ISSN 0029-0629
CODEN : NFGZAD
Vol. 32 No. 4

Japanese Journal of Fertility and Sterility

October 1987

日本不妊学会雑誌

第 32 巻 第 4 号

昭和 62 年 10 月 1 日

第32回（社）日本不妊学会学術総会抄録号

原　著

Serum Somatomedin A and Plasma Somatostatin Levels in Maternal Circulation during Pregnancy and Puerperium, Amniotic Fluid and Fetal Cord Blood……Satoshi USUKI…… 1
Prolactin Correlates with β-Endorphin and Growth Hormone in the Ammiotic Fluid of Second Trimester Gravidas ?……Mitsuyoshi NAGAE……13
Prolactin with Pituitary Micro- and Macroadenomas……Katsuyoshi SEKI・他……18
正 prolactin 血性不妊症に対する bromocriptine 療法の効果予知
—TRH, LH-RH 負荷試験による検討—……林　國城・他……21
尿中 LH 簡易測定キット（Discretest）による 尿中 LH 測定の臨床的有用性……高橋健太郎・他……29
体外受精・胚移植における早朝尿エストロゲン測定の卵胞期管理への応用……和田　省・他……35
〔1, 2, 6, 7-^{3}H〕Pregnanediol を用いた尿中 Pregnanediol の直接 Radioimmunoassay 法……吉村　幸子・他……41
ラット下垂体前葉細胞培養系における温経湯の gonadotropin 分泌刺激作用……久具　宏司・他……47
月経困難症と月経過多症に対する低用量 Bonzolの 効果……柳沼　烝・他……51
Gestrinone による骨盤子宮内膜症の治療—用量による比較検討—……玉舎　輝彦・他……58
子宮内膜症に対する gestrinone 療法の効果と副作用……中村　元一・他……61
子宮線筋症由来細胞の培養—子宮内膜 および 子宮筋層由来培養細胞との比較—……大塚　治夫・他……72
当科不妊外来における不妊因子および治療成績に関する統計的考察……金田　幸枝・他……78
精液検査としてのヒト精子 DNA 量の測定……中川　恵彰・他……84
逆行性射精……布施　秀樹・他……89
乏精子症に対する補中益気湯の効果……太田　博孝・他……94
ウシ頸管粘液を用いたヒト精子の運動性評価……宮崎　豊彦・他…100
Excitatatory and Inhibitory Orthodromic Responses of Preoptic Neurons to Stimulation of the Hypothalamus in Various Endocrine Statuses of Rat……Toshi WATANABE…106
家兎および マウスの 反復過排卵誘起処理における 排卵反応と抗性腺刺激ホルモン抗体価の推移……遠藤　克・他…113
抗ブタ透明帯抗体の *In vitro* 受精阻止作用……林　清士・他…119
A Study on the Number of Spermatozoa Required in Aritificial Insemination into the Oviduct in Rabbits……Kiichi KANAYAMA・他…129

Japanese Journal of Fertility and Sterility

(Vol. 32, No. 4, 1987)

Japanese Society of Fertility and Sterility

CONTENTS

Original

Serum Somatomedin A and Pleasma Somatostatin Levels in Maternal Clirculation during Pregnancy and Puerperium, Ammiotic Fluid and Fetal Cord Bloood ····· *S. Usuki* ···· 1

Prolactin Correlates with β-Endorphin and Growth Hormone in the Amniotic Fluid of Second Trimester Gravidas ? ····· *M. Nagae* ····13

Prolactin Responses to a Dopamine Antagonist in Hyperprolactinemic Women with Pituitary Micro- and Macroadenomas····· *K. Seki & K. Kato* ····18

Prediction of Efficacy of Bromocriptine Therapy in Euprolactinemic Infertile Women : The Usefulness of TRH and LH-RH Tests····· *K. C. Lin, M. Koshida, Y. Noda, H. Kankaki, S. Taii & T. Mori* ····21

Clinical Usefulness of the Measurment of Urinary Luteinizing Hormone in Normal Ovulatory Cycle with a Simple Test Kit (Discretest)····· *K. Takahashi, K. Yoshino, A. Uchida, M. Kusakari, A. Nishigaki, T. Shirai & M. Kitao* ····29

Preliminary Application of the Low Level Urinary Estrogen Measurement for the Management of Follicular Phase in *in vitro* Fertilization and Embryo Transfer····· *T. Wada, M. Tanikawa, H. Terada, T. Toda, A. Kikugawa, Y. Mio & K. Maeda* ····35

A Direct Radioimmunoassey of Pregnanediol in Urine by the Use of [1, 2, 6, 7-^{3}H] Pregnanediol····· *S. Yoshimura, M. Kobayashi, A. Ikegawa, K. Satoh, Y. Yoshida, T. Tsujii, R. Ohkawa, A. Kanbegawa & K. Arai* ····41

Effect of Unkeitoon the Relase of Gonadotropins in Cultured Rat Pituitary Cells ····· *K. Kugu, N. Hayashi, Y. Taketani & M. Mizuno* ····47

Effect of Low Dosages of Danazol (50mg and 100mg) on Dysmenorrhea and Hypermenorrhea····· *T. Yaginuma, T. Okamura, T. Takeuchi, O. Nishii & S. Suzuki* ····51

Treatment of Pelvic Endometriosis with Gest rinoe —Comparative Studies on Effectiveness in Different Doses ····· *T. Tamaya, J. Fujimoto, Y. Fujimoto, I. Kawabata & H. Okada* ····58

Effects of Gestrinone for Tre ating Endometriosis Externa·····*G. Nakamura, N. Ookubo, T. Onoue & H. Nakano* ····61
Primary Culture of Cells Derived from Uterine Adenomyosis —Comparison with Cultured Cells Derived from Endometrium and Myometrium— ·····*H. Otsuka, K. Yoshida & Y. Okamura* ····72
Clinical Studies on Infertility Patients at San-ikukai Hospital —Clinical Study on Results of Treatments of Infertilxty—·····*S. Kaneda, K. Aisaka, K. Kokuho, S. Ando & K. Yoshida* ····78
Measuring of the DNA Content of Human Sperm for the Examination of the Seminal Fluid·····*Y. Nakagawa, M. Asai, M. Noguchi, M. Nakanishi & M. Ishibara* ····84
Retrograde Ejaculation·····*H. Fuse, H. Sumiya, H. Ishii & I. Shimazaki* ····89
Effects of Hotyu-ekki-to on the Patients with Oligospermia·····*H. Ota, M. Fukushima, H. Kodama & M. Maki* ····94
Evaluation of Human Sperm Mortility with Bovine Cervical Mucus·····*T. Miyazaki, K. Tanabe, M. Natori, R. Aoki, K. Endo, T. Kobayashi & R. Iizuka* ···100
Excitatory and Inhibitory Orthodromic Responses of Neurons to Stimulation of the Hypothalamus in Various Endocrine Statuses of Rats ·····*T Watanabe* ···106
The Ovulation Response and Changes in Antigonadotropic Hormone Antibody Levels Associated with Repeated Inducement of Superovulation in Rabbits and Mice·····*T. Endo, N. Ito, K. Kanayama & Y. Sakuma* ···113
Effects of Anti-pig-zona Antibodies on Fertilization *In vitro*····*S. Hayashi, Y. Noda, I. Takai, T. Mori, T. Nagai & A. Iritani* ···119
A Study on the Number of Spermatozoa Required in Artificial Insemination into the Oviduct in Rabbits·····*K. Kanayama, T. Sankai, T. Endo & Y. Sakuma* ···129

日本不妊学会雑誌
第32巻第4号 1987

SERUM SOMATOMEDIN A AND PLASMA SOMATOSTATIN LEVELS IN MATERNAL CIRCULATION DURING PREGNANCY AND PUERPERIUM, AMNIOTIC FLUID AND FETAL CORD BLOOD

Satoshi USUKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, Sakura-mura, Niihari-gun, Ibaraki 305, Japan
(Director: Prof. Hirokazu Iwasaki)

Abstract: Serum somatomedin A by radioreceptor assay (RRA) and plasma somatostatin (SRIF) were determined in the maternal blood during pregnancy and postpartum period, amniotic fluid and fetal cord blood at full term delivery.

The levels of somatomedin A throughout gestation showed a significant ($p<0.05$) positive relationship to gestational age, while the levels of SRIF had no correlationship with gestational age.

The mean level of somatomedin A of mothers at term (0.83U/ml) was similar to that in the nonpregnant state and significantly ($p<0.05$) higher than that at 1-6 days postpartum. The amniotic fluid level of somatomedin A was almost undetectable and mean fetal cord somatomedin A levels were 0.67 and 0.58U/ml in arterial and venous sera respectively. There was a significant difference ($p<0.001$) in somatomedin A levels between maternal and fetal cord sera. Additionally, the somatomedin A levels in maternal serum were negatively correlated ($p<0.02$) to those in fetal cord venous serum.

The levels of SRIF during pregnancy were relatively variable at each week and the mean level at term (5.87 pg/ml) was the same as in the nonpregnant state. The mean level in amniotic fluid at term delivery (4.77 pg/ml) was not significantly different from that in maternal plasma. In contrast, the mean level in fetal cord venous plasma was 8.57 pg/ml (approximately twice the maternal level) with remarkable variable levels and trended to be higher than the mean levels in the paired maternal (4.88 pg/ml) and fetal cord venous plasmas (5.02 pg/ml) although there was no significant difference between each level. The SRIF levels in fetal cord arterial and venous plasmas were negatively correlated ($p<0.05$) with each other. There was no significant difference between maternal SRIF levels at term delivery and postpartum ones except for a significant ($p<0.05$) difference on the 1st postpartum day.

The levels of somatomedin A were unrelated to those of SRIF in maternal and fetal cord blood and amniotic fluid. In addition, both somatomedin A and SRIF levels were not correlated with fetal birth weight and placental weight at term delivery.

(Jap. J. Fert. Ster., 32(4), 531-542, 1987))

Introduction

The recent advent of precise and new development of the radioimmunoassay has enabled us to know the various kinds of hormones, hormone-like substances, enzymes, foreign poteins and other substances circulating in the mother and fetus during pregnancy.

Recently, Usuki[1] measured simultaneously the levels of pregnenolone, pregnenolone-sulfate, progesterone, 17α-hydroxyprogesterone, dehydroepiandrosterone, testosterone, estradiol-17β, estriol, cortisol, hCG, hCG-β, prolactin, growth hormone (GH), thyroid-stimula-

ting hormone, somatomedin A, cystine aminopeptidase and carcinoembryonic antigen in healthy women throughout pregnancy, and then determined the secretion patterns and their mutual relationships in order to assess actual normal physiological information regarding maternal fetoplacental functions and pregnancy well-being.

The somatomedins are known to be GH-dependent tissue growth factors[2] and, in contrast to growth promoting or insulin-like activities of somatomedins, SRIFs are believed to be GH inhibiting factors (somatotropin-release inhibiting factors[3]). Furthermore, Berelowitz et al.[4] report that GH acts at the level of hypothalamus to stimulate synthesis and release of SRIF and that somatomedin-C participates in the GH negative feed-back loop with an immediate effect on hypothalamic SRIF in rats. However, the levels of these peptides have no relationship to GH levels and other substances related to fetal growth and development in maternal circulation throughout gestation[1]. Considering the fact that somatomedin A and SRIF are closely correlated with GH and with each other in the nonpregnat state[2,3] although their actions are inverse, somatomedin A and SRIF during pregnancy are also supposed to have some interdependency on each other.

The purpose of this study was to determine the concentrations of somatomedin A and SRIF in maternal blood circulation during pregnancy and postpartum period, amniotic fluid and fetal cord blood at full term delivery, and to detect the relationship between these peptides and their correlations to birth weight and placental weight.

Materials and Methods

Fifteen healthy women with normal pregnancies who were vaginally delivered of normal viable infants at term gestation were investigated. The term "weeks of gestation" within the context of this paper was expressed as weeks from the onset of the last menstrual period.

Maternal venous blood samples were serially obtained between 10:00 and 12:00 at approximately 2-week intervals during pregnancy and 1-10 postpartum days.

Fetal cord arterial and venous blood samples and amniotic fluid were obtained at the time of normal term delivery of this group of 15 women. Amniotic fluid apparently contaminated with blood was excluded from this study.

All samples were divided into two groups: I) serum and amniotic fluid for determinations of somatomedin A (group I), and II) plasma and amniotic fluid for radioimmunoassay of SRIF (group II).

Samples in group I were centrifuged at 3,000 rpm at 4°C for 10 minutes immediately after collected and the sera were frozen and kept until assayed for the concentrations of somatomedin A, and, at the same time, samples in group II were drawn into prechilled tubes containing EDTA 2 Na-Tragyrol, centrifuged at 3,000 rpm at 4°C for 10 minutes, the supernatant removed by aspiration and then frozen and kept at −20°C until the assay of SRIF.

The somatomedin A levels were assayed by RRA using human placental membane and ^{125}I-somatomedin A according to the method of Takano et al.[5,6].

The levels of SRIF were determined by the method of Saito and Saito[7].

Each level was expressed as U/ml for somatomedin A and pg/ml for SRIF.

Data were statistically assessed by the Student's t test and statistical package for the social science (SPSS) on a FACOM M-380 computer (Fujitu Co., Ltd., Tokyo, Japan). The level of $p<0.05$ was regarded as a significant difference.

Results

The concentrations of somatomedin A in maternal serum during gestation were shown in Fig. 1.

The mean levels of somatomedin A gradually increased at weeks 5-15 with a mean level of 0.85 U/ml ±0.29 (mean±SD) (range 0.39-2.05), receded to low levels at weeks 16-20 (0.75±0.33; range 0.34-1.45) with the lowest level at week 17 (0.69±0.38; range 0.34-1.45), and then slowly increased at weeks 21-24 (0.90±0.44; range 0.38-1.62).

After week 23 the mean levels revealed an almost plateau till week 36 (0.96±0.50; range 0.33-2.05) and gradually increased till term (0.99±0.36; range 0.48-1.83). The hi-

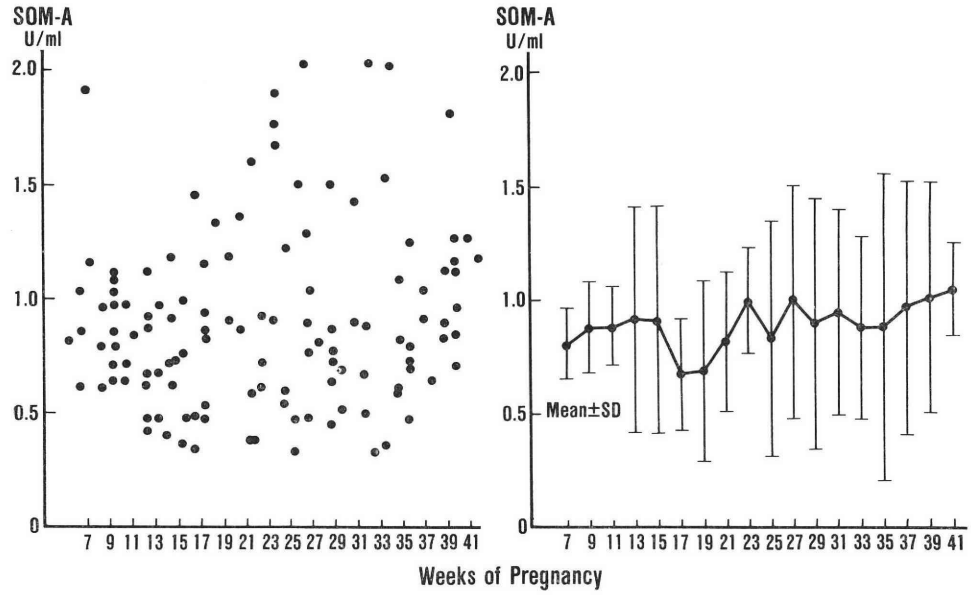


Fig. 1 Somatomedin A levels in maternal serum during pregnancy. Individual data are shown on the left and the mean±SD, grouped in two week periods, are shown on the right.

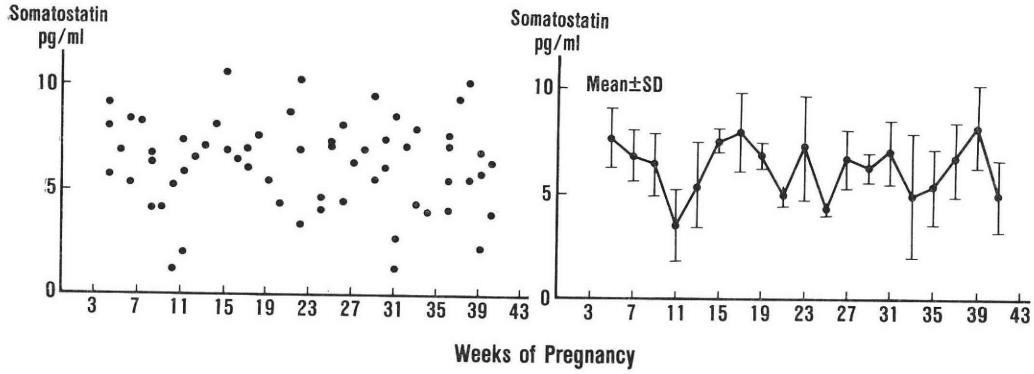


Fig. 2 Somatostatin levels in maternal plasma during gestation. Individual data are shown on the left and the mean±SD, grouped in two week periods, are shown on the right.

ghest mean level was obtained at week 41 (1.07±0.19; 0.71-1.27) though there was no significant difference between individual week values.

As shown in Fig. 2, the mean levels of SRIF in maternal plasma during gestation gradually decreased at weeks 4-12 (5.88 pg/ml±2.15 mean±SD; range 1.20-9.10) with the lowest mean level at week 11 (3.20±2.00; range 1.20-5.20), slowly increased at weeks 13-16 (7.76±1.46; range 6.50-10.50) and then decreased at week 17-26 (6.17±1.91; range 3.30-10.10). After that, there was a rise in the mean concentration at weeks 27-39 (6.25±2.06; range 1.30-10.00) except for the low level at weeks 33-35 (5.06±2.51; range 1.30-8.40) and then decreased at weeks 40-41 (4.92±1.68; range 2.20-6.70). The highest levels were 8.20±2.01 (range 5.40-10.00) at weeks 38-39.

The levels of somatomedin A, and not SRIF, during gestation were positively ($p<0.05$) related to gestational age.

The somatomedin A level in amniotic fluid at term delivery was 0.68 in only one case and undetectable in other cases (Fig. 3).

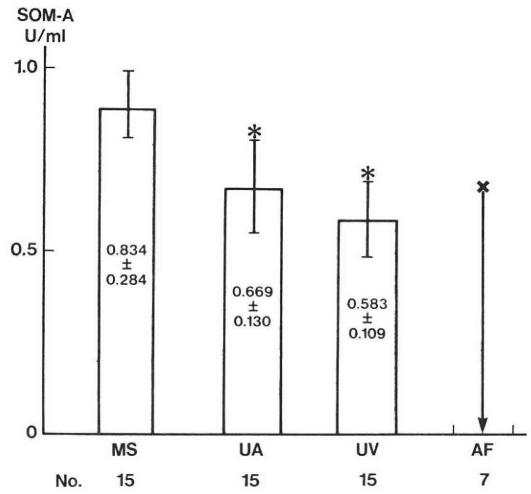


Fig. 3 Somatomedin A levels in maternal and fetal cord sera and amniotic fluid at normal term delivery. Data represent means±SD (vertical bars). MS; maternal serum at term, UA; fetal cord arterial serum, UV; fetal cord venous serum, AF; amniotic fluid. (↓) undetected.
*$p<0.001$ compared with maternal serum levels.

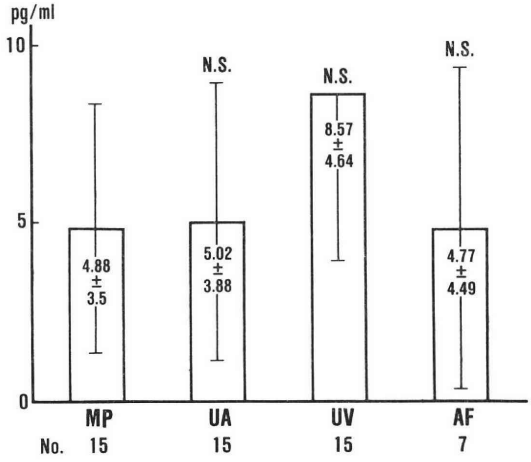


Fig. 4 Somatostatin levels in maternal and fetal cord plasmas and amniotic fluid at normal term delivery. Data represent means±SD(vertical bars). MP;maternal plasma at term, UA; fetal cord arterial plasma, UV; fetal cord venous plasma, AF; amniotic fluid. NS; not significant compared with maternal plasma levels.

The SRIF level in amniotic fluid was 4.77±4.49 and not significantly different as compared with that in the paired maternal plasma (4.88±3.5) (Fig. 4).

Table 1 Correlation coefficients of somatomedin A or somatostatin(SRIF) levels in maternal and fetal cord blood and amniotic fluid at term delivery

Variables	Correlation coefficient		
	n	r	p
Somatomedin A			
1. MB vs FCA	15	+0.193	ns
2. MB vs FCV	15	−0.614	$p<0.02$
3. FCA vs FCV	15	−0.226	ns
SRIF			
1. MB vs FCA	15	−0.217	ns
2. MB vs FCV	15	−0.412	ns
3. FCA vs FCV	15	−0.615	$p<0.05$
4. MB vs AF	7	−0.367	ns
5. FCA vs AF	7	−0.524	ns
6. FCV vs AF	7	−0.632	ns

MB; maternal blood, FCA; fetal cord arterial blood, FCV; fetal cord venous blood, AF; amniotic fluid, ns; not significant at the level of $p<0.05$.

The concentrations of somatomedin A and SRIF in the paired maternal and fetal cord blood were shown in Figs. 3-4.

The levels of somatomedin A in fetal cord arterial and venous sera were 0.67±0.13 (range 0.46-0.90) and 0.58±0.11 (range 0.33-0.75) respectively, and the former level was a little higher than the latter one with no significant difference. The fetal cord serum level was significantly ($p<0.001$) lower than that in the paired maternal serum (0.83±0.28; range 0.63-1.21), and the level in fetal cord venous serum was negatively correlated ($r=-0.614$, $p<0.02$) with that in maternal serum (Table 1).

The levels of SRIF were 5.02±3.88 and 8.57±4.64 in fetal cord arterial and venous plasmas, respectively, and the latter level trended to increase relatively more than the former one, but there was no significant difference between each level. However, the levels in fetal cord arterial and venous plasmas were negatively correlated ($r=-0.615$, $p<0.05$) with each other (Table 1). No significant difference was detected between fetal cord

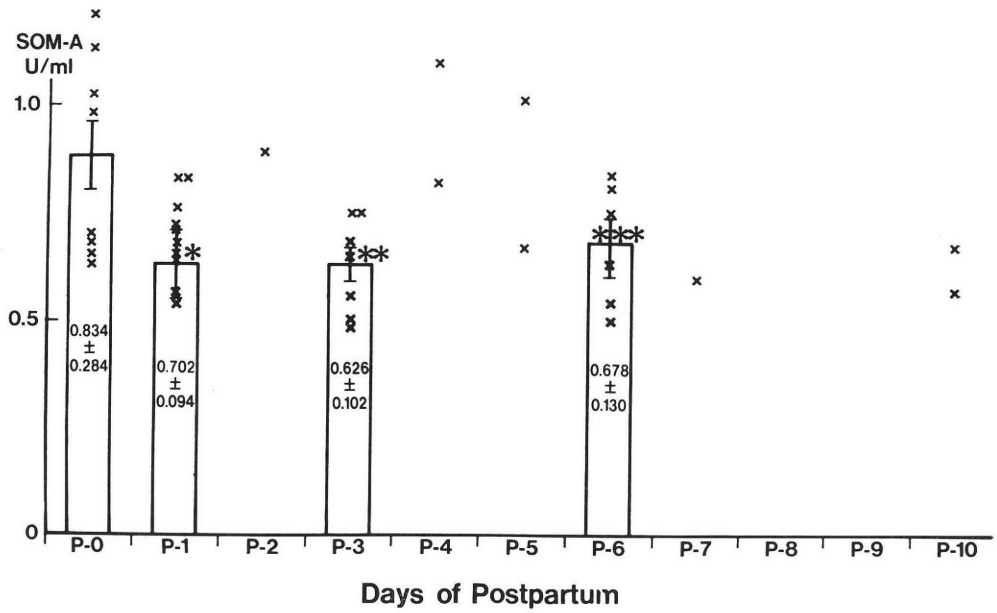


Fig. 5 Somatomedin A levels in serum from mothers during postpartum period. Data are the mean±SD (vertical bars). P-0 ; maternal serum at term delivery, P-1 ; postpartum day 1, P-3 ; postpartum day 3, P-6 ; postpartum day 6.
*$p<0.001$ compared with maternal serum levels at delivery.
**$p<0.01$ compared with maternal serum levels at delivery.
***$p<0.05$ compared with maternal serum levels at delivery.

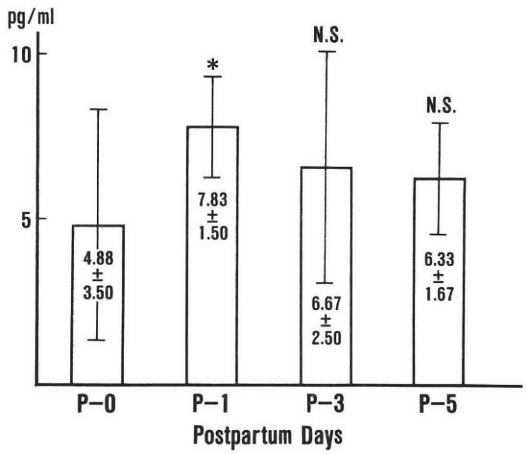


Fig. 6 Somatostatin levels in plasma from mothers during postpartum period. Data are the mean ±SD (vertical bars). P-0 ; maternal plasma at term delivery, P-1 ; postpartum day 1, P-3 ; postpartum day 3, P-5 ; postpartum day 5.
*$p<0.01$ compared with maternal plasma levels at delivery. NS ; not significant compared with maternal plasma levels at delivery.

SRIF levels and the paired maternal levels (4.88±3.50 ; range 2.20–10.00).

As shown in Fig. 5, the somatomedin A levels were 0.70±0.09 (range 0.54–0.83), 0.63±0.10 (range 0.49–0.75) and 0.68±0.13 (range 0.50–1.01) on the 1st, 3rd and 6th postpartum day, respectively, and significantly ($p<0.001$, $p<0.01$, $p<0.05$) decreased than the paired maternal levels with a tendency towards increased levels with the progress of postpartum days.

The levels of SRIF were 7.83±1.50 (range 5.30–9.10), 6.67±2.50 (range 4.40–8.00) and 6.33±1.67 (range 4.10–8.20) on the 1st, 3rd and 5th postpartum day, respectively, and there was a significant ($p<0.01$) difference between the levels on the 1st postpartum day and the paired maternal levels (Fig. 6).

The levels of somatomedin A and SRIF in maternal and fetal cord blood and amniotic fluid at term delivery were not significantly correlated with birth weight of newborns and placental weight (Table 2).

Table 2 Correlation coefficients of somatomedin A and somatostatin (SRIF) in maternal and fetal cord blood and amniotic fluid at term delivery considered relevant to birth weight and placental weight

Variables	Correlation coefficient		
	n	r	p
Somatomedin A vs SRIF			
1. MB	15	+0.464	ns*2
2. FCS	15	+0.389	ns
3. FCV	15	+0.180	ns
4. AF*1	7	—	—
Somatomedin A or SRIF vs birth weight			
1. MB			
somatomedin A	15	−0.213	ns
SRIF	15	+0.306	ns
2. FCA			
somatomedin A	15	+0.495	ns*2
SRIF	15	+0.025	ns
3. FCV			
somatomedin A	15	−0.102	ns
SRIF	15	+0.025	ns
4. AF			
somatomedin A*1	7	—	—
SRIF	7	+0.036	ns
Somatomedin A or SRIF vs placental weight			
1. MB			
somatomedin A	15	+0.177	ns
SRIF	15	+0.028	ns
2. FCA			
somatomedin A	15	±0.000	ns
SRIF	15	+0.422	ns*2
3. FCV			
somatomedin A	15	+0.039	ns
SRIF	15	+0.236	ns
4. AF			
somatomedin A*1	7	—	—
SRIF	7	+0.202	ns

MB; maternal blood, FCA; fetal cord arterial blood, FCV; fetal cord venous blood, AF; amniotic fluid, ns; not significant at the level of $p<0.05$.

*1 Somatomedin A level was 0.68 U/ml in only one case.

*2 $0.05<p<0.10$

Discussion

The plasma in human contains GH-dependent multitargetal growth polypeptides; somatomedin A, somatomedin B, somatomedin C, insulin-like growth factor 1 (IGF-I), insulin-like growth factor 2 (IGF-II), and multiplication-stimulating activity (MSA)[8-16]. As suggested by Van Wyk et al.[17], and Hintz et al.[18], somatomedin C and IGF-I are the same molecule, and somatomedin A, a biologically similar peptide with a neural isoelectric point[19], has been shown by Enberg et al[20]. to be also identical to IGF-I. In contrast, MSA and IGF-II are similar in amino acid position [21,22].

Somatomedin A levels in normal adult female serum are 0.82 ± 0.02[5] and there is no significant difference in the somatomedin levels between males and females[22,23]. The levels of somatomedin A during pregnancy were 0.85 ± 0.07, 0.90 ± 0.16, and 0.95 ± 0.08 at weeks 6-15, 16-27, 28-41 respectively, and had a tendency towards increased basal levels with increasing gestational age. However, there was no significant difference in the levels between pregnancy and nonpregnant state.

Bala et al.[24] report that the mean somatomedin level at term, measured by an *in vitro* bioassay by utilizing hypophysectomized rat costal cartilage segments, is similar to nonpregnant female or pooled adult male reference serum and their findings are in consistence with other investigators using the hypophysectomized rat cartilage bioassay[25,26]. In this study, somatomedin A was measured by RRA using human placental membranes[5,6].

The somatomedin levels throughout pregnancy have previously been shown to be higher than[27], lower than[24], and similar to normal adults[28]. Our data are in consistence with those by Bala et al.[24] although the individual levels are different from each other.

Since estrogen given at high levels has been associated with a decrease in somatomedin levels in acromegalics[29] and estrogen has inhibitory effects on somatomedin generation[29], estrogen or other substances in serum, which act as inhibitors in the somatomedin assay[24], may lower the levels during pregnancy. This fact can not explain why the

somatomedin A level during pregnancy has a positive relationship to gestational age.

According to Andersen et al.[30], serum somatomedin A levels during pregnancy have a negative relationship ($p<0.05$) to estrogen levels but our previous report[1] shows a positive relationship between somatomedin A and estrogen levels in serum throughout pregnancy, and furthermore, somatomedin A levels show the lowest ones at weeks 16–17, when the placental formation is completed, although there is no remarkable change in serum estrogen levels at that time[1], suggesting that the lowest levels of somatomedin A may be caused by the unknown factors except for estrogen which are probably related to the completion of placental formation.

Furlanetto et al.[31] report that placental lactogen (hPL) may mediate the increment in somatomedin C, and somatomedin C generation is induced by hPL[32,22] and prolactin[29,34,35].

Bala et al.[24] indicate that the relatively higher levels of somatomedin A near 28 weeks and at term pregnancy may be due to stimulation of somatomedin production by hPL and prolactin respectively, and Wilson et al.[19] suggest that changes in plasma hPL levels may be responsible for both the rise in somatomedin during gestation and the rapid fall postpartum. However, these speculations are relatively hazardous since there is no significant correlationship between somatomedin and hPL and prolactin levels during human pregnancy[1,36] and the levels of somatomedin A remain low throughout gestation in hyperprolactinemic women (unpublished data), although hPL may stimulate somatomedin production in some degree in pregnant women.

In this study, the somatomedin A level in amniotic fluid at term delivery was undetected except for 0.68 U/ml in only one case. According to the report of Moberg et al.[37] using RRA, somatomedin A levels are higher in amniotic fluid than in maternal serum and the amniotic fluid somatomedin A level may be an indicator of fetal CNS damage. In contrast, Bala et al.[24] report lower somatomedin levels in amniotic fluid than in maternal serum, and Andersen et al.[30] show the levels compatible with the maternal ones. Furthermore, Chochinov et al.[34,36] suggest that a peak of somatomedin C in mid-term human amniotic fluid due to a somatomedin binding protein without somatomedin bioactivity.

These differences in amniotic fluid somatomedin A levels may be attributable to differences in assay methods and species of somatomedin. This clarification awaits further study.

The somatomedin A levels in fetal cord serum at term delivery were significantly ($p<0.001$) lower than those in the paired maternal serum, while the levels in fetal cord arterial serum tended to be relatively higher than those in fetal cord venous serum with no significant difference. Furthermore, somatomedin A levels in maternal and fetal cord venous sera were negatively correlated ($p<0.02$) with each other, but the levels in fetal cord arterial serum were not correlated with those in maternal or fetal cord venous serum. This result suggests the possibility that fetuses at term pregnancy secrete somatomedin A in consistence with the report by Bala et al.[24] that, at term gestation, somatomedin A in fetal serum is not primarily derived from transfer of somatomedin from maternal serum across the placenta. And furthermore, it is also indicated that somatomedin A is produced not actively by the placenta. Low levels of IGF-I at birth have been also previously reported[38-40]. According to Svan et al.[41] and Hintz et al.[42], there is no significant difference between fetal cord and maternal serum somatomedin A levels, and the combined somatomedin A and somatomedin B in fetal cord serum are positively correlated with those in maternal serum[41].

There are several reports on the relationships between somatomedin levels and fetal growth[22,37,38,41,43-46].

In agreement with our data, Svan et al.[41] suggest no relationship between somatomedin A and fetal birth weight although the combined somatomedin A and somatomedin B in the cord blood are positively correlated ($p<0.05$) to birth weight. Bala et al.[38] also report no correlation between somatomedin C and birth weight. In contrast, Moberg et al.[37], Gluckman et al.[43], Ashton and Vesey[44], Foley et al.[35], D'Ercole and Underwood[46] and Benn-

ett et al.[22] report the relationship between somatomedin and fetal growth. Additionally, somatomedin C has been proved to be involved in regulation of fetal growth and development[22,32,37,43,46]. According to Bennett et al.[22], birth weight is most strongly correlated with the IGF-II levels, but is also correlated with levels of IGF-I and somatomedin peptide content and gestational age in all infants. The infants with intrauterine growth retardation reveal low somatomedin activity[45,46]. However, our data that there was no significant difference between somatomedin A levels in maternal, fetal cord and amniotic fluid levels and fetal birth weight indicate that the somatomedin A level at term is not a good indicator of fetal growth and development. However, the possible effect or role of somatomedin A on fetal growth and development remains to be elucidated.

According to D'Ercole et al.[46], somatomedin C levels in fetal cord serum are closely correlated with placental weight. However, in this study, somatomedin A levels in maternal and fetal cord serum and amniotic fluid are unrelated to placental weight.

In this study, the somatomedin A level throughout pregnancy was positively correlated ($p<0.05$) to gestational age in agreement with the report of Gluckman et al.[43] that there is a positive relationship between somatomedin levels and gestational age. However, considering the fact that estrogen may have some effects on somatomedin generation, the level of somatomedin A would not be justified to havea positive correlation to gestational age.

The levels of somatomedin A in the postpartum period were significantly decreased when compared with maternal levels at term delivery. This may be correlated in part to the disappearance of hPL[20,31,33] although there is no relationship between somatomedin and hPL levels during pregnancy[1].

The mean level of GH remains low and almost unchanged during pregnancy[1] and the somatomedin levels are not correlated with GH levels during pregnancy[1] and in fetal cord serum[43] although the somatomedin generation is GH-dependent[2]. The GH levels in fetal cord serum are significantly higher than those in the paired maternal serum and these high neonatal levels are hypothesized to be a compensatory increase to overcome factors suppressing somatomedin production in fetal life[42].

In contrast, it is also wellknown that SRIF has a growth-hormone inhibitory factor. Taking it into consideration that the somatomedin generation is dependent on GH[2] SRIF is also supposed to have some relation to somatomedin A.

Both IGF-I and IGF-II levels are known to rise in response to human GH therapy in patients with GH deficiency[6,47,48] and recently, Berelowitz et al.[4] suggested that there may be a dual mechanism for the negative feedback of GH on SRIF release, one mediated directly by GH itself and the other through its peripheral effector, somatomedin C; rat GH promotes synthesis and release of the somatomedins, including somatomedin C and both somatomedin C and GH act rapidly at the level of the hypothalamus to stimulate SRIF release, thereby inhibiting further GH secretion. Should this mechanism exist in human, somatomedin A and SRIF would be very closely correlated with each other.

Little is known regarding the role of SRIF in fetal growth and development and the relationship between SRIF and somatomedin A during pregnancy. In this study, the levels of SRIF were variable throughout pregnancy and the mean levels are low at weeks 11, 21, 25 and 41. In contrast to somatomedin A levels, SRIF levels were unrelated to gestational age and those of progesterone, estradiol-17β, cortisol, hPL and cystineaminopeptidase during gestation[1]. This fact indicates that SRIF may have little role in placental function. The detaied mechanism also requires further study.

The mean level of SRIF in amniotic fluid at term pregnancy was 4.77 and compatible with the level in the paired maternal plasma though there was no correlation with each other ($r=-0.367$). This suggests that SRIF levels in amniotic fluid do not reflect the maternal levels.

Recently, Kumasaka et al.[49] using the radioimmunoassay and the indirect immunofluorescent method have proved the existence of SRIF in cytotrophoblasts of the chorionic villi and in stromal cells of the decidua of pregna-

nt women.

According to Fitz-Patrick and Patel[50], SRIF-like immunoreactivity (SLI) levels vary with gestational age and the levels at weeks 15-20 are four times greater than the mean value at weeks 32-43.

The mean level of SRIF in fetal cord venous plasma was higher than those in both fetal cord arterial and maternal plasmas at term although there was no significant difference. In addition, the SRIF levels in fetal cord venous plasma were negatively correlated ($p<0.05$) with those in fetal cord arterial plasma but not those in maternal plasma. This suggests that SRIF may be actively synthesized within the placenta. In contrast to the report by Fitz-Patrick and Patel[50] that the SLI contained amniotic fluid is of fetal origin, the SRIF levels in amniotic fluid were not correlated with those in fetal cord plasma.

SRIF levels in maternal and fetal cord plasmas and amniotic fluid were unrelated to fetal birth weight or placental weight at term delivery.

The SRIF level on the first postpartum day was significantly ($p<0.01$) higher than that in maternal serum at delivery and the mean levels on the third and fifth postpartum day tended to increase than those at delivery although there was no significant difference between them.

As mentioned before, somatomedin A and SRIF are closely related to GH synthesis and to each other in the nonpregnat state[4], suggesting the mutual relationships during pregnancy.

However, there was no significant difference between somatomedin A and SRIF levels during pregnancy and in the postpartum day, amniotic fluid and fetal cord. Additionally, they were not correlated with GH levels during pregnancy[1], fetal birth weight and placental weight at term delivery. Somatomedin A levels during pregnancy were positively related ($p<0.05$) to gestational age, whereas SRIF levels were unrelated to gestational age. It remains undetermined whether the physiogical role of somatomedin A and SRIF during pregnancy is quite different from that in the nonpregnant state or they are unrelated directly to fetal growth and development.

Acknowledgements

The author is grateful to Dr. K. Takano, Associate Professor, Department of Medicine, Tokyo Women's Medical College, Tokyo, Japan, for determining the somatomedin A levels and giving him some suggestions. The technical assistance of Mmes S. Kawamura and M. Kusumi is also acknowledged.

References

1) Usuki, S.: Dynamics and kinetics of various steroid and protein hormones, somatomedin A, cystine-amniopeptidase and carcinoembryonic antigen in maternal blood during pregnancy and their mutual relationships. Jap. J. Fert. Steril., 32 : 404 1987
2) Daughaday, W. H., Hall, K., Raben, M., Salmon, W. D. Jr., Van DEN Brande and Van Wyk, J. J.: Somatomedin: proposed designation for sulphation factor. Nature (Lond), 235 : 107, 1972
3) Brazeau, P., Vale, W., Bürgus, R., Ling, N., Butcher, M., Rivier, J. and Guillemin, R.: Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. Science, 179 : 77, 1973
4) Berelowitz, M., Szabo, M., Frohman, L. A., Firestone, S., Chu, L. and Hintz, R. L.: Somatomedin-C mediates growth hormone negative feedback by effects on both the hypothalamus and the pituitary. Science, 212 : 1279, 1981
5) Takano, K., Hall, K., Fryklund, L., Holmgren, A., Sievertsson, H. and Uthne, K.: The binding of insulin and somatomedin A to human placental membrane. Acta Endocrinol., 80 : 14, 1975
6) Takano, K., Hizuka, N., Shizume, K. and Hall, K.: Effect of human growth hormone on serum somatomedin A in patients with growth hormone deficiency. Endocrinol. Japon., 24 : 359, 1977
7) Saito, H. and Saito, S.: Somatostatin. Nihon Rinsho (a special autumn number), 40 : 735, 1982
8) Froesch, E. R., Bürgi, H., Ramseier, E. B., Bally, P. and Labhart, A: Antibody-suppressible and nonsuppressible insulin-like activity in human serum and their physiologic significance. An insulin assay with adipose tissue of increased precision and specificity. J. Clin. Invest., 42 : 1816, 1963

9) Hall, K.: Human somatomedin: determination, occurrence, biological activity and purification. Acta Endocrinol. (Kbh) [Suppl], 163: 1, 1972
10) Van Wyk, J. J., Underwood, L. E., Baseman, J. B., Hintz, R. L., Clemmons, D. R. and Marshall, R. N.: Exploration of the insulinlike and growth-promoting properties of somatomedin by membrane receptor assay. Adv. Metab. Disord., 8: 127, 1975
11) Fryklund, L., Skottner, A., Sievertsson, H. and Hall, K.: Somatomedin A and B. Isolation, chemistry and *in vivo* effects. Proceedings of the Third International Symposium on Groth Hormone, International Congress Series no. 381: 156, Excerpta Medica, Amsterdam, 1976
12) Fryklund, L., Skottner, A. and Hall, K.: Chemistry and biology of the somatomedins. (ed, K. W. Kastrup, and J. H. Nielsen) Proceedings of the 11th FEBS Meeting, vol. 48: 65, Pergamon Press, New York, 1978
13) Rinderknecht, E. and Humbel, R. E.: Polypeptides with nonsuppressible insulin-like and cell growth promoting activity in human serum: isolation, chemical characterization and some biological properties. Proc. Natl. Acad. Sci., 73: 2365, 1976
14) Nissley, S. P., Passamani, J. and Short, P.: Stimulation of DNA synthesis, cell multiplication, and ornithine decarboxylase in 3T3 cells by multiplication stimulating activity (MSA). J. Cell Physiol., 89: 393, 1976
15) Moses, A. C., Nissley, S. P., Cohen, N. L. and Rechler, M. M.: Specific binding of a somatomedin-like polypeptide in rat serum depends on growth hormone. Nature (Lond), 263: 137, 1976
16) Hall, K., Brandt, J., Enberg, G. and Fryklund, L.: Immunoreactive somatomedin A in human serum. J. Clin. Endocrinol. Metab., 48: 271, 1979
17) Van Wyk, J. J., Svoboda, M. E. and Underwood, L. E.: Evidence from radioligand assays that SM-C and IGF-I are similar to each other. J. Clin. Endocrinol. Metab., 50: 206, 1980
18) Hintz, R. L., Liu, F. and Rinderknecht, E.: Somatomedin-C shares the carboxy-terminal antigenic determinants with insulin-like growth factor I. J. Clin. Endocrinol. Metab., 51: 672, 1981
19) Wilson, D. M., Bennett, A., Adamson, G. D., Nagashima, R. J., Liu, F., DeNatale, M. L., Hintz, R. L. and Rosenfeld, R. G.: Somatomedins in pregnancy: A cross-sectional study of insulin-like growth factors I and II and somatomedin peptide content in normal human pregnancies. J. Clin. Endocrinol. Metab., 55: 858, 1982
20) Enberg, G., Carlquist, M., Jörnvall, H. and Hall, K.: The characterization of somatomedin A, isolatedby microcomputer-controlled chromatography, reveals an apparent identity to insulin-like growth factor I. Eur. J. Biochem., 143: 117, 1984.
21) Marguart, H., Todaro, G. J., Henderson, L. E. and Orozian, S.: Purification and primary structure of a polypeptide with multipilication stimulating activity from rat liver cell cultures. J. Biol. Chem., 256: 6859, 1981
22) Bennett, A., Wilson, D. M., Liu, F., Nagashima, R., Rosenfeld, R. G. and Hintz, R. L.: Levels of insulin-like growth factors I and II in human cord blood. J. Clin. Endocrinol. Metab., 57: 609, 1983
23) Giordano, G., Foppiani, E., Minuto, F. and Perroni, D.: Growth hormone and somatomedin behaviour in the newborn. Acta Endocrinol., 81: 449, 1976
24) Bala, R. M., Wright, C., Bardai, A. and Smith, G. R.: Somatomedin bioactivity in serum and amniotic fluid during pregnancy. J. Clin. Endocrinol. Metab., 46: 649, 1978
25) Chesley, L. C.: Growth hormone activity in human pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol., 84: 1075, 1962
26) Daughaday, W. H., Salmon, W. D. Jr. and Alexander, F.: Sulfation factor activity of sera from patients with pituitary disorders. J. Clin. Endocrinol. Metab., 19: 743, 1959
27) Heinrich, V. E., Schalch, Jawadi, M. H. and Johnson, C. J.: NSILA and foetal growth. Acta Endocrinol. (Copenh), 90: 534, 1979
28) Franklin, R. C., Pepperell, R. J., Rennie, G. C. and Cameron, D. P.: Acid-ethanol-extractable nonsuppressible insulin-like activity (NSILA-S) during pregnancy and the puerperium, and in cord serum at term. J. Clin. Endocrinol. Metab., 48: 695, 1979
29) Wiedemann, E., Schwartz, E. and Frantz, A. G.: Acute and chronic estrogen effects on serum somatomedin activity, growth hormone, and prolactin in man. J. Clin. Endocrinol. Metab., 42: 942, 1976
30) Andersen, H. J., Kastrup, K. W. and Lebech, P. E.: The possible role of somatomedin in growth of the human fetus. Acta Paediatr. Scand. 63: 328, 1974 (Abstract)
31) Furlanetto, R. W., Underwood, L. E., Van Wyk, J. J. and Handwerger, S.: Serum immunoreactive somatomedin-C is elevated

late in pregnancy. J. Clin. Endocrinol. Metab., 47 : 695, 1978
32) D'Ercole, A. J., Foushee, D. B. and Underwood, L. E.: Somatomedin-C receptor ontogeny and levels in porcine fetal and human cord serum. J. Clin. Endocrinol. Metab., 43 : 1069, 1976
33) Hurley, T. W., Underwood, L. E., Handwerger, S., D'Ercole, A. J., Furlanetto, R. W. and Fellows, R. E.: Induction of somatomedin-C (SM-C) in hypophysectomized rats by ovine placental lactogen (oPL), 59th Annual Meeting, The Endocrine Society, Chicago, p. 259, 1977
34) Chochinov, R. H., Maritz, I. K., Hajek, A. D. and Daughaday, W. H.: Characterization of a protein in mid-term human amniotic fluid which reacts in the somatomedin-C radioreceptor assay. J. Clin. Endocrinol. Metab., 44 : 902, 1977
35) Bala, R. M., Bohnet, H. G., Carter, J. N. and Friesen, H. G.: Effects of prolactin on serum somatomedin activity in hypophysectomized rats. Clin. Res., 24 : 655A, 1976
36) Chochinov, R. H., Ketupanya, A., Maritz, I. K., Underwood, L. E. and Daughaday, W. H.: Amniotic fluid reactivity detected by somatomedin C radioreceptor assays: correlation with growth hormone, prolactin and fetal renal maturation. J. Clin. Endocrinol. Metab., 42 : 983, 1976
37) Moberg, P. J., Efendic, S., Hall, K. and Fryklund, L.: Amniotic-fluid somatomedin A and fetal C.N.S. damage. Lancet, 8 : 1016, 1976
38) Bala, R. M., Lopatka, J., Leung, A., McCoy, E. and McArthur, R. G.: Serum immunoreactive somatomedin levels in normal adults, pregnant women at term children at various ages and children with constitutionally delayed growth. J. Clin. Endocrinol. Metab., 52 : 508, 1981
39) Zapt, J., Walter, H. and Froesch, E. R.: Radioimmunological determination of insulin-like growth factors I and II in normal subjects and in patients with growth disorders and extrapancreatic tumor hypoglycemia. J. Clin. Invest., 68 : 1321, 1981
40) Daughaday, W. H., Parker, K. A., Borowsky, S., Trivedi, B. and Kapadia, M.: Measurement of somatomedin-related peptides in fetal, neonatal and maternal rat serum by insulin-like growth factor (IGF) I radioimmunoassay IGF II radioreceptor assay (RRA) and multiplication-stimulating activity RRA after acid-ethanol extraction. Endocrinology, 110 : 575, 1982
41) Svan, H., Hall, K., Ritzen, M., Takano, K. and Skottner, A.: Somatomedin A and B in serum from neonates, their mothers and cord blood. Acta Endocrinol., 85 : 636, 1977
42) Hintz, R. L., Seeds, J. M. and Johnsonbaugh, R. E.: Somatomedin and growth hormone in the newborn. Am. J. Dis. Child., 131 : 1249, 1977
43) Gluckman, P. D. and Brinsmead, M. W.: Somatomedin in cord blood: Relationship to gestational age and birth size. J. Clin. Endocrinol. Metab., 43 : 1378, 1976
44) Ashton, I. K. and Vesey, J.: Somatomedin activity in human cord plasma and relationship to birth size, insulin, growth hormone and prolactin. Early Hum. Dev., 2 : 115, 1978
45) Foley, T. P. Jr., Dephilip, R., Perricelli, A. and Miller, A.: Low somatomedin activity in cord serum from infants with intrauterine growth retardation. J. Pediatr., 96 : 605, 1980
46) D'Ercole, A. J. and Underwood, L. E.: Growth factors in fetal growth. In Fetal Endocrinology: ORPRC Symposia on Primate Reproductive Biology (ed. M. J. Novy and J. A. Resko), vol. 1 : 155, Academic Press, New York, 1981
47) Furlanetto, R. W., Underwood, L. E., Van Wyk, J. J., D'Ercloe, A. J.: Estimation of somatomedin-C levels in normals and patients with pituitary disease by radioimmunoassay. J. Clin. Endocrinol. Metab., 60 : 648, 1977
48) Kemp, S. F., Rosenfeld, R. G., Liu, F., Gaspich, S. and Hintz, R. L.: Acute somatomedin response to growth hormone: radioreceptor assay versus radioimmunoassay. J. Clin. Endocrinol. Metab., 52 : 616, 1981
49) Kumasaka, T., Nishi, N., Yaoi, Y., Kido, Y., Saito, M., Okayasu, I., Shimizu, K., Hatakeyama, S., Sawano, S. and Kokubu, K.: Demonstration of immunoreactive somatostatin-like substance in villi and decidua in early preguancy. Am. J. Obstet. Gynecol., 134 : 39, 1979
50) Fitz-Patrick, D. and Patel, Y. C.: Measurement, characterization, and source of somatostatin-like immunoreactivity in human amniotic fluid. J. Clin. Inv., 64 : 737, 1979

妊娠・産褥期における母体血中，羊水および臍帯血中 somatomedin A および somatostatin 濃度について

筑波大学臨床医学系産科婦人科
臼杵 悳

近年，somatomedin と somatostatin (SRIF) はgrowth hormone negative feedback loop 機構を通じ密接な関係があることが明らかになった．

本研究は，妊娠・産褥期における母体血中，羊水および臍帯血中の samatomedin A および SRIF の相関関係を求めるとともに，出生児体重および胎盤重量との相関関係についても検討を加えた．

Somatomedin A は gestational age (GA) と正の相関 ($P<0.05$) を示し，産褥1～5日間は，満期産血中レベルより有意の減少 ($P<0.001$, $P<0.01$, $P<0.05$) を示したが，日が経つにつれ増加の傾向にあった．羊水 (AF) 中の somatomedin A は1例 (0.68U/ml) を除いて全例とも測定下にあった．

臍帯血 (FC) 中 somatomedin A は，臍帯静脈血 (FCV) の方が臍帯動脈血 (FCA) より高い傾向にあったが，有意の差は認められなかった．また，分娩時母体血と FCV の somatomedin A 値の間には負の相関 ($\gamma=-0.614$, $P<0.02$) が認められた．

SRIF は GA と相関を示さず，満期産時レベルに較べ産褥1日目から増加した．AF 中の SRIF は母体血とほぼ同じであったが，両者の間 ($\gamma=-0.367$) および FCV, FCA との間に相関は認められなかった．

FC 中 SRIF は，FCV と FCA で FCV の方が1.7倍 (平均値比) と高い値を示し，両者の間には負の相関 ($\gamma=-0.615$, $P<0.05$) が認められ，胎盤での SRIF の産生が示唆された．

母体血，FCV, FCA および AF の SRIF 値の間に有意な差は認められなかった．Somatomedin A レベルと SRIF レベルを比較すると，妊娠中・分娩時，母体血，FCV, FCA および AF のいずれにおいても両者の間に有意な相関関係が認められなかった．

出生児体重および胎盤重量と分娩時母体血，FCV, FCA および AF 中の somatomedin A と SRIF レベレの間にも相関関係は認められなかった．

(受付：昭和61年3月17日)

日本不妊学会雑誌
第32巻第4号 1987

PROLACTIN CORRELATES WITH β-ENDORPHIN AND GROWTH HORMONE IN THE AMNIOTIC FLUID OF SECOND TRIMESTER GRAVIDAS ?

Mitsuyoshi NAGAE

The Department of Obstetrjcs and Gyneocology, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine.

Abstract : This is study on maternal plasma and amniotic fluid Prolactin (PRL), Growth Hormone (GH) and β-Endorphin (β-EP) levels during second trimester gravidas. RIA of PRL, β-EP and GH in the amniotic fluid and maternal plasma of 18 pregnant women during second trimester who underwent amniocentesis were studied. As control, assays of these hormones were performed on 7 women in the luteal phase. Maternal PRL ($P<0.001$) and GH ($P<0.02$) were significantly increased when compared with the control group. Amniotic fluid PRL ($P<0.001$) and GH ($P<0.02$) and β-EP ($P<0.001$) titers were significantly higher than those present in maternal plasma. In the amniotic fluid, PRL significantly correlated with β-EP ($r=0.67$, $P<0.005$) and with GH ($r=0.55$, $P<0.02$). Even in the amniotic fluid of the anencephalic fetuses, who have no hypothalamus and no pituitary gland, GH (6.5 ng/ml), β-EP (4.6 pg/ml) and PRL (1356.0 ng/ml) were present. This might mean amniotic fluid GH and β-EP are produced by decidua-placenta system. This suggests that amniotic fluid GH and β-EP could be independent of maternal and fetal hypothalamus-pituitary axis and be produced by decidua-placental system as well as PRL, and amniotic fluid GH and β-EP might modulate the decidual PRL production.

(Jap. J. Fert. Ster., 32(4), 543-547, 1987)

Introduction

In vertebrates PRL and GH play an important role on the balance of water-electrolytes and osmoregulation[1,2]. They also have an effect on reproduction as well as on other physiological proceses. We think the human fetuses are not exception. The purpose of this study is to investigate such roles on human fetuses during second trimester. On the other hand, in the central nervous system, β-EP plays a significant role on PRL and gonadtropin secretion. We measured β-EP of maternal plasma and amniotic fluid in order to investigate the meaning of theses hormone levels. And yet, amniotic fluid PRL is believed to be produced by decidua[3,4]. To elucidate the source of these hormone secretion in the amniotic fluid is another purpose of this study.

Material and Methods

Samples of maternal plasma and amniotic fluid were collected from 18 pregnant women during second trimester, from 17th to 24th gestatinal weeks, who underwent amniocentesis because of elderly primipara or previous delivery of Down's syndrome babies. As control, plasma of 7 normal cycling women during luteal phase was collected. Moreover, maternal plasma and amniotic fluid obtained at delivery of two gravidas of third trimester, 31st and 32nd gestational weeks respetively, who bear ancephalic fetuses, were studied. All samples were collcted in tubus containing EDTA-2 Na particles, and underwent refrigeraed centrifugation and stored at −80°C until assayed. GH was measured by RIA-kit of Eiken-Kagaku Co. Ltd., and PRL by RIA-kit of Daiichi Radioiscotope Co. Ltd., Tokyo. The RIA of β-EP were performed

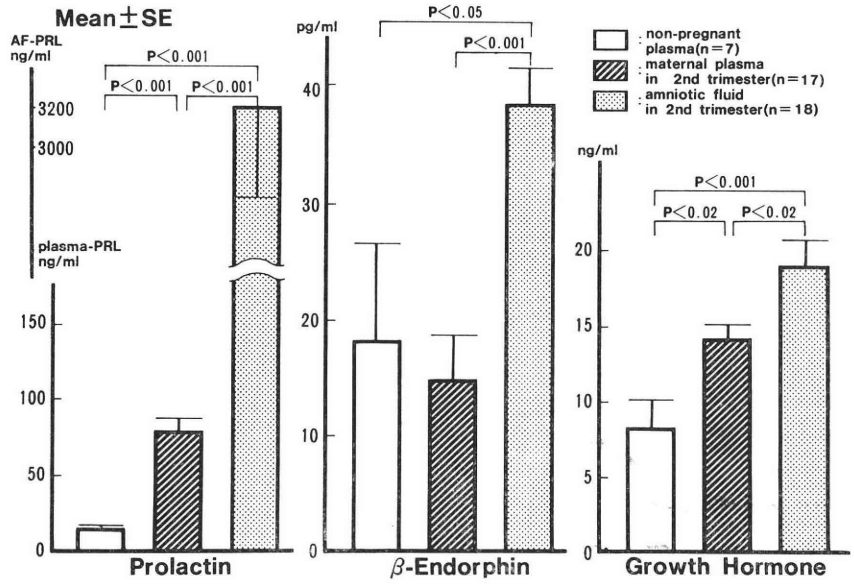


Fig. 1 Prolactin, β-Endorphin and Growth Hormone in non-pregnant plasma and in maternal plasma and amniotic fluid of second trimester gravidas.

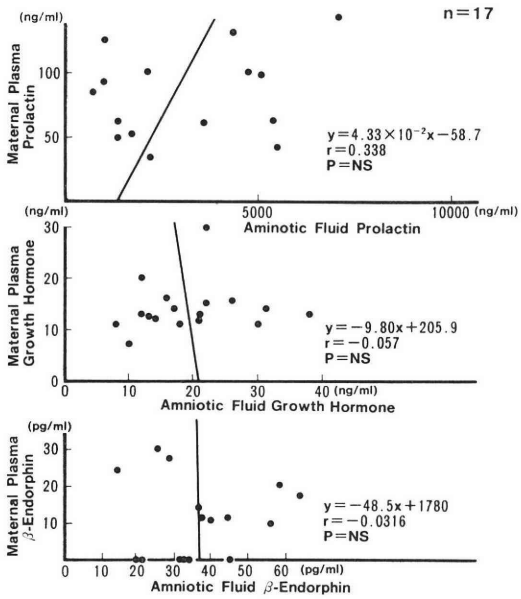


Fig. 2 Correlations between maternal plasma and amniotic fluid. Prolactin (Upper figure) Growth Hormone (Middle figure) and β-Endorphin (Bottom figure).

as follows. β-EP was extracted from samples by absorption onto sepharose contiing an antibody to β-EP which was then eluted with 0.025 HCl and assayed immeadiately. Bound free iodinated ligand were separated with a goat anti-rabbit precipitating complex. Radioactivity was determined in the precipitate using a gamma spectrometer. RIA-kit was of Immuno Nuclear Co. Ltd., and sensitivity was 8.7 pg/ml. Intraassy and interassay variation were 9.8% and 18.1% respectively. The cross reactivity were less than 5% with β-lipotropin, less than 0.1% with α-Endorphin, less than 0.1% with γ-Endorphin, less than 0.1% with Dynophin, less than 0.1% with Leucine enkephalin, less than 0.1% with Methionone enkephalin, and less than 0.1% with ACTH. Statistical analysis was performed by Student's T test.

Results

Plasma concentrations of PRL were 80.1 ±7.57 ng/ml (Mean±S. E.) during second trimester gravidas, and significantly high ($p<0.001$) when compared with luteal phases. Plasma GH of second trimester gravidas were 14.2±0.95 ng/ml, and significantly higher ($P<0.02$) than control group. Plasma β-EP of second trimester gravidas were 14.9±4.15 pg/ml and showed no significant difference with control. (Fig. 1, Table 1). The amniotic fluid concentrations during second trimester gravidas were 3215.9±458.9 ng/ml on

Table 1 Precise values of each hormones in each groups

	gestational age	n	Prolactin (ng/ml)	Growth Hormone (ng/ml)	β-Endorphin (pg/ml)
plasma					
non-pregnant women in luteal phase		7	15.8±1.63[a]	8.33±1.92[d]	18.2±8.37[g]
women in 2nd trimester	17～24	17	80.1±7.57[b]	14.2±0.95[e]	14.9±4.15[h]
anencephalus No. 1	31	2	69.8	6	183.4
No. 2	32		111.2	14	169.5
amniotic fluid					
women in 2nd trimester	17～24	18	3215.9±458.9[c]	19.1±1.69[f]	38.4±3.16[i]
anencephalus No. 1	31	2	1218.5	6	<8.7
No. 2	32		1493.5	7	9.7

a $p<0.001$ vs b, b $p<0.001$ vs c, a $p<0.001$ vs c
d $p<0.02$ vs e, e $p<0.02$ vs f, d $p<0.001$ vs f
h $p<0.001$ vs i, g $p<0.05$ vs i

Mean ± SE

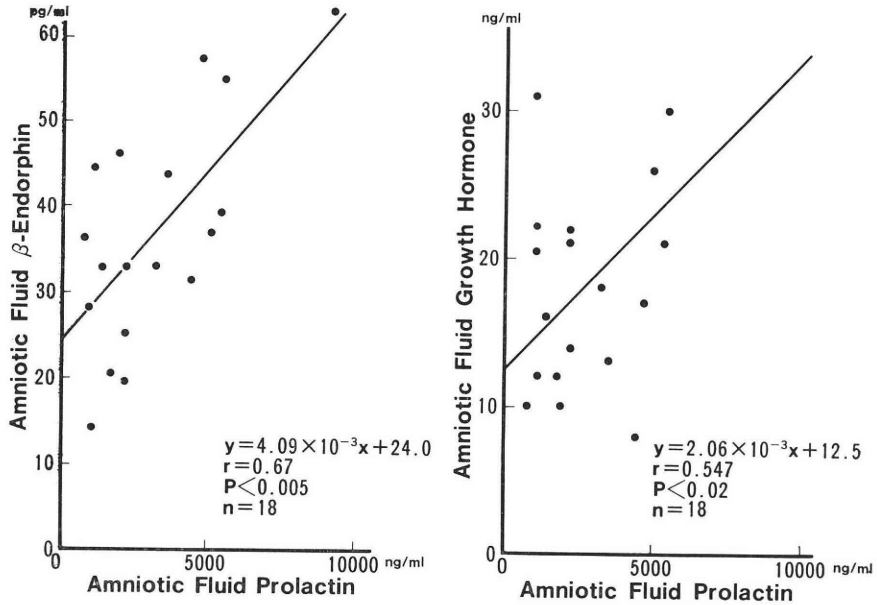


Fig. 3 Correlations between amniotic fluid prolactin and amniotic β-Endorphin (Left), and between amniotic fluid prolactin and amniotic fluid growth hormone (Right).

PRL, 19.1±1.6 ng/ml on GH, and 38.4±3.16 pg/ml on β-EP. These data were significantly high (PRL : $P<0.001$, GH : $P<0.02$, β-EP : $P<0.001$) when compared with resppective titers of maternal plasma of second trimester gravidas. (Fig. 1, Table 1). Even in the amniotic fluid of two ancephalic fetuses, GH (6 and 7 ng/ml) and β-EP (<8.7 and 9.7 ng/ml) were present (Table 1). In the amniotic fluid during second trimster gravidas, PRL was significantly ($r=0.55$, $P<0.02$) correlated with GH, and PRL also was significantly ($r=0.67$, $P<0.005$) correlated with β-EP (Fig. 3). However, in maternal

plasma of second trimester gravidas, such correlations were not observed (Fig. 2).

Comment

There is much evidence indicating amniotic fluid PRL is produced by decidua[3,4]. However, to our knowledge, the source of amniotic GH and β-EP is still unknown[5,6]. In this study, our data of anencephalic fetuses, who have no hypothalamus and no pituitary gland, show existence of GH and β-EP. This might suggest that the source of amniotic fluid GH[6,7] and β-EP is also decidua-placental system as is PRL[3,4]. Although *in vitro* study by Bigazzi et al[7], human decidua-placenta cells, in incubation experiments, do not produce GH. In maternal plasma of anencephalic gravidas, β-EP shows high titers, but we think this is due to labour pains at delivery[10]. GH and PRL have in common in amino acid sequence and biological action even in human[1]. Although they are homological hormones, they have many different roles besides the balance of water-electrolytes and osmoregulation[1,2]. In fresh water PRL seems to be important on osmoregulation in lower vertebrates[1]. In sea water, GH seems to play an significant role on osmoregulation and adaptation to sea water[2]. In rainbow trout PRL works on their kidney and urinary tract including the bladder, and increases reabsorbtion of Na^+ ion and decreases reabsorbtion of water in fresh water[1]. In clinical observation of second trimester gravidas, amniotic fluid is largest in volume for small fetuses. And amniotic fluid PRL shows its highest level in second trimester[6]. This high titer of PRL in the amniotic fluid may facilitate the production of water-rich urine and the fetuses absorb PRL-rich amniotic fluid, wich may in turn causes the increase of amniotic fluid. The large amount of amniotic fluid in second trimester plays several important roles which includes the protection of fetuses from maternal trauma. Therefore we think, in human amniotic fluid, high titers of PRL and low titers of GH play a significant role on the maintenance of a large amount of water-rich amniotic fluid. However, this speculation does not cordinate with *in vivo* study in the Rhesus monkey of third trimester[11].

β-EP in the maternal plasma is reported to increase as pregnancy advances and seems to be produced by maternal central nervous system. However, β-EP was detected in human placenta[8] and β-EP-like peptide was identified in cultured human placental cells[9]. Accordingly, from our data and these papers that the source of amniotic fluid β-EP may be placenta. Levels of β-EP in amnotic fluid was reported to show the highest values in the first trimester, but were significantly decreased in second and third trimester[12]. In our data, two ancephalic amniotic fluid showed lower levels than those of second trimester gravidas.

Our data show significant correlation between PRL and GH, and between PRL and β-EP. This may mean simplely that the multiple endocrinological potency follows from the placenta as an activity of endocrine organ. Alternatively, as we speculate, some unknown interaction might exist among these hormones. Dynamics of hormonal milieu around PRL in amniotic fluid seems to be independent of maternal and fetal hypothalamus-pituitary axis[6], and these hormones are suspected to play a significant role on fetal health and on the homeostasis of the amniotic fluid.

References

1) Hirano, T., Ogasawara, T., Bolton, J. P., Collie, N. L., Hasegarwa, S. and Iwata, I.: Osmoregulatory roles of prolactin in the lower vertebrates. Comperative Physiology of Enviromental Adaptation, Karger Co. Ltd. Basel, Switzerland, in press
2) Bolton, J. P., Collie, N. L., Kawaguchi, H. and Hirano, T.: Osmoregulatory actions of growth hormone in rainbow trout. Journal of Endocrinology, 1986, in press
3) Riddck, S. M. and Kusmick W. K.: Decidua: A possible source of amniotic fluid prolactin. Am. J. Obstet. Gynecol., 127 : 187, 1977
4) Kubota, T., Nagae, M., Yaoi, Y., Kumasaka, T. and Saito, M.: Prolactin-releasing system in maternal, fetal and amniotic compartment during labour. Obstet. Gynecol., 68 : 80, 1986
5) Chchinov, R. H., Ketupanya, A., Mariz, I. K., Underwood, L. E. and Daughaday, W. H.: Amniotic fluid reactivity detected by somatomedin C radioreceptor assay: Corre-

lation with growth hormone, prolactin and fetal renal maturation. J. Clin. Endcrinol. Metab., 42 : 983, 1976
6) Kletzky, O. A., Rossman, F., Berolli, S. I., Platt, L. D. and Mishell Jr. D. R.: Dynamics of human chorionic gonadtropin, prolactin, and growth hormone in serum and amniotic fluid thoughout normal human pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol., ; 151 : 878, 1984
7) Bigazzi, M., Pollicino, G. and Nardi, E.: Is human decidua a specialized endocrine organ? J. Clin. Endocrinol. Metab., 49 : 847, 1979
8) Nakai, Y., Nakao, K., Oki, S. and Imura, H.: Presence of immuno reactive β-lipotropin and β-endorphin in human placenta. Life Sciences, 23 : 2013, 1978
9) Liotta, A. S., Houghten, R. and Krieger, D. T.: Identification of β-endorphin-like peptide in cultured human placental cells. Nature, 295 : 593, 1982
10) Jouppila, R., Jouppil, P., Karlgvist, K., Kauranta, P., Leppäluoto, J. and Vuolteenaho, O.: Maternal and umbilical venous plasma immunoreactive β-endorphin level with and without epidural analgesia. Am. J. Obstet. Gynecol., 147 : 799, 1983
11) Josimovich, J. B., Merisko, K. and Boccella, L.: Amniotic prolactin conrtrol over amniotic and fetal extracellular fluid water and electrolytes in rhesus monkey. Endcrinol., 100 : 564, 1977
12) Genazzani, A. R., Petraglia, F., Parrini, D., Nasi, A., Angioni, G., Facchini, F. and Volpe, A.: Lack of correlation between amniotic fluid and maternal plasma contents of β-endorphin, β-lipotropin and adrencorticotropic hormone in normal and pathogenic pregnancies. Am. J. Obstet. Gynecol., 148 : 198, 1984

プロラクチンは妊娠第 II 期の羊水中で，成長ホルモンおよび β-Endorphin と相関するか

東京医科歯科大学産婦人科教室
長 江 光 芳

本研究は母体血，羊水中の Prolactin (PRL) Growth Hormone (GH)，β-Endorphin (β-EP) を妊娠中期婦人18名に対し，羊水穿針時に採取し検討したものである．対照として正常周期黄体期婦人7名より採血した．母体血中 PRL ($P<0.001$)，GH ($P<0.02$) は，対照群より有意に高値を示した．羊水中 PRL ($P<0.001$)，GH ($P<0.02$)，β-EP ($P<0.001$) 値は母体血中に比し有意に高値を示した．羊水中において PRL は β-EP ($\gamma=0.67$, $P<0.005$) および GH ($\gamma=0.55$, $P<0.02$) と有意に相関を示した．一方，間脳下垂体を欠く無脳症例2名においても羊水中に GH (6.0/ml)，β-FP (4.6 pg/ml) とPRL (1356.0 ng/ml) が存在し，羊水中 GH，β-EP も PRL 同様 decidua-placenta 系で産生され，相互に作用を及ぼしている事が示唆された．

(受付：昭和62年4月9日特掲)

日本不妊学会雑誌
第32巻第4号 1987

PROLACTIN RESPONSES TO A DOPAMINE ANTAGONIST IN HYPERPROLACTINEMIC WOMEN WITH PITUITARY MICRO- AND MACROADENOMAS

Katsuyoshi SEKI and Koichi KATO

Department of Obstetrics and Gynecology, National Defense Medical College, Saitama, Japan

Abstract: Prolactin (PRL) responses to a dopamine (DA) antagonist, metoclopramide (MCP), were evaluated in hyperprolactinemic women with pituitary micro- and macroadenomas. PRL responses to MCP were greater in patients with macroadenoma than in patients with microadenoma. Therefore, pituitary DA may be more deficient in patients with microadenoma than in patients with macroadenoma. Alternatively, microadenomas may be less sensitive to DA than macroadenomas. It also cannot be ruled out that the different PRL responses to MCP may reflect the severity of disturbances in DA metabolism.

(Jap. J. Fert. Ster., 32(4), 548-550, 1987)

Introduction

The role of dopamine (DA) as a major physiological prolactin (PRL)-inhibitory factor is widely recognized[1]. The sensitivity of pituitary lactotrophs to the inhibitory effects of DA has been of considerable interest, as it is considered that loss of DA sensitivity may be a major factor in the pathogenesis of prolactinomas[2-4]. According to the *in vitro* observations of Spada et al[5]., pituitary microadenomas were less sensitive to DA than macroadenomas. The data of Spada et al[5]. are consistent with the results of Serri et al[6]. who showed relative lactotroph resitence to DA inhibition during low dose infusion in patients with microadenoma but not in patients with macroadenoma. However, Ho et al[7]. reported that PRL suppression by physiological concentrations of DA in patients with probable microadenoma was not significantly different from that in those with macroadenoma. However, the effects observed by Serri et al[6]. and Ho et al[7]. may be primarily of pharmacological rather than physiological significance, even at the DA infusion rate used by them.

The PRL response to DA antagonists, in all probability, reflects the degree of inhibition of PRL release by endogenous DA, since DA receptor antagonists act by competing with endogenous DA for DA receptors[8,9]. Accordingly, the PRL response to DA antagonists may be determined by both the sensitivity of adenoma lactotroph to DA and the DA concentration at the adenoma lactotroph. In order to determine whether inhibition of PRL release by endogenous DA may differ in hyperprolactinemic women with pituitary microadenoma and those with pituitary macroadenoma, we evaluated PRL responses to metoclopramide (MCP), a DA antagonist, in these women.

Materials and Methods

We studied 11 normal women and 15 hyperprolactinemic amenorrheic women (Table 1). Radiological examinations for pituitary tumor were performed in hyperprolactinemic women with plain skull X-ray, tomography of the sella turcica and computed axial tomographic scan. In 10 of 15 hyperprolactinemic women, a diagnosis of pituitary microadenoma was made. In the remaining 5 hyperprolactinemic women, a diagnosis of pituitary macroadenoma was made. Suprasellar extension was recognized in none of them. After the MCP test, five of the 10 patients with micro-

Table 1 Clinical data and basal PRL concentrations in normal women (n=11) and hyperprolactinemic women with pituitary micro- (n=10) and macroadenomas (n=5)

Subjects	Age (years)	Weight (in % of IBW)	PRL (ng/ml)
Normal women	26.0±2.1	103.0±3.3	10.3±1.2
Microadenoma	30.7±0.9	106.0±3.4	102.1±6.7*
Macroadenoma	26.6±3.4	102.1±6.7	211.2±71.8*

IBW, ideal body weight. Values are the mean±SE.
* $p<0.01$ vs. normal women.

adenoma and 5 of the 5 patients with macroadenoma were operated on. In all of the patients who were operated on, radiological diagnosis of pituitary tumor was confirmed. None of the subjects was taking any medication at the time of studies. Starting at 0900–1000 h, each subject received 10 mg MCP as an iv bolus dose after two baseline samples had been obtained (−15 and 0 min); additional blood samples were obtained 15, 30, 60, 120 and 180 min after MCP administration. Serum PRL concentration was determined by radioimmunoassay as previously described[10]. All samples from an individual subject were analyzed at the same time. Mean basal concentrations were obtained by averaging the two baseline samples collected before the administration of MCP. Statistical analyses were performed using Student's t test.

Results

The mean basal PRL concentration was higher in patients with macroadenoma than in patients with microadenoma, though the data did not achieve statistical significance (Table 1). PRL responses to MCP were decreased both in patients with microadenoma and those with macroadenoma compared to normal women (Fig. 1). However, PRL responses to MCP were greater in patients with macroadenoma than in patients with microadenoma (Fig. 1). The mean (±SE) maximal percent increase of PRL from basal levels was significantly ($p<0.05$) greater in patients with macroadenoma than in patients with microadenoma (67.8±18.3 vs 28.2±4.7).

Discussion

In agreement with the results of Quigley et al.[11], the PRL response to MCP was decreased in patients with microadenoma compared to normal women. The PRL response to MCP was also decreased in patients with macroadenoma. However, the PRL response to MCP was greater in patients with macrodenoma compared to patients with microadenoma. Therefore, dopaminergic inhibition of PRL release may be decreased in patients with microadenoma than in patients with macroadenoma. Accordingly, pituitary DA may be more deficient in patients with microadenoma than in patients with macroadenoma. However, there are no available data on the pituitary DA concentration in such patients. Alternatively, microadenoma may be more refractory to DA than macroadenoma. This

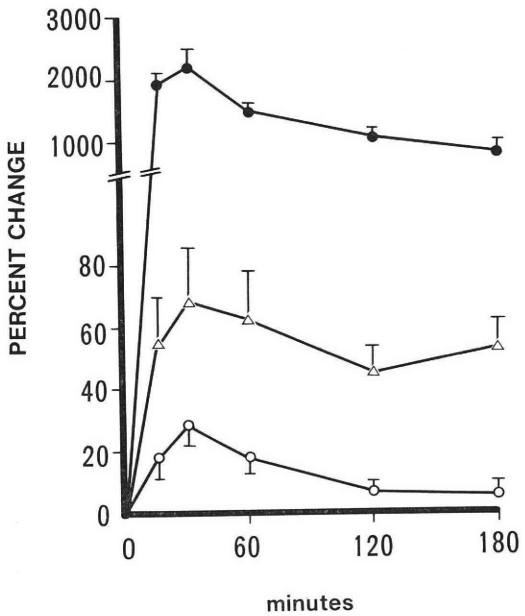


Fig. 1 Mean (±SE) percent change in serum PRL levels in response to MCP in normal women (●) (n=11) and hyperprolactinemic women with pituitary micro- (○) (n=10) and macroadenomas (△) (n=5).

interpretation is supported by the *in vitro* observations of Spada et a[.[5] that microadenomas were less sensitive to DA than macroadenomas. It is also consistent with the results of Serri et al.[6] who observed relative lactotroph resistence to DA infusion in patients with microadenoma but not in patients with macroadenoma. According to Ho et al.[7], the release of PRL in patients with pathological hyperprolactinemia was not refractory to DA, and the sensitivity to DA was not different in patients with microadenoma and those with macroadenoma, however. They also reported that there was an abnormality of peripheral DA metabolism in these patients. Therefore, the different responses of PRL to MCP may reflect the severity of disturbances in DA metabolism.

References

1) MacLeod, R. M.: Regulation of prolactin secretion. Frontiers in Neuroendocrinology, 4 : 169, 1976
2) Bethea, C. L., Ramsdell, J. S., Jaffe, R. B., Wilson, C. B. and Weiner, R. I.: Characterization of the dopaminergic regulation of human prolactin-secreting cells cultured on extracellular matrix. J. Clin. Endocrinol. Metab., 54 : 893, 1982
3) Bansal, S., Lee, L. A. and Woolf, P. D.: Abnormal prolactin responsivity to dopaminergic suppression in hyperprolactinemic patients. Am. J. Med., 71 : 961, 1981
4) Tallo, D. and Malarkey, W. B.: Adrenergic and dopaminergic modulation of growth hormone and prolactin secretion in normal and tumor-bearing human pituitaries in monolayer culture. J. Clin. Endocrinol. Metab., 53 : 1278, 1981
5) Spada, A., Nicosia, S., Cortelazzi, L., Pezzo, G., Bassetti, M., Sartorio, A. and Giannattasio, G.: *In vitro* studies on prolactin release and adenylate cyclase activity in human prolactin-secreting pituitary adenomas. Different sensitivity of macro- and microadenomas to dopamine and vasoactive intestinal polypeptide. J. Clin. Endocrinol. Metab., 56 : 1, 1983
6) Serri, O., Kuchel, O., Buu, N. T. and Somma, M.: Differential effects of low dose dopamine infusion on prolactin secretion in normal and hyperprolactinemic subjects. J. Clin. Endocrinol. Metab., 56 : 255, 1983
7) Ho, K. Y., Smythe, G. A., Duncan, M. and Lazarus, L.: Dopamine infusion studies in patients with pathological hyperprolactinemia : evidence of normal prolactin suppressibility but abnormal dopamine metabolism. J. Clin. Endocrinol. Metab., 58 : 128, 1984
8) Dolphin A., Jenner, P., Marsden, C. D., Pycock, C. and Tarsy, D.: Pharmacological evidence for cerebral dopamine receptor blockade by metoclopramide in rodents. Psychopharmacologia, 41 : 133, 1975
9) Langer, G., Sachar, E. J., Halpern, F. S., Gruen, P. H. and Solomon, M.: The prolactin response to neuroleptic drugs. A test of dopaminergic blockade : neuroendocrine studies in normal men. J. Clin. Endocrinol. Metab., 48 : 966, 1977
10) Seki, K., Uesato, T. and Kato, K.: Effects of a dopamine antagonist (metoclopramide) on the release of the adenohypophyseal hormones in amenorrhoeic patients with and without hyperprolactinaemia. Acta Endocrinol., 101 : 166, 1982
11) Quigley, M. E., Judd, S. J., Gilliland, G. B. and Yen, S. S. C.: Effects of a dopamine antagonist on the release of goandotropin and prolactin in normal women and women with hyperprolactinemic anovulation. J. Clin. Endocrinol. Metab., 48 : 718, 1979

下垂体 Microadenoma および Macroadenoma を有する高プロラクチン血症婦人におけるドーパミン拮抗剤に対するプロラクチンの反応

防衛医科大学校産科婦人科学教室
関　克義，加藤　宏一

下垂体 microadenoma および macroadenoma を有する高プロラクチン血症婦人において，ドーパミン拮抗剤，メトクロプミド（MCP）に対するプロラクチンの反応を検討した．Macroadenoma において MCP に対するプロラクチンの反応は microadenoma と比較して大きかった．したがって，macroadenoma と microadenoma の間で，下垂体ドーパミン濃度，ドーパミンに対する感受性あるいはドーパミンの代謝が異なることが推測される．

（受付：昭和61年12月19日）

日本不妊学会雑誌
第32巻第4号 1987

正 prolactin 血性不妊症に対する bromocriptine 療法の効果予知

——TRH, LH-RH 負荷試験による検討——

Prediction of Efficacy of Bromocriptine Therapy in Euprolactinemic Infertile Women : the Usefulness of TRH and LH-RH Tests

京都大学医学部婦人科学産科学教室
林　國城　越田光伸　野田洋一
Kuo-Cherng LIN　Mitsunobu KOSHIDA　Yoichi NODA
神崎秀陽　泰井俊造　森　崇英
Hideharu KANZAKI　Shunzo TAII　Takahide MORI
Department of Gynecology and Obstetrics, Kyoto University Faculty of Medicine, Kyoto

熊本大学医学部産科学婦人科学教室
岡村　均
Hitoshi OKAMURA
Department of Obstetrics and Gynecology, Kumamoto University Medical School, Knmamoto

正 prolactin (PRL), 正 LH, 正 FSH 血性不妊症79例（黄体機能不全症58例，無排卵周期症12例，第I度無月経9例）に TRH 250μg ならびに LH-RH 100μg の負荷試験を行い，PRL, LH FSH の分泌反応を対照群と比較検討したところ，bromocriptine (BCPT) 療法が有効であつた52例 (65.8%) では PRL 分泌予備能が過剰反応を示したのに対し，BCPT 療法無効群では過剰反応を示さなかつた．PRL 分泌予備能を PRL 反応率 (⊿PRL after TRH/basal PRL ratio) によつて解析し，各症例の分泌状態を統計学的に分析した結果，反応率が8.0以上の PRL hyperresponder では80.8% (38/47) の BCPT 療法が有効であり，さらに PRL 反応率が8.0以下の normal PRL responder でも43.8% (14/32) の症例で BCPT が奏効した。これらの症例では対照群に比し，LH-RH 負荷に対する LH 分泌予備能が有意に過剰反応を示すことが観察された．

以上の結果から，TRH, LH-RH 負荷試験の詳細な解析により，このカテゴリーの不妊症例についての BCPT 療法の有効性の予測がおおむね可能であり，その投与適応を定めることができると考えられる．

(Jap. J. Fert. Ster., 32(4), 551-558, 1987)

緒　言

正 prolactin (PRL) 血性排卵障害や黄体機能不全症においても bromocriptine (BCPT) 療法が有効であることは最近の報告により明らかになりつつある[1-4,7,8,19,25]。スクリーニング検査において PRL が正常レベルであっても TRH 負荷に対して下垂体の lactotroph からの PRL の分泌が異常亢進している症例，いわゆる潜在性高 PRL 血症 (cryptic hyperprolactinemia) のある症例には BCPT が奏効することが多いと報告されている[3,7,10,15,21]。しかしながら，これらの症例に対する BCPT 療法の適応指標ならびにその有効性の予測につ

いてはまだ十分解明されていない。一方，LH-RH 負荷試験は視床下部—下垂体—卵巣系の dynamic test として，不妊症の診療に対して不可欠なルーチン検査法であることは周知の事実である[6,7]。われわれは TRH，LH-RH 負荷試験に対する PRL，LH，FSH の分泌予備能と BCPT 療法の臨床効果の相関関係を詳しく検討し，BCPT 療法の選択指標ならびにその効果予知の可能性を探ってみた．その結果，TRH 負荷試験に対して PRL が過剰反応を示す症例のみならず，対照群と同一分泌予備能を示す症例，いわゆる正常分泌反応の症例の中にも BCPT 療法が有効なものがあることを見出した．すなわち，TRH と LH-RH 負荷試験を組み合わせて解析することにより，臨床診療において潜在性高 PRL 血症によく対応できる方法を確立したので報告する．

研究方法

昭和57年9月から昭和60年12月の期間に京都大学附属病院産婦人科不妊外来において，TRH，LH-RH 負荷試を行った症例428名中，血中 PRL 基礎値が25ng/ml 以下の正 PRL 血症婦人143例に BCPT 療法を施行し，そのうち，血中 LH 基礎値が10-25mIU/ml，FSH 基礎値が 5-20mIU/ml の間の eugonadotropic な症例 79 例を対象とした．臨床診断別の内訳は黄体機能不全症 (luteal insufficiency) 58例，無排卵周期症 (anovulatory cycle) 12例，第 I 度無月経 (amenorrhea Ist grade) 9例で，すべての症例は乳汁漏出，肥満，るい痩，多嚢胞性症候群 (polycystic ovary syndrome, PCOS と略す) のような症例を伴わず，年齢は 25～41 歳であった．対照群としては正常排卵周期を有する成熟婦人 15 名について同様な負荷試験を行った．これら TRH，LH-RH 負荷試験は月経あるいは消退性出血開始後10日未満の午前 10 時に，30 分の安静臥床の後，TRH 250μg (大阪田辺製薬) ならびに LH-RH 100μg (大阪田辺製薬) を10ml の生食水に希釈し，30秒以上かけてゆるやかに静注して行った．注射前，注射後15分，30分，60分，120分で前肘静脈より採血し，分離後の血清は測定するまで-20°C で凍結保存した．血中 PRL，LH，FSH は第一ラジオアイソトープ社のキットを用いて RIA にて測定した．得られた結果は student's t-test を用いて有意差検定をした．

TRH，LH-RH 負荷試験後，これらの症例に BCPT 1.25～2.5mg/day を月経あるいは消退性出血開始から14日間3周期試み，BCPT 療法の有効性は妊娠の成立，BBT による排卵誘発成功の確認および黄体機能の改善により判定した．このうち，黄体機能の評価については高温相が12日以上であること，黄体期中期血中 progesterone 値が10ng/ml 以上であること[17]，子宮内膜日付診のずれが2日以内であること[11]，を正常の判定基準とした．

TRH 負荷試験に対する PRL 分泌予備能を客観的に解析する為に Assies et al.[12]，Barbieri et al.[13]，岡村ら[7]の方法に準じて評価した．すなわち，各症例の PRL 分泌反応を PRL 反応率＝⊿PRL after TRH/basal PRL ratio を用いて比較した．統計学的解析で PRL 反応率が対照群の mean (M)＋2SD (標準偏差) を超える場合に PRL の過剰反応があると判定し，これらの症例を apparent PRL hyperresponder と定義した．PRL 反応率がM＋1 SD とM＋2 SD の間にある症例ではある程度の PRL 反応亢進があると考え，これらを borderline PRL hyperresponder，さらに PRL 反応率がM－2 SD とM＋1 SD の間にある場合は PRL の分泌予備能が正常であると考え，normal PRL responder とそれぞれ定義した．なお，LH-RH 負荷試験に対する LH，FSH の分泌予備能は maximun net increase，すなわち ⊿LH と ⊿FSH を用いて評価した．

研究成績

(1) BCPT 投与前の TRH，LH-RH 負荷試験結果

表1に示すように血中 PRL 基礎値は不妊症例と対照群との間で有意差はなかったが，TRH に対する PRL 反応率では不妊症例の方が対照群より有意 ($p<0.005$) に過剰反応を示した．しかし，両グループの間に血中 LH と FSH 基礎値ならびに LH-RH に対する分泌反応 ⊿LH と ⊿FSH はいずれも有意差はなかった．

(2) BCPT 療法の臨床効果

表2に示す如く，79名の不妊患者の中で BCPT の投与が有効と判定されたのは52例 (有効群，BCPT responder) で27例は無効と判定された (無効群，BCPT nonresponder)．有効率は65.8%であった．そのうち，妊娠に成功したのは25例で妊娠率は31.6% (25/79) となっている．有効症例を臨床診断別に見てみると，黄体機能不全症58例中では18例が妊娠し，18例で黄体機能の改善を認め，22例は無効で，有効率は61.2% (36/58) であった．無排卵周期症については6例で妊娠に成功し，4例では排卵誘発に成功し，有効率は83.3% (10/12) であった．一方，第 I 度無月経9例の中では1例の妊娠，5例の排卵誘発の成功があり，有効率は 66.7% (6/9) であつた．

(3) BCPT 有効群，無効群と対照群の TRH，LH-RH 負荷試験成績の比較

各群での TRH 負荷に対する PRL の経時的分泌反応を図1に示す．PRL 基礎値について，各群の間に有

表 1　BCPT 投与前の不妊症例と対照群の TRH・LH-RH 負荷試験結果 (Mean±SEM) の比較

Group	No.	PRL		LH (mIU/ml)		FSH (mIU/ml)	
		基礎値[a]	反応率[b]	基礎値	Δ	基礎値	Δ
対照群	15	13.3±1.4	5.7±0.6	14.9±1.3	65.2±6.1	9.5±0.7	19.9±1.8
不妊症例	79	13.1±0.6	10.0±0.6*	17.5±0.6	76.5±5.5	10.8±0.4	16.7±1.1

* $P < 0.005$
[a] ng/ml
[b] 反応率＝ΔPRL after TRH/basal PRL ratio

表 2　正 PRL 血性不妊症に対する BCPT 療法の臨床効果

Clinical feature	No.	BCPT Responder				BCPT Nonresponder
		Pregnancy	Ovulation	Improvement of luteal function	Total (%)	
Luteal insufficiency	58	18	−	18	36 (62.1)	22
Anovulatory cycle	12	6	4	−	10 (83.3)	2
Amenorrhea 1st Gr.	9	1	5	−	6 (66.7)	3
Total (%)	79	25 (31.6)	9	18	52 (65.8)	27

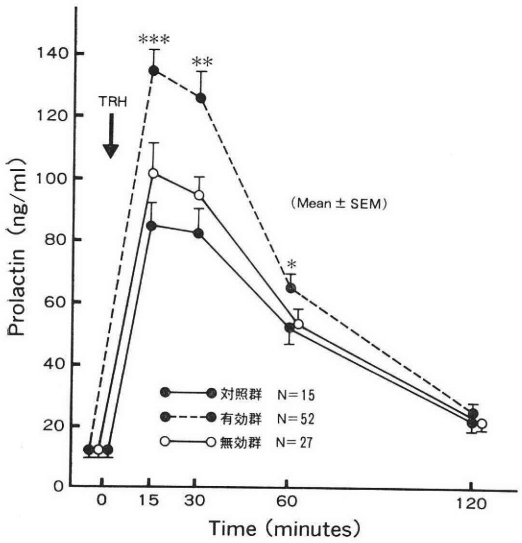


図 1　対照群，有効群と無効群の TRH 250 μg 負荷に対する PRL 分泌の経時的変化.
*p<0.05, **p<0.005, ***p<0.001 vs. 対照群

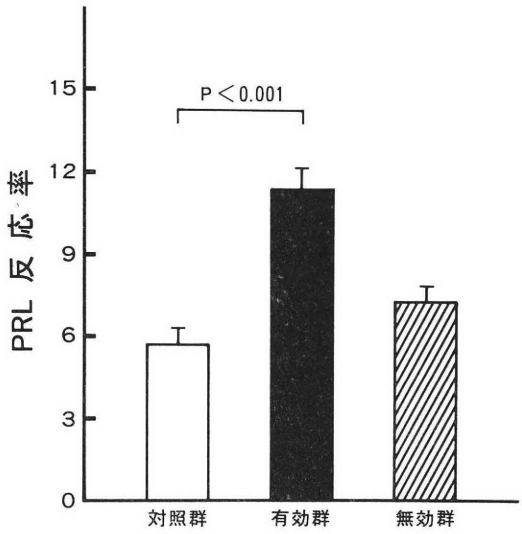


図 2　対照群 (N=15)，有効群 (N=52) と無効群 (N=27) の TRH に対する PRL 反応率 (Mean±SEM) の比較

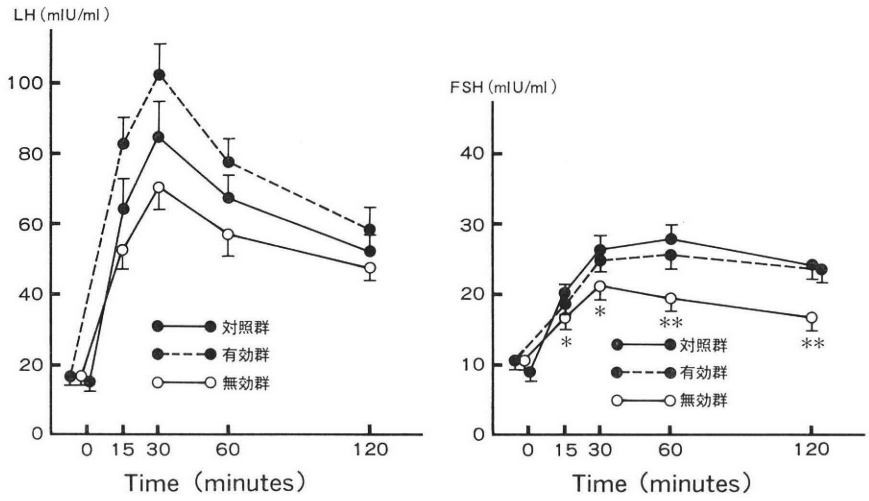


図 3　対照群 (N=15), 有効群 (N=52) と無効群 (N=27) の LH-RH 負荷に対する LH, FSH 分泌の経時的変化 (Mean±SEM).
*p<0.05, **p<0.001 vs. 対照群.

表 3　PRL 反応率と BCPT 療法有効率との関係

After BCPT therapy	No.	PRL 反応率		
		>10.3 Apparent PRL hyperresponder	8.0~10.3 Borderline PRL hyperresponder	1.1~7.9 Normal PRL responder
Responders	52	27	11	14
Nonresponders	27	3	6	18
Responder rate	52/79 (65.8%)	27/30 (90.0%)	11/17 (64.7%)	14/32 (43.8%)

意差はないが TRH に対する有効群の PRL 分泌パターンは対照群と比べ，有意に過剰反応を示したのに対し，無効群では亢進の傾向を示しながらも有意差はなかった．さらに，PRL 反応率によって PRL の反応性を検討すると，やはり有効群の方は対照群と比べ，有意に過剰反応を示した．しかし，無効群と対照群との間に有意差はなかった（図2）．一方，LH と FSH では3群ともその基礎値に差はなかったが，LH-RH 負荷後の LH 分泌パターンでは統計学的に対照群との間に有意差はないものの，有効群の方で高値の傾向を示し，無効群の方ではやや低い傾向はあるが対照群との間に有意差はなかった．FSH の分泌反応については有効群と対照群は同一パターンを示したのに対し，無効群では対照群に比し明らかに低反応性がみられた（図3）．

(4) BCPT 療法の有効率と PRL 反応率との関係

前述の TRH 負荷に対する PRL 反応性を PRL 反応率で算出すると，対照群のM±SD は5.7±2.3であつたことから，M+2SD は10.3，M+1SD は8.0，M−2SD は1.1となる．この数値に基づいて PRL 反応率が10.3以上，8.0-10.3および1.1-7.9を示す症例がそれぞれ apparent PRL hyperresponder, borderline PRL hyperresponder, normal PRL responder となる．その各症例別および対照群の PRL 反応率の分布は図4に示す如くであり，apparent PRL hyperresponder に属する症例は30例であり，そのうち27例は BCPT 療法に反応し，有効率は 90% となっている．Borderline PRL hyperresponder には17例があり，そのうち11例が BCPT に反応し，有効率は64.7%で normal PRL responder に属する症例は32例で14例が BCPT に反応し，有効率は43.8%であった（表3）．

(5) Normal PRL responder の LH-RH 負荷試験の成績

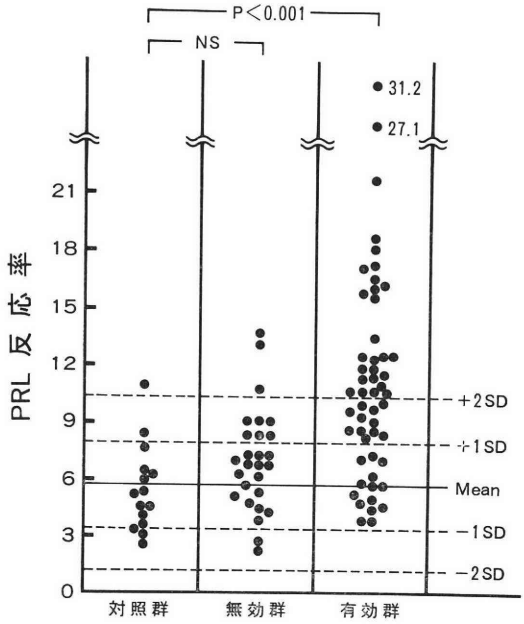


図 4　対照群，無効群と有効群の PRL 反応率の分布．横実線は対照群の mean によるもので mean の＋2SD 以上，＋1SD と＋2SD ならびに−2SD と＋1SD の間にある症例をそれぞれ apparent PRL hyperresponder, borderline PRL hyperresponder ならびに normal PRL responder と定義した．

TRH 負荷に対する PRL hyperresponder の BCPT 療法の有効性は薬理学的に考えても合理的と思われるが，TRH の刺激に対する PRL の分泌予備能が正常範囲内にある症例（32例）の中にも BCPT 療法に反応する症例（14例，43.8%）が存在する．その奏効原因を探るためにこのグループの LH-RH 負荷に対する LH, FSH の分泌予備能を検討してみた．このグループの LH 基礎値については有効群（19.1±1.2mIU/ml）と無効群（17.6±0.8mIU/ml）はともに正常域にあるものの，これらは対照群（14.9±1.3mIU/ml）に比し両群とも高値の傾向を示し，BCPT 療法有効群の方は統計学的に有意（$P<0.05$）に高かった（図5）．しかし，FSH 基礎値については3群の間に有意差はなかった．LH-RH 負荷後，有効群の ΔLH は106.2±13.1mIU/ml で対照群の 65.2±6.1mIU/ml と比べ，有意（$P<0.01$）に過剰反応を示したのに対し，無効群の ΔLH（56.6±4.5mIU/ml）は対照群との間に有意差を示さなかった．一方，ΔFSH では有効群の18.6±2.6mIU/ml と対照群の19.9±1.8mIU/ml と比べてほぼ同一分泌反応を示し，無効群の ΔFSH は11.4±1.1mIU/ml と対照群に比し，明らかに低値であった（$P<0.001$）（図5）．

考　案

BCPT 療法が高 PRL 血症性排卵障害や黄体機能不全症に対してすぐれた臨床効果があることは周知の事実であるが，近年，正 PRL 血症の患者に対しても高い治療効果がえられることが注目されている[1-4,7,8,10,19,26]，後者の奏効機序についてはまだ検討の余地はあるが，これら症例に潜在性高 PRL 血症 cryptic hyperprolactinemia（occulted[4] あるいは masked[21] hyperprolactinemia）という病態が存在し，BCPT を投与すると，異常な PRL 分泌が抑制され，卵巣機能の改善や妊娠の

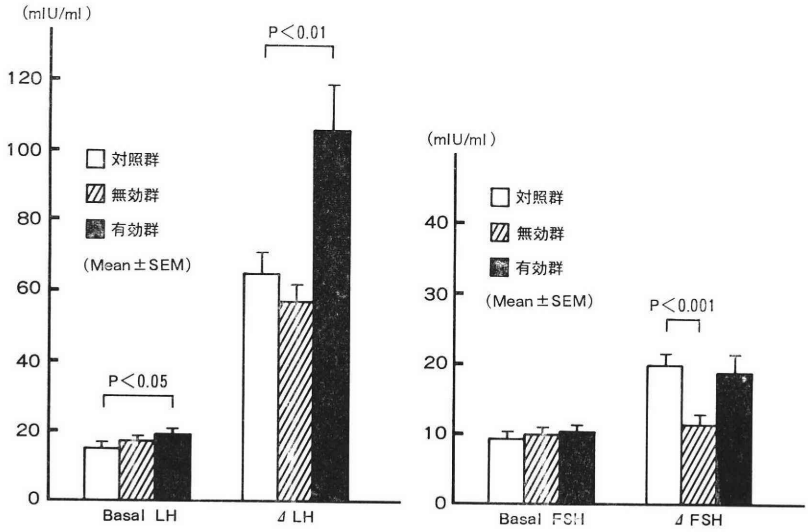


図 5　PRL 反応率が normal response を示す有効群（N＝14），無効群（N＝18）と対照群の basal LH, FSH と LH-RH 負荷後の ΔLH, ΔFSH の比較．

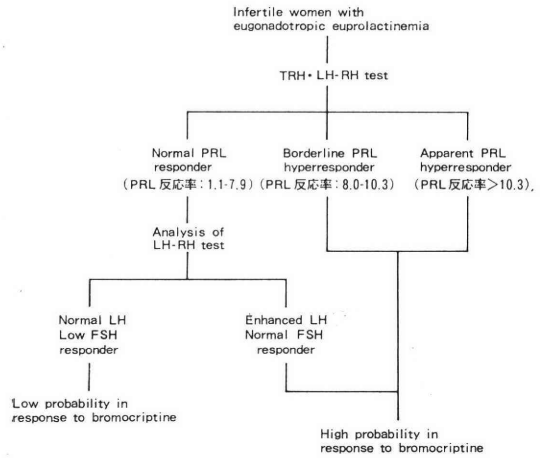


図 6　正 PRL 血性黄体機能不全症および排卵障害における bromocriptine 療法の適応性と有効性の指標

成立がもたらされると考えられる．

最近，TRH 負荷試験に対して過剰反応を示す症例は BCPT 療法によく反応し，臨床面での症例選別に有用な鑑別法と報告されている[4,7,10,15,21]が，TRH 負荷後の PRL 分泌予備能の状態を評価する方法についてはまだ統一されていない現状であり，各研究者によつて様々な方法が使われている．一般的に，TRH 注射後の経時的な PRL 反応曲線から求められる綜合分泌面積あるいは PRL の基礎値を100%としての PRL 増加率または本研究のように PRL の基礎値をも考慮する PRL 反応率を用いた解析が用いられることが多い．Assies et al.[12] や Barbieri et al.[13] は PRL 反応率が TRH に対する PRL 分泌予備能の評価について最もすぐれた，しかも簡便な方法であろうと報告している．われわれはこの PRL 反応率による評価方法を利用して統計学的な考察を加え，TRH に対する PRL の分泌反応状態を分類してみた．この基準による apparent PRL hyperresponder, borderline PRL hyperresponder および normal PRL responder に対する BCPT 療法はそれぞれ 90,0%，64,7% および 43.8% の症例で有効であり，PRL 反応率が高い程 BCPT 療法の有効率が高くなるという傾向が認められた．

従来の報告では過剰な PRL 分泌予備能を示さない症例についてはまつたく論じられておらず，このような症例に対する BCPT 療法の有効性はなお不明である．われわれが今回の研究に用いた定義からみると，TRH 負荷に対する PRL の分泌反応が正常範囲内にある症例でも BCPT 療法が43.8%に有効であつた．このことは BCPT 療法が TRH 負荷で診断される潜在性高 PRL 血症症例に有効であるだけではなく，潜在性高 PRL 血症の存在しない症例にも有効であることを示唆している．PRL 反応率が8.0以下を示す normal responder が．BCPT 療法に反応する理由を，BCPT が血中 PRL レベルをさらに抑制することによって内分泌環境の改善をもたらすことには求めがたい．Normal responder に対する BCPT 効果発現機序については現在推測の域を出ないが，これら症例に対する血中 LH 基礎値は正常範囲にもかかわらず，対照群と比べ有意に高値であることと，また LH-RH 負荷に対する LH の分泌予備能が対照群より過剰反応を示していたことから，通常の採血検査では検出できないいわゆる PCOS の前駆状態ともいえる clinical entity が潜在している可能性が考えられる．Cetel et al.[14] の研究によると，内因性の PRL と LH のパルス状分泌はよく相関しており，彼らはこの2つのホルモンはおそらく共通の神経内分泌系，すなわち tuboinfundibular dopaminergic system を介して制御されているであろうと推定している．さらに PCOS 診断の手かかりとしてよく知られている inappropriate LH 分泌[5,20,23]は内因性 dopamine の抑制減少によると指摘されている[22,23,27]．BCPT は dopamine agonist であり，最近の報告では LH の分泌に対して抑制する方向で作動していると考えられている[18,22]．さらに BCPT が PCOS において血中高 LH 基礎値と LH-RH に対する過剰反応を示す LH の分泌予備能を著明に正常化する作用があり，LH 分泌の imbalance を是正することによって排卵誘発の成功あるいは妊娠の成立に至ることが近年報告されている[9,16,24,25]．したがつて，われわれが今回検討した正 PRL，正 LH，正 FSH 性不妊症例の一部には潜在性 PCOS という病態が存在していた可能性が強く示唆される．このような隠された異常な内分泌状態は dopamine あるいは dopamine agonist の投与によって block されなければ，将来典型的 PCOS か PCOS-like 症候群に進行する可能性があると考えられ，今後，さらに詳細な検討が必要であろう．

ところで，今回の検討により，PRL の分泌予備能が亢進を示す hyperresponder (PRL 反応率>8.0)，亢進を示さない normal responder (PRL 反応率<8.0) のいずれであっても LH-RH 負荷に対する FSH 分泌予備能が対照群と比し低値である場合は BCPT 療法に無反応の場合が多いことが観察された．これは BCPT 療法が奏効するためにはある程度以上の FSH 分泌予備能が必要であることを示唆している．今後これら症例については clomiphene あるいは hMG 併用療法を試みたいと考えている．

以上の検討により得られた正 PRL 血性排卵障害や黄

体機能不全症の BCPT 療法の適応指標ならびにその効果予測の手順を，本研究の TRH, LH-RH 負荷試験の結果に基いてまとめると（図6），（1）TRH 負荷に対する PRL 反応率が8.0以上の apparent か borderline hyperresponder を示す症例では BCPT 療法が大部分に有効であると考えられ，BCPT 投与の適応対象となる．（2）PRL 反応率が8.0以下で BCPT 療法が有効な症例では LH の分泌反応が LH-RH 負荷に対して過剰に反応する場合は，これらの症例は PCOS の subclinical type ではないかとも考えられ，BCPT 投与の適応である．（3）しかし，FSH の分泌予備能が低下している場合には，PRL の分泌状態が hyper か normal かに関係なく，BCPT 療法が無効に終わる可能性が高い．今後，このような TRH, LH-RH 負荷試験成績の解析によって BCPT 療法有効性の予知が広く臨床面で応用されることが期待される．

本論文の要旨は第29回，30回日本不妊学会学術講演会において発表した。

文　献

1) 石丸忠之，森　宏康，黄　宏駿，今道節夫，森崎正幸，河野前宣，吉田京子，今村定臣，山辺徹：正常プロラクチン血性無排卵症に対する bromocriptine (CB-154) の意義について，日産婦誌，32：1583，1980.
2) 越田光伸，林　國城，岡村　均，森　崇英，高橋　晃：正常プロラクチン性無排卵症のブロモクリプチン療法は有効か，臨婦産，40：50，1985.
3) 森　宏之，松岡　良，合阪幸三，木川源則：正プロラクチン血症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，30：17，1985.
4) 森　宏之，合阪幸三，松岡　良，木川源則：正プロラクチン血性排卵障害におけるプロラクチン分泌予備能とプロラクチンの日内変動との相関，日産婦誌，37：287，1985.
5) 森　崇英：多嚢胞性卵巣症候群の診断基準，日産婦誌，36：637，1984.
6) 岡村　均，高橋　晃，麻生武志：視床下部—下垂体—卵巣系のダイナミックテスト，臨婦産，35：709，1981.
7) 岡村　均，林　國城，森　崇英：無排卵症の検査，臨婦産，39：703，1985.
8) 岡村　均，松浦講平，越田光伸，森　崇英：機能性不妊症の妊娠促進策，臨婦産，40：891，1986.
9) 泰井俊造：プロラクチンと多嚢胞性卵巣，産と婦，53：1231，1986.
10) 高橋　晃，岡村　均，林　國城，越田光伸，森　崇英：正常 prolactin 血症性不妊症における bromocriptine 療法の有効性の指標としての TRH 250μg 負荷試験，日不妊誌，29：409，1984.
11) Andrews, W. C.: Luteal phase defects. Fertil. Steril., 32: 501, 1979.
12) Assies, J., Schellekens, A. P. M. and Touber, J. L.: The value of an intravenous TRH test for the diagnosis of tumoral prolactinaemia. Acta Endocrinol., 94: 439, 1980.
13) Barbieri, R. L., Cooper, D. S., Daniels, G. H., Nathan, D., Klibanski, A. and Ridgway, E. C.: Prolactin response to thyrotropin-releasing hormone (TRH) in patients with hypothalamic-pituitary disease. Fertil. Steril., 43: 66, 1985.
14) Cetel, N. S. and Yen, S. S. C.: Concomitant pulsatile release of prolactin and luteinizing hormone in hypogonadal women. J. Clin. Endocrinol. Metab., 56: 1313, 1983.
15) Corenblum, B. and Taylor, P. J.: A rationale for the use of bromocriptine in patients with amenorrhea and normoprolactinemia. Fertil. Steril., 34: 239, 1980.
16) Falaschi, R., Rocco, A. and Pozo, E. D.: Inhibitory effect of bromocriptine treatment on luteinizing hormone secretion in polycystic ovary syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab., 62: 348, 1986.
17) Hensleigh, P. A. and Fainstat, T.: Corpus luteum dysfunction: serum progesterone levels in diagnosis and assessment of therapy for recurrent and threatened abortion. Fertil. Steril., 32: 396, 1979.
18) Lachelin, G. C. L., Leblanc, H. and Yen, S. S. C.: The inhibitory effect of dopamine agonists on LH release in women. J. Clin. Endocrinol. Metab., 44: 728, 1977.
19) Muhlenstedt, D., Bohnet, H. G., Hanker, J. P. and Schneider, H. P. G.: Short luteal phase and prolactin. Int. J. Fertil., 23: 213, 1978.
20) Patton, W. C., Berger, M. J., Thompson, I. E., Chong, A. P., Grimes, E. M. and Taymor, M. L.: Pituitary gonadotropin responses to synthetic luteinizing hormone-releasing hormone in patients with typical and atypical polycystic ovary disease. Am. J. Obstet. Gynecol., 121: 382, 1975.
21) Peillon, F., Vincens, M., Cesselin, F. Doumith, R. and Mowszowicz, I.: Exaggerated prolactin response of thyrotropin-releasing hormone in women with anovulatory cycles: possible role of endogenous estrogens and effect of bromocriptine. Fertil. Steril., 37: 530, 1982.
22) Quigley, M. E., Rakoff, J. S. and Yen,

S. S. C.: Increased luteinizing hormone sensitivity to dopamine inhibition in polycystic ovary syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab., 52 : 231, 1981.
23) Rebar, R., Judd, H. L., Yen, S. S. C., Rakoff, J., Vanderberg, G. and Naftolin, F.: Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. J. Clin. Invest., 57 : 1320, 1976.
24) Seibel, M. M., Oskowitz, S., Kamrava, M. and Taymor, M. L.: Bromocriptine response in normrolactinemic patients with polycystic ovary disease: a preliminary report. Obstet. Gynecol. 64 : 213, 1984.
25) Spruce, B. A., Taylor, P. K., Dunlop, W., Anderson, A. J., Watson, M. J., Cook, D. B. and Gray, C.: The effect of bromocriptine in the polycystic ovary syndrome. Clin. Endocrinol., 20 : 481, 1984.
26) Tolis, G. and Naftolin, F.: Induction of menstruation with bromocriptine in patients with euprolactinemic amenorrhea. Am. J. Obstet. Gynecol., 126 : 426, 1976.
27) Yen, S.S.C.: The polycystic ovary syndrome. Clin. Endocrinol., 12 : 177, 1980.

Prediction of efficacy of bromocriptine therapy in euprolactinemic infertile women : the usefulness of TRH and LH-RH tests

Kuo-Cherng Lin, Mitsunobu Koshida, Yoichi Noda, Hideharu Kanzaki, Shunzo Taii and Takahide Mori

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

Hitoshi Okamura

Department of Obstetrics and Gynecology, Kumamoto University Medical School, Kumamoto, Japan

To find out the useful method for prediction of the efficacy of bromocriptine (BCPT) therapy in euprolactinemic infertility patients, responses of prolactin (PRL), and luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH) after bolus injections of thyrotropin-releasing hormone (TRH) and luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) in 79 women with luteal insufficiency, anovulatory cycle and amenorrhea Ist grade were compared with 15 normal cycling women before the treatment with BCPT 1.25 ~ 2.5mg twice daily from the day of menstruation sustaining for a minimum of 3 cycles. All of them had normal basal PRL, LH and FSH concentrations. PRL responses in BCPT responders were significantly greater than those in controls and nonresponders. A better response rate to BCPT therapy was observed in PRL hyperresponder (△ PRL after TRH/basal PRL ratio : >8.0) than in PRL normoresponder (ratio : <8.0). Furthermore, in the assessment of patients with normal PRL response, an inappropriately enhanced LH response to LH-RH was seenin BCPT responders, but not in nonresponders. These findings suggest that the analysis of TRH and LH-RH tests are worthwhile in predicting the outcome of BCPT therapy in euprolactinemic infertile women.

(受付：昭和62年3月2日特掲)

日本不妊学会雑誌
第32巻第4号 1987

尿中 LH 簡易測定キット（Discretest）による尿中 LH 測定の臨床的有用性

Clinical Usefulness of The Measurment of Urinary Luteinizing Hormone in Normal Ovulatory Cycle with a Simple Test Kit (Discretest).

島根医科大学医学部産科婦人科学教室（主任：北尾　学教授）

高橋健太郎　吉野和男　内田昭弘
Kentaro TAKAHASHI　Kazuo YOSHINO　Akihiro UCHIDA
草刈万寿夫　西垣　新　白井孝昭
Masuo KUSAKARI　Arata NISHIGAKI　Takaaki SHIRAI
北尾　学
Manabu KITAO

Department of Obstetrics and Gynecology
Shimane Medical Unversity
(Director: Prof. M. Kitao)

ゾル粒子免疫測定法（SPIA）により尿中の LH の存在を肉眼で色の変化として確認出来る新しい尿中 LH 簡易測定キット（Discretest）を用い，6名の正常月経周期婦人を対象とし，その臨床的有用性を検討し，以下の結果を得た．

1. Discretest 陽性から排卵までの時間は平均40時間であつた．
2. 検査開始より Discretest 陽性までの検査回数は平均7回であつた．
3. 排卵前後の Discretest は全例において排卵をはさんで陽性から陰性へと変化した．
4. 血中及び尿中 LHsurge の onset とほぼ一致して Discretest は陽性化した．
5. Discretest の判定の正確性を検討すると，特異性94.1%，感受性88.5%であつた．

以上より，Discretest は排卵日の推定が可能であり，臨床的有用性があると推察された．

(Jap. J. Fert. Ster., 32(4), 559-564, 1987)

緒　言

不妊患者の診察にあたり，排卵日を推定する事は重要であり，そのために各種方法が検討されている．しかし，現在のところ，連続して血中 luteinizing hormone (LH) を測定し，LH surge を発見し，間接的に排卵時期を推定することが最も正確であると考えられている[1,2]．そこで，この LH surge の onset をいかに迅速かつ確実に見出すかが問題である．血中 LH の測定は Radioimmunoassay (RIA) 法で行われており，煩雑な操作を必要とし，高価で結果が出るまでに日数を要するので，ルーチンの検査項目に値しない．

しかし，血中 LH と早朝尿中 LH の peak はよく一致する事[3]や，血中 LH の変化と早朝尿中 LH の変化はよく一致する事[4,5]などが報告されており，現在は血中 LH の測定より遥かに簡易かつ迅速に結果が出る尿中 LH 値を排卵日推定に利用している．しかし，これら尿中 LH の測定は human chorionic gonadotropin (hCG) との交叉反応により間接的に尿中 LH を測定する HI-GONAVIS（持田製薬）を利用しているのが現状である．今回，われわれはゾル粒子免疫測定法により，尿中の LH の存在を肉眼的に色の変化として確認出来る新しい尿中 LH 簡易測定キット（以下，Discretest と略す）を使用する機会を得たのでその臨床的有用

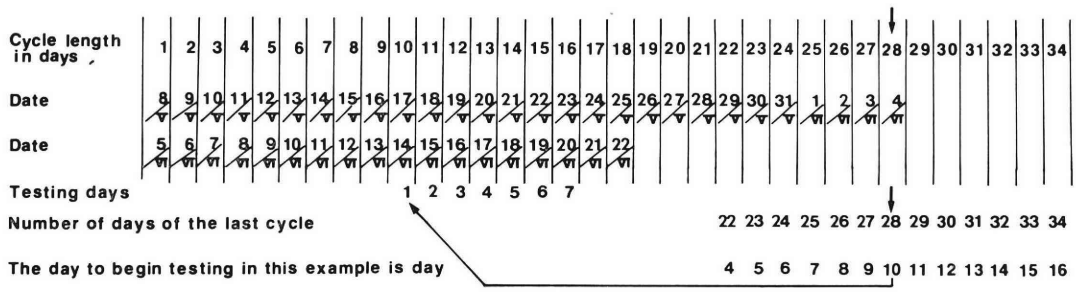


図 1 Discretest 施行プロトコール

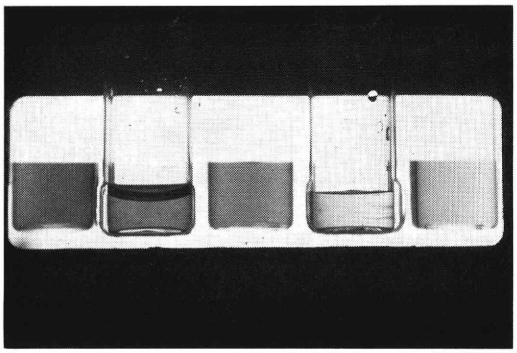


写真 1 Discretest の結果.左が陰性例,右が陽性例

性を検討した.

研究対象および方法

正常月経周期婦人6名を対象とし，予定排卵日前後に朝夕2回（A. M. 9：00，P.M. 5：00）Discretest を施行した．同時に尿中 LH，estradiol-17β（E_2），progesterone（P）を RIA 法で，尿中 LH を HI-GONAVIS，尿中 estrogen（E）を HI-ESTROTEC（持田製薬）で測定した．排卵は超音波断層装置で確認し，前述したパラメーターを用いて retrospective に本キットの有用性について検討した．Discretest（オランダ シェファロインターナショナル社）は SPIA テクノロジーを用いたもので[6]，結果の判定は30分後に行い，赤紫色のままの場合を陰性とし，赤紫色が退色し，青灰色へと変化を示した場合を陽性とした（写真1）．6名の対象症例は少なくとも本試験開始以前の3周期の基礎体温表で月経周期が規則的で，規則的な排卵が認められたものである．また，本試験は図1に示すようなプロトコールにより行ない，例えば最終月経が5月8日からで，月経周期が28日型では Discretest 施行1日目は今日の月経周期10日とし，6月14日から本試験を開始し，朝夕連続7日間施行した．なお，2症例については，第7日目の Discretest 施行時に未だなお陽性を示していたので，その後陰性となるまで追加試験を行つた．

結 果

1） 正常月経周期症例における血中および尿中ホルモン値の変化と Discretest の結果.

図2に一症例の排卵前後1週間における血中および尿中ホルモン値と Discretest の結果および基礎体温表を示す．血中 E_2 の peak 後8時間で尿中Eが peak となり，同時期に血中 LH surge の peak が認められた．その16時間後に尿中 LH surge は peak を示し，その8-24時間後に排卵が認められた．そして，排卵後，Pは急速に増加を示した．基礎体温は排卵に一致して dip が認められた．また，血中および尿中 LH surge の onset に一致して Discretes が陽性となり，排卵前後で陽性から陰性へと変化を示した．他の5例においてもほぼ同様なホルモン変化および Discretest の変化が認められた．

2） 正常月経周期婦人における Discretest の結果

正常月経周期婦人の6症例における Discretest の結果をまとめると表1に示すように，Discretest 陽性から排卵までの時間は32-64時間で，平均40時間であつた．また，検査開始より Discretest 陽性までの検査回数は最低5回から最高12回までで，平均7回であつた．排卵前後での Discretest の結果はすべてにおいて同様な変化を示した．すなわち，排卵をはさんで陽性から陰性へと変化を示した．

3） Discretest の結果と HI-GONAVIS による尿中 LH 値との関係

Discretest は基礎試験の結果，尿中 LH 値が 50 IU/L で脱色し始めるので[6]，6症例における計94回の試験結果を HI-GONAVIS による尿中 LH 値が 50 IU/L 以上と 50IU./L 未満とに分類し，その特異性および感受性について検討した．その結果を表2に示す．なお，HI-GONAVIS による尿中 LH は，われわれが以前に報告した尿比重を用いての換算式[7]を使用した補正値である．94回の試験結果のうち，HI-GONA-

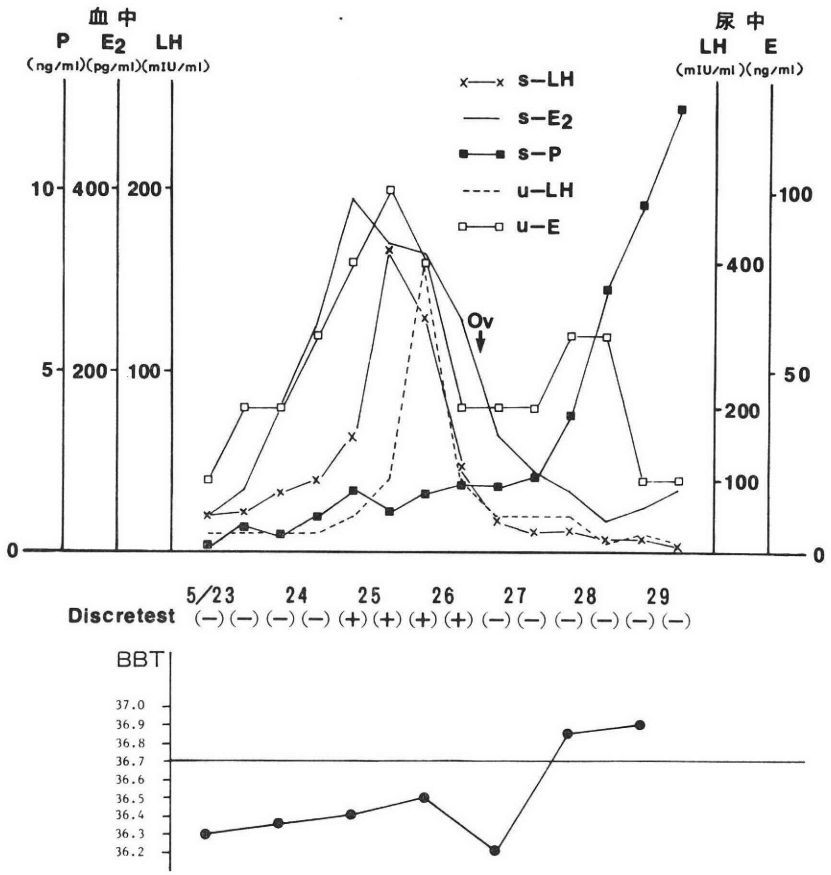


図 2　正常月経周期症例における血中及び尿中ホルモン値の変化と Discretest の結果

表 1　正常月経周期婦人における Discretest

症例	Discretest 陽性から Ovulation までの時間	検査開始より Discretest 陽性までの検査回数	Ovulation 前後の Discretest の結果 Ov
1	32 hs	5回	(+)↓(−)
2	64 hs	12回	(+) (−)
3	32 hs	11回	(+) (−)
4	32 hs	5回	(+) (−)
5	48 hs	6回	(+) (−)
6	32 hs	5回	(+) (−)
平均	40.0±12.2 hs	7.3±3.0回	(+) (−)

(+)；Discretest 陽性
(−)；Discretest 陰性

VIS による尿中 LH 値が 50IU./L 以上となつたものは26回あり，そのうち Discretest 陽性は23回認められ，偽陰性率は 11.5%であつた．また，50IU./L 未満であつたものは68回あり，Discretest が陰性を示したものは

表 2　Discretest の結果と HI-GONAVIS による尿中 LH 値の関係

HI-GONAVIS による尿中 LH 値	Discretest の結果	
	陰性	陽性
≧50 IU/L	3	23
＜50 IU/L	64	4

そのうち64回であり，偽陽性率は 5.9% であつた．つまり，Discretest は特異性94.1%で，感受性88.5%であつた．

4) Discretest の結果と血中 LH 値との関係

Discretest 陰性での血中 LH の平均値は24.1±8.6 IU/L で，mean+2S.D. を cut off 値とし基準血中 LH 値を設定すると，基準血中 LH 値は 42IU/L となつた．故に，Discretest の結果を血中 LH 値が 42IU/L 以下の群と 42IU/L より高値の群で分類すると，表3のようになり，血中 LH 値が 42IU/L 以下の群は67回認

表 3 Discretest の結果と血中 LH 値との関係

RIA による血中 LH 値	Discretest の結果	
	陰 性	陽 性
＞ 42 IU/L	2	25
≦ 42 IU/L	66	1

められ，そのうち Discretest が陰性を示すはの66回であり，偽陽性率は1.5%であつた．また，血中 LH 値が 42IU/L より高値の群は 27 回認められ，そのうち Discretest 陽性はの25回で，偽陰性率は7.4%であつた．

考 察

血中 LH と排卵時期に関する研究は数多く報告されている．例えば，血中 LH surge の onset から平均27時間[8]，34-36時間[2]，38時間以内[9,10]，16-48時間[1]，あるいは血中 LH surge の peak 後10時間[3]，40時間以内[11,12]で排卵は起こると報告されている．このように報告者より排卵の推定時間に若干の相違が認められるが，まとめてみると血中 LH surge の onset 後16-48時間，血中 LH surge の peak 後10-40時間で排卵は起こると推定される．また，尿中 LH による排卵日の推定も研究されており，血中 LH と尿中 LH とは良好な相関を示し，排卵日の推定が可能であり[13]，尿中 LH surge の onset から平均 30 時間で排卵は起こると報告されている[14]．しかし，これら血中 LH や尿中 LH の測定には RIA 法が行われているために煩雑な操作と時間がかかり，けつしてルーチンには行えない．さらに LH の半減期は20分と短いので[15]，短時間の測定が必要である．そこで，HI-GONAVIS（持田製薬）を用いて尿中 LH を測定し，血中 LH に代用させる事が試みられ，その結果，尿中 LH と血中 LH とは良好な相関が認められ[4,5,16]，この HI-GONAVIS を用いて測定した尿中 LH により，排卵日の推定が可能となつた[4,5,17]．尾上ら[16]は，排卵日は尿中 LH surge の peak 日あるいはその翌日に可能性が強いと報告しており，Varma et al.[5]は，尿中 LH が50IU/L 以上ならば血中 LH は少なくとも12IU/L あり，尿中 LH が50IU/L 以上になれば，排卵はその12-30時間後に期待できると報告している．このように，赤血球凝集反応を利用した HI-GONAVIS による尿中 LH の測定は簡易でかつ迅速であり，現在は多くの施設で排卵日の推定にこの方法が利用されている．しかし，この方法も尿中 hCG との交叉反応により間接的に尿中 LH を測定しているにすぎず，測定時間も 2 時間を費やす．そこで，さらに短時間のうち尿中 LH を直接に測定できる試薬が必要となつた．最近，emzyme immunoassay（EIA）を利用した，Ovustik (Monoclonal Antibodies, Inc., Mountain View, CA) が開発され，この方法により尿中 LH surge が発見でき，排卵時期が推定可能であると報告されている[18-24]，Knee et, al. は Ovustik を用い，尿中 LH が20IU/L となるのは血中 LH peak を day 0 とすると day－1 から day 0 であり，尿中 LH が20IU/L になれば，8-16時間以内に尿中 LH は40IU/L 以上になり，尿中 LH level が40IU/L になつてから24-30時間後に排卵は起こると報告している．しかし，Ovustik の操作は 2 段階であり，incubation も必要であり，今なお煩雑である．さらに測定時間も約80分かかる．

今回，われわれが用いた試薬は操作が簡単であり，測定時間も30分と短く，直接に尿中 LH が測定できる簡易キットである．その基礎的検討は以前に報告したので[6]，今回はその臨床的有用性について検討した．

図 2 に示した一症例では，血中 LH の surge の onset とともに Discretest が陽性となり，排卵前後で陽性から陰性へと変化を示している．他の 5 症例でも同様な Discretest の結果であり，この事は確実に排卵が予測できることを物語つている．そして，Discretest が陽性となると，その後平均40時間（32-48時間）で排卵が認められる事が推測でき，尿中 LH surge の onset から排卵までの推定時間は，Thomas et al.[14] の平均30時間，Varma et al.[5] の 12-30時間，Knee et al.[21] の24-30時間に比較し，約10時間の遅れが認められたが，全体的なバラツキは少なく，Discretest により排卵時期の推定は可能と思われる．

また，今回用いたプロトコールでは月経周期のずれが－2～＋4日の場合には使用可能であるが，症例2，3のように排卵遅延がおこり，＋5日以上のずれが生じた場合には，Discretest が陽性を示すまでの追加測定が必要である．また，－3日以上のずれの場合には測定開始日にすでに陽性を示すことが推測され，排卵日の予測は困難と思われる．このように規則的な排卵周期を持つ婦人には，今回検討したプロトコールで排卵時期の予測が可能であるが，不妊症患者などには不規則な排卵が多く，1日の測定回数等も含めたプロトコールの改正が必要と思われるので，今後症例を増し，検討したい．

また，実際に尿中および血中 LH を測定し，Discretest の測定の正確性をみてみると，HI-GONAVIS による尿中 LH とは特異性94.1%で感受性88.5%であり，十分満足いくものであつた．さらに，Discretest が陽性となる場合には血中 LH 値は最低でも42IU/L あり，血中 LH surge も発見可能である．このように，Discretest は血中 LH および尿中 LH の変化と良好な相関

が認められ，排卵日の推定が可能であり，臨床的に有用性が認められた．また，排卵前後で Discretest は陽性から陰性へと変化を示すので，卵の生存期間を約24時間とすると，Discretest は陰性から陽性となり，再び陰性化し，その後24時間経過すれば受精の可能性は少ないと思われるので，この Discretest を利用し，避妊することも可能である．このように，Discretest は不妊，避妊の両面から臨床応用可能と推測されるが，今後，症例を増し，詳細な検討が必要と思われる．

本論文の要旨は第31回日本不妊学会学術講演会(仙台)にて発表した．

文　献

1) World Health Organization Task Force Investigators: Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol-17β, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and progesterone. Amer. J. Obstet. Gynec., 138 : 383, 1980.
2) Hoff, J. D., Quigley M. E. and Yen, S. S. C.: Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation. J. Clin. Endocrinol. Metab., 57 : 792, 1983.
3) 倉野彰比古，中村正彦，楠田雅彦：尿中 LH surge と基礎体温よりみたいわゆる排卵日の検討，日不妊会誌，24 : 297, 1979.
4) Tamada, T.: LH determination in unconcentrated urine by a haemaglutination test. Acta Obst. Gynaec. Jpn., 23 : 27, 1976..
5) Varma, T. R., Patel, R. H. and Everard, D.: Determination with Hi-Gonavis of luteinizing hormone levels in urine compared with those in plasma. Br. J. Obstet. Gynaec., 89 : 87, 1982.
6) 吉野和男，高橋健太郎，内田昭弘，草刈万寿夫，永田裕子，荒木芳美，北尾　学：尿中 LH 簡易測定キット (Discretest) による尿中 LH 測定の基礎的検討，産婦人科の世界，39 : 261, 1986.
7) 高橋健太郎，吉野和男，白井孝昭，西垣　新，草刈万寿夫，内田昭弘，山本和彦，北尾　学：高感度尿中 estrogen の微量測定法と血中 estradiol-17β との相関に関する検討，日不妊会誌，投稿中.
8) Garcia, J. E., Jones, G. S. and Wright, G. L. Jr.: Prediction of the time of ovulation. Fertil. Stetil., 36 : 308, 1981.
9) Seibel, M. M., Smith, D. M., Levesque, L., Borten, M. and Taymor, M. L.: The temporal relationship between the luteinizing hormone surge and human oocyte maturation, Amer. J. Obstet. Gynec., 142, 568, 1982.
10) Taimor, M. L. and Seibel, M. M.: Smith, D., and Levesque, L.: Ovulation timing by luteinizing hormone assay and follicle puncture. Obst. Gynecol., 62 : 191, 1983.
11) Yussmann, M. A. and Taymor, M. L.: Serum levels of follicle stimulation hormone and luteinizing hormone and of plasma progesterone related to corpus lutem biopsy. J. Clin. Endocrinol, Metab., 30 : 396, 1970.
12) Gitsh, E. and Spona, J.: Radioimmunological LH determination in the serum as an aid to the prediction of the timing of ovulation. Geburtshilfe Frauenheilkd., 33 : 297, 1973.
13) Kerin, J. F., Warner, G. M., Crocker, J., Brom, T. G., Ralph, M. M., Matthews, C. D., Seawark, R. F. and Cox, C. W.: 3-hour urinary radioimmunoassay for luteinizing hormone to detect onset of preovulatory LH surge. Lancet, 2 : 430, 1980.
14) Thomas, K. and Ferin, J.: Comparative studies of LH levels in plasma and unconcentrated urine determined by radioimmunoassaay and haemagglutination inhibition. Acta Endocrinol. Copenh., {Suppl} 141 : 75, 1970.
15) Henzl, M. R. and Segre, E. J.: Physiology of human menstrual cycle and early pregnancy: a review of recent investigation. Contraception, 1 : 315, 1970.
16) 尾上敏一，楠田雅彦：基礎体温表による簡易な排卵日推定法に関する一考察，日産婦誌，32 : 886, 1980.
17) Yoshimoto, S., Moridera, K. and Imura, H.: Determination of urine levels of LH with Hi-Gonavis with particular reference to comparison with plasma levels of LH. Clin. Endocrinol. Jap., 22 : 319, 1974.
18) Singh, M., Saxena, B. B. and Rathnam, P.: Clinical validation of enzymeimmunoassay of human luteinizing hormone (hLH) in the detection of the preovulatory luteinizing hormone (LH) surge in urine. Fertil. Steril., 41 : 210, 1984.
19) Rathman, P. and Saxena, B. B.: A "Sandwich" solid-phase enzyme immunoassay for lutropin in urine. Clin Chem., 30 : 665, 1984.
20) Kasper, K. C., Rodrick-Highberg, G., Lankford, J. C. and Trobough, G. E.: Ovustick urine hLH test: an aid for management of fertility in women. Clin. Chem., 30 : 1050, 1984.
21) Knee, G. R., Feinman, M. A., Strauss, Ⅲ, J. F., Blasco, L. and Goodman, D. B.: Detection of the ovulatory luteinizing hor-

mone (LH) surge with a semiquantitative urinary LH assay. Fertil. Steril., 44 : 707, 1985.
22) Nakamuro, K., Kato, M., Saji, F. and Tanizawa, O.: Simple, rapid and semiquantative enzyme-linked immunoassay for detection of the preovulatory LH excretion in the urine. Acta obst. Gynaec. Jpn., 37, 2137, 1985.
23) Elkind-Hirsh, K., Goldzieher, J. W., Gibbons, W. E. and Besch, P. K.: Evaluation of the ovustick urinary luteinizing hormone kit in normal and stimulated menstrual cycles. Obstet. Gynecol., 67 : 450, 1986.
24) Quagliarello, J. and Arny, M.: Inaccuracy of basal body temperature charts in predicting urinary luteinizing hormone surges. Fertil, Steril., 45 : 334, 1986.

Clinical usefulness of the measurment of urinary luteinizing hormone in normal ovulatory cycle with a simple test kit (Discretest)

Kentaro Takahashi, Kazuo Yoshino, Akihiro Uchida, Masuo Kusakari, Arata Nishigaki, Takaaki Shirai and Manabu Kitao

Department of Obsterics and Gynecology, Shimane Medical Unversity
(Director: Prof. M. Kitao)

Clinical usefulness of a simple test kit for detection of urinary LH (Discretest) which is based on sol particle immunoassay (SPIA) and can be confirmed the existense of LH by means of color change reaction was evaluated in 6 normal menstrual wonen.

Results were as follows:

1. Time needed for ovulation after Discretest positive result was 40 hours on average.
2. Number of tests performed from the start to first positive result was seven on average.
3. Test results changed from positive to negative in all cases holding the ovulations between.
4. Discretest showed positives in accordance with the onset of LH-surge in blood and urine.
5. Specificity and sensitivity of Discretest were 94.1% and 88.5% respectively.

Based on the above, it was conjectured that the ovulation can be predicted with Discretest and Discretest is an useful clinical tool.

(受付：昭和62年4月13日特掲)

日本不妊学会雑誌
第32巻第4号 1987

体外受精・胚移植における早朝尿エストロゲン測定の卵胞期管理への応用

Preliminary Application of the Low Level Urinary Estrogen Measurement for the Management of Follicular Phase in *in vitro* Fertilization and Embryo Transfer

鳥取大学医学部産科婦人科学教室
和田 省　谷川正浩　寺戸博文
Tasuku WADA　Masahiro TANIKAWA　Hirofumi TERADO
戸田稔子　菊川章仁　見尾保幸
Toshiko TODA　Akihito KIKUGAWA　Yasuyuki MIO
前田一雄
Kazuo MAEDA
Department of Obstetrics and Gynecology, Tottori University School of Medicine, Yonago, Japan

尿中微量エストロゲン測定試薬（ハイエストロテック：持田製薬）による早朝尿エストロゲン（早朝尿 E）測定と血中エストラジオール(血中 E_2) 測定を用いて体外受精・胚移植20周期をレトロスペクティブに検討した．早朝尿E値と同日午後の血中 E_2 値は高い相関を示した．検討した20周期の血中 E_2 と早朝尿Eの平均値は共に HCG 投与の翌日をピークとして増加した．血中 E_2 値は一定の漸増パターンを示したが，早期尿Eは不規則に漸増した．卵分割した6周期としなかった14周期での比較検討では，HCG 投与日の血中 E_2，早朝尿E値は共に卵分割した周期で有意に高値であつた．尿中微量エストロゲン測定法による早朝尿E測定は，卵胞成熟度，HCG 投与日の決定，卵巣刺激法の検討等，体外受精・胚移植の卵胞期管理などに簡便に利用でき有用と考えられた．

(Jap. J. Fert. Ster., 32(4), 565-570, 1987)

緒　言

体外受精・胚移植（IVF-ET）は，わが国においても広く普及し，多くの施設で試みられているが，その成績は必ずしも満足すべきものではない．体外受精・胚移植プログラムにおいて，質の高い成熟卵を採取する事が不可欠であるが，そのためには卵胞成熟度のモニタリングが重要で，従来より，超音波断層法，血中エストラジオール（血中 E_2）測定，血中・尿中 LH 測定などによる卵胞発育モニタリングおよび採取時期の決定が行われてきた[1-7]．また，血中E_2 は反応不良周期で採卵中止の判定にも用いられている[1,5,6]．

当科における IVF-ET プログラムでは超音波断層法における卵胞発育モニタリングを中心にして採卵時期，即ち HCG 投与日時を決定してきた．

最近，尿中微量エストロゲン測定試薬が開発され，卵胞発育モニタリングにおける有用性が数多く報告されているが[8-11]，体外受精プログラムへ応用した報告は少ない[10,11]．われわれは，当科における体外受精プログラムの卵胞期モニタリングに尿中微量エストロゲン測定を応用し，その有用性を検討した．

対象と方法

昭和61年3月より9月までに当科で実施した体外受精周期のうち，卵胞期に連日早朝尿エストロゲン（早朝尿E）を測定した11症例，20周期を対象とした．対象症例の IVF-ET の適応は卵管不妊3例，重症子宮内膜症2例，原因不明不妊6例で，すべて配偶者精液所見は正常

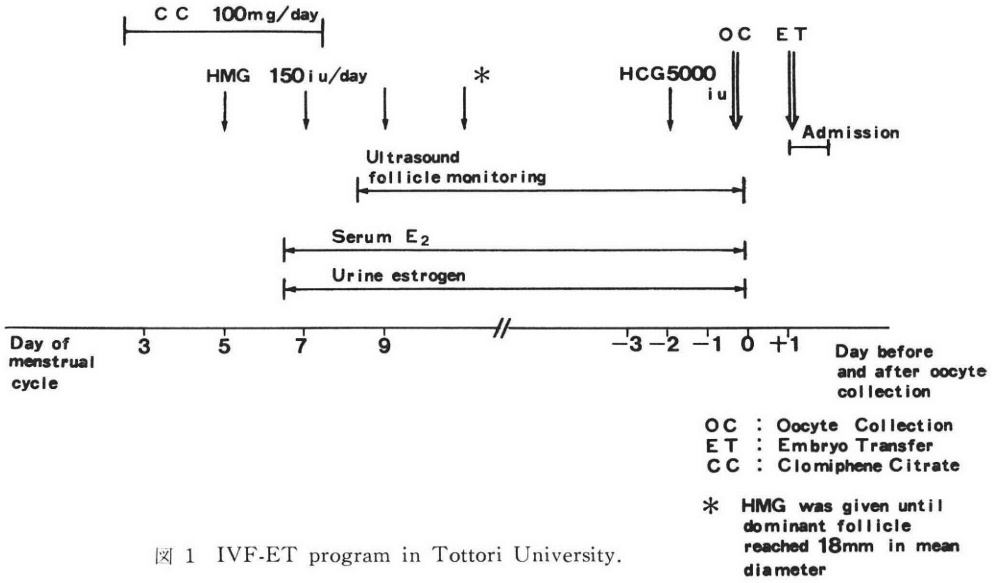


図 1 IVF-ET program in Tottori University.

範囲であつた.

卵巣刺激は，clomiphene citrate 100 mg/day を月経周期3日目より5日間投与し，周期5日目より HMG 150 iu/day を隔日に投与した．HMG 投与回数は，主卵胞の長径と短径の平均値（2方向平均値）が 18 mm に達するまで症例に応じて随時変更した．超音波断層法による卵胞発育モニタリングを周期9日目より連日施行し，主卵胞の2方向平均値が 20 mm を目安に HCG 5000 iu を投与し，その33を施行 36 時間後に超音波ガイド下経膀胱的採卵した[12]．採取した卵は直ちに患者血清10%添加 Ham's F10 または BWW 養液に移し，cumulus-corona-oocyte complex の性状から3段階に成熟度を判定した．成熟度により5～24時間の前培養に供した．遠沈および swim-up 法により得た運動良好精子 1.0×10^5/ml を授精した．授精後16時間で2個の前核および極体を確認した卵は患者血清20%添加培養液に移し，授精後30～48時間後に2～4細胞期胚を胚移植した（図1）．

血中 E_2 は月経周期7日目より測定し，採血は患者来院時（午後1時より3時）とし，測定は RIA（2抗体法）で行なつた．

早朝尿Eは3位の抱合体を除く総エストロゲンを測定可能な尿中微量エストロゲン測定試薬（ハイエストロテック：持田製薬）[13]を用い，月経周期7日目より希釈倍数を10倍毎に上限まで連日測定した．

成　績

1．主卵胞の2方向平均値の変動パターン

採卵日を day 0 として day −4から超音波断層法で測定した主卵胞の2方向平均値は，day−4に14.1±4.0mm から HCG 投与日（day−2）に19.9±3.8 mm と発育し，採卵時で23.4±5.0mm であつた（図2）．

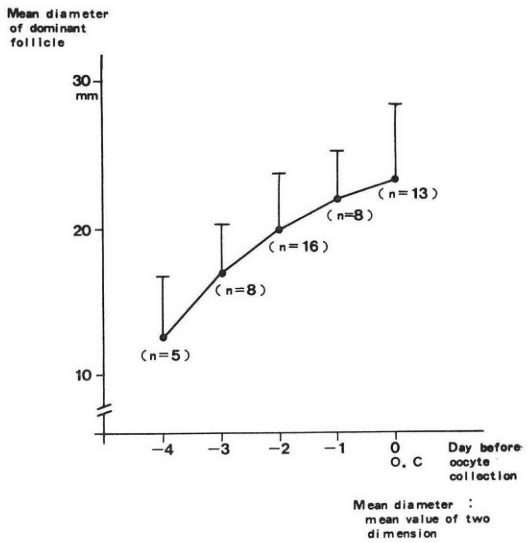


図 2 Development of the dominant follicle (mean & SD).

2．早朝尿E値と血中 E_2 値の相関

ハイエストロテックで測定した早朝尿E値と同日午後の血中 E_2 値の相関関係の検討では $y=48.08+0.13X$，$r=0.81$と高い相関を示した（図 3）．

3．早朝尿E値と血中 E_2 値の変動パターン

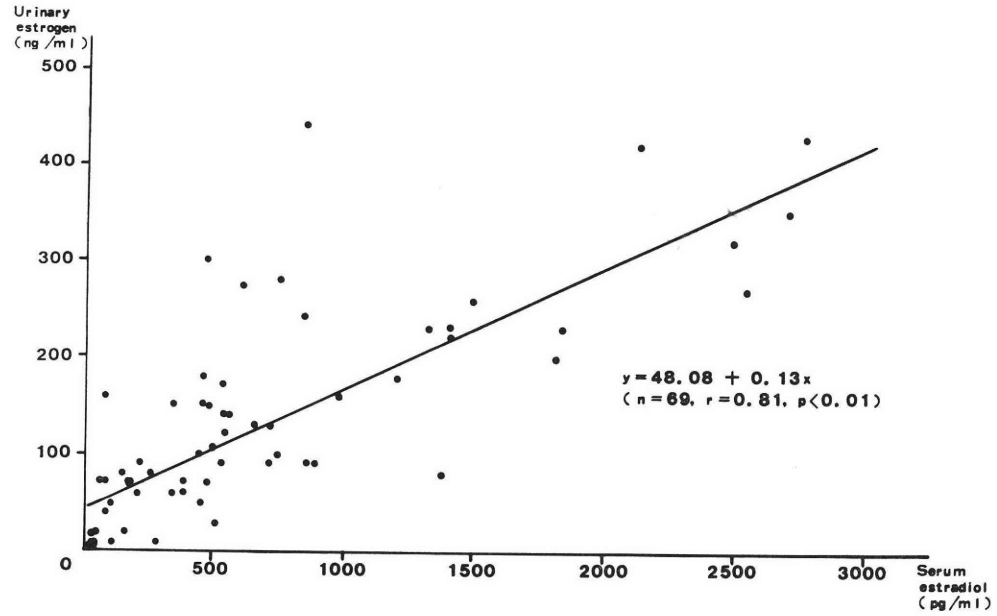


図 3　Relation between serum estradiol and urinary estrogen.

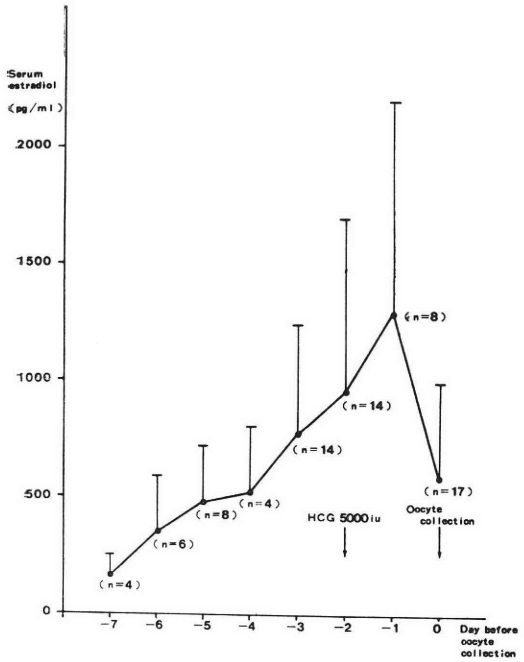


図 4　Serum estradiol values before oocyte collection (mean & SD).

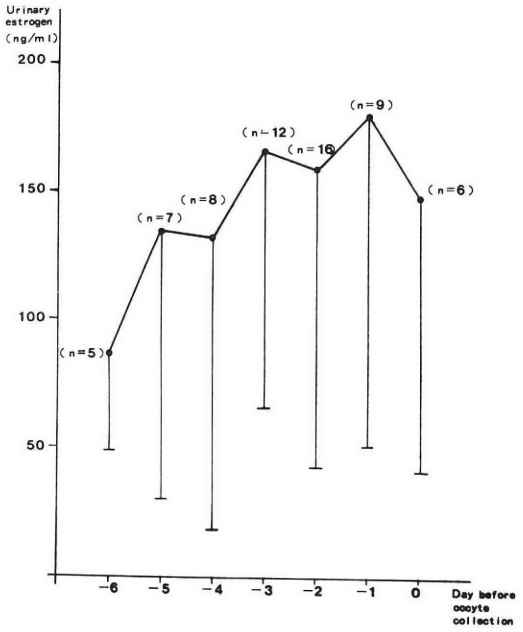


図 5　Urinary estrogen levels before oocyte collection (mean & SD).

採卵日を day 0 として，day−7以降の血中 E_2 の変動パターンの検討では，day−7より日毎に増加し，day−1をピークとして day 0 で急激に下降するパターンを示した（図 4）．

早朝尿Eは，血中 E_2 と同じく day−1 にピークを示し，全体的には増加パターンを示したが，day−4，day−2には前日の値より低下した（図 5）．

4．卵分割の有無による経日的血中E_2値変動パターンおよび血中 E_2，早朝尿E値の検討

経日的血中 E_2 値変動パターンの検討では分割卵を得

表 1 Comparison of the number of follicles, oocytes, estradiol level and urine estrogen level on day−2 between cleaved and uncleaved cycles

	Cleaved cycle	Uncleaved cycle
No. of follicles	3.7 ± 1.6 (n=6)	2.9 ± 1.2 (n= 8)
No. of oocytes	1.8 ± 0.8 (n=6)	1.3 ± 1.0 (n= 8)
Mean Serum estradiol on the day−2	1716.8[a] ± 676.2 (n=4)	625.3[a] ± 481.6 (n=10)
Mean urinary estrogen level on the day−2	262[b] ± 144.5 (n=5)	112.5[b] ± 53.8 (n=12)

a, b : Student's t-test revealed a significant difference ($p<0.05$)

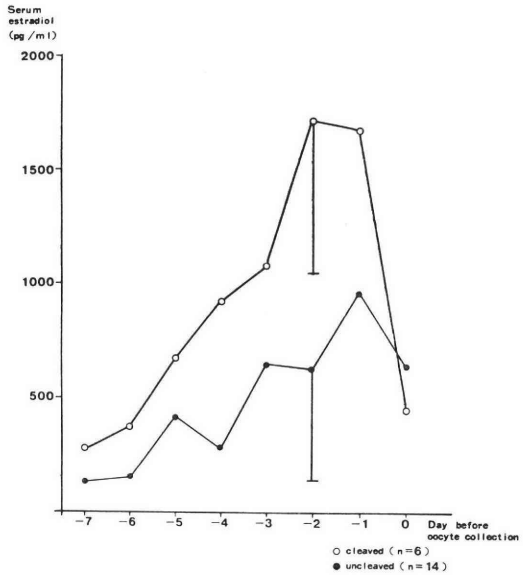


図 6 Serum estradiol values related to cleaved and uncleaved oocyte (mean & S D).

られた周期（6周期）における血中 E_2 値は HCG 投与日（day−2）をピークとする漸増パターンをとり，その後 day−1 と採卵日（day 0）に著明な低下傾向を示した．分割卵を得られなかつた周期（14周期）では day−4，day−2に前日より低下する不規則な上昇パターンを示した（図6）．

また，卵分割の認められた周期と認められなかつた周期における day−7 から day 0 の血中 E_2 値を比較すると，卵分割の認められた周期における血中E_2値は day 0 をのぞいて卵分割の認められなかつた周期の血中 E_2 値よりも明らかに高く，特に HCG 投与日である day−2 においてその差は大であり，卵分割の認められた周期で血中 E_2 は1716±676.2pg/ml と著明な高値を示し，卵分割の認められなかつた周期の 625.3±481.6pg/ml に比較し有意差を認めた（$P<0.05$）．同様に早朝尿E値は卵分割の認められた周期で262±144.5ng/ml，卵分割の認められなかつた周期で112.5±53.8ng/ml と卵分割の認められた周期で有意に高値を示した（$P<0.05$）（表 1）．

なお，これら2群で採卵可能であつた周期の HCG 投与日（day−2）における卵胞数には両者間に明らかな差は認められなかつた（表1）．

今回検討した20周期のうち，14周期で成熟卵が得られ，このうち10周期で受精を確認し，6周期で正常分割卵が得られたため胚移植を行ない，1例に妊娠成立を認め，現在順調に経過している．

考 察

今回，統一されたプロトコールによる体外受精周期において早朝尿E，血中 E_2 を測定し，そのレトロスペクティブな検討から早朝尿E測定の卵胞期管理への応用を試みた．

超音波断層法を用いた卵胞径の発育曲線は day−3 よりほぼ直線的な増加を示した．

早朝尿E値と同日午後の血中 E_2 値は高い相関を示し（図 3）．諸家の報告と比較すると，希釈倍数に差があるため若干の相違は認められるものの，相関係数（$r=0.81$）はほぼ同等の値を示し[8-10]，尿中微量エストロゲン測定による早朝尿E値は血中E_2値をよく反映し，卵胞成熟度の判定の指標となり得ると考えられる．

採卵日までの血中 E_2 値，早朝尿E値の変動パターンの検討ではピークはいずれも day−1 に一致した．その変動パターンは血中 E_2 値では day−1 に向かい漸増傾向を示したが，早朝尿E値は不規則な上昇パターンとなり，両者の変動パターンには相違が認められた．Jones ら[5]は血中 E_2 値の卵胞期における変動を6つのパターンに分類し，そのパターンの違いで妊娠率に大きな差が出ることを報告しており，今回の検討では早朝尿Eは血中E_2値変動パターンと完全に一致はしなかつたが，血中 E_2 の上昇傾向はよく反映しており，早朝尿E値の変動パターンの解析によつてより簡便に卵胞成熟度を判定できることが示唆されたので，今後さらに検討を続けたい．

血中 E_2 値の経日的変化を分割卵の得られた周期に分けて検討すると，血中E_2値は分割卵の得られた周期にお

いて分割卵の得られなかつた周期に比して HCG 投与日で明らかに高値を示し，また，その変動パターンは分割卵の得られた周期において経日的漸増パターンを呈し，順調な卵胞発育および血中E_2値の漸増が卵成熟，即ち卵分割に密接に関連していることが明らかになつた．分割卵の得られた周期の血中 E_2 値の変動パターンは Trounson[2]，Jones[5]の報告とよく一致した．またHCG投与日血中E_2値に関しては，Beauchamp[15] は clomiphene-HMG-HCG 周期で300～1200pg/ml，Vargyas ら[6]は血中E_2値300-600pg/ml/follicle，飯塚ら[10]は血中 E_2 値600pg/ml/follicle，尿中エストロゲン値150ng/ml 前後の値と報告しており，今回のわれわれの検討からも HCG 投与日の決定には血中 E_2 値で1000pg/ml，早期尿E値120-160ng/ml が適当と考えられる．

現在我々は IVF-ET の簡素化のために HCG 投与日を，超音波断層法による主卵胞の２方向平均値20mmを指標として IVF-ET を実施し，２例の妊娠例を経験しており，主卵胞の２方向平均値で卵胞成熟度の判定が可能であると考えてきたが，今回の検討結果から血中E_2の変動パターンおよび HCG 投与日の血中 E_2 および尿中E値に卵分割の有無によつて明らかな差異が認められたことから，超音波断層法による卵胞径の計測のみでは卵胞成熟度の判定に限界があると考えられ，その意味において生化学的モニタリングの必要性が強く示唆された．とくに，世界的には，排卵誘発後，その血中 E_2 値の変動パターンから IVF-ET の実施を決定している施設も数多くみられ[14]，また，IVF-ET のための排卵誘発により血中 E_2 値の反応不良症例では次周期においても再度排卵誘発に失敗する確立が高いと報告されており[7,14,16]，この場合プロトコールの変更を余儀なくされることが多く，排卵誘発法の有効性，卵胞成熟度の判定および採卵実施の決定には血中 E_2 測定が不可欠であると考えられる．しかし，血中 E_2 の測定には迅速性，簡便性に問題があり，IVF-ET へのプロスペクティブな応用は困難である．今回われわれが検討した尿中微量エストロゲン測定試薬による早朝尿E測定は，今後さらに血中 E_2 値変動解析と同様の詳細な検討ではあるが，血中 E_2 値測定に代わる方法として種々の卵胞期管理に応用可能であり，とりわけ IVF-ET における早朝尿E測定の意義は大きいと考えられる．

（稿を終えるにあたり，本研究および資料作成に献身的な御協力を頂いた友定富江技官に深謝致します．）

文　献

1) Lopata, A.: Concepts in human *in vitro* fertilization and embryo transfer. Fertil. Stril., 40 : 289, 1983.

2) Trounson, A.: Fertilization of the Human Egg *In Vitro* p. 235, Springer-Verlag Berlin Heiderberg, 1983.

3) Hull, M.G.R.: *In Vitro* FERTILIZATION AND DONOR INSFMINATION. p. 27, The Royal 1985.
College of Obstetrician and Gynaecologist.,

4) Edwards, R. G., Anderson G., Pickering J. and Pardy J. M.: Human Conception *In Vitro*. p. 19, Academic Press, 1982.

5) Jones, H. W. Jr., Acosta, A., Andrews, M. C., Garcia, J. E., Jones, G. S. Mantzavinos, T., McDowell, J., Sandow, B., Veeck, L., Whibley, T., Wilkes, C. and Wright, G.: The importance of the follicular phase to success and failure in *in vitro* fertilization. Fertil. Steril., 40 : 317, 1983.

6) Vargyas, J. M., Morente, C., Shangold, G. and Marrs, R. P.: The effect of different methods of ovarian stimulation for human *in vitro* fertilization and embryo replacement. Fertil. Steril., 42 : 745, 1984.

7) Diamond, M. P., Wentz, A. C., Vaughn, W. K., Webster, B. W., Herbert, C. M., Osteen, K. G. and Maxson, W. S.: Outcome of successive cycles of ovulation induction in the same individual. Fertil. Steril., 43 : 369, 1985.

8) 菅原　卓，大河内俊洋，桜木範明，佐藤春美，高岡波留人，田中俊誠，藤本征一郎，一戸喜兵衛：高感度エストロゲン測定試薬（MS-8301）を用いた尿中総エストロゲン定量によるhMG-hCG 療法のモニタリング，産婦の世界，36 : 155，1984.

9) 関　光倫：Hi-Estrotec の実用性，産婦治療，50 : 241，1985.

10) 飯塚理八，小林俊文，神野正雄，飯田悦郎，杉浦和男：体外受精の卵胞期管理への尿中エストロゲン微量測定法の応用，産婦の世界，37 : 1057，1985.

11) Hoshiai, H., Uehara, S., Tsuiki, A., Hirose, Y., Momma, T. and Suzuki, M.: Measurement of urinary estrogen level with the urinary estrogen micrometry method in *in vitro* fertilization and embryo transfer therapy. Fertil. Steril., 42 : 204, 1984.

12) 見尾保幸，谷川正浩，寺戸博文，戸田稔子，赤岩　明，和田　省，菊川章仁，前田一雄：超音波ガイド下経膀胱的卵胞穿刺法による卵採取に関する検討，日不妊会誌，31 : 409，1986.

