

Japanese Journal of Fertility and Sterility
日本不妊学会雑誌

Vol. 41 No. 4 October 1996
第41巻 第4号 平成8年10月1日

第42回日本不妊学会総会および学術講演会 (第1回予告)

下記により第42回日本不妊学会総会および学術講演会を開催いたしますので多数の方々がご参加下さいますようお願い申し上げます。

期 日：平成9年11月12日(水) 理事会，幹事会
13日(木) 学術講演会，評議会，総会，総懇親会
14日(金) 学術講演会

会 場：京王プラザホテル
〒160 東京都新宿区西新宿2-2-1
TEL：03-3344-0111

演題募集要項，その他詳細につきましては次号(42巻1号，平成9年1月発行)に予告いたします。一般演題の締切りは平成9年5月末頃の予定です。

第42回日本不妊学会会長
白 井 將 文

連絡先：〒143 東京都大田区大森西6-11-1
東邦大学医学部泌尿器科学教室内
第42回日本不妊学会事務局
TEL：03-3762-4151 FAX：03-3768-8817

日本不妊学会雑誌

第41巻 第4号

平成8年10月1日

—目 次—

原 著

- 子宮内膜症におけるCA125の診断の有用性についての検討 沼崎・他 1
- 逆行性射精症例における精子回収法の改良および精子凍結保存法の応用 (英文) 石川・他 7
- 本邦の先天性精管欠損症と嚢胞性線維症の原因である
 Δ F508との関連についての研究 吉田・他 12
- 唾液中プロゲステロン測定による黄体機能評価の検討 KY9301研究会 18
- びまん性過誤腫性肺脈管平滑筋腫症の1例に対する
 GnRH-agonist剤の使用経験 (英文) 吉田・他 28
- Glass Wool Filtration 精液調整におけるReactive Oxygen Speciesの除去効果について 市川・他 34
- 第41回日本不妊学会学術講演会抄録 39

Japanese Journal of Fertility and Sterility

(Vol. 41, No. 4, 1996)

Japan Society of Fertility and Sterility

CONTENTS

Originals

- A Study on Usefulness of Serum CA125 as a Diagnostic Marker of Endometriosis
..... *R. Numazaki, T. Uemura, H. Yamaguchi,*
M. Endo, Y. Kondo,
H. Hori & H. Minaguchi 1
- Successful Pregnancies Using Improved Method of Sperm Recovery
from Bladder and Cryopreservation in 2 Cases of Retrograde Ejaculation
..... *H. Ishikawa, M. Ohashi, K. Hayakawa,*
M. Hata, S. Kaneko & T. Oda 7
- A Study on the Relationship between Japanese Congenital Absence
of the Vas Deferens and Δ F508, a Factor Responsible for Cystic Fibrosis
..... *A. Yoshida, K. Miura, M. Shirai,*
Y. Araki & M. Motoyama 12
- Measurements of Salivary Progesterone as an Index for Luteal Function
..... *KY9301 Group Study (H. Minaguchi, T. Uemura,*
M. Taga, Y. Kondo, M. Ishikawa,
K. Tamate, Y. Takaoka, K. Sengoku,
Y. Taketani, O. Tsutsumi, Y. Oosuga,
H. Okada, H. Honjo, M. Mochizuki & T. Maruo) 18
- Utilization of Gonadotropin-Releasing-Hormone Agonist in a Patient
with Diffuse Pulmonary Hamarto-Angio-Myomatosis *K. Yoshida, M. Seki,*
M. Kashimura & M. Kodate 28
- Glass Wool Filtration Technique to Reduce Reactive Oxygen Species
in Human Seminal Plasma *T. Ichikawa, M. Akiyama, T. Oeda,*
H. Akiyama, H. Ozawa, A. Nagai,
H. Ohmori, R. Henkel & W-B. Schill 34
- Abstracts 「41th Annual meeting on Japan Society of Fertility and Sterility」 63

子宮内膜症におけるCA125の診断の有用性についての検討

A Study on Usefulness of Serum CA125 as a Diagnostic Marker of Endometriosis

横浜市立大学医学部産婦人科学教室

沼崎 令子

Reiko NUMAZAKI

遠藤 方哉

Masaya ENDO

植村 次雄

Tsuguo UEMURA

近藤 芳仁

Yoshihito KONDO

水口 弘司

Hiroshi MINAGUCHI

山口 肇

Hajime YAMAGUCHI

堀 裕雅

Hiromasa HORI

Department of Obstetrics and Gynecology

Yokohama City University School of Medicine, Yokohama 236, Japan

血中CA125値の子宮内膜症マーカーとしての有用性については、最近むしろ否定的な意見が多い。本研究では臨床症状や手術所見と血中CA125値を比較検討し、高度のダグラス窩硬結やチョコレート嚢胞のある深在性子宮内膜症の病態を反映しているか、また診断のマーカーとして有用かどうかについて検討した。

r-AFS分類ではstageの進行にともないCA125値が上昇する傾向を認めた。薬物療法では、治療開始1か月でCA125値はE₂とともに抑制されたが、治療終了後はE₂の上昇とともにCA125は上昇した。CA125値はチョコレート嚢胞の増大にともない上昇傾向を示した。深在性子宮内膜症では月経痛が強い傾向がみられ、月経痛の強い症例は血中CA125が有意に高値であった。血中CA125は深在性子宮内膜症では、腹膜病変や表在性癒着など浅在性子宮内膜症に対して有意に高値を示した。これに対し腹水中のCA125値はむしろ浅在性子宮内膜症で高値であった。

以上より、血中CA125値は深在性子宮内膜症に対してその病態を反映しており、補助診断として有用であると考えられた。

キーワード：深在性子宮内膜症 (Deeply infiltrating endometriosis), CA125

(Jpn. J. Fertil. Steril., 41 (4), 359 - 364, 1996)

緒 言

子宮内膜症は頻度の高い婦人科疾患であり不妊の原因ともなるが、薬物療法の進歩にともないその適切な診断が要求される。診断方法として一般的には、問診、内診、直腸診、超音波検査、近年では腹腔鏡検査、MRI検査が行われる。腫瘍マーカーのひとつであるCA125が子宮内膜症の診断に有用なことは以前より報告されているが、すべての症例において陽性を示すわけではなく、最近では有用性を否定する報告も少なくない^{1,2,3)}。今回、我々は血中CA125値

について、子宮内膜症進行度別の血中CA125値、治療にともなう血中CA125値の変動、チョコレート嚢胞の大きさとの関係、MRIによる子宮内膜症診断との関連について調べ、さらに嚢胞液中、腹水中のCA125値についても測定し、血中CA125値の上昇する病態と血中CA125の診断的有用性を検討したので報告する。

研究方法

1992年1月から1995年6月までの間に横浜市立大学医学部附属病院産婦人科で、子宮内膜症の診断に

て腹腔鏡もしくは開腹術を行った70例を研究対象とした。子宮内膜症70例のうち不妊を主訴とするものは24例であった。血中CA125値の測定はセントコアCA125 II IRMAキット(株)エスアールエルを用い、カットオフ値は35 U/mlとした。症例はr-AFS分類にてStage I群6例、II群3例、III群30例、IV群31例であり、Beecham分類においてはStage I群5例、II群16例、III群38例、IV群11例であった。超音波検査によりチョコレート嚢胞の最大嚢胞径を測定し、このうち28例についてはMRI検査も施行した。また一部の症例で、血中CA125値とともに腹水中、嚢胞中それぞれのCA125値を測定した。この他にKoninckxの基準⁴⁾に従い、組織に深く浸潤している子宮内膜症病変、具体的には内診にてダグラス窩に硬結を触れるものとチョコレート嚢胞の2つを深在性子宮内膜症、その他のブルーベリースポットなどの腹膜病変や表在性癒着をとまう子宮内膜症を浅在性子宮内膜症とし、それらの血中および腹水中CA125値を測定した。また、本学および関連施設で、開腹術もしくは腹腔鏡にて子宮内膜症と診断され、r-AFS分類でIII、IV期の症例あわせて33例について酢酸リユープロレリン徐放性注射剤1.88 mg/1M、または3.75 mg/1Mで6か月間の薬物療法を行い、薬物投与中の6か月間と投与終了2か月後の血中CA125値、血中E₂値を測定した。酢酸リユープロレリン徐放性注射剤1.88 mg/1M投与した23例については治療終了後の月経痛の改善度、他覚所見としてダグラス窩硬結、子宮の可動性制限の改善度、排卵の回復日数についても検討した。

なお、データはMean ± S.E.で示し、有意差の検定はOne-way Factorial ANOVA and Multiple Comparison testsにて行い、2群間の比較のみUnpaired t-testを用いて行った。

研究結果

1) 子宮内膜症のstageによる比較

検討した70例の血中CA125の平均値は125.3 ± 21.9 U/mlであり、最高値は830 U/mlであった。血中CA125値が35 U/ml以上を陽性として以下の検討を行った。r-AFS分類のstage別の血中CA125平均値は図1に示すとおり、stage IのCA125値は34.0 ± 5.9 U/ml、stage IIは47.0 ± 20.8 U/ml、stage IIIは92.1 ± 28.4 U/ml、stage IVは182.7 ± 39.0 U/mlとstageの進行にともなって血中CA125値が上昇する傾向を認め、それぞれの陽性率もstageが進行するほど高率であったが有意差は認められなかった。

Beecham分類で比較した場合は血中CA125値はI、

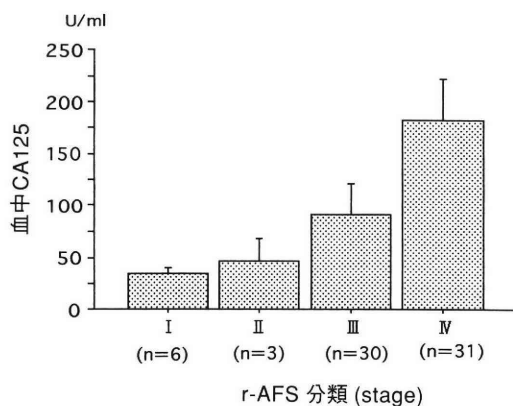


図1 r-AFS 分類Stage別の血中CA125値 (Mean ± S.E.)

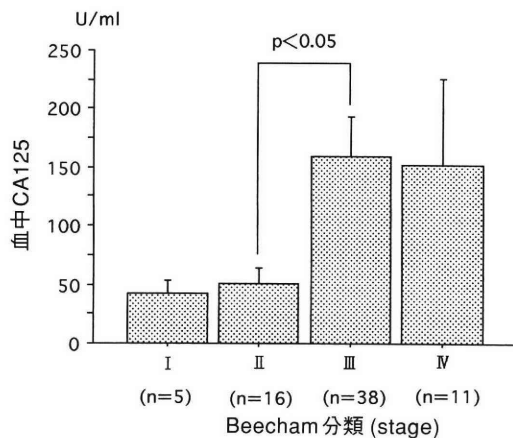


図2 Beecham分類Stage別の血中CA125値 (Mean ± S.E.)

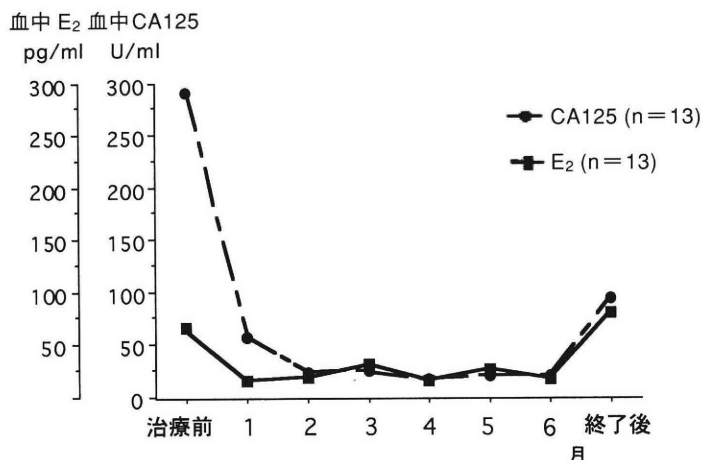
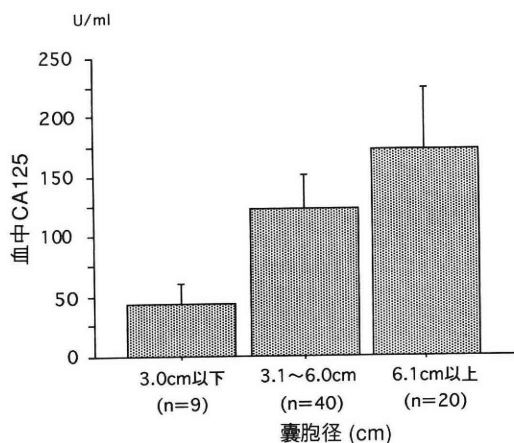
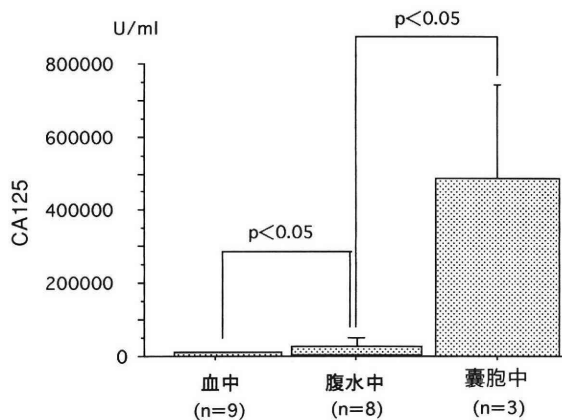
II期の軽症群でそれぞれ34.0 ± 5.9 U/ml、47.0 ± 20.8 U/ml (I、II期の陽性率25%)、III、IV期の重症群でそれぞれ159.8 ± 32.8 U/ml、152.6 ± 73.0 U/ml (III、IV期の陽性率81%)と重症群で高値かつ、陽性率が高率になる傾向を認めた(図2)。

2) MRIによる子宮内膜症の診断

チョコレート嚢胞においては、MRI検査により「重積」、「shading」、「壁の肥厚、不整」の3つの所見⁵⁾をもとに子宮内膜症と診断し得たものの正診率は89%であったが、診断し得なかった症例は出血をとまう嚢胞、類皮嚢胞などであった。これらの症例に血中CA125の測定値を併用して再評価すると、正診率は96%と上昇した。

3) 薬物治療による血中CA125値の経時的変化

酢酸リユープロレリンによる薬物治療を施行した

図3 保存的治療による血中CA125値とE₂値の経時的変化図4 血中CA125値とチョコレート囊胞径
(Mean ± S.E.)図5 血中、腹水中、囊胞中CA125濃度
(Mean ± S.E.)

33例の血中CA125値の変化を図3に示す。治療前、血中CA125値は 290.4 ± 84.0 U/ml、E₂値は 65.6 ± 8.9 pg/mlであったが、治療1か月で血中CA125は 56.3 ± 13.7 U/ml、E₂は 16.1 ± 2.4 pg/mlに抑制され、E₂の方が早期に低下し、それにとまって血中CA125値が低下した。投薬中の6か月間はCA125、E₂ともに低値を示し、血中CA125値は治療4か月で 16.5 ± 3.4 U/mlまで抑制された。しかし、治療終了後2か月で血中CA125は 93.8 ± 50.2 U/ml、E₂は 79.3 ± 10.8 pg/mlと再上昇した。また、薬物投与終了時の月経痛の改善度は改善した症例が85.0%、そのうち著明に改善した症例は65.0%であった。他覚所見としてはダグラス窩硬結は76.5%の改善率、子宮可動性制限は89.5%の改善率を得られた。排卵の回復日数は48~136日

(平均73.2日)であった。

4) 血中CA125値とチョコレート囊胞径

超音波によるチョコレート囊胞の大きさと血中CA125値との関係を見ると、血中CA125の平均値は囊胞長径3.0 cm以下では 43.5 ± 16.4 U/ml、3.1~6.0 cmでは 122.7 ± 27.6 U/ml、6.1 cm以上では 172.2 ± 51.2 U/mlと囊胞の大きさに相関して血中CA125値は上昇傾向を示した(図4)。

5) 血中、腹水中、囊胞中のCA125値

9症例について血中、腹水中、囊胞中のCA125値を比較すると、血中では 73.5 ± 19.9 U/ml、腹水中は 3517.5 ± 963.2 U/ml、囊胞中では $487,000.0 \pm 253,828.6$ U/mlと三者間で有意な差が認められ、腹水中は血中の約50倍、囊胞中では血中の約7,000倍の濃度を示し

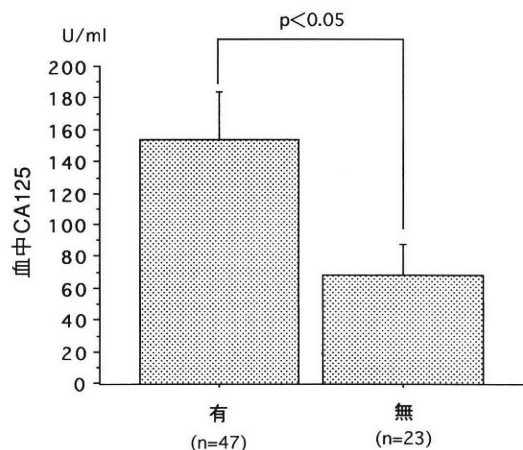


図6 月経痛と血中CA125 (Mean ± S.E.)

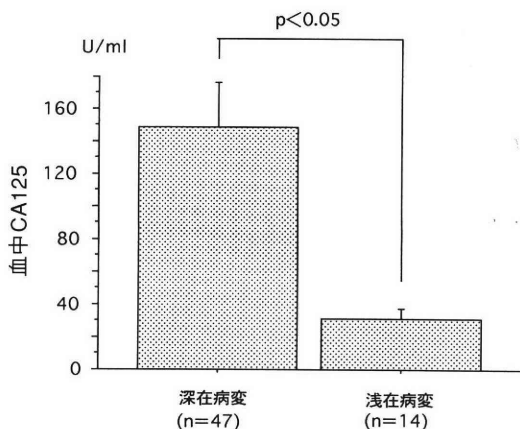


図7 深在性、および浅在性内膜症における血中CA125値 (Mean ± S.E.)

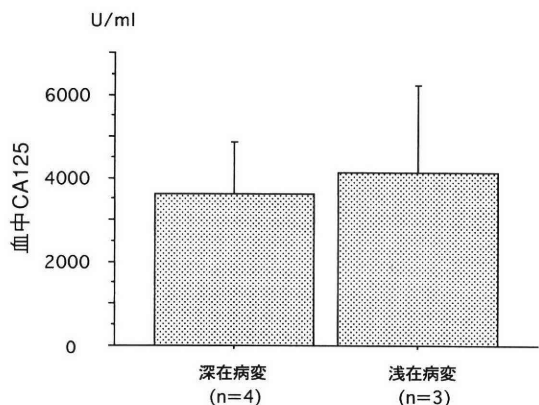


図8 深在性、および浅在性内膜症における腹水中CA125値 (Mean ± S.E.)

た(図5)。しかし、血中CA125値と腹水中CA125値との間に相関関係はみられず、腹水中のCA125が高値であっても、それがかならずしも血中CA125値には反映しないことが示唆された。

6) 血中CA125値と月経痛

月経痛の強い症例では血中CA125値は 153.4 ± 30.5 U/mlであり、症状の弱い症例の 67.8 ± 19.2 U/mlに比して有意に($p < 0.05$)高値であった(図6)。

7) 深在性内膜症病変と浅在性内膜症病変

高度のダークラス窩硬結やチョコレート嚢胞など深在性子宮内膜症では血中CA125値が 148.5 ± 27.9 U/mlと高値を示したが、腹膜病変や膜様癒着をともなう浅在性子宮内膜症では 31.5 ± 5.8 U/mlと低値であり、両者間には有意差($p < 0.05$)を認めた(図7)。これに対し、腹水中CA125値は深在性子宮内膜症と浅在性子宮内膜症とで差はなく、むしろ浅在性子宮内膜症で高値を示した(図8)。

考 察

血中CA125値は従来子宮内膜症の診断に有用といわれていたが、最近血中CA125値が必ずしも子宮内膜症病変の診断に有用ではないとの報告がなされている。Barbieriら²⁾は子宮内膜症における血中CA125値のSensitivityは0.17, Specificityは0.96と報告しており、またPattonら³⁾もSensitivityが0.14, Specificityが0.93と特異性の低さを指摘している。Barbieriら¹⁾は血中CA125値の上昇には子宮内膜症に限らず急性の骨盤内炎症が存在することにより説明されると述べている。

今回、我々は血中CA125値が子宮内膜症の診断に必ずしも有用ではないが、子宮内膜症の存在部位、病変の進行度や組織への浸潤の程度により血中CA125値の変動があり、組織に深く浸潤している深在性子宮内膜症においては血中への移行が容易であるため、血中CA125値が高値を示すのではないかと考え、血中CA125値が深在性子宮内膜症の病態を反映しているか、またその診断的有用性について検討した。

月経時の疼痛は深在性子宮内膜症の主要な症状⁶⁾であるが、今回疼痛の強い症例では血中CA125値が有意に高値を示したことは、月経痛と血中CA125値が深在性子宮内膜症の診断に有用であることを示唆すると思われる。また、今回の我々の報告ではr-AFS分類、Beecham分類の進行にともない、またチョコレート嚢胞径が大きくなる程、血中CA125値は高値を示す傾向がみられたが、このように血中CA125値は

深在性子宮内膜症の重症度判定にも参考になると思われる。

すでに報告されているごとく^{7,8)}血中CA125値は子宮内膜症の治療効果判定のマーカーとして有用であるが、今回の症例においても治療1か月で血中CA125値は全例が投与前値より低下し、多くの症例で治療2か月以降35 U/ml以下に抑制されたが、排卵周期の回復する時期である治療終了後2か月で血中CA125値の再上昇がみられた。

チョコレート嚢胞の特徴的なMRI所見として「重積」、「shading」、「壁の肥厚・不整」があり⁵⁾、「重積」は多数の嚢胞が重なり合った状態を示し、「shading」は高信号の嚢胞内で低信号状態を示す所見でT2強調画像でよく認められ、「壁の肥厚・不整」は嚢胞の破裂と重積を繰り返す病態を反映している。これらの所見をもとに診断したMRIでの正診率は高いものであった。血中CA125値は子宮内膜症、悪性腫瘍以外にも腹膜炎、卵巣過剰刺激症候群などでも高値を示すことがあり⁹⁾、MRI検査を併用することにより子宮内膜症のより正確な診断が可能になると思われる。

また、今回は子宮腺筋症における血中CA125値の検討は行わなかったが、小林ら⁷⁾は子宮腺筋症主体の病変はチョコレート嚢胞主体の病変より血中CA125値の平均値および陽性率とも高い傾向を示すと述べている。子宮腺筋症の診断には、MRIなどの画像診断とともに血中CA125値も有用であると考えられる。

今回の検討ではチョコレート嚢胞や直腸腔中隔に深在性に浸潤している深在性子宮内膜症では浅在性子宮内膜症に比べて血中で高いCA125値を示したが、これは深在性子宮内膜症では腹水中よりむしろ血中にCA125が移行しやすいことを示唆していると思われる。逆に浅在性子宮内膜症では深在性子宮内膜症より血中CA125値は低く、腹水中CA125値はむしろ高値を示し、CA125が腹水中へ移行しやすいものと考えられた。

Koninckxら^{4,10)}は、1)病変が腹膜下5 mm以上深くまで到達しているもの、2)卵巣のチョコレート嚢胞の両者をdeeply infiltrating endometriosisとしており、このような深在性子宮内膜症の診断に血中CA125値は有用であると述べている。深在性子宮内膜症では、CA125が血液循環中に分泌され血中CA125値が上昇し、また腹膜表層癒着をとまう浅在性子宮内膜症では、腹腔内にCA125が分泌され腹水中のCA125値が上昇すると考えられる。

Koninckxら⁴⁾によると、深在性子宮内膜症の成立過程としては子宮内膜組織が腹腔内に移植され、再構

築を繰り返しながら色素性病変となりチョコレート嚢胞や深在性子宮内膜症となることが想定されている。この深在性子宮内膜症は3型に分類され⁴⁾、Type Iはダグラス窩や膀胱子宮窩に局在し円錐状に深部へ浸潤するもので、Type IIは腸管浸潤であり腹膜内にまきこまれている病変である。Type IIIは直腸・腔中隔に存在し最も重症な病変であり、月経痛も強いが腹腔鏡でも見過ごされることが多く、月経時の触診により診断可能である¹¹⁾。

子宮内膜症は一般に臨床所見、内診、腹腔鏡にて診断されるが、月経時の内診にて強い疼痛があるにもかかわらず腹腔鏡にて子宮内膜症がはっきりしない症例がある。このような症例は深在性子宮内膜症である可能性があり、腹水中CA125は比較的低値、血中CA125値が高値を示すと考えられる。また、深在性子宮内膜症では血中CA125値のみならず、PP-14の上昇¹¹⁾も報告されている。

以上、今回我々は子宮内膜症の診断におけるCA125の有用性について再検討を行い、血中CA125値は腹膜病変など浅在性子宮内膜症の診断への有用性は低いが、チョコレート嚢胞や深在性ダグラス窩病変などの深在性子宮内膜症の病態を反映しており、その補助診断に有用であることが示唆された。

文 献

- 1) Evars JLH, Dunselman GAJ and van-der- Linden PIQ (1995) New marker for endometriosis. Progress Management of Endometriosis. Coutinho EM (ed), Parthenon Publishing group Carnforth, pp175-184
- 2) Barbieri RL (1986) CA125 in patients with endometriosis (editorial). Fertil Steril 45: 767-769
- 3) Patton PE, Field CS, Harms RW, et al. (1986) CA125 levels in endometriosis. Fertil Steril 45: 770-773
- 4) Koninckx PR and Dan Martin (1994) Treatment of deeply infiltrating endometriosis. Curr Opin Obst Gynecol 6: 231-241
- 5) 植村次雄, 田林正夫, 橋本 栄 他(1995) 子宮内膜症のMRI診断所見について. エンドメトリオーシス研究会誌 16: 80-85
- 6) 植村次雄(1995) 子宮内膜症の治療と問題点. 産婦治療 71: 176-180
- 7) 小林 浩, 金山尚裕, 早田 隆 他(1987) 子宮内膜症の診断・治療における血清CA125値の測定の有用性. 産婦誌 39: 1054-1060
- 8) 葛谷和男, 野寄 誠, 千原 勤 他(1987) 子宮内膜症の診断と治療効果判定へのCA125の臨床応用. 産婦実録 36: 1741

- 9) 森田峰人, 小島栄吉, 矢野義明 他 (1990) 子宮内膜症患者における血清中および腹水中CA125濃度と免疫組織学的局在. 東邦医会誌 36: 587-593
- 10) Koninckx PR and Cornillie FJ (1990) Deeply infiltrating endometriosis. A new entity. In: Shaw R (ed), Endocrinology I Endometriosis. Parthenon Publishing Group Carnforth. pp31-34
- 11) Koninckx PR (1992) CA125 and PP14 concentrations in plasma and peritoneal fluid of women with deeply infiltrating endometriosis. Fertil Steril 57: 523-530
- (受付: 1996年3月8日)
(受理: 1996年5月24日)

A study on usefulness of serum CA125 as a diagnostic marker of endometriosis

Reiko Numazaki, Tsuguo Uemura, Hajime Yamaguchi, Masaya Endo,
Yoshihito Kondo, Hiromasa Hori and Hiroshi Minaguchi

Department of Obstetrics and Gynecology
Yokohama City University School of Medicine, Yokohama 236, Japan

In recent years, it has been discussed whether serum CA125 is useful as a diagnostic marker of endometriosis. Present study was performed to investigate whether serum CA125 concentrations could reflex pathology of deeply infiltrating endometriosis with severe endometrial Douglas adhesion and cystic ovarian endometriosis.

Serum CA125 concentrations tended to increase with the advancement of r-AFS stage, and to be higher in Beecham stage III, IV. Medical therapy with Gn-RH agonist suppressed serum CA125 and E₂ levels within a month, but they increased after the therapy. Serum CA125 concentrations tended to increase with the enlargement of chocolate cysts. Dysmenorrhea was severe in deeply infiltrating endometriosis, and serum CA125 concentrations were higher in patients with severe dysmenorrhea. In deeply infiltrating endometriosis, serum CA125 concentrations were significantly higher as compared with superficial endometriosis with peritoneal lesion or surface adhesion. However, CA125 concentrations in peritoneal fluid were higher in superficial endometriosis rather than deeply infiltrating endometriosis.

These results suggest that serum CA125 concentrations reflex pathology of deeply infiltrating endometriosis, and are useful for subsidiary diagnosis of deeply infiltrating endometriosis.

Key words: deeply infiltrating endometriosis, CA125

SUCCESSFUL PREGNANCIES USING IMPROVED METHOD OF SPERM RECOVERY FROM BLADDER AND CRYOPRESERVATION IN 2 CASES OF RETROGRADE EJACULATION

Hiromichi ISHIKAWA, Masakazu OHASHI, Kunihiro HAYAKAWA
and Makoto HATA

Department of Urology
Ichikawa General Hospital, Tokyo Dental College, Chiba 272, Japan

Satoru KANEKO and Takahisa ODA

Department of Obstetrics and Gynecology
Ichikawa General Hospital, Tokyo Dental College, Chiba 272, Japan

Abstract: To avoid lowering of the motility of retrograde ejaculated sperm in bladder, the effect of pentoxifylline (PXF) was examined, *in vitro*. Freshly voided urine was diluted with Hanks solution to give 0 ~ 70 %, and they were mixed with the washed human sperm suspension. As increasing the concentration of urine, sperm motility was decreased gradually and finally immobilized by 70 % urine, whereas addition of 5.0 mM PXF suppressed this reduction, and 21 ± 4.0 % motility was remained even in 70 % urine.

The above result was employed clinically to recover the retro-ejaculated sperm from the bladder. Fifty ml of 20 mM Hepes buffered Hanks solution containing 5.0 mM PXF was instilled into the bladder prior to ejaculation. Retrograde ejaculated semen was recovered and concentrated by means of the cushion method. Thereafter equal volumes of the concentrated sperm and KS-II cryo-medium were mixed and then cryopreserved in liquid nitrogen vapor. To obtain a sufficient number of sperm for artificial insemination, several cryopreserved specimens were combined after thawing, and the progressively motile sperm were condensed by means of the continuous-step density gradient centrifugation. The resulting sperm fraction was then used for intrauterine artificial insemination. Two infertile couples who suffered from the retrograde ejaculation have achieved to pregnant by the present procedures.

Key words: retrograde ejaculation, sperm recovery, cryopreservation, artificial insemination

(Jpn. J. Fertil. Steril., 41 (4), 365 - 369, 1996)

Introduction

Although pathophysiology of male infertility still remains almost unclear, that of retrograde ejaculation is relatively understood and is easily diagnosed from contamination of semen in urine. In these cases, an insufficient number of sperm are usually recovered from the urine, and their motility and viability are reduced due to the toxic effects of urinary components. To date, various methods have been re-

ported to improve the rate of pregnancy following artificial insemination with the sperm recovered from the bladder^{1 ~ 4)}. The present study deals with the improved treatment of the retrograde ejaculation; 1) Culture medium containing PXF⁵⁾ was instilled into the bladder prior to ejaculation, 2) The sperm recovered was washed and concentrated by means of Percoll density gradient^{6, 7)} and then cryopreserved in liquid nitrogen vapor⁸⁾ using KS-II cryo-medium as the cryoprotectant, 3) to obtain a sufficient

number of sperm for artificial insemination, several specimens were cryo-accumulated during repetitive sperm collection, and were combined after thawing, and recombined before insemination.

Materials and Methods

Patients

Two patients, who were 40 and 35 years old, with a duration of 5 years and 15 years infertility, respectively, were used as the subjects. They had normal testicular volumes of 18 and 20 ml, and no abnormal physical findings including hormone levels were found. However, both patients were diagnosed to have complete retrograde ejaculation, despite that no obvious cause could be determined. Their wives were 34 and 35 years old, and their basal body temperature chart gave normal biphasic changes. Endocrinological tests and the hysterosalpingogram were both found to be normal.

Semen analyses

Sperm concentration, percentage of motility and velocity were measured with a computer assisted sperm motility analyzer at 37 °C.

Recovery of retrograde ejaculated semen and its cryo-accumulation

After urination, the bladder was washed with 200 ~ 300 ml of warmed physiological saline through Nelaton's catheter and then instilled with 50 ml of 20 mM Hepes buffered Hanks solution, pH 7.4, containing 5.0 mg/ml human serum albumin and 5.0 mM PXF⁵⁾. The patient was allowed to ejaculate and then voided. The sperm was concentrated by means of the cushion method⁹⁾; about 60 ~ 80 ml of the resulting fluid was divided into 10 ml aliquots in centrifuge tubes, and then 0.1 ml of 80 % Percoll which made isotonic with 20 mM Hepes buffered Hanks solution, pH 7.4, containing 5.0 mg/ml of human serum albumin (80 % Percoll) was introduced into the bottom of the tube, centrifuged for 5 min at 400 × g. After the supernatant was discarded, the sperm precipitated on Percoll layer was combined and suspended to give 0.3 ml. Then one tenth volume of 50mM PXF in saline was added into the sperm suspension and incubated at room temperature for 10 min. It was mixed with an equal volume of KS-II cryo-medium⁸⁾ and was packed into the freezing

tubes. Freezing was performed in liquid nitrogen vapor as described in our previous report⁸⁾. Liquid nitrogen was poured into a polystyrene foam box, then the freezing tubes were placed horizontally at 3 cm above the liquid nitrogen surface for 5 min. Finally freezing was terminated by falling down the tube into liquid nitrogen, and stored in the liquid nitrogen container. Several cryopreserved sperm specimens were thawed in tap water (30 °C) for each intrauterine insemination (IUI). They were combined and recombined by means of the continuous-step density gradient⁶⁾; the sperm suspension was placed on 6.0 ml of 80 % Percoll and the upper half of Percoll layer and the sperm was mixed with L-shaped rod several times, centrifuging at 400 × g for 30 min. The sperm condensed in the bottom was resuspended to give 0.5 ml and the aliquot (0.4 ml) was provided for IUI.

Artificial Insemination

Ovarian hyperstimulation was performed with hMG/hCG, and timing of hCG injection was determined by a series of ultrasonographic observation of follicle diameters. Insemination was performed the day after hCG injection.

Results

Effect of PXF on the motility of the retrograde ejaculated human sperm

In retrograde ejaculation, even the bladder was washed with saline and then instilled with the culture medium prior to the ejaculation, urine flew in the bladder as hesitating the ejaculation. Figure 1 shows the protective activity of PXF on the motility of retrograde ejaculated sperm, *in vitro*. The washed sperm suspensions ($34 \pm 11 \times 10^6/\text{ml}$, $38 \pm 6.6\%$ Motility, $n = 3$) prepared by the continuous-step density gradient centrifugation were pre-incubated at 37 °C for 10 min with or without 5.0 mM PXF, they were then mixed with freshly voided urine to give the final concentrations of 0 ~ 70 % and cultured for 30 min at same temperature (Fig. 1). As increasing the concentration of urine, sperm motilities were decreased gradually and finally immobilized with 70 % urine in the absence of PXF. By adding PXF, sperm motility was improved to be $51 \pm 3.3\%$ in Hanks solution (0 % urine). PXF sup-

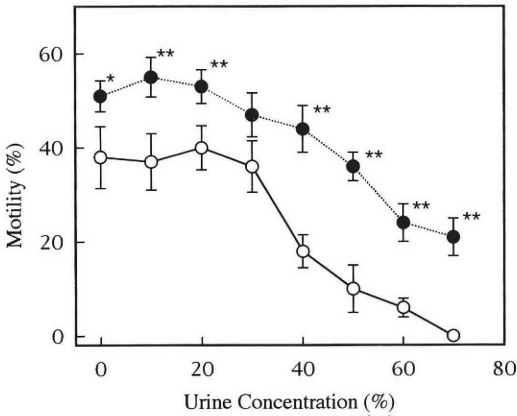


Fig. 1 Effect of pentoxifylline on the motility of sperm in various concentrations of urine

○: sperm without PXF, ●: sperm with PXF,

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, Values are mean $\pm$ S.D., $n = 3$

pressed the toxic effect of urine at all the concentrations examined, except 30 % urine with a significant difference, and 21 ± 4.0 % motility remained even in 70 % urine. From the above result, PXF was added to the culture medium to recover motile sperm from the bladder.

Clinical application

The present procedures were clinically employed to two patients who suffered from the retrograde

ejaculation. The patient I and II had already been treated with the recovered sperm in each time without cryopreservation for 5 and 4 IUI cycles, respectively. In the present study, 5 and 2 retrograde ejaculates were cryo-accumulated and were combined to obtain a sufficient number of motile sperm for IUI. The pregnancy was achieved during the first trial in both cases. Patient I and patient II cryo-accumulated 5 and 2 ejaculates for IUI. Table 1 summarized the processing of the sperm recovered from the bladder. The sperm suspensions voided from the bladder were first concentrated by means of the cushion method, the concentration of sperm in patient I and patient II were improved to being $98 \pm 60 \times 10^6/\text{ml}$ and $110 \times 10^6/\text{ml}$, respectively. After thawing, sperm concentration was decreased to one half due to having added KS-II cryo-medium, and their motilities were found to be 26 ± 9.5 % and 60 %. Then the specimens were combined and re-concentrated by means of the continuous-step density gradient centrifugation. Finally, the sperm qualities were improved to be $180 \times 10^6/\text{ml}$, 42 % motility and $92 \times 10^6/\text{ml}$, 64 % motility.

The resulting sperm suspensions were served for IUI. In both cases, pregnancy was achieved during the first trial. The prenatal courses were uneventful, and the pregnancies terminated in vaginal delivery.

Table 1 Summary of processing of retrograde ejaculated sperm and subsequent cryo-accumulation

Patient I	Bladder	Concentrated sperm (Cushion Method)	Freeze-Thaw Sperm	Reconcentrated Sperm
volume(ml)	71 $\pm$ 11 (60 ~ 85)	0.25	0.5	0.5
Sperm Concentration ($\times 10^6/\text{ml}$)	1.3 $\pm$ 0.6 (0.5 ~ 2.2)	98 $\pm$ 60 (50 ~ 200)	49 $\pm$ 30 (25 ~ 96)	180
Sperm Motility (%)	29 $\pm$ 11 (10 ~ 37)	37 $\pm$ 12 (16 ~ 44)	26 $\pm$ 9.5 (9 ~ 32)	42
Patient II	Bladder	Concentrated sperm (Cushion Method)	Freeze-Thaw Sperm	Reconcentrated Sperm
volume (ml)	50.5 (45, 56)	0.25	0.5	0.5
Sperm Concentration ($\times 10^6/\text{ml}$)	7.7 (9.3, 6.1)	110 (140, 80)	55 (70, 40)	92
Sperm Motility (%)	73 (77, 69)	82 (88, 76)	60 (71, 48)	64

The parentheses expressed the range of values.

Discussion

To date, pharmaceutical and surgical therapies have been tried for the retrograde ejaculation with little success^{10~12)}. Therefore, the artificial insemination using the sperm recovered from the bladder is the first choice of the treatment. Various efforts such as administration of NaHCO_3 to alkalize urine pH and washing the bladder with saline have been made to recover the sperm from the bladder without the lowering of viability due to the toxic effects of urine. Ranieri et al.¹³⁾ also reported that the urine with un-physiological pH and osmolarity was harmful for sperm functions, and the replacement of bladder content to a cell culture medium was effective to recover the sperm without lowering viability. Kobayashi et al.⁵⁾ reported that addition of PXF, a phosphodiesterase inhibitor, to the sperm suspension prior to freezing improved post thaw sperm survival rate. The present study also examined the effect of PXF to prevent lowering of sperm motility through contamination of urine into the instilled culture medium. As shown in Fig. 1, the agent suppressed the reduction of motility of the sperm which was incubated with the urine. Although the mechanism of the action of PXF is still unclear, accumulation of intracellular cAMP by inhibition of phosphodiesterase, may increase the resistivity of sperm against urine.

The present study employed two kinds of sperm concentration methods, i.e., the cushion method and the continuous-step density gradient. The sperm suspension recovered from the bladder was too much volume to provide cryopreservation, the first concentration was performed by the cushion method, which mainly focused on the concentration of sperm but not the selection of motile sperm. After thawing, washing off the cryoprotectant and concentration of the combined specimens were achieved by the continuous-step density gradient centrifugation.

To improve the pregnancy rate following IUI, it is essential to inseminate a sufficient number of motile sperm. The quality of sperm recovered from the bladder is often poorer than that of the ejaculated sperm. The repetitive collection of retrograde ejaculated sperm more than once a week and their

cryo-accumulation could provide a sufficient number of sperm for IUI.

References

- 1) Hotchkiss RB, Pinto AB, Klegman S (1955) Artificial insemination with semen recovered from the bladder. *Fertil Steril* 6: 37-42
- 2) Crich R, Jequier AM (1978) Infertility in men with retrograde ejaculation: The action of urine on sperm motility, and a simple method for achieving antegrade ejaculation. *Fertil Steril* 30: 527-576
- 3) Scammell GE, Stedronska J, Dempsey A (1982) Successful pregnancies using human serum albumin following retrograde ejaculation: a case report. *Fertil Steril* 37: 277-279
- 4) Zavos PM, Wilson EA (1984) Retrograde ejaculation: etiology and treatment via the use of a new non-invasive method. *Fertil Steril* 42: 627-632
- 5) Kobayashi T, Kaneko S, Hara I, et al. (1992) Effect of pentoxifylline on freeze-thaw processes of poor quality human sperm. *J Fertil Implant (Tokyo)* 9: 230-232
- 6) Kaneko S, Sato H, Kobanawa K, et al. (1987) Continuous-step density gradient centrifugation for the selective concentration of progressively motile sperm for insemination with husband's semen. *Arch Androl* 19: 75-84
- 7) Iizuka R, Kaneko S, Kobanawa K, et al. (1987) Continuous-step density gradient centrifugation for the selective concentration of progressively motile sperm for insemination with husband's semen. *Arch Androl* 19: 75-84
- 8) Kobayashi T, Kaneko S, Hara I, et al. (1991) Concentrating human sperm before cryopreservation. *Andrologia* 23: 24-28
- 9) Kobayashi T, Kaneko S, Hara I, et al. (1991) Swim down separation of progressively motile sperm from poor quality human semen by the modified funnel procedure. *Andrologia* 23: 17-20
- 10) Kapetanakis E, Rao R, Dmowski WP, et al. (1978) Conception following insemination with a freeze-preserved retrograde ejaculate. *Fertil Steril* 29: 360-363
- 11) Brooks ME, Berezin M, Braf Z (1980) Treatment of retrograde ejaculation with imiprimine. *Urology* 15: 353-355
- 12) Middleton RG, Urry RL (1986) The Youn-Dees operation for the correction of retrograde ejaculation. *J Urol* 136: 1208-1209
- 13) Ranieri DM, Cormio I, Simonetti S, et al. (1995)

Successful establishment of pregnancy by super-ovulation and intrauterine insemination with sperm recovered by a modified Hotchkiss proce-

dure from a patient with retrograde ejaculation. Fertil Steril 64: 1039-1042

(受付: 1996年4月30日)

(受理: 1996年7月17日)

逆行性射精症例における精子回収法の改良および精子凍結保存法の応用

東京歯科大学市川総合病院泌尿器科
石川博通, 大橋正和, 早川邦弘, 畠 亮

東京歯科大学市川総合病院産婦人科
兼子 智, 小田高久

逆行性射精症例に対する配偶者間人工授精施行に際し, 精子回収法の改良ならびに精子凍結保存法の応用により2例の妊娠例が得られた。

精子回収は以下の方法で行った。排尿後, 生理的食塩水200~300 mlで膀胱洗浄を行い, ペントキシフィリンを含む20 mM HEPES緩衝化Hanks液(精子培養液)を膀胱内に注入した。マスターベーションにより射精し, 排尿によって回収した。クッション法により精子洗浄濃縮を行った後, KS-II精子保存液と等量混合して液体チッソ蒸気凍結法で凍結保存した。数回分の凍結保存精子をまとめて微温湯中で融解した後, 撚拌密度勾配法によって運動精子を選別回収し, 人工授精を行った。

これらの手順で人工授精を施行することは, 1)尿の精子に対する悪影響の軽減化, 2)必要な精子数の確保, 3)運動精子のみの回収, 4)女性側の性周期に合わせた受精などを可能にし妊娠成立に有用であったと考えられる。

キーワード: 逆行性射精, 精子回収法, 精子凍結保存, 人工授精

本邦の先天性精管欠損症と 嚢胞性線維症の原因である $\Delta F508$ との関連についての研究

A Study on the Relationship between Japanese Congenital Absence of the Vas Deferens and $\Delta F508$, a Factor Responsible for Cystic Fibrosis

東邦大学医学部泌尿器科学第一講座

吉 田 淳
Atsumi YOSHIDA

三 浦 一 陽
Kazukiyo MIURA

白 井 將 文
Masafumi SHIRAI

First Department of Urology
Toho University School of Medicine, Tokyo 143, Japan

高度医療研究所中央クリニック

荒 木 康 久
Yasuhisa ARAKI

本 山 光 博
Mitsuhiro MOTOYAMA

Institute of Advanced Medical Technology Central Clinic, Tochigi 329-04, Japan

1978年から1995年までの18年間に男性不妊症を主訴に当院リプロダクションセンターを受診した4,055人中、先天性精管欠損症は56人(1.4%)であった。

一方、嚢胞性線維症はcystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) と呼ばれる遺伝子の変異によって発生し、 $\Delta F508$ 変異がその変異の70%を占める。欧米では先天性精管欠損症の50%で $\Delta F508$ 変異が認められると報告されているため、今回我々は本邦の先天性両側精管欠損症7人と先天性片側精管欠損症2人に $\Delta F508$ 変異の有無について検索したが、全例で $\Delta F508$ 変異は認められなかった。本邦における先天性精管欠損症ではCFTR 遺伝子の他の部位の変異があるか、CFTR 遺伝子以外に別の遺伝子が発症に関連している可能性が示唆された。

また、精巣生検の結果よりすべての症例で精子を認める精細管を認めたため、精巣上体精子または精巣精子を使用した卵細胞質内精子注入法を実施すれば挙児可能と考えられた。

キーワード：先天性精管欠損症、嚢胞性線維症、 $\Delta F508$ 、無精子症、男性不妊症

(Jpn. J. Fertil. Steril., 41 (4), 370 - 375, 1996)

緒 言

先天性精管欠損症は男性不妊症の約1%で認められる疾患であるが、精管が欠損する分子生物学的なメカニズムは不明であった。しかし、1990年にDumurらは先天性両側精管欠損症17人中7人(41.2%)で嚢胞性線維症(Cystic Fibrosis: CF)の遺伝子の変異が認められ、先天性精管欠損症がCFのMildまたは不完全なタイプである可能性があると報告した。

CFは常染色体劣性の遺伝疾患で、外分泌腺が粘稠な液を分泌し、エクリン汗腺におけるNa, Kの再吸収障害のため、Naまたは塩素濃度の高い汗を分泌する疾患で、cAMPで調節されプロテインキナーゼAの支配を受けているCl⁻チャンネルの機能障害が疾患の本態である^{2,3)}。主な臨床症状は慢性閉塞性肺症状や睪外分泌障害などである⁴⁾。

また、CFは欧米白人社会では出生児2,500人に1人の割合で高頻度に発症し、20人から25人に1人がCF

の保因者とされており、非常に頻度の高い疾患であるが⁴⁾、本邦においてはまれな疾患である。

CFは7番染色体の長腕に存在し、250 kbの大きさで、27個のエクソンからなりmRNAのサイズは6.5 kbで、1,480個のアミノ酸をコードするcystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) と呼ばれる遺伝子の変異で発生する^{5,6)}。エクソン10内の3塩基欠失の結果、CFTRの508番目のフェニルアラニンが欠損する Δ F508変異がCF chromosomeの変異の70%をしめている。

今回著者らは自験例の先天性精管欠損症における Δ F508変異の有無を中心に先天性精管欠損症の臨床像について検討したので報告する。

対 象

1978年から1995年までの18年間に男性不妊症を主訴に東邦大学大森病院リプロダクションセンターを受診した4,055人(うち無精子症患者906人)の中で、先天性精管欠損症は56人であった。その中で Δ F508変異の検索が可能であった先天性精管欠損症9人を対象とした。7人が先天性両側精管欠損症で、2人が片側が先天性精管欠損症、片側が精管形成不全であった。触診と陰嚢部試験切開により診断を行った。

方 法

精巢容積

精巢容積はスイスResimed社製オーキドメーター“Test-Size”を用いて計測した。

精液検査

精液は5日間以上禁欲の後、外来にて用手的に採取した。精液量を測定した後、検鏡した。

精巣組織

精巣生検は局所麻酔下に陰嚢部小切開にて採取した精巣組織をカルノア液にて固定しhematoxylin-eosin染色を行い、Johnsen's score⁷⁾を算出した。

染色体検査

染色体検査は末梢血リンパ球培養によるGバンド染色法を行った。

血清ホルモン検査

血清FSH, LHは、immunoradiometric assayを使用して測定し、正常値は1.8～13.6 mIU/ml, 1.1～8.8 mIU/mlとした。血清testosteroneは、RIA tube solid phase法を使用して測定し、正常値は2.7～10.7 ng/mlとした。血清prolactin (PRL)は、double antibody radioimmunoassay法を使用して測定し、正常値は4.4～30.0 ng/mlとした。

末梢血リンパ球からのDNA抽出法

抗凝固剤EDTAをごく少量加えた注射器で採血し、20 mlの全血をLeucoprep (Becton Dickinson)に10 mlずつ分注。遠心分離を行いリンパ球を分離。PBSにて数回洗浄し、沈殿したリンパ球を -80°C にて保存。DNA extraction kit (Stratagene)を使用してDNAを抽出、エタノール沈殿を行いDNAを精製、吸光度計にてOD₂₆₀とOD₂₈₀を計測しDNAの濃度ならびに純度を計算し、40倍希釈で0.5 OD₂₆₀になるように調整してPCR法に用いた。

PCR法の手順(Δ F508の検索)

Sackiら⁸⁾の方法によりPCR法を実施し、CFTR遺伝子のエクソン10にある508番目のアミノ酸をコードする部分を含む98 bpを増幅した。primerは、primer-1: 5'-GTTTTCCTGGATTATGCCTGGCAC-3'とprimer-2: 5'-GTTGGCATGCTTTGATGACGCTTC-3'⁹⁾である。PCRの条件は、10 mM Tris-HCl (pH 8.3), 50 mM KCl, 1.5 mM MgCl₂, 100 μ M each dNTP, 0.5 μ M each primer, 1 μ g genomic DNA, 2.0 units of recombinant Taq DNA polymerase (Takara)。Initial denature 94 $^{\circ}\text{C}$ 4 min, (Anneal 62 $^{\circ}\text{C}$ 45 sec, extension 72 $^{\circ}\text{C}$ 2 min, denature 94 $^{\circ}\text{C}$ 1 min) $\times$ 30 cycle, final extension 72 $^{\circ}\text{C}$ 10 minである。

DNAの塩基配列の決定法

PCR反応全液量をSeaKemTM GTG Agarose (1 $\times$ TAE buffer)にて電気泳動。98bpのバンドを切り出し、EASYTRAPTM VER. 2 (Takara)で抽出精製。ABI 373 STRETCHを使用して塩基配列を決定した。なお、塩基配列は5'と3'側両方向から行った。

結 果

先天性精管欠損症の発生頻度

先天性精管欠損症を男性不妊症患者の1.4% (56/4,055)に、また無精子症患者の6.2% (56/906)に認めた。つぎに、今回 Δ F508変異について検索した先天性精管欠損症9例の臨床所見の結果を表1に示した。

精巢容積

全例で精巢容積は12 ml以上で、萎縮しているものは1例もなかった。

精液検査

両側先天性精管欠損症7例では、精液量2.0 ml未満が6例(86%)、2.0 ml以上が1例(14%)であった。片側先天性精管欠損症2例では、2例とも精液量は2.0 ml未満であった。両側、片側精管欠損症とも全例が無精子症であった。

表1 先天性精管欠損症の臨床所見

症例 番号	年齢	右精管	左精管	精液量 (ml)	右精巣 (ml)	左精巣 (ml)	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	PRL (ng/ml)	T (ng/ml)	染色体	Johnsen's score	Δ508 検出の有無
1	36	無形成	無形成	0.6	12	12	5.5	3.0	19.6	4.61	46,XY	7.9±2.2	無
2	39	無形成	無形成	4.0	20	20	4.9	2.1	34.6	4.15	46,XY	7.8±1.7	無
3	38	無形成	無形成	1.0	25	25	5.5	2.0	15.7	4.56	46,XY	8.3±1.6	無
4	31	無形成	無形成	0.3	20	20	5.1	3.6	21.8	5.14	46,XY	6.0±2.9	無
5	34	無形成	無形成	0.2	12	12	7.5	2.2	23.8	3.00	46,XY	7.8±1.3	無
6	28	無形成	無形成	0.8	25	25	3.6	2.1	26.0	2.90	46,XY	7.5±1.5	無
7	29	無形成	無形成	1.5	15	15	6.4	4.6	17.9	4.80	46,XY	8.5±1.2	無
8	40	無形成	数珠状	0.6	15	12	8.2	1.3	16.3	4.60	46,XY	6.9±1.4	無
9	30	無形成	形成不全	1.5	20	20	2.0	4.1	23.6	5.30	46,XY,inv(9)(p11q13)	7.7±1.5	無

血清ホルモン値

血清FSH, LH, testosteroneは全例で正常。血清PRLは症例2のみ軽度上昇していた。

染色体検査

両側先天性精管欠損症は全例が、46,XYと正常男性型。片側先天性精管欠損症では、2例中1例が、46,XY,inv(9)(p11q13)と正常変異とされている9番染色体の腕間逆位であった。

Johnsen's score

Johnsen's scoreは、6.0±2.9から8.5±1.2で、6.0以上7.0未満が2例、7.0以上8.0未満が5例、8.0以上9.0未満が2例であった。しかし、どの症例でも精子を認める精細管を認めた。図1に症例7の精巣組織を示した。

ΔF508変異の有無

両側先天性精管欠損症、片側先天性精管欠損症と

も全例でΔF508変異は認められなかった。図2に症例7のCFTR遺伝子の508番目のアミノ酸をコードする部分を含むDNAの塩基配列を示した。

考 察

日本とアメリカの先天性精管欠損症の発生頻度を比較してみると、今回著者らの施設では男性不妊症患者における先天性精管欠損症の発生頻度は1.4%、岡ら¹⁰⁾の1.0%、Goldsteinら¹¹⁾の1.2%とほぼ同じで、本邦とアメリカの男性不妊症患者における先天性精管欠損症の発生頻度はほぼ同等であった。

一方、妊孕能の検討で重要な精巣容積について今回の全先天性精管欠損症について検討した。その結果、精巣容積は全例が12 ml以上で、萎縮しているものは1例もなく、Johnsen's scoreは、6.0±2.9から8.5±

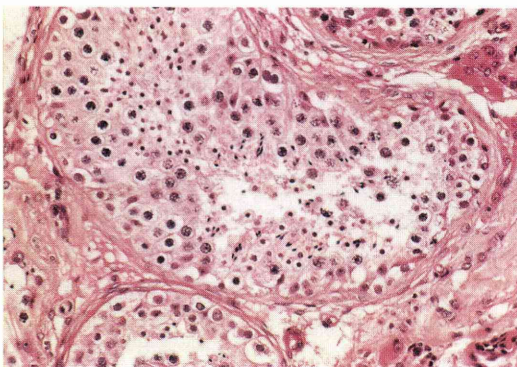


図1 先天性両側精管欠損症の精巣組織

症例7の精巣組織を示した。陰囊部小切開にて採取した精巣組織をカルノア液にて固定後、ヘマトキシリン-エオジン染色を行った。200倍で算出したJohnsen's scoreは8.5±1.2であった。

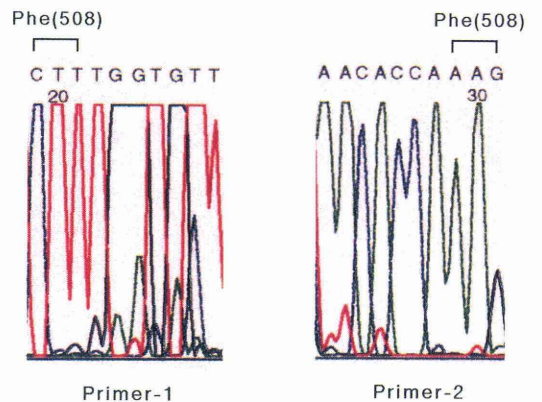


図2 CFTR遺伝子の508番目のアミノ酸をコードする部分を含むDNAの塩基配列

Primer-1とPrimer-2により、5'側と3'側両側からCFTR遺伝子の508番目のアミノ酸をコードする部分を含む塩基配列を決定したが、症例7ではこの部分の塩基配列は正常であった。

1.2 であったが、どの症例でも精子を認める精細管を認めた。つまり、精巣上体精子または精巣精子を使用した卵細胞質内精子注入法を実施すれば十分発見可能と考えられた^{12,13)}。

つぎに CF と不妊症については、CF 男性ではほとんどで精管が欠損しているため無精子症で不妊症である。また、CF 女性では頸管粘液の分泌不全のため頸管性の不妊症になる可能性がある。

本邦における CF の頻度と $\Delta F508$ の検出については、CF は非常にまれな疾患で現在までの報告例は約 100 例程度で、古味¹⁴⁾や花城¹⁵⁾によってその一部の症例の遺伝子診断を実施しているが $\Delta F508$ の変異も含めて本邦では CF と遺伝子診断できた例は 1 例もない。CFTR 遺伝子の現在判明している突然変異の数は約 400 例程度であるが、その他にもまだ判明されていない変異が約 3,000 種類は存在すると考えられている。

先天性両側精管欠損症での $\Delta F508$ の頻度においては表 2 にまとめたように、Dumer¹⁾、Anguiano¹⁶⁾、Patrizio¹⁷⁾、Tournaye¹²⁾、Lannou¹⁸⁾、Mercier¹⁹⁾によって、先天性両側精管欠損症での $\Delta F508$ の発生頻度が報告されているが、その頻度は 41.2 % から 75.0 % までで今回の著者らの研究も含めて合計すると平均の発生頻度は 45.5 % であった。CF の発生頻度は、北アメリカと北ヨーロッパのコカサスで 2,500 人あたり 1 人、アフリカン-アメリカンで 17,000 人あたり 1 人、ハワイのアジア人で 90,000 人あたり 1 人と非常に人種間による差が著しく⁴⁾、また地域によって CFTR 遺伝子の変異の部位も異なっている。今回の著者らの研究では先天性精管欠損症での $\Delta F508$ の発生頻度は 0 % であったが、CFTR 遺伝子の他の部位の変異がある可能性もあるため、今後他の部位の変異についても検索していく予定である。

つぎに先天性精管欠損症の全例で CFTR 遺伝子の変異がみられるのかという問題について、Mercier

ら¹⁹⁾は 67 人の先天性両側精管欠損症の患者について CFTR 遺伝子全体をコードしたところ、44 人 (65.7 %) の患者では CFTR 遺伝子の変異が認められたが、残る 23 人 (34.3 %) では変異は認められなかったと報告している。しかし、Mercier らはプロモーターやイントロンまで全部を解析したわけではないので明確なことは断言できないが、先天性精管欠損症では CFTR 遺伝子以外に別の遺伝子が発症に関連している可能性があると推測している。男女両性の胚子とも最初は、中腎管 (ウォルフ管) と中腎傍管 (ミューラー管) の 2 対の生殖管を有しているが、胎児の精巣のセルトリ細胞から分泌されるミューラー管抑制物質によって中腎傍管は抑制され、ライディッシュ細胞から分泌される testosterone によって中腎管は刺激を受け、輸尿管、精巣上体管、精管、精嚢が形成される。味沢²⁰⁾は、TW 系ラットの雄の 40 % に精巣上体および精管欠損が発生する原因として、胎子精巣からの testosterone の分泌低下がウォルフ管の退行の原因ではなく胎子ウォルフ管のアンドロゲン感受性が低下している可能性があるとして報告している。今回の研究でもウォルフ管のアンドロゲン感受性が低下していたため、精管が欠損した可能性もあると推測された。

最後に、本邦では嚢胞性線維症の発生頻度は非常に低いが、今後は先天性精管欠損症の症例に ART (assisted reproductive technology) を実施するときは、実施前に先天性精管欠損症と嚢胞性線維症との関係ならびにどのような子供が生まれる可能性があるかについて十分にカウンセリングを行い、CFTR 遺伝子の変異について実施可能な検査を夫婦ともに行っておく必要があると考えられる。また、もし CFTR 遺伝子の変異が認められた場合は出生前診断として、絨毛生検や羊水検査、また体外受精・胚移植法が行われる場合には、将来的には 8 細胞期胚の割球を用いた PCR 法による診断の適応になると考えられる²¹⁾。

稿を終えるにあたり、終始ご助言をいただきました自治医科大学第一生化学教室の遠藤仁司講師、同産婦人科学教室の出居貞義先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第 84 回日本泌尿器科学会総会で発表した。

文 献

1) Dumer V, Gervais R, Rigot J, et al. (1990) Abnormal distribution of CF DF508 allele in azoospermic men with congenital aplasia of epididymis and vas deferens. Lancet 336: 512
2) Quinton P (1983) Chloride impermeability in cys-

表 2 先天性両側精管欠損症における $\Delta F508$ の頻度

報告者	報告年	症例数	$\Delta F508$ 変異
Dumur et al. ¹⁾	1990	17	7 (41.2 %)
Anguiano et al. ¹⁶⁾	1992	25	13 (52.0 %)
Patrizio et al. ¹⁷⁾	1993	44	16 (36.4 %)
Tournaye et al. ¹²⁾	1994	12	9 (75.0 %)
Lannou et al. ¹⁸⁾	1995	26	14 (53.8 %)
Mercier et al. ¹⁹⁾	1995	67	28 (41.8 %)
本研究	1996	7	0 (0 %)
計		191	87 (45.5 %)

- tic fibrosis. *Nature* 301: 421
- 3) Widdicombe J, Welsh M, Finkbeiner W (1985) Cystic fibrosis decreases the apical membrane chloride permeability of monolayers cultured from cells of tracheal epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 82: 6167-6171
 - 4) Boucher R (1994) Cystic fibrosis. In: Isselbacher K, Braunwald E, Wilson J (eds), *Harrison's principles of internal medicine*. McGraw-Hill, New York, pp1194-1197
 - 5) Rommens J, Iannuzzi M, Kerem B, et al. (1989) Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 245: 1059-1065
 - 6) Riordan J, Rommens J, Kerem B, et al. (1989) Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 245: 1066-1073
 - 7) Johnsen S (1970) Testicular biopsy score count-A method for registration of spermatogenesis in human testes: normal values and results in 335 hypogonadal males. *Hormones* 1: 2-25
 - 8) Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, et al. (1988) Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science* 239: 487-491
 - 9) Kerem B, Rommens J, Buchanan J, et al. (1989) Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 245: 1073-1080
 - 10) 岡 伸俊, 浜口毅樹, 岡田 弘 他 (1985) 先天性精管欠損症の臨床的検. *日不妊会誌* 30: 173-179
 - 11) Goldstein M, Schlossberg S (1988) Men with congenital absence of the vas deferens often have seminal vesicles. *J Urol* 140: 85-86
 - 12) Tournaye H, Nagy Z, Devroey P, et al. (1994) Microsurgical epididymal sperm aspiration and intracytoplasmic sperm injection: a new effective approach to infertility as a result of congenital bilateral absence of the vas deferens. *Fertil Steril* 61: 1045-1051
 - 13) Schoysman R, Vanderzwalm P, Nijis M, et al. (1993) Pregnancy after fertilization with human testicular spermatozoa. *Lancet* 342: 1237
 - 14) 古味信彦, 嵩原裕夫, 國友一史 他 (1994) 睪嚢胞性線維症. 本邦のCFの集積と遺伝子診断. *胆と睪* 15: 539-546
 - 15) 花城恵美子, 佐藤好範, 大竹 明 他 (1993) 睪嚢胞性線維症における遺伝子診断の試み. *日小児会誌* 97: 2279-2283
 - 16) Anguiano A, Oates RD, Amos JA, et al. (1992) Congenital bilateral absence of the vas deferens: A primary genital form of cystic fibrosis. *JAMA* 267: 1794-1797
 - 17) Patrizio P, Asch RH, Handelin B, et al. (1993) Aetiology of congenital absence of vas deferens: genetic study of three generations. *Hum Reprod* 8: 215-220
 - 18) Lannou DL, Jezequel P, Blayau M, et al. (1995) Obstructive azoospermia with agenesis of vas deferens or with bronchiectasia (Young's syndrome): a genetic approach. *Hum Reprod* 10: 338-341
 - 19) Mercier B, Verlingue C, Lissens W, et al. (1995) Is congenital bilateral absence of vas deferens a primary form of cystic fibrosis?: Analysis of the CFTR gene 67 patients. *Am J Hum Genet* 56: 272-277
 - 20) 味沢千代, 筏井 洋, 田谷一善 他 (1987) TW系ラット (精巣上体および精管欠損) における Wolff 管の発育, 胎子精巣のテストステロン含有量および Wolff 管のテストステロン感受性. *日不妊会誌* 32: 128-134
 - 21) Handyside AH, Lesko JG, Tarin J, et al. (1992) Birth of a normal girl after in vitro fertilization and preimplantation diagnostic testing for cystic fibrosis. *N Engl J Med* 327: 905-909

(受付: 1996年4月30日)

(受理: 1996年7月27日)

**A study on the relationship between japanese congenital absence of the vas deferens
and Δ F508, a factor responsible for cystic fibrosis**

Atsumi Yoshida, Kazukiyo Miura and Masafumi Shirai

First Department of Urology
Toho University School of Medicine, Tokyo 143, Japan

Yasuhisa Araki and Mitsuhiro Motoyama

Institute of Advanced Medical Technology Central Clinic, Tochigi 329-04, Japan

Among a total of 4,055 patients who visited the Toho University Reproduction Center with the chief complaint of male infertility during the 18-year period from 1978 to 1995, 56 patients (1.4 %) were found to be suffering from congenital absence of the vas deferens. Cystic fibrosis develops due to mutations of the gene referred to as cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), and the Δ F508 mutation accounts for 70 % of these mutations. In the U.S.A. and European countries, it has been reported that the Δ F508 mutation is present in 50 % of cases with congenital absence of the vas deferens. This finding prompted us to investigate the presence or absence of the Δ F508 mutation in our present 7 patients with congenital bilateral absence of the vas deferens and 2 patients with congenital unilateral absence of the vas deferens. As a result, we did not find any patients associated with this mutation in the present study group. This suggested the possible presence of mutations at other sites of the CFTR gene, or possible involvement of different genes other than the CFTR gene in the development of Japanese congenital absence of the vas deferens. In addition, the results of testicular biopsy demonstrated the presence of seminiferous tubule with sperms in all of the cases we investigated. This suggests that intracytoplasmic sperm injection using epididymal sperms or testicular sperms may successfully render such patients fertile, thereby enabling them to have a child.

Key words: congenital absence of the vas deferens, cystic fibrosis, Δ F508, azoospermia, male infertility

唾液中プロゲステロン測定による黄体機能評価の検討

Measurements of Salivary Progesterone as an Index for Luteal Function

KY9301 研究会

KY9301 Group Study

横浜市立大学医学部産婦人科学教室

水 口 弘 司 (総括責任者)

Representative Chairman: Hiroshi MINAGUCHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Yokohama City University of Medicine Yokohama 238, Japan

横浜市立大学医学部産婦人科学教室

植 村 次 雄

Tsuguo UEMURA

多 賀 理 吉

Michiyoshi TAGA

近 藤 芳 仁

Yoshihito KONDO

Department of Obstetrics and Gynecology, Yokohama City University of Medicine Yokohama 238, Japan

旭川医科大学産婦人科学教室

石 川 睦 男*

Mutsuo ISHIKAWA

玉 手 健 一

Kenichi TAMATE

高 岡 康 男

Yasuo TAKAOKA

千 石 一 雄

Kazuo SENGOKU

Department of Obstetrics and Gynecology, Asahikawa Medical College, Asahikawa 078, Japan

東京大学医学部産科学婦人科学教室

武 谷 雄 二*

Yuji TAKETANI

堤 治

Osamu TSUTSUMI

大 須 賀 讓

Yutaka OOSUGA

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo 113, Japan

京都府立医科大学産婦人科学教室

岡 田 弘 二*

Hiroji OKADA

本 庄 英 男

Hideo HONJO

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto 602, Japan

神戸大学医学部産婦人科学教室

望 月 真 人*

Matsuto MOCHIZUKI

丸 尾 猛

Takeshi MARUO

Department of Obstetrics and Gynecology, Kobe University School of Medicine, Kobe 650, Japan

*幹事 (Secretary)

唾液中プロゲステロン濃度を抽出操作なしの酵素抗体法にて測定し、血中濃度との比較を行い、黄体機能評価法としての臨床的有用性につき検討した。

不妊症患者53名から採取した77組の唾液と血液におけるプロゲステロン濃度の相関係数は0.910と高い相関性を認めた。また血中プロゲステロン濃度より黄体機能を3群に分け、各群間の唾液中プロゲステロン値の比較検討を行った結果、唾液中プロゲステロン濃度の平均値は黄体機能正常群の46.6 pg/mlに対し、黄体機能不全群で14.6 pg/ml、無排卵群で4.1 pg/mlと有意に低値であった。また唾液中プロゲステロン連続測定において黄体機能不全群は黄体機能正常群に比して黄体期2日目から10日目まで有意に低値であった。体外受精・胚移植において妊娠例では11日以降においてプロゲステロンは再上昇を認めるのに対して非妊娠例では再上昇は認められなかった。

以上、今回の検討において唾液中和血中のプロゲステロン濃度は高い相関性を有し、黄体機能評価法として黄体機能不全症例や体外受精時の黄体維持療法を検討する上で有用であることが示唆された。また本法は非侵襲的に検体を採取することができ、測定手技も簡便で、血中プロゲステロン濃度測定に、代わり得るものと考えられた。

キーワード: 唾液、プロゲステロン、酵素抗体法、黄体機能不全、体外受精・胚移植

(Jpn. J. Fertil. Steril., 41 (4), 377-385, 1996)

緒 言

産婦人科領域において卵巣性ステロイドホルモンの正確な動態を知ることが基礎的にも臨床的にもきわめて重要である。臨床的には不妊症における排卵の有無、黄体機能などはもちろん切迫流産や機能性出血、更年期障害、さらにマタニティーブルーなどの精神神経疾患においてもエストロゲンやプロゲステロンなどが関与しており、これら性ステロイドの動態を正確に評価できる検査法の確立が望まれている^{1,2)}。従来、黄体機能の評価は基礎体温測定とともに黄体期中期での血中プロゲステロン濃度の測定が一般的であり^{3,4)}、他に子宮内膜日付診などが行われてきた^{1,5)}。しかしこれらの検査法は基礎体温を除き、採血もしくは子宮内膜搔爬といった侵襲的な処置が必要であり、連続的に施行することは患者に対し多くの苦痛を与えることとなり、臨床的には頻回に行われていないのが現状であった。一般的にプロゲステロン動態は1周期あたり1～3回程度の血中プロゲステロン測定が行われてきている。一方唾液中のステロイドホルモンの測定は以前より欧米を中心にコーチゾル、テストステロン、エストリオールさらにプロゲステロンなどで検討されてきている⁶⁾。唾液中ステロイドホルモン濃度は血中の1/50～1/200程度の微量濃度であるため、当初RIA法が中心であったが^{7,8)}、現在ではEIA法にてしかもステロイドの抽出ステップを必要としないきわめて簡便な測定法が確立されてきている^{9,10,11)}。唾液採取は一般に家庭内で行い得ることより連日のプロゲステロン測定が

可能となり、また血中蛋白と結合したプロゲステロンは唾液中にほとんど移行しないため唾液中プロゲステロン測定は非結合型すなわちフリープロゲステロン濃度を反映するという利点を有している⁶⁾。今回、我々は唾液中プロゲステロン濃度の測定を行い血中プロゲステロン濃度との比較および黄体機能評価法としての臨床的有用性について検討したので報告する。

対象および方法

1. 対象

1) 唾液および血中プロゲステロン濃度の相関性

KY9301研究会の施設において入院もしくは通院中の53名を対象とし、唾液採取後、ただちに採血した77組の検体をそれぞれ測定した。なお、対象の内訳は体外受精・胚移植を施行した34名58ペア検体、その他の不妊症患者16名16ペア検体、妊娠12週までの妊婦3名3ペア検体であり、年齢は26から42歳に分布し、平均年齢は33.0歳であった。

2) 黄体機能不全症例における唾液中プロゲステロン測定の評価

同施設における不妊症患者を対象として基礎体温上昇日前日から連日黄体期の唾液採取および高温相で3回の採血を行い、以下の基準にて黄体機能正常、黄体機能不全および無排卵の3群に分け、各群間の唾液中プロゲステロン値の比較検討を行った。

a) 黄体機能正常群: 高温相が10日以上あり、高温相での血中プロゲステロン値が1点でも10 ng/ml以上の症例。

b) 黄体機能不全群：高温相が10日未満または高温相が10日以上でも高温相での血中プロゲステロン値が3点とも10 ng/ml未満の症例。

c) 無排卵群：血中プロゲステロン値が2点以上で2 ng/ml以下の症例。

以上、検討症例は計31例、年齢は19から50歳までで平均年齢は31.7歳であった。

なお検体数が不足した例、基礎体温の記載が不十分な例、不適当な検体採取時期で黄体期の唾液中プロゲステロンのプロファイルが不明瞭となった4症例は除外した。

3) 体外受精・胚移植症例における唾液中プロゲステロン濃度の変動

体外受精・胚移植2例(妊娠1例, 非妊娠例1例)

において連日唾液採取を行い、その唾液中プロゲステロン濃度の変動について比較検討した。

2. 唾液採取および測定方法

血液とのペア検体については午前10時から正午までの外来受診中採血前に、またその他の症例では午前7時から10時までに連日の唾液採取を指示した。唾液は採取5～10分前に口中を水にすすぎ、約10分間かけて口中にたまった唾液を所定のポリプロピレンチューブに2～5 ml入れ、測定時まで家庭用の冷凍庫にて冷凍保存し、BRI (Bio Research Ireland) 社製Salivary Progesterone E.I.A.キットでの測定に供

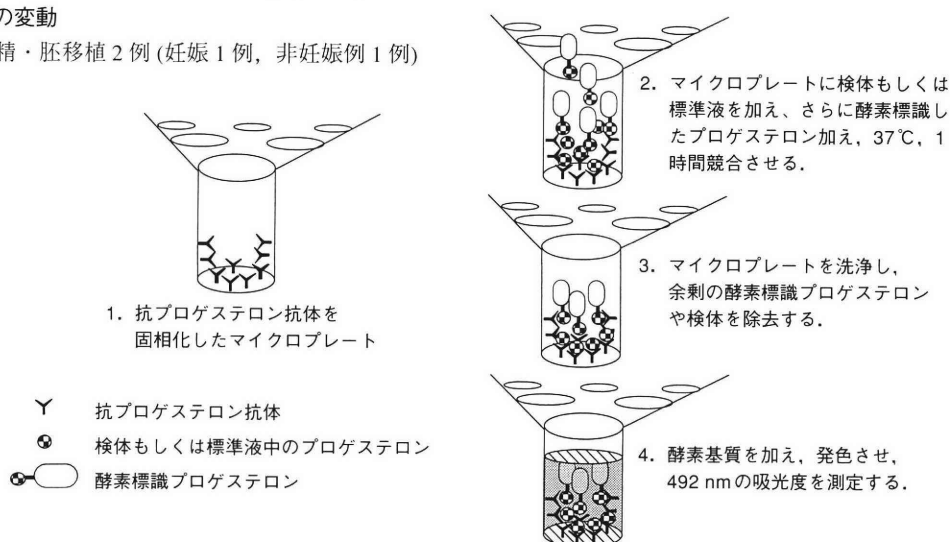


図1 測定方法

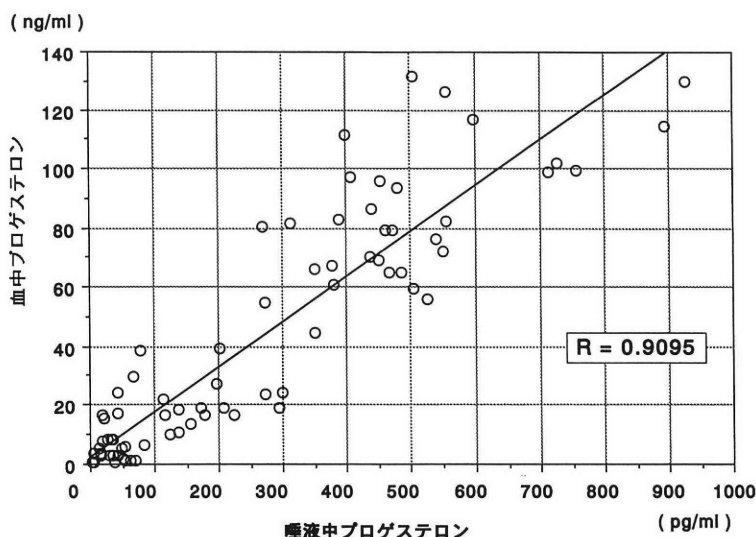


図2 唾液中および血中プロゲステロン濃度の相関性

した¹¹⁾。

本キットの測定原理および操作方法を図1に示す。本キットの測定原理は唾液中のプロゲステロンと酵素標識プロゲステロンとの競合的免疫反応であり、操作方はまず連日採取し凍結保存した唾液を室温にて融解し、その後56℃にて2時間インキュベートする。ついで、マウス抗プロゲステロン抗体をあらかじめ固相化した96穴のマイクロプレートに、検体あるいは既知濃度の標準液と、競合剤として progesterone conjugated horseradish peroxidase を加え37℃、1時間競合させる。競合後、マイクロプレートを洗浄し、ペルオキシダーゼの基質である過酸化水素と、発色剤であるo-フェニレンジアミンを加え、発色させ、492 nmの吸光度を測定し、標準曲線を作成し、唾液

はじめ固相化した96穴のマイクロプレートに、検体あるいは既知濃度の標準液と、競合剤として progesterone conjugated horseradish peroxidase を加え37℃、1時間競合させる。競合後、マイクロプレートを洗浄し、ペルオキシダーゼの基質である過酸化水素と、発色剤であるo-フェニレンジアミンを加え、発色させ、492 nmの吸光度を測定し、標準曲線を作成し、唾液

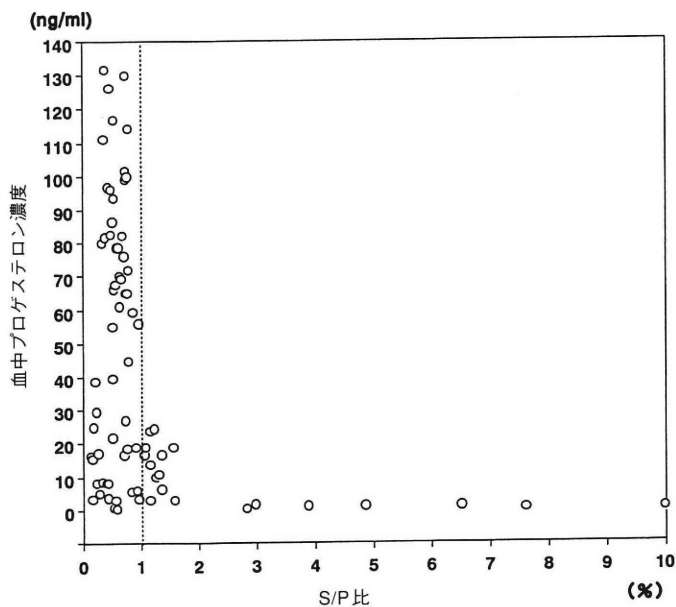


図 3A 血中プロゲステロン濃度とS/P比の関係

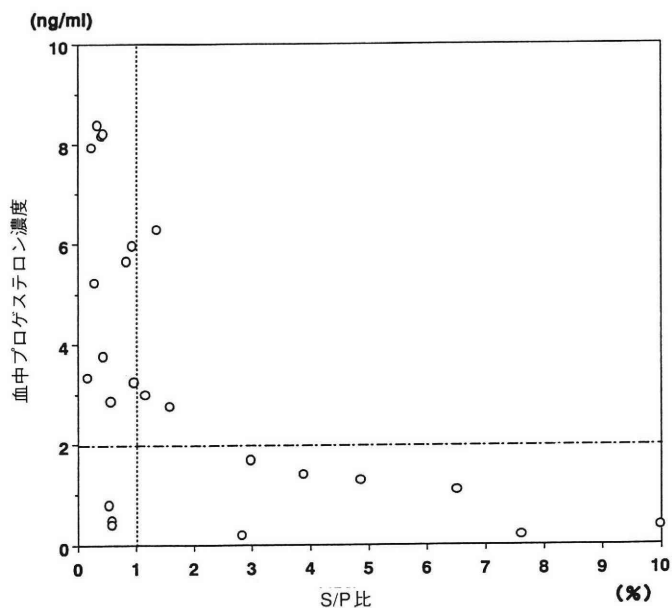


図 3B 血中プロゲステロン濃度10 ng/ml以下でのS/P比の比較

中のプロゲステロン濃度を算出した。なお、本キットの測定感度は1.0 pg/mlであった。

3. 血清中プロゲステロン濃度測定

また、血清中プロゲステロン濃度測定に関してはエルモテックプロゲステロン (持田製薬) を用いて測定した。また測定感度は0.2 ng/mlであった。なお、すべての検体採取に際しては、本研究の主旨を患者に説明し、同意を得た上で行った。

4. 統計処理

ソフトウェア Stat View (Macintosh Apple 社) を用い、得られた実測値より最小二乗法にて回帰直線を得、両測定値間の相関係数を算出した。また、2 群間以上の有意差検定については Student t-test および Mann-Whitney's U test にて比較検討し、有意水準 0.05 以下を有意差ありと判定した。

結 果

1. 唾液および血中プロゲステロン濃度の相関性

77 ペア検体における唾液および血中プロゲステロン濃度の相関性を図 2 に示す。唾液および血中プロゲステロン濃度の相関係数は 0.910 であり、高い相関性を認めた。また血中プロゲステロンに対する唾液中プロゲステロンの比である S/P 比 (Saliva/Plasma ratio) は 0.119 ~ 9.986 % に分布し、平均 1.11% (SD1.62%) であった。多くの症例では S/P 比は 1 % つまり血中プロゲステロンの 100 分の 1 が唾液中に移行していた (図 3 A)。しかし血中プロゲステロン値が 2 ng/ml 以下では S/P 比が 1 % 以上のものが多くなり一定しない傾向がみられた (図 3 B)。

2. 黄体機能不全症例における唾液中プロゲステロン測定の評価

各群における症例数と年齢、高温相持続日数、血

表 1 各群における背景

群	症例数 (名)	平均年齢 (歳)	高温相持続 日数 (日)*	血中プロゲステロン 濃度 (ng/ml)*	唾液中プロゲステロン 濃度 (ng/ml)*
黄体機能正常群	20	31.1 ± 4.2	12.2 ± 1.8	17.8 ± 8.8	46.6 ± 49.7
黄体機能不全群	8	31.3 ± 9.3	10.2 ± 2.2	6.2 ± 6.0	14.6 ± 17.9

*:p<0.01

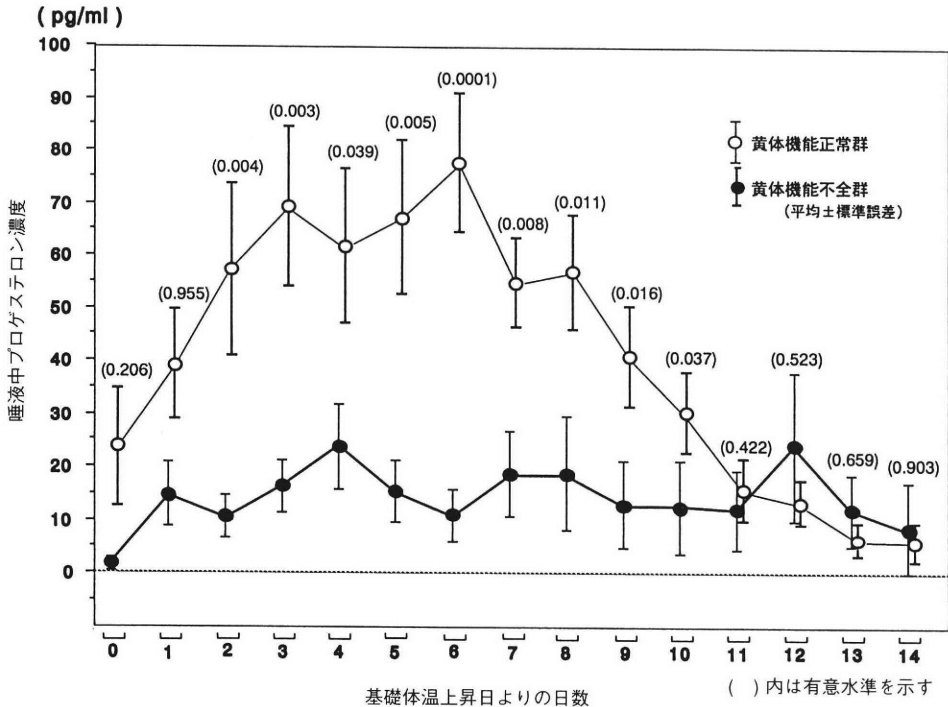


図 4 黄体機能正常群と黄体機能不全群の唾液中プロゲステロン変動の比較

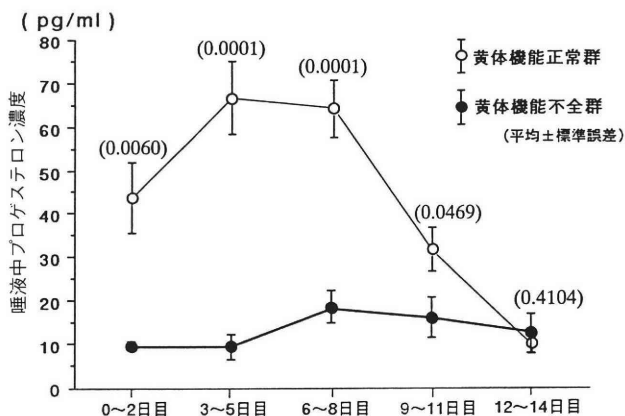
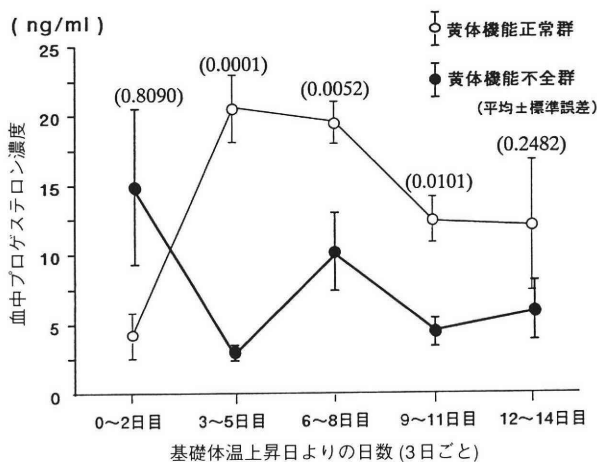


図 5A 黄体機能正常群と黄体機能不全群の唾液中プロゲステロン変動の比較 (3 日ごと)



() 内は有意水準を示す

図 5B 黄体機能正常群と黄体機能不全群の血中プロゲステロン変動の比較 (3 日ごと)

中および唾液中プロゲステロン値の平均および標準偏差を表 1 に示す。平均年齢に差は認めなかったが、高温相の持続日数は黄体機能正常群で 12.2 日間であったのに対し、黄体機能不全群では 10.1 日間と有意に短く、血中プロゲステロン濃度も黄体機能正常群の 17.8 ng/ml に対し、黄体機能不全群で 6.2 ng/ml と有意に低値であった。また唾液中プロゲステロン濃度も 46.6 pg/ml と 14.6 pg/ml と黄体機能不全群で明らかに低値であった。

体温上昇日を 0 日として 14 日目まで連日の黄体機能正常群および黄体機能不全群の唾液中プロゲステロン濃度の平均および標準誤差の変化を図 4 に示す。黄体機能正常群に比して、高温相 2 日目から 10 日目まで有意に黄体機能不全群で低値であり、6 日目において著しい差を認めた。さらに検体数が少ない血中

プロゲステロン濃度との比較のため 14 日間を 3 日ごとの 5 つの日数群に分け比較を行った。唾液中プロゲステロン濃度では 0~2 日目で両群に差を認めたが、血中プロゲステロン濃度においては診断不可能であった。また 3~5 日目、6~8 日目、9~11 日目の 3 日ごとの比較では、両群とも黄体機能不全の診断が可能であったが 6~8 日目は唾液中プロゲステロン濃度での両群の差が大きかった。

また、無排卵群 3 例では平均血中プロゲステロン値 0.8 ng/ml、唾液中プロゲステロン値 4.1 pg/ml でいずれの時期においても他群より明らかに低値であった。

3. 体外受精・胚移植症例における唾液中プロゲステロン濃度の変動

体外受精・胚移植例の代表的唾液中プロゲステロ

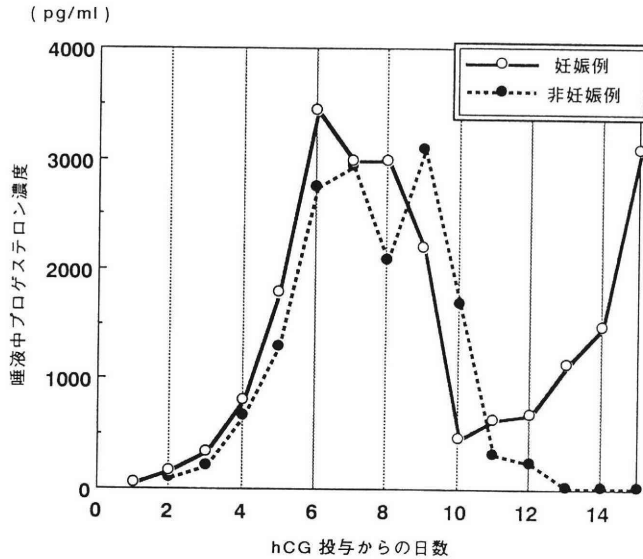


図6 体外受精・胚移植症例における唾液中プロゲステロン濃度の推移

ン値のプロファイルを図6に示す。2症例においてhCG投与日を0日目として連日採取した唾液中のプロゲステロン濃度を検討した結果、妊娠例では11日以降においてプロゲステロンは再上昇を認めるのに対して非妊娠例では再上昇は認められなかった。

考 察

内分泌学的黄体機能評価は黄体期中期の血中プロゲステロン測定が一般的であるが、黄体期中期の採血回数には限界があり、現実的には1～2回の血中プロゲステロン濃度測定で評価が行われている。しかしプロゲステロン分泌は下垂体ゴナドトロピンの律動的分泌に対応して変動し、日内変動さらには黄体期内変動を有しているためhCGなどの負荷テストも試みられているが十分とはいえず、多くの臨床医および研究者からより正確な黄体機能評価法の確立が望まれている^{12,13)}。今回の唾液中プロゲステロン濃度と血中プロゲステロン濃度の相関性は相関係数0.910と高い成績が得られた。この成績は抽出ステップを含むRIA法でのWong et al.の相関係数0.78¹⁴⁾、Zorn et al.の0.76⁸⁾などの成績より高い相関性であり、EIA法によるTallon et al.の0.921⁹⁾や同じキットを用いた高岡らの0.865¹⁵⁾とはほぼ同等であった。また、血中から唾液中に移行するプロゲステロンの割合、S/P比は平均1.11%であり、諸家の報告と一致しているが個人差が大きく、とくに血中プロゲステロンが2 ng/ml以下ではS/P比が極端にばらついてくる。この点に関

し、Bolajiは血中と唾液中のプロゲステロンの相関性に関して、正常月経周期を有する婦人での相関係数0.974、妊婦で0.917と高いのに対して閉経婦人では0.509と低値であったと報告しており¹⁶⁾、血中プロゲステロン濃度が低い場合、相関性が低下することを示唆している。また唾液中プロゲステロンはほとんどフリーのものであることや日内変動など種々の原因によって、血中と唾液中プロゲステロン濃度の相関性は左右されるものと考えられ、今回の相関係数0.910は妥当な結果といえる。

一方、黄体機能不全群と黄体機能正常群の検討に関して唾液中で比較した場合、高温相2～10日目まで有意に黄体機能不全群で低値であった。検体数が少なく血中濃度との比較が困難なため3日ごとのデータをまとめて比較したところ、唾液中プロゲステロンで高温相0～11日目まで有意に黄体機能不全群が低く、血中プロゲステロンで3～11日目まで有意に黄体機能不全群が低い結果であった。検体数が異なるため正確な比較にはならないが、少なくとも血中プロゲステロン測定と同程度もしくはそれ以上の診断の有用性を有していると考えられる。今回の検討では基礎体温により明らかに判断できる症例をもとに体温上昇日を決定したが、現実にはいわゆるpremature luteinizationなどのように体温上昇日を正確に判断しえない症例も多く存在しており、これらの症例においても連日測定が可能な唾液中プロゲステロン測定は有用となりうる。黄体機能不全群の群

別に際し、基礎体温上高温相が10日未満、黄体期中期の3点採血いずれも10 ng/ml未満であることを条件としたが、黄体機能不全は種々の原因によっておこる症候群であり十分な群別分類とはいえない。今回の検討で、高温相の持続日数が10日未満のいわゆる黄体期短縮群、また血中プロゲステロン濃度を5もしくは15 ng/ml未満で分けたプロゲステロン分泌機能低下群として黄体機能正常群と比較検討したが、症例が少ないため有意な差は認められなかった。Fottrellらのグループは黄体期の唾液中プロゲステロン分泌パターンより6群に分けそれぞれ黄体機能不全の細分化を行っており¹⁷⁾、今後さらに症例数を加えて検討する必要がある。また唾液中プロゲステロン測定は黄体機能不全のみに限らず思春期、妊娠、分娩、産褥期、更年期さらに子宮内膜症や子宮摘出の術後などさまざまな時期におけるプロゲステロン動態を解析するうえで有用であるとの報告もあり、長期的動態解析には実用性を有していると考えられる^{2, 18~25)}。

また体外受精・胚移植における検討では妊娠例と非妊娠例でとくに黄体期中期以降で差があることが推測されたが、妊娠の早期診断の観点における有用性に関しては今後の検討が待たれる。しかし、Wong et al. は唾液中プロゲステロンの連日測定より黄体維持療法としてhCG隔日投与が、黄体ホルモン連日投与より有効であると報告しており¹⁴⁾、黄体維持療法の是非、投与方法、薬剤選択、投与量決定などに本法は有効と考えられる。このことから、卵巣過剰刺激症候群などにおいてhCG投与を慎重に行う必要性がより強く望まれている現況では、今後黄体維持療法のモニタリングとして唾液中プロゲステロン測定が有効な診断法となりうると考えられる²⁶⁾。

以上、今回の唾液中プロゲステロン測定の検討の結果、唾液中プロゲステロン濃度と血中プロゲステロン濃度は高い相関性を有し、黄体機能評価法として黄体機能不全症例や体外受精時の黄体維持療法を検討する上で有用であることが判明した。本法は非侵襲的に検体を採取しえ、測定手技も簡便で、血中プロゲステロン濃度測定に、代わりうるものと考えられた。また今後、本法は、黄体機能評価のみならず、頻回の血液採取が困難な幼児への利用や、不妊治療における排卵判定、産褥婦の排卵再開の検討など、多種多様な臨床応用の可能性を有するものと考えられた。さらに、非侵襲、安全、正確、簡便などが臨床検査の理想であるとするならば、唾液という体液はプロゲステロン測定のみならず他のホルモン

濃度測定においてもよりよい材料となるであろう。

稿を終えるにあたり本研究にご協力いただいた旭川医科大学産婦人科学 川村光弘、京都府立医科大学産婦人科学 ト部 論、神戸大学医学部産婦人科学 松尾博哉の各先生に深謝いたします。また株式会社科薬の多大なご支援に感謝いたします。

文 献

- 1) McNeely MJ, Soules MR (1988) The diagnosis of luteal phase deficiency: a critical review. *Fertil Steril* 50: 1-13
- 2) Harris B, Lovett L, Newcombe RG, et al. (1994) Maternity blues and major endocrine changes: Cardiff puerperal mood and hormone study II. *BJM* 308: 949-953
- 3) Abraham GE, Maroulis GB, Marshall JR (1974) Evaluation of corpus luteum function using measurement of plasma progesterone. *Obstet Gynecol* 44: 522
- 4) Aisaka K, Yoshida K, Mori H (1992) Analysis of clinical backgrounds and pathogenesis of luteal-phase defect. *Horm Res* 37: 41-47
- 5) Ishimaru T, Mahmud N, Kawano M, et al. (1992) Sporadic appearance of luteal-phase defect in prospective assessment. *Horm Res* 37: 32-36
- 6) Vining RF, McGinley RA (1987) The measurement of hormones in the saliva: possibilities and pitfalls. *J Steroid Biochem* 27: 81
- 7) Walker RF, Read GF and Riad-Fahmy D (1979) Radioimmunoassay of progesterone in saliva: Application to the assessment of ovarian function. *Clin Chem* 25: 2030-2033
- 8) Zorn JR, McDonough PG, Nessman C, et al. (1984) Salivary progesterone as an index of the luteal function. *Fertil Steril* 41: 248-253
- 9) Tallon DF, Gosling JP, Buckley PM, et al. (1984) Direct solid phase enzymeimmunoassay of progesterone in saliva. *Clin Chem* 30: 1507
- 10) Finn MM, Gosling JP, Tallon DF, et al. (1989) Follicular growth and corpus luteum function in women with unexplained infertility, monitored by ultrasonography and measurement of dairy salivary progesterone. *Gynecol Endocrinol* 3: 297
- 11) O'Rorke A, Kane MM, Gosling JP, et al. (1994) Development and validation of a monoclonal antibody enzyme immunoassay for measuring progesterone in saliva. *Clin Chem* 40: 454-458
- 12) Syrop GH, Hammond MG (1987) Diurnal variations in midluteal serum progesterone measurements. *Fert Steril* 47: 67-70
- 13) Soules MR, Clifton DK, Cohen NL, et al. (1989)

- Luteal phase deficiency: Abnormal gonadotropin and progesterone secretion patterns. *J Clin Endocrin and Metabol* 69: 813-820
- 14) Wong YF, Loong EPL, Mao KR, et al. (1990) Salivary oestradiol and progesterone after in vitro fertilization and embryo transfer using different luteal support regimens. *Reprod Fertil Dev* 2: 351-358
- 15) 高岡康男, 内潟芳之, 玉手健一 他 (1944) ヒト唾液注プロゲステロン測定の有用性に関する検討. *ホルモンと臨床* 42: 81-85
- 16) Bolaji II (1994) Sero-salivary progesterone correlation. *Int J Gynecol Obstet* 45: 125-131
- 17) Bolaji II, Tallon DF, Fottrell PF (1992) Development and applications of enzymeimmunoassays for steroids in saliva. *J of the Irish Colleges of Physicians and Surgeons*, 21: 117-125
- 18) Delfs TM, Naether OG, Klein S, et al. (1994) 24-hour profiles of salivary progesterone. *Fertil Steril* 62: 960-966
- 19) Lipson SF, Ellison PT (1994) Reference values for luteal progesterone measured by salivary radioimmunoassay. *Fertil Steril* 61: 448-454
- 20) Vuorento T, Huhtaniemi I (1992) Daily levels of salivary progesterone during menstrual cycle in adolescent girls. *Fert Steril* 58: 685-690
- 21) Moran D, McGarrigle HH and Lachelin GC (1992) Lack of normal increase in saliva estradiol/progesterone ratio in women with labor induced at 42 weeks' gestation. *Am J Obstet Gyn* 167: 1563-1564
- 22) Short RV, Lewis PR, Renferee M, et al. (1991) Contraceptive effects of extended lactational amenorrhoea: beyond the Bellagio Consensus. *Lancet* 337: 715-717
- 23) Lewis PR, Brown JB, Renfree MB, et al. (1991) The resumption of ovulation and menstruation in a wellnourished population of women breastfeeding for an extended period of time. *Fertil Steril* 55: 529-536
- 24) Vuorento T, Hovatta O, Huhtaniemi IT (1991) Salivary progesterone measurements reveal corpus luteum defects which respond poorly to hormonal treatments in operated mild and moderate endometriosis. *Human Reprod* 6 (9): 1223
- 25) Vuorento T, Maenpaa J and Huhtaniemi I (1992) Follow-up of ovarian function in premenopausal women after hysterectomy by daily measurements of salivary progesterone. *Clin Endocrin* 36: 505-510
- 26) Cedard L, Guichard A, Janssens Y, et al. (1987) Progesterone and estradiol in saliva after in vitro fertilization and embryo transfer. *Fert Steril* 47: 278-283

(受付:1996年6月3日特掲)

(受理:1996年7月17日特掲)

Measurements of salivary progesterone as an index for luteal function

KY9301 Group Study

Hiroshi Minaguchi (Representative Chairman)

Department of Obstetrics and Gynecology
Yokohama City University of Medicine Yokohama 238, Japan

Tsuguo Uemura, Michiyoshi Taga and Yoshihito Kondo

Department of Obstetrics and Gynecology
Yokohama City University of Medicine Yokohama 238, Japan

Mutsuo Ishikawa*, Kenichi Tamate, Yasuo Takaoka and Kazuo Segoku

Department of Obstetrics and Gynecology
Asahikawa Medical College, Asahikawa 078, Japan

Yuji Taketani*, Osamu Tsutsumi and Yutaka Oosuga

Department of Obstetrics and Gynecology
Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo 113, Japan

Hiroji Okada* and Hideo Honjo

Department of Obstetrics and Gynecology
Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto 602, Japan

Matsuto Mochizuki* and Takeshi Maruo

Department of Obstetrics and Gynecology
Kobe University School of Medicine, Kobe 650, Japan

(*Secretary)

We have validated a direct, competitive, solid phase enzyme immunoassay for measuring progesterone in saliva.

