

日本不妊学会雑誌

第 31 卷

第 2 号

昭和 61 年 4 月 1 日

— 目 次 —

原 著

特発性男子不妊症の妊娠成立におよぼす因子……………布施 秀樹・他… 1

男子不妊症における精索静脈瘤—術前および術後の
各種ホルモン値と手術成績について—……………武島 仁・他… 8

精索静脈瘤患者における造精機能評価
—とくに Folw cytometry を用いて—……………磯山理一郎・他…12

HPLC を用いた精液中の Prostaglandin E および
19-OH Prostaglandin E の測定について……………三橋 直樹・他…18

ブタ精巣におけるペントースサイクルと解糖……………伊藤 元博・他…22

AIH にて二度の妊娠に成功した逆行性射精の一例……………藤井 美穂・他…29

46, X, i (Xq) および45 X/47XXX を呈した
Turner 症候群の 2 症例……………吉野 和男・他…33

培養ヒト顆粒膜細胞エストロゲン産生に及ぼす
clomiphene citrate の影響……………服部 政博…38

続発性無月経に対する LHRH double-stimulation test
の臨床評価……………川越慎之助・他…46

卵胞成熟と血中 progesterone 値の関係……………上原 茂樹・他…52

Lisuride の下垂体前葉, 甲状腺および副腎皮質機能に対する影響……………柳 沼 恣・他…57

排卵日決定の指標—基礎体温, 血中ホルモン値,
超音波断層法の比較検討—……………富岡 恵・他…64

LH and FSH Induce DNA Polymerase α Activity Required
for DNA Replication by Preovulatory Follicles……………Satoshi USUKI・他…70

Excercise-associated amenorrhea の検討
—(第 2 報) その内分泌学的背景について—……………小田原 靖・他…74

多嚢胞卵巣 (Polycystic ovarian disease; PCOD) 例
における hMG-hCG 排卵誘発と超音波断層検査によ
る卵胞成熟モニタリング……………杉 並 洋・他…80

排卵障害婦人における内内泌, 内視鏡, 病理組織学的検討……………京野 広一・他…87

黄体機能不全症に対するプロモクリプチンの効果……………乾 泰 延・他…93

Indomethacin 及び PGE₂, PGF_{2 α} , 6-keto-PGF_{1 α} が
マウス胎胚の Hatching に与える影響……………千田 智・他…102

不妊症に対する心身医学的研究……………郷久 鍼二・他…106

当大学病院開設後10年間における不妊症患者妊娠分娩例の
産科学的検討……………米谷 国男・他…114

地方部会講演抄録……………119

会 告

第31回日本不妊学会総会および学術講演会 (第2回予告)

第31回日本不妊学会総会および学術講演会を下記の要領にて開催いたします。会員の皆様方の多数の御参加を御願い申し上げます。

日 時

学術集会 昭和61年10月16日(木)、17日(金)

理事会・幹事会 昭和61年10月15日(水)

総会・評議員会 昭和61年10月16日(木)

会 場

仙台市民会館

(仙台市桜ヶ丘4番1号)

☎ 学会開催期間中は学会専用電話を設置いたします。)

学術講演会

I. 会長招請講演

家畜の繁殖とフェロモン

東北大学農学部教授 正 木 淳 二

II. シンポジウム

1. 精子：基礎から臨床へ

座長

札幌医科大学泌尿器科教授 熊 本 悦 明

東京大学生物学科教授 毛 利 秀 雄

I. 基礎

1) 理学部生物系

(予定追加発言)

東大・海洋研・生物生理 森 沢 正 昭

東北大・理・臨海 経 塚 啓 一 郎

2) 獣医家畜系

(予定追加発言)

岐阜大・農・臨床繁殖 千 葉 敏 郎

静岡大・農・家畜繁殖 小 島 義 夫

II. 臨床

1) 泌尿器科系

(予定追加発言)

神戸大・泌 守 殿 貞 夫

東北大・泌 佐 藤 和 宏

山口大・泌 滝 原 博 史

2) 産婦人科系

(予定追加発言)

福島医大・産婦 星 和 彦

東海大・産婦 井 上 正 人

2. 不育症の診断と治療

座長

東京大学産婦人科教授 水 野 正 彦

旭川医科大学産婦人科教授 清 水 哲 也

1) 不育症—特に習慣性流産の診断をめぐって

東大・産婦 桑 原 慶 紀

2) 不育症の内分泌学的背景

東北大・産婦 和 田 裕 一

3) 染色体異常と不育症

北大・産婦 藤 本 征 一 郎

4) 形態異常と不育症

名市大・産婦 水 野 金 一 郎

- | | |
|-------------------|----------------|
| 5) 不育症における画像診断の意義 | 旭川医大・産婦 石川 睦 男 |
| 6) 不育症の免疫療法 | 慶大・産婦 牧野 恒久 |
| 7) 不育症のホルモン療法 | 神戸大・産婦 片山 和明 |

その他、特別講演、教育講演を予定しております。一般講演に御応募の方は、申込要領に従い、締切期日を厳守して下さい。

II. 一般講演

演題申込資格

講演者（共同発表者を含む）は本会会員に限ります。会員以外の方は演題申し込みと同時に、昭和61年度会費（8,000円）を納入のうえ会員となって下さい。

演題申込要領

1. 抄録を所定の抄録用紙にタイプでうち書留郵便にて下記にお送り下さい。

〒 980 仙台市星陵町 1-1
東北大学医学部
泌尿器科学教室内
第31回日本不妊学会事務局
(担当：木村正一)

☎ (0222) 74-1111. ext. (2645, 2646)

2. 抄録は820字以内、図、表はつけないで下さい。
3. 一施設より2題以上の出題のときは、順位をつけて下さい。
4. 別紙演題申込書、受取書、採用通知書に所定事項を記入し、切手を貼り抄録用紙および抄録用紙コピー3部とともに送って下さい。
5. 申込締切、昭和61年6月20日（必着）

演題発表方法

講演時間は5分、討論時間は3分の予定です。スライドプロジェクターは各会場とも1台とします。スライド枚数は10枚以内とします。今回、ポスターセッションを設けます。発表形式は口演発表と同様ですが、討論時間を長くする予定です。ポスターを御希望の方は演題申込書のポスターのところに○印をつけて下さい。ポスターボードの大きさは、採用者に後日御連絡いたします。

参加申込方法

学会当日、会場にて受付けます。

学会参加費 7,000円

総懇親会費 7,000円

総懇親会は学会第1日の終了後に行う予定です。

昭和61年4月

第31回 日本不妊学会

会長 折 笠 精 一

Japanese Journal of Fertility and Sterility

(Vol. 31, No. 2, 1986)

Japanese Society of Fertility and Sterility

CONTENTS

Factors which Influence on Pregnancy in Idiopathic Infertility	<i>H. Fuse, H. Ito & J. Shimazaki</i> ···· 1
An Evaluation of Varicocele in Male Infertility—Comparative Study of Pre- and Postoperative Hormonal Levels and Operative Results	<i>H. Takeshima, H. Tomomasa, S. Yoshii, H. Ishikawa, K. Koiso & Y. Koyama</i> ···· 8
DNA Flow Cytometric Evaluation of Spermatogenesis in Varicocele	<i>R. Isoyama, M. Yamaguchi, Y. Baba, H. Harada, S. Kawai, S. Fujisawa, H. Takihara & J. Sakatoku</i> ····12
Measurement of Prostaglandins in Seminal Fluid by HPLC	<i>N. Mitsuhashi, K. Yoshida, T. Sawanobori & J. Kato</i> ····18
Pentose Phosphate Cycle and Glycolysis in Boar Testis	<i>M. Ito & Y. Nakaoka</i> ····22
Two Successful Conceptions in a Case of Retrograde Ejaculation	<i>M. Fujii, H. Yamamoto, H. Hata, T. Endo, A. Azumaguchi, S. Tanaka, M. Hashimoto & Y. Kumamoto</i> ····29
Two Cases of Turner Syndrome	<i>K. Yoshino, Y. Araki, T. Shirai, T. Shibukawa, K. Takahashi & M. Kitao</i> ····33
Direct Effect of Clomiphene Citrate on the Estrogen Biosynthesis of Human Granulosa Cells in Culture	<i>M. Hattori</i> ····38
Pituitary Gonadotropin Responses to Repetitive Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) Stimulation in Patients with Amenorrhea	<i>S. Kawagoe, H. Takehashi, N. Kaneko & M. Hiroi</i> ····46
Relationship between Follicular Maturation and Serum Progesterone Concentration	<i>S. Uehara, S. Chida, T. Yohkaichiya, A. Tsuki, K. Kyono, R. Mori, H. Hoshiai & A. Yajima</i> ····52
Effects of Lisuride on Anterior Pituitary, Thyroidal and Adrenocortical Functions	<i>T. Yaginuma, T. Okamura, T. Kobayashi, H. Osada, T. Uemura, K. Minaguchi, A. Matsuyama, K. Sato, K. Koizumi, T. Aono, K. Kurachi, H. Sumioki, T. Onoue,</i>

	<i>H. Nakano, M. Kusuda & Y. Nagata</i> ····57
Determining the Day of Ovulation—Comparative Accuracy of Basal Body Temperature, Serum Hormone Levels and Ultrasound—·····	<i>M. Tomioka, T. Yamamoto, M. Tsuji, H. Fujibayashi Y. Ohno & H. Okada</i> ····64
LH and FSH Induce DNA Polymerase α Activity Required for DNA Replication by Preovulatory Follicles ·····	<i>S. Usuki & H. Iwasaki</i> ····70
Endocrinological Study on Exercise-associated Amenorrhea (Second Report) ·····	<i>Y. Odawara, K. Kusuhara N. Watanabe, K. Matsumoto, K. Yokoyama & S. Hachiya</i> ····74
Ovulation Induction with Human Menopausal Gonadotropin (hMG)-Human Chorionic Gonadotropin (hCG) in Polycystic Ovarian Disease and Ultrasonographic Monitoring ·····	<i>H. Suginami T. Ito, K. Hamada K. Yano & S. Matsuura</i> ····80
The Endocrinological, Laparoscopic and Histopathological Findings of Ovaries in Anovulatory Women ·····	<i>K. Kyono A. Tsuiki, Y. Wada, H. Hoshiai & A. Yajima</i> ····87
Effect of Bromocriptine Administration on the Levels of Serum Prolactin and Ovarian Hormones of the Patients with Luteal Insufficiency ·····	<i>Y. Inui, M. Kamada, Y. Ohno, K. Azuma, Y. Kishi, H. Takahashi, H. Ino, T. Yoshimoto, T. Doi, T. Kinoshita, S. Saitoh, T. Ozasa, Y. Izumi, H. Takahashi, O. Naka, T. Mimura, M. Ando, T. Kamada, M. Takayanagi, S. Takeuchi, M. Haruna, T. Maeda, N. Kushiki, S. Miki, K. Higuchi, K. Nakagoh & M. Ihara</i> ····93
Effects of Indomethacin, Prostaglandin E ₂ , Prostaglandin F ₂ α and 6-keto-Prostaglandin F ₁ α on Hatching of Mouse Blastocysts ·····	<i>S. Chida, S. Uehara, H. Hoshiai & A. Yajima</i> ····102
Studies on Psychosomatic Medicine in Sterility ·····	<i>E. Satohisa, F. Asai, T. Sano, I. Wada, Y. Sakano, H. Hata Y. Shimoya & M. Hashimoto</i> ····106
Pregnancy Outcomes of the Infertile Women Attending Our Infertility Clinic ·····	<i>K. Kometani, M. Takahashi, H. Chihara & M. Ochi</i> ····114

特発性男子不妊症の妊娠成立におよぼす因子

Factors which Influence on Pregnancy in Idiopathic Infertility

千葉大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 島崎淳教授)

布施 秀 樹 伊 藤 晴 夫 島 崎 淳
Hideki FUSE Haruo ITO Jun SHIMAZAKI

Department of Urology, School of Medicine, Chiba University,
Chiba, Japan (Director: Prof. J. Shimazaki)

千葉大学医学部泌尿器科において1975年1月より1980年12月までに不妊を主訴とした患者は、894例であった。妊娠成立の有無についてアンケート調査し、返答のあつた特発性男子不妊症214例を対象とし以下の成績をえた。

初診時年齢が30歳未満のもの妊娠率は、30歳以上のそれよりも大きかつた。

不妊期間が長いほど妊娠率は低下する傾向を示した。

既往歴と妊娠成立とは、関係をもとめなかつた。

初診時精液所見で総運動精子数、精子濃度、精子運動率は、それぞれ 20×10^6 、 $30 \times 10^6/ml$ 、30%を境として妊娠率に差をみとめた。

総運動精子数 $20 \times 10^6 \sim 40 \times 10^6$ 、 $50 \times 10^6 \sim 100 \times 10^6$ のものおよび精子濃度 $30 \times 10^6 \sim 50 \times 10^6/ml$ のものは、薬物治療をうけた例が未治療例より妊娠率が高かつた。

妊娠時の総運動精子数は、初診時のそれより有意に大きく妊娠成立に関与していることが示唆された。

(Jap. J. Fert. Ster., 31(2), 165-171, 1986)

緒 言

男子不妊症の治療の究極の目的は、妊娠の成立である。現在、各種治療が行なわれているが、その妊娠成立への効果については、十分なものとはいえない¹⁻³⁾。そこでわれわれは、特発性男子不妊症につき、妊娠成立におよぼす要因について検討し、若干の知見をえたので報告する。

対象および方法

千葉大学医学部泌尿器科において1975年1月より1980年12月までの6年間に不妊を主訴に来院した患者は、894例であった。1981年7月これらにつき、治療の有無にかかわらず、妊娠成立の有無のアンケート調査をした。返答のあつた294例のうち、無精子症を除いた特発性男子不妊症214例を対象とした。follow-up 期間は6カ月～6年6カ月であつた。

これらにつき、初診時年齢、結婚より来院までの期間(以下、不妊期間)、既往歴および精液所見¹⁾と妊娠成

立の有無との関係を検討した。精子濃度 $50 \times 10^6/ml$ 未滿あるいは精子運動率50%未滿のものを治療の対象とし、ユベラ[®]、クロミッド[®]、カリクレイン[®]、ピタメジン[®]、チロナミン[®]およびフローベン[®]を投与した。6カ月以上の薬物投与をうけたものを治療例とし、薬物治療中あるいは薬物治療後6カ月以内に妊娠したものを治療によるそれとした。精液検査は3カ月ごとに施行したが、初診時より少なくとも妻の妊娠が確認された時点まで毎回精液検査を施行できた12例につき、その精液所見の変動をみた。なお妊娠成立時に最も近い時点での精液所見を妊娠時のそれとした。この12例は、すべて薬物療法中に妊娠の成立をみたものである。8例がユベラ[®]、2例がクロミッド[®]を投与され、ピタメジン[®]、カリクレイン投与例が各1例であつた。

結 果

- 1) 初診時年齢と不妊期間: 初診時年齢が高くなるにつれ、不妊期間が長くなる傾向をみとめた(表1)。
- 2) 初診時年齢と妊娠成立の有無: 初診時年齢が20～

表 1 初診時年齢と不妊期間

初診時年齢	不妊期間												計
	1年未満	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6	6~7	7~8	8~9	9~10	10年以上	不明	
20歳未満													
20 ~ 25			3	1	1	1						1	7
25 ~ 30	4	10	20	15	8	2	3					3	65
30 ~ 35	1	12	16	16	22	16	2	5	2	1	1	5	99
35 ~ 40	2	3	5	5	2	8	2	6	2	1	3	2	41
40歳以上					1		1						2
計	7	25	44	37	34	27	8	11	4	2	4	11	214

表 2 初診時年齢と妊娠成立の有無

初診時年齢	妊娠成立例	妊娠非成立例	妊娠率* (%)
20歳未満	0	0	—
20 ~ 25	3	3	50.0
25 ~ 30	38	27	58.5
30 ~ 35	43	57	43.0
35 ~ 40	13	27	32.5
40歳以上	0	3	0
計	97	117	45.3

* (妊娠成立例/妊娠成立例+妊娠非成立例)×100

表 3 初診時年齢と初診時精液所見

初診時年齢	初診時精液所見	総運動精子数(×10 ⁶) (Mean ± S. D.)	精子濃度(×10 ⁶ /ml) (Mean ± S. D.)	精子運動率 (%) (Mean ± S. D.)
30歳未満		126.3 ± 113.8* (n=71)	62.6 ± 38.5 (n=71)	47.4 ± 23.9 (n=71)
30歳以上		93.7 ± 95.6 (n=139)	55.4 ± 37.2 (n=139)	41.7 ± 21.6 (n=139)

* P < 0.05

25歳および25~30歳では、過半数に妊娠の成立をみた。30歳以降では、妊娠率(妊娠成立例/妊娠成立例+妊娠非成立例)×100は低下した(表2)。

3) 初診時年齢と初診時精液所見: 初診時年齢を30歳未満30歳以上に分けると、前者は、総運動精子数が後者より有意に大きかった(p<0.05)(表3)。

4) 不妊期間と妊娠率: 不妊期間が3年未満では、妊娠率は62.3%、3年以上6年未満では、40.0%、6年以上では、30.0%と順次、低下傾向をみた(表4)。

5) 不妊期間と初診時精液所見: 不妊期間が3年未満のもの3年以上のもので、総運動精子数、精子濃度および精子運動率いずれも差をみとめなかった(表5)。

6) 既往歴: 流行性耳下腺炎は、妊娠成立例のほうが、非成立例より罹患率が高かった。高熱疾患、結核お

よび虫垂炎は、非成立例に多い傾向にあつた(表6)。

7) 初診時総運動精子数と妊娠率: 総運動精子数が20×10⁶以上の妊娠率は、それ未満のもの2倍以上であつた。20×10⁶~40×10⁶および50×10⁶~100×10⁶では、未治療例より治療例の妊娠率が高かつた(表7)。

8) 初診時精子濃度と妊娠率: 精子濃度30×10⁶/ml以上の妊娠率は、それ未満のもの2倍以上であつた。30×10⁶/ml未満では、治療による妊娠率の差は、あきらかではなかつたが、30×10⁶~50×10⁶/mlでは、治療例の妊娠率の方が高い傾向を示した(表8)。

9) 初診時精子運動率と妊娠率: 精子運動率30%を境として、それ未満では、妊娠率29.5%とそれ以上の51.6%より、小さい傾向を示した。治療例は、精子運動率20~30%のものを除いて、未治療例の妊娠率より低値であ

表 4 不妊期間と妊娠率

不妊期間	妊娠成立例	妊娠非成立例	妊娠率 (%)
1 年未満	4	3	57.1
1 ~ 2 年	18	8	69.2
2 ~ 3 年	26	18	59.1
3 ~ 4 年	19	18	51.4
4 ~ 5 年	11	23	32.4
5 ~ 6 年	8	16	33.3
6 ~ 7 年	0	8	0
7 ~ 8 年	5	6	45.5
8 ~ 9 年	1	3	25.0
9 ~ 10 年	0	2	0
10 年以上	3	2	60.0
不明	2	10	/
計	97	117	45.3

表 5 不妊期間と初診時精液所見

初診時精液所見 不妊期間	総運動精子数(×10 ⁶) (Mean ± S. D.)	精子濃度(×10 ⁶ /ml) (Mean ± S. D.)	精子運動率 (%) (Mean ± S. D.)
3 年未満	103.0 ± 112.1 (n=75)	57.7 ± 37.8 (n=75)	42.9 ± 21.9 (n=75)
3 年以上	109.3 ± 99.5 (n=121)	59.0 ± 36.7 (n=121)	45.7 ± 22.5 (n=121)

表 6 妊娠成立例および非成立例の既往歴

既往歴	妊娠成立例 (97例)	妊娠非成立例 (117例)
流行性耳下腺炎	28 (28.9%)	25 (21.4%)
高熱疾患	3 (3.1%)	8 (6.8%)
結核	2 (2.1%)	4 (3.4%)
虫垂炎	1 (1.0%)	6 (5.1%)
淋疾	1 (1.0%)	2 (1.7%)
鼠径ヘルニア手術	2 (2.1%)	0 (0%)

表 7 初診時総運動精子数と妊娠率

総運動精子数 (×10 ⁶)	妊娠成立例	妊娠非成立例	妊娠率 (%)	治療例の 妊娠率 (%)	未治療例の 妊娠率 (%)
10 未満	8 (3)	25 (17)	24.2	15.0	38.5
10 - 20	4 (2)	17 (12)	19.0	14.3	28.6
20 - 30	5 (4)	6 (4)	45.5	50.0	33.3
30 - 40	5 (3)	5 (2)	50.0	60.0	40.0
40 - 50	6 (1)	7 (4)	46.2	20.0	62.5
50 - 100	17 (5)	14 (2)	54.8	71.4	50.0
100 - 150	18 (0)	17 (6)	51.4	0	62.1
150 - 200	12 (0)	14 (1)	46.2	0	48.0
200 以上	22 (0)	8 (1)	73.3	0	75.9
	97 (18)	113 (49)	46.2	26.9	55.2

() : 治療例

表 8 初診時精子濃度と妊娠率

初診時精子濃度 (×10 ⁶ /ml)	妊娠成立例	妊娠非成立例	妊娠率	治療例の妊娠率 (%)	未治療例の妊娠率 (%)
10 未満	5 (2)	19 (12)	20.8	14.3	30.0
10 - 20	6 (4)	21 (13)	22.2	23.5	20.0
20 - 30	2 (2)	6 (5)	25.0	28.6	0
30 - 40	10 (6)	11 (5)	47.6	54.5	40.0
40 - 50	7 (2)	9 (1)	43.8	66.7	38.5
50 以上	67 (4)	51 (12)	56.8	25.0	61.8
計	97 (20)	117 (48)	45.3	29.4	52.7

() : 治療例

表 9 初診時精子運動率と妊娠率

精子運動率 (%)	妊娠成立例	妊娠非成立例	妊娠率 (%)	治療例の妊娠率 (%)	未治療例の妊娠率 (%)
~ 10	3 (1)	8 (4)	27.3	20.0	33.3
10 ~ 20	6 (4)	13 (10)	31.6	28.6	40.0
20 ~ 30	9 (7)	22 (16)	29.0	30.4	25.0
30 ~ 40	16 (4)	19 (9)	45.7	30.8	54.5
40 ~ 50	8 (1)	11 (5)	42.1	16.7	53.8
50 ~ 60	22 (2)	18 (3)	55.0	40.0	57.1
60 ~ 70	10 (0)	14 (1)	41.7	0	43.5
70 ~ 80	15 (0)	8 (1)	65.2	0	68.2
80 ~ 90	7 (0)	2 (0)	77.8	/	77.8
90 ~ 100	1 (0)	2 (0)	33.3	/	33.3
計	97 (19)	117 (49)	45.3	27.9	53.4

() : 治療例

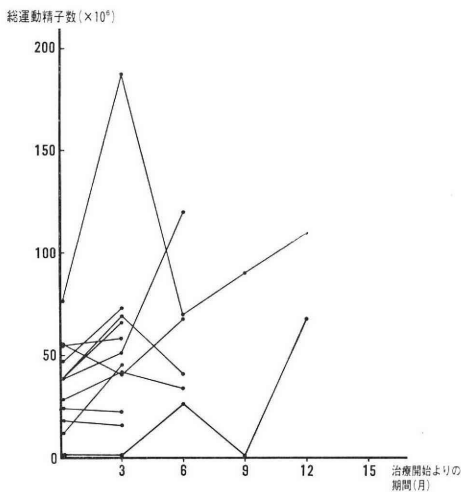


図 1 治療開始より妊娠時までの総運動精子数

つた (表 9)。

10) 初診時より妊娠時までの総運動精子数の変動: 12 例の総運動精子数の平均は、初診時と比較して、妊娠時に有意の増加をみた (図 1, 表 10)。

11) 初診時より妊娠時までの精子濃度の変動: 妊娠時には精子濃度の増加傾向をみとめたが、統計学的に有意の差ではなかつた (図 2, 表 10)。

12) 初診時より妊娠時までの精子運動率の変動: 精子濃度の場合と同様、妊娠時には増加していたが、統計学的に有意でなかつた (図 3, 表 10)。

考 按

最近、体外受精による妊娠例も報告され、必ずしも女子側の性機能が健全であることを要しない。しかし自然妊娠成立となると、男女ともその性機能が正常でなければならない。男子不妊患者の妊娠成立に及ぼす因子を考える場合、女子側の因子も無視できないが、今回われわれは、それを問わず、男子側の因子に限って検討し

表10 妊娠成立例での初診時および妊娠時の精液所見

精液所見	総運動精子数(×10 ⁶) (Mean ± S. D.)	精子濃度(×10 ⁶ /ml) (Mean ± S. D.)	精子運動率(%) (Mean ± S. D.)
初診時	35.4 ± 20.6* (n=12)	39.4 ± 16.2 (n=12)	27.3 ± 14.4 (n=12)
妊娠時	60.2 ± 31.4 (n=12)	52.3 ± 16.3 (n=12)	32.7 ± 11.6 (n=12)

* P < 0.05

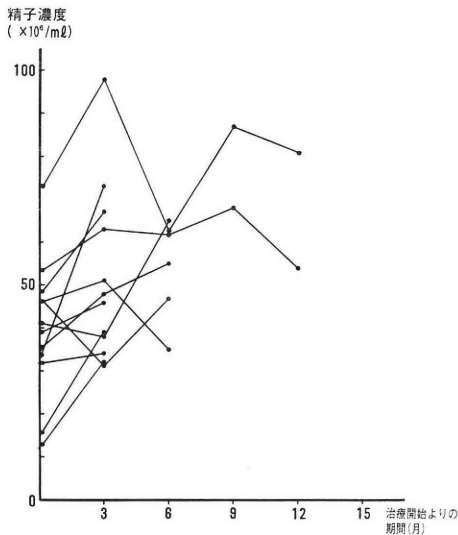


図 2 治療開始より妊娠時までの精子濃度

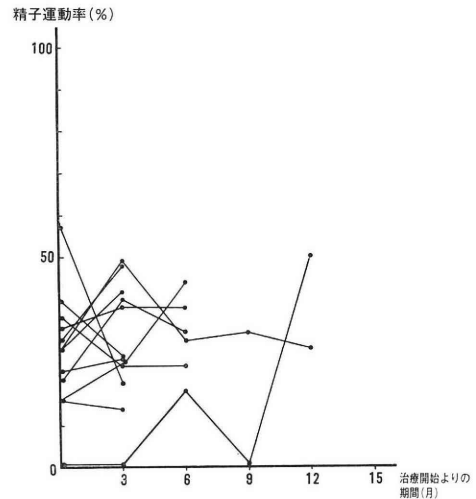


図 3 治療開始より妊娠時までの精子運動率

た。

初診時年齢は、不妊期間と密接な関係があり、前者が高いほど後者が長いであろうが、自験例でも表1のごとく、その傾向を示した。35歳以上で不妊期間が分散する傾向にあつたのは、晩婚例も含まれるためだろう。

初診時精液所見は、初診時年齢が若いほうが、総運動精子数が良好であり、高齢になるにつれ、精液所見が低下することを示唆している。ちなみに、生垣ら⁹⁾は、健康成人男子で30歳をすぎると精子濃度が低下するとしている。自験例で30歳未満とそれ以上とで、妊娠率に差をみた一因であろう。

不妊期間が長くなると、その後の妊娠率が低下することは、古くから知られているが⁹⁾、自験例でも不妊期間が3年未満のもの妊娠率は、3年以上のものそれより高い傾向を示した。Aafjes ら⁷⁾も、同様に不妊期間2年のものは、治療の有無にかかわらず、その後の3年間で20%の妊娠率で、2年以上のもの妊娠率は、それより低下するとし、不妊期間が予後判定の上で重要な因子であるとしている。自験例で、不妊期間の長短による

初診時精液所見に差をみなかつたのは、先に述べたように、初診時年齢と不妊期間とが必ずしも一定の傾向にはないためであろう。一方、不妊期間が長いと妊娠率が低下したことは、女子側の因子ないし男子側の未知の因子も関与するのだろう。

既往歴は流行性耳下腺炎に罹患したものは、その精液所見が低下するとの報告もあるが⁸⁾、妊娠に関しては、自験例では、妊娠成立例に本疾患に罹患したものが多く、逆の結果となつた。妊孕性への影響は、少ないと考えてよいだろう。睾丸炎を併発したものの妊孕性は低下するだろう⁹⁾。

高熱疾患、結核、虫垂炎および淋疾は、妊娠成立例で、これらに罹患したものは、少なかつたが、症例の少ないこともあり、その真の影響は不明であろう。結核性副睾丸炎が両側におよべば、妊孕性の低下をきたすだろう¹⁰⁾。

自験例で、初診時精液所見のうち、総運動精子数は、20×10⁶、精子濃度および運動率は、それぞれ30×10⁶/ml、30%を越えると妊娠率が大きくなる傾向があり、妊娠の予後を推定する1つのborder lineと考えてよい

だろう。また総運動精子数で $20 \times 10^6 \sim 40 \times 10^6$ 、および $50 \times 10^6 \sim 100 \times 10^6$ 、精子濃度では、 $30 \times 10^6 \sim 50 \times 10^6/\text{ml}$ のものは、治療を受けたものが、未治療のものより妊娠率が高く、治療の効果を示すのだろう。造精機能の障害が軽度であるので、治療により比較的容易に妊娠成立に必要なそれに到達するものと考えられる。一方、精子濃度が $50 \times 10^6/\text{ml}$ 以上で、治療例の妊娠率が未治療例のそれより低いことが示された。前者では、精子運動率が低いものを対象としていることが一因であろう。

Smith¹¹⁾らは、 $5 \times 10^6/\text{ml}$ 以下でも、41.7%の例に妊娠をみたという。自験例でも $10 \times 10^6/\text{ml}$ 未満の未治療例で30%の妊娠率を示した。正常精液所見でも妊娠しない例もあり、上記3つの精液所見のパラメーターに加えて、妊娠子後をより確実に推定する因子をみつけだすことが望まれる。なお今回検討しなかつたが、女性側の因子への配慮も重要なことであろう。

初診時と妊娠成立時の精液所見をみると、藤井ら¹²⁾の報告のごとく、精子濃度、精子運動率に比べ、総運動精子数の増加が著しかった。これは治療によるものか、自然変動^{13,14)}かは、別として、総運動精子数が妊娠成立に深くかかわっていることが推測される。総運動精子数が造精機能をよく反映するとして伊藤ら¹⁵⁾の報告を裏付けるものであろう。妊娠成立に運動精子が重要な役割を果していると考えられ、精子運動を質的に評価することも重要で、精子運動速度あるいは、運動パターンなども測定可能な、multiple exposure photography method¹⁶⁾などの方法も考慮する必要があるであろう。前に述べた妊娠子後を推定する良いパラメーターになるかもしれない。

結 語

妊娠の成立の有無についてアンケート調査し、返答のあつた特発性男子不妊症患者214例を検討し、以下の成績をえた。

- 1) 初診時年齢が30歳未満のもの妊娠率は、57.7%、30歳以上のそれは、39.2%と両者に差をみとめた。前者の総運動精子数は、後者のそれより有意に大きかつた。
- 2) 不妊期間が長くなるにつれ、妊娠率が低下する傾向を示した。
- 3) 既往歴と妊娠成立には、あきらかな関係をみなかつた。
- 4) 初診時精液所見で、総運動精子数、精子濃度、精子運動率は、おのおの 20×10^6 、 $30 \times 10^6/\text{ml}$ 、30%を境にして妊娠率に差をみとめた。総運動精子数 $20 \times 10^6 \sim 40 \times 10^6$ 、 $50 \times 10^6 \sim 100 \times 10^6$ および精子濃度 $30 \times 10^6 \sim 50 \times 10^6/\text{ml}$ のものは、治療により妊娠率が高まる傾向を示

した。

- 5) 妊娠時の総運動精子数は、初診時のそれより有意に大きく、妊娠成立に関与することが推測された。

文 献

- 1) 布施秀樹、皆川秀夫、伊藤晴夫、島崎 淳：男子不妊症の臨床的観察、日不妊会誌、28：197、1983。
- 2) 布施秀樹、皆川秀夫、伊藤晴夫、島崎 淳：男子不妊症に対するプロスタグランディン合成酵素阻害剤の効果、泌尿紀要、30：1439、1984。
- 3) 寺田為義、柳 重行、片山 喬：男子不妊症患者の精液所見におよぼすカリクレイン (BAYd 76871) の効果、日不妊会誌、28：184、1983。
- 4) 鈴木雅洲、星 和彦、星合 昊、斉藤 晃、桃野耕太郎、森良一郎、京野広一、対木 章、今泉英明、長池文康、上原茂樹、永沼孝子、広瀬洋子：体外受精、胚移植により受精、着床に成功した卵管性不妊症の1例、日不妊会誌、28：439、1983。
- 5) 生垣舜二、井川欣一：健康成人男子の精液所見について、日不妊会誌、72：1107、1981。
- 6) Southam, A. L.: What to do with the "Normal" infertile couple, Fertil. & Steril., 11：543, 1960.
- 7) Aafjes, J. H., Vijver, J. C. M. and Schenck, P. E.: The duration of infertility: An important datum for the fertility prognosis of men with semen abnormalities, Fertil. & Steril., 30：423, 1978.
- 8) 石神囊次：男性不妊、代謝、臨時増刊号「性」、16：1425, 1979。
- 9) 白井将文、竹内睦男、佐々木桂一：流行性耳下腺炎性睾丸炎後の造精機能障害について、日不妊会誌、16：14, 1971。
- 10) 布施秀樹、今津 暉、島崎 淳：尿路性器結核の臨床、泌尿紀要、30：299, 1984。
- 11) Smith, K. D., Rodriguez-Ringan, L. J., Steinberger, E.: Relation between indices of semen analysis and pregnancy rate in infertile couples. Fertil. & Steril., 28：1314, 1977.
- 12) 藤井光正、川井修一、清水芳幸、越戸克和、滝原博史、橋本 治：男子不妊症診断の最近の話題。附：妊娠成立例についての検討、西日泌尿、44：532, 1982。
- 13) 吉田英機：健康医学生における精液所見とその季節的変動、日泌尿会誌、73：1416, 1982。
- 14) Paulsen, C. A.: Collection and examination of human semen In: Laboratory manual for the examination of human semen-cervical mucus interaction. p8 Press. Concern, Singapore, 1980.
- 15) 伊藤晴夫、川村健二、片海善吾、角谷秀典、布施秀樹、皆川秀夫、島崎 淳：男子不妊症の内分泌学的研究 I。精子数と血中ホルモンとの関

係, 日不妊会誌, 29: 294, 1984.

- 16) 羽間 稔, 松本 修, 高田健一, 富岡 収, 守殿貞夫, 石神囊次: Multiple exposure photography method を用いた精子運動の研究, 第1報, 日不妊会誌, 27: 104, 1982.

Factors which influence on pregnancy in idiopathic infertility

Hideki Fuse, Haruo Ito and Jun Shimazaki

Department of Urology, School of Medicine,
Chiba University, Chiba, Japan
(Director: Prof. J. Shimazaki)

Eight hundred and ninety four patients with chief complaints of infertility visited the Chiba University Hospital from January 1975 to December 1980.

Follow-up studies for pregnancy were performed and we could study 214 patients of idiopathic infertility.

The pregnancy rate of the patients under 30 years old at the first medical examination is

higher than that of the patients above 30 years old.

The longer the infertile periods are, the pregnancy rates tend to decrease.

Past histories didn't prove to be related to pregnancy.

The rate of pregnancy of the patients is higher, whose total motile sperm count, sperm concentration and sperm motility at the first medical examination are above 20×10^6 , $30 \times 10^6/\text{ml}$ and 30 %, respectively.

The patients of their sperm concentration between $30 \times 10^6/\text{ml}$ and $50 \times 10^6/\text{ml}$ or of their total motile sperm count between 20×10^6 and 40×10^6 or between 50×10^6 and 100×10^6 who received drug therapies showed higher rate of pregnancy than that of the untreated patients of the same sperm concentration or of the same total motile sperm count.

Total motile sperm count at pregnancy is significantly larger than that at the first medical examination.

Therefore it is suggested that total motile sperm count is related to pregnancy.

(受付: 昭和60年5月28日)

男子不妊症における精索静脈瘤

—術前および術後の各種ホルモン値と手術成績について—

An Evaluation of Varicocele in Male Infertility
—Comparative Study of Pre- and Postoperative
Hormonal Levels and Operative Results—

筑波大学臨床医学系泌尿器科

武島 仁 友政 宏 吉井 慎一
Hitoshi TAKESHIMA Hiroshi TOMOMASA Shinichi YOSHII
石川 博通 小磯 謙吉
Hiromichi ISHIKAWA Kenkichi KOISO

Department of Urology, Institute of Clinical
Medicine, University of Tsukuba

国立霞ヶ浦病院泌尿器科

小山 雄三
Yuzo KOYAMA

Department of Urology, Kasumigaura
National Hospital

精索静脈瘤のある乏精子症患者 55例を精液所見から無効群 (A群) と有効群 (B群) に、さらにB群を妊娠不成立群 (C群) と妊娠成立群 (D群) に分類した。各群間の術後ホルモン値と各群それぞれにおける術前術後のホルモン値とについて比較検討を行った。

前者の検討では、D群の LH 値がC群に比して有意に高いことが示された ($P < 0.05$)。後者の検討において、テストステロン値は、B群 ($P < 0.01$)、C群およびA群 + C群 ($P < 0.05$) で術後に有意に低下していた。
(*Jap. J. Fert. Ster.*, 31(2), 172-175, 1986)

緒 言

精索静脈瘤の病態生理解明のためには、内分泌学的側面からの検討は重要なポイントと考えられる。われわれは、このような観点に立ち術前の各種ホルモン値と手術成績について報告した¹⁾。今回術前術後の各種ホルモン値と手術成績との関連について言及する。

対 象

昭和57年4月から昭和59年3月までの2年間に男性不妊を主訴として来院した精索静脈瘤を持つ乏精子症患者で、高位結紮術を受け術後6カ月以上経過観察ができた55例を対象とした。精索静脈瘤の診断は、立位でValsalvaの手技をとらせて行った。またこれらの症例の配偶

者は産婦人科学的に異常のないことが確認されている。

方 法

1) 精子濃度およびホルモン値の測定

精子濃度は術前術後にそれぞれ3回以上の検査を行い、それらのうち最高値を採用した。FSH、LH、テストステロンおよびプロラクチン値測定のための採血は、午前9時から11時までの間に外来において、術前および術後3カ月の時点で行った。またホルモン値はラジオイムノアッセイによって測定した。

2) 症例の分類

術後の精子濃度が、術前値と比較して50%以上増加したものと妊娠が成立した症例を有効とし、それ以外を無効とした。そして無効群 (以下A群)、有効群 (以

下B群)に分類し、さらにB群は妊娠の成立しなかつた群(以下C群)を成立した群(以下D群)に分類した。

3) 各種ホルモン値と手術成績との関連についての検討

FSH, LH, テストステロンおよびプロラクチンの平均値を術前術後の各群について算定した。術後の各種ホルモン値を①A群とB群, ②C群とD群(有効群における妊娠不成立群と成立群), ③A群+C群とD群(全体での妊娠不成立群と成立群)の間で比較した。また④A群, ⑤B群, ⑥C群, ⑦D群, ⑧A群+C群での術前術後値の比較検討を行った。

結 果

1) 症例の分布

55例中A群は31例, B群は24例であり, 高位結紮術の有効率は43.6%であつた。またC群14例, D群10例であり, 妊娠成立率は, 18.2%であつた(表1)。

2) 各種ホルモン値の各群間における比較の結果

①術後のA群とB群

各種ホルモン値の間に有意差を認めなかつた(表2)。

②術後のC群とD群

LH 値はC群が13.8±4.0mIU/ml で, D群は16.2±

表 1 症 例 の 分 布

A群(無効群)	31例(56.4%)	
B群(有効群)	24例(43.6%)	
計	55例(100%)	
B群	C群(妊娠不成立群)	14例(25.4%)
	D群(妊娠成立群)	10例(18.2%)
小計	24例(43.6%)	

表 2 A群とB群間の術後ホルモン値の比較

	A 群	B 群
FSH (mIU/ml)	13.9±7.55	14.9±5.4
LH (mIU/ml)	15.7±7.2	14.5±6.1
テストステロン (ng/dl)	525.0±194.0	538.8±221.7
プロラクチン (ng/ml)	8.6±2.9	9.3±3.3

表 3 C群とD群間の術後ホルモン値の比較

	C 群	D 群
FSH (mIU/ml)	15.3±5.0	14.2±6.9
LH (mIU/ml)	13.8±4.0	16.2±10.0 (P<0.05)
テストステロン (ng/dl)	595.0±237.3	404.0±98.0
プロラクチン (ng/ml)	8.9±3.8	10.2±1.8

10.0mIU/ml であり, D群において有意に高かつた(p<0.05)。その他ホルモン値の間に有意差はなかつた(表3)。

③術後のA群+C群とD群

各種ホルモン値の間に有意差を認めなかつた(表4)。

④A群における術前と術後

各種ホルモン値の間に有意差を認めなかつた(表5)。

⑤B群における術前と術後

テストステロン値は, 術前628.8±273.6ng/dl で術後は, 538.8±221.7ng/dl であり術後に有意な低下が見られた(p<0.01)。その他のホルモン値の間に有意差はなかつた(表6)。

⑥C群における術前と術後

テストステロン値は, 術前715.7±304.9ng/dl で, 術後595.0±237.3ng/dl であり, 術後に有意な低下を示した(p<0.05)。その他のホルモン値の間に有意差はなかつた(表7)。

⑦D群における術前と術後

各種ホルモン値の間に有意差を認めなかつた(表8)。

⑧A群+C群における術前と術後

テストステロン値は, 術前605.8±254.1ng/dl で, 術後553.0±211.2ng/dl であり, 術後に有意な低下を認めた(p<0.05)。その他のホルモン値の間に有意差はなかつた(表9)。

表 4 A群+C群とD群間の術後ホルモン値の比較

	A群+C群	D 群
FSH (mIU/ml)	14.5±6.6	14.2±6.9
LH (mIU/ml)	14.9±6.2	16.2±10.0
テストステロン (ng/dl)	553.0±211.2	404.0±98.0
プロラクチン (ng/ml)	8.7±3.1	10.2±1.8

表 5 A群における術前術後のホルモン値の比較

	術 前	術 後
FSH (mIU/ml)	14.5±8.7	13.9±7.5
LH (mIU/ml)	15.6±8.0	15.7±7.2
テストステロン (ng/dl)	556.1±215.0	525.0±193.9
プロラクチン (ng/ml)	10.4±4.8	8.6±2.9

表 6 B群における術前術後のホルモン値の比較

	術 前	術 後
FSH (mIU/ml)	12.6±6.6	14.9±5.4
LH (mIU/ml)	13.5±6.1	14.5±6.1
テストステロン (ng/dl)	628.8±273.6	538.8±221.7 (P<0.01)
プロラクチン (ng/ml)	10.2±4.7	9.3±3.3

表 7 C群における術前術後のホルモン値の比較

	術 前	術 後
FSH (mIU/ml)	13.9±6.0	15.2±5.0
LH (mIU/ml)	12.6±4.1	13.8±4.0
テストステロン (ng/dl)	715.7±304.9	595.0±237.3 (P<0.05)
プロラクチン (ng/ml)	10.9±5.8	8.9±3.8

表 8 D群における術前術後のホルモン値の比較

	術 前	術 後
FSH (mIU/ml)	10.9±7.4	14.2±6.9
LH (mIU/ml)	14.9±8.2	16.2±10.0
テストステロン (ng/dl)	507.0±170.0	404.0±97.6
プロラクチン (ng/ml)	9.2±2.5	10.2±1.8

表 9 A群+C群における術前術後のホルモン値の比較

	術 前	術 後
FSH (mIU/ml)	14.3±7.9	14.9±6.6
LH (mIU/ml)	14.7±7.1	14.9±6.2
テストステロン (ng/dl)	605.8±254.1	553.0±211.2 (P<0.05)
プロラクチン (ng/ml)	10.6±5.1	8.7±3.1

つた(表9)。

考 案

精索静脈瘤患者における各種ホルモン値の検討は主に正常者また精索静脈瘤を持たない男子不妊症患者との比較において行われている。即ちFSHについては、コントロール群に比して精索静脈瘤群で高値を示すとするものが多く^{2,3)}、LHは両群間に有意差がないとするものが多いが^{3,5)}、精索静脈瘤で高値を示すという報告もある²⁾。またテストステロンに関しても、コントロール群と精索静脈瘤群間に差異がないとする報告^{3,5)}と、精索静脈瘤群は低値を示すという報告とがある^{2,6)}。さらにプロラクチンは、両群間で有意差がないとされている^{2,3)}。これらの知見に対してわれわれは、精索静脈瘤患者の術前各種ホルモン値と手術成績との関連について検討した結果、有効群または妊娠成立群のFSH、LH値が無効群または妊娠不成立群に比して有意に高く、しかも全群においてその平均値は正常範囲内にあることを示した¹⁾。さらにこの所見は、Weiss⁷⁾らのLeydig細胞機能により精索静脈瘤患者を分類した場合のFSHおよびLH値の相違とよく合致しており、Leydig細胞機能がよいほど、手術成績が良好であることが推測された。この結果を踏まえて、今回は各群間の術後ホルモン

値の比較および各群それぞれにおける術前術後ホルモン値の比較を行い、術後においても術前と同様の傾向が見られるものか、高位結紮術という操作によつてホルモン環境が変わるものかどうかなどについて検討した。その結果術後ホルモン値については、C群とD群との比較で、LH値が後者で有意に高かったが(p<0.05)、FSHをはじめとするその他のホルモン値に各群間での有意差は認められなかった。LH値において得られた成績は、術前ホルモン値で検討した場合と同様の傾向であるため、術後においてもLeydig細胞機能と手術成績との間に何んらかの関連があることを示唆するものと思われた。しかしながら後述するようにLH値は術前術後で有意な変動を示しておらず、手術操作によりLeydig細胞機能に変化するか否かについては、LH値からは言及することはできない。

次に術前術後のホルモン値の比較では、テストステロン値は、B群において術後低下傾向が強く(p<0.01)、C群およびA群+C群でも有意な低下が見られた(p<0.05)。即ち全体的にテストステロン値は、術後に低下傾向にあり、かつ有効群においてそれが強いことが示された。またその他のホルモン値に有意な変動は見られなかった。精索静脈瘤患者では血清テストステロン値がコントロール群に比して低値を示すこと^{2,6)}、Leydig細胞でのテストステロン合成が種々の機序で障害されていること⁷⁻⁹⁾などが立証されているが、血清テストステロン値が手術によつてどのように変化するかについて理論的に言及した報告はない。われわれの成績および諸家の知見⁷⁻⁹⁾から、このことに関して最も考えられるのは、手術によりLeydig細胞機能に何んらかの変化が起こり、それがフィードバックシステムを介して血清テストステロン値が変動したということであろう。今後検討を重ね、この事実を理論的に証明することが是非とも必要である。

一方観点を變えて、手術のストレスによりテストステロン値の変動があるか否かについても検討する必要がある。Aono¹⁰⁾らは手術後48時間までは、血清テストステロン値が低下すると述べているが、われわれの場合採血が行われたのは術後3カ月の時点であり、このようなことが3カ月間も継続していることは考えにくい。この機序でテストステロン値が低下しているということに対しては否定的な見解をとらざるを得ない。さらに血行動態の変化または一時的な睪丸の静脈還流障害という可能性はあるが、これを臨床例で証明することは非常に難しいものと考えられる。

前述したような事実を含めて広く精索静脈瘤という病態を理解するために、精索静脈瘤が男子不妊症または睪

丸機能不全を起こすメカニズムを明確にすること、精索静脈瘤によって惹起された病態が手術によって改善するかどうかを再現性のある方法で証明することの2つの点が重要となってくる。前者に関しては、精索静脈瘤における内精静脈の逆流^{11,12)}、Leydig 細胞機能の障害⁷⁻⁹⁾という事実はある程度確立されたものであるため、この両者の関連について理論的説明がなされなくてはならない。また後者に関しては、この解決のためには、現在われわれも検討中であるが、HCG 負荷テスト、ハムスター試験などが一つの方法になるものと考えられる。

文 献

- 1) 石川博通, 相川 厚, 武島 仁, 篠田正幸, 中 菡昌明, 家田和夫: 男子不妊症における精索静脈瘤—術前各種ホルモ値と手術成績との関連について—, 日不妊誌, 29(2): 1984.
- 2) Freire, F. R. and Nahoum, C. R. D.: Endocrine evaluation in infertile men with varicocele. *Andrologia*, 13(5): 395, 1981.
- 3) Mičić, S., Illić, V. and Išvaneski, M.: Correlation of hormone and histologic parameters in infertile men with varicocele. *Urol. Int.*, 38: 187, 1983.
- 4) Swerdloff, R. S. and Walsh, P. C.: Pituitary and gonadal hormones in patients with varicocele. *Fertil. Steril.* 26(10): 1006, 1975.
- 5) Rege, N., Phadke, A., Bhatt, J., Khatri, N., Sheth, A., Joshi, U. and Vaidya, R.: Serum gonadotropins and testosterone in infertile patients with varicocele. *Fertil. Steril.* 31(4): 413, 1979.
- 6) Raboch, J. and Stárka, L.: Hormonal testicular activity in men with a varicocele. *Fertil. Steril.* 22(3): 152, 1971.
- 7) Weiss, D. B., Rodriguez-Rigau, L. J., Smith, K. D. and Steinberger, E.: Leydig cell function in oligospermic men with varicocele. *J. Urol.* 120: 427, 1978.
- 8) Rodriguez-Rigau, L. J., Weiss, D. B., Zukezman, Z., Grotjan, H. E., Smith, K. D. and Steinberger, E.: A possible mechanism for the detrimental effect of varicocele on testicular function in man. *Fertil. Steril.* 30(5): 577, 1978.
- 9) Andò, S., Giacchetto, C., Colpi, G. M., Beraldi, E., Panno, M. L. and Sposato, G.: Testosterone precursors in spermatic venous blood of normal men and varicocele patients. A study of 4 pathway of testosterone biosynthesis. *Acta. Endocrinol.* 108: 277, 1985.
- 10) Aono, T., Kurachi, K., Mizutani, S., Hamanaka, Y., Uozumi, t., Nakasima, A., Koshiyama, K. and Matsumoto, K.: Influence of major surgical stress on plasma levels of testosterone, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in male patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 35: 535, 1972.
- 11) Brown, J. S., Dubin, L. and Hotchkiss, R. S.: The varicocele as related to fertility. *Fertil. Steril.* 18(1): 46, 1967.
- 12) 石川博通, 長倉和彦, 篠田正幸, 佐々木光信, 小山雄三, 中菡昌明, 古寺研一: 男子不妊症における精索静脈瘤—選択的精索静脈造影所見と手術成績の関連について—, 日不妊誌, 27(3): 393, 1982.

An evaluation of varicocele in male infertility

—Comparative study of pre- and postoperative hormonal levels and operative results—

Hiroshi Takeshima, Hiroshi Tomomasa, Shinichi Yoshii, Hiromichi Ishikawa and Kenkichi Koiso

Department of Urology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

Yuzoh Koyama

Department of Urology, Kasumigaura National Hospital

Varicocele in male infertility was evaluated based on hormonal levels of the peripheral blood and the results of operative treatment.

Fifty-five oligozoospermic patients with varicocele were submitted to the study. The patients were divided into two groups according to the results of operative treatment; A group (no improvement in sperm density) and B group (improvement in sperm density), and B group was divided into C and D groups which represented non-conception group and conception group, respectively.

Comparing postoperative hormonal levels in each of groups, there was significant difference in LH levels between D group and C group ($p < 0.05$).

According to the testosterone levels, there were significant reductions in B group ($p < 0.01$), C group and A group + C group ($p < 0.05$) after the varicolectomy.

(受付: 昭和60年7月4日)

精索静脈瘤患者における造精機能評価

——とくに Flow cytometry を用いて——

DNA Flow Cytometric Evaluation of Spermatogenesis in Varicocele

山口大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 酒徳治三郎教授)

磯山理一郎 山口政俊 馬場良和
Riichiro ISOYAMA Masatoshi YAMAGUCHI Yoshikazu BABA
原田宏行 川井修一 藤澤章二
Hiroyuki HARADA Shuichi KAWAI Shoji FUJISAWA
瀧原博史 酒徳治三郎
Hiroshi TAKIHARA Jisaburo SAKATOKU

Department of Urology, School of Medicine,
Yamaguchi University
(Director: Prof. J. Sakatoku)

不妊症を主訴とする乏精子症で左精索静脈瘤を合併する患者のうち協力を得られた24例 (平均年齢32.2歳) に対して原則として両側辜丸生検を行い組織学的に scour count し, 同時に Flow cytometry により DNA 量分布を測定し造精機能評価を行った。また辜丸体積を測定し評価を試みた。その結果今回の症例では, 両側辜丸に造精機能障害を認めるが, 左側により強い障害を認め, Grade III では他の Grade より障害が強いことが認められた。また Flow cytometry による評価では, Grade I・II において tetraploid cell (主に primary spermatocyte) の割合が多く, 精索静脈瘤が軽度であれば, その段階での成熟度の停滞が推察された。

(Jap. J. Fert. Ster., 31(2), 176-181, 1986)

緒言

精索静脈瘤が造精機能に影響を及ぼしていることは, 臨床的経験から蓄積されつつある^{1,2)}がその造精機能について両側辜丸生検による組織学的検討をした報告は少い。われわれはすでに, 精細胞の減数分裂による DNA 量の変化に注目し, 辜丸組織の haploid cell (1C), diploid cell (2C), tetraploid cell (4C) の割合を Flow cytometry (以下 FCM) を用いて測定することで容易に造精機能評価できることを報告している^{3,4)}。過去に FCM を用いて両側辜丸組織内 DNA 量分布から精索静脈瘤の造精機能を評価した報告は認めていないので, 今回われわれはこの点について検討を加え若干の知見を

得たので報告する。また, FCM による造精機能評価に加え, 従来からの組織学的 score count 法⁵⁾及び, 辜丸体積測定⁶⁾により, 精索静脈瘤患者の造精機能評価を行ったので併せて報告する。

対象及び方法

不妊症を主訴として来院し, 精液検査にて乏精子症が確認され, 触診上左精索静脈瘤の存在する患者のうち, 治療として精索血管の高位結紮術を行う際, 患者の同意・協力が得られた24例 (平均32.2歳) に原則として両側辜丸生検 (両側19例, 左側のみ5例) を行った。採取した辜丸組織は直ちに一部を Bouin 固定し, パラフィン包埋後 hematoxylin-eosin 染色にて組織標本を作製

TESICULAR BIOPSY TISSUE
 INCUBATION IN 00.5% COLLAGENASE
 FOR 60 MIN. AT 37°C
 CENTRIFUGE FOR 5 MIN. AT 400 G
 FIXATION IN 70% ETHANOL FOR 24 HRS, AT
 4°C
 TREATMENT WITH 0.1% RN-ASE FOR 30 MIN,
 AT 37°C
 TREATMENT WITH 0.5% PEPSIN FOR 15 MIN,
 AT 37°C
 STAINING WITH PROPIDIUM IODIDE
 FLOW CYTOMETRY

Fig. 1 Method

し, Johnsen の提唱する score count 法⁶⁾にて mean score を測定した. 同時に一部をすでに報告しているごとく検体処理 (Fig. 1) して FCM 測定用試料とし, FACS III (Becton-Dickinson 社) を用いて睾丸組織の DNA 量分布を測定した^{4,5)}. また, 山口大式打ち抜き式 Orchimeter⁷⁾ により睾丸体積を測定した. 対照群 (正常群) として, 精管結紮術の際, 同意・協力の得られた 5 例の正常男子の睾丸を用いた⁵⁾. これらにより造

精機能の左右差及び, 対照群との比較, Dubin-Amelar の分類⁸⁾に従う Grade 別での比較を行い検討した.

結 果

1) 睾丸体積及び Johnsen's mean score における左右差の比較検討 (Fig. 2A, B)

両側睾丸生検の行なわれた19例について, 睾丸体積及び Johnsen's mean score にて左右差を検討すると, 左側が有意に低値をとり, 左側での造精機能障害が右側より高度であることを示唆している.

2) % 1 C (%haploid cells) 及び% 4 C(%tetraploid cells) における左右差の比較検討 (Fig. 3A, B)

同様に 両側睾丸生検の行なわれた19例について, FCM を用いて睾丸組織の DNA 量分布を測定すると, % 1 C (%haploid cells) では左側が右側より有意に低値を示すが, % 4 C (%tetraploid cells) では左右差を認めない.