13) 片峰奉章，荒井隆之助，末富英子，馬場正博：競合的赤血球凝集阻止反応による尿中エストロゲン測定法の開発，日産婦東京会誌，32 : 165，1983.

14) Diamond, M. P., Webster, B. W., Garner,

C. H., Vaughn, W. K., Maxson, W. S., Herbert, C. M., Osteen, K. G., Rogers, B. J. and Wentz, A. C.: Selection of superior stimulation protocols for follicular development in a program for *in vitro* fertilization. Fertil. Steril., 43 : 251, 1985.
15) Beauchamp, P. J.: Human *in vitro* Fertilization and Embryo Transfer. p 99, Plenum Press, 1984.
16) Lyles, R., Gibbons, W. E., Dodson, M. G., Poindexter, A. N., Young, R. L., Rossavik, I. K. and Findley, W. E.: Charaterization and response of women undergoing repeat cycles of ovulation induction in an *in vitro* fertilization and embryo transfer program. Fertil. Steril., 44 : 832, 1985.

Preliminary application of the low level urinary estrogen measurement for the management of follicular phase in *in vitro* fertilization and embryo transfer

Tasuku Wada, Masahiro Tanikawa, Hirofumi Terado, Toshiko Toda, Akihito Kikugawa, Yasuyuki Mio and Kazuo Maeda

Depatment of Obstetrics and Gynecology, Tottori University School of Medicine, Yonago, Japan

A retropsective investigation was done of 20 *in vitro* fertilization and embryo transfer cycles.

Urinary estrogen (urinary E) levels were measured by the competitive hemoagglutination inhibition reaction kit (Hi-Estrotec, Mochida) and peripheral estradiol (peripheral E_2) levels were measured from day 7 of the menstrual cycle.

Levels of morning urinary E showed a good relation with peripheral E_2 levels.

Mean urinary E and peripheral E_2 reached peak levels on the day after hCG injection. Mean peripheral E_2 levels increased progressively in the follicular phase. On the other hand, mean urinary E leve ldid not demonstrate progressive increasing pattern. The mean peripheral E_2 and urinary E levels on the day of hCG injection were significantly higher in the oocyte cleaved cycles (6 cycles) than in the uncleaved cycles (14 cycles).

Our observation suggest that urinary E measurement will be successfully used in evaluation of maturity of the follicles, determining of the time hCG injection and of modification of stimulation protocol in IVF-ET.

(受付：昭和62年3月13日特掲)

日本不妊学会雑誌
第32巻第4号 1987

〔1,2,6,7-^{3}H〕Pregnanediol を用いた尿中 Pregnanediol の直接 Radioimmunoassay 法

A Direct Radioimmunoassay of Pregnanediol in Urine by the Use of 〔1,2,6,7-^{3}H〕Pregnanediol

帝京大学医学部産婦人科学教室
吉村幸子 Sachiko YOSHIMURA
小林美和子 Miwako KOBAYASHI
池川明 Akira IKEGAWA
佐藤和宏 Kazuhiro SATOH
吉田裕 Yutaka YOSHIDA
辻井孝 Takashi TSUJII
大川亮一 Ryuichi OHKAWA
神戸川明 Akira KAMBEGAWA
荒井清 Kiyoshi ARAI
Department of Obstetrics and Gynecology
Teikyo University School of Medicine

プロゲステロンの主要尿中代謝産物であるプレグナンジオールの RIA 法では〔1, 2-^{3}H〕Pregnanediol や〔1, 2-^{3}H〕20α-hydroxy-4-pregnen-3-one が，従来，標識抗原として用いられてきた．われわれは比放射能の高い〔1, 2, 6, 7-^{3}H〕Pregnanediol を合成，簡便な直接 RIA 法を開発した．本測定法の感度は20.0pg，測定内・測定間変動係数は9.3%，12.5%，回収率91.2±4.7%となつた．本法と β グルクロニダーゼ水解 RIA 法，水解抽出 RIA 法について相関関係を検討したところ，それぞれの相関係数は r=0.7861 ($p<0.005$)，r=0.874 ($p<0.005$) と有意の相関関係が認められた．正常月経周期婦人のプレグナンジオール値は黄体期28.6±2.5μg/ml，卵胞期4.1±1.0μg/ml となつた．以上より，〔1, 2, 6, 7-^{3}H〕Pregnane diol を用いた直接法は臨床的に応用できることが示唆された。

(Jap. J. Fert. Ster., 32(4), 571-576, 1987)

緒　言

黄体機能の評価，排卵の有無の診断，胎盤機能検査等に血中 Progesterone 値測定が用いられている．然し，採血の侵襲や患者の来院等を考慮すると，経日的に Progesterone 値を測定することは困難なことが多いため，その主要尿中代謝産物である Pregnanediol 値が用いられている[1,2]．

黄体あるいは胎盤から血中に分泌された Progesterone は，その約15-20%が Pregnanediol として，尿中に排泄される（図1）．この測定法として，RIA法[1-4]，酵素を用いる EIA 法[5]，発光物質を用いる Chemiluminescense 法[6]などが報告されている．RIA 法では従来〔1.2-^{3}H〕Pregnanediol や〔1.2-^{3}H〕20α-hydroxy-4-pregnen-3-one（〔1.2-^{3}H〕20α，OHP）が標識抗原として用いられてきた．われわれはさらに比放射能の高い〔1.2,6,7-^{3}H〕Pregnanediol を〔1,2,6,7-^{3}H〕20α・OHP より合成して臨床的に有用な直接 RIA 法を確立したので報告する．

方　法

1. Pregnanediol 抗血清の作製

① Pregnanediol-3-glucuronide（Pdiol-3-G）の合成

Pregnanediol-20-acetate の3α位の水酸基に Koenigs-Knorr 反応を用いて glucuronic acid を結合させ，アルカリで鹸化して Pdiol-3-G を合成した（図 2），

②抗原の合成

①で合成した化合物50.0mg をジオキサン1.0ml に溶解し，さらにトリブチルアミン80.0μl とイソブチルクロロ蟻酸30.0μl を加えて室温にて20分間反応させ混合，

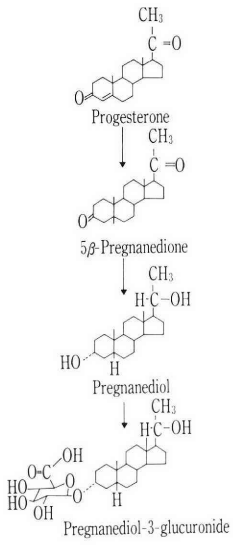


図 1 Progesterone から Pregnanediol-3-glucuronide への代謝経路.

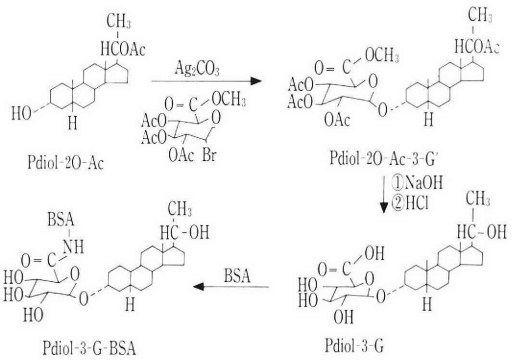


図 2 抗 Pdiol-3-G-BSA の合成過程
Ac＝acetate, G′＝triacetylglucopyranosid uronic methyl ester, G＝glucopyranosid uronate(or glucuronide), BSA＝bovine serum albumin

酸無水物を作製した. 一方, BSA 150.0mg を蒸留水 3.0ml に溶解後, ジオキサン2.0ml を加えた液に上述した液を滴下し, pH が弱アルカリになるように水酸化ナトリウム (1.0規定) を加え, 30分間攪拌した. この液を一夜透折した後, pH4.5で生じた沈殿物 (Pregnanediol-3-glucuronide-BSA 《Pdiol-3-G-BSA》) を凍結乾燥した. この抗原には BSA 1 分子当たりステロイドが20-25個結合していた.

③抗血清の作製方法

②で作製した抗原2.0mg を生理食塩水0.5ml に溶解し, Complete Freund's adjuvant 1.5ml を加えて乳化し, これを家兎の背部と踝等に月 1 回の割合で皮下注射した. 4 回目の投与時は脾臓に注射した. 10回投与後, 全採血を行ない, 抗血清を得, −80°C にて使用時まで貯蔵した.

2. 〔1.2.6.7-^{3}H〕 Pregnanediol の作製

〔1, 2, 6, 7-^{3}H〕 20α. OHP (57.5 ci/mM, 25 μci, NEN 社製) と NADP 1.0mg とを副腎摘出去勢ラットの肝上澄 50μl に加え, 60 分間 37°C にてインキュベート後, エーテルにて抽出を行つた. この抽出物を薄層クロマトグラフィ (クロロホルム：エタノール＝9：1) で分離精製し, 〔1, 2, 6, 7-^{3}H〕 Pregnanediol を得た.

3. 尿中 Pdiol-3-G の測定方法

① Pdiol-3-G の直接 RIA 法

(1) 蒸留水にて 500-2000 倍に希釈した尿検体 50μl および Pregnanediol-3-glucuronide を 0～5.0ng を蒸留水 50μl に溶解した標準液をそれぞれ 2 本ずつ反応用試験管にとつた.

(2) (1) の試験管に測定用硼酸緩衝液 (0.05M硼酸緩衝液：BSA 0.06%, ウシγ-グロブリン0.05%含有, pH 7.8) にて10,000倍に希釈した, 抗 Pdiol-3-G-BSA 血清 100.0μl を加えてよく混和, 15分間室温にてインキュベートした. これに 〔1, 2, 6, 7-^{3}H〕 Pregnanediol(10,000 dpm/100μl, 硼酸緩衝液) 液 100μl を加えて混和後, 更に室温にて30分間, インキュベートした.

(3), インキュベート後, 飽和硫安溶液250.0μl を加えて混和, 10分間7°C にて放置後, 3000rpm, 10分間遠心分離した上層 (遊離型) 250μl をカウンティングバイアルにとつた.

(4) それぞれのバイアルにトルエンシンチレーター 5 ml を加えてよく混和後, Aloca 液体シンチレーションカウンターで ^{3}H の放射能を測定した. 各検体の結合率を計算し, 標準曲線より尿 1.0ml 中の Pregnanediol-3-G 値を求め, 遊離の Pregnanediol 値 (μg/ml) を算出した.

尿検体は妊娠週数あるいは月経周期などの諸条件を考慮して適宜希釈倍数を変えて測定を行なつた. 通常500-2000倍の希釈にて目的を達したが, 要に応じて倍率を調整した.

② Pdiol-3-G の酵素水解後の RIA 法

(1) 尿に等量の β. glucuronidase (1000unit/ml) の酢酸緩衝液 (pH 5.0) を加えて混和後, 37°C にて一夜放置して水解を行ない, さらに酢酸緩衝液で100倍, 500倍に希釈した.

(2) (1) の検体 50μl および Pregnanediol 0～50ng/50μl をおのおの 2 本ずつ試験管にとり, 測定用硼酸緩衝液で 10,000 倍に希釈した抗 Pdiol-3-G 血清 100μl を加え, よく混和後, 15分間室温でインキュベートした. これに 〔1, 2, 6, 7-^{3}H〕 Pregnanediol (10.000dpm/

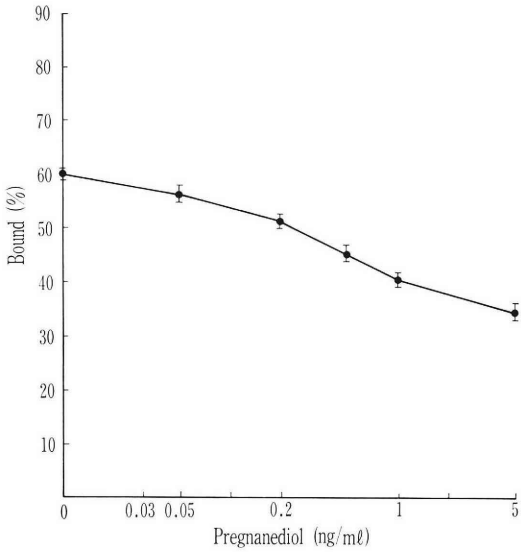


図 3　抗 Pdiol-3-G-BSA 血清と〔1, 2, 6, 7-^{3}H〕20α・OHP とを用いたときの Pregnanedlol の標準曲線

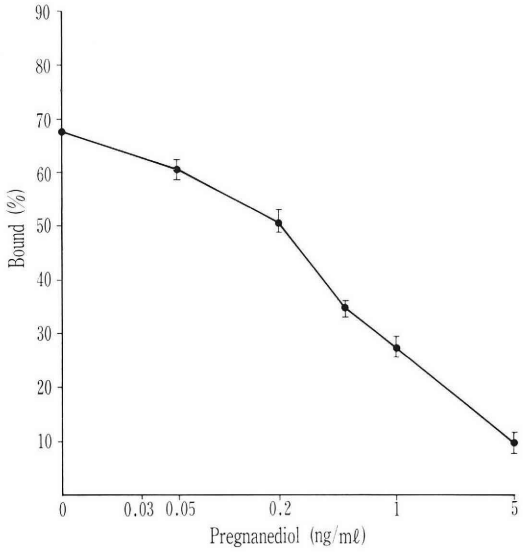


図 4　抗 Pdiol-3-G-BSA 血清と〔1, 2, 6, 7-3H〕Pdiol を用いた Pregnanediol の標準曲線

100μl）硼酸緩衝液 100.0μl を加えて混和後，室温で更に30分間インキュベートした．

（3）インキュベーション後，飽和硫安溶液250.0μl を加えて混和後，10分間7°C にて放置後，3000rpm，10分間遠心分離してその上層250.0μl をバイアルにとつた．これにトルエンシンチレーター5 ml を加え，前述のごとく ^{3}H をカウントして Pregnanediol 値を算出した．

③尿の酵素水解抽出後の Pregnanediol の RIA 法

（1）②と同様に酵素水解をした尿1.0ml に対してエーテル3.0ml を加えてよく混和抽出後，上層のエーテル層のみを試験管にとり，蒸発乾固した残渣をメタノール 1.0ml に溶解した．このメタノール溶液 50μl を試験管にとり，〔1, 2, 6, 7-^{3}H〕Pregnanediol（10,000dpm/10,0μl，メタノール）液 10μl を加えて蒸発乾固した．残渣に抗 Pdiol-3-G血清 250μl を加えて溶解，混和後，室温にて15分間放置した．以後は①，②と同様の方法で測定した．

実験結果

1．標準曲線

抗 Pdiol-3-G-BSA 血清（希釈倍数10,000倍）と〔1, 2, 6, 7-^{3}H〕20α・OHP を用いて Pregnanediol の標準曲線を描いたところ，図3に示す如く 0 pg における結合率は60.0%で，この結合を1/2阻害する Pregnanediol 量は5.0ng 以上であつた．これに対して，抗 Pdiol-3-G-BSA 血清（希釈倍数 10,000 倍）と〔1, 2, 6, 7-^{3}H〕Pregnanediol とを用いて描いた標準曲線は図4の如くであつた．即ち，0 pg の結合率は68.0%で，この結合を1/2阻害する Pregnanediol 量は0.5ng と，良好な曲線が得られたので，以後の実験にはこの組合せを用いた．

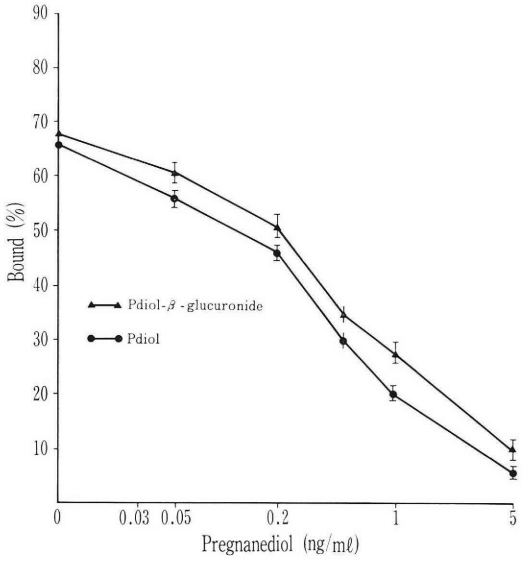


図 5　抗 Pdiol-3-G-BSA 血清と〔1, 2, 6, 7-^{3}H〕Pdiol を用いた時の Pregnanediol および Pregnane diol-3-glucuronide の標準曲線．（pregnanediol 換算による）

標準品に Pregnanediol を使用した場合の標準曲線は図5の如くであつた．即ち，0 pg の結合率は66.0%，この結合を1/2阻害する Pregnanediol 値は0.7ng となつた．

表 1 抗 Pdiol-3-G-BSA 血清に対する各ステロイドの交叉反応
([1, 2, 6, 7-^{3}H] Pregnanediol 使用)

Hapten of Antigen	50%置換 (pmol)	Cross reaction
5β-P-3α, 20α-diol	5.0	100.0%
20α. OHP	4.11	122.0%
Δ^5-P-3β, 20α-diol	11.0	45.5%
Pdiol-3-G	4.84	103.0%

5β-P-3α, 20α-diol＝Pregnanediol
20α, OHP＝20α-Hydroxy-4-pregnen-3-one
Δ_5-P-3α. 20α-diol＝5-pregnene-3α, 20α-diol

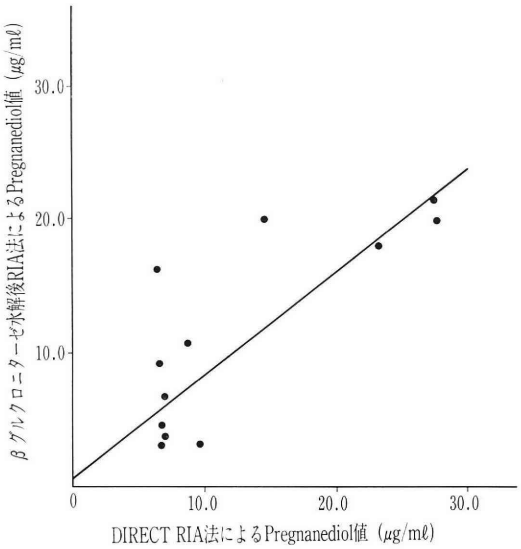


図 6 直接 RIA 法と β グルクロニターゼ水解後の RIA 法との相関関係(n＝12)

2. 交叉反応

抗 Pdiol-3-G-BSA 血清に対する各ステロイドの交叉反応を検討したところ，表1に示す結果を得た.

3. 感度，再現性

直接 RIA 法と水解・RIA 法の感度はいずれも20.0 pg，水解・抽出 RIA 法の感度は 30.0pg であつた. 測定内変動係数は，直接 RIA 法では9.32%，水解・RIA 法は9.6%，水解・抽出後 RIA 法9.8%であつた. また，測定間変動係数は，直接 RIA 法では12.5%，水解・RIA 法では12.8%，水解・抽出後 RIA 法13.3%であつた.

4. 回収率

検体に Pregnanediol 溶液 (2.0μg/ml) 1.0ml あるいは蒸留水1.0ml を加えたものをそれぞれ測定して回収試験を行なつた. その結果，回収率は，直接 RIA 法で

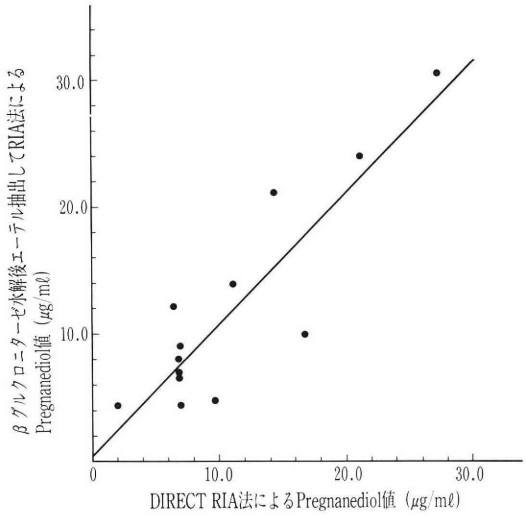


図 7 直接 RIA 法と β グルクロニターゼ水解後エーテル抽出 RIA 法との相関関係 (n＝13)

表 2 正常月経周期婦人および男子の尿中 Pregnanediol 値

	Pregnanediol 値(μg/ml)
黄体期 (n＝10)	28.6 ± 2.5
卵胞期 (n＝10)	4.1 ± 1.0
男子尿 (n＝ 3)	1.7 ± 0.5

は91.2±4.78%，水解・RIA 法では84.3±2.41%，水解・抽出後 RIA 法では94.9±3.08%であつた.

5. それぞれの方法間の相関関係

①直接 RIA 法と水解・RIA 法との相関関係

両法で尿中 Pregnanediol 値を測定した結果，$y=0.704x+2.743$, $r=0.7861$ ($n=12$, $P<0.005$) (図6) と有意な相関関係が認められた. 直接 RIA 法は約20,0%の高値を示す傾向があつた.

②直接 RIA 法と水解・抽出後 RIA 法との相関関係

両法で尿中 Pregnanediol 値を測定した結果，$y=1.034x+0.63$, $r=0.874$ ($n=13$, $P<0.005$) (図7) と有意な相関関係が認められた. この場合も直接 RIA 法の結果が約15-20%高値であつた.

6. 正常月経周期婦人および男子の尿中 Pregnanediol 値

正常月経周期を有する婦人および正常男子の検体について直接 RIA 法を応用した結果. 表2に示す数値を得た.

考　按

血中 Progesterone の測定は黄体機能不全症，機能性

不妊症，排卵誘発時の黄体機能，妊娠中の絨毛ないし胎盤機能などの診断に応用されている[7-11]．中でも黄体機能検査法としては子宮内膜日付診と共に重要な検査法の1つである[12]．黄体機能不全症の診断には，黄体ホルモンの経日的な観察を要するため，連続的にホルモン分泌動態を反復検討することが必要であると考えられる．また，岡田らは着床障害が原因と思われる不妊症の診断には少なくとも黄体前期，中期，後期の3点における Progesterone 値の検討が必要であるとしている[13]．以上のことより，Progesterone 値を連続的あるいは黄体期間中数回にわたつて測定する必要があるが，採血を必要とするため，困難な場合が多い．Progesterone は15-20%が尿中 Pregnanediol として排泄されるが，Pregnanediol 値を測定し，黄体機能検査に応用した報告がいくつかされている[14,15]．血液に比して尿を検体とした場合，連続的に採取・測定が可能で，黄体期のホルモン分泌動態の経過観察にも適している．また，蓄尿によりホルモン分泌の日内変動に影響されない24時間の平均したステロイド分泌量も測定可能である．

Cheesman らは[16]，抗 Pdiol-3-G-BSA 血清が20α・OHP と高い交叉反応性を持つことからこの^{3}H標識物を用いた Pregnanediol の RIA 法を報告した．われわれも検討したが，〔1, 2, 6, 7-^{3}H〕20α・OHP を用いてはよい標準曲線が得られなかつた．次にわれわれが合成した〔1, 2, 6, 7-^{3}H〕Pregnanediol を用いて標準曲線を描いたところ，感度・精度共に良好で満足すべき結果であつた．また抗血清の各ステロイドの交叉反応を〔1, 2, 6, 7-^{3}H〕Pregnanediol を用いて検討した結果，1分子当たりの50%置換値は，Pdiol が5.0PM, 20α・OHP が41.11PM, Δ^5-P-3β, 20α-diol が11.0PM, Pdiol-3-G が4.84PM となり，これらの交叉反応率は Pdiol を100%とした時，122%，45.5%，103%となつた．交叉反応率より本抗血清にて Pdiol-3-G を測定した時の値は Pdiol 値を十分反映した値であると考えられる．また，高い交叉反応性を示した20α・OHP, Δ^5-P-3β, 20α-diol については，20α・OHP は尿中に排泄されないことから，また，Pregnenolone の代謝物で Arcos and Liberman らによつて，正常人尿中から発見されたΔ^5-P-3β, 20α-diol についても尿中では disulfate 型で存在するので本抗血清とは全く反応しないことから測定値への影響はないと考えられる．Progesterone, Pregnenolone, cortisol, cortisone については交叉反応率は全て0.1%以下で，本測定系における抗血清は特異性が高いことが判明した．

今回，われわれは特異性の高い抗 Pdiol-3-G-BSA 血清を用いた直接 RIA 法を行ない，早朝尿中の Pregnanediol 値を連続測定し，日常診療に応用できるかどうか検討した．尿を希釈するだけで抱合型 Pregnanediol を直接測定できる系を開発し，酵素水解した尿，ならびに水解後，エーテルで抽出した尿を測定し，その相関性を検討した．その結果，直接 RIA 法と水解 RIA 法の Pregnanediol 値を比較したところ，前者の値が高い傾向を示した．直接 RIA 法と水解抽出 RIA 法の Pregnanediol 値においても直接法の値が高い傾向を示した．この原因として考えられるのは，測定の際，スタンダードに Pdiol-3-G を使用しているためである．これら3者の測定値はよく相関し，3者間に有意の相関関係をみた．従つて，直接 RIA 法は従来より報告されてきた RIA 法と同等の実用性を有することが判明した．

直接 RIA 法は，従来の RIA 法と異なり，抽出等の操作が不要であるため，測定に要する時間が短縮され，より多くの検体を繁雑な操作なしで測定できる．従つて，今回われわれが開発した尿中 Pregnanediol の測定法は，経時的に反復定量を必要とする黄体機能検査法として最も有効な臨床検査法と考えられる．

文　献

1) 小田隆晴，広井正彦：尿中 Pregnanediol の Radioimmunoassay 測定法とその臨床的意義について，日産婦誌，1：25，1979.
2) Mendizabal, A. F., Quiroga, S., Farinati Z., Lahoz M. and Nagle, C.: Hormonal monitoring of early pregnancy by a direct radioimmunoassay of steroid glucuronides in first morning urine. Fertil. and Steril., 42 : 737, 1984.
3) 真仁田英明，神戸川明：尿中 Pregnanediol の RIA に関する研究，日内分泌誌，54：11, 1978.
4) Samarajeewa, P., Cooley, G. and Kellie, A. E.: The radioimmunoassay of pregnanediol-3α-glucuronide. Journal of Steroid Biochemistry, 11 : 1165, 1979.
5) Shah, H., Saranko, A.-M., Härkönen, M. and Adlercreutz, H.: Direct Solid-Phase Fluoroenzymeimmunoassay of 5β-pregnane-3α, 20α-diol-3α-glucuronide in urine. Clin. Chem., 302 : 185, 1984.
6) Lindner, H. R., Kohen, F., Eshhar, Z., Kim, J. B., Barnard, G. and Collins, W. P.: Novel assay procedure for assessing ovarian function in women. Journal of Steroid Biochemistry, 15 : 131, 1981.
7) 小山嵩夫，安村鉄雄，寿田鳳輔：黄体機能不全症と血中 PRL について，産婦人科治療，40：619, 1980.

8) 森 崇英，吉崎健一：婦人科におけるホルモン測定の意義，産婦人科治療，43：521，1981.
9) 楠原浩二，小田原靖，渡辺直生，蜂屋祥一：黄体機能不全の診断と治療，産婦人科の実際，34：941，1985.
10) Dodson, K. S., Macnaughton, M. C. and Coutts, J. R. T.: Infertility in women with apparently ovulatory cycles. British Journal of obstetrics and Gynecology, 82 : 615, 1975.
11) 望月真人，東條伸平：産科におけるホルモン測定とその臨床的意義，産婦人科治療，43：528，1981.
12) Shepard, M. K. and Senturia, Y.: Comparison of serum progesterone and endometrial biopsy for confibmation of ovulation and evaluation of luteal function. Fertil. and Steril., 28 : 541, 1977.
13) 岡田弘二，山元貴雄，冨岡 恵：黄体機能と超音波診断法，産婦人科の世界，36：679，1984.
14) 平野睦男：黄体機能不全の臨床，産婦人科の実際，35：1881，1986.
15) Chatterton, R. T., Haan, J. N., Jeuco, J. M. and Cheesman. K. L.: Radioimmunoassay of pregnanediol concentrations in early morning urine specimens for assessment of luteal function in women. Fertil. Steril. 37 : 361, 1982.
16) Cheesman, K. L., Robert, I. B-N. Chatterton, T. and Cohen, M. R.: Relationship of luteinzing hormone, pregnanediol-3-glucuronide, and estriol-16-glucuronide in urine of infertile women with endometriosis. Fertil. Steril., 38 : 542, 1982.
17) Arcos, M. and Lieberman, S.: 5-Pregnene-3β, 20α-diol-3-sulfate-20- (2′-acetamido-2′-deoxy-α-D-glucoside) and 5-Pregnene-3β, 20α-diol-3, 20-disulfate, Two Novel Urinary Conjugates. Biochemistry. 6 : 2032, 1967.

A direct radioimmunoassay of pregnanediol in urine by the use of [1. 2. 6. 7-^{3}H] pregnanediol

Sachiko Yoshimura, Miwako Kobayashi, Akira Ikegawa, Kazuhiro Satoh, Yutaka Yoshida, Takashi Tsujii, Ryuichi Ohkawa, Akira Kambegawa and Kiyoshi Arai

Department of Obstetrics and Gynecology, Teikyo University School of Medicine

The published methods utilize [1, 2-^{3}H] pregnanediol or [1, 2-^{3}H] 20α-hydroxy-4-pregnene-3-one as a labeled antigen for the determination of pregnanediol. [1, 2, 6, 7-^{3}H] Pregnanediol with high specific radio activity was synthesized, and a simple direct radioimmunoassay method for the determination of pregnanediol was developed.

1) The sensitivity of the present method was 20.0pg.

2) The coefficients of variation of intraand inter-assay were 9.3 and 12.5% respectively.

3) The recovery rate of the present method was 91.2±4.7%.

4) Correlation coefficients of the results obtained by the present method with those by the radioimmunoassay method followed by hydrolysis and the radioimmuniassay method followinghydrolysis and extraction were $r=0.7861$ ($p<0.005$) and $r=0.874$ ($p<0.005$), respectively.

5) The urine levels of pregnanediol were 28.6 ±2.5μg/ml in the lutealphase and 4.1±1.0μg/ml in the follicular phase. The present results suggest that the direct radioimmunoassay method by the use fo [1, 2, 6, 7-^{3}H] pregnanediol can be applied for a routine clinical use.

(受付：昭和61年12月25日)

日本不妊学会雑誌
第32巻第4号 1987

ラット下垂体前葉細胞培養系における温経湯の gonadotropin 分泌刺激作用

Effects of Unkeito on the Release of Gonadotropins in Cultured Rat Pituitary Cells

東京大学産婦人科学教室
久具宏司　林　直樹
Koji KUGU　Naoki HAYASHI
武谷雄二　水野正彦
Yuji TAKETANI　Masahiko MIZUNO
Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

温経湯は排卵障害や不妊症に対する有効性が報告されており，今回その作用機序をラット下垂体前葉細胞培養系を用いて観察した．

LHRH 存在下で温経湯（50μg/ml）は培養液中 LH 濃度を83.5ng/ml と対照(34.3ng/ml)に比し有意に増加させた．細胞内 LH 濃度も温経湯により有意の上昇がみられた．また温経湯は FSH 濃度に関しても培養液中で3倍，細胞内で30倍に増加させた．一方，温経湯はプロラクチン分泌を用量反応的に抑制し，500μg/ml 添加では対照の35%にまで低下させた．しかしながら温経湯は LHRH 非存在下では gondotropin 産生分泌に影響を与えなかつた．以上より温経湯が下垂体前葉細胞の LHRH に対する感受性を上昇させることにより gonadotropin の産生分泌を促進することが推定される．しかしながらプロラクチンに対する作用は抑制的であり，gonadotroph と lactotroph とに別個に作用するか，あるいは paracrine な仲介物質を介した機序が考えられる．

(Jap. J. Fert. Ster., 32(4), 577-580, 1987)

はじめに

漢方薬による婦人科疾患の治療に関する報告は多く，良好な臨床成績が得られている方剤もいくつか知られている．温経湯もその1つで，12種の生薬を混合した方剤であり，「金匱要略」によると，その適応症は月経異常とされており[1]，実際に各種排卵障害患者に対する温経湯の治療効果が報告されているが[2-4]，その作用機序の解明は十分にはなされていない．温経湯の性中枢における作用をみる一環として，今回われわれはラット下垂体前葉細胞培養系を用いて湯経湯の下垂体への直接作用を検索し，温経湯が直接下垂体に作用し，ゴナドトロピンおよびプロラクチン分泌に影響を与えることを明らかにした．

方　法

(1) ラット下垂体前葉細胞培養

成熟 Wistar 系雄ラットをエーテル麻酔下に断頭し，直ちに下垂体前葉を無菌的に剔出した．尖刃で細切した後，1% bovine serum albumin (BSA) 含有 medium 199に0.1% collagenase を添加した溶液に移し，37°C，30分間の酵素処理を行ない，遊離細胞を得た．得られた細胞を1% BSA 含有 medium 199により2回洗滌後，約10×10^4～20×10^4/ml の細胞濃度となるように10%ウシ血清と5μg/ml insulin を含有した medium 199に浮遊させた．24 flat bottom cell wells (Corning 社) を用い，各々の well に細胞浮遊液を0.5ml ずつ注入した．24時間の培養後，同様の medium にて medium change を行ない，同時に各種漢方薬（津村順天堂より

表 1 LHRH と温経湯のラット下垂体 LH 分泌への影響

treatment	LH mean ± SE (ng/ml)
control	10.5±2.3
温経湯 (50 μg/ml)	6.0±0.8
LHRH (10^{-8}M)	16.8±0.2
LHRH (10^{-8}M)＋温経湯(50 μg/ml)	18.7±0.6

供与) および LHRH を適当な濃度となるように加えた. さらに48時間培養後, 培養液を採取し, 培養液中の LH, FSH, PRL の濃度を RIA により測定した. また培養細胞に phosphate buffered saline を加え, thaw and freeze により融解し, 細胞内の LH, FSH, PRL 濃度を RIA にて測定した.

(2) 各種ホルモンの RIA

rLH, rFSH および rPRL の RIA は NIADDK より供与された RIA kit を用いた. LH, FSHのヨード化はクロラミンT法[5] により, また PRL のヨード化は lactoperoxidase 法[6]によつた. RIA の方法は NIADDK の指示に準じ, rLH, rFSH, rPRL は各々 NIADDK-rLH-RP-2, NIADDK-rFSH-RP-2, NIADDK-rPRL-RP-2で表示した.

結　果

本培養系は LHRH が欠如した状態では十分量の LH を産生しなかつた (表1). また下垂体は生理的な状態では常に LHRH の刺激下にあることを考慮し, 細胞培養は LHRH (10^{-8}M) 存在下に実施した.

桂枝茯苓丸, 当帰芍薬散, 温経湯, 芍薬甘草湯を50μg/ml, 500μg/ml の濃度となるように培養液中に添加し, LH 分泌に及ぼす効果をみた. 図1の如く, 対照 (34.3±5.7ng/ml・medium) に比較し, 温経湯のみが50μg/ml で83.5±16.5ng/ml・medium と有意に増加させた (P<0.05). 温経湯500μg/ml でも LH 濃度は59.0±16 0 ng/ml・medium であり, 対照の約70% の増加をみた. 次に培養時間をさらに48時間延長し, 温経湯の LH 分泌促進作用をみた. 96時間の時点でも, 温経湯は効果を発現し, 50μg/ml, 500μg/ml の両方の濃度で対照との間に有意差 (P<0.05) を認めた (図2). 種々の濃度の温経湯の LH 分泌促進効果をみたところ, 温経湯5μg/ml 添加群で LH 12.1±0.4ng/ml・medium と対照 (9.0±0.5ng/ml・medium) に比し, 有意 (P<0.05) の増加がみられ, 50μg/ml, 500μg/ml 添加群でもほぼ同程度の LH 分泌促進効果が認められた (図3).

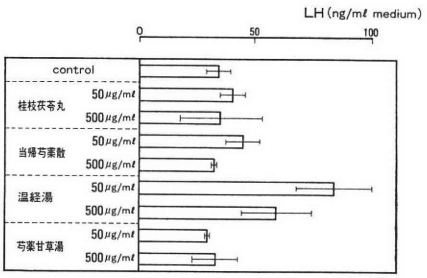


図 1 各種漢方薬のラット下垂体 LH 分泌に及ぼす影響　　LH (ng/ml medium)

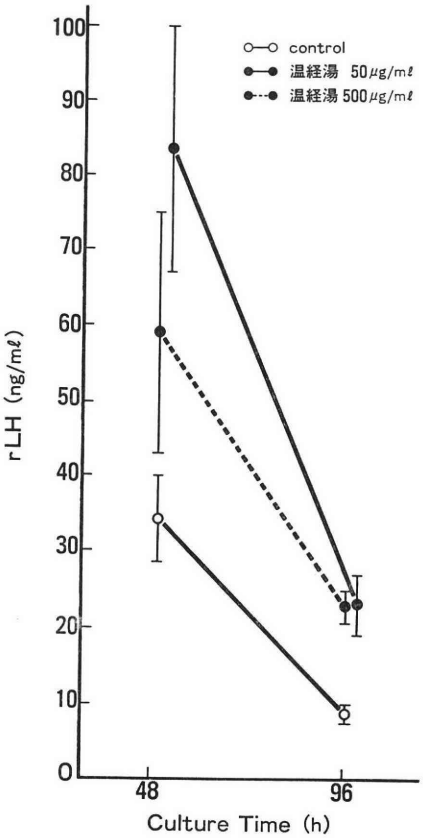


図 2 温経湯による LH 分泌刺激効果

次に48時間培養後の細胞内 LH 濃度に与える漢方薬の影響をみた (図4). 対照の1.3±0.2ng/dish に比し, 温経湯50μg/ml 添加群で2.8±0.7ng/dish, 500μg/ml 添加群で3.8±0.4ng/dish と有意 (P<0.05) の増加がみられた. その他, 芍薬甘草湯500μg/ml 添加群で増加傾向が認められたが, 温経湯よりは軽度であつた.

下垂体前葉細胞の FSH 分泌に及ぼす各種漢方薬の影響を図5に示したが, 温経湯50μg/ml 添加群で17.0±

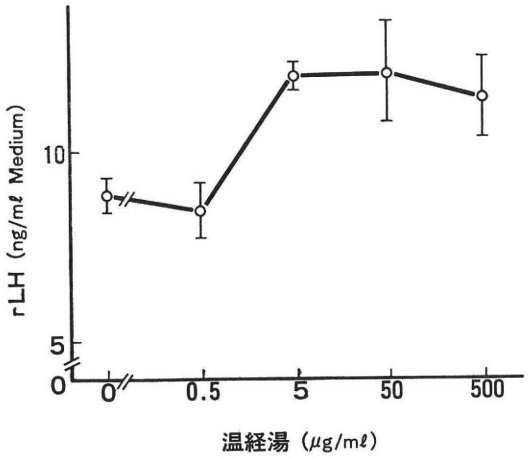


図 3　rat 下垂体細胞培養系における温経湯の LH 放出効果

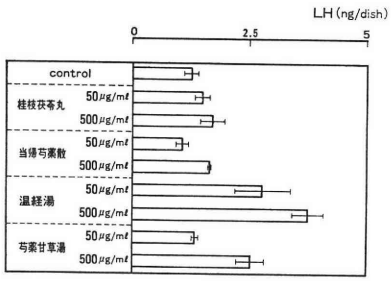


図 4　各種漢方薬のラット下垂体細胞内 LH 濃度に及ぼす影響　　LH (ng/dish)

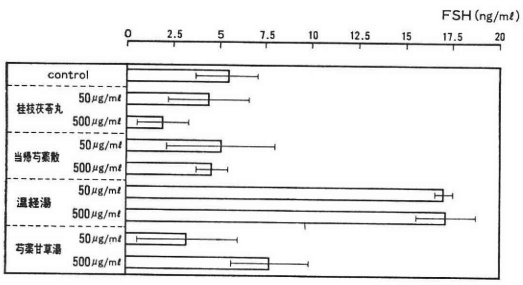


図 5　各種漢方薬のラット下垂体 FSH 分泌に及ぼす影響　　FSH (ng/ml)

0.5ng/ml・mediumと対照（5.5±1.8ng/ml・medium）に比し有意（$p<0.05$）の増加を認めた．一方，細胞内 FSH 濃度に関しても，温経湯50μg/ml 添加群，500μg/ml 添加群で各々対照の30倍，90倍の増加が認められた（図6）．

ゴナドトロピン以外にプロラクチンも性機能系に関連しており，図7には温経湯のプロラクチン分泌に対する

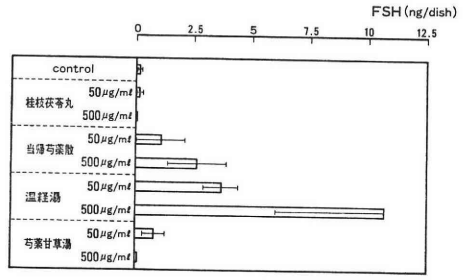


図 6　各種漢方薬のラット下垂体細胞内 FSH 濃度に及ぼす影響　　FSH (ng/dish)

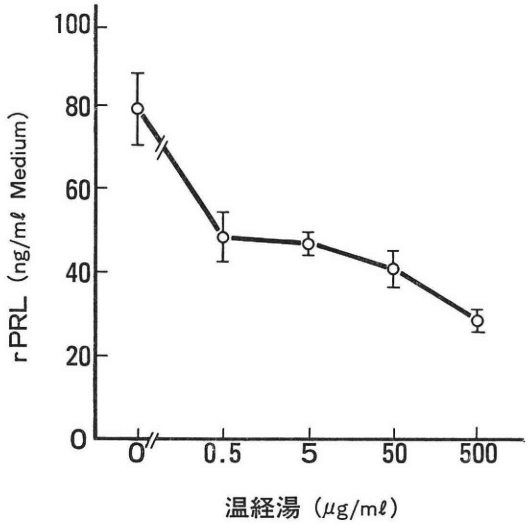


図 7　温経湯のラット下垂体プロラクチン分泌に及ぼす影響

影響を示した．温経湯0.5-500μg/ml 添加の範囲でプロラクチン分泌は用量反応的に抑制され，0.5μg/ml で対照の60%に抑制され，500μg/ml では対照の35%までに低下した．

考　察

近年，婦人科疾患，特に排卵障害の漢方方剤による治療が多くの関心を集めているが，温経湯に関する報告は未だ少数である．楠原[2]，朝海[9]らは各種排卵障害患者および無月経患者において温経湯による血中ゴナドトロピン値の正常化，および性ステロイドの上昇などを観察し，ある程度の臨床的有用性を認めている．また新川[4]らは排卵障害患者に温経湯を使用したところ，ゴナドトロピン値の有意な変化は認められなかつたものの，頸管粘液量が有意に増加し，一部には排卵に至つた例があると報告している．

動物実験においても，幼若雌ラットに温経湯を投与することにより血中 LH 値，FSH 値の上昇ならびに膣開口の促進が見られることが確認され[7]，温経湯が中枢に作用していることが示唆されている．さらに三宅ら[8]は間脳下垂体還流システムを用い，間脳，下垂体を温経湯を含む medium で還流すると LH 分泌が促進されるが，下垂体単独では LH 分泌は増加しないことより温経湯の作用部位が間脳であることを示した．

今回のわれわれの実験では下垂体前葉細胞培養系での温経湯のゴナドトロピン産生分泌促進効果が明らかとなつたが，その作用発現には LHRH の存在を必要とした．このことより温経湯のゴナドトロピン産生分泌促進効果の機序として温経湯が下垂体前葉細胞の LH RH に対する感受性を増強させることが推定される．この機序は，三宅らの実験結果とも矛盾するものではない．温経湯が LHRH receptor レベルで作用するか，あるいは post receptor の段階で関与するかは，今後追究すべき問題である．

一方，プロラクチン分泌はゴナドトロピンとは逆に温経湯投与により抑制される．温経湯がプロラクチン分泌を修飾するという報告は今回が初めてであり，大いに興味がもたれる．この事実は，温経湯が gonadotroph と lactotroph に別個に作用したか，あるいは gonadotroph と lactoroph との間に paracrine 的な仲介物質が存在したことによるか明白でない．また温経湯は多種の生薬を含むが，異種の生薬が両者の細胞に別個に作用することも考えられる．

今後，温経湯中のどの生薬がゴナドトロピン分泌やプロラクチン分泌に影響するか検討されねばならない．しかしながら漢方方剤は多種の生薬の相互補完によりはじめて薬理作用を発現するという特徴もあり，当該成分を特定することは困難かもしれない．また今回示した温経湯の下垂体への直接作用が各種月経異常の改善効果と関係しているのであろうが，さらに視床下部，卵巣レベルでの作用についての検索も必要である．

文　献

1) 大塚敬節：「金匱要略講話」創元社，1979.
2) 楠原浩二：未婚の排卵障害婦人に対する温経湯の効果，産婦人科漢方研究のあゆみ，1：17，1984.
3) 朝海　怜：漢方薬温経湯の無月経患者に対する投与条件・作用機序，産婦人科漢方研究のあゆみ，1：25，1984.
4) 新川唯彦：月経異常による不妊症に対する温経湯の使用経験，産婦人科漢方研究のあゆみ，2：76，1985.
5) Hunter, W. M. and Greenwood, F. C.: Nature, 194 : 495, 1962.
6) Sakai, S.: A receptor site for prolactin in lactating mouse mammary tissues. Endocrinol. Japon, 22 : 379, 1975.
7) 岡本良平：温経湯の内分泌調節作用—基礎実験，漢方医学 10：89，1985.
8) 三宅　侃：間脳—下垂体連続還流システムによる温経湯の LH 分泌機構の検討，産婦人科漢方研究のあゆみ，2：105，1985.

Effects of Unkeito on the Release of Gonadotropins in Cultured Rat Pituitary Cells

Koji Kugu, Naoki Hayashi, Yuji Taketani and Masahiko Mizuno

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Unkeito, a Kampo medicine has been reported to be able to resume ovulatory cycle in infertile women without ovulation. However, the mechanism of action remains to be clarified.

In this study, the action of Unkeito in anterior pituitary gland was examined by using a rat pituitary cell culture system. Anterior pituitary gland from Wistar male rats were removed and minced. After enzymatic digestion, resultant dispersed cells were used for cell culture. Culture media were changed at 24 hour and cell culture was continued for another 48 hours with various agents. The amount of LH, FSH and PRL releasedinto media and remained in the cells was measured by RIA.

The effect of Unkeito was observed in the presence of LHRH, since it was without effect in the absence of LHRH. Unkeito (50μg/ml) increased the amount of LH released into media to significantly higher level when compared with that cultured with LHRH alone ($p<0.05$). Intracellular LH concentrations have also been increased significantly by Unkeito. Likewise, Unkeito elevated the levels of FSH both in the media and cells. On the other hand, PRL secretion was decreased by Unkeito.

In summary, it appears that Unkeito stimulates the synthesis and the release of gonadotropins by enhancing the sensitivity of gonadotroph to LHRH. The observed action of Unkeito may be quite relevant of its clinical efficacy.

（受付：昭和62年3月31日特掲）

日本不妊学会雑誌
第32巻第4号 1987

月経困難症と月経過多症に対する低用量 Bonzol の効果

Effect of Low Dosages of Danazol (50mg and 100mg) on Dysmenorrhea and Hypermenorrhea

東京大学医学部分院産婦人科
柳沼 忞　岡村 隆
Tsutomu YAGINUMA　Takashi OKAMURA
竹内 亨　西井 修
Toru TAKEUCHI　Osamu NISHII
Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of Tokyo at Mejirodai

国立習志野病院産婦人科
鈴木三郎
Saburo SUZUKI
Department of Obstetrics and Gynecology, National Hospital of Narashino

低用量のボンゾール〔1日50mg と100mg の平均それぞれ 2.5 と3カ月投与（それぞれ50mg 群と 100mg 群)〕の月経困難症の患者（それぞれ18人と10人）およびこれらそれぞれの中で月経過多を訴えた患者（それぞれ12人と7人）に対する有効性を検討した.

月経困難症に対する改善効果を「著明改善」,「改善」,「やや改善」および「無効」に分けた場合に，前3者が認められた患者の割合はいずれも100mg 群が50mg 群より高率であり，特に「著明改善」においてはその差は有意であつた（それぞれ60%と16%, $p<0.05$).「無効」の患者は100mg 群にはなく，50mg には17%に認められた.

月経過多を訴えたすべての患者はボンゾール投与中（50mg と100mg 群ともに）月経血量が減少したことを報告し，軽度の平均 Hb 濃度の上昇が認められた.

投与終了時に体重が2kg 以上増加したものが50mg 群と100mg 群にそれぞれ22%と30%認められた. 投与中血清 GOT と GPT 値の異常は認められなかつた. 血清 LDH 値の異常が100mg 群の3例に認められたが投与終了時には正常値に回復していた.

これらの結果は月経困難症と月経過多症に対して100mg 用量のボンゾールが有効であり，安全に使用されうることを示す.

(Jap. J. Fert. Ster., 32(4), 581-587, 1987)

はじめに

月経困難症[1]の主要な器質的原因は，子宮筋腫と子宮内膜症である. 器質的原因によらない月経困難症は機能性月経困難症といわれる. 一般に月経困難症は月経過多症によつて伴われることが多い. 月経困難症の主な疼痛の原因は子宮内膜や子宮内膜症の組織において過剰に産生される，あるいは月経血中に過剰に含まれる prostaglandine $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) による子宮筋の過剰収縮であると考えられる. 従つて，月経困難症の治療のために対症的に抗 PG 薬である消炎鎮痛薬が月経時に使用される. さらに月経困難症や月経過多症の治療のために子宮内膜を萎縮せしめ，月経血量を減少せしめる経口避妊薬がこれらの疾患のために使用される. 経口避妊薬にはその投与が禁忌とされている若干の疾患があり，あるいは40歳以上の婦人においてはその投与により心血管系疾患

表 1 月経困難症（下腹痛・腰痛）の程度（SCORE）

SCORE	症状の程度
4	仕事を休み，就寝する程で鎮痛薬が無効
3	仕事を休み，就寝する程であるが，鎮痛薬が有効
2	仕事にさしつかえるが就寝する程でなく鎮痛薬が必要
1	仕事が普通にでき，鎮痛薬の必要がない
0	症状なし

の発生の危険が増加するために，かかる婦人におけるその使用は普通禁忌とされている．一方，Bonzol の400mg～800mg 用量が子宮内膜症の治療に使用され，随伴症状である月経困難症を非常に改善せしめ，同時に月経血量を著明に減少せしめ，あるいは消失せしめる．したがつて，特に抗 PG 薬が有効でない月経困難症や経口避妊薬が禁忌である婦人の月経困難症や月経過多症にはBonzol が適切な治療薬であるかもしれない．Bonzol の主要な副作用は特に日本婦人における体重増加と肝機能異常である．このいずれかの副作用の発生頻度も Bonzol のより低い用量においてはより低いようである．

このような理由により，本研究は低用量（50mg と100mg）の Bonzol による月経困難症と月経過多症の改善効果を検討した．

患者と方法

月経困難症の患者は，月経時に下腹痛，腰痛あるいは両者を訴えた患者である．月経過多症の患者はこれらの患者の中で凝血塊を伴う月経血の過剰を訴えた患者である．Bonzol は月経周期の5日目から1日50mg あるいは100mg が1回投与された（それぞれ50mg 群あるいは100mg 群）．

Bonzol 投与前に，少なくとも2月経周期の BBT と月経時の症状がチェックされ，BBT 上昇後5～10日の血清 progesterone 濃度が少なくとも1回測定された．Bonzol 投与中は2週毎に BBT，月経時の症状と副作用がチェックされた．BBT が上昇している時には血清 progesterone 濃度を測定した．排卵は高温相が8日以上の場合あるいは血清 progesterone 値が5ng/ml 以上の場合とした．月経過多症の患者の場合には血中の Hb 濃度を Bonzol 投与前と投与終了時に測定した．Bonzol 投与中4週毎に血清 GOT, GPT および LDH 濃度を測定した．

月経困難症の程度を表1のように分類し，Bonzol 投与によりこれらの症状の score が3以上下つた場合を著明改善，2下つた場合を改善，1下つたものをやや改善，そして score が下らなかつた場合を無効とした．

統計学的有意性は Student's t test, あるいは Fisher's x^2 (exact probability) test により検定された．

結　果

月経困難症のうち機能性月経困難症が50mg 群では約56%，そして100mg 群では50%を占めた．月経過多症は50mg 群において約56% が100mg 群においては約56%が機能性月経困難症の患者であつた（表2）．

表 2 Bonzol 治療の 50 mg 群と 100 mg 群における原因疾患等の背景因子と投与期間

	50 mg 群患者数		100 mg 群患者数	
	月経困難症	月経過多症	月経困難症	月経過多症
機能性月経困難症	10	6	5	4
子宮内膜症	3		2	
子宮筋腫	4	4	3	3
子宮内膜症＋子宮筋腫	1			
計	18	12	10	7
年齢（歳）	32.9±1.9*	35.1±2.3	32.3±4.0	36.2±8.8
	(17～43)		(22～45)	
既婚者（人）	15	10	9	6
月経周期（日）	25～34 排卵性		25～36 排卵性	
	黄体期 12～14		黄体期 12～14	
投与期間（日）	76.8±15.6	78.4±6.2	92.3±60.1	88.5±14.3
	(40～125)		(42～139)	

* SE

表 3 Bonzol 投与による月経困難症 SCORE の平均変化

月経困難症 SCORE	50 mg 群 患者数(人)		100 mg 群 患者数(人)	
	投与前	投与後	投与前	投与後
4	3	1	3	0
3	12	4	5	1
2	3	2	2	0
1	0	6	0	3
0	0	5	0	6
合　計　SCORE	54	26	31	6
1人平均 SCORE	3.0	1.4	3.1	0.6

月経困難症および月経過多症において，年齢および Bonzol 投与期間は50mg 群と100mg 群の間において有意差は認められなかつた．

Bonzol 投与前において，すべて患者の月経周期は25～34日の範囲内にあり排卵性であつた．

表3に示したように，月経困難症 score 別の患者の分布は Bonzol 投与前において50mg 群と100mg 群とではほぼ同じであつた．この1人平均の score 数は，Bonzol 投与前では両群においてほぼ等しかつた．Bonzol 投与後，この1人平均 score 数は100mg 群において50mg 群よりもより高率に低下した．

Bonzol 投与による月経困難症の「著明改善」，「著明改善＋改善」および「著明改善＋改善＋やや改善」の患者の割合はいずれも，100mg 群の方が50mg 群よりも高率であつた（表4）．特に「著明改善」の患者の割合は統計学的に有意であつた（$P<0.05$, Fisher's x^2 test）．排卵が少なくとも1回はみられた患者は50mg 群では15人（83.3%）（25回），100mg 群では5人（50%）（6回）であつた．排卵は Bonzol 投与期間中散発的に発生した．

50mg 群において，1人の4回の排卵を除いて他の21回の排卵後の黄体期はすべて10日未満であつた．前者の症例において，125日の投与期間中，4回の排卵性月経と1回の無排卵性月経が認められ，月経困難症は「やや改善」であつた．100mg 群における6回の排卵後の黄体期もすべて10日以内であつた．Bonzol 投与中に排卵が認められた患者のうち9人は Bonzol 投与前の黄体期と Bonzol 投与中の黄体期に血清 progesterone 濃度が測定された．Bonzol 投与前の血清 progesterone 濃度 14.3 ± 0.5 (SE) ng/ml ($N=9$) に比較して Bonzol[1] 投与中のそれは有意に低下していた（6.6 ± 0.3ng/ml）($N=3$) ($P<0.01$)．図1に100mg 群の1例の Bonzol 投与中の BBT，月経および血清 progesterone 濃度を示した．

Bonzol 投与期間中無月経になつたのは，100mg 群の1例のみであつた．無排卵性月経（25～36日の間隔の7日以内の出血）は50mg 群において6例（33%）（1人について1～4回），100mg 群において5例（50%）（1人について1～4回）に認められた．

Bonzol 投与中の不正出血はすべて spotting 程度のものであり，これは50mg 群において2例（11%），100mg 群において1例（10%）であつた．

月経過多症を訴えた50mg 群の12例と100mg 群の7例のすべての患者に Bonzol 投与中月経が出現したが，すべての患者は月経血液量の減少を答えた．この月経血液量の減少は他のほとんどの患者の場合にも認められ

表 4 Bonzol による月経困難症の改善

	50 mg 群 SCORE 投与前	50 mg 群 SCORE 投与後	50 mg 群 患者数(人)	50 mg 群 %	100 mg 群 SCORE 投与前	100 mg 群 SCORE 投与後	100 mg 群 患者数(人)	100 mg 群 %
著明改善	3	0	3		4	0	2	
				16*	3	0	4	60*
改　善	3	1	5		3	1	1	
	2	0	2	56				70
やや改善	4	3	2		4	3	1	
	3	2	2		2	1	2	
	2	1	1	83				100
無　効	4	4	1				0	
	3	3	2	100				

*：$p<0.05$ (x^2 test)

著明改善：3以上の SCORE 低下　　改善：2の SCORE 低下
やや改善：2の SCORE 低下　　無効：SCORE 低下のないもの

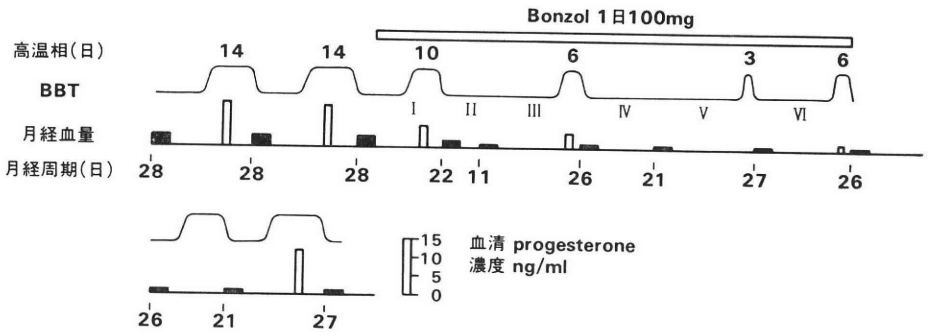


図 1　Bonzol 1日100mg 投与の1周期目において排卵が起こつたと判定されたが黄体期が10日に短縮し，血清 progesterone 濃度も低下した．これに続く月経血量の減少が認められた．2周期以後には排卵が起こつたとは判定されなかつた．投与のⅢ，ⅤとⅥ周期には BBT の上昇が認められたが，これに続く高温相は非常に短縮していた．少量の出血が周期的に認められた．投与中止後の次の周期には排卵が回復したが月経血量は投与前よりも減少していた．

表 5　Bonzol の用量と妊娠率

用量 / 報告者	50 mg		100 mg		200 mg	
	患者数	妊娠数	患者数	妊娠数	患者数	妊娠数
Colle ら (1974)[10]	9	2	10*	0	9	0
Greenblatt ら (1974)[2]			159		1	
Lauersen ら (1977)[9]	10	1	10	2	10	0
計	19	3	169	3	19	0
妊娠率 (%)	15.8		1.8		0	

Colle ら：9カ月投与．
Greenblatt ら：3～9カ月投与．
Lauersen ら：6カ月投与．
＊この10例は Greenblatt らの症例に含まれている可能性があるので計からは除外された．

た．Bonzol 投与により Hb 濃度は50mg 群において1.1±0.5g/dl，100mg 群において1.8±0.2g/dl 増加した．

Bonzol 投与終了時における体重増加が2kg 以上であつた患者は50mg 群において4例（22%），100mg 群において3例（30%）であつた．

Bonzol 投与中，血清 GOT および GPT 値が異常値になつた症例はなかつたが，血清 LDH は100mg 群の3例において軽度の異常高値が認められた．これらは投与終了時には正常値に戻つていた．

考　察

本研究において，月経困難症の一人平均 score は Bonzol 投与により50mg 群において3.0から1.4に，100 mg 群において3.1から0.6に低下したことが示された．

月経困難症は，50mg 群において16.7%の患者に全く改善が認められなかつたのに対して，100mg 群においてはすべての患者になんらかの改善が認められた．さらに，50mg 群において「著明改善」および「著明改善＋改善」の患者がそれぞれ16%および56%であつたのに対して，100mg 群ではそれぞれ60%および70%であつた．特に「著明改善」におけるその差は有意であつた．かかる低用量の Bonzol による子宮内膜症と診断されていない月経困難症の治療の報告は，著者らが知る限り，Greenblatt ら (1974)[2] のもののみである．これは100 mg 用量の Bonzol の避妊効果の治療の研究であるが，同時にその3～9カ月の投与において，月経困難症を始め腰痛，性交痛や乳房痛が消失したことを報告している．

一般に，特に疼痛のような主観的症状の治療の場合に，プラセボー効果が加わることはよく知られている．

著者の一人が以前経口避妊薬による機能性月経困難症に対する効果の二重盲検試験を行なつた結果において，プラセボー効果は30～40%であつた[1]．従つて，100mg 用量の Bonzol の月経困難症の改善効果はこれらより高率であり，この用量の Bonzol は月経困難症の治療に有効であると考えられる．

子宮内膜症における月経困難症を始めとする疼痛のような自覚徴候の改善に対する Bonzol の効果は用量依存性ではないようである[3,4]．Moore ら(1981)[3] は100mg，200mg，400mg および600mg 用量の6か月投与におけるそれらの自覚徴候の改善率として，ほぼ同一の約90%を示している．Biberoglu ら (1981)[4] も同用量の同じ投与期間における自覚徴候の改善率を示している．これによると投与終予時の改善率は100mg 群においてより低い（それぞれ54，86，74および96%）が，4か月における改善率は100mg 群においても高率（それぞれ83，77，64および87%）である．

月経困難症の発生は子宮内膜組織や子宮内膜症組織における PG 産生の増加による子宮筋の過剰刺激のためであると考えられる．子宮内膜においてはこの組織中の PG 濃度は増殖期内膜よりも分泌期内膜おいてより高く，さらに月経血液中に高濃度に PG が存在する[1]．

本研究において，50mg 群の15人に25回排卵が，100 mg 群において5人に6回の排卵が認められたにすぎなかつた．しかも，50mg 群の一人の4回の排卵をのぞいてはすべて黄体期が短縮していた．従つて，Bonzol による月経困難症の改善は子宮内膜組織由来の PG 量の低下が一因であると考えられる．50mg 群における4回排卵のその患者の月経困難症は「やや改善」となつたにすぎなかつた．Bonzol 投与中の BBT の高温相において測定された血清 progesterone 濃度は投与前よりも有意に低値であつたので，これがその黄体期短縮の一因であるかもしれない．一方，Bonzol 投与中に子宮内膜が萎縮して[2] それが progesterone に充分に反応しえなかつた可能性もある．

Lieberman ら (1977)[6] は，1日800mg 用量の Bonzol を黄体期中に投与し，黄体期の長さや血液中 progesterone 濃度が変化しなかつたことを示している．Wentz ら (1978)[7] は，さらに大量の1600mg 用量の黄体期中の投与が黄体期の長さを変えなかつたが，血液中 progesterone 濃度を低下したことを示した．すなわち，本研究において示された低用量の Bonzol による黄体期の短縮や血中 progesterone 濃度の低下は Bonzol の卵胞期からの中枢・下垂体・卵巣系機能と子宮内膜への作用の結果であると考えられる．

Bonzol 投与により無月経となるならば，Bonzol の月経困難症に対する効果は100%といつてよい．しかし，本研究において示されたように Bonzol 投与中に無月経になつたのは100mg 群の1例のみであつた．Dmowski ら (1982)[8] は，100mg 用量の6か月投与により，6例中1例も無月経にならなかつたことを示しているようである．一方，Lauersen ら (1977)[9] は，同用量の同じ投与期間において，10例中6例が無月経を経験した（持続的に無月経であつたかどうかは示されていないが）ことを報告している．したがつて，この程度の用量によつて持続的な無月経が発生することは少ないと思われる．Bonzol 投与による無月経の発生率は用量依存性に増加することが示されてきている[2,9,10]．

われわれの研究は Bonzol の避妊効果を目的としたものではないが，Bonzol 投与中妊娠したものはいなかつた．しかし，この低用量の Bonzol 投与中排卵が起こつているので，この治療中妊娠する可能性がある．Bonzol の androgen 作用を考慮すると，これは注意すべき事である．低用量の Bonzol の避妊効果を研究した若干の報告がある（表5）．Bonzol 投与中の妊娠率は，用量に逆比例して低下する．200mg 用量において妊娠率は0であるが，症例が少ないので，さらに多数例についての検討が必要である．Schane ら (1974)[12] は Rhesus monkeys を使用して同様な結果を得ている．

今回の研究において，Bonzol 投与中の不正出血は spotting としてのみ出現した．この発生は50mg 群において2人 (11.1%)，100mg 群において1人 (10%) のみであつた．Colle ら (1974)[10] は，spotting が 50mg 群の9例中3例(33%)に，100mg と200mg 群の19例中2例 (10.5%) に発生したと報告している．Greenblatt ら (1974)[2] (100mg 用量) が示した茶色の分泌物を不正出血とすること，この発生率は18/159 (11.3%) であり，時々短い間隔となる少量の出血まで含めると 48/159 (30.1%) となる．われわれを含む多施設における Bonzol の200mg と400mg 用量の子宮内膜症治療の二重盲検試験[13]において（4か月投与），spotting などの不正出血が200mg 群において67%，400mg 群において62%に発生したことが認められた．800mg 用量の平均約3カ月投与中に不正出血が25%発生したとの報告がある[14]．どのような出血を不正出血とするかによつてその頻度は大分異なると考えられる．ある用量以上の Bonzol を投与し続けると，まず排卵が抑制されて無排卵性月経が生ずるであろう．この月経量は次第に減少し，spotting 程度にまでなるかもしれない．さらにこの月経は不規則になるかもしれない．そして周期的な排卵性あるいは無排卵性月経の間に狭義の不正出血が発生しうる．本来，排卵性月経以外の出血はすべて不正出血であ

ると考えられ[15]，無排卵性月経を狭義の不正出血と区別することは困難であり，無理である．いずれにしても，50mg あるいは100mg 用量の Bonzol 投与中の不正出血の発生頻度は，より多い用量の場合よりも高くはないようである．

月経過多症の患者の場合に，この患者が Bonzol 投与中に無月経になるならば，その治療に対する Bonzol の効果は100%といいうる．しかし，前述したように Bonzol 投与による無月経の発生は用量依存性であり，50mg や100mg の低用量においては無月経の発生は稀である．しかし，本研究において示されたように，月経過多を訴えた患者はもちろんであるが，他のすべての患者が Bonzol 投与中の月経血の減少を報告した．月経過多症の患者において，血液の Hb 濃度が軽度ではあるが増加したことが示された．このことは，月経過多症によると考えられる貧血がある場合に，この程度の用量の Bonzol を鉄剤と併用することは貧血の回復をより早めることを示唆する．Chimbira ら (1979)[11] は400mg 用量において同様の結果を報告している．

本研究において，Bonzol 投与中の体重増加が 2 kg 以上であつた患者の割合は，50mg 群において22.2%，100 mg 群において30%であつた．平均の体重増加は50mg 群において1.2kg，100mg 群において1.1kg であつた．従つて，50mg 用量と100mg 用量の体重に及ぼす影響はほぼ同じようである．Lauersen ら (1977)[9] はまた50 mg 用量と100mg 用量における平均体重増加（それぞれ0.4と0.5kg）がほぼ等しいことを示している．しかし彼等は，200mg 用量の場合の体重増加（約 4 kg）がより大きいことを同時に示した．Low ら (1984)[5] は，200 mg 用量（6 カ月投与）における 6 kg 以上の体重増加の患者の割合（11%）が400mg や 800mg 用量の場合（それぞれ31%と22%）よりも低いこと，そして200mg 用量および400mg と800mg 用量における平均体重増加がそれぞれ 3 kg および約 5 kg であることを報告した．われわれの施設を含む多施設における Bonzol の子宮内膜症の治療に対する二重盲検試験[13] において，200mg 群と 400mg 群の平均体重増加はそれぞれ約 4 kgと 6 kg とであつた．これらの諸事実をまとめてみると，100mg 以下の用量においては体重の増加はそれ程大きくはないようであり，200mg 用量から特に体重増加が大きくなるようである．

肝機能障害の指標として血清 GOT，GPT および LDH濃度が測定された．100mg群の 3 例に血清 LDH 濃度の軽度の高値が認められたにすぎなかつた．Luersen ら (1977)[9] は，50mg，100mg および 200mg の 6 カ月投与中，これらの値が持続的に増加することはなかつたとしている．われわれの施設を含む多施設における Bonzol の子宮内膜症に対する二重盲検試験[13] においては Bonzol の16週の投与中，200mg 群において GOT，GPT および LDH の異常高値を発生した患者の割合は，それぞれ 4 ～ 8 %，12～18%および 4 ～ 8 %，400 mg においてそれぞれ 7 ～19%，15～26%，および 4 ～ 6 %であつた．これらは，多くの場合一過性のものであるが，日本人においてこれらの異常値が発生する割合が高いようである．従来から17位に alkyl 基が結合している steroid がこのような作用を発揮することは知られている．欧米において600mg あるいは800mg の用量が子宮内膜症治療に使用されているにもかかわらず，このような副作用の報告は若干あるにすぎない[16,17]．

要約すると，100mg 用量の Bonzol は月経困難症あるいは月経過多症の治療に有効である．50mg 用量の Bonzol は月経困難症の治療にはやや不十分である．しかも，100mg 用量においては400～800mg の高用量において比較的高頻度にみられる体重増加と肝機能障害の副作用の発生率が少ない．従つて，特に閉経間近の月経困難症と月経過多症のための貧血（特に子宮筋腫による場合）の治療や手術予定の子宮筋腫における月経過多による貧血の治療に100mg 用量の Bonzol が応用されうると考える．これらの場合，避妊がすすめられる．

文　献

1) 柳沼　忞：月経困難症の治療計画とその概念，臨婦産，33：763，1979.
2) Greenblatt, R. B., Oettinger, M., Borenstein, R. and Bohler, C.S.S.: Influence of danazol (100 mg) on conception and contraception. J. Reprod. Med., 13 : 201, 1974.
3) Moore, E. E., Harger, J. H., Rock, J. A. and Archer, D. F.: Management of pelvic endometriosis with low-dose danazol. Fertil. Steril., 36 : 15, 1981.
4) Bibeoglu, K. O. and Behrman, S. J.: Dosage aspects of danazol therapy in endometriosis: Short-term and long-term effectiveness. Am. J. Obstet. Gynecol., 139 : 645, 1981.
5) Low, R. A. L., Roberts, A. D. G. and Lees, D. A. R.: A comparative study of various dosages of danazol in the treatment of endometriosis. Brit. J. Obstet. Gynaecol., 91 : 167, 1984.
6) Lieberman, B. A., Thom, S., Muray, M. A. F. and Jacobs, H. S.: Selective inhibition by danazol of follicle stimulating hormone during the luteal phase. Brit. J. Obstet. Gynaecol., 84 : 55, 1977.
7) Wentz, A. C. and Sapp, K. L.: Danazol

as a luteolytic agent. Fertil. Steril., 29 : 23, 1978.
8) Dmowski, W. P., Kapetanakis, E. and Scommegna, A.: Variable effects of danazol on endometriosis at 4 low dose levels. Obstet. Gynecol., 59 : 408, 1982.
9) Lauersen, N. H. and Wilson, K. H.: Evaluation of danazol as an oral contraceptive. Obstet. Gynecol., 50 : 91, 1977.
10) Colle, M. I. and Greenblatt, R. B.: Contraceptive properties of danazol. J. Reprod. Med., 17 : 98, 1976.
11) Chimbira, T. H., Cope, E., Anderson, A. B. M. and Bolton, F. G.: The effect of danazol on menorrhagia, coagration mechanisms, haematological indices and body weight. Brit. J. Obstet. Gynaecol., 86 : 46, 1979.
12) Schane, H. P. and Potts, G. O.: Oral contraceptive activity on danazol in the rhsus monkey. Fertil. Steril., 25 : 363, 1974.
13) Danazol 研究会：Danazol の子宮内膜症に対する臨床評価，産と婦 48 : 1809, 1981.
14) Barbieri, R. L., Evans, S. and Kistner, R. W.: Danazol in the treatment of endometriosis: analysis of 100 cases with a 4-year follow-up. Fertil. Steril., 37 : 737, 1982.
15) 柳沼　忞：月経異常と不正性器出血，臨婦産，36 : 867, 1982.
16) Rannevik, G.: Hormonal, metabolic and clinical effects of danazol in the treatment of endometriosis. Postgrad. Med. J., 55 : 14, 1979.
17) Holt, J. P. and Keller, D.: Danazol treatment increases serum enzyme levels. Fertil. Steril., 41 : 70, 1984.

Effect of low dosages of danazol (50mg and 100mg) on dysmenorrhea and hypermenorrhea

Tsutomu Yaginuma et al.

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

Low doses of 50mg and 100mg of Danazol were used for the treatment of dysmenorrhea (18 and 10 women, respectivery) and hypermenorrhea (12 and 7 women, respectivery) during the mean period of 2.5 and 3months., respectively.

When the effects on dysmenorrhea were classified into marked, moderate, slight and no improvement, the percent of women in marked, moderate on slight improvement was much higher in 100mg than 50mg dose and the difference was significant in marked improvement (60 versus 16 percents, $p<0.05$). Women of no improvement were found in 17 percents in 50mg but not in 100mg dose.

All women with hypermenorrhea reported the decrease in the volume of menses and mean Hb concentrations were found to increase slightly at the end of the administartion. Increase in the body weight of 2kg or more was found in 22 and 30 percents of women of 50mg and 100mg doses, respectively. Serum GOT and GPT levels did not show abnormal values in all women but serum LDH levels were found to be transiently abnormal in 3 women of 100mg.

These results indicate that 100mg dose of danazol can be safely used for the treatment of dysand hypermenorrhea.

（受付：昭和62年6月3日特掲）

日本不妊学会雑誌
第32巻第4号 1987

gestrinone による骨盤子宮内膜症の治療

——用量による比較検討——

Treatment of Pelvic Endometriosis with gestrinone
——Comparative Studies on Effectiveness in Different Doses

岐阜大学医学部産婦人科学教室
玉舎輝彦
Teruhiko TAMAYA
Department of Obstetrics and Gynecology,
Gifu University School of Medicine

京都府立医科大学産婦人科学教室
藤本次良　藤本泰子
Jiro FUJIMOTO　Yasuko FUJIMOTO
川鰭市郎　岡田弘二
Ichiro KAWABATA　Hiroji OKADA
Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto
Prefectural University of Medicine

骨盤子宮内膜症に対して gestrinone を低用量群（2.5mg 週2回投与）と高用量群（2.5mg 1日毎または5.0mg 週2回投与）にわけて治療効果を検討した．

Gestrinone 投与中の内診所見の改善や投与後の変化も両群でさほど変りがなく，投与終了後12週以降に月経時に骨盤痛を訴え始めるものがいるが，内診所見の変化は少なかつた．

Gestrinone 投与2か月以内に無月経になるものは低用量群では15例中5例（33%）で，高用量群では5例中3例（60%）が無月経となり，高用量群で無月経になりやすい印象であつた．

Gestrinone 服用終了後の排卵回復には，低用量群で20.6±3.8日（n=11），高用量群で20.5±4.9日（n=4）を要し，両群に差がなかつた．

副作用として，GOT，GPT の異常値を示すものは両群とも20%に認められ，このほか androgen による効果（体重増加その他）は高用量群に頻度が高い印象があつた．

（Jap. J. Fert. Ster., 32(4), 588-594, 1987）

緒　言

Gestrinone（13-ethyl-17-alpha-ethinyl-17-hydroxy-gona-4, 9, 11-trien-3-one）は経口避妊薬（排卵抑制剤）として用いられ，その臨床治験において，著明な子宮内膜萎縮作用を示すことが知られていた．また子宮内膜症に対して，danazol の使用経験から，本症の治療に estrogen や progesterone 様の末梢作用のない gonadotropin 分泌抑制剤が有用であることが明らかとなつた．このようなことから，gestrinone が子宮内膜症に適用して有用性が研究されるに至つた．

子宮内膜症の治療に gestrinone が用いられ，有効性が報告され[1]，その後いくつかの報告が散見され，わが国でも臨床治験が開始され，有効性が認められてきた[2]．

この薬剤の利点は少用量であることと，週2回の投与でよいことなどが danazol と比較してあげられる．一

方，忘れやすいことも治療上問題となる可能性もある．諸外国では5mg 週2回投与され，有効であることが知られ[1]，また gestrinone を2.5mg 週2回の投与でも有効性は変わらないことが知られている．そこでわが国では gestrinone 2.5mg 週2回投与法で治療が行われてきた．ここではこれら2種類の投与法による gestrinone の臨床的有効性，副作用の面より比較検討し，低用量（2.5mg 週2回）の有用性を評価した．

対象および研究方法

京都府立医科大学付属病院産婦人科を訪れた患者が対象となり，試験期間は昭和58年8月19日より昭和62年2月28日までとした．子宮内膜症の診断は通常，典型的な徴候と症状により行なつたが，多くの場合，gestrinone の投与前か投与後に開腹術により確認されていた．病変の重症度の分類は Beecham[3] の分類にしたがつて行つた．その年齢構成は26歳より49歳にわたり，平均年齢は35.9±1.5歳（n=20）であつた．勿論，対象患者は原発性癌，転移性癌を除外し得るものとした．使用薬剤は gestrinone（13-ethyl-17-alpha-ethinyl-17-hydroxy-gona-4, 9, 11-trien-3-one）は Roussel-Uclaf 社製（Paris）を用いた．投与方法では1回1カプセル（2.5mg）を週2回投与の低用量群（15例）と，1回2カプセルを週2回投与か，1カプセル1日毎に投与した高用量群（5例）とにわけた．

各患者は4週毎に内診を行ない，採血し，血中ホルモン値を測定（RIA）した．

改善の臨床的所見は内診による主観によるものを基準にした．即ち，Douglas 窩の硬結，内診時の疼痛，子宮可動性の制限，付属器腫瘤について，任意に重症度をもうけ，1(－～±)，2(＋)，3(＋＋)，4(＋＋＋) とした．

結　果

1) 治療効果

Gestrirone による投与中の Douglas 窩の硬結は gestrinone 投与中に高用量の群では5例中3例に投与後12週以内に消失してしまつたが，残り2例では投与後24週でも変化がないようであつた．低用量の群15例では投与後12週で11例（73%）に消失し，投与後20週でも1例に変化がなかつた．

付属器腫瘤が認められた低用量群の3例では投与6週で縮少するが，1例に消失，他の2例に1段階下まで縮少するが，その28週まで投与中，後変化しなかつた．

内診時の疼痛は，低用量の群15例では gestrinone 投与後12週で11例（73%），20週で15例（100%）に消失した．一方，高用量の群5例では gestrinone 投与後12週で3例（60%），20週で4例（80%）に消失した．

子宮可動性の制限は低用量群の15例では gestrinone 投与後12週で11例（73%）に，20週で13例（87%）に消

表 1　Gestrinone 投与中の各種病変の消失症例の変化

病　変	群	消失症例総数	
		投与 12 週	投与 20 週
Douglas 窩の硬結	低用量 (n=15)	11 (73%)	14 (93%)
	高用量 (n=5)	3 (60%)	3 (60%)
付属器腫瘤	低用量 (n=3)	1 (33%)	1 (33%)
	高用量 (n=0)		
内診時の疼痛	低用量 (n=15)	11 (73%)	15 (100%)
	高用量 (n=5)	3 (60%)	4 (80%)
子宮可動性の制限	低用量 (n=15)	11 (73%)	13 (87%)
	高用量 (n=5)	0 (0%)	4 (80%)

表 2　Gestrinone (2.5mg 週2回) 投与による無排卵性出血とその出現期間（週数）

症例番号	年令（年）	Beecham 分類	治療期間（週）	無排卵性出血	
				回数	出現週数
1	26	II	21	0	0
2	44	III	26	0	0
3	41	III	28	1	2
4	32	II	24	1	4
5	29	IV	24	2	4
6	34	II	12	4	12
7	27	II	24	4	12
8	43	II	16	3	16
9	30	II	27	3	18
10	42	II	20	5	18
11	35	II	24	1	20
12	36	III	26	4	22
13	33	II	24	4	24
14	34	III	24	8	24
15	42	II	28	6	28

表 3　Gestrinone（*5.0mg 週2回，** 2.5mg 1日毎）投与による無排卵性出血とその出現期間（週数）

症例番号	年齢（年）	Beecham 分類	治療期間（週）	無排卵性出血	
				回数	出現週数
1*	29	II	23	1	4
2*	49	II	19	2	8
3**	30	II	24	2	24
4**	36	II	22	1	4
5**	45	II	21	8	21

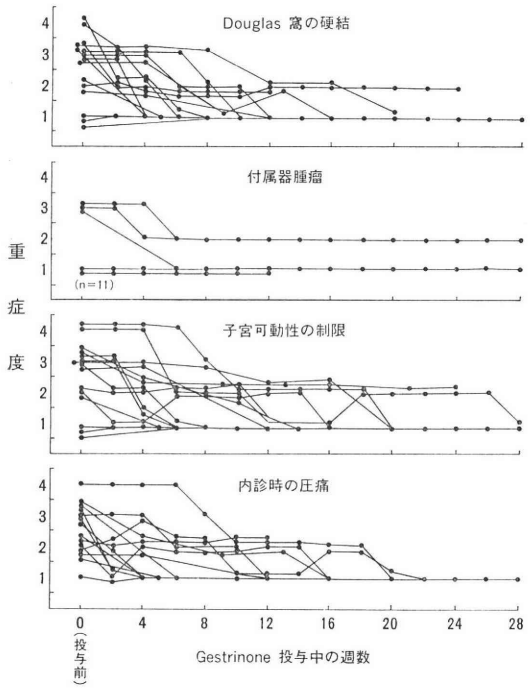


図 1　Gestrinone（低用量）投与中の病変の変化

失した．一方，この制限は高用量群5例では gestrinone 投与後12週で0例（0％），20週で4例（80％）に消失した．Gestrirone 投与後の各種病変の消失症例の変化を表1に示した．

Gestrinone 投与2か月以内に無月経になるものは低用量群では15例中5例（33％）で，高用量群では5例中3例（60％）が無月経となり，高用量群で無月経になりやすい印象が認められる（表2,3）．

2）Gestrinone 投与後の観察

投与後の経過を観察し，図2に示した．低用量群で長期にわたつて観察されたものをみると，内診時の疼痛，Douglas 窩の硬結・子宮可動性の制限の悪化しないわりに，投与終了後12週以後に月経時の骨盤内疼痛が出現し始める．また縮小していた付属器腫瘍（2例）も投与後12週以後に増大するようである．高用量群では十分な投与後の経過観察がなされているものは低用量群と同じ結果を示しているような印象を与える．

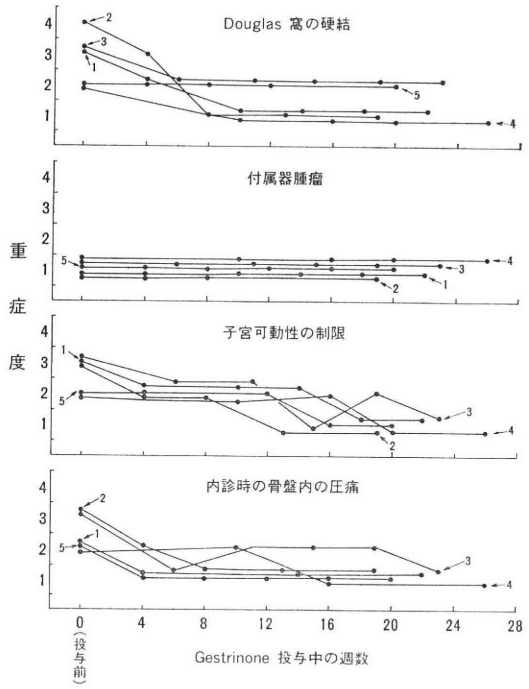


図 2　Gestrinone（高用量）投与中の病変の変化．症例番号は表3の症例番号と同じである

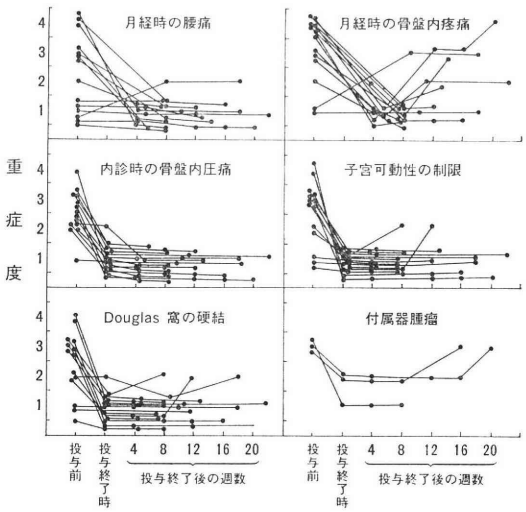


図 3　Gestrinone（低用量）投与後の病変の変化

3）Gestrinone 服用終了後の排卵回復

排卵の有無は基礎体温表から判定し，gestrinone を投

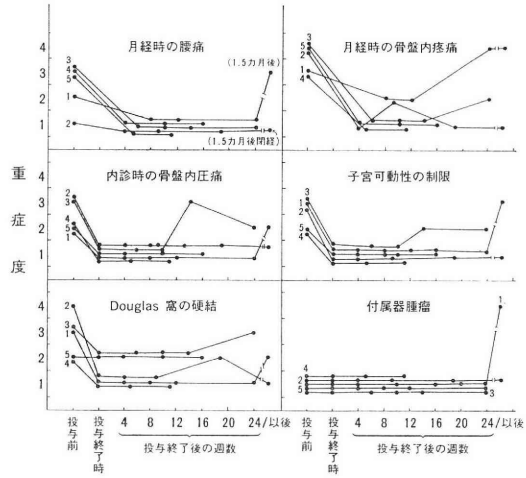


図 4　Gestrinone（高用量）投与後の病変の変化．症例番号は表 3 の症例番号と同じである

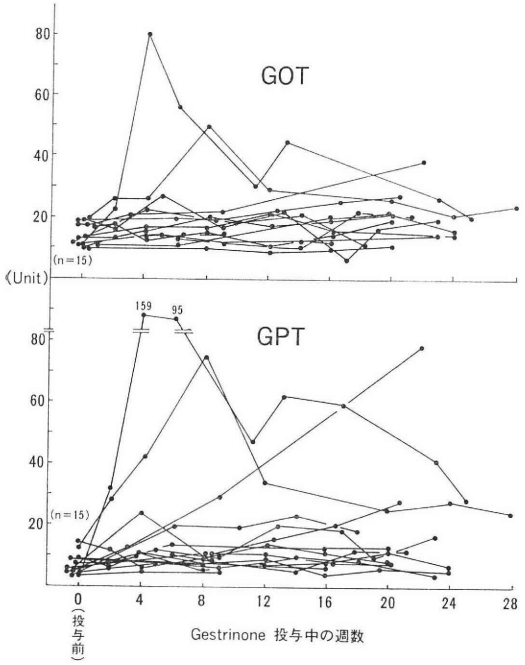


図 5　Gestrinone（低用量）投与中の血中 GOT, GPT の変化

与すると，全例無排卵になり，投与終了後排卵が回復するのに gestrinone（2.5mg）週 2 回投与では 5 日から50日までで〔20,6±3.8（SEM)日，n＝11〕にあつた．Gestrinone 週5mg 2回投与か 1 日毎2.5mg 投与では14日から35日までで〔20.5±4.9（SEM）日，n＝4〕あつた．したがつて低用量でも高用量でも服用終了後の排卵回復日は変わらないといえ，平均は約20日強であつた．

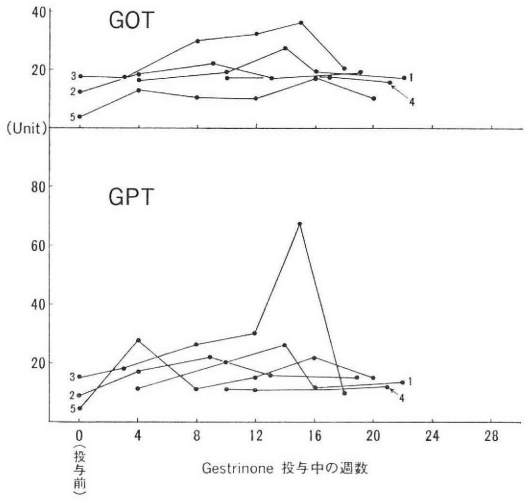


図 6　Gestrinone（高用量）投与中の血中 GOT, GPT の変化．症例番号は表 3 の症例番号と同じである

表 4　副作用

	低用量群（15例）	高用量群（5例）
体重増加（2kg 以上）	11(73%)	5(100%)
痤瘡	2(13%)	1(20%)
嗄声	1(7%)	1(20%)
多毛	0(0%)	1(20%)
むくみ	0(0%)	1(20%)
帯下増加	3(20%)	0(0%)

4）副作用

肝機能検査のうち，GOT，GPT が異常を示したのは低用量群では15例中 3 例（20%）で，高用量群では 5 例中 1 例（20%）であつた（図5，6），したがつて両群間に肝障害発生の頻度はほぼ同じと考えられる．また肝障害では投与後に GOT，GPT が異常上昇する時期は一定していなく，早期に上昇したものでも継続投与中に正常化するようである．

副作用の多くは gestrinone による androgen 作用により起こるが（表 4），体重増加（2kg 以上の増加）は高用量投与群では5/5（100%）に認められ，低用量投与群では11/15（73%）に認められた．その他，androgen 作用によると考えられる痤瘡，嗄声，多毛も高用量群に多く認められる印象を与えた．

5）Gestrinone 投与中の血中ホルモン値の変動

低用量群，高用量群とも血中 gonadotropin 値はほとんど抑制されていなく，変動も大きい．高用量群で閉

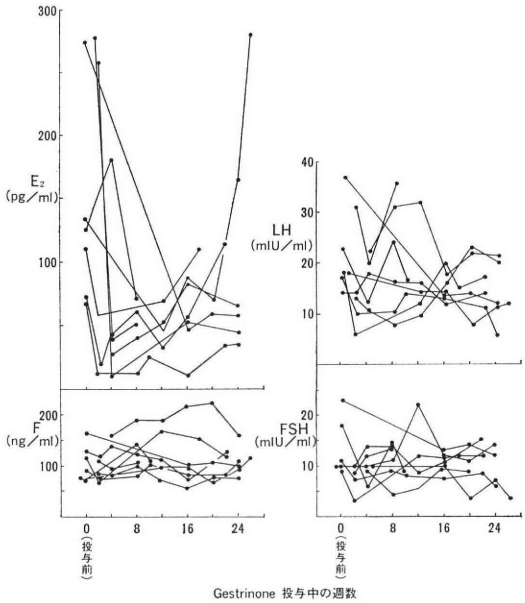


図 7　Gestrinone（低用量）投与中の血中ホルモン値の変化．(E_2=estradiol-17β, F=cortisol)

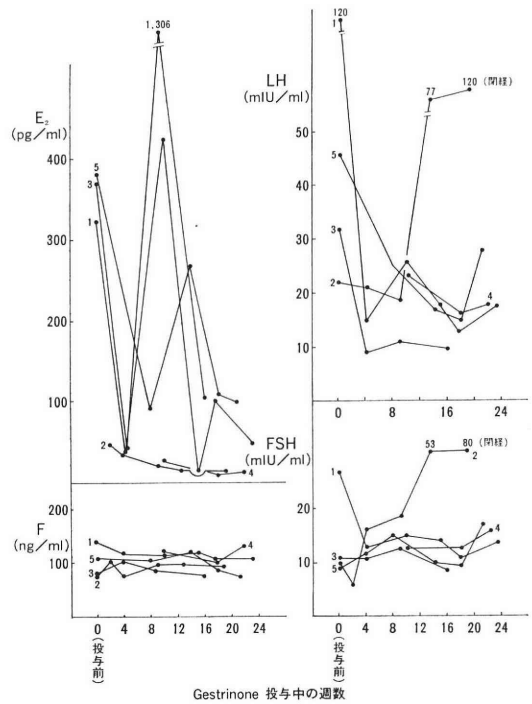


図 8　Gestrinone（高用量）投与中の血中ホルモン値の変化．症例番号は表 3 の症例番号と同じである．(E_2=estradiol-17β, F=cortisol)

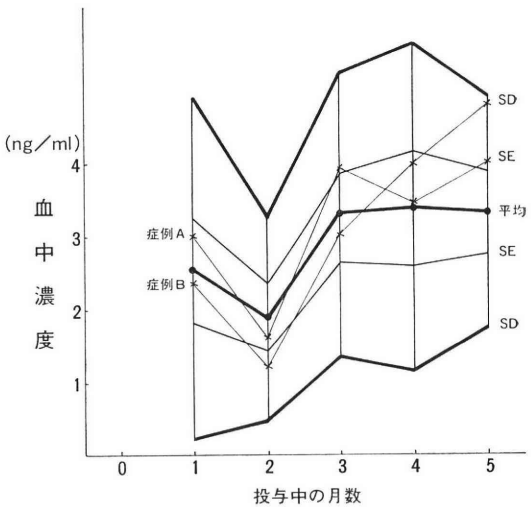


図 9　Gestrinone 2.5mg 週 2 回投与による Gestrinone の血中濃度．Gestrinone 投与後 3 日後の血中濃度である．全国集計した12例の平均値と京都府立医科大学の 2 症例（A, B）を示した

経となつたと考える女性での血中 gonadotropin 値は gestrinone により抑制されなかつた．

血中 estradiol-17β 値は gestrinone 投与により減少傾向を示すが，必らずしも50pg/ml 以下に低下せず，その変動は大きく，両群間で差はなかつた．

血中 cortisol 値は gestrinone 投与により全く変化しなかつた．

これらのことは両群間で相異はなかつた．

6) Gestrinone 投与用量による比較の結果の集約

週 2 回2.5mg ずつの投与法と週 2 回5.0mg ずつの投与法・1 日毎2.5mg の投与法での治験で gestrinone 投与中の内診所見の改善度は両者でほぼ同じであり，多くは12週までに改善されてしまい，遅くて投与後20週目に改善されるものもある．また gestrinone 投与後の変化も両者でさほど変りがなく，投与終了後12週以降に月経時に骨盤痛を訴え始めるものがいるが，内診所見の変化は少なかつた．

副作用の面では最大に増加した体重の平均値は両群で有意に違いがなく，このほか androgen 副作用の発現度も違いはなかつた．

7) Gestrinone（2.5mg 週 2 回投与）の血中濃度（図 9）

全体としてみた場合，投与後の日数が経ても gestrinone の血中濃度に変化が少なく，およそ 3 ng/ml と考えられる．しかし SD は大きく，SD の大きさから

して，gestrinone 服用後の消化管から吸収時間，採血時間が一定していない可能性が考えられる．京都府立医科大学の2症例は服用日数が経つほど高くなる印象がする．

考　案

子宮内膜症に対する薬物療法は近年重要視されるようになつてきた．とくに骨盤内子宮内膜症は難治性であり，これはび慢性に骨盤内に発育し，手術的に完全に摘出することが不可能であり，成熟期では卵巣が機能する以上，骨盤内に発育した異所性子宮内膜が estrogen により増殖し，月経困難症を起こす．成熟期女性では estrogen は必要であり，両側卵巣を摘出するわけにはいかない．結婚・出産の時期の高齢化にともない，いつそうの子宮内膜症病変の進展のための不妊症を訴えることになる．

子宮内膜症の薬物療法として danazol が広く用いられてきた．Danazol は大用量で用いられるが，もつと小用量で有効な合成 steroid の必要性がある．この意味では gestrinone はごく小用量で用いられる合成 steroid であり，gestrinone の治療効果発現機構は steroid としての性格から danazol のものと同じと考えられる．したがつてdanazolが無効である症例に対して，gestrinone も無効であり，その逆も真である．

Gestrinone は週5mg の低用量で経口避妊薬として有効であることが知られている[4]．排卵抑制にこの用量で十分であるが，治療効果は排卵抑制以外に異所性子宮内膜への薬剤の直接作用が必要と考えられる[5]．したがつてこの低用量で十分な組織内薬剤濃度が得られるかどうかが重要であり，これが治療効果に結びつくと考えられる．

子宮内膜症に対して gestrinone が用いられた当初には gestrinone 週2回5mg を投与された．Mettler[6] によると月経痛を訴えた子宮内膜症患者35人中の全員に月経痛の軽減または消失がみられた．その内，投与中止後1年で9人（26%）に再発がみられた．投与後ラパロスコピーを行なつた24人のうち88%で障害の改善または消失がみられた．また妊娠を望んだ31人のうち19人（61%）が投与中止後1年以内に妊娠した．これらの患者では，ラパロスコピー下で熱凝固した後，gestrinone を週2回5mg 投与されたものであり，熱凝固の効果を無視できない．Coutinho[1] は20人の子宮内膜症患者に gestrirone 週2回5mg を6～8か月投与し，投与中止後2年観察した．患者は全員2か月で無月経となり，3か月目には症状が消失した．妊娠を希望した9人のうち6人（67%）が妊娠した．3人が投与中止後3か月以内に妊娠，2人が1年以内に妊娠，1人が14か月後に妊娠した．うち1人が流産した．

その後の gestrinone の検討で週2回2.5mg ずつの投与でも有効性は変わらず，副作用発生が少ないといわれ，gestrinone 週2回2.5mg ずつ4～8か月の投与法がよいと考えられ，この方法で日本では検討された[2]．

著者らの検討したところでは低用量も高用量でも投与中の内診所見の変化，投与中止後の内診所見，月経困難症の再発の程度も変りがないような印象である．

Countinho[1] は5mg 週2回投与で2か月以内に20人の患者は無月経になつたと報告している．本研究では2.5mg 週2回投与の15例中5例(33%) は2か月以内に無月経になつた．一方，用量の多い5mg 週2回か，2.5mg 1日毎の投与では5例中3例（60%）が2か月以内に無月経になつた．このことから必ずしも Countinho のデーターと同一でないが，gestrinone が多いほど無月経になりやすいようである．

Gestrinone は排卵抑制するが，経口避妊薬にみられるように gonadotropin 分泌抑制は強く起こらない．その結果，卵巣で合成される estradiol-17β の血中値は50pg/ml 以下に低下せず，その変動も大きい．このことから gestrinone の投与が週2回投与とか，1日毎投与かで服用されるため，gonadotropin 抑制，ひいては estradiol-17β 分泌抑制に変動が生じやすいと考えられる．これらのことは両群間で相異はなく，この程度の投与量の違いでは gonadotropin 分泌，estradiol-17β 分泌に差が生じないと考えられる．

また血中 cortisol 値は両群ともに gestrinone 投与によつて全く変化しなかつたことから，gestrinone は全く副腎機能に影響を及ぼさないと考えられる．

Gestrinone 服用後の排卵回復の日数の平均は約20日強であり，早くて投与終了後1週間，遅くても8週後には排卵が認められ，danazol の場合[7]とほぼ同じと考えられる．Gestrinone 投与後の排卵回復が早期であるのは，投与量が少ないのと，gestrinone の性ホルモン作用が少なく，視床下部・下垂体系への抑制作用が通常用いられている経口避妊薬によるものほどに起きないためと考えられる．

副作用は多くの場合 gestrinone のもつ androgen 作用（体重増加，痤瘡など）より起こると考えられる．体重増加の多くは大半に認められ，痤瘡・嗄声・多毛も高用量群に多く認められる印象を与える．その他，服用中止せざるを得ないものに肝障害がある．これは gestrinone の17α 位のアルキル基の存在により起こり，しかしこの17α 位のアルキル基の存在により17β OH の酸化が防止され，薬剤として安定である．Gestrinone を服用

中，高用量，低用量にかかわらず約20%に GOT，GPT の上昇がみられるが，その程度は軽度で，投与中正常化するようである．即ち服薬中止をしていない．この肝障害の発生頻度は構造上類似の17α 位のアルキル基をもつ danazol の頻度[6]と同じである．

Gestrinone 2.5mg 週2回投与では血中濃度はおよそ3ng/ml 前後に維持される．

文　献

1) Countinho, E. M.: Treatment of endometriosis with gestrinone (R-2323), a synthetic antiestrogen, antiprogesterone. Am. J. Obstet. Gynecol., 144 : 895, 1982.
2) Tamaya, T., Fujimoto, J. and Okada, H.: Treatment of pelvic endometriosis with gestrinone—Report on 9 cases—. Asia-Oceania J. Obstet. Gyrecol., 11 : 403, 1985.
3) Beecham, C. T.: Classification of endometriosis. Obstet. Gynecol., 28 : 437, 1966 (letter).
4) Mora, G., Faundes, A. and Patore, V.: Clinical evaluation of an oral progestin contraceptive, R-2323 5 mg administered at weekly intervals. Contraception, 10 : 145, 1974.
5) Tamaya, T., Fujimoto, J., Watanabe, Y., Arahori, K. and Okada, H.: Gestrinone (R 2323) binding to steroid receptors in human uterine endometrial cytosol. Acta Obstet. Gynecol. Scand., 65 : 439, 1986.
6) Mettler, R 2323 製品説明書，32，日本ルセル株式会社，1984.
7) 坂元正一，他：Danazol の子宮内膜症に対する臨床評価—二重盲検法による hydrogesterone との比較検討—，産と婦，48 : 1809, 1981.

Comparative studies on the effectiveness of different doses in the treatment of pelvic endometriosis with gestrinone

Teruhiko Tamaya

Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu University School of Medicine

Jiro Fujimoto, Yasuko Fujimoto, Ichiro Kawabata, and Hiroji Okada

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine

A comparative study was made of the effectiveness of gestrinone on pelvic endometriosis with a low dose of 2.5mg twice a week and a high dose of either 2.5mg every other day or 5.0mg twice a week. No difference was observed between the two groups in neither the signs and symptoms, nor in the pelvic findings during and after the treatment.

In most cases, menstrual pelvic pain was complained of 12 weeks after cessation of the therapy.

During the therapy, amenorrhea was noted in 5 (33%) of the 15 cases of the low dose group and in 3 (60%) of the 5 cases of the high dose group, with a higher tendency to occur in the latter.

No significant difference was observed in the ovulation after the last administration, which occurred in 20.6±3.8 days (n=11) in the low dose group and 20.5±4.9 days (n=4) in the high dose group.

As side effects, abnormally high levels of serum GOT, and GPT were noted in 20 per cent of the patients in both the low and high groups. Increased body weight and other androgenic effects tended to be seen more in the high dose group than in the low dose group.

(受付：昭和62年4月19日特掲)

日本不妊学会雑誌
第32巻第4号 1987

子宮内膜症に対する gestrinone 療法の効果と副作用

Effects of Gestrinone for Treating Endometriosis Externa

九州大学医学部婦人科学産科学教室
中村元一　大久保信之
Gen-ichi NAKAMURA　Nobuyuki OOKUBO
尾上敏一　中野仁雄
Toshikazu ONOUE　Hitoo NAKANO
Department of Gynecology and Obstetrics, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan

外性子宮内膜症患者12例を2群に分け，5例には5mg/wk の gestrinone を投与し（5mg/wk 群），7例にはそれ以上の量を種々の方法で投与し（増量群），全例目標の期間の投与を完了し，以下の結果を得た．

1) 月経再来時の効果判定では，5mg/wk 群では100%，増量群では，月経困難症は83.3%，自覚症状，他覚所見は71.4%の改善を示したが両群間に有意差はない．

2) 6か月以上の follow up 例での再発率は月経困難症50%，自覚症状，他覚所見37.5%であり，両群間に有意差はない．

3) 12例全例で排卵は抑制されたが，投与終了後は速やかに排卵の回復が見られた．

4) 投与中の副作用としては浮腫，眠気，不正性器出血，体重増加などが見られたが，投与終了後は速やかに消失した．ただし，増量群の1例で見られた嗄声は投与終了後（48週現在）も完全には回復していない．肝機能については増量群で GPT, GOT の上昇が2例で見られたが，投与中止となつた例はなかつた．

5) 投与中は血中 LH, FSH の基礎値は卵胞期のレベルに保たれ，surge は抑制された．

6) E_2 は投与中100pg/ml 以下に有意に抑制されたが，症例毎に見ると必ずしも一定しておらず，変動が見られた．

7) 以上よりわれわれは本邦婦人において gestrinone の外性子宮内膜症に対する臨床応用は有効であることを認めた．投与法としては2.5mg/day の週2回投与が当面の指針として価値が高いものと考える．

(Jap. J. Fert. Ster., 32(4), 595-601, 1987)

緒　言

抗 progesterone 剤の gestrinone (13-ethyl-17-alpha-ethynyl-17-hydroxy-gona-4,9,11-trien-3-one) は，当初，経口避妊薬として開発[1]されたが，子宮内膜の萎縮効果[2,3,6]が注目され，現在では子宮内膜症治療薬としての応用が検討されている．

本邦でも1983年に研究会が発足し，以後各施設で子宮内膜症に対する臨床応用が進められていることから，本邦婦人に対する治療効果や副作用あるいは投与量に関する見解が定まるものと思われる．

われわれは効果と副作用の視点から投与量に関して検討を加えたので報告する．

対象と方法

1984年2月より1985年5月までの間に九州大学医学部附属病院産婦人科を受診した患者のうち，臨床所見，腹腔鏡所見，開腹所見などにより外性子宮内膜症と診断された12例を対象とした．

12例を2群に分け，5例については gestrinone 1日2.5mg を週2回，32週間投与した（5mg/wk 群）．

残りの7例中3例では1日5.0mg を週2回，24～32週間，1例では1日2.5mg を週3回，26週間投与した．残りの3例は投与量を途中変更した症例であり，1例では1日2.5mg を週3回，6週間，引きつづき1日5.0mg を週2回，22週間投与し，1例では1日5.0mg を週2回，4週間，1日2.5mg を週2回，10週間，再び1日

5.0mg を週2回，14週間投与した．また，残りの1例では1日5.0mg を週2回，4週間，1日2.5mg を週2回，20週間投与した．以上の7例を以後増量群とする．

5mg/wk 群と増量群の平均年齢はそれぞれ35.6±2.9歳，34.9±2.4歳であり，両群間に有意差はない．

対象例の既往治療として danazol 療法の中止例4例（肝機能異常3例，高度の浮腫1例）が含まれている．また danazol 無効例の1例も含まれており，この例は月経困難症と下腹痛を主訴として来院し，Beecham II期と診断されたのち，danazol 400mg/day を1か月間，600mg/day を2か月間投与したものの投与中および投与終了後も全く症状の改善が見られなかった症例である．

対象例12例の進行期は Beecham 分類で I 期1例，II 期6例，III期3例，IV期2例であり，5mg/wk 群と増量群で有意差はなかった．

すべての症例に基礎体温の測定，2週毎の体重測定とともに投与中の性器出血を点状出血に至るまで詳細に記録させた．

効果判定は著明改善，中等度改善，軽度改善，不変，やや悪化，悪化，重篤に悪化の7段階評価とし，12例全例を1人の医師（G. N.）が判定した．

投与中は2週ないし4週毎に採血し，一般血液検査，血清生化学検査，血液凝固系検査を行なった．また，血中 LH，FSH，prolactin，estradiol，testosterone，Δ^4-androstenedione，cortisol を RIA 法にて測定した．

結　果

対象例12例のうち，副作用などによる gestrinone の投与中止例はなく，全例目標とする期間の投与を完了した．

投与終了後の月経再来時における効果判定を表1に示した．5mg/wk 群では月経困難症，自覚症状，他覚所見とも全例で中等度以上の改善を示した．増量群では月経困難症は83.3%，自覚症状，他覚所見は71.4%の改善を示したが，両群間に有意な差は見られなかった．

5mg/wk 群では投与終了後8～38週（37.6±17.3週〔SD〕），増量群では12～24週（17.3±6.0週〔SD〕）の follow up を行なったが，中等度以上の改善効果は両群間に差はなく，合計で，月経困難症55.6%，自覚症状63.6%，他覚所見63.6%となった．

投与終了後6か月以上追跡できた5mg/wk 群4例，増量群4例で再発頻度を検討してみると，両群間に差はなく，合計8例中，月経困難症に関しては4例（50%），自覚症状，他覚所見に関しては3例（37.5%）に再発が疑われた．

表1　Gestrinone 投与による一次効果（中等度以上の改善）<月経再来時>

	5mg/wk 群	増量群	計
月経困難症	5/5(100.0)	5/6(83.3)	10/11(90.9)
自覚症状	5/5(100.0)	5/7(71.4)	10/12(83.3)
他覚所見	5/5(100.0)	5/7(71.4)	10/12(83.3)

（ ）%

表2　副作用

副作用	5mg/wk 群 (N=5)	増量群 (N=7)	計 (N=12)
浮腫	4 (80.0)	2 (28.6)	6 (50.0)
眠気	1 (20.0)	4 (57.1)	5 (41.7)
肩こり	3 (60.0)	1 (14.3)	4 (33.3)
色素沈着	3 (60.0)	1 (14.3)	4 (33.3)
痤瘡	3 (60.0)	0 (0)	3 (25.0)
イライラ	2 (40.0)	1 (14.3)	3 (25.0)
しびれ感	2 (40.0)	1 (14.3)	3 (25.0)
便秘	2 (40.0)	1 (14.3)	3 (25.0)
脱力感	1 (20.0)	2 (28.6)	3 (25.0)
3kg以上の体重増加	2 (40.0)	1 (14.3)	3 (25.0)
食欲不振	2 (40.0)	0 (0)	2 (16.7)
皮脂分泌増加	2 (40.0)	0 (0)	2 (16.7)
胃部不快感	2 (40.0)	0 (0)	2 (16.7)
筋肉痛	1 (20.0)	1 (14.3)	2 (16.7)
発疹	1 (20.0)	1 (14.3)	2 (16.7)
乳房縮小	1 (20.0)	1 (14.3)	2 (16.7)
乳房緊満	1 (20.0)	0 (0)	1 (8.3)
悪心	1 (20.0)	0 (0)	1 (8.3)
動悸	1 (20.0)	0 (0)	1 (8.3)
息苦しさ	0 (0)	1 (14.3)	1 (8.3)
のどのかわき	0 (0)	1 (14.3)	1 (8.3)
顔面紅潮	0 (0)	1 (14.3)	1 (8.3)
乳頭痛	0 (0)	1 (14.3)	1 (8.3)
肝機能異常	0 (0)	1 (14.3)	1 (8.3)
嗄声	0 (0)	1 (14.3)	1 (8.3)

（ ）%

なお，既往治療で danazol 療法無効であった1例は著明な改善を示していた．

投与期間中は12例全例で基礎体温上，排卵の抑制が見られたが，投与終了後は判定不能の1例を除く11例で速やかに排卵が再開し，排卵までの日数は最短4日，最長でも50日であり，その平均日数は5 mg/wk 群で26.5±20.9日（SD），増量群で36.0±11.2日（SD）であった（有意差なし）．

投与期間中に見られたすべての副作用を表2に示し

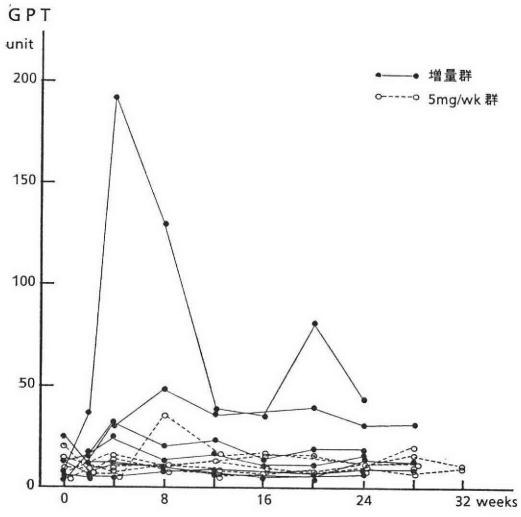


図 1　Gestrinone 投与中の血清 GPT 値の変動

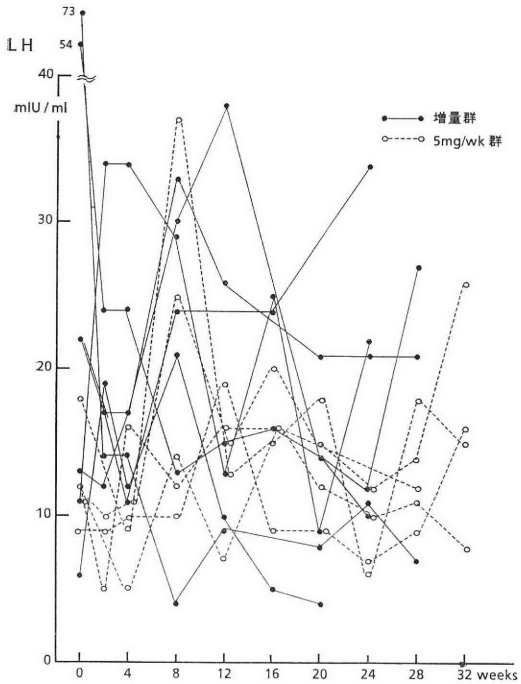


図 2　Gestrinone 投与中の血中 LH の変動

た．浮腫，眠気，肩こり，色素沈着，痤瘡，いらいら，しびれ感，便泌，脱力感，体重増加などが主な副作用であつたが，重篤なものではなく，いずれも投与終了後に速やかに消退した．しかし，増量例の 1 例で嗄声が発現し，投与終了後も完全には回復しなかつた（48週現在）．また，いずれについても両群間で有意差はなかつた．

投与期間中の出血日数（点状出血も含む）を gestrinone 投与日数で割つて100を乗じたものを出血率とすると，5 mg/wk 群と増量群の出血率はそれぞれ17.4±14.0（SD）%，18.6±12.9%となり，投与期間中ほぼ20%の出血日数が示されたが，両群間に有意差は認められなかつた．

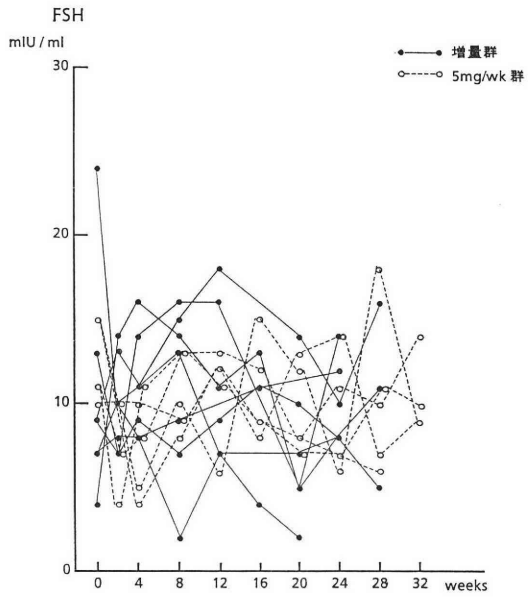


図 3　Gestrinone 投与中の血中 FSH の変動

Gestrinone 投与中の血清 GPT 値の変動を図 1 に示す．増量群の 2 例で異常値が示された．また，最高値は192Uであつた．血清 GOT 値についても GPT 値と同様の傾向が認められた．その他の一般血液検査，血清生化学検査，血液凝固系検査では，投与中，投与後に特に異常を認めなかつた．

Gestrinone 投与中の血中 LH の変動を図 2 に，血中 FSH の変動を図 3 に示す．LH，FSH ともに投与中は卵胞期のレベルで推移し，一定の傾向は見られず，5mg/wk 群，増量群間にも差は認められなかつた．また今回採血した範囲内では LH，FSH ともに surge は見られなかつた．

投与中の血中 estradiol（E_2）値の変動を図 4 に示す．E_2 は投与開始後 4 週までに下降し（11/12例），その後は100pg/ml 以下に抑制されるものが多かつた．投与前の12例の E_2 値の平均は186.3±137.1（SD）pg/ml であり，投与後 4 週目のそれは53.6±34.1pg/ml と有意に（$P<0.01$）抑制されていた．しかし症例毎に見ると変動が大きく，必ずしも一定してはいなかつた．また，投与量による差は見られなかつた．なお，gestrinone 服用から採血までの時間と E_2 値との間に特に関連はない．

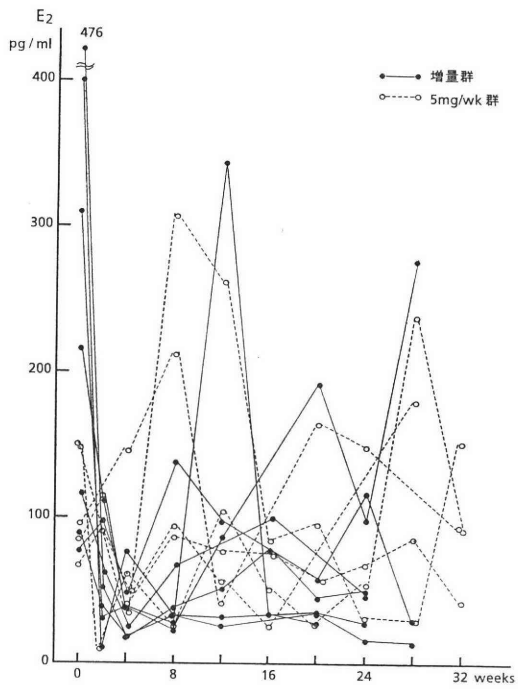


図 4　Gestrinone 投与中の血中 estradiol の変動

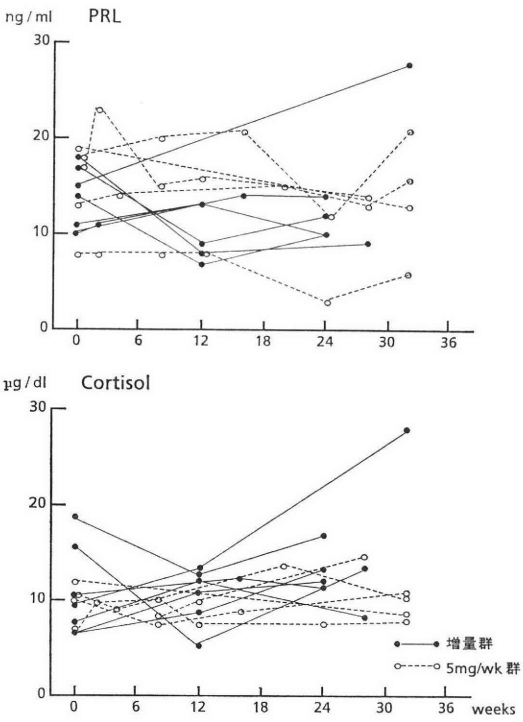


図 5　Gestrinone 投与中の血中 prolactin と cortisol の変動

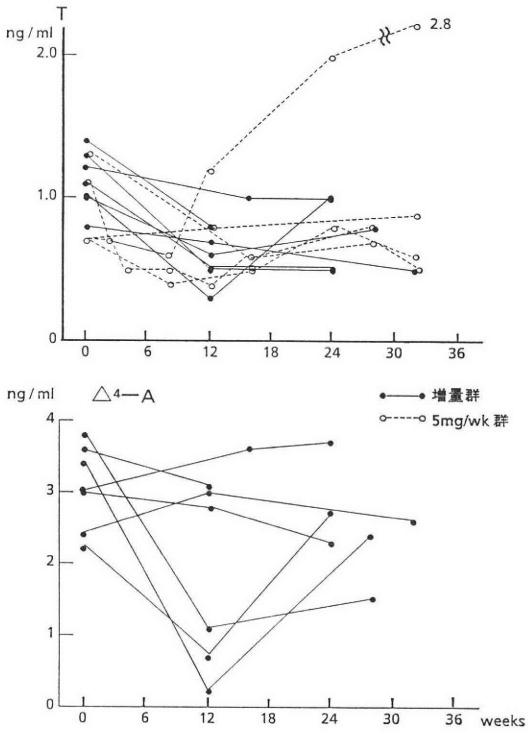


図 6　Gestrinone 投与中の血中 testosterone と Δ^4-androstenedione の変動

図5に投与期間中の prolaction (PRL) と cortisol (F) の変動を示す．PRL もFも投与期間中一定の変動を示さず，また5 mg/wk 群，増量群間にも差はなかつた．

図6に投与中の testosterone (T) と Δ^4-androstenedione (A) の変動を示す．Tは投与中低下する傾向が見られ，特に増量群において，投与開始後12週の平均値±標準偏差は0.57±0.18ng/ml であり，前値の1.11±0.20ng/ml に比べて有意に低下していた．Aは増量群のみ測定したが，12週後に3例で著明な低下が見られた．

考　察

外性子宮内膜症の治療薬として現在最もよく用いられているのは danazol であり，その有用性についてはわれわれ[4]もすでに報告した．しかしながら danazol はその優れた効果を有する半面，1日の投与量として本邦においても300-400mg と多量のステロイドを連日服用させるため，様々な副作用が常に問題となり，われわれもその対策[5)8)]には苦慮している．われわれが検討した12例中5例は danazol 療法の既往があるが，副作用（4例），無効（1例）などのためいずれも投与を中止されてい

る．これらの症例にたいして gestrinone 療法を完了することができた点，その有効性とともに易投与性としての意義が大きい．

本邦婦人に対する gestrinone の効果については，Tamaya et al.[3] が9人の患者を対象に2.5mg/day を1週2回，6～7か月間投与した報告がある．それによれば，gestrinone 投与後，多くの患者は無月経となり，ダグラス窩の硬結や付属器腫瘤などの他覚所見に著しい改善が見られている．われわれの結果では，5 mg/wk 群と増量群とではその効果の発現と持続に有意な差はなく，follow up 後の評価では合計して55～64% に中等度以上の改善が見られた．投与量について検討した Azadian-Boulanger et al.[11] は，2.5mg/day を週2回投与したグループと週3回投与したグループでの検討で，gestrinone の効果は両者で差がなかつたと述べており，同様の検討を行なつた Coutinho et al.[6] も両者間に差を認めていない．これらの報告と合わせて考えるなら，本邦婦人では5 mg/wk 以上の投与量であれば，治療効果の発現や維持に大差はないものと考えられる．

6か月以上の追跡が可能であつた8例でさらに検討すると，月経困難症に関しては50%，自覚症状や他覚所見に関しては37.5%に再発が疑われた．5 mg を週2回投与した Coutinho et al.[6] の45例の follow up 成績でも疼痛に関しては31.1%の再発率であつたというが，自他覚すべての症状を含めて，恐らくは30～50%の再発が生ずることが考えられる．Gestrinone 投与前後の endometriotic implant を組織学的に検索した Cornillie et al.[7] によれば，2.5mg を週2ないし3回，4か月間投与した後も endometriotic implant は完全には消失しておらず，この治療法はあくまで抑制的な治療法であると述べている．一方，われわれの症例には，danazol 療法で改善が見られず，gestrinone 療法で著明改善と判定された1例が含まれている．このような事実は子宮内膜症に対する薬物療法の選択やその効果における限界を示唆するものと思われる．

Gestrinone の投与期間中には，「5mg/wk」，「増量」の両群とも排卵は完全に抑制されたが，投与終了後は danazol 療法におけると同様[4] に速やかに排卵の回復が見られた．これは偽妊娠療法が中枢抑制作用が著明なために治療終了後の卵巣機能の回復が遅いのとは対照的であり，不妊を合併した症例が多い子宮内膜症の治療薬としては望ましいものである．

Gestrinone 療法の副作用としては GPT 値による肝機能異常が増量群の2例（16.7%）にみられたが，danazol 療法における47.1%[4] に比べてはるかに低率であつた．Gestrinone 5mg×1/wk を避妊薬として投与した米国の報告[12]では，肝機能異常で中止した例は803例中3例に過ぎなかつたと述べている．

体重増加については，danazol 療法の場合，投与終了後に5％以上の体重増加例が 50%以上[4,5] に見られる．Gestrinone 療法では，Tamaya et al.[3] は投与期間中に平均2.5kg の増加を報告し，10mg/wk 投与の Coutinho et al.[2] の報告では70%の患者が1.0～4.4kgの体重増加があつたと述べている．われわれの検討では体重増加例が従来の報告に比べてやや低率（3/12例）であつたが，塩分制限とカロリー制限[8] を励行させたことと関係があるかも知れない．

不正性器出血の出現は両群とも 20%弱にみられた．その他の副作用ではやはり androgenic な作用を持つ danazol 投与時と同様なものが多く見られたが，増量群の1例で嗄声が見られ，投与終了後（48週現在）も完全には回復しなかつたのは問題と思われた．Coutinho et al.[2] も5mg の週2回投与で，20例中3例に嗄声が見られたと報告している．

Gestrinone 投与中の血中ホルモン値の動態については Robyn et al.[9] が6人の正常性周期婦人に gestrinone 2.5mg を週2回3か月間投与したときの変動について詳しく検討している．すなわち，投与中の LH，FSH は control cycle に比べて抑制はほとんど見られず，LH surge は生じていない．一方，rat を用いて Proulx et al.[10] は gestrinone が LH-RH に対する下垂体の感受性を低下させると述べている．われわれの成績では投与量とは関係なく，LH，FSH ともに投与中は卵胞期のレベルを維持し，LH surge が見られず，Robyn et al. の成績と一致した．Estradiol は投与期間中は卵胞期のレベルに抑制されたが，症例によつては一過性の上昇が見られるものもあり，これも Robyn et al.[9] の成績と一致した．これらのことは gestrinone の作用が単に中枢抑制を介するものだけでないことを示唆している．

以上の検討をまとめると，gestrinone の効果について，月経再来時，その後の follow up による評価において，5mg/wk 群と増量群の間に有意の差は見られなかつた．また，投与中のホルモンの変動についても差は見られなかつた．一方，副作用については体重増加や性器出血は両群間に差はなかつた．肝機能異常は増量群にのみ異常値（1/7例）が見られ，また増量群に嗄声（1/7例）が見られた．以上より，われわれは本邦婦人に対する gestrinone の外性子宮内膜症に対する臨床応用は有効であることを認めた．投与としては2.5mg/day の週2回投与が当面の指針として価値が高いものと考えられる．

本論文の要旨は，第31回日本不妊学会総会（仙台）において発表した．

Gestrinone を提供下さった Roussel-Uclaf 社に感謝致します．

文　献

1) Sakiz, E., Azadian-Boulanger, G., Ojasoo, T. and Laraque, F.: Contraceptive efficacy of once-weekly oral administration of 2.5mg R 2323. Contraception, 14 : 275, 1976.
2) Coutinho, E. M.: Treatment of endometriosis with gestrinone (R-2323), a synthetic antiestrogen, antiprogesterone. Am. J. Obstet. Gynecol., 144 : 895, 1982.
3) Tamaya, T., Fujimoto, J. and Okada, H.: Treatment of pelvic endometriosis with gestrinone —report on 9 cases—. Asia-Oceania J. Obstet. Gynaecol., 11 : 403, 1985.
4) 永田行博，中村元一，楠田雅彦：子宮内膜症に対するダナゾールの効果と副作用，日不妊誌，26 : 169, 1981.
5) 中村元一，石　明寛，井村睦規，中野仁雄：ダナゾール療法における副作用軽減の試み—ウルソデオキシコール酸の併用療法—，産婦人科の実際，36 : 95, 1987.
6) Coutinho, E. M., Husson, J. M. and Azadian-Boulanger, G.: Treatment of endometriosis with gestrinone —five-years experience. Medical Management of Endometriosis: p 249, New York, Raven Press, 1984.
7) Kauppila, A., Isomaa, V., Rönnberg, L., Vierikko, P. and Vihko, R.: Effect of gestrinone in endometriosis tissue and endometrium. Fertil. Steril., 44 : 466, 1985.
8) 中村元一，尾上敏一，大久保信之，吉満陽孝，大塚治夫，中野仁雄：Dnazol 投与中の体重増加，不正性器出血についての対策，第6回エンドメトリオージス研究会講演集：p. 14, 1985.
9) Robyn, C., Delogne-Desnoeck, J., Bourdoux, P. and Copinschi, G.: Endocrine effects of gestrinone. Medical Management of Endometriosis: p 207, New York, Raven Press, 1984.
10) Proulx, L., Labrie, F., Veilleux, R. and Azadian-Boulanger, G.: Action of progestins and androgens at the hypothalamoadenohypophyseal level in the female rat. Medical Management of Endometriosis: p 149, New York, Raven Press, 1984.
11) Azadian-Boulanger, G., Secchi, J., Tournemine, C., Sakiz, E., Vigé, P. and Henrion, R.: Hormonal activity profiles of drugs for endometriosis therapy. Medical Management of Endometriosis: p 125, New York, Raven Press, 1984.
12) Deltour, G., Azadian-Boulanger, G., Nelson, J. and Sakiz, E.: Tolerance and contraceptive efficacy of gestrinone in 800 patients in the United States from 1975 to 1978. Medical Management of Endometriosis: p 223, New York, Raven Press, 1984.

Effects of gestrinone for treating endometriosis externa

Gen-ichi Nakamura, Nobuyuki Ookubo, Toshikazu Onoue and Hitoo Nakano

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

Twelve patients with endometriosis externa diagnosed by physical examination and/or by laparoscopy, laparotomy, were treated with gestrinone for 24 to 32 weeks. Five were given a dose of gestrinone in a 2.5mg drug orally twice weekly (5mg/wk group) and larger doses were given to 7 other patients (large dose group).

1) Twelve subjects went through the entire course of treatment, with no discontinuation.

2) The overall efficacy of the treatment, as judged by one physician (G. N.), was considered good or excellent in 5 out of 5 patients in the 5mg/wk group and 5 out of 7 patients in the large dose group, respectively, at the first menstrual period after discontinuation of the therapy. The difference between the two groups was not statistically significant.

3) Dysmenorrhea recurred in 50% of patients and other objective and subjective symptoms recurred in 37.5% after 6 months to 1 year following the discontinuation of gestrinone. The difference between the two groups was not statistically significant.

4) All patients became anovulatory, determined by basal body temperature throughout the treatment, and ovulation reappeared within 4 to 50 (32.5±15.1 [SD]) days after discontinuation of the drug.

5) Edema, sleepiness, bleeding episodes and weight gain of a variable severity, but usually mild, occurred in many subjects and all side effects subsided immediately after discontinuation of the drug. Hoarseness occurred in one in the large dose group.

6) The laboratory data before and during treatment remained within normal limits. However, transaminases did rise above the normal range in 2 patients in the large dose group and gradually decreased to the normal range, even though the drug was not withdrawn.

7) Serum levels of LH and FSH during the

gestrinone treatment were similar to levels observed during the menstrual cycle, when excluding the midcycle peak, in both groups.

8) Serum levels of estradiol were suppressed to under 100 pg/ml in many of both groups but episodic surges of estradiol did occur during the treatment.

9) In conclusion gestrinone is effective for Japanese women with endometriosis externa. The ingestion of 2.5mg/day of gestrinone twice per week seems satisfactory.

(受付：昭和62年6月12日特掲)

日本不妊学会雑誌
第32巻第4号 1987

子宮腺筋症由来細胞の培養

——子宮内膜および子宮筋層由来培養細胞との比較——

Primary Culture of Cells Derived from Uterine Adenomyosis

——Comparison with Cultured Cells Derived from Endometrium and Myometrium——

産業医科大学産婦人科学教室
大塚治夫　吉田耕治　岡村靖
Haruo OTSUKA　Kohji YOSHIDA　Yasushi OKAMURA
Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine,
University of Occupational and Environmental Health

42～47歳に至る病理組織学的に子宮腺筋症と確認された3例の腺筋症組織を用いて，分散培養法による初代単層培養を施行した．比較対照のため，37～52歳に至る10例の子宮筋腫患者の摘出子宮を用いて子宮筋層および子宮内膜由来細胞の初代単層培養も施行した．

子宮腺筋症による初代単層培養において，tadpole-like cells の集合した円形 colony と底面に幅広い多角形の細胞の2種類が出現した．前者の colony は，tadpole-like cells が細胞突起を出し，変形して円形～楕円形の幅広い細胞質に分泌顆粒をもつ細胞になる．Confluent 近くなつた時，上述した円形 colony は，底面に幅広い多角形の細胞が細胞接着現象により増殖した fibroblast-like cells にとり囲まれ，円内の細胞は敷石状を呈する小さな細胞になる．一方，子宮内膜由来培養細胞は子宮腺筋症と同様な tadpole-like cells の円形 colony を形成するが，同時に発育してきた fibroblast-like cells と境界を接して大きな colony を形成した．子宮筋腫由来培養細胞は長軸に著しく伸展する紡錘形の細胞と幅広い多角形の細胞の2種類が出現した．前者は myoblast-like cells で，後者は fibroblast like cells と思えた．

以上より，今回培養した子宮筋腫症由来単層培養細胞は，子宮内膜および子宮筋層由来培養細胞と違つた経過をとることが証明され，子宮腺筋症由来培養細胞と思われる．

(Jap. J. Fert. Ster., 32(4), 602-607, 1987)

緒　言

最近，子宮内膜症は増加する傾向にあるといわれている．一方，danazol, LH-RH agonist, R-2323という薬の出現により子宮内膜症への関心は一般と高まつてきた．しかし，それらの薬物も子宮内膜症の半分位を占める子宮腺筋症[1]に対しては有効であるとの報告は少ない．

そこで，われわれはこの子宮腺筋症に対する薬物療法の確立および発生病理を明らかにすべく，子宮腺筋症由来細胞の初代培養を行ない，比較対照として，子宮内膜および子宮筋層由来細胞も同時に培養した．

対象と方法

1．対　象

実験に用いた腺筋症組織は子宮筋腫と診断され，単純子宮全摘術を施行された．42～47歳に至る3例の摘出子宮より得られた．腺筋症組織は一部を病理検査に提出し，残りを培養に供した．病理組織像は，いずれも内膜基底層に連なつて，筋層内に間質を伴つた内膜症がびまん性に存在する子宮腺筋症であつた．

子宮内膜および子宮筋層組織は，子宮筋腫と診断され，単純子宮全摘術を施行された，37～52歳に至る10例の摘出子宮より得られた．子宮内膜および子宮筋層組織は一部を病理に提出し，残りを培養に供した．

2．培養方法

腺筋症組織を小鋏で，1 mm^3 角程度に細切し，0.25% trypsin 液15ml (Flow Laboratories, Va., U.S.A.)，+0.1% collagenase 溶液15ml (Wako chemicals,

Osaka) を加え，1時間消化処理した．得られた細胞浮遊液を金属 mesh (Catalog No. 305; Ikemoto Biochemical Co., Tokyo) にて濾過し，濾過液を容量15ml の disposable 遠沈管 (Corning Glass Works, Corning, N. Y., U.S.A.) 中で 4°C, 300g, 5分間遠沈した．遠沈後は，20% Fetal bovine serum 加 (FBS; Flow) McCoy 5A 液 (Flow) に，100 I.U./ml penicillin・100μg/ml streptomysin (GIBCO Laboratories, Gland Island, N. Y., U.S.A.), 2.5μg/ml fungisone (GIBCO) の培地中に再浮遊させ，底面積25cm^2 の tissue culture flask (Corning) にて培養した．1回目の濾過した残りの組織を，上記と同様に2回消化処理し，同様に培養した．培養器相は，5 %CO_2・95% air, 37°C 下で，培養液は週2回交換した．

子宮筋層は子宮筋症の培養と同様であり，子宮内膜の培養は消化処理時間を20分間とし，消化処理回数を2回で終了したことが違つており，他は同様であつた．

3. 観察方法

培養細胞の観察は位相差顕微鏡により毎日行なうと共に適宜写真撮影をした．

研究成績

1. 子宮腺筋症由来細胞の初代単層培養

写真1は，腺筋症組織由来の分散細胞0.2ml (5×10^6コ) を底面積25 cm^2 の，tissue culture flask に植えこんで，3日目に撮影したものである．Tadpole-like cells の集合した円形の colony を形成した．写真2は写真1と同様な条件下での別の視野を撮影したものである．多角形で底面に幅広い細胞がみられた．この時点では写真1および2の細胞形態の2種類であつた．写真3は，写真1の tadpole-like cells の colony を5日目に撮影したものである．tadpole-like cells は細胞突起を伸ばし，変形してくるが，円形の colony は保たれている．この時，写真2の多角形の幅広い細胞は，細胞接着現象がみられ，幅広い細胞は，縦に長くなり，紡錘形を呈し，盛んに増殖してくる．写真4は，写真3の変形した tadpole-like cells の colony が，周囲より盛んに増殖してきた，上述した紡錘形の細胞により封じこめられたようになる．この時，培養8日目である．

写真5は，同様な場所を12日目に撮影したものである．封じこめられた tadpole-like cells は，周囲の細胞形態とよく似た形態をとるが，一部，敷石状を呈する部分がみられ，全体として円形の形態をとる．また，円形の個々の細胞を倍率を上げて観察すると，細胞質内に分泌顆粒が多数みられる．このようにして，confluent になつた腺筋症由来単層培養を0.25% trypsin (Flow) にて再浮遊させ，継代していくと，2代目からは写真1～4の順序をとらずに，写真5の様になり，confluent になる．なお，5代目まで継代したが，2代目と同様な

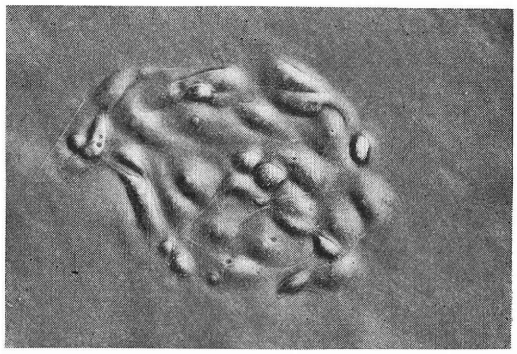


写真 1　子宮腺筋症由来細胞における初代培養3日目 (×50).
Tadpole-like cells の集合した円形 colony

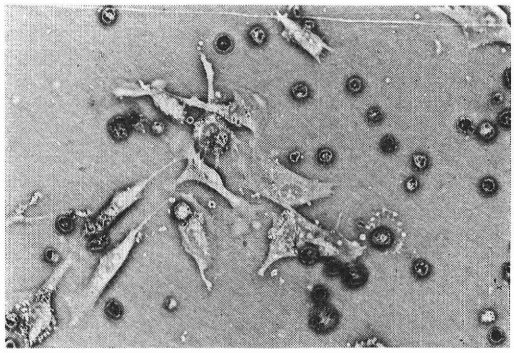


写真 2　子宮腺筋症由来細胞における初代培養3日目 (×50),
写真1と別の視野で，多角形で底面に幅広い細胞がみられた

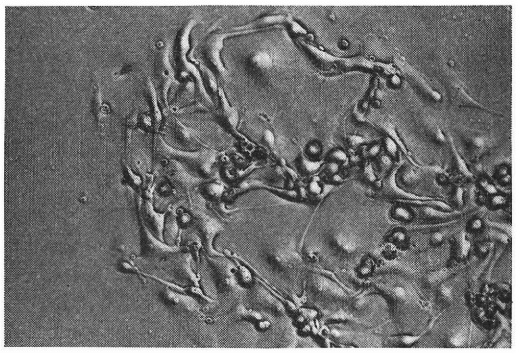


写真 3　子宮腺筋症由来細胞における初代培養5日目 (×50).
写真1の tadpole-like cells 円形 colony は細胞突起をのばし，増殖してくる．しかし，colony 全体の円形は保たれている

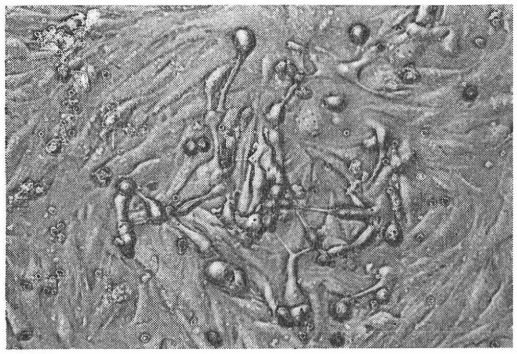


写真4　子宮腺筋症由来細胞における初代培養8日目（×50）.
Tadpole-like cells の colony は周囲より増殖してきた．写真2の細胞により封じこめられる

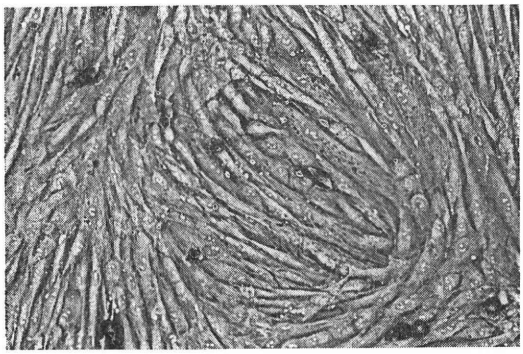


写真5　子宮腺筋症由来細胞における初代培養12日目（×50）.
封じこめられた細胞は形態的に周囲の細胞と似るが，一部敷石状を呈し，細胞質には分泌顆粒を認める

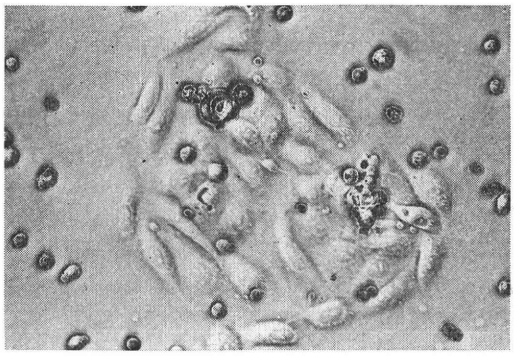


写真6　子宮内膜由来細胞における初代培養3日目（×50）.
Tadpole-like cells の集合した円形 colony．壁着していない分散細胞が小円を形づくる

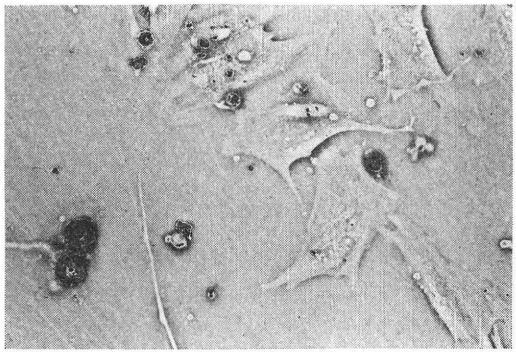


写真7　子宮内膜由来細胞における初代培養3日目（×100）.
写真6と別の視野で，多角形で底面に幅広い細胞がみられた

経過をとり，細胞形態に変化はみられなかつた．6代目からは細胞増殖スピードが落ち，継代するには至らなかつた．

2．子宮内膜由来培養細胞および子宮筋層由来培養細胞の初代単層培養

写真6は，子宮内膜由来の分散細胞0.2ml（4×10^6コ）を，腺筋症由来培養細胞と同じ条件で3日目に撮影したものである．Tadpole-like cells の集合した円形 colony を形成した．写真7は同じ内膜由来培養細胞下で，別の視野を撮影したものである．多角形の底面に幅広い細胞がみられる．個々の細胞は様々な形態をとつている．写真8は写真6の tadpole-like cells の集合してた円形 colony を5日目に撮影したものである．

Tadpole-like cells は変形し，細胞突起を伸ばし，外方に発育していく様子がよくわかる．円形の形態は辛うじて保たれている．写真9は写真8の colony の場所をさらに培養して12日目に撮影したものである．すでに円形は失われ，大きな colony を形成した．個々の細胞は，円形～楕円形の大きな細胞となり，細胞質には多数の分泌顆粒を認めた．一部，tadpole-like cells の細胞も認めるが，写真6の場合と違つて，この細胞も細胞質に多量の分泌顆粒を認める．写真10は写真7の細胞を追つてゆき，12日目に撮影したものである．個々の不定形の多角形の細胞は細胞接着現象を示し，細胞自体も紡錘形となり，盛んに増殖し，個々の細胞がよく似た形態を示し，大きな colony を形成した．この時点では写真9と写真10の colony が大きな colony になり，境界を接して confluent になつた．この confluent になつた子宮内膜由来培養細胞を0.25% trypsin 液（Flow）にて再浮遊させ継代すると，2代目では写真6のような tadpole-like cells の集合した colony は形成せず，写真9のような細胞群と写真10の細胞群とに別れるのみ



写真 8　子宮内膜由来細胞における初代培養5日目 (×50).
Tadpole-like cells は細胞突起をだし盛んに分裂して増殖してくる．円形の colony はかろうじて保たれている

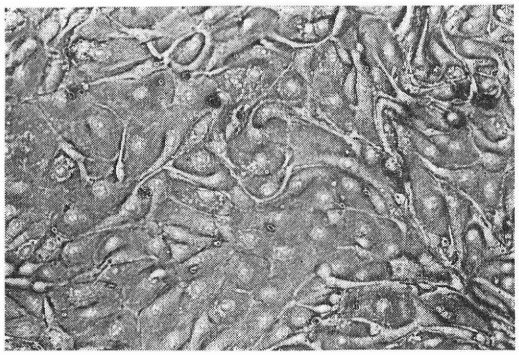


写真 9　子宮内膜由来細胞における初代培養12日目 (×50).
Tadpole-like cells は円形～楕円形の大きな細胞になり，細胞質には多量の分泌顆粒を認める

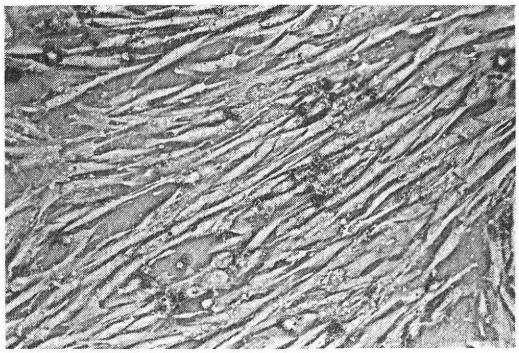


写真 10　子宮内膜由来細胞における初代培養12日目 (×50).
写真7の底面に幅広い多角形の細胞は細胞接着現象にて増殖してゆき，個々の細胞も紡錘形になる．写真9と境界を接して大きな colony を形成した

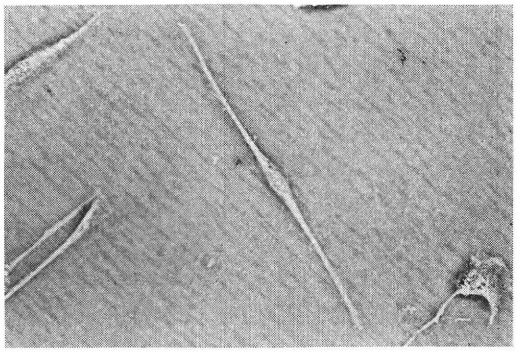


写真 11　子宮筋層由来細胞における初代培養8日目 (×100).
底面への伸展傾向が著しい細胞がみられる

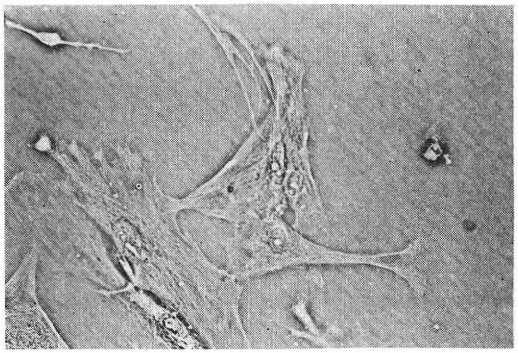


写真 12　子宮筋層由来細胞における初代培養3日目 (×100).
写真11とは，別の視野で，多角形で底面に幅広い細胞がみられた

であつた．

継代3代目になると，写真10の細胞増殖が旺盛となり，写真9のような細胞群の個々の細胞形態は失われ，写真9の部分と思われる細胞は，細胞自体も小さくなり，敷石上を並べたような小さな colony が，写真10の細胞群に封じ込められたようになる．4代，5代と同様な経過を示すが，6代目になると，細胞増殖スピードが落ち，継代するに至つていない．

写真11は，筋層由来培養細胞0.2ml（3×10^6コ）を，前述した培養条件にて，3日目に撮影したものである．底面への伸展傾向が著しい，細胞がみられる．この形態を示す細胞は，子宮腺筋症および子宮内膜由来培養細胞では，見られなかつたものである．写真12は別の視野を撮影したものである．写真2および写真6にみられたような，底面にひろく伸展する傾向を示す多角の不定形を示す細胞を認めた．写真11および12の細胞は細胞接着現象にて盛んに増殖し，写真11の細胞は集団として細胞の長軸方向に伸長し，魚の群が泳ぐような，カールした走行を示す colony を形成する．写真12の細胞は子宮腺筋

症および子宮内膜由来培養細胞と同様な経過をとり，細胞接着現象にて増殖して colony を形成する．

考　案

現在，著者が知りうる限り，子宮腺筋症由来細胞の単層培養の報告はみられない．

子宮腺筋症由来細胞および子宮内膜由来細胞ともに，特徴的な tadpole-like cells の集合した円形 colony を形成した．形態学的に非常に似通っているが，confluent になつた場合および継代した場合は違つた経過をとつた．しかし，tadpole-like cells が変形し，円～楕円形および敷石を並べたような形態や細胞質内に多量の分泌顆粒を含む事より腺細胞由来ではないかと考えた．

また子宮筋層由来培養細胞に，このような tadpole-like cells の集合した colony が出現しないことより子宮腺筋症に特徴的な細胞であると言える．逆に，子宮筋層由来細胞に出現した，底面への伸展傾向が著しい細胞は，子宮筋層由来細胞に特徴的であり，この細胞を筋細胞に特異的な desmin を酵素抗体法を用いて染色し，myoblast ではないかと報告した[2]．子宮腺筋症，子宮内膜，子宮筋層由来培養細胞の3者とも，底面に幅広く伸展する多角の不定形を示した細胞が出現した．これらの細胞形態および継代した後の増殖の仕方および経時的細胞形態変化より，間質由来の fibroblast-like と cells 考えた．無論こう言うためには，培養細胞に対する，光顕組織学的染色，酵素抗体法を用いた特異的染色，走査および透過型電顕所見，nude mouse への移植性などが必要であり，現在検討中である．

子宮内膜由来細胞に対する実験報告は多数ある．Willemsen et al.[3] は不妊症の検査の際に得られた子宮腔洗浄液の単層培養細胞が laparoscopy 下に biopsy した endometriosis nodule 由来の単層培養細胞と非常に似通つていることを指摘し，それらは Varma et al.[4], David et al.[5] Gal et al.[6], Nozawa et al.[7], Siegfried et al.[8] の言う endometrial epithelium の単層培養細胞と同様な細胞である旨を述べている．その結果，endometriosis externa の原因は Beyth et al.[9] の言う endometrium の腹腔内への逆流によるかも知れないと報告している．

今回われわれの施行した子宮内膜由来細胞における単層培養の場合も，tadpole-like cells の colony および fibroblast-like cells の増殖のし方も前述した研究者達によるものと，非常に似通つていた．それ由，今回培養した子宮腺筋症由来培養細胞は，子宮内膜由来培養細胞とは違つた，tadpole-like cells の増殖の仕方，それらが腺細胞様になりうるものの，fibroblast-like cells に囲まれ円形を保つこと等，非常に特徴的であり，これらの培養細胞が子宮腺筋症由来培養細胞と言えるのではないかと考えている．

今後さらに検討し，子宮腺筋症由来培養細胞の確立をし，これを用いて子宮腺筋症に対する pathogenesis および薬物療法の確立をめざしていきたい．

文　献

1) Benson, C. R. and Sneeden, V. D.: A re-appraisal of symptomatology. Am. J. Obstet. Gynecol., 76 : 1044, 1958.
2) Otsuka, H., Yoshida. K., Kusano, S. and Okamura, Y.: Primary culture of cells derived from myometrium. Asia-Oceania J. Obstet. Gynaecol., 13 : 121, 1987.
3) Willemsen, W. N. P., Mungyer, G., Smets, H., Rolland, R., Vermer, H. and Jap, P.: Behavior of cultured glandular cells obtained by flushing of uterine cavity. Fertil. Steril., 44 : 92, 1985.
4) Varma, V. A., Melin, S. A., Adamec, T. A., Dorman, B. H., Siegfried, J. M., Walton, L. A., Carney, Ch. N., Norton, C. R. and Kaufman D. G.: Monolayer culture of human endometium: method of culture and identification of cell types. In Vitro, 18 : 911, 1982.
5) David, J. F., Fernadez, R., Marques, B. and Roucolle, J.: Caractéres de croissance humaines en primo-culture. Bull. Assoc, Anat. (Nancy), 63 : 69, 1979.
6) Gal, D. Casei, M. L., Johnston, J. M. and MacDonald, P. C.: Mesenchyme-epitherial interactions in human endometrium. J. Clin. Invest., 70 : 798, 1982.
7) Nozawa, S., Ishiwata, I., Taguchi, S., Tsukahara, S., Kurihara, S. and Okamura, H.: Uterine cervical and endometrial cells *in vitro*: can reserve cells grow *in vitro*?. In atlas of human reproduction by scanning electron microscopy, edited by ESE Hatez, P. Kenemaus. Lancaster-Boston-The Hague, MTP Press Ltd., P. 11, 1982.
8) Siegfried, J. M., Nelson, K. G., Martin, J. L. and Kaufman, D. G.: Histochemical identification of cultured cells from human endometrium. In Vitro, 20 : 25, 1984.
9) Beyth, Y., Yaffe, H., Levij, I. S. and Sadovsky, E.: Retrograde seeding of endometrium: a sequela of tubal flushing. Fertil. Steril., 26 : 1094, 1975.

Primary culture of cells derived from uterine adenomyosis —Comparison with cultured cells derived from endometrium and myometrium—

Haruo Otsuka, Kohji Yoshida and Yasushi Okamura

Department of Obstetrics and Cynecology, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health.

Primary dispersed monolayer cell cultures were prepared using adenomyotic tissues from 3 patients aged 42-47 years with histopathologically confirmed uterine adenomyosis. For the control, primary dispersed monolayer cultures were established from myometrial and endometrial cells from 10 patients aged 37-52 years with hysteromyoma.

In the cultures of the cells obtained from adenomyotic patients, round colonies of tadpole-like cells developed, and wide polygonal cells were observed on the bottom surface of these colonies. The tadpole-like cells extended cytoplasmic projections and became round to oval wide cells possessing secretory granules in their cytoplasm. In the near confluent state, the round colonies were surrounded by fibroblast-like cells, which grew as a result of cellular adhesion of the wide polygonal cells, and the cells in the colonies became small and arranged as cobble-stones. The endometrial cells formed round colonies of tadpole-like cells as did cells of the adenomytotic patients, but developed large colonies adjacent to fibroblast-like cells, which grew simultaneously. The cultures of myometrial cells showed spindle-shaped cells markely prolonged along the long axis and wide polygonal cells. The former appeared to be myoblast-like cells and the latter to be fibroblast-like cells.

Since the monolayer cultures of the cells obtained from patients with uternine adenomyosis showed morphological transition different from that of the cultures of myometrial or endometrial cells, they are considered to be adenomyotic cells.

Key words : Primary monolayer culture, Adenomyosis, Endometrium. Myometrium, Tadpole-like cells

(受付：昭和62年1月30日特掲)

日本不妊学会雑誌
第32巻第4号 1987

当科不妊外来における不妊因子および治療成績に関する統計的考察

Clinical Studies on Infertility Patients at San-ikukai Hospital —Clinical Study on Results of Treatments of Infertility—

賛育会病院産婦人科
金田幸枝 Sachie KANEDA　合阪幸三 Kohzo AISAKA　國保健太郎 Kentaro KOKUHO
安藤三郎 Saburo ANDO　吉田浩介 Kohsuke YOSHIDA
Department of Obstetrics and Gynecology,
San-ikukai Hospital, Tokyo

昭和59年7月より昭和61年8月までの26か月間，当科不妊外来受診患者188例を対象として各種検査により不妊因子を分類し，それらの治療成績について統計的検索を行ない以下の成績を得た．

1．不妊原因としては排卵因子が最も多く，以下，いわゆる機能性不妊，男性因子，卵管因子の順であった．

2．排卵障害の原因として，高 prolactin 血症，潜在性高 prolactin 血症，乳漏症などの prolactin 関連疾患が高率に認められた．

3．Bromocriptine の治療成績は prolactin 関連疾患および PCO 症例において最も良好であつた（排卵率83.3%，妊娠率30.3%）．

4．Prolactin 関連疾患，PCO を除外した排卵障害例でも bromocriptine 有効例が認められた．（排卵率70.7%，妊娠率30.0%）．

5．乳漏を呈する症例は続発性不妊患者に多くみられた．

6．各種治療により40.4%に妊娠が成立した．

（Jap. J. Fert. Ster., 32(4), 608-613, 1987）

緒　言

不妊症診療の第一歩は不妊原因の検索であり，不妊原因を的確に把握し，その原因に対する適切な治療がなされることにより妊娠率の向上が得られる．現在，不妊原因とされるものは複雑多岐にわたり，種々の検査法によりその原因を検索することが可能である．しかし，特定の検査に関しては限られた施設でしか施行できないということもあり，全ての検索を全ての挙児希望婦人に施行することは現実には不可能と思われる．当科では，昭和59年より不妊外来を開設し，不妊症治療に当つているが，基本的な検査として，BBT 測定，卵管疎通性検査，内分泌学的検査，精液検査を施行している．今回われわれは，以上の基本的な検索により不妊因子の分類を試み，これらの検査により判明した不妊原因に対し各種治療を行ない，その治療成績について検討を行なつたので報告する．

研究対象および研究方法

昭和59年7月より昭和61年8月の26か月間に，原則として2年以上の不妊期間を訴えて受診した挙児希望婦人188名のうち，BBT，卵管疎通性検査，LH-RH 100μg・TRH 500μg の同時静脈内投与による LH-RH・TRH test，精液検査を終了した126例を対象とした．対象となつた不妊患者の平均年齢は30.0±3.9歳（M±S.D.，以

下同様）で，平均不妊期間は2.9±2.4年であった．これらの症例に対して上述した基本的な不妊因子検査を施行し，それにより不妊因子を分類して，それぞれに対して施行した各種治療の効果，妊娠成功率について検討を行なった．

内分泌学的検査の結果については，LH の基礎値が30 mIU/ml 以上，FSH の基礎値が15mIU/ml 以下で，LH-RH 100μg 静脈内投与に対し LH が過反応を示した症例を広義の polycystic ovary syndrome (PCO)，外来時に採血した血中 prolactin の基礎値が25ng/ml 以上の症例を高 prolactin 血症 (HPRL)，TRH 500μg 静注負荷時の頂値が 120ng/ml 以上の症例を潜在性高 prolactin 血症 (occulted hyperprolactinemia, OHP) とした．Prolactin 値に異常を認めないが乳汁分泌を呈する症例を乳漏症 (Gal) とした．また，BBT 上高温相が11日以下の症例を short luteal phase とした．

FSH, LH, prolactin の測定は SRL 社 (Special Reference Laboratory Inc. 東京) に依頼し，第一ラジオアイソトープ社製のキットを用いて行なわれた．

研究成績

不妊患者126例の内訳は，原発性不妊67例，続発性不妊59例で，その要因別分布は，排卵因子が103例 (81.7%) と最も多く，以下，今回の研究では不妊因子を確定できなかつた，いわゆる機能性不妊・男性因子・卵管因子の順であつた(表1)．排卵因子103例の中では HPRL, OHP, Gal といつた，いわゆる prolactin 関連疾患が80例 (77.7%) と高率に認められた (表2)．

LH-RH・TRH test の結果によりその障害部位を分類すると，表3の如く，半数以上に異常を認め，OHP を呈する例が41例 (32.5%) と多かつた．内分泌異常は必ずしも単一でなく，PCO 22例中には OHP 合併が7例，HPRL 合併が1例含まれていた．異常を認めない群の中には，prolactin 値に異常を認めない Gal 症例が23例含まれた．また，原発性不妊では続発性不妊に比べ内分泌異常を呈する症例が有意に多かつた ($x^2=8.76$, $P<0.005$)．

HPRL, OHP, Gal 等の prolactin の関与すると思われる症例においては，bromocriptine 単独投与により80%以上に排卵を認め，28% が妊娠成立に至つた (表4)．Bromocriptine と clomiphene citrate との併用例では排卵率は高いものの，妊娠率は17% と低く (表5)，bromocriptine 単独投与例と bromocriptine・clomiphene 併用例との治療効果を比較してみると bromocriptine 単独投与例において妊娠率が高い傾向がみられた．Bromocriptine と HMG との併用例では症例

表 1　Factors of infertility in present study

	Primary	Seconbary	Total (%)
Ovarian factor	52	51	103(81.7%)
Tubal factor	0	1	1(0.8%)
Male factor	4	1	5(4.0%)
Functional sterility	11	6	17(13.5%)
Total	67	59	126(100.0%)

表 2　Incidence of prolactin related diseases in ovarian factors

	Primary	Secondary	Total (%)
Prolactin related diseases	39	41	80(77.7%)
HPRL	9	5	14(13.6%)
OHP	27	14	41(39.8%)
Gal	3	22	25(24.3%)
Others	13	10	23(22.3%)
Total	52	51	103(100.0%)

HPRL : hyperprolactinemia
OHP : occulted hyperprolactinemia
Gal : galactorrhea

表 3　Classification of ovarian factors examined by LH-RH and TRH loading test

	Primary	Secondary	Total (%)
OHP	27	14	41(32.5%)
HPRL	9	5	14(11.1%)
PCO type	12	10	22(17.5%)
Pituitary type	2	0	2(1.6%)
Ovarian type	2	0	2(1.6%)
Normal response	20	33	53(42.1%)

OHP : occulted hyperprolactinemia
HPRL : hyperprolactinemia

表 4　Effects of bromocriptine on infertility with prolactin related diseases

	No. of cases	Ovulation	Pregnancy
HPRL	9	9	4(44.4%)
OHP	33	29	8(24.2%)
Gal	18	13	5(27.8%)
Total	60	51	17(28.3%)

HPRL : hyperprolactinemia
OHP : occulted hyperprolactinemia
Gal : galactorrhea

表 5 Effects of bromocriptine combined with clomiphene citrate on infertility with prolactin related diseases

	No. of cases	Ovulation	Pregnancy
HPRL	4	4	0(0%)
OHP	16	16	4(25.0%)
Gal	8	7	1(12.5%)
Total	28	27	5(17.8%)

HPRL : hyperprolactinemia
OHP : occulted hyperprolactinemia
Gal : galactorrhea

表 6 Effects of bromocriptine combined with HMG on infertility with prolactin related diseases

	No. of cases	Ovulation	Pregnancy
HPRL	1	1	0(0%)
OHP	3	3	1(33.3%)
Gal	1	1	1(100.0%)
Total	5	5	2(40.0%)

HPRL : hyperprolactinemia
OHP : occulted hyperprolactinemia
Gal : galactorrhea

表 7 Incidences of ovulation in the patients with ovarian factors -except prolactin related diseases-

	Cl	Cl+Br	Br	HMG
Luteal insufficiency	4/4	3/3	3/4	—
PCO type	3/4	3/3	4/6	—
Pituitary type	0/2	—	0/1	1/1
Ovarian type	0/1	—	—	0/1
Total	7/11	6/6	7/11	1/2

Cl : clomiphene citrate, Br : bromocriptine
No. of ovlated cases/No. of treated cases

表 8 Incidences of pregnancy in the patients with ovarian factors -except prolactin related diseases-

	Cl	Cl+Br	Br	HMG
Luteal insufficiency	0/4	1/3	0/4	—
PCO type	1/4	3/3	3/6	—
Pituitary type	0/2	—	0/1	0/1
Ovarian type	0/1	—	—	0/1
Total	1/11	4/6	3/11	0/2

Cl : clomiphene citrate, Br : bromocriptine
No. of pregnant cases/No. of treated cases

表 9 Results of treatment on the patients of functional sterility

	Cases	Pregnancy
Cl	9	2 (22.2%)
Cl + Br	2	0 (0.0%)
Br	5	3 (60.0%)
HMG	1	0 (0.0%)

Cl : clomiphene citrate, Br : bromocriptine

表 10 Correlation between galactorrhea and gestational history in prolactin related diseases

	Primary sterility	Secondary sterility	Total
HPRL+LHP without galactorrhea	27	13	40
Galactorrhea	12	28	40
Total	39	41	80

$\chi^2=11.26$, $P<0.05$
HPRL : hyperprolactinemia
OHP : occulted hyperprolactinemia

数は少ないものの妊娠率は40%と高率を示した（表6）.