Seventy-seven matched saliva and serum samples obtained from fifty-three infertile women were measured, and there was a significant correlation between salivary and serum concentrations of progesterone ($r = 0.910$).

Salivary progesterone mean levels in patients with luteal phase were significantly higher in the normal luteal function ($n = 20$; 46.6 pg/ml) than those in the luteal phase deficiency ($n = 8$; 14.6 pg/ml). Daily salivary progesterone concentrations in patients with luteal phase deficiency were significantly lower than those with normal luteal function between 2nd and 10th days of luteal phase.

Furthermore, we could notify a tendency that there are differences in the daily salivary progesterone concentrations between pregnant and non pregnant IVF-ET cycle in the mid-late luteal phase.

We conclude that the measurement of salivary progesterone may be useful for monitoring luteal function.

Key words: saliva, progesterone, enzymeimmunoassay, luteal phase deficiency, IVF-ET

UTILIZATION OF GONADOTROPIN-RELEASING-HORMONE AGONIST IN A PATIENT WITH DIFFUSE PULMONARY HAMARTO-ANGIO-MYOMATOSIS

Kohji YOSHIDA, Meikan SEKI and Masamichi KASHIMURA

Department of Obstetrics and Gynecology
University of Occupational and Environmental Health (UOEH), School of Medicine, Kitakyushu 807, Japan

Mantaro KODATE

The 2nd Department of Surgery
UOEH, School of Medicine, Kitakyushu 807, Japan

Abstract: A forty-one year old woman was admitted because of progressive dyspnea, back pain, cough, and palpitation. She was diagnosed as diffuse pulmonary hamarto-angio-myomatosis (lung leiomyomatosis) according to the chest X-ray finding and the pathology of lung biopsy specimen. The patient inhaled buserelin acetate 900 μ g/a day intranasally for over 2 years after 4-times intramuscular injections of hydroxyprogesterone capronate. Although peripheral serum estradiol (E_2) became under postmenopausal level and LH and FSH became hypogonadotropic, clinical symptoms and signs remained unchanged during and after the therapy. However, pneumothorax never recurred after the hormone therapy until she died of pneumonia three years later.

Key words: lung leiomyomatosis, GnRH agonist, progesterone

(Jpn. J. Fertil. Steril., 41 (4), 386 - 391, 1996)

Introduction

Diffuse pulmonary hamarto-angio-myomatosis (DPHAM) is also called lymphangio-leiomyomatosis of the lung¹⁾. This is an uncommon disease of females in reproductive age, and forms an extensive hamartomatous development of smooth muscle involving lungs and lymphatics, hilar, abdominal and cervical lymphnodes. Several researchers reported that progestin, anti-estrogen and castration were occasionally effective for this disease because smooth muscle of DPHAM had progesterone receptor²⁾. However, only one case was reported to date using GnRH agonist in this disease³⁾. We report the second case of woman with DPHAM treated with buserelin.

Report of a Case

A forty-one year old housewife was admitted to

our hospital, on July 1, 1992 complaining of dyspnea at labor, pain of the right back, and cough with palpitation. Until admission the patient had been complaining of labor dyspnea for two years. On June 6, 1992, she had pain of the right back, cough and palpitation with snap sensation at the back. She was taken from an initial practitioner to another general hospital, because of progressive dyspnea with right lung pneumothorax. The physician there suspected that the patient had DPHAM according to the chest X-ray finding and frequent recurrences of pneumothorax. She was taken again to the 2nd Department of Surgery, University of Occupational and Environmental Health, School of Medicine (UOEH).

She menstruated regularly every 23 days from the menarche at 14 years old. Her menstrual flow was moderate without pain. She never became pregnant after an artificial abortion at 27 years of age. Her father died of lung cancer. She had no habit of smok-

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	4,900 /mm ³	BUN	12 mg/dl
RBC	541 × 10 ⁴ /mm ³	Cr	0.3 mg/dl
Hb	10.8 g/dl	UA	3.3
Hct	36.1 %	TTT	0.9
Plt	18.6 × 10 ⁴ /mm ³	ZTT	4.4
ESR	2 mm/h.	FBS	92 mg/dl
		CRP-Q	0
TP	6.8 g/dl		
albumin	4.1 g/dl	ABG (room air)	
T-Bil.	0.6 mg/dl	pH	7.440
GOT	11 IU/l	P _a CO ₂	34.4
GPT	5 IU/l	P _a O ₂	51
LDH	81 U/l	BE	+ 0.6
ALP	3.6 U/l	HCO ₃ ⁻	23.6
Na	137 mEq/l	aldosterone	123.8 pg/ml
K	4.0 mEq/l		(52.1 ~ 175.1)
Cl	103 mEq/l	renin	3.0 ng/ml
Ca	9.0 mEq/l		(0.5 ~ 2.0)
iP	3.7 mEq/l	angiotensin I	750 pg/ml
			(less than 200)
CA125	11.7 U/ml (35U/ml >)	angiotensin II	13.0
			(less than 100)

ing and drinking alcohol.

The patient was 164.3 cm in height and 47.7 kg in weight. She was slender and looked depressed. The physical examination revealed her blood pressure of 120/76 mmHg, regular pulse of 72/a minute, and 16 breaths/a minute. She had neither dyspnea at rest nor cyanosis. No lymphnode swelling was palpable at her neck. The auscultation disclosed the weak respiratory murmur at her right lung and a crackle at the heart region, whereas the heart sound was normal. Laboratory data on admission were shown in Table 1. Moderate anemia, hypoxemia, and high level of Angiotensin I were marked.

Electrocardiogram showed normal sinus rhythm with elongation of QT interval. The chest X-ray revealed diffuse cystic or reticular shadows in the bilateral lungs with right pneumothorax (Fig. 1). The computed tomogram showed diffuse cystic changes with thin wall in the bilateral lung fields and several big bullae in the right lung. The mediastinal adenopathy pattern with several millimeters in diameter was shown (Fig. 2). The spirographic data shown in Table 2 indicated severe obstructive lung

disease in this patient. All these data and X-ray finding were compatible with DPHAM. Three liter per one minute oxygen therapy was continued during and after admission. Sulpiride (Dogmatyl®) 150 mg per one day was administered to improve her depression.

Operative Finding

The lung biopsy was performed on July 6, 1992,

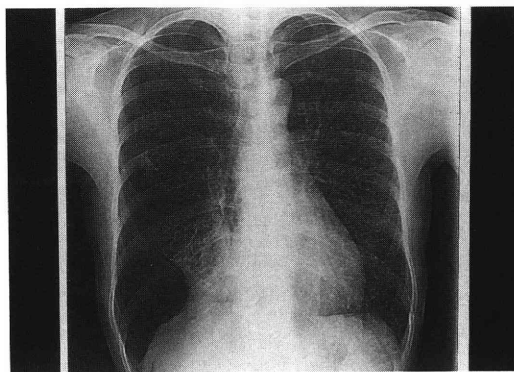


Fig. 1 The chest X-ray photograph on admission revealed diffuse cystic or reticular pattern in bilateral lungs (honeycomb lung) with right pneumothorax

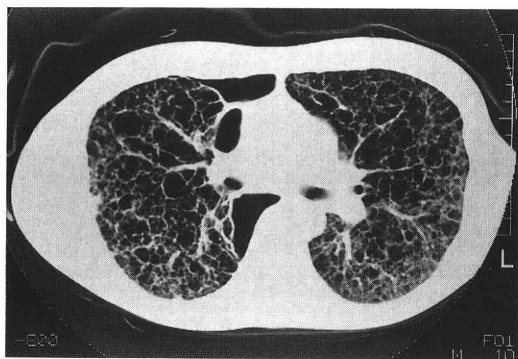


Fig. 2 The computed tomogram of the lung (August, 6, 1992) showed diffuse cystic changes with thin wall in the bilateral lungs and several big bullae in the right lung

Table 2 Pulmonary function tests prior to operation

FVC	(forced vital capacity)	2,520 ml
%VC	(percent vital capacity)	88 %
FEV _{1.0}	(forced expiratory volume)	42 %
TLC	(total lung capacity)	4,760 ml
%TLC		94 %
FRC	(functional residual capacity)	3,510 ml
%FRC		113 %
RV/TLC		47
%RV/TLV		142 %

under general anesthesia. The chest was opened at the 5th intercostal space without rib amputation. Pleural adhesion was disclosed at the apex and precordium. A small amount of serous fluid was seen in the pleural cavity. The cytology of the pleural fluid sediment showed inflammatory changes with neutrophilia and eosinophilia, but showed no malignant cells. There were many salmon-roe like cysts on the surface of the lung. The wedge biopsy was undergone at S4 area and Beriplast P (tissue-adhesive agent containing fibrinogen, aprotinin, and thrombin) was plastered to the wound. The double lumen chest tube was set at the 6th intercostal space to inject the tissue-adhesive agent after the surgery.

Pathological Finding

The Hematoxylin-Eosin stain preparation of the lung (Fig. 3) showed large and small bullae just under the pleural membrane, and spindle shaped smooth muscle was perivascularly proliferated in

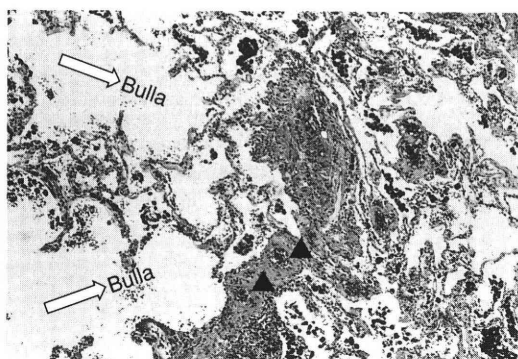


Fig. 3 The Hamatoxylin and Eosin stained preparation of the lung
Bullae formation just under the pleural membrane and the perivascular smooth muscle cell proliferation▲ in the wall of the bulla were seen. (× 100)

the wall of the bullae. Intra-alveolar bleeding and hemosiderin deposition were remarkable in the area where the alveolar structures were relatively preserved. Progesterone receptors of the cells of DPHAM were not measured. The ultrastructure of the leiomyoma cells was shown in Fig. 5. The sample was taken from the paraffin embedded specimen. The conclusive pathological diagnosis was diffuse pulmonary hamarto-angio-myomatosis (DPHAM) with modification of bleeding pneumothorax and alveolar re-construction.

Outcome of Hormone Therapy

The hydroxyprogesterone capronate (Proluton-Depot®) 125 mg was injected intramuscularly to the patient once a week from August 22 to September 14 (totally 4 injections), and buserelin acetate (Suprecur®) 900 µg a day was inhaled intranasally from August 22 to the time of her death. Peripheral sex hormone levels of the patient just before hormone therapy were, LH: 10.7 mIU/ml, FSH: 3.6 mIU/ml, and estradiol (E₂): 76 pg/ml. One week after hormone therapy, sex hormone values became hypogonadotropic with LH: 2.3 mIU/ml, FSH: 3.7 mIU/ml and hypoestrogenemia of E₂ less than 20 pg/ml, respectively.

She looked apathetic. Her lower abdomen was soft. Slight hirsutism of the vulva, legs, and feet was marked when a gynecological examination was made on the day of September 10. Except for relatively

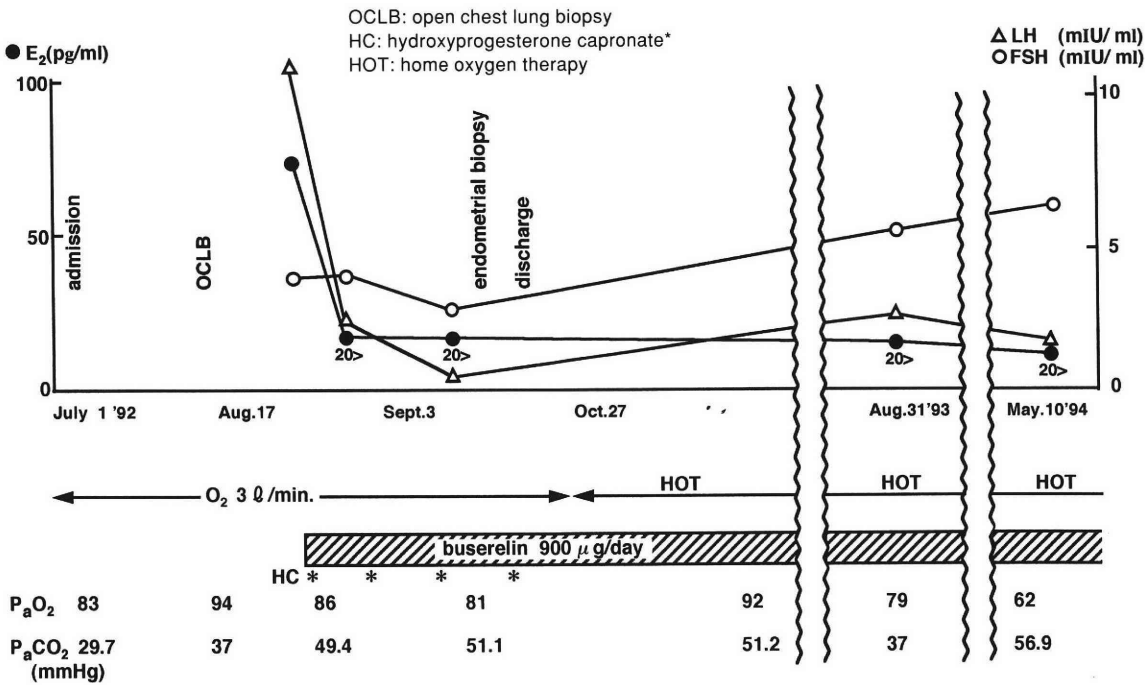


Fig. 4 The outcome of hormone therapy in a patient with DPHAM

smaller uterus, inner and speculum examinations showed no gynecological abnormality. Cervical PAP test was negative. Endometrial biopsy was undergone after 3 injections of progesterone and 19 day-administration of buserelin acetate. The biopsy specimen of the endometrium showed proliferative phase with compact stroma in spite of 3 injections of progesterone. Blood gas data under oxygen therapy became gradually worse from 1992 to 1994 (Fig. 4),

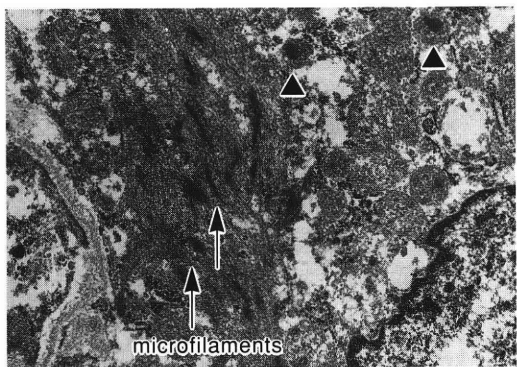


Fig. 5 The ultrastructure of the leiomyoma cell from the paraffin embedded specimen shows microfilaments and dense bodies▲ (× 24,000)

although the other clinical symptoms and signs were stable. Pneumothorax had never recurred. After all, the patient died of pneumonia three years later in August, 1995.

Discussion

Diffuse pulmonary hamarto-angio-myomatosis (DPHAM) is generally recognized to be *forme frust* (incomplete type) of tuberous sclerosis, because both pathological findings of the lung are same^{4, 5}. Burrel⁴) reported a case of DPHAM first in 1937, and then Berg also reported another case in 1941⁶). Yamanaka⁷) advised us not to overlook this disease in young female patients with chronic emphysema. All DPHAM and most of tuberous sclerosis occurred in menstruating women. Although DPHAM is benign disease of the pulmonary smooth muscle, clinically 70 % of patients will be dead in 10 years due to recurrent pneumothorax, dyspnea, and pneumonia²). Despite true etiology is still unknown, estrogen may play an important role, because only women in reproductive-age suffer from this disease, and because this disease is exacerbated by pregnancy and by estrogen peak in a menstrual cycle^{8, 9}). Because smooth

muscle cells of this disease have progesterone receptor, progestogen therapy^{1, 10)}, and castration were occasionally effective^{11, 12)}. Interstitial lung thickness, chylus effusion, and hemosputa are main symptoms and signs of the disease in non-Japanese. Chylus effusion and hemosputa are scarce symptoms in Japanese. The present case manifested neither chylus effusion nor hemosputa. Corrin et al.¹³⁾ reviewed 28 cases of DPHAM including several cases with uterine myoma. However, they did not recognize the direct relationship between DPHAM and uterine myoma, in spite of rare myoma metastases to the lung.

Silverman et al.¹⁴⁾ reported the ultrastructure of DPHAM: micro-filaments, dense bodies, plaques, pinocytotic vesicle, and basal lamina with few fibrosis. From the ultrastructural finding they suspected that fibrosis of the lung was not primary but secondary disorder. In the Fig. 4, several organella such as microfilaments and dense bodies were seen, however, the other ultrastructures shown in Silverman's paper were invisible in our case.

As for the treatment of DPHAM, castration *i.e.* bilateral oophorectomy is occasionally effective^{10, 11)}. However, Maheux et al.³⁾ recommended the pseudo-menopause therapy using buserelin, because open surgery is necessary for castration and it is not always effective. They reported the 40-year-old Caucasian woman with DPHAM treated with 200 ~ 500 μ g buserelin subcutaneous injections daily for half a year resulting in complete remission. Nevertheless, in the present case, buserelin and progestogen did not reduce symptoms and signs in spite of the hormonal change to hypogonadotropic-hypoestrogenemia. One reason why the clinical effectiveness of buserelin in the two cases were far different, was because of the route of buserelin administration. Buserelin was subcutaneously injected in the case of Maheux et al.. On the other hand, it was sprayed intranasally in our case. Another factor except for estrogen would have played a role in our case. Because E_2 became lower than postmenopausal level in a week, hypogonadotropic effect of buserelin was proved to be very excellent. This rapid hypogonadotropic effect, after possible short flare up time, maybe meant the weak ovarian function of the pa-

tient due to the consumption by DPHAM in addition to progestogen effect. The endometrium of our case did not become secretory phase in spite of the injections of progestogen. Very low concentration of estrogen after GnRH agonist therapy presumably caused progestogen unresponsiveness in the endometrium. Possible low progesterone receptor of the leiomyoma cells in the present case may be one of the reason why hormone therapy was not so effective. Miyamoto et al.⁵⁾ also reported the failed progestogen therapy in DPHAM. Sex hormone therapy is occasionally effective in some cases, but ineffective in other cases in DPHAM.

Lastly, we used GnRH agonist in our DPHAM case in reference to the remarkable effect in the paper written by Maheux, et al.³⁾ after the informed consent to the patient. The bone mineral density (BMD) in our case during GnRH agonist therapy was not measured. In excuse of not taking care of BMD decrease in our case, the state of the patient was continuously severe with home oxygen therapy and the prevention of the recurrence of pneumothorax was taken precedence over possible osteoporosis by GnRH agonist therapy.

References

- 1) Svendsen TL, Viskum K, Hansborg N, et al. (1984) Pulmonary lymphangioleiomyomatosis, a case of progesterone receptor positive lymphangioleiomyomatosis treated with medroxyprogesterone, oophorectomy, and Tamoxifen. *Brit J Dis Chest* 78: 264-271
- 2) Hay JG and Turner-Warwick M (1988) Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Textbook of Respiratory Medicine*, WB Saunders Company, Philadelphia, USA, p1508
- 3) Maheux R, Samson Y, Farid NR, et al. (1987) Utilization of luteinizing hormone releasing hormone agonist in pulmonary leiomyomatosis. *Fertil Steril* 48: 315-317
- 4) Ito S, Mikami R, Nishimura K, et al. (1989) Diffuse pulmonary hamartoangiomyomatosis. *New Principles of Respiratory Diseases*. Igaku-Shoin, Tokyo, pp409-411 (in Japanese)
- 5) Miyamoto K, Matsuzaki M, Mikami H, et al. (1983) A case of pulmonary hamarto-angio-myomatosis with tuberous sclerosis. *J Jpn Society Int Med* 72: 62-69 (in Japanese)

- 6) Berg G (1941) Cystic lungs of rare origin, tuberculous sclerosis. *Acta Radiol* 22: 425-436
- 7) Yamanaka A and Saiki S (1970) Hamarto-angiomyomatosis for the differential diagnosis of chronic obstructive lung diseases. *Hai to Shin (Lung and heart)* 17: 171-181 (in Japanese)
- 8) Onodera H, Kobayashi Y, Akaogi T, et al. (1985) A case of diffuse pulmonary hamarto-angiomyomatosis. *Nippon Kyobu Rinsho* 45: 243-248 (in Japanese)
- 9) Silverstein EF, Ellis K, Wolff M, et al. (1974) Pulmonary lymphangioliomyomatosis. *Am J Roentgenol* 120: 832-850
- 10) McCarty K Jr, Mossler JM, McLelland R, et al. (1980) Pulmonary lymphangioliomyomatosis responsive to progesterone. *N Engl J Med* 303: 1461-1465
- 11) Addington WW, Banner AS, Carrington CB, et al. (1981) Lymphangiomyomatosis and benign metastasising leiomyoma, a clinical spectrum responsive to oophorectomy. *Thorax* 36: 707
- 12) Evans AT, Symmonds RE and Gaffey TA (1981) Recurrent pelvic intravenous leiomyomatosis. *Obstet Gynecol* 57: 260-264
- 13) Corrin B, Liebow AA and Friedman PJ (1975) Pulmonary lymphangiomyomatosis, a review. *Am J Pathol* 79: 347-382
- 14) Silverman J and Kay S (1976) Multiple pulmonary leiomyomatous hamartomas, report of a case with ultrastructure examination. *Cancer* 38: 1199-1204
(受付: 1996年5月7日)
(受理: 1996年7月22日)

びまん性過誤腫性肺脈管平滑筋腫症の1例に対するGnRH-agonist剤の使用経験

産業医科大学産婦人科教室
吉田耕治, 石 明寛, 柏村正道

産業医科大学第二外科教室
小館満太郎

41歳の婦人が、増強してくる呼吸困難、背部痛、咳、動悸を主訴に入院した。患者は、胸部レントゲン写真と、肺の生検組織標本の所見から、びまん性過誤腫性肺脈管平滑筋腫症と診断された。

その後、hydroxyprogesterone capronateを4回筋肉注射しbuserelin acetate 900 μ g/dayを2年以上にわたって点鼻したが症状と所見は改善しなかった。この間に末梢静脈血清中の E_2 は閉経レベル以下に、LH、FSHともhypogonadotropicになったが臨床所見に著変はなかった。これらのホルモン治療で気胸は再発しなかったが発病して3年後の1995年8月に患者は肺炎のため死亡した。

キーワード: 肺平滑筋腫症, GnRH-agonist, プロゲステロン

Glass Wool Filtration 精液調整における Reactive Oxygen Species の除去効果について

Glass Wool Filtration Technique to Reduce Reactive Oxygen Species in Human Seminal Plasma

岡山大学医学部泌尿器科学教室

市川 孝治
Takaharu ICHIKAWA
秋山 博伸
Hironobu AKIYAMA

秋山 道之進
Michinoshin AKIYAMA
小澤 秀夫
Hideo OZAWA
大森 弘之
Hiroyuki OHMORI

大枝 忠史
Tadashi OEDA
永井 敦
Atsushi NAGAI

Department of Urology

Okayama University Medical School, Okayama 700, Japan

Justus Liebig 大学

ラルフ ヘンケル ウォルフ バーナード シル
Ralf HENKEL Wolf-Bernhard SCHILL

Department of Dermatology and Andrology

Justus Liebig University, Giessen 35392, Germany

Intra-uterine insemination, IVF などの assisted reproductive technique においては、精子の濃縮、運動精子の選択、精漿・細菌などの不要物の除去、および精子受精能の向上を目的とした人工的調整、いわゆる sperm preparation が重要である。近年、不良精子や精液中の白血球から産生される高濃度の reactive oxygen species (ROS) が、精子運動率を低下させ、sperm-oocyte fusion を抑制すると報告されている。

我々は、不妊外来を受診した男性患者 143 例の精液を用い、sperm preparation として glass wool filtration (GWF) 法を使用し、GWF 前後の精子濃度、総運動率、精子直進性、生存精子率および白血球数を算出した。また、妊孕性に負の関連があると考えられている精液中の ROS レベルも GWF 前後で測定した。精子濃度は glass wool filtration によって有意に低下したものの、総運動率、精子直進性および生存精子率はともに有意に増加した。不要物である白血球も有意に除去され、精液中の ROS レベルも GWF によって有意に低下した。

以上より、GWF 法は運動精子の回収だけでなく、精液中の ROS レベルも低下させ得る有用な sperm preparation 法であると考えられた。

キーワード：男性不妊症、精子調整、グラスウール濾過、活性酸素、補助生殖技術

(Jpn. J. Fertil. Steril., 41 (4), 392 - 396, 1996)

緒 言

Intra-uterine insemination, IVF などの assisted re-

productive technique においては、精子の濃縮、運動精子の選択、精漿、細菌などの不要物の除去、および精子受精能の向上を目的とした人工的調整、い

ゆる sperm preparation が重要である。最近、精液中の reactive oxygen species (ROS) が妊孕性に関係し、精子運動率と ROS レベルとの間には負の相関があること^{1,2)}、ROS レベルの上昇により sperm-oocyte fusion が抑制されること³⁾などが報告されている。我々は glass wool filtration (GWF) を用いて sperm preparation を施行し、GWF のヒト精子調整前後で精液中の ROS レベルを比較したので報告する。

対象および方法

対象は、1995年5月から1996年3月までに不妊外来を受診した男性患者143例の用手的に採取された精液である。これらを37℃にて液化させた後、WHOの基準⁴⁾に基づき精子濃度、総運動率、精子直進性、生存精子率および白血球数を測定した。精子濃度、総運動率、精子直進性は37℃にて温めたマクラーチャンバーを用いて測定した。なお、精子直進性については、WHOの運動性C型(運動しているが同位置にとどまる)の精子を除き、運動性AおよびB型の精子を肉眼的にカウントした。生存精子率はエオジン染色にて染色された精子を死滅精子として生存精子と鑑別することにより算出した。これらの精子パラメータは、少なくとも200以上の精子を評価することにより測定した。精液中の白血球数は Endtz の方法⁵⁾に従い、多核白血球内のペルオキシダーゼを染色するペルオキシダーゼ試験にてカウントした。

つぎに sperm preparation として GWF 法を施行した。図1に使用した glass wool column (商品名 Sperm Fertil®, MELLO, Ltd., UK) を示す。Human tubal fluid (HTF) にて glass wool column を十分に洗浄し、遊離した不要な glass wool を除去した後、精液を注ぎ重

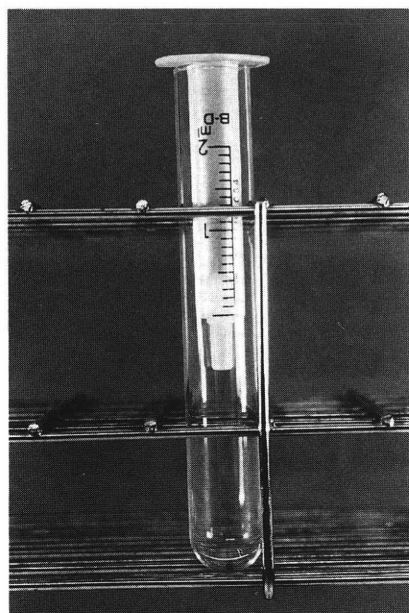


図1 今回使用した Glass wool column (Sperm Fertil®, MELLO, Ltd., UK)

余剰な glass wool を除去するため HTF で洗浄後、sample を注ぎ重力のみで filtration する。

力のみで濾過した。これにて得られた濾過液中の精子に対して、上記パラメータを再度測定した。

ROS レベルの測定は luminol を用いた chemiluminescence 法にて行った(図2)。まず、精液 800 μ l に 2.4 ml の HTF を加え 300 g, 10 分間遠沈し上清を取り除き精漿を除去した。

これに 800 μ l の HTF を加えて攪拌後、400 μ l ずつに分配し、一方にはさらに 400 μ l の HTF を加え全量を

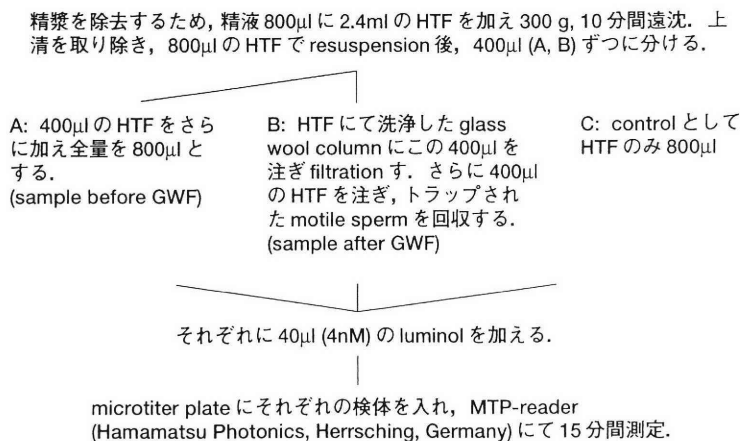


図2 Chemiluminescence 法による ROS 測定

800 μ l にしこれを GWF 前サンプルとした。残りの 400 μ l は、HTF にて十分洗浄した glass wool column に注ぎ濾過し、さらに 400 μ l の HTF を column 内に注ぎトラップされた運動精子を回収した。これにて得られた 800 μ l を GWF 後サンプルとした。800 μ l の HTF のみをコントロールとして使用した。以上の GWF 前後のサンプルとコントロールに 40 μ l (4 nM) の luminol を加え攪拌後、それぞれのサンプルを microtiter plate に入れ、MTP-reader (Hamamatsu Photonics, Herrsching, Germany) にて chemiluminescent signal を 15 分間測定した。HTF のみのコントロールより得られた signal を差し引いた値を ROS レベルとし、精子濃度を一定にした単位 counts/ 10^7 viable sperm を用いて表示した。

結 果

精子濃度は GWF によって有意に低下した。精子総運動率は $29.38 \pm 1.14\%$ から $42.06 \pm 1.57\%$ と有意に上昇した。精子直進性についても $20.43 \pm 0.97\%$ から $29.06 \pm 1.42\%$ と有意な上昇を認めた (表 1)。生存精子率は GWF 前が $51.71 \pm 1.25\%$ であったが、GWF 後では $74.08 \pm 1.07\%$ となり、有意な上昇を認めた。白血球数は GWF 前が $3.08 \pm 0.49 \times 10^6/\text{ml}$ であったが、GWF 後は $1.00 \pm 0.22 \times 10^6/\text{ml}$ と有意に低下し、GWF にて白血球が効果的に除去された。さらに、ROS レベルも GWF によって $17,462 \pm 4,384$ counts/ 10^7 viable sperm から $6,416 \pm 1,414$ counts/ 10^7 viable sperm へと有意に低下した (表 2)。

考 察

近年の assisted reproductive technique の目覚ましい発展にともない、男性不妊領域において、精子の人工的調整いわゆる sperm preparation は重要な意義を持つようになった。Sperm preparation の目的として、精子濃縮、運動精子の選択、受精能の向上、さらに精漿・細菌などの不要物の除去が挙げられるが、この場合、可能な限り機械的外力を少なくすることが重要である。

GWF 法は Paulson ら⁶⁾によって初めて紹介され、機械的外力である遠心分離を行わずに施行できる sperm preparation 法である。GWF 法の特徴としては、容易な手技で、精液の viscosity を低下させ、debris を除去することが挙げられている⁶⁾。また、Van der Ven ら⁷⁾は正常群、精子無力症群および粘稠度の高い乏精子症群からの精子を用いて GWF 法と swim-up 法とを比較した結果、すべての群において GWF 法を行った方が生存精子を有意に回収し得たと報告し、sperm preparation としての GWF 法は IVF, intra-uterine insemination, GIFT に有益であろうと述べている。さらに、Rhemrev ら⁸⁾は 2 層 Percoll 法と GWF 法を比較し、正常精液を用いた場合、死滅精子の除去は同程度であったが、精子無力症群や hypoosmic swelling test で異常を示す精子の場合は GWF 法が有効であると報告している。凍結精子を用いた比較でも GWF 法は swim-up 法より多くの生存精子数を得ることができると報告されている⁹⁾。GWF 法により生存精子が選択的に回収される理由は十分に解明されていないが、現在

表 1 GWF 前後の精液パラメータ測定結果 (1)

	精子濃度 ($\times 10^6/\text{ml}$)	総運動率 (%)	精子直進性 (%)
GWF 前	44.03 ± 4.96	29.38 ± 1.14	20.43 ± 0.97
GWF 後	$9.18 \pm 1.33^*$	$42.06 \pm 1.57^*$	$29.06 \pm 1.42^*$

平均 $\pm$ 標準偏差

GWF : glass wool filtration

* : GWF 前後の有意差 (Wilcoxon signed-rank test, $p < 0.0001$)

表 2 GWF 前後の精液パラメータ測定結果 (2)

	生存精子率 (%)	白血球数 ($\times 10^6/\text{ml}$)	ROS レベル (counts/ 10^7 viable sperm)
GWF 前	51.71 ± 1.25	3.08 ± 0.49	17462 ± 4384
GWF 後	$74.08 \pm 1.07^*$	$1.00 \pm 0.22^*$	$6416 \pm 1414^*$

平均 $\pm$ 標準偏差

GWF : glass wool filtration

* : GWF 前後の有意差 (Wilcoxon signed rank test, $p < 0.0001$)

のところ 1) 異常な膜を有する精子はglass woolに付着する, 2) 非運動精子はglass wool columnを通過しにくい¹⁾と²⁾考えられている⁸⁾。

ところで, 生体内では酸素を利用する過程において, 種々のROSが産生されている。ROSにはスーパーオキシド, ヒドロキシラジカル, 過酸化水素さらには一酸化窒素などが含まれ, これらは不安定で反応性に富み, 生体分子を攻撃することで, 自らを安定な原子や分子に変換させる。

精液内にもROSが存在し, 精子運動率を低下させる可能性があること^{1,2)}, ROSレベルの上昇によりsperm-oocyte fusionが抑制されること³⁾が証明されている。この理由として, 精子の細胞膜には豊富に不飽和脂肪酸が存在し, ROSにより脂質過酸化連鎖反応を介した過酸化脂質が産生され, 膜構造の破壊による膜のfluidityの低下あるいは消失をもたらすだけでなく, そこで働く蛋白質の酵素や受容体にも障害を与えるためと考えられている^{10,11)}。このことから, sperm preparationにおいて精液中のROSを低下させることも重要と考え, GWF法による精液中のROSレベル低下効果をみる目的で今回の検討を行った。精子濃度はGWFにて有意に低下したものの, 総運動率, 精子直進性および生存精子数は有意に改善し, これまでの報告^{7,8,9)}と同様, GWF法の有用性が確認された。精液中のROSレベルに関する検討では, GWF前後で $17,462 \pm 4,384$ counts/ 10^7 viable spermから $6,416 \pm 1,414$ counts/ 10^7 viable spermへと有意に減少していた。

精液中においてROSを産生する主な細胞は精子自身と白血球であり, 精子から産生されるROSは大部分が形態的異常のある不良精子であると考えられている^{12,13)}。また, 白血球のROS産生能は精子のそれの約100倍であるといわれている¹⁴⁾。したがって, GWF法でROSレベルが有意に減少したのは, 多くの不良精子が除去されたこと, さらに白血球数が有意に低下したことによるものと思われる。

このように, 強力なROS産生能を有する白血球や不良精子を除去することは, 正常精子の細胞膜の破壊を防ぐという目的に十分合致しているものと思われる。今回の検討より, GWF法は簡単に施行でき, 運動精子の回収に有効であるだけでなく, 不良精子や白血球除去により精液中のROSレベルをも低下させる効果があることが示された。

本論文の要旨は, 第40回日本不妊学会にて発表した。

文 献

- 1) Agarwal A, Ikemoto I and Loughlin KR (1994) Relationship of sperm parameters with levels of reactive oxygen species in semen specimens. *J Urol* 152: 107-110
- 2) Aitken RJ and Clarkson JS (1987) Cellular basis of defective sperm function and its association with the genesis of reactive oxygen species by human spermatozoa. *J Reprod Fert* 81: 459-469
- 3) Aitken RJ, Harkiss D and Buckingham D (1993) Relationship between ironcatalysed lipid peroxidation potential and human sperm fusion. *J Reprod Fert* 98: 257-265
- 4) World Health Organization (1992) WHO laboratory manual for the examination of human and seminal-cervical mucus interaction, 3rd ed, Cambridge University Press, Cambridge
- 5) Endtz AW (1974) A rapid staining method for differentiating granulocytes from germinal cells in papanicolaou-stained semen. *Acta Cytologia* 18: 2-7
- 6) Paulson JD, Polakoski KL and Leto S (1979) Further characterization of glass wool column filtration of human semen. *Fertil Steril* 32: 125-126
- 7) Van der Ven HH, Jeyendran RS, Al-Hasani S, et al. (1988) Glass wool column filtration of human semen: relation to swim-up procedure and outcome of IVF. *Hum Reprod* 3: 85-88
- 8) Rhemrev J, Jeyendran RS, Vermeiden JPW et al. (1989) Human sperm selection by glass wool filtration and two-layer, discontinuous Percoll gradient centrifugation. *Fertil Steril* 51: 685-690
- 9) Coetzee K, Erasmus EL, Kruger TF, et al. (1994) Glass wool filter Preparation of cryopreserved spermatozoa. *Andrologia* 26: 33-34
- 10) Jones R, Mann T and Sherins R (1979) Peroxidative breakdown of phospholipids in human spermatozoa, spermicidal properties of fatty acid peroxides and protective action of seminal plasma. *Fertil Steril* 31: 531-537
- 11) Ohyashiki T, Ohtsuka T and Mohri T (1988) Increase of the molecular rigidity of the protein conformation in the intestinal brush-border membranes by lipid peroxidation. *Biochim Biophys Acta* 13: 383-392
- 12) Aitken RJ, Clarkson JS, Hargreave TB, et al. (1989) Analysis of the relationship between defective sperm function and the generation of reactive oxygen species in cases of oligozoospermia. *J Androl* 10: 214-220
- 13) Mazzilli F, Ronconi C, Rossi T, et al. (1994) Su-

- peroxide anion in human semen related to seminal parameters and clinical aspects. *Fertil Steril* 62: 862-868
- 14) Ford WCL (1990) The role of oxygen free radicals in the pathology of human spermatozoa: implications of IVF. In: Matson PL and Lieberman BL (eds), *Clinical IVF Forum: Current Views in Assisted Reproduction*. Manchester University Press, UK, pp123-139

(受付: 1996年4月30日)

(受理: 1996年7月17日)

Glass wool filtration technique to reduce reactive oxygen species in human seminal plasma

Takaharu Ichikawa, Michinoshin Akiyama, Tadashi Oeda, Hironobu Akiyama,
Hideo Ozawa, Atsushi Nagai and Hiroyuki Ohmori

Department of Urology
Okayama University Medical School, Okayama 700, Japan

Ralf Henkel and Wolf-Bernhard Schill

Department of Dermatology and Andrology
Justus Liebig University, Giessen 35392, Germany

For assisted reproductive techniques, sperm preparation is essential to concentrate spermatozoa, select a higher proportion of motile and morphologically normal spermatozoa, and remove seminal plasma and debris. It is recently believed that high production of reactive oxygen species (ROS) produced by deficient spermatozoa and leucocytes in some semens has been associated with a loss of motility and a decreased capacity for sperm-oocyte fusion.

The glass wool filtration (GWF) method was applied to evaluate semen parameters on 143 semen specimens at our laboratory. Sperm concentration, total sperm motility rate, progressive rate, viable sperm rate and leucocyte population were analyzed as semen parameters before and after GWF. Moreover, ROS levels in semen were measured.

Total sperm motility rate, progressive rate and viable sperm rate were significantly increased with GWF, although significant decrease was noted in sperm concentration. Leucocytes were also significantly decreased. The levels of ROS in semen specimens after GWF were significantly lower than before. In conclusion, GWF is effective not only to obtain highly motile spermatozoa but also to reduce ROS levels in semen.

Key words: male infertility, sperm preparation, glass wool filtration, reactive oxygen species, assisted reproduction

第 41 回

日本不妊学会学術講演会

プログラム・講演抄録集

会 期 平成 8 年 11 月 7 日 (木), 8 日 (金)
会 場 徳島県郷土文化会館, ホテルクレメント徳島

会 長 青 野 敏 博
(徳島大学医学部産科婦人科学教室)

第41回日本不妊学会 総会・学術講演会開催にあたって

今回徳島市において第41回日本不妊学会総会ならびに学術講演会を開催させていただくことになりました。中国四国支部では1980年に宇部市で酒徳会長のもと学会が開催されて以来16年ぶりに担当することになります。また1972年に徳島大学の足立教授が会長をされましたが、この時は高知市で学会を行いましたので、徳島市での開催は初めてです。

今回の学会のコンセプトは、排卵、受精、着床の各段階の研究の進歩を統合的に整理し、それらを不妊治療にどう生かすかを主旨としました。プレナリーセッションとしては、Salk InstituteのVale教授に招請講演をお願いし、アクチビンとインビビンに関する最近の成果を講演していただきます。特別講演は京都大学の森教授に着床障害の治療の基礎についてお話をしていただきます。会長講演は本邦婦人の多嚢胞卵巣症候群の特徴を欧米婦人との対比でまとめる予定です。

教育講演6題、シンポジウム2題、ワークショップ2題は、それぞれの分野の第一線でご活躍中の先生にお願いしておりますので、充実した内容になるものと楽しみにしています。いずれも2会場で並行しての開催になりますが、婦人科関係と泌尿器科・畜産関係に分けていますので、内容が重ならないよう配慮しています。

一般演題は304題をご提出いただき、過去5年間では最多になりました。そのなかよりビジュアルな内容の演題89題をポスターでご発表いただくことにしました。ポスター、一般演題ともに活発なご討論をお願い致します。

徳島市へのアクセスは空路で東京、大阪便のほか、札幌、名古屋、福岡からも直行便があり、関西空港を利用すると高速船で約80分で徳島港へ連絡できます。もちろん新幹線の岡山から高松経由でJRを使うことも可能です。

秋の徳島路は剣山の紅葉、鳴門の渦潮など見所がありますので、学会のあと小旅行を楽しんでいただければ幸いです。

終りに本学会の開催にあたりご尽力いただいた皆様に御礼を申し上げるとともに、教室員および同門会員一同心から皆様方のご来徳をお待ちしております。

徳島大学医学部産科婦人科学教室

青 野 敏 博

日 程 概 要

学術講演会

会 期：平成8年11月7日(木)，8日(金)

会 場：「徳島県郷土文化会館」

徳島市藍場町2-14 TEL：0886-22-8121 FAX：0886-22-8123

総合受付 1階 ホワイエ

第1会場(口頭) 1階 大ホール

第2会場(口頭) 4階 大会議室

第3会場(口頭) 4階 会議室3・4

第4会場(口頭) 5階 会議室7

第5会場(口頭) 5階 小ホール

第10会場(示説) 3階 展示室1

第11会場(示説) 3階 展示室2・3

第12会場(示説) 3階 展示室4・5

学会事務局本部 4階 会議室5

(当日のみ直通) TEL：0886-55-9514 FAX：0886-55-9549

機器展示室 3階 大展示室

休憩室・ドリンクサービス 3階 展示室6・7および4階 会議室2

「ホテルクレメント徳島」

徳島市寺島本町西1-61 TEL：0886-56-3111 FAX：0886-56-3338

受 付 4階 ホワイエ

第6会場(口頭) 4階 クレメントホール東

第7会場(口頭) 4階 クレメントホール中

第8会場(口頭) 4階 クレメントホール西

第9会場(口頭) 3階 金扇東

休憩室・ドリンクサービス 3階 光風

学会事務局副本部 3階 ハーモニーホール

(当日のみ直通) TEL：0886-55-0628 FAX：0886-55-0654

総 会

日 時：平成8年11月7日(木) 13：00～13：50

場 所：徳島県郷土文化会館・1階大ホール(第1会場)

評議員会

日 時：平成8年11月7日(木) 12：00～12：45

場 所：徳島県郷土文化会館・5階小ホール(第5会場)

理 事 会

日 時：平成8年11月6日(水) 17：00～18：00

場 所：ホテルクレメント徳島・3階 金扇西

幹 事 会

日 時：平成8年11月6日(水) 16：00～17：00

場 所：ホテルクレメント徳島・3階 金扇西

総懇親会

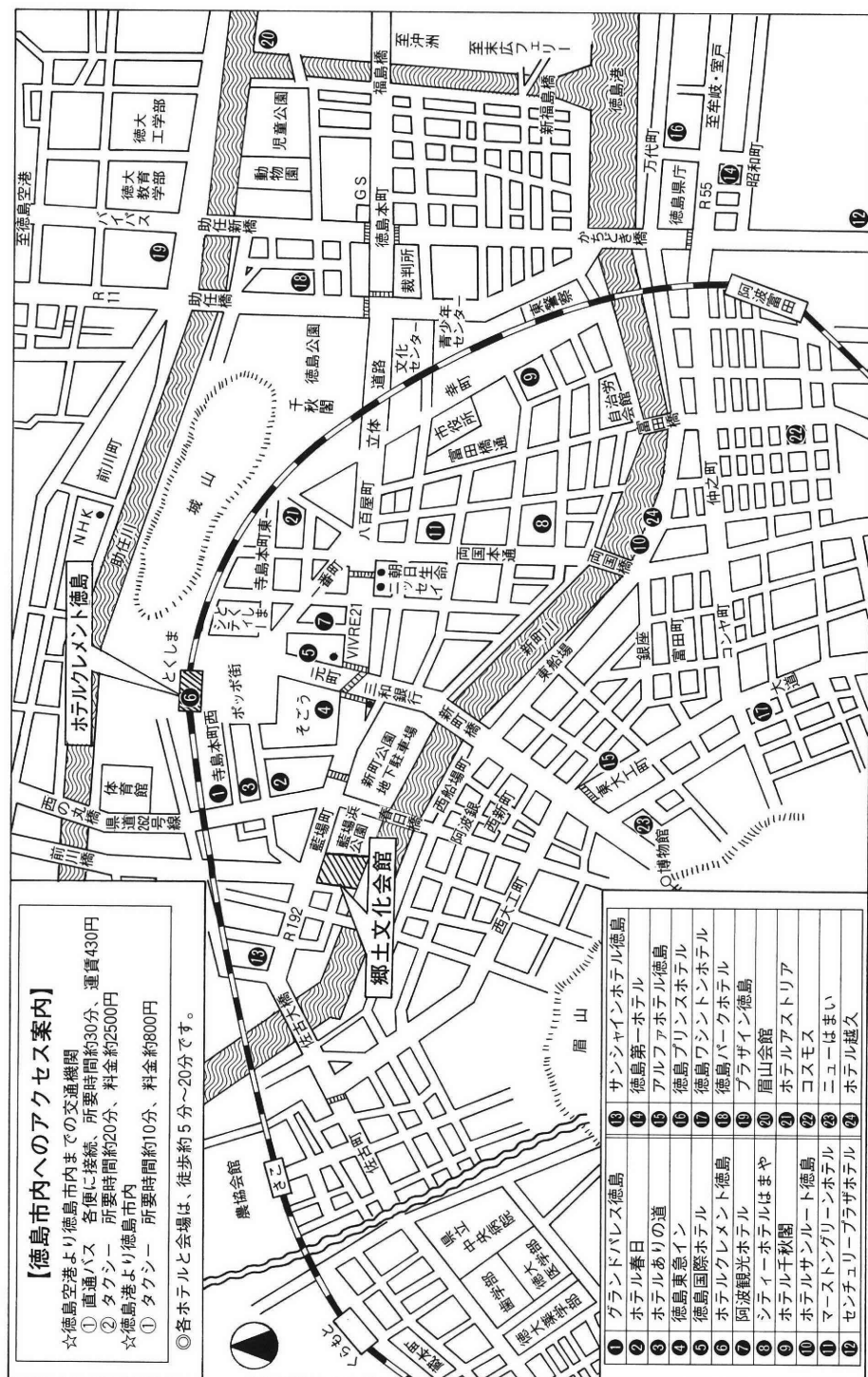
日 時：平成8年11月7日(木) 19：00～21：00

場所：ホテルクレメント徳島・4階 クレメントホール

新理事会

日時：平成8年11月8日(金) 12：00～13：30

場所：ホテルクレメント徳島・3階 金扇西



両会場へのアクセス



1) 徒歩 (5分)

上図の①は商店街を抜ける近道、②は幹線道路に沿った歩道。

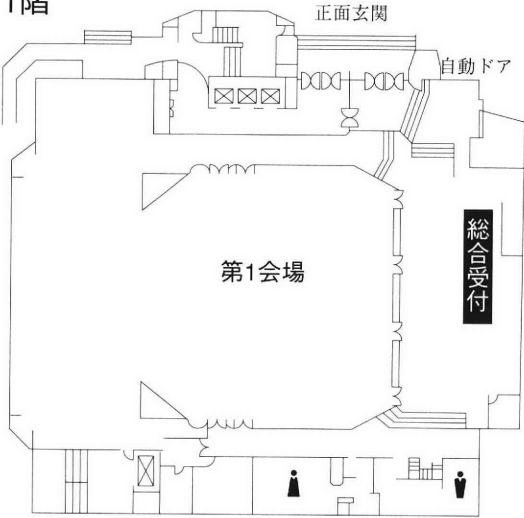
2) シャトルバス (3～5分)

会期中、徳島県郷土文化会館とホテルクレメント徳島の間を小型バスによるシャトルサービスでアクセスする予定です。運行については、当日掲示板をご覧ください。受付でお聞き下さい。

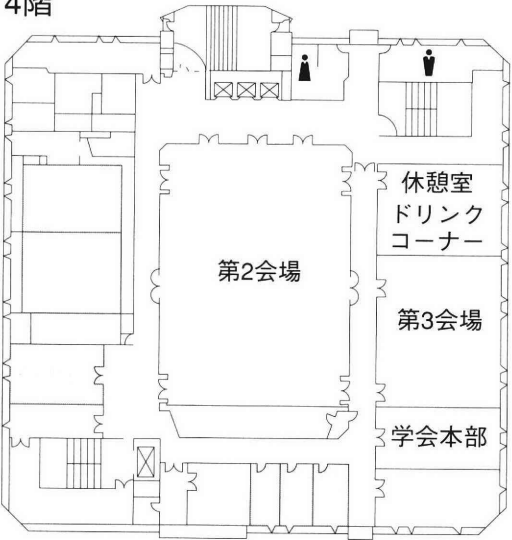
会場案内 (I)

徳島県郷土文化会館

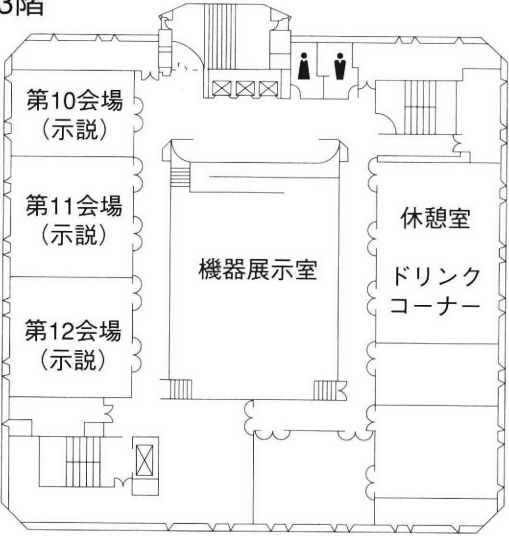
1階



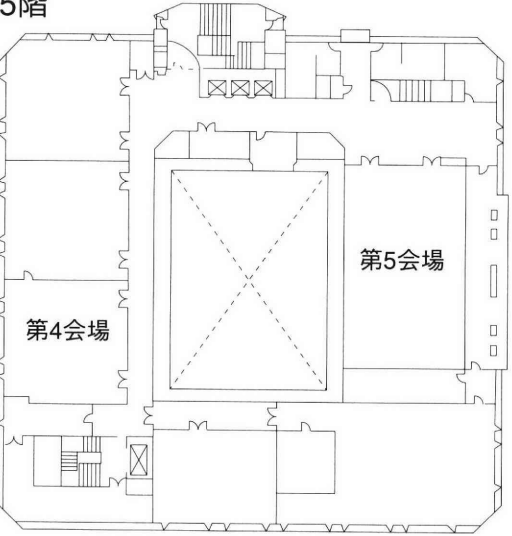
4階



3階



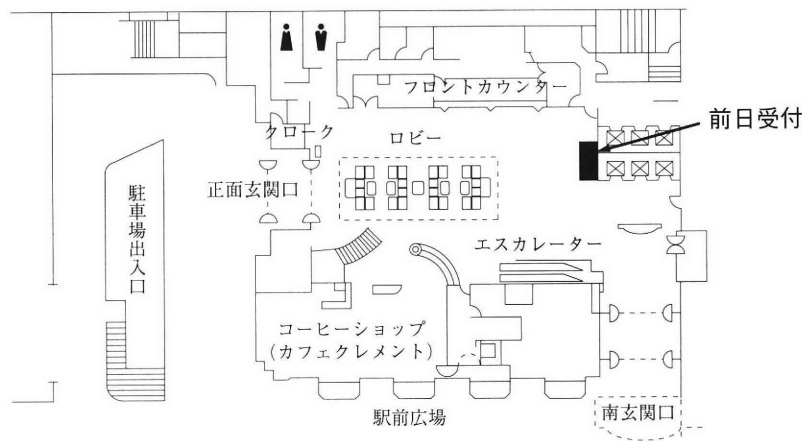
5階



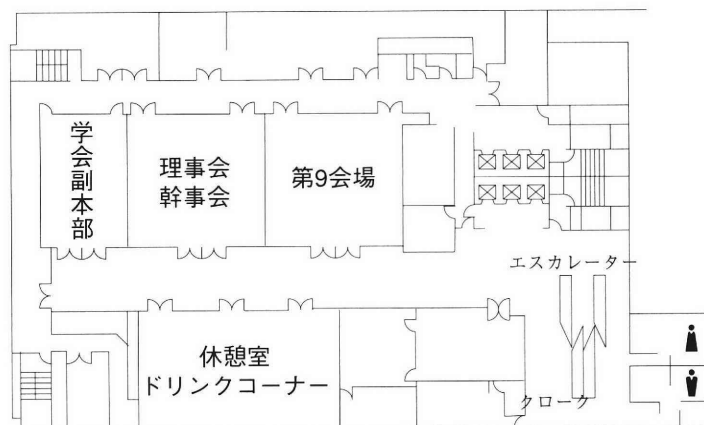
会場案内 (Ⅱ)

ホテルクレメント徳島

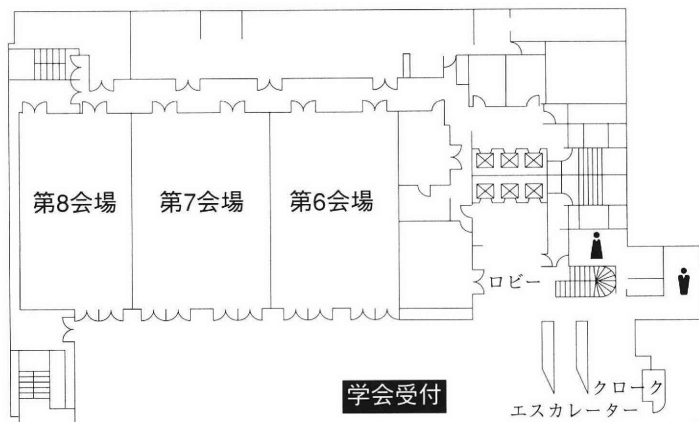
1階



3階



4階



学会参加者へのお知らせ

受付・参加費

参加者は学会参加費として8,000円を、徳島県郷土文化会館1階またはホテルクレメント徳島4階の会場受付にてお納め下さい。領収書兼用の名札を参加費と引き換えにお渡しいたします。各自で所属、氏名などを記入の上、よく見える位置(左胸など)にお付け下さい。

受付時間(11月7日、8日とも)：9：00～

前日受付

11月6日(水)15：00～20：00の間、ホテルクレメント徳島の1階ロビーにて、前日参加受付を行っておりますのでご利用下さい(11月7日の朝は受付の混雑が予想されますので、前日お時間がある方は是非ご利用下さい)。

プログラム・予稿集

学会誌が講演抄録集を兼ねていますので当日ご持参下さい。

総懇親会のご案内

下記の通り総懇親会を開催しますので、多数のご参加をお待ちしています。

日 時：平成8年11月7日(木) 19：00～21：00

場 所：ホテルクレメント徳島4階 クレメントホール

参加費：8,000円 (徳島県郷土文化会館1階またはホテルクレメント徳島4階の会場受付にてお支払い下さい)

日本産科婦人科学会認定医シールの発行

本学会に出席した場合、認定医Aシールを交付しますので、受付で受け取って下さい。

ランチョンセミナーのご案内

下記の日程および内容により、ランチョンセミナーを開催します。昼食をご用意しておりますので、多数の先生方のご参加をお待ちしています。

1) 不妊症領域の画像診断とIVRによる治療

日時：11月7日(木) 11:50～12:50

場所：徳島県郷土文化会館4階 大会議室 (第2会場)

座長：桑原慶紀(順天堂大学医学部産科婦人科教授)

杉村和朗(島根医科大学放射線科教授)

演者：杉村和朗(島根医科大学放射線科教授)

林 信成(福井医科大学放射線科教授)

2) 「卵巣とOHSS」－卵巣はどこまで解ったか、OHSSとの関連においても－

日時：11月8日(金) 11:50～12:50

場所：徳島県郷土文化会館5階 小ホール (第5会場)

座長：鈴木秋悦(慶應義塾大学医学部産科婦人科助教授)

演者：久保春海(東邦大学医学部第一産婦人科教授)

3) 子宮内膜症の腹腔鏡下手術

日時：11月8日(金) 11:50～12:50

場所：ホテルクレメント徳島4階 クレメントホール東(第6会場)

座長：武谷雄二(東京大学医学部産科婦人科教授)

演者：堤 治(東京大学医学部産科婦人科助教授)

4) 男性不妊と漢方療法

日時：11月8日(金) 11:50～12:50

場所：ホテルクレメント徳島4階 クレメントホール西(第8会場)

座長：奥山明彦(大阪大学医学部泌尿器科教授)

演者：野田洋一(滋賀医科大学産科婦人科教授)

石川博通(東京歯科大学市川総合病院泌尿器科)

風間泰蔵(富山医科薬科大学医学部泌尿器科)

ビデオ同時中継のお知らせ (総会、招請講演、特別講演、会長講演)

会場の都合により、第1日目午後第1会場で行われる総会、特別講演、会長講演、同じく第2日目午前第1会場で行われる招請講演を、第2会場にてビデオによる同時中継を行いますので、第2会場もご利用下さい。

座長へのお知らせ

座長の方は、各会場の受付にお立ち寄り下さい。次座長は次座長席にご着席下さい。

一般講演者へのお知らせ

1. 口頭発表

講演時間

- 1) 一般講演は6分です。

講演終了の1分前に青ランプで予告し、講演終了は赤ランプでお知らせします。各発表者は講演時間を厳守して下さい。

- 2) スライドの送りは口頭で明確に指示してください。

- 3) 次演者は、早めに次演者席にご着席下さい。

- 4) 討論は座長の指示に従って下さい。討論は各セッションの講演終了後にまとめて行うことがありますので、座長の指示があるまで会場内でお待ちください。

質疑応答

- 1) 質疑応答の時間は1演題につき3分です。

- 2) 質問がある場合は、座長の許可を得てから所属と氏名を明らかにした上で発言して下さい。

- 3) 発言は討論用のマイクを使用し、演者の回答が終わるまでマイクのそばでお待ち下さい。

スライド

- 1) スライドは35mm判、標準マウント(50mm×50mm)に入れ、各自でスライドホルダーに挿入し、方向、順番などに誤りがないようにご確認ください。

- 2) スライド映写機は1台用意します。スライド枚数は1題につき10枚以内とし、それ以上は受け付けません。

- 3) 発表者は講演の1時間前までに、各会場のスライド受付にスライドを提出して下さい。

- 4) セッション終了後、受領証と引き換えにスライドを返却します。

2. 示説発表

準備

- 1) 第1日(11月7日)に発表の方

掲示時間：11月7日(木)午前9時～9時30分.

撤去時間：11月7日(木)午後3時～4時.

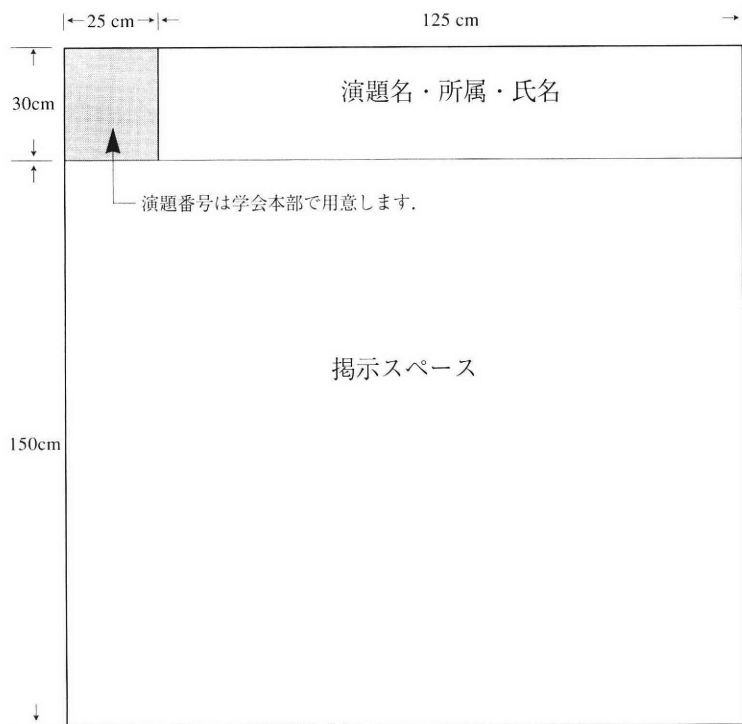
- 2) 第2日(11月8日)に発表の方

掲示時間：11月7日(木)午後5時～6時.

11月8日(金)午前8時45分～9時.

撤去時間：11月8日(金)午後1時～2時.

- 3) 掲示の最上段に演題名, 所属, 氏名を表示して下さい. 演題の掲示スペースは, 150cm×150cm(縦×横)です. 掲示に必要な画鋏などは当方で用意します.
- 4) 撤去時間が過ぎても撤去されない掲示物は, 不要とみなし, 当方で処分いたします.



発表・討論

- 1) 示説発表は4分です. 座長の指示に従い, 発表時間を厳守して下さい.
- 2) 討論時間は3分です. 座長の許可を受けてから, 所属, 氏名を明らかにした上で発言して下さい. なお, 発表者は各セッション終了まで待機して下さい.

プ ロ グ ラ ム

学会進行予定表

招 請 講 演

特 別 講 演

会 長 講 演

教 育 講 演

シンポジウム

ワークショップ

一 般 講 演

(口頭発表)
(示説発表)

日程表

第1日 (11月7日・木)

徳島県郷土文化会館					ホテルクレメント徳島				徳島県郷土文化会館		
第1会場 (大ホール)	第2会場 (大会議場)	第3会場 (会議室3・4)	第4会場 (会議室7)	第5会場 (小ホール)	第6会場 (クレメントホール東)	第7会場 (クレメントホール中)	第8会場 (クレメントホール西)	第9会場 (金福東)	第10会場 (展示室1)	第11会場 (展示室2・3)	第12会場 (展示室4・5)
9:00	開会の挨拶								9:00～9:30 ポスター掲示		
9:30	9:30～10:15 排卵誘発(I) 座長：中村幸雄 1～5	9:30～9:57 ART(I) 座長：吉村泰典 16～18	9:30～10:15 ART(IV) 座長：工藤尚文 28～32	9:30～10:15 卵子・胚(I) 座長：鈴木秋悦 43～47	9:30～10:06 診断・検査(I) 座長：荒木 勤 57～60	9:30～10:06 卵巣(I) 座長：牧野田知 68～71	9:30～10:15 精索静脈瘤(I) 座長：友吉唯夫 81～85	9:30～10:06 精子・排精(I) 座長：梅田 隆 95～98	9:30～10:06 クラミジア(I) 座長：中西正美 107～110		
10:00		9:57～10:42 ART(II) 座長：吉坂幸三 19～23			10:06～10:33 診断・検査(II) 座長：雨宮 章 61～63	10:06～10:42 生殖免疫 座長：田中啓幹 72～75		10:06～10:33 精子・排精(II) 座長：奥山明彦 99～101	10:06～10:33 クラミジア(II) 座長：植村次雄 111～113	9:45～10:20 子宮内膜炎(I) 座長：小田高久 P-1～P-5	9:45～10:06 受精・着床(I) 座長：佐賀正彦 P-17～P-19
	10:15～11:00 排卵誘発(II) 座長：伊吹令入 6～10		10:15～11:00 ART(V) 座長：荒木重雄 33～37	10:15～10:51 卵子・胚(II) 座長：野田洋一 48～51	10:33～11:09 診断・検査(III) 座長：宮川勇生 64～67	10:42～11:27 子宮 座長：平川 舜 76～80	10:15～10:51 精索静脈瘤(II) 座長：吉田 修 86～89	10:33～11:18 精子・排精(III) 座長：徳坂正彦 102～106		10:20～10:41 子宮内膜炎(II) 座長：堂地 勉 P-6～P-8	10:06～10:34 受精・着床(II) 座長：佐藤嘉兵 P-20～P-23
11:00		10:42～11:18 ART(III) 座長：村田雄二 24～27		10:51～11:36 卵子・胚(III) 座長：寺川直樹 52～56			10:51～11:36 泌尿器科手術 座長：香川 征 90～94			10:41～11:09 子宮内膜炎(III) 座長：玉舎輝彦 P-9～P-12	10:34～11:16 ART(II) 座長：木下勝之 P-24～P-29
	11:00～11:45 排卵誘発(III) 座長：矢本希夫 11～15		11:00～11:45 ART(VI) 座長：斉藤英和 38～42							11:09～11:37 不育 座長：佐治文隆 P-13～P-16	11:16～11:44 ART(II) 座長：桑原悠隆 P-30～P-33
12:00		11:50～12:50 ランチョン セミナー(I)			12:00～12:45 評議員会						
13:00	13:00～13:50 総会										
14:00	13:50～14:10 会長講演 座長：飯塚理八 演者：青野敏博 14:10～14:50 特別講演 座長：入谷 明 演者：森 崇英	ビデオ 同時中継									
15:00	14:50～15:20 教育講演1 座長：佐藤和雄 演者：矢内原巧 休憩	14:50～15:20 教育講演2 座長：毛利秀雄 演者：西宗義武 休憩								15:00～16:00 ポスター撤去	
16:00	15:30～18:30 シンポジウム1 座長：武谷雄二 シンポジスト 1) 櫻木龍明 2) 岩下光利 3) 宮野 隆 4) 佐藤英明 5) 久具宏司	15:30～18:30 シンポジウム2 座長：豊田 裕 シンポジスト 1) 山野修司 2) 馬場 忠 3) 柳田 薫 4) 末岡 浩 5) 永井 卓									
17:00										17:00～18:00 ポスター掲示(第2日)	
18:00											
19:00					19:00～21:00 総懇親会 (4F. クレメントホール)						

日程表
第2日 (11月8日・金)

徳島県郷土文化会館														ホテルクレメント徳島														徳島県郷土文化会館													
		第1会場 (大ホール)	第2会場 (大会議場)	第3会場 (会議室3・4)	第4会場 (会議室7)	第5会場 (小ホール)	第6会場 (クレメントホール東)	第7会場 (クレメントホール中)	第8会場 (クレメントホール西)	第9会場 (金福東)	第10会場 (展示室1)		第11会場 (展示室2・3)		第12会場 (展示室4・5)																										
9:00	9:00～9:36 中樞性ホルモン 座長：相良祐輔 114～117	9:00～9:27 ART(Ⅴ) 座長：菅沼信彦 126～128	9:00～9:36 ART(Ⅵ) 座長：星 和彦 138～141	9:00～9:36 不育(Ⅰ) 座長：鈴森 薫 149～152	9:00～9:36 OHSS(Ⅰ) 座長：宮崎康二 161～164	9:00～9:36 子宮内腹症(Ⅰ) 座長：星合 晃 169～172	9:00～9:27 婦人科手術(Ⅰ) 座長：岡村 均 181～183	9:00～9:36 精子・排精(Ⅳ) 座長：松田公志 192～195	9:00～9:36 精巣 座長：丸田 浩 204～207			9:15～9:50 中樞性ホルモン 座長：三宅 侃 P-51～P-55	9:15～9:50 生殖免疫 座長：田中俊誠 P-64～P-68	9:15～9:43 精索静脈瘤 座長：吉田英機 P-78～P-81																											
	9:36～10:03 卵巣(Ⅱ) 座長：桑原慶紀 118～120	9:27～10:03 ART(Ⅶ) 座長：萩田幸雄 129～132	9:36～10:12 ART(Ⅷ) 座長：田中憲一 142～145	9:36～10:12 不育(Ⅱ) 座長：神崎秀蘭 153～156	9:36～10:12 OHSS(Ⅱ) 座長：神保利春 165～168	9:36～10:12 子宮内腹症(Ⅱ) 座長：石丸忠之 173～176	9:27～9:54 婦人科手術(Ⅱ) 座長：長田尚夫 184～186	9:36～10:12 精子・排精(Ⅴ) 座長：辻 芳之 196～199	9:36～10:12 統計(Ⅱ) 座長：守殿貞夫 208～211			9:50～10:18 卵巣 座長：工藤隆一 P-56～P-59	9:50～10:25 ART(Ⅲ) 座長：久保春海 P-69～P-73	9:43～10:11 男性副性器 座長：中田瑛浩 P-82～P-83																											
10:00	10:03～10:48 卵巣(Ⅲ) 座長：牧野恒久 121～125	10:03～10:48 受精・着床 座長：香山浩二 133～137	10:12～10:39 ART(Ⅸ) 座長：佐藤 章 146～148	10:12～10:48 子宮外妊娠 座長：矢野樹理 157～160			10:12～10:48 統計(Ⅰ) 座長：武田佳彦 177～180	9:54～10:39 婦人科手術(Ⅲ) 座長：堤 治 187～191	10:12～10:48 精子・排精(Ⅵ) 座長：小林俊文 200～203	10:12～10:48 統計(Ⅲ) 座長：岩本見明 212～215			10:18～10:46 子宮 座長：加藤 絃 P-60～P-63	10:25～10:53 ART(Ⅳ) 座長：浜谷孝夫 P-74～P-77	10:11～10:39 インターセックス 座長：竹中生昌 P-86～P-89																										
	11:00～11:40 招請講演 座長：坂元正一 演者：Wylie Vale		ビデオ 同時中継																																						
12:00					11:50～12:50 ランチョン セミナー (2)	11:50～12:50 ランチョン セミナー (3)			11:50～12:50 ランチョン セミナー (4)																																
									12:00～13:30 新理学会																																
13:00	13:00～13:30 教育講演3 座長：永田行博 演者：鎌田正晴	13:00～13:30 教育講演4 座長：片山 喬 演者：中堀 豊																																							
	13:30～14:00 教育講演5 座長：廣井正彦 演者：仲野良介	13:30～14:00 教育講演6 座長：島崎 淳 演者：内海恭三																																							
14:00	14:00～16:00 ワークショップ 1 座長：水口弘司 演者： 1) 石川雅彦 2) 関 守利 3) 漆川敬治 4) 野口昌良 5) 小林善宗	14:00～16:00 ワークショップ 2 座長：白井將文 演者： 1) 瀧原博史 2) 小谷俊一 3) 田村雅人 4) 松宮清美 5) 高波真佐治																																							
	閉会の辞																																								
17:00									16:00～18:05 ART Forum																																
18:00							18:05～18:45 ART Forum 懇親会																																		
19:00																																									

招 請 講 演

11月8日(金) 11:00～11:40

Roles and signalling mechanisms of activin and inhibin

Wylie W. Vale (Clayton Foundation Laboratories
for Peptide Biology, The Salk Institute)

座長：坂元正一(母子愛育会総合母子保健センター所長)

特 別 講 演

11月7日(木) 14:10～14:50

着床障害の治療に関する基礎的検討

森 崇英(京都大学医学部婦人科産科教授)

座長：入谷 明(近畿大学生物理工学部生物工学科教授)

会 長 講 演

11月7日(木) 13:50～14:10

本邦婦人における多嚢胞卵巣症候群

青野敏博(徳島大学医学部産科婦人科教授)

座長：飯塚理八(リプロダクション・アカデミー院長)

教 育 講 演 1

11月7日(木) 14:50～15:20

受精着床周辺におけるステロイドの役割

矢内原 巧(昭和大学医学部産科婦人科教授)

座長：佐藤和雄(日本大学医学部産婦人科教授)

教 育 講 演 2

11月7日(木) 14:50～15:20

精子形成に対する分子生物学的アプローチ

西宗義武

(大阪大学微生物病研究所附属感染動物実験施設教授)

座長：毛利秀雄

(岡崎国立共同研究機構・基礎生物学研究所所長)

教 育 講 演 3

11月8日(金) 13:00～13:30

免疫性不妊症の基礎と臨床

鎌田正晴(徳島大学医学部産科婦人科助教授)

座長：永田行博(鹿児島大学医学部産婦人科教授)

教育講演 4

11月8日(金) 13:00～13:30

性の分化と性染色体

中堀 豊(東京大学大学院医学系研究科・

国際保健学専攻人類遺伝学助教授)

座長:片山 喬(富山医科薬科大学副学長)

教育講演 5

11月8日(金) 13:30～14:00

アポトーシス: ヒト生殖における意義

仲野良介(和歌山県立医科大学産科婦人科教授)

座長:廣井正彦(山形大学医学部産科婦人科教授)

教育講演 6

11月8日(金) 13:30～14:00

胚の性判別の基礎と応用

内海恭三

(京都大学大学院農学研究科動物生殖生理学研究室教授)

座長:島崎 淳(千葉大学医学部泌尿器科教授)

シンポジウム 1

11月7日(木) 15:30～18:30

卵および卵胞発育の基礎

座長:武谷雄二(東京大学医学部産科婦人科教授)

1) ヒト・ゴナドトロピンレセプターの分子生物学と病態生理

櫻木範明(北海道大学医学部産婦人科)

2) IGFと卵胞発育

岩下光利(東京女子医科大学母子総合医療センター)

3) 卵の体外発育培養

宮野 隆(神戸大学農学部応用動物学科)

4) OMIと卵の成熟

佐藤英明(東京大学医科学研究所獣医学研究部)

5) 卵胞におけるアポトーシスの調節因子

久具宏司(東京大学医学部産科婦人科)

シンポジウム 2

11月7日(木) 15:30～18:30

精子と卵のインターアクション

座長:豊田 裕(帯広畜産大学

原虫病分子免疫研究センター教授)

1) 受精能獲得と精子膜の変化

山野修司(徳島大学医学部産科婦人科)

2) 透明帯への精子侵入機構

馬場 忠(筑波大学応用生物化学系)

3) ICSIと卵の活性化

柳田 薫(福島県立医科大学産科婦人科)

4) 精子核の膨化

末岡 浩(慶應義塾大学医学部産婦人科)

5) 多精子受精の拒否機構

永井 卓(農林水産省東北農業試験場畜産部家畜繁殖研究室)

ワークショップ 1

11月8日(金) 14:00～16:00

機能性不妊症の取り扱い

1) 子宮内膜症と機能性不妊症

2) 腹腔鏡下大量通水法

3) COH-AIH療法

4) STDによる機能性不妊症への対応

5) ART療法

座長：水口弘司(横浜市立大学医学部産婦人科教授)

石川雅彦(横浜市立大学医学部産婦人科)

関 守利(群馬大学医学部付属病院周産母子センター)

漆川敬治(徳島大学医学部産科婦人科)

野口昌良(愛知医科大学産婦人科)

小林善宗(国際医療福祉大学山王病院産婦人科)

ワークショップ 2

11月8日(金) 14:00～16:00

男性不妊の新治療

1) MESA

2) 射精障害の治療

3) 精索静脈瘤の手術療法

4) 経鼻GnRH analogue少量持続療法

5) インポテンス

座長：白井將文(東邦大学医学部第1泌尿器科教授)

瀧原博史(山口大学医学部泌尿器科)

小谷俊一(中部労災病院泌尿器科)

田村雅人(徳島大学医学部泌尿器科)

松宮清美(大阪大学医学部泌尿器科)

高波真佐治(東邦大学医学部附属佐倉病院泌尿器科)

一般演題

(口頭発表)

第1会場 (郷土文化会館 大ホール)

第1日11月7日(木)『午前』

排卵誘発 (I)

[演題 1～5] <9:30～10:15> 座長 中村 幸雄 (杏林大・婦)

排卵誘発 (II)

[演題 6～10] <10:15～11:00> 座長 伊吹 令人 (群馬大・婦)

排卵誘発 (III)

[演題 11～15] <11:00～11:45> 座長 矢本 希夫 (和歌山県立医大・婦)

第2日11月8日(金)『午前』

中枢性ホルモン

[演題 114～117] <9:00～9:36> 座長 相良 祐輔 (高知医大・婦)

卵巣 (II)

[演題 118～120] <9:36～10:03> 座長 桑原 慶紀 (順天堂大・婦)

卵巣 (III)

[演題 121～125] <10:03～10:48> 座長 牧野 恒久 (東海大・婦)

第2会場 (郷土文化会館 大会議室)

第1日11月7日(木)『午前』

ART (I)

[演題 16～18] <9:30～9:57> 座長 吉村 泰典 (慶應大・婦)

ART (II)

[演題 19～23] <9:57～10:42> 座長 合阪 幸三 (帝京大市原病院・婦)

ART (III)

[演題 24～27] <10:42～11:18> 座長 村田 雄二 (大阪大・婦)

第2日11月8日(金)『午前』

ART (VII)

[演題 126～128] <9:00～9:27> 座長 菅沼 信彦 (名古屋大分院・婦)

ART (VIII)

[演題 129～132] <9:27～10:03> 座長 荻田 幸雄 (大阪市大・婦)

受精・着床

[演題 133～137] <10:03～10:48> 座長 香山 浩二 (兵庫医大・婦)

第3会場（郷土文化会館 会議室3・4）

第1日11月7日（木）『午前』

ART（Ⅳ）

〔演題 28～32〕 〈9:30～10:15〉 座長 工藤 尚文（岡山大・婦）

ART（Ⅴ）

〔演題 33～37〕 〈10:15～11:00〉 座長 荒木 重雄（自治医大・婦）

ART（Ⅵ）

〔演題 38～42〕 〈11:00～11:45〉 座長 斉藤 英和（山形大・婦）

第2日11月8日（金）『午前』

ART（Ⅸ）

〔演題 138～141〕 〈9:00～9:36〉 座長 星 和彦（山梨医大・婦）

ART（Ⅹ）

〔演題 142～145〕 〈9:36～10:12〉 座長 田中 憲一（新潟大・婦）

ART（Ⅺ）

〔演題 146～148〕 〈10:12～10:39〉 座長 佐藤 章（福島県立医大・婦）

第4会場（郷土文化会館 会議室7）

第1日11月7日（木）『午前』

卵子・胚（Ⅰ）

〔演題 43～47〕 〈9:30～10:15〉 座長 鈴木 秋悦（慶應大・婦）

卵子・胚（Ⅱ）

〔演題 48～51〕 〈10:15～10:51〉 座長 野田 洋一（滋賀医大・婦）

卵子・胚（Ⅲ）

〔演題 52～56〕 〈10:51～11:36〉 座長 寺川 直樹（鳥取大・婦）

第2日11月8日（金）『午前』

不育（Ⅰ）

〔演題 149～152〕 〈9:00～9:36〉 座長 鈴森 薫（名古屋大・婦）

不育（Ⅱ）

〔演題 153～156〕 〈9:36～10:12〉 座長 神崎 秀陽（関西医大・婦）

子宮外妊娠

〔演題 157～160〕 〈10:12～10:48〉 座長 矢野 樹理（愛媛大・婦）

第5会場 (郷土文化会館 小ホール)

第1日11月7日(木)『午前』

診断・検査 (I)

[演題 57~60] <9:30~10:06> 座長 荒木 勤 (日本医大・婦)

診断・検査 (II)

[演題 61~63] <10:06~10:33> 座長 雨宮 章 (聖マリアンナ医大・婦)

診断・検査 (III)

[演題 64~67] <10:33~11:09> 座長 宮川 勇生 (大分医大・婦)

第2日11月8日(金)『午前』

OHSS (I)

[演題 161~164] <9:00~9:36> 座長 宮崎 康二 (島根医大・婦)

OHSS (II)

[演題 165~168] <9:36~10:12> 座長 神保 利春 (香川医大・婦)

第6会場 (クレメントホール・東)

第1日11月7日(木)『午前』

卵巣 (I)

[演題 68~71] <9:30~10:06> 座長 牧野田 知 (北海道大・婦)

生殖免疫

[演題 72~75] <10:06~10:42> 座長 田中 啓幹 (川崎医大・泌)

子宮

[演題 76~80] <10:42~11:27> 座長 平川 舜 (東邦大・第1婦)

第2日11月8日(金)『午前』

子宮内膜症 (I)

[演題 169~172] <9:00~9:36> 座長 星合 昊 (近畿大・婦)

子宮内膜症 (II)

[演題 173~176] <9:36~10:12> 座長 石丸 忠之 (長崎大・婦)

統計 (I)

[演題 177~180] <10:12~10:48> 座長 武田 佳彦 (東京女子医大・婦)

第7会場 (クレメントホール・中)

第1日11月7日(木)『午前』

精索静脈瘤 (I)

[演題 81~85] <9:30~10:15> 座長 友吉 唯夫 (滋賀医大・泌)

精索静脈瘤 (II)

[演題 86~89] <10:15~10:51> 座長 吉田 修 (京都大・泌)

泌尿器科手術

[演題 90~94] <10:51~11:36> 座長 香川 征 (徳島大・泌)

第2日11月8日(金)『午前』

婦人科手術 (I)

[演題 181~183] <9:00~9:27> 座長 岡村 均(熊本大・婦)

婦人科手術 (II)

[演題 184~186] <9:27~9:54> 座長 長田 尚夫(日本大・婦)

婦人科手術 (III)

[演題 187~191] <9:54~10:39> 座長 堤 治(東京大・婦)

第8会場(クレメントホール・西)

第1日11月7日(木)『午前』

精子・排精 (I)

[演題 95~98] <9:30~10:06> 座長 梅田 隆(帝京大・泌)

精子・排精 (II)

[演題 99~101] <10:06~10:33> 座長 奥山 明彦(大阪大・泌)

精子・排精 (III)

[演題 102~106] <10:33~11:18> 座長 穂坂 正彦(横浜市大・泌)

第2日11月8日(金)『午前』

精子・排精 (IV)

[演題 192~195] <9:00~9:36> 座長 松田 公志(関西医大・泌)

精子・排精 (V)

[演題 196~199] <9:36~10:12> 座長 辻 芳之(兵庫医大・婦)

精子・排精 (VI)

[演題 200~203] <10:12~10:48> 座長 小林 俊文(慶應大・婦)

第9会場(金扇東)

第1日11月7日(木)『午前』

クラミジア (I)

[演題 107~110] <9:30~10:06> 座長 中西 正美(愛知医大・婦)

クラミジア (II)

[演題 111~113] <10:06~10:33> 座長 植村 次雄(横浜市大・婦)

第2日11月8日(金)『午前』

精巣

[演題 204~207] <9:00~9:36> 座長 丸田 浩(市立室蘭総合病院・泌)

統計 (II)

[演題 208~211] <9:36~10:12> 座長 守殿 貞夫(神戸大・泌)

統計 (III)

[演題 212~215] <10:12~10:48> 座長 岩本 晃明(聖マリアンナ医大・泌)

一 般 演 題

(示説発表)

第10会場 (郷土文化会館 展示室1)

第1日11月7日(木)『午前』

子宮内膜症 (I)

[演題 P-1 ~ P-5] < 9:45 ~ 10:20 > 座長 小田 高久 (東京歯科大市川総合病院・婦)

子宮内膜症 (II)

[演題 P-6 ~ P-8] < 10:20 ~ 10:41 > 座長 堂地 勉 (鹿児島大・婦)

子宮内膜症 (III)

[演題 P-9 ~ P-12] < 10:41 ~ 11:09 > 座長 玉舎 輝彦 (岐阜大・婦)

不育

[演題 P-13 ~ P-16] < 11:09 ~ 11:37 > 座長 佐治 文隆 (大阪大・婦)

第2日11月8日(金)『午前』

中枢性ホルモン

[演題 P-51 ~ P-55] < 9:15 ~ 9:50 > 座長 三宅 侃 (大阪大・婦)

卵巣

[演題 P-56 ~ P-59] < 9:50 ~ 10:18 > 座長 工藤 隆一 (札幌医大・婦)

子宮

[演題 P-60 ~ P-63] < 10:18 ~ 10:46 > 座長 加藤 紘 (山口大・婦)

第11会場 (郷土文化会館 展示室2・3)

第1日11月7日(木)『午前』

受精・着床 (I)

[演題 P-17 ~ P-19] < 9:45 ~ 10:06 > 座長 佐賀 正彦 (聖マリアンナ医大・婦)

受精・着床 (II)

[演題 P-20 ~ P-23] < 10:06 ~ 10:34 > 座長 佐藤 嘉兵 (日本大・応用生物)

ART (I)

[演題 P-24 ~ P-29] < 10:34 ~ 11:16 > 座長 木下 勝之 (埼玉医大・婦)

ART (II)

[演題 P-30 ~ P-33] < 11:16 ~ 11:44 > 座長 桑原 惣隆 (金沢医大・婦)

第2日11月8日(金)『午前』

生殖免疫

[演題 P-64 ~ P-68] < 9:15 ~ 9:50 > 座長 田中 俊誠 (秋田大・婦)

ART (III)

[演題 P-69 ~ P-73] < 9:50 ~ 10:25 > 座長 久保 春海 (東邦大・第1婦)

ART (IV)

[演題 P-74 ~ P-77] < 10:25 ~ 10:53 > 座長 深谷 孝夫 (東北大・婦)

第12会場 (郷土文化会館 展示室4・5)

第1日11月7日(木)『午前』

統計

[演題 P-34～P-36] <9:45～10:06> 座長 松浦 講平(熊本大・婦)

内視鏡

[演題 P-37～P-41] <10:06～10:41> 座長 河上 征治(藤田保健衛生大・婦)

診断・検査

[演題 P-42～P-45] <10:41～11:09> 座長 植木 實(大阪医大・婦)

精子・排精

[演題 P-46～P-50] <11:09～11:44> 座長 石川 睦男(旭川医大・婦)

第2日11月8日(金)『午前』

精索静脈瘤

[演題 P-78～P-81] <9:15～9:43> 座長 吉田 英機(昭和大・泌)

男性副性器

[演題 P-82～P-85] <9:43～10:11> 座長 中田 瑛浩(山形大・泌)

インターセックス

[演題 P-86～P-89] <10:11～10:39> 座長 竹中 生昌(香川医大・泌)

一 般 演 題

(口頭発表)

第1日 11月7日(木)『午前』

第1会場 【9:30～11:45】

排卵誘発 (I)

[演題 1～5] 〈9:30～10:15〉 座長 中村 幸雄 (杏林大・婦)

1. 神経性食思不振症 (AN) の極期に妊娠した症例
 鹿児島大学医学部 産婦人科 ○伊集院博文, 中村佐知子, 沖 利通
 堂地 勉, 山元 慎一, 丸田 邦徳
 桑波田利樹, 中江 光博, 永田 行博
2. Empty follicle syndrome と考えられた1症例
 名古屋市立大学医学部 産科婦人科 ○岡田 英幹, 林 由佳, 鈴木 規敬
 松原 寛和, 生田 克夫, 鈴森 薫
3. 体外受精における体インピーダンス値とembryo quality との関連
 杏林大学医学部 産婦人科 ○星合 敏久, 神野 正雄, 勝又木綿子
 青木 啓光, 中村 幸雄
4. 肥満婦人における排卵障害の発症と血中 Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) 濃度の関係
 杏林大学医学部 産婦人科 ○菅原 新博, 樋口 泰彦, 荻部 正隆
 小山 典宏, 中村 幸雄
 藤田保健衛生大学医学部 産婦人科 田嶋 貴子, 河上 征治
5. クロミフェンクエン酸塩と経皮吸収エストラジオール併用療法の試み
 大阪大学医学部 産婦人科 ○下屋浩一郎, 富山 達大, 澤井 啓祐
 信永 敏克, 上浦 祥司, 佐治 文隆
 村田 雄二

排卵誘発 (II)

[演題 6～10] 〈10:15～11:00〉 座長 伊吹 令人 (群馬大・婦)

6. 卵胞期初期の超音波所見と排卵誘発効果との関係
 鹿児島大学医学部 産婦人科 ○丸田 邦徳, 沖 利通, 中村佐知子
 伊集院博文, 大西 英資, 桑波田理樹
 山元 慎一, 堂地 勉, 永田 行博
7. 卵胞数と内分泌基礎値の関係に関する検討
 虎の門病院 産婦人科 ○佐藤 孝道, 山田 義治, 高橋 敬一
 古屋 智, 塩田 恭子

8. 高LH血症性排卵障害に対するフェルチノームP-hMG日研投与による排卵誘発法の臨床的有用性の検討

山形県立河北病院 産婦人科 ○小田 隆晴, 吉田 雅人, 三浦 明香
木村 和彦, 大野 勉

9. 分子量および等電点よりみたhMG製剤の比較検討

東京大学医学部 母子保健学教室 ○三木 玄方, 牛島 廣治, 福岡 秀興

10. 多嚢胞性卵巣症候群に対するGnRHアゴニスト併用ゴナドトロピン療法とstep-down法の比較検討

群馬大学医学部 産科婦人科 ○安藤 一道, 劉 曉偉, 白石 裕子
山田 清彦, 水沼 英樹, 伊吹 令人

排卵誘発 (III)

[演題 11~15] 〈11:00~11:45〉 座長 矢本希夫 (和歌山県立医大・婦)

11. 当科におけるゴナドトロピン療法の成績

帝京大学医学部附属市原病院 産婦人科 ○水口 剛雄, 梁 善光, 森岡 弘充
渡邊 剛也, 西平 正之, 民秋 史子
合阪 幸三, 貝原 学

12. hMG間欠漸減皮下投下によるOHSS軽減の試み

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○田辺 清男, 浜谷 敏生, 岸 郁子
北岡 芳久, 杉原 一廣, 林 明德
斎城 綾子, 吉村 泰典