% 1 C は spermatid の割合を示している⁹⁾ ことから spermatid への成熟では左側が右側より強く障害されていることが示唆される. 主に primary spermatocyte の割合を示している% 4 C⁹⁾ では左右差を認めず, この段

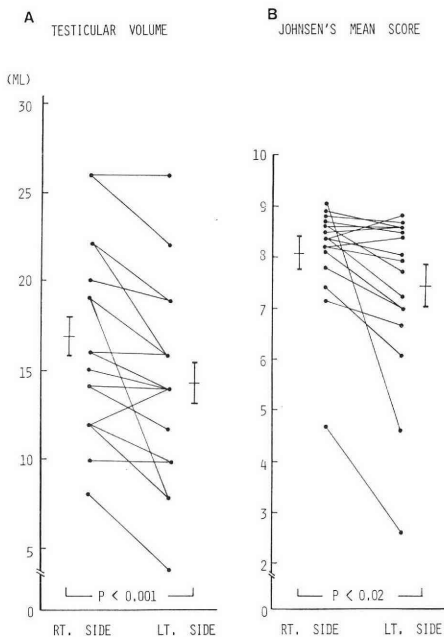


Fig. 2A The difference between right side testes and left of testicular volume (mean±SE)
 B The difference between right side testes and left of Johnsen's mean score (mean±SE)

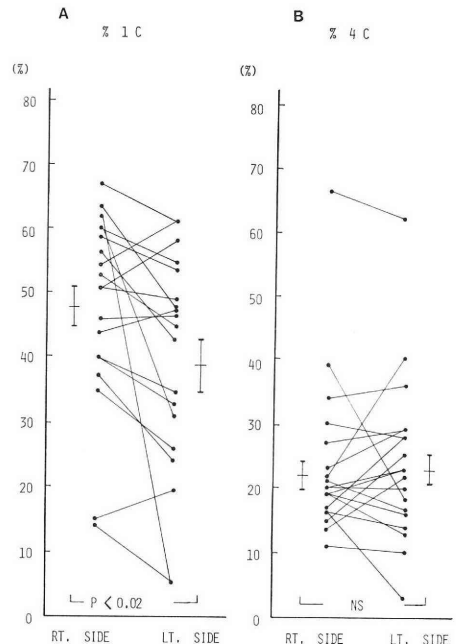


Fig. 3A The difference between right side testes and left of % 1 C (% haploid cells) (mean±SE)
 B The difference between right side testes and left of % 4 C (% tetraploid cells) (mean±SE)

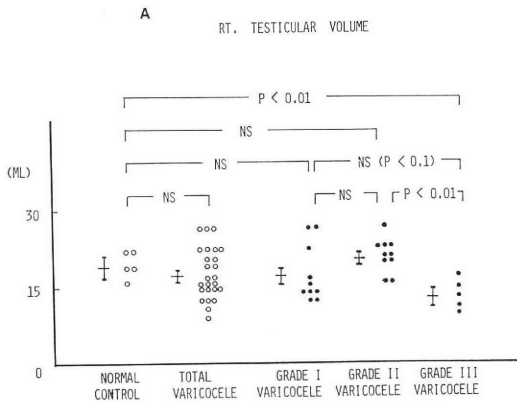


Fig. 4A The comparison among normal control, total varicocele (open circle) and each Grade of varicocele (closed circle) by testicular volume in right side testes (mean±SE)

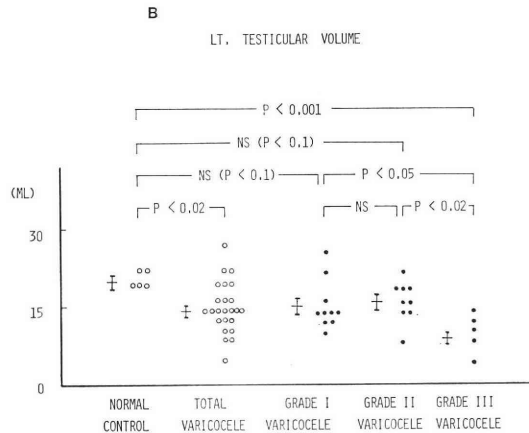


Fig. 4B The comparison among normal control, total varicocele (open circle) and each Grade of varicocele (closed circle) by testicular volume in left side testes (mean±SE)

階での障害は変化が様々で一定の傾向を認めない。

3) 睾丸体積 (Fig. 4A, B)

図は正常対照群と精索静脈瘤群全体を対比し、さらに精索静脈瘤群をその Grade 別に分けて、左右別々に比較検討したものである。

右側睾丸では精索静脈瘤群全体としては正常対照群と差はないが、Grade III において正常対照群及び Grade II に比較して有意に低値を示し Grade I よりも低値の傾向を認める。精索静脈瘤群右側睾丸では、睾丸体積が Grade III で特に低値であるが精索静脈瘤群全体では正常対照群と差を認めない。

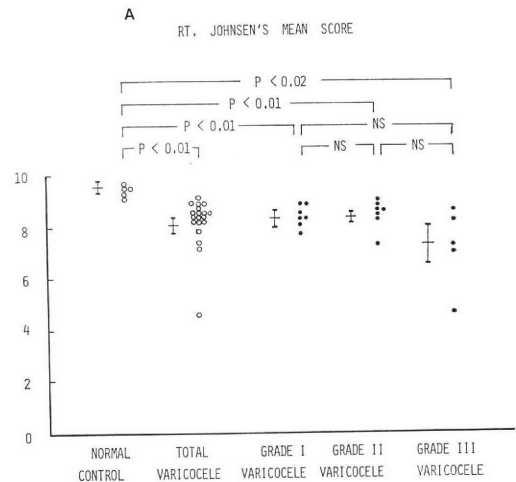


Fig. 5A The comparison among normal control, total varicocele (open circle) and each Grade of varicocele (closed circle) by Johnsen's mean score in right side testes (mean±SE)

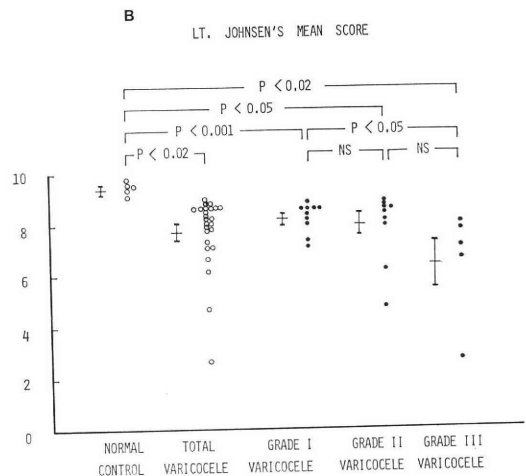


Fig. 5B The comparison among normal control, total varicocele (open circle) and each Grade of varicocele (closed circle) by Johnsen's mean score in left side testes (mean±SE)

左側では正常対照群と比較して精索静脈瘤群全体で有意に低値を示し、Grade 別に比較すると Grade III で有意に低値を示し、Grade I・II でも低値の傾向を認める。Grade III においては、Grade I・II と比較しても有意に低値を認める。すなわち精索静脈瘤左側睾丸は、睾丸体積では全体に低値であるが、Grade III はそれら

の内でもさらに低値であり、したがって Grade III の精索静脈瘤では左右辜丸とも低値であることが示された。

4) Johnsen's mean score (Fig. 5A, B)

同様に Johnsen's mean score (以下 JMS) で比較すると、右側では正常対照群と比較して精索静脈瘤全体及び各 Grade においても有意に低値を示すが、Grade 間での差は認めない。

左側では正常対照群と比較して、精索静脈瘤群全体及び各 Grade ともに有意に低値を示すが Grade III は Grade I より有意に低値を示す。

精索静脈瘤では両側辜丸ともに造精機能障害を認め、精索静脈瘤側では Grade III が Grade I よりもさらに障害が強いことが認められた。

5) % 1C (%haploid cells) (Fig. 6A, B)

辜丸組織内の haploid cell の割合を示す%1C で比較すると、右側では正常対照群と比較して Grade I において低値の傾向を認めるのみであり、正常対照群との差を認めない。

左側においては正常対照群と比較して、精索静脈瘤群全体及び Grade I・II で有意に低値を認め、Grade III においても低値の傾向を認めるが、Grade 間では差を認めない。

%1C は spermatid の割合を示す⁹⁾ことから、右側辜丸ではばらつきは大きいものの spermatid における変化を認めず、左側辜丸においてのみ spermatid の割合は低下を認め、その成熟の障害が示唆される。

6) % 4C (%tetraploid cells) (Fig. 7A, B)

同様に辜丸組織内の tetraploid cell の割合を示す%4C で比較検討すると、右側においては正常対照群と比較して精索静脈瘤群全体では差を認めないが、Grade I・II では正常対照群及び Grade III より高値を示す。

左側では正常対照群と比較して、やはり精索静脈瘤群全体では差を認めないが、Grade I において正常対照群及び Grade III より有意に高値を示す。

tetraploid cell は、主に primary spermatocyte の割合を示し⁹⁾、精索静脈瘤の軽度なものは、この段階での成熟度の停滞が生じているとも推察される。

考 察

精索静脈瘤が造精機能に障害を及ぼしていることについてはなお議論の余地がある^{10,11)}にしても、臨床的事実として蓄積されつつある¹⁻³⁾。

精索静脈瘤が片側であるにもかかわらず、両側の辜丸に影響を及ぼしているとする報告¹¹⁻¹⁹⁾もみられる。そこで、精索静脈瘤患者の両側辜丸を組織学的に検討するこ

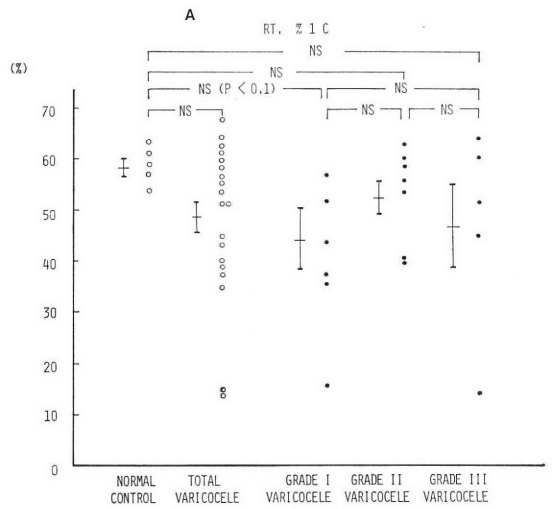


Fig. 6A The comparison among normal control, total varicocele (open circle) and each Grade of varicocele (closed circle) by % 1C (% haploid cells) in right side testes (mean ± SE)

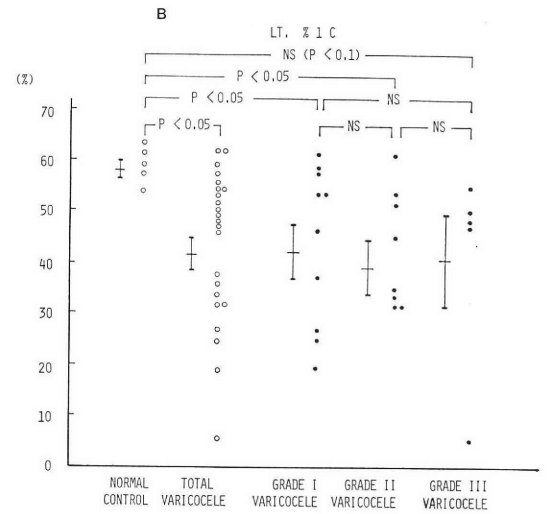


Fig. 6B The comparison among normal control, total varicocele (open circle) and each Grade of varicocele (closed circle) by % 1C (% haploid cells) in left side testes (mean ± SE)

とは興味ある事柄であるが、両側辜丸の生検像について検討した報告は少く、かつ Dubin ら¹²⁾、Hendry ら¹³⁾、Weißbach ら¹⁴⁾、Agger ら¹⁵⁾、Charny¹⁶⁾、広川ら¹⁷⁾、Etriby ら¹⁸⁾、などの比較的古い文献が多い、その多くは両側辜丸に同様の障害は認めるものの、障害の程度に

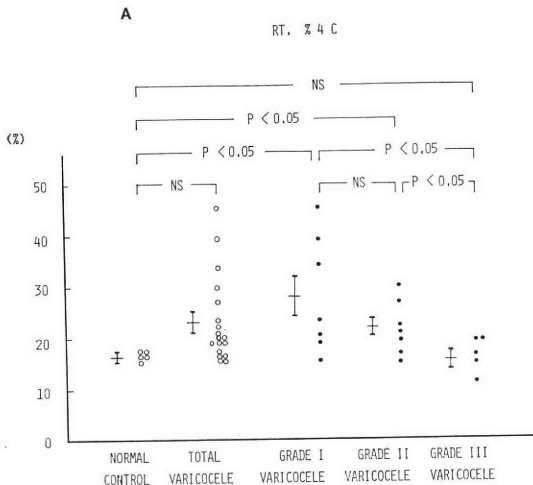


Fig. 7A The comparison among normal control, total varicocele (open circle) and each Grade of varicocele (closed circle) by % 4C (% tetraploid cells) in right side testes (mean±SE)

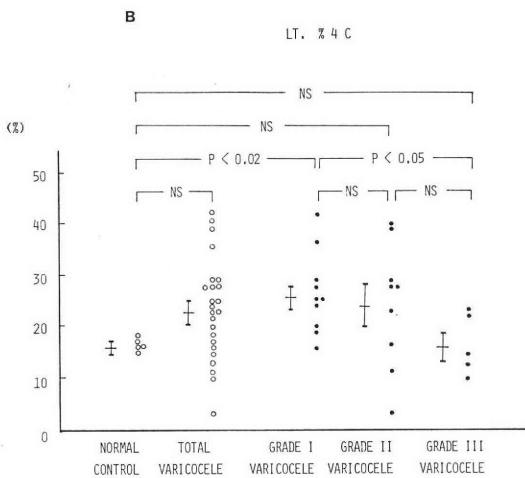


Fig. 7B The comparison among normal control, total varicocele (open circle) and each Grade of varicocele (closed circle) by % 4C (% tetraploid cells) in left side testes (mean±SE)

において左右差を認めておらず、わずかに Etriby ら¹⁸⁾ が精索静脈瘤側の障害の進行を認め、Dubin ら¹²⁾ が10%の症例に左右差を認め、広川ら¹⁷⁾が、精子形成のみられる精細管で比較した場合に、精索静脈瘤側での障害が強い傾向を認めているのみである。

今回のわれわれの検討では、score count と %haploid cells (spermatid の割合) 及び睪丸体積において、左右差を認めたが、乏精子症があり、手術適応となる症例を対象としている為に従来の報告と比べ、明確に左右差が認められたものと考えられる。

また、精索静脈瘤の大きさにより、造精機能障害を検討したものは、Agger ら¹⁵⁾ のみで、左右差はないものの精索静脈瘤を大きさで3段階に分けた場合、small varicocele より large varicocele で有意に score count が低下していることを報告している。われわれの検討では、score count において精索静脈瘤側に Grade III で Grade I より低値を認め Grade 間で差のあることを示唆していると考えた。

score count が精細管ごとの段階的評価として表現され、spermatozoa まで評価していることと比較すると、FCM による検討では睪丸組織全体としてその構成細胞の比率を連続的定量的に評価する為、ばらつきは大きくなるが精索静脈瘤側では、対側睪丸と比較しても、正常対照群と比較しても spermatid の割合は低下しており、spermatid での障害が示唆される。spermatozoa に関しては、装置の測定閾値の関係⁴⁾で、今回は定量評価しなかつた。この為、spermatid での spermatogenic arrest がみられる場合、的確に評価できなかつた可能性がある。また %tetraploid cells(主に primary spermatocyte の割合)は、精索静脈瘤が軽度な場合には高値を示していることから、一つの考え方として primary spermatocyte での成熟度の停滞が示唆されていると推察する。

結 語

24例の精索静脈瘤患者について(うち19例に両側睪丸生検)造精機能を検討したところ次のような知見を得た。

- 1) 睪丸体積, score count, % 1C(spermatid の割合)から左右差を認め、精索静脈瘤側の造精機能は対側に比較して低下していることが認められた。
- 2) 精索静脈瘤 Grade III では、睪丸体積, score count から他の Grade に比較して造精機能が低下していることが認められた。
- 3) % 1C (spermatid の割合)は精索静脈瘤側で正常対照群と比較して低値を認め、spermatid での障害が示唆された。
- 4) % 4C (主に primary spermatocyte の割合)は精索静脈瘤が軽度の場合、正常群と比較して高値を示し、primary spermatocyte における成熟度の停滞が推察された。

本稿の要旨は1985年6月8日千葉市における第4回
日本アンドロロジー学会において発表した。

文 献

- 1) Cockett, A. T. K., Urry, R. L. & Dougherty, K. A.: The varicocele and semen characteristics. *J. Urol.* 121 : 435, 1979.
- 2) Lome, L. G. & Ross, L.: Varicolectomy and infertility. *Urol.* 9 : 416, 1977.
- 3) Brown, J. S.: Varicolectomy in the subfertile male: a ten-year experience with 295 cases. *Fertil. Steril.* 27 : 1046, 1976.
- 4) 川井修一: Flow cytometry による睾丸内精子形成能の評価判定, 第1報: ヒト睾丸組織内 DNA 量分布測定の基礎的検討, 泌尿紀要, 30 : 1021, 1984.
- 5) 川井修一: Flow cytometry による睾丸内精子形成能の評価判定, 第2報: 男子不妊症患者の精子形成能の評価, 泌尿紀要, 31 : 87, 1985.
- 6) Johnsen, S. G.: Testicular biopsy score count—a method for registration of spermatogenesis in human testes: Normal values and results in 335 hypogonadal males. *Hormones* 1 : 2, 1970.
- 7) Takihara, H., Sakatoku, J., Fujii, M., Nasu, T., Cosentino, M. J. & Cockett, A. T. K.: Significance of testicular size measurement in andrology. I. A new orchimeter and its clinical application. *Fertil. Steril.* 39 : 836, 1983.
- 8) Dubin, L. & Amelar, R. D.: Varicocele size and results of varicolectomy in selected subfertile men with varicocele. *Fertil. Steril.* 21 : 606, 1970.
- 9) Clausen, O. P. F. & Åbyholm, T.: Deoxyribonucleic acid flow cytometry of germ cells in the investigation of male infertility. *Fertil. Steril.* 34 : 369, 1980.
- 10) Turner, T. T.: Varicocele: still an enigma. *J. Urol.* 129 : 695, 1983.
- 11) Cockett, A. T. K., Takihara H. & Cosentino M. J.: The varicocele. *Fertil. Steril.* 41 : 5, 1984.
- 12) Dubin, L. & Hotchkiss, R. S.: Testis biopsy in subfertile men with varicocele. *Fertil. Steril.* 20 : 50, 1969.
- 13) Hendry, W. F., Sommerville, I. F., Hall, R. R. & Pugh, R. C. B.: Investigation and treatment of the subfertile male. *Brit. J. Urol.* 45 : 684, 1973.
- 14) Weißbach, L., Hienz, H. A. & Rodermund, O. E.: Spermatologische und histologische Befunde bei Patienten mit Varicocele. *Urologe A* 14 : 277, 1975.
- 15) Agger, P. & Johnsen, S. G.: Quantitative evaluation of testicular biopsies in varicocele. *Fertil. Steril.* 29 : 52, 1978.
- 16) Charny, C. W.: Effect of varicocele on fertility: results of varicolectomy. *Fertil. Steril.* 13 : 47, 1962.
- 17) 広川 信, 岩本晃明, 岩崎 皓, 佐藤和彦, 松下和彦, 朝倉茂夫: 精索静脈瘤の臨床的研究: 睾丸生検像からみた精子形成能について, 日不妊会誌, 27 : 83, 1982.
- 18) Etriby, A., Girgis, S. M., Hefnawy, H. & Ibrahim, A. A.: Testicular changes in subfertile males with varicocele. *Fertil. Steril.* 18 : 666, 1967.
- 19) Brown, J. S., Dubin, L. & Hotchkiss, R. S.: The varicocele as related to fertility. *Fertil. Steril.* 18 : 46, 1967.

DNA flow cytometric evaluation of spermatogenesis in varicocele

**Riichiro Isoyama, Masatoshi Yamaguchi,
Yoshikazu Baba, Hiroyuki Harada,
Shuichi Kawai, Shoji Fujisawa,
Hiroshi Takihara and
Jisaburo Sakatoku**

Department of Urology, School of
Medicine, Yamaguchi University
(Director: Prof. J. Sakatoku)

Activity of spermatogenesis was evaluated in testicular biopsy specimens from 24 patients with left side varicocele and oligozoospermia.

Of the 24 patients (mean age: 32.2), bilateral biopsies were performed in 19 cases and unilateral left side biopsies in 5 cases.

Spermatogenesis was assessed by the score count method, DNA flow cytometric method and testicular size.

Spermatogenesis of bilateral testes was reduced in patients with varicocele. Deterioration of spermatogenesis was more advanced on the varicocele side with Grade III varicocele.

In the cases of Grade I and II, a relative increase of tetraploid cells was observed.

Spermatogenic arrest in the primary spermatocyte stage was suggested by flow cytometry.

(受付: 昭和60年9月27日)

HPLC を用いた精液中の Prostaglandin E および 19-OH Prostaglandin E の測定について

Measurement of Prostaglandins in Seminal Fluid by HPLC

山梨医科大学産婦人科

三橋直樹 吉田孝二

Naoki MITSUHASHI Koji YOSHIDA

沢登環 加藤順三

Tamaki SAWANOBORI Junzo KATO

Department of Obstetrics and Gynecology,
Yamanashi Medical University

精液中の Prostaglandin E および 19-OH Prostaglandin E の測定に HPLC を応用した。アセトン中に保存した精液を、まずアセトンで抽出しメタノールに溶解した。この抽出物に 2N-KOH を加え 50°C でアルカリ処理を行った。この操作により PGE および 19-OH PGE をそれぞれ PGB および 19-OH PGB に変換した。アルカリ処理後の抽出物は石油ベンゼンで中性脂肪を除去したのち、酢酸エチルで再度抽出を行った。酢酸エチル抽出物はそのままメタノールに溶解し HPLC にかけた。HPLC は日立 655 Liquid Chromatograph に日立 638 UV monitor を接続して行った。カラムはワコーゲルカラム ODS-10K を用いた。ソルベントにメタノールを用いカラムの流速 1 ml/min の条件でスタンダードの PGB は retention time 2.6 分を示し、測定感度は 100 pg であった。測定に必要な 0.2 μg から 2.0 μg の範囲で PGB の量とピークの高さに良好な直線性が得られた。酢酸エチルで抽出後のサンプルをこの HPLC にかけると retention time 2.6 分の 19-OH PGB と 2.9 分の PGB の二つのピークが得られた。各々のピークの高さから PGB および 19-OH PGB の測定が可能であった。

(*Jap. J. Fert. Ster.*, 31(2), 182-185, 1986)

緒言

精液中には大量のプロスタグランジン (PG) が含まれていることが知られている。この精液中の PG の生理的作用については全く不明である。その理由は精液中には多種の PG が含まれており、そのうちの幾つかは他の組織や体液等で見られないものだからである。1966 年に Hamberg et al.¹⁾ は 19 位に水酸基の付いた 19-OH PGA および 19-OH PGB が精液中に存在すると報告した。その後 Taylor and Kelly により精液中に含まれるのは 19-OH PGE²⁾ および 19-OH PGF³⁾ であることが GC-MS により証明された。19-OH PGA および 19-OH PGB は 19-OH PGE が抽出その他の操作中に変化

した産物であることが分かってきた。精液中には PGE および PGF も大量に含まれており、これらの PG を分離し測定するのは意外に困難であった。我々はすでに精液中の PGE および 19-OH PGE の測定法につき報告したが⁴⁾、各種のクロマトグラフィーを組み合わせるため多くのサンプルを測定するには適さなかった。今回我々は高速液体クロマトグラフィーを用いた PGE および 19-OH PGE の効率的な測定法を開発したので報告する。

方法

- 1) 材料
産婦人科不妊外来および泌尿器科外来にて検査を行つ

た精液を用いた。精液は採取直後にその 0.5ml を 5ml のアセトン中に入れ -20°C で保存した。

2) アルカリ処理および抽出

精液の入ったアセトン中にスタンダードの 3H-PGE₂ を回収率測定用として約 100,000dpm 加え 30 分間よく混和させた。これを 3,000rpm 15 分間遠心し上清を円形ボトルに移した。沈さは更に 2 回 5ml のアセトンを充分に攪拌後遠心し、上清を円形ボトルの中に加え入れた。ボトル中の上清は rotary evaporator で蒸発乾固した。

このアセトン抽出物をメタノール 3ml で試験管に移し、2N KOH 1ml を加え 50°C 、20 分間加熱した。その後 2N HCl で pH を 3.0 に調整し、共栓付試験管に移した。これに石油ベンゼン 5ml を加え攪拌し、2 層に分離した上層の石油ベンゼンを除去し中性脂肪を取り除いた。

石油ベンゼン除去後の下層を分液ロートに移し、水 17ml を加え 15ml の酢酸エチルで 3 回抽出を行った。抽出後の酢酸エチルは、3ml の水で数回洗い pH を中性として 2ml のメタノールに溶解した。

3) 高速液体クロマトグラフィー

日立 655 Liquid Chromatograph に日立 638 UV monitor を持続した。カラムはワコーゲルカラム ODS-10K を用いた。溶剤はメタノールを用い、カラムの流速は 1ml/min で測定した。

実験結果

1) アルカリ処理による PGE および 19-OH PGE の PGB および 19-OH PGB への転換

方法に示したアルカリ処理によるスタンダード PGE の PGB への転換は 278nm の吸光度で検討するとほぼ 100% であった。

2) スタンダード PGB₂ を用いた吸光度の検討

我々の用いた HPLC のシステムではスタンダードの

PGB₂ は 2.9 分の retention time を示した。260nm から 298nm まで波長を変えて検討してみると図 1 に示すように 282nm での吸光度が最も大きかったが、278nm から 286nm までの間はほとんど差がなかった。従って以後の検討は前に示したように⁴⁾、278nm で行なうことにした。スタンダード PGB₂ は、この条件下では 100pg まで測定可能であった。測定に必要な 0.2 μg から 2 μg の範囲では図 2 に示すようにピークの高さと PGB₂ の量との間に直線性が得られた。

3) 測定

アルカリ処理したサンプルを方法で示したごとくメタノールを溶剤とし、カラムの流速 1ml/min の条件で HPLC にかけてみると図 3 に示すように retention time が 2.6 分と 2.9 分の二つのピークが得られた。カラムから流出してくる溶出液を 0.1ml ずつ取り radioactivity を測定してみると図 4 に示すように retention time が 2.9 分に一致するところに放射能のピークが得られた。これは回収率測定用に加えた 3H-PGE₂ が 3H-PGB₂ に転換されたものである。またサン

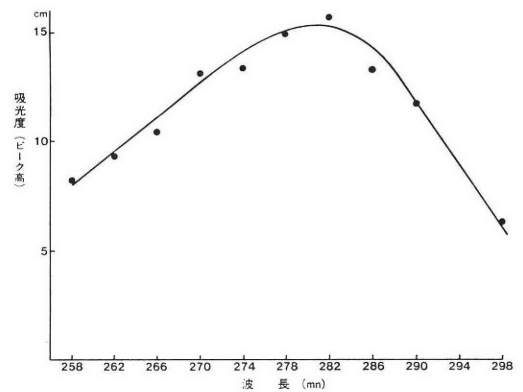


図 1 PGB₂ の波長による吸光度の変化

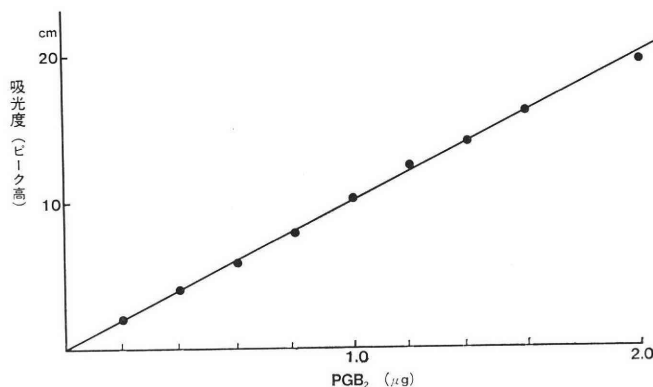


図 2 スタンダード PGB₂ の 278nm における吸光度

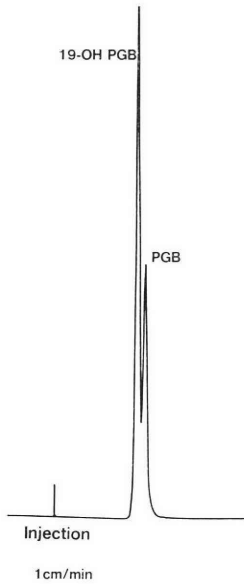


図 3 HPLC によるサンプルの溶出パターン

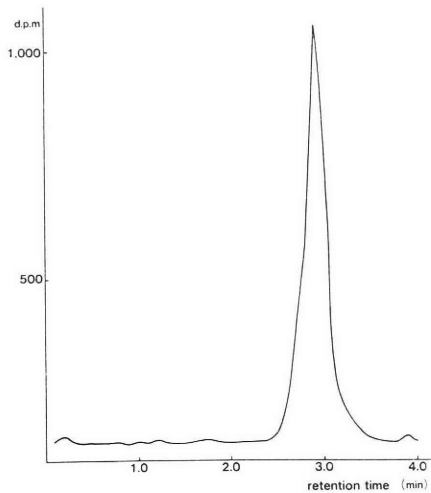


図 4 HPLC による ³H-PGB₂ の溶出パターン

プルにスタンダードの PGB₂ を一定量ずつ加えてみると図5に示すように PGB₂ を加えたものは retention time が2.6分のピークは変らないが retention time 2.9分を示すパークの高さは加えた PGB₂ の量に応じて高くなる事が認められた。以上のことからサンプルで得られた retention time 2.9分を示すピークがまちがいはなく PGB₂ であることがわかる。従つて残る一方の retention time 2.6分を示すピークはほぼ間違いなく 19-OH PGB₂ であると言える。各ピークの高さから精液中の PGE および 19-OH PGE を測定した結果を表1

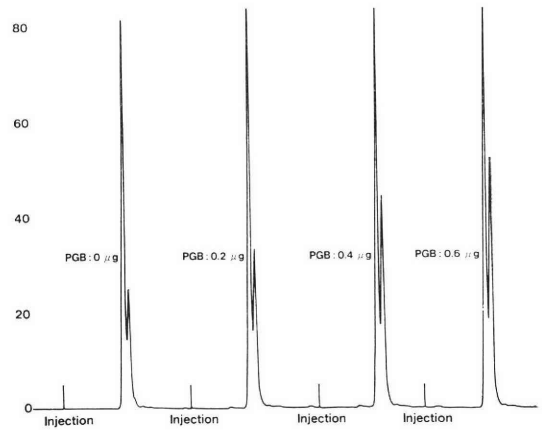


図 5

表 1

例	19-OH PGE ₂ (μg/ml)	PGE ₂ (μg/ml)
1	1,170	228
2	620	144
3	584	80
4	1,268	368
5	310	98
6	137	87
7	143	174
8	814	330
9	476	106
10	114	n. d.
m	563.4	161.5

に示した。なお抽出から測定にかけるまでの回収率は約 60%であった。

考 察

我々の今回の測定結果は今まで報告されている幾つかのデータと比べてみても平均値、データのレンジ等で遜色のないものと思われる。

精液中の PG の生理的意義については幾つかの議論はあるが⁵⁾未だ不明である。Bygdeman⁶⁾ は機能性不妊と精液中の PG の量が少ないこととの間に関係があると報告した。しかし全く反対の報告⁷⁾も有り、この問題には未だ結論が出ていない。これは精液中の PG の測定に問題があるからである。我々が既に発表したガスクロを主とした測定では 1 検体を処理するのに少なくとも 1 週間は要した。今回我々の報告した方法はこの測定を極めて簡易化するものである。

今回の測定法の大きな問題点は、HPLC で得られた

PGE のピークと19-OH PGE のピークが完全に分離できていないことである。このためメタノールだけでなくメタノール/水 95/5, 90/10, 85/15 のソルベントで試みたが両者の分離はメタノールをソルベントとした場合と変わらなかった。また Acetonitrile を混えたソルベントでも満足な結果は得られなかった。このソルベントの問題は測定の精度を上げるために今後また検討を要する課題である。

次の問題は HPLC にかけるサンプルの量を極めて厳密にする必要があることである。我々の方法では HPLC に inject する量が正確でなくてはならない。これは適当な internal standard があれば解決することである。

HPLC を用いた PG 測定の最大の欠点は、PGF および19-OH PGF を測定できる可能性がほとんどないことである。これらの PG の測定にはおそらくガスクロ等の応用が必要であらうと思われる。

文 献

- 1) Hamberg, M. and Samuelsson, B.: Prostaglandins in human seminal plasma. *J. Biol. Chem.* 241: 257, 1966.
- 2) Taylor, P. L. and Kelly, R. W.: 19-Hydroxylated prostaglandins as the major prostaglandins of human semen. *Nature*, 250: 665, 1974.
- 3) Taylor, P. L. and Kelly, R. W.: The occurrence of 19-hydroxy F prostaglandins in human semen. *F. E. B. S. Letters*, 57: 22, 1975.
- 4) 三橋直樹, 安水洗彦, 加藤順三: ヒト精液中のプロスタグランジン測定法について. *日産婦学会雑誌*, 36: 771, 1984.
- 5) Candella, R. J.: *Advances in Sex Hormone Research*: p325, Baltimore, University Park Press, 1975.
- 6) Bygdeman, M., Fredricsson, B., Svanvarg, K. and Samuelsson, B.: The relation between

en fertility and prostaglandin content of seminal fluid man. *Fertility and Sterility*, 21: 622, 1970.

- 7) Ito, H. and Katayama, T.: Abstracts of the seventh world congress of fertility and sterility. p9, The Netherland, N. V. Drukkerij Hooiberg, 1971.

Measurement of prostaglandins in seminal fluid by HPLC

**Naoki Mitsuhashi, Koji Yoshida,
Tamaki Sawanobori and Junzo Kato**

Department of Obstetrics and Gynecology,
Yamanashi Medical University

Prostaglandin E and 19-OH Prostaglandin E in seminal fluid were assayed by HPLC. Seminal fluid was preserved in acetone at -20°C . Acetone extract was treated by 2N KOH at 50°C for 20 min. PGE and 19-OH PGE were converted to PGB and 19-OH PGB by this alkali treatment. Neutral fat was discarded using petroleum benzine, then PGs were extracted three times by ethylacetate. The extract was dissolved in methanol and injected to HPLC system. HPLC system consisted of Hitachi 655 Liquid Chromatograph and Hitachi 638 UV monitor. Wakogelcolumn ODS-10 K was used.

Solvent was methanol and flow rate was 1 ml/min. Standard PGB showed retention time of 2.6 min, and sensitivity of the system was 100pg. The peak height and the quantity of PGB injected showed linear pattern between $0.2\ \mu\text{g}$ and $2.0\ \mu\text{g}$. The ethylacetate extract showed two peaks on this HPLC; PGB (retention time: 2.9 min) and 19-OH PGB (retention time: 2.6 min). Those two prostaglandins were able to be measured from the peak height.

(受付: 昭和60年7月3日)

ブタ精巢におけるペントースサイクルと解糖

Pentose Phosphate Cycle and Glycolysis in Boar Testis

東邦大学第1産婦人科学教室

伊藤元博 中岡義明
Motohiro ITO Yoshiaki NAKAOKA

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

東邦大学生化学教室

渡辺仁 江川恵基 天野久夫
Hitoshi WATANABE Keiki EGAWA Hisao AMANO

Department of Biochemistry, Toho University,
School of Medicine

ブタ精巢から精細管を分離し、分離された精細管よりペントースサイクルの鍵酵素である Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6P-DH) および 6-phosphogluconate dehydrogenase (6PG-DH) を NADP 依存の酵素を特異的に吸着する 2', 5' ADP-Sepharose 4B を用いて Affinity chromatography を施行し、分離、精製し、同時に嫌氣的解糖系との代謝活性を相対的に比較した。

1. G6P-DH, 6PG-DH の分離、精製が得られた。
2. 粗抽出液を Affinity chromatography で精製し、回収された最も酵素活性の高かつた分画では、粗抽出液に対して蛋白 1 mg 当りの酵素活性で、G6P-DH は166倍、6PG-DH は119倍に精製された。
3. 精製された G6P-DH, 6PG-DH の Michaelis 定数は各々、 $1.3 \times 10^{-2} M$, $6.7 \times 10^{-3} M$ であつた。
4. 至適 pH は G6P-DH が pH 8.3, 6PG-DH が pH 7.1 であつた。
5. ペントースサイクルと嫌氣的解糖系の代謝活性を相対的に比較すると、前者が後者より優位を示した。

(Jap. J. Fert. Ster., 31(2), 186-192, 1986)

I. 緒言

哺乳類精子においては、ペントースサイクルによつてグルコースが直接酸化される証明は十分されておらず、むしろ否定的である。精子における代謝に関しては、ことに解糖系路については多くの業績があるにもかかわらず、この系に関与する酵素の分離¹⁾や組織化学的分布^{2,3)}については比較的わずかの研究が散見するにすぎない。このことは信頼できる再現方法がないこと、生殖組織における G6P-DH 活性が低いことなどによるものと考えられる。われわれは NADP 依存酵素を特異的に吸着する 2', 5' ADP-Sepharose 4B を用いて Affinity chro-

matography を施行し、ブタ精子よりペントースサイクルの鍵酵素である G6P-DH, 次の反応酵素である 6PG-DH の分離、精製を試み、この方法が単一操作でありながら、両酵素の精製には有効な手段であることを報告し、同時に酵素学的にブタ精子におけるペントースサイクルの存在を証明した⁴⁾。今回、同法を用い、ブタ精巢からコラゲナーゼにより分離した精細管の G6P-DH, 6PG-DH 活性を測定し、あわせて嫌氣的解糖系の最終段階に働く乳酸脱水素酵素 (LDH) と G6P-DH との酵素活性比を求め、両代謝系の代謝活性を相対的に比較検討した。

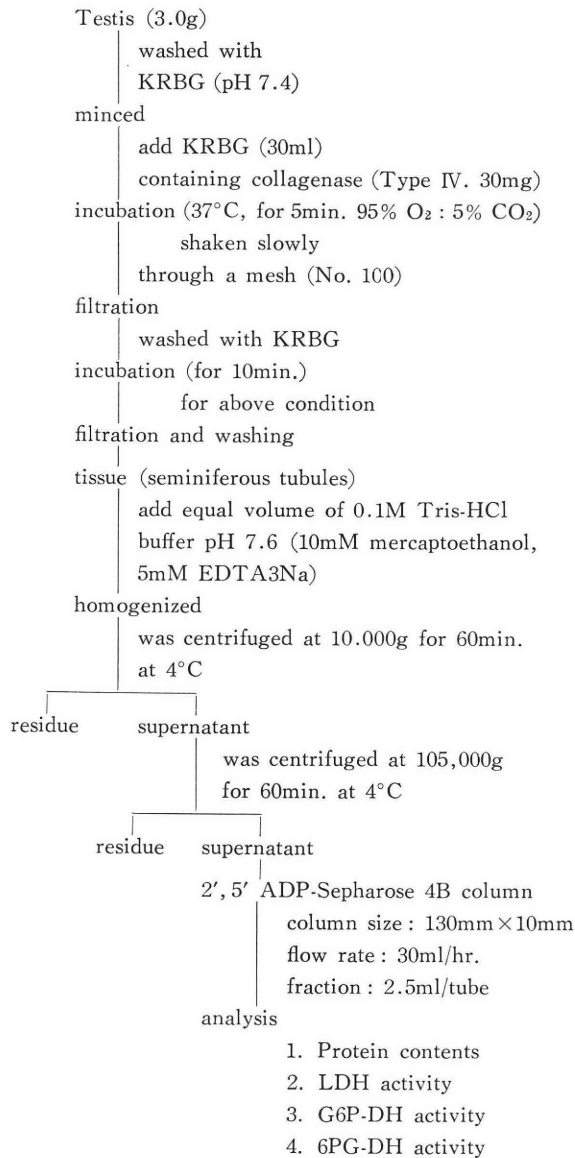


図 1 Experimental Procedure

II. 実験方法

1) ブタ精巣

屠殺後 1 時間前後の生殖可能精巣を実験に供した。

2) 精細管分離および精細管粗抽出液の作製 (図 1)

精細管と間質組織の分離はコラゲナーゼを用いた two step incubation system と mesh 上での組織の洗浄⁵⁾によった。精巣 3.0g を KRBG (pH 7.4) で洗浄し、氷上で鉏を用いて mince し、mince 後コラゲナーゼ type IV 30mg を含む KRBG (30ml) 中で、37°C, 5 分間、95% O₂, 5% CO₂ 気流中でゆるやかに振盪しつつ

incubation し、その後 mesh (NO. 100) 上で、incubation medium を濾過し、組織を KRBG で十分洗浄後、再びコラゲナーゼ溶液中で、初回と同一条件で 10 分間 incubation した。ひきつづき incubation medium の濾過と組織の洗浄を行った。

分離された精細管に 10mM メルカプトエタノール、5mM EDTA 3Na を含む 0.1M Tris-HCl Buffer pH 7.6 を等量加え、Potter-Elvehjem 型ホモジナイザーを用いてホモジナイズ (800rpm, ストローク 5 回) 後、4°C, 10,000g, 60 分間遠心し、その上清を 4°C, 105,000g, 60 分間冷却遠心し、得られた上清を精細管粗抽出液

とし、その一部を蛋白量、酵素活性の測定に使用した。

3) 2', 5' ADP-Sepharose 4B による精製

2.5g の 2', 5'ADP-Sepharose 4B をつめたカラ (130mm×10mm)を 1mM メルカプトエタノール, 5mM EDTA 3Na を含む0.1M Tris-HCl Buffer (pH 7.6) で平衡化後, 残りの精細管粗抽出液を流速 1 時間 30ml, フラクシオン容積2.5ml で添加し, 添加後蛋白, LDH などを溶出させるため前記 Buffer, 続いて5mM NAD 30ml を流し, 得られた各フラクションの蛋白量と LDH 活性を測定し, 蛋白, LDH 活性の消失を確認後, カラムに吸着されている NADP 依存の酵素を溶出させるため, 0.2mM NADP を含む上記 Buffer 30ml を添加して G6P-DH を, 次に段階的に5mM NADP を含む同 Buffer 30ml を流して, 6PG-DH を溶出させ, 2.5ml₁ づつ分画採取した。なお, これらの実験操作は 4°C の低温下で行なつた。採取した各溶液に対して G6P-DH, 6PG-DH および LDH 活性と蛋白量を測定した。最も酵素活性の高かつた分画より得られた G6P-DH, 6PG-DH について比活性, 至適 pH と Michaelis 定数の測定を行なつた。

4) 蛋白量および各酵素活性の測定法

(1) 蛋白量 (表 1)

試料0.1ml に Bradford 試薬5ml を加え, 595nm における吸光度を測定し蛋白量を求めた⁶⁾。

表 1

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

(2) LDH 活性

LDH 活性は Hill 変法^{7,9)}にもとづき測定した。

(3) G6P-DH, 6PG-DH 活性

G6P-DH 活性は Löhr-Waller の方法⁹⁾, 6PG-DH 活性は Wolfson らの方法¹⁰⁾にもとづき測定した。

活性値の表わし方

1 μ M/ml NADPH の340nm における吸光度は6.22であるから,

X × 40D/6.22 (X : キュベット内液量 - ml) より生成 NADPH の μ M が求められる。

5) 2', 5' ADP-Sepharose 4B の性能¹¹⁾

2', 5' ADP-Sepharose 4B はファルマシア社製で,

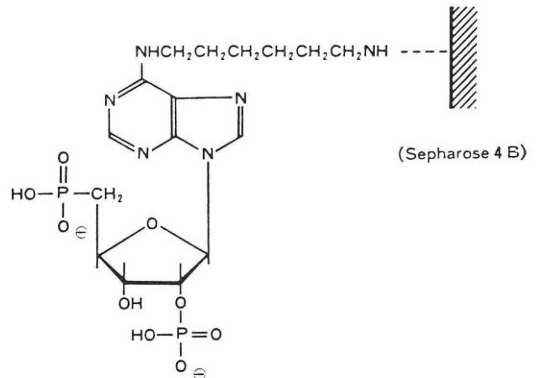


図 2 N⁶-(6-aminohexyl)-adenosine 2', 5'-bisphosphate

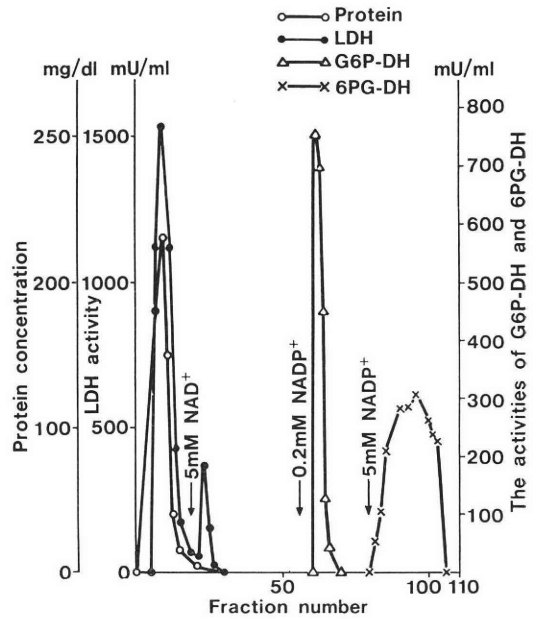


図 3 Affinity chromatography of boar testis extract on 2', 5' ADP-Sepharose 4B

Sepharose 4B に N⁶-(6-aminohexyl)-adenosine 2', 5'-bisphosphate を cyanogen bromide method によりカップリングさせたものである。その主要構造は図2のとうりて, NADP 類似 adenosine 2', 5'-bisphosphate の N⁶ の位置でカップリングさせてあるため, NADP 依存酵素を受容できるリガンドになっている。

III. 実験結果

1) 精巣粗抽出液を2', 5' ADP-Sepharose 4B による Affinity chromatography で精製すると図3のごとく LDH のほとんどと蛋白はそのまま溶出され, 溶出不十分な LDH は 5mM NAD の添加により再度溶出

表 2 Purification of G6P-DH and 6PG-DH from bcar testis crude extract

Enzyme	Specific activity		Purification
	crude extract	peak fraction	
	mIU/mg. P		fold
G6P-DH	226.9	37,625	166
6PG-DH	51.4	6,100	119

されほとんど回収された。続いて0.2mM NADP, 5mM NADP を非連続的に添加すると、カラムに吸着されている NADP 依存酵素である G6P-DH, 6PG-DH がそれぞれ分画採取された。なお G6P-DH のフラクションには6PG-DH, 6PG-DH のフラクションには G6P-DH は認めず、また両者のフラクションには蛋白, LDH は認められず、この結果より両 NADP 依存酵素の分離、精製が確認された。

2) 比活性 (表 2)

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

G6P-DH は粗抽出液に対して、蛋白1mg 当り166倍、6PG-DH は119倍に精製された。

3) pH 活性曲線 (図 4)

至適 pH を決定するために pH 活性曲線を作製した。

4) 至適 pH と Michaelis 定数 (表 3)

pH 活性曲線より G6P-DH の至適 pH は8.3, 6PG-DH は7.1であった。

G6P-DH の Michaelis 定数は $1.3 \times 10^{-2}M$, 6PG-DH は $6.7 \times 10^{-3}M$ であった。

表 4 は前報のブタ精子との比較である。

5) ペントースサイクルと嫌氣的解糖系の代謝活性の相対的比較 (表 5)

嫌氣的解糖系の終産物である Pyruvate を触媒し Lactate に還元する LDH とペントースサイクルの律速酵素である G6P-DH との ratio より両代謝活性を相対的に比較すると、LDH (mg · Protein) — G6P-DH (mg · protein) ratio は0.02で、ペントースサイクルの代謝活

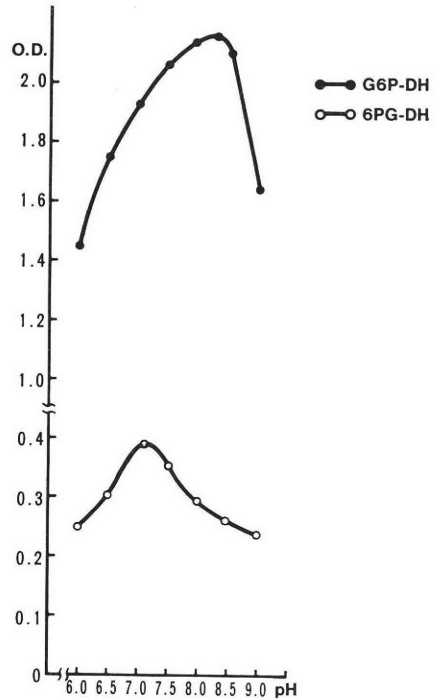


図 4 The dependence of the optical density of G6P-DH and 6PG-DH on PH

表 3 Michaelis-constant and optimum pH of G6P-DH and 6PG-DH

Enzyme	km M	Optimum pH
G6P-DH	1.3×10^{-2}	8.3
6PG-DH	6.7×10^{-3}	7.1

性が嫌氣的解糖系のそれよりも優位を示した。尚ブタ精子の LDH/G6P-DH 比は8.8であった。

IV. 考 案

精子発達、維持およびその機能と物質代謝との関連についての研究は、多くは嫌氣的解糖系を中心に行なわれてきた。一方、この代替回路であるペントースサイクルについては、組織で生成される脂肪酸、ステロイドの合成系に NADPH を、また核酸合成のためにリボースを

表 4 Michaelis-constant and optimum pH of G6P-DH and 6PG-DH

Enzyme	Spermatozoa		Testis	
	G6P-DH	6PG-DH	G6P-DH	6PG-DH
km	$4.96 \times 10^{-4}M$	$7.2 \times 10^{-5}M$	$1.3 \times 10^{-2}M$	$6.7 \times 10^{-3}M$
Optimum pH	8.2	7.2	8.3	7.1

表 5

	LDH/G6P-DH
Spermatozoa	8.8
Testis	0.02

供給するという生理的に重要な役割を演じているにもかかわらず、わずかに組織化学的研究による G6P-DH の局在^{2,3)} および酵素学的検索^{1,2)} が行なわれているにすぎない。その理由として、グルコース-6-リン酸が嫌氣的解糖系によつて代謝されるのかペントースサイクルで代謝されるのかを決定する鍵酵素である G6P-DH の測定方法に信頼しうる方法がなく、種々の生体物質を含んだ粗抽出液について研究されていること、加えて、生殖組織における本酵素の活性の低くさのため、その活性値に信頼がおけないためと推測される。

前報⁴⁾でわれわれはブタ精子中の G6P-DH および6-ホスフォグルコン酸から可逆的に脱炭酸してリブローズ-5-リン酸を生ずる反応を触媒する 6PG-DH の分離精製を 2',5'-ADP-Sepharose 4B を用いて Affinity chromatography を施行し、この方法が両酵素の分離、精製に十分満足しうる方法であることを報告した。

2', 5' ADP-Sepharose 4B の構造は、リガンドの部分に ADP, すなわち NADP の一部に類似している。したがつてこの部分に NADP 依存の G6P-DH, 6PG-DH などが特異的に吸着され、NAD 依存の酵素や蛋白などを吸着しないため、NADP 依存酵素を一度に分離するのに適している。

今回、G6P-DH, 6PG-DH の分離、精製能が極めて高い本法を用い、ブタ精巣中の両酵素の分離、精製をこころみ、同時に嫌氣的解糖系との代謝活性の相対的比較を検討した。

精巣は精子造精器であり、その発達、維持、調節をつかさどると考えられており、またその機構にはテストステロンが関与するといわれている。一方、ペントースサイクルの機能のひとつは、上述したごとく NADPH を供給することであり、この系の活性の高い諸組織では、その特異機能を高めるために NADPH の必要度が増す場合に、その必要に応じて本経路の活性が高まる。肝臓と脂肪組織では、長鎖脂肪酸が合成され、副腎皮質では Steroid 性のホルモンが合成されるが、その還元的な合成過程で、NADPH は必須のものであることは良く知られている事実である。他方、リボースの供給は核酸の合成、ひいては核酸の働きにもとづく蛋白質の合成に欠くことはできない。この核酸と蛋白質の合成増加は、細胞の増殖、肥大、個体の成長などにむすびついている。

このような機能をもつ本経路が精子形成能の発現と維持をつかさどり、ホルモン標的臓器と考えられている精巣に他組織と比べより高い活性を有することは容易に推測される。

ブタ精巣をコラゲナーゼを用いた two step incubation system⁵⁾ と mesh 上での組織洗浄で精細管と間質組織に分離した。分離された精細管はホモジナイズ後、10,000g (4°C)、60分間、その上清を105,000g (4°C)、60分間遠心し、得られた上清を精細管粗抽出液とし、2', 5' ADP-Sepharose 4B に添加、Affinity chromatography を施行した。G6P-DH は0.2mM NADP で、6PG-DH は5mM NADP で分画採取され、前者の分画には6PG-DH、後者の分画には G6P-DH は含まれず、また両者の分画には蛋白、LDH などは認められなかった。この結果から両酵素の分離が確認された。

ペントースサイクルと嫌氣的解糖系の代謝活性の比較は、分離精製された前者の律速酵素である G6P-DH と後者の最終段階に働く LDH の ratio より検討した。糖代謝経路としての両経路について、その代謝活性の比較は厳密にはできないが、G6P-DH の合成増加がみられれば、ペントースサイクルによる糖代謝は促進するわけで、従つて LDH, G6P-DH 活性の比較によりある程度の両経路の代謝活性の比較は可能と考える。

Bloom¹²⁾ は、放射性グルコースを用いた実験で、ラット精巣では本経路が嫌氣的解糖系に比べ約3倍の代謝活性があると報告している。われわれの実験結果においても LDH (mg · protein) — G6P-DH (mg · protein) ratio は0.02で、ブタ精細管でも嫌氣的解糖系に比べ、ペントースサイクルの代謝活性が優位を示した。この結果についてはコラゲナーゼ処置をしたとはいえ、精巣は実質臓器であるため、赤血球溶血による赤血球由来の G6P-DH が混在している可能性を考慮しなければならない。しかしながら、精子形成をつかさどり、男性ホルモン標的臓器といわれるこの臓器にペントースサイクルが活発に働いていることは、精細管機能と本経路との関連に大きな示唆を与えている。

またブタ精子においては LDH/G6P-DH ratio は8.8で従来哺乳類精子においていわれているよりも本経路の高い活性が認められた。

次に G6P-DH, 6PG-DH の比活性について検討したが、G6P-DH は粗抽出液に対して、蛋白1mg 当りの比活性が166倍、6PG-DH は119倍に精製された。

精製された精細管の G6P-DH の Km は $1.3 \times 10^{-2} M$ 、6PG-DH は $6.7 \times 10^{-3} M$ で、ブタ精子の両酵素の Km $4.96 \times 10^{-4} M$ 、 $7.2 \times 10^{-5} M$ と比べ基質への親和性は小さい。

至適 pH は G6P-DH 8.3, 6PG-DH 7.1 でブタ精子の至適 pH とほとんど変わらない。

ブタ精細管のペントースサイクルを酵素学的に検討し、この系の律速酵素である G6P-DH と嫌氣的解糖系の末端にある LDH との比より両代謝系の代謝活性を比較したが、今後、ペントースサイクルとホルモンおよび加齢による精巢との関連について検討を加えたい。

尚、本論文の要旨は第 4 回アンドロロジー学会で報告した。

文 献

- 1) Peterson, R. N. and Freund, M.: Profile of glycolytic enzyme activities in human spermatozoa. *Fert. and Ster.*, 21: 151, 1970.
- 2) Bolton, A. E. and Linford, E.: Presence of the dehydrogenases of the pentose phosphate pathway in boar spermatozoa. *F. Reprod. Fert.*, 21: 353, 1970.
- 3) Sidhu, K. S. and Guraya S. S.: Glycolytic, Krebs cycle and pentose phosphate cycle enzymes in spermatozoa of the buffalo (*Bubalus bubalis*). *J. Reprod. Fert.*, 57: 205, 1979.
- 4) 有沢克夫, 中岡義明, 渡辺 仁: アフィニティークロマトグラフィーによるブタ精子のグルコース-6-リン酸脱水素酵素, 6-ホスホグルコン酸脱水素酵素の分離. *日不妊誌*, 42: 30, 1985.
- 5) 穂坂正彦, 西村隆一, 高井修道, 原田昌興: ヒト分離精細管における testosterone の代謝, *日不妊誌*, 1: 28, 1983.
- 6) Marison, M. B.: A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem*, 72: 284, 1976.
- 7) Hill, B. R. and Levi, C.: Elevation of a serum component in neoplastic disease. *Cancer Res.*, 14: 513, 1954.
- 8) Hill, B. R.: Some properties of serum lactic dehydrogenase. *Cancer Res.*, 16: 460, 1956.
- 9) Löhr, G. W. and Waller, H. D.: Glucose-6-phosphate dehydrogenase. In *Methods of Enzymatic Analysis*. Vol. 2. Bergmeyer, H. U. ed., 636, Academic Press, New York, 1974.
- 10) Wolfson, Jr. S. K. and Ashman, H. G. W.: Isocitric and 6-phosphogluconic dehydrogenase in human blood serum. *Proc. Soc. Exper. Bio. Med.*, 96: 231, 1957.
- 11) Brodelius, P., Larsson, P. -O. and Mosbach, K.: The synthesis of three AMP-analogues: N⁶-(6-aminoheptyl)-adenosine 5'-monophosphate, N⁶-(6-aminoheptyl)-adenosine 2', 5'-bisphosphate, and N⁶-(6-aminoheptyl)-ad-

enosine 3', 5'-bisphosphate and their applications as general ligands in biospecific affinity chromatography. *Eur. J. Biochem.*, 47: 81, 1974.

- 12) Ben Bloom: Catabolism of glucose by mammalian tissues. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 88: 317, 1955.

Pentose phosphate cycle and glycolysis in boar testis

Motohiro Ito and Yoshiaki Nakaoka

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

Hitoshi Watanabe, Keiki Egawa and Hisao Amano

Department of Biochemistry, Toho University, School of Medicine

The purpose of this study is to separate the key enzymes, glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6P-DH) and 6-phosphogluconate dehydrogenase (6PG-DH) in the pentose phosphate cycle and assess the relative contributions in the pentose phosphate cycle and anaerobic pathway to glucose metabolism by investigating the levels of G6P-DH and LDH activity in boar testis.

The seminiferous tubules was separated with collagenase using a specific two step incubation method.

The seminiferous tubules obtained, was homogenized.

The homogenate was centrifuged at 105,000g for 60 min. at 4°C. The separation of G6P-DH and 6PG-DH was performed using 2', 5' ADP-Sepharose 4B. The supernatant was applied to a column (130 mm×10 mm) containing 2', 5' ADP-Sepharose 4B (2.5 g of wet gel), equilibrated in 0.1 M Tris-HCl buffer, pH 7.6, containing 1 mM mercaptoethanol and 5 mM EDTA. Elution of bound enzymes was achieved by the addition of NADP, 0.2 mM and 5 mM, respectively.

Fractions (2.5 ml) were collected at a flow rate of 30 ml/h. G6P-DH was eluted by application of 0.2 mM NADP and 6PG-DH by application of 5 mM NADP.

The Km value was 1.3×10^{-2} M for G6P-DH and 6.7×10^{-3} M for 6PG-DH.

Optimum pH was 8.3 for G6P-DH and 7.1 for 6PG-DH. We compared the pentose phosphate cycle with the Embden Myerhoff pathway

by investigating levels of G6P-DH and LDH activity.

The LDH (mg protein)-G6P-DH (mg protein) ratio was 0.02 in boar testis and 8.8 in boar spermatozoa that we previously studied.

From the results of this study, it was proved that the pentose phosphate cycle was more active than the Embden Myerhoff pathway in boar testis.

(受付: 昭和60年8月1日)

AIH にて二度の妊娠に成功した逆行性射精の一例

Two Successful Conceptions in a Case of Retrograde Ejaculation

札幌医科大学産婦人科学講座

藤井美穂 山本弘 幡 洋

Miho FUJII Hiroshi YAMAMOTO Hiroshi HATA

遠藤俊明 東口篤司 田中昭一

Toshiaki ENDO Atsushi AZUMAGUCHI Shoichi TANAKA

橋本正淑

Masayoshi HASHIMOTO

Department of Obstetrics and Gynecology, School of
Medicine, Sapporo Medical College

(Director: Prof. Masayoshi Hashimoto)

札幌医科大学泌尿器科学講座

熊本悦明

Yoshiaki KUMAMOTO

Department of Urology, School of Medicine,
Sapporo Medical College

(Director: Prof. Yoshiaki Kumamoto)

不妊期間4年7カ月の逆行性射精が原因の不妊夫婦に AIH を試み、6回目で妊娠、出産に成功した。3年後、挙児希望にて再度 AIH を試み、13回目で妊娠に成功、現在妊娠4カ月に経過順調である。精子回収は Hotchkiss 法に準じ、妊娠時の調整された精液所見は、運動性精子数 $2 \sim 3/400 \times F$ 、非運動性精子数 $1 \sim 2/400 \times F$ であった。本症例はわが国において報告されている逆行性射精の AIH による妊娠成功例の第12例目と考えられるとともに、逆行性射精の同一症例が AIH により2度の妊娠に成功した初めての報告である。また本症例の初回の妊娠、出産については、当講座の遠藤らが1980年にわが国における成功6例目として報告している。

(*Jap. J. Fert. Ster.*, 31(2), 193-196, 1986)

緒 言

男性不妊因子として、睾丸障害、精子輸送路の通過障害、前立腺・精囊腺の障害、射精障害のひとつである逆行性射精などがある¹⁾。今回我々は不妊治療として AIH を施行後、6回目で妊娠、出産に成功し、さらに4年3カ月後、13回目の AIH により妊娠成功に至った逆行性射精の症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：K. K. 36歳 会社員
主訴：不妊
初診：昭和54年7月
既往歴：小学校就学前に肺結核、13歳時腎結核、14歳時左腎摘除、30歳時膀胱結石にて手術、31歳時逆行性射精
家族歴：特記すべき事なし
現病歴：26歳で結婚、不妊を主訴に（不妊期間4年7

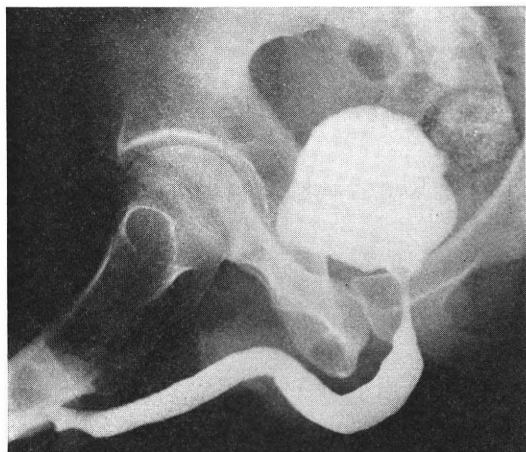


写真 1

表 1 Hotchkiss 法をもとにした精液採取法

1.	施行前 6 時間ぐらゐは水分制限し、尿量の減少を計る
2.	導尿にて膀胱を空虚にし、生理食塩水 100ml, 5% Glucose 100ml で膀胱洗浄
3.	メイロン 10ml で膀胱洗浄
4.	メイロン 20ml 膀胱注入
5.	masturbation
6.	導尿 ↓ 500rpm 5 分間遠沈 ↓ 沈渣 0.5ml ↓ AIH

カ月) 昭和54年 5 月某開業医受診, 射精の経験がなく, 尿中に精子が見られた事から逆行性射精を疑われ, 同年 7 月当院泌尿器科に転院となり逆行性射精と診断され, AIH を開始した. 昭和55年 4 月, 6 回目の AIH で妊娠成功, 同年12月妻は健康な女兒を経産分娩した. 以上の詳細は1980年当講座の遠藤ら²⁾が報告している. 昭和58年 5 月19日再度挙児希望にて当院泌尿器科を受診した.

検査所見: ①尿所見: 黄色透明, pH 5.0, 糖 (-), タンパク (-), 白血球 (-), 赤血球 (-), ②レ線所見: 今回尿道膀胱撮影は施行していないが, 昭和54年 7 月の所見では, 精丘肥大, 後部尿道拡大が見られた (写真 1). ③妻は 32歳で BBT: 松本分類 I 型, HSG, Rubin test, 子宮内膜検査, 頸管粘液検査, 内分泌検査等婦人科学的に異常を認めなかつた.

AIH の方法と経過: 妻の BBT, 頸管粘液検査の結果により排卵日を推定し, AIH 施行日を決定した. 夫には施行予定の 1 週間前より禁欲を指示し, AIH 施行日

表 2 AIH の経過

回数	精子数 (/400XF)		施行日	
	motility (+)	motility (-)		
1	20-30	many	58.9.2	腎盂腎炎にて入院
2	1-2	20-30	58.10.28	
3	1-2	20-30	58.11.24	↑ 抗生剤内服
4	0	many	58.12.24	急性前立腺炎、右腎嚢胞にて入院
5	0	many	59.2.15	
6	5-10	10-20	59.4.14	↑ 抗生剤内服
7	2-3	10-15	59.6.8	
8	2-3	10-15	59.7.6	↓
9	0	many	59.9.22	
10	0	many	59.10.20	
11	0	50-60	59.11.15	
12	0	10	60.2.5	
13 (妊娠成功)	2-3	1-2	60.3.7	

は表 1 の方法に従つて精液を採取した.

第 1 回目 AIH 施行後, 昭和58年 9 月19日熱発と腰痛が出現し腎盂腎炎と診断され, S 泌尿器科病院に即日入院となり同年 9 月25日退院した. 以後抗生剤内服で経過したが, 昭和59年 1 月27日急性前立腺炎と右腎嚢胞の診断で同年 2 月18日まで上記病院に入院, 以後同年 9 月 2 日まで抗生剤を内服した. この間膀胱内精液所見から妊娠可能と判断され, 第 2 回目から第 8 回目まで AIH を施行している.

しかし表 2 に示した様に運動性精子数が非常に少なく, できるだけ運動性良好な精子を回収する目的で, 第 5 回目以降 masturbation 後導尿して回収した精液を遠沈せず, 静置後 0.6ml 子宮腔内に注入了. 12 回目まで不成功が続き, 昭和60年 3 月 7 日第13回目で妊娠に成功した. 妊娠成功時の運動性精子数は前回までと同様少なく, 子宮腔内への注入量を 1.2ml とした. 現在妊娠 4 カ月で経過は順調である.

考 案

逆行性射精が原因となる男子不妊症の頻度は極めて少ないが, 挙児希望の若年夫婦にとっては深刻な問題となりうる.

木村ら³⁾によれば, 射精と呼ばれる生理現象は seminal emission (精液の後部尿道への排出), ejaculation (後部尿道へ排出された精液の体外への射出) の 2 段階より構成される. seminal emission は下腹神経の刺激により起こるが, この際骨盤神経が保たれていることが必要条件であるという. そして seminal emission により後

表 3 逆行性射精の AIH による妊娠・出産成功例 (本邦)

No.	報告者	年度	夫の年齢	妻の年齢	不妊期間	基礎疾患	尿導・膀胱造影	尿道・膀胱鏡	AIH 周期	出生時体重・性別
1	白石	1971	30	—	5年	特記すべき事なし	頸部開大傾向	後部尿道に軽度発赤浮腫	4 周期	2350 g・♀
2	勝岡	1973	34	—	3年	特記すべき事なし	頸部開大	後部尿道発赤浮腫・Schram 現象	5 周期	3650 g・♂
3	遠藤	1975	33	—	3.3年	特記すべき事なし	特記すべき事なし	精阜浮腫 静脈拡張	7 周期	2740 g・♀
4	藤原	1978	28	—	0.8年	特記すべき事なし	頸部開大	—	5 周期	3520 g・♀
5	布施	1980	36	—	—	椎間板ヘルニア手術	頸部開大傾向	Schram 現象	3 周期	3170 g・♀
6*	遠藤	1980	31	—	4.6年	特記すべき事なし	後部尿導拡大	—	6 周期	3310 g・♀
7	対木	1983	28	—	3年	特記すべき事なし	頸部開大傾向 重複尿道	—	3 周期	1720 g・♀
8	鎌田	1983	44	37	10年	糖尿病	—	—	1 周期	2365 g・♂
9	内藤	1983	29	—	0.6年	腰椎前方固定術	—	Schram 現象	4 周期	—
10	兼松	1984	—	—	—	骨盤骨折後	—	—	—	—
11	浜口	1984	31	31	3年	特記すべき事なし	特記すべき事なし	特記すべき事なし	23周期	4074 g・♂
12	自験例	1985	36	32	2.5年	特記すべき事なし	後部尿道拡大	—	13周期	妊娠中

* 本症例初回の妊娠は上表 No. 6 の症例である

部尿道に貯留される精液の量が増加し内圧の上昇が起こった時、それが trigger となり脊髄反射としての ejaculation が起こるが、この反射運動には陰部神経と下腹神経が関与しているという。後部尿道に排出された精液が後部尿道内圧を高めるためには内尿道口が閉鎖していることが必要であり、逆行性射精は ejaculation 時の内尿道口閉鎖が機能的、もしくは器質的に障害され、精液が内尿道口より膀胱内へ逆流することによって生じるもので1947年 Swaab により最初に報告された。

逆行性射精の原因として1) 局所の器質的異常と 2) 支配神経の異常に 2大別される。前者の原因として、経尿道的前立腺切除術 (TUR) 及び経尿道的膀胱頸部切除術^{4,5)}などがあげられるが、TUR 後には高頻度に逆行性射精がみられる。後者の原因としては、胸腹部交感神経節切除術⁶⁾、後腹膜リンパ節郭清術⁷⁾、直腸癌の腹会陰式手術等の骨盤内手術⁸⁾、糖尿病性神経症⁹⁾、グアネシジン等の薬物による chemical sympathectomy¹⁰⁾ などがあげられる。自験例は14歳時に左腎摘除、30歳時に膀胱結石にて手術をうけているが、逆行性射精の原因とは考えにくい。

本症の診断は、ejaculation がなく ejaculation 後に排尿した尿が白濁し多数の精子が認められれば確実となる。尿道膀胱造影での後部尿道の開大、膀胱底の下垂、膀胱鏡検査での精丘肥大、後部尿道の炎症像、Schram 現象が本症特有の所見とされている^{11,12)}。

治療は、内尿道口閉鎖に α -adrenergic receptor が関

与していることから phenylpropanolamine などの α -adrenergic stimulator や塩酸イミプラミンなどの交感神経賦活剤、CONT 阻害剤、L-DOPA、抗ヒスタミン剤、抗コリン剤などを使用する薬物療法^{13,14)}、尿道ブジー、硝酸銀尿道内注入などの機械的療法がある。また手術療法として、膀胱頸部縫縮術が有用であったという報告もある¹⁵⁾。一方以上の治療と異なり、1954年 Hotchkiss¹⁶⁾ により報告された AIH による方法がある。わが国においても1971年白石¹⁷⁾が最初に報告して以来妊娠成功例は11例あるが、膀胱内精子回収条件すなわち、pH、浸透圧、尿素チッ素の影響に注意すべきである。

本症例は AIH 2回目から8回目までに腎盂腎炎、急性前立腺炎に罹患し、この間抗生剤治療をしており、精液回収条件は悪かつたものと思われる。運動性精子数は5以下/400×F と非常に少なく妊娠不成功時の運動率は10%以下であるのに対し、13回目成功時は運動性精子数は変わらないが運動率は50%程度であり、回収条件は比較的良かつたと考えられる。5回目以降は、前回までの回収精液所見が不良だつたため表1の導尿後遠沈を施行せずに、静置後そのまま AIH に用いた。また12回目までは回収精液の0.6ml を子宮腔内に注入したが、13回目には1.2ml 注入した。この際子宮口からの流出はなかつた。今回の妊娠成功に子宮腔内注入量が原因した可能性もある。

飯塚ら¹⁸⁾は、不妊患者における AIH による妊娠成立の平均周期は3.9周期であり10周期までに90%以上が妊

娠に成功することからそれ以上 AIH を行なつても妊娠成立をみない場合は、不妊原因の再検討が必要であるとしている。本症例は13回目で妊娠成功に至つたが、第2回目から第8回目までの7回は前述の疾患があつたため成功までの期間が長かつたと考えられる。

今回我々は、逆行性射精が原因の不妊夫婦に AIH を施行し2度の妊娠に成功したが、条件が整えば1度ならず複数回の妊娠成功の可能性は充分あること、排卵期に合わせて多数回治療に通院する患者側の意志が必要であることを考えさせられた症例であつた。

結 語

AIH 施行により2度の妊娠に成功した逆行性射精の2回目妊娠経過を報告し、若干の文献的考察を加えた。

文 献

- 1) 熊本悦明, 寺田雅生: 男子不妊症の原因, 臨婦産, 29 : 381, 1975.
- 2) 遠藤俊明, 幡 洋, 東口篤司, 福島道夫, 岡部泰樹, 佐藤卓広, 田中昭一, 橋本正淑, 熊本悦明: AIH にて妊娠し, 生児を得た逆行性射精の2例, 産と婦, 49 : 117, 1982.
- 3) 木村行雄: 射精のメカニズム, 臨泌, 34 : 103, 1980.
- 4) Kragt, F. and Schellen, A.: Clinical report about some cases with retrograde ejaculation, *Andrologia*, 10 : 381, 1978.
- 5) Rieser, C.: The etiology of retrograde ejaculation and a method for insemination, *Fertil. & Steril.*, 12 : 488, 1961.
- 6) Rose, S. S.: An investigation into sterility after lumbar ganglionectomy, *Brit. Med. J.*, 31 : 247, 1953.
- 7) Elliot, L. and Herbert, B.: Loss of ejaculation following bilateral retroperitoneal lymphadenectomy, *J. Urol.*, 98 : 375, 1967.
- 8) 白井将文, 松下鉦三郎, 一条貞敏, 竹内睦男, 佐々木桂一: 性生活調査成績, 第III報, 直腸, 結腸癌根治手術後の性生活, 日泌尿会誌, 60 : 508, 1969.
- 9) 浜崎利孝ら: 糖尿病に合併した逆行性射精の1例, 内科, 39 : 169, 1977.
- 10) 布施秀樹他: AIH にて妊娠に成功した逆行性射精の1例, 日不妊会誌, 26 : 280, 1981.
- 11) 安達国昭: 射精の研究, 第6報, 射精における内尿道口の閉鎖の末梢機構について, 日泌尿会誌, 64 : 484, 1973.
- 12) 木村行雄, 安達国昭, 木崎 徳, 伊勢和久: 射精の研究, 第7報, 射精障害症例の検討, 日泌尿会誌, 65 : 218, 1974.
- 13) Brooks, M. E., Berezin, M. and Braf, Z.: Treatment of retrograde ejaculation with imipramine, *Urology*, 15 : 353, 1980.
- 14) 安達国昭, 木村行雄, 木崎 徳, 伊勢和久: Trihydroxypropiophenone 投与が著効を示した射精障害の2例, 臨泌, 28 : 51, 1974.
- 15) 伊勢和久他: 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.
- 16) Hotchkiss, R. S. et al.: Artificial insemination with semen recovered from bladder, *Fertil. & Steril.*, 6 : 37, 1955.
- 17) 白石祐逸, 須藤 迫, 高村郁也, 石川登喜治: 逆行性射精の1例—配偶者間人工授精の成功例一, 臨泌, 25 : 51, 1971.
- 18) 飯塚理八他: 男子不妊症の治療—婦人科の立場から, 特に AIH について—, 臨泌, 31 : 485, 1977.