Prolactin 関連疾患を除外した排卵因子の症例についてその治療効果をみると，clomiphene, bromocriptine, HMG 療法のいずれかの治療により 42.1% が妊娠成立に至つた. PCO 症例では clomiphene 単独, bromocriptine 単独, bromocriptine・clomiphene 併用のいずれにおいても排卵率は高いが，妊娠率をみると bromocriptine・clomiphene 併用療法が著効を示し, bromocriptine により良く反応した. Short luteal phase では高温相の正常化率は高いが妊娠率は低かつた. 下垂体性および卵巣性障害例は各種治療に抵抗し，HMG 療法により下垂体性障害例の1例に排卵を認めるにとどまつた（表7, 8）. 基本的検査で異常を認めなかつた，いわゆる機能性不妊症例に対しては，17例中11例に対し clomiphene, bromocriptine, HMG 等の治療を施行し, clomiphene により2例, bromocriptine により3例の計5例（45.5%）に妊娠が成立した（表9）.

高率に認められた prolactin 関連疾患の症例について，乳汁分泌の有無に関して検討したところ，乳汁分泌を呈する症例は既往妊娠分娩歴を有するものに有意に多

く認められることが明らかとなつた（表10）.

対象となつた126例のうち，調査期間中に94例に各種治療を施行し，38例（40.4%）に妊娠が成立した．妊娠の成立した38例のうち，正常分娩24例，帝王切開1例，異常妊娠5例（初期流産4例，胞状奇胎1例），転院4例で，他の4例は現在妊娠継続中である．

考　案

今回の約2年間の調査期間中の当科外来受診者は8028名で，そのうち挙児希望を主訴として来院した婦人は188名（2.3%）であつた．同期間中の分娩数は2728例で，この数値からも示唆される様に当院は比較的産科中心の病院であり，不妊症患者の頻度は4.8%～5.7%とする他の報告[1-4]に比べ低かつた．また，続発性不妊患者が46.8%と約半数を占め，原発性不妊と続発性不妊の比率が7：3とする他の報告[1-5]に比べ続発性不妊の占める割合が多く，従つて一般の不妊統計に比較して卵管因子や男性因子による不妊症例は少なかつた．一方，排卵因子が81.7%と高率を占め，さらにその中でも乳漏症を含む prolactin に関連した内分泌学的背景をもつ症例が多いことが特徴的であつた．

不妊要因としての男性因子が少ない背景として，続発性不妊が多いことのほかに次の2点が考えられた．まず，挙児希望が女性側に強いためか精液検査を望まず，本人の検査・治療のみを先行せざるをえない症例があつた．つぎに，精液検査を施行した時点で男性側の不妊要因が明らかな場合，男性因子の治療を優先した．このため基本的検査が完了せず，今回の調査対象から除外された症例があつた．

卵管因子についても，卵管疎通性回復後，基本的検査終了前に妊娠が成立した症例や，卵管疎通性の障害が明らかでその治療を先行した症例は，今回の研究対象から除外された．

続発性不妊患者においては，prolactin 関連疾患発症の要因として，妊娠・分娩による高 prolactin 状態への長期間の暴露，妊娠・分娩を契機とした高 prolactin 状態からの正常化機構の異常[6]，prolactin に対する感受性の変化等が考えられ，prolactin 関連疾患の占める割合が高くなつたものと思われた．

近年，prolactin 基礎値の高い高 prolactin 血症のみならず潜在性高 prolactin 血症の存在が明らかとなり，prolactin の卵巣機能に及ぼす影響について種々の研究がなされている[7-11]．以前より，高 prolactin 血症や prolactinoma の存在により卵巣機能に異常をきたし，無排卵，無月経，不妊となることが指摘されていたが，潜在性高 prolactin 血症の存在が明らかとなり，一過性の高 prolctin 状態も卵巣機能に悪影響を及ぼすことが指摘されるようになつた[9-11]．潜在性高 prolactin 血症では，従来の一点採血による血中 prolactin 値の測定では異常を示さず，TRH test や metoclopramide test が比較的正確にその病態を反映するといわれている[7,12]．従つて，一点採血により一見正常とみなされていたもののなかには，潜在性高 prolactin 血症例が少なからず存在したことが推測される．今回の検索においては，TRH test の結果，半数近くに prolactin 値の異常を認め，中でも原発性不妊症例では潜在性高 prolactin 血症が27例（40.3%）と高率を占めた．このことは，従来原因不明の卵巣機能不全・黄体機能不全・機能性不妊とされていたもののなかに潜在性高 prolactin 血症例が多数潜状していたことを示唆するものと思われた．

PCO 症例の一部に高 prolactin 血症を合併することは知られている[13,14]が，今回の調査でもいわゆる PCO 22例中8例（36.4%）に高 prolactin 血症あるいは潜在性高 prolactin 血症の合併が認められた．この原因として，視床下部における dopamine 分泌の異常に伴い，prolactin，LH 両者に分泌抑制の破綻をきたす可能性や，PCO という病態によりひきおこされる estrone の増加に伴い，下垂体からの prolactin 分泌が刺激される可能性[13]が考えられれている．

内分泌異常という点で特徴的と思われたことは，原発性不妊症例に内分泌学的検査で異常を認める症例が有意に多かつたことであつた．不妊患者は，挙児を希望し，それなりの努力をふまえたうえで妊娠しえず不妊外来を訪れるが，その努力期間に妊娠しえなかつた原因として器質的な要因，とくに内分泌学的要因が隠されていたものと思われた．一方，続発性不妊症例では内分泌学的検査が正常範囲にありながら乳汁分泌を呈する症例が多く，正常例33例中20例（60.6%）を占めた．このことから，妊娠あるいは分娩を契機として prolactin に対する receptor の感受性の変化や prolactin の heterogeneity の変化がひきおこされる可能性が示唆された[15]．

Prolactin 関連疾患に対して bromocriptine が有効であることは周知の事実でり，今回の調査においても bromocriptine の単独投与により28.3%が妊娠し，bromocriptine の有効性が裏付けられた．

Prolactin 関連疾患に対し bromocriptine に加え clomiphene を併用した群では，排卵率は非常に高率であつたが，妊娠率は17.8%と低値にとどまつた．Bromocriptine 単独療法の無効であつた症例に対して clomiphene の併用投与を行なつた場合が多く，比較的重症例が含まれていたことがその一因と考えられるが，さらに大きな要因として，clomiphene 投与に伴う頸管粘

液の分泌状態の悪化が妊孕性を低下させていると思われた[16,17].

PCO 症例に対する治療法として clomiphene, HMG などのいわゆる排卵誘発剤のほかに，病態により bromocriptine，副腎皮質ホルモン，spironolacton などが有効であるとされ，観血的療法として卵巣楔状切除も有効とされている[18,19]．今回施行している治療法は clomiphene，bromocriptine および両者の併用で，そのうち両者併用群で著効を認めた．森らの報告では，PCO 症例で bromocriptine の投与により LH の低下を認め，排卵率73.9%，妊娠率50.0%の良好な結果を得たとし[20]，武谷らは，PCO 症例を卵巣型と副腎型に分けたうえで，卵巣型に対し bromocriptine が有効としている[21]．今回のわれわれの検索でも，bromocriptine 単独投与で50.0%が妊娠し，PCO に対する bromocriptine の有効性が示唆された．PCO においては視床下部での dopamine 分泌不全が想定され[22]，dopamine agonist である bromocriptine が治療効果を有するものと思われた．

黄体機能不全症例では，各種治療により高率に排卵を認めるにもかかわらず妊娠率は非常に低く，黄体機能不全の病態の複雑さを示しているものと思われた．BBT 上排卵があるかにみえる症例においても，LH surge が不良なものや，黄体期における progesterone の産生が不良である可能性が考えられ[23-25]，ホルモン動態の詳細な検討が必要と思われた．また，血中ホルモンの測定で正常と思われるホルモン動態を示しながらも，実際には排卵を伴わずに黄体化をきたす黄体化無排卵卵胞である可能性も考慮しなければならないと思われた[26]．

基本的検査で異常を見出し得なかつた症例を機能性不妊としたが，これらの症例については今回検索の行なわれなかつた種々の不妊因子の関与が考えられる．免疫学的要因にもとずく受精障害や種々の要因による着床不全，BBT 上一見正常を示す黄体機能不全症例や黄体化無排卵卵胞症例，肉眼的に把握しえない卵管の機能的・器質的障害等を含む多数の因子があげられる．これら機能性不妊症例に対し clomiphene, bromocriptine, HMG などの排卵誘発療法を施行したところ，clomiphene 単独投与により9例中2例（22.2%）に，bromocriptine 単独投与により5例中3例（60.0%）に妊娠が成立し，機能性不妊に対する排卵誘発療法の有効性が示唆された．合阪らは，正常 prolactin 血症性排卵障害例に対し bromocriptine の投与を行い，その有効性を認めたとし，ホルモン動態学的変化としては estrogen による中枢 feedback 機構の改善が得られたと述べている[27]．このことから，機能性不妊に対する bromocriptine の有効性の機序として，feedback 機構の改善や石丸らの述べる prolactin の heterogeneity の変化[17]等が関与する可能性が考えられる．

Prolactin 関連疾患のうち，既往妊娠分娩歴を有する症例では，血中 prolactin の異常を示さないにもかかわらず乳汁分泌を呈する症例が有意に多く，妊娠・分娩を契機として prolactin に対する感受性の変化等がひきおこされる可能性が示唆された．

以上，当科不妊外来における不妊因子の検索と治療成績について検討を行なつたが，比較的産科中心の当科においては prolactin の関与すると思われる症例が多く，不妊因子検索にあたつて prolactin 値の測定やその反応性の検査が重要な位置を占めると思われた．

稿を終えるに際し，御校閲を賜つた大分医大　森　宏之助教授に深謝致します．

本論文の要旨は，第31回日本不妊学会総会（仙台）において発表した．

文　献

1) 米谷国男，伊藤　誠，高橋正明，千原　啓，越知正憲：当大学病院開設後10年間における不妊症患者の統計的観察．日不妊誌，30：28，1985.
2) 田中昭一，山本　弘，遠藤俊明，幡　洋，藤井美穂，下谷保治，東口篤司，橋本正淑：当科不妊症外来の最近10年間の臨床統計―（1972～1976）と（1977～1981）の比較―，日不妊誌，29：431，1984.
3) 寺田夏樹，前川岩夫，内藤正文，小堀恒雄，高見沢裕吉：最近の当教室における不妊外来統計，日不妊誌，28：69，1983.
4) 山本　弘，遠藤俊明，幡　洋，藤井美穂，下谷保治，東口篤司，佐藤卓廣，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，日不妊誌，29：394，1984.
5) 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，日不妊誌，28：94，1983.
6) 福井谷達郎：Prolactin の産褥期視床下部―下垂体―卵巣系に及ぼす影響について，日産婦誌，36：571，1984.
7) 森　宏之，合阪幸三，松岡　良，木川源則：正プロラクチン血性排卵障害におけるプロラクチン分泌予備能とプロラクチンの日内変動との相関，日産婦誌，37：287，1985.
8) 森　宏之，合阪幸三，松岡　良，木川源則：正プロラクチン性排卵障害婦人における Bromocriptine の排卵誘発作用の機序―いわゆる正プロラクチン血性排卵障害における潜在性高プロラクチン血症の意義―．日内分泌誌，61：38，1985.
9) 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―一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—, 日産婦誌, 37：2097, 1985.
10) 合阪幸三, 安藤三郎, 國保健太郎, 吉田浩介, 森　宏之：いわゆる潜在性高プロラクチン血症の黄体機能に及ぼす影響, 日内分泌誌, 62：117, 1986.
11) 森　宏之, 松岡　良, 合阪幸三, 木川源則：正プロラクチン血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, 30：17, 1985.
12) 杉並　洋, 越智　博, 新谷敏昭, 帆足　純, 矢野浩史, 浜田雄行, 富岡尚徳, 松浦俊平：正プロラクチン血症性無排卵症例における睡眠時血中プロラクチン値の推移および Metocolopramide 負荷試験, および Bromocriptine の排卵誘発効果, 日産婦誌, 38：603, 1986.
13) Futterweit, W.: Polycystic Ovarian Disease, p 105, New York, Springer-Verlag, 1984.
14) 木下俊彦, 武谷雄二, 水野正彦：単独高 LH 血性排卵障害例の臨床的特徴, 産と婦, 52：1349, 1985.
15) 石丸忠之, 森　広康, 黄　宏駿, 今道節夫, 森崎正幸, 河野前宣, 吉田京子, 今村定臣, 山辺　徹：正常プロラクチン血性無排卵症に対する Bromocriptine (CB-154) の意義について, 日産婦誌, 32：1583, 1980.
16) Maxson, W. S., Pittaway, D. E., Herbert, C. M., Garner, C. H. and Wents, A. C.: Antiestrogenic effect of clomiphene citrate: correlation with serum estradiol concentrations. Fertil. Steril., 42：356, 1984.
17) 広井正彦, 小田隆晴, 佐藤　聡, 平山寿雄：クロミフェンによる排卵誘発時の妊孕力改善の試み, 産婦の実際, 35：1381, 1986.
18) 岡田弘二：多嚢胞性卵巣症候群の治療, 日産婦誌, 36：627, 1984.
19) 青野敏博, 寺川直樹：多嚢胞卵巣症候群, 産と婦, 53：1061, 1986.
20) 森　宏之, 松岡　良：Bromocriptine 療法, 産婦の実際, 36：181, 1987.
21) 武谷雄二, 石川弘子, 木下俊彦, 水野正彦：多嚢胞性卵巣の分類と bromocriptine の有用性の検討, 日産婦誌, 38：1697, 1986.
22) 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.
23) 中村幸雄, 田辺清男, 玉岡有告, 原　澄子：黄体機能不全症, 産と婦, 53：1083, 1986.
24) 森　宏之, 合阪幸三：いわゆる機能性不妊症の治療法としての排卵誘発療法の検討, 日不妊会誌, 25：263, 1980.
25) 楠原浩二, 小田原靖, 渡辺直生, 蜂谷祥一：黄体機能不全の診断と治療, 産婦の実際, 34：941, 1985.
26) 佐藤和雄：黄体化無排卵卵胞について, 日産婦誌, 38：119, 1986.
27) 合阪幸三, 森　宏之, 木川源則：ヒト間脳—下垂体—卵巣系に対する dopamine 作動性薬 bromocriptine の作用, ホと臨, 31：385, 1983.

Clinical studies on infertility patients at San-ikukai Hospital —Clinical study on results of treatments of infertility—

Sachie Kaneda, Kohzo Aisaka, Kentaro Kokuho, Saburo Ando, and Kohsuke Yoshida

Department of Obstetrics and Gynecology, San-ikukai Hospital, Tokyo

The statistical studies on the infertile patients who visited our infertility clinic during the past 26 months (1984. 7～1986. 8) were performed. One hundred and twenty-six patients out of 188 patients had been checked up BBT, Rubin test and/or hysterosalpingography, LH-RH・TRH test and semen examination. We classified them according to the results of these examinations and analysed the causes of infertility and the effects of various treatments.

(1) Of 126 infertile patients, 53.2% was primary sterility and 46.8% was secondary.

(2) Among various causes of infertility, ovarian factor had the highest incidence (81.7%).

(3) Prolactin related diseases which implied hyperprolactinemia, occulted hyperprolactinemia and galactorrhea were seen in high rate (77.7%) in the ovarian factor.

(4) More than half of the patients with primary sterility was found to have the abnormal responses to the endocrinological examinations based on the LH-RH・TRH test.

(5) Thirty-three of the patients with secondary sterility had the normal responses to the endocrinological examinations. Among them, 20 patients showed the galactorrhea in spite of their normal prolactin levels.

(6) Bromocriptine was effective for prolactin related diseases. Ovulation was induced in 80% and the pregnancy rate was 28%.

(7) Bromocriptine proved to be effective not only for the prolactin related diseases but for the other infertile diseases, especially PCO.

(8) Patients who had any previous history of gestation tended to show the galactorrhea more often than those who had no previous gestation in the patients with prolactin related diseases.

(9) Out of Patients who received investigations above mentioned, 94 patients were administered clomiphene citrate, bromocriptine or HMG, and 38 patients conceived successfully.

(受付：昭和62年4月6日特掲)

日本不妊学会雑誌
第32巻第4号 1987

精液検査としてのヒト精子 DNA 量の測定

Measuring of the DNA Content of Human Sperm for the Examination of the Seminal Fluid

愛知医科大学産婦人科学教室
中川恵彰　浅井光興　野口昌良
Yoshiaki NAKAGAWA　Mitsuoki ASAI　Masayoshi NOGUCHI
中西正美　石原　実
Masami NAKANISHI　Minoru ISHIHARA
Department of Obstetrics and Gynecology,
Aichi Medical University

精液検査は一般には顕微鏡観察によつて精子数，精子運動率，精子奇形率が調べられるが，これは信頼性，再現性に乏しいという欠点がある．そこでわれわれは，当科不妊外来を訪れた患者の夫41例に対して Flow cytometry を用いて精子 DNA 量を測定し，精子数，精子運動率，精子奇形率との関連を調べ，その有効性を検討した．

精子 DNA 量は精子数とは相関が認められなかつたが，精子運動率とは軽度の負の相関（r＝−0.58）を認め，精子奇形率とはより高い相関（r＝0.67）を認めた．また，％1C（%haploid cells）と精子 DNA 量とは高い負の相関（r＝−0.78）を認め，1C に相当する DNA 量を任意単位50と決めると，Flow cytometory により測定された精子 DNA 量が任意単位55未満の場合において，精液検査の結果として良好と判定できると考えられた．

(Jap. J. Fert. Ster., 32(4), 614-618, 1987)

緒　言

不妊原因のうち，男性不妊のしめる割合は40～50%[1]と多く，とりわけ精子減少症，精子無力症などが治療を行なうにあたり問題となつている．現在，男性不妊症における基本的な検査として顕微鏡観察による精液検査が行なわれ，通常，精液量，精子数，精子運動率，精子奇形率などが測定されている．

精子数の算定は Thoma の血球計算盤を用いることにより比較的正確に測定できる[2]が，最近では簡便に使用できる makler の精子計算盤[3]も使用されている。しかし，これらの方法はいずれも検査者が顕微鏡下に精液標本を観察して主観的に行なわれるため，信頼性や再現性がやや乏しいという欠点を有している．

そこでわれわれは，精子 DNA 量に注目し，Haploid cell である精子の DNA 量を測定し，精子検査法としての有効性について検討を加え，若干の知見を得たので報告する．

対象および方法

精子は不妊外来を受診した患者41例の夫より一定の禁欲期間[4]の後，用手法にて採取し，液化後1時間以内に精液量を測定し，makler の精子計算盤を用いて精子数，精子運動率，精子奇形率を算定した．その後，70% ethanol で固定し，pepsin 処理，RNase 処理を行ない，ethidium bromide にて染色した．以上の処理を行なつた検体を FACS-440（Becton-Dickinson 社）を用いて精子 DNA 量を測定した[5]（表1）．なお，diploid cell（2C）であるヒト末梢血リンパ球の DNA 量を測定し，それを任意単位100とした．そこで精子 DNA 量は sample 中の全精子数を求め，そのヒストグラムより1精子平均 DNA 量として算出した．

以上の方法より精子 DNA 量を測定し，精子数，精子運動率，精子奇形率との関係を検討した．また客観性を重視し，任意単位45-55までを haploid cell（1C）と設定してその精子数を求めた．そして，その割合を％

human sperm
↓
fixation in 70% ethanol
↓
wash with physiological saline
↓
treatment with pepsin for 15 min., at 37°C
↓
wash with physiological saline
↓
treatment with RNase for 20 min., at 37°C
↓
wash with physiological saline
↓
staining with etidium bromide (EB)
↓
flow cytometry

表 1 Method of measuring of the DNA content of human sperm

1Cとして表現し，同様にそれぞれについて比較検討した．

結　果

1) 精子 DNA 量と精子数との比較検討（図1）

精子数が増加するにつれて精子 DNA 量が減少する傾向があるものの，相関関係は認められなかつた．

2) 精子 DNA 量と精子運動率との比較検討（図2）

精子運動率が高くなるにつれて精子 DNA 量は haploid cell の値に近づき，r=−0.58と軽度の負の相関を認めた．

3) 精子 DNA 量と精子奇形率との比較検討（図3）

精子奇形率が高くなるにつれて精子 DNA 量は高値を示す傾向があり，r=0.67と精子数，精子運動率に比して高い相関を認めた．

4) %1Cと精子数との比較検討（図4）

精子数が増加するにつれて%1Cが増加する傾向があるものの，相関関係は認められなかつた．

5) %1Cと精子運動率との比較検討（図5）

精子運動率が高くなるにつれて%1Cが増加する傾向（r=0.51）を認めた．

6) %1Cと精子奇形率との比較検討（図6）

精子奇形率が増加するにつれて%1Cは減少し，r=−0.60と負の相関を認めた．

7) 精子 DNA 量と%1Cとの比較検討（図7）

%1Cが増加するにつれて精子 DNA 量は減少し，r=−0.78と高い負の相関を認めた．すなわち，haploid cell の割合が高ければ，当然1精子平均 DNA 量は任意単位50に近づき，そのヒストグラムは非常に coefficient of variation (CV) の値の小さなものとなる．

以上の結果において，精子運動率60%以上，精子奇形率20%以下のものを正常群として，精子 DNA 量との関係を調べた．精子運動率60%以上の検体の精子 DNA 量は50.6より56.4に分布し，精子奇形率20%以下の検体の精子 DNA 量は50.7より56.4に分布している．逆に精子運動率40%以下，精子奇形率40%以上を異常群として同様に調べると，精子運動率40%以下の検体の精子

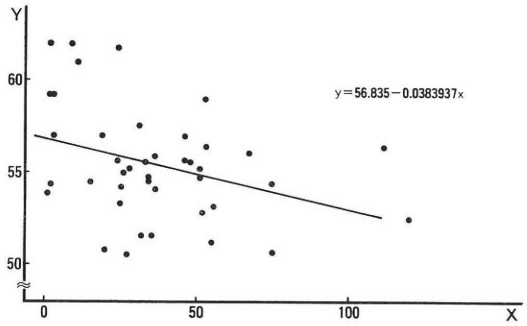


図 1 Correlation between DNA content of sperm and sperm count
X: sperm count (×10⁶/ml)
Y: DNA content (arbitrary unit)

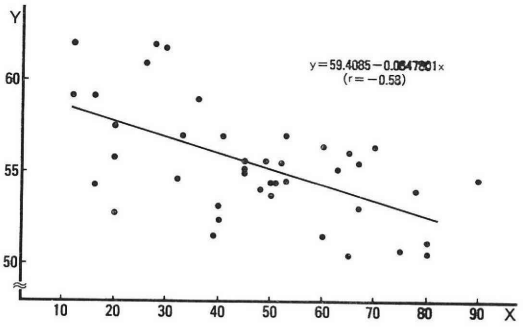


図 2 Correlation between DNA content of sperm and sperm motility rate
X: sperm motility rate (%)
Y: DNA content (arbitrary unit)

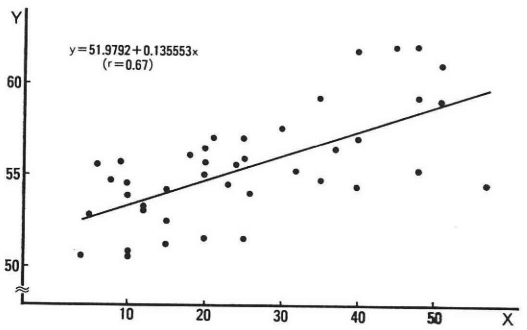


図 3 Correlation between DNA content of sperm and sperm malformation rate
X: sperm malformation rate (%)
Y: DNA content (arbitrary unit)

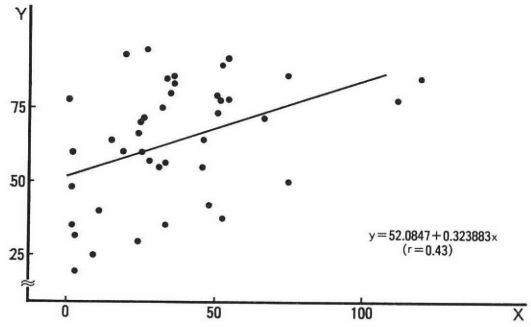


図 4 Correlation between 1C rate and sperm count
X : sperm count (×10⁶/ml)
Y : 1C rate (%)

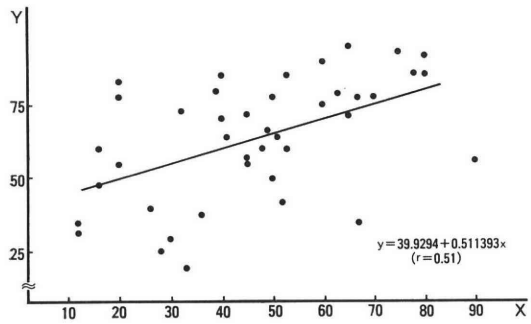


図 5 Correlation between 1C rate and sperm motility rate
X : sperm malformation rate (%)
Y : 1C rate (%)

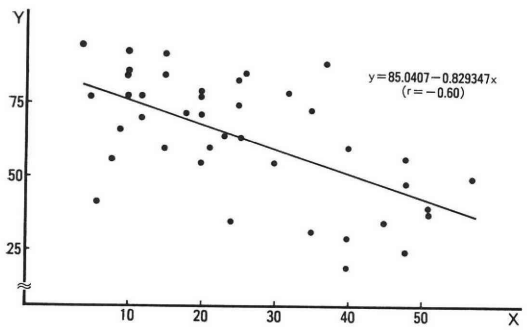


図 6 Correlation between 1C rate and sperm malformation rate
X : sperm motility rate (%)
Y : 1C rate (%)

DNA 量は51.6より62.0に分布し，精子奇形率40%以上の検体の精子 DNA 量は54.3より62.0に分布している．これらの結果より，本法における精液検査の判定基準として精子 DNA 量の任意単位55を境界値として分類すると，表2のごとく正常群においては8例中7例が精子 DNA 量55未満であり，異常群においては9例中8例が精子 DNA 量55以上である．

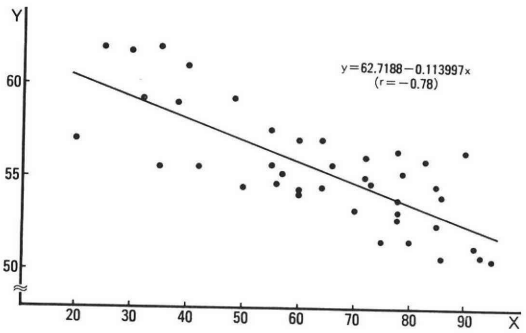


図 7 Correlation between DNA content of sperm and 1C rate
X : 1C rate (%)
Y : DNA content (arbitrary unit)

	DNA content of sperm		Total
	<55 (a.u.)	≧55 (a.u.)	
normal group	7	1	8
abnormal group	1	8	9
others	12	12	24
total	20	21	41

表 2 Numbers in three groups of samples classified by 55 (a.u.) DNA content of sperm
normal group : ≧60% motility, ≦20% malformation
abnormal group : ≦40% motility, ≧40% malformation

このことより精液検査としてのスクリーニング検査として Flow cytometry を用い，精子 DNA 量を測定し，任意単位55未満において，結果良好と判定できると考える．

考　察

精液検査には様々な方法が行なわれているが，もつとも一般的な方法である顕微鏡観察による精液検査は主観的に行なわれ，信頼性にやや欠ける点がある．そこで，羽間ら[6]はコンピューターを応用した客観性と迅速性を合わせ持つ2値画像処理方式の自動精液検査装置（BPP system）により精子濃度，精子運動率および精子運動速度などを測定し，臨床応用している．精子の形態を観察する方法としては，Tejada ら[7]は metachromatic fluorescent stain 法にて染色した精子を観察し，正常精子と異常精子について形態的な評価を行なった．また Emilson ら[8]はより簡単に施行できる eosin-nigrosin

staining technique について報告している．さらに Lacroix ら[9]は，spectrophotometry を用い，精子 DNA 量を測定し，精子頭部の形態を macrocephalic, duplicated, microcephalic, normal と4グループに分類し，DNA 量との関係を報告している．

Flow cytometry を用いる方法としては Evensonら[10]が，精子と睾丸生検標本について細胞別に DNA 量との関係を分析し報告している．また，山田[11]は不妊症および不育症患者群と正常群とにおいて精子 DNA 量を測定し，さらにそのヒストグラムより1C，2C，3C，4C の割合を求め，不妊症および不育症の患者群に1C (haploid cell) の割合が高いことを報告している．今回のわれわれの結果では1Cの割合が高いほど良好精子であるとの結果を得ているが，妊孕性には運動精子が関与し，とりわけ直線運動精子[12]が重要であると考えられており，精子 DNA 量が直接妊孕性を反映していないため，精子 DNA 量と妊孕性の関係についてはさらに検討が必要である．

精子運動率を客観的に検査する方法としては multiple exposure photography method[13,14]による精子運動率の測定と精子運動速度の測定が試みられており，また位相差顕微鏡とテレビカメラを組み合わせて spermatozoal trackogram[15] より精子の運動を客観的にとらえる試みなどがある．

精子の機能検査法としては透明帯除去ハムスター卵子へのヒト精子侵入検査[16]や透明帯通過能検査[17]などが行なわれている．

その他の精液検査としては，抗精子抗体検査として精子不動化試験[18]，Franklin-Dukes の精子凝集試験[19]，Kibrick の精子凝集試験[20]などが行なわれ，さらには精液量が2ml 未満の時や精子運動持続時間の短いときなど，あるいは副性器の分泌能を検査する目的で生化学的検査が行なわれている．

以上のように，男性不妊症における精液検査としてはさまざまな方法が行なわれているが，ほとんどの検査が特別な研究施設を除いて日常の臨床の場において多用されるに至つていない．本法も高額な設備を必要とする欠点をもつてるが，短時間に多情報を得ることができ，精液検査のスクリーニングとしての有用性を認め，今後種々の精子研究に応用し得ると考える．

結　語

不妊外来を訪れた患者の夫41例について Flow cytometry を用いて精子 DNA 量を測定し，各種精液所見と比較検討したところ次のような知見を得た．

1) 1精子平均 DNA 量と精子運動率および精子奇形率とにおいて，運動率とは $r=-0.58$ と軽度の負の相関を認め，奇形率とは $r=0.67$ と相関関係を認めた．

2) %1Cと精子運動率および精子奇形率とにおいて，運動率とは $r=0.51$ と軽度相関を認め，奇形率とは $r=-0.60$ と軽度負の相関を認めた．

3) 1精子平均 DNA 量と%1Cとは $r=-0.78$ と負の相関を認めた．

5) 精子検査のスクリーニングとして，1精子平均 DNA 量が任意単位55未満の時，結果良好と判定される．

文　献

1) 平野睦男，星　和彦，鈴木雅洲：不妊症婦人の原因別人口について，臨産婦，37：825，1983.
2) 西川義正，飯田　勲，編：哺乳数の精子，207，学窓社，1972.
3) Makler, A.: The improved ten-micrometer chamber for rapid sperm count and motility evaluation. Fertil. Steril., 33: 337, 1980.
4) Belsey, M. A., Eliasson, R., Gallegos, A. J., Moghissi, K. S., Paulsen, C. A. and Prased, M. R. N.: Laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction. p9, Geneve, World Health Orgnization, 1980.
5) 野村和弘：フローサイトメトリー，手技と実際，69，蟹書房，1984.
6) 羽間　稔，岡　伸俊，浜口毅樹，岡田　弘，松本　修，守殿貞夫，石神嚢次：マイコン自動精液検査装置 (BPP system) による精子運動の検討—温度と精子運動—，日不妊誌，28：654，1983.
7) Tejada, R. I., Marik, J. J., Winer, J. H. and Friedman, S.: A new metachoromatic fluorescent stain for rapid morphologic evaluation of human sperm. Fertil. Steril., 36: 535, 1981.
8) Emilson, L. B. V., Dougherty, K. A., Cockett, A. T. S. and Urry, R. H.: Simultaneous determination of human sperm morphology and viability. Simple office technique. Urology, 11: 488-491, 1978.
9) Lacroix, B. and Warter, S.: Cytophotometric study of spermatozoa in normal subjects. Andrologia, 14(2): 110, 1982.
10) Evenson, D. F. and Melamed, M. R.: Rapid analysis of normal and abnormal cell types in human semen and testis biopsies by flow cyto- metry. J. Histochem. Cytochem., 248, 1983.
11) Yamada, M.: Studies on the DNA content of human spermatozoa in relation to sterility and infertility. Nagoya Medical J., 23: 107, 1978.
12) 元島正信：精子の女性性器内移動について，日

不妊誌, 20 : 86, 1975.
13) 羽間 稔 : Multiple exposure photography 精子運動の研究—各種薬剤の影響—, 泌尿紀要, 28 : 649, 1982.
14) Makler, A. : A new multiple exposure photography method for objective human spermatozoal motility determination. Fertil. Steril., 30 : 192, 1978.
15) 桐山啓夫, 眞田俊吾, 野々村光生, 吉田 修 : ヒト精子細胞の運動軌跡—精子運動軌跡図の描記法 (予報), 泌尿紀要, 28 : 153, 1982.
16) Yanagimachi, R., Yanagimachi, H. and Rogers, B. J. : The use of zona-free animal ova as a test system for the assessment of the fertilizing capacity of human spermatozoa. Biol. Reprod., 15 : 471, 1976.
17) Yanagimachi, R., Lopta, A., Odom, C. B., Bronson, K. A., Mahi, C. A. and Nicolson, G. L. : Retention of biologic characteristic of zona pellutida in highly concentrated salt solution : The use of salt-stored eggs for assessing the fertilizing capacity of spermatozoa. Fertil. Steril., 31 : 562, 1979.
18) Isojima, S., Li, T. S. and Ashitaka, Y. : Immunologic analysis of sperm-immobilizing factor found in sera of women with unexplained sterility. Amer. J. Obst. Gynecol., 101 : 677, 1968.
19) Franklin, R. R. and Dukes, C. D. : Antispermatozoal antibody and unexplained infertility. Amer. J. Obst. Gynecol., 89 : 6, 1964.
20) Kibrick, S., Belding, D. L. and Merrill, B. : Methods for the detection of antibodies against mammalian spermatozoa. II. A Gelatin agglutination test. Fertil. Sterill., 3 : 430, 1952.

Measuring of the DNA content of human sperm for the examination of the seminal fluid

Yoshiaki Nakagawa, Mitsuoki Asai, Masayoshi Noguchi, Masami Nakanishi and Minoru Ishihara

Department of Obstetrics and Gynecology, Aichi Medical University

In general, the sperm count, and sperm morphology and motility in the seminal fluid is evaluated microscopically. This examination method, however, has some drawbacks in terms of reliability and reproducibility. Therefore, in 41 infertile couples who visited our infertility clinics, the DNA content of sperm was examined by flow cytometry. The association of DNA content with sperm count, motility rate and malformation rate were evaluated to determine possible usefulness as a more reliable examination method.

Although there was no correlation between the DNA content of the sperm and sperm count, there was a slight negative correlation ($r=-0.58$) with motility rate and a higher correlation ($r=-0.67$) with malformation rate. In addition, a highly negative correlation ($r=-0.78$) was observed between the percent of haploid cells (% 1 C) and DNA contents of the sperm. When the DNA content corresponding to the 1C was arbitrarily set at 50 unit, if the DNA content of the sperm measured by flow cytometry was less than 55 arbitrary unit, these results were considered satisfactory for the examination of the seminal fluid.

(受付 : 昭和61年12月24日)

日本不妊学会雑誌
第32巻第4号 1987

逆行性射精

Retrograde Ejaculation

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　角谷秀典　石井弘之
Hideki FUSE　Hidenori SUMIYA　Hiroyuki ISHII
島崎　淳
Jun SHIMAZAKI
Department of Urology, School of Medicine,
Chiba University, Chiba
(Director : Prof. J. Shimazaki)

1979年より1986年までに千葉大学泌尿器科で経験した逆行性射精13例について検討した．初診時年齢は平均31.9歳であつた．主訴は，精液の射出をみないものが9例，不妊3例，陰嚢部痛1例であつた．原因疾患は糖尿病が最も多く，4例であつた．椎間板ヘルニア1例，椎間板ヘルニア，大動脈瘤，軟骨肉腫等の手術後発症したものが6例であつた．

発症より来院までの期間は2週より16年までにわたつていた．

尿道撮影，膀胱鏡で，それぞれ2例，5例に内尿道口の開大をみた．

塩酸イミプラミンで12例のうち7例に効果をみた．そのうち3例に妻の妊娠をみた．

Hotchkiss 法に準じて配偶者間人工授精を施行し，4例のうち2例に挙児をみた．

(Jap. J. Fert. Ster., 32(4), 619-623, 1987)

緒　言

逆行性射精は，1947年 Swaab により最初に報告されたが，男子不妊症のなかで，本症の占める割合は多いものではない．近年，骨盤内手術，整形外科的手術，また交通事故，降圧剤の使用等が増加する傾向にあることより，今後，増えることが予想される．以前，本症について発表したが[1,2]，さらに症例を加えて検討し，若干の知見をえたので再び報告する．

対象および方法

1979年4月より1986年4月までに千葉大学泌尿器科で経験した逆行性射精13例を対象とした．これらにつき，初診時年齢，主訴，既往歴，検査成績等を検討した．

治療は塩酸イミプラミン（トフラニール®）30mg を経口投与し，改善しないものは60mg に増量した．塩酸イミプラミンで効果をみない例にフロプロピオン（コスパノン®）240mg ないし塩酸エフェドリン（エフェドリン®）50mg を投与した．少量でも精液の射出をみたものを有効とした．

薬物で効果をみない例は Hotchkiss 法[3]に準じて配偶者間人工授精（以下 AIH）を施行した．

結　果

1) 初診時年齢：27歳より37歳までにわたり，平均31.9歳であつた．

2) 主訴：精液の射出をみないことを主訴としたものが9例，不妊が3例，陰嚢部痛1例であつた．陰嚢部痛を主訴とした例は前立腺炎および尿道炎を合併していた．

3) 原因疾患：糖尿病によると思われるものが最も多く，4例であつた．糖尿病発症より本症の発症までの期間は，症例3，5，8および12それぞれ10年，4年，8年および5年であつた．症例4は椎間板ヘルニア罹患後5年で逆行性射精となつた．椎間板ヘルニア，直腸癌等の術後に発症したものが6例あつた．

表1 対 象

No.	年令	主訴	基礎疾患	発症より来院までの期間	masturbation後の尿の精子	尿道撮影	膀胱鏡	膀胱内圧曲線	残尿
1.	36	精液の射出なし	椎間板ヘルニア手術	10年	+	膀胱頸部軽度開大	シュラーム現象	正常	0cc
2.	37	不妊	不明	不明	+	—	—	正常	—
3.	31	精液の射出なし	糖尿病	5年	+	正常	—	—	5cc
4.	29	精液の射出なし	椎間板ヘルニア	2年	+	正常	正常	正常	0cc
5.	32	不妊	糖尿病	2年	+	正常	内尿道口開大	atonic pattern	0cc
6.	30	精液の射出なし	大動脈瘤手術	9年	+	正常	内尿道口開大	—	—
7.	34	不妊	膀胱頸部開大術	16年	+	膀胱頸部開大	シュラーム現象	正常	0cc
8.	33	精液の射出なし	糖尿病	2年	+	正常	シュラーム現象	atonic pattern	0cc
9.	31	精液の射出なし	直腸癌手術	1年	+	—	正常	—	10cc
10.	35	精液の射出なし	軟骨肉腫手術	2週	+	正常	正常	—	—
11.	27	精液の射出なし	不明	1年	+	正常	シュラーム現象	—	20cc
12.	27	陰嚢部痛	糖尿病	2週	+	正常	シュラーム現象	—	10cc
13.	33	精液の射出なし	直腸潰瘍の手術	10年	+	正常	—	—	—

4) 発症より来院までの期間：2週より最長16年であつた．ちなみに来院までの期間が16年の症例7は，18歳の時，排尿困難にて近医で膀胱頸部開大術を受けた．31歳で結婚し，不妊を主訴に来院した（表1）．

5) 検査成績：尿道撮影で膀胱頸部の開大をみたものは症例1および7の2例であつた．9例は正常所見を示した．膀胱鏡では症例1，7，8，11および12の5例にシュラーム現象をみとめた．内尿道口の開大を2例にみた．3例は異常をみなかつた．膀胱内圧曲線の異常をみたものが2例あり，いずれも atonic pattern を示したが，残尿はなかつた．この2例は糖尿病に罹患していた（表1）．

6) 治療成績：12例に対して塩酸イミプラミン30 mgを投与し，7例（58%）に精液の射出をみた．効果発現までの期間は1日より6週までにわたつていた．精液検査を施行した3例は，精液量はいずれも1 ml に満たなかつたが，精子濃度は100×10^6/ml を越えていた．精子運動率は症例13がやや低下していたが，他2例は50%以上であつた．精液の射出をみた7例のうち3例に妻の妊娠をみた．症例4は，1回目は子宮外妊娠にて中絶したが，2回目の妊娠で女児をえた．症例13は死産であつた．

塩酸イミプラミン30mg で効果をみなかつた5例に対して本剤を60mg に増量したが，いずれも無効であつた．ちなみに，これら5例はすべて尿道撮影ないし膀胱鏡にて内尿道口の開大をみた．

塩酸エフェドリンないしフロプロピオンを3例に投与し，症例5で有効であつたが，精液の射出は少量であつた．

Hotchkiss 法に準じて AIH を4例に施行し，症例1は3回目の周期で妊娠に成功，症例7は2回妻の妊娠に成功し，それぞれ7回目，1回目の周期であつた．

なお，症例7は2回とも AIH 施行の3日前より $NaHCO_3$ 6 g を投与し，尿のアルカリ化をはかつた（表2）．

考 按

逆行性射精は，後部尿道に排出（Emission）された精液が内尿道口の閉鎖不全により外尿道口より射出（Ejaculation）されず，膀胱へ逆流する現象である．

内尿道口の閉鎖不全は器質的ないし機能的異常に大別できる．前者は経腹的ないし経尿道的前立腺摘除術等の内尿道口の開大をきたす手術後におこる．自験例は排尿障害の治療として膀胱頸部開大術をうけたものがあつた．Emission と内尿道口閉鎖は正常の骨盤神経支配下で下腹神経刺激によつておこり，Ejaculation は陰部および下腹神経が関与した反射運動といわれている[4]．内尿道口閉鎖に関与する神経系統の異常は本症をもたらす．自験例ではこの機能的異常が最も多く，77%を占めた．そのなかで糖尿病が半数を占めた．勃起不全をみたものはなかつた．尿道狭窄，尿道弁によつて通常の射精が障害されうる．このような例は内尿道口の閉鎖不全が軽度でも逆行性射精がおこるだろう．なお浜ら[5]の報告では逆行性射精を確認しなかつたので，本シリーズには含めなかつた．

本症の診断は無精液で，射精後の尿に精子を証明することによりなされる．尿道撮影や尿道膀胱鏡で内尿道口の開大所見をみる．自験例では後者のほうの異常所見が多かつた．

治療は保存的と外科的治療に大別される．前者として尿道ブジー法[6]，硝酸銀注入などがあり，成功例も報告されているが，最近では内尿道口閉鎖を目的として塩酸イ

表 2　治療および経過

No.	薬物	効果	効果発現までの期間	精液所見	妊娠	挙児
1.	塩酸イミプラミン 30mg 6週→60mg 6週	無効				
	塩酸エフェドリン 50mg 4日	無効			(+) AIH 3回目	(+) 3170g女児
2.	塩酸イミプラミン 30mg 6週	有効	6週		(+)	(+)
3.	塩酸イミプラミン 30mg 10週	有効	1日	0.5mℓ 300×10⁶/mℓ 56%	(−)	
4.	塩酸イミプラミン 30mg 24週	有効	2週	0.8mℓ 130×10⁶/mℓ 56%	(+) 1. 子宮外妊娠 2. 正常妊娠	(+) 女児
5.	塩酸イミプラミン 30mg 5週→60mg 12週	無効				
	塩酸エフェドリン 50mg 6週	有効	4週		(−)	
	フロプロピオン 240mg 8週	有効	8週			
6.	塩酸イミプラミン 30mg 6週	有効	6週		(−) AIH 2回	
7.	塩酸イミプラミン 30mg 16週→60mg 2週	無効			(+) 1. AIH 7回目 2. AIH 1回目	(+) 2500g女児
8.	塩酸イミプラミン 30mg 2週→60mg 6週	無効				
	フロプロピオン 240mg 8週	無効			(−) AIH 1回	
9.	塩酸イミプラミン 30mg 2週	有効	2週		(−)	
10.	加療せず					
11.	塩酸イミプラミン 30mg 3日	有効	3日		(−)	
12.	塩酸イミプラミン 30mg 8週→60mg 4週	無効			(−)	
13.	塩酸イミプラミン 30mg 4週	有効	4週	0.8mℓ 115×10⁶/mℓ 30%	(+) 死産	

有効率 9/16 (56%)

表 3　逆行性射精の AIH による妊娠成功例（本邦）

No.	報告者	年度	年令	基礎疾患	精子回収法	成功周期
1.	白石[11]	1971	30	なし	Hotchkiss法	4
2.	勝岡[10]	1973	34	なし	Hotchkiss法＋遠沈	5
3.	遠藤[12]	1975	33	なし	Hotchkiss法＋遠沈	7
4.	藤原[13]	1978	28	なし	Hotchkiss法＋遠沈	5
5.	布施[1]	1980	36	椎間板ヘルニア手術	Hotchkiss法	3
6.	遠藤*[12]	1980	31	なし	Hotchkiss法＋遠沈	6
7.	対木[8]	1981	28	なし	精子浮遊液作製＋精液静置法＋遠沈	3
8.	三浦[9]	1983	31	不明	Hotchkiss法＋遠沈	15
9.	内藤[14]	1983	29	腰椎前方固定術	———	4
10.	兼松[15]	1983	—	骨盤骨折	———	—
11.	鎌田[16]	1984	44	糖尿病	Hotchkiss法＋遠沈	1
12.	寺田[17]	1984	34	糖尿病	Hotchkiss法＋遠沈	5
13.	瀧原[18]	1984	39	神経因性膀胱	———	1
14.	浜口[19]	1984	31	なし	Hotchkiss法＋遠沈(洗浄)	23
15.	三宅[20]	1985	35	なし	Hotchkiss法	6
16.	藤井*[21]	1986	36	なし	Hotchkiss法＋遠沈	13
17.	自験例	1986	34	膀胱頚部開大術	1回目 Hotchkiss法 2回目 Hotchkiss法	7 1

＊ 同一症例，AIHで2回妊娠成功。

ミプラミン，フロプロピオン，塩酸エフェドリン等の交感神経賦活剤が用いられる．自験例では塩酸イミプラミン30mg により60%に効果をみた．効果発現までの期間は最長6週であつたことより，本剤は最低3か月間は試みることが望ましい．本剤30mg で無効のものは60mg に増量したが，いずれも効果をみなかつた．これらのうち，塩酸エフェドリン，フロプロピオンで効果をみたものもあつたが，いずれも射精量は少なく，妻の妊娠をみなかつた．通常の射精がえられても量の少ないものは，後に述べる方法で AIH を行なうことも必要だろう．薬物無効例と有効例では前者に内尿道口開大所見をみたものが多く，これらの薬物は内尿道口の開大が少ないものに効果がみられると考えられる．

外科的治療としては膀胱頸部のV-Y 形成術がある．効果をみた例も報告[7]されているが，排尿障害をきたす可能性もあり，適応は慎重でなければならないだろう．

通常の射精がえられない場合は膀胱に射精された精液を回収し，AIH が行なわれる．膀胱より運動性の高い高濃度の精子をえるため，さまざまな工夫がある．精子の運動性に影響するものは尿の pH，尿素窒素，浸透圧があげられる．尿のアルカリ化のため自験例の症例7に施行したように $NaHCO_3$ の投与も行なわれる．最近では精液静置法[8]，ヒトアルブミン添加[9]等によつて運動性の高い精子を回収する方法も報告されている．

高濃度精子をえるための遠沈は500回転/分以下の低回転ならば精子運動性に影響がないとされている[10]．ちなみに本邦の AIH による妊娠成功例16例[1,8-21]のうち，精

子回収法の記載のあつた14例中10例に遠沈が施行されている（表3）．最近，Ficoll を用いた精液濃縮法が報告[22]されており，本症に利用できるかもしれない．

結　語

逆行性射精13例について検討し，以下の成績をえた．

1．初診時年齢は27—37歳で，平均31.9歳であつた．

2．精液の射出をみないことを主訴とするものが9例（69%）と大部分を占めた．

3．糖尿病に罹患するものが多かつた．罹患後，本症発症までの期間は4～10年であつた．

4．膀胱頸部開大を7例（58%）にみた．

5．塩酸イミプラミンにより7例（58%）に効果をみ，3例に妻の妊娠をみた．AIH で4例のうち2例が挙児をえた．

本論文の要旨は第31回日本不妊学会総会において発表した．

文　献

1) 布施秀樹，皆川秀夫，伊藤晴夫，島崎　淳：AIH にて妊娠に成功した逆行性射精の1例，日不妊誌，26，280，1981.
2) 布施秀樹，伊藤晴夫，安田耕作，島崎　淳，真田寿彦：逆行性射精の5例，西日泌会誌，44：1031，1982.
3) Hotchkiss, R. S., Pinto, A. B. and Kleegman, S.: Artificial insemination with semen recovered from the bladder. Fertil. Steril., 6：37，1955.
4) 木村行雄：射精の研究，第1報，射精と末梢支配神経について—後部尿道圧曲線を中心にして—，日泌尿会誌，61：284，1970.
5) 浜　年樹，安田耕作，中山朝行，島崎　淳：逆行性射精を主訴とした後部尿道弁の1例，日泌尿会誌，72：1184，1981.
6) 小川正見：逆行性射精の2例，日不妊誌，11：67，1966.
7) 伊勢和久，木村行雄，安達国昭，木崎　徳：膀胱頸部形成術により軽快した逆行性射精の2例，臨泌，28：635，1974.
8) 対木　章，星　和彦，長池文康，桃野耕太郎，京野広一，鈴木雅洲，光川史郎，大沼徹太郎：AIH にて妊娠に成功した逆行性射精の1例，日不妊誌，28：172，1983.
9) 三浦一陽，松橋　求，高波真佐治，藤尾幸司，中山孝一，白井将文，安藤　弘，平川　舜，百瀬和夫，岡部詔子：逆行性射精例の人工受精成功例，日泌尿会誌，75：1008，1984.
10) 勝岡洋治，萩原正道，藤岡俊夫，東福寺英之，小林俊文，飯塚理八：AIH にて男児を得た逆行性射精の1例，日不妊誌，20：18，1975.
11) 白石祐逸，須藤　進，高村郁世，石川登喜治：逆行性射精の1例—配偶者間人工授精の成功例—，臨泌，25：51，1971.
12) 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，49：116，1982.
13) 藤原道久，中山雅人，小川重男，田中啓幹：人工授精に成功した逆行性射精例，産と婦，47：884，1980.
14) 内藤善文，渡辺政信，吉田英機，今村一男，矢内原巧：AIH にて妊娠に成功した逆行性射精の1例，日不妊誌，28：582，1983.
15) 兼松豊和，山野修司，奈賀　脩，森　崇英，横関秀明，黒川一男：逆行性射精に対し AIH を施行し妊娠に成功した一例，日不妊誌，29：254，1984.
16) 鎌田周作，北田博大，矢口輝仁，大原基弘，市村三紀男，大塚晴久，金村三樹郎：AIH によって妊娠に成功した逆行性射精の1例，日不妊誌，29：324，1984.
17) 寺田為義，梅田慶一，片山　喬，泉　陸一，新居　隆：AIH にて妊娠した逆行性射精の一例，日不妊誌，29：466，1984.
18) 瀧原博史，馬場良和，磯山理一郎，原田宏行，川井修一，藤沢章二，林　淳二，酒徳治三郎，上田一之，宮内文久：AIH にて妊娠に成功した神経因性膀胱に合併した逆行性射精の1例，日不妊誌，29：616，1984.
19) 浜口毅樹，岡本恭行，岡　伸俊，岡田　弘，羽間　稔，松本　修，守殿貞夫，石神襄次，小野吉行，高島英世：AIH にて妊娠・出産に成功した逆行性射精の一例，日不妊誌，30：124，1985.
20) 三宅正文，熊本悦明，丸田　浩，斉藤誠一，田中昭一，酒井　潔：AIH により妊娠成功をみた3例の特発性逆行性射精例，日不妊誌，30：308，1985.
21) 藤井美穂，山本　弘，幡　洋，遠藤俊明，東口篤司，田中昭一，橋本正淑，熊本悦明：AIH にて二度の妊娠に成功した逆行性射精の一例，日不妊誌，31：193，1986.
22) 真田利男，小林利文，兼子　智，山口　順，中野真佐男，飯塚理八：Ficoll を用いた精子洗浄，濃縮法，日不妊誌，26：545，1981.

Retrograde ejaculation

Hideki Fuse, Hidenori Sumiya, Hiroyuki Ishii and Jun Shimazaki

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

Clinical observations were performed in 13 cases of retrograde ejaculation experienced in the Chiba University Hospital.

Their average age was 31.9 years old.

The chief complaints were as follows; absence of ejaculation of semen in 9 cases, sterility in 3 cases and intrascrotal pain in one case.

Four cases suffered from diabetes mellitus. In one case, no ejaculation was noticed after four years' contraction of intervertebral disc hernia. Five cases recognized absence of ejaculation of semen after the transabdominal operation of intevertebral disc hernia, chondrosarcoma of intervertebral disc, aortic aneurysma, rectum ulcer and rectum cancer. In one case, the retrograde ejaculation occurred after the operation of bladder neck obstruction.

The duration from the onset of retrograde ejaculation to the visiting of our clinic was between two weeks and 16 years.

In urethrocystography and cystoscopy, 2 cases and 5 cases showed the opening of bladder neck, respectively.

A dose of 30 mg of imipramine per day was given to 12 cases. Seven cases regained normal ejaculation. In three cases of these seven cases, their wives bacame pregnant. Artificial insemination by husband using Hotchkiss's method was tried in 4 cases and 2 cases of them got baby girls, respectively.

(受付：昭和61年12月23日)

日本不妊学会雑誌
第32巻第4号 1987

乏精子症に対する補中益気湯の効果

Effects of Hotyū-ekki-tō on the Patients with Oligospermia

秋田大学医学部産婦人科学教室（主任：真木正博教授）
太田博孝　福島峰子
Hirotaka OTA　Mineko FUKUSHIMA
児玉英也　真木正博
Hideya KODAMA　Masahiro MAKI
Department of Obstetrics and Gynecology,
Akita University School of Medicine
(Director : Prof. M. Maki)

不妊を主訴として受診した乏精子症患者30例に補中益気湯（7.5g/日）を12週間投与し，4週毎に精液検査および血中 LH, FSH, prolactin, testosterone (T), estradiol (E_2) を測定し，その臨床的効果を検討した．その結果13例（43.3%）に34pg/ml 以上の高 E_2 血症を認め，11例（84.6%：第Ⅰ群）で血中 E_2 値が正常化した．17例の正 E_2 血症例中10例（第Ⅱ群）が内分泌学的に奏効し，残り9例（第Ⅲ群）は不変であった．Ⅰ，Ⅱ群では治療前の T/E_2 比が低く，投与8週目に正常範囲となつた．本剤の投与期間中 LH, FSH, prolactin 値に変動はなかつた．しかし，治療前の LH, FSH 値はⅢ群で正常群より有意に高かつた．精液所見の改善は17例（56.7%）に認められ，うち精子数，精子運動率の有効率はそれぞれ50.0，46.7%であつた．本剤の投与期間中4例（13.3%）に妊娠が成立した．以上より補中益気湯は主に精巣に直接作用し，このような高 E_2 血症，低T血症を改善，T/E_2 比を正常化し，精子形成能を促進すると考えられた．

(Jap. J. Fert. Ster., 32(4), 624-629, 1987)

緒　言

乏精子症に対する薬物療法として現在まで hMG, hCG, clomiphene などのホルモン療法やビタミンB_{12}，ビタミンE，カリクレインなどの非ホルモン療法[1-3]がある．しかしながらその効果は必ずしも一定でなく，十分な成績は得られていない．最近，新たに種々の漢方製剤が男性不妊症，特に乏精子症例に試みられ，うち八味地黄丸[4-7]，人参湯[8-10]，補中益気湯[11]などの有効性が報告されつつある．しかし，これら漢方製剤は多種類の生薬成分から構成されており，その作用機序は不明な点が多い（表1）．今回，著者らは不妊を主訴とする乏精子症患者に補中益気湯を12週間投与し，その精液所見と内分泌動態に与える影響につき検討したので報告する．

表1　補中益気湯の含有生薬とその薬理作用

オウギ	末梢血管拡張作用
ニンジン	脂質代謝改善作用，ステロイド様作用
トウキ	免疫賦活作用，末梢血管拡張作用
サイコ	脂質代謝改善作用，ステロイド様作用
タイソウ	抗ストレス作用
カンゾウ	ステロイド様作用
ソウジュツ	電解質代謝促進作用
ショウキョウ	
ショウマ	
チンピ	

対象および方法

1986年1月1日から1986年12月15日までに秋田大学附属病院不妊外来を受診した患者のうち，精路通過障害，副性器障害，性交不全および性索静脈瘤等の病因を除く造精機能低下症30例を対象とした．年齢は25歳から39歳で，平均31歳であつた．対象例の精子濃度は 4×10^7/ml 未満の乏精子症例であつた．

表 2　判定基準

	精子数	運動率
著効	1000×10⁴/ml 以上の増加	20%以上の増加
有効	500-1000×10⁴/ml 以上の増加	10-20%の増加
不変	500×10⁴/ml 未満の増減	10%未満の増減
減少	500×10⁴<ml 以上の減少	10%以上の減少

補中益気湯（ツラム）の投与方法は1回2.5g，1日3回計7.5g を投与し，4週毎に当科を受診させ，精液検査と血中 LH, FSH, prolactin (PRL), estradiol (E_2), testosterone (T) を測定し，その経日的変化を比較検討した．精液検査法は最低7日間の禁欲後用手法にてプラスチック容器内に採取，1時間以内に精液量ならびに精子数，活動精子率を測定した．

30例の乏精子症患者はその内分泌学的効果の有無，血中 E_2 値から3群に分類された．すなわち高 E_2 有効群（第Ⅰ群：n=11），正 E_2 有効群（第Ⅱ群：n=10）と正E_2無効群（第Ⅲ群：n=9）で，これら3群についてその内分泌動態，精液検査所見を比較検討した．精液所見の有効度の判定法は表2に示した．

末梢血中の LH, FSH, PRL, E_2, T 値は2抗体法のキットによる RIA 法で測定し，平均値とその標準偏差で示した．統計処理は Student's t-test で行なつた．

結　果

1)　血中 estradiol, testosterone および T/E_2 比の変動

血中 E_2 は補中益気湯投与前に第Ⅰ群で47.0±6.8pg/ml と，正常群の24.6±8.8pg/ml に比し有意($p<0.001$)の高値を示した（図1）．しかし，Ⅱ，Ⅲ群では正常群と差はなかつた．E_2 値は第Ⅰ群で4週目より低下傾向を示し，8週目で正常範囲まで低下したが，12週目に再び上昇した（図2）．Ⅱ，Ⅲ群で本剤の投与期間中 E_2 値に変動はなかつた．

血中T値は正常群で6.8±1.8ng/ml で，第Ⅰ，Ⅱ，Ⅲ群でそれぞれ5.0±0.9，3.8±0.5，5.3±1.8 ng/ml と，Ⅰ，Ⅱ群で有意に（$P<0.02$, 0.001）低値を示した（図1，3）．補中益気湯の投与4週目よりT値は上昇し，8週目ではⅠ，Ⅱ群共治療前値より高くなり（$P<0.02$, 0.01），12週目まで持続した．しかし，Ⅲ群でT値に変動はなかつた．

一方，T/E_2 比は補中益気湯治療前に第Ⅰ，Ⅱ群で正常群より有意に（$P<0.001$, 0.01）低く，同剤の投与4週目より上昇し，8週目にⅠ，Ⅱ群で最高（$P<0.001$, 0.05）となり，12週目にやや低下した（図4）．しかし，

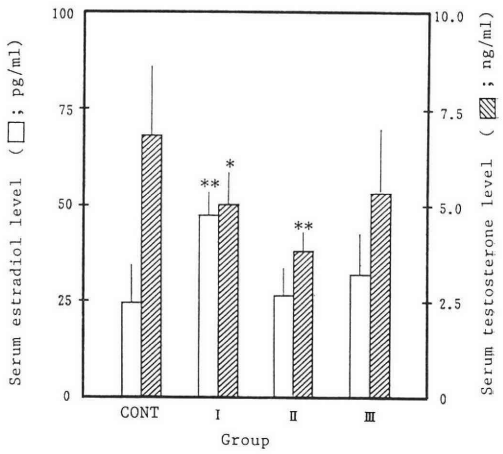


図 1　補中益気湯投与前における血中 estradiol, testosterone 値．CONT；正常群．
*P <0.02,　**P <0.001

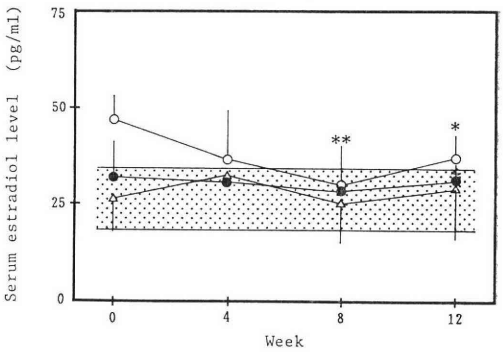


図 2　補中益気湯投与による血中 estradiol 値の変動．*P <0.01,　**P <0.001

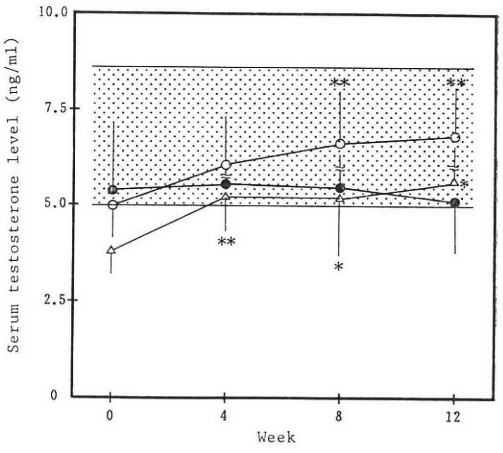


図 3　補中益気湯投与による血中 testosterone 値の変動．*P <0.02,　**P <0.01

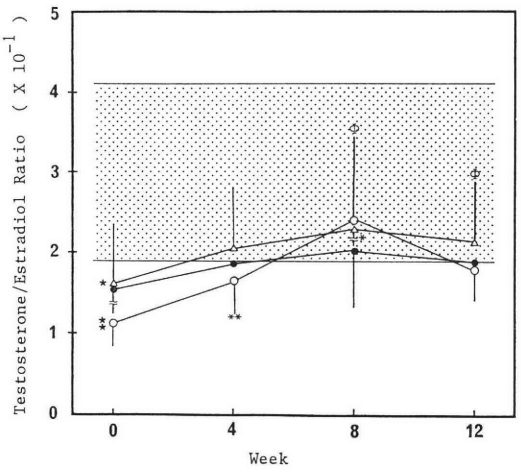


図 4　補中益気湯投与による血中 testosterone/estradiol 比の変動．*P<0.01（正常群に対し），**P<0.001（正常群に対し），*P<0.05 前値に対し），**P<0.01（前値に対し），ΦP<0.001（前値に対し）

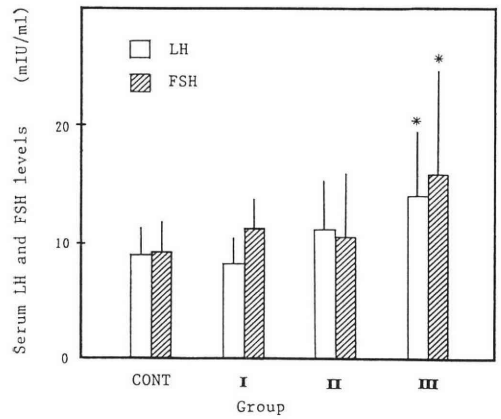


図 5　補中益気湯投与前における血中 LH, FSH 値．CONT；正常群，*P<0.05

第Ⅲ群で T/E_2 比の変動はなかつた．

2)　血中 LH, FSH, prolactin 値の変動

治療前の LH, FSH 値を各群で比較すると，Ⅰ，Ⅱ群で正常群と差はないが，Ⅲ群では共に正常群より有意に（P<0.05）高くなつた（図5）．しかし，補中益気湯の投与期間中にその変動はなかつた．血中 PRL 値は治療前，中共各群に変動を認めなかつた（図6）．

3)　精子数，精子運動率に対する効果

補中益気湯を12週間服用後，全体では30例中17例(56.7%）に精液所見の改善を認めた．そのうち精子数への効果の認められたのは有効8例（26.7%），著効7例(23.3%）で，合計15例（50.0%）であつた（表3）．各群別

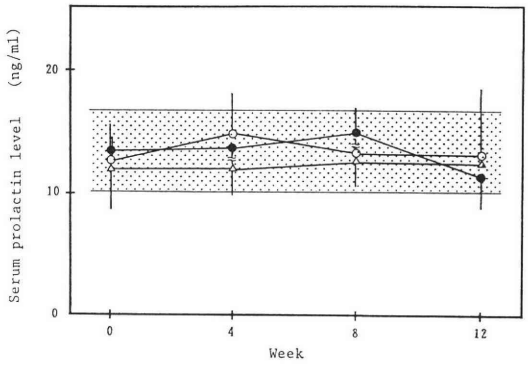


図 6　補中益気湯投与による血中 prolactin 値の変動

表 3　精子数に対する効果

群	例数	著効	有効	不変	減少
Ⅰ 群	11	3	2	4	2
Ⅱ 群	10	3	2	5	0
Ⅲ 群	9	1	4	2	2
合 計	30	7 (23.3%)	8 (26.7%)	11 (36.7%)	4 (13.3%)

表 4　運動率に対する効果

群	例数	著効	有効	不変	減少
Ⅰ 群	11	3	3	3	2
Ⅱ 群	10	3	2	4	1
Ⅲ 群	9	0	3	4	2
合 計	30	6 (20.0%)	8 (26.7%)	11 (36.7%)	5 (16.7%)

にみると，Ⅰ，Ⅱ，Ⅲ群でそれぞれ5，5，5例であつた．

運動率に対する効果は有効8例（26.7%），著効6例（20.0%）で合計14例（46.7%）であつた（表4）．各群別の奏効例はⅠ，Ⅱ，Ⅲ群でそれぞれ6，5，3例であつた．また運動率の改善はその率の低い例ほど認められた．本剤の投与期間中4例に妊娠が成立した．

考　察

補中益気湯は近年，八味地黄丸，人参湯などと共に男性不妊症，特に乏精子症に使用され，有用性が認められつつある漢方療法である．しかしながら，補中益気湯投与による内分泌学的効果についての検討例は極めて少なく[11-13]，本製剤の奏効機序については不明の点が多い．

補中益気湯は10種の生薬成分から構成されている．光

川ら[11]は各生薬と精子を *in vitro* で培養した結果，サイコに精子運動性の保持作用のあることを認めている．さらに人参には抗ストレス作用[14]，高コレステロール低下作用[15]と共に，蛋白質，DNA，脂質生合成促進作用[16]がある．また黄耆[17]，当帰[18]には末梢血管拡張作用がある．従つて，補中益気湯は薬理学的にも乏精子症に十分使用し得る薬剤と考えられる．

補中益気湯の服用4週目より性ステロイドホルモンの変動が見られ始めた．第Ⅰ群では血中 E_2 は4週目より下降し始め，8週目に最低値となり，T/E_2 比も正常化した．第Ⅱ群では4週目よりTが上昇，T/E_2 比が正常化し，12週目まで持続した．しかしこの間，ゴナドトロピン，PRL 分泌に変動はなかつた．補中益気湯はT分泌に影響を与えないとされる[11-13]が，今回の成績では明らかな変動をみた．また，本剤の E_2 分泌系への関与についての報告は殆んど見られない．わずかに木村ら[12]は本剤の大量投与（15g/日）で E_2，FSH 値が増加したと述べている．同様の漢方製剤である八味地黄丸は精巣の性ステロイドホルモン分泌に関与する．すなわち，E_2 分泌を亢進[6,7]させ，T分泌は増加[5]ないし不変[19]，さらに副性器アンドロゲン受容体数を増加させる[20]など与えである．しかしながら，今まで八味地黄丸の E_2 分泌にる影響についての詳細な検討はなされていない．本研究では補中益気湯服用後4ないし8週目という早期からゴナドトロピン分泌の変動なしに性ステロイド分泌が正常化したことは，本剤が主に精巣に直接作用したためと考えられた．

本研究で補中益気湯が LH，FSH 分泌に影響を与えないことは他の報告と一致した[11,13]．一方，補中益気湯有効群と無効群とをその前値で比較すると，ゴナドトロピン値が正常群近似の値を示す例で，本剤がよく奏効することが明らかとなつた．逆にゴナドトロピン値が高くなる程その効果は低下し，ステロイド分泌にも影響を及ぼさなかつた．血中 PRL 値も補中益気湯の投与期間中変動がなかつたが，本剤の奏効例では PRL 値が上昇する[11]という報告もある．

精液所見は17例に改善を認めた．そのうち精子数，精子運動率への有効率は50.0%，46.7%であつた．同様の報告は散見され[11-13]，精巣での性ステロイド産生能の改善はこれら精液所見に良い影響を与えていると考えられた．実際，*in vitro* で本剤やその生薬成分（柴胡）と培養した結果，精子運動能の保持[11]や精子先体反応の改善[21]が見られたとの報告がある．漢方製剤による精液所見の改善についての報告は八味地黄丸についてよく知られ，総精子数，精子運動率や精子運動指数等の改善をみた[4-7]と述べている．八味地黄丸投与例では精液所見の改善が投与後4ないし8週目という比較的早期から見られる[4]という．本研究では4週目よりステロイド分泌は変動し始めたが，精液所見は8ないし12週目に改善を認めた．一般に精子は精細管で精母細胞より精子に成熟するまで約3か月を要し，副睾丸から射精精液として出るまでに10-14日かかるとされる．従つて，補中益気湯の内分泌学的効果が投与後4週目より出現することは，本剤が主に精巣に作用し，高 E_2 血症を正常化，T分泌を促進させる．そしてこの正常化した性ステロイドが精細管あるいは副睾丸，精嚢，前立腺などの副性器にも作用し，精子形成能を促進していると考えられた．

男子で精巣からのエストロゲン，特に E_2 分泌量はT分泌量に比し極めて少ない．また，血中に存在する E_2 の約3/4は末梢組織中でのアンドロゲンの芳香化に由来する[22]と考えられる．E_2 は内分泌中枢にフィードバックしゴナドトロピン分泌を調節するのみならず[23]，Leydig 細胞にある E_2 受容体[24]を介し直接精巣に作用し，精子形成過程に影響を及ぼしていると考えられる．男性不妊疾患でも乏精子症[7]や Sertoli 細胞腫瘍[25,26]などで高エストロゲン血症が存在し，この高レベルのエストロゲンは精巣機能に抑制的に働いていると考えられる．すなわち，ラットで E_2 は hCG 負荷後のTの反応を抑制[27,28]する．また E_2 はステロイド生合成過程で種々の酵素に作用する．E_2 は3β-hydroxysteroid dehydrogenase（HSD）活性[29]や17-20 desmolase[30] 活性を抑制し，アンドロゲン産生を低下させる．しかし，こうした E_2 の抑制作用が E_2 自体の直接作用なのか，あるいはTの減少による二次的作用であるかはまだ十分明らかではない．

漢方療法では常に「証」という体質を基に漢方製剤を投与すべきと考えられている．本研究では乏精子症という疾患を対象にしており「証」をふまえて投与したわけではないが，結果的に本製剤が有効か無効かを内分泌学的に類別することができた．

まとめ

1. 30例の乏精子症例中13例（43.3%）に34pg/ml 以上の高 E_2 血症を認め，11例（84.6%）に補中益気湯が奏効した．

2. 補中益気湯は乏精子症例中，高 E_2 血症や低T血症があり，T/E_2 比が低下している例に奏効した．

3. 逆にゴナドトロピン値が高く，T/E_2 比が正常範囲の例で本剤の有効度は低いと考えられた．

4. 補中益気湯は主に直接精巣に作用し，性ステロイド分泌を正常化し，精子形成能を高めると考えられた．

文　献

1) 伊藤晴夫：精子形成とホルモン，千葉医学，59：83，1983
2) 伊藤晴夫，島崎　淳：男性不妊症とその治療，産婦治療，50：60，1985
3) 瀧原博史，酒徳治三郎：造精促進に対する各種治療法の検討—アンドロロジー—最近の進歩，ホと臨床（増刊号），34：178，1986
4) 吉田英機：男性不妊，男性不妊症に対する漢方療法，産婦世界（増刊号），34：114，1982
5) 三浦一陽，松橋　求，牧　昭夫，高波真佐治，藤尾幸治，中山幸一，白井将文，安藤　弘：男性不妊症患者に対する八味地黄丸の臨床効果について，泌尿紀要，30：97，1984
6) 内藤善文，吉田英機，今村一男：乏精子症に対する八味地黄丸の効果と末梢血中ホルモン値の変動について，日不妊誌，30：156，1985.
7) Usuki, S.: Hachimijiogan changes serum hormonal circumstance and improves spermatogenesis in oligospermic men. Am. J. Chin. Med., 14：37，1986
8) 亀井　清：男性不妊—精液不良に対する人参湯と八味地黄丸の効果，産婦世界（増刊号），34：118，1982
9) 奥山明彦，並木幹夫，園田孝夫，林　知厚：男子不妊症患者に対する補中益気湯の使用経験，日不妊誌，29：458，1984
10) 推名正樹，角ゆかり，吉村慎一，小田高久，大野虎之進：精液性状不良に対する人参湯と八味地黄丸の使用経験—とくに AIH 併用症例に関して，日不妊誌，30：303，1985
11) 光川史郎，木村正一，石川博夫，折笠精一：男子不妊症患者に対する補中益気湯の使用経験，日不妊誌，29：458，1984
12) 木村正一，佐藤滋彰，前原郁男，石川博夫，佐藤和宏，折笠精一：男子不妊症の治療における補中益気湯の投与量の検討—特に精液検査所見，精漿内果糖，血中ホルモン値の変動との関連について，第2回東部泌尿器科漢方研究会講演要旨集，p. 7，1985
13) 宇井万津男，安藤一道，宇津木利雄，五十嵐正雄：補中益気湯の乏精子症に対する効果，日不妊誌，30：626，1985
14) 斎藤　洋，包　天桐，上山散司，中　信子，西山信好，日向恵子：ストレス負荷動物の第16回和漢薬シンポジウム講演要旨集，p. 66，1982
15) 山本昌弘：ニンジン（人参)—薬用ニンジンの基礎と臨床，治療学，7：685，1981
16) Oura, H., Tsukada, J. and Nakagami, H.: Effect of radix ginseng extract on cytoplasmic polysome in rat liver. Chem. Pharm. Bull., 20：219，1972
17) 寺田文治郎，高橋富雄：漢方黄稽の抗高血圧性成分について，日薬物誌，25：219，1972
18) 林　元英：紫根および当帰の薬理学的研究（第一報)，日薬理誌，73：177，1977
19) 大山武司，前川正信，柏原　昇：インポテンツ患者における八味地黄丸の効果，泌尿器要，28：493，1982
20) 宇津木利男，五十嵐正雄，矢崎千秋，長谷川喜久，宮本　薫，谷口雄一，野村修一，新川唯彦：八味地黄丸の視床下部—下垂体—睾丸系機能に対する効果，日産婦誌，35：2305，1983
21) 水谷哲也，小栗久典，吉川史隆，松澤克治，菅沼信彦，紀平正道，成田　収，友田　豊：薬理物質添加によるヒト精子アクロゾーム反応への影響，日不妊誌，31：679，1986
22) DiZerega, G. S. and Sherins, R. J.: Endocrine control of adult testicular function: The testis. Burger, H. and de Kretser, D. (ed.), p 127, Baven Press, New York, 1981
23) Franchimont, P., Bourguignon, J. P. and Demoulin, A.: Follicle-stimulating hormone-Actions on testicular functions and regulation of its secretion: Oligospermia-Recent progress in andrology. Frajese, G., Hafez, E. S. E., Conti, C. and Fabbrini. (ed.), p. 121, Raven Press, New York, 1981
24) Kato, J., Onouchi, T., Okinaga, S. and Ito, N.: Estradiol receptor in rat testis. Endocrinology, 94：902，1974
25) Huggins, C. and Moulder, P. V.: Estrogen production by Sertoli cell tumors of the testis. Cancer Res., 5：510，1945
26) Gabrilove, J. L., Freiberg, E. K., Leiter, E. and Nicolis, G. L.: Ferminizing and nonferminizing Sertoli cell tumors. J. Urol., 124：757，1980
27) DeJong, F. H., Uilenbroek, J. and Vander Molen, H. J.: Oestradiol-17β, testosterone and gonadotrophins in oestradiol-17β-treated intact adult male rats. J. Endocrinol., 65：281，1975
28) Jones, T. M., Fang, V. S., Landau, R. L. and Rosenfild, R.: Direct inhibition of Leydig cell function by estradiol. J. Clin. Endocrinol. Metab., 47：1368，1978
29) Kalla, N. R., Nisula, B. C., Menard, R. and Loriaux, D. L.: The effect of estradiol on testicular testosterone biosynthesis. Endocrinology, 106：35，1980
30) Yanaihara, T., Troen, P., Troen, B. R. and Troen, M. L.: Studies of the human testis. Ⅲ. Effect of estrogen on testosterone formation in human testis *in vitro*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 34：968，1972

Effects of Hotyū-ekki-tō on the patients with oligospermia

Hirotaka Ota, Mineko Fukushima, Hideya Kodama and Masahiro Maki

Department of Obstetrics and Gynecology, Akita University School of Medicine
(Director: Prof. M. Maki)

To investigate the clinical effects of the herbal medicine, Hotyū-ekki-tō, thirty oligospermic patients were selected and administered 7.5 g of the drug daily for 12 weeks. Every four weeks, semen was examined for sperm concentration and motility, and blood was drawn for the determination of serum LH, FSH, prolactin, estradiol (E_2) and testosterone (T). Eleven (group I) out of thirteen patients exceeding 34 pg/ml in serum estradiol responded to the drug, restoring the levels to normal after the treatment. Ten patients with normoestrogenemia (group II) was found to have the endocrinological effects, and the remained nine (group III) did not respond to the agent. Low T/E_2 ratio in groups I and II before the treatment elevated up to the normal range after it. Serum LH and FSH levels were significantly elevated in group III ($p<0.05$) compared to the control. Prolactin levels did not change during the treatment. Semen analyses revealed the improvement in 17 cases (56.7 %), in which sperm concentration and motility improved in 50.0 and 46.7 %, respectively. From these results, it was concluded that Hotyū-ekki-tō appears mainly act on testis directly, restore the steroidogenesis, resulting in the stimulation of spermatogenesis.

(受付：昭和62年3月26日特掲)

日本不妊学会雑誌
第32巻第4号 1987

ウシ頸管粘液を用いたヒト精子の運動性評価

Evaluation of Human Sperm Mortility with Bovine Cervical Mucus

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室

宮崎豊彦 Toyohiko MIYAZAKI
田辺清男 Kiyoo TANABE
名取道也 Michiya NATORI
青木類 Rui AOKI
遠藤勝英 Katsuhide ENDOH
小林俊文 Toshifumi KOBAYASHI
飯塚理八 Rihachi IIZUKA

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

ヒト精子の単位時間あたりのウシ頸管粘液中を進行する距離を測定する，新しい *in vivo* sperm penetration test (PENETRAK®) にて70例の症例を分析し，その精子濃度，運動率および肉眼的・主観的に判定した精子直進運動の程度ならびにフーナーテストとの関連を検討した．

1. 精子濃度および運動率と進行距離の間には有意の相関が認められた．
2. 精子直進運動を4段階に分類し，各 grade 間の進行距離に有意差を認め，さらに直進運動と進行距離の間には上記1の相関よりも強い相関が認められた．
3. フーナーテスト陽性群と陰性群の間には進行距離に有意差が認められた．

以上，われわれが検討した *in vitro* sperm penetration test は簡便であり，従来臨床的には運動率でしか表されていなかつた精子運動能評価に新たな客観的評価の基準をあたえる検査法であると考えられた．さらに，*in vivo* の sperm penetration test に対するスクリーニングになりうる可能性が示唆された．

(Jap. J. Fert. Ster., 32(4), 630-635, 1987)

緒　言

従来，不妊症における男性側因子の評価法としては精液量，精子濃度，精子運動率，奇形率が一般的なものとして測定されている．このうちの精子運動率は，精子運動能の評価として用いられているわけであるが，妊孕性に直接関与しているといわれている[1]直進運動精子のみをみているわけではなく，妊孕性に対してあまり重要ではないと考えられる波状，回旋運動精子も含めて測定しているという欠点を持つている．これに対し，精子運動の軌跡を解析し，精子前進速度等の測定を行ない，直接妊孕性に関与している直進運動精子とその他の精子を分別する方法がいくつか報告されている[2,3]．しかしながら，これらの方法は特殊な装置を必要としたり，解析に至るまでに時間がかかるなど臨床的応用には問題点が多いと考えられる．これに対し，今回われわれが検討を加えた PENETRAK® と呼ばれる SERONO DIAGNOSTICS（USA）が開発したウシ頸管粘液を用いた新しいヒト精子運動能検査法は，簡便で，種々の精子研究，あるいは臨床的に応用しうると考えられたので報告する．なお，本検査キットはセローノ・ジャパン社より提供を受けた．

対象および方法

対象は慶応義塾大学病院産婦人科に於いて不妊を主訴として精液検査を施行した42例と AIH を施行している24例，および AID に用いた4例，合計70例の用手法にて採取した精液を用いた．採取された精液は十分に液化

表 1　Semen analysis values

Group	n	Concentration $\times 10^4/ml$	Motility %	Progression grade 0-3
semen analysis	42	6149±4509	47.6±22.1	1.81±0.8
AIH	24	6813±4321	47.7±18.7	1.79±0.7
AID	4	5875±2689	46.3±16.5	2.00±1.0
all groups	70	6361±4328	47.6±20.4	1.81±0.80

mean ± S.D.

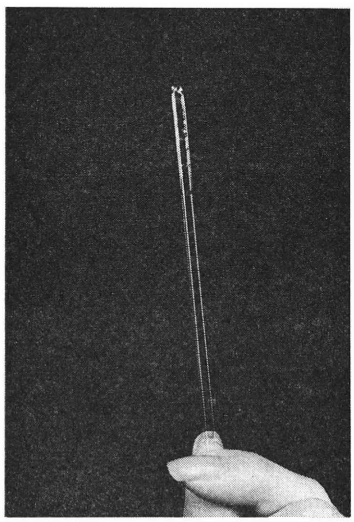


図 1　Penetrak® (a flat capillary tube filled with estrous bovine cervical mucus).

の後，マクラー精子計算板[4]を用いて精子濃度，運動率を測定し，さらに肉眼的，主観的に判定した精子直進運動の程度を progression grade として0から3の4段階に分類した（表1）．

ウシ頸管粘液を用いた新しいヒト精子運動能検査法である PENETRAK® とは，ウシ頸管粘液に対するヒト精子の貫通を測定するもので，長さ約10cm，幅0.4cm，厚さ0.15cm の偏平なガラス毛細管で，管の中はウシ頸管粘液で満たされている（図1，2）．本法はこのガラス管の中のウシ頸管粘液中を精子が一定時間の間に進んだ距離を測定することにより精子運動能を評価するものであり，フーナーテストなどのいわゆる post coital test と異なり，精子が貫入する対象が同一であり，精子の運動能を客観的に判断するのに適している．

検査手順はまずこのガラス管を所定の部位でカットし，図3の如く液化させた精液0.2cc の入つた標本カップに2本立て，室温に放置し，90分経過後ガラス管を取出し，スケールの入つたスライドグラス（図4）上に置き，100倍あるいは200倍にて鏡検し，ガラス管の開放端より最も先へ進んだ精子の進行距離を測定し，2本の進行距離の平均値を評価の値とする．

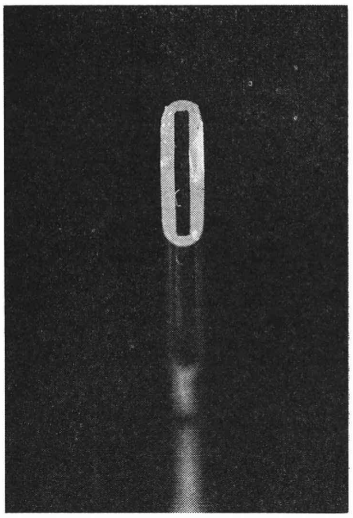


図 2　A cross section of Penetrak®

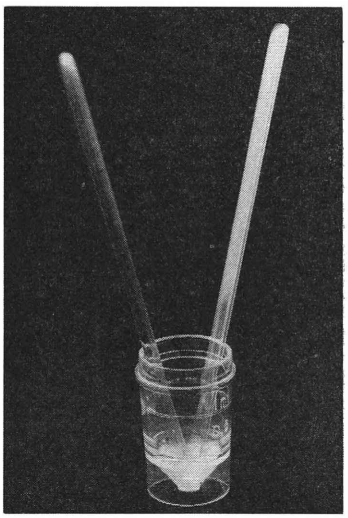


図 3　The open end of the capillary tube is inserted into 0.2ml of semen of a sample cup, ensuring that the end is completely submerged

今回は，この進行距離と精子濃度，運動率および progression grade との関係ならびにフーナーテストとの関係につき検討を加えた．フーナーテストの判定は表2に示した判定基準に従つた．また，統計処理は Student t test にて行なつた．

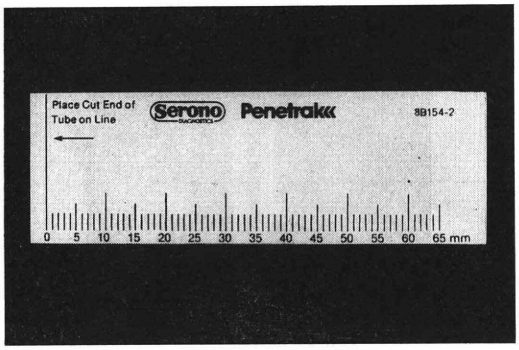


図 4　A scale printed glass slide

表 2　Hühner test 判定基準（慶応大学病院）

(+)	子宮頸管以上の精子上昇を認めかつ運動精子を認める.
(±)	頸管上部に精子を認めるが，運動精子を認めない.
(−)	頸管の精子上昇を全く認めない.

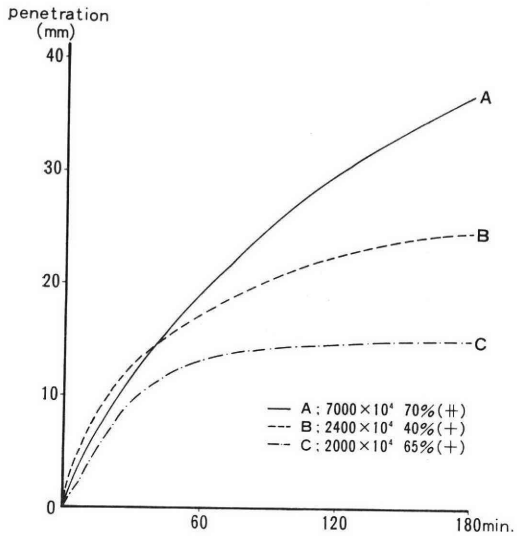


図 5　Time course of sperm migration distance

結　果

1.　精子進行距離の経時的変化（図5）

3症例の精子（A：7000×10, 70%, progression grade 2, B：2400×10, 40%, grade 1, C：2000×10, 65%, grade 1）のウシ頸管粘液中の進行距離と時間との関係を求めた．進行距離がプラトーに達する時間は症例により異なるが，およそ90分で各症例間の進行距離に明らかな差が認められた．

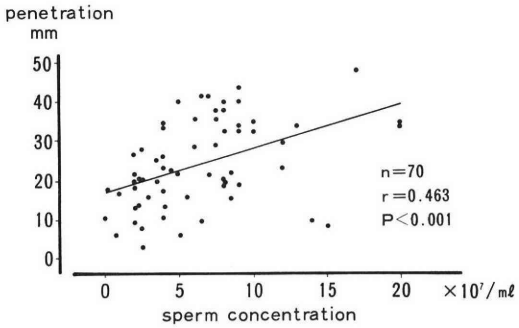


図 6　Relationship between sperm concentration and sperm migration distance

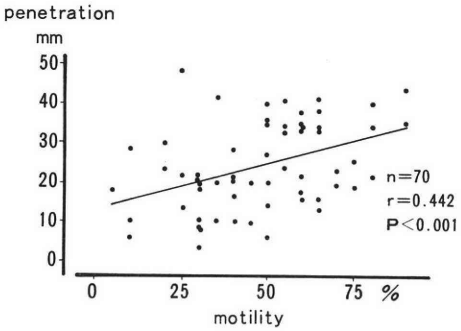


図 7　Relationship between sperm motility and sperm migration distance

2.　精子濃度と進行距離（図6）

精子濃度と進行距離の間には r =0.463, P<0.001の有意な相関関係がみられた．

3.　精子運動率と進行距離（図7）

精子運動率と進行距離の間には r =0.442, P<0.001の有意な相関関係がみられた．

4.　精子直進運動（progression grade）と進行距離（図8）

直進運動の程度を表わす progression grade 毎の進行距離（mean±S. D.）はそれぞれ grade 0が6.0mm, 1が15.0±5.4mm, 2が25.8±6.3mm, 3が38.7±4.3 mm となり，各 grade 間に有意差（P<0.001）を認めた．

5.　フーナーテストとの関係（図9）

フーナーテストを施行した30例につき進行距離との関係を検討した．フーナーテスト陰性群の進行距離（mean±S. D.）は19.2±8.2mm, 陽性群は28.1±8.3mm であり，フーナーテスト陰性群と陽性群とのあいだには有意差（P<0.01）を認めた．また，フーナーテスト陰性群では進行距離35mm 以上を示した症例は1例もなく，陽性群では15mm 以下を示した症例はなかつた．

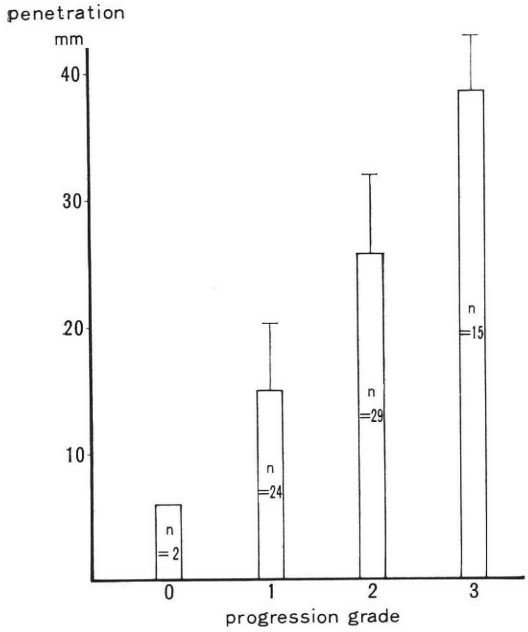


図 8　Relationship between sperm progression grade and sperm migration distance

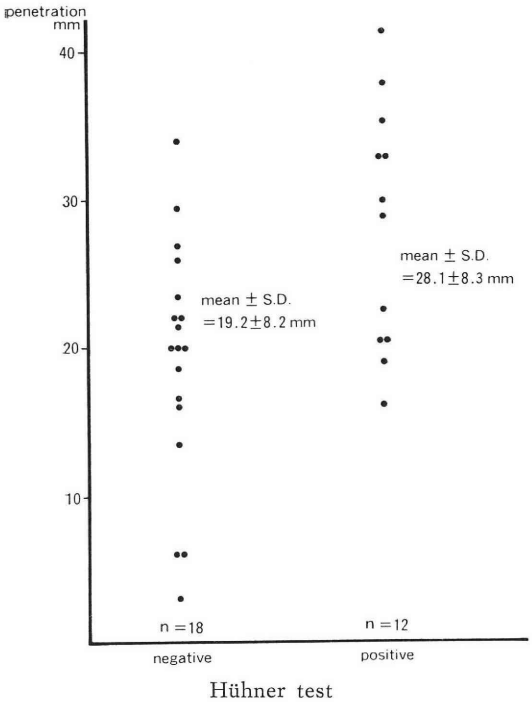


図 9　Relationship between Huhner test and sperm migration distance

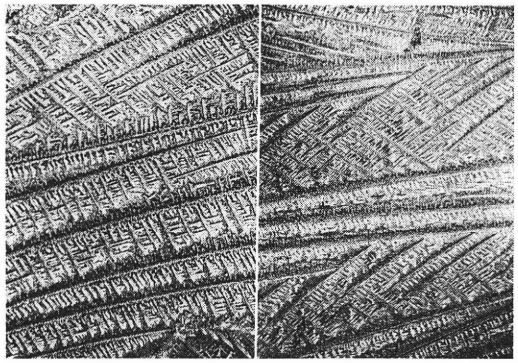


図 10　Similarity of ferning pattern
A. Human cervical mucus (×400).
B. Bovine cervical mucus (×400).

考　察

精子運動能評価は臨床的にも基礎的にも精子運動率の測定が一般的であり，事実，測定法は簡便であり，運動精子数を客観的にとらえるにはよい方法である．しかしながら，観察された運動率は直進運動精子のほか振旋，波状運動精子などすべての運動精子をまとめて測定したものであり，また，運動率はあくまで精液中での運動精子を観察しているにすぎず，これに対し，妊娠に直接関与する精子は女性性管内を移動し卵管内へ到達した精子であり，この点からも妊孕性のパラメーターとしては信頼性に乏しい．一方，卵管内到達精子数は子宮内に注入した精子数のうち特に直進運動精子数と相関があるという報告[5]もあり，妊孕性に関しては直進運動精子が重要であると考えられている．従つて，従来より精子運動能あるいは運動様式を客観的に解析する方法が諸家により提唱されてきた．すなわち，トーマ氏血球算定盤の小四分画の一辺を出入する精子を観察する方法[6]，顕微鏡写真[7]あるいは映画[8]を撮影して運動の軌跡を解析する方法，さらにはレーザーを用いて精子運動による光散乱を測定して直接精子運動量を解析する方法[9]などが報告されている．しかしながら，これらの方法は特殊な装置を必要としたり，解析に至るまでに時間がかかるなど臨床的応用には問題点が多いと考えられる．今回われわれが検討を加えた *in vitro* sperm penetration test は，精子の頸管粘液に対する貫通性をもつて精子運動能を評価するもので，精子妊孕能の評価として合理的といえ，さらに，簡便であり検査時間も短いという利点を持つている．設定された検査時間に関しては図5に示した通り90分で各症例間に明らかな差を認め，適切な時間設定と考えられた．本テストはウシの頸管粘液を用いているわけであるが，ウシの頸管粘液はレオロジカルにヒトの頸管

粘液と類似しており[10]，またその糖蛋白の組成も両者は類似し[11]，羊歯状結晶を比較すると，ウシの方が細かい結晶を形成するが，両者の間には非常に高い類似性が認められる（図10）．さらに，両頸管粘液中に於けるヒト精子の運動パターンも類似しており，両頸管粘液に対するヒト精子の時間当りの進入距離に有意の相関があるという報告もある[12,13]．ウシの頸管粘液は同一個体から一回に大量採取が可能なため，個々の精子に対し対象となる頸管粘液を同一にすることが可能となり，このようにウシの頸管粘液をヒト頸管粘液の代用とすることにより，個々の精子運動能を客観的に比較，評価しうると考えられる．精子妊孕能評価のパラメーターとしての精子濃度，運動率と本テストの間には有意の相関が認められたが，あくまで主観的評価ではあるが精子直進運動を表わす progression grade との間にも相関を認めた．すなわち，progression grade はコード化された数値であり，実数として扱うことは出来ないが，あえて相関係数を求めると0.862となり，精子濃度および運動率と進行距離との間の相関係数と比較し0.1％の危険率で有意差を認め，PENETRAK による精子の進行距離は精子濃度であるいは運動率よりも精子直進運動とより強い相関があることが示唆され，精子直進運動をより客観的に評価するのに有用であると考えられた．一方，フーナーテスト陰性群と陽性群の進行距離に有意差を認めたわけであるが，いわゆる postcoital test との相関を示す報告はいくつかある[12,14]．しかし，本テストが，男性側因子すなわち精子の運動能のみならず，女性側因子（頸管粘液の性状，抗精子抗体の有無等）によつて結果が変化するフーナーテストの代用にはなりえないと考えられる．しかしながら，本テストによる精子進行距離がある一定の値以下を示す症例に対してはフーナーテストを施行しなくとも精子の運動能低下という要因のみでフーナーテスト陰性と臨床的に判断可能ではないかと考えられ，今後さらにフーナーテストとの比較を追加，検討し，進行距離のカットオフ値を設定することにより，本検査が *in vitro* の sperm penetration test に対する screening test として臨床応用可能と推察された．以上のように，今回われわれが検討したウシ頸管粘液を用いた新しいヒト精子運動能検査法は，従来，臨床的には運動率のみでしか表わされていなかつた運動能評価に新たな客観的評価の基準をあたえるものと考えられた．

文　献

1) MacLeod, J. and Gold, R. Z.: The male factor in fertility and infertility. Fertil. Steril., 4 : 10, 1953
2) 兼子　智，森脇千秋，佐藤博久，小林俊文，飯塚理八：ヒト精子の客観的運動能解析法の開発，日不妊誌，25 : 491, 1980
3) Stek, Jr. M., Minard, D., Dean, D. A. and Hall, J. E.: Motility assay of human sperm by photon correlation spectroscopy. Science, 212 : 1520, 1981
4) Makler, A.: The improved ten-micrometer chamber for rapid sperm count and motility evaluation. Fertil. Steril., 33 : 337, 1980
5) 元島正信：精子の女性性器内移動について，日不妊誌，20 : 86, 1975
6) 石井延久，光川史郎，白井将文：精子運動率算定法の再検討，日不妊誌，21 : 64, 1976
7) Janick, J. and Maclod, J.: The measurement of human spermatozoa motility. Fertil. Steril., 21 : 140, 1970
8) Phillips, D. M.: Comparative analysis of mammalian sperm motility. J. Cell Biol., 53 : 561, 1972
9) Jouannet, P.: Measurement of human sperm motility of an optical doppler effect. 427, Urban and Schwarzenberg, 1979
10) Lee, W. I., Verdugo, P., Blandau, R. J. and Gaddum-Rosse, P.: Molecular arrangement of cervical mucus : a reevaluation based on laser light-scattering spectroscopy. Gynecol. Invest., 8 : 254, 1977
11) Meyer, F. A.: Comparison of structural glycoproteins from mucus of different sources. Biochim. Biophys. Acta, 493 : 272, 1977
12) Alexander, N. J.: Evaluation of male infertility with an *in vitro* cervical mucus penetration test. Fertil. Steril., 36 : 201, 1981
13) Moghissi, K. S., Segal, S., Meinhold, D. and Agronow, S. J.: *In vitro* sperm cervical mucus penetration : studies in human and bovine cervical mucus. Fertil. Steril., 37 : 823, 1982
14) Iredway, D. R., Wortham, Jr. J. W., Mahony, M. C., Baker, D. and Shane, J. M.: Correlation of postcoital evaluation with *in vitro* sperm cervical mucus determinations and ureaplasma cultures. Fertil. Steril., 43 : 286, 1985

Evaluation of human sperm mortility with bovine cervical mucus

Toyohiko Miyazaki, Kiyoo Tanabe, Michiya Natori, Katsuhide Endo, Rui Aoki, Toshifumi Kobayashi and Rihachi Iizuka

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

A new *in vitro* sperm penetration test, PENE-

TRAK, which measures the forward migration of sperm within a flat capillary tube filled with estrous bovine cervical mucus, was applied to 70 cases for clinical evaluation of human sperm motility.

1. Significant correlations were found between sperm migration and sperm concentration, sperm motility ($P<0.001$).

2. The differences of sperm penetration among the four groups of progressin grades which were sperm activity determined on a scale of 0 to 3 (active forward progressin) were statistically significant ($P<0.001$). Furthermore, the correlation between sperm penetration and progression grade is significantly higher as compared with that between penetration and concentration, motility ($P<0.001$).

3. As for the relation between the postcoital test of 30 couples and the sperm penetration, there was a significant difference in sperm penetration between the positive group of Huhner test and the negative group ($P<0.1$).

The *in vitro* sperm penetration test we evaluated in this study seems to present a new standard for objective evaluation of sperm motility which has been expressed solely by motility index. Furthermore, this study suggested the possibility of the test being a screening method for *in vitro* sperm penetration test.

(受付：昭和62年6月17日特掲)

日本不妊学会雑誌
第32巻第4号 1987

EXCITATORY AND INHIBITORY ORTHODROMIC RESPONSES OF PREOPTIC NEURONS TO STIMULATION OF THE HYPOTHALAMUS IN VARIOUS ENDOCRINE STATUSES OF RATS

Toshi WATANABE

Department of Veterinary Physiological Chemistry, College of Agriculture and Veterinary Medicine, Nihon University

Abstract: In order to clarify the sex difference in responses of the preoptic area (POA) to stimulation of the median eminence arcuate (ME) and corticomedial amygdala (AMYG), an experiment was performed with rats. A single unit activity in the POA neuron was recorded and antidromic (AD), orthodromic (OD) responses, no response (NR) were identified. Each OD response was classified as excited, inhibited, or neither excited nor inhibited (non-responding cell). Rats used were divided into seven groups, five and two of which consisted of female and male. The five female groups included two groups of intact rats of diestrous and estrous stages and three groups of ovariectomized rats injected with progesterone (Ovx-P), estradiol benzoate (Ovx-E) and sesame oil (Ovx-Oil). The two male groups consisted of intact and castrated adult rats (Cast. Male).

In all, 84 neurons (18.2 %) were orthodromically driven by ME stimulation. Excitatory orthodromic discharges of the POA to ME stimulation were significantly higher in the groups of Ovx-E (50 %), estrus (42.9 %) and intact male (35.3%) than the respective controls of Ovx-Oil (10 %) and Cast. Male (15.4 %). Inhibitory orthodromic discharges were significantly higher in estrus (42.9 %), intact male (41.2 %) and Ovx-E (33.3 %) than the respective controls of Ovx-Oil (10 %) and Cast. Male (7.7 %).

OD responses to AMYG stimulation were seen in a total of 68 neurons (14.7 %). Excitatory orthodromic responses were significantly higher in estrus, Ovx-E (50 % for both) and intact male (45.4 %) than the respective controls of Ovx-Oil (12.5 %) and Cast. Male (10%). Inhibitory orthodromic responses were higher in estrus (37.5 %), Ovx-E (33.3 %) and intact male (27.3 %) than Cast. Male (10 %) as control. No OD response to AMYG stimulation was inhibited in Ovx-Oil as control. These results suggest that estrogen may cause the excitation or inhibition of the POA neuron directly or indirectly.

(Jap. J. Fert. Ster., 32(4), 636-642, 1987)

Introduction

There is evidence that luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) containing cells are presumably in the medial basal hypothalamus[1-10] and projected to the median eminence arcuate[11-16]. Areas relating to androgen and estrogen-dependent function, sexual behaivior and sexual dimorphic interplay are thought to be the preoptic area, median eminence, amygdala and other nuclei involved in the limbic system and its intrahypothalamic pathway. Dyer et al.[17] reported that there was a sexual difference in electrophysiological phenomena among adult rats and that when amygdala was stimulated,

a significantly larger number of preoptic neurons responded to stimulation in male than in female rats. Moreover, in the neonatally castrated male rats to prevent sexual differentiation, "fal rats" called by Gorski[18], the percentage of responding POA neurons was close to that of female rats, and that of androgenized or masculinized female rats (TP rats) was intermediate between those of female and male rats.

An electrophysiological experiment was designed in this study to examine whether changes might occur in excitatory or inhibitory orthodromic responses in a single unit activity of the preoptic area (POA) neuron to stimulation of either median eminence arcuate (ME) or corticomedial amygdala (AMYG) among different endocrine statuses of rats. Orthodromic excitation and inhibition, and non-responding cells were checked by firing following stimulation of the ME and AMYG. The rats used were, therefore, diestrous and estrous stages of female, ovariectomized female treated with either estradiol, progesterone, or sesame oil, and intact and castrated males.

It was tried to determine whether electrical stimulation of the ME and AMYG induced excitation or inhibition of the spontaneous activity of the firing unit in OD responses. The present study deals with the orthodromic propagation from these nuclei to the POA neuron.

Materials and Methods

Adult female and male rats of the Sprague-Dawley strain were used. Females showed a regular 4-day cycle. Vaginal smear samples were examined in them during at least 3 successive cycles.

All the animals were divided into the following seven groups.

Rats used were diestrous and estrous stages, ovariectomized rats injected subcutaneously (s.c.) with 10 mg of progesterone propionate (Ovx-P), with 20 μg of estradiol benzoate (Ovx-E) and with sesam eoil (Ovx-Oil), respectively. Rats were used 10 to 20 days after the removal of the ovaries. The injection had been prepared by dissolving these substances in sesame oil. It was administrated to the rats 2 days before the experiment. Animals used were intact and castrated adult male rats. They were subjected to castration 10 to 20 days before the experiment without other operations.

Rats were injected intraperitoneally with 100 to 120 mg of urethane per 100 g of body weight. Their head was restrained in a stereotaxic instrument (Narishige, SR-6, Tokyo) to carry out stereotaxic surgery. A stimulating electrode was then inserted and the rat was subjected for EKG and EEG observation.

Recording electrode: This was a stainless-steel microelectrode made of an insect pin. The electrode was insulated by Insulex E (Clark Electromedical Instruments, Ltd., England). Its resistance was from 0.5 to 3.5 MΩ. The recording electrode was connected *via* a high impedance probe of a preamplifier (DAM-5A-641, W-P Instruments Inc., U. S.A.). Its output was connected to an oscilloscope (VC-9, Nihon-Koden, Tokyo), a polygraph (Nihon-Koden) and a tape recorder (DER-3515, Sony Magnescale Inc., Tokyo).

Stimulating electrode: This was a bipolar electrode made of nickrome electrode wire about 0.125 mm in diameter. It was connected with a stimulator (ME-6012, ME Commercial Co., Tokyo) of variable intesity. Insulation and fixation were done with epoxylite resion.

Recording and stimulating areas: Areas were selected for recording and stimulation by referring to the brain atlas of the rat prepared by Fessard et al.[19]. The preoptic area (POA) selected for recording was at A 8.0 and L 0.5 mm. In it, an electrode was mounted with the micromanipulator of the instrument and gradually lowered until an active cell was reached. The electrode for recording was moved to several active cells within the POA.

Sites of stimulation were 2 nuclei, ME and AMYG. In Fessard's atlas, ME was located at A 5.8 and L 0.3 mm from the bottom of brain, and AMYG at A 6.0 and L 3.0 mm at 15° in a sagittal place to the depth of 2.0 mm.

Active spontaneous extracellular potentials of the POA neurons began to be recorded 1-4 hours after observation of EKG and EEG to make sure their normality. Recording was carried out at least for 5 minutes until the activity became constant (to show a base-

line) before a stimulation was given to ME or AMYG.

A single biphasic pulse of 1 msec duration from 75 to 1,500 μA was used for stimulation. One cycle per second of stimulation was performed during 35 to 40 sec. Principally, 30 sec was chosen for stimulation. It took 2 minutes for recovery.

The cells showed antidromic (AD), orthodromic (OD), or no responses (NR). Each OD response was classified as excited, inhibited, or neither excited nor inhibited (non-responding cell). The firing rate was checked on the sheet of recording paper and by the spike counter (MEAC ME-2100, ME Commercial Co., Tokyo). The onset and the type of response, AD, OD or NR, to stimulation of the nuclei were checked by an oscilloscope and photographing.

After the experiment, all the areas of the animals were stimulated with 30 μA for 30 sec and perfused first with 50 ml of saline containing ferrous cyanide and then with 50 ml of 10 % formalin. To confirm the site which the electrode reached, serial sections were examined microscopically to detect a blue spot. When no blue spots were detected in any section, the results of the respective experiment were discarded.

Results

The responses of POA neurons to a single biphasic stimulation of the ME and AMYG were identified by the action potential as AD and OD, or NR. Each OD response was classified as excited, inhibited, or neither excited nor inhibited (non-responding cell). Between ME and AMYG stimulations, at least 5-minute baseline was checked. Details are described below for the 7 groups of rats.

Percent responses obtained with 7 groups of rats to stimulation of the ME and AMYG were as follows.

OD responses to ME stimulation were recorded in total of 84 neurons (18.2 %). AD response by 42 neurons (9.1 %) and NR by 335 neurons (72.7 %), respectively. To stimulation of the AMYG, OD responses were observed in total of 68 neurons (14.7 %), AD 34 neurons (7.4 %) and NR 359 neurons (77.9 %), respectively.

Orthodromic excitation and inhibition, and

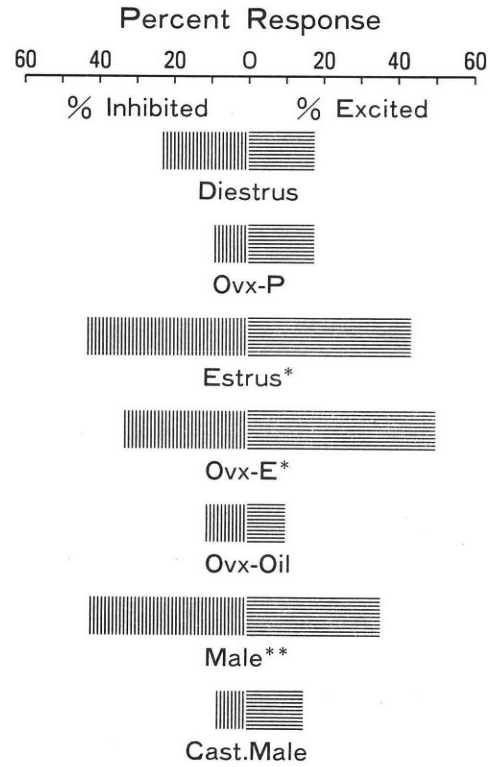


Fig. 1 Percent responses of orthodromic excitation or inhibition to stimulation of the ME in the 7 groups of rats. There are significant differences in excitatory and inhibitory orthodromic responses among 7 groups and marked with asterisks (*vs.* Ovx-Oil or Cast. Male as control). * indicates $P<0.05$ and ** $P<0.02$ in the paired χ^2 test. Abbreviations, see text.

non-responding cells were checked by the firing to stimulation of the ME. A total of 84 neurons (18.2 %) was orthodromically driven by ME stimulation, in which 20 neurons (23.8 %) received an excitatory orthodromic input, 19 neurons (22.6 %) an inhibitory orthodromic input, and 45 neurons (53.6 %) unaffected (non-responding cells).

Percent responses of the 7 groups of rats to stimulation of the ME were as follows.

In diestrus: In OD responses, 3 neurons (16.7 %) were excitatory, 4 neurons (22.2 %) inhibitory, and 11 neurons (61.1 %) non-responding. In estrus : 3 neurons (42.9%) were excitatory and 3 neurons (42.9 %) inhibitory and 1 neuron (14.2 %) was non-responding. In Ovx-P : 2 neurons (15.4 %) were excitatory and 1 neuron (7.7 %) inhibitory, and 10

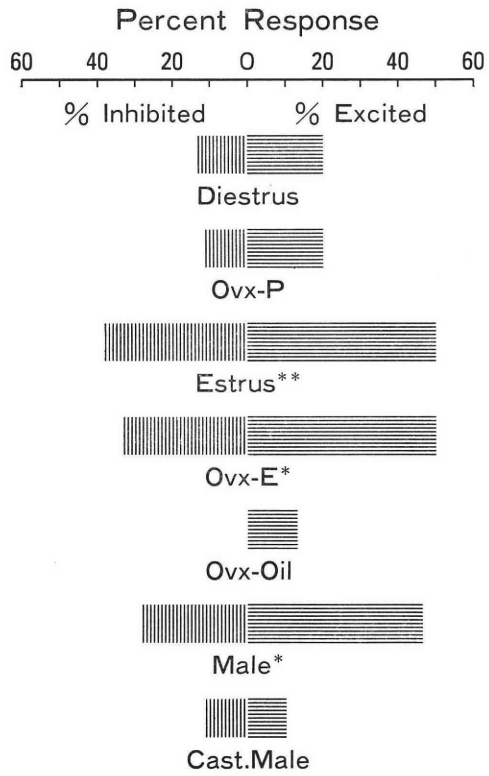


Fig. 2 Percent responses of orthodromic excitation or inhibition to stimulation of the AMYG in the 7 groups of rats. Note that OD responses are all excitatory in Ovx-Oil as control to AMYG stimulation. Statistically significant differences are found among groups and marked with asterisks (*vs.* Ovx-Oil or Cast. Male as control). * indicates $P<0.05$ and ** $P<0.01$ in the paired χ^2 test. Abbreviatons, see text.

neurons (76.9 %) non-responding. In Ovx-E : 3 neurons (50 %) were excitatory and 2 neurons (33.3 %) inhibitory, and 1 neuron (16.7 %) non-responding. In intact males : 6 neurons (35.3 %) were excitatory, 7 neurons (41.2 %) inhibitory, and 4 neurons (23.5 %) non-responding. In Cast. Male : 2 neurons (15.4 %) were excitatory, 1 neuron (7.7 %) inhibitory, and 10 neurons (76.9 %) non-responding. In Ovx-Oil : 1 neuron (10 %) was excitatory and 1 neuron (10 %) inhibitory, and 8 neurons (80 %) non-responding. There were significant differences in orthodromic excitation and inhibition between intact males ($P<0.02$), estrus, or Ovx-E ($P<0.05$ for both) and respective controls of Ovx-Oil and Cast. Male in the paired χ^2 test (Fig. 1).

Percent responses to stimulation of the AMYG were as follows.

OD responses were noticed in a total of 68 neurons (14.7 %). Of these neurons, 19 (27.9 %) received an exitatory orthodromic input, 12 (17.7 %) an inhibitory orthodromic input, and 37 (54.4 %) were non-responding. In diestrus : In OD responses, 3 neurons (20 %) were excitatory, 2 neurons (13.3 %) inhibitory, and 10 neurons (66.7 %) non-responding. In estrus : 4 neurons (50%) were excitatory, 3 neurons (37.5 %) inhibitory, and 1 neuron (12.5 %) non-responding. In Ovx-P : 2 neurons (20 %) were excitatory, 1 neuron (10 %) inhibitory, and 7 neurons (70 %) non-responding. Ovx-E : 3 neurons (50 %) were excitatory, 2 neurons (33.3 %) inhibitory, and 1 neuron (16.7 %) non-responding. In intact males : 5 neurons (45.4 %) were excitatory, 3 neurons (27.3 %) inhibitory, and 3 neurons (27.3 %) non-responding. In Cast. Male : 1 neuron (10 %) was excitatory, 1 neuron (10 %) inhibitory, and 8 neurons (80 %) non-responding. In Ovx-Oil : 1 neuron (12.5 %) was excitatory, none were inhibitory, and 7 neurons (87.5 %) non-responding. There were significant differences in excitatory and inhibitory orthodromic responses between estrus ($P<0.01$), Ovx-E, or intact males ($P<0.05$ for both) and Ovx-Oil as control, and between estrus ($P<0.02$) or Ovx-E ($P<0.05$) and Cast. Male as control in the paired χ^2 test. No inhibitory orthodromic response was recorded to AMYG stimulation in the Ovx-Oil group (Fig. 2).

Discussion

It was tried to determine whether orthodromic stimulation of the ME and AMYG to the POA neurons induced either excitation or inhibition of the firing unit in OD responses. Each OD response was classified as excited, inhibited, or neither excited nor inhibited (non-responding cell).

It is demonstrated that neurons in the POA receive afferent fibers synaptically from the region of the ME and AMYG. These spontaneous discharges changed in various endocrine statuses. The excitatory orthodromic discharges were distinctly higher after stimulation

of the ME and AMYG in the estrus, Ovx-E and intact males than control groups of Ovx-Oil and Cast. Male. Inhibitory orthodromic discharges increased significantly in estrus, Ovx-E and intact males. After stimulation of the AMYG, no inhibitory response was observed in the Ovx-Oil as control.

Kawakami et al.[20] emshasized that the responsiveness of the units to LH-RH fluctuated during the estrous cycle, with a larger percentage of responsive units on proestrus than on diestrus-1. Because estrogen treatment in ovariectomized rats increased the response of the units, this effect of LH-RH might be facilitated by estrogen. On the other hand, only 2 out of 45 medial preoptic (MPO) neurons, which send their axons to the medial basal hypothalamus (MBH), showed a response to LH-RH. LH and FSH also caused changes in the unit activity in the MBH and MPO. These findings suggested that LH-RH itself may play an auto-regulatory role in the neural control mechanism of LH-RH secretion into the pituitary portal vessel.

It was reported by Bargman[21] and Gabe[22] that the morphological changes in neurosecretory cells containing secretory granules could affect the process of impulse invasion of the neurosecretory cell. Dyer et al.[17] also mentioned that in rats exposed to androgen during the neonatal period, the antidromically identified cells were likely to receive more synaptic connections from the amygdala than those of genetic females and neonatally castrated males. Therefore, testosterone facilitated the formation of both excitatory and inhibitory synaptic contacts in this region of the brain. Moreover, inhibitory responses were not clearly change in percentage between female and male to an orthodromic stimulation of the amygdala. Those results appears to be closely related with the present study and changes in neurosecretory granules may have a dual effect upon impulse.

It is well known that estrogen activates neurons in the hypothalamus electrically[23-25]. On the other hand, Lincoln[26] reported that the levels of spontaneous activity in the anterior hypothalamic, preoptic and septal areas of rats with light-induced persistent estrus were lower than those observed after ovariectomy, and the administration of estradiol benzoate to the ovariectomized rats depressed the levels of activity towards those observed in the persistently estrous animals.

According to Sakuma[27], the percent responded cells of the antidromically identified median emience arcuate unit to stimulation of the medial preoptic area in female rats were among 106 neurons, 26.4 % excitatory, 9.4 % inhibitory, and 64.2 % non-responding, respectively. To stimulation of the medial amygdala, they were among 96 neurons, 18.8 % excitatory, 10.4 % inhibitory, and 70.8 % non-responding, respectively. These responses changed in various endocrine statuses, that is, estrous cycle, ovariectomized and estrogen or progesterone primed rats.

In the present experiment, the recording site of single unit and stimulation site were reverse, that is, the former was the POA neuron and the latter the ME and AMYG. Accordingly, when the AD responses of Sakuma[27] were compared with the OD responses of the present study, the excitatory or inhibitory response in the POA neuron was significantly high in the estrous and Ovx-E rats.

These results suggest that estrogen may cause the excitation or inhibition of the POA neuron directly or indirectly. Also, estrogen had significant effects on the spontaneous discharge and projection of orthodromically synaptic convergence from the ME and AMYG to the POA neurons.

The exciting and inhibiting responses were significantly higher in intact males than Cast. Male as control. A significance of these results is not yet perfectly understood.

References

1) Barry, J. and Dubois, M. P.: Immunoflourescene study of the preopticoinfunaibular LH-RH neurosecretory pathway of the guinea pig during the estrous cycle. Neuroendocrinology, 15 : 200, 1974
2) Clemens, J. A., Shaar, C. J., Kleber, J. W. and Tandy, W. A.: Areas of the brain stimulatory to LH and FSH secretion. Endocrinology, 88 : 180, 1971
3) Cramer, O. M. and Barraclough, C. A.: Effect of electrical stimulation of the preoptic area on plasma LH concentrations in prooestrous rats. Endocrinology, 88 : 1171, 1971
4) Kawakami, M. and Sakuma, Y.: Electrophy-

siological evideces for possible participation of periventriclar neurons in anterior pituitary regulation. Brain Reseach, 101:79, 1976
5) Kawakami, M. and Terasawa, E.: Effect of electrical stimulation of the brain on ovulation during estrous cycle in the rat. Endocrinol. Japan, 7 : 7, 1970
6) Kawakami, M., Terasawa, E., Kimura, F. and Kubo, K.: Correlated changes in gonadotropin release and electrical activity of the hypothalamus induced by electrical stimulation of the hippocampus in immature and mature rats. In : Hormones and Brain Function, pp. 347, Ed : A. Lissak, Akadémiai Kladó, Budapest, 1973
7) McCann, S. M., Taleisnik, S. and Friedman, H. M.: LH-releasing activity in hypothalamic extracts. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 104 : 432, 1960
8) Schally, A. V. and Kastin, A. J.: Hypothalamic regulatory hormone. Science, 179: 341, 1973
9) Tima, L. and Flerkó, B.: Ovulation induced by norepinephrine in rats made anovulatory by various experimental procedures. Neuroendocrinology, 15 : 346 ; 1974
10) Zimmerman, E. A., Hsu, K. C., Ferin, M. and Kozlowski, G. P.: Localization of gonadotropin-releasing hormone (Gn-RH) in the hypothalamus of the mouse by immunoperoxidase technique. Endocrinology, 95 : 1, 1974
11) Crington, D. B., Schneider, H. P. G. and McCann, S. M.: Localization of LH-releasing factor in the hypothalamus and neurohypophysis as determined by an *in vitro* method. Endocrinology, 87 : 323, 1970
12) Halász, B. and Gorski, R. A.: Gonadotropic hormone secretion in female rats after partial or interruption of neural afferents to the medial basal hypothalamus. Endocrinology, 80 : 608, 1967
13) Halász, B. and Pupp, L.: Hormone secretion of the anterior pituitary gland after physical interruption all nervous pathways to the hypophysiotropic area. Endocrinology, 77 : 553, 1965
14) Köves, K. and Halász, B.: Location of the neural structure triggering ovulation in the rat. Neuroendocrinology, 6 : 180, 1970
15) Mess, B.: Localization of production and mechanism of release of the relasing factors. In : Biological Rhythms in Neuroendocrine Activity, pp. 54, Ed : M. Kawakami, Igakushoin, Tokyo, 1974
16) Tejasen, T. and Everett, J. M.: Surgical analysis of the preopticotuberal pathway controlling ovulation release of gonadotropins in the rat. Endocrinology, 81 : 1387, 1967
17) Dyer, R. G., Macleod, N. K. and Fllendorff, F.: Electrophysiological evidence for sexual dimorphism and synaptic convergence in the preoptic and anterior hypothalamic areas of the rat. Proc. R. Soc., Lond. B. 193 : 421, 1976
18) Gorski, R. A.: Gonadal hormones and the perinatal development of neuroendocrine function. In : Frontiers in Neuroendocrinology, pp. 237, Eds : L. Martini and W. F. Ganong, Oxford University Press, New York, 1971
19) Fessard, A. D., Stutinsky, F. and Liboubban, S.: Atlas stéreótaxique du diencéphale du rat blanc. Seconde édition revue et corrigée, Paris, 1971
20) Kawakami, M. and Sakuma, Y.: Responses of hypothalamic neurons to the microiontophoresis of LH-RH, LH and FSH under various levels of circulating ovarian hormones. Neuroendocrinology, 15 : 290, 1974
21) Bargmann, W.: Über die neurosekretorische Verknüephung von Hypothalamus und Neurohypophyse. Z. Zellforsch. mikrosk. Anat., 34 : 610, 1949
22) Gabe, M.: Neurosecretion. In : Neural Control of the Pituitary Gland, pp. 872, Ed : E. Arnold, Pergamon Press, Oxford, New York, 1966
23) Kaba, H., Saito, H., Otsuka, K. and Seto, K.: Effects of various endocrinological manipulations on the excitability of neurons projecting from the noradrenergic A7 region to the preoptic and anterior hypothalamic area. Neurosciences (Kobe, Japan), 11 : 114, 1985
24) Kawakami, M. and Kubo, K.: Neurocorrelate of limbic-hypothalamono-pituitary-gonadal axis in the rats change in limbic-hypothalamic unit activity induced by vaginal and electrical stimulation. Neuroendocrinology, 7 : 65, 1971
25) Kawakami, M., Terasawa, E. and Ibuki, T.: Changes in multiple unit activity of the brain during the estrous cycle. Neuroendocrinology, 6 : 30, 1970
26) Lincoln, D. W.: Unit activity in the hypothalamus, septum and preoptic area of the rat-characteristics of spontaneous activity and the effect of oestrogen. J. Endocrin., 37 : 177, 1967
27) Sakuma, Y.: Antidromic identification of hypothalamic neurosecretory cells which participate in the anterior pituitary control. Folia endocrinol. jap., 52 : 1, 1976

ラットにおける視床下部の電気刺激に対する内側視索前野 neuron の興奮性および抑制性 orthodromic response

日本大学農獣医学部獣医生理化学教室
渡 部 敏

ラットの視床下部内側視索前野 (POA) neuron から single unit を誘導, 記録し, 弓状核 (ME) および扁桃核 (corticomedial amygdala : AMYG) を電気刺激して得られた刺激応答反応から orthodromic (OD) 反応, antidromic および no response に分類した. ME および AMYG の刺激に対する POA neuron の興奮性および抑制性 OD 反応または無反応を Firing unit によって観察した. ラットは発情期 (II) および間期 (IV), 卵巣摘出後 Estradiol 投与 (Ovx-E) および Progesterone (Ovx-P) または Oil (Ovx-Oil), 無処置成熟雄および去勢無処置ラット (Cast. Male) を用いた.

その結果, ME の電気刺激によって 84個(18.2%) の POA neuron が OD 反応を示した. ME の刺激に対する POA neuron の興奮性および抑制性 OD 反応は, Ovx-Oil および Cast. Male に比較して Ovx-E, II および無処置成熟雄ラットにおいて有意に増加した. AMYG の刺激によつて68個 (14.7%) の POA neuron が OD 反応を示した. AMYGの刺激に対するPOA neuron の興奮性および抑制性 OD 反応は, ME の刺激に対して得られた成績と同様の傾向が認められたが, Ovx-Oil では抑制性 OD 反応は認められなかった. 以上の成績は, POA neuron の興奮性および抑制性 OD 反応に estrogen が直接または間接的に影響を及ぼしていることが示唆された.

(受付：昭和62年5月23日特掲)

日本不妊学会雑誌
第32巻第4号 1987

家兎およびマウスの反復過排卵誘起処理における排卵反応と抗性腺刺激ホルモン抗体価の推移

The Ovulation Response and Changes in Antigonadotropic Hormone Antibody Levels Associated with Repeated Inducement of Superovulation in Rabbits and Mice

日本大学農獣医学部獣医生理学教室
遠藤 克　伊東伸浩　金山喜一
Tuyoshi ENDO　Nobuhiro ITO　Kiichi KANAYAMA
佐久間勇次
Yuzi SAKUMA
Department of Verinary physiology, College of Agriculture and Veterinary Medicine, Nihon University

過排卵処理を同一個体に反復すると，排卵反応の低下が認められるが，この要因として卵巣の機能的疲労あるいは異種蛋白である性腺刺激ホルモンに対する免疫抗体の産生などが推察されているが明確な結論は得られていない．そこで家兎およびマウスを用いて反復過排卵処理を施し，排卵反応および抗性腺刺激ホルモン抗体価の推移について検討を試みた．

過排卵処理は PMSG および hCG を用い，反復処理の間隔は家兎で30日，マウスでは5～30日とし，3～5回の反復を試みた．なお，抗性腺刺激ホルモンの抗体価は血清を用いて間接赤血球凝集反応によつて測定した．

その結果，反復過排卵処理によつて家兎およびマウスの排卵反応はともに低下し，また，血中抗性腺刺激ホルモンの抗体価の上昇が認められた．なお，排卵反応の低下したマウスに処理間隔を延長することによつて排卵反応の回復と抗体価の低下が認められた．

以上のように，反復過排卵処理に伴なう排卵反応と抗性腺刺激ホルモン抗体価の推移について明らかにした．

(Jap. J. Fert. Ster., 32(4), 643-648, 1987)

緒　論

過排卵誘起処理を同一個体に反復すると，処理回数の増加にともなつて排卵反応の低下が認められるため[1,2]，家畜において受精卵移植時の供卵動物からの連続採卵および実験動物からの研究用卵子の多量採取が困難となつており[3,4]，また，婦人科領域においても治療上の大きな障害となつている．

この反復処理にともなう排卵反応の低下要因として，性腺刺激ホルモン製剤に対する免疫抗体の産生[3,5]，あるいは卵巣機能の減退などが推察されているが[6]，いまだ明確な結論を得るにはいたつていないのが現状である．

過排卵誘起処理に多用されている PMSG および hCG は多くの動物に対して抗原性を示し，多用量の反復投与によつて確実に抗体が産生されることが明らかにされている[7,8]．しかしながら，過排卵誘起処理の反復にともなう抗性腺刺激ホルモン抗体価の推移および排卵反応との関係については，十分に検討されていないのが実状である．

そこで著者らは，実験動物から反復採取が可能なごく微量の血清を検体として，性腺刺激ホルモンに対する抗

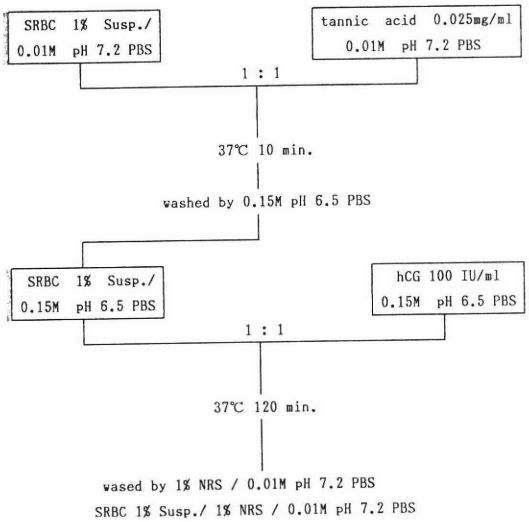


図 1　Preparation of hCG coating SRBC.

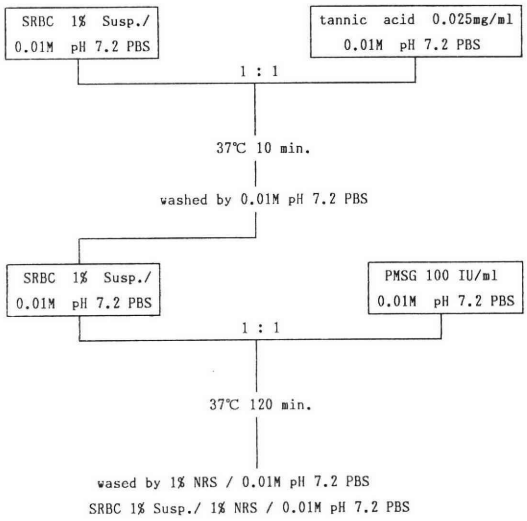


図 2　Preparation of PMSG coating SRBC.

体を高感度に検出しうるマイクロ法の間接赤血球凝集反応を応用し，家兎およびマウスの反復過排卵誘起処理による排卵反応の低下と血中抗性腺刺激ホルモン抗体価の推移について検討を試みたので報告する．

材料および方法

供試動物は日本在来白色種の成熟未経産雌家兎およびddY 系の未経産マウスで，家兎は1例ずつケージに収容し，水と固形飼料および青草を不断に給与した．購入した家兎は実験に供試するまで1カ月以上予備飼育し，体重が3.0kg 以上になつたものを供した．マウスは1群5～7匹ずつケージに収容し，水と固形飼料を不断に給与した．照明は人工照明により午前5時から午後7時までの14時間とした．

過排卵処理は家兎で PMSG 75 iv および hCG 75 iv を72時間間隔で静脈内に投与し，マウスは PMSG 5 iv および hCG 5 iv を 48 時間間隔で皮下投与した．排卵反応は家兎で hCG 投与後48時間で開腹し，卵巣の排卵点，血胞数および未破裂卵胞数を算定し，マウスでは hCG 投与後20時間で開腹し，卵管膨大部の卵子を算定し，卵巣の湿重量を測定した．

血清の採取は家兎においてそれぞれ過排卵処理開始直前に耳静脈から採血し，血清を分離して抗体価測定まで凍結保存した．なお，過排卵の反復処理は hCG の投与間隔を30日とし，3～4回の反復を試みた．マウスでは最終の過排卵処理直前に尾静脈あるいは眼窩静脈叢から採血し，血清を分離したのち凍結保存した．過排卵処理の反復は5日間隔で5回，10日間隔で3回および5日間隔で4回反復処理したのち次回処理までの間隔を30日まで延長したものについて検討した．なお，マウスは実験開始時に8週齢のものを供し，また，加齢の影響を検討するため8～15週齢のマウスについても過排卵処理を試みた．

抗体価の測定はマイクロ法による間接赤血球凝集反応によつて測定した[9]．凝集反応に用いた hCG および PMSG 感作赤血球の作製方法は図1，2に示したとうりである．被検血清は正常家兎血清を1.0%含む0.01 M pH 7.2の PBS で段階稀釈した．なお，稀釈列は1検体につき2列とし，第1列に hCG または PMSG 感作赤血球を，第2列には抗原を感作していない赤血球を加え，室温で赤血球の沈降を待ち，管底の凝集像を観察した．抗体価は凝集を示す血清の最高稀釈倍数の対数をとつて表わした．

実験結果

1．家兎の反復過排卵反応と抗性腺刺激ホルモン抗体価の推移

家兎の反復過排卵処理による排卵反応と抗性腺刺激ホルモン抗体価の推移を示すと表1のごとくである．

家兎に1カ月間隔で過排卵誘起処理を反復し，排卵反応および抗性腺刺激ホルモンの推移を検討した結果，過排卵処理の反復にともない，排卵反応は2回目以降有意な低下が認められた．また，未破裂卵胞および血胞数には著しい変化は認められなかつた．抗性腺刺激ホルモン抗体価は，血中抗 hCG が2回目から認められ，排卵反応の低下が著しいところで高い抗体価が認められた．なお，抗 PMSG の抗体価は実験を通じて検出されなかつた．

表 1 The ovulatory response and the anti gonadotrophins titer on repeated superovulation in rabbits

Treatment times	No. of rabbits examined	Ave. No. of ovulation points	Ave. No. of unruptured follicles	Ave. No. of blood follicles	Anti hCG titer (log 2)	Anti PMSG titer (log 2)
1	5	22.0± 7.4	6.0±5.4	2.0±2.5	—	—
2	5	18.8±11.0	9.6±8.9	1.2±2.5	1.8±2.5	—
3	5	11.0±13.4	7.4±5.9	1.2±1.6	5.4±3.8	—
4	1	11	6	0	10	—

Values are mean ± S.D.

表 2 The ovulatory response and the anti gonadotrophins titer on 5 day intervals repeated superovulation in mice

Treatment times	No. of mice examined	% ovulated	Ave. No. of ova/mice ovulated	Ave. weight of ovaries (mg)	Anti hCG titer (log 2)	Anti PMSG titer (log 2)
1	7	100	32.4±14.2	27.1±4.9	—	—
2	7	100	13.6± 6.9	29.8±8.1	—	—
3	7	57	14.5± 3.1	23.5±4.1	3	—
4	7	43	12.0± 5.6	22.1±1.8	8	—
5	7	43	10.3± 0.6	21.1±6.0	8	5

Values are mean ± S.D.

表 3 The ovulatory response and the anti gonadotrophins titer on 10 day intervals repeated superovulation in mice

Treatment times	No. of mice examined	% ovulated	Ave. No. of ova/mice ovulated	Ave. weight of ovaries (mg)	Anti hCG titer (log 2)	Anti PMSG titer (log 2)
1	7	100	32.4±14.2	27.1±4.9	—	—
2	5	100	28.8± 9.4	27.2±4.3	—	—
3	6	67	8.0± 2.3	20.6±6.0	8	—

Values are mean ± S.D.

2. マウスの反復過排卵反応と抗性腺刺激ホルモン抗体価の推移

マウスに過排卵誘起処理を5日間間隔で5回反復し，排卵反応および抗性腺刺激ホルモン抗体価の推移を検討した結果は表2に示すごとくである．

排卵陽性率は2回目まで全例に排卵が認められたが，3回目以降では約半数のものにしか排卵が認められなかつた．排卵数は2回目以降有意な減少が認められ，正常排卵数と差のない成績であつた．卵巣重量は3回目以降幾分減少する傾向が認められた．抗 hCG の抗体価は3回目以降から検出可能となり，4回目以降で高くなることが認められた．また，抗 PMSG の抗体価は5回目で検出された．

次に過排卵処理を10日間間隔で3回反復し，排卵反応および抗性腺刺激ホルモン抗体価の推移を検討した結果は表3に示すごとくである．

排卵陽性率は3回目の処理で幾分改善され，排卵数は2回目で大きく改善され，1回目とほぼ同程度であつたが，3回目で著しい低下が認められた．卵巣重量は前試験と同様に3回目で減少する結果であつた．抗 hCG の抗体価は前試験と同様に3回目で検出された．

このように，処理間隔を延長することによつて2回目の排卵数に著しい改善が認められた．

次に，5日間間隔で4回排卵処理を反復したマウスに5回目の処理間隔を5日から30日までそれぞれ延長して検討した結果は表4に示すごとくである．

その結果，5回目の過排卵処理までの間隔を延長することによつて排卵陽性率に改善が認められ，とくに20日

表 4 Effects of interval of re-treatment on superovulatory response following 4 successive treatment

Intervals (days)	No. of mice examined	% ovulated	Ave. No. of ova/mice ovulated	Ave. weight of ovaries (mg)	Anti hCG titer (log 2)	Anti PMSG titre (log 2)
5	7	43	10.3±0.6	21.1±6.0	8	5
10	7	29	5.5±6.4	20.3±3.4	11	7
15	7	43	10.0±5.3	20.8±3.3	10	5
20	7	71	12.2±4.1	21.7±5.7	9	5
30	7	71	13.6±1.5	21.9±3.7	7	5

Values are mean ± S.D.

表 5 Effect of age on superovulatory response in mice

Age of mice (day)	No. of mice examined	% ovulated	Ave. No. of ova/mice ovulated	Ave. weight of ovaries (mg)
56	7	100	32.4±14.2	27.1±4.9
66	5	100	34.8±13.3	20.7±4.2
76	7	100	39.0± 7.0	31.6±7.4
86	7	100	35.3±12.3	26.8±3.4
96	5	100	29.0± 5.7	24.3±4.2
106	7	100	31.1± 9.7	24.4±1.3
116	7	100	28.9±16.4	19.6±4.9

Values are mean ± S.D.

間以上の試験区で顕著であつた．また，排卵数および卵巣重量には著しい改善は認められなかつた．抗 hCG 及抗体価および抗 PMSG の抗体値の推移は5回目までの処理間隔が10日のものがそれぞれ最高値を示し，その後，処理日数が延長するにしたがつて低下することがとくに抗 hCG の抗体価で認められた．

このように5日間間隔で4回の過排卵処理を反復したのち，5回目までの処理間隔をそれぞれ延長して検討したところ，処理間隔を延長することによつて排卵陽性率に改善が認められ，また，抗 hCG 抗体価が低下することが明らかとなつた．

次に，今回実験に供したマウスの加齢による影響を検討する目的で56日齢から116日齢のマウスにおける過排卵反応を検討した結果を示すと表5のごとくである．

その結果，排卵陽性率はいずれの処理日数においても全例に排卵が認められ，排卵数は正常マウスの2.5-3倍の成績であつた．このことから，今回実験に供したマウスにおいては加齢による排卵反応への影響はないものと考えられる．

以上のことから，反復過排卵処理によつて排卵反応の低下が認められ，また，血中抗性腺刺激ホルモンの抗体価の上昇が認められることが明らかとなつた．さらにまた，処理間隔を延長することによつて排卵反応の回復と抗体価が低下することが明らかとなつた．

考　察

過排卵誘起処理の反復に伴う排卵反応の低下要因として，抗性腺刺激ホルモンの関与および卵巣における疲労が推察されている[1-4]．これらの根拠として，1）同一個体に過排卵処理を反復する際，再処理までの間隔を延長し，正常性周期を数回繰り返すことにより排卵反応の低下をある程度，防止し得ること[10-12]，2）bioassay あるいは補体結合反応によつて抗性腺刺激ホルモンの抗体価を測定した場合，抗体を産生するためには多量の性腺刺激ホルモンを長期間反復投与する必要があり，過排卵処理の反復では抗体の産生に疑問があること[7,8,13]，3）過排卵処理を反復した卵巣を組織学的に検討を行なつた結果，卵巣には卵胞数の減少が認められたことなどによるものである[14]．

これらの報告に関して，片側卵巣を除去したハムスターの残存卵巣は長期間代償性の排卵を持続すること，また PMSG および hCG に対して反応性の低下した卵巣でも，FSH あるいは LH-RH には十分排卵反応を呈することなどによつて卵巣の疲労説に否定的な成績も報告されている．

今回，間接赤血球凝集反応を応用して抗性腺刺激ホルモンを測定した結果，家兎においては1回の過排卵処理によつて1カ月後には抗 hCG が産生されていることが明らかとなつた．また，この抗体産生とほぼ同時に排卵反応の低下が認められ，排卵反応の低下が顕著な時期には抗体価が高値を示すことが明らかとなつた．このことは抗 hCG 抗体が再処理で投与された hCG を中和することによつて排卵反応を低下させていることを示唆するものである．この結果は，Maver et al.（1968）が，家兎の反復過排卵において，排卵反応に低下が認められ

るのは排卵誘起ホルモン（hCG, LH）に対する抗体が産生されるためとする結果を支持するものであった[16]．また，家兎において hCG に対する抗体は従来の報告よりも早期に産生されていることが判明した[5,16]．

マウスにおいては，5日間隔で過排卵処理を反復した場合，2回目の処理で抗体が陰性であるのにもかかわらず排卵数の低下が認められた．この時点における排卵数低下の要因は抗体の関与では説明できず，卵巣の疲労あるいは卵胞の黄体化などの要因が推察される．これは，2回目処理までの間隔を10日に延長した場合，この排卵反応の低下をほぼ完全に防止することができたことによる．しかし，10日間隔で3回目の処理では，抗 hCG 抗体が高い抗体価を示すと同時に，排卵陽性率，排卵数および卵巣重量は急激に低下することが認められた．石島らは，マウスを用いて5日間隔で過排卵処理を反復した結果，今回の結果よりも早期に PMSG に対する拮抗物質の産生が認められることを報告している[18]．しかしながら，これは bioassay による検討であることから，今回の結果と比較した場合，抗 hCG が PMSG の卵胞発育作用を抑制したものと考えられる[19,20]．

今回，実験に用いた間接赤血球凝集反応は抗 PMSG 抗体と抗 hCG 抗体が互いに交互反応を示さないこと，また bioassy による力価とほぼ平衡することを著者らはすでに確認しており（未発表），マウスにおける排卵反応低下の要因としても抗 hCG 抗体が強く関与していることが示唆された．

一般に，booster 投与された抗原に対する抗体価は booster 投与の1週間から10日後に最高値を示すとされているが，hCG および PMSG でも同様であった．すなわち，マウスに5日間隔で4回の過排卵処理を反復した後の抗体価は4回目処理後5日目より10日目でより高値を示した．排卵反応は5日後より10日後の試験区でより低い成績を示した．また，5回目処理までの間隔をさらに30日まで延長すると，抗体価の低下とともに排卵反応は徐々に回復した．

このことから，過排卵誘起処理の反復による排卵反応の低下はこれまで言われているように単に再処理までの日数延長によつて防止し得るものではなく，排卵反応は抗性腺刺激ホルモン抗体価と密接に関連して推移することが示された．したがつて，今後，胚移植あるいは実験用卵子を採取する目的で同一個体から短期間に多数の卵子を採取するためには，抗体の産生を誘起しない処理方法について検討する必要がある．すなわち，各種ホルモン製剤の抗原性，排卵誘発系ホルモンとしての LH-RH の有効性および免疫抑制剤の応用などについて検討する必要があるものと考えられる．

文　献

1) Willet, E. L., Buckner, P. J. and McShan, W. H.: Refractoriness of cows repeatedly superovulated with gonadotrphins. J. Dairy Sci., 36 : 1083, 1953
2) 石島芳郎，佐久間勇次：性腺刺激ホルモンによるマウスの反復過排卵誘起，日不妊誌，22 : 245, 1977
3) Lubbadeh W. F.: Repeated superovulation with nonsurgical recovery of embryos in dairy cows. Dissertation Abst. Int., B, 40, 3602, 1980
4) 須山隆行，山海　直，金山喜一，遠藤　克，佐久間勇次：家兎の FSH による反復過排卵における排卵数の推移と経腟採卵法に関する研究，第78回日本畜産学会講演要旨集，10, 1986
5) 石島芳郎：反復過排卵処理家兎の排卵反応の推移，獣医畜産新報，733 : 26, 1982
6) 穴吹一広，石島芳朗，平林　忠：マウスの反復過排卵誘起，とくに短期間の反復処理の影響，畜産の研究，31 : 899, 1977
7) Jainudeen, M. R., Hafez, E. S. E. Gollnick, P. D. and Moustafa, L. A.: Antigonadotropins in the serum of cow following Repeated therpeutic Pregnant Mare Serum injections. Am. J. Vet. Res., 27 : 669, 1966
8) 安田泰久，高瀬守史，保坂安太郎：ゴナドトロピン連続投与によるアンチホルモン産生に関する実験的研究，第2報　マウスにおける試験，家畜繁殖誌，7 : 21, 1961
9) 伊東伸浩，金山喜一，遠藤　克，佐久間勇次：間接赤血球凝集反応による PMSG, HCG の抗体価測定法の検討，日本獣医学会第99回講演要旨集，59, 1985
10) 杉江　佶，相馬　正，福光　進：牛の人工受胎に関する研究，反復多排卵誘起処置について（続報），日本畜産学会第62回大会要旨：49, 1973
11) 穴吹一広，石島芳郎，平林　忠：マウスの反復過排卵誘起，とくに性周期を考慮した反復間隔について，畜産の研究，32 : 1255, 1978
12) 金山喜一，矢部勝弘，佐久間勇次：マウスの反復過排卵処理における処理間隔の排卵反応の関係，日本大学農獣医学部学術研究報告，39 : 171, 1982
13) 小野元雄，武石昌敬：Antichorionic Gonadotropin の補体結合反応に関する研究，東京獣畜誌，10 : 1, 1960
14) 石橋　功，曳野哲也：成熟ラットの排卵反応と卵胞数に及ぼす反復過排卵処理の影響．日本畜産学会第77回大会要旨：59, 1985
15) 遠藤　克，金山喜一，佐久間勇次：反復過排卵処置における反応低下要因の解析—ハムスターの片側卵巣摘出後の代償性排卵反応について，第32回日本実験動物学会総会講演要旨集：54, 1985

16) Maurer, R. R., Hunt, W. L. & Foote, R. H.: Repeated superovulation following administration of exogenous gonadotrophins in Dutch-belted rabbits. J. Reprod. Fert., 15: 93-102, 1968
17) 遠藤 克，金山喜一，佐久間勇次：マウスの反復過排卵誘起に関する研究，特にFSHの排卵誘起能について，日不妊学会第29回講演要旨，142, 1984
18) 石島芳郎，穴吹一広，平林 忠，伊藤雅夫，大沢雄治，神田 晋：反復過排卵処理マウス血清中の反応抑制物質の検索，日不妊誌，24：1, 1979
19) 大滝恒夫，笹本修司：抗絨毛性性腺刺激ホルモン血清（Anti-hCG）が妊馬血清性性腺刺激ホルモン（PMS）の生物学的作用を抑制する可能性について，家畜繁殖誌，14：139, 1969
20) 大滝恒夫：抗絨毛性性腺刺激ホルモン血清の生物学的作用について，家畜繁殖誌別輯，17：XXV, 1971

The ovulation response and changes in antigonadotropic hormone antibody levels associated with repeated inducement of superovulation in rabbits and mice

Tuyoshi Endo, Nobuhiro Ito, Kiichi Kanayama and Yuzi Sakuma

Department of Veterinary Physiology, College of Agriculture and Veterinary Medicine, Nihon University

Repeated superovulation treatment on the same animal results in reduced ovulation response. As the cause for this, several factors have been mentioned including the functional fatique of the ovary and the production of immunoantibody against gonadotropic hormones, which are heterologous proteins; yet no difinite conclusion has been reached.

The author conducted superovulation treatment repeatedly on rabbits and mice and studied the resulting ovulation response and the changes in antigonadotropic hormone antibody levels.

The superovulation was achieved with PMSG and hCG; the treatment was repeated three to five times at intervals of 30 days for rabbits and 5 to 30 days for mice. The antigonadotropic hormone antibody levels were determined on serum by the indirect hemagglutination test.

As a result, it was found that repeated superovulation reduced the ovulation response and elevated antigonadotropic hormone antibody levels in the blood of both rabbits and mice. When mice with the reduced ovulation were less frequently treated with superovulation, the ovulation response was restored to normal and the antibody levels decreased.

The changes in the ovulation response and in the antigonadotropic hormone antibody levels associated with repeated superovulation treatment were thus demonstrated.