13. FSH step down療法の有用性の検討

徳島大学医学部 産科婦人科 ○山田 正代, 桑原 章, 田村 紀子
梶 博之, 漆川 敬治, 東 敬次郎
苛原 稔, 青野 敏博

14. FSH step down療法の検討

昭和大学医学部 産科婦人科 ○井奥 研爾, 平 峰子, 小田 力
藤間 芳郎, 廣瀬 一浩, 田原 隆三
齋藤 裕, 矢内原 巧

15. 原因不明不妊婦人に対するbuserelin短期間少量投与の効果とその作用機序について

京都府立医科大学 産婦人科 ○北脇 城, 前田 和則, 天津 隆
塚本 克美, 山本 宝, 本庄 英雄
ト部医院 ト部 宏

第2会場 【9:30~11:18】

ART (I)

[演題 16~18] 〈9:30~9:57〉 座長 吉村 泰典 (慶應大・婦)

16. 精子減少症例を対象とした体外受精の卵胞液によるswim-up法の検討

医療法人假野クリニック ○石井みさ子, 古殿 正子, 奥山 恵子
鍋谷 弘子, 假野 隆司

17. 当院における体外受精・胚移植の成績 —バーコール使用の有無との関連

東北大学医学部 産婦人科 ○高橋 真, 菅原 準一, 深谷 孝夫
矢嶋 聰

18. 体外受精・胚移植 (IVF-ET) における TEST-yolk buffer を使用した精子前培養について

産育会堀病院 ○堀 裕雅, 越後谷朋子
横浜市立大学医学部 産婦人科 近藤 芳仁, 植村 次雄, 水口 弘司

ART (II)

[演題 19~23] 〈9:57~10:42〉 座長 合阪 幸三 (帝京大市原病院・婦)

19. 原因不明不妊症に対する Fallopian tube sperm perfusion (FSP) 法による AIH の有効性

東京医科大学 産婦人科 ○岩城 妙子, 伊東 宏絵, 鈴木 良知
井坂 恵一, 高山 雅臣

20. 腹腔内人工授精による妊娠例の検討

東海大学医学部 産婦人科 ○善方 菊夫, 淡路 英雄, 鈴木 隆弘
牧野 恒久

21. 難治性不妊症における DIPI 後の妊娠に関する検討

三重大学医学部 産科婦人科 ○竹内 茂人, 箕浦 博之, 豊田 長康
鈴鹿回生病院 不妊センター 二村 典孝

22. 子宮鏡下卵管内胚移植法に用いる新たなカテーテルの卵管内腔に対する影響の電子顕微鏡による検討

荻窪病院 産婦人科 ○北村 誠司, 柳本 茂久, 境田 通泰
竹原 祐志, 片山恵利子, 杉山 武
飯田 悦郎

慶應義塾大学医学部 産婦人科 宮崎 豊彦, 吉村 泰典

23. 経筋層的胚移植法の有用性について

河内総合病院 不妊センター ○森本 義晴, 河田 淳, 宮田 広敏
山崎 雅友, 當仲 正文, 川岸 典子
藤原 保晋, 長尾 幸一, 小山 竜一
井上 剛

関西医科大学 産科婦人科 榎木 晋, 堀越 順彦, 神崎 秀陽

ART (III)

[演題 24~27] 〈10:42~11:18〉 座長 村田 雄二 (大阪大・婦)

24. IVF-ET で妊娠成立した postoperative peritoneal cyst の 2 例

長崎大学医学部 産婦人科 ○宮村 泰豪, 井上 統夫, 蓮尾 敦子
河野 雅洋, 藤下 晃, 石丸 忠之
山下レディースクリニック 山下 隆則

25. 体外受精・胚移植で 2 回の子宮外妊娠後に卵管間質部妊娠をきたした症例

鹿児島大学医学部 産婦人科 ○中江 光博, 沖 利通, 丸田 邦徳
中村佐知子, 伊集院博文, 大西 英資
桑波田理樹, 山元 慎一, 堂地 勉
永田 行博

26. IVF-ETにより妊娠し末期に腹腔内出血をきたした2症例

愛知医科大学 産婦人科 ○松下 真弓, 浅井 光興, 正橋 鉄夫
 佐藤 英子, 保條 説彦, 岡本 俊充
 薮下 廣光, 鈴木 正利, 野口 昌良
 中西 正美

27. 体外受精児の予後調査 —多胎の影響について—

名古屋大学医学部 周産母子センター ○板倉 敦夫
 同 産婦人科 近藤 育代, 管沼 信彦, 水谷 栄彦
 友田 豊
 育成会成田病院 成田 収

第3会場 【9:30~11:45】

ART (IV)

[演題 28~32] 〈9:30~10:15〉 座長 工藤 尚文 (岡山大・婦)

28. 当院における Kruger's strict criteria による精子形態分類と ICSI の臨床成績との関連

相模原協同病院 産婦人科 ○河内谷 敏, 三宅 崇雄, 佐藤 芳昭
 大澤 章吾

29. 卵細胞質内精子注入法 (ICSI) の受精率に及ぼす卵子および精子の quality の影響

愛媛大学医学部 産科婦人科 ○福井 敬介, 武田 康成, 谷口 文章
 堀 玲子, 矢野 樹理
 同 泌尿器科 横山 雅好

30. 奇形精子症に対する顕微授精 (ICSI) の検討

東京都済生会中央病院 産婦人科 ○大澤 淑子, 莊 隆一郎, 玉岡 有告
 亀井 清, 横倉 恒男, 板倉 啓一
 慶應義塾大学医学部 産婦人科 久慈 直昭, 早川 章子, 末岡 浩
 小林 俊文, 吉村 泰典

31. 重症男性不妊症における ICSI の臨床成績

セントマザー産婦人科医院 ○粟田松一郎, 田中 温, 永吉 基
 馬渡 善文, 田中威づみ, 竹本 洋一
 高崎 博幸, 井手 紀子, 有本 恭子
 岩本 智子

32. ICSI において精子 droplet の運動精子濃度が受精率に及ぼす影響

杏林大学医学部 産婦人科 ○勝又木綿子, 神野 正雄, 星合 敏久
 青木 啓光, 中村 幸雄

ART (V)

[演題 33~37] 〈10:15~11:00〉 座長 荒木 重雄 (自治医大・婦)

33. ICSI (卵細胞質内精子注入法) の臨床成績の向上

倉敷成人病センター南くらしき病院 産婦人科 ○本山 洋明
 同 医科学研究所 藤井 好孝

34. 体外受精の妊娠率と添加血清中のHGF・EGFについて

立川総合病院 産婦人科
同 不妊センター○星野 明生, 荒川 修, 平沢 浩文
水沢 直人, 小玉真由美, 大橋 浩栄

35. 卵細胞質内精子注入法におけるエンドトキシンの影響

名古屋大学医学部分院 産婦人科

○浅田 義正, 岡村 尚子, 森脇 崇之
安藤 智子, 安藤 寿夫, 石原 豊
近藤 育代, 菅沼 信彦
山本 雅憲

同 泌尿器科

36. 卵細胞質内精子注入 (ICSI) 法の簡素化

斗南病院 産婦人科

○森若 治, 高階 俊光, 東口 篤司
神谷 博文

37. Piezo micromanipulatorを用いたICSIの臨床成績

福島県立医科大学 産婦人科

○片寄 治男, 前田 康貴, 呉竹 昭治
木村 康之, 矢沢 浩之, 柳田 薫
星 和彦, 佐藤 章

ART (VI)

[演題 38~42] (11:00~11:45) 座長 斉藤 英和 (山形大・婦)

38. 当教室におけるICSIの成績：精子dropletにおける精子濃度の重要性

杏林大学医学部 産婦人科

○青木 啓光, 神野 正雄, 勝又木綿子
星合 敏久, 中村 幸雄

39. 当科におけるICSIの臨床成績

富山県立中央病院 産婦人科

○小嶋 康夫, 中島 正雄, 石川 博士
飴谷 由佳, 大田 悟, 大口 昭英
佐竹紳一郎, 舟本 寛, 中野 隆
館野 政也

40. 当科における卵細胞質内精子注入法の成績の検討

山形大学医学部 産科婦人科

○伊藤真理子, 西川 香苗, 高橋 俊文
太田 信彦, 齋藤 隆和, 中原 健次
齋藤 英和, 廣井 正彦

41. 当院における細胞質内精子注入法 (ICSI) の成績

宮崎レディースクリニック

○宮崎 和典

42. 正常精液ながら体外受精不成功な症例に対するICSIの有用性

高度医療技術研究所

○金 相勇, 林 明美, 鈴木 香織
荒木 康久
中央クリニック 本山 光博

第4会場 【9:30~11:36】

卵子・胚(I)

[演題 43~47] 〈9:30~10:15〉 座長 鈴木 秋悦(慶應大・婦)

43. 家兔排卵過程におけるIL-1 β , IL-1 receptor antagonist (IL-1ra), IL-8の関与に関する検討
 熊本大学医学部 産科婦人科 ○氏岡 威史, 松浦 講平, 田中 信幸
 岡村 均
 同 第1病理 松川 昭博
44. Indomethacin と Nordihydroguaiaretic Acid の排卵抑制に対するPGE₂の作用
 日本大学医学部 産婦人科 ○膝 嘉敏, 栃木 明人, 水谷 美貴
 高橋 範子, 吉永 陽樹, 橋本 芳美
 佐藤 和雄
 川口市立医療センター 産婦人科 栃木 武一
45. 未成熟マウスにおける卵胞閉鎖機構
 東條ウイメンズクリニック ○石田 恵理, 東條龍太郎
 日本大学生物資源科学部 応用生物科学科 佐藤 嘉兵
46. 加齢マウスにおける当帰芍薬散の卵子成熟効果について
 埼玉中央病院 産婦人科 ○稲垣 昇, 北井 啓勝
 慶應義塾大学医学部 産婦人科 鈴木 秋悦, 吉村 泰典
47. マウス卵成熟過程におけるryanodine感受性Ca²⁺プールの変化
 帝京大学医学部 産科婦人科 ○綾部 琢哉, 森 宏之

卵子・胚(II)

[演題 48~51] 〈10:15~10:51〉 座長 野田 洋一(滋賀医大・婦)

48. Fluo-3蛍光法によるヒト受精卵の細胞内Caイオン測定
 愛媛大学医学部 産科婦人科 ○堀 玲子, 武田 康成, 谷口 文章
 福井 敬介, 矢野 樹理
49. マウス初期胚におけるNa⁺/H⁺ exchangerの遺伝子発現の検討
 東京大学医学部 産科婦人科 ○末永 昭彦, 百枝 幹雄, 堤 治
 武谷 雄二
 同農学部 応用科学生命研究科 舘 鄰
50. ストレス負荷がマウス過排卵におよぼす影響 —とくに発生速度に及ぼす影響—
 東京農業大学短期大学部 生物生産技術学科 ○加田日出美
51. ミトコンドリアを中心とした発生停止マウスIVF胚の超微形態学的特徴
 滋賀医科大学 産科婦人科 ○後藤 栄, 石 紅, 林 嘉彦
 石川 弘伸, 高倉 賢二, 野田 洋一

卵子・胚(Ⅲ)

[演題 52～56] 〈10:51～11:36〉 座長 寺川 直樹 (鳥取大・婦)

52. TGF- α のマウス胚発育促進作用

鳥取大学医学部 産科婦人科 ○大野原良昌, 原田 省, 津戸 寿幸
光成 匡博, 谷口 文紀, 吉岡 宏記
岩部 富男, 谷川 正浩, 寺川 直樹

53. マウス初期胚における oxytocin receptor の局在と oxytocin による胚発育促進効果についての検討

防衛医科大学校 産婦人科 ○牧村 紀子, 古谷 健一, 村上 充剛
徳岡 晋, 大山さおり, 永田 一郎

54. 活性化腹腔マクロファージ共培養による胚発育促進におけるサイトカインの意義

熊本大学医学部 産科婦人科 ○小野田 親, 松浦 講平, 本田 律生
鄭 俊明, 岡村 均

55. 合成ヒト精子抗原ペプチドに対する抗体のヒト受精系およびマウス胚に対する影響

徳島大学医学部 産科婦人科 ○滝川 稚也, 國見幸太郎, 山本 哲史
名護 加容, 平野 正志, 森 英俊
前川 正彦, 鎌田 正晴, 青野 敏博

56. マウス初期胚の発育および着床に対するアクチビンの作用についての検討

東京大学医学部 産科婦人科 ○島内 昌仁, 堤 治, 藤本 晃久
森田 豊, 定月みゆき, 上地 博人
塩津 英美, 百枝 幹雄, 矢野 哲
武谷 雄二

第5会場 【9:30～11:09】

診断・検査(Ⅰ)

[演題 57～60] 〈9:30～10:06〉 座長 荒木 勤 (日本医大・婦)

57. 不妊症例における子宮内膜ポリープの検討

聖マリアンナ医科大学 産婦人科 ○代田 琢彦, 藤脇伸一郎, 押田 守弘
斉藤寿一郎, 渡辺潤一郎, 栗林 靖
近藤 俊彦, 石塚 文平, 雨宮 章
同 東横病院 産婦人科 堀越 裕史, 佐賀 正彦

58. 経陰超音波断層法により観察される子宮内膜蠕動様運動の背景因子の解析

藤田保健衛生大学医学部 産婦人科 ○黒木 遵, 廣田 穰, 塚田 和彦
大原 聡, 佐藤 匡昭, 奥村 貴子
青木 豊和, 服部 公博, 河上 征治

59. 子宮内膜波状運動と妊孕性の関係

鹿児島大学医学部 産婦人科 ○沖 利通, 中村佐知子, 伊集院博文
丸田 邦徳, 大西 英資, 桑波田理樹
山元 慎一, 堂地 勉, 中江 光博
永田 行博

60. 排卵誘発法による子宮内膜厚の検討

熊本大学医学部 産科婦人科 ○西村 宏祐, 氏岡 威史, 小野田 親
永田 康志, 本田 律生, 田中 信幸
松浦 講平, 岡村 均

診断・検査(II)

[演題 61~63] (10:06~10:33) 座長 雨宮 章 (聖マリアンナ医大・婦)

61. 原因不明不妊症における子宮・卵巣血流の良否と妊孕性評価

新潟大学医学部 産婦人科 ○藤間 博幸, 鈴木 美奈, 本多 晃
八幡 哲郎, 加藤 龍太, 山本 泰明
田村 正毅, 倉林 工, 長谷川 功
高桑 好一, 田中 憲一

62. 超音波パワーカラードプラ法による子宮循環の観察

聖マリアンナ医科大学 産婦人科 ○藤脇伸一郎, 平井 邦彦, 代田 琢彦
押田 守弘, 房間 茂由, 斉藤寿一郎
渡辺潤一郎, 栗林 靖, 堀越 裕史
近藤 俊彦, 松本 一彦, 石塚 文平
雨宮 章

63. 経膈超音波カラードプラ法による卵管疎通性の評価 —SH/TA508による超音波子宮卵管造影—

東海大学医学部 産婦人科 ○鈴木 隆弘, 淡路 英雄, 善方 菊夫
牧野 恒久
山王病院 産婦人科 本田 育子

診断・検査(III)

[演題 64~67] (10:33~11:09) 座長 宮川 勇生 (大分医大・婦)

64. 基礎体温測定における各種婦人体温計の精度比較

大阪大学医学部 産婦人科 ○上浦 祥司, 鯨島 義弘, 佐治 文隆
村田 雄二

65. 唾液中プロゲステロンおよびエストラジオール17- β 酵素免疫法による測定の意義

旭川医科大学 産婦人科 ○吉田 俊明, 高岡 康男, 田熊 直之
碁石 勝利, 玉手 健一, 千石 一雄
石川 睦男

66. Placental Protein14 (PP14) の生体内動態について —RIA開発と免疫組織学的検討—

東京医科大学 産科婦人科 ○鈴木 良知, 伊東 宏絵, 岩城 妙子
井坂 恵一, 高山 雅臣

67. 妊娠初期の血清ICAM-1値の変化

大分医科大学 産科婦人科 ○奈須 家栄, 檜原 久司, 松井 尚彦
宮川 勇生

第6会場 【9:30~11:27】

卵巣(1)

[演題 68~71] 〈9:30~10:06〉 座長 牧野田 知(北海道大・婦)

68. ヒト顆粒膜細胞におけるホルモンおよび細胞内伝達物質による調節

竹田綜合病院 産婦人科 ○吉田 仁秋, 西山 浩, 藤田 信弘
 齊藤 善雄, 星 敬一

69. 卵巣内ヒトMIFと排卵誘発時の血清MIFの定量的解析

北海道大学医学部 産科婦人科 ○和田真一郎, 工藤 隆之, 工藤 正尊
 牧野田 知, 藤本征一郎

札幌厚生病院 産婦人科 吉田 博

北海道大学医学部 中央研究部 西平 順

70. 成熟ラットにおける過排卵誘発の影響

東北大学医学部 産婦人科 ○原谷 博信, 村上 節, 深谷 孝夫
 矢嶋 聰

71. 顆粒膜細胞増殖機序の研究(XI)セラミドの役割の検討

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○岸 郁子, 田辺 清男, 岡崎 雅子
 林 明德, 北岡 芳久, 浜谷 敏生
 杉原 一廣, 斎城 綾子, 吉村 泰典
 済生会中央病院 産婦人科 亀井 清, 玉崗 有告, 莊 隆一郎

生殖免疫

[演題 72~75] 〈10:06~10:42〉 座長 田中 啓幹(川崎医大・泌)

72. 新しいマウスEAOモデルにおける精巣細胞の免疫原性の検討

川崎医科大学 泌尿器科 ○徳永 葉, 田中 啓幹

73. 片側精巣損傷による自己免疫性男性不妊症は早期の損傷精巣摘出術により予防できる

JR九州病院 泌尿器科 ○坂本 泰樹
 九州大学医学部 泌尿器科 松本 哲朗, 熊澤 淨一

74. 合成精子抗原ペプチドに対する精子不動化抗体の反応性の検討

徳島大学医学部 産科婦人科 ○國見幸太郎, 滝川 稚也, 山本 哲史
 平野 正志, 森 英俊, 前川 正彦
 鎌田 正晴, 青野 敏博

75. 女性内性器におけるイムノグロブリン結合因子の局在

徳島大学医学部 産科婦人科 ○山本 哲史, 國見幸太郎, 滝川 稚也
 平野 正志, 森 英俊, 前川 正彦
 鎌田 正晴, 青野 敏博

子宮

[演題 76~80] (10:42~11:27) 座長 平川 舜(東邦大・第1婦)

76. 子宮筋腫, 正常子宮筋および子宮内膜組織における Heparin-Binding Epidermal Growth Factor およびその Receptor の発現と局在

北里大学医学部 産婦人科 ○石川 雅一, 中居光生

Brigham and Women's Hospital/Harvard Medical School Romana A Nowak

77. 子宮筋腫症例における exon 5 alternatively spliced variant ER (SV5) mRNA 発現の部位別検討

京都府立医科大学 産婦人科 ○三戸 和子, 田村 尚也, 細川 健一
近藤 徳正, 山本 宝, 本庄 英雄

78. 妊娠初期脱落膜における pp 125^{FAK} の発現に関する研究

杏林大学医学部 産婦人科 ○葉梨 秀樹, 塩川 滋達, 小山 典宏
菊部 正隆, 樋口 泰彦, 中村 幸雄

79. ヒト子宮脱落膜におけるプロラクチンレセプターの発現調節

大阪大学医学部 産婦人科 ○直原 廣明, 池上 博雅, 三宅 侃
村田 雄二

80. 培養卵管粘膜細胞のプラスミノゲンアクチベーターとそのインヒビター産生に及ぼす卵巣性ステロイドホルモンと TJ-114 (柴苓湯) の効果

東邦大学医学部 第一産婦人科 ○上山 護, 古川 隆正, 斎藤 真一
久保 春海, 平川 舜

第7会場 【9:30~11:36】

精索静脈瘤 (I)

[演題 81~85] (9:30~10:15) 座長 友吉 唯夫(滋賀医大・泌)

81. 精索静脈瘤に対する陰囊シンチグラフィーの Time Activity Curve の有用性

済生会兵庫県病院 泌尿器科 ○源吉 顕治

神戸大学医学部 泌尿器科 岡田 弘, 藤岡 一, 白川 利朗
龍見 昇, 神崎 正徳, 稲葉 洋子
藤澤 正人, 守殿 貞夫

同 放射線科 山崎 克人, 河野 通雄

淀川キリスト教病院 泌尿器科 羽間 稔

兵庫県立加古川病院 泌尿器科 松本 修

82. 精索静脈瘤の超音波断層像の検討 —手術後の画像変化について—

藤沢市民病院 泌尿器科 ○岡田 洋平, 湯村 寧, 斎藤 一隆
千葉喜美男, 斎藤 和男, 広川 信

83. 男性不妊に対する精巣および周囲血管の画像検索法の検討 —MRIおよび超音波ドプラ法を用いて

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○末岡 浩, 小林 紀子, 黒島 正子
橋場 剛士, 久慈 直昭, 宮崎 豊彦
小林 俊文, 吉村 泰典

済生会神奈川県病院 産婦人科 浅田 弘法, 中野真佐男

川崎市立病院 産婦人科 岩田 壮吉

済生会中央病院 産婦人科 大澤 淑子

84. 精索静脈瘤に対する術前評価としての超音波ドプラ法の意義と今後の課題

京都専売病院 泌尿器科 ○大西 裕之
 京都大学医学部 泌尿器科 奥野 博, 七里 泰正, 吉田 修
 国立姫路病院 泌尿器科 橋村 孝幸

85. 術中内精静脈造影所見よりみた精索静脈瘤根治術前後の比較検討

東邦大学医学部 第一泌尿器科 ○野澤 英雄, 川上 稔史, 中島 耕一
 吉田 淳, 西見 大輔, 永尾 光一
 黒田加奈美, 松橋 求, 石井 延久
 三浦 一陽, 白井 将文
 同 第二泌尿器科 澤村 良勝

精索静脈瘤 (II)

[演題 86～89] 〈10:15～10:51〉 座長 吉田 修 (京大・泌)

86. 男性不妊症における精索静脈瘤に対する Microsurgical Varicocelectomy

原三信病院 泌尿器科 ○小松 潔, 山口 秋人

87. 男性不妊症患者を中心とした精索静脈瘤の治療成績

昭和大学医学部 泌尿器科 ○渡辺 政信, 小橋川 啓, 渡辺賀寿雄
 坂本 英雄, 柴崎 裕, 吉田 英機

88. 男性不妊症に対する精索静脈瘤手術 (腹腔鏡下手術および低位結紮術) の治療成績

関西医科大学 泌尿器科 ○六車 光英, 日浦 義仁, 川端 和史
 松田 公志

89. 顕微鏡下内精索静脈低位結紮術による精索静脈瘤の治療成績

京都大学医学部 泌尿器科 ○七里 泰正, 河瀬 紀夫, 奥野 博
 吉田 修

泌尿器科手術

[演題 90～94] 〈10:51～11:36〉 座長 香川 征 (徳島大・泌)

90. 当科における閉塞性無精子症に対する手術療法の検討

富山医科薬科大学医学部 泌尿器科 ○岩崎 雅志, 太田昌一郎, 布施 秀樹
 永遠幸マタニティクリニック 高塚 亮三, 道倉 康仁, 加藤 修

91. 鼠径ヘルニア手術後における閉塞性無精子症に対する顕微鏡下精管精管吻合術

千葉大学医学部 泌尿器科 ○市川 智彦, 二瓶 直樹, 始関 吉生
 伊藤 晴夫

92. 顕微鏡下精巣上体精管吻合術の経験

長崎原爆病院 泌尿器科 ○江口 二郎
 長崎大学医学部 泌尿器科 広瀬 建, 野俣浩一郎, 西村 直樹
 井川 掌, 金武 洋, 斉藤 泰

93. 閉塞性無精子症に対する精管精管吻合術および精管精巣上体吻合術の手術成績

徳島大学医学部 泌尿器科 ○田村 雅人, 香川 征

94. 腹腔鏡手術の精路閉塞症への応用 ―小児期鼠径ヘルニア術後の精管閉塞例―

聖マリアンナ医科大学 泌尿器科 ○岩本 晃明, 矢島 通孝, 田中 宏樹
西田 茂史, 松下 知彦, 河野正二郎
馬場 克幸, 原口 千春, 星野 孝夫

第8会場 【9:30～11:18】

精子・排精 (I)

[演題 95～98] 〈9:30～10:06〉 座長 梅田 隆 (帝京大・泌)

95. 精子運動自動分析装置による精子運動性の分析

帝京大学医学部 泌尿器科 ○四倉 正己, 遠山 裕一, 岩淵 正之
押尾 茂, 友政 宏, 矢崎 恒忠
梅田 隆

96. ストレスあるいは疲労が精液所見に及ぼす影響についての検討

愛媛労災病院 産婦人科 ○南條 和也, 大塚 恭一, 宮内 文久

97. 精子成熟度と運動能との相関について

福島県立医科大学 産婦人科 ○山田 宏子, 橋本志奈子, 片寄 治男
柳田 薫, 星 和彦, 佐藤 章

98. 男性妊孕性に対するプロスタグランディンD合成酵素の検討

大阪大学医学部 産婦人科 ○国重 一郎, 久保田康愛, 下屋浩一郎
徳川 吉弘, 信永 敏克, 佐治 文隆
マルハ中央研究所 織田 浩司
新技術事業団 江口 直美
大阪バイオサイエンス研究所 裏出 良博

精子・排精 (II)

[演題 99～101] 〈10:06～10:33〉 座長 奥山 明彦 (大阪大・泌)

99. Mycoplasma感染が精子機能に与える影響について

岡山大学医学部 泌尿器科 ○大枝 忠史, 市川 孝治, 秋山道之進
秋山 博伸, 大森 弘之

Department of Dermatology and Andrology, Justus-Liebig University F.M. Koehn, W.B. Schill

100. Nitric Oxide (NO) 放出剤による精子膜脂質過酸化, 精子運動率低下の抑制

岡山大学医学部 産科婦人科 ○中塚 幹也, 青江 尚志, 木村 吉宏
野口 聡一, 新谷 恵司, 工藤 尚文

101. Diamide-Acridine Orange 染色による成熟障害精子の解析

福島県立医科大学 産婦人科 ○橋本志奈子, 山田 宏子, 片寄 治男
柳田 薫, 星 和彦, 佐藤 章

精子・排精(III)

[演題 102~106] <10:33~11:18> 座長 穂坂 正彦 (横浜市大・泌)

102. 多層パーコール法を用いたヒトX, Y精子の分離と蛍光in situハイブリダイゼーション (FISH) 法を用いた評価

帝京大学医学部 泌尿器科	○押尾 茂, 遠山 裕一, 四倉 正己
	矢崎 恒忠, 梅田 隆
同 公衆衛生学	山内 泰子, 高野 貴子
東京歯科大学市川総合病院 産婦人科	兼子 智
基礎生物学研究所	毛利 秀雄

103. Strict criteriaによるPercoll処理後の精子形態の検討

河内総合病院 不妊センター	○川岸 典子, 森本 義晴, 河田 淳
	宮田 広敏, 山崎 雅友, 當仲 正文
	長尾 幸一, 小山 竜一, 井上 剛
	藤原 保晋
関西医科大学 産科婦人科	樫木 晋, 堀越 順彦, 神崎 秀陽

104. ヒト精子の長期間冷所保存法の開発

横浜市立大学医学部 泌尿器科	○齋藤 和男, 木下 裕三, 湯村 寧
	菅野ひとみ, 岩崎 皓, 穂坂 正彦

105. 冷所保存後のヒト精子運動に対するNa, Kイオンの影響

藤沢市民病院 泌尿器科	○湯村 寧, 広川 信
横浜市立大学医学部 泌尿器科	齋藤 和男, 菅野ひとみ, 木下 裕三
	岩崎 皓, 穂坂 正彦

106. 精液中HIVウイルスの洗浄希釈による除去効率

慶應義塾大学医学部 産婦人科	○久慈 直昭, 岩橋 和裕, 高橋 純
	田島 泰宏, 宮崎 豊彦, 末岡 浩
	小林 俊文, 吉村 泰典
東京歯科大学市川総合病院 産婦人科	兼子 智
総合荻窪病院	花房 秀次

第9会場 【9:30~10:33】

クラミジア(I)

[演題 107~110] <9:30~10:06> 座長 中西 正美 (愛知医大・婦)

107. クラミジア抗体陽性例のHSGの検討 (腹腔鏡所見との相関を中心に)

国立横浜東病院 産婦人科	○鹿島 理恵, 上杉 健哲, 鈴鹿 清美
	高野 昇

108. クラミジア抗体価と卵管周囲異常所見の関係についての検討

名古屋大学医学部 産婦人科	○吉田 誠哉, 鈴木 省治, 原田 美幸
	加藤三紀彦, 近藤 育代, 菅沼 信彦
	友田 豊

109. 抗クラミジア抗体陽性不妊症患者の骨盤内所見に関する検討 —付属器癒着スコアによる評価—
 福岡大学医学部 産婦人科 ○三村 久美, 詠田 由美, 本庄 考
 新堂 昌文, 倉島 雅子, 白川 光一
110. 血清抗クラミジア抗体陽性例の腹腔内所見
 大和市立病院 産婦人科 ○石井 尊雄
 北里大学医学部 産婦人科 川内 博人, 飯野 譲二, 石川 雅一
 釵持 稔, 西島 正博, 中居 光生

クラミジア (II)

[演題 111~113] 〈10:06~10:33〉 座長 植村 次雄 (横浜市大・婦)

111. クラミジア抗体陽性患者に対する腹腔鏡の意義
 群馬県済生会前橋病院 ○伊藤 理廣, 土屋 清志, 宇津木利雄
 時沢 俊也
112. クラミジア抗体価と妊娠率の関係について
 札幌厚生病院 産婦人科 ○吉田 博
 北海道大学医学部 産婦人科 工藤 隆之, 和田真一郎, 藤本征一郎
113. 不妊症患者におけるクラミジア抗体検査の意義
 横浜市立大学医学部 産婦人科 ○近藤 芳仁, 石川 雅彦, 植村 次雄
 大庭 彰信, 大山 俊樹, 水口 弘司

第2日 11月8日(金)『午前』

第1会場 【9:00~10:48】

中枢性ホルモン

[演題 114~117] 〈9:00~9:36〉 座長 相良 祐輔 (高知医大・婦)

114. Cabergolineの下垂体移植高プロラクチン(PRL)血症性排卵障害ラットに対する影響
 キッセイ薬品工業(株)開発研究部薬理研究所 ○諸 真人, 小嶋 正三
115. 体重増加にともなう続発性無月経患者の夜間メラトニン分泌と性ステロイドホルモンとの関連性について
 高知医科大学 産科婦人科 ○森岡 信之, 岡谷 裕二, 相良 祐輔
116. 排卵周期確立過程におけるMelatoninの意義 —とくにEstrogenとの関連において—
 高知医科大学 産科婦人科 ○林 和俊, 岡谷 裕二, 渡辺 員支
 相良 祐輔
117. メラトニンの生殖機能調節作用に対する性ステロイドホルモンの影響について
 慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○岩崎 真也, 高橋 純, 根本 泰子
 吉村 泰典
 けいゆう病院 産婦人科 中沢 和美, 鈴木 健治

卵巢(II)

[演題 118~120] 〈9:36~10:03〉 座長 桑原 慶紀 (順天堂大・婦)

118. POF症例に対するGnRH agonistを併用した排卵誘発の成績

新潟大学医学部 産婦人科 ○田村 正毅, 鈴木 美奈, 藤間 博幸
本多 晃, 八幡 哲郎, 加藤 龍太
山本 泰明, 倉林 工, 長谷川 功
高桑 好一, 田中 憲一

119. POFに対する治療成績の検討

名古屋市立大学医学部 産科婦人科 ○鈴木 規敬, 林 由佳, 松原 寛和
岡田 英幹, 生田 克夫, 鈴木 薫
名古屋市立東市民病院 産婦人科 花田 征治

120. 高ゴナドトロピン性無月経における自己免疫性疾患の関与とその病態

順天堂大学医学部 産婦人科 ○武内 裕之, 中野 義宏, 三橋 直樹
桑原 慶紀

卵巢 (III)

[演題 121～125] 〈10:03～10:48〉 座長 牧野 恒久（東海大・婦）

121. 遅延性排卵におけるTRH負荷テストの必要性

大阪市立総合医療センター産科婦人科 ○三橋 玉枝, 康 文豪

122. 黄体機能不全の病因とその臨床的背景に関する研究

帝京大学医学部附属市原病院	産婦人科	○合阪 幸三、水口 剛雄、森岡 弘充 渡邊 剛也、西平 正之、民秋 史子 梁 善光、貝原 学 森 宏之
帝京大学医学部	産婦人科	

123. 経口排卵誘発剤による妊娠成立周期（黄体中期）のprogesterone, estradiol 値

東海大学医学部 産婦人科 ○淡路 英雄, 鈴木 隆弘, 善方 菊夫
牧野 恒久

124. 月経周期異常に対する漢方製剤投与時の黄体機能について —温経湯を中心に—

大阪医科大学 産婦人科 ○山下 英俊，後山 尚久，岡本由記子
鈴木 佳彦，奥田 弘賢，坪倉 省吾
植木 實

125. 西洋医学的に診断した卵巣機能不全不妊症1000例の「証」の分析

医療法人假野クリニック ○假野 隆司, 古殿 正子, 奥山 恵子
鍋谷 弘子, 石井みさ子

第2会場 【9:00~10:48】

ART (VII)

[演題 126~128] 〈9:00~9:27〉 座長 菅沼 信彦 (名古屋大分院・婦)

126. GnRHaの相違による体外受精・胚移植法の成績の検討

岡山大学医学部 産科婦人科 ○新谷 恵司, 青江 尚志, 木村 吉宏
中塚 幹也, 工藤 尚文

127. 体外受精・胚移植における徐放性酢酸リユープロレリンの使用経験

名古屋大学医学部附属病院分院 産婦人科 ○安藤 智子, 鈴木 省治, 岡村 尚子
森脇 崇之, 安藤 寿夫, 石原 豊
浅田 義正, 近藤 育代, 菅沼 信彦

128. 体外受精の過排卵誘発におけるGnRH agonist投与期間に関する前方視的検討

弘前大学医学部 産科婦人科 ○藤井 俊策, 山口 英二, 福士 義将
齋藤 良治

ART (VIII)

[演題 129~132] 〈9:27~10:03〉 座長 荻田 幸雄 (大阪市大・婦)

129. 変性初期胚に対するFISH法を用いた分析法の考察

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○黒島 正子, 末岡 浩, 小林 紀子
橋場 剛士, 久慈 直昭, 宮崎 豊彦
小林 俊文, 吉村 泰典
浅田 弘法
済生会神奈川県病院 産婦人科

130. 体外受精・胚移植へのFISH法の応用 —卵母細胞, 精母細胞および円形精子細胞における性染色体の検出ならびに胚生検によるヒト初期胚の性別診断の試み—

セントマザー産婦人科医院 ○馬渡 善文, 田中 温, 永吉 基
粟田松一郎, 田中威づみ, 竹本 洋一
高崎 博幸, 井手 紀子, 有本 恭子
岩本 智子
神戸大学農学部附属農場 楠 比呂志

131. Duchenne型筋ジストロフィーの着床前遺伝子診断に関する基礎的研究 —単一細胞から欠損型遺伝子変異を診断するnested polymerase chain reaction法の開発を中心に—

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○橋場 剛士, 末岡 浩, 小林 紀子
黒島 正子, 久慈 直昭, 宮崎 豊彦
小林 俊文, 吉村 泰典
浅田 弘法
済生会神奈川県病院 産婦人科

132. 単一割球を用いたCell Recycling法の着床前性別診断への応用

東邦大学医学部 第一産婦人科 ○雀部 豊, 久保 春海, 平川 舜
Advanced Institute of Fertility, USA K. Paul Katayama

受精・着床

[演題 133~137] (10:03~10:48) 座長 香山 浩二 (兵庫医大・婦)

133. 精子卵結合の異常によると思われる男性不妊症の3例

大阪大学医学部 泌尿器科 ○北村 雅哉, 山中 幹基, 辻村 晃
 西村 憲二, 内田 欽也, 松宮 清美
 奥山 明彦
 大阪府立成人病センター研究所第6部 瀬谷 司

134. リコンビナント透明帯タンパク (r-pZPI) の先体反応誘起精子への結合

兵庫医科大学 産婦人科 ○長谷川昭子, 内藤 子来, 井上みゆき
 鏑本 浩志, 山崎 則行, 香山 浩二

135. マウス2前核卵細胞質内のmicrofilamentの構築およびintermediate filamentの発現について

山形大学医学部 産科婦人科 ○太田 信彦, 高橋 俊文, 斉藤 隆和
 中原 健次, 斉藤 英和, 廣井 正彦

136. マウス初期胚とヒスタミンとの子宮内膜内共移植法による着床率の改善

滋賀医科大学 産科婦人科 ○林 嘉彦, 高倉 賢二, 山出 一郎
 石川 弘伸, 和久田晃司, 野田 洋一

137. 生化学的側面からみたマウス受精卵着床と子宮内膜上皮のアポトーシス

群馬大学医学部 産婦人科 ○上条 隆典

第3会場 【9:00~10:39】

ART (IX)

[演題 138~141] (9:00~9:36) 座長 星 和彦 (山梨医大・婦)

138. 細胞質内精子注入法 (ICSI) における精子不動化操作の違いによる検討

沖縄県立那覇病院 産婦人科 ○佐久本哲郎, 神谷 仁, 當間 敬
 上原 清昇, 金城 忠雄

139. 卵細胞質内精子注入前精子不動化操作による胚発生率・妊娠率の変化

兵庫医科大学 産婦人科 ○小山 伸夫, 田中 宏幸, 満尾 瑞
 柴原 浩章, 井上みゆき, 長谷川昭子
 繁田 実, 香山 浩二

140. 卵細胞質内精子注入法 (ICSI) における注入精子の精子細胞質内カルシウムの変化について

河内総合病院 不妊センター ○山崎 雅友, 森本 義晴, 河田 淳
 宮田 広敏, 當仲 正丈, 川岸 典子
 長尾 幸一, 藤原 保晋, 小山 竜一
 井上 剛

関西医科大学 産婦人科

同 耳鼻咽喉科

神崎 秀陽
 原田 成信, 山下 敏夫

141. 凍結保存精巣精子を用いたICSIの実施成績

弘前大学医学部 産科婦人科 ○福士 義将, 藤井 俊策, 山口 英二
 齋藤 良治
 おおはしクリニック 大橋 弘実

ART (X)

[演題 142～145] 〈9:36～10:12〉 座長 田中 憲一 (新潟大・婦)

142. マウス精巣細胞の体外培養の試み

セントマザー産婦人科医院

○田中威づみ, 田中 温, 永吉 基
栗田松一郎, 馬渡 善文, 竹本 洋一
高崎 博幸, 井手 紀子, 有本 恭子
岩本 智子

神戸大学農学部附属農場

楠 比呂志

143. 円型精子細胞の卵子活性化能の有無および卵細胞質内円形精子細胞注入後の分割卵の染色体分析に関する基礎的検討

セントマザー産婦人科医院

○田中 温, 永吉 基, 栗田松一郎
馬渡 善文, 田中威づみ, 竹本 洋一
高崎 博幸, 井手 紀子, 有本 恭子
岩本 智子

神戸大学農学部附属農場

楠 比呂志

144. 精巣精子を用いたICSIによる妊娠成功例

河内総合病院 泌尿器科

○田 珠相, 山中 邦人

同 不妊センター

河田 淳, 森本 義晴

兵庫県立加古川病院

松本 修

神戸大学医学部 泌尿器科

藤沢 正人, 岡田 弘, 守殿 貞夫

145. 精巣上体・精巣内精子による顕微授精の成績

新潟大学医学部 産婦人科

○山本 泰明, 加藤 龍太, 長谷川 功
藤間 博幸, 鈴木 美奈, 本多 晃
八幡 哲郎, 田村 正毅, 倉林 工
高桑 好一, 田中 憲一

ART (XI)

[演題 146～148] 〈10:12～10:39〉 座長 佐藤 章 (福島県立医大・婦)

146. 無精子症の何%まで精巣内の精細胞を用いた顕微授精が可能か?

東邦大学医学部 第一泌尿器科

○吉田 淳, 上田 建, 野澤 英雄
永尾 光一, 原 啓, 石井 延久
三浦 一陽, 白井 將文

147. 死滅精子の受精・発生能に関する検討

福島県立医科大学 産婦人科

○木村 康之, 柳田 薫, 片寄 治男
矢沢 浩之, 星 和彦, 佐藤 章
ハワイ大学医学部 柳町 隆造

148. 未成熟卵に対する顕微授精 (卵細胞質内精子注入法) について

立川総合病院 産婦人科

○荒川 修, 星野 明生, 平沢 浩文
同 不妊センター 小玉真由美, 水沢 直人, 大橋 浩栄

第4会場 【9:00～10:48】

不育(Ⅰ)

[演題 149～152] 〈9:00～9:36〉 座長 鈴森 薫 (名古屋市大・婦)

149. 性器結核によると思われる不育症の1例

埼玉医科大学 産婦人科 ○佐久間 洋, 石川 康弘, 山本 佳代
堀切 浩, 葉山 国千, 梶原 健
小川 博和, 小倉 一仁, 渡辺 芳明
高橋 通, 畑 俊夫

150. 流産の経腔超音波所見と染色体異常の関連

長崎大学医学部 産婦人科 ○蓮尾 敦子, 増崎 英明, 河野 雅洋
石丸 忠之

151. 自然流産および反復流産における内分泌異常の意義

新潟大学医学部 産婦人科 ○長谷川 功, 鈴木 美奈, 藤間 博幸
山本 泰明, 加藤 龍太, 田村 正毅
本多 啓輔, 荒川 正人, 高桑 好一
田中 憲一

152. 高プロラクチン血症を有する不育症患者へのプロモクリプチン投与の有用性について

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○高橋 純, 岩崎 真也, 根本 泰子
久慈 直昭, 吉村 泰典
川崎市立川崎病院 産婦人科 小沢 伸晃

不育(Ⅱ)

[演題 153～156] 〈9:36～10:12〉 座長 神崎 秀陽 (関西医大・婦)

153. 不育症患者におけるKininogen依存性の抗Phosphatidylethanolamine (PE) 抗体について

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○根本 泰子, 岩崎 真也, 高橋 純
吉村 泰典
総合太田病院 産婦人科 杉 俊隆

154. ダナゾール-柴苓湯療法により生児を得た抗カルジオリピン抗体陽性反復流産症例の解析

山形県立河北病院 産婦人科 ○大野 勉, 三浦 明香, 吉田 雅人
木村 和彦, 小田 隆晴

155. 抗リン脂質抗体症候群の子宮動脈血流速度波形に関する検討

長崎大学医学部 産婦人科 ○河野 雅洋, 蓮尾 敦子, 宮村 泰豪
増崎 英明, 石丸 忠之

156. 集学的治療により生児を得たMCTD合併妊娠の1例

徳島大学医学部 産科婦人科 ○福井 理仁, 中坂 尚代, 前川 正彦
青野 敏博

子宮外妊娠

[演題 157~160] 〈10:12~10:48〉 座長 矢野 樹理 (愛媛大・婦)

157. 副角妊娠の早期診断 —画像診断を中心として—

福井医科大学 産科婦人科 ○後藤 健次, 小辻 文和, 富永 敏朗

158. 卵管切除後のpersistent ectopic pregnancy とその取り扱い

東京厚生年金病院 産科婦人科 ○定月みゆき, 笠原 国武, 志田 京子
中澤 直子, 日景 初枝, 金子 實

東京大学医学部 産科婦人科 堤 治

159. 超選択的子宮動脈下行枝塞栓術後メソトレキセート-リピオドール懸濁液局注が奏功した頸管妊娠の1例

佐賀医科大学 産科婦人科 ○有馬 薫, 野見山真理, 中村加代子
宗 完子, 松本 ゆみ, 杉森 甫

160. 妊娠中において基礎体温が2相性を示した1症例

札幌東豊病院 ○三宅 敏一, 渡辺 広史, 幡 洋
岡部 泰樹, 南 邦弘, 金上 宣夫

第5会場 【9:00~10:12】

OHSS (I)

[演題 161~164] 〈9:00~9:36〉 座長 宮崎 康二 (島根医大・婦)

161. 卵巣過剰刺激症候群に対する低用量ドーパミン療法 —16例の経験—

沖縄県立那覇病院 産科婦人科 ○神谷 仁, 佐久本哲郎, 上原 清昇
金城 忠雄

ウイメンズクリニック糸数 中里 和正

162. 腹水濾過濃縮再静注法が有効であった重症卵巣過剰刺激症候群の1例

佐賀医科大学 産科婦人科 ○野見山真理, 有馬 薫, 宗 完子
杉森 甫

高邦会高木病院 産科婦人科 中村加代子, 松本 ゆみ

163. 重症OHSSに対する腹水濾過濃縮再静注療法の有用性

富山県立中央病院 産科婦人科 ○舟本 寛, 中島 正雄, 石川 博士
飴谷 由佳, 大田 悟, 大口 昭英
佐竹紳一郎, 小嶋 康夫, 中野 隆
館野 政也

164. 重症卵巣過剰刺激症候群に対する腹水濾過濃縮再静注施行13例の臨床的検討

医療法人社団スズキ病院 ○村川 晴生, 飯田 修一, 熱海 泰
武田 信好, 立花 郁雄, 森 滋
鈴木 雅洲

OHSS (II)

[演題 165~168] 〈9:36~10:12〉 座長 神保 利春 (香川医大・婦)

165. 卵巣過剰刺激症候群発症の予測とその対応：重症106例の分析から見て

自治医科大学 産婦人科 ○藤原 寛行, 佐山 雅昭, 小川 修一
小池 俊光, 荒木 重雄, 佐藤 郁夫

166. hMG-hCG療法における凝固線溶系分子マーカー測定の意味

日本医科大学 産婦人科 ○竹内 正弥, 松本 譲二, 小林 三平
平田 昌二, 菊池 三郎, 荒木 勤

167. 卵巣過剰刺激症候群をとまなう体外受精・胚移植に対するプロゲステロン腔坐薬の効果について

徳島大学医学部 産科婦人科 ○中坂 尚代, 瀬沼 美保, 中川 浩次
山崎 淳, 山野 修司, 青野 敏博

168. IVF-ETにおいてOHSS発症予防の観点から受精卵すべてを凍結保存した症例についての検討

生長会府中病院 不妊センター ○小林真一郎, 半田 雅文, 岡田幾久子
加藤 浩志, 島田 知代, 原田真木子
藤原 マキ, 浜井 晴喜, 磯島 晋三

第6会場 【9:00~10:48】

子宮内膜症 (I)

[演題 169~172] 〈9:00~9:36〉 座長 星合 昊 (近畿大・婦)

169. 子宮内膜症に対する腹腔鏡下手術の有用性

愛知医科大学 産婦人科 ○松下 聡, 正橋 鉄夫, 酒向 香
浅井 光興, 鈴木 正利, 野口 昌良
中西 正美

170. チョコレート嚢腫摘出に対する腹腔鏡下手術の工夫 —SAND Balloon Catheter の開発と術式の展開から—

宝塚市立病院 産婦人科 ○子安 保喜, 伊熊健一郎, 山田 幸生
林 輝美

171. 腹腔鏡下チョコレート嚢腫摘出症例の検討

東邦大学医学部佐倉病院 産科婦人科 ○木下 俊彦, 難波安哉美, 斎藤 智博
深谷 暁, 三宅 潔, 大高 究
伊藤 元博

172. 子宮内膜症性卵巣嚢腫に対する腹腔鏡下手術におけるGnRHa (leuprolide) の影響について

大阪労災病院 産婦人科 ○谷口 武, 小野 雅昭, 田所千加枝
今井 隆, 横井 猛, 笠原 幹司
山崎 正人

子宮内膜症(II)

[演題 173~176] 〈9:36~10:12〉 座長 石丸 忠之(長崎大・婦)

173. 子宮内膜症性不妊症の内膜症活動性病変と腹水中サイトカイン濃度との相関

鳥取大学医学部 産婦人科 ○吉岡 宏記, 光成 匡博, 津戸 寿幸
谷口 文紀, 岩部 富夫, 谷川 正浩
大野原良昌, 原田 省, 寺川 直樹

174. 子宮内膜症患者腹水中のNitric Oxide濃度の検討

大阪大学医学部 産婦人科 ○信永 敏克, 徳川 吉弘, 久保田康愛
国重 一郎, 鮫島 義弘, 佐治 文隆
村田 雄二

175. 腹腔鏡施行不妊症例における子宮内膜症の合併と治療成績

鹿児島市立病院 産婦人科 ○松田 和洋, 平野 隆博, 前田 康貴
伊藤 正信, 波多江正紀

176. 妊孕性の評価を目的とした子宮内膜症のTOP分類に関する検討

長崎大学医学部 産婦人科 ○吉田 敦, 藤下 晃, 宮村 泰豪
蓮尾 敦子, 中村 恒一, 鮫島 哲郎
河野 雅洋, 増崎 英明, 石丸 忠之

統計(I)

[演題 177~180] 〈10:12~10:48〉 座長 武田 佳彦(東京女子医大・婦)

177. 男性不妊症に対するAIH治療成績の検討

徳島大学医学部 産科婦人科 ○桑原 章, 滝川 稚也, 山崎 淳
東 敬次郎, 苛原 稔, 山野 修司
青野 敏博

178. AIH妊娠例よりみた体外受精の適応

東邦大学医学部 第二産婦人科 ○豊岡理恵子, 川村 良, 植野 りえ
田邊 勝男, 亀井 麻子, 小倉 久男

179. 種々の人工授精法(IUI・DIPI・DIFI)を実施するタイミングの後方視的検討

弘前大学医学部 産科婦人科 ○山口 英二, 藤井 俊策, 福士 義将
齋藤 良治

180. 最近1年間における当院不妊症外来の臨床統計的検討

昭和大学医学部 産科婦人科 ○藤間 芳郎, 井奥 研爾, 平 峰子
小田 力, 廣瀬 一浩, 田原 隆三
齋藤 裕, 矢内原 巧

第7会場 【9:00～10:39】

婦人科手術(Ⅰ)

[演題 181～183] 〈9:00～9:27〉 座長 岡村 均 (熊本大・婦)

181. 術後癒着と腹水Plasminogen activator-1活性の検討

熊本大学医学部 産科婦人科 ○岩政 仁, 松浦 講平, 田中 信幸
永田 康志, 本田 律生, 岡村 均

182. 術後癒着形成における疾患/臓器特異性の検討

熊本大学医学部 産科婦人科 ○松浦 講平, 永田 康志, 西村 宏祐
岩政 仁, 田中 信幸, 岡村 均

183. 両側卵巣保存手術後における術後早期腹腔鏡(ESLL)の卵管癒着防止効果に関する検討

九州大学医学部 婦人科産科 ○佐野 正敏, 大隈 明子, 緒方 りか
橋本 和法, 井上 善仁, 野崎 雅裕
中野 仁雄

婦人科手術(Ⅱ)

[演題 184～186] 〈9:27～9:54〉 座長 長田 尚夫 (日本大・婦)

184. 当科における子宮筋腫核出後の妊娠成功例の検討

札幌医科大学 産婦人科 ○水元 久修, 藤井 美穂, 遠藤 俊明
黒木 勝円, 斉藤 豪, 渡辺 麗子
工藤 隆一

185. 当科における不妊症患者の子宮筋腫核出術に関する検討

島根医科大学 産科婦人科 ○栗岡 裕子, 高橋健太郎, 内田 昭弘
岡田 正子, 上田 敏子

186. 腹腔鏡下子宮筋腫核出術と腹腔鏡下補助子宮筋腫核出術の比較検討

大阪医科大学 産婦人科 ○奥田 喜代司
NTT京都病院 婦人科 佐伯 理男

婦人科手術(Ⅲ)

[演題 187～191] 〈9:54～10:39〉 座長 堤 治 (東京大・婦)

187. 3.0 mm微細径腹腔鏡システムによる不妊症検査および手術の有用性の検討

川崎市立川崎病院 産婦人科 ○木挽 貢慈, 小澤 伸晃, 岩田 壮吉
林 保良, 関 賢一, 宮本 尚彦
岩田 嘉行

188. 急性腹症に対する腹腔鏡下手術の実態 ―妊孕性の温存と医療体制の確立―

宝塚市立病院 産婦人科 ○山田 幸生, 伊熊健一郎, 子安 保喜
林 輝美

189. 卵管妊娠保存治療と尿中hCG減衰曲線

秋田赤十字病院 産婦人科 ○七里 和良, 田中 耕平, 真田 広行
関根 正幸, 藤盛 亮寿

190. S状結腸を利用した造脛術の経験から —腹腔鏡下手術の導入とその背景—

宝塚市立病院 産婦人科 ○伊熊健一郎, 子安 保喜, 山田 幸生
林 輝美

191. 性分化および性腺異常症例に対する腹腔鏡下手術

東京大学医学部 産科婦人科 ○五十嵐敏雄, 森田 豊, 百枝 幹雄
堤 治, 武谷 雄二

第8会場 【9:00~10:48】

精子・排精(IV)

[演題 192~195] (9:00~9:36) 座長 松田 公志(関西医大・泌)

192. Adriamycinによるラット造精機能障害に対するleuporelinの保護効果 —人参養栄湯併用群での検討

水戸中央病院 泌尿器科 ○真鍋 文雄
筑波大学臨床医学系 泌尿器科 武島 仁, 赤座 英之

193. 男性不妊症に対する補中益気湯の効果

関西医科大学 泌尿器科 ○日浦 義仁, 川端 和史, 六車 光英
松田 公志

194. 精液所見不良症例に対する弁証論治による漢方療法

昭和薬科大学 病態科学 ○田村 哲彦, 田代 真一
東京歯科大学市川総合病院 泌尿器科 石川 博通, 大橋 正和, 早川 邦弘
畠 亮
同 産婦人科 兼子 智, 小田 高久

195. Maturation Arrest 症例に対するalpha-adrenergic clonidine負荷試験と投与後の治療効果

浜松医科大学 泌尿器科 ○寺田 央巳, 山口 安三, 牛山 知己
鈴木 和雄, 藤田 公生

精子・排精(V)

[演題 196~199] (9:36~10:12) 座長 辻 芳之(兵庫医大・婦)

196. 抗精子先体蛋白SP-10モノクローナル抗体を用いた精子の形態的・機能的検討

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○浜谷 敏生, 田辺 清男, 岡崎 雅子
岸 郁子, 北岡 芳久, 斎城 綾子
吉村 泰典

済生会中央病院 産婦人科 亀井 清, 玉岡 有告, 莊 隆一郎

197. 頭部形態異常をもつヒト精子の染色体分析 —マウス卵細胞質内精子注入法を用いた解析—

旭川医科大学 生物学 ○上口勇次郎
ハワイ大学医学部 解剖・生殖生物学 柳町 隆造, 李 俊徳

198. Xenopus laevisの卵抽出液を用いたヒト精子膨化能の検討

川崎市立川崎病院 産婦人科 ○岩田 壮吉, 岩田 嘉行
慶應義塾大学医学部 産婦人科 末岡 浩, 小林 俊文, 吉村 泰典
済生会中央病院 産婦人科 大澤 淑子

199. 培養精子細胞の尾部形成能に関する基礎的研究

セントマザー産婦人科医院

○高崎 博幸, 田中 温, 永吉 基
 栗田松一郎, 馬渡 善文, 田中威づみ
 竹本 洋一, 井手 紀子, 有本 恭子
 岩本 智子
 楠 比呂志

神戸大学農学部附属農場

精子・排精 (VI)

[演題 200~203] 〈10:12~10:48〉 座長 小林 俊文 (慶應大・婦)

200. マウス精子の受精能獲得における活性酸素の意義

聖マリアンナ医科大学 産婦人科

○平井 邦彦, 栗林 靖, 村井 邦彦
 藤脇伸一郎, 渡辺潤一郎, 石塚 文平
 雨宮 章
 佐賀 正彦

同 東横病院 産婦人科

201. in vitro におけるヒト精子先体反応誘起条件の最適化

上都賀総合病院 産婦人科

○野澤 彰

明治薬科大学 薬理

小笠原弘治, 竹内 幸一, 橋本 孝雄

東京歯科大学市川総合病院 産婦人科

兼子 智, 小田 高久

慶應義塾大学医学部 産婦人科

黒田優佳子, 吉村 泰典

202. ヒト精子におけるカルパインの解析

名古屋市立大学医学部 産科婦人科

○青山 朋美, 青木 耕治, 生田 克夫
 同 生化学2 尾崎 康彦

203. prostaglandin による精子細胞内カルシウム濃度上昇作用についての検討

東京医科歯科大学 産婦人科

○清水 康史, 依光あゆみ, 丸山 喜徳
 依光 毅, 己斐 秀樹, 久保田俊郎
 麻生 武志

第9会場 【9:00~10:48】

精巣

[演題 204~207] 〈9:00~9:36〉 座長 丸田 浩 (市立室蘭総合病院・泌)

204. 精子発生能不全精巣の組織学的検討 —PCNAの発現とapoptosisの発現—

札幌医科大学 泌尿器科

○高木 誠次, 伊藤 直樹, 三熊 直人
 南部 明民, 立木 仁, 新田 俊一
 赤樫 圭吾, 木村 慎, 塚本 泰司

205. 停留精巣におけるアポトーシスの発現

名古屋市立大学医学部 泌尿器科

○田貫 浩之, 河合 徹也, 佐々木昌一
 梅本 幸裕, 山本 洋人, 姜 琪鎬
 林 祐太郎, 郡 健二郎

206. ラット実験的精索捻転症における造精障害とアポトーシスの発現

名古屋市立大学医学部 泌尿器科 ○河合 徹也, 田貫 浩之, 佐々木昌一
姜 琪鎬, 山本 洋人, 梅本 幸裕
林 祐太郎, 郡 健二郎

207. In vitro における精細胞死滅過程のflow cytometerによる解析

秋田大学医学部 産科婦人科 ○池田 雅人, 児玉 英也, 清水 靖
村田 昌功, 利部 徳子, 田中 俊誠

統計 (II)

[演題 208~211] 〈9:36~10:12〉 座長 守殿 貞夫 (神戸大・泌)

208. 無精子症患者656例に認められた染色体異常に関する臨床的検討

神戸大学医学部 泌尿器科 ○岡田 弘, 堅田 明浩, 藤岡 一
龍見 昇, 白川 利朗, 神崎 正徳
林 晃史, 岩本 孝弘, 源吉 顕治
今西 治, 稲葉 洋子, 田中 宏和
奥田 喜啓, 篠崎 雅史, 中川 泰始
藤澤 正人, 岡本 恭行, 岡 伸俊
浜口 毅樹, 羽間 稔, 荒川 創一
松本 修, 守殿 貞夫

209. 無精子症例の臨床的検討

大阪医科大学 泌尿器科 ○坂元 武, 平井 景, 上田 陽彦
高崎 登, 勝岡 洋治
三康クリニック 泌尿器科 上野 信之

210. 低ゴナドトロピン性性腺不全症の臨床的検討

富山医科薬科大学医学部 泌尿器科 ○太田昌一郎, 岩崎 雅志, 布施 秀樹

211. 男性中枢性思春期発現不全の5例: 病態と治療法を選択について

日本大学医学部 泌尿器科 ○千野 健志, 浜野 公成, 野垣 譲二
石田 肇, 岡田 清己

統計 (III)

[演題 212~215] 〈10:12~10:48〉 座長 岩本 晃明 (聖マリアンナ医大・泌)

212. 当科における男性不妊症患者の臨床的検討

岡山大学医学部 泌尿器科 ○秋山 博伸, 大枝 忠史, 市川 孝治
秋山道之進, 小澤 秀夫, 永井 敦
大森 弘之

213. 不妊を主訴に来院したロバートソン転座の2例

聖マリアンナ医科大学 泌尿器科 ○松下 知彦, 西田 茂史, 河野正二郎
馬場 克幸, 岩本 晃明
同 横浜市西部病院 泌尿器科 田中 宏樹, 高橋 剛

214. 静脈性インポテンスに対する陰茎海綿体脚部結紮術の長期成績

高松赤十字病院 泌尿器科 ○大西智一郎, 林 秀樹, 谷本 修二
小松 歩, 山本 明, 川西 泰夫
沼田 明

215. 精巣腫瘍患者の術後および化学療法後の生殖機能に関する検討

慶応義塾大学医学部 泌尿器科 ○中村 薫, 橋 政昭, 馬場 志郎
村井 勝
東京歯科大学市川総合病院 泌尿器科 大橋 正和, 石川 博通

一般演題

(示説発表)

第1日 11月7日(木)『午前』

第10会場 【9:45～11:37】

子宮内膜症(I)

[演題 P-1～P-5] 〈9:45～10:20〉 座長 小田 高久(東京歯科大市川総合病院・婦)

P-1. Deeply infiltrating endometriosis (DIE) に対するダナゾール腔リング療法の効果

群馬中央総合病院 ○五十嵐正雄

群馬大学医学部 産科婦人科 飯塚 真理, 安部由美子, 伊吹 令人

P-2. ダナゾール腔錠投与例の血中, 組織内濃度の検討

松戸市立病院 産婦人科 ○八田真理子, 田巻 勇次

P-3. 卵巣チョコレート嚢胞内ダナゾール注入治療後の妊娠4例の検討

東京女子医科大学 産婦人科 ○安達 知子, 網野 幸子, 斉藤 理恵
小野寺潤子, 原 誠, 武田 佳彦

同 母子総合医療センター 岩下 光利

P-4. 子宮内膜症性卵管因子に対するIVF-ETにおける治療開始前内膜症薬物療法の効果

福岡大学医学部 産婦人科 ○新堂 昌文, 詠田 由美, 本庄 考
倉島 雅子, 白川 光一

P-5. 子宮内膜症をともなう poor responder に対する LHRH analogue 長期投与法の効果

済生会下関総合病院 産婦人科 ○高崎 彰久, 森岡 均, 長屋 寿雄
野口 博史

子宮内膜症(II)

[演題 P-6～P-8] 〈10:20～10:41〉 座長 堂地 勉(鹿児島大・婦)

P-6. 子宮内膜症に対する酢酸リユープロレリンの脂質代謝および骨代謝に及ぼす影響

宮崎医科大学 産婦人科 ○小池 弘幸, 肥後 貴史, 河崎 良和
池ノ上 克

宮崎県立日南病院 産婦人科 中元寺義昭, 内村 利博, 山内 憲之
春山 康久

中山産婦人科医院 中山 郁男, 中山 民男

下村産婦人科医院 下村 雅伯

たなか産科婦人科クリニック 田中 茂樹

P-7. Gn-RH analogue 製剤の剤型とそれの骨塩量に及ぼす影響

鹿児島大学医学部 産婦人科 ○桑波田理樹, 丸田 邦徳, 沖 利通
古謝将一郎, 中村佐知子, 伊集院博文
大西 英資, 山元 慎一, 堂地 勉
中江 光博, 永田 行博

P-8. 子宮内膜症患者に対するestrogen add-back療法

鹿児島大学医学部 産婦人科 ○中村佐知子, 堂地 勉, 沖 利通
古謝将一郎, 丸田 邦徳, 伊集院博文
山元 慎一, 桑波田理樹, 永田 行博

子宮内膜症 (III)

[演題 P-9~P-12] 〈10:41~11:09〉 座長 玉舎 輝彦 (岐阜大・婦)

P-9. 卵巣子宮内膜症におけるestrogen receptor exon 5 splicing variant (ER E5SV) mRNAの発現

岐阜大学医学部 産科婦人科 ○廣瀬 玲子, 藤本 次良, 市古 哲
坂口 英樹, 玉舎 輝彦

P-10. 子宮内膜症患者由来の長期培養正所性子宮内膜間質細胞の表面抗原解析

大阪市立大学医学部 産科婦人科 ○常 玲, 田中 哲二, 陳 華
深山 雅人, 水野久仁子, 梅咲 直彦
萩田 幸雄

P-11. 子宮内膜間質細胞と子宮内膜上皮細胞株に及ぼすサイトカイン, ホルモン, 内膜症治療薬の効果

大阪市立大学医学部 産科婦人科 ○陳 華, 田中 哲二, 常 玲
深山 雅人, 水野久仁子, 梅咲 直彦
萩田 幸雄

P-12. 子宮内膜症病変部におけるperoxynitriteの発生とnitric oxide synthase (NOS) の関与

岡山大学医学部 産科婦人科 ○青江 尚志, 中塚 幹也, 木村 吉宏
野口 聡一, 新谷 恵司, 工藤 尚文

不育

[演題 P-13~P-16] 〈11:09~11:37〉 座長 佐治 文隆 (大阪大・婦)

P-13. 抗核抗体陽性反復流産患者に対する免疫療法の有用性に関する検討

東京女子医科大学 産婦人科 ○小野寺潤子, 安達 知子, 網野 幸子
齊藤 理恵, 武田 佳彦
同 母子総合医療センター 岩下 光利

P-14. 連続流産の回数からみた反復流産に対する免疫療法の効果判定

大阪大学医学部 産科婦人科 ○古山 將康, 伊藤 進一, 久保田康愛
鮫島 義弘, 徳川 吉弘, 佐治 文隆
村田 雄二

P-15. 不育症外来における治療成績の検討

埼玉医科大学総合医療センター 産婦人科 ○齊藤 正博, 石原 理, 林 直樹
関 博之, 竹田 省, 木下 勝之

P-16. 病診連携により妊娠した卵管・免疫性不育症の1例

国立高知病院 産婦人科 ○福家 義雄, 山下 瑞穂, 松本 光弘
三木 鈴
高知県農協総合病院 産婦人科 南 晋, 竹内 悟
高知県立中央病院 産婦人科 山本 暖, 井上 和則, 長谷川俊水

第11会場 【9:45～11:44】

受精・着床 (I)

[演題 P-17～P-19] 〈9:45～10:06〉 座長 佐賀 正彦 (聖マリアンナ医大・婦)

P-17. マウスにおける精子活性化と単一精子による subzonal insemination (SUZI) の検討

防衛医科大学校 産婦人科 ○村上 充剛, 牧村 紀子, 大山さおり
徳岡 晋, 古谷 健一, 永田 一郎

P-18. 運動停止処理精子 (ウシ) の SEM による観察ならびに運動停止処理精子の ICSI における受精率について

明治大学農学部生殖工学研究室 ○新谷 真美, 青木 淑子, 河島 一三
尾川 昭三
加藤レディースクリニック 小林 一彦, 加藤 修
聖マリアンナ医科大学 産婦人科 佐賀 正彦

P-19. マウス卵 ICSI における卵細胞内カルシウムイオンの役割

順天堂大学医学部 産婦人科 ○中野 義宏, 佐藤 雄一, 武内 裕之
三橋 直樹, 桑原 慶紀
東京女子医科大学 第2生理 宮崎 俊一

受精・着床 (II)

[演題 P-20～P-23] 〈10:06～10:34〉 座長 佐藤 嘉兵 (日本大・応用生物)

P-20. スナネズミの体外受精に関する検討

日本大学生物資源科学部 応用生物科学科 ○佐藤 嘉兵
神奈川科学アカデミー 横田 秀夫

P-21. ニホンザルにおける体外受精ならびに顕微授精の試み

近畿大学生理工学部 ○細井 美彦, 入谷 明
滋賀医科大学 産科婦人科 鳥居 隆三, 増田 善行, 野田 洋一
株式会社ケアリー 竹之下洋司

P-22. ビルビン酸除去 Modified-Human Tubal Fluid Medium を用いたマウス 1 細胞期胚体外培養の検討

福岡大学医学部 産婦人科 ○本庄 考, 詠田 由美, 白川 光一

P-23. ヒト卵胞液アミノ酸を含んだ体外受精用培養液の開発

大阪府立成人病センター 婦人科 ○大橋 一友
大阪大学医学部 産婦人科 上浦 祥司, 佐治 文隆, 村田 雄二
扶桑薬品 中澤 照喜, 岸 雄一郎

ART (I)

[演題 P-24～P-29] 〈10:34～11:16〉 座長 木下 勝之 (埼玉医大・婦)

P-24. IVF-ET での受精卵凍結保存は患者にどれだけの貢献をしているか?

横田産婦人科内科医院 ○小原 満雄, 佐藤 節子, 横田美賀子
横田 佳昌

P-25. 体外受精における余剰胚凍結保存 — 解凍胚移植の有用性

荻窪病院 産婦人科 ○片山恵利子, 北村 誠司, 境田 通泰
 竹原 祐志, 杉山 武, 飯田 悦郎
 柳本 茂久, 藤井 優子, 岩川 真子
 山本 聡美

P-26. ホルモン補充周期における重症排卵障害者への凍結融解胚移植の試み

加藤レディースクリニック ○寺元 章吉, 内山 一男, 本間 啓伸
 松岡 逸子, 小林 一彦, 加藤 修
 永遠幸マタニティクリニック 高塚 亮三, 松山 毅彦, 道倉 康仁

P-27. 異なる GnRHa 併用下ホルモン補充周期解凍胚移植の成績とその背景の検討

群馬大学医学部 産科婦人科 ○竹内 巧, 関 守利, 伊藤 理廣
 伊吹 令二, 中村 秀夫, 伊吹 令人

P-28. 凍結分割卵移植時の子宮内膜に関する臨床検討

セントマザー産婦人科医院 ○永吉 基, 田中 温, 栗田松一郎
 馬渡 善文, 田中威づみ, 竹本 洋一
 高崎 博幸, 井手 紀子, 有本 恭子
 岩本 智子

P-29. 超急速凍結法によるヒト受精卵の凍結保存の有用性に関する検討

埼玉医科大学総合医療センター 産婦人科 ○田谷 順子, 石原 理, 木下 勝之
 Institute of Obstetrics & Gynaecology, Hammersmith Hospital, U.K. Alan H. Handyside

ART (II)

[演題 P-30～P-33] 〈11:16～11:44〉 座長 桑原 惣隆 (金沢医大・婦)

P-30. 体外受精・胚移植における自己抗体の有無と prednisolone-aspirin 療法の着床率改善効果

新潟大学医学部 産婦人科 ○鈴木 美奈, 藤間 博幸, 本多 晃
 八幡 哲郎, 加藤 龍太, 山本 泰明
 田村 正毅, 倉林 工, 長谷川 功
 高桑 好一, 田中 憲一

P-31. 抗核抗体陽性患者における体外受精・胚移植 (IVF-ET) の成績

近畿大学医学部 産科婦人科 ○飯端 麻紀, 高瀬規久也, 向林 学
 季 萍, 高島 忠守, 三橋 洋治
 星合 晃

P-32. IVF 妊娠率に与える抗核抗体の影響とプレドニゾロンの効果

愛媛大学医学部 産科婦人科 ○谷口 文章, 福井 敬介, 堀 玲子
 山中 研二, 武田 康成, 北川 博之
 矢野 樹理

P-33. IVF-ET 妊娠の予後判定 — 採卵後16日目の血中hCG値の統計学的検討—

獨協医科大学 産科婦人科 ○星野 恵子, 正岡 薫, 根本 央
 河津 剛, 北澤 正文, 稲葉 憲之

第12会場 【9:45～11:44】

統計

[演題 P-34～P-36] 〈9:45～10:06〉 座長 松浦 講平 (熊本大・婦)

P-34. 不妊治療による双胎妊娠と自然発生双胎妊娠の比較

鹿児島市立病院 産婦人科

○平野 隆博, 松田 和洋, 前田 康貴
伊藤 正信, 波多江正紀

P-35. 不妊治療後妊娠の予後に関する検討

広島大学医学部 産科婦人科

○岡野真一郎, 朱 亜明, 金子 朋子
竹中 雅昭, 上田 克憲, 大濱 紘三

P-36. 体外受精・胚移植妊娠後の自然妊娠について

秋田大学医学部 産科婦人科

○清水 靖, 児玉 英也, 福田 淳
軽部 裕子, 村田 昌功, 田中 俊誠

内視鏡

[演題 P-37～P-41] 〈10:06～10:41〉 座長 河上 征治 (藤田保健衛生大・婦)

P-37. 実験的アッシャーマン症候群モデル作成の試み

日本医科大学 産婦人科

○荏原 弘光, 可世木久幸, 明楽 重夫
荒木 勤

P-38. 新しい手術用ヒステロファイバースコープの開発

日本医科大学 産婦人科

○可世木久幸, 荏原 弘光, 明楽 重夫
荒木 勤

P-39. 当科における子宮鏡下選択的卵管造影の治療成績

琉球大学医学部 産科婦人科

○神山 茂, 宮城 博子, 照屋 陽子
正本 仁, 宮良美代子, 東 政弘
金澤 浩二

P-40. 卵管鏡による新しい卵管スコアの有用性

藤田保健衛生大学医学部 産婦人科

○塚田 和彦, 澤田 富夫, 佐藤 匡昭
河上 征治

P-41. NLA麻酔を用いた非腹腔鏡下における卵管鏡下卵管形成の有用性

慶應義塾大学医学部 産婦人科

○小林 紀子, 末岡 浩, 黒島 正子
橋場 剛士, 久慈 直昭, 宮崎 豊彦
小林 俊文, 吉村 泰典

診断・検査

[演題 P-42～P-45] 〈10:41～11:09〉 座長 植木 實 (大阪医大・婦)

P-42. 子宮卵管造影による骨盤腔内環境の評価

神戸大学医学部 産科婦人科

○出田 和久, 山辺 晋吾, 立岩 恵
山口 聡, 丸尾 猛

P-43. 選択的卵管造影法後の自然妊娠症例の臨床的検討

虎の門病院 産婦人科 ○山田 義治, 高橋 敬一, 佐藤 孝道

P-44. 子宮筋腫の薬物療法の治療効果判定におけるMRIの有用性に関する研究

島根医科大学 産科婦人科 ○岡田 正子, 高橋健太郎, 中山健太郎
栗岡 裕子, 内田 昭弘

同 放射線科 杉村 和朗

P-45. 子宮腺筋症の病巣摘出術に関する検討 —MRIを用いた薬物療法の治療効果判定に基づく—

島根医科大学 産科婦人科 ○内田 昭弘, 高橋健太郎, 栗岡 裕子
岡田 正子, 池本 晴子, 米原 利栄

同 放射線科 杉村 和朗

精子・排精

[演題 P-46~P-50] 〈11:09~11:44〉 座長 石川 睦男 (旭川医大・婦)

P-46. ヒト精子先体反応誘起促進に及ぼすacetylcholineの作用機序

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○黒田優佳子, 吉村 泰典
東京歯科大学市川総合病院 産婦人科 兼子 智, 小田 高久
明治薬科大学 薬理 野澤 彰, 小笠原弘治, 竹内 幸一
橋本 孝雄
東京歯科大学市川総合病院 泌尿器科 石川 博通

P-47. 受精能獲得によるヒト精子膜流動性の変化

徳島大学医学部 産科婦人科 ○山崎 淳, 中坂 尚代, 瀬沼 美保
中川 浩次, 山野 修司, 青野 敏博

P-48. ヒト精子先体反応誘起促進に及ぼすcaffeineの作用機序

東京歯科大学市川総合病院 産婦人科 ○兼子 智, 泉 康史, 郡山 智
吉田 丈児, 赤星 晃一, 小田 高久
慶應義塾大学医学部 産婦人科 黒田優佳子, 吉村 泰典
明治薬科大学 薬理 野澤 彰, 小笠原弘治, 竹内 幸一
橋本 孝雄

P-49. カフェインのヒト精子先体反応誘起に及ぼすパパベリン, ベラパミルの影響

明治薬科大学 薬理 ○小笠原弘治, 竹内 幸一, 橋本 孝雄
上都賀総合病院 野澤 彰
東京歯科大学市川総合病院 産婦人科 兼子 智, 小田 高久
慶應義塾大学医学部 産婦人科 黒田優佳子, 吉村 泰典

P-50. ヒトおよびカニクイザル精子の先体反応とAnnexin XI (成長調節因子とCa²⁺結合)

東邦大学医学部 第二解剖 ○岡田 詔子
同 泌尿器 三浦 一陽, 白井 將文
国立予防衛生研究所筑波医学実験用霊長類センター 山海 直, 吉川 泰弘
名古屋大学薬学部 薬理 日高 弘義

第2日 11月8日(金)『午前』

第10会場 【9:15~10:46】

中枢性ホルモン

[演題 P-51~P-55] 〈9:15~9:50〉 座長 三宅 侃 (大阪大・婦)

P-51. 子宮および視床下部オキシトシン (OT) 発現細胞における Galanin (GAL) の産生

帝京大学医学部 産婦人科 ○深澤みゆき, 味香 勝也, 森 宏之
沖永 莊一

P-52. 拘束ストレスによるCINCのラット視床下部発現とラット下垂体前葉細胞のホルモン分泌に及ぼす影響

耳原総合病院 産婦人科 ○坂本 能基
大阪通信病院 産婦人科 小池 浩司
大阪大学医学部 産婦人科 澤田 雄至, 野原 当, 山口 靖子
増原 完治, 大道 正英, 廣田 憲二
三宅 侃, 村田 雄二

P-53. ラット下垂体における Activin Receptor の発現

徳島大学医学部 産科婦人科 ○田村 紀子, 牛越賢次郎, 宮本誠一郎
桑原 章, 苛原 稔, 青野 敏博

P-54. 変異LHの臨床的意義

北摂病院 産婦人科 ○井本 広済
大阪医科大学 産婦人科 奥田喜代司

P-55. 血中LHの測定法に関する検討

日本大学医学部 産婦人科 ○橋本 芳美, 栃木 明人, 水谷 美貴
高橋 範子, 吉永 陽樹, 佐藤 和雄
川口市立医療センター 産婦人科 栃木 武一

卵巣

[演題 P-56~P-59] 〈9:50~10:18〉 座長 工藤 隆一 (札幌医大・婦)

P-56. ヒト黄体形成における integrin $\alpha 6 \beta 1$ の意義に関する検討京都大学医学部 婦人科産科 ○本田 徹郎, 中村 公彦, 山田 成利
樋口 壽宏, 藤原 浩, 森 崇英

P-57. 黄体におけるアポトーシスの関与について

日本大学医学部 産婦人科 ○吉永 陽樹, 栃木 明人, 水谷 美貴
高橋 範子, 橋本 芳美, 津端 捷夫
佐藤 和雄
川口市立医療センター 産婦人科 栃木 武一

P-58. Growth hormone のラット黄体への影響

札幌医科大学 産婦人科 ○木谷 保, 遠藤 俊明, 後藤妙恵子
山本 弘, 工藤 隆一

P-59. サイトカインによるマウス黄体細胞のアポトーシス誘導における一酸化窒素 (NO) の役割

西宮市立中央病院 産婦人科 ○徐 東舜, 深見 和之, 中嶋 康夫
大阪大学医学部 第一生理 小坂 博昭
大阪府立成人病センター 病理 寺田 信行

子宮

[演題 P-60~P-63] (10:18~10:46) 座長 加藤 紘 (山口大・婦)

P-60. 機能性不妊における子宮内膜hormone receptor発現率とsteroid hormoneの関係 —黄体期progesterone投与による影響—

昭和大学医学部 産科婦人科 ○平 峰子, 井奥 研爾, 小田 力
藤間 芳郎, 廣瀬 一浩, 田原 隆三
齋藤 裕, 矢内原 巧

P-61. エストロゲンに対する子宮内膜の反応性と加齢にともなう変化

山口大学医学部 産婦人科 ○中村 康彦, 田村 博史, 滝口 修司
小野美央子, 杉野 法広, 加藤 紘

P-62. 月経周期における exon 5,7 skipping alternatively spliced variant ER mRNAの発現について

京都府立医科大学 産婦人科 ○近藤 徳正, 田村 尚也, 細川 健一
三戸 和子, 山本 宝, 本庄 英雄

P-63. ウシ子宮内膜由来細胞の増殖および形態形成に及ぼす細胞増殖因子と培養基質の効果

北海道大学農学部 畜産科学科 ○森 匡

第11会場 【9:15~10:53】

生殖免疫

[演題 P-64~P-68] (9:15~9:50) 座長 田中 俊誠 (秋田大・婦)

P-64. 機能性不妊婦人の分泌期中期子宮内膜におけるTリンパ球およびマクロファージ分布の免疫組織学的検討

信州大学医学部 産科婦人科 ○中山 邦章, 土岐 利彦, 森 篤
藤井 信吾

P-65. マウスにおける脾由来細胞の胚着床に及ぼす影響

京都大学医学部 婦人科産科 ○高畠 桂子, 藤原 浩, 中山 貴弘
樋口 壽宏, 姫野 隆雄, 森田 賢司
巽 啓司, 藤田 一之, 森 崇英

P-66. 不妊症における子宮内膜熱ショック蛋白 (HSP) の意義

秋田大学医学部 産婦人科 ○太田 博孝, 田中 俊誠

P-67. チロシンキナーゼ型サイトカイン受容体刺激によるヒト子宮内膜上皮細胞内アポトーシスシグナルの修飾

大阪市立大学医学部 産科婦人科 ○水野久仁子, 田中 哲二, 深山 雅人
常 玲, 陳 華, 梅咲 直彦
萩田 幸雄

P-68. ヒト子宮内膜組織における Bcl-2 関連遺伝子産物の発現

若草第一病院 婦人科 ○深山 雅人
 大阪市立大学医学部 産科婦人科 田中 哲二, 梅咲 直彦, 荻田 幸雄

ART (III)

[演題 P-69～P-73] 〈9:50～10:25〉 座長 久保 春海 (東邦大・第1婦)

P-69. IVF-ETにおける原因不明不妊患者の受精卵および妊娠率に関する検討

生長会府中病院 不妊センター ○半田 雅文, 岡田幾久子, 加藤 浩志
 島田 知代, 原田真木子, 藤原 マキ
 浜井 晴喜, 小林真一郎, 磯島 晋三

P-70. 卵巣刺激法 (bromocriptine-rebound method: BR 法) の体外受精妊娠率増加の機序とその適応に関する検討

杏林大学医学部 産婦人科 ○神野 正雄, 勝又木綿子, 星合 敏久
 青木 啓光, 中村 幸雄

P-71. 固定日採卵法における卵胞刺激前の卵胞径と採卵日の関連性

獨協医科大学 産婦人科 ○根本 央, 正岡 薫, 河津 剛
 星野 恵子, 北澤 正文, 稲葉 憲之

P-72. 当科における採卵日固定法による体外受精・胚移植の成績

徳島大学医学部 産科婦人科 ○中川 浩次, 中坂 尚代, 瀬沼 美保
 山崎 淳, 山野 修司, 青野 敏博

P-73. 当科における Transport ART の成績

東邦大学医学部 第一産科婦人科 ○安部 裕司, 中野 英之, 中野由起子
 雀部 豊, 池永 秀幸, 間崎 和夫
 矢野 義明, 森田 峰人, 片山 進
 久保 春海, 平川 舜

ART (IV)

[演題 P-74～P-77] 〈10:25～10:53〉 座長 深谷 孝夫 (東北大・婦)

P-74. 受傷部位からみた射精障害をともなった脊髄損傷患者治療の副作用と IVF-ET の成績

群馬大学医学部 産婦人科 ○伊吹 令二, 関 守利, 竹内 巧
 伊藤 理廣, 土屋 清志, 中村 秀夫
 伊吹 令人
 同 泌尿器科 栗田 晋, 鈴木 孝憲, 山中 英壽

P-75. 男性不妊患者の体外受精・胚移植時の媒精精子濃度に関する検討

東京医科歯科大学医学部 産婦人科 ○依光 毅, 丸山 喜徳, 依光あゆみ
 己斐 秀樹, 清水 康史, 鎌田 周作
 久保田俊郎, 麻生 武志

P-76. 体外受精, 顕微授精における受精成績と精液所見, 先体反応誘起率の相関

小埜医院 ○小埜 清, 羽生久美子
 東京歯科大学市川総合病院 産婦人科 兼子 智, 小田 高久
 同 泌尿器科 石川 博通
 慶応義塾大学医学部 産婦人科 黒田優佳子, 吉村 泰典

P-77. 精液検査における新しい指標: Sperm Fertility Index (SFI) の検討

自治医科大学 産婦人科 ○小川 修一, 佐山 雅昭, 出居 貞義
藤原 寛行, 荒木 重雄, 佐藤 郁夫
同 臨床病理部 角田 啓道

第12会場 【9:15~10:39】

精索静脈瘤

[演題 P-78~P-81] 〈9:15~9:43〉 座長 吉田 英機 (昭和大・泌)

P-78. 精索静脈瘤の精巣生検組織におけるp53の免疫組織化学的発現

洛和会音羽病院 泌尿器科 ○小倉 啓司, 種田 倫之
同 病理部 渡辺 千尋, 佐藤 晴久
島田市民病院 泌尿器科 宗田 武
京都大学医学部 泌尿器科 小川 修, 吉田 修

P-79. 左精索静脈瘤患者精巣におけるDNA合成期の精細胞動態の定量的解析

山口大学医学部 泌尿器科 ○中根比呂志, 瀧原 博史, 石津 和彦
内藤 克輔
小郡第一病院 泌尿器科 井本 勝彦
周東総合病院 泌尿器科 馬場 良和
小野田市立病院 泌尿器科 白瀧 敬
光市立病院 泌尿器科 鎌田 清治

P-80. 右側精索静脈瘤の成因に関する検討

京都大学医学部 泌尿器科 ○奥野 博, 七里 泰正, 大西 裕之
橋村 孝幸, 吉田 修

P-81. 精索静脈瘤患者におけるLH-RH負荷テストの臨床的検討

京都大学医学部 泌尿器科 ○河瀬 紀夫, 奥野 博, 七里 泰正
吉田 修

男性副性器

[演題 P-82~P-85] 〈9:43~10:11〉 座長 中田 瑛浩 (山形大・泌)

P-82. コラーゲン合成阻害剤および脳下垂体摘出がラット前立腺腹葉のアンドロゲン依存性増殖に及ぼす影響

山形大学医学部 泌尿器科 ○泉谷 健, 笹川五十次, 中田 瑛浩

P-83. ヒト精巣上体におけるエストロゲンおよびプロゲステロンレセプターの発現

岐阜大学医学部 産科婦人科 ○中西 義人, 操 良, 藤本 次良
森下 重雄, 玉舎 輝彦

P-84. 乏精子症における精囊造影の有用性と危険性に対する検討

横浜赤十字病院 泌尿器科 ○岩崎 皓, 石塚 栄一
横浜市立大学医学部 泌尿器科 佐藤 和彦, 斎藤 和男, 菅野ひとみ
木下 裕三, 穂坂 正彦

P-85. 部分型逆行性射精症例の後部尿道所見と尿道内圧測定

東京歯科大学市川総合病院 泌尿器科 ○大橋 正和, 石川 博通, 早川 邦弘
 島 亮
 同 産婦人科 兼子 智, 小田 高久
 慶應義塾大学医学部 泌尿器科 宮地 系典, 中村 薫, 村井 勝

インターセックス

[演題 P-86~P-89] 〈10:11~10:39〉 座長 竹中 生昌 (香川医大・泌)

P-86. アンドロゲン不応症におけるアンドロゲン受容体遺伝子異常の多様性について

兵庫医科大学 産婦人科 ○霞 弘之, 小森 慎二, 阪田 和子
 田中 宏幸, 辻 芳之, 香山 浩二
 同 泌尿器科 島 博基
 住吉市民病院 産婦人科 濱田 和孝

P-87. 精巢性女性化症候群の1例 —心理・社会的諸問題の検討—

昭和大学藤が丘病院 泌尿器科 ○坂本 正俊, 池内 隆夫, 甲斐 祥生
 同 精神科 北村 勉, 樋口 輝彦
 聖マリアンナ医科大学 産婦人科 石塚 文平, 雨宮 章

P-88. 染色体異常をともなうXYY症候群の1例

香川医科大学 泌尿器科 ○桑田 善弘, 山本 議仁, 藤田 潔
 竹中 生昌

P-89. 当科における膣欠損症の非移植式治療法とその成績

北海道大学医学部 産婦人科 ○十亀 真志, 香城 恒磨, 山本 律
 藤野 敬史, 晴山 仁志, 牧野田 知
 藤本征一郎

招 請 講 演
特 別 講 演
会 長 講 演
教 育 講 演

Roles and signalling mechanisms of activin and inhibin

Wylie W. Vale

Clayton Foundation Laboratories

for Peptide Biology, The Salk Institute

La Jolla, California.

Activins ($\beta\beta$) and inhibins ($\alpha\beta$) are dimeric proteins comprising two of three subunits (α , β A, β B) which were originally purified from gonadal fluids based upon their abilities to stimulate or inhibit FSH production by cultured pituitary cells. Inhibin/activin α and β B subunits are expressed in pituitary gonadotrophs; *in vitro* immunoneutralization studies suggest that activin β B β B provides tonic autocrine stimulation of FSH secretion and gene expression. Inhibin and the activin binding protein, follistatin, attenuate the local effects of activin. The production of follistatin is stimulated by activin in the pituitary and gonads providing local counterregulatory circuits. Activins are members of the TGF- β family of growth factors and are broadly distributed in embryonic and adult tissues and may regulate diverse biological processes including placental and gonadal steroidogenesis, gametogenesis, erythropoiesis, bone formation, oxytocin secretion, mesodermal and neuronal development. The initial steps in the action of activin involve its formation of a complex with two classes of membrane proteins of molecular weights of ~ 50 kDa and ~ 70 kDa, referred to as the Type I and Type II receptors. We cloned the activin Type II receptor using an expression cloning strategy and proposed it to be the first vertebrate receptor serine kinase (RSK). This RSK superfamily now comprises over a dozen members including: ActRII, ActRIIB, TGF- β RII, BMPRII and at least 7 Type I receptors (ALK's, Activin Like Kinases): ActRI (ALK2), ActRIB(ALK4), BMPRIA (ALK3), BMPRII (ALK6) and TGF- β RI (ALK5). According to the current model, activin binds to the Type II receptors which then recruit and form a complex that includes the Type I receptors. This complex forms independently of the kinase activity or kinase domains of either the Type I or Type II receptors. Downstream activin signalling, however, is dependent upon the kinase activities of both types of receptors. The Type II receptors are autophosphorylated and following ligand binding, transphosphorylate the Type I receptors which presumably in turn phosphorylate downstream substrates. Inhibin which blocks some but not all actions of activin can bind to transfected Type II receptors, but this does not recruit Type I receptors to the complex. In those circumstances inhibin may act in part by competing with activin for binding to Type II receptors. Recent results suggest that a new class of transcriptional activators, the MAD's, initially discovered in drosophila, may mediate some of the transcriptional effects of activin and other members of the TGF- β family in vertebrate cells as well.

Co-authors: Y. Chen, J.J. Lebrun, K. Tsuchida, K. Pickham, D. Gaddy-Kurten,
E. Waiter, A. Corrigan, K. Lewis, J. Vaughan and L. Bilezikjian.