Two successful conceptions in a case of retrograde ejaculation

Miho Fujii, Hiroshi Yamamoto,
Hiroshi Hata, Toshiaki Endo,
Atsushi Azumaguchi, Shoichi Tanaka
and Masayoshi Hashimoto

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

Yoshiaki Kumamoto

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

The patient first visited our urology clinic in 1979 with the complaint of sterility for the period of 4 years and 7 months. His urologic evaluation revealed idiopathic retrograde ejaculation.

The semen was obtained from the bladder contents after manually induced ejaculation. His wife conceived after the sixth trial of AIH using the semen obtained by means of the modified Hotchkiss method and delivered a healthy baby girl weighing 3310 g by a normal delivery. Three years after delivery, in 1983, he visited the urology again with the desire to have a second child. He suffered at this time from pyelonephritis and acute prostatitis. Semen was again obtained by the modified Hotchkiss method. Movable sperms were scanty in the semen obtained from the bladder contents. His wife, however, conceived after the twelfth AIH. This case is the first report where the wife whose husband was suffering from retrograde ejaculation conceived twice successfully.

(受付: 昭和60年5月27日)

46, X, i(Xq) および 45X/47XXX を呈した Turner 症候群の2症例

Two Cases of Turner Syndrome

島根医科大学医学部産科婦人科学教室

吉野 和男 荒木 芳美 白井 孝昭
Kazuo YOSHINO Yoshimi ARAKI Takaaki SHIRAI
渋川 敏彦 高橋 健太郎 北尾 学
Toshihiko SHIBUKAWA Kentaro TAKAHASHI Manabu KITAO

Department of Obstetrics and Gynecology, Shimane Medical University

Turner 症候群の性染色体構成には種々のものがあり、それぞれ染色体構成により、いろいろな身体的・内分泌学的特徴が報告されている。今回われわれは、46, X, i(Xq), 45X/47XXX を呈する2症例の Turner 症候群を経験した。2症例ともに身体的特徴には乏しいが、性腺發育不全を認め、卵巣は、いわゆる“streak gonad”の状態を示していた。内分泌学的にも2症例ともに高ゴナドトロピン、低エストロゲンであり、第2度無月経であった。

(Jap. J. Fert. Ster., 31(2), 197-201, 1986)

はじめに

近年、著しい発展を遂げつつある染色体研究に伴い、Turner 症候群の性染色体構成は種々の報告がなされている。1761年 Morgagni¹⁾ が卵巣の欠如、侏儒および性的發育不全を有する症例を congenital ovarian deficiency と発表した。その後、1938年に Turner²⁾ は小児發育 (infantilism)、翼状頸 (webbed neck)、外反肘 (cubitus valgus) の3症状を伴った7例の患者を報告し、Turner 症候群と名付けた。性染色体構成は、異数性および構造異常、そして mosaicism が報告されている。また、内分泌学的には、1942年 Albright ら³⁾ が尿中 gonadotropin 値、特に FSH 排泄量の増加と estrogen 値の低下が特徴的な所見であると報告し、この事が性腺障害の原因となることを立証した。

今回、われわれは原発性無月経を主訴として来院し、染色体構成が46, X, i(Xq), 45X/47XXX を呈した2症例を経験したので、Turner 症候群の臨床像、染色体構成などの若干の文献的考察を加えて報告する。

症例 1

患者：[REDACTED] 19歳、女性

家族歴：両親は健在で血族結婚でなく、検査では染色体異常を認めない。同胞は兄2人で健在である。

既往歴：早産児で、出生時体重2kg の未熟児であり、生後4カ月で肺炎の既往がある。

現病歴：19歳になっても初経がなく某開業医より紹介される。

主訴：原発性無月経

初診時所見：身長152.3cm、体重45kg、陰毛・腋毛は全く欠如し、乳房、乳腺の發育は不良であるが、他に体表奇形はみられない(図1)。

内診所見：子宮体は鶏卵大以下で、子宮腔部は親指大で、びらんはなく、両側附属器部位は異常なく、卵巣は触知できない。

臨床診断：子宮發育不全、原発性無月経(第II度無月経)

内分泌学的検査：甲状腺機能—BMR +0.5%, PBI 7.1 μ g/dl, T₃ 2.8ng/ml, T₄ 11.4 μ g/dl。副腎皮質機能—尿中17-KS 4.35mg/day, 17-OHCS 5.43mg/day, メト

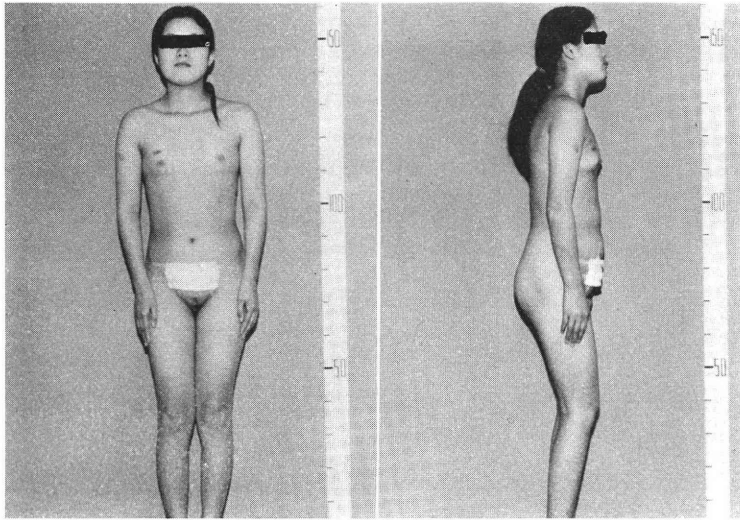


図 1 症例 1 の全身像

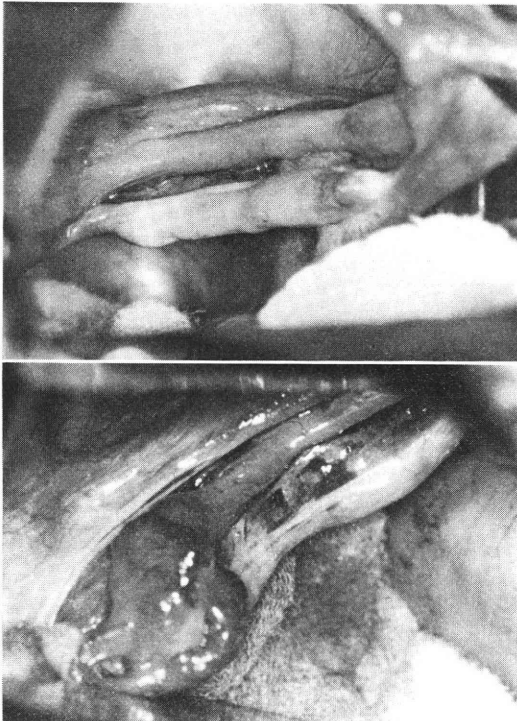


図 2 症例 1 の開腹所見 (左右の卵巣)

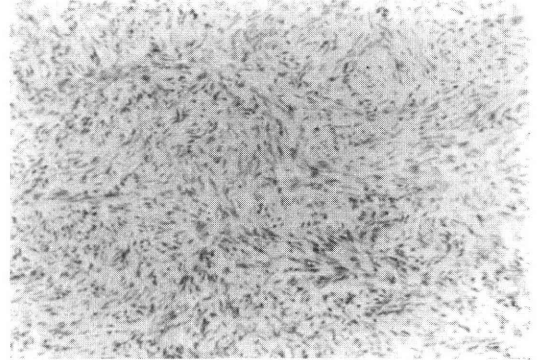


図 3 症例 1 の卵巣組織像 (10×10)

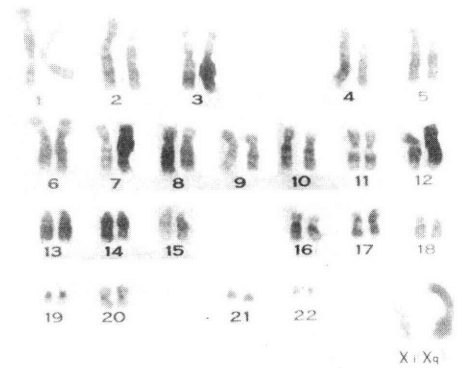


図 4 症例 1 の染色体 (46, X, i(Xq))

ピロントテスト正常, rapid ACTH テスト正常. 血清卵巣ホルモン—estrone 17.3pg/ml, estradiol 10.1pg/ml, estriol 8.6pg/ml, progesterone 125.0pg/ml. LH-RH テストは過剰反応を示す.

開腹所見: 図 2 に示すように, 子宮体部は極度の發育不全の像を呈しており, また, 卵巣は索状でいわゆる“streak gonad”の状態であった. 両側卵管はほぼ正常

の像を呈していた. 病理組織検索のため, 右卵巣にあたる部位の組織を生検した.

病理組織学的所見: 卵巣の組織は間質のみで, 卵胞, 黄体などの像は認められなかつた (図 3).

核型分析: 図 4 に示すように 46, X, i(Xq) であつた.

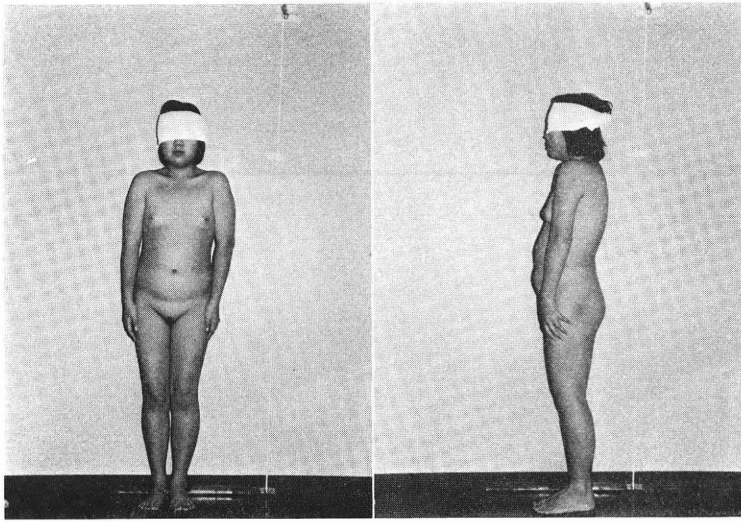


図 5 症例 2 の全身像

症 例 2

患者：[redacted] 17歳，女性

家族歴：特記すべきことなく，同胞は弟1人で健在である。

既往歴：妊娠39週で娩出し，出生時体重は3225g，身長は48cm で正常成熟児であつた。16歳の時肥厚性鼻炎のため左右粘膜下甲介切除術を受けている。

現病歴：17歳で初経開始なく当科を受診する。

主訴：原発性無月経

初診時所見：身長152cm，体重53kg，陰毛・腋毛の発達は悪く，乳房，乳腺の発育は不良であるが，翼状頸，外反肘，楯状胸は認められなかつた（図5）。

内診所見：直腸診にて，非常に小さい子宮体，子宮腔部を触知する。両側付属器部位に異常は認めなく，外陰部は未発達で小児様であつた（図6）。

臨床診断：原発性無月経（第II度無月経），子宮発育

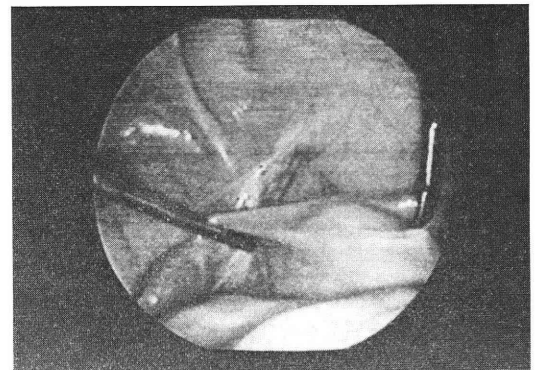
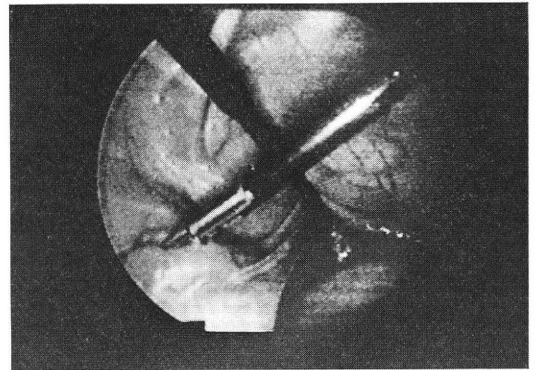


図 7 症例 2 の腹腔鏡所見（左・右の卵巢）



図 6 症例 2 の外陰部

不全

内分泌学的検査：甲状腺機能-T₃ 157μg/dl, T₄ 9.4ng/dl, TSH 5μU/ml. 血清卵巢ホルモン-estrone 18pg/ml, estradiol < 10pg/ml, estriol < 10pg/ml, progesterone 0.7ng/ml. 血清 gonadotropin-LH 99mIU/ml, FSH 81mIU/ml, PRL 7ng/ml. LH-RH テストは過剰反応を

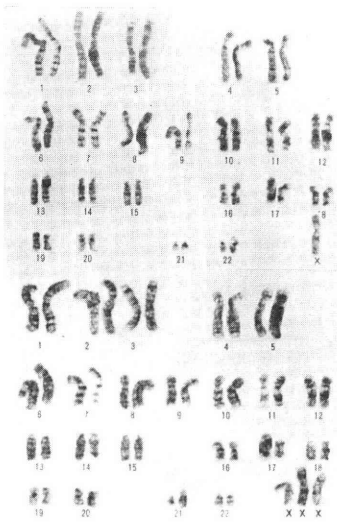


図 8 症例 2 の染色体 (45X/47XXX)

示し、プレマリンテストは抑制反応は認められたが、反跳的増量反応は認められない。

腹腔鏡所見：図 7 に示すように子宮体部は小児様で拇指頭大の大きさで、厚さが薄く、子宮發育不全の像を呈していた。両側卵管、円靭帯は正常の位置に存在し、ほぼ正常の大きさで長さであった。両側の卵巣は卵管にそつて索状に走り、全く痕跡的であり、いわゆる“streak gonad”の状態であった。なお、卵巣の生検は卵巣が痕跡的であり施行しなかつた。

核型分析：図 8 に示すように 45X/47XXX であつた。

考 察

1959年 Ford ら⁴⁾は Turner 症候群の患者の染色体が 45X (Xモノソミー)であることを明らかにし、Turner 症候群が性染色体の異常にもつづくものであると報告した。その後の染色体研究により、X染色体の構造異常やモザイクなどの症例が多数報告されている。Turner 症候群の染色体構成は種々のタイプが報告され、本症候群では体細胞の少なくともある細胞系において第 2 の性染色体に異常があると考えられるようになり、1)、第 2 の性染色体の欠如 (45X)、2)、第 2 の性染色体の形態的異常 (X, i (Xq), XXp- など)、3)、1) か 2) のような異常をもつ細胞系のほかに正常あるいは 1) の細胞系の混在するモザイクという 3 つの亜型に分けられる⁵⁾。そして、染色体異常の共通点はひとつの X 染色体短腕部の欠損がみられることである。症例 1 は、第 2 の性染色体の形態的異常であり、核型は 46, X, i (Xq) である。症例 2 はモザイクを示し、核型は 45X/47XXX である。最近、染色体核型別に臨床症状の出現状況が論じ

られており⁶⁻⁸⁾、X染色体長腕の欠損だけの場合は、性腺發育不全、原発性無月経は認められるが、短軀などの身体的異常は認められない。また、X染色体短腕欠損患者に妊娠や排卵がみられることが報告され⁹⁾、短腕の p 21 から末端までの欠損が起こつても妊娠が可能であるが、p11 の欠損を含むと妊娠は起こりえず、p11 は卵巣 (排卵) 形成に重要な役割を担っていると推測され、短腕の p21 から末端までの欠損では性腺形成不全が出現しないことが証明されている。症例 1 では X 染色体の長腕は存在し短腕の異常が指摘され、身体的異常は少なく、性腺發育不全、原発性無月経が認められている。

Turner 症候群の成因検索は生まれてくる少数の症例のみについてしか行えないので、その発生原因が両親のどちら側にある場合が多いかを推定するのは困難である。臨床症状では、IUGR の傾向があり症例 1 でこの事が認められている。また、低身長がほとんどの症例で認められ、欧米で平均 141 ± 0.6cm、本邦で平均 135cm である¹⁰⁾。しかし、今回の 2 症例では極端な低身長ではなく、核型により低身長の出現頻度に差があることが推定される。

体型は短頸で幅広く、肩幅も広い。そして、乳房は發育不良であり、外反肘を認めることもある。性器では恥毛はほとんど見られず、陰は狭小で子宮は發育不全である。2 症例ともに上記の症状を認めると共に、子宮發育不全でもある。卵巣の組織は結合織だけとされており、症例 1 の卵巣生検で、卵胞・黄体を認めず、症例 2 でも痕跡卵巣であつた。この卵巣は“streak ovaries” (索状卵巣) と呼ばれ、本症候群の特徴の 1 つである。その他種々の奇形を認めることもある。

内分泌学的には今回の 2 症例ともに、高ゴナドトロピン、低エストロゲンが特徴的であり、血中の成長ホルモンは正常範囲内であり、また、甲状腺ホルモンも多くは正常範囲内である。

Turner 症候群に対する根本的な治療法はないが、二次性徴の發育促進のためにはエストロゲン療法が必要であり、またエストロゲン、プロゲステロンの併用投与 (Kaufmann 療法) により月経様出血を惹起させることはできる。Kaufmann 療法の意義については過大評価することはできないが、月経様出血を見ることだけでも患者にとつて大きな精神的な救いであることを銘記しなければならない。またエストロゲン投与による悪性腫瘍の発生には十分注意しなくてはならないし、今後に残された問題である。

おわりに

Turner 症候群の 2 症例について、核型、身体的・内

分泌学的特徴について若干の文献的考察を加え報告した。

文 献

- 1) Kermauner, F.: Das Fehlen beider Keimdrüsen. Beitr. Z. Path. Anat. U. Z. allg. Path., 54 : 478, 1912.
- 2) Turner, H. H. A.: A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. Endocrinology, 23 : 566, 1938.
- 3) Albright, F., Smith, P. and Fraser, R.: A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature. Am. J. M. Sc., 204 : 625, 1942.
- 4) Ford, C. E., Jones, K. W., Polani, P. E., de Almeida, J. G. and Briggs, J. H.: A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). Lancet 1 : 711, 1959.
- 5) 藤合京一郎: 半陰陽, 現代産科婦人科学大系 8 A, 女性性器の奇形 発育・位置異常損傷 炎症 (鈴木雅洲ら編), 35, 中山書店, 東京, 1971.
- 6) Ferguson-Smith, M. A.: Karyotype-phenotype correlations in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformations. J. Med. Genet., 2 : 142, 1965.
- 7) 近藤郁子, 佐々木本道: X染色体の構造異常を伴った2例のターナー症における核型と表現型ならびにX染色体のDNA後期複製パターン. 染色体, 100 : 3155, 1975.
- 8) Palmer, G. G. and Reichmann, A.: Chromosomal and clinical findings in 110 females with Turner syndrome. Hum. Genet., 35 : 35, 1976.
- 9) Fraccaro, M., Maraschio, P., Pasquali, F. and Scappaticci, S.: Women heterozygous for deficiency of the (p21-pter) region of the X chromosome are fertile. Hum. Genet., 39 : 283, 1977.
- 10) 辻 清: 染色体分析. 産婦人科 MOOK No.13 (坂本正一ら編), 99, 金原出版, 東京, 1980.

Two cases of Turner syndrome

**Kuazo Yoshino, Yoshimi Araki,
Takaaki Shirai, Toshihiko Shibukawa,
Kentaro Takahashi and Manabu Kitao**

Department of Obstetrics and Gynecology,
Shimane Medical University

It is reported that there were many types of chromosomes with Turner syndrome and they were different features physiologically and endocrinologically. We had two types of Turner syndrome and their chromosomes were 46, X, i (Xq), 45X/47XXX respectively. Both patients of Turner syndrome had little physiological features of Turner syndrome, but they had hypoplasia of gonad and their ovaries were so-called "streak gonad". They were primary amenorrhea 2nd grade, and hypergonadotropic hypogonadism.

(受付: 昭和60年10月18日)

培養ヒト顆粒膜細胞エストロゲン産生に及ぼす clomiphene citrate の影響

Direct Effect of Clomiphene Citrate on the Estrogen Biosynthesis of Human Granulosa Cells in Culture

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 (指導: 飯塚理八教授)

服 部 政 博

Masahiro HATTORI

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

clomiphene citrate (以下 CL) は、主に間脳に Estrogen 拮抗薬 (E antagonist) として作用し、Gonadotropin Releasing Hormone (以下 Gn RH) 分泌を促進し排卵を誘発すると考えられているが、同時に CL は卵巣に対しても作用を有することが示唆されており、未だ、はつきりとした排卵誘発機序はわかっていない。著者は、ヒト顆粒膜細胞を培養し、顆粒膜細胞の分泌する Estradiol (以下 E₂) 量に対する CL の影響につき実験し、CL のヒト卵巣直接作用の可能性を検討した。その結果、培養液に CL を単独に添加しても E₂ 分泌量は、対照群と有意の差を認めなかった。しかし培養液に E₂ 産生の基質として Testosterone (以下 T) 100ng/ml と E₂ 産生刺激物質として FSH 200ng/ml を加えた条件下で CL を添加すると、対照群に比べ有意に多量の E₂ 分泌を認めた。又、培養液に T, FSH, 更に FSH に対する感受性を増大させる Diethylstilbestrol (以下 DES) 10ng/ml を加えると E₂ 分泌量は増加するが、同時に CL を添加しても E₂ 分泌量に変化を認めなかった。以上の結果より CL は、DES による E₂ 分泌促進作用に拮抗せず、E-antagonist の作用は示さず、むしろ E-agonist として直接卵巣 E₂ 分泌を促進するように作用することが明らかとなった。従って CL の排卵誘発機序には、中枢作用とならんでこの卵巣直接作用も重要な役割を演じていることが示唆された。

(Jap. J. Fert. Ster., 31(2), 202-209, 1986)

緒 言

1961年 Greenblatt らの報告^{1,2)}により CL の優秀な排卵誘発作用が示されて以来、今日では CL は、排卵誘発の first choice として広く使用されている。CL は、化学名 1-[P(β-diethylamino-ethoxy) phenyl]-1, 2-diphenyl-2-chloroethylene であり、構造は図1の如くである。分子量は598.09, cis, trans の光学異性体を50%ずつ含む物質であり、その半減期は、マウスで24時間、サルで48時間、ヒトでは5日位と考えられる。CL は、抗エストロゲン作用、及び弱いエストロゲン作用を

持ち、cis-CL は抗エストロゲン作用、trans-CL はエストロゲン作用を持つと言われる^{3,4)}。CL の排卵誘発機序については、未だ、はつきりとしたものはないが、一般的に間脳にて抗エストロゲンの作用^{5,7)}し、その結果 Gn-RH の分泌を増加させ、ひいては下垂体からの FSH の分泌を促し、卵巣での卵胞の発育をおこし、やがて排卵につながると考えられている。間脳だけでなく、CL は下垂体に対しても作用すると考えられ、下垂体に対しては、抗エストロゲンのというよりは、エストロゲンの作用し下垂体の Gn-RH に対する感受性を増大させると考えられる⁸⁻¹⁰⁾。即ち CL により Gn-RH

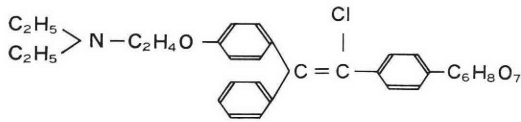


図 1 Clomiphene Citrate の構造式

に刺激された下垂体からの Gn の分泌は、促進されると考えられている。又、CL は卵巣に対しても作用を有すると考えられており、著者らは既に *in vitro* で CL がヒト顆粒膜細胞の E₂ 分泌を増加させると報告し¹¹⁾、また臨床的に、CL 投与後 LH の上昇に先立ち E₂ の増加を認めており¹²⁾、基礎的、臨床的に CL の卵巣直接作用の存在を推定している。しかし一方では、CL は卵巣の E₂ 産生を抑制するという全く相異なる報告^{13,14)}もあり、未だ統一的な見解は得られていない。今回、著者は卵巣に対する CL の直接作用をみるため、ヒト顆粒膜細胞を培養し、ヒト顆粒膜細胞が分泌する E₂ 量に対する CL の作用について検討を加えた。

実験材料及び方法

(a) 実験材料

29歳より39歳までの内分泌学的な異常のない、正常月経周期を有する婦人22症例から、月経周期14日以内、即ち排卵前、卵胞期に子宮筋腫、卵巣嚢腫、子宮癌等の開腹手術の際に卵巣より採取した。実験に供した卵胞は2群に分け、卵胞期の直径6mm 以下の卵胞より採取した顆粒膜細胞を卵胞期初期顆粒膜細胞、卵胞期中期～後期の直径6mm 以上の卵胞より採取した顆粒膜細胞を卵胞期後期顆粒膜細胞とした。

(b) 培養液及び試薬

培養液は DIFCO の TC199 に、GIBCO の fetal calf serum (FCS) を20%添加したものを使用し、培養液に添加する試薬として clomiphene citrate (Shionogi, Lot No. LDD3V1), FSH (NIAMDD-hFSH-2), Testosterone (Sigma), Diethylstilbestrol (Nakarai, Lot. MOP3137) を使用した。FSH は試薬をそのまま TC199 にて希釈し使用したが、他の試薬は、先ず ethanol で溶解し10mg/ml の溶液をつくりその後 TC199 にて希釈して使用した。

(c) 培養方法

顆粒膜細胞培養法は、既に報告した方法に準じた¹⁵⁾。即ち無菌的に採取した卵巣を冷却した PBS 下に静置し、卵胞を周囲組織より遊離しその直径を測定し、26ゲージ注射針にて顆粒膜細胞を卵胞液とともに吸引採取し、600G 10分にて顆粒膜細胞を遠沈、上清卵胞液を除去、TC199 を加えピペティングにより顆粒膜細胞を

個々の細胞に分離、細胞数算定後、TC199+20% FCS に浮遊させ、Falcon tissue culture dish 35×10mm (#3001) に 10⁵cells/ml になるように希釈、37°C、95% air-5% CO₂ 下にて12日間培養した。培養液に種々の試薬を添加、2日毎に培養液を全量交換、培養液中に放出された E₂ 量を radioimmunoassay¹⁶⁾ にて測定した。培養液に添加する DES, CL は E₂ RIA には影響を与えず、cross reactivity は認めなかった。測定値の平均値は mean±S. E. で示し Student's t-test にて統計処理し、P<0.05を有意差ありとした。なお卵胞期初期の1つの卵胞から得られる顆粒膜細胞は少ないため、卵胞期初期顆粒膜細胞の培養では、1つの卵巣から得られるすべての顆粒膜細胞をいつしよにして使用したが、卵胞期後期顆粒膜細胞の培養では1つの卵胞より得た顆粒膜細胞を使用した。

結 果

① 卵胞期初期顆粒膜細胞に対する CL 単独の作用

卵胞期初期顆粒膜細胞を培養し、培養液に10ng/ml、100ng/ml の濃度の CL を培養2日目より単独に添加し、培養液中に放出される E₂ 量を測定した。培養液に添加する CL の量により、CL 非添加の対照群、10ng/ml 添加群、100ng/ml 添加群の3群にわけた(図2)。対照群では、培養2日目 1.40±0.38ng/10⁵cells/2days (mean±SE, n=4) E₂ 分泌量を示し、培養4日目急激に減少し0.25±0.02ng の E₂ 分泌量を示す。以後培養12日目まで、培養6日目0.15±0.02ng 培養8日目0.08±0.02ng、培養10日目0.05±0.01ng、培養12日目0.03±

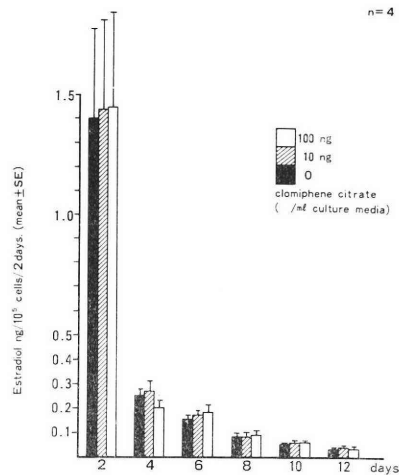


図 2 Effect of clomiphene citrate on estradiol production by granulosa cells of early follicular phase (follicular size φ 6mm ↓)

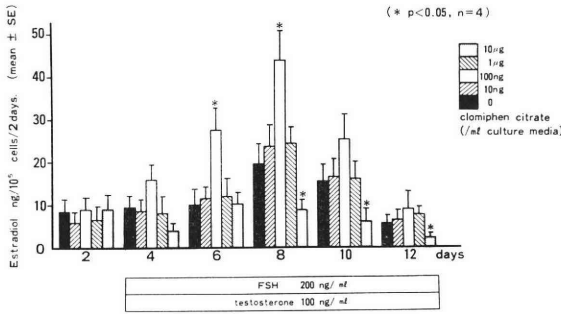


図3 Effect of clomiphene citrate on estradiol production by granulosa cells of early follicular phase in the presence of FSH and testosterone (follicular size ϕ 6mm ↓)

0.01ng と E₂ 分泌量は、漸減傾向を示した。CL 10ng/ml 添加群、CL 100 μ g/ml 添加群ともほぼ同様の傾向を示し、3群の間に E₂ 分泌量につき有意の差はみられなかった。

② 卵胞期初期顆粒膜細胞を T, FSH 添加にて培養した時の CL の作用

卵胞期初期顆粒膜細胞を培養し、培養液に E₂ 産生の基質として Testosterone (T) 100ng/ml、及び E₂ 産生刺激物質として FSH 200 μ g/ml を培養2日目より添加した。T, FSH の添加量は既に報告した如く最も E₂ 産生を刺激する濃度を用いた¹¹⁾。培養液に更に種々の濃度の CL を培養2日目より添加し、培養液中に放出される E₂ 量を測定した。培養液中の CL 添加量により CL 非添加の対照群、10ng/ml 添加群、100ng/ml 添加群、1 μ g/ml 添加群、10 μ g/ml 添加群の5群にわけた(図3)。対照群は、培養2日目 8.5 \pm 2.9ng/10⁶cells/2days (m \pm SE, n = 4) の E₂ 分泌量を示し、培養4日目 9.5 \pm 2.8ng, 培養6日目 12.7 \pm 3.9ng と漸増傾向を示し、培養8日目 19.6 \pm 4.8ng と E₂ 分泌量の peak を示した。以後培養12日目までは、E₂ 分泌量は漸減傾向を示した。CL 100ng/ml 添加群では、培養2日目 9.0 \pm 2.9ng/10⁶cells/2days (m \pm SE, n = 4) の E₂ 分泌量を示し、培養4日目 15.9 \pm 3.7ng と他の4群に比較してやや高い E₂ 分泌量を示すが有意差は認められなかった。培養6日目 27.5 \pm 5.7ng の E₂ 分泌量を示し、これは対照群の約2倍と有意 (P<0.05) の E₂ 分泌量の増加を認めた。又、培養8日目でも CL 100ng/ml 添加群では 43.8 \pm 7.1ng と対照群に比較して約2倍の有意 (P<0.05) の E₂ 分泌量の増加を認めた。培養10日目、12日目とも CL 100ng/ml 添加群は、対照群に比較し E₂ 分泌量は高い傾向にあるもいずれも有意差は認めら

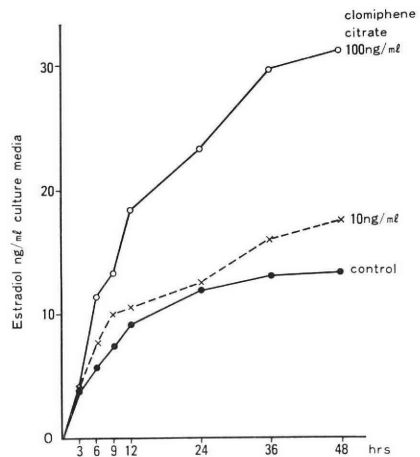


図4 Time-course of estradiol production by granulosa cells of early follicular phase (follicular size ϕ 6mm ↓)

れなかつた。CL 10ng/ml 添加群及び CL 1 μ g/ml 添加群の2群は、培養12日間を通じほぼ対照群と同様の E₂ 分泌量を示し、いずれの日においても対照群と有意な差は認められなかつた。CL 10 μ g/ml 添加群は、培養6日目までは対照群と同様の E₂ 分泌量を示したが、培養8日目以後は、対照群に比較して有意 (P<0.05) の E₂ 分泌量の減少を示した。図4は、卵胞期初期顆粒膜細胞を培養し、培養2日目より培養液に T 100ng/ml, FSH 200 ng/ml, 更に CL の濃度を変えて添加し、培養4日目から6日目にかけて、3, 6, 9, 12, 24, 36, 48時間毎に培養液より0.1ml ずつ sampling し、その時間毎の E₂ 分泌量を plot した time course を描いたものである。CL 非添加の対照は、はじめの12時間はほぼ直線的に E₂ 分泌量の増加をみたが、その後だいに E₂ 分泌量の増加がはなくなり曲線もなだらかとなり48時間でほぼ plateau に達した。CL 10ng/ml 添加では、対照よりやや E₂ 分泌量は高いが、ほぼ同様の曲線を描き48時間後でも E₂ 分泌量は対照と余り変化はなかつた。CL 100ng/ml 添加では対照と比べかなり多量の E₂ 分泌量を示し、48時間後には対照の2倍以上の E₂ 分泌量を示した。

卵胞期初期顆粒膜細胞で培養液に T, FSH を添加しない時には、培養4日目に E₂ 分泌量は急激な減少を示し、その後の培養12日間を通じ E₂ 分泌量は漸減を示したが、培養液に T 100ng/ml, FSH 200ng/ml を添加すると培養8日目まで E₂ 分泌量は漸増し、その後漸減するパターンを示した。

③ 卵胞期後期顆粒膜細胞を T, FSH 添加にて培養した時の CL の作用

卵胞期後期顆粒膜細胞を培養し、培養液に T 100ng/

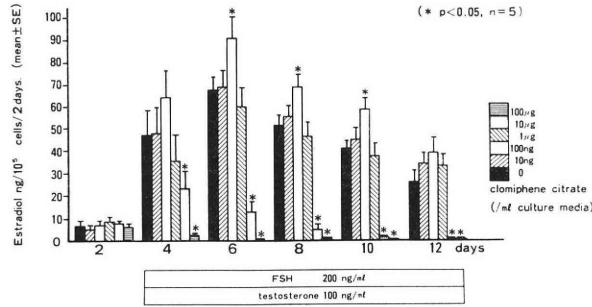


図 5 Effect of clomiphene citrate on estradiol production by granulosa cells of late follicular phase in the presence of FSH and testosterone (follicular size ϕ 6mm \uparrow)

ml, FSH 200ng/ml を培養 2 日目より添加し, 更に種々の濃度の CL を同様に培養 2 日目より添加した. 培養液に添加する CL の量により, CL 非添加の対照群, 10 ng/ml 添加群, 100ng/ml 添加群, 1 μ g/ml 添加群, 10 μ g/ml 添加群, 100 μ g/ml 添加群の 6 群にわたった (図 5). 対照群では, 培養 2 日目 6.4 \pm 2.6ng/10⁶cells/2 days (m+SE, n = 5) の E₂ 分泌量を示し, 培養 4 日目 46.7 \pm 11.2ng と急激な E₂ 分泌量の増加を示した. 培養 6 日目 67.2 \pm 6.5ng と E₂ 分泌量の peak を示し, 以後培養 12 日目まで E₂ 分泌量は漸減した. CL 100ng/ml 添加群では, 培養 2 日目 6.9 \pm 2.0ng の E₂ 分泌量を示し, 培養 4 日目 64.0 \pm 12.4ng と急激な E₂ 分泌量の増加を示したが, 対照群と比較し, やや E₂ 分泌量の増加をみるも有意差は認められなかった. 培養 6 日目, 8 日目, 10 日目では, それぞれ 90.7 \pm 10.3ng, 69.0 \pm 5.6 ng, 58.5 \pm 5.8ng の E₂ 分泌量を認め, それぞれ対照群に比較し有意 (P < 0.05) の E₂ 分泌量の増加を認めた. 培養 12 日目 38.6 \pm 6.9ng と対照群に比較し E₂ 分泌量の高い傾向をみるも有意差は認められなかった. CL 10ng/ml 添加群, CL 1 μ g/ml 添加群の 2 群は, 培養 12 日間を通じほぼ対照群と同様の E₂ 分泌量を示し, いずれの日も対照群と有意な差は認められなかった. CL 10 μ g/ml 添加群, CL 100 μ g/ml 添加群の 2 群は, 培養 4 日目以後, 対照群に比較して有意 (P < 0.05) の E₂ 分泌量の減少を示した.

卵胞期初期顆粒膜細胞を培養した時と比較すると卵胞期後期顆粒膜細胞の培養では, E₂ 分泌量はかなり多量であり, 培養 4 日目に急激な E₂ 分泌量の増加を示し, 培養 6 日目には E₂ 分泌量は peak に達し, その後の培養 12 日間は漸減するパターンを示した.

④ 卵胞期後期顆粒膜細胞を T, FSH 添加にて培養した時の DES の作用

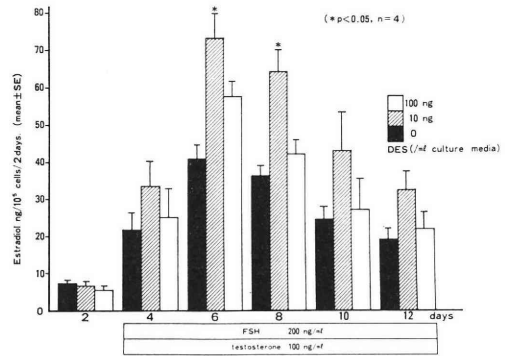


図 6 Effect of DES on estradiol production by granulosa cells of late follicular phase (follicular size ϕ 6mm \uparrow)

卵胞期後期顆粒膜細胞を培養し, 培養液に T 100ng/ml, FSH 200ng/ml を培養 2 日目より添加し, 更に顆粒膜細胞の FSH に対する感受性を増大させるため Diethylstilbestrol (DES) を培養 2 日目より添加した. 培養液中に添加する DES の量により DES 非添加の対照群, 10ng/ml 添加群, 100ng/ml 添加群の 3 群にわたった (図 6). 対照群は, 培養 2 日目 7.4 \pm 1.4ng/10⁶cells/2days (m+SE, n = 4) の E₂ 分泌量を示し, 培養 4 日目 21.5 \pm 4.9ng と急激に E₂ 分泌量は増加し, 培養 6 日目 40.4 \pm 3.7ng と E₂ 分泌量の peak を示した. 以後, 培養 12 日目まで E₂ 分泌量は漸減する傾向を示した. DES 10ng/ml 添加群では, 培養 2 日目 6.6 \pm 1.6ng/10⁶cells/2days (m+SE, n = 4) の E₂ 分泌量を示し, 培養 4 日目 33.2 \pm 6.9ng と急激な E₂ 分泌量の増加を示した. 対照群に比較し E₂ 分泌量はやや高い傾向はあるも有意差は認められなかった. 培養 6 日目 72.6 \pm 6.9ng と E₂ 分泌量の peak を示し, これは対照群の約 1.8 倍と有意 (P < 0.05) の E₂ 分泌量の増加を認めた. 培養

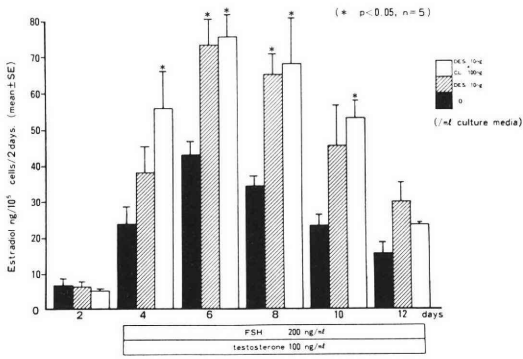


図7 Effect of DES and DES+CL on estradiol production by granulosa cells of late follicular phase (follicular size ϕ 6mm \uparrow)

8日目も 63.9 ± 6.3 ng と対照群に比較し約1.8倍の有意 ($P < 0.05$) の E_2 分泌量の増加を認めた。培養10日目、12日目と E_2 分泌量は、漸減傾向を示し、DES 10ng/ml 添加群は対照群に比較しやや E_2 分泌量が多い傾向を示すが有意差は認められなかった。DES 100ng/ml 添加群では対照群に比較し E_2 分泌量が多い傾向にあるも有意差は、いずれの日も認められなかった。

⑤ 卵胞期後期顆粒膜細胞を T, FSH 添加にて培養した時の DES, CL 同時添加の影響

卵胞期後期顆粒膜細胞を培養し、培養液に T 100ng/ml, FSH 200ng/ml を培養2日目より添加し、更に DES 10ng/ml 及び CL 100ng/ml を組合わせて同様に培養2日目より添加した。DES, CL を添加していない対照群, DES 10ng/ml 添加群, DES 10ng/ml+CL 100ng/ml 添加群の3群にわけた(図7)。対照群では培養2日目 6.8 ± 1.8 ng/10⁵cells/2days ($m \pm SE$, $n = 5$) の E_2 分泌量を示し、培養4日目 23.6 ± 5.6 ng と急激な E_2 分泌量の増加を示し、培養6日目には 42.8 ± 3.8 ng の E_2 分泌量の peak を示した。以後、培養12日目まで E_2 分泌量は漸減した。DES 10ng/ml 添加群では培養2日目 6.3 ± 1.7 ng/10⁵cells/2days ($m \pm SE$, $n = 5$)、培養4日目 38.1 ± 7.1 ng の E_2 分泌量を示し、培養6日目 73.4 ± 7.2 ng と E_2 分泌量は peak を示した。以後、培養12日目まで E_2 分泌量は漸減傾向を示した。培養6日目、8日目は、それぞれ 73.4 ± 7.2 ng, 65.0 ± 5.8 ng の E_2 分泌量を示し、これは対照群に比較し有意 ($P < 0.05$) の E_2 分泌量の増加であった。DES 10ng/ml \pm CL 100ng/ml 同時添加群では、培養2日目 5.1 ± 0.6 ng/10⁵cells/2days ($m \pm SE$, $n = 5$)、培養4日目には 55.8 ± 10.4 ng と E_2 分泌量の急激な増加を示した。培養6日目 75.3 ± 6.0 ng と E_2 分泌量の peak を示し、以

後培養12日目まで E_2 分泌量は漸減傾向を示した。培養4日目、6日目、8日目、10日目では、対照群に比較し有意 ($P < 0.05$) の E_2 分泌量の増加を認めた。DES 10ng/ml 添加群と比較すると E_2 分泌量はやや高い傾向にあるも、いずれの日も有意差は認められなかった。

考 按

今回の実験では、CL は培養顆粒膜細胞に対し直接的に作用し、 E_2 分泌を促進するように働くことが示された。卵胞の大きさにより顆粒膜細胞の E_2 分泌量には、かなりの差が認められた。即ち卵胞直径6mm 以上の卵胞期後期の卵胞より得られた顆粒膜細胞の E_2 分泌量は、卵胞直径6mm 以下の卵胞期初期のその数倍の E_2 分泌量を認めた。又、FSH に対する反応の仕方も、卵胞期後期の卵胞より得られた顆粒膜細胞は、卵胞期初期のものより速やかに反応を示すと考えられた。即ち卵胞期後期顆粒膜細胞の培養では、培養6日目には E_2 分泌量の peak を認めるのに対し卵胞期初期顆粒膜細胞では培養8日目に peak を認めた。これは卵胞期後期顆粒膜細胞では、採取時、既に FSH に対する感受性が充分高いのに対し、卵胞期初期顆粒膜細胞では、培養液中の FSH と E_2 にさらされて FSH に対する感受性が徐々に高くなっていくためではないかと推察された。

20% FCS 添加 TC-199の培養液のみで顆粒膜細胞を培養すると、分泌される E_2 量は微量で培養日数とともに漸減した。Two cell-two gonadotropin theory¹⁷⁻¹⁹⁾によると顆粒膜細胞は Androgen (A) を基質として FSH の作用を受け、 E_2 を産生すると考えられているので A, FSH のない環境下では E_2 産生は、ほとんど行われないと考えられる。培養液に T, FSH を添加しない条件下では、 E_2 分泌量は培養日数とともに漸減し、培養液に CL を添加しても E_2 分泌量には、なんら変化は認められなかった。

培養液に E_2 産生の基質として T, 更に FSH を添加すると顆粒膜細胞の E_2 分泌量は増加を示した。この T, FSH を培養液に添加した条件下において、CL を培養液に添加すると E_2 分泌は促進されたが、その E_2 分泌促進の度合は、卵胞期初期顆粒膜細胞の方が卵胞期後期顆粒膜細胞より高い傾向がみられた。即ち、卵胞期初期顆粒膜細胞は、CL 添加により CL 非添加の約2倍の E_2 分泌量の増加をみるのに対し、卵胞期後期のもでは約1.4倍の増加をみるのにすぎなかった。これは、卵胞期初期顆粒膜細胞では、 E_2 産生の能力に未だ開発されていない部分が多いのに対し、卵胞期後期顆粒膜細胞では、 E_2 産生のための能力が卵胞期初期のものより開発されているためかもしれない。

培養液中に添加する CL の量については、100ng/ml 添加時に有意 ($P < 0.05$) の E_2 分泌量の増加作用をみるが、10ng/ml, 1 μ g/ml 添加時にも有意差は認められなかったが、 E_2 分泌増加傾向が認められた。10 μ g/ml 以上添加すると細胞毒的に作用するのか、細胞数も減少し、 E_2 分泌量は有意 ($P < 0.05$) に減少を示した。

Laufer^{13,14)} らは、ラットの顆粒膜細胞を用い CL の卵巣に対する作用につき検討をしているが、彼等は CL により顆粒膜細胞の産生する E_2 は減少を示し、卵にも変性をきたしたと報告している。しかし彼等の方法で使用した CL の濃度は最少でも 0.01mM (6 μ g/ml) と多量と思われ、細胞毒的に作用した結果とも考えられる。

エストロゲンは、顆粒膜細胞に作用し細胞増殖を促すとともに FSH に対する感受性を増大すると考えられているが^{20,21)}、培養液中に強力なエストロゲン作用を有する DES を添加すると E_2 分泌量は増加を示した。CL は、間脳では E-receptor と結合して E-antagonist として働くと考えられているが⁸⁻¹⁰⁾、卵巣においては、果たして E-antagonist として作用するのか否かを DES, CL 両者添加により実験を試みた。その結果、DES 添加により増加した E_2 分泌量は、CL の同時添加にも抑制はされなかった。以上のことより CL は、ヒト卵巣に対して E-antagonist としてではなく、E-agonist として作用することが推察された。

CL の卵巣に対する作用については、いろいろ文献報告がみられるが、著者らは既に、*in vitro* で CL が、ヒト顆粒膜細胞の E_2 分泌を増加させると報告¹¹⁾し、又、臨床的に CL 投与時の血中ホルモンを測定し、LH 上昇以前に E_2 上昇がみられることを報告¹²⁾してきた。Smith^{22,23)} らは、CL 投与時の尿中 E-gonadotropin (Gn) の測定により E は増加するのに、Gn は増加しないことより CL は、卵巣の E 産生を増加させると考え、又、Hagerman⁹⁾ らは、ヒト胎盤を用い CL により Testosterone から Estrogen への転化が促進されることを示し、CL による aromatizing enzyme の活性化を明らかにしている。Engels²⁴⁾ らは、犬を用いた実験で、CL により卵巣における Androstendione C^{14} から Estradiol C^{14} への転化が増大することを示した。又、Zhuang²⁵⁾ らは、ラット顆粒膜細胞を用い、CL による E_2 産生増加作用を示した。関²⁶⁾ らは、hMG-hCG 治療中の患者に CL を同時使用すると hMG の使用量を減らすことができると報告し、又、安田²⁷⁾ らは、hMG-hCG に反応しない患者に CL を併用使用することにより排卵をおこすことができると報告し、彼等は、この臨床的経験より CL は卵巣の Gn に対する感受性を増大させるのではないかと推察している。

以上、今回の実験及び文献を総合して考察すると、CL は間脳一下垂体に作用すると同時に、卵巣に対しても直接的に作用し、Gn に対する感受性を増大させるとともに、顆粒膜細胞の aromatizing enzyme を活性化させ、 E_2 産生を増大させるように作用し、排卵誘発効果を現わすと考えられる。

稿を終るにあたり、御懇篤なる御指導、御校閲を賜りました恩師、飯塚理八教授、ならびに終始御指導、御鞭達を頂いた中村幸雄講師に深く感謝致します。また測定に御協力いただいた慶応健康相談センター婦人科研究室の諸兄姉に感謝いたします。

なお本論文の要旨は、第27回、第28回日本不妊学会総会にて発表した。

文 献

- 1) Robert B Greenblatt, William E. Barfield, Edwin C. Jungck, Albert W. Ray: Induction of ovulation with MRL/41, J. A. M. A., 178(2) : 101, 1961.
- 2) Robert B. Greenblatt, Somnath Roy, V. B. Mahesh: Induction of ovulation, Am. J. Obstet. Gynecol, 84(7) : 900, 1962.
- 3) Dwain D. Hagerman, Olive W. Smith, Caroline F. Day: Mechanism of the stimulatory effect of clomid on aromatization of steroids by human placenta *in vitro*, Acta Endocrinol. 51 : 591, 1966.
- 4) Eileen Su-Rong Huang, William L. Miller: Estrogenic and antiestrogenic effects of Enclomiphene and Zuclomiphene on gonadotropin secretion by ovine pituitary cells in culture, Endocrinology, 112(2) : 442, 1983.
- 5) 三宅 侃, 南川淳之祐, 川村泰弘, 青野敏博, 安田 基, 梶 博久, 衣笠隆之, 谷沢 修, 倉智敬一: クロミフェン投与時の血中 LH-RH の変動, 日内分泌誌, 55(4) : 291, 1979.
- 6) Junzo Kato, Takashi Kobayashi, Claude A. Villee: Effect of clomiphene on the uptake of estradiol by the anterior hypothalamus and hypophysis, Endocrinology, 82 : 1049, 1968.
- 7) Isao Kahwanago, W. LeRoy Heinrichs, Walter L. Herrmann: Estradiol "Receptors" in hypothalamus and anterior pituitary gland: Inhibition of estradiol binding by SH-group blocking agents and clomiphene citrate, Endocrinology, 86 : 1319, 1970.
- 8) Somnath Roy, Virendra B. Mahesh, Robert B. Greenblatt: Effects of clomiphene on the physiology of reproduction in the rat, Acta Endocrinol. 47 : 669, 1964.
- 9) A. J. W. Hsueh, G. F. Erickson, S. S. C. Yen: Sensitisation of pituitary cells to lu-

- teinizing hormone releasing hormone by clomiphene citrate in vitro, *Nature*, 273(4) : 57, 1978.
- 10) Eli Y. Adashi, Aaron J. W. Hsueh, Thomas H. Bambino, Samuel S. C. Yen: Dissipate effect of clomiphene and tamoxifen on pituitary gonadotropin release in vitro, *Am. J. physiol.*, 240 : 125, 1981.
 - 11) 澤田富夫, 中村幸雄, 吉村泰典, 松垣敬二, 片山恵利子, 飯塚理八: In vitro よりみた clomiphene citrate の卵巣直接作用, *日内分泌誌*, 57 : 633, 1981.
 - 12) 田中秀美: 排卵誘発剤 clomiphene citrate による臨床成績とその内分泌動態, *日不妊会誌*, 25(2) : 39, 1980.
 - 13) Neri Laufer, Reuven Reich, Ruth Bran, Joseph G. Shenker, Alexander Tsafiri: Effect of clomiphene citrate on preovulatory rat follicles in culture, *Biol. Reprod.*, 27 : 463, 1982.
 - 14) N. Laufer, B. M. Pratt, A. H. DeCherney, F. Naftolin, M. Merino, L. Markert: The in vivo and in vitro effects of clomiphene citrate on ovulation, fertilization, and development of cultured mouse oocytes, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 147(6) : 633, 1983.
 - 15) 吉村泰典: 組織培養法による顆粒膜細胞, 莢膜組織の steroidogenesis の研究, 特に多嚢胞性卵巣症候群について, *日産婦誌*, 33(7) : 1005, 1981.
 - 16) 松本 茂, 中村幸雄, 川村尚道, 田辺清男, 飯塚理八: RIA によるステロイドホルモン (E₂, E₃, P) の測定法について, *ホルモンと臨床*, 24(5) : 29, 1976.
 - 17) Marc A. Fritz, Leon Speroff: The endocrinology of the menstrual cycle: the interaction of folliculogenesis and neuroendocrine mechanisms, *Fertil. Steril.* 38(5) : 509, 1982.
 - 18) Anastasia Makris, Kenneth J. Ryan: Progesterone, Androstenedione, Testosterone, Estrone and Estradiol synthesis in hamster ovarian follicle cells, *Endocrinology*, 96(3) : 694, 1975.
 - 19) Kenneth J. Ryan, Zoltan Petro, Jurgen Kaiser: Steroid formation by isolated and recombined ovarian granulosa and thecal cells, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 28 : 355, 1968.
 - 20) R. L. Goldenberg, J. L. Vaitukaitis, Griff T. Ross: Estrogen and follicle stimulating hormone interactions on follicle growth in rats, *Endocrinology*, 90(6) : 1492, 1971.
 - 21) JoAnne S. Richards: Hormonal control of ovarian follicular development, *Recent Prog. Horm. Res.* 35 : 343, 1979.
 - 22) Olive W. Smith, George V. Smith, Robert W. Kistner: Action of MER-25 and of clomiphene on the human ovary, *J. A. M. A.* 184(11) : 878, 1963.
 - 23) Olive W. Smith: The effect of clomid on estrogen secretion and metabolism, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 94 : 440, 1966.
 - 24) J. A. Engels, R. L. Friedlander, K. B. Eiknes: An effect in vivo of clomiphene on the rate of conversion of androstenedione-C¹⁴ to estrone-C¹⁴ and estradiol-C¹⁴ by the canine ovary, *Metabolism* 17 : 189, 1968.
 - 25) Lin-Zhi Zhuang, Eli Y. Adashi, Aaron J. W. Hsueh: Direct enhancement of gonadotropin-stimulated ovarian estrogen biosynthesis by estrogen and clomiphene citrate, *Endocrinology* 110(6) : 2219, 1982.
 - 26) 関 光倫: hMG 投与時の尿中 Hormone 動態及び hMG-clomid 同時併用療法, *産婦治療*, 18(6) : 671, 1969.
 - 27) 安田 基, 青野敏博, 正田常雄, 衣笠隆之, 三宅 侃, 倉智敬一, 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(5) : 445, 1978.

Direct effect of clomiphene citrate on the estrogen biosynthesis of human granulosa cells in culture

Masahiro Hattori

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

It has been well documented that clomiphene citrate (CL) mainly exerts its action on hypothalamus to induce ovulation in women. Recently, the possibility of the direct action of CL on the ovary has been postulated also, though has not been confirmed definitely. This study was aimed to investigate this possibility in terms of estrogen biosynthesis of human granulosa cells in culture.

Human ovarian granulosa cells were harvested from follicular phase follicles and cultured with or without CL, testosterone (T), FSH and/or diethylstilbestrol (DES) for 12 days at 5% CO₂ in air. Culture media were changed every other day and stored frozen for RIA measurement of estradiol. CL enhanced estrogen biosynthesis of human granulosa cells in culture in the presence of T (100 ng/ml) and FSH (200 ng/ml), while it did not in the absence of both hormones in the culture medium. Although DES (10 ng/ml) stimulated estrogen biosynthesis when T and FSH were added to cultures, CL gave no change in estrogen biosynthesis in the presence of DES, T

and FSH. These data suggest that CL does not antagonize the stimulatory effect of exogenously added estrogen, DES, but directly stimulates human granulosa cells to produce estrogen.

It is concluded that CL may exert its action on the ovary as well as the central nervous system for induction of ovulation.

(受付：昭和60年11月1日：特掲)

続発性無月経に対する LHRH double-stimulation test の臨床評価

Pituitary Gonadotropin Responses to Repetitive Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) Stimulation in Patients with Amenorrhea

山形大学医学部産婦人科学教室

川越 慎之助 高橋 秀幸

Shinnosuke KAWAGOE Hideyuki TAKAHASHI

金子 尚仁 広井 正彦

Naohito KANEKO Masahiko HIROI

Department of Obstetrics and Gynecology
Yamagata University School of Medicine

中枢性無月経患者を対象とし、120分間隔の LHRH 2回負荷試験による下垂体機能検査の臨床的意義を検討した。

健康婦人の control 群では、LHRH に対する下垂体 LH 放出反応は初回よりも第2回目投与後により大きな反応を示した。無月経症の24例でこれと同様の反応パターンを示したのは半数の12例であつた。残り12例中8例でも初回 LHRH に低反応ではあつたが、第2回目の LHRH には良く反応した。1, 2回ともに低反応なのは4例のみで、これは全例 progesterone 単独では消退出血をみない第2度無月経に属していた。こうした成績から1回のみ LHRH 試験で視床下部障害、下垂体障害を鑑別するのは早計で、病態をより明確にするには double-stimulation 法が有用と考えられる。また高プロラクチン血症群では control 群のごとき第2回目 LHRH に対する反応の増大がなく、急性の gonadotropin 合成能に障害があることも考えられる。

(*Jap. J. Fert. Ster.*, 31(2), 210-215, 1986)

緒 言

中枢性無月経症の患者に対し、LHRH 投与刺激後の gonadotropin 放出反応を見ることは視床下部性が下垂体性を鑑別し、その病態を知る上で有用である。しかしながら、LHRH に対する下垂体の反応は性腺ホルモン動態など他の因子によつても変動するし¹⁾、下垂体より上位に障害のある場合にも低反応を示すことがある^{2,3)}。このように下垂体自体には重大な機能障害がないにもかかわらず、LHRH による gonadotropin 放出が正常にみられない例があることから、LHRH 1回投与の反応結果をもつて下垂体機能障害と断定することは

適切でない^{4,5)}。LHRH 1回投与に対して gonadotropin 放出が無反応ないし低反応の症例のなかにも、繰り返し LHRH 刺激を行なうことによつて正常の下垂体反応を示してくる例がみられる^{6,7)}。したがつて、こうした LHRH の反復投与は中枢性無月経患者の機能障害の程度やその部位などをより明らかに知る手段となりうると考えられる。このような観点から、今回続発性無月経患者に対して LHRH 2回連続負荷試験を施行し、本法の臨床的意義を考察した。

対象および方法

1. 対象

24例の続発性無月経患者(17~41歳, 平均 26.8 ± 1.4)で, いわゆる hypogonadotropic hypogonadism の症例のみ選択した. 高プロラクチン(PRL)血症を示す6症例(23~40歳, 平均 29.7 ± 2.3)は別に扱った. 脳内腫瘍など器質的疾患を有する者や甲状腺, 副腎などに障害をもつ症例, あるいは子宮性無月経は対象から除外した. いずれの症例も3カ月以上の無月経状態にあり, この間, ホルモン療法は受けていない. 対照には20~32歳の正常月経周期を示す健康婦人4名を選んだ.

2. LHRH 試験

合成 LHRH $100\mu\text{g}$ を筋注投与し, その後0, 15, 30, 60, 90および120分目に採血した. 最後の検体採取と同時に第2回目の LHRH 投与を施行し, 再度120分後まで同様の間隔で採血を繰り返した. この負荷試験は午前7時から11時の間に行なつた. また, 対照群では月経周期の6~9日において行なわれた.

3. Progesterone 試験

LHRH 試験の数日後に progesterone 30mg を投与して消退出血反応の有無を観察した. 反応の無い群でも estrogen+progesterone には全て消退出血反応を示した.

4. ホルモン測定

ホルモン測定は全て市販の RIA キットを用いた. また, 有意差の検定は Student's t-test で行なつた.

成 績

4例の正常婦人群では初回の LHRH 投与後, 血清 LH は急激に上昇し, 投与前平均値 18.0 ± 1.7 (SE, 以下同) mIU/ml から30~60分後のピーク平均値 134.4 ± 7.5 mIU/ml となった. 120分後には 52.5 ± 11.0 mIU/ml と低下したが, 第2回 LHRH 投与により再度血清 LH の急上昇が起こり, ピーク値 212.3 ± 11.6 mIU/ml を示した(図1). 1回目よりも2回目の LHRH 刺激に対して全例がより大きな反応を呈し, 第1回 LHRH 投与時の LH 基礎値と最大上昇値との差(ΔLH_1) 116.4 ± 6.2 mIU/ml に対し, 第2回投与時の値と最大反応値との差(ΔLH_2) 159.8 ± 15.0 mIU/ml は有意の高値であった(図2).

一方, 24例の無月経症例のなかで初回 LHRH 刺激に正常反応を示したのは半数の12例で(Group A), 残り半数は低反応であった. 正常反応群12例では第2回 LHRH 投与に対し, 2例を除いてさらに大きな反応を示し, ΔLH_1 , ΔLH_2 はそれぞれ 107.9 ± 11.4 , 156.5 ± 21.6 mIU/ml と両者間に有意差が認められた. また, 初回 LHRH に低反応であった12例でも8例(Group B)は第2回 LHRH 刺激には良好な反応を示した(図

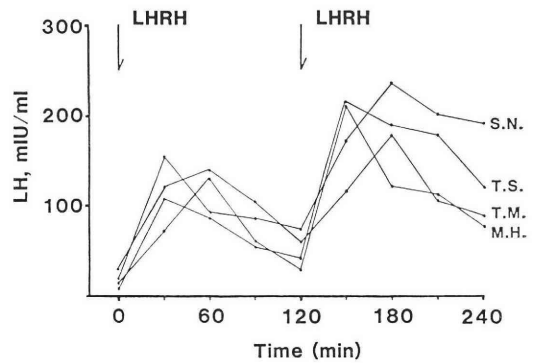


図1 正常月経周期婦人卵胞期における LHRH double-stimulation に対する血清 LH 反応パターン

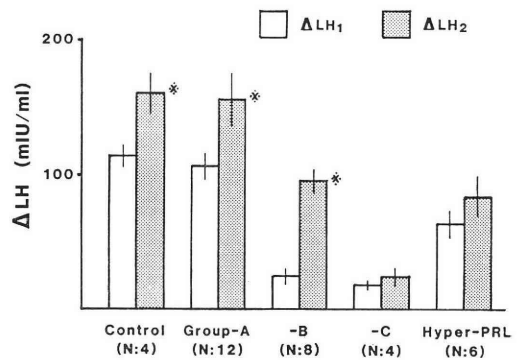


図2 正常婦人および無月経症各群における LHRH 2回投与の際の血清 LH net increases

2, 3). したがって, 1, 2回ともに LHRH に対して低反応であるのは4例(Group C)のみであった(表1~3).

高 PRL 血症の6例(PRL 値, range 33.6~80, 平均 50.6 ± 7.5 ng/ml)では初回 LHRH に対して2例はやや反応不良であったが, 第2回目には正常の反応となった. しかし, 他の例でも第2回目 LHRH に対して正常対照群にみるような LH 放出反応の増大は少なく, ΔLH_1 63.3 ± 11.2 mIU/ml に対し, ΔLH_2 83.7 ± 14.9 mIU/ml と有意の変化はみられなかった. これら各群の反応パターンの比較を図3に示した.

Progesterone 投与に対する反応では11例がいわゆる第1度無月経, 13例が第2度無月経であった. 初回 LHRH に対して反応良好群(Group A, 12例)のうち7例(58.3%)は第1度無月経症例である. すなわち, 第1度無月経では7/11例(63.6%), 第2度無月経では5/13例(38.5%)で初回 LHRH に良好な反応があつた. 第1度無月経群の残り4例は全て第2回 LHRH に

表 1 無月経症例 Group A におけるホルモン基礎値と LHRH 2 回投与刺激の際の血清 LH の net increases.