（受付：昭和61年12月10日）

日本不妊学会雑誌
第32巻第4号 1987

抗ブタ透明帯抗体の *In Vitro* 受精阻止作用

Effects of Anti-pig-zona Antibodies on Fertilization *in vitro*

京都大学医学部婦人科学産科学教室
林　清士　野田洋一
Seiji HAYASHI　Yoichi NODA
高井一郎　森　崇英
Ichiro TAKAI　Takahide MORI
Department of Gynecology and Obstetrics, Faculty of Medicine, Kyoto University

京都大学農学部畜産学教室
永井　卓　入谷　明
Taku NAGAI　Akira IRITANI
Department of Animal Science, College of Agriculture, Kyoto University

ブタ卵に抗ブタ透明帯抗血清を作用させると，2^{10} 希釈で蛋白分解酵素に抵抗性を示し始め，2^{9} 希釈で間接螢光抗体法（IF）で透明帯外層に螢光が認められ，2^{4} 希釈で暗視野顕微鏡下に抗体の沈降層が観察された．25%の抗血清処理では精子の透明帯への結合阻害が認められると共に受精率が25.9%となり，対照の69.0%に比して有意な受精阻害がみられ，50%抗血清処理ではほぼ完全な受精阻害が示された．一方，マウス卵と抗ブタ透明帯抗血清との交叉反応性は低く，蛋白分解酵素に抵抗性を示さず，2^{0} 希釈で螢光は認められるが，抗体の沈降層を形成せず，75%抗血清処理にても受精阻害はみられなかつた．IF で 2^{10} の抗体価の抗血清由来の IgG 処理でも同様であつた．以上より，われわれが得た抗ブタ透明帯抗体には *in vitro* 受精阻止作用があり，その第1 step として精子結合阻害が起こること，そして受精阻害には透明帯に沈着する抗体量が大きく関係することが示唆された．

(Jap. J. Fert. Ster., 32(4), 649-658, 1987)

緒　言

近年，ハムスター卵巣に特異抗原が存在し，それが卵の透明帯に局在すること（Ownby & Shivers, 1972），そして卵巣抽出液に対する抗体で卵を試験管内で処理すると受精が阻害されることが報告されている（Shivers et al., 1972）．この発見が契機となつてマウス（Jilek & Pavlok, 1975），ラット（Tsunoda & Chang, 1976）でも同様の事実が *in vivo*, *in vitro* で確認され，さらには異種の受精をも阻害することが齧歯類で示された（Tsunoda & Chang, 1976）．一方，ブタ透明帯とヒト透明帯との間に共通抗原性があることが示され（Sacco, 1977, Takai et al., 1981），さらに，原因不明不妊婦人の血中にはブタ透明帯を標的とした間接螢光抗体法により抗透明帯抗体が検出され，抗透明帯自己抗体による不妊が存在するのではないかとの議論がなされている（Shivers & Dunbar, 1977, Mori et al., 1978）．そして抗透明帯抗体による受精阻止の機構の解明や，抗透明帯自己抗体の有する病因論的意義の解明の見地から，これまで多くの研究者によつてブタ透明帯抗原の解析が進められ報告されている（Dunbar et al., 1980., Sacco et al., 1981., Yurewicz et al., 1983）．同様の見地からわれわれもブタ透明帯抗原の大量収集法の開発（Noda et al., 1981）およびブタ透明帯構成成分である糖蛋白の分離精製とその Characterization を行なつてきており（Noda et al., 1983a），この糖蛋白を用いてラテックス凝集反応による抗透明帯自己抗体の検出法を開発した（Noda et al., 1983b）．一方，抗ブタ透明帯抗体

の受精阻止作用を *in vitro* で検討した報告は少なく，しかもブタ体外受精法が最近まで確立されていなかつたので同種の系での検討はなされていない．抗ブタ透明帯抗体の受精阻止作用は主に *in vivo* で検討されており，ブタ透明帯抗原を active immunization すると，イヌ（Shivers et al., 1981），ウサギ（Wood et al., 1981），サル（Gulyas et al., 1983）の妊娠が阻害され，また抗ブタ透明帯抗体の passive immunization でブタ，ウシ，ヒツジ，ウサギ，マウスの妊娠が阻害されるという報告がある（Tsunoda et al., 1981）が，これら報告にみられる妊娠の阻害が受精阻害に起因するのかどうかについては尚不明であり，これを知るためには *in vitro* での抗ブタ透明帯抗体の作用を検討する必要があると考えられる．最近，Iritani et al.（1978）および Nagai et al.（1983）によつてブタ体外受精法が確立されたので，今回われわれが作製した抗ブタ透明帯抗体の受精阻止効果およびその様式をブタ体外受精の系を用いて検討した．また異種の系であるマウス体外受精に及ぼす影響も併せて検討し，若干の考察を加えたので報告する．

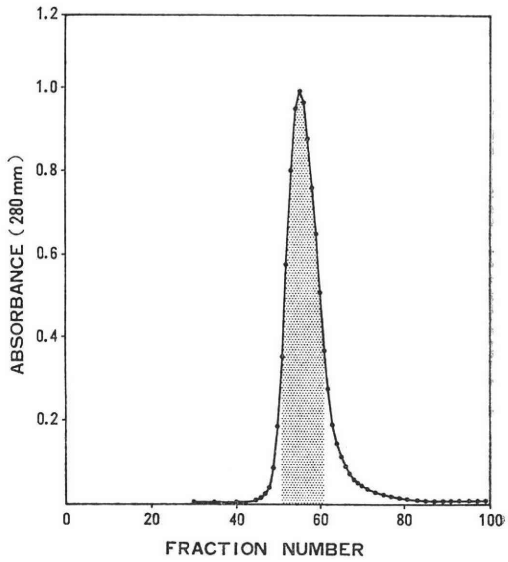


図1　可溶化透明帯抗原のセファデックス G-100カラムによる溶出パターン．
Fraction number 55を頂点とする単一ピークを形成したので51より61までを集めて免疫原とした

方　法

1．免疫原の準備

免疫原は既にわれわれが報告した方法を用いて作製した（Noda et al., 1981., Noda et al., 1983）．電動式卵胞破砕機により4500コのブタ卵巣を破砕し，得た卵胞液よりガラスウール処理，ステンレスネット，サランネットによる濾過，170×g 15秒の低速遠沈，50%遮糖密度勾配遠沈等の操作によつてこわれていない卵子以外の夾雑物を除去した．ホモジネート操作により卵子の構築を破壊したのち，50%遮糖密度勾配遠沈により卵細胞成分を除去し，透明帯成分のみを収集した．凍結乾燥した透明帯標品（17.4mg）を0.1M Naborate（pH 10.0, 60°C, 3 hr）で可溶化したのち，12000×g 30min の遠沈で不溶部分を除去した．上清を Diaflo cell（PM-10）を用いて1.6mg protein/ml に濃縮してから室温で Sephadex G-100カラム（Pharmacia）（2.5×40cm）にてゲル濾過した．回収した不溶残渣は透析膜による脱塩の後，凍結乾燥を行ない，重量測定を行なつて可溶化効率の算定を行なつた．カラムは0.1M Na-borate, pH 10.0で平衡させたものを使用し，flow rate は4 ml/h であり，各 fraction は1.05ml/tube とした．溶出パターンは280nm の吸光度で測定すると fraction number 55を頂点とする単一ピークを形成したので fraction number 51より61までを集めた（図1）．この回収した分画を Weber et al.（1972）の方法にしたがい，7.5% SDS, pH 7.2の条件下で電気泳動を行ない，蛋白のパターンを検定した．図2に示す如く，分子量6万および9万6千に相当する α, β の2種の糖蛋白が検出された．これを免疫原とした．この免疫原は可溶化透明帯標品の79%に相当（6.9 OD at 280nm, 10.2mg protein）した．また，可溶化効率，カラム回収率はそれぞれ94%，98%であつた．

2．抗ブタ透明帯抗血清および IgG 分画の作製

Phosphate-buffered saline（PBS）（20mM Na-phosphate, pH 7.2）で免疫原を透析したのち，10μg protein in 0.5ml PBS に調整した．1回の免疫で使用する抗原量は蛋白量で10μg とし，同量の Freund's complete adjuvant にて懸濁し，雄 New Zealand White ウサギ（約2.5kg）の背部に皮内注射することによつて抗血清を作製した．booster injection は約2週間毎にくり返すと共に免疫の前に採血をした．PBS と adjuvant のみを同様のスケジュールで注射して得た血清を対照血清とした．血清は56°C 30分の加熱によつて非働化し，45μm のミリポアフィルターにて滅菌した．実験には4回の booster injection の2週間後に採血した血清を用いた．血清の一部を硫安分画（45%および40%）し，Sephadex G-25カラムで脱塩して，γ-globulin 分画を得た．これを Protein A-Sepharose CL-4B affinity chromatography にて IgG 分画に精製した（Goding, 1978）．この際，得られた main peak 部分と goat anti-rabbit

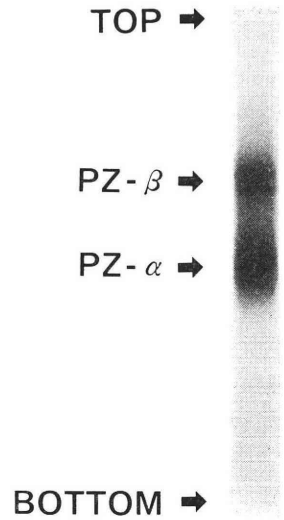


図 2　免疫原の電気泳動パターン．セファデックス G-100カラムにより回収した分画を7.5% SDS, pH 7.2の条件下で電気泳動を行ない蛋白のパターンを検定した．分子量6万及び9万6千に相当する2種の糖蛋白が検出された

IgG anti-serum との免疫拡散法，免疫電気泳動法によつてこれが主として IgG を含有する標品であることを確認した．IgG 標品は体外受精の培養液である modified Krebs-Ringer-Bicarbonate solution (mkRB) (Toyoda et al., 1971) で透析し，蛋白濃度を70mg/ml に調整したのち実験に供した．

この様にして得た抗血清の反応の臓器特異性については，ブタの58種の臓器の新鮮凍結切片を標的とする間接螢光抗体法を用いて検討したところ，ブタ臓器による吸収操作なしでも，透明帯とのみしか反応しないものであることがすでに示されている (Takai et al., in press)．

3.　抗ブタ透明帯抗体の抗体価および他種の透明帯との交叉反応性

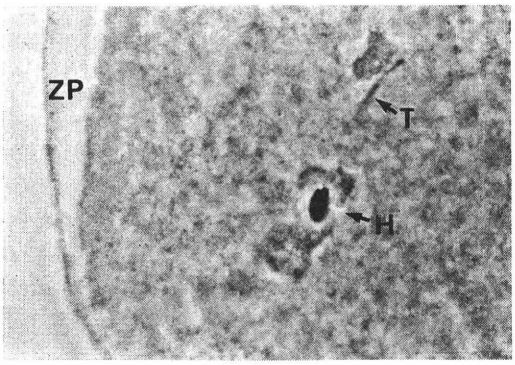
抗血清および IgG 標品の抗体価，ならびに種交叉反応性はブタまたは各種動物の卵を標的構造とする Zona Precipitate 法，間接螢光抗体法 (indirect Immunofluorescence ; IF)，Zona Dissolution Test により検討した (Tsunoda et al., 1979)．標的構造である卵はマウス卵のみ過排卵処理卵を用いたが，他の種（ヒト，マントヒヒ，イヌ，ネコ，クマ，ウシ，ヒツジ，ウサギ，モルモット，ラット，ハムスター）は卵胞卵を用いた．なおヒト卵胞卵は婦人科疾患にて摘出された卵巣より集卵し，患者の同意を得て実験に供した．卵は0.1% hyaluronidase 処理またはピペット操作により裸化卵子としたのち，2倍希釈系列の抗血清または IgG 標品を37°C 30分間反応させ，洗滌して過剰の抗血清等を除去したのちに暗視野顕微鏡下に光散乱性の沈降層の有無を検査した (Zona Precipitate 法)．次に卵子を fluorescein isothiocyanate でラベルしたブタ抗ウサギ免疫グロブリン抗血清 (FITC : DACO-Immunoglobulins Ltd, Copenhagen) と37°C で30分間反応させたのち，螢光顕微鏡 (Olympus model BH-RFL, Tokyo) 下に螢光の有無を検討した（間接螢光抗体法)．非特異的螢光を除外するために FITC は PBS で80倍に希釈して使用した．それぞれ沈降層，螢光を与えうる最大希釈数の逆数をもつて抗体価，交叉反応性を表現した．また，Zona Dissolution Test に関しては IF と同様に卵に抗血清を作用させたあと，37°C で蛋白融解酵素である1% pronase (化研プロナーゼ P) を作用させ，実体顕微鏡下に透明帯が完全に消失するまでに要する時間を計測した (Zona Dissolution Test)．

4.　ブタ体外受精に与える抗体の影響

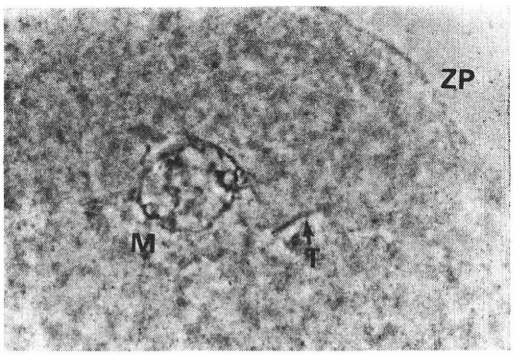
ブタ体外受精は Nagai at al. (1983) の方法に準じて行ない，培養液は chemically defined である mkRB に4 mg/ml のウシ血清アルブミン (BSA) を加えたものを用いた．屠場で未熟ブタ (Landrace 種80-100kg) より摘出された卵巣を採取し，35°C に保つたまま摘出後1時間以内に研究室に持ち帰つた．直径2-5 mm の小卵胞を乱切し，卵核胞期の卵胞卵を収集し，洗滌ののち27時間成熟培養した．卵を機械的に裸化卵子としたのち25%または50%の血清（対照又は抗血清）を含む培地に移し，さらに1時間培養した．一方，精子は精巣上体より採取し，未経産卵胞期のメスブタの摘出子宮内にて37°C で4時間前培養して受精能を獲得させた．卵を洗滌して過剰の血清を除去したのち，$1.5\text{-}2.0\times10^6$/ml の精子を加えて媒精した．20時間の培養の後に固定する前に80stroke/min. で15分間の振盪を加えて付着精子数の変化を実体顕微鏡下に50%対照・抗血清群の間で比較した (Shaking test)．次に固定ののち25% aceto-alcohol で脱脂，1% aceto-orcein で染色し，受精の有無を検討した．卵の成熟段階に関係なく，膨化精子頭部または雄性前核とそれに対応する精子尾部が認められる卵はすべて受精卵と判定した．(図3-a, b)

5.　マウス体外受精に与える抗体の影響

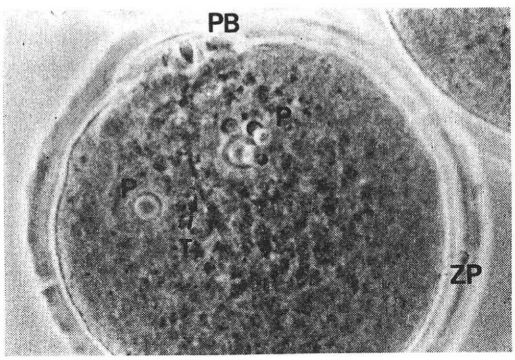
マウス体外受精は Toyoda et al. (1971) の方法に準じて行ない，培養液はブタの場合と同様とした．実験動物として雄は15週齢，雌は8週齢の ICR マウスを用いた．雌マウスにそれぞれ10単位の PMSG, hCG を56時間間隔で腹腔内投与し，過排卵を惹起し，hCG 注射の14時間後に卵管膨大部より排卵卵子を採取した．



a



b



c

図 3　体外受精卵（×400）

Fig. 3-a, b ブタ体外受精卵を示す．卵の成熟段階に関係なく膨化精子頭部（H），又は雄性前核（M）とそれに対応する精子尾部（T）が認められる卵はすべて受精卵と判定した．

Fig. 3-c マウス体外受精卵を示す．雌雄両前核(P) と精子尾部（T）そして第2極体（PB）が認められる

0.1% hyaluronidase 処理によつて裸化卵子としたのち50%または75%の血清添加培地または IgG 標品内で1時間培養した．一方，精巣上体尾部を切離して採取した精子は培養液内で1時間前培養することによつて受精能を獲得させた．卵を洗滌したのち0.5-1.5×10^6/ml の濃度で媒精し，さらに5時間培養した．

2.5% glutaraldehyde-10% neutral formalin で固定，0.25% aceto-lacmoid で染色したのち受精，多精子侵入，単為発生，媒精後の変性について検討した．雄性前核または膨化精子頭部とそれに対応する精子尾部，雌性前核そして第二極体が認められる卵のみを受精卵と判定した（図3-c）．

結　果

1．抗ブタ透明帯抗体価

間接螢光抗体法（IF）で抗体価の推移を追跡すると，抗体価は初回免疫後2週間で2^2，第1 booster injection 後は2^7，第2 booster injection 後は2^9となり，以後は booster injection に拘らず2^9以上に上昇しなかつた（図4）．そこで以後の実験には IF で抗体価2^9である第4 booster injection 後の血清を用いた．また．この血清より得られた IgG 標品（70mg/ml）の抗体価は IF にて2^{10}であつた．

2．抗ブタ透明帯抗体の種交叉反応性

間接螢光抗体法で抗体価2^9の抗血清を作用させると，マウス卵は原血清（2^0）でのみ螢光が認められ，ヒト卵は2^3希釈で螢光が観察された．そして抗ブタ透明帯抗体はラットを除く11種の透明帯と交叉反応性があることが示されたが，交叉反応性の程度は図5に示す如くである．

Zona Precipitate 法はブタ，マウス，ヒト卵についてのみ検討したが，ブタで2^4希釈の血清，また2^6希釈の IgG 標品処理で沈降層が観察されたが，マウス・ヒト卵では原血清処理でも沈降層がみられなかつた．ヒト卵は IgG 標品原液の処理によつてはじめて沈降層が観察されたが，マウスではみられなかつた．Zona Dissolution Test はブタおよびマウス卵についてのみ検討した．抗血清を作用させたマウス卵および対照血清処理のブタ卵の透明帯は pronase 作用後約3分以内で消失したが，抗血清を作用させたブタ透明帯は蛋白融解酵素に対して濃度依存性に抵抗性を示し，原血清を作用させた場合，透明帯が融解消失するのに約17分を要した（図6）．

3．ブタ体外受精に与える抗体の影響

卵は成熟段階によつて精子に対する感受性が異なり，成熟卵のほうがよりすぐれた受精能を有する（Iwamatsu & Chang, 1972）ことはよく知られた事実であり，対照群と実験群との間に卵の成熟率に有意差がないときにはじめて抗体の精子侵入率への影響を比較できると考えられる．今回の実験では serum free，25%血清群で第二減数分裂中期（Metaphase second stage；M II）

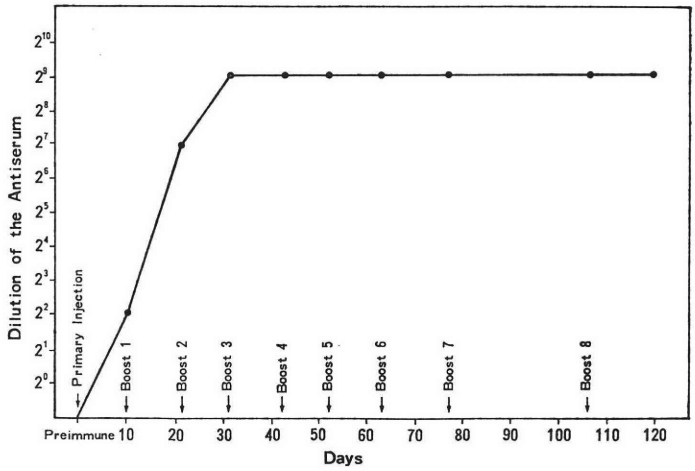


図 4　抗ブタ透明帯抗体価の推移.
第 2 booster injection 後は booster injection に拘らず抗体価の上昇は認められなかつた.

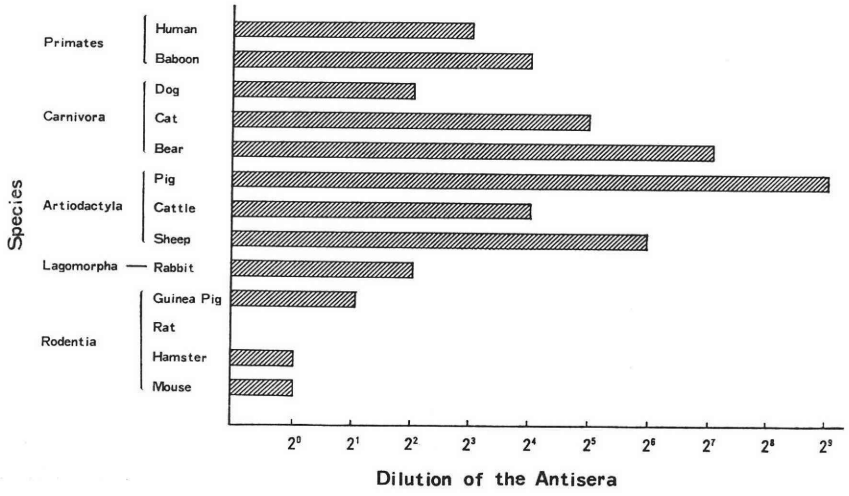


図 5　抗ブタ透明帯抗血清の種交叉反応性.
抗血清の 2 倍希釈系列を用いて各種卵を標的構造とする間接螢光抗体法を行い，螢光を与えうる最大希釈数の逆数をもつて交叉反応性を表現した

まで成熟した卵は50%をこえたが，50%血清群では40%以下であつたので血清の卵子成熟に対する悪影響も考えられたが，対照血清群と抗血清群との間に卵の成熟率に有意差は認められなかつたので，卵への精子侵入率の比較検討はできると考えられた．受精率は25%対照血清群と抗血清群でそれぞれ69.0%，25.9%となり，$P<0.001$ ($\chi^2=36.999$) の確率で有意に阻害された．さらに50%抗血清群では受精率は1.6% (1/64) とほぼ完全な受精阻害が観察された．またブタ体外受精系は元来著明な多精子侵入の系であるが，抗血清処理によつて卵1コ当りの平均侵入精子数の減少も観察された (表1)．また，固定する前の Shaking Test では対照・抗血清群の透明帯付着精子数はどちらも無数であつたが，15分間の振盪の後には対照群 (n=81) は依然無数であるのに対して，抗血清群 (n=64) では平均8.7匹と著明に減少した (図7)．

4．マウス体外受精に与える抗体の影響

Serum free，50%対照血清群の受精率は60%以上で，しかも50%対照血清群と抗血清群との間に多精子侵入，単為発生，媒精後の変性率に有意差は認められなかつた

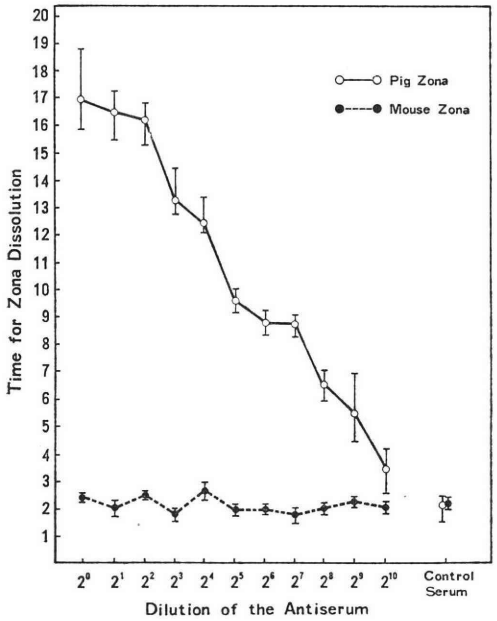


図6　Zona Dissolution Test.
縦軸は透明帯融解に要する時間，横軸は卵に作用させた抗血清の濃度を示す．抗血清処理ののち，1％プロナーゼを作用させ，実体顕微鏡下に37°C で透明帯が完全に消失するまでに要する時間を計測した

ので，50%血清群は抗血清の受精に与える影響を検討するのに適していると考えられた．しかし，対照群と抗血清群との間で受精率に有意な抑制は認められなかった（$\chi^2=0.221$）．75% 血清群では単為発生率が有意に増加（$P<0.05$, $\chi^2=5.975$）したので，75% 血清群は検定に適当な系ではないと考えられた．また比較できると仮定しても，有意な受精抑制は観察されなかった（$\chi^2=0.983$）．また抗血清由来の IgG 群では75%抗血清より約2.7倍の抗体価を持つにも拘らず受精率は79.7％となり，対照血清由来の IgG 群の71.2%との間に受精抑制は認められなかつた．また IgG 標品作用群では，血清作用群にみられた卵の activation である単為発生増加は観察されなかつた（表2）．

考　察

今回，われわれの得た抗ブタ透明帯抗体はブタ *in vitro* 受精を阻害することが明らかに示された．抗ブタ透明帯抗体の *in vitro* での受精阻止作用を検定する場合，先ず第1に同種の系での検討が必要であるが，ブタ体外受精法が確立されていなかつたので現在まで検討されることがなかつた．齧歯類の透明帯に対する抗体が *in vitro* で受精を阻害すること，そしてその際，sperm-zona interaction（SZI）の阻害がみられること（Shivers et al., 1972）より抗ブタ透明帯抗体については SZI の阻害の有無のみが検討され，その結果によつて受精阻害が推定されてきた（Sacco et al., 1983）．各種哺乳動物の体外受精法が短期間に発達してきたにも拘らず，ブタ体外受精法の確立が比較的遅れたことの理由の1つとして，ブタ精子の受精能賦活の困難さが挙げられる．Iritani et al.（1978）はブタ射出精子・精巣上体精子をそれぞれ培養液内，摘出ブタ卵管内，摘出ブタ子宮内で前培養して体外受精を行なつた結果，射出精子より精巣上体精子の方が体外で受精能を獲得しやすいとしており，26.4%の受精率を報告している．Nagai et al.（1983）は摘出ブタ子宮腔内でより高濃度の精巣上体精子を用いて前培養し，受精能を獲得させ，安定して70%以上の受精率を実現した．そして，1984年になつてメス生殖道を用いずに試験管内で精巣上体精子を培養し，受精能を獲得させる方法が確立された（Nagai et al., 1984）．Sac-

Table 1　Effect of Aniti-pig-zona Antiserum on Fertilization *in vitro* of Pig Eggs

Treatment	Number of Eggs				No. of fertilizing sperm/no. of fertilized eggs (mean)
	Examined	at Metaphase II (%)	Fertilized (%)	Unfertilized	
Serum free	62	34(54.8)	45(72.6)	17	109/45(2.4)
25% Control Serum	100	52(52.0)	69(69.0)	31	499/69(7.2)
25% Antiserum	108	68(63.0)[a)]	28(25.9)[c)]	80	68/28(2.4)
50% Control Serum	81	32(39.5)	60(74.1)	21	303/60(5.1)
50% Antiserum	64	23(35.9)[b)]	1(1.6)[d)]	63	1/1 (1.0)

a) & b)　No statistical significance between control serum and antiserum groups
　a) $\chi^2=2.123$　b) $\chi^2=0.072$
c) & d)　$P<0.001$ compared with control serum group determined by chi-square
　a) $\chi^2=36.999$　b) $\chi^2=74.186$

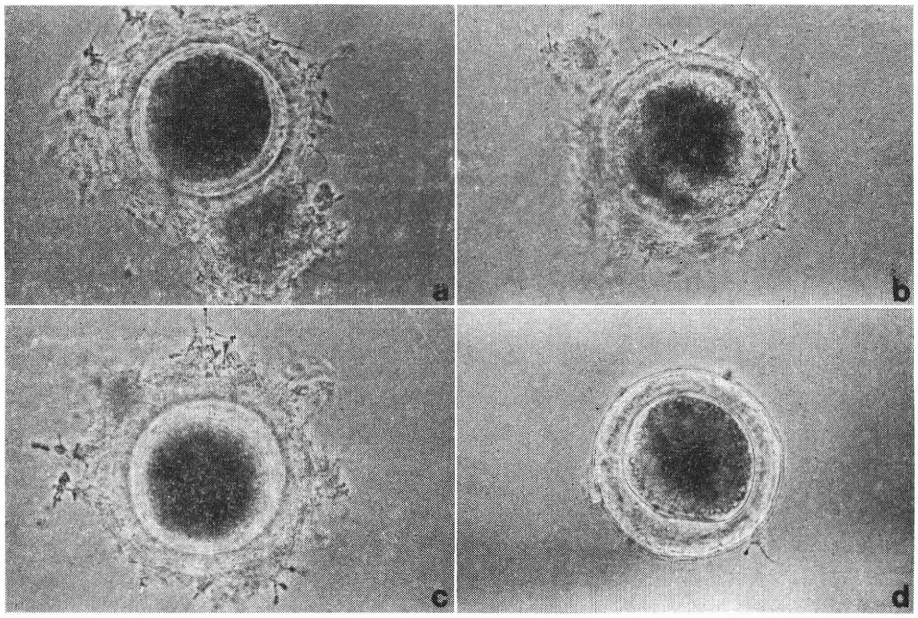


図 7　Shaking Test. (×400)
Fig. 7-a, b はおのおの対照，抗血清群の媒精20時間後の透明帯の精子付着状況を示す．Fig. 7-c, d は 80stroke/min. 15分後の精子付着状況を示す．c の対照群ではなお無数の精子付着がみられるが，d の抗血清群では平均8.7匹と著明な減少が観察される

Table 2　Effect of Anti-pig-zona Antibodies on Fertilization *in vitro* of Mouse Eggs

Treatment	Number of Eggs					
	Examined	Fertilized (%)	Unfertilized	Polyspermy (%)	Parthenogenetic (%)	Degenerated (%)
Control	74	49(66.2)	25	5(10.2)	5(6.8)	6(8.1)
50% Control Serum	82	50(61.0)	32	1(2.0)	9(11.0)	12(14.6)
50% Antiserum	75	42(56.0)[a)]	33	2(4.8)	12(16.0)	10(13.3)
75% Control Serum	63	25(39.7)	38	1(4.0)	17(27.0)	11(17.5)
75% Antiserum	57	15(26.3)[a)]	42	1(6.7)	25(43.9)[c)]	2(3.5)
Control Serum IgG	53	38(71.2)	15	4(10.5)	0(0.0)	6(11.3)
Antiserum IgG	69	55(79.7)[b)]	14	7(12.7)	0(0.0)	6(8.7)

a) No statistical significance between control serum and antiserum groups by chi-square test.
b) Not a significant difference between control serum IgG and antiserum IgG groups.
c) Significant greater than control group at $P<0.05$ ($\chi^2=5.975$)

co et al. (1983) は SZI の阻害をみるのにブタ射出精子を試験管内で2時間前培養して用いているので，受精能を獲得していない精子と透明帯との間の interaction を観察している可能性が大きく，この結果を持つて受精阻害の有無を推論することは危険である．われわれは今回，Iritani et al. (1978) および Nagai et al. (1983) によつて確立されたブタ体外受精法を利用して抗ブタ透明帯抗体にも齧歯類の透明帯に対する抗体と同様に *in vitro* で受精阻止作用があることをはじめて明らかとした．

ブタ卵に抗ブタ透明帯抗血清を作用させると，2^{10} 希釈より蛋白分解酵素に抵抗性を示し始め，2^9 希釈より螢光抗体法で透明帯外層に螢光が認められ，2^4 希釈より暗視野顕微鏡下に抗体の沈降層が観察された．そして，さらに高濃度の血清を作用させると，透明帯への精子結合阻害がみられ，2^2 希釈で有意な受精阻害が観察され，

2^1 希釈ではほぼ完全な受精阻害が観察された．そして受精阻害が発現する血清濃度では蛋白分解酵素に対する抵抗性は著明となり，透明帯消失に8－9培の時間（16-17分）を要した．このことは受精阻害が発現するためにはある程度以上の量の抗体沈着が必要であることを示唆すると考えられる．Tsunoda et al.（1979）はマウスでは透明帯外層への沈降層形成が受精阻害を最も反映するとしているが，今回のブタを用いた実験でも沈降層を形成する血清濃度以上でなければ受精阻害が起らず，この報告を支持する結果となつた．

マウス透明帯は抗ブタ透明帯抗血清と交叉反応性を示したが，IF で 2^0 と交叉反応性が低く，また沈降層の形成，蛋白分解酵素に対する抵抗性の増大等は観察されず，さらに75%抗血清処理によつても有意な受精阻害はみられなかつた．また，IF で 2^{10} の抗体価を持つ抗血清由来の IgG で処理しても沈降層形成・受精阻害は観察されなかつた．これはマウス透明帯と抗ブタ透明帯抗体との交叉反応性が低いために充分な抗体の沈着が起らず，そのため受精阻害に至らなかつたものと解釈できる．Sacco et al.（1981）はマウスにブタ透明帯を能動免疫したところ，ブタ透明帯に対する抗体価の著明な上昇（IF で 10^4 以上）がみられたにも拘らず妊娠の阻害が起らなかつたと報告している．彼らはこの報告の中でマウス透明帯を抗マウス透明帯抗体で処理すると沈降層が観察されると共にマウス精子の接着阻害がみられるが，抗ブタ透明帯抗体で処理しても沈降層形成および精子接着阻害は観察されないとしており，われわれの結果と表裏一体の結果を提示している．異種の系で抗透明帯抗体が受精阻害を発現するためには同種の場合より高濃度の抗体が必要であり，また透明帯の抗原性が近似であればある程，受精阻止効果が大きいという事ができる．

しかし，今回のブタ透明帯との共通抗原性の検討結果より考えて受精阻害が起りがたいと考えられる動物種でも，能動免疫（イヌ（Shivers et al., 1981），ウサギ（Gwatkin et al., 1980））や受動免疫（ウサギ・マウス（Tsunoda et al., 1981））で妊娠阻害が報告されており，*in vitro* に於るとは異なつた要素が *in vivo* に於る受精現象には関与する可能性が示唆されている．例えば *in vivo* では循環抗体が卵に長期に作用する（Shivers et al., 1981）ことや，受精だけではなく着床阻害（Dudkiewicz etal., 1975）の要素が加わることや，夾雑する抗原に対する抗体による作用等が考えられるからである．

さて，抗透明帯抗体の受精阻害の機序については透明帯の精子 receptor に抗体が沈着して精子の結合を阻害するため（Sacco et al., 1984）という意見と，精子 receptor には抗原性がないのでその近傍に沈着した抗体が架橋して精子 receptor を覆つて精子結合を阻害する（Aitken et al., 1982）ためという意見と大きく分けて2つの説がある．今回の実験結果では Shaking Test の結果から考えると，受精阻害の様式は精子の透明帯への接着阻害によるものではなく，結合阻害こそが受精阻害の主たる機序で，これが受精阻害の第1ステップとなるものと考えられ，また同様に受精阻害には抗体沈着量も大きく関係することが明らかにされた．しかし，抗ブタ透明帯単クローン抗体（マウス）を用いたヒト *in vitro* zona penetration test で，透明帯外側に沈降線が認められない場合でも sperm-zona interaction を阻害して zona penetration を阻止する事が報告されており（Mori et al., 1985），抗体の認識部位が精子の透明帯への認識結合に必須の部位（精子レセプター）か，或はその近傍であれば効率よく阻害作用を発揮する事は充分理解しうることである．今回の研究に於ては sperm receptor と受精阻止現象との関係は不明であり，今後の問題として残されている．

今回実験に供した血清は約20%の糖部分を含むブタ透明帯の糖蛋白（Noda et al., 1983）を免疫原として用いてウサギを免疫して得たポリクローナル抗体（Takai et al., in press）であつた．この免疫原は生化学的には電気泳動法によつて2本のバンドとして検出され，他の夾雑蛋白の検出が困難で，得た抗血清はブタ臓器による吸収操作なしでもブタ透明帯にのみしか反応しない特異性の高いものであつた．よつて今まで行なつて来た結果から，1）ブタ透明帯構成糖蛋白を単離しうる方法が確立され（Noda et al., 1983），2）これを用いて透明帯に特異的に反応する抗血清を作成することができ（Takai et al., in press），3）こうして得られた抗血清はブタ *in vitro* 受精を阻害した．よつてブタ *in vitro* 受精系を用いた透明帯を中心とした受精現象解析のための基礎が確立されたものと考えている．

なお，本論旨は第27回日本不妊学会（於東京，1982），第67回近畿産婦人科学会（於大阪，1982），第35回日本産婦人科学会（於大阪，1983），第11回世界不妊学会（於ダブリン市，1983）にて発表した．

文　献

1) Aitken, R. J., Holme, E., Richardson, D. W. and Hulme, M.: Properties of intact and univalent (Fab) antibodies raised against isolated, solubilized, mouse zonae pellucidae. J. Reprod. Fert., 66 : 327, 1982
2) Dudkiewicz, A. B., Noske, I. G. and Shive-

rs, C. A.: Inhibition of implantation in the golden hamster by zona-precipitating antibody. Fertil. Steril., 26 : 686, 1975
3) Dunbar, B. S., Wardrip, N. and Hedrick, J. L.: Isolation, physicochemical properties, and macromolecular composition of the zona pellucida from porcine oocytes. Biochemistry, 19 : 356, 1980
4) Goding, J. W.: Use of staphylococcal protein A as an immunological reagent. J. Immunol. Meth., 20 : 241, 1978
5) Gulyas, B. J., Gwatkin, R. B. L. and Yuan, L. C.: Active immunization of cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis) with porcine zonae pellucidae. Gamete Res., 4 : 299, 1983
6) Iritani, A., Niwa, K. and Imai, H.: Sperm penetration *in vitro* of pig follicular oocytes matured in culture. J. Reprod. Fert., 54 : 379, 1978
7) Iwamatsu, T. and Chang, M. C.: Sperm penetration in vitro of mouse oocytes at various times during maturation. J. Reprod, Fert., 31 : 237, 1972
8) Jilek, F. and Pavlok, A.: Antibodies against mouse ovaries and their effect on fertilization *in vitro* and *in vivo* in the mouse. J. Reprod. Fert., 42 : 377, 1975
9) Mori, T., Kamada, M., Yamano, S., Kinoshita, T., Kano, K. and Mori, T.: Production of monoclonal antibodies to porcine zona pellucida and their inhibition of sperm penetration through human zona pellucida *in vitro*. J. Reprod. Immunol., 8 : 1, 1985
10) Mori, T., Nishimoto, T., Kitagawa, M., Noda, Y., Nishimura, T. and Oikawa, T.: Possible presence of autoantibodies to zona pellucida in infertile woman. Experientia, 15 : 797, 1978
11) Nagai, T., Niwa, K. and Iritani, A.: Effect of sperm concentration during preincubation in a defined medium on fertilization *in vitro* of pig follicular oocytes. J. Reprod. Fert., 70 : 271, 1984
12) Nagai, T., Niwa, K., Iritani, A. and Leidl, W.: Improved rates of sperm penetration *in vitro* of pig follicular oocytes matured in culture. Jap. J. Fert. Ster., 28 : 313, 1983
13) Noda, Y., Kohda, H., Takai, I., Hayashi, S., Shimada, H., Mori, T. and Tojo, S.: Characterization of glycoproteins isolated from porcine zonae pellucidae. J. Reprod. Immunol., 5 : 161, 1983
14) Noda, Y., Mori, T., Takai, I., Kohda, H. and Nishimura, T.: A new method for preparation of pure zonae pellucidae in large quantities from porcine ovaries. J. Reprod. Immunol., 3 : 147, 1981
15) Noda, Y., Yamada, I., Hayashi, S., Takai, I. and Watanabe, E.: A new method for detection of anti-zona activity in human sera using latex agglutination reaction. Experientia, 39 : 926, 1983
16) Ownby, C. L. and Shivers, C. A.: Antigens of the hamster ovary and effects of anti-ovary serum on eggs. Biol. Reprod., 6 : 310, 1972
17) Sacco, A. G.: Antigenic cross-reactivity between human and pig zona pellucida. Biol. Reprod., 16 : 164, 1977
18) Sacco, A. G., Subramanian, M. G. and Yurewicz, E. C.: Active immunization of mice with porcine zonae pellucidae: immune response and effect on fertility. J. Exp. Zool. 218 : 405, 1981
19) Sacco, A. G., Subramanian, M. C. and Yurewicz, E. C.: Association of sperm receptor activity with a purified pig zona antigen (PPZA). J. Reprod. Immunol., 6 : 89, 1984
20) Sacco, A. G., Subramanian, M. C., Yurewicz, E. C., DeMayo, F. J. and Dukelow, W. R.: Heteroimmunization of squirrel monkey (Saimiri sciureus) with a purified porcine zona antigen (PPZA): immune response and biologic activity of antiserum. Fertil. Steril., 39 : 350, 1983
21) Shivers, C. A., Dudkiewicz, A. B., Franklin, L. E. and Fussell, E. N.: Inhibition of sperm-egg interaction by specific antibody. Science, 178 : 1211, 1972
22) Shivers, C. A. and Dunbar, B. S.: Autoantibodies to zona pellucida: a possible cause for infertility in women. Science, 197 : 1082, 1977
23) Shivers, C. A., Sieg, P. M. and Kitchen, H.: Pregnancy prevention in the dog: potential for an immunological approach. J. Am. Anim. Hosp. Asso., 17 : 823, 1981
24) Takai, I., Mori, T., Noda, Y. and Nishimura, T.: Heteroimmunization with isolated human ova. J. Reprod. Fert. 61 : 19, 1981
25) Takai, I., Noda, Y., Hayashi, S. and Mori, T.: Tissue specificity and species cross-reactivity of the porcine zona antigens isolated by gel filtration. Internat. J. Fert., in press
26) Toyoda, Y., Yokoyama, M. and Hosi, T.: Studies on the fertilization of mouse eggs *in vitro*. II. Effects of *in vitro* pre-incubation of spermatozoa on time of sperm penetration of mouse eggs *in vitro*. Jap. J. Animal Reprod., 16 : 152, 1971
27) Trounson, A. O., Shivers, C. A., McMaster, R. and Lopata, A.: Inhibition of sperm binding and fertilization of human ova by

antibody to porcine zona pellucida and human sera. Arch. Androl., 4 : 29, 1980
28) Tsunoda, Y. and Chang, M. C.: Effects of anti-rat ovary antiserum on the fertilization of rat, mouse and hamster eggs *in vivo* and *in vitro*. Biol. Reprod., 14 : 354, 1976
29) Tsunoda, Y., Soma, T., Jinbu, M., Tachiura, K. and Sugie, T.: Effect of anti-pig zona pellucida serum on fertilization in several mammals. Gamete Res., 4 : 231, 1981
30) Tsunoda, Y. Sugie, T. and Mori, J.: Quantitative determination of titers of anti-zona serum. J. Exp. Zool., 207 : 315, 1979
31) Weber, K., Pringle, J. R. and Osborn, M.: Measurement of molecular weights by electrophoresis on SDS-acrylamide gel. Methods Enzymol., 26 : 3, 1972
32) Wood, D. M., Liu, C. and Dunbar, B. S.: Effect of alloimmunization and heteroimmuization with zonae pellucidae on fertility in rabbits. Biol. Reprod., 25 : 439, 1981
33) Yurewicz, E. C., Sacco, A. G. and Subramanian, M. G.: Isolation and preliminary characterization of a purified pig zona antigen (PPZA) from porcine oocytes. Biol. Reprod., 29 : 511, 1983

Effects of Anti-pig-zona Antibodies on fertilization *in vitro*

Seiji Hayashi, Yoichi Noda, Ichiro Takai and Takahide Mori

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

Taku Nagai and Akira Iritani

Department of Animal Science, College of Agriculture, Kyoto University

We studied the anti-fertilization effect of anti-porcine zona antibodies on homologous (pig) and heterologous (mouse) fertilization *in vitro*; antibody titer and species cross-reactivity of zona antigens were examined via indirect immunofluorescene (IF), zona precipitation and zona dissolution using various mammalian ova. The action of anti-porcine zona antiserum on pig ova led to resistance to proteinase at a diliution of 2^{10}, generated fluorescence on the outer surface of zona (IF) at a dilution of 2^9 and showed zona precipitate of antibodies under dark-field microscopy at a dilution of 2^4. Treatment with 25 % antiserum significantly inhibited fertilization, to the rate of 25.9 %, in comparison with 69.0 % in the control group. Further, treatment with 50 % antiserum permitted fertilization of only one of 64 ova, showing almost complete inhibition, with remarkable inhibition of sperm binding on the zona as examined by the shaking test. Under IF, mouse zona exhibited cross reaction with the anti-porcine zona antiserum at a low intensity of 2^0 with no formation of precipitate layer or increased resistance to proteinase. Fertilization was not inhibited even with 75 % antiserum. Treatment with an IgG preparation derived from the antiserum, with a titer of 2^{10} via IF, showed similar results in the mouse. The anti-porcine zona antibodies were shown to have broad spectrum of cross reactions of different intensities with the zonae of 11 species other than rats. The present study is the first to reveal that anti-porcine zona antibodies have an inhibiting effect on homologous *in vitro* fertilization. On the mechanism of the blocking effects, experimental results reveal that sperm binding was inhibited in the first stage of the fertilization and that the amount of antibodies deposited on the zona was strongly correlated both with the inhibition of sperm binding and of fertilization.

(受付：昭和62年5月11日特掲)

日本不妊学会雑誌
第32巻第4号 1987

A STUDY ON THE NUMBER OF SPERMATOZOA REQUIRED IN ARTIFICIAL INSEMINATION INTO THE OVIDUCT IN RABBITS

Kiichi KANAYAMA, Tadashi SANKAI, Tuyoshi ENDO
and Yuzi SAKUMA
Department of Veterinary Physiology, College of Agriculture
and Veterinary Medicine, Nihon University,
Fujisawa, Kanagawa 252, Japan

Abstract: The present study of tubal insemination was conducted on rabbits to elucidate the relation between the number of spermatozoa injected into the oviduct and the fertilization rate. Also the necessary and sufficient number of spermatozoa to obtain embryos was investigated. The animals preliminarily treated with PMSG to induce superovulation were laparotomized under general anesthesia, and semen was injected with a capillary from the tubal fimbria into the oviduct. The semen had been obtained from mature male rabbits by means of the artificial vagina method. It was diluted with the modified Tyrode's solution (Brackett & Oliphant) to concentrations between $\times 5$ and $\times 10^7$. One hour after the insemination, ovulation was induced by the administration of hCG, and 48 to 50 hours later, the oviducts and uteri were perfused to recover the ova.

The amount of diluted semen injected into the oviduct ranged from 0.13 to 0.30 ml. Nine experimental groups were set up according to the semen concentrations used. All the groups yielded morphologically normal embryos, but the fertilization rate differed among them depending on the number of spermatozoa injected. That is, more than 90 % of the recovered ova were uncleaved in the $\times 10^0$, $\times 10^6$, and $\times 10^7$ groups. The best fertilization rate was obtained with the $\times 10^3$ group, in which 14 out of the 16 ova were embryos in normal cleavage stages.

The present experiment thus demonstrated that the number of spermatozoa required for tubal insemination was around 10^3 to 10^4.

(Jap. J. Fert. Ster., 32(4), 659-663, 1987)

Introduction

In the coitus of rabbits, the number of spermatozoa ejaculated into the vagina is approximately 2×10^8 ; less than a few hundred of them are thought to reach the ampulla of uterine tube[1]. It is thus speculated that a mere $1/10^6$ of the ejaculated spermatozoa participates in fertilization. Such restriction of the number of spermatozoa is presumed to be physiologically significant as it will select better spermatozoa and prevent polyspermy.

As already reported in our two previous papers[2,3], we have attempted artificial tubal insemination on rabbits by injecting diluted semen into the oviduct through the tubal fimbria. In those studies, we demonstrated that tubal insemination could lead to normal fertilization and succeeded in obtaining normal young. The number of spermatozoa used in those experiments ranged from 10^5 to 10^6.

Recently, gamete intrafallopian transfer (GIFT)[4,5] has been tried, as a means of fertilization, on sterility cases of unknown cause without tubal obstruction or on oligospermia cases in the urological field. Yet we think that GIFT is technically not as simple as tubal insemination, in which a fewer number of spermatozoa are injected from the tubal fimbria into the oviduct, and that the latter

technique is effective enough to fertilize patients with those diseases.

In our earlier studies[2,3], spermatozoa injected into the oviduct were much more numerous than needed in physiological fertilization. It is inevitable in this procedure that part of semen leaks into the abdominal cavity. As a basis for the application of tubal insemination to the treatment of sterility, it appears essential to establish the number of spermatozoa to be actually injected into the oviduct.

The present paper is to report on our investigation into the relation between the number of spermatozoa used and the fertilization rate in artificial insemination into the oviduct and the necessary and sufficient number of spermatozoa to be used to obtain embryos.

Materials and Methods

The subjects were mature female Japanese white rabbits weighing 2.8 to 3.5 kg. To increase the number of ovulated ova, superovulation treatment was conducted on the animals by administering 50 to 75 i.u. of PMSG into their auricular vein. Seventy-two hours later, they were laparotomized by the midline incision under general anesthesia with a pentobarbital derivative. After the presence of mature follicles was confirmed, semen in various dilutions was injected into the oviduct through the tubal fimbria. The semen had been obtained from mature males by means of the artificial vagina method and diluted to concentrations of $\times 5$ to $\times 10^7$ with the modified Tyrode's solution (Brackett & Oliphant)[6] kept at 37°C with a glass capillary, 0.13 to 0.30 ml of the diluted semen was injected from the tubal fimbria into the oviduct, the whole procedure was carried out aseptically. In injecting semen, care was taken not to case bleeding from the fimbria. One hour after the insemination, 75 i.u. of hCG was administered into the auricular vein to induce ovulation. Those techniques were based on the scheme given in our previous report[3].

Nine experimental groups were set up as to different semen concentrations: undiluted, and diluted to $\times 5$, $\times 10$, $\times 10^2$, $\times 10^3$, $\times 10^4$, $\times 10^5$, $\times 10^6$ and $\times 10^7$. Immediately after the injection, the remaining semen was examined for the viability index of sperm, and the number of viable spermaozoa in the injected semen was calculated.

Forty-eight to fifty hours after the hCG administration, the oviducts and uteri were extirpated and perfused to recover the ova. The ovaries were evaluated for the ovulation points.

Results

Table 1 shows the relationship between the concentration of the semen injected into the oviduct and the number of viable spermatozoa. Some of the rabbits in 4 experimental groups failed to yield ovulated ova. This might be explained as that the physical stimulus inflicted on the tubal fimbria in the course of insemination had prevented the entrance of the ova into the tubal fimbria.

Embryos were obtained from all or part of the animals in all of the 9 experimental groups. Thus, the number of spermatozoa sufficient to effect fertilization by means of tubal insemination showed a wide range of variance. The fertilization rate, however, was distinctly different depending on the number of spermatozoa injected. At the concentrations of $\times 5$, $\times 10$, $\times 10^2$, $\times 10^3$ and $\times 10^4$, embryos were obtained from more than half of the animals. In the $\times 10$ group, in particular, all of the 5 subject rabbits yielded morphologically normal embryos.

In the $\times 10^5$ group, in which embryos were obtained from 3 of the 7 rabbits, the number of injected and viable spermatozoa was between 2.01×10^3 and 1.21×10^2. In the $\times 10^5$ and $\times 10^7$ groups, one rabbit each produced embryos, though the number of injected, viable spermatozoa was less than 100 in both groups.

In the $\times 10^0$ group (the one inseminated with undiluted semen), embryos were recovered from only one out of the the 7 animals. The number of viable spermatozoa in this group ranged from 2.97×10^8 to 1.51×10^7.

Table 2 illustrates the recovery of ova and the fertilization rate for each experimental group. The cleaved ova recovered were found to be in the 2-cell to morula stage. They were morphologically normal embryos seemingly in the process of normal development. Only 5 degenerated ova were noted in the $\times 10^2$ group.

Table 1　Relationship between dilution rate of semen and sperm count

Dilution rate of semen	No. of living sperm deposited	No. of Anim. examined	No. of Anim. yielding ova	No. of Anim. yielding cleaved ova
$\times 10^0$	$2.97\times10^8\sim1.51\times10^7$	7	5	1
$\times$ 5	$4.85\times10^6\sim2.07\times10^6$	3	3	2
$\times 10^1$	$1.44\times10^7\sim8.40\times10^5$	5	5	5
$\times 10^2$	$5.90\times10^6\sim3.86\times10^5$	5	5	4
$\times 10^3$	$3.54\times10^5\sim1.08\times10^4$	5	3	3
$\times 10^4$	$2.60\times10^4\sim875$	6	4	3
$\times 10^5$	2010～121	7	4	3
$\times 10^6$	70～ 7	5	5	1
$\times 10^7$	89～ 1	2	2	1

Table 2　Dilution rate of semen and developing stages of ova recovered

Dilution rate of semen	No. of Anim. examined	Total No. of ruptured points	Total No. of ova recovered	Developing stages of ova						% fertilized
				1	2	4	8	16-	D*	
$\times 10^0$	7	79	17	16	0	1	0	0	0	5.9
$\times 5$	3	56	19	9	3	0	4	3	0	52.6
$\times 10^1$	5	103	52	27	1	21	3	0	0	48.1
$\times 10^2$	5	144	106	48	0	0	3	50	5	50.0
$\times 10^3$	5	43	16	2	0	0	9	5	0	87.5
$\times 10^4$	6	107	43	17	0	1	12	13	0	60.5
$\times 10^5$	7	85	31	23	0	0	7	1	0	25.8
$\times 10^6$	5	68	30	29	0	1	0	0	0	3.3
$\times 10^7$	2	36	10	9	0	1	0	0	0	10.0

* : Ova showing degeneration

The best ovum recovery was found with the $\times 10^2$ group, which obtained 106 out of a total of 144 ovulation points for all subject rabbits. Uncleaved ova were noted in all 9 groups. They might have resulted from either unsuccessful fertilization, fertilization by an abnormal spermatozoon, or polyspermy.

The $\times 10^3$ group gave the best fertilization rate ; 14 out of the 16 recovered ova (87.5 %) were embryos in normal cleavage stages. The second best result was obtained with the $\times 10^4$ group, in which 26 out of 43, or 60.5 %, were normal embryos. The $\times 10^0$, $\times 10^6$ and $\times 10^7$ groups had remarkably lower fertilization rates compared to the other 6 groups. In those groups, more than 90 % of the recovered ova were uncleaved, and the results suggested the inappropriateness of experimental condition, i.e., the semen concentration.

From the foregoing experimental results, it was demonstrated that, to ensure a satisfactory fertilization rate in artificial insemination into the oviduct, the necessary and sufficient number of spermatozoa to be injected was in the range of 10^3 to 10^4. It was thus shown that this technique can produce embryos with a very small number of spermatozoa.

Discussion

In the basic researches aiming at the elucidation of fertilization, it has long been attempted to fertilize ova by injecting semen from the tubal fimbria into the oviduct[7-10]. Utilizing this technique, Chang[7] found the clue to the discovery of sperm capacitation. Overstreet[9] used a similar method and reported that fertilization did not occur with less than 1500 spermatozoa. Those studies were concerned with the elucidation of the process of fertili-

zation and brought to light many basic facts. However no other reports than ours have dealt with the clinical applicability of tubal insemination, in which semen is injected from the tubal fimbria into the oviduct. We have already succeeded in obtaining normal young by this procedure and suggested its clinical value[3]. We think that the very small number of spermatozoa needed for this method is advantageous in dealing with oligospermia, which is one of the indications for IVF & ET.

A male rabbit ejaculates 1 to 2 ml of semen, which includes approximately 2×10^8 spermatozoa. It is believed that, of those ejaculated spermatozoa, only a few hundred reach the ampulla of uterine tube and participate in fartilization[1]. From the results of the present study, approximately 10^3 to 10^4 seems to be the necessary and sufficient number of spermatozoa to be injected from the tubal fimbria into the oviduct for fertilization. With our present technique, it seems inevitable for the injected semen to leak partially into the abdominal cavity. We thus speculate that the number of spermatozoa required for this artificial insemination method does not differ very much from that which participates in physiological fertilization through coitus.

Overstreet[9] reported that their attempt of insemination with less than 1500 spermatozoa did not result in fertilization. Though we obtained embryos from 2 of the 7 animals inseminated with less than 100 spermatozoa, the fertilization rate for the $\times10^6$ and $\times10^7$ groups was extremely low, presumably due to the small number of spermatozoa injected.

In the group inseminated with undiluted semen, on the other hand, embryos were obtained from only 1 out of the 7 rabbits. The number of spermatozoa injected into the oviduct for this group was in a range of 2.97×10^8 to 1.51×10^7. This indicated the difficulty of fertilization with a large number of spermatozoa. We suspect the participation of the following factors in this phenomenon : ① polyspermy, ②the presence of decapacitation factor (DF) in the seminal plasma of a high concentration, and ③ the deterioration of the oviduct environment as the site of fertilization owing to the numerous dead spermatozoa.

The number of viable spermatozoa for the $\times10$ group was 1.44×10^7 to 8.40×10^5, which was much larger than the number needed for physical fertilization. Yet in this group embryos were obtained from all of the 5 animals and, in our previous experiment, some of the embryos, when transferred into recipients, had grown to be normal young[2]. From these findings, it was surmised that, in tubal insemination, superfluous spermatozoa leaked out into the abdominal cavity, and that the number of spermatozoa did not have to be controlled as strictly as in IVF.

The five experimental groups that constantly gave good results were those between $\times5$ and $\times10^4$, and the number of spermatozoa injected widely varied over a range of 4.85×10^6 to 8875. On the basis of our previous results[2,3], the embryos from those groups may be safely regarded as normal ones capable of growing into fetuses.

It was thus concluded that approximately 10^3 to 10^4 was the necessary and sufficient number of spermatozoa to be injected into the rabbit's oviduct to ensure a satisfactory fertilization rate.

In recent years GIFT[4,5] has been attempted on sterility cases of unknown causes without ubal obtruction or on oligospermia cases. Tubal insemination is more preferable for them than GIFT as the procedure of the former, injecting diluted semen alone into the oviduct, is simpler and capable of a higher fertilization rate. It will, therefore, be an effective method to overcome those diseases and achieve conception.

At present we are attempting to improve the technique of semen injection into the oviduct so that the semen leakage into the abdominal cavity may be avoided and semen amount be further reduced. Our new method is producing embryos, so another report on our more recent findings will follow in due time.

The summary of this paper was reported in the 2nd Conference of the Japan Society of Fertilization and Implantation.

References

1) Braden, A. W. H.: Distribution of sperms in the genital tract of the female rabbit after coitus. Aust. J. Biol. Sci., 6 : 693, 1953

2) Kanayama, K., Endo, T., Kobayashi, G. and Sakuma, Y.: Studies on artificial insemination into the oviduct through the tubal fimbria in rabbits. Jap. J. Fert. Ster., 30: 65, 1985
3) Kanayama, K., Sankai, T., Endo, T. and Sakuma, Y.: Pregnancy in rabbits artificially inseminated into the oviduct. Jap. J. Fert. Ster., 32: 157, 1987
4) Asch, R. H., Ellsworth, L. R., Balmaceda, J. P. and Wong, P. C.: Pregnancy after translaparoscopic gamete intrafallopian transfer. Lancet, 2: 1034, 1984
5) Asch, R. H., Ellsworth, L. R., Balmaceda, J. P. and Wong, P. C.: Birth following gamete intrafallopian transfer. Lancet, 2: 163, 1985
6) Brackett, B. G. and Oliphant, G.: Capacitation of rabbit spermatozoa *in vitro*. Biol. Reprod., 12: 260, 1975
7) Chang, M. C.: Fertilizing capacity of spermatozoa deposited into the fallopian tubes. Nature, 168: 697, 1951
8) Chang, M. C.: Capacitation of rabbit spermatozoa in the uterus with special reference to the reproductive phases of the female. Endocrinology, 63: 619, 1958
9) Overstreet, J. W.: Sperm numbers and fertilization in the rabbit. J. Reprod. Fert., 21: 279, 1970
10) Adams, C. E.: Loss of eggs associated with tubal insemination in the rabbit. J. Reprod. Fert., 35: 405, 1973

家兎の卵管内人工授精における注入精子数の検討

日本大学農獣医学部獣医生理学教室
金山　喜一，山海　直，遠藤　克
佐久間勇次

卵管内人工授精における注入精子数と受精率との関係および受精卵子を得るために必要にして十分な精子数を家兎を用いて検討した．PMSG の投与により過排卵処理を施した家兎を全身麻酔下で開腹して精液を卵管采より卵管内にキャピラリーで注入した．精液は成熟雄より人工膣法で採取したもので，Brackett & Oliphant の修正タイロード液で $5-10^7$ 倍に稀釈したものを供試した．精液注入後1時間目に hCG を投与して排卵を誘起し，さらに48-50時間目に卵管と子宮を灌流して卵子の検索を行なつた．

卵管采から卵管内に注入した稀釈精液の液量は 0.13-0.3ml の範囲であった．試験区は，精液を稀釈しない原液および5倍から10^7倍に稀釈した9試験区を設けた．本実験で設定した9試験区から形態的に正常な受精卵子が回収されたが，注入精子数によつて受精率に差異が認められた．すなわち，10^0倍，10^6倍および10^7倍の3つの試験区においては回収卵子の90%以上が未分割卵子であつた．最も良好な受精率の得られた試験区は10^3倍試験区で，回収された16個の卵子のうち14個が正常な分割像を示す受精卵子であつた．

以上の成績より，卵管内人工授精において必要とされる精子数は10^3-10^4程度であることが本研究により明らかとなった．

（受付：昭和61年12月15日）

第 32 回

日本不妊学会学術講演会

プログラム・講演抄録集

会　期　1987(昭和62)年
11月23日(月・祝日), 24日(火)

会　場　金沢市文化ホール
石川厚生年金会館

会　長　西田悦郎
(金沢大学医学部産科婦人科学教室)

第32回　日本不妊学会
総会・学術講演会開催に当たって

金沢大学医学部産科婦人科学教室
西　田　悦　郎

この度，伝統ある日本不妊学会が，北陸の地で開催され，会員の皆様をお迎え出来ますことは誠に光栄に存じますと共に，地域にとりましても極めて意義のある喜ばしいことと心から歓迎致す次第であります。

多数の方々の御参加を，地区会員一同お待ち申し上げております。

日本不妊学会北陸支部は，昭和35年，赤須文男教授の御努力で設立されて以来，四半世紀を経，その間，地域医療面の向上，学術の発展，社会面での知識の普及などに多くの貢献を成してきており，また，当地区での本総会開催は，赤須文男会長，黒田恭一会長の下での開催に引続き，３回目の開催となります。

会期の11月下旬は，北陸特有の鉛色の厚い雲が空を覆いはじめ，定なき北国日和の時雨など多くなる頃ですが，その頃から日本海の鰤や蟹なども美味となり，また，北から雁なども飛来する乙な季節でもあります。

学会会場は，広さや室数の関係から，第１日目と第２日目とは会場が替りますが，いずれも交通の便の良い市の中心部にあります。

第１日目は，金沢城址西側の文化ホールおよび隣接するニューグランドホテルです。文化ホールは金沢四百年の記念建造物として，文化・芸能活動のセンターとして，地域工芸美術の粋を集めて作られた優雅な建物です。

第２日目は，兼六園の南側にある厚生年金会館で，近くには美術館，能楽堂などもある環境の良い所にあります。

招請講演・特別講演では，生殖生理・病理学について，下垂体，副腎，卵巣の面から，また，卵，性腺刺激ホルモン，造精機能，精子などについて，各種動物間の比較を含めて，生物学，畜産学，医学面の基礎，臨床の各領域から御講義いただくことになっております。Reproduction という共通テーマを軸に，各領域枢要の方々のお話を，各領域の会員が膝を交えて聴けるのは，いわば横断的集会である本学会ならではのことと存じます。また，招請・特別講演を休日にという実地医家会員の希望も勘案し第１日目に多くお願いした次第です。

シンポジウムは，性機能面に関する Antihormone をとりあげました。このテーマは，前理事長の松本清一先生からいただいたものでもあり，時宜に適った良いテーマと存じ，また，各領域専門の方に御推挙いただいた各分野の演者の方々も錚々たるその道の Veteran の方々であり，現在および近未来の進歩発展について，話し合っていただいて，この学会が締括られます。

一般演題は 264 題の多数をお寄せいただき有難うございました。会場を７会場と増設致しましたが，そのためのマイナス面もあることとは存じますが，よろしく御願い致します。群分けでは，類似のものが一群となるよう努め，また，共通の話題を中心に所属の異なる方々が一堂に会し交流できるようにも試みましたが，異質なものが一群となっているものもありますこと

をおわび致しますと共に，座長の方の御配慮と，発表・交見の方の御見識により，Multidisciplinary な性格のある本学会に相応しい，実り多いものになることを願っております。

北陸には処々に温泉郷もあり，晩秋の，時として時雨れる北陸路の旅も風趣なきにしもあらずかとも存じます。

本総会を多少なりとも意義深いものにしたいと，それぞれ担当の者が尽瘁致しておりますが，一方，予算，人員，規則面などで種々の制約もあり，何かと御不便をおかけ致すのではないかと危惧致しておりますので，意のある所をお酌み取り賜わり，何卒よろしくお願い申し上げます。

本総会開催に当り，石川県，金沢市，金沢大学，医学部附属病院済美会，その他関連機関の御援助を深く感謝致します。また，石川県および北陸地区の本学会員の方々，教室同窓会関係の方々の多大の御協力を感謝致します。

日　程　概　要

学術講演会

〔日　時〕　　〔会　場〕

1987(昭和62)年

〔第１日目〕　11月23日(月・祝日)------金沢市文化ホール
金沢ニューグランドホテル

〔第２日目〕　24日（火）--------- 石川厚生年金会館

総　　会

日時：学会第１日目〔23日(月)〕12:45～13:05
会場：文化ホール ２F　大集会室

評 議 員 会

日時：学会第１日目〔23日(月)〕12:05～12:45
会場：文化ホール ２F　大集会室

理　事　会

日時：学会前日〔22日(日)〕15:00～17:00
会場：文化ホール ３F　大会議室

幹　事　会

日時：学会前日〔22日(日)〕14:00～15:00
会場：文化ホール ３F　大会議室

総 懇 親 会

日時：学会第１日目〔23日(月)〕18:30～
会場：文化ホール ２F　大集会室

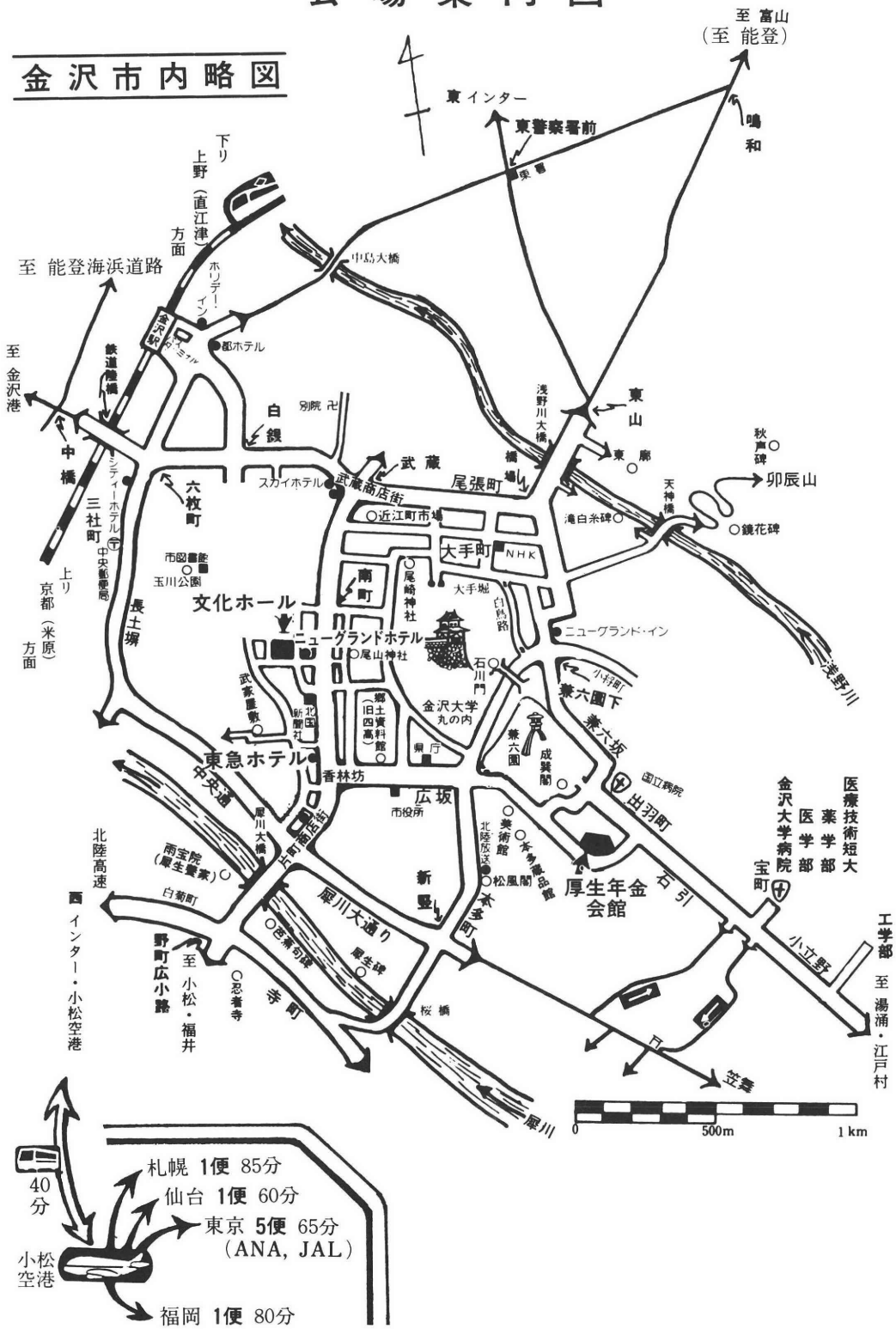
金沢市文化ホール	金沢市高岡町15－１	Tel.23－1221
金沢ニューグランドホテル	金沢市高岡町１－50	Tel.33－1311
石川厚生年金会館	金沢市石引4-17-1	Tel.22－0011

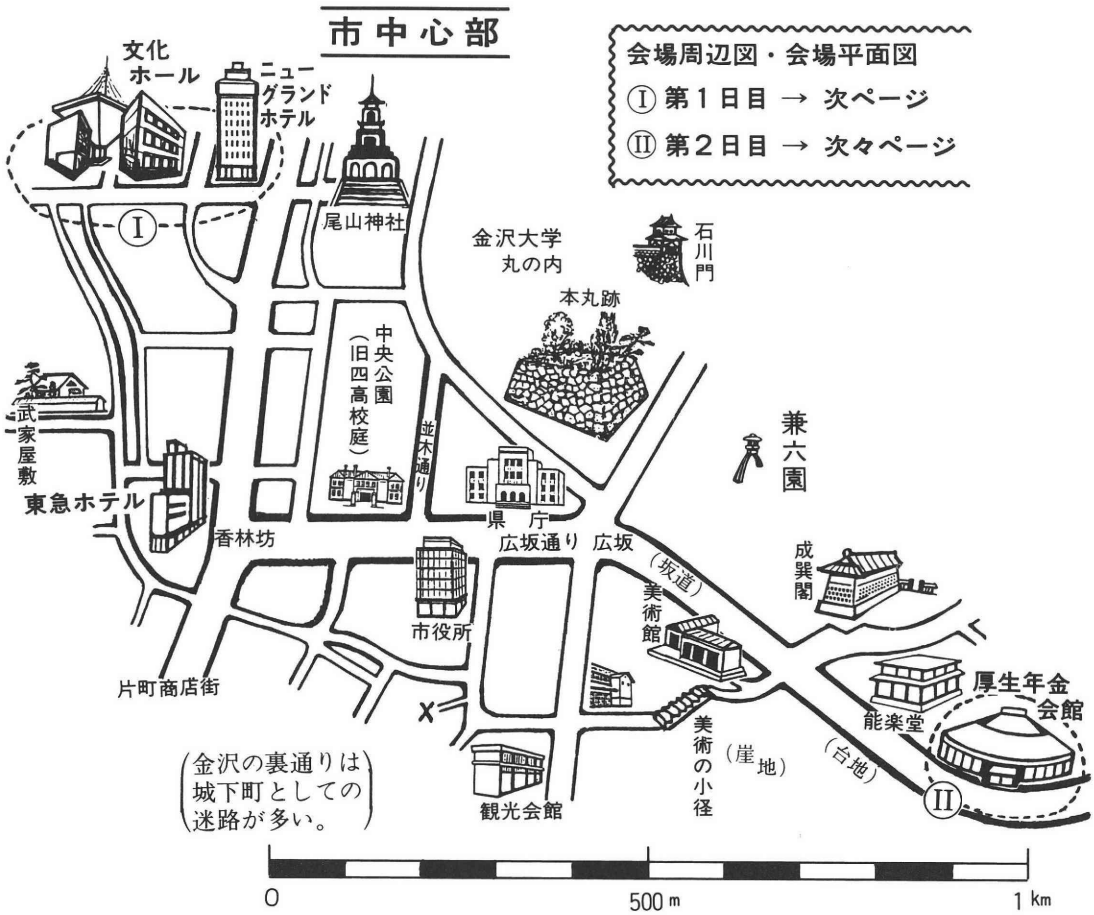
金沢市　〒920
電話市外局番0762

事務局　第32回日本不妊学会総会事務局
〒920 金沢市宝町13－１
金沢大学医学部産科婦人科学教室内
Tel.(0762)62-8151　内線3915、3919

会場案内図

金沢市内略図





〔会　場〕

第２日目は会場が替りますので御留意下さい。　〔金沢市郵便番号 **920**　電話市外局番 **0762**〕

Ⅰ第１日目　11月23日（月・祝日）

文化ホール〔城址西側，尾山神社前〕　高岡町15－1(Tel.23－1221)

ニューグランドホテル〔文化ホール向い側〕　高岡町1－50(Tel.33－1311)

Ⅱ第２日目　11月24日（火）

厚生年金会館〔兼六園南側〕　石引4－17－1(Tel.22－0011)

§文化ホールへの交通

〔タクシー〕
- ▶金沢駅→文化ホール　10分 700円
- ▶香林坊→文化ホール　5分 500円

〔バス〕
- ▶金沢駅〔1番，7・8・9番〕→南町 10分 160円 →徒歩 300m

〔徒歩〕
- 香林坊→文化ホール 500m

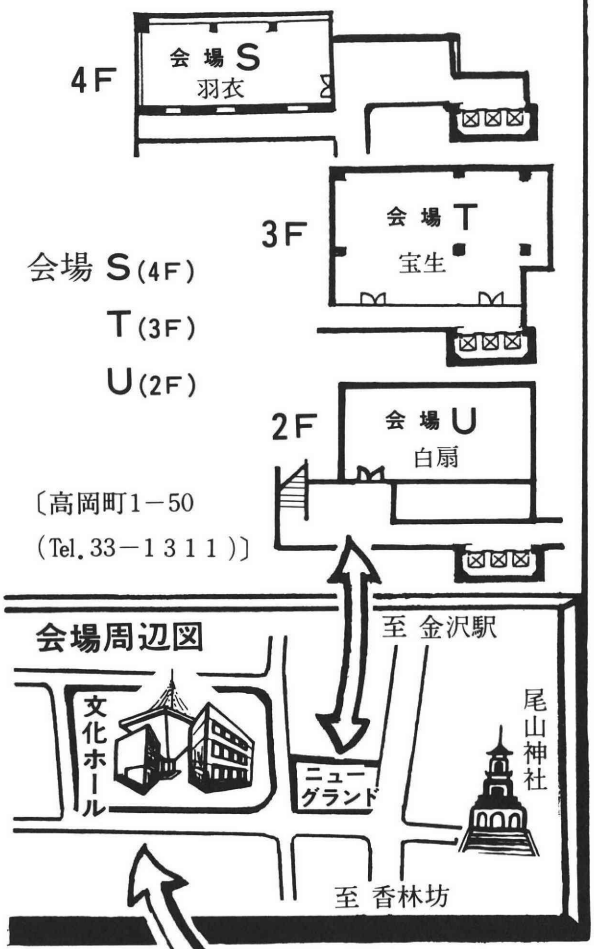
§厚生年金会館への交通

〔タクシー〕
- ▶金沢駅→厚生年金会館　20分 1,000円
- ▶香林坊・片町→厚生年金会館　10分 600円

〔バス〕
- ▶金沢駅〔10・11番〕→出羽町 20分 160円 →徒歩 200m
- ▶金沢駅〔1番〕→県庁前　15分 160円 →徒歩 500m

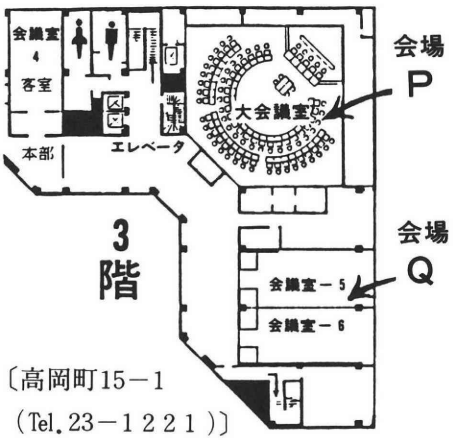
第１日目〔11月23日(月・祝日)〕 会場平面図

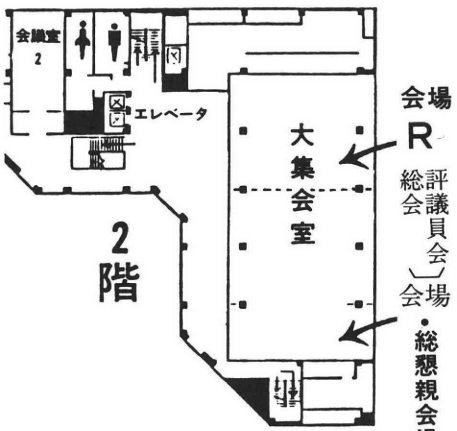
ニューグランドホテル〔文化ホール向い側〕

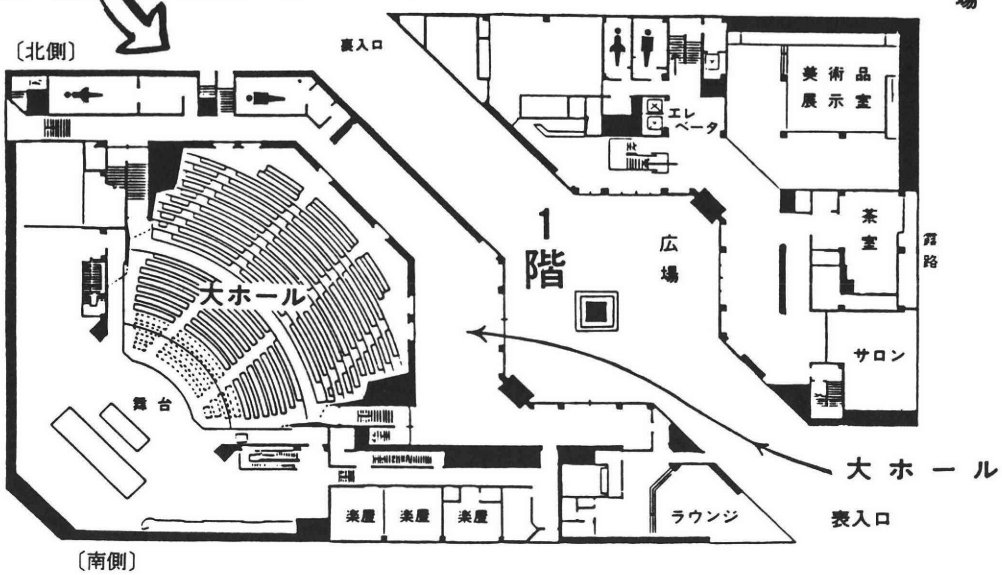


文化ホール〔城址西側，尾山神社前〕

会場P・Q・R，大ホール

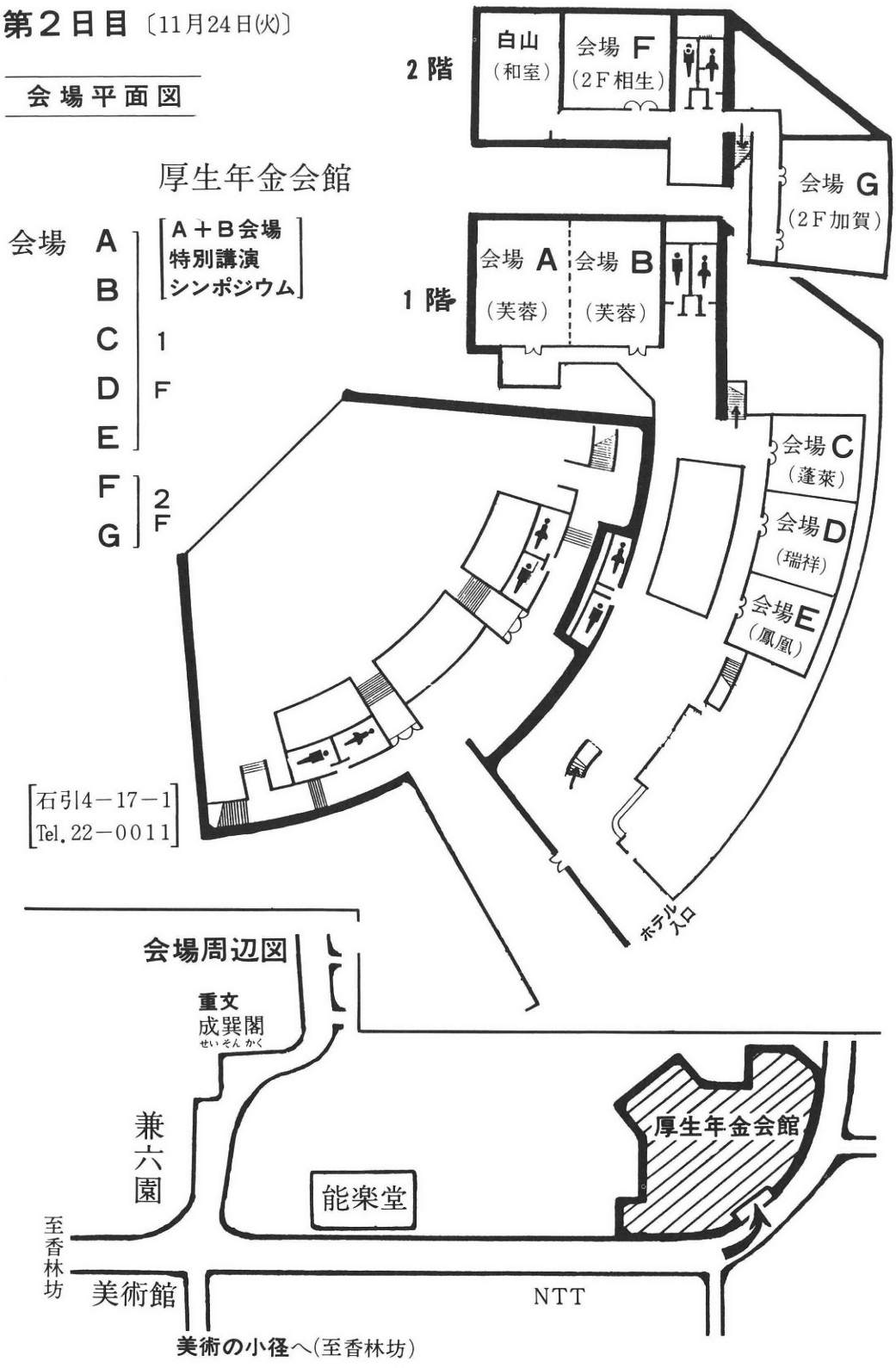






第２日目〔11月24日(火)〕

会場平面図



学会参加者へのお知らせとお願い

会　　場：第２日目は会場が替りますので御留意下さい。

プログラム・予稿集：本号学会誌は講演抄録集を兼ねていますので，当日ご持参下さい。
（会場受付でも実費でおわけしますが，部数に限りがあります。）

〔呼び出し：原則として行ないません。緊急の場合は，会場受付までお申し出下さい。〕

参　加　費：**7,000円**

総懇親会費：**7,000円**　学会第１日目〔23日(月・祝日)〕18:30～
文化ホール　2F　大集会室
（各会場でいつでも受付けていますので、多数御参加下さい。）

宿泊・観光：下記に一任してありますので御利用下さい。

東急観光　金沢営業所（担当：木谷，宮下）
〒920 金沢市片町２丁目１番１号　Tel.(0762)22－0109

日本交通公社　金沢支店（担当：荒井，口田）
〒920 金沢市下堤町30番地　Tel.(0762)64－2266

○なお，東京の日本不妊学会本部事務局でも取扱っておりますのでお問合せ下されば幸です。
〒103 東京都中央区日本橋２丁目14－９
加商ビル　㈱国際会議事務局内
日本不妊学会事務局宛　Tel. 03(272)7077

一般講演演者へのお知らせとお願い

講演時間：**７分**。

スライド：**10枚**以内。映写機**１台**(35㎜)。

次 演 者：次演者，次々演者は，早目に演壇近くの席にお着き下さい。

討　　論：討論は各群の講演終了後にまとめて行なうことがありますので，座長の指示があるまで，演壇近くの席でお待ち下さい。

◎演題№は通し№と共に，群別の**演題記号〔例．1P-21，2E-53など**(下記参照)〕となっておりますので御注意下さい。

○**演題番号**：演題番号は，通し番号と，**群別記号**とになっております。
群別記号は，2B-31，1S-16などとなっています。

- 最初の数字は，**日（第何日目）**を，
- 次のローマ字は，**会場**を，
- 次の数字は，**群**を，
- 最後の数字は，その群の中での**順番**を示しています。

２ Ｂ－ ３ １ ＝ 第2日目　B会場　第3群の1番目

第何日目　会場　群　順番

プログラム

学会進行日程表
招請講演
特別講演
シンポジウム
一般演題

日 程 表

第1日目　11月23日(月・祝日)　会場 文化ホール〔城址西側，尾山神社前〕

ニューグランドホテル
〔文化ホール向い側〕

〔◎一般講演進行表詳細 ⇨ 5ページ後。〕

		文化ホール 大ホール
9:00		
9:20		開会挨拶
10:10	特別講演	赤祖父一知　座長 森　一郎
11:00		石田　一夫　座長 入谷　明
12:00		石居　進　座長 松本 清一
		評議員会12:05～12:45 総会 12:45～13:05 〕文化ホール 2F 大集会室
13:10	一般講演	――
(14:00)		
15:00	特講	片山　喬　座長 久住 治男
15:50	招請講演	一戸喜兵衛　座長 小林　隆
16:50		笹野　伸昭　座長 西田 悦郎
17:50		
18:30		総懇親会（文化ホール 2F大集会室）

	文化ホール			ニューグランドホテル		
会場	P	Q	R	S	T	U
	大会議室 3F	会議室 3F	大集会室 2F	羽衣 4F	宝生 3F	白扇 2F
13:10～(14:00)	IP-1群 No.1～6 精子I	IQ-1群 No.253～257 統計I	IR-1群 No.242～246 手術II	IS-1群 No.45～50 受精I	IT-1群 No.56～60 受精III	IU-1群 No.67～72 受精V
	IP-2群 No.7～11 精子II	IQ-2群 No.236～241 手術I	IR-2群 No.247～252 手術III	IS-2群 No.51～55 受精II	IT-2群 No.61～66 受精IV	IU-2群 No.73～77 受精VI

（時間は多少変動することがありますので御注意下さい。）

第2日目　11月24日(火)　会場 厚生年金会館〔兼六園南側〕

		会場 A 芙蓉	B 芙蓉	C 蓬莱	D 瑞祥	E 鳳凰	F 2F相生	G 2F加賀
9:00～(9:50)	一般講演	2A-1群 No.12～16 精子III	2B-1群 No.181～186 インターセックス	2C-1群 No.220～224 検査I	2D-1群 No.125～130 子宮I	2E-1群 No.97～102 卵巣I	2F-1群 No.204～208 PRL I	2G-1群 No.155～160 内膜症I
(9:50)～(10:40)		2A-2群 No.17～22 精子IV	2B-2群 No.121～124 男性副性器	2C-2群 No.225～230 検査II	2D-2群 No.131～136 子宮II	2E-2群 No.103～109 卵巣II	2F-2群 No.209～213 PRL II	2G-2群 No.161～167 内膜症II
(10:40)～(11:30)		2A-3群 No.23～28 精子V	2B-3群 No.78～84 精巣I	2C-3群 No.258～264 統計II	2D-3群 No.137～142 妊娠I	2E-3群 No.110～115 卵巣III	2F-3群 No.214～219 PRL III	2G-3群 No.168～173 内膜症III
(11:30)～12:30		2A-4群 No.174～180 免疫	2B-4群 No.85～90 精巣II	2C-4群 No.231～235 検査III	2D-4群 No.143～148 妊娠II	2E-4群 No.35～39 卵子I	2F-4群 No.187～192 間脳下垂体	2G-4群 No.193～197 Gn I
12:30～13:00								
13:00～14:00		――	2B-5群 No.91～96 精巣III	2C-5群 No.29～34 精子VI	2D-5群 No.149～154 妊娠III	2E-5群 No.40～44 卵子II	2F-5群 No.116～120 卵巣IV	2G-5群 No.198～203 Gn II
14:00	特講	押尾　茂　座長 和久 正良						
14:50～17:50	シンポジウム	ホルモン抑制物質と生殖 ―性機能面における“Antihormone”の展開と可能性― 座長 西田 悦郎						
17:50～18:00		閉会挨拶						

メインテーマ「内分泌と生殖」——その基礎と臨床——

招　請　講　演

1.〔第1日目　23日(月)　**午後**　文化ホール〕

下垂体・副腎皮質の病理と性機能

東北大学教授（病理学）　**笹　野　伸　昭**

座長　西　田　悦　郎（金沢大学教授）

2.〔第1日目　23日(月)　**午後**　文化ホール〕

卵巣の寿命を周って

北海道大学名誉教授(産科婦人科学)　**一　戸　喜兵衛**

座長　小　林　　隆（東京大学名誉教授）

特　別　講　演

1.〔第1日目　23日(月)　午前　文化ホール〕

哺乳動物卵の組織化学 —— Prostaglandin と Steroid の代謝を中心として ——

新潟大学教授（家畜管理学）　**石　田　一　夫**

座長　入　谷　　明（京都大学教授）

2.〔第1日目　23日(月)　午前　文化ホール〕

性腺刺激ホルモンの生物学 —— 魚類からヒトまで ——

早稲田大学教授（生物学）　**石　居　　進**

座長　松　本　清　一（自治医科大学看護短大学長）

3.〔第1日目　23日(月)　**午後**　文化ホール〕

造精機能障害の治療に関する2，3の問題

富山医科薬科大学教授(泌尿器科学)　**片　山　　喬**

座長　久　住　治　男（金沢大学教授）

4.〔第1日目　23日(月)　午前　文化ホール〕

女性における副腎機能と生殖

金沢大学助教授（産科婦人科学）　**赤祖父　一　知**

座長　森　　一　郎（鹿児島大学名誉教授）

5.〔第2日目　24日(火)　**午後**　厚生年金会館〕

精子学の最近の進歩

帝京大学泌尿器科学教室（生物学）　**押　尾　　茂**

座長　和　久　正　良（帝京大学教授）

シンポジウム

〔第2日目　24日(火)　**午後**　厚生年金会館〕

ホルモン抑制物質と生殖

—— 性機能面における“Antihormone”の展開と可能性 ——

座長　金沢大学教授　西田悦郎

司会　大阪府立大学教授　森　純一
千葉大学教授　島崎　淳

家畜の性機能の人為的支配におけるホルモン抑制物質の応用
森　純一（大阪府立大学農学部家畜臨床繁殖学教授）

卵巣の新しいゴナドトロピン抑制物質
佐藤　英明（京都大学農学部畜産学教室）

Antiandrogen の発展と臨床応用
島崎　淳（千葉大学医学部泌尿器科学教授）

男子における LH－RH agonist の臨床応用
山中　英寿（群馬大学医学部泌尿器科学教授）

Antihormone の末梢 receptor に及ぼす影響
廣井　正彦（山形大学医学部産科婦人科学教授）

Antihormone と視床下部下垂体卵巣系
植村　次雄（横浜市立大学医学部産科婦人科学助教授）

Prostaglandins とその抑制物質
石川　睦男（旭川医科大学産科婦人科学講師）

Prolactin 抑制物質
富田　嘉昌（金沢大学医学部産科婦人科学講師）

一般講演の群別と内容

通しNo.	群名	内容	群No.	〔演題記号〕
No. 1 ～ 6	**精子・精液 I**	〔人工授精，回収精子，先体など〕	1P-1群	〔1P-11～1P-16〕
No. 7 ～11	**精子・精液 II**	〔人工受精，洗浄濃縮，凍結保存〕	1P-2群	〔1P-21～1P-25〕
No.12～16	**精子・精液 III**	〔人工授精，精液成分など〕	2A-1群	〔2A-11～2A-15〕
No.17～22	**精子・精液 IV**	〔Percoll法，ハムスターテストなど〕	2A-2群	〔2A-21～2A-26〕
No.23～28	**精子・精液 V**	〔精子運動，精子妊孕能など〕	2A-3群	〔2A-31～2A-36〕
No.29～34	**精子・精液 VI**	〔精子運動，Penetrack，精液成分〕	2C-5群	〔2C-51～2C-56〕
No.35～39	**卵子・卵胞 I**	〔卵胞中ホルモン，酸素，LUFなど〕	2E-4群	〔2E-41～2E-45〕
No.40～44	**卵子・卵胞 II**	〔卵母細胞，透明帯，RU486〕	2E-5群	〔2E-51～2E-55〕
No.45～50	**受精・着床 I**	〔GIFT〕	1S-1群	〔1S-11～1S-16〕
No.51～55	**受精・着床 II**	〔体外受精・胚移植，採卵〕	1S-2群	〔1S-21～1S-25〕
No.56～60	**受精・着床 III**	〔精子顕微注入，体外受精〕	1T-1群	〔1T-11～1T-15〕
No.61～66	**受精・着床 IV**	〔体外受精・胚移植〕	1T-2群	〔1T-21～1T-26〕
No.67～72	**受精・着床 V**	〔EPF，受精卵，胚培養液など〕	1U-1群	〔1U-11～1U-16〕
No.73～77	**受精・着床 VI**	〔卵子凍結保存，透明帯など〕	1U-2群	〔1U-21～1U-25〕
No.78～84	**精巣・性ホルモン I**	〔特発性乏精子症，男性避妊薬〕	2B-3群	〔2B-31～2B-37〕
No.85～90	**精巣・性ホルモン II**	〔精巣組織，組織化学，PGなど〕	2B-4群	〔2B-41～2B-46〕
No.91～96	**精巣・性ホルモン III**	〔精索静脈瘤，精巣温度など〕	2B-5群	〔2B-51～2B-56〕
No.97～102	**卵巣・性ホルモン I**	〔卵巣機能，Vit.E，成長因子〕	2E-1群	〔2E-11～2E-16〕
No.103～109	**卵巣・性ホルモン II**	〔体重減少月経異常，黄体機能〕	2E-2群	〔2E-21～2E-27〕
No.110～115	**卵巣・性ホルモン III**	〔老化，早発閉経など〕	2E-3群	〔2E-31～2E-36〕
No.116～120	**卵巣・性ホルモン IV**	〔多嚢胞性卵巣など〕	2F-5群	〔2F-51～2F-55〕
No.121～124	**男性副性器**	〔インポテンスなど〕	2B-2群	〔2B-21～2B-24〕
No.125～130	**子宮・卵管 I**	〔ホルモンレセプターなど〕	2D-1群	〔2D-11～2D-16〕
No.131～136	**子宮・卵管 II**	〔EGF，HSG，オキシトシンなど〕	2D-2群	〔2D-21～2D-26〕

通しNo.	群名	内容	群No.	〔演題記号〕
No.137～142	**妊娠・流産 I**	〔反復自然流産など〕	2D-3群	〔2D-31～2D-36〕
No.143～148	**妊娠・流産 II**	〔子宮外妊娠，早産手術療法など〕	2D-4群	〔2D-41～2D-46〕
No.149～154	**妊娠・流産 III**	〔Dopamine, プロゲステロン, IUDなど〕	2D-5群	〔2D-51～2D-56〕
No.155～160	**子宮内膜症 I**	〔スクリーニング, スコアリング, 管理〕	2G-1群	〔2G-11～2G-16〕
No.161～167	**子宮内膜症 II**	〔血清・腹水成分，抗Gn剤など〕	2G-2群	〔2G-21～2G-27〕
No.168～173	**子宮内膜症 III**	〔ダナゾール〕	2G-3群	〔2G-31～2G-36〕
No.174～180	**免　疫**	〔精子不動化抗体など〕	2A-4群	〔2A-41～2A-47〕
No.181～186	**インターセックス**	〔Turner, Reifenstein症候群など〕	2B-1群	〔2B-11～2B-16〕
No.187～192	**間脳ー下垂体・性腺系**	〔LH-RH, FSH, LH, オキシトシン〕	2F-4群	〔2F-41～2F-46〕
No.193～197	**性腺刺激ホルモン I**	〔Clomiphene, HMG など〕	2G-4群	〔2G-41～2G-45〕
No.198～203	**性腺刺激ホルモン II**	〔LH-RH, PCO, pure FSHなど〕	2G-5群	〔2G-51～2G-56〕
No.204～208	**プロラクチン I**	〔高プロラクチン血症など〕	2F-1群	〔2F-11～2F-15〕
No.209～213	**プロラクチン II**	〔Bromocriptine〕	2F-2群	〔2F-21～2F-25〕
No.214～219	**プロラクチン III**	〔卵培養, 卵胞液, スポーツなど〕	2F-3群	〔2F-31～2F-36〕
No.220～224	**検査・診断 I**	〔腹腔鏡，電子内視鏡〕	2C-1群	〔2C-11～2C-15〕
No.225～230	**検査・診断 II**	〔BBT，血中・尿中ホルモン〕	2C-2群	〔2C-21～2C-26〕
No.231～235	**検査・診断 III**	〔単クローン抗体, hLH, GRF抗体〕	2C-4群	〔2C-41～2C-45〕
No.236～241	**手　術 I**	〔人工精液瘤造設など〕	1Q-2群	〔1Q-21～1Q-26〕
No.242～246	**手　術 II**	〔マイクロサージェリー, 卵管, 卵巣〕	1R-1群	〔1R-11～1R-15〕
No.247～252	**手　術 III**	〔保存的手術，癒着防止など〕	1R-2群	〔1R-21～1R-26〕
No.253～257	**統　計 I**	〔男子不妊症，臓精液症など〕	1Q-1群	〔1Q-11～1Q-15〕
No.258～264	**統　計 II**	〔排卵誘発，登録管理，感染など〕	2C-3群	〔2C-31～2C-37〕

一般講演進行表

第1日目〔一般講演〕

〔11月23日（月・祝日）〕　会場　文化ホール
ニューグランドホテル（金沢城跡西側）

〔 9:00～12:00　**特別講演**　文化ホール 大ホール〕

第1日目		文化ホール			ニューグランドホテル		
		会場**P** 大会議室（3F）	**Q** 5･6会議室（3F）	**R** 大集会室（2F）	**S** 羽衣（4F）	**T** 宝生（3F）	**U** 白扇（2F）
13:10	群	13:10～14:04 **1P-1群**	13:10～13:55 **1Q-1群**	13:10～13:55 **1R-1群**	13:10～14:04 **1S-1群**	13:10～13:55 **1T-1群**	13:10～14:04 **1U-1群**
	No.	1P11～1P16 No. 1～6	1Q11～1Q15 No.253～257	1R11～1R15 No.242～246	1S11～1S16 No. 45～50	1T11～1T15 No. 56～60	1U11～1U16 No. 67～72
	分類	**精子･精液Ⅰ**〔人工授精，回収精子，先体など〕	**統　計Ⅰ**〔男子不妊症，膿精液症など〕	**手　術Ⅱ**〔マイクロサージェリー，卵管，卵巣〕	**受精･着床Ⅰ**〔ＧＩＦＴ〕	**受精･着床Ⅲ**〔精子顕微注入，体外受精〕	**受精･着床Ⅴ**〔ＥＰＦ，受精卵，胚培養液など〕
(14:00)	座長	守殿　貞夫	阿曽　佳郎	星合　昊	山田　良	遠藤　克	富永　敏朗
	群	14:04～14:49 **1P-2群**	13:55～14:49 **1Q-2群**	13:55～14:49 **1R-2群**	14:04～14:49 **1S-2群**	13:55～14:49 **1T-2群**	14:04～14:49 **1U-2群**
	No.	1P21～1P25 No. 7～11	1Q21～1Q26 No.236～241	1R21～1R26 No.247～252	1S21～1S25 No.51～55	1T21～1T26 No.61～66	1U21～1U25 No.73～77
	分類	**精子･精液Ⅱ**〔人工受精，洗浄濃縮，凍結保存〕	**手　術Ⅰ**〔人工精液瘤造設など〕	**手　術Ⅲ**〔保存的手術，癒着防止など〕	**受精･着床Ⅱ**〔体外受精・胚移植，採卵〕	**受精･着床Ⅳ**〔体外受精・胚移植〕	**受精･着床Ⅵ**〔卵子凍結保存，透明帯など〕
14:50	座長	小林　俊文	折笠　精一	舘野　政也	前田　一雄	森　崇英	水野　正彦

（時間は多少変動することがありますので御注意下さい）

〔15:00～15:50　**特別講演**
15:50～17:50　**招請講演**　文化ホール 大ホール〕

○**演題番号**：演題番号は、通し番号と、**群別記号**とになっております。

群別記号は、2B-31、1S-16などとなっています。

- 最初の数字は、**日（第何日目）**を、
- 次のローマ字は、**会場**を、
- 次の数字は、**群**を、
- 最後の数字は、その群の中での**順番**を示しています。

2 B - 3 1 ＝ 第**2**日目　**B**会場　第**3**群の**1**番目

（2：第何日目　B：会場　3：群　1：順番）

第2日目〔一般講演〕　会場　厚生年金会館（兼六園 南側）

〔24日（火）〕

第2日目		会場 A 芙蓉（1F）	B 芙蓉（1F）	C 蓬萊（1F）	D 瑞祥（1F）	E 鳳凰（1F）	F 相生（2F）	G 加賀（2F）
9:00	群No.	9:00～9:45 **2A-1群** 2A11～2A15 No. 12～16	9:00～9:54 **2B-1群** 2B11～2B16 No.181～186	9:00～9:45 **2C-1群** 2C11～2C15 No.220～224	9:00～9:54 **2D-1群** 2D11～2D16 No.125～130	9:00～9:54 **2E-1群** 2E11～2E16 No. 97～102	9:00～9:45 **2F-1群** 2F11～2F15 No.204～208	9:00～9:54 **2G-1群** 2G11～2G16 No.155～160
	分類	**精子・精液Ⅲ** 〔人工受精，精液成分など〕	**インターセックス** 〔Turner，Reifenstein症候群など〕	**検査・診断Ⅰ** 〔腹腔鏡，電子内視鏡〕	**子宮・卵管Ⅰ** 〔ホルモンレセプターなど〕	**卵巣・性ホルモンⅠ** 〔卵巣機能，Vit. E，成長因子〕	**プロラクチンⅠ** 〔高プロラクチン血症など〕	**子宮内膜症Ⅰ** 〔スクリーニング，スコアリング，管理〕
(9:50)	座長	新井　正夫	岸本　孝	清水　哲也	岩崎　寛和	桑原　惣隆	青野　敏博	高邑　昌輔
	群No.	9:45～10:39 **2A-2群** 2A21～2A26 No. 17～22	9:54～10:30 **2B-2群** 2B21～2B24 No.121～124	9:45～10:39 **2C-2群** 2C21～2C26 No.225～230	9:54～10:48 **2D-2群** 2D21～2D26 No.131～136	9:54～10:57 **2E-2群** 2E21～2E27 No.103～109	9:45～10:30 **2F-2群** 2F21～2F25 No.209～213	9:54～10:57 **2G-2群** 2G21～2G27 No.161～167
	分類	**精子・精液Ⅳ** 〔Percoll法，ハムスターテストなど〕	**男性副性器** 〔インポテンスなど〕	**検査・診断Ⅱ** 〔BBT，血中・尿中ホルモン〕	**子宮・卵管Ⅱ** 〔EGF，HSG，オキシトシンなど〕	**卵巣・性ホルモンⅡ** 〔体重減少，月経異常，黄体機能〕	**プロラクチンⅡ** 〔Bromocriptine〕	**子宮内膜症Ⅱ** 〔血清・腹水成分，抗Gn剤など〕
(10:40)	座長	北尾　学	岡田　耕市	飯田　和質	小堀　恒雄	玉田　太朗	福田　透	谷沢　修
	群No.	10:39～11:33 **2A-3群** 2A31～2A36 No. 23～28	10:30～11:33 **2B-3群** 2B31～2B37 No.78～84	10:39～11:42 **2C-3群** 2C31～2C37 No.258～264	10:48～11:42 **2D-3群** 2D31～2D36 No.137～142	10:57～11:51 **2E-3群** 2E31～2E36 No.110～115	10:30～11:24 **2F-3群** 2F31～2F36 No.214～219	10:57～11:51 **2G-3群** 2G31～2G36 No.168～173
	分類	**精子・精液Ⅴ** 〔精子運動，精子妊孕能など〕	**精巣・性ホルモンⅠ** 〔特発性乏精子症，男性避妊薬〕	**統　計Ⅱ** 〔排卵誘発，登録管理，感染など〕	**妊娠・流産Ⅰ** 〔反復自然流産など〕	**卵巣・性ホルモンⅢ** 〔老化，早発閉経など〕	**プロラクチンⅢ** 〔卵培養，卵胞液，スポーツなど〕	**子宮内膜症Ⅲ** 〔ダナゾール〕
(11:30)	座長	藤井　明和	大森　弘之	杉本　修	八神　喜昭	藤本征一郎	水口　弘司	山田　光興
	群No.	11:33～12:36 **2A-4群** 2A41～2A47 No.174～180	11:33～12:27 **2B-4群** 2B41～2B46 No. 85～90	11:42～12:27 **2C-4群** 2C41～2C45 No.231～235	11:42～12:36 **2D-4群** 2D41～2D46 No.143～148	11:51～12:36 **2E-4群** 2E41～2E45 No. 35～39	11:24～12:18 **2F-4群** 2F41～2F46 No.187～192	11:51～12:36 **2G-4群** 2G41～2G45 No.193～197
	分類	**免　疫** 〔精子不動化抗体など〕	**精巣・性ホルモンⅡ** 〔精巣組織，組織化学，PGなど〕	**検査・診断Ⅲ** 〔単クローン抗体，hLH，GRF抗体〕	**妊娠・流産Ⅱ** 〔子宮外妊娠，早産手術療法など〕	**卵子・卵胞Ⅰ** 〔卵胞中ホルモン，酸素，LUFなど〕	**間脳―下垂体・性腺系** 〔LH-RH，FSH，LH，オキシトシン〕	**性腺刺激ホルモンⅠ** 〔Clomiphene，HMGなど〕
(12:30)	座長	竹内　正七	三宅　弘治	礒島　晋三	百瀬　和夫	友田　豊	斉藤　幹	小林　拓郎
13:00		（時間は多少変動することがありますので御注意下さい）						
	群No.	――	13:00～13:54 **2B-5群** 2B51～2B56 No. 91～96	13:00～13:54 **2C-5群** 2C51～2C56 No. 29～34	13:00～13:54 **2D-5群** 2D51～2D56 No.149～154	13:00～13:45 **2E-5群** 2E51～2E55 No. 40～44	13:00～13:45 **2F-5群** 2F51～2F55 No.116～120	13:00～13:54 **2G-5群** 2G51～2G56 No.198～203
	分類		**精巣・性ホルモンⅢ** 〔精索静脈瘤，精巣温度など〕	**精子・精液Ⅵ** 〔精子運動，Penetrack，精液成分〕	**妊娠・流産Ⅲ** 〔Dopamine，プロゲステロン，IUDなど〕	**卵子・卵胞Ⅱ** 〔卵母細胞，透明帯，RU486〕	**卵巣・性ホルモンⅣ** 〔多嚢胞性卵巣など〕	**性腺刺激ホルモンⅡ** 〔LH-RH，PCO，pure FSHなど〕
13:55	座長		酒徳治三郎	熊本　悦明	荒井　清	泉　徳和	橋本　正淑	五十嵐正雄

14:00～14:50　特別講演
14:50～17:50　シンポジウム　　会場　A・B

1P-1 群　〔1P-11～1P-16〕（No. 1 ～ 6）

精子・精液 I

第1日目〔23日(月・祝日)〕13:10－14:04
文化ホール　会場P（大会議室 3F）

座長　守殿貞夫
神戸大学医学部
泌尿器科学

1P-11 (No. 1)　AIH にて2度の妊娠・出産に成功した逆行性射精の1例
三信会原病院泌尿器科　○小松　潔，藤澤　保仁，原　三信
同　産婦人科　浜崎　康夫

1P-12 (No. 2)　Caffeine-Kallkrein 処理精子による配偶者間人工授精（AIH）の臨床応用について
昭和大学医学部泌尿器科学教室　○渡辺　政信，田代　博紹，吉田　英機
今村　一男

1P-13 (No. 3)　Migration-gravity sedimentation による回収精子の性状および先体反応の検討
京都大学医学部泌尿器科学教室　○野々村光生，岡田謙一郎，松田　公志
七里　泰正，中村　健一，上田　朋宏
吉田　修
同　婦人科学産科学教室　辰巳　賢一，矢野　樹理，野田　洋一
森　崇英

1P-14 (No. 4)　精子先体の形態学的評価について
東北大学泌尿器科　○佐藤　和宏，前原　郁夫，佐藤　滋彰
木村　正一，折笠　精一

1P-15 (No. 5)　ヒト精子に対する flow cytometry の意義
神戸大学医学部泌尿器科　○岡本　恭行，奥田　喜啓，篠崎　雅史
藤沢　正人，岡　伸俊，浜口　毅樹
岡田　弘，羽間　稔，松本　修
守殿　貞夫

1P-16 (No. 6)　マウス精管結紮後の精子に関するオートラジオグラフィーによる検討
浜松医大泌尿器科　○大田原佳久，田島　惇，鈴木　和雄
東京大学泌尿器科　阿曽　佳郎

1P-2群 〔1P-21～1P-25〕(No. 7～11)

精子・精液II

第1日目〔23日(月・祝日)〕14:04－14:49
文化ホール 会場P(大会議室 3F)

座長 小林俊文
慶応義塾大学医学部
産科婦人科学

1P-21 (No. 7)
洗浄濃縮精子を用いた AIH 2000回の分析
東海大学医学部産婦人科教室 ○古橋 進一, 淡路 英雄, 津田 朋男, 松山 毅彦, 佐々木 史, 出口しのぶ, 本田 育子, 小林 善宗, 井上 正人, 藤井 明和

1P-22 (No. 8)
われわれの行っている洗浄精子人工受精の成績について
虎の門病院産婦人科 ○児島 孝久, 宇野かおる, 横尾 郁子, 田村 学, 曽 栄輝, 木村 宗昭, 堀口 雅子, 佐藤 孝道

1P-23 (No. 9)
精子 Swim up・洗浄濃縮法及び MAKLER INSEMINATION DEVICE を用いた AIH の有用性について
島根医科大学医学部産科婦人科学教室 ○白井 孝昭, 吉野 和男, 西垣 新, 永田 裕子, 高橋健太郎, 北尾 学

1P-24 (No.10)
経腟的超音波断層法及び良好精子選別器を用いた AIH
市立舞鶴市民病院産婦人科 ○北岡 有喜, 山下 正紀
同 診療技術部 沖 一, 森津 尚哉

1P-25 (No.11)
ドライアイスペレット法を用いた簡易な精子凍結保存
慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 ○李 顕 銑, 兼子 智, 翁 文 開, 小林 俊文, 飯塚 理八

1Q-1群　〔1Q-11～1Q-15〕（No.253～257）

統　計 I

第1日目〔23日(月・祝日)〕13:10－13:55
文化ホール　会場Q（5・6会議室 3F）

座長　阿　曽　佳　郎
東京大学医学部
泌尿器科学

1Q-11 (No.253)　男子不妊症の臨床統計的観察
獨協医科大泌尿器科　○金子　克美，迎　圭一郎，荒井　哲也
本田　幹彦，鈴木　徹，村橋　勲
高崎　悦司

1Q-12 (No.254)　二重盲検法による Methyl B_{12} の乏精子症にたいする臨床効果の検討
札幌医科大学泌尿器科　○熊本　悦明，丸田　浩
神戸大学泌尿器科　石神　嚢次，守殿　貞夫
山口大学泌尿器科　酒徳治三郎
東京医科歯科大学泌尿器科　大島　博幸
昭和大学泌尿器科　吉田　英機
東北大学泌尿器科　木村　正一

1Q-13 (No.255)　男子不妊症の臨床統計学的観察
浜松医科大学泌尿器科　○山口　安三，平井　正孝，森永聡一郎
上田　大介，中野　優，牛山　知己
太田　信隆，大田原佳久，鈴木　和雄
田島　惇
東京大学医学部泌尿器科　阿曽　佳郎

1Q-14 (No.256)　男性不妊症における妊娠例の臨床的観察
昭和大学藤が丘病院泌尿器科　○浜島　寿充，佐々木春明，長谷川和則
松本　元一，与儀　實夫，上野　学
森川　文雄，小野寺恭忠，坂本　正俊
池内　隆夫，甲斐　祥生

1Q-15 (No.257)　膿精液症（leucospermia）の臨床的検討
東北大学泌尿器科　○佐藤　滋彰，佐藤　和宏，前原　郁夫
木村　正一，折笠　精一

1Q-2 群　〔1Q-21～1Q-26〕(No.236～241)

手　術 I

第1日目〔23日(月・祝日)〕13:55－14:49
文化ホール　会場Q（5・6会議室 3F）

座長　折　笠　精　一
東北大学医学部
泌尿器科学

1Q-21 (No.236)　マイクロサージェリーによる人工精液瘤造設法
東北大学医学部泌尿器科学教室　○木村　正一，浪間　孝重，佐藤　滋彰
前原　郁夫，佐藤　和宏，折笠　精一

1Q-22 (No.237)　無精子症例の検討と治療成績
東邦大学医学部泌尿器科学教室　○三浦　一陽，田中　貞雅，松橋　求
高波真佐治，藤尾　幸司，中山　孝一
白井　将文，安藤　弘

1Q-23 (No.238)　Goatex Vascular Graft を用いた人工精液瘤造設術の経験
（2）閉塞症例の組織学的検討
横浜市立大学医学部泌尿器科　○岩崎　晧，木下　裕三，岩本　晃明
穂坂　正彦
藤沢市民病院泌尿器科　広川　信
〃　中検病理　松下　和彦

1Q-24 (No.239)　経尿道的手術により精子の出現を見た精管末端部異常拡張症の1例
富山医科薬科大学泌尿器科　○寺田　為義，坂井　健彦，古田　秀勝
片山　喬

1Q-25 (No.240)　精管再吻合術における閉鎖孔バイパス術：Cadaver による検討
京都大学医学部泌尿器科学教室　○松田　公志，野々村光生，岡本　圭生
岡田謙一郎，吉田　修
京都大学医学部解剖学教室　森　千里，橋本　尚詞，星野　一正

1Q-26 (No.241)　特異な精路通過障害に対する Transvasovasostomy の経験
健保連大阪中央病院泌尿器科　○藤岡　秀樹，高　栄哲，近藤　宣幸
土井　康裕，松井　孝之，竹山　政美
大阪大学医学部泌尿器科学教室　奥山　明彦

1R-1群　〔1R-11～1R-15〕（No.242～246）

手　術II

第1日目〔23日(月・祝日)〕13:10－13:55
文化ホール　会場R（大集会室 2F）

座長　星合　昊
東北大学医学部
産科婦人科学

1R-11 (No.242)　卵巣に対するマイクロサージェリーの応用
東邦大学医学部第1産婦人科学教室　○斉藤　真一，百瀬　和夫
カーネギー産婦人科　印牧　義孝

1R-12 (No.243)　腹腔鏡による卵管形成術435例の成績
東海大学医学部産婦人科　○海老沢恒次，宮川　和子，村上　優
内村　道隆，松山　毅彦，淡路　英雄
本田　育子，小林　善宗，井上　正人
藤井　明和

1R-13 (No.244)　卵管角部吻合49例の成績
東海大学医学部産婦人科　○宮川　和子，淡路　英雄，小林　善宗
本田　育子，松山　毅彦，古橋　進一
村上　優，内村　道隆，井上　正人
藤井　明和

1R-14 (No.245)　当科における卵管形成術 128 例を 2 年以上 Follow up して
東北大学医学部産婦人科　○斉藤　佳孝，戸澤　秀夫，三浦　瞳
深谷　孝夫，星合　昊，矢嶋　聰

1R-15 (No.246)　マイクロサージェリーによる卵管形成術の成績と術後流産例の検討
愛知医科大学産婦人科学教室　○野口　昌良，稗田　茂雄，秋田　敏行
山崎　健，浅井　光興，石原　実

1R-2群　〔1R-21～1R-26〕(No.247～252)

手　術III

第1日目〔23日(月・祝日)〕13:55－14:49
文化ホール　会場R（大集会室 2F）

座長　舘　野　政　也
富山県立中央病院
産科婦人科

1R-21 (No.247)　卵巣悪性腫瘍における保存的手術―その Risk and Benefit, 特に残存卵巣機能について
東京慈恵会医科大学産婦人科　○小川　雅久, 落合　和徳, 村江　正始, 森本　紀, 安田　允, 寺島　芳輝

1R-22 (No.248)　Early Second Look Laparoscopy について
北里大学医学部産婦人科　○川内　博人, 中居　光生, 石川　雅一, 神谷　貫之, 小田切順子, 巽　英樹, 新井　正夫

1R-23 (No.249)　不妊症手術後の癒着防止法について
岡山大学医学部産科婦人科学教室　○新谷　恵司, 清水　健治, 林　耀庭, 片山　隆章, 林　伸旨, 占部　清, 関場　香

1R-24 (No.250)　子宮形態異常を原因とする習慣流早産に対する手術療法についての検討
慶応義塾大学医学部産婦人科学教室　○中田　浩一, 牧野　恒久, 小林　淳一, 中村　淳, 楠　伊吹, 飯塚　理八

1R-25 (No.251)　不妊における Hysterofiberscope (HYS-F) の使用の意義
富山県立中央病院産婦人科　○舟本　寛, 大口　昭英, 佐竹紳一郎, 村田　雅文, 丘村　誠, 中野　隆, 南　幹雄, 舘野　政也

1R-26 (No.252)　不妊症原因検索における子宮鏡の役割
琉球大学医学部産婦人科学教室　○佐久川政男, 稲福　薫, 新崎　盛雄, 佐久本哲郎, 東　政弘, 中山　道男

1S-1群　〔1S-11～1S-16〕（No.45～50）

受精・着床 I

第1日目〔23日（月・祝日）〕13:10－14:04　座長　山田　良
福井赤十字病院 産科婦人科
ニューグランドホテル　会場S（羽衣 4F）

1S-11 (No.45)　配偶子卵管内移植（GIFT）による妊娠35症例の臨床成績の検討
越谷市立病院産婦人科　○田中　温，戸枝　通保，長沢　敢，山本　勉
順天堂大学医学部共同病理研究室　中潟　直己

1S-12 (No.46)　GIFT, IVF-ETR 流産例における HLA 分析
東海大学医学部産婦人科　○松山　毅彦，小林　善宗，井上　正人，淡路　英雄，本田　育子，藤井　明和
同　移植学II　中辻　孝子，辻　公美
同　移植免疫センター　佐藤　薫

1S-13 (No.47)　GIFT 妊娠10例の解析
福井赤十字病院産婦人科　○西　修，塩谷　雅英，本多　秀明，宮崎　好一，佐々木太郎，山田　良

1S-14 (No.48)　GIFT と子宮筋腫核出術，同時施行による妊娠分娩例
倉敷成人病センター南くらしき病院産婦人科　○本山　洋明，山崎　史行，安藤　正明，吉岡　保
倉敷成人病センター南くらしき病院医科学研究所　藤井　好孝

1S-15 (No.49)　GIFT 用機器の開発とその成績
秋田大学医学部産科婦人科　○太田　博孝，児玉　英也，福島　峰子，真木　正博

1S-16 (No.50)　家兎の卵管内人工授精における精液注入量の検討
日本大学農獣医学部獣医生理学教室　○遠藤　克，芳野　正徳，山海　直，金山　喜一，佐久間勇次

1S-2群　〔1S-21～1S-25〕(No.51～55)

受精・着床II

第1日目〔23日(月・祝日)〕14:04－14:49
ニューグランドホテル　会場S（羽衣 4F）

座長　前田一雄
鳥取大学医学部
産科婦人科学

1S-21 (No.51)　体外受精胚移植術の治療成績に影響する因子について
兵庫医科大学産婦人科学教室　○繁田　実，別所　健史，池田　義和
杉本　幸美，平　省三，香山　浩二
礒島　晋三

1S-22 (No.52)　卵操作におけるマイクロマニプュレーションの応用
慶応義塾大学医学部産婦人科学教室　○小松　節子，鈴木　秋悦，遠藤　芳広
伊藤　武夫，大柴　葉子，飯塚　理八

1S-23 (No.53)　体外受精胚移植法における経腟超音波ガイド採卵法
京都大学医学部婦人科学産科学教室　○矢野　樹理，辰巳　賢一，神崎　秀陽
福田　愛作，松本　央，馬岡　陽
野田　洋一，森　崇英

1S-24 (No.54)　超音波下採卵法を用いた体外受精・胚移植とその成績
山形大学医学部産科婦人科学教室　○斎藤　英和，佐藤　文彦，平山　寿雄
斎藤　隆和，楊　美貴，広井　正彦

1S-25 (No.55)　体外受精・胚移植時の超音波採卵の総合的評価
— 各種探触子を用いた成績の比較検討 —
鳥取大学医学部産科婦人科　○寺戸　博文，岩部　富夫，関島　秋男
谷川　正浩，戸田　稔子，和田　省
菊川　章仁，見尾　保幸，前田　一雄

1T-1 群　〔1T-11～1T-15〕（No.56～60）

受精・着床III

第1日目〔23日(月・祝日)〕13：10－13：55　座長　遠藤　克
日本大学農獣医学部
獣医学科獣医生理学
ニューグランドホテル　会場T（宝生 3F）

1T-11 (No.56) 精子の顕微注入による受精ならびにその胚発育に関する研究
京都大学農学部家畜繁殖学研究室　○細井　美彦，内海　恭三，入谷　明

1T-12 (No.57) ウサギ精子のハムスター卵子内へのマイクロインジェクションによる受精
日大農獣医学部家畜繁殖　○佐藤　嘉兵，金田　秀貴

1T-13 (No.58) 卵子内精子注入 Microfertilization の基礎的研究
東海大学医学部産婦人科　○松井　素子，井上　正人，淡路　英雄
小林　善宗，本田　育子，藤井　明和
日本大学農獣医学部家畜繁殖学教室　佐藤　嘉兵，金田　秀貴

1T-14 (No.59) 体外受精胚移植法を施行した精子不動化抗体陽性例の検討
徳島大学医学部産科婦人科学教室　○大頭　敏文，森　一正，植田　敏弘
漆川　敬治，安井　敏之，板東　律雄
坂本　康紀，東　敬次郎，苛原　稔
山野　修司，鎌田　正晴，青野　敏博

1T-15 (No.60) 乏精子症患者の体外受精における運動良好精子回収法の検討
徳島大学医学部産科婦人科学教室　○東　敬次郎，加川　俊明，板東　律雄
春名　充，山野　修司，中山　孝善
松下　光彦，青野　敏博

1T-2 群　〔1T-21～1T-26〕(No.61～66)

受精・着床Ⅳ

第1日目〔23日(月・祝日)〕13:55－14:49　座長　森　崇英
京都大学医学部
産科婦人科学

ニューグランドホテル　会場T（宝生 3F）

1T-21 (No.61)　体外受精・胚移植法における内因性 LH サージによる採卵と hCG 投与による採卵との比較

京都大学医学部婦人科学産科学教室　○辰巳　賢一，矢野　樹理，神崎　秀陽
松本　央，馬岡　陽，福田　愛作
高井　一郎，泰井　俊造，野田　洋一
森　崇英

1T-22 (No.62)　体外受精—胚移植治療における Estradiol 変化を中心に評価した卵巣機能（卵胞発育）におよぼす各種因子の研究

群馬大学産婦人科　○土屋　清志，関　守利，伊藤　理廣
伊吹　令人，五十嵐正雄

1T-23 (No.63)　体外受精—胚移植における卵胞液 estradiol 濃度即時測定による受精能判定の試み

東京歯科大学市川総合病院産婦人科　○原　利夫，小田　高久，吉村　慎一
松本　千秋，矢作　みき，河野　八朗
原　澄子，泉　康史，大野虎之進
慶応義塾大学医学部産婦人科　牧野　恒久，飯塚　理八

1T-24 (No.64)　性ステロイドホルモン全自動分析装置の臨床応用
体外受精－胚移植における卵胞液ステロイド濃度と卵割率の比較検討－

岡山大学産科婦人科学教室　○名越　一介，林　伸旨，鈴木　康之
新谷　恵司，林　耀庭，清水　健治
占部　清，関場　香

1T-25 (No.65)　IVF-ET 時の採卵法に関する検討

鹿児島大学産婦人科　○福元　清吾，竹内　一浩，森　明人
山元　慎一，堂地　勉，有馬　直見
永田　行博

1T-26 (No.66)　体外受精・胚移植における卵巣片側例の検討

大阪医科大学産科婦人科学教室　○太田　栄，宮崎　和典，杉山　修成
辻　吉範，福田　吉彦，奥田　弘賢
片山　昌子，杉本　修

1U-1 群　〔1U-11～1U-16　(No.67～72)

受精・着床V

第1日目〔23日(月・祝日)〕13：10－14：04
ニューグランドホテル　会場U（白扇 2F）

座長　富永敏朗
福井医科大学
産科婦人科学

1U-11 (No.67)　Early Pregnancy Factor（EPF）の出現機序に関する検討
— Platelet Activating Factor：PAF との関係について —
慶応義塾大学医学部産婦人科学教室　○伊藤　仁彦，境田　通泰，吉田　丈児
名取　道也，森定　優，飯塚　理八

1U-12 (No.68)　培養液中カリウム濃度のマウス初期胚発生に及ぼす影響
鳥取大学医学部産科婦人科　○和田　省，岩部　富夫，関島　秋男
谷川　正浩，寺戸　博文，戸田　稔子
菊川　章仁，見尾　保幸，前田　一雄

1U-13 (No.69)　着床前マウス胚培養によるヒト体外受精用培養液に関する保存方法の検討
島根医科大学医学部産科婦人科学教室　○吉野　和男，草刈万寿夫，山崎　裕行
高橋健太郎，北尾　学

1U-14 (No.70)　マウスにおける経頸管的卵移植の検討
国立金沢病院産婦人科　○本保　喜康，瀬戸　俊夫，山田　武法
由田　譲，高邑　昌輔

1U-15 (No.71)　マウス卵胞卵（排卵直前卵子）の新生仔への発生能に及ぼす卵子前培養の効果について
順天堂大学医学部共同病理研究室　○中潟　直己
越谷市立病院産婦人科　田中　温

1U-16 (No.72)　マウス受精卵の酸性フォスファターゼの電顕観察
東邦大学解剖学　○岡田　詔子，猪俣賢一郎
福島医科大学産婦人科　永江　毅
東邦大学産婦人科　川村　良，岩城　章

1U-2 群 〔1U-21～1U-25〕(No.73～77)

受精・着床 VI

第1日目〔23日(月・祝日)〕14:04－14:49
ニューグランドホテル 会場U(白扇 2F)

座長 水野正彦
東京大学医学部
産科婦人科学

1U-21 (No.73)
DMSO および Sucrose を用いた未受精卵の凍結保存法の検討
山形大学医学部産科婦人科学教室 ○佐藤 文彦, 斎藤 英和, 平山 寿雄, 楊 美貴, 広井 正彦

1U-22 (No.74)
卵透明帯糖鎖構造の解析および受精における役割
徳島大学医学部産科婦人科学教室 ○森 一正, 大頭 敏文, 植田 敏弘, 漆川 敬治, 安井 敏之, 坂本 康紀, 板東 律雄, 苛原 稔, 山野 修司, 鎌田 正晴, 青野 敏博

1U-23 (No.75)
卵表面糖鎖の受精における意義
慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 ○北井 啓勝, 大庭三紀子, 依田 和彦, 大柴 葉子, 鈴木 秋悦, 飯塚 理八

1U-24 (No.76)
卵胞発育モニターにおける MS8001 を用いた血中 LH 測定の意義
山形大学医学部産科婦人科学教室 ○斎藤 隆和, 斎藤 英和, 佐藤 文彦, 平山 寿雄, 川越慎之助, 広井 正彦

1U-25 (No.77)
黄体化無排卵卵胞の診断における超音波断層法の有用性について
鳥取大学医学部産科婦人科 ○戸田 稔子, 岩部 富夫, 関島 秋男, 谷川 正浩, 寺戸 博文, 和田 省, 菊川 章仁, 見尾 保幸, 前田 一雄

2A-1 群　〔2A-11～2A-15〕（No.12～16）

精子・精液III

第2日目〔24日（火）〕 9:00－ 9:45
厚生年金会館　会場A（芙蓉）

座長　新井正夫
北里大学医学部
産科婦人科学

2A-11 (No.12)
人工授精用カテーテルの開発
虎の門病院産婦人科　○佐藤　孝道，堀口　雅子，木村　宗昭
曽　栄輝，児島　孝久，田村　学
宇野かおる，横尾　郁子，
住友ベークライト株式会社　丹田　幸孝，河井　研二

2A-12 (No.13)
AIH からみた卵胞径計測の意義
北里大学医学部産婦人科　○神谷　貴之，川内　博人，剣持　稔
根本　玲子，中居　光生，新井　正夫

2A-13 (No.14)
精子内乳酸脱水素酵素アイソザイムX（LDH-X）の測定法
— polyacrylamide gel disc electrophoresis を用いて—
長崎大学産婦人科　○布施　正樹，石丸　忠之，山下　隆則
山辺　徹

2A-14 (No.15)
胎盤蛋白（PP）19，21の精漿中濃度
東京医科大学産科婦人科教室　○高山　雅臣，井坂　恵一，舟山　仁
相馬　廣明

2A-15 (No.16)
男性不妊に対する Kallikrein ならびに補中益気湯の効果
—とくに精液所見における比較検討—
高知医科大学産科婦人科学教室　○久米　昭広，岡谷　裕二，相良　祐輔

2A-2 群　〔2A-21～2A-26〕(No.17～22)

精子・精液Ⅳ

第2日目〔24日(火)〕 9:45－10:39
厚生年金会館　会場A (芙蓉)

座長　北尾　学
島根医科大学
産科婦人科学

2A-21 (No.17)
Percoll 攪拌密度勾配法による選択精子性状の検討
藤田学園保健衛生大学坂文種報徳会病院産婦人科 ○高橋　正明，石川　洋，山本　陽子
森川　重敏，越知　正憲，千原　啓
永田　哲朗，米谷　国男

2A-22 (No.18)
男性不妊症におけるハムスターテストの有用性について
島根医科大学医学部産科婦人科学教室 ○高橋健太郎，草刈万寿夫，山崎　裕行
高木　司，吉野　和男，北尾　学

2A-23 (No.19)
不妊患者1500例の Zona-free hamster egg sperm penetration test の分析
東海大学医学部産婦人科 ○井上　正人，淡路　英雄，小林　善宗
本田　育子，佐々木　史，出口しのぶ
松井　素子，津田　朋男，松山　毅彦
藤井　明和

2A-24 (No.20)
電子顕微鏡を用いたヒト型モノクローナル精子不動化抗体(H6-3C4)の精子対応抗原局在性並びに抗体の細胞障害性について
兵庫医科大学産婦人科 ○石崎　浩之，武田　守弘，亀田　絹
田路　秀明，繁田　実，香山　浩二
礒島　晋三

2A-25 (No.21)
Computer assisted semen analyzer (CASA) による精液検査
—226例の Routine semen analysis との比較—
東海大学医学部産婦人科 ○淡路　英雄，佐々木　史，山口しのぶ
津田　朋男，古橋　進一，本田　育子
小林　善宗，井上　正人，藤井　明和

2A-26 (No.22)
Epidermal growth factor (EGF) の雄性機能における生理的意義について
東京大学医学部産科婦人科学教室 ○堤　治，水野　正彦
米国国立衛生研究所 岡　孝己

2A-3 群　〔2A-31～2A-36〕（No.23～28）

精子・精液V

第2日目〔24日（火）〕10：39－11：33
厚生年金会館　会場A（芙蓉）

座長　藤井明和
東海大学医学部
産科婦人科学

2A-31 (No.23)
ヒト精子の運動形態と受精能に関する研究
福島県立医科大学産科婦人科学教室　○栁田　薫，会田都美子，星　和彦，佐藤　章

2A-32 (No.24)
分光光度計を用いた精子運動測定法の開発
慶応義塾大学医学部産婦人科学教室　○兼子　智，小林　俊文，李　顕　銑，翁　文　開，飯塚　理八

2A-33 (No.25)
コバルト塩のヒト精子アクロシン活性に及ぼす影響について
山形大学医学部産科婦人科学教室　○長谷川剛志，平山　寿雄，小田　隆晴，広井　正彦

2A-34 (No.26)
光顕—走査電顕同一視野法を用いた triple stain 法の信頼性の検討
徳島大学産科婦人科　○板東　律雄，森　一正，加川　俊明，大頭　敏文，春名　充，東　敬次郎，中山　孝善，山野　修司，松下　光彦，青野　敏博

2A-35 (No.27)
ラット精巣の加令によるペントースサイクル活性の推移
東邦大学第1産婦人科　○伊藤　元博，跡部　一郎
東邦大学生化学　渡辺　仁，天野　久夫

2A-36 (No.28)
ブタ精巣上体および精巣上体液のペントースサイクル活性
東邦大学第1産婦人科　○跡部　一郎，伊藤　元博
東邦大学生化学　渡辺　仁，天野　久夫

2A-4 群　〔2A-41～2A-47〕(No.174～180)

免　疫

第2日目〔24日(火)〕11:33－12:36
厚生年金会館　会場A(芙蓉)

座長　竹　内　正　七
新潟大学医学部
産科婦人科学

2A-41 (No.174)　原因不明不妊の予後
東海大学医学部産婦人科教室　○津田　朋男，淡路　英雄，小林　善宗
古橋　進一，松山　毅彦，本田　育子
井上　正人，藤井　明和

2A-42 (No.175)　精子不動化抗体陽性不妊夫婦51組の予後
東海大学医学部産婦人科　○小林　善宗，本田　育子，松山　毅彦
淡路　英雄，井上　正人，藤井　明和

2A-43 (No.176)　3つの human-mouse heterohybridoma が産生する精子不動化ヒト型モノクロナール抗体の遺伝子レベルでの同定
兵庫医科大学産婦人科　○巽　利昭，山崎　則行，池田　義和
繁田　実，岡崎　祐一，香山　浩二
礒島　晋三

2A-44 (No.177)　血清，卵胞液，腹水中の精子不動化抗体の比較検討
大阪大学医学部産婦人科　○加藤　宗寛，大橋　一友，東　千尋
根来　孝夫，佐治　文隆，谷澤　修

2A-45 (No.178)　免疫性不妊症患者の各種治療による妊娠例とその予後についての検討
兵庫医科大学産婦人科　○小林真一郎，子安　保喜，柴原　浩章
沢井　英明，繁田　実，香山　浩二
礒島　晋三

2A-46 (No.179)　着床障害が疑われる原発不妊患者夫婦のHLA型の検討
東北大学医学部産婦人科　○高浜　一宏，浜崎　洋一，斉藤　佳孝
深谷　孝夫，星合　昊，矢嶋　聰

2A-47 (No.180)　Premature ovarian failure の血中自己抗体及び末梢血リンパ球 subsets の解析
新潟大学産科婦人科学教室　○佐藤　芳昭，三宅　崇雄，荒川　修
丸山　晋司，竹内　正七

2B-1 群　〔2B-11～2B-16〕（No.181～186）

インターセックス

第2日目〔24日（火）〕 9:00～ 9:54
厚生年金会館　会場B（芙蓉）

座長　岸本　孝
日本大学医学部
泌尿器科学

2B-11 (No.181)　Mosaic karyotype の Turner 症候群における下垂体性 gonadotropin 放出様式について
獨協医科大学産婦人科　○加藤　廣英，大塚　進，新部　哲雄
北澤　博文，熊坂　高弘

2B-12 (No.182)　既往妊娠歴を有する 45,X/47,XXX の1症例
名古屋市立大学医学部産科婦人科学教室　○生田　克夫，貝田　清隆，万歳　稔
花田　征治，水野金一郎，八神　喜昭
東海通信病院　竹内　一郎

2B-13 (No.183)　新たに発見された雄性仮性半陰陽ラット
動物繁殖研究所第一研究部　○筏井　洋，野口　純子，小林　栄治

2B-14 (No.184)　Y;Y転座〔46,X,t(Y;Y)〕を認めた尿道下裂の1例
高知医科大学泌尿器科　○谷村　正信，森岡　政明，戦　泰和
山本　志雄，藤田　幸利
高知医科大学第一解剖　白石　行正

2B-15 (No.185)　Reifenstein 症候群と考えられた同胞3症例について
日本大学医学部泌尿器科　○佐藤　安男，塙　研司，山本　忠男
北島　清彰，岡田　清己，岸本　孝

2B-16 (No.186)　停留睾丸における睾丸導帯・副睾丸の異常と術後造精機能
千葉大学医学部泌尿器科　○角谷　秀典，高原　正信，石井　弘之
布施　秀樹，島崎　淳

2B-2 群　〔2B-21～2B-24〕(No.121～124)

男性副性器

第2日目〔24日(火)〕 9:54－10:30
厚生年金会館　会場B(芙蓉)

座長　岡田耕市
埼玉医科大学
泌尿器科学

2B-21 (No.121)
インポテンス患者における自律神経機能の評価
— microvibration と理学的自律神経機能検査法の比較
高松赤十字病院泌尿器科　○田村　雅人，川西　泰夫，秋山　欣也，秋山　昌範，田中　敏博，沼田　明，湯浅　誠，今川　章夫

2B-22 (No.122)
Chemical prosthesis による性交で妊娠した新婚インポテンス症例
聖マリアンナ医科大学泌尿器科　○長田　尚夫，矢島　通孝，星野　孝夫，高橋　浩，井上　武夫

2B-23 (No.123)
勃起および射精に対する中枢神経内α_2アドレナリン受容体の関与について
十和田泌尿器科　○木村　行雄

2B-24 (No.124)
VIP，塩酸パパベリンのイヌ陰茎海綿体洞内局注による亀頭微小循環の検討
埼玉医科大学泌尿器科　○伊藤　浩紀，奈良　秀美，渡辺　徹，荒木　重人，吉田　健，岡田　耕市

2B-3 群　〔2B-31～2B-37〕（No.78～84）

精巣・性ホルモンI

第2日目〔24日（火）〕10:30－11:33
厚生年金会館　会場B（芙蓉）

座長　大森弘之
岡山大学医学部
泌尿器科学

2B-31 (No.78)　特発性乏精子症のクエン酸クロミフェンによる治療成績と血中ホルモン値の変動
東京慈恵会医科大学泌尿器科　○白井　尚，町田　豊平，小寺　重行，池本　庸，御厨　裕治，三谷比呂志

2B-32 (No.79)　クエン酸タモキシフェンによる特発性男子不妊症の治療
千葉大学医学部泌尿器科　○布施　秀樹，高原　正信，石井　弘之，角谷　秀典，島崎　淳

2B-33 (No.80)　男子不妊症における外陰部皮膚および精細管内 Androgen Recepter の検討　—第2報—
岡山大学医学部泌尿器科学教室　○大橋　洋三，山下　良孝，永井　敦，入江　伸，大橋　輝久，大森　弘之

2B-34 (No.81)　経直腸的超音波断層像による testosterone 補充療法の評価
富山医科薬科大学泌尿器科　○笹川五十次，風間　泰蔵，寺田　為義，里見　定信，片山　喬

2B-35 (No.82)　雄ラット視床下部および下垂体の 5α-reductase 活性
横浜市立大学医学部泌尿器科　○野口　和美，木下　裕三，穂坂　正彦

2B-36 (No.83)　Gossypol の造精機能に及ぼす影響
大阪医科大学泌尿器科学教室　○砺波　博一，平井　景，上野　信之，清水　篤，高崎　登

2B-37 (No.84)　ゴシポールによる男性不妊機序
I．精子細胞エネルギー代謝阻害
帝京大学医学部産婦人科学教室　○中村　正久，池田　誠，冲永　荘一，荒井　清

2B-4 群　〔2B-41～2B-46〕(No.85～90)

精巣・性ホルモンII

第2日目〔24日(火)〕11:33－12:27
厚生年金会館　会場B(芙蓉)

座長　三宅弘治
名古屋大学医学部
泌尿器科学

2B-41 (No.85)
ヒト精巣組織におけるコラーゲンに関する基礎的検討
名古屋大学医学部泌尿器科　○高羽　秀典，橋本　純一，山本　雅憲，三宅　弘治

2B-42 (No.86)
小児急性リンパ性白血病患者の化学療法後の睾丸組織像の検討
千葉大学医学部泌尿器科　○石井　弘之，布施　秀樹，角谷　秀典，島崎　淳
同　小児科　真山　和徳，佐藤　武幸，冲本　由理
同　第二解剖　外山　芳郎

2B-43 (No.87)
ヒト精細管より産生される plasminogen activator の定性および定量的検討
大阪大学医学部泌尿器科学教室　○奥山　明彦，中村　正広，並木　幹夫，園田　孝夫
大阪大学微生物病研究所　西宗　義武
健保連大阪中央病院泌尿器科　藤岡　秀樹

2B-44 (No.88)
停留精巣の複合糖質に関する組織化学的研究
市立半田病院泌尿器科　○加藤　隆範，小林　峰生
名古屋大学泌尿器科　後藤　百萬，三宅　弘治

2B-45 (No.89)
ラット実験的停留睾丸における脂質組成の変動
大分医大泌尿器科　○谷川　龍彦，三股　浩光，緒方　二郎
同　生化学　竹下　正純

2B-46 (No.90)
人精細管のプロスタグランディン $F_{1\alpha}$，$F_{2\alpha}$，E_1 及び E_2 に対する反応性について
名古屋大学医学部泌尿器科　○山本　雅憲，高羽　秀典，橋本　純一，田中　純二，斉藤　政彦，三宅　弘治

2B-5 群　〔2B-51～2B-56〕（No.91～96）

精巣・性ホルモンIII

第2日目〔24日（火）〕13:00－13:54
厚生年金会館　会場B（芙蓉）

座長　酒　徳　治三郎
山口大学医学部
泌尿器科学

2B-51 (No.91)　精索静脈瘤の臨床的研究
— 妊孕のある症例についての検討—
藤沢市民病院泌尿器科　○広川　信，山崎　彰，遠坂　顕
同　中検病理　松下　和彦
朝倉泌尿器科医院　朝倉　茂夫

2B-52 (No.92)　精索静脈瘤患者における臨床的，内分泌学的検討
岡山大学医学部泌尿器科学教室　○山下　良孝，永井　敦，大橋　洋三
入江　伸，大橋　輝久，大森　弘之

2B-53 (No.93)　精索静脈瘤患者精巣における DNA polymerase 活性について
神戸大学医学部泌尿器科　○藤澤　正人，奥田　喜啓，松本　修
守殿　貞夫
名古屋大学医学部病態研癌細胞研究部門　吉田　松年，小島　清秀

2B-54 (No.94)　赤外線サーモグラフィーを用いた精索静脈瘤の診断法について
川崎医大泌尿器科　○河原　弘之，渡辺　慶太，曽根　淳史
田中　啓幹

2B-55 (No.95)　脊髄損傷者における睾丸温度の変化
帝京大学医学部附属市原病院泌尿器科　○柳　重行，山口　邦雄，伊藤　晴夫

2B-56 (No.96)　Sulphapyridine 投与ラットにおける造精機能障害
— Flow cytometry による評価—
山口大学医学部泌尿器科教室　○林田　英嗣，石津　和彦，山川弦一郎
磯山理一郎，瀧原　博史，酒徳治三郎

2C-1 群　〔2C-11～2C-15〕(No.220～224)

検査・診断 I

第2日目〔24日(火)〕 9:00－ 9:45
厚生年金会館　会場C(蓬萊)

座長　清水哲也
旭川医科大学
産科婦人科学

2C-11 (No.220)　不妊症にみられた染色体異常者の腹腔鏡所見について
名古屋市立城北病院産婦人科　○小池　皓弐，辻村　隆介，森永　正文，平田　修

2C-12 (No.221)　原因不明長期不妊症患者における腹腔鏡所見の検討
越谷市立病院産婦人科　○戸枝　通保，田中　温，長沢　敢，山本　勉

2C-13 (No.222)　卵管通過性に関する通気検査，子宮卵管造影，腹腔鏡検査の比較検討
大阪大学医学部産婦人科　○亀田　隆，信永　敏克，上浦　祥司，鮫島　義弘，松崎　昇，根来　孝夫，佐治　文隆，谷澤　修

2C-14 (No.223)　超音波断層ならびに腹腔鏡検査で診断された methotrexate (MTX) で非観血的治療がなされた卵巣妊娠の1例
北海道大学医学部産婦人科学教室　○工藤　正尊，及川　衛，山本　律，桜木　範明，田中　俊誠，藤本征一郎，一戸喜兵衛

2C-15 (No.224)　電子内視鏡の産婦人科領域への応用
東邦大学第1産婦人科　○油田　啓一，小島　栄吉，小林　信一，森田　峰人，武井　成夫，椎名　一雄，平川　舜，百瀬　和夫

2C-2 群　〔2C-21～2C-26〕（No.225～230）

検査・診断II

第2日目〔24日（火）〕 9:45－10:39
厚生年金会館　会場C（蓬萊）

座長　飯田和質
福井県立病院
産科婦人科

2C-21 (No.225)　基礎体温の再検討に関する研究
福井医科大学産科婦人科学教室　○細川久美子，久住　健一，経沢　弥
福野　直孝，竹内　譲，紙谷　尚之
麻生　武志，富永　敏朗

2C-22 (No.226)　BBT 高温16日の HCG 値による妊娠，およびその予後の判定
假野クリニック婦人科内科　假野　隆司
出馬病院産婦人科　出馬　淳名，伊藤　正尚

2C-23 (No.227)　Latex 凝集阻止反応を用いた尿中 estrogen 測定における採尿時間の検討
徳島大学医学部産科婦人科学教室　○植田　敏弘，漆川　敬治，安井　敏之
東　敬次郎，苛原　稔，青野　敏博
大阪大学医学部産科婦人科学教室　吉本　泰弘，三宅　侃

2C-24 (No.228)　卵胞モニタリングにおける血中E_2迅速RI測定キットの問題点
金沢医科大学産科婦人科学教室　○高木　弘明，吉田　勝彦，金子　利朗
井浦　俊彦，高林　晴夫，杉浦　幸一
桑原　惣隆
中央検査室RI部　小堀　泰史

2C-25 (No.229)　妊婦血中および尿中エストリオール自動測定系の検討ならびに臨床応用
帝京大学医学部産婦人科学教室　○大川　とみ，小林美和子，吉村　幸子
神戸川　明，冲永　荘一，荒井　清

2C-26 (No.230)　子宮内膜発育不全と血中プロゲステロン
山口大学医学部産科婦人科学教室　○上田　一之，高崎　彰久，猪口　博臣
田村　晴代，藤野　俊夫，宮内　文久
加藤　紘，鳥越　正

2C-3 群　〔2C-31～2C-37〕(No.258～264)

統　計II

第2日目〔24日(火)〕10:39－11:42
厚生年金会館　会場C(蓬萊)

座長　杉　本　　修
大阪医科大学
産科婦人科学

2C-31 (No.258)　排卵障害患者に対する各種排卵誘発療法の比較検討
賛育会病院産婦人科　○合阪　幸三，金田　幸枝，安藤　三郎
國保健太郎，多和田哲雄，吉田　浩介

2C-32 (No.259)　未婚婦人の排卵障害の臨床動態
東京女子医科大学産婦人科学教室　○大平　篤，篠崎百合子，安達　知子
武田　佳彦
同　母子総合医療センター　岩下　光利，坂元　正一

2C-33 (No.260)　リレーショナルデーターベースによる不妊症患者の登録管理
京都府立医科大学産婦人科学教室　○北川　一郎，大野　洋介，藤林　秀子
冨岡　恵，岡田　弘二

2C-34 (No.261)　排卵調節機構の機能的な乱れの実態分析
東京医科歯科大学医学部産婦人科学教室　○尾崎　喜一，久保田俊朗，清川　貴子
都築　浩雄，志田　則夫，相沢　宥子
生山　博，帝威　安遜，斉藤　幹

2C-35 (No.262)　山梨医科大学附属病院における不妊症統計
山梨医科大学産婦人科教室　○端　晶彦，吉田　孝二，平田　修司
佐々木真紀子，長坂　正仁，木下　俊彦
安水　洸彦，加藤　順三

2C-36 (No.263)　当科における不妊症患者の病因分析と治療成績
東京女子医科大学産婦人科学教室　○篠崎百合子，大平　篤，安達　知子
武田　佳彦
同　母子総合医療センター　岩下　光利，坂元　正一

2C-37 (No.264)　産婦人科領域における Chlamydia trachomatis 感染症の臨床的検討
岩手県立北上病院産婦人科　○今野　良

2C-4 群　〔2C-41～2C-45〕（No.231～235）

検査・診断III

第2日目〔24日（火）〕11:42－12:27
厚生年金会館　会場C（蓬萊）

座長　礒島晋三
兵庫医科大学
産科婦人科学

2C-41 (No.231)　月経周期における尿中 LH の変動と Color Ovulation Test
神戸大学医学部産科婦人科学教室　○阿江　孝，西村隆一郎，山辺　晋吾
猶原まゆみ，片山　和明，望月　眞人
国立明石病院産科婦人科　鷲尾　元夫

2C-42 (No.232)　尿中 hLH のモノクロナール抗体を用いた ELISA による LH surge の検出
東京医科歯科大学医学部産婦人科学教室　○生山　博，都築　浩雄，久保田俊郎
木戸　豊，帝威　安遜，西　望
斉藤　幹

2C-43 (No.233)　単クローン抗体を用いたプロゲステロンレセプターの測定
札幌医科大学産婦人科学講座　○藤井　美穂，水沼　正弘，下谷　保治
田中　昭一，橋本　正淑

2C-44 (No.234)　EIA 法を用いたPRL測定キットの検討及び同法によるPRLの周期内変動
東北大学医学部産婦人科　○三浦　瞳，石川　元春，八日市谷隆
深谷　孝夫，星合　昊，矢嶋　聰

2C-45 (No.235)　GRF 抗体作製と RIA 法による胎盤GRF 様物質の検討
慶応義塾大学医学部産婦人科学教室　○中村　淳，牧野　恒久，元山　鎮雄
中田　浩一，楠　伊吹，飯塚　理八

2C-5 群　〔2C-51～2C-56〕(No.29～34)

精子・精液VI

第2日目〔24日(火)〕13:00－13:54
厚生年金会館　会場C(蓬萊)

座長　熊本悦明
札幌医科大学
泌尿器科学

2C-51 (No.29)　人工頸管粘液(Penetrak)を用いた精子運動機能の評価
群馬大学医学部産科婦人科学教室　○中島　敬和，水沼　英樹，宇津木利雄
伊吹　令人，五十嵐正雄

2C-52 (No.30)　男子不妊症精液検査における Penetrak の検討
札幌医科大学泌尿器科　○伊藤　直樹，高木　良雄，丸田　浩
熊本　悦明

2C-53 (No.31)　コンピューターによる精子解析装置(CASA)を用いた精子運動の定量分析
総合太田病院泌尿器科　○石川　博義
慶応義塾大学医学部泌尿器科　橘　政昭，出口　修宏，馬場　志郎
実川　正道，畠　亮，田崎　寛

2C-54 (No.32)　男子不妊症患者における加水分解曲線解析法を用いた精子DNAの検討
金沢大学医学部泌尿器科　○山本　秀和，内藤　克輔，久住　治男
福井医科大学病理学　三好　憲雄，福田　優

2C-55 (No.33)　乏精子症例における精漿中 transferrin 濃度の検討
埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科　○吉田謙一郎，内島　豊，中目　康彦
斉藤　博

2C-56 (No.34)　Immotile spermatozoa の5例
川崎医科大学泌尿器科学教室　○渡辺　慶太，曽根　淳史，河原　弘之
田中　啓幹

2D-1 群　〔2D-11～2D-16〕（No.125～130）

子宮・卵管 I

第2日目〔24日（火）〕 9:00－ 9:54
厚生年金会館　会場D（瑞祥）

座長　岩崎　寛和
筑波大学臨床医学系
産科婦人科学

2D-11 (No.125)　子宮筋腫・子宮筋の Estrogen receptor 量及び Estrogen receptor 染色陽性率の比較
産業医科大学産婦人科　○大塚　治夫，吉田　耕治，岡村　靖

2D-12 (No.126)　免疫組織学的手法によるエストロゲンレセプターの子宮頸管腺における周期的変動，および頸管粘液分泌不全との関連の検討
札幌医科大学産婦人科　○水沼　正弘，藤井　美穂，田中　昭一
橋本　正淑

2D-13 (No.127)　不妊症患者の着床期子宮内膜ステロイドホルモンレセプターについて
東京慈恵会医科大学産婦人科　○平間　義昭，落合　和徳，礒西　成治
楠原　浩二，寺島　芳輝

2D-14 (No.128)　不妊と子宮内膜ポリープ
筑波大学臨床医学系産婦人科　○窪田早百合，辻　泰二，西田　正人
岩崎　寛和

2D-15 (No.129)　家兎における実験的卵管開口術と卵 pick up の実態
藤田学園保健衛生大学医学部産婦人科　○蛯原　照男，作井　久孝，多田　伸
市川　文隆，沢田　富夫，吉村　泰典
河上　征治，福島　穣

2D-16 (No.130)　ラット卵管上皮の性周期・妊娠による変化
－線毛細胞運動，分泌細胞を中心として－
昭和大学藤が丘病院産婦人科　○橋本　英昭，植村　和幸，荒木日出之助

2D-2 群 〔2D-21～2D-26〕(No.131～136)

子宮・卵管II

第2日目〔24日(火)〕 9:54－10:48
厚生年金会館 会場D(瑞祥)

座長 小堀恒雄
国立千葉病院
産科婦人科

2D-21 (No.131) ヒト子宮内膜の脱落膜化変化に伴う Epidermal Growth Factor(EGF)の局在性について

三重大学医学部産科婦人科学教室 ○西山 真人, 中 淳, 山本 稔彦, 杉山 陽一

2D-22 (No.132) HSG 画像からみた不妊要因としての子宮, 卵管の位置及び走行所見について

東京医科歯科大学医学部産婦人科学教室 ○清川 貴子, 湯原 均, 大原 基弘, 下地 祥隆, 小山 嵩夫, 西 望, 斉藤 幹

2D-23 (No.133) HSG 画像から見た卵管及び子宮のスコア化と予後

都立母子保健院 ○湯原 均, 安村 鉄雄, 岡田 清
都立荒川産院 中西 資郎
東京医科歯科大学 斎藤 幹

2D-24 (No.134) 巨大筋腫合併妊婦の妊娠, 分娩例

金沢医科大学産科婦人科学教室 ○安沢 紀夫, 井浦 俊彦, 浦田 和彦, 高林 晴夫, 杉浦 幸一, 桑原 惣隆

2D-25 (No.135) ヒト胎盤オキシトシンとラット子宮筋受容体の研究

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 ○元山 鎮雄, 牧野 恒久, 小林 淳一, 中村 淳, 岡 親弘, 飯塚 理八

2D-26 (No.136) 運動選手の月経異常に対する対処法—第一線産婦人科医の意見—

筑波大学産婦人科 ○目崎 登, 佐々木純一, 本部 正樹, 岩崎 寛和
大阪大学産婦人科 三宅 侃
長崎大学産婦人科 今村 定臣

2D-3 群　〔2D-31～2D-36〕（No.137～142）

妊娠・流産 I

第2日目〔24日（火）〕10：48－11：42
厚生年金会館　会場D（瑞祥）

座長　八　神　喜　昭
名古屋市立大学医学部
産科婦人科学

2D-31 (No.137)　反復自然流産と染色体異常
名古屋市立大学医学部産科婦人科学教室　○岡田　節男，久岡　孝子，鈴森　薫
八神　喜昭

2D-32 (No.138)　反復自然流産患者における染色体異常の頻度と生児獲得率についての研究
慶応義塾大学医学部産婦人科学教室　○田渕土志夫，牧野　恒久，飯田　俊彦
小林　淳一，原　崇文，飯塚　理八

2D-33 (No.139)　従来の諸検査による反復自然流産の原因分析
名古屋市立大学医学部産科婦人科教室　○藤浦　朝子，青木　耕治，梅林　康久
水野金一郎，八神　喜昭

2D-34 (No.140)　習慣流産免疫治療後妊娠に関する検討
—HLA 適合数と夫リンパ球に対する抗体の有無よりみた次回妊娠の予後—
慶応義塾大学医学部産婦人科学教室　○小林　淳一，牧野　恒久，中田　浩一
田渕土志夫，原　崇文，飯塚　理八

2D-35 (No.141)　習慣流産患者に対する夫リンパ球皮内輸血療法の効果と夫婦間 HLA－DR の共通性について
東京大学産婦人科　○藤井　知行，水野　正彦
東京大学分院産婦人科　川名　尚
東京大学輸血部　高見沢　勝，十字　猛夫

2D-36 (No.142)　PRL 分泌異常によると思われる習慣流産の1例
長崎大学産婦人科　○黄　宏駿，石丸　忠之，今村　定臣
梶村　秀雄，山辺　徹

2D-4 群　〔2D-41～2D-46〕(No.143～148)

妊娠・流産II

第2日目〔24日(火)〕11:42－12:36
厚生年金会館　会場D(瑞祥)

座長　百瀬和夫
東邦大学医学部
産科婦人科学

2D-41 (No.143)　不妊症患者の子宮外妊娠に対するMTX療法—28例の適応と予後
東海大学医学部産婦人科　○平岡　正人，淡路　英雄，海老沢恒次
津田　朋男，古橋　進一，松山　毅彦
本田　育子，小林　善宗，井上　正人
藤井　明和

2D-42 (No.144)　経腟的超音波断層法による子宮外妊娠の早期診断
——不妊診療および初期妊娠・流産と関連して——
杏林大学医学部産婦人科　○渡辺　拡，山田　春彦，萩谷　育世
斎藤　博恭，岡宮　久明，中村　幸雄
鈴木　正彦

2D-43 (No.145)　排卵誘発により妊娠した婦人の産褥期乳汁分泌に関する検討
徳島大学医学部産科婦人科学教室　○漆川　敬治，植田　敏弘，安井　敏之
東　敬次郎，苛原　稔，青野　敏博

2D-44 (No.146)　排卵誘発妊娠症例の分娩後自然排卵妊娠
大阪大学医学部産婦人科　○三宅　侃，田坂　慶一，甲村　弘子
大塚　志郎，門脇　浩三，藤田　善子
谷澤　修
徳島大学医学部産婦人科　青野　敏博

2D-45 (No.147)　不妊治療による妊娠の転帰と新生児について
倉敷中央病院産婦人科　○高橋　晃，夏山　知，木花　敏雅
浮田　昌彦

2D-46 (No.148)　早産の手術療法としてのシロッカ法斉藤変法の有効性について
東京医科歯科大学産婦人科　○帝威　安遜，下地　祥隆，小山　嵩夫
斉藤　幹

2D-5 群　〔2D-51～2D-56〕（No.149～154）

妊娠・流産III

第2日目〔24日（火）〕13:00－13:54
厚生年金会館　会場D（瑞祥）

座長　荒井　清
帝京大学医学部
産科婦人科学

2D-51 (No.149)　羊水中の Dopamine および代謝物質の妊娠中期，後期での変動について
東京医科歯科大学産婦人科　○都築　浩雄，久保田俊郎，生山　博
西　望，斎藤　幹

2D-52 (No.150)　絨毛および脱落膜プロゲステロンレセプターよりみた流産の検討
高知医科大学産科婦人科学教室　○板東　尚，福永　寿則，浅井　政房
相良　祐輔

2D-53 (No.151)　ラット分娩発来に対するプロゲステロン（P）の効果
帝京大学医学部産婦人科学教室　○辻井　孝，吉村　幸子，小林美和子
荒川　聡子，大川　亮一，土橋　一慶
神戸川　明，荒井　清

2D-54 (No.152)　家兎の妊娠阻止における RU486 の有効投与時期
日本大学農獣医学部獣医生理学教室　○山海　直，金山　喜一，遠藤　克
佐久間勇次
東北大学農学部家畜繁殖学教室　梅津　元昭，正木　淳二

2D-55 (No.153)　IUD 装着者の卵巣卵管放線菌症の1例
—卵巣悪性腫瘍との鑑別が困難だった症例—
岩手県立北上病院産婦人科　○今野　良

2D-56 (No.154)　サルにおける銅付加 IUD の安全性および避妊効果
京都大学霊長類研究所　○清水　慶子，野崎　真澄，大島　清

2E-1 群　〔2E-11～2E-16〕(No.97～102)

卵巣・性ホルモンI

第2日目〔24日(火)〕 9:00－ 9:54
厚生年金会館　会場E(鳳凰)

座長　桑原惣隆
金沢医科大学
産科婦人科学

2E-11 (No.97)　新生仔ラットに対するDehydroepiandrosterone(DHA)投与の生殖機能発達に及ぼす影響
金沢大学医学部産科婦人科学教室　○生水真紀夫，鈴木　信孝，原田　丈典，橋本　茂，荒木　克己，赤祖父一知，西田　悦郎

2E-12 (No.98)　過酸化脂質の雌性ラット生理系に及ぼす影響
金沢医科大学産科婦人科学教室　○金井　浩明，国部　浩，国部　久也，桑原　惣隆

2E-13 (No.99)　芍薬およびPaeoniflorinのラット卵巣機能に及ぼす影響
東京大学医学部附属病院分院産婦人科　○竹内　亨，西井　修，岡村　隆，柳沼　忞

2E-14 (No.100)　卵巣へのVitamin EおよびCholesterol吸収機構の解明
日本医科大学産婦人科学教室　○可世木久幸、五十嵐俊夫，外山　和秀，家永　聡，大村　浩，荒木　勤
財団法人・動物繁殖研究所　竹島　勉

2E-15 (No.101)　卵巣機能と成長因子
神戸大学医学部産科婦人科学教室　○丸尾　猛，林　正人，松尾　博哉，上田　康夫，森川　肇，望月　真人

2E-16 (No.102)　卵胞液性活性物質による顆粒膜細胞ステロイド生成調節機構
—第3報—
大分医科大学産婦人科　○小川　孝子，宮村　研二，楢原　久司，森　宏之，木川　源則

2E-2 群 〔2E-21～2E-27〕（No.103～109）

卵巣・性ホルモンII

第2日目〔24日（火）〕 9：54－10：57
厚生年金会館 会場E（鳳凰）

座長 玉田太朗
自治医科大学
産科婦人科学

2E-21 (No.103) 体重減少を伴う月経異常症例の検討
北里大学医学部産婦人科 ○飯野 譲二，川内 博人，吉原 一
中居 光生，新井 正夫

2E-22 (No.104) 体重減少性無月経患者に対する甲状腺剤療法の有用性に関する臨床的検討
神戸大学医学部産科婦人科学教室 ○片山 和明，山辺 晋吾，阿江 孝
猶原まゆみ，望月 眞人

2E-23 (No.105) 排卵，黄体機能と血中ホルモン値
——主成分分析の時間的変化との相関について——
東京医科歯科大学産婦人科 ○木戸 豊，生山 博，下地 祥隆
帝威 安遜，西 望，斉藤 幹

2E-24 (No.106) 不妊症における黄体中期の progesterone と estradiol の相関性
東京大学産科婦人科学教室 ○石原 理，石原 智子，堤 治
武谷 雄二，水野 正彦

2E-25 (No.107) 黄体期中期 P/E_2 比と子宮内膜日付診との相関
熊本大学医学部産科婦人科学教室 ○田島 朝信，岩政 仁，河野 哲郎
岡村 均

2E-26 (No.108) 妊娠初期黄体の steroidogenesis 及び prostaglandin 産生能
藤田学園保健衛生大学医学部産婦人科 ○市川 文隆，吉村 泰典，沢田 富夫
河上 征治，福島 穣
東京歯科大学市川病院産婦人科 小田 高久，大野虎之進

2E-27 (No.109) RU486 の初期妊娠ラット黄体におよぼす影響
熊本大学医学部産科婦人科学教室 ○河野 哲郎，片淵 秀隆，福間 啓造
田島 朝信，岡村 均

2E-3 群　〔2E-31～2E-36〕(No.110～115)

卵巣・性ホルモンIII

第2日目〔24日(火)〕10:57－11:51
厚生年金会館　会場E(鳳凰)

座長　藤本征一郎
北海道大学医学部
産科婦人科学

2E-31 (No.110)　卵巣機能の老化に関する高ゴナドトロピン血症の意義
大阪医科大学産科婦人科学教室　○後山尚久，佐伯理男，好川元庸，奥田喜代司，植木実，杉本修

2E-32 (No.111)　早発閉経の臨床
－分娩例の卵巣所見と分娩後の内分泌学的検討－
宮崎医科大学産科婦人科学教室　○宮川勇生，井上博，小池弘幸，森憲正

2E-33 (No.112)　アンドロゲン過剰性排卵障害例の臨床的検討
北里大学医学部産婦人科　○石川雅一，川内博人，剣持稔，飯野譲二，中居光生，新井正夫

2E-34 (No.113)　早期流産反復後，正常妊娠せる hMG 律動的皮下投与例の血中ホルモン動態について
杏林大学医学部産婦人科　○山田春彦，中村幸雄，渡辺拡，高橋康一，鈴木正彦

2E-35 (No.114)　黄体期における gonadotropin および estradiol のパルス状分泌について
長崎大学産婦人科　○梶村秀雄，今村定臣，黄宏駿，石丸忠之，山辺徹

2E-36 (No.115)　卵巣の異常を伴う Müller 管形成不全症の2例
福井県立病院産婦人科　○高橋義弘，岩脇俊也，中川俊信，加藤三典，川北寛志，飯田和質

2E-4 群　〔2E-41～2E-45〕（No.35～39）

卵子・卵胞 I

第2日目〔24日（火）〕11:51－12:36
厚生年金会館　会場E（鳳凰）

座長　友田　豊
名古屋大学医学部
産科婦人科学

2E-41（No.35）　排卵期における卵巣血行動態―卵胞への酸素輸送を中心として―
北海道大学医学部産婦人科学教室　○根岸　広明，田畑　雅章，山口　辰美，牧野田　知，藤本征一郎

2E-42（No.36）　ヒト排卵期における卵胞液中 Prostaglandins, steroid の動態に対する検討
旭川医大産婦人科　○菊川　美一，笠茂　光範，石川　睦男，浅川　竹仁，清水　哲也

2E-43（No.37）　高ゴナドトロピン血症性排卵障害症の排卵・妊娠に関する研究
鹿児島大学産婦人科　永田　行博
長崎大学産婦人科　石丸　忠之
九州大学生医研産婦人科　○宇津宮隆史
九州大学産婦人科　中村　元一
宮崎医科大学産婦人科　宮川　勇生
大分医科大学産婦人科　森　宏之
鹿児島大学産婦人科　堂地　勉
熊本大学産婦人科　岡村　均

2E-44（No.38）　hMG－hCG 療法ならびに clomid－hMG－hCG 療法の臨床成績について
北海道大学医学部産婦人科学教室　○及川　衛，桜木　範明，田中　俊誠，藤本征一郎

2E-45（No.39）　黄体化無排卵卵胞（LUF）の臨床像の検討
東京大学産婦人科　○国府田きよ子，久具　宏司，岡井　崇，武谷　雄二，水野　正彦

2E-5 群 〔2E-51～2E-55〕(No.40～44)

卵子・卵胞II

第2日目〔24日(火)〕13:00－13:45
厚生年金会館 会場E(鳳凰)

座長 泉 徳和
石川県農業短期大学
畜産学科家畜繁殖学

2E-51 (No.40) ウシにおける嚢胞性卵胞内卵母細胞の培養後の性状について
石川県農業短期大学 ○泉 徳和, 榊田 星史
京都大学農学部 佐藤 英明, 入谷 明
金沢市衛生検査課 荒川 和洋

2E-52 (No.41) マウス未受精卵の透明帯剝離について
信州大学農学部畜産学科 ○辻井 弘忠

2E-53 (No.42) 哺乳動物の卵母細胞におけるプロスタグランジンE_2と代謝酵素の組織化学的検出
新潟大学農学部畜産学科 ○新村 末雄, 石田 一夫

2E-54 (No.43) 抗プロゲステロン剤 RU486 の PMS-hCG 投与未熟ラットの排卵におよぼす効果
天理病院産婦人科 ○越田 光伸
熊本大学産婦人科 岡村 均
京都大学産婦人科 森 崇英

2E-55 (No.44) PMS-hCG 投与未熟ラットの排卵に及ぼす RU486 の影響
熊本大学医学部産科婦人科学教室 ○岩政 仁, 田島 朝信, 河野 哲郎
岡村 均