着床障害の治療に関する基礎的検討

京都大学医学部婦人科学産科学教室

森 崇 英

近年、ヒト体外受精・胚移植法において、形態良好胚を移植しても着床に至らない難治性の着床障害というべき症例の存在が明らかとなり、一般の不妊症患者においてもその成因として着床不全が注目されている。これらは胚の発生障害のみならず子宮内膜の分化不全にも起因すると考えられる。子宮内膜分化不全の原因としては、過排卵刺激にともなう性ステロイドホルモン過剰産生によるもの、女性ホルモン拮抗作用を有する排卵誘発剤の使用によるもの、および性ステロイドホルモンに対する反応異常によるものなどが考えられる。

まず、着床不全の治療法開発の手掛かりを得る目的で、ヒト子宮内膜間質細胞の培養系を用いて子宮内膜の分化機構について検討した。その結果、プロゲステロンはin vitroでの子宮内膜間質細胞の形態およびプロラクチン産生能などの機能的脱落膜化を促進するのに対して、IL-1またはTNF- α などのサイトカインはプロゲステロンの脱落膜化への促進作用を抑制することが見いだされた。このことより子宮内膜の分化、すなわちいわゆるimplantation windowの制御に内分泌系のほかに免疫系も関与している可能性が示された。

また、プロゲステロンを分泌している黄体の分化機構を解明する目的で、卵巣細胞のlife spanに登場してくる分子を、ここでは分化抗原と称して検索してきたが、その過程でHLA-DRやLFA-3がヒト妊娠黄体に発現していることが見いだされた。これより妊娠時にリンパ球が黄体と相互作用をしている可能性が示され、さらに妊娠成立の情報をリンパ球が媒介し、黄体の分化・機能を調節することが示唆された。

そこで、妊娠時の免疫細胞が、子宮内膜の分化を調節して着床現象に影響を与える可能性を想定し、ICRマウスを用いたin vivoの実験を施行した。その結果、妊娠マウスより採取した免疫系の遊走細胞が、胚の着床効率を高めimplantation windowを広げること、またその作用は卵巣を介さずに子宮内膜に直接作用しうること、さらにその機序として免疫系の遊走細胞が子宮内膜の分化を調節しうることが確認された。同様の結果が同系マウスであるBalb/cマウスにおいても観察された。

さらに、着床が成立するためには胚の内膜への侵入が前提条件となる。そこで、ヒト絨毛細胞の侵潤能を判定しうるin vitroのアッセイ系を確立し、ヒト免疫系遊走細胞の絨毛細胞侵潤能に対する影響を検討した。その結果、妊娠時の免疫系細胞がヒト絨毛細胞の着床能を制御する可能性が示され、免疫系細胞が子宮内膜の分化を介するのみならず、直接に胚に対してその侵入を促進していることが示唆された。

以上の成績を総括すると、着床現象には内分泌調節のみならず免疫系による調節が深く関与していることが結論づけられ、免疫系遊走細胞は子宮内膜の分化だけでなく、胚に対する直接誘導作用を持ち、胚の着床過程を促進することが示された。これらの事実は、目下体外受精・胚移植法の障壁となっている着床障害の克服に、免疫療法を用いた新しい局面を開くものと考えられる。

本邦婦人における多嚢胞卵巣症候群

徳島大学医学部産科婦人科学教室

青野 敏博

多嚢胞卵巣症候群 (polycystic ovary syndrome, PCOS) は1935年にStein and Leventhalによって初めて疾患単位として報告された。本症は種々の原因で発症するが、最終的には同様な内分泌的な悪循環がもたらされ、月経異常、卵巣腫大、多毛、肥満などが認められる。

以前から本邦婦人では多毛や肥満の頻度が低く、卵巣腫大の程度が軽いとの印象があったが、多数例について欧米婦人の成績と比較した報告はなかった。

日本産科婦人科学会の生殖内分泌委員会では「本邦婦人における多嚢胞性卵巣症候群の診断基準設定に関する小委員会」を作り、日本婦人における本症の特徴を調査した。その結果全国の56施設の協力を得て424症例の成績をまとめることができた。徳島大学が調査の集計を担当したので、その成績を中心に本邦婦人におけるPCOSの特徴を分析したい。

1. 臨床症状

既婚婦人の98.7%と大多数が不妊を訴え、92.1%の婦人は月経異常を呈した。月経異常の内訳は第Ⅱ度無月経はわずか2.4%で、第Ⅰ度無月経、稀発月経、無排卵周期症などエストロゲン活性の認められるものが97.6%と大部分であった。多毛は23.2%に認められたが、低声などの男性化徴候は1.7%と低率であった。BMIが25以上の肥満は20%にみられた。これらの結果を欧米婦人の成績 (Goldzieher, 1981) と比較すると、本邦婦人では月経異常と不妊が高率で、逆に多毛と肥満は1/2以下と低率であった。

2. 内分泌所見

LHの高値は81.3%に認められたが、FSHは正常範囲で、したがってLH/FSHが1.0以上に上昇している例が80.8%を占めた。血中androgen値の上昇は、testosterone 49.5%, androstenedione 34.7%, DHA-S 22.6%と比較的低率で、LHとandrostenedioneとの間には正の相関関係が認められた。PCOS症例の毛嚢の5 α -reductase活性は上昇していず、このことは本邦婦人では多毛が少ないことに寄与している可能性がある。欧米婦人と比較するとgonadotropinの分泌パターンには差がないが、androgenの分泌亢進の程度が軽く、末梢でさらに強力なandrogenに転換する酵素活性が相対的に低いことが判った。

3. 卵巣所見

卵巣の腫大は内診で14.4%しか触れず、超音波で46.6%に認められたのみで半数に達しなかった。多嚢胞性変化は82.9%と高率に認められ、白膜の肥厚も77.1%に視診できた。組織学的検査では、内夾膜細胞層の肥厚が60.5%、間質細胞の増生が51.2%に認められたが、これらの変化はいずれもLHの刺激によってもたらされたものである。欧米婦人との比較では卵巣の腫大の程度が軽く、組織学的にはhyperthecosisの所見が軽度であり、これがandrogen分泌が相対的に低い理由と思われた。

4. まとめ

本邦PCOS婦人の病態を欧米婦人と比較すると以下の如くなる。1) 中枢でのLHの過剰分泌は差がない、2) 卵巣のhyperthecosisの程度は軽い、3) 卵巣からのandrogen分泌の亢進が軽度、4) 卵巣の腫大の程度が軽い、5) 毛嚢の5 α -reductase活性が相対的に低い、6) 多毛や肥満の率が低い。

今後は卵巣におけるandrogen分泌の差や末梢のandrogenに対する反応性の差などについてより詳細な検討が必要と思われる。

受精着床周辺におけるステロイドの役割

昭和大学医学部産科婦人科学教室

矢内原 巧

卵巣から分泌される estradiol (E_2) および黄体化にともなって産生される progesterone (P_4) が性周期のステロイド動態を特徴づけていることは良く知られている。またこれらの性ステロイドがその標的臓器、とくに子宮内膜を増殖、分化させ受精と妊卵の着床に重要な役割を果たしていることも明らかである。性ステロイドは cholesterol から pregnenolone を経て臓器特有の酵素活性を受け、progestogen, androgen (A), estrogen (E) へと生成され血中に分泌される。近年これらのステロイドは標的臓器においてもさらに他のステロイドに転換され組織特有の機能調節、すなわち paracrine, intracrine の機構が存在することが明らかとなりステロイドの作用を一層複雑なものとしている。本講演では従来の知見をもとに卵胞におけるステロイド環境、子宮内膜でのステロイドの役割につき解説し今後の課題を考えてみたい。

1. 卵のステロイド環境

卵胞液中のすべてのステロイド濃度は血中より高値であるがこれらと卵の発育や質との関係については明らかでない。卵胞の発育とともに卵胞液中のステロイド環境は変化し E_2 値は上昇し相対的に A は減少する。一方 A は顆粒膜細胞のステロイド receptor を修飾し aromatase 活性を高めるといわれる。排卵誘発時および IVF・ET 時において採取した卵胞液中の各種のステロイド濃度および濃度比から計算したステロイド代謝酵素活性と卵胞径との関係では、 17β HSD, aromatase とは正の、また 17α hydroxylase とは負の相関がある。さらに媒精後の embryo quality をみると良好胚では E_2/P_4 比が高い。良好胚とステロイド環境との密接な関係が考えられる。

2. 子宮内膜変化とステロイド

内膜上皮の増殖には E_2 が間質細胞由来の IL-6 産生を抑制するなど各種の物質による autocrine, paracrine 機構の関与が考えられる。子宮内膜間質細胞の脱落膜化は in vitro の培養系で詳細に検討されており P_4 以外 A, IGF-I にもその作用のあることなどが報告されさらに各種の cytokine が働いていることが報告されている。

1) ステロイド受容体

内膜のステロイド receptor (R) は E_2 によって誘導され P_4 によって down regulate されるといわれる。免疫組織学的に腺上皮 (G), 間質 (S) の E_2 -R, P_4 -R を検討すると排卵期に最高となり以後減少する。機能性不妊患者の 40% に日付診の遅延がみられるがこれらの E_2 -R (G) は高く、 P_4 -R/ E_2 -R 比は有意に低い。排卵誘発例でステロイド環境を変化させてもこの傾向は変わらず R の発現にはステロイド以外の因子が想定される。しかし黄体期の P_4 投与では明らかに減少する。

2) ステロイド代謝

子宮内膜組織には各種のステロイド代謝酵素が存在し、これまで sulfatase, 17β HSD, aromatase の mRNA の発現を認めさらにその酵素活性に周期的変化のことが報告されている。すべての活性は黄体期に高い。このことは卵巣から分泌される血中ステロイドが内膜によって他のステロイドに転換し intracrine としての作用を発揮することを意味し、さらに周期的変化はステロイド自体あるいは他の因子によって調節されていることを示唆する。内膜におけるステロイド代謝酵素がどのような生理的意味を有するかは今後の重要な課題であろう。

教育講演 2

精子形成に対する分子生物学的アプローチ

大阪大学微生物病研究所附属感染動物実験施設

西 宗 義 武

精子形成に向けての精細胞の増殖と分化には、ホルモンによる制御や支持細胞からのパラクリンな情報伝達が重要な働きをしているものと考えられるが、その詳しい機構については明らかではない。さらに精細胞分化過程には未分化幹細胞の増殖とその分化への決定およびそれにつづく精原細胞の増殖と分化・精母細胞の減数分裂における相同染色体の対合と相同組換え・半数体精子細胞の運動能を持つ精子への形態的分化と医学・生物学上重要な多くの未解明の問題が含まれており、これらを明らかにする必要がある。

この複雑な分化過程を理解するために、精細胞の各分化段階に特異的に出現した消失するさまざまな分子の機能を調べるとともに、*in vivo*におけるその働きを明らかにすることは重要であり我々は主としてマウスを用いてそれらの解析を進めている。

すなわち

1. 精細胞の各分化段階を特異的に認識する抗体を作成し、その抗原蛋白質の細胞分化に果たす役割を調べる。さらにその蛋白質をコードする遺伝子の分離を行い、その機能および特異的発現のメカニズムを解析する。
2. サブトラクショナルクロニング法によって各分化段階の精細胞に特異的なcDNAを分離しそのコードする蛋白質の精細胞分化に果たす役割を解析する。

具体的にはクロニングは1) 分化段階特異的なモノクローン抗体 2) 精細胞特異的ポリクローン抗体 3) 正常マウス精巣cDNAライブラリから精細胞欠損変異マウス (W/Wv) 精巣cDNAを差し引いたサブトラクショナルクロニングの3つの異なる方法で行いいくつかの分化特異的なcDNAクローンを得た。ここで新たに得られた遺伝子およびそのコードする蛋白質の機能は精子細胞或いは精子の形態形成に関するもの、減数分裂に関するもの、受精蛋白の精子での発現に関するもの、特異的遺伝子発現の制御に関係するものと考えられるものなどさまざまなものが分離された。これらの遺伝子の解析を行うことによって上記の複雑な精細胞分化過程が明らかになりそれらの成果は、男性不妊症のメカニズムの理解とその治療にも結びつくものと期待される。

これらの遺伝子の機能を調べるにあたり、生化学的手法のみならず、個体レベルでのその役割の解明に重点を置いている。すなわち適当な精細胞の培養系のない今日、分化特異的発現のメカニズムを調べるにはトランスジェニックマウスの系が有効である。さらにノックアウトマウス作成によりその遺伝子産物の精細胞分化に果たす役割を追求している。

教育講演 3

免疫性不妊症の基礎と臨床

徳島大学医学部産科婦人科

鎌 田 正 晴

免疫性不妊症とは、免疫学的異常によって妊娠成立過程が障害されることに起因する不妊症で、現在まで我々は、抗精子抗体あるいは抗卵透明帯抗体による不妊症、補体系の異常による精子障害および免疫学的妊娠維持機構の破綻による不育症につき基礎的ならびに臨床的検討を進めてきた。今回は、抗精子抗体による免疫性不妊症について、その発症機序と治療法および抗精子抗体の産生機序につき我々の成績を中心に概説する。

精子不動化抗体は、全不妊婦人の8%に認められ、とくに原因不明不妊では18%と高率である。精子不動化抗体による不妊症発症機序としては、1) 頸管粘液中のFcレセプター (FcR) に結合した抗精子抗体による精子の頸管通過障害、2) 女性内性器内での補体による精子の不動化、3) 受精阻害、4) 胚の障害などが考えられてきた。

我々は、ヒト頸管粘液中に少なくとも2種のイムノグロブリン (Ig) 結合蛋白の存在を証明し、1) の仮説を裏付けた。3) に関しては、ヒト透明帯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、さらにその阻害作用が精子先体反応の可逆的阻止によることを証明した。また合成ヒト精子抗原ペプチドに対する抗体が、マウス胚の発育阻害を示すことを認め、抗体によっては4) の可能性のあることも明らかにした。

従来、治療法として(A)抗体産生抑制を目的としたステロイド療法や遮断(コンドーム)療法あるいは(B)リピートAIHや頸管粘液置換療法が行われてきたが、いずれも満足な成績は得られていない。すなわち(A)では抗体価の低下はほとんど認められず、(B)では3)あるいは4)の機序に対しては効果が期待できない。そこで我々はドナー血清を用いた体外受精法を応用することにより1)2)3)がクリアできると考え、その有用性を報告してきた。しかも抗精子抗体陽性患者の体外受精の妊娠率は、他の因子による不妊症の成績に比し有意に高いことを見いだしており、ヒトにおいては4)の機序が起きる危険性は少なく、抗精子免疫の存在はむしろ胚の着床にとっては有利に働く可能性を示唆した。

精子は同種抗原性を持つが、通常、女性が抗体を産生することはない。我々は、ヒト精漿から、FcγRⅢに対する単クローン性抗体に反応する分子量16 kDのイムノグロブリン結合因子(Ig binding factor, IgBF)の純化に成功したが、このIgBFはPWMによるリンパ球幼若化のみを抑制することから、抗精子抗体の産生抑制に働くと考えられる。精漿中のIgBFは精子付着抗原として女性内性器内に持ち込まれるほか、子宮頸管腺から局所分泌されることも蛋白およびmRNAレベルで確認された。またIgBFは、通常不活性型のホモダイマーとして存在するが、リンパ球が産生するtrypsin TL 1やarginilendopeptidaseなどの蛋白分解酵素あるいは分子シャペロンのひとつprotein disulfide-isomeraseなどによる活性化機構の存在が明らかになった。すなわちこれらの機構の破綻による抗精子抗体の産生という仮説が成り立ち、さらにIgBFの分泌や活性化機構の調節を標的とした免疫性不妊症の新しい治療法の開発が期待できる。

教育講演 4

性の分化と性染色体

東京大学大学院医学系研究科国際保健学専攻人類
遺伝学講座

中 堀 豊

地球上の生物の多くは有性生殖を行っているし、またほとんどのものはオス・メスという2種類からなる性のシステムを有しているから、性決定のメカニズムは多くの生物にとって普遍的であろうというのがきわめて常識的な考え方である。一方で、染色体レベルの研究や、実験遺伝学的研究から、生物が多様な性決定をしていることは以前から知られていた。しかし、これらは見かけのことであってその根本、分子レベルでは何か共通のメカニズムがあるのであろうという見方が強かった。現在、性分化に関与する遺伝子が分子生物学的手法で明らかにされつつある。とくに研究が進んでいるのはショウジョバエ、センチュウ、哺乳類(ヒトおよびマウス)であるが、少なくともこの3者において、性決定はまったく違った遺伝子によって、まったく違った方法で行われているように思われる。さらに進んでいえば、性分化に限っては、哺乳類という種の中でさえ必ずしも同じ道筋でことが進んでいるとは限らないようである。

1990年にヒトの睾丸決定因子SRYがクローン化された。これをきっかけに性分化異常症の解析が進んだ結果、睾丸決定因子の有無や異常では説明できない性分化異常があることが明らかになってきた。その後、睾丸決定因子以外に性分化・性決定に関与すると考えられるいくつかの遺伝子がX染色体や常染色体の上に同定されてきた。これらの働きやお互いの関係についてはまだほとんど分かっていないが、少なくともSRY遺伝子は性分化過程のもっとも上流で働いているのもなければもっとも下流で働いているものでもないことは明らかである。

SRY遺伝子はDNA結合蛋白としての性質を持ち、哺乳類という種を通して保存されているが、保存されている部分はDNA結合に必要な部分だけで、それ以外の機能ドメインはないと考えられる。このことからSRYは積極的な調節因子として働いているのではなく、なにかの因子が働く妨害をしているのではないかという考え方がある。また、哺乳類を離れるとSRYに相当する性決定遺伝子は見られない。このようなことから、SRY遺伝子はもともと性決定の役割を担っていたのではなく、哺乳類の共通祖先で何らかの機会に性の分化を方向づける性決定のスイッチ遺伝子としての役割を持つようになったものと考えられる。

性染色体の構造はヒトでもっともよく調べられている。30年前に大野はX染色体とY染色体は相同な一対の常染色体から進化したものであるという仮説を提唱した。現在のヒトの性染色体の研究からは大野の仮説は正しいと考えられる。X染色体がどちらかというとき昔の形をとどめ、Y染色体は性分化のためのひとつの遺伝子、睾丸決定因子をもったために大きく変化して、現在のY染色体となったというのは確からしい。現在のY染色体にある遺伝子は、性決定と男性にとって有利な形質をもたらし遺伝子(すなわちたくさんの精子を作るための遺伝子や、体をより大きくする遺伝子)だと思われる。

性決定の多様性や性染色体の進化について紹介し、これらのことから演者が考えている「性」について述べてみたい。とくにヒトの性分化を研究するにあたって他の生物と何が比較可能で、何が比較できないのか、互いの性染色体がどういう関係にあるのかを考えてみる。

アポトーシス：ヒト生殖における意義

和歌山県立医科大学産科婦人科学講座

仲 野 良 介

今から二十余年前にスコットランドの病理学者たちは壊死necrosisとは別種の細胞死があることを形態学的に確認し、これをアポトーシスapoptosisと命名して英国癌学会誌に発表した。著者はKerr, Wyllie, Currieの3者で、命名にあたっては同じ大学のギリシャ語の教授の意見を容れて"apoptosis"としたという。意味は、apo(離れて)ptosis(落ちる)で、木の葉や花びらが落ちること(falling off)を表している。アクセントは"ptosis"にあるが、この"p"は無声音で発音しない。(アメリカの研究者には"p"を発音する人も多いが…)原著者のKerrらは"apoptosis"なる細胞死を"mitosis"に対峙する重要な生体調節機構と位置づけて、両者に共通の語感を持たせた新語として命名したという。

日本語訳として、「枯死」「自爆死」「細胞自殺」などが提唱されたが、文部省の学術用語委員会(動物学)で「細胞自滅」という訳語が採択され、「文部省学術用語集(動物編)(増訂版)(1988)」に公式に提示されている。しかし最近では、アポトーシスと原語をそのまま仮名書きすることが圧倒的に多くなっている。

アポトーシスという現象は多様な生物種にみられ、系統発生的に古くから存在していたもののようである。アポトーシスは合目的性を持った細胞死であり、生体の調節機構としてつぎのような意義を持つものと推論されている。1) 形態の形成や変態にかかわっている。たとえば発生の過程で雌雄の性器形成に関係するWolf管とMüller管は性に応じてそれぞれ退縮するが、これもアポトーシスの一例である。また、動物の変態はアポトーシスによるものが多い。2) 細胞、組織の恒常性の維持をつかさどっている。原著者のKerrらがアポトーシスをマイトーシスと並列させて「広範囲の組織動態tissue kineticsに関わる基本的な生物現象」と捉えた深い洞察力には脱帽の他ない。3) DNA損傷細胞や老化細胞の除去にもアポトーシスがかかわっている。4) 悪性腫瘍の発生と増殖にも、多くの腫瘍遺伝子や腫瘍抑制遺伝子を介してアポトーシスが関係している。たとえば、アポトーシスの機構が消失あるいは低下すれば、腫瘍の発育は助長されるものと理解される。5) 老化や寿命をアポトーシスの機構が規制しているという意見もある。再生されない神経細胞や心筋細胞の死が個体の死を意味するという視点からの論である。

アポトーシスは本来、形態学から始まった概念であったが、最近における分子生物学の驚異的な進歩により、アポトーシスに特異的なDNAの断片化を"DNA ladder pattern"として描出し、ネクローシスによる"random smear"と識別したり、DNAの断片化をDNAのin situ 3'-end labelingにより組織学的に証明することが可能となるに及んで、斯界の研究は飛躍的に発展した。アポトーシスのメカニズムについても、促進する因子や抑制する因子が次々にリスト・アップされてきた。また、gene-directed cell deathともいわれるアポトーシスに関係する遺伝子とその採用も漸次明らかにされつつある。

このように「アポトーシス」は今や医学、生物学の広い分野で大きな研究課題となってきた。しかしながら、ヒト生殖に関するアポトーシスについての研究はやっと緒についたばかりで、MEDLINEのようなデータ・ベースで検索しても論文の数は極めて少ないのが現状である。今回は、ヒトの卵巣周期と子宮内膜周期におけるアポトーシスに関する我々の研究成果("Apoptosis in Human Corpora Lutea" J Clin Endocrinol Metab 81 (6): 2376, 1996; "Apoptosis in Human Cyclic Endometrium" J Clin Endocrinol Metab 81 (10) in press)を紹介し、「月経はアポトーシスに起因する」というテーゼを提示するとともに、ヒトの生殖におけるアポトーシスの意義について考察を試みたい。

教育講演 6

胚の性判別の基礎と応用

京都大学大学院農学研究科動物生殖生理学研究所

内 海 恭 三

哺乳動物の性は受精時に決まる。Y-精子と受精した卵子は雄個体(XY)に、X-精子と受精した卵子は雌個体(XX)に発育する。Y-染色体上の遺伝子が個体の雄性化に関与している。この雄性化因子と雄性化の機構に発生生物研究者の関心が注がれてきた。同腹子マウスの雌雄間の皮膚移植実験から、組織適合性の雄性特異抗原の存在が明らかにされ、この抗原が精巢誘導因子の候補者に挙げられた。しかし、その構造と機能が明確にならないうちに、分子生物学の進歩から、Y-染色体の特定の部位に位置するSRY遺伝子の産物が精巢決定因子として働くことが明らかにされた。SRY遺伝子配列もマウスとヒトで決定された。マウスSryは胎児期の生殖隆起の体細胞と成体精巢中の生殖細胞中に発現していることから、精巢誘導や精子形成に関与しており、それらの転写物の性分化に関する分子機構が解析されている。最近、性分化と関係ない時期の、2-細胞期から胚盤胞期の胚におけるmRNAの発現も知られている。移植抗原として先にとりあげられた雄性的組織適合性抗原(H-Y抗原)は、Y-染色体上にコードされて進化的に保存されている蛋白、SMCYから由来するペプチドとして同定されている。このような精巢誘導、または精子形成に関連した諸因子を標的にして、着床前胚の性判定が実施されるようになった。抗体を利用する雄性抗原の検出や、性依存性の代謝活性の測定に始まり、現在では、SRY配列をプライマーとする雄性DNAの増幅を利用する着床前胚の性判定が主流となっている。しかしながら、このPCRは、夾雑物による誤判定や生検された胚細胞の低い凍結保存能などの問題も指摘されている。この講演では、性分化に関する生物学的事象についての最近の研究を紹介するとともに、それらを応用した胚細胞の実際の性判定技術についての現状と問題点を紹介する。ウシSry遺伝子をクローニングして、その遺伝子配列のマウスやヒトのそれとの相同性をHMGボックスとその外の配列を比較した。HMGボックス内での相同性に対比して、外での種特異性が認められた。この種特異的配列とHMG-boxを含む蛋白質の転写制御機能を明らかにするために、SRY- β -galactosidase融合蛋白質の大腸菌での発現とその産物の精製も試みた。また、それらの配列をプライマーとするRT-PCRによって、ウシの胚細胞と精巢でのそれらのmRNAの発現を調べた場合、直鎖のSRY配列は胚盤胞期胚や胎児や成体の精巢組織で認められたが、マウスの成熟精巢で認められているような環状構造のSRYは認められていない。胚細胞や精巢組織に対するSRYの機能を明らかにするために、このSRYの転写に続いて実際に蛋白の翻訳が見られるのかどうかを調べている。桑実期胚を雄性特異的抗体に暴露して、腔形成を抑制された胚を雄とする、免疫学的性判定法を開発したが、安定した力価の抗体が得られにくいことと、腔形成の判定が不明瞭なことから、実用的な技術となっていない。一方、SRYのDNA塩基配列の一部をプライマーとするPCRによって、胚細胞の生検物の雄性DNAの検出方法を確立した。確実な結果を得るためには、胚細胞の10割球程度のDNA試料を必要とすることから、胚盤胞期胚の栄養膜細胞の一部を微小金属刃で生検した。生検で傷害を受けた胚は、その後の培養条件の工夫と、凍結保存法の修正によって、胚の品質を維持させた。とくに、体外生産胚の生検後の凍結能は低いのが問題である。胚の品質に関連して、発育速度が早く、外観的に品質の高い胚に雄胚の多い傾向にあるが、性判別の手段にはなっていない。生検などで、胚細胞に機械的傷害を与えない方式で胚を性判定する為に、雄性特異抗原の同定と雄性特異抗体のスクリーニングを今なお続けている。

シ ン ポ ジ ウ ム 1

「卵および卵胞発育の基礎」

シ ン ポ ジ ウ ム 2

「精子と卵のインターアクション」

シンポジウム1「卵および卵胞発育の基礎」

1) ヒト・ゴナドトロピンレセプターの分子生物学と病態生理

北海道大学医学部産婦人科

櫻木 範明, 及川 衛, 相原 稔彦,
古田伊都子, 工藤 正尊, 牧野田 知,
藤本征一郎

Department of Obstetrics and Gynecology,
Stanford University Medical Center
Aaron J.W. Hsueh

卵胞発育の過程はゴナドトロピン, 性ステロイド, インヒビン/アクチビン, 増殖因子などのendocrine, paracrine, autocrine mechanismにより精妙に制御されている。FSH, LHは其中で中心的な役割をはたしている。ゴナドトロピンはそれぞれに対するレセプターに結合してその作用を標的細胞内に及ぼす。近年の分子生物学の進歩によりさまざまなホルモン物質に対するレセプターの異常により引き起こされる疾患が明らかにされてきている。レセプターの機能およびその異常による病態生理を理解するためにはレセプターの構造を明らかにすることがきわめて重要である。ヒトLHレセプターはHsueh, 教室の及川ら(1991), 峰岸ら(1990)により, ヒトFSHレセプターはHsueh, 教室の相原ら(1992), 峰岸ら(1991)により, クローニングされた。cDNA塩基配列の解析からゴナドトロピンレセプターの構造がGタンパク共役型レセプタースーパーファミリーの特徴を有していることがわかった。これらレセプターの特徴はGタンパクと結合していることと, 細胞膜を7回貫通する疎水性部分を有することである。ゴナドトロピンがレセプターに結合すると, レセプターの細胞内ドメインと共役するGタンパクに結合しているGDPがGTPにおきかわり, アデニル酸シクラーゼが活性化されcAMPを産生する。cAMPはcAMP依存性タンパクキナーゼを活性化し, ゴナドトロピンの作用が発現される。最近の研究でゴナドトロピンレセプターの信号伝達にはcAMPのほかにinositol phosphateもセカンドメッセンジャーとして関与していることが示唆されている。FSHレセプターとLHレセプターの遺伝子の組み替え実験から, 膜貫通ドメインと細胞内ドメインがそれぞれのレセプターとしての機能発現のための信号伝達に重要であることが明らかになっている。レセプター遺伝子の変異には, 1) 恒常的機能発現をともなう変異 (gain-of-function mutation), 2) 機能喪失をともなう変異 (loss-of-function mutation), 4) 機能異常をともなわない多型性 (polymorphism), などがある。LHレセプターの恒常的機能発現により家族性男性思春期早発症 (familial male-limited precocious puberty) がおこる。LHレセプターの機能喪失によりライディッヒ細胞低形成が, FSHレセプターの機能喪失により遺伝性高ゴナドトロピン性卵巣不全, などがもたらされる。興味深いことにLHレセプターの異常は男性において症状を現わすが, 女性では明らかな症状を認めない。今後, 性分化異常とゴナドトロピンレセプターの異常との研究から性分化メカニズムや性腺機能の調節メカニズムの理解がさらに深まることが期待される。

シンポジウム 1 「卵および卵胞発育の基礎」

2) IGF と卵胞発育

東京女子医科大学母子総合医療センター
岩 下 光 利, 武 田 佳 彦

インスリン様成長因子 (IGF-I および IGF-II) はその名の通りインスリン様活性を持った成長因子であるが、卵巣、子宮などの生殖臓器において重要な働きをつかさどっている。IGF は体液中ではその大部分が特異的な結合蛋白 (BP) と結合しており、現在 6 つの異なる BP が同定されている。BP は IGF と結合することにより、IGF の作用を促進もしくは抑制することにより IGF の作用発現の重要な制御因子と考えられている。BP は特異的なプロテアーゼにより限定的に分解され、BP のプロテアーゼ分解産物は IGF に対する結合親和性が減少し、IGF に対する作用も分解前の BP とは異なってくることが報告されている。本研究では、卵胞発育における IGF の役割を IGF 活性の制御因子である BP とそのプロテアーゼを中心に解析した。

正常月経周期を有する症例の開腹手術時に採取した卵胞液中の IGF-I、IGF-II 濃度は血中より低く、閉鎖卵胞 (androstenedione (A)/estradiol (E) 比 4.0 以上) と発育卵胞 (A/E 比 4.0 未満) の卵胞液中 IGF-I、IGF-II 濃度は前者の方が低値であった。しかし、体外受精時に採取した顆粒膜細胞培養系に閉鎖卵胞液レベルの IGF-I と IGF-II を添加すると有意に E 分泌が促進され、卵胞内 IGF 濃度の低下からは閉鎖卵胞の発生を説明できない。一方、上記の卵胞液中の BP の結合活性を Western ligand blot で解析すると、閉鎖卵胞では分子量的に BP-3、BP-2、BP-4 が同定されるが、発育卵胞では BP-2 が減少し、BP-4 が同定されない。卵胞液中の BP-4 を immunoblot で同定すると、閉鎖卵胞では intact の分子量 29 K と 24 K の BP-4 がみられるが、発育卵胞では 17 K のバンドしかみられないことより発育卵胞では BP-4 がプロテアーゼにより分解されている可能性が示唆された。 ^{125}I -BP-4 と卵胞液をインキュベートし ^{125}I -BP-4 の分解の程度を指標に卵胞液中のプロテアーゼ活性を測定すると、発育卵胞にのみプロテアーゼ活性を認めた。つぎに、BP-4 の生物学的作用を検討するため、顆粒膜細胞培養系に intact BP-4 または BP-4 のプロテアーゼ分解産物の存在下に IGF-I または IGF-II を添加し、培養上清中の E を測定した。BP-4 存在下では IGF による顆粒膜細胞からの E 分泌が抑制されたが、BP-4 のプロテアーゼ分解産物ではこの抑制作用はみられず、閉鎖卵胞では BP-4 の存在により卵胞内の IGF 活性が抑制されているが、発育卵胞ではプロテアーゼにより BP-4 が分解され BP-4 による抑制作用が解除されているため、卵胞内の IGF 活性は高いと推測された。FSH と IGF による BP-4 の制御機構を検討するため、顆粒膜細胞培養系に IGF-I、IGF-II、FSH を添加して培養上清中の BP-4 を immunoblot で解析するといずれも intact BP-4 の減少と分子量 17 K の BP-4 フラグメントが観察されたが、RT-PCR で測定した細胞内の BP-4 mRNA は 3 者ともコントロールと差がなかった。このことより、IGF と FSH は細胞の BP-4 産生でなくプロテアーゼによる分解を介して BP-4 を制御していることが示唆された。顆粒膜細胞を 48 時間培養した培養上清に IGF-I、IGF-II、FSH を添加して 24 時間インキュベーション後培養上清の BP-4 を immunoblot で解析すると IGF-I と IGF-II を添加した培養上清では分子量 17 K の BP-4 フラグメントのみがみられ、一方、コントロールおよび FSH 添加培養上清では intact BP-4 のみがみられた。このことから、IGF は受容体を介さない機序によりプロテアーゼによる BP-4 の分解に関与すること、および、FSH は顆粒膜細胞からの IGF 産生を介してプロテアーゼによる BP-4 分解を促進することが示唆された。

以上より、FSH による卵胞発育には卵胞局所の BP-4 プロテアーゼ活性亢進を介した IGF 活性の増加が関与していると考えられた。

シンポジウム 1 「卵および卵胞発育の基礎」

3) 卵の体外発育培養

神戸大学農学部応用動物学科

宮 野 隆

哺乳類の卵巣内にはさまざまな発育段階の卵母細胞が存在している。卵巣表面に突出した大きな胞状卵胞には、発育を完了した大きな卵母細胞が含まれている。発育を完了した卵母細胞の数に比べて、卵巣内にはきわめて多くの発育途上の卵母細胞や未発育な卵母細胞が含まれている。卵巣からこれらの小さな卵母細胞を取り出して大きくすることができれば、体外成熟や体外受精に利用できる卵母細胞の数は飛躍的に増大することになる。

本年 1 月、アメリカのジャクソン研究所の John Eppig と Marilyn O'Brien は、卵巣の器官培養法と卵母細胞-顆粒膜細胞複合体培養法を巧みに組み合わせて、マウスの原始卵胞中の直径約 $20\ \mu\text{m}$ の未発育な卵母細胞を体外で最終の大きさ(直径約 $70\ \mu\text{m}$)にまで発育させ、成熟、受精させたのち、得られた 190 個の 2 細胞期胚を偽妊娠雌マウスに移植したところ、1 匹の産仔を得たと報告した。この報告は、未発育な卵母細胞から産仔を得ることができることを示した最初の報告である。しかし、現在のところ、体外で発育させた卵母細胞由来の産仔は、マウス以外の動物種においては得られていない。また、大動物においては、未発育な卵母細胞はもちろん、発育の途上にある卵母細胞を体外で発育させることにもほとんど成功していない。

当研究室では、ブタおよびウシの発育途上卵母細胞の体外発育培養系の確立を進めている。直径約 $0.5\ \text{mm}$ の初期胞状卵胞から採取した直径 $90\sim 100\ \mu\text{m}$ の卵母細胞は、減数分裂を再開する能力も第 II 減数分裂中期へと成熟する能力ももたない。これらの発育途上の卵母細胞を、卵丘細胞と卵胞内壁の顆粒膜細胞とを付着させた状態で採取して適当な条件で培養すると、複合体は胞状卵胞様の構造を形成し、この構造の内部で卵母細胞は最終の大きさである直径約 $120\ \mu\text{m}$ へと発育する。発育培養液中に FSH を添加すると、卵母細胞の生存率は上昇する。また、卵胞液の成分であるヒポキサンチンを添加すると、発育培養後の卵母細胞の減数分裂再開能は上昇する。大動物の卵母細胞の体外発育培養には、卵母細胞の発育ばかりでなく、顆粒膜細胞の機能や分化に関しても考慮する必要があると考えられる。

シンポジウム1「卵および卵胞発育の基礎」

4) OMIと卵の成熟

東京大学医科学研究所獣医学研究部

佐藤 英 明

約20年前、Tsafri and Channing は卵胞液に卵成熟抑制作用のあることを見だし、該当因子を oocyte maturation inhibitor (OMI) と名付けるとともに、部分的に精製し、OMIは低分子のペプチドであるとした。私もほぼ同じころ顆粒膜細胞から減数分裂の再開を抑えるペプチドを分離し、OMIとの相同性を論じるとともに、単離を行おうとした。逆相系的高速液体クロマトグラフィーで精製し、アミノ酸構成の解析まで行ったが、いま一步のところで活性が消失し、構造決定に至ることができなかった。その後、戦略を変え、顆粒膜細胞で発現し、黄体で活性がなくなることから、デファレンシャルディスプレイ法による遺伝子同定によって該当ペプチドを得ようとしたが、顆粒膜細胞特異的に発現するものとしてインヒビリンAサブユニットを同定しただけで減数分裂再開の抑制にかかわるペプチドの同定には成功していない。OMIの単離と構造決定もChanningの死去とともに大きな動きになっていない。1980年代に入り、卵胞液中のヒポキサンチンやアデノシン(誘導体)がcAMP系を介して卵成熟に抑制的に作用することが明らかにされ、OMIは影の薄い存在になりつつあるが、低分子ペプチドの卵成熟抑制因子の研究は我々を含め、いくつかのグループで継続されているし、OMIに触発されて進展した研究も多い。今回、OMIの研究の流れに位置すると考えている我々のマウスとブタを用いた最近の結果を紹介する。

1) cAMP系を介する卵成熟抑制では染色体の凝縮が部分的に進行する。また抑制解除後、卵核胞崩壊を誘起するが、その所要時間は短縮される。顆粒膜細胞由来のペプチド因子は染色体の凝縮も抑制する(カルモジュリンアンタゴニストにも同様の作用)ので、ペプチド性の卵成熟抑制因子はヒポキサンチンよりも上流で作用している可能性がある。なお、VIP(分子量約3.3 kD)にも可逆的な卵成熟抑制作用が認められる。

2) 卵の発育と退化像には強い相関が認められるが、胞状卵胞内で卵が退化する場合、疑似的な減数分裂の再開が誘起される。この場合、分裂中期に止まり、極体放出が抑制されるケースが多い。このような現象との相関は不明であるが、長崎大学薬学部の榊原博士のグループはhCG粗分画から極体放出抑制因子を分離している。本因子は臍臓非分泌型リボヌクレアーゼに相同性をもつ。

3) 卵胞液で培養すると卵を囲む卵丘は膨化する。しかし卵胞内ではこのような現象は観察されないで、卵胞には卵丘膨化に促進的にかかわる因子とその活性を中和する因子が共存していると推察される。卵胞液を超遠心すると4つの分画に分けることができるが、最上層の分画に促進活性、最下層の分画に中和活性のあることを認めている。中和活性をもつ因子は高分子物質である。

4) MAPキナーゼ活性はGV期に低く、GVBDにともない上昇し、第二減数分裂中期まで高い活性を示すが、その蛋白量に変化はない。このようなことからGVBDとMAPキナーゼの活性化には相関があり、GVBDはMAPキナーゼ活性の抑制を通して抑制されると予想される。このようなMAPキナーゼ活性化の抑制因子として我々はMAPキナーゼ不活性化酵素であるフォスファターゼに注目している。

シンポジウム1「卵および卵胞発育の基礎」

5) 卵胞におけるアポトーシスの調節因子

東京大学医学部産科婦人科

久 具 宏 司

原始卵胞のうち排卵するものはごく一部であり、大多数のものは卵胞閉鎖という過程を経て変性を起こす。最近の研究により、卵胞閉鎖にアポトーシスの過程が関与していることが明らかにされた。今回は卵胞におけるアポトーシスの発現がどのように調節されているのかにつき検討を行った。

まず、卵胞発育に深く関与するゴナドトロピンがアポトーシス出現にどのような影響を及ぼすか、およびその機序を検討した。この目的のために、25日齢SD雌ラットをeCGで刺激した後の発育卵胞を器官培養して実験に供した。培養時間は24時間とし、培養後の卵胞から抽出したDNAを ^{32}P を用いて標識し、電気泳動した後、autoradiographyを行いアポトーシス発現の有無を低分子量DNAの梯子状パターン(ラダー)を指標として調べた。培養液にFSHを添加するとアポトーシスを示すラダーは減少し、この効果はGnRHを同時添加することにより消失した。培養液にTGF α を添加すると、FSH同様ラダーが減少し、GnRHの同時添加により復活した。これらの変化は形態学的にも確認された。FSHはgranulosa cellのみの培養ではラダーに影響を及ぼさないとする報告があることから、FSHが作用するために、granulosa cellとtheca cellの間に相互作用が必要であると推察された。その結果としてTGF α がアポトーシスの抑制に直接の効果を及ぼすと考えられる。この際、granulosa cellとtheca cellの間でFSHの刺激を仲介する物質としてIGF-Iが、考えられている。

つぎにゴナドトロピンを介さない卵胞アポトーシス調節因子を探る目的でVIPの影響を検討した。VIPを培養液に添加したところ、ラダーは減少した。VIPにIGFBP-3を同時添加したところ、ラダーは復活し、VIPの効果をIGF-Iが仲介していることが示唆された。VIPの作用は細胞内cAMP系により伝達されると考えられる。VIPはゴナドトロピンの周期的分泌に関係なく卵胞のアポトーシスを抑制する役割を負っていることが示唆された。

アポトーシスはmRNAおよびタンパクの合成を経て細胞の死へと進む能動的な過程であるが、その際どのような遺伝子の発現が起こるのかという点での研究が進んでいる。このうち脊椎動物におけるアポトーシス促進因子はinterleukin converting enzyme (ICE)と考えられるに至った。ここではICEおよびICE related proteinであるIch-1, CPP32の卵胞アポトーシスにおける関与を検討した。27日齢ラットの卵巣からRNAを抽出し、RT-PCR法によりICE, Ich-1, CPP32のcDNAを作製して実験に供した。25日齢SD雌ラットにeCGによる刺激を行って2日後にとりだした卵巣とeCGを使用せずにとりだした卵巣に対し、ICE, Ich-1, CPP32のプロンプを用いてnorthern blot analysisを行った。ICE mRNAの発現はeCG刺激の有無により差はなかったが、Ich-1 mRNA, CPP32 mRNAは、eCG刺激により発現が減少した。つぎにICE related proteinに対するspecific inhibitorを卵胞培養系に添加しラダーの出現を観察したところ、specific inhibitorの添加によりラダーは減少した。これらの結果から、ゴナドトロピンによるアポトーシス抑制に、ICE自身は関与しないが、Ich-1, CPP32の減少が関与することが示唆された。

このほか、脊椎動物では、bc1-2遺伝子群やp53のような癌遺伝子もアポトーシスの制御に関与することが知られている。

シンポジウム2「精子と卵のインターアクション」

1) 受精能獲得と精子膜の変化

徳島大学医学部産科婦人科

山 野 修 司

射出されたばかりの精子は受精能力がなく、雌性生殖管内で一定時間経過することにより、卵の中へ侵入する能力が備わると考えられている。この現象は受精能獲得と呼ばれ、子宮腔液、卵管液および卵胞液などの影響下に精子を保護する被覆蛋白が除去され、先体反応といわれる *exocytosis* を誘起するための準備が精子細胞膜で起こるものと考えられる。しかし、その詳細については不明な点が多い。本シンポジウムでは受精能獲得過程におけるヒト精子細胞膜の流動性の変化、精子の受精能力の獲得に対する卵胞液のカルシウム流入効果の関与ならびにヒト精子の認識部位としての *D-mannose* の意義について報告する。

1) 受精能獲得過程におけるヒト精子細胞膜の流動性の変化

哺乳類の精子は受精能獲得過程において細胞膜からコレステロールが減少すると考えられている。一般に生体膜ではコレステロール／リン脂質の比により柔らかさが決定するとされており、このコレステロールの減少によりヒト精子の細胞膜の流動性が亢進するはずであるが、実際に測定した報告はない。我々は *BSA* 抽出法を用い、精子の細胞膜におけるフリップ・フロップの頻度を測定し、精子細胞膜の流動性の指標とすることにより、受精能獲得過程における精子細胞膜の流動性の変化を検討した。その結果、培養時間とともに精子の細胞膜の流動性が亢進すること、さらに受精能を獲得した精子の頻度も同時に増加することが判明し、精子の受精能獲得と細胞膜の流動性の亢進の間に関連があることが示唆された。

2) 卵胞液によって精子に誘発されるカルシウム流入 (*Ca* 流入)

卵胞液やプロゲステロンがヒト精子の *Ca* 流入を誘発することは良く知られた事実である。しかし、個々のヒト精子の細胞内カルシウム濃度 ($[Ca^{2+}]_i$) を測定した報告はない。そこで我々は個々の精子の $[Ca^{2+}]_i$ を測定する方法を開発し、卵胞液が個々の精子の $[Ca^{2+}]_i$ に及ぼす影響ならびに *Ca* 流入のメカニズムを検討した。その結果、精子の約80%で *Ca* 流入が誘発されること、受精能を獲得していない精子でも *Ca* 流入が誘発されること、さらにこの *Ca* 流入が *voltage independent* な *T* 型様のカルシウムチャンネルを通して起こることが明らかとなった。我々の検討では卵胞液によって誘発される *Ca* 流入によって、先体反応が誘起されなかったことから、受精能獲得や細胞膜流動性に及ぼす影響を検討している。

3) ヒト透明帯の精子認識部位

ヒト透明帯の精子認識部位に関しては以前より *L-fucose* などの関与が示唆されている。我々は透明帯貫通試験を用いて精子の認識部位について検討した。その結果、*Con A* を透明帯に作用させた場合ならびに精子を *D-mannose* で処理した場合は精子の透明帯貫通が阻害されることを明らかにした。さらに *D-mannose* の受精阻害作用が先体反応の抑制ではないことを証明した。精子細胞膜上に α -*D-mannosidase* が存在すること、培養中に *D-mannose binding site* が表現されることが報告されていることなどから総合的に考えると *D-mannose* が透明帯の精子認識部位の一部であることが示唆された。

シンポジウム2 「精子と卵のインターアクション」

2) 透明帯への精子侵入機構

筑波大学応用生物化学系

馬 場 忠

有性生殖系の生物は、すべて精子と卵という配偶子を形成し、受精という現象を通して生命を連続させている。生体内において、哺乳動物精子が卵との間で受精を成立させるには、卵の細胞外マトリックスである透明帯を通過することが必要不可欠である。この卵透明帯が単なる精子侵入の障害物としてではなく、厳密な認識機構に基づいた精子の付着や結合の役割を果していることが明らかになってきている。いずれにしろ、精子の卵透明帯通過は、精子中に含まれる酵素の消化作用と精子自身の機械的な運動性により成し遂げられていると考えるのが自然である。事実、精子はその頭部先端に先体胞(アクロソーム)とよばれる加水分解酵素を含む細胞内小器官をもっているが、卵透明帯からの「刺激」によって引き起こされる精子アクロソーム反応により、これらの加水分解酵素を放出して精子の透明帯通過を容易にしていると考えられている。

アクロシンは、哺乳動物精子アクロソームに局在するセリンプロテアーゼである。ほかのセリンプロテアーゼと同様、アクロソーム中では酵素的に不活性な前駆体プロアクロシンとして存在しており、アクロソーム反応にともない自己触媒的に活性型のアクロシンに変換する。活性化されたアクロシンは、卵透明帯を構成する糖タンパク質を溶解することによって精子の卵透明帯通過を助けていると長い間信じられてきた。また、プロアクロシンとアクロシンが、卵透明帯やフコースをはじめとするいくつかの糖に結合するレクチン様の活性を持っていることから、このタンパク質が精子の卵透明帯通過だけでなく、精子と卵透明帯との種特異的結合、精子アクロソーム反応の誘起などにも関与している可能性が見いだされた。ここでは、哺乳動物アクロシンと新規精子セリンプロテアーゼに関する最近の研究成果を紹介して、卵透明帯への精子の侵入機構について考察を加えたい。

アクロシンの受精での真の機能・役割に関する直接的な証明を得るために、遺伝子相同組換え法を用いてアクロシン欠損マウスを作製し、その精子について詳細に検討を加えた。作製したアクロシン欠損マウスは、精巣精細管中の各種生殖細胞や精巣上体精子のアクロソームの形態には異常がなく、精子の運動性も野生型のものと同じであった。また、アクロシン欠損マウスは交配能力を有しており、自然交配により正常な子孫を得ることができた。さらに、体外受精試験でも、アクロシン欠損マウス精子の卵透明帯通過能と卵との受精能を確認することができた。以上の結果から、アクロシンは精子の卵透明帯侵入に必須の分子でないと結論した。しかし、アクロシン欠損マウス精子は、媒精後短時間では卵透明帯通過と受精に時間的遅れを生じていることが判明した。さらに、アクロシン欠損マウス精子の酸抽出液中に42キログルトンのゼラチン分解活性を持つ新規セリンプロテアーゼが見いだされた。興味深いことに、この新規プロテアーゼ前駆体の活性化をアクロシンが助長している可能性も示唆された。したがって、アクロシンが精子と卵の相互作用に直接参加しているというよりも、ある種のモジュレーターとして機能しており、そのタンパク質分解活性によってほかの精子タンパク質に機能を与えていると考えることもできる。新規セリンプロテアーゼの構造と機能、精子内での局在などについても報告する予定である。

シンポジウム2「精子と卵のインターアクション」

3) ICSI と卵の活性化

福島県立医科大学産科婦人科

柳 田 薫

通常の受精過程では、先体反応を完了した状態の精子が先体後域で卵細胞質膜と接着・癒合の後、精子核が卵細胞質内に侵入する。この精子と卵のインターアクションの結果、卵子が活性化される。一方、精子核は膨化し、やがて前核を形成して中央に移動し雌性前核と融合して受精が完了する。ICSI後のヒト卵では、約2時間ごろから第2極体の放出がみられ、約4時間ごろから前核が形成され始めて、通常の受精経過と同様に卵の活性化が生じていることが確認できる。哺乳動物の受精では卵の活性化は必須であり、受精過程の中でsperm egg fusionというインターアクションの結果として生ずる胚発生の起源となる現象と理解されている。このような卵の活性化は精子が存在しなくとも、卵細胞質の吸引、カルシウムイオノフォア、エタノールあるいは電気刺激などで誘起できることもよく知られている。

ハムスターでIVFを行うとほぼ100%の受精が得られる。しかし、ICSIでは、生存卵の10%強には活性化が起こらず受精が成立しない。ヒトのICSIでも、生存卵の68%に受精は成立するが、未受精卵の82%強はMeta-IIの状態に留まり活性化が起こっていない。すなわち生存卵の26%に活性化が生じない。ICSI後の卵を効果的に活性化させることは受精率を向上させる上で重要と考え、これまで行ってきた基礎的・臨床的成績から検討を加えた。

1. 卵子活性化処理とヒトICSIの成績

1) 凍結融解した精子を用いたICSI

通常の受精過程における精子の形態学的特徴からみて、精子の原形質膜をICSIする前に除去する方が理論的と考え、凍結・融解を2度繰り返す、細胞膜に損傷を与えた精子を用いてICSIした。卵内における健全な精子原形質膜の存在は精子の核と卵細胞質の接触を妨げ活性化を抑制すると考えたわけである。しかし受精率は25%と低く、精子が有していた卵活性化因子も、凍結・融解処理の過程で損なわれたのではないと思われた。その後の検討で、卵細胞質に物理的刺激を加えたり電気刺激を与えることで、受精率が2倍に上昇することが確認された。

2) 運動精子を用いたICSI

ヒトのICSIでは動いている精子をそのまま注入すると活性化率は37%と低い。精子の原形質膜を積極的に除去するのではなく、運動している尾部をしごいたり、ピペットで精子の吸引排出を繰り返したり、またPIEZOのパルス尾部に加えてわずかに精子局部に刺激を与えることで動きを抑制した精子によるICSIでは、凍結融解した精子の場合より活性化率は2倍に上昇し、受精率・卵分割率が有意に上昇した。このような不動化操作を受けた精子は細胞膜の損傷のために運動性が持続している精子よりはきわめて短時間に原形質膜が破壊され、精子と卵のインターアクションが起こると思われた。そして、精子の卵活性化因子の作用で卵が活性化されると推測された。PIEZO-マニピュレーターを使用して卵細胞質にほとんど刺激が加わらないようなICSIを行っても、またICSI後に電気刺激を加えてもその成績は変わらなかった。これは、精子の持ち込む卵活性化因子があれば、卵に十分な刺激を与えられ得るからと思われた。

3)不動精子によるICSI

射精精液中に運動精子がまったく存在しない症例もあり，このような精子によるICSIの受精率は39 %であった．これに対して，ICSI後に電気刺激を加えて卵活性化誘起を行うと受精率は52 %に増加し，受精卵の84 %から分割卵が得られたが，妊娠例を得ることはできなかった．卵の活性化がたとえ得られたとしても，このような精子では初期発生以後の過程に障害を生じせしめる可能性が示唆された．

2.ICSI後の未受精卵に対する活性化の効果

ICSIを行っても受精しない卵の82 %強がMeta-IIの状態に留まっていることから，24時間経過した後に電気刺激を加えて卵活性化処理を追加した．その結果，受精卵が40 %獲得され卵活性化誘起の有効性が示された．

以上の事象を踏まえてICSIと卵の活性化について述べてみたい．

シンポジウム2 「精子と卵のインターアクション」

4) 精子核の膨化

慶應義塾大学医学部産婦人科学教室

末 岡 浩, 吉 村 泰 典

受精の成立過程において精子の膨化から前核形成までの過程は、精子と卵子が相互的に作用しあい、短時間に変遷を遂げるきわめてダイナミックな細胞現象である。この精子核の膨化現象は本来体内の微小な自然現象として営まれてきたが、近年生殖技術が急速に発展し、顕微授精が臨床応用され、受精に供する精子を選択し、卵子細胞質内に注入してこの受精を促進的に取り扱うこともまた可能となった。この際、受精現象の第一段階として生じる精子の膨化は、注入した精子や卵子細胞質の状態によって影響を受けることが示唆され、精子の膨化機構や受精能の解明が新たな課題と考えられるようになった。

この精子膨化の微細な変化の本態は、精子が卵子細胞質膜に融合した直後に生じる精子核膜の胞状化 vesiculation に始まり、核膜が消失した後に露出した精子核のクロマチンの電子密度が周縁部から中心部方向へしだいに低下することで、核の容積が増大し、脱凝縮 decondensation が生ずることである。これは脱凝縮に続いて卵細胞質との協同で核膜形成を生じ、前核の成立へと導く受精過程の重要な第一歩である。また、脱凝縮は引き続いて起こる雄性前核でのDNA複製や、卵細胞質とのかかわりへの重要な準備過程でもある。

精子頭部のクロマチンは精子成熟過程の中で、しだいに核タンパクとの連携を強めてゆくが、このタンパクは種によって異なり、主に塩基性タンパクであるといわれている。ヒトでも精子の成熟過程で、ヒストンからシステインを含むプロタミンへ置換され、射出される精子ではプロタミン分子が相互にS-S結合により強く凝縮している。この精子プロタミンが受精とともに卵細胞質内で還元され、degrade することにより脱凝縮が生じる。さらにLohkaらは、成熟未受精卵細胞質成分が、ヒトを含めた精子の脱凝縮を惹起することを明らかにし、その脱凝縮の過程を解明するためのモデルとして、卵子内で生じる脱凝縮をスライドグラス上で観察できる *in vitro* 実験系を確立した。

我々は、*Xenopus laevis* の卵抽出液を用いた *in vitro* 実験系を作製し、この系を用いた精子核の膨化およびヒト卵子内での膨化について検討を行い、今回の命題である脱凝縮の機構に関する解明を行った。*Xenopus laevis* の成熟未受精卵細胞質の可溶性成分を起遠心分画として抽出し、ヒト精子の脱凝縮過程を経時的に追跡した。また、精子成熟性が膨化に及ぼす影響を解明し、精子形態と膨化との関連性について実験的に検討した。そのなかで、異常形態をとまなう精子は脱凝縮が一部抑制され、精子形成における諸因子と膨化による受精能が深いかわりを有していることを示唆した。

シンポジウム2 「精子と卵のインターアクション」

5) 多精子受精の拒否機構

農林水産省東北農業試験場畜産部家畜繁殖研究室

永 井 卓

バイオテクノロジーの発達にともない、家畜における体外受精技術が農林水産省の畜産試験場で開発され^{1,2)}、新しい繁殖技術として定着しつつある。これまでに、本技術はいろいろ改良され、その結果、ウシの体外受精において、約50%前後の体外成熟・受精卵子が移植可能な胚盤胞期胚まで体外で発育するようになった。しかし、ブタの体外受精においては多精子侵入率が高く(ウシの体外受精でもブタほどではないが多精子侵入: 10~20%が起こる)、受精卵の発生率がきわめて低いのが現状であり、多精子侵入防止技術の確立が急務である。そこで、本講演では、一般的な多精子受精の拒否機構について述べた後、ブタを中心に家畜の体外受精における多精子侵入の現状およびその防止対策について述べる。

哺乳動物では、一匹の精子だけが卵子内へと侵入する多精子受精拒否機構が発達した。受精過程で精子が卵子と融合すると、卵細胞質表面の表層顆粒の放出が起こり表層顆粒内容物と透明帯が反応(透明帯反応: ZP 2, 3 が変化する³⁾?)して、その後の精子の透明帯への付着および侵入防止が起こる。ブタにおいて、体外成熟卵子を体外受精後に、付着精子を取り除き再び対外受精すると透明帯に付着する精子数が有意に減少し、また、体外受精後の透明帯は未受精の体外成熟卵子よりもプロナーゼ処理に対して溶けにくくなる³⁾。それでもなお、ブタ体外成熟・受精卵子の多精子侵入率はきわめて高く、体外成熟卵子では完全には表層顆粒反応が起きていないと推察される。実際、ウシにおいて体外で成熟させた卵子は、体内成熟卵子と比較してこの表層顆粒の放出の範囲が狭いことが報告されている⁴⁾。この表層顆粒の放出の引き金については不明な点が多いが、最近、ハムスター精子赤道帯にある蛋白によってマウス卵子の活性化(Ca^{2+} の放出)が起こるという興味深い報告があった⁵⁾。

家畜の体外受精では、使用する精子によって多精子侵入率が異なるが、精子濃度および精子の処理条件を操作することによって、ウシの場合、多精子侵入率を10~20%に抑えることができる。しかし、ブタの場合は個体差が激しく、運良く多精子侵入率が低い精子に出会えば良いが、ほとんどの場合、精子濃度を下げれば多精子侵入率は下がるが同時に受精率も低下するので、安定的に多精子侵入を防止することができない。これまでに、多精子侵入防止に、1) 卵管上皮細胞との共培養⁶⁾、2) 受精培養液へのArg-Gly-Aspを含むペプチドの添加⁷⁾、3) 卵管液との共培養⁸⁾、などが効果的であるとの報告がある。しかし、多精子侵入率は約50%と高い。

引用文献

- 1) 花田ら、(1986) 第78回日本畜産学会講演要旨P18
- 2) Nagai T et al. (1988) J Reprod Fert 84: 585-591
- 3) Hatanaka Y et al. (1992) J Reprod Fert 95: 431-440
- 4) Hyttel P et al. (1989) J Reprod Fert Suppl 38: 35-47
- 5) Parrington J et al. (1996) Nature 379: 364-368
- 6) Nagai T and Moor RM (1990) Mol Reprod Develop 26: 377-382
- 7) Yoshida M et al. (1993) Theriogenology 39: 1303-1311
- 8) Kim NH et al. (1996) J Reprod Fert in press

ワークシヨップ 1

「機能性不妊症の取り扱い」

ワークシヨップ 2

「男性不妊の新治療」

ワークショップ1 「機能性不妊症の取り扱い」

1) 子宮内膜症と機能性不妊症

横浜市立大学医学部産婦人科

石 川 雅 彦

子宮内膜症症例に不妊の合併が多いことは周知の事実であり、その原因として進行例での癒着による卵巣、卵管の器質的障害のほかには腹水中の活性化マクロファージ、プロスタグランジン、サイトカインなどの増加による腹腔内環境の変化が考えられており、我々もIL-6の受精率、初期胚発生の抑制、精子運動能の抑制、抗子宮内膜抗体の存在など内膜症腹水の妊孕性への影響を検討し報告してきた。しかし、子宮内膜症が存在していても妊娠が成立する症例も数多く経験され内膜症と不妊症との因果関係はいまだ不明な点が多い。

今回、我々は当科における腹腔鏡施行症例を中心に骨盤内所見、術中処置、術後妊娠率などを調べ子宮内膜症合併不妊に対する取り扱いを主に不妊の原因が腹腔内環境と考えられるⅠ・Ⅱ期症例と、器質的障害が主因と考えられるⅢ・Ⅳ期に分け検討してみた。

当科において1989年1月より1996年6月までに術前機能性不妊の診断で腹腔鏡を施行した症例は97例で38例、39.2%に子宮内膜症が認められ、そのうち29例、78.3%がⅠ・Ⅱ期の軽症例であった。術前子宮内膜症が疑われた症例は37例で正診率は83.8%でⅢ・Ⅳ期症例が25例、80.6%を占めた。

腹腔鏡下に強度の卵管病変がなく、卵管通過性を確認した症例のうち腹腔鏡施行後2年間の予後を追跡し得た症例は内膜症群52例、非内膜症群43例で妊娠率はそれぞれ40.4% (Ⅰ・Ⅱ期37.5%, Ⅲ・Ⅳ期42.9%), 34.9%であった。

内膜症群のうちⅠ・Ⅱ期の軽症例で腹腔鏡施行後待機療法の妊娠率は34.8%で非内膜症群34.9%とはほぼ同様の成績であった。また腹腔鏡下内膜症病変への焼灼の有無による術後妊娠率は施行群36.4%, 非施行群33.3%であり、内膜症病変への焼灼により妊娠率の改善は認められなかった。卵管大量通水(500ml/h)時の通水圧は非内膜症群では平均 210.5 ± 99.8 mmHgで妊娠率は大量通水施行中通水圧が下降した症例が多かったのに対して、Ⅰ・Ⅱ期症例では卵管通過性は保たれており平均 134.7 ± 49.3 mmHgと有意($p < 0.05$)に低かった。このことから内膜症軽症例では卵管、骨盤腔内の洗浄が腹腔内環境が改善し妊孕性が向上した可能性が示唆された。

Ⅲ・Ⅳ期の中等度、重症子宮内膜症では不妊原因を検討するために内膜症性嚢胞、月経困難症などで腹腔鏡または開腹手術となった非不妊症症例と不妊症症例の骨盤内所見の比較を試みた。不妊症症例では非不妊症症例に対して病巣が両側性が多く(70.2% vs 51.5%), Re-AFS Scoreでは腹膜病巣(2.6 vs 1.3), 卵管癒着(7.3 vs 4.2)で高点数である傾向が認められた。腹腔鏡施行後の妊娠成立の有無による比較では妊娠成立症例では病巣は片側性が多く(50.0% vs 23.5%), Re-AFS Scoreでは卵管癒着(3.5 vs 9.0), 卵巣癒着(5.2 vs 8.4)で低点数である傾向があり、腹膜病巣Score(3.0 vs 2.4)では差を認めなかった。また内膜症性嚢胞の有無も両群間で差はなかったが、内膜症嚢胞を摘出した症例と吸引のみを施行した症例の比較では摘出例で妊娠率が高い(57.1% vs 25.0%)傾向が認められた。以上の検討より内膜症嚢胞の摘出、可能な限りの癒着剥離と焼灼による腹膜病巣の縮小が妊孕性の改善に通ずると考えられた。Ⅲ期症例では十分な術中処置をし得る症例が多く妊娠率も50% (待機療法44.4%, 薬物療法57.1%)と良好で腹腔鏡下手術は有用であると思われた。一方、Ⅳ期症例では腹腔鏡下手術のみで待機療法とした症例の妊娠率は50%であったが、不完全

手術となり術後薬物療法を要した症例の妊娠率は16.7 %と低く、術後の残存病巣の程度が妊娠率を左右するものと考えられ、今後術前薬物療法も検討の必要があると考えられた。

内膜症症例の腹腔鏡施行後(薬物投与を行った場合は投与終了後)妊娠成立までの期間は6か月以内が61.9 %，12か月以内が85.7 %で，軽症例，中等度，重症例とも同様の傾向であり，12か月を経過した症例ではIVF-ETなども考慮する必要があると思われた。

ワークショップ1 「機能性不妊症の取り扱い」

2) 腹腔鏡下大量通水法

群馬大学医学部付属病院周産母子センター

関 守 利

一連の不妊症ルーチン検査によっても原因が推定できない場合には原因不明不妊すなわち機能性不妊と診断される。しかし、妊孕の機能が障害されているという事実には、不妊原因が発見されないだけで、必ず原因が存在しているはずである。このことは、現在の不妊原因の検査法の限界と検査法の問題点が存在する可能性を示唆しているものといえる。現在、卵管性不妊に対する治療法の選択が多岐にわたり、ただ単に卵管の通過性があるか否かの診断では不十分になってきている。とくに検査後GIFT (Gamete Intra Fallopian Transfer), PROST (Pronuclear Stage Intratubal Transfer), TET (Tubal Embryo Transfer) により治療する場合、子宮外妊娠発生の可能性をもある程度予測できるような卵管機能検査法が必要である。

腹腔鏡下大量通水は、腹腔鏡の直視下に、アトム社製の大量通水装置で、200-2000 mlの大量の生理食塩水を頸管から子宮内に導入したバルーンカテーテルを通して注入する。500 ml/hrの通水速度で行い、卵管通過圧を測定しレコーダに連続的に記録する。卵管から骨盤内に注入された生理食塩水は腹腔鏡下で吸引装置を用いて吸引量を計測しながら回収する。この時、卵管采の形態を貯留した生理食塩水中で観察する。本法は、1) 通水による脈管への侵入の診断が容易である。2) 通水時の卵管の破裂が防止できる。3) 通常の外来で施行される通水療法に比べて卵管炎や骨盤炎などの可能性が少ない。4) 卵管采の形態より卵管内の環境の予測が可能である。5) cornual spasmや疼痛性のショックを予防できる。6) 片側卵管ごとの卵管通過性を検討することが可能である、などの利点がある。prospectiveに行った、子宮卵管造影法と本法による診断一致率は53.3%であり、一般に卵管因子の診断に用いられる子宮卵管造影法による、機能性不妊の診断には問題点があることが明らかとなった。

当科不妊外来にて腹腔鏡検査の適応となった564症例を対象に腹腔鏡施行後、IVF-ETなどの配偶子治療適応とはならず、その後の経過を観察した294症例と腹腔鏡検査後IVF-ETの適応となった270症例の治療成績および妊娠予後および子宮外妊娠の頻度と腹腔鏡施行時の所見との関連性をそれぞれ検討し、機能性不妊症のとくに卵管性因子の診断の問題点を明らかにすることを目的とした。

配偶子治療を行わずに経過を観察した294症例のうち124症例42.9%に妊娠が成立した。子宮外妊娠は12例9.7%であった。妊娠症例の約50%は腹腔鏡施行後6か月以内に妊娠が成立した。子宮内妊娠群(IUP)は非妊娠群(N)に比較して有意に通水量が多かった(IUP; 878 ± 443.9 ml, N; 716.5 ± 385.7 ml, Mean $\pm$ S.D.). 大量通水法施行時に測定した卵管通水圧は子宮外妊娠群(EP)においてN群より有意に大量通水法施行前の定常圧が高かった(EP; 584 ± 482.6 mmHg, N; 77.8 ± 300.1 mmHg). また腹腔鏡施行後短期間で妊娠した群(S)は妊娠までに長期間を要した群(L)に比べ大量通水法前後での通水圧の較差が有意に大きかった(S; 221.5 ± 279.3 mmHg, L; 57.1 ± 113.4 mmHg). EPの頻度はL群がS群より有意に高かった(L; 21.4%, S; 6.8%). また腹腔鏡所見でさまざまな付属器周囲癒着を認めた群は癒着を認めなかった群より有意にEP率が高かった(13.0~20.8% vs 0~2.5%). 腹腔鏡下大量通水法は診断と同時に有用な治療効果があり、とくに通水圧が大量通水法後大きく低下した症例では早期にその効果がみられる。卵管通水圧の測定は妊娠予後を予測する上で重要であり、大量通水後も通水圧が600 mmHg以上を示す症例では妊娠例がなく、高圧を示す症例はEPの危険性が高く、付属器周囲の癒着とともに卵管機能の不良性を反映しているといえる。以上の結果を詳細に検討し、本ワークショップで従来の診断法による機能性不妊に腹腔鏡下大量通水療法を導入することにより、卵管因子原因の特定できなかった機能性不妊の率が減少すること、および従来の検査で卵管通過性の認められている機能性不妊のなかにも卵管性不妊が存在することを明らかにする。

ワークショップ1 「機能性不妊症の取り扱い」

3) COH-AIH療法

徳島大学医学部産科婦人科

漆川 敬治

ルーチン検査で異常が認められない不妊症例は機能性不妊症と診断されるが、一定期間妊娠しないという事実から、原因がないと考えるよりは、原因はあるが検出できないと考えるのが妥当であろう。このような機能性不妊症例に対する診療方針としては、さらに詳細な検査(精子機能検査、腹腔鏡、内分泌学的負荷テストなど)を追加する方法と、比較的簡略な治療により妊娠を図る方法、および体外受精・胚移植の3通りがある。今回のワークショップでは、機能性不妊症に対する治療法として、過排卵刺激(controlled ovarian hyperstimulation: COH)と人工授精(artificial insemination with husband's semen: AIH)を組み合わせた治療成績について報告する。

当科において、ルーチン検査として精液検査、子宮卵管造影、内分泌学的検査、抗精子抗体検査などを行い、異常が認められない症例で同意の得られた機能性不妊症の症例を自然排卵-AIH(以下S-AIH群)、clomiphene citrate-AIH(以下C-AIH群)、pure FSH-AIH(以下F-AIH群)の3群に分け、発育卵胞数、妊娠率、OHSS発症率、多胎妊娠率について比較検討を行った。C-AIH群(16例・37周期)には月経周期5日目よりclomiphene 100 mgを5日間連日経口投与を行い、F-AIH群(25例・69周期)には月経周期5日目よりpure FSH(フェルティノームP®) 150 IUを隔日に筋注した。3群とも経腔超音波により卵胞を計測し、3方向の平均径が18 mm以上の発育卵胞が認められた日に、hCG 5000 IUを筋注し、翌日AIHを実施し、さらにhCG 5000 IUを追加筋注した後、黄体機能賦活のためhCG 3000 IUを隔日に3回筋注した。S-AIH群(17例・51周期)には過排卵刺激を行わなかったが、その他の処置(hCG筋注、人工授精、黄体機能賦活など)は同様に行った。

症例別の妊娠率は、S群0%(0/17)、C群19%(3/16)、F群28%(7/25)、周期別の妊娠率は、S群0%(0/51)、C群8.1%(3/37)、F群10.1%(7/69)であった。妊娠症例の80%(8/10)は4周期以内に妊娠し、いずれも単胎妊娠であった。重症のOHSSの発症は認めなかった。発育卵胞数は、S群 1.0 ± 0.1 個、C群 1.6 ± 0.7 個、F群 1.7 ± 0.1 個と、過排卵刺激実施群で有意に増加していた。排卵期血中エストラジオールは、S群 261 ± 62 pg/ml、C群 744 ± 305 pg/ml、F群 732 ± 174 pg/ml、黄体期中期血中プロゲステロンは、S群 10.8 ± 2.5 ng/ml、C群 15.6 ± 5.5 pg/ml、F群 28.7 ± 7.3 ng/mlで、過排卵刺激実施群で上昇していた。

過排卵刺激により、機能性不妊症の29%(10/35)の症例に妊娠が成立した。排卵誘発により妊娠したことから、機能性不妊症の症例の中にはルーチン検査では検出できない視床下部-下垂体-卵巣-子宮系の内分泌異常が存在し、過排卵刺激は内分泌環境を妊娠に有利な状況に誘導することで、妊娠率の向上に寄与していると考えられた。pure FSHは、clomipheneと比較して、より効果的であった。

機能性不妊症でも何らかの原因があると考えられるので、ルーチン検査で異常が検出されない場合、さらに詳細な検査を追加することも重要であるが、今回の検討から判明したように、比較的マイルドな過排卵刺激と人工授精による治療は約3割の妊娠率を得ることができ、かつ、安全で簡便であることから有用な方法であり、手間のかかる検査を行う前に、十分なインフォームド・コンセントを得た上で実施する価値のある方法と考えられた。ただし、妊娠した症例の大部分は数周期以内に妊娠しており、その後の妊娠率は低いことから、いたずらに長期間行うべきではないことがわかった。

ワークショップ1 「機能性不妊症の取り扱い」

4) STDによる機能性不妊症への対応

愛知医科大学産婦人科

野 口 昌 良

女性側の不妊症の原因としては、卵管機能の障害によるものが最も多いとされている。この卵管機能を損なう大きな要因は、外性器から上行性に波及した卵管およびその周辺の感染が第一である。性器結核も原因となり得るが、ほとんどは性行為によって発症したSex transmitted disease (STD)によるものである。

頻度の高いSTDを順にあげれば、クラミジア・トラコマティス感染症、淋菌感染症、外陰ヘルペス症、尖圭コンジローマ、梅毒となるが、このうち、その感染が外性器にとどまらず、子宮頸管から子宮内腔、卵管に病変を発症し、さらに卵管采から腹腔内へと拡散していくものは、クラミジア・トラコマティスと淋菌感染である。この両者は、男性においてはその臨床症状がおおいに異なるものの、女性においては感染を自覚する症状の乏しさや、卵管やその周辺への損傷の病態はほとんど同様である。そこで、感染患者が最も多いSTDであり、卵管性不妊症の発症原因として注目されるクラミジア・トラコマティス感染による卵管の機能障害について考察する

不妊症患者においては、クラミジア・トラコマティス感染の既往を示す抗クラミジア抗体IgG、IgAの陽性率が不妊症ではないグループに比べ高率である。また、開腹や内視鏡検査により卵管の機能障害が存在することが確認された不妊症グループにおいてはクラミジア抗体価の陽性率は有意に高率である。さらに、開腹時の腹腔の癒着の度合いを検討すると、重度の癒着が認められたものほど、クラミジア抗体価の陽性率が高いことが確認されている。

以上のようないくつかの報告から、クラミジア・トラコマティス感染が卵管機能の損傷と卵管不妊症の成立に大きくかかわっていることはもはや疑う余地のないところである。

クラミジア・トラコマティス感染症の実態は、産婦人科を受診した患者の中では20歳未満ではきわめて高率であり、25%の抗原検出率である。20～30歳代の13.8%に比べ高い感染率を示している。これは、複数のセックスパートナーをもつ集団であるためと考えられているが、いずれこのグループの女性も結婚して挙児希望をもつものと考えれば、将来、卵管機能障害をもつことになることは想像に難くない。

クラミジア・トラコマティス感染による卵管の狭窄、卵管内膜細胞の障害による受精卵の子宮への輸送機能の障害などが生まれ、卵管妊娠発症の原因となる。その上、卵管狭窄がすすみ、卵管閉塞に至ることも容易に考えられるが、さらに加えて、卵管内の障害はなくとも、卵管采から骨盤内へ広がったクラミジア・トラコマティスにより卵管采や卵管周囲に発症した卵管周囲癒着症が、卵管采の卵のピックアップや卵管の蠕動運動を妨げる要因となる。それは、卵管とその周辺との軽いフィルムな癒着のこともあり、場合によってはいわゆるバイオリンストリング癒着を発症する。Hysterosalpingography (HSG) では卵管の疎通性はあるかのように読みとれるが、卵管周囲の癒着が存在し、卵管機能がすでに損なわれているわけである。このような病態は腹腔鏡検査により明らかになる。しかもラパロスコプ下の癒着剥離術が十分に可能な程度の癒着であることも多い。

不妊症患者を前にしたとき、HSG検査による卵管機能の評価だけでは明らかにならない。クラミジア抗体陽性患者の不妊原因も内視鏡検査で容易に明らかになり、この検査施行時に原因を取り除くことも可能なことさえある。ただ、クラミジア・トラコマティス感染の存続も考慮して術前2週間はパートナーともども抗菌剤の投与を行ってから検査に臨むべきである。その結果、行きすぎた内視鏡下手術操作をすることなく、適応の範囲内での癒着剥離を行い、マイクロサージャリーの適応例は速やかに手術療法を採用するべきであると考ええる。それも不可能なケースにおいては、IVF-ETが採用されることになろう。

ワークショップ1 「機能性不妊症の取り扱い」

5) ART療法

国際医療福祉大学山王病院産婦人科

小林 善 宗

機能性不妊症の治療方針決定に際し、妻側には腹腔鏡検査が必要不可欠である。85%以上に異常腹腔所見が確認され、その多くが子宮内膜症とくに軽度子宮内膜症であり、この対応はとくに重要である。腹腔鏡検査時にAIHを施行し(AIH—腹腔鏡)、腹水中精子回収試験(PSRT)を行うと、卵管内精子輸送能が検査できる。約18%に卵管内精子輸送障害が存在し、この場合自然性交タイミングや通常の子宮内人工授精(AIH)は有効とはいえず、腹腔内人工授精(DIPI)や、卵管内人工授精(modified-IUI)などで20%以上の妊娠成立が期待できる。ただし、卵管内精子輸送障害が精子不動化抗体陽性による場合は、DIPIやmodified-IUIの有効性は低い。

一方、夫側には、精子受精能力検査(zona-free hamster egg sperm penetration test: ZSPT)が重要で、受精能力は妊娠率とよく一致する。さらにART療法の際には、治療法選択の指標となる。すなわち精子受精能力異常は体外受精(IVF)でも受精障害の原因となりうる。

AIH腹腔鏡検査後の一定期間の待機療法(AIHなどを含む)は有効であるが、これでも妊娠しない場合はART療法の適応とした。

本講演では機能性不妊症例の、AIH腹腔鏡検査後、ZSPT後の待機療法を経た最終的なART療法の分析を行う。さらに、原因不明不妊まで進めて、ART療法を検討した。妻側正常腹腔、夫側精子受精能力正常の条件を満たす原因不明不妊夫婦161組のART療法324回(GIFT, IVF-ETR(ZIFT), IVF-ET)の通算成績では、77人に90妊娠成立、50妊娠継続で 1) 对患者妊娠率47.8% 2) 対ART妊娠率27.8% 3) 对患者分娩率31.1% 4) 対ART分娩率15.4%であった。これをさらに卵管内精子輸送障害の有無で分析すると、障害ありの41組(77ART)では 1) 68.3% 2) 44.2% 3) 46.3% 4) 24.7%であったが、障害なしの120組(247ART)では、1) 40.8% 2) 22.7% 3) 25.8% 4) 12.6%と決して良好とはいえなかった。

機能性不妊で、正常腹腔、精子受精能力正常、卵管内精子輸送能正常の条件を満たす究極の原因不明不妊では、ART療法をもってしてもその60%は妊娠せず、その因子を分析したい。

ワークショップ2 「男性不妊の新治療」

1) MESA

山口大学医学部泌尿器科

瀧 原 博 史

済生会下関総合病院産婦人科

高 崎 彰 久, 森 岡 均

蔵本ウイメンズクリニック

蔵 本 武 志

男性不妊症のなかで26%が無精子症を示し、無精子症のうち29%が精路の閉塞に原因すると思われる無精子症であった。つまり、男性不妊症のうち7.5%が閉塞性無精子症であった。これらの閉塞性無精子症に対しては、顕微鏡下の精路再建術を施行してきたが、通常の精路再建術により挙児を得られない症例や精路が広範に欠損している症例も存在する。これらに対しては、最近の急速な Assisted Reproductive Technology (ART) の発展、進歩により、顕微鏡下精巣上体精子吸引術 (MESA) により得られた精子を用いることも可能になってきた。

我々は、14例(精路再建術後4例)にMESAを施行した。内訳は、先天性精管欠損症5例、鼠径ヘルニア根治術後4例、原因不明2例、その他3例であった。手術成績は、全例で精子が得られ、そのうち12例(86%)で運動性が確認された。これらの精子をARTへと供し、4例でmicrodrop法、10例で卵細胞質内注入法(ICSI)が施行された。その結果、14例中11例(79%)で受精、胚移植の結果5例(36%)で妊娠が確認された。

以上の結果を踏まえ、男性不妊症治療のなかでもとくに閉塞性無精子症におけるMESAの位置づけ、今後の問題点などにつき報告する。

ワークショップ2「男性不妊の新治療」

2) 射精障害の治療

中部労災病院泌尿器科

小 谷 俊 一

射精障害の分類

射精障害には1) 早漏, 遅漏など射精までの時間に異常があるもの, 2) 精液が膀胱内へ射出される逆行性射精. これは射精時の内尿道口の閉鎖不全が原因であり, よくみられるのが前立腺肥大症に対する経尿道的前立腺切除術 (TUR-P) の術後であり, ほぼ100%必発する. この他に脊髄損傷などの神経疾患でも発生することがある. 3) 順行性にも逆行性にもまったく射精が認められないパターンが存在する. この3)の原因としては脊髄損傷をはじめとする神経疾患, 直腸癌などの骨盤内悪性腫瘍根治手術後, 精巣腫瘍に対する後腹膜リンパ節廓清術後などがある. この他に器質的原因がはっきりしないにもかかわらず, 順行性にも逆行性にもまったく射精が認められない特発性射精障害にも日常臨床では時々遭遇することがある. 4) マスターベーションでは射精可能だが, 性交時の腔内射精が不可能なもの. これには, インポテンス (性交障害) で陰茎の腔内挿入不能な場合と, 挿入までは可能でも腔内射精のみできない場合の2種類がある. 大半の例は心因性のものと考えられる. 5) 射精は可能だが, オーガズムをとめないもの (これも一応射精障害に分類されている). さてこれら射精障害のうち, 2) 3) 4) の3つが男性不妊症の原因となりうる.

射精障害の治療

2) 逆行性射精: 塩酸イミプラミンや塩酸エフェドリンなどの薬物治療の他に, マスターベーション後の尿より精子を回収してAIHに供する方法がよく施行される. 3) 順行性にも逆行性にも射精不能例: 人工的に射精を誘発し (人工射精: artificial ejaculation), 得られた精液でAIHを行う. 人工射精にはa) 硫酸ネオスチグミンのクモ膜下注入法: 脊髄麻酔と同じ要領で第4・5腰椎間より穿刺しクモ膜下に硫酸ネオスチグミンを0.5~1.0 mg注入. b) 経直腸の電気刺激法: a) に代わって, 最近の人工射精の主流となった方法で, 電気射精 (electro ejaculation) とも呼ばれる. 獣医学領域では以前より施行されていたが, ヒトに応用したのは1948年Horneらである. とくに, 1987年Seagerらによって発表された手持ち式直腸ブローベによる電気射精用の装置は効率よく精液が得られる. c) 陰茎亀頭部のバイブレーター振動刺激法: 1965年So-breroらが, 開始した方法である. バイブレーターを用い, 陰茎亀頭部を振動刺激し, 射精の発現を待つ. d) 腔内射精不能例: インポテンスが原因の場合はこの治療を優先する. 挿入可能例では, パートナーとの協力で射精訓練を行う. 最終手段としてマスターベーションによる精液でAIHを施行する.

今回は当科での100名の射精障害症例の治療状況と問題点につき報告予定である.

ワークショップ2 「男性不妊の新治療」

3) 精索静脈瘤の手術療法

徳島大学医学部泌尿器科

田 村 雅 人

精索静脈瘤は男性不妊患者の約30%に認められ、手術により治療することにより精液所見の改善や妊娠率の向上がはかれるとされている。今回、徳島大学医学部泌尿器科および高松赤十字病院泌尿器科で手術療法を行った精索静脈瘤症例につき、近年行っている顕微鏡下鼠径部精索静脈結紮術（以下、鼠径部結紮術）を中心に、他の術式との成績、再発などの比較を行った。

徳島大学医学部泌尿器科および高松赤十字病院泌尿器科で精索静脈瘤に対して手術療法を施行し、6か月以上経過観察の可能であった症例は145例で、その内訳は高位内精静脈結紮術（動脈温存）（以下、高位結紮術）110例、腹腔鏡下精索静脈結紮術（腹腔鏡下結紮術）14例、鼠径部結紮術21例である。

鼠径部結紮術21例の年齢は11～37歳で、不妊を主訴としたもの18例（うち、高位結紮術後の再発1例）、思春期精索静脈瘤3例であった。左側のみ19例、両側2例で、clinical varicoceleが21静脈瘤、カラードプラーにて精索静脈への逆流の確認できたsubclinical varicoceleが2静脈瘤であった。経過観察期間は6～24か月であった。精液所見の改善は運動精子数1000万/ml以上の増加を有効とし、不妊症例において精液所見の改善率、妊娠率を各手術間で比較した。

鼠径部結紮術の手術時間は片側で平均約82.4分であり、高位結紮術（78.2分）および腹腔鏡下結紮術の手術時間（93.4分）と有意差はなかった。術後疼痛は鼠径部結紮術、腹腔鏡下結紮術が高位結紮術と比較して軽度であった。手術成績は精液所見の改善率は高位結紮術56.7%、腹腔鏡下結紮術33.3%、鼠径部結紮術53.3%であった。妊娠率は高位結紮術35.5%、腹腔鏡下結紮術22.2%、鼠径部結紮術20.0%であった。精索静脈瘤の残存および再発は高位結紮術9.1%、腹腔鏡下結紮術12.5%、鼠径部結紮術では残存および再発を認めていない。

精索静脈瘤に対する手術療法として従来より高位内精静脈結紮術が広く行われてきた。近年、minimum invasive surgeryとして腹腔鏡下精索静脈結紮術、顕微鏡下鼠径部精索静脈結紮術が施行されるようになっている。これらの術式間の精液所見の改善率および妊娠率には差はないとされている。自験例においては鼠径部結紮術の妊娠率はやや低率であったが、経過観察期間が短く、症例数が少ないためと考えられた。鼠径部結紮術は術後の疼痛が少なく、再発が少ないなどが有利であるとされている。自験例においても術後の疼痛は非常に軽度で、残存および再発も現在のところ認められていない。また、従来の手術後に再発した症例にも適応が可能であった。

ワークショップ2「男性不妊の新治療」

4) 経鼻 GnRH analogue 少量持続療法

大阪大学医学部泌尿器科

松宮 清美, 古賀 実, 高田 晋吾,

内田 欽也, 北村 雅哉, 奥山 明彦

健保連大阪中央病院泌尿器科

近藤 宣幸, 竹山 政美

藤原産婦人科医院

藤原 義俱

金沢大学医学部泌尿器科

並木 幹夫

特発性乏精子症精子無力症は、男性不妊外来の中で最も大きな割合を占めており、その治療成績の向上には大きな意味があると考えられる。特発性乏精子症精子無力症に対する薬剤療法はホルモン剤と非ホルモン剤に大きく分けられるが、いまだ確立されたものはないのが現状である。ホルモン剤は主に特発性正ゴナドトロピン性乏精子症精子無力症に用いられてきており、hCG/hMG 間欠注射法や clomiphene 内服治療が施行されてきた。しかし、その煩雑さや副作用の点からは満足すべきものではない。この特発性正ゴナドトロピン性乏精子症精子無力症に対し GnRH-analogue (以下 GnRHa) の経鼻投与治療を試み、同時期に clomiphene を用いて治療した群と比較検討したのでその成績を報告する。

対象は1995年1月から12月までに健保連大阪中央病院を受診し本症と診断され同意を得られた患者59例とした。適応とした条件は、精子数で $5 \times 10^6/\text{ml}$ 以上、FSH が正常上限以下、精索静脈瘤や高プロラクチン血症などの他の原因疾患を有さない特発性のものとした。治療法の振り分けは GnRHa 群 (36例) は GnRHa (Buserelin) $15 \mu\text{g}$ 連日経鼻投与し、Clomiphene 群 (23例) は clomiphene citrate 50 mg 25日連日経口投与/5日休薬とした。経過観察は精液検査とホルモン値測定を3か月ごとに行った。治療前に最低2回の精液検査を行い、最も良いものを治療前値とした。治療後の成績は3か月ごとの検査値を治療後の値とした。統計学的解析は Student t-test (paired/unpaired), Mann-Whitney U を用いた。

精子濃度では (Mean $\pm$ S.D.: $\times 10^6/\text{ml}$)、GnRHa 群において治療前 13.7 ± 8.9 から治療後 22.1 ± 18.1 に有意な増加を認めたが ($p < 0.01$)、Clomiphene 群においては治療前 19.0 ± 13.1 、治療後 21.5 ± 14.6 と差を認めなかった。精子運動率 (Mean $\pm$ S.D.: %) でも、GnRHa 群においても治療前 33.8 ± 17.2 から治療後 41.6 ± 20.2 に有意な増加を認めたが ($p < 0.05$)、Clomiphene 群においては治療前 35.0 ± 19.1 、治療後 39.9 ± 22.1 と差を認めなかった。また、両群ともに副作用を疑うような症状、検査値異常を認めなかった。

3か月目判定で比較した場合、Clomiphene 群では上昇傾向を認めたが、有意差を認めなかった。これに対し、GnRHa 群では精子濃度、運動率ともに治療前と比較し有意な上昇を認め効果を認識しえたものと考えられる。さらに、利便性という点で GnRHa 少量経鼻投与法は、1) 自宅で簡単に施行でき頻繁な通院が不要なこと、2) 注射にともなう苦痛がないことが大きな特長である。生産年齢にある男性不妊患者には治療にともなう時間的負担の軽減ということで非常にメリットが大きく、このため治療経過中の脱落症例が減少することも期待される。治療前に有効症例を識別する可能性については、明確な指針を得られなかったが、有効症例は比較的軽度の乏精子症精子無力症、FSH は正常範囲内であっても比較的低値である傾向が認められた。以上より、経鼻 GnRHa 少量持続療法は優れた刺激療法のひとつになりうる可能性があると考えられた。

ワークショップ2 「男性不妊の新治療」

5) インポテンス

東邦大学医学部附属佐倉病院泌尿器科

高 波 真佐治

インポテンスは男性不妊の原因である精液の質とは直接関係がないが、性行為がうまく行えない結果としては不妊症になることがある。したがって不妊症のカップルの中には、その原因がインポテンスであるものが、かなり存在すると思われる。今回は性生活のみならず不妊症が問題となる新婚インポテンスについて、最近我々が行っている治療法について発表する。

東邦大学リプロダクションセンター開設後15年間にインポテンスを主訴に受診した患者3523名のうち、新婚インポテンス患者は919名、26.1%、平均年齢 32.6 ± 1.6 歳であり、30代が68.3%を占めていた。

初診時の問診で、インポテンスが内分泌性、血管性、神経性などの器質的要因によるものであらうと思われるものは109例、11.9%、まったく器質的要因が認められず、機能的と思われるものが810例、88.1%であったが、質問紙法による心理テスト、ホルモン検査および各種勃起機能検査の結果、新婚インポテンスは機能性であらうと思われていた従来の予想に反し、機能性が647例、70.4%、器質性と混合性が172例、29.6%を占める結果であった。

これら新婚インポテンスに対する治療であるが、器質性もしくは混合性の場合は、新婚インポテンスにかかわらず、血管性に対しては動脈のバイパス手術や静脈結紮術が、神経性を含むものには陰圧式勃起補助具や最後の手段として陰茎プロステーシス移植術などが行われている。

一方、機能性の中で最も多い心因性の場合には、心理療法を行うことはいうまでもない。新婚カップルでは性経験に乏しいものも多く、とくに見合結婚のカップルでは勃起能力が充分にあることを説明し、パートナーの協力が得られるように説得したつもりでも、結局は性行為がうまく行えず、治療に苦慮することが多い。

正常な性行為は、性的刺激によって性的に興奮し、勃起、挿入、射精、オーガズム、性的満足といった一連の経過をたどり、この性的満足がpositive feed backとなって、またつぎも同じ行為をしたいと思い、これが繰り返されるわけである。心因インポテンスは、その一連の過程でなんらかの心理的要因がストレスとなって性的刺激があっても勃起しなかったり、不十分であったりすると性的満足が得られず、それによる不安緊張がつぎの性行為もまた失敗するのではないかという予期不安となる。そして再三、性行為の失敗を繰り返すうちに完全に条件付けされてしまい、性的な場面になると必ず失敗してしまうようになる。そこでこの悪循環を絶ち切る方法として、さまざまな心理療法が試みられている。心理療法には大別して精神療法と行動療法があるが、精神療法は深い病理性を持つ心理的葛藤に対して有用であるが治療に時間を要し、また精神科医でさえ治療は困難なことが多い。しかし、我々の経験する多くの症例は表面的な単純な心理的要因(現実心因)から生ずる不安が失敗を引き起こし、この失敗が繰り返し学習された結果としての勃起障害であるので、行動療法の方が適していると思われる。

その行動療法のひとつに、われわれが最近行っているのは阿部により開発された逆説的心理療法であるノンエレクト法である。この方法はパートナーとともに勃起のメカニズムを説明し、勃起はリラックスした気分の時に起こり、交感神経優位の緊張状態では勃起しないことをよく理解させる。また、陰茎亀頭部は勃起すると感覚が鈍くなり、射精がすぐ起こらないしくみになっていることを理解させる。そして、こ

の方法では「勃起させてはいけない」と宣言する(逆説療法)。このことにより患者は「勃起させなくてはならない」というストレスから解放される。「ペニスの感覚が一番敏感なのは完全勃起時ではなく、半勃起の状態の時である。だから勃起させないようにして、ペニスの根本をつかんで(亀頭部をうっ血させることで少し硬くする)、亀頭部だけを陰に浅く挿入し、内部の温かさを楽しむようにしよう」という宿題を出す、一種の感覚集中法である。もし勃起してしまったら陰より亀頭部を抜き、勃起が消退したら訓練を再開する。十分に陰内の温かさを感じとれたら、その日の訓練を終了し、協力してくれたパートナーに感謝をこめてサービスをする。このサービスを怠ると、女性の高まった性的興奮が解放されずに、女性側にストレスを蓄積させる結果となる。この訓練中に禁止を破って挿入がうまくいってしまえば本法は完了とする。阿部の成績では心因性インポテンスの84%に改善をみたと報告しているが、我々の成績は約50%であった。

この方法の不成功例の多くはパートナーに問題があり、「インポテンスは病気ではない」という考えや「陰茎を陰に挿入してもらわないと性的満足が得られない」という誤った固定観念から、陰茎以外による刺激を拒否するタイプもある。したがって、このようなカップルには一度でも挿入に成功しないと問題が解決しないので、心理療法にこだわらずに陰圧式勃起補助具を利用したり、PGE1の海綿体内注射を行ったりして勃起させ、一度挿入感覚を体験させ自信を回復させる必要がある。また、不完全勃起の場合でも潤滑ゼリーを使用すると挿入が可能となるので、この使用を勧める。心理テストでノイローゼ傾向の強い症例にはマイナートランキライザー、不安傾向の強い症例には抗不安剤、うつ傾向の強い症例には抗うつ剤を使用する。また、症例によっては漢方薬を使用するのも良い。一方、心理療法は不要であろうと考えられていた器質性インポテンスでも、我々のデータでは正常群と比較して有意にノイローゼ傾向、不安傾向、うつ傾向が強いことがわかったので、器質性インポテンスに対しても心理的配慮が必要である。さらに、従来、テストステロンは中枢でのモノアミンの作用を介して勃起に関与すると考えられてきたが、最近、勃起に関与する神経伝達物質のうち最も重要なものは、nitric oxide (NO) と考えられており、このNOの合成にテストステロンが直接関与していることが明らかにされているので、テストステロンの低下している症例にはテストステロンの補充療法を行い、実際にテストステロン低下症例では著明な効果が得られている。

以上のように、心因性インポテンスに対しては、心理療法のみでなく、症例に応じていろいろな療法を組み合わせる治療することが大切で、これにより我々の施設では以前よりも治療成績が向上している。

一般演題
(口頭発表)

1

神経性食思不振症 (AN) の極期に妊娠した症例

鹿児島大学医学部 産婦人科 ○伊集院博文, 中村佐知子, 沖 利通
堂地 勉, 山元 慎一, 丸田 邦徳
桑波田利樹, 中江 光博, 永田 行博

神経性食思不振症 (AN) は主に思春期の少女に好発する疾患で, AN の治療と同時に不妊の治療をすることは稀である。われわれは神経性食思不振症 (AN) の極期に hMG/hCG 療法により妊娠した症例を経験したので AN における妊娠について考察を加えた。症例は 25 歳, 既婚, G(0)P(0), 身長 158 cm, 体重 38 kg。主訴は続発性無月経, 体重減少, bulimia (病的な過食), 情動不安である。初経は 12 歳, 以後順調に経過す。94 年 7 月母親の勤める男性といやいや見合いをし, 見合いの席で相手よりそれ (48 kg) 以上太らないで欲しいと言われたことが契機となり拒食となる。短期間で体重は 35kg に減少した。同年 12 月見合い相手と結婚。結婚後も体重減少は持続し無月経となる。95 年 1 月無月経で某婦人科受診。無月経の治療をするも改善せず。妊娠すると病状が改善するとの医師のすすめで, hMG/hCG 療法施行。2 クール目で妊娠成立。胎児に栄養をやる目的で意図的に過食し, 嘔吐するという症状を繰り返すようになった。AN 治療の目的で院心療内科入院。無月経のため当科紹介され, 妊娠 7 週, 双胎と診断した。中等度の OHSS あり。性格検査では CMI 健康調査ではⅢ領域, 準神経症圏, Y-G 性格検査では自己中心的, SCT 文章完成法では言動不一致, 自己中心的という結果であった。これらの personality に加え, 今まで付き合っていた恋人との別れ, 兄嫁との葛藤, 母への依存, 結婚などのストレスが高まり, 拒食となりついに過食や嘔吐を繰り返す bulimia に進展したものと考えられた。本症は, ①妊娠を契機に過食と嘔吐を繰り返し精神的, 肉体的には嵐が吹いている状態である, ②常に情緒不安定で, 過食と嘔吐を繰り返す度に抑鬱状態となる, ③嘔吐による栄養不良の状態であり, 電解質異常を来す可能性がある, などの理由から妊娠の継続は母体の健康を著しく害する可能性があると判断して人工妊娠中絶に至った。人工妊娠中絶後体重は元に戻った。AN 極期の妊娠は病像を悪化させることより禁忌である。

2

Empty follicle syndrome と考えられた 1 症例

名古屋市立大学医学部 産科婦人科 ○岡田 英幹, 林 由佳, 鈴木 規敬
松原 寛和, 生田 克夫, 鈴森 薫

Empty follicle syndrome は 1986 年に Coulam によって報告され, IVF-ET において成熟卵胞が複数認められるにもかかわらず, 卵子が回収できないものとされている。その機序については, 卵胞内ホルモン環境の異常による卵胞変性や卵子-卵丘細胞間の結合異常などが考えられているが, 結論は得られていない。今回, IVF-ET において卵子が回収されず, 同様な病態と考えられた症例を経験したので報告する。症例は不妊期間 5 年の 29 歳の原発性不妊症で, 当科不妊症検査では, LH-RH テストは normo-active, 精液検査, フーナーテスト, 黄体機能検査に異常はなく, 抗精子抗体も陰性。クラミジア IgA 抗体 IgG 抗体が陽性であったが, 子宮卵管造影, 腹腔鏡検査では明かな不妊の原因を認めず, 原因不明不妊症として, 95 年 3 月より IVF-ET 施行となった。IVF-ET の採卵方法は経腔超音波下穿刺による curettage 法及び wash out 法を用い, long-protocol 法による hMG 刺激周期 3 周期, Buserelin 非投与 hMG 刺激周期 1 周期, 及び自然排卵周期 1 周期の計 5 周期において採卵を行ったが, 卵子は回収できなかった。採卵時における 15mm 以上の卵胞数は long-protocol 法 3 周期合計で 23, Buserelin 非投与 hMG 刺激周期 8, 自然排卵周期 1 の計 32 であった。hCG 投与前日及び採卵日当日の血中ホルモン値を検討したところ, long-protocol 法 3 周期のうち 1 周期と Buserelin 非投与 hMG 刺激周期で, hCG 投与前に血中 progesterone (P) 値の軽度上昇が認められた。また採卵日血中 estradiol (E₂) 値は hMG 刺激周期 4 周期のうち 2 周期で卵胞数あたりの血中 E₂ 値が若干の低値を示した。卵胞液中のホルモン値の検討では, E₂ 値, P 値及び hCG 値には明かな異常は認めなかった。また 5 周期のうち 2 周期で卵胞液中に少量の顆粒膜細胞が認められた。

3 体外受精における体インピーダンス値と embryo quality との関連

杏林大学医学部 産婦人科 ○星合 敏久, 神野 正雄, 勝又木綿子
青木 啓光, 中村 幸雄

【目的】体外受精における体インピーダンス値(IMP)の推移と embryo quality との関連を検討した。【方法】GnRH agonist 併用 hMG法 (long protocol) または bromocriptine - rebound 法にて排卵誘発を行った体外受精35症例を対象とした。IMPは、体脂肪計(AD-6311, I-ノード・デイ)を用いてhMG投与第1日目からET施行日まで連日測定した。良好形態胚 (Veck 分類の grade 1と2) が1個以上得られた症例を良好胚群(G群: 28例)とし、良好形態胚が全く得られなかった症例を不良胚群(P群: 7例)として、2群のIMPを比較検討した。日付は、hCG投与日を0日とし、それ以前の日数を-、以後を+として表わした。【結果】G群のIMP(Ω)は、-5日: 626 ± 18 (mean $\pm$ SE)、-3日: 624 ± 16 、-1日: 620 ± 15 、0日: 615 ± 15 、+1日: 628 ± 16 であり、P群のIMP(Ω)は、-5日: 608 ± 27 、-3日: 590 ± 29 、-1日: 568 ± 34 、0日: 575 ± 21 、+1日: 537 ± 9 であった。2群とも0日までIMPは減少傾向を示した。しかしながら、+1日のIMPは、0日に比して、G群では増加傾向を、P群では減少傾向を示した。+1日のIMPは、G群で有意に高かった($p < 0.05$, t検定)。0日のIMPが 570Ω 以上であった症例は、G群の71.4%、P群の28.6%を占め、G群で有意に多かった($p < 0.05$, χ^2 検定)。+1日のIMPが 570Ω 以上であった症例は、G群の80%、P群の0%を占め、G群で有意に多かった($p < 0.001$, χ^2 検定)。また、0日から+1日にかけてIMPが増加した症例は、G群で25例中14例(56%)、P群で6例中1例(17%)であった。【結論】IMPの推移は、hMG投与期間中0日までは低下し、+1日にG群では上昇し、P群ではさらに低下すると示唆された。また、0日および+1日のIMPが 570Ω 以上であると embryo quality が良いと示唆された。IMPは卵の発育・成熟と関連すると考えられた。