Cases (Age)	Basal levels			Net LH increment		Progesterone test
	LH(mIU/ml)	FSH(mIU/ml)	E ₂ (pg/ml)	ΔLH ₁	ΔLH ₂	
E. O. (33)	11.8	6.5	90.3	130.2	207.5	response
Y. S. (32)	12.0	11.0	74.4	83.0	256.0	"
S. U. (41)	13.0	11.2	62.7	104.0	248.0	"
T. F. (32)	5.1	5.3	104.0	202.9	280.0	"
A. I. (22)	10.7	7.7	42.0	90.3	140.0	"
H. T. (23)	8.5	3.0	88.6	151.5	142.0	"
Y. M. (22)	8.0	4.5	73.0	81.2	48.2	"
R. M. (29)	12.1	6.8	114.0	79.2	133.6	no response
K. K. (23)	2.0	7.5	54.4	88.0	143.0	"
T. G. (39)	17.8	11.2	99.4	80.2	99.0	"
N. Y. (23)	14.0	3.8	52.0	71.0	72.0	"
C. A. (34)	8.5	10.0	30.0	133.5	109.0	"

表 2 Group B におけるホルモン基礎値と LHRH 2 回刺激時の血清 LH の net increases

Cases (Age)	Basal levels			Net LH increment		Progesterone test
	LH(mIU/ml)	FSH(mIU/ml)	E ₂ (pg/ml)	ΔLH ₁	ΔLH ₂	
S. A. (32)	8.0	2.0	22.5	33.6	139.0	no response
M. T. (22)	2.3	3.5	63.3	32.2	92.0	"
K. Y. (31)	2.0	7.6	46.0	9.8	132.2	"
I. I. (17)	7.2	10.3	76.0	45.8	99.0	"
H. M. (20)	16.5	10.0	51.0	30.1	64.0	response
K. T. (20)	17.0	8.8	38.1	4.2	79.2	"
K. Y. (33)	18.0	3.6	29.0	0.8	77.4	"
R. N. (25)	3.8	11.0	38.0	38.2	77.0	"

表 3 Group C におけるホルモン基礎値と LHRH 2 回刺激時の血清 LH の net increases

Cases (Age)	Basal levels			Net LH increment		Progesterone test
	LH(mIU/ml)	FSH(mIU/ml)	E ₂ (pg/ml)	ΔLH ₁	ΔLH ₂	
K. N. (24)	16.0	3.3	22.5	23.2	44.6	no response
Y. K. (33)	2.0	7.7	27.0	24.0	38.0	"
K. A. (18)	2.0	3.0	30.0	7.5	17.7	"
M. K. (19)	2.0	2.8	28.6	18.0	24.2	"

良好な反応を示し、第2度無月経群残り8例中4例も第2回目の刺激には良く反応した。第1度、第2度無月経に分類して反応をみると、図4のごとく前者では正常対照群とほぼ同一のパターンをとり、後者では全体的に低反応を示している。

血清 estradiol (E₂) 基礎値は Group A の74.7±7.6 pg/ml に対し、Group B の45.5±6.3pg/ml は有意に低く、Group C では27.0±1.6pg/ml とさらに低値を示し

たが、Group B との有意差は認められなかった。また、各群の LH 基礎値は10.3±1.2, 9.4±2.4, 5.5±3.5mIU/ml, FSH 値は7.4±0.8, 7.1±1.3, 4.2±1.2 mIU/ml と E₂ 値同様低くなる傾向がみられたものの、いずれも各群間に有意差はみられなかった。

考 案

LHRH 負荷後の下垂体 gonadotropin 放出反応をみ

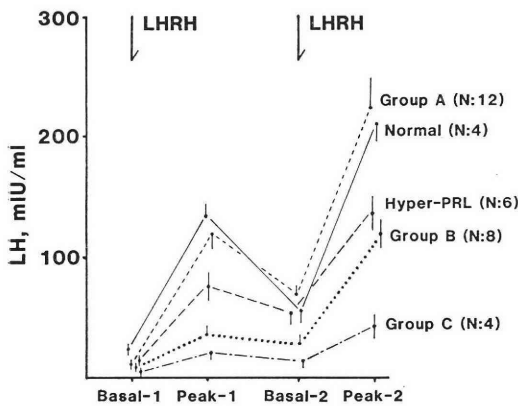


図 3 対照群および月経異常各群の LHRH 2 回刺激の際の血清 LH 基礎値ならびにピーク値

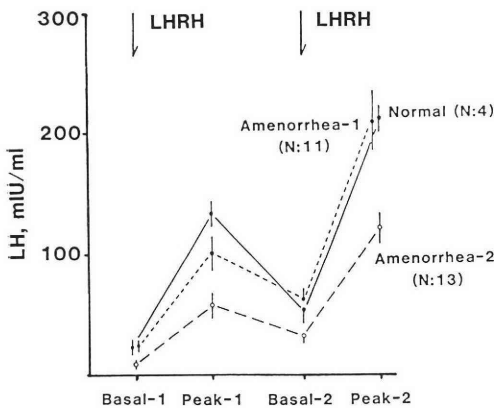


図 4 第 1 度無月経、第 2 度無月経群の LHRH double-stimulation に対する LH 放出パターン

ことは、下垂体の機能を知る上で臨床上用されている。しかし、今回の成績にみるように、初回の LHRH に無反応ないし低反応の症例の中で約 70% もの多くが引き続き投与された LHRH に対してほぼ正常の反応を示したことは、ただ 1 回の LHRH に対する反応のみで下垂体障害を判断することに問題があることを物語っている。

LHRH の短時間の繰り返し投与が下垂体の反応性を亢進させることが Aiyer ら⁹⁾ によつて報告され、LHRH 自身のいわゆる「self-priming」あるいは「self-potentiating」効果として知られてきた。この現象は正常婦人ばかりでなく^{9,10)}、月経異常婦人においても認められることがあるといわれている¹¹⁾。また、適切な間隔をもつて投与された LHRH に対する反応は下垂体の gonadotropin 貯蔵能を示すばかりでなく、初回の投

与刺激による gonadotropin の合成能をも反映するものとされている¹²⁾。この意味からも LHRH double-stimulation test は性周期障害患者の下垂体予備能を知る上でより合理的とみられる。したがつて、LHRH 1 回投与で反応がなくとも、2 回目刺激で反応をみる例では下垂体自体には大きな障害はなく、視床下部機能障害によつて LHRH-priming が欠如していたためと考えられる。従来の LHRH 1 回投与法によつて下垂体障害とされたものの中には、かなりの例でこうした症例があると思われ、他の幾つかの報告からみても¹³⁻¹⁵⁾、視床下部一下垂体機能を鑑別するには double-stimulation 法がより有利な方法といえよう。Snyder ら⁶⁾ は、男子の例であるが、LHRH に対する反応の低下した例で下垂体機能が正常反応に回復するには長時間にわたつて LHRH の priming が必要と述べているが、Rosewaks ら¹⁵⁾ の報告では 120 分間隔の投与で反応上昇を示す例では LHRH 長期投与による排卵誘起が可能であつたのに反し、低反応のままの例では排卵誘起に失敗しており、今回の著者らの成績や従来の報告^{13,14,16)} からみても、短時間の繰り返し投与で臨床的には十分有意義と思われる。Römmler¹⁰⁾ によると、正常婦人では LHRH の投与間隔が 120 分の場合に第 2 回投与に対する反応が最も大きくなるといわれ、著者らも今回は 120 分間隔の投与で施行した。

LHRH に対する下垂体の反応性は性周期において変化し、排卵期で最も亢進するのが認められ、繰り返し LHRH を投与した時の反応上昇変化すなわち LHRH priming 効果にもこの時期に亢進するのがみられる^{1,17)}。これは estrogen の下垂体反応亢進作用とみられるが^{18,19)}、今回の成績では第 1 回目から反応良好な群、2 回目投与で正常な反応を示した群、1, 2 回ともに反応不良であつた群の血清 E₂ 値は次第に低下してくる傾向がみられている。したがつて、LHRH double-stimulation test の成績には視床下部一下垂体系の機能状態ばかりでなく、これには卵巣ホルモンの基礎分泌状態も考慮しなければならないようにも見受けられる。しかし、Jewelewicz ら²⁰⁾ は LHRH の繰り返し投与にも反応を示さなかつた患者では、estrogen 処置を施しても反応の改善はみられなかつたと報告しており、卵巣ホルモン分泌機能の影響は LHRH double-stimulation の成績を判断する上で無視してよいのかもしれない、また、高 PRL 血症を有する群では初回 LHRH に対する反応と 2 回目 LHRH への反応の大きさに差はなく、Lachelin ら²¹⁾ の報告とほぼ同様であつた。この LHRH の self-priming の欠如が、1 つには急性の gonadotropin 合成が過剰な PRL によつて阻害されていることも考え

られるが、現在のところ未だよく分っていない。

ところで、無月経患者に対する progesterone 負荷試験は視床下部—下垂体—卵巣系ならびに子宮の機能状態をある程度知りうる方法として古くから用いられてきた²³⁾。今回の症例に progesterone 負荷をした結果をみると、消退出血をみたいわゆる第1度無月経の11例では4例のみが LHRH に低反応であり、この4例も全て第2回目の投与には良好な反応を呈している。一方、1回目、2回目ともに無～低反応の4例は全て第2度無月経であつた。従来第2度無月経患者には下垂体障害のものが多いいわれてきたように、こうした成績からは無月経患者の病態を知る上で progesterone 負荷試験の有用性が逆に裏付けられたともいえる。しかし一方では、初回 LHRH に反応をみたのはこの第2度無月経群13例中5例のみであつたのが、残り8例中4例でも2回目の LHRH 刺激によく反応しており、これまで考えられてきた程には下垂体自体の障害が主因となつているものは多くないのであつて、より上位の障害から二次的に機能が低下してきているのも多いのではないかと考えられる。いずれにせよ、中枢性無月経の原因診断としての LHRH test は、ただ1回の反応で視床下部性、下垂体性と鑑別するのは早計であり、LHRH double-stimulation を行なうことが障害部位をより明確にする上で重要と思われる。

参考文献

- 1) Wang, C. F. and Yen, S. S. C.: Direct evidence of estrogen modulation of pituitary sensitivity to LHRH during the menstrual cycle. *J. Clin. Invest.*, 55 : 201, 1975.
- 2) Schally, A. V., Kastin, A. J. and Coy, D. H.: LH-releasing hormone and its analogues: recent basic and clinical investigations. *Int. J. Fertil.*, 21 : 1, 1976.
- 3) Mortimer, C. H., Besser, G. M., McNeilly, A. S., Marshall, J. C. Harsoulis, P., Tunbridge, W. M. G., Gomez-Pan, A. and Hall, R.: LH/FSH-RH test in patients with hypothalamic pituitary gonadal dysfunction. *Br. Med. J.*, 4 : 73, 1973.
- 4) Wentz, A. C.: Clinical applications of luteinizing hormone releasing hormone. *Fertil. Steril.*, 28 : 901, 1977.
- 5) Schally, A. V., Comaru-Schally, A. M. and Kastin, A. J.: Present status of the use of LH-RH and its analogs in the diagnosis and therapy of infertility. In: *The LH-Releasing Hormone* (C. G. Beling and A. C. Wentz, eds.), pl, Masson Publishing USA, Inc., New York, 1980.
- 6) Snyder, P. J., Rundenstein, P. S., Gardner,

D. F. and Rothman, J. G.: Repetitive infusion of gonadotropin-releasing hormone distinguishes hypothalamic from pituitary hypogonadism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 48 : 864, 1979.

- 7) Yoshimoto, Y., Moridera, K. and Imura, H.: Restoration of normal pituitary gonadotropin reserve by administration of luteinizing-hormone-releasing hormone in patients with hypogonadotropic hypogonadism. *N. Engl. J. Med.*, 292 : 242, 1975.
- 8) Aiyer, M. S., Chappa, S. A. and Fink, G.: A priming effect of luteinizing hormone releasing factor on the anterior pituitary gland in the female rat. *J. Endocr.*, 62 : 573, 1974.
- 9) Yen, S. S. C., Lasley, B. L., Wang, C. F., Leblanc, H. and Siler, T. M.: The operating characteristics of the hypothalamic-pituitary system during the menstrual cycle and observations of biological action of somatostatin. *Rec. Prog. Horm. Res.*, 31 : 321, 1975.
- 10) Römmler, A.: Short-term regulation of LH and FSH secretion in cyclic women. I. Altered pituitary response to a second of two LH-RH injections at short intervals. *Acta Endocr.*, 87 : 248, 1978.
- 11) Römmler, A., Baumgarten, S. and Hammerstein, J.: LH-RH double stimulation technique in the differential diagnosis of amenorrhea. *Acta Endocr., Suppl.* 177 : 292, 1973.
- 12) Römmler, A., Seinsch, W., Hasan, A. S. and Haase, F.: Ultra-structure of rat pituitary LH gonadotrophs in relation to serum and pituitary LH levels following repeated LH-RH stimulation. *Cell Tiss. Res.*, 190 : 135, 1978.
- 13) Reitano, J. F., Caminos-Torres, R. and Snyder, P. J.: Serum LH and FSH responses to the repetitive administration of gonadotropin-releasing hormone in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 41 : 1035, 1975.
- 14) Römmler, A., Baumgarten, S. and Hammerstein, J.: Doppelstimulierung der Hypophyse mit synthetischem LH-Releasinhormon an drei aufeinanderfolgenden Tagen bei Männern sowie menstruierenden und amenorrhöischen Frauen. *Geburtsh. Frauenheilk.*, 34 : 842, 1974.
- 15) Rosenwaks, Z., Jones, G. S. and Wentz, A. C.: The use of a repeated LH-RH stimulation for prediction of pituitary reserve function in amenorrhoeic patients. In: *The LH-Releasing Hormone* (C. G. Beling and A. C. Wentz, eds.), p205, Masson Publishing USA, Inc., New York, 1980.

- 16) Moltz, L., Römmler, A., Schwartz, U., Biddingmaier, F and Hammerstein, A. : Periphthal steroid-gonadotropin interactions and diagnostic significance of double-stimulation tests with luteinizing hormone-releasing hormone in polycystic ovarian disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 134 : 813, 1979.
- 17) Castro-Vazquez, A. and McCann, S. M. : Cyclic variations in the increased responsiveness of the pituitary to luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) induced by LHRH. *Endocrinology*, 97 : 13, 1975.
- 18) Yen, S. S. C., Vandenberg, G. and Siler, T. M. : Modulation of pituitary responsiveness to LRF by estrogen. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 39 : 170, 1974.
- 19) Jaffe, R. B. and Keye, W. R. Jr. : Estradiol augmentation of pituitary responsiveness to gonadotropin-releasing hormone in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 39 : 850, 1974.
- 20) Jewelewicz, R., Dyrenfurth, I., Warren, M. and Vande Wiele, R. : Clinical studies with gonadotropin-releasing hormone. *Bull. NY. Acad. Med.*, 50 : 1097, 1974.
- 21) Lachelin, G. C. L., Abu-Fadil, S. and Yen, S. S. C. : Functional delineation of hyperprolactinemic-amenorrhea. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 44 : 1163, 1977.
- 22) Kupperman, H. S. and Lefkovic, S. C. : Progesterone in problems of sterility, diagnostic and therapeutic use. *Fertil. Steril.*, 8 : 131, 1957.

Pituitary gonadotropin responses
to repetitive luteinizing hormone-
releasing hormone (LHRH)
stimulation in patients with
amenorrhea

**Shinnosuke Kawagoe, Hideyuki Takahashi,
Naohito Kaneko and Masahiko Hiroi**

Department of Obstetrics and Gynecology
Yamagata University School of Medicine

The present study was undertaken to evaluate

the clinical significance of LHRH double-stimulation test in patients with hypogonadotropic hypogonadism. Four healthy women with regular menstrual cycles served as controls. All subjects were received 100 μ g of synthetic LHRH intramuscularly twice at a 120-minute interval. Blood samples were drawn before and 15, 30, 60, 90 and 120 minutes after each LHRH stimulation. The maximal net increment of serum LH after the 1st and 2nd LHRH injections was expressed as Δ LH₁ and Δ LH₂, respectively.

Serum LH responses to the 2nd LHRH stimulation (Δ LH₂, 159.8 \pm 13.0 mIU/ml; mean \pm SE) were significantly greater than those to the 1st dose of LHRH (Δ LH₁, 116.4 \pm 6.2 mIU/ml) during early follicular phase in 4 control subjects. In half of 24 patients with hypogonadotropic hypogonadism, the LH responses to the double-stimulation with LHRH did not differ from those in normal women (Δ LH₁, 107.9 \pm 11.4 mIU/ml; Δ LH₂, 156.5 \pm 21.6 mIU/ml). The remaining 12 patients showed subnormal release of LH after the 1st LHRH administration. However, the 2nd dose of LHRH, injected 120 minutes after the 1st, produced a significant rise in serum LH levels (Δ LH₂, 95.0 \pm 9.6 mIU/ml) in 8 out of these 12 patients. Only 4 patients failed to respond normally to each dose of LHRH. Six patients with hyperprolactinemia (basal prolactin, 33.6—80.0 ng/ml) were characterized by no change in LH net responses to the 1st and 2nd pulses of LHRH (Δ LH₁, 63.3 \pm 11.2 mIU/ml; Δ LH₂, 83.7 \pm 14.9 mIU/ml), suggesting that acute synthesis of gonadotropins induced by the initial LHRH stimulation might be interfered in these patients. Thus, absence of response to a single injection of LHRH does not always indicate a pituitary disease. A repetitive stimulation with LHRH may be of diagnostic value for distinguishing between hypothalamic and pituitary failure and for understanding of the reproductive endocrine systems in a variety of patients with menstrual disorders.

(受付: 昭和60年5月22日)

卵胞成熟と血中 progesterone 値の関係

Relationship between Follicular Maturation and Serum Progesterone Concentration

東北大学医学部産科学婦人科学教室

上原茂樹 千田智 八日市谷隆
Shigeki UEHARA Satoru CHIDA Takashi YOHKAICHIYA
対木章 京野広一 森良一郎
Akira TSUIKI Koichi KYONO Ryoichiro MORI
星合昊 矢嶋聡
Hiroshi HOSHIAI Akira YAJIMA

Department of Obstetrics and Gynecology,
Tohoku University School of Medicine

卵胞成熟 monitoring の一環として血中 progesterone 値を直接法の RIA kit で測定し、以下の結果を得た。1) 卵胞期における血中 progesterone 値の増加は軽微であつたが、luteinizing hormone (LH) surge 後数時間内に、多くの例で著増を示した。2) 超音波断層法により測定された leading follicle の最大径と血中 progesterone 値はよく相関したものの、各卵胞の最大径の和との相関はそれより軽度であつた。以上の結果から、血中 progesterone 測定により、LH surge 発来の再確認ができることが示唆されるとともに、それのみでも排卵時期の推定ができる可能性が考えられた。また血中 progesterone 値は、leading follicle の内分泌状態を強く反映していることが推察された。

(*Jap. J. Fert. Ster.*, 31(2), 216-220, 1986)

緒言

卵胞成熟にともなう血中性ステロイド値の変化は、近年の研究でかなり明らかになってきている。この現象は卵胞成熟の指標として利用されており、とくに血中 estradiol 値の測定は、estradiol が卵胞の成熟と密接な関係をもつことから、排卵誘発さらには体外受精の場合に重要な検査となつている。最近、RIA (radioimmunoassay) kit の改良によつて、検体からの抽出操作を必要としない直接法のものゝ市販され、従来の kit に比較して極めて短時間のうちに結果が得られるようになったことも、卵胞の発育・成熟度の把握を非常に容易にしたと言える。

この現状で、卵胞成熟を monitoring し、卵胞成熟を把握することは容易となつたものの、排卵の timing を予想するためには、luteinizing hormone (LH) を指標

とするだけでは十分でない場合もあり、さらなる指標を導入する必要性が感じられていた。そこで、本研究では、とくに血中 progesterone に着目し、卵胞発育との関係、また排卵期への移行にともなう値の変動を調べることで、その値のもつ意義について検討してみた。

研究方法

対象・検体採取

体外受精・胚移植あるいは排卵誘発を目的として当科を受診した患者25名に、その月経周期5日めより、clomiphene citrate (Clomid®) 100mg/day を5日間連続投与し、またそのうちの一部(12名)には、さらに human menopausal gonadotropin (hMG, Pargonal®) 150 IU/day を周期10日めより3日間投与した。そして、原則として、月経周期9日めより連日採血と超音波断層法による卵胞径計測を行なつた。採血後の検体は、静置後

遠心によつて血清を分離し、 -20°C に冷凍保存した。

血中 progesterone 値測定

血中 progesterone 値測定にはプロゲステロン・I-125・キット®(CIS-Sorin, ミドリ十字社)を用いた。本 kit は抽出操作を必要としない直接法 RIA のもので、その抗体の交叉反応性は、corticosterone, deoxycorticosterone に2.5%, 17-OH-progesterone に2.0%, それ以外のステロイドには全て1.0%以下であつた。本研究において、第1抗体添加後の incubation は24時間とし、また使用した counter は、アロカ社製 ARC-605とした。

尿中 LH 排泄量測定による LH surge 発来の検出
体外受精・胚移植を目的とする患者のうち、clomiphene+hMG 投与群を除いた13名については、超音波断層法による卵胞径の測定で、その leading follicle の最大径が初めて18mm を超えた時点をもつて入院させ、1日5回(午前7, 11, 午後3, 7, 11時)の LH 測定を、各4時間毎(午後11時より午前7時まで8時間)の蓄尿の一部を用いて行なつた。用いた方法は、Hi-gonavis®(持田製薬)によつて半定量的に尿中 LH 濃度を測定し、それに尿量を乗じて、さらに蓄尿時間の除を求めることで、1時間あたりの LH 排泄量を得るというものであつた。この時間あたりの尿中 LH 排泄量が3 IU/hr 以上となり、さらにその後の測定で増加傾向が持続するとき、最初に3IU/hr 以上をとつた測定時刻の2時間前を LH surge 発来時刻と定めた。

超音波断層法による卵胞径の測定

月経周期9日めより卵胞径計測を開始し、leading follicle の最大径 (MxFD: maximum follicular diameter) と、1cm 以上の最大径をもつ卵胞については、それらの最大径の和 (TED: total of follicular diameters) を求めた。本研究においては、それらの卵胞径に関する2指標と血中 progesterone 値との相関について検討した。

結 果

血中 progesterone 値の経日変動および LH surge 発来との関係 (図 1, 2, 3)

clomiphene 単独投与群における血中 progesterone 値の経日変化では、monitoring 開始から卵胞期を通して増加傾向は緩徐で、全て1.0ng/ml 以内にとどまつていた。排卵前期に入つて、LH surge 発来が検出された日には、顕著な増加を示した例が多く存在し、その値も1.0ng/ml 以上をとり、なかには一挙に3ng/ml 以上を示した例もみられた。

clomiphene+hMG 投与群における血中 progesterone

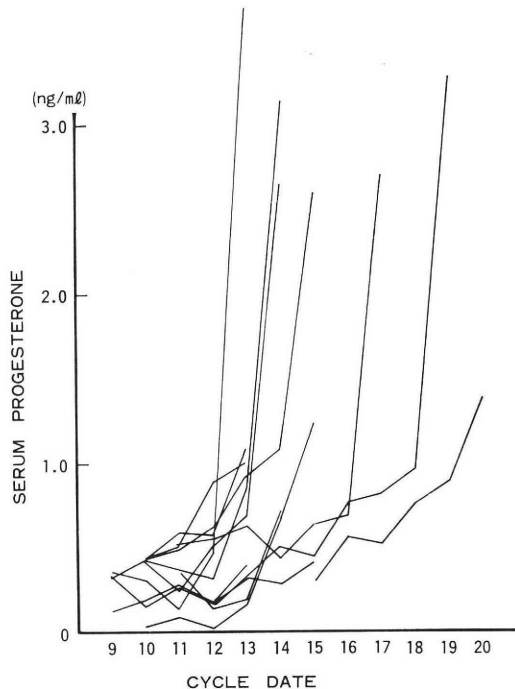


図 1 clomiphene 単独投与群における血中 progesterone 値の経日変化

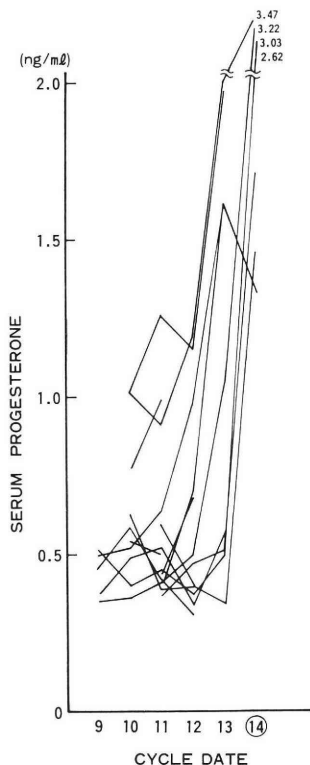


図 2 clomiphene+hMG 投与群における血中 progesterone 値の経日変化 (⑭に hCG が投与された)

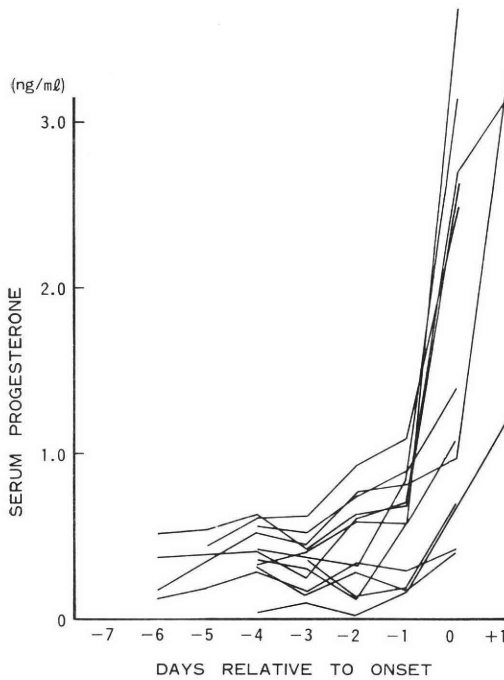


図3 clomiphene 単独投与群における血中 progesterone 値の LH surge との関係 (LH surge 発来日を 0 とした)

表1 超音波断層法による卵胞径測定値と血中 progesterone 値の相関

clomiphene group	correlation coefficient (number of samples)
MxFD-probesterone	0.38** (89)
TFD-progesterone	0.35* (89)
clomiphene+hMG group	
MxFD-progesterone	0.602** (40)
TFD-progesterone	0.058* (39)

MxFD: maximum follicular diameter of the leading follicle

TFD: total of follicular diameters

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

ne 値の経日変動は、hMG 投与開始の周期10, 11日めではあまり増加せず、12, 13日めになって増加を開始する例が多くみられた。

超音波断層法による卵胞径測定値 (MxFD, TFD) との相関 (表1)

clomiphene 単独投与群における MxFD と血中 progesterone 値の相関係数は0.38 (検体数89) で、危険率 1%以下の有意な相関を示した。しかし、TFD との相関係数は0.35 (検体数89) と若干低く、5%以下の危険

率で有意であるにとどまった。それに対して、clomiphene+hMG 投与群では、MxFD と血中 progesterone 値の相関係数は0.602 (検体数40) と極めて有意な相関をみせたものの、TFD との相関係数は0.058 (検体数39) と低く、有意性を得られなかった。

考 察

これまで血中 estradiol, progesterone, testosterone 値の測定では検体よりの抽出操作が必要であった。しかし近年の RIA kit の改良によって、抽出操作を必要としない直接法の kit が利用できるようになっている^{1,2)}。この改良は、短時間のうちに測定値が得られるという点で、卵胞成熟の monitoring にとって画期的なことと言える。

今回我々は、この直接法の kit を用いて、卵胞成熟にともなう血中 progesterone 値の変動を調べ、特徴ある結果を得た。すなわち、LH surge 発来日において、血中 progesterone 値が、それまでの微増もしくは低値持続の状態より、急増に転じる例が多後存在したことである。この現象は、LH surge 発来を再確認する手段として用いることができるばかりでなく、この現象単独でも、ある程度の排卵時刻予測が可能であると考えられる。本研究においては、LH surge 発来の大部分が午前5時から午後1時までで得られており、また血中 progesterone 値測定のための採血は午前11時より午後3時の間に施行された。これより LH surge 発来が尿においてとらえられてから、短時間のうちに血中 progesterone 値の上昇がおこっていると推測できるとともに、LH surge 発来より排卵までの時間が27~28時間前後である¹⁰⁾とすれば、血中 progesterone 値の上昇が得られてからおよそ24時間で排卵がおこるものと推定される。これまでは血中 estradiol を主とした monitoring がなされてきていることからわかるように、以上のような血中 progesterone 値の変化について論じた報告は少ない。そのうち、Mishell ら¹²⁾、Johansson ら⁸⁾ が、血中 estradiol, LH の peak に続いて血中 progesterone 値の上昇がみられることを報告し、さらに Shaaban & Kl-opper¹⁴⁾ が、血中 estradiol の peak 以前の血中 progesterone 値は1.0ng/ml 以下にとどまると報告していることが特記される。

卵胞の成熟性と卵胞液中 progesterone 値の関係については、これまでもいくつかの報告がある。Kometer ら⁹⁾、McNatty ら¹¹⁾、そして Fowler ら^{6,7)} は、大きい、成熟した卵胞液中には高濃度の progesterone が含まれると報告し、我々の得た結果においても、LH surge 後の採卵時に得た卵胞液中の progesterone 値は、

卵割した卵を含む卵胞液で高く、卵割しなかつた卵を含む卵胞液では低くとどまっていた¹⁵⁾。また Dielman らの報告⁴⁾では、LH surge 0～6 時間後に卵胞液中の progesterone 値が増加に転じたとされている。これらの報告から、卵胞の成熟にともなう卵胞液中の progesterone 値の増加が認識できるとともに、それにつづく血中 progesterone 値の上昇も推測できる。この卵胞成熟にともなう progesterone 値の上昇機序は、Runnebaum & Zander¹³⁾、Evans ら⁵⁾によつて、LH による刺激が顆粒膜細胞の progesterone 産生を亢進するためと報告されている。すなわち、LH surge 後、あるいは hCG 投与後には、卵胞におけるステロイド産生状態に著変がおこっていると理解される。

今回、超音波断層法による卵胞径計測により、2つの卵胞径の指標、すなわち MxFD と TFD を設定し求めた。TFD は卵胞数と各卵胞の大きさを考慮した指標としての意義をもつと考えられる。血中 estradiol 値については、これまでに、MxFD、TFD の両者と有意な相関を示すことを報告している³⁾が、血中 progesterone は、MxFD とよく相関するものの、TFD との相関は若干低く、血中 progesterone は、leading follicle のホルモン分泌状態を反映すると考えられた。但し、今回の結果で得られた、clomiphene 単独投与群と clomiphene + hMG 投与群における、血中 progesterone 値と TFD の相関係数の差異は、卵胞の性ステロイド分泌状態や形態が hMG 投与による修飾をうけたことによると推察される。

卵胞成熟を monitoring する場合に重要なことは、その時、その場のホルモン値や卵胞の大きさを問題とするのではなく、経時的变化の様式をもつて成熟性を判定することである。すなわち、どのくらいの値をとれば成熟かなどという基準値を設定することは現時点では困難で、一人一人の卵胞成熟経過の特性を考慮する必要がある。今回の結果においても、若干の例で、LH surge 発来日における血中 progesterone 値の上昇は軽微で、このような例の存在することを認識して、完全な monitoring をするべく努力する必要があると言える。

文 献

- 1) 鈴木 明, 青木明美, 横藤田純子, 園 信義, 西 望, 齊藤 幹, 横田平次, 藤井張生: 血中 progesterone の直接測定キットの検討, 産と婦, 50: 1868, 1983.
- 2) 高橋 晃, 岡村 均, 森 崇英, 中島言子, 鳥塚完爾: 125I-progesterone radioimmunoassay の直接測定キットの基礎と臨床, ホと臨, 32: 375, 1984.
- 3) 上原茂樹, 永沼孝子, 千田 智, 八日市谷隆,

対木 章, 京野広一, 森良一郎, 今泉英明, 星合 晃, 鈴木雅洲: 卵胞成熟モニタリングの指標としての血中 estradiol, progesterone, testosterone 濃度および尿中 estrogen 排泄量の評価, 日産婦誌, 37: 1849, 1985.

- 4) Dielman, S. J., Kruip, Th. A. M., Fontajine, P., Dejong, W. H. R. and vanderWeijden, G. C.: Changes in oestradiol, progesterone and testosterone concentrations in follicular fluid and in the micromorphology of preovulatory bovine follicles relative to the peak of luteinizing hormone. *J. Endocr.* 97: 31, 1983.
- 5) Evans, G., Dobias, M., King, G. J. and Armstrong, D. T.: Estrogen, androgen, and progesterone biosynthesis by theca and granulosa of preovulatory follicles in the pig. *Biol. Reprod.* 25: 673, 1981.
- 6) Fowler, R. E., Chan, S. T. H., Walters, D. E., Edwards, R. G. and Steptoe, P. C.: Steroidogenesis in human follicles approaching ovulation as judged from assays of follicular fluid. *J. Endocr.* 72: 259, 1977.
- 7) Fowler, R. E., Edwards, R. G., Walters, D. E., Chan, S. T. H. and Steptoe, P. C.: Steroidogenesis in preovulatory follicles of patients given human menopausal and chorionic gonadotropins as judged by the radioimmunoassay of steroids in follicular fluid. *J. Endocr.* 77: 161, 1978.
- 8) Johansson, E. D. B., Wide, L. and Gemzell, C.: Luteinizing hormone (LH) and progesterone in plasma and LH and oestrogens in urine during 42 normal menstrual cycles. *Acta Endocrinol.* 68: 502, 1971.
- 9) Kemeter, P., Salzer, H., Breiteneczer, G. and Friedrich, F.: Progesterone, oestradiol-17 β and testosterone levels in the follicular fluid of tertiary follicles and graafian follicles of human ovaries. *Acta Endocrinol.* 80: 686, 1975.
- 10) Lopata, A., Johnston, I. W. H., Hoult, I. J. and Spiers, A. I.: Pregnancy following intrauterine implantation of an embryo obtained by in vitro fertilization of a preovulatory egg. *Fertil. Steril.* 33: 117, 1980.
- 11) McNatty, K. P., Hunter, W. M., McNeilly, A. S. and Sawers, R. S.: Changes in the concentration of pituitary and steroid hormones in the follicular fluid of human graafian follicles throughout the menstrual cycle. *J. Endocr.* 64: 555, 1975.
- 12) Mishell, D. R., Nakamura, R. M., Crosignani, P. G., Stone, S., Kharma, K., Nagata, Y. and Thorneygroft, I. H.: Serum gonadotropin and steroid patterns during the normal menstrual cycle. *Am. J. Obstet. Gynecol.*

- col. 111 : 60, 1971.
- 13) Runnebaum, B. and Zander, J. : Progesterone in the human peripheral blood in the preovulatory period of the menstrual cycle. *Acta Endocrinol.* 55 : 91, 1967.
- 14) Shaaban, M. M. and Klopper, A. : Plasma oestradiol and progesterone concentration in the normal menstrual cycle. *J. Obstet. Gynecol. Brit. Comm.* 80 : 776, 1973.
- 15) Uehara, S., Naganuma, T., Tsuiki, A., Kyono, K., Hoshiai, H. and Suzuki, M. : Relationship between follicular fluid steroid concentrations and in vitro fertilization. *Obstet. Gynecol.* 66 : 19, 1985.

Relationship between follicular
maturation and serum
progesterone concentration

**Shigeki Uehara, Satoru Chida,
Takashi Yohkaichiya, Akira Tsuiki,
Koichi Kyono, Ryoichiro Mori,
Hirosi Hoshiai and Akira Yzjima**

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

In an attempt to make the follicular monitoring

more accurate, we have evaluated the serum progesterone level and the ultrasonographic follicular diameter in preovulatory patients of *in vitro* fertilization or ovulation induction programs. The direct radioimmunoassay method was used for the progesterone determination. The progesterone level slowly increased in the follicular phase, and then showed a rapid rise within a few hours after the onset of luteinizing hormone (LH) surge. The progesterone level positively correlated to the maximum follicular diameter of the leading follicle. However, correlation coefficient between the progesterone level and the total of follicular diameters was reduced especially in the patients administered clomiphene and human menopausal gonadotropin.

These results indicate that the progesterone level determined in the preovulatory phase can be utilized as the index for the recognition of the onset of LH surge and for the ovulation prediction. Moreover, it is speculated that the progesterone level is affected by the endocrinological condition of the leading follicle.

(受付 : 昭和60年6月10日)

Lisuride の下垂体前葉, 甲状腺および
副腎皮質機能に対する影響

Effects of Lisuride on Anterior Pituitary, Thyroidal
and Adrenocortical Functions

(Lisuride 研究会 代表: 小林拓郎)

東京大学医学分院産婦人科

柳 沼 恣 岡 村 隆 小 林 拓 郎
Tsutomu YAGINUMA Takashi OKAMURA Takuro KOBAYASHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of
Medicine, University of Tokyo at Mejirodai

横浜市立大学医学部産婦人科

長 田 久 文 植 村 次 雄 水 口 弘 司
Hisafumi OSADA Tsugio UEMURA Kohji MINAGUCHI

Department of Obstetrics and Gynecology, School of
Medicine, Yokohama City University

小田原市立病院産婦人科

松 山 明 美 佐 藤 啓 治
Akemi MATSUYAMA Keiji SATO

Department of Obstetrics and Gynecology,
Odawara Citizen's Hospital

大阪大学医学部産婦人科

小 泉 清 青 野 敏 博 倉 智 敬 一
Kiyoshi KOIZUMI Toshihiro AONO Keiichi KURACHI

Department of Obstetrics and Gynecology,
Medical School Osaka University

九州大学医学部産婦人科

角 沖 久 夫 尾 上 敏 一 中 野 仁 雄
Hisao SUMIOKI Toshikazu ONOUE Hitoo NAKANO

Department of Gynecology and Obstetrics,
Faculty of Medicine, Kyushu University

佐世保共済病院産婦人科
楠 田 雅 彦
Masahiko KUSUDA

Department of Gynecology and Obstetrics,
Sasebo Kyosai Hospital

鹿児島大学医学部産婦人科
永 田 行 博
Yukihiko NAGATA

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

高 prolactin (PRL) 血症 (血清 PRL 濃度31ng/ml 以上) 23例と正 PRL 血症14例に Lisuride の1日75 μ g, 150 μ g, 300 μ g あるいは600 μ g を原則として12週間経口投与し, これら症例の下垂体前葉, 甲状腺と副腎皮質機能を検索した. さらに投与4週間後に LH-RH, TRH あるいは ACTH 負荷試験を行った.

投与前の血清 FSH 濃度は, 正 PRL 血症群より高 PRL 血症群において低い傾向があり, 両者共に Lisuride 投与によつて上昇する傾向が認められた. LH-RH による FSH の放出反応は, Lisuride 投与後正 PRL 血症群では有意に亢進したが高 PRL 血症群ではほとんど変化しなかつた.

投与前の血清 LH 濃度は, 高 PRL 血症群が正 PRL 血症群よりも低い傾向が認められ, 高 PRL 血症群では Lisuride 投与後に有意な上昇が認められた. LH-RH に対する放出反応は, Lisuride 投与後, 両群ともに有意な変化は認められなかつた.

正 PRL 血症においては Lisuride 投与により血清 PRL 濃度は変化しなかつたが, 高 PRL 血症の場合には投与前の26%の濃度にまで有意に低下した. TRH による PRL の放出反応は, 正 PRL 血症の場合には Lisuride 投与によりむしろ増加する傾向が認められたが, 高 PRL 血症の場合には, Lisuride 投与後, その放出反応は有意に低下した.

血清 TSH 濃度は, 両群共に Lisuride 投与により変化しなかつた. TRH に対する TSH の放出反応もまた, 両群共に Lisuride 投与により変化しなかつた.

Lisuride の1日600 μ g を投与した高 PRL 血症の8例において, 投与前, 投与2週と12週 (終了時) および投与終了後2週における血清 TSH, T₃, T₄ と TBG 濃度には有意な差は認められなかつた.

これらの症例における同時期の血漿 ACTH と血清 cortisol 濃度および尿中17-KS と17-OHCS の排泄量にも夫々有意な差は認められなかつた.

これら8例の高 PRL 血症のうち5例において投与前と投与12週後に行われた ACTH に対する cortisol 放出反応は, Lisuride により有意な変化は認められなかつた.

血清 GH 濃度 (前述8症例) は, 8例中6例は投与前, 投与2週と12週 (終了時) および投与終了後2週において正常範囲にあつたが, 2例においては, 投与12週あるいは投与終了後2週に正常値以上となつた.

これらの結果は, Lisuride は高 PRL 血症に対しては, (1) 下垂体への直接作用によつて PRL 放出を抑制する, (2) 血中 FSH や LH 濃度を上昇せしめる傾向がある, (3) 下垂体副腎皮質系機能や下垂体甲状腺系機能に影響しない, そして (4) GH 放出を亢進することがあること, 一方正 PRL 血症に対しては, (1) 血中 PRL 濃度に影響しない, そして (2) 血中 FSH や LH 濃度を上昇せしめる傾向があることを示した.

(Jap. J. Fert. Ster., 31(2), 221-227, 1986)

緒 言

Lisuride hydrogen maleate (Lisuride) は, dopami-

ne agonist としての作用を有し, 下垂体からの prolactin (PRL) 放出を抑制する^{1,2)}.

一方, PRL 以外の下垂体前葉ホルモンのうち LH,

TSH や GH にはその放出に dopaminergic な調節機構が関与していることが知られている^{1,3-5)}。さて、PRL や cortisol の放出には概日リズムがあり、通常の生活の場合には、血中 PRL 濃度の1日内のピークが血中 cortisol 濃度のそれに先行し⁷⁾、両者の放出機構に関連があることが示唆されている。

そこで、今回、Lisuride の FSH や LH、そして GH の放出、甲状腺機能および副腎皮質機能に対する影響を検討したので、これらの成績を述べる。

対象と方法

高 PRL 血症 (血清 PRL 濃度31ng/ml 以上) 23例と正 PRL 血症14例に Lisuride (25μg 錠あるいは100μg 錠, 西ドイツ・シューリング社提供) を1日75μg, 150 μg, 300μg あるいは600μg を原則として12週間投与した。

LH-RH と TRH 試験: 29症例(16例は高 PRL 血症, そのうち3例は下垂体微小腺腫)を対象として Lisuride 投与前と投与4週以後に LH-RH 100μg および TRH 500μg を静注して、その0, 30, 60と120分に採血し、血清 FSH, LH, PRL と TSH 濃度を夫々に特異的な RIA により測定した(表1-4)。統計学的分析は、正 PRL 血症群と高 PRL 血症群と2群に分けて行った。

副腎皮質機能と甲状腺機能: Lisuride を1日600μg 投与した高 PRL 血症8例に、投与前、投与2週と12週(終了時)および投与終了後2週に採血・採尿し、血漿 ACTH と血清 cortisol, TSH, T₃, T₄, と TBG および GH を RIA により測定し、1日の尿中17-KS ならびに17-OHCS の排泄量を夫々 Rappaprot 変法⁶⁾

phenyl hydrazine 法⁷⁾により測定した。

ACTH 負荷試験: 上述の8症例中の5例に、投与前と投与12週に ACTH 250mg を静注し、その0, 30と60分に採血して血清 cortisol を RIA により測定した。

統計的有意差検定は Wilcoxon matched pair's signed ranks test および Mann-Whitney U test により行った。

結 果

LH-RH 試験: 血清 FSH 濃度は高 PRL 血症群において正 PRL 血症群におけるより低い傾向にあつた。正 PRL 血症群と高 PRL 血症群のいずれにおいても、Lisuride 投与後血清 FSH 濃度の基礎値は上昇する傾向があつた。LH-RH 投与後の血清 FSH のピーク値と基礎値との差 (Δ) は、正 PRL 血症群において Lisuride 投与前後で有意に増加したが、高 PRL 血症群においては、有意に増加しなかつた(表1)。Lisuride 投与前の血清 LH 基礎値は、高 PRL 血症群では正 PRL 血症群に比較し低い傾向が認められた。血清 LH 濃度は、正 PRL 血症群、高 PRL 血症群共に Lisuride 投与後上昇する傾向が認められ、とくに高 PRL 血症群では有意の上昇であつた。しかし、LH-RH 投与後の血清 LH のピークおよび基礎値の差は、両群ともに有意差は認められなかつた(表2)。

TRH 試験: 正 PRL 血症群における、血清 PRL 濃度は Lisuride 投与によつてほとんど変化しなかつた。高 PRL 血症群における濃度は Lisuride 投与により有意に低下し、投与前の26%となつた。

TRH 投与後の血清 PRL ピーク値およびこれと基礎

表 1 Lisuride 投与前後における血清 FSH と LH-RH に対する FSH の放出反応 (Mean±SD mIU/ml)

	正 PRL 血症例 (n=12)			高 PRL 血症例 (n=16)		
	基礎値	ピーク値	Δ	基礎値	ピーク値	Δ
Lisuride 投与前	17.9±28.6	34.5±60.5	16.6±33.2	9.9± 5.7 ¹⁾	28.8±17.5	19.0±13.2
Lisuride 投与後	30.3±64.6	63.8±137.6	33.5±73.1	16.6±18.3	33.0±27.3	15.9±12.4
検 定	NS	*	*	+	NS	NS

¹⁾ 正 PRL 血症の基礎値に対して NS * : p<0.05 + : p<0.10 Δ =ピーク値-基礎値

表 2 Lisuride 投与前後における血清 LH と LH-RH に対する LH の放出反応 (Mean±SD mIU/ml)

	正 PRL 血症例 (n=12)			高 PRL 血症例 (n=16)		
	基礎値	ピーク値	Δ	基礎値	ピーク値	Δ
Lisuride 投与前	24.0±21.2	146.9±125.4	122.9±105.7	17.4±13.6 ¹⁾	148.7±151.4	131.3±139.4
Lisuride 投与後	36.8±34.1	223.5±175.6	186.7±150.7	30.0±33.9	173±147.6	143.7±120.6
検 定	NS	NS	NS	*	NS	NS

¹⁾ 正 PRL 血症の基礎値に対して NS * : p<0.05 Δ =ピーク値-基礎値

表 3 Lisuride 投与前後における血清 prolactin と TRH に対する prolactin 放出反応 (Mean±SD ng/ml)

	正 PRL 血症例 (n=7)			高 PRL 血症例 (n=12)		
	基礎値	ピーク値	Δ	基礎値	ピーク値	Δ
Lisuride 投与前	16.5±10.1	74.4± 26.1	57.9± 19.1	190.7±161.5 ¹⁾	319.0±211.4	128.2±152.9
Lisuride 投与後	15.3±21.7	128.0±171.5	112.7±174.7	49.9± 59.2	88.1± 71.9	38.2± 30.1
検 定	NS	NS	NS	*	*	*

¹⁾ 正 PRL 血症の基礎値に対して p<0.01 * : p<0.05 ** : p<0.01 Δピーク値-基礎値

表 4 Lisuride 投与前後における血清 TSH と TRH に対する TSH の放出反応 (Mean±SD μU/ml)

	正 PRL 血症例 (n=5)			高 PRL 血症例 (n=5)		
	基礎値	ピーク値	Δ	基礎値	ピーク値	Δ
Lisuride 投与前	2.6±0.9	23.6±15.8	21.0±15.0	1.7±1.3 ¹⁾	12.1± 9.1	10.5± 9.2
Lisuride 投与後	2.7±0.7	25.7±13.2	23.0±19.2	2.0±0.4	20.8±12.7	18.9±12.5
検 定	NS	NS	NS	NS	NS	NS

¹⁾ 正 PRL 血症の基礎値に対して NS.

表 5 Lisuride 600μg 投与の副腎皮質機能に対する影響 (Mean±SD)

	投 与 前	投 与 2 週	投与12週 (終了時)	投与終了 2 週 後
ACTH (pg/ml)	45.9 ± 63.9 n = 8	42.5 ± 30.1 n = 8	64.6 ± 61.2 n = 5	44.8 ± 28.4 n = 6
Cortisol (μg/dl)	9.2 ± 2.8 n = 8	8.5 ± 1.5 n = 8	10.0 ± 3.2 n = 6	9.5 ± 2.4 n = 7
尿中17-KS (mg/day)	7.9 ± 3.9 n = 8	9.8 ± 7.1 n = 8	8.8 ± 2.7 n = 5	7.1 ± 2.2 n = 7
尿中17-OHCS (mg/day)	5.2 ± 3.4 n = 8	8.6 ± 10.0 n = 8	6.0 ± 1.6 n = 5	4.1 ± 0.8 n = 7

値の差は, 正 PRL 血症群においては Lisuride 投与前後において有意差は認められなかった。これらの7例中1例において, 血清 PRL の基礎値は1日600μg の Lisuride 投与により著明に低下し(26.7から1.2ng/ml), TRH 投与による血清 PRL 濃度の増加も著しく抑制された(76から0.9ng/ml)。Lisuride 投与量が75μg の3例, および150μg の3例では, TRH 投与後の PRL の反応には, 一定の傾向が認められなかった。

高 PRL 血症群においては, TRH 投与後の PRL 放出反応は Lisuride 投与後有意に減少した。すなわち, 高 PRL 血症12例のうち, Lisuride の75μg 投与例が4例, 150μg が1例, 300μg が2例, 600μg が5例であったが, いずれの症例においても, TRH 投与後の PRL 放出反応には低下が認められ, とくに300μg と600μg 投与例において著明であった(表3)。

血清 TSH 濃度は, 正 PRL 血症群と高 PRL 血症群

の間で有意差はなく, 両群共に Lisuride 投与によりほとんど変化しなかった。TRH に対する TSH の放出反応も, 両群共に Lisuride 投与により有意な変化は認められなかった(表4)。

副腎皮質機能: 高 PRL 血症の8例に Lisuride 1日600μg を12週間投与して, 投与前, 投与2週と12週(終了時)および投与終了後2週に, 血漿 ACTH と血清 cortisol 濃度および尿中17-KS ならびに17-OHCS 排泄量を測定したが, いずれも有意な変化を示さなかった。血漿 ACTH 濃度には投与中上昇する症例が認められたが, 血清 cortisol 濃度はほとんど不変であった(表5)。

甲状腺機能: Lisuride 1日600μg を12週間投与した高 PRL 血症8例の, 投与前, 投与2週と12週(終了時)および投与終了後2週における血中 TSH, T₃, T₄ および TBG 濃度には, 有意な変動は認められなかつ

表 6 Lisuride 1日600 μ g 投与の甲状腺機能および TBG に対する影響 (Mean \pm SD)

	投 与 前	投 与 2 週	投 与 12 週 (終了時)	投 与 終 了 2 週 後
TSH (μ U/ml)	2.5 \pm 1.0 n = 8	2.8 \pm 1.4 n = 8	2.6 \pm 1.4 n = 6	2.3 \pm 1.1 n = 7
T ₃ (ng/ml)	1.3 \pm 0.2 n = 8	1.3 \pm 0.2 n = 8	1.3 \pm 0.2 n = 6	1.2 \pm 0.3 n = 7
T ₄ (μ g/dl)	7.9 \pm 1.1 n = 8	7.5 \pm 1.3 n = 8	8.0 \pm 1.1 n = 6	7.9 \pm 1.8 n = 7
TBG (μ g/ml)	20.5 \pm 3.2 n = 8	19.1 \pm 1.8 n = 8	20.8 \pm 2.3 n = 6	20.1 \pm 3.4 n = 7

表 7-1 Lisuride 1日600 μ g 投与の GH に対する影響 (Mean \pm SD)

	投 与 前	投 与 2 週	投 与 12 週 (終了時)	投 与 終 了 2 週 後
GH (ng/ml)	1.7 \pm 1.0 n = 8	1.5 \pm 1.1 n = 8	3.1 \pm 4.1 n = 6	3.7 \pm 3.3 n = 7

表 7-2 Lisuride 1日600 μ g 投与の GH に対する影響 (Mean \pm SD)

	投 与 前	投 与 2 週	投 与 12 週 (終了時)	投 与 終 了 2 週 後
GH (ng/ml)	症例 1	3.3	4.3	9.1
	症例 2	0.6	1.5	6.6
	上記 2 例 を除く	2.0 \pm 2.4 n = 6	1.2 \pm 1.0 n = 6	0.8 \pm 0.3 n = 4

表 8 Lisuride 投与前後における ACTH 負荷に対する血清 cortisol の放出反応
(Mean \pm SD μ g/dl)

	0 分	30 分	60 分
投 与 前 (n = 5)	7.8 \pm 2.5	19.6 \pm 1.8	24.6 \pm 1.8
投 与 12 週 (終了時) (n = 5)	10.4 \pm 3.4	20.6 \pm 2.8	23.7 \pm 4.7

た(表6).

血清 GH 濃度: 上記の 8 例中 2 例(非腫瘍例)において, 投与12週あるいは投与終了後 2 週において, 血清 GH 濃度の著明な上昇が認められた. これら 2 例を除いた 6 例の平均血清 GH 濃度は, 投与中と投与終了後においてほとんど変化しなかつた(表7-1, 7-2).

ACTH 試験: 上述のうち 5 症例に投与前と投与12週後に ACTH 試験を行った. 投与前と投与後において, 血清 cortisol 基礎値ならびに ACTH に対する cortisol 放出反応ともに有意差は認められなかつた(表 8).

考 察

Lisuride は, 脳あるいは下垂体に対して, dopamine agonist として作用することが報告されている¹⁾.

一方, PRL 分泌の調節機序のなかで, dopamine が放出阻止因子として重要な働きをしていることが知られている.

著者らの成績²⁾や他の成績³⁾は, いずれも高 PRL 血症に対し Lisuride が PRL 放出を明らかに抑制することを示している.

すなわち12例の高 PRL 血症婦人の平均血清 PRL 濃度(190.7 \pm 161.5ng/ml)は, Lisuride の1日75 μ g から600 μ g の投与により, 投与前の26%の濃度(49.9 \pm 59.2ng/ml)にまで有意に低下した(P<0.05). 同時にこれらすべての症例において, TRH に対する PRL 放出反応が Lisuride の投与により抑制された. これらの症例における TRH 投与による血清 PRL 濃度上昇の平均は Lisuride 投与により有意に減少することが示された(128.2 \pm 152.9ng/ml から38.2 \pm 30.1ng/ml, p<0.05). 投与後のその上昇は, Lisuride 投与前の正 PRL 血症に対する TRH 負荷後にみられた PRL 放出反応

の大きさ ($57.9 \pm 19.1 \text{ ng/ml}$) とほぼ同程度であつた。

これらの事実は, Lisuride がおそらく下垂体前葉の PRL 産生細胞に作用して PRL の放出を抑制することを示唆している。

7 例の正 PRL 血症の場合には, その平均血清 PRL 濃度は, Lisuride 投与により有意な変化を示さず, TRH 投与による PRL 放出反応もまた, Lisuride により有意な変化は示さなかつた。しかし, Lisuride の投与量が $600 \mu\text{g/日}$ であつた 1 例では, PRL 放出反応は著明に抑制され, 血清 PRL の基礎値もまた著明に低下した。

Gräf & Kürten¹⁾ は, 正 PRL 血症において, TRH $400 \mu\text{g}$ による PRL 放出反応が Lisuride の $150 \mu\text{g}$ 投与では抑制されず, $300 \mu\text{g}$ の投与で有意に抑制されたことを報告している。すなわち, 正 PRL 血症の場合には下垂体の PRL 産生細胞は, Lisuride に対して比較的感度が低いのであろう。

下垂体からの LH の放出が dopaminergic な侵襲により抑制されることが報告されている^{4,5)}。これは dopamine あるいは dopamine agonist による下垂体に対する作用ではなく, 視床下部の正中隆起における神経末端からの LH-RH 放出の抑制によるものと推定されている。

高 PRL 血症の場合, 高い血中 PRL 濃度により正中隆起における dopamine 活性が亢進することが知られている⁶⁾ので, その結果 LH-RH の放出が抑制され, LH の放出が低下するものと考えられる。今回の検討においても, 高 PRL 血症における平均血清 LH 濃度は正 PRL 血症のそれに比較し有意ではないが, 低いことが示された (夫々 $17.4 \pm 13.6 \text{ mIU/ml}$ と $24.0 \pm 21.2 \text{ mIU/ml}$) (表 2)。これらの血清 LH 濃度は, 両群共に Lisuride 投与により上昇し特に高 PRL 血症群ではこれは有意であつた。再群共に Lisuride 投与による LH-RH に対する LH 放出反応の有意な亢進は認められなかつた。従つて, 高 PRL 血症群における Lisuride 投与後の基礎値の有意な上昇は Lisuride による LH-RH の放出の亢進によるものと考えられる。かかる Lisuride 投与による LH 分泌の増加は, 高 PRL 血症性無排卵症に対する Lisuride による排卵誘発機序の一因と推定される。

下垂体からの FSH の放出に dopaminergic な機構が関与しているか否かについてはよく分っていない。今回の成績では, 正 PRL 血症, 高 PRL 血症の両者とも, 血清 FSH の基礎値は Lisuride により上昇する傾向が認められた (表 1)。LH-RH に対する FSH の放出反応は正 PRL 血症群では有意に亢進したが, 高 PRL 血

症群では不変であつた。従つて正 PRL 血症群における Lisuride 投与後の FSH 基礎値の上昇傾向は下垂体の LH-RH に対する反応性の亢進によるものと考えられる。これらは前述の血清 LH 濃度の上昇と協動し, 排卵の誘発の為に役立つのかもしれない。

TSH の放出が dopaminergic な抑制を受け, これが視床下部を介するものであるとする成績⁷⁾が報告されている。しかしこの機構が血清 PRL 濃度に影響されるかどうかについては明らかでない。

著者らの今回の検討では, 正 PRL 血症と高 PRL 血症群ともに血清 TSH 濃度はほぼ等しく, かつこれは Lisuride の投与によつてもほとんど影響されなかつた (表 4, 6)。さらに TRH に対する TSH の放出反応も, Lisuride により変化しなかつた。これらの成績は下垂体からの TSH の放出は高 PRL 血症の影響を受けないことを示唆している (表 4)。

高 PRL 血症 8 例において, Lisuride の投与前, 投与 2 週と 12 週および投与終了後 2 週において, 血中の TSH, T_3 , T_4 と TBG 濃度を測定したが, それらの平均値には有意の差は認められなかつた (表 6)。これらの成績は, TRH 試験における血中 TSH 濃度の検討結果とあいまつて, Lisuride が甲状腺機織には影響を及ぼさないことを示唆するものである。

これら同一症例における血清 GH 濃度の平均値は Lisuride 投与 12 週と投与終了後 2 週において有意ではないが上昇する傾向が認められた (表 7-1)。が, これは 2 例の血清 GH 濃度 (非腫瘍例) (表 7-2) の上昇によるものである。すなわち 1 例は投与終了後 2 週に 9.1 ng/ml , 他の 1 例は投与 12 週と投与終了後 2 週に夫々 11 と 6.6 ng/ml の高値を示した。Gräf & Kürten¹⁾ は, 正常人への Lisuride の 1 回投与が 5 人中 3 人において血清 GH 濃度を上昇せしめたことを示した。GH の放出は dopaminergic な侵襲により促進されることが報告されている⁸⁾。しかし, なぜ一部の症例にのみ Lisuride がこのような反応を惹起したのかは不明である。

PRL の放出と cortisol の分泌には概日リズムが存在し, 正常生活をしている時には血中 PRL 濃度のピークが血中 cortisol 濃度のピークに先行することが知られている。従つて両者の放出機構の関連性がうかがえる。そこで, Lisuride の下垂体副腎皮質機構に対する影響を上述の 8 症例において検討した (表 5)。血漿 ACTH 濃度は, Lisuride 投与中と投与終了時に上昇する傾向が認められたが有意ではなかつた。血清 cortisol 濃度や 1 日の尿中 17-OHCS と 17-KS の排泄量は, Lisuride によりほとんど変動しなかつた。これらのうちの 5 症例に Lisuride 投与前と投与 12 週後に ACTH 試験を試みた

が、ACTH 投与後60分までには、cortisol の分泌反応には、Lisuride の投与による有意な変化は認められなかった。これらの結果は、Lisuride が下垂体副腎皮質機能には影響を及ぼさないことを示し、Gräf & Kürten¹⁾ の成績と一致した。

文 献

- 1) Calne, D. B., Horowski, R., McDonald, R. J., Wuttke, W. eds.: Lisuride and other dopamine agonists, Raven Press, N. Y., 1983.
- 2) Lisuride 研究会 (代表小林拓郎): Dopamine-ergic Ergot compound Lisuride hydrogen maleate の高 prolactin 血症, 乳汁漏出症および黄体機能不全に対する至適投与量の決定, 日本不妊誌, 31(1): 投稿中, 1986.
- 3) Martini, L., Besser, G. M.: Clinical Neuroendocrinology, Academic Press, N. Y., 1977.
- 4) Yen, S. S. C., Jaffe, R. B.: Reproductive Endocrinology, W. B. Saunders Comp., Philadelphia, 1978.
- 5) 柳沼 恣: ゴナドトロピン分泌調節機構の臨床神経内分泌学的考察 (シンポジウム: 性機能の中樞性調節), 日本内分泌誌, 57: 101, 1981.
- 6) Rappaport, F., Fischl, J., Pinto, N.: A rapid method for the estimation of urinary 17-ketosteroids, Clin. Chem., 6: 16, 1960.
- 7) Silber, R. H., Porter, C. C.: The determination of 17, 21-dihydroxy-20-ketosteroids in urine and plasma. Biol. Chem., 210: 923, 1954.
- 8) Fuxe, K., Hokfelt, T., Luft, R.: Central regulation of the endocrine system. Plenum Press, N. Y., 1979.

Effects of Lisuride on anterior pituitary, thyroidal and adrenocortical functions

Takuro Kobayashi

Department of Obstetrics and Gynecology,
Faculty of Medicine, Univeristy of
Tokyo at Mejirodai
(Director of Lisuride Studies)

Anterior pituitary, thyroidal and adrenocortical functions were investigated in 14 normoprolac-

tinemic and 23 hyperprolactinemic patients group treated with daily dose of 75, 150, 300 and 600 μ g of Lisuride for 12 weeks. TRH, LH-RH and TCAH tests were performed at 0 and 12 weeks.

Lisuride decreased serum prolactin levels significantly approximately to one fourth of the pre-treatment levels in hyperprolactinemic patients ($p < 0.05$), but not in normoprolactinemic patients. The decrease in hyperprolactinemic patients may be due to the direct action of Lisuride to the anterior pituitary, because the prolactin release after TRH treatment was significantly suppressed at 12 weeks of Lisuride treatment ($p < 0.01$).

Serum FSH levels seemed to increase during Lisuride treatment in both patients groups. Serum LH levels seemed to increase or significantly increased during Lisuride treatment in normo- or hyperprolactinemic patients, respectively. Significant increase of gonadotropin release response after LH-RH was found in FSH, but not in LH, of normoprolactinemic patients ($p < 0.05$) and not in both LH and FSH of hyperprolactinemic patients. These results suggest that the increase in basal LH levels by Lisuride treatment in hyperprolactinemic patients may be due to the increase in LH-RH release.

Serum TSH, T_3 , T_4 and TBG levels did not significantly change at 2 and 12 weeks after treatment and 2 weeks after completion of treatment in 8 hyperprolactinemic patients.

Serum cortisol levels and the secretion after ACTH were not significantly changed by treatment in hyperprolactinemic patients.

In addition, plasma ACTH and cortisol levels and urinary 17-OHCS and 17-KS excretion did not significantly change at 2 and 12 weeks after treatment and 2 weeks after completion of treatment in 8 hyperprolactinemic patients.

Serum GH levels remained within the normal range at 2 and 12 weeks after treatment and 2 weeks after completion of treatment in 6 hyperprolactinemic patients, but increased to above the normal upper limit at 12 weeks of treatment and 2 weeks after completion of treatment in 2 hyperprolactinemic patients.

These results indicate that Lisuride does not adversely affect anterior pituitary gland and thyroidal and adrenocortical functions except GH release in some patients.

(受付: 昭和60年6月17日)

排卵日決定の指標

—基礎体温, 血中ホルモン値, 超音波断層法の比較検討—

Determining the Day of Ovulation

—Comparative Accuracy of Basal Body Temperature,
Serum Hormone Levels and Ultrasound—

京都府立医科大学産婦人科学教室 (主任: 岡田弘二教授)

富岡 恵 山元 貴雄 辻 雅路

Megumi TOMIOKA Takao YAMAMOTO Masamichi TSUJI

藤林 秀子 大野 洋介 岡田 弘二

Hideko FUJIBAYASHI Yohsuke OHNO Hiroji OKADA

Department of Obstetrics and Gynecology,
Kyoto Prefectural University of Medicine

自然排卵周期 (45周期), clomiphene 誘発周期 (33周期) における排卵日診断において, 基礎体温法, 血中ホルモン値, 超音波検査を比較検討した. その結果, 基礎体温は血中 LH ピーク日, E₂ ピーク日とは幅広く分布し, 超音波排卵日は血中 LH ピーク日翌日, E₂ ピーク日 2 日後に認められるものがそれぞれ 71.1% (22/41), 53.7% (32/45) と最頻であった. 超音波排卵日は基礎体温の低温最終日と一致するものが最も多かったがその一致率は 37.9% (11/29) と低率であった. また clomiphene 誘発周期では超音波排卵日は基礎体温の高温相初日と一致するものの方が多くさらに E₂ ピーク日は超音波排卵日前日に LH ピーク日は超音波排卵日当日に認められるものがそれぞれ 66.7% (22/33) 54.5% (18/33) と最頻となり自然排卵周期に比し有意に ($p < 0.05$) 異なる分布を示した. この結果より超音波検査に比し基礎体温による排卵日決定は不正確であるだけでなく, 誘発法によつても変動することに留意すべきである.