2F-1 群　〔2F-11～2F-15〕（No.204～208）

プロラクチンI

第2日目〔24日（火）〕 9:00－ 9:45
厚生年金会館 会場F（相生 2F）

座長 青野敏博
徳島大学医学部
産科婦人科学

2F-11 (No.204)
Prolactinoma 合併妊娠症例の管理
—bromocriptine 低用量連続投与症例の検討—
金沢大学医学部産科婦人科学教室 ○山崎 洋，富松 功光，杉田 直道
富田 嘉昌，寺田 督，山田 光興
西田 悦郎
金沢大学医学部脳神経外科学教室 黒田 英一

2F-12 (No.205)
排卵周期のある不妊症患者に対するブロモクリプチン療法
名古屋市立大学医学部産科婦人科学教室 ○万歳 稔，貝田 清隆，生田 克夫
花田 征治，水野金一郎，八神 喜昭
東海通信病院産科婦人科 竹内 一郎

2F-13 (No.206)
高プロラクチン血症症例の分娩後自然月経回復状況
大阪大学医学部産婦人科 ○大道 正英，池上 博雅，小池 浩司
山田美津子，広田 憲二，西崎 孝道
三宅 侃，谷澤 修
徳島大学医学部産婦人科 青野 敏博

2F-14 (No.207)
一過性高プロラクチン血症に対する臨床的研究
横浜市立市民病院産婦人科 ○長田 久文，毛利 由弦，山中美智子
小清水 勉，根岸 達郎

2F-15 (No.208)
高 prolactin(Prl) 血症性無月経と Estrogen positve feedback(Epf)
東京大学医学部附属病院分院産婦人科 ○柳沼 忞，岡村 隆，竹内 亨
西井 修

2F-2 群 〔2F-21～2F-25〕(No.209～213)

プロラクチンII

第2日目〔24日(火)〕 9:45－10:30
厚生年金会館 会場F(相生 2F)

座長 福田 透
信州大学医学部
産科婦人科学

2F-21 (No.209) 正プロラクチン(PRL)血性不妊患者に対する Bromocriptine(BRC)単独及び併用療法の検討－特に軽症排卵障害例について
社会保険徳山中央病院産婦人科 ○山下 三郎, 伊東 武久, 木梨 憲夫, 矢壁 昭人, 杉野 法広

2F-22 (No.210) ブロモクリプチンが奏効した正常プロラクチン血症例の検討
信州大学医学部産婦人科 ○千葉 亘, 深松 義人, 冨田 和彦, 吉川 文彦, 塚本 隆是, 福田 透

2F-23 (No.211) TRH テスト正常化を指標としたプロラクチン関連卵巣機能障害に対するブロモクリプチンの漸増投与法の検討
筑波大学臨床医学系産婦人科 ○辻 泰二, 西田 正人, 窪田早百合, 山内 宏, 佐々木純一, 目崎 登, 岩崎 寛和

2F-24 (No.212) 排卵障害婦人における Bromocriptine の HMG-HCG 療法に及ぼす影響
大分医科大学産婦人科 ○友成 廉平, 松岡 良, 酒井 美鈴, 森 宏之

2F-25 (No.213) 正プロラクチン血性軽度排卵障害における LH-RH, TRH 同時負荷による LH, FSH, Prolactin (PRL) の分泌パターンと Bromocriptine(BC) の効果
埼玉医科大学産婦人科 ○佐久間 洋, 疋田 美直, 川嶋 一成, 小倉 一仁, 吉成 勉, 平野 正子, 牧 みどり, 畑 俊夫

2F-3 群 〔2F-31～2F-36〕（No.214～219）

プロラクチンIII

第2日目〔24日（火）〕10：30－11：24
厚生年金会館 会場F（相生 2F）

座長 水口弘司
横浜市立大学医学部
産科婦人科学

2F-31 (No.214) マウス卵の培養系におけるプロラクチンの意義
東北大学医学部産婦人科 ○八日市谷隆，深谷 孝夫，大井 嗣和，高浜 一宏，星合 昊，矢嶋 聰

2F-32 (No.215) 培養ヒト黄体細胞の増殖に及ぼすヒトプロラクチンの影響
大分医科大学産婦人科 ○楢原 久司，宮村 研二，小川 孝子，松岡 良，森 宏之，木川 源則

2F-33 (No.216) 卵胞液中プロラクチン動態とその起源について
名古屋大学医学部産婦人科 ○大脇 正哉，菅沼 信彦，石原 豊，近藤 育代，小栗 久典，木村 敏男，松澤 克治，大沢 政巳，成田 収，友田 豊
名古屋大学環境医学研究所 妹尾 久雄，松井 信天

2F-34 (No.217) ヒト子宮内膜の脱落膜化変化に伴う Prolactin の局在性について
—モノクロナール抗体を用いた免疫組織学的検討—
三重大学医学部産婦人科学教室 ○中 淳，西山 真人，山本 稔彦，杉山 陽一

2F-35 (No.218) Paracrine 効果発現に及ぼす卵巣性ステロイドホルモンの影響について
東京医科歯科大学産婦人科 ○久保田俊郎，鎌田 周作，都築 浩雄，志田 則夫，生山 博，尾崎 喜一，西 望，斎藤 幹

2F-36 (No.219) スポーツ活動時の prolactin 分泌亢進調節機構
筑波大学臨床医学系産婦人科 ○佐々木純一，目崎 登，本部 正樹，辻 泰二，西田 正人，岩崎 寛和

2F-4 群 〔2F-41～2F-46〕(No.187～192)

間脳－下垂体・性腺系

第2日目〔24日(火)〕11:24－12:18
厚生年金会館 会場F (相生 2F)

座長 斉藤 幹
東京医科歯科大学
産科婦人科学

2F-41 (No.187) CCK 脳内注入によるラット下垂体 LH, FSH, PRL の分泌動態
金沢医科大学産科婦人科教室 ○村田 均, 桑原 惣隆

2F-42 (No.188) 下垂体 macroadenoma 亜全摘後無排卵症例に対する LHRH pulsatile infusion (PI) の影響
福井医科大学産科婦人科学教室 ○麻生 武志, 後藤 健次, 金嶋 光夫, 大月 澄, 久保 真, 井上 修司, 根上 晃, 紙谷 尚之, 富永 敏朗

2F-43 (No.189) 早発卵巣不全 (premature ovarian failure) における外因性 steroids の LH, FSH 分泌に対する影響について
北海道大学医学部産婦人科学教室 ○山本 律, 吉田 博, 及川 衛, 桜木 範明, 田中 俊誠, 藤本征一郎

2F-44 (No.190) インスリン非依存型糖尿病婦人における視床下部—下垂体機能について
聖マリアンナ医科大学産婦人科 ○佐藤 宏樹, 石塚 文平, 平田 浩一, 海老原 肇, 与那嶺京子, 大塚 博光, 福島 春海, 林 和彦, 佐賀 正彦, 浜田 宏

2F-45 (No.191) 視床下部のオキシトシンとバゾプレシンの免疫組織化学
帝京大学産婦人科 ○高野 栄子, 味香 勝也, 深沢みゆき, 荒井 清, 沖永 荘一

2F-46 (No.192) 雌ラットゴナドトロピンおよび性ステロイド分泌に対する抗P剤の影響について
帝京大学医学部産婦人科学教室 ○荒川 聡子, 大川 とみ, 辻井 孝, 神戸川 明, 荒井 清, 沖永 荘一

2F-5 群　〔2F-51～2F-55〕（No.116～120）

卵巣・性ホルモンⅣ

第2日目〔24日（火）〕13:00－13:45
厚生年金会館　会場F（相生 2F）

座長　橋本正淑
札幌医科大学
産科婦人科学

2F-51 (No.116)　多嚢胞性卵巣における超音波画像所見と臨床症状及び内分泌学的動態との関連性に関する研究
島根医科大学医学部産科婦人科学教室　○西垣　新，高橋健太郎，荒木　芳美
吉野　和男，北尾　学

2F-52 (No.117)　多のう胞性卵巣（PCOd）に対する異なる hMG 製剤の効果
東京慈恵会医科大学産婦人科学教室　○渡辺　直生，楠原　浩二，川勝　雅秀
許山　浩司，松本　和紀，遠藤　守
横山　敬，寺島　芳輝

2F-53 (No.118)　いわゆる PCO 症例に対する各種排卵誘発療法の効果
賛育会病院産婦人科　○金田　幸枝，合阪　幸三，多和田哲雄
國保健太郎，安藤　三郎，吉田　浩介

2F-54 (No.119)　当科で1年間に経験したPCO患者について
北見赤十字病院産婦人科　○遠藤　俊明，三好　正幸，津村　典利
札幌医科大学産婦人科　田中　昭一，橋本　正淑

2F-55 (No.120)　当科不妊外来における PCO 症例の検討
岡山大学医学部産科婦人科学教室　○清水　健治，名越　一介，占部　清
林　伸旨，新谷　恵司，林　耀庭
関場　香

2G-1 群　〔2G-11～2G-16〕(No.155～160)

子宮内膜症 I

第2日目〔24日(火)〕 9:00－ 9:54
厚生年金会館　会場G(加賀 2F)

座長　高 邑 昌 輔
国立金沢病院
産科婦人科

2G-11 (No.155)　画像診断よりみた子宮内膜症例の管理
国立横浜東病院産婦人科　○山賀 明弘, 上杉 健哲, 高野 昇
千葉大学医学部産婦人科　田中 尚武

2G-12 (No.156)　自己記入方式症状問診表による子宮内膜症スクリーニング
岡山大学医学部産科婦人科学教室　○木山 智之, 林 伸旨, 野間 純
安藤 尚子, 友国 弘敬, 清水 健治
占部 清, 関場 香

2G-13 (No.157)　不妊婦人に対するスコアリングによる子宮内膜症の診断
熊本大学医学部産科婦人科学教室　○本田 賀裕, 松浦 講平, 古木 義弘
岡村 均

2G-14 (No.158)　内膜症性不妊に対する各種治療法の検討
東京慈恵会医科大学産婦人科学教室　○川勝 雅秀, 楠原 浩二, 許山 浩司
松本 和紀, 渡辺 直生, 落合 和彦
寺島 芳輝
八街病院　篠塚 正一

2G-15 (No.159)　子宮内膜症 stage III, IV (R-AFS分類) 合併不妊の予後
—腹腔鏡下チョコレート嚢腫内容吸引60例の分析—
東海大学医学部産婦人科　○本田 育子, 小林 善宗, 淡路 英雄
井上 正人, 藤井 明和

2G-16 (No.160)　月経時, 胸部症状を呈した外性子宮内膜症の2症例
名古屋大学医学部産科婦人科　○林 隆行, 松澤 克治, 杉山 正子
近藤 育代, 大脇 正哉, 木村 敏男
大沢 政巳, 菅沼 信彦, 成田 収
友田 豊
名城病院　堀 好博, 伊藤由紀子
愛知県済生会病院　杉浦 正彦

2G-2 群　〔2G-21～2G-27〕（No.161～167）

子宮内膜症II

第2日目〔24日（火）〕 9:54－10:57
厚生年金会館　会場G（加賀 2F）

座長　谷沢　修
大阪大学医学部
産科婦人科学

2G-21 (No.161)　ヒト腹腔マクロファージの peroxidase 活性局在に関する酵素電顕的研究
—子宮内膜症とその他の疾患の比較
熊本大学医学部産科婦人科学教室　○宮村　伸一，片淵　秀隆，岡村　均
同　第二病理学教室　内藤　真，高橋　潔

2G-22 (No.162)　子宮内膜症患者腹水の精子に及ぼす影響
東京大学医学部産科婦人科学教室　○五味淵秀人，武谷　雄二，水野　正彦

2G-23 (No.163)　子宮内膜症における腹水中 Prostaglandins の検討
東邦大学第一産婦人科　○森田　峰人，油田　啓一，小林　信一
武井　成夫，椎名　一雄，田中　政信
渡辺　肇，小島　栄吉，大村　剛
平川　舜，百瀬　和夫

2G-24 (No.164)　子宮内膜症診断における月経時 CA－125 測定の意義
愛知医科大学産婦人科　○正橋　鉄夫，浅井　光興，鈴木　正利
野口　昌良，石原　実
名古屋大学分院産婦人科　成田　収
トヨタ病院　浅井　豊彦

2G-25 (No.165)　外性子宮内膜症における高 CA125 血症例の分析
国立名古屋病院産婦人科　○戸谷　良造，鈴置　洋三，三輪　是
黒木　尚之
三菱油化メディカルサイエンス　宮川　透

2G-26 (No.166)　新しい抗ゴナドトロピン剤 Gestrinone の血清脂質・リポ蛋白に及ぼす影響
北里研究所病院産婦人科　○福田　良夫
慶応義塾大学医学部産婦人科　田村　昭蔵

2G-27 (No.167)　子宮腺筋症に対する内分泌療法の評価の試み—マウス腺筋症モデルを用いて—
大阪大学医学部産婦人科教室　○寺川　直樹，清水　郁也，坂田　正博
水谷　隆洋，陳　祝芳，倉智　博久
谷澤　修

2G-3 群 〔2G-31～2G-36〕(No.168～173)

子宮内膜症III

第2日目〔24日(火)〕10:57－11:51
厚生年金会館 会場G(加賀 2F)

座長 山田光興
金沢大学医学部
産科婦人科学

2G-31 (No.168) 挙児希望子宮内膜症症例における Danazol 療法の臨床的検討
名古屋大学医学部産婦人科 ○松沢 克治, 近藤 育代, 大脇 正哉, 木村 敏男, 林 隆行, 石原 豊, 小栗 久典, 水谷 哲也, 大沢 政巳, 菅沼 信彦, 成田 収, 友田 豊

2G-32 (No.169) Danazol による子宮腺筋症の治療
岐阜大学産婦人科 ○川鰭 市郎, 草西 洋, 玉舎 輝彦
京都府立医科大学産婦人科 岡田 弘二

2G-33 (No.170) 子宮内膜よりみた Buserelin, Gestrinone, Danazol の子宮内膜症に対する治療効果
千葉大学産婦人科 ○松本 玲子, 内藤 正文, 高見沢裕吉
松戸市立病院産婦人科 田巻 勇次

2G-34 (No.171) danazol の下垂体前葉に対する直接効果
東京大学産婦人科 ○久具 宏司, 国府田きよ子, 林 直樹, 武谷 雄二, 水野 正彦

2G-35 (No.172) ダナゾール, R2323 療法における血清 CA125 の反応態度
鹿児島大学産婦人科 ○堂地 勉, 竹内 一浩, 山元 慎一, 飯尾 一登, 木場 正博, 永田 行博

2G-36 (No.173) 小柴胡湯の前投与による Danazol 肝機能障害の予防効果の可能性
東京大学医学部附属病院分院産婦人科 ○竹内 亨, 西井 修, 岡村 隆, 柳沼 忞

2G-4 群　〔2G-41～2G-45〕（No.193～197）

性腺刺激ホルモンI

第2日目〔24日（火）〕11：51－12：36
厚生年金会館　会場G（加賀 2F）

座長　小林拓郎
帝京大学医学部
産科婦人科学

2G-41 (No.193)　原因不明不妊に対する clomid-hMG 療法と尿中エストロジェンの変動
大阪医科大学産科婦人科学教室　○辻　吉範，宮崎　和典，杉山　修成
太田　栄，片山　昌子，奥田　弘賢
杉本　修

2G-42 (No.194)　第2度無月経例に対する clomiphene による排卵誘発成績
大阪医科大学産科婦人科学教室　○奥田喜代司，坪倉　省吾，杉山　修成
好川　元庸，後山　尚久，杉本　修

2G-43 (No.195)　clomid，HMG－HCG 療法における排卵率と妊娠率についての検討
東京医科大学産婦人科　○山県　邦彦，山田　悦郎，清水　洋一
乗杉　輝彦，岡部　一裕，中村　文武
秋谷　清，藤原　幸郎

2G-44 (No.196)　LH 含有量の低い国産 HMG 製剤の排卵誘発効果に関する臨床的検討
東北大学　○平野　睦男，鈴木　雅洲　他
弘前大学，岩手医科大学
秋田大学，山形大学
福島県立医科大学
ならびに19関連病院 産婦人科

2G-45 (No.197)　多のう胞性卵巣におけるくさび状切除術並びに腹腔鏡下パンチ切除術のホルモン変化について
九州大学生体防御医学研究所産婦人科　○角沖　久夫，宇津宮隆史、是永　進
松岡幸一郎，是永　迪夫

2G-5 群　〔2G-51～2G-56〕（No.198～203）

性腺刺激ホルモンII

第2日目〔24日（火）〕13:00－13:54
厚生年金会館　会場G（加賀 2F）

座長　五十嵐　正　雄
群馬大学医学部
産科婦人科学

2G-51 (No.198)　無排卵周期症の下垂体予備能の検討
—steroid hormone と LH－RH 2 step test の関係
新潟大学医学部産科婦人科学教室　○荒川　修，織田　和哉，丸山　晋司
三宅　崇雄，佐藤　芳昭，竹内　正七

2G-52 (No.199)　Buserelin と native LH-RH のゴナドトロピン放出作用の差異に関する研究
慶応義塾大学医学部産婦人科学教室　○飯田　俊彦，牧野　恒久，田渕土志夫
原　利夫，飯塚　理八

2G-53 (No.200)　PMSG および hCG の増量投与によるマウスの反復過排卵誘起の検討
日本大学農獣医学部獣医生理学教室　○大池　辰也，金山　喜一，遠藤　克
佐久間勇次

2G-54 (No.201)　PCO 患者への pure FSH-HCG 療法
慶応義塾大学医学部産婦人科学教室　○竹原　祐志，木戸　進，田辺　清男
飯塚　理八

2G-55 (No.202)　PCO 症例に対する pure FSH による排卵誘発について
横浜市立大学産婦人科　○石川　雅彦，植村　次雄，織茂　毅
飛鳥井邦雄，白須　和裕，多賀　理吉
水口　弘司

2G-56 (No.203)　無排卵症患者に対する pure FSH 療法の検討
徳島大学医学部産科婦人科学教室　○苛原　稔，植田　敏弘，漆川　敬治
安井　敏之，東　敬次郎，青野　敏博

招請講演
特別講演

〔講演抄録〕

招　請　講　演

下垂体・副腎皮質の病理と性機能

東北大学教授（病理学）　**笹　野　伸　昭**

卵巣の寿命を周って

北海道大学名誉教授（産科婦人科学）　**一　戸　喜兵衛**

特　別　講　演

哺乳動物卵の組織化学 —— Prostaglandin と Steroid の代謝を中心として ——

新潟大学教授（家畜管理学）　**石　田　一　夫**

性腺刺激ホルモンの生物学 —— 魚類からヒトまで ——

早稲田大学教授（生物学）　**石　居　　進**

造精機能障害の治療に関する２，３の問題

富山医科薬科大学教授（泌尿器科学）　**片　山　　喬**

女性における副腎機能と生殖

金沢大学助教授（産科婦人科学）　**赤祖父　一　知**

精子学の最近の進歩

帝京大学泌尿器科学教室（生物学）　**押　尾　　茂**

第１日目　11月23日(月)・祝日）

文化ホール　大ホール

9:20	特別講演	赤祖父一知　座長　森　一郎
10:10		石田　一夫　座長　入谷　明
11:00		石居　　進　座長　松本清一
12:00		
15:00	特講	片山　　喬　座長　久住治男
15:50	招請講演	一戸喜兵衛　座長　小林　隆
15:50		笹野　伸昭　座長　西田悦郎
17:50		

第２日目　11月24日(火)

厚生年金会館

		会場 A	B
14:00	特講	押尾　　茂　座長　和久正良	
14:50	シンポジウム	ホルモン抑制物質と生殖 — 性機能面における "Antihormone" の展開と可能性 — 座長　西田悦郎	
17:50			

招請講演 1

下垂体・副腎皮質の病理と性機能

東北大学医学部 教授
笹 野 伸 昭

下垂体も副腎皮質も共に性機能に関係するホルモンを産生しているが，この内分泌系の第一義的機能はそのような種族保存にあるのではなく，個体の生命維持に不可欠なホルモンの産生放出にある。従って性機能に関連した内分泌が欠落しても，それは個体の直接的死因とはならない。それ故に剖検所見を中心とする病理学的解析にさいして下垂体副腎皮質系の異常であっても，性機能の低下にかかわる分野の記述は一般におろそかにされがちである。

下垂体副腎皮質系が大きくゆさぶられる病態として，第一に重篤なストレズがあげられる。一般状態が重篤な患者では，血中グルココルチコイドが上昇し，レニンの値が高くともアルドステロンの分泌は低下しているという。また，生命の危機に瀕するような高度な火傷やICUに3日間以上に亘って収容された患者では，血中コーチゾールの上昇が直ちにみられるが，男性のテストステロンやDHEAの低下は長く続くという。すなわち重篤なストレス下においては，生命維持に最も基本的でかつ重要なグルココルチコイドの産生放出機能を高く維持するために，電解質ステロイドや性ステロイドの産生系は犠牲となっているといえる。このことを逆からみれば，生命をゆさぶることのない軽いストレスにさいしては，性ステロイドや電解質ステロイドの生成が直ちに動揺することになる。中でも性ホルモン系は，ストレスに鋭敏に反応し，その結果性機能の障害を生むことになる。

下垂体のACTHと性腺刺激ホルモンとがストレスに鋭敏なことを理解するには，これらのホルモンを産生する下垂体細胞の分布と，下垂体の血管系特に門脈支配との関係が重要である。一方において，下垂体前葉の広汎な乏血性壊死によって発症するシーハン病で，まず，無月経が鋭敏に現われ，壊死巣の広がりが甚だ広汎となって，ACTHやTSHの欠落によって死亡する。この病態も，下垂体細胞の分布地図と動脈支配との関係にもとずいて，その発生を説明することができる。下垂体壊死の出現には，出産時の大出血によるショックが古来有名であるが，人工呼吸器で管理された脳死患者にも，いろいろの程度のものがみとめられる。この場合は脳圧の亢進が壊死の発生機転と深いかかわりをもつことであろう。

副腎皮質ステロイド生成酵素の先天性欠乏症では，性ホルモンの過剰生成による内分泌症状に多く目が向けられ，事実女性の男性化を主徴とする例が多い。然し，中には性ステロイドの生成にも相通ずる酵素の欠乏によって，性腺機能が傷害され，時には外性器の分化異常を伴う例もある。高血圧とアルドステロンの過剰を示す患者の中に稀な例ではあるが，17α-hydroxylase欠損による例があり，しばしば性ホルモンの生成障害を伴う。

招請講演 2

卵巣の寿命を周って

北海道大学名誉教授
一戸 喜兵衛

卵巣機能の終焉のときを周って更年期や閉経をこれまでの生物学的側面からの研究を加えつつ，私見を述べてみたい。

(1) 更年期医学の創立を：更年期は卵巣の aging の一過程として生ずるため，ある程度の個体差はあっても，年齢上から客観的な特徴によってこれを捉えられるなら大変好都合である。しかしこれまでの婦人の生涯区分期 (age period) からは具体性の乏しい漠然とした時期として扱われてきた。またこの時期特有の内分泌的変化からくる更年期障害や心身症に比重がつよくおかれすぎ，本来の生理学的な区分期というよりは，とかく障害発生期としての狭義な区分に執着しがちであった。しかし卵巣の aging に添った保有卵子減少の推移は，30歳代の終りまでは緩除な勾配をもって減少するのに対して，40歳代に入って突如急激な卵子消失状態に入る事実を Block が伝えた。これは生殖内分泌の老化と結びつく画期的な発見であるとともに，生理学的に次の生涯段階への曲り角を標示し，更年期の始まりを客観的に伝えるものとして注目される。一方，実験動物 (C57BL/6J マウス) でもヒト更年期に相当する一定の加齢において急な生殖内分泌の衰退期がみられ，卵巣機能の終焉までに一定期間存続し，しかもこの間ヒト更年期にみる類似の病態を示すことがわかってきた。すなわち，この期間ではヒト更年期の特徴である卵巣内分泌能の衰退は勿論，これに呼応する中枢性内分泌の変化，異常卵の高頻度排卵，先天異常妊娠の激増などヒト更年期と酷似した病態がみられ，更年期を生物学的に特徴づける多くの客観的示唆を提供している。こういった多少とも医学生物学的な面に比重をおいた更年期概念のたかまりからか，最近の欧米の婦人科学成書にもヒト更年期はほぼ40歳台に入って始まり，閉経までの期間としているものがでてきている。いずれにしても，医学の進歩をあつめて，これまでの更年期の概念を再検討してみる時期がきているようにおもわれる。

(2) 閉経の疫学：更年期の終りは閉経である。閉経は，そのあともしばらく多少のステロイド分泌がありうるが，ヒトでは卵巣内での卵子が涸れ尽きるときにあたり，卵巣の生殖活動の終焉のときである。これまでの調査では閉経は人種をこえ，地理的条件をこえて，きわめて恒常的である。本邦婦人につき生涯における初経の遅速，妊娠－授乳期の長短，片側卵巣のみの婦人などにおいて閉経齢への影響をみたほか，明治初期から昭和期誕生者の時代的な閉経齢の変遷，さらに気候・栄養といった環境状態の影響の有無などについて疫学調査してきた。しかし何れの場合も閉経年齢分布はきわめて安定し，そのピークはつねに49歳～50歳にあることが判ってきた。同時にこの現象は諸外国での適切な対象数をもつ疫学調査値ともよく一致している。たとえば，ヨーロッパでの６世紀から15世紀までの閉経齢の中心値は現在と同様に一貫して50歳前後であったとされている。このようにヒト卵巣寿命はきわめて恒常的であるという証拠がそろってきている。

(3) 卵巣機能死の自律性：一方また上記動物の卵巣寿命もきわめて恒常的であり，しかも卵巣移植実験によると，この恒常性は卵巣自身だけの aging が決定するものであって，間脳－下垂体系の老化を含め，宿主個体の老若などとは全く無関係であることも立証されている。そしてこの特異な卵巣の老化を決定するものの一つとして，目下，卵子を培う卵胞顆粒膜細胞の老化現象が着目されている。

特別講演 1

哺乳動物卵の組織化学

—— Prostaglandin と Steroid の代謝を中心として ——

新潟大学農学部教授
石 田 一 夫

哺乳動物卵における物質の検出は研究方法の進歩とともに盛んになり、その代謝についても徐々に解明されつつあるが，今回は，Prostaglandin（PG）と Steroid の代謝を中心に，これまでに得られた実験結果の概要を報告する。

1．PG 代謝について

マウス，ラット，ハムスター，ウサギ，ブタおよびウシの胞状卵胞内卵母細胞とマウスの発生初期胚（1細胞期～胚盤胞期）は，PGE_2 を含んでいることが間接蛍光抗体法（IFA）によって確かめられた。また，PGE_2 の局在を示す蛍光は大型二次卵胞の卵母細胞から出現することがハムスターを用いて明らかにされた。つぎに，マウスの各発生時期の培養胚と，Indomethacin を含む培養液で培養して得た胚盤胞について，PGE_2 の検出を IFA によって試みた。その結果，培養胚では in vivo の胚と同じ強さの蛍光がみられ，一方，Indomethacin で処置した胚盤胞では蛍光が減退するかまたは消失した。このことから，マウス胚の PGE_2 は胚自身によって合成されることが示唆された。

上記動物の胞状卵胞内卵母細胞は，PGE_2 を基質とした PG dehydrogenase（PGDH）活性をもっていることが酵素組織化学的に証明された。また，PGDH 活性は小型二次卵胞の卵母細胞から出現した(ハムスター)。一方，マウス，ハムスターおよびブタの発生初期胚も PGE_2 を含む各種 PG を基質とした PGDH 活性をもっていることが明らかにされた。なお，Indomethacin を含む培養液で培養して得たマウス胚盤胞には，PGDH 活性は認められなかった。このことから，卵母細胞と発生初期胚は PG を代謝していることが示唆された。

2．Steroid 代謝について

ハムスター，ブタ，ウシおよびウマの胞状卵胞内卵母細胞と，マウス，ラット，ハムスター，モルモット，ウサギおよびブタの発生初期胚は，Δ^5-3β-hydroxysteroid dehydrogenase（Δ^5-3β-HSD），20α-HSD，20β-HSD および 17β-HSD の活性を示すことが酵素組織化学的に確かめられた。また，HSD 活性は大型二次卵胞の卵母細胞から出現した（ハムスター）。したがって，卵母細胞と発生初期胚は Steroid 代謝を行っていることが示唆された。

マウスとラットの発生初期胚は hCG 様 GTH と PGE_2 を含んでいることが免疫組織化学的に証明され，これらの物質が胚の Steroid 代謝を制御していることが推察された。一方，in vitro の実験で，ハムスター前核卵とブタ胚盤胞の Δ^5-3β-HSD 活性は，hCG，Prolactin，FSH，LH，PGE_2 および $PGF_{2\alpha}$ によって刺激されることが判明し，GTH や PG の 2nd messenger である Cyclic AMP の代謝酵素も検出された。このことから，胚の HSD 活性に及ぼす GTH と PG の刺激作用は，Adenylate cyclase-Cyclic AMP 系を介して現われることが推察された。

以上のように，哺乳動物卵の Prostaglandin と Steroid の代謝の実体はかなり明らかになったが，これらの生理作用については不明な点が多く，将来，解明につとめる所存である。

特別講演 2

性腺刺激ホルモンの生物学

—— 魚類からヒトまで ——

早稲田大学教育学部教授

石 居 進

(1)なぜ「魚類からヒトまで」なのか

性腺刺激ホルモンの生物学的作用や化学的性質を比較内分泌学の立場から見て行こうというのがこの講演の目的である。そこで魚類からヒトまでという副題をつけた訳である。それでは，比較内分泌学が医学や獣医学の分野の方々にどんな意味を持つのであろうか。

(2)ヒトの卵巣や精巣の活動は他の脊椎動物のそれとどう違うのか

ヒトや一部の脊椎動物は一年中繁殖できるが，たいていの脊椎動物はあるきまった季節にしか繁殖できない。下垂体の性腺刺激ホルモンの分泌は，後者では日照時間をはじめとする環境要因によって厳密に支配されているが，前者ではそうではない。このような，環境要因による性腺刺激ホルモン分泌の支配の問題についてまず述べてみたい。

(3)下等脊椎動物にも LH と FSH の２種類の性腺刺激ホルモンがあるか

鳥類以下には性腺刺激ホルモンは１種類しかないのではないかと思われたこともあった。現在ではカエルのような無尾両生類でも，LH と FSH の２種類があることが明らかにされている。しかし，魚類では１種説と２種説とがあって，１種説のほうが有力ではあるが，まだ確定してはいない。

(4)性腺刺激ホルモンと同時に，そのレセプターも２種類に分化しているか

哺乳類では，LH は FSH レセプターには結合できないし，FSH は LH レセプターには結合できない。鳥類でもこのことは変りがない。ところが，両生類では LH と FSH とは同じレセプターに結合する。すなわち，両生類ではホルモン分子は二つに分化していても，その受容体は分化していないといえる。

(5)同じ LH もしくは FSH といっても，動物の種類によって同じ化学構造をしているのか，それとも違うのか

哺乳類の LH や FSH は鳥類にはある程度きいても，魚類にはほとんど効かない。このように種特異性がある。このような種特異性の問題についてその機構を含めて，論じたい。

また，ウマには LH として働いているはずの PMSG が，ラットに対しては FSH として作用すると言うような問題についても考えてみたい。

特別講演 3

造精機能障害の治療に関する2，3の問題

富山医科薬科大学医学部泌尿器科学教授
片　山　　喬

近年の生殖生理学の進歩にともない，male fertility に関する知見が増加したにも拘らず，男性不妊の原因診断やその治療に関しては未だ満足すべき成績が得られていないのが実情である。男性不妊に関与する因子は種々あり，精巣の造精機能，Leidig 細胞機能，精漿成分，副性器の感染，精子の形態，抗精子抗体などの免疫系要素などがあげられるが，造精機能障害，とくに原因を決められないいわゆる特発性男性不妊が多数を占めており，男性不妊の治療成績の低さは造精機能障害の治療が困難なことによるわけである。

私は以前より造精機能障害の成因と対策につき検討してきたので，まず私共がこれまで行なってきた実験動物に対する精巣障害－停留精巣，実験的精索静脈瘤の作成，薬剤投与の影響など－の成績から造精機能障害の成立機転の解析を行なう。

次に富山医薬大創設以来約7年間の男性不妊症例631例に関し，造精機能障害例の原因を追究すると共に，諸種治療法，とくにカリクレイン，メチルB_{12}，クロミフェン，漢方薬などの薬物療法の効果を精索静脈瘤を有する患者に対する手術療法の効果と比較検討する。

また薬物療法などに対する効果の判定方法はこれまで種々のものがあるが，それを整理し検討を行なった。その他治療を行なう症例の選択，妊娠可能症例の分析，精巣生検の問題，血中ホルモン測定の意義などにつき私見を述べる予定である。

特別講演 4

女性における副腎機能と生殖

金沢大学医学部産科産人科学助教授
赤祖父　一　知

副腎は皮質と髄質に区分されるが，生殖機能（性機能）との関連において臨床上問題になるのは主として皮質の疾患やその機能異常である。

女性における種族保存の中心器官である卵巣と個体生命維持に関与する副腎皮質とは，発生学的に同じ中胚葉性体腔上皮を起源としており，また機能面においてもステロイド合成に必要な共通の酵素を有し諸種のステロイドホルモンを産生・分泌している。この点から，両内分泌臓器は密接な類縁関係にあるといえる。

したがって，女性においては性腺と副腎皮質が生理的・病的状態下で相互に密接に関連しており，成熟期女性の正常性周期においても，卵巣ホルモンのみならず副腎から分泌されるホルモンは周期的な変化を示すとされている。また，生体に強い肉体的・精神的ストレスの加わったときには，ACTH の分泌亢進，血中コルチゾール値の上昇がみられ，月経異常をきたすことがよくある。当然，副腎に明らかな病理的変化のある場合には，間脳－下垂体－副腎・卵巣の両系を介し，あるいは直接卵巣に影響を及ぼし種々の性機能異常がみられる。

本講演では，これらの事項について概説し，以前よりわれわれの教室で行なってきた副腎皮質から最も多量に分泌されているいわゆる副腎性アンドロゲンに関する基礎的・臨床的研究成果を性機能との関連において述べたいと思う。

基礎的研究に関しては，まず雌ラットにおける思春期の発来，性周期，妊孕能，胎仔の発育去勢・老化ラット性器に及ぼす副腎性アンドロゲン (dehydroepiandrosterone:DHA) の影響について検索した成績を述べ，次いで女性における血中ホルモンの加齢に伴う変動からみた思春期，成熟期閉経後における性機能の変遷と副腎性アンドロゲンとの関連性について考察を加え言及する。さらに，臨床面においては，副腎皮質機能異常症における生殖障害に関する若干の調査成績を紹介し，また産婦人科の日常臨床でよく経験される肥満・やせ，高プロラクチン血症，多嚢胞性卵巣症候群などにおける性機能異常に関し副腎性アンドロゲンの動態より検討した成績について述べる。

特別講演 5

精子学の最近の進歩

帝京大学医学部泌尿器科学教室

押尾　茂

哺乳類精子は精巣内で精子形成過程，引き続き精子完成過程を経て形成され，精巣上体を頭部から尾部へ移動する間に，徐々に運動性，代謝，細胞膜などの変化を伴う成熟を起こし，精巣上体尾部において運動性を備えた成熟精子となる。さらに精子は射精後，雌の生殖路内で変化（受精能獲得）を遂げて，はじめて卵を受精する能力を持つことになる。

このような観点から，精子（精液）性状を分析することは受精現象を研究する上で重要であり，不妊症検査の一環として必ず行われている。従来より精液検査としては一般に，精液量，精子濃度，精子運動率，奇形率の算定などが汎用されてきた。また近年，透明帯除去ハムスター卵子に異種精子が侵入できる性質を応用して精子の受精能力を判定する方法が臨床応用されつつある。

我々は最近，密度勾配遠心用担体パーコールを用いた精子性状分析法（精子細胞密度分析法）を報告した。本法は成熟に伴い増加する精子細胞密度に着目した方法であり，ヒトを含む数種類の哺乳類精子について検討した結果では，成熟した運動性良好な精子は細胞密度が重く，一方，未成熟精子や運動性不良精子は軽いことが観察された。さらに，いろいろな精液性状における精子細胞密度の変化を観察するために，ウサギに頻回射精を行わせた。その結果，射精回数の増加に伴い精子数，精液量，精子運動率は低下し，同時に精子細胞密度分析を行うと密度の重い成熟した運動性良好な精子の割合が減少し，密度の軽い未成熟な運動性不良な精子の割合が増加することを認めた。

以上の結果は射精直後の精子についての変化を示したものであるが，次に射精後の精液性状の変化について細胞密度の観点から検討を加えた。ヒト正常精液を常温条件下で保存すると，時間経過に伴い運動率が低下し，同時に保存開始時には重かった精子細胞密度が軽くなっていくことを観察した。この結果は射精後の精子性状の劣化に細胞密度の低下が伴うことを示している。

これらの結果より，精子細胞密度と精子成熟度，精子運動性を含む精子性状の間には密接な関係があることが考えられる。すなわち，精子は成熟過程においてその細胞密度を増加させ，一方，劣化過程では密度低下を起こしている。このことは精子の質を評価する際に，細胞密度という新しい観点を導入する必要性を示唆している。

我々は，現在，精子細胞密度分析法を男子不妊症症例の精液検査に応用しており，それらの結果についても報告したい。

シンポジウム

〔第２日目　24日(火)　**午後**　厚生年金会館〕

シンポジウム

ホルモン抑制物質と生殖

—— 性機能面における“Antihormone”の展開と可能性 ——

経口避妊薬いわゆる Pill の一般解禁が数年後に行なわれる。Pill に象徴されるヒト正常卵巣機能の人工的変動への到達などは，ある一線を越えるものであり，生殖生理面でも，また社会的にも，今世紀の前・後半を画するような事象であった。

近年，種々の LH-RH analogue, Antigonadotropin, Antiandrogen, Antiestrogen, Anti-progesterone など生殖・性機能面の抑制・低下のみならず，その増進・改善などに有効なホルモン抑制物質が，次々と発見・開発されてきている。その応用は，生殖・性機能面でも，生体内機構解明や，家畜・ヒト臨床面などで，寄与するところ甚だ大きなものがある。

これらホルモン抑制物質は，生体内に見出されたもの，人工的に合成されたもの，理論的・計画的に開発されたもの，偶然発見されたもの，数十年の論議を経て漸く確認されたものなど，一つの自然科学的発展のドラマの観をも呈している。

実験的内分泌学研究の序章は，性腺を始めとした内分泌腺摘除によるホルモン消去であったが，ホルモン抑制物質は容易に低ホルモン状態を誘起せしめ得，これらの応用は，多くの新事実を探知する可能性を含んでいる。

また，Inhibin などの様にその展開が，生殖内分泌学の新しい修正と変換をも，もたらしつつあるものもあり，これらの飛躍的発展には，異質な領域の研究が接触，交流する所から触発されて生じたいわば Multidisciplinary approach から進展した研究による部分も多い。

生殖・性機能面に関与するホルモンとしては，厳密にはほとんどすべてのホルモンが何らかの影響を有しているとみなされるが，生殖・性機能面におけるホルモン抑制物質の主軸となるものは，間脳－下垂体－性腺系のホルモン作用を抑制する物質であろう。

“Antihormone”の歴史は，性腺刺激ホルモンなどの異種蛋白体ホルモンに対する Antibody の発生の検討が最初かと推測されるが，“Antihormone”の概念も，“Hormone”の定義が内分泌学の進歩と共に変動，拡大するのに伴って，流動しているようである。今回は生殖・性機能に関与するホルモンおよびホルモン類似物質を広くとりあげ，それらに対する抑制物質の可能性と限界を種々の面から検討した。その目的で，これらの概念を必ずしも厳密には規定せず，生殖面にも多く関与する Prostaglandin の抑制物質や，種々の性機能調節因子などにも触れることとした。

ホルモン抑制物質の生殖・性機能面についての先進的試みも，最初は，多く動物について行なわれ，改善発展するが，早晩，ヒトに応用され社会的にも種々の影響を与える。その点で，これらの開発・臨床応用を危惧する向もあるがいずれにしろホルモン抑制物質の性機能面や Reproduction 領域における発展の経過と，今後の適応や可能性を種々の面から検討することも，今世紀懐古の一つとして意義のあることと思われる。

シンポジウム　　ホルモン抑制物質と生殖

—— 性機能面における“Antihormone”の展開と可能性 ——

1．〔中枢〕（発言順）

家畜の生殖機能の人為的支配におけるホルモン抑制物質の応用

大阪府立大学農学部家畜臨床繁殖学教授

森　　純　一

ホルモン抑制物質はホルモンに対する抗体をはじめ，ホルモン受容体に対する競合結合物質，ホルモンの生理活性の抑制物質，視床下部－下垂体－性腺軸の feedback 機構を介してのホルモン放出抑制物質など広範囲にわたると思われるが，これらの物質の作用は動物の種属によって差のあるものもあり，その応用では，人を対照とする医学や，広範な生物を対照とする理学などと家畜生産を重要な基盤とする畜産とではその様相を異にする部分も多い。本シンポジウムではこのような観点から，ホルモン抑制物質を家畜生産あるいは生産抑制への応用という面から概観し，話題提供をしたい。

家畜におけるホルモン抗体の研究は，PMSG, hCG などの蛋白ホルモンを連続投与するとホルモンの生物効果が減弱されるという事実から始められたが，昨今家畜生産の面で生殖機能の人為的支配が広く行われるようになったことから，ホルモン抗体は内分泌機能の抑制や制御面に応用されるようになった。その１つは，現在広く実用に供されつつある胚移植への応用である。家畜の胚移植では donor を gonadotrophin で処理して過剰排卵を誘起し，受精後の胚を回収したのち，複数の recipient に移植するが，このとき PMSG を用いると，半減期が長いために，過剰排卵後もさらに卵胞が発育して，そこから分泌される steroid hormone によって胚の性状が悪化する傾向がある。このようなことから，性状の良い胚を多数回収するために，過剰排卵誘起後に PMSG 抗体を投与して，PMSG の残存効果の抑制が行われている。また，排卵数増加の目的では，羊で androstenedione の能動免疫が行われている。作用機構の詳細は不明であるが，下垂体に対する feedback 機構を通じての効果であろう。近年，oxytocin が卵巣の黄体から分泌される事実が明らかにされ，子宮での prostaglandin 産生促進への関与が推察されている。事実 oxytocin の能動免疫によって性周期が延長することから，本抗体による性周期の同期化の可能性が推察されている。

非手術的去勢については，合成 estrogen の hexesterol dicaprilate が野犬の繁殖抑制対策法の１つとして検討されてきた。本剤は１回投与によって造精機能が完全に停止し，投与中止後６ヵ月で完全に回復する。作用機構は下垂体の gonadotrophin 産生抑制とともに，直接17β hydroxysteroid dehydrogenase 活性の阻害によって androgen 産生が抑制されることにある。このほか Danazol も同様な目的に使用される。スチルベン系の合成 estrogen の diethylstilbesterol は馬の季節外繁殖に応用出来ることが明らかにされており，MAP, CAP, MGA, DHPA, FGA, SC-21009 などの合成 progestogen は性周期の同期化に有効である。最近開発された antiprogesterone 剤 RU 486 は胚移植の donor における，胚の下降速度調節への応用が検討されている。

シンポジウム　　ホルモン抑制物質と生殖

―― 性機能面における“Antihormone”の展開と可能性 ――

2．〔中枢〕（発言順）

男子におけるLH-RH agonistの臨床応用

群馬大学医学部泌尿器科学教授

山　中　英　寿

1．雄性動物副性器へのLH－RH agonistの作用

天然ＬＨ－ＲＨの6，10位，又は両方を変えることにより，天然ＬＨ－ＲＨよりも作用の強力なLH－RH analogueを合成し得る。superactive LH－RH agonistの雄性動物への急性投与は血中LH及びFSHの上昇，それに引続いて血中テストステロンの一過性上昇をひきおこすが，本剤の慢性投与は，下垂体LH－RHレセプターレベルでの阻害，下垂体gonadotrophのdesensitization，睾丸LH，FSHレセプターレベルでの阻害等により，下垂体―性腺系の抑制をおこす。雄性動物における，この下垂体―性腺系の抑制は，血中LH，FSHの低下，睾丸におけるステロイド生合成の抑制，血中テストステロンの低下，さらに前立腺，精のう腺等の副性器の萎縮をおこす。また，下垂体―性腺系への抑制による前立腺の萎縮作用のみだけではなく，前立腺に対しては，直接作用の存在も実験的には示唆されている。

2．LH－RH agonistの臨床応用，―その投与へのDrug delivery systemの応用

前立腺癌は代表的なホルモン感受性癌である。すなわち，その80%はアンドロゲン依存性がみとめられ，内分泌療法が奏効する。内分泌療法の基本原理は〝血中アンドロゲン除去〟にある。そのために，除睾術，エストロゲン療法が主に施行されてきた。除睾術には〝睾丸が取られる〟という患者の心理的負担が大きく，またエストロゲン療法には，その副作用として心血管系障害，肝機能障害がみられ，そのために投与不能となる例に遭遇する。血中テストステロン低下作用がLH－RH agonistの慢性投与により生ずることより，LH－RH agonistが前立腺癌の内分泌療法として有効なのではないかと注目された。1979年に初めて臨床試験が試みられ，LH－RH agonistの前立腺癌の治療薬剤として有望であろうという結論が得られた。これに引き続いて，各国で臨床試験が行われ，多くの施設により，本剤の前立腺癌治療での有用性が確認された（～1986年）。しかし，広く実地臨床でおこなわれるためには，１つの欠点があった。すなわち，LH－RH agonistの血中半減期は短かく，充分なる薬効を得るためには，１日１回の皮下注射が必要であった。しかし，１日１回の注射は，年余にわたっての長期加療が必要となる前立腺癌の治療にあたっては不適当である。実地臨床の場で本剤が用いられるためには，どうしても，本剤に徐放性能をもたせることが必要であった。現在までに，臨床的に応用されうる徐放化製剤が，いくつかの研究グループにより開発されている。ひとつは担体として，生体内消化性材料を用いているものである。この徐放化製剤は，４～８週毎に１度づつ皮下に注射することにより，その薬効は持続し，LH－RH agonistを放出し終わると皮下において消化吸収してしまうように設計されている。また，担体として生体内非消化性材料であるポリビニール系高分子を用いて，１年以上にわたる長期徐放化型製剤も開発されている。これらLH－RH agonistのデポー製剤の開発により，LH－RH agonistによる前立腺癌治療が，実地臨床の場において不便なく可能となったといえる。

現在，睾丸腫瘍において化学療法は治療法の中心になっているが，睾丸腫瘍の化学療法による男子不妊症が対策課題のひとつとなっている。LH－RH agonistで，化学療法中，造精機能を抑制することにより，造精機能に対する障害を軽減することが可能であるという基礎実験報告もみられる。これは，LH－RH agonistの臨床応用のもうひとつの方向を示している。

シンポジウム　　ホルモン抑制物質と生殖

—— 性機能面における "Antihormone" の展開と可能性 ——

3．〔中枢〕（発言順）

Antihormone と視床下部下垂体卵巣系

——特に中枢レベルからみて——

横浜市立大学医学部産科婦人科学助教授

植　村　次　雄

Pincus らが1965年に排卵を抑制すること明らかにした経口避妊薬は歴史的にみて古くから用いられている "antihormone" といえる。ピルの避妊の機序は主として視床下部下垂体系を介しての排卵抑制作用といえるが，その副作用の１つとして循環系への影響があり，脂質特にコレステロール分画の変動との関係が明らかにされており，低用量ピルを構成するステロイドの種類，含量と脂質の動態との関係が注目される。

高 prolactin (PRL) 状態は short-loop feedback 機構を介して dopamine (DA) や opioid peptide の活性を高め，GnRH 分泌抑制をもたらし，hypogonadism となる。DAagonist (bromocriptine) で PRL レベルを下げることはこの様な状態に有用である。潜在性または１過性高 PRL 血症を伴う乳漏，黄体機能不全，稀発性月経，無排卵性月経なども DAagonist で80－100％臨床症状は改善する。高 LH を示す多嚢胞性卵巣に対しても DAagonist は LH 分泌を抑制し，病態の改善を期待しうる。

RU486は progesterone receptor レベルで antiprogesterone として作用し，抗妊孕作用を示し，その主たる作用は脱落膜への直接作用である。RU486の中枢に対する作用を偽妊娠ラットで調べてみると，卵巣ホルモンのレベルが変動する前に prolactin の nocturnal surge を抑制し，LH surge を induce することが認められ，中枢レベルでも抗妊孕作用を有することが認められた。

大量の LHRH を投与したり，持続的に LHRH を投与すると，下垂体の LHRH に対する反応性は低下する。このような LHRH の作用を利用して，正常子宮内膜と同じ様にホルモン receptor が存在する子宮内膜症に LHRHanalog を投与すると，卵巣機能の抑制に伴い estrogen レベルは著明に低下し，子宮内膜症組織は退縮することが認められる。LHRHanalog を用いて，estrogen 依存性である子宮筋腫に対する治療効果をみると，治療開始２－３か月にその縮小は著明であり，その後緩徐に縮小し，子宮体積は治療前の30－70％に縮小することから，閉経に近い婦人などの場合には有用な治療法となりうることが認められた。多嚢胞性卵巣の gonadotropin療法は hypogonadotropic の症例に比して，多胎妊娠，卵巣過剰刺激症候群，premature luteinization などが起り易い。これに対して LHRHanalog で内因性の高 LH を低下させて排卵を誘起する方法は副作用も少なく，mature な排卵が期待しうる。

シンポジウム　　ホルモン抑制物質と生殖

—— 性機能面における“Antihormone”の展開と可能性 ——

4．〔中枢〕（発言順）

Prolactin 抑制物質

金沢大学医学部産科婦人科学講師

富田嘉昌

催乳および luteotropic ホルモンである prolactin (PRL) を抑制する代表的物質の1つとして麦角アルカロイドがある。その PRL 分泌抑制作用の発見は，妊娠子宮に対する麦角の作用の研究において，偽妊娠でできた卵巣黄体に対し萎縮作用を認めたことに端を発している (Shelesnyak, 1954年)。その後，麦角アルカロイドの誘導体である 2-Br-α-ergokryptin (CB 154, bromocriptine:BrC) が合成され，広く臨床面でも応用されるようになってきた。なお，BrC はドーパミン受容体作動薬として PRL 分泌を特異的に抑制するとされているが，その作用機序の詳細については今日なお不明な点も多い。

PRL の各種動物における生物作用は多彩である。生殖生理面において，雌ラットでは黄体維持作用を示し，血中 PRL 値の上昇により偽妊娠状態が惹起される。また，高 PRL 血症は，estrogen 投与によりもたらされるが，副腎性 androgen 投与によっても引き起こされる。今回，雌ラットに human menopausal gonadotropin (hMG), dehydroepiandrosterone (DHA) および hMG+DHA を投与し，卵巣重量・大きさ，黄体の大きさと卵巣に占める割合，血中ホルモン (PRL, FSH, LH, estradiol) 値に及ぼす影響について検索した。さらに，hMG+DHA 混合投与によって惹起された高 PRL 血症ラットに BrC を投与し，卵巣重量，卵巣・黄体の大きさ，血中ホルモン値に及ぼす影響について BrC 非投与対照群と比較検討し，黄体萎縮と BrC 投与の関連性について考究した。

なお，臨床面では，下垂体腺腫や間脳—下垂体系の異常などによる高 PRL 血症をはじめ，機能性不妊，多嚢胞性卵巣症候群，潜在性高 PRL 血症患者などに対して BrC 療法を行ない，卵巣機能の改善を認めているが，今回は妊娠成功例の治療時・妊娠時における各種血中ホルモンの動態を中心に検索した成績について述べる。

シンポジウム　　ホルモン抑制物質と生殖

—— 性機能面における“Antihormone”の展開と可能性 ——

5．〔末梢〕（発言順）

卵巣の新しいゴナドトロピン抑制物質

京都大学農学部畜産学教室
佐　藤　英　明

Antigonadotropin として多くの物質が開発，応用されてきたが，最近性腺からこれらの物質とは異なるゴナドトロピン抑制物質が分離，精製され，すでに化学構造や遺伝子の明らかになったものもでてきている。そこで今回医学や畜産に応用可能と思われるゴナドトロピン抑制物質として雌由来のインヒビンとゴナドトロピン結合抑制物質をとりあげ，研究の歴史と現状を紹介する。

1．雌由来のインヒビン Inhibin F

従来雌における下垂体からの FSH の分泌はエストロジェンによって調節されていると考えられてきたが，最近エストロジェンの関与は疑問視され，かわってインヒビンの存在がクローズアップされてきている。いくつかのグループにより化学構造の決定が試みられ，インヒビンには A, B の 2 種類のタイプがあり，A, B は同一の α サブユニットと若干異なる β サブユニットからなることが明らかにされている。今後応用面も含めた研究が活発に行なわれるようになると思われる。

2．ゴナドトロピン結合抑制因子 Gonadotropin binding inhibitors

ヒト，ブタ，ウシ，ヒツジ，ニワトリなどの精巣，精漿，卵巣，黄体，卵胞液，血清などから標的細胞へのゴナドトロピン (FSH と LH) の結合を抑制する物質が分離されている。

a．FSH 結合抑制因子 FSH binding inhibitor

本因子は便宜的に分子量 2kD 以下と 6kD 以上の 2 つのクラスに分類できるが活性の種特異性は低い。演者らも家畜卵巣の卵胞液から代償性卵巣肥大を抑制する因子を分離し，部分的に精製しているが，本因子が顆粒膜細胞への FSH の結合を抑制することを認め，FSH 結合抑制因子の一つであることを報告している。

b．LH 結合抑制因子 LH binding inhibitor

子宮で産生されるプロスタグランディン $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) が黄体退行因子であることは近年発見された重要な知見の一つであるが，いまだその作用機序は明確ではない。最近，ペプチド性の LH 結合抑制因子が黄体組織から分離され，また黄体組織における LH 結合抑制因子の産生が $PGF_{2\alpha}$ によって促進されることが知られてきており，$PGF_{2\alpha}$ の黄体退行作用は LH 結合抑制因子の作用を介するものとも考えられてきている。将来プロスタグランディンなどと並行して LH 結合抑制ペプチドによる家畜やヒトの性周期の調節が可能となるかもしれない。

シンポジウム　　ホルモン抑制物質と生殖

—— 性機能面における“Antihormone”の展開と可能性 ——

6．〔末梢〕（発言順）

Antiandrogen の発展と臨床応用

千葉大学医学部泌尿器科学教授

島　崎　　淳

古くより progesterone のアンチアンドロゲン作用が知られていたが，この誘導体である醋酸シプロテロンが強力なアンチアンドロゲンであることの発見は，アンチアンドロゲン作用についての関心を惹起することであった。その後の多くのアンチアンドロゲンの合成された現在でも，醋酸シプロテロンがもっとも強い活性を示す薬剤の１つであり，アンドロゲン過剰によりおこる性早熟，正常アンドロゲンによっても或る条件下でおこる前立腺肥大症，アンドロゲン依存癌である前立腺癌，さらにはアンドロゲン効果発現を低下させる目的で男性避妊，その他の領域において，その応用が開発されつつある。

醋酸シプロテロンは標的臓器において，アンドロゲンとその受容体との結合を競合的に阻害する。醋酸シプロテロンよりやや活性が弱い醋酸クロルマジノンや醋酸メドロキシプロゲステロンも，ほぼ同じ部位に作用する。これらの欠点はステロイド活性をもつことであり，副腎萎縮を招来する。

アンチアンドロゲン作用以外のステロイド活性をもたない化合物として，oxendolone,BOMT などがあり，これはアンドロゲン受容体への作用とともにテストステロン5α-還元酵素に影響を与える。

非ステロイド性のアンチアンドロゲンとして，flutamide や anandron があり，これらはアンチアンドロゲン作用以外の効果はほとんどない。FSH や LH が上昇し，テストステロンも増加するのが特徴である。

テストステロン5 α-還元酵素阻害剤が開発され，実験動物には副性器の萎縮がおこる。テストステロンは代謝されなくともそのまゝで作用を呈し得るので，応用はさらに検討を要する。

LHRH アナログは薬物的去勢の結果，低アンドロゲンを維持させ得る。これも同様の目的での使用が検討されている。

以上の薬剤を用いた男性避妊は，本邦においては全く使用されていないが，今後の検討課題であろう。

シンポジウム　　ホルモン抑制物質と生殖

—— 性機能面における “Antihormone” の展開と可能性 ——

7．〔末梢〕（発言順）

Antihormone の末梢 receptor に及ぼす影響

山形大学医学部産科婦人科学教授
広　井　正　彦

近年，ホルモン抑制物質の生殖生物学の方面の応用が広く行われるようになり，かなりの部分で実際の臨床に応用されて来ている。

17β-hydroxy 11β-(4-dimethylaminophenyl)-17(prop-1-nyl) estra-4, 9-dien-3-one (RU486) は receptor レベルに作用して強い progesterone 及び glucocorticoid antagonist として注目されている合成ステロイドで，妊娠初期の流産など多くの臨床応用が期待されている。しかし，その作用の詳細については必ずしも明らかではない。そこで非妊および妊娠5日目，10日目，18日目のメスラットに投与し血中 estradiol および progesterone の経時的変化を観察すると同時に，子宮における progesterone receptor および estrogen receptor を観察し，その質的変化を等電点電気泳動法にて調べさらに組織学的にも検討を加えた。

また RU486 の作用との相互効果を知るために antiestrogen である Tamoxifen や prostaglandin と共にメスラットに投与し，血中ホルモンと共に receptor をも測定し，その作用機序の詳細について検討し，このステロイドの antihormone 作用を明らかにした。

一方，17α-ethinyl-testosterone 誘導体である Danazol は強力な抗 gonadotropin 作用と弱い androgen 作用を有しているが，他のホルモン活性のないステロイドのために注目されている。また Gestrinone(R2323) は 19-nortestosterone の誘導体として開発され，その強力な抗 progesterone 作用と中枢への抗 estrogen 作用，弱い androgen 作用を有し，共に視床下部下垂体に作用して gonadotropin 分泌を抑制し，卵巣での steroid 産生を低下させると共に，末梢組織の receptor に作用して病巣の萎縮を来すと考えられている。一方，LH－RH 作動薬である LH－RH ethylamide (Buselerin) は下垂体卵巣機能を可逆的に抑制し，その結果として子宮内膜を萎縮させる作用があり，子宮内膜症などの治療の有効であるとされている。しかし，これら三者の薬剤の作用機序の詳細については必ずしも明らかでない。従って，これらの薬剤をラット及び婦人に投与し，とくに子宮内膜 estrogen, progesterone 及び androgen receptor に及ぼす影響を経時的に観察し，末梢レベルでの作用機序についてあきらかにした。

さらに，antiestrogen である Tamoxifen や medroxyprogesterone を子宮内膜癌患者に投与し，子宮内膜の receptor に及ぼす影響をも観察した。

以上，最近開発され臨床応用されている各種 antihormone の主として子宮 receptor への作用を量的及び質的面からも検討を加え，これら antihormone の作用機序を明瞭にしたので報告したい。

シンポジウム　　ホルモン抑制物質と生殖

—— 性機能面における“Antihormone”の展開と可能性 ——

8．〔ホルモン様物質〕（発言順）

Prostaglandinsと抑制物質

旭川医科大学産科婦人科学講師

石　川　睦　男

Prostaglandins（PGs）が生殖現象に様々な役割をになっていることが，最近になって明らかになりつつある。PGs自体は各種臓器の細胞膜の脂肪酸前駆物質より合成され，その産生部位で作用し，急速に変成するautacoidで，従来からのhormoneの概念からは，多少性格を異にする。情報伝達系における細胞膜受容体は情報伝達の分別と細胞内へ情報の送入である。この受容体に結合して，情報を送入するアゴニストと，アゴニストと構造的に類似し受容体に結合し，アゴニストの情報伝達を抑制するアンタゴニストという概念がある。PGsの受容体は，cyclic AMP, GMP, の活性化系ならびに抑性化系を通して，細胞内情報伝達機構に関与していることは，間違いのない事実であるが，特異的なPGsのアゴニスト，アンタゴニストが明確でない現在，PGs抑制物質としては，アラヒドン酸カスケードに関与する酵素を抑制する物質が抑制物質として挙げられる。ここでは，生殖現象のうち，排卵，着床現象におけるPGsの意義とPG合成阻害剤，PG拮抗剤の関連につき言及する。

【排卵】　ラットや家兎で卵胞内PGE，PGF濃度が排卵期に向かって著増することや，ヒトの卵胞液中のPGF濃度が，排卵前期にピークを示すことが報告されている。一方，PG合成阻害剤の投与による排卵抑制がindomethacinやaspirin投与によるラット，家兎，サルで指摘されている。逆に，indomethacinの排卵抑制が，PGE_2の投与により回復することがラットで，$PGF_2\alpha$の投与により回復することが家兎卵巣の還流実験で示されている。これらの成績より，PGが卵胞破裂の機構に関与し，indomethacinはPG産生阻害を介し卵胞の破裂を抑制する機序が考えられる。また，卵の成熟にPGsが関与しているかに関しては，ヒトでLH-surge後に卵胞液中のPGs濃度を測定すると，卵のstageが進行にともない$PGF_2\alpha$濃度が増加する報告がある。我々のヒトでhCG投与34～36時間後の排卵直前期において，腹腔鏡下卵胞穿刺を行い，卵胞液中PGs濃度を測定した。その結果，PGE, PGF濃度とも成熟採取卵胞で卵未採取卵胞に比し有意に高値を示し，未成熟卵採取卵胞では両者の中間の値を示した。

【着床】　PGsが着床機構において重要な役割を有していることは，多数の動物実験で明らかである。Indomethacinなどの投与により，着床部位でのevans blue陽性率ならびに重量低下，着床遅延が報告されている。さらに，meclofenoic acidの投与により，着床部位数の減少や胞胚のhatching阻害が報告されている。一方，着床部位でのPGs含有量の高値やPGsの子宮内投与による脱落膜反応誘起が報告されている。以上の報告より，PGsは着床現象の過程で子宮内膜血管透過性亢進，脱落膜反応，胞胚のexpansion, hatchingなどに密接に関与している可能性が考えられる。また，PGsの産生母体としては，我々の家兎での成績も含め，子宮内膜のみならず，胞胚も考えられている。

一　般　演　題

1P-1 群　〔1P-11～1P-16〕（No.1～6）

精子・精液 I

第1日目〔23日(月・祝日)〕13:10－14:04
文化ホール　会場P（大会議室 3F）

座長　守殿貞夫
神戸大学医学部
泌尿器科学

1P-11 (No.1)　AIHにて2度の妊娠・出産に成功した逆行性射精の1例

三信会原病院泌尿器科　○小松　潔，藤澤　保仁，原　三信
同　産婦人科　浜崎　康夫

逆行性射精の治療としては、妊娠を目的とした場合、膀胱内精子を用いたＡＩＨが最も有用とされておりその報告も多い。今回、我々は逆行性射精が原因の不妊夫婦にＡＩＨを試み2度の妊娠出産に成功した症例を経験したので報告する。

症例は31才の男子（妻31才）。既往歴に、3才の時、腸切除されている他特記すべきことなし。もの心ついてから射精時に尿道から精液の排出がなく挙児希望の訴えにて昭和57年5月8日当科初診。射精直後の尿中に運動精子を認めたため逆行性射精の診断のもとにトフラニール（塩酸イミプラニン）50㎎／日を4週間投与したが効果なく膀胱内精子を用いたＡＩＨを施行した。ＡＩＨ予定前に重曹6g／日を経口投与し精子回収は排尿後ソルビットハルトマン50㎖を膀胱注入し、自慰行為直後の尿を遠沈回収する方法を用いた。1回目の妊娠はＡＩＨ9回目（昭和58年8月22日）に成立しその時の精液所見は精子濃度20×10^6／㎖、運動率40％で2回目はＡＩＨ8回目（昭和61年8月18日）に成立し精子濃度25×10^6／㎖、運動率20％であった。

以上の症例につき、若干の文献的考察を加え報告する。

1P-12 (No.2)　Caffeine-Kallkrein 処理精子による配偶者間人工授精（AIH）の臨床応用について

昭和大学医学部泌尿器科学教室　○渡辺　政信，田代　博紹，吉田　英機
今村　一男

男性不妊患者精子による通常のAIHでの妊娠率は極めて低値と報告されている。我々は精子運動能の促進維持剤としてCaffeineおよびKallkreinの基礎的研究を行い，両精子運動能促進効果を確認し報告した。今回さらにCaffeineとKallkrein濃度について基礎的検討を加えるとともに，患者予解のもとに精子無力症に対しCaffeine-kallkrein加Ham's F-10溶液で処理し精子運動能を高めた後，AIHを試み2例の妊娠分娩に成功したので報告する。

方法および症例＞　Ham's F-10溶液を基剤としCaffine濃度は6.0，7.5および9.0mM／final volume，Kallkrein濃度は0.2，0.5，1.0，3.0および5.0KU／㎖について検討した。AIH用の運動良好精子回収法としてmodified layering methodを用いた。AIHを行った症例は30歳から44歳の8例で，6例は各種薬物療法を行うが妊娠に成功せず，かつ一部は通常のAIHでも妊娠しなかったもので，他は膀胱内精子運動率が著明に低下していた逆行性射精の2例である。

結果＞　(1) Caffeine濃度については7.5mM／final volumeが最も良好であった。Kallkreinについては0.2－3.0KU／㎖の濃度ではほとんど差を認めなかったが，5KU／㎖濃度では精子運動率はむしろ低下傾向を認めた。さらに0.2－3.0KU／㎖のなかでは1.0KU／㎖で最も良好な結果が得られた。

(2) 以上の結果より7.5mM／final volumeのCaffeineおよび1 KU／㎖のKallkrein加Ham's F-10溶液を用いたAIHを8症例に計21回を試み，2例に妊娠分娩に成功した。1例目は2回目に，2例目は1回目のAIHで妊娠に成功した。さらに，これらの出生児にはなんら奇型を認めなかった。

1P-13 (No.3) Migration-gravity sedimentationによる回収精子の性状および先体反応の検討

京都大学医学部泌尿器科学教室 ○野々村光生，岡田謙一郎，松田 公志
七里 泰正，中村 健一，上田 朋宏
吉田 修
同 婦人科学産科学教室 辰巳 賢一，矢野 樹理，野田 洋一
森 崇英

夫が乏精子症の場合，夫の精子による人工受精(AIH)，体外受精(IVF)やGIFT法に際しての良好精子の選別にはswim up法をはじめ種々の方法が考案，実施されている。我々は，1983年にTEAらによって開発された，Migration-gravity sedimentationを利用した運動精子回収法を用いて，当科男子不妊外来を受診した18名の精液から運動精子を回収し，精子の性状を検討したので報告する。

原精液の精子濃度が20×10⁶/ml未満，20×10⁶/ml以上40×10⁶/ml未満，40×10⁶/ml以上の場合，回収精子の運動率(Mean±SD)はそれぞれ84.4±14.7%(n=4)，86.1±8.6%(n=6)，92.8±6.4%(n=8)，運動精子の回収率はそれぞれ，41.5±11.1%，47.8±9.3%，48.5±11.4%，回収精子の奇形率はそれぞれ5.0±2.5%，5.1±2.4%，3.9±1.8%であり，いずれの場合も高運動率，低奇形率の精子が，比較的高率に回収できた。有意ではないが原精液の精子濃度が良好な場合に回収精子の運動率，運動精子の回収率ともに良好な傾向がみられた。原精液の精子運動率が60%未満および60%以上の場合，回収精子の運動率はそれぞれ85.5±9.6%(n=10)，93.1±6.8%(n=8)，運動精子の回収率はそれぞれ，45.2±7.9%，48.9±8.4%，回収精子の奇形率はそれぞれ5.2±2.4%，3.8±2.6%であり，原精子運動率が良好な場合に回収精子の運動率，運動精子の回収率ともに良好な傾向がみられた。

また得た精子の先体反応をTarbotらによるtriple-staining methodで検討した。先体反応のみられた精子の率は，原精液の精子濃度が20×10⁶/ml未満，20×10⁶/ml以上40×10⁶/ml未満，40×10⁶/ml以上の場合それぞれ18±9%(n=4)，22±6%(n=6)，27±4%(n=8)であり，原精液の精子運動率が60%未満および60%以上の場合それぞれ23±8%(n=10)，24±7%(n=8)であった。先体反応の発生率は原精液の精子濃度が良好な場合に高い傾向がみられた。

1P-14 (No.4) 精子先体の形態学的評価について

東北大学泌尿器科 ○佐藤 和宏，前原 郁夫，佐藤 滋彰
木村 正一，折笠 精一

(目的) 日常の精液検査では従来精子数や精子運動性が主な評価の対象であったが，近年の体外受精法等の進歩もあり，精子先体の形態，機能の評価は重要な意味を持つと思われる。今回我々は比較的簡単で日常診療に応用できそうなSpermac® stain 法を用いて，不妊症患者の精子先体の形態について検討したので報告する。

(方法) スライドガラス上に精液の塗抹標本をつくり固定液，A，B，Cの3つの染色液で染色し，油浸1000倍で200個の精子を観察する。所有時間は染色に10分，観察に15～20分を要する。本法によれば先体は淡い緑色，核は赤，尾部は緑色に染色される。判定は，先体の染色性が良好なものを陽性，裸核状にみえるものを陰性，その中間は保留とした。

(結果) 現在まで不妊を主訴として来院した患者を中心に60名の検討を行なった。その結果精子数，運動能が正常範囲にあるものは先体染色の陽性率は70～80%，逆に悪いものは陽性率が30～40%という傾向がみられた。現在更に症例数を増しており，結果の統計処理をし報告の予定である。尚4例は陽性率が極端に低く，内2例は頭部の形が丸く先体を欠く，いわゆるround headed spermatozoaと思われた。精子，精巣の微細構造も報告する予定である。

(考察) 本法は精子先体の形態を比較的簡便に観察，評価できる点で有用であるが，更にSPA法等機能面との関連は今後の問題である。

1P-15 (No. 5)　ヒト精子に対する flow cytometry の意義

神戸大学医学部泌尿器科　○岡本　恭行，奥田　喜啓，篠崎　雅史
藤沢　正人，岡　伸俊，浜口　毅樹
岡田　弘，羽間　稔，松本　修
守殿　貞夫

flow cytometry は細胞内ＤＮＡ量を短時間にかつ正確に測定可能であり，これを用いたヒト精子ＤＮＡ解析の有用性が検討されつつある。乏精子症患者の精子では haploid cell の割合（以下% haploid ）が正常男子の患者に比べて低いという報告，あるいは haploid cell の分散係数（以下ＣＶ値）が乏精子症患者では正常群に比べ有意に高くなるという報告もみられる。今回我々は正常群と不妊群のＤＮＡヒストグラムの差を検討するとともに精子濃度，運動率，奇形率，平均運動速度および hamster test との関連について検討した。 対象と方法：対象の正常群は妊孕性の確認された男子20名，不妊群は神戸大学泌尿器科不妊外来通院中の無精子症を除く不妊患者34名である。用手法にて採取された精液にＰＢＳを加え２回洗浄し濃度10×10^6/mlの精子浮遊液を１ml 作製し70% ethanol にて４℃で24時間固定したものを検体とした。0.1% RNase を１ml 加え37℃にて30分間，次に0.5 pepsin を１ml 加え37℃にて10分間処理し洗浄後50μg/mlの propidium iodide を５ml 加えて10分間染色し，flow cytometer（Ortho；spectorum Ⅲ）を用いてＤＮＡ分布を測定した。精子濃度，運動率，平均運動速度は当科で開発した二値画像処理方式自動精液検査装置，奇形率は papanicoloau 染色により測定した。 結果：haploid cell のＣＶ値についてみたところ正常群6.3，不妊群10.4と正常群では小さい値であった。% haploid の割合は正常群95.5，不妊群85.6%と不妊群で低値を示した。また% haploid と精子濃度とに有意な相関がみられたが，運動率，奇形率　平均運動速度，hamster test とに相関はみられなかった。不妊群のうち精子濃度，運動率，奇形率，平均運動速度が正常な原因不明不妊夫婦の夫７名中２名では明らかに% haploidが低かった。また，Percoll 密度勾配遠心分離法により採取したいわゆる良好精子では原精液精子に対し有意に% haploid が高く，低いＣＶ値が得られた。

1P-16 (No. 6)　マウス精管結紮後の精子に関するオートラジオグラフィーによる検討

浜松医大泌尿器科　○大田原佳久，田島　惇，鈴木　和雄
東京大学泌尿器科　阿曽　佳郎

第３０回本学会において我々は、正常ラットにおける精子の移動と処理過程を、長期間のオートラジオグラフィー（ＡＲＧ）による検討し、精子が睾丸で産生され、消失するまでの過程は通常７０日であることを示した。また精管結紮をすると、この過程が遅延することが明らかになっている。そこで、今回は対照および精管結紮をしたマウスを用い、^{3}H-thymidine（^{3}H-t）を投与し、電顕的にＡＲＧによる検索を行い、睾丸、副睾丸、精管の各上皮細胞内に標識された精子、あるいはそれを処理したと考えられる細胞小器官に注目し、その上皮細胞内における形態学的変化と、細胞質内標識小器官の観察を行った。

材料と方法：成熟雄マウス、両側精管結紮群３０匹、偽性手術対照群３０匹とした。精管結紮後３日目に ^{3}H-t 20mCi/kg を腹腔内に１回投与し、^{3}H-t 投与後１時間後より、９０日まで経時的に各３匹を屠殺し、光顕、電顕的にＡＲＧによる検索を行なった。

結果：実験群では ^{3}H-t 投与後８０日までは、精管腔内に標識された精子がみられたが、対照群では５０日までしか明かな標識精子は認められなった。また各群、各屠殺時の睾丸、副睾丸、精管上皮細胞内には標識または明らかな現像銀粒子の集積した小器官はみられなった。

考案・結語：マウスにおいてもラット同様、精子の移動速度が明かに遅延していることが示唆された。また睾丸、副睾丸、精管の各上皮細胞内に取り込まれた精子、あるいはそれを処理したと考えられる細胞小器官には明らかな標識をしめす現像銀粒子の集積はみられなかった。このことは精管結紮後、精子の形で直接管腔上皮細胞に取り込まれて処理されることはないことを示唆するものと考えられた。

1P-2群　〔1P-21～1P-25〕（No. 7 ～11）

精子・精液II

第1日目〔23日(月・祝日)〕14:04－14:49
文化ホール　会場P（大会議室 3F）

座長　小林俊文
慶応義塾大学医学部
産科婦人科学

1P-21　洗浄濃縮精子を用いた AIH 2000回の分析
(No. 7)
東海大学医学部産婦人科教室　○古橋　進一，淡路　英雄，津田　朋男
松山　毅彦，佐々木　史，出口しのぶ
本田　育子，小林　善宗，井上　正人
藤井　明和

配偶子間人工授精（ＡＩＨ）は不妊症治療として日常的に行なわれてきているが、その有効性は、決して満足のゆくものでは無い。また、合併症としての付属器炎などの発生は重大な問題である。我々は、昭和59年1月より洗浄濃縮精子を用いたＡＩＨを当院家族計画外来で施行してきた。その目的は合併症の防止と、精子の濃縮と運動性亢進による妊孕性向上であった。

精子洗浄濃縮法には、Ficoll法、Percoll法などがあるが、我々はBWW液を用い、２回洗浄しさらにHam's F－10により0.5ｍｌに調整するという簡便な方法を用いた。

今回、444症例に対し2000回のＡＩＨを施行し（昭和59年1月～61年10月）、その有効性について分析した。対象患者は、平均年齢31.7才（23～40）、平均不妊期間4.8年（1～16）、平均ＡＩＨ回数4.5回（1～15）であった。2000回のＡＩＨにて付属器炎の発生はまったく認めなかった。この期間のＡＩＨによる妊娠は43例（9.7％）であった。一方この期間におけるＡＩＨ以外による妊娠は、自然妊娠18例（4.0％）、配偶子操作（ＧＩＦＴ、ＩＶＦ－ＥＴＲ）によるもの12例（2.7％）であった。この444症例に対して昭和62年6月まで治療成績を追跡したところ、さらにＡＩＨ妊娠17例、自然妊娠13例、配偶子操作による妊娠8例が追加された。合計するとＡＩＨ妊娠60例（13.5％）、自然妊娠31例（7.0％）、配偶子操作による妊娠20例（4.5％）となった。妊娠率は全体で25％であった。ＡＩＨ妊娠は全体の13.5％であり、ＡＩＨ以外の妊娠は11.5％であった。ＡＩＨによる不妊治療は期待するほど有効とはいえず、ＡＩＨ無効の難治性不妊例に対しては、詳細な原因の検索を行なうとともに、必要に応じて配偶子操作等の治療を試みるべきであろう。

1P-22　われわれの行っている洗浄精子人工受精の成績について
(No. 8)
虎の門病院産婦人科　○児島　孝久，宇野かおる，横尾　郁子
田村　　学，曽　　栄輝，木村　宗昭
堀口　雅子，佐藤　孝道

A.I.Hは、不妊治療の中で確立された治療法であるとする意見がある一方、その効果について疑問をもつものも少くない。われわれは洗浄精子を用い、かつ女性も排卵をコントロールして、排卵日に人工受精を行なう　言わば改良型A.I.HであるIn Vitro capacitation A.I.H（以下IVC－AIHと略す）を、昭和６２年1月より行っている。今回その適応、方法、成績について報告する。

適応：　ヒューナテスト不良例、乏精子症、精子無力症、原因不明の不妊　症例で、従来のA.I.Hを５回以上施行しても妊娠に至らない症例。　方法：　クロミド単独、クロミドーＨＣＧによる排卵誘発を行ない、超音波検査、尿中エストロゲンや血中エストラジオール測定して、卵胞発育をモニターした。一方、最低４日間の禁欲期間後の精液を用手的に採取、液化後、２回の精子洗浄を行ない、３０～６０分の培養、Swim up法により、良好精子を回収し、排卵推定時刻の少し前に、A.I.Hを施行した。
なお、精子の洗浄、Swim up には、Ham F 10培養液を用い、一部リピオドールを使ってAtraumaticな遠沈による良好精子回収を行った。　成績：　不妊症例、計３３人に、のべ８０回、IVC－AIHを施行した。妊娠成立は３人にみられ、妊娠率は患者数比３／３３（＝9.0％）IVC－AIH施行比３／８０（＝3.7％）であった。リピオドール使用群で２例、非使用群で１例の妊娠例がみられ、また単胎２例、双胎１例で、いずれも順調に妊娠経過中である。

考察：　IVC－AIHは、当科でも従来のAIH法と比較して良好な成績をあげているが、なお満足すべき成績とは言い難い。成績向上のためには、Swim up の方法、AIHの方法とタイミングなどについてさらに検討が必要と考えられる。

1P-23 (No.9) 精子 Swim up・洗浄濃縮法及び MAKLER INSEMINATION DEVICE を用いた AIH の有用性について

島根医科大学医学部産科婦人科学教室 ○白井 孝昭，吉野 和男，西垣 新
永田 裕子，高橋健太郎，北尾 学

男性側の不妊因子としての精子減少症，精子運動率低下及び女性の頸管因子不妊などに対して，配偶者間人工受精(AIH)が不妊症の治療法として広く用いられているが，精子濃度，精子運動率が低い場合には，精液原液を直接子宮腔内にいれても成功率は低い．そこで今回，従来のこの方法を改善し精子 Swim up・洗浄濃縮を行い，MAKLER INSEMINATION DEVICE を用いて AIH を行い，この方法での AIH の有用性について検討した．研究対象は，当科不妊内分泌外来を受診し AIH を施行した 49 名とした．なお，当科における AIH の適応は精子濃度 40×10^6/m 以下，あるいは精子運動率 60%以下である．精子 Swim up・洗浄濃縮法は液化した精液を Whittingham's T 6 2 ml をチューブにとったものの下層に 1 ml 入れ，37℃，5% CO_2 インキュベーター内で 30 度傾けた状態で 1 時間精子 Swim up を行った．上澄を 1 本にまとめ 300 g，5 分間遠心分離後上澄をすて 0.3 ml 残し，2 ml の培養液を加え洗浄を行った．同様の洗浄をもう一度行い，AIH 必要量を残した．AIH 施行時には，MAKLER INSEMINATION DEVICE を用い，cannula の先を子宮頸管内に入れ，子宮腔内にゆっくり精子をいれた後 10 分間器具をそのままにして，その後 1 時間は安静にした．結果として精子 Swim up・洗浄濃縮前に比べて精子濃度は減少したが，運動率は大幅に上昇し，運動精子濃度は有意に増加した．当科では，本法施行前に比べて施行後は妊娠率は上昇し，精子濃度 20×10^6/ml，運動率 30%である精液性状不良でも妊娠が認められるのがあった．以上より従来から行われている精液原液による AIH に比べ，精子 Swim up 洗浄濃縮法及び MAKLER INSEMINATION DEVICE を使用し，AIH を施行する本法は有用である．

1P-24 (No.10) 経腟的超音波断層法及び良好精子選別器を用いた AIH

市立舞鶴市民病院産婦人科 ○北岡 有喜，山下 正紀
同 診療技術部 沖 一，森津 尚哉

配偶者間人工授精(AIH)は不妊症の重要な治療法の一つであるが，本邦におけるその成功率は十分満足できるものとは言い難い。今回我々は，経腟的超音波断層法による卵胞発育の観察及び新しい精子回収法をもちいてAIHを試みた。対象は当院不妊外来通院の自然妊娠不成功患者 41 例(50周期)で，これを正常精子群と乏精子症群に分け，AIHの効果を比較検討した。卵巣刺激法としては Clomiphen citrate－Human menopausal gonadotropin 療法を用い，経腟的超音波断層法により連日卵胞径計測を行ない，主席卵胞の直交する 2 径が 35mmを越えた時点で Human chorionic gonadotropin 5000単位を筋注し，その28－52時間後にAIHを施行した。精子回収法は Tea 等の"migration－gravity sedimentation" method に従い，特殊なガラス器具を用いて，遠心操作を加えることなく重力のみにより運動良好精子を選別回収した。この方法により，正常精子群では $23.83\times10^6\pm19.14\times10^6$/ml，乏精子症群では $5.33\times10^6\pm1.09\times10^6$/ml の運動良好精子(精子濃度×運動率/100)が回収可能であった(Mean±SD)。今回の対象 41例(50 周期)のAIH中，正常精子群 25 例(30 周期)では 4 例が妊娠し，対患者妊娠率 16.0%，対周期妊娠率 13.3%であった。その内訳は，単胎 3 例，品胎 1 例で，平均年齢 31.3 歳，平均不妊期間 7.3 年，不妊原因は子宮内膜症 1 例，頸管粘液不良 1 例，原因不明不妊 2 例であった。HCG 投与直前の平均血中 E_2値 1856.3 pg/ml(卵胞 1 個あたり 506.3 pg/ml)，平均排卵個数 3.25個，平均注入運動精子数 1.84×10^7，黄体中期の平均 E_2，P値はそれぞれ 614.6 pg/ml，25.6 ng/ml であった。一方，乏精子症群 16例(20周期)では妊娠成功例は認められなかった。この結果より，今回試みたAIH法は，正常精子群の治療法としては極めて有効であるが，乏精子症に対しては，配偶子卵管内移植術(GIFT法)等の新たな試みが必要であると思われた。

1P-25 (No.11) ドライアイスペレット法を用いた簡易な精子凍結保存

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 ○李 顕 銑, 兼子 智, 翁 文 開
小林 俊文, 飯塚 理八

【緒言】人工授精に供する精子の凍結保存における問題点は，保存液による希釈，凍結融解過程における精子障害などにより新鮮精子に比して妊娠率が低いことである。先の本学会で，①あらかじめ精子をPercoll密度勾配遠心法を用いて洗浄濃縮することにより凍結保存液添加による精子濃度低下を防止できる，②プログラムフリーザーを用いた凍結により高い精子蘇生率が得られることを報告した。プログラムフリーザーによる凍結は精密であるが，機器が高価であるため，繁用性にやや難点がある。今回，丹羽らのドライアイスペレット法を用い，簡便な洗浄濃縮精子の凍結保存法を検討した。

【方法】新たに開発した撹拌密度勾配法により運動精子を選択的に濃縮した。精子凍結保存は丹羽らの方法に従い，ドライアイス上に作製した小孔にKS II 精子保存液と混和（1：1）した洗浄濃縮精子を滴下（0.1㎖）して凍結し，液体窒素中で保存した。融解は30℃に保温したアルミブロック上で行った。精子蘇生率は融解精子運動率/原精液運動率X100により求めた。

【結果および考察】45精液標本（47±34X10^6/㎖，42±29％）に洗浄濃縮を施行した結果，131±82X10^6/㎖，76±11％改善された。融解後の精子運動率は65±17％であり，85±11％と高い蘇生率が得られた。本法は簡便であるにもかかわらず蘇生率が高く，また精子洗浄濃縮法を併用することにより高い精子濃度が得られることから，人工授精に供する精子の凍結保存に有用であると考えられる。

1Q-1群　〔1Q-11～1Q-15〕(No.253～257)

統　計 I

第1日目〔23日(月・祝日)〕13:10－13:55　　座長　阿　曽　佳　郎
文化ホール　会場Q（5・6会議室 3F）　　東京大学医学部 泌尿器科学

1Q-11 (No.253)　男子不妊症の臨床統計的観察

獨協医科大泌尿器科　○金子　克美，迎　圭一郎，荒井　哲也
本田　幹彦，鈴木　徹，村橋　勲
高崎　悦司

昭和49年7月より61年12月末までに、当泌尿器科を不妊を訴え来院した患者188名に対し検討を行った。初診年令は23～48才で平均30.9才であり不妊期間は4ケ月～16年で平均3.8年であった。不妊の原因として明らかなものでは精索静脈瘤が最多を占めた。初診時精液所見のうち精子濃度をA群(40×10^6/mℓ以上) B群 (20～40×10^6/mℓ) C群 (10～20×10^6/mℓ) D群 (1～10×10^6/mℓ) E群 (0～1×10^6/mℓ) F群 (0/mℓ)に分類してみると、A群48例、B群19例、C群16例、D群23例、E群10例、F群71例であった。188名のうち評価可能な薬物療法を行った67例を検討すると5群に分類可能であり、I群HCG 5000U＋HMG75Uの週1回10～20回投与、II群Serotropin1000～2000U週1回10～20回投与、III群Vit E 300mg＋Kallikrein60単位～90単位＋Vit $B_{1、6、12}$合剤投与、IV群Nicomol1200mg＋Pentoxifylline600mg＋Kallikrein60単位～90単位＋Vit $B_{1、6、12}$合剤投与、V群Thyroid hormon0.15mg＋Vit E 300mg投与。治療効果判定は寺田らの方法にしたがった。I群にて精子濃度で8.3%精子運動率で16.7%の有効率を得た。II群では精子濃度で27.8%運動率で5.6%の有効率。III群は精子濃度50%運動率25%の有効率を得た。IV群にては両者共11%。V群においても精子濃度、精子運動率共に14.3%の有効率を示した。妊娠成立はI群2例、II群3例、III群3例、IV群1例であった。以上につきさらに検討、考察を加える予定である。

1Q-12 (No.254)　二重盲検法による Methyl B_{12} の乏精子症にたいする臨床効果の検討

札幌医科大学泌尿器科　○熊本　悦明，丸田　浩
神戸大学泌尿器科　石神　嚢次，守殿　貞夫
山口大学泌尿器科　酒徳治三郎
東京医科歯科大学泌尿器科　大島　博幸
昭和大学泌尿器科　吉田　英機
東北大学泌尿器科　木村　正一

乏精子症の保存的治療はホルモン療法と非ホルモン療法に大別できるが，これらの治療効果を二重盲検法で厳密に評価した報告は少なく，ことに非ホルモン剤についてはほとんど検討されていない。そこで我々は悪性貧血，末梢神経障害の治療薬であり乏精子症にも効果が期待されるMethyl B_{12} について，乏精子症にたいする効果を多施設の共同研究により二重盲検法で検討し乏精子症への薬効を厳密に評価した。【対象・方法】本研究に参加した24施設を受診した，精子数40×10^6/mℓ以下あるいは運動率50%以下の男子不妊症患者375例である。ただし精子数2×10^6/mℓ以下の高度乏精子症，運動率0%の症例は除外した。Methyl B_{12} の投与は6000μg/day (A群)，1500μg/day (B群)，Placebo (C群) の三群にわけ，12週間投与した。【結果】1.全症例についての検討：　Methyl B_{12} 投与前後の精子数の効果を判定できたA群99例，B群101例，C群110例について検討すると，三群間に薬剤による精子数の有意な改善は見られなかった。また運動精子数や全般改善度についても三群間に有意差はなかった。　2.WHOの基準による層別：乏精子症の診断基準を精子数のどこにおくかについては議論があり，最近WHOでは20×10^6/mℓ以下という基準を報告している。またgonadotropinが高値な症例では治療効果があがりにくいことが知られている。そこでLHの正常値を我々の検討から13.5mIU/mℓ以下とし，対象症例をLH 13.5mIU/mℓ以下，精子数20×10^6/mℓ以下の基準で層別し，このような症例についてMethyl B_{12} の効果を検討したところ，Methyl B_{12} 6000μg投与群でPlacebo群に比較して精子数が有意に改善するという結果が得られ，運動精子数についても同様の傾向がみられた。

1Q-13　男子不妊症の臨床統計学的観察

(No.255)　浜松医科大学泌尿器科　○山口　安三，平井　正孝，森永聡一郎
上田　大介，中野　優，牛山　知己
太田　信隆，大田原佳久，鈴木　和雄
田島　惇
東京大学医学部泌尿器科　阿曽　佳郎

〈目的〉浜松医科大学附属病院泌尿器科開設後10年間の男子不妊症患者について臨床統計学的観察を行ったので報告する。

〈対象〉昭和52年11月25日浜松医科大学附属病院泌尿器科が開設されたが，それ以後昭和62年3月31日までの10年間に男子不妊を主訴として来院した患者222例を対象とした。

〈方法〉初診時年齢，結婚期間，既往歴，理学的所見，精液検査，染色体検査，内分泌学的検査，病理組織学的検査につき検討した。

〈結果〉初診時年齢分布は，30～34歳にピークがあり，結婚期間は3～4年が多かった。既往歴では，流行性耳下腺炎が31例あったが，1例を除き全て10歳以下の発症であった。理学的所見では，2例に精索静脈瘤を認めた。精液検査所見では，乏精子症78例，無精子症75例，正常67例，射精不能2例であった。染色体検査上，Klinefelter's syndrome 5例，47XYY 1例，46XX male syndrome 1例を認めた。睾丸生検は乏精子症，無精子症の83例に行った。睾丸生検組織像は，Johnsen's score count により精細管機能について調べ，LH，FSH，testosterone との関係について比較検討した。この結果 score 6 以上では，内分泌異常はみられなかった。

1Q-14　男性不妊症における妊娠例の臨床的観察

(No.256)　昭和大学藤が丘病院泌尿器科　○浜島　寿充，佐々木春明，長谷川和則
松本　元一，与儀　實夫，上野　学
森川　文雄，小野寺恭忠，坂本　正俊
池内　隆夫，甲斐　祥生

最近7年間の男性不妊症患者は489名となり，このうち妊娠した者は51例で，妊娠成功率は10.4％となる。年齢は25歳から36歳，平均29.7歳であった。結婚より初診までの，いわゆる不妊期間は平均3年4ヶ月となる。治療開始より妊娠までの期間は，3ヶ月から最長3年6ヶ月であったが，約63％は6ヶ月以内に妊娠しており，21％が1年以内に，残りの16％が1年以上であった。このように治療月数が多くなるにつれて妊娠成功率は著明に低下した。妊孕性に影響を与えるとされる精索静脈瘤は2例に認められたのみである。また血中LHは3～30mU/mℓ，FSHは2～18mU/mℓ，Testosteroneは207～1123 ng/dlとほとんど正常範囲にあった。精液所見は，精液量，精子濃度，運動率，奇形率，死滅精子率および妊孕係数（精液量×精子濃度×運動率×$\frac{1}{100}$）について検討した。

精液量は，治療前1.0～8.0mℓ，治療後1.5～6.5mℓ，平均はいずれも3.0mℓ前後で差は見られない。精子濃度は，治療前平均59.3×10^6/mℓが治療後68.7×10^6/mℓとやや増加したが，20×10^6/mℓ以下のoligozoospermiaによる妊娠例は5例とやはり少なく，大多数はnormozoospermiaであった。精子運動率は，治療前が平均約51％，治療後が約60％となり治療効果が認められている。奇形率は治療前後ともに平均約16％，死滅精子率は27％と24％で著明な差は見られなかった。妊孕係数は，治療前が平均81.87，治療後が106.76と有意の差が見られ，妊娠のための男性側因子として，精液量と精子濃度ならびに運動率の関与が重要と思われる。

他方，女性側の不妊原因の検索を行って見たが，子宮筋腫の既往，子宮付属器炎，卵巣機能不全，子宮腟部びらん等が約16％に見られた以外は婦人科的に異常は認められなかった。これらと精子濃度等との関連性を検討したが，相関性は見られなかった。

なお，治療は，カリクレイン製剤と八味地黄丸を主として用いた。

1Q-15　膿精液症（leucospermia）の臨床的検討

(No.257)

東北大学泌尿器科　○佐藤　滋彰，佐藤　和宏，前原　郁夫
木村　正一，折笠　精一

膿精液症は不妊外来において稀ならずみられるが，妊孕性に及ぼす影響等については不明なのが現状である。そこで今回我々は，最近3年間の不妊患者の内，膿精液症を呈した症例を選択し，主にその臨床像等につき検討したので報告する。

最近3年間の不妊患者数は外来男性患者3943名中664名（16.8%）であり，初診時精液検査において白血球数が1視野に10個以上認められたものは664名中64名（9.6%）であった。その平均年令は32.5才，平均結婚期間は5.1年で臨床的には，全て無症状であり，前立腺炎等の既往歴を有するものは64名中7人（10.9%）であった。精液中白血球の由来を検討する目的で29名に分割射精を施行し，各分画の白血球数を算定した。その結果，第1分画に白血球数が多く以下漸減するものが殆どであったが，第6分画まで比較的多くの白血球が認められる症例もみられた。また精液中白血球をトリパンブルーで染色し，その生死を算定すると，多くの症例で白血球のviabilty は，60%以上であった。以上より精液中白血球は大部分の症例で前立腺に由来し，精液中にliveの状態で存在することが確認された。

精子の運動性との関連では，膿精液症64名中，精子運動能SMEIが50未満のものは21名（32.8%）であり，一方，膿精液症を認めない555名中，SMEI＜50のものは97名（17.5%）であり，膿精液症では精子運動能低下例が多い傾向がみられたが，更に検討し報告する予定である。膿精液症例に対し，doxycyclineを中心とする薬物療法，妻による前立腺マッサージを平均6カ月間施行した所，白血球数の減少と精子運動能の上昇をみた例が約60%にみられ，この様な治療法がある程度有効である事が確認された。更に現在，精液中細菌の同定，精管内抗生剤注入法，単層Percoll 法による白血球の除去，末梢血白血球の精子に対する貪食能をluminometerを用いて測定，等検討しており，あわせて報告する予定である。

1Q-2 群　〔1Q-21～1Q-26〕(No.236～241)

手　術 I

第1日目〔23日(月・祝日)〕13:55－14:49
文化ホール　会場Q（5・6会議室 3F）

座長　折　笠　精　一
東北大学医学部
泌尿器科学

1Q-21 (No.236)　マイクロサージェリーによる人工精液瘤造設法

東北大学医学部泌尿器科学教室　○木村　正一，浪間　孝重，佐藤　滋彰
前原　郁夫，佐藤　和宏，折笠　精一

無精子症の中には精巣上体管の閉塞による症例が意外に多い。このような精路通過障害例や先天性精管欠損症例に対して，人工精液瘤造設術や精管・精巣上体管吻合術が行なわれているが，精子の回収期間などその成績は必ずしも良好とはいえない。演者らはマイクロサージェリー下に精巣上体頭部に人工精液瘤の造設を行ない，良好な精子回収を得ているので，その概要を報告する。

精巣上体の体部から尾部にわたる精巣上体管に広範囲の閉塞が認められる場合について述べる。頭部の被膜を切開して3～4本の精巣上体管を露出する。それぞれに約7㎜の縦切開を加えて管腔内を露出する。隣接する精巣上体管の切開縁を10－0ナイロンで側々縫合し，残った1本目と3本目（または4本目）の切開縁を精巣上体被膜に縫合，その管腔内を精巣上体面に露出する。その露出面に人工精液瘤（カップ型）を縫合・固定する。この時管腔以外の組織が精液瘤内に入らないように工夫している。

精巣上体頭部の管から精子が確認できない場合，人工精液瘤を造設する意味があるのかという問題がある。この点について演者らは，性腺刺激ホルモン（LH，FSH）の上昇がなく，しかも精巣生検で正常の精子形成能（spermiogenesis）が確認されていれば造設する意味はあると考えている。演者らは人工精液瘤造設後9週目に精子が認められた両側精管欠損症を経験している。

1Q-22 (No.237)　無精子症例の検討と治療成績

東邦大学医学部泌尿器科学教室　○三浦　一陽，田中　貞雅，松橋　求
高波真佐治，藤尾　幸司，中山　孝一
白井　将文，安藤　弘

〔対象症例〕　昭和53年から昭和62年までの9年6カ月間に、東邦大学病院リプロダクションセンター・泌尿器科部門へ男性不妊症を主訴として受診した1,561症例のうち345例(22.1%)が無精子症であった。これら症例の睾丸組織所見で造精機能不全と診断されたものが292例であり、このうち無精子症の原因が明確なものは、染色体異常20例、両側停留睾丸に起因する3例、両側耳下腺炎性睾丸炎3例、放射線照射1例、エンドキサン長期投与による1例であった。一方、造精機能は正常であるが、精路通過障害による無精子症例が53例あった。その内訳は先天性両側精管欠損症14例、両側精管狭窄症18例（小児期ソ径ヘルニア手術時の両側精管結紮と断定できたもの11例、原因不明のもの7例）、両側副睾丸炎（結核性を含む）後精路閉塞症9例、精嚢奇形4例、前立腺結核による精路閉塞1例、直腸癌手術時の精路損傷1例、交通事故による両側精管損傷1例、不明5例であった。

〔治療方法〕1)、造精機能完全廃絶の無精子症に対しては現在のところ良い治療法はない。2)、精管狭窄症9例に対し、精管精管吻合術を施行した。3)、精管欠損症と広範囲精管狭窄の19例に対しては、両側副睾丸尾部に、演者らの考案になる人工精液瘤用プロステーシスを造設した。4)、副睾丸炎後尾部閉塞症の1例に対しては副睾丸体部・精管吻合術を施行した。

〔結果〕　精管狭窄症に精管精管吻合術を施行した9例中2例に妊娠の成立をみた。人工精液瘤を造設した19例中、回収精子によってAIHできた症例は5例で、うち2例に妊娠の成立をみた。これは本邦初の妊娠成功例である。また副睾丸尾部閉塞症に対する副睾丸体部・精管吻合術を施行した1例は、術後約6カ月で精路の通過が回復し妊娠の成立をみた。

1Q-23 (No.238)　Goatex Vascular Graft を用いた人工精液瘤造設術の経験
（2）閉塞症例の組織学的検討

横浜市立大学医学部泌尿器科　○岩崎　晧，木下　裕三，岩本　晃明
穂坂　正彦
藤沢市民病院泌尿器科　広川　信
〃　中検病理　松下　和彦

演者らは，閉塞性無精子症例に対する治療としてGoatex Vascular Graftによる人工精液瘤造設術を試み，これに大きな問題点が2つあることを報告した。第一点は，得られた精子の運動性の低いことであった。精子運動率は約10％と低く，現在まで人工授精による挙児には成功していない。第2点は，作られた精液瘤より得られる精子がある期間より後，採取不能となることである。今回，それら閉塞症例に対し，Goatex Vascular Graftによる人工精液瘤再造設を試みる機会を得た。そこで，得られたGraftの組織学的検討を行ない興味ある知見が得られたので報告する。

＜症例＞

1)先天性精管欠損症（26才）：得られた精子濃度 $78.4\times10^6/m\ell$，精子運動率10％以下。造設術施工約10ヶ月後に閉塞をきたし，約1年後に再手術が施行された。

2)先天性精嚢欠損症（29才）。得られた精子濃度 $35.2\times10^6/m\ell$，精子運動率10％。造設術施行約18ヶ月後に閉塞をきたし，約3年後に再手術が施行された。

3)原因不明であった精管閉塞症例（32才）。得られた精子濃度 $37.2\times10^6/m\ell$，精子運動率17％。造設術後，閉塞は未だ症じていなかったが，精液瘤自体が硬く薄くなり，精子の採取が困難となったため，造設術施行約4年後に再手術が施行された。

＜結果＞

閉塞症例では，精液瘤腔に面した副睾丸割面が線維組織により一面におおわれた像が認められた。また，造設術施行直後には，穿刺液中に精子が得られず，約6ヶ月後より採取可能となった症例で，再造設時，なお精子の採取が可能であった症例では，副睾丸と精液瘤腔との交通が確実に保持されている像が得られている。

1Q-24 (No.239)　経尿道的手術により精子の出現を見た精管末端部異常拡張症の1例

富山医科薬科大学泌尿器科　○寺田　為義，坂井　健彦，古田　秀勝
片山　喬

従来精管末端部異常拡張症は比較的稀な疾患とされてきたが，近年徐々に発見率も高まってきている。今般我々は無精子症の原因検索中に本疾患を発見され，経尿道的内視鏡手術にて精子出現を見た症例を経験したので報告する。

症例は33才男子，主訴は不妊，既往歴・家族歴に特記すべきことなし。妻は30才，婦人科的に正常である。1980年結婚し，1983年 血精液を主訴に近医泌尿器科を受診，この時点では血精液のみで乏精子症は指摘されていない。1984年 不妊を主訴に某院受診，乏精子症及び精管末端部異常拡張症と診断される。しかしその後他医へ転医，ホルモン療法等を受け，1986年無精子症と診断されたため，1987年3月当科を初診した。精液検査では無精子，精嚢腺造影で精管末端部異常拡張症であることを確認し，また睾丸生検にて造精能ほぼ正常と判断できたため射精管開口部切開の目的で1987年6月入院した。

IVP，尿道造影では異常を認めなかった。尿道鏡検査では精阜部の異常な隆起が観察され，かつ射精管口を認め得なかった。腰麻下に内尿道切開刀を用いて同部へ切開を加えるとともに黒色液の噴出を見た。硬性鏡外筒が挿入可能なまで前後約1cmにわたり切開を広げ手術を終了した。噴出液の組成は大部分が赤血球であったが極くわずかな活動精子も認め得た。

現在術後4週を経過しており，精液所見は未だ赤血球多数であるが，活動精子も1～10×$10^4/m\ell$程度の出現を見ている。

1Q-25　精管再吻合術における閉鎖孔バイパス術：Cadaver による検討

(No.240)　京都大学医学部泌尿器科学教室　○松田　公志，野々村光生，岡本　圭生
岡田謙一郎，吉田　修
京都大学医学部解剖学教室　森　千里，橋本　尚詞，星野　一正

【目的】閉塞性無精子症にたいする精管精管吻合術は，Microsurgery の導入により近年良好な治療成績が報告されているが，鼠径ヘルニア根治術後に精管閉塞の生じた症例では，鼠径管内で精管の欠損が長距離に及ぶことがあり，再吻合術が困難な場合も少なくない。このような症例に対し，精管を骨盤腔より閉鎖孔を通して陰嚢に導く術式がShafikにより報告されたが，追試の報告はない。今回，Shafikの閉鎖孔バイパス術が現実に施行可能か否か，Cadaverにて検討したので報告する。
【方法・結果】成人男子，外陰部及び骨盤腔内に損傷，病巣のないCadaver 1体を用いた。陰嚢内容，鼠径管，骨盤内臓器を剝離し，精管を全長にわたり剝離した。閉鎖孔は，骨盤腔及び大腿部の両面より剝離し，長内転筋と薄筋との間に小孔を生じ，骨盤腔より精管を通過せしめた。精管を閉鎖孔にバイパスすることにより，精管膨大部より陰嚢内睾丸に至るのに必要な精管の長さは，10.5cm短縮された。しかし，本来内鼠径輪に位置する部分の精管は，閉鎖孔バイパス後長内転筋と薄筋との間奥深く，閉鎖孔よりに位置することとなった。
【考案】鼠径ヘルニア根治術後に生じた精管閉塞は，内鼠径輪で精管が断裂していることが多い。そのような場合，閉鎖孔バイパス術では再吻合部が閉鎖孔内となり，Microsurgeryを用いた精管精管吻合術は困難と考えられる。外鼠径輪より陰嚢側で精管が欠損している場合には，閉鎖孔バイパス術は有用な術式と思われる。

1Q-26　特異な精路通過障害に対する Transvasovasostomy の経験

(No.241)　健保連大阪中央病院泌尿器科　○藤岡　秀樹，高　栄哲，近藤　宣幸
土井　康裕，松井　孝之，竹山　政美
大阪大学医学部泌尿器科学教室　奥山　明彦

症例：26歳，男性，公務員。
主訴：結婚後3年間の不妊。
家族歴・既往歴：配偶者（27歳）の妊孕性には異常なし。15歳時，左側耳下腺炎性睾丸炎に罹患。
現病歴：結婚後3年を経過するも妊娠の成立なく，妊孕能力の精査を目的として当科へ紹介された。
理学的所見：右精巣は正常容量であるが左側は高度萎縮。両側精巣上体および前立腺には異常なし。
検査結果：血中LH，FSH，Prolactin，Testosterone，Estradiol値は正常。精液検査にて精子を認めず（平均精漿量2.2 ml）。精巣生検術にて右側には精子形成を認めたが，左側には高度の精子形成障害あり。精管造影では右側精管は陰嚢根部にて完全閉塞，左側は通過良好であった。
治療：精路再建術は，右精管を閉塞部より精巣側で切断，通過良好であった左精管を切断しその遠位端と顕微鏡下に端々吻合（Transvasovasostomy）した。
経過：術後1カ月目より精子の出現を認め，6カ月目に妊娠の成立をみた。

1R-1 群　〔1R-11～1R-15〕(No.242～246)

手　術II

第1日目〔23日(月・祝日)〕13:10－13:55
文化ホール　会場R（大集会室 2F）

座長　星　合　　昊
東北大学医学部
産科婦人科学

1R-11 (No.242)　卵巣に対するマイクロサージェリーの応用

東邦大学医学部第1産婦人科学教室　○斉藤　真一，百瀬　和夫
カーネギー産婦人科　印牧　義孝

従来多嚢胞卵巣の治療に卵巣の楔状切除が行なわれてきたが，最近では内視鏡的に卵巣の切除，切開が行なわれている。

多嚢胞卵巣が疑われた症例に対して，いわゆる楔状切除を行なわず，開腹しマイクロ下に卵巣の硬い白膜と皮質を除去する方法を試みている。内分泌学的，肉眼的および病理組織学的所見について対比し，それらの予後を検討した。

対象はPCO型31例，卵巣不全型1例で，マイクロ下にメスで卵巣の白膜と皮質を数か所削り取り，7－0の縫合糸で縫合した。

PCO型の症例では14例，45％（14／31）に妊娠の成立が認められた。卵巣不全型の症例では自然排卵が術後1年以内に認められたが，妊娠に至っていない。PCO型と診断した症例の，卵巣の肉眼的な所見と病理組織学的な所見とは必ずしも一致しなかった。

マイクロ下で卵巣の白膜と皮質を削り取る方法は，32症例と症例数は少ないものの，術後高ゴナドトロピン性第II度無月経に自然排卵が認められるなど，良好な経過をとっているので，応用価値ある手術方法と思われる。

1R-12 (No.243)　腹腔鏡による卵管形成術435例の成績

東海大学医学部産婦人科　○海老沢恒次，宮川　和子，村上　優
内村　道隆，松山　毅彦，淡路　英雄
本田　育子，小林　善宗，井上　正人
藤井　明和

不妊症領域における腹腔鏡検査の有用性は明らかで、原因不明不妊の診断にはなくてはならないと考えられている。さらに、腹腔鏡は単に卵管因子や腹膜因子の診断のみならず、治療としても有効である。Gomelは、卵巣卵管周囲の癒着剥離や卵管采形成術は、そのほとんどが腹腔鏡下にできると述べている。我々も不妊症に対して積極的にルーチン腹腔鏡を行っているが、その際卵巣卵管周囲癒着は、できるだけ腹腔鏡下に剥離するようにしている。開腹することなく腹腔鏡下に有効な手術が行えれば、患者への侵襲からみてその有用性ははかりしれない。

今回、腹腔鏡下に行った卵巣卵管周囲癒着剥離と卵管形成術の予後について分析し、その有効性を検討した。

対象は、S56～S61.6に当科で行った腹腔鏡下手術(オリンパス針状腹腔鏡使用、直径3.4㎜)435例(平均年令31.7才)で、術後6ケ月～1年は待機療法を行った。　総数435例に対して、自然・AIH妊娠は160例で、妊娠率は36.8%であった。その内訳は、①Ovariolysis 163例では67例(41.1%)が妊娠し、②Salpingoovariolysis 175例では62例(35.4%)が妊娠し、③Fimbriolysis 78例では26例(33.3%)が妊娠し、④Fimbrioplasty 19例では5例(26.3%)が妊娠した。

妊娠が成立しなかった場合、マイクロサージャリー卵管形成術あるいは配偶子卵管内移植治療（GIFT, IVF-ETR）を行った。配偶子操作により35例(8.0%)が妊娠し、自然・AIH妊娠例とあわせて195例（44.8%）に妊娠が成立した。

腹腔鏡による卵管形成術は有効であり、まず試みるべき手術である。さらに、あくまで腹腔鏡下手術後の卵管を有効に活用する配偶子操作は、卵管性不妊に対する新しい治療法として有効と思われる。

1R-13　卵管角部吻合49例の成績
(No.244)　東海大学医学部産婦人科

○宮川　和子，淡路　英雄，小林　善宗
本田　育子，松山　毅彦，古橋　進一
村上　　優，内村　道隆，井上　正人
藤井　明和

子宮卵管造影で卵管角部閉塞と診断されるケースはめずらしくない。このような症例に対しては子宮内卵管移植が行われてきた。近年、microsurgeryの導入により卵管角部閉塞もそのほとんどが端々吻合できるようになった。予後も比較的よく、術後の妊娠率は48.3～75%と報告されている。しかし角部閉塞が単独で存在することはむしろまれで、癒着剥離や卵管采形成術を必要とする場合が多い。また角部吻合は卵管形成術の中でも最もむずかしい手術である。したがって、microsurgeryの適応については慎重でなければならない。我々は、卵管性不妊に対して積極的にmicrosurgeryを行っているが、今回は卵管角部吻合49例の成績について分析した。
昭和52年から61年6月までに施行したmicrosurgery卵管形成術201例中卵管角部吻合は49例(24.4%)であった。患者の平均年令は30.7歳(24～41)、不妊期間は6.1年(2～13)であった。卵管の吻合には8/0Dexonを用い、3ケ所縫合した。49例中20例(40.8%)はよい方の卵管に、3例は他側の卵管にcombination手術を行った。これまでの所、妊娠は19例(38.8%)に認められ、子宮外妊娠は6例(31.6%)とかなり高率であった。吻合部位に一致した外妊は6例中2例(33.3%)で、他は膨大部への着床であった。原発性不妊(19例)と続発性不妊(30例)の比較では、妊娠率、外妊率とも差は認められなかった。また、両側吻合(30例)と片側吻合(19例)の間にも差はなかった。癒着がないか軽度の場合は40例中18例(45.0%)が妊娠したが、中等度の癒着がある場合は9例中わずか1例(11.1%)の妊娠であった（$P<0.05$)。また卵管内癒着が著明な8例では妊娠は1例(12.5%)のみであった。
卵管角部閉塞に対しては腹腔鏡検査を行い、①癒着が軽度で、②采部の病変があっても軽く、③膨大部内腔に明らかな癒着がない場合は積極的にmicrosurgeryを行うべきである。

1R-14　当科における卵管形成術128例を2年以上Follow upして
(No.245)　東北大学医学部産婦人科

○斉藤　佳孝，戸澤　秀夫，三浦　　瞳
深谷　孝夫，星合　　昊，矢嶋　　聰

近年本邦においても卵管性不妊の治療にマイクロサージェリーによる卵管形成術がひろく行われるようになり，治療成績に関しても，欧米諸家の報告にひけをとらない数字がいくつかの施設より報告されるようになってきた。しかしその歴史は浅く，試行と検討の段階であると思われる。
当科においても1982年6月よりマイクロサージェリーを導入し，東北大学医学部産婦人科またはその関連病院において現在までに約250例に手術を施行している。このうち1985年7月までの3年1ケ月の間に手術を行った最低2年間のfollow upを経た128例の術式と妊娠率及び術後妊娠までの期間について検討を加えたので報告する。
対象となった128例は，子宮卵管造影と腹腔鏡によって，マイクロサージェリーの適応と診断された卵管性不妊の症例で，既往妊娠歴で分類すると，原発不妊が71例55%，続発不妊が53例41%，不明なものが4例3%であった。続発不妊中0子不妊の内容は，人工妊娠中絶後17例，自然流早産後11例，子宮外妊娠後9例で，また，続発不妊の中には卵管結紮後の再疎通が3例含まれている。
術式の分類はInternational Federation of Fertility and Sterilityによって1980年に作られた分類にほぼ従っている。総数128例のうち，34例27%が妊娠した。そのうち5例が子宮外妊娠，5例が自然流産，1例が胞状奇胎妊娠で，残りの23例18%が現在妊娠中を含めた正常妊娠例であった。
付属器に限定した癒着剥離後の妊娠は8例あったが，その全てが術後1年半以内に起こった。卵管開口術，卵管采形成術後の妊娠は全て，術後半年以上経過してからのものであった。

1R-15　マイクロサージェリーによる卵管形成術の成績と術後流産例の検討

(No.246)　愛知医科大学産婦人科学教室　○野口　昌良，稗田　茂雄，秋田　敏行
山崎　健，浅井　光興，石原　実

卵管閉塞症による不妊症の治療は、欧米において1970年代初めにマイクロサージェリーの導入により、従来行われてきた薬物療法、通気、通水療法から大きく転換することとなったが、本邦においては実際に広くはじめられたのは1980年代に入ってからと云っても過言ではない。このように比較的短い経過しかないためか詳細な成績の報告は、散見する程度である。われわれの大学の付属病院においては、昭和56年よりこの卵管不妊症に対してmicrosurgeryをとり入れてきた。そこで、昭和57年1月より昭和61年12月までの5年間に実施した77件の卵管microsurgeryのうち、手術後1年以上の追跡が継続されている50例についての予後調査を行ったので、その内容について分析し報告する。

対象となった77例中原発性不妊症は30例39.0%、続発性不妊症は47例61.0%である。このうちの2例は1子不妊であるが、人工妊娠中絶後の卵管閉塞症が36例と0子不妊のうちの実に80%を占めていて注目される。次に77例の術式を分類すると、卵管吻合術と卵管采形成術、或はこのcombination術式が最も多くなっている。卵管形成術後1年以上の追跡継続が可能であった50症例の妊娠率は18例36.0%、このうち分娩に至ったもの9例18.0%、流産8例16.0%、卵管妊娠1例2.0%となっている。

このように妊娠例のうちの流産例の頻度が高いことを考慮して、卵管吻合術施行例に関しては再建された卵管の長さ、或は、手術対象となった卵管留水腫についてはその大きさについて検討し、流産との関連についての検討を試みて報告する。

1R-2 群　〔1R-21～1R-26〕(No.247～252)

手　術III

第1日目〔23日(月・祝日)〕13:55－14:49　　座長　舘　野　政　也
文化ホール　会場R（大集会室 2F）　　富山県立中央病院 産科婦人科

1R-21 (No.247)　卵巣悪性腫瘍における保存的手術—その Risk and Benefit, 特に残存卵巣機能について

東京慈恵会医科大学産婦人科　○小川　雅久，落合　和徳，村江　正始
森本　紀，安田　允，寺島　芳輝

【目的】近年，卵巣悪性腫瘍に対する手術療法にも，患者の臨床的事項にもとづいた個別的な配慮がはらわれ，初期のものには卵巣機能や妊孕性を温存した保存的手術が行われるようになった。しかるに，本手術は根治性に欠けるという短所があり，さらに後療法として強力な化学療法も行われるので，その後の卵巣機能が温存されなければ，ただ単に卵巣や子宮を残したというだけで意味のないものになってしまう恐れがある。そこで我々は過去10年の間に当教室で取り扱った卵巣悪性腫瘍患者のうち保存手術を施行した症例の術後経過ならびに卵巣機能について Retrospective に検討し，保存手術の意義について考察した。【対象・方法】対象は，漿液性のう胞腺癌2例（うちLPM1例），ムチン性のう胞腺癌6例（うちLPM4例），明細胞癌1例，未分化胚細胞腫7例，顆膜細胞腫4例の計20例で，17例が Stage Ⅰ で，術後判明した2例の Stage Ⅱ，1例の Stage Ⅲ を含む。平均年令は23.8才で，全例，患側の付属器切除術と，対側卵巣の楔状切除術，場合により，大網切除術を施行した。術後，化学療法を18例に，放射線療法を1例に施行し他の1例は後療法を行わなかった。卵巣機能は，BBT，血中LH，FSH，Estradiol(E)，Progesterone 値などにより推測した。【成績】再発が3例に認められ根治手術を施行したが，それらを含め現在術後1～9年で全例生存している。術後，殆んどの例で1～6ヶ月にて月経の再開をみた。当初の数周期は無排卵性であることが多く，Hypergonadotropic-hypogonadism を呈するが，両付摘例に比べればその程度は軽く，血中E値も有意高値を示した。以後症例の約½に排卵性周期が認められたが，妊娠は1例だけで25週早産に終った。【結論】症例により保存的手術は有効であり，術後のE分泌の効用も期待しうるが，排卵，妊孕性についての予後は不良であり，化療の方法論を含め今後の検討が必要と思われる。

1R-22 (No.248)　Early Second Look Laparoscopy について

北里大学医学部産婦人科　○川内　博人，中居　光生，石川　雅一
神谷　貫之，小田切順子，巽　英樹
新井　正夫

妊孕性の回復を目的としたり、妊孕性の温存を必要とする手術においては、術後に発生する癒着の防止が極めて重要である。

当科では、ステロイドの全身的、局所的投与、高分子デキストランの腹腔内散布、術後早期離床などの処置に加え、手術後早期に Second Look Laparoscopy を行ない、良好な結果を得ているので報告する。

対象は、当科家族計画外来に通院中の、卵管性不妊、子宮内膜症、子宮外妊娠などの手術後の患者である。術後4～18週で再入院させ、Early Second Look Laparoscopy を施行した。

全例に何らかの癒着が存在したが、その程度は、手術々式、手術からの経過日数と関連していた。卵管結紮術後の再疎通術を行った症例では、縫合部周囲に軽い索状の癒着があるのみで、容易に剥離が可能であった。卵管水腫の症例では、手術時に存在した卵管周囲癒着の剥離部の再癒着や、卵管采周囲癒着が多くみられた。子宮内膜症々例では、対象となった症例がいずれも Re－AFS 分類の Moderate，Severe に属するものであり、広汎な癒着剥離と、チョコレート嚢胞の摘出を行っており、術後早期といえども比較的強い付属器および子宮後面の癒着がみられた。

手術から Early Secend Look Laparoscopy までの経過日数からみると、子宮内膜症以外の例では術後4～12週の場合には、出血無く剥離が可能で、その中でも、8週以前の症例の剥離操作は容易であった。子宮内膜症々例では、6週・12週と短くても強い癒着が生じており、剥離に際し出血が必発で、剥離の不可能な例もあった。

以上より、手術々式によって適切な時期に Early Second Look Laparoscopy 下に癒着剥離を行なうことにより、妊孕性の回復率、温存率がより高まるものと考えられる。

1R-23 (No.249) 不妊症手術後の癒着防止法について

岡山大学医学部産科婦人科学教室 ○新谷 恵司，清水 健治，林 耀庭
片山 隆章，林 伸旨，占部 清
関場 香

不妊症に対する手術療法は，近年術後成績の向上と共に妊娠率の改善を認めている。しかし手術終了時には通過性の認められていたものが，その後の再癒着等により閉塞を来してくる症例も多く検討を要する課題と考えられる。そこで今回我々は，昭和61年10月より昭和62年5月までにmicro-surgeryを行なった12例に対し手術終了時にhydrocortisoneを腹腔内に注入し，catheterを経腹膜的に留置し術後1週間に2回hydrocortisoneを反復注入の後second look(術後) laparoscopyを術後14日目に施行し腹腔内状態の観察及び癒着剝離を行なうという方法で癒着防止効果を検討した。まず卵管に対する手術方法(12例24卵管：卵管端端吻合術2，子宮卵管移植術9，卵管采形成又は開口術6，周囲癒着離のみ3，手術操作不納1，正常または欠如3卵管)と術後癒着の関係を検討すると術後laparoscopyに際し癒着を全く認めなかったものは12卵管，laparoscopy下に剝離可能な軽度の癒着を認めたものは10卵管であり，剝離困難な癒着を認めたものは2卵管のみであった。また同症例に対して行なった手術操作(嚢腫核出4，癒着剝離のみ6，正常所見のため操作を加えなかったもの9，欠如2)と術後laparoscopyの所見の比較では卵巣部分に癒着を認めなかったもの16，剝離可能な軽度癒着を認めたもの7，剝離不可能な癒着のもの1卵巣のみの結果であった。一方，子宮の術後laparoscopy時の所見では12例中2例に腹腔鏡下に剝離可能な軽度の癒着が認められたのみであった。更に，術後laparoscopy所見を総合的に検討すると内性器周囲に癒着が全く認められなかった症例2例，剝離可能な軽度の癒着のみ6例，部分的に剝離不可能な癒着が認められたもの3例，全体的に強い癒着を認め剝離不可能であったもの1例でありほぼ満足すべき結果が得られた。従ってこの方法は不妊症に対する手術療法に良好な術後癒着防止効果を持つものと考えられる。

1R-24 (No.250) 子宮形態異常を原因とする習慣流早産に対する手術療法についての検討

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 ○中田 浩一，牧野 恒久，小林 淳一
中村 淳，楠 伊吹，飯塚 理八

慶応大学病院産婦人科では、昭和62年5月末日現在520名の習慣流早産を主訴とする患者が登録され、このうち405名に子宮卵管造影が行なわれ、73名(18.0%)に何らかの子宮形態異常が発見された。本研究では、これら73名の妊娠予後、手術療法の成績について検討を加えた。【方法】子宮卵管造影の所見から子宮奇形の客観的な分類を容易とするために、われわれは、すでに発表した中隔の子宮内腔への突出程度を表す示標、すなわち両側子宮卵管角を結ぶ線(AB)の中点と内子宮口を結んだ線(M)と、内腔に突出した部分の頂点よりMに平行にABに降ろした線(X)との比($\frac{X}{M}$ ratio)により奇形の程度を分類した。この$\frac{X}{M}$ ratioに基づき弓状子宮($0<\frac{X}{M}<\frac{1}{3}$)、部分中隔子宮($\frac{1}{3}\leqq\frac{X}{M}<1$)、完全中隔子宮($\frac{X}{M}\fallingdotseq1$)に分類し、各々の奇形に対する術前・術後の生児獲得率および流産率を比較、検討した。【成績】73名の子宮奇形患者は、弓状子宮38名(9.4%)、部分中隔子宮20名(4.9%)、完全中隔子宮2名(0.5%)、単頸単角子宮2名(0.5%)、その他11名(2.4%)に分類された。術前の生児獲得率は、弓状子宮6.0%(134妊娠中8例)、部分中隔子宮0%(63妊娠中0例)、完全中隔子宮11.1%(9妊娠中1例)、単頸単角子宮14%(7妊娠中1例)であった。弓状子宮患者16名、部分中隔子宮患者11名に対し子宮形成術を行なった結果、術後の生児獲得率は、弓状子宮86.4%(22妊娠中19例、このうち現在妊娠継続中2例)、部分中隔子宮80.0%(5妊娠中4例、このうち現在妊娠継続中3例)となった。【考察】習慣流早産の原因と思われる子宮形態異常に対しては、手術療法がきわめて有効で、術後の妊娠予後は良好であり、これらの患者に対しては、積極的に子宮形成術を行なうべきであると思われる。

1R-25　不妊における Hysterofiberscope（HYS-F）の使用の意義

(No.251)　富山県立中央病院産婦人科　○舟本　寛，大口　昭英，佐竹紳一郎
村田　雅文，丘村　誠，中野　隆
南　幹雄，舘野　政也

Hysteroscope は Laparoscope と同様，婦人科領域においては，欠く事のできない検査となりつつある。しかし Laparoscope が原因不明不妊の原因究明に絶大な威力を発揮し，広く応用されているのに比べ，Hysteroscope を不妊患者に施行している施設はそれほど多くはないと思われる。その理由としては(1)これまで使用されていた Hysteroscope は外径が 7 ～ 8 mm の硬性鏡で検査の際，ヘガールでの頸管拡張およびトラカーの挿入が必要であり，出産経験のない不妊患者には苦痛を与える事が多かった事，(2) scope を挿入しても，出血のため，本来の子宮内の形状を把握できず，診断が困難であった事，(3)外来で簡単に施行することができなかった事，(4)検者側も窮屈な姿勢で検査しなければならなかった事などがあげられよう。

我々は昭和61年5月より，外径 3.7 mm の Flexible Hysterofiberscope（HYS-F）を使用し，過多月経，不正性器出血，貧血などを訴える患者以外に不妊患者にも臨床応用したので報告する。

我々の使用したHYS-Fの構造は外径 3.7 mm，視野角90度，手元のアングルレバーで先端部の角度を前方100度，下方90度まで変換することができるので，視界もそれほど狭くはない。また数例を除いてはヘガールでの頸管拡張を必要とせず，頸管拡張を要した例でもヘガール3番までであり，全例外来で無麻酔で実施できた。一方疼痛，出血などのため検査不能であった例は1例もなく，ほとんどの症例で両側の卵管口を鮮明に確認できた。

不妊患者のHYS-Fでの診断名は正常子宮内膜がもっとも多かったものの，粘膜下筋腫，筋層内筋腫内膜ポリープ，頸管ポリープ，子宮腔内癒着などの異常所見もかなりの症例に認められた。また筋腫核出後の follow up にも応用でき，不妊患者へのHYS-Fは今後，不可欠になるものと考えられた。

1R-26　不妊症原因検索における子宮鏡の役割

(No.252)　琉球大学医学部産婦人科学教室　○佐久川政男，稲福　薫，新崎　盛雄
佐久本哲郎，東　政弘，中山　道男

近年子宮鏡の開発により子宮腔内の病変の精査が比較的容易に行なえるようになってきた。今回我々は不妊患者を対象に子宮鏡を行ない、その意義について検討したので報告する。対象：昭和6／年／2月より昭和62年7月までに不妊原因精査として子宮鏡を行なった37例である。方法：硬性子宮鏡は腹腔鏡検査と同時に施行したため全身麻酔下にて、またヒステロファイバースコープを用いる際には外来診療中に無麻酔下で行なった。灌流液は5%ブドウ糖使用した。結果：37例中2／例が正常で、異常としたものは／6例（約4割）であった。異常所見の内訳は膜様癒着をおこしたものが2例、Asherman症候群と診断したものが／例、内膜ポリープが6例であった。polypoid lesion としたものは子宮腔内に多数の小隆起性病変があり、子宮内腔が一様になっていないものとした。このような例が7例認められた。これらの子宮内病変がすべて不妊の原因になりうるかは不明である。そこで腹腔鏡まで行なって原因不明とした9例に限って検討してみた。9例中8例に異常が認められ、正常はわずか／例のみであった。その内訳は膜様癒着が／例、内膜ポリープが4例、polypoid lesion が3例あった。このうちポリープの2例と、polypoid lesion の／例はそれぞれポリープ除去と子宮内膜全面掻爬術後の早期に妊娠に至った。

結論：原因不明の不妊症例に対する子宮鏡検査は有用であると思われた。

1S-1 群　〔1S-11～1S-16〕(No.45～50)

受精・着床 I

第1日目〔23日(月・祝日)〕13:10－14:04　座長　山田　良
福井赤十字病院
産科婦人科

ニューグランドホテル　会場S（羽衣 4F）

1S-11 (No.45)　配偶子卵管内移植（GIFT）による妊娠35症例の臨床成績の検討

越谷市立病院産婦人科　○田中　温，戸枝　通保，長沢　敬
山本　勉
順天堂大学医学部共同病理研究室　中潟　直己

目的：少くとも一側の卵管の開存が残された不妊症患者の治療法として配偶子卵管内移植(GIFT)が広く普及してきている。さらに我々は従来のGIFTを改良し，採取卵に前培養を施した後に媒精を行うNew GIFTを開始した。今回，当院におけるNew GIFTによる妊娠例の臨床成績を検討し,有用と思われる知見を得たので報告する。　対象：S61.4～S62.6間に妊娠に成功した35症例を対象とした。採取卵の前培養時間は卵子の成熟度を実体顕微鏡下に観察し3～20時間とした。　成績：①妊娠率は38%(35/93)で，流産率は23%(8/35)(chemical pregnancy 3例を含む),子宮外妊娠は1例(3%)，多胎妊娠率は17%(6/35)(双胎4例，品胎2例)であった。現在までに10例が分娩し，全例(14名；♂9名♀5名)正常児であった。②卵胞数，採卵数，G_1及びG_1+G_2の数は各々5.2±1.2，4.7±1.4，2.5±1.3，4.6±1.4であった。③総卵胞数が1個又は11個以上では妊娠は認められなかった。④液化精液中の精子数・運動率,媒精時の精子数・運動率は各々47.8±31.0×10^6/mℓ，45.9±22%，27.2±26.5×10^4/mℓ，58.4±21.2%であった。⑤最少精子数は5×10^6/mℓ,最低運動率は10%であった。精子数20×10^6/mℓ以下で10例の妊娠を認めた。⑥媒精時精子運動率は妊娠例の約9割(32/35)が30%以上で，とくに運動率が60%以上が妊娠例の約7割(26/35)を占めた。⑦不妊原因としては男性不妊43%(15/35)，原因不明不妊29%(10/35)，卵摂取障害31%(11/35)，排卵障害14%(5/35)で2つ以上の不妊原因が重複する症例が17%(6/35)認められた。⑧Luteal supportとしてProgesteronの筋注を用いた群での流産率は56%(5/9)と高率であった。⑨HCG投与時のE_2，GIFT後5日目のE_2/Pは2783±965.2 pg/mℓ，20.7±16.5であった。

結論：GIFTで高い妊娠率を得るには，①左右の卵巣に3～4個の卵胞ができるように排卵誘発を行う。②採取した卵胞卵に前培養を行なう。③高い運動率を有する良好精子を選別する。④強力なLuteal supportを行わないことが必要と思われる。

1S-12 (No.46)　GIFT, IVF-ETR 流産例における HLA 分析

東海大学医学部産婦人科　○松山　毅彦，小林　善宗，井上　正人
淡路　英雄，本田　育子，藤井　明和
同　移植学II　中辻　孝子，辻　公美
同　移植免疫センター　佐藤　薫

最近，難治性長期不妊に対して，新しい治療法である配偶子卵管内移植（GIFT）や，体外受精卵卵管内移植（IVF－ETR）が適用され良好な成績ををあげている。しかし，これらの配偶子操作により妊娠が成立しても約30%が初期の流産に終っている。

流産の原因として，胎児の染色体異常や母児間の免疫学的不均衡などが考えられるが，流産児に対する染色体検査を行っても染色体異常と診断しえた症例はごく少数にすぎない。そこで，今回これらの配偶子操作症例のうちの流産症例に対し，免疫学的観点よりHLA抗原系の分析を行い，流産原因の解明を試みた。

対象は，当院産婦人科において，GIFTあるいはIVF－ETRを行い，妊娠が成立するが初期流産に至った13例である。この13例はいずれも子宮の器質的異常はなく，また膠原病，内分泌疾患等も合併しておらず，胎児成分の検索では1例のみ染色体異常（モザイク）を認めたが他は正常であった。13例の夫婦間のHLA抗原系を比較し，その共通抗原の頻度を正常対照群50例および，習慣性流産群14例の夫婦間の共通抗原の頻度と比較検討した。総数で比較すると，対照群も配偶子操作流産群も4種類の抗原が一致している頻度がもっとも高かった。Class I抗原系で比較すると，対照群は一致数0,1,2がほぼ同率で高いが，配偶子操作流産群では1種類のみ一致する頻度が高かった。Class II抗原系では，対照群が2種類一致の頻度が高いのに対して，配偶子操作流産群では3種類一致の頻度が高く，さらに習慣性流産群と比較してみると，Class II抗原系の夫婦間の一致頻度は，配偶子操作流産群の一致頻度と同様の傾向を示すことが認められた。配偶子操作流産例では，その治療の特殊性から習慣性流産と同様に積極的に免疫学的検索を試みるべきものと思われる。

1S-13 (No.47) GIFT 妊娠10例の解析

福井赤十字病院産婦人科 ○西 修，塩谷 雅英，本多 秀明
宮崎 好一，佐々木太郎，山田 良

（目的）従来の方法で，男性不妊Male infertilityに対する治療法として，満足すべき結果を得られるものは少ない。IVF-ET（in vitro fertilization and embryo transfer）でも妊娠率は10%未満である。そこでもっと高率に妊娠に致らしめる方法としてＧＩＦＴ（gamete intra－fallopian transfsr）に着眼した。（方法）ＧＩＦＴは，1984年Aschらにより原因不明の不妊unexplained infertilityの，新しい治療法として開発された方法であるが，我々は1986年4月より男性不妊に対してＧＩＦＴを施行し，1987年5月までに38回のＧＩＦＴにて10例の妊娠に成功した。対象は高度の乏精子症及び精子無力症の夫をもつ長期不妊患者で，3～5回のPercollを用いる濃縮精子洗浄後のＡＩＨにて妊娠に至らなかった症例である。（成績）1)妊娠率は26.3%であった。CC－hMG群は8/34で23.5%，hMG only群は2/4で50%であった。2)Grade 4の完全な成熟卵は回収された卵の60%以上を占めた。3)運動精子数100万/ml以下でも妊娠せる症例が4例あり，最低はVolume 2.8 ml，Motility 60～70%，Count 30 × 10^4/mlであった。4)妊娠10例のうち3例が双胎妊娠であった。（結論）男性不妊に対してＧＩＦＴはＩＶＦ－ＥＴに優ると思われる。エストロゲン対プロゲステロン比の高い症例が必ずしも着床障害を起こすとは考え難い。妊娠率をさらに高めるには，できるだけ多数の成熟卵の回収ができる様に刺激方法を工夫すると同時に，回収された未熟卵の前培養・体外受精・胚の凍結保存によりその目的を到する事ができると考える。

1S-14 (No.48) GIFT と子宮筋腫核出術，同時施行による妊娠分娩例

倉敷成人病センター南くらしき病院産婦人科 ○本山 洋明，山崎 史行，安藤 正明
吉岡 保
倉敷成人病センター南くらしき病院医科学研究所 藤井 好孝

我々は配偶子卵管内移植（ＧＩＦＴ）と子宮筋腫核出術を同時に施行し，正常妊娠分娩例を得た。症例は３５才，不妊期間１１年の原発性，原因不明不妊症で，数病院を経て昭和６０年3月当科初診。洗浄精子によるＡＩＨ，通水，clomid，hMG等の一般的不妊治療を行いつつ，６１年４月腹腔鏡検査で両側卵管開存，ＡＩＨ後腹水中運動精子（+）子宮内膜症（－），子宮底部の筋層内筋腫と診断し，６２年1月ＧＩＦＴと筋腫核出を同時に施行した。過排卵刺激はclomid 100mg（DAY 4－8），hMG 150 IU（DAY 8－10）で行い，血清E_2及びＵＳモニターしつつＤＡＹ11，ＬＨ surge前にhCG 5000 IUを注射した。ＧＩＦＴ当日（DAY 13）のejaculateは4.5 ml，14 X 10^6／ml，motility 7%と不良で，250Ｇ X 5分間２回遠沈後１時間swim upし75 X 10^4／mlの運動精子を得た。これを50μl，すなわち3.3X10^4/50μlを移植に用いた。下腹部正中切開し，3個の卵胞を穿刺吸引してｈＣＧ後35時間で２個の成熟卵を得た。引き続いて直径約７cm，重さ140ｇの筋腫を核出した。筋腫の深部は子宮内膜と接していたが，内膜は開放されなかった。核出術に30分を要し，閉腹前に右卵管ＡＩＪ付近に２つの卵子と精子を移植した。培養液は7.5%－50%母体非働化血清を加えたＨＴＦを用いた。4日目より毎日progesterone 20mg／day注射し，ＧＩＦＴ後15日目u－hCG 80IU／L，31日目（6w3d）FHB（+）。その後の妊娠経過は順調で，本抄録記載時妊娠28週，10月18日が分娩予定日であり，学会発表は分娩例として行う予定である。

1S-15　GIFT 用機器の開発とその成績
(No.49)　秋田大学医学部産科婦人科　○太田　博孝，児玉　英也，福島　峰子
真木　正博

1984年、Aschらにより始められた配偶子卵管内移植法(GIFT)は妊娠率がIVF-ET法と比べて高く、20-37%と報告されている。従って卵管疎通性のある種々の不妊例では極めて有望な治療法と思われる。しかし、現在本邦ではGIFT専用のキットはなく、各施設独自の方法を用いているのが現状である。我々は今回GIFT用キットを開発し、その治療成績を検討したので報告する。

本キットは外套(外径20mm)、卵胞穿刺針、移植用カテーテルからなる。その特徴は穿刺針と移植用カテーテルの外套を統一したもので、これにより同一の穿刺孔から二つの操作を可能にした。卵胞穿刺針は長さ 216mm、外径1.8mm、内径1.0mmのステンレス製で内側をテフロンコーティングしている。移植用カテーテルは長さ216mmのテフロン製のものを用いた。

対象は昭和62年2月から7月までGIFTを施行した10例(11周期)で、その不妊原因は子宮内膜症 4例、ヒューナー不良 2例、男性不妊 2例等である。卵胞発育刺激法はclomiphene-hMG-hCGで行った。得られた卵は非働化患者血清50%を加えた Ham F-10内で採卵終了まで培養した。次に移植用カテーテル内に卵と精子(1×10^5個)を 60μlの培養液とともに吸引し、これを腹腔鏡下に卵管采より 2cm内側に挿入、卵管膨大部に注入した。

穿刺卵胞数は 2-9個、平均4.9個で、採卵数は 1-6個、平均3.3個であり、各卵胞あたりの採卵率は66.7%であった。吸引した卵胞液中に卵のない場合は最高 2回まで洗浄し、計3回吸引した。それぞれの採卵率は 1回目 47.2%、2回目 38.9%、3回目13.9%であった。血小板減少率からみた推定受精率は8例(72.2%)で、うち2例に妊娠が成立した。

本キットの使用により一部卵管周囲癒着のある例を除き、３孔式でGIFT可能となり、その治療成績も良好であった。

1S-16　家兎の卵管内人工授精における精液注入量の検討
(No.50)　日本大学農獣医学部獣医生理学教室　○遠藤　克，芳野　正徳，山海　直
金山　喜一，佐久間勇次

【目的】演者らは、卵管内に直接精液を注入する卵管内人工授精に関する一連の検討を家兎で試み、多くの正常産子が得られることを報告し、IVF-ET、IVF-ETR、GIFTなどと共に不妊症の治療に応用できる可能性を示唆してきた。従来の卵管内人工授精では、種々の濃度に稀釈した精液を一側の卵管あたり50μlずつ注入してきたが、今回は、その注入量について検討し若干の成績を得たので報告する。

【方法】供試家兎は、体重３kg前後の日本白色種40例である。供試家兎に開腹手術を施し、卵管采から卵管内に精液を直接注入し、その１時間後に排卵を誘起するために hCG75iu を投与した。注入した精液は、成熟雄から人工膣法により採取し、BO液で10^0、10^1、10^2および10^3倍に稀釈したものを左右の卵管に２および５μｌずつマイクロピペットで注入した。hCG 投与後30時間目に摘出した卵管を灌流して、卵子を回収し検索した。

【結果】すべての試験区から受精卵を回収することができ、10^0、10^1、10^2および10^3倍に稀釈した精液を用いた試験区の受精率は、２μlの注入ではそれぞれ72.2、36.0、46.7および11.1％であった。また、５μlの注入ではそれぞれ83.3、81.3、76.9および23.8％であった。また、回収率は、78.9～100％の範囲であった。

以上のように、２および５μlと極く微量の精液を注入して受精卵を得ることができた。このことは、卵管内人工授精が、不妊症とくに乏精子症に起因する男性不妊に応用できる可能性を示唆するものである。

1S-2 群　〔1S-21～1S-25〕(No.51～55)

受精・着床II

第1日目〔23日(月・祝日)〕14:04－14:49
ニューグランドホテル　会場S（羽衣 4F）

座長　前田一雄
鳥取大学医学部
産科婦人科学

1S-21 (No.51)　体外受精胚移植術の治療成績に影響する因子について

兵庫医科大学産婦人科学教室　○繁田　実，別所　健史，池田　義和
杉本　幸美，平　省三，香山　浩二
礒島　晋三

体外受精胚移植術(IVF-ER)や配偶子卵管内移植術(GIFT)の治療に際しては、妊娠率向上の為に、複数の成熟卵を得る事が必要である。しかし各治療周期に確実に複数の成熟卵を得る為の卵巣刺激方法を前もって決める事は困難である為、採卵前に卵の成熟度を正確に評価する方法、並びに、その判定基準の確立が重要である。今回、兵庫医科大学産婦人科に於いて、IVF-ERを行なった症例について、採取された卵の形態的成熟度、及び、体外受精後の卵成熟、受精、分割率、さらに、妊娠率と採卵前の各種パラメーターとの相関を分析したので報告する。

対象は1985年 1月より1987年 3月までに、IVF-ERを行なった卵管性不妊症44例、乏精子症 6例、免疫性不妊症20例、適応の重複せるもの 4例である。卵巣刺激、並びに、IVF-ERの方法は既に報告した方法に従った。117回の採卵術を施行したが、この内乏精子症によるものは、13回であった。採卵可能であったのは 113症例で採卵率は97%、胚移植症例は98例で87%、妊娠成功例は16例で妊娠率は16%であった。穿刺卵胞数、採取卵数、受精卵数、分割胚数の総数は、それぞれ 473、294、217、及び 209個で、症例当たりでは、それぞれ4.0、2.5、1.9、1.8個であった。卵胞液量 1ml以下、又は1～2mlの小卵胞よりの卵回収率は、それぞれ27%、42%で、 2ml以上の卵胞よりの62%に比し明らかに低値であった。卵胞液量と成熟卵の比率をみると、1～2mlで成熟率は85%、2～3mlで87%、3～4mlで83%、4～5mlで89%と、各群間に差異を認めないが、5～6mlで95%、6～7mlでは 100%とやや高い傾向が認められた。 hCG投与時点で長径14mm以上の卵胞当たりの血中E_2値と卵の成熟率には相関は認められず、卵胞当たりのE_2値と妊娠率を調べてみると、500～700pg/mlにpeakが認められ、症例当たりのE_2値では1500～3000pg/mlの症例に妊娠が得られた。

1S-22 (No.52)　卵操作におけるマイクロマニプュレーションの応用

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室　○小松　節子，鈴木　秋悦，遠藤　芳広
伊藤　武夫，大柴　葉子，飯塚　理八

〔目的〕初期胚操作に関するマイクロインジェクション法の応用は，細胞膜および核膜の機能解明，細胞分化における細胞質の意義解明，化学物質などの膜透過性および毒性発現の機序解明などに有用な手技である。われわれは，最近，本法を応用して，卵子の成熟機序，ならびに受精卵分割における細胞質の意義を検討した。

〔方法〕動物はICR系マウスを用い，卵胞卵はPMSG投与48時間後に，排卵卵はPMSG-hCG 投与15時間後に，未分割受精卵，2細胞期卵，桑実胚は，雌雄同居 24，48，72時間後に採取した。1）未受精卵の成熟における細胞質の作用を検討する目的で，排卵卵，卵胞卵の細胞質を卵胞卵の細胞質部分へ注入し，3-isobutyl-1-methyl-xanthine（IBMX）含有培養液中で培養し，胚胞消失（GVBD）を観察した。2）受精卵の分割における細胞質の作用を検討する目的で，桑実胚，2細胞期卵，未分割受精卵の細胞質を未分割受精卵の細胞質部分へ注入し，BWW培養液中で培養し，分割状態を経時的に観察した。マイクロインジェクション操作は，1)，2）に共に，マイクロマニプュレーター（成茂MO-102）をセットした微分干渉顕微鏡下にて行い，注入量は，5，10，20plとした。

〔結果〕1）卵胞卵（GV期）へ，排卵卵の細胞質を注入することにより，IBMX存在下でも，GVBD（減数分裂再開）を認めた。2）ICRマウスの未分割受精卵へ，桑実胚，2細胞期卵の細胞質を注入することにより，操作後48時間で，4細胞期に達し（2-cell blockの解除），培養時間の延長によって桑実胚への発育を認めた。

〔結語〕マイクロインジェクション法を用いることにより，初期胚の成熟・分割において，細胞質が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

1S-23 (No.53)　体外受精胚移植法における経腟超音波ガイド採卵法

京都大学医学部婦人科学産科学教室　○矢野　樹理，辰巳　賢一，神崎　秀陽
福田　愛作，松本　央，馬岡　陽
野田　洋一，森　崇英

体外受精胚移植法では，従来の腹腔鏡採卵法に代わって，超音波ガイド採卵法が主として用いられるようになってきた。我々も，新しく開発された経腟超音波プローブを用いて経腟採卵を行い，これまでに3例の妊娠に成功した。そこで経腟超音波ガイド採卵法の有用性を腹腔鏡採卵法と比較検討したので報告する。対象は1986年2月より1987年7月までに当科において腹腔鏡採卵を受けた患者24人（27周期）および経腟超音波ガイド採卵を受けた患者39人（50周期）で，その平均年齢及び平均不妊期間はそれぞれ33.5才，32.5才及び8.3年，7.0年であった。腹腔鏡採卵は，腰椎麻酔または全身麻酔下に100％CO_2にて気腹して行った。経腟超音波ガイド採卵には，発振周波数5MHzの経腟プローブおよび超音波断層装置 RT-3000（横河メディカル社製）を使用し，静脈麻酔下に17Gステンレス製採卵針にて経腟採卵を行った。平均手術時間は，腹腔鏡採卵では59.3分，経腟超音波採卵では25.4分であった。卵胞穿刺成功率は，腹腔鏡採卵では59.3％/周期，51.3％/卵胞であり，経腟採卵では94.0％/周期，68.1％/卵胞であり，一周期当り前者で2.0個，後者で3.2個の卵が回収できた。卵成熟率は前者が50％なのに対し後者は87.5％であったが，その後の受精率，分割率には差が認められなかった。腹腔鏡採卵周期に合計9例の胚移植を行ったが，妊娠例を得られなかったのに対し，経腟超音波ガイド採卵周期では合計40例の胚移植により3例の妊娠が得られた。経腟超音波採卵時の副作用としては，数例に軽度の下腹痛及び小血腫を認めたが，感染や血尿，輸血を必要とするような重篤な腹腔内出血などは認められなかった。このように経腟超音波ガイド下経腟採卵法は，その操作が簡便で多くの利点を有し，副作用も少ないことから体外受精胚移植法の採卵法として極めて有用な方法であると考えられた。

1S-24 (No.54)　超音波下採卵法を用いた体外受精・胚移植とその成績

山形大学医学部産科婦人科学教室　○斎藤　英和，佐藤　文彦，平山　寿雄
斎藤　隆和，楊　美貴，広井　正彦

体外受精－胚移植は卵管性不妊症の治療法として普及してきた。当初その採卵法は腹腔鏡による採卵が主流であったが，1982年Lenzらによって超音波下採卵が紹介されるに至り，その手術侵襲も腹腔鏡に比較し軽度のため急速に普及した。当科においても昭和61年11月より，昭和62年6月までに28周期に超音波下採卵法を用いて体外受精－胚移植を行った。卵胞発育刺激方法は，clomid＋hMGとhMG単独の2種類を用い，hMG中止は第2番目に大きい卵胞直径が18㎜を越えた時点とし，hCG 10,000単位を筋注し34時間後に採卵手術を行った。採卵法のうちわけは，経尿道的採卵10例，経腟的採卵14例，経腹的採卵1例，経尿道と経腟的採卵2例，経腹と経腟的採卵1例であった。このうち胎児心拍を確認し得た妊娠は計5例（17.8％）であり，経尿道的採卵で3例（30％），経腟的採卵で2例（14％）であった。全採卵数は3.0±0.3（平均±標準誤差）であり，経尿道的採卵では3.3±0.5，経腟的採卵では3.1±0.3個であった。また成熟卵の数は全体で2.0±0.2個であり，経尿道的採卵で2.3±0.5，経腟的採卵で2.1±0.3個であった。また精液所見は全体で精子数73±11×10^6/㎖，運動率63±2.9％であり，個々の群においても有意な差を認めなかった。胚移植は媒精後約40時間後に行ったが，すべて4細胞から8細胞期であり，全体で1.7±0.2個胚移植し，経尿道的採卵では2.1±0.4，経腟的には1.9±0.3個胚移植した。また妊娠群と非妊娠群に分けると，全採卵数では妊娠群3.2±0.8，非妊娠群では2.9±0.4個であり，成熟卵数は妊娠群で2.8±0.7個，非妊娠群で1.7±0.2個であった。また胚移植数において妊娠群で2.4±0.4，非妊娠群で1.7±0.2個であった。以上より，超音波下における各種採卵方法の間において，採卵数，妊娠率に差はなく，卵巣到達に一番近い方法であればどの方法を用いてもよいと考えられた。また，妊娠群は非妊娠群に比較し，全採卵数，成熟卵数，胚移植数とも高い傾向にはあるが有意な差ではなかった。

1S-25　体外受精・胚移植時の超音波採卵の総合的評価
(No.55)　— 各種探触子を用いた成績の比較検討 —

鳥取大学医学部産科婦人科　○寺戸　博文，岩部　富夫，関島　秋男
谷川　正浩，戸田　稔子，和田　省
菊川　章仁，見尾　保幸，前田　一雄

体外受精・胚移植の為の超音波採卵は広く普及し長近では経腟用探触子を用いた経腟採卵法も実施可能となつてきた。今回我々は、走査法の異なる数種の探触子を使用する機会を得たのでそれらの探触子を用いた採卵成績及びその後の受精率、分割率に関し比較検討を加えたので報告する。当科不妊外来通院中の体外受精・胚移植の適応となつた46症例99周期を対象とし、使用した穿刺用探触子は経腹採卵用としてリニア探触子（3.5MHz，Yokogawa）で、経腟採卵用としては、電子セクタ探触子（5MHz，Yokogawa）、リニアコンベックス探触子（5MHz，Aloka）、及びメカロカルセクタ探触子（7.5MHz，Ausonics）である。各種探触子を用いた採卵成績は、経腹採卵ではリニアで94.2%/cycle、経腟採卵では、電子セクタで100%/cycle、リニアコンベックスで95.5%/cycle、さらにメカニカルセクタで100%/cycleと良好な成績が得られた。また受精率においても採卵法による差は認められなかつた。また、採卵時の副作用は軽微で一過性であつた。しかし、当科におけるIVF—ETの妊娠例3例は、いずれもリニア探触子による経腹採卵によつて得られており、他の採卵法による妊娠例はまだないIVF—ETの採卵法として超音波採卵は、機種の違いによる差違はほとんどなく、卵胞の存在する位置に応じて経腹・経腟採卵を使い分けることにより極めて安全かつ簡便に行え、その有用性は確立されたと考えられる。

1T-1 群　〔1T-11～1T-15〕（No.56～60）

受精・着床III

第1日目〔23日(月・祝日)〕13:10－13:55　座長　遠藤　克
ニューグランドホテル　会場T（宝生 3F）
日本大学農獣医学部
獣医学科獣医生理学

1T-11 (No.56)　精子の顕微注入による受精ならびにその胚発育に関する研究

京都大学農学部家畜繁殖学研究室　○細井　美彦，内海　恭三，入谷　明

哺乳動物の正常な受精は、精子の細胞膜と卵子の細胞膜が融合して、精子の構造物が卵細胞質中に取り込まれる。この膜融合こそが卵子の細胞質を活性化させ、雄性前核と雌性前核への変化を促進する。本研究は、この膜融合を介さない顕微操作による精子注入で得られた卵子の発育能を調べた。材料と方法；本研究に用いられた卵子と精子は、性成熟した日本白色種家兎から得られた。FSHとhCGで過排卵された卵子を卵管からBO液（Brackett and Oliphant, 1975）で回収し、0.2%ヒアルロニダーゼで卵丘細胞を除去して実験に供した。また精子は、精巣上体尾部から生理食塩水で潅流で回収し、10%ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ；精子が顕微注入針に付着しないよう、更に、注入する液量を制御し易いように粘性を上昇させる）を含む生理食塩水で希釈し実験に供した。顕微注入針は、1.5㎜のマイクロガラス管を微小電極作製機で、外径6-8um、内径4-6um、に引き延ばし、更に研磨機で砥ぎ、針先に３０度の角度を与え実験に供した。この針を成茂製のマイクロマニピュレーターにセットし精子の顕微注入を行った。精子を非常に弱い力の吸引で顕微注入針の先端に保持し、注入による損傷によって卵子の発育が損なわれないよう注意して、スポット中の保定された卵子に注入した。８３個の注入卵子の内、注入後５時間で６３％の卵子が生き残り、その内で４６％に前核がみられた。更に２４時間培養したところ、前核期を示した２４個の卵子の５０％が２－４細胞期に達していた。そこで、その内６個の発育卵子を偽妊娠家兎の卵管に移植したところ、１匹の産子を得た。以上の結果から、無処理の精巣上体尾部精子が卵細胞質で分化、発生能を持つこと、および、膜融合を介さない受精卵子においても胚の発育並びに産子を得ることが可能であることが示された。

1T-12 (No.57)　ウサギ精子のハムスター卵子内へのマイクロインジェクションによる受精

日大農獣医学部家畜繁殖　○佐藤　嘉兵，金田　秀貴

我々はすでにウサギ卵子の細胞質内に精子頭部をマイクロインジェクションにより注入し、以後その卵子をblastocyst stageにまで発生させることに成功した。透明帯を除去したハムスター卵子に異種精子が進入する性質を利用して精子の受精能力を検定するハムスターテストが汎用されている。しかし、運動性が微弱かもしくは消失している精子はこの方法が使用できない。そこで本実験では強制的に運動性を消失させた精子をハムスター卵子内に注入して、その後の形態的変化を観察して、受精の成立の有無について検討した。方法：ウサギ精子を培養液（ｍＴＡＬＰ）中に浮遊させこれを－２０℃に静置して凍結した。ハムスター卵子はＰＭＳＧ－ｈＣＧ処理による過排卵誘起によって得た。卵子内へ精子核注入はマイクロマニピュレイターを用いて行った。精子注入後、卵子はCO_2 培養器内で培養した。培養後、種々の時間に卵子を位相差顕微鏡を用いて観察を行った。結果：注入された精子は３０分以内に頭部の膨化を開始した。注入後１時間では、ほぼ３５％の卵子に精子の頭部膨化が観察された。そして３時間後では精子頭部膨化及び雄性前核形成を示した卵子は各々３３％前後であった。注入後５時間目では約１５％の卵子に雌雄前核の融合がみられた。そして６７％の卵子に膨化あるいは雄性前核形成がみられた。

1T-13 (No.58) 卵子内精子注入 Microfertilization の基礎的研究

東海大学医学部産婦人科 ○松井 素子，井上 正人，淡路 英雄
小林 善宗，本田 育子，藤井 明和
日本大学農獣医学部家畜繁殖学教室 佐藤 嘉兵，金田 秀貴

妊娠が成立するためには、精子に受精能力 fertilizing ability のあることが必要かつ絶体的な条件である。精子の受精能力は Ca ionophore A23187 を用いた zona-free hamster egg sperm penetration test(ZSPT)により、ほぼ正確に判定できるようになった。我々はこれまで約2000例の不妊患者に ZSPT を施行し、その有効性を確認している。男性不妊、とくに乏精子症の大部分は精子受精能力異常を合併している。なかでも ZSPT 陰性(0%) すなわち受精能力なしと判定される症例は最も深刻である。このような症例に対しては、AIH やGIFT も全く無効であり、種々の薬物療法を行っても、そのほとんどが ZSPT上受精能力の改善をみない。最近、受精能力障害を伴う男性不妊に対する究極の治療法として、卵子内精子注入 microfertilization が注目されている。これは、micromanipulator を用いて顕微鏡下に 1 個の精子を卵子内に注入し、人工的に受精させようとする全く新しい試みである。microfertilization では精子数はごく少なくてすみ、しかし精子の運動性は全く問題にならない。したがって、無精子症を除く男性不妊のほとんどが、理論的には microfertilization の適応となりうる。実験的には、佐藤ら(1987) がすでに家兎を用いて microfertilizationによる妊娠、分娩に成功している。
我々は、microfertilization の臨床応用を目的に、その基礎実験を開始した。今回はその第 1 歩として、ヒト正常精子のハムスター卵子内注入を試みた。精子は ZSPT に用いた、受精率100%のものを冷凍保存後使用した。ハムスター卵子は hCG 注射後 15～16時間で採取し、0.1% hyaluronidase にて顆粒膜細胞を除去してから実験に供した。micromanipulator (ナリシゲ) を用いて、2～3 個の精子を卵子内に注入し、2 時間後に観察した。まだ低率ではあるが、卵子内に膨化した精子頭部が確認された。

1T-14 (No.59) 体外受精胚移植法を施行した精子不動化抗体陽性例の検討

徳島大学医学部産科婦人科学教室 ○大頭 敏文，森 一正，植田 敏弘
漆川 敬治，安井 敏之，板東 律雄
坂本 康紀，東 敬次郎，苛原 稔
山野 修司，鎌田 正晴，青野 敏博

〔目的〕従来，抗精子抗体による不妊症患者に対する治療法として，コンドーム療法，ステロイド療法，反復人工授精法などが試みられてきた。しかし，いずれの方法も殆ど有効性が認められず，有効な治療法の確立が望まれている。我々はヒト卵透明帯を標的とした精子貫通試験を用いて，精子不動化抗体の受精阻害作用を明らかにし，免疫学的不妊症発症機序の一端を解明した。 今回，体外受精胚移植法（ＩＶＦ－ＥＴ）を施行した精子不動化抗体陽性例につき検討を加え，臨床的に精子不動化抗体の受精阻害作用を明らかにすることができたので報告する。
〔対象と方法〕現在，当院では両側卵管閉塞による不妊婦人にＩＶＦ－ＥＴを施行しており，今回検討を加えた症例もすべて両側卵管閉塞症例である。精子不動化抗体が陽性であった以外は男性因子，内分泌異常等の受精に影響を及ぼし得ると考えられる因子は認められなかった。ＩＶＦ－ＥＴは，通常のプロトコールに従い，特別な前処置は行わなかった。培養液には患者本人の血清あるいは臍帯血清等のDonor血清を添加し，各々の場合につき受精率を比較検討した。
〔結果〕患者本人の血清を使用した 3 例 4 周期では，得られた 8 個の成熟卵のうち受精したのは 4 個であり，その受精率は50％と低率で，精子不動化抗体陰性群の受精率（82.2％）との間に有意差を認めた（$p < 0.05$）。特に高い抗体価の場合，受精卵を得ることはできなかった。患者本人の血清に代えて，Donor血清を用いた 3 例 3 周期では，得られた成熟卵 7 個すべてが受精し（受精率 100 ％），さらに 1 例の妊娠例が得られた。
〔考察〕以上の成績は臨床的にも精子不動化抗体の受精阻害作用を明らかにしたものであり，さらにその治療法として精子不動化抗体陰性血清を用いたＩＶＦ－ＥＴの有用性が示唆された。