4 肥満婦人における排卵障害の発症と血中 Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) 濃度の関係

杏林大学医学部 産婦人科 ○菅原 新博, 樋口 泰彦, 荻部 正隆
小山 典宏, 中村 幸雄
藤田保健衛生大学医学部 産婦人科 田嶋 貴子, 河上 征治

【目的】肥満婦人にしばしばみられる高アンドロゲン型の排卵障害に血中 Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) と free Testosterone (free T) が関与するか否かを検討した。【対象および方法】十分な説明を受け同意を得た肥満患者 34 名を正常月経 (OC) 群 14 名と月経障害 (OA) 群 20 名に分け、卵胞期初期に血中 Estrone (E_1), Estradiol (E_2), Androstenedione (A), free T, SHBG, LH, FSH を測定した。正常月経正常体重婦人 (NC 群) 12 名をコントロール群とした。【成績】各群 (NC: OA: OC) の BMI 値はそれぞれ 19.8 ± 0.4 、 35.1 ± 0.9 、 30.3 ± 0.5 であった。それぞれの群の LH 値は 4.99 ± 1.23 : 8.06 ± 0.86 : 4.03 ± 0.71 mIU/ml、FSH 値は 6.49 ± 0.27 : 5.79 ± 0.44 : 4.93 ± 0.70 mIU/ml、LH/FSH 比は 0.78 ± 0.20 : 1.45 ± 0.13 : 0.94 ± 0.17 となり、LH と LH/FSH 比で OA 群が他の 2 群に比し有意に高値を示した。E1 値はそれぞれ 45.8 ± 3.3 、 84.0 ± 6.1 、 61.9 ± 10.2 pg/ml、 E_2 値は 46.5 ± 7.9 、 62.0 ± 6.0 、 70.7 ± 17.8 pg/ml、 E_1/E_2 比は 1.16 ± 0.13 、 1.70 ± 0.29 、 1.26 ± 0.17 となり、 E_1 値のみで OA 群と NC 群の間に有意の差が見られた。また A 値は 1.76 ± 0.20 、 2.77 ± 0.25 、 1.82 ± 0.21 ng/ml、free T 値は 0.83 ± 0.07 、 2.59 ± 0.30 、 1.20 ± 0.28 pg/ml となり、ともに OA 群で NC 群と OC 群に対し有意に有意に高値を示した。しかし SHBG 値はそれぞれ 90.9 ± 9.8 、 29.0 ± 4.0 n.mol/L、 42.4 ± 8.2 n.mol/L となり、OA - OC 群間での差はみられず、両群とも NC 群に対して有意に低値であった。OC 群と NC 群の比較で有意の差を認めたのは血中 SHBG 値のみであった。【考察】以上のことより血中 SHBG 濃度は A や free T と関係なく肥満により減少すること、SHBG の低下は直接的に血中 free T の上昇に結びつかないことが明らかにされ、肥満婦人における高 LH、高アンドロゲン型排卵障害の発症に SHBG の低下は直接関与していないことが示唆された。

5 クロミフェンクエン酸塩と経皮吸収エストラジオール併用療法の試み

大阪大学医学部 産婦人科 ○下屋浩一郎, 富山 達大, 澤井 啓祐
信永 敏克, 上浦 祥司, 佐治 文隆
村田 雄二

【目的】クロミフェンは排卵誘発に頻用されるが、頸管粘液所見の悪化、子宮内膜の菲薄化といった副作用が出現することが知られている。最近更年期障害の治療薬として経皮吸収エストラジオール製剤が用いられるようになった。そこで今回我々は経皮吸収エストラジオール製剤併用によるクロミフェンの副作用軽減効果の可能性について検討した。

【対象と方法】当科不妊外来患者でクロミフェン治療を行っている患者11名を対象とした。全症例についてクロミフェン単独投与時および経皮吸収エストラジオール製剤同時投与時の血中E₂, P, FSH, LH, PRLを月経3-5日目および月経10日目から連日測定し、経陰超音波を用いて卵胞計測を行い同時に頸管粘液所見も検討した。さらにクリアプランワンステップ（富士製薬）を用いて尿中LHのモニターを行った。なおクロミフェンは月経5日目より5日間投与し、経皮吸収エストラジオール製剤は8日目より2mgを11日目より4mgを連日投与した。

【結果】排卵期の血中E₂値は経皮吸収エストラジオール製剤非投与時平均514pg/mlで同時投与時636pg/mlと有意に増加した。子宮内膜厚は非投与時平均8.2mmから同時投与時平均10.0mmと改善が認められた。頸管粘液所見についても改善が認められた。一方、最大卵胞径および排卵数などの排卵促進効果については変化が認められなかった。

【結論】クロミフェン治療患者に対して経皮吸収エストラジオール製剤を同時投与することによってクロミフェンの副作用を軽減できる可能性が示唆された。

6 卵胞期初期の超音波所見と排卵誘発効果との関係

鹿児島大学医学部 産婦人科 ○丸田 邦徳, 沖 利通, 中村佐知子
伊集院博文, 大西 英資, 桑波田理樹
山元 慎一, 堂地 勉, 永田 行博

排卵誘発剤に対する卵巣の反応性は、個人差ばかりでなく月経周期毎に異なることもある。今回われわれは、卵胞期初期の経陰超音波所見で、同周期の排卵誘発効果を予測可能かどうかを検討した。対象は、高FSH血症を除いた患者の中でhMG療法を施行した5例10周期である。月経周期の3～5日目（以下、卵胞期初期とする）に経陰超音波断層法で、首席卵胞卵胞直径・卵胞数・卵巣直径など計測した。そのうち、卵胞数が2個以下（A群；2周期）、2～4個（B群；4周期）、5個以上（C群；4周期）の3つの群に分けて排卵誘発成績を比較した。排卵誘発成績の目安として、hMG総投与量・首席卵胞卵胞直径・卵胞数・卵巣直径などについて比較した。排卵期の10mm以上の卵胞数は、C群、B群、A群の順に多く、hMG総投与量に群間の有意差はみられなかった。卵胞期初期の首席卵胞径・卵巣直径に関しては、排卵誘発成績に影響を与えなかった。以上より、hMG-hCG療法で卵巣の反応性を予測する場合、卵胞期初期の卵胞数がhMGに対する卵巣の反応性を反映する有用なマーカーである可能性が示唆された。

卵胞数と内分泌基礎値の関係に関する検討

虎の門病院 産婦人科 ○佐藤 孝道, 山田 義治, 高橋 敬一
古屋 智, 塩田 恭子

[目的] 月経2-5日目の卵胞数と内分泌基礎値(LH-RH試験)の関係を明らかにすること。[方法] 1995年12月までに虎の門病院産婦人科で月経2-5日目に実施した388例のLH-RH試験とその直後に経腔超音波断層法によって計測した卵胞数の関係を検討した。卵胞数は5mm未満と5mm以上に分けて卵胞数を左右卵巣について計測し、その合計数を卵胞数とした。片側卵巣症例や卵巣が経腔超音波断層法で確認できない症例は除外した。[結果] ①5mm未満の卵胞数とテストステロン(相関係数0.3300)、LH/FSH(相関係数0.3199)、LH前(基礎)値(相関係数0.1314)、LH30分値(相関係数0.1849)には有意の相関($p<0.01$)がある。②5mm以上の卵胞数とテストステロン、LH/FSH、LH前値、LH30分値には有意の相関はない。③FSH前(基礎)値と5mm未満の卵胞数に有意の相関はあるが(相関係数:-0.1549, $p<0.01$)、5mm以上の卵胞数との間には相関がなかった。[結論] ①月経2-5日目に測定される5mm未満の卵胞数は、内分泌的なPCOSや卵巣機能不全の診断に使える可能性が示された。②一方、5mm以上の卵胞数は、内分泌的な基礎状態の判定には使えないことが示された。③LH30分値は、5mm未満の卵胞数と相関するが、相関係数はLH/FSHに比べて低く、卵胞数との関係から見る限り、LH-RH試験によってLH、FSHの前(基礎)値を上回る情報は得られない可能性が示された。

8 高LH血症性排卵障害に対するフェルチノームP-hMG日研投与による排卵誘発法の臨床的有用性の検討

山形県立河北病院 産婦人科 ○小田 隆晴, 吉田 雅人, 三浦 明香
木村 和彦, 大野 勉

[目的] 高LH血症性排卵障害は、PCOSの初期の状態と考えられており、画一的なゴナドトロピン療法では、しばしば重篤なOHSSを合併する。今回我々はLH/FSH >1.0 の高LH血症性排卵障害にフェルチノームPに引き続きLH含有量の少ないhMG日研を投与し、臨床的有用性を検討したので報告する。[対象と方法] 対象は高LH血症性排卵障害の患者14例、30周期で、そのうち11例が前治療で画一的なゴナドトロピン療法でOHSSを発症していた。これらの患者にDay2~3よりフェルチノームPを連日投与し、最大卵胞径が10~13mmになった時点でhMG日研に切り替え、成熟卵胞数、排卵の有無、妊娠率、OHSSの発症率等につき検討した。[成績] 周期別の排卵率は96.7%で、フェルチノームPよりhMG日研への切り替え時の平均最大卵胞径は 11.40 ± 0.97 mm (mean $\pm$ SD)、成熟卵胞数は 1.9 ± 1.5 個でOHSS発症率は13.3%と比較的低率であったが、これらは切り替え時の10~13mm卵胞が複数個(4.75 ± 4.27 個)存在していた。症例別妊娠率は64.3% (9/14)で、6例が単胎満期産、2例が初期流産、1例が双胎であった。[結論] 高LH血症性排卵障害患者にフェルチノームP-hMG日研を投与し、OHSS発生、多胎発生が比較的低率に抑えられ、高い排卵率と妊娠率が得られた。しかし切り替え時点で複数の10~13mmの小サイズ卵胞が存在する時には、OHSSの発生に十分留意する必要があることが判明した。

9

分子量および等電点よりみたhMG製剤の比較検討

東京大学医学部 母子保健学教室 ○三木 玄方, 牛島 廣治, 福岡 秀興

＜目的＞HMG 製剤の性状についての生化学的な分析は少ない。我々は一次元平板等電点電気泳動 Western-immunoblotting 法を開発し、あわせて SDS-PAGE による比較検討を行った。検索対象として A: 閉経尿抽出 hMG 粗製剤、B: 日研 HMG (Lot.1511Y)、C: ヒュメゴン 75IU (Lot.910605)、D: ヒュメゴン 150IU (Lot.921228)、E: パーゴグリーン (Lot.003)、F: フェルティノーム P (Lot.07329073)、G: 妊娠 14 週の妊婦尿を用いた。＜方法＞SDS-PAGE, 一次元等電点電気泳動を行い、Western blotting 後に蛋白染色、免疫染色を行った。Neuraminidase による脱シアル化も行った。抗体は抗 FSH、抗 FSH β 、抗下垂体ホルモン α subunit、抗 hCG β 、抗 hCG-CTP 抗体を用いた。＜結果＞各製剤には見かけ上の分子量に微妙な違いのある FSH 複合体に加え FSH β subunit があり、FSH の重合した高分子種の存在を示唆するものもあった。E と F には 2 分子種の FSH β subunit があり、他は 1 分子種であった。全ての対象に含量の異なる LH 成分を認めた。hCG は複合体、 β subunit が全ての製剤に存在し、A は 1 分子種の β コアフラグメントを有し、下垂体性と考えられるが、C と G には 2 分子種あり、絨毛由来 hCG といえる。A、C と E には高分子種 hCG も存在した。B、C は強酸性域 (pH < 4.5) に強いバンドが存在し、E と F は酸性域 (pH 4.5~5.5) に多くの分画が存在している。脱シアル化により全て中性域 (pH 4.5~7.0) の分子種に収束した。＜考察＞C には絨毛由来 hCG が含まれている。FSH 活性は α 鎖の N-linked 糖鎖末端の硫酸基及びシアル酸によって発現するが、特にシアル酸は等電点を規定して重要である。そのシアル酸の含量が製剤間で異なっていることが示唆された。

10 多嚢胞性卵巣症候群に対する GnRH アゴニスト併用ゴナドトロピン療法と step-down 法の比較検討

群馬大学医学部 産科婦人科 ○安藤 一道, 劉 曉偉, 白石 裕子
山田 清彦, 水沼 英樹, 伊吹 令人

〔目的〕多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)に対するゴナドトロピン療法において、卵巣過剰刺激症候群(OHSS)を予防する目的でGnRHアゴニストの併用がおこなわれている。今回我々は、GnRHアゴニストを併用した従来の投与方法(GnRHa併用療法)とstep-down法(S法)のcase control studyを実施した。〔対象及び方法〕続発無月経または散発無排卵周期症、高LH血症、超音波検査にて多嚢胞性卵巣を認め、クロミフェン(CC)療法が無効またはCC療法を6周期以上実施しても妊娠成立しなかったPCOS症例13例30周期を対象とした。対象症例の年齢およびbody mass index(BMI)の平均値は、各々30.8歳、23.7Kg/m²で、また血中LH・FSH・PRL値は各々12.6±5.8(mean±SD)mIU/ml, 7.2±2.2mIU/ml, 6.6±5.1ng/mlであった。排卵誘発法は、月経または消退出血開始3-5日目よりFSH製剤(フェルチノーム P)を最初の2日間は225IU/日投与しその後75IU/日に減量し、首席卵胞径が18mmに達した時点でhCG製剤(プレグニール)5,000-10,000IUを筋注する方法(S法)と、GnRHアゴニスト(スプレキア, 900 μ g/日)を1-8週間(平均3週間)前投与後にFSH製剤150IU/日を投与する方法(GnRHa併用療法)を実施した。なお、黄体期中期の最大卵巣径が60mm以上をOHSSと定義し、これ以下の場合にはhCG製剤5,000IUを2~3回投与し黄体補充を実施した。〔成績〕①S法とGnRHa併用療法におけるFSH製剤の投与量は、各々12.7±4.6アンプル(A), 19.0±12.5AとS法で有意(p<0.05)に少なかったが、投与期間には有意差を認めなかった。②S法におけるOHSS発症頻度は6/15(40%)で、GnRHa併用療法(7/15:47%)と有意差を認めなかった。また妊娠率も、各々2/15(13%), 3/15(20%)と有意差を認めなかった。〔結論〕PCOSに対するゴナドトロピン療法において、S法はGnRHa併用療法と比較してFSH製剤の投与期間、OHSS発症頻度、及び妊娠率に有意差を認めず、FSH製剤の使用量が有意に少ないことから、GnRHa併用療法に比べ治療効率が低い投与方法であることが示唆された。

11

当科におけるゴナドトロピン療法の成績

帝京大学医学部附属市原病院 産婦人科 ○水口 剛雄, 梁 善光, 森岡 弘充
渡邊 剛也, 西平 正之, 民秋 史子
合阪 幸三, 貝原 学

【目的】過去3年間の当科不妊外来におけるゴナドトロピン療法の成績を検討した。【方法】1993年から1995年まで、当科不妊外来を受診した153例のうち、排卵障害を主訴とした101例中、重症例でゴナドトロピン療法を選択した51例を対象とし、各症例の内分泌学的背景、ゴナドトロピン製剤の総投与量、妊娠率、多胎発生頻度、およびOHSS発生率について調査した。【成績】今回調査した51例はいずれも視床下部障害に基づく排卵障害で、このうち7例(13.7%)はLH>FSHを示すPCO症例であった。hMG(パーゴナル)の総投与量は 1237.5 ± 606.4 IU(平均±標準偏差、以下同様)、pure FSH(フェルティノームP)は 1106.3 ± 339.6 IUで、両者間に有意差はなかった。51例中15例(29.4%)に妊娠が成立し、多胎妊娠は4例(すべて双胎)に認められた。妊娠例と非妊娠例のゴナドトロピン総投与量は 1280.0 ± 519.2 IU vs. 1225.0 ± 610.4 IUで有意差はなかった。Gn-RHagonist(スプレキュア)を併用した症例は10例で、このうち5例(50.0%)に妊娠が成立し、2例は双胎であった。Gn-RHagonist併用例と非併用例におけるゴナドトロピン総投与量は 1912.5 ± 825.6 IU vs. 1077.4 ± 357.2 IUで有意差を認めた($p < 0.01$)。Parlodelを併用した症例は14例で、このうち5例に妊娠が成立した。Parlodel併用例と非併用例のゴナドトロピン総投与量は 1264.3 ± 515.3 IU vs. 1232.4 ± 609.7 IUで有意差はなかった。OHSSは51例中11例(21.6%)に認められ、妊娠例3例はいずれも双胎であった。OHSS発生例と非発生例におけるゴナドトロピン総投与量は 1350.0 ± 321.7 IU vs. 1211.3 ± 633.3 IUで有意差はなかった。Gn-RHagonist併用例と非併用例でのOHSS発生率はそれぞれ30.0% vs. 19.5%で、やはり有意差は認められなかった。【結論】重症の排卵障害患者に対して適切なゴナドトロピン療法を施行することにより良好な成績が得られた。

12

hMG間欠漸減皮下投下によるOHSS軽減の試み

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○田辺 清男, 浜谷 敏生, 岸 郁子
北岡 芳久, 杉原 一廣, 林 明徳
斎城 綾子, 吉村 泰典

【目的】排卵障害ことに多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)患者においては、hMG療法に伴い高頻度に重症の卵巣過剰刺激症候群(OHSS)が発生し、最近では脳血栓等の極めて重篤な症例も報告されて社会的にも問題となっている。そこで卵胞の発育に伴ってhMG投与量を漸減し、かつポンプを用いて間欠的に投与することにより、OHSSの軽減化が可能か否かを検討した。【方法】対象はPCOS 6例、クロミフェン無効第1度無月経3例の9例、17周期とした。hMGとしてはパーゴナルを用い、原則として消退出血の5日目より、Nipro SP3-Iを用いて90分毎に腹部皮下へ投与した。投与量は初めの2日間は225 IU/日とし、その後は(1)主席卵胞径が9mmに至るまで150 IU/日で投与し、その後18mmに至るまで75 IU/日を投与したA群、(2)卵胞径が13mmまで150 IU/日で、18mmまで75 IU/日で投与したB群、(3)卵胞径が18mmに至るまで150 IU/日を投与したC群、との3群に分け、cross-overでかつprospectiveに検討した。主席卵胞が18mmに達した時点でhCG 5000 IUを投与し、3日毎にhCG 3000 IUを2回追加投与した。【成績】17周期の内訳はA群5周期、B群7周期、C群5周期であり、うち排卵が認められた周期はそれぞれ2例(40%)、5例(71%)、5例(100%)であり、またOHSS発生周期はそれぞれ0/2(0%)、1/5(20%)、3/5(60%)であったが、いずれも軽症であった。単胎妊娠がB群とC群に各1例ずつ成立した。hCG投与直前の血中estradiol値並びにhCG投与1週後のprogesterone値は共にA<B<Cの順であった。【結論】以上より、卵胞発育の段階に従ってhMG量を減量し間欠的に投与することにより、発育卵胞数を減少させ、またOHSSの頻度を低下させることが明らかになった。このことより、本法は排卵障害患者特にPCOSにおいても、OHSSの発生率とその重症度、ひいては多胎妊娠の頻度と胎児数を減少させることが期待される。

13

FSH step down療法の有用性の検討

徳島大学医学部 産科婦人科 ○山田 正代, 桑原 章, 田村 紀子
梶 博之, 漆川 敬治, 東 敬次郎
苛原 稔, 青野 敏博

【目的】以前より我々はFSH-GnRH療法が、無排卵症治療において副作用（OHSS、多胎妊娠）軽減に有用であることを報告した。今回、より簡便な方法としてのFSHのみを用いたFSH step down療法の有効性と副作用軽減効果を検討した。

【方法】視床下部性無排卵症患者（13例、PCOSを除く）を対象に、周期5日目よりFSH製剤150IU（フェルチノームP）の連日投与を開始し、最大卵胞の平均径が11mmになった時点でFSH製剤を75IU（75IU周期）または37.5IU（37.5周期）に減少させ連日筋肉内投与を続けた。卵胞が成熟した時点でhCG5000IUを投与し排卵を促した。治療周期毎に成熟卵胞数、血清estradiol(E2)値及びFSH値を測定し、排卵率、妊娠率をOHSS、多胎妊娠の頻度を比較した。

【結果】75IU周期では排卵率100%、妊娠率20.0%と良好であったが、成熟卵胞数 3.6 ± 1.7 個(mean $\pm$ SD)、OHSS発症率33.3%であり、多胎妊娠も2/3症例に認めた。37.5IU周期は成熟卵胞数が 1.8 ± 2.2 個で多発排卵することも多かった。また排卵率は45.0% (9/20)、妊娠率は0.0%、OHSS発症率は22.2%であった。単一卵胞発育周期は75IU周期が13.3%であったのに対し、37.5IU周期では20.0%と低率であった。

【結論】FSH step down療法で、75IUに減量した場合は多発排卵を防ぐことができず、37.5IUに減量した場合は十分な排卵率を保つことができなかった。今回検討したFSH step down療法で、副作用を軽減しながら十分な治療効果を上げることは困難であると考えられた。

14

FSH step down療法の検討

昭和大学医学部 産科婦人科 ○井奥 研爾, 平 峰子, 小田 力
藤間 芳郎, 廣瀬 一浩, 田原 隆三
齋藤 裕, 矢内原 巧

【目的】近年、ゴナドトロピンでの排卵誘発法による多胎妊娠、OHSS 発症頻度が増加しており、問題となっている。今回我々は、自然排卵周期の内分泌環境に近いとされるFSH漸減法（step down療法）による排卵誘発を行い、他の排卵誘発法と比較した。【方法】(1)対象:当科不妊外来に通院している機能性不妊患者を対象とし、FSH step down療法(SD法;15周期)、FSH fixed dose療法(FD法;17周期)、FSH step up療法(SU法;21周期)を行った。(2)投与法:1)SD法 月経周期5日目よりFSHを225IUから隔日投与を開始し、超音波検査にて最大卵胞径が10mmに達したところで150IUに減量、14mmで75IUに減量し、さらに16mmで37.5IUに減量し、18mm以上になった時点でhCGを投与した。2)FD法 月経周期5日目よりFSHを150IU隔日投与し、最大卵胞径が18mm以上になった時点でhCGを投与、3)SU法 月経周期5日目よりFSHを150IU隔日投与し、4回投与後十分な卵胞発育を認めない場合75IUづつ300IUまで増量し、最大卵胞径が18mm以上になった時点でhCGを投与した。【結果】各投与法での比較:1)卵胞径16mm以上の発育卵胞数(SD法; 1.4 ± 0.8 個、FD法; 2.5 ± 0.7 個、SU法; 2.9 ± 1.5 個)、2)妊娠率(SD法;13.3%、FD法;5.9%、SU法;19.0%)、3)OHSS発症頻度(SD法;0.0%、FD法;17.6%、SU法;19.0%)であり、SD法では、発育卵胞数、OHSS発生頻度において、FD法、SU法に比し有意に低く($P < 0.01$)、また、多胎妊娠はなかった。4)hCG投与日の血中ホルモン値:estradiol値はSD法 318.1 ± 201.5 pg/ml、FD法 406.5 ± 366.3 pg/ml、SU法 979.4 ± 907.0 pg/mlであり、FSH値はSD法 8.6 ± 1.8 mIU/ml、FD法 14.9 ± 2.8 mIU/ml、SU法 16.9 ± 6.7 mIU/mlであった。SD法では卵胞期後期にFSH値が低下する傾向があり、FD法に比べ有意な低値($P < 0.01$)を示した。【結論】多胎妊娠、OHSS発症の予防として、FSH投与量を調節してhCG投与日のFSH値を低くし、主席卵胞のみを発育させることが重要であると思われた。

15 原因不明不妊婦人に対する buserelin 短期間少量投与の効果とその作用機序について

京都府立医科大学 産婦人科 ○北脇 城, 前田 和則, 天津 隆
塚本 克美, 山本 宝, 本庄 英雄
ト部医院 ト部 宏

【目的】外来での通常の不妊スクリーニング検査で異常がなく、かつ排卵周期を有するにも関わらず妊娠に至らない原因不明の不妊症例に対して、GnRH agonistであるbuserelinの本来のagonistとしての作用を利用してこれを短期間、少量投与して治療を行った。その成績(1)と中枢に対する作用機序(2)・(3)を検討したので報告する。【方法】(1)原因不明不妊婦人でかつclomipheneやhMG-hCG療法等の治療歴があるものを対象とした。投与法は、A法：D2～6からbuserelin 5～150 μ gを1～2回/日 $\times$ 5～14日間、B法：後期卵胞期にbuserelin 20 μ gを2～3回/日 $\times$ 3～4日間、鼻腔噴霧の2法とした。(2)下垂体機能検査として検査時期をB法に準じ、まずD7～8からbuserelin 20 μ gを2回/日 $\times$ 3日間投与した。翌日を検査日としてbuserelin 40 μ g投与し、その投与前、30、60分後の血清中LH、FSH値をRIAにより測定した。(3)正常月経周期婦人と無排卵婦人にbuserelin 5～10 μ g/日を7～21日間連日または隔日投与し、その前周期と投与周期に15分ごとの血清中LH値の変化を測定した。【成績】(1)150例にA、B法を用いて33例(22.0%)が妊娠した。妊娠周期においてA法での治療が11例、B法が8例、妊娠直前周期でのbuserelin投与が14例であった。妊娠例でのbuserelin治療は 2.2 ± 1.6 (1～8)周期であった。(2)LH/FSH比が投与前 >1.0 かつ30分後 >2.0 となった反応が良好と考えられる例は、検査前のbuserelin投与群では7例/11例(64%)であり、非投与群の4例/12例(33%)より多かった。(3)buserelinは、LHの基礎値を若干上昇させ、LHの45～60分周期のバルスを整わせる効果を示した。【結論】buserelinが中枢を適度に刺激し、そのホルモン分泌機序を正常化することによって性腺関連ホルモン動態ならびにその環境を改善するものと考えられた。本投与法が不妊症の新たな治療法として応用されることが期待される。

16 精子減少症例を対象とした体外受精の卵胞液によるswim-up法の検討

医療法人假野クリニック ○石井みさ子, 古殿 正子, 奥山 恵子
鍋谷 弘子, 假野 隆司

【目的】近年の体外受精の適応例の中には男性因子が原因である場合が多数を占めるようになったが、conventionalな方法では受精率が低いことが問題である。そこで受精率の向上を目的として精子の卵胞液(hFF)による培養法を検討した。

【対象および方法】AIHにより妊娠率が低下する運動精子数 20×10^6 /ml未満の精子減少症例に対し、serum HTF液(対象群)またはhFF HTF液(hFF群)でswim upした。採卵時に採取した卵胞液は非働化、滅菌処理後、20～50% hFF HTF液に調整し、対象群の場合と同様に37 $^{\circ}$ C、5% CO₂、95% airで24時間インキュベートした。swim up前後の両群の精子数、運動率、運動精子数および直進精子速度、さらにswim up後の受精率を比較検討した。hFF HTF液による媒精は採卵24時間後に行った。

【結果】精子数($\times 10^6$ /ml)はswim up前の対象群で37.0、hFF群で33.1を示し、swim up後はそれぞれ18.3および15.3であり、いずれも有意の減少を示した。運動率はhFF群で2倍(40.4→65.1%)に増加した。運動精子数($\times 10^6$ /ml)はswim upによって対象群では減少傾向(20.5→10.0)になったが、hFF群では増加傾向(11.1→11.2)が認められた。直進精子速度(μ m/s)は対象群では33.9→46.6、hFF群で26.1→45.0となり、いずれも顕著な増加を示した。受精率(卵子あたり)は対象群で6症例中3症例で受精が確認(11.4%)されたのに対し、hFF群では5症例全例(76.6%)で受精が成立した。

【結論】20～50% hFF HTF液をswim up時の培養液として使用することにより、運動率、運動精子数および直進精子速度が改善した。受精率は著明に上昇した。本法により、精子減少症例に対して顕微受精適応例においてもconventionalな体外受精で受精率が改善する可能性が考えられた。

17 当院における体外受精・胚移植の成績 —パーコール使用の有無との関連

東北大学医学部 産婦人科 ○高橋 真, 菅原 準一, 深谷 孝夫
矢嶋 聡

当院における体外受精・胚移植における媒精用精子処理には、従来パーコール密度勾配法を使用してきたが、平成6年8月の日産婦会告以降、事実上その使用を中止した。それに代わる方法を検討した結果、精液をHTFメディウムと混和し遠沈にて精漿と分離したのち、Swim upをかけて媒精用の精子の調整を行っている。今回、パーコール使用中止前と後との体外受精・胚移植の成績について比較・検討したので報告する。【対象】平成6年1月より平成6年7月までの、パーコールを使用した体外受精・胚移植施行42周期と、平成7年1月より平成7年12月までの、パーコールを使用せずに体外受精・胚移植を施行した58周期を比較・検討した。【方法】パーコール使用群は、採精後37℃・30分静置したのちパーコール液に重層し、400G・10分間遠沈後上清を廃棄し、HTFメディウムを重層し37℃・30分Swim upをかけた。パーコール非使用群は、採精・静置後HTFメディウムとよく混和し、400G・10分間遠沈後上清を廃棄したのちSwim upをかけた。媒精後24時間以内に鏡検し、2前核を認めた場合を受精(+)とし、また尿中hCGが50単位半定量法にて陽性となった場合を妊娠(+)とした。【結果】パーコール使用群42周期における受精率は42.8%、妊娠率は20.0%であるのに対し、パーコール非使用群89周期における受精率は48.22%、妊娠率は21.4%と、パーコールを使用した場合とほぼ同様の成績が得られた。【結論】体外受精・胚移植における精子の調整において、パーコールを使用できない現状では、HTFによる洗浄とSwim upの組み合わせが有用であると思われた。

18 体外受精・胚移植 (IVF-ET) における TEST-yolk buffer を使用した精子前培養について

産育会堀病院 ○堀 裕雅, 越後谷朋子
横浜市立大学医学部 産婦人科 近藤 芳仁, 植村 次雄, 水口 弘司

【目的】精子の冷凍・冷蔵保存に使用される TEST-yolk buffer は卵黄成分を含み、精子受精能、先体反応を促進すると報告されている。そこで TEST-yolk buffer による精子の短時間前培養が IVF-ET の成績向上に役立つかどうか検討した。【方法】精子の処理は媒精直前に swim up 法や percoll 法で運動精子を採集する通常法と採卵時に採精し通常法にて運動精子を採集、等量の TEST-yolk buffer 中で4℃、4時間短期前培養後、媒精した TEST 法とを比較した。対象群は1994年1月から1996年4月まで IVF を施行し、通常法と TEST 法の両方を施行した16症例、51周期(通常法28周期、TEST法23周期)である。また通常法では受精が成立しなかったり、受精不成立周期を有する群を受精不良群(8例、うち男性不妊7例)、良好な受精率の得られた群を良好群(8例)として比較検討した。【結果】16症例の内訳は卵管性不妊7例、男性不妊7例、原因不明2例であり、平均年齢36.1±4.7歳、平均不妊期間103.1±57.0ヵ月であった。全周期を通じて、通常法と TEST 法を比較すると、採卵数、成熟卵数、胚移植数、原精子数、原精子運動率、対胚移植妊娠率には有意差を認めなかったが、受精率(40.7±42.6 vs 63.8±31.1% $p<0.05$)および媒精前精子運動率(80.0±15.3 vs 88.0±7.2% $p<0.01$)に有意差を認めた。受精良好群における通常法と TEST 法の比較では、受精率、卵割率、胚移植数に有意差は認められなかったが、対胚移植妊娠率(23.1 vs 33.3%)は TEST 法で高い傾向が認められた。受精不良群における通常法と TEST 法の比較では、受精率(5.0±2.8 vs 49.8±8.2% $p<0.01$)および媒精前精子運動率(78.1±14.6 vs 86.3±8.0% $p<0.05$)において有意差を認め、対採卵妊娠率(7.1 vs 21.4%)で TEST 法の方が高い傾向が認められた。【結論】TEST 法は受精障害のない症例において、対胚移植妊娠率を通常法に比較して、高める傾向が認められた。また通常法では受精の成立しない症例でも、受精を成立させ妊娠例が認められることから、特に男性不妊を中心とした症例に有用であると考えられた。

19 原因不明不妊症に対する Fallopian tube sperm perfusion (FSP) 法による AIH の有効性

東京医科大学 産婦人科 ○岩城 妙子, 伊東 宏絵, 鈴木 良知
井坂 恵一, 高山 雅臣

原因不明不妊症に対する治療法として、AIH は広く用いられているが、その成績は決して良好とはいえない。近年 fallopian tube sperm perfusion(FSP)法による AIH がより有効な方法として報告されている。そこで原因不明不妊症に対して FSP 法を施行し、その臨床成績を従来法と比較しながら有効性を検討した。〔方法〕対象としたのは1995年3月から1996年3月までの1年間、当科で原因不明不妊症の適応にて AIH を施行した50例である。従来法単独施行群(A群)が20例、従来法と FSP 法の混合施行群(B群)が17例、FSP 法単独施行群(C群)が13例であった。排卵誘発法は、自然周期、クロミフェン使用法、hMG/FSH 使用法であったが、卵胞最大径18mm~24mmでhCG5000iu に切り換え、その翌日に AIH を施行した。FSP 法は施行直前に経腔超音波にて排卵していない事を確認し、排卵後と診断した症例は従来法に変更した。精子はミニバーコール法により回収した。FSP 法は2000万個以上の運動精子をGPM に懸濁して全体量4mlとし、ヒスキャスを頸管内に留置し、精子懸濁液を1ml/min の速度で注入した。原精液中の運動精子数は各群に有意差を認めなかった。〔成績〕A群で2例(2/20=10%)、B群で4例(4/17=23.5%)、C群で1例(1/13=7.6%)が妊娠したが、B群の妊娠は全て FSP 法によるものであった。〔結論〕FSP 法は従来法と比較して全体量を4ml とする事により、正常大の子宮・卵管腔を精子懸濁液で満たし、腹腔内への流出も可能となる。よって卵管の疎通性を良好にし、受精の可能性を高めると予想される。今回の成績に加え、FSP 法を施行した次周期に自然妊娠した例が4例認められたが、これも FSP 法の効果と示唆される。

20 腹腔内人工授精による妊娠例の検討

東海大学医学部 産婦人科 ○善方 菊夫, 淡路 英雄, 鈴木 隆弘
牧野 恒久

〔はじめに〕我々は腹腔内人工授精(Direct intraperitoneal insemination; D I P I)を AIH-腹腔鏡を用いた精子回収試験において卵管内精子輸送障害と診断した症例に対して積極的に行っており、現在まで58症例に61妊娠の成立を確認した。今回これらの妊娠例について検討し D I P I の有用性について検討した。〔方法〕対象は東海大学病院産婦人科において D I P I を行い妊娠が成立した58症例61妊娠である。D I P I の方法は clomid, clomid-hMG, hMG, GnRHa-hMG (short-protocol) の各排卵刺激を行い、超音波検査により主席卵胞が18~20mmに達した時点で hCG を投与し、その36~39時間後に swim up 法により集めた運動良好精子を(HTF培養液で0.2ml~0.5ml に調整)ダグラス窩穿刺により腹腔内に注入した。〔結果〕まず女性側不妊因子としての腹腔内所見は子宮内膜症が38例(65.5%)と最も多く、正常腹腔はわずか9例(15.5%)であった。しかし子宮内膜症の r-AFS 分類では I・II期の初期病変がそれぞれ20例(52.7%)、13例(34.2%)と子宮内膜症の85%以上を占めていた。その他女性側因子では精子不動化抗体陽性例が3例認められた。妊娠周期の検討では、排卵刺激は clomid-hMG が最も多く28周期(45.9%)、次に clomid 周期が21周期(34.4%)であった。更に妊娠成立までの D I P I の回数は1~5回までで40例(69.0%)が妊娠した。61妊娠の予後は、正常単胎妊娠が36例(59.0%)、双胎妊娠4例(6.5%)、自然流産12例(19.7%)、子宮外妊娠9例(14.8%)と双胎、子宮外妊娠が多かった。〔結論〕D I P I は男性因子を伴う卵管内精子輸送障害例に有効な治療法であり、妊娠成立時には双胎、子宮外妊娠等の異常妊娠に注意する必要があることが分かった。

21

難治性不妊症におけるDIPI後の妊娠に関する検討

三重大学医学部 産科婦人科 ○竹内 茂人, 箕浦 博之, 豊田 長康
鈴鹿回生病院 不妊センター 二村 典孝

〔目的〕長期不妊症症例の中には原因不明の場合はもちろん原因が判明した場合でも、漫然とcontrolled ovarian hyperstimulation (COH) や子宮内人工授精を重ね、その対応に苦慮する場合が多く、体外受精-胚移植 (IVF-ET) への移行が考慮される。今回我々は過去に3回以上IUIを施行されるも妊娠に至らなかった症例に対し、直接的腹腔内人工授精 (DIPI) を施行し、妊娠例につき検討した。〔方法〕対象症例：50名、88周期、年齢は24歳から39歳、不妊期間は2年から11年。COHは、clomiphene citrate / HCG群 (A群), HMG / HCG群 (B群), GnRHa / HMG / HCG群 (C群) を用い、最大卵胞径18mm以上、または最大卵胞径15mm以上3個で、HCG 5000単位に切り換え、排卵を確認した後、80% バークールで処理した精子浮遊液1mlをダグラス窩に注入した。〔成績〕①対症例妊娠率 40.0%、対周期妊娠率 22.7%。②多胎妊娠率 25%、流産率 10% ③年齢別対周期妊娠率：35歳未満 26.2%、35歳以上 13.0% ④原因別対症例妊娠率、対周期妊娠率：男性因子、原因不明が他因子に比べ高かった。(各々、男性因子：55.6%、27.8%、原因不明：48.1%、16.9%) ⑤COH別対症例妊娠率、対周期妊娠率で、C群はA群、B群より高かった。(各々A群：20.0%、14.3%、B群：11.1%、6.3%、C群：47.2%、29.3%) ⑥バークール処理後精子：運動精子数 1×10^6 / ml未満、運動精子率 20%未満で妊娠例はみられなかった。⑦HCG投与時の子宮内膜の厚さ：7mm未満で妊娠例はみられず、9mm以上で全例on going。〔結果〕難治性不妊症例、特に男性因子、原因不明例に対し、DIPIは極めて有用でIVF-ETへの移行の前に試みてよい治療法と思われた。

22

子宮鏡下卵管内胚移植法に用いる新たなカテーテルの卵管内腔に対する影響の電子顕微鏡による検討

荻窪病院 産婦人科 ○北村 誠司, 柳本 茂久, 境田 通泰
竹原 祐志, 片山恵利子, 杉山 武
飯田 悦郎

慶應義塾大学医学部 産婦人科 宮崎 豊彦, 吉村 泰典

〔目的〕卵管にカテーテルを挿入するという操作は、卵管鏡、卵管内胚移植、選択的卵管造影等に一般的に用いられている。しかし、カテーテルの卵管内腔上皮への影響は、殆ど検討されずにカテーテル挿入が行われているのが実状である。今回我々は、子宮鏡下卵管内胚移植法に用いる新たなカテーテルを開発し、電子顕微鏡を用いてカテーテル挿入による卵管内腔への影響を調べ、その有用性を検討した。〔方法〕1992年から1995年の間、慶應義塾大学病院と荻窪病院において、子宮筋腫あるいは子宮腺筋症の為、腹式子宮全摘術を施行した14症例(患者の平均年齢は、46.3歳)の卵管を、患者の同意の上で切除・観察した。4症例4検体の卵管に対し、我々が新たに考案した、子宮鏡下卵管内胚移植法に用いる、テフロン製カテーテル(先端部3cmの外径0.66mm)を卵管口より3cm挿入し、残りの10症例10検体の卵管にはカテーテルを挿入せず、コントロールとした。カテーテル挿入例と未挿入例に対して、走査型電子顕微鏡および透過型電子顕微鏡を用い、卵管内腔に対する組織学的損傷の有無につき検討した。〔結果〕走査型電子顕微鏡による観察において、カテーテルを挿入した症例ではカテーテルの未挿入例と比較すると同様に、線毛・分泌細胞および微小絨毛に変形・欠損は認められなかった。透過型電子顕微鏡による観察において、カテーテルを挿入した症例では線毛の欠損・著しい変形、ミトコンドリアの著しい膨化・圧縮、デスモゾームの消失、基底膜の変形・断裂は認められず、カテーテル未挿入例と同様の所見が認められた。〔結論〕我々の新たに開発した、子宮鏡下卵管内胚移植法に用いるカテーテルは、卵管挿入の際の卵管内腔上皮への微細構造上の影響が殆ど認められず、使用に際し安全かつ有用であると考えられた。

河内総合病院 不妊センター ○森本 義晴, 河田 淳, 宮田 広敏
山崎 雅友, 當仲 正丈, 川岸 典子
藤原 保晋, 長尾 幸一, 小山 竜一
井上 剛

関西医科大学 産科婦人科 榎木 晋, 堀越 順彦, 神崎 秀陽

IVF技術開発当初から行われてきた従来の胚移植法であるTCET (Transcervical embryo transfer) に比してわが国で開発された画期的な胚移植法であるTMET (Transmyometrial embryo transfer) は、その有用性にもかかわらず広く利用されているとはいえない。この方法は諸施設で試みられたが、その成功率の低さの故に利用が断念されているケースが多いのではないかと考える。我々の施設では、この新しい移植ルート概念が報告されてすぐ、我々独自の穿刺針とチューブでこの胚移植法に取り組み、そこそこの成功率を達成している。そこで今回、この経験から得られた幾つかのコツと本法の有用性について報告する。我々の施設では、現在次のように胚移植法の適応を決定している。即ち、あらかじめ子宮の位置を確認し、子宮体部が膣門蓋に近いものはTMET、さらに遠いものはTCETとする。さらにこのTCET適応群の中で胚移植チューブを試行挿入してみて少しでもひっかかるものはTMETとする。TME T施行上のコツとしては①まず正確にチューブの先端の位置を把握する。②次に内膜像の矢状断面を完全に描出する。③内膜の蠕動をしばらく観察し最も中心線が見えやすい位置で刺入する。④針の刺入は一定のスPEEDをもって行う。等が上げられる。子宮変形がある場合や重複子宮の場合などにはTCETの成功率は極めて低く、この手技にこだわって何度も挑戦することはナンセンスである。成功率の向上のためには両手技に精通しておくことが重要と考える。

長崎大学医学部 産婦人科 ○宮村 泰豪, 井上 統夫, 蓮尾 敦子
河野 雅洋, 藤下 晃, 石丸 忠之
山下レディースクリニック 山下 隆則

骨盤内の手術後にしばしば嚢胞様の病変を認めることがある。このような病態に関しては、これまでに様々な名称がつけられており、定義、分類および病因などについても統一された見解が得られていない。Postoperative peritoneal cyst は、手術後の癒着した臓器の間に液体が貯留する病態を示す。今回、私どもはpostoperative peritoneal cyst にIVF-ETを施行し、妊娠が成立した2例を経験した。

症例1: 31歳, 3回経妊1回経産婦, 平成4年6月子宮外妊娠のため開腹下に右卵管開口術施行。術後経過に著変を認めなかったが、平成5年4月超音波断層法でダグラス窩にecho free space を認めた。挙児希望があり、経過観察中に病変部位の増大傾向がみられたため、postoperative peritoneal cyst と診断し、10月腹腔鏡下に嚢胞切除術を施行した。病理組織学的にperitoneal inclusion cyst と診断した。GnRHa-ultralong protocol で排卵誘発し、平成6年6月IVF-ET施行。単胎妊娠が成立した。妊娠33週頃よりIUGR傾向を認めた以外に著変を認めず、妊娠38週1日2310gの女児を経産分娩した。

症例2: 31歳, 未妊婦, 平成7年4月開腹下に右チョコレート嚢胞核出術を施行した。9月超音波断層法でダグラス窩にecho free space を認め、次第に増大傾向が認められた。Postoperative peritoneal cyst と診断し、12月経腔超音波下に嚢胞穿刺術を施行した。平成8年1月には嚢胞の再貯留傾向が確認された。GnRHa-short protocol で排卵誘発し、平成8年2月IVF-ET施行。品胎妊娠が成立した。5月頸管縫縮術施行し、現在入院管理中である。

今回、postoperative peritoneal cyst にIVF-ETを施行し妊娠が成立した2例を経験したので、その詳細を若干の文献的考察を加えて報告する。

25 体外受精・胚移植で2回の子宮外妊娠後に卵管間質部妊娠をきたした症例

鹿児島大学医学部 産婦人科 ○中江 光博, 沖 利通, 丸田 邦徳
中村佐知子, 伊集院博文, 大西 英資
桑波田理樹, 山元 慎一, 堂地 勉
永田 行博

体外受精胚移植(以下、IVF-ET)において、子宮外妊娠の頻度が高いのは周知の事実である。今回われわれは、IVF-ETで2回の卵管妊娠を起こし両側卵管切除を行ったのちに、IVF-ETで卵管間質部妊娠を来したまれな症例を経験したので報告する。

症例は31歳3経妊1経産である。1回目のIVF-ETで妊娠したが、子宮内外同時妊娠のため強度のショック症状ため妊娠7週で子宮内胎児死亡を起こし、左卵管切除と子宮内容清掃術を施行した。2回目のIVF-ETで子宮内妊娠。帝王切開で正常男児をえている。4回目のIVF-ETで、右卵管膨大部妊娠のため、以後の子宮外妊娠予防のため、右卵管と遺残していた左卵管を子宮角から切除した。1996年3月より当科のプロトコールに従って、排卵誘発を行い、day12で4個採卵し、day14で8細胞期胚1個・4細胞期胚2個子宮内に移植した。胚移植後14日目に月経様の出血があったが、基礎体温が低下せず軽度の腹痛を訴えるため、胚移植後21日目に当科受診。妊娠反応陽性、経膈超音波上子宮内に胎嚢を認めず、右卵管間質部に胎嚢と胎芽心拍が認められ妊娠が疑われた。同日入院し、開腹となった。開腹時、右の子宮角の部分に暗赤色の血腫と思われる腫瘍が認められ、同部を切除し、さらに今後の子宮外妊娠予防のため両側の子宮角を楔状に切除した。IVF-ET後に卵管間質部妊娠を来したまれな症例を経験したが、卵管間質部妊娠の予防法や発生リスクなどについて文献的な考察も加え報告する。

26 IVF-ETにより妊娠し末期に腹腔内出血をきたした2症例

愛知医科大学 産婦人科 ○松下 真弓, 浅井 光興, 正橋 鉄夫
佐藤 英子, 保條 説彦, 岡本 俊充
藪下 廣光, 鈴木 正利, 野口 昌良
中西 正美

IVF-ETの際に行われる経膈採卵の早期合併症としては出血・感染等があるが、妊娠中における合併症の報告はない。われわれは妊娠後期に腹腔内出血をきたし、その原因が経膈採卵と関係していると思われた2症例を経験したので報告する。【症例1】子宮内膜症と骨盤腹膜炎の既往があり開腹下子宮内膜症手術(癒着剥離術, 筋腫核出術)を施行、その後も妊娠せず3回目のIVF-ETにて妊娠した。妊娠経過中に特に異常は認めなかったが、妊娠36週に突然の下腹痛とショック症状を呈し胎児仮死所見を認めた為に帝王切開術を施行した。800gの腹腔内出血があり左子宮動脈の破綻が原因であった。【症例2】特に既往歴はなく、AIH21回施行するも妊娠せず、不妊症原因精査のため施行した腹腔鏡では右卵管と右円靱帯の癒着を認めた以外は特に不妊の原因となる所見は認めなかった。原因不明不妊症のためIVF-ETとなり、1回目妊娠した。妊娠経過とくに異常は認めなかったが、妊娠37週に下腹痛と陣痛発来を主訴に来院した。2日間経過観察したが分娩進行せず、胎児仮死所見認めた為帝王切開術を施行した。800gの腹腔内出血があり右parametrium部に出血点を認めた。【考察】妊娠中における腹腔内出血は非常にまれな疾患であり、報告によると妊娠による生理的な血管内圧の上昇に咳・排便等により更に内圧が急激に上昇するためと推測しているものや、子宮内膜症や慢性炎症による癒着が原因となると推測しているものもある。近年不妊症治療の進歩により子宮内膜症や慢性炎症が原因となる不妊症症例でもIVF-ETなどによる妊娠例が増加してくると考えられる。妊娠週数の進行に伴う子宮の増大や腹腔内圧上昇が子宮周囲の癒着や経膈採卵による組織への障害・癒着部位にどのように影響するか未だ不明な点が多く、今後このようなリスクをもつ症例に対しては特に注意して妊娠管理を行うべきであると考えられる。

27 体外受精児の予後調査 —多胎の影響について—

名古屋大学医学部 周産母子センター ○板倉 敦夫

同 産婦人科 近藤 育代, 管沼 信彦, 水谷 栄彦

友田 豊

育成会成田病院 成田 収

【目的】体外受精による多胎早期産児の予後が問題となっており、日本産科婦人科学会の会告で、胚移植する数を3個以内に制限することが勧められているが、これまで本邦における体外受精による多胎児の予後についての報告は多くない。そこで今回は体外受精の予後調査から、児の予後におよぼす多胎の影響について検討を行った。【対象および方法】1988年3月から1994年12月まで名古屋大学附属病院分院および名古屋・成田病院で体外受精を行い、胎内死亡を除く妊娠22週まで継続可能であった326妊娠(単胎:233, 2胎:82, 3/4胎:11妊娠)を対象とした。出生時の状況を分娩した病院ないし本人に電話ならびに郵送にて調査し、単胎多胎の別で検討した。そのうち34週未満で出生した早期産児については、小児科医への聞き取り調査を行い、神経学的予後についても調査した。2胎児の予後は、同時期に出生したARTのない自然妊娠による2胎児を対照として比較した。【成績】単胎, 2胎, 3/4胎で平均出生体重 $2985\pm438\text{g}$, $2366\pm479\text{g}$, $1866\pm305\text{g}$ と差がみられたのみならず、出生体重1500g未満の割合も0.9%, 6.1%, 18%と単・2胎間において有意差がみられた。また平均在胎週数も 39.0 ± 1.9 週, 36.3 ± 3.1 週, 34.7 ± 2.0 週と差がみられ、在胎32週未満の早期産の割合でも0.9%, 6.1%, 9.1%と単・2胎間で有意差がみられた。さらにこの2胎は平均出生体重、在胎週数ともに対照と比較しても有意に少なかった。34週未満の早期産児の生命予後はそれぞれ67%(2/3), 69%(11/16), 100%(7/7)と単・多胎に差はなかったが、2胎に痙攣性両麻痺、発達遅延がそれぞれ1例ずつ認められている。【結論】体外受精による妊娠では、2胎でも単胎に比べ児の出生体重・在胎週数に差がみられるだけでなく、予後が心配される早期産児を出生する危険が高いことが示された。体外受精では、可能な限り2胎をも回避するような方法が必要であると考えられた。

28 当院における Kruger's strict criteria による精子形態分類と ICSI の臨床成績との関連

相模原協同病院 産婦人科 ○河内谷 敏, 三宅 崇雄, 佐藤 芳昭
大澤 章吾

卵細胞質内精子注入法 (ICSI) における精子形態と、受精成績、妊娠成績との関連につき、strict criteriaによる精子奇形率により検討した。【対象】平成7年1月から平成8年4月までに当院にてICSIを行った50症例、65周期を対象とした。なお、ICSIの適応は、高度の乏精子症及び通常の体外受精で受精に至らない原因不明の受精障害の症例とした。【方法】パバニコロウ染色した精子を各症例300個ずつ Kruger's strict criteriaにしたがって形態を評価し奇形率を求め、さらに各症例での受精率、妊娠率を検討した。【結果】50症例、65周期のうち、受精に至ったものは40症例、51周期、妊娠例は9例であった。正常形態率が1%未満のsevere teratozoospermiaの症例でも受精率は低下せず、5例の妊娠例を認めた。対して、通常の体外受精法では正常形態率4%以下の群では受精率妊娠率とも有意に低かった。【考察】従来の諸家の報告と同様、当院での検討でも、ICSI法によりsevere teratozoospermia症例において、受精率の低下をさほど認めないことが確認された。しかしながら、生理的な精子の選択過程をバイパスするICSI法により得られた出生児の、長期的な予後、将来の生殖能力、遺伝子異常の内在の有無などまだ不明かつ議論の必要な事項は多数あり、今後の各方面でのさらなる検討が望まれる。

29 卵細胞質内精子注入法 (ICSI) の受精率に及ぼす卵子および精子の quality の影響

愛媛大学医学部 産科婦人科 ○福井 敬介, 武田 康成, 谷口 文章
堀 玲子, 矢野 樹理
同 泌尿器科 横山 雅好

【緒言】 ICSI施行前の卵子の形態ならびに精子所見のICSI受精率に対する影響を検討した【対象と方法】平成7年6月～平成8年6月までに当科にてICSIを施行した42周期 (21症例) より得られた卵子および精子を対象とした。ICSIは同一手技者が6時間の卵子前培養の後に施行した。まず未受精卵子をooplasmaの形態からtype1: 均一のgranularityを示し, vacular formationやrefractile bodyを認めないMII oocyte, type2: excessive granularityを認めるMII oocyte, type3: vacular formationを認めるMII oocyte, type4: MI oocyteあるいは著しく変形したoocyteの4群に分けた。さらにICSIに用いた精子所見よりA群: 精子無力症精子, B群: 乏精子症精子, C群: 精子死滅症精子, D群: 精巢上体精子, E群: 精巢内精子の5群に分けtype1のoocyteにおける各群間の受精率を比較した。受精はICSI施行の18-22時間後に雌雄前核形成(2PN)の有無にて判定した。【結果】 type1～4における受精率 (受傷卵を除く) はそれぞれ59.6%(90/151), 38.5%(5/13), 40.0%(6/15), 0%(0/9)であり, type4を除く各群間には有意差はなかったが, type2とtype3を合計した受精率(39.3%)はtype1に比して有意に低値を示した($p<0.05$)。次にA群～E群における受精率はそれぞれ50.0%(15/30), 64.0%(55/86), 66.7%(6/9), 66.7%(10/15), 22.2%(2/9)であり, 精巢内精子(E)群において最も低値を示し, AE群間, BE群間, DE群間に有意差を認めたが ($p<0.05$), その他の群間では有意差はなかった。臨床的妊娠例はB群で4例得られた。【結論】 形態的にquality良好卵子に対しては射出精子あるいは精巢上体精子を用いたICSIの受精成績には差はないこと。精巢内精子の受精能力は低いこと。ICSIの受精成績に対してquality良好卵子の割合が影響を及ぼしていることが示唆された。

30 奇形精子症に対する顕微授精 (ICSI) の検討

東京都済生会中央病院 産婦人科 ○大澤 淑子, 莊 隆一郎, 玉岡 有告
亀井 清, 横倉 恒男, 板倉 啓一
慶應義塾大学医学部 産婦人科 久慈 直昭, 早川 章子, 末岡 浩
小林 俊文, 吉村 泰典

【目的】 顕微授精では通常の体外受精では受精にも至らない重症男性不妊症例でも妊娠が可能である。一方われわれは体外受精における精子形態評価の有用性を検討し、奇形率の高い症例では体外受精により妊娠に至っても流産率が高いことを報告してきた。今回顕微授精法における正常精子形態率と受精、妊娠の関係を検討し、本法を用いた重症男性不妊症治療における精子妊孕性について検討したので報告する。【方法】 ①正常精子形態率(%SNM)はKruger診断基準を用い、通常IVF100症例141周期、SUZI 40症例40周期、ICSI 19症例19周期における%SNMと受精率、妊娠率の関係を検討した。②精子濃度1000万/ml以下の高度乏精子症症例における、顕微授精治療法別の受精・妊娠成績を検討した。【成績】 ①%SNM12%未満と12%以上の受精率は、IVF:23%, 44%, SUZI:64%, 59%, ICSI:44%, 53%であった。%SNM12%未満と12%以上の胚移植あたりの妊娠率は、IVF:8%, 29%, SUZI:6.7%, 16%, ICSI:10%, 22%であった。IVF症例は%SNM40%以上50周期を含むが、SUZI、ICSIには%SNM40%以上の症例を認めなかった。②精子濃度1000万/ml以下の症例の受精率、胚移植あたり妊娠率は、IVF:15.3%, 20.0%, SUZI:59.1%, 27.7%, ICSI:59.1%, 25.6%であった。妊娠例のうち、各治療法で最も運動精子数の低かった症例の精子濃度、運動率、%SNMは、IVFで500万/ml, 50%, 12%, SUZIで400万/ml, 20%, 5%, ICSIで200倍全視野に5匹, 0%, 0%であった。【結論】 正常形態精子が全く認められない症例でも顕微授精によるon-going妊娠例が存在し、顕微授精法は100%teratozoospermiaの治療に有用であると考えられた。しかし、重症男性不妊症で正常精子形態率の極めて低い症例では、受精率が高くても妊娠率が低い傾向が認められ、このような症例の中に受精後の胚発生能の低い男性不妊症例が存在することが示唆された。

セントマザー産婦人科医院 ○栗田松一郎, 田中 温, 永吉 基
馬渡 善文, 田中威づみ, 竹本 洋一
高崎 博幸, 井手 紀子, 有本 恭子
岩本 智子

重症男性不妊症や受精障害症例に対してICSIを行い、1996年5月20日現在、当院の妊娠報告総数は1200件に達した。今回我々はこれらの症例の中から使用精子を由来・性状別で分類し臨床成績を検討した。〔Ⅰ〕閉塞性無精子症のICSI（精巣上体回収精子）：採取した精巣上体精子は凍結しICSI用として保存した。精子の運動性が良好な場合は通常の媒精法で行った。新鮮精子でのICSIの妊娠率は1996年2月末現在でIVF-ET26% (31/118), ZIFT25% (5/20)。凍結精子ではIVF-ET28% (56/203), ZIFT29% (9/31)。精巣上体精子を用いたICSI全体の妊娠率は27% (101/372)で、従来の媒精法による妊娠率19% (64/338)より良好であった。〔Ⅱ〕精子不動症のICSI：41症例の平均精子生存率は33% (1~57%)で、受精・分割・妊娠率は37% (141/381)・22% (84/381)・15% (6/41)で、4例が出産、健常児を確認した。精子生存率が低い場合は精巣上体精子回収法を行った。やはり全て不動精子であったが生存率は54% (22~67%)で受精・分割・妊娠率は66% (31/47)・43% (20/47)・20% (1/5)であった。〔Ⅲ〕重度の形態異常の精子のICSI：患者の同意を得た上での重度の形態異常精子のICSIの受精・分割・妊娠率は、①体部曲折（2例）-74% (17/23)・61% (14/23)・50% (1/2)、健常児出産、②ピン頭精子（1例）-0% (0/7)・0% (0/7)・0% (0/1)、③巨大頭部精子（1例）-27% (3/11)・9% (1/11)・0% (0/1)であった。〔Ⅳ〕原発性無精子症のICSI（精巣内精子）：睪丸内に精子を認めた18例にICSIを行ったが、11例で運動精子を認めた。受精・分割・妊娠率は、運動精子で85% (125/147)・62% (91/147)・55% (6/11)で、2例が健常児を出産した。不動精巣精子では43% (50/116)・28% (33/116)・14% (1/7)で、1例が健常児を得ている。また運動精子を認めた症例では精巣精子の凍結保存を行い、1例で健常児を出産した。

杏林大学医学部 産婦人科 ○勝又木綿子, 神野 正雄, 星合 敏久
青木 啓光, 中村 幸雄

〔目的〕卵細胞質内精子注入法（ICSI）において、精子dropletの運動精子濃度が受精率に及ぼす影響を検討した。〔方法〕精液精子濃度800万/ml以下で通常の体外受精で、全く受精しないか受精率の極めて低い重症男性不妊症例の精子と凍結ハムスター卵を用いた。精子は、精液を30%・80% percoll 2層法にて遠沈洗浄し、swim-up 1~2時間で運動精子を選別して使用した。ICSIにおいて、精子懸濁液の運動精子濃度をA群：100万~400万/ml、B群：10万~20万/mlとした。A群・B群とも2~3時間の培養後ICSIに供した。凍結ハムスター卵（日本農産）は、室温にて急速解凍後、培養液にて3回洗浄し、凍害保護剤を除去してICSIに供した。マイクロマニピュレーター4台により、卵保持ピペット・精子注入ピペット・精子処理専用針・補助ピペットの4つを操作し、精子処理専用針にて精子頸部を圧挫・不動化し、卵の穿刺に際してピエゾ・マニピュレーターを使用してICSIを施行した。ICSI後の卵は6~8時間培養し、前核を認めるものを受精とした。A群：58個、B群：66個のハムスター卵にICSIを施行し、受精率を比較した。〔結果〕A群では、58個中24個がICSI後生存し（生存率41%）、そのうち5個が受精した（受精率21%）。B群では、66個中39個が生存し（生存率59%）、そのうち5個が受精した（受精率54%）。生存率に有意差を認めなかったが、受精率はB群が有意に高かった（ $p<0.05$, χ^2 検定）。〔考察〕精子dropletには、精子により産生される活性酸素やその他の代謝産物が含まれると推察される。これらの代謝産物の濃度は、運動精子濃度が高いほど高くなると考えられ、そのためICSIとともに卵細胞質内に注入されると卵に毒性を及ぼすものと推定する。〔結論〕ICSIにおいて、精子dropletの運動精子の濃度が受精率に影響することが示唆された。

33 ICSI (卵細胞質内精子注入法) の臨床成績の向上

倉敷成人病センター南くらしき病院 産婦人科 ○本山 洋明
同 医科学研究所 藤井 好孝

【目的】 ICSIの臨床成績の向上を3期に分けて比較検討する。【方法】 対象は1994.7から1996.3までに精子不良、精巣上体精子、または既往IVFでの受精障害のためICSIを施行した193採卵周期、平均年齢34.7才である。これらを6-9カ月毎に3期に分けて比較した。採卵はLHRHa short・FSH・hMG・hCG後36時間で行い、ICSIの精子は洗浄処理後10% PVP滴内で、内径5 μ mのガラス針に吸引しMetaphase II卵に注入した。【結果】 ICSIの成績は第I期('94.7-'95.3; ICSI開始後9カ月間)で68回採卵、532個にICSIし、191個(36%)が2-PNになり、133個(70%)が分割、57周期(84%)でET、全妊娠10名(18%/ET)、そのうち正常妊娠6名(11%/ET)であった。第II期('95.4-'95.9; 6カ月)では採卵61回、ICSI 513個、2-PN 225個(44%)、分割154(68%)、ET55周期(90%)で、第I期より受精率は有意に改善したが($P=0.01$)、妊娠率は全妊娠10名(18%)、正常妊娠6名(11%)と改善しなかった。しかし第III期('95.10-'96.3; 6カ月間)では採卵64回、ICSI 488個、2-PN 276個(57%)、分割154(88%)、ET55周期(90%)となり受精率、分割率ともに第I期、第II期よりも有意に改善し($P<0.0001$)、妊娠率も、全妊娠19名(32%)、正常妊娠16名(27%)に向上した。第III期における通常のIVF-ETでは、採卵42回、受精率65%(199/308)、分割率90%(180/199)、ET37周期(91%)、全妊娠13名(35%)うち正常妊娠9名(24%)であった。従って、第III期になって、ICSIはIVF-ETと全く同じ成績を挙げられるようになったといえる。【結論】 第III期の成績向上は、Hoffman's modulatorの導入による顕微鏡画像の改良と、針の形状や注入方法など、種々の技術的改良の蓄積によって、より確実に卵細胞内に精子を注入可能となったためと思われる。現在ICSIはIVF-ETと同様な治療効果を期待できる、不妊治療の中心としての位置を占めるに到った。

34 体外受精の妊娠率と添加血清中のHGF・EGFについて

立川総合病院 産婦人科 ○星野 明生, 荒川 修, 平沢 浩文
同 不妊センター 水沢 直人, 小玉真由美, 大橋 浩栄

【目的】 当院では体外受精に際して10%の非働化患者血清を培養液(HTF)に加えている。その患者血清が妊娠に与える影響についてGrowth FactorであるHepatocyte Growth Factor(HGF)・Epidermal Growth Factor(EGF)の点から検討した。

【方法】 精液性状によって受精率及びET数に差の出るConventional IVFは除外し、対象はすべて卵細胞質内精子注入法(ICSI)施行症例とし、28才から38才(平均 33.6 ± 3.5 才)までの妊娠に至らなかった非妊娠群9例(平均受精率 $68.7 \pm 15.0\%$ 、平均ET数 3.1 ± 0.7)と26才から36才(平均 31.8 ± 2.8 才)までの妊娠成立した妊娠群10例(平均受精率 $63.0 \pm 26.0\%$ 、平均ET数 4.0 ± 1.7)である。

患者血清は採卵2~3日前に採血し、一部検査のため分離後-20℃で凍結保存後測定に供した。

【結果】 非妊娠群の血清HGFは 0.026 ± 0.041 ng/ml、妊娠群は 0.040 ± 0.043 ng/mlと非常にバラつきが多く有意の差がみられなかった。血清EGFについてみると非妊娠群では 191 ± 175 pg/ml、妊娠群では 58 ± 88 pg/mlと有意差はないもの妊娠群では低い傾向がみられた。

【結論】 体外受精の際に培養液に添加する患者血清のHGFは妊娠率に関与しないが、EGFは多少の影響があると考えられた。

35 卵細胞質内精子注入法におけるエンドトキシンの影響

名古屋大学医学部分院 産婦人科 ○浅田 義正, 岡村 尚子, 森脇 崇之
 安藤 智子, 安藤 寿夫, 石原 豊
 近藤 育代, 菅沼 信彦
 同 泌尿器科 山本 雅憲

〔目的〕卵細胞質内精子注入法(ICSI)を行う際に、しばしば十分な数の運動精子が得られずSwim up法が不可能な場合がある。そのような場合には精子を洗浄した後、沈渣懸濁液中より運動精子を一匹ずつ探し出した後、PVPのドロプレットへ移し、ピペットにて不動化し、ICSIに供している。こうした精子懸濁液には浮遊物の混入が非常に多く、精子とともに不純物が注入される可能性がある。そこで今回、精子懸濁液中のエンドトキシンを測定することにより、エンドトキシンの受精率、卵割率に及ぼす影響について検討した。(方法)エンドトキシンはICSIの翌日の精子処理液を凍結し、エンドスペシー法にて測定し、その値により、A群：エンドトキシン ≤ 3.6 (pg/ml) B群： $3.6 < \text{エンドトキシン} \leq 10.0$ 、C群： $10.0 < \text{エンドトキシン}$ の3群に分類した。

〔結果〕射出精子を用いたICSIのうち、Swim up法が可能であった場合(n=25)、その受精率は77.4%、卵割率は91.2%であったが、十分な精子が得られず、Swim up法が不可能であった場合(n=18)では、受精率58.3%、卵割率89.2%と有意に受精率は低値を示した。エンドトキシン濃度差で分類した各群のICSIによる受精率、卵割率はA群76.2%、95.3%、B群68.6%、77.3%、C群51.9%、76.0%であり、エンドトキシン値が高くなるにつれ受精率の低下が認められた。

〔結語〕ICSIによる受精率に、エンドトキシンが悪影響を及ぼすことが示唆された。エンドトキシンの暴露を防ぐためには、より清潔な精子を採取することが重要であり、精子採取法も今後検討されるべき課題であると思われる。

36 卵細胞質内精子注入 (ICSI) 法の簡素化

斗南病院 産婦人科 ○森若 治, 高階 俊光, 東口 篤司
 神谷 博文

〔目的〕重度乏精子症、精子無力症などの高度受精障害に ICSI はひろく行われており、われわれも、1994 年 11 月から ICSI の臨床応用を開始した。様々な技術的改良を試みた結果、きわめて簡単なシステムで受精率・妊娠率の向上を認め、かつ ICSI 操作時間も短縮できるようになった。また、窒素発生装置を導入することにより培養システムの簡素化も行った。今回われわれは、ICSI の技術的改良を中心として、その成績を検討したので報告する。

〔方法〕1994 年 11 月から 1996 年 4 月まで当科で ICSI を施行した重度乏精子症及び高度受精障害を対象とした。自家製のインジェクションピペットを使用し、他は Steirteghem らの方法に準じた 1994 年 11 月から 1995 年 4 月までを第Ⅰ期 (58 例 59 周期、卵 331 個)、市販のインジェクションピペットを使用し、精子の不動化を行った 1995 年 5 月から 1995 年 10 月までを第Ⅱ期 (46 例 53 周期、卵 311 個)、すべてのラインを簡素化空気ラインとした 1995 年 11 月から 1996 年 4 月までを第Ⅲ期 (44 例 46 周期、卵 270 個) として、それぞれの時期における生存率、受精率、分割率、妊娠率等に関して検討した。

〔結果〕卵操作あたり受精率、分割率、移植周期あたり妊娠率は、第Ⅰ期は 15.7%、93.3%、5.7%、第Ⅱ期は 58.8%、80.0%、13.0%、第Ⅲ期は 56.3%、95.8%、15.8% であり、第Ⅰ期に比較して第Ⅱ期、第Ⅲ期の受精率および妊娠率は有意に向上した。

〔結論〕ICSI のシステムの簡素化により ICSI 操作時間の短縮が可能となったため、成績が安定すれば今後このシステムは一般に普及するものと思われる。

37

Piezo micromanipulator を用いた ICSI の臨床成績

福島県立医科大学 産婦人科 ○片寄 治男, 前田 康貴, 呉竹 昭治
木村 康之, 矢沢 浩之, 柳田 薫
星 和彦, 佐藤 章

【目的】今回我々は、Kimura and Yanagimachi によりマウス卵に有効であると報告された、Piezo micromanipulator を用いた ICSI をヒト卵に応用することでさらに良好な成績が得られるか否かを検討した。

【方法】平成7年の1月から平成8年の4月までに当科にてICSIを施行した264治療周期を対象として、従来の方法によるICSI（以下 standard ICSI）とPiezo micromanipulatorを用いたICSI（以下 Piezo ICSI）の成績との比較検討を行った。また、今回の検討では、不動精子、精巢上体精子、精巣精子を用いたものは除外した。排卵誘発は、GnRH analogue long protocol で用い、精子は可能な限り swim-up 法で回収し、運動精子を10% PVP の drop 中で不動化した後に、ICSIを行った。Standard ICSI 用の Injection needle は、25% フッ化水素酸により先端を鋭く加工したものを、Injection needle を卵細胞内に刺入し、細胞質を少量吸引した後に精子の注入を行った。Piezo ICSI に用いる injection pipette は、braking 法により、先端部が平坦になるように加工したものを、精子注入法は、Piezo の pulse によりまず透明帯のみを穿通し、その後 injection pipette を卵細胞質内に深く押し込み、piezo pulse により卵細胞膜の穿破を確実に行った後、精子の注入を行った。ICSI 施行後の卵は、前核形成の有無により受精を判定し、採卵の約48時間後に分割卵を子宮内に移植した。（結果）Standard ICSI および、Piezo ICSI を752個、520個の卵に施行したときの生存率（生存卵/注入卵）は、各々77.8%、91.2%であり、受精率（2PN/生存卵）は、各々65.5%、73.8%、分割率（分割卵/受精卵）は各々、86.0%、90.4%、妊娠率は、各々13.4%、23.5%であり、Piezo ICSI により、高い生存率、受精率、分割率、妊娠率が得られた。（考察）今回、Piezo micromanipulator を用いた ICSI の臨床応用を試みた。Piezo ICSI では従来法に比べて受精率、分割率、妊娠率が高く、従来法より良好な成績が得られた。

38 当教室における ICSI の成績：精子 droplet における精子濃度の重要性

杏林大学医学部 産婦人科 ○青木 啓光, 神野 正雄, 勝又木綿子
星合 敏久, 中村 幸雄

【目的】卵細胞質内精子注入法（ICSI）の技術改良を行い、臨床成績を改善した。【方法】対象は、精液精子濃度 800 万/ml 以下で、通常の体外受精で全く受精しないか受精率の極めて低い重症男性不妊とした。卵巣刺激法は、GnRH-agonist 併用 hMG 法または、bromocriptine-rebound 法を用い、血清 E_2 値 400pg/ml 以上、主席卵胞径 16~18mm にて、hCG を投与した。hCG 投与 36 時間後に経膈超音波下に採卵した。卵は、前培養 2~4 時間後、hyaluronidase 50IU/ml 下でピペッティングにて卵丘細胞を除去して ICSI に供した。精子は、精液を 30%・80% percoll 2 層法にて遠沈洗浄し、swim-up 1~2 時間で運動精子を選別して使用した。ICSI において以下の技術改良を行った：(1) 精子懸濁液の精子濃度を 1000 万/ml から 10 万/ml に希釈、(2) マイクロマニピュレーター 4 台にて、卵保持ピペット・精子注入ピペット・精子処理専用針・補助ピペットの 4 つを操作、(3) 精子処理専用針にて、精子頸部を圧挫し非動化、(4) 卵の穿刺に際し、ピエゾ・マニピュレーターを使用。以上の技術改良前（A 群、15 例）、改良後（B 群、18 例）の成績を比較した。【結果】周期あたりの受精卵数・分割胚数・良好分割胚数（Mean $\pm$ SE）は、A 群：1.9 $\pm$ 0.3・0.5 $\pm$ 0.2、B 群：4.8 $\pm$ 0.6・4.3 $\pm$ 0.5・2.8 $\pm$ 0.6 と、いずれも B 群において有意に増加した。周期あたりの総妊娠率・臨床妊娠率および継続妊娠率は、A 群：0%（0 例）・0%（0 例）、B 群：44%*（8 例）・39%*（7 例）・33%*（6 例）であった（*； $p < 0.05$ vs A 群、chi-square test）。【結論】ICSI の技術改良により、受精卵数・分割胚数・良好分割胚数・総妊娠率・臨床妊娠率および継続妊娠率が有意に増加した。

39

当科におけるICSIの臨床成績

富山県立中央病院 産婦人科 ○小嶋 康夫, 中島 正雄, 石川 博士
 飴谷 由佳, 大田 悟, 大口 昭英
 佐竹紳一郎, 舟本 寛, 中野 隆
 舘野 政也

当科では重症男性不妊症に対して1995年より卵細胞質内精子注入法 (ICSI) を開始した。多忙な臨床病院でICSIを行う際に、受精率、妊娠率を向上させるためのいくつかの工夫を行ったのでこれまでの臨床成績とあわせて報告する。

〔対象〕1995年2月より1996年4月までにICSIは54症例、69周期に行った。いずれも重度の男性不妊や通常のIVFでは受精しなかった症例を対象とした。

〔方法〕精子の調整は運動精子が50万/ml以上であればSwim up法を用い、それ以下の症例ではmodified migration method (D.Doziertsev et al.1994) を改良した方法で運動精子を回収した。採取した卵子は8%非働化血清添加HTFで4-8時間培養後ヒアルロナーゼ処理により裸化し、midpieceをマイクロピペットで接触してimmobilizedさせた運動精子を尾部より吸引し、卵細胞質吸引刺激を行った後に注入した。この際PVPなどの薬剤は用いていない。受精の確認は精子注入から12-14時間後に行い、受精卵が多く得られた場合は前核期に凍結保存とした。

〔結果〕54症例69周期よりMII卵506個が得られ、無傷率85.8% (434/506)、受精率82.3% (357/434)、前核期凍結保存56個、分割率93.6% (276/295)、胚移植率97.1% (67/69) で、臨床的妊娠率 (採卵周期あたり) は46.4% (32/69) であった。

〔結論〕ICSIを行う際は、PVPを用いなくても機械的刺激によって精子をimmobilizedさせることが十分可能であり、この方が簡便である。また運動精子が数万/ml以下の症例でもmigration methodによれば簡単に運動精子が回収できる。

40

当科における卵細胞質内精子注入法の成績の検討

山形大学医学部 産科婦人科 ○伊藤真理子, 西川 香苗, 高橋 俊文
 太田 信彦, 齋藤 隆和, 中原 健次
 齋藤 英和, 廣井 正彦

目的：体外受精・胚移植法は不妊症の治療法として種々な不妊原因に用いられているが、重症の男性因子の治療に関しては受精妊娠に到達するために、最近臨床応用されてきた卵細胞質内精子注入法 (ICSI) が不可欠である。今回、当科におけるICSIの成績について検討する。方法：10万以上の運動精子が回収されない症例や前回多数の卵子が採取されたが体外受精の通常の媒精法にて受精しない症例に対してICSIを施行した。排卵誘発はGn-RHアナログ、hMGを使用した。hCG投与36時間後に採卵し、採卵後4~6時間後にICSIを施行した。精子は2回遠心洗浄後swim-upを基本としたが、swim-upしない精子は遠心後の沈殿の中に精子を使用した。ICSI施行後、20時間後に受精を2前核の有無にて判定し、2前核を有していた卵はさらに24時間培養し、2から8細胞期の胚を子宮内に移植した。結果：63周期がICSIの治療目的で採卵手術が行われた。407個の卵が採取され、このうち第一極体を有する298個 (73%) の卵にICSIを施行した。このうち125個 (42%) が2前核を有する胚となり、49周期 (78%) に胚移植を施行した。このうち10周期に妊娠を認め、このうち5周期が妊娠を継続し、3周期が児心拍が妊娠途中で消失し、2周期が子宮外妊娠となった。また、形態良好胚を少なくとも1個移植できた23周期中7周期 (30%) に妊娠が成立し形態良好胚を含まない胚移植周期では26周期中3周期 (12%) に妊娠が成立した。また胚移植数では1個移植した11周期では妊娠を認めず、2個移植した18周期では3周期 (17%) に妊娠を認め3個移植した20周期では7周期 (35%) に妊娠を認めた。また精液の濃度では特に10万/ml以下の症例12周期中11周期に胚移植ができこのうち5周期 (46%) に妊娠が成立した。また10万/ml以上の症例51周期中38周期に胚移植ができこのうち5周期 (13%) に妊娠が成立した。結論：ICSIの治療周期では、良胚を移植した周期、多数胚を移植できた周期、原精液の濃度が低い症例に高い妊娠率を認めた。

41

当院における細胞質内精子注入法 (ICSI) の成績

宮崎レディースクリニック ○宮崎 和典

細胞質内精子注入法 (ICSI) の進歩により、不妊因子のうち男性因子に関する治療法が、ART の領域で最も大きく変わってきた。これは、精子の濃縮処理方法だけでなく、精子の採取部位、採取法、保存方法に様々なバリエーションをもたらすきっかけとなった。

当院も 1994 年より ICSI 法の臨床応用を開始しており、種々の疾患を対象に本法を行っているが、その成績につき報告する。

[対象・成績]

1994 年 11 月より 1 年 6 か月の間に当院で行った ICSI 施行症例は、高度乏精子症 231、原因不明受精障害 121、MESA 34、TESA 2、PESA 2、電気射精 8、膀胱洗浄 3、その他 15 周期、計 416 周期であった。そのうち胚移植を行った 225、114、32、2、5、2、2、15 周期、計 397 周期のうち、妊娠に至ったのは、それぞれ 80、19、11、1、1、1、0、3 周期、計 116 周期で、全体の対移植妊娠率は 29.2% であった。

[結論]

ICSI 法は様々な対象に良好な成績をもたらしたが、大きく広がった適応のうち、最も有効な方法を検討していく必要性が示唆された。

42

正常精液ながら体外受精不成功な症例に対する ICSI の有用性

高度医療技術研究所 ○金 相勇、林 明美、鈴木 香織
荒木 康久
中央クリニック 本山 光博

【目的】正常精液所見にもかかわらず体外受精で受精しなかった症例に対し、ICSI と反復 IVF を施行し受精不成功の機序を解明せんとした。【方法】正常精液とは CASA および Kruger's strict criteria による形態分析、アクロビーズテスト、抗精子抗体検査等で調べ、いずれも正常域にあるものとした。初回、体外受精で全く受精しなかった正常精液所見を有する患者 20 例を対象に再度採卵を行い、得られた卵を 2 群に分け、一方は通常の IVF 群、他方は ICSI 群として受精率、分割率および良好胚発現率を比較検討した。未受精卵は Hoechst N 33258 で核染色し、trypsin 処理にて透明帯を除去した後、核染色の分析を施行した。受精卵は透明帯に精子が付着しているか否かを観察し、併せて透明帯の厚さも測定した。【結果】IVF 群の採卵総数当りの受精率は 8.4% (13/457)、ICSI 群は 40.4% (70/173) であった。この ICSI 群の受精率は、私どもの施設の男性不妊患者を対象とした ICSI の受精率 (75%) より有意に低かった。受精卵から良好胚が得られる率は IVF 群で 84.6% (11/13)、ICSI 群で 75.7% (53/70) で有意差は認められなかった。IVF 群の未受精卵の核染色の結果をみると、85% は精子の侵入が認められず、残りは精子が侵入しているものの精子核は凝縮したままか、僅かな膨化に留まっていた。ICSI 群では卵、精子由来の核染色陽性所見が見られるも、精子核は凝縮したままであった。【結論】IVF 群の未受精卵では殆どの透明帯に精子は付着し、一部は透明帯深くまで侵入していることから、透明帯の段階か、融合障害が受精障害の 85% の原因であり、残りの 15% は配偶子の活性化の障害であることが判明した。ICSI 群でも正常精子がありながら未受精卵におわる場合は、精子および卵の活性が障害されていることが判明した。一度受精が成立すると、いずれの方法でも良好胚まで進むことがわかった。以上の結果、各種検査で正常精液と診断された中でも、透明帯通過・配偶子融合・配偶子活性化に障害のあるサブグループが存在することが判明した。

43 家兎排卵過程における IL-1 β , IL-1 receptor antagonist (IL-1ra), IL-8 の関与に関する検討

熊本大学医学部 産科婦人科 ○氏岡 威史, 松浦 講平, 田中 信幸

岡村 均

同 第1病理 松川 昭博

〔目的〕 従来より、排卵は卵巣内での炎症類似の変化に伴って起こる現象と考えられており、近年、排卵へのサイトカインの関与が示唆されている。しかし、排卵過程における卵巣中の IL-1 β , IL-1 receptor antagonist (IL-1ra), IL-8 の産生動態についてはこれまでほとんど報告がない。今回我々は、成熟家兎を用いた排卵刺激系を用い、排卵過程における卵巣中の IL-1 β , IL-1ra, IL-8 を定量しその経時的変化を調べた。

〔方法〕 ニュージーランド白色種 (♀, 2.5-3.5kg) に hCG 100 単位を静注し排卵刺激を行なった。hCG 投与後それぞれ 0, 2, 4, 6, 9, 12, 24 時間後に卵巣を摘出し (各群 N=6~8)、ホモジナイズ後超音波抽出し、抽出液中の IL-1 β , IL-1ra, IL-8 を、同種抗体を用いたサンドイッチ ELISA 法にて測定し、卵巣湿重量あたりの産生量を調べた。〔結果〕 IL-1 β , IL-1ra はいずれも hCG 投与2時間後から上昇の傾向を認め6時間後にピーク (それぞれ 0.67 ± 0.11 , 223.37 ± 2.31 pg/mg tissue) となり以後漸減する類似した傾向が認められたが、モル比においては、IL-1ra が IL-1 β に比して250~500倍高値を示した。また、IL-1 β は hCG 投与12時間後には測定感度以下となったが、IL-1ra は24時間後においても0時間 (28.57 ± 6.65 pg/mg tissue) に比べ有意に高値 (137.00 ± 16.23 pg/mg tissue, $p < 0.05$) であった。IL-8 は hCG 投与0, 2時間後には測定感度以下であったが、投与4時間後にピーク (9.81 ± 2.62 pg/mg tissue) となり、その後しだいに低下し24時間後には測定感度以下となった。〔結論〕 従来より報告されているように、hCG 投与による排卵刺激において、排卵に先行する IL-1 β の産生を確認した。しかし IL-1 β の特異的阻害因子である IL-1ra は、IL-1 β とほぼ同様の産生動態を示し、その産生量は IL-1 β に比較して著しく高値であることが示され、IL-1 は非常に抑制的な環境にあることが示された。一方、排卵過程における卵巣内 IL-8 の存在および経時的変化が初めて示され、排卵過程への IL-8 の関与が示唆された。

44 Indomethacin と Nordihydroguaiaretic Acid の排卵抑制に対する PGE₂ の作用

日本大学医学部 産婦人科 ○滕 嘉敏, 栃木 明人, 水谷 美貴

高橋 範子, 吉永 陽樹, 橋本 芳美

佐藤 和雄

川口市立医療センター 産婦人科 栃木 武一

〔目的〕 排卵機制における eicosanoids の役割については 種々検討されているが その作用については 不明な点が多い。そこで 今回我々は PG の排卵現象における働きを明らかにすることを目的として、cyclooxygenase (COX) に対しては indomethacin (INDO) を、lipoyxygenase (LIP) に対しては nordihydroguaiaretic acid (NDGA) を用いて、LH 刺激後の排卵現象の変化及びこれら作用に対する PGE₂ の働きについても検討した。〔方法〕 ICR 系成熟雌マウス (8-10 週) を用いて、PMSG (10 IU), hCG (5 IU) で排卵誘発施行、(以後 hCG 投与後の時間を +h と表す)、hCG 投与後の各時間に INDO (6.7-100 mg/kg) または NDGA (25-100 mg/kg) 投与し、更に PGE₂ (0.83-10 mg/kg) 投与し、+26 h に排卵の状況を確認した。また INDO (15-25 mg/kg +6 h) または NDGA (70-100 mg/kg +1.5 h) 投与後の排卵の推移と PGE₂ (3.3, 10 mg/kg +9 h) 投与での排卵の回復の状況を卵管内卵子の観察から検討した。〔結果〕 INDO (25 mg/kg) は +6 h 及び NDGA (70 mg/kg) は +1.5 h 投与で排卵抑制効果が最も強く、それぞれ対照の 26.2%, 26.0% まで低下し、これらの投与時間では両者共に濃度依存的に抑制した。INDO (15 mg/kg, +6 h), NDGA (100 mg/kg, +1.5 h) 投与後、+24 h まで経時的な排卵の観察では、それぞれ排卵の抑制が認められたが、PGE₂ (3.3 mg/kg: INDO 例, 10 mg/kg: NDGA 例, +9 h) 投与によって、排卵の回復は、INDO 例では投与直後に認められ 78.4% となり、NDGA 例では +21 h 以後で回復し、87.9% となった。INDO (7.5 mg/kg +6 h) と NDGA (25 mg/kg +1.5 h) の同一マウスへの投与では対照の 26.7% にまで排卵が減少し、相乗効果が認められ、これも、PGE₂ による回復が認められた。〔考察〕 INDO 及び NDGA ともに排卵を抑制するが、効果的な投与時間には違いが認められ、また PGE₂ による排卵回復状況も異なることから、COX 系と LIP 系では排卵に対して作用機序が異なる推察されたが、回復状況より PG が深く排卵に関与していることが示唆された。

45

未成熟マウスにおける卵胞閉鎖機構

東條ウィメンズクリニック ○石田 恵理, 東條龍太郎

日本大学生物資源科学部 応用生物科学科 佐藤 嘉兵

目的：出生から性成熟に至る過程では多くの卵胞が閉鎖されることが知られているが、この機構については十分な情報が得られていない。性成熟に達したラットでは、性周期における二次卵胞や胞状卵胞の閉鎖は顆粒膜細胞のアポトーシスに起因することが報告されている。しかしながら、未成熟個体の卵巣内には成熟したラットと同じように二次卵胞や胞状卵胞が多数存在せず顆粒膜細胞も少なく、このような状態から成熟個体と同じような機構で卵胞閉鎖が誘起されるとは考えにくい。本研究では未成熟卵巣内における卵胞閉鎖についての機構を解明する目的で細胞生物学的解析を行った。方法：1) 断片化DNAの検出はパラフィン切片標本にDigoxigenine-dUTPを用いたTUNEL(terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick-end labeling法)を応用し 2) さらに、apoptotic bodyの形成、細胞表層からの微絨毛の消失について走査型電子顕微鏡(SEM)を用いて観察した。3) またアポトーシスの生化学的判定法として用いられるヌクレオソムの断片化について卵巣から抽出したDNAの電気泳動によって解析した。結果：未成熟マウス卵巣で二次卵胞までに至る多数の卵胞が存在し、これら卵胞の顆粒膜細胞層は極めて薄く、TUNEL染色で陽性反応を示した。更にSEMの観察により、卵子自体がアポトーシス小体を形成しているものが多数観察された。DNAの電気泳動結果からもアポトーシスの発現が確認された。

46

加齢マウスにおける当帰芍薬散の卵子成熟効果について

埼玉中央病院 産婦人科 ○稲垣 昇, 北井 啓勝

慶應義塾大学医学部 産婦人科 鈴木 秋悦, 吉村 泰典

【目的】加齢により卵巣もagingをきたし、体外受精の場合、過排卵処理を行っても成熟卵子の個数は少なく、また受精率・妊娠率も低いことが知られている。以前より当帰芍薬散は排卵障害に対して臨床的に効果があることが知られているが、卵子の成熟に関しては本当に効果があるのかははっきりしていない。今回我々は加齢マウスに当帰芍薬散を投与し体外受精や化学的活性化を行うことにより実際に卵の成熟に効果があるか検討した。【方法】10-12週・12-15週・15-19週に20 mg/bodyの当帰芍薬散を連日投与したDDY雌マウスを過排卵処理し、排卵卵子数・第1極体形成率を算定し、その後体外受精を施行し、前核形成率・2細胞分割率・4細胞分割率を検討した。またCa ionophore (A23187)による化学的活性化法を用い前核形成率を算定した。【結果】いずれの週数のものでも過排卵周期まで当帰芍薬散を連日投与したものは非投与群と比較し1匹あたりの排卵卵子数・第一極体形成率・受精率において有意差を認めるかもしくは高値を示した。しかし2細胞分割率・4細胞分割率に関しては有為な差を認めなかった。Ca ionophore活性化法による前核形成率においても当帰芍薬散投与群の方が有為に高値を示した。15-19週において過排卵直前に当帰芍薬散投与を中止した群や過排卵時のみ当帰芍薬散を投与した群は排卵卵子数・第一極体形成率・受精率に有意差を認めなかった。【結論】当帰芍薬散には加齢マウスの卵子成熟、特に卵細胞質内成熟に対し効果があることが確認された。また、過排卵前投与と過排卵中の投与との両投与によってはじめて効果をもたらしていることから当帰芍薬散の卵子成熟効果は一元的には説明し得ないと考えられた。

47 マウス卵成熟過程における ryanodine 感受性 Ca^{2+} プールの変化

帝京大学医学部 産科婦人科 ○綾部 琢哉, 森 宏之

【目的】 マウス卵成熟過程における ryanodine 感受性 Ca^{2+} プールの変化について検討する。

【方法】 CF-1 マウスから GV (germinal vesicle) を有する卵 (以下 oocyte) と、metaphase-II 期の卵 (以下 egg) とを採取し、それぞれ ryanodine あるいは cyclic ADP ribose (cADPR) を microinjection した。Microinjection による Ca^{2+} 放出の結果として誘起される透明帯蛋白 ZP2 の転換率を、卵 1 個ずつにつき western blot 法により検出した。また抗 ryanodine 受容体抗体を用いた免疫組織化学法により、oocyte を egg まで培養した時の ryanodine 受容体の空間的変化を観察した。

【結果】 ryanodine による ZP2 の転換率は oocyte $30.7 \pm 3.3\%$ (buffer $23.1 \pm 3.7\%$, mean $\pm$ SE) に対し、egg $58.3 \pm 13.8\%$ (buffer $18.9 \pm 4.3\%$) と有意に ($P < 0.0001$) 上昇した。cADPR による ZP2 の転換率も oocyte $33.8 \pm 4.3\%$ に比べ egg $57.1 \pm 4.7\%$ と有意に ($P < 0.0001$) 上昇した。Oocyte では ryanodine 受容体は細胞質全体に分散していたが、成熟に伴い卵表層部分に集積した。

【考察】 卵成熟に伴い ryanodine 感受性 Ca^{2+} プールが空間的に移動し、この移動が ryanodine や cADPR に対する卵の反応性の違いの一因となっていることが推察された。

48 Fluo-3 蛍光法によるヒト受精卵の細胞内 Ca^{2+} イオン測定

愛媛大学医学部 産科婦人科 ○堀 玲子, 武田 康成, 谷口 文章
福井 敬介, 矢野 樹理

【目的】 エンドセリン (ET) は強力な血管収縮作用を持つペプチドであるが、最近妊孕現象への関与が示唆されている。我々はいままで ET がヒト培養トロホプラストの細胞内 Ca^{2+} イオン濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) を上昇させることを報告してきたが、今回各種発育段階のヒト受精卵を用いて ET による $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の変化を測定した。また、エストロゲン (E)、プロゲステロン (P) による $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の変化も測定した。【方法】 1) 体外受精・胚移植時に生じる余剰卵を患者の同意のもとに体外培養して得られた各発育段階の卵 (未受精卵、2、4、8細胞期胚、桑実胚、胞胚、ハッチング胚) の培養液中に、ET-1 および ET-3 を 10^{-7} M の濃度で添加し、Ca 蛍光指示薬 Fluo-3 を用いたレーザーサイトメリー法にて $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の変化を測定した。2) 4細胞期胚に E および P を 10^{-5} M の濃度で添加し、同様の方法にて $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の変化を測定した。【成績】 1) 未受精からハッチング胚までのすべての発育段階にて、ET-1 および ET-3 刺激による $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の上昇は観察されなかった。2) E 刺激により 4細胞期胚の $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の上昇を認めたが、P 刺激には反応しなかった。【結論】 1) ヒト受精卵における ET レセプターの発現は、胞胚よりトロホプラストが分化してから後に生じると考えられた。2) ヒト受精卵の初期発生にはエストロゲンが必要である可能性が示唆された。

49 マウス初期胚におけるNa⁺/H⁺ exchangerの遺伝子発現の検討

東京大学医学部 産科婦人科 ○末永 昭彦, 百枝 幹雄, 堤 治
武谷 雄二

同農学部 応用科学生命研究科 館 鄰

【目的】Na⁺/H⁺ exchanger (以下NHEと略す)は、細胞の体積増加、細胞内pHの調節に関与するといわれている。我々は、マウスの着床過程を培養胚盤胞でのTrophoblast spreadingに着目してきた。その阻害剤により、著しい細胞体積増加を伴う trophoblast spreading に対する抑制が報告されている。また、従来、胚盤胞の blastocoele の形成になんらかのイオン交換体が関与しているのではないかと考えられている。そこで、初期胚におけるNHE type1 (以下NHE 1と略す)の遺伝子発現を検討した。

【方法】マウス初期胚におけるNHE 1の遺伝子発現をRT-PCR法により解析した。初期胚は、ICR系マウスを用い、過排卵処理後、未受精卵を、mating後、2 cell, 8 cell, 桑実胚 (compaction 前後) 胚盤胞を回収した。それぞれの胚からRNAを抽出し、Reverse Transcription (RT)によりcDNAに変換後、PCRを行った。Internal standardとして、rat globin mRNAを用いてRT-PCRを行い、発現確認は電気泳動後の band を Image analyzerで解析し定量を行った。

【成績】マウス初期胚においてNHE 1の遺伝子発現が確認された。NHE 1 / rat globin mRNA 比での比較において、未受精卵、2 cell、compaction 後の桑実胚での発現が高く認められた。

【結論】マウス初期胚におけるNHE 1の遺伝子発現を確認した。特に、未受精卵、2 cell、compaction 後の桑実胚の発現が高く認められた。8 cell での発現の低下は、maternal gene expression が消失したことによると思われる。compaction 後の桑実胚では、自己の遺伝子発現によると思われる発現が比較的高く認められ、blastocoele 形成にNHE 1 が関与していることが示唆された。

50 ストレス負荷がマウス過排卵に及ぼす影響 —とくに発生速度に及ぼす影響—

東京農業大学短期大学部 生物生産技術学科 ○加田日出美

【目的】ストレスは一般に生殖機能を阻害するとされている。演者は第39回の本学会において、ストレス負荷マウスを過排卵して得られた胚の妊娠第4日目における発生遅延を報告した。今回は発生の遅延がどのステージで起こるのかを明らかにする目的で、ストレス負荷マウスから得られた妊娠2日目の胚を体外培養し、その発生速度を経時的に観察した結果、若干の知見を得たので報告する。