(*Jap. J. Fert. Ster.*, 31(2), 228-233, 1986)

はじめに

不妊症治療において排卵の有無及び排卵日の診断が重要であることは言うまでもないが, この排卵の有無の確認には基礎体温あるいは頸管粘液性状, 血中尿中ホルモン値を参考になされているのが現状である. しかし上記の方法では検査の性格上排卵日を正確に決定することは困難である. ところが排卵後の黄体機能不全の診断時においても正確な排卵日を知ることは time dependent なその後の検査をより適切に評価するためにも重要であり, また人工受精時など排卵日に対してのより微妙なタイミングが要求される機会も多い. 1978年に Hackelöer¹⁾ が超音波断層法による卵胞成熟, 排卵に関する

報告をして以来超音波検査が不妊症治療に導入され, 卵胞成熟の指標として, 又排卵の確認手段として有意義であるとの報告は多い²⁻⁵⁾. そこで我々は今回, 今まで排卵日の指標として使われていた基礎体温及び血中ホルモン測定と超音波観察下の排卵日の関係を明らかにし, さらに排卵誘発周期においてそれぞれのパラメーター間に変動が認められるか否かを検討することを目的として, 自然排卵周期及び clomiphene 排卵周期において 3 者間の関係を比較した.

対象と方法

正常月経周期を有する婦人 45 周期, 排卵障害のため clomiphene により排卵誘発を行った婦人 33 周期におい

て各々経腹的超音波検査による連日の観察により排卵の確認を行い、そのうち予測排卵前数日より連日の luteinizing hormone (LH), estradiol (E₂) 測定にてピークの認められたもの及び評価し得る基礎体温を示すものを対象とし、それぞれの項目毎の日数のずれを検討した。尚超音波上の排卵日は最大長径1.5cm 以上の卵胞の検出日の翌日の径減少あるいは消失、及び内部 echo の変化、Douglas 窩貯留液の出現を確認した日とし、基礎体温は WHO の定義⁶⁾による体温陥落日 (BBT Dip), 最低体温日 (BBT Nadir), 低温最終日 (BBT Coverline), と高温相初日 (First Day of the BBT rise) の4点より検討を加えた。超音波観察は原則として午前9~12時に行い、同時にホルモン測定のための採血を行った。尚使用超音波機種は電子セクタ式 ALOKA SSD 190 (3.5 MHz) であり、ホルモン測定は RIA 法により行った。

成 績

1. 自然排卵群

1-2. 血中ホルモンピークと基礎体温

自然排卵周期中血中 E₂ ピークの明らかであった23周期において体温陥落日は21周期に確認でき図1に示すごとく E₂ ピーク日の-4日から+3日まで幅広く分布していた。また最低体温日も-3日から+3日の間に分布し、E₂ ピーク日前日に8/23周期 (34.8%) とやや多く認められたが全体として両者共 E₂ ピーク日と明らかな関連性は認められなかった。又血中 LH ピークの明らかであった28周期において基礎体温の最低体温日、低温最終日との関係においては図2のごとく最低体温日は LH ピーク日の-3日から+2日まで、低温最終日は-2日から+2日までに幅広く分布した。どちらも LH ピーク日との一致はそれぞれ5/28周期 (17.9%), 7/28周期 (25.0%) と低率であった。

1-2. 基礎体温と超音波排卵日

検討可能であった29周期において基礎体温上の4パラメーターと超音波排卵日との比較を図3に示した。すなわち体温陥落日は25/29周期に確認できその分布は超音波排卵日の-5日から0日、最も多く認められたのは超音波排卵日-2日で9/25周期 (36.0%) であり、同様に最低体温日は超音波排卵日の-4日から+1日に分布し-2日で10/28周期 (35.7%) と最も高率であった。さらに低温最終日は-3日から+1日に分布し超音波排卵日同日が11/29周期 (37.9%) と最も多く、高温相初日も-2日から+2日に分布し+1日に最も多く認められた。

1-3. 血中ホルモンピークと超音波排卵日

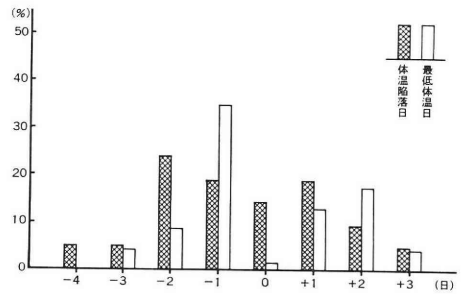


図1 基礎体温と E₂ ピーク日の関係 (自然排卵群)

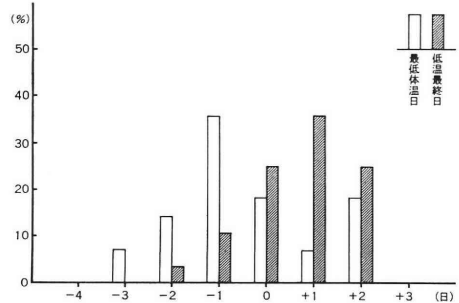


図2 基礎体温と LH ピーク日の関係 (自然排卵群)

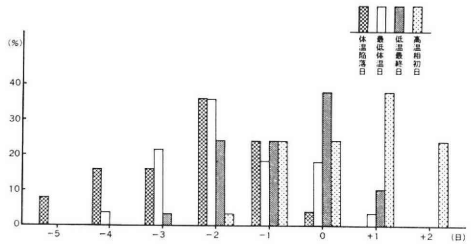


図3 基礎体温と超音波排卵日の関係 (自然排卵群)

血中 E₂ ピーク日が確認された41周期において図4に示すごとく E₂ ピークは超音波排卵日の-4日から-1日までに分布し、-2日に22/41周期 (53.7%), -1日に15/41周期 (36.6%), 両者をあわせると90.3%がこの両日に認められた。血中 LH ピーク日が確認された45周期では LH ピーク日は超音波排卵日-4日から0日までに分布し、最も多くは超音波排卵日前日で32/45周期 (71.1%), 次いで-2日で9/45周期 (20.0%) と両者あわせると91.1%がこの両日に LH ピークを示した。

2. Clomiphene 排卵誘発群

2-1. 血中ホルモンピークと基礎体温

血中 E₂ ピークの確認できた29周期において体温陥落日及び最低体温日は両者共 E₂ ピーク日の-4日から+

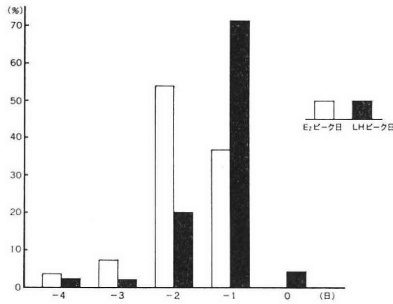


図4 E₂ ピーク日, LH ピーク日と超音波排卵日の関係 (自然排卵群)

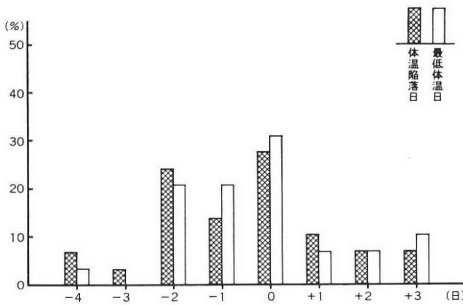


図5 基礎体温と E₂ ピーク日の関係 (clomiphene 排卵誘発群)

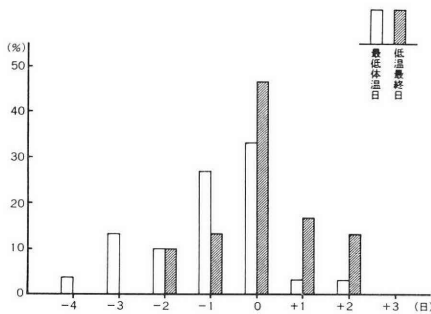


図6 基礎体温と LH ピーク日の関係 (clomiphene 排卵誘発群)

3日に分布し、E₂ ピーク日に一致するものはそれぞれ8/29周期 (27.6%), 9/29周期 (31.0%) と最も多く認められたが自然排卵群と比較してその分布に有意差はなかった (図5). 血中 LH ピーク日と最低体温日, 低温最終日との関係は30周期で検討を行ったが, 最低体温日の方は LH ピーク日の-4日から+2日に, 低温最終日の方は-2日から+2日に分布し, 両者共 LH ピーク日に最も多くそれぞれ10/30周期 (33.3%), 13/30周期 (46.7%) の頻度であった (図6). すなわち自然排卵群に比し両者共 LH ピーク日に一致するものの割合が高く, 特に低温最終日と LH ピーク日との一致率が

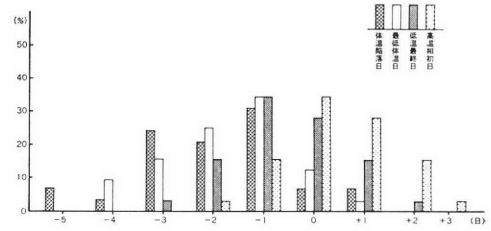


図7 基礎体温と超音波排卵日の関係 (clomiphene 排卵誘発群)

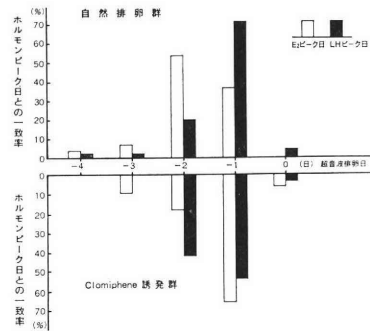


図8 自然排卵周期, clomiphene 誘発周期における超音波排卵日と E₂ ピーク日, LH ピーク日の関係

有意に ($p < 0.05$) 高く認められる傾向にあった.

2-2. 基礎体温と超音波排卵日

32周期中体温陥落日は29周期に認められた (図7). 基礎体温上の4パラメーターと超音波排卵日の関係においては自然排卵群とほぼ同様の分布を示したが, 体温陥落日, 最低体温日, 低温最終日共に超音波排卵日-1日にそれぞれ9/29周期 (31.0%), 11/32周期 (34.4%), 11/32周期 (34.4%) と最も多く認められ, 高温相初日は超音波排卵日に一致して11/32周期 (34.4%) と最も高頻度であった. すなわち4パラメーター共超音波排卵日に近接する傾向を示したが, 自然排卵群に比し有意差は認められなかった.

2-3. 血中ホルモンピークと超音波排卵日

33周期において検討したが, E₂ ピーク日は超音波排卵日-3日から0日まで分布し, -1日に22/33周期 (66.7%) と高一一致率を示した (図8). LH ピーク日は-2日から0日まで分布し, 18/33周期 (54.5%) が LH ピーク日-1日に, 14/33周期 (42.4%) が LH ピーク日に一致していた. この E₂ ピーク日, LH ピーク日共自然排卵群に比し有意に ($p < 0.05$) 超音波排卵日に近づく傾向及び両ピーク日の近接する傾向が認められた.

考 案

超音波診断装置を用いることにより、排卵現象は画像として認識されるようになり、それ以前に排卵診断の指標とされていた基礎体温や血中ホルモン動態との比較において再検討される必要性が生じてきた。

今回我々は基礎体温に関しては排卵日の指標として体温陥落日、最低体温日、低温最終日、高温相初日の4点を比較項目とした。まず基礎体温と血中ホルモン値との比較においては体温陥落日、最低体温日と血中 E₂ ピーク日の関係はどちらも幅広く分布し一定の傾向を認めなかった。又血中 LH ピーク日と最低体温日、低温最終日との間にも各々前後5-6日間のばらつきが存在した。基礎体温と超音波排卵日との比較では、4点のうち低温最終日が超音波排卵日と一致するものの若干多い傾向にあったが一致は35.7%と決して高くはなく、いずれも前後5-6日間の分布を示した。低温最終日が最も超音波排卵日に近接しているという結果は千石ら⁷⁾、Renaud ら⁸⁾、Marinko ら⁹⁾、の報告ともほぼ同じであるが一致率に関しては千石ら⁷⁾は62.5%と我々より高い報告をしている。

Hilgers ら¹⁰⁾は血中 progesterone の連続測定により estimated time of ovulation (E. T. O.) を定義し、E. T. O. は基礎体温上最低体温日、高温相初日と関連性は認めるも各々前後2日のばらつきが存在したとし、基礎体温法は wide variation があり排卵日決定に不适当であると報告している。さらに以前には Buxton ら¹¹⁾も手術時の卵巣、子宮内膜の状態と基礎体温の比較からやはり基礎体温高温相初日と実際の排卵日の間には最高4日の誤差を考慮にいれるべきであるとしている。今回の超音波排卵日との比較でもやはり4~6日のばらつきが認められたことは彼らとほぼ同様の結果であった。また今回の検討では1例もなかったが、1相性の基礎体温を示すものでも他のパラメーターで明らかに排卵周期と考えられるものが2.7~20%との報告^{7,10,12)}もあり、測定条件による誤差や反応の各個体差などを考えると基礎体温法は決して正確な排卵日を確認できる手段ではないことを再認識すべきである。しかしその簡便さの利点から止むを得ず基礎体温により排卵日を推定する場合は自然排卵群では最低体温日(あるいは体温陥落日)+2日、低温最終日、高温相初日-1日に前後2日の誤差をいれて考えるべきであろう。

次に血中ホルモン値と超音波排卵日との関係では、LH ピーク日の1日後、E₂ ピーク日の2日後に超音波排卵日であったものが有意に ($p < 0.05$) 多く認められた。実際この血中ホルモン動態とくに E₂ ピーク時、LH サージの開始時、LH ピーク時などから排卵時刻を

予測する報告は多く、現在排卵は E₂ ピークからはおよそ17~32時間後、LH サージからは、およそ24~38時間後、LH ピークからはおよそ10~23時間後と考えられている¹³⁾。今回行った採血及び超音波検査は1日間隔であるので統計処理段階で最高2日間のずれが存在することを考慮にいれても、今回の結果はホルモン動態の裏づけのある実際の排卵現象をほとんど検出でき得ていたものと考えられた。この超音波装置による排卵診断は瞬時に、非侵襲的に情報を提供してくれる為、卵巣の検出が確実に行われれば非常に有用な手段である。

次に clomiphene による排卵誘発周期において各々の排卵のパラメーターの変動を自然排卵群とは対応させて検討したところ、LH ピーク日と超音波排卵日、E₂ ピーク日と超音波排卵日との関係にいずれも有意に ($p < 0.05$) 差違が認められた。すなわち clomiphene 周期では LH ピーク日が低温最終日となるものが46.7%とほぼ半数に認められ、自然排卵周期に比べ LH ピーク日と基礎体温上昇が近接する傾向にあった。超音波排卵日と基礎体温の関係でも同様に体温陥落日、最低体温日から超音波排卵日までは自然排卵周期と比べ若干短縮の傾向が認められ、超音波排卵日は低温最終日よりむしろ高温相初日と一致するものの方が34.4%と多く認められたのは興味深い。さらに血中 E₂ ピーク日、LH ピーク日と超音波排卵日の関係で E₂ ピーク日、LH ピーク日共に超音波排卵日により近接し、また両者のピーク日が同日に出現するものが有意に増加した。この E₂ ピークに後続する LH ピークが正常排卵周期に比べ clomiphene 周期で近接していることは、青野¹⁴⁾、杉本ら¹⁵⁾、の血中ホルモン動態の詳細な検討でもすでに確認されておりしかも両者が超音波排卵日も近接していることは興味ある結果である。この1解釈として自然排卵周期に比し clomiphene 周期では比較的高値の E₂ 分泌が認められることも知られているが、この E₂ 高値が LH 分泌への positive feedback をやや早期に引き起こし卵胞の成熟が不十分のまま Progesterone が産生された場合に基礎体温の上昇開始や排卵現象が自然排卵周期と異なる経過をたどることが推察される。また clomiphene 周期では多発卵胞例も認められることから、この多発卵胞の排卵前の progesterone 産生の総和がより早い基礎体温上昇を起すことも考えられる。後者の方は hMG-hCG 誘発周期の多発排卵時にも高温相に移行してからの排卵が認められることよりも裏づけられる。clomiphene 周期に比較的発症し易い“unruptured luteinizing follicle”の機序も、卵胞期中期の E₂ 投与により似たような現象が起こる¹⁶⁾とか早期の未熟卵胞への LH 刺激により起こるとする説¹⁷⁾もあることから clo-

miphene 周期のこのホルモン環境と卵胞成熟に不均衡に起因する可能性が大であると考えられた。

一方、clomiphene 周期、hMG-hCG 周期において LH ピーク後 2 日以上及び基礎体温上昇後 2 日以上経過して始めて超音波観察下の排卵現象が確認される症例に我々は sulpiride を用い卵胞期 prolactin 値を正常上限値からやや高値に調節し、成熟卵胞数は不変なるもほぼ正常人と同様の経過すなわち LH ピーク後 1 日以内に基礎体温上昇を伴う排卵現象を確認し得た。この事実は排卵期 prolactin 値も基礎体温の変動と排卵日の関係にかかわっていることを物語っている。

以上より基礎体温による排卵日の決定は個体差、測定誤差の問題だけでなく自然排卵周期におけるばらつきに加え、排卵誘発法、血中 prolactin 値などによっても変動する為適切な手段とは言い難い。一方超音波検査上卵胞が順調に発育し直径 1.6~7 cm まで成長してから翌日に明らかな径減少を認め超音波検査上排卵したと考えられるにもかかわらず基礎体温も上昇せず、血中 progesterone 値も 2 ng/ml 未満である例も 2~3% 認められたことも事実であり、超音波による排卵診断は 100% 可能であるとは言えなかつたが、他の補助手段（例えば血中 progesterone 測定）と併用すれば排卵日を決定する検査としては超音波診断が現在最も有効かつ簡便であると考えられた。

文 献

- Hackelöer, B. J., Nitschke, S. and Daume, E.: Ultraschalldasstellung von ovarveränderungen bei gonadotropin stimulierung. Gebartsch. Frauergeild. 37 : 185, 1978.
- Robertson, R. D., Picker, R. H. Wilson, P. C. and Saunders, D. M.: Assessment of ovulation by ultrasound and plasma estradiol determinations. Obstet. Gynecol. 54 : 686, 1979.
- Queenan, J. T., O'Brien, G. D., Bains, L. M., Simpson, J., Collins, W. P. and Campbell, S.: Ultrasound scanning of ovaries to detect ovulation in women. Fertil. Steril. 34 : 99, 1980.
- Crespigny, L. C., O'herlihy C. and Robinson, H. P.: Ultrasonic observation of the mechanism of human ovulation. Am J. Obstet. Gynecol. 139 : 636, 1981.
- Bryce, R. L., Shuter, B. M., Sinosich, M. J., Stiel, J. N., Picker, R. H. and Saunders, D. M.: The value of ultrasound, gonadotropin, and estradiol measurements for precise ovulation prediction. Fertil. Steril. 37 : 42, 1982.
- Hilgers, T. W. and Bailey A. J.: Natural family planning. II. Basal body temperature and estimated time of ovulation. Obstet. Gynecol. 55 : 333, 1980.
- 千石一雄, 石川陸男, 浅川竹仁, 高田久士, 木村広幸, 山下幸紀, 清水哲也: 基礎体温法による排卵および排卵日診断における正確性に関する検討, 日不妊誌, 30 : 219, 1985.
- Renaud, R. L., Macker, J., Dervain, I., Ehret M. C., Aron, C., Plas-Roser, S., Spira, A. and Pollack, H.: Echographic study of follicular maturation and ovulation during the normal menstrual cycle. Fertil. Steril. 33 : 272, 1980.
- Marinko, A. O., Sallam, H. N., Goessens, L. V., Collins, W. P., Rodeck, C. H. and Campbell, S.: Real time pelvic ultrasonography during the periovulatory period of patients attending an artificial insemination clinic. Fertil. Steril. 37 : 633, 1982.
- Hilgers, T. W., Abraham, G. E. and Cavanagh, D. C.: Natural family planning. I. The peak symptom and estimated time of ovulation. Obstet. Gynecol. 52 : 575, 1978.
- Buxton, C. L. and Engle, E. T.: Time of ovulation. Am J. Obstet. Gynecol. 60 : 539, 1950.
- Moghissi, K. S.: Accuracy of basal body temperature for ovulation detection. Fertil Steril. 27 : 1415, 1976.
- WHO report: Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol-17 β , luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and progesterone. I. Probit analysis. Am J. Obstet, Gynecol. 138 : 383, 1980.
- 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.
- 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. 排卵誘発—その理論と実際, 13 : 119, 金原出版, 1980.
- 小山嵩夫, 安村鉄雄, 寿田鳳輔, 矢追良正, 熊坂高弘, 齊藤 幹: 卵胞期の estrogen 投与の卵胞発育への作用機序について, 日産婦誌, 32 : 305, 1980.
- Coulam, C. B., Hill, L. M. and Breckle, R. R. T.: Ultrasonic evidence for luteinization of unruptured preovulatory follicles. 37 : 524, 1982.

Determining the day of ovulation
—Comparative accuracy of basal
body temperature, serum hormone
levels and ultrasound—

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

Department of Obstetrics and Gynecology,
Kyoto Prefectural University of Medicine

The day of ovulation was determined by basal body temperature (BBT), serum hormone assay and ultrasound during 45 normal menstrual cycles and 33 clomiphene-induced cycles and correlated with each ovulatory parameter.

The four parameters of the BBT (BBT nadir, BBT dip, BBT coverline and the first day of BBT rise) were distributed broadly over both the serum estradiol peak day (E_2 peak day) and the LH peak day. During the 29 cycles considered the day of ovulation as determined by ultrasound (day US-0) was the same as the BBT

coverline day most frequently (11/29; 37.9%). The E_2 peak day was day US-2 in 22 of the 41 cycles tested and day US-1 in 15 cycles. The E_2 peak day was day US-1 or day US-2 in 90.3% of all cases. The LH peak day was day US-1 in 32 of 45 cycles considered; this coincidence rate was the highest (71.1%) in this study.

In clomiphene-induced cycles, BBT dip and BBT nadir corresponded more often with the LH peak day than in normal menstrual cycles, and the first day of BBT rise corresponded best with day US-0. It was characteristic that both the E_2 peak day and the LH peak day were one day closer to day US-0 in clomiphene-induced cycles than in normal cycles ($p < 0.05$).

These results indicate that the day of ovulation as determined by BBT may be in error by as much as four days when compared with the results of ultrasound. Also, the day of ovulation, as determined by both BBT and hormone assay, differs between normal and clomiphene-induced cycles. Ultrasound proved to be more accurate than BBT and simpler than hormone assay in determining the day of ovulation.

(受付: 昭和60年9月11日)

LH AND FSH INDUCE DNA POLYMERASE α ACTIVITY REQUIRED FOR DNA REPLICATION BY PREOVULATORY FOLLICLES

Satoshi USUKI and Hirokazu IWASAKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Clinical
Medicine, University of Tsukuba, Niihari-gun, Ibaraki, Japan

Abstract: Effects of pituitary gonadotropins on DNA polymerase by rat preovulatory follicles were studied *in vitro*. Ovaries of Wistar-Imamichi rats injected with pregnant mare's serum gonadotropin (PMS) on day 27 of age were resected 24 and 48 hours after the PMS injection, and they were incubated with synthetic TC-199 media containing various doses of NIH-LH, FSH and prolactin (PRL). After incubation, DNA polymerase α and β activities in the ovarian tissue were assayed. LH or FSH but not PRL caused a significant increase in the DNA polymerase α activity, whereas LH, FSH or PRL showed no significant effect on DNA polymerase β activity. These results indicate that LH or FSH induces DNA polymerase α activity required for DNA replication and that PRL has no effect on DNA replication and repair.

(Jap. J. Fert. Ster, 31 (2), 234-237, 1986)

Introduction

The mammalian ovaries involve folliculogenesis, ovulation, steroidogenesis and luteogenesis under a pituitary gonadotropin, and furthermore, the gonadotropic surge resumes meiosis of the oocytes which are in arrest for a long time. However, these actual mechanisms remain uncertain. Recently, classes of DNA polymerase, namely DNA polymerase α , β and γ have been classified in mammalian cells^{1,2)} and DNA polymerase α , furthermore, is thought to be divided into two classes; DNA polymerase α_1 and α_2 ³⁾. DNA polymerase is known to be related to DNA synthesis^{2,6)} and recently, α type of DNA polymerase has been reported to be required for oocyte maturation and embryogenesis as summarized in Fig. 1. However, there are very few studies on the enzymology for DNA synthesis by preovulatory follicles in mammals. This study was performed to investigate the relationship between DNA polymerase and LH, FSH or prolactin by preovulatory follicles.

Materials and Methods

Immature female rats were obtained from Imamichi Institute for Animal Reproduction, Saitama. The animals were kept in air-conditioned quarters illuminated from 8 a.m. till 8 p.m.. They were injected subcutaneously with 10 IU of PMS (Teikokuzoki Co., Ltd., Tokyo) on day 27 of age and killed by cervical dislocation 24 or 48 hours later. The ovaries were aseptically resected, cleaned off surrounding tissue and the preincubation for 60 minutes and the subsequent incubation for 120 minutes were carried out in a 95% O₂-5% CO₂ incubator at 37°C according to our previous report⁷⁾. The media during the incubation periods contained 0.02 to 20 μ g/ml of LH, FSH or PRL directly dissolved in the medium.

Hormone preparations used were LH (ovine luteinizing hormone; NIAMDD-oLH-24, having LH potency 2.3 \times that of NIH-LH-S1, FSH potency less than 0.005 \times NIH-FSH-S1 and PRL potency less than 0.001 \times NIH-PRL), FSH (ovine follicle-stimulating hor-

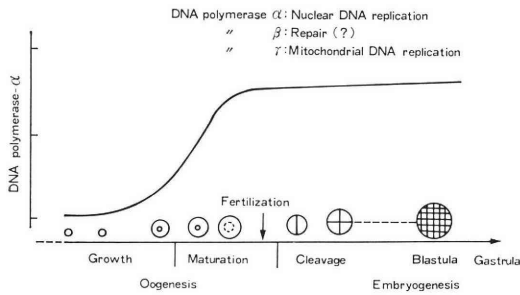


Fig. 1 Changes of DNA polymerase α activity during oogenesis and embryogenesis in *Xenopus laevis*. This figure is summarized from the reports by Benbow et al.³⁾, and Grippo et al.⁴⁾.

mone ; NIAMDD-oFSH-15, having FSH potency $20\times$ that of NIH-FSH-S1, LH potency $0.04\times$ NIH-LH-S1) and PRL (ovine prolactin ; NIAMDD-oPRL-15, having PRL potency 30.5 IU/mg, and LH and FSH potencies less than 0.005 by weight ; given from Dr. S. Raiti, Univ. of Maryland, Maryland).

At the end of the incubation period, DNA polymerase activities in each incubated ovarian tissue were determined.

Measurement of DNA polymerase activities :

One ovary was homogenized in $200\ \mu\text{l}$ of 1.0% Triton X-100, $0.25\ \text{M}$ sucrose, $20\ \text{mM}$ potassium phosphate buffer, pH 7.9, $5\ \text{mM}$ EDTA, $5\ \text{mM}$ 2-mercaptoethanol and $0.25\ \text{M}$ NaCl and centrifuged at $10,000\times g$ for 15 minutes. $100\ \mu\text{l}$ of supernatant was added with $50\ \mu\text{l}$ of 90% glycerol. Aliquots ($0.5\text{--}5\ \mu\text{l}$) of the supernatant were assayed for DNA polymerase activities.

DNA polymerase activities were determined by incorporation of [^3H] dTTP into the acid insoluble material. The reaction mixture contained $50\ \text{mM}$ Tris-maleate buffer, pH 8.0, $7\ \text{mM}$ MgCl $20\ \mu\text{M}$ each dATP (deoxyadenosine 5'-triphosphate), dCTP (deoxycytidine 5'-triphosphate) and dGTP (deoxyguanosine 5'-triphosphate), $10\ \mu\text{M}$ dTTP (2', 3'-deoxythymidine 5'-triphosphate) containing $0.4\ \mu\text{Ci}$ [^3H] dTTP [$100\ \text{cpm} = 1.0\ \text{pmol}$ dNMP (deoxynucleoside 5'-monophosphate)], $50\ \text{mM}$ NaCl, $4\ \mu\text{g}$ activated DNA, $400\ \mu\text{g/ml}$ bovine serum albumin in a final of $25\ \mu\text{l}$. Incubation was carried out at 37°C for 20 minutes and

incorporation into acid-insoluble fraction was measured. For selective determination of DNA polymerase α and β activities, the assays were carried out in the absence and presence of $20\ \mu\text{g/ml}$ aphidicolin or $20\ \text{mM}$ N-ethylmaleimide. These drug-sensitive and -resistant activities were named DNA polymerase α and β activities, respectively.

Student's t-test was utilized for statistical analysis.

Results

In the ovaries 24 hours after the PMS injection, DNA polymerase α activity was significantly ($P < 0.01$) induced with LH treatment, whereas LH revealed no significant effect on DNA polymerase β activity. FSH or PRL showed no significant effect on DNA polymerase α and β activities (Fig.2).

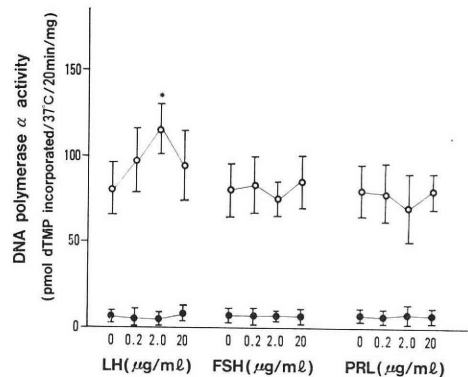


Fig. 2 DNA polymerase α and β activities in immature rat ovaries incubated with LH, FSH and PRL.

$10\ \text{IU}$ of PMS was injected on day 27 of age and incubation was done 24 hours later. The values are means \pm SD (vertical bars) of ten ovaries. * $P < 0.01$

○—○ ; DNA polymerase α activity, ●—● ; DNA polymerase β activity.

In the ovaries with more grown follicles 48 hours after the PMS injection, LH or FSH significantly ($P < 0.001$, $P < 0.01$) stimulated the induction of DNA polymerase α activity with a maximum effective dose of $2.0\ \mu\text{g/ml}$, while they didn't reveal any significant effect on DNA polymerase β activity. PRL showed no significant effect on

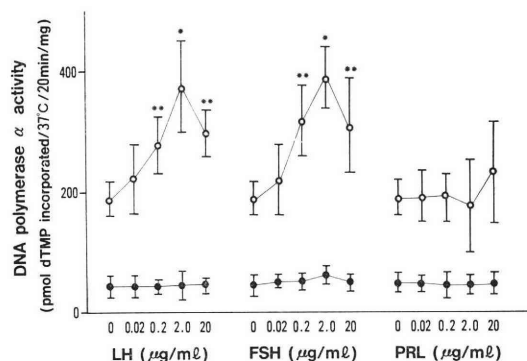


Fig. 3 DNA polymerase α and β activities in immature rat ovaries incubated with LH, FSH and PRL.

10 IU of PMS was injected on day 27 of age and incubation was done 48 hours after the PMS injection.

The values are means \pm SD (vertical bars) of ten ovaries. * $P < 0.001$, ** $P < 0.01$.

○—○; DNA polymerase α activity.
●—●; DNA polymerase β activity.

DNA polymerase α and β activities (Fig. 3).

DNA polymerase γ was not detected by LH, FSH or PRL (data not shown).

Discussion

Weissbach¹ and Sarngadharan et al.² reported that DNA polymerase is classified into three species: (1) DNA polymerase α participating in DNA replication, (2) DNA polymerase β participating in DNA repair, and (3) DNA polymerase γ participating in mitochondrial replication. DNA polymerase α plays a major role in DNA replication^{8,9} and DNA polymerase α can use RNA-primed DNA templates efficiently, whereas DNA polymerases β and γ cannot⁹. Recently, two types of DNA polymerase α , namely DNA polymerase α_1 and α_2 , have been separated⁵ and the DNA primase-associated DNA polymerase α was supposed to be α_2 type which was designated as DNA replicase synthesizing short nascent DNA chains (Okazaki fragments¹⁰). Among these DNA polymerase α , β and γ , DNA polymerase α is thought to be related to oocyte maturation and embryogenesis^{3,4}. However, the effects of pituitary gonadotropins on DNA poly-

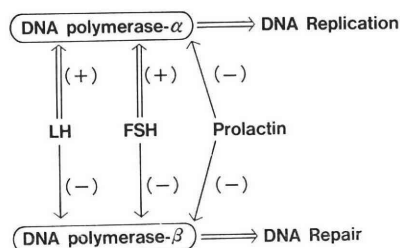


Fig. 4 Possible relationship between LH, FSH and PRL and DNA polymerase by rat preovulatory follicles. \uparrow (+); stimulated, \downarrow (-); not stimulated

merase by preovulatory follicles have been studied rarely in mammals. In this study, LH or FSH stimulated the induction of DNA polymerase α activity (Fig. 3), and LH or FSH has no activators or inhibitors on DNA polymerase α and β activities in rat ovaries (data not shown). Therefore, this result suggests that LH or FSH stimulates the induction of DNA polymerase α activity required for DNA replication by rat preovulatory follicles (Fig. 4). In the follicles at this stage DNA primase activity, which catalyzes synthesis of iRNA of about 9 nucleotides and is associated with DNA replicase¹⁰, is also stimulated by LH or FSH (data not shown). However, this experiment was first performed to detect a change at the organ level. Therefore, it cannot be determined which ovarian cells were responsible for the induction of DNA polymerase α , because of the heterogeneity of the ovaries being incubated. The cellular localization of the induced DNA polymerase α awaits studies with excised follicles or isolated ovarian cells.

DNA polymerase β activity was not stimulated by LH, FSH or PRL (Figs. 2 and 3). According to Nagasaka et al.^{11,12}, DNA polymerase α activity is regulated by ACTH in rat adrenal gland, and by testosterone and pituitary gonadotropins in rat testis. These results indicate that the mechanism of induction of DNA polymerase in rat ovaries may be different from that in the adrenal gland or testis. This mechanism remains to be investigated.

Acknowledgments

We express our appreciation to Drs. A. F.

Parlow, Pituitary Hormones and Antiserum Center, Harbor-UCLA Medical Center and the Hormone Distribution Office, NIADDK, Torrance, Calif., and S. Raiti, Univ. of Maryland, Baltimore, Md., for generous donations of purified ovine gonadotropin preparations.

This work was partly supported by University of Tsukuba Project Research.

References

- 1) Weissbach, A.: Eukaryotic DNA polymerases. *Annu. Rev. Biochem.*, 46 : 25, 1977.
- 2) Sarnagadharan, M. G., Robert-Guroff, M., and Gallo, R. C.: DNA polymerase of normal and neoplastic mammalian cells. *Biochim. Biophys. Acta.*, 516 : 419, 1978.
- 3) Benbow, R. M., Pestell, R. Q. W., and Ford, C. C.: Appearance of DNA polymerase activities during early development of *Xenopus laevis*. *Develop. Biol.*, 43 : 159, 1975.
- 4) Grippo, P., Locorotondo, G., and Taddei, C.: Progesterone-induced DNA polymerase activity in full-grown oocytes of *Xenopus laevis* (1). *J. Exp. Zool.*, 200 : 143, 1977.
- 5) Shioda, M., Nelson, E. M., Bayne, M. L. and Benbow, R. M.: DNA primase activity associated with DNA polymerase α from *Xenopus laevis* ovaries. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 79 : 7209, 1982.
- 6) Hübsher, U.: DNA polymerase in prokaryotes and eukaryotes: Mode of action and biological implications. *Experientia*, 39 : 1, 1983.
- 7) Usuki, S.: Gonadotropic regulation of estrogen secretion by rat ovarian follicles. *Acta. Obst. Gynaec. Jpn.*, 34 : 863, 1982.
- 8) Bertazzoni, U., Stefanini, M., Pedrali Noy, G., Giulotto, E., Nuzzo, F., Falaschi, A., and Spadari, S.: Variations of DNA polymerases- α and - β during prolonged stimulation of human lymphocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 73 : 785, 1976.
- 9) Yagura, T., and Seno, T.: DNA synthesis

in isolated chromatin. Nature of activities, and relationship to kinetics of DNA polymerase release from chromatin DNA. *Biochim. Biophys. Acta*, 608 : 277, 1980.

- 10) Yagura, T., Koza, T., and Seno, T.: Mouse DNA Replicase. DNA polymerase associated with a novel RNA polymerase activity to synthesize initiator RNA of strict size. *J. Biol. Chem.*, 257 : 11121, 1982.
- 11) Nagasaka, A., and Yoshida, S.: Regulation of DNA polymerase β in rat adrenal gland by adrenocorticotrophic hormone. *Endocrinology*, 111 : 1345, 1982.
- 12) Nagasaka, A., and Yoshida, S.: Hormonal regulation of deoxyribonucleic acid polymerase β activity in rat testis. *Endocrinology*, 115 : 1110, 1984.

排卵前卵胞で LH および FSH は DNA 複製酵素 DNA polymerase α 活性を促進させる

白杵 愷・岩崎寛和

(筑波大学臨床医学系産科婦人科)

PMS 処理した幼弱ラット卵巣を用いて排卵前卵胞に於ける LH, FSH および prolactin (PRL) の卵巣細胞核 DNA 合成酵素に及ぼす影響について検討した。27日齡ウイスター・イマミチ系雌ラットに PMS 10IU を皮下投与し、24ないし48時間後に断頭屠殺し、卵巣を摘出。摘出卵巣を60分間の pre-incubation の後、95% O₂-5% CO₂, 37°C の条件下で種々の濃度の NIH-LH, NIH-FSH および NIH-PRL で120分間 incubation し、卵巣組織内の DNA polymerase α および β を測定した。LH および FSH で、DNA polymerase α は有意な増加を示したが、PRL では有意な変化を示さなかった。DNA polymerase β は LH, FSH および PRL のいずれに於いても有意な変化は認められなかった。このことから、ラット排卵前卵胞では LH ないし FSH によって DNA 複製酵素は活性化されるが、DNA 修復酵素は活性化されないことが明らかとなった。

(受付・昭和60年9月17日)

Excercise-associated amenorrhea の検討

—(第2報) その内分泌学的背景について—

Endocrinological Study on Excercise-associated Amenorrhea (Second Report)

東京慈恵会医科大学産婦人科学教室

小田原 靖 楠原 浩二 渡辺 直生
Yashushi ODAWARA Koji KUSUHARA Naoiku WATANABE
松本 和紀 横山 敬 蜂屋 祥一
Kazunori MATSUMOTO Kei YOKOYAMA Shoichi HACHIYA

Department of Obstetrics and Gynecology,
Jikei Univ. School of Medicine

女子運動選手の月経異常 excercise-associated amenorrhea について、前回我々は女子運動選手に無月経、排卵障害例が高率に存在することを明らかにした。そこで今回はその内分泌動態についての検討を行った。対象は女子スポーツ選手41名(無月経7名、無排卵周期症15名、正常排卵例19名)で、これらの血中諸ホルモン値を測定しコントロールと比較し、さらに一部に LH-RH test を施行した。

その結果、1) 無月経、無排卵例のゴナドトロピンは正 LH, 正 FSH を示した。また、 E_2 は低値を示した。PRL, T は有意差を認めなかった。

2) LH-RH test は大部分が正常反応パターンを示した。

3) 正常排卵例の P_4 は、黄体期間中を通じて低値を示し、そのピークも10mg/ml 以下であった。

以上のことから、本症の主たる障害部位は視床下部が推定され、また正常排卵周期を示すものの中にも黄体機能不全を高率に伴うことが明らかとなった。

(Jap. J. Fert. Ster., 31(2), 238-243, 1986)

I. 緒 言

近年、女子スポーツ人口の増加、特にマラソン等比較的ハードなスポーツに対する女子の参加が顕著になってきた事は周知の通りである。これに伴ってスポーツによる月経異常、いわゆる excercise-associated amenorrhea¹⁾ (以下 E. A. A と略) の存在が欧米を中心に注目されており、最近では我国も例外ではなくなっている。

しかし、その発生機序に関してはまだ不明な点が多い。

著者らはこの点を明らかにすべく、第1段階としてスポーツ選手の月経について分析し既に報告した²⁾。

すなわちその概要は、①初経発来以前に激しい運動を開始する事により初経の発来が遅延する事、②女子運動選手に続発性無月経、稀発月経等の月経異常が高率に存在する事、③一見整順な月経を有する選手の中に BBT の分析により高率に排卵障害例(常習性無排卵周期症)が存在する事などが明らかとなった。

そこで今回はこのような無排卵周期症を含めた E. A. A の内分泌学的背景を検討し、その発症機序について考察した。

II. 検索対象および方法

検索対象は体育系某女子大学の「体育科」に在籍し、恒常的に比較的ハードなトレーニングを行っている18~

19歳の現役の学生41名である。その内訳は BBT が2相性で排卵周期を示すもの19名、無排卵周期症例15名、続発性無月経7名である。

方法はこれらの選手に対し採血し、血清中 LH, FSH, estradiol-17β (E₂), progesterone (P₄), prolactin (PRL), testosterone (T) を RIA にて定量した。

また同大学、同年齢で正常排卵周期を有する「児童科」の学生、すなわち日常殆んど運動を行わない volunteer の学生20名に対し上記の諸ホルモンを一周期を通し可及的経目的に定量し、その値 (M±SD) をコントロールとした。

さらに無月経例7名に対し合成 LH-RH 100μg 1回静注法により LH-RH test を施行した。

なお採血は原則として昼間、運動開始前の安静時に行い、有意差は t 検定にて検討した。

III. 結 果

1. E. A. A の gonadotropin 分泌

対象例のうち無月経7例、無排卵周期症例15名の tonic なゴナドトロピン分泌を volunteer の卵胞期中期の LH, FSH 値 (M±SD) をコントロールとし比較したものが図1である。

LH はコントロールが16.5±4.5mIU/ml であるのに対し、E. A. A 群の無月経例では20.7±8.9mIU/ml、無排卵周期例は25.8±18.8mIU/ml であり3者間に有意差は認められなかった。

同様に FSH ではコントロールが8.6±2.5mIU/ml であるのに対し、無月経は9.3±2.7mIU/ml、無排卵例9.6

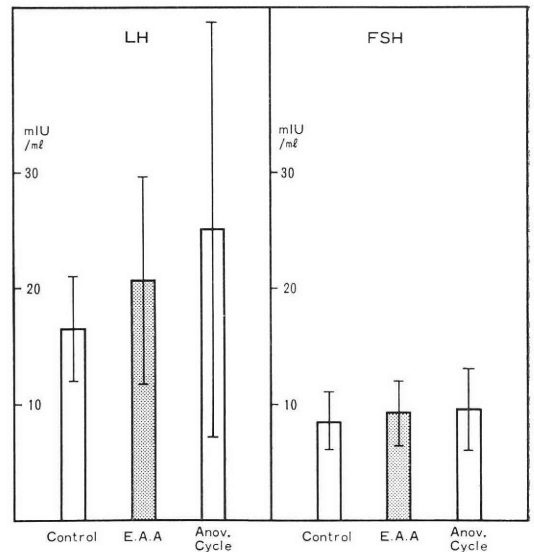


図1 Exercise-associated amenorrhea 患者のホルモン環境—①

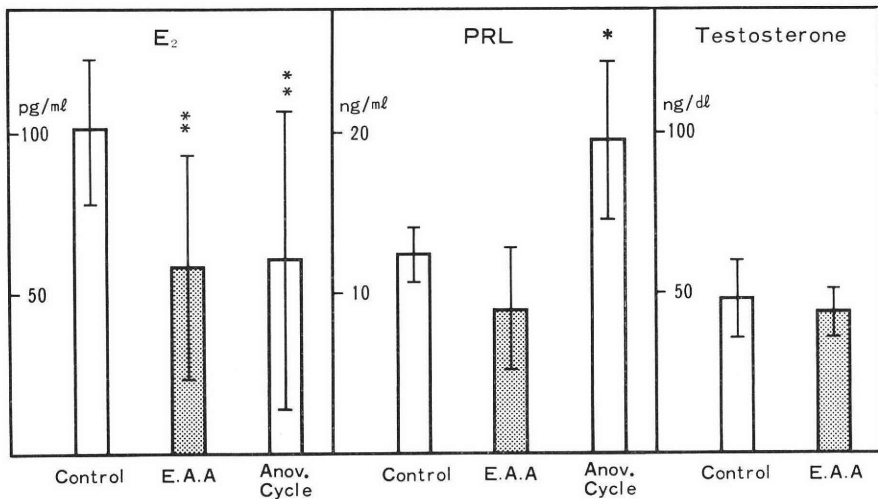
±3.6mIU/ml であり、やはり3者間に有意差は認められなかった。

以上の結果より、無月経、無排卵周期を示す運動選手の tonic なゴナドトロピン分泌は正 LH, 正 FSH 分泌を示した。

2. E. A. A の E₂, PRL, T 分泌

同様に E₂, PRL, T について検討した結果を図2に示した。

コントロールの卵胞期中期の E₂ 値が102.5±23.5pg/ml であるのに対し、無月経例は58.0±34.5pg/ml、無排



* P < 0.05 ** P < 0.01

図2 Exercise-associated amenorrhea 患者のホルモン環境—②

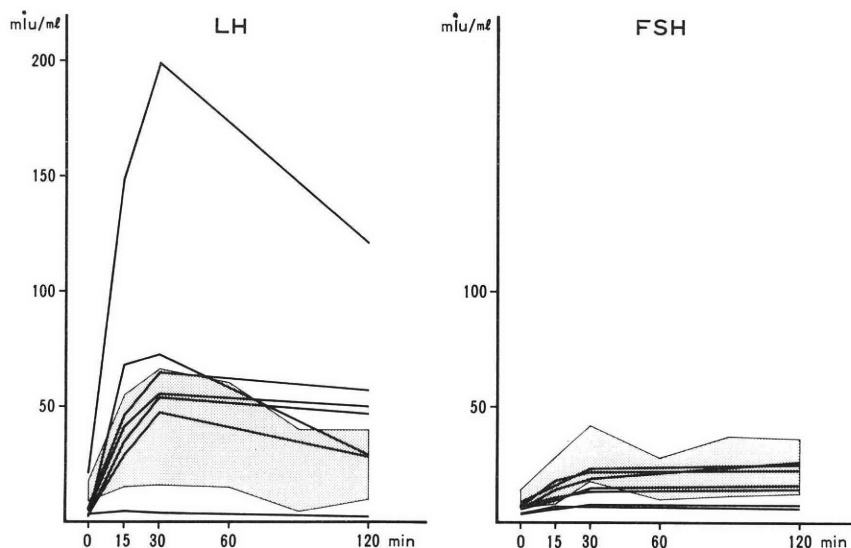


図3 E. A. A. 患者の LH-RH test

卵周期例は $60.3 \pm 46.8 \text{ pg/ml}$ であり、両者ともコントロールに比し有意 ($p < 0.01$) に低値を示した (図2-左).

この事より E. A. A では卵胞の成熟障害がうかがわれた.

次に PRL はコントロールが $12.4 \pm 1.7 \text{ ng/ml}$ であるのに対し、無月経は $8.9 \pm 40 \text{ ng/ml}$ 、無排卵症例 $19.7 \pm 5.0 \text{ ng/ml}$ であり後者は有意に ($0.01 > p > 0.001$) に高値を示したものの 30 ng/ml 以上の高 PRL 血症を有する例は存在しなかった (図2-中).

Tは無月経例に対してのみ検討したが、コントロールが $48.0 \pm 12.0 \text{ ng/dl}$ であるのに対し、無月経例は $51.2 \pm 26.4 \text{ ng/dl}$ であり両者間に有意差は認められなかった.

3. E. A. A の下垂体予備能

無月経の7名に対し LH-RH test を行いその結果を図3に示した.

その結果は LH 過剰反応、FSH 正常反応の PCO パターンの1例、および LH, FSH とも低反応で一見下垂体障害が推定される1例が存在した. 残りの5例は LH, FSH ともに正常反応パターンを示し下垂体予備能は正常である事が明らかとなった.

4. 排卵性周期を有する運動選手の諸ホルモン分泌

BBT が2相性である事より排卵性周期を有すると思われる女子運動選手の LH, FSH, E_2 分泌をコントロールと比較し検討した.

LH, FSH 分泌を図4に示した. その結果, LH, FSH ともに shadow で示したコントロールと, open circle で示した対象例との間には著しい差は認められなかった.

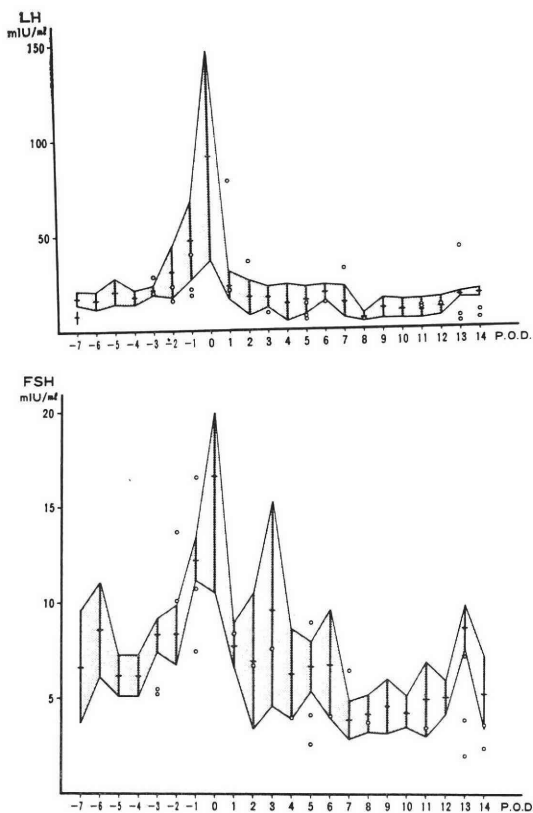


図4 排卵性周期を有する女子運動選手の LH, FSH 分泌動態

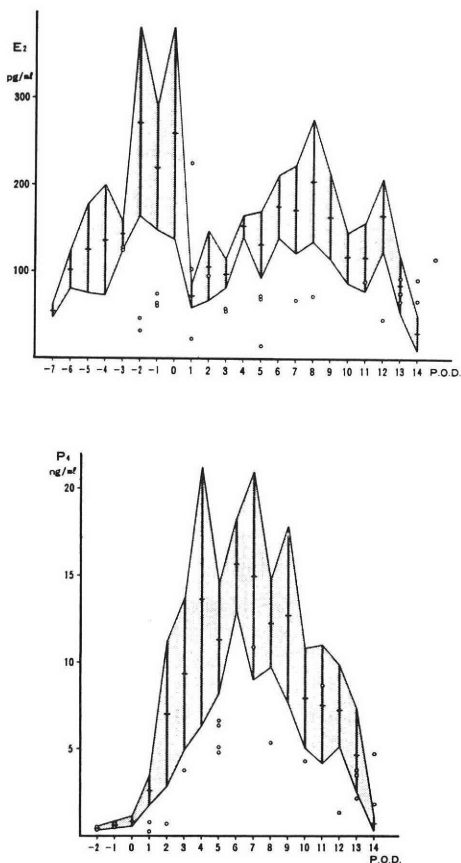


図 5 排卵周期を有する女子運動選手の E₂、P₄ 分泌動態

さらに図 5 に E₂、P₄ 分泌を示した。上段の E₂ は卵胞期、黄体期の各日ともコントロールに比べ低値であった。

また P₄ は黄体期初期および後期ともコントロールの下限以下と低値であり、また中期のピークも各例とも 10 ng/ml 以下と低値であった。この事より今回対象とした運動選手では、排卵周期のものでも黄体機能不全が高頻度に見られる事が明らかとなった。

IV. 考 察

過激なスポーツにより生じる月経異常は既に 1960 年代から報告されている³⁾。しかし本症が特にクローズアップされてきたのは 1970 年代の後半以降^{4,5)}であり、女子がマラソンや長距離ランニングに盛んに参加するようになった頃からである。

本症の発症機序は当初、主に運動に伴う体重減少、特に体脂肪の減少、体重/身長比の低下等が原因として指摘されていた^{6,7)}。

しかしその後の検討により、本症が Vigersky⁹⁾ らがいう体重減少性無月経 weight loss amenorrhea とは様相が異なる事が明らかになってきた。Wentz⁹⁾ は減食により体重が減少し続発性無月経にいたるもの多くは原体重の 30% 以上の体重減少を示すといひ、同じ対象について検討した楠原¹⁰⁾の結果でも体重減少率の平均は 18.2 ± 8.0% であつた。

しかるに E. A. A の例がそれ程の著しい体重減少をきたしているわけではなく、標準体重内に入るものも少なくない。

またマラソン等の比較的やせ型選手の多いスポーツ以外の種目、例えばバレーボール、水泳でも E. A. A の発症が報告されている¹¹⁻¹³⁾。

今回我々が調査対象とした E. A. A の例も著しい体重減少を伴つたり、著しい低体重の例はみられなかつた。

以上のことから今回我々は E. A. A の内分泌学的背景に的をしほり検討したわけである。その結果、無月経、無排卵症例ではゴナドトロピンの tonic な分泌は正 LH、正 FSH 分泌を示し、また LH-RH test では 7 例中 5 例は良好反応を有し、充分な下垂体予備能が存在することが明らかとなつた。これらの事より本症の障害部位は視床下部である事が推定された。

以上は運動性の排卵障害についてであるが BBT より排卵性周期を有すると思われる例でもハードな運動例では黄体期プロゲステロンが低値で黄体機能不全を示す例が少なくない事が明らかとなつた。

さてこのようにハードな運動が間脳—下垂体—卵巢系に重大な影響を及ぼす事が判明したが、そのメカニズムについて従来の報告を分析してみたい。tonic なゴナドトロピン分泌に関しては LH レベルが上昇するという報告 (Schwartz¹¹⁾) もみられるが、有意に変化しないという報告が (Russel¹²⁾, Baker¹⁶⁾, Hale¹⁶⁾) 多数を占めている。今回著者の成績では、E. A. A の tonic な LH、FSH 分泌はコントロールと比較し有意な差異はみられなかつた。しかし tonic な分泌レベルが正常である事が必ずしもゴナドトロピン分泌が正常であることを意味しているわけではなく、当然 pulsatile な分泌動態の解析も今後検討される必要があるものと思われる。

つぎに estrogen 分泌についてである。今回著者の成績では E. A. A 群は当然の事ながら低 estrogen 分泌を示したが、これは卵胞の成熟が不十分、ないしは停止している事によるものである事は言うまでもなく、これは諸家 (Schwartz¹¹⁾, Russel¹²⁾, Boyden¹⁷⁾, Baker¹⁸⁾) の見解と一致している。estrogen 分泌低下は本症の原因ではなく結果である事は言うまでもない。

最近、本症の発症機序の関連より注目されているものに PRL の分泌異常がある。Schangold¹⁹⁾ は運動負荷前後における PRL レベルを比較した結果、運動負荷直後では PRL は有意に上昇するという結果を報告している。

また Boyden²⁰⁾ は急激な運動負荷後の TRH 負荷試験により PRL の反応性が有意に亢進するとも報告している。

このような acute な運動負荷により PRL 分泌が亢進するメカニズムは β -endorphin が関与しているとされている (Carr²¹⁾) がなほ今後の検討が必要である。

運動という一種のストレス状態による一過性の高 PRL 状態が恒常的な運動練習が繰り返される事により高 PRL 状態が持続し、結果的に間脳一下垂体-卵巣系の機能障害にいたるものと考えられる。

今回、著者の成績では E. A. A 例の PRL レベルは無排卵例がコントロールに比し有意に高値であったものの、全て 30ng/ml 以下であり、決して高値ではなかった。したがって PRL が第一義的に本症の発生に関与しているとは結論し得ない結果ではあった。しかし今回の PRL の測定は運動負荷直後のものではない事、また日常の運動時に一過性に上昇した PRL が採血時に再び正常にもどつた可能性もある。また夜間での PRL の分泌動態の検討も必要であろう。

E. A. A 発症に関与するものとして先にあげた体重の減少、ゴナドトロピン分泌の変化、高 PRL 状態に加え、脂質代謝の変化²²⁾や、肝、腎血流量の変化²³⁾、testosterone の上昇¹⁹⁾等の関連が示唆されているが、これら個々の因子が本症発生にどのような比重をもつて関わっているか、また運動に伴う一過性のいわば、acute な変化が、排卵障害、無月経という chronic な病態にどのように移行するかはなお不明である。

今回著者の成績でも本症の病態は間脳障害とそれに伴う卵胞成熟の不全により無月経、あるいは無排卵が生じる事は推定し得たが、運動のいかなる要因がこのような環境を生じ占めるかについては明確な結論を得るにいたっていない。

最後に、このような E. A. A の女子運動選手に対して、婦人科医としては、いかなる方針をもつて管理すべきであろうか？ そこで問題となるのが、本症の reversibility の問題であろう。Cohen²⁴⁾ らは、バレエダンサーについて検討し、オフシーズンには月経周期に改善傾向があると述べ、また Baker¹⁵⁾ らも同様に reversible であると報告している。さらに Erdely²⁵⁾ は、"rowers are amenorrheic during season but resume menses in the winter" と述べており、可逆性については肯定

的である。

このように、E. A. A は可逆的なものであるとの見解が多いが、婦人科医としての立場からは、個々の症例について、少なくとも無月経例については、BBT 記載を含めた管理およびその程度についての検討を行い、一度は排卵誘発を試みておく必要があると考えられる。また婦人科医の立場からの運動に対する処方が必要であろう。

文 献

- 1) Schwartz, B., Cumming, D. C., Riordan, E., Selye, M., Yen, S. S. C., Rebar, R. W.: Exercise-associated amenorrhea: A distinct entity? *Am. J. Obstet. Gynec.*, 141: 662, 1981.
- 2) 小田原靖, 楠原浩二, 渡辺直生, 横山 敬, 松本和紀, 蜂屋祥一: Exercise-associated amenorrhea の検討 (第 1 報) 女子運動選手の月経異常について, *日不妊会誌*, 31: 29, 1986.
- 3) Rougier, G., Linquette, Y.: Menstruation and physical exercise, *Presse Medicate*, 70: 1921, 1962.
- 4) Dale, E., Gerlach, D. H. and Wilhite, A. L.: Menstrual dysfunction in distance runners, *Obstet. Gynec.*, 54: 47, 1979.
- 5) Feicht, C. B., Johnson, T. S., Martin, B. J., Sparkes, K. E. Wagner, W. W.: Secondary amenorrhea in athletes, *Lancet*, 2: 1145, 1978.
- 6) Feich, R. E.: Fatness and the onset and maintenance of menstrual cycle, *Res. Reprod.*, 9: 1, 1977.
- 7) Frisch, R. E., McArthur, J. W.: Fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset, *Science*, 185: 959, 1974.
- 8) Vigersky, R. A., Anderson, A. E., Thompson, R. H.: Hypothalamic dysfunction in secondary amenorrhea associated with simple weight loss, *N. Engl. J. Med.*, 297: 1411, 1977.
- 9) Wentz, A. C.: Body weight and amenorrhea, *Obstet. Gynec.*, 56: 482, 1980.
- 10) 楠原浩二, 安江育代, 杉田 元, 篠塚正一, 徳倉昭治, 花岡 苗, 蜂屋祥一: 体重減少による無月経の病態, *日不妊会誌*, 26: 7, 1981.
- 11) Warren, W. P.: The effects of exercise on pubertal progression and reproductive function in girls, presented at the 6th annual meeting of the endocrine society, abstract 667, 1979.
- 12) Russel, J. B. Mitchell, D., Musey, R., Collins, D. C.: The relationship of exercise to anovulatory cycles in female athletes: hormonal and physical characteristics, *Obstet.*

- Gynec., 63 : 452, 1984.
- 13) Sanborn, C. F., Martin, B. J., Wagner, W. W. : Is athletic amenorrhea specific to runners? *Obstet. Gynec.*, 143 : 859, 1982.
 - 14) 目崎 登, 佐々木純一, 庄司 誠, 岩崎寛和, 浅野勝己, 江田昌佑 : 女子一流選手のスポーツ活動時における内分泌学的変動, 第37回日本産婦人科学会抄録集.
 - 15) Baker, E. R., Mathur, R. S., Kirr, R., Williamson, H. O. : Female runners and secondary amenorrhea : Correlation with age, parity mileage, and plasma hormone and sex-hormone-binding globulin, concentrations, *Fertil. Steril.*, 36 : 183, 1981.
 - 16) Hale, R. W., Kosasa, T., Krieger, J., Pepper, S. : A marathon the immediate effect on female runner's luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin, testosterone, and cortisol levels, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 146 : 550, 1983.
 - 17) Boyden, T. W., Pamenter, R. W., Stanforta, P., Rotkis, T., Wilmore J. H. : Sex steroids and endurance running in women, *Fertil. Steril.*, 39 : 629, 1983.
 - 18) Baker, E. R., Mathur, R. S., Kirk, R. F., Landgrebe, S. C., Moody, L. O., Williamson, H. O. : Plasma gonadotropins, prolactin, and steroid hormone concentrations in female runners immediately after a long-distance run, *Fertil. Steril.*, 38 : 38, 1982.
 - 19) Schangold, M. M., Gatz, M. L., Thysen, B. : Acute effects of exercise on plasma concentrations of prolactin and testosterone in recreational women runners, *Fertil. Steril.*, 35 : 699, 1981.
 - 20) Boyden, T. W., Pamenter, R. W., Grosso, D., Stanforth, P., Rotkis, T., Wilmore, J. H. : Prolactin responses, menstrual cycle, and body composition of women runners, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 54 : 711, 1982.
 - 21) Carr, D., Bullen, B., Skrinar, G., Arnold, M., Rosenblatt, M., Beithins, I., Martin, J., McArthur, J. : Physical conditioning facilitates the exercise-induced secretion of beta-endorphin and beta-lipotrophin in women, *N. Engl. J. Med.*, 305 : 560, 1981.
 - 22) Dale, E., Gerlach, D. H., Martin, D. E., Alexander, C. R. : Physical fitness profiles and reproductive physiology of the female distance runner, *The physician and sport-med.*, Janual, 83 : 1979.
 - 23) Casper, R. F., Wilkinson, D., Coterell, M. A. : The effects of increased cardiac output on luteal phase gonadal steroids, a hypothesis for runners amenorrhea, *Fertil. Steril.*, 41 : 364, 1984.
 - 24) Cohen, J. L., Qurednik, J., May, P. B. Kim, S. S., Ertel, N. H. : Pituitary hormone response to exercise in amenorrheic ballet dancers. *Phys. Sportmed.*, 28 : 1637, 1981.
 - 25) Erdelyi, G. J. : Gynecological survey of female athletes : AMA Proceedings of the Second National Conference on the Medical Aspects of Sports., November, 1960, *J. Sports-med.*, 2 : 174, 1962.

Endocrinological study on exercise-associated amenorrhea
(second report)

**Yasushi Odawara, Koji Kusuhara,
Naoiku Watanabe, Kazunori Matsumoto,
Kei Yokoyama and Shoichi Hachiya**

Department of Obstetrics and Gynecology,
Jikei Univ. School of Medicine

The relationship between hard sports training and menstrual disorder on female athletes was discussed in the previous reports (Part I). This time, in order to clarify the mechanisms of exercise-associated amenorrhea, 41 athletes women (19 with ovulatory cycle, 15 with anovulatory cycle, 7 with amenorrhea) were examined serum levels of LH, FSH estradiol (E_2), progesterone (P_4), prolactin (PRL) and testosterone (T). LH-RH test performed to 7 amenorrheic athletes.

Results

1) The athletes who were amenorrhea or who had anovulatory cycle had normal serum levels of LH and FSH. They had decreased serum levels of E_2 . None of them had shown the elevated levels of PRL and T.

2) Most athletes who were performed LH-RH tests showed normal LH and FSH response after LH-RH administration.

3) Most of the athletes who had ovulatory menstrual cycle showed decreased serum levels of P_4 in luteal phase.

It is suggested that hard sports training will disturb hypothalamic function and then often caused the menstrual disorder on athletes and there are high incidence of luteal insufficiency on athletes with normal menstrual cycle.