1T-15 (No.60)　乏精子症患者の体外受精における運動良好精子回収法の検討

徳島大学医学部産科婦人科学教室　○東　敬次郎，加川　俊明，板東　律雄
春名　充，山野　修司，中山　孝善
松下　光彦，青野　敏博

【目的】体外受精・胚移植（IVF－ET）では運動良好精子の選別法としてSWIM UP法が繁用されているが，層積する培養液量や培養時間とSWIM UPで回収される精子の性状との関連については充分検討されていない。今回我々は精液が不良の場合のSWIM UPで，層積培養液量および培養時間が回収精子の性状に及ぼす影響を検討したので報告する。【方法】精子無力症患者3例，乏精子症患者33例の精液を実験に供した。培養液は7.5％のヒト血清またはヒト臍帯血清を含むWhittingham's T6液を用いた。液化精液を0.6mℓずつ試験管（Falcon No. 2003）に分注した後，培養液1.8mℓを加え2回遠沈（×200g，5分間）洗浄した。培養液を層積し37℃で培養した後，最上層の0.3mℓを採取し，回収した精子の運動良好精子濃度を調べた。検討した層積培養液量は，0.5，1.0，1.5，2.0，2.5および3.0mℓ，培養時間は15，30，60，90，120，180，240および300分である。またIVF－ET患者17人では回収運動良好精子濃度および原精液の運動率と受精，分割状態の関連について検討した。【成績】①培養時間を60分間とした時，回収運動良好精子濃度は層積培養液量が0.5mℓの時最も高く，1.0mℓ以上では著明に低下した。②層積培養液量を0.5mℓとした時，各症例で回収運動良好精子濃度がピークを示すのは，SWIM UP時間が60分の時が最も多く（42.1％），次いで30分の時が多かった（31.6％）。③層積培養液量を0.5mℓとした時，非運動精子の層積培養液内への混入は培養時間を60分以上とすればかなり防止できた。④回収運動良好精子濃度が20×10^4/mℓ未満または原精液の運動率が20％未満の時，媒精した成熟卵の大部分が受精も分割もしなかった。【結論】①乏精子症患者では層積培養液量0.5mℓ，培養時間60分間の条件で乏精子症患者の精子をSWIM UPさせたとき，最も効率的に運動良好精子を回収することができる。②原精液の精子運動率が20％未満またはSWIM UP後に回収した運動良好精子濃度が20万/mℓ未満の時，媒精した成熟卵の大部分が受精しないことが判明した。

1T-2 群　〔1T-21～1T-26〕（No.61～66）

受精・着床Ⅳ

第1日目〔23日(月・祝日)〕13:55－14:49
ニューグランドホテル　会場T（宝生 3F）

座長　森　崇英
京都大学医学部
産科婦人科学

1T-21 (No.61)　体外受精・胚移植法における内因性 LH サージによる採卵と hCG 投与による採卵との比較

京都大学医学部婦人科学産科学教室　○辰巳　賢一，矢野　樹理，神崎　秀陽
松本　央，馬岡　陽，福田　愛作
高井　一郎，泰井　俊造，野田　洋一
森　崇英

我々は，体外受精・胚移植法における採卵を，原則としてhCG投与により行っているが，hCG投与前に内因性LHサージを認めた症例には内因性LHサージによる採卵を行っている。今回我々は，内因性LHサージによる採卵群と，hCG投与による採卵群とを比較検討した。
【対象および方法】 昭和62年5月より7月の間に当科にて体外受精・胚移植を受けた21名を対象とした。卵胞刺激は，Clomid－HMG法で行い，月経周期8日目より卵胞径を計測すると共に，12時間毎に採血し，RIA法によりEstradiolならびにProgesterone，EIA法（持田，MS-8001）によりLHの測定を行った。主席卵胞径が18mmを越えた日にHMG投与を中止し，原則として最終HMG投与の52時間後にhCGを投与，その36時間後に経腟採卵を行った。hCG投与前に内因性LHサージが起こった症例にはhCG投与を行わず内因性LHサージの推定開始時刻の36時間後に経腟採卵を行った。
【結果および考察】 21例中9例が内因性LHサージによる採卵，12例がhCG投与による採卵であった。hCG投与群においても，7例にhCG投与後9時間以内に，2例にhCG投与後9時間から36時間の間に内因性LHサージを認め，hCG投与によってもLHサージが抑制されない場合が多い事が判明した。症例あたりの平均採取卵数，卵あたりの受精率，卵割率，平均移植卵数はそれぞれ，内因性LHサージによる採卵群で1.9個，77%（13/17），77%（13/17），1.4個，hCG投与群で3.6個，81%（35/43），70%（30/43），2.6個で，採取卵数はhCG投与群の方が多く，受精率，卵割率には差がなかった。妊娠は2例で，共に内因性LHサージによる採卵例であった。

1T-22 (No.62)　体外受精―胚移植治療における Estradiol 変化を中心に評価した卵巣機能（卵胞発育）におよぼす各種因子の研究

群馬大学産婦人科　○土屋　清志，関　守利，伊藤　理廣
伊吹　令人，五十嵐正雄

体外受精－胚移植における成功率を向上させるためには、成熟卵を多く採取する必要がある。Clomid+hMG/hCG，hMG/hCGの卵胞刺激を行っても卵胞発育が悪い症例が認められる。今回、体外受精－胚移植の卵胞刺激時に卵巣機能（卵胞発育）におよぼす因子を解明する目的で，1患者の年齢、2外性子宮内膜の合併、3卵巣周囲癒着、4卵巣の数、5卵巣手術の既往、6卵巣嚢腫の合併症の各種因子について検討した。Estradiolの変化、DAY 0（hCG投与日）のEstradiolの値，発育卵胞数、発育卵胞あたりのEstradiol値、採卵数、採卵率、分割率の項目により卵巣機能を評価した。年齢の影響を見るうえで、患者を25歳以下，26歳以上は5歳おきに40歳まで，41歳以上の5群に分けて、各項目を比較したところDAY 0におけるEstradiol値に差を認めた。外性子宮内膜症の存在する症例ではDAY 0におけるEstradiol値、卵胞発育数、採卵率、数においても低下を認めた。卵巣癒着の影響をみるために、卵巣は存在するものの，100％癒着してpreliminary laparoscopy時に卵巣が観察されない症例（N＝13）とまったく癒着の存在しない症例（N=49）を比較した。卵胞発育数，DAY 0におけるEstradiol値に両者の間に有意差を認めた。卵巣の数は片側卵巣を切除した症例と両側卵巣が存在する症例でも、卵胞発育数，DAY 0のEstradiol値に有意差を認めた。卵巣嚢腫合併症例ではDAY 0のEstradiol値、卵胞発育数、採卵数に有意差を認めた。以上の結果から、年令、子宮内膜症、卵巣周囲癒着、卵巣既往手術、卵巣数、卵巣嚢腫合併が卵胞の発育に影響を与える因子であることが明らかとなった。さらに卵巣手術の既往のある症例については、卵巣手術の方法や残存卵巣の程度と卵胞発育の相関についても検討したので報告する。子宮内膜症と癒着は腹腔鏡施行時に診断されるため、超音波採卵が主流となった現在でも，preliminary laparoscopyは必要である。

1T-23 (No.63) 体外受精—胚移植における卵胞液 estradiol 濃度即時測定による受精能判定の試み

東京歯科大学市川総合病院産婦人科 ○原 利夫，小田 高久，吉村 慎一
松本 千秋，矢作 みき，河野 八朗
原 澄子，泉 康史，大野虎之進
慶応義塾大学医学部産婦人科 牧野 恒久，飯塚 理八

体外受精－胚移植（IVF—ET）において，卵胞液 estradiol(E_2) 濃度と採取卵の成熟度，受精能が相関することを，我々は既に報告した。今回，卵胞液採取後直ちに高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いて卵胞液 E_2 濃度を測定し，迅速に採取卵の状態をとらえることを試みたので報告する。

東京歯科大学市川総合病院において，卵管性不妊を適応として IVF を行った 59 症例（全例精液所見は正常），78周期における明らかな異常卵，閉鎖卵は除いた卵が採取された 200 個の卵胞を対象とした。全例自然排卵を有しており，過排卵刺激には clomiphene-hMGを用い，採卵の時期は全例 hCG 投与により決定した。採取卵は直ちに実体顕微鏡下で成熟度を判定するとともに、採取卵胞液の E_2 濃度をHPLCにて測定した。採取卵 200 個のうち，149 個（74.5％）が受精し，73 周期に ET を行い 11 例が妊娠した。卵胞液 E_2 濃度は、受精卵の採取された卵胞では 933.4±29.9(mean±SE) ng/mℓ であり，未受精卵卵胞では 830.9±50.6 ng/mℓ であった。また形態学的に成熟と判定された卵の卵胞液 E_2 濃度は 927.5±28.2 ng/mℓ であり，未成熟と判定された卵の卵胞では 832.5±61.2ng/mℓ であった。成熟卵の受精率は 76.6％(121/158 個)，未成熟卵の受精率は 66.7％（28/42 個）であった。卵胞を採取卵の形態学的成熟度によらず卵胞液 E_2 濃度により，低濃度群（～600ng/mℓ)中濃度群（600～1200ng/mℓ)高濃度群（1200～1800ng/mℓ）に分けた場合，受精率は各々 64.3％（27/42 個）76.2％（93/133個）80.6％（29/36 個）であり，卵胞液 E_2 濃度と採取卵の受精率に相関が認められた。

以上より，卵胞液 E_2 濃度は採取卵の受精能を良く反映していることが明らかになった。今後 IVF において，採卵時に直ちに卵胞液 E_2 濃度を測定し，前培養の時間を決定することにより，受精率を向上させる可能性があることが示唆された。

1T-24 (No.64) 性ステロイドホルモン全自動分析装置の臨床応用
体外受精－胚移植における卵胞液ステロイド濃度と卵割率の比較検討－

岡山大学産科婦人科学教室 ○名越 一介，林 伸旨，鈴木 康之
新谷 恵司，林 耀庭，清水 健治
占部 清，関場 香

（目的）体外受精－胚移植(IVF-ET)における採卵時の卵胞液中ステロイド濃度と採卵された卵の成熟度あるいは受精後の卵分割との関連は興味あるところである。そこで今回我々の開発した高速液体クロマトグラフに電気化学検出器および紫外線検出器を組み合わせた性ステロイドホルモン全自動direct assay法により卵胞液中のestradiol(E_2)，estrone(E_1)，progesterone(P)，17α-hydroxyprogesterone (17-OHP)，20α-hydroxyprogesterone (20-OHP)，Δ_4-androstenedione(A)を一斉分析し卵割の成否との関連を検討した。（方法）当科に於て昭和61年3月から62年4月までにIVF-ETを施行した8症例9周期のうち卵を得た卵胞液20検体を用いた。卵胞刺激法は全例周期3日目よりHMG 150 IU連日投与し，最大卵胞径が平均16～18 mmに達した時点で中止し，hCG 10000 IUを投与し，経腹的超音波ガイド下に採卵した。（成績）卵割に至った卵胞液(n=6) 中の各ステロイド濃度は，E_2; 0.44±0.19ng/μl，E_1; 0.03±0.01ng/μl，P; 5.85±1.24ng/μl，17-OHP; 0.85±0.32ng/μl，20-OHP; 0.14±0.04ng/μl，A; 0.19±0.04ng/μlであった。一方，卵割に至らなかった卵胞液(n=14)中の各ステロイド濃度はE_2; 0.47±0.22ng/μl，E_1; 0.02±0.01ng/μl，P; 6.07±1.77ng/μl，17-OHP; 1.25±0.86ng/μl，20-OHP; 0.12±0.07ng/μl，A; 0.12±0.06ng/μlで，いずれも両者間に有意差を認めなかった。しかし卵胞液中のE_2，Pの総量（ステロイド濃度×吸引卵胞液量）を比較すると，卵割群E_2; 1.17±0.74μg，P; 14.93±7.64μgに対し非卵割群E_2; 1.58±0.63μg，P; 25.35±12.62μg と非卵割群でやや高値を示した。吸引卵胞液量6ml以上の卵胞は8/20例存在したが，採取卵が卵割に至ったのは0/8例だった。（結語）性ステロイドホルモン direct assay法は約1時間でプロフィール分析が可能であり，今後もIVF-ET等に応用したい。

1T-25 (No.65) IVF-ET 時の採卵法に関する検討

鹿児島大学産婦人科

○福元 清吾，竹内 一浩，森 明人
山元 慎一，堂地 勉，有馬 直見
永田 行博

体外受精・胚移植(IVF-ET)は、一人の患者が妊娠するには頻回の採卵が必要である。そのために一連の操作が簡易化されることが必須である。IVF-ETの操作の中で最も手間のかかるのは採卵である。われわれは腹腔鏡採卵、経膀胱採卵、経腟採卵とアプローチの方法をかえてきた。今回この3つの採卵法を比較検討した。

対象は昭和61年より昭和61年7月までの腹腔鏡下採卵9例、昭和61年6月より昭和62年2月までの経膀胱採卵(東芝90-A、3.5MHz)13例、昭和62年2月から現在までの経腟採卵(横河 RT-3600、5MHz)17例である。穿刺卵胞数、卵回収、受精率、採卵に要した時間等検討した。排卵誘発法は一貫して clomiphen + hMG + hCG であり首席卵胞が16～18mmでhMG中止し、40～50hr後hCG5000IU筋注し、30～36hrで採卵した。穿刺卵胞数は腹腔鏡、経膀胱、経腟でそれぞれ、3.3±1.41、2.7±1.13、6.5±0.41個であった。卵回収はそれぞれ平均で0.4、0.8、3.6個/患者であった。受精率はそれぞれ50%、80%、74%/卵であった。採卵に要した時間は経腟が最短で平均20分であった。

以上より経腟採卵は卵胞が明瞭に identify でき、至近距離にあるため採卵法としては、最もすぐれた方法であると言える。かつ侵襲の少ない方法である。

1T-26 (No.66) 体外受精・胚移植における卵巣片側例の検討

大阪医科大学産科婦人科学教室

○太田 栄，宮崎 和典，杉山 修成
辻 吉範，福田 吉彦，奥田 弘賢
片山 昌子，杉本 修

卵管性不妊により体外受精，胚移植(IVF-ET)の適用となる例では，附属器の器質的病変で，卵巣を一例摘出した卵巣片側例も少なくない。このような卵巣片側例に対する卵巣刺激法の効果，影響については，未だ明らかでない。そこで，当科でIVF・ETを意図した9例13週期につき，その臨床経過，内分泌動態につき検討した。卵巣刺激法としてはclomid-HMG周期を用いた。すなわち，月経周期5日目よりclomid 100mg/day 5日間，D6，8，10以降はHMG 150 iu/day 連日投与した。最大卵胞径18㎜でHMG中止し，20㎜でHCG 5000 iu投与し，35時間後に採卵した。対照としては，両側卵巣を有するIVF・ET症例とした。このうち4例5周期が卵胞発育が不良の為に採卵を中止し，cancel rateは44.4%(症例)，38.5%(周期)と高率であった。採卵を施行した5例8周期では，周期あたり穿刺卵胞数2.8個，回収卵数1.8個，回収率60.9%であった。受精率66.7%で，対照と差はなかったが，周期あたり受精卵数1.3個，移植胚数1.1個と少なかった。妊娠は，1例1周期のみであった。

以上より，片側卵巣例では，発育卵胞数の減少から，採卵数の低下，ひいては移植胚数の減少に至る例が多いこと，また，卵胞発育不良例も多く，卵巣の手術に際しては，出来る限り保存的に行うことが重要であると思われた。

1U-1 群　〔1U-11～1U-16　(No.67～72)

受精・着床V

第1日目〔23日(月・祝日)〕13:10－14:04　座長　富永敏朗
ニューグランドホテル　会場U（白扇 2F）
福井医科大学
産科婦人科学

1U-11 (No.67)　Early Pregnancy Factor (EPF) の出現機序に関する検討
— Platelet Activating Factor：PAF との関係について —

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室　○伊藤　仁彦，境田　通泰，吉田　丈児
名取　道也，森定　優，飯塚　理八

【目的】 妊娠超早期の受精卵と母体間のシグナルの一つとして，early pregnancy factor（EPF）が知られており，その有用性については我々がすでに報告してきた通りである。しかし，その出現機序・生物学的意義および生化学的特性についてはいまだ不明の点が多い。
近年，体外受精・胚移植後の母体末梢血中血小板が超早期より減少し，胚の予後を反映するとの報告がある。今回我々はEPFの出現機序について検討するために，platelet activating factor（PAF）をマウス腹腔内に投与しEPF活性の測定を行い若干の知見を得たので報告する。
【方法】 合成PAF 5㎎を無水エタノール5㎖に溶解し，さらに0.25％BSA加PBSで0.01ng PAF/μl PBS－BSAの濃度に希釈した。マウスはBALBマウスを用い，コントロール群にはPBS－BSA，テスト群には1ng－5ngのPAFを腹腔内に投与し，1時間後心腔穿刺採血し，1時間室温放置後血清分離し56℃，30分間の非働化の後，測定に用いた。
EPF活性測定は，従来の我々の方法に従った。
【結果および考察】 オスマウス群およびPAF非投与メスマウス群においてはEPF活性が検出されず，PAF投与メスマウス群においてはEPF活性DV2－3が検出されたが，各PAF投与量においてEPF活性強度に差は認めなかった。
これまで，EPFの出現機序については卵管・卵巣の関与等諸説が報告されているが，PAF投与によりEPF活性を検出し得たことより，EPF出現機序についてケミカルメディエーターを介した新たな解明に期待が持たれる。

1U-12 (No.68)　培養液中カリウム濃度のマウス初期胚発生に及ぼす影響

鳥取大学医学部産科婦人科　○和田　省，岩部　富夫，関島　秋男
谷川　正浩，寺戸　博文，戸田　稔子
菊川　章仁，見尾　保幸，前田　一雄

目的）体外受精・胚移植に使用されている培養のカリウム（K）濃度は1mMから6mMの範囲内にあるが、これに比較して、報告されているヒト卵管液中K濃度は非常に高い。これまで培養液中K濃度の初期胚発生に及ぼす影響についての報告は少なく、また一定の見解も得られていない。今回、着床前マウス1細胞胚及び2細胞胚培養を使い培養液中K濃度の胚発生に及ぼす影響を検討した。
方法）ICR及びF1（C57BL×CBA）メスマウスを過排卵処理し、HCG注射よりそれぞれ48時間及び24時間後に卵管内より2細胞胚及び1細胞胚を採取した。培養液はBWWを使用し、NaClとKClを置換する事により 1.2，2.4，4.2，6.0mMの4種及びヒト卵管液中K濃度として7.7mM，マウス卵管液中K濃度として17.8mMの計6種を検討した。1細胞胚は96時間、2細胞胚は72時間培養しExpanded Blasto cyst (EB) への発生率を示標とした。
結果）2細胞胚を用いるとEBへの発生率はK濃度1.2，6.0mMで高く、K濃度が7.7，17.8mMと上がるにつれEBへの発生率は低下した。1細胞胚培養では、K濃度6.0mMでEBの発生率は最も高く、その他の濃度においては、EBへの発生率は抑制された。したがつて、K濃度6.0mMが、マウス初期胚発生に最も適している事が示唆された。

1U-13 (No.69)　着床前マウス胚培養によるヒト体外受精用培養液に関する保存方法の検討

島根医科大学医学部産科婦人科学教室　○吉野　和男，草刈万寿夫，山崎　裕行
高橋健太郎，北尾　学

ヒト体外受精・胚移植に用いられる培養液は施設により異なり，その保存方法も異なっているのが現状である．そこで，今回，マウス 2 cell 胚培養により代表的な培養液に関して，その保存方法，保存期間について検討を加えたので報告する．検討した培養液は Ham's F 10, Whittingham's T 6, mBWW の 3 種類であり，これに臍帯血清 10% を加えた．培養液の保存方法は，冷蔵と冷凍に分け，冷蔵は 1 日，3 日，7 日，10 日，20 日，30 日で，冷凍は 7 日，10 日，30 日，60 日とした．過排卵処理した ICR マウスより得られた 2 cell 胚を 5%，CO_2 in air，37℃ で培養後，4 cell，Morula，Blastocyst，Hatching blastocyst の発生率を比較検討した．

結果は，各種培養液間で Blastocyst の発生率を比較してみると Ham's F 10 は 54.7% と Whittingham's T 6，mBWW に比べて低い発生率であった．保存方法・期間では，冷蔵保存の場合，各種培養液共に 20 日までは非保存液とあまり差がなく比較的良好な発生率であったが，30 日では発生率は有意に低率となった．冷凍保存では 60 日まではほとんど同様な発生率であった．以上のことより，着床前マウス胚培養では，培養液は Whittingham's T 6, mBWW が良好な結果を示しており，保存方法では 20 日までは冷蔵保存が良いと思われるが，それ以上の期間の場合は冷凍保存が望ましいと思われた．

1U-14 (No.70)　マウスにおける経頸管的卵移植の検討

国立金沢病院産婦人科　○本保　喜康，瀬戸　俊夫，山田　武法
由田　譲，高邑　昌輔

動物ではウシに於いてのみ、経頸管的卵移植技術が確立されている。従って経頸管的卵移植実験を行うにはウシを用いると良いが、ウシは動物実験に適していない。そこで一般的な実験動物であるマウスにおける経頸管的卵移植技術の確立を目指した結果、最良の条件で移植した場合には 101 個の卵のうち 61 個（60%）が正常に着床した。次に、経頸管的に子宮内に移植されたマウス卵が、マウスの子宮から受ける影響を調べる目的で、種々の条件下で卵を経頸管的に移植した。即ち、交尾日を 0 日として 2 ½ 日のマウスから採取した桑実胚48個を、1 ½ 日の偽妊娠マウスに移植した場合には、卵は全く着床しなかった。また 3 ½ 日のマウスから採取した胚盤胞を 2 ½ 日の偽妊娠マウスに移植した場合には前述の最良の結果を得た。この時には、卵を子宮口近傍の子宮内腔に移植したにもかかわらず、卵は子宮口から子宮角部近くまで整然と着床した。さらに 3 ½ 日のマウスから採取した胚盤胞を 3 ½ 日の偽妊娠マウスに移植した場合には、12個（13%）の卵が着床したが、子宮口の近傍に移植された卵はその近くに集中して着床する傾向が認められた。次にインジゴカルミンで着色した培養液 1 ml を 1 ½ 日、2 ½ 日及び 3 ½ 日の偽妊娠マウスの子宮内へ経頸管的に注入して観察したところ、1 ½ 日、2 ½ 日、3 ½ 日の順にその培養液を腟へ排出する傾向が小さくなっていた。以上の実験結果を総合すると、1) 1 ½ 日の偽妊娠マウスの子宮内に経頸管的に移植された卵はやがて腟へ排される傾向にあり、2) 2 ½ 日の偽妊娠マウスに経頸管的に移植された卵は、子宮角部近傍にまで配分された上で着床し、3) 3 ½ 日の偽妊娠マウスでは移植された卵を子宮内に適当に配分する機能が充分ではない、などの諸点が明らかになった。即ち、経頸管的に移植された卵に対する子宮の反応は、交尾後の時期によって大きく異っていることが示された。この点はヒトの卵移植においても考慮しておくべきであろうと思われた。

1U-15 (No.71) マウス卵胞卵（排卵直前卵子）の新生仔への発生能に及ぼす卵子前培養の効果について

順天堂大学医学部共同病理研究室　○中潟　直己
越谷市立病院産婦人科　田中　温

＜目的＞　前回（第３１回日本不妊学会），私たちは排卵直前のマウス卵胞卵を授精前一定時間前培養すると卵子の受精能および胚盤胞への発生能が飛躍的に向上することを報告した。今回は排卵直前のマウス卵胞卵の新生仔への発生能に及ぼす卵子前培養の効果について，体外受精および受精卵移植によって検討し，さらに得られた産子の繁殖能力についても検討を加えた。＜方法＞　卵胞卵の採取および体外受精は，すべて前回の方法に従った。即ち，PMSGとHCG により過排卵処理を施した成熟雌マウスの卵胞より，HCG投与１０時間後に採取した卵胞卵（非前培養区）と採卵後６時間前培養した卵胞卵(前培養区）について，成熟雄マウスの精巣上体尾部精子を用いて体外受精を行った。受精卵の移殖は，授精２９時間後に２細胞期に発生した胚を，精管結紮雄と交配し偽妊娠を誘起した偽妊娠第１日目（腟栓確認日）の受容雌の卵管へ注入することにより行った。また移植により得られた産子は兄妹交配を行いそれら産子の繁殖能力について検討を加えた。＜結果＞　1．２細胞期胚への発生：授精：29時間後の検索において，２細胞期胚への発生率は非前培養区および前培養区でそれぞれ40.2および92.6％と，非前培養区に比べ前培養区で有意に高値を示した。2.　移植成績：非前培養区において８匹の受容雌に８２個の胚を移植し，４匹の受容雌から１３匹（15.9％）の産子が得られた。　一方，前培養区では８匹の受容雌に８７個の胚を移植し，７匹の受容雌から３４匹（41.4％）の産子が得られ，新生仔への発生率も２細胞期胚への発生率と同様，前培養区において有意に高い値を示した。3.　産子の繁殖能力：非前培養区および前培養区において得られた産子の内，雌全例に分娩が確認された。＜結語＞　前回の体外受精成績および胚盤胞への培養成績と同様，排卵直前のマウス卵胞卵において，授精前の卵子前培養を行うと卵子の新生仔への発生能が向上することが知られた。

1U-16 (No.72) マウス受精卵の酸性フォスファターゼの電顕観察

東邦大学解剖学　○岡田　詔子，猪俣賢一郎
福島医科大学産婦人科　永江　毅
東邦大学産婦人科　川村　良，岩城　章

顆粒膜細胞はAcpase活性陽性細胞であり、HCG 投与後8 時間でその活性は最大になることを Cajander 1975がマウスで報告し、その後Narimotoら1985も豊富な反応産物をウサギで検出している。Acpase活性は正常な原始卵胞上皮のlysosome中には存在せず、Elfontらはこのacpase活性はsteroidogenesis に関与しているのではないかと報告している。しかしNarimotoらは閉鎖卵胞内のsteroidogenesis 活性は低いことからむしろ排卵期の初期の黄体化に伴う活発な細胞分裂に関係するのではないかと考察している。一方、受精時には卵丘細胞により精子が貪食される事がマウス、ウサギで知られ貪食された精子はlysosomeの消化酵素によって処理される事が示唆される。さらに卵母細胞中にはAcpase活性はないと考えられているが、受精により卵内に侵入した精子の核以外の余分な膜や尾部がどの様に処理されるかは不明な点が多い。　そこで受精卵とその顆粒膜細胞のAcpase活性について検索を試みた。実験方法；PMSGとHCG を5iu 投与による過剰排卵処理を施し雄と同居後に腟栓を認めたもの、あるいは雄と同居させないものより試料を回収した。受精卵の固定には2,5% glutaraldehyde, 2% paraformaldehyde,30mM pipes buffer pH7.3液中で一昼夜固定，洗浄後にGomoriのacid phosphatase反応液で37 Cで30分処理した。コントロールには基質除去液とNaF 10mM添加したものを用いた。常法によりアルコール系列で脱水後super 樹脂中に包埋した。　結果と考察；顆粒膜細胞と放線冠細胞には、Acpase活性が観察された。しかし未受精卵にはAcpase活性は認められなかった。さらにHCG 投与後14時間，22時間後の受精卵中にも反応産物は見出されなかった。従って受精精子の余分な膜系や尾部の消化処理にはlysosome系の消化酵素による分解や融解はあまり関与していないものと推察される。

1U-2 群　〔1U-21～1U-25〕(No.73～77)

受精・着床 VI

第1日目〔23日(月・祝日)〕14:04－14:49　座長　水野正彦
ニューグランドホテル　会場U（白扇 2F）　東京大学医学部 産科婦人科学

1U-21 (No.73)　DMSO および Sucrose を用いた未受精卵の凍結保存法の検討

山形大学医学部産科婦人科学教室　○佐藤　文彦，斎藤　英和，平山　寿雄，楊　美貴，広井　正彦

ヒト体外受精・配偶子卵管内移植における余剰卵の保存，および妊娠率向上のため，卵子の凍結保存は必要欠くべからざる技術と成って来ている。これまで主にヒトでは受精卵の凍結保存が試みられており，受精卵の凍結融解・胚移植による妊娠は多く報告されている。今後は未受精卵の凍結保存の有用性が増すものと思われる。しかし，未受精卵の凍結保存は凍結保存後の生存率が低く，耐凍剤や凍結速度，液体窒素へのplungingの温度など検討し有効な凍結方法を確立する必要がある。そこで今回，我々はマウス未受精卵を用い，血清の添加・sucrose の添加および急速凍結・緩徐凍結の影響を検討した。雌B6C3F1 マウスにPMSを投与，48時間後にHCGを投与し，16時間後に卵管より未受精卵を取り出した。室温にてDMSOを10分毎3段階に加え，最終濃度を1.5 Mとし，sucrose 添加群では1.5M DMSO+0.2M sucrose とした。また，血清添加群では20％FCS を加えた。その後1℃／min で－7℃まで冷却し，植氷した。0.3℃／min で－35℃まで冷却したところで半数を液体窒素に漬け，急速凍結群とした。残りは－80℃まで冷やし，液体窒素に漬け，緩徐凍結群とした。急速凍結群は急速融解法で，緩徐凍結群では緩徐融解法で融解した。融解後DMSO を段階希釈し，sucrose 添加群では0.2M sucrose を加えつつ希釈した。その後，capacitation させておいた精子と培精し，正常卵子の割合および受精率・発生率を観察した。この結果，緩徐凍結法全体では融解時の正常率65.5％，受精率57.3％と急速凍結群のsucrose添加群の49.1％，36.8％を上回っていた。また，sucrose 添加群では緩徐凍結群で，54.8％の受精率と非添加群の59.3％と差を認めなかったが，急速凍結群では36.8％に対して19.0％と添加群で高かった。血清添加についても同様の結果が得られた。今後，更に未受精卵の凍結法について検討を加える必要があるものと思われる。

1U-22 (No.74)　卵透明帯糖鎖構造の解析および受精における役割

徳島大学医学部産科婦人科学教室　○森　一正，大頭　敏文，植田　敏弘，漆川　敬治，安井　敏之，坂本　康紀，板東　律雄，苛原　稔，山野　修司，鎌田　正晴，青野　敏博

（目的）透明帯は受精にさいして種特異的な精子認識など重要な役割を果たしている。特に精子認識においては糖鎖構造の関与が注目されている。そこで，受精における透明帯糖鎖構造の役割を明らかにするため，糖と特異的に反応するレクチンを用いて，透明帯に対する反応性および受精系におよぼす影響について検討した。（方法）種々の螢光標識レクチン（50 μg／ml）とブタの成熟および未熟卵透明帯またはヒト卵透明帯をそれぞれ室温で1時間反応させた後，螢光顕微鏡で観察した。レクチンの受精系におよぼす影響についてはレクチン処理（100 μg／ml）またはレクチン処理後阻害糖（0.1M/l）と反応させたヒト成熟卵を用いた透明帯貫通試験で検討した。（結果）ブタ卵透明帯とはConA,RCA,SBAおよびWGAが結合したが，それぞれの結合部位は異なっていた。また，成熟卵と未熟卵との間には結合性の差は認めなかった。ヒト卵透明帯とはConA, RCAおよびWGAが結合した。透明帯貫通試験の結果，ヒト卵透明帯と結合するConA, RCAおよびWGAで処理した後では結合精子や貫通精子を認めず，受精阻害作用を示した。さらに，RCA およびWGA処理透明帯を用いた貫通試験ではそれぞれのレクチンの阻害糖により受精能が回復した。しかし，ConAで処理した透明帯の場合は阻害糖による受精能の回復は認められなかった。（結論）1)ブタ卵透明帯にはD-mannose, D-galactose, N-acetyl-D-galactosamine およびN-acetyl-D-glucosamine (GlcNAc)を末端に有する糖鎖構造が存在し，それは卵の成熟過程において変化しないことが示唆された。2)ヒト卵透明帯にはD-mannose, D-galactose およびGlcNAcを末端に有する糖鎖構造の存在が明らかになった。3)受精にさいして透明帯糖鎖構造が重要な役割をはたし，特にD-mannoseを末端に有する糖鎖構造の受精現象への関与が示唆された。

1U-23 (No.75)　卵表面糖鎖の受精における意義

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室　○北井　啓勝，大庭三紀子，依田　和彦
大柴　葉子，鈴木　秋悦，飯塚　理八

透明層は受精における種特異性の決定，多精子受精の抑制などの役割を果たしているが，精子との相互作用については未知の点が多い。最近マウスで，精子細胞膜上の Galactosyl Transferase が透明層表面の糖鎖を認識し，精子の透明層結合に関与することが知られてきた。本研究では，ハムスター透明層上の糖鎖の受精における役割を，体外受精および走査電子顕微鏡所見により検討した。Pregnant mare serum gonadotropin および human chorionic gonadotropin により過排卵処理したハムスターの卵管卵をヒアルロニダーゼ処理し顆粒膜細胞を除去した。精巣上体精子をm-TAPL 培養液にて2時間前培養し，10×10⁴/mℓ の濃度で卵子と培養した。培養卵を，ノマルスキー微分干渉顕微鏡にて観察し，精子結合，精子の貫入，前核形成を判定した。走査電子顕微鏡には，グルタールアルデハイド2％およびオスミウム酸2％で2重固定後，poly-L-リジンにてガラス板に付着させて観察した。β-N-Acetyl（Nac）- Glucosaminidase 10 I.U./mℓ により 120 分間処理した卵の，受精 120 分後の精子結合数は，0.9 個/卵となり対照群の 2.1 個/卵 よりも有意に減少した。精子が卵細胞質に侵入した受精卵の割合は Nac - Glucosaminidase 処理卵では 43％となり，対照群の 67％に比較して有意に減少した。走査電子顕微鏡では，Nac - Glucosaminidase 処理卵の透明層は，多層の有孔性の膜により覆われているが，酵素処理していない透明層に比較して疎になる。受精後は，酵素処理した卵では結合した精子の数が減少し，また一度付着した精子が外れたと推定される凹部が多数みられた。卵を Nac - Glucosaminidase 処理することにより，透明層と精子との結合が抑制され，透明層表面の糖鎖がハムスターでも精子結合に関与していることが示唆された。しかし，精子付着の跡は酵素処理卵にも認められ，精子付着およびアクロソーム反応には，糖鎖による結合が関与しないことが推測された。

1U-24 (No.76)　卵胞発育モニターにおける MS8001 を用いた血中 LH 測定の意義

山形大学医学部産科婦人科学教室　○斎藤　隆和，斎藤　英和，佐藤　文彦
平山　寿雄，川越慎之助，広井　正彦

体外受精 - 胚移植，配偶子卵管内移植は不妊症の治療法として登場してきたが，これらの採卵の最適時期を決定するためのモニタリングに，超音波断層装置，血中・尿中エストロジェン，血中ＬＨが用いられている。今回，血中ＬＨの測定にＭＳ８００１（持田）を用い，その有用性について検討した。ＭＳ８００１は単クローン性抗体を用いたＥＩＡで，５mIU/mℓ の検出感度を有し，操作が簡便であり１時間以内に測定結果を得られる特徴を持ち，採卵時期を即座に決定しなければならない体外受精や胚偶子卵管内移植には有用なモニターとなる。昭和62年１月から昭和62年６月までに手術を行った72周期について検討した。卵胞発育刺激はクロミッド 100 mg を月経周期第３日目より５日間とｈＭＧ 150 単位を第３日目より投与する方法とｈＭＧ単独の２種類の方法を用いた。ｈＭＧの中止時期は第２番目に大きい卵胞が18㎜を越えた時点とし，この際血中ＬＨを測定し 30ｍＩＵ/mℓ 以下であれば翌日ｈＣＧ10,000 単位を投与し，34時間後に採卵し，血中ＬＨが 30ｍＩＵ/mℓ 以上であれば翌日採卵した。血中ＬＨの最高値の分布は手術前々日（－２Ｄ）が12周期（17％），手術前日（－１Ｄ）が15周期（12％），手術日（０Ｄ）が41周期（57％），手術後日（＋１Ｄ）が４周期（５％）であった。また胎児心拍が確認し得た妊娠は10例（14％）あり，その分布は－２Ｄが３例（25％），－１Ｄが３例（20％），０Ｄが４例（9.7％），＋１Ｄが０例であった。また前日のＬＨ値の２倍以上で，その値が30ｍＩＵ/mℓ 以上である時ＬＨサージとするとＬＨサージを認めた周期は42周期（58％）であった。ＬＨサージを認めた群の妊娠例は５例（12％）で，ＬＨサージを認めない周期の妊娠例は５例（16％）であった。また排卵後で採卵できなかった症例は２例（2.8％）であった。以上よりＬＨと妊娠例との関係は，ＬＨの最高値が手術日の前々日，前日である周期に妊娠率が高く，又ＬＨサージの有無と妊娠例とには，有意な差はなかった。

1U-25
(No.77)

黄体化無排卵卵胞の診断における超音波断層法の有用性について

鳥取大学医学部産科婦人科　○戸田　稔子，岩部　富夫，関島　秋男
谷川　正浩，寺戸　博文，和田　省
菊川　章仁，見尾　保幸，前田　一雄

目的）黄体化無排卵卵胞（LUF）症候群は、原因不明不妊症の一つとして以前から注目されてきたが、その診断法として腹腔鏡等の検査は侵襲が大きく、反復して施行することも不可能である。我々は、連続的な超音波断層法によるモニタリングによりLUF症候群の診断を行い、その経日的変化と内分泌学的背景について検討した。　対象と方法）当科不妊外来通院患者のうち連日の超音波断層法によるモニタリングが可能であつた56名302周期を対象とし、基礎体温2相性、黄体期中期の血中progesterone（P）値5ng/ml以上を示し、かつ基礎体温上昇後も卵胞が存続したものをLUF症候群と診断した。LUF周期の卵胞発育ならびに黄体形成後の経日的変化を観察し、最大径を記録して正常排卵周期と比較した。また黄体期7日目の血中P値をLUF周期と排卵周期で比較した。さらに、超音波上の診断を確認するため超音波穿刺を行い、吸引された内容液のホルモン値・性状について検討した。超音波計測は、アロカSSD650を使用した。　結果）対象56名の不妊原因は、排卵障害、子宮内膜症、機能性不妊、卵管性不妊等で、302周期中28周期（9.3%）にLUFがみられた。LUFは、骨盤内の手術既往例、子宮内膜症症例に有意に多く、56例中2例では観察周期のすべてにLUFが反復してみられた。LUF周期の卵胞発育曲線は、対照の正常排卵周期とほぼ同様で、排卵または黄体化前の最大卵胞径に有意差はみられなかつた。またLUFは高温相移行後急激に増大し、高温相7日目の最大径は平均42.2mmに達した。10例のLUFに対し超音波穿刺術を施行して内容液を検討した。10例中1例はチョコレートのう腫を誤診した例で、2例からは変性卵を採取した。　考察）LUF症候群の診断上、超音波断層法によるモニタリングが有効であると思われた。

2A-1 群　〔2A-11～2A-15〕（No.12～16）

精子・精液III

第2日目〔24日（火）〕 9:00－ 9:45
厚生年金会館　会場A（芙蓉）

座長　新井正夫
北里大学医学部
産科婦人科学

2A-11 (No.12)　人工授精用カテーテルの開発

虎の門病院産婦人科　○佐藤　孝道，堀口　雅子，木村　宗昭
曽　栄輝，児島　孝久，田村　学
宇野かおる，横尾　郁子，
住友ベークライト株式会社　丹田　幸孝，河井　研二

人工授精用のカテーテルとしては，金属製のものが古くから，また広く用いられてきた。しかし，金属製のものでは，イオンの漏出のほか，内腔の洗浄が不充分になるなどの問題があり，適切とは言えない。一方，プラスチック製のものでは，曲げ形状を保持できず個人差の大きい子宮頸管にあわせ挿入することが難しい。本研究では，自由に曲げられ，かつ曲げ形状を保持できるプラスチック製人工授精カテーテルを開発したので，その成績をあわせ報告する。

本カテーテルはプラスチック製のカテーテルで，この壁中には，ほぼその全長に渡って一本の金属線が埋込まれている。先端は丸味を帯びており，先端付近に側孔をあけてある。他端はツベルクリン注射筒に接続できるようになっている。先端から7 cmのところにはマークをつけてあり，それよりツベルクリン注射筒側は，曲げる必要がないので，補強が施されている。カテーテルの外径は約2 mm，内径は約1 mm，全長は約15 cmである。金属線は外径1 mm以下で，壁中に埋込まれているので直接精液に接することはない。

実際の使用にあたっては，ディスポーザブルとし，カテーテルを一本毎に分包し，γ線もしくはオートクレイブ滅菌後に使用した。使用に際し，分包した袋の一側を開き精液を入れたツベルクリン注射筒を接続し，袋の上から子宮頸管の形状にあわせカテーテルを湾曲し，子宮頸管に挿入，子宮腔内に精液を注入した。挿入は一般に容易であるが，時に内子宮口付近でひっかかり困難な症例があった。これらの症例では，子宮ゾンデの挿入も困難であった。なお，金属製，プラスチック製（γ線滅菌およびオートクレイブ滅菌）カテーテル内に精液を約1時間保存後の，精子運動率，運動速度を比較したが，金属製のカテーテルでは他に比して，運動率および運動速度の低下する傾向がみられた。

2A-12 (No.13)　AIH からみた卵胞径計測の意義

北里大学医学部産婦人科　○神谷　貴之，川内　博人，剣持　稔
根本　玲子，中居　光生，新井　正夫

北里大学病院家族計画外来で，昭和60年6月から昭和62年7月までの間に行った250例に対する2286回のAIHについて検討した。

250例の内訳は，原発不妊197例，続発不妊53例で，それぞれの平均年令は29.8才，30.6才であった。AIH開始までの平均不妊期間は，それぞれ51.4カ月，47.2カ月だった。AIHの適応は精子減少症，精子無力症などの精液不良が133例（51.8%），フーナーテスト不良が42例（16.3%），頸管粘液（CM）分泌不良が12例（4.7%），時期が適切であった性交のタイミング指導を6周期経ても妊娠しなかったもの45例（17.5%），その他25例（9.7%）であった。2286周期中，44周期（1.9%）にAIH妊娠が成立した。2回にわたりAIHで妊娠した症例が7例あり，従って対症例妊娠率は44/257（17.1%）だった。妊娠例をAIHの適応別にみると，精液不良18/133（13.5%），フーナー不良14/42（33.3%），CM分泌不良2/12（16.7%），タイミング指導後6/45（13.3%），その他4/25（16.0%）だった。妊娠が自然に成立したものが21例（8.2%）あり，AIH妊娠の44例とあわせると，65例（25.3%）が妊娠に成功した。2286周期中，916周期（40.1%）でAIH当日に超音波断層法による卵胞計測を行った。自然排卵周期とクロミフェン，HMG－HCG療法による刺激排卵周期について，AIH施行時の最大卵胞径の平均を比べると，非妊娠例では，自然排卵周期19.8 mm，刺激排卵周期21.0 mm，妊娠例では，自然排卵周期22.5 mm（16mm～32mm），刺激排卵周期23.7 mm（16mm～31mm）と，妊娠例の方が大きい傾向がみられた。AIH施行日に卵胞を認めなかった135回のうち，4回に妊娠が成立したのを除くと，最大卵胞径が16mm未満では妊娠例は無かった。AIH回数と累積妊娠率についてみると，1回目6例（13.6%），6回目までに26例（59.1%），10回目までに33例（75.0%）が妊娠したが，最高39回目を含む11例（25.0%）が11回目以上のAIHで妊娠した。44例のAIH妊娠の予後は，追跡不能4例，現在妊娠中6例を除くと，自然流産9例，早産2例，満期産23例であった。

2A-13 (No.14)　精子内乳酸脱水素酵素アイソザイムX（LDH-X）の測定法
— polyacrylamide gel disc electrophoresis を用いて—

長崎大学産婦人科　○布施　正樹，石丸　忠之，山下　隆則
山辺　徹

精子の妊孕能は、その量的因子よりも質的因子に左右されることが指摘され、精子侵入試験や精子運動能などの客観的判定法についての検討がなされている。最近、乳酸脱水素酵素アイソザイムのひとつであるLDH—Xが精子運動能に関与しているとの報告があり、その生理的意義が注目されている。LDH—Xは精子、精漿ならびに精巣に存在し、精子エネルギー代謝に関与する重要な酵素であることから、精子の質的因子を反映するパラメーターとなる。しかしながら、精子内LDH—X活性の測定法に関する報告はきわめて少なく、その測定法は、いまだ確立されていない。今回、私どもは精子内LDH—X活性をpolyacrylamide gel disc electrophoresisを用いて測定したので報告する。精子無力症、乏精子症および健康男性の射精液を材料とした。精液を37℃ 5％ CO_2 in air のもとに、30分間静置し、液化させた後、遠心分離し濃縮精液を得た。濃縮精液にHam F10 3mlを重層した試験管を30° 傾斜させ、37℃ 5％ CO_2 in airで30分間培養し、swim up精子を回収した。回収精子について、LDH—X活性を測定した。LDH—X活性の測定方法は、回収精子にphosphate buffer saline (PBS) を加え、30分間遠心（3,000回転），この操作を5回繰り返して洗浄することにより精漿を除去した。さらにPBS 20mlを加え、氷冷下でsonicatorを用い、30分間超音波粉砕した。その後、30分間の遠心（3,000回転）を行い、上清を回収し凍結乾燥後、粉末として保存した。この粉末をPBSで溶解し、polyacrylamide gel disc electrophoresisによりLDH—X活性を測定した。

2A-14 (No.15)　胎盤蛋白（PP）19，21の精漿中濃度

東京医科大学産科婦人科教室　○高山　雅臣，井坂　恵一，舟山　仁
相馬　廣明

人胎盤組織には多くの蛋白が含まれていることが知られてきたが，従来胎盤から産生されるとされていた物質もそれ以外の組織にも存在することが判ってきた。すでに私どもは，特異性の高い抗体を用いたRedioimmunoassayにて，人精漿に免疫反応を示す物質としてhuman chorionic gonadotrophin (hCG)，pregnancy-specific β1-glycoprotein (SP1)，placental protein (PP) 5，およびPP10が存在することを発表した。またこの他に精漿中にはhuman placental lactogen (hPL)，PP12，PP14，pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) 等の胎盤蛋白様物質の存在が報告されている。しかしながら，受胎におけるこれらの物質の生物学的役割は不明である。

本研究では新たにPP19，PP21の精漿中濃度を検索した結果につき報告する。PP19は電気泳動でα1−β1 G1分画にあり，等電点4.6−5.4で，3.9％の糖を含有する分子量36,500なる物質であり，一方PP21はβ1分画にある等電点4.6で19.2％糖を含有する分子量52,900なる物質であることが知られている。

対象と方法：健常男子の肘静脈血清，精漿および健常非妊婦，正常妊婦の血清を対象とし濃度測定を行い，免疫組織化学的検索は妊娠初期後期胎盤で行った。RIAは精製されたPP19 (225/242)，PP21(4/17)にchloramine-Tにて^{125}Iを標識し，抗PP19 (632ZA)，抗PP21 (246ZA) 家兎血清を第1抗体として用いた二抗体法により，免疫組織化学染色は直接法によった。

結果：1) PP19，21測定系において6種の胎盤蛋白との交叉反応はない。2) 測定感度は両系とも0.78 ng/mlである。3) 男子血清値はPP19，3.8 ng/ml以下（n＝5）；PP21，53.5±23.1 ng/ml（n=15）である。4) 精漿濃度はPP19，67.4±38.5（n=4）；PP21，1331.2±719.7 ng/ml（n=7）である。5) PP19はSyncyfiotrophoblastの核，細胞質，PP21は同細胞の微絨毛に局在する。

2A-15 (No.16)　男性不妊に対する Kallikrein ならびに補中益気湯の効果
—とくに精液所見における比較検討—

高知医科大学産科婦人科学教室　○久米　昭広，岡谷　裕二，相良　祐輔

(目的) 無精子症を除く男性不妊患者に対しカリクレイン (K) および補中益気湯 (H) を長期間投与し、両者の精液所見に対する効果を比較検討した。(方法) 男性不妊患者51名を対象とし、K錠300Ku/日およびH7.5g/日を3ケ月以上投与し、その前後の精子濃度、運動率、Fertility Index (FI) を検討した。(成績) 精子濃度についてはK群で11×10^6/ml、21×10^6/ml以上増加したものは各々32.3%(10/31)、19.4%(6/31)で、H群では各々60.0%(12/20)、45.0%(9/20)であり、H群に21×10^6/ml以上増加する症例が有意に多かった。又、投与前精子濃度が40×10^6/ml以下のものについては、増加率に両者間に差は認められなかったが、40×10^6/ml以上については、21×10^6/ml以上の増加を示したものは、K群で11.1%(1/9)、H群で66.7%(6/9)でH群に有意に高かった。運動率については、K群で11%以上、21%以上の増加を示したものは各々77.4%(24/31)、41.9%(13/31)、H群では各々75%(15/20)、40%(8/20) でいずれも両者間に差は認められなかった。投与前運動率と投与後運動率/投与前運動率ratioの間にはK,H群で各々$y=-0.027x+2.68$、$r=-0.801$、$y=-0.070x+4.34$、$r=-0.783$と有意の逆相関が認められた。又、特に精子濃度40×10^6/ml以下、運動率40%以下の症例についてはいずれも運動率のみ改善することが特徴的であり、運動率が40%以上に改善されたものはK群で12例中8例、H群で10例中5例であった。FIについては、投与前が80以下の群で増加を示したものはK群で86.4%(19/22)、H群で72.2%(13/18) であり、又、投与前FI値と増加量との間には、K群で$y=0.64x+17.20$、$r=0.816$、H群で$y=1.58x+11.17$、$r=0.748$と有意の相関性を示した。以上のことから、両群とも精子濃度増加効果より運動率の改善効果が著しいことが示された。H群は特に運動率の悪いものに増加効果が著明であるのに対し、K群は40%以上のものに対しても増加効果を有することが示された。一方精子濃度増加についてはH群は40×10^6/ml以上の症例にK群に比し明らかな増加作用を有することが示された。

2A-2 群　〔2A-21～2A-26〕（No.17～22）

精子・精液Ⅳ

第2日目〔24日（火）〕 9:45－10:39
厚生年金会館　会場A（芙蓉）

座長　北尾　学
島根医科大学
産科婦人科学

2A-21 (No.17)　Percoll 攪拌密度勾配法による選択精子性状の検討

藤田学園保健衛生大学坂文種報徳会病院産婦人科　○高橋　正明，石川　洋，山本　陽子
森川　重敏，越知　正憲，千原　啓
永田　哲朗，米谷　国男

不妊症の原因として男性因子の占める割合は、当科における10年間の統計では115／773例(15%) であったが、その妊娠率は各不妊因子の中で最低であった。周知の通り、この男性因子に対する治療法として、各種薬剤を投与する試みがなされてきたが、その効果に関しては明確なものは得られていない。また、A.I.H. 施行に際し優良精子の選択法として、swim-up 法、Percoll 法など、いくつかの手段が考案され実用化されている。

今回我々は、繁雑な外来診療においても、比較的簡単に短時間に処理でき、かつ優良精子の選択性にすぐれていると思われる Percoll による攪拌密度勾配法に着目し、同法による選別精子を用いた A.I.H. を20例（精子減少症8例、精子運動率低下6例、長期機能性不妊5例、その他1例）に、のべ90回行い、精子処理前後における精子濃度、運動率、奇形率、直進運動精子濃度、回収率、精液中の細菌数に関して検討を行った。

その結果、運動率に関しては Mean ± S.D. で処理前 56.6±19.36(%)、処理後 71.4±20.56(%)と $P<0.01$ で有意に上昇し、また奇形率では処理前 9.8±5.54(%)、処理後 5.44±4.00(%) と $P<0.01$ で有意に減少した。回収率では、精子全体でみた回収率 16.08±10.08(%)、運動精子の回収率 22.16±20.53(%)、直進運動精子の回収率 26.42±26.03(%)と、$P<0.05$ で直進運動精子を選択的に回収する傾向がみられた。精子濃度に関しては処理前 53.6±43.08($\times 10^6$/mℓ)、処理後 44.1±42.87($\times 10^6$/mℓ) と $P<0.01$ で逆に希釈される傾向を示したが、直進運動精子に着目すると、その濃度は処理前 17.22±18.70($\times 10^6$/mℓ)、処理後 23.01±28.46($\times 10^6$/mℓ) と統計学的に有意差は認められなかったが、濃縮されたものが多い傾向を示した。また、精液中の細菌に関しては、かなりの減少が期待できた。

しかし現在までのところ妊娠例を見ておらず、その原因につき検討中である。

2A-22 (No.18)　男性不妊症におけるハムスターテストの有用性について

島根医科大学医学部産科婦人科学教室　○高橋健太郎，草刈万寿夫，山崎　裕行
高木　司，吉野　和男，北尾　学

ヒト精子の capacitation の有無を判定する方法として，zona-free hamster egg sperm penetration test（ハムスターテスト）がある．今回，当科不妊外来を訪れた46名の不妊男性患者を対象とし，ハムスターテストと一般精液検査との関連性について検討した．46名の不妊男性の精液検査所見により，oligozoospermia（精子濃度 40×10^6/ml 以下），severe oligozoospermia（精子濃度 20×10^6/ml 以下），poor motile sperm（精子運動率 60%以下），asthenozoospermia（精子運動率 40%以下），unexplained sterility に分類し，8名の妊孕性の確認されている normal sperm を control として比較検討した．精子濃度，運動精子濃度及び運動率と侵入率との間にはともに統計的に比較的強い正の相関関係（$P<0.001$）が認められたが，運動精子濃度と侵入率との間の相関が最も良好であった．侵入率の平均値は，control 群で 59.2±11.0%，poor motile sperm 群で 45.4±21.8%，oligozoospermia 群で 32.6±21.0%，asthenozoospermia 群で 23.6±21.4%，unexplained sterility 群で 19.8±13.6%，severe oligozoospermia 群で 11.8±16.0%であり，control 群と比較して，poor motile sperm 群以外は有意に低値であった．その後，poor motile sperm 群で5例（AIH 3例，自然妊娠2例），severe oligozoospermia 群で3例（全て AIH）が妊娠に至った．これらの症例で検討すると，自然妊娠例は 33×10^6/ml 以上の運動精子濃度及びハムスターテストの侵入率 50.0%以上が必要と思われ，同様に AIH 妊娠には 9×10^6/ml 以上の運動精子濃度及び侵入率 31.6%以上が必要と思われる．また，一般精液検査では normal sperm である unexplained sterility の侵入率は，control 群と比較して有意に低値であるので，unexplained sterility の患者には積極的にハムスターテストを行い，治療法決定の手段とする事が望まれる．

2A-23 (No.19) 不妊患者1500例の Zona-free hamster egg sperm penetration test の分析

東海大学医学部産婦人科 ○井上 正人，淡路 英雄，小林 善宗
本田 育子，佐々木 史，出口しのぶ
松井 素子，津田 朋男，松山 毅彦
藤井 明和

不妊症の診断、治療において精子に受精能力があるか否かは最も基本的な問題である。我々は、Ca ionophore A23187 で化学的に先体反応を誘起することにより、高感度でかつ安定した精子受精能力検査 zona-free hamster egg sperm penetration test (ZSPT) を開発し、この bioassay 法が、男性不妊とくに乏精子症の検索にきわめて有効であることを報告してきた。ZSPTはまた体外受精の成績ともよく一致する。我々は現在、不妊患者の大部分に ZSPT を施行しているが、今回は 1500 症例の成績について、retrospective および prospective に分析した。

昭和55年 2 月より61年 1 月までに、1500 例の不妊患者に延べ2247 回の ZSPT を行った。1500 例の平均受精率は 71.2±1.0 (M±S.E) でこのうち 453例 (30.2%) がその後妊娠した。妊娠群の ZSPT は82.8±1.3 で非妊娠群 (66.1±1.2) に比べて有意に高かった (P<0.0001)。精液検査所見と ZSPT の関係についてみると、正常群 (900例) は83.9±0.9 と最も高く、妊娠群、非妊娠群ともほぼ同様の ZSPT を示した。精子無力症 (264例) の ZSPT は70.5±3.2と正常群に比べて有意に低く (P<0.0001)、妊娠群は非妊娠群に比べて有意に高かった (P<0.001)乏精子症 (336例) は37.5±2.2と最も低い ZSPT を示した。しかし妊娠した 66 例の ZSPT は64.1±4.7で、非妊娠群の31.0±2.3に比べて明らかに高かった (P<0.0001)。精子無力症を原発性不妊 (186例) と続発性不妊 (78例) に分けて比較すると、後者の方が前者より有意に高い ZSPT を示した (P<0.05)。原発性不妊群では、その後妊娠した群 (82.8±4.0) と妊娠しない群 (62.6±2.4) の間に有意差を認めたが、続発性不妊では妊娠群と非妊娠群の間に差は認められなかった。乏精子症においても全く同様の傾向が認められた。以上の結果より、ZSPT が男性不妊、とくに乏精子症患者の精子受精能力の判定に非常に有効であることが再確認された。

2A-24 (No.20) 電子顕微鏡を用いたヒト型モノクロナール精子不動化抗体(H6-3C4)の精子対応抗原局在性並びに抗体の細胞障害性について

兵庫医科大学産婦人科 ○石崎 浩之，武田 守弘，亀田 絹
田路 秀明，繁田 実，香山 浩二
礒島 晋三

(目的) 精子不動化抗体(SI抗体)保有不妊婦人の末梢血リンパ球と、マウスミエローマ細胞との細胞融合により樹立したヒト型SI抗体産生ハイブリドーマが分泌するモノクローナル抗体(H6-3C4抗体)を用いてヒト射精精子における対応抗原の局在性並びに、補体共存下での抗体の細胞障害性について電顕レベルで検討したので報告する。

(方法) まず射精精液を液化後0.1Mの燐酸緩衝液(PB)にて3回洗浄後、補体存在下で、室温にて1時間H6-3C4抗体と反応させた後、2%グルタールアルデハイドにて固定し、アルコール脱水後、酢酸イソアミルに置換し室温にて乾燥、スパッタ蒸着後、日立走査型電子顕微鏡SEM-800にて観察した。免疫電顕法では洗浄精子をビオチン化H6-3C4抗体と反応させた後、更にフェリチン標識アビジンと反応させ、洗浄後4%パラホルムアルデヒド及び2%オスミウム酸にて2重固定し、脱水後エポキシ樹脂混合液にて包埋、超薄切片作製後、酢酸ウラン液にて電子染色を行ない、日本電子透過型電子顕微鏡JEM-1200EXにて観察した。

(結果) SEMによる観察では、H6-3C4抗体反応群では対照群に比し、特に精子頭部表面での凹凸不整像及び、細胞膜の小欠損像が多数認められた。TEM観察では、補体とH6-3C4抗体との反応群では特に精子頭部の原形質膜の剥離欠損が認められた。TEMによる免疫電顕では、フェリチン粒子の集積は、特に精子頭部の後帽部原形質膜上に強く観察され、又、先体部及び中片部から尾部にかけての原形質膜上に不連続性にフェリチン粒子の集積を認めた。この免疫電顕によるフェリチン粒子の局在性は、FITC間接蛍光抗体法によるH6-3C4対応抗原の局在性に非常に良く一致した。

2A-25 (No.21) Computer assisted semen analyzer (CASA) による精液検査
—226例の Routine semen analysis との比較—

東海大学医学部産婦人科　○淡路　英雄，佐々木　史，山口しのぶ
津田　朋男，古橋　進一，本田　育子
小林　善宗，井上　正人，藤井　明和

受精における精子の側要因は Capacitation, Acrosome reaction, 透明帯貫通の為の精子運動能であると考えられる。前2項に関しては Ca ionophore A23187 を用いた Zona free hamster egg sperm penetration test (ZSPT) によりほぼ正確に測定できるが精子運動能については迅速に，正確にそれを測定することは困難であった。最近アメリカで開発された精液自動分析装置 Computer assisted semen analyzer (CASA) はそれら問題点を解決し精子運動能を正確かつ客観的，定量的に測定できる装置である。当科ではS62.5月より CASAを導入し種々の精液検査に利用している。今回，我々は本装置による測定と通常の精液検査を同時に行い，両者を比較するとともに，CASAの有用性について検討した。

対象は当科にてS62.5月より7月までに洗浄濃縮精子による AIH をうけた患者226例である。測定に使用した精液自動分析装置は CRYO Resources 社製 "Cell Soft" Computer assisted semen analyzer である。検査法としては Makler counting chamber を使用し150～200の精子又は8視野（×100）の全精子について測定した。通常の精液検査は白血球用メランジュールを用いて Mac Comber Sander 液で稀釈し血算板上の20区画の精子を測定した。結果は，精子濃度については CASA と Routine semen analysis (RSA) との間に相関係数 r＝0.85 と高い相関性が認められた。しかし 100×10^6 /mℓ以上の高濃度精子群では値のバラツキが大きかった。運動率に関しては r＝0.81 と精子濃度同様，高い相関を認めたが運動能を示す Velocity, Linearity (CASA) と Hoch kiss の基準より判定した Proqressive activity (RSA) との間には Velocity の場合は r＝0.58, Linearity では r＝0.48 と前2項に比べ低い相関しか示めさなかった。以上精液自動分析装置は，通常の精液検査に対しては操作の迅速性などにおいて優れており，又精子運動能に関してはその客観的，定量的な面で RSA に対して優れていると思われる。

2A-26 (No.22) Epidermal growth factor (EGF) の雄性機能における生理的意義について

東京大学医学部産科婦人科学教室　○堤　治，水野　正彦
米国国立衛生研究所　岡　孝己

〔はじめに〕Epidermal growth factor（EGF；分子量6045）はマウス顎下腺より発見された強力な細胞増殖因子である。EGFは血液，尿，精液などにも存在することが知られているが，その生理的意義は不明であった。我々はマウス顎下腺EGF濃度が雄で高くかつテストステロン投与により上昇することに注目し，雄性機能とEGFの関連を，顎下腺除去マウスを用いて検討した。

〔方法〕C3H雄マウス3週令に顎下腺切除手術（Sx）をおこない，正常対照群とともに実験に用いた。Sxマウスの一部には，連日EGF投与（0.2 μg/g weight/day）をおこなった。顎下腺および血中EGFの測定には radio-immunoassay を用いた。雄性機能の指標としては，睾丸の組織所見および，睾巣上体尾部より得られる成熟精子数を用いた。

〔成績〕顎下腺EGF濃度は3週令では 4.4±1.7ng/mg wet tissue（M±SD）であるが，7週令では1080±350と上昇成熟レベルに達した。血中EGF値は7週令以降，対照の1～5ng/mℓに対しSx群では感度以下（<0.1 ng/mℓ）であり，顎下腺がEGFを供給することが示された。成熟精子数は，5週令では両者0であるが7週令では，対照の $2.7\pm0.1\times10^6$/精巣上体に対してSx群では 1.5±0.9 と有意に小であった。9週令では対照は 8.5±1.0 Sx群 3.4±1.4 であった。以後両群は同レベルを保ち，対照に比較してSx群では精子数が小であった。EGF 投与を受けたSxマウスでは精子数は対照レベルに回復し，EGFの特異性が示された。

〔結論〕EGFはマウスにおいては性成熟とともに産生が高まり造精機能に関与することが示唆された。

2A-3 群　〔2A-31～2A-36〕(No.23～28)

精子・精液V

第2日目〔24日（火）〕10：39－11：33
厚生年金会館　会場A（芙蓉）

座長　藤井明和
東海大学医学部
産科婦人科学

2A-31 (No.23)　ヒト精子の運動形態と受精能に関する研究

福島県立医科大学産科婦人科学教室　○栁田　薫，会田都美子，星　和彦
佐藤　章

受精成立のための精子の条件としては，受精能獲得，先体反応，尾部の運動性があげられる。運動性に関しては，有る種の哺乳動物の精子は卵子に受精する頃に，尾部の運動がより活発になることが知られており，この現象はhyperactivationと呼ばれる。今回，我々は，顕微鏡ハイスピードビデオを用いて，ヒト精子にhyperactivationが存在するか否かを検討し，これを示唆する結果を得た。さらに不妊症治療中の患者精子（不妊群17例：AIHとIVF）の運動性について対照と比較検討したので報告する。

対照として，妊孕力のある健康成人男性6人から精液を採取し精液静置法（mBWW液使用）を行ない，swim upした精子についてswim up開始時より経時的（5時間後迄）にその動きをハイスピードビデオで解析すると，精子の運動形態は次の4タイプに大別できた。A：活発であるが方向性が極めて不規則。B：直進するが尾部の動きが大きく速度が遅い。C：尾部の振幅が小さくなり速度が増す。D：尾部全体が波状にリズミカルに動き，一段と速度も増す。経時的に採取したsperm suspensionには，各タイプの精子が混在するが，その割合は経時的にA→B→C→Dと増加する。Dは120分後から出現し以後著増し，300分後のタイプDの割合は1例を除き60%以上で力強い動きが特長である。次に，不妊群の精液について同様に検討した。その¾は300分後のタイプDの割合が30%以下であった。不妊の原因を男性因子の有無で分けると，無しは6例，有りは11例で，300分後のタイプDの割合を比較すると有りの群で明らかに低値であった。また，IVFでの受精成功例あるいはAIHでの妊娠例は，男性因子無しの群で3例認めたのみであった。

以上より，タイプDへの変化は精子尾部の運動の大きな変化で，精子の受精能力と深いかかわりがあることが示唆された。我々は，この変化をヒト精子のhyperactivationとして良いのではないかと考えている。

2A-32 (No.24)　分光光度計を用いた精子運動測定法の開発

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室　○兼子　智，小林　俊文，李　顕　鉉
翁　文　開，飯塚　理八

【緒言】精子運動の測定は精子機能を評価する上で重要な意義がある。これまで目的に応じて，主観的検鏡法，ストロボ多重露光法，暗視野露光法またコンピューターを用いた画像解析法などが利用されてきた。今回われわれは精子に対する作用物質の定量的評価を目的として分光光度計を用いた簡易な精子運動測定法を開発したので報告する。

【方法】射精精液を撹拌密度勾配法により洗浄濃縮し，運動精子を選択的に濃縮するとともに精漿を除去した。精子はHanks液で希釈して約10^8精子/mlとした後，分光光度計用マイクロキュベット内の1.0mlの80%Percollにその0.4mlを層積した。Percoll層にswim downする精子に起因する濁度を520 nmで経時的に測定した。

【結果および考察】撹拌密度勾配法により調製した精子において濁度は精子数に比例することを認めた。520 nmにおける濁度は経時的に増加し，その増加率は層積した精子数に比例した。精子運動促進物質であるカフェイン，アンギオテンシンIIの作用を観察した結果，濁度の増加率差からこれらの物質の作用を定量的に評価し得る事を確認した。

本研究で新たに開発した分光光度法は顕微鏡を用いる事なく，また特別な設備を必要とせず，精子に対する作用物質の影響を簡易に観察できた。

2A-33 (No.25) コバルト塩のヒト精子アクロシン活性に及ぼす影響について

山形大学医学部産科婦人科学教室 ○長谷川剛志，平山 寿雄，小田 隆晴
広井 正彦

〔目的〕産業の進歩と共に環境汚染も増悪し，今や大きな社会問題の一つとなっている。中でも重金属による汚染は人体に種々の障害をもたらす為，医学的に重大である。重金属の人体への影響に関する報告は多数あるが，生殖系に対する報告は少ない。そこで今回，我々はその手始めとして，ヒト精子妊孕能の指標の一つであるacrosin proteolytic activity（APA）に対するコバルト塩の作用を我々が開発したgelatin substrate slide testにて検討した。
〔方法〕精液は妊孕性の証明された男子（n=22）より用手的に採取し，液化後，一般の精液検査を施行した。その後，modified Baker's buffer（pH=7.8）で洗浄し，精子濃度20×10⁶/mlの精子浮遊液を作成した。Gelatin substrate slideは，microslide上に3%gelatin溶液にてgelatin膜を作り，0.05% glutaraldehydeで固定し作製した。種々の濃度の塩化コバルトそれぞれ50μlと精子浮遊液50μlとを60秒間混和した後，20μlをgelatin substrate slide上に滴下し，coverslipで塗抹後，37℃，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100精子測定してmean halo diameter（MHD）を算出し，APAの指標とした。
〔成績〕①塩化コバルトの濃度が上昇するにつれてMHDは減少し，linear log dose response curveを示した。②塩化コバルト640μg/mlの濃度でAPAは完全に抑制された。
〔結論〕コバルト塩にはヒト精子妊孕能の指標の一つであるAPAを抑制する作用のあることが示唆された。

2A-34 (No.26) 光顕—走査電顕同一視野法を用いたtriple stain法の信頼性の検討

徳島大学産科婦人科 ○板東 律雄，森 一正，加川 俊明
大頭 敏文，春名 充，東 敬次郎
中山 孝善，山野 修司，松下 光彦
青野 敏博

〔目的〕Triple stain法は，従来の方法に比べ簡便で，しかも光学顕微鏡でヒト精子のacrosome reactionを観察できるため注目をあびているが，一方では，染色に用いられるrose Bengal液の溶解後のpHにより結果に差異を生じ，信頼性が乏しいなどの指摘もされている。今回我々は，光顕－走査電顕同一視野法を応用したTriple stain対比走査電顕法を新たに開発し，本法を用いて染色液のpHがtriple stain法の染色性に及ぼす影響を検討したので報告する。〔方法〕swim up法により得られた運動良好精子を37℃，5% CO_2 in airで6－18時間培養し実験に供した。この精子浮遊液に等量の2%trypan blueを加え，37℃15分間培養した後，洗浄，2.5%glutaraldehydeで60分間固定しpoly-L-lysin coated slideにmountした。未乾燥のまま0.8%Bismarck brown液（40℃，5分間：pH1.8）で染色した後，pHが4.3，5.3，及び6.3の0.8%rose Bengal液（24℃，30分間）で染色し，alcohol seriesにて脱水した。1000倍の油浸レンズ下にacrosome reactionの有無を観察し，次いで，臨界点乾燥，Au/Pd蒸着を行い，同一精子を再び日立S-800型走査電顕で観察した。〔結果〕同一精子のacrosome reactionの有無を，triple stain法による判定と走査電顕でのそれとで対比した場合，各pHにおけるaccuracy，sensitivity，specificityは，pHが4.3の時，70.5%，100%，21.4%，pHが5.3の時，95.9%，94.5%，97.6%，pHが6.3の時，61.8%，38.7%，97.5%であり，pHが5.3の時，triple stain法と走査電顕の判定が最もよく一致した。〔結論〕pH 5.3のrose Bengal液を用いたtriple stain法は，ヒト精子のacrosome reactionの有無を観察するのに実用的で信頼性のある方法であると考えられる。

2A-35 (No.27) ラット精巣の加令によるペントースサイクル活性の推移

東邦大学第1産婦人科 ○伊藤 元博, 跡部 一郎
東邦大学生化学 渡辺 仁, 天野 久夫

われわれは精巣におけるペントースサイクル（PC）の存在をその鍵酵素であるグルコース－6－リン酸脱水素酵素（G6P−DH）を分離することにより証明し、また組織化学的に本経路の活性部位を明らかにした。今回ラット精巣を用いPC活性が精巣発育過程においてどのように変化するか検策し、合わせてPCの機能的意義を考察した。

〔方法〕実験に供したラットはWister系で、6日令、14日令、20日令、45日令、60日令のラット精巣を用いた。麻酔下でラット精巣を摘出し、KRBG（PH7.4）で洗浄、細片し、0.1M Tris−HCL buffer（PH7.6）を加え超音波処理をした。処理後、4℃、105,000g、60分冷却遠心し、得られた上清を精巣の粗抽出液とし、2′,5′ ADP−Sepharose 4Bを充填したカラムに添加し、Affinity chromatographyを施行、本経路の鍵酵素であるG6P−DHを分離測定した。

〔結果〕PC活性は、6日令で最も高く、14日令でやや減少し、20日令に有意に減弱した。以後45日令迄は平衡に推移し、60日令で再度有意な減少を示した。

〔結論〕精原細胞がDNA合成の盛んな細胞であることを考えると、6日令ラットにみられる活発なPC活性は、核酸合成にリボースを供給している可能性を示し、14日令のPC活性優位は、最初の減数分裂、即ち精子形成のtrigger的役割を示唆する。

2A-36 (No.28) ブタ精巣上体および精巣上体液のペントースサイクル活性

東邦大学第1産婦人科 ○跡部 一郎, 伊藤 元博
東邦大学生化学 渡辺 仁, 天野 久夫

精子成熟は、精巣上体頭部から尾部へと変化する管腔内環境に遭遇して初めて完成する。しかし、精巣上体通過中に生じる種々の精子成熟変化に対する精巣上体およびその管腔内で起こる個々の変化の機能的意義についてはほとんど解明されていない。本研究は精巣上体頭部、胴部、尾部および各管腔内液におけるペントースサイクル活性がどのように変化するかを知り、精子成熟変化との関連について検討した。

〔方法〕(1)精巣上体各部の粗抽出液の作製：生殖可能なブタ精巣上体を使用し、頭部、胴部、尾部を周囲組織より剥離し、付着している血管、結合織、脂肪組織を取り除き、KRBG（PH7.4）で管腔内を洗浄、管腔内容液を排除する。次にKRBG中で細片し、再度KRBGで洗浄後0.1M Tris−HCl buffer（PH7.6）を等量加えホモジナイズし、引き続き超音波処理をした。処理後4℃、105,000g, 60分冷却遠心し、得られた上清を精巣上体各部位の粗抽出液とし、2′, 5′ ADP−Sepharose 4Bを充填したカラムに添加し、Affinity chromatographyを施行、本経路の鍵酵素であるグルコース－6－リン酸脱水素酵素（G6P−DH）を分離測定した。

(2)精巣上体管腔液は、尾部を除き精巣上体組織と共に細片（unwashed）し、得られたG6P−DH活性から組織G6P−DH活性を減法し比較した。尾部管腔液は空気圧法によって得た（約3mℓ）。(1),(2)の実験に供した各組織は約3gである。

〔結果〕精巣上体頭部、胴部、尾部におけるG6P−DH活性は各々374.4±27.6mU/mℓ/g（n=5）、1205.7±33.8mU/mℓ/g（n=5）、1126.5±5.8mU/mℓ/g（n=5）、unwashedの頭部、胴部及び尾部管腔液は各々2317.7±96.1mU/mℓ（n=5）、6521.7±182.8mU/mℓ（n=5）、270.3±25.9mU/mℓで、各部位において有意な活性変化がみられた（$P<0.01$）。

〔結論〕ペントースサイクル活性は精子成熟に際立った変化がみられる精巣上体頭部、胴部及びそれらの管腔内液で活発で、成熟精子貯蔵場所である尾部でいづれも減少した。

2A-4 群　〔2A-41～2A-47〕（No.174～180）

免　疫

第2日目〔24日（火）〕11：33－12：36
厚生年金会館　会場A（芙蓉）

座長　竹　内　正　七
新潟大学医学部
産科婦人科学

2A-41　原因不明不妊の予後
（No.174）

東海大学医学部産婦人科教室
○津田　朋男，淡路　英雄，小林　善宗
古橋　進一，松山　毅彦，本田　育子
井上　正人，藤井　明和

原因不明不妊の診断基準はいまだ一定していないが，欧米では不妊症一般検査の他に腹腔鏡検査が最低必要であると考えられている。我々は不妊患者に積極的に腹腔鏡検査を行なうとともに精子受精能力検査Zona－free hamster egg sperm penetration test（ZSPT）や，卵管内精子輸送検査（腹水中精子回収試験）といった新たな検査を行ない，不妊原因の解明につとめている。

今回，原因不明不妊患者の予後を明らかとする目的で，腹腔鏡検査で異常を認めない60例について種々の分析を試みた。

1983年12月より1986年6月までにAIH－腹腔鏡を施行した不妊患者731例中骨盤内所見正常は60例（8.2％）であった。全60症例のうち28例（47.1％）が，その後自然にあるいはAIHにより妊娠した。しかし，精液検査所見，精子受精能力検査（ZSPT），および卵管内精子輸送検査のすべてが正常であったのはわずか19例（2.6％）に過ぎなかった。このような症例を原因不明不妊とすると，19例中14例（73.7％）が腹腔鏡施行後に妊娠した（平均9.6ヶ月）。尚，ZSPT正常（≧70％）は60例中37例（61.7％），卵管内精子輸送検査正常（運動精子回収例）は47例（81.7％）であった。卵管内精子輸送障害11例のうち妊娠したのは3例（27.3％）で，ZSPT異常群では12例中1例（8.3％）が妊娠しただけであった。原因不明不妊の予後は比較的良く，腹腔鏡検査それ自体に妊孕性を高める作用があるのではないかと思われる。骨盤内所見が正常であっても，卵管内精子輸送障害があったり，精子受精能力異常がみられる場合は予後不良である。原因不明不妊の検索において，この二つの検査の意義の重要性は強調されてしかるべきであると思われる。

2A-42　精子不動化抗体陽性不妊夫婦51組の予後
（No.175）

東海大学医学部産婦人科
○小林　善宗，本田　育子，松山　毅彦
淡路　英雄，井上　正人，藤井　明和

難治性不妊の原因の1つに免疫性不妊があるが、抗精子抗体については、その不妊原因発生機序をめぐって、諸説が論じられている。　我々は、AIH-腹腔鏡による卵管内精子輸送検査（腹水中精子回収試験）と抗精子抗体の関連を分析し、精子不動化抗体陽性例の不妊原因の1つが、卵管内精子輸送障害、とくに卵管内精子運動停止であることを解明した（第6回アンドロロジー学会）。

今回、抗精子抗体陽性不妊夫婦に対する有効な臨床治療法を検討する目的で、51組についてその予後を分析した。

当科通院中の長期不妊夫婦722組（S60.4～S61.6）に精子不動化抗体検査を行い、陽性であった51組(7.1%)を対象とした。内訳は、夫陽性23例(3.2%)、妻陽性28例(3.9%)で、原発性不妊45組、続発性不妊6組であり、平均不妊期間は9.5年(3～18)、平均AIH回数は12.8回(0～50)であった。精子受精能力検査Zona-free hamster egg sperm penetration test (ZSPT) の結果は、夫陽性23例では、ZSPT異常が17例(73.9%)と高率で、妻陽性28例では3例(10.7%)であった。

1年以上follow upしえた35組の予後は、夫陽性14例で6例(42.9%)が妊娠し(AIH4,GIFT1,IVF-ETR1)、妻陽性21例では9例(42.9%)が妊娠した（自然2,AIH1,GIFT3,IVF-ETR3)。AIH妊娠5組はすべて排卵と同調（卵胞計測—hCG筋注後38時間）したものであった。このうち2組（夫陽性）は、精子不動化抗体陰性化後の妊娠であった。

抗精子抗体陽性不妊に対しては、卵管内精子輸送検査により適応を選択すれば、排卵と同調したAIHは有効であった。また配偶子操作による治療は、とくに妻陽性不妊に対して非常に有効であった。夫陽性不妊に対しては、精子受精能力検査が治療法を決定する上できわめて重要であることが示唆された。

2A-43 (No.176) 3つの human-mouse heterohybridoma が産生する精子不動化ヒト型モノクロナール抗体の遺伝子レベルでの同定

兵庫医科大学産婦人科 ○巽 利昭，山崎 則行，池田 義和
繁田 実，岡崎 祐一，香山 浩二
礒島 晋三

原因不明不妊婦人の血中に特異的に検出され不妊症の発症に強く関与している補体依存性精子不動化抗体(SI-Ab)の対応抗原の分離精製は、抗精子抗体による不妊症発生機序の解明及び精子抗原をワクチンとして用いる免疫学的避妊法の開発に必要不可欠である。演者らはすでに精子不動化ヒト型モノクローナル抗体(SI-Mab)を産生する３つのhuman-mouse heterohybridoma(3C4, 4A4, 4A1)を確立し、それらが産生するSI-Mab(μ, λ)を用いその対応抗原の分析を進めてきた。これら３種のhybridomaはSI-Ab陽性の同一婦人の末梢血リンパ球を用いて異なった時期に確立されたものであり、今回はそれらが産生するSI-Mabの異同について調べた。[方法と結果] 1) 間接蛍光抗体によるヒト精子染色パターンの比較：３種のhybridomaが産生するヒトMabを第１抗体に、FITCを標識したウサギ抗ヒトIgMのF(ab')$_2$分画を第２抗体としてヒト精子の蛍光染色を行なった。いずれの抗体によっても各部分の精子表面が均一に染まり、一部の精子ではPost nuclear capあるいはmidpieceが優位に染色されるという染色パターンを認めた。2) 競合的抗体結合阻止実験：Mabを^{125}Iで標識し３者間でヒト精子に対する競合的抗体結合阻止実験を行なった。いずれの組合せでも互いに90%以上の結合阻止を認めた。3) Southern及びNorthern blot解析：各hybridoma及びヒト末梢白血球より高分子DNAを抽出し、制限酵素で消化してSouthern blot解析を行なった。probeは我々が確立したhuman hybridoma 3C4のλ鎖のV遺伝子(3C4Vλ)、ヒトλ鎖のC領域、ヒトH鎖のJ領域の遺伝子断片を用いた。いずれのprobeを用いた場合でもすべてのhybridomaで再構成のパターンは同一であった。又、各hybridomaよりRNAを抽出し、3C4Vλ及び3C4のV$_H$遺伝子をprobeとして用いNorthern blot解析を行なった。結果は4A1と4A4にも3C4と同じbandが検出された。

以上の実験結果より、３つのhybridomaより産生されるMabは同一であることが判明した。

2A-44 (No.177) 血清，卵胞液，腹水中の精子不動化抗体の比較検討

大阪大学医学部産婦人科 ○加藤 宗寛，大橋 一友，東 千尋
根来 孝夫，佐治 文隆，谷澤 修

（目的）血中に抗精子抗体を保有する不妊婦人の治療法として今まで主としてＡＩＨが行われているが十分な治療成績は上がっていない。これは子宮、卵管、卵胞液中にも抗精子抗体が存在することが原因ではないかと考えられている。最近、IVF-ET (in vitro fertilization-embryo transfer) による抗精子抗体保有不妊婦人の治療成功例が報告されている。今回、GIFT (gamate intrafallopian transfer) 施行時に採取した卵胞液、腹水中の精子不動化抗体を測定し、血中の精子不動化抗体と比較検討した。（方法）大阪大学産婦人科不妊外来にてＧＩＦＴを行った不妊婦人１０名を対象に礒島の方法による精子不動化試験を行った。また、精子不動化抗体の immunoglobulin のクラスを決定するために、IgM、IgG 、IgA に対する抗血清を用いて検体の精子不動化抗体の吸収試験を行った。（結果）(1)血中に精子不動化抗体を持つ３名の不妊婦人の卵胞液、腹水中には精子不動化抗体が存在し、その抗体価は血中よりやや低いか同程度であった。又、同一婦人の各卵胞液においても抗体価にほとんど差を認めなかった。(2)血中に精子不動化抗体を持たない７名の不妊婦人の卵胞液、腹水中には精子不動化抗体は認められなかった。(3)血中に精子不動化抗体を持つ不妊婦人の卵胞液、腹水中の精子不動化抗体は、血中と同じ immunoglobulin分画を示した。IgG 抗体が最も多くみられ IgM抗体も認められた。今回の検討では IgA 抗体は認められなかった。（結論）血中に抗精子抗体をもつ不妊婦人の卵胞液、腹水中に血中より移行したと思われる抗精子抗体を検出した。1984年に Yovich JL らによって抗精子抗体保有婦人の IVF-ET による妊娠成功の報告以来、抗精子抗体による女性不妊の治療に IVF-ET 等が重要な位置を占めるようになった。しかし血中に抗精子抗体を持つ不妊婦人に GIFT や IVF-ET を行う際にはその卵胞液および腹水中の抗精子抗体の影響を十分に考慮する必要がある。

2A-45 (No.178)　免疫性不妊症患者の各種治療による妊娠例とその予後についての検討

兵庫医科大学産婦人科　○小林真一郎，子安　保喜，柴原　浩章
沢井　英明，繁田　　実，香山　浩二
礒島　晋三

免疫性不妊症は原因不明不妊症の約15%を占め、難治性の不妊として知られている。当科では以前より精子不動化試験（Sperm Immobilization Test：SIT）を行い免疫性不妊症の検索ならびにその治療を行ってきた。従来、SIT陽性患者の妊娠率は非常に低かったが、S.60年より当科においても体外受精胚移植（IVF-ER）を開始し、免疫性不妊症に対する治療法としての有用性が確立されたことから、以前に比してその妊娠率は向上してきている。

今回、我々はS.51年1月からS.61年6月までの当科不妊外来におけるSIT陽性患者の妊娠例に関してその妊娠率、妊娠の予後、及び、妊娠中の抗体価の変動につき検討したので報告する。

[結果]　S.51年1月からS.61年6月まで当科不妊外来を受診した患者のうち、SIT陽性患者は90名であった。そのうち特別な治療を加えた結果の妊娠例は12例（=13.3%）で、治療法別にみると、IVF-ERによるもの5例、反復AIHによるもの5例、コンドームAIH療法によるもの2例であった。妊娠症例の予後に関しては、満期産にて生児を得たもの8例、早産にて生児を得たもの1例、妊娠41週におけるIUFD 1例、妊娠3ケ月以内の流産2例であった。妊娠症例における受胎時の抗体価（定量的精子不動化値；SI_{50}）を検討してみると、反復AIH及びコンドームAIH療法による場合は大部分がSI_{50}が10以下と低値を示していたが、IVF-ERによる場合はSI_{50}が100～200と高値を示していても妊娠可能であることが判明した。更に、妊娠中の抗体価は多くの例でその低下傾向を認めた。

2A-46 (No.179)　着床障害が疑われる原発不妊患者夫婦のHLA型の検討

東北大学医学部産婦人科　○高浜　一宏，浜崎　洋一，斉藤　佳孝
深谷　孝夫，星合　　昊，矢嶋　　聰

習慣流産に関しては，一部に免疫学的機序の関与が示唆され，輸血あるいはリンパ球輸注による治療効果が報告されている。一方，occult pregnancyに関する研究からは，かなり高率に受精卵が妊娠の継続に至らずに排出されると報告されている。受精障害の克服を目標に治療の行われている感のある原因不明の原発不妊患者の中に，免疫学的機序による着床障害によるものが存在するかどうかをさぐる為に患者のHLA型について検討を加えた。

当院における過去5年間の不妊を主訴とした新患数は年平均545人であり，諸検査及び治療により妊娠せずその8.3%に腹腔鏡が施行された。そのうち27%が原因不明と診断され妊娠に至っていなかった。これらの原因不明の原発不妊患者の中には基礎体温で高温相の持続が明らかに15日以上ある症例が存在し，この様な患者6組にHLA型のA，B，C，DR座の検査を行い検討した。

検査を行った84名における抗原の出現頻度は，一般日本人頻度と有意差を認めなかった。夫婦間のA，B，C，DR座の抗原の一致数は5組が3座一致，1組が4座一致と高い一致数であった。3座以上の一致を示す率は，習慣流産夫婦でも14組中4組，さらに2回流産歴をもつ夫婦6組，卵管因子等他に原因の判明している4組を含めた計24組中5組であり，フィッシャーの検定でいずれも1%以下の危険率で有意であった。この6組で追跡し得た数周期のうちには，EPFが陽性で，ハイゴナビスは陰性の周期と，ハイゴナビスは640倍まで陽性を示し，ゴナビスは陰性のまま月経が発来した周期が認められた。又，1例は追跡中に高温相16日目に来院し，HCG－β ハイゴナビスで妊娠と判定し習日に習慣流産に準じてリンパ球輸注療法を行った。この結果，現在は12週で順調に妊娠が継続中である。原発不妊の検査は，着床障害の面からの検討も重要であると思われる。

2A-47 (No.180) Premature ovarian failure の血中自己抗体及び末梢血リンパ球 subsets の解析

新潟大学産科婦人科学教室　○佐藤　芳昭，三宅　崇雄，荒川　修
丸山　晋司，竹内　正七

Premature ovarian failure(POF)の多くは原因不明で，有効な治療が行われていないのが現状である。最近，POFの病態に自己免疫現象が関与しているとする報告がある。そこで，当科通院中のPOF患者について種々の自己抗体の検索と末梢血のリンパ球 subsets の検討を行ったので報告する。【方法】POFと診断された20名の血清中の各種自己抗体を次の方法にて測定した。抗サイログロブリン抗体はRIA法にて，抗TSHレセプター抗体はRRA法にて測定した。抗核抗体，抗胃壁細胞抗体及び抗副腎抗体は蛍光抗体間接法にて観察し，リウマチ因子はラテックス凝集反応を用いた。また，患者末梢血中のリンパ球の subsets は，リンパ球の表面マーカーに対する各種単クローン抗体と反応させ，Flow Cytometry (Spectrum Ⅲ)にて解析した。【結果】少なくとも1種類以上の自己抗体の陽性者は70%存在した。抗サイログロブリン抗体陽性者は7名(35%)，抗胃壁細胞抗体陽性者は6名(30%)，抗核抗体陽性者は8名(40%)であった。抗TSHレセプター抗体が陽性であったのは，慢性甲状腺炎を合併した患者のみであった。末梢血リンパ球の subsetsは，患者群のOKT8(+)(Tcell)とOKT4(+)(helper／inducer)は対照群に比し高比率となり，OKT8(+)(cytotoxic／suppressor)は低比率の傾向であったが有意の差はなかった。しかし，OKT4(+)／OKT8(+)比は患者群で有意に上昇していた($P<0.05$)。【考察】最近の知見によると，明らかな自己免疫疾患を伴ったPOF患者の卵巣における卵の消失は，恐らく自己免疫機序が関与していると考えられている。しかし，pureなPOFにおいても高率に自己抗体陽性者がいることよりその病態に自己免疫の関与を疑わせる。さらに，POF患者の末梢血リンパ球のOKT4(+)／OKT8(+)比が有意に上昇していたことは，免疫制御機構の失調，特にSuppressor T cell の機能異常が卵巣に対する何らかの自己免疫現象をもたらし，卵および卵胞の消失に導いた可能性を示唆すると思われる。

2B-1 群　〔2B-11～2B-16〕（No.181～186）

インターセックス

第2日目〔24日（火）〕 9:00～ 9:54
厚生年金会館　会場B（芙蓉）

座長　岸本　孝
日本大学医学部
泌尿器科学

2B-11 (No.181)　Mosaic karyotype の Turner 症候群における下垂体性 gonadotropin 放出様式について、

獨協医科大学産婦人科　○加藤　廣英，大塚　進，新部　哲雄
北澤　博文，熊坂　高弘

（目的）：Mosaic karyotypeのTurner症候群（MKT.と略す）では体型は正常に近く，月経不順や無月経などを伴い易く不妊外来を訪れる場合が少なくない。本症例の下垂体性gonadotrophin放出能を正常婦人，X－monosomy，高prolactin（PRL）血法や閉経婦人と比較して検討した。（対照と方法）：MKT. 46，XX／45，XOの3症例について，血中LH，FSH，PRLとE_2のbasal levelおよびLH・RH（100 μg）テストを行ない，上記諸疾患例と比較した。2症例にはLH・RH（0.42 μg／ml）のinfusion（6時間）中，15分毎に血中LH，FSHとPRLを定量し，X－monosomy，正常婦人，閉経婦人などと比較した。（結果）：MKT. の症例1（21才），2（23才），3（27才）について，身長は148，158，151 cmで外反肘，翼状頸や楯状胸などの特徴はなく二次特徴も比較的良好であった。初潮は症例1は16才で1回のみ，症例2は原発性無月経，症例3は正常性周期を有していた。basal levelはLH：64，48，20（卵胞期7日）miu／ml，FSH：80，56，7.5 miu／ml，PRL：6.3，8.2，10.2 ng／ml，E_2：10.1，12.2，115 pg／ml。症例1は2度無月経，2は1度無月経で治療によりclomidで1回の排卵を認めている。LH・RHテストはLH反応は症例1と2は不良，3は正常。子宮内膜生検は症例3のみが軽度の黄体機能不全がみられ他は萎縮像であった。微量投与，LH・RH infusionによるLH合成放出は症例1が閉経婦人に類似し，症例2はLH反応不良，症例3では，ほぼ正常パターンを示したが閉経婦人などにみられたPRLとLHの同時性波動の傾向は否定的であった。
（結語）：下垂体性gonadotrophinの放出様式においてMKTではX－monosomyのTurner症候群と正常婦人に類似したいずれかのパターンに分れる傾向がみられ，normal cell lineとabnormal cell lineの量的比率によると考えられる。MKTでは下垂体機能や黄体機能が正常に近く妊娠が期待されても早発閉経がおき易く積極的な不妊治療の対象には成り難いと考える。

2B-12 (No.182)　既往妊娠歴を有する 45,X/47,XXX の1症例

名古屋市立大学医学部産科婦人科学教室　○生田　克夫，貝田　清隆，万歳　稔
花田　征治，水野金一郎，八神　喜昭
東海逓信病院　竹内　一郎

今回われわれは、1児を有する婦人で続発性不妊、続発性無月経を主訴とし、当科を受診、染色体分析において45,X／47,XXXであると判明した症例を経験した。この様な染色体異常をもつ婦人の妊娠の報告は少ないこと、そしてまたこのように続発性不妊を訴えて受診する婦人に対して染色体分析をおこなうことも重要であると考えられるので報告する。症例は27歳、1経妊1経産で、身長は150 cm、体重48kg、二次性徴は14歳頃発現、14歳の初経以後、月経周期は順調であった。24歳に妊娠40週で3,530 gの男児を正常分娩した。分娩以後も月経周期は回復したが25歳時に無月経となり当科を受診した。陰毛の発育は不良であったが、外性器は発育良好であった。内分泌学的検索では血清 FSH 166mIU/ml, LH 149mIU/ml, Estradiol 測定感度以下（10 pg/ml 未満）と Hypergonadotropic hypogonadism の状態で、LH-RH test にも過剰反応を示した。そこで末梢血による染色体検査を行なったところ45,X／47,XXXであることが判明した。腹腔鏡検査では、子宮及び卵管は正常であったが、右卵巣は streak 、左卵巣は atrophic な外観であった。左卵巣の biopsy を行なったが、組織中には primordial follicle は認められなかった。短躯以外の全身所見としては low posterior hairline 、cubitus valgus を認めた。児の染色体分析結果は46,XYと正常であり、現在3歳で発育は順調である。この症例の様に Hypergonadotropic hypogonadism を示すが、染色体異常が存在しない Premature ovarian failure (POF) では Estrogen replacemnt therapy による妊娠例が報告されている。そこでこの症例にたいしても低 Estrogen 状態の改善の意味も含め現在 Estrogen replacement therapy をおこなっている。

2B-13 (No.183) 新たに発見された雄性仮性半陰陽ラット

動物繁殖研究所第一研究部 ○筏井 洋，野口 純子，小林 栄治

1983年に動物繁殖研究所のWistar-Imamichiラットコロニ-に発見された雄性仮性半陰陽ラットの同腹雌雄を兄妹交配し、雄性仮性半陰陽個体(以下 Pseudo.)を多発する家系を確立した。Pseudo.は陰嚢を有さず腟を有し外見上雌と区別がつかない。開腹すると腎臓の下に小さな精巣が認められる。肉眼観察では副性器は認め難いが、組織学的に精査すると精巣上体、精管等の原器の認められる個体がある。Pseudo.個体3例について尾組織培養細胞を用いて染色体検索を行った結果、染色体数は42本で正常でありY染色体を有していた。Pseudo.の病因がアンドロゲンレセプタ-の欠損であるか否かを確かめるために、testosterone propionate(0.5および1.0mg/rat/day)を生後6週令から70日間投与後剖検した結果、副性器の発育及びアンドロゲン感受性臓器(胸腺、副腎、唾液腺、包皮腺、腎臓等)の重量に用量依存性の反応が認められた。ＲＩＡ法によりPseudo.の血中 testosterone，ＬＨ及びＦＳＨ値を測定したところ、testosterone値は110±51pg/ml(平均値±SD)であり正常雌の値315±199より低い値を示した。この値はPseudo.にhCG 10iu静注3時間後にも変わらなかった。ＬＨ及びＦＳＨ値は894±161ng/ml及び1549±248ng/mlであり正常雄の107±48及び627±112より著しく高い値を示した。Pseudo.にtestosterone propionate 0.5mgを70日間投与後のＬＨ及びＦＳＨ値は32±8ng/ml及び430±53ng/mlに減少した。Pseudo.の精巣組織像をＨＥ染色にて検索した結果、精細管内には変性Sertoli細胞及び精祖細胞と考えられる細胞のみが認められた。間質には繊維芽細胞の増性が認められたがLeydig細胞と考えられる細胞は認められなかった。

2B-14 (No.184) Y;Y転座〔46,X,t(Y;Y)〕を認めた尿道下裂の１例

高知医科大学泌尿器科 ○谷村 正信，森岡 政明，戦 泰和
山本 志雄，藤田 幸利
高知医科大学第一解剖 白石 行正

我々は開院以来，尿道下裂の患者に対して染色体検査を施行しているが，Y；Y 転座と思われる／症例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症例は５才男子。初診は昭和57年9月8日。満期正常分娩，生下時体重2,700g。妊娠中ホルモン剤の投与は受けていない。生下時より尿道下裂を指摘されている。身体的，精神的な発達は正常で，昭和57年11月25日第一次手術を施行したが，末梢血染色体分析の結果，30細胞中45,X 20%，46,XY 50%，46,X,t(Y；Y) 30%を占める45,X／46,XY／46,X,t(Y；Y) の核型モザイクを認めた。

昭和59年8月第二次手術のため再入院したが，身長 108.1cm(-2SD以下)，体重 17.5kgと同年令に比し低身長を示した。しかし，骨格異常や精神発達の遅延は認めなかった。8月20日尿道形成術を施行し，同時に精巣生検を行った。病理組織学的には両側とも精細管は小型でimmaturityを示したが，年令相応でaplasiaは認めなかった。再検した染色体分析は初診時と同じであり，両親の染色体を同時に検査したが，いずれも正常核型を示した。また入院中に施行したLH-RHテスト，HCG負荷テストは正常反応であった。

Y染色体の構造異常には，metacentric Y，dicentric Y，iso-Y，ring Y，Y translocation (autosome，X，Y) 等が知られているが，本症例はその中でも Y；Y translocation に相当している。このような本邦報告例は文献上見られず，世界でも第３例目と思われる。

2B-15 (No.185) Reifenstein 症候群と考えられた同胞3症例について

日本大学医学部泌尿器科　○佐藤　安男，塙　研司，山本　忠男
北島　清彰，岡田　清己，岸本　孝

われわれは，同胞3症例にReifenstein症候群ではないかと考えられた一家系を経験したので，若干の文献的考察を加え報告する。

症例1は，20才の男性で，外尿道口の位置異常を主訴に，昭和56年2月17日当科外来を受診した。外尿道口は陰茎根部に開口し，索切除をしたと考えられる手術痕があり，女性化乳房も認められた。体型及び恥毛は女性型で，両側精巣は鼠径部に触知（移動精巣）し，前立腺はほとんど触知しなかった。両親は血族結婚ではない。家族歴としては同胞が7人で，二男（症例1），四男（症例2），五男（症例3）及び母方の叔父に2人，祖母の兄弟に1人，同様の身体所見を呈するものがいた。

検査所見としては，肝及び腎機能は正常で，精液検査は無精子症であった。性染色体分析は46XYである。尿道造影では正常男性所見を呈し，腟は認められなかった。内分泌学的にはLH 50 mIU/mℓ，FSH 14 mIU/mℓ，テストステロン13.5 ng/mℓ，5α-DHT 1.65 ng/mℓでLH-RH試験及びhCG試験は，ほぼ正常の反応であった。昭和56年4月23日尿道形成術・精巣生検・乳腺摘出術・試験開腹術を行った。開腹所見として，精管・精嚢は正常，子宮・卵巣は認められず，生検結果はhypospermatogenesisであった。

症例2は，16才の男性で，尿道下裂・右停留精巣・女性化乳房を主訴として，症例3は，15才の男性で，尿道下裂及び女性化乳房を主訴として来院した。以上3症例は，家族性で，尿道下裂・女性化乳房・停留精巣を呈しているなどのことより，われわれはfamilial incomplete male pseudohermaphroditism，type 1のReifenstein症症群と診断した。本邦ではReifenstein症候群と報告されたものは，現在までにわれわれが調べ得た限りでは，一同胞2症例と，われわれの一同胞3症例を加え9例が確認されただけで，これらを含めた文献的考察も併せて報告する予定である。

2B-16 (No.186) 停留睾丸における睾丸導帯・副睾丸の異常と術後造精機能

千葉大学医学部泌尿器科　○角谷　秀典，高原　正信，石井　弘之
布施　秀樹，島崎　淳

【目的】停留睾丸における睾丸導帯の付着異常・副睾丸の形態異常及び術後造精機能について検討した。
【対象・方法】昭和53年4月より62年3月の9年間に千葉大学附属病院泌尿器科で手術を施行した停留睾丸（移動睾丸も含む）279例を対象とした。右110例，左98例，両側71例であり，うち再手術例は14例であった。停留睾丸の程度を手術所見より，0：移動性，1：鼠径管外，2：遠位鼠径管内，3：近位鼠径管内，4：腹腔内，E：異所性の6型に分類した。術後造精機能を検討したのは，片側例について，睾丸導帯とは10例，副睾丸とは9例であった。
【結果】睾丸導帯の付着を陰のう底にみたのは，291睾丸中15睾丸(5.2%)のみで，うち12睾丸はGrade 0であった。以下，陰のう中部51，陰のう上部109，同側恥骨上縁57，恥骨結合27，腹直筋膜3，同側大腿筋膜14，対側恥骨上縁1，その他12（陰のう外側皮下3，同側鼠径靱帯8，腸骨1）睾丸であった。また停留睾丸の程度・術後精液所見と睾丸導帯の付着との間に一定の関係をみなかった。副睾丸と睾丸との結合，副睾丸の形態については，267睾丸について検討し，122睾丸（45.7%）でその結合は正常であり，体部分離85，体尾部分離45，頭部体部分離1と145睾丸（54.3%）に結合異常をみた。尾部延長を18睾丸（6.7%）にみとめた。副睾丸・精管欠損はみなかった。停留睾丸の程度・術後精液所見とは一定の関係をみなかった。
【結論】停留睾丸において睾丸導帯の付着異常を94.8%にみとめ，副睾丸の結合異常を約半数にみとめ，これらが本症の一因となると考えられた。睾丸導帯の付着・副睾丸の形態は術後の造精機能に影響する要因とはならなかった。

2B-2 群　〔2B-21～2B-24〕(No.121～124)

男性副性器

第2日目〔24日（火）〕 9:54－10:30
厚生年金会館　会場B（芙蓉）

座長　岡田耕市
埼玉医科大学
泌尿器科学

2B-21 (No.121)　インポテンス患者における自律神経機能の評価
— microvibration と理学的自律神経機能検査法の比較

高松赤十字病院泌尿器科　○田村　雅人，川西　泰夫，秋山　欣也
秋山　昌範，田中　敏博，沼田　明
湯浅　誠，今川　章夫

microvibration (MV)がインポテンス患者の自律神経機能の指標となりうるかどうかを検討するために，MVと理学的自律神経機能検査法とを比較し，インポテンス患者の自律神経機能の評価を試みた。

インポテンスを訴える患者20例と，コントロールとして20歳から70歳台の健常者20例，糖尿病患者10例，透析患者20例（糖尿病性10例，非糖尿病性10例）の計70例のMVを測定し，パワースペクトル解析を行い30Hzまで0.3Hzごとの出現率（energy %）を分析した。今回の検討によりtype 1のなかにはある狭い周波数帯域にのみ単発のピークの存在する亜型type 1′がみられ，これは理学的自律神経機能検査にて陽性と判定される糖尿病患者や糖尿病性の透析患者に有意に多かった。以上より，type 1, 2は自律神経機能正常群，type 1′, 4は異常群と考えられた。また理学的検査法として全例に体位変換試験，Burger加圧止息試験を行い，どちらか一方が陽性であれば自律神経機能異常ありとした。

今回のインポテンス（IMP）患者20例を理学的検査法により分類すると自律神経機能正常群が13例，異常群は7例であった。正常群は器質的IMP 5例（神経性IMP疑い1例を含む）残りは機能的IMPであり，異常群は器質的IMP 2例（いずれも神経性IMP疑い），機能的IMP 5例であった。正常群13例のMVは自律神経機能正常と思われるtype 1, 2が9例，3例と圧倒的であるのに対し，異常群7例のうち自律神経機能異常群と考えられるtype 1′, type 4が2例，1例と見られ，type 1および2は3例にすぎなかった。自律神経異常は機能的IMPと診断されることが多く，MVは自律神経機能異常のスクリーニングとして有用であると考えられる。

2B-22 (No.122)　Chemical prosthesis による性交で妊娠した新婚インポテンス症例

聖マリアンナ医科大学泌尿器科　○長田　尚夫，矢島　通孝，星野　孝夫
高橋　浩，井上　武夫

近年インポテンスに対する治療法の一つとして，vasoactive drugを陰茎海綿体内に注射して勃起をおこさせ，性交を可能とするいわゆるchemical prosthesisがおこなわれている。最近われわれは新婚インポテンス患者に血管拡張剤である塩酸パパベリンを陰茎海綿体内に注射して勃起させ，初めての性交を完遂させたばかりではなく，妊娠させた症例を経験したので報告する。　患者は32才，男性，会社員。1年間の交際期間を経て1986年10月恋愛結婚した。性交を試みたが勃起しないため性交できなかった。以後数回性交しようとしたが同様に失敗におわった。そのため妻は実家に帰り別居となった。結婚後40日目の1986年11月に当科を受診した。結婚するまで性交機会なく童貞であった。マスターベイションは結婚直前まで週に数回おこなっていた。AVSSによる陰茎サーモグラフィーで温度上昇を認め，erectiometerによる夜間陰茎勃起検査で20%の陰茎周径の増加をみた。機能的新婚インポテンスと診断された。

夫婦両者に結婚生活を継続する意志があることを確認した上で，支持的カウンセリングを始めた。同時にchemical prosthesisによって勃起させて性交をおこなわせ，自信をつけさせる目的が，1986年12月塩酸パパベリン40mgを陰茎海綿体内に注射し，約2時間の完全勃起が得られた。その日始めて夫婦間で性交が完遂されて射精も認めた。その後も妻は実家に帰ったまゝであったが，1987年2月産婦人科医より妊娠したとの報告をうけた。その後夫婦より前記の初回性交によって妊娠したことが確認された。

妻は実家の家庭的な事情から，夫は勤務の関係から，別居生活が続いており，月に1～2回の性交機会があるだけであるが，現在は性交も可能となり，患者の申し出によりchemical prosthesisをおこなっていない。

妊娠は順調で，1987年9月に出産予定となっている。

2B-23 (No.123) 勃起および射精に対する中枢神経内α_2アドレナリン受容体の関与について

十和田泌尿器科　　○木村　行雄

中枢性降圧剤であるクロニジンは射精障害、陰萎を起すことが知られており、また本剤は、lisulideによる雄ラットのmounting behavior を抑制することが知られている。本剤を使用して性機能における中枢神経内α_2 アドレナリン受容体の役割を検討した。実験方法としては雄の雑種成犬を使用し、中枢性アドレナリン受容体の agonist であるクロニジンを投与し、これによる勃起および射精の変化を観察し、さらにこの変化に対し、α_1-antagnistであるプラゾシンおよびα_2-antagnistであるヨヒンビンがどのように作用するかを観察した。
成績。勃起および射精はともにクロニジンによって抑制されるがこの抑制は中枢神経内α_2アドレナリン受容体を介して行なわれる。そして射精の抑制は中枢神経内のα_2 アドレナリン受容体刺激によるノルアドレナリン作用の減弱によることが推定された。

2B-24 (No.124) VIP，塩酸パパベリンのイヌ陰茎海綿体洞内局注による亀頭微小循環の検討

埼玉医科大学泌尿器科　　○伊藤　浩紀，奈良　秀美，渡辺　徹
荒木　重人，吉田　健，岡田　耕市

目的：VIP.（vasoactive intestinal polypeptide）は，勃起に関与する神経伝達物質ではないかと想定されており，その陰茎海綿体内投与により勃起が起こることが報告されている。また，塩酸パパベリンは，平滑筋の弛緩と血管の拡張作用があり，陰茎海綿体内投与により勃起を起こすことが判明しており，現在では，インポテンスの鑑別診断や治療目的に使用されている。今回，われわれは，イヌ陰茎海綿体洞内にVIPおよび塩酸パパベリンを局注し，亀頭の微小循環の測定を行ない，その変動および両者の対比検討を行なった。

対象・方法：雑種雄成犬。下腹部皮膚および亀頭の微小循環をレーザードップラーフローメーターPeriflux PF2（ペリメッド社，スウェーデン）を用いて測定し，次いで，VIP（200 pmol）を陰茎海綿体洞内に局注し，陰茎腫脹および勃起時の下腹部皮膚と亀頭の微小循環の測定を行ないその変動を記録した。また，塩酸パパベリンを用いて，同様の測定を行なった。

結果：下腹部皮膚；局注前 1.63±0.23（mean±S.D.），局注後 1.59±0.27。亀頭；局注前 0.76±0.22，VIP局注後 1.81±0.31，塩酸パパベリン局注後 1.83±0.19 であった。

考察：インポテンス患者に対して，塩酸パパベリンは，治療目的に使用されるようになってきている。しかし，生理的な勃起とは異なり，亀頭の腫脹が弱いこと，勃起時間の遷延，性感の欠如などの問題点を残しているのが現状である。ＶＩＰは，勃起に関与する神経伝達物質と考えられており，塩酸パパベリンに比べ生理的なものと思われる。したがって，両者の陰茎海綿体洞内局注による勃起状態を比較することを目的に検討を行なった。両者で局注後に，亀頭の微小循環の上昇を認めた。さらに，両者における亀頭微小循環の相違について例数を重ね，検討を加え報告する。

2B-3 群　〔2B-31～2B-37〕(No.78～84

精巣・性ホルモンI

第2日目〔24日（火）〕10:30－11:33
厚生年金会館　会場B（芙蓉）

座長　大森弘之
岡山大学医学部
泌尿器科学

2B-31 (No.78)　特発性乏精子症のクエン酸クロミフェンによる治療成績と血中ホルモン値の変動

東京慈恵会医科大学泌尿器科　○白井　尚，町田　豊平，小寺　重行
池本　庸，御厨　裕治，三谷比呂志

緒　言：特発性乏精子症に対するホルモン療法に関しては、投与期間や投与量、さらには内分泌学的変動と治療効果の判定などについて一定の指針は未だ確立されていない。今回、我々はクエン酸クロミフェン（clomid）少量長期投与した症例において、その治療成績と血中ホルモン値の変動を中心に検討したので報告する。

対象と方法：clomid 5mg/日を3ケ月以上、投与した特発性乏精子症患者62例を対象とした。治療前後で血中ホルモン値を測定し精液を採取。精子数、運動率などを算定した。治療効果の判定にはEliasson、三浦らの判定法に準じた。

結　果：①今回、検討結果より上記判定法からの有効例は41例（66%）であり、妊娠例は7例であった。②投与前の血中LH値は全体平均で14.8±6.1 mIU/mℓ、FSH値は12.0±6.4 mIU/mℓで有効群と無効群で有意差はなかった。投与前血中テストステロン（T）値は有効群6.3±0.4 ng/mℓ、無効群5.5±1.0 ng/mℓで有効群はT値の高い症例が多かった。次に治療前後で血中ホルモン値を比較すると血中LH、FSH、T値は有効群、無効群の間で有意差はなく、83%の症例で上昇した。③各症例ごとに検討するとclomid無効群ではLHの上昇が顕著であり、有効群ではT値の上昇が顕著であった。

考　案：従来、特発性乏精子症症例の精液所見は血中FSH値と相関するとする報告が多かったが、clomid少量持続投与による今回の検討では血中テストステロンの基礎値及び、その変動が精液所見の改善と相関する例が多いと考えられ、また治療後に血中LH値が高値であるにもかかわらず血中テストステロン値が反応していない例では精液所見の改善も望めないと考えられた。

2B-32 (No.79)　クエン酸タモキシフェンによる特発性男子不妊症の治療

千葉大学医学部泌尿器科　○布施　秀樹，高原　正信，石井　弘之
角谷　秀典，島崎　淳

特発性男子不妊症の治療は，内分泌療法と非内分泌療法に大別されるが，最近，前者の治療成績が後者より優るとの報告が多い。そこで，抗エストロゲン剤のクエン酸タモキシフェンを本症に投与し，その治療成績について検討した。

【対象および方法】千葉大学泌尿器科に不妊を主訴に来院し，特発性男子不妊症と診断した26例を対象とした。ノルバデックス®（クエン酸タモキシフェン）20mg を連日投与した。12週投与し，投与前後の精液所見，血中ホルモン値の変化を検討した。治療による精液所見の変化は，飯塚らによる効果判定基準によった。すなわち著効，有効，不変，悪化とした。前2者を改善例とした。

【結果】1）精液所見：精子濃度は，30×10^6/mℓ 以上のもの13例のうち4例が著効，1例が有効であり，39%のものが改善した。30×10^6/mℓ 未満のものは，13例中3例，23%の改善率であった。精子運動率は，26例中5例，19%のものが改善した。　1例に妻の妊娠をみたが，精液所見は不変であった。以前，当教室で報告した他剤の成績と比較し，大きな差はなかった（布施 ほか：日不妊会誌，28:197，1983）。　2）血中ホルモン値：血中LH値は，治療後有意に上昇した（$P<0.05$）。血中FSH値も治療後，上昇傾向をみたが，有意でなかった。両ホルモンの治療前値および治療による反応と精液所見の改善とに関係をみなかった。プロラクチン値は，治療前後に差をみなかった。テストステロンおよびエストラジオール値は，ともに治療後，有意に増加をみた（$P<0.05$）。精液所見の改善したものは，治療前のテストステロン値が低い傾向をみた。治療後のテストステロンの反応と精液所見の改善とには，関係をみなかった。3）副作用：1例に皮膚発疹をみたが，他に重篤な副作用はなかった。【結語】クエン酸タモキシフェンの投与により，39%の例に効果をみた。症例を選択することにより，さらに良い成績が期待しうると考えた。

2B-33 (No.80) 男子不妊症における外陰部皮膚および精細管内 Androgen Recepter の検討 —第2報—

岡山大学医学部泌尿器科学教室 ○大橋 洋三，山下 良孝，永井 敦
入江 伸，大橋 輝久，大森 弘之

目的 特発性男子不妊症の一因として，androgen receptor (AR) 異常による androgen insensitivity が挙げられている。我々は，本学会において genital skin の AR 低値例が特発性男子不妊症の一部に存在するが，精細管内 androgen 濃度と genital skin AR level に特別な相関関係を認めないことを報告した。今回我々は，精細管内 AR を測定し，精細管内 testosterone (T)，dihydrotestosterone (DHT)，genital skin AR との関連を検討した。

対象および方法 不妊外来を受診した特発性男子不妊症患者 24 例（無精子症 3 例，乏精子症 21 例），精索静脈瘤 6 症例 8 睾丸，及びその他精管閉塞，精管欠損など 8 症例 13 睾丸である。睾丸生検時に陰嚢皮膚を採取し，既に報告した方法で genital skin の AR を測定した。また，得られた精巣の一部より穂坂らの方法で精細管を分離し精細管内 T，DHT を RIA 法にて，精細管内 AR を ^{3}H-R1881 を ligand とした DCC による exchange 法にて測定した。

成績 精細管内 T，DHT 濃度，AR level は，特発性男子不妊症患者群と精索静脈瘤及びその他の疾患群間には差は認められなかった。特発性男子不妊症における genital skin の AR (cytosol+crude nuclear extract) の Bmax は 25.67 fmol/mg protein，精細管内 AR の Bmax は 27.33 fmol/mg protein であり，両者とも末梢血中 T 濃度と何ら関連は認められなかった。しかし，精細管内 T level が 200ng/gtw 以上の高値群の AR の Bmax は 31.64fmol/mg protein (n=16) であり，200ng/gtw 未満の低値群の Bmax 18.71 fmol/mg protein (n=8) に比し，有意に高値を示した。

結語 特発性男子不妊症において，精細管内 T 濃度は，精細管内 AR の level を反映することが示唆された。

2B-34 (No.81) 経直腸的超音波断層像による testosterone 補充療法の評価

富山医科薬科大学泌尿器科 ○笹川五十次，風間 泰蔵，寺田 為義
里見 定信，片山 喬

（目的）testosterone 補充療法は primary hypogonadism の治療に広く用いられているが，血中 gonadotropin，testosterone だけでは治療効果の評価として不十分なことが多い。今回，我々は本療法の評価に超音波断層像より計測した前立腺，精嚢容量を用い，その有用性について検討した。

（対象と方法）primary hypogonadism 13 例 (47，XXY 7 例，46，XYq- 1 例，idiopathic 5 例) に対し，testosterone enanthate 250mg を 3 週間隔で筋注した。本療法前後に血中 LH，FSH，testosterone，prolactin を測定し，さらに経直腸的超音波検査を施行し，前立腺，精嚢容量を計測，経過観察した。

（結果）testosterone 補充療法を施行しても，血中 LH，FSH は高値を，testosterone は低値を示したままのものが殆どであり，testosterone enanthate の投与回数と LH，FSH，testosterone，prolactin との間には相関関係を認めなかった。しかしながら，投与回数と前立腺，精嚢容量との間には，正の相関を認めた ($P < 0.001$)。前立腺，精嚢容量と血中 testosterone との間には相関関係を認めなかった。

（結論）testosterone 補充療法の治療効果の評価としては，血中 hormone よりもむしろ超音波断層像による前立腺，精嚢容量を用いた方がよいと考えられた。

2B-35 (No.82) 雄ラット視床下部および下垂体の 5α-reductase 活性

横浜市立大学医学部泌尿器科 ○野口 和美，木下 裕三，穂坂 正彦

＜緒言＞雄性動物において視床下部および下垂体に５α－reductaseが存在することが報告されている。両者における酵素活性および生化学的性質につき，雄ラットを用いて比較検討したので報告する。

＜方法＞13－15週齢のWistar系雄ラットを用いた。全脳を取り出し，視交叉，乳頭体，正中より左右に1.5㎜，深さ2㎜のblockを視床下部homogenateに供した。下垂体は摘出後，後葉を除去した。それぞれ0.25M庶糖溶液（pH7.4）にてテフロンガラスホモジナイザーを用いてホモジナイズした。^{14}C－testosteroneを基質とし，NADPHの存在下でインクベートした。テストステロン代謝産物はジクロロメタンにより抽出し，薄層クロマトグラフィー（ベンゼン：アセトン＝4：1）にて分離し，再結晶法にて同定した。５α－reductase活性は生成されたdihydrotestosteroneおよび５α－androstane，３α（β），17β－diolの和をもって表現した。

＜結果＞本実験条件下にて視床下部および下垂体の５α－reductase活性の至適温度はともにほぼ40℃，至適pHは視床下部にて6.5－7.0，下垂体にて6.5であった。Km値は視床下部にて3.1×10^{-7}M，下垂体では5.6×10^{-7}Mであった。また補酵素としてはNADPHが必要であり，本酵素の細胞内分布はともに主としてミクロソーム分画であった。視床下部に比較し下垂体に約４倍高い酵素活性が認められた。

2B-36 (No.83) Gossypol の造精機能に及ぼす影響

大阪医科大学泌尿器科学教室 ○砺波 博一，平井 景，上野 信之
清水 篤，高崎 登

男性用経口避妊薬として知られるゴシポール・アセティックアシッド(Gossypol acetic acid)は綿実より注出されたポリフェノール類である。ヒトにおいては本剤を数週間投与すると、無精子症となることが知られ、また性ホルモンにも影響を与えるといわれている。しかし造精機能に及ぼす影響についてはなお不明である。そこでわれわれはGossypolの造精機能におよぼす影響を知る目的で、ラットによる実験的研究をおこなった。

＜実験方法＞ 成熟雄Wistar RatにGossypol溶液10ml/kgを21日間連日皮下注射し、22日目に検査のためsacrificeした。本剤の投与前後で血清ＬＨ値とテストストロン値を測定した。また、Gossypol投与後の睾丸組織内ＤＮＡ量分布を測定するために、Rat睾丸を酵素処理し、ＰＩで染色したものをフローサイトメトリー(ＦＣＭ)で分析した。

＜結果＞ Gossypol投与Ratでは血清ＬＨ値及びテストステロン値の低下を認めた。ＦＣＭによるＤＮＡヒストグラムでは1C,2C,4Cのばらつき(ＣＶ値の悪化)がみられ、またＤＮＡ合成期(Ｓ期)にある細胞の比率が増加した。

＜結語＞ Gossypol投与は、Ratの血清ＬＨ値とテストステロン値を低下させ、睾丸の細胞回転、とくにＤＮＡ合成に何らかの影響を及ぼしているのではないかと考えられた。

2B-37 (No.84)　ゴシポールによる男性不妊機序
Ⅰ．精子細胞エネルギー代謝阻害

帝京大学医学部産婦人科学教室　○中村　正久，池田　誠，冲永　荘一
荒井　清

【目的】ゴシポールは男性不妊物質としてよく知られているもののその機序についてはまだ不明である。今回はゴシポールの精子形成阻害機構を明らかにするため，まづ精子細胞を分離しこの細胞のエネルギー代謝に対しゴシポールがどの様な影響を及ぼすか検討した。
【方法】35日令ラット（SD系）精巣よりBSA直線濃度勾配を用いた速度沈降法によって精子細胞（steps 1－8）を分離した。エネルギー代謝については精子細胞を種々の濃度のゴシポール存在下でインキュベートし（PBS中，32℃），2－デオキシーD－〔^{3}H〕グルコースの細胞内透過量，〔^{14}C〕ピルビン酸及び〔^{14}C〕乳酸から放出される$^{14}CO_2$量を測定することによって検討した。また同時に細胞内ATP量も酵素法によって測定した。
【結果】①2－デオキシーD－〔^{3}H〕グルコースの細胞内透過量，〔^{14}C〕ピルビン酸及び〔^{14}C〕乳酸からの$^{14}CO_2$放出量はゴシポール1μM以上の投与で低下しはじめ10μMでは完全に阻害された。
②2－デオキシーD－〔^{3}H〕グルコースの細胞内透過量については対照群では60分間，直線的に増加したのに対しゴシポール10μM投与群ではインキュベート開始後10分間で最大となり以後増加しなかった。
③細胞内ATP量はこれらのパラメーターに比例して低下した。
【結論】男性不妊物質ゴシポールは精子細胞のエネルギー代謝を低下させ精子形成を阻害する可能性を見出した。

2B-4 群　〔2B-41～2B-46〕（No.85～90）

精巣・性ホルモンII

第2日目〔24日（火）〕11:33－12:27
厚生年金会館　会場B（芙蓉）

座長　三宅弘治
名古屋大学医学部
泌尿器科学

2B-41 (No.85)　ヒト精巣組織におけるコラーゲンに関する基礎的検討

名古屋大学医学部泌尿器科　○高羽　秀典，橋本　純一，山本　雅憲
三宅　弘治

ヒト精巣組織の加齢による特徴的な変化として精細管基底膜の肥厚がある。また特発性男子不妊症においても精細管壁及び基底膜の異常な肥厚，間質の増生が認められており，コラーゲンの増加が組織学的に示唆されている。今回，ヒト精巣組織内のコラーゲンについての生化学的基礎的検討を行なった。【方法】実験材料として，未治療の前立腺癌患者の治療目的で除睾した精巣組織を用いた。摘出した精巣を－80℃に凍結保存し，組織の一部をミンスした後，ペプシン消化及び塩分別沈殿法にてコラーゲンを抽出し，SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法によりコラーゲンの型分類を行なった。また，組織の一部を凍結乾燥し，Edwardsらの方法に準じてヒドロキシプロリン定量を行ない，乾燥重量当たりのコラーゲン量を概算した。同様にして，コラーゲン抽出時のホモゲナイズ後の懸濁液中のコラーゲン量と，ペプシン処理後の抽出液中のコラーゲン量を測定し，ペプシン消化によるコラーゲン抽出率を求めた。さらに，抽出時に残った沈渣をLaurentらの方法に従って，ブロムシアン開裂法によりコラーゲンを抽出し，電気泳動用の試料とし，SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動を行なった。【結果】SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法によりヒト精巣組織内のコラーゲンには，TypeⅠⅢⅥ の存在が示唆された。ヒト精巣乾燥重量あたりのコラーゲン量は，約20％存在し，精巣組織内にはかなりのコラーゲンが含まれることが明らかになった。ペプシン消化による精巣組織のコラーゲン抽出率は，他の臓器のコラーゲン抽出率と比較して非常に低く，精巣組織内に存在するプロテオグリカン等の影響が考えられた。さらにペプシン消化できなかった沈渣中にコラーゲンType ⅠとType Ⅲの存在を認めた。

本研究は愛知学院大学歯学部生化学教室（主任：早川太郎教授）との共同研究である。

2B-42 (No.86)　小児急性リンパ性白血病患者の化学療法後の睾丸組織像の検討

千葉大学医学部泌尿器科　○石井　弘之，布施　秀樹，角谷　秀典
島崎　淳
同　小児科　真山　和徳，佐藤　武幸，沖本　由理
同　第二解剖　外山　芳郎

小児急性リンパ性白血病は化学療法の進歩により，半数以上に完全治癒が期待できるようになった。一方，化学療法により睾丸機能に障害をうける可能性のあることは，従来より言われている。将来，このような患者の妊孕性の有無は大きな問題となると思われる。今回，我々は小児急性リンパ性白血病患者の睾丸組織に対する化学療法の影響について検討した。

【対象及び方法】急性リンパ性白血病で治療を行なった14人の男児計18の睾丸組織について検討した。化学療法に使用された薬剤は，ビンクリスチン，プレドニゾロン，サイクロフォスファマイド等であり，治療期間は原則として3年6ケ月であった。睾丸性検は化学療法終了時に両側同時に施行した。生検施行時の年令は6才から16才で，平均11.3才であった。睾丸組織はMTD（Mean Tubular Diameter），TFI（Tubular Fertility Index）およびJohnsen's Scoreで評価した。

【結果】MTDでは，正常者の平均を下回るのは，18検体中15検体であった。

ＴＦＩでは，ほとんどの例が正常であり，低値を示したのは，18検体中1検体であった。

Johnsen's Scoreでは，18検体中8検体が正常者の平均Score以下であった。

ＭＴＤとJohnsen's Scoreでは，化学療法の影響が強いことがうかがわれたが，ＴＦＩでは，化学療法の影響が反映されなかった。この原因は，ＴＦＩが非常に大まかな，睾丸組織の評価法であるからであろう。

【結語】　小児急性リンパ性白血病患者の化学療法後の睾丸組織のＭＴＤないしJohnsen's Scoreが多くの例で低下していた。

2B-43 (No.87) ヒト精細管より産生される plasminogen activator の定性および定量的検討

大阪大学医学部泌尿器科学教室　○奥山　明彦，中村　正広，並木　幹夫
園田　孝夫
大阪大学微生物病研究所　西宗　義武
健保連大阪中央病院泌尿器科　藤岡　秀樹

目的：plasminogen activator（ＰＡ）は tissue type（Ｔ－ＰＡ、MW ７０,０００～８０,０００）と urokinase type（ＵＫ－ＰＡ、MW ３１,０００～５５,０００）に分類、精巣 Sertoli 細胞より ＵＫ type のＰＡが産生され、血液精巣関門（blood testicular barrier）の調節や spermiation に関与していることが動物実験から証明されておりＦＳＨに依存性を示す。

我々は ヒト Sertoli 細胞よりＵＫ－ＰＡが産生されることを polyacrylamide-gel を用いた電気泳動法により証明したが（第75回日本泌尿器科学会総会）、さらに症例数を重ね、またＦＳＨへの依存性も含めた定量的解析も加えた。

対象および方法：不妊症９例の精巣生検組織を使用。Sertoli 細胞を主とした細胞の culture medium を用いる。各症例の組織学的所見は Johnsen の score count で７.０～９.４。定性的検討は human UK antibody および monoclonal antiabody to human T-PA を添加した SDS slab-gel電気泳動法により、また定量的解析は ^{125}I-fibrin 法により specific activity を求めた。ＦＳＨへの依存性については medium 中に bovine FSH を０.１および１.０μg/ml それぞれ添加し、またＰＡの産生量をより正確に知ることを目的として 一部 medium 中に Actinomycin D を１μg/ml 添加し無添加のものより差し引いたものを、いわゆる de nove synthesis とした。

結果および考按：１）主に Sertoli 細胞より産生されるＰＡのMWは５３,０００～５４,０００でありUK-typeと考えられた。２）細胞当たりの specific activity には個体差が存在するものの精細管の組織学的障害とは必ずしも相関しなかった。３）ＦＳＨに対する依存性を認めた。

2B-44 (No.88) 停留精巣の複合糖質に関する組織化学的研究

市立半田病院泌尿器科　○加藤　隆範，小林　峰生
名古屋大学泌尿器科　後藤　百萬，三宅　弘治

（目的）：３歳から37歳の停留精巣患者23例（思春期前12例，思春期３例，思春期後８例）の精巣組織に関し，光顕組織化学的方法により，特に複合糖質の変化について検討した。

（方法）：対象として，停留側23精巣，対側陰嚢内７精巣，さらに対照として正常成人精巣５精巣の計35精巣の生検組織を用いた。採取した組織はカルノア液にて２時間固定後，パラフィン包埋し，以下の組織化学的方法にて染色し，精細管壁，間質そして精細管上皮に含まれる glycogen，2-D-glucose，2-D-mannose およびβ-D-galactose について比較観察した。

(1) PAS（periodic acid-Shiff）染色 (2) ConA-PO-DAB（Concanavalin A-Peroxidase-diaminobenzidine）染色 (3) PO-RCA-DAB（Peroxidase-labelled-Ricinus communis agglutinin-diaminobenzidine）染色。なおPAS染色については，標本のα-amylase による消化後のものも合わせて行った。

（結果）PAS染色では，停留精巣の精細管上皮において，思春期前から思春期後を通じて，反応の減弱あるいは消失を認めた。PO-RCA-DAB染色では，正常精巣および対側陰嚢内精巣に比べ，思春期前また思春期後においても精細管上皮の反応の著明な減弱があり，思春期後では精細管壁と間質においても反応が減弱していた。ConA-PO-DAB染色では，停留精巣，対側陰嚢内精巣，正常精巣において明らかな差は認められなかった。

（結論）：以上の結果より停留精巣では，思春期前から思春期後を通じ，精細管上皮の glycogen および galactose 含量の減少が存在することが示唆された。

2B-45 (No.89) ラット実験的停留睾丸における脂質組成の変動

大分医大泌尿器科 ○谷川 龍彦，三股 浩光，緒方 二郎
同 生化学 竹下 正純

睾丸の脂質代謝に関する研究は古くより数多くみられるが、脂質は生体膜を構成する主要成分であり、1972年に Singer と Nicolson が提唱した「生体膜の流動モザイク」説以来、脂質分析による生体膜の研究が各分野で進められている。生体膜の脂質二重層構造の流動性はその脂質組成、特にリン脂質、コレステロールおよび温度に大きく依存する。高温環境下での細胞変性には生体膜の脂質組成の変化が大きく関与している。

そこで我々は実験的停留睾丸を作成し、腹腔内固定後の睾丸の萎縮、造精能の減退に伴うコレステロール量、リン脂質量、総脂肪酸組成、リン脂質脂肪酸組成の経時的変化を測定した。経時的に睾丸重量は減少し、造精能の減退、睾丸間質細胞の増加がみられた。睾丸の蛋白量には経時的変化はなく、蛋白量当たりのコレステロール、リン脂質の変化は下記の様であった。総コレステロール、遊離コレステロールともコントロールに比し1週目以後著明に増加したが、リン脂質はコントロールと比較して有意な変化は認められなかった。総脂肪酸組成はコントロールに比し各群とも16:0が減少し、18:0,18:1,18:2の経時的な増加がみられた。20:4には変化がみられなかったが22:5は術後7日の群以降にて減少した。不飽和脂肪酸の比率は術後7日の群以降にて上昇した。リン脂質脂肪酸組成もコントロールに比し16:0が減少し、18:0,18:1,18:2の経時的増加がみられた。20:4に大きな変動はなく、22:5は術後3日目より著明に減少した。不飽和脂肪酸の比率は術後7日の群以降にて上昇した。

以上より高温環境下の腹腔内では、睾丸細胞膜成分の脂質組成に変化がもたらされ萎縮睾丸が惹起された可能性がある。

2B-46 (No.90) 人精細管のプロスタグランディン $F_{1\alpha}$，$F_{2\alpha}$，E_1 及び E_2 に対する反応性について

名古屋大学医学部泌尿器科 ○山本 雅憲，高羽 秀典，橋本 純一
田中 純二，斉藤 政彦，三宅 弘治

【目的】人精路中に存在するプロスタグランディンの生理学的な役割についてはいまだ不明であり，特に人精細管のプロスタグランディンに対する反応性に関する報告は，現在までのところ見当らない。そこで今回我々は，微小穿刺法による精細管内圧測定法により，人精細管のプロスタグランディンに対する反応性を検討した。【方法】8人の正常人から精巣生検により得られた試料を用いて実験を行った。一本の精細管を分離し，あらかじめ 95% O_2 と 5% CO_2 で飽和した Tyrode 溶液を満たした実験液槽中に置く。精細管をコルク片で作製した 4mm四方のプラットホーム上に置き，ナイロン糸で固定する。ついで液槽をホットプレート上に置き，温度を 33℃に保った。精細管内圧の測定は，WPI 社の Model -900 micropressure system を用いて行った。微小電極は，先端を 2～5 μm に調整し，電解液として 2M の NaCl を用いた。微小穿刺は，ズーム式実体顕微鏡下に行った。プロスタグランディン（PG）は実験液槽中に，それぞれ 0.1ml づつ投与された。【結果】人精細管内圧は，約 3 mmHg（3±0.26，mean±S.E.）であった。PG $F_{2\alpha}$ は，用量依存性に（10^{-9}M～10^{-6}M）精細管の収縮を引き起こした。PG $F_{1\alpha}$（10^{-8}M～10^{-6}M），PG E_1（10^{-9}M～10^{-6}M），PG E_2（10^{-8}M～10^{-6}M）は，いづれも用量依存性に精細管の弛緩を引き起こした。【考察】今回の実験結果より，プロスタグランディンは，人精細管の in vitro での収縮性を制御することが判明した。さらに，精細管内精子輸送機構に何らかの役割を果していることが強く示唆された。

2B-5 群　〔2B-51～2B-56〕(No.91～96)

精巣・性ホルモンIII

第2日目〔24日（火）〕13:00－13:54
厚生年金会館　会場B（芙蓉）

座長　酒徳　治三郎
山口大学医学部
泌尿器科学

2B-51 (No.91)　精索静脈瘤の臨床的研究
— 妊孕のある症例についての検討—

藤沢市民病院泌尿器科　○広川　信，山崎　彰，遠坂　顕
同　中検病理　松下　和彦
朝倉泌尿器科医院　朝倉　茂夫

（目的）精索静脈瘤があると造精機能が障害されてくることは知られている。しかし、すべてが男子不妊を示す訳でない。日常診療で精索静脈瘤がありながら、子供に恵ぐまれている症例を経験する。これら症例の臨床像を検討する。
（対象と方法）対象は、診療のなかで偶然に発見された子供に恵ぐまれている精索静脈瘤の15例と、不妊で受診し、その経過中に妊娠をみた精索静脈瘤の17例の2群である。静脈瘤の程度は、第3度20例、第2度11例である。精液所見、睾丸の大きさ、陰嚢シンチグラムで検討をおこなった。一部の症例では睾丸生検像についても述べる予定である。
（結果）精子濃度4000万以上で活動精子率50％以上の例は、21例（66％）である。精子濃度でみると、4000万以上　24例（75％）、2000万～1000万　3例（9％）、1000万以下　1例（3％）である。活動精子率では、60％以上　19例（59％）、40％以下　3例（9％）である。睾丸の大きさ（長径）をみると、5㎜以上の左右差をみた睾丸の小さい例は7例（22％）である。13例の陰嚢シンチグラムの検討では、著しい静脈の停滞像を示したものは1例のみで、dynamic study(early stage)で、画像の描出のない例と淡い像しかみない例を9例観察している。
（結論）1.妊孕能のある精索静脈瘤では、精液所見の良好なものが多く、不良例が少ない、2.陰嚢シンチグラムからみると、触診では静脈瘤を示すが、血流の停滞の少ない傾向がみられた。3.妊孕の点からみると、すべての精索静脈瘤が手術の適応例でない。

2B-52 (No.92)　精索静脈瘤患者における臨床的，内分泌学的検討

岡山大学医学部泌尿器科学教室　○山下　良孝，永井　敦，大橋　洋三
入江　伸，大橋　輝久，大森　弘之

最近，男子不妊症の病因としての精索静脈瘤が重要視され，手術による妊孕性の改善が多数報告されている。教室においても，昭和59年2月より，不妊を主訴とした精索静脈瘤患者23例に対し，高位内精静脈結紮術を含む治療を行なったので報告する。
年令は24～39才，患側は両側1例，左側22例であった。22例に^{99m}Tc-HSAを用いた陰嚢シンチグラムを行ない，perfusion phaseで全例に陽性所見が認められた。
術前精液所見では，精子濃度10×10^6/ml以上11例，10×10^6/ml未満12例，運動率30％以上15例，30％未満8例，総運動精子数10×10^6以上12例，10×10^6未満11例であった。術前血中LHの上昇(34.5IU/ml以上)を認めたものはなく，FSHの上昇(21.8IU/ml以上)が6例に，Testosteroneの低下(4ng/ml以下)が6例に認められた。全例に対し8MHzマイクロプローブによるドップラー型超音波血流計を用いて，両側1例，左側21例に高位内精静脈結紮術を，また1例にPalomo法を行なった。
術前術後の血中ホルモン濃度の変化をみると，Testosteroneは術後上昇したもの9例，低下したもの8例，LHは術後上昇したもの6例，低下したもの10例，FSHは術後上昇したもの10例，低下したもの6例であり，一定の傾向は認められなかった。術後精液所見については，6例に精子濃度10×10^6/ml以上の改善，および総運動精子数10×10^6以上の改善を認め，そのうち3例に妊娠の成立をみた。
同時に行なった精巣生検の所見は，Johnsen's score countでは，患側が健側に比し低値なもの12例，高値のもの2例，等しいもの2例，精細管壁の厚さでは，16例全例が患側が健側に比して肥厚しており，患側に精細管障害が強いことが判明した。また精巣内，精細管内testosteroneおよび5α-dihydrotestosterone濃度に，一定の傾向は認められなかった。

2B-53 (No.93) 精索静脈瘤患者精巣におけるDNA polymerase 活性について

神戸大学医学部泌尿器科 ○藤澤 正人，奥田 喜啓，松本 修
守殿 貞夫
名古屋大学医学部病態研癌細胞研究部門 吉田 松年，小島 清秀

男性不妊の原因の約90％は造精機能障害であるが，その障害のメカニズムは明らかではない。精細管においてSpermatogoniaはprimary spermatocyte，secodary spermatocyte，spermatidの順に分化し精子形成が行われる。その分化過程においてDNA合成は必須であり，主にspermatogonia，preleptoten primary spermatocyteで行われている。また，生殖細胞に特異的な減数分裂も生じている。造精機能障害はこの一連の過程のどこかに障害をきたしていると考えられる。その障害をきたす原因を研究するため，我々はDNA合成関連酵素に注目した。精巣には少なくとも3つのDNA合成関連酵素，すなわちDNA polymerase α，β，γが存在しそれぞれ重要な役割を果している。DNA polymerase αはDNAの複製に関与しており，DNA polymerase βはDNA repairさらに精巣におけるmeiotic recombinationに，DNA polymerase γはミトコンドリアのDNA複製に必要と考えられている。

今回，男性不妊を主訴とした精索静脈瘤患者を対象としてその精巣生検材料を用いてDNA polymerase α，β，γ活性を測定し，正常対照と比較検討した。その結果，患者のDNA polymerase活性はα，β，γすべてにおいて正常対照より有意に低下していた。

これらの酵素の低下は精細胞の分化過程におけるDNA複製ならびにmeiotic recombinationに悪影響を及ぼすと考えられ造精機能障害の1つの原因であると思われた。

さらに，精巣容積，陰のう皮膚温，精液所見との関連性についても併せて報告する。

2B-54 (No.94) 赤外線サーモグラフィーを用いた精索静脈瘤の診断法について

川崎医大泌尿器科 ○河原 弘之，渡辺 慶太，曽根 淳史
田中 啓幹

［目的］精索静脈瘤の存在が精子形成能を障害し，男子不妊症の原因となり得ることは従来より臨床的事実として知られている。その診断には以前より視触診によるものが多く，大きさにより分けられていた。しかしそれでは客観的評価に乏しく，また，subclinical typeを診断することは不可能であり，最近ではドプラー法，サーモグラフィー，シンチグラフィー，静脈造影などの方法が用いられている。今回コンピューター処理可能の赤外線サーモグラフィーが設置されたのを機会に，精索静脈瘤患者の診断に応用したので報告する。

［対象および方法］赤外線サーモグラフィーが導入された昭和61年5月より昭和62年5月までに当科外来を受診した精索静脈瘤14例と特発性男子不妊症患者16例である。前者の1例を除き全例に陰嚢部シンチグラフィーも行っている。サーモグラフィーは日本電子製JEOL-3300 thermoviewを用い，患者は室温26℃湿度60％の室内で立位開脚にて陰茎を腹壁にテープで固定し，15～20分間放置したのち測定を開始した。その後，アルコールによる冷負荷を行い回復状態を観察した。

［結果］上記で得られた情報をポイントモードおよびヒストグラムにより処理した。特発性不妊群では陰嚢部温度は最高温 右32.96±0.93℃，左33.12±0.84℃，平均温 右31.64±1.13℃，左31.68±1.04℃と左右差はなかったが，静脈瘤群では最高温 右32.99±0.88℃，左33.99±0.79℃，平均温 右31.65±0.99℃，左32.51±0.87℃と約1℃の差を認めた。これは精索部温についても同様の結果であった。また，精子濃度との関係では特発性不妊群では温度差はなく，静脈瘤群では精子数10×10⁶/mℓ以下では差はみられないが，10×10⁶/mℓ以上の群では最高温，平均温とも1℃以上の差を認めた。精巣容量との関係では，10mℓ以下，11～15mℓ，16mℓ以上でみたところ後者で陰嚢部温度は高い傾向がみられた。このことより，左側の温度上昇が高く，左右の温度差が大きいものの方が可逆的変化にとどまっている可能性が高いと推察された。

2B-55 (No.95) 脊髄損傷者における睾丸温度の変化

帝京大学医学部附属市原病院泌尿器科 ○柳　重行，山口　邦雄，伊藤　晴夫

【目的】
男子脊損者の睾丸機能低下について多くの報告がみられるが，その原因については定説がない。睾丸温度上昇が睾丸機能低下をもたらす事は動物実験等でも明らかであり，脊損者においても体温調節障害が睾丸機能低下の因子になっている可能性が考えられる。そこで睾丸温度を測定し，損傷部位，受傷後経過との関連について検討した。
【対象及び方法】
16才より51才までの35例の外傷性脊損者で，受傷後1カ月より最長16年経過。睾丸温度はテルモ深部温度計を陰のう表面より両側睾丸部に貼付して測定，ドップラー法による睾丸動脈血流速度測定，睾丸容積計測も行なった。非脊損者10例に同様の測定をし，対象群とした。
【結果】
非脊損対象群に比べ，睾丸温度と腋下温との差は，脊損群では減少し，睾丸温の上昇が認められ，特に車椅子使用時には著明であった。この高温環境が睾丸機能障害の因子であることが考えられるが，受傷後経過との関連，損傷部位との関連についても検討を加え報告するつもりである。

2B-56 (No.96) Sulphapyridine 投与ラットにおける造精機能障害 — Flow cytometry による評価—

山口大学医学部泌尿器科教室　○林田　英嗣，石津　和彦，山川弦一郎
磯山理一郎，瀧原　博史，酒徳治三郎

緒言）潰瘍性大腸炎の治療薬であるSulphasalazine（以下SASP）投与患者の不妊報告は、1979年leviの報告に始まり、演者らも1984年、SASP投与患者10名のsemen qualityの可逆性を報告した。(J. Uro 132:682, 1984)、文献上、男子経口避妊薬としての可能性も示唆されているが、作用機序及び標的器管について確立した説はない。
我々は、SD系ラットにSASPの代謝物であるSulphaprine（以下SP）を投与して、造精障害とその回復について検討した。
対象及び方法）9周齢SD系ラットを使用し、4群に分けた。Ⅰ群：コントロール群、Ⅱ群：SP投与群、Ⅲ群：回復観察用のコントロール群、Ⅳ群：SP投与後回復観察群とした。投与方法は、ゾンデによる強制経口投与とした。造精機能は、当科の橋本（西日泌46：533、1984）の方法に準じて、Flow cytometryを用いて%1C、%2C、%4Cの値いで比較した。妊孕性は、胎児数を用いて比較した。
結果）胎児数において、Ⅰ群12.69±0.81（Mean±SE）　Ⅱ群：10.95±0.62、Ⅲ群：13.69±1.68　Ⅳ群：13.80±1.30とⅡ群の低下をみた。又Flow cytometryにて%1Cで　Ⅰ群：73.21±1.79　Ⅱ群67.19±1.69　Ⅲ群：74.57±2.93　Ⅳ群：73.25±2.54とSP投与群において低下がみられ、回復が確認された。%4Cで　Ⅰ群：10.70±0.95　Ⅱ群：14.41±0.89　Ⅲ群：9.10±1.55　Ⅳ群：10.20±1.34　とSP投与群にて増加がみられ、回復が確認された。
以上より、SP投与により造精障害と、その可逆性回復が示唆された。
しかし、男子経口避妊薬としての可能性を確認するには、投与量、投与期間と造精機能障害の程度、およびその可逆性について、さらなる検討が必要と思われる。

2C-1 群　〔2C-11～2C-15〕(No.220～224)

検査・診断 I

第2日目〔24日（火）〕 9:00－ 9:45
厚生年金会館　会場C（蓬萊）

座長　清水哲也
旭川医科大学
産科婦人科学

2C-11 (No.220)　不妊症にみられた染色体異常者の腹腔鏡所見について

名古屋市立城北病院産婦人科　○小池　皓弋，辻村　隆介，森永　正文
平田　修

不妊症の検査並びに治療については、最近のＩＶＦ，ＧＩＦＴの臨床応用を含め急速の進歩をしている。またｌａｐａｒｏｓｃｏｐｙも不妊症の一般的な検査になりつつある。染色体異常が疑われる症例では最初から染色体検査を行う。　今回、たまたまｌａｐａｒｏｓｃｏｐｙにてｓｔｒｅａｋ－ｇｏｎａｄを認めた症例のうち染色体検査にて４５，Ｘとのｍｏｓａｉｃであったｌ症例をｌａｐａｒｏｓｃｏｐｙ所見を含めて報告する。

症例１は２７歳、ＨＳＧにては子宮は少し小さいが、両側卵管は異常なく、ＬＨ－ＲＨｔｅｓｔではｈｙｐｅｒ－ｇｏｏｄ，甲状腺機能はほぼ正常、身長は１４０ｃｍ、体重は４１Ｋｇであったが、Ｔｕｒｎｅｒ様の外反肘と翼状頚はみとめなかった。　染色体検査では４５，Ｘ／４６，ＸｒｉｎｇＸであり、７５％は４５Ｘであり、２５％は４６，ＸｒｉｎｇＸであった。このｒｉｎｇＸはまれなものであり染色体分析上、大きなドーナツ状のものから比較的小さな球状に近いものが見られた。そのｒｉｎｇＸは大きさの比率が必ずしも一定とは言いがたい。ｌａｐａｒｏｓｃｏｐｙ所見は子宮はやや小さく、両側の卵巣はｓｔｒｅａｋ　ｇｏｎａｄであった。

症例２は３１歳、結婚後７年であり、４５，Ｘ／４６，ＸＸｑ＋とのｍｏｓａｉｃであった。そのＸｑ＋の起源は不明であった。その他は症例１とほぼ同様であり、両側卵巣はｓｔｒｅａｋ　ｇｏｎａｄであった。

症例３では２７歳、染色体は４５，Ｘ／４６，Ｘ＋ｍａｒであった。その他は症例１とほぼ同様であり、両側卵巣はｓｔｒｅａｋ　ｇｏｎａｄであった。

以上のごとくいずれも染色体は４５Ｘとのｍｏｓａｉｃであったがｔｕｒｎｅｒ様所見は少なく、ｌａｐａｒｏｓｃｏｐｙ所見は両側卵巣はｓｔｒｅａｋ　ｇｏｎａｄであった。

2C-12 (No.221)　原因不明長期不妊症患者における腹腔鏡所見の検討

越谷市立病院産婦人科　○戸枝　通保，田中　温，長沢　敢
山本　勉

目的：諸検査で原因が不明な長期不妊症患者の不妊症全体の中で占める割合は意外と多い。今回我々はこの原因不明長期不妊症患者の腹腔鏡所見について検討を加え興味ある結果を得たので報告する。

対象：S58.7～S62.7の間に腹腔鏡を施行した158例を対象とした。このうち不妊原因の検索を目的に腹腔鏡を行った症例48例，GIFT目的で腹腔鏡を行った症例110例であった。また開腹手術の既往のある症例は47例であった。

結果：①開腹手術の既往のある47例中41例に異常を認めたが，その内訳は両側卵管に異常を認めた症例27例，片側卵管のみに異常を認めた症例14例で，両側卵管ともに正常であった症例は6例のみであった。既往開腹手術の主なものは筋腫核出術12例，卵巣腫瘍摘出術10例，虫垂切除術9例，卵管開口術4例，子宮外妊娠4例などであった。②開腹手術の既往のない症例111例中65例では異常を認めなかったが，残り47例には何らかの異常所見を認めた。異常所見の内訳は両側卵管の癒着6例，一側卵管の癒着32例卵巣周囲癒着5例，骨盤子宮内膜症4例であったが，この中でも特に一側卵管の卵管采周囲癒着が26例と異常所見の過半数を占めた。③今回対象とした158例中46例がその後妊娠に至った。また妊娠例の内訳を見るとGIFTによるものが21例，AIHによるものが12例，自然妊娠13例であった。

結論：HSGで卵管の疎通性に問題がなしとされた例でも腹腔鏡を行うと高率に異常所見を認める事が明らかとなった。特に開腹手術の既往もなくHSGでは正常と考えられた症例でもその約4割に何らかの異常所見を認めた。この事より原因不明不妊症においても積極的に腹腔鏡を施行すべきであると考える。またこの様な症例の治療法として，AIHとともにGIFTが有効であると考える。

2C-13 (No.222) 卵管通過性に関する通気検査，子宮卵管造影，腹腔鏡検査の比較検討

大阪大学医学部産婦人科 ○亀田 隆，信永 敏克，上浦 祥司
鮫島 義弘，松崎 昇，根来 孝夫
佐治 文隆，谷澤 修

〈目的〉不妊原因のうち卵管因子は25～50%を占めているが卵管通過性の有無は一般に通気検査や子宮卵管造影によって決定されている。我々は通気検査や子宮卵管造影による卵管通過性を腹腔鏡のそれと比較し、その有用性について検討を行った。
〈対象ならびに方法〉昭和60年10月から本年５月までに腹腔鏡を施行した不妊患者55名を対象とした。その内訳は原発性不妊45名、続発性不妊10名であり、平均年齢は32才、平均不妊期間６年であった。卵管通過性検査は腹腔鏡では生理食塩水で希釈したインジゴカルミン、通気検査では炭酸ガス、子宮卵管造影では水溶性造影剤を用いて行った。
〈結果〉通気検査と子宮卵管造影の卵管通過性の誤診率について検討を行った。腹腔鏡では卵管通過性があるのに通気検査及び子宮卵管造影では通過性がないと診断されていた false negative は通気検査で12／35（34%）、子宮卵管造影で17／40（43%）に認められた。逆に腹腔鏡では通過性がないのに通気検査、子宮卵管造影では通過性がある false positive は通気検査では4／9（44%）に認められたが子宮卵管造影では3／13（23%）に認めるのみであった。この結果 false positive 及び false negative を合わせた誤診率は通気検査で36%、子宮卵管造影で38%であった。また腹腔鏡検査時、卵管周囲癒着や卵管通過性不良を認める症例に対して腹腔鏡下癒着剥離術や通水治療を行っているが、その結果７名が妊娠した。
〈結論〉(1)卵管通過性検査における通気検査および子宮卵管造影の誤診率はいずれも約40%と高率である。(2)子宮卵管造影の false positive は23%と比較的低率である。(3)卵管通過性の確認には腹腔鏡検査が極めて有用である。(4)腹腔鏡検査時に癒着剥離等の手術操作によって不妊治療も行える。

2C-14 (No.223) 超音波断層ならびに腹腔鏡検査で診断され methotrexate（MTX）で非観血的治療がなされた卵巣妊娠の１例

北海道大学医学部産婦人科学教室 ○工藤 正尊，及川 衛，山本 律
桜木 範明，田中 俊誠，藤本征一郎
一戸喜兵衛

超音波断層（USG）ならびにLaparoscopyにて卵巣妊娠と診断し，MTXにより非観血的に治療した症例を経験したので報告する。
〔症例〕K.K.（38歳），G－0，P－0。家族歴，月経歴，既往歴に特記すべきことなし。昭和58年９月に不妊を主訴に当科を受診。種々の治療を施行しても黄体機能不全に改善が認められず，60年３月よりclomid-HMG-HCG療法を施行する。60年６月に妊娠反応陽性となる。高温相が26日間持続した時点（６W）で子宮内にGSを認めず，子宮外妊娠を疑った。USGで左卵管・卵巣部位に cystic mass，laparoscopyで左卵巣に ectopic focus を認め左卵巣妊娠と診断した。MTX（１クール；20 or 25㎎/日，５日間）５クール終了時点でHCGはLHレベルまで低下した。MTX治療１年後に施行したlaparoscopyで左卵巣・卵管周囲の癒着は認められたが，右側の卵巣周囲癒着は軽度で卵管はほぼ正常であった。

2C-15　電子内視鏡の産婦人科領域への応用
(No.224)　東邦大学第1産婦人科

○油田　啓一，小島　栄吉，小林　信一
森田　峰人，武井　成夫，椎名　一雄
平川　舜，百瀬　和夫

〔緒言〕今回，我々は消化器内視鏡の分野で画期的な進歩をもたらした電子内視鏡を，産婦人科領域で使用されている腹腔鏡，骨盤腔鏡および子宮鏡に応用し若干の知見を得たので報告する。〔方法〕東芝製EES－50Aを使用し，C.C.D.カメラを硬性鏡の接眼部に接着させる方式を用いた。EES－50AはV.T.R観察と同時にスチル写真撮影が可能で，種々のリモートコントロールシステムを有し，光源も内蔵されているなど操作性に優れている。〔結果〕C.C.Dの特徴は，超小型，軽量で光信号の量を正確に電気信号の量に変換するばかりでなく，元画像のゆがみが殆んどなく，ノイズが少く，感度が良好な点である。またC.C.D.の画像信号はデジタル化が容易で計測や画像処理への応用も可能である。昭和62年4月より現在まで腹腔鏡，骨盤腔鏡，子宮鏡にこの電子内視鏡システムを導入し，以下の結果を得た。(1)V.T.Rの画像は鮮明で，色調や色再現性は良好であり，とくに近距離観察では高解像度である。スチル写真の静止画像もおおむね良好である。(2)カメラの小型化により，少人数での内視鏡施行が可能となった。また骨盤腔鏡，子宮鏡での処置や手術操作が多人数でしかも容易に行えるようになった。(3)スチル写真同時撮影などの操作性の向上により，施行時間が約2／3に短縮でき，麻酔による患者への侵襲や感染などの副症状の頻度が減少すると考えられる。〔考察〕(1)電子内視鏡システムは画質の点，あるいは操作性の面からみても産婦人科内視鏡の分野への応用が十分可能である。(2)近距離の画像にすぐれ，微細診断へのアプローチが期待できる。(3)デジタル化されたRGB信号を利用したコンピューターによる，画像処理や画像計測が可能と考えられる。(4)スコープ先端にC.C.Dカメラが内蔵された硬性鏡の場合，直視による観察ができなくなるので，この点今後検討を重ねる必要があろう。

2C-2 群　〔2C-21～2C-26〕（No.225～230）

検査・診断II

第2日目〔24日（火）〕 9:45－10:39
厚生年金会館　会場C（蓬萊）

座長　飯田和質
福井県立病院
産科婦人科

2C-21 (No.225)　基礎体温の再検討に関する研究

福井医科大学産科婦人科学教室
○細川久美子，久住　健一，経沢　弥
福野　直孝，竹内　譲，紙谷　尚之
麻生　武志，富永　敏朗

基礎体温：ＢＢＴは排卵時期の推定や黄体機能の判定などに際して不妊診療上不可欠な情報の１つとなっている。一般にＢＢＴは早朝離床前に口腔内で測定されるが，真のＢＢＴは睡眠中，呼吸及び心拍以外の全ての身体活動が停止している状態での体温であるべきである。しかし日常これを求めることは不可能であるため前述の方法が次善の策としてとられており，ここに通常のＢＢＴ測定の臨床的意義や情報としての限界が存在するといえよう。本研究では自然の就眠から覚醒にかけての体温の変化を連続的に測定し，通常のＢＢＴとの比較検討をおこなったので報告する。対象は入院中の婦人科良性腫瘍患者と排卵誘発例で，前回の月経周期を参考に予定排卵日４－５日前から自動電子体温測定器を用い，入眠前に前胸壁にプローブを固定，十分な長さのコードで隣室の測定器に接続，２３時から翌朝７時まで５分毎の体温を連続的に測定した。全例通常のＢＢＴ測定も行い，一部の症例からは午前７時に採血してprogesterone（Ｐ）を測定した。５分毎に測定した体温を２３－１時，１－３時，３－５時，５－７時の時間帯に分け，各々の体温の変動を変動係数を求めて検討すると，２３－１時では他に比して有意に大であり，その他３者の比較では３－５時で最小であったが有意差は認められなかった。一方口腔内温は前胸壁温に比し低温相では0.6－0.9℃，高温相では0.1－0.7℃高く血中Ｐが0.5－4.0ng／mlへと漸増する間に３－５時の体温が有意に上昇したのに対し通常のＢＢＴにはそれまでの値との間に明らかな差を見ない症例があった。以上のように睡眠中に体温は明らかな変動を呈するが３－５時の変動は比較的小で，Ｐの変化を敏感に反映しているといえよう。受胎調節や不妊診療において睡眠中の体温は通常のＢＢＴより有用な情報となりうると可能性があり，被検者に負担をかけない簡易な測定機器の開発が望まれる。

2C-22 (No.226)　BBT 高温16日の HCG 値による妊娠，およびその予後の判定

假野クリニック婦人科内科　假野　隆司
出馬病院産婦人科　出馬　淳名，伊藤　正尚

実質不妊期間３年以上の３０６例３９２６周期中２２３周期で基礎体温（ＢＢＴ）の高温相が１６日以上持続した。これらの症例の高温１６日目の血中ＨＣＧをＲＩＡで、尿中ＨＣＧをＨＡＲ－test 測定するとともに、卵胞機能および黄体機能を中心とした内分泌学的背景を検討した。また、これ等の症例のその後の経過を超音波断層法、尿中ＨＣＧ ＨＡＩＲ－testで追跡した。高温16日目の尿中HCG 160mIU／ml 陰性で血中ＨＣＧが10mIU／ml 以上の症例をsubclinical abortionと診断すると２２３周期の内訳は正常妊娠５２例（２３.３％）、Abortion３１例（周期，１３.９％） Subclinical abortion８８例（周期，３９.５％） Non－pregnancy５２例（周期，２３.３％）となった。ＢＢＴ＋１６Dayの血中ＨＣＧが250mIU／ml 以上であったのは５０例であり、そのうち４５例（９０％） が予後良好であった。このことよりＢＢＴ＋１６Dayの血中ＨＣＧの測定による予後判定は超音波断層法によるＧＳの確認、ＨＣＧ ＨＡＩＲ－testの陽性の確認より早期の診断が可能という点で優れていると考えられた。
また無作為に選択した機能性不妊症と考えられる１９例のB･BＴ＋５～＋８Dayの血中ＨＣＧを測定すると１６例（８４.２％，内２例は正常妊娠）で絨毛からのＨＣＧ分泌を確認した。この事実は従来非妊娠と診断されている症例の中にかなり多数の着床不全例が含まれている可能性を示唆している。

2C-23 (No.227) Latex 凝集阻止反応を用いた尿中 estrogen 測定における採尿時間の検討

徳島大学医学部産科婦人科学教室 ○植田 敏弘，漆川 敬治，安井 敏之
東 敬次郎，苛原 稔，青野 敏博
大阪大学医学部産科婦人科学教室 吉本 泰弘，三宅 侃

〔目的〕卵胞の発育状態を知る上では血中のestradiol のRIAによる測定が最も正確であることが知られている。また，尿中 estrogenを測定する際には24時間尿を蓄尿し，一日総排泄量を測定することが望ましいといわれてきたが，臨床実際上極めて困難である。今回我々は正常月経周期婦人の早朝尿，および随時尿（午前10時頃）中のestrogen 濃度と24時間尿中のestrogen 排泄量または血中estradiol 値との相関関係を調べ，早朝尿と随時尿のどちらが簡便に estrogenを測定するのに適しているかを調べた。〔方法〕対象は20から21歳の3例の正常月経周期婦人とし，排卵期を中心にした10日間にわたり，早朝尿，随時尿，24時間尿および血液（午前10時頃）を採取した。尿中 estrogen濃度はLatex 凝集阻止反応（LAIR，ハイモニターE）で測定するとともに，酵素水解の上RIA で測定した。血中 estradiol はエーテルで抽出の上RIA で測定した。尚，部分尿についてはその比重とクレアチニン濃度をあわせて測定した。〔成績〕まず，尿中 estrogen のRIAによる測定値とLAIRによる測定値の相関は，相関係数＝0.921 とよく一致していた。次に24時間尿中 estrogen のRIA で測定した排泄値と，部分尿中の estrogen 濃度のRIA による測定値およびクレアチニンまたは比重による補正値との相関は，随時尿が補正の前後ともすべて相関が高く，無補正の値が相関係数＝0.726 と最も高かった。24時間尿中 estrogen のRIA値と部分尿のLAIRによる測定値およびその補正値との相関も同様で，随時尿の無補正の値が相関係数＝0.587と最もよく一致した。また，血中 estradiol のRIAによる測定値と尿中 estrogenのLAIRによる測定値の関係は，やはり随時尿が血中濃度と最もよく相関した。〔結論〕尿中 estrogenのLAIRによる測定成績はRIA による測定値とよく一致し，部分尿を採る場合は午前10時頃の随時尿が望ましく比重やクレアチニンによる補正は加えなくてもよいことがわかった。