【方法】試験には正常4日性周期を示す、8~12週齢のCD-1系未経産雌マウスを用いた。過排卵誘起は供試マウスが発情期を示した日をDay -3とし、Day -2の16:30にPMSCを、その48時間後のDay 0にhCGを5IUずつ投与して行った。対照区は過排卵処理のみとし、試験区は過排卵処理の各時期に強制遊泳ストレスを負荷する日と回数によって7区を設定した。強制遊泳は9:00~10:30の90分間とし、37℃、5頭の条件で行った。hCG投与後は成熟雄と同居させ、翌日に交尾の確認を行ってDay 1とした。Day 2に卵管灌流によって2~4細胞期胚を回収し、排卵数を観察した後、正常胚を脱出胚盤胞に至るまで体外培養して発生状況を経時的に観察した。また、副腎、生殖器重量の体重比も併せて検討した。

【結果】排卵数はすべての試験区で対照区を下回り、特にhCG投与後にストレスを負荷したもので低下する結果となった。また、未受精卵および変性卵はPMSCとhCGの間にストレスを負荷したもので多くなる傾向が認められた。Day 5における発生状況の比較では、対照区のほとんどの胚が脱出胚盤胞に至ったのに比べ、試験区のすべてに発生遅延が認められ、2段階以上遅延している区も認められた。

【考察】以上の結果からストレスは排卵数を低下させ、未受精卵・変性卵を増加させることが明らかとなった。また発生速度にも大きな影響をおよぼし、ストレスによる発生遅延が着床率の低下をもたらすことが示唆された。

51 ミトコンドリアを中心とした発生停止マウスIVF胚の超微形態学的特徴

滋賀医科大学 産科婦人科 ○後藤 栄, 石 紅, 林 嘉彦
石川 弘伸, 高倉 賢二, 野田 洋一

マウス初期胚を *in vitro* で培養した場合主として2細胞期に胚発生が停止することが知られている。我々は本機序解明のために、これまで共焦点レーザー顕微鏡を用いてこれらのIVF胚と *vivo* 胚のミトコンドリア(MT)挙動の相違を検討してきたが、今回は、さらに透過電顕を用いた超微形態学的特徴について解析した。

【方法】4週齢ICR系雌マウスをPMSG、hCGによる過排卵処理後、自然交配させ、hCG投与48時間後に卵管より *vivo* 胚を回収した。IVF胚は、過排卵処理後、卵管膨大部より回収した未受精卵を媒精し37℃、5%CO₂ in air で培養し、hCG投与66時間後に実体顕微鏡で正常形態を示す2細胞期胚を回収した。回収した胚を3%グルタルアルデヒド、0.5%ホルムアルデヒドにて20℃20分、さらに0.5%ナオカルボヒドランジドにて20℃20分固定した。10%ゼラチン包埋の後50μm切片を作製し、1%オスミウム溶液で4℃1時間、0.5%ウラニールアセテートで4℃15分間染色した。脱水後、エポキシ包埋して超薄切片を作製し、電子染色を行い透過電顕にて観察を行った。【結果】*vivo* 胚、IVF胚ともに核膜崩壊像を認めず、核内に数個の核小体が存在し、クロマチンは核内に均一に分散していた。細胞内小器官の中でもMTは著明な形態学的差異を認めた。*vivo* 胚では長径約0.4μmの円形～卵円形であり、半数に空胞が認められ、数本のクリスタを有するものも多く観察された。瓢箪型のMTが散見され、分裂像の存在が示唆された。また、数個～18個で集合体を形成しながら細胞質内に散在していた。これに対し発生停止IVF胚のMTの多くは空胞形成を認めず、クリスタの変性像が多い傾向にあった。MTの分裂像は観察されなかった。集合体は平均27個のMTで形成され、細胞膜近傍に集まる傾向が認められた。【結語】発生停止している2細胞期IVF胚では、細胞周期のM期前期に特徴的なクロマチン凝集や前中期にみられる核膜崩壊を示している胚は観察されず、M期に至る前に発生停止を来していることが示唆された。またMTの変性像が著明で、MTに対する傷害の存在が示唆された。

52

TGF- α のマウス胚発育促進作用

鳥取大学医学部 産科婦人科 ○大野原良昌, 原田 省, 津戸 寿幸
光成 匡博, 谷口 文紀, 吉岡 宏記
岩部 富男, 谷川 正浩, 寺川 直樹

【目的】初期胚におけるTGF- α とEGF受容体の遺伝子発現を検索し、TGF- α のオートクリン機構を介した胚発育に対する作用を明らかにすることを研究目的とした。

【方法】内細胞塊の性質を持つテラトカルチノーマF9細胞とB6C3F1マウスの初期胚盤胞を研究対象とした。胚におけるTGF- α とEGF受容体の遺伝子発現はRT-PCR法にて観察した。TGF- α の胚発育に対する作用は、TGF- α (0.1-100 ng/ml)あるいは抗TGF- α 抗体(0.2μg/ml)を添加し、F9細胞数および胚盤胞腔形成能を検討した。胚盤胞腔形成能は、TGF- α 添加前と添加6時間後の胞腔体積増加率として表した。TGF- α 無添加を対照とした。TGF- α のオートクリン機構の解析には、TGF- α のcDNA塩基配列より翻訳開始部位を含むように設計したアンチセンスオリゴヌクレオチド(0.1-10μM)を胚に導入し評価した。

【成績】F9細胞と胚盤胞において、TGF- α およびEGF受容体mRNAの発現を認めた。TGF- α の添加により培養48時間後のF9細胞数は有意に増加した。TGF- α の添加は胚盤胞腔形成能を有意に促進し(222±15%, 対照182±16%), 抗TGF- α 抗体の単独添加は胚盤胞腔形成能を有意に抑制した(133±15%)。今回作製したTGF- α アンチセンスオリゴの有用性を知るためにF9細胞への導入を試みた結果、10μMのアンチセンスオリゴ添加でF9細胞の増殖は抑制された。一方、センスオリゴでは細胞増殖の抑制はみられなかった。初期胚盤胞においても、10μM濃度のアンチセンスオリゴ添加により胚盤胞腔形成能は有意に抑制された(111±15%)が、センスオリゴでは抑制は認められなかった。

【結論】TGF- α とEGF受容体遺伝子発現が観察されたマウス胚盤胞において、TGF- α アンチセンスオリゴは胚盤胞腔形成を抑制したことから、TGF- α はオートクリン機構を介して胚発育を促進することが示された。

53 マウス初期胚における oxytocin receptor の局在と oxytocin による胚発育促進効果についての検討

防衛医科大学校 産婦人科 ○牧村 紀子, 古谷 健一, 村上 充剛
徳岡 晋, 大山さおり, 永田 一郎

「目的」われわれは oxytocin (OT) にマウス初期胚発育促進作用のあることを発表してきた。そこで今回、マウス初期胚に oxytocin receptor (OT-R) が存在するかどうか、また OT が胚発育促進効果につながる protein kinase C (PKC) の活性化に関与しているかどうかを検討した。「方法」過排卵処理した ICR 系雌マウスを HCG 投与後交配させ、17 時間後に開腹し、受精卵を回収した。OT receptor の局在は受精卵を洗浄後固定し、OT-R モノクローナル抗体を用いて免疫染色を行い検索した。また PKC の活性化については、細胞質内の PKC が OT などの刺激により、りん酸化がおきて活性化され、形質膜に移行する現象 (translocation) をとらえることで検討した。卵子を 1~2 時間前培養した後、無添加群を対照とし、OT、TPA および PKC 活性化剤 (SC9) を添加し、15~30 分間培養した。培養後卵子を固定し、PKC- α (Ca²⁺、TPA 依存性) ポリクローナル抗体を用いて、ABC 法、DAB-Ni で免疫染色を行った。染色後の試料は共焦点レーザー顕微鏡 (波長 488) により OT-R および PKC の局在を観察測定した。「結果」初期胚の表面に OT-R の局在が認められた。無添加群において細胞質内に弱い PKC- α の局在が認められた。OT 添加群および SC9 添加群では 30 分間で translocation がみられ、TPA 添加群では 15 分で強く認められた。前核内の PKC の局在は認められなかった。「結論」(1) 初期胚表面に OT-R の局在が認められ、OT が胚に作用することが示唆された。(2) OT の胚発育促進効果の機序として、OT の PKC 活性化が指摘された。

54 活性化腹腔マクロファージ共培養による胚発育促進におけるサイトカインの意義

熊本大学医学部 産科婦人科 ○小野田 親, 松浦 講平, 本田 律生
鄭 俊明, 岡村 均

【目的】共培養が初期胚発育促進に有効であることは知られているが、その機序についてはまだ不明な点が多い。我々はマウス腹腔マクロファージ (M ϕ) 共培養において胚発育促進を認めること、さらに腹腔 M ϕ の活性化によってマウス胚発育がさらに亢進することも報告してきた。今回、共培養上清中のサイトカイン濃度を測定しその機序を検討した。

【方法】ICR 系マウスを用いて以下の実験を行った。1) 雌の腹腔に生食あるいは rhM-CSF (1.0×10^6 U) を 5 日間連続投与し、腹腔 M ϕ を回収して 1.0×10^6 /ml に調整して付着培養させ、同系雌より回収した前核期胚と共培養した。2) 雌腹腔に生食を 5 日間投与し腹腔 M ϕ を回収して 1) と同様に回収した前核期胚を共培養し、これに rhM-CSF (2.0×10^4 U) を 5 日間添加した。3) 1) と同様に腹腔 M ϕ を回収して前核期胚と接触性、非接触性の共培養を行った。これらは 37°C 5% CO₂ in air で培養し各群間の胚盤胞率を検討した。4) 1) の培養上清中のサイトカイン (IL-1 β , IL-6, GM-CSF, IFN- γ) を 5 日間、ELISA 法にて測定した。

【結果】1) 胚盤胞率は共培養群の中で rhM-CSF を腹腔内投与したものが 40.0% と最も高かった。2) 胚盤胞率は rhM-CSF の添加でも 21.1% と上昇したが、腹腔 M ϕ 存在下ではさらに 37.4% と上昇した。3) 前核期胚と腹腔 M ϕ の接触の有無によって胚盤胞率に差はみられず、腹腔 M ϕ の非接触性の共培養でも rhM-CSF を投与すると胚盤胞率は 37.1% と有意に上昇した。4) rhM-CSF を腹腔内投与した腹腔 M ϕ 培養上清中のサイトカイン濃度は IL-1 β 241.5 pg/ml, IL-6 24.4 ng/ml, GM-CSF 113.1 pg/ml, IFN- γ 53.0 pg/ml であった。

【結論】腹腔 M ϕ との共培養による胚発育の促進効果は、活性化した M ϕ の存在によってさらに上昇しその培養上清でも認められたことから、その作用機序としてサイトカインを含む液性因子の関与も示唆された。

55 合成ヒト精子抗原ペプチドに対する抗体のヒト受精系およびマウス胚に対する影響

徳島大学医学部 産科婦人科 ○滝川 稚也, 國見幸太郎, 山本 哲史
名護 加容, 平野 正志, 森 英俊
前川 正彦, 鎌田 正晴, 青野 敏博

【目的】YAL-198(YAL)はヒト、ラット及びマウス精子を凝集させるモノクローナル抗体YWK-IIに対応する抗原の細胞外領域に相当する合成ペプチドで、雌ラットを能動免疫する事により不妊症になることが知られているが、そのメカニズムについては不明である。今回我々は、抗YAL抗体（家兎ポリクローナル及びマウスモノクローナル抗体）を作製し、ヒト受精系及びマウスの受精卵に対する影響について検討した。【方法】1) ヒト受精系に対する影響を透明帯除去ハムスターテストにて検討した。2) マウス精子に対する影響を精子凝集試験で検討した。3) マウス胚発育に対する影響を検討した。すなわち6週令の雌B6C3F1マウスに、PMS10IUにて過排卵を誘起し、hCG5IU投与後15～16時間後に、卵管膨大部より卵を採取した。流動パラフィン下のHTF培養液（400 μ l）のドーム内で前培養終了後の精子を媒精させた。媒精6時間後に第2極体の認められた受精卵を、抗YAL抗体及び対象とした正常家兎のIgG分画300mg/mlを含むHTFスポットに移し換え、24時間及び48時間後の胚の形態を顕微鏡下に観察した。【成績】1) 両抗体ともヒト精子のハムスターテストには影響を与えなかった。2) 両抗体ともマウスの精子を凝集した。3) 対照群においては、4細胞まで分割した胚が76%（57/75）、その中で8細胞まで分割した胚が88%（50/57）さらにmorula或いは、blastocystまで分割した胚が、96%（48/50）認められた。一方、抗YAL抗体を添加する事により、モノクローナル抗体群でそれぞれ67%（76/114）、87%（66/76）、85%（56/66）、ポリクローナル抗体群でそれぞれ、43%（43/101）、81%（35/43）、89%（31/35）となり特に2細胞から4細胞への分割が有意に（ $p<0.0001$ ）阻害された。【結論】YALに対するモノクローナル抗体、及びポリクローナル抗体はヒトの受精系には影響しなかった。しかし、マウス精子を凝集し、2細胞期から4細胞期への胚の発育を有意に阻害した。すなわちYAL-198の能動免疫による避妊効果は、胚発育の障害によると考えられる。

56 マウス初期胚の発育および着床に対するアクチビンの作用についての検討

東京大学医学部 産科婦人科 ○島内 昌仁, 堤 治, 藤本 晃久
森田 豊, 定月みゆき, 上地 博人
塩津 英美, 百枝 幹雄, 矢野 哲
武谷 雄二

【目的】マウス初期胚の発育および着床に対するactivinの作用を検討した。

【方法】8週齡のICR系雌マウスにpregnant mares serum gonadotropin 5単位を腹腔内投与し、48時間後human chorionic gonadotropin(hCG)5単位を同様に投与後、同系雄と交配した。hCG投与44時間後卵管より2細胞期胚を採取し、胚はmodifiedBiggers-Whitenn-Whittingham液にactivinをそれぞれ0ng/ml（無添加群）、1ng/ml, 10ng/ml, 100ng/ml添加した群と、activin10ng/mlにactivinのbinding proteinであるfollistatinを10ng/mlおよび20ng/ml添加した群の全6群に分け、37℃, 5%CO₂, 95%airの条件下で培養し、hCG投与後92時間後の胞胚形成率を検討した。次に胞胚を偽妊娠処置した雌マウスの子宮に移植し、10日後子宮への胚の着床率を検討した。【成績】胞胚形成率は無添加群は36%（n=162）で、activin 1, 10, 100ng/ml添加群ではそれぞれ53%（n=175）、56%（n=178）、60%（n=168）とactivin濃度と用量反応的に胞胚形成率は高まる傾向を認めた。activin10ng/ml, および100ng/ml添加群は無添加群との間に有意差を認めた（ $p<0.05$ ）。activin10ng/mlにfollistatin10ng/mlおよび20ng/ml添加群は43%（n=162）、と37%（n=198）で、follistatin20ng/ml添加群はactivin10ng/ml単独添加群との間に有意差を認めた（ $p<0.05$ ）。また着床率はactivin無添加群では31%（n=77）で、activin 1, 10, 100ng/ml添加群では37%（n=70）、43%（n=70）、46%（n=98）と胞胚形成率同様activin濃度で用量反応的に着床率も高まる傾向を認めた。activin10ng/mlにfollistatinを10ng/mlおよび20ng/mlの添加した群はそれぞれ26%（n=35）、25%（n=28）と着床率は低下する傾向を示した。【結論】activinはマウス初期胚の胚発育および着床の促進因子であることが示唆された。

57

不妊症例における子宮内膜ポリープの検討

聖マリアンナ医科大学 産婦人科 ○代田 琢彦, 藤脇伸一郎, 押田 守弘
 斉藤寿一郎, 渡辺潤一郎, 栗林 靖
 近藤 俊彦, 石塚 文平, 雨宮 章
 同 東横病院 産婦人科 堀越 裕史, 佐賀 正彦

【はじめに】子宮内膜ポリープは、過多月経・不正性器出血や不妊症の原因として挙げられるが、その病因論的関与は詳細には知られていない。一方、sonohysterography(SHG)は子宮内腔に液体を貯留し、これをsonic windowとして子宮内腔を経腔超音波にて観察する方法で、子宮内膜ポリープの診断を簡便かつ正確に行える。今回我々は、不妊症患者にSHGを用いて不妊症と子宮内膜ポリープの関連について検討を行った。

【対象】1994年4月から1996年5月までに当院外来を受診し、子宮内膜病変を疑いSHGを施行した290例を対象とした。このうち不妊症患者は109例であった。

【使用機器】超音波装置は、ジーイー横河メディカルシステム、LOGIC 500に6.5MHz経腔プローブ、カテーテルはFoley、8.0Fr.小児用バルーン付きカテーテルを使用した。

【結果】全施行例のうち、子宮内膜ポリープは117例に認められた。うち不妊症例は54.7%(64/117)を占めた。不妊症例で、経腔超音波により内膜病変を疑いSHG施行した109例のうち、子宮内膜ポリープを認めた症例は58.7%(64/109)であり、非不妊症例の30.6%(53/173)より有意($p<0.01$)に高頻度であった。その中で不妊症例の妊娠率は20.3%(13/64)であり、治療(子宮内容清掃術・Transcervical resection)後妊娠率は24.3%(9/37)、未治療例では14.8%(4/27)と有意差を認めなかった。

【結語】今回の検討では、子宮内膜ポリープの治療と妊娠成立には直接の関係を認めることができなかった。しかし、不妊症患者では高頻度に子宮内膜ポリープが認められることより、子宮内膜ポリープの成因と不妊症の間には、何らかの関係が存在する可能性が示唆された。

58 経腔超音波断層法により観察される子宮内膜蠕動様運動の背景因子の解析

藤田保健衛生大学医学部 産婦人科 ○黒木 遵, 廣田 穰, 塚田 和彦
 大原 聡, 佐藤 匡昭, 奥村 貴子
 青木 豊和, 服部 公博, 河上 征治

【目的】経腔超音波断層法により観察される子宮内膜蠕動様運動(peristaltic movements of the endometrium:PME)を経腔超音波上の内膜形態変化と内膜体積変動、ホルモン分泌動態との関連において解析したので報告する。【方法】対象は、当大学不妊外来を受診し超音波上で排卵を確認した、自然周期:47例-58周期、clomiphene周期:40例-51周期、hMG-hCG周期:27例-43周期の計114例152周期とした。経腔走査は、ソノビスタ-EX(セクタ方式、周波数6.0MHz)を用い、同一検者、同一条件のもとに行った。PMEの評価は、規則的な蠕動様運動が30秒間に1回、2回、3回認められたもの各々1+, 2+, 3+とし、不規則な運動のみ観察されたものを±、蠕動運動の全く認められなかったものを-とした。またPMEの観察時に子宮内膜形態を5型(月経周期にともなう変化としてtype 1~5)に分類、さらに修正子宮内膜体積を算出するとともに血中E2とP4の同時測定も行った。【結果】PMEの発現は、卵胞期中期から卵胞期後期に向かい漸増し、-3~-1 day(超音波上の排卵日=day 0)に高頻度に観察されたが、排卵後数日でPMEは急速に沈静化し、+3 day以降の黄体期における運動例は皆無であった。また、-3~-1 dayにおいてPMEの背景因子を検討した結果、PMEの活発な症例では内膜形態分類type 3の発現頻度の増加と修正子宮内膜体積の高値が特徴的であったが、PMEの活動性と血中E2とP4値、P4/E2比との間には一定の関係を認めなかった。しかし、黄体期におけるPMEの活動性とP4分泌とは密接な関連があり、血中P4値が10ng/mlを超過する頃よりPMEは急速に沈静化した。【結論】卵胞期後期におけるPMEの活動性は、血中E2やP4値の多寡により規定されるものでないことが示唆された。しかし、黄体期におけるPMEの急速な沈静化にはP4分泌が重要な役割を果たしており、P4の子宮筋に対する作用がその主要因であろうと考えられた。

59

子宮内膜波状運動と妊孕性の関係

鹿児島大学医学部 産婦人科 ○沖 利通, 中村佐知子, 伊集院博文
丸田 邦徳, 大西 英資, 桑波田理樹
山元 慎一, 堂地 勉, 中江 光博
永田 行博

【目的】子宮内膜波状運動の存在は知られているが、その生理的意義は明らかではない。今回、我々は子宮内膜の波状運動と妊孕性の関係について検討したので報告する。【方法】対象は当科外来の不妊患者10症例20周期（妊娠例3例、非妊娠例7例）である。卵胞期中期・排卵前期・尿中LHピーク時・排卵後1日目・排卵後7日目に以下の項目について観察した。子宮内膜運動は周期（T）・振幅（w）・波自体の周期（t）を経腔超音波断層Mモード法で測定し、同時に子宮内膜厚（em）・子宮内膜像・卵胞の計測も行い、妊娠周期と非妊娠周期の相違点を検討した。【成績】①子宮内膜運動の特徴：卵胞期中期（ $T=25.5 \pm 5.9$ sec, $w=0.7 \pm 0.3$ mm, $t=4.5 \pm 1.8$ sec）から排卵前期（ $T=16.4 \pm 8.9$ sec, $w=1.2 \pm 1.4$ mm, $t=2.4 \pm 1.1$ sec）・尿中LHピーク時（ $T=11.7 \pm 5.7$ sec, $w=1.7 \pm 1.9$ mm, $t=2.2 \pm 1.9$ sec）・排卵後1日目（ $T=15.5 \pm 8.1$ sec）・排卵後7日目（ $T=37.1 \pm 16.7$ sec）と、LHピーク前は子宮内膜は子宮長軸に対し垂直垂直方向の波状運動を示し周期・頻度は持続的に上昇した。LHピーク前後で子宮長軸に平行な振動に変化し、ピーク以降は波の周期も減少し排卵後7日目にはほぼ消失する。②妊娠周期と非妊娠周期の比較：排卵後1日目において妊娠周期（ $T=24.3 \pm 9.2$ sec, 垂直運動0%[0/3]、平行運動100%[3/3]、 $em=11.2 \pm 1.3$ mm）、非妊娠周期（ $T=10.0 \pm 5.1$ sec, 垂直運動58.8%[10/17]、平行運動41.2%[7/17]、 $em=10.7 \pm 1.1$ mm）と、子宮内膜厚は非妊娠周期と同程度ながら妊娠周期では垂直方向の内膜運動は認められなかった。【結論】排卵直後の子宮内膜の垂直運動は、その周期の妊孕性の低さを反映するマーカーとして重要である可能性が示唆された。

60

排卵誘発法による子宮内膜厚の検討

熊本大学医学部 産科婦人科 ○西村 宏祐, 氏岡 威史, 小野田 親
永田 康志, 本田 律生, 田中 信幸
松浦 講平, 岡村 均

不妊外来での卵胞モニタリング施行時に、各排卵誘発法毎の子宮内膜計測を行い、その有用性を検討した。＜対象及び方法＞ 過去3年間に当科不妊外来を受診した不妊婦人を対象とし、子宮内膜の歪みのある症例は除外した。性周期の6日目以後から排卵期（hCG投与）までの各周期（自然周期53, クロミッド周期97, クロミッド+hMG周期50, hMG周期53, GnRHa+hMG周期73）を経腔超音波断層法により、子宮内膜の厚さ, 10mm/15mm以上の卵胞数, 首席卵胞の平均径を計測し、同時に血中E2値も測定した。さらに、hCG投与後に妊娠が確認された症例（自然周期9, クロミッド周期22, クロミッド+hMG周期5, その他の排卵誘発周期10）を対象に、各周期毎のhCG投与時の子宮内膜厚をretrospectiveに検討した。

＜結果＞ 自然周期において、E2値は子宮内膜厚と首席卵胞の平均径に相関関係を認めた。排卵誘発周期では、E2値と10mm/15mm以上の卵胞数に相関関係を認めたが、E2値と子宮内膜厚および首席卵胞の平均径間には相関関係は認めなかった。妊娠成立症例のhCG投与時の平均子宮内膜厚は、自然周期では 9.8 ± 2.7 mmであり、クロミッド周期では 9.8 ± 2.2 mmで、各群間に有意の差は認めなかった。排卵直前の子宮内膜の厚さとして8mmが子宮内膜厚として必要条件であると設定し、E2値が250 pg/ml以上での症例を検討すると、子宮内膜厚が8mm以下の頻度は、自然周期14%、クロミッドおよびクロミッド+hMG周期では約50%、hMG周期25%、GnRHa+hMG周期17%であった。＜結論＞ ①自然周期では卵胞径と子宮内膜厚の測定によってE2値をはじめとする生物学的環境がある程度予測される。②クロミッド周期においては、E2値は卵胞数と相関するが、子宮内膜厚と相関しなかった。

61 原因不明不妊症における子宮・卵巣血流の良否と妊孕性評価

新潟大学医学部 産婦人科 ○藤間 博幸, 鈴木 美奈, 本多 晃
八幡 哲郎, 加藤 龍太, 山本 泰明
田村 正毅, 倉林 工, 長谷川 功
高桑 好一, 田中 憲一

【目的】経腔カラードプラ法は、子宮・卵巣血流を非侵襲的に測定する方法として、生殖医学の領域での応用が期待されている。本法で測定された血流の良否が妊孕性の評価に応用可能か否かを検討した。

【方法】明らかな卵管因子・男性因子を有さない不妊症症例 36 例(平均年齢 30.5 才、平均不妊期間 3.4 年)の AIH 施行 61 周期を対象とした。AIH は clomiphene-HCG 周期で洗浄精子法により行った。HCG 投与時およびその 48 時間後に経腔カラードプラ法を施行し、子宮動脈・子宮内膜血流・卵胞血流それぞれの pulsatility index (PI) を計測、同時に子宮内膜厚も測定した。

【成績】1 HCG 投与 48 時間後の子宮動脈 PI 値は、妊娠例 (N=12)・非妊娠例 (N=49) それぞれ 2.686 ± 0.674 、 3.589 ± 1.293 と妊娠例で有意に ($P < 0.01$) 低値であった。また PI 値 3.70 以上では妊娠例は認めなかった (0/16)。2 妊娠例では全例内膜血流で拡張期血流が認められたが、非妊娠例では 45% (21/47) にとどまった ($P < 0.01$)。3 HCG 投与時では、卵胞血流 PI 値が非妊娠例 0.966 ± 0.214 に対し妊娠例 0.841 ± 0.134 と有意に ($P < 0.05$) 低値であった。4 子宮内膜厚は、妊娠の有無による差を認めず、また子宮動脈 PI 値とも有意の相関を示さなかった。

【結論】原因不明不妊症において、子宮動脈・子宮内膜の血流が良好(子宮動脈 PI 値 < 3.70 、子宮内膜血流の拡張期血流が存在)であることが妊娠の成立に必要なことで、これらパラメーターは従来の子宮内膜厚よりも子宮の receptivity を良く反映している可能性を指摘した。

62 超音波パワーカラードプラ法による子宮循環の観察

聖マリアンナ医科大学 産婦人科 ○藤脇伸一郎, 平井 邦彦, 代田 琢彦
押田 守弘, 房間 茂由, 斉藤寿一郎
渡辺潤一郎, 栗林 靖, 堀越 裕史
近藤 俊彦, 松本 一彦, 石塚 文平
雨宮 章

【目的】近年の超音波断層装置の発達に伴い、子宮の詳細な観察やカラードプラ法を用いた子宮内血流の描出が可能となった。最近ではカラードプラ法を改良したパワーカラードプラ法により微細な血流の観察も容易となった。今回我々は、経腔パワーカラードプラ法 (TV-PWCD) を不妊症例に施行し、子宮循環の観察と性周期に伴う変動を検討した。

【対象・使用機器】1995 年 12 月より 1996 年 4 月までに当院外来を受診した不妊患者の中で、TV-PWCD を施行した 80 例とした。超音波装置は、東芝メディカル：SSA-340A、GE 横河メディカルシステム：LOGIC 500 に 6.0 または 6.5 MHz 経腔プローブを用いた。

【結果】内子宮口付近から子宮漿膜下の筋層を弓状に卵管角方向に走行している血管が描出された。弓状に描出される血管からは子宮内膜方向に血管が認められ、子宮内膜を取り囲むようにハロー上で血管叢を形成しているのが確認された。また、一部の症例では子宮内膜上にカラーマップを認めた。

【考察】子宮動脈は、内腸骨動脈から分岐し、内子宮口の高さで上行枝と下行枝に分かれ、上行枝は子宮側面に沿って弓状に走行し、子宮筋層を放射動脈により栄養し、卵管と卵巣へ分枝を出す。放射動脈は子宮内膜近傍で叢を作り、子宮内膜内でらせん動脈を形成する。

従来の経腔カラードプラ法 (TV-CD) では、放射動脈以上の血管の描出は困難であったが、TV-PWCD では子宮内膜近傍の血管叢が描出可能であり、一部の症例では子宮内膜基底層と思われる部分のらせん動脈の観察も可能であった。

【結語】放射動脈やらせん動脈の観察により、性周期に伴う子宮内循環の変動が認められ、不妊診療上の有用性が推察された。

63 経腔超音波カラードプラ法による卵管疎通性の評価 —SH/TA508による超音波子宮卵管造影—

東海大学医学部 産婦人科 ○鈴木 隆弘, 淡路 英雄, 善方 菊夫
牧野 恒久
山王病院 産婦人科 本田 育子

【目的】経腔超音波断層法、特にカラードプラ法による卵管疎通性の評価を新しい超音波検査用造影剤を使用して行い、その有用性を検討することを目的とした。【対象および方法】1993年4月から1994年12月までに不妊患者25名に対し、超音波造影剤としてSH/TA-508を使用した子宮卵管造影を行い、左右卵管への造影剤の流れを通常の経腔超音波断層（Bモード）法およびカラードプラ法により観察し、卵管疎通性の評価を行った。また25名中21名においてHSG(X-ray)または腹腔鏡下の色素通水試験の所見と比較した。SH/TA-508はガラクトース／パルミチン酸(99.9%/0.1%)からなる顆粒剤であり、調整して懸濁液とし、経腔プローブを挿入後、造影用バルーン・カテーテルから子宮腔内に注入した。超音波装置はGE LOGIC 500 6.5MHz TVプローブを使用した。対象25名の平均年齢は30.8(27~38)才、平均不妊期間は4.1(2~11)年であった。【結果】SH/TA-508は微小気泡が安定でその径が均一であるという特徴を有するため、卵管疎通例においては子宮腔—卵管間質部—峡部—膨大部—腹腔への通過にともなう鮮明なエコーシグナル増強がリアルタイムに得られた。特にカラードプラ法においては、微小気泡の大きさが赤血球より小さく均一であるため、より鮮明で正確なカラー通過像が得られ、通常のBモードにて確認できなかった疎通がカラードプラ法にて確認できた症例が存在した。また卵管采—卵巣の位置関係の確認が可能であった。HSG(X-ray)で閉塞と診断された2卵管に本法で疎通性が確認された。また腹腔鏡下色素通水試験との比較において本法の敏感度は90.6%、特異度は100%、偽陽性率は0%、偽陰性率は11.5%であった。25名中9名(36.0%)に検査後妊娠が成立した。【結論】SH/TA-508による超音波子宮卵管造影は、簡便にきわめて鮮明に卵管の疎通性を確認でき、有用であった。

64 基礎体温測定における各種婦人体温計の精度比較

大阪大学医学部 産婦人科 ○上浦 祥司, 鮫島 義弘, 佐治 文隆
村田 雄二

基礎体温測定には水銀体温計、予測式電子体温計及び実測最高温方式電子体温計（以下実測式）が使用されているが、電子体温計には測定値に変動があり診断精度に問題があるといわれている。今回、この3方式の体温計の精度比較を行ない、臨床使用上、本当に問題があるか否か検討を行った。

（方法）性成熟期にある女性13名を対象に、同時に3方式の体温計を用いてのべ1900日間にわたって口腔温を測定し、統計学的解析を行った。また、尿中LH検出試薬によりLH surgeを検出できた18周期において、基礎体温表より推定される排卵日とLH surgeとのズレを比較し、臨床上の有用性を検討した。

（結果）水銀体温計と予測式電子体温計あるいは実測式電子体温計との間の相関係数は、各々0.878、0.916と、実測式の方が僅かに良好な相関を示した。平均測定値は予測式>水銀>実測式の順に高く、統計学的に有意差を認めるもののその差は小数点以下2桁目の小さなものであった。尿中LH surgeによる排卵推定日と基礎体温表から推定した排卵日には多少のズレが認められたが、3方式の体温計の間に有意差は認められなかった。

（考察）水銀、予測式、実測式の3方式の婦人体温計の基礎体温計測値には、統計学上有意差を認めるものの、その差は非常に小さく実用上問題にならない。また基礎体温表から推定される排卵日には、3方式の婦人体温計による差は認められなかった。以上より、電子体温計は水銀体温計と比べて臨床使用上遜色はなく、とかく問題ありとされる予測式電子体温計でも、十分に実用に耐えるものであることが示された。

65 唾液中プロゲステロンおよびエストラジオール17- β 酵素免疫法による測定の意義

旭川医科大学 産婦人科 ○吉田 俊明, 高岡 康男, 田熊 直之
碁石 勝利, 玉手 健一, 千石 一雄
石川 睦男

【目的】近年唾液中における各種ステロイドの測定が行なわれており連続的に採取可能な唾液を用いることにより、臨床的にさらに正確な診断法となり得ると報告がされている。今回我々は抽出ステップの不要な固相化酵素免疫法によるエストラジオール17- β (E2)測定法を確立し、すでに実用化している唾液中プロゲステロン (P4)とともに臨床的に有用か否かについて検討したので報告する。【方法】同意の得られた健康男性6名、女性5名及び不妊症患者42名より得た2~5mlの唾液を使用した。唾液採取は早朝食前、含嗽後5~10分間かけて採取し、直ちに冷凍庫に保管した。E2とP4の測定は唾液は解凍、加熱及び遠心して得られた上清を用いて行った【成績】唾液中E2測定法における最小測定感度は2.0pg/mlであり、再現性、特異性、精度も高かった。また血中との相関係数はE2で0.781、P4で0.910であった。自然性周期において連日測定の結果、E2では排卵前期及び黄体期中期に、P4では黄体期に各々ピークを認め、さらにIVF-ET12例(妊娠4例、非妊娠8例)においても同様のピークが認められ、かつ妊娠例で黄体期中期より唾液中E2、P4値が高い傾向を認めた。【結論】唾液中E2の酵素免疫測定法を初めて確立した。また本法によりE2及びP4の連続的測定が可能となり、患者個々の排卵の有無や妊娠初期における各種病態をより正確に診断でき得る可能性が示唆された。

66 Placental Protein14 (PP14) の生体内動態について —RIA 開発と免疫組織学的検討—

東京医科大学 産科婦人科 ○鈴木 良知, 伊東 宏絵, 岩城 妙子
井坂 恵一, 高山 雅臣

【緒言】Placental Protein 14は1982年にはじめてBohnらによって、ヒト満期胎盤の可溶性抽出液より分離された分子量42000-43000の糖タンパク質である。17.5%の糖質を含有し、電気泳動で $\alpha 1-\alpha 2$ 分画を示し等電点が4.5を示す。その生物学的活性としては免疫抑制作用を有することが知られている。【目的および方法】今回我々はPP14に対するRIAを開発し非妊婦および妊婦血清中PP14濃度を測定し、さらに免疫組織学的手法によりPP14の生体内動態について検討を行った。【成績】正常非妊婦血清中PP14濃度は、排卵期に最も低値を示し、黄体期中期頃より上昇し始め月経前後でピークを示した。月経期、増殖期、分泌期の平均PP14濃度は各々 11.52 ± 6.47 IU/l、 2.3 ± 1.93 IU/l、 8.21 ± 7.03 IU/lであった。母体血清中PP14濃度は妊娠5週より10週にかけて急激な上昇を認め、妊娠10週でピークに達したが、以後徐々に減少し、妊娠末期まで一定の濃度を維持した。免疫組織染色において、増殖期子宮内膜腺細胞の40%にPP14の染色性が観察され、さらに分泌期においては子宮内膜腺細胞のほぼすべての細胞にPP14の局在が観察された。しかし閉経期子宮内膜においてはPP14の染色性は全く観察されなかった。一方脱落膜においては腺細胞のみならず、間質細胞にも強い染色性が観察された。絨毛においてはPP14の染色性は全く観察されなかった。増殖期内膜、分泌期内膜、閉経期内膜、脱落膜及び絨毛をホモジナイズして組織1g中に存在するPP14を測定したところ、それぞれ4.28 IU、10.65 IU、0.18 IU、28.71 IU、0.82 IUであった。【結論】PP14は主に子宮内膜の腺細胞より産生分泌されている蛋白質であり、その発現は女性ホルモン、特にプロゲステロンの分泌によりコントロールされていることが示唆された。また免疫抑制作用を有するPP14はセミアログラフトである妊卵の着床において免疫学的寛容の役を担う蛋白質であることが推測された。

妊娠初期の血清ICAM-1値の変化

大分医科大学 産科婦人科 ○奈須 家栄, 植原 久司, 松井 尚彦
宮川 勇生

〔目的〕妊娠初期の decidua への trophoblast の浸潤には種々の細胞接着分子が関与していることが知られている。ICAM-1 (CD54) は細胞接着分子の 1 つで、LFA-1 をリガンドとして働き、マクロファージや trophoblast など種々の細胞で発現が認められる膜蛋白である。近年、可溶性 ICAM-1 の存在が確認され、臓器移植後の拒絶反応や炎症反応の初期に血清 ICAM-1 値が上昇することが報告されている。しかし、妊娠初期の血清 ICAM-1 値の変化についての報告はない。

今回、妊娠初期における血清 ICAM-1 値を測定し、その意義について考察した。

〔方法〕First trimester の妊婦 16 例と非妊婦 (対照) 33 例 (proliferative phase 17 例、luteal phase 16 例) を対象として、血清を採取した。血清 ICAM-1 値の測定は ICAM-1 test kit (CELL FREE, T Cell Diagnostics, Cambridge, MA) を用いて、ELISA 法により行った。

〔成績〕First trimester の血清 ICAM-1 値は 272 ± 63 ng/ml (mean $\pm$ SD)、proliferative phase 血清 ICAM-1 値は 340 ± 115 ng/ml、luteal phase の血清 ICAM-1 値は 294 ± 84 ng/ml であった。First trimester の血清 ICAM-1 値は proliferative phase の値に比べ有意に低値であった ($p < 0.005$)。また、luteal phase では proliferative phase に比べ血清 ICAM-1 値は低下する傾向が認められた。

〔結論〕今回の検討より、炎症などの免疫が活性化された状態とは異なり、妊娠初期には血清 ICAM-1 値の低下が認められた。この結果は胎児に対する免疫寛容の状態を反映しているのではないかと考えられる。さらに妊娠の維持に関して、ICAM-1 が何等かの働きをしている可能性が示唆された。

68 ヒト顆粒膜細胞におけるホルモンおよび細胞内伝達物質による調節

竹田総合病院 産婦人科 ○吉田 仁秋, 西山 浩, 藤田 信弘
斉藤 善雄, 星 敬一

ホルモン産生細胞における Protein kinase A や C を介した細胞内伝達物質やホルモンによる細胞内の調節は複雑になってきている。今回我々はヒト顆粒膜培養細胞における細胞内伝達物質やホルモンの影響を調べるため、hCG 単独や他のホルモンと組み合わせで投与し、これらの物質が cAMP やプロゲステロン (P) 産生にどのような影響を与えるか検討した。更にこれらの因子が他のホルモン産生細胞と同様に P 産生を誘導し、形態学変化を来すかどうか検討した。その上 EGF (Epidermal Growth factor)、Insulin、TPA (Tetradecanoyl-Phorbol-Acetate)、hCG に対する oncogene の mRNA の発現を検索した。

<方法>対象は同意を得られた 3 2 名の体外受精患者とした。得られた卵胞液を Ficoll によって顆粒膜細胞を分離し、Ham's F-10 液+10% ウシ血清にて 2 4 時間前培養の後研究に供した。

<結果>1) EGF、TPA は顆粒膜細胞の P 産生を有意に亢進させた。2) FSH や TGF- β では P 産生を増加させる一方 TPA は hCG 添加により P 産生を減少させた。3) FSH や TPA だけが細胞内の cAMP 値を上昇させた。4) FSH、EGF、TGF- β 、GnRHa、TPA は全て hCG 同時添加により cAMP を減少させた。5) FSH、hCG、cAMP、TPA、IGF-II は顆粒膜細胞の形態学的変化として膨化を認めた。6) hCG、EGF、Insulin、TPA は c-fos と c-myc mRNA 値を上昇させた。

<結論>これらの結果より、ヒト顆粒膜細胞は幾つかの細胞内伝達経路を介するホルモンや仲介物質に反応する伝達経路を有することが判明した。これらの反応は c-fos や c-myc 遺伝子の上昇と同様に細胞の成長、分化に関連していると思われる。細胞内の伝達はある因子の反応が他の因子へ相互に激的に影響する。

69

卵巣内ヒトMIFと排卵誘発時の血清MIFの定量的解析

北海道大学医学部 産科婦人科 ○和田真一郎, 工藤 隆之, 工藤 正尊
 牧野田 知, 藤本征一郎
 札幌厚生病院 産婦人科 吉田 博
 北海道大学医学部 中央研究部 西平 順

【目的】マクロファージの機能に関与するサイトカインであるmacrophage migration inhibitory factor(MIF)の卵巣機能における役割については知られていない。今回我々は卵巣でのMIFの存在を明らかにするとともに、血清MIFの定量解析を通してMIFの生殖機能への関与について検討することを目的とした。

【方法】患者の同意により得られたヒト卵巣を用いてABC法による免疫染色、Western blot法によるMIFの分析、RT-PCR法によるMIF m-RNAの分析を行った。またIVF-ETを施行した8例において周期別に血清MIF値をELISA法にて測定した。

【結果】免疫染色によりMIFが卵巣内で広く存在し、Western blot法でもMIFの存在が認められた。RT-PCR法により卵巣内にMIF m-RNAの存在が認められた。また、IVF-ETを施行した患者の血清MIF値は卵胞期初期で $13.8 \pm 2.4 \text{ ng/ml}$ 、卵胞期後期で $20.2 \pm 2.6 \text{ ng/ml}$ 、排卵期(hCG投与35時間後)で $79.9 \pm 18.4 \text{ ng/ml}$ 、黄体期で $11.3 \pm 2.1 \text{ ng/ml}$ であり、排卵期に有意に高かった。

【結論】卵巣においてMIFの存在、発現が認められた。またhCG投与後の卵胞成熟にMIFが関与している可能性が示唆された。

70

成熟ラットにおける過排卵誘発の影響

東北大学医学部 産婦人科 ○原谷 博信, 村上 節, 深谷 孝夫
 矢嶋 聡

＜目的＞頻回に行われる過排卵誘発がその性周期に及ぼす影響と、Free Radical ScavengerであるSODの動態について成熟ラットを用いて検討した。

＜方法＞性周期が確立し、一定である日齢60～70日および日齢300～350日の成熟ウイスター系ラットに対し過排卵誘発を行った。過排卵誘発にはPregnant Mare's Serum Gonadotropin(PMSG)およびHuman Chorionic Gonadotropin(hCG)を使用した。過排卵誘発により性周期に変化が確認されたラットではその変化を記録し、過排卵誘発を頻回にくりかえした場合の変化も記録した。また、誘発法の違いにおける卵巣でのCu,Zn-SOD/Mn-SODの発現をELISA法で測定した。

＜結果＞1. 過排卵誘発を行うことにより、発情休止期が延長し、その延長日数は 9.4 ± 1.4 日であった。2. 過排卵誘発を3回くりかえした実験では、過排卵誘発を1回のみ行った場合に対して発情休止期の延長期間が長くなり、 10.8 ± 1.3 日であり、1回誘発の発情休止期間と3回誘発の発情休止期間を比較すると、 $p < .001$ で有意差が見られた。3. Cu,Zn-SOD/Mn-SODを測定したところ、日齢60～70日ラットより日齢300～350日ラットでSODがより多く産生されていた。

＜考察＞1. ラットに対して過排卵誘発を頻回に行うことは、性周期を不整にする可能性があることが示唆された。2. 連続して過排卵誘発を行った場合、性周期の不整は増大するものと考えられた。3. 老齢ラットにおいてはFree Radical Scavenger系は性成熟期ラットと異なることが示唆された。

71

顆粒膜細胞増殖機序の研究 (XI) セラミドの役割の検討

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○岸 郁子, 田辺 清男, 岡崎 雅子
林 明德, 北岡 芳久, 浜谷 敏生
杉原 一廣, 斎城 綾子, 吉村 泰典
済生会中央病院 産婦人科 亀井 清, 玉岡 有告, 莊 隆一郎

【目的】卵胞発育にとって顆粒膜細胞の増殖は必須であるが、その増殖機序に関してはまだほとんど明らかにされていない。我々はSV40により不死化したブタ顆粒膜細胞株(PGV)をモデルとして用いて種々検討した結果、顆粒膜細胞増殖にはprotein kinase C pathwayが重要であり、またdiacylglycerolの産生にはphospholipase (PL) C経路のみならずPLDの経路も関与していること等を明らかにし、顆粒膜細胞増殖における細胞内リン脂質の役割について報告してきた。ところで最近顆粒膜細胞でのTNF- α の細胞内刺激伝達系にはsphingomyelin系が関与していることが示唆されている。そこで本実験は細胞膜リン脂質の一つであるceramideのPGV細胞増殖における役割について検討したので報告する。【方法】PGV細胞を 1×10^4 個/wellの割で96穴multiwell dishに植え、10%ウマ血清加TCM199にて前培養し、細胞を洗浄後sphingomyelinase (10^{-12} M- 10^{-5} M)とN-acetyl-D-sphingosine (10^{-12} M- 10^{-5} M)を添加して2日間培養し、培養後の細胞数をXTTを用いて吸光度を測定することにより算定した。【成績】sphingomyelinaseおよびN-acetyl-D-sphingosineのいずれの濃度においても、培養後のPGV細胞数には対照と有意な差を認められなかった。【考察】ある種の細胞ではagonistによって刺激されたdiacylglycerolはsphingomyelinaseを産生し、この酵素はsphingomyelinを水解してceramideを作り、このceramideが種々の生物学的効果を発揮すると考えられている。しかし、少なくともPGV細胞においてはsphingomyelinaseによって作られたceramideのみならず、そのanalogであるN-acetyl-D-sphingosineも共に、細胞増殖にはなんら影響を及ぼさないことが明らかになった。

72

新しいマウスEAOモデルにおける精巣細胞の免疫原性の検討

川崎医科大学 泌尿器科 ○徳永 葉, 田中 啓幹

【目的】同系精巣細胞(TC)の皮下注射のみで誘導される新しいマウス実験的自己免疫性精巣炎experimental autoimmune orchitis (EAO)モデルは自己造精細胞抗原に対する免疫反応を基盤とし、臓器特異的自己免疫疾患のprototypeの一つであり、ヒト免疫学的男性不妊症の代表的モデルである。このモデルの疾患感受性には各種近交系マウスにおいて系統差がある。今回、EAO感受性の高低とTCの免疫原性との関係、抗原TC細胞の生死とEAO発生率との関係について検討した。

【方法】対象としたマウスの系統は、高感受性系のC3H/He ($H-2^k$), A/J ($H-2^b$)マウス、低感受性系のAKR/N ($H-2^k$), CBA/J ($H-2^k$), C3H/HeJ ($H-2^k$), MRL/lpr ($H-2^k$)マウス、9週齢♂を実験に供した。感作は(1) 1×10^7 個の異系TCを2週間隔で2回皮下注射により行った。(2) C3H/Heマウスに対して同系TCを、超音波処理、熱処理、またはグルタールアルデヒド固定した後、同様に2回皮下注射を行った。初回注射より40日後に屠殺して検索した。

【結果と考察】(1) 高感受性系であるC3H/Heマウスを宿主とし、低感受性系のTCで感作した場合、高率(50~100%)にEAOの発生を見た。一方、低感受性系マウスを宿主として、(高感受性系である)C3H/HeマウスのTCで感作した場合、EAOの発生は低率(0~33.3%)であった。このことから、EAO誘起能に関してEAO高感受性系動物のTCが特に高い免疫原性を示すのではなく、またEAO低感受性系動物のTCが低い免疫原性を示すものでもなく、TC中に含まれる共通の自己抗原に対する宿主の感受性の違いが、EAO発生頻度の差となって現われてくるものと思われる。(2) 処理を行ったdead TCを用いる感作ではEAO発生率は著しく低下し、live TCを用いる感作に比べ、遅延型足蹠反応および血清抗TC抗体価の低値を示した。この結果は病変誘導におけるlive TCの必要性を示すものと考えられる。

73 片側精巣損傷による自己免疫性男性不妊症は早期の損傷精巣摘出術により予防できる

JR九州病院 泌尿器科 ○坂本 泰樹
九州大学医学部 泌尿器科 松本 哲朗, 熊澤 淨一

【目的】免疫性不妊症のモデルとして実験的自己免疫性精巣炎(EAO)が研究されている。我々は一昨年の本学会において、片側性精巣損傷によって反対側にEAOが誘導でき、実際に不妊を誘導できることを報告した。今回は、早期の損傷精巣摘出術によってEAOが抑制され不妊の予防効果が得られたので報告する。【方法】3ヶ月齢のオスのC3H/HeNマウスの左側の精巣を注射針で穿刺し持針器にて潰した(損傷群)。また、左側精巣摘出術を左側精巣損傷後1、5または14日目に施行した(Ox-1, Ox-5, Ox-14群)。遅延型過敏反応(DTH)は遅延型足蹠反応(DFR)の計測にて行ない、抗精巣細胞(TC)抗体はELISA法にて測定した。妊孕能を見るため、メスのddYマウスと交配させ妊娠率、平均胎児数を測定し、交配後右側(対側)の精巣の組織検査を行なった。【結果】片側精巣損傷だけの群では、100%の頻度で対側(左側)精巣に単核細胞浸潤や造精能障害が見られた。しかし、Ox-1群では56%にしき見られず、組織障害の程度も軽かった。Ox-1群では、DFRは有意に抑制されていたが抗TC抗体は不変であった。損傷だけの群での妊孕率は25%だったのにOx-1群では56%に回復していた。平均胎児数も2.15から5.00へと有意に増加していた。Ox-5とOx-14の群ではどの結果においても損傷だけの群との有意差はなかった。【考察】上記の結果より、精巣外傷がひどい場合は早期の損傷精巣摘出術により、対側の精巣を自己免疫性精巣炎から保護し妊孕能が維持される可能性が示唆された。また、EAOの発症には細胞性免疫の方が液性免疫よりもより直接的に関与していることが示唆された。

74 合成精子抗原ペプチドに対する精子不動化抗体の反応性の検討

徳島大学医学部 産科婦人科 ○國見幸太郎, 滝川 稚也, 山本 哲史
平野 正志, 森 英俊, 前川 正彦
鎌田 正晴, 青野 敏博

【目的】我々は合成精子抗原ペプチドを用いた免疫学的避妊法の開発を試み、既に2種のペプチド、YAL-198、およびrSMP-230が、ラットの能動免疫により不妊症を引き起こすことを報告してきた。ヒトへの臨床応用に際しては、抗原の免疫操作による副作用のないことが必須であり、その点で不妊症以外異状を起こさない精子不動化抗体の対応抗原は理想的な抗原である。本研究では、YAL-198およびrSMP-230の、精子不動化抗体の対応抗原としての可能性を検討した。【方法】10 μ g/mlの合成精子抗原ペプチドをコートしたMaicrotiter plateを用いたELISA法により精子不動化抗体陽性血清、精子不動化抗体陰性不妊症血清、妊婦・褥婦血清につき抗YAL-198(それぞれ38,40および18例)、および抗rSMP-230活性(それぞれ29,22,および20例)の有無を検討した。【成績】抗YAL活性は各群間に有意差を認めなかった。しかし、rSMP-230を対応抗原としたELISAにおいては精子不動化抗体陽性血清のOD492は0.739 $\pm$ 0.395(mean $\pm$ S.D.)、と陰性血清の0.339 $\pm$ 0.183(不妊症血清0.428 $\pm$ 0.141、妊婦・褥婦血清0.241 $\pm$ 0.177)に比し有意に(P<0.0001)高値であった。陰性血清のmean+2S.D.(OD492=0.705)をcut off値とした場合、精子不動化抗体陰性血清では4.8%が抗rSMP-230活性陽性を示したのに対し、精子不動化抗体陽性血清では34.5%と陽性例が高頻度に認められた。【結論】抗rSMP-230活性と精子不動化抗体との有意な相関性(p<0.023)が認められたことから、rSMP-230が精子不動化抗体対応抗原の一つであることが示唆された。

75 女性内性器におけるイムノグロブリン結合因子の局在

徳島大学医学部 産科婦人科 ○山本 哲史, 國見幸太郎, 滝川 稚也
平野 正志, 森 英俊, 前川 正彦
鎌田 正晴, 青野 敏博

〔目的〕我々はヒト精漿中にsolubul Fc γ receptor III関連抗原であるimmunoglobulin binding factor (IgBF)の存在を明らかにし、抗精子抗体産生抑制機構の一つであることを示唆してきた。さらに、抗IgBF抗体を用いた免疫組織学的検討にて前立腺の他、呼吸器、子宮頸部悪性腺腫にIgBFの局在を証明してきた。今日分子生物学的手法を用いて健常女性内性器におけるIgBFの産生部位の検討を行った。〔方法〕摘出子宮筋腫から、十分な説明のもと患者の同意を得て採取した子宮頸管、子宮内膜、卵管、卵巣の組織を用いて、RT-PCRおよびin situ hybridizationを行いIgBF mRNAの局在を検討した。〔成績〕RT-PCR法にてIgBF mRNAは子宮頸管のみに存在し、内膜、卵管、卵巣には存在しないことが明らかとなった。またin situ hybridizationにより、頸管内膜にのみIgBF mRNAのシグナルを認めた。〔結論〕IgBFは女性内性器では子宮頸管内膜より分泌されることが明らかとなった。すなわち健常婦人において、精子抗原に対する抗体産生の抑制に精漿中及び頸管粘液中のIgBFが関与していることが示唆された。

76 子宮筋腫、正常子宮筋および子宮内膜組織における Heparin-Binding Epidermal Growth Factor およびその Receptor の発現と局在

北里大学医学部 産婦人科 ○石川 雅一, 中居光生

Brigham and Women's Hospital/Harvard Medical School Romana A Nowak

Heparin-Binding Epidermal Growth Factor(HB-EGF) は近年発見された新しいEGF familyの一種で、EGF receptor(EGF-R) と結合し種々の細胞でマイトジェニック活性をしめす。今回我々は、月経周期の各期におけるHB-EGF mRNA の発現およびHB-EGF、EGF-R の局在を子宮内膜(E)、正常子宮筋(M)さらに子宮筋腫(L)を用いて比較検討したので報告する。各組織材料はいかなるホルモン療法をも受けていない閉経前の12名の摘出子宮標本より採取し、組織標本の作成およびグアニジン超遠心法によるmRNAの抽出を行った。HB-EGFおよびEGF-R に対するポリクローナル抗体を用いた免疫組織染色法では、M、Lともに月経周期を通じ両蛋白の局在が認められた。HB-EGFは細胞膜で特に強く、またLにおいては間質にも局在が認められた。EGF-R は、M、L両組織において平滑筋の細胞質および細胞膜にその局在が認められた。E上皮では月経周期の時期に応じて多様な染色性が認められた。HB-EGFは分泌期後期および月経期と比較して、増殖期および分泌期初期に強い染色性が認められた。対照的にE間質細胞の細胞質では、わずかにしか染色されなかった増殖期と比較して、分泌期後期に脱落膜様変化をした細胞では強い染色性が認められた。EGF-R でもほぼ同様の染色性が認められた。Northern blotting ではHB-EGFは2.5kb のmRNAとしてE、MおよびLで検出されたがmRNAの発現はLに比較してE、Mで 2~10倍強く認められた。以上よりHB-EGFおよびそのreceptorは、いずれも、ヒト子宮細胞においてその発現が認められ、月経周期を通じた発現から卵巣ステロイドホルモンの関与が示唆された。

77 子宮筋腫症例における exon 5 alternatively spliced variant ER (SV5) mRNA 発現の部位別検討

京都府立医科大学 産婦人科 ○三戸 和子, 田村 尚也, 細川 健一
近藤 徳正, 山本 宝, 本庄 英雄

【目的】 子宮筋腫はエストロゲン依存性腫瘍であるが、GnRH療法により血中E2を低下させても筋腫核の縮小率は個体差が大きく、また同一症例においても筋腫核により反応は異なる。一方ERのうち exon 5 alternatively spliced variant (SV5) は、in vitroにおいてエストロゲン非依存性に、dominant positive に作用すると報告されている。そこで今回、子宮筋腫手術摘出症例について筋層、筋腫核における、wildtype (WT) および SV5 mRNA 発現量を定量し、筋腫病変での SV5 について検討した。

【方法】 子宮筋腫の診断により、子宮全摘術あるいは筋腫核切除術を施行された34歳から55歳までの45症例について、患者同意のもとに、筋層、筋腫核を採取し、各々total RNAを調整した。G3PDHおよびER exon 5を規定したprimerを用いRT-PCRを行い、agarose gelで泳動、目的バンドを画像処理し、PCR産物量を定量した。同時に測定目的遺伝子をそれぞれクローニングしたものを既知濃度のtemplate DNAとして調整し、同一条件にてPCRを施行、検量曲線を作成、サンプル中のコピー数を算出した。同様の方法にて算出されたG3PDHコピー数にて補正し、比較検討した。【成績】 筋層、筋腫核のWT量はそれぞれ 0.37 ± 0.62 (mean $\pm$ SD)、 0.44 ± 0.78 、SV5量は 0.20 ± 0.47 、 0.16 ± 0.59 、SV5/WTは 0.83 ± 1.22 、 1.00 ± 1.87 であった。筋腫核の直径と、筋腫核のWT、SV5、SV5/WTとのあいだに明らかな相関関係は認められなかった。同一症例においても筋腫核ごとにWT、SV5の発現量は異なっていた。一方、筋層と筋腫核との関係においては、筋層内筋腫はその同一症例の筋層との間にSV5について相関関係を示したが、漿膜下筋腫の場合は解離する症例が多かった。【結論】 筋腫核においてSV5/WTの上昇傾向が認められた。一方、同一症例のなかでもWT、SV5の発現量は筋腫核ごとに異なっており、一定の傾向は得られなかった。しかし筋層との比較において筋層内筋腫と漿膜下筋腫とでは内分泌環境に違いがある可能性が示唆された。

78 妊娠初期脱落膜における pp125^{FAK} の発現に関する研究

杏林大学医学部 産婦人科 ○葉梨 秀樹, 塩川 滋達, 小山 典宏
荏部 正隆, 樋口 泰彦, 中村 幸雄

【目的】 pp125^{FAK} はインテグリンとリガンドとの結合によりチロシンリン酸化を受け、シグナル伝達に関与するチロシンキナーゼである。今回、妊娠初期脱落膜における pp125^{FAK} の発現、およびその局在に関して検討した。

【方法】 1) 妊娠初期のヒト脱落膜を、人工妊娠中絶時に患者の同意の下に採取した。PBS下で脱落膜を洗浄細切、酵素処理後、 $106 \mu\text{m}$ のナイロンメッシュを通し、フィブロネクチンをcoatしたLab-tek chamber slide glass上で、10%FCS加medium199を用いて48h培養した。PBSで洗浄後、 -20°C アセトンで10分間固定した。5%正常ヤギ血清にて室温で30分間浸し、PBSで洗浄後、一次抗体として抗pp125^{FAK} 家兎ポリクロナール抗体、抗 β_1 インテグリンマウスモノクロナール抗体、抗リン酸化チロシンマウスモノクロナール抗体、抗タリンマウスモノクロナール抗体を用い、2次抗体として、FITC標識goat anti mouseおよびTexas Red標識goat anti rabbit抗体を用い、免疫蛍光二重染色を行った。2) 妊娠初期脱落膜培養細胞よりグアニジンチオシアネート法にてtotalRNAを抽出し、RT-PCR法により pp125^{FAK} mRNAの発現を検討した。

【結果】 1) 脱落膜培養細胞において、接着斑に pp125^{FAK}、 β_1 インテグリンおよびタリンが蛍光染色された。pp125^{FAK} の発現は脱落膜細胞周囲に多くみられ、チロシンリン酸化を受けていた。2) RT-PCR法で、妊娠初期脱落膜に pp125^{FAK} mRNA の発現が確認された。

【結論】 妊娠初期脱落膜において、pp125^{FAK} は接着斑に存在し、チロシンリン酸化を受けており、着床現象におけるシグナル伝達に関与している可能性が示唆された。

79 ヒト子宮脱落膜におけるプロラクチンレセプターの発現調節

大阪大学医学部 産婦人科 ○直原 廣明, 池上 博雅, 三宅 侃
村田 雄二

子宮脱落膜は着床、妊娠の維持に重要な役割をはたしていると考えられるが、その機構については未だ不明な点が多い。また子宮内膜間質細胞は脱落膜への分化の課程において、プロラクチンを分泌することが知られている。〈目的〉今回我々は、ヒト脱落膜および、子宮内膜間質細胞の培養系を用い、in vitroにおける分化(脱落膜化)の課程におけるプロラクチンレセプターの発現を検討した。〈方法〉1) ヒト脱落膜組織より、total RNAを抽出し、ヒト乳癌細胞よりクローニングされたヒトプロラクチンレセプターのcDNAを用いて、Northern blottingをおこなった。2) long form のプロラクチンレセプターの細胞内ドメイン、細胞膜及び細胞外ドメインに対する種々のプライマーを用いて、脱落膜組織のmRNAより、Reverse transcription-Polymerase chain reaction (RT-PCR)をおこなった。3) エストロゲン及びプロゲステロンにより、脱落膜化した子宮内膜間質細胞におけるプロラクチンレセプターmRNAの発現をNorthern blotting、RNase protection assayにより検討した。〈結果〉1) Northern blottingにおいて、子宮脱落膜にプロラクチンレセプター mRNA (12.7, 9.7, 7.0, 3.6, 2.8 kb)の発現を認めた。2) プロラクチンレセプターの細胞内ドメイン、細胞膜及び細胞外ドメインの存在を認め、ヒト脱落膜におけるlong formのプロラクチンレセプターの存在を確認した。3) プロゲステロンによる子宮内膜間質細胞の脱落膜化にともない、プロラクチンレセプターmRNAの発現も増加した。さらにプロスタグランジン E₂添加により、脱落膜化がより促進され、プロラクチンレセプターの発現もさらに増加した。〈結論〉子宮内膜間質細胞の脱落膜化において、プロラクチンがオートクライン的に作用し脱落膜化を促進している可能性が示唆された。

80 培養卵管粘膜細胞のプラスミノゲンアクチベーターとそのインヒビター産生に及ぼす卵巣性ステロイドホルモンとTJ-114(柴苓湯)の効果

東邦大学医学部 第一産婦人科 ○上山 護, 古川 隆正, 斎藤 真一
久保 春海, 平川 舜

目的：卵管疎通性保持のための卵管内線溶能に及ぼす卵巣性ステロイドホルモン (SH)とTJ-114(柴苓湯)の影響を細胞培養法を用いて検討。方法：良性子宮疾患で正常月経周期を有する患者の摘出検体より承諾を得て作成した卵管粘膜上皮および間質細胞にエストロゲン (E₁, E₂), プロゲステロン (P₄), E₂+P₄およびそれぞれのSH条件にTJ-114を添加培養。細胞が培養液中に産生したプラスミノゲンアクチベーターの組織型 (t-PA)、ウロキナーゼ型 (u-PA)とそれらのインヒビター(PAI-1)抗原をEIAで定量。成績：a) 上皮細胞は大量のu-PAと少量のt-PA, PAI-1を産生した。t-PA産生はE₂+P₄のみで抑制され、TJ-114添加では全ての条件でSH単独添加群の2倍以上に促進されたが、E₂+P₄との共存では抑制された。u-PA産生はP₄で促進された他はほぼ同量で、TJ-114添加では各SH単独より産生抑制されたが、E₂+P₄, P₄に追加すると両条件でTJ-114単独に比べ有意に促進された。PAI-1産生はE₂で抑制され、TJ-114添加では全ての条件でSH単独添加の58%以上抑制された。b) 間質細胞は大量のPAI-1と少量のt-PA, u-PAを産生した。t-PA産生はP₄のみで促進され、TJ-114添加ではSHとの相乗的变化は認められなかった。u-PA産生は用いたSH間で有意差が認められないが、TJ-114添加では全ての条件でSH単独より促進され、特にE₂による促進、E₂+P₄での抑制が認められた。PAI-1産生はE₂+P₄, P₄のみで促進され、TJ-114添加では各条件でSH単独より減少したがE₂+P₄, P₄では他の条件より高値であった。考察：卵管粘膜は上皮と間質細胞が産生するPAとPAI-1の相互協調により線溶能を発現し、卵管内線溶に影響していると思われる。E₂+P₄に比べE₂添加で、上皮細胞でのPAI-1産生抑制と間質細胞でのPAI-1産生量の低値により粘膜組織の線溶促進の増強が認められた。TJ-114は全てのSH添加条件、特にE₂で間質の線溶能を亢進させた。臨床的には卵管液に血液が混在する可能性があるE₂優位な卵胞期の卵管腔の線溶能が亢進することは疎通性保持の意味で合目的であると考えられる。

81 精索静脈瘤に対する陰囊シンチグラフィーのTime Activity Curveの有用性

済生会兵庫県病院 神戸大学医学部	泌尿器科 泌尿器科	○源吉 顕治 岡田 弘, 藤岡 一, 白川 利朗 龍見 昇, 神崎 正徳, 稲葉 洋子 藤澤 正人, 守殿 貞夫 山崎 克人, 河野 通雄 羽間 稔 松本 修
同	放射線科	
淀川キリスト教病院	泌尿器科	
兵庫県立加古川病院	泌尿器科	

【目的】精索静脈瘤に対する陰囊シンチグラフィーのdynamic phaseにおけるTime Activity Curve (以下、TACと略す)の有用性を検討した。

【対象と方法】挙児希望を主訴として神戸大学泌尿器科不妊外来を受診し、触診で精索静脈瘤を認めた患者のうち内精静脈高位結紮術を施行した73例を対象とした。左右の精巣部、大腿動脈部、大腿筋部にROIを設定し、それぞれのTACを作製し、精巣部のTACを次の3型に分類した。Type 1: 核種が急速に精巣部に高い集積を認め、大腿動脈部TACと同様の急峻なカーブを描き、早期にピークを認めるもの。Type 3: 精巣部での核種の集積が緩徐で、大腿筋部TACよりは若干高い集積を認めるものの、それに似た緩やかなカーブを描くものとした。Type 2: Type 1とType 3の中間型。この精巣部TACのタイプ別に術前後の精液所見を比較検討した。

【結果】73例をTACのパターンで分類すると、Type1が19例、Type2が17例、Type3が37例であった。術前精子濃度 $20 \times 10^6/\text{ml}$ 未満から術後 $20 \times 10^6/\text{ml}$ 以上に改善した症例はType1で50.0%、Type2で70.0%、Type3で21.7%。術前精子運動率50%未満から術後50%以上に改善した症例はType1で47.1%、Type2で45.5%、Type3で24.0%。術前総運動精子数 10×10^6 未満から術後 10×10^6 以上に改善した症例はType1で57.1%、Type2で75.0%、Type3で23.1%であった。Type3群ではType1・Type2群に比べて、術前後で精液所見の改善を認めない症例が多かった。精索静脈瘤症例をTACで分類することにより、治療効果を推測できる可能性が示唆された。

82 精索静脈瘤の超音波断層像の検討 —手術後の画像変化について—

藤沢市民病院	泌尿器科	○岡田 洋平, 湯村 寧, 齊藤 一隆 千葉喜美男, 斎藤 和男, 広川 信
--------	------	---

【目的】精索静脈瘤の高位結紮術の前後で静脈瘤の変化を超音波断層法で追求した。

【対象と方法】対象は精索静脈瘤に対し高位結紮術(顕微鏡下内精静脈高位結紮術8例, Palomo法5例)を施行した13例(不妊症3例)を対象とした。年齢分布は14歳より35歳で平均25.1歳。超音波断層法はAloka社SSD270を使用し、臥位にてwater bag法で手術前後の精索静脈瘤の画像変化を検討した。さらに触診所見、陰囊シンチグラフィー、精液所見との関連性も検討した。

【結果】手術後の触診で、全例に精索静脈瘤の消失あるいは改善を見た。ところが超音波断層像でみると静脈瘤の残存を13例中7例に観察した。触診で右側の静脈瘤を認めたのは1例のみであったが、術前超音波断層像では8例に診断されている。両側静脈瘤例で内精静脈高位結紮術を全例左側のみに施行したが、超音波断層像で右側の静脈瘤は8例中7例縮小した。シンチグラフィーで評価可能な8例で全て静脈瘤は消失しているが、超音波断層像で静脈瘤の残存を5例に認めた。術前の精液検査で精子濃度と精子運動率に片側性静脈瘤と両側性静脈瘤では差を認めなかった。手術後に超音波断層像で静脈瘤の改善した4例のうち3例に精液所見の改善を認めたが、残存例の6例では改善を2例にのみ認めた。

【結論】精索静脈瘤の高位結紮術後の触診所見とシンチでは良好な結果となっているが、超音波断層像で解析すると約半数に静脈瘤が残存していることが判明した。触診上明らかでない右側の静脈瘤が超音波断層像で多く発見されている。両側性静脈瘤の場合、内精静脈高位結紮術は左側のみに右側静脈瘤は消失していた。当院の方法による超音波断層法では臥位でも精索静脈瘤の評価が容易である。精液所見の改善の度合いは、超音波断層像で静脈瘤の残存例では静脈瘤の改善例に比べて不良の傾向を観察した。

83 男性不妊に対する精巣および周囲血管の画像検索法の検討 —MRIおよび超音波ドプラ法を用いて

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○末岡 浩, 小林 紀子, 黒島 正子
 橋場 剛士, 久慈 直昭, 宮崎 豊彦
 小林 俊文, 吉村 泰典
 済生会神奈川県病院 産婦人科 浅田 弘法, 中野真佐男
 川崎市立病院 産婦人科 岩田 壮吉
 済生会中央病院 産婦人科 大澤 淑子

【目的】男性不妊症の原因を検索する客観評価診断法、MRIおよび超音波断層・ドプラー(US)法を用いて精巣および精巣周囲血管を検索し、各方法における有効性について検討した。【方法および対象】2回以上の精液検査により共に乏精子症ないしは無精子症を示した男性不妊患者を対象とした。MRIは、SIGNA 1.5TにてFast SE法に選択励起脂肪抑制法を併用した。Phased Array coilを用いて3mm厚の冠状断面像を撮影し、陰嚢全体を検索した。血管像として蔓状静脈叢を中心に検索し、slow flow MR Angiographyを行った。超音波診断は、7.5 MHzで陰嚢内容の2D-Doppler画像をとらえ、Valsalva法を併用して検討を行った。両方法を共に精巣の左右体積測定、精巣周囲静脈径の測定、静脈における逆流現象の検索を中心に、精巣および精巣周囲の状態を検討した。【結果】精巣体積の測定に関しては、MRIでは断面の面積を積算して測定値とし、USでは3次元の長径を測定し、楕円の概算式 $\pi/6 \cdot abc$ により算定した($n=39$)。MRIでは右 $10.0 \pm 3.6\text{ml}$ 、左 $8.6 \pm 3.9\text{ml}$ 、USでは右 $9.35 \pm 2.79\text{ml}$ 、左 $8.05 \pm 3.18\text{ml}$ (各mean $\pm$ SD)となり、MRIおよびUSは相関係数右 0.828、左 0.933の極めて高い相関を示し、ともに有意な左右差を認めた。また、測定値はMR>USとなり、USでの値の補正が必要であることを示した。精巣周囲血管径は、MRIでは右 $1.56 \pm 0.51\text{mm}$ 、左 $2.32 \pm 0.84\text{mm}$ (mean $\pm$ SD)となり、左右の有意な差を認めた。精巣周囲静脈の最大径および血流の逆流結果はともにMRIよりUSが重く検出された。【考察および結論】局所の測定および血管の拡張については簡易性を含めUSが有利であり、血管の全体像および陰嚢内の水の貯留などに代表される病的状態の把握についてはMRIがより詳細な情報を提供することを示唆した。男性不妊症における原因診断の補助検査法としてMRI、USの画像診断法は再現性の高い客観評価をする上で極めて有用と考えられた。

84 精索静脈瘤に対する術前評価としての超音波ドプラ法の意義と今後の課題

京都専売病院 泌尿器科 ○大西 裕之
 京都大学医学部 泌尿器科 奥野 博, 七里 泰正, 吉田 修
 国立姫路病院 泌尿器科 橋村 孝幸

【目的】精索静脈瘤の診断に対する超音波ドプラ法の有用性については以前から述べているところであるが、精索静脈でのバルサルバ手技時の血液逆流速度ではclinical grade 3と1、2のあいだに有意差を認めているものの、clinical grade 3であって高度の静脈拡張蛇行が存在しても、非常に逆流の遅い例も存在し、必ずしも臨床的評価と一致するわけではない。この原因のひとつは、逆流する速度ではなく、血液量という観点から、拡張静脈の径や逆流の頻度などの要素を考慮する必要があるのではないかと考えた。また精巣の容積が小さいか、あるいは左右差が顕著である場合の、低位結紮術後の精液所見の改善度も評価し、精索静脈瘤の程度とどのように関連するのかを検討した。

【対象】不妊を主訴に来院し、精索静脈瘤の診断で低位結紮術の術前に超音波ドプラ法による評価を行ない、3カ月以上の経過観察のうえで精液検査等評価可能な82例を対象とした。

【結果】clinical grade 2及び3の症例は82例中40例であった。逆流速度はgrade 2よりも3のほうが平均値は高いが有意差は認めなかった。しかしながら静脈の血管径はgrade 3のほうが有意に大きく、逆流速度と径を乗じた値ではgrade 2よりもgrade 3のほうが有意に高かった。また精巣容積で左側が小さい例は、比較的高齢の患者で左側のgrade 3が多く、血管径の大きい例が多かったが、逆流速度においては、差の無い例に比べて、有意な差がなかった。精索静脈瘤の手術における改善効果の評価においては、超音波ドプラ法をはじめ、精巣容積や年齢などの要素も重要であると考えた。

85 術中内精静脈造影所見よりみた精索静脈瘤根治術前後の比較検討

東邦大学医学部 第一泌尿器科 ○野澤 英雄, 川上 稔史, 中島 耕一
吉田 淳, 西見 大輔, 永尾 光一
黒田加奈美, 松橋 求, 石井 延久
三浦 一陽, 白井 將文
同 第二泌尿器科 澤村 良勝

【目的】男性不妊症の原因として精索静脈瘤が注目されている。我々はすでに術中の内精静脈造影と精液所見の関係について報告した。今回は内分泌学的検査を加えて精索静脈瘤の精液所見に与える影響について再検討した。【対象】1992年1月から1994年12月までの3年間に東邦大学大森病院において精索静脈瘤の手術は187件行われた。患側は左側153例、右側5例、両側29例であった。このうち左側のみの精索静脈高位結紮術を施行した症例中、術中内精静脈造影を施行し、術前および術後約6カ月または約12カ月に精液検査および内分泌学的検査を施行できた124例を対象とした。年齢は25歳から45歳まで、平均34.4歳であった。【方法】内精静脈の造影方法はBernardi techniqueによる精索静脈高位結紮術の際、この部位の内精静脈から約20mlの造影剤を順行性に注入しながら撮影した。この内精静脈造影所見を4群に分類した。(Ⅰ群：内精静脈流入部より下大静脈にスムーズに流入する。Ⅱ群：内精静脈流入部より腎臓側腎静脈本管のみが造影される。Ⅲ群：内精静脈流入部より葉間静脈まで造影される。Ⅳ群：内精静脈流入部より葉間静脈より先まで造影される。)精液所見は精液量・精子濃度・精子運動率・精子運動能指数・精子正常形態率について、また内分泌学的検査は血清テストステロン・FSH・LH・プロラクチンについて検討した。【結果】精液所見は精子運動率と精子運動能指数のみ術後有意な改善を認め、この傾向は腎静脈系にうっ滞を示す群のみに認めたが、他の3項目は有意な改善を示さなかった。内分泌学的検査は4項目全てにおいて手術前後で有意な変化を認めず、また各群間でも有意差を認めなかった。術前のFSH正常群と高値群を比較すると、前者は精子濃度のみに有意に高値であったが他の項目には有意差を認めなかった。以上から精索静脈瘤の手術は精子形成障害より精子成熟障害を有意に改善すると考えられた。

86 男性不妊症における精索静脈瘤に対するMicrosurgical Varicocelectomy

原三信病院 泌尿器科 ○小松 潔, 山口 秋人

＜目的＞精索静脈瘤は男子不妊症の原因の一つと考えられ、その治療法とし内精静脈高位結紮術、人工塞栓術があるが静脈瘤の残存、再発が問題になっている。そこで今回、我々はMicrosurgical Varicocelectomyの精索静脈瘤の治療成績および男性不妊治療としての評価につき報告する。

＜対象＞1993年7月より1996年3月までに当院不妊外来にて理学的所見で精索静脈瘤を認めた30例である。平均年齢は34才、平均不妊期間は49カ月で精索静脈瘤は左側のみ29例、両側1例であった。

4例は人工塞栓術後の残存または再発例である。

＜方法＞眼科用顕微鏡下で外鼠径輪下部で2～3cmの皮切を加え精索を露出し、精管を遊離した後、塩酸ノパペリン、ドップラー聴診器を用い1～3本の動脈、リンパ管を温存し静脈を一塊に結紮した。精液検査、血中ホルモン値を術後3～4カ月で評価した。

＜結果＞1) 術後合併症については早期では問題なく全例術日の翌日退院できた。晩期合併症として1例に軽度の陰嚢水腫を認めた。2) 静脈瘤は全例消失した。3) 精液所見は術後評価できた19例中11例に改善がみられ、平均値は精子濃度 $31 \times 10^6/\text{ml} \rightarrow 54 \times 10^6/\text{ml}$ 、運動率は48%→52%および奇形率は31%→29%であり、精子濃度に統計学的に有意の改善を認めた。4) 血中ホルモン値はLH $4.5 \rightarrow 5.0 \text{ MIU/ml}$ 、FSH $10.4 \rightarrow 9.9 \text{ MIU/ml}$ 、テストステロン $4.5 \rightarrow 4.5 \text{ ng/ml}$ であった。5) 経過中4例が妊娠した。

以上よりMicrosurgical Varicocelectomyは静脈瘤の治療として根治性が高く侵襲が少なく、男性不妊治療としても有用な治療法と考えられ、今後症例を重ね検討して行く。

87

男性不妊症患者を中心とした精索静脈瘤の治療成績

昭和大学医学部 泌尿器科 ○渡辺 政信, 小橋川 啓, 渡辺賀寿雄
坂本 英雄, 柴崎 裕, 吉田 英機

精索静脈瘤は男子不妊症患者に19~40%の頻度で見られると言われ、本症に対し手術療法を行うことにより精液所見の改善が得られることが多く妊孕率が増すと考えられている。今回、我々の施設において男子不妊症患者を中心とした精索静脈瘤症例に対して手術療法を施行し、精液所見の変動、妊孕率などについて検討したので報告する。【方法】症例は不妊を訴え受診した患者の内、Valsalva法を用いて診断された精索静脈瘤患者58名と陰嚢痛を訴えた8名で、内精静脈塞栓術を23症例に、内精静脈高位結紮術（腹腔鏡下、Palm法）を43症例に行った。精液所見は治療前と治療3カ月から6カ月後に評価した。陰嚢痛症例中正常精液所見例は除外した。内精静脈塞栓物質は金属コイルを用い、内精静脈高位結紮群では内精動脈の温存例と非温存例とを区別せずに評価した。【結果】内精静脈高位結紮術群では術前精子濃度は $31.1 \pm 40.7 \times 10^6/\text{ml}$ から術後は $46.8 \pm 37.9 \times 10^6/\text{ml}$ に、術前精子運動率は $32.2 \pm 19.4\%$ から術後は $47.1 \pm 21.9\%$ に有意に改善した。内精静脈塞栓術群では術前精子濃度 $20.1 \pm 34.4 \times 10^6/\text{ml}$ が術後 $46.4 \pm 53.4 \times 10^6/\text{ml}$ に、術前運動率 $38.6 \pm 20.6\%$ が術後は $51.6 \pm 19.7\%$ に有意に改善した。全症例での術前精子濃度 $27.9 \pm 39.0 \times 10^6/\text{ml}$ 、術前運動率 $34.1 \pm 19.8\%$ であり、術後は $46.7 \pm 42.5 \times 10^6/\text{ml}$ 、 $48.5 \pm 21.2\%$ に有意に改善した。妊孕率は26.3% (15/57)であった。合併症として重大なものはなかったが、内精静脈塞栓術を試みた1例でカテーテルが内精静脈に入らず中止した。再発は2例であった。

【考察】妊孕率の評価には長期観察が必要であるが、精索静脈瘤手術で精液所見の改善が得られるも、妊孕率は満足のいく結果ではない。妊孕率向上のために、さらに経済的にも、精索静脈瘤手術が真の適応となる症例を選択する必要があると考えられた。

88 男性不妊症に対する精索静脈瘤手術（腹腔鏡下手術および低位結紮術）の治療成績

関西医科大学 泌尿器科 ○六車 光英, 日浦 義仁, 川端 和史
松田 公志

【目的】当科では精索静脈瘤手術は平成4年1月に男性不妊外来を開設して以来最初の3年間は腹腔鏡下手術を、その後は腰麻または局麻下に低位結紮術を行っている。これらの患者の臨床像および治療成績について報告する。

【対象および方法】不妊を主訴として当科男性不妊外来を受診し、精索静脈瘤を認め手術を行った31例を対象とした。診断は触診および超音波ドプラー法で行った。術式は腹腔鏡下手術が16例、低位結紮術が15例である。

【結果】患者の年齢は28~44歳、平均35歳、不妊期間は11ヶ月~12年4ヶ月、平均4年3ヶ月であった。患側は左のみ25例、両側6例で、Gradeは左側では超音波ドプラー法でのみ逆流を認めたものが4例、G1が7例、G2が16例、G3が4例、右側では超音波ドプラー法でのみ検出されたものが3例、G1が2例、G2が1例であった。精液所見はnormozoospermiaは5例で、他の26例はoligozoospermia、asthenozoospermia、teratozoospermiaのいずれかの異常所見を呈していた。治療前および後にそれぞれ2回以上づつ精液検査を施行出来たのは24例で、それぞれの最高値で比較すると、精子濃度は治療前 3270 ± 730 万/ml (mean $\pm$ S.E.)であったのが、治療後 5370 ± 1000 万/mlに統計学的に有意に増加した($p < 0.05$)。一方、運動率は治療前後で有意な差は認めなかった。

【考察】腹腔鏡下精索静脈瘤手術および低位結紮術は術後の回復が早く、精索静脈瘤を有する男性不妊患者の治療法として有用であると考えられる。

89 顕微鏡下内精索静脈低位結紮術による精索静脈瘤の治療成績

京都大学医学部 泌尿器科 ○七里 泰正, 河瀬 紀夫, 奥野 博
吉田 修

(目的) 当科では精索静脈瘤に対する手術を、内精索静脈高位結紮術、腹腔鏡下内精索静脈高位結紮術、直視下内精索静脈低位結紮術と移行、その術後成績を検討してきた。静脈瘤の持続・再発や合併症を考慮し、本年1月からは新しく顕微鏡下内精索静脈低位結紮術を施行している。この術式の紹介及び従来の術式との術後成績の比較検討を行なう。

(対象) 1996年1月から5月の間に、18例の精索静脈瘤患者に局所麻酔下もしくは下半身麻酔下に顕微鏡下内精索静脈低位結紮術を施行、経過観察している。うち4例は従来の術式による持続・再発例である。この術式は、Goldstein らの microsurgical subinguinal varicocelectomy に準じたもので陰嚢上部に約3cmの皮切を加え、外果径輪直下で顕微鏡下操作により内精索筋膜内の静脈を結紮切断、動脈・リンパ管は温存する。術後は精液検査、内分泌学的検査、ドブラ聴診、超音波カラー Doppler 法などの定期的観察を施行している。

(結果) 術後6ヶ月で精液所見の改善率については40.8%と従来の術式と有意差は認められなかったが、明らかな持続・再発のない点(0例)、精巣水腫等の合併症が有意に少ない点(5.6%)で優れていた。手術時間についても一側平均32.7分の顕微鏡下操作で直視下操作と有意差を認めず、動脈・リンパ管の温存も直視下より容易であり(全例温存可能)、局所麻酔下(12例)でも十分手術可能であった。

(考察) まだこれからの症例の積み重ねと検討が必要ではあるが、静脈瘤の持続・再発や手術の合併症が少ないこと、動脈・リンパ管の温存が確実なこと、創部も小さく局所麻酔下で可能な低侵襲性のことなど従来の術式に優れる点が多いと思われる。

90 当科における閉塞性無精子症に対する手術療法の検討

富山医科薬科大学医学部 泌尿器科 ○岩崎 雅志, 太田昌一郎, 布施 秀樹
永遠幸マタニティクリニック 高塚 亮三, 道倉 康仁, 加藤 修

(目的) 閉塞性無精子症は男性不妊症の原因のなかで手術により治療効果の期待できる疾患である。今回、当科における閉塞性無精子症症例について検討を行なった。(対象および方法) 対象は1979年10月より1996年4月までに富山医科薬科大学附属病院泌尿器科に男性不妊で受診した患者1360名のうち閉塞性無精子症と診断された50名を対象とした。原因疾患別では、先天性精管欠損症14例、両側鼠径ヘルニア術後10例、両側精巣上体炎9例、両側精管切断術後8例、精管末端拡張症2例、不明7例であった。治療法は、顕微鏡下の精管精管吻合術および精管精巣上体吻合術それぞれ7例、5例、人工精液瘤造設術7例、顕微鏡下手術による精巣上体精子吸引術(MESA)14例、経尿道的射精管切開術2例であった。(結果) 精管精管吻合術を施行した7例では、全症例で術後精子の出現がみられ、そのうち3例(42.9%)で妊娠が認められた。精管精巣上体吻合術を行なった5例では、1例においてのみ術後1カ月半にて精子の出現をみた。人工精液瘤造設術を施行した7例では術後4例で穿刺液中に精子を見たが、妊娠例は認めなかった。MESAは14例に行ない3例に妊娠を認め、そのうち2例で挙児を得た。経尿道的射精管切開術を施行した2例では1例にて術後精子の出現をみたが妊娠はみられなかった。

91 鼠径ヘルニア手術後における閉塞性無精子症に対する顕微鏡下精管精管吻合術

千葉大学医学部 泌尿器科 ○市川 智彦, 二瓶 直樹, 始関 吉生
伊藤 晴夫

【目的】鼠径ヘルニア手術後における閉塞性無精子症に対する顕微鏡下精管精管吻合術について検討した。

【対象および方法】1984年から1995年までの12年間に、不妊を主訴として千葉大学医学部泌尿器科を受診した患者のうち、鼠径ヘルニア手術後の閉塞性無精子症は10例であった。このうち1例は、一側が鼠径ヘルニア手術後、他側が膀胱尿管逆流症手術後であった。初診時の平均年齢は31歳で、鼠径ヘルニア手術時の平均年齢は3歳であった。全症例とも精巣容積は正常範囲であったが、1例のみ血中FSH濃度がやや高値を示していた。これら10例すべてに顕微鏡下一層縫合による精管精管吻合術を施行し、治療後の精液所見の推移や挙児の有無を検討した。

【結果】10例中5例では両側とも吻合可能であったが、他の5例では精管の閉塞部位が長いかまたは欠損していたため一側のみしか吻合できなかった。一側のみ吻合した症例のうち、2例は再手術を行い、このうち1例では3回目の手術時左右の精管を交差して吻合することにより精子の出現をみた。これ以外の一側のみ吻合した症例では、精子の出現はみられなかった。両側とも吻合可能であった症例のうち4例について術後3ヶ月以上経過を追えたが、このうち3例において精子の出現を認め、そのすべてが挙児を得た。この3例の妊娠時における精液所見の平均値は、濃度が $59 \pm 45 \times 10^3/\text{ml}$ (平均 $\pm$ S.E.), 運動率が $3 \pm 1\%$ であり、運動能がほとんどみられなくても妊孕能を保持していた。

【結論】鼠径ヘルニア手術後における閉塞性無精子症患者に対する精管精管吻合術では、両側とも吻合可能であったで場合その半数以上において精液中に精子の出現を認め、運動能が不良であっても妊孕能は良好であった。

92 顕微鏡下精巣上体精管吻合術の経験

長崎原爆病院 泌尿器科 ○江口 二郎
長崎大学医学部 泌尿器科 広瀬 建, 野俣浩一郎, 西村 直樹
井川 掌, 金武 洋, 斉藤 泰

【目的】閉塞性無精子症に対する精路再建術の成績は、顕微鏡手術の導入により飛躍的に向上してきた。われわれも、1990年2月より顕微鏡下精巣上体精管吻合術を行っており、初期の4例には specific tube 法を、その後の9例には side-to-end 法を行った。今回は side-to-end 法を行った9例の手術成績について検討した。

【対象および方法】1990年10月より1995年7月までに挙児希望で長崎大学および長崎原爆病院泌尿器科を受診した閉塞性無精子症の9例を対象とした。年齢は25歳から36歳、平均31.9歳。閉塞原因は、精巣上体炎など明らかなものは9例全例とも不明であったが、精液検査、経直腸的超音波検査などから閉塞部位は精巣上体と推察された。FSH, 精巣容量は全例正常範囲内で、造精機能障害のないことが示唆され、精巣生検の結果も Johnsen's mean score は 8.2~9.2 と軽度の造精機能低下から正常造精機能であった。手術は、まず、精管精囊造影にて精管の通過性を確認した後、手術用顕微鏡下に精巣上体管と精管粘膜を吻合するもので、side-to-end 法で行った。

【結果】全例精子のみられた部位でのみ吻合しており、精巣上体の吻合部位は、頭部4側、体部10側、尾部2側であった。術後精液検査では、9例中5例(55.6%)に開通を得られている。現在のところ9例中3例(33.3%)に妊娠出産をみている。手術時間は精管精囊造影に要した時間を含めて両側例で4時間11分から7時間24分、平均5時間55分であった。

【考察】顕微鏡下精巣上体精管吻合術は、本邦でも多くの施設で施行されており良好な成績が報告されている。現在では、閉塞性無精子症にもMESAまたはTESE-ICSIが良好な成績をあげているが、精路再建可能な症例は、まず再建を試み自然妊娠を期待すべきだと思われる。

93 閉塞性無精子症に対する精管精管吻合術および精管精巣上体吻合術の手術成績

徳島大学医学部 泌尿器科 ○田村 雅人, 香川 征

(目的) 当科における閉塞性無精子症に対する精管精管吻合術および精管精巣上体吻合術の手術成績を報告する。

(対象および方法) 症例は、男性不妊外来を受診し、閉塞性無精子症と診断し、手術療法を施行した21例である。年齢は21～47歳(平均35.2歳)であった。閉塞性無精子症の原因はvasectomy後12例、鼠径ヘルニア術後2例、精巣上体炎3例、精管部分欠損症2例、不明2例であった。予測閉塞期間は1～5年が5例、6～10年7例、10年以上7例、不明2例であった。手術は手術用顕微鏡下に精管精管吻合術は吻合径が大きく異なっていない症例は9-0ナイロン糸で、全層縫合、大きく異なるときは9-0ナイロン糸で粘膜と筋層漿膜の2層に吻合した。精巣精巣上体吻合術は2例はSilber法、4例にside-to-end法を行った。

(結果) vasectomy後12例、鼠径ヘルニア術後2例には精管精管吻合術を施行し、それぞれ8例(66.7%)、1例(50.0%)で開通、それぞれ3例(25.0%)、1例(50.0%)で妊娠が成立した。精巣上体炎3例、精管部分欠損症2例、不明2例には精管精巣上体吻合術を施行した。精巣上体炎後は開通1例(33.3%)、妊娠1例(33.3%)、不明2例は2例とも開通したが、妊娠は成立していない。精管部分欠損症の2例は2例とも失敗に終わっている。

(結論) 今回の症例は閉塞期間の長い症例が多かったが、成績は比較的良好であり、こうした症例にも精管精管吻合術および精管精巣上体吻合術は推奨できる方法と考えられた。

94 腹腔鏡手術の精路閉塞症への応用 —小児期鼠径ヘルニア術後の精管閉塞例—

聖マリアンナ医科大学 泌尿器科 ○岩本 晃明, 矢島 通孝, 田中 宏樹
西田 茂史, 松下 知彦, 河野正二郎
馬場 克幸, 原口 千春, 星野 孝夫

小児期の鼠径ヘルニア術後に精管閉塞を来した症例に対して精管精管吻合を行い術後十分な精液所見が得られたが再び閉塞を来した。手術所見より吻合部の緊張が強かったためと考え、2度目の手術を腹腔鏡を併用し末梢側の精管を腹腔内より剥離し再吻合した症例を経験したので報告する。

症例: 30歳、主訴: 3年間の不妊、既往歴: 8歳、10歳時に左、右鼠径ヘルニアの手術、理学的所見: 精巣容積右26ml, 左24ml. 両側精管はやや拡張している。 検査所見: 精液検査; 無精子、内分泌検査; 正常、左側精巣生検; full spermatogenesis. 閉塞性無精子症と診断し手術を行った。左側の精管より精路造影を行ったところ内鼠径輪よりやや末梢側で閉塞していた。なお精管内より分泌液の流出を認めたが精子を認めなかった。右側精管を露出させると内鼠径輪付近で閉塞部を確認した。精巣側精管内容液中には運動精子を認めたため右側のみ精管精管吻合術を行った。末梢側の精管を可及的に剥離したが吻合がやや困難であった。術後1ヶ月目に精子を認め1ヶ月半目に精子濃度 $49 \times 10^6/\text{ml}$ 、運動率74%となったが5カ月半で無精子となった。11カ月目に右精管造影を行い吻合部の閉塞を認めた。手術所見より吻合部の緊張が狭窄の一原因と考え、2度目の手術に腹腔鏡手術の併用を試みた。まず臍部の上、左右腹部と3カ所トロカールを挿入し腹腔鏡下に内鼠径輪を観察し左精管末梢端が索状に盲端で閉鎖されているのを確認し内鼠径輪より精管を引き出すのは無理と判断し鼠径管中央付近より精管を導き出して全層一層縫合で吻合を行い得た。なお吻合部は腹腔内に落ち込んでいる。右側は末梢側精管を遊離すると通常の2層縫合で吻合出来た。術後6カ月の時点で精液所見は運動率がやや不良であるが精子濃度は良好である。まとめ: 鼠径ヘルニア術後の精路再建に腹腔鏡手術の併用が有用であると思われた。

95

精子運動自動分析装置による精子運動性の分析

帝京大学医学部 泌尿器科 ○四倉 正己, 遠山 裕一, 岩淵 正之
押尾 茂, 友政 宏, 矢崎 恒忠
梅田 隆

＜序＞精液所見のなかで精子運動性は精子運動率のみを主観法で測定している施設が殆どであるが、近年、精子運動自動分析装置が導入され、精子数、運動率のみならず、運動速度や直進性などの測定が可能になっている。今回、我々は、WHO のマニュアルに準拠した直進運動性の分類が可能となった最新式精子自動分析装置 (CASA:CELL SOFT ARTIST:Cryo Resource 社) を使用し、不妊症患者精子を対象に検討を加えた。

＜対象と方法＞1995 年 9 月より 1996 年 3 月までに当科不妊外来を受診し、CASA を用いて分析可能であった 80 名、延べ 141 回分の精液を対象とした。十分液化した精液を厚さ 20 μ m の精子運動測定用チャンバーに入れ、37℃保温板を用いて位相差顕微鏡下で測定した。

＜結果＞全体の精液検査の結果は、精子濃度 $39.8 \pm 28.0 \times 10^6$ /ml、総運動率 $32.8 \pm 12.7\%$ であった。運動率を WHO 分類に基づいて検討すると直進運動率 $24.9 \pm 10.3\%$ 、早い直進運動率 $6.2 \pm 4.6\%$ と低値を示した。さらに、総運動率 50% 以上に限って分析すると、精子濃度 $45.6 \pm 21.6 \times 10^6$ /ml、総運動率 $54.8 \pm 3.3\%$ 、直進運動率 $42.0 \pm 6.4\%$ 、早い直進運動率 $11.7 \pm 4.6\%$ となり、全体の結果よりは良い値を示したものの asthenozoospermia であり、早い直進運動率も基準値の半分程度と低値であった。