(受付 : 昭和60年6月24日)

多嚢胞卵巣 (Polycystic ovarian disease; PCOD) 例における hMG-hCG 排卵誘発と超音波断層検査 による卵胞成熟モニタリング

Ovulation Induction with Human Menopausal Gonadotropin
(hMG)-Human Chorionic Gonadotropin (hCG) in Polycystic
Ovarian Disease and Ultrasonographic Monitoring

愛媛大学医学部産科婦人科学教室

杉 並 洋 伊 藤 孝 徳 浜 田 雄 行
Hiroshi SUGINAMI Takanori ITO Katsuyuki HAMADA
矢 野 浩 史 松 浦 俊 平
Kohji YANO Shumpei MATSUURA

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

15例の PCOD 患者に対して hMG-hCG による排卵誘発を実施した。治療効果を超音波断層検査による卵胞径の推移により判定した。卵胞径が17-20mm となつた時点で hMG 投与を中止し、hMG 10000iu を投与した。血液サンプルを連日採取し、後日の E₂ 測定に供した。

全例に排卵が認められた。妊娠を希望した14例中8例 (57.1%) は最初の治療周期に妊娠した。1例は再度実施した治療周期に、また別の1例は治療後排卵周期が回復し自然に妊娠した。各1例の妊娠初期流産と多胎妊娠以外は全て単胎妊娠であつた。OHSS は8例の妊娠例中7例 (87.5%) に認められたが、非妊娠例では1例 (14.3%) に見られたのみであつた (p<0.05)。hMG 投与量あるいは血中 E₂ 値と OHSS の発生との間には関連性は認められなかつた。

hMG-hCG 排卵誘発法の効果判定に血中 E₂ 値のみでなく超音波断層法による卵胞径の測定を行えば、より良好な成績が期待できる。

(*Jap. J. Fert. Ster.*, 31(2), 244-250, 1986)

I. 緒 言

多嚢胞卵巣症候群 (polycystic ovarian disease; PCOD) は卵巣被膜の肥厚を特徴とし、無排卵を来す疾患である¹⁾。その病因は現在でもなお不明であるが、従来よりその治療として卵巣楔状切除術 (ovarian wedge resection) が施行されてきた。本法による排卵誘発効果は著明であり、大多数の PCOD 例において排卵が惹起されることはよく知られている^{2,3)}。しかしながら、中には術後1年位で再び無排卵となる症例も多くその対処

に苦勞することもしばしばであつた^{4,5)}。また、術後の癒着による二次性不妊症も指摘されている⁵⁻⁷⁾。

この様な欠点を克服するため他の排卵誘発法も試みられている。すなわち、Clomiphene 療法^{8,9)}、Gonadotropins 療法⁸⁻¹³⁾、Glucocorticoids 療法^{5,9,14)}、Bromocriptine 療法¹⁵⁻¹⁷⁾あるいは腹腔鏡下での卵巣被膜電気焼灼法¹⁸⁾や卵巣被膜切開法^{19,20)}などである。われわれは PCOD 例における排卵誘発法として主として hMG-hCG 療法を施行しているが、その治療方針、monitoring、治療成績などについて検討した。

Table 1 Profiles of the PCOD patients treated with hMG-hCG

Case	Age	G/P	LH*	FSH*	PRL†	Laparoscope	Remarks
1.	29	0/0	40.0(127.4)	12.0(16.5)	10.2	+	Clomiphene failure
2.	30	3/0	41.3	12.0	7.2	+	Clomiphene failure
3.	26	0/0	49.7(332.7)	14.2(32.0)	8.3	+	Clomiphene failure
4.	27	0/0	27.9(99.0)	11.0(15.9)	11.9	+	
5.	29	0/0	39.4(241.5)	8.7(17.3)	4.6	-	
6.	25	0/0	43.0(491.5)	14.0(40.3)	-	-	Clomiphene failure
7.	25	0/0	12.1(157.4)	3.6(7.6)	12.6	+	Previous endometriosis
8.	22	0/0	33.2(291.8)	12.6(27.5)	13.5	+	Clomiphene failure
9.	30	0/0	40.7(352.3)	9.6(22.7)	18.1	-	Clomiphene failure
10.	23	0/0	45.8(355.8)	12.3(26.6)	26.9	+	not married, Clomiphene failure
11.	32	0/0	23.7(274.9)	10.2(17.3)	13.0	+	Clomiphene failure
12.	31	0/0	77.6(282.8)	13.4(22.2)	11.2	+	Previous wedge resection
13.	25	0/0	47.3(186.3)	13.5(31.2)	13.0	+	
14.	24	0/0	43.6(157.8)	17.9(40.9)	5.7	-	
15.	31	0/0	18.0(312.4)	8.2(32.2)	<3.0	+	Clomiphene failure
			27.3±3.2§	38.8±15.4§	11.5±3.3§	11.4±6.0§	11/15
			(261.7±107.9)§	(25.0±6.0)§			

* The values are expressed in terms of mIU/ml. The values in parentheses represent the determinants at 30 min of LHRH test.

† The values are expressed in terms of ng/ml.

§ Mean±S.D.

II. 研究対象および方法

1. 治療対象および治療法

腹腔鏡下に確認できた PCOD 例 11 例, および高 LH-正 FSH 血症を示し内分泌学的に PCOD²¹⁾ と診断された症例 4 例を対象とした (Table 1). これらに対し hMG-hCG 排卵誘発を実施した. すなわち, progestin による消退出血あるいは月経 2~5 日目より hMG (Pergonal; 帝国臓器製薬株式会社) 150iu を隔日に 3~4 回筋肉内注射し, 以後 150~300iu を連日投与した. 超音波断層検査 (Aloka SSD-280 sector scan) を実施し卵胞径が 17~20mm になった時点で hCG 10000iu を 1~2 回投与した. hMG あるいは hCG 投与直前に採血し血清に分離し, これを estradiol-17 β (E₂) 測定に供した. 得られた血清は測定時まで -70°C 凍結保存した. なお, 黄体期における hCG 投与は行わなかった.

また, 従来より卵胞成熟の指標として用いられている頸管粘液検査も随時施行した.

2. E₂ の direct RIA (直接法)

ミドリ十字社発売 (CIS: フランス原子力庁製) E₂ direct RIA kit を用いた. 50 μ l の検体血清 (あるいは適当に希釈した血清) および標準血清に 100 μ l の標識ホルモンおよび 100 μ l の第 1 抗体液を加えた. これをよく

攪拌し室温に 3~4 時間放置した. これに第 2 抗体液 1ml を加えてよく攪拌し室温に 15 分間放置したのち遠沈 (300rpm, 15 分間) した. 上清を decanting により除去し, 沈渣の放射能 (bound radioactivity) を auto-well gamma counter で測定した. キットに添付されている control serum の E₂ 濃度は 140.5±12.3pg/ml (Mean±SD; n=14) であつた. 本測定キットの測定範囲は 25~1000pg/ml であり, 大量を E₂ を含む検体は測定に際し希釈を必要とした. 検体血清の希釈には原則的にキットに添付されている E₂-free serum を用いた (Fig. 1).

3. 成績の判定および評価

hCG 投与後直ち (1~2 日) に基礎体温 (BBT) が上昇し高温期が 12 日以上持続したものを排卵例とした.

hMG-hCG 療法の主たる合併症は卵巣過刺激症候群 (ovarian hyperstimulation syndrome; OHSS) と多胎である. OHSS を以下の 2 群に分類した. すなわち, 1) mild: 卵巣腫大を伴うもののその大きさが 10cm 以下で, 腹水や胸水を伴わないもの, 2) severe: 10cm 以上の卵巣腫大, あるいは腹水や胸水を伴うもの, である. Severe OHSS 例の中には入院加療を要したものもあつた.

成績の判定には, Student's t-test, χ^2 -test などの統計処理を行い, 危険率 5% 以下のものを有意とした.

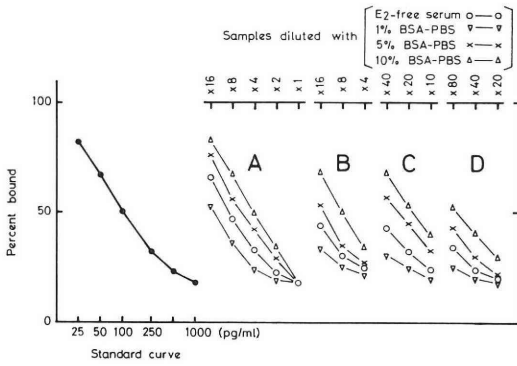


Fig. 1 A standard curve in the CIS estradiol direct radioimmunoassay and sample dilution curves using various diluents. Different estimates were obtained by using different diluents. Dilution curves parallel to the standard curve were only observed when a E₂-free serum was used as diluent. A : a standard serum containing 1000 pg/ml estradiol. B, C and D : serum samples obtained from pregnant women in the first, second and third trimester, respectively.

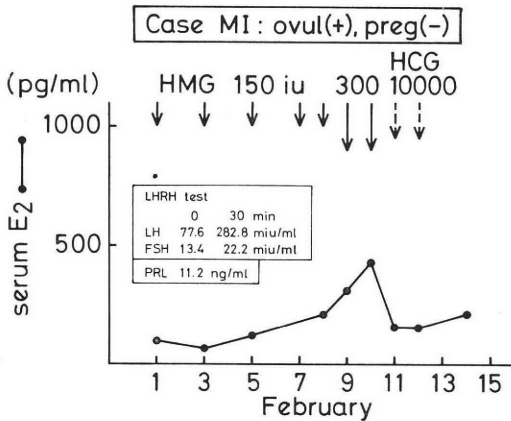


Fig. 2 Ovulation induction with hMG-hCG in a PCOD patient (MI). Ovulation was successfully induced. The profile of serum estradiol levels was similar to that of spontaneous ovulatory cycle.

III. 成 績

1. 排卵誘発時の血中 E₂ の変動

症例 MI (Fig. 2) : 本症例は治療前の LHRH 負荷試験にて LH の基礎値の上昇, LHRH に対する感受性の亢進を示し, 腹腔鏡検査により PCOD と診断さ

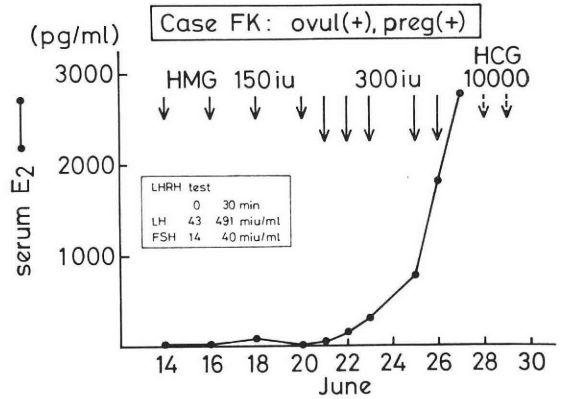


Fig. 3 Ovulation induction with hMG-hCG in a PCOD patient (FK). Estradiol levels stayed low during the early stage of the treatment followed by a rapid and steep elevation. She conceived a single conceptus and mild OHSS was noted.

れた。本症例における血中 E₂ 値の推移は正常月経周期におけるそれと類似し, hMG 累積投与量1350iu (2月10日)には430.5pg/ml となった。この際, 超音波断層検査にて1個の成熟卵胞 (卵胞径20mm) と数個の未熟卵胞あるいは閉鎖卵胞 (卵胞径13mm 未満) が確認された。2月11, 12日に hCG をそれぞれ10000iu 投与した。BBT 上高温相が12日間持続し排卵があつたと思われたが, 妊娠は成立しなかつた。本例では OHSS は認められなかつた。

このような症例は他にも数例経験したが, いずれも頸管粘液の量や性状の変化と卵胞径の変化とはかなり平行していた。

症例 FK (Fig. 3) : 本症例は治療前の LHRH 負荷試験にて LH の基礎値の上昇, LHRH に対する感受性の亢進を示し PCOD と診断されたが, 腹腔鏡による確認は行わなかつた。hMG 投与初期には血中 E₂ 値は低値であり大きな変動を示さなかつた。投与開始後12日目 (6月25日 : 累積投与量1500iu) 頃より血中 E₂ 値は急激に上昇し 6月27日 (累積投与量 2100iu) には 2813.4 pg/ml となった。この際, 超音波断層検査にて複数 (5~6個) の卵胞の成熟が認められた。6月28, 29日に hCG をそれぞれ10000iu 投与した。本症例は mild OHSS を呈したが特に治療は要さなかつた。本症例は本治療周期に妊娠が成立し, 単胎妊娠であることが確認された。

症例 HM (Fig. 4) : 本症例も LHRH 負荷試験にて LH 基礎値の上昇および LHRH 感受性の亢進を示

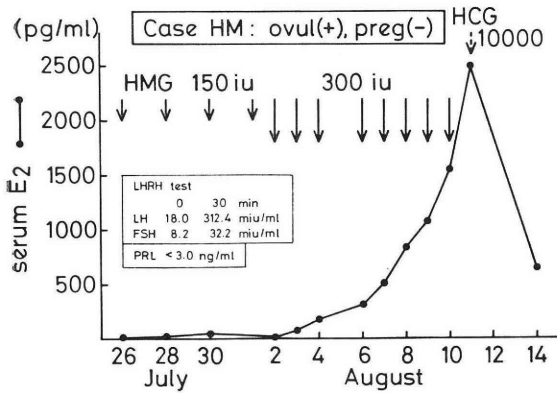


Fig. 4 Ovulation induction with hMG-hCG in a PCOD patient (HM). The profile of serum estradiol levels was similar to that of Case FK.

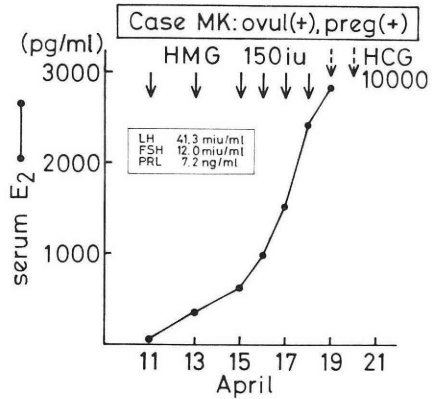


Fig. 5 Ovulation induction with hMG-hCG in a PCOD patient (MK). Ovarian response to hMG appeared in the earlier stage of the treatment.

し、腹腔鏡検査により PCOD が確認された。血中 E₂ 値の変動パターンは先述の症例 FK のそれによく類似しており、hMG 治療後半に急激な血中 E₂ 値の上昇が認められた。本症例においても複数の卵胞成熟が認められ BBT は排卵周期パターンを示したが、妊娠には至らなかった。また、OHSS は認められなかった。なお、本症例は再度施行した hMG-hCG 療法により妊娠

が成立し、単胎妊娠であることが確認された。

症例 MK (Fig. 5) : 本症例は LH 基礎値の上昇があり、腹腔鏡検査にて PCOD が確認された。先述の FK 例あるいは HM 例と比較すると、血中 E₂ 値の上昇は比較的早期から認められた。本例でも FK 例や HM 例と同様に複数の卵胞の成熟が惹起された。hMG の総投与量が 900iu と比較的少量であったにもかかわらず

Table 2 Results of hMG-hCG treatment on the PCOD patients

Case	Total doses of hMG	Highest E ₂ levels	Ovulation	Pregnancy*	OHSS
1.	900iu	2305.9pg/ml	+	+(1)	severe
2.	900	2840.0	+	+(M)	severe, admitted
3.	1050	743.8	+	+(1)	—
4.	1650	2450.7	+	+(1)	severe
5.	2100	1564.4	+	+(1)	severe, admitted
6.	2400	2813.4	+	+(1)	mild
7.	2400	2309.6	+	+(A)	mild
8.	2700	2230.5	+	+(1)	severe
9.	1200	2225.7	+	—	—
10.	1350	1835.3	+	—	—
11.	1500	562.0	+	—	mild
12.	1650	430.5	+	—	—
13.	2400	2485.5	+	—	—
14.	2550	721.5	+	—	—
15.	2850	2501.4	+	—	—
			15/15	8/14	

¶ She started to ovulate spontaneously following a single treatment with hMG-hCG and eventually became pregnant without further therapy.

§ She was not married and subtracted at calculation of pregnancy rate.

‡ She conceived a single pregnancy without complication in the subsequent treatment cycle.

* +(1) : single pregnancy, +(M) : multiple pregnancy, +(A) : abortion.

ず severe OHSS を呈した。本治療周期に妊娠が成立し、多胎妊娠であった。

これらの症例は、いずれも hMG 投与により複数の卵胞の成熟が同時に惹起されたものである。古典的な卵胞成熟の指標である頸管粘液の増量およびシダ状結晶形成はかなり早期から認められ、卵胞径の増大とは平行しなかった。

2. PCOD 例に対する hMG-hCG 排卵誘発法の評価 (Table 2)

今回実施した hMG-hCG 療法によって、研究対象である PCOD 例全例に BBT 上排卵が認められた。投与した hMG 量は 900~2850iu で、妊娠例および非妊娠例間に差異は認められなかった。しかしながら、OHSS の発生頻度は明らかに妊娠例に多かった (7/8 vs 1/7; $p < 0.05$)。

今回行った最初の治療周期で 8 例に妊娠が成立した。非妊娠例のうち 1 例 (HT) は未婚であったので、この 1 例を計算から除外すると妊娠率は 57.1% であった。また、HM 例は引き続いて行った同様の治療により妊娠した。その 1 例を加えれば妊娠率は 64.3% となった。CM 例は以後治療しなかったものの自然に排卵周期が回復し、妊娠に至った。妊娠例の中には 1 例 (KI) の妊娠初期流産と 1 例 (MK) の多胎妊娠を含んでいたが、あとの 7 例は全て単胎妊娠であった。

hMG に対する卵巣の反応性は症例ごとに異なっているものの、1) 正常月経周期と同様の血中 E_2 値の推移を認めるもの (4 例)、2) 正常月経周期類似パターンであるが複数の卵胞成熟を伴い排卵直前に血中 E_2 値が非常に高値となるもの (8 例)、3) 投与初期から血中 E_2 値の上昇が認められるもの (3 例)、に分類できた。

IV. 考 察

PCOD による不妊症患者の治療は時には困難なものであった。排卵誘発剤が臨床使用されるまでは、殆どすべての PCOD 患者は卵巣楔状切除の対象とされていた。この外科的治療法はかなり有効であり、多くの PCOD 患者にとって福音となっていた^{2,3)}。しかしながら、術後の卵巣・卵管周囲の癒着が新たな機械的な不妊の原因となることが指摘されている^{5,7)}。また、術後 1 年位で再度無排卵となる症例も多く^{4,5)}、その対処に苦慮することもしばしばであった。

PCOD 例の中には Clomiphene が有効であるものもあるということはいく知られている^{8,9)}。われわれも、地理的要因などのため hMG-hCG 療法の実施が困難な PCOD 患者に Clomiphene を投与しかなり良好な成績を挙げている。しかしながら、Clomiphene は全ての

PCOD 患者に対して有効であるというわけではない。

PCOD 例における hMG-hCG 療法の排卵誘発効果は優れたものである。今回の研究対象例の全てが最初の治療によって排卵した。他にも同様の成績が報告されている⁹⁻¹³⁾。ただ、PCOD 患者に対し本療法を実施する際、OHSS や多胎などの合併症の頻度が高く問題となっている。

そこで、合併症を減少させるため、治療周期ごとに hMG 投与量を漸増する方法¹²⁾、尿中エストロゲン値により hMG 投与量を調節する方法^{9,10)}、あるいは血中 E_2 値の迅速測定を行ってその結果により hMG 投与量を決定する方法¹³⁾、などがとられている。

しかしながら、これらの方法を用いても妊娠率はあまり高いとは言えない⁸⁻¹³⁾。

今回の症例 FK, HM, MK などに見られるように、hMG-hCG 療法では複数の卵胞の成熟が惹起されることはしばしば認められる。石丸ら²²⁾は超音波断層検査による総卵胞断面積と血中 E_2 値との間に非常に高い正の相関があることを示している。すなわち、複数の卵胞が発育している状況下では卵胞がまだ小さく十分に成熟していなくても (換言すれば卵胞 1 個あたりの E_2 合成量はそれ程多くなくても) 血中 E_2 値が高くなる。したがって、もし卵胞成熟の程度を血中 E_2 値のみで類推した場合には、卵胞成熟が十分でない時点で hCG を投与し未熟卵を排卵させている可能性があると思われる。

われわれは妊娠率を向上させるには成熟した卵を排卵させる必要があると考えている。そこで、今回は超音波断層検査による卵胞径の推移を主に血中 E_2 値の推移をも加味して hMG-hCG 療法の効果判定および hCG への切り換え時期の決定を行った。最初の治療周期で 8 例 (57.1%) に (次いで実施した同様の治療周期での妊娠例 1 例を加えると 64.3%) 妊娠が成立した。妊娠例は 1 例の多胎と 1 例の流産例を除いて全て単胎妊娠であった。この数値は他家の報告に見られるものと比較して非常に高いものである。

しかしながら、ここで注意しなければならない点は高い OHSS の発生である。OHSS は 15 例中 8 例 (53.3%) に発生したが、そのうち 7 例 (87.5%) は妊娠例であった。hMG による排卵誘発を行った場合、通常複数個の卵胞 (3-7 follicles/ovary) の成熟が惹起される。その後の hCG 投与によりこれら全ての卵が排卵されるのではなく、hCG 投与後もかなりの数の卵胞が残存していることは超音波断層検査により明らかである。今回認められた妊娠例での高い OHSS 発生は、これら残存する卵胞が妊卵から連続的に分泌される hCG の影響により大きな嚢胞を形成するためであると考えられる。言

い換えれば、OHSS の発生は妊娠の早期診断となるのかも知れない。一方、OHSS の程度と hMG 投与量との間には特に相関性は認められなかった。

以上のごとく、われわれは PCOD 患者に対して hMG-hCG 療法を施行し良好な成績を得た。この際、治療の個別化は不可欠で、治療の効果判定は血中 E₂ 値の推移のみで行うべきではなく、むしろ超音波断層法を用いた卵胞径の測定値を判定材料とすれば妊娠率の向上がもたらされると考えられる。

近年、hMG の代りに pure FSH を用いた排卵誘発が試みられている^{23,24)}。さらに、LHRH の脈波状投与による排卵誘発法も開発されている²⁵⁻²⁷⁾。現在までの成績はこれらの排卵誘発法は非常に有望であることを示している。しかしながら、これらの方法はまだ広汎に実施されているわけではなく、正当な評価を下すには時期尚早であろう。今後、われわれもこれらの排卵誘発法を PCOD 患者の治療に導入すべく検討している。

文 献

- 1) Coney, P.: Polycystic ovarian disease: Current concepts of pathophysiology and therapy. *Fertil. Steril.*, 42: 667, 1984.
- 2) Adashi, E. Y., Rock, J. A., Guzick, D., Wentz, A. C., Jones, G. S. and Jones, H. W.: Fertility following bilateral ovarian wedge resection: A critical analysis of 90 consecutive cases of the polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.*, 36: 320, 1981.
- 3) Hjortrup, A., Kehlet, H., Lockwood, K. and Hasner, E.: Long-term clinical effects of ovarian wedge resection in polycystic ovarian syndrome. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 62: 55, 1983.
- 4) 楠田雅彦: 多嚢胞卵巣と不妊症。産婦治療, 38: 35, 1979.
- 5) Buttram, V. C. and Vaquero, C.: Post-ovarian wedge resection adhesive disease. *Fertil. Steril.*, 26: 874, 1975.
- 6) Weinstein, D. and Polishuk, W. Z.: The role of wedge resection of the ovary as a cause for mechanical sterility. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 141: 417, 1975.
- 7) Toaff, R., Toaff, M. E. and Peyser, M. R.: Infertility following wedge resection of the ovaries. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 124: 92, 1976.
- 8) Zarate, A., Hernandez-Ayup, S. and Rios-Montiel, A.: Treatment of anovulation in the Stein-Leventhal syndrome. Analysis of 90 Cases. *Fertil. Steril.*, 22: 188, 1971.
- 9) Raj, S. G., Thompson, I. E., Berger, M. J. and Taymor, M. L.: Clinical aspects of the polycystic ovary syndrome. *Obstet. Gynecol.*, 49: 552, 1977.
- 10) Gemzell, C. A.: Induction of ovulation with human gonadotropins. *Rec. Prog. Horm. Res.*, 21: 179, 1965.
- 11) Thompson, C. R. and Hansen, L. M.: Pergonal (menotropins): A summary of clinical experience in the induction of ovulation and pregnancy. *Fertil. Steril.*, 21: 844, 1970.
- 12) Tsapoulis, A. D., Zourlas, P. A. and Comninou, A. C.: Observations on 320 infertile patients treated with human gonadotropins (human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin). *Fertil. Steril.*, 29: 492, 1978.
- 13) Wang, C. F. and Gemzell, C.: The use of human gonadotropins for the induction of ovulation in women with polycystic ovarian disease. *Fertil. Steril.*, 33: 479, 1980.
- 14) Rodriguez-Rigau, L. J., Smith, K. D., Tcholakian, R. K. and Steinberger, E.: Effect of prednisone on plasma testosterone levels and on duration of phases of the menstrual cycle in hyperandrogenic women. *Fertil. Steril.*, 32: 408, 1979.
- 15) Rocco, A., Falaschi, P., Pompei, P., del Pozo, E. and Frajese, G.: Chronic anovulation in polycystic ovary syndrome: Role of hyperprolactinemia and its suppression with Bromocriptine. In: *Psychoneuroendocrinology in Reproduction* (ed. Zichella, L. and Pancheri, P.), p.387, Elsevier, N-Holland, 1979.
- 16) 森下 一, 黒岩俊一郎, 富岡道夫, 森 崇英: Bromocriptine 投与にて妊娠した多嚢胞卵巣症候群の 1 例について。産と婦, 51: 274, 1984.
- 17) 森 宏之, 合阪幸三, 松岡 良, 木川源則: 高 LH・正プロラクチン性排卵障害に対する Bromocriptine の効果, 日内分泌誌, 61: 48, 1985.
- 18) Gjönaess, H.: Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery through the laryngoscope. *Fertil. Steril.*, 41: 20, 1984.
- 19) Yuzpe, A. A. and Rioux, J. E.: The value of laparoscopic ovarian biopsy. *J. Reprod. Med.*, 15: 57, 1975.
- 20) 小池皓弐: PCO に対する Laparoscopy による診断と治療への応用。日不妊誌, 30: 232, 1985.
- 21) Rebar, R., Judd, H. L., Yen, S. S. C., Rakoff, J., Vandenberg, G. and Naftolin, F.: Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Invest.*, 57: 1320, 1976.
- 22) 石丸忠之, 岡本純英, 梶村秀雄, 増崎英明, 黄宏駿, 瀧 利雄, 山下隆則, 今村定臣, 今道節夫, 奏 知紀, 森崎正幸, 中野龍夫, 中島久

良：HMG-HCG 療法による排卵誘発時の卵胞の観察—とくに副作用防止の立場から—, 日産婦誌, 37: 721, 1985.

- 23) Raj, S. G., Berger, M. J., Grimes, E. M. and Taymor, M. L.: The use of gonadotropins for the induction of ovulation in women with polycystic ovarian disease. *Fertil. Steril.*, 28: 1280, 1977.
- 24) Schenken, R. S., Williams, R. F. and Hodgen, G. D.: Ovulation induction using "pure" follicle-stimulating hormone in monkeys. *Fertil. Steril.*, 41: 629, 1984.
- 25) Leyendecker, G., Wildt, L. and Hansmann, M.: Pregnancies following chronic intermittent (pulsatile) administration of GnRH by means of a portable sump ("Zyklomat"): a new approach to the treatment of infertility in hypothalamic amenorrhea. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 51: 1214, 1980.
- 26) Reid, R. L., Leopold, G. R. and Yen, S. S. C.: Induction of ovulation and pregnancy with pulsatile luteinizing hormone releasing factor: dosage and mode of delivery. *Fertil. Steril.*, 36: 553, 1981.
- 27) Seibel, M. M., Kamrava, M., McArdle, C. and Taymor, M. L.: Ovulation induction and conception using subcutaneous pulsatile luteinizing hormone-releasing hormone. *Obstet. Gynecol.*, 61: 292, 1983.

Ovulation induction with human menopausal gonadotropin (hMG)-human chorionic gonadotropin (hCG) in polycystic ovarian disease and ultrasonographic monitoring

**Hiroshi Suginami, Takanori Ito,
Katsuyuki Hamada, Kohji Yano
and Shumpei Matsuura**

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

Ovulation induction with hMG-hCG was per-

formed on 15 cases of polycystic ovarian disease. Treatment cycle was monitored for follicular development by ultrasonography. Administration of 150-300 iu hMG (Pergonal) was started on the 2-5th day of the cycle and repeated daily until the diameter of the developing follicles reached 17-20 mm, followed by a bolus administration of 10,000 iu hCG. Blood samples were collected daily prior to each im administration for estradiol measurement.

Ovulation was successfully induced in all the treated patients. Pregnancy occurred in 8 (57.1%) of 14 cases who attempted conception during the first treatment cycle. One of the non-pregnant group conceived during the subsequent treatment cycle identical to the prior one. Another one regained spontaneous ovulatory cycle following the first treatment cycle and eventually became pregnant. All the pregnancies were single except each one of abortion during the first trimester and multiple pregnancy. Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) was observed in 7 cases (87.5%) in the pregnant group and 1 case (14.3%) in the counterpart ($p < 0.05$). No correlation was found between the development of OHSS and the administered doses of hMG or serum estradiol levels.

The results obtained in the present study would indicate that a higher rate of pregnancy could be expected by introducing ultrasonographic monitoring of follicular development in addition to sequential measurement of serum estradiol levels during ovulation with hMG-hCG.

(受付: 昭和60年7月10日)

排卵障害婦人における内分泌, 内視鏡, 病理組織学的検討

The Endocrinological, Laparoscopic and Histopathological Findings of Ovaries in Anovulatory Women

東北大学医学部産科学婦人科学教室

京野 広一 対木 章 和田 裕一
Koichi KYONO Akira TSUIKI Yuichi WADA
星 合 昊 矢 嶋 聰
Hiroshi HOSHIAI Akira YAJIMA

Department of Obstetrics and Gynecology,
Tohoku University School of Medicine

1. 内視鏡下卵巣小手術は polycystic ovary (PCO と略す) 症候群の排卵誘発, 卵巣機能不全の原始卵胞, 発育卵胞の検索に有効である.
2. LH-RH test で PCO 型でも病理組織像は normal 型から hypoplastic 型まで広く分布する. 内視鏡による卵巣所見のみでも 確実診断はつかないので, 内分泌学的診断に基づき, 薬剤療法を行い, 無効の場合, 小手術を行なう.
3. 小手術の治療効果をあげ, 病理診断を確かにする為, できるだけ深く, 多数の組織片を採取することが重要である.
4. 卵巣の組織所見と治療に対する反応をみると, 両側とも sclerotic より進行型の場合, 小手術の効果が低く, 両側とも atrophic より進行型の場合, Gonadotropin の効果が低い.
5. 重症卵巣機能不全 (血中 FSH \geq 50mIU/ml) は病理組織像が sclerotic から streak 型に分布し, この場合, 卵巣小手術を行い, 原始卵胞の有無を検討し, 卵胞を認めないときは, 治療を断念する.

(*Jap. J. Fert. Ster.*, 31(2), 251-256, 1986)

緒 言

近年 polycystic ovary (PCO と略す) 症候群婦人に腹腔鏡下卵巣小手術を行い, 開腹による楔状切除にまさる効果 (排卵率45~92%, 妊娠率42~69%, 癒着が少ない)が報告され^{1)~5)}, 有効な治療手段として広く行なわれつつある. 一方, 第II度無月経, 軽度の卵巣機能不全を示す婦人に対しては Gonadotropin 療法を行なってきた. しかし中等度~重症卵巣機能不全を示す症例に対しては Gonadotropin 療法をつづけるか, 断念するか困惑することが多い. 今回, 排卵障害を示す15例について内分泌, 腹腔鏡, 病理組織所見を対比し, 排卵誘発する

際の指標ならびに治療に対する反応性について文献的考察を加えて検討した.

対象および方法

無月経, 無排卵, 不妊を主訴として受診した患者のうち基礎体温表, 超音波断層法, LH-RH test その他のホルモン検査を施行し, 多嚢胞性卵巣, 卵巣機能不全が疑われた15症例に腹腔鏡下卵巣小手術 (13例), 腹腔鏡後, 開腹下に楔状切除 (2例) を施行した. LH-RH test その他のホルモン検査で normal 型 (1例)・PCO 型 (8例)・卵巣機能不全型 (6例, その中の1例は Turner 症候群) の3型に, 腹腔鏡所見としては楠田⁶⁾の分

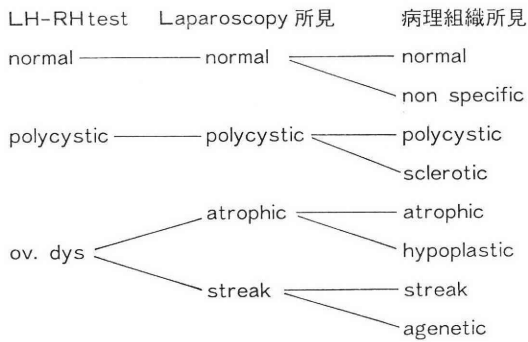


図 1 LH-RH test, Laparoscopy 所見, 病理組織所見の対比

類を参考にして大きく normal 型・PCO 型 (sclerotic 型も含む)・atrophic 型・streak 型 (agenetic 型も含む) の 4 型 (写真 1, 2, 3, 4) に, 病理組織所見は鈴木⁷⁾の分類⁷⁾に従い, normal 型・non specific 型・polycystic 型・sclerotic 型・atrophic 型・hypoplastic 型・streak 型・agenetic 型の 8 型に分け, 図 1 に示す如く, 内分泌, 腹腔鏡, 病理組織所見を対比した. なお卵巣小手術は写真 5 に示した生検鉗子を用い, 深さ 7~10mm の深さまで切開を加え, PCO 型で卵巣小手術より排卵誘発を目的とした場合はできるだけ多数 (できれば両側卵巣あわせて 10カ所) の生検を施行した.

成 績

症例 1~8 は LH-RH test で血中 LH 基礎値が 35.4 ± 8.6 mIU/ml (mean \pm S.D.), 26.0~50.0 mIU/ml (range) と比較的高値で, 血中 FSH 基礎値は 9.8 ± 2.0 mIU/ml (mean \pm S.D.), 7.0~13.0 mIU/ml (range) と正常値を示し, LH は過剰反応, FSH は正常反応を呈する PCO 型であった. これらは無排卵周期ないし第 I 度無月経で, clomid 無効例である. その 8 例中 7 例が腹腔鏡で PCO 型, 1 例が normal 型と診断された. なお症例 2 は両側とも表面平滑で隆起する卵胞を欠き, その表面色調は光沢ある pearly white で, 硬い外観を示す, 西田⁹⁾の Grade III に相当するものであった. 病理組織所見は 8 例 16 例中 normal 型 2 例, non specific 型 4 例, PCO 型 4 例, sclerotic 型 3 例 atrophic 型 1 例, hypoplastic 型 2 例と広く分布していた.

症例 10~14 は LH-RH test で血中 LH 基礎値が 68.2 ± 57.1 mIU/ml (mean \pm S.D.), 15.6~165.0 mIU/ml (range), FSH 基礎値が 75.2 ± 26.2 mIU/ml (mean \pm S.D.), 59.8~120.5 mIU/ml (range) で, LH, FSH とも良好な反応を呈し, 卵巣不全型を示した. これら 5 症例はすべて第 II 度無月経で Gonadotropin 療法

にても排卵誘発ができなかった. 腹腔鏡で PCO 型 (西田の Grade III) 2 例, atrophic 型 4 例, streak 型 3 例であった.

症例 9 は腹腔鏡所見で PCO 型であったが, LH-RH test, 病理組織所見とも正常であった.

症例 15 は Turner syndrome (mos 45 xo/46xy) で LH 10.2 mIU/ml, FSH 29.6 mIU/ml, $E_2 < 10$ ng/ml, testosterone 26.8 ng/dl, PRL 17.5 ng/ml, 腹腔鏡, 病理組織所見とも streak 型であった (表 1).

次に症例 1, 2, 3, 4, 6 について手術前後の LH-RH test を比較してみた (図 2). 症例 1, 3 は小手術後, 正常範囲になり, 2 例とも自然排卵を認めた. この 2 例の病理組織はいずれも 1 例が non specific 型, 他側が sclerotic 型で, 症例 1 は 10カ所, 症例 3 は 7カ所生検した.

症例 2 は LH-RH test で PCO 型, 腹腔鏡所見が西田 Grade III (sclerotic) を示したが, 病理診断では hypoplastic 型であり, 原始卵胞のみで, 第 3 次卵胞より成熟した卵胞は認めなかった. 現在 Gonadotropin 療法を施行中である. 症例 4 は LH-RH test, 腹腔鏡, 病理組織所見も PCO 型であったが, 術後も排卵を認めず, 生検から 1 年後, 開腹して楔状切除を施行した. その病理組織診断も PCO 型であった. その後も排卵がおこらず, 次第に第 II 度無月経に移行し, 現在では Gonadotropin でも排卵がおこらなくなった.

症例 6 は最近手術したばかりの患者で, 術後の LH-RH test でも依然として PCO 型を呈しており, 病理組織所見は 1 例が non specific 型, 他側が atrophic 型であった.

また両側の卵巣から生検した 13 例中 4 例に, 病理組織所見上, 左右差が認められた.

考 察

近年 PCO 症候群婦人に対し, 開腹による楔状切除にかわるものとして, 腹腔鏡下卵巣小手術が行なわれるようになってきた. その方法は排卵率, 妊娠率を楔状切除と比較しても遜色なく, 逆に癒着が少ないということで推奨されている. しかし適応はあくまで clomid, clomid-predonine-hCG, bromocriptine 等の薬剤療法が無効の場合に限られる. 今回, clomid 無効で LH-RH test で PCO 型を呈した 8 例中 6 例に腹腔鏡下卵巣小手術を施行した. 残りの 2 例は LH-RH test, 腹腔鏡検査で PCO と診断後, 開腹して楔状切除後, 妊娠に至った症例で, 病理組織標本を比較する為のコントロールとして用いた. その結果, 楔状切除標本では白膜肥厚, 内茨膜細胞層の肥厚・増殖 (写真 6), 間質の増生と間質

表 1 LH-RH test, Laparoscopy, 病理組織所見

Case	Age	Amenorrhea	LH-RH test	PRL (ng/ml)	Laparoscopy	Operation (Points)	Pathology (Suzuki)
1.	29	I	PCO	7.4	PCO PCO	B (10)	non specific sclerotic
2.	26	I	PCO	19.0	PCO PCO	B (5)	hypoplastic hypoplastic
3.	32	anovulatory cycle	PCO	19.8	PCO PCO	B (7)	non specific sclerotic
4.	32	I	PCO	8.4	PCO PCO	B (2)	PCO PCO
5.	28	I	PCO	3.3	N N	B (6)	sclerotic non specific
6.	30	I	PCO	15.2	PCO PCO	B (7)	atrophic non specific
7.	31	I	PCO	10.7	PCO PCO	W. R.	PCO PCO
8.	32	I	PCO	13.8	PCO PCO	W. R.	N N
9.	34	I	N	11.8	PCO PCO	B (1)	N
10.	25	II	Ov. dys	21.3	PCO PCO	B (7)	sclerotic sclerotic
11.	34	II	Ov. dys	12.6	atrophic atrophic	B (2)	atrophic atrophic
12.	31	II	Ov. dys	(-)	streak streak	B (1)	streak
13.	34	II	Ov. dys	8.8	streak streak	B (2)	streak streak
14.	34	II	Ov. dys	7.7	atrophic atrophic	B (2)	atrophic atrophic
15.	10	Primary	(LH 10.2 FSH 29.6 E ₂ <10 testosterone 26.8)	17.5	streak streak	B (2)	streak streak

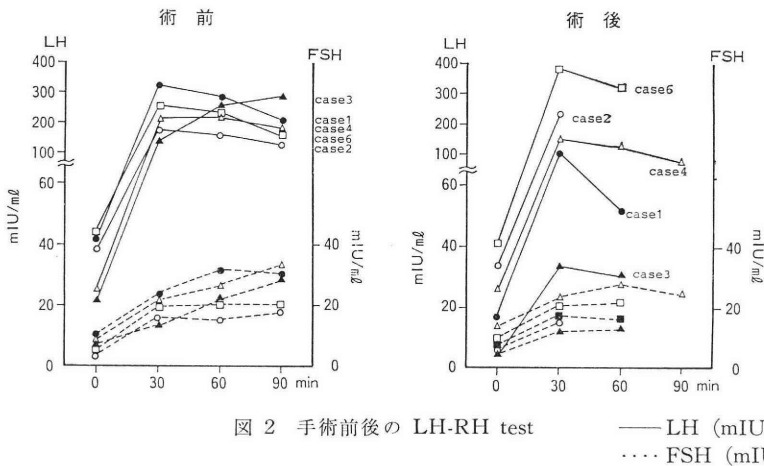


図 2 手術前後の LH-RH test

— LH (mIU/ml)
 FSH (mIU/ml)

細胞のルテイン化, 原始卵胞, 發育卵胞, 成熟卵胞, 閉鎖卵胞, 黄体, 白体の有無を検討できたが, 卵巣小手術標本では内荏膜細胞の肥厚, 増殖, 間質の線維化につい

ては必ずしも検討できなかった。

LH-RH test で PCO 型と診断された 8 例中 7 例が腹腔鏡でも PCO 型と診断されたが, 病理組織所見では

normal 型から hypoplastic 型まで広く分布した。これは PCO 卵巣には特徴的形態像はあるが、特異的形態像がないこと、小手術標本では PCO に特徴的な内茨膜細胞層の肥厚、増殖を伴った閉鎖卵胞像を必ずしも確認できない事、同一症例でも、両側卵巣に左右差があり、また個々の卵胞間でも相違がある事、normal 型—PCO 型—(sclerotic 型)—atrophic 型—hypoplastic 型と連続性があることより、卵巣所見のみで確定診断がつけられないためと考えられる。治療するにあたり、内分泌検査で PCO 型であつても、病理組織像が均一でなく、治療に対する反応も異なることを考慮することが必要であろう。

また排卵誘発目的の場合 Gjönnaess H は腹腔鏡下に電気焼却を行い、両側卵巣あわせて10カ所以上、電気焼却した場合に排卵率がピークを示したと報告しており、我々もできるだけ深く、多数の組織片を採取している。

LH-RH test で卵巣不全型を呈した5例はいずれも血中 FSH が50mIU/ml 以上であり、Gonadotropin で排卵誘発を試みたが無効であつた。病理組織所見上5例中2例に原始卵胞のみ数個認められたが、残りの3例には全く認められなかつた。Goldenberg et al.⁹⁾ は血中 FSH が50mIU/ml 以上のとき、原始卵胞を認めないとしているが、やはり、実際に診療する場合、血中 FSH 50mIU/ml が1つの治療限界の目安となるようである。一方、仲野ら¹⁰⁾が報告しているように hMG が効果を発揮するのは第三次卵胞以上の卵胞であり、大きな第三次卵胞を存する群では1500 IU 以下の hMG 用量で排卵誘発が可能で、发育段階の低い卵胞を存する群では1500 IU 以上の hMG を使用することによつてはじめて誘発可能としている。しかし我々の症例では3000 IU の hMG でも無効であつた。しかしながら Polansky et al.¹¹⁾, Shangold et al.¹²⁾, Shapin et al.¹³⁾ も報告しているように高ゴナドトロピン性第II度無月経婦人に Kaufman 療法を行い、自然排卵から妊娠に至つた例もあるので、最終決定は髓質まで十分に採取した卵巣手術^{14,15)}標本の卵胞の有無でなされるべきであろう。

文 献

- 1) 小島栄吉, 西田修二, 平川 舜: 多嚢胞卵巣の内視鏡下小手術法による排卵効果, 日本不妊会誌, 26: 295, 1981.
- 2) Gjönnaess, H.: Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery through the laparoscope. Fertil. Steril. 41: 20, 1984.
- 3) Campo, S., Garcea, N., Caruso, A., Siccardi, P.: Effect of celioscopic ovarian resection in patients with polycystic ovaries. Gynecol Obstet Invest 15: 213, 1983.

- 4) 福島峰子: PCO の楔状切除術の評価, 産婦の世界, 34: 949, 1985.
- 5) Portuondo, J. A., Melchor, J. L., Neyro, J. L., and Alegre, A.: Periovarian Adhesion following Ovarian Wedge Resection or Laparoscopic Biopsy. Endoscopy 16: 143, 1984.
- 6) 楠田雅彦: 卵巣の形態と機能 産婦人科MOOK No. 13 (坂元正一ら編) 78, 金原出版, 1980.
- 7) 鈴木敬吾: 無排卵症婦人における卵巣の病理組織学的研究, 日産婦誌, 28: 453, 1976.
- 8) 西田修二: クルドスコーピー手技による卵巣の形態分類とその排卵効果, とくに多嚢胞卵巣について, 日本不妊会誌, 20: 1, 1975.
- 9) Goldenberg, R. L., Grodin, J. M., Rodbard, D., and Ross, G. D.: Gonadotropins in women with amenorrhea: the use of plasma follicle-stimulating hormone to differentiate women with and without ovarian follicles. Am J Obstet Gynecol 116: 1003, 1973.
- 10) 仲野良介, 鷺尾元夫: 重症排卵障害の分類と管理, 産婦, 30: 379, 1976.
- 11) Polansky, S. de Papp, E. W.: Pregnancy associated with hypergonadotropic hypogonadism: Obstet Gynecol (suppl) 47: 47s, 1976.
- 12) Shangold, M. M., Turksoy, R. N., Bashford, R. A. and Hommond, C. B.: Pregnancy following the "insensitive ovary syndrome". Fertil Steril 28: 1179, 1977.
- 13) Shapiro, A. G. and Rubin, A. R.: Spontaneous pregnancy in association with hypergonadotropic ovarian failure. Fertil Steril 28: 500, 1977.
- 14) Sutton, C.: The limitations of laparoscopic ovarian biopsy: 81: 317, 1974.
- 15) Matashaw, N. D., Haji, H. K., Aloorak, S. D., Sheth, A. R. and Vaidya, R. A.: The scope and limitations of laparoscopic ovarian biopsy in the diagnosis of secondary amenorrhea: J Reprod Med 18: 278, 1977.

The endocrinological, laparoscopic and histopathological findings of ovaries in anovulatory women

Koichi Kyono, Akira Tsuiki,
Yuichi Wada, Hiroshi Hoshiai
and Akira Yajima

Department of Obstetrics and Gynecology,
Tohoku University School of Medicine

The relation among endocrinological, laparo-

scopic and histopathological findings and the response to the treatment were studied in 15 anovulatory women.

1) Laparoscopically directed ovarian biopsy is effective for the diagnosis the treatment of PCO syndrome or the diagnosis of ovarian failure.

2) PCO type in LH-RH test is located from normal type to hypoplastic type histopathologically. At first drug therapy should be done in PCO syndrome endocrinologically. When drug therapy is ineffective, ovarian biopsy should be done.

3) It is important to get many ovarian tissue as deep as possible (more than ten points in the

two ovaries together).

4) It is difficult to ovulate the cases by ovarian biopsy, which both ovaries are progressed than sclerotic type histopathologically and also difficult to ovulate the cases by gonadotropin, which both ovaries are progressed than atrophic type histopathologically.

5) Severe ovarian failure (serum FSH \geq 50 mIU/ml) is located from sclerotic type to streak type. The patients have ovarian biopsy and we should give up the treatment without the primordial follicles in ovarian tissue.

(受付：昭和60年8月13日)

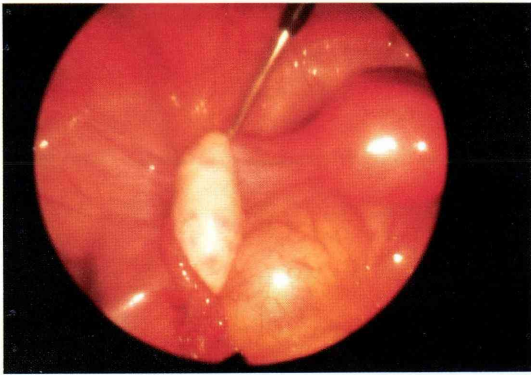


写真 1 PCO 型の腹腔鏡所見

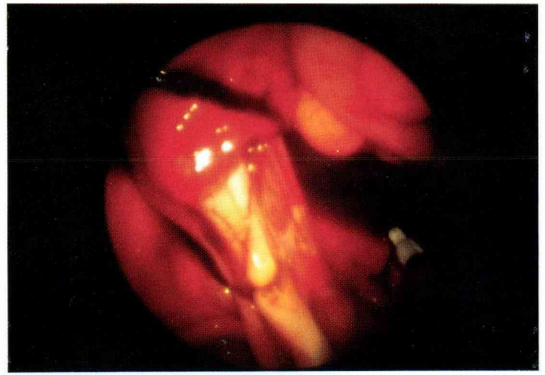


写真 4 Streak 型の腹腔鏡所見

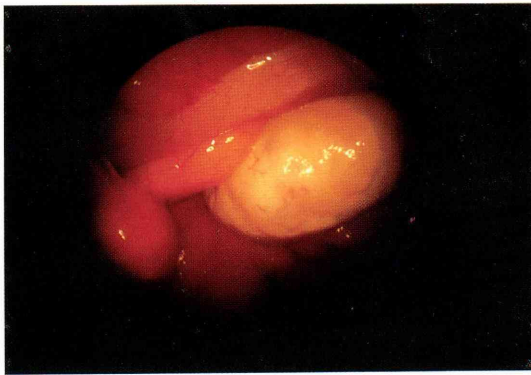


写真 2 Sclerotic 型 (西田 Grade III) の腹腔鏡所見



写真 5 生検鉗子

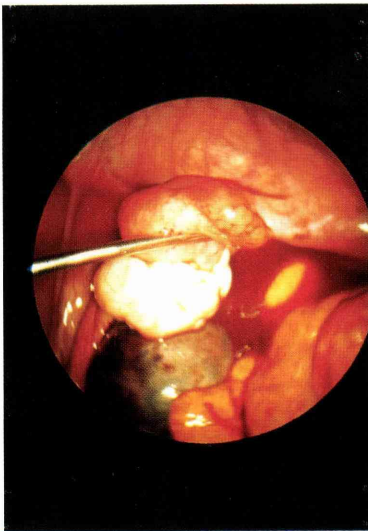


写真 3 Atrophic 型の腹腔鏡所見

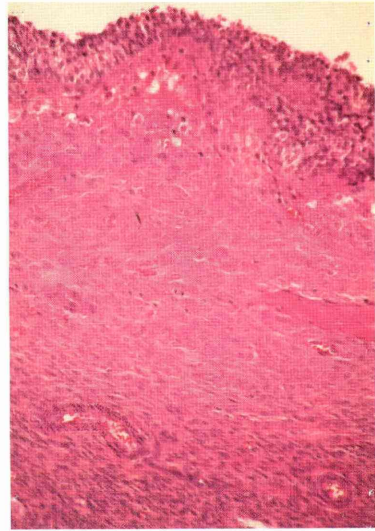


写真 6 内粘膜細胞層の肥厚・増殖ルテイン化

黄体機能不全症に対するブロモクリプチンの効果

Effect of Bromocriptine Administration on the Levels
of Serum Prolactin and Ovarian Hormones of the
Patients with Luteal Insufficiency

徳島大学医学部産科婦人科学教室

乾 泰 延 鎌 田 正 晴 大 野 義 雄
Yasunobu INUI Masaharu KAMADA Yoshio OHNO
東 敬 次 郎 岸 恭 也
Keijiro AZUMA Yasuya KISHI

Department of Obstetrics and Gynecology,
Tokushima University School of Medicine

徳島県立中央病院

徳島市民病院

高 橋 弘 子 猪 野 博 保 吉 本 忠 弘
Hiroko TAKAHASHI Hiroyasu INO Tadahiro YOSHIMOTO

阿南共栄病院

土 井 忠 彦 木 下 恒 夫
Tadahiko DOI Tsuneo KINOSHITA

鳴門健保病院

斉 藤 真 平 小 笹 皓 雍
Soinpei SAITOH Teruyasu OZASA

徳島通信病院

麻植協同病院

和 泉 佳 彦 高 橋 久 寿
Yoshihiko IZUMI Hisatoshi TAKAHASHI

県立三好病院

西条中央病院

奈 賀 脩 三 村 経 夫 安 藤 雅 章
Osamu NAKA Tsuneo MIMURA Masaaki ANDO

高松市民病院

国立善通寺病院

黒 部 来 長 町 典 夫
Itaru KUROBE Norio NAGAMACHI

坂出回生病院 県立津田病院

鎌 田 敏 雄 高 柳 真 竹 内 悟
Toshio KAMADA Makoto TAKAYANAGI Satoru TAKEUCHI

町立大川病院 高知市民病院

春 名 充 前 田 徹 櫛 木 範 夫
Mitsuru HARUNA Tohru MAEDA Norio KUSHIKI

国立高知病院

三 木 鈴 樋 口 和 彦
Suzu MIKI Kazuhiko HIGUCHI

県立今治病院

中 郷 吉 二 郎 井 原 正 之
Kichijiro NAKAGOH Masayuki IHARA

黄体機能不全症患者61例にプロモクリプチン (Br) を投与し、投与前後の血中ホルモン動態を比較検討し以下の結論を得た。1) 61症例中8例が妊娠したが、妊娠例の対照周期 PRL は非妊娠例に比し全体にやや高値であり、Br 使用にて黄体期 PRL が有意 ($p < 0.05$) に抑制された。この傾向は非妊娠例でははつきりしなかった。2) 自然周期群 (A群28例) および薬剤投与群 (B群 colmid 投与20例, hMG 投与1例) のうち対照周期排卵前 E_2 値がおのおの300pg/ml 未満, 500pg/ml 未満の低値群において治療周期で E_2 の増加がみられた。3) Pについても対照周期のP値が10ng/ml 以下の群では、10.1ng/ml 以上の群に比し Br 投与にて有意 ($p < 0.01$) な増加が認められた。又非妊娠例に比し妊娠例では Br 投与周期におけるPの増加がより著明であった。以上の結果から黄体機能不全症例のうち PRL の比較的高値例や排卵期の E_2 値および黄体期のP値が低い症例に対しては Br 投与が有効であることが示された。

(Jap. J. Fert. Ster., 31(2), 257-265, 1986)

緒 言

黄体機能不全症は不妊、不育の原因として頻度の高い疾患であるが、未だその定義は確立されておらず、従つてその病因、治療法も統一されていないのが現状である。最近不妊症におけるプロラクチン (PRL) の意義が解明されつつある中で、PRL 抑制因子として働く dopamine agonist 製剤であるプロモクリプチン (Br) が不妊治療薬として注目されている。黄体機能不全症においても血中 PRL がこの病態と密接に関係していることが推察^{10,12,13)}されており、実際黄体機能不全症においてかなりの頻度で高 PRL 血症ないし一過性高 PRL 血症がみられるとの報告^{7,10,13)}がある。今回我々はこれらの観点より黄体機能不全症患者を対象に Br 療法を行い、その投与前後における血中ホルモン動態の変化を見ることにより、Br の黄体機能に及ぼす影響を検討した。

対象および方法

昭和59年12月1日より昭和60年8月31日までの間に当科ならびに当科関連病院外来を訪れた不妊婦人の内、表1の診断基準にて診断した黄体機能不全症患者61例を対象とした。検査項目として、Br を服用していない対照

周期において原則的には月経周期 (MC) 3~7日 (卵胞期初期: F), MC 13日 (排卵前期: M) には PRL, estradiol (E_2) の測定を、MC 22~24日 (黄体期中~後期: L) には PRL, E_2 , progesterone (P) の測定を行った。採血は午前中の外来来院時に行い血清分離後測定まで -20°C で凍結保存した。Br 服用周期は3周期とし月経周期2日目より連続して投与を行った。Br は1.25mg より投与を開始し3日間で維持量の2.5~5mg まで増量した。嘔気、嘔吐の強い一部の症例では1週間に限り制吐剤を併用した。治療周期の採血は Br 服用3周期のうち少なくとも1周期以上行い、対照周期との比較は最終採血周期の値を使用した。血中 PRL, E_2 は第1ラジオアイソトープ社のプロラクチンキット「第一」II, E_2 キット「第一」を用い、またPは牧野⁵⁾の方法によるRIAにて測定した。PRL, E_2 , Pの測定法の精度を検討したところ測定内変動係数および測定間変動係数は各々 PRL 4.5%, 10.7%, E_2 10.0%, 14.0% ならびにP 11.6%, 12.3%でありいずれも満足すべきものであった。データの解析は Student's t テストにより行つた。

表 1 黄体機能不全症に対するプロモクリプチン (Br) 療法

1. 対象症例
黄体機能不全症 (自然周期, Clomid 周期 etc.)
2. 診断
 - (1) BBT 高温相 11日以下
高温相, 低温相, 温度差 0.3°C 以下
高温相での途中陥落
高温相への移行 not sharp
 - (2) serum P 高温相(黄体期中~後期)
10 ng/ml 以下
 - (3) 子宮内膜日付診遅延
以上の何れかに相当する症例
3. 投与方法及び治療期間
月経周期 2 日目より投与開始, 以後 3 周期
(1/2 T より開始 1~2 T/日 で維持)
4. 観察項目 (対象周期, 治療周期)
 - (1) 検査項目

MC

3 ~ 7 (卵胞期初期)	13 (排卵前期)	22~24 (黄体期中~後期)
E ₂ , PRL	E ₂ , PRL	E ₂ , PRL, P

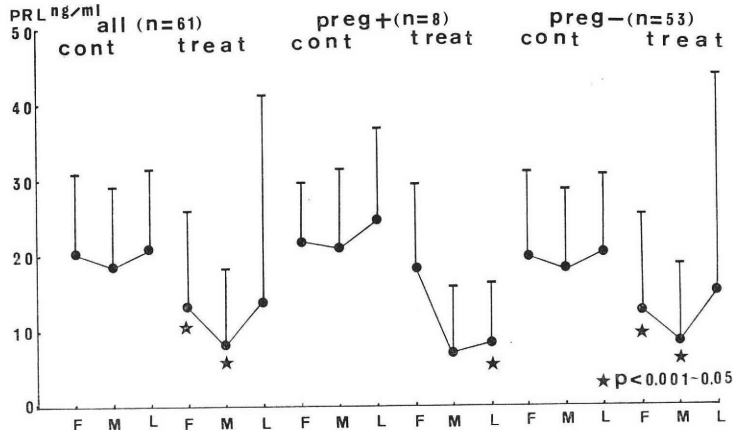


図 1 Br 療法による全例, 妊娠例, 非妊娠例での PRL の変動 (M+SD)
cont: 対照周期, treat: 治療周期

結 果

1) PRL の変動 (図 1)

PRL は対照周期の全例 (61例) 平均でF期 20.2±10.8ng/ml, M期18.5±10.6ng/ml, L期21.0±10.5ng/ml であつた. 妊娠例 (8例) の対照周期 PRL 値はF期22.0±7.8ng/ml, M期21.0±10.6ng/ml, L期24.8±12.3ng/ml, 非妊娠例 (53例) は各々19.9±11.3ng/ml, 18.1±10.7ng/ml, 20.5±10.2ng/ml といずれも黄体期

の値がやや高かつた. また妊娠例の PRL 値は非妊娠例に比しやや高値をとる傾向がみられた. Br 投与により両群とも PRL 値は抑制されたが, 妊娠例では黄体期 PRL 値が8.1±8.3ng/ml と対照同期に比し有意 (p<0.05) に減少したのに対し非妊娠例では15.1±28.6 ng/ml とその抑制効果は著明ではなかつた.

2) E₂ の変動

図 2 は対照周期および治療周期の各時期における全例の平均 E₂ 値を示している. すなわち対照周期ではF期

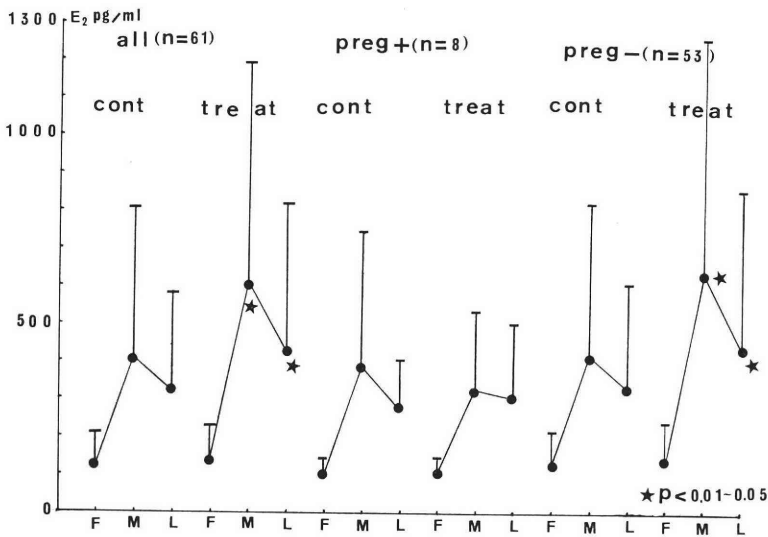


図 2 Br 療法による全例, 妊娠例, 非妊娠例での E₂ の変動 (M+SD)

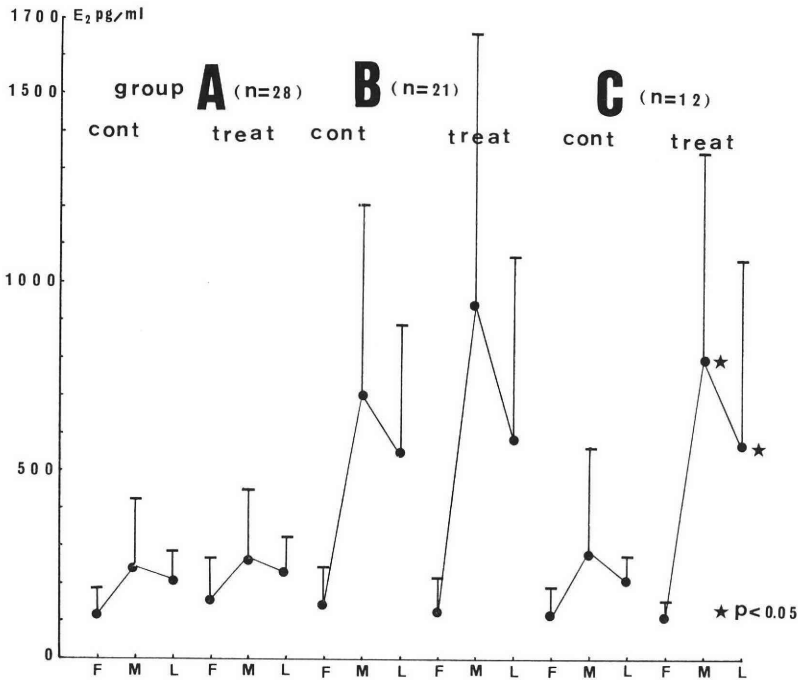


図 3 A, B, C 群での E₂ の変動 (M+SD)

123.3±86.2 pg/ml, M期412.0±398.1pg/ml, L期 321.2±263.0pg/ml であり治療周期では F期 132.9 ±96.1pg/ml, M期606.0±585.3pg/ml, L期 423.9± 394.4pg/ml と増加を示し, とくにMおよびL期では有意 (p<0.01, p<0.05) な増加がみられた. 次に妊娠例と非妊娠例を比較すると対照周期における両群の F, M, L 期の E₂ 値はほぼ同じであつたが, 治療周期で

は非妊娠例の群で E₂ がMおよびL期で有意 (p<0.01, p<0.05) に増加し, 一方妊娠例ではこの傾向がはつきりしなかつた.

次に治療内容によりA群 (対照周期が自然周期で治療周期に Br を投与), B群 (対照周期で clomid 等の排卵誘発剤を使用し, 治療周期でこの上に Br を追加投与), C群 (対照周期が自然周期で治療周期に Br と

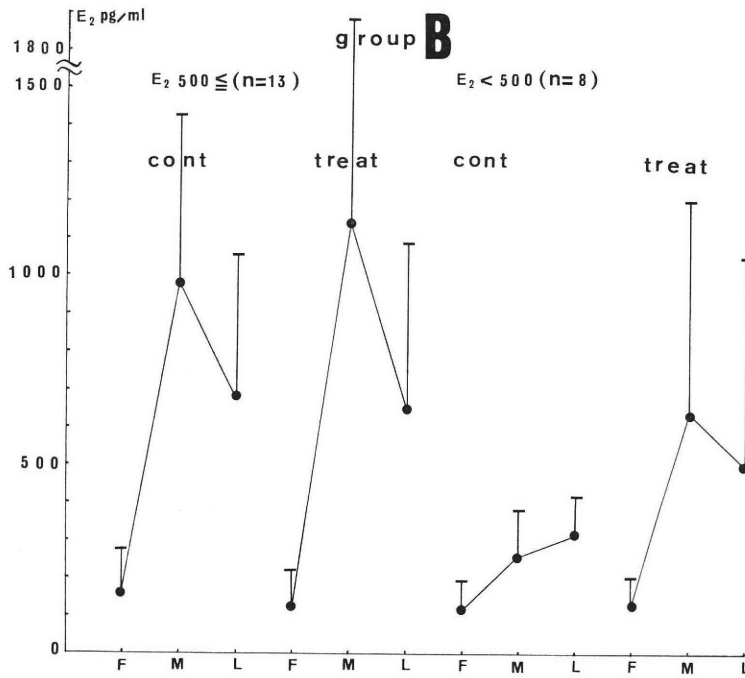


図 4 B群における高、低値例での E₂ の変動 (M+SD)

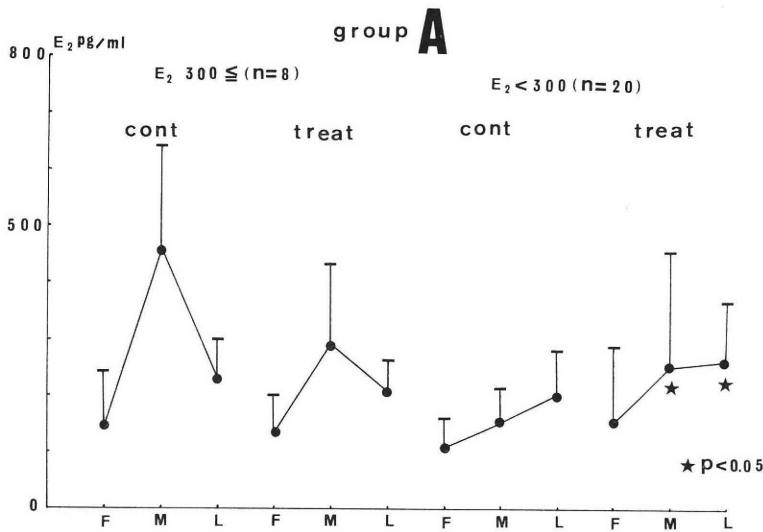


図 5 A群における高、低値例での E₂ の変動 (M+SD)

clomid 等の排卵誘発剤を新規に同時投与) に分類して検討した (図 3)。M期における E₂ 値を比較したところ A群 (28例) では対照周期 244.7±174.2pg/ml, 治療周期 264.6±185.3pg/ml とほとんど変化は示さなかったが, B群 (21例) では対照周期 705.5±503.8pg/ml, 治療周期 950.0±713.2pg/ml と軽度の増加を示した。C群 (12例) では対照周期 288.7±275.6 pg/ml, 治療周期

800.7±543.6pg/ml と有意 (p<0.05) に増加を示した。

図 4 は B群を対照周期の M期の E₂ 値により 500pg/ml 以上の高値群, 500pg/ml 未満の低値群の 2 群に分けて E₂ の動態をみたもので, 500pg/ml 以上の群 (13例) では対照周期 M期が 981.8±443.8pg/ml, 治療周期 M期が 1139.5±745.5pg/ml とその上昇が少ないのに対し, 500pg/ml 未満の群 (8例) では対照周期 M期 256.5

±124.0pg/ml, 治療周期M期642.0±570.5pg/ml と Br 投与により著明に E₂ が増加する傾向がみられた.