2C-24 (No.228) 卵胞モニタリングにおける血中E_2迅速RI測定キットの問題点

金沢医科大学産科婦人科学教室 ○高木 弘明，吉田 勝彦，金子 利朗
井浦 俊彦，高林 晴夫，杉浦 幸一
桑原 惣隆

近年不妊症患者の排卵誘発モニタリング法が進歩し、超音波セクタースキン法、尿中や血中E_2 測定により従来のBBTや頸管粘液検査に加えてより正確に把握が可能となっている。中でも、血中E_2 測定は卵胞機能を直接推測する重要なパラメーターであり参考となるが最近、迅速キットが開発された応用が可能となったので2社製品について検討した結果を報告する。（研究方法）当科不妊外来にて治療中の不妊患者8例より採取した血清16サンプルについて2種類のRIキットで測定し比較した。D社の迅速RIキットは50%メタノール—n—ヘキサン処理による脱脂操作が省略されているがエーテルによる抽出操作を行い二抗体法で1stおよび2ndインキュベーション時間は30分に短縮し、標準曲線は25，100，400 pg/tubeの3点で直線近似で行うものである。一方、M社のRIキットは検体のエーテル抽出操作を必要とせず血清（または血漿）から直接E_2量を測定でき検体量も5μl（抽出法の1/6）と少量ですむ。本キットはB/F分離にPR試薬を用いており、第2抗体を安定状態でポリエチレングルコール液に溶解したB/F分離剤で感度や再限性を低下させずにインキュベーション時間を15分に短縮している。また、25~1000 pg/mlと測定範囲が広いため卵胞後期の急激な血中E_2 値上昇にも対応が可能である。（研究成績）卵胞期における血中E_2 値をD社とM社の各RIキットで測定して比較した所、D社のRIキットによるものは104~831 pg/mlであり、一方、M社のRIキットによるものは40~220 pg/mlで同一サンプルでありながらE_2 値においてD社のRIキットによる場合、M社のものの2～3倍の高値を示した。なお、M社のRIキットには管理用血清が添付されており90~150 pg/mlのE_2 を含有し、我々の成績でも86~106 pg/ml（18サンプル）で一致していた。（結論）E_2 RIキットの種類で測定値に差があり、施設間の成績の比較時に問題となりうることを示唆した。

2C-25 (No.229)　妊婦血中および尿中エストリオール自動測定系の検討ならびに臨床応用

帝京大学医学部産婦人科学教室　○大川　とみ，小林美和子，吉村　幸子
神戸川　明，冲永　荘一，荒井　清

【目的】蛍光偏光イムノアッセイに基ずく血中，尿中 total E_3 自動測定装置（ダイナボット社，TDx Estriol）を検討する機会を得，臨床応用した。
【方法】TDx Estriol は妊婦血清，血漿，尿に β-glucronidase を添加，水解後，E_3 抗体との抗原抗体反応により血中，尿中 total E_3 を測定する自動システムで，tracer として fluorescein 標識 E_3 を用いる。標識 E_3 と抗体の結合は，485nmの偏光励起光を照射し，得られる525nmの蛍光の偏光度を測定して求める。本法の基礎的検討とともに，妊娠8－41週の妊婦血清78検体，尿66検体を測定して正常妊娠時の total E_3 の推移を調べ，若干の異常妊娠例の total E_3 値を示した。また19例の正常分娩で，分娩時母体血，臍帯血中 total E_3 を測定した。
【結果】加水分解過程を含めた本測定の特異性は，E_3－16－G 86%，E_3－3－S 69%で，E_1，E_2 とその抱合型で 0.8－1.0%，E_4 5.1%であった。感度は3-6ng/ml，添加 E_3 の平均回収率は99.0～101.9%であった。標準曲線各点の変動係数は0.95～1.95%，測定内，測定間変動は2－3%と低値であった。RIAとの相関は血清 r＝0.972，尿 r＝0.978，LAIR法との相関は r＝0.935であった。正常妊娠経過の血中尿中 total E_3 は，妊娠16週以前に比べ，妊娠25－28週から有意に増加し，妊娠37週以降で血中値 191.4±21.5 ng/ml，尿中値 38.1±4.4 μg/ml を示した。低出生体重児の出産例では，妊娠末期の血中 total E_3 値は 80ng/ml 以下，尿中 total E_3 値は 10μg/ml 以下と低値であった。分娩時の血中 total E_3 値は，分娩第2期母体血 234.8±22.3 ng/ml，臍帯静脈 2562±126ng/ml，臍帯動脈 2574±137ng/ml で，臍帯動静脈間で差はなかった。
【結論】今回の検討成績は，本測定系が高い精度と再現性を持つ E_3 定量法であることを示している。測定は完全自動で，30分で20検体を処理できる等，本法の臨床応用への価値は高いと思われた。

2C-26 (No.230)　子宮内膜発育不全と血中プロゲステロン

山口大学医学部産科婦人科学教室　○上田　一之，高崎　彰久，猪口　博臣
田村　晴代，藤野　俊夫，宮内　文久
加藤　紘，鳥越　正

挙児希望の患者を治療するに際して，その黄体期を正常に保つことが重要であることはいうまでもない。黄体期の評価については，BBT，血中プロゲステロン値の測定，子宮内膜日付診などが用いられているがその相互の関係については未だ不明の点が多い。そこで今回我々は，不妊症患者の卵胞期および黄体期の血中エストラジオール（E_2）およびプロゲステロン値（P）を測定しまた同時に子宮内膜日付診を行って，若干の知見を得たので報告する。

対象は，当科不妊外来受診中で2相性の基礎体温曲線（BBT）を示す患者46例55周期とした。卵胞期中期より原則として隔日に採血を行った。また黄体期中期に子宮内膜日付診（EB）を行った。排卵日は超音波断層法，頸管粘液検査，BBT等により総合的に判断した。EBは組織採取した日付と組織学的診断との間に2日以上のずれを認めた場合を異常とした。血中 E_2 および P は RIA にて測定した。

排卵期の E_2 と黄体期 P および E_2 の間にはそれぞれ正の相関関係（$p<0.05$）が認められた。また黄体期の E_2 と P との間にも有意の正の相関関係が認められた（$p<0.01$）。次に EB と黄体期 P との関係を検討するために，EB を施行した47周期を EB 正常群（32周期）および EB 不全群（15周期）の2群に分けそれぞれの黄体期 P を比較した。EB 正常群の P（mean ± SE）は排卵後4～5日で 22.0 ± 3.8 ng/ml，6～7日で 20.5 ± 2.4 ng/ml，8～9日で 16.6 ± 1.7 ng/ml であった。正常範囲をそれぞれの mean ± 3/2SD とすると，EB 不全群のうち13周期で血中 P は正常範囲内の値を示した。

以上の結果より卵胞の成熟がその後の黄体機能，特に P 及び E_2 分泌に重要であることが示された。従って黄体期 P 分泌不全の治療としては卵胞発育刺激療法が有効であるとおもわれる。また子宮内膜は血中 P 値以外の因子にも影響されることが明らかとなり，内膜の P レセプターの状態につき検討中である。

2C-3 群　〔2C-31～2C-37〕（No.258～264）

統　計II

第2日目〔24日（火）〕10：39－11：42
厚生年金会館　会場C（蓬萊）

座長　杉　本　　修
大阪医科大学
産科婦人科学

2C-31　排卵障害患者に対する各種排卵誘発療法の比較検討
(No.258)
賛育会病院産婦人科　○合阪　幸三，金田　幸枝，安藤　三郎
國保健太郎，多和田哲雄，吉田　浩介

当科不妊外来において排卵障害ありと診断された患者に対し，各種の排卵誘発療法を施行してその効果を比較検討した。
〔方法〕昭和59年7月より3年間に当科不妊外来を受診した232例のうち，種々の内分泌学的検査，BBT，超音波断層法等により排卵障害ありと診断された160例を対象とした。内訳は，prolactin（PRL）関連疾患（高PRL血症，潜在性高PRL血症，乳漏症；以下PRD）99例，内分泌学的PCO（FSH≦15 mIU／mℓ，LH≧30 mIU／mℓ，LH－RH負荷に対するLHの過剰反応を示すもの）16例，黄体機能不全（BBT上高温相＜11日間，黄体中期E_2＜200 pg／mℓ，P＜10 ng／mℓ）17例，下垂体機能不全25例，卵巣性無排卵症3例であった。これらに対し，clomiphene citrate（Cl），cyclophenyl（S），bromocriptine（Br.）およびHMG－HCG療法を施行しその効果を検討した。
〔成績〕①PRDに対してBr.は排卵誘発率78.8％，妊娠率37.4％と良好な成績をおさめた。Br.のみでは排卵しなかった20例に対しても他の治療法を併用することによりほとんどの症例に排卵が認められ，5例に妊娠が成立した。②PCOに対してもBr.は排卵誘発率87.5％，妊娠率43.8％と有効であった。③黄体機能不全例に対しては，Cl，Sが有効で，いずれも排卵誘発率は80～90％であったが，妊娠率は15～20％とやや不良であった。一部の症例に対してHMG－HCG療法を施行したが，妊娠率42.5％と良好な成績を得た。④下垂体型の症例に対するHMG－HCG療法の排卵率は100％，妊娠率は25.0％であった。多胎は1例に認められた双胎のみであった。
〔結論〕各種排卵誘発療法を組み合せることにより本研究期間中160例中92例（57.5％）に排卵が誘発され，40例（25.0％）に妊娠が成立した。

2C-32　未婚婦人の排卵障害の臨床動態
(No.259)
東京女子医科大学産婦人科学教室　○大平　篤，篠崎百合子，安達　知子
武田　佳彦
同　母子総合医療センター　岩下　光利，坂元　正一

昭和59年10月より昭和61年9月迄の2年間において，東京女子医大産婦人科内分泌外来に受診した未婚婦人の排卵障害患者の総数は，368名であり，3カ月以上の月経周期を無月経とすると，原発性無月経は，23例（6.3％），続発性無月経は166例（45.1％），月経周期が3カ月以内の月経不順は179例（48.6％）であった。また，無月経症例のうち，無月経I度は，49.7％，無月経II度は50.3％であり，月経不順のうち無排卵周期症は，118例（65.9％）存在した。初診時の年齢別にみると，15歳から43歳まで分布しており，25歳以下の症例は275例（74.7％）と圧倒的多数をしめていた。一方，無月経，排卵障害の原因としては，子宮性2例（0.5％），卵巣性33例（9.0％），視床下部，下垂体性230例（66.3％），多のう胞性卵巣症候群52例（14.1％），高PRL血症37例（10.1％）であった。視床下部，下垂体性無月経のうち，体重減少性無月経のしめる割合は42例（25.3％）であり，そのうち無月経I度は　32％，無月経II度は68％と無月経症例全体でみた無月経II度の割合より多かった。治療は，卵巣性無月経はkaufmann療法，視床下部，下垂体性無月経，多のう胞性卵巣症候群には，clomiphene療法を第一選択とし，それが無効のものにはkaufmann療法を行った。高PRL血症にはbromocriptine療法を主体に行った。clomipheneを使用した例では，排卵率は，多のう胞性卵巣症候群で78％，視床下部，下垂体性では95例中50例（56％）であったが，視床下部，下垂体性でも体重減少性無月経での排卵率は31例中8例（26％）と低かった。以上より，排卵障害の原因として視床下部，下垂体性が最も多く，そのうち体重減少性無月経のしめる割合が多かった。
clomipheneによる排卵率は体重減少性無月経では低く，それは体重減少性無月経にしめる，無月経II度の率がたかいためと思われた。

2C-33 (No.260) リレーショナルデーターベースによる不妊症患者の登録管理

京都府立医科大学産婦人科学教室 ○北川 一郎，大野 洋介，藤林 秀子
冨岡 恵，岡田 弘二

本学における不妊外来患者の登録および，そのデーターの蓄積は従来不妊台帳によっておこなわれていた。しかしながら不妊台帳による患者の記録の書き込み読み出しは頻雑で時間も要することから不備になりがちであった。そこで昭和59年4月1日よりの新規不妊外来患者から順次マイクロコンピューターによる患者管理に移行し，現在ではほぼ全例の患者記録がデーターベース上に登録されている。またデーターの書き込みおよび読み出しが外来診察室のデスクトップで行なうことが可能となった。コンピューターはPC 9801 VM，リレーショナルデーターベースソフトR:BASE 5000を使用している。データーベースは患者の氏名，コード番号，既往妊娠歴，年令，不妊期間という個人データーをもとにしたガイドテーブルを中心に，精液検査，子宮卵管造影所見，内分泌基礎値，黄体機能評価，フーナーテストの諸検査テーブルが用意され，さらに診断，治療，妊娠といった各テーブルが用意されている。これらのテーブルには患者コードをもとに諸データーが蓄積されている。我々は今回これらデーターベースの構造およびこれをもとにした不妊外来統計について報告する。

昭和61年7月1日現在の登録患者は304名（原発不妊210名，続発不妊94名）で結婚から初診までの平均期間は770日（MAX 5863日，Min 170日）である。一般不妊検査終了時点での不妊原因の内訳は排卵障害36％（無月経8％，稀発月経28％），男性因子29％（無精子症2％，乏精子症27％），卵管因子18％，その他26％であった。当科では排卵障害が第1の頻度を示しているが，これはPCOが約40％を占めていることによる。このように当科においては比較的長期の不妊期間を有する患者が多く患者個人の諸データーが膨大であり，コンピューター導入によりこのような患者の経過やデーターが容易にしかも短時間に知りうることが可能となった。また不妊統計の作製もその労力が大幅に軽減されるようになった。

2C-34 (No.261) 排卵調節機構の機能的な乱れの実態分析

東京医科歯科大学医学部産婦人科学教室 ○尾崎 喜一，久保田俊朗，清川 貴子
都築 浩雄，志田 則夫，相沢 宥子
生山 博，帝威 安遜，斉藤 幹

【目的】月経周期が順調な婦人においても，その周期及び排卵が一過性に変調を来たす現象は往々に認められる。このような一過性の乱れの実態を明らかにすることは，不妊症の治療上で，又分娩予定日の算出上に意義があると考え分析を試みた。

【方法】排卵の有無は妊娠の成立により確認し，排卵日はＢＢＴより推定した。月経周期は個々の症例で過去において最も高頻度に認められた周期日数で表現し，実験周期に排卵誘発剤を含めたホルモン剤使用例は除外した。９９９例のＢＢＴ記録妊娠を対象とし，月経周期が２５日未満，及び３５日以上の症例を除いた６９５例について分析を行った。年令は２０～４４才，平均２９.５才，４０％は未妊婦であった。

【成績】1）月経周期２５～２９日型（以下Ａ群とする）３７７例の排卵日は月経初日（0日）起算で15.2±4.4日（M±ＳＤ），３０～３４日型（以下Ｂ群とする）３１８例では17.9±5日であった。2）M＋ＳＤ以上を排卵の遅れと仮定すると，Ａ群では４０例，Ｂ群では４６例がこれに該当した。3）過去3カ月以内のＥ又はＰ投与，あるいは流産後の初回排卵などのため排卵の遅れが起ったものがＡ群で6例，Ｂ群で１６例に認められた。 4）以上の排卵遅延原因が明らかな症例を除くと，排卵の偶発的な遅れはＡ群で９％（３４例），Ｂ群では9.4％（３０例）であった。 5）なほ，平均排卵日より１週間以上の遅れはそれぞれ４％と6.6％であった。

【結論】月経周期が順調な２５～３４日型の婦人においても，４～９％の割合で排卵を司る生理的な体内時計のしくみに一週性の乱れが起こると推定される。

2C-35 (No.262) 山梨医科大学附属病院における不妊症統計

山梨医科大学産婦人科教室 ○端 晶彦，吉田 孝二，平田 修司
佐々木真紀子，長坂 正仁，木下 俊彦
安水 洸彦，加藤 順三

山梨医科大学附属病院産婦人科不妊外来において昭和58年10月15日より昭和61年8月31日までの3年間に、不妊を主訴として来院し検査・治療のできた 152 名について臨床統計的観察を行った。その結果、不妊患者の全外来患者数に対する割合は 5.4％であった。原発不妊の方が続発不妊より多く、約1.8倍であった。初診時年令分布は、27才～30才にピークがあり、平均年令は原発性不妊では29.9±3.7才、続発性不妊では31.0±3.7才であり有意の差はなかった。初診時不妊期間は、4年未満に多くが包まれ、特に原発性不妊では1～2年にピークを認めた。当科では、不妊因子を排卵因子、卵管因子、男性因子、子宮内膜症、子宮因子および複数因子、原因不明に分類した。不妊の原因では、排卵因子(37.5%)が最も多く、次に男性因子(17.8%)、原因不明(16.4%)、複数因子(11.2%)、子宮内膜症(9.2%)、卵管因子(6.6%)、子宮因子(1.3%)の順であった。また、原発性不妊では、排卵因子(39.2%)、男性因子(18.6%)、が多く、続発性不妊では排卵因子(34.5%)、原因不明(21.8%)、を多く認めた。妊娠率は全体では 30.3％であり、原因別では排卵因子で57例中20例(35.1%)、原因不明で25例中13例(52%)と高く、卵管因子(20.0%)、男性因子(18.5%)、内膜症(7.1%)で妊娠率は低かった。不妊期間が短いほど妊娠率は高く、また原発性不妊よりも続発性不妊の方が妊娠率は高かった。妊娠の経過は、妊娠46例中、27例は分娩し生児を得ており、17例は妊娠継続中であり、現在のところ流産は2例であった。

今回、われわれは不妊原因に対し一定の程度の厳格性をもつ、診断基準を採用して統計的解析を試みた。その結果、排卵因子 37.5％、卵管因子 6.8％、男性因子 17.8% と卵管因子の占める割合は低かったが、その妊娠率は排卵因子 35.1％、卵管因子 20.0% と卵管因子の妊娠率は低く、今後全体の妊娠率の上昇のためには、卵管因子に対する治療方法の改善を考えねばならないと思われた。

2C-36 (No.263) 当科における不妊症患者の病因分析と治療成績

東京女子医科大学産婦人科学教室 ○篠崎百合子，大平 篤，安達 知子
武田 佳彦
同 母子総合医療センター 岩下 光利，坂元 正一

昭和59年10月から昭和61年9月までの2年間に挙児希望を主訴に東京女子医大産婦人科不妊外来を訪れた患者 400例につき臨床的検討を行なった。原発不妊は 262例（65.5％），続発不妊は 138例（34.5％）と約2:1の割合であった。初診時年齢は 22歳から 46 歳と広く分布し原発不妊では 26～29歳にピークが見られ，続発不妊では 30～34歳にピークが見られた。不妊期間についてみると2年未満で来院する者が 207名と半数以上をしめており，2～5年の者が，それについで多かった。不妊因子の検索では，内分泌因子：32.3％，卵管因子：15.4％，頸管因子（ヒューナテスト陰性）：41.5％，子宮因子：10％，男性因子 33.6％という結果であり機能性不妊は 7.8％であった。当科での治療法としては頸管粘液，超音波卵胞発育モニターによるタイミング指導を行ないつつ，内分泌因子に対しては clomid，hMG－hCG，bromocriptine療法，高温相 hCG 等を行ない，卵管因子に対しては，通水，マイクロサージュリー腹腔鏡下卵管癒着剝離術，頸管因子に対しては AIH，子宮因子に対しては手術，薬物療法，男性因子に対しては AIH，高単位カリクレイン療法を行なった。また機能性不妊に対してはタイミング指導，AIHを行なった。400例中妊娠例は 123例(30.8％)であり，妊娠成立例では HSG ・通気などの検査後妊娠したものが 17.4％あった。これら各因子別妊娠成績は内分泌因子：33％，男性因子：16％，頸管因子：36.8％，卵管因子：28.5％，子宮因子：23.5 ％であり，男性因子が最も悪かった。

以上，不妊の原因としては，従来いわれたような卵管因子の占める割合はそれほど多くなく，また男性因子即ち乏精子症の妊娠率は AIH の反復施行にもかかわらず低率であり GIFT 等の新 しい治療技術の導入等が必要と思われた。

2C-37　産婦人科領域における Chlamydia trachomatis 感染症の臨床的検討

(No.264)　岩手県立北上病院産婦人科　○今野　良

Chlamydia trachomatis は子宮頸管炎，尿道炎などのＳＴＤのみにとどまらず，不妊症，流産，子宮外妊娠の原因にもなるといわれている．酵素抗体法（Chlamydiazyme™）を用いて，女性子宮頸管より Chlamydia trachomatis の検出を行った．対象は岩手県立北上病院産婦人科を受診した４５０例で，陽性率は全体で９．１％で，従来報告されている欧米や大都市圏における調査成績と差が認められないと思われた．また，対象の一部はモノクローナル抗体を用いた蛍光抗体法（ＭｉｃｒｏＴｒａｋ™）による検出も併用し両者の比較検討を行った．陽性者は若年層に多く，２０歳未満から３０歳代に，Chlamydia trachomatis 感染の広がりがうかがわれた．

不妊症患者における陽性率は一般産婦人科患者と差はなかったが，抗生物質の内服治療後に妊娠した症例があった．ＨＳＧで異常所見がある症例及び子宮外妊娠症例での陽性者はなかった．妊婦における陽性率は３．７％であり，切迫流産及び切迫早産例での陽性者があった．

帯下，不正出血，掻痒感を訴えて受診したＳＴＤ患者では，２０歳前後の未婚者のChlamydia trachomatis 陽性率が高かった．ＳＴＤ患者の膣及び子宮頸管の原因菌検査ではCandida albicansに次ぎ，Chlamydia trachomatis の陽性率が高かった．また，Chlamydia trachomatis 陽性者には比較的共通な子宮頸管の炎症所見が認められることが多かった．治療にはミノサイクリン，エリスロマイシン，オフロキサシンを用いて充分な効果が認められ，妊婦陽性例では分娩後，新生児にChlamydia trachomatis による結膜炎や肺炎を起こした症例はなかった．若年者層におけるChlamydia trachomatis 感染の広がりは今後，不妊症治療，妊婦検診の際に重要な課題となることが示唆された．

2C-4 群　〔2C-41～2C-45〕（No.231～235）

検査・診断III

第2日目〔24日（火）〕11:42－12:27
厚生年金会館　会場C（蓬萊）

座長　礒島晋三
兵庫医科大学
産科婦人科学

2C-41 (No.231)　月経周期における尿中 LH の変動と Color Ovulation Test

神戸大学医学部産科婦人科学教室　○阿江　孝，西村隆一郎，山辺　晋吾
猶原まゆみ，片山　和明，望月　眞人
国立明石病院産科婦人科　鷲尾　元夫

（目的）排卵の時期を知るための最も優れた指標はLH surgeを捉えることである。そこで今回我々は抗ヒトLHモノクロナル抗体を用いて迅速に尿中LHが測定できるColor Ovulation Test（COT）によって月経周期における尿中LHの動態を調べた。
（対象・方法）自然に，あるいはclomiphene のみで排卵の望める婦人15名17周期を対象とし，排卵期を中心に採尿および採血を行なった。また，LH－RH負荷試験の際に採血と同時に採尿も行なった。COTの結果を0（Negative）～5（Strong Positive）の6段階に分けて判定し，RIAで測定した尿中，血中LH値と比較した。
（結果）尿中LHとCOTの結果との相関係数はr＝0.814で強い相関がみられた。また血中LHとCOTの結果との相関係数はr＝0.675であった。LH－RH負荷試験での尿中LHは速やかに上昇をみせ，血中LHの動きをよく反映していた。COTの結果が3以上を陽性とした場合，排卵のあった周期には必ずCOT陽性の日があり，その65.2％にLH surge が認められた。このLH surgeの日はBBT で体温が低温層から高温層へ移る時期に認められる頻度が高かった。
（結論）尿中LH値は律動性の分泌態度を示す血中LH値との間に多少の解離があるが，排卵の予測のためには優れた指標となりうる。COTによってその尿中LHの測定は簡便かつ迅速なものとなった。

2C-42 (No.232)　尿中 hLH のモノクロナール抗体を用いた ELISA による LH surge の検出

東京医科歯科大学医学部産婦人科学教室　○生山　博，都築　浩雄，久保田俊郎
木戸　豊，帝威　安遜，西　望
斉藤　幹

目的及び方法
ＲＩＡによるＬＨの測定が可能な施設はかぎられている。そこでhＬＨのモノクロナール抗体を用いた酵素免疫吸着測定法により，尿中ＬＨを測定し，ＬＨSurge の検出を試みると同時に，血中ＬＨ，ＦＳＨ，E_2，Ｐ，との相関を検討してみた。対象は１８才～３２才までの健常婦人３３名で，排卵予定１週間前より連日採血及び採尿，さらに超音波断層装置により，卵胞計測を行った。血液は上記項目測定（ＲＩＡ），尿ではハイゴナビスライド，ＣＯＴ（Color ovulation test．NMS　Co.V.S.A.）でＬＨを測定した。今回COTにおいては標準液を４０mＩＵ／mℓにセットし，これ以下を陰性，以上を陽性と判定した。さらにＢＢＴを加えＬＨsurge 及び排卵の有無の判定の一助とした。
結果
血中ＬＨ値でsurge 群，非surge 群に分けて検討してみた。surge 群は２２例で，ＬＨのピークは５８.２±２４.９ｍＩＵ／mℓ，その時のＦＳＨ２３.５±８.２ｍＩＵ／mℓ，E_2 ２７７±８１ｐｇ／mℓでE_2はやや先行していた。ＣＯＴは全例陽性を示し（１～２日間），血中ＬＨとの相関ではＬＨの最大値を示した日に陽性を示したもの１２例，前日４例１日後４例，２日後３例となった。ハイゴナビスでは８０ＩＵ／mℓ以上を陽性とみた場合，２２例中２１例が陽性。陽性初日の時期は１８例でＣＯＴと一致した。非surge 群では血中ＬＨの最大値は３５.４ｍＩＵ／mℓ，ＦＳＨ１８.５ｍＩＵ／mℓ，E_2 １９～３３３ｐｇ／mℓ。尿中ＣＯＴ，ハイゴナビスでは陽性例はなかった。
結論
現在排卵との関係，さらには黄体機能不全との関係を検討中であるが，ＣＯＴによる尿中ＬＨの測定結果は，血中ＲＩＡの測定値とよく相関し，短時間でＬＨSurge 検出が可能となり，日常臨床においても有効な手段となろう。

2C-43 (No.233) 単クローン抗体を用いたプロゲステロンレセプターの測定

札幌医科大学産婦人科学講座　○藤井　美穂，水沼　正弘，下谷　保治
田中　昭一，橋本　正淑

目的）乳癌、子宮内膜癌の分化度、予後判定の検討、ホルモン治療の有効性を予測する上で estrogen receptor（以下 ER）、progesterone receptor（以下 PgR）濃度を測定することが重要になってきている。今回我々は rat anti-PgR monoclonal antibody を用い、正常子宮内膜の PgR を測定し、radio receptorassay（以下 RRA）による値と比較検討したので報告する。
方法）10症例の黄体期正常子宮内膜を対象とした。検体の7倍量の buffer（TrisHCl, EDTA, sodium molybdate, mercaptoethanol, glycerol, pH7.4）で homogenize し、タンパク濃度を 2mg/ml となる様に cytosol を調整した。ABBOTT PgR-EIA Monoclonal を用い PgR を測定した。一方 RRA により、cytosol PgR を DCC 法で測定した。
成績）EIA 法による黄体期子宮内膜の PgR は mean＝86.3±12.3（fmol/mg protein）、RRA による PgR は mean＝169.3±20.1（fmol/mg protein）であり、RRA による PgR 濃度の方が高値だったが、EIA による値と RRA による PgR 濃度は強い相関を示した。（r＝0.85）
結論）Anti-PgR monoclonal antibody を用いた PgR 測定法は RRA で得られた値と相関し、簡便な手法でもあり、黄体機能不全症例など臨床的に有用であると考えられた。

2C-44 (No.234) EIA 法を用いたPRL測定キットの検討及び同法によるPRLの周期内変動

東北大学医学部産婦人科　○三浦　瞳，石川　元春，八日市谷隆
深谷　孝夫，星合　昊，矢嶋　聰

不妊症治療の諸検査のなかで，ＰＲＬ測定は必要欠くべからざるものになってきている。しかし，従来のＲＩＡ法による測定では，複雑な設備あるいは時間的な制約が多く，新しい測定法の開発が望まれていた。

今回我々は，モノクローナル抗体を用いたＥＩＡ法によるＰＲＬ測定キット（MS－7001，持田製薬）を使用して，その臨床的有用性を明らかにするとともに，正常月経周期婦人のＰＲＬの周期的変動を検討したので報告する。

キットの概要及び評価：ＭＳ－7001は，ＰＲＬの異なる抗原決定基を認識する二種類のモノクローナル抗体を用いたサンドイッチ法によるＥＩＡ法である。本法とＲＩＡ法による測定値との間には相関係数ｒ＝0.86の高い相関が得られた。また，100ng／ml以下の数濃度において，変動係数 2.94～8.50％・平均 5.13％，再現性は 2.50～14.9％・平均 7.65％と満足すべき結果が得られた。さらに，100ng／ml 以上の標準曲線を超える高濃度の検体については，希釈法を用いて検討を加え，満足できる結果を得た。

ＰＲＬの周期内変動：正常月経周期婦人（投薬されていない非授乳婦で，過去6ケ月以内に妊娠・分娩歴のない婦人）を対象として，卵胞期初期・排卵期・黄体期後期の三点で採血を行ない，ＭＳ－7001にてＰＲＬ濃度を測定し周期内の変動について検討を加えた。また，採血は，30分間のベッド上安静の前後に行ない，かつヘパリン加生食を満たした翼状針を用いて安静後の採血時には，無痛的に行なった。前値・後値を比較し，安静・採血時の精神的ストレス・痛覚によるストレスがＰＲＬ値へ与える影響に関しても検討を加えた。

2C-45 (No.235) GRF 抗体作製と RIA 法による胎盤GRF 様物質の検討

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 ○中村 淳, 牧野 恒久, 元山 鎮雄
中田 浩一, 楠 伊吹, 飯塚 理八

【目的】子宮内胎児発育遅延は、産科領域において、いまだ未解明な分野である。今回我々はGRFに着目し、第1に特異性が高く、また高力価のGRF抗体を作製し、同抗体を用いたRIA系を確立し、その細部を検討することを目的とした。第2に確立したRIAを用い、胎盤におけるGRF様物質について検討することを目的とした。

【方法】合成GRF〔1-44〕をNH_2家兎に免疫し、抗血清を得た。ヒト満期胎盤、人工妊娠中絶による初期胎盤を、0.04M酢酸中でhomogenizeし、上清をRIAに供した。

【結果】3種のGRF抗血清(R-1、R-2、R-3)を得、その抗原認識部位をGRF〔1-40〕NH_2、GRF〔1-29〕NH_2、GRF〔30-44〕NH_2、rat GRFを用いて検討した。認識部位はそれぞれの抗血清で異なったが、R-2は、GRF〔1-40〕NH_2、rat GRFに交差を認めず、GRF〔30-44〕NH_2に交差を認めC端を認識する抗体と考えられた。これに対しR-3は、GRF〔1-29〕NH_2、およびrat GRFに交差を認め、GRF〔30-44〕NH_2には交差を認めなかった。3種の抗血清のうちR-2は最も高力価で、最終稀釈、1:250000でRIAに使用し、測定限界は、5pg/tubeだった。GRF様物質は満期胎盤において152.9±25.6ng/wet g、初期胎盤では194.0±45.1ng/wet gであった。さらにこれら胎盤抽出物を稀釈しRIAに供したところGRF標準曲線と平行関係を示した。満期胎盤におけるGRF様物質濃度と出生児体重(2400~4040g)との間には、相関関係を認めなかった。

【結論】成人血中に比し、臍帯血中の成長ホルモンおよびGRFが高値である事実は明らかにされているが、本研究は、胎盤組織に比較的高濃度なGRF様物質が存在することを明らかにした。妊娠時の母体、胎児における成長ホルモン分泌調節については、胎盤GRF様物質の存在を考慮すべきであると思われた。

2C-5 群　〔2C-51～2C-56〕（No.29～34）

精子・精液VI

第2日目〔24日（火）〕13:00－13:54
厚生年金会館　会場C（蓬萊）

座長　熊本悦明
札幌医科大学
泌尿器科学

2C-51　人工頸管粘液（Penetrak）を用いた精子運動機能の評価
(No.29)　群馬大学医学部産科婦人科学教室　○中島　敬和，水沼　英樹，宇津木利雄
伊吹　令人，五十嵐正雄

従来用いられている精子の運動機能の評価法には、運動精子数、ヒューナーテスト、クレーマーテストなどが知られているがそれぞれ一長一短があり、特にヒューナーやクレーマーテストにおいては、用いる頸管粘液の状態によりその結果が大きく影響されるため精子運動能力の正確な評価が難しくまたその個体間の比較はほとんど不可能に近かった。一方排卵前のウシの頸管粘液はヒト頸管粘液と性状が似ているばかりでなくヒト精子をよく通過させることが知られている。Penetrak(Penと略す)、（イタリア、セロノ社）はこのウシの頸管粘液をマイクロチューブに充填したものであるが今回私どもは同一ロットのPenを用い、従来の一般精液検査法との比較を試み、さらに精子の受精能の客観的検査法であるハムスターテスト（SPA）を同時に施行し精子の運動能と受精能との関係を検討した。（方法）当科不妊外来を受診した25－44才の男性患者47名59検体について用手法にて採精後、30分間37℃下に放置し、その後各検討を行った。一般精液検査はマクラーの計算盤を用いて、精子濃度、全運動率（直線＋曲線運動）、直線運動率、全運動精子濃度、直線運動精子濃度を調べた。一方Penは30分放置後の精液0.2mlを添付のwellに注入しそれぞれ2本のPenを立て90分後の最大上昇距離を計測し、その平均値をもって運動距離とした。（成績及び結論）一般精液検査の上記の各項目とPenにおける運動距離のあいだには総て有意の相関が得られたが特に直線運動精子濃度と運動距離間の相関がもっとも高かった（$r=0.71$、$P<0.001$）。また一般精液検査とSPA間でも直線運動精子濃度との間にもっとも高い相関が見られた（$r=0.52$、$P<0.05$）。SPAとPenとの間にも$r=0.58$、$P<0.01$の相関が見られたが、SPAが良好でもPen不良例、またはその逆のいわゆる受精能および運動能の解離例も存在し、今後精子機能を評価する上で運動、受精の両機能をそれぞれ別個に検討する必要性が示唆された。

2C-52　男子不妊症精液検査における Penetrak の検討
(No.30)　札幌医科大学泌尿器科　○伊藤　直樹，高木　良雄，丸田　浩
熊本　悦明

（目的）男子不妊症症例患者の妊孕性を知る上で、精子濃度、運動率等の測定は最も基本的な検査であるが、さらに子宮頚管粘液中での精子の運動性、直進性の検討を加えることでより深い情報を得られると思われる。今回我々は牛の頚管粘液を含んだflat capillary tube（Penetrak;Serono)を用い、子宮頚管粘液内での精子の運動性、直進性を測定、他の精液検査所見との比較検討を行なった。
（対象、方法）1987年4月より札幌医大泌尿器科外来において、男子不妊症として精査治療中の患者41例中、Azoospermia症例を除いた38例を対象とした。5日以上の禁欲の後、用手法にて採取した精液を用い、精液量測定の後、Makler chamberによる精子数、運動率、奇形率の算出を行なった。さらに1検体につき2本のPenetrakを用いsperm penetrationの測定を施行した。Penetrakは室温にて融解後片方を折り、その側が精液に触れるように検体入りのcupへ立て、90分後に鏡検、精子が最も到達した位置までの距離を測定した。
（結果、考案）同一精液に於ける2本のPenetrakの値の検討では、相関係数$r=0.92$と高い相関を示し、十分な再現性を得ることが認められた。また運動率、精子濃度、総運動精子数との相関係数は、それぞれ$r=0.53$　$r=0.60$　$r=0.48$と高い相関を示し、精液所見をよく反映させるものと考えられた。今後Penetrakに関し治療による変化、妊娠例と非妊娠例での所見の違い等について検討する予定である。

2C-53 (No.31) コンピューターによる精子解析装置（CASA）を用いた精子運動の定量分析

総合太田病院泌尿器科 ○石川 博義
慶応義塾大学医学部泌尿器科 橘 政昭，出口 修宏，馬場 志郎
実川 正道，畠 亮，田崎 寛

目的：精密検査は一般臨床で繁用されている検査であるにもかかわらず、多くの検査室では、精子の検査には主観的な方法で運動率、運動力が求められている。我々は、コンピューターによる精子解析装置（CASA）を用いて、客観的かつ正確に 精子運動力（前進速度：velocity，直進性：linearity）、精子数、精子運動率を求め、それらを定量的に分析を試みた。さらにこの装置を用いて、control 群と男子不妊症群との比較を行った。
方法：CRYO RESOURCES社製CELLSOFTを使用した。まずcounting chamberに規定通りセットされた精液を、顕微鏡を用いて運動精子をTVモニターしながら、コンピューター画面処理をおこない、精子数、運動率、velocity（*mcm*／second）及び linearity（*mcm*／second）を得る事が出来る。velocity，linearityについては個々の精子の分布histogramも 得ることが出来る。
結果：control 群での平均は、velocity：45・62 *mcm*、linearity：6・121 *mcm*であった。
一方、精子数 50×10 以下の不妊症群 56 例についてCASAによる分析がなされ、velocity：平均 26・32 *mcm*、linearity：平均 3・12 *mcm*であった。
考察：これらのデーターは我々に、正確で客観性をもった精液検査をもたらすものであると思われる。

2C-54 (No.32) 男子不妊症患者における加水分解曲線解析法を用いた精子DNAの検討

金沢大学医学部泌尿器科 ○山本 秀和，内藤 克輔，久住 治男
福井医科大学病理学 三好 憲雄，福田 優

（目的）種々のＤＮＡ損傷を定量的に解析する方法として，加水分解後のアクリジンオレンジ（ＡＯ）染色を用いた加水分解曲線解析法が共同演者福田らにより開発されてきた。われわれはこの解析法により，不妊男性と正常男性の精子ＤＮＡの質的相異を比較検討した。
（対象及び方法）対象は不妊を主訴として当科受診した乏精子症５例と正常精子濃度２例である。睾丸の触診所見は全例において正常であり，乏精子症５例における内分泌学的検査結果はすべて正常範囲内であつた。精子はＲＮase処理し，30°C 2NHC1にて３分より 120 分の種々の時間加水分解後ＡＯ染色を施行した。ＡＯ分子は加水分解により生成された単鎖ＤＮＡ（アプリン酸）と結合し赤色蛍光を発する。そこで落射蛍光測光顕微鏡（BH2－QRFL，Olympus 社）を用い精子赤色蛍光（λex 405 nm，λ em 630 nm）を測定した。ついで各加水分解時間における赤色蛍光強度のヒストグラムのピーク値を経時的にプロットすることにより加水分解曲線を作成した。さらにこの加水分解曲線をcomputer fitting しBeta-man式に従つて単鎖ＤＮＡの生成速度定数k_1，崩壊速度定数k_2などを算出した。
（結果）加水分解曲線のパラメーター$1/k_1$はクロマチンの濃縮度を，k_2はＤＮＡの脆弱度（不安定性）を反映することが明らかにされている。今回乏精子症患者の$k_1=3.3284\pm3.3460$，$k_2=3.7453\pm2.0314\times10^{-2}$，peak time＝3.6111±2.7844 分であり，正常男性では$k_1=0.3071$，$k_2=1.5150\times10^{-2}$，peak time＝10.4118 分であつた。すなわち乏精子症患者の精子は，正常男性に比しクロマチンの濃縮度が小さく，ＤＮＡの脆弱度（不安定性）が増していることを示唆している。今後さらに検討を加えて報告する予定である。

2C-55 (No.33) 乏精子症例における精漿中 transferrin 濃度の検討

埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科 ○吉田謙一郎，内島 豊，中目 康彦
斉藤 博

Sertoli 細胞は精巣血液関門の形成のみならず精細胞へ種々の物質を供給することにより精子形成に密接にかかわっている。近年培養 Sertoli 細胞を用い，Sertoli 細胞の生成分泌する蛋白が同定されてきている。このうち transferrin は Sertoli 細胞の生成する蛋白の５～１０％を占るとされており，何らかの形で精子形成に関与していることが考えられている。一方ヒト精漿中には低濃度ではあるものの測定可能レベルの transferrin が検出される。このおよそ８０％は精巣由来とされており，又精子濃度と精漿中 transferrin 濃度とは有意に相関する。これ等の事実は精漿中の transferrin 濃度が Sertoli 細胞の１つのパラメーターに成り得る可能性を示唆する。そこで今回我々は乏精子症例における精漿中 transferrin 濃度の測定を試み，その第１報として正常例と乏精子症例との transferrin 濃度の差異について検討したので報告する。

＜対象症例＞対象とした症例は妊孕性の確認された主として精管結紮希望者の１４例，および精子濃度 20×10^6/mℓ以下の乏精子症３６例である。乏精子症のうち明らかな精索静脈瘤を有しているものは１４例，他は特発性であった。

＜検索方法＞精漿中 transferrin 濃度はＬＣ－Partigen Transferrin を用い免疫拡散法により測定した。即ち精漿２０μℓをＬＣ－Partigen plate に添加後，室温にて２４時間以上放置し，その拡散面積から transferrin 濃度を算出した。＜結果＞いわゆる正常群では精漿中 transferrin 濃度は２３から 178μg/mℓで，平均７６.１±３９.０μg/mℓであった。精索静脈瘤群では精漿中 transferrin 濃度は１０から３９μg/mℓまでの値を示し，平均は２９.９±６.８μg/mℓであった。特発性乏精子症群では10から140μg/mℓでの値を示し,平均４０.４±３６.５μg/mℓ であった。以上の結果について報告するとともに，考察を加える。

2C-56 (No.34) Immotile spermatozoa の５例

川崎医科大学泌尿器科学教室 ○渡辺 慶太，曽根 淳史，河原 弘之
田中 啓幹

不妊を主訴とし当科受診し，精液検査で精子は存在しているが運動性をほとんど消失している５症例に対し，精子鞭毛の電顕的検索を行った。その結果，全例 immotile spermatozoa と診断した。初診時年齢 32～39歳，平均 34.8歳。平均不妊期間 8.3年。家族歴 特記事項なし。既往歴 ２例は副鼻腔炎手術を受けたことあり。理学的所見・胸部Ｘ線検査 １例に気管支拡張像をみたが，右胸心を含む内臓転位を認めたものはなかった。内分泌検査 ＬＨ 12.9±5.3，ＦＳＨ 5.6±1.4，プロラクチン 10.6±2.5，テストステロン 5.2±1.0，エストラジオール 37.5±10.2。精液検査 精子数(運動率) 症例１：236×10^6～317×10^6/mℓ (4～6%)，症例２：5.0×10^6～16×10^6/mℓ (0%)，症例３：5.0×10^6～6.0×10^6/mℓ (0%)，症例４：24×10^6～30×10^6/mℓ (0%)，症例５：1.4×10^6～5.0×10^6/mℓ (0～1%)。精子鞭毛電顕所見 症例１：microtubular doublets の配列の乱れ，および欠損。central microtubule pair の欠損。症例２：central microtubule pair の位置異常。症例３：fibrous sheath 不均一。central microtubule pair の欠損。microtubular doublets の欠損。症例４：central microtubule pair の欠損。症例５：central microtubule pair の欠損。鼻粘膜線毛の電顕所見 症例３：central microtubule pair の欠損および microtubular doublets の欠損。outer dynein arm，inner dynein arm，spoke には異常を認めない。

以上不妊男子のうち光顕で運動率の著明な低下，精子尾部に異常のある症例について電顕的観察を行った結果，いずれの症例とも dynein arm，spoke heads には異常を認めず，Afzelius の分類のＶ型に属するものと思われた。最近，種々の施設で精子鞭毛の異常の報告がなされており，精子運動率の低下した症例に関しては，免疫学的検討と同時に電顕的検索も重要であると考える。

2D-1 群　〔2D-11～2D-16〕（No.125～130）

子宮・卵管 I

第2日目〔24日（火）〕 9:00－ 9:54
厚生年金会館　会場D（瑞祥）

座長　岩崎寛和
筑波大学臨床医学系
産科婦人科学

2D-11 (No.125)　子宮筋腫・子宮筋の Estrogen receptor 量及び Estrogen receptor 染色陽性率の比較

産業医科大学産婦人科　○大塚　治夫，吉田　耕治，岡村　靖

子宮筋腫は、婦人科腫瘍中最も一般的な腫瘍である。この腫瘍は、estrogen sensitiveであり、妊娠やpillの服用によるestrogen刺激により大きくなることは一般に知られている。逆に閉経後になり、estrogen生成が減少すると、子宮筋腫は縮小したり、無症状になることもよく観察される。

今回我々は、子宮筋腫のestrogen sensitivityの解明を目的として、子宮筋腫患者8名の摘出子宮を用いて、筋腫及び子宮筋のestrogen receptor（ER）量の測定、及びER染色を施行し両者の比較検討をした。ER量は、radioreceptor assay（RRA）にて、ER染色は、免疫細胞化学的染色のperoxidase－anti－peroxidase（PAP）法を用いた。

ER量に関して、筋腫の方が子宮筋よりも高い傾向を示したが、有意差はなかった。ER染色に関して、判定基準を、分布様式を考慮し最も陽性細胞の集合している部分の細胞陽性率で比較検討したところ、P＜0.05の有意差をもって、筋腫の方が子宮筋よりも高かった。

以上のことより、筋腫は、子宮筋よりもER陽性細胞を集結させ、効率よくestrogenを取り込んでいるかもしれないと考えられた。

2D-12 (No.126)　免疫組織学的手法によるエストロゲンレセプターの子宮頸管腺における周期的変動，および頸管粘液分泌不全との関連の検討

札幌医科大学産婦人科　○水沼　正弘，藤井　美穂，田中　昭一
橋本　正淑

頸管腺組織におけるエストロゲンレセプター（ER）の月経周期による変動、および、頸管粘液分泌不全とERの関連を免疫組織化学的手法を用いて検索した。また一部は画像解析システムによる定量化をも試みた。

対象は、当科不妊症ホルモン外来を受診した正常頸管粘液患者25症例と頸管粘液分泌不全10症例の、計35症例である。

頸管内を掻爬して得た頸管組織を、PLP固定後、アボット社のER－ICAモノクローナルキットを用いて、ER陽性細胞を検索した。

抗ERモノクローナル抗体はER陽性細胞の核にのみ取り込まれた。画像解析システムにより、頸管粘液産生細胞中でのER陽性の核と、陰性の核の面積比を求めた。

正常頸管粘液症例では、頸管粘液産生細胞中のER陽性細胞の比率は、排卵期に最も低く、以後、黄体期、月経期、卵胞期と上昇を続け、卵胞後期に至ってピークを形成した。

頸管粘液分核不全症例におけるER陽性細胞の比率は、正常群のそれと比べて高い傾向を示した。特にエストロゲン補充療法を行なった症例にこの傾向が認められた。しかし、これは頸管粘液の改善を必ずしも意味しなかった。また、頸管粘液分泌不全症例では、ER陽性細胞比率の多寡によらず、頸管腺の発達が悪い症例が多く見られた。

ER陽性細胞がほとんど存在しない症例は、頸管粘液分泌不全症例中に1例のみ認められた。

これらの結果より、頸管粘液分泌不全の原因は、ERのみに帰することはできず、多くの要因が関与していることが示唆された。

2D-13 (No.127) 不妊症患者の着床期子宮内膜ステロイドホルモンレセプターについて

東京慈恵会医科大学産婦人科 ○平間 義昭，落合 和徳，礒西 成治
楠原 浩二，寺島 芳輝

【目的】着床側である子宮内膜の異常は不妊原因の一つにあげられ，特に日付診断不一致内膜の多くは，黄体期のエストロゲン(E)やプロゲステロン(P)の分泌異常によるものとされてきた。しかし正常の黄体機能を有しながらも形態的に異常を示すものがあり，EやPに対する反応性に問題があることが推察される。今回我々は本症の病態についてレセプター(R)面から詳細な検討を加えた。
【方法】正常黄体機能を有する不妊症患者12名を対象に①月経周期を通し，可及的経日的に血中ＬＨ，ＦＳＨ，E_2，ＰをＲＩＡにて測定し，②黄体期中期に子宮内膜を採取して組織学的検索を行うとともに，③ＤＣＣ法により細胞質ＥＲ，ＰＲ（ＥＲｃ，ＰＲｃ）を，Exchange法により核ＥＲ，ＰＲ（ＥＲｎ，ＰＲｎ）を測定した。④また一部の症例についてはＦＬＵＯＲＯ－ＣＥＰ Ｋｉｔを用いて蛍光抗体法によりＥＲ，ＰＲの局在について検討を加えた。
【成績】12例中，日付診一致内膜（Ａ群）は７例，不一致内膜（Ｂ群）は５例であった。両群の血中ホルモン値の推移は正常範囲内で，両群間に有意差は認められなかった。Ａ群のＥＲｃは24.5±10.7（M±SD）fmol/μg P，ERnは0.80±0.62 fmol/μg DNA，PRc：46.6±17.7，PRn：0.86±0.81であり，Ｂ群のＥＲｃは17.4±3.7，ERn：1.46±1.22，PRc：101.6±55.1，PRn：0.92±0.19であり，Ｂ群のＥＲｃのみがＡ群に比し有意低値を示した。組織学的にはＥ，Ｐとも腺，間質細胞の核内，細胞質内に蛍光が認められたが，Ｂ群では，腺管におけるＥの蛍光がＡ群に比し，弱く，むらがあった。これらの症例の追跡調査で，３例の妊娠が確認され生児を得たが，いずれもＡ群の症例であった。
【結論】黄体機能が正常でも日付診不一致内膜を有する不妊患者の妊孕率は低く，ＥＲの低下にともなうＥに対する内膜の反応性の低下が本症の一因と考えられた。

2D-14 (No.128) 不妊と子宮内膜ポリープ

筑波大学臨床医学系産婦人科 ○窪田早百合，辻 泰二，西田 正人
岩崎 寛和

子宮内膜ポリープが不妊原因となることはよく知られており，その除去は治療法として有効である。今回，我々はポリープが原因と考えられた不妊症々例で，全面ソーハ後に妊娠し，分娩後続発不妊となり，再度の全面ソーハにより妊娠に至った症例を経験したので報告する。

症例は29才の未経妊婦である。21才時に結婚し，３年間避妊，その後５年間の不妊を主訴して来院した。外来ルーチン検査にて，BBT二相性，精液検査，Huhner検査共に正常，通気検査正常型，月経血培養陰性，内膜検査も正常分泌期内膜を呈していた。

HSGをおこなったところ，子宮内腔に約1×1.5㎝の薄い陰影欠損を認めたため，内膜ポリープを疑い，ヒステロスコープをおこなったところ，ポリープと考えられる像が得られたため治療目的で全面ソーハをおこなった。この結果，次回月経を最終月経として妊娠し，妊娠経過順調にて，妊娠39週１日，2725ｇの女児を経膣分娩した。

分娩後１年半程避妊したが，その後避妊を解除するも妊娠せず，１年半の続発不妊を主訴として再度来院した。そこで，再度HSGをおこなったところ，前回とほぼ同様の位置に前回よりもやや大きい陰影欠損が認められたため再度全面ソーハをおこなった。その結果，次々回の月経を最終月経として再妊娠し第２子を得た。

頸管ポリープが切除後に再発することはよく経験されるが，内膜ポリープも同様に再発し得るものと考えられた。従って，１度目の妊娠が全面ソーハによって成立した症例では，この症例が続発不妊となった場合には内膜ポリープが再発した可能性があり，再ソーハ術が治療法として有効と考えられた。

2D-15 (No.129) 家兎における実験的卵管開口術と卵 pick up の実態

藤田学園保健衛生大学医学部産婦人科 ○蛯原 照男，作井 久孝，多田 伸
市川 文隆，沢田 富夫，吉村 泰典
河上 征治，福島 穣

卵管は受精から着床の過程において，排卵卵子の pick up，精子の capacitation，受精，受精卵の初期発育およびその輸送などの機能を有している。それら卵管の機能の中で卵管采は，卵子の pick up に関して重要な役割を果たしていると考えられている。

今回我々は，日本白色家兎を用い，microsurgery 下に，一側の卵管采部および膨大部の一部を切除，続いて開口術を施行した。術後 3－4 週後に hCG 100 IU 静注にて排卵誘発し，hCG 投与14時間後に卵管，卵巣を摘出，初期黄体の数および卵管内排卵卵子の数を比較検討した。さらに，健常側及び術側卵管采の形態学的検索を SEM にて施行した。初期黄体数は，健常側 5.17±0.31ヶ 術側 4.83±0.40ヶと有意差は認められず，手術時侵襲は排卵に何ら影響を与えることはなかった。卵の pick up に関しては，健常側では 6 例中全例が pick up されており，その回収率は 93.5％であった。一方，術側は 6 例中 5 例に pick up が認められ，不成功の 1 例は hydrosalpinx の状態であった。しかしながら，卵の回収率に関しては，開口術側 36.7％であり，有意に開口術側に卵子の pick up の障害が認められた($P<0.01$)。SEM所見では，pick up 成功例の neofimbria は ciliated cell 及び secretory cell が温存されてあり，健側卵管との相違は認められなかった。しかし，不成功の hydrosalpinx の一例では，卵管采部における正常線毛の配列は認められず，多量の exudate の存在が確認された。

これらの結果より，卵管采は卵の pick up に関して重要な役割を果たすが，家兎の卵管采切除後の卵管腹腔端においても，形態学的に正常な Endosalpinx の構築を有していれば，排卵卵子の pick up は不可能ではないことを確認した。

2D-16 (No.130) ラット卵管上皮の性周期・妊娠による変化
－線毛細胞運動，分泌細胞を中心として－

昭和大学藤が丘病院産婦人科 ○橋本 英昭，植村 和幸，荒木日出之助

【目的】卵管が妊娠成立のために果たす役割は大きい。しかしその作用の詳細はなお不明な点が多い，しかるに近年，卵管の微細構造学的研究がすすめられ，多くの業績が発表されるようになってきた。今回我々はラット卵管の線毛細胞運動数と分泌細胞の性周期的変化，妊娠による変化を走査型電顕を用いて検討したので報告する。【方法】成熟雌ラット膣垢細胞の所見から性周期を発情前期，発情期，発情後期，間期の 4 期に分けた。また発情前期に雄ラットを同居させ，翌日の膣垢中に精子を確認したら妊娠 0 日と起算し，以後，妊娠・産褥期の卵管を摘出して検討した。線毛運動数の測定は倒立顕微鏡に位相差顕微鏡を組合わせて観察し，記録は直結した瞬時心拍用プリアンプで行った。【成績】1）性周期による変化。線毛運動数には卵管左右差は少ない。性周期各期の線毛運動数の平均は発情間期がもっとも多く（613±100打/min），発情期がもっとも少ないが（565±100打/min），有意差はない。また線毛細胞の形態的変化も認めない。分泌細胞は発情後期（黄体期）にもっとも膨隆するが，間期には平坦，microvilli は短縮する。 2）妊娠による変化。線毛細胞の形態的変化は認めない、線毛運動数の変化については交尾確認後 24 時間目は平均 644±41打/min と発情前期，発情期に比して有意に増加するが（$P<0.01$），翌日より有意差のある減少を示し，妊娠 3 日には平均 528±37打/min となる（$P<0.01$）。その後は漸増して妊娠 5 日は 573±60打/min，妊娠 10 日は 600±28打/min，妊娠 20 日は 627±41打/min，産褥 1 日は 600±67打/min，産褥 10 日は 603±41打/min とほぼ非妊娠性周期レベルになる。すなわち，はじめの線毛運動の増加は排卵卵の卵管内の取込みおよび精子の輸送に関与し，その後の線毛運動の減少は受精卵の卵管内での成熟過程と子宮への輸送に関して調節的役割を果たしていることが示唆され，さらにその後非妊娠レベルになることは，妊娠成立における卵管の役割の終りを示すものと考えられ興味深い。

2D-2 群　〔2D-21～2D-26〕(No.131～136)

子宮・卵管II

第2日目〔24日（火）〕 9:54－10:48
厚生年金会館　会場D（瑞祥）

座長　小　堀　恒　雄
国立千葉病院
産科婦人科

2D-21 (No.131)　ヒト子宮内膜の脱落膜化変化に伴う Epidermal Growth Factor(EGF) の局在性について

三重大学医学部産科婦人科学教室　○西山　真人，中　　淳，山本　稔彦
杉山　陽一

妊娠が成立・維持されるためには、子宮内膜が脱落膜変化という特徴的な形態的、機能的分化を遂げる必要がある。この脱落膜変化は、estrogenおよびprogesterone に依存性である反面、これらステロイドだけではその発現が不十分であり、さらに何らかの未知因子の関与が必要なものと想定されてきている。そこで私たちは子宮内膜の脱落膜化機構の一端を明らかにするため、Epidermal Growth Factor（ＥＧＦ）の関与を免疫組織学的手法を用いて検討した。
対象：①正常子宮内膜（増殖期・分泌期）、②偽妊娠療法症例の子宮内膜、③子宮外妊娠症例の子宮内膜、および④妊娠初期・中期・末期の卵膜を用いた。
方法：各組織は採取後、直ちに４％中性緩衝ホルマリン液にて固定、パラフィン包埋後、３－４ μm に薄切しスライドを作成した。免疫組織学的染色は、抗ＥＧＦモノクローナル抗体（湧永製薬）を一次抗体とするAvidin－Biotin Peroxidase Complex Method（ＡＢＣ法）によった。なお、対照には非免疫マウス血清を使用した。
結果：ＥＧＦの免疫組織学的染色性は、①偽妊娠療法子宮内膜、②子宮外妊娠時の子宮内膜、③正常妊娠子宮内膜（卵膜）のいずれにおいても明確に認められた。脱落膜変化を示す子宮内膜間質細胞は大多数染色されたが、一部に染色性を示さない細胞もあり、脱落膜細胞にsubpopulation の存在することが示唆された。
結語：妊娠・非妊娠のいずれの条件下においても子宮内膜が脱落膜化すればＥＧＦの存在が見出されることから、この脱落膜化機構にＥＧＦが深く関与している可能性が示唆された。

2D-22 (No.132)　HSG 画像からみた不妊要因としての子宮，卵管の位置及び走行所見について

東京医科歯科大学医学部産婦人科学教室　○清川　貴子，湯原　　均，大原　基弘
下地　祥隆，小山　嵩夫，西　　望
斉藤　　幹

＜目的＞挙児を希望する 601 例（うち 300 例では妊娠が成立）のHSG 画像について，子宮の位置，形態及び卵管の走行を検討し，その頻度，不妊との関連性を追究した。対象の年令は 21 ～ 4 6 才，原発性不妊は 361 例である。
＜結果＞子宮像に関しては，1）定型的逆三角形が６１％，2）高度の前後屈が 15 ％，3）著明な子宮発育不全が 7.6％，4）子宮軸の著しい傾りが 7.0％，5）子宮底線の内方への膨隆（弓状子宮，凸底中隔）が 2.5％，6）双角子宮が 0.6％に認められた。7）妊娠成功率は以上の 6 群間で有意差はなかった。8）従って，2）～ 6）の各因子自体は，不妊の間接要因とはなりえても治療により修復可能と推定される。
左右の卵管像に関しては，その走行を，横－横，横－上，下，下－下，下－上，上－上の５つに区分してみると，1）横－横が最も多く４０％，2）ついで横－上，下が２５％，3）下－下が１７％，4）下－上 0.4％，上－上 1.9％と最も少なかった。5）妊娠成功率は，4）群において有意に低率であり，6）両側卵管の閉塞は卵管走行が上－上群において著明に高率に認められた。
＜独創性＞HSG 施行例を前向きに追跡し，以降における妊娠成立例，非成立例について子宮の位置，形態異常及び卵管走行との関連性を究明した。

2D-23 (No.133) HSG 画像から見た卵管及び子宮のスコア化と予後

都立母子保健院 ○湯原 均，安村 鉄雄，岡田 清
都立荒川産院 中西 資郎
東京医科歯科大学 斎藤 幹

目的〕不妊を主訴とする症例のＨＳＧ画像を検討し，これに点数（スコア）を与え，総合点数と不妊の予後について分析を行い両者の関連性を明らかにした。
〔対象〕無撰択にＨＳＧを施行した６２５例を対象とした。以後の経過において妊娠の成立した群（298例：妊娠群）と成立しなかった群（３２７例：非妊群）に区分し，卵管及び子宮スコアを別個に検討した。卵管像については，通過良好を０とし，通過らしいものを－１，閉塞らしいものを－２，卵管水腫又は閉塞を－３とした。子宮像に関しては，正常例を０とし，発育不全，前後屈，双角子宮，子宮底部陥凹，傾きの高度なものをそれぞれ－１とした。
〔成績〕卵管スコア０及び－１，－２及び－３の頻度は，妊娠群で有意に高い。子宮スコアに関しては，点数と予後の間に有意差は認められなかった。

2D-24 (No.134) 巨大筋腫合併妊婦の妊娠，分娩例

金沢医科大学産科婦人科学教室 ○安沢 紀夫，井浦 俊彦，浦田 和彦
高林 晴夫，杉浦 幸一，桑原 惣隆

子宮筋腫患者の妊孕性については局在部位，大きさ，着床位置およびその後の経過により異なるが、一般には異常を誘発することが多い。我々は最近までに鶏卵大～小児頭大の子宮筋腫を有する妊婦８例における総計11回の妊娠，分娩，産褥について管理する機会を得たので報告する。妊婦は年令26~34才（平均31.2才）で初産７例，経産４例についてである。子宮筋腫の大きさは小児頭大１例，手拳大３例および鶏卵大４例で、その局在は体部５例，頸部３例であった。妊娠経過中、異常の認められたものは11例中10例で下腹痛のため長期入院したもの２例、外来で経過観察したもの５例である。前期破水で早産となったものが１例認められた。貧血に関し11.5 g/dl 以下を認めたものは11例中７例（63.4％）で貧血になり易いことを示唆している。分娩管理に関し、帝切９例（再帝切３例を含む），経膣分娩２例で、帝切後特別の理由で単純子宮全摘術を施行したものは２例であった。帝切を施行した例は早産例を除き、全て手拳大～小児頭大の子宮筋腫で経膣分娩に支障を予測されたものである。我々は原則として、帝切時に筋腫核出術は行わない方針であるが、子宮頸部前壁に大きな筋腫核が局在し頸部横切開時に筋腫核が露出した２例に止むを得ず核出術を試みた。局所の組織反応，感染を予想して縫合糸にバイクリール１－０または２－０を用い、術後は比較的長期に抗生剤を投与したが何れも産褥期に微熱が異常に持続し、悪露増量と急激な赤血球、Hb値の低下、白血球数の増加傾向を認めた。以上の所見から、子宮筋腫合併妊娠では、子宮筋腫の大きさ，局在部位，胎盤付着部位および健常子宮筋の代償作用により手拳大～小児頭大子宮でも比較的正常生児をもつことが可能であり、子宮筋腫をそのまま放置しても、次の妊娠，分娩に期待ができることを確認した。しかし、入院　安静と厳重な管理が必要であることは言うまでもない。

2D-25 (No.135) ヒト胎盤オキシトシンとラット子宮筋受容体の研究

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室　○元山　鎮雄，牧野　恒久，小林　淳一
中村　　淳，岡　　親弘，飯塚　理八

〔目的〕
われわれはこれまで、ヒト胎盤オキシトシン様物質の定量、生物活性、免疫組織化学によるsyncytiotrophoblastへの局在、生合成、部分精製につき報告してきた。本研究では、抗オキシトシン抗体免疫吸着クロマトグラフィーを用いて精製した胎盤性オキシトシンの、ラット子宮筋受容体への結合能を検討することを目的とした。
〔方法〕
帝切によって得られた妊娠末期陣痛発来前の胎盤組織を氷冷生食水で可及的に脱血後、0.25%酢酸にてホモジナイズし、90℃ 30分間加熱抽出、濃縮し、抗オキシトシン抗体免疫吸着クロマトグラフィーにより精製した。胎盤性オキシトシンのdilution curueと合成オキシトシンのdose response curueのRIA上の平行性を検討し、続いて妊娠末期ラット子宮筋を用いたRadioreceptor Assayにより胎盤性オキシトシンの子宮筋受容体結合能を検討した。
〔結果〕
抗オキシトシン抗体免疫吸着クロマトグラフィーによりヒト妊娠末期胎盤よりオキシトシンの精製を行い、ラット子宮筋を用いたRRAで子宮筋受容体への結合能を認め、RIA上でdilution curueが、合成オキシトシンのdose response curueと平行することを確認した。胎盤性オキシトシンが合成オキシトシンと類似の生物化学的特性を有することが推察された。

2D-26 (No.136) 運動選手の月経異常に対する対処法—第一線産婦人科医の意見—

筑波大学産婦人科　○目崎　　登，佐々木純一，本部　正樹
岩崎　寛和
大阪大学産婦人科　三宅　　侃
長崎大学産婦人科　今村　定臣

〔目的〕激しいトレーニングに起因すると思われる，運動選手の月経異常が注目されている。そこで，思春期の女子運動選手の月経異常に対する対処法に関する産婦人科医の意見を調査した。
〔対象および方法〕産婦人科の全国大学教授および女子思春期医学専門医(127名)に対し，郵送法によるアンケート調査を実施した。(回収率：79.5%)
〔成績〕1．初経未発来の高校生の運動選手に対して：基礎体温測定82.2%が最も多く，次いでホルモン測定71.3%，内診(直腸診)60.4%であり，染色体検査を行うとする者は49.5%であった。ホルモン測定の項目としては，LH-RH testを含むFSH，LHの測定95.8%，prolactinの測定56.9%，およびestrogen(estradiol，estrone)の測定62.5%などである。2．続発性無月経に対して：とくに処置はしないが検査は行うが50.5%，積極的に検査や治療を行うが45.5%であり，そのまま放置する者は少ない。検査項目としては，基礎体温測定53.7%，ホルモン検査としてFSH，LH，prolactin，さらにestrogenの測定などが挙げられている。3．月経困難症に対して：鎮痛剤の投与が93.1%と最も多く，排卵抑制を行うとする者は19.8%であった。4．試合などに関連しての月経周期の調節に対して：積極的に行うとする者は少ない。原則として行わないは，小学生では76.8%であるが，中学生では48.5%，高校生では26.7%と減少しており，時により行うとする者が，中学生で43.6%，高校生で62.4%と増加している。
〔結論〕思春期の運動選手の月経異常などに対する第一線の産婦人科医の意見を調査した。その結果，スポーツ活動に関連する月経異常などに対する認識は低く，女子スポーツのより一層の普及，発展のためにも産婦人科医が認識を高めることが重要である。

2D-3 群　〔2D-31～2D-36〕（No.137～142）

妊娠・流産 I

第2日目〔24日（火）〕10：48－11：42
厚生年金会館　会場D（瑞祥）

座長　八神喜昭
名古屋市立大学医学部
産科婦人科学

2D-31 (No.137)　反復自然流産と染色体異常

名古屋市立大学医学部産科婦人科学教室　○岡田　節男，久岡　孝子，鈴森　薫
八神　喜昭

反復自然流産と染色体異常の保因者との関係について多くの研究が行われている。しかし染色体異常の種類，特に転座様式と流産頻度などとの関係についての詳細は明らかにされておらず，その関係について若干の考察をする。

今回対象としたのは１９８１年４月より１９８７年６月までの約６年間に反復自然流産にて諸検査の対象となった２７２組の夫婦である。

染色体分析は末梢血リンパ球培養法を用い，全例に分染法（主にＧ－Ｂａｎｄ法，Ｑ－Ｂａｎｄ法）による解析をおこなった。

夫婦のいずれか一方に異常が見つかったのは１３例であった。（１３／２７２）（４．８％）（夫：７例，妻：６例）既往流産回数と染色体異常の関係をみると，自然流産２回群で３例，３回群で２例，４回群で５例，５回群で１例，６回群で１例，７回群で１例であった。異常の内訳はRobertson型転座が２例，相互転座が８例，逆位（Ｎｏ．９）が３例と，相互転座による染色体異常は８／１３（６２％）を占めていることが判明した。

従来はRobertson型転座における反復自然流産との因果関係については否定的な報告が多い。そこで相互転座と反復自然流産との関係を明らかにする目的で，転座に関与する染色体の特異性，切断点の位置，転座部の大小につき，相互転座保因者であるにも拘らず生児を得ている約３０例の症例について同様の検討を行い比較したのでその結果を報告をする。

2D-32 (No.138)　反復自然流産患者における染色体異常の頻度と生児獲得率についての研究

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室　○田渕土志夫，牧野　恒久，飯田　俊彦
小林　淳一，原　崇文，飯塚　理八

〔目的〕染色体異常がその主たる原因と思われる反復自然流産患者における生児獲得率とその周辺のいくつかの項目につき考察を加えることを目的とした。〔対象および方法〕慶応義塾大学病院産婦人科外来において反復自然流産患者登録数550組のうち染色体検査を終えた夫婦305組の中で、夫または妻が染色体異常を有する19組を対象とした。染色体検査は末梢血培養法により、精査はG-Banding法によった。〔結果〕夫婦の平均年齢は、夫32.52＋0.66歳、妻30.68＋0.68歳、平均流産回数は3.21＋0.58回（いずれもmean＋S.E）であった。19組のうち常染色体異常が17組をしめ、Robertson転座３組、相互転座８組、逆位４組、長腕異常と短腕異常がそれぞれ１組であり、性染色体異常は46XXXの超女性と46XXX、46XXのモザイクの２組であった。19組のうち、Robertson転座２組、相互転座２組、逆位１組、短腕異常１組が計８名の生児を得ており、総妊娠数71に対し11.26％の生児獲得率であった。８名の生児はいずれも表現型正常で、当院で染色体検査を施行し得た５名はすべて正常核型であった。また奇形児は１例Robertson転座の夫婦より認めたが、両親の転座型とは直接関係のない21-trisomyであった。〔結論〕このような均衡型の染色体異常は、一般に諸家の報告によれば反復自然流産群では3％から10％に見られるというが、本研究では6.03％であった。生児の核型は、理論的には両親と同じ異常核型と正常核型の比率が１対１になるが、当院で調査し得た５名の生児はすべて正常核型であった。また、生児獲得率と奇形児発生率はいずれも理論的期待値より低く、早期自然流産が遺伝的異常を持つ児のearly pregnancy wastageである可能性が強く示唆された。

2D-33 (No.139) 従来の諸検査による反復自然流産の原因分析

名古屋市立大学医学部産科婦人科教室 ○藤浦 朝子，青木 耕治，梅林 康久
水野金一郎，八神 喜昭

【目的】名古屋市立大学病院産婦人科にて昭和57年11月より昭和62年4月の間に非妊時における一般的検索を行い得た反復流産患者 334 名の原因別統計的分析を試みた。
【方法】334 名の対象患者を分娩歴なく流産2回（A群） 119 名，流産3回以上（B群） 161 名，16週以後の胎内死亡2回以上（C群）18名，分娩後連続して流産2回以上（D群）36名に分け，子宮器質検査，内分泌検査（黄体機能，甲状腺機能，副腎機能，糖代謝）トキソプラズマ，染色体検査，免疫検査（不規則抗体，抗核抗体，抗DNA抗体，IgM，C_4，血清補体価）につき検討を行った。
【成績】①子宮器質異常はA群 13/113 (11.5 %) B群 17/154 (11.0 %) C群 3/17 (17.6 %) D群 4/33 (12.1 %) であり，器質異常を持ち妊娠に至ったのは17名19回で，無治療及び治療後合わせて流産8回早産3回であった。②黄体期3ポイント測定の平均プロゲステロン値はA群 9.1±3.4 ng/ml，B群 9.8±7.5 ng/ml，C群 8.3±2.5 ng/ml，D群 8.4±3.3 ng/ml であった。ただし総ての群において，3ポイント共 10 ng/ml 以上であった例はほとんどなかった。③甲状腺機能亢進症をA，B群各々1名認め，副腎機能異常はなく，糖尿病はB群で2名あり，GTT 境界型がA群1名 B群2名 認めた。④トキソプラズマ抗体価が，512×以上を示した患者はA群 2/113 (1.8 %) B群 4/147 (2.7 %) 認めた。C，D群には認めなかった。⑤染色体異常はA群 4/109 組 (3.7 %) B群 10/155 組 (6.5 %) 認めたがC，D群には認めなかった。⑥抗核抗体，C_4，血清補体価の1つでも異常を認めた例はA群 23/108 (21.2 %) B群 42/156 (26.9 %) C群 5/15 (33.3 %) D群 8/36 (22.2 %) であった。以上の検索においても原因不明であった例はA群 83/119 (69.7 %) B群 93/161 (57.8 %) C群 12/18 (66.7 %) D群 24/36 (66.7 %) にものぼり，今後の詳細な多面的検索が必要と思われる。

2D-34 (No.140) 習慣流産免疫治療後妊娠に関する検討
—HLA 適合数と夫リンパ球に対する抗体の有無よりみた次回妊娠の予後—

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 ○小林 淳一，牧野 恒久，中田 浩一
田渕土志夫，原 崇文，飯塚 理八

慶応義塾大学病院産婦人科では、反復流産の総合的な原因の検索と治療を行う外来を開設し、夫婦間HLA適合異常の治療として、夫リンパ球免疫治療を行っている。今回は、この治療後に妊娠した131名のうち、HLA適合異常以外の原因を合わせもつ25名を除いた106名について、次回妊娠の予後をHLA適合数別および夫リンパ球に対する抗体の出現状態別（84名）に比較検討した。当科ではHLA適合異常を、①class Ⅰ抗原＋class Ⅱ抗原が5個以上適合する。②class Ⅱ抗原単独で4個以上適合する。と定め、それぞれ1を減じた場合を境界型としている。ただ免疫治療の施行にあたっては、患者の希望も採用し若干名の適応以外の者に対しても行った。妊娠前最後の免疫時に、夫リンパ球に対しての抗体の有無をcytotoxicity法にて検査した。106名については、妊娠予後良好84名、流産22名と流産率は20.8％であった。HLA適合抗原数を比べると、良好群はclass Ⅰ＝1.56±0.11、class Ⅱ＝2.86±0.12、計4.42±0.14で、また流産群はclass Ⅰ＝1.86±0.19、class Ⅱ＝3.36±0.17、計5.23±0.27（mean±S.E.）で、良好群はclass Ⅰ＋class Ⅱ抗原とclass Ⅱ抗原の適合数で有意（$p<0.05$）に流産群より少なかった。適合数と流産率については、class Ⅰ＋class Ⅱ抗原で適合数3以下の流産率は5％（20名中1名）、4は14.8％（27名中4名）、5以上は28.8％（59名中17名）で、有意（$p<0.01$）の相関をもった。class Ⅰについては有意差はなく、class Ⅱについては同様に適合数と流産率は有意（$p<0.01$）に相関した。夫リンパ球抗体の出現と妊娠予後については、特にblocking antibodyの1つとされるBcold Abを中心にみると、陽性例の次回妊娠の流産率は18.2％（55名中10名）、陰性例のそれは48.2％（27名中13名）と、陽性例では有意（$p<0.005$）に次回妊娠の予後が良かった。HLAの適合数とリンパ球抗体の出現については特に相関はなかったが、今後さらに免疫治療の適応を検討する必要があろう。

2D-35 (No.141) 習慣流産患者に対する夫リンパ球皮内輸血療法の効果と夫婦間 HLA－DR の共通性について

東京大学産婦人科　○藤井　知行，水野　正彦
東京大学分院産婦人科　川名　尚
東京大学輸血部　高見沢　勝，十字　猛夫

習慣流産に対する夫リンパ球皮内輸血療法の効果を，夫婦間のＨＬＡ－ＤＲ抗原に共通性があるものとないものとに分け，皮内輸血部位の皮膚反応の変化に注目して比較検討した。対象は夫リンパ球皮内輸血を実施した原因不明習慣流産患者中，夫婦のＨＬＡが明らかで既往妊娠が妊娠１２週未満の自然流産のみ３回以上の２２例，うちＨＬＡ－ＤＲ共通群１１例，非共通群１１例である。夫から血液３０$m\ell$中のリンパ球を分離，１$m\ell$の生理食塩水に浮遊させた後３等分し，患者前腕屈側皮内３ヵ所に輸血（注射）した。注射は２週間毎に４回実施，毎回患者毎に一定数のリンパ球を用いた（２～４×10^7個）。２４時間後に注射部位に生じた発赤硬結の直径を２方向測定し，面積を求め，３ヵ所の発赤硬結の面積の和を皮膚反応の指標とした。第１回注射時の反応と第４回注射時の反応とを夫婦間ＨＬＡ－ＤＲ共通群（すべて１抗原のみ）と非共通群とに分けて比較検討し，合わせて流産防止効果についても検討した。共通群では１１例中９例で皮膚反応が減弱（変化率０.３７±０.２６），うち４例が妊娠し４例とも順調に経過，既に２例が健児を得ている。２例では皮膚反応が増強（変化率1.７０±０.４４），うち１例が妊娠したが流産した。非共通群では１１例中９例で皮膚反応が減弱し（変化率０.５８±０.２９），うち３例が妊娠し３例とも順調に経過，既に２例が健児を得ている。２例では皮膚反応が増強（変化率1.２４±0.０４），うち１例が妊娠したが流産した。皮膚反応減弱例の頻度は共通群，非共通群とも８２％で差がなく，両群間で夫抗原に対する妻の免疫寛容の獲得頻度に差が認められなかった。また治療後妊娠の流産防止率は共通群８０％，非共通群７５％で，有意差が認められなかった。以上より，夫婦間にＨＬＡ－ＤＲ共通性がない患者にも本治療は有効であり，適応があると考えられる。

2D-36 (No.142) PRL 分泌異常によると思われる習慣流産の１例

長崎大学産婦人科　○黄　宏駿，石丸　忠之，今村　定臣
梶村　秀雄，山辺　徹

いわゆる一過性高ＰＲＬ血症が疑われた習慣流産（過去４回，いずれも妊娠６～７週で流産）の既往を有する不育症例に bromocriptine を投与し，妊娠，分娩に至った１例を経験したので報告する。症例は28歳の主婦，基礎体温は２相性で，卵胞期に施行したＴＲＨテストでは，血中ＰＲＬの前置は16.0ng/$m\ell$，15分値は154.6ng/$m\ell$と過剰反応を示した。しかし乳漏は認められなかった。また前２回の月経周期におけるＰＲＬ値の経日的変動をみると，いずれも黄体中期に peak（30.3および32.1 ng/$m\ell$）を示し，卵胞期と排卵期のＰＲＬ値はともに25ng/$m\ell$以下であった。また黄体中期におけるＰＲＬの昼間値は42.9±9.6ng/$m\ell$（n＝29），夜間値は61.4±18.0ng/$m\ell$（n＝20）であり，高ＰＲＬ血症の状態を呈していた。なお夜間の最高値は113.1ng/$m\ell$であった。同時期における血中 estadiol の昼間値は173.0±15.4pg/$m\ell$（n＝29），また夜間値は179.6±23.1pg/$m\ell$（n=20）であり，progesterone 値はそれぞれ8.7±1.4ng/$m\ell$および9.9±2.4ng/$m\ell$（n＝20）〔平均9.2±1.9ng/$m\ell$（n＝49）〕と低かった。なお夫婦の染色体検査では異常なく，ＨＬＡ－ＤＲ検査によりＨＬＡ系の関与は否定された。本例は bromocriptine の投与周期に妊娠が成立し，以後，順調に経過して生児が得られたことから，ＰＲＬ分泌異常（いわゆる一過性高ＰＲＬ血症）が妊娠維持機構に何らかの影響を及ぼし，習慣流産を招いていたものと考えられる。

2D-4 群　〔2D-41～2D-46〕（No.143～148）

妊娠・流産II

第2日目〔24日（火）〕11:42－12:36
厚生年金会館　会場D（瑞祥）

座長　百瀬和夫
東邦大学医学部
産科婦人科学

2D-41 (No.143)　不妊症患者の子宮外妊娠に対するMTX療法—28例の適応と予後

東海大学医学部産婦人科
○平岡　正人，淡路　英雄，海老沢恒次
津田　朋男，古橋　進一，松山　毅彦
本田　育子，小林　善宗，井上　正人
藤井　明和

不妊症患者における子宮外妊娠（以下外妊）の発生率は通常の7～10倍と高く、とくにMicrosurgery卵管形成術後の症例では14～16%にも達すると報告されている。また反復外妊の発生も決して少なくない。

近年、診断技術の進歩により外妊の大部分が未破裂の段階で発見されるようになり、これに伴い治療も保存的療法が積極的に行なわれるようになってきた。不妊患者にとって外妊の保存的療法はきわめて重要であり、なかでもMethotrexate（MTX）療法は最も魅力的な治療法である。しかしMTX療法の有効性についてはまだ良く分っていない。

我々は、外妊の早期発見に勤め、挙児希望患者に対しては保存的療法を原則としている。

今回は28例の不妊患者について、外妊に対するMTX療法の適応とその予後を検討した。

対象は昭和54年1月より62年6月までに当科にて外妊と診断されMTX療法を受けた不妊患者28例である。平均年令は29.3歳（25～41歳）、平均不妊期間は5.0年（0～14年）であった。外妊の発生部位は卵管26例（膨大部23例、峡部3例）、頸管2例で、卵管妊娠は全て未破裂の状態であった。診断時の妊娠週数は、卵管妊娠では20例（不明2例）が6週以前であった。腹腔鏡検査時の腹腔内出血量は平均26mℓ（0～70mℓ）で、治療前の尿中hCG最高値は40～16000IU/Lであった。MTX療法により25例（89.3%）が治癒し、3例（いずれも卵管妊娠）は下腹痛の出現やhCGの再上昇により保存的手術を必要とした。予後としては8例（28.6%）にその後妊娠が確認され、うち1例は頸管妊娠後の症例であった。反復外妊は8例中2例（25%）に発生した。MTXによる重篤な副作用は特に認められなかった。MTX療法は比較的安全でしかも侵襲が少なく、治療後の妊娠率はかなり高い、不妊患者の未破裂外妊に対しては、まずMTX療法を試みるべきものと思われる。

2D-42 (No.144)　経腟的超音波断層法による子宮外妊娠の早期診断
——不妊診療および初期妊娠・流産と関連して——

杏林大学医学部産婦人科
○渡辺　拡，山田　春彦，萩谷　育世
斎藤　博恭，岡宮　久明，中村　幸雄
鈴木　正彦

子宮外妊娠の超音波診断の基本が、子宮内のGS像の否定と子宮外の異常エコーの検出にあることは、いうまでもない。また最近は、超音波スクリーニング検査の普及により、比較的妊娠早期に子宮外妊娠の疑いを持つことが可能となってきている。しかしながら、重篤な症状発現前に、本症を診断することは必ずしも容易ではなく、より信頼性のある超音波診断法の進歩が望まれている。そこで我々は最近開発された新しい超音波機器である経腟的超音波断層装置を用い、従来からの経腹的超音波断層法との比較検討を行った。　症例Iは、不妊外来通院にて妊娠した例であり、他は初期子宮内妊娠の流産の診断により、他院で子宮内容除去術を受けた症例である。子宮体部GS像の認識には、子宮体部に近接して観察可能な経腟超音波断層法がより早期から可能なため、子宮内GS像の否定にも経腟法が有利といえる。また、ダグラス窩貯留液の認識にも、経腟法はより少量で可能である。さらに経腟法は、付属器領域のGS様エコーを有する腫瘤が、卵巣あるいは卵巣以外のものかの鑑別もより容易である。しかしながら経腟法は、有効視野範囲が制限されるため、広範囲の検索には適さない欠点がある。従って経腟法で付属器腫瘤の確認が困難な場合には、経腹的に下腹部全体から、正常卵巣を含む付属器領域の腫瘤像の有無と、子宮との位置関係をスクリーニングし、次いでその腫瘤が卵巣であるか否か、また腫瘤内にGS様エコーが存在するか否かを診断することが重要と思われる。

以上、重篤な中絶症状出現前に診断した症例をもとに、子宮外妊娠診断における経腟的超音波断層法と経腹的超音波断層法の比較検討を報告した。

2D-43 (No.145) 排卵誘発により妊娠した婦人の産褥期乳汁分泌に関する検討

徳島大学医学部産科婦人科学教室 ○漆川 敬治，植田 敏弘，安井 敏之
東 敬次郎，苛原 稔，青野 敏博

哺乳動物であるヒトの生殖過程は，排卵－受精－着床－妊娠－分娩－哺乳という段階にわかれ，この生殖の過程に障害が起こることにより引起こされる不妊症と乳汁分泌は密接な関係がある。最近，血中prolactinが測定されるとともに，排卵障害による不妊症に対するbromocriptineの有効性が証明され，不妊と乳汁分泌との関係は注目を浴びている。しかし，排卵障害の治療後の妊娠例の産褥期の乳汁分泌に関しては報告が少ない。今回，われわれは不妊症の患者のもつ潜在的な内分泌状態の異常が産褥期の乳汁分泌に及ぼす影響について検討した。

昭和59年1月より昭和61年12月までの2年間に当科不妊外来にて治療を受け妊娠し，当科にて分娩した23例について，直接哺乳量，栄養方法について調査した。対照として，同期間中に当科にて自然排卵後に妊娠分娩した褥婦のなかから任意に抽出した80例を選んだ。

直接哺乳量は，不妊治療群（産褥3日；142±31g/day，産褥4日；236±33g/day）は対照群（産褥3日；167±14g/day，産褥4日；256±16g/day）と比較してやや少ない傾向がみられた。

栄養方法に関しては，産褥早期の人工栄養の割合が不妊治療群（産褥1日；45%，産褥2日；25%，産褥3日；10%，産褥4日；10%）は対照群（産褥1日；21%，産褥2日；14%，産褥3日；1.7%，産褥4日；1.4%）と比較して高い傾向があったが，1カ月検診時には人工栄養の割合は不妊治療群（0%）の方が対照群（12%）より少ない傾向があった。

不妊治療群の乳汁分泌は産褥早期にはやや不良であるが，1カ月検診時には母乳栄養が確立している割合が多くなる傾向があったが，今回の検討では，不妊治療群と対照群との間に産褥期の乳汁分泌に有意の差は無く，不妊婦人の内分泌異常は妊娠分娩後の乳汁分泌にはほとんど影響しないと思われた。

2D-44 (No.146) 排卵誘発妊娠症例の分娩後自然排卵妊娠

大阪大学医学部産婦人科 ○三宅 侃，田坂 慶一，甲村 弘子
大塚 志郎，門脇 浩三，藤田 善子
谷澤 修

【目的】排卵障害に因る不妊症に対し種々の治療法が行なわれている。これらの治療により妊娠、分娩した後に排卵誘発をせず自然に排卵し妊娠する症例を、ときに経験する。今回排卵誘発法のうちのクロミッド療法とゴナドトロピン療法（hMG療法）により妊娠した症例について、次回妊娠の自然排卵による率や流産率を調査した。【対象】クロミッド療法やhMG療法で妊娠し次回妊娠も希望した症例、各々１０５例と９４例の計１９９例を対象とした。これらの症例について①２回目の妊娠率、②２回目妊娠に至った経過、とくに自然排卵による妊娠率および妊娠までの期間、③２回目妊娠の流産率を調査した。【成績】①１回目クロミッド療法で妊娠した１０５例のうち、２回目が自然排卵による妊娠は44.8%で、不妊症例は19.0%であった。②１回目hMG療法で妊娠した９４例のうち、自然排卵による妊娠は14.9%、不妊症例は39.4%であった。③２回目自然排卵妊娠までの期間は平均16.6ヵ月、排卵誘発による妊娠までの期間は20.2ヵ月であり、１回目妊娠までの期間38.3ヵ月に比べ、有意に短かった。④初回排卵誘発による流産率は29.1%であったが、２回目妊娠時のそれは7.7%と有意に低かった。初回妊娠が流産か分娩に終わった症例の流産率は各々7.0%、10.5%と差がなかった。【総括】以上の成績をまとめると次の二点となる。①排卵誘発で妊娠した症例では、自然排卵による２回目妊娠は44.8%（クロミッド療法）と19.0%（hMG療法）と高率で、排卵誘発による２回目の妊娠までの期間は20.2ヵ月と１回目の38.3ヵ月より短かった。②２回目妊娠の流産率は、前回の妊娠の転帰にかかわらず低かった。

以上のことから、排卵誘発により妊娠すると、性腺系機能障害は軽症化することが判明したが、その機序は不明である。

2D-45　不妊治療による妊娠の転帰と新生児について

(No.147)　倉敷中央病院産婦人科　○高橋　晃，夏山　知，木花　敏雅
浮田　昌彦

不妊治療の最終目的は健常生児を得ることにある。そこで不妊治療により成立した妊娠の転帰，新生児の予後について，自然妊娠を対照として比較検討した。対象は昭和59年10月からの2年間に当科不妊外来で妊娠が成立した134例（以下不妊群）である。不妊群の初診時平均年齢は27.9歳で，平均不妊期間は2.1年，妊娠までの平均治療期間は8か月であった。また，原発性不妊症は72例，続発性は62例であった。

妊娠の転帰は，正期産97例，早産6例，流産16例，胎児奇形による中絶2例，他院分娩13例で，流産率は12.1％，早産率は5.8％であった。妊娠中の異常として，不妊群の切迫流産の頻度は29.1％と自然妊娠群に比して高かったが，切迫早産，貧血，妊娠中毒症の頻度は両群に差が無かった。不妊群の初経産別では初産婦80例，経産婦23例で高年初産婦が22.3％を占めていた。平均妊娠持続週数は39.1週で自然妊娠群と差はなかったが，不妊群での帝王切開率は12.6％と自然妊娠群に比して高く，経腟分娩でも分娩時胎児仮死となる頻度が高かった。

出生児の男女比は不妊群で66：39（双胎2例を含む）と男児出生の頻度が高かった。不妊群の平均生下時体重は3029g，平均身長は49.2cmでSGAが11.9％にみられた。アプガール・スコアの平均や先天奇形を始めとする児の疾病率には自然妊娠群との間に差はみられなかった。

以上より不妊治療による妊娠では，切迫流産や，分娩時胎児仮死，帝王切開術となる率が高く，男児が多く出生するが，出生した児の予後そのものは自然妊娠による児と変わらないことが判明した。

2D-46　早産の手術療法としてのシロッカ法斉藤変法の有効性について

(No.148)　東京医科歯科大学産婦人科　○帝威　安遜，下地　祥隆，小山　嵩夫，
斉藤　幹

頸管無力症による妊娠中期の流早産の予防法としてシロッカ術式が優れた手術方法として定着しているが一般に行われているシロッカ法では抜管が困難で多くの場合に頸管壁の切開を必要とする不便な点がある。我々はこの点を改善した変法（斉藤変法）を考案し，昭和49年から58年の10年間に34例の頸管無力症に本変法を施行した。うち32例が生児分娩に成功し，挙児率は94.1％である。満37週以降の生児分娩は81.2％であり，従来施行してきた術式と比べ遜色のないことを確認した。

斉藤変法は外套管を用いて結紮した縫縮チューブの結び目を腟粘膜外に出すように処置しているため抜管が容易である。本変法実施例において，腟内細菌，腟内に露出されたチューブ内の細菌，更に腟粘膜下に埋まったチューブ内の細菌を同定した結果によれば，腟内細菌が腟粘膜下のチューブ内にも認められることが多かった。然し臨床的には頸管に炎症所見は見られなかった。

2D-5 群　〔2D-51～2D-56〕（No.149～154）

妊娠・流産III

第2日目〔24日（火）〕13:00－13:54
厚生年金会館　会場D（瑞祥）

座長　荒井　清
帝京大学医学部
産科婦人科学

2D-51（No.149）　羊水中の Dopamine および代謝物質の妊娠中期，後期での変動について

東京医科歯科大学産婦人科　○都築　浩雄，久保田俊郎，生山　博
西　望，斎藤　幹

〔目的〕catecholamineと妊娠，分娩との関係は臍帯血や羊水中のEpinephrine，Norepinephrineおよびそれらの代謝産物の動態を中心として胎児の成熟状態，胎児へのストレスの反映などが検討されている。一方臍帯血中，羊水中のdopamineについてはいまだその変動，生理学的役割など不明な点も多い。我々はこれまでに分娩時のストレスと羊水中 dopamine の変動について検討してきたが，今回妊娠中期と後期での羊水中のdopamine（DA），前駆物質たるL－dopa(D)および代謝産物の3,4,dihydroxyphenyl-acetic acid(DOPAC）の比較検討を行った。
〔対象〕母体合併妊娠や胎児仮死を除外して，正常妊娠　計36例を対象とした。妊娠中期群（16～19週）10例は経腹的に羊水採取した。後期群（37～41週）は正常経腟分娩群16例と陣発前の選択的帝王切開分娩群10例であり，前者は児の娩出前に経腟的に、後者は開腹時に採取し検体とした。
〔方法〕羊水よりD，DA，DOPACの抽出，前処理は活性アルミナ法に従がい，各々の定量は高速液体クロマトグラフィー，電気化学検出器（HPLC－ECD）にて測定した。
〔成績〕D，DA，DOPACの測定結果は中期群では各々2870±186pg/ml(MEAN±S.E)，137±13pg/ml，376±21pg/mlであった。分娩時では経腟群2745±233，1894±75，2584±136であり，帝切群1317±253，1685±91，1515±111であった。羊水中DAは妊娠中期より後期に有意に（P<0.05）増大し，その代謝物たるDOPACも同様に後期に有意に増大した。一方Dは中期と後期ではさほど変動を示さないのが特長である。分娩時での経腟群と帝切群とでは，経腟群の分娩時間を考慮しないで一括してとりあつかうとD，DA，DOPAのすべてで前者が高値をとる傾向が見られるが，有意差は認めなかった。〔結論〕羊水中のDA，DOPACは妊娠中期に比して後期では10倍以上増大する。しかしDは中期後期の間で大きな変動を示さないことが示唆された。

2D-52（No.150）　絨毛および脱落膜プロゲステロンレセプターよりみた流産の検討

高知医科大学産科婦人科学教室　○板東　尚，福永　寿則，浅井　政房
相良　祐輔

妊娠維持におけるプロゲステロンの重要性はよく知られているが、その作用機序は未だ明らかではない。また絨毛におけるプロゲステロンレセプターの存在の報告も少ない。我々は、妊娠初期流産における絨毛および脱落膜のプロゲステロンレセプター(PR)の特質を、正常妊娠のそれと比較し、流産の機序をレセプターレベルで検討した。けい留流産または正常妊娠中絶時に得た、絨毛および脱落膜の細胞質を^{3}H－R5020でラベルしデキストラン炭末法で反応速度論的検討を行った。さらに、これら^{3}H－R5020レセプター複合体の核クロマチンとの結合能の有無をATPセファロースカラムで分析した。血中および組織中のプロゲステロン濃度は、高速液体クロマトグラフィーで測定した。尿中hCG半定量はラテックス凝集法を用いた。絨毛のPRは、正常妊娠例で、最大結合部位(Bmax)は237～1158 fmol／mgたん白、解離定数(kd)は6～13nMであり、流産でもBmax 136～1576 fmol／mgたん白、kd8～13nMとほぼ同程度であった。脱落膜のPRは、流産例でも正常妊娠と同様に、Bmax138～331fmol／mgたん白、kd3～12nM程度であり、これは非妊子宮内膜のPRと同程度であった。ATPカラムでの検討では、流産絨毛のPRのクロマチン結合能は正常妊娠のそれに比べ著明に低下していた。脱落膜のPRのクロマチン結合能は、正常妊娠、流産とも良好に保たれていた。流産例の尿中hCGおよび血中プロゲステロン値は正常妊娠レベルより低下していたが、絨毛組織中のプロゲステロン濃度は、正常妊娠でも流産例でも300～600ng／mlの間にあり、両者に差はみられなかった。以上、流産絨毛では、細胞質PRレベル、組織内プロゲステロンレベルは正常妊娠例と同様にもかかわらず、PRのクロマチン結合能は著明に低下している事が明らかとなり、絨毛でのプロゲステロン作用が、妊娠維持に関与している可能性が示唆された。

2D-53 (No.151) ラット分娩発来に対するプロゲステロン（P）の効果

帝京大学医学部産婦人科学教室 ○辻井 孝，吉村 幸子，小林美和子
荒川 聡子，大川 亮一，土橋 一慶
神戸川 明，荒井 清

【目的】ラットでは分娩発来にP分泌が関与している。今回，Pならびに抗P製剤を用いて，分娩発来とステロイドとの相関を検討した。【方法】(1) day(D) 19，15時にRU486（RU）2.5，5.0，30.0 mg/kgを経口投与し，ホルモン動態および妊娠継続状態を検討した。(2) D 17より連日P 10mgを皮下投与し，更にD 21，9時にRU2.5，5.0，30.0mg/kgを経口投与して検討した。(3) D 19，15時にRU2.5，30.0mg/kgを経口投与し，投与6，12，18，24時間後に屠殺した。【結果】(1)RU投与群ではコントロール(C)群よりも妊娠期間が有意に短縮した。(2) P単独投与では過期妊娠となったが，これにRUを併用すると一部分娩に至った。(3)RU投与で早産となった群，P投与で過期妊娠となった群の死産率はC群よりも高値であった。(4)分娩に至らなかったP単独投与群の血中P値は，P+RU2.5，P+RU5.0mg/kg投与群の分娩終了時のP値より有意に高値であった。(5)分娩終了時の母体血中20α-OH-P，Corticosterone(B)は，各群間に有意差を認めなかった。(6)RU投与24時間後のP値は，C群に対し，RU2.5，30.0mg/kg投与群で有意に低値を示したが，20α-OH-P，B値に差を認めなかった。(7)RU投与後の母体血中$PGF_{2\alpha}$は有意な変動を示さなかった。(8)RU投与群のcytosol・Pレセプター（PR）はC群よりも低値であった。【考察】(1)RUの抗P作用により分娩を早期に誘発できた。Pで過期妊娠にしたラットにおいても分娩誘発効果のあることが判明した。(2)RU投与後はその量により，子宮収縮が不完全なため全胎仔を娩出するに至らず帝王切開を必要とした。(3)RUの分娩誘発効果は投与量に依存する傾向を認めた。(4)RU投与後は早産のため一部の胎仔は死亡し，P投与後は過期妊娠のため一部子宮内胎仔死亡となった。(5)RUの抗P作用により分娩が誘発されたと考えられる。(6)RU投与群の子宮PRの減少は，RUの投与量に依存する傾向を認めた。(7)ラットにおけるRUの分娩誘発効果が証明された。

2D-54 (No.152) 家兎の妊娠阻止における RU486 の有効投与時期

日本大学農獣医学部獣医生理学教室 ○山海 直，金山 喜一，遠藤 克
佐久間勇次
東北大学農学部家畜繁殖学教室 梅津 元昭，正木 淳二

【目的】RU486（ルセル社）は、プロゲステロンの競合拮抗薬であり、ヒトにおける経口避妊・流産薬として、その臨床応用が期待されている。獣医畜産領域においても、簡便な避妊、人工流産薬としての応用価値は大きく、さらに、抗プロゲステロンとしての基礎的研究に大きな期待ができるものと考えられる。演者らは、家兎、ラットを用いて、RU486に関する一連の検討を試み、妊娠阻止とその後の再妊孕性、さらに、妊娠阻止における有効投与量について明らかにしてきた。今回は、家兎の妊娠阻止における有効投与時期について検討し、若干の成績を得たので報告する。

【方法】供試家兎は、体重2.8～3.2kgの日本白色種24例で、3例の成熟雄と交配し、その直後にhCG 75iuを静注して妊娠を誘起した。RU486はゴマ油に溶解し、hCG投与時0およびhCG投与から3、7、11、18、25日目に5mg/head皮下投与した。いずれもhCG投与から11日目に開腹して、着床胎児、卵巣を検索し、11、18および25日目の試験区は、着床胎児を認めた個体のみ供試した。なお、RU486投与後、流早産、出血などについて観察を続け、分娩予定日を過ぎたhCG投与後35日目に開腹して子宮および卵巣について検索した。

【結果】0、3、7および11日目の試験区は、いずれも妊娠阻止を認めたが、18日目投与区は、4例中2例が分娩した。2例とも着床胎児数に対して産子数は少なかった。25日目投与区は、4例中3例が分娩した。

以上のように、交配後11日目以前にRU486を5mg/head投与すると、すべての個体に妊娠阻止が認められた。また、18、25日目の投与区では分娩例を認めたが、投与量、投与方法などを検討することにより確実な妊娠阻止が可能であると考えられる。

2D-55　IUD 装着者の卵巣卵管放線菌症の１例
(No.153)　—卵巣悪性腫瘍との鑑別が困難だった症例—

岩手県立北上病院産婦人科　○今野　良

ＩＵＤの副作用の一つに感染が挙げられるが，適切な管理と指導によれば問題になることは少ない．しかし，非常に稀な疾患である女性性器放線菌症（本邦における女性性器放線菌症は１０例に満たない）とＩＵＤの関連が最近報告されるようになってきた．放線菌はヒトの口腔，消化管の常在菌であり他の感染や粘膜損傷などがあったときに２次的に慢性化膿性肉芽腫性疾患をおこす．女性性器では子宮や膣が冒されることは少なく，大部分は卵巣，卵管が冒され強度に癒着した腫瘤を形成する．最近，避妊のために１２年間適切な方法でＩＵＤを装着していた主婦に発症し，卵巣悪性腫瘍と鑑別診断が困難で治療に苦慮した卵巣卵管放線菌症症例を経験した．

症例：４１歳，主婦，２回経産，主訴：発熱，下腹痛，便秘．既往歴：１６歳，虫垂炎，月経は２８日型，順調．１２年前より避妊のためにＩＵＤを装着し，２年毎に交換していた．２年ほど前から時々下腹痛があり，３ヶ月前から頻回になった．２週間前から便秘，下腹痛が増強し，３８度以上の発熱．精査目的に当院内科入院．右下腹部に圧痛があり，浣腸により，大量の排便．下血，血便はなし．臨床検査では白血球増多，ＣＲＰ５＋，赤沈亢進，腫瘍マーカーでは，ＣＡ－１２５，ＴＰＡで軽度異常．内診ではダグラス窩から右附属器にかけて圧痛を伴い可動性のない周囲と強く癒着した手拳大の腫瘤を触れた．ダグラス窩穿刺は陰性．ＣＴｓｃａｎ及びＤＩＰ，大腸注腸などの所見から卵巣悪性腫瘍の周囲臓器浸潤による２次感染，Ｓ状結腸狭窄との術前診断で当科転科となり開腹手術．術中肉眼所見では右卵巣卵管が一塊の手拳大の腫瘤を形成し子宮後壁及び骨盤壁，Ｓ状結腸下部と癒着していた．卵巣悪性腫瘍を強く疑わせたため，術中にシスプラチン１００ｍｇ腹腔内投与を行ったが，その後病理組織学検査で放線菌症と診断された．現在ペニシリンの高単位投与を１年の予定で行っている．

2D-56　サルにおける銅付加 IUD の安全性および避妊効果
(No.154)

京都大学霊長類研究所　○清水　慶子，野崎　真澄，大島　清

５頭の成熟メスニホンザルの子宮腔内に銅付加ＩＵＤ（ＦＤ－１０１，１／５モデル）を挿入，６カ月後に抜去し，安全性及び避妊効果について検討した。ＩＵＤ挿入前1ヵ月より抜去後２週後まで，毎日，膣出血の有無，全身状態及び行動の観察を行うとともに，定期的に採血を行い，肝機能，腎機能，血清銅，血清鉄等の血液生化学検査および血中エストロゲン，プロゲステロンの測定を行い，全身に及ぼす影響を調べた。抜去時に子宮内膜を子宮部分切除により採取し，銅付加ＩＵＤが子宮内膜に及ぼす影響を組織学的に検討した。さらに，各月経開始日より数えて１１日目から１０日間オスザルと同居させ，交尾，妊娠の有無を調べ，妊孕性を検討した。

血液生化学所見のうち，Ｃｕ，ＬＤＨ，グロブリンα_1，グロブリンα_2，グロブリンβにおいて挿入直後の有意な増加が見られ，アルブミン，Ａ／Ｇ比において有意な減少が見られた。抜去直後にはグロブリンα_2，グロブリンβ，Ｃｕの有意な増加，アルブミン，Ａ／Ｇ比の減少が見られた。その他の検査項目においては有意な変化はなかった。組織学的にはいずれの個体の子宮内膜にも銅の沈着は見られなかったが，月経開始日より１０±１日で子宮内膜を採取した２頭において内膜間質に好酸球の浸潤および血管内膜細胞の膨化，血管平滑筋の粗鬆化が見られた。２０±１日で採取したものについては光学顕微鏡的には変化は認められなかった。また，いずれのサルも血中エストロゲン，プロゲステロンの値により排卵が確認されたが，ＩＵＤ挿入サルは妊娠しなかった。これらのことから銅付加ＩＵＤはニホンザルにおいて子宮内膜の軽微な炎症性変化及び挿入直後の血清銅の上昇をもたらすが血中エストロゲン，プロゲステロン動態に異常はなく避妊効果が認められ，子宮および全身に及ぼす影響もほとんどないことがわかった。

2E-1 群　〔2E-11～2E-16〕（No.97～102）

卵巣・性ホルモンI

第2日目〔24日（火）〕 9:00－ 9:54
厚生年金会館　会場E（鳳凰）

座長　桑原惣隆
金沢医科大学
産科婦人科学

2E-11 (No.97)　新生仔ラットに対するDehydroepiandrosterone(DHA)投与の生殖機能発達に及ぼす影響

金沢大学医学部産科婦人科学教室　○生水真紀夫，鈴木　信孝，原田　丈典
橋本　茂，荒木　克己，赤祖父一知
西田　悦郎

〔目的〕性成熟過程への副腎性androgenの影響を検索する目的で、新生仔ラットにDHAを投与し、各種血中ホルモン値の経日的変動について検討した。〔方法〕1日齢のWistar系雌ラットにDHA 44 mg/100 g B.W.を投与し、2、5、10、15、25日齢に躯幹血採血または断頭採血を行い、gonadotropin(LH、FSH)、prolactin(PRL)、estradiol(E_2)、testosterone(T)を測定し、対照群と比較検討した。〔成績〕血中LHおよびFSHは、対照群では1日齢でそれぞれ2.94±0.45、26.20±2.16 ng/mlと雌ラットレベルに比し有意に高値であった。2日齢には低下を示し、その後5日齢より上昇、15日齢で2.26±0.60、27.00±3.00 ng/mlとピークに達した。25日齢では0.76±0.10、9.56±1.12 ng/mlと再び低下した。DHA投与群では2日齢で対照群より低値を示し、5日齢では0.98±0.10、17.97±1.54 ng/mlと有意の低下が認められた。15日齢のピークは対照群とほぼ同様に認められ、25日齢では対照群に比しLHの有意の上昇、FSHの上昇傾向が認められた。PRLは、0～15日齢で1.97～0.88 ng/mlと対照群では低値であったが、DHA投与群ではこれに比しやや高値を示した。25日齢では、DHA投与群33.43±11.48、対照群21.53±0.79 ng/mlと前者が有意に高かった。血中TおよびE_2値はDHA投与群では2～8日齢で対照群に比し高値であったが、10日齢以降では差がみられなかった。〔結論〕DHAを1日齢雌ラットに投与した場合、新生仔期においてLHおよびFSHの低下とPRLの上昇がみられ、その後においてはいずれも上昇することが認められた。これらのgonadotropin値の変化は、DHAを幼若期に投与したラットにおいて20日齢以降にみられるestrogen値の上昇や卵胞閉鎖過程の亢進と密接に関連しているものと考えられた。

2E-12 (No.98)　過酸化脂質の雌性ラット生理系に及ぼす影響

金沢医科大学産科婦人科学教室　○金井　浩明，国部　浩，国部　久也
桑原　惣隆

塩干魚をはじめ加工流通の過程で魚油に由来するEPAより生体に有害な過酸化脂質が生じ、最近は有害作用の場が生体膜障害と考えられている。今回は雌性ラットで過酸化脂質が生殖生理系に如何なる影響を与えるかを検索した。（研究方法）生後45日令のWister雌ラットに鰯干物を1日平均7，14または21 g，4週間投与した。各投与量での過酸化脂質量は夫々8.0，13.4および21.3 nMol/mlであった。一方、Vit E 20 mg/g，585 mg/g（500 iu/kg）含有飼料紛末と無添加紛末を8%コーン油に混入したものとMM3飼料の投与群との比較実験も行った。これら特別飼料投与の各ラットについて性周期と妊孕性への影響をみると共に一部臓器重量、各臓器内の過酸化脂質濃度およびVit E分画の測定も行った。（研究成績）鰯干物投与群では発情期の出現が減少する傾向が認められた。しかし、7および14 g/日投与群の場合は、体重増加率より飼料投与量の不足による飢餓の影響が加味された可能性を窺わせた。Vit E添加飼料と無添加飼料の4週間投与では性周期に明確な差を認めなかった。鰯干物投与群における妊孕性への影響を検討したが4週間投与では明確にできなかった。血中，下垂体，卵巣および子宮内の過酸化脂質濃度を測定の結果、鰯干物の投与量増加により、特に血中と副腎において上昇傾向を示した。一方、Vit E添加飼料と無添加飼料投与群では前者において血中値の有意の低下を認めた。臓器内Vit E分画の濃度は各実験群間で有意差が明確でなかったがα－トコフェロールは一般に副腎と卵巣に比較的高濃度であることを認めた。各臓器の平均重量をVit E添加飼料の投与群と無添加飼料投与群で比較すると下垂体は前者で11.8mg，後者で10.56mg，一方、卵巣では前者で64.08mg，後者で72.88mgであった。（結論）過酸化脂質は雌ラットの視床下部－下垂体－卵巣系を介して性周期を乱しVit Eは生体内過酸化脂質を抑制する事を認めた。妊孕性への作用は今回の実験方法で明確にし得なかった。

2E-13 (No.99) 芍薬および Paeoniflorin のラット卵巣機能に及ぼす影響

東京大学医学部附属病院分院産婦人科 ○竹内 亨，西井 修，岡村 隆
柳沼 忞

（目的）血中 testosterone（T）濃度の高い婦人では，卵巣への直接作用により卵胞の成熟が遅延あるいは停止して排卵障害を起こす。芍薬甘草湯は，高T血症婦人の血中T濃度を低下させ卵巣機能を改善する作用がある。今回，我々は Androgen-Sterilized Rat（ASR）および去勢雌ラットに対する芍薬の効果（*in vivo*）と，芍薬の主成分である paeoniflorin（P）の卵巣インキュベーション実験における *in vitro* の効果を検討した。（方法）(1) Wistar系雌ラットの生後2日目に testosterone propinate を注射し，ASRを作成した。生後56日目のASRに水に溶解した芍薬エキス（11.25, 22.5, 45, 90 mg／kg b.w.）を，また対照群には水をそれぞれ2週間連日経口投与した（各投与群，10匹ずつ）。投与終了後断頭採血し，RIAによりホルモンを測定した。(2) 8週令 Wistar系雌ラットの両側卵巣を摘出後，7日目より水に溶解した芍薬エキス（45, 90 mg／kg b.w.）を，また対照群には水をそれぞれ2週間連日経口投与した（各投与群，11匹ずつ）。投与終了後断頭採血し，RIAによりホルモンを測定した。(3) 10週令 Wistar系雌ラットの発情前期に卵巣を摘出し，minced tissue にした卵巣組織をP濃度が0, 1, 50, 100 μg／mℓ（夫々n＝5）の培養液中で，37℃，95％O_2，5％CO_2 の条件下で270分間インキュベーションした。インキュベーション終了後遠沈し，上清のみを採取しRIAによりホルモンを測定した。（結果）ASRの血清T濃度は用量依存性に有意に低下したが，去勢雌ラットでは有意な変化を認めなかった。P濃度が0, 1, 50, 100 μg／mℓ の場合の卵巣1 mg 当たりのT産生量は，夫々10.2±1.3（SE），8.9±2.0，8.6±3.0および7.9±1.2 pg／mg ovary（$p<0.05$）であり，用量依存性に有意な低下が認められた。E_2 産生量は，対照群と添加群で有意な差はなかった。また，E_2／T比は対照群よりも添加群で上昇傾向が認められた。（結論）芍薬の主成分であるPは，卵巣においてT産生の抑制および aromatase 活性の促進作用があることが示唆された。

2E-14 (No.100) 卵巣への Vitamin E および Cholesterol 吸収機構の解明

日本医科大学産婦人科学教室 ○可世木久幸、五十嵐俊夫，外山 和秀
家永 聡，大村 浩，荒木 勤
財団法人・動物繁殖研究所 竹島 勉

Vitamin（VE）は妊娠成立維持に不可決な物質として知られているが，その妊娠維持機構は未解明である。また，VEと共に広く生体に分布し，共に生体膜構成因子として重要視されている Cholesterol（Cho）も卵巣 Steroid の基質という観点から妊娠成立維持に重要であろう。今回，我々は Rat 卵巣および血漿の VE と Cho を HPLC にて同時定量し，VE，Cho の組織内存在比率を求めた。また，^{3}H-VE，^{14}C-Cho を Rat に経口投与し，VE と Cho の組織取り込み比率を検討した。【方法】1. 組織内 VE. Cho 定量実験：12-13週令の♀ Rat 8匹をエーテル麻酔下に採血後，卵巣を摘出した。血漿と卵巣を各々KOH鹸化した後，ヘキサン抽出した。抽出物の VE，Cho を HPLC にて定量分析した。2. VE. Cho の組織内取り込み実験：13週令の♀ Rat 2匹に 2.3 μmol の ^{3}HVE，^{14}C-Cho を経口投与し，投与後24 hr の卵巣，血漿，副腎，肝，肺，脾を採取し，^{3}H と ^{14}C の組織取り込み量を測定した。【結果】血漿 VE は 6.9 ± 1.44 μg/ml，Cho は 217 ± 43.5 μg/ml であり VE/Cho 比は 3.18 ± 0.34％であった。これに対し，卵巣の VE は 194 ± 13.4 μg/g，Cho は 2430 ± 324 μg/g であり，VE/Cho 比は 7.96 ± 0.74％であった。VE は体内で産生出来ず，血中からの輸送により組織へ取り込まれる。従って，この結果は血漿から卵巣への VE 能動輸送がなされているか，卵巣における Cho 消耗が非常に多いのかいずれであろう。それを検討するために，^{3}H-VE，^{14}C-Cho の組織取り込み比率を調べた。その結果，卵巣における ^{3}H/^{14}C は 0.1 ～ 0.2 の範囲にあった。この結果より卵巣の VE 吸収機構は他の臓器に比較すると，非常に能率よく働いていることが明らかとなった。

2E-15　卵巣機能と成長因子

(No.101)　神戸大学医学部産科婦人科学教室　○丸尾　猛，林　正人，松尾　博哉
上田　康夫，森川　肇，望月　真人

卵胞の発育，成熟に対してＦＳＨが中心的役割をなすことはすでに明白となっているが，近年，成長因子の卵巣機能への関与が注目されている。そこで，in vitro 培養下のブタ顆粒膜細胞をモデルとして，甲状腺ホルモン（T_4, T_3），insulin，insulin-like growth factor（IGF-I）の卵巣機能発現における役割を比較.検討した。

ＦＳＨ単独添加では，培養細胞の形態はfibroblastic であり，LH-receptorとprogesterone分泌のレベルは培養経過と共に低下したが，生理的濃度のT_4, T_3あるいはＩＧＦ-Ｉの同時添加によって培養細胞の形態はepitheloid となり，ＦＳＨによるLH-receptor inductionならびにsteroidogenic enzyme（3β-HSD, aromatase）のinductionが著明に亢進することを認めた。類似の成績は高濃度のinsulin同時添加時にも得られたが，T_4, T_3, insulin あるいはIGF-Ｉの単独添加では上述の促進効果は認められなかった。以上の成績より，T_4, T_3, insulin，IGF-Ｉは，顆粒膜細胞でＦＳＨとsynergisticに作用し，ＦＳＨ作用のamplifierとして卵巣機能の発現に重要な促進的役割をはたすことが明らかとなった。この知見は，甲状腺機能異常婦人や糖尿病婦人に高率にみられる卵巣機能障害が，それぞれ卵巣での甲状腺ホルモンならびにinsulinの直接作用の障害に基くことを示唆し，不妊ー卵巣機能障害の臨床での甲状腺ホルモン療法ならびにinsulin療法の有用性に対する理論的根拠となる。また，培養顆粒膜細胞は自らIGF-Ｉを産生，分泌し，同時にIGF-Ｉ receptor を有することが認められ，しかも生理的濃度のIGF-Ｉによって細胞個有の分化機能が大きく促進されることから，IGF-Ｉをsignal とした卵巣内autocrine調節機構の存在が示唆された。

以上の成績より，甲状腺ホルモンとinsulinは卵巣顆粒膜細胞の機能発現に対してsystemic modulatorとして働くのに対し，IGF-Ｉはそのlocal modulatorとして働く可能性が極めて高い。

2E-16　卵胞液性活性物質による顆粒膜細胞ステロイド生成調節機構

(No.102)　—第３報—

大分医科大学産婦人科　○小川　孝子，宮村　研二，楢原　久司
森　宏之，木川　源則

我々はブタ卵胞液に低分子の顆粒膜細胞ステロイド生成調節因子（ＳＩ）が存在することをすでに報告したが，今回はその作用機序についての検討を行なったので報告する。

方法：ＳＩはブタ小卵胞液Amicon ＰＭ－10で限外沪過した沪液をSephadex G-25でゲル沪過して得られた部分精製されたものを用いた。

①ラット顆粒膜細胞単層培養系を用いて、testosterone（T），ＦＳＨ存在下，かつFolskolin 又は（Ｂｕ）$_2$－ｃAMP存在下でのestradiol（E）生成に及ぼすＳＩの影響を検討した。②同様の系で(1β, 2β-^{3}H)Tが代謝され生成する^3H_2Oを計測することにより，aromatase（A）活性を測定し，これに及ぼすＳＩの影響を検討した。③胎盤から得たmicrosomeを用いて（1β, 2β－^{3}H）Ｔからの^3H_2O生成に与えるＳＩの影響をみることにより，ＳＩの作用をcell free系で検討した。

結果；①顆粒膜細胞のＥ生成は，10^{-7}～10^{-5}ＭのFolskolinにより対照の1.6～3.4倍に用量依存性に増加するが，ＳＩはこの増加を有意に抑制した（Ｐ＜0.005）。②顆粒膜細胞のＥ生成は0.2ｍＭおよび２ｍＭの（Ｂｕ）$_2$－ｃＡＭＰ存在下で，ＳＩによりそれぞれ31％，36％抑制された（Ｐ<0.005)。③顆粒膜細胞での標識Ｔからの^3H_2Oの生成は，ＳＩにより24時間後に24％抑制された。④microsomeのＡ活性はＳＩにより用量依存性に抑制された。

結論：ＳＩは顆粒膜細胞のＥ生成を抑制するが，その作用機序はＡ活性への抑制によるものであることが示唆された。

2E-2 群　〔2E-21～2E-27〕（No.103～109）

卵巣・性ホルモンII

第2日目〔24日（火）〕 9:54－10:57
厚生年金会館　会場E（鳳凰）

座長　玉田太朗
自治医科大学
産科婦人科学

2E-21 (No.103)　体重減少を伴う月経異常症例の検討

北里大学医学部産婦人科　○飯野　譲二，川内　博人，吉原　一
中居　光生，新井　正夫

ストレス，食事制限あるいはAnorexia Nervosa などの原因により体重が減少し，性腺機能が低下し，月経異常を呈することはよく知られている。今回，体重減少を伴う月経異常の症例について検討し，若干の知見を得たので報告する。

対象は，月経異常と体重減少を主訴とした41例である。未婚28例，既婚13例でこれらの症例の年令は15才から36才に分布し，平均は23.4才だった。初経年令の平均は12.8才，月経異常発症年令は21.4才だった。肥満度についてみると，−10％から－20％までのもの1例（2.4％），−20％以下のもの40例（97.6％）で，平均は－28.7％であった。月経異常の内容についてみると，無月経I度15例（36.6％），無月経II度17例（41.5％），希発月経3例（7.3％），月経不順3例（7.3％），無排卵周期症3例（7.3％）であった。Gonadotropinの基礎値についてみると，FSHは10.0 mIU/mlであり，LHは平均14.7 mIU/mlであった。全41例中14例に対し，LH－RHテストを行った。FSHについては，正常反応型8例，低反応型4例，過剰反応型2例であり，LHは，正常反応型5例，低反応型8例，過剰反応型1例（早発閉経例）であった。基礎代謝率を検査した20例についてみると，正常であったのは5例，＋10％以上が2例で，－10％以下が14例であった。－10％以下の症例のT_3値は，平均28.2 pg/ml，T_4値は平均6.7 pg/mlといずれも正常範囲内であった。

Estradiol値を測定した14例についてみると測定感度以下が7例で，それ以外の例の平均は23.1 pg/mlであった。

これらの症例については，栄養相談による摂取カロリー量の是正，およびエストロゲン療法，カウフマン療法などのホルモン治療を行った。

2E-22 (No.104)　体重減少性無月経患者に対する甲状腺剤療法の有用性に関する臨床的検討

神戸大学医学部産科婦人科学教室　○片山　和明，山辺　晋吾，阿江　孝
猶原まゆみ，望月　眞人

目的：われわれは本学会においてすでに，体重減少性無月経患者では，甲状腺機能，特に血清T_3値が低値であることを報告した。そこで今回は本症に対する甲状腺剤の治療効果について検討した。　対象と方法：昭和57年1月より昭和62年6月までに当科内分泌外来を受診した体重減少性無月経患者46名のうち，甲状腺剤療法を行った23名を対象とした。甲状腺剤療法としては，ℓ－T_3 5～20μgあるいはℓ－T_4 50～100μgを連日投与し，症例によってはKaufmann 療法を併用した。また，全例に適宜clomiphene による排卵誘発を試みた。治療効果については，体重の増減，排卵の有無，血清LH，FSH，E_1，E_2 およびT_3，T_4の動態およびLH－RH，TRHに対する下垂体の反応性の面から検討した。なお，ホルモンの測定はラジオイムノアッセイ法により行った。　成績：①甲状腺剤単独あるいはこれにclomiphene を加えて治療を行った症例では，9例のうち8例に体重の増加がみられた。体重の増加量は治療開始後3ケ月で2.81±3.07 kg，6ケ月で4.29±2.96kg であった。Kaufmann 療法を併用した症例でもこれとほぼ同様の体重増加がみられた。②排卵は甲状腺剤療法を行った23例のうち18例（78.3%）にみられ，甲状腺剤の投与を始めてから排卵までの期間は6.83±7.79 ケ月であった。③血清T_3は治療前には97.1±17.1ng/dℓ であったが排卵時には127.9±19.0ng/dℓであった。しかし，血清T_4には治療前後で有無の差はみられなかった。④血清T_3と比体重（標準体重を100とした場合の体重）および排卵誘発可否の関係をみると比体重がいかにあろうとも血清T_3が100ng/dℓ以下では19.6%，90ng/dℓ以下では13.0%の周期にしか排卵がみられなかったが，比体重が80以下でも血清T_3が100ng/dℓ以上の場合には41.7%の周期に排卵がみられた。⑤甲状腺剤投与前の血清LHの基礎値は7.43±3.93mIU/mℓであったが，治療後には18.7±13.5mIU/mℓへと有意に上昇した。またLH－RHに対するLHの反応性も有意に増加した。　結論：以上の成績より，体重減少性無月経患者に対する甲状腺剤療法は，体重増加，排卵誘発の両面において有効な治療法であることが明らかとなった。

2E-23　排卵，黄体機能と血中ホルモン値
(No.105)　——主成分分析の時間的変化との相関について——

東京医科歯科大学産婦人科　○木戸　豊，生山　博，下地　祥隆
帝威　安遜，西　望，斉藤　幹

【目的】 卵胞発育や排卵，黄体機能を決定するものとしては，各種のホルモン，成長因子，PGs，アミンやその他多くの因子が関与すると考えられる。それゆえ定性的な自由度は非常に大きいと思われるが，臨床的には定量的に主要因子と考えられる少数のホルモンの変動によって診断できるか否かが問題である。今回，4種類の血中ホルモン値の主成分分析の時間的変化を調べ，排卵や黄体機能との関連を検討することを目的とした。【方法】19～29才のボランティアを連日E_2，P_4，LH，FSHをRIAで測定し，超音波断層法，BBTも加え排卵の有無や黄体機能を判定した。血中E_2値が①約50 pg／mℓ　②約100 pg／mℓ　③ peak時　④LH surge時　⑤以後E_2値極小値時の各時期に関して他の3種類の血中値とともに主成分分析を行ない，その主成分の変動を解析した。またその結果と排卵の有無や黄体機能との相関を解析した。【結果】 各時期を通じての主成分は大体同じ因子に対応することがわかった。FSH，E_2と相関強い主成分の寄与率は①では排卵群53%，黄体機能不全群18%，無排卵群2%　であり②ではそれぞれ24%，29%，57%　であった。一方E_2，P_4と相関強い主成分は，①では排卵群6%，黄体機能不全群46%，無排卵群54%　となり②では，それぞれ31%，17%，7%　となり3群の間で最も差が著明であった。　④においても排卵（黄体機能正常）群と黄体機能不全群の間に寄与率に明らかな差が判明した。【結論】 今回対象となったボランティアはBBT上は前周期まではほぼ正常のものが多く，対象周期には主としてストレスや不規則な生活により無排卵や黄体機能不全となったと考えられるため，解析結果を直ちに一般化することに問題は残るかもしれない。しかし多くのホルモンや他の因子が測定され定性的に性周期との因果関係が云々される今日，それらを情報圧縮し少数の総合的指標によって対応付けする手法は臨床的にも一層重要となるであろう。

2E-24　不妊症における黄体中期の progesterone と estradiol の相関性
(No.106)

東京大学産科婦人科学教室　○石原　理，石原　智子，堤　治
武谷　雄二，水野　正彦

着床現象には，progesterone (P) のみならず，estradiol (E) も重要な役割を有することが推定されている。今回，不妊婦人の黄体中期にE及びPを測定し，さらに黄体機能不全における変化あるいは各種排卵誘発剤の影響を検討した。〔方法〕排卵性周期を有する不妊婦人175例231周期の高温相6－8日目に，P，Eを測定，一部の症例では，内膜日付診を同時施行した。〔結果〕①自然周期95周期の黄体期長は8から16日間に分布しPは9.76±4.02ng／ml（mean±S.D.：以下同様），Eは120.7±53.1pg／ml，P／E比は88±39であった。②PとP／Eは，共に黄体期長に比例して増加した。③黄体中期PとP／E比には，正の相関（$r=0.573$）を認めた（$p<0.001$）。④clomid周期及びhMG-hCG周期では，Pは各々22.6±13.8ng／ml，34.3±30.2ng／ml と上昇したが，P／E比は各々84±33，60±37と減少した。⑤parlodel周期では，Pは11.7±7.0ng／ml とわずかに増加したが，P／E比は88±43 と不変であった。⑥妊娠成立周期では，Pは31.8±24.2ng／ml，P／E比は92±33といずれも増加した。⑦卵胞前期のLH 25mIU／ml 以上かつFSH 15mIU／ml 未満の症例では，Pは8.43±3.99ng／ml，P／E比は64±30といずれも低値であった。この群では，治療周期においてもPは22.9±16.6ng／ml，P／E比は72±38であり，P／E比の上昇を見なかった。⑧いわゆる潜在性高PRL血症（TRH負荷後PRL値150ng／ml 以上）の症例では，Pは8.21±4.13ng／ml，P／E比は71±36と共に低値であるが，parlodel投与により，それぞれ10.89±5.65ng／ml，81±43と増加した。〔結論〕不妊症においては，内分泌的背景の異常や各種排卵誘発剤投与により，黄体中期P／E比は特有の傾向をとることが示唆された。不妊症の治療に際して，単にP値のみに着目するのみでなく，Eとの比率をも考慮する必要があると考えられる。

2E-25 (No.107) 黄体期中期 P/E_2 比と子宮内膜日付診との相関

熊本大学医学部産科婦人科学教室 ○田島 朝信，岩政 仁，河野 哲郎
岡村 均

【目的】不妊婦人における黄体機能は主として子宮内膜日付診および黄体期中期 progesterone (P) 値によって評価されている。しかし，黄体期子宮内膜日付診を P 値と相関させることは必ずしも可能ではない。今回は P/E_2 比が子宮内膜日付診よりみた黄体機能と相関するか否かについて検討した。【方法】23歳より32歳までの排卵性不妊婦人34名の34周期が本研究の対象である。その内訳は，自然妊娠成立周期の9周期 (group 1)，黄体期中期における P 値が≧9.1 ng/ml で，かつ子宮内膜が in phase endometrium を示す8周期 (group 2)，黄体期中期 P 値は≧9.1 ng/ml であるが，子宮内膜日付診が out-of-phase を示す10周期 (group 3)，および黄体期中期 P 値が＜9.1 ng/ml で，かつ子宮内膜が out-of-phase を示す7周期 (group 4) である。【成績】group 1 における黄体期中期 P 値の平均値および範囲は，各々 12.5±4.15〔Mean±SEM (M+SE)〕ng/ml および 9.1－20.4 ng/ml，E_2 の平均値および範囲は，各々 149.7±22.32 (M+SE) pg/ml および 80－288 pg/ml，P/E_2 比は各々 94.5±11.24 (M+SE) および 62.8－138.8 であった。本研究においては group 1 の P 値，E_2 値および P/E_2 比の平均値を group 2，group 3 および group 4 のそれらと比較した。group 1 および group 3 間の黄体期中期 P 値間には，有意差は認められなかったが，E_2 値は group 3 において有意に高値を示し，逆に P/E_2 比は group 3 において有意に低下した。また，group 4 の E_2 値は group 1 のそれに比して，有意差を認めなかったが，P/E_2 比は group 4 において有意に低下した。【結論】以上の結果は，黄体期中期 P 値は単独では子宮内膜日付診より評価した場合の黄体機能を反映せず，また黄体期中期 P/E_2 値は子宮内膜日付診より評価される黄体機能を反映することを示している。従って，P/E_2 比は妊娠成立に適した黄体機能を評価するうえで，より有効な方法であると思われる。

2E-26 (No.108) 妊娠初期黄体の steroidogenesis 及び prostaglandin 産生能

藤田学園保健衛生大学医学部産婦人科 ○市川 文隆，吉村 泰典，沢田 富夫
河上 征治，福島 穣
東京歯科大学市川病院産婦人科 小田 高久，大野虎之進

【目的】月経黄体及び妊娠初期黄体の内分泌学的，形態学的特徴を比較することにより，妊娠初期黄体の steroidgenesis 及び PG 産生能を検索し，単層培養法が in vivo の model として応用し得るかを検討した。【方法】ヒト分泌期中期黄体及び妊娠初期黄体を用い細胞浮遊液 (1×10^5 cells/ml) を作製，37℃，5%CO_2 下にて10日間単層培養を行なった。48時間毎に培養液中に分泌される steroid (P，E_2) 及び PG (PG $F_{2\alpha}$，PG E_2，6-ketoPG $F_{1\alpha}$) を RIA で測定した。①培養黄体細胞の P，E_2 及び PG 基礎分泌量，② hCG (100 ng/ml) 添加の steroidogenesis 及び PG 生合成能に及ぼす影響，③ arachidonic acid (AA：100，10，1，0.1 μg/ml) の Progesterone 及び PG 生合成能に及ぼす影響，④培養細胞の超微形態学的特徴を月形黄体，妊娠黄体で比較検討した。【結果】①月経黄体の P 分泌は，培養4日目に 40 ng/10^5 cells/2 days の peak を形成し，培養期間を通じて 20 ng 前後の分泌量が維持された。E_2 分泌は培養2日目に 4.7 ng/10^5 cells/2 days を呈し，以後漸減傾向を示した。妊娠黄体の P，E_2 分泌は月経黄体のそれぞれ 1/3，1/2 前後であり，有意に低値を示した。同様に月経黄体の PG $F_{2\alpha}$，6-keto PG $F_{1\alpha}$ 分泌量は妊娠黄体の3～4倍を呈した。② hCG は，月経黄体において用量依存性に P 分泌を刺激し，100 ng/ml 添加により P 分泌は約3倍の増加を示したのに対し，妊娠黄体では 1.2～1.5 倍の増加を認めたのみであった。また hCG は妊娠黄体の PG 生合成能を刺激しなかった。③月経黄体細胞への AA の添加は，PG $F_{2\alpha}$，PG E_2，6-keto PG $F_{1\alpha}$ 分泌量を刺激するが，妊娠黄体では AA の影響は認められなかった。④培養10日目の初期妊娠黄体における培養細胞の超微形態は，脂肪滴の増加，多数の粗面小胞体，管状クリスタを有する桿状－円形ミトコンドリアの増加や滑面小胞体が認められ，妊娠初期黄体特有の形態学的所見が保持されていた。【結論】妊娠初期黄体は，単層培養系で培養10日間にわたり形態学的特徴，P，E_2 及び PG の生合成能を保持しているが，hCG による反応性及び AA 添加時の PG 生合成能に関しては，分泌期中期黄体に比し著しい低下が認められた。

2E-27 (No.109) RU486 の初期妊娠ラット黄体におよぼす影響

熊本大学医学部産科婦人科学教室 ○河野 哲郎, 片淵 秀隆, 福間 啓造
田島 朝信, 岡村 均

(目的)抗 progesterone(P)剤である RU486 (RU)の着床阻害作用機序を解明する目的で，初期妊娠ラット黄体期に RU を投与し，着床期の子宮内膜 glycogen(G)代謝および黄体におよぼす RU の影響について検討した．(方法)10 週令のウイスター系成熟雌ラットを mating させ，腟スメアに精子を認めた日を Day 1 とした。Day 4 に RU 30 mg/ml を皮下注したラットを RU 群とし，RU 非投与群を control(C)群とした．両群とも Day 6 に開腹し，着床数を算定後，子宮内膜の G 量測定は Huijing らの測定法を用いて，G 合成酵素(GS)・分解酵素(GP)活性測定は Demers と Jakobes らの測定法を用いて測定した．さらに血清 P，estradiol(E_2)値を RIA 法を用いて測定し，また黄体組織を超微形態学的に検討した．(成績) C 群の着床数は 11.2±0.4 個(mean±s.e.m)であつたが，RU 群では着床は全く認められなかった。C 群および RU 群の G 量はそれぞれ 9.34±1.22，6.28±0.37 mg/g protein(mean±s.e.m)で，RU 群で有意に ($P<0.05$) 減少した。GS 活性には有意差は認めなかったが，GP 活性はそれぞれ 1388.8±225.2，2183.6±143.8 μmoles glucose incorporated/g protein/h (mean±s.e.m)であり，RU 群で有意に ($P<0.025$) 上昇した．また RU 群において血清 E_2 値に有意な変化は認められなかったが，血清 P 値は 38.3±9.6 ng/ml (mean±s.e.m)で，C 群の 69.7±10.3 ng/ml (mean±s.e.m)に比較して有意に ($P<0.05$) 低下した．一方 RU 群の黄体組織の電顕像は，黄体細胞間の離開，核の緊満性の欠如，滑面小胞体の減少，electron density の低い脂肪顆粒の増加等の luteolysis の所見を呈していた．(結論) RU 群の子宮内膜では GP 活性の上昇が原因と思われる G 量の減少が認められた．また血中ホルモン値および黄体組織像は luteolysis の所見を呈していた．これらの結果より，RU は子宮内膜に対する直接作用以外に黄体に対する luteolytic な作用を介して子宮内膜の糖代謝に影響をおよぼし，これが着床阻害作用の一因となる可能性が示唆された．

2E-3 群　〔2E-31～2E-36〕（No.110～115）

卵巣・性ホルモンIII

第2日目〔24日（火）〕10：57－11：51
厚生年金会館　会場E（鳳凰）

座長　藤本征一郎
北海道大学医学部
産科婦人科学

2E-31 (No.110)　卵巣機能の老化に関する高ゴナドトロピン血症の意義

大阪医科大学産科婦人科学教室　○後山　尚久，佐伯　理男，好川　元庸
奥田喜代司，植木　実，杉本　修

卵巣機能の老化は卵巣よりのsteroid hormoneの産生低下に伴う下垂体gonadotropinの分泌亢進という内分泌学的特徴で捉えられてきた。しかし、閉経前のgonadotropin分泌亢進は、estrogenの著明な低下に先行するとする報告もみられる。われわれは下垂体過形成による高gonadotropin血症が排卵障害に強く関与している症例について報告してきた。今回われわれは、閉経前後の婦人の肘静脈および卵巣静脈血中ホルモンを測定し、卵巣機能の老化に及ぼす高gonadotropin血症の意義を検討した。

対象は1986年4月～10月に大阪医科大学産婦人科を癌検診などで受診した40～70歳の200例および閉経前後に子宮筋腫などで開腹手術を受けた44例とした。これら症例に対し、肘静脈および卵巣静脈より採血し、血中FSH、LHおよびestradiol（E_2）濃度をRIAで測定した。

肘静脈血中FSH、LH濃度は月経周期が不規則になる44歳頃より上昇を始める傾向がみられた。しかし、血中E_2値は血中gonadotropinがほぼ全例において高値となる52歳頃まで25 pg／ml以上に保たれている例が多くみられた。これらの中で血中E_2値が25 pg／ml以上でありながら、血中LHおよびFSH値がともに30 mIU／ml以上を示した例の頻度をみると、月経周期が不規則になってきた例のうち26％に、閉経後の症例の中でも10％にもみられた。また、卵巣静脈血中LHおよびFSH値が30 mIU／ml以上を示した例は44例中9例あり、このうち5例の卵巣静脈血中E_2値は69 pg／ml以上を示した。これら症例はすべて49歳以上で、1例は閉経後12年の64歳例であった。

以上の閉経前後のホルモン分析により、閉経前にすでに高gonadotropin血症を示す例が多くみられ、このような高gonadotropin環境でも卵巣よりestrogen分泌のみられる症例が存在することが示された。このような事実は卵巣機能の老化に対するgonadotropinの役割を考える上で興味深いと考えられた。

2E-32 (No.111)　早発閉経の臨床
－分娩例の卵巣所見と分娩後の内分泌学的検討－

宮崎医科大学産婦人科学教室　○宮川　勇生，井上　博，小池　弘幸
森　憲正

臨床的に早発閉経と診断され、estrogen progesterone cyclic therapy（EPCT）で妊娠に成功した興味ある2症例の卵巣所見および分娩後の内分泌動態について報告する。症例Iは妊娠40週（昭和61年2月）に3434 gの正常男児を帝王切開術（帝切）で分娩した。帝切時の卵巣所見は右側 35×8×4，左側 40×8×4 mmの索状で、部分切除された卵巣組織（右：9×5×4，左：5×3×4 mm）には、原始卵胞は見られなかった。分娩後6週までのLH，FSHはそれぞれ5.8～9.0，13.4～21.1 mIU/mlであったが、8週には30.7，83.3，10週以降はそれぞれ76.8～143.0，112.0～154.0 mIU/mlの高Gn値、低E_2－17β値（＜20 pg/ml）を呈し、分娩1年後も無月経であつた。現在EPCT中である。症例IIは妊娠38週（昭和61年3月）で3500gの正常女児を帝切で分娩した。帝切時の卵巣所見は右側 25×11×5，左側 40×9×4 mmで、部分切除された卵巣組織（右：8×8×5，8×8×4 mm）には原始卵胞は見られなかった。分娩後15週までは、LH，FSHはそれぞれ8.1～9.3，4.0～23.8 mIU/ml，18週で11.8，33.7，27週で85.9，115.1，30週で94.1，127.0 mIU/mlの高Gn値を呈し、また無月経であった。しかし、10か月後（昭和62年1月）には、LH 19.4，FSH 7.3 mIU/ml，E_2－17β 382 pg/mlで、自然排卵に続き分娩後はじめての月経が見られた。その後再びLH 121.0，FSH 190.0 mIU/mlの高値となり3か月間の無月経の後無排卵性月経が見られ、現在EPCT中である。

症例Iでは分娩後10週で、また症例IIでは27週で高Gn値を呈した。部分切除された両側卵巣組織には2症例ともに原始卵胞は確認出来なかったが、症例IIでは10か月後の初めての月経は排卵性月経であった。これらの検査成績は早発閉経の確診の困難さと病態の複雑さを示唆している。

2E-33 (No.112) アンドロゲン過剰性排卵障害例の臨床的検討

北里大学医学部産婦人科 ○石川 雅一，川内 博人，剣持 稔
飯野 譲二，中居 光生，新井 正夫

高アンドロゲン状態に排卵障害が伴うことはよく知られている。当科では，高アンドロゲン血症を疑った症例に対しては，尿中17−OHCS，17−KS，テストステロン(T)定量のスクリーニング検査を行い，異常値を示したものについてデキサメサゾン抑制試験を行ったところ，興味ある知見を得たので報告する。

対象は当科内分泌外来登録患者2006例中，高アンドロゲン血症を疑った110例(5.5%)で，内訳は既婚72例(65.5%)，未婚38例(34.5%)，それらの平均年令はそれぞれ28.0才，22.5才であった。性周期は9例(8.2%)では基礎体温は2相性を示したが，希発月経ないし無月経が86例(78.2%)，頻発月経5例(4.5%)，月経不順7例(6.5%)，無排卵周期症3例(2.7%)であった。103例に何らかの男性化症状があり，多毛は76例(73.8%)にみられ，痤瘡が53例(51.5%)，低音声41例(39.8%)，硬い頭髪が36例(35.0%)にみられた。この頻度は実際にアンドロゲン過剰を呈した症例についても同様であった。定量の結果は，三項目とも正常が28例(25.5%)，17−OHCSのみ高値が8例(9.8%)，アンドロゲンが高値を呈したのは74例(67.2%)であった。スクリーニング値異常例にはデキサメサゾン抑制試験を行った。その結果は副腎性が45例(72.6%)，両腺性14例(22.6%)，卵巣性3例(4.8%)であり副腎性アンドロゲン過剰症例は合計95.2%の発生率をみた。LHの基礎値の平均は卵巣性42.9 mIU/ml，副腎性35.2 mIU/ml，両腺性34.5 mIU/mlであり，PRL値が20ng/ml以上であったのは副腎性で34例中7例，卵巣性0，両腺性6例であった。挙児希望例37例に原因別に治療を行い17例に妊娠の成立をみた。アンドロゲン過剰は，種々の臨床症状のうち多毛と最も平行していると思われ，特にT高値例では17−KSのみが高値を示した症例に比べて男性化症状が多く発現した。

2E-34 (No.113) 早期流産反復後，正常妊娠せるhMG律動的皮下投与例の血中ホルモン動態について

杏林大学医学部産婦人科 ○山田 春彦，中村 幸雄，渡辺 拡
高橋 康一，鈴木 正彦

現在迄、我々はhMG単独の律動的皮下投与によって、PCO：11例（40周期）中11例（35周期）排卵、4例妊娠（うち1例流産）、Am I：5例（22周期）中全周期排卵、1例妊娠、Am II：14例（49周期）中13例43周期排卵、4例妊娠しており、またPCOに対しBuserelin点鼻投与後hMG律動的皮下投与を行い、9例（35周期）中9例（26周期）排卵、2例妊娠（うち1例流産）の成績を得ている。 このうち、2周期に於てhMGの律動的皮下投与によって排卵、黄体存続のための高温持続と思われたが、後日血中hCG測定にて、極く早期の流産と判明、その後再び正常妊娠した症例を経験したので、血中ホルモン動態を中心に報告する。 症例は29才、Amlで最近6カ月clomid 150 mg/日5日間投与にて排卵なし、LH−RH testにてLH前値35.4mIU/ml、ピーク307.8 mIU/ml、FSH前値7.4mIU/ml、ピーク22.7mIU/mlを示す典型的なPCOの症例である。

第1回目の流産は、Buserelin 900μg/日24日間点鼻投与後、hCG150IU/日を90分毎に律動的皮下投与し、hMG投与12日後hCG10,000IU注にて排卵した。排卵後＋2，7日にhCG5000IU注、＋11日血中hCG1mIU/mlを検出、＋16日P値58.6ng/ml，E_2値1718pg/mlのピークを示し＋18日hCG124mIU/ml，+21日妊娠反応（感度50mIU/ml）(±)，+23日妊娠反応(−)，+24日より出血、流産に至った。 第2回目の早期流産はhMG225IU/日11日間律動的皮下投与後、hCG投与せずに排卵、＋4，7日hCG5000IU注、＋10日P値28.7ng/ml，E_2値587pg/mlのピークを示した。血中hCGは＋12日12.5，+21日380mIU/mlを示した後低下、+21日妊娠反応(−)、+26日より出血流産に至る。第3回目の正常妊娠時はhMG225IU/日21日間投与hCG5000IU注にて排卵、＋3，5，7日にhCG5000IU注、妊娠反応(+)経過順調。

2E-35 (No.114) 黄体期における gonadotropin および estradiol のパルス状分泌について

長崎大学産婦人科 ○梶村 秀雄，今村 定臣，黄 宏駿
石丸 忠之，山辺 徹

最近，progesterone のパルス状分泌に関する報告が散見されるが，estradiol (E_2) のパルス状分泌についての報告は少ない。一方，LH がパルス状に分泌されていることは今日では定説となっている。そこで，黄体中期の E_2 分泌動態と LH のパルス状分泌との関係を検討し，E_2 のパルス状分泌の可能性について検討した。〔対象と方法〕排卵周期を有する volunteer 婦人について，それらの黄体期に次の検査を行った。①hCG 2,500 iu／回を8時間間隔で2回投与し，初回投与時より30分間毎，16時間にわたって採血を行い，血中 LH，FSH および E_2 値を測定した。②他の7例の婦人について，30分間隔で24時間にわたる採血を行い，血中 LH および E_2 を測定し，各々のパルスの頻度および振幅を算定した。ここでパルスの定義は60分以内のホルモン増加量が"全測定値の平均値×assay 内変動係数×2"を越えたものとした。また各々のパルスの開始（上昇脚）または peak が30分以内に起こる場合を同時発生とした。〔成績〕①hCG 投与1回目と2回目の投与後に採血して測定した LH 値はそれぞれ 29.9±9.0 (n=16) および 41.8±6.5 miu／ml (n=17) で，2回目投与後の LH 値は明らかに増加していた。($P<0.001$)。一方，E_2 値は 140.3±11.9 および 160.6±14.7 pg／ml であり，2回目の方が有意に増加していた。($p<0.001$)。以上より，LH は E_2 分泌に関与することが示唆された。②LH および E_2 のパルス頻度はそれぞれ69回（平均9.9回／24 hr）および58回（平均8.3回／24 hr）で，その振幅は 4.2±3.3 miu／ml，34.6±20.0 pg／ml であった。また E_2 と LH パルスの同時発生は45回（平均6.4回／24 hr）認められた。E_2 パルスに対する LH パルスの随伴率は78％であった。〔結論〕E_2 の分泌には LH が関与しており，パルス状分泌を示す LH との同時発生率から考えると，E_2 もパルス状に分泌されている可能性が考慮される。

2E-36 (No.115) 卵巣の異常を伴う Müller 管形成不全症の2例

福井県立病院産婦人科 ○高橋 義弘，岩脇 俊也，中川 俊信
加藤 三典，川北 寛志，飯田 和質

Müller管形成不全症としては、正常卵巣・両側茎状痕跡子宮・先天性腟欠損症を主徴とする Rokitansky－Küster－Hauser 症候群（R－K－H 症候群）が臨床的に比較的よくみられる。われわれは卵巣の異常（発育不全・片側欠損）を伴う Müller 管形成不全症の2例を経験し、若干の内分泌学的検討を行うとともに造腟術を施行したので報告する。〔症例1〕20歳の未婚女性。原発性無月経を主訴に来院し、先天性腟欠損症と診断された。身長 164㎝、体重 66㎏で、乳房発育は良好であった。腎臓、心臓、椎体には異常は認められなかった。染色体は 46,XX、BBT は1相性を示し、血中 estradiol は低値であった。LH－RH test では、LH、FSH の基礎値は正常範囲内にあり、反応性も保たれていた。開腹により両側卵巣に軽度の白膜肥厚を認めたが、組織学的には原始卵胞のみより成り、発育卵胞の認められない immature ovary と診断された。卵管は両側とも正常形態であったが、子宮は両側とも茎状痕跡の子宮であった。大腿皮弁を利用して McIndoe 氏手術を施行した。本例においては卵巣が immature ovary と診断されたこと以外の所見は、いわゆる R－K－H 症候群のそれと一致するものであった。〔症例2〕19歳の未婚女性。原発性無月経を主訴に来院し、先天性腟欠損症と診断された。身長 159㎝、体重 52㎏で、乳房発育は良好であった。染色体は 46,XX、LH－RH test では LH の基礎値が高く、反応性は良好であった。hMG test では血中 estradiol の増加反応が認められ、左卵巣に発育卵胞が観察された。開腹により右側で腎臓・卵巣・卵管・子宮の完全欠損が確認され、左側で正常腎・正常卵巣・正常形態の卵管・茎状痕跡的子宮が確認された。左卵巣には数個の発育卵胞が認められた。開腹後、膀胱腹膜の袋状翻転・移植による造腟術を施行した。本例ではいくつかの点で R－K－H 症候群との類似性を認めたものの、右側で性腺・Müller 管系・後腎系が欠損しており、R－K－H 症候群とはやや異なる病態と推察された。

2E-4 群　〔2E-41～2E-45〕（No.35～39）

卵子・卵胞 I

第2日目〔24日（火）〕11：51－12：36
厚生年金会館　会場E（鳳凰）

座長　友田　豊
名古屋大学医学部
産科婦人科学

2E-41 (No.35)　排卵期における卵巣血行動態―卵胞への酸素輸送を中心として―

北海道大学医学部産婦人科学教室　○根岸　広明，田畑　雅章，山口　辰美
牧野田　知，藤本征一郎

排卵に際して卵巣組織の血行動態が極めて重要な役割を果していることは、卵胞壁血管の著明な経時的拡張や排卵時のApex部の血管破綻等から明らかなことである。そこで我々は既に発表した排卵時における卵巣血流量、卵巣血管の形態学的変化等の結果をもとに、今回は卵巣血流の機能面の追求として卵胞への酸素輸送について研究したのでここに報告する。　実験動物として3.0～4.0 kgの白色家兎を用いた。排卵誘発はPMS 100 iu 皮下注射後 96hrしてhCGを100 iu静脈注射して行った。血行動態学的には、卵巣皮質を長軸に沿って通るように交叉熱電対を挿入し、交叉熱電対計にて卵巣血流量の持続的測定を行った。

排卵はhCG投与後 10～13hr で起ったが、その間の卵巣血流量はhCG投与前を 100 %として、15分後で 115 %、30分後で 127 %、1時間で 131 %、3時間で 155 %とpeakを示し、2～5時間は高値を持続した。5～7時間で血流量は漸減し、8時間以降は約 110 %を保っていた。卵巣間質、卵胞周囲の血管の拡張は、hCG投与後2時間で認められ、4～8時間で中等度の拡張を示し、排卵直前の10時間後には著しい拡張を呈した。つまりhCG投与後5時間前後から卵巣血流量は低下するのに対し、血管は拡張を続けるという結果を得た。これは排卵に先立ち卵巣内での著しい血流うっ滞の存在を示すものであった。そこで血流うっ滞を機能的側面から証明すべく、100 %酸素を吸入させる前後における卵胞の酸素分圧を測定し、酸素吸入を始めてからPO2が最大に達するまでの時間を測定した。その結果、たとえばhCG投与7時間後ではPO2が飽和し最大に達するまでに29秒しか要さなかったのに対し、排卵直前においては64秒へと著しく延長した。これにより排卵直前においては卵胞への酸素輸送は遅延することが示され、これは血流のうっ滞の存在を機能的に示唆するものであった。排卵に際して卵胞壁血管の破綻は必発するものであり、ここに示された血流のうっ滞はこれに大きな役割を示すものであると強く示唆された。

2E-42 (No.36)　ヒト排卵期における卵胞液中 Prostaglandins, steroid の動態に対する検討

旭川医大産婦人科　○菊川　美一，笠茂　光範，石川　睦男
浅川　竹仁，清水　哲也

【目的】ヒトにおける排卵機構解明の一環として排卵直前期において、成熟卵採取卵胞、未成熟卵採取卵胞、卵未採取卵胞の卵胞液中のProstaglandins（PGs）濃度、Estradiol（E_2）濃度、Progesterone（P_4）濃度の比較検討を行なった。

【方法】対象はＩＶＦ－ＥＴ、ＧＩＦＴ療法目的の腹腔鏡施行例20例の卵胞液83検体である。排卵誘発はclomid－ＨＭＧ－ＨＣＧあるいはＨＭＧ－ＨＣＧにて行い、ＨＣＧ投与34～36時間後に腹腔鏡下に卵胞を穿刺し、卵の有無・成熟度を確認後、卵胞液のみ採取し、－40°C下に保管した。測定にあたっては、卵胞液を室温下で解凍し、PGsについては酢酸エチルで抽出後、またP_4、E_2はエーテルで抽出後、いずれもＲＩＡにて測定した。

【結果】回収率は平均値でＰＧＦ 96.3 %、ＰＧＥ 85.3 %、E_2 85.0 %、P_4 45.7 %であった。卵胞液中ＰＧＦ濃度は平均値で示すと、成熟卵採取卵胞で1090pg/ml（n=30）と卵未採取卵胞の 626 pg/ml（n=39)に比し有意に（$P<0.01$）高値を示し、未成熟卵採取卵胞では 709 pg/ml（n=10）と両者の中間の値を示した。一方、ＰＧＥ濃度は成熟卵採取卵胞で 11141 pg/ml（n=26）と卵未採取卵胞の7316pg/mlに比し有意に（$P<0.05$）高値を示し、未成熟卵採取卵胞で9014pg/ml（n=９）と両者の中間の値を示した。卵胞液中E_2濃度、P_4濃度は順に示すと、成熟卵採取卵胞で 206 ng/ml（n=12）、1410ng/ml（n=13)、未成熟卵採取卵胞で 174 ng/ml（n=５）、1377ng/ml（n=６）、卵未採取卵胞で 180 ng/ml（n=14）、1079ng/ml（n=５）であり、E_2は卵の有無・成熟度と明らかな傾向はなかった。P_4は成熟卵採取卵胞で高値を示す傾向にあったが、有意差は認めなかった。以上より、ヒト排卵直前期における卵成熟・排卵機構において、卵胞液中steroidよりも卵胞液中ＰGs が密接に関与している可能性が示唆された。

2E-43 (No.37) 高ゴナドトロピン血症性排卵障害症の排卵・妊娠に関する研究

鹿児島大学産婦人科 永田 行博
長崎大学産婦人科 石丸 忠之
九州大学生医研産婦人科 ○宇津宮隆史
九州大学産婦人科 中村 元一
宮崎医科大学産婦人科 宮川 勇生
大分医科大学産婦人科 森 宏之
鹿児島大学産婦人科 堂地 勉
熊本大学産婦人科 岡村 均

高ゴナドトロピン血症は一般的に卵巣性無排卵症と診断されて排卵誘発が不可能とされている。しかし、このような症例での排卵、妊娠の成功例がときに報告されている。今回、われわれは高ゴナドトロピン血症で排卵、妊娠したのべ17例を集積し、それらを詳細に分析し考察したので報告する。

平均年齢は28.2歳、身長 159.6cm、体重49.5kg、初経年齢12.9歳と他の同年齢婦人と差はなかった。ところが血中ホルモン値はFSH110.7mIU/ml、LH122.0mIU/ml、estradiol 19.3pg/mlと閉経期婦人のレベルにあり、LH-RHに対する下垂体の反応も同様であった。これらの17例で自然排卵を認めた10例中8例はKaufmann療法後に自然排卵を認め、さらに排卵誘発成功例の7例のうち2例はKaufmann療法後のhMG療法により排卵に成功していた。それ以外ではhMGにより2例、Clomidにより3例が排卵誘発に成功していた。

以上の結果から高ゴナドトロピン血症でも排卵、妊娠する症例は必ずしも稀ではないことが判明した。その治療法としてestrogen progesterone cyclic therapyが高ゴナドトロピン性無排卵症に良い影響を与えていること、ClomidやhMGに反応する高ゴナドトロピン血症性無排卵症もあることが明らかとなった。

2E-44 (No.38) hMG－hCG 療法ならびに clomid－hMG－hCG 療法の臨床成績について

北海道大学医学部産婦人科学教室 ○及川 衛，桜木 範明，田中 俊誠
藤本征一郎

hMG－hCG療法ならびにclomiphene（clomid）－hMG－hCG療法の臨床成績を比較検討したので報告する。【対象・方法】北大不妊外来で施行されたhMG－hCG施行症例（n＝60，110周期），clomiphene－hMG－hCG施行症例（n＝73，174周期）を対象とした。両者による排卵率，妊娠率，多胎率，および黄体期中期（排卵後7～8日）の血中estradiol (E_2)ならびにprogesterone (P_4)等について検討した。

【結果】①周期別排卵率はhMG－hCG，clomid－hMG－hCGにおいて，それぞれ54.5％（60/110）75.9％（132/174）と有意差（$p < 0.001$）を認めた。授与症例に対する排卵率もclomid－hMG－hCG療法において有意に（$p < 0.05$）高かった。②授与症例に対する妊娠率はhMG－hCG，clomid－hMG－hCGにおいてそれぞれ13.3％（8/60），24.7％（18/73）と後者で高い傾向が認められた。③黄体期中期のP_4濃度はclomid－hMG－hCG療法（27.5 ± 1.9 ng/ml，M ± SE，n＝71）の方がhMG－hCG療法（18.4 ± 2.2 ng/ml，n＝29）より有意に（$p < 0.01$）高かった。④多胎率はhMG－hCG療法で25％（2/8），clomid－hMG－hCG療法で11％（2/18）と差を認めなかった。⑤hMGの総授与量/授与日数はhMG－hCG，clomid－hMG－hCGにおいてそれぞれ829.4 ± 61.8単位/6.2 ± 0.4日（n=23）627.2 ± 65.7単位/4.5 ± 0.5日（n=16）であった。hMGの授与量，授与日数ともclomid－hMG－hCG療法の方が少なくて済むことが示された（$p < 0.05$）。

【結論】clomid－hMG－hCG療法の方がhMG－hCG療法より治療成績の点で優れていることが示された。

2E-45 (No.39)　黄体化無排卵卵胞（LUF）の臨床像の検討

東京大学産婦人科　○国府田きよ子，久具　宏司，岡井　崇
武谷　雄二，水野　正彦

〈目的〉LUFは不妊原因の1つとして注目されているが，その頻度，反復性，内分泌学的背景など未知の部分が多い。今回LUFの諸種の臨床像を検討し若干の知見を得た。〈方法〉25～35日の月経周期を有する不妊婦人で卵胞発育を観察し得た250例を対象とした。LUFはBBT及びP_4値の上昇にも拘らず，超音波断層法または腹腔鏡で卵胞の存続を確認した事により診断した。〈成績〉①250例中LUFは10例に認められ年齢は25～35才に分布し平均不妊期間は2.6年であった。②LUF 10例中9例は原発性不妊であり，LUF周期を反復していた。1例は続発性不妊であり観察3周期中1周期のみLUFであった。③LUF症例の大部分はLUFあるいは黄体機能不全以外に他の不妊因子を認めなかった。④LUF周期の高温持続日数は9～16日間にわたり，平均日数は自然周期13.0±1.3治療周期12.1±0.6であり有意差を認めなかった。⑤黄体中期P_4値（ng/ml）は自然周期7.7±3.3治療周期20.8±7.9であり自然周期では低値の傾向がみられた。⑥BBTの上昇日は自然周期16.5±6.5日目，治療周期15.6±0.6日目であり治療周期でやや短縮傾向がみられた。⑦BBT上昇日の卵胞径（mm）は自然周期20.0±1.4治療周期24.4±2.1であり非LUF群の各々21.7±3.6，23.8±1.4とほぼ同様であった。⑧LH，FSH，PRLの基礎値は各各14.1±2.6mIU/ml，9.5±0.7mIU/ml，20.1±3.4ng/mlでありPRL値が軽度上昇していた。⑨LHRH負荷試験の反応性は非LUF群とほぼ同等であったが，TRH負荷試験に対するPRLの30分値の平均は161.5であり過剰反応を示し約80％が潜在性高PRL血症に属した。〈結論〉LUFは不妊症例の約4％に確認され多くの場合反復しかつLUF以外の不妊原因を欠如することより不妊因子となり得ることが示唆された。またLUF症例にしばしば黄体機能不全を認めたが，LUFそのものに起因するのかあるいはLUFに高率に伴うPRLの分泌異常によるものかは明らかでない。