＜考察および結論＞近年、精子運動性、特に直進性が精子の受精能力とよく一致することが報告されている。今回は、総運動率に比べて直進運動率は約 3/4 程度の低値を示し、早い直進運動精子も総運動精子率に占める割合は約 1/4 程度と低値であった。本機器は従来に比べて処理速度の大幅な改善がなされ、一般の運動率、運動速度と同時に直進運動率を瞬時に測定可能であり、今後、精子運動評価法として重要な位置を占めると考えられた。

96

ストレスあるいは疲労が精液所見に及ぼす影響についての検討

愛媛労災病院 産婦人科 ○南條 和也, 大塚 恭一, 宮内 文久

【目的】精液性状はストレス、過労などにより変動するとされているが、具体的な影響の報告はあまりない。そこで、今回我々は人工授精時にストレスチェックならびに疲労度調査を行い、精液所見との関係を検討した。【方法】当科にて人工授精を行った 22 名、35 周期について検討した。そのうち 10 名には複数回検討した。ストレスの評価には岡村らによるストレスチェック表を使用した。疲労度の評価は自己申告ないしは増田らの疲労度評価表によった。精液採取方法、禁欲期間ならびに採取から検査までの時間を一定にし、精液量、精子濃度ならびに運動率を検討した。【結果】ストレス度ならびに疲労度と精子数、運動率ならびに精液量の相関係数はそれぞれ $r=0.30, 0.15, 0.14, 0.25, 0.21, 0.48$ であり両者間に有意の相関は認められなかった。精液所見の不良例と正常例におけるストレス度は 2.5 ± 3.1 と 3.1 ± 2.4 であり、有意の差は認められなかった。また、精液所見の不良例と正常例における疲労度は 45 ± 33 と 59 ± 25 であり、有意の差は認められなかった。同一症例での比較では、運動精子濃度が、より良好な周期のストレス度が 1.8 ± 2.1 であり、不良な周期の 2.2 ± 2.3 に比較して良好な周期のほうがストレスが少ない傾向をみとめた。一方、疲労度は 48 ± 29 と 44 ± 30 であり逆の傾向を認めた。精液量が多い周期のほうがストレス、疲労とも少ない傾向を認めた。観察期間中 3 例妊娠したが、ストレス度ならびに疲労度に一定の傾向はみとめられなかった。【結論】今回の検討ではストレスあるいは疲労と精液所見に有意の関係はみとめられなかった。しかし、同一症例における検討からストレスが精液所見に、また疲労が精液量に影響を及ぼす可能性が示唆された。

97

精子成熟度と運動能との相関について

福島県立医科大学 産婦人科 ○山田 宏子, 橋本志奈子, 片寄 治男
柳田 薫, 星 和彦, 佐藤 章

【目的】これまでに我々は精子成熟度解析に用いられるAcridine orange(AO)染色法が、ヒト精子受精能の評価法としても有用であることを報告してきた。本研究ではAO染色性が精子運動能と関連するか否かを検討することを目的に、AO染色性(精子成熟度)とCASA(computer-aided sperm analysis)により得られた種々の精子運動パラメーターとの相関を調査した。【方法】当科不妊外来におけるAIH、IVF症例の精液を対象とし、まず原精液に対してAO染色を行いGreen型精子の割合が50%以上の成熟精子群(n=15)と50%未満の未熟精子群(n=10)の2群に分類した。Swim upした精子を37℃、5%CO₂、5%O₂下にHTF内で培養し、CASAにより得られた運動のパラメーターの経時的变化がAO染色と相関があるか否かを検討した。

【結果】Swim up直後の運動率は成熟精子群で88.6±26.48%、未熟精子群75.1±14.76%(M±SD)で両群に差は認めなかったが、24時間後ではそれぞれ65.16±18.3%、35±24.3%と有意差を認めた(p<0.05)。その他各パラメーターにおいてもSwim up後24時間で未熟群の運動性の低下傾向を認めた。

(ALH3.3±0.56 vs 2.73±1.4 lineality 5.59±1.19 vs 2.14±1.17 velocity60.47±9.7 vs 47.17±23.9)【結論】AO染色により未熟群に分類された精子は、成熟群と比較し運動性が経時的に低下する傾向があることが観察された。未熟精子群はいわゆるhyperactivationの過程に障害があることが示唆され、これが受精能力低下の一要因であると思われる。

98

男性妊孕性に対するプロスタグランディンD合成酵素の検討

大阪大学医学部 産婦人科 ○国重 一郎, 久保田康愛, 下屋浩一郎
徳川 吉弘, 信永 敏克, 佐治 文隆
マルハ中央研究所 織田 浩司
新技術事業団 江口 直美
大阪バイオサイエンス研究所 裏出 良博

【目的】精漿中に含まれる種々のプロスタグランディンの中で、プロスタグランディンDに関する研究はほとんどなされていない。ウシでは妊孕性の高い雄の精漿中にプロスタグランディンD合成酵素(PGDS)が高濃度に含まれていることが報告されている。今回我々は、ヒトPGDSの男性妊孕性に対する関連を調べるために精漿中のPGDS活性、および濃度を測定した。さらに男性生殖器におけるヒトPGDSの局在とmRNAの発現を調べた。【対象と方法】当科不妊外来患者の配偶者50名(うち乏精子症10名)より精液を用手的に採取した。精漿中のPGDS活性は14CでラベルしたPGH₂よりPGD₂への転換率を薄層クロマトグラフィーで検出することによりまた、濃度はELISA法にて測定した。精漿中PGDSの存在はウェスタンブロッティング法にて確認した。さらに検死解剖により入手した男性生殖器に対し、免疫組織染色とノザンブロッティングを行った。【結果】ウェスタンブロッティング法の結果精漿中PGDSの存在が確認されその濃度と酵素活性の間には相関が認められた。濃度の平均は乏精子症群が3.24ng/μl、正常群が11.4ng/μlで前者が後者より有意に低かった(P<0.001)。ノザンブロッティング法では、前立腺、精巣上体、精巣にヒトPGDSのmRNAの発現が認められたが、特に前立腺と精巣にその発現が強く認められた。また免疫組織染色法により精漿中のライディッヒ細胞、前立腺の上皮細胞、精巣上体管に発現が認められた。【結論】今回の検討より、精漿中PGDSの男性妊孕性への関連が示唆された。ノザンブロッティングと免疫組織染色の結果、精漿中PGDSは前立腺より分泌されており、精子の機能や成熟にも何らかの形で影響を及ぼしている可能性がある。男性妊孕性における精漿中PGDS、さらにはプロスタグランディンDそのものの生理的意義を現在検討中である。

岡山大学医学部 泌尿器科 ○大枝 忠史, 市川 孝治, 秋山道之進
秋山 博伸, 大森 弘之

Department of Dermatology and Andrology, Justus-Liebig University F.M. Koehn, W.B. Schill

【目的および方法】: Mycoplasma感染が精子機能に与える影響について, *in vitro*で検討した。精液は健康成人あるいはアンドロロジー外来での正常精液所見のものから計17検体を用いた。精液は抗生剤を除いた1.0%ヒトアルブミン加HTF培養液 (HTF-HSA) で洗浄の後, 5×10^6 /mlの濃度に調整した。微生物学教室で作成されたM. hominisの懸濁液 (約 1×10^8 /ml) を3750G, 20分間遠沈後, HTF-HSAに再懸濁したものを50 μ lを500 μ lの精子浮遊液に加え, 3および6時間37℃で培養した。そして, 培養前後での精子運動率, およびacrosome reaction (AR) 導入率を検討した。精子運動率は光学顕微鏡にてWHOの基準に従って評価し, ARは, triple stain法によりAR陽性生存精子を算定し, その導入には10 μ M Ca-ionophoreを用いて1時間培養した。

【結果および考察】: 精子の全般運動率 (WHO A+B+C) は, 3および6時間後でコントロール (C群) のそれぞれ 76.9 ± 12.0 , 75.9 ± 14.6 (%) に対し, mycoplasmaを加えた群 (M群) ではそれぞれ 70.3 ± 12.7 ($p=0.0034$), 66.8 ± 15.7 ($p<0.0001$) であった。また, 迅速運動精子 (WHO A) はC群のそれぞれ 47.3 ± 17.6 , 45.7 ± 20.7 (%) に対し, M群でそれぞれ 35.4 ± 16.5 ($p<0.0001$), 32.2 ± 17.0 ($p<0.0001$) であった。AR導入率は, C群のそれぞれ 13.7 ± 7.6 , 14.0 ± 7.3 (%) に対し, M群でそれぞれ 10.1 ± 6.2 ($p<0.0001$), 9.0 ± 5.0 ($p<0.0001$) であった。なお, mycoplasma懸濁液の添加は, 精子浮遊液のpHには影響を与えなかった。以上のように, 精子運動率およびAR導入率はC群に比較してM群で有意に低下しており, mycoplasma感染症は男性不妊症の原因となりうると思われる。積極的な検索と治療が奏功する可能性が示された。

100 Nitric Oxide (NO) 放出剤による精子膜脂質過酸化, 精子運動率低下の抑制

岡山大学医学部 産科婦人科 ○中塚 幹也, 青江 尚志, 木村 吉宏
野口 聡一, 新谷 恵司, 工藤 尚文

精子の細胞膜にはpolyunsaturated fatty acidsが多量に存在し, reactive oxygen species (ROS) によるその過酸化は精子機能低下の重要な原因の1つであることが知られている。また男性不妊症例の精液中でのROS増加、あるいはROSの作用を抑制するanti-oxidantsの低下も報告されている。このため私達は脂質過酸化に伴う精子運動能の低下、更にNO放出剤 (SNAP: S-nitroso acetyl penicillamine) によるそれらへの影響を検討した。

【方法】 正常精液を室温にて生理食塩水で洗浄後、50mM Tris-HCl (pH7.5) にて 5.0×10^7 sperm/mlに調製した。最終濃度で0、0.1、1、10 μ MのSNAPを加えた後、 Fe^{2+} /ascorbateを用いて脂質過酸化を促進させ、37℃でincubateした。経時的に顕微鏡下に精子運動を観察し、180分後、thiobarbituric acid (TBA) を用いて精子の細胞膜における脂質過酸化を測定した。

【結果】 37℃でのincubateにより軽度の精子運動機能の低下が認められた。 Fe^{2+} /ascorbateにより精子運動率の低下は増強した。この運動率の低下はSNAPにより濃度依存的に抑制された。また脂質過酸化は Fe^{2+} /ascorbateの添加がなくても発生していた。 Fe^{2+} /ascorbateにより脂質過酸化は増強したが、これもSNAPにより濃度依存的に抑制された。

【考察】 AIHなどの過程で、精液の凍結・濃縮、Swim-up法、Percoll法、Glass wool法などによる運動精子の回収、凍結保存・解凍など、日常臨床でも精液処理をする機会が増加している。これら精液処理の間にも (精液中に多核白血球の混在した場合は特に) 精子の膜脂質の過酸化は進行し精子の運動機能は低下している。NO放出剤の使用によりこれら精子の機能低下を最小限に抑えられる可能性がある。

101

Diamide-Acridine Orange 染色による成熟障害精子の解析

福島県立医科大学 産婦人科 ○橋本志奈子, 山田 宏子, 片寄 治男
柳田 薫, 星 和彦, 佐藤 章

【目的】Acridine Orange(AO) 染色がヒト射出精子の成熟度解析及び受精能判定に有用であることは既に報告されている。今回我々は、精子核蛋白プロタミン内に存在するSH基と反応し2つのSH基から1つのS-S結合を形成する特異的酸化剤であるDiamide とAOを併用して精子を染色し、その結果が精子成熟過程の障害部位の判定に有用であるか否かを検討することを目的とした。【方法】1、当科外来患者78例についてAO染色を行いDiamide 無処理群とDiamide 処理群におけるAO 染色性を比較検討した。2、同じ78例を精液所見から正常、乏精子症、精子無力症、乏精子無力症の4typeに分け、それぞれDiamide 無処理群,処理群におけるAO 染色性を検討した。Diamide はPBSを溶媒に1mMの濃度で使用し、AO染色(既報)する前に精子塗抹スライド上に15分間マウントした。【結果】1、Diamide 無処理群では平均47%の精子核がGreen型、また20%がRed型の染色パターンを呈したのに対し、Diamide 処理群ではGreen型が65%と有意に上昇したが全ての精子核をGreen型に変化させることはできなかった。2、精液所見別の染色性では正常例、乏精子症例、精子無力症例においては、Diamide 処理によりGreen型の割合が有意に上昇したが乏精子無力症症例では有意な変化はなかった。【結論】Diamide-AO 染色によりヒト精子核は、Green型が増加する群と増加しない群とに分かれた。Green型が増加する群では、精巣上体における成熟過程でのS-S結合の合成障害が推測された。Green型が増加しない群では、SH基すら持たない未熟な核蛋白の存在が示され、精巣内で起こるヒストンからプロタミンへの置換障害が考えられた。本法の精子成熟度障害の部位診断法としての有用性が示唆された。

102 多層パーコール法を用いたヒトX, Y精子の分離と蛍光in situハイブリダイゼーション(FISH)法を用いた評価

帝京大学医学部 泌尿器科 ○押尾 茂, 遠山 裕一, 四倉 正己
矢崎 恒忠, 梅田 隆
同 公衆衛生学 山内 泰子, 高野 貴子
東京歯科大学市川総合病院 産婦人科 兼子 智
基礎生物学研究所 毛利 秀雄

【序】従来、ヒトX、Y精子の判定は、キナクリンマスタード染色法(QM法)が用いられてきた。しかし、最近ではヒト精子の性判定にQM法を用いることに否定的な見解が多く、多層パーコール法を用いたヒトX精子高純度分離法についても再評価が必要と考えられる。そこで、本研究ではX、Y染色体に特異的なプローブを使用した蛍光in situハイブリダイゼーション法(FISH法)をX、Y精子の判定に応用し、多層パーコール法を用いて分離したヒトX精子純度の評価を行った。【方法】ボランティアより提供を受けた精液を液化後、Hanks液で2倍希釈し、25~80%等張パーコール(5%毎)を0.7mlずつ12層積層した溶液の上に2.0ml積層し、250g、20分間遠心した。遠心後、管底から回収した精子分画をジチオスライトール処理、カルノア固定し、FISH法に供した。使用したプローブはX染色体の着糸点を認識するDXZ1、Y染色体長腕のキナクリンマスタード陽性域を認識するDYZ1、Y染色体の着糸点を認識するDYZ3で、ビオチン標識プローブはアビジン-FITCで、ジゴキシゲニン標識プローブは抗ジゴキシゲニンローダミンで発色させ、蛍光顕微鏡下で観察をし、各試料について500個以上の精子を数えてX精子とY精子の比率を算出した。なお、分離操作前の精子を対照とした。【結果】対照のX精子、Y精子の比率はそれぞれ49.4±1.1%、49.4±0.8%とほぼ1:1の分離比であった。一方、多層パーコール法で管底に回収された分画ではX精子、Y精子の比率はそれぞれ75.1±13.7%(範囲:63.9~93.4%)、22.3±13.9%(範囲:4.9~33.9%)と有意にX精子の比率が増加していた。【考察および結論】FISH法はQM法と比べて判定が容易でX、Y精子を同時に判定可能であった。また、本法を応用してヒトX精子は多層パーコール法で分離可能であることが再評価できた。今後、X、Y精子の分離能判定には本法が用いられるべきと考えられた。

103

Strict criteria による Percoll 処理後の精子形態の検討

河内総合病院 不妊センター ○川岸 典子, 森本 義晴, 河田 淳
宮田 広敏, 山崎 雅友, 當仲 正丈
長尾 幸一, 小山 竜一, 井上 剛
藤原 保晋

関西医科大学 産科婦人科 榎木 晋, 堀越 順彦, 神崎 秀陽

【目的】現在、良好精子回収法として代表的なものにPercoll法（攪拌密度勾配法）がある。当センターでは、人工授精法（Intra uterine insemination以下IUI）の際に80%単層Percoll法を実施しており、処理前、後の一般精液検査（精子濃度、運動率、奇形率など）を行っている。Percoll処理により精子濃度、運動率の上昇を認めることは、数多く報告されており、当センターにおいても確認しているが、今回、我々はPercoll処理後の精子奇形率の減少に着目し、回収された精子形態についてKruger's strict criteriaに従い評価を行った結果、若干の知見を得たので報告する。

【方法】1996年2月から3月までの2ヶ月間に、当センターでIUIを行った13症例を対象とした。原精液とPercoll処理後の精子をスライドガラス塗抹し、Diff-Quik染色を行い、1000倍率で200匹の精子を観察し、Kruger's strict criteriaを用いて正常形態精子率（%MNS）を比較した。

【結果】原精液、Percoll処理後の%MNSの平均は、それぞれ26.0%、53.8%であった。Percoll処理後%MNSは原精液%MNSより高値を示し、統計的に有意差を認めた（ $P<0.01$ ）。

【考察】Percoll処理により精子濃度、運動率の改善だけでなく、%MNSの高い精子が回収された。これによりIUI、体外受精時の精子処理に有用であると考えられた。特に重度男性不妊症例の多いICSI法においては、%MNSの上昇により注入精子の選択に役立てられると思われ、今後の検討に加えていきたい。

104

ヒト精子の長期間冷所保存法の開発

横浜市立大学医学部 泌尿器科 ○齋藤 和男, 木下 裕三, 湯村 寧
菅野ひとみ, 岩崎 皓, 穂坂 正彦

【目的】長期間精子を保存することができれば、人工授精の当日に夫が来院する必要があることのみならず、1回の排卵周期に数回の媒精が可能となる。さらに乏精子症の患者では、数回分の精子を保存・蓄積し人工授精に供することも可能となる。私達は長期間精子を冷所で保存する方法を検討した。

【対象】当科不妊外来患者で精子濃度 $20 \times 10^6/\text{ml}$ 以上、運動率 50% 以上の正常精液 31 例と運動率 50% 未満の精子無力症 19 例を対象とした。

【方法】マスターベーションで得られた精子を、グルコースで作成した percoll 液で遠心・洗浄し電解質を除去した後に 4℃ で保存した。最長 8 週間保存した後に Ham's F10 を加え 37℃ で 1 時間加温し運動性を検討した。また 1 週間冷所で保存した精子尾部形態を位相差顕微鏡で観察した。

【結果】保存前の精子運動率は、正常精液群 70.2%、精子無力症群は 36.0% であった。1 週間 4℃ で保存し F10 を加えた後の運動率は正常精液群で、65.4%、2 週間後、4 週間後の運動率はそれぞれ 40.4%、5.5% を示し、最長 8 週間活発に運動する精子を保存できた。精子無力症群でも 1, 2, 4 週間後の運動率はそれぞれ 31.3%、18.1%、2.9% を示した。グルコースをマンニトール、フルクトースに変えて保存してもほぼ同じ保存性が得られ Na または K を含む保存液では保存後の運動性は低下し精子尾部は膨化した。

【結論】非常に簡便な方法で精子を長期間保存することが可能となり、今後臨床応用が期待される。

105

冷所保存後のヒト精子運動に対するNa、Kイオンの影響

藤沢市民病院 泌尿器科 ○湯村 寧, 広川 信
 横浜市立大学医学部 泌尿器科 齋藤 和男, 菅野ひとみ, 木下 裕三
 岩崎 皓, 穂坂 正彦

【目的】精巣上体内の精子は運動を停止または僅かに尾部を振動させているだけであるが、放精されると活発な運動を開始し initiation と呼ばれている。ウニやマスではNa、Kイオンによる細胞内のアルカリ化が関与しているが、ヒト精子の initiation のメカニズムは明らかにされていない。ヒト精子は非電解質溶液内では4℃で長期間生存する。しかし保存後の精子はそのまま加温するだけでは運動性は回復しないが、アルカリ溶液中では活発に運動を再開する。今回、運動性再獲得のメカニズムを知る目的で、1週間冷所保存した精子にNa、Kイオンを添加したときの運動性を検討した。

【対象】当科不妊外来患者で精子濃度 $20 \times 10^6/\text{ml}$ 以上、運動率50%以上の精液を対象とした。

【方法】マスターベーションで得られた精子を、Percoll法で洗浄し非電解質溶液内で4℃で1週間保存した。保存後の精子浮遊液に弱酸性下でNa、Kイオンを添加したときの精子運動性を検討した。

【結果】精子運動性はNa、K濃度に依存して変化し、10 mM以上のNaClまたは0.1mM以上のKClを添加すると運動を再開した。また5-20mM KCl溶液内ではNa濃度に拘わらず活発に運動したが、高濃度のNaCl、KCl溶液内では逆に運動は抑制された。

【結論】冷所保存後の精子は弱酸性下でもNaまたはKイオンにより運動性を再獲得した。また5-20mMのKCl溶液内が最も運動性が高まった。

106

精液中HIVウイルスの洗浄希釈による除去効率

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○久慈 直昭, 岩橋 和裕, 高橋 純
 田島 泰宏, 宮崎 豊彦, 末岡 浩
 小林 俊文, 吉村 泰典
 東京歯科大学市川総合病院 産婦人科 兼子 智
 総合荻窪病院 花房 秀次

「目的」後天性免疫不全症候群の原因病原ウイルスHIV (Human Immunodeficiency Virus) は、患者精液中のCD4+細胞や精漿中の free virus を介して性行為感染する。HIV感染男性が挙児を希望した場合、感染者精液から洗浄操作により感染源であるリンパ球・単球や精漿成分を除去することが臨床的に必要となるが、希釈効率についてはほとんど報告がない。今回我々は精液からのHIV遺伝子除去効率について検討を行ったので報告する。「方法」精液・または精漿を除いた精子浮遊液にHIVウイルス浮遊液を添加（最終濃度 $0.75 \times 10^6/\text{ml}$ ）、37℃4時間培養後にパーコール攪拌密度勾配法により洗浄、swim upを行い、運動精子のみを回収した。得られた回収精子液、およびパーコール洗浄後の沈渣、精漿部分についてHIV遺伝子(RNA)の定量を行い、virus除去効率を検討した。virus遺伝子の定量はcompetitive nested PCR法により行った。PCRのtargetとした塩基配列はHIVenv遺伝子V3領域であり、primerはこのV3領域をはさむC3領域およびC4領域に設定した。「結果」1. 原精液所見は $4700 \times 10^4/\text{ml}$ 、60%であり、回収精子濃度は $26 \times 10^4/\text{ml}$ （総精子数の0.93%）であった。2. パーコール攪拌密度勾配法後の沈渣、および回収精子液中のHIV遺伝子量はいずれも検出感度以下（ $1.0 \times 10^2 \text{ copy}/100 \mu\text{l}$ 以下）となった。原精液中の単核球数は $16 \times 10^4/\text{ml}$ であったが、回収精子液中からは検出されなかった。「結論」パーコールによる洗浄操作、およびswim up法の併用により、HIV遺伝子は少なくとも3000分の1以下に希釈された。HIV陽性・陰性夫婦が挙児を希望した場合、本法と人工授精・体外受精の併用により精液からの感染リスクはきわめて低いまま挙児を得られる可能性が示唆された。

107 クラミジア抗体陽性例のHSGの検討 (腹腔鏡所見との相関を中心に)

国立横浜東病院 産婦人科 ○鹿島 理恵, 上杉 健哲, 鈴鹿 清美
高野 昇

研究目的: Chlamydia trachomatis (C T) 感染症は、日本のSTDのサーベイランスで最も症例数が多く、特に産婦人科領域では、不妊症との関連で注目されている。今回、我々は最近4年間に取り扱った腹腔鏡下手術例を対象にC T感染につき検討し、今後のC T陽性例の不妊診療指針の1つとした。

方法: 1992年1月～1996年4月の約4年間に、血中C T抗体検索(ヒタザイム法)を行った腹腔鏡下手術29例を対象に、腹腔鏡所見、HSG所見(テレビによる造影剤の移動の観察も加え)とC T抗体価との関連について検討を行った。

結果: ①C T検査陽性率は、対象29例中、IgG(+)17例58.6%、IgA(+)14例48.2%であり、IgG・IgAいずれか一方陽性は19例65.5%、両者陽性は12例41.4%であった。②腹腔鏡下手術適応別C T陽性率は、子宮外妊娠5例中4例80%、不妊症11例中8例72%、急性腹症(骨盤腹膜炎)6例中3例50%、子宮内膜症7例中4例57%であった。③腹腔鏡所見では、C T抗体陽性の19例の卵管障害の状態は、卵管采・卵管膨大部が周囲組織とフィルム様・膜状の癒着を示す例が多く、子宮内膜症による癒着に比べ、比較的剥離容易な例が多かった。C T感染による癒着と考えられた不妊8例中、現在のところ3例38%に妊娠成立を認めている。④卵管走行・卵管膨大部拡大・卵管周囲限局像などのHSG異常像が、C T抗体陽性群14例中13例92.9%に観察され、C T抗体陰性群9例中4例44.4%と有意の差がみられた。

結論: 不妊症患者に対しては、症状の有無に関係なく、ルーチン検査としてC T検索を行い、陽性患者には薬剤投与の上、HSG・通気等による卵管機能評価を行い、少しでも卵管機能障害を疑う例に対しては、腹腔鏡検査を施行し、適切な処置を行うことが妊孕性の向上の一助になり得ると考えられた。

108 クラミジア抗体価と卵管周囲異常所見の関係についての検討

名古屋大学医学部 産婦人科 ○吉田 誠哉, 鈴木 省治, 原田 美幸
加藤三紀彦, 近藤 育代, 菅沼 信彦
友田 豊

【目的】今回我々は、不妊因子としてのクラミジア感染症について、特にクラミジア抗体価と腹腔鏡における卵管所見の関係につき、若干の知見を得たので報告する。

【方法】平成6年7月から平成8年5月の間に、当科にて腹腔鏡検査及び手術を受けた不妊症患者30人を対象とした。各患者の腹腔鏡による卵管周囲所見を以下のように2群に分類した。A群—左右少なくとも一方の卵管に卵管瘤水腫、もしくは強度の周囲癒着と閉鎖を認め、機能の回復が期待できない群、B群—それ以外のより軽症の群。クラミジア抗体価(セロイパライザクラミジア-ELISA法)については、IgG及びIgAを、それぞれ、陰性群(0.90未満)、弱陽性群(0.90以上2.0未満)、強陽性群(2.0以上)の3群に分類した。そのうえでこれらの関係を検討した。

【成績】クラミジア抗体IgG値から検討すると、IgG陰性群18例中卵管所見A群3例(17%)、弱陽性群5例中A群1例(20%)、強陽性群7例中A群7例(100%)であった。IgA値からは、IgA陰性群20例中A群4例(20%)弱陽性群7例中A群4例(57%)、強陽性群3例中A群3例(100%)であった。ただし、IgA強陽性群の3例全例と弱陽性群7例中のA群4例全例が、IgG強陽性群の7例と同一症例であった。

【結論】クラミジア抗体価の評価については従来より議論の別れるところだが、少なくとも急性感染時についてはIgGよりもIgAを信頼できる指標とする場合が多い。しかし、今回の我々の成績では、IgG陽性、特にこの抗体価が高値の場合に高度の卵管不妊因子を有していることが多かった。したがって、高IgG抗体価を示す症例には、積極的に腹腔鏡にて卵管周囲所見の検索が必要であると思われる。

109 抗クラミジア抗体陽性不妊症患者の骨盤内所見に関する検討 —付属器癒着スコアによる評価—

福岡大学医学部 産婦人科 ○三村 久美, 詠田 由美, 本庄 考
新堂 昌文, 倉島 雅子, 白川 光一

【目的】血清抗クラミジア抗体(以下C T抗体)陽性不妊症患者の骨盤内所見を付属器癒着スコアを用いて解析し, C T抗体価と骨盤内所見との関連性について検討した。【方法】1993年12月から1995年12月までに挙児希望にて当科を受診し, 腹腔鏡検査を受けた症例の中で術前後のC T抗体IgAおよびIgG両者ともに陽性であった29例を対象とした(婦人科手術既往例は除外した)。C T抗体価の測定には, ELISA法(セロ・イパライザ クラミジアIgG, IgA)を使用し, 抗体価0.9以上を陽性とした。骨盤内所見の評価はアメリカ不妊学会付属器癒着スコアを用いた。左右卵管癒着スコアの合計と左右卵巣癒着スコアの合計が21点以上を高度卵管癒着, 高度卵巣癒着とした。対象の平均年齢は29.9歳, 不妊期間44.5ヵ月, 原発不妊20例, 続発不妊9例であった。IgA抗体価は0.98~5.20, IgG抗体価は1.11~8.83であった。

【結果】腹腔鏡検査による骨盤内所見は29例中28例に骨盤内癒着を認め, 平均付属器癒着スコアは24.9であった。卵管癒着を認める症例は29例中28例(平均卵管癒着スコア18.6), 高度卵管癒着症例は16例と約半数を占めていた。卵巣癒着を認める症例は29例中21例(平均卵巣癒着スコア6.3)であり, 高度卵巣癒着症例は1例のみで, 骨盤内所見としては, 卵管癒着が著明であった。IgG抗体価と付属器癒着スコアの間には有意な関連は認められなかったが, IgA抗体価と付属器癒着スコアの間には相関係数0.469で有意な相関を認めた($p<0.01$)。【考察】C T抗体IgAおよびIgG両者ともに陽性例では高頻度に骨盤内癒着を認め, 特にその癒着は卵管に高度であり, さらに, IgA抗体価は骨盤内癒着の程度を推測する有用な指標になり得ると考えられた。

110 血清抗クラミジア抗体陽性例の腹腔内所見

大和市立病院 産婦人科 ○石井 尊雄
北里大学医学部 産婦人科 川内 博人, 飯野 譲二, 石川 雅一
釧持 稔, 西島 正博, 中居 光生

【目的】近年クラミジア感染症が不妊症の原因の1つとして注目されている。そこで当院家族計画外来通院中の患者で, 血清抗クラミジア抗体を測定した症例のうち, 腹腔鏡施行例の腹腔内の癒着状況と, 抗体陽性率との関連等を検討した。

【対象及び方法】対象は, 平成6年1月より平成8年5月までに当院家族計画外来を受診した患者のうち血清抗クラミジアIgG抗体とIgA抗体を測定した374例のうち, 腹腔鏡を施行した72例とした。

【結果】IgGとIgAがともに陽性であったのは59例(15.8%)、IgGのみ陽性は31例(8.3%)、IgAのみ陽性は15例(4.0%)であった。腹腔鏡を施行した72例の内訳は, クラミジア抗体陰性の症例が38例(52.8%)、クラミジア抗体陽性例(IgG, IgAともに陽性23例、IgGのみ陽性11例)は計34例(47.2%)であった。クラミジア抗体陰性の症例の中で腹腔内に癒着を認めたものは13例(34.2%)で, 子宮内膜症3例、骨盤内手術後の症例4例が含まれていた。これらの症例のAFS癒着スコアの平均は, 21.8であった。クラミジア抗体陽性の症例のうちで腹腔内に癒着を認めたものは24例(70.5%)と有意に高率であった。その内訳は, 子宮内膜症を伴ったもの2例、骨盤内手術後のもの2例、子宮外妊娠9例が含まれていた。これらのAFS癒着スコアの平均は16.8であった。両群を比較すると血清抗クラミジア抗体陽性例に有意に高率に癒着を認め, AFS癒着スコアは陽性で高い傾向があるが, 有意な差は認めなかった。

【結論】クラミジア抗体陽性例では腹腔内に癒着を認めるものが多く, 不妊症の一般検査として血清抗クラミジア抗体の測定の有用性が示唆された。

群馬県済生会前橋病院 〇伊藤 理廣, 土屋 清志, 宇津木利雄
時沢 俊也

〔目的〕 不妊症において、クラミジア感染症は主要な原因となっているが、その腹腔内所見、特に卵管機能、付属器周囲癒着を確認する事は、その後の治療方針の決定上重要である。我々は腹腔鏡下に卵管通水圧を測定しながら通水を施行しその所見別に治療方針を決定しているが、今回特にクラミジア感染症例について検討する。

〔方法〕 1994年1月より1994年12月までに、不妊症のために腹腔鏡を施行した47例につき検討した。抗クラミジアIgG抗体陽性16例で、原発性不妊14例、続発性不妊2例であった。平均年齢30.2歳。半年以上外来治療にて妊娠しないか、当初より卵管因子を疑われる場合インフォームドコンセントの上で、腹腔鏡を施行した。通水はアトムメディカル製の通水装置を用い、通水圧を連続的に記録した。付属器周囲のフィルム状癒着は可及的に剥離し、内膜症病巣は電気焼灼した。術前にクラルスロマイシン400mgを2週間内服治療した。

〔成績〕 16例全例にフィルム様付属器周囲癒着をみとめこれを剥離した。通水圧が600mmHg未満や、通水により通過圧の低下した場合は半年外来治療とし、それ以上経過した場合は受精能確認のため、体外受精胚移植施行とした。これらの11例中7例が妊娠した。7例の内訳は、自然妊娠4例、卵巣刺激周期2例、体外受精胚移植1例であった。通水圧が600mmHg以上か卵のピックアップ障害があり、体外受精胚移植の適応とした5例中3例が体外受精にて妊娠したが流産2例子宮外妊娠1例に終わった。通水圧と癒着の程度の有意な相関はなかった。尚、子宮頸管のクラミジア抗体は全例陰性だった。

〔結論〕 クラミジア抗体陽性患者において、通水による卵管機能を評価し、手術的手技による癒着剥離施行し、腹腔鏡施行後の治療方針を決定することで、短い治療期間で、妊娠に至る症例が数多くあることがわかった。反面、所見のきびしい場合、妊娠しても予後不良な可能性が示された。

札幌厚生病院 産婦人科 〇吉田 博
北海道大学医学部 産婦人科 工藤 隆之, 和田真一郎, 藤本征一郎

クラミジア感染症は、不妊症の原因の一つとして重要であるが、クラミジア抗体価とその後の妊娠との関連についての報告は少ない。今回我々は、イバザイム法によるクラミジア抗体価と、子宮卵管造影所見陽性率および治療中、治療後の妊娠率との関係について検討を加えたので報告する。対象は1990年1月～1993年2月の間に当科不妊症外来を受診した不妊症患者297名で、イバザイム法による血清クラミジア抗体価の測定を行った。IgG抗体価64倍～128倍(+), IgA抗体価16倍(+)の例は、その他の例と比較し、子宮外妊娠歴、人工妊娠中絶歴とも有意に高率に有しており、抗体価に応じてA群 (IgG64倍(-), IgA16倍(-))、B群 (IgG64倍(+), IgA16倍(-))、C群 (IgG128倍(+), IgA16倍(-))、D群 (IgG128倍(+), IgA16倍(+))の4群に分類したところ、子宮卵管造影所見の陽性率は各々36.6%、58.6%、78.6%、90.5%で、C、D群においては重症例(卵管閉塞、卵管留水腫)が半数以上を占める。受診中止者を除いた妊娠率は各々69.3%、66.7%、60.0%、25.0%で、D群の卵管因子不妊患者に対しては、早期のIVF-ET施行が望ましいと考えられた。

113

不妊症患者におけるクラミジア抗体検査の意義

横浜市立大学医学部 産婦人科 ○近藤 芳仁, 石川 雅彦, 植村 次雄
大庭 彰信, 大山 俊樹, 水口 弘司

〔目的〕不妊症患者におけるクラミジア抗体を測定し、抗体の陽性率を明らかにし、子宮卵管造影(HSG)所見および腹腔鏡所見と抗体陽性率との関連を検討し、さらに妊娠との関連を明らかにする。
〔方法〕当科不妊外来においてクラミジア抗体検査を施行した225例(うち腹腔鏡未施行症例(A群)180例+腹腔鏡,HSG施行症例45例(B群))を対象とした。〔成績〕①クラミジア抗体陽性症例(クラミジアIgA,IgGの両者または一方が陽性)は、79例(35.1%)に認められた。②B群においてHSG、腹腔鏡で異常所見を有するものはそれぞれ21例(46.7%)、17例(37.7%)に存在した。術前HSGにおいて正常所見を示した28例中、クラミジア抗体陽性は9例(32.2%)に存在し、うち腹腔鏡で卵管に異常を認めた症例は6例(66.7%)と高率に存在した。これに対し、HSGで正常所見を有し、クラミジア抗体陰性であった症例(19例)では、3例(15.8%)が腹腔鏡で異常所見を有したにすぎなかった。また、術前HSGで異常所見を示した17症例中、クラミジア抗体陽性症例は10例(58.9%)に存在し、うち腹腔鏡で卵管に異常を認めた症例は8例(80.0%)と高率に存在した。③A群において抗体陽性例60例中、クラリスロマイシンによる治療群と非治療群の妊娠率は13.3%,11.1%と有意差はなかった。④B群において、クラミジア抗体陽性19症例の転帰は、腹腔鏡で卵管所見が正常な5症例は待機療法の方針となり、うち2例(40.0%)が妊娠した。異常所見が見られた14症例中4例が待機療法の方針となり、うち1例(33.3%)が妊娠(1例追跡不可)し、IVF-ETの方針となった10症例中、7症例治療中で、うち1例が妊娠(14.3%)に至った。〔結論〕クラミジア感染によって発症した卵管性不妊症では、HSGで異常所見が認められないことが少なからずあり、クラミジア抗体が陽性症例では積極的に腹腔鏡を行うことによって妊娠率の向上が得られる。

114 Cabergolineの下垂体移植高プロラクチン(PRL)血症性排卵障害ラットに対する影響

キッセイ薬品工業(株)開発研究部薬理研究所 ○諸 真人, 小嶋 正三

〔目的〕脳下垂体前葉からのprolactin(PRL)分泌は、dopamine D₂受容体によって抑制的に調節されることが知られている。女性においては高PRL状態に陥ると、乳汁漏出や無月経ならびに排卵障害が発生することが報告されている。そこで、我々はラットを用いて高PRL血症性排卵障害モデルを作製し、新規D₂-agonistである1-[(6-allyl)ergoline-8 β -yl]calbonyl]-1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylurea(以下cabergoline)の高PRL血症及び排卵障害に対する作用について、terguride及びbromocriptineと比較検討を行った。〔方法〕膣スミアの鏡検により4日型の正常性周期を示す成熟雌wister-今道系ラットを用い、常法に従って腎皮膜下に他の同系ラットの下垂体前葉を3個移植することにより高PRL血症性の排卵障害モデルを作製した。下垂体移植後12日目にcabergoline、terguride及びbromocriptineを単回経口投与した。①薬物経口投与1、3、5日後に採血し、血中PRL濃度を測定した。②薬物経口投与後8日目まで膣スミアを観察し排卵の指標として発情期の有無を検査した。〔結果〕下垂体移植群は、移植後1週目よりSham operation群に比し有意な血中PRL濃度の上昇がみられ、かつ膣スミアは連続した非発情状態を示した。①高PRL血症ラットにおいて、3薬物の単回経口投与は用量依存的かつ有意に血中PRL濃度を低下させた。その効力は、cabergoline>terguride>bromocriptineであった。②高PRL血症性無排卵ラットに対し、3薬物の経口投与は、投与後1~4日の間で用量依存的かつ有意に排卵障害を改善した。その有効用量は、cabergolineが0.003mg/kg以上であるのに対しterguride 0.01、bromocriptine 10mg/kg以上とcabergolineに比し高用量必要であった。さらに、cabergoline 0.1mg/kg投与群においては、投与後5~8日の間でも有意に排卵障害を改善した。以上の結果より、cabergolineは高PRL血症性無月経及び無排卵に対し、血中PRL値の低下作用により排卵障害を改善する持続性に優れた有用な薬剤である可能性が示唆された。

115 体重増加にともなう続発性無月経患者の夜間メラトニン分泌と性ステロイドホルモンとの関連性について

高知医科大学 産科婦人科 ○森岡 信之, 岡谷 裕二, 相良 祐輔

(目的) 松果体より分泌されるメラトニン(M)と性腺系機能との関連性について、特に体重減少性無月経患者を中心に検討して来た。今回、体重増加に伴う続発性無月経患者に注目し、夜間M分泌と性ステロイドホルモンとの関連性について検討した。(方法) PCOを除く体重増加に伴う続発性第一度無月経7例(O群)、及び正常月経婦人7例(N群)を対象とし、消退性出血後6~8日目に21時~6時の暗条件下に22時~8時まで2時間毎に採血しMを測定した。又、8時の採血よりE₂及びTestosterone(T)値を測定した。更に、O群ではLH-RHテストを施行した。(成績) 1.Body mass index(BMI)はN群 21.4 ± 0.7 に対しO群 31.7 ± 1.9 と有意に増加した。2.LH-RHテストではO群のLH、FSHは基礎値、反応性とも正常域にあった。3.血中E₂値は、N群 $47.0 \pm 7.7 \text{ pg/ml}$ 、O群 30.4 ± 3.2 とN群に比し有意に低値であった。4.血中T値は、N群 54.0 ± 6.4 に比し、O群 103.4 ± 10.2 と有意に増加した。5.夜間M値はN群、O群とも22時より増量し2時にピークを示すパターンを呈したが、そのピーク値は各々 $110.5 \pm 12.2 \text{ pg/ml}$ 、 184.1 ± 13.4 とO群で明らかに夜間M分泌は亢進した。6.N、O群の夜間Mピーク値-E₂値間には有意の負の相関を認めたが($p < 0.01$)、T値との間には有意の相関性はみられなかった。(結論) 体重増加に伴う続発性無月経患者の夜間M分泌は亢進すること、及びそのM分泌亢進には内因性低E環境が強く関与する可能性を明らかにした。

116 排卵周期確立過程におけるMelatoninの意義 —とくにEstrogenとの関連において—

高知医科大学 産科婦人科 ○林 和俊, 岡谷 裕二, 渡辺 員支
相良 祐輔

(目的) Gonadotropin 分泌に抑制的に作用する Melatonin(M)と思春期発来との関連が注目されている。我々はMの産生能は思春期の排卵周期確立の過程で低下すること、又、このMの産生能の低下は卵巣より分泌の増量がみられる Estrogen(E)により強く調節されていることを明らかにし報告してきた。今回更に、思春期前期での卵巣摘除およびE投与モデルを用い、M産生能に及ぼす影響を検討した。(方法) 2~12週齢の雌ラットを用い、明(21-11時)、暗(11-21時)の環境下で飼育した。OVXは4週0日に行い、1)Vehicle、2)E₂ benzoate(EB)0.01,0.1,1,20 μg を連日皮下投与し、6週0日に松果体を採取した。卵巣 intact のControl(C)群は各週0日目に松果体を採取した。松果体は、mid darkの16時に採取し、Tryptophan(T)、Norepinephrine(NE)、Serotonin(S)、MをHPLCで測定した。(成績) C群ではMは3週より腔開口期の6週 ($7.84 \pm 0.38 \text{ ng/mg prot}$, 以下略) に向けて増量し、排卵周期確立過程の7~8週に減少し以後同一レベルであった。OVX群の1) Vehicle(V)群ではMは 12.98 ± 0.93 でC群に比し著明な増量を示した。Mの基質であるSは 332.3 ± 21.2 でC群 (171.9 ± 13.0) に比し有意の高値を示し、Sの基質であるTは 54.5 ± 3.6 でC群 (72.5 ± 5.7) に比し有意の低値を示した。2) EB群ではMは0.1 μg より低下がみられ、20 μg ではCより有意の低値を示した。Sも0.1 μg より低下がみられ20 μg までC群と同一レベルであった。Tは1、20 μg でC群と同一レベルに復した。M産生を刺激するNEはV、EB群共にC群と差は認められなかった。(結論) 思春期早期に卵巣を摘除することでM分泌は増量し、Estrogen投与によりこのM分泌の増量は抑制されることから、思春期における性機能系の発達過程でのMの産生能は卵巣より分泌が増量する Estrogen に強く規制されていることが示された。更に、このEstrogenの作用はNE活性を介さず、TよりMへの転換能を規制することに基づく機序が強く示唆された。

117 メラトニンの生殖機能調節作用に対する性ステロイドホルモンの影響について

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○岩崎 真也, 高橋 純, 根本 泰子
吉村 泰典
けいゆう病院 産婦人科 中沢 和美, 鈴木 健治

性ステロイドホルモンは、主に視床下部、下垂体に作用し、生殖機能の調節に関与していることはよく知られており、また暗期に主に分泌されるメラトニンは、季節性繁殖動物の発情行動のシグナルとなることは古くより知られているが、その作用点は不明のままである。近年、オートラジオグラフィー、遺伝子的方法により、正中隆起をとりまく視床下部隆起部に高濃度にメラトニンレセプターがあることが証明され、メラトニンの生殖機能調節機序の作用点として考えられている。今回我々は去勢雄ラットを用いてin vitroにてメラトニンのLH、及びLH-RH分泌への作用につき研究し、無処置ラットと比較検討をした。〈対象及び方法〉10週齢雄ラットを去勢後3週間目に断頭層殺し、正中隆起-視床下部隆起部を摘出し、30分間KRB液中にて前培養し、さらにメラトニン (10^{-5} - 10^{-6} M)、高濃度K⁺を添加し、30分間培養し、培養液中、および組織中のLH、LH-RHをRIA法にて測定した。〈結果〉無処置ラットにおいて高濃度K⁺はLH分泌を有意に刺激したが、メラトニンの 10^{-5} 、および 10^{-6} M添加によりコントロールレベルまで抑制された。去勢によりLH分泌は有意に増加し、高濃度K⁺は更にLH分泌を刺激したが、メラトニンを 10^{-5} M投与すると無処置群のレベルまでLH分泌を抑制した。無処置群で高濃度K⁺投与により増加した組織内LH、および去勢により増加した組織内LHをメラトニンは共にcontrol levelまで抑制した。メラトニン 10^{-5} Mは無処置群のLH-RH分泌を刺激したが、去勢群では抑制されたLH-RH分泌を増加させなかった。〈考察〉in vitroの実験系においてメラトニンのLH-RH分泌機構への作用は性ステロイドホルモンによりnegativeな影響を受けることが示唆された。

118 POF症例に対するGnRH agonistを併用した排卵誘発の成績

新潟大学医学部 産婦人科 ○田村 正毅, 鈴木 美奈, 藤間 博幸
本多 晃, 八幡 哲郎, 加藤 龍太
山本 泰明, 倉林 工, 長谷川 功
高桑 好一, 田中 憲一

【目的】早発卵巢不全(POF)における排卵誘発は極めて困難であるが、GnRH agonist (GnRHa)でFSHを抑制し、卵巢のFSHレセプターの脱感作を解除する方法が有効であるとされ、当科でも昨年の本学会で報告した。今回本法での妊娠例も含め、GnRHaの種類による成績についても検討を行った。

【方法】29-40才(平均 34 ± 4.5 才)の14症例を対象とし、41周期の治療を行った。いずれも続発性無月経を呈しており、FSH基礎値 >40 mIU/ml、E2基礎値 <20 pg/mlで染色体正常核型であり、POFと診断された。排卵誘発は以下に行った。消退出血第2日よりGnRHa(Buserelin(B), Leuprolide(L), Nafarelin(N))を開始(Lは1回皮下注のみ)し、第14日より1週間毎にFSH値を測定した。FSH <10 mIU/mlとなった1週間後よりHMG 225IUの連日投与を行い、卵胞径18mm以上でHCG5000IUに切り替えた。卵胞の消失・縮小をもって排卵を診断した。

【成績】①全体での排卵率は、31.7% (13/41)であり、うち1周期で臨床的妊娠が成立した。②B使用群(25周期)では、9周期(36%)でFSHの低下が得られなかった。L群(11周期)、N群(5周期)では全例FSHが正常化した。排卵率はB群36%、L群18%、N群40%であり、妊娠例はN群であった。③排卵が誘発されなかった場合、次周期でGnRHaの種類を変更することにより排卵が成立した場合が3例で経験された(B→L, B→N)。

【結論】GnRHa併用のHMG-HCG療法は、POF症例に対する排卵誘発法として有効であり、妊娠例も経験された。現在使用できる3種類のGnRHaのうち、Nafarelinが本法に比較的適している可能性が示唆されるが、今後症例を増やしての検討が必要と考えられた。

119

POFに対する治療成績の検討

名古屋市立大学医学部 産科婦人科 ○鈴木 規敬, 林 由佳, 松原 寛和
岡田 英幹, 生田 克夫, 鈴森 薫
名古屋市立東市民病院 産婦人科 花田 征治

premature ovarian failure(以下POF)は続発性無月経症例のうち4-18%の頻度で認められるとされ、定義は様々だが、一般には40歳未満に月経周期が停止し、hypergonadotropic-hypogonadismを示し、染色体異常を認めないものと定義されている。挙児希望のあるPOF症例に対して様々な治療法が試みられているが、排卵率は極めて低いのが現状である。今回我々は、POF23症例に対して、Devocin(D)またはPremarin(P)といったEstrogen製剤の投与を主体とする方法(E)、またはGnRH analogueを主体とする方法(G)で治療した393周期の治療成績を検討したのでこれを報告する。

卵胞発育は、症例当たり39.1%(9/23症例)・治療周期あたり9.4%(37/393周期)であった。治療別では、D:8.9%(27/303周期)、P:7.2%(5/69周期)、G:22.7%(5/21周期)で、Estrogen製剤の種類による差はなかったが、Eと比べGで優れた結果となった。Gonadotropinの抑制はEで $LH=23.9 \pm 13.6$ mIU/ml (mean $\pm$ SD)、 $FSH=39.8 \pm 26.7$ であったのに対し、Gではそれぞれ 3.98 ± 3.74 、 15.4 ± 8.97 とより強く抑制されていた。症例の背景を卵胞発育の有無により比較すると、発症年齢は卵胞発育のみられた群が 27.0 ± 5.6 歳、卵胞発育のみられなかった群が 23.4 ± 3.3 歳、発症から治療開始までの期間は 44.4 ± 52.4 か月 vs 37.1 ± 16.4 か月、初診時のLHは 31.5 ± 21.2 mIU/ml vs 42.1 ± 23.3 mIU/ml、FSHは 106.7 mIU/ml vs 95.5 ± 52.1 mIU/mlといずれも差を認めなかった。また両治療方法を共に試みた12症例では、卵胞発育効果の有無に関する症例あたりの一致率は9/12と高かった。以上の事から卵巣内に原始卵胞の残存する症例において卵胞発育を効果的に誘導するためには、脳下垂体より分泌が過剰となっているFSHのlevelを低下させておく事が最も重要であると考えられた。

120 高ゴナドトロピン性無月経における自己免疫性疾患の関与とその病態

順天堂大学医学部 産婦人科 ○武内 裕之, 中野 義宏, 三橋 直樹
桑原 慶紀

【目的】高ゴナドトロピン性無月経には、卵巣内の卵胞が枯渇し、排卵誘発が期待できないpremature follicle depletion (PFD)と卵胞が存在し、排卵誘発が可能であるGonadotropin resistant ovary syndrome (GROS)の2つの病態が存在することが知られている。近年、高ゴナドトロピン性無月経には約20%の頻度で自己免疫性疾患が合併することが報告されてきた。今回、当教室で診断した39例の高ゴナドトロピン性無月経について自己抗体の検索を行い、自己抗体陰性群(A群)と自己抗体陽性群(B群)に分類して、病態の比較検討を行った。【方法】1)40歳未満。2)染色体が46,XX。3)血中FSH ≥ 40 mIU/ml。の条件を満たす高ゴナドトロピン性無月経39例に抗核抗体、サイロイドテスト、マイクログロブリンテスト、抗胃壁細胞抗体の検索を行い、すべて陰性であったものをA群(18例)、いずれかが陽性であったものをB群(11例)とした。すべての症例に内分泌検査、経膈超音波検査を行い、GnRHagonistまたはKaufmann療法による排卵誘発を試みた。またA群の10例、B群の全例に腹腔鏡下卵巣生検を行った。【結果】FSH、LH、E2および経膈超音波検査で測定した子宮容積には両群間で差を認めなかったが、経膈超音波検査で卵巣が同定できたのはA群で11/36 (30.5%)、B群で13/22 (59.1%)であった($p < 0.05$)。卵巣生検で卵胞が確認できたのはA群で1/10 (10%)、B群で8/11 (72.7%)であり($p < 0.05$)、治療により排卵が確認できたのはA群で3/18 (10%)、B群で7/11 (63.6%)であった($p < 0.05$)。【結論】高ゴナドトロピン性無月経には自己免疫性疾患が関与している可能性があり、何らかの自己抗体が陽性である場合にはGROSである可能性が高いと考えられた。

121

遅延性排卵におけるTRH負荷テストの必要性

大阪市立総合医療センター産科婦人科 ○三橋 玉枝, 康 文豪

【目的】軽症排卵障害である遅延性排卵は、経験的に不妊因子と考えられており、その病態は、主として、卵の質的・機能的異常による卵受精分割能の低下と、一方では黄体機能不全を伴い、その内分泌学的背景にPRLの関与が考えられている。そこでこの遅延性排卵をもたらすPRLの状態を、特にTRH負荷テストにて検討し、潜在性高PRL血症の関与を明らかにせんとした。

【方法】経陰超音波断層法および基礎体温曲線より推定排卵日を決定し、排卵日が月経周期20日目以降30日目未満を遅延性排卵症例とし、月経周期7日目前後にTRH500 μ gを負荷し、負荷前、負荷30分後のPRL値を測定比較した。なお、前値15ng/ml未満で30分値50ng/ml以上の例を潜在性高PRL血症とした。また、無月経、無排卵性周期、稀発排卵、黄体機能不全症例においても同様の負荷テストを行い比較検討を行った。さらに、負荷前にはLH、FSHも併せて測定し比較した。

【結果】TRH負荷テストによる、潜在性高PRL血症の占める割合は、遅延性排卵48% (27/56)、無月経33% (5/15)、無排卵性周期18% (2/11)、稀発排卵24% (4/16)、黄体機能不全21% (7/34)を示し、遅延性排卵で潜在性高PRL血症の頻度が高い傾向があった。併せて測定したLH、FSHにおいては、LH/FSH比が遅延性排卵では平均0.68であるのに対して、無月経、無排卵性周期、稀発排卵のいずれにおいても平均1以上の傾向があった。

【結論】遅延性排卵例において、潜在性高PRL血症の頻度が高く、TRH負荷テストの必要性が示唆された。

122

黄体機能不全の病因とその臨床的背景に関する研究

帝京大学医学部附属市原病院 産婦人科 ○合阪 幸三, 水口 剛雄, 森岡 弘充
渡邊 剛也, 西平 正之, 民秋 史子
梁 善光, 貝原 学
帝京大学医学部 産婦人科 森 宏之

【目的】黄体機能不全(LPD)の原因を多数の臨床例においてretrospectiveに解析した。【方法】基礎体温表上の高温相<12日間、黄体中期血中estradiol (E) <200pg/mlおよび血中progesterone (P) <10ng/mlの全ての条件を満たすLPD245例について、①潜在性高プロラクチン血症(OHP)の合併、②LH/FSH比および③排卵直前の成熟卵胞の直径を超音波断層法により測定し、これらと黄体機能との関連を検討した。TRH500 μ g負荷30分後の血中プロラクチン値(PRL30) $\geq$ 70ng/mlの場合をOHPとした。【成績】①LPD245例中OHPの合併は149例(60.8%)にみられ、PRL30とPとは有意の逆相関を示した($r=-0.71$, $p<0.005$)。②LH/FSH>1を示す、いわゆる内分泌学的PCOと考えられる症例は30例(12.2%)にみられ、これらのLHpeak値は 24.2 ± 16.5 mIU/mlと、LH/FSH $\leq$ 1の 38.4 ± 15.0 mIU/mlに比べて有意に低かった($p<0.005$)。③OHP合併群では最大主席卵胞の直径が2cm以上のものが149例中92例(61.8%)にみられたが、OHPを合併しないLPDでは、96例中40例(41.7%)と後者で有意に少なかった($\chi^2=6.35$, $p<0.025$)。特にPCOを合併している場合は、成熟卵胞は30例中5例(16.7%)に認められたのみであった。【結論】①LPDの成因としてはOHP合併が最も多く、この場合は成熟卵胞は形成されるが黄体におけるsteroidogenesis (特にP産生)がプロラクチンにより抑制されLPDを呈する。②内分泌学的PCOでは、LPDの成因としては卵胞の発育が不十分であることが多い。③LPDの治療に際してはその原因となる背景を正しく評価し、症例に応じた対処が重要であると考えられる。

123 経口排卵誘発剤による妊娠成立周期 (黄体中期) の progesterone, estradiol 値

東海大学医学部 産婦人科 ○淡路 英雄, 鈴木 隆弘, 善方 菊夫
牧野 恒久

【目的】黄体機能不全の検査法にはBBT、血中 progesterone (P) 値、子宮内膜診等が行われているが我々は簡単でしかも繰り返し検査することが可能な黄体中期の P, estradiol (E₂) 値一回測定法が日常の不妊症診療において有用であることを報告し、自然排卵周期における P, E₂ 値の妊娠可能域、妊娠継続可能域について昨年の本学会において報告した。そこで今回は経口排卵誘発剤による排卵刺激周期における妊娠可能域の各値について考察し、更に妊娠の予後との関係を検討することにより妊娠継続が可能な値についても検討したので報告する。【対象】対象は東海大学病院産婦人科家族計画外来受診中の不妊患者でcyclophenil(sexovid[®])、clomiphene citrate(clomid[®])による排卵刺激により妊娠成立し同時周期の黄体中期(高温期4-10日目)にP, E₂ 値を測定し得たそれぞれ112例、108例である。測定法はPがRIA 固相法により院外(住友金属バイオサイエンス)でE₂ はEIA 法により院内中央検査室で測定した。【成績】対象の112例の平均年齢は30.2±3.7 (mean±SD 以下同) (23-43) 才、平均不妊期間は3.7±2.3(1-13) 年であり、原発不妊は54例(48.2%) 続発不妊は58例(51.8%) であった。黄体中期の平均P値は22.1±12.9(3.9-84.0) ng/ml, E₂ 値は265.5±208.5(44.0-1130) pg/ml であった。P値では18例(16.1%) が10ng/ml 以下のいわゆる黄体機能不全の値を示し、10-40ng/mlの間に86例(76.8%) が占められた。またE₂ 値では黄体機能障害と考えられている100pg/ml以下の値を12例(11.1%) が占めていた。妊娠の予後との関係はP値が単胎妊娠継続83例で21.1±10.9ng/ml、双胎妊娠継続5例で29.0±11.5ng/mlであったのに比べ流産例21例では21.0±14ng/mlと低い値を示したが有意な差はなかった。またE₂ 値においてもそれぞれ266.5±193.6pg/ml, 278.5±183.0pg/ml, 257.0±281.3ng/mlと流産例が低い値の傾向を示したが有意な差はなかった。

124 月経周期異常に対する漢方製剤投与時の黄体機能について — 温経湯を中心に —

大阪医科大学 産婦人科 ○山下 英俊, 後山 尚久, 岡本由記子
鈴木 佳彦, 奥田 弘賢, 坪倉 省吾
植木 實

【目的】月経周期異常の治療に漢方製剤が以前より用いられている。そのうち、排卵性月経周期異常である頻発月経や稀発月経に対し、漢方製剤は正常月経周期をもたらすことが経験的に知られている。今回われわれは、月経周期異常例における漢方製剤投与時の内分泌学的変化と、黄体機能改善作用につき検討した。【対象】排卵障害性および排卵性月経周期異常157例を対象とし、「証」の決定後、漢方製剤(温経湯・当帰芍薬散・加味逍遥散・芍薬甘草湯・桂枝茯苓丸・小柴胡湯・防己黄耆湯)を投与し(7.5 g/day)、ゴナドトロピンの律動性分泌および黄体機能を中心とした内分泌学的検討を行い臨床成績を求めた。【成績】温経湯、当帰芍薬散投与例では卵胞期における LH・FSH 値の上昇が観察され、温経湯例ではそれらの律動性分泌パターンの改善が認められた。また、黄体機能不全例(23例)では漢方製剤投与により基礎体温上、高温相が平均1.49倍に延長、黄体中期のプロゲステロン値は、平均1.97倍に増加した。温経湯投与例(15例)では排卵直前と考えられる時期の尿中 LH 半定量キットの明瞭化が認められ、排卵期のゴナドトロピン、特に LH の律動性分泌において、振幅の増加が認められた。【結論】漢方製剤特に温経湯はゴナドトロピンの律動性分泌を改善し、卵胞期の内分泌動態の調整により卵胞発育の促進、LH サージの先鋭化が得られると考えられた。また、黄体機能不全例においては約9割に黄体期の延長、黄体期温の上昇、あるいはプロゲステロン値の上昇が観察され、特に温経湯は LH の排卵期における律動性を改善することがわかった。これらから漢方製剤は黄体機能賦活効果を有すると思われる。

125 西洋医学的に診断した卵巣機能不全不妊症1000例の「証」の分析

医療法人假野クリニック ○假野 隆司, 古殿 正子, 奥山 恵子
鍋谷 弘子, 石井みさ子

【目的】西洋医学的に診断した卵巣機能不全不妊症1000例について客観性が高い「証」診断を行うことで現代の同症の病因、治療に関わる問題点を漢方医学的に考察すること。

【方法】BBT-3 ~0Dayの血中 estradiol値(cut off:100pg/ml)・超音波診断による主席卵胞最大径(cut off:1.6cm)、BBT+5 ~+8Dayの血中progesterone値(cut off:15ng/ml)によって黄体機能不全症、卵胞黄体機能不全症、無排卵周期症、第Ⅰ度無月経、第Ⅱ度無月経と診断した1000症例を対象にして舌診、腹診を重視した八綱・気・血・水弁証法で方剤証を診断した。

【結果】舌診では陰陽診断の乾湿、舌苔は少陽病期の乾燥白苔が47.3%と最も高率であり、齒跡は63.1%、舌下静脈鬱血は30.3%に認められた。腹診では瘀血圧痛が84.4%、心下痞硬が25.8%、胸脇苦満が46.1%、胃内停水が24.4%、腹直筋緊張が27.2%、臍上悸が28.21%に認められた。Kupperman 更年期不定愁訴は“冷え”が50.8%と過半数を占めた。精神神経関連症状は63.3%の高率に上った。以上より八綱・気・血・水弁証法による「証」の特徴は虚・少陽・半表半裏・寒・心気・瘀血・水毒・柴胡であることが明らかとなった。この結果、方剤証は加味逍遙散が52.2%の過半数を占め次いで当帰芍薬散の22.3%であった。また、卵巣機能と「証」との関係では最軽症の黄体機能不全症と最重症の第Ⅱ度無月経はいずれも桂枝茯苓丸が、高プロラクチン卵巣機能不全症は当帰芍薬散が、多嚢胞性卵巣は加味逍遙散が最も高率であった。

【考察】現代の卵巣機能不全不妊症は古代の同症と同じく基本的には寒虚瘀血水毒証が多いが、柴胡証、心気証が加わることが特徴で、方剤証の分布は当帰芍薬散より加味逍遙散が高率である。

【結論】卵巣機能不全不妊症の漢方治療を効果的に行うためには随証療法を行う必要がある。また西洋医学的治療を行う場合も漢方医学的考察を行うことが必要と考えられた。

126 GnRHaの相違による体外受精・胚移植法の成績の検討

岡山大学医学部 産科婦人科 ○新谷 恵司, 青江 尚志, 木村 吉宏
中塚 幹也, 工藤 尚文

【目的】同一の排卵刺激方法を用いる固定日採卵法(簡便法)を用いる体外受精・胚移植法で、異なるGnRHaをもちいて穿刺卵胞数、回収卵数、分割卵数、子宮内膜厚、妊娠例などを指標としてその相違を検討した。

【対象】対象は当科で体外受精・胚移植を行った症例のうち同一例でGnRHaとしてスプレキュア(900μg/日)とナファレリン(400μg/日)を用いた6例とした。排卵刺激方法はlong protocol法でhMGは300単位を2日間その後150単位を6日間投与する固定日採卵法(簡便法)を用いた。対象は原発不妊は2例、続発不妊は4例で、その年齢は29才から40才であった。検討はGnRHaとしてスプレキュアを用いた周期(スプレキュア周期)とナファレリンを用いた周期(ナファレリン周期)の成績を比較した。

【結果】卵胞の発育が不良のために計画を中止したのは同一人のスプレキュア周期1周期とナファレリン周期1周期であった。スプレキュア周期とナファレリン周期の平均穿刺卵胞数は14個と9個、平均回収卵数は7個と7個、分割卵数は2個と4個であり、卵胞穿刺時の子宮内膜はそれぞれ14mmと13mmであった。妊娠例はナファレリン周期に3例認められ、スプレキュア周期では妊娠例は認められなかった。

【考察】ナファレリン周期の方がスプレキュア周期より発育した卵胞数は少ないが、回収できた卵の数とは同じであり、分割卵数は逆に多く、卵胞穿刺時の子宮内膜厚は同じであった。しかし妊娠例はナファレリン周期に3例認められナファレリン周期の方が良好であった。

127 体外受精・胚移植における徐放性酢酸リユープロレリンの使用経験

名古屋大学医学部附属病院分院 産婦人科 ○安藤 智子, 鈴木 省治, 岡村 尚子
森脇 崇之, 安藤 寿夫, 石原 豊
浅田 義正, 近藤 育代, 菅沼 信彦

〔目的〕体外受精・胚移植において、GnRH アナログ(GnRHa)を卵巣刺激に併用することは現在一般的な方法となっている。GnRHa 製剤としてはブセレリン(以下 B)の経鼻投与が主に用いられているが、一部の患者ではゴナドトロピンの抑制効果が不十分であったり、鼻炎などで使用が困難であるなどの問題が生じている。そこで我々はこれらの患者に対し、Bの代わりに徐放性酢酸リユープロレリン(以下 L)を投与し、体外受精における卵巣の反応性を中心にその効果を検討した。

〔方法〕通常の long protocol において L3.75mg を用いた 17 周期と L1.88mg を用いた 22 周期を対象とした。各群で FSH 製剤の使用アンブル数、投与日数、estradiol 値、progesterone 値、採卵数などの卵巣の反応性を比較検討した。同一症例で B 投与による体外受精周期との比較検討も行った。

〔結果〕L 投与の全例で卵巣刺激開始前にゴナドトロピンの抑制効果が十分に得られた。L3.75mg 投与群と L1.88mg 投与群で FSH に対する卵巣の反応性に有意な差を認めなかった。L3.75mg 投与群で 1 周期、L1.88mg 投与群で 3 周期が low response のためキャンセルになった。L3.75mg 投与群の 1 例で投与後 28 日目に early luteneization をおこし緊急採卵した。同一症例での B 投与周期との比較では、L 投与周期において FSH 製剤 4 日間投与後の estradiol 値が有意に低く、採卵までに要する FSH の使用アンブル数が有意に増加した。peak estradiol 値、採卵数には差を認めなかった。L3.75mg 投与群で 3 例、L1.88mg 投与群で 4 例が妊娠に至った。

〔結論〕B 投与の困難な症例に L 投与は有効で、L1.88mg の投与でも充分なゴナドトロピンの抑制効果が得られた。しかしながら、FSH に対する卵巣の反応性は低下し、low response の予測される症例での投与は慎重を期すべきと思われた。また薬剤効果の持続期間には注意を要すると思われた。

128 体外受精の過排卵誘発における GnRH agonist 投与期間に関する前方視的検討

弘前大学医学部 産科婦人科 ○藤井 俊策, 山口 英二, 福士 義将
齋藤 良治

〔目的〕体外受精の際の GnRH agonist を用いた過排卵刺激法において、一般に行なわれている long protocol を基に GnRH agonist を投与する期間を変えた 2 種類の protocol を試み、前方視的に比較検討した。〔対象〕弘前大学医学部附属病院産婦人科において体外受精を実施した 62 例、87 周期を対象とした。〔方法〕体外受精施行前周期の黄体中期から GnRHa を投与し、その終了時期によりランダムに 3 法に分けた。すなわち、HMG 投与開始時点(月経周期の 7 日目頃)で終了する modified-long protocol (mL 法, n=27)、HCG 投与当日に終了する long protocol (L 法, n=30)、妊娠判定の時期まで継続投与する continuous long protocol (cL 法, n=30) とした。これら 3 法において HMG 最終投与時の子宮内膜の厚さ、HMG 総投与量、穿刺卵胞数、採卵数、受精卵数、移植胚数、治療期間における血清 LH 値、E2 値、P4 値並びに PRL 値、妊娠率、流産率などを検討した。〔結果〕mL 法では HMG 総投与量が他の 2 法と比較して有意に多く (1992.1 ± 795.2 IU vs. 1703.2 ± 465.8 IU, $p < 0.05$)、受精卵数 (1.7 ± 1.4 vs. 3.0 ± 2.8 , $p < 0.05$) と移植胚数 (1.4 ± 1.2 vs. 2.0 ± 1.2 , $p < 0.05$) が有意に減少した。また、HMG 最終投与時点での血清 E2 値が有意に低く (703.5 ± 498.7 pg/ml vs. 1488.5 ± 1189.9 pg/ml, $p < 0.05$)、HCG 投与当日の血清 P4 値が有意に上昇した。黄体中期のホルモン測定値は 3 法の間で有意差を認めなかったが、妊娠率は L 法で 23.3%、mL 法で 18.5% であったのに対し、cL 法では 40.0% と有意に高率であった。〔結論〕mL 法は GnRH agonist 投与量が少なくすすむ経済的な protocol として報告されたが、LH leak を生ずる可能性があり、受精卵数が減少し妊娠率が低下する結果となった。cL 法を行った周期では L 法と比較して有意に高い妊娠率が得られたが、この原因については現在検討中である。

129

変性初期胚に対するFISH法を用いた分析法の考察

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○黒島 正子, 末岡 浩, 小林 紀子
 橋場 剛士, 久慈 直昭, 宮崎 豊彦
 小林 俊文, 吉村 泰典
 済生会神奈川県病院 産婦人科 浅田 弘法

我々は卵における出生前診断を目的として、マウスの4～8分割卵を用い、より低侵襲な胚生検法につき検討してきた。最近ヒトにおける分割卵のモザイク形成の頻度が、10%以上と極めて高率であるという報告が散見される。胚生検の診断を行うための基礎的研究として、染色体異常胚の発生と形態的特徴を検索し、更にモザイク胚の発生について検討することを目的とした。

GnRH analog (long protocol) 投与後hMG-hCGを過排卵刺激を施行して得た初期胚のうち、2日後余剰胚となった、Veek分類のGrade 4または5の変性胚について患者の同意を得た上で検索に用いた。分割胚の透明帯切開後ガラスピペットを用いピベッティングを行うことにより透明帯除去および割球を分離し、各々の割球について形態の観察を行った。PBS液中で洗浄したのち、Poly-L-lysineによりコーティングされたスライドガラス上に0.01NHCL/O.1%Tween20のmicro dropをつくり、割球を実体顕微鏡下でdrop内にいれ、細胞質を融解し核のみとした。DNAプローブとして、ジゴキシゲン標識されたX染色体の α -サテライトに対する特異的プローブであるDXZ1、およびビオチン標識されたY染色体繰り返し配列に特異的プローブであるDYZ1、18番染色体に特異的プローブであるD18Z1、これらを用いてFluorescence in situ hybridization (FISH)法による染色体の検索を行った。

変性初期胚は、割球サンプリングが困難であり、またFISH法による特定染色体の情報に限られる点が指摘されるが、染色体異常、染色体モザイクを高頻度に生じていた可能性が示唆された。更に染色体異常胚の発生過程におけるembryo lossが、ヒト個体の正常性維持のための調節機構として、重要な役割を担っていることを示唆した。

130 体外受精・胚移植へのFISH法の応用 —卵母細胞、精母細胞および円形精子細胞における性染色体の検出ならびに胚生検によるヒト初期胚の性別診断の試み—

セントマザー産婦人科医院 ○馬渡 善文, 田中 温, 永吉 基
 栗田松一郎, 田中威づみ, 竹本 洋一
 高崎 博幸, 井手 紀子, 有本 恭子
 岩本 智子
 神戸大学農学部附属農場 楠 比呂志

〔目的〕FISH法は染色体DNA上の特定の塩基配列を持った領域を蛍光顕微鏡下で直接観察することができ細胞内の染色体を検出する方法としては、安全で迅速かつ簡便な方法である。また本法はmetaphaseの細胞だけでなくinterphaseの細胞の染色体も検出が可能である。我々はヒトの卵母細胞、精母細胞、円形精子細胞および初期胚から生検によって得た割球に対してこの方法を応用し、X、Y染色体の検出を試みた。また生検後の胚の胚盤胞への発育率についても検討した。〔方法〕使用したDNA probeは、Vysis社製のマルチカラープローブCEP X/Yで、このprobeは、X、Y染色体の同時観察が可能である。日本産婦人科学会の会告に準じ、患者の同意の下に得られた卵母細胞や余剰凍結卵由来初期胚および精巣生検で得られた精母細胞、円形精子細胞を検体としFISH法を行った。卵母細胞はトリプシンで透明帯を溶解した後に、スライドガラス上に固定した。また4～8細胞期胚については、割球を1～2個採取しスライドガラス上に固定した。一次及び二次精母細胞、円形精子細胞は精巣組織をほぐし、ろ過、遠心洗浄した後、実体顕微鏡下で分類採取しスライドガラス上に固定した。これらの標本スライドは42℃でhybridizationを行った後、蛍光顕微鏡で観察した。〔成績〕卵母細胞、精母細胞、円形精子細胞のいずれにおいてもX、Y染色体を検出することができた。また初期胚21個から得られた25個の割球に対してFISH法を行った所、76%(19/25)の割球で性別診断が可能であった。また生検後の胚の発育率は62%(13/21)であった。〔結論〕卵母細胞、精母細胞、円形精子細胞および胚割球において、FISH法によるX、Y染色体の検出が可能となった。また胚生検の方法についても確立することができた。

131 Duchenne型筋ジストロフィーの着床前遺伝子診断に関する基礎的研究 —単一細胞から欠損型遺伝子変異を診断するnested polymerase chain reaction法の開発を中心に—

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○橋場 剛士, 末岡 浩, 小林 紀子
黒島 正子, 久慈 直昭, 宮崎 豊彦
小林 俊文, 吉村 泰典
済生会神奈川県病院 産婦人科 浅田 弘法

【背景】Duchenne型筋ジストロフィーは骨格筋の進行性の変性を主徴とする重篤なX染色体性劣性遺伝疾患である。この疾患罹患児の妊娠を予防するための着床前遺伝子診断を今後臨床応用するためには、単一細胞からdystrophin遺伝子変異の正確な分析が可能で、より多くの家系に対応できる遺伝子診断法が必須である。

【目的】より多くの家系に対応できる分析成功率の高い遺伝子診断法を開発する。その方法を用いて単一細胞からdystrophin遺伝子異常を分析し診断精度を求める。

【方法】①日本の独立した84家系の遺伝子変異のうち部分欠損が56%を占め、さらにこのうちexon 8, 44, 45, 50, 51の欠損が78%を占めている(Hiraishira, 1992)。すでに報告されているdystrophin遺伝子のexonおよびintronの配列(Koenigら, 1988; Chamberlainら, 1988; Beggsら, 1990; Holdingら, 1993; Kristjanssonら, 1994)を参考に、exon 8, 44, 45, 50, 51の欠損の有無を分析するためのnested PCRのプライマーを設計した；②0.1ngのgenomic DNA(10細胞に相当)まで分析可能なPCR法の至適反応条件(Annealing温度, Mg濃度)を決定した；③dystrophinの遺伝子異常がないと判明している男児由来羊水細胞をマイクロマニピュレーターを用いて1個採取し、各exonの欠損の有無をnested PCR法で分析し、分析成功率を求めた；④検体としてdystrophin遺伝子変異がないと判明している細胞と遺伝子変異が判明している細胞を用いてblind testを行い診断精度を検討した。尚、検体として用いた細胞は実験の使用に関して提供者に了解を得た。

【結果】①②exon 8, 44, 50のnested PCRの至適条件はannealing温度52℃, マグネシウム濃度1.5mM, exon 45, 51はそれぞれ56℃, 1.5mMであった。③遺伝子異常がない単一細胞の分析成功率は、exon 8, 44, 45, 50, 51の分析系でそれぞれ70%(14/20), 70%(14/20), 50%(10/20), 70%(14/20), 70%(14/20)で、全体では66%(66/100)であった。④blind testでは分析成功率70%(35/50)でfalse positiveは認められなかった。

132 単一割球を用いたCell Recycling法の着床前性別診断への応用

東邦大学医学部 第一産婦人科 ○雀部 豊, 久保 春海, 平川 舜
Advanced Institute of Fertility, USA K.Paul Katayama

【目的】ヒト体外受精胚の割球を用いた着床前性別診断の信頼性を向上させるために、同一単一割球へのPolymerase Chain Reaction(PCR)とFluorescent In Situ Hybridization(FISH)の順次適応、すなわちCell Recycling法を試みた。【方法】本研究はすべて米国にて行った。インフォームド・コンセントを得られた患者の倍数性のヒト体外受精胚17個から生検で得られた17個の単一割球を用いた。割球の核をミニチュアスライド(3×20 mm)上に固定した。ミニチュアスライドをPCR反応混合液に浸し、各々X, Y染色体Alphoid repeat領域の130bp, 154bpを増幅目標としてPCRを行った。増幅産物は電気泳動後、UV下にバンドの確認を行った。次に同一検体をFISHに供した。直接蛍光標識されたX(orange)/Y(green)染色体特異プローブと核を同時に熱変性させ、2時間のHybridizationを行った。余剰プローブの洗浄後、核をDAPIで染色し、蛍光顕微鏡にてシグナルを観察した。PCRに約4時間、FISHに約4時間を要した。【結果】PCRにより17個の割球中、12個にXとY染色体バンドが、5個にX染色体バンドが得られた。30のブランクスライドはすべて増幅されなかった。FISHでは、PCRでXとY染色体バンドの得られた8個にXとYシグナルが、またPCRでX染色体バンドの得られた4個にXシグナルが観察された。しかし、2個の割球はPCRでXとY染色体バンドが得られたにもかかわらず、FISHでXシグナルしか観察できなかった。その結果、診断効率は12/17(70.6%)であった。【考察】PCRとFISHはそれぞれ一長一短を持っており、それぞれ単独では着床前性別診断の信頼性向上には限界がある。ところが我々の開発したCell Recycling法は8時間以内に同一単一割球からPCR, FISH両者の結果を順次得ることが可能であり、両法の結果に裏付けられた信頼できる診断に基づいて胚移植を施行することができる。また、この方法は性別診断に留まらず、同一単一割球からPCRで単一遺伝子疾患を、FISHで染色体異常を診断するなど、将来の可能性を大きく秘めた方法である。

133

精子卵結合の異常によると思われる男性不妊症の3例

大阪大学医学部 泌尿器科 ○北村 雅哉, 山中 幹基, 辻村 晃
西村 憲二, 内田 欽也, 松宮 清美
奥山 明彦

大阪府立成人病センター研究所第6部 瀬谷 司

所謂不妊カップルのうち、男性要因、女性要因とも通常の検査では異常が認められず、原因不明の不妊症とされる症例も少なくない。我々は、当科不妊外来に受診した患者のうち、精液所見が正常であり、女性側の要因も否定され、AIHまたはIVFを繰り返し試みるも妊娠に至らない、原因不明の不妊カップル、63組を対象とし、これらの中に精子卵結合の異常による不妊症があるのではないかと考え、抗CD46抗体を用いてスクリーニングを行った。

CD46 (Membrane Cofactor Protein; MCP)は精子においてはacrosome inner membraneに発現しており、精子卵結合に重要な役割をしていると考えられている。Acrobeads test は抗CD46抗体を用いて精子の卵との結合能を見るもので、前述の63症例の精子を検査したところ、7例は全く凝集が見られなかった。

次にこの7例に対して4つの異なるエピトープをもつモノクローナル抗体を用いてSDS/PAGE immuno-blottingを行ったところ、うち2症例はどの抗体とも全く反応せず、1症例は一つの抗体とのみ反応した。なお、これらの異常症例においても白血球上には正常のCD46が認められた。

前者においてCD46が全く存在しないかどうかは不明であるが、少なくとも後者においてはCD46の質的異常が認められ、また、これらのエピトープの認識部位がCD46の細胞外ドメインの基質結合部位であるところから、これらの精子のCD46の量的、あるいは質的異常はその卵結合能に影響するものと思われる。

精子卵結合の異常による不妊症は新しい不妊症の領域として注目される。

134 リコンビナント透明帯タンパク (r-pZP1) の先体反応誘起精子への結合

兵庫医科大学 産婦人科 ○長谷川昭子, 内藤 子来, 井上みゆき
鏑本 浩志, 山崎 則行, 香山 浩二

【目的】ブタ透明帯構成成分の一つpZP1は、先体反応精子を透明帯に保持する第2精子レセプターとして機能することが予測される。これを明らかにするため、遺伝子組換えpZP1 (r-pZP1) を合成し、精子に結合するかどうか検討した。【方法と結果】凍結保存したブタ精子を洗浄後、10%FCS, 5mM カフェインを含むTC199培養液中でswim-upさせ、r-pZP1を終濃度10 μ g/mlで添加し、2時間incubationした。次に精子をスライドガラス上に風乾し、メタノール固定後r-pZP1と特異的に反応するモノクローナル抗体とFITC標識抗マウスIgGにより、精子上に結合したr-pZP1を検出した。その結果、ブタ精子を単独でr-pZP1と培養してもr-pZP1は精子に結合しなかったが、精子をブタ顆粒膜細胞と共培養する系にr-pZP1を添加すると陽性反応を示す精子が現れた。r-pZP1の精子上の結合の局在は一定ではなく、先体部分に反応を示すもののほか、赤道面や後帽部に反応を示すものが存在した。一方、ブタ精子を顆粒膜細胞で覆われた卵細胞と共培養する系にr-pZP1を添加してincubationした後、透明帯に結合した精子を回収してr-pZP1の局在をみると、ほとんどの精子が後帽部から尾部にかけて陽性反応を示した。このことから、顆粒膜細胞層が精子の選別に関わっていることが示唆される。次にr-pZP1がヒト精子と反応するか否かを調べた。ブタ精子と同様ヒトswim-up精子もr-pZP1と反応しなかったが、Ca²⁺イオノフォアA23187で処理したヒト精子をr-pZP1と2時間incubationすると、赤道面に陽性反応を認めた。incubation時間の経過に伴い、後帽部に反応する精子が現れ、さらに中片部から尾部にかけて蛍光を有する精子の割合が増加した。このことから、pZP1と精子の結合には可動的な側面があり、精子の透明帯への進入を促進する役割を担っている可能性が考えられる。【結論】r-pZP1はintact精子には結合しないが、顆粒膜細胞あるいはA23187により先体反応を誘起した精子に結合したことから、第2精子レセプターである可能性が強く示唆された。

135 マウス2前核卵細胞質内のmicrofilamentの構築およびintermediate filamentの発現について

山形大学医学部 産科婦人科 ○太田 信彦, 高橋 俊文, 斉藤 隆和
中原 健次, 斉藤 英和, 廣井 正彦

(目的) 受精後の前核形成過程における卵細胞質内での種々の現象に対し細胞骨格系の果たす役割は大きく、最近では細胞内シグナル伝達系との兼ね合いでも注目されている。そこで今回、マウスの2前核形成卵におけるmicrofilamentの構築について3次的に解析すると共に、intermediate filamentの発現の有無について検討した。

(方法) 過排卵処理したB6C3F1マウスの卵管よりhCG投与後12時間後に採取した卵子をヒアルロニダーゼ、キモトリプシン処理にて顆粒膜細胞及び透明帯を除去した後体外受精に供した。媒精後10時間の時点で2前核を形成しsecond polar bodyの放出を認める卵を選別し、4%パラホルムアルデハイドにて固定後0.25%TritonX100を用いて細胞膜の透過処理を行った。microfilamentの染色にはFITC-phalloidinを用い、またintermediate filamentの一次抗体としてマウス抗サイトケラチン7及び8、マウス抗ビメンチンを各々使用した。これらの免疫蛍光染色法にて得られた蛍光の発色状況を、卵の全載標本を作製後共焦点走査レーザー顕微鏡(TCS4D ライカ)を用いて検討した。(結果) microfilamentを示す蛍光は前核周囲及び細胞膜直下、極体放出部位に強く検出され、細胞質全体にdiffuseまたはフィラメント状を呈し分布していた。一方サイトケラチン、ビメンチンを示す蛍光が明らかに検出された卵はなかった(結論) 前核形成卵におけるmicrofilamentの構築が、3次元画像により明らかとなり、前核形成や極体放出などの動的な役割と共に細胞膜骨格系としての役割も裏付けられた。また体外培養系におけるマウス2前核卵細胞質内でのintermediate filamentの発現は否定的であったが、その構成蛋白が細胞種により全く異なることもあり、この点に関してはむしろ超微形態学的検討が必要と思われる。

136 マウス初期胚とヒスタミンとの子宮内膜内共移植法による着床率の改善

滋賀医科大学 産科婦人科 ○林 嘉彦, 高倉 賢二, 山出 一郎
石川 弘伸, 和久田晃司, 野田 洋一

偽妊娠ラットに対するヒスタミンの子宮腔内注入によりdeciduomaが形成されることを1952年にShelesnyakが報告して以来、ヒスタミンのdeciduoma形成作用に関する報告が散見されるが、ほとんどがヒスタミンの子宮腔内投与によるものであり、またヒスタミンの着床そのものに及ぼす影響については未解明である。近年、胚自身がヒスタミンを分泌し、またヒト胚がヒスタミン放出因子を分泌していることも明らかにされ、ヒスタミンと着床との関連が注目されている。今回、我々はマウス子宮内膜内胚移植に際し、ヒスタミンとともに共移植を行うことにより、移植後の胚を取り囲む子宮内膜組織に直接ヒスタミンを投与し、local milieuの変化を惹起し、これが着床に及ぼす影響を検討したので報告する。Donorは4~6wのICR雌マウスをPMSG 5U、hCG 5Uで過排卵処理し交配させたものを用い、hCG投与後94~98時間後に回収した形態良好なblastocystを実験に供した。Recipientには同系のD2~5の偽妊娠マウス(妊娠確認日= Day 1)を用い、移植方法はMcLaren and Michieの方法に準じた後藤・野田らの内膜内移植法に従った。移植胚数は各子宮角に1個とし、移植用のmediumには α MEMを用いた。Mediumにヒスタミンを含まないグループ(control群)とヒスタミン100 μ Mを含むグループ(ヒスタミン共移植群)とに分け移植実験を行い、移植後8日目に着床の有無を検討した。Day2 recipientではヒスタミン共移植群で着床率31%とcontrol群の11%と比べ有意に着床率の改善をみた($p < 0.05$)。Day4 recipientでは両群の着床率に有意差を認めなかった。以上の結果より、ヒスタミンは胚を取り囲むlocal milieuに作用し、これと胚との内膜内共移植という新たな手法を用いることにより従来"implantation window"が閉じていると考えられていた時期において着床率が改善されることが明らかとなった。

137 生化学的側面からみたマウス受精卵着床と子宮内膜上皮のアポトーシス

群馬大学医学部 産婦人科 ○上条 隆典

受精卵着床の過程で着床部の子宮内膜上皮細胞にアポトーシス（細胞死）が起こることはマウス及びラットにおける形態学的研究において既に明らかである。この実験の目的はマウス受精卵着床時に子宮内膜上皮に生ずるアポトーシスを生化学的側面より観察し、そしてアポトーシスに陥った細胞の量的変化をインビトロの着床モデルを用い明らかにすることにある。〔方法〕雌マウス（C57BL）より分離培養した子宮内膜上皮細胞を Bromo-deoxy-Uridine (BrdU) にて標識。その培養単層上皮の上に妊娠4日目のマウスより得た受精卵を移植し、1%ウシ胎仔血清、1nM エストラジオール及び 100nM プロゲステロンを含む M-199 培養液中で96時間培養した。培養環境は37℃、5%CO₂とし、24時間毎に変化を観察した。実験にはアクリジン・オレンジ（AO）染色、電気泳動、BrdUで標識されたDNA断片の測定（ELISA）等の手法を用いた。更に、マウス受精卵のみを同様の条件下で96時間培養した時の培養液上清を培養内膜上皮細胞に添加し48時間培養した。〔結果〕受精卵は60時間以内に単層子宮内膜上皮に侵入し、着床部周囲の内膜上皮細胞は、分化した絨毛細胞により排除された。排除された上皮細胞はAO染色によりクロマチンの濃縮、また抽出したDNAはアガロースゲル電気泳動にてDNA断片化を示し、共にアポトーシスの存在を裏付けた。内膜上皮細胞のアポトーシス（DNA断片化）は48時間後には有意に増加し、72、96時間後と指数関数的に増加した。更に培養液上清添加により内膜上皮細胞に有意なDNAの断片化が認められ、着床の際に受精卵から子宮内膜への外分泌的コントロールの存在も示唆された。〔結論〕培養子宮内膜上皮は、妊娠4日目のマウス受精卵移植から48時間後には着床部にアポトーシスを生じ、着床過程に於いて子宮内膜上皮は受精卵から直接および間接的なコントロールを受けている。

138 細胞質内精子注入法（ICSI）における精子不動化操作の違いによる検討

沖縄県立那覇病院 産婦人科 ○佐久本哲郎，神谷 仁，當間 敬
上原 清昇，金城 忠雄

〔目的〕近年、重症男性不妊症をはじめとする授精障害例にICSIが行われ、高い授精、分割、妊娠成立が報告されている。ICSIにおいては種々の手技による影響がその後の成績を左右していることが知られている。今回我々は、運動精子の不動化操作を二通り行い、その後のICSI卵の授精、分割などについて検討した。

〔対象と方法〕対象は通常の体外受精にて受精が成立しなかった重症男性不妊および原因不明の受精障害例77例194周期である。ICSIに用いる運動精子の不動化を二通りの方法で行った。A法は精子尾部を注入ガラス針にて培養皿底部に軽く擦過する方法、B法は精子尾部をガラス針にて強くかつ尾部が変形する程度に繰返し擦過する方法で不動化した。卵巣刺激は通常の体外受精と同じに行い、経陰的に採卵した卵を60単位hyaluronidaseで25秒間処理し、卵丘細胞を除去した。顕微操作を行うdishに精子浮遊液、PVP液（10%—Hepes—HTF液）、卵操作のためのHepes—HTF液の小dropをおき、ミネラルオイルでカバーした。精子注入は卵細胞質をガラス針内に吸引したのち行なった。ICSI操作後は卵を20%熱処理血清添加HTF液にて培養し、17時間後に前核、36時間後に分割を確認した。ETは2日目に行なった。

〔結果〕A法で不動化した精子を用いたICSI卵は517個、B法では195個であった。生存卵数、授精卵数、分割卵数はA法で402個（78.2%）、217個（42.2%）、145個（28.2%）であったのに対し、B法では177個（90.1%）、110個（56.4%）、85個（43.6%）、となっていた。B法で有意に授精率、分割率が高かった。

139 卵細胞質内精子注入前精子不動化操作による胚発生率・妊娠率の変化

兵庫医科大学 産婦人科 ○小山 伸夫, 田中 宏幸, 満尾 瑞
柴原 浩章, 井上みゆき, 長谷川昭子
繁田 実, 香山 浩二

【目的】最近、重症男性不妊症の治療法として顕微授精法が導入され、更に同法のうち卵細胞質内精子注入法 (ICSI) が主流となってきている。その際、受精率、妊娠率の向上のためにICSI直前に機械的操作等による精子不動化が試みられているが、その治療成績は各施設によって著しく異なっている。今回、我々はICSIにおける無処理精子と機械的操作による不動化精子の胚発生率、妊娠率への影響について比較検討した。

【方法】通常の体外受精で受精しない重症男性不妊症患者を対象として(1)swim up後の運動精子無処理群(34周期、治療卵数179個)、(2)ICSI直前に注入用ニードル先端で精子尾部を圧迫、摩擦して得た不動化群(31周期、治療卵数174個)の各精子を用いてICSIを施行し、その後の分割率、妊娠率について比較検討した。

【結果】ICSI後の分割率(分割卵数/治療卵数)、治療周期あたりの妊娠数、妊娠率(妊娠数/治療周期数)はいずれも無処理群(29.6%, 1妊娠, 3.0%)と比較して、不動化群(62.1%, 11妊娠, 35.5%)において有意に高率であった。(結論)今回の我々の成績より、ICSI直前に精子不動化操作を施行することは、分割率、妊娠率の向上に極めて有効であることが確認された。ICSIの成績向上には顕微授精を施行する術者の技術修得が基本であるが、精子不動化操作はICSIの操作自体も容易にする為是非実施すべき方法と考えられる。

140 卵細胞質内精子注入法 (ICSI) における注入精子の精子細胞質内カルシウムの変化について

河内総合病院 不妊センター ○山崎 雅友, 森本 義晴, 河田 淳
宮田 広敏, 當仲 正丈, 川岸 典子
長尾 幸一, 藤原 保晋, 小山 竜一
井上 剛
関西医科大学 産婦人科 神崎 秀陽
同 耳鼻咽喉科 原田 成信, 山下 敏夫

【目的】卵細胞質内精子注入法 (ICSI) において、注入精子に不動化処理を施すことにより高い受精率・分割率が得られることが報告されている。しかし、精子の不動化処理の必要性や意義については不明な点も多い。我々は不動化処理を施すことにより精子の細胞質内カルシウム濃度 ($[Ca^{2+}]_i$) が増加することを報告した。今回さらに、従来行っていた前操作であるビベッティングによる精子細胞質内カルシウム濃度の変化との比較を行ったので報告する。【方法】実験には、当センターにて精液検査目的で採精した患者精子を用いた。精子の調整は、当センターのICSI施行時の処理に準じて行った。80%単層Percoll法1800rpm・30分遠心後、上清を除去し、10% 3S HTFを5.0ml加えよく混和後1400rpm・10分遠心洗浄した。その精子浮遊液にfura-2/AM溶液を添加し、37℃・45分インキュベーション後、fura-2添加精子浮遊液と10% PVPを1:5の割合で混和し各処理を同一精子を用いて行った。まず未処理で尾部の運動が確認できるものを測定(コントロール群)、次いで2~3回注入用ニードルで精子を出し入れたものを測定(ビベッティング群)、最後にニードルで尾部をchamber底にしごくように圧迫したものを測定(不動化処理群)し、この操作を繰り返し実施した。精子の $[Ca^{2+}]_i$ は、細胞内カルシウムイオン濃度画像解析システム (ARGUS-100) により測定した。【結果】(1)精子細胞質内カルシウム濃度は、不動化処理群>ビベッティング群>コントロール群の順に高い $[Ca^{2+}]_i$ が認められた。(2)コントロール群とビベッティング群、ビベッティング群と不動化処理群の間での $[Ca^{2+}]_i$ の増加率は、それぞれ平均45%・89%であった。【考察】ICSI法において精子にビベッティングのみではなく不動化処理を施すことで、より高い精子細胞質内カルシウム濃度が認められた。この増加したカルシウムイオンがその後の受精・分割に深く関与している可能性が示唆された。

141

凍結保存精巣精子を用いたICSIの実施成績

弘前大学医学部 産科婦人科 ○福士 義将, 藤井 俊策, 山口 英二
齋藤 良治
おおはしクリニック 大橋 弘実

〔目的〕 無精子症患者に対して、精巣生検のために採取した精巣組織、または経皮的精巣穿刺により吸引採取した精子を凍結保存し、それらを解凍して得られた精子を用いたICSIの成績について検討した。

〔対象および方法〕 平成7年4月から平成8年5月までの間に弘前大学医学部附属病院産婦人科で無精子症と診断され、造精機能検査の目的で精巣生検または経皮的精巣穿刺を行い、造精機能が認められた4症例、5周期を対象とした。凍結の方法は、細切した精巣組織または精巣穿刺吸引液をSperm Freezing Medium (Irvine Scientific) と混合した後、hand freezing methodによって行い、液体窒素中に保存した。体外受精の過排卵誘発はGnRH agonistを用いたlong protocolにて行い経腔的に採卵した。凍結精巣組織または精子を常温で解凍し、0.1% hyaluronidase-PBIさらにB2 mediumで洗浄・濃縮した後、ICSIに供した。なるべくtwitching motionを示した精子を数回pipettingした後に、metaphase II oocyteに注入したが、運動性がある精子を認めない場合は不動精子をそのまま注入した。

〔結果〕 ICSI施行後の卵の生存率は92.3% (36/39)、生存卵あたりの受精率は55.6% (20/36)、受精卵あたりの分割率は85.0% (17/20)であった。ただし、この方法による妊娠例はまだ経験していない。

〔結論〕 検査の際に得られた精巣組織の一部などを凍結保存しておくことにより、何度も精巣上体や精巣から精子を採取せずにICSIを反復して行うことが可能であり、無精子症の男性に対する侵襲を軽減できる。