図5は同様にA群を300pg/ml 以上, 300pg/ml 未満の2群に分けて検討したものである. 300pg/ml 以上の群(8例)では対照周期M期460.7±183.6pg/ml, 治療周期M期294.3±139.6pg/ml とむしろ減少しているのに対し, 300pg/ml 未満の群(20例)では対照周期M期158.2±56.3pg/ml, 治療周期M期252.7±202.7pg/ml と有意(p<0.05)に E₂ の増加がみられた.

最後に図示しなかつたが PRL の値と Br の効果を見るために対照周期F期の PRL 値によつて症例を15ng/ml 以下(23例), 15.1~25.0ng/ml (18例), 25.1ng/ml 以上(20例)の3群に分けて E₂ の動態を比較検討した. この結果 Br 投与によりいずれの群でも E₂ はやや増加した. とくに25.1ng/ml 以上の群での対照周期F期の PRL 値は平均31.5±10.4ng/ml と第32回日本産科婦人科学会で結論が出された高 PRL 血症の定義である30ng/ml³⁾ を超えたにもかかわらず Br 投与による E₂ 値の変化は他の正 PRL 血症の2群と同じ傾向であつた. この高 PRL 群における対照周期F期の E₂ 値は399.0±457.7pg/ml であり他の2群同様正常範囲であり, この様な場合たとえ高 PRL 血症が存在しても Br 投与による値の上昇は認められなかつた.

3) P の変動

図6は全例平均, 妊娠例および非妊娠例の対照周期ならびに治療周期における血中P値の動態を示している. 全例平均では対照周期および治療周期のP値は各々19.6±16.3ng/ml および22.8±18.0ng/ml であり, 妊娠例では対照周期18.6±12.0ng/ml, 治療周期34.0±26.0ng/

ml, 非妊娠例では対照周期19.7±16.7ng/ml, 治療周期21.1±16.1ng/ml といずれの群でも有意な増加こそしなかつたものの, 妊娠例におけるPの増加が著明であつた.

図7は A, B, C 各群における対照周期と治療周期の黄体期P値の動態を示している. A群(28例)では対照周期12.5±8.7pg/ml, 治療周期17.4±14.2ng/ml と増加傾向はあるものの有意差はなく, B群(21例)でも対照周期32.5±19.1ng/ml, 治療周期28.7±23.9ng/ml とほとんど変化は認められなかつたが, C群(12例)では13.6±10.7ng/ml, 25.2±9.1ng/ml と治療周期において有意(p<0.05)に増加した.

図8は対照周期のP値を10.0ng/ml 以下の低値群, 10.1ng/ml 以上の正常群の2群に分けてPの動態を検討したものである. 今回の黄体機能不全症の診断基準の1つである10.0ng/ml 以下の群(17群)では対照周期4.5±3.1ng/ml, 治療周期21.2±18.1ng/ml と有意(p<0.01)に増加した. それに対し10.1ng/ml 以上の群(44例)では対照周期25.4±15.5ng/ml, 治療周期23.5±18.1ng/ml とほとんど変化はなかつた.

最後に E₂ 同様対照周期F期の PRL 値によつて症例を15ng/ml 以下, 15.1~25.0ng/ml, 25.1ng/ml 以上の3群に分けてPの動態を比較検討した. この結果 Br 投与にてPはいずれの群でもほとんど変化せず, 高 PRL 群においてもP値の変化は他の正 PRL 血症の2群と同じ傾向であつた. 高 PRL 群における対照周期P値は21.4±21.5ng/ml と正常範囲であり E₂ 同様 Br 投与による値の上昇は認められなかつた.

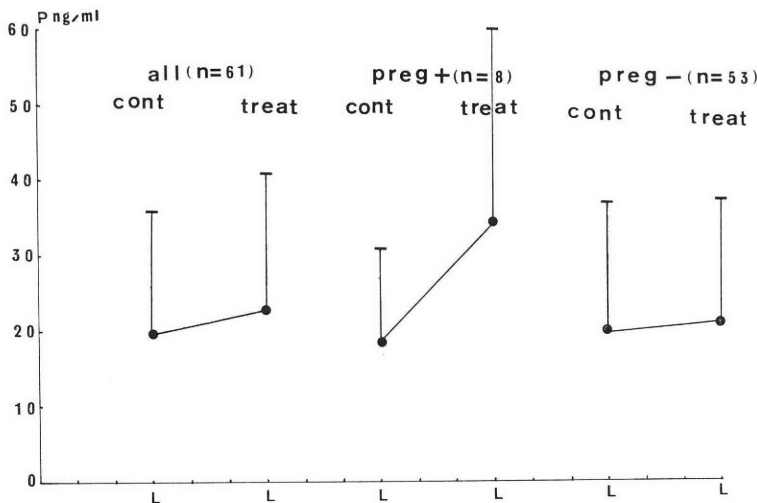


図6 Br 療法による全例, 妊娠例, 非妊娠例でのPの変動 (M±SD)

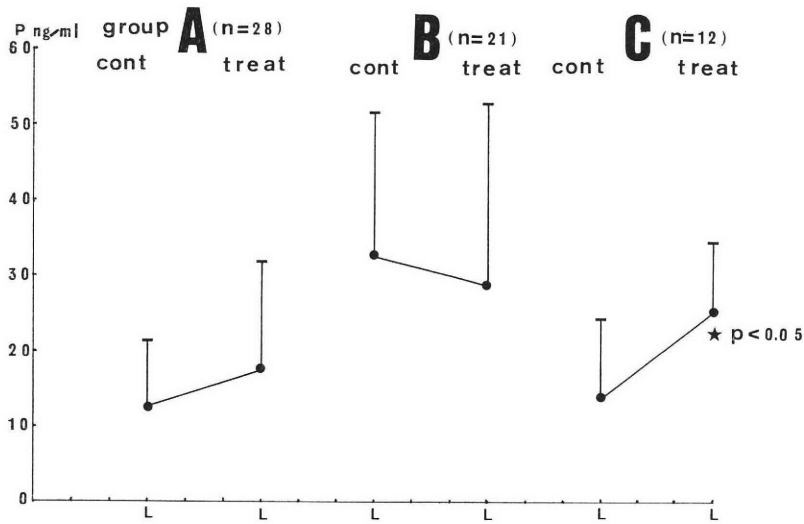


図 7 A, B, C 群での P の変動 (M+SD)

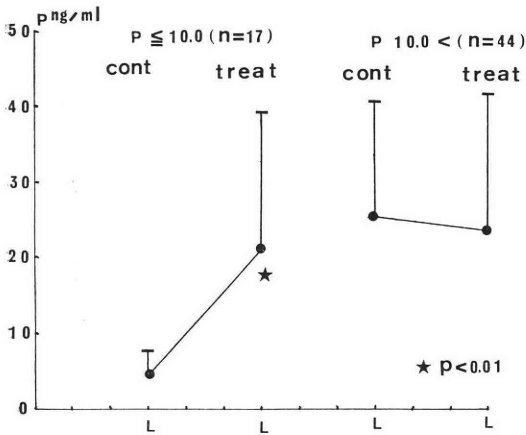


図 8 全例における高, 低値例での P の変動 (M+SD)

考 察

黄体機能不全症はその病因, 診断基準がまだ確立されておらず, それ故に系統的な治療もなされていないのが現状である. 現在のところこの病因として内分泌学的立場からは高 PRL 血症と FSH, LH の分泌異常が考えられており²⁾, とくに高 PRL 血症が原因の黄体機能不全症に関しては Br 療法の普及に伴って多数の報告^{10,13)}がなされている. 実際黄体機能不全症の 1 部に高 PRL 血症ないしは一過性高 PRL 血症が存在することが^{10,13)}報告され, PRL の上昇が黄体期短縮, 黄体期の P 減少をもたらし, さらに PRL が上昇するにつれ排卵抑制, 無月経へと進行することが知られている¹³⁾. 高 PRL 血症が黄体機能不全をひきおこす機序として PRL の卵巣

への直接作用¹¹⁾あるいは視床下部・下垂体の性中枢を介する作用が^{10,13)}報告されており, とくに一過性ないし潜在性高 PRL 血症の場合排卵抑制にまで至らずに黄体機能不全症を呈することが多いのではないかと考えられている. 高 PRL 血症ないし一過性高 PRL 血症が原因の黄体機能不全症には Br が有効であることは容易に理解できこの治療効果についての^{4,10,13)}報告も散見される.

Br が PRL を抑制することにより, 卵巣成熟を促し黄体機能を維持するとすれば Br 投与により E₂ および P 値が改善されることが期待される. 実際全例平均で見た場合 E₂ 値も (図 2) P 値も (図 6) Br 投与により著明に改善されていたが, 治療内容別にみるとその E₂, P 値の上昇は排卵誘発剤と Br を追加した C 群で認められた有意な増加を反映したものであり Br のみを追加投与した A, B 群ではその改善傾向がほとんど認められていない. しかし図 4, 5, 8 で示した様に E₂ と P を高値群と低値群に分けて検討すると E₂ と P ともに真の黄体機能不全症例と考えられる低値群については Br 投与に反応し治療周期において著明な増加が認められている. この低値群での PRL はいずれも平均すると正 PRL 血症を示しておりこの成績は正 PRL 性黄体機能不全症に Br が有効であることを示唆するものである. 低ステロイドを示す正 PRL 性黄体機能不全症の原因としては, まず FSH, LH のゴナドトロピン分泌異常が考えられるが, Br にはゴナドトロピン分泌改善作用のあることが多くの研究者により報告されており^{8,9,14,16)}, また卵巣に直接働き性ステロイドを増加させるという報告⁹⁾もある. これらはいずれも正 PRL 性排卵障害にお

ける作用機序であるが、黄体機能不全症を排卵障害の不全型と考えると、この機序を黄体機能不全症におきかえても無理はないと考えられる。しかし今回の E₂, P の低値症例は PRL に関していずれも午前 1 回の採血であり、森⁷⁾らの報告している夜間高 PRL 血症や潜在性高 PRL 血症あるいは東¹⁾らの一過性高 PRL 血症の存在も否定できない。また現在認められている 30ng/ml 以上という高 PRL 血症の定義自身に問題のある可能性もある。

今回検討した 61 症例のうち 8 症例が妊娠に成功しているが妊娠例の対照周期の PRL 値は非妊娠群に比べ有意差はないものの比較的高く、さらにその PRL 値は特に黄体期において有意に抑制され、それと共に P 値が非妊娠例に比し著明な増加を示したことはこの考えを裏づけるものかもしれない。いずれにせよ今回の著者らの成績はたとえ高 PRL 血症の範囲にあつてもステロイド値の正常な症例には Br 投与によるそれ以上の改善は認められず内分泌学的な黄体機能不全症であるステロイドの低値症例に対しては Br 投与の意義があることを示しておりこれは新たな Br 療法の道を開くものである。

(本論文の要旨は第 2 回生殖生理とプロラクチン研究会で報告した。この治験を行うにあたり全面的に協力いただいたサンド薬品(株)に深謝いたします。)

文 献

- 1) 東敬次郎, 山野修司: 血中プロラクチン分泌動態とヒト卵の受精, 分割能に関する研究——過性高プロラクチン血症がヒト卵の受精, 分割におよぼす影響一, 日産婦誌, 37(10): 2097, 1985.
- 2) 木下勝之, 高木耕一郎, 北川浩明, 堤 治, 佐藤和雄, 坂元正一: 黄体機能不全, 臨産, 37(9): 643, 1983.
- 3) 倉智敬一: プロラクチンとリプロダクション, 日産婦誌, 32: 1235, 1980.
- 4) 齊藤雪郎: 排卵性不妊婦人の Prolactin 分泌動態と Bromocriptine 投与による影響について, 日不妊誌, 27(4): 24, 1982.
- 5) 牧野拓雄: 性ステロイドホルモンの radioimmunoassay, 日内泌誌, 49: 629, 1973.
- 6) 正岡 薫, 熊坂高弘: 正常プロラクチン血症性無月経に対する Bromocriptine 療法とその作用機序について, 産と婦, 51(3): 88, 1984.
- 7) 森 宏之, 松岡 良, 合坂幸三, 木川源則: 正常プロラクチン血症性黄体機能不全の病態にかかわるプロラクチンの意義, 日不妊誌, 30(1): 17, 1985.
- 8) 森田明夫: 視床下部・下垂体・性腺系のホルモン動態からみた bromocriptine (CB-154) の作用について, 日不妊誌, 28(1): 1, 1983.
- 9) Del Pozo, E. and Wolf, A.: Bromocriptine: effect on the gonadostat and on luteal function, In Triangolo. International Symposium on Bromocriptine: p48, Milano, Sandoz, 1978.
- 10) Del Pozo, E., Wyss, H., Tolis, G., Alcaniz, J., Campana, A. and Naftolin, F.: Prolactin and deficient luteal function, Obstet. Gynecol., 53: 282, 1979.
- 11) McNatty, K. P., Sawers, R. S. and McNeill, A. S.: A possible role prolactin in control of steroid secretion by the human Graafian follicle, Nature, 250: 653, 1974.
- 12) Mühlentstedt, D., Wuttke, W. and Schneider, H. P. G.: Prolactin and short luteal infertility, Acta Endocrinol. Suppl., 84: 43, 1987.
- 13) Seppälä, M., Hirronen, E. and Ranta, T.: Hyperprolactinemia and luteal insufficiency, Lancet, 31: 229, 1976.
- 14) Tolis, G. and Naftolin, F.: Induction of menstruation with bromocriptine in patients with euprolactinemic amenorrhea, Am. J. Obstet. Gynecol., 126: 426, 1976.
- 15) Tyson, J., Khojandi, M., Huth, J., Smith, B. and Thomas, P.: Inhibition of cyclic gonadotropin secretion by endogenous human prolactin, Am. J. Obstet. Gynecol., 121: 374, 1975.
- 16) Van der Steeg, H. J. and Bennink, H. J. T. C.: Bromocriptine for induction of ovulation in normoprolactinemic post-pill anovulation, Lancet, Mar. 5: 502, 1977.

Effect of bromocriptine administration
on the levels of serum prolactin and
ovarian hormones of the patients
with luteal insufficiency

**Yasunobu Inui, Masaharu Kamada,
Yoshio Ohno, Keijiro Azuma
and Yasuya Kishi**

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

**Hiroko Takahashi, Hiroyasu Ino,
Tadahiro Yoshimoto, Tadahiko Doi,
Tsuneo Kinoshita, Shinpei Saitoh,
Teruyasu Ozasa, Yoshihiko Izumi,
Hisatoshi Takahashi, Osamu Naka,
Tsuneo Mimura, Masaaki Andoh,
Itaru Kurobe, Norio Nagamachi,
Toshio Kamada, Matoto Takayanagi,
Satoru Takeuchi, Mitsru Haruna,
Tohru Maeda, Norio Kushiki,
Suzu Miki, Kazuhiko Higuchi,
Kichijiro Nakagoh and Masayuki Ihara**

Serum concentrations of prolactin (PRL), es-

tradiol-17 β (E₂) and progesterone (P) were measured by radioimmunoassay in 61 patients of luteal insufficiency who were treated with bromocriptine (Br). The following findings were obtained

1) 8 of 61 patients succeeded in pregnancy. Serum PRL levels of these pregnant cases were rather high in comparison with those of non-pregnant cases in control cycles. Serum luteal PRL levels of control cycles in pregnant cases were suppressed significantly by Br, but this tendency was unclear in non-pregnant cases.

2) Serum preovulatory E₂ levels were markedly increased by Br administration in low E₂ group, in which preovulatory E₂ levels were less than 300 pg/ml in spontaneous cycles and 500 pg/ml in stimulated cycles by clomiphene citrate and other drugs. Especially, in former cycles, the increase of preovulatory E₂ levels was significant.

3) The increase of luteal P levels in treated cycles was higher in pregnant cases than that in non-pregnant cases. Serum luteal P levels of treated cycles were increased significantly in the cases showing low circulating P at control cycles, in which luteal P levels were less than or equal to 10 ng/ml. It was concluded that Br was effective in the cases showing high PRL and low E₂ or P and useful in treatment of luteal insufficiency.

(受付：昭和60年11月27日特掲)

Indomethacin 及び PGE₂, PGF_{2α}, 6-keto-PGF_{1α} がマウス胞胚の Hatching に与える影響

Effects of Indomethacin, Prostaglandin E₂, Prostaglandin F_{2α} and
6-Keto-Prostaglandin F_{1α} on Hatching of Mouse Blastocysts

東北大学医学部産科学婦人科学教室

千 田 智 上 原 茂 樹
Satoru CHIDA Shigeki UEHARA
星 合 昊 矢 嶋 聰
Hiroshi HOSHIAI Akira YAJIMA

Department of Obstetrics and Gynecology,
Tohoku University School of Medicine
(Director: Prof. Akira Yajima)

種々の哺乳動物の胞胚における prostaglandin (PG) の生合成や代謝についてこれまで検討されてきているが、その PG の種類や作用機序は不明である。そこで本研究では、PG 生合成阻害剤である indomethacin (Ind.) を培養液に添加し、*in vitro* におけるマウス胞胚の hatching に与える影響を調べ、さらに Ind. とともに PGE₂, PGF_{2α}, 6-keto-PGF_{1α} を添加した場合について検討し、以下の結果を得た。

- 1) Ind. は10⁻⁴M にて hatching を抑制した。
- 2) PGE₂ は Ind. の hatching 抑制を改善せず、逆に用量反応的にさらに抑制した。
- 3) PGF_{2α} は Ind. の hatching 抑制を改善し、その至適濃度は10⁻⁶M であった。
- 4) 6-keto-PGF_{1α} は Ind. の hatching 抑制に影響を与えなかった。

以上より、着床前マウス胞胚は PGs を産生しており、特に PGF_{2α} は hatching の開始、誘導に作用している可能性が示唆された。

(Jap. J. Fert. Ster., 31(2), 266-269, 1986)

緒 言

近年、着床機構に PGs が関与するという報告がなされており、その産生母体は子宮内膜と胞胚の両者が考えられている。

Kennedy et al.^{1,2)} は着床前期および初期の子宮内膜における局所的 PGs 産生が、着床部位の血管透過性を充進し、脱落膜化を促進すると報告しており、その PGs の本態は PGF, PGE, PGI₂ などといわれている。

また一方では、1975年 Dickmann & Spilman³⁾ によつて、家兎胞胚中の PGs の存在が RIA を用いて発見され、以後、牛⁴⁾、羊⁵⁾の着床前胞胚においても PGs 産

生が報告されてきている。

さらに、胞胚の着床前現象である透明帯よりの脱出、すなわち hatching は、着床に必要な不可欠のものであり、この現象は、種々の PGs 生合成阻害剤にて抑制されることが知られている^{6,7)}。

そこで本研究では、hatching の機構における PGs の作用を検索する目的で、*in vitro* で PGs 生合成阻害剤である indomethacin を培養液に添加し、胞胚の hatching 抑制効果を検討するとともに、外的に添加した PGE₂, PGF_{2α}, 6-keto-PGF_{1α} が indomethacin 負荷マウス胞胚の hatching に及ぼす効果について検討した。

実験方法

1. 胞胚採取

週齢 6 ~ 8 週 ICR 系雌マウスに 8IU PMSG, 48時間後 8IU hCG の腹腔内投与を過排卵処理とし, 直後交配させ, 妊娠 3.5 日目に頸椎脱臼にて屠殺後, 子宮を摘出した. 摘出子宮を実体顕微鏡下にて二分し, 各子宮角より Hanks balanced salt solution (Hanks BSS) を注入, フラッシュ L 胞胚を採取した. 実験には形態が正常で十分 expansion している胞胚のみを用いた.

2. indomethacin, PGE₂, PGF_{2α}, 6-keto-PGF_{1α} の調整

Ind. は ethanol に溶解し 10⁻²M (3.58mg/ml) の溶液をつくり, incubation に用いる DMEM (Dulbecco's modified Eagle medium; 1 mg/ml bovine serum albumin, 3.7mg/ml NaHCO₃, 20μg/ml AB-PC 添加) で希釈し, 各濃度に調整した. PGE₂, PGF_{2α} および 6-keto-PGF_{1α} は直接 DMEM にて溶解し Ind. 10⁻⁴M の DMEM に添加することで各々の混合液を作成した.

胞胚 50~60 個を各群に供し, 各々の培養液中にて 37°C, 5% CO₂, in air の条件下で 24 時間培養後, 胞胚の hatching の有無を実体顕微鏡下で観察した.

有意差検定には χ² 検定を用いた.

研究成績

実験 1, 無添加 DMEM を対照とし, Ind. 10⁻⁴M, 10⁻⁵M, 10⁻⁶M 添加群との比較検討 (表 1).

Ind. 添加培養液群における胞胚の hatching 率 (hatching した胞胚数/培養に供した胞胚数) は, Ind. 10⁻⁴M 群にて 18.2% と DEME のみの対照の 56.2% に比較し有意に低値を示した (p < 0.01).

実験 2. Ind. 10⁻⁴M 群を対照とし, Ind. 10⁻⁴M + PGE₂ 10⁻⁴M, 10⁻⁵M, 10⁻⁶M 群との比較検討 (表 2).

Ind. 10⁻⁴M + PGE₂ 添加培養液群における hatching 率は, Ind. 10⁻⁴M 群 (対照) にて 26.3%, Ind. 10⁻⁴M + PGE₂ 10⁻⁴M 群にて 10.5% と, 対照と比較しさらに低値を示した (p < 0.05). しかし, Ind. 10⁻⁴M + PGE₂ 10⁻⁵M, Ind. 10⁻⁴M + PGE₂ 10⁻⁶M 群は対照との間に有意差を認めなかった.

実験 3. Ind. 10⁻⁴M 群を対照とし, Ind. 10⁻⁴M + PGF_{2α} 10⁻⁴M, 10⁻⁵M, 10⁻⁶M 群および Ind. 10⁻⁴M + PGF_{2α} 10⁻⁶M, 10⁻⁷M, 10⁻⁸M 群との比較検討 (表 3, 表 4).

Ind. 10⁻⁴M + PGF_{2α} 添加培養液群における hatching 率は, Ind. 10⁻⁴M 群 (対照) では 18.8% であつたのに対し, Ind. 10⁻⁴M + PGF_{2α} 10⁻⁶M 群, Ind. 10⁻⁴M +

表 1 The effect of indomethacin on the number of blastocysts hatching

Dose (M)	Rate of hatching
0 (control)	36/64 (56.2%)
10 ⁻⁶	20/47 (42.6%)
10 ⁻⁵	22/55 (40.0%)
10 ⁻⁴	12/66 (18.2%)

* p < 0.01

表 2 The effect of indomethacin on the number of blastocysts hatching with PGE₂

Dose (M)	Rate of hatching
Ind. 10 ⁻⁴ (control)	15/57 (26.3%)
Ind. 10 ⁻⁴ + PGE ₂ 10 ⁻⁶	8/52 (15.4%)
Ind. 10 ⁻⁴ + PGE ₂ 10 ⁻⁵	10/59 (16.9%)
Ind. 10 ⁻⁴ + PGE ₂ 10 ⁻⁴	6/57 (10.5%)

* p < 0.05

表 3 The effect of indomethacin on the number of blastocysts hatching with PGF_{2α}

Dose (M)	Rate of hatching
Ind. 10 ⁻⁴ (control)	12/64 (18.8%)
Ind. 10 ⁻⁴ + PGF _{2α} 10 ⁻⁶	22/56 (39.3%)
Ind. 10 ⁻⁴ + PGF _{2α} 10 ⁻⁵	22/59 (37.3%)
Ind. 10 ⁻⁴ + PGF _{2α} 10 ⁻⁴	18/56 (32.1%)

* p < 0.05

** p < 0.05

表 4 The effect of indomethacin on the number of blasocysts hatching with PGF_{2α}

Dose (M)	Rate of hatching
Ind. 10 ⁻⁴ (control)	3/21 (14.3%)
Ind. 10 ⁻⁴ + PGF _{2α} 10 ⁻⁸	4/21 (19.0%)
Ind. 10 ⁻⁴ + PGF _{2α} 10 ⁻⁷	7/27 (25.9%)
Ind. 10 ⁻⁴ + PGF _{2α} 10 ⁻⁶	10/23 (43.5%)

* p < 0.05

表 5 The effect of indomethacin on the number of blastocysts hatching with 6-keto-PGF_{1α}

Dose (M)	Rate of hatching
Ind. 10 ⁻⁴ (control)	4/25 (16.0%)
Ind. 10 ⁻⁴ + 6KetoPGF _{1α} 10 ⁻⁶	6/29 (20.7%)
Ind. 10 ⁻⁴ + 6KetoPGF _{1α} 10 ⁻⁵	4/30 (13.3%)
Ind. 10 ⁻⁴ + 6KetoPGF _{1α} 10 ⁻⁴	2/12 (16.7%)

(not significant)

PGF_{2α} 10⁻⁵M 群では各々39.3%, 37.3%と対照に比較し有意に高値を示した (p<0.05). しかし, 実験1の結果で示した無添加 DMEM 群の hatching 率 (56.2%) までは改善されなかつた. また Ind. 10⁻⁴M+PGF_{2α} 10⁻⁴M 群では32.1%にとどまり, 対照との間に有意差を認めなかつた.

哺乳動物の子宮内 PGF_{2α} の生理的濃度を考慮した場合, 胎胚にとつての至適濃度は10⁻⁶M 以下である可能性があり, さらに低濃度 PGF_{2α} 添加にて追加実験を試みたのが表4である.

対照の14.3%に比較し, Ind. 10⁻⁴M+PGF_{2α} 10⁻⁶M 群では43.5%と有意に高値を示した (p<0.05). しかし Ind. 10⁻⁴M+PGF_{2α} 10⁻⁷M 群, Ind. 10⁻⁴M+PGF_{2α} 10⁻⁸M 群では各々25.9%, 19.0%と有意差を認めなかつた.

実験4. Ind. 10⁻⁴M 群を対照とし, Ind. 10⁻⁴M+6-keto-PGF_{1α} 10⁻⁴M, 10⁻⁵M, 10⁻⁶M 群との比較検討 (表5).

Ind. 10⁻⁴M 群 (対照) と各群の間に有意差は認められなかつた.

考 察

細胞膜のリン脂質より遊離されたアラキドン酸は, 細胞内のミクロソームにある cyclooxygenase によつて直ちに PG エンドペルオキシド (PGG₂/PGH₂) となり, 各細胞固有の酵素により, 2群の PGs (PGD₂, PGE₂, PGF_{2α}, PGI₂, TXA₂) へと変換され, 各器官に作用する.

Ind. は, この cyclooxygenase 活性を特異的に阻害することで, 2群の PGs の産生を抑制するとされている. すなわち, 本研究において, 外的に添加した Ind. は, 胎胚における2群の PGs 産生を抑制したことにより hatching を抑制したと考えられた. また, 同時に PGF_{2α} 添加にて hatching 抑制の改善をみたが, PGE₂, 6-keto-PGF_{1α} (PGI₂ の代謝産物) 添加では, 改善はみられなかつた. 以上より, hatching 現象には PGE_{2α} が必要であることが示唆された. また, この時の PGF_{2α} の至適濃度は10⁻⁶M であつた.

しかし, PGF_{2α} のみの添加にては, 実験1の対照 (DMEM 単独培養液) における hatching 率 (56.2%) までは改善されなかつたことから, PGF_{2α} 以外の PGs の関与も考えられる. 特に, 近年その生物活性が注目されている PGI₂ や TXA₂ の及ぼす影響についての検討の必要性が考えられる. しかし, この両者は化学的に不安定であり, 極めて短時間のうちに, 非酵素的に 6-keto-PGF_{1α} および TXB₂ に転換され, 不活化することから, 培養液に添加する実験を設定することが出来なかつた.

外的に添加した PGs が胎胚に取り込まれることについて, Jones et al.⁹⁾は, 培養液に [³H] PGE₂, [³H] PGF_{2α} を添加し, 胎胚, 特に胎胚腔に多量に取り込まれることを示している.

また, 上原ら⁹⁻¹¹⁾も, 培養液に添加した [³H] uridine の胎胚への取り込みについて検討したところ, Ind. 添加にて減少するが, PGF_{2α} 添加にて改善を認め, PGE₂ 添加にては改善を認めなかつたと報告している.

すなわち, 外的に添加した PGF_{2α} は, 胎胚内に一度取り込まれた後, hatching に作用したと推測される. この PGF_{2α} が trophoblast にどのように作用したのか, つまり hatching 機構における fluid accumulation を亢進させるのか, 透明帯融解酵素産生を促進させるのか, 興味のあるところである.

一方では, 数種の哺乳動物の着床前胎胚における PGs 産生¹²⁾, アラキドン酸代謝の亢進や, *in vitro* における培養液中への PGs の放出¹³⁾等が報告されており, その産生部位として trophoblast が考えられている. また, PGs は着床期子宮内膜に作用し, 着床予定部位の血管拡張, 透過性亢進, 脱落膜反応等の着床準備状態を形成するとされている²⁾.

以上のことがらを考慮すると, 着床前期に trophoblast より産生された PGs は, 胎胚腔に一時的に貯えられ, 数時間後に放出されることで, 着床前現象 (spacing, orientation, hatching, endometrial vascular permeability) や, 着床初期現象 (attachment, adhesion, decidualization) に何らかの作用を及ぼすことが想像される.

しかし, 子宮内膜側の着床準備には PGF_{2α} より PGE₂ が重要とする報告^{1,14,15)}もあり, その PGs は胎胚の産生するものなのか, 子宮内膜自体が局所的に PGs を産生しているのか, さらに検討が必要であろう.

文 献

- 1) Kennedy, T. G.: Evidence for a role for prostaglandins in the initiation of blastocyst implantation in the rat. *Biol. Reprod.*, 16: 286, 1977.
- 2) Kennedy, T. G.: Embryonic signals and the initiation of blastocyst implantation. *Aust. J. Biol. Sci.*, 36: 531, 1983.
- 3) Dickmann, Z. and Spilman, C. H.: Prostaglandins in rabbit blastocysts. *Science.*, 190: 997, 1975.
- 4) Shemesh, M., Milaguir, F., Ayalon, N. and Hansel, W.: Steroidogenesis and prostaglandin synthesis by cultured bovine blastocysts. *J. Reprod. Fert.*, 56: 181, 1979.

- 5) Hyland, J. H., Manns, J. G. and Humphrey, W. D.: Prostaglandin production by ovine embryos and endometrium *in vitro*. J. Reprod. Fert., 65 : 299, 1982.
- 6) Biggers, J. D., Leonov, B. V., Basker, J. F. and Fried, J.: Inhibition of hatching of mouse blastocysts *in vitro*. by prostaglandin antagonists. Biol. Reprod., 19 : 519, 1978.
- 7) Basker, J. F., Torchiana, D. F., Biggers, J. D., Corey, E. J. Anderson, N. H. and Subramanian, N.: Inhibition of hatching of mouse blastocysts *in vitro*. by various prostaglandin antagonists. J. Reprod. Fert., 63 : 359, 1981.
- 8) Jones, M. A. and Harper, M. J. K.: Rabbit blastocysts accumulate [³H]-prostaglandins *in vitro*. Endocrinology, 115 : 817, 1984.
- 9) 上原茂樹, 千田 智, 八日市谷隆, 星合 昊: Indomethacin の着床現象および胞胚における代謝に与える影響. 日産婦誌, 37 : 201, 1985.
- 10) Uehara, S., Vilee, C. A. and Hoshiai, H.: Effect of indomethacin and prostaglandin F_{2α} on incorporation of [³H] uridine by preimplantation mouse embryo. Tohoku J. exp. Med., 143 : 319, 1984.
- 11) Uehara, S., Vilee, C. A. and Hoshiai, H.: Effect of estradiol, prostaglandin E₂ and prostaglandin F_{2α} on incorporation of [³H]-uridine by preimplantation mouse embryos *in vitro*. Tohoku J. exp. Med., 144 : 305, 1984.
- 12) Dey, S. K., Chien, S. M., Cox, C. L. and Crist, R. D.: Prostaglandins in the rabbit blastocyst. Prostaglandins, 19 : 449, 1980.
- 13) Harper, M. J. K., Norris, C. J. and Rajkumar, K.: Prostaglandin release by zygotes and endometria of pregnant rabbit. Biol. Reprod., 28 : 350, 1983.
- 14) Holmes, P. V. and Gordashko, B. J.: Evidence of prostaglandin involvement in blastocyst implantation. J. Embryol. exp. Morph., 55 : 109, 1980.
- 15) Hoffman, L. H., Strong, G. B., Davenport, G. R. and Frölich, J. C.: Deciduogenic effect of prostaglandins in the pseudopregnant rabbit. J. Reprod. Fert., 50 : 231, 1977.

Effects of indomethacin, prostaglandin E₂, prostaglandin F_{2α} and 6-keto-prostaglandin F_{1α} on hatching of mouse blastocysts

**Satoru Chida, Shigeki Uehara,
Hiroshi Hoshiai and Akira Yajima**

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

(Director : Prof. Akira Yajima)

The present study has been performed to investigate how PGs would participate in the hatching process of preimplantation embryos. Indomethacin, an antagonist to PGs biosynthesis, was added to a culture medium and its effect was examined on hatching of mouse blastocysts *in vitro*. Furthermore, it was studied that prostaglandin E₂ (PGE₂), prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}) or 6-keto-prostaglandin F_{1α} (6-keto-PGF_{1α}) were added to the culture media with indomethacin.

(1) The hatching was significantly inhibited by indomethacin.

(2) In the groups with indomethacin and PGE₂, no improvement was seen in the inhibition of hatching and the inhibition became dose-relatively more distinct.

(3) In the groups with indomethacin and PGF_{2α}, inhibition of hatching was significantly improved in comparison to the group with indomethacin only.

(4) In the groups with indomethacin and 6-keto-PGF_{1α}, no improvement was seen.

The above results indirectly confirmed that mouse blastocysts possess PG producing ability. Furthermore, they indicated that PGF_{2α} possibly had an accelerating effect on hatching.

(受付: 昭和60年7月22日)

不妊症に対する心身医学的研究

Studies on Psychosomatic Medicine in Sterility

札幌医科大学産婦人科学教室 (主任 橋本正淑教授)

郷 久 鉞 二 浅 井 冬 世 佐 野 敬 夫
Etsuji SATOHISA Fuyuyo ASAI Takao SANO
和 田 生 穂 坂 野 慶 男 幡 洋
Ikuo WADA Yoshio SAKANO Hiroshi HATA
下 谷 保 治 橋 本 正 淑
Yasuharu SHIMOYA Masayoshi HASHIMOTO

Department of Obstetrics and Gynecology,
Sapporo Medical College, Sapporo, Japan

不妊症には精神的要素が関与していると考え、昭和45、46年213例と昭和57、58年70例の計283例を対象に、心理検査 (CMI, YG) と内分泌、卵管因子との関連を検討し、以下の結果を得た。

1. 心理テストからみた正常群と神経症群の原因別比較を行なうと昭和45、46年にはホルモン原因が正常群30.4%に比し、神経症群43.1%が多い傾向を示した ($p < 0.10$)。神経症群ではその原因とは関係なく、正常群よりホルモン治療を受ける率が高かった ($p < 0.001$)。しかし昭和57、58年には以上の傾向を全く示さなかった。

2. 心理テストを初診時に施行していない昭和45、46年と比べ、必ず初診時に施行した昭和57、58年の方が神経症群が少なかった ($p < 0.05$)。

3. 卵管の緊張性を検査するために Rubin test の途中で Diazepam 5mg を静注すると、CMI の正常群は緊張が低下し、神経症群は変化ないか、かえって注射による疼痛のためか緊張性が増すものが多かった ($p < 0.05$)。

4. LH-RH test を施行した23例を good response 11例と poor response 12例に分けて心理テストと比較すると、後者は CMI のアレキシミア (失感情症) 得点が高かった ($p < 0.05$)。

以上の結果から不妊患者における心理的管理の必要性について考察した。

(Jap. J. Fert. Ster., 31(2), 270-277, 1986)

緒 言

長年、不妊症で通院している患者が挙児をあきらめて治療を中止したり、養子をもらったり、転地など生活環境を変えると、まもなく妊娠することはよく経験するところである。外来に他の不妊因子で通院していた不妊患者が通院中に散発性無排卵となり、治療を余儀無くされることもある。以上のことから不妊症には精神的要素が関与していると考えられるので、著者は女性不妊症のうちで内分泌、卵管の因子を対象として以下の研究を行な

つた。

研究方法

1. 昭和45年1月より46年12月までの2年間に、札幌医科大学産婦人科不妊症センターを訪れた不妊期間が1年6カ月以上の患者213例、および昭和57年1月より58年12月までに同センターを受診した不妊期間が1年以上の患者70例を対象とした。

心理テストとして Cornell Medical Index¹⁻³⁾ (以下 CMI) と矢田部-ギルフォード性格検査⁴⁻⁶⁾ (以下 YG)

表 1 CMI 失感情症得点 (仮称)

はい…… 1 点とする

1. ぜんそくがありますか	は い	いええ
2. 医者から血圧が高いといわれたことがありますか	は い	いええ
3. 医者に胃潰瘍や十二指腸潰瘍があるといわれたことがありますか	は い	いええ
4. よく便が柔らかになったり、下痢したりしますか	は い	いええ
5. 便に粘液が沢山出ることがありますか	は い	いええ
6. よく便秘しますか	は い	いええ
7. 肝臓や胆のうの病気になったことがありますか	は い	いええ
8. 手足がよく冷えますか	は い	いええ
9. からだのどこかに、きかなくなったところや変形したところがありますか	は い	いええ
10. よくじんましんがでますか	は い	いええ
11. よくひどい頭痛がしますか	は い	いええ
12. いつも頭が重かったり、痛んだりしますか	は い	いええ
13. たしかにやせすぎていると思いますか	は い	いええ
14. たしかにふとりすぎていると思いますか	は い	いええ
15. 毎日きまった時間に休むことができませんか	は い	いええ

表 2 Y-G 失感情症得点 (仮称)

()…… 2 点とする

1. 周囲の人とうまく調子をあわせていく	(は い)	いええ
2. 気持を顔にあらわしやすい	は い	(いええ)
3. 興奮するとすぐ涙が出る	は い	(いええ)
4. 人のすることの裏を考えることが多い	(は い)	いええ
5. 自分で話すより、人の話を聞くほうである	(は い)	いええ
6. 困ることがあっても、ほがらかでいられる	(は い)	いええ
7. 時々誰かに打ち明け話したい	は い	(いええ)
8. たびたび人の気持を確かめたい	(は い)	いええ
9. 空想にふけるのが楽しみである	は い	(いええ)
10. 感情的である	は い	(いええ)

を使用した。CMI は深町⁹⁾の分類を応用して正常群は深町分類の I, II 型, 神経症群は III, IV 型とし, これに YG を対比して検討した。昭和45年, 46年は必ずしも初診日に心理テストを行なつていなかったたので, 昭和57年, 58年は必ず初診日に施行した。

不妊原因と心理テストの関係を双方の期間で比較検討した。

2. 卵管因子の検査は子宮卵管造影法 (以下 HSG) と描写式卵管通気法 Rubin test (以下 RT) を用いた。RT 施行中に Diazepam 5 mg を 30~60秒かけて緩徐に静注した85例の波形の変化をみた。

3. LH-RH test を施行した不妊症患者17例と心身症で LH-RH test を行なつた 6 例で, test の結果と CMI, YG, アレキシミア^{7,8)} (失感情症) 得点を比較した。失感情症得点は, CMI および YG の質問項目の中から失感情症 Alexithymia に対する質問表⁸⁾に近い質問項目を CMI から15項目 (表1), YG から10項目 (表2)

選んだ。

研究成績

1. 心理テストからみた正常群と神経症群の原因別比較を行なうと, 昭和45, 46年にはホルモン原因が正常群に30.4%, 神経症群に43.1%であつた (図1)。神経症群にホルモン原因が多い傾向 ($\chi^2=3.219, p<0.10$) であつた。これを原因とは関係なくホルモン治療している群と, しない群に分けて比較すると, 神経症群は 66.1%, 正常群は38.4%と神経症群にホルモン治療群が多かつた ($\chi^2=13.852, p<0.001$) (図2)。

しかし昭和57, 58年にはホルモン原因が両者とも減少しており, 神経症, 正常群に差はみられなかつた。その他が神経症群に多いが有意差はなかつた ($\chi^2=2.652$) (図3)。

CMI は昭和45, 46年と比べ昭和57, 58年の方が神経症群が少なかつた ($\chi^2=5.877, p<0.05$) (表3)。

原因別	CMI	正常群	神経症群
ホルモン		45名 (30.4%)	28名 (43.1%)
卵管		50名 (33.8%)	23名 (35.4%)
男性		25名 (16.9%)	9名 (13.8%)
その他		28名 (18.9%)	5名 (7.7%)
合計		148名 (100%)	65名 (100%)

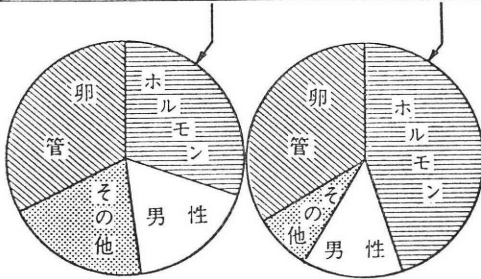


図 1 心理テストと不妊原因別との関係 (昭45~46)

原因別	CMI	正常群	神経症群
ホルモン		6名 (10.2%)	1名 (9.1%)
卵管		21名 (35.6%)	3名 (27.3%)
男性		10名 (16.9%)	0
その他		22名 (37.3%)	7名 (63.6%)
合計		59名 (100%)	11名 (100%)

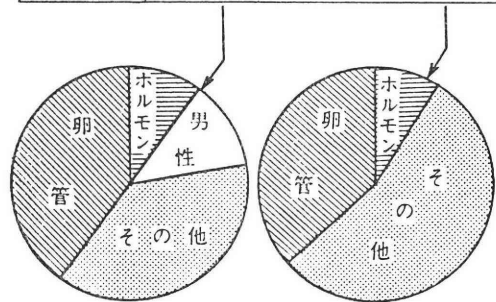


図 3 心理テストと不妊原因との関係 (昭57~58)

	正常群	神経症群
ホルモン治療している群	57名 (38.4%)	43名 (66.1%)
ホルモン治療していない群	91名 (61.6%)	22名 (33.9%)
合計	148名	65名

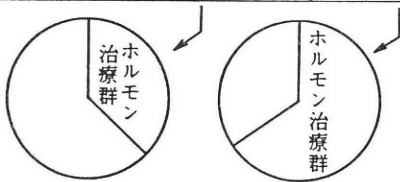


図 2 心理テストとホルモン治療との関係

YG と CMI を対比すると YG の A 型は CMI も平均しており、比較的安定といわれる C, D 型では CMI も I, II 型がほとんどである。不安定型といわれる B, E 型では CMI も III, IV 型が多く、当然のことが、両者に相関関係が認められた (図 4)。

2. 卵管検査として HSG と RT の関係を94例につ

表 3 年度別と心理テストの関係

年	CMI	正常群	神経症群	計
昭45, 46年		148名 (69.5%)	65名 (30.5%)	213名 (100%)
昭57, 58年		59名 (84.3%)	11名 (15.7%)	70名 (100%)

いてみると、両検査とも通過が62例 (66.0%) で、HSG のみ通過が22例、RT のみ通過が4例あり、すなわちどちらか一方が閉鎖の如き結果にでるものが26例 (27.6%)、両方とも閉鎖が6例 (6.4%) であつた (表 4)。RT の各波形による通過型に対して4例が HSG で閉鎖の所見があり RT の閉鎖型28例中22例 (78.6%) は HSG で通過型を示した (図 5)。次に卵管の緊張性を検査するために Diazepam を静注すると RT は緊張性の低下するもの、変化のみられないもの、緊張性の高まるものの3群に分けられた (図 6)。これらを正常群と神経症群に分けると、正常群61例のうち緊張性の低下

TYPE	Y-G Test	CMI			
		I	II	III	IV
A 平均型	45名 23.1%	5名	17名	19名	4名
B 右寄り型	17名 8.7%	1名	6名	6名	4名
C 左寄り型	64名 32.8%	19名	36名	9名	0
D 右下り型	52名 26.7%	25名	26名	1名	0
E 左下り型	17名 8.7%	0	6名	6名	5名
合計		195名 100%			

図 4 不妊患者の矢田部ギルフォード性格検査と CMI

表 4 子宮卵管造影と通気曲線の関係

両方とも通過	62 名	66.6%
HSGのみ通過	22 名	27.6%
Rubin testのみ	4 名	
両方とも閉鎖	6 名	6.4%
	94 名	100.0%

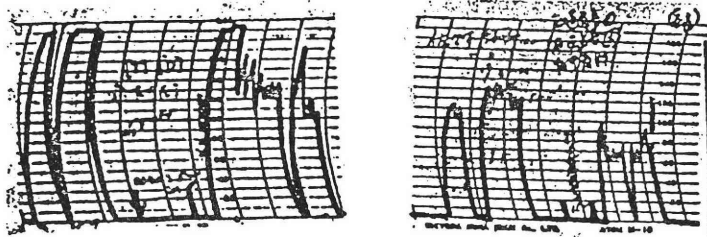
するもの21例 (34.4%), 変化なし24例 (39.3%), 緊張性の高まるもの16例, 26.3%と3群に同率の分布を示す. 神経症群24例では低下するもの1例 (4.2%), 変化のないもの15例 (62.5%), 高まるもの8例 (33.3%)であった. 正常群は神経症群に比べ, Diazepam により緊張が低下するものが多かった ($\chi^2=8.220, p<0.005$) (図7).

3. LH-RH test を施行した23例を図8のように

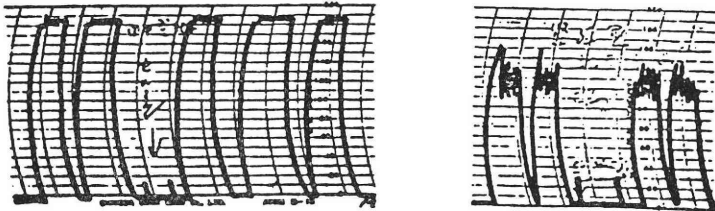
ルビンテストの波形		子宮卵管造影法			
		通過	閉鎖	□ 通過	■ 閉鎖
低緊張型		19	1		5.0%
中緊張型		9	2		18.2%
高緊張型		17	0		0%
攣縮型		10	1		9.1%
狭窄型		1	0		0%
癒着型		3	0		0%
閉鎖型		22	6		21.4%

図 5 Rubin test の波形に対する HSG 通過の有無

i) 効果のあるもの



ii) 変化のみられないもの



iii) 逆効果になってしまうもの

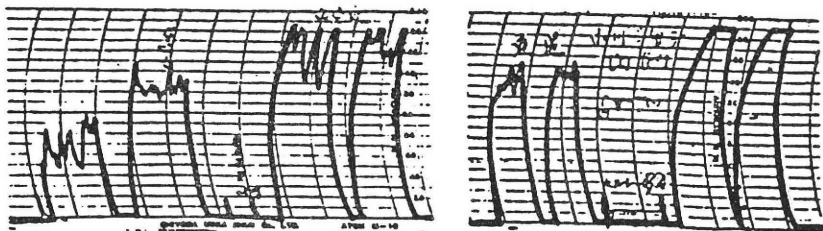


図 6 Diazepam 静注による Rubin test の波形の変化


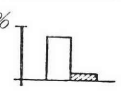

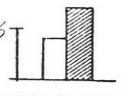

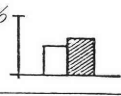
CMI		正常群	神経症群	<div style="display: inline-block; width: 10px; height: 10px; border: 1px solid black; background-color: white; margin-right: 5px;"></div>正常群 <div style="display: inline-block; width: 10px; height: 10px; border: 1px solid black; background-color: #cccccc; margin-right: 5px;"></div>神経症群
効果あり		21名 (34.4%)	1名 (4.2%)	50% 
変化なし		24名 (39.3%)	15名 (62.5%)	50% 
逆効果		16名 (26.3%)	8名 (33.3%)	50% 

図7 Rubin test の波形に対する Diazepam の効果と心理テストの関係

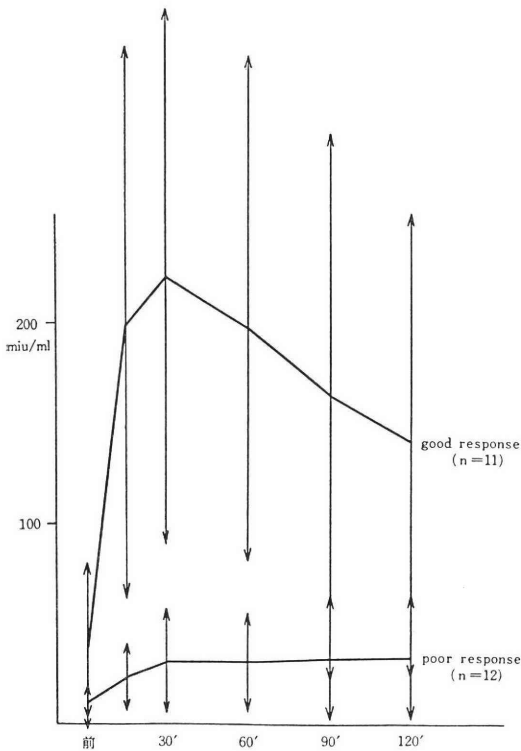


図8 LH-RH test

good response (以下G群) 11例と poor response (以下P群) 12例に分けて比較した。

CMI の正常群, 神経症群に有意差はなく YG の正常群 (A, C, D 型) と異常群 (B, E) とともに有意差はなかった (表5, 6)。しかしアレキシシミア得点を比較したところ, CMI のアレキシシミア得点においてG群が 2.0 ± 1.5 点, P群が 4.2 ± 2.5 点とP群の方が高かった ($p < 0.05$) (表7)。YG のアレキシシミア得点は差がみられなかった (表8)。

表5 LH-RH test の反応性と CMI

反応性 \ CMI	正常群	神経症群
good	7 名	4 名
poor	5 名	7 名

表6 LH-RH test の反応性と YG

反応性 \ YG	正常群	異常群
good	10 名	2 名
poor	7 名	4 名

表7 LH-RH test と CMI 失感情症得点

	good response (n = 9)	poor response (n = 9)
CMI 失感情症得点	2.0 ± 1.5 S. D.	4.2 ± 2.5 S. D.
P < 0.05		

表8 LH-RH test と YG 失感情症得点

	good response (n = 10)	poor response (n = 8)
YG 失感情症得点	11.1 ± 2.5 S. D.	11.5 ± 3.4 S. D.
n.s.		

考 察

女性性機能は一方では大脳皮質—間脳—下垂体—卵巣—子宮内膜のホルモン系統, 他方では大脳皮質—間脳—自律神経系に影響を受けると考えられる。著者⁹⁾は自律訓練法が排卵や卵管の緊張に有効例を認めており, 林¹⁰⁾, 岩淵¹¹⁾, 坂倉^{12,13)}, 小島ら¹⁴⁾, Herschlein ら¹⁵⁾も薬物を含めた精神療法の有効例を認め, その重要性を論じている。神経症群にホルモン治療率が高いという成績は, ホルモン以外の不妊原因で通院している患者の基礎体温が次第に一相性に近くなり, どうしてもホルモン治療をしなければ排卵が起こらなくなることが多いことな

ど、精神的影響を受けやすいことを示唆している。ホルモン治療をやめると、また無月経になる患者に精神療法を行うと順調になる例が多数報告されている¹⁶⁻²⁰⁾。

著者の成績で、昭和45、46年の結果は神経症群のホルモン原因がやや多かったが、最近の昭和57、58年の結果ではホルモン原因そのものが少なくなったためと思われるが、差はみられなかった。また、これは排卵因子に対する治療がこの12年間に急速に進歩したためとも考えられる。教室の昭和42年から5年間の統計²¹⁾と昭和52年から5年間の統計²²⁾を比べてみても、全く同様の率でホルモン原因が減少している。

一方、CMI は昭和45、46年と比べ、昭和57、58年で神経症群が有意に減少している。これは前回のときには心理テストを必ずしも初回受診時に施行していなかったのに比し、今回は必ず初診時に行なつたことによると考えるのが一番妥当であろう。

飯塚ら²³⁾は著者と同様に CMI と YG を行なつて、YG の異常型は23.0% (270例中)、CMI の神経症型は30.1% (390例中) の成績を報告している。これは著者の昭和45、46年の CMI で神経症型30.5% (表3) とまったく同じ結果である。そして初診日に心理テストを施行していないのではないかと推測される。しかし初診日に測定した著者の昭和57、58年の結果は、神経症群が15.7%と対象の14% (3092例中)²³⁾ にほぼ近い頻度を示している。このことは外来へ通院中に神経症傾向になつていくことを示しているとも考えられる。

池田ら²⁴⁾は機能的な不妊患者488例に心身医学的スクリーニングを行ない、異常群は326例 (66.8%) を占めたと報告している。同様に著者の昭和57、58年は神経症群の中にその他の原因 (1例を除いて機能的な不妊) が多かったが、症例が少ないため有意差にはならなかった。

卵管の通過性に関しては卵管粘膜からの分泌物にも左右されると考えられるし、RT や HSG は卵管の蠕動方向とは逆行した検査なので問題はあつた。しかしその緊張性は検査できると考えて RT の波型を検討した。Diazepam による効果は岩淵ら¹¹⁾や宮川ら²⁵⁾の結果とは一部分異なり逆効果例が多数みられた。これは著者の場合、外来で行なつたため Diazepam の量をわずかに5mgしか使用しなかつたために逆に注射による疼痛刺激が卵管の緊張を高めたものと思われる。池田ら²⁶⁾が同じ RT を用いて系統的な実験を52例に行ない、不安刺激や疼痛刺激にて卵管の緊張が起り、それは神経症傾向の強いタイプに起りやすいと報告していることは、これを裏付けているといえる。

飯塚ら²³⁾はさらに排卵障害、卵管障害のいずれも神経症傾向 (CMI, 深町のⅢ, IV領域) がかなり存在し、こ

とに排卵障害ではIV領域が目立つたと報告していることから、著者は LH-RH test と CMI, YG を比較してみた。症例が少ないので心身症患者の6例を加えたが、G群3例、P群3例と同数であり、加えることにより問題は生じないと考えた。その結果 CMI, YG ともまだ有意差はでなかつたが、CMI のアレキシミア得点がP群に高かつたことは興味のあるところである。すなわち長谷川の報告²⁷⁾にもある通り、不妊の原因が心因性であると診断することの困難な理由に、1) 心因性不妊の患者の外見は普通の患者と同じく、神経症的な言動を示さない。2) 神経症の患者と異なり表情の変化も激しくなく、言語表現も多彩ではない。3) 被暗示性がとくに高いということはない。4) 生活史の出来事を話すとき、その状況を感情をこめて詳しく説明することが少ない。5) 面接や心理テストに非協力的である。6) 過去の感情的なエピソードを言語化することが困難である。7) 心身相関について容易に気づかない、という理由をあげている。これはまさに Sifneos⁸⁾ や池見⁷⁾のいうアレキシミア (失感情症) の状態であり、その傾向が強いと LH-RH test の低反応、すなわち間脳一下垂体系の障害を引き起こして排卵障害に結びつくということまで推論されるので、興味深い結果であると考えている。

不妊患者の心理因子としてはアンケートと面接によると疼痛を伴う検査をうける恐怖、基礎体温への不安、月経発来時の失望、落胆、医師が代わる不安、治療が適切かどうかの不安など比較的浅いレベルの心因があり、妊婦への羨望、嫉妬、恐怖や劣等感、他人の子供をみるときの恐怖 (殺してしまいたい衝動にかられるという)、夫や姑、親戚などに対する責任や人間関係、他者人工受精のときの姦通、密通のイメージなどの深層心理レベルの心因があつた。

飯塚ら²³⁾は AID・症候群と呼び、AID を手続きしていざ実施の段階になると、ふだん規則的にあつた排卵が伸びたり、時には無排卵になることが往々あり、これは精神的要因の無排卵で、思い定めた AID に対しての心理的葛藤の現われであるといっている。著者ら²¹⁾も以前に AID を盛んに行なつていたころ、せつかく妊娠しても流産率が高いことに気がついていた (表9)。ホルモン療法で妊娠した場合の流産率が高いことは説明がつくが、AIH と同じ条件の AID が、AIH では0の流産に比べ23.1%と圧倒的に流産率が高いのは、心理的な葛藤以外に説明のつかないものであり、流産が心因によつて起こる証明にもなると考えている。

不妊症の心理因子として、著者は浅いレベルの心因でも充分不妊原因となり得ることは重要であり、不妊患者を扱う治療者は十分な配慮が必要であると考えている。Di-

表 9 治療別流産率(田中, 郷久ら²¹⁾)

治療		予後		
		妊娠例	流産例	流産率(%)
ホルモン療法		72	13	18.1
卵管	HSG	49	5	10.2
	通薬水	29	4	13.8
男性	AIH	9	0	0
	AID	26	6	23.1

mic²⁸⁾ は不妊症のうち Depression 傾向, 不安が63.5% を占め, はつきりした心因が認められたものが18.4% であつたと言ひ, Mai ら²⁹⁾ は不妊夫婦と正常夫婦の50組 ずつに対して, それぞれの夫婦を1人ずつに分けて3人 の精神科医が重ねて面接し, 不妊女性の31人, 60%に異常を認め, そのうち21人は人格障害であり, 神経症8人, 精神病が2人であつたと報告している. 菊川³⁰⁾ は純粹に身体的なものから純粹に心理的のものまで5段階に分けてその心理療法を説明している. この点は著者も全く同感で, 浅いレベルの心因が, 深層心理まで考えて接しなければならぬかを頭において管理することが大切と考える. また向精神薬や心因の追求による精神療法のみではなく, 自律訓練法やバイオフィードバックによるリラクセス法を患者自身が持続的に行なう方法が不妊患者には最適のように思われる.

病院へ来て暗い雰囲気, 主治医のことば一つ一つに気をとがらしているうちに不安が高くなつたり, 過剰適応になつたりして間脳・下垂体のバランスを崩し, 卵管の癒着を起こしている可能性が本研究によつてうかがわれたと思う. 中枢は不明なものだから触らずに, 末梢を治療すれば妊娠は必ずするという考え方もある. 極端には試験管ベビーで, 子宮さえあれば妊娠することになる. しかし, それではAIDの流産のような結末になるし, 子宮を支える卵巣, 卵巣を刺激する下垂体という具合に, 最後には人間全体の調和を診ることが医療である.

この世にかけがえのない, ただ1組の夫婦が目の前にいる, 接する時間はたった数分かもしれないが……, そう思つて相手と共感する気持ちをもつことができたなら, それだけで十分な心理療法となるものである.

文 献

- 1) 深町 建: Cornell Medical Index の研究, 第1報, CMI よりみた神経症者の自覚症の特性, 福岡医誌, 50: 2988, 1959.
- 2) 深町 建: Cornell Medical Index の研究, 第2報, CMI による神経症者の判別基準につい
- て, 福岡医誌, 50: 3001, 1959.
- 3) 金久卓也, 深町 建: コーネル・メディカル・インデックス, 三京房, 京都, 1972.
- 4) 辻岡美延: 矢田部・ギルフォード検査・井村恒郎監集: 臨床心理検査法, 66, 医学書院, 東京, 1967.
- 5) 小比木啓吾, 延島信也, 重田定義, 楠本昌子: 心身医学における Cornell Medical Index の研究 (その1), 深町式神経症判別基準の再検討, 精身医, 5: 183, 1965.
- 6) 小比木啓吾, 山本久仁子, 上田紀子, 吉田直子: 心身医学における Cornell Medical Index の研究 (その2), 記入動機, Y-G との相関, 時間的変動性, 精身医, 9: 115, 1969.
- 7) 池見西次郎: 神経症と心身症—アレキシミアをめぐる一, 心身医, 20: 193, 1980.
- 8) Sifneos, P. E.: The prevalence of Alexithymic characteristics in psychosomatic patients, Psychother. Psychosom., 22: 255, 1973.
- 9) 郷久鉦二: 産婦人科領域における心身症の治療に対する研究, 札幌医誌, 43: 21, 1974.
- 10) 林 基之, 加藤晟子: 不妊症と精神因子, 産婦の世界, 19: 272, 1967.
- 11) 岩淵庄之助: 当院で行っている PSD の治療, 産婦治療, 12: 314, 1966.
- 12) 坂倉啓夫, 金子宜淳, 渡辺光広, 大木洋一: Contol による無排卵性不妊症の妊娠成功例について, 実験治療, 385: 112, 1964.
- 13) 坂倉啓夫, 岩淵庄之助, 村田高明: 不妊症の心身医学的研究, 精身医, 7: 226, 1967.
- 14) 小島 秋, 西川 潔, 太田尚司, 星本幸男, 内藤啓三: 卵管疎通検査と自律神経機能検査の関係について, 日不妊学会誌, 13: 42, 1968.
- 15) Herschlein, H. J. und Roemer, H.: Der psychosomatische Fall. Geburtsch. Frauenheilk., 28: 328, 1968.
- 16) Kroger, W. S.: Pseudocyesis, Hypnosis in Obstetrics, clinical Exoerimental Hypnosis, 207, Lipincott, Philadelphia, 1963.
- 17) 長谷川直義: 続発性無月経の1例, 精身医, 8: 241, 1968.
- 18) 鈴木謙次: 心因性無月経に対する催眠療法 (直接暗示) の1例, 催眠研究, 9: 27, 1964.
- 19) Prill, H. J.: Psychosomatische Gynäkologie, Urban. Schwarzenberg, München~Berlin, 1964.
- 20) 坂倉啓夫, 久布白兼和, 渡辺光広, 金子宜淳, 堀口 文, 大木洋一, 中居光生, 村田高明: 無排卵の治療, 産婦治療, 6: 479, 1962.
- 21) 田中昭一, 郷久鉦二, 光部啓一, 金土直夫, 南 邦宏, 水元修治, 足立 昇: 札幌医大産婦人科不妊症センターの最近5年間の治療成績, 産と婦, 40: 81, 1973.
- 22) 山本 弘, 遠藤俊明, 幡 洋, 藤井美穂, 下谷保治, 東口篤司, 佐藤卓広, 田中昭一, 橋本正淑: 当科における最近5年間の不妊症の臨床統計, 日不妊会誌, 29: 394, 1984.

- 23) 飯塚理八, 小林俊文: 不妊症患者の心理, 産婦の世界, 28: 179, 1976.
- 24) 池田友住, 儀保善英, 森 一郎: 機能性不妊症の心身医学的観察, 産と婦, 49: 23, 1981.
- 25) 宮川 こう, 武田正美: 卵管癒攣, 産婦人科 MOOK No. 3, 婦人の心身症 (岡村 靖編), 金原, 東京 1978.
- 26) 池田友信: 心身医学面からみた不妊症, 産婦の世界, 28: 183, 1976.
- 27) 長谷川直義: 心身症と不妊, 産婦人科 MOOK No. 5, 不妊の診断と治療 (杉本修編), 金原, 東京 1979.
- 28) Dimić, N., Pavlovic, S., Miljkovic, S. and Radosavijevic, S.: The importance of psychosomatic factors as the origin of sterility in women. In: Morris, N.: Psychosomatic Medicine in Obstetrics and Gynecology, 475, S. Karger, London, 1972.
- 29) Mai, F. M., Munday, R. N. and Rump, E. E.: Psychiatric interview comparisons between infertile and fertile couples, Psychosom. Med., 34: 431, 1972.
- 30) 菊川 寛: 不妊の心身医学的管理, 産婦の世界, 28: 199, 1976.

Studies on psychosomatic medicine in sterility

**Etsuji Satohisa, Fuyuyo Asai,
Takao Sano, Ikuo Wada,
Yoshio Sakano, Hiroshi Hata,
Yasuharu Shimoya and
Masayoshi Hashimoto**

Department of Obstetrics and Gynecology,
Sapporo Medical College, Sapporo, Japan

In an effort to clarify the relationship bet-

ween mental factors and sterility, the authors conducted the following investigation on the psychological influences of the hormone factor and the tube factor in sterile cases.

1. As to the causes of infertility in the 213 cases, comparison of the psychological test results revealed that the hormone factor played a part in 30.4% of the normal group and in 43.1% of the nervous group ($p < 0.10$). The number of individuals who underwent hormone treatment amounted to 66.1% of the nervous group and 38.4% of the normal group ($p < 0.001$).

To investigate the presence of Alexithymia in the 23 cases by the LH-RH test, 25 items pertaining to Alexithymia were selected from CMI and YG and the answers examined. The group which displayed a low reaction in the LH-RH test was not related to the abnormal types of CMI and YG, but demonstrated a positive Alexithymia score ($p < 0.05$).

2. To study the tonicity of tubes through the venous infusion of Diazepam, the Rubin test cases were categorized into 3 groups—those that evidenced a decline in tonicity, those with no observable changes and those with an increase in tonicity. Examination of these changes in the normal group and in the nervous group revealed that out of 61 normal cases, there was a decline in tonicity in 21 cases (34.4%), no alterations in 27 (39.3%) and an increase in tonicity in 16 (26.3%). In the 24 individuals of nervous group, a decrease in tonicity was observed in one case (4.2%), no alterations in 15 (62.5%) and an increase in tonicity in 8 cases (33.3%) ($p < 0.005$).