2E-5 群　〔2E-51～2E-55〕(No.40～44)

卵子・卵胞II

第2日目〔24日（火）〕13:00－13:45
厚生年金会館　会場E（鳳凰）

座長　泉　徳和
石川県農業短期大学
畜産学科家畜繁殖学

2E-51 (No.40)　ウシにおける嚢胞性卵胞内卵母細胞の培養後の性状について

石川県農業短期大学　○泉　徳和，榊田　星史
京都大学農学部　佐藤　英明，入谷　明
金沢市衛生検査課　荒川　和洋

目的：演者ら(1982)は嚢胞性卵胞(以下CFと略)牛群にLH-RH analog(酢酸fertirelin, Conceral^{R})筋注後0-24時間に人工授精して約30%受胎させ、また別のCF牛群にLH-RH analog筋注後1週間で回収した卵巣の85%で複数の排卵を認めている。演者ら(1987)はCF由来の卵母細胞を直接固定・染色して約60%が卵核胞期にあることを発表した。そこで本研究ではCF由来の卵母細胞を培養して、それらがどの程度成熟するかを観察し、受精の潜在能力を推定しようとした。
材料：屠殺後30分以内のCF牛68頭から摘出した卵巣を37°C生食液に漬けて研究室に持ち帰り材料とした。CFから採卵後直ちに30時間培養した。培養液は牛血清アルブミン分画V 1mg／ml，PC.100IU／mlおよびSM.100μg／mlの加えられたTCM199を用いた。なお、培養および観察方法は佐藤英明ら(1977)の方法に準じた。
結果：68頭の牛にあった189個のCFのうち117個(61.9%)から118個の卵母細胞を屠殺後30分～最長5時間30分要して採取した。118個の卵母細胞を培養し固定・染色したところ、83個(70%)が第2分裂中期に成熟していたが、そのうち6割の50個(42%)が正常で、33個は弱い～強い変性を示していた。卵核胞期に留まっていたものは7個(6%)で、少なからず変性していた。第1分裂中期，第1分裂終期や第2分裂終期といった異常なものは3個で、残り25個(21%)は完全な変性卵であった。以上の結果からCF内の卵母細胞であっても4割以上が正常に成熟しており、受精に結びつく潜在能力のあることが示唆された。

2E-52 (No.41)　マウス未受精卵の透明帯剥離について

信州大学農学部畜産学科　○辻井　弘忠

マウスおよびラットの未受精卵は退行しつつ分割を繰り返し、最終的には発情期の子宮液と共に膣外へ排出されると考えられている。しかし、マウスの未受精卵の透明帯剥離に関しては、一部の未受精卵において透明帯が剥離するという説と剥離しないという説があり、未だ統一見解がない。そこで、マウスを用いて、未受精卵の透明帯が剥離するか否かについて観察を行なった。

ＩＣＲ系マウス１３７匹を用いて、発情日を第１日として３日目の午前１０時から４日目の午前１０時までの２４時間を３時間ごとに採卵を行なった。採卵は卵管と子宮に分けて行なった。すなわち卵管は修正ＫＲＰ液で灌流し、その後針で卵管を引き裂いて卵管内卵子を、子宮も同様に灌流して子宮内卵子をそれぞれ回収した。採卵した卵子は加温下の実体顕微鏡下ならびに倒立位顕微鏡下で、卵子数、卵子の形態（未分割、不等分割、退行）、透明帯の状態－完全に剥離しているかどうか、灌流液中に剥離した透明帯ならびに未受精卵の割球の破片が存在するかどうかについて観察を行なった。

その結果、１２７１個の未受精卵を採取した。第３日目の１０時から４日目の７時までに透明帯が完全に剥離した卵子２５個、剥離した透明帯２４個を観察した。未受精卵の透明帯剥離した割合は約２％であった。透明帯剥離ならびに剥離した透明帯は各々２３／２５、２１／２４と卵管内で多く観察された。また、透明帯が剥離した為に不等分割卵の割球が灌流液中に分散しているのを５例観察した。

これらのことから、低い割合ではあるが、未受精卵においても透明帯剥離が起こることが観察された。

2E-53　哺乳動物の卵母細胞におけるプロスタグランジンE_2と
(No.42)　代謝酵素の組織化学的検出

新潟大学農学部畜産学科　○新村　末雄，石田　一夫

【目的】ウサギ，ブタ，ウシおよびヒツジの胚盤胞と，1細胞期から胚盤胞期までのマウス胚には各種のプロスタグランジン（PG）が含まれていることが，ラジオイムノアッセイまたは間接蛍光抗体法（IFA)によって確かめられている。しかし，卵母細胞については，PGは検出されていないし，PGの代謝も調べられていない。そこで今回は，哺乳動物の卵母細胞について，PGE_2をIFAによって検出するとともに，PGE_2を基質に用いてPG脱水素酵素（PGDH)の活性を組織化学的に検出し，卵母細胞におけるPGE_2の存在と代謝を調べた。【方法】卵母細胞は，マウス，ラット，ハムスター，ウサギ，ブタおよびウシの胞状卵胞より採取した。PGE_2の検出は，ウサギ抗PGE_2血清とFITC標識ヤギ抗ウサギIgGを用いたIFAによって行った。また，PGDHの活性は，PGE_2を基質に用いてNissen and Andersenの方法に従って組織化学的に検出した。【結果】各種動物の胞状卵胞内卵母細胞について,ウサギ抗PGE_2血清およびFITC標識ヤギ抗ウサギIgGの処置を行うと，どの種類の動物の卵母細胞においても，PGE_2の局在を示す蛍光が細胞質全域にわたってみられた。ハムスターでは46%の卵母細胞に蛍光が出現し，そのほかの動物ではすべての卵母細胞に蛍光が認められた。一方，各種動物の卵母細胞をPGDH活性検出のための基質液に浸漬すると，どの種類の動物の卵母細胞においても，PGDH活性を示すジホルマザン顆粒が細胞質全域にわたって観察された。ブタとウシではすべての卵母細胞に弱度ないし強度の活性がみられたが，マウス，ラット，ハムスターおよびウサギでは活性を示す卵母細胞の割合は，それぞれ67%，50%，77%，60%であった。以上の結果から，マウス，ラット，ハムスター，ウサギ，ブタおよびウシの卵母細胞はPGE_2を含んでおり，その代謝能も有していることが示唆された。

2E-54　抗プロゲステロン剤 RU486 の PMS-hCG 投与未熟ラットの排卵に
(No.43)　およぼす効果

天理病院産婦人科　○越田　光伸
熊本大学産婦人科　岡村　均
京都大学産婦人科　森　崇英

【目的】Progesterone(P)リセプターの競合的阻害剤であるRU486を用いて排卵現象におけるPの役割を検討すると共に，RU486がmorning after pillとしての排卵阻害作用を有するか否かの基礎的研究を目的とした。【方法】PMS−hCG処理を施した未熟ラットにRU486を投与し，①排卵，②血中P，estradiol（E_2），testosterone（T），③卵胞中3β−hydroxysteroid dehydrogenase（3β−HSD）の組織化学的活性，におよぼす影響およびRU 486による排卵阻害現象のPによる回復効果を検討した。【結果】RU 486は，1㎎／㎏の投与量で対照群の平均排卵数に比し有意に排卵を抑制し，投与量の増加にともなって用量反応的に排卵を抑制した。血中Pは対照群でhCG投与後有意に上昇するが，RU 486投与によりhCG投与後の上昇は有意に抑制された。血中E_2，Tはhcg投与後ほとんど変化しないが，RU 486投与によっても大きな変化は認められなかった。卵胞の3β−HSDの組織化学的活性は，顆粒膜層においてhCG投与前には認められないが，hCG投与後4，9時間で検出されるがRU 486投与群では4時間後では検出されず，9時間後で弱い活性を認められた。内莢膜層ではhCG投与前から本酵素の強い活性を認め，4,9時間後でも強い活性を認めたが，RU 486投与による影響は認められなかった。Pによる排卵回復はhCGとRU486投与後1時間目に4㎎／㎏を投与した群では認められないが，1時間目と4時間目に4㎎／㎏を2回投与した群では有意な排卵回復を認めた。【結論】排卵現象完遂のためにはPが必須の要素であることが明らかとなった。またRU 486は排卵期に服用することにより排卵阻害効果を発現し，この効果によりmorning after pill として有用となる可能性が示唆された。

2E-55 (No.44) PMS-hCG 投与未熟ラットの排卵に及ぼす RU486 の影響

熊本大学医学部産科婦人科学教室 ○岩政 仁，田島 朝信，河野 哲郎
岡村 均

【目的】PMSで前処置した幼若雌 rats においては，hCGを投与しはじめてから排卵が起るまでには約12時間が必要とされ，その間の progesterone(P)値は，hCG投与後まもなく peak を形成して，以後排卵まで次第に減少するとされている。しかし排卵現象におけるPの意義については，必ずしも確立されているとはいえない。従って，今回我々は，Pリセプターの競合的阻害剤であるRU486を用いて，排卵現象に及ぼすPの影響を検討した。
【方法】22日齢幼若雌 rats をPMSにて前処置し，48時間後にhCGと同時に ethanol を投与した rats をControl group(n＝14)，hCGと同時に1㎎/㎏，5㎎/㎏，10㎎/㎏および20㎎/㎏のRUを投与した rats を，それぞれRU(1) group(n＝4)，RU(5) group(n＝17)，RU(10) group(n＝25)およびRU(20) group(n＝12)とした。これらのRU groupの卵管内卵子数をhCG投与24時間後に算定して，Control groupのそれと比較検討した。さらに，RU 10㎎/㎏をhCG投与後，2，4，6，8および10時間に投与した各groupの卵子数をControl groupのそれと比較検討した。【成績】RU(1) group，RU(5) group，RU(10) groupおよびRU(20) groupにおける卵管内卵子数は，Control groupのそれ(38.7±1.22)(Mean±SEM)に比較して，有意に減少した。hCG投与0および2時間後にRU 10㎎/㎏を投与したratsの卵子数は，それぞれ22.7±2.41(Mean±SEM)および29.6±2.29(Mean±SEM)となり，Control groupの値に比較して有意に減少した。これに反して，hCG投与4時間後にRU 10㎎/㎏を投与したgroupの卵子数は，いずれもControl groupに比較して有意差を示さなかった。【結論】以上の結果は，排卵完遂のためにはPが必須であり，しかも，hCG投与4時間未満が重要であることを示している。

2F-1 群　〔2F-11～2F-15〕(No.204～208)

プロラクチンI

第2日目〔24日(火)〕 9:00－ 9:45
厚生年金会館　会場F(相生 2F)

座長　青野敏博
徳島大学医学部
産科婦人科学

2F-11 (No.204)　Prolactinoma 合併妊娠症例の管理
— bromocriptine 低用量連続投与症例の検討—

金沢大学医学部産科婦人科学教室　○山崎　洋，富松　功光，杉田　直道
富田　嘉昌，寺田　督，山田　光興
西田　悦郎
金沢大学医学部脳神経外科学教室　黒田　英一

高prolactin(PRL)血症の治療薬として現在汎用されているbromocriptineは、胎児に対する影響が明確でない故に原則として妊娠が確認されてからは、その使用は中止するのが一般的である。しかし、prolactinoma合併妊娠例において腫瘍の増大が見られる場合、その投与は止むを得ないと考えられる。

症例は30歳の主婦。13歳にて初潮あり。17歳より月経不順と乳汁分泌を認め、25歳で無月経となった。某医にて高PRL血症(300 ng/ml)を指摘され、CTスキャンにてpituitary microadenomaの診断をうけた。以後bromocriptine 2.5 mg/日内服にて血中PRLは、30～100 ng/mlを維持していた。28歳にて、初回妊娠し、妊娠確認後bromocriptineの内服を中止した。しかし、妊娠3ヶ月で腫瘍の増大による視野障害が出現し、bromocriptineの再投与により視野障害は軽快したが、自然流産となった。今回、bromocriptine 2.5 mg/日とclomiphene 50 mg/日の5日間の内服にて妊娠したので、腫瘍の増大の予防を目的としてその後も引き続き全妊娠期間を通じbromocriptine 2.5 mg/日の連続投与を行った。妊娠中血中PRL値は67～300 ng/mlと高値を示したが、神経症状は認めず、妊娠38週のCTスキャン上も腫瘍の増大を認めなかった。妊娠38週、経腟分娩にて3120 g、Apgar score 9点の健常児を出産した。

以上、prolactinoma(microadenoma)合併妊娠症例に対して全妊娠期間中、比較的低用量のbromocriptineの連続投与を行ったが、妊娠中の腫瘍の増大の予防には有効と考えられ、かつ児にも特に異常を認めなかった。

2F-12 (No.205)　排卵周期のある不妊症患者に対するブロモクリプチン療法

名古屋市立大学医学部産科婦人科学教室　○万歳　稔，貝田　清隆，生田　克夫
花田　征治，水野金一郎，八神　喜昭
東海逓信病院産科婦人科　竹内　一郎

現在ブロモクリプチン(Br)は高プロラクチン血症の他に高LH血症(PCO)など無排卵症に使用され有用性が報告されている。又不妊症患者に於て排卵障害がなく明確な不妊原因の認められない症例に対してもBrの投与が報告されているが、その効果の有無についての予測は困難である。そこで如何なる症例がBr投与により妊娠が期待できるかを検討する目的で以下の研究を行った。

〈対象〉 昭和61年に名古屋市立大学病院産婦人科にてBrを投与した排卵障害がなく明確な不妊因子が認められない正プロラクチン血症の不妊症47例を対象とした。年齢は22～36才(平均29.2才)、原発性不妊症38例、続発性9例、不妊期間は12～132カ月(平均48.7カ月)、月経周期は24～40日(平均30.7日)、BBT高温相9～15日(平均12.5日)であった。

〈方法〉 LH-RH(100μg)．TRH-TEST(250μg)を同時に月経周期3日目に、MCP TEST(10mg)は5日目に行った。Brは1日1.25 mg～5 mgを連日服用させ妊娠に至るまで、或は3カ月間の投与を原則とした。

〈結果〉 47例中13例が妊娠し、妊娠率28%であった。妊娠群、非妊娠群とを対比してみると、Br服用前に於ては月経周期、BBT黄体期間、黄体期3日目のP・E2値に有意差を認めなかった。妊娠群は非妊娠群に比較し、黄体期7及び9日目のP及びE2が低い傾向を示し、逆にPRLが高い傾向を認めた。LH-RH・MCPに対する反応には共に差は認められず、TRHに対する反応は妊娠群の方に高い傾向が認められた。Br服用中に於ては妊娠群の黄体期7日目のE2及びPは、非妊娠群に比較し有意に($p < 0.01$)高い値を示した。逆に非妊娠群はBr投与により黄体期7日目のPが下降を示した。以上よりBr投与により黄体期の改善がみられた事は卵胞成熟、黄体機能に関するPRLの影響をBrが改善し、妊娠につながる事を示唆するものと考えられる。

2F-13　高プロラクチン血症症例の分娩後自然月経回復状況
(No.206)

大阪大学医学部産婦人科　○大道　正英，池上　博雅，小池　浩司
山田美津子，広田　憲二，西崎　孝道
三宅　侃，谷澤　修
徳島大学医学部産婦人科　青野　敏博

【目的】高プロラクチン血症症例における妊娠前の治療法別にみた分娩後自然月経回復状況を調査し、妊娠前及び授乳中止後のプロラクチン（ＰＲＬ）値との関係を検討する。【対象】それぞれの治療により妊娠及び出産した症例で手術療法群１２例、手術後クロミッド併用群４例、手術後ブロモクリプチン併用群６例、ブロモクリプチン治療群２５例の計４７例を対象とした。【成績】①初回妊娠前の平均ＰＲＬ値を比較すると手術療法群 21.2 ng/ml、手術後クロミッド併用群 18.3 ng/ml、手術後ブロモクリプチン併用群 137 ng/ml、ブロモクリプチン治療群 186 ng/ml であった。また授乳中止後のＰＲＬ値は同様な傾向を示した。②初回分娩後の自然月経回復率は手術療法群83.3%、手術後クロミッド併用群75%、手術後ブロモクリプチン併用群33.3%、ブロモクリプチン治療群16%であった。以上より分娩後の自然月経の回復率と妊娠前のＰＲＬ値とは逆相関がみられた。③初回分娩後の自然排卵による２回目妊娠率は、手術療法群81.8%、手術後クロミッド併用群100%、手術後ブロモクリプチン併用群33.3%、ブロモクリプチン治療群16.7%であった。④ブロモクリプチン治療群における初回分娩後自然月経の回復した症例と、回復しなかった症例に分けて治療前と治療開始後１ヶ月のＰＲＬ値を比較すると治療前ＰＲＬ値は回復群 217.0 ng/ml、非回復群 181.3 ng/ml で有意差はなかったが、治療開始後１ヶ月のＰＲＬ値は回復群 7.5 ng/ml、非回復群 37.3 ng/ml と回復群で有意に低値を示した。【結語】以上のように高プロラクチン治療後のＰＲＬ値と分娩後の性機能回復率とは良く相関していた。特にブロモクリプチン治療群においては、治療開始後１ヶ月のＰＲＬ値の低下率により分娩後の性機能回復が予想できる可能性が示唆された。

2F-14　一過性高プロラクチン血症に対する臨床的研究
(No.207)

横浜市立市民病院産婦人科　○長田　久文，毛利　由弦，山中美智子
小清水　勉，根岸　達郎

最近，夜間や性周期あるいはＴＲＨ負荷試験により，一過性に高プロラクチン血症（以下高ＰＲＬ血症）になるものを，一過性又は潜在性高ＰＲＬ血症とよばれている。しかし，その病態や内分泌動態や臨床的検討はまだ充分にされていない。そこで私達は，性周期のいずれかの時期にPRL値が30ng/mℓ以上を呈し，他の時期にはnormo-PRL値であった不妊症の婦人 12 例について臨床的検討を行った。

当院不妊症外来に通院している不妊症婦人に対し，at randamに卵胞期，排卵期，黄体期に採血し，ＰＲＬ値が30ng/mℓ以上を呈し，他の時期での採血では正ＰＲＬ値であった 12 例の内訳は，原発性不妊８例，続発性不妊４例で，不妊原因別では，黄体機能不全６例，頸管因子２例，男性因子２例，稀発月経１例，ＰＣＯ１例であった。この 12 例に対し，Bromocriptin 2.5mg/day を 1～14ケ月投与した。Bromocriptin 3～4ケ月単独投与後，Clomiphen を併用，又は，Clomiphen 3～4周期投与後，Bromocriptin 併用とした症例が多く，Bromocriptin単独又は漢方併用が４例であった。一過性高ＰＲＬ値は 30.5～130.0 ng/mℓでほとんどが30～50 ng/mℓであったが，50 ng/mℓ以上が３例あった。高ＰＲＬ血症を呈しなかった時期の basal level は 6.5～26.7 ng/mℓであった。一過性ＰＲＬ血症 12 例中５例が妊娠し，妊娠率は 41.7%で，男性因子，頸管因子を除く，黄体機能不全，稀発月経症例の妊娠率は８例中５例 62.5%の高率であった。妊娠した５例のBromocriptinの投与期間は，１例が投与前，３例が２ケ月以内と，投与期間の短かい症例が多かった。本症の性周期の時期は，排卵期３例，黄体期９例で，卵胞期には認められなかった。又，12例中LH・RH負荷試験を実施し６例にＬＨ，ＰＲＬの反応性で正常域を超えていた。本症にBromocriptin を投与し，62.5%の妊娠率を得たことは，一過性高ＰＲＬ血症と黄体機能不全との関連性を裏づけ，Bromocriptinが本症に有効であることが示唆された。

2F-15
(No.208)

高 prolactin(Prl) 血症性無月経と Estrogen positve feedback(Epf)

東京大学医学部附属病院分院産婦人科 ○柳沼　忞，岡村　隆，竹内　亨
西井　修

高 Prl 血症性無月経における Epf と血中 LH pulse（ Lp ）の有無および血中 LH 濃度との関連性を検討した。

【方法】Lp は20分間隔 7 回採血により，血中 LH 濃度は Lp における平均により，Epf は estradiol dipropionate 5 *mg* 筋注後 1 週間の血中 LH 濃度により以前に述べたごとく決定された。高 Prl 血症の成因として薬物使用と CT scan 異常所見のないものを機能性 Funct とした。

【結果】表に示したごとく，Epf(+) Lp(+)は約14％，Epf(+) Lp(-)は約29％，そして Epf(-) Lp(-)は約57％であった。Epf の有無は LH の10mIU／*mℓ*以上と以下とに完全に一致し，Lp の有無とは無関係であった。

【結論】高 Prl 血症性無月経においても Epf は存在する。かかる無月経の場合には，正 Prl 血症性無月経の場合と異なり Epf(-) Lp(-)の頻度が高い。前者の場合の Epf の有無は，後者の場合と同様に Lp の有無に無関係であり，LH 濃度の高低に関係する。高 Prl 血症における無月経の発生は種々の機構による。

症例	成因	Epf	LP	LH mIU／*mℓ*
O.	Funct.	+	−	10＜
K.	Funct.	+	−	10＜
T.	Empty Sella	+	+	10＜
A.	Funct.	−	−	＜10
I.	Funct.	−	−	＜10
Y.	Pit T.	−	−	＜10
M.	Drug	−	−	＜10

2F-2 群　〔2F-21～2F-25〕(No.209～213)

プロラクチンII

第2日目〔24日（火）〕 9:45－10:30
厚生年金会館　会場F（相生 2F）

座長　福田　透
信州大学医学部
産科婦人科学

2F-21 (No.209)　正プロラクチン（PRL）血性不妊患者に対する Bromocriptine(BRC)単独及び併用療法の検討－特に軽症排卵障害例について

社会保険徳山中央病院産婦人科　○山下　三郎，伊東　武久，木梨　憲夫
矢壁　昭人，杉野　法広

1985年1月～1986年12月の2年間に、挙児希望にて当院に通院している患者のうち、正PRL血性の遅延排卵症（D群）29例，無排卵周期症・第I度無月経症（AN群）35例及び機能性不妊症（F群）9例の計73例につき，first choiceの治療法として BRC療法を行ない，無効または不妊娠例の場合には適宜，併用療法として i) BRC+Clomiphene (B－C療法)，ii) i)+hMG (B－C－H療法) を行ない，各群の臨床成績を検討した。また BRC有効例を選別する目的で，月経周期第2日目 (M2) に LH-RH 100μg・筋注－Metoclopramide 10mg，静注，(LR-MCP) 同時負荷テストを11例の，対照群（C群）(18日以内正常排卵群）とともに全例に施行した。BRC有効例とは，D群では卵胞期日数が18日以内に短縮する事，AN群では排卵周期となる事とした。

〔結果〕①N群では，9例中8例（88.9%）がBRC療法で妊娠した。②D群では，BRC療法は29例中17例（58.6%）に有効で，そのうちBRC療法で8例，B-C療法で1例の計9例(9/17=52.9%) が妊娠した。また12例のBRC無効例では，B-C療法で3例（25.0%）が妊娠した。③AN群では，35例中9例(25.7%) が有効例であり，そのうちBRC療法で2例，B-C療法で3例の計5例 (5/9＝55.6%) が妊娠した。また，26例のBRC無効群では，B-C療法で6例，B-C-H療法で9例の計15例 (15/26＝57.7%) が妊娠した。④LR-MCPテストにおける血清PRLの各測定値はD群・AN群ともにBRC無効群では，有効群・F群に比して有意に低値を示した。(P＜0.05～P＜0.01)。⑤D群のBRC有効群では，無効群に比して血清PRLの増加率（頂値/基礎値）は有意に高く(P＜0.01)，一方，LHの増加率は有意に低値を示した (P＜0.05)。以上より，BRC療法は併用療法を含め，軽症排卵障害例及びF群の治療法として有用であり，またLR-MCPテストにより，より適切な治療法の振り分けが期待される。

2F-22 (No.210)　ブロモクリプチンが奏効した正常プロラクチン血症例の検討

信州大学医学部産婦人科　○千葉　亘，深松　義人，冨田　和彦
吉川　文彦，塚本　隆是，福田　透

近年，正常プロラクチン（PRL）血性無排卵症にも bromocriptine が有効であるとの報告が多い。今回，bromocriptine が有効であった正常PRL血症例について種々の検討を行ったので，その成績につき報告する。

対象は，基礎PRL値が20ng/mℓ以下で，bromocriptine の単独あるいは併用療法によりはじめて排卵あるいは妊娠した21例である。乳汁漏は9例に認められ，月経状態は正常周期2例，稀発月経1例，無排卵周期症13例，第I度無月経5例であった。17例は clomiphene 150mgの3周期連続投与が無効で，bromocriptine 2.5mg併用によりはじめて排卵が認められた。なお，clomiphene 無効例にはLH－RH 100μg，TRH 500μgを投与し，投与前後のLH，FSH，TSH，PRL等を測定して正常周期を有する症例と比較検討した。

clomiphene 無効例の内分泌学的検討では，LH，LH/FSH等が高値で，LHが過剰反応を示した。現在まで，21例中11例に15回の妊娠が成立したが，治療方法別では bromocriptine 単独1妊娠，cyclofenil と bromocriptine 併用1妊娠，clomiphene と bromocriptine 併用13妊娠である。clomiphene 無効17例では7例に妊娠が成立し，妊娠率は41%であった。妊娠例の転帰では，9妊娠が分娩を完了したほか，自然流産3例，子宮内胎児死亡1例で，2例は妊娠継続中である。なお，新生児の1例に心奇形（肺動脈弁閉鎖）が認められ，生後7日目に死亡した。

以上の成績より，bromocriptine は正常PRL血性無排卵症で，LH，LH/FSHが高値かつLH が過剰反応を示す症例，すなわち多嚢胞性卵巣の clomiphene 無効例に有効と思われた。

2F-23 (No.211) TRH テスト正常化を指標としたプロラクチン関連卵巣機能障害に対するブロモクリプチンの漸増投与法の検討

筑波大学臨床医学系産婦人科 ○辻 泰二，西田 正人，窪田早百合
山内 宏，佐々木純一，目崎 登
岩崎 寛和

プロラクチン関連卵巣機能障害に対しブロモクリプチンが有効であることは知られているが，その投与法に関しては定説が未だない。今回我々は，TRHテストを指標とした漸増投与法を検討し，若干の知見を得たので報告する。〔方法〕当院不妊外来を受診した85症例に対し，TRH 500 μg を筋注負荷するTRHテストを行ない，負荷前と負荷後30分の血中プロラクチン値を測定した。そこで，負荷前値20 ng/ml以下，30分値100 ng/ml以下という基準域を設定し，これを越えた場合，ブロモクリプチン2.5 mg/日を連続投与した。〔結果〕85例全体に対する1回目のTRHテストの前値及び30分値は対数正規分布し，その平均値は各々16.6，105.6 (ng/ml) であった。このテストで基準域に合致した36例 (42.3%) をA群とし，外れた49例にはブロモクリプチン2.5 mg/日を投与し，その投与下で2回目のTRHテストを施行した。この結果，基準域に合致した32例 (37.6%) をB群とした。更に基準域を外れた17例は投与量を5 mg/日に増量した後3回目のTRHテストを施行，基準域に合致した14例 (16.5%) をC群とした。基準域を三度外れた3例は，投与量を7.5 mg/日とし4回目のTRHテストを施行したが，この3例 (3.5%)，D群はここで全て基準域に合致した。基準域に合致した時点での各群の前値及び30分値の平均値はA群14.0，70.4；B群8.6，46.1；C群6.2，42.7；D群5.9，38.6 (ng/ml) で，各群の妊娠率は，A群25%，B群25%，C群14%，D群33%，全体で23.5%であった。この様に，全例，ブロモクリプチン7.5 mg/日以下の投与でTRHテストは基準域に合致した。また，BCD群間で，1回目のTRHテストの前値，30分値各々の間で有意差は認められなかった。〔考察〕ブロモクリプチン投与下にTRHテストを反復することは，適切なブロモクリプチン投与量を決定する上で，有意義であると考えられた。

2F-24 (No.212) 排卵障害婦人における Bromocriptine の HMG-HCG 療法に及ぼす影響

大分医科大学産婦人科 ○友成 廉平，松岡 良，酒井 美鈴
森 宏之

Bromocriptine (Br.) による血中 prolactin の低下が HMG－HCG 療法におよぼす影響を検討した。
〈方法〉高 prolactin 血症を除く 13 名の排卵障害患者に HMG－HCG 療法を超音波断層法により卵胞をモニターリングしながらおこなった。5 mg/日 の Br. を月経開始日より次回月経開始日まで服用させ (Br.(+) 周期)，卵胞期初期，排卵前期，黄体期中期の血中 estradiol (E_2)，progesterone (P)，prolactin (prl) を測定し，Br.(−) の周期と比較した。また，Br.(+)，Br.(−) 周期の HMG総投与量をも比較した。
〈結果〉①Br. 投与により，prl は低下した ($p < 0.05$)。②排卵前期，黄体期中期の E_2，P は，Br.投与有無による差をみとめなかった。③Br.(+) 周期の HMG 総投与量は Br.(−) 周期に比して低かった ($p < 0.05$)。
〈結論〉Br. により血中 prl を低下させると，より少量の HMG により，充分な卵胞の成熟がみられ，また排卵後の黄体機能も充分に維持されることが明らかとなった。

2F-25 (No.213)

正プロラクチン血性軽度排卵障害における LH-RH, TRH 同時負荷による LH, FSH, Prolactin (PRL) の分泌パターンと Bromocriptine(BC) の効果

埼玉医科大学産婦人科

○佐久間　洋，疋田　美直，川嶋　一成
小倉　一仁，吉成　　勉，平野　正子
牧　みどり，畑　　俊夫

各々，血清PRL 25 ng/mℓ，LH 30 mIU/mℓ，FSH 20 mIU/mℓ 未満の正常基礎値を有し，かつ，乳汁漏出のない軽度排卵障害例について，LH−RH（100 μg），TRH（500 μg）同時負荷を行い，FSH，LH，PRL，の分泌パターンを比較した。さらに，これらの症例に月経ないし消退出血5日目よりBC（2.5 ～ 5 mg/日）の単独投与を3ケ月間実施し，その臨床効果と，有効群と無効群との同負荷テストの反応パターンを retrospective に比較検討した。対象は黄体機能不全（高温相10日以内）23例，無排卵周期症2例，第1度無月経（60日以上の無月経）10例の計35例であり，以下の成績を得た。(1)黄体機能不全では第1度無月経に比し，PRL分泌は，負荷後30分，60分，120分後の全値とも有意に高値を示し，逆にLH分泌は全値とも有意の低下を示した。FSH分泌は有意差を認めなかった。(2)BC療法の臨床効果は，黄体機能不全では23例中15例（65.2%）に高温相の延長（12日以上）がみられ，うち5例（21.7%）に妊娠が成立した。無排卵周期症は2例中2例に妊娠が成立した。第1度無月経では10例中7例(70%)に排卵が生じ（60日以内にBBTの上昇があり，7日以上の高温相の持続が認められたもの），うち3例に妊娠が成立した。全体での有効率は67.1%，妊娠成立は28.6%であった。(3)BC療法による有効群と無効群でのPRL，FSH，LHの分泌パターンの比較では，黄体機能不全では両群において有意差はみられなかった。第1度無月経では，PRL，FSHには有意差はみられなかったが，LHの反応性において，有効群では無効群に比較し有意な上昇がみられた。

以上より，黄体機能不全と第1度無月経では，LH−RH+TRH負荷に対するPRL，LHの反応に有意な差があることがわかった。BC療法の有効率は67.1%と高率であったが，適応の指標としてはPRLの反応性のみでは困難であるが，第1度無月経ではLH反応の亢進している例に有効であることが示唆された。

2F-3 群　〔2F-31～2F-36〕(No.214～219)

プロラクチンIII

第2日目〔24日（火）〕10:30－11:24
厚生年金会館　会場F（相生 2F）

座長　水口弘司
横浜市立大学医学部
産科婦人科学

2F-31 (No.214)　マウス卵の培養系におけるプロラクチンの意義

東北大学医学部産婦人科　○八日市谷隆，深谷　孝夫，大井　嗣和
高浜　一宏，星合　昊，矢嶋　聰

プロラクチンは排卵機序のみならず，着床機転，特に黄体機能との関連において大きな作用をもっていることが解明されつつある。そこで，我々は視点を変えて，受精した卵が卵管を通り，子宮に達し接着・着床し初期発生を経るまでの間に受ける体液中のプロラクチンが卵に与える影響について着目し研究を行った。

対象はICR系マウスを用い，PMSG(pregnant mare serum gonadotropin) 8IUを腹腔内注射し，48時間後 HCG (human chorionic gonadotropin) 8IUを同様に投与し過排卵を誘発し，ただちに同系雄マウスと自然交配させ，翌朝膣栓の確認されたものを妊娠1日目とした。2細胞期胚を得るために，妊娠2日目の午後にエーテル麻酔下，頸椎脱臼にて屠殺後ただちに開腹し両側卵巣・卵管・子宮を一塊に摘出した。これをクリーンベンチ内の実体顕微鏡下で左右卵管を各々分離し，卵管采側よりHANKS液でflushした。胞胚は妊娠4日目の午後，同様にして得た子宮を左右に2分した後，卵管端側よりHANKS液をflushすることにより採取した。2細胞期胚は，MEM(minimum essential medium)にovine PRL (prolactin)〔NIADDK-oPRL-18〕を0～1000ng／mlで加えた培養液2mlの入った直径35㎜のplastic dishに入れ，37℃，5％CO_2－95％ Air, humidified incubator で静置培養した。胞胚はHsuらの方法で培養液を連日交換しながら培養した。

2細胞から胞胚に到る率，胞胚がhatchingしてdishに接着する率，接着した胚が円筒期に達する率などのデータを解析することにより考察されたことは，プロラクチンは胚の発育において必ずしも必須ではないが，胚の各ステージにおいて至適な濃度が存在しその条件が満たされると胚は最も良好な発育を示すものと考えられた。

2F-32 (No.215)　培養ヒト黄体細胞の増殖に及ぼすヒトプロラクチンの影響

大分医科大学産婦人科　○楢原　久司，宮村　研二，小川　孝子
松岡　良，森　宏之，木川　源則

＜目的＞プロラクチン（PRL）の生殖機能における役割を明らかにすることを目的として，卵巣に対するPRLの直接作用をみるため、ヒト黄体細胞を培養し，その増殖に及ぼすヒトPRL（hPRL）の作用について検討した。＜方法＞手術時摘出卵巣より得られた顆粒膜細胞を，insulin，transferrin，hydrocortisoneおよび10％FCSを含むDMEM／F 12 mediumで長期培養し，黄体細胞を得た。この黄体細胞をFCS存在下または非存在化で6日間培養した。mediumは2日ごとに交換し，培養2日目から種々の濃度のhPRLを48h（4日目まで）あるいは96h（6日目まで）作用させ，それぞれharvestする24h前に1μCi／mlとなるよう^{3}H-Thymidine（^{3}H-TdR）を加え，細胞に取り込まれた^{3}H－TdRを液体シンチレーションカウンターにて測定した。生細胞数およびviabilityはtrypan blue exclusionによって調べた。＜結果＞4日目では，FCSの存在の有無にかかわらず，調べた濃度範囲内でhPRLの黄体細胞増殖に対する効果はみられなかった。すなわち，対照群（hPRL(－)）とhPRL（max 100ng／mlまで）作用群とでは，^{3}H－TdRの取り込みおよび細胞数に有意差は認められなかった。これに対し，6日目では，hPRLは，dose dependentに^{3}H－TdRの取り込みおよび細胞数の増加を抑制した。この抑制効果は，FCS存在下でより著明であった。＜結論＞以上の結果は，hPRLがヒト黄体細胞に直接作用し，その増殖を抑制することを示唆する。この抑制作用の発現にはある程度長期間hPRLが作用することが必要であり，また，血清内の何らかの物質が，この抑制作用を増幅する可能性がある。

2F-33　卵胞液中プロラクチン動態とその起源について
(No.216)

名古屋大学医学部産婦人科　○大脇　正哉，菅沼　信彦，石原　豊
近藤　育代，小栗　久典，木村　敏男
松澤　克治，大沢　政巳，成田　収
友田　豊
名古屋大学環境医学研究所　妹尾　久雄，松井　信天

＜目的＞ヒト卵胞液(f)中のプロラクチン（ＰＲＬ）濃度およびその生理的意義に関して従来より多くの報告がなされている。しかしながらこのｆＰＲＬの産生源については不明な点も多い。我々はｆＰＲＬの分泌動態と卵の成熟受精等におよぼす影響および産生源を解明するため以下の研究を行った。＜対象及び方法＞１ＶＦ－ＥＴを目的として卵巣刺激を行った11症例、15周期を対象とした。卵巣刺激はｈＭＧを月経第３日より 150 単位連日投与、クロミフェンを月経第３日より 100 mg、５日間投与した。超音波断層下に卵胞成熟を確認しｈＣＧ 5000単位を投与した。36時間後卵胞穿刺、採血を行い、－20℃に凍結保存しＲＩＡにて測定した。＜結果及び考案＞①血清ＰＲＬ（ｓＰＲＬ）とｆＰＲＬ濃度の間には〔ｆＰＲＬ〕＝ 0.85〔ｓＰＲＬ〕＋ 4.23、$r = 0.92$（$P < 0.01$）の一次回帰直線が得られた。さらに、ピーク時の血清エストラジオール（SE_2）濃度と卵胞穿刺時のｓＰＲＬ、およびｆＰＲＬ濃度との間には各々 $r = 0.49$（$P < 0.05$）$r = 0.37$（$P < 0.05$）と正の相関を認めた。以上の結果より、ｆＰＲＬ濃度はｓＰＲＬに強く規定され、さらにｆＰＲＬとｓＰＲＬは同様の濃度であることが示されたと同時にSE_2がｆＰＲＬの動態に影響している可能性が示唆された。②ｆＰＲＬと受精との関係を検討すると、受精群（ｎ＝27）と非受精群（ｎ=５）の間にはｆＰＲＬ濃度に有意差はみとめられなかった。しかしながらｓＰＲＬ／ｆＰＲＬは受精群（ｎ=27）で 1.00 ± 0.22、非受精群（ｎ＝５）で 1.32 ± 0.33 であった。これは非受精群で有意に高値であり（Ｐ（ 0.05）、さらに受精群においてはｆＰＲＬはｓＰＲＬとほぼ同様濃度であることが示された。このことは卵成熟と卵胞基底膜の透過あるいは取り込みに何らかの関係を示唆する成績かもしれない。
以上の如くｆＰＲＬはｓＰＲＬが起源でありその卵胞液への透過性あるいは取り込みの機構が卵成熟に関係する可能性が推測されるが、卵巣における局所産生能についても検討中である。

2F-34　ヒト子宮内膜の脱落膜化変化に伴う Prolactin の局在性について
(No.217)　—モノクロナール抗体を用いた免疫組織学的検討—

三重大学医学部産婦人科学教室　○中　淳，西山　真人，山本　稔彦
杉山　陽一

脱落膜細胞からはプロラクチン（ＰＲＬ）が産生され、着床現象との関連が脚光を浴びてきている。我々は抗ＰＲＬモノクローナル抗体を用いた酵素抗体法により、①正常月経周期婦人の月経前期子宮内膜、②偽妊娠療法（estrogen−progesterone合剤投与）を受けていた婦人の子宮内膜、③卵管妊娠時の子宮内膜、および④妊娠初期・中期・末期卵膜を対象としてＰＲＬの染色性を検討した。
方法：各組織を採取後直ちに４％中性緩衝ホルマリンにて固定、パラフィン包埋後、３－４μmに薄切しスライドを作成した。免疫組織学的染色にはAvidin−Biotin Peroxidase Complex Method （ＡＢＣ法）を用い、対照には非免疫マウス血清を使用した。
結果：①正常月経周期婦人由来の子宮内膜では、月経前期にのみ弱い染色性を認めた。②偽妊娠療法を受けていた婦人の子宮内膜では、その染色性が治療期間に依存していた。③卵管妊娠時の子宮内膜では、Arias−Stella反応に一致して強い染色性を認めた。④卵膜では、脱落膜だけでなく羊膜にもその染色性を認めた。⑤脱落膜細胞の染色性は、必ずしも一様でなく、非染色性細胞の混在を認めることから、脱落膜細胞にはheterogeneity（subpopulation）が存在すると考えられた。
結語：子宮内膜間質細胞が脱落膜細胞へと形態的・機能的分化を遂げていく過程において、ＰＲＬ局在性の変化を免疫組織学的手法により明らかにすることができた。

2F-35 (No.218) Paracrine 効果発現に及ぼす卵巣性ステロイドホルモンの影響について

東京医科歯科大学産婦人科 ○久保田俊郎，鎌田 周作，都築 浩雄
志田 則夫，生山 博，尾崎 喜一
西 望，斎藤 幹

【目的】 下垂体 gonadotropes と lactotropes の間にみられる paracrine 効果について，各時期の婦人を対象にLHRHを用いて検討し，その効果発現に及ぼす卵巣性ステロイドホルモンの影響について検討した。【方法】正常周期黄体期婦人23例，卵胞期婦人17例，視床下部性無排卵症15例（うち多嚢胞性卵巣症候群8例），去勢後婦人10例，妊娠初期婦人7例についてLHRH100 μg を1回静注し，90分間の血清 gonadotropin(Gn) および prolactin（PRL）動態をRIAにて測定した。また各時期の血清 estradiol（E_2）及び progesterone（P）基礎値もRIAにて測定した。妊娠初期のGnはLH-β subunit（NIHキット）を指標とし，また対照群として非妊娠婦人7例に対し生食2 ml を静注し同様の実験を行った。【成績】LHRH静注後血清PRLが上昇する症例が各時期で存在した。前値の50%以上のPRL増加率を示す症例（良好反応例）は黄体期8例（34%），卵胞期3例（18%），視床下部性無排卵症3例（20%），去勢後婦人3例（30%），妊娠初期0例，対照群0例で，黄体期と去勢後婦人において30%以上の高率に良好反応例が出現した。黄体期婦人23例中良好反応例8例では，LHRH投与後30分のPRL値（30.5±5.1 ng／ml）は前値（17.3±7.7 ng／ml）に比し有意（$P<0.05$）な高値を示したが，不良反応例15例では30分値（19.8±7.1 ng／ml）は有意な高値を示さなかった。黄体期良好反応群での血清P基礎値は7.7±1.1 ng／ml，E_2は97.2±12.1 pg／ml，黄体期不良反応群では血清Pが14.4±2.8 ng／ml，E_2は157.1±30.8 pg／mlを示し，Pは前者が有意（$P<0.05$）な低値を示し，E_2も前者の方が低い傾向がみられた。Gn基礎値，PRL基礎値，Gnの responseには両群間で差はみられなかった。【結論】 LHRH投与後のGn分泌とPRL分泌の間にみられる paracrine 効果は，黄体期及び去勢後婦人で高頻度にみられ，黄体期でのこの効果発現に血清中の卵巣性ステロイドホルモン環境が影響する可能性を示唆した。

2F-36 (No.219) スポーツ活動時の prolactin 分泌亢進調節機構

筑波大学臨床医学系産婦人科 ○佐々木純一，目崎 登，本部 正樹
辻 泰二，西田 正人，岩崎 寛和

〔目的〕スポーツ活動時の著明な prolactin 分泌亢進が女子運動選手の月経異常発現に関与すると考えられる。そこで，スポーツ活動時の prolactin 分泌調節に関与するホルモンの変動を検討した。
〔対象および方法〕1. 女子運動選手10名に対し，月経周期の5～10日に，自転車エルゴメーターを用いる多段階漸増負荷法による最大運動負荷試験を実施した。2. 前腕静脈に翼状針を留置し，安静臥床1時間後（Rest），運動負荷試験中は心拍数150bpm時（Submax）と疲労困憊した試験終了時（Max）および試験終了1時間の安静臥床後に採血を行った。3. 血清中 prolactin，血漿中 β-endorphin，vasoactive intestinal polypeptide (VIP)，ACTH，methionine-enkephalin (Met-enkephalin)，leucine-enkephalin (Leu-enkephalin)および dopamine 濃度を RIA 法により測定した。
〔成績〕1. prolactin は運動負荷試験開始にともない直ちに著明に増加した。2. VIP は Submax においてピークとなり，その後の運動の継続によりプラトーを示した。3. β-endorphin は Max 時に著明な上昇を示し，正常値上限の3.5倍に達した。4. ACTH も上昇し Max 時に 110 pg／ml と高値を示した。5. Met-enkephalin は Max 時に5名が正常上限値を越した。6. Leu-enkephalin には変動は認められなかった。7. dopamin は安静時には高値を示しているが，運動に伴い減少し，運動終了1時間後では著明に減少した。
〔結論〕スポーツ活動時に prolactin が著明な上昇を来す機序は，prolactin 分泌抑制因子としての dopamin の減少環境下にあって，prolactin 分泌促進因子としての VIP が直ちに上昇し，さらに β-endorphin などの opioid peptides の著明な増加が主要な要因であることが示唆された。

2F-4 群　〔2F-41～2F-46〕(No.187～192)

間脳－下垂体・性腺系

第2日目〔24日（火）〕11:24－12:18
厚生年金会館　会場F（相生 2F）

座長　斉藤　幹
東京医科歯科大学
産科婦人科学

2F-41 (No.187)　CCK 脳内注入によるラット下垂体 LH, FSH, PRL の分泌動態

金沢医科大学産科婦人科教室　○村田　均，桑原　惣隆

コレキストキニン（CCK）は消化管より分泌されるペプタイドであるが、脳内にも多量に存在し、下垂体ホルモンの分泌に関与していることが示唆されている。今回、CCK脳内注入による下垂体LH，FSH，PRLの分泌動態につき検討した。（方法）Wister系メスラットを生後8週にて、両側卵巣剔出術を施行し11週目に側脳室内に5 ng，50 ng，100 ng，500 ng/20 μl CCKを注入し、頸静脈に留置しカテーテルより0，5，15，30，60分後に連続採血を施行した。また、15分後にナロキソン2 mg/kgを静注した。なお、LH，FSHおよびPRLはNIAMDDのRat用RIキットにて測定した。（結果）血清LHについては、CCK 5 ng，CCK 50 ng投与群では変化は見られなかったが、CCK 100 ngおよびCCK 500 ng投与群では、コントロール値5.5±0.58 ng/mlに対して、5分後3.8±1.2 ng，3.1±0.8 ng/mlと有意な低下を示した（$P<0.01$）。また、PRL値ではCCK 50 ng，100 ng，500 ng投与群について、コントロール値12.1±3.1 ng/mlに対して5分後17.6±3.1 ng/ml，16.3±5.1 ng/ml，30.5±7.1 ng/mlと有意な上昇を示した（$P<0.05$，$P<0.01$）。500 ng投与群については、15分値21.6±2.7 ng/ml，30分値15.2±2.6 ng/mlと有意な上昇が持続した（$P<0.05$）。また、ナロキソン投与によって、LHは上昇し、CCK投与量に対して拮抗した。また、PRLに対しては、充分な変化を来たさなかった。（結論）CCK－8はPRLの分泌亢進およびLHの分泌低下を誘発し、ナロキソンはLHの低下に対し、拮抗した。

2F-42 (No.188)　下垂体 macroadenoma 亜全摘後無排卵症例に対する LHRH pulsatile infusion（PI）の影響

福井医科大学産科婦人科学教室　○麻生　武志，後藤　健次，金嶋　光夫
大月　澄，久保　真，井上　修司
根上　晃，紙谷　尚之，富永　敏朗

下垂体macroadenomaに対する治療成績は近年著しく向上し挙児希望例にも無事妊娠，分娩に至った症例が報告されているが，腫瘍の大きさや浸潤の方向によっては依然治療が困難な場合も見られる。亜全摘されたgrowth hormone：GH（症例1），prolactin：PRL（症例2）産生macroadenoma挙児希望例に対しLHRH PI療法を行いその影響について検討した。症例1は鞍上部に拡大し第3脳室底へ浸潤するGH産生腫瘍の2／3を摘除，術前GH：60～80 ng／ml，PRL：56～75 ng／mlがそれぞれ術後bromocriptine（Br）療法により15～20 ng／ml，15～25 ng／mlに低下するもhypogonadotropicで，LHRH PIにより排卵，3胎妊娠となった。妊娠後期に血中GH，PRLレベルの軽度上昇をみるも産褥期には前値に復したが下垂体CT所見上腫瘍の増大傾向が認められた。症例2のPRLは3700 ng／ml，腺腫はトルコ鞍内を満たし両側のcavernous sinusへ浸潤しBr療法で一旦PRL：500～700となるもその後1000 ng／ml以上となり，手術的にsellae内部の腫瘍のみ摘除，術後Br 37.5 mg／日によりPRL 500～700 ng／mlとなっていた。血中LH，FSHの基礎値は10～20，＜4mIU／mlで，LHRH PIにより正常な黄体機能をもった排卵を2回誘発しえたが，2度目の黄体期にPRLは＞1000 ng／mlにまで増加，画像診断上残存腫瘍の明らかな増大が認められるに至り今後の治療方針の再検討を余儀なくされている。今回経験した症例1の如く妊娠により下垂体腫瘍は増大すると報告されているが，さらに症例2においてはbromocriptine投与にもかかわらず排卵周期の回復した状態ですでに著しい血中PRLレベルの上昇と腫瘍の増大が認められたことは，高estrogen高progesterone環境が下垂体腫瘍，特にPRL産生腫瘍の再燃を誘発することがあり慎重な管理が求められると言えよう。

2F-43 (No.189) 早発卵巣不全（premature ovarian failure）における外因性 steroids の LH, FSH 分泌に対する影響について

北海道大学医学部産婦人科学教室 ○山本 律, 吉田 博, 及川 衛
桜木 範明, 田中 俊誠, 藤本征一郎

早発卵巣不全（premature ovarian failure，ＰＯＦ）を有する婦人（ｎ＝15）を対象に、外因性結合型エストロゲン（結合型Ｅ，Premarin，20㎎ IV ）のＬＨ，ＦＳＨの搏動性分泌に対する影響，および外因性 progesterone（Luteum，20㎎ IM）単独ならびに Premarin（1.25㎎／日，14日間）服用後の progesterone の血中ＬＨ，ＦＳＨレベルに対する影響について検討した。

1）結合型ＥのＬＨ，ＦＳＨ搏動性分泌に対する影響；①ＬＨ，ＦＳＨ搏動性分泌（pulsatile ＬＨ release，Pul－ＬＨ－Ｒ）に関しては結合型Ｅ注射後 60 － 180分で平均（mean，$p < 0.05$），振幅（amplitude，Amp，$p < 0.02$），頻度（frequency，Freq，$p < 0.02$）いずれにおいても有意の低下もしくは減少が認められた。注射後24時間でも mean（$p < 0.01$），Amp（$p < 0.001$），および Freq（$p < 0.01$）は有意に低下もしくは減少した。②ＦＳＨ搏動性分泌（pulsatile ＦＳＨ release，Pul-ＦＳＨ－Ｒ）に関しては結合型Ｅ注射後 60 － 180分では，mean，Amp，Freq いずれも全く変化しなかった。しかし，24時間後では mean（$p < 0.01$），Amp（$p < 0.05$），および Freq（$p < 0.01$）は有意に低下もしくは減少した。

2）progesterone の血中ＬＨ，ＦＳＨレベルに対する影響；①ＬＨ，ＦＳＨレベルは注射後60－180分，24時間いずれにおいても変化しなかった。②Premarin を２週間服用すると，LHレベル（$p < 0.02$），ＦＳＨレベル（$p < 0.01$）はともに有意に減少した。Premarin 服用終了時点で progesterone 注射はＬＨ surge を惹起した。

以上の結果より，ＰＯＦ婦人において estrogen の単独服用もしくは estrogen と progesterone の cyclic な服用は妊娠を導く排卵誘発法となりうることが示唆された。

2F-44 (No.190) インスリン非依存型糖尿病婦人における視床下部—下垂体機能について

聖マリアンナ医科大学産婦人科 ○佐藤 宏樹, 石塚 文平, 平田 浩一
海老原 肇, 与那嶺京子, 大塚 博光
福島 春海, 林 和彦, 佐賀 正彦
浜田 宏

糖尿病（DM）婦人においては排卵障害の頻度が高いと言われるが，その詳細に関しての報告は少ない。特にインスリン非依存型糖尿病（ＮＩＤＤＭ）婦人における排卵障害の有無に関しては知られていない。今回，我々はＮＩＤＤＭ婦人における月経周期異常の頻度，閉経年令を非ＤＭ対照と比較検討するとともに，その視床下部－下垂体機能につき若干の考察を試みた。20～30才台に発症したＮＩＤＤＭ症例でＤＭ発症以前に月経周期整だった42例にＤＭ発症前後数年の月経歴を聴取し，非内分泌学的疾患の非ＤＭ対照群50例と対比した。発症前後に体重の著明な変動のあった症例は除外した。その結果，ＤＭ群で31％対４％（$P < 0.01$）と無月経その他の月経周期異常の発現率が有意に高かった。さらに閉経後のＮＩＤＤＭ婦人88名と非ＤＭ閉経後婦人36名の平均閉経年令を検討したが，49.2±4才対50.7±3.6才とＤＭ婦人で有意（$P < 0.01$）に低いことが示された。ＤＭ婦人においてエストロゲン・プロゲステロン投与による feedback 試験を行うことは困難であり，閉経前婦人では常に変動する内因性エストロゲンレベルの影響を除去し，一定の条件で観察することが難しい。そこで，我々は閉経後ＮＩＤＤＭ婦人23名および非ＤＭ閉経後婦人21名における血中E_1値とゴナドトロピン値の相関を検討した。両群間に平均年令，体重，E_1，ＬＨ，ＦＳＨ値の有意差はなかった。ＮＩＤＤＭ群ではE_1値とＬＨ，ＦＳＨ値の間にともに有意な負の相関（ＬＨ $r = -0.454$，ＦＳＨ $r = -0.501$，$P < 0.05$）が認められたが，非ＤＭ対照群ではいずれも有意な相関が認められなかった。すなわち，ＮＩＤＤＭ婦人ではエストロゲンによる negative feedback 亢進の存在が示唆された。

以上，ＮＩＤＤＭ婦人において月経周期異常の頻度が高く，その一因として feedback 機構の異常が関与していることが示された。

2F-45 (No.191) 視床下部のオキシトシンとバゾプレシンの免疫組織化学

帝京大学産婦人科 ○高野 栄子，味香 勝也，深沢みゆき
荒井 清，沖永 荘一

【目的】下垂体後葉ホルモンのオキシトシン（ＯＸ）とバゾプレシン（ＶＰ）の一部は下垂体門脈に放出されて下垂体前葉ホルモンの分泌調節に関与すると考えられる。そこで，正中隆起内層を通過して下垂体後葉に向かう神経軸索中のＯＸとＶＰ担体顆粒と正中隆起外層を通過して下垂体門脈に放出されるＯＸとＶＰ顆粒が形態的に異なるかどうかを電子顕微鏡による免疫組織化学的方法により検討した。
【方法】体重200～250gの成熟ウィスター系ラットを3%パラフォルムアルデヒドと0.5%グルタールアルデヒドの混合液で上行大動脈に留置したカテーテルにより灌流固定した。下垂体摘除は灌流3週間前に行った。免疫組織化学的染色は金コロイド標識法とアビジンビオチン複合体（ＡＢＣ）による酵素抗体法によって行った。顆粒計測用の電子顕微鏡写真は直接倍率2万倍で撮影したものを最終倍率10万倍にして用いた。
【成績】正常対照動物の正中隆起内層のＯＸとＶＰ神経軸索中には金コロイド法によってＯＸあるいはＶＰ抗体で特異的に標識される直径の大きな顆粒が観察される。一方，下垂体門脈に接した正中隆起外層の神経軸索中には直径の小さなＶＰ顆粒が観察された。ＡＢＣ法による免疫染色法で行った顆粒の直径の計測結果は下垂体摘除動物の正中隆起外層におけるＶＰ担体顆粒の直径が86.6±0.0012mμ（mean±ＳＥＭ）でありＯＸ担体顆粒の直径が79.2±0.0013mμであった。一方，正常対照動物の正中隆起内層におけるＶＰ顆粒の直径は155.4±0.061mμでありＯＸ顆粒の直径は154.9±0.061mμであった。
【考察】正中隆起外層におけるＶＰとＯＸ顆粒を良く観察するためには下垂体摘除後3週間が適当である。正中隆起外層のＶＰ顆粒とＯＸ顆粒の直径に有意差はないが，これらの顆粒は正中隆起内層のＶＰとＯＸ顆粒と比較すると有意に小さい。以上から，後葉で放出されるＶＰとＯＸの産生細胞と下垂体門脈に放出されるＶＰとＯＸの産生細胞はそれぞれ異なることが推定される。

2F-46 (No.192) 雌ラットゴナドトロピンおよび性ステロイド分泌に対する抗Ｐ剤の影響について

帝京大学医学部産婦人科学教室 ○荒川 聡子，大川 とみ，辻井 孝
神戸川 明，荒井 清，沖永 荘一

【目的】内因性ステロイドによる下垂体機能調節機序を研究する目的で，抗P_4作用を有するＲＵ４８６（ＲＵ）を雌ラットに単回投与し，P_4レセプターをブロックした際の，長期的なゴナドトロピン，卵巣ステロイド分泌を検討した。【方法】9週齢雌ラットを3群に分け，ＤＥ期にOil，ＲＵ1mg，5mgを投与し，連日膣スメアを観察した。ＲＵ投与後約20日のＥ期17：00にラットを屠殺し，卵巣重量，血中，下垂体中ＬＨ，ＦＳＨ，血中P_4を測定した。【結果】ＲＵ5mg群（20日間のＥ期間：65%）は対照群のそれ（40%）に比し，比率が有意に増加した。卵巣重量，血中P_4の両者とも，ＲＵ5mg群（87.3±8.1mg，3.4±0.5ng/ml）は対照群（101.7±12.1mg，4.5±1.5ng/ml）に比して有意に低値を示した。ＲＵ5mg群の血中ＬＨ，ＦＳＨ（0.125±0.085ng/ml，1.317±0.704ng/ml）は対照群（0.035±0.074ng/ml，0.906±0.352ng/ml）に比して有意に高かった。ＲＵ5mg群の下垂体中ＬＨ，ＦＳＨ（1519±328ng，99.6±44.8ng/ml）は対照群（2249±565ng/ml，157.9±39.1ng/ml）に比して有意に低値であった。なお，ＲＵ1mg投与群は対照群とすべての項目で有意差がなかった。【結論】雌ラットではＰＥ期に増加する内因性P_4が下垂体に働き，Ｅ期のＬＨサージを抑制している。以前我々はＲＵでこの抑制を解除し，その結果Ｅ期のＬＨサージが出現することを報告した。今回，ＲＵ投与後20日のＥ期に，血中ＬＨ，ＦＳＨの上昇が観察されたが，これは上記の現象が持続したためと推測された。この時，下垂体中のＬＨ，ＦＳＨ含量は低下したが，原因のひとつとして放出量の増加が考えられた。また，卵巣重量，血中P_4値はＲＵ群では低下したが，高値のＬＨに持続的にさらされたため，卵巣がdesensitizationを起こしたのが一因ではないかと推論した。

2F-5 群　〔2F-51～2F-55〕(No.116～120)

卵巣・性ホルモンⅣ

第2日目〔24日（火）〕13:00－13:45
厚生年金会館　会場F（相生 2F）

座長　橋本正淑
札幌医科大学
産科婦人科学

2F-51 (No.116)　多嚢胞性卵巣における超音波画像所見と臨床症状及び内分泌学的動態との関連性に関する研究

島根医科大学医学部産科婦人科学教室　○西垣　新，高橋健太郎，荒木　芳美
吉野　和男，北尾　学

多嚢胞性卵巣(PCO)症候群の診断基準及び病態理論は未だ確立されたものではない．PCO 症候群の病態を追求するためには内分泌学的，形態学的及び臨床的な方向からの検索が必要である．われわれは以前より卵巣の形態検索に超音波断層法を利用しており，検索中に PCO が見い出される事がしばしばある．今回，不妊，月経異常を主訴として当科に来院した患者で超音波検査で両側卵巣が多嚢胞性変化を示す症例 41 例を対象とし，以前報告したように，超音波学的に generalcystic pattern (GCP), peripheralcystic pattern (PCP), mixed type (MT)に分類し，臨床症状及び内分泌学的動態を比較検討した．PCP 22 例，GCP 16 例，MT 3 例であり，PCP が最も高頻度であった．稀発月経，男化徴候はやや PCP 症例に多くみられたのに対し，肥満症例は GCP 症例に多くみられた．また，妊娠症例は PCP 症例に多くみられた．内分泌学的に testosterone≧1.0 ng/ml, LH≧30 mIU/ml, LH/FSH 比≧3.0 を満たす症例は GCP で 50.0%，PCP で 54.5%，MT で 33.3%に認められ，全体では 51.2%であった．また，血中 Prolactin, E_1/E_2 比, androstenedione (ASD), testosterone, LH, LH/FSH 比，尿中 17-KS, 17-OHCS は GCP 症例で PCP 症例よりも高値を示した．反対に血中 Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEAS, DHEAS/ASD 比は PCP 症例の方が GCP 症例よりも高値を示した．以上より，GCP 症例の方が PCP 症例よりも内分泌学的に卵巣性 androgen の関与が強く，逆に PCP 症例は GCP 症例よりも副腎の関与が強いことが示唆された．このように同じ PCO でも超音波装置で形態学的に PCO を分類する事により，その病態の推測がある程度可能と思われる．

2F-52 (No.117)　多のう胞性卵巣（PCOd）に対する異なる hMG 製剤の効果

東京慈恵会医科大学産婦人科学教室　○渡辺　直生，楠原　浩二，川勝　雅秀
許山　浩司，松本　和紀，遠藤　守
横山　敬，寺島　芳輝

Clomid 単独，あるいは Clomid に predonisolone や bromocriptine を併用しても排卵しない多のう胞性卵巣（以下ＰＣＯｄと略）例の治療は困難な事が多い。最近卵胞の monitoring が容易となり，本症に対する hＭＧ療法が見直されている。今回ＰＣＯｄに対し組性が異なる二種の ｈＭＧを使用し，その排卵効果，副作用等につき検討した。【対象および方法】今回対象としたＰＣＯｄは①基礎 gonadotropin 値が LH 高値（25miu/ml 以上），正ＦＳＨ（15miu/ml 以内），LH-RH test にて LH 過剰反応を有し，②Clomid 単独投与，Clomid variatio 法（Clomid＋Clomid, Clomid ＋ HCG，Clomid＋predonisolone, Clomid ＋ bromocriptine)にて排卵にいたらない15例であり，その内訳は第１度無月経10例，無排卵周期症５例である。方法はこれらＰＣＯｄに対し通常のｈＭＧ（Humegon　LH 75miu＋FSH 75iu/vial）「日研ＨＭＧ」（以下ＦＳＨと略）（LH 1.6miu＋FSH 80.2iu/vial)を消退出血５日目より連日２ vials 筋注し，経日的に LH, FSH, E_2，ＰＲＬをＲＩＡにて測定するとともに，超音波にて卵胞径を計測し，最大卵胞 20㎜にてＨＣＧ 5,000 iu を１回筋注した。ｈＭＧ投与例は12例34周期，ＦＳＨ投与例は６例６周期である（３例は両剤を異なる周期に投与）【成績】①投与期間の比較：排卵にいたるまでの投与日数にはｈＭＧ，ＦＳＨに差はみられなかった。②総投与量：ｈＭＧの投与量はＦＳＨに換算して 1451.8miu，FSH は1562.7miu にて両者間に有意差はなかった。③排卵率：ｈＭＧは症例あたり 90.9%であり，ＦＳＨは100%と両者高い排卵率を示した。④妊娠率：ｈＭＧは症例数あたり 58.3%，FSH は33.3%とやゝｈＭＧに高率であるが周期あたりの妊娠率はｈＭＧ 20.6%，ＦＳＨ３３.３%であった。④副作用：ＯＨＳＳの発症率はｈＭＧが５８.３%であるのに比し，ＦＳＨは 16.7%と後者が有意に低い。特に前者は severe な OHSS が多かったが，後者は moderate な１例のみであった。【結論】ＦＳＨは従来のｈＭＧに比し排卵率，妊娠率には明らかな差異がめられなかったがＯＨＳＳの発症が少なく，ＰＣＯｄの排卵誘発法として期待できる。

2F-53 (No.118) いわゆる PCO 症例に対する各種排卵誘発療法の効果

賛育会病院産婦人科 ○金田 幸枝，合阪 幸三，多和田哲雄
國保健太郎，安藤 三郎，吉田 浩介

高LH正常FSHを示すいわゆるPCO症例に対する各種排卵誘発療法の効果について検討した。【方法】昭和59年7月より2年半のあいだに当科不妊外来を受診した221名のうち，FSH 15mIU／㎖以下でLH 30mIU／㎖以上，かつLH-RH負荷に対するLHの過剰反応を示した，いわゆるPCO症例は29例（13.1％）であった。これらのいわゆるPCO症例について，(1)合併する内分泌学的異常について検討をおこない，(2) bromocriptine（Br），clomiphene citrate（Cl），HMG等各種療法による排卵誘発効果と妊娠率について検討をおこなった。【成績】(1)いわゆるPCO症例においては，高prolactin血症（HPRL）3例，潜在性高prolactin血症（OHP）13例，乳漏症（Gal）2例を認め，prolactinの異常に関連した症例が62％と高率に認められた。(2) Br単独投与群で22例中17例に排卵を認め8例（36.4％）が妊娠，BrとCl併用投与群で11例中全例に排卵を認め，3例（27.3％）が妊娠，Cl単独投与群で7例中全例に排卵を認め1例（14.3％）が妊娠成立にいたった。また，HPRL, OHP, Galなどのprolactinに関連した症例を除外したPCO症例でも，Br単独投与で5例中3例（60.0％），BrとCl併用投与で3例中2例(66.7％）に妊娠が成立したが，Cl単独投与では3例中1例も妊娠成立は認められなかった。【結論】いわゆるPCO症例においては，prolactin関連疾患を高率に認めるとともに，PCO症例に対するBrの排卵誘発効果が示唆された。

2F-54 (No.119) 当科で1年間に経験したPCO患者について

北見赤十字病院産婦人科 ○遠藤 俊明，三好 正幸，津村 典利
札幌医科大学産婦人科 田中 昭一，橋本 正淑

昭和61年4月から約1年間の間に、月経異常、排卵障害を主訴に当科外来を受診した未婚・既婚婦人に対して、LH、FSH、Prolactin（PRL）を測定した。LH≧25 mIU／㎖、LH／FSH≧2.5の症例に対してLH−RH testを施行しPCOを診断されたのは24例で、月経異常・排卵障害患者の38％であった。又これらの症例に対しTestosterone（T）、Androstenedione（A）、DHEASを測定した。又このPCO患者の約半数には肥満がみとめられた。

ホルモン検査の結果は、LH、FSHが35.05±7.51、10.27±7.06 mIU／㎖（mean±SD）でLH／FSHは3.67±1.00であった。PRLは、11.47±6.52 ng／㎖で、20 ng／㎖以上の高PRL血症を示したのは3例で、うち1例はProlactinomaであった。又T、A、DHEASは0.94±0.22、2.62±1.13、2534.3±1405.3 ng／㎖であった。

これらの症例に対しclomid、clomid＋hCG、Bromocriptine、clomid＝Bromocriptine、clomid＋芍薬甘草湯、clomid＋Predonisoloneの薬物療法を試みた。結果は、全例がこれらの薬物療法で排卵し、HMG−HCG療法、wedge resectionを要した症例はなかった。又妊娠を希望した症例のうち5例が妊娠した。これらの詳細を報告したい。

2F-55 (No.120) 当科不妊外来における PCO 症例の検討

岡山大学医学部産科婦人科学教室 ○清水 健治, 名越 一介, 占部 清
林 伸旨, 新谷 恵司, 林 耀庭
関場 香

多嚢胞性卵巣症候群(PCO)は比較的頻度が高く，かつ排卵誘発治療に対して卵巣過剰刺激症状を呈し易いなど多くの問題を含んでいる。そこで今回我々は，過去5年間にLH-RH testによりPCO patternを示した不妊症および月経障害症例の内分泌学的背景に関し検討を行なうとともに薬物療法，更に同時期に行なった腹腔鏡下卵巣焼灼部分切除療法および開腹による楔状切除の手術的療法に関しても併せて検討を行なった。まず内分泌学的背景に関する検討では，LH-RH testにおけるLH基礎値及びpeak値の平均は無月経群(Ⅰ群)では44.4及び316.1，無排卵周期群(Ⅱ群)では47.8及び329.8，排卵および月経を有する群(Ⅲ群)では45.3及び326.8と両値共に3群間に差を認めず，また血中testosterone平均値も同様にⅠ群0.88，Ⅱ群0.90，Ⅲ群0.86と差を認めなかった。またPCO症例に合併しやすいとされる高prolactin血症例も3群間に差を認めなかった。次に薬物療法により正期排卵に至った割合はⅠ群で24/34(clomid)+6/34(HMG)，Ⅱ群で18/22(clomid)+1/22(HMG)，Ⅲ群で15/18(clomid)+3/18(その他)であり重症例ほどclomidによる排卵率が低下していたが，妊娠率はⅠ群10/25，Ⅱ群で6/18，Ⅲ群で9/24と差を認めなかった。従ってPCO症例に於いては内分泌学的背景が必ずしも臨床症状と一致せず，薬物療法による妊娠率は治療前の重症度には関係しないことが判明した。次に手術的療法に関しては，腹腔鏡下に広範囲に卵巣焼灼療法を行なった10例中では4例がその後の治療により妊娠し，1-2箇所の焼灼のみの2例は妊娠に至っておらず，卵巣楔状切除4例では1例の妊娠を認めている。また術前後のLH-RH Testの比較検討ではLH基礎値・LH peak値で低下改善傾向が認められ，血中testosterone値も改善が認められた。従って手術侵襲の少ない腹腔鏡下卵巣焼灼部分切除療法は薬物療法の無効なPCO症例に対し有効な治療法と考えられた。

2G-1 群　〔2G-11～2G-16〕（No.155～160）

子宮内膜症 I

第2日目〔24日（火）〕 9:00－ 9:54
厚生年金会館　会場G（加賀 2F）

座長　高邑昌輔
国立金沢病院
産科婦人科

2G-11 (No.155)　画像診断よりみた子宮内膜症例の管理

国立横浜東病院産婦人科　○山賀　明弘，上杉　健哲，高野　昇
千葉大学医学部産婦人科　田中　尚武

子宮内膜症の診断，その管理に特有な方法なく，確定診は組織診，ないしは腹腔鏡によらなければならない。既往，内診，ＨＳＧ，超音波，腫瘍マーカー等の総合判定から必ずしも確診が得られないまま治療に踏み切らざるを得ない場合が多々ある。今回，外来でルーチンに利用されているＨＳＧ，超音波診断を中心に子宮内膜症例の管理について検討を試みたので報告する。

不妊を主訴とする者16例，未婚５例を含む子宮内膜症43例を対象に，ダナゾール，ブセレリン，ゲストリノン投与によるＨＳＧ，超音波像の変化につき分析，検討を行った。なお術後，組織学的に確認し得た45例のＨＳＧ，超音波像を対照とした。ＨＳＧ撮影についてはＴＶ観察の上，連続撮影の意味を含め，子宮，卵管陰影確認直後，造影剤腹腔流入確認直後，造影剤注入終了５分後，これに側面撮影を加えた４枚撮影法を採用，超音波診断については子宮の位置，内部陰影また腫瘤の位置，辺縁，内部陰影等の変化，一部の例については腹腔鏡所見，腫瘍マーカーの推移等も加え検討した。

投薬開始から投薬終了，月経開始までの経過観察で自覚症状の改善は43例中36例８3.7％にみられ、HSGあるいは超音波像少なくともいずれか改善と思われる所見が得られたもの22例５1.2％であった。なお不妊例については16例中７例に治療後妊娠の成立をみたが５例は改善と考えられる所見得られず，手術併用の必要性が示唆された。子宮内膜症診断上腹腔鏡検査の意義はいうまでもないが，ルーチンにおこなっているHSG並びに超音波診断がスクリーニング法として，また治療効果判定にも有用であることが理解された。

2G-12 (No.156)　自己記入方式症状問診表による子宮内膜症スクリーニング

岡山大学医学部産科婦人科学教室　○木山　智之，林　伸旨，野間　純
安藤　尚子，友国　弘敬，清水　健治
占部　清，関場　香

〔目的〕子宮内膜症の診断には，腹腔鏡，超音波検査，血清CA 125 測定，子宮卵管造影が有用である。これら検査の対象症例の選択は，問診および内診所見（直腸診を含む）によるが，今回，自己記入方式症状問診表を作製し子宮内膜症スクリーニングにおける有用性を検討した。〔方法〕腹腔鏡または開腹にて診断を確定した外性子宮内膜症26例，子宮腺筋症８例，子宮筋腫25例，対照例50例について13項目の症状をそれぞれ「はい」，「どちらともいえない」，「いいえ」の３段階で調査した。

〔成績〕外性子宮内膜症において「はい」の回答率の高かったものは，「月経時以外の下腹痛」54％，「月経時の強い下腹痛」47％，「月経時以外の腰痛」47％，「月経時の強い腰痛」35％，「月経痛増悪傾向」23％であった。「はい」を２点，「どちらともいえない」を１点，「いいえ」を０点とした症例別の合計点は，外性子宮内膜症9.2±4.8(mean±SD)，子宮腺筋症10.1±5.4，子宮筋腫6.0±5.1,対照例5.5±3.3であった。さらに「はい」の回答率が対照例に比較し外性子宮内膜症で15％以上高率であった６項目の点数を２倍にして同様に検討すると，外性子宮内膜症14.9±7.9，子宮腺筋症15.8±8.7，子宮筋腫9.8±8.0，対照例9.1±5.8であった。この成績を度数分布で検討すると，10点以上の症例は，外性子宮内膜症21例(81％)，子宮腺筋症６例(75％)，子宮筋腫９例(36％)，対照例23例(46％)であった。Beecham進行期分類と症状の関連には特別の傾向は認められなかった。

〔結語〕重みづけをおこなったスコアリングによって，外性子宮内膜症と対照例の区別を試みたが，50％近くfalse positiveがあり，この方法のみではスクリーニング困難であると考えられた。しかしながら，外性子宮内膜症では80％以上の症例がスコア10点以上であったことから，問診を一つの客観的指標として数量化し，他の診断法と組み合わせて応用可能と考えられる。

2G-13 (No.157) 不妊婦人に対するスコアリングによる子宮内膜症の診断

熊本大学医学部産科婦人科学教室 ○本田 賀裕，松浦 講平，古木 義弘
岡村 均

不妊症婦人の診療において子宮内膜症(以下内膜症)の診断は治療方針の決定に重要である．当科では，外来診療レベルでスコアリングによる内膜症の診断を行っているのでその結果を報告する．まず，腹腔鏡・開腹術にて内膜症と確診した39例を対象とし，腹腔鏡を行い骨盤内に器質的異常のない不妊婦人21例をコントロールとして用いてretrospectiveな検討を行った．各症例毎に問診12項目，双合診・直腸診7項目，超音波所見2項目の計21項目の有無を調べ，両群間でそれらの出現頻度の有意差検定を行い，各項目に点数を配分した後に種々の項目の組合せにより両群間の比較検討を行い，更にRe—AFS分類スコアとの相関性も検討した．

retrospectiveな検討の結果では月経前spotting，過多月経，黄体期短縮，月経時疼痛とその増悪傾向，月経時便性状変化，性交痛，子宮可動性制限，子宮腟部移動痛，仙骨子宮靱帯可動性制限，およびダグラス窩硬結の計11項目に，各項目毎に−5から+15点までの点数配分を行ったスコアシステムを作成したところ合計点数が+10点以上では子宮内膜症と診断してよく，−20点以下ではminimalな子宮内膜症が5例含まれているがmild以上の子宮内膜症は含まれず−19から+10点未満を腹腔鏡の適応とすることができた．Re—AFSスコアとの相関性についての検討では，単項目で相関性が高かった5項目に点数配分を行いその合計で調べてみると，moderate以上で直線的相関がみられた．次に本スコアシステムのprospectiveな検討を行った．腹腔鏡を施行した不妊症婦人18例において，合計10点以上の14例は全て子宮内膜症で，−19から+10点未満の間にRe—AFS分類でminimalの子宮内膜症が2例含まれ，本システムの有用性が確認された．

2G-14 (No.158) 内膜症性不妊に対する各種治療法の検討

東京慈恵会医科大学産婦人科学教室 ○川勝 雅秀，楠原 浩二，許山 浩司
松本 和紀，渡辺 直生，落合 和彦
寺島 芳輝
八街病院 篠塚 正一

外性子宮内膜症（以下内膜症と略）の治療法はDanazolによるホルモン療法と保存的手術療法が主流であるが，何れの方法を第一選択にするか迷う事がある。今回，各種治療法の予後をretrospectiveに検討し，本症の効果的治療法を明らかにせんとした。【対象と方法】主に腹腔鏡，開腹術にて本症と診断した54例，即ちBeecham分類Stage(I)6例，(II)26例，(III)19例，(IV)3例が対象である。これらに対し(A)保存手術のみ，(B)保存手術＋術後Danazol(B')Danazol療法のみ(D)Danazol後手術，(E)Danazol→保存手術→再度Danazolの治療を行ない，その予後を検討した。【成績】1.各種治療法の予後：①治療法(A)では12例中4例・33.3%が妊娠した。同様(B)では27例中7例・25.9%，(C)では9例中4例44.4%，(D)では2例中妊娠例はなく，(E)では4例中1例・25.0%が妊娠に至った。2.内膜症の進行度と各種治療法の効果：stage I 6例中5例に治療法(D)を行ない，うち2例が妊娠した。stage IIの26例のうち治療法(A)を8例に行ない2例が妊娠し，(B)を行った10例では3例が妊娠，(C')でも4例中2例が妊娠にいたった。Stage IIIの19例では治療法(A)が4例中2例妊娠し，治療法(B)の13例では3例が妊娠，(C')でも4例中2例が妊娠にいたった。治療法(D)，(E)は2例に行ない妊娠にいたっていない。Stage IVの3例は全例(B)を行なうも妊娠にいたっていない。【結論】以上の結果よりStageよりみて最も有効な治療法は，Stage I，IIでは予想通りDanazol療法が有効であった。Stage IIIではDanazol治療のみの例が今回の対象例にはなかったため手術療法との比較が困難であるが，手術療法単独と術後Danazol療法の17例中5例29.4%が妊娠した事より，積極的手術療法の有用性が示唆された。特に手術後妊娠した2例は術後早期の妊娠例である事より，術後の追加Danazol療法に移行する前の待期療法を期待してもよいと考えられ，Danazolはそれ以後の妊娠にいたらない場合に考慮されてよいものと考えられた。StageIVは妊娠例がなく，今後検討が必要と考えられた。

2G-15 (No.159)　子宮内膜症 stage Ⅲ, Ⅳ（R-AFS分類）合併不妊の予後
—腹腔鏡下チョコレート嚢腫内容吸引60例の分析—

東海大学医学部産婦人科　○本田　育子, 小林　善宗, 淡路　英雄
井上　正人, 藤井　明和

子宮内膜症 (EM) と不妊の間には密接な関係がある。当科で行った不妊症ルーチン腹腔鏡検査 1598 件 (S50～S61) では、EMの頻度は 849 件 (53.1%) にものぼった。EM 合併不妊に対する治療の選択は重要な問題である。我々は、軽症 EM 合併不妊症に対する待機療法の有用性を報告したが (38 回日産婦総会)、その分析の中で、新 (Revised) AFS 分類Ⅲ期に相当する EM のうち 22.2%が待機療法で妊娠した。このことより、現在我々は、EM Ⅲ・Ⅳ期合併不妊に対して、腹腔鏡下にできるかぎり癒着剥離を行い、短期間の待機療法を行っている。この際チョコレート嚢腫合併に対しては内容吸引を行った。開腹手術療法は術後癒着や再発の問題があり、予後は決して良いとはいえず、なるべく開腹せず、腹腔鏡下に治療を行った。

チョコレート嚢腫合併 EM Ⅲ、Ⅳ期 (R-AFS 分類) の不妊患者に対する我々の治療方針は、腹腔鏡下内容吸引後、① 3 ケ月の待機療法、② danazol 療法、③ danazol 後second look 腹腔鏡後の待機療法、④ 配偶子操作治療 (GIFT, IVF-ETR)、の順である。今回、その有効性を検討した。

対象は上記の治療を行った60例 (S58～61.6) で、平均年令 32.3 才であった。60例中21例 (35%) が妊娠したが、その内訳は、①で 6 例 (10%)、②で 4 例 (6.7%)、③で 6 例 (10%)、④のGIFTで5例 (8.3%)、の妊娠であった。EM 進行期別による妊娠率は、Ⅲ期40% (18/45)、Ⅳ期 20% (3/15) であった。チョコレート嚢腫内容吸引 (1～200ml) による合併症発生はなかった。

チョコレート嚢腫合併 EM の場合、danazol 療法に対する有効性や破裂の問題があり、腹腔鏡下内容吸引は有用と思われる。吸引後種々の治療の組合わせで妊娠が成立した。danazol 無効 EMⅢ・Ⅳ期合併不妊に対して、配偶子操作による治療は有効であった。

2G-16 (No.160)　月経時, 胸部症状を呈した外性子宮内膜症の 2 症例

名古屋大学医学部産科婦人科　○林　隆行, 松澤　克治, 杉山　正子
近藤　育代, 大脇　正哉, 木村　敏男
大沢　政巳, 菅沼　信彦, 成田　収
友田　豊
名城病院　堀　好博, 伊藤由紀子
愛知県済生会病院　杉浦　正彦

外性子宮内膜症は、近年本邦においても増加傾向にあるが、その殆んどは、卵巣・子宮漿膜を中心とした骨盤腔内に存在し、その他の部位、特に胸腔に存在することは極て稀である。今回、我々は、月経時胸部症状を呈した外性子宮内膜症の 2 症例を経験したので、その臨床像の詳細と共に、その発生機序を中心に文献的考察を行い報告する。

症例 1 は、39才 2 経産婦で、昭和57年 3 月、突然、右胸・背部痛および呼吸困難が月経発来 2 時間前に出現、右自然気胸の診断の下に脱気術が行われた。同様な症状が 5 月より 8 月まで 4 ケ月連続して出現し、いずれも症状出現後約 2 時間にて月経が発来した為、胸腔内子宮内膜症の存在が強く疑われ、9 月右開胸術が行われた。右横隔膜および壁側胸膜に子宮内膜症病変が認められ、横隔膜病変の中央部の菲薄化および小さな穿孔が認められた。横隔膜病変を切除し、縫合閉鎖し、壁側胸膜病変を焼却し手術を終了した。以後経過良好にて、気胸の発生はその後全く認められなかった。

症例 2 は、35才 1 経産、月経に伴った気胸の既往歴が10年前にあった。昭和55年 9 月、月経発来後の呼吸困難にて受診し、胸部X－P上胸水貯溜があり、穿刺にて血性胸水が認められた。翌10月月経時にも再び胸水貯溜が出現した為、偽妊娠療法を行ったところ、経過良好であったが、肝機能障害出現の為、翌年 2 月中止したところ再び胸部症状が出現した。翌月も月経時胸部病状出現の為、卵巣摘出による Castrationを行うこととし、術前ダナゾール投与を行い、5 月両側卵巣摘出術を施行した。術後、胸部陰影の若干の増強が認められたが、胸水は殆んど吸引出来ず、1 ケ月後退院となった。しかし、3 ケ月後横隔膜ヘルニアが生じ、開胸による修復術が施行された。胸腔内には明白な内膜症病変はなかったが、ヘルニア孔周辺の癒着組織の病理検索にて、変性子宮内膜症病変と思われる所見が得られた。

2G-2 群　〔2G-21～2G-27〕（No.161～167）

子宮内膜症II

第2日目〔24日（火）〕 9:54－10:57
厚生年金会館　会場G（加賀 2F）

座長　谷沢　修
大阪大学医学部
産科婦人科学

2G-21 (No.161)　ヒト腹腔マクロファージの peroxidase 活性局在に関する酵素電顕的研究
—子宮内膜症とその他の疾患の比較

熊本大学医学部産科婦人科学教室　○宮村　伸一，片淵　秀隆，岡村　均
同　第二病理学教室　内藤　真，高橋　潔

(目的) 従来動物の腹腔マクロファージ (Mφ) は電顕的に内因性 peroxidase (PO) 活性局在の分布の差異によって在住Mφ，滲出Mφ，滲出在住Mφ，PO陰性Mφに分類され，非刺激状態では在住Mφが主体をなし，腹腔刺激によって滲出Mφの増加することが知られている．われわれは不妊の原因の一つである子宮内膜症およびその他の婦人科疾患における腹腔Mφの PO 活性局在を検索し，これらMφ各型の出現率をもとに腹腔の刺激状態を比較検討した．(材料ならびに方法) 検索症例は子宮内膜症7例 (開腹例3例，腹腔鏡施行例4例) 子宮筋腫3例，子宮頸癌5例，子宮体癌2例，卵巣腫瘍5例，その他5例である．開腹時に止血を完全に行い，温生食 1000 ml を腹腔内へ注入，吸引器にて生食を回収し，腹水は直接吸引した．採取液は遠沈操作後細胞数を計測し，約1mlを光顕観察 (ギムザ染色，パパニコロー染色)，残りを電顕観察に用いた．細胞浮遊液を dish に1時間静置し，付着細胞に Graham-Karnovsky 法あるいは glucose oxidase 法の PO 反応を行い，電顕試料を作成した．(結果) 1) ヒト腹腔Mφは在住Mφ，滲出Mφ，滲出在住Mφ，PO陰性Mφの PO 活性局在を示した．2) ほとんどの症例で PO 陰性Mφが 80 % 以上を占め，在住Mφはわずかであった．3) 子宮内膜症では在住Mφは最高6％認められ，滲出Mφは最高20％に達した．4) 卵巣癌進行例では在住Mφは高々4.5％で，滲出Mφは84％であった．5) これまで検索しえた症例では子宮内膜症およびその他の疾患について各種Mφの出現比率との相関はみられなかった．(結語) 成人女性の腹腔Mφは PO 反応によって初めて4型に分けられたが，いずれの症例でも PO 陰性Mφが多く，在住Mφは少なかった．この事実から女性腹腔の解剖学的構造の特殊性と腹腔刺激状態との関連が示唆された。著しい腹腔刺激状態にある卵巣癌進行例を除くと，子宮内膜症とその他の疾患とでは腹腔Mφ各型の出現率には差異は認められなかった．

2G-22 (No.162)　子宮内膜症患者腹水の精子に及ぼす影響

東京大学医学部産科婦人科学教室　○五味淵秀人，武谷　雄二，水野　正彦

子宮内膜症が妊孕性に影響を及ぼす機序のひとつとして精子受精能の異常も指摘されている。今回，子宮内膜症例の腹水中の液性因子の精子に及ぼす影響を検索する目的で，腹水で処理した精子の運動率と運動性の観察および hamster test を施行した。＜方法＞腹水は卵胞中～後期に腹腔鏡下または開腹下に採取し遠沈後上澄を冷凍保存した。精子は妊孕性のある健康男子より採取，swim up 法にて良好精子を集めた。内膜症例腹水と内膜症を認めない症例の腹水を各々20％・10％・5％含む培養液にて5時間の精子前培養を行った。この培養前後に精子の運動率および運動性（1秒間における精子移動の直線距離）を測定した。前培養後精子を洗浄し最終濃度 $1\sim5\times10^5$ /ml で hamster 卵と媒精した。4時間培養の後受精の判定を行った。なお，培養液には mBWW 液を用いた。＜成績＞①運動率：腹水非添加群では 82 ± 14 ％であったが，内腹症腹水20％群68 ± 15％，10％群66 ± 19％と有意な低下をみた。しかし，同濃度の非内膜症群では差異を認めなかった。②運動性：swim up 直後 8.5 ± 2.4 μm /sec，腹水非添加群 8.5 ± 2.9 と差はなかった。非内膜症腹水群では各濃度群に有意差はなく，内膜症腹水20％群では 7.8 ± 2.5，10％群 7.9 ± 2.5，5％群 7.7 ± 4.6 と若干の低下を認めた。③hamster test：腹水非添加群では 63.5％（33／52）の受精率であった。非内膜症腹水を添加した場合，腹水濃度20％群では 49.1％（26／53），10％群 56.6％（30／50），5％群 56.1％（32／57）でありいずれも腹水非添加群と有意差はなかった。一方，内膜症腹水添加では20％群 35.7％（15／42），10％群 38.9％（21／54），5％群 41.0％（25／61）であり有意に低率であった。＜結論＞子宮内膜症患者腹水により精子の運動率は低下し，運動性も低下傾向にあった。さらに，hamster test においても受精率は有意に低下した。以上より，子宮内膜症患者腹水中には精子受精能に影響を及ぼす液性因子の存在が示唆された。

2G-23 (No.163) 子宮内膜症における腹水中 Prostaglandins の検討

東邦大学第一産婦人科 ○森田 峰人，油田 啓一，小林 信一
武井 成夫，椎名 一雄，田中 政信
渡辺 肇，小島 栄吉，大村 剛
平川 舜，百瀬 和夫

子宮内膜症における不妊の原因として最近Prostaglandin（PG）が注目を集めているが，いまだ統一された見解はだされていない。そこで，今回，我々は子宮内膜症におけるPGの動態を検討する目的で，腹腔鏡施行時に腹水を採取し，腹水中PG濃度を測定した。

〔方法〕 採取した腹水は用量測定の後，石油エーテルで中性脂肪を除去し，Solvent（酢酸エチル／イソプロパノール／0.1N塩酸，3:3:1）を加え，次いで酢酸エチル及び蒸留水を加え，撹拌後遠沈（3000 rpm, 10min）し上層を総PGsとした（JAFFE法）。分離・精製は，PGE_2 と $PGF_{2\alpha}$ をケイ酸カラムクロマトグラフィーにて，また6－keto PGF_1 と TXB_2 を薄層クロマトグラフィーにて行ない，^3H を用いたRIA法にて測定した。腹腔鏡は卵胞期に施行した。腹水採取に際し，5％以上の血液混入のある症例は検討から除外した。

〔成績〕 腹水量は，内膜症群 19.6±10.3 mℓ，非内膜症群 5.3±1.3 mℓ と，内膜症群において有意（$P<0.01$）に増加していた。PGE_2 濃度は，内膜症群で 57.6±28.6 pg／mℓ，非内膜症群では 27.5±12.8 pg／mℓであり，内膜症群で有意（$P<0.05$）に高値を示した。$PGF_{2\alpha}$ 濃度は，内膜症群で 66.0±30.0 pg／mℓ，非内膜症群では 54.6±15.8 pg／mℓ，6－keto $PGF_{1\alpha}$，TXB_2 濃度はそれぞれ 152.0±88.0 pg／mℓ，175.8±159.7 pg／mℓ，及び 49.8±19.1 pg／mℓ，71.8±36.7 pg／mℓと有意差を認めなかった。

〔結論〕 子宮内膜症では腹水量の増加及び PGE_2 濃度の上昇が確認された。PGE_2 濃度の高い子宮内膜症では卵管運動が抑制され，卵の pickup や輸送障害をきたしている可能性が示唆された。

2G-24 (No.164) 子宮内膜症診断における月経時 CA－125 測定の意義

愛知医科大学産婦人科 ○正橋 鉄夫，浅井 光興，鈴木 正利
野口 昌良，石原 実
名古屋大学分院産婦人科 成田 収
トヨタ病院 浅井 豊彦

１２０例の婦人科良性疾患患者の血清 CA－１２５を測定し、子宮内膜症診断における CA－１２５の有用性について検討した。あわせて６例の排卵性周期を有する女性において CA－１２５の月経周期内変動を調べた。CA－１２５は月経周期２－４日目に一過性に上昇し、月経時の測定は false positiveとなりうると考えられた。非月経時 CA－１２５値は adenomyosis、修正AFS分類Ⅲ期およびⅣ期の advanced endometriosisで正常腹腔群に対して有意に高値を示したが、Ⅰ期およびⅡ期の mild endometriosis では差を認めなかった。また３５U／ml を cut off 値としたときの陽性率も adenomyosis 76.2％、Ⅲ期５０％、Ⅳ期７２.７％であるのに対して、Ⅰ期およびⅡ期では０％であった。月経時の CA－１２５値は adenomyosis および advanced endometriosis だけでなく、mild endometriosis でも正常腹腔群に対して有意に高値を示した。月経時は CA－１２５値が上昇する傾向があるため、非内膜症である正常腹腔群と子宮筋腫群の mean＋２SD である４９U／ml を cut off 値とすると陽性率は adenomyosis で１００％、mild endometriosis で 50％、advanced endometriosisで85.７％であった。また非月経時に３５U/ml 以下であった１０例中５例が月経時に４９U/ml をこえる値を示したことは、endometriosis の診断において、月経時 CA－１２５ 測定が有用であることを示唆するものと考えられた。

2G-25 (No.165) 外性子宮内膜症における高 CA125 血症例の分析

国立名古屋病院産婦人科 ○戸谷 良造，鈴置 洋三，三輪 是
黒木 尚之
三菱油化メディカルサイエンス 宮川 透

外性子宮内膜症には、末梢血中CA125値が正常の症例と、高値の症例とが混在する。外性子宮内膜症手術例に関し、開腹所見と術前末梢血中CA125値の関連を分析したところ、内膜症の影響が卵管に及んでいる症例に高CA125血症例が多いことが判明した。外性子宮内膜症38例のうち、卵管水腫等、卵管に病変を認めた症例は17例、卵巣、腹膜等に内膜症病変を認めるも、卵管には異常をみとめない症例は21例であった。これら症例からCA125値に関与の大きいAdenomyosis合併例を除き、外性子宮内膜症のみの症例、及び子宮筋腫を合併した症例に関し、末梢血中CA125値を比較したところ、卵管への影響を伴う症例では末梢血中CA125値 103.6±59.8 U/ml(n=10)であったが、卵管には水腫様腫大等異常を認めなかった症例では25.0±10.4 U/ml(n=15)であった。そしてこれら両群の血中CA125値には有意差をみとめた。このことは、外性子宮内膜症においては、卵管関与の有無により末梢血中CA125値が影響を受けることを示している。そして又、endometrial spotやchocolate cystによる関与が少ないことを同時に示している。水腫状となった卵管内膜でのCA125産生が亢進され、末梢血へ流入するものと推察された。

2G-26 (No.166) 新しい抗ゴナドトロピン剤 Gestrinone の血清脂質リポ蛋白に及ぼす影響

北里研究所病院産婦人科 ○福田 良夫
慶応義塾大学医学部産婦人科 田村 昭蔵

【目的】新しい抗ゴナドトロピン剤Gestrinone(G)の脂質代謝に関する報告は極めて少ないので，それを明らかにするため以下の研究を行った。
【方法】子宮内膜症患者12名にG5・10㎎/週を4～6カ月投与，投与前，投与中(2乃至4週ごと)，投与後(1－3カ月)に採血し，血清脂質・リポ蛋白につき18項目を測定，綜合的に検討した。
【成績】G投与により血清脂質では総コレステロール(投与前値に比し平均20%減，以下同様)，トリグリセライド(36%減)，燐脂質(28%減)，過酸化脂質(34%減)，リポ蛋白では高比重リポ蛋白(HDL)の各分画(コレステロール35%減：トリグリセライド45%減：燐脂質38%減)，アポリポ蛋白(Apo)ではA－I(31%減)，A－II(13%減)，そしてリポ蛋白酵素のレシチン・コレステロールアシルトランスフェラーゼ活性(LCAT, 53%減)の有意の低下を来した。一方低比重リポ蛋白(LDL)およびApo Bの変動は少なく，超低比重リポ蛋白(VLDL)でもトリグリセライド分画(52%減)で有意の低下がみられるものの変動は小さい。また血清脂質である遊離脂肪酸では61%の有意の増加がみられた。投与後，これらの変化の多くは速やかに投与前値に回復した。ＬＤＬコレステロールとＨＤＬコレステロールの比(LDL－c/HDL－c)を動脈硬化指数とすると，これはGの投与週数に伴い上昇し，投与24週では投与前の92%増($p<0.01$)に上昇した。またこれらの成績を5㎎投与群，10㎎投与群に分け検討した所，後者においてより変化が大きいということはなく，用量効果関係は認められなかった。
【結論】Gは脂質代謝に対し既に報告したDanazolと概ね似たandrogenicな影響をみせ，その作用の一つはVLDL－HDLサイクルの代謝経路の障害パターンに一致すると考えられた。またこれら一連の変化は投与開始早期より始まり，投与中止により速やかに回復する可逆的変化であった。

2G-27 (No.167)

子宮腺筋症に対する内分泌療法の評価の試み—マウス腺筋症モデルを用いて—

大阪大学医学部産婦人科教室

○寺川 直樹，清水 郁也，坂田 正博
水谷 隆洋，陳 祝芳，倉智 博久
谷澤 修

【目的】外性子宮内膜症に対して効果の認められているプロゲスチンやダナゾール療法が、子宮腺筋症に対しても同様に有効であるか否かは未だに明らかでない。従って、マウス腺筋症モデルを用いてmedroxyprogesterone acetate（MPA）ならびにdanazolの作用を検討することにより、子宮腺筋症に対する内分泌療法の評価を試みた。【方法】50日齢のSHN系雌マウスの右側子宮腔内に同日齢の同系雄下垂体を1個移植した。全例に子宮腺筋症の発生を認めた下垂体移植100日後に、去勢ないしはMPA 90μg、danazol 900μg、E_2 1μg、testosterone propionate（TP）100μg または dexamethasone（Dex）100μg を28日間連日皮下投与した。MPA と danazol においては抗プロゲスチンRU486（RU）0.5 mg との併用投与も行った。その後、マウスを屠殺し、右側子宮重量を測定するとともに子宮腔を含む縦断面の組織標本を作製した。【成績】腺筋症組織を含む子宮重量は、無処置群 93±8 mgであり去勢により 31±1 mg と有意に低下した。E_2、TP、Dex あるいはRU併用群の重量は無処置群と同様であったが、MPA、danazol 群では 186±35 mg、143±21 mg と有意ではないが増加傾向がみられた。組織学的所見は、MPA群では subserous cyst の形成が著しく、無処置群に比して腺筋症の明らかな進展が認められた。danazol 群においても軽度ではあるが腺筋症の進展が認められた。しかしながら、RU併用群においては腺筋症の進展は抑制された。E_2、TPあるいは Dex 群の組織学的所見は無処置群と同様であった。一方、去勢により腺筋症の進展は著明に抑制された。【結語】マウス腺筋症をモデルとした本研究の成績より、プロゲスチン作用を有する子宮内膜症治療剤であるMPAや danazol などの腺筋症に対する有用性については、今後、更に検討が必要であると考えられる。

2G-3 群　〔2G-31～2G-36〕(No.168～173)

子宮内膜症III

第2日目〔24日（火）〕10：57－11：51
厚生年金会館　会場G（加賀 2F）

座長　山田光興
金沢大学医学部
産科婦人科学

2G-31 (No.168)　挙児希望子宮内膜症症例における Danazol 療法の臨床的検討

名古屋大学医学部産婦人科　○松沢　克治，近藤　育代，大脇　正哉
木村　敏男，林　隆行，石原　豊
小栗　久典，水谷　哲也，大沢　政巳
菅沼　信彦，成田　収，友田　豊

子宮内膜症、特に外性子宮内膜症は、不妊の原因として頻度の高い疾患であり、また近年増加傾向にあることもあり、注目を集めている。一方、子宮内膜症に対する治療法では、従来の保存手術療法・偽妊娠療法に加わえ、Danazol による偽閉経療法が普及し、その有効性に関する報告が数多くなされている。今回、当大学にて過去9年間に Danazol 療法を受け、1年以上の経過観察が可能であった挙児希望・子宮内膜症症例 112 例の予後に関する臨床的検討を行ったのでここに報告する。

＜成績＞①Danazol 療法後妊娠が成立したのは30症例あり、妊娠率は 26.8％であった。②妊娠症例・非妊娠症例の平均年令・平均不妊期間は、それぞれ（28.2才・2.7年）（32.2才・3.8年）であった。③男性因子・卵管通過障害等の子宮内膜症以外の不妊原因を持つ症例が50例あり、うち妊娠例は 8 例（16％）のみであった。子宮内膜症のみが不妊原因と思われた症例の妊娠率は（22/62：35.5％）であった。④内膜症進行度別の妊娠率は Beecham I 期（1/7：14.3％）、II 期（20/65：30.8％）、III 期（9/41：22.0％）、IV 期（0/3）であった。⑤保存手術療法＋Danazol 療法症例は42例あり、妊娠率は（10/42：23.8％）と低かったが、保存手術直前まで使用又は直後に使用した併用療法症例13例での妊娠率は（5/13：38.5％）であった。一方、Danazol 単独症例での妊娠率は、（20/70：28.6％）であった。⑥Danazol 投与期間では、4ヶ月投与、6ヶ月投与別の妊娠率に差は認めなかったが、投与量 600 mg/day 群の妊娠率（4/10：40％）が 400 g/day 群の妊娠率（26/102：25.5％）に比し、高い傾向が認められた。

以上の検討の結果、腹腔鏡等の積極的利用により、子宮内膜症の早期発見に努め、早期治療を行い、進行例に対しては、保存手術療法を併用し、また、投与量の変更などを含めたより緻密な投与により、Danazol 療法による子宮内膜症不妊症例の妊娠率の向上が得られるのではないかと考えられた。

2G-32 (No.169)　Danazol による子宮腺筋症の治療

岐阜大学産婦人科　○川鰭　市郎，草西　洋，玉舎　輝彦
京都府立医科大学産婦人科　岡田　弘二

子宮腺筋症患者に danazol 400㎎/日を2か月以上6か月間連続投与した17例で，子宮長や子宮体部の最大横径とその位置での前後径の積の変化を測定し内診所見よりその有用性を評価した。

danazol を服用する限り，子宮腺筋症を含む子宮は縮少し，月経困難症が除去されることが多いが，danazol 中止後では多くの場合，早期に再発が起こり，その結果子宮腺筋症治療や不妊症治療に danazol は有効に働きにくいと考えられる。

2G-33 (No.170) 子宮内膜よりみた Buserelin, Gestrinone, Danazol の子宮内膜症に対する治療効果

千葉大学産婦人科 ○松本 玲子, 内藤 正文, 高見沢裕吉
松戸市立病院産婦人科 田巻 勇次

子宮内膜症の Buserelin, Gestrinone, Danazol 療法について, そのホルモン動態, 投与中, 投与直後の臨床効果は即に多くの報告がなされている。今回は, 薬剤投与中の子宮内膜検査より各薬剤の子宮内膜への作用を考察すると共に, 投与終了後に臨床的な追跡調査を行い, その成績と考え合わせ子宮内膜症に対する各薬剤の治療効果を検討した。【対象・方法】対象は千葉大学産婦人科において腹腔鏡又は臨床的に子宮内膜症と診断された38名であり, 月経2日目より薬剤を投与した。Buserelin 投与群13名, 900 μg/day 連日経鼻噴霧, Gestrinone 投与群13名, 5 mg/W あるいは10 mg/W 内服, Danazol 400mg/day 連日内服いずれも6ケ月間投与した。投与中, 血中 E_2 値と共に子宮内膜を適宜採取。又, 投与終了後1年～1年半経過観察, 排卵の状態, 妊娠の有無, 臨床症状について調査を行った。なお今回は投与終了後月経痛出現するも, 投与前に比し症状同等あるいは増悪したものを再発と定義した。【結果】投与中 E_2 の低下は Buserelin 投与群が多くは一過性上昇を示したのち40 pg/mℓ以下に抑制されたのに比し, Gestrinone 10 mg/W, Danazol 投与群では100 pg/mℓ 前後の抑制であり, Gestrinone 5 mg/W 投与群では400 pg/mℓ 以上を示す症例もみられ変動が大きかった。子宮内膜検査では Buserelin 投与群が E_2 の変化にしたがって一過性に増殖期像を示したのち萎縮内膜像を呈した。Gestrinone, Danazol 投与群では子宮腺において分泌期様変化が, 又間質では脱落膜様変化がみられ, 2剤のプロゲステロン様作用が示唆された。一方投与終了後の経過では, 排卵回復, 妊娠率, 月経痛出現率において三剤に大きな差はみられなかったが, 月経痛再発は Buserelin 投与群でやや多い傾向がみられた。以上より Buserelin は E_2 低下による子宮内膜萎縮が主作用であり, Gestrinone, Danazol は E_2 低下による子宮内膜萎縮と共に内膜直接作用が示唆され, 子宮内膜症治療には E_2 低下と内膜直接作用が重要と思われた。

2G-34 (No.171) danazol の下垂体前葉に対する直接効果

東京大学産婦人科 ○久具 宏司, 国府田きよ子, 林 直樹
武谷 雄二, 水野 正彦

〔目的〕danazolはanti-gonadotropicな作用を有すると考えられていたが, 実際にはgonadotropinの基礎値は低下させない。今回, 下垂体レベルでdanazolがganadotropin分泌に与える影響を細胞培養系を用いて検討した。〔方法〕成熟Wistar系雄ラットの下垂体前葉を剔出し細切, 30分のcollagenase処理の後, 牛血清加Medium199中で培養した。培養24時間目に薬剤を添加し, 48時間後の培養液中のLH, PRLの濃度をRIAにより測定した。また培養細胞を thaw and freeze により融解し, 細胞内のLH, PRL濃度を RIA により測定した。〔成績〕①LH分泌に及ぼすdanazolの影響を検討したところ, LHRH非存在下では danazol 10^{-6} M添加で medium中のLH濃度は24.3±1.1ng/mℓであり, 対照の28.3±1.8ng/mℓと比較し軽度低下し, LHRH 10^{-8} M存在下では対照の63±6.7ng/mℓに比し, 77.3±12.2ng/mℓと軽度の上昇傾向がみられたが, 有意差は認められなかった。②danazol 10^{-9} M～10^{-5} Mの範囲で, medium中へのLH分泌に及ぼす用量反応性を検討したが, 有意な効果は観察されなかった。③培養細胞をdanazolにて48時間primingした後, LHRHを6時間作用させLH分泌能を観察したが, danazol primingによる影響は認められなかった。④細胞内LH濃度に関しては, LHRHの有無に拘らず, danazolの影響を受けなかった。⑤PRL分泌はLHRH非存在下では danazol添加により20％減少した。($P<0.05$) 一方, LHRH存在下では58％の有意な上昇を示した。($P<0.05$) ⑥細胞内PRL濃度は, LHRH非存在下では danazol 添加により不変であったが, LHRH存在下では52％の上昇を示した。〔結論〕danazolは下垂体レベルではgonadotropin分泌系に著明な影響を及ぼさない。一方PRL分泌に関しては, LHRHの有無によりdanazolの効果は異り, LHRH非存在下では抑制的に, LHRH存在下では促進的に作用した。

2G-35 (No.172)　ダナゾール，R2323 療法における血清 CA125 の反応態度

鹿児島大学産婦人科　○堂地　勉，竹内　一浩，山元　慎一
飯尾　一登，木場　正博，永田　行博

外性子宮内膜症16例 (Beecham Ⅱ期6例、Ⅲ期9例、Ⅳ期1例) と内性子宮内膜症5例にダナゾール200－400mg/日を、外性子宮内膜症2例 (BⅡ、BⅢ) にR2323 5.0mg/週を投与し、血清CA125を頻回に測定し、薬物療法に対するCA125の反応態度を検討した。

ダナゾール群のCA125値は Beecham Ⅱ～Ⅳでそれぞれ73.5±32.4、68.0±41.5、213(U/ml)、内膜子宮内膜症で224.2±15.2(U/ml)であった。外性子宮内膜症では16例中10例がCA125の下降はすみやかであった。ダナゾール投与前に35(U/ml)以上であった6例に限ると4週から8週で、すでに35(U/ml)以下に低下しその後は正常域を維持した。外性子宮内膜症でダナゾール投与前のCA125を一定にして変化をみると、ダナゾール投与後2週目で低下の傾向を示し、4週目では54.6±21%と有意 ($p<0.05$) の低下を示した。ダナゾール投与後8週目でCA125が35U/ml以下に下がらなかったものを反応不良とすると、外性子宮内膜症で31.2%、内性子宮内膜症で75%が反応不良であった。ダナゾール投与終了後のCA125の変化を外性子宮内膜症の4例でみると、4例とも性周期の回復とともにCA125は再上昇した。一方R2323に対するCA125の変化は、BⅢ期で40→23(4週目)、BⅡ期で86→42(4週目)とすみやかに下降した。

ダナゾール、R2323に対する血清CA125の反応は、外性子宮内膜症ではすみやかであった。これは子宮内膜への直接作用もあり得ることを示唆する。薬物療法終了後はCA125が再上昇しないうちに積極的に不妊の治療をすることが重要である。

2G-36 (No.173)　小柴胡湯の前投与による Danazol 肝機能障害の予防効果の可能性

東京大学医学部附属病院分院産婦人科　○竹内　亨，西井　修，岡村　隆
柳沼　忞

子宮内膜症の治療に有効な薬剤である Danazol の主要な副作用は，肝機能障害と体重増加である。いずれも一過性であるのが普通であるが，時に前者の副作用は増悪することがある。そしてこの副作用の報告は欧米に比較して日本において多いようである。この予防あるいは治療のために漢方薬である小柴胡湯が Danazol と併用され，有効であるかもしれないことが，我々や他の人々によって報告されてきた。

さて，動物実験において，この小柴胡湯の予めの投与が肝血流量障害を予防でき，その一成分である Saikosaponin の前投与が肝機能障害を予防しうることが示されている。一方，我々は，Danazol の反復治療の一症例において，Danazol 単独療法(Ⅰ)，Danazol と小柴胡湯の同時併用療法(Ⅱ)および小柴胡湯前投与につぐ Danazol と小柴胡湯併用療法(Ⅲ)を試みた。そしていずれの療法においても，GOT と GPT が正常範囲以上に上昇したが，その上昇の程度は，Ⅰ，Ⅱ，Ⅲの順序に低いことが観察された。

そこで，今回，Ⅲの治療法をその後，7症例に施行し，Danazol 投与中2週毎に肝機能の指標として GOT，GPT と LDH を測定して，小柴胡湯の前投与と併用が Danazol による肝機能障害を予防しうるかどうかを検討した。小柴胡湯は1日7.5g (分3) を，Danazol は1日400mg (分3，100mg－100mg－200mg) を連日投与した。

7症例のすべてにおいて LDH の異常値は認められなかった。1症例において GOT と GPT の異常値が，1症例において GPT の異常値が認められたが，いずれも軽度の上昇であり一過性で Danazol 投与終了時には正常位に戻った。

一般に，漢方薬は比較的長時間の投与により効果があがること，前述の動物実験の結果そして今回の治療結果を考慮すると，かかる治療法(Ⅲ)は Danazol による肝機能障害の予防に合理的であり有効であると考えられる。

2G-4 群　〔2G-41～2G-45〕(No.193～197)

性腺刺激ホルモンI

第2日目〔24日（火）〕11:51－12:36
厚生年金会館　会場G（加賀 2F）

座長　小林拓郎
帝京大学医学部
産科婦人科学

2G-41 (No.193)　原因不明不妊に対するclomid-hMG療法と尿中エストロジェンの変動

大阪医科大学産科婦人科学教室　○辻　吉範，宮崎　和典，杉山　修成
太田　栄，片山　昌子，奥田　弘賢
杉本　修

BBT，HSG，精液検査上異常を認めないunexplained intertilityは原因不明なだけに治療方針に苦慮することが多い。しかし，一方，これらの症例に排卵誘発療法を行い，妊娠する事が少なからずあり，原因不明とはいいながら一部になお微妙な内分泌因子の関与も想定される。そこで，いわゆる原因不明不妊に対しclomid－HMG療法を行い，妊孕性の改善に対する効果を検討し，併せて卵胞成熟のモニタリングとしての尿中エストロゲン測定の意義を検討した。19症例27周期の排卵も認められるいわゆる原因不明不妊症例に対し卵巣刺激療法として，月経周期5日目よりclomid 100mg/day，hMG（パーゴナル，ヒュメゴン，日研hMG）150 IU/dayを6.8日目と，10日目以降連日投与した。10日目より早朝尿中エストロジェンをハイエストロテックで測定し，尿比重による補正濃度および単位時間排泄量を算出した。血中E_2測定にはRIAキットを使用した。hCG切替は，主席卵胞径が20mm以上になった日とした。

その結果，hCG投与時15mm以上の卵胞数は平均4.3個，血中E_2値は平均961.1 pg/ml，ハイエストロテック濃度は平均83.9 ng/mlで，血中E_2値との相関は，濃度でr=0.562（P＜0.01），比重補正値でr＝0.568（P＜0.01），単位時間分泌量でr＝0.625（P＜0.01）と，単位時間分泌量との間に高い相関を認めた。また，黄体期7日目の血中プロゲステロン値は平均38.3 ng/mlと，治療前に比べ約3倍に上昇した。その19症例中6例の31.6％が妊娠に至り，OHSSは，非妊娠例のうちの4周期に認めた。しかしこれはhCG切替時点で予測することはできなかった。

以上より，原因不明不妊症の一部では，clomid－HMG療法などの卵巣過剰刺激によって妊娠例が認められ，超音波断層法による卵胞計測により卵胞成熟を知り，さらに副作用の防止などの点で尿中Estrogen簡易測定法が有用であると思われた。

2G-42 (No.194)　第2度無月経例に対するclomipheneによる排卵誘発成績

大阪医科大学産科婦人科学教室　○奥田喜代司，坪倉　省吾，杉山　修成
好川　元庸，後山　尚久，杉本　修

第2度無月経に対する従来のclomiphene療法の排卵誘発率は低率であった。われわれはこれら症例に対し、clomipheneを一定の間隔で反復投与する新しいclomiphene反復療法が排卵誘発に有用であることをすでに報告した。その後症例を重ねて、高い排卵誘発成績を収めたので報告する。

対象はDuphastone 20mgの5日間投与で消退出血がみられなかった第2度無月経例で、高プロラクチン血症例と高ゴナドトロピン血症例を除く31例とした。　排卵誘発法として、clomiphene 50～200 mgを5日間投与し、無効例にはclomiphene 200 mgの5日間投与を約5日間隔で反復投与した。排卵は血中progesterone(P)値（5 ng/ml以上）および基礎体温（高温相10日以上）で判定した。clomiphene投与前後に肘静脈より採血し、血中LH，FSH，estradiol（E_2）およびP値をRIAで測定した。

薬剤投与前の血中E_2値はすべて25 pg/ml以下で、LH値は2例を除き13 mIU/ml以下、FSH値も10 mIU/ml以下の低値を示す症例がほとんどであった。これら31例の全例にclomiphene 50～200 mgの5日間投与したところ、9例（29％）にのみ排卵がみられた。排卵がみられなかった22例のうち挙児希望例の3例にはLH－RH療法やHMG－HCG療法を行い、すべてが排卵し、妊娠に至った。その他の主に未婚例にはclomiphene反復療法を行い、19例中13例に排卵がみられた。結局、clomipheneのみで排卵誘発を行った第2度無月経例の28例中22例（79％）が排卵誘発された。

第2度無月経を示す18歳以上の未婚例に対し、clomipheneによる新しい投与方法を含めた排卵誘発法を行い、高い排卵誘発率が得られ、一部症例ではclomipheneの投与量も減量できた。また、卵巣過剰刺激などの副作用もほとんどみられなかった。以上、clomiphene反復療法は第2度無月経例、とくに未婚例に対して有用な排卵誘発法であると思われた。

2G-43 (No.195) clomid, HMG－HCG 療法における排卵率と妊娠率についての検討

東京医科大学産婦人科 ○山県 邦彦, 山田 悦郎, 清水 洋一
乗杉 輝彦, 岡部 一裕, 中村 文武
秋谷 清, 藤原 幸郎

【目的】clomid, HMG－HCG 療法における卵胞成熟の判定は超音波断層装置における卵胞径, 尿中 Estrogen 値, 血中 Estradiol 値等により行なわれている。そこで我々は, 各々に排卵誘発法別に基準値を設定し, 排卵率, 妊娠率を求め, その効果について検討した。【方法】対象は, 当科不妊外来を受診した排卵障害を有する婦人58症例155周期, clomid単独療法群24症例76周期, clomid－HMG－HCG 療法群17症例38周期, HMG－HCG 療法群17症例41周期である。尿中 Estrogen 測定試薬は, ハイモニターEを用い早期尿にて測定した。排卵の有無は, 超音波断層装置, 基礎体温, 血中 Progestrone 値を用いて判定した。【成績】clomid 単独療法群では, 最大卵胞径20㎜以上, 尿中 Estrogen 50ng/㎖, 血中 Estradiol 500 pg/㎖以上を示した49周期中46周期(93.9%)に排卵が認められ, この基準値以下では27周期中13周期(48.1%)に排卵を認めた。clomid 単独療法群における妊娠率は, 基準値以上の周期では, 11／49(22.4%)基準値以下では 3／27(11.1%)であった。clomid－HMG－HCG 療法群では, 最大卵胞径 24㎜以上, 尿中 Estrogen 75ng/㎖以上, 血中 Estradiol 600 pg/㎖以上を示した20周期中17周期(85%)に排卵を認め, 基準値以下では18周期中8周期(44.4%)。妊娠率はそれぞれ 4／20(20%) 0／18(0%)。HMG－HCG 療法群では, 最大卵胞径24㎜以上, 尿中 Estrogen 75 ng/㎖以上, 血中 Estradiol 600 pg/㎖以上を示した22周期中21周期(95.5%)に排卵を認め, 基準値以下では19周期中9周期(47.4%)。妊娠率は 2／22(9.1%) 1／19(5.3%)。【結論】各排卵誘発における最大卵胞径, 尿中 Estrogen, 血中 Estradiol の monitoring 値が基準値を満たした周期は, 高排卵率, 高妊娠率を示し診断学的に極めて有用である。

2G-44 (No.196) LH 含有量の低い国産 HMG 製剤の排卵誘発効果に関する臨床的検討

東北大学 ○平野 睦男, 鈴木 雅洲 他
弘前大学, 岩手医科大学
秋田大学, 山形大学
福島県立医科大学
ならびに19関連病院 産婦人科

【目的】多数の症例により, LH含有量の低い国産 HMG「日研」の排卵誘発効果を検討するため, 東北各県の主要病院で共同研究を行なった。
【対象および方法】東北地方の6大学病院を含めた25病院において, 昭和61年4月より翌年3月まで, 170例の不妊婦人357周期を対象として, HMG「日研」－ HCG 療法を行ない, 排卵率, 妊娠率, 卵巣過剰刺激症候群発生率, 多胎妊娠率および HCG への切り替え時における卵胞最大径・尿中E値・血中E_2値の排卵成績との関連性について検討した。
【成績】本療法による排卵率は対症例数で94.7%, 対周期数で82.1%と高率であり, また対症例29.3%, 対周期数17.1%に妊娠成立をみた。卵巣過剰刺激症候群発生率は対症例数で11.8%, 対周期数で7.3%であり, 第1度無月経では19.4%, 10.8%と高率であった。多胎妊娠は49妊娠中5妊娠, 10.2%に発生し, また流産も同様に49妊娠中5妊娠に認められた。排卵群と非排卵群について比較したところ, HMG 投与量には有意差はなかったが, HCG 切り替え時における卵胞最大径, 尿中E値および血中E_2値は, 排卵群で有意に高値を示した。
【まとめ】LH含有量の低い国産 HMG「日研」の排卵誘発効果について検討した結果, 重症無排卵症に対して高い排卵率, 妊娠率を示し, また卵巣過剰刺激症候群発生率や多胎妊娠発生率は, LHをFSHと同量含有する HMG 製剤を使用した成績との間に, 有意差のないことが明らかにされた。

2G-45 (No.197) 多のう胞性卵巣におけるくさび状切除術並びに腹腔鏡下パンチ切除術のホルモン変化について

九州大学生体防御医学研究所産婦人科 ○角沖 久夫，宇津宮隆史、是永 進
松岡幸一郎，是永 迪夫

多のう胞卵巣（ＰＣＯ）症候群に対して、腹腔鏡下にmultipleにpunch resection（ＭＰＲ）を行ない、その前後におけるgonadotropin（Gn）のpulsatilityならびにＬＨ－ＲＨに対する反応性を、開腹手術による卵巣くさび状切除（ＷＲ）のそれと比較検討した。ＰＣＯ患者１１例を対象にして７例にMPRを、４例にWRを施行し、術前並びに術後４～６日目に、連続採血（４時間１０分毎採血）を行ない、かつＬＨ－ＲＨ １００μg静注負荷試験を行なった。LH，FSH，プロラクチン（PRL）はRIAにて測定した。〔結果〕ＭＰＲ７例中３例（４６.２％）が妊娠し、ＷＲ４例中１例（２５％）に比べ、妊娠率が高かった。ＷＲ３例はＬＨのpulse状分泌は、有意な変化が見られなかったが、ＭＰＲ６例はＬＨ pulseのmean amplitudeが有意（Ｐ＜0.01）に低下し、頻度はあまり差がなかった。ＦＳＨ，ＰＲＬは術前・術後で特に有意な変化は見られなかった。ＬＨ－ＲＨテストではＭＰＲ６例において、３０分値のnet increaseが有意に小さくなった。〔結論〕以上より、開腹ＷＲによる卵巣の部分的切除ばかりでなく、ＭＰＲによる卵巣被膜の部分的障害により高い排卵率が得られること、並びに、その機序としては、ＷＲ同様、Gn特にＬＨのgiant pulsatilityが改善し、下垂体の反応性こう進が改善する事に起因するものと推測された。

2G-5 群　〔2G-51～2G-56〕（No.198～203）

性腺刺激ホルモンII

第2日目〔24日（火）〕13:00－13:54
厚生年金会館　会場G（加賀 2F）

座長　五十嵐　正　雄
群馬大学医学部
産科婦人科学

2G-51 (No.198)　無排卵周期症の下垂体予備能の検討
—steroid hormone と LH－RH 2 step test の関係

新潟大学医学部産科婦人科学教室　○荒川　修，織田　和哉，丸山　晋司
三宅　崇雄，佐藤　芳昭，竹内　正七

【目的】今回は我々は正常月経の排卵状態と、多嚢胞卵巣症候群（PCOS）は良く似た下垂体反応を示すが、前者は排卵に至り後者は排卵に至らないのに注目した。優位卵胞存在下とそうでない状態（無排卵周期。多嚢胞卵巣）でも同様にLH過剰分泌反応を示す病態を解明するため、無排卵周期状態の患者に対してLH-RH 2 step testを施行しそのときのsteroid hormoneを測定し、下垂体機能を分泌能と合成能に分け検討してみた。【方法】1. 対象：当科不妊内分泌外来を受診した排卵障害患者（15-33才、平均25.5±5.9）で、月経周期6－120日で施行した。患者はnormo-gonadotropic normogonadismの20例である。2. LH-RH 2 step test：採血は0, 30, 60, 90, 120,分とした。合成LH-RH 100μgを静注0, 60分採血直後に施行した。3. ホルモン測定：E1, E2, Testosterone（T）、Androstenedione(ADS)、Dehydroepiandrosterone（DHEAS）、LH、FSH、をRIAキットで測定した。4. 下垂体機能：下垂体分泌能（Δ1）は第一回投与直前と投与後30, 60分のピーク値の差とし、合成能（Δ2）は第二回投与前値60分時と90, 120分のピーク値の差とした。【結果】1. 下垂体分泌能／合成能比（Δ1／Δ2）と相関のあるのはLH基礎値（$r=0.56$, $p<0.02$），LH／FSH（$r=0.57$, $p<0.01$）のみで各種steroidとは相関関係が見いだせなかった。2. LH基礎値と相関のあるのはT値（$r=0.45$, $p<0.05$）であり、LH／FSH比と相関のあるのもT値（$r=0.44$, $p<0.05$）であった。3. 月経周期16日を過ぎると下垂体分泌能／合成能比（Δ1／Δ2）、LH基礎値が高値を示す例が増加する傾向が認められた。【考察】無排卵周期時のsteroid hormoneの特徴はE2の上昇がなく常にE1優位、Androgen系Hormon優位の状態にあり、この状態が16日以上持続するとLHの上昇がみられ、さらに分泌能が合成能より優位になる傾向がうかがえた。

2G-52 (No.199)　Buserelin と native LH-RH のゴナドトロピン放出作用の差異に関する研究

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室　○飯田　俊彦，牧野　恒久，田渕土志夫
原　利夫，飯塚　理八

〔目的〕従来よりBuserelin（〔D-Ser(tBu)〕^{6} des-Gly-NH$_2^{10}$EA）は，その構造より酵素により分解-代謝されにくいためその作用持続が長く，かつreceptorの親和性が強い事よりnative LH-RHに比べよりGonadotropin放出作用が強いとされている。今回我々は，その生物活性を比較するため，両者のヒト血中における半減期およびラット下垂体細胞を用いたGonadotropinの分泌動態の違いを比較検討した。

（方法）BuserelinとBSAを結合させ家兎に免疫し高単位の抗体を得，Buserelinのヨード化はクロラミンT法を用いBuserelinのRIAを確立した。Buserelinの標準曲線よりその測定限界は1 pg / 100 μl以下であった。正常性周期をもつ3人の女性にBuserelin 5μgを皮下注し，0', 10', 20', 30', 45', 60', 120', 180'後に採血し血中Buserelin濃度をRIAにて測定した。さらに in vitroにおける両者のGonadotropin放出の違いをみるため，ラット下垂体前葉遊離細胞培養系を用い，これにおのおの10^{-11}Mから10^{-7}Mまで容量依存的に刺激し放出されたLHをRIAにて測定した。（結論）従来の報告によればnative LH-RHのヒト体内における半減期は10数分とされている。しかるに今回のBuserelinにおけるそれは92.5minとはるかにLH-RHに比べ延長していた。さらにin vitroの実験においては，native LH-RHでは10^{-9}よりLHが上昇し始めるのに対し，Buserelinは10^{-11}Mの低濃度ですでにpeak値の80％までLHを放出せしめていた。

（考察）BuserelinはLH-RHに比べ体内における半減期が長くlong actingであり，さらに低濃度よりその生物活性を現わす事が明らかとなった。この事実は，BuserelinがLH-RHに比べよりdesensitizationを下垂体細胞に誘発しやすい事実を裏ずけるものと思われる。

2G-53 (No.200) PMSG およびhCG の増量投与によるマウスの反復過排卵誘起の検討

日本大学農獣医学部獣医生理学教室 ○大池 辰也，金山 喜一，遠藤 克
佐久間勇次

【目的】 同一個体に、性腺刺激ホルモン(GTH)を反復処理すると、処理回数の増加にともなって排卵反応の低下が認められる。このことは家畜の胚移植の実用化において大きな障害となっており、この反応低下の要因として、卵巣の疲労およびGTHに対する抗体の産生などが示唆されている。これまでに、この機序を解明する目的で種々の検討が試みられており、演者らも、この要因を解明するためにimmnoassayによる検討を試みたが、いまだその要因は明らかにされていない。今回は、反応低下の原因が、GTHに対する抗体産生によるものであろうという観点から、bioassayによるGTHの投与量について検討を試みた結果、若干の成績を得たので報告する。

【方法】 供試動物は、実験開始時に８週令のddY系の未経産マウス(SPF)を用いた。過排卵処理は、PMSG５iuを投与したのち、48時間後にhCG５iuを皮下注射し、反復処理の間隔は５日間隔とした。反復回数は１回から４回までとし、次の最終処理の際にPMSGのみを10、20、40iu増量した試験区と、PMSGを10、20、40iu、およびhCGを増量した試験区を設けて排卵反応を比較検討した。

【結果】 各試験区における排卵陽性率は60~100%であり、平均排卵数は、7.8~41.2個であった。各試験区における排卵陽性率および平均排卵数は対照群と比較して有意に改善され、とくに、PMSG10iu、hCG10iuを投与した試験区において、排卵陽性率および平均排卵数の低下を防止することが認められた。

以上のことから、反応低下の原因が、抗体産生によるものであることを示唆するとともに、同一個体に過排卵処理を反復し、生体内に抗GTHが産生されてもGTHを増量して投与することにより、ある程度は排卵陽性率および排卵数を改善できることが明らかとなった。

2G-54 (No.201) PCO 患者への pure FSH-HCG 療法

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 ○竹原 祐志，木戸 進，田辺 清男
飯塚 理八

従来、PCOのホルモン療法としてHMG-HCG療法などが行われているが、副作用としてOHSSを生じて休薬を強いられる例もある。今回我々は、HMGの代わりに pure FSHを用いてFSH-HCG療法を施行し、排卵率、妊娠率、副作用の出現について検討を加えたのでここに報告する。

対象患者は、当院産婦人科ホルモン外来通院患者で、年齢20才から38才（平均年齢27.8才）の９名の既婚女性で、過去においてclomiphen-HCG療法、HMG-HCG療法などを受けている。FSHは、150IU筋注を1回投与量として、合計20周期について治療を行った。HCGへの切り換えのタイミングは、頸管粘液0.4ml以上、シダ状結晶形成(卅)以上を基準とし、腟式プローベを用いた超音波断層法を併用して卵胞の大きさ、個数を調べた。FSHの投与回数は、4回から17回で平均9.5回であった。

排卵率は20周期中12周期で60%、妊娠率は0%、血液所見では、末梢血、総蛋白、肝機能、腎機能、血中電解質の異常所見無く、尿中電解質、pH、尿沈渣の異常も認めなかった。出現卵胞数は2個から10数個で、4~5個が多かった。10数個多発した卵胞群は、直径が約10㎜の均一な集団で、下腹痛、腹満感などの症状は無かった。血中のホルモンでは、E_2の上昇の良いものは78pg/mlから、2840pg/mlと著増するものも有り、E_2の上昇率とTの上昇率の比が大きいものが排卵をしていた。血中FSH値はFSH投与にもかかわらず大きな変動を示さなかった。また、周期が進むにつれてLHの基礎値が低下する傾向が見られた。以上より、FSH-HCG療法は、PCOの治療上OHSSをあまり出現させず、しかも、有効な排卵率を有すると考えられるが、今後の追跡が必要である。

2G-55 (No.202)　PCO 症例に対する pure FSH による排卵誘発について

横浜市立大学産婦人科　○石川　雅彦，植村　次雄，織茂　毅
飛鳥井邦雄，白須　和裕，多賀　理吉
水口　弘司

hMG（LH／FSH＝1）による排卵誘発は高率に多発排卵を誘起し，特に高LHのPCO症例でその副作用の発生が多い。そこでヒト尿FSHを純化したpure FSH（pFSH，1A75IU，LH0.11IU以下）を用い，その排卵誘発効果を検討し，併せてhMGの成績と比較した。＜方法＞対象はPCO症例7例，PCO以外の症例5例の計12例22周期で，pFSHを月経周期5日目より75～150 iu 連日投与して，BBT，CM所見，超音波所見で卵胞の発育をモニターし，各種血中ホルモンも測定した。なお，hMG投与症例は20例62周期である。＜成績＞①pFSHによる排卵誘発成績は症例別で100％（PCOで100％），周期別で72.7％(76.9％)，妊娠率16.7％（14.3％）であった。②排卵に成功したPCO症例 10周期について，同じくPCO症例のhMG投与群と比較してみると，FSH投与量21.9±8.4A（hMG群19.5±5.5），投与日数10.4±3.3日（10.2±2.8），hCG切換時のCM量0.48±0.23 ml（0.32±0.14），最大卵胞径18.1±1.8 mm（19.5±1.6）と両者間に差は認められない。しかし，hCG切換時の血中E_2値は889.7±632.3 pg／ml(2133.0±1692.6）と低く，1.000 pg／ml以上を示したものは20％（77.8％）にすぎず，卵胞径15 mm以上の卵胞数でも1.7±1.0個（3.3±1.2）と有意（$p<0.01$）に少なかった。卵巣過剰刺激症候群の発生はhMG投与群で25％にみられたが，pFSH投与では認められなかった。③PCO症例ではpFSH療法前のLH／FSHは3.99±0.57であったが，治療中は0.94±0.47（$p<0.05$）と有意に低下した。＜まとめ＞①LH／FSHが異なるpFSHとhMGとで卵胞発育に要するFSH量に差が認められなかった。②pFSH療法ではhMG療法に比して少数の卵胞が発育し，E_2産生も抑制され，正常排卵周期に近いパターンを示した。③pFSH療法は副作用も少なく，PCO症例に有用な治療法といえる。

2G-56 (No.203)　無排卵症患者に対する pure FSH 療法の検討

徳島大学医学部産科婦人科学教室　○苛原　稔，植田　敏弘，漆川　敬治
安井　敏之，東　敬次郎，青野　敏博

〔目的〕現在，無排卵症患者に対する排卵誘発法の一つとして，HMG 療法が広く行われ効果を上げているが，HMG 製剤は FSH のみでなく相当量の LH も含有しているために，有効な卵胞発育に多量を必要とする症例があったり，副作用として多発排卵や多胎妊娠，さらには卵巣過剰刺激症状(OHSS)の頻度が高いなど，投与上の問題点も多い。最近，HMG 製剤より特異的に LH 成分を除去した pure FSH 製剤が開発されたので，無排卵症患者に対し pure FSH 療法を行い，その有用性を検討した。〔対象と方法〕対象は当科不妊症外来に通院中の無排卵症患者8例（年齢22－36歳）で，内訳は多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）4例，第二度無月経（Am. 2°）4例であった。8例のうち，3例は HMG 投与でも無排卵であり，4例は HMG 投与で OHSS を起こした症例であった。これらの症例に対し，月経第4－6日目より pure FSH 単独投与を開始した。投与量は原則として PCOS では75単位，Am. 2°は150単位とし，卵胞発育の状態により適宜増量した。超音波卵胞計測等で卵胞の成熟を認めた後 hCG を投与した。また投与期間中は，各種ホルモン測定，超音波断層法，頸管粘液検査等を行い経過観察し，さらに hCG 投与後は排卵の確認，OHSS 等の副作用の有無を検討した。〔結果〕pure FSH 療法を行った8症例14周期における排卵率は，78.6％（11／14）であり，疾患別ではPCOSで71.4％（5／7），Am. 2°で85.7％（6／7）と高い排卵誘発率を示した。排卵のあった11周期における平均成熟卵胞数は2.7（1－6）個であった。一方副作用としてOHSSを起こしたのは1周期（9.0％）のみで，その他マイナートラブルとして腹部膨満感，頭痛が各々1例にみられた。〔考察〕pure FSH の臨床検討により，その高い排卵誘発率および低い副作用出現頻度がわかり，無排卵症患者の治療に有用であることが示唆された。

収　支　計　算　書

（一　般　会　計）

（昭和61年４月１日から昭和62年３月31日まで）

１）収　入　の　部

（単位：円）

勘定科目			決算額	予算額	増減(△)
大科目	中科目	小科目			
Ⅰ　基本財産運用収入			**296,000**	**300,000**	**▲　4,000**
	基本財産利息収入	利息	296,000	300,000	△　4,000
Ⅱ　事業収入			**2,355,400**	**2,300,000**	**55,400**
	機関誌購読料収入	購読料	973,000	900,000	73,000
	機関誌広告料収入	広告料	1,382,400	1,400,000	△　17,600
Ⅲ　会費収入			**24,922,000**	**22,420,000**	**2,502,000**
	正会員会費収入	正会員会費	23,322,000	20,920,000	2,402,000
	賛助会員会費収入	賛助会員会費	1,600,000	1,500,000	100,000
Ⅳ　助成金収入			**200,000**	**200,000**	**0**
	日本医学会助成金収入	医学会助成金	200,000	200,000	0
Ⅴ　負担金収入			**5,442,575**	**4,000,000**	**1,442,575**
	負担金収入	特別掲載料	5,442,575	4,000,000	1,442,575
Ⅵ　雑収入			**4,106,698**	**2,450,000**	**1,656,698**
	受取利息	利息	3,194,698	1,900,000	1,294,698
	雑収入	雑収入	912,000	550,000	362,000
Ⅶ　積立預金取崩収入			**3,000,000**	**3,000,000**	**0**
	諸事業積立金取崩収入	諸事業積立金取崩	0	0	0
	名簿積立金取崩収入	名簿積立金取崩	3,000,000	3,000,000	0
Ⅷ　前期繰越収支差額			**9,920,967**	**9,920,967**	**0**
	前期繰越収支差額	前期繰越金	9,920,967	9,920,967	0
収入合計			**50,243,640**	**44,590,967**	**5,652,673**

注：年度内収入（Ⅰ～Ⅶ）61年度決算額　40,322,673円
61年度予算額　34,670,000円

会費収入の内訳

(1)　正会員会費　計23,322,000円
61年度会費　18,314,000円（2,292人分、会員数2,910人、徴収率約78％）
過年度会費　5,008,000円
60年度会費　3,224,000円（403人、60年度未納者710人、徴収率約56％）
59年度以前会費　1,784,000円（223人）

(2)　賛助会員会費　計　1,600,000円（１口　100,000円）
7.5口　1社　（日本シエリング）　750,000円
1口　8社　（第一製薬、帝国臓器、塩野義、山之内、サンド薬品、藤澤薬品、三共、日本オルガノン）
800,000円
0.5口　1社　（エーザイ）　50,000円

2）支出の部　　（単位：円）

勘定科目 大科目	中科目	小科目	決算額	予算額	増減(△)
Ⅰ 事業費			20,601,105	22,310,000	△1,708,895
	総会委託費		1,435,020	1,600,000	△ 164,980
		総会補助費	1,000,000	1,000,000	0
		総会諸経費	435,020	600,000	△ 164,980
		30周年記念事業費	0	0	0
	機関誌発行費		13,701,035	14,350,000	△ 648,965
		印刷費	12,099,115	12,500,000	△ 400,885
		発送費	1,451,920	1,700,000	△ 248,080
		編集費	150,000	150,000	0
	負担費		119,300	150,000	△ 30,700
		Ⅰ.F.F.S会費	119,300	150,000	△ 30,700
	助成金支出		440,400	460,000	△ 19,600
		支部運営費	440,400	460,000	△ 19,600
	会議費		1,000,980	1,200,000	△ 199,020
		委員会経費	1,000,980	1,200,000	△ 199,020
	名簿作製費		2,953,370	3,000,000	△ 46,630
		名簿作成費	2,953,370	3,000,000	△ 46,630
	渉外費		500,000	1,000,000	△ 500,000
		渉外費	500,000	1,000,000	△ 500,000
	雑費		451,000	550,000	△ 99,000
		雑費	451,000	550,000	△ 99,000
Ⅱ 管理費			6,033,487	6,438,000	△ 404,513
	臨時雇賃金		252,000	300,000	△ 48,000
		臨時雇賃金	252,000	300,000	△ 48,000
	福利厚生費		0	0	0
		福利厚生費	0	0	0
	器具備品費		0	50,000	△ 50,000
		器具備品費	0	50,000	△ 50,000
	委託費		4,250,000	4,250,000	0
		委託費	4,250,000	4,250,000	0
	貸借料		263,000	228,000	35,000
		器具貸借料	263,000	228,000	35,000
	旅費交通費		179,600	200,000	△ 20,400
		旅費交通費	179,600	200,000	△ 20,400
	通信運搬費		579,976	600,000	△ 20,024
		通信費	579,976	600,000	△ 20,024
	印刷費		44,000	100,000	△ 56,000
		印刷費	44,000	100,000	△ 56,000
	消耗品費		234,796	250,000	△ 15,204
		消耗品費	234,796	250,000	△ 15,204
	修繕費		0	0	0
		修繕費	0	0	0
	会議費		38,115	50,000	△ 11,885
		会議費	38,115	50,000	△ 11,885
	諸謝金		150,000	150,000	0
		会計指導費	150,000	150,000	0
	租税公課		0	0	0
		公租公課	0	0	0
	慶弔費		20,000	60,000	△ 40,000
		慶弔費	20,000	60,000	△ 40,000
	雑費		22,000	200,000	△ 178,000
		雑費	22,000	200,000	△ 178,000
Ⅲ 積立預金支出			11,000,000	11,000,000	0
	諸事業積立預金支出	諸事業積立金	0	0	0
	名簿作成積立預金支出	名簿作製 〃	1,000,000	1,000,000	0
	運営基金積立預金支出	運営基金 〃	10,000,000	10,000,000	0
Ⅳ 次期繰越収支差額			12,609,048	4,842,967	7,766,081
	次期繰越収支差額	当期予備費	0	4,842,967	△4,842,967
		当期余剰金	12,609,048	0	12,609,048
支出合計			50,243,640	44,590,967	5,652,673

注：年度内支出（Ⅰ＋Ⅱ＋Ⅲ）　61年度決算額　37,634,592円　61年度予算額　39,748,000円

貸借対照表

（一般会計）

昭和62年３月31日

1. 資産の部

（単位：円）

勘定科目 大科目	勘定科目 中科目	金額	金額
流動資産	現金	118,348	
	当座預金	6,626	
	普通預金	2,560,110	
	郵便振替	851,282	
	定期預金	9,811,600	
	中期国債ファンド	0	
	仮払金	0	
流動資産合計 (A)			13,347,966
有形固定資産	什器備品	667,300	
有形固定資産合計 (B)		667,300	
その他の固定資産	電話加入権	83,643	
	基本財産貸付信託預金	5,000,000	
	諸事業積立預金	9,019,000	
	名簿作製積立預金	2,000,000	
	運営基金積立預金	38,000,000	
その他の固定資産合計 (C)		54,102,643	
固定資産合計 (D) = (B) + (C)			54,769,943
資産合計			68,117,909

2. 負債の部

（単位：円）

勘定科目 大科目	勘定科目 中科目	金額	金額
流動負債	前受会費	650,400	
	預り金	88,518	
流動負債合計 (F)			738,918
固定負債			
固定負債合計 (G)			0
負債合計 (H) = (F) + (G)			738,918

3. 正味財産の部

（単位：円）

勘定科目 大科目	勘定科目 中科目	金額	金額
基本金	基本金	5,000,000	
基本金計			5,000,000
剰余金	次期繰越収支差額	12,609,048	
	次期繰越増減差額	49,769,943	
剰余金合計			62,378,991
正味財産合計 (I)			67,378,991
負債および正味財産合計 (J) = (H) + (I)			68,117,909

財　産　目　録

（一　般　会　計）

昭和62年３月31日

（単位：円）

（資　産　の　部）		
Ⅰ　流　動　資　産		
1. 現　金　・　預　金		
(1) 現　　金：現金手許保有高	118,348	
(2) 当　座　預　金：三和銀行　四谷支店	6,626	
(3) 普　通　預　金：三和銀行　日本橋支店	2,560,110	
(4) 振　替　預　金：東京貯金局	851,282	
(5) 定　期　預　金：三和銀行　日本橋支店	9,811,600	
(6) 中期国際ファンド：内外証券渋谷支店	0	
2. 仮　払　金	0	
流　動　資　産　合　計		13,347,966
Ⅱ　固　定　資　産		
1. 什　器　備　品：英文タイプライター	189,700	
冷蔵庫　日立R・206TL	79,600	
宛名印刷機	398,000	
2. 電　話　加　入　権：１本	83,643	
3. 諸事業積立預金：三和銀行　日本橋支店	9,019,000	
4. 名簿作製積立預金：三和銀行　日本橋支店	2,000,000	
5. 運営基金積立預金：三和銀行　日本橋支店	38,000,000	
6. 基本財産引当貸付信託預金：東洋信託銀行　新宿支店	5,000,000	
固　定　資　産　合　計		54,769,943
資　　産　　合　　計		**68,117,909**
（負　債　の　部）		
Ⅰ　流　動　負　債		
1. 預　　り　　金		
(1) 職員に対する源泉所得税及び社会保険料	88,518	
(2) 関東支部運営費	0	
2. 前　　受　　金		
前受会費、その他	650,400	
Ⅱ　固　定　負　債	0	
負　　債　　合　　計		**738,918**
正　　味　　財　　産		**67,378,991**

引当繰入資金増減明細表

（昭和61年４月１日から昭和62年３月31日まで）

（単位：円）

勘定科目	摘要	期首在高	増加	減少	期末残高	摘要
Ⅰ 引当資金						
1. 諸事業積立金	定期預金	9,019,000	0	0	9,019,000	
2. 名簿作成積立金	定期預金	4,000,000	1,000,000	3,000,000	2,000,000	減少額は名簿作成 増加額は本年度の積立金
3. 運営基金積立金	定期預金	28,000,000	10,000,000	0	38,000,000	増加額は本年度の積立金
Ⅱ 固定資産等						
	器具備品	667,300	0	0	667,300	
	電話加入権	83,643	0	0	83,643	

収支計算書

（林基金特別会計）

（昭和61年４月１日から昭和62年３月31日まで）

1）収入の部

（単位：円）

勘定科目		決算額	予算額	増減
大科目	中科目			
Ⅰ 基本財産運用収入	基本財産利息	58,991	70,000	△ 11,009
Ⅱ 前期繰越収支差額	前期繰越金	125,229	125,229	0
収入合計		184,220	195,229	△ 11,009

2）支出の部

（単位：円）

勘定科目		決算額	予算額	増減
大科目	中科目			
Ⅰ 事業費	記念品費	66,000	70,000	△ 4,000
Ⅱ 次期繰越収支差額	次期繰越収支差額	118,220	125,229	△ 7,009
支出合計		184,220	195,229	△ 11,009

貸借対照表

（林基金特別会計）

昭和62年３月31日

1. 資産の部

（単位：円）

勘定科目		金額	
大科目	中科目		
流動資産	普通預金	118,220	
流動資産合計 (A)			118,220
固定資産	基本財産信託預金	1,000,000	
固定資産合計 (B)			1,000,000
資産合計 (C) = (A) + (B)			1,118,220

2. 負債の部

（単位：円）

勘定科目		金額	
大科目	中科目		
負債合計 (D)			0

3. 正味財産の部

（単位：円）

勘定科目		金額	
大科目	中科目		
基本金	基本金	1,000,000	
剰余金	次期繰越収支差額	118,220	
正味財産合計 (E)			1,118,220
負債および正味財産合計 (F) = (D) + (E)			1,118,220

財　産　目　録

（林基金特別会計）

昭和62年３月31日

（単位：円）

（資　産　の　部）		
Ⅰ　流　動　資　産		
普　通　預　金：三和銀行　四谷支店	118,220	
Ⅱ　固　定　資　産		
信　託　預　金：三菱信託銀行　新宿支店	1,000,000	
資　産　合　計		1,118,220
（負　債　の　部）		
負　債　合　計		0
正　味　財　産		1,118,220

以上の通りであります。

昭和62年5月　2日

社団法人 日本不妊学会

理事長　石神　襄次

本収支計算書、貸借対照表および経理状態を監査した結果正確なることを認めます。

監　事　高嶺　浩

監　事　坂元正一

監　事　黒田一秀

予　算　書

（一　般　会　計）

（昭和62年４月１日から昭和63年３月31日まで）

1. 収　入　の　部

（単位：円）

勘定科目 大科目	勘定科目 中科目	予算額	前年度予算額	増減（△）
Ⅰ 基本財産運用収入		**250,000**	**300,000**	**△ 50,000**
	基本財産利息	250,000	300,000	△ 50,000
Ⅱ 事業収入		**2,200,000**	**2,300,000**	**△ 100,000**
	機関誌購読料	900,000	900,000	0
	機関誌広告料	1,300,000	1,400,000	△ 100,000
Ⅲ 会費収入		**22,322,000**	**22,420,000**	**△ 98,000**
	正会員会費	21,072,000	20,920,000	152,000
	賛助会員会費	1,250,000	1,500,000	△ 250,000
Ⅳ 助成金収入		**100,000**	**200,000**	**△ 100,000**
	日本医学会助成金	100,000	200,000	△ 100,000
Ⅴ 負担金収入		**4,000,000**	**4,000,000**	**0**
	機関誌掲載負担金	4,000,000	4,000,000	
Ⅵ 雑収入		**2,050,000**	**2,450,000**	**△ 400,000**
	受取利息	2,000,000	1,900,000	100,000
	雑収入	50,000	550,000	△ 500,000
Ⅶ 積立預金取崩収入		**0**	**3,000,000**	**△ 3,000,000**
	名簿作成積立金取崩	0	3,000,000	△ 3,000,000
Ⅷ 前期繰越収支差額		**12,609,048**	**9,920,967**	**2,688,081**
	前期繰越金	12,609,048	9,920,967	2,688,081
収入合計		**43,531,048**	**44,590,967**	**△ 1,059,919**

注：年度内収入（Ⅰ～Ⅶ）　62年度予算額　30,922,000円
61年度予算額　34,670,000円
61年度決算額　40,322,673円

会費収入の内訳

(1) 正会員会費　計21,072,000円
62年度会費　8,000円×2,310人＝18,480,000円（会員数2,889人、徴収率約80％）
過年度会費
61年度会費　8,000円×234人＝1,872,000円（未納者618人、徴収率約38％）
60年度以前会費　720,000円（90人分）

(2) 賛助会員会費　計1,250,000円（1口　100,000円）
5口　1社　（日本シエリング）　500,000円
1口　7社　（第一製薬、帝国臓器、塩野義、サンド薬品、山之内、藤澤薬品、三共）
700,000円
0.5口　1社　（エーザイ）　50,000円

2. 支 出 の 部

（単位：円）

勘定科目 大科目	勘定科目 中科目	予算額	前年度予算額	増減（△）
Ⅰ 事業費		**20,784,400**	**22,310,000**	**▲ 1,525,600**
	総会補助金	1,000,000	1,000,000	0
	総会諸経費	600,000	600,000	0
	機関誌印刷費	13,000,000	12,500,000	500,000
	機関誌発送費	1,700,000	1,700,000	0
	機関誌編集費	150,000	150,000	0
	I．F．F．S 会費	150,000	150,000	0
	支部運営費	934,400	460,000	474,400
	会議費	1,200,000	1,200,000	0
	名簿作成費	0	3,000,000	△ 3,000,000
	渉外費	1,500,000	1,000,000	500,000
	雑費	550,000	550,000	0
Ⅱ 管理費		**6,310,000**	**6,438,000**	**△ 128,000**
	委託費	4,250,000	4,250,000	0
	臨時雇賃費	300,000	300,000	0
	器具備品費	50,000	50,000	0
	賃借料	0	228,000	△ 228,000
	旅費交通費	300,000	200,000	100,000
	通信運搬費	600,000	600,000	0
	印刷費	100,000	100,000	0
	消耗品費	250,000	250,000	0
	会議費	50,000	50,000	0
	諸謝金	150,000	150,000	0
	慶弔費	60,000	60,000	0
	雑費	200,000	200,000	0
Ⅲ 積立預金支出		**11,000,000**	**11,000,000**	**0**
	諸事業積立金	0	0	0
	名簿作製積立金	1,000,000	1,000,000	0
	運営基金積立金	10,000,000	10,000,000	0
Ⅳ 予備費		**5,436,648**	**4,842,967**	**593,681**
	予備費	5,436,648	4,842,967	593,681
支出合計		**43,531,048**	**44,590,967**	**▲ 1,059,919**

注：年度内支出（Ⅰ＋Ⅱ＋Ⅲ）　62年度予算額　38,094,400円
61年度予算額　39,748,000円
61年度決算額　37,634,592円

予　算　書

（林基金特別会計）

（昭和62年４月１日から昭和63年３月31日まで）

1. 収入の部　　（単位：円）

勘定科目		予算額	前年度予算額	増減
大科目	中科目			
Ⅰ 基本財産運用収入	基本財産利息	50,000	70,000	△ 20,000
Ⅱ 前期繰越収支差額	前期繰越金	118,220	125,229	△ 7,009
収入合計		168,220	195,229	△ 27,009

2. 支出の部　　（単位：円）

勘定科目		予算額	前年度予算額	増減
大科目	中科目			
Ⅰ 事業費	記念品費	70,000	70,000	0
Ⅱ 予備費	予備費	98,220	125,229	△ 27,009
支出合計		168,220	195,229	△ 27,009

予算書総括表

（昭和62年４月１日から昭和63年３月31日まで）

1. 収入の部　　（単位：円）

科目	合計	一般会計	林基金特別会計
基本財産運用収入	300,000	250,000	50,000
事業収入	2,200,000	2,200,000	0
会費収入	22,322,000	22,322,000	0
助成金収入	100,000	100,000	0
負担金収入	4,000,000	4,000,000	0
雑収入	2,050,000	2,050,000	0
前期繰越収支差額	12,727,268	12,609,048	118,220
合計	43,699,268	43,531,048	168,220

2. 支出の部　　（単位：円）

科目	合計	一般会計	林基金特別会計
事業費	20,854,400	20,784,400	70,000
管理費	6,310,000	6,310,000	0
積立預金支出	11,000,000	11,000,000	0
予備費	5,534,868	5,436,648	98,220
合計	43,699,268	43,531,048	168,220

お 知 ら せ

VIth World Congress on Human Reproduction

下記の要領で開催されます．奮つて御参加下さい．

会　　期：昭和62年10月25日（日）～30日（金）

会　　場：笹川記念会館　　東京都港区三田 3-12-12

会　　長：飯 塚 理 八（慶応義塾大学教授）

参 加 費：正 会 員　60,000円
同 伴 者　30,000円
student　20,000円

主なる foreign guests（100名）：

L. Mastroianni (U.S.A.), H. Jones (U.S.A.), E. E. Wallach (U.S.A.),
D. Hanahan (U.S.A.), N. Gleicher (U.S.A.), D. M. de Kretser (Australia),
J. Zander (W. Germany), K. Semm (W. Germany), L. Mettler (W. Germany),
W. B. Schill (W. Germany), M. Seppälä (Finland), R. Eliasson (Sweden) など

学術プログラム：プレナリーレクチャー　21
シンポジウム　17
ワーク・ショップ　12
一般演題　約 320

学 会 事 務 局：(株) コンベックス
〒106 東京都港区麻布台 1-10-5　セントラル共立ビル
TEL. 03 (589) 3355

学会当日の参加受付致しますので是非ご出席下さい．

第５回 日本受精着床学会学術集会ならびに京都ヒト体外受精国際シンポジウムの御案内

＜１＞ 第５回日本受精着床学会学術集会

会　　期：昭和62年11月１日，（日），２日（月）

会　　期：国立京都国際会館（Kyoto International Conference Hall）
〒606　京都市左京区松ケ崎宝ケ池（TEL. 075-791-3111）

招 請 講 演：1.　東京大学医学部産婦人科　　水野　正彦 教授
「着床の機序をめぐつて」
2.　京都大学農学部　　入谷　　明 教授
「哺乳動物における体外受精・初期胚の顕微操作」

シンポジウム：1.　生殖生物学における最近の進歩
2.　日本における GIFT 法の現況とその周辺

学術集会参加費：（京都ヒト体外受精国際シンポジウム参加費を含む）　10,000円

懇親会参加費：7.000円

＜２＞ 京都ヒト体外受精国際シンポジウム

会　　期：昭和62年11月１日（日）

会　　場：国立京都国際会館（Kyoto International Conference Hall）

演　　者：G. Hodgen, L. Hamberger, M. Seppälä, A.H. DeCherney, A.O. Trounson, R.H. Asch, J.H. Schenker, L. Mettler, (M. Plachot), V. Gomel

以上のように開催いたします．多数の御参加をお待ちしております．

第５回日本受精着床学会　会長
京都ヒト体外受精国際シンポジウム組織委員長　森　　崇英

連絡先　〒606　京都市左京区聖護院川原町54番地
京都大学医学部婦人科学産科学教室内
第５回日本受精着床学会事務局
（TEL. 075-751-3284）

お 知 ら せ

"NEW HORIZONS IN SPERM CELL RESEARCH" の

会員特別頒布について

昭和61年8月25日から4日間，富士吉田市で本会後援の下に "5 th International Symposium on Spermatology" が開催されました．その際，企画されたモノグラフ "New Horizons in Sperm Cell Research"（毛利秀雄編，560頁，学会出版センター/Gordon and Breach Science Publishers 刊）が近く出版されますが，本会会員には，定価13,000円を特別価格10,500円（送料共）で頒布できることになりましたので，御案内いたします．

主な内容：Spermatogenesis, Maturation, and Capacitation
Evaluation and Control of Fertility
Sperm Metabolism and Motility
Sperm-egg Interactions
Evolutionary Aspects of Sperm
Male Contraception
X- and Y-bearing Sperm

申 込 先：（財）日本学会事務センター事業部
〒113　東京都文京区本郷6-16-3　幸伸ビル2階
TEL 03-817-5811

第32回日本不妊学会総会および学術講演会ご参加の皆様へ

第32回日本不妊学会総会・学術講演会への皆様のご参加を心よりお慶び申し上げます．日本不妊学会事務局では，本講演会ご出席の皆様のご便宜をおはかりするため，宿泊，航空券のお世話をさせていただくことになりました．

期間中は，観光シーズン中でもありますので，お早めにお申込くださいますようお願い申し上げます．

1. 航空券のご案内

区　間	11／22(日)	11／23(月)	11／23(月)	11／24(火)	—往復—	
	往　路 設定便時間帯		復　路 設定便時間帯		特別運賃	普通運賃
東京←→小松	18：30 〜 19：30	08：00 〜 10：00	18：00 〜 19：30	16：00 〜 19‥30	26,500	28,260

(注) 各便とも満員になり次第，締切らせていただきます．また，上記設定便以外のご予約の場合は，一カ月前の個人予約となり希望便が満員となることがありますので予めご了承下さい．又，東京以外の空港からご出発の場合，同一便に15名以上のご予約がいただければ，団体特別運賃が適用になりますので学会事務局へお問い合わせ下さい．

2. 宿泊のご案内

(1) 宿泊料金（1室1泊税金，サービス料を含みます）

ランク	予定ホテル名	ルームタイプ	料　金
A	金沢ニューグランド 金沢東急ホテル 金沢スカイホテル	シングル	10,000
		ツイン	15,000
B	ホテル坂金沢 ホテルニュー金沢 金沢プリンスホテル 金沢ステーションホテル 金沢サンシャインホテル ニューグランドイン金沢	シングル	6,500
		ツイン	10,000

3. お申込締切日：昭和62年10月31日（土）

4. お申込み・お問い合わせ先

(社)日本不妊学会事務局 ＜(株) アイシーエス企画：旧国際会議事務局＞
〒103 東京都中央区日本橋 2-14-9 加商ビル2F
TEL 03-272-7077
担　当：近藤，黒島

※お電話をいただき次第，折返し申込用紙兼用振替用紙をお送り致します．

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原著，総説，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，原則として刷り上り6ページ以内とし，超過は4ページ（計10ページ）までを認める．超過ページならびに特に費用を要する図，表，写真は実費を著者負担とする．

4．原著，総説，論説，臨床報告などは必ず，400字以内の和文抄録ならびに，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．

5．図表ならびに写真は稿末に一括してまとめ，符号を記入し，かつ本文中に挿入すべき位置を明示する．

6．記述は和文または欧文とし，和文は横書き，口語体，平がなを用い，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：ページ数，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ページ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)：ページ数，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カ年間のわが教室における外来不妊患者の統計的観察，日不妊誌，4：13，1956

b．単行本の場合

著者名：題名，巻数：ページ数，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．同一著者による論文の掲載は同一号に1編のみとする．

10．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．

11．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する．

12．特別掲載を希望する論文は，受付順序によらず，速やかに掲載される．この場合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．

13．掲載原稿に対しては，別冊30部を贈呈する．これ以上を必要とする場合は，原稿に別刷総部数を朱記する．なお，30部を越す分についての実費は著者負担とする．

14．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　事務所とする．

編集会議からのお知らせ

原稿用紙はB5判横書き400字詰のものを使用し，組版に差支えないよう清書して下さい．ワープロを使用しても結構です．（昭和61年9月）

編集委員

飯塚理八（委員長）

味香勝也　百目鬼郁男　穂坂正彦
石島芳郎　小林俊文　百瀬和夫
佐久間勇次　和久正良

EDITORIAL BOARD

Rihachi IIZUKA (Editor-in-Chief)

Katsuya AJIKA　Ikuo DOMEKI　Masahiko HOSAKA
Yoshiro ISHIJIMA　Toshihumi KOBAYASHI　Kazuo MOMOSE
Yuzi SAKUMA　Masayoshi WAKU

事務局からのお知らせ

日本不妊学会の業務委託をしている（株）国際会議事務局の社名が（株）アイシーエス企画と変わりました．従つて日本不妊学会事務局の住所は下記のとうりになります．

社団法人　日本不妊学会
〒103　東京都中央区日本橋2-14-9
加商ビル　（株）アイシーエス企画内
(Tel. 03-272-7077)

日本不妊学会雑誌　32巻4号

昭和62年9月25日　印刷
昭和62年10月1日　発行

編集兼発行者　飯塚理八
印刷者　菊池達長
東京都品川区上大崎3—12—15
印刷所　一ツ橋印刷株式会社
東京都品川区上大崎3—12—15
発行所　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