142

マウス精巣細胞の体外培養の試み

セントマザー産婦人科医院 ○田中威づみ, 田中 温, 永吉 基
栗田松一郎, 馬渡 善文, 竹本 洋一
高崎 博幸, 井手 紀子, 有本 恭子
岩本 智子
神戸大学農学部附属農場 楠 比呂志

〔目的〕 原発性無精子症の約7割は精母細胞以上の分化を示している。もし精母細胞が体外での培養により減数分裂を完了し、たとえ僅かでも精子細胞あるいは精子にまで分化すればICSIの技術を用いて卵子と受精させることは夢では無い。今回我々はマウスを用いて精巣細胞の培養を行い臨床上有用と思われる結果を得たので報告する。〔方法〕 材料には精母細胞以上に分化した生殖細胞がまだ存在しない14日令のマウス(Sea/DDY)を用いた。精巣白膜を除去した精巣組織を1mg/mLコラゲナーゼ、1mg/mLデオキシリボスクレアーゼを添加した4℃のPBSの中でビンセットを用いて軽くほぐした後に、32.5℃で20分間加温振とうした。ついで間質細胞をできるだけ除く目的で4℃で5分間静置して精細管のみを沈殿させ上清を除去した後にPBSを加えた。この間質細胞の除去作業を3回繰り返したのちビベッティングにより精細管組織を解離し直径40μmのナイロンメッシュを通した後に4℃で5分間静置し、その上清を1500rpmで5分間遠心した。最終的に得られた細胞はNagao(1989)の方法に準じて培養した。すなわち細胞を10%FCS、1μg/mL dTレナリン、1μg/mL hTレナリン添加メディウム(HAMF12:L-15イボビグ=1:1)に再浮遊したのち1wellあたり100万の細胞数となるようにコアグノートディッシュに分注し、32.5℃、5%CO₂-95%空気下で培養して細胞の状態を光学顕微鏡下で経時的に観察した。なお培養液は2日毎に交換し、4日おきに細胞の生存率をトリパンブルー染色により検査した。

〔結果〕 培養1W以内にセルトリ細胞がwellの底に付着してモノレイヤーを形成し、その上に生殖細胞がClusterを形成した。培養1~2W後に精母細胞と思われる大型の細胞の約1/2~1/3の大きさの円形の小型細胞が多数出現した。これらは核が円形で核小体を有することから第2精母細胞又は円形精子細胞である可能性が考えられた。また、核伸長化精子細胞と考えられる偏在した核を有する柿の種の細胞を認められた。培養3W後では大型細胞はかなり減少し円形の小型細胞が多数を占めた。また、Clusterの中にごくわずかではあるが太くて短い尾部と濃縮した核を有する後期精子細胞と思われる細胞が見られた。なお細胞の生存率は培養4日目で74%、8日目で56%、14日目で42%であった。〔結論〕 光顕レベルでの外見的な判断ではあるが本研究で用いた培養方法によりマウスの精母細胞は円形精子細胞や核伸長化精子細胞まで分化する可能性が考えられた。

143 円型精子細胞の卵子活性化能の有無および卵細胞質内円形精子細胞注入後の分割卵の染色体分析に関する基礎的検討

セントマザー産婦人科医院 ○田中 温, 永吉 基, 栗田松一郎
 馬渡 善文, 田中威づみ, 竹本 洋一
 高崎 博幸, 井手 紀子, 有本 恭子
 岩本 智子

神戸大学農学部附属農場 楠 比呂志

【目的】 ヒト円形精子細胞を用いた受精法の臨床応用においては、幾つかの問題点が指摘されている。即ち、適切な人為的ヒト卵子の活性化法が見いだされていない点、及び円形精子細胞選択時に他のより未熟な生殖細胞を選択する可能性がある、等の点である。今回我々は、以上の2点につき検討を行い有用と思われる結果を得たので報告する。【方法】 精巣内生殖細胞の分離はOgura & Yanagimachiの方法に従った。卵子の活性化：0.1mM Mg^{2+} 、0.9mM Ca^{2+} を含んだ300mMのMannitol液中に浸漬し30分間隔で2回電気刺激(1500V/cm, 99 μ sec)を行った(I群)。電気刺激は行わなかった(II群)。顕微授精：ピエゾマイクロナビレータを用いて直径4~5 μ mの先端が垂直なピペットで円形精子細胞を吸引し、細胞を破壊し、核と細胞質を注入した(A群)。直径約10 μ mの先端角60~70°のICSI用のピペットで細胞を破壊し、核と細胞質を注入した(B群)。B群を同じ針で卵細胞質のみを吸引・注入した(C群)。染色体検査：分割卵をコレセミド(4 μ g/ μ l)に約5時間浸漬後0.05%トリプシンで透明帯を溶解、60%FCSで低張処理、カルノア液で固定後ギムザ染色を施した。FISH法：染色体検査と同様に分離した割球をスライド上でKC1(75 μ m)で低張処理、カルノア液で固定後42°C、Hybridizationを行い蛍光顕微鏡で観察した。【結果】 ①I-A, II-A, II-B, II-Cにおける卵活性化率(2PN率、1PN率、3PN率)、2PNとなった受精卵の分割率、Hatched Blastocystへの発生率はI-A：[64.7%(112/173)-2PN：66.1%(74/112)1PN：22.3%(25/112)3PN：11.6%(13/112)]、71.6%(53/74)17.6%(13/74)、II-A：[62.5%(20/32)-2PN：75%(15/20)1PN：50.0%(1/2)3PN：20.0%(4/20)] 73.3%(11/15)、20.0%(3/15)、II-B：[61.9%(13/21)-2PN：30.8%(4/13)1PN：15.4%(2/13)3PN：53.8%(7/13)] 75.0%(3/4)、25.0%(1/4)、II-C：[14.0%(1/7)-1PNであった] ②電気刺激のみの卵活性化率は80.0%(8/10)-2PN：20.0%(2/10)1PN：70.0%(7/10)3PN：10%(1/10)であった。③円形精子細胞、第2精母細胞を注入した分割及び電気刺激により単為発生させた分割卵の染色体分析(DiploidかHaploidおよびFISH法によるシグナルの数)の結果はそれぞれDiploid-2、Diploid-2(3)、Haploid-1であった。【結論】 1、ヒト円形精子細胞内には卵子の活性化因子が存在している事が示唆された。2、胚生検で採取した割球の染色体分析を行う事により注入した生殖細胞の鑑別が可能となった。

144 精巣精子を用いたICSIによる妊娠成功例

河内総合病院 泌尿器科 ○田 珠相, 山中 邦人
 同 不妊センター 河田 淳, 森本 義晴
 兵庫県立加古川病院 松本 修
 神戸大学医学部 泌尿器科 藤沢 正人, 岡田 弘, 守殿 貞夫

【目的】 閉塞性無精子症に対して精巣上体の穿刺吸引法(MESA)による体外受精の臨床成績を39回日本不妊学会にて発表したが、MESAにて精子が得られなくなった症例に精巣生検で得られた精子(TESE)を用いた卵細胞質内精子注入法(ICSI)を行い妊娠に成功したのでその成績について報告する。【対象と方法】 1995年10月から1996年4月までの間に2症例に3回行った。2症例は共に小児期の鼠経ヘルニア術後の閉塞性無精子症であり、精管-精管吻合術後も無精子症が続くためMESAによる体外受精を行ったが妊娠に至らず、精巣上体より運動精子が得られなくなった2症例を対象とした。精巣生検と同様の方法で精巣組織を切除し、組織を顕微鏡下にメスで細切し精子の有無を確認し、精子が得られなければ更に切除を追加した。精子浮遊液から奇形の認められない運動精子に処置を加えた後にICSIを行った。3回とも受精しその内の2回に妊娠が成立し、現在も妊娠が継続中である。【考察】 精巣精子においてもICSIを併用する事により、十分受精能力があることが確認された。

145

精巣上体・精巣内精子による顕微授精の成績

新潟大学医学部 産婦人科 ○山本 泰明, 加藤 龍太, 長谷川 功
 藤間 博幸, 鈴木 美奈, 本多 晃
 八幡 哲郎, 田村 正毅, 倉林 工
 高桑 好一, 田中 憲一

【目的】閉塞性無精子症に対する治療として精巣上体穿刺精子回収(MESA)精子を用いた体外受精・胚移植、さらに高度造精障害が考えられる精巣性無精子症についても精細管から精子回収(TESA)を行い卵細胞質内精子注入法(ICSI)を実施し妊娠例が報告されるようになった。我々は'95年5月に新潟大学医学部倫理委員会にてICSIの臨床応用が許可され開始し、さらに閉塞性・精巣性無精子症に対してもMESA/TESAにより回収した精子を用いICSIを実施した。その有用性と問題点について検討した【方法】'95年5月～'96年2月の間に閉塞性無精子症6例、精巣性無精子症6例に対しMESA/TESAを行った。田中らの方法に従い腰椎麻酔下に精巣上体を露出、作成したガラス製マイクロピペットを直視下に穿刺し精子の吸引を行った。運動精子が回収できない場合に精巣組織を採取し運動精子を回収した。採取同日ICSIを行い、余剰精子は凍結保存し一部をsertoli細胞との共培養で運動性の推移を観察した【結果】①閉塞性では6例全例から精巣性では3例から運動精子回収が可能だった。FSH 27.4と高値症例、生検組織がSertoli cell onlyの症例、精巣容量5mlなど高度造精機能障害と推測された症例でも精子回収できた②MESAで運動精子が得られた全例で新鮮精子を用い受精卵が得られ、受精率40%で2例が臨床妊娠した。凍結精子でも全例に受精卵が得られたが受精率18.2%と低率だった③TESAでICSIを行った3例では受精卵が得られなかった④精巣内精子はsertoli細胞との共培養により採取後4～7日間運動性が保たれていた【結論】①精巣上体精子はICSIにより射出精子と同等の受精能が見られた②精巣容量・血中FSH値、精巣生検所見などは本法の適応なしとする決定条件とならず、総ての無精子症症例で試みる価値がある③精巣内精子の受精能改善の面から至適前培養時間の検討が必要と考えられた。

146 無精子症の何%まで精巣内の精細胞を用いた顕微授精が可能か？

東邦大学医学部 第一泌尿器科 ○吉田 淳, 上田 建, 野澤 英雄
 永尾 光一, 原 啓, 石井 延久
 三浦 一陽, 白井 将文

【目的】近年のARTのめざましい進歩により、精巣内の精細胞を用いた顕微授精を行うことにより妊娠可能となり、挙児不能と診断するにはより慎重に精巣の組織を検討する必要がある。精細管組織の評価法としては、Johnsen score、市川・熊本の分類、Sertoli cell indexなどがあるが、今回我々は無精子症の何%まで精巣内の精細胞を使用した顕微授精が可能かを検討するために、以前の分類法を変更した東邦大式scoreにて精細管組織を評価した。【対象】1992年1月から1995年12月までの4年間に東邦大学大森病院リプロダクションセンターを受診し、無精子症のために精巣生検を行った146症例(閉塞性無精子症18例を含む)を対象とした。【方法】陰囊部小切開にて採取した精巣組織をカルノア液にて固定後、HE染色を行い400倍にて検鏡し、精細管を20個以上評価し東邦大式scoreの最小値、最大値、平均値を算出した。東邦大式scoreとは、精細管内に細胞成分のないものを1点、Sertoli cellのみのものを2点、精粗細胞が10個未満のものを3点、精粗細胞が10個以上のものを4点、第一次精母細胞が10個未満のものを5点、第一次精母細胞が10個以上のものを6点、第二次精母細胞または円形精子細胞が10個未満のものを7点、第二次精母細胞または円形精子細胞が10個以上のものを8点、後期精子細胞または精子が10個未満のものを9点、後期精子細胞または精子が10個以上のものを10点とした。【結果】東邦大式scoreの最大値は、1点が9例、2点が90例、3点が0例、4点が0例、5点が3例、6点が10例、7点が3例、8点が2例、9点が12例、10点が17例であった。つまり、一個の精細管でも後期精子細胞または精子を認めたものは無精子症の29例(19.9%)で、閉塞性を除いた無精子症の11例(8.6%)であった。【結論】閉塞性を除いた無精子症の8.6%で精巣内の後期精子細胞または精子を使用した顕微授精が可能であると考えられた。

147

死滅精子の受精・発生能に関する検討

福島県立医科大学 産婦人科 ○木村 康之, 柳田 薫, 片寄 治男
矢沢 浩之, 星 和彦, 佐藤 章
ハワイ大学医学部 柳町 隆造

【目的】精子死滅後の経過時間と死滅精子の受精能、および受精後の胚発生能の関係を検討する。

【方法】BDF1マウスの精巣上体精子を0.9% NaCl中に浮遊させ、sonicationにより精子を死滅させた。sonication後の精子浮遊液を12% PVPを含む0.9% NaClと1:2の割合で混和し、17℃に冷却した顕微鏡ステージ上に静置した。sonication後30分以内(group A)、1~1.5時間以内(group B)、2~2.5時間以内(group C)、に同系統マウスの卵細胞質内に精子頭部を注入した。注入後の卵は37℃、5% CO₂ in air 下のCZB medium中で120時間培養し、受精および胚盤胞までの発生状況を観察した。

【結果】group A、B、Cの生存卵に対する受精率はそれぞれ97.1%(33/34)、100%(37/37)、100%(25/25)であり有為差を認めなかった。

体外培養での 2細胞期、 4細胞期、 桑実胚、 胚盤胞への発生率は
group Aでは 100.0%(32/32)、100.0%(32/32)、78.1%(25/32)、46.8%(15/32)
group Bでは 91.9%(34/37)、75.7%(28/37)、16.2%(6/37)、8.1%(3/37)
group Cでは 92.0%(23/25)、36.0%(9/25)、4.0%(1/25)、0.0%(0/25)であり、死滅精子受精胚の4細胞期以降の胚発生率は精子死滅後の時間の経過と共に低下し、精子死滅後ICSIまでの時間が長くなるほどより早期に胚発育が停止した。

【結論】死滅精子の発生能(死滅精子受精後の胚発生能)は精子死滅後の時間の経過と共に低下する。受精率、分割率は4細胞期以降の胚発生能を反映しなかった。

148

未成熟卵に対する顕微受精(卵細胞質内精子注入法)について

立川総合病院 産婦人科 ○荒川 修, 星野 明生, 平沢 浩文
同 不妊センター 小玉真由美, 水沢 直人, 大橋 浩栄

【目的】採卵数が少なくかつ成熟卵が得られない場合、さらに前培養を加えた後、ただちに細胞質内精子注入法(ICSI)を施行している。この場合でも採卵時、成熟卵が得られICSIを施行した場合と同様に良好な受精率と、良質の胚を得ることができるのか検討した。

【方法】排卵誘発はlong法を使用しhCG切り替え後34時間後に採卵した。午前9時までに採卵終了、午後0時裸卵にし成熟を確認した。(A)成熟を確認された卵は午後よりICSIを施行した群。(Control群)(B)未成熟卵は午後5時極体を確認しICSI施行した群。(未成熟卵群I)。(C)翌日午前9時に極体が初めて確認できICSIを施行した群。(未成熟卵群II)。の三群に分けそれぞれの受精率を検討した。Control群と未成熟群Iは胚の形態学的分類(Weekの5段階分類)で分類後、未成熟卵群IIは2p確認後、胚移植した。

【対象】8症例より59個採卵した。Control群は40/59(68%)、未成熟卵Iは8/59(13%)、未成熟卵II群は11/59(19%)であった。

【結果】1.受精率は、Control群では28/40(70%)、未成熟卵群I、5/8(62%)、未成熟卵群II、5/11(45%)であった。2.胚のGradeでWeekの分類でG1とG2の胚はControl群では10/40(25%)、未成熟卵群Iは、2/5(40%)、未成熟卵群IIは1/5(20%)であった。

【考察】採卵後3時間では極体確認できず、更に5時間前培養し極体確認後すぐにICSIを施行した卵も、翌日(21時間後)に極体確認し施行した卵でも受精率に有意の変化はないと考えられた。今後更に検討を要するが、胚のGradeについては良い胚も得られることがわかった。

149

性器結核によると思われる不育症の1例

埼玉医科大学 産婦人科 ○佐久間 洋, 石川 康弘, 山本 佳代
堀切 浩, 葉山 国千, 梶原 健
小川 博和, 小倉 一仁, 渡辺 芳明
高橋 通, 畑 俊夫

近年結核症の減少により、性器結核に遭遇する機会は極めて少なくなった。今回我々は、妊娠11週で頸管

妊娠治療後、妊娠14週で進行流産となり、その子宮内膜から結核菌を検出した症例を経験したので報告する。
【症例】26歳。フィリピンにて出生。5回経妊1回経産。23歳時自然分娩。同年子宮内胎児死亡。24歳、25歳時人工妊娠中絶。26歳時妊娠11週頸管妊娠のため、MTX療法で治療。月経歴：初経13歳。不整。障碍、下腹部痛。現病歴：平成7年11月18日より4日間を最終月経とし妊娠。平成8年2月25日、妊娠14週0日、3日前よりの下腹部痛及び、不正性器出血を主訴に、当院時間外外来受診。受診時、既に腔内に胎児を娩出しており、進行流産の診断のもと子宮内容除去術を施行。初診時、体温37度、軽度頭痛を認めていた。その後も微熱が続き、CRPの上昇を認め、上気道炎及びクラミジア抗体陽性のため、クラミジア付属器炎を疑い、セファロスポリン系およびエリスロマイシン等の抗生剤を投与していたが、微熱は持続し、子宮内膜再掻爬の組織所見にて乾酪様変性をともなった陳旧性の炎症を認めたため、性器結核を疑って子宮内膜の結核菌特異的PCR法を施行した結果陽性と判明した。又、胸部CT検査の結果、肺野に石灰化をともなう結節ならびにその周囲の散在像と胸膜の嵌入像および僅かな胸水も認めた為、性器結核および肺結核と診断し、結核専門病院へ転院となった。【結語】一般に子宮内膜結核症は、約80%が肺あるいは腹膜結核からの血行性伝播で、卵管が初めに侵され次いで子宮内膜に及ぶとされている。本邦では肺結核症は減少しており、不妊症、不育症の原因としての性器結核も激減している。しかし、在日外国人の増加にともない、近年、性器結核による不妊症や不育症は、常に念頭に置く必要があると思われる。

150

流産の経腔超音波所見と染色体異常の関連

長崎大学医学部 産婦人科 ○蓮尾 敦子, 増崎 英明, 河野 雅洋
石丸 忠之

【目的】染色体検査によって、流産のおよそ半数は染色体異常による不可避的流産であることが明らかにされて以来、切迫流産に対する治療は控えられるようになった。しかし、流産の原因を前方視的に知することは困難であり、また、流産物のすべてに染色体検査を施行されるわけではないため、実際の臨床においては、二度目あるいは三度目の流産を経験した場合、今回あるいは前回の流産の原因が果たして染色体異常によるものか否かが問題となる。そこで、流産の原因が染色体異常かどうかを、経腔超音波所見から前方視的に推定できるか否かについて検討した。

【方法】当科外来を受診した妊婦のうち、経腔超音波断層法により枯死卵と診断された17例および稽留流産ないし遷延流産と診断された50例の計67例を対象とし、流産物の染色体検査を施行した。枯死卵は胎嚢は存在するが心拍および胎芽像のいずれも認められないもの、稽留流産は胎芽ないし胎児像を認めるが心拍は見られず出血・下腹痛のないもの、遷延流産は同じく出血・下腹痛のあるものとした。

【成績】枯死卵の94% (16/17) に染色体異常が見られた。染色体異常の種類は16トリソミー、3倍体など致死性の高い異常が多かった。一方、稽留流産および遷延流産では54% (27/50) が染色体異常であったが、その種類は21トリソミー、22トリソミーなど小さい常染色体の異常が多かった。頭殿長が30mmを超えて流産した5例はいずれも正常核型であった。

【考察】流産と診断された場合、経腔超音波断層法で死亡した胎芽像を検索し、これを認めなければ(枯死卵であれば)染色体異常による流産である可能性はきわめて高い。胎芽像があれば(稽留流産ないし遷延流産)染色体異常の可能性はおよそ50%であり、絨毛による染色体検査をおこなうほうがよい。一方、頭殿長が30mmを超えていれば、胎児の核型は正常である可能性が高い。

151 自然流産および反復流産における内分泌異常の意義

新潟大学医学部 産婦人科 ○長谷川 功, 鈴木 美奈, 藤間 博幸
山本 泰明, 加藤 龍太, 田村 正毅
本多 啓輔, 荒川 正人, 高桑 好一
田中 憲一

【目的】多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)では排卵・妊娠に至った場合でも、卵胞期の高LH血症による卵胞内の高androgen環境に基づく卵の質的低下等により流産を呈し易いとされている。今回自然流産における内分泌異常、特にPCOSの意義につき散発的および反復流産例の両方で検討した。

【方法】①散発的流産での検討：妊娠12週未満の散発的自然流産例で、同意を得て絨毛の染色体分析を施行した127例を対象とした。染色体分析の結果は正常例51例(46XX:28例、46XY:23例)、異常例76例(トリソミー50例、Xモノソミー9例、倍体13例、構造異常4例)で染色体異常率59.8%であった。これら127例の内分泌的背景と染色体異常率とを比較解析した。②反復流産例での検討：妊娠12週未満の流産のみを2回以上反復する116例の内分泌の異常(特にPCOSの有無)を調査した。PCOSの診断は日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会の基準に拠った。【成績】①散発的流産において、月経整調例の絨毛染色体異常率は66.3%(67/101)であるのに対し、月経異常例(周期36日以上)では34.6%(9/26)と有意に($P<0.01$)低値であった。特にこのうちPCOSと診断された例では27.3%(3/11)とさらに低値であった。②反復流産例の42.2%(49/116)に月経異常を認め、これは当科の正常妊婦における月経異常の頻度11.3%(18/159)に比し有意に($P<0.001$)高頻度であった。このうち25例(反復流産例全体の21.6%)がPCOSであった。④PCOS合併の反復流産例のうち14例で排卵誘発(主にBromocriptin-cloniphene)にて新妊娠が成立したが、11例78.6%で妊娠が継続した。【結論】散発的流産において、PCOS等の月経異常例では胎児染色体異常で説明できない流産が多く、月経異常自体が流産の原因である可能性が示された。また反復流産においてもPCOSが原因として関与するが、排卵誘発法で良好な妊娠予後が得られることが示唆された。

152 高プロラクチン血症を有する不育症患者へのプロモクリプチン投与の有用性について

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○高橋 純, 岩崎 真也, 根本 泰子
久慈 直昭, 吉村 泰典
川崎市立川崎病院 産婦人科 小沢 伸晃

【目的】高プロラクチン血症と月経不順、不妊との関連はよく論じられているが、反復流産・習慣流産における高プロラクチン血症の影響については未だ不明な点が多い。当科不育症外来では、1996年4月現在までに2160組の不育症の夫婦について原因の検索と治療を行ってきた。今回、過去3年間に不育症外来患者の高プロラクチン血症の頻度およびプロモクリプチン治療による妊娠転帰について検討を加えた。【対象】1993年5月より1996年4月までに当院不育症外来を受診した夫婦440組を対象とした。【方法】血中プロラクチン値が15ng/mL以上を高プロラクチン血症、またTRHテストにおいてピーク値が50ng/mL以上であったものを潜在性高プロラクチン血症と定義した。高プロラクチン血症に対しては卵胞期のプロラクチン測定値が10ng/mL程度となるようにプロモクリプチン経口投与、潜在性高プロラクチン血症に対してはプロモクリプチン1.25~2.5mg/day経口投与、妊娠成立を認めた場合、妊娠12週まで非妊時と同量で投与を継続した。【結果】不育症外来患者440組中、女性側が高プロラクチン血症と診断されたカップルは49組(11.1%)であった。高プロラクチン血症・潜在性高プロラクチン血症治療後の患者中、1995年5月より1996年4月までに妊娠が判明した27例の転帰は、正期産6組(22.2%)、妊娠22週以上にて経過観察中が7例(25.9%)でいずれもIUGRは認めなかった。流産は3例(11.1%)に認められた。【考察】現在、高プロラクチン血症と習慣流産との関係は明らかではないが、高プロラクチン血症・潜在性高プロラクチン血症を認める習慣流産患者のプロラクチン値を正常化することにより生児獲得率が上昇する事が示唆された。

153 不育症患者におけるKininogen依存性の抗Phosphatidylethanolamine (PE) 抗体について

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○根本 泰子, 岩崎 真也, 高橋 純
吉村 泰典
総合太田病院 産婦人科 杉 俊隆

【緒言】 反復する流産やIUGRの原因として、抗リン脂質抗体はよく知られているが、その血栓形成の機序については未だ解明されていない。抗リン脂質抗体には、陰性荷電を持つ抗Cardiolipin抗体以外にもいくつかの抗体があるが、我々は中性荷電のリン脂質であるPEに対する抗体に着目し、その臨床的意義について検討を行っている。近年、抗PE抗体には PE結合蛋白(cofactor)とPEの複合体を認識するものがあり、このcofactorはkininogenであることが明らかにされた。PEは血小板や血管内皮細胞などの細胞膜外層に多く存在し、またkininogenはそれらの細胞に結合し、血小板上では thrombinによって引き起こされる activationを抑制する。抗PE抗体が血小板上の Kininogenに結合することによりその作用を抑制するならば、血小板凝集を引き起こし、血栓を誘発する機序が予想される。したがって、KininogenとPEの複合体を認識する抗PE抗体は、胎盤での血栓形成による流産やIUGRの原因となる可能性もあるが、その臨床的な検討はされていない。

【対象及び方法】 今回我々は、204人の不育症患者血清における抗PE抗体(IgG)をELISA法により測定し、cofactorを含むadult bovine plasma(ABP)存在下で抗PE抗体陽性であった血清について、さらにABPより精製したKininogenを添加し、抗PE抗体の陽性率についてELISA法を用いて測定した。

【結果】 ABP存在下で抗PE抗体陽性であった患者は、27人(13.2%)に認められた。Kininogenを添加することにより、18人(66.7%)のOD値が上昇したが、9人(33.3%)はOD値の上昇が認められなかった。

【考察】 不育症患者の抗PE抗体では、cofactorとしてKininogenを認識しているものが多かったが、Kininogen以外の cofactorの存在も示唆された。

154 ダナゾール-柴苓湯療法により生児を得た抗カルジオリピン抗体陽性反復流産症例の解析

山形県立河北病院 産婦人科 ○大野 勉, 三浦 明香, 吉田 雅人
木村 和彦, 小田 隆晴

【目的】我々は昨年の本学会において、抗カルジオリピン抗体陽性反復流産に対するダナゾール-柴苓湯療法の有用性について報告したが、現在までに生児を得た症例を4例経験したのでその妊娠中の抗カルジオリピン抗体価などを中心に報告する。【対象と方法】2回以上反復流産した122例の中で、抗カルジオリピン抗体IgGまたはIgMが陽性だったのは12例であった。これらに対し生理直後よりダナゾールを3ヶ月間内服し、その後柴苓湯を3ヶ月以上内服させて、妊娠を許可した。このうち平成8年5月までに妊娠したのは7例であり、生児の得たのは4例であった。【成績】妊娠した7例中、初期流産したのは1例(14.3%)、妊娠中2例(28.6%、妊娠18週と24週)、正期産で生児を得たのは4例

(57.1%)であった。生児を得た4例の抗カルジオリピン抗体IgG (IU/ml)の推移をみると、治療前は 1.15 ± 0.16 (mean $\pm$ SD)、ダナゾール内服後は 0.98 ± 0.35 、柴苓湯内服後は 0.85 ± 0.34 、妊娠20週頃は 0.58 ± 0.28 、妊娠30週頃の値は 0.30 ± 0.20 であった。抗カルジオリピン抗体IgM (IU/ml)は、治療前 1.45 ± 0.60 、ダナゾール内服後は 0.63 ± 0.19 、柴苓湯内服後は 0.63 ± 0.09 、妊娠20週頃は 0.48 ± 0.23 、妊娠30週頃の値は 0.27 ± 0.17 であった。1例の抗カルジオリピン抗体IgGがダナゾール治療後上昇した後下降したが、他の3例のIgG・IgMともダナゾール-柴苓湯により順調に下降し、妊娠後もすべての症例で正常値になった。妊娠中も柴苓湯による副作用はなく、4例とも妊娠10カ月の自然分娩であった。【結論】抗カルジオリピン抗体陽性反復流産に対するダナゾール-柴苓湯療法により、7例の妊娠例中6例は順調に経過し、4例は正期産により生児を得た。さらに症例数を増やし、投与期間なども検討する必要があると考えられた。

155 抗リン脂質抗体症候群の子宮動脈血流速度波形に関する検討

長崎大学医学部 産婦人科 ○河野 雅洋, 蓮尾 敦子, 宮村 泰豪
増崎 英明, 石丸 忠之

【目的】抗リン脂質抗体症候群 (APS) は、抗体価が低値の例であってもIUFDをきたす可能性が高く、嚴重な管理が必要である。今回、APS合併妊娠管理における子宮動脈血流速度波形 (UAV) 測定の有用性を検討した。【対象および方法】副腎皮質ステロイド・アスピリン併用療法を施行し、妊娠転帰の明らかなAPSのうち、妊娠経過中に経時的にUAVを測定した8例を対象とし、妊娠転帰とUAVとの関係について検討した。【結果】妊娠転帰は、19週および22週でIUFDをきたしたものの2例 (A群)、生児は得たが、児はSGAであり、胎児状態悪化のために25~33週で急速遂娩を要したものの4例 (B群) および35週以降でAGAの児を得たものの2例 (C群) であった。A群のUAVのpulsatility index (PI) は妊娠初期より低下はみられず、IUFDをきたす2~3週前より上昇し、高値 (1.85~2.23) を持続した。B群のUAVのPIは妊娠初期より17~18週まで低下したが、それ以降の低下はみられずかえって上昇し、高値 (1.30~1.99) を持続した。C群のUAVのPIは妊娠初期より24~26週まで低下し、それ以降も上昇傾向はみられず低値 (0.43~0.68) を持続した。なお、UAVの拡張期notchは、A群およびB群ではすべて消失しなかったが、C群では19~22週の間で消失した。【考察】APS合併妊娠におけるUVAのPIは以下の3型に分類されることが明らかとなった。すなわち、妊娠初期より低下のみられないA群、妊娠初期より17~18週まで低下するが、それ以降の低下がみられずかえって上昇するB群および妊娠初期より24~26週まで低下し、それ以降も上昇傾向のみられないC群である。A群では生児を得ることがかなり困難であり、B群では嚴重な管理を要し、C群では生児を得る可能性が高いと思われる。UAVの測定はAPS合併妊娠管理のうえで有用であり、B群ではUVAのPIに上昇傾向がみられた時期よりヘパリンなどの抗凝固療法の併用を考慮すれば妊娠持続期間を延長できる可能性がある。

156 集学的治療により生児を得たMCTD合併妊娠の1例

徳島大学医学部 産科婦人科 ○福井 理仁, 中坂 尚代, 前川 正彦
青野 敏博

自己免疫性疾患は抗リン脂質抗体症候群に代表されるように不妊症・不育症の原因となる。今回の症例は混合性結合組織病 (MCTD) と診断されている35歳の女性で、過去4回の妊娠はすべて初期流産 (子宮内胎児死亡1回) であった。平成5年の子宮内胎児死亡 (15週3日) 以後プレドニゾロン20mg/日内服ならびにアスピリン等による抗血小板療法にて管理していた。平成8年1月12日を最終月経として自然妊娠し妊婦管理となった。妊娠初期の血液検査では抗核抗体以外の各種特異的自己抗体は陰性化しており補体価も正常であったがAPTTは47秒と若干延長を認めていた。また腎機能は正常であったが、肺機能において%DLcoが60.4%とやや低下していた。既往歴を考慮しプレドニゾロン・アスピリン療法に加え妊娠8週からヘパリン療法 (10000単位/日持続皮下注) を開始した。妊娠21週頃から胎児発育が不良となり、また超音波パルスドップラー検査にて臍帯動脈の途絶・逆流を認めるようになった。ヘパリン・プレドニゾロン投与量の増量ならびに母体酸素投与療法なども試行したが、胎児発育は25週以後ほぼ停止し羊水量減少も認めため妊娠妊娠28週3日、帝王切開術を試行し480gの女児、アプガールスコア1分後3点、5分後5点を娩出した。児は出生直後より人口呼吸管理を開始したが、呼吸状態良好のため生後2日目に抜管し、その後順調に経過しており、母体も同様に経過良好である。今回のように集学的治療を試行しつつ、しかもMCTDの活動性が血液検査上それほど顕著でないにも関わらず、児が著明な子宮内胎児発育遅延となり早期娩出を余儀なくされることとなったことは、我々の検索し得なかった抗リン脂質や胎児側への移行抗体の存在を示唆するものであり、治療法ならびに検査法についても今後さらに検討する必要があると思われる。

157

副角妊娠の早期診断 ―画像診断を中心として―

福井医科大学 産科婦人科 ○後藤 健次, 小辻 文和, 富永 敏朗

〔目的〕副角妊娠は極めて稀な疾患である。その診断は必ずしも容易ではなく、殆どの症例は破裂後の開腹時に診断される。妊娠9週という早期に診断され、破裂前に副角切除術を施行し得た1症例を経験したので報告する。

〔症例〕27歳主婦、既往歴、妊娠歴なし。1995年6月15日を最終月経とし、同年8月1日初診（妊娠6週）。内診上子宮頸部は単頸、体部は驚卵大で両側付属器には腫瘤を触知せず。経陰超音波で子宮体部内膜にはGSを認めず、子宮体部左側に内膜エコーに連続しない約2cm径のbuddingが描出され、その中にGS様エコーを認めた。両側付属器には異常所見は認めなかった。何らかの異所性妊娠が示唆されたがはっきりとはしなかった。しかし2週後の8月17日（妊娠8週）には、これらの所見が劇的に変化した。内診上右傾した子宮の左側に可動性のある超クルミ大の弾性腫瘤を触知するようになった。超音波検査では腫瘤は子宮に連続し、内部に心拍を伴う胎児エコーを認めた。なお腫瘤内部のGS様エコーと子宮内膜エコーには連続性は観察されなかった。MRI冠状断では、腫瘤は“くびれ”をもって子宮体部に連続し、T2強調により右側子宮内脱着膜と左側腫瘤内胎児を伴うGSが、それぞれ別個の“junctional zone”で鮮明に描出された。以上より左側副角妊娠と診断し、8月21日副角切除術を施行した。Buttram分類Class II A（単頸副角妊娠）で、副角側卵巣に黄体を認めた。術後の組織学的精査により副角内腔と子宮内腔には交通がないことが確認され、妊娠成立機序に精子の腹膜移動が推察された。なお本症例には尿路系や聴覚の異常は認められなかった。

〔結語〕注意深い診察と画像診断にて副角妊娠の早期診断が可能であった。本症例のように、妊娠副角は短期間に劇的に本態を変化させるものと推察され、嚴重な経過観察が肝要と考察された。

158

卵管切除後のpersistent ectopic pregnancyとその取り扱い

東京厚生年金病院 産婦人科 ○定月みゆき, 笠原 国武, 志田 京子
中澤 直子, 日景 初枝, 金子 實
東京大学医学部・産科婦人科 堤 治

近年子宮外妊娠の手術治療として腹腔鏡下手術が選択されるようになった。保存手術（linear salpingostomy）ではpersistent ectopic pregnancy（PEP）が5-10%と高頻度にみられることが報告されており、腹腔鏡下手術の問題点となっている。我々は卵管妊娠に腹腔鏡下卵管切除を行いPEPとなった症例を経験したのでその管理方針を含め報告する。

症例1は、30歳1回経妊0回経産婦。他院にて不妊症治療中でクロミッド周期に妊娠した。基礎体温より6週の時点で、子宮外妊娠疑いにて当科に紹介された。術前の尿中hCGは12000 IU/Lであり、経陰超音波上子宮内に胎嚢を認めず、右付属器領域にecho free spaceを認めた。腹腔鏡下に右卵管膨大部に腫張を認めたため、右卵管切除を行った。術後の尿中hCGは術後8日目に800 IU/Lまで低下したが、術後19日目になっても800 IU/Lを持続し、全身倦怠感・下腹痛の訴えが続いたため19日よりMethotrexate(MTX) 25 mgを5日間連日投与し術後33日目に尿中hCG陰性化を確認した。症例2は、26歳1回経妊0回経産婦。妊娠5週1日に下腹痛・性器出血を主訴に受診した。経陰超音波上子宮内に胎嚢を認めず、右付属器領域およびダグラス窩にecho free spaceを認めた。腹腔鏡下に右卵管膨大部に腫張を認めたため、右卵管切除を行った。術後の尿中hCGは術後7日目に1000 IU/Lまで低下したが、術後25日目になっても500 IU/Lであった。特に症状がなかったため経過観察したところ術後40日には陰性化した。

PEPは卵管切除後にもおこる可能性があり、腹腔鏡下手術後はhCGの嚴重なfollow upが必要である。PEPの治療としては、再手術、MTX、経過観察があげられるが、症例により選択するべきと考える。

159 超選択的子宮動脈下行枝塞栓術後メソトレキセート-リピオドール懸濁液局注が奏功した頸管妊娠の1例

佐賀医科大学 産婦人科 ○有馬 薫, 野見山真理, 中村加代子
宗 完子, 松本 ゆみ, 杉森 甫

[目的]頸管妊娠は稀な疾患であるが止血困難な大量出血をきたし子宮全摘を余儀なくされることも少なくないため妊娠能温存を要する場合は慎重な対応が望まれる疾患である。今回我々は子宮動脈下行枝塞栓術により止血しメソトレキセート(MTX)-リピオドール®(LPD)懸濁液局注が奏功した頸管妊娠の一例を経験したので報告する。[症例]26才G2P1。19才時人工妊娠中絶術, 22才時帝王切開術の既往あり。最終月経1996年1月18日より7日間。軽度の下腹痛あり2月23日近医受診し妊娠反応陽性, 経腔超音波断層法にて子宮腔内にGSを認めず。2月27日より不正性器出血開始, 2月28日再診し経腔超音波断層法にて頸管妊娠の診断を受け当科へ救急搬送となった。入院時経腔鏡診にて腔内に多量の凝結塊の貯留を認めた。子宮頸部前唇は暗赤色鳩卵大に腫大し持続性の出血を認めた。経腔超音波断層法にて子宮頸管内にGS19mm大, CRL5mm, 胎芽心拍動112bpm(妊娠6週相当), 周囲に3cm大の血腫像を認めた。止血および大量出血予防のため動脈塞栓術の適応とした。栄養血管であった右子宮動脈下行枝に超選択的にカテーテルを挿入しゼラチンスポンジ細片を注入し塞栓術を施行した。2月29日経腔超音波ガイド下に23GPTCD針を用いてKCL4mEqを胎芽に注入し胎芽心拍動の停止を確認した。さらにMTX 35mg-生理食塩液をGS内に注入した。尿中hCG値は局注前5000IU/Lから2280IU/Lまで上昇したため3月5日MTX50mg-LPD懸濁液の局注を追加した。これはMTXをイオパミロン300®で溶解しLPDと等比重に調整し懸濁したものでMTXの徐放性を高める目的で使用した。局注後尿hCGは低下傾向となった。3月11日さらに上記懸濁液を局注し, 頸部腫瘍は自潰し著明に縮小した。3月28日退院。尿hCGは退院時17IU/L, 4月12日2IU/L以下に低下し頸管は正常形態に復した。経過中出血はほとんどなく, MTXによる副作用も認めなかった。[考察]超選択的子宮動脈下行枝塞栓術は頸管妊娠の止血に有効であり, 可溶性の塞栓物質を用いれば妊娠能温存の可能性も高い。MTX-LPD懸濁液局注は従来行われてきたMTX-生食液に比べMTXの徐放性が高まり効果的である。

160 妊娠中において基礎体温が2相性を示した1症例

札幌東豊病院 ○三宅 敏一, 渡辺 広史, 幡 洋
岡部 泰樹, 南 邦弘, 金上 宣夫

緒言:基礎体温が2相性を示した子宮外妊娠の1症例を経験した。

症例:患者は4年間の不妊期間を有する28歳の主婦で、月経周期は約30~40日型であった。来院後の基礎体温は2相性で、各種不妊検査にて血中プロラクチン値が22.6 ng/mlと高値を示した他は特に異常はなかった。そこでプロモクリプチン2.5 mg/dayを連日投与、およびクロミフェン50 mg/day 5日間投与を開始したが妊娠に至らなかった。本人の妊娠希望強く、次周期よりクロミフェンに加え、hMG 150 IU/dayを隔日10日間投与した。Huhner testも良好で翌日のday21より高温相となったが、day32より基礎体温は下降し、ほぼ通常どおり6日間の月経様出血を認めた。このためこの周期も妊娠不成立と判断した。最終周期はクロミフェンを再投与し、USGモニタリングにて良好な主席卵胞を認めたためday18にてAIHを施行しHCG 10000 IUを投与した。その後患者は軽い腹痛を認めていたが、day21に下痢、腹部仙痛を認め当科受診した。基礎体温は低温相だが、USG、ダグラス窩穿刺にて腹腔内出血を確認し、子宮内にGS像なく、尿HCG値が640 IU/Lであったことより、子宮外妊娠を考えざるを得なかった。開腹術を施行し左卵管妊娠と診断し、左卵管切除術を施行した。また病理組織にて絨毛組織を確認した。

考察:不妊患者の治療に際して、妊娠の有無については、より厳密な基礎体温のチェックとともに、多角的な視野で診断する必要性があると思われる。

161 卵巣過剰刺激症候群に対する低用量ドーパミン療法 —16例の経験—

沖縄県立那覇病院 産婦人科 ○神谷 仁, 佐久本哲郎, 上原 清昇
金城 忠雄
ウイメンズクリニック糸数 中里 和正

【目的】卵巣過剰刺激症候群(OHSS)は排卵誘発に伴う合併症で、重症になると血液濃縮による血栓症などを併発し致命的になることもある医原性疾患である。今回、我々は重症OHSSに対し低用量ドーパミン療法を行いその治療効果及び経過について検討した。

【対象と方法】対象は体外受精など不妊治療を目的に卵巣刺激を行い、重症OHSSに至った19例中、低用量ドーパミン療法(3 μ g/kg/min)を施行した16例である。この16例におけるドーパミン療法後のHt値、尿量でその後の治療経過を検討した。

【結果】16例中15例出ドーパミン療法後十分な尿量の確保(700 ml/日以上)、血液濃縮の改善、症状の改善が認められた。非妊娠7例中6例においてはその治療期間は2日から9日間で平均5.2日間であった。妊娠9例においては治療期間は2日から30日間で平均12日間であった。15例中3例に治療開始後翌日に一過性のHtの上昇が認められたが前値より3%以内の上昇であった。16例中1例でドーパミン療法後血液濃縮の進行、尿量の減少のため、同療法を中止した。この症例においてはその五アルブミン補充療法を行うことにより、症状及び検査値が改善した。16例中9例がPCOであった。

【結論】以上のことより重症OHSSにおいて低用量ドーパミン療法は簡易で有効な治療法であることが示唆される。しかし、その使用にあたってはHt値、尿量の変化に十分な注意が必要である。

162 腹水濾過濃縮再静注法が有効であった重症卵巣過剰刺激症候群の1例

佐賀医科大学 産婦人科 ○野見山真理, 有馬 薫, 宗 完子
杉森 甫
高邦会高木病院 産婦人科 中村加代子, 松本 ゆみ

【目的】重症卵巣過剰刺激症候群(OHSS)に対して、腹水濾過濃縮再静注法を施行し臨床症状の改善を認めた症例を経験したので報告する。【症例】妻29才, 夫41才, 不妊期間6年。不妊を主訴に高木病院受診。妻側の不妊因子としてPCOSを認めた。夫側諸検査にて非閉塞性無精子症の診断にて精巣精子を用いた顕微授精の適応とした。卵巣刺激はGnRHa short protocol—FSH150IU/dayを10日間投与し多数の卵胞発育を認めた。インフォームドコンセントを得た後hCGを投与した。hCG投与日の血清E₂20365pg/ml。採卵した15個の内14個のMetaphaseIIの卵に対し精巣より採取した運動精子を卵細胞質内に注入した。12個が受精し一部を2PNで凍結し、3個の分割卵を胚移植した。採卵後より腹部膨満感が出現し、採卵後2日目(胚移植当日)卵巣腫大、著明な腹水貯留および血液濃縮所見(Ht 53.7%), 低蛋白血症(血清総蛋白(TP)6.1g/dl, Alb 3.1g/dl)を認めOHSSの診断にて同院へ入院となる。安静、輸液管理およびドーパミン3 μ g/min持続点滴を開始する。血漿製剤、アルブミン投与(12.5g)を行うも低蛋白血症は進行し腹水増加、乏尿、呼吸困難、全身倦怠感増強し摂食不能となった。採卵後4日目OHSS管理のため佐賀医科大学産婦人科に転院となった。入院時血圧104/60mmHg, 心拍数96/分, 呼吸数24/分。腹水著明、胸水なし, Ht45.9%, TP5.1g/dl, 血液ガス異常なし。中心静脈圧は3cmH₂Oと循環血漿量低下所見を認めた。高カロリー輸液およびアルブミン投与(25g/day)を3日間行う。ドーパミン3 μ g/min持続点滴は続行した。体重は増加傾向をたどり臨床症状は改善しなかった。よって採卵後6日目に腹水穿刺(1L)したが翌日には再貯留した。採卵後7日目に再度腹水穿刺施行。得られた2.5Lの腹水を旭メディカル社製Plascit-01を用い除菌濾過の後250mlに濃縮(TP17.4g/dl, Alb 12.2g/dl)し6時間かけて再静注した。濾過濃縮は40分で完了した。血液濃縮は改善し利尿良好となり腹水減少, 体重減少し急速に全身状態は改善した。臨床的妊娠は成立しなかった。【考察】重症OHSSの治療法として腹水濾過濃縮再静注法は簡便であり、自己蛋白を投与するため安全性が高く、医療経済的にもコスト削減できる病態生理に適った有効な治療法である。

163 重症OHSSに対する腹水濾過濃縮再静注療法の有用性

富山県立中央病院 産婦人科 ○舟本 寛, 中島 正雄, 石川 博士
 飴谷 由佳, 大田 悟, 大口 昭英
 佐竹紳一郎, 小嶋 康夫, 中野 隆
 館野 政也

近年、体外受精・胚移植 (IVF-ET) を中心とする assisted reproductive technology (ART) の普及により卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) の頻度は増加していると考えられる。当化では1990年10月よりIVF-ETおよびGIFT、1994年1月よりSUZI、1995年1月よりICSIを導入し、1996年4月までに施行したARTは499周期であった。そのうち入院治療を要したOHSSは20例に発生し、対採卵周期あたり4.0%であった。今回、我々はART後に発生した3例の重症OHSSに対して、大量の腹水貯留による呼吸困難および低蛋白血漿の改善をはかる目的で、腹水の穿刺吸引後、腹水濾過濃縮再静注療法を試み、有用な結果を得たので報告する。

症例は3例ともART目的 (1例はICSI、2例はIVF-ET) でGnRHa併用によるlong protocol法にてhMG (FSH) -hCGの過排卵刺激を行った。胚移植後7日目頃より腹痛、腹部膨満、乏尿、低蛋白血漿、血液濃縮が出現し、B-scopeでも大量の腹水および腫大した卵巣を認めたためOHSSの診断で入院となった。入院後、補液、低容量ドーパミン、アルブミン療法を行い血液濃縮は改善したが、腹水の貯留は増量し、呼吸困難も出現したため、腹水濾過濃縮再静注療法を試みた。

腹水濾過濃縮再静注の方法は、腹腔穿刺にて腹水を回収バッグに2000~4000ml吸引し、それを濾過装置を用いて700~900mlに濃縮し、9~10時間かけて再静注した。再静注時より尿量は増加し、呼吸困難も軽減した。1症例に1~3回これを行い、3症例とも入院後30日ほどで腹水は完全に消失した。また3症例とも妊娠が成立し、現在順調に経過している。

164 重症卵巣過剰刺激症候群に対する腹水濾過濃縮再静注施行13例の臨床的検討

医療法人社団スズキ病院 ○村川 晴生, 飯田 修一, 熱海 泰
 武田 信好, 立花 郁雄, 森 滋
 鈴木 雅洲

【目的】排卵誘発剤使用に伴う主要な副作用である卵巣過剰刺激症候群 (OHSSと略す) は、その管理方法によっては血液濃縮が急速に進行し、脳血栓、肺塞栓を併発する可能性もある病態である。今回我々は重症OHSS腹水貯留例に対して、従来から肝硬変や悪性疾患にともなう難治性腹水の治療に用いられてきた腹水濾過濃縮再静注法を施行し、その内容について臨床的検討を行った。

【対象】1995年4月から1996年3月の間に体外受精目的で排卵誘発を行ったのち重症卵巣過剰刺激症候群の診断で入院管理となった37例のうち、低用量ドーパミン持続点滴療法に反応せず腹腔穿刺および腹水濾過濃縮再静注法を施行した13例を対象とした。穿刺内容は腹腔穿刺12例 (のべ19回)、胸腔穿刺2例 (2回) であった。

【結果】一回の平均腹水回収量は $3,093 \pm 1,303\text{ml}$ (1,650-5,300ml)、平均再静注蛋白量は $82.1 \pm 27.5\text{g}$ (19.5-120g)、また平均穿刺施行日はHCG投与後 10.4 ± 6.4 日 (5-28日) であった。再静注時には全例副作用はみとめず、治療後13例中2例に妊娠が確認された。

【結論】腹腔穿刺・腹水濾過濃縮再静注法は蛋白濃縮液再静注による副作用もほとんどなく、患者の急速な血液濃縮・腹水貯留状態からの早期回復に有用な治療法と考えられた。

165 卵巣過剰刺激症候群発症の予測とその対応：重症106例の分析から見て

自治医科大学 産婦人科 ○藤原 寛行, 佐山 雅昭, 小川 修一
小池 俊光, 荒木 重雄, 佐藤 郁夫

【目的】卵巣過剰刺激症候 (OHSS) はARTが普及するにつれ発症頻度が高くなっているが、時にその対処に難渋する。OHSS発症の様々なリスクファクターを予め把握することが重要であるが、絶対的基準はない。今回、OHSS発症に関わる諸因子を分析し、客観的なスコア化を試みた。【方法】体外受精・GIFTおよび排卵誘発に伴い発症した重症OHSS群106例と非発症群116例を対象に、各種パラメーターを分析した。尚、ARTの場合の調節刺激は、pureFSH→pureFSH+HMG→HMGを、一般の排卵誘発にはHMGのみを使用した。

【結果】1) OHSS群で年齢はやや若い (30.9歳 vs 33.7歳、 $p<0.001$)、2) OHSS群では卵胞発育速度が速いため、gonadotropin投与期間は短い (9.8日 vs 10.5日、 $p<0.01$)、3) HCG投与日の成熟卵胞数の左右合計を10個未満、10～19個、20個以上の3群に分類し比較したところ、OHSSの発症頻度はそれぞれ6.5%、29.5%、55.5%と卵胞数と比例し増加した、4) OHSS群でより多くの卵が採取された (11.5個 vs 8.6個、 $p<0.001$)、5) ネックレスサインの出現率はOHSS群で高かった (36.1% vs 6.2%、 $p<0.001$)、6) 排卵障害の頻度はOHSS群で高率であった (22.6% vs 5.2%、 $P<0.005$)、7) OHSS群では妊娠率が非発症群と比べ約2倍と高い値を示した (60.0% vs 32.6%、 $p<0.001$)、8) BMIは両者に差はなかった。【考察】以上の結果よりOHSS発症予防のためのパラメーターとして、発症群・非発症群間で有意さを認めた。a) 患者年齢 b) 排卵障害の有無 c) ネックレス・サインの出現の有無 d) gonadotropin投与期間 e) 成熟卵胞数を用い、有意差の程度により各々多変量回帰分析を行い、客観的で精度の高い予測式を得ることに成功した。

166 hMG-hCG療法における凝固線溶系分子マーカー測定の意義

日本医科大学 産婦人科 ○竹内 正弥, 松本 譲二, 小林 三平
平田 昌二, 菊池 三郎, 荒木 勤

HMG-HCGによる排卵誘発法は卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) を引き起こすこともあり、動脈血栓症、静脈血栓症、脳梗塞等の報告は決して少なくない。これらは血液濃縮、血液凝固・線溶系亢進が原因すると考えられている。

今回我々は、HMG-HCGを使用した排卵誘発例の凝固・線溶系の分子マーカーについて検討した。使用したマーカーは血小板因子として血小板第4因子 (PF4)、トロンボキサンB2 (TXB2)、血管因子としてトロンボモデュリン (TM)、凝固因子としてトロンビン・アンチトロンビン3複合体 (TAT)、凝固阻止因子としてアンチトロンビン3 (AT3)、凝固系因子としてプラスミノゲン・アクチベーター・インヒビター (PAI-I)、プラスミン・アンチプラスミン複合体 (PIC) を測定した。5例のHMG-HCG投与例について治療開始前にプロテインS、プロテインCを測定し、HMG投与前、HCG変換直前、HCG投与後1週あるいは2週後に上記の凝固・線溶系の分子マーカーを測定した。なお、適時電解質、血液一般、尿素窒素、クレアチニン、エストラジオール (E2) 等を測定した。5例ともOHSSのため入院にはなっていない。TMはHMG-HCG使用中に大きな変化はなく血管系因子は変化は見られなかった。血小板因子は一定した変化は見られなかった。AT3はHMG-HCG使用中に低下する傾向がみられた。PAI-IはHMG使用前に4例ですでにその値は上昇していたがHMG-HCG使用中にさらに上昇することはなかった。PICはその経過中に上昇する傾向を示した。TATはOHSSで上昇すると報告されているが、我々の例では上昇しないものもあった。5例とも血栓の臨床症状はなかったが、分子マーカーは変動しており、HMG-HCG使用中は血栓症を常に念頭におくべきであろう。

167 卵巣過剰刺激症候群をとまなう体外受精・胚移植に対するプロゲステロン 腔坐薬の効果について

徳島大学医学部 産科婦人科 ○中坂 尚代, 瀬沼 美保, 中川 浩次
山崎 淳, 山野 修司, 青野 敏博

【目的】本邦では体外受精胚移植(IVF-ET)の黄体機能賦活法としてhCGが主に投与されている。hCGの代わりにプロゲステロン(P)腔坐薬を使用することにより妊娠率と卵巣過剰刺激症候群(OHSS: 卵巣最大径7cm以上)の重症化する率が変動するかどうかを検討した。

【方法】平成5年11月より、前回のIVF-ETでOHSSを示した症例または当該周期で卵巣腫大を認めた症例に対して、OHSSの症状を軽減する目的で黄体期にhCGの投与を行わず、P腔坐薬80mg/dayを14日間投与し、かつ胚移植日の卵巣最大径が7cm以上であった17周期(P周期)の妊娠率とOHSSの臨床症状を、IVF-ETで黄体期にhCGの投与を行い、OHSS(卵巣最大径7cm以上)を示した周期(hCG周期:12周期)と比較検討した。

【成績】1)hCG周期とP周期の背景として、年齢、採卵数、受精卵数、分割卵数、移植胚数、胚のgrade、採卵前血中E2値および卵巣径は両者間で有意差を認めなかった。2)P周期における卵巣最大径は胚移植日 94.4 ± 18.5 mmに比して胚移植後7日目では 59.5 ± 15.4 mmと有意に縮小した。3)腹水の出現率は、hCG周期91.7%(11/12)に対し、P周期64.7%(11/17)と低下傾向にあった。4)入院を要した率は、hCG周期41.7%(5/12)に対し、P周期23.5%(4/17)であった。5)妊娠率は、hCG周期33.3%(4/12)に対し、P周期17.6%(3/17)と有意差を認めなかった。6)Pを投与した周期において、胚移植後7日目の血中P値は 16.7 ± 18.1 ng/mlであったが、9周期中4周期でP値が10ng/ml以下であり、高温相持続日数は 11.6 ± 2.3 日であった。

【結論】P腔坐薬の使用により、卵巣が腫大した症例においてOHSSの重症化が予防できる可能性が示唆された。

168 IVF-ETにおいてOHSS発症予防の観点から受精卵すべてを凍結保存した 症例についての検討

生長会府中病院 不妊センター ○小林真一郎, 半田 雅文, 岡田幾久子
加藤 浩志, 島田 知代, 原田真木子
藤原 マキ, 浜井 晴喜, 磯島 晋三

IVF-ET施行に際して多胎予防と黄体期管理、特にOHSSの発症予防が重要な問題となっている。PCO患者やHigh responderに対してはstimulationをいかなる方法で行うか、あるいはゴナドトロピン製剤の投与量をどれだけにするかがまず重要な要素と考えられる。しかしながら、充分に注意してStimulationを行ったとしても予想を上回るovarian responseを示す患者が存在することは事実であり、その場合は結果として血中E2の異常高値、必要以上の採卵個数、卵巣の腫大等を来すこととなる。またその周期に胚移植を行いhCGの追加投与を行うと重症のOHSSをきたす危険性が生ずる。従来から我々はhCG投与日の血中E2値が上昇しすぎると妊娠率が低下することを報告してきたが、OHSS発症の危機が持たれるような高E2周期では妊娠率も低下している。よって我々はhCG投与日の血中E2値が 3000 pg/ml以上の高E2周期には受精卵を全て凍結保存(All Freeze)し、そのfresh cycleにはETを行わず、Luteal supportも全く行わない方法をとっている。今回このAll Freeze法の結果につき検討したので報告する。

1993年4月から1995年12月までに22症例24周期においてE2高値のためAll Freezeを行った。その平均E2は 4691.5 pg/mlで、平均採卵個数は15.1ヶであった。この22名全例は後に凍結受精卵を移植したが、そのうち10名、11周期に妊娠が成立した。妊娠率は対患者あたり45.5%、対採卵周期あたり45.8%であった。妊娠成立した10名のうち4名は既に分娩し、3名はon-going pregnancy、3名4周期は流産に終わった。

All Freezeを施行した24周期においては、卵巣腫大は認めたものの、多量の腹水貯留をきたし治療を要する重症のOHSSの発症はなかった。以上のことからOHSS発症予防および妊娠率の向上の観点からも、hCG投与日のE2が高い周期ではAll Freezeを施行することが合目的的であると考えられる。

169

子宮内膜症に対する腹腔鏡下手術の有用性

愛知医科大学 産婦人科 ○松下 聡, 正橋 鉄夫, 酒向 香
浅井 光興, 鈴木 正利, 野口 昌良
中西 正美

〔目的〕子宮内膜症の診断確定や進行期評価において腹腔鏡は不可欠なものであるが、最近周辺機器の進歩により、腹腔鏡下手術の適応が拡大されるのに伴い、子宮内膜症においても診断だけでなく、手術治療が腹腔鏡下に行われるようになりつつある。腹腔鏡下手術は術後癒着形成が少ないことが知られており、不妊治療における有用性が期待される。そこで今回、腹腔鏡により診断された子宮内膜症例において腹腔鏡下処置の有無が術後妊娠率に及ぼす影響について検討した。

〔対象および方法〕1987年1月より1995年12月に不妊精査を目的として腹腔鏡を施行した153例中、子宮内膜症と診断された症例が47例(30.7%)存在した。47例中、術後6ヶ月以上follow upしえた症例が39例あり、そのうちIVFに移行した4例を除く35例を対象とした。進行期分類(r-AFS)はⅠ期10例、Ⅱ期10例、Ⅲ期9例、Ⅳ期6例であった。腹腔鏡下処置が行われたのは35例中25例(71.4%)であり、処置の内訳は、電気焼灼18例、癒着剥離5例、チョコレート嚢胞摘出4例、嚢胞アルコール固定3例、嚢胞吸引2例(重複あり)であった。

〔結果〕術後、腹腔鏡下処置例25例中11例(44.0%)、未処置例10例中3例(30.0%)に妊娠が成立した。特にⅢ・Ⅳ期の症例では、未処置例4例中妊娠例は認められなかったのに対し、処置例では11例中5例に妊娠が成立した。

〔結論〕子宮内膜症性不妊に対し、腹腔鏡下手術は有用と考えられた。

170 チョコレート嚢腫摘出に対する腹腔鏡下手術の工夫 —SAND Balloon Catheter の開発と術式の展開から—

宝塚市立病院 産婦人科 ○子安 保喜, 伊熊健一郎, 山田 幸生
林 輝美

〔目的〕“体内法”一辺倒であった腹腔鏡下手術の世界に、手術の簡便性と確実性を追求した“体外法”の概念を導入し、術式に改良を加えつつ扱ってきた卵巣嚢腫手術は300件を越えた。しかし、特に広範囲に癒着を伴うチョコレート嚢腫に対しては腹腔鏡による癒着剥離操作には限界がある。そのような症例に対しても、手術が安全に施行出来て開腹移行を回避するには、手術術式と器具類が鍵を握っている。今回は、チョコレート嚢腫に対して開発・改良して認可が下りたSAND Balloon Catheterを紹介すると共に、本器具による術式の展開とこれまでの治療成績の報告、並びに若干の将来展望にも言及したい。

〔方法〕腹腔鏡下でのチョコレート嚢腫に対する手術操作の手順としては、まず、(1)SAND Balloon Catheterによる嚢腫内容液の吸引、(2)嚢腫腔内の生食水洗浄、(3)嚢腫壁のアルコール固定処理、(4)癒着の剥離操作、(5)嚢腫壁摘出操作と卵巣修復操作である。手術の手法としては、①体外法、②混合法、それで無理な場合は、③体内法または④アルコール固定処理法、必要時には⑤開腹手術の手順となる。

〔成績〕1996年2月29日現在のチョコレート嚢腫に対する手術法の内訳としては、①:32例、②:1例、③:10例、④:3例、⑤:1例、の47症例である。なお、以前の体外法だけでの対応では開腹移行が6例あった。このような種々の手法を導入した以降からは、体外法が無理なための開腹移行例はなくなった。

〔結論〕良性の嚢胞性卵巣嚢腫に対する“体外法”の腹腔鏡下手術は、“Minimally Invasive Surgery”を目指した数多くの利点を持ち合わせた術式である。しかし、(1)強度な癒着例、(2)肥満例などには手技的に弱点もあった。ところが、SAND Balloon Catheterを使用した上記手順の手術操作を進めることで、“体外法”は普遍性のあるより安全で確実な手術術式になると考えている。さらに、SAND Balloon Catheterは、把持鉗子の役割も果たすために類皮嚢腫等にも適用が広がり将来性のある器具と考える。

腹腔鏡下チョコレート嚢腫摘出症例の検討

東邦大学医学部佐倉病院 産科婦人科 ○木下 俊彦, 難波安哉美, 斎藤 智博
 深谷 暁, 三宅 潔, 大高 究
 伊藤 元博

チョコレート嚢腫に対する腹腔鏡下治療は現在広く行われており、その有用性が既報されている。われわれもチョコレート嚢腫を合併した不妊症例では出来る限り腹腔鏡下での処置を優先させている。今回、腹腔鏡下処置後の予後について若干の考察を加えて報告する。【対象】平成7年に腹腔鏡下チョコレート嚢腫摘出術を行い、現在follow up可能な不妊症例13例を対象とした。【方法】気腹法により腹腔鏡を行った。まず嚢腫壁を鉗鉗子で小切開し、内容液を吸引・洗浄してから切開をひろげ、把持鉗子を用いて嚢胞壁を剥離摘出した。摘出後の卵巣皮膜の内側を止血と残存内膜症を蒸散させる目的でモノポーラーで凝固、またはYAGレーザーによる非接触照射を行った。縫合は行わなかった。また、他の部位に内膜症の所見が認められた場合はその部位を凝固、焼灼した。術後第1回目の月経中からGnRH-analogueを4ヵ月間投与し、その後正常月経周期の回復を待った。【成績】全例、GnRH-analogue投与終了後1ヵ月の間に正常月経周期が回復した。経時痛を訴えていた11例中9例に疼痛の軽減がみられた。また、自然周期10例中3例に、体外受精を行った3例中1例に妊娠が成立した。現在までのところチョコレート嚢腫の再発は認められていない。【結論】腹腔鏡下でのチョコレート嚢腫摘出と残存内膜症の凝固・焼灼に加え、GnRH-analogue治療を追加することにより、内膜症に対する高い治療効果が認められ、妊孕性においても有益な治療方法であることが示唆された。

子宮内膜症性卵巣嚢腫に対する腹腔鏡下手術におけるGnRHa (leuprolide) の影響について

大阪労災病院 産婦人科 ○谷口 武, 小野 雅昭, 田所千加枝
 今井 隆, 横井 猛, 笠原 幹司
 山嵜 正人

【はじめに】子宮内膜症を合併した不妊症の治療IVF-ETを除けばGnRHaを使用したホルモン療法もしくは腹腔鏡下子宮内膜症除去術が行われている。しかし、ホルモン療法では再発率の高さ、腹腔鏡下手術例では十分な離操作が行えず妊娠にいたらない症例など問題点もあるそこでGnRHa療法の腹腔鏡手術療法に対する影響について検討を行った。また、腹腔内の炎症状態の指標として腹水細胞からのIL-6の産生状況をGnRHa療法の前後で検討した。【方法】腹腔鏡下にて子宮内膜症(r-AFS III, IV期)と診断された不妊患者15例を対象とし、腹腔鏡診断後GnRHa療法を施行した後手術療法を行った群(術前投与群)、腹腔鏡診断後直ちに手術を行い、その後にGnRHa療法を行った群(術後投与群)、腹腔鏡診断後手術のみを行った群(非投与群)に分けて、GnRHa投与前後での腹水細胞数およびIL-6産生量、手術時間、出血量提出標本中の卵胞数などについて検討した。【結果】1. IL-6の産生量と病期の間には相関を認めなかった。2. GnRHa投与後のIL-6産生量は低下した。3. 手術時間は術前投与群で若干短縮傾向を認めた。【考察】チョコレート嚢腫手術前にGnRHaを使用することで、IL-6の産生量が低下し、腹腔内の慢性炎症状態が軽快し癒着剥離、嚢腫摘除などの腹腔鏡処置が容易になる可能性が示唆された。

173 子宮内膜症性不妊症の内膜症活動性病変と腹水中サイトカイン濃度との 相関

鳥取大学医学部 産婦人科 ○吉岡 宏記, 光成 匡博, 津戸 寿幸
谷口 文紀, 岩部 富夫, 谷川 正浩
大野原良昌, 原田 省, 寺川 直樹

〔目的〕子宮内膜症患者腹水中に存在するサイトカインが妊娠能低下に関与することが示唆されている。本研究では、子宮内膜症活動性病変と腹水中のTNF- α ならびにIL-6濃度との関連を検索し、これらサイトカインが胚発生に及ぼす影響を知ることを目的とした。〔方法〕不妊原因精査の目的で腹腔鏡検査を行った際に腹水を採取した45例を研究対象とした。子宮内膜症をr-AFS分類によってスコア化するとともに、gland-like lesion, flame-like lesion, vesicles等の初期活動性病変について詳細に観察、記録した。腹水中のTNF- α とIL-6はEIA法で測定した。次に、マウス1細胞期胚をTNF- α あるいはIL-6を含む培養液内で48時間培養し、胚盤胞への発生率を観察した。〔成績〕45例中28例に子宮内膜症が存在し、うち8例は薬物療法後であった。腹水中のTNF- α とIL-6濃度は子宮内膜症患者において高かったが、進行期による差を認めなかった。子宮内膜症の初期活動性病変をその存在と数によって軽度、中等度、高度の3段階に分けると、TNF- α とIL-6濃度は初期病変が進むに従って高くなった。初期病変高度例におけるTNF- α とIL-6濃度は、それぞれ $10.4 \pm 3.6 \text{ pg/ml}$ と $210.6 \pm 109.4 \text{ pg/ml}$ であり、内膜症が存在しない症例の $2.8 \pm 0.5 \text{ pg/ml}$ と $25.0 \pm 4.8 \text{ pg/ml}$ に比して有意に高値であった。活動性内膜症病変の消失した薬物療法後の症例のTNF- α およびIL-6濃度は低値であった。腹水中濃度に相当する 100 pg/ml のIL-6を添加し培養すると、マウス1細胞期胚の胚盤胞への発生率は58%となり、IL-6無添加の対照の80%に比して有意に低かった。〔結論〕子宮内膜症患者の腹水中に存在するTNF- α とIL-6濃度は、内膜症の活動性病変の程度と相関することが明らかとなった。内膜症患者における妊娠能低下は、これらサイトカインによって引き起こされる可能性が示唆された。

174 子宮内膜症患者腹水中のNitric Oxide濃度の検討

大阪大学医学部 産婦人科 ○信永 敏克, 徳川 吉弘, 久保田康愛
国重 一郎, 鮫島 義弘, 佐治 文隆
村田 雄二

〔目的〕Nitric Oxide (NO) は、3種類のNitric Oxide Synthase (NOS: ecNOS, nNOS, mNOS) により合成されるフリーラジカルで、平滑筋弛緩、細胞傷害、neurotransmitterとしての作用など多様な生物学的活性を有することが知られている。子宮内膜症患者の腹水中では、活性化したマクロファージが増加し、種々なサイトカインの増加も認められており、これらの不妊への関与が示唆されている。我々の以前の検討によりNOが精子の運動を阻害することが明らかとなり、NOの生殖への関与が注目されている。今回我々は、子宮内膜症患者腹水中のNO濃度に関して検討した。

〔対象〕大阪大学医学部附属病院産婦人科で、腹腔鏡検査を受けた50名の不妊症例

〔方法〕1) 腹腔鏡検査時に採取した腹水中のNOの安定代謝産物である $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ 濃度をGriess法により測定した。2) 腹水中の単核細胞における3種類のNOSの発現を免疫染色法により検討した。3) 摘出した卵巣チョコレート嚢腫の嚢腫壁における3種類のNOSの発現をウェスタンブロット法及び免疫組織染色法により検討した。

〔結果〕腹水中の $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ 濃度は、子宮内膜症を認めた28症例では、 $32.7 \pm 1.5 \mu\text{M/L}$ であり、子宮内膜症を認めない22症例($25.7 \pm 1.5 \mu\text{M/L}$)に比べ有意な増加を認めた($p < 0.005$)。子宮内膜症患者の腹水中の単核細胞において、nNOSとmNOSの発現を認めた。ウェスタンブロット法により、卵巣チョコレート嚢腫の嚢腫壁におけるecNOSとnNOSの発現が認められた。免疫組織染色法によりecNOSとnNOSの発現の局在が、正所性及び異所性子宮内膜であることが明らかとなった。

〔結論〕異所性子宮内膜及び腹水中の単核細胞におけるNOSにより、子宮内膜症患者腹水中のNO濃度は増加しており、NOが子宮内膜症患者の不妊に関与していることが示唆された。

175 腹腔鏡施行不妊症例における子宮内膜症の合併と治療成績

鹿児島市立病院 産婦人科 ○松田 和洋, 平野 隆博, 前田 康貴
伊藤 正信, 波多江正紀

【目的】不妊診療における腹腔鏡は、診断的な役割のみならず、現在では治療的にも重要な手段であり、とくに子宮内膜症に対しては、その進行度や骨盤内の癒着等を確実に評価、診断できることから、その後の不妊治療の方針に大きく関わってくることが多い。そこで今回、我々は当院における不妊症患者のうち、腹腔鏡検査施行症例における子宮内膜症症例の診断、治療、妊娠成績について検討したので報告する。

【対象と方法】1991年4月以降の5年間に不妊症精査目的で腹腔鏡を施行した181例につきその適応、内膜症の有無、進行期、治療、妊娠成績等について後方視的に検討、分析した。

【結果】181症例のうち102例(46.4%)に子宮内膜症が認められた。このうち腹腔鏡の適応が原因不明長期不妊の症例47例における子宮内膜症の保有率は59.6% (28例)であった。rAFS分類に基づいた臨床進行期はI期41例(40.2%)、II期15例(14.7%)、III期24例(23.5%)、IV期22例(21.6%)であった。子宮内膜症症例102例のうち46例(45.1%)に妊娠が成立したが、その妊娠に寄与した治療は、IVF-ET22例(47.8%)、薬物療法8例(17.4%)、自然待機8例(17.4%)、AIH6例(13.0%)、手術療法2例(4.4%)であった。進行期別での妊娠率はI期41.5%、II期46.7%III期50%、IV期45.5%であり、IVF-ETによる妊娠を除いた場合では、I期37.5%、II期62.5%III期50%、IV期25%となった。

【結論】子宮内膜症合併不妊症でもARTや薬物療法を導入することにより、その進行期に関わらず、妊娠成立が期待できることが示唆された。

176 妊孕性の評価を目的とした子宮内膜症のTOP分類に関する検討

長崎大学医学部 産婦人科 ○吉田 敦, 藤下 晃, 宮村 泰豪
蓮尾 敦子, 中村 恒一, 鯨島 哲郎
河野 雅洋, 増崎 英明, 石丸 忠之

【目的】子宮内膜症の進行期分類としては、現在、R-AFS分類が最も広く用いられている。それによると卵巣チョコレート嚢胞の存在に高い点数が配分されているが、このことは妊孕性とはあまり関連しないことを私どもは報告してきた。そして私どもはTOP分類を独自に作成し、妊孕性の点からその有用性を検討してきた。今回、症例数を増やしてTOP分類の有用性を再検討したので報告する。【対象】

1982年1月～1996年3月までに、当科で治療した不妊を伴う内膜症患者238例を対象とした。TOP分類は卵管(Tube)、卵巣(Ovary)および腹膜(Peritoneum)の状態によりそれぞれ4段階に細分類した。すなわち、T1：一側病変、T2：両側病変(一側は通過)、T3：両側閉塞、O1：表層性内膜症、O2：一側腫大、O3：両側腫大、P1：散在性病変、P2：ダグラス窩一部閉塞、P3：ダグラス窩完全閉塞とした。なおTo、OoおよびPoは著変を認めない例である。軽症内膜症に対しては主に待機療法(腹水除去+病巣部分の電気焼灼)を行い、症状が強い例あるいは待機療法後の非妊娠例に対しては薬物療法を行った。なお、重症例には薬物療法を中心に行ったが、症例によっては手術療法あるいは体外受精を併用した。

【結果】R-AFS進行期別の妊娠率はI期44%(41/93)、II期44%(22/50)、III期36%(16/45)およびIV期42%(21/50)であった。他の不妊因子を除いた修正妊娠率はI期55%、II期55%、III期42%およびIV期53%であり、各群間に有意差は認めなかった。卵管病変での妊娠率はTo：50%(59/117)、T1：39%(19/49)、T2：30%(15/50)およびT3：0%(0/16)であり、卵巣病変では同様にOo：45%(43/95)、O1：32%(19/60)、O2：44%(22/50)およびO3：33%(9/27)、腹膜病変ではPo：50%(2/4)、P1：41%(61/150)、P2：41%(19/46)およびP3：34%(11/32)であった。【結論】TOP分類のなかでは、卵管の病変が進むにつれて妊娠率が低下したが、卵巣病変および腹膜病変では、これらの重症度と妊娠率には関連がみられなかった。以上の結果、TOP分類は妊孕性の評価に有用であることが示唆された。

177

男性不妊症に対するAIH治療成績の検討

徳島大学医学部 産科婦人科 ○桑原 章, 滝川 稚也, 山崎 淳
東 敬次郎, 苛原 稔, 山野 修司
青野 敏博

【目的】男性不妊に対するAIHの成績をレトロスペクティブに検討し、適応、治療効果、治療限界をIVF-ETと比較した。【方法】平成7年1月～平成8年3月に当科でAIHを行った男性不妊（精子濃度： $20 \times 10^6/\text{ml}$ 未満または精子運動率50%未満）症例56例（266周期）を対象とした。またIVF-ETの治療成績は平成3年4月～平成6年3月に当科でIVFを行った男性因子を持つ68例（107周期）を比較対象とした。【結果】観察期間内の妊娠は19/56例（33.9%）であったが、AIHによる症例別妊娠率は28.6%（16/56例）、周期別妊娠率は6.0%（16/266周期）であった（3例は治療休止中の妊娠）。精子運動率20%以上の場合の妊娠率は10.0%（12/120周期）、20%未満の場合は1.4%（1/72周期）と有意差を認めた。しかし症例単位で比較検討すると妊娠例と非妊娠例で精液所見に有意差はなかった。妊娠は全て治療開始から10周期以内に成立していた。併用排卵誘発法別ではFSH療法6.9%、clomid療法4.8%に対しAIHのみの周期では妊娠は無かった（0/16周期）。一方IVF-ETでの妊娠率は13.1%（14/107周期）。運動精子数 $1 \times 10^6/\text{ml}$ 以上の周期に限ると受精率39.4%、妊娠率15.9%（13/82周期）、運動精子数 $5 \times 10^6/\text{ml}$ 以上の周期に限れば受精率55.2%、妊娠率15.9%（7/44周期）と、まずまずの成績が得られる。しかし運動精子数 $1 \times 10^6/\text{ml}$ 未満の周期では妊娠率は4.0%（1/25周期）と低かった。【結論】精液所見が極度に不良でない場合はAIH、IVF-ETで同様の治療効果がみられた。しかし、運動精子数が $1 \times 10^6/\text{ml}$ 未満または精子運動率10%未満の精子所見では、AIH、IVF-ETともに治療効果は低かった。また10回以上のAIHを追加しても治療効果は低かった。

178

AIH妊娠例よりみた体外受精の適応

東邦大学医学部 第二産婦人科 ○豊岡理恵子, 川村 良, 植野 りえ
田邊 勝男, 亀井 麻子, 小倉 久男

＜目的＞ 日常の外来にて行える不妊症治療は人工授精（AIH）までであるが、体外受精についてはある程度設備が必要であり、その準備に時間がかかるため手術に準じて行われていた。しかしながら方法や準備などが簡略化され容易に外来診療レベルで行えるようになったため、以前と比較してAIHから体外受精へのステップがずいぶん低くなりそのため適応が不明瞭になった感がある。今回は、AIHを体外受精へのステップアップとして考え、当科におけるAIH妊娠例より検討してみた。＜対象＞ 平成6年1月1日から平成8年4月30日までに施行したAIH症例（562周期、143患者数）の内、妊娠に至った36例（対周期あたり6.4%、对患者あたり25.2%）である。＜結果＞ 妊娠に至るまでのAIH施行回数は平均3.5回で、最高は17回でその次は8回であった。妊娠例の中で排卵誘発方法をみると、自然もしくはほぼ自然周期が4例（11.1%）、クロミフェン療法が16例（44.4%）、HMG療法が13例（36.1%）、クロミフェンHMG療法が3例（8.3%）であった。精液所見では濃度が $10 \times 10^6/\text{ml}$ 以下が2例、 $10 \sim 20 \times 10^6/\text{ml}$ が3例認められた。多胎妊娠例は品胎が2例、双胎が1例、合計3例（8.3%）で、いずれも排卵誘発例であった。＜結論＞ AIHの施行回数が10回を越えて妊娠に至る例は非常にまれで、一つの区切りとして5回が妥当と思われる。精液所見からは、体外受精もむずかしいレベルでも妊娠例はあり、乏精子症については顕微授精とAIHを平衡して考えるべきである。排卵誘発については、妊娠例の約90%に使用しており、明らかにその効果は期待できるが同時に発生する多胎妊娠の問題を考えると、たとえ患者さんが望んでも投与量が増加し多胎妊娠の危険性がある場合には体外受精を選択すべきなのか？体外受精では移植卵数を限定するようになり、AIHの場合はHMG療法の再検討が必要と思われた。

179 種々の人工授精法 (IUI・DIPI・DIFI) を実施するタイミングの後方視的検討

弘前大学医学部 産科婦人科 ○山口 英二, 藤井 俊策, 福士 義将
齋藤 良治

【目的】種々の人工授精法を実施するタイミングに関し、実施前日および当日の血清progesterone (P4) 値を測定し、妊娠成立周期と非成立周期とで後方視的に比較・検討した。

【対象および方法】平成3年4月から平成8年5月までの間に弘前大学医学部附属病院産婦人科で人工授精を行い、治療の転帰を確認できた781周期を対象とした。ただし、人工授精実施後に両側卵管閉塞が判明した症例と、後に体外受精を行い受精が全く成立しなかった受精障害精子症例は除外した。人工授精法の内訳はIUIが687周期、DIPIが6周期、DIFIが88周期であった。人工授精の実施時期は、主に経腔超音波断層法、頸管粘液検査、尿中LHなどの結果を考慮して決定した。これらの治療周期において、排卵誘発法、経腔超音波断層法で測定した卵胞径と子宮内膜厚、媒精に使用した総運動精子数 (TMSC)、治療期間中の種々の血清内分泌検査値について検討した。血清P4値はアマライトシステム (Amersham) を用いて測定した。

【結果】周期あたり妊娠率はIUIが6.8% (47/687)、DIPIが33.3% (2/6)、DIFIが5.7% (5/88) であった。卵胞径とTMSCは、妊娠成立周期と非成立周期との間に有意差を認めなかった。子宮内膜厚は人工授精実施前日に6mm未満であった周期では妊娠が成立しなかった。妊娠成立周期における人工授精実施前日の血清P4値は、IUIでは 0.9 ± 0.6 ng/ml ($0.1 \sim 2.2$ ng/ml)、DIPIとDIFIでは 0.7 ± 0.4 ng/ml ($0.1 \sim 0.9$ ng/ml) であった。実施当日の血清P4値については統計学的に有意な結論を導くことができなかった。

【結論】人工授精を実施するタイミングは妊娠成立にとって非常に重要であり、いずれの方法とも前日の血清P4値が参考になり、IUIでは3 ng/ml以上、DIPIとDIFIでは1 ng/ml以上の周期には妊娠が成立しなかったため、キャンセルしたほうがよいと考えられた。

180 最近1年間における当院不妊症外来の臨床統計的検討

昭和大学医学部 産科婦人科 ○藤間 芳郎, 井奥 研爾, 平 峰子
小田 力, 廣瀬 一浩, 田原 隆三
齋藤 裕, 矢内原 巧

【目的】最近1年間に当院不妊外来を受診した174名の挙児希望患者、延べ778周期について排卵誘発及びOHSS発生等について統計学的検討を加えた。【患者背景】1) 年令は21~45才、平均32.2才で、不妊期間は1~13年、平均2.4年であった。2) 原発性不妊: 123名(70.7%)、続発性不妊: 51名(29.3%)であり、157名(90.2%)が未産婦であった。IVF-ET周期(12周期)を除いた766周期の内訳は、自然周期(A): 354周期(46.2%)、clomiphene投与周期(B): 141周期(18.4%)、HMG投与周期(C): 127周期(16.6%)、FSH投与周期(D): 144周期(18.8%)であった。【結果】各治療周期に対する詳細な検討では、排卵前の16mm以上の発育卵胞数の平均は、A: 1.0, B: 1.6, C: 2.5, D: 1.7個であり、最大卵胞径は、A: 18.7, B: 21.3, C: 20.6, D: 21.1mmであった。排卵までに要した平均日数は、A: 16.4, B: 15.4, C: 16.9, D: 15.4日であり、排卵率は、A: 70.7, B: 80.4, C: 73.6, D: 89.4%であった。さらにOHSSとなった周期は、A: 0, B: 2, C: 9, D: 9周期であったがいずれも軽度であった。妊娠症例数は、174名中30名(17.2%)であり、治療法別の総妊娠例に対する割合は、A: 10名(33.3%), B: 2名(6.7%), C: 6名(20.0%), D: 8名(26.7%)及びIVF-ET: 4名(13.3%)であった。多胎妊娠はHMG周期における2名が双胎であった。【結論】排卵誘発周期における平均排卵率は81.1%であったが、16mm以上の平均発育卵胞数は1.6~2.5個に抑えられた。これは卵胞発育の状態を頻回に確認し、HMGやFSHの投与量を調節したことに加え、過剰排卵が予想された8例についてはHCG投与を中止したためと考えられる。結果として排卵刺激周期において多胎の発生を10%(対妊娠例)に、またOHSSの発生を4.7%(対周期)に押さえることに成功したものと思われる。

181

術後癒着と腹水Plasminogen activator-1 活性の検討

熊本大学医学部 産科婦人科 ○岩政 仁, 松浦 講平, 田中 信幸
永田 康志, 本田 律生, 岡村 均

目的：癒着形成は創傷治癒と表裏一体と考えられ、種々の炎症性メディエーターや線溶活性などが関与するといわれている。腹膜損傷の際にplasminogen activator(PA) 活性が抑制されること、炎症を受けた腹膜からPA inhibitorが分泌されることが報告されており、癒着形成におけるPAおよびPAIの役割の重要性が示唆される。そこで今回妊孕性温存手術例で術後癒着の程度とPAI-1との関連性を検討した。対象および方法：平成7年3月より平成8年2月までに熊本大学附属病院産婦人科にて妊孕性温存術をおこない、さらに術後7日から10日の間にsecond look laparoscopy(SLL)を施行した15症例を対象とした。開腹術およびSLL時の癒着をAFS癒着スコアで評価し、これと同時に採取した腹水のPAI-1活性との相関を求めた。PAI-1活性はBiopool社spectrolyse(pL)PAIを用いて測定した。

結果：開腹時とSLL時における癒着スコアは 24.5 ± 26.4 (mean $\pm$ SD)から 12.9 ± 14.4 と有意に減少し($p=0.03$)、それに対してPAI-1活性は開腹時 2.0 ± 2.4 から 16.7 ± 13.1 へ $p=0.02$ で有意に増加した。しかしSLL時の癒着スコアとPAI-1活性との間に有意な相関は認められなかった。子宮筋腫および子宮内膜症別に検討すると術後の癒着スコアは子宮内膜症で有意に高値を示したが(19.8 ± 14.0 vs 2.5 ± 3.2 $p=0.02$)、PAI-1活性には有意差を認めなかった。卵巣卵管癒着剥離、卵巣処置およびペリプラスト処置の有無でもPAI-1活性に有意な差は認められなかったが、癒着スコアにおいては卵巣処置において有無な差が認められた。結論：腹水中のPAI-1活性は術後早期に上昇していることから治癒機転には関与していると考えられるが、癒着スコアと腹水中のPAI-1活性に明らかな相関はみられなかった。

182

術後癒着形成における疾患／臓器特異性の検討

熊本大学医学部 産科婦人科 ○松浦 講平, 永田 康志, 西村 宏祐
岩政 仁, 田中 信幸, 岡村 均

骨盤臓器の開腹保存手術では高い術後癒着(POA)の発生が懸念されその後の妊孕能低下と結びつくことからその予防は重要である。そこで当科においてPOAリスクが高いと予測された患者にsecond look laparoscopy(SLL)を施行してPOA発生における疾患／臓器特異性をprospectiveに検討した。

(対象) 当科で開腹手術を行った計38例(子宮内膜症E15例, 子宮筋腫M18例, その他5例)で、いずれもSLLの主目的はPOAの評価であり、癒着剥離操作による術後妊娠率の向上については結論が得られていない旨を術前に説明し同意の上で施行した。SLLは術後7日目前後に行い、付属器周囲とダグラス窩の癒着所見をAFSスコアによって評価し疾患別、切開・剥離操作の数、卵巣／卵管の操作の有無、癒着防止剤使用の有無と種類(インターシード／ペリプラスト)、さらにEではAFS進行度分類、Mでは子宮漿膜の切開創数などの変動因子を用いて開腹時のスコアと比較した。

(成績) Eでは開腹時(39.8 ± 24.9)と比べPOAスコア(16.5 ± 9.8)は有意に低下した($P=0.004$)が、Mでは開腹時(4.9 ± 7.0)とSLL(7.0 ± 12.9)との間に差はなかった。EとMのPOAスコア間に差はなかったが、Mのうち筋腫核出術のみの例ではEと比べ有意に低かった($P=0.0045$)。そこでMを付属器操作の有無によって分けると付属器操作例のPOAスコアが有意に高かった($P=0.0108$)。他の変動因子によるPOAに差はみられなかった。

(結語) 結紮後卵管再疎通術の良好な妊娠率と今回の結果を考慮すると正常漿膜の切開自体が妊孕能を障害する程のPOAを生じる危険性は低いと考えられる。しかし、子宮内膜症自体が高いPOAリスクを有していることが明らかとなり、これには付属器、特に卵巣自体の臓器特異性が関与しているものと考えられる。

183 両側卵巣保存手術後における術後早期腹腔鏡 (ESLL) の卵管癒着防止効果に関する検討

九州大学医学部 婦人科産科 ○佐野 正敏, 大隈 明子, 緒方 りか
橋本 和法, 井上 善仁, 野崎 雅裕
中野 仁雄

[目的] 挙児希望婦人に対して行われた骨盤内臓器の保存手術(たとえば嚢腫摘出術)後に生じた卵管癒着は妊孕能低下を引き起こすことが知られている。今回、我々は両側卵巣の保存手術を行った挙児希望婦人に術後早期腹腔鏡(ESLL)を施行し、術後の付属器癒着の評価とESLL時の癒着剥離術の効果を検討した。

[方法] 説明と同意を得て術後5～9日目にESLLを施行した18例の31付属器とESLLが施行できなかった21例37付属器を対象とし、術後の付属器癒着をESLLおよび術後1～6カ月後に施行した子宮卵管造影(HSG)にてそれぞれ4段階で評価した。[成績] ①ESLL群と対象群では年齢・疾患・術式等の構成には差はなかった。②対象群では術後HSGで癒着なしと診断されたのは4付属器であり、14付属器に軽度卵管周囲癒着、8付属器に中等度癒着、12卵管に閉塞や水腫が見られたのに対し、ESLL群の術後HSGでは癒着なし23付属器、軽度卵管周囲癒着6付属器、中等度癒着1付属器であり、1卵管に閉塞が認められた($\chi^2=33.06; p<0.01$)。③ESLL時に術後癒着なしと診断されたのは3付属器であった。残る28付属器に癒着を認め25付属器に癒着剥離術を施行し3付属器は剥離不能であった。④ESLL所見と術後HSGの比較では、ESLL時に癒着のなかった3付属器および癒着剥離術を施行した25付属器中20付属器は術後HSGでも癒着がなく、癒着剥離術をした5卵管に術後HSGで再癒着ありと診断された。[結論] 両側卵巣の保存手術では卵管あるいは卵巣の術後癒着が高率に起こり術後の妊孕性を障害する可能性が示唆された。ESLLは術後早期に付属器癒着を確認し、創傷治癒完成前に癒着剥離を行うことによって、術後の付属器の再癒着を防止する好ましい方法と考えられた。

184 当科における子宮筋腫核出後の妊娠成功例の検討

札幌医科大学 産婦人科 ○水元 久修, 藤井 美穂, 遠藤 俊明
黒木 勝円, 斉藤 豪, 渡辺 麗子
工藤 隆一

不妊治療としての子宮筋腫核出術の意義については議論のあるところであるが、当科では比較的積極的に核出を行っている。近年比較的小さな粘膜下子宮筋腫に関しては、レゼクトスコープが普及し当科でも積極的に実施している。またごく最近では腹腔鏡下筋腫核出術も施行している。

今回我々は開腹手術を要した子宮筋腫核出術で、術後2年以上フォローが可能であった平成2年4月から平成7年3月までの5年間の症例について追跡調査を施行したので報告する。

この間当科では89例の開腹子宮筋腫核出術を施行し、術後挙児を希望したのは28例であった。2年以上フォロー出来たのは13例で、この内の3例は腔式の筋腫核出術を施行している。術後の妊娠例は7例で、妊娠までの期間は最短8ヶ月から最長2年4ヶ月であった。なお腔式筋腫核出術の3例のうち1例が妊娠した。妊娠経過はフォロー出来た4例は全て正期産で母児とも特記すべき事はなかった。

不妊患者の子宮筋腫の取り扱いに関しては、子宮筋腫の発生部位、個数、症状、流産歴、年齢などを慎重に考慮した上で筋腫核出術を選択すべきであるが、当科では術後のフォローが出来た症例に限っては高い妊娠成績が得られその意義を再確認できた。今回当科での不妊の子宮筋腫核出術施行症例の詳細について報告の予定である。

185

当科における不妊症患者の子宮筋腫核出術に関する検討

島根医科大学 産科婦人科 ○栗岡 裕子, 高橋健太郎, 内田 昭弘
岡田 正子, 上田 敏子

〔目的、方法〕1986年から1995年までの10年間に当科で施行した子宮筋腫核出術症例を対象とし、1986年から1990年までの前期と1991年から1995年までの後期に分け、子宮筋腫を有する不妊症患者について両群で比較検討した。〔結果〕子宮筋腫核出術を施行したのは10年間で96症例で前期43症例、後期53症例であった。筋腫核出症例に対する不妊症患者の割合は、前期が19症例(44.2%)、後期が30症例(56.6%)と不妊症患者の占める割合が増加し、特に1994年、1995年にはそれぞれ90.0%、81.8%であった。子宮筋腫の診断方法を検討すると、前期の43症例中17症例(39.5%)は術前診断が不可能であり、開腹時又は腹腔鏡時に診断を行っており、そのうち不妊症患者は7症例で、前期の不妊症症例の36.8%を占めた。後期は53症例中5症例のみが術前診断が不可能であり、そのうち不妊症患者は2症例で、不妊症患者の6.7%であった。不妊症患者で術後に妊娠した症例は前期で2症例(10.5%)、後期で5症例(16.5%)と増加傾向にあるものの統計学的有意差は認められなかった。妊娠症例での子宮筋腫の最大径は前期が3mmと55mmで、3mmの症例は開腹時に診断した症例であった。後期は15mm、35mm、47mm、65mm、80mmで全て術前に診断が可能であった。〔結論〕経陰超音波、MRIによる診断技術の向上に伴い不妊症患者の子宮筋腫の手術数の増加が認められた。妊娠症例数については、まだ満足すべき結果は得られていないが、後期の妊娠症例のうち子宮筋腫のみが不妊症の原因と推定される症例のうち、筋腫最大径が5mmの症例が妊娠に至っており、今後、不妊症を有する子宮筋腫患者の手術適応についての検討が望まれた。

186 腹腔鏡下子宮筋腫核出術と腹腔鏡下補助子宮筋腫核出術の比較検討

大阪医科大学 産婦人科 ○奥田 喜代司
NTT京都病院 婦人科 佐伯 理男

〔目的〕挙児希望例などの子宮筋腫に対して腹腔鏡下筋腫核出術(laparoscopic myomectomy: LA)を行ったが、子宮からの出血のコントロールや筋腫の腹腔内からの摘出が困難な症例があった。また腹腔鏡下での子宮筋層縫合は不十分になり易い。そこで、我々は腹腔鏡下補助子宮筋腫核出術(laparoscopically assisted myomectomy: LAM)を行い、従来のLAと比較検討した。〔方法〕28-37歳の20例を対象とした。腹腔鏡検査前の診断は子宮筋腫のみの診断は5例で、原因不明不妊症や子宮内膜症などで手術時に発見された症例を含めた。LAは腹腔内で筋腫核を核出し、約3 cm以上の子宮創面は1-2針縫合した。摘出した筋腫核は鉗などで細片して摘出した。LAMはまず腹腔鏡下に子宮筋層を縦切開して筋腫核を露出させた。子宮を腹壁に密着させ、その部分を3-5 cm開腹した。腹腔外から筋腫核を牽引しながら核出し、筋腫核出終了直前に創面の両端に糸をかけて、核出後に子宮修復した。〔成績〕12例にLAを試みて10例では直径2-6 cmの筋腫核(合計15個)を摘出できた。2例では出血や子宮腺筋症のため開腹手術や手術を断念した。手術時間は2時間37分で、筋腫核出よりも筋腫核の細片化に時間を要した。一方、8例の径3-6 cmの筋層内筋腫(10個)にLAMを行った。手術時間はLAと差がなかったが、2例では卵巣嚢腫や後壁の子宮筋腫などの合併があった。また子宮筋層の修復は直視下に行い、十分な止血および修復が可能であった。これらLMおよびLAMを行った18例の出血量は100 ml以下であった。また術後に不妊症の14例中5例に妊娠が成立した。〔結論〕LAと比較して、LAMは子宮下部後壁以外の大きな漿膜下および筋層内筋腫や多発筋腫にも適応でき、十分な子宮修復が可能であった。

187 3.0 mm微細径腹腔鏡システムによる不妊症検査および手術の有用性の検討

川崎市立川崎病院 産婦人科 ○木挽 貢慈, 小澤 伸晃, 岩田 壮吉
林 保良, 関 賢一, 宮本 尚彦
岩田 嘉行

腹腔鏡下手術におけるMinimal invasive surgery の概念は、医療側のみならず患者側にまで普及、浸透する時代を迎えつつある。術後疼痛の軽減、早期離床、早期退院など、既に掲げられている腹腔鏡下手術の大きな利点の他に、産婦人科領域では切開創に対する美容上の問題も、患者側の要望の焦点となる。特に不妊症