(受付: 昭和60年10月12日)

当大学病院開設後10年間にける不妊症患者妊娠・ 分娩例の産科学的検討

Pregnancy Outcomes of the Infertile Women Attending Our Infertility Clinic

藤田学園保健衛生大学 ばんたね病院産婦人科
米谷 国男 高橋 正明
Kunio KOMETANI Masaaki TAKAHASHI
千原 啓 越知 正憲
Hiromu CHIHARA Masanori OCHI

Fujita Gakuen Health University Second
Educational Hospital
(Director: Prof. Kunio Kometani)

当科における不妊患者773例中妊娠成功例319例の実態とその特徴を検討した。1) 妊娠率は全体として41.3%、原発・続発不妊別にみるとそれぞれ40.0%、44.1%であった。2) 妊娠例は26~30歳に約6割が集中し、31歳以上の妊娠率(27.7%)は30歳以下の45.2%に比し低率で、高年になるほど妊孕力の減少することが推察された。3) pregnancy wastage は全体として15%にみられたが、これを治療別にみると、人工受精による妊娠群では12.5%と対照群の12.7%との間に差はなく、排卵誘発剤使用による妊娠群では30.0%と wastage 率が高いことが目立ち、安易な誘発剤投与に対する慎重さが望まれた。4) 当科分娩185例中吸引分娩は110例(59.5%)と多かつたがこれは不妊症分娩例の特徴ではなく、硬麻分娩における努責不全補助のためと考えられた。5) 帝切率は15.7%(対照6.5%)と高率で、その理由は経膈分娩の risk に対するより慎重な配慮が原因であると考えられた。

(Jap. J. Fert. Ster., 31(2), 278-282, 1986)

1. 緒 言

各種排卵誘発剤の出現、排卵のタイミングを適確に知る上での血中、尿中エストロゲンや LH の定量および超音波画像診断の進歩、不妊原因の腹腔内病変を直視下に診断するばかりでなく、治療も可能とした腹腔鏡技術の向上、ひいては現在脚光を浴びている IVF-ET の成功など、産婦人科領域における不妊症診療は格段の進歩を遂げつつあり、今まで妊娠を断念せざるを得なかつた不妊婦人にも新たな福音をもたらした。しかし、すぐれた診断治療技術を駆使することによつて妊娠率は向上しても、妊婦がすべて正常な経過を辿り、健康な生児を得るとはかぎらない、病的卵による初期流産はやむを得な

いとしても、その後の wastage は母児管理の徹底によつてこれを回避するよう、最善をつかさねばならない。今回われわれは、当大学病院開設以来10年間の不妊症登録患者における妊娠、分娩例の臨床統計を行ない、いくつかの特徴を見出したので報告したい。

2. 調査対象および方法

昭和47年6月より昭和57年12月までの約10年間に挙児希望を主訴として来院した患者のうち、何らかの不妊症検査、治療を行なつたもの773例を不妊症患者として登録し、昭和59年7月まで観察を続け妊娠に至つたもの319例について、1) 妊娠率、2) 年齢分布、3) 年齢別妊娠率、4) 不妊症患者妊娠例の転帰、5) pregnancy was-

tage, 6) 自然妊娠, 排卵誘発剤による妊娠および人工受精による妊娠別にみた pregnancy wastage, 7) 分娩様式, 8) 帝切率の主適応, などの項目に関して検討した。なお, 不妊症診療が必要と判断されたものは, たとえ不妊期間が 1 年以内であつても不妊症患者として登録した。

3. 成 績

1) 不妊症患者の妊娠率について (表 1)。

不妊症登録患者 773 例中妊娠に至った者は 319 例で妊娠率は 41.3% であつた。原発, 続発不妊別にみると, 原発不妊では 535 例中 214 例 (40.0%), 続発不妊では 238 例中 105 例 (44.1%) であつた。

2) 不妊症患者妊娠例の年齢分布 (表 2)。

妊娠成立例全 319 例の初診時年齢分布は, 原発, 続発不妊いずれも 26~30 歳に最も多く, 約 6 割がこの年齢に

表 1 不妊症患者の妊娠率

	例 数	妊娠例数	妊娠率
原 発 不 妊	535	214	40.0%
続 発 不 妊	238	105	44.1%
計	773	319	41.3%

表 2 不妊症患者妊娠例の年齢分布

年齢区間	原発不妊	続発不妊	計	年齢分布%
~20	—	—	—	—
21~25	66(30.8)	19(18.1)	85	26.6
26~30	124(58.0)	62(59.0)	186	58.3
31~35	24(11.2)	21(20.0)	45	14.1
36~40	—	2(1.9)	2	0.6
41~	—	1(1.0)	1	0.3
計	214	105	319	100

()…%

集中していた。

3) 年齢別妊娠率 (表 3)。

妊娠率を年齢別に検討すると, 原発, 続発不妊ともに 21~25 歳に最も高く, それぞれ, 46.5%, 52.6% であつた。次に 26~30 歳に高く, それぞれ 42.9%, 45.9% であつた。若年, 高年における妊孕力の差を比較検討するため, かりに 30 歳で線をひき, その差を見ると 30 歳以下の妊娠率は 600 例中 271 例 (45.2%) であるのに対し, 31 歳以上のそれは 173 例中, 48 例 (27.7%) であつた。原発, 続発不妊別にみると, 31 歳以上の原発不妊は 103 例中, 24 例 (23.3%) と妊孕性が低いのが注目された。

4) 不妊症患者妊娠例の転帰 (表 4)。

妊婦の転帰について最後まで当科で取り扱い得た例は 231 例で全体の 72.4% であつた。231 例中 185 例が当科で分娩した。一方, 74 例 (23.2%) が妊娠経過中転医したが, その約 8 割 (57 例) が原発不妊例であつた。行方不明は 14 例 (4.4%) であつた。

5) 不妊症患者妊娠例の wastage (表 5)。

妊娠には成功したが, 結局生児を得ることができなかったいわゆる wastage 例は全体で 48 例 (15%) であつた。内訳は表 5 に示した通り子宮内胎芽 (胎児) 死亡 22 例, 自然流産 13 例, 子宮外妊娠 6 例と圧倒的に妊娠初期の異常が多かつた。

6) 排卵誘発および人工受精による妊娠例における wastage (表 6)。

直接妊娠に関与した治療方法はさまざまであつたが, これを排卵誘発剤 (chomiphene, HMG) の使用による妊娠群と人工受精 (AIH, AID) による妊娠群について, 両者の wastage を対照群 (不妊症登録患者の妊娠例のうち排卵誘発も人工受精も行なわなかつたすべての例) における wastage と比較したものを表 6 に示した。排卵誘発剤使用による妊娠群は 30.0% (102 例中 22 例) と高い wastage 率を示した。これに対し対照群は 12.7% (197 例中 25 例) であつた。一方人工受精による妊娠群の wastage 率は 12.5% (48 例中 6 例) と対照群の 12.7% と

表 3 年 齢 別 妊 娠 率

	原 発 不 妊		続 発 不 妊		計	
	例数	率 (%)	例数	率 (%)	例数	率 (%)
20歳以下	0/ 1	(0 %)	0/ 0	(0 %)	0/ 0	(0 %)
21 ~ 25	11/142	(46.5%)	190/432	(44.0%)	19/ 33	(52.6%)
26 ~ 30	124/289	(42.9%)	62/135	(45.9%)	81/168	(48.2%)
31 ~ 35	24/ 85	(28.2%)	21/ 58	(36.2%)	85/175	(48.6%)
36 ~ 40	0/ 18	(0 %)	24/103	(23.3%)	2/ 9	(22.2%)
41歳以上	0/ 0	(0 %)	1/ 3	(33.3%)	24/ 70	(34.3%)
計	214/535	(40.0%)	105/238	(44.1%)	45/143	(31.5%)
					2/ 27	(7.4%)
					1/ 3	(33.3%)
					271/600	(45.2%)
					48/173	(27.7%)
					319/773	(41.3%)

表 4 不妊症患者妊娠例その後

当科取扱例	231 (72.4%)
うち当科分娩例	185
転医例	74 (23.2%)
不明例	14 (4.4%)
計	319 (100%)

考 察

不妊症治療の究極の目的は妊娠に成功し, 健全な生児を得ることにある. 通常の婦人に比べ, いろいろな handicap を負った不妊婦人の妊娠はきわめて貴重であり, 分娩に至るまでより慎重な管理が要求される. そのため不妊症患者妊娠, 分娩例の臨床統計からその特徴を知ることが意義が深く, 今後の不妊症診療発展のための一助となるであろう. 不妊症患者の妊娠成功率に関しては, 既に数多くの施設から報告がある. 最近の報告では寺田ら¹⁾は1610例中296例 (18.4%), 富田ら²⁾は144例中47例 (32.6%), 馬嶋ら³⁾は621例中140例 (22.5%), 山本ら⁴⁾は795例中350例 (44.0%) であるが, 施設により格差が目立つ. 当科における妊娠率は773例中319例 (41.3%) であつた. 一般に妊娠成功率はほぼ20~40%と考えられるが, 施設における妊娠率に何故このような差があるかは次のような理由によると考えられる. 1) 不妊症(不妊期間)の定義が統一されていないこと, すなわち, それぞれの施設で不妊期間を1年, 2年, あるいは3年として任意に選択していること, 2) 難治性不妊患者の受診度, すなわち, その施設の地域における高次医療機関であると, おのずからむずかしい症例が集中する傾向があること, そして3) その施設の不妊症診療のレベルの問題が挙げられる. 当科における妊娠率が41.3%と高率である理由は不妊期間に厳密な年数を定義せず, 挙児希望で来院し, 不妊症の検索を受けた比較的軽症の不妊患者を多く含むためと思われる⁵⁾. 当科では, 挙児希望の主訴で来院した時, 年齢が25歳以上であれ

変わりなかつた.

7) 当科出産例の分娩様式(表7).

当科で取扱つた185例の分娩様式を表7に示した. 吸引分娩が110例(59.5%)と多いことが特徴であると思われるが, 自然分娩は39例(21.1%)であつた. 帝切例は29例あり, 帝切率は15.7%であつた. この帝切率は当科における不妊症以外の帝切率6.5%に比し, きわめて高率であつた. その他, 骨盤位分娩6例(3.2%), 鉗子分娩1例(0.5%)であつた.

8) 帝切例の主適応(表8).

各症例における帝切適応は主適応の1つだけに限定し, 全症例29例の帝切適応を表8に示した. CPD, Fetal distress がそれぞれ7例(24.1%)あつた. 骨盤位4例の内訳は, ①足位, ②単殿位で後方低位胎盤による下降不全, ③複殿位, 前期破水, ④足位, 双角子宮であつた. 不妊症患者の分娩時骨盤位は185例中12例(6.5%)あり, 骨盤位の帝切率は33.3%であつた. なお, 不妊症患者における骨盤位分娩の頻度6.5%は不妊症以外のそれ, 4.0%に比して高率であつた.

表 5 不妊症患者妊娠例の Wastage

妊 娠	3 カ月以前		4 カ月以後		計
	原 発	続 発	原 発	続 発	
Wastage の 種 類					
自 然 流 産	7	5	0	1(13w)	13(4.1%)
子宮内胎芽(児)死亡	15	5	1(13w)	1(15w)	22(6.9%)
子 宮 外 妊 娠	4	2	0	0	6(1.9%)
頸 管 無 力 症	0	0	0	2(^{25w} / _{22w})*	2(0.6%)
胎 盤 早 剥	0	0	0	1(35w)	1(0.3%)
早 産	0	0	0	1(31w)	1(0.3%)
胞 状 奇 胎	0	0	0	1(19w)	1(0.3%)
先 天 異 常	0	0	0	1(35w)**	1(0.3%)
中 絶	1***	0	0	0	1(0.3%)
計	27	12	1	8	48(15.0%)

* 頸管縫縮術後前期破水
 ** 無脳児にて人工早産
 *** 風疹感染にて人工中絶(7w)

表 6 排卵誘発および人工受精による妊娠例における Wastage

	対 象	誘 発 剤 使 用	人工受精	計
妊 娠 数	197	105	48	350*
Wastage数	25	22	6	53**
Wastage率	12.7%	30.0%	12.5%	15.0%

* 誘発剤使用+人工受精 31例
 ** 誘発剤使用+人工受精 5例

表 7 当科分娩例の分娩様式

分 娩 様 式	例 数	%
N. S. D.	39	31.1
V. E.	110	59.5
Assisted breech	6	3.2
C. S.	29	15.7
Forceps	1	0.5
計	185	100

表 8 不妊症患者帝切分娩における帝切主適応

C. P. D.	7
Fetal distress	7
Breech presentation	4
Post-myomectomy	1
Placental insufficiency	1
Malrotation	2
Abruptio placentae	1
Secondary arrest of dilatation of the cervix	2
Multiple myoma	1
Previous C.S.	2
Others (Triplets)	1
Total	29

ば、不妊期間に拘泥せず、積極的に不妊症診療を開始することにしている。女性の年齢に伴う妊孕力の減衰を考慮し、できるだけ早期に不妊原因を解明し、治療にかかるべきであると考えている。原発、続発不妊別の妊娠率(それぞれ40.0%, 44.1%)は諸家の報告と同様であり、続発不妊がやや高いという結果を得ている。年齢別に妊娠率をみると、原発、続発不妊ともにそのピークは21~25歳にあり、それぞれ46.5%, 52.6%であった。馬嶋ら⁹⁾は年齢における妊娠率には明らかな差はみとめられないとし、殊に続発不妊では20歳台後半の妊娠率より30歳台前半のそれの方が優っていると報告している。寺田ら¹⁾も続発不妊においては、30歳以下の妊娠率26.2%に

比べ、31歳以上のそれは29.0%とむしろ高齢婦人の妊娠率が高いことを報告している。しかし、当科においては表3に示すように原発、続発不妊共に高年不妊婦人の妊娠率は明らかに低く、これは年齢に伴う妊孕力の低下を証明していると考えられる。当科における高年不妊患者の実態についてはすでに当誌に発表した⁶⁾。当科における不妊症全妊娠例の wastage 率は15.0%であり、自然妊娠例の流産率が10~11%⁷⁾からみて高率であるといえる。不妊症患者妊娠例の wastage に関して、寺田ら¹⁾18.6%, 成田ら⁸⁾15.3%, 西村ら⁹⁾14.4%, 三村ら¹⁰⁾15.8%, 山田ら¹¹⁾19.4%と諸家の報告は自然妊娠の wastage に比較して高いものが多い。また寺田ら¹⁾は排卵誘発による妊娠例の流産率は24.3%ときわめて高いことを報告しているが、当科においては実に30.0%の異常高値を示した。さほど不整でない排卵性月経周期を持つ婦人などに排卵誘発剤を安易に投与すべきではなくよほど慎重な投与が望まれる。当科の分娩様式の特徴は吸引分娩の頻度が高いこと(59.5%)がまず挙げられるが、これは不妊症患者分娩例に限ったことではなく、当科の一般分娩患者も同様の吸引分娩率を示している。理由は硬膜外麻酔による無痛分娩法の際に努責効果の補助として吸引分娩を繁用しているためであると思われる。帝切分娩が15.7%と不妊症以外の一般帝切率6.5%に比し著しく高かつた理由は、不妊症患者分娩例はどうしても経陰分娩に対する risk factor が存在するとき、より安全な帝切分娩を選択するためであると考えられる。他施設における不妊症患者分娩例の帝切率を最近の報告からひろって列挙してみると、福田ら¹²⁾23.1%(対照12.3%)、寺田ら¹⁾6.2%、森下ら¹³⁾13.2%(対照8.0%)、富田ら²⁾5.4%、馬嶋ら⁹⁾10.6%(対照3.8%)と、施設によつて低率を保っているところもあるが、概して対照としての非不妊症分娩例との間には差があるように見受けられる。西村ら⁹⁾は不妊症患者分娩例の高い帝切率(10%)は、分娩経過における異常に起因するのではなく、precious baby だからという患者側の要望にもとづく場合が多いからだと推測している。

当科における帝切分娩の適応は表8に示したが、すべて純粋に産科的適応であり、社会的適応で帝切が施行された例はない、CPD Fetal distress, Breech presentation の3つが当科における帝切の主適応であるといえる。きびしい border-line case の CPD は試験分娩する場合、不妊症患者分娩例では経陰から帝切への方針変更はむしろ速やかにすべきであり、また Breech presentation でも足位の場合ははじめから予定帝切としている。Valuable child という配慮は当然すべきことだが、分娩立合医がより精細な産科学的洞察にもとづいて

帝切の適応かどうかを決定すべきであろう。

なお本論文の要旨は第29回日本不妊学会総会(昭和59年10月, 東京)において発表した。

文 献

- 1) 寺田夏樹, 前川岩天, 内藤正文, 小堀恒雄, 高見沢裕吉: 最近の当教室における不妊外来統計, 日不妊会誌, 28: 69, 1983.
- 2) 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.
- 3) 馬嶋恒雄, 中居光生, 西島正博, 黒江美知子, 尾崎周一, 前田 徹: 当院不妊外来登録患者の妊娠予後の検討, 日不妊会誌, 24: 185, 1979.
- 4) 山本 弘, 遠藤俊明, 幡 洋, 藤井美穂, 下谷保治, 東口篤司, 佐藤卓広, 田中昭一, 橋本正淑: 当科における最近5年の不妊症の臨床統計, 日不妊会誌, 29: 394, 1984.
- 5) 米谷国男, 伊藤 誠, 高橋正明, 千原 啓, 越智正憲: 当大学病院開設後10年間における不妊症患者の統計的考察, 日不妊会誌, 30: 29, 1985.
- 6) 高橋正明, 伊藤 誠, 米谷国男: 当科における高年不妊患者の実態について, 日不妊会誌, 29: 390, 1984.
- 7) 倉智敬一: 現代産婦人科学大系17-A「流早産」: 21, 中山書店, 1974.
- 8) 成田 取, 東出香二, 下須賀洋一, 木村 隆, 友田 豊: 教室の不妊外来とくに妊娠成功例を中心に, 皮婦治療, 38: 78, 1979.
- 9) 西村敏雄, 岡村 均, 藤井信吾, 野田洋一, 神崎秀陽, 伴 千秋, 本橋 享, 麻生武志, 藤田泰彦, 木下幹久: 不妊外来における妊娠成功例とその予後の検討, 日不妊会誌, 27: 260, 1982.
- 10) 三村三喜男, 小川統久, 池内政弘, 中村光治, 山口賢二, 菱田克己, 小池皓式: 当科における最近5年間の不妊症の臨床統計, 日不妊会誌, 24: 508, 1979.
- 11) 山田神介, 占部 清, 清水健治, 関 正明, 長川富保, 林 伸旨, 早田幸司, 吉田信隆, 秋本暁久, 関場 香: 不妊治療後妊娠とその予後, 日不妊会誌, 27: 54, 1982.
- 12) 福田 勝, 清田明憲, 奥山輝明, 古谷 博: 当科不妊外来における妊娠例とその予後の検討, 日不妊会誌, 29(1): 78, 1984.
- 13) 森下 一, 森 崇英, 嶋川ひろ子: 当科不妊外来における妊娠成功例の妊娠, 分娩経過の検討, 日不妊会誌, 28(1): 89, 1983.

Pregnancy outcomes of the infertile women attending our infertility clinic

Kunio Kometani, Masaaki Takahashi,
Hiromu Chihara and Masanori Ochi

Fujita Gakuen Health University
Second Educational Hospital
(Director: Prof. Kunio Kometani)

A total of three hundred-nineteen pregnancies among 773 infertile women attending our infertility clinic were reviewed with regard to their outcomes.

1) The overall pregnancy rate was 41.3%. Secondly infertile women showed a higher pregnancy rate (44.4%) than that of primarily infertile women (40.0%).

2) Approximately sixty percent of the whole pregnancies occurred between the age of 26 and 30, and pregnancy rate of the infertile women over the age of 31 (27.7%) was significantly lower than that of the patients under the age of 30 (45.2%). It is therefore suggested that reproductive potentiality might decline with the years.

3) The overall wastage rate was 15% in the whole pregnancies. Though there was no difference in wastage rate between the successful AIH or AID pregnancies (12.5%) and the controls (12.7%), the following pregnancies after induction of ovulation showed a significantly higher incidence of pregnancy loss (30.0%). Therefore, it must be emphasized that clomiphene citrate or H. M. G. should not be given easily to ovulated women.

4) There were 110 vacuum extraction deliveries (59.5%) among 185 deliveries. Vacuum extraction was often applied at the end of second stage to assist weakened bearing down effect under lumbar epidural anesthesia.

5) Borderline C. P. D. or threatened fetal distress tended to be preferably treated by way of cesarean section.

That was the reason why the incidence of cesarean section was markedly high (15.7%), compared to the controls (6.5%).

(受付: 昭和60年5月26日)

地方部会講演抄録

第100回日本不妊学会関西支部集談会

期 日：昭和60年5月25日

会 場：三和化学研究所

1. EB ウイルス早期抗原発現誘導に及ぼす2分精液の影響

金岡俊雄・野々村光生・岡田謙一郎
吉田 修 (京都大泌尿器)

不妊外来通院中の患者70名の精液を2分採取し各々の分画の、EBV 活性化物質 TPA の作用におよぼす影響を調べた。第1分画は TPA の EBV 活性化能を抑制、第2分画は増強、第1、第2分画の作用は互いに拮抗的であつた。さらにヒト前立腺の抽出物の影響について検討したところ、抽出液は TPA の EBV 活性化能を量反応相関的に抑制した。今回報告した諸現象のもつ生物学的意義は不明であるが、Raji 細胞を用いて EBV 活性化能を調べる本実験系は、*in vitro* のプロモーター検出系としても有望視されており、尿路生殖器系の発癌との関連において興味深いものがある。またわれわれがこれまで報告してきたように、精液の EBV 活性化能は精子数、運動率等の精液所見と密接な関係をもっていることより、妊孕性との関連も考える必要がある。

2. ヒト精子細胞膜から分離した精子・精漿・乳汁共通糖蛋白抗原

南川義夫・佐治文隆・古山将康
田中文男・根来孝夫・中室嘉郎
谷澤 修 (大阪大産婦)

原因不明の不妊婦人において、一般に8~20%に抗精子抗体が存在すると言われているが、対応する精子抗原は複数に存在する事が報告され、現在種々の方法でその解析が試みられている。今回われわれは洗浄ヒト精子から細胞膜を分画し、ヒト精子・精漿特異抗原の1つを分離し、その抗原の解析を試みた。この抗原は約12,000の分子量を持つ単一ポリペプチドで、Lentil Lectin に親和性を有していた。ヒト精漿に対する家兔抗血清がこの糖蛋白に対する特異的抗体を含んでいた。この抗体と精子抗原との抗原抗体反応に対する inhibition assay により、ヒト臓器および組織における抗原分布を検討し

た。その結果この抗原は、精子・精漿および人乳に特異的に存在し、またそれらの抗原活性は精漿中が最も強く、精子では精漿の約100分の1、人乳では精漿の約1,000分の1の活性しか認められなかつた。またこの抗原は精漿・人乳中に共通抗原として認められる Lactoferrin および Ferrisplan とは異なる物質である事が判明した。

3. 精漿中および頸管粘液中のヒト精子の形態学的な比較検討

河本俊樹・迫 久男・志村研太郎
塩出 進・大和知子・須川 信
(大阪市大産婦)

ヒト精子は女性性器内を通過して受精の場である卵管膨大部に到達するまでに受精能を獲得すると言われているが、この capacitation のメカニズムに関してはいまだ十分解明されていない。一方、頸管粘液 (CM) は精子が受精の場に到達するための関門 barrier として、重要な働きをしており、capacitation に関しても密接な関係があるものと考えられる。そこで今回われわれは精漿中と CM 中の精子の運動性および形態について比較検討し、若干の知見を得たので報告する。対象は当科不妊外来の患者10例で、精子の採取は routine に施行している精液検査により、また Huhner test や AIH 後1日目の CM より行なつた。方法は Makler の counting chamber で精子数と運動率を測定し、Papanicolaou 染色で精子の奇形率を算出し、さらに走査電顕で精子頭部の微細構造を比較検討した。その結果、CM 中の精子は運動率および正常精子率が共に増加しており、奇形精子は少ない傾向を認め、また精子減少率は約1/200であつた。

4. LH/FSH 比高値を示す排卵障害例に関する臨床統計学的検討

大和知子・迫 久男・河本俊樹
塩出 進・志村研太郎・須川 信
(大阪市大産婦)

排卵障害例の中で LH/FSH 比 (L/F) 高値を示すものに PCO があり、ドパミンの分泌異常がその発症機序の1つと考えられている。今回 L/F が2以上の症例を

対象とし、PRL, E₂, LH-RH テストの成績を排卵成功例・不成功例に分け、さらに排卵前・後、各群に分けて統計学的に考察することにより、排卵に関する機能的予後を予知しうるか否かについて検討した。その結果、L/F 2以上群では2未満群に比し PRL 値が高く、L/F 2以上で LH 値が30以上の群では、L/F と PRL 値との間に正の相関が認められた。また内分泌学的病態を発現する数式として①LH×PRL/FSH×E₂ ②LH-RH テストで30分後 (LH-RH 30') の LH 上昇率、即ち30分値/基礎値③LH-RH 30' の L/F 値を求め3者の数値を検討してみたところ① ≤ 0.7 , ② ≤ 9 , ③ ≤ 12 の3者を満足させるものに排卵成功率が高いことが判明した。これをもとに高 L/H を示す排卵障害例における排卵予後につき、スコアリングを試みた。

5. Clomid 投与後、妊娠に至った hypergonadotropic hypogonadism の1症例

宮崎守男・岩橋 栄・好川元庸
矢田守男・奥田喜代司・杉本 修
(大阪医大産婦)

症例は続発性無月経、不妊を主訴とする主婦で、身長158cm, 体重53kg, 既往歴、家族歴とも異常なく、二次性徴は Tanner 分類の stage II~IIIで、局所所見にも異常を認めなかった。12歳で初経後、1度も月経なく第2度無月経であったが染色体は46XX, T₃, T₄, TSH, 尿中17 KS, 17 OHCS PRL, testosterone はすべて正常であった。LH 78, FSH 65mIU/ml であり、LHRH test は hyper-good, HMG test, clomiphene test はすべて、全く無反応。血中 Estradiol は10pg/ml 以下であった。HMG (6150IU) 療法, カウフマン療法後 HMG (6150IU) 療法にても、全く反応せず gestagen test も陰性のままであった。仕方なく卵巣直接作用を期待して clomid の5段投与、および長期投与 (100mg/day 28日間) を行なつたところ、反応はなかった gestagen test が陽性となり、次周期8日目に自然排卵し妊娠に至つた。本例は gonadotropin resistant ovary の診断基準を満足する症例であったが、clomid の卵巣直接作用の存在を推測させる経過を示したのが特徴的であった。

特別講演

1. 男性不妊の基礎と臨床

石 神 襄 次 (国立神戸病院)

1956年より1984年まで、29年間に経験した男性不妊症例についてその臨床統計を述べるとともに、これに付随

して行なつた基礎的、臨床的検索の概要を追加した。

上記29年間にわれわれの外来に不妊を主訴として訪れた患者総数は8359例で、全外来患者の16.7%にあたる。そのうち、診察によつて明らかに不妊因子を認めたものは7064例で、1296例は授精可能と考えられた。その精液所見は、精子数では正常1295例、4500万/ml 以下の乏精子症4555例のうち、1500万/ml 以下の高度のものが2722例、以上のものが1833例、無精子症2331例でそのうち両側精管閉塞など精路の通過障害284例であつた。他に精子数は正常であるが、運動性を認めない精子無力症を187例経験した。男性不妊を結果する病因としては推論的には種々あげられるが、日常臨床では造精機転障害、精路通過障害、副性器異常、性機能不全に大別され、大部分が造精機転障害によるものである。しかし、そのうち基礎疾患を明らかにしうる例は少なく、造精機転障害例では9.4%にすぎないが、精索静脈瘤、両側停留睾丸、クライネフェルター症候群、耳下腺炎性睾丸炎、各種内分泌障害、放射線障害などである。精路通過障害では、両側副睾丸炎、両側精管欠損、同結紮ないし切断術後などあり、その他、医原性、逆行性射精が認められる。副性器異常では前立腺炎が圧倒的に多く、その他、精のう炎、精管末端部の異常拡張症がある。睾丸の組織学的所見では、造精機能低下の他、精細胞欠如像を示すものが被検例の42.5%を占め、本症治療の困難さを物語っている。精のうX線検査は通過障害の有無、程度を知りうる他に、その形態から患者の内分泌動態を推知する利点があり、本症では主管大、憩室小のII型、年齢角度では老人型が多い。一般に本症患者では血清内分泌異常値を示すものは比較的少なく、たとえ異常を認めても、原発性の睾丸障害に伴う現象と考えられる。また、感染症を基礎的因子とする例も少なく、とくにウレプラズマの精液中の存否は少なくとも推計上からは不妊因子とは考えられない。不妊因子としては近年興味ある話題となつている免疫学的要因は、男性不妊でも問題にされているが、精子蛍光抗体は精路閉塞例で有意に高い陽性率を示すが、造精機能低下群は正常対照と差がなく陰性であつた。精子凝集抗体、同不動化抗体は、前者の原因不明のカップルの夫および乏精子例で高い陽性率を示し、そのうちでも抗体価の高い例では不妊との関係が推測されうる。その他、精液中の自己凝集の程度と抗体価には一定の相関が認められた。しかしこの点は補体との関係もあり今後の検索が必要であらう。精液所見の検索では量、精子数、運動率、奇型率の他、活性度が問題となるが、この客観的簡易評価法としてわれわれの開発した、BPP System (Bilevel Picture Processing System) を紹介した。本法は上記所見を簡便、迅速にしかも客観的に検

出しうる長所があるが、小頭精子など頭部の尖らない精子、精子同志の衝突時の取扱いなど問題点が残されている。精子が卵と結合して受精が成立するためには、精子の卵膜貫通能およびそれに必要な尖体反応の検索が必要となる。透明帯除去ハムスター卵を応用しての精子侵入能検査の結果、原因不明の不妊夫婦で侵入率の有意の低下がみられ、本検査の有用性が示唆された。これらの諸検査から不妊に関連する各種パラメーターを比較すると、精子侵入経験、同運動率、総運動精子数、運動速度の順に診断率が高かった。不妊の基礎疾患として現在もつとも明らかな精索静脈瘤について、その診断法、治療法（高位結紮術）および術後の妊娠率からその有効性を主張し、また現在までの各種治療（主として非内分泌治療）の結果（治療症例中妊娠例10.3%）を報告した。その結果、たとえ高度の乏精子症あるいは無精子症でも理論的に回復の可能性のある者では治療による妊娠例のあることを指摘した。

2. 不妊治療のための子宮内膜症の保存療法

杉本 修（大阪医大産婦）

外性子宮内膜症（内膜症と略）は不妊と関係が深く、不妊症の約10%にみられる。その治療には、大別すると薬物療法と保存手術療法がある。今回、薬物療法である偽妊娠療法、ダナゾール療法、ゲストリノン（R 2323）療法およびプセレリン療法のホルモン動態、効果および副作用や、保存手術療法の方法および成績について述べる。

I. 薬物療法

内膜症の発生および進展には周期的に変化する卵巣ホルモンが強く関与しているとされており、薬物療法のほとんどが無排卵、無月経にすることを主眼にしている。そのホルモン動態をみると、偽妊娠療法では、LH、FSH は低値で、LHRH test は抑制されていた。ダナゾール療法およびゲストリノン療法では LH、FSH および LHRH test は抑制されず、premarin test は抑制された。プセレリン療法では投与後一過性に LH、FSH の上昇がみられ、LH の律動性分泌が障害された。また、LHRH test も抑制をうけた。これらホルモン療法で軽症の内膜症例では約30~50%の妊娠率が得られているが、重症例では効果が低く、再発率（20~40%）も高かった。

II. 保存手術療法

軽症以外の内膜症例に対しては薬物療法だけでは十分な効果が得られず、保存手術療法が必要になってくる。保存手術療法の病巣の摘除と病巣周辺の癒着の剝離およ

び修復である。これらに対し、チョコレート嚢腫摘出術後の卵巣形成術と Webster-Baldy 手術の変法として円靱帯の周辺の漿膜を使った剝離部分の被覆を創案して行なっている。この手術により中等度の内膜症例で妊娠率が12.5%から35%と向上した成績を得ている。

おわりに

内膜症のいかなる病態が不妊と深い関わりを持つているか、いままて明確な解答が得られていない。不妊治療の立場から保存療法を数多く工夫し試みてきた。今後、その病因を解明し、より治療成績を向上させる必要があると思われた。

3. 家畜繁殖学分野での新しい技術研究

入谷 明（京大農学部畜産学）

生殖生理学分野の基礎的研究の積重ねと、研究成果の組合わせによって家畜の改良増殖を効率化するための新技術が開発されている。

1. 人工授精：新しい技術とはいえないが、家畜の改良増殖に大きく貢献してきた技術の1つである。たとえばウシでは1回の自然交配で雄ウシは約50~70億の精子を放出するが、人工授精で受胎に必要な注入精子数は2000万で十分である。したがって1回の射精液を希釈して使うことによつて200~300頭の雌ウシに授精でき、少数精鋭の雄ウシを効率よく使つて雄側の優良遺伝子を急速にばらまくことができる。

2. 受精卵移植：上記の人工授精の効果は、雄側の優良遺伝子の効率利用であるが、受精卵では雌雄両方からの遺伝形質をうけついでおり、非常に優れた雄と雌からの受精卵を過剰排卵処理によつて1度に多数回収し、これを借り腹で移植して産子を与えることによつて、雌雄両方の遺伝子を効率よく利用できる。

第101回日本不妊学会関西支部集談会

期 日：昭和60年10月26日

場 所：三和化学研究所

1. 男子不妊症における睾丸 FSH 受容体について

並木幹夫・中村正広・奥山明彦
園田孝夫（阪大泌尿器）

睾丸 FSH receptor の測定法を設定し、男子不妊症における睾丸 FSH receptor の意義を考察した。

(1) 睾丸 FSH receptor 測定法・・・睾丸組織は homogenize 後ナイロンメッシュを通し、1万gで30分遠心、pellet を receptor assay に使用、human FSH は lac-

toperoxidase 法で標識, assay condition は incubation volume 500 μ l, 組織量10mg, 20時間, 20°C の incubation が最適であった。

(2) 男子不妊症37例で睾丸 FSH receptor を測定, 精細胞障害が軽い16症例全例で High affinity FSH receptor を認めたが, 中等度障害 9 例中 3 例, 高度障害12 例中 6 例では FSH receptor を認めなかった。この結果より, FSH receptor 異常が男子不妊症の一因となりうると考えた。

(3) HMG 投与後の FSH receptor の減少を男子不妊患者の生検睾丸および *in vitro* での organ culture 系で検討した。HMG 投与後 1 ~ 5 日目で FSH receptor は50%程度減少, 7 日目より回復傾向を示した。この結果より HMG の投与方法について考察した。

2. 男性不妊に対する Bromocriptine の使用経験

藤澤正人・岡本恭行・岡 伸俊
浜口毅樹・岡田 弘・羽間 稔
松本 修・守殿貞夫

(神戸大泌尿器)

造精機能と PRL との関連については不明な点が多い。今回, われわれは血中 PRL 軽度上昇例 3 例 (30.3, 33.2, 22 ng/ml) を含む乏精子症15例および精子無力症 2 例に対して Bromocriptine を投与し, 投与前後の精子濃度, 運動率および血中ホルモンとして FSH, LH, PRL, T を測定し, 検討した。結果は投与前後において精子濃度, 運動率ともに有意な変化を示さなかった。血中 PRL 軽度上昇の 3 例も精子濃度, 運動率ともに改善を認めなかった。血中各ホルモン値は, 乏精子症例, 精子無力症例両者において低下傾向を示したが, この結果について, さらに症例をふやし, 検討する必要があると思われる。

3. 無排卵周期症で高ゴナドトロピン血症を呈した 1 症例

○好川元庸・奥田喜代司・矢田守男
宮崎和典・杉本 修 (大阪大産婦)

われわれは無排卵周期症で高ゴナドトロピン血症を呈し, かつ clomiphene にて排卵した症例を経験し種々の検索を行なった。

患者は25歳の主婦で月経不順と挙児希望を主訴として当科受診した。診察所見では軽度乳汁漏出を認める以外, とくに異常がなかった。

血中 LH, FSH は117mIU/ml, 113mIU/ml と共に著明な高値を示し, 血中 estradiol は65pg/ml で卵胞期

初期レベルで, 頸管粘液の分泌もみられ, hypergonadotropic normogonadism の状態であった。clomiphene 100~150mg \times 5 日間投与で 2 回排卵を認め, 各時期の血中 LH, FSH, E₂ は大きく変動した。また血中 LH-RH は正常レベルで, その他の下垂体ホルモン値や甲状腺, 副腎機能に異常はなかった。トルコ鞍X線撮影や CT-scan にて下垂体に直径0.9CM の micro tumor が確認されており, LH, FSH 産生下垂体腫瘍が強く疑われた。

4. 精漿中および頸管粘液中のヒト精子の Con A receptor の分布について

河本俊樹・迫 久男・友田昭二
塩出 進・志村研太郎・須川 信
(大阪市大産婦)

既にわれわれは本集談会で, 精漿中および頸管粘液 (CM) 中のヒト精子を形態学的に比較検討し, CM 中の精子は運動率および正常精子率が共に増加しており, 奇形精子は少ないことを報告した。一方, ヒト精子の受精能獲得 capacitation のメカニズムに関しては, いまだ十分解明されておらず, 果して, CM 中において精子が受精能を獲得するか否かについても明らかにされていない。そこで, 今回われわれは精子表面に存在する sperm-coating antigens の 1 つであり, また, concanavalin A (conA) と特異的に結合する receptor (con A receptor) の精子頭部表面での分布を走査電子顕微鏡にて観察し, conA receptor の分布を精漿中および CM 中の精子と比較検討してみた。その結果, 精乳中の精子では conA receptor が密に存在し, CM 中の精子頭部の conA receptor は減少している傾向を認めた。

5. 精子不動化抗体保有婦人末梢血リンパ球を用いた human-mouse hybridoma 作成の試み

亀田 絹・池田義和・繁田 実
香山浩二・磯島晋三
(兵庫医大産婦)

不妊婦人の血中に検出される精子不動化抗体 (SI 抗体) の対応抗原の分析と抗体による不妊機序の解明を目的として, SI 抗体保有婦人の末梢血リンパ球 (PBL) とマウス骨髓腫細胞 (NS-1) の細胞融合により, 精子不動化作用を有するヒト免疫グロブリン (Ig) 産生 hybridoma の樹立を試みた。方法は, SI 抗体保有婦人より PBL を分離し, 夫あるいは donor 精子と 2 対 1 の比で混合し, pokeweed mitogen の存在下 5 日間培養することにより, 精子抗原感作 B 細胞の blast 化を促し, その

後、刺激B細胞と NS-1 を 1対1で混合し、PEG 存在下で細胞融合を行なった。抗体のスクリーニングは、まず、ELISA 法によりヒト Ig 産生クローンを選別し、次いでヒト精子を用いた ELISA 法と精子不動化試験によつて抗精子抗体産生クローンを選別した。常法に従い、HAT 選択と限界希釈法によるクローニング操作を経て、臓器および種特異的にヒト精子と反応する SI 抗体 IgM (入) 産生 human-omuse hybridoma の樹立に成功した。

6. 精子細胞膜から分離した精子・精漿・乳汁共通抗原の組織分布および物理化学的性質

○南川義夫・大橋一友・亀田 隆
古山将康・根来孝夫・佐治文隆
中室嘉郎・谷澤 修

(大阪大産婦)

われわれは精子細胞膜から分子量12,000の精子精漿特異的糖蛋白抗原を同定した。この抗原は精子、精漿以外に乳汁にも分布した。今回われわれは無精子症精液、正常精液、初乳、成乳中の抗原活性および個体差を測定した。また男子性腺各臓器、組織における抗原分布を検討した。更にこの抗原の安定性について解析した。この結果この抗原は精漿中に最も多量に認められた。無精子症の精漿は正常者の精漿に比べて強い抗原活性を示し、また個体差も大きかった。初乳は成乳に比べて抗原活性は非常に強く、これは同一個体で比べても同様であった。個体差は初乳の方が大きかった。男子性腺各器官の抗原活性を検討すると、睾丸、副睾丸には認められなかったが、輸精管、精のう、前立腺、と下部性腺器官に及ぶに従つて抗原活性が増強し、精子では更に強かった。この事から本抗原は精子の獲得抗原で、付着抗原である事が示唆された。またこの抗原は酸、アルカリ、熱および蛋白変性剤に対して比較的安定であつた。

7. 分娩時母体末梢血、胎盤後血 T cell の機能について—subset および MLR による検討

吉田益美・佐藤重恭・徳重 誠
王 輝生・立山一郎・神崎秀陽
森 崇英 (京都大産婦)

妊娠という現象を免疫学的視点からみると、paternal antigen を持つ胎児は母体にとつて allograft と位置づけられる。今回われわれは母体末梢血 (M) と胎盤剝離直後の胎盤後血 (P) を modulator として、MT×C (臍帯血) Bm, MT×V (volunteer) Bm 等の MLR に加え、T cell の機能を検討した。MT×CBm の MLR

では PTm を加えることにより、6例中3例に enhancement が認められ、MT×VBm の MLR では6例中2例に enhancement がみられた。また T cell subset、とくに OKT4⁺/OKT8⁺ ratio は MLR の反応と相関しなかつた。今回の検討では症例は少ないが、母児間の interface の血液に immunosuppression よりむしろ immunoactivation の現象がみられた。これはリンパ球の増殖能を抑制するための MMC 処理が suppressor 機能にまで影響を及ぼしたためか、もしくは interface において suppressor T cell が trap され減少したのか、また term における local cellular immunity の変化を示唆するものか、興味のあるところである。

8. ヒト妊娠初期脱落膜中 E ロゼット形成細胞のフローサイトメトリーによる解析

佐藤重恭・吉田益美・徳重 誠
王 輝生・立山一郎・神崎秀陽
森 崇英 (京都大産婦)

妊娠現象に関して免疫学的に様々な検討がなされており、脱落膜に分布する免疫担当細胞に関しても免疫組織学的な検討が加えられている。今回われわれは、ヒト妊娠初期脱落膜より直径15 μ m 以下の E ロゼット形成細胞 (脱落膜 T 細胞) を取り出し、モノクローナル抗体を用いてフローサイトメトリーにて解析した。

OKT 11陽性細胞数は脱落膜 T 細胞と末梢血 T 細胞との間で有意差はなかつたが、脱落膜 T 細胞では OKT4/OKT8 比は著しく低値であり、OKT8 陽性細胞数は有意に高値であつた。このことは、妊娠初期において子宮局所でサブレッサー T 細胞が免疫学的に大きな役割を果している可能性を示唆するものである。

昭和60年度日本不妊学会東北支部総会

期 日：昭和60年11月1日

会 場：山形ホテルキャッスル

1. Gelatin substrate slide 使用による精漿中 Acrosin inhibitor の検索

○長谷川剛志・小田隆晴・広井正彦
(山形大産婦)
平山寿雄 (山形済生病院・産婦)

目的：ある種の acrosin inhibitor がヒト精漿中に存在し、妊娠現象に対し抑制的に働くとの報告がある。今回われわれはわれわれが modify した gelatin substrate slide test を使用し、精漿中の acrosin inhibitor の検索

を行なった。

方法：①精漿を buffer で希釈し、種々の精漿含有率を示す精子乳遊液を作成した。②Gelatin substrate slide test; microslide 上に 3% gelatin 溶液にて gelatin 膜を作成し、0.05% glutaraldehyde で固定した。この gelatin substrate slide 上に、①で調製した種々の精漿含有率を示す精子浮遊液を 20 μ l 滴下し、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、acrosin proteolytic activity の指標とした。

成績：精漿含有率が高い精子浮遊液ほど、mean halo diameter は有意に低値を示した。また低含有率 (12.5%) でさえも control に比し、有意に低値を示した。

結論：精漿中には、ある種の acrosin inhibitor が存在することが示唆された。

2. 家畜精漿のホスホリパーゼ A₂ 活性について

渡辺伸也・佐々田比呂志・高坂哲也
正木淳二 (東北大学農学部家畜繁殖)

当研究室ではホスホリパーゼ A₂ の作用とみられる精子細胞膜の溶解現象をウシ精漿で見出している。本研究ではウシ精漿 (7 例) のほか、このような現象がみられないブタ精漿 (8 例) および比較のためにヒト精漿 (6 例) について本酵素の活性を測定した。アッセイにはヘビ毒のホスホリパーゼ A₂ で測定に用いられているヒドロキサメート法を応用し、基質としてはホスホチジルコリンを用いた。インキュベーションは 37°C、3 時間とした。酵素活性は添加基質 (2 μ m) の加水分解率で示した。ウシ精漿では全例に活性が認められ、その値 (8.7~29.5%) はブタ (0~8.3%) およびヒト (0~7.4%) の値よりも明らかに高かった。ブタ精漿では 8 例中 5 例で活性が全く認められなかった。これらの結果はウシ精漿による精子細胞膜の溶解現象にホスホリパーゼ A₂ が関係していることを示唆しているものと思われる。

3. 男性不妊と PRL に関する臨床的検討

平山寿雄・長谷川剛志・小田隆晴
(山形済生病院産婦)
広井正彦 (山形大産婦)

男性性機能あるいは妊孕性にプロラクチン (PRL) が重要な役割を果していることは以前より報告されている。とくに高 PRL 血症では、性欲減退、精子形成障害をはじめとする男性性機能障害が知られている。今回われわれは不妊症例の男性側因子と血中 PRL および精漿

中 PRL との関係について調べ、また Bromocriptine 療法についても検討したので報告する。

検査対象 不妊症例の男性で血中 PRL、精漿中 PRL を測定し、精液検査を施行した。

成績 女性側因子の改善とともに妊娠に至った症例の血中 PRL 値は 8.1 \pm 0.4ng/ml、女性側因子に異常を認めず、かつ正常精液所見を示す不妊症例では血中 PRL 値 17.5 \pm 1.7ng/ml、精子運動率の低い症例では血中 PRL 値は高い傾向がみられた。また、Bromocriptine にて適性範囲内に PRL を control すると妊娠に至る例がみられた。以上より、男性不妊と血中 PRL 値は微妙な範囲で関連をもち、PRL 依存性の男性不妊症の存在する可能性が示唆された。

4. 男子不妊症における精液粘度測定の意義

石川和宏・前原郁夫・佐藤滋彰
佐藤和宏・木村正一・折笠精一
(東北大泌尿器)

男子不妊症の精液には粘性が強く、液化しにくい症例がある。われわれは周期電動回転粘度計 (VSA1) を用いて以下の検討を行なった。138名の不妊主訴患者の射精後30分の精液、粘度は 4.1 \pm 4.8 CP であった。高粘度群 (9.0 CP 以上) では粘度が一定の値まで下がるのに正常群より時間を要し、その粘度も高く、運動率、運動能の経時的変動率では他の群より低下が著しかった。また高粘度群の精漿中 PAP_{2n} は正常群を含めた 9.0 CP 未満群よりも有意に低下しており、前立腺液の異常が疑われた。分割射精の第 1 分画 (pH より前立腺液を充分含むと考えられる) を自己の精液に添加すると、粘性は低下し、運動率、運動能は上昇した。

5. 妊娠した Turner's syndrome の 1 例

金子尚仁・川越慎之助・広井正彦
(山形大産婦)

Turner 症候群は 45, X の核型を示し、sexual infantilism、翼状頸、外反肘等の身体的特徴を有し、通常、卵巣は低形成で原発性無月経である。しかし、45, X であるにもかかわらず月経をみる例や、稀に妊娠、分娩に至った症例が報告されている。最近われわれは、45, X の核型を有し、妊娠 7 週で流産した 1 症例を経験したので報告する。

28歳。14歳より 28~30日型の正常月経周期を示し、一時無月経となつたが、Kaufmann 療法、clomiphene 療法を行ない、自然の排卵性周期を回復した。昭和 60 年 7 月 4 日からの月経を最後に妊娠したが、GS 内に胎児

echo なく、9月30日、子宮内容清掃術施行となつた。

文献的には mosaic でない45, X 婦人の妊娠は本症例を含めて13例、20回と稀である。しかし、流産、死産8回、先天奇形が3例あり、45, X を含む mosaic 例をあわせた42例、98回の妊娠でも流産、死産は47%と高率で、先天奇形も17例と高頻度にみられた。

6. 染色体異常をともなった習慣性流産の1例

国井兵太郎 (国産婦人科病院)

習慣性流産の原因として、染色体異常も一定の割合を占めていることが知られているが、この度われわれは1回経産後、3回自然流産した婦人に染色体異常が存在することを診断した。

染色体型は46, X, t (Xp+; 3p-) で、夫は正常であつたが、第1子は47, XY, +der (X), +der (3), t (X; 3) (p22.3; p 12) mat と母親由来の転座をもつている他、X染色体が1本多く、Klinefelter 症候群であつた。この第1子のX染色体がどうして増えたのか詳細は不明であるが、卵または精子の形成において偶発的な不分離が起きたものと思われる。

当院では3年前から流産をくりかえした症例の染色体検査を行なっているが、本症例の他に45, XX, -13, -14, t (13q; 14q) の症例があり、計2例の染色体異常を診断した。これは2回以上流産をくりかえした症例の5%、3回以上流産をくりかえした症例の12.5%にあたり、文献上の数字と一致している。本症例はその後妊娠して46, XY の正常男児を出産した。

7. 自動植氷装置を用いた胚凍結保存の検討

佐藤文彦・斎藤英和・小川哲司
広井正彦 (山形大産婦)

受精卵の凍結保存は体外受精・胚移植に関連して注目されている。今回われわれは自動植氷法を用いて用手植氷法との胎芽への影響の違いを検討し、また凍結保存後胚移植し、胎仔の染色体分析を行ない凍結保存の安全性を検討した。

8細胞の胎芽を取りだし、0°C に冷却し、DMSO を加え更に-7°C に冷却し、自動植氷法または氷点以下に冷やしたピンセットでアンプル表面をはさむ用手植氷法にて植氷した後、0.3°C/min で-35°C にした後、液体室素中で保存した。凍結胚は急速融解した後24時間培養した、偽妊娠マウスに胚移植し、妊娠15日目に胎仔肝細胞より染色体分析を行なつた。

この結果、自動植氷法、用手植氷法それぞれ62%、68%が培養後、胞胚期まで發育し、差を認めなかつた。凍

結保存後胎仔ではいずれも奇形を認めず、染色体異常性、構造異常は認められなかつた。従つて自動植氷による凍結保存の胎仔への影響は認められなかつた。

8. マウスの GnRH による排卵調節

小川哲司・斎藤英和・広井正彦
(山形大産婦)

5~6週メスマウス (B₆C₃F₁) に pregnant mare serum gonadotropin (PMSG) 7.5 IU 投与47時間より種々の投与量 (10mg~100μg) および投与回数 (1~8回) にて gonadotropin releasing hormone (GnRH) を間歇的 (60分周期) に投与し、投与開始17~18時間後に排卵数を検索したところ、0.5μg 6~8回投与群、1.0μg 3~6回投与群、50μg 1回投与群で human chorionic gonadotropin (hCG) 5.0 IU 投与群と同等数の排卵を認めた。また GnRH 50μg 1回投与群、1.0μg 6回および3回投与群、0.5μg 6回および3回投与群、hCG 5.0 IU 投与群の卵を用い、*in vitro* にて受精させたところ、GnRH 1.0μg 3回投与群、0.5μg 6回投与群で hCG 投与群に比べ有意に高い受精率を示し、GnRH 50μg 1回投与群では有意な低値を示した。以上、外因性 GnRH も hCG と同様にマウスにおいて排卵調節が可能であり、しかも適切な投与方法を選択することにより hCG よりも優れた妊孕性を持つ卵を得ることも可能であることが示唆された。

9. ゴナドトロピン、プロラクチンによるラット顆粒膜細胞のアロマターゼ活性およびステロイド産生能に及ぼす効果

太田博孝・福島峰子 (秋田大産婦)
Brodie, A. M. H.

(メリーランド大薬理)

高プロラクチン (PRL) 血症における卵巣抑制作用についてはいまだ不明の点が多い。今回ラット顆粒膜単層培養法を用い、medium 中の CAMP, アロマターゼ活性 (A) およびステロイド産生能を測定し、ゴナドトロピン・プロラクチンに対する卵巣の反応性を検討した。

androstenedione (Δ₄A; 10⁻⁷M) 存在下で ovine FSH (OFSH) の添加は cAMP, A, estradiol (E₂) および progesterone (P) を用量依存性に増加させ、25mg で最高値を示した。ovine PRL (OPRL) は Δ₄A 存在下で cAMP, P を増加させ、非存在下で cAMP を減少させた。しかし oFSH (1000ng), cholera toxin (1~5μg) 添加群では A₁ E₂ は最高値より減少し、CAMP 値との間に解離がみられた。以上より PRL はそれ自体

cAMP を減少させ、アロマターゼ活性・E₂ 産生を抑制する。高レベルのゴナドトロピン (oFSH; 1 μg), cAMP は E₂ 産生を抑制する可能性のあることを明らかにした。

10. 顆粒膜細胞, 莖膜細胞ならびに recombined cells におけるステロイド代謝

高橋秀幸・川越慎之助・広井正彦
(山形大産婦)

目的: 卵巣における estrogen 産生には granulosa cell (G), theca cell (T) が不可欠であるが, その相互作用については不明の点が少ない。そこで G, T, recombined granulosa and theca cells (G+T), cut follicle (F) のステロイド代謝について検討した。

方法: PMSG 投与 rat より上記 4 群を分離, 培養し, ステロイドを RIA で測定した。他方, ¹⁴C-steroid を加え, 培養し代謝物を TLC で分離し測定した。

結論: estrogen 産生は F 群が有意に他群より高値を示した。¹⁴C-androstenedione 代謝物は, testosterone, estradiol とともに G, G+T 群において有意に T, F 群より高値を示した。¹⁴C-progesterone 代謝物は, 20α-hydroxyprogesterone が下群において有意に G, G+T 群より低値を示した。以上より F 群において G+T 群より androgen 産生が高く, estrogen 産生も高くなることが示された。

11. 当科における不妊症の臨床統計

立崎達夫・西村幸也・高野 敦
(弘前大産婦)

不妊患者は新患者総数10,482名中230名でその頻度は2.2%であった。原発性不妊は68.7%, 続発性不妊は31.3%であった。

2. 初診時年齢は原発性不妊 28.2 歳, 続発性不妊は 29.6 歳であった。初診時不妊期間は, 原発性不妊では 3 ~ 4 年が最も多く, 続発性不妊では 2 ~ 3 年が多かった。

3. 不妊原因では卵巣・内分泌因子 (31.1%) が最も多く, 次いで男性因子 (23.7%), 卵管因子 (22.1%) の順であった。

4. 妊娠成功率は全体で 27.7%, 原発性不妊 27.1%, 続発性不妊 29.0% であった。AIH 成功例は 13.3% であった。

5. 初診から 2 年以内に妊娠する例がほとんどで, 98.1% であった。

6. 妊娠経過の判明している 49 例中 41 例 (81.1%) が

生児を得ており, 6 例 (11.3%) が流死産に終わった。

12. 不妊診療における内分泌スクリーニング検査の意義—とくに LH, FSH, PRL, テストステロン について

町田 幸雄 (坂総合病院)

昭和58年4月から60年3月の2年間に当院を受診した不妊婦人の中から46名を対象に月経周期4日目と12日目の2回 LH, FSH, PRL, テストステロン (Tと略) を測定した。月経周期4日目の内分泌スクリーニング検査の結果は不妊婦人を①高 PRL, ②高 LH (高T, LH/FSH>2.5), ③正 LH, ④低 FSH, SH, ⑤高 FSH の5群に分類することが可能であり, 月経周期, 排卵障害との相関でみると, 高 PRL, 低 FSH, 高 FSH 群はいずれも異常 (無排卵, 無月経) であり, 高 LH で正常周期の例は T が正常範囲にあり, 正 LH で異常周期のもの FSH が低く, LH/FSH 比が高い傾向にあり, 月経異常, 排卵障害に対し, LH, FSH, LH/FSH, T が微妙に関連していることが示唆された。この結果を不妊診療に応用し, 排卵誘発剤と漢方薬を併用したところ, 妊娠率 67.1%, 流産率 (外妊含め) 2.56% の成績をえて, その有用性と意義が臨床的にも確認された。

13. 腹腔鏡にて確認した子宮内膜症21例について

安藤順一・千葉英俊・渡辺英子
古橋信之 (太田総合病院)
星合 昊・平野睦男
(東北大産婦)

昭和58年5月から60年5月までの2年間に計68例の腹腔鏡検査を行なった。そのうち65例が不妊症領域の適応であり, 同期間の不妊外来初診患者556例中11.7%を占めた。他2例は second look, 1例が原因不明の腹痛であった。不妊群のうち, 術前診断としては, 卵管因子28例 (43.1%), 腹膜因子8例 (12.3%), 子宮内膜症7例 (10.7%), 機能性不妊6例 (9.2%) 等であった。腹腔鏡後診断としては, 卵管因子24例 (36.9%), 子宮内膜症21例 (32.3%), 腹膜因子11例 (16.9%) であり, 子宮内膜症が多く認められた。腹腔鏡で確認された内膜症群の staging は, 杉本の分類では I 期7例 (33.3%), II 期11例 (52.3%), III 期3例 (14.3%), Acosta の分類では, I 期5例 (23.8%), II 期9例 (42.9%), III 期7例 (33.3%), IV 期0例 (0%), AFS の分類では I 期6例 (28.6%) II 期0例 (0%), III 期10例 (47.6%), IV 期5例 (23.8%) であった。21症例中, 妊娠を認めたものは5例 (23.8%) であった。

14. 卵管妊娠の保存的手術

○永井 宏・古賀詔子・岡村けい子
(向仁会永井病院)

近年、子宮外妊娠の破裂前確定診断も可能となり、卵管機能の温存を第1選択とする治療方針が主流となる傾向がみられる。当院でも、昭和54年より診断手技に腹腔鏡を用い、さらに昭和57年より卵管保存的手術にマイクロサージェリーを導入し、挙児希望のある卵管妊娠例に対しては可能な限り、保存的手術を行なってきたので、考察を加え報告する。

当院における昭和57~59年の子宮外妊娠は21例で、未産が12例57%と経産の43%を上まわった。このうち卵管保存的手術は7例33%に施行され、その6例は未産例であった。確定診断のため腹腔鏡を施行した例は5例72%と高率を示した。さらに保存的手術可能例と不可能例との臨床的比較を行なうと、確定診までの期間が前者で4日と有意に短かかった。卵管保存的手術の術式は卵管切除および端々吻合術が5例、卵管切開術が2例であった。これらの術式についても詳細を述べたい。

特別講演：産婦人科からみた男性不妊

小 田 隆 晴 (山形大産婦)

近年、IVFの成功、AIH法の改良により産婦人科医が精液を扱う機会も多くなっているが、精液所見の妊孕能の判定は一定の見解が得られていない。また女性の頸管粘液も精子の妊孕能に多大な影響を及ぼすことが知られている。今回は産婦人科からみた精液の biological quality と頸管粘液の改善について検討してみた。

1. 統計学的分析による精液妊孕能の検討

Probit analysis で精液の各パラメーターを分析すると、精液量は 2 ml、精液濃度は $2600 \times 10^4/ml$ 、運動率

は38%、総運動精子数は 3400×10^4 で2つの group に分類され、総運動精子数が 3400×10^4 未満のものは、AIHを施行しても成功する例は1例もなく、Infertile semen と判定出来た。

2. Acrosin, Prolactin よりみた精液妊孕能の検討.

Gelatin substrate slide を使用し、Acrosin proteolytic activity を光輪直径(halo diameter)で検討すると、精子濃度の低いもの、運動能の悪いものほど halo diameter は小さく、精子濃度 $2000 \times 10^4/ml$ 未満の精子減少症では $11.47 \pm 0.63 \mu m$ 、正常精子濃度であるが不妊症である群では $23.01 \pm 0.57 \mu m$ 、正常精子濃度をもつ妊孕性の証明されている群では $26.74 \pm 0.38 \mu m$ で、各群間に有意差が認められ、zona pellucida に働く acrosin 活性の低下を示す不妊症の存在する可能性が示唆された。

また血中の prolactin と精液所見とを検討すると、妊孕性の証明された正常精液群での prolactin 値は $8.1 \pm 0.4 ng/ml$ であるのに、運動率50%未満の精子減少症では $18.5 \pm 3.3 ng/ml$ 、運動率50%未満の正常精子濃度をもつ群では $15.9 \pm 3.9 ng/ml$ と高値を示し、prolactin 依存性の低運動能を示す不妊症の存在する可能性が示唆された。

3. 頸管粘液の改善への種々の検討

clomid 投与例で頸管粘液分泌不全を呈するものに、estrogen, guaifenesin, bromocriptine を投与し、妊孕能について検討すると、estrogen のうち premarin の $1,875 mg/day$ 投与群で最も頸管粘液分泌状態は改善したが、排卵抑制が示唆された。guaifenesin, bromocriptine 投与群では頸管因子も中等度に改善され、排卵率も抑制されず、妊娠例もそれぞれ14例中2例、12例中4例にみられた。以上より clomid 投与時の頸管粘液分泌不全には従来の estrogen ではなく、guaifenesin, bromocriptine が有用であると思われる。

お 知 ら せ

第 4 回 日本受精着床学会開催案内

日 時：昭和61年7月26日（土）～27日（日）

会 場：ホテル・キャッスル（山形市）

シンポジウム：精子の受精能をめぐる

受精卵をめぐる最近の話題

モーニングカンファレンス：新しい簡易体外受精法—GIFT—

演題申込締め切り日：昭和61年4月10日

参 加 費：事前申込 5,000 円，当日申込 6,000 円

連 絡 先：郵便番号 990-23 山形市蔵王飯田字西の前

山形大学医学部産科婦人科学教室

広井 正彦 宛

電話 0236 (33) 1122

投稿規定

1. 本誌掲載の論文は、特別の場合を除き、会員のものに限る。
 2. 原稿は、本会の目的に関連のある綜説、原著、論説、臨床報告、内外文献紹介、学会記事、その他で、原則として未発表のものに限る。
 3. 1論文は、原則として印刷6頁(図表を含む)以内とし、超過頁並びに特に費用を要する図表および写真に対しては実費を著者負担とする。
 4. 綜説、原著、論説、臨床報告等には必ず400字以内の和文抄録並びに、ダブルスペース2枚以内の欧文抄録(題名、著者名、所属を含む)を添付すること。
 5. 図表並びに写真は稿末に一括して纏め、符号を記入しかつ本文中に挿入すべき位置を明示すること。
 6. 記述は、和文又は欧文とし、和文は横書き、口語体、平かなを用い、現代かなづかいによる。
 7. 外国の人名、地名等は原語、数字は算用数字とする。学術用語および諸単位は、それぞれの学会所定のものに従い、度量衡はメートル法により、所定の記号を用いる。
 8. 文献は次の形式により、末尾に一括記載する。
 - a. 雑誌の場合
著者名：題名、誌名、巻数：頁数、年次
原則として、特に原著の場合は著者名を全員あげる。
誌名は規定または慣用の略字に従うこと。特に号数を必要とする場合は、巻数と頁数との間に入れて括弧で囲む、すなわち
著者名：題名、誌名、巻数(号数)：頁数、年次
- 例 1. Kilbourne, N. J. : Varicose veins of pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 25 : 104, 1933
 2. 足高善雄, 竹村喬, 美並義博 : 最近1カ年間の我が教室に於ける外来不妊患者の統計的観察, 日不妊誌, 4 : 13, 1959
 3. 中島精, 中村正六, 角田英昭 : 人工妊娠中絶と妊孕性, 日不妊誌, 2(4) : 38, 1957
 - b. 単行本の場合
著者名：題名、巻数：頁数、発行所、年次
- 例 1. Rovinsky, J. J., and Guttmacher, A. F. : Medical, Surgical and Gynecological Complications of Pregnancy, ed 2 : p 68, Baltimore, Williams & Wilkins Co., 1965
9. 原稿の採否、掲載順位その他編集に関する事項は編集会議で決定する。掲載は、原則として受付順による。
 10. 特別掲載を希望する場合は、受付順序によらず、すみやかに論文を掲載する。この際は掲載に要する実費は全額著者負担としかつ特別掲載料を納付する。
 11. 掲載の原稿に対しては、別冊30部を贈呈する。(但し、特に費用を要した場合は、その一部を著者負担とすることがある)
それ以上を必要とする場合は、原稿に総印刷部数を朱書すること。30部を越す分については実費は著者負担とする。
 12. 投稿先および諸費用の送付先は、東京都中央区日本橋2丁目14番9号加商ビル (株)国際会議事務局内
社団法人 日本不妊学会 事務所宛とする。

編集会議からのお知らせ

1. 超過頁は全文刷り上りで10頁をこえない範囲で認める。
2. 同一著者による論文の掲載は同一号に1編とする。
3. 内容について著者にアドバイスすることもある。
4. 著者校正は原則として初校のみ1回とする。なお、校正は字句の訂正にとどめる。
5. 受付年月日を論文の末尾に掲載する。

編 集 委 員

飯 塚 理 八 (委員長)

味 香 勝 也	百 目 鬼 郁 男	石 島 芳 郎
小 林 俊 文	百 瀬 和 夫	西 村 隆 一
佐 久 間 勇 次	和 久 正 良	

EDITORIAL BOARD

Rihachi IIZUKA (Editor-in-Chief)

Katsuya AJIKA	Ikuo DOMEKI	Yoshiro ISHIJIMA
Toshihumi KOBAYASHI	Kazuo MOMOSE	Ryuichi NISHIMURA
Yuzi SAKUMA	Masayoshi WAKU	

日本不妊学会雑誌 31 卷 2 号

昭和 61 年 3 月 25 日 印 刷

昭和 61 年 4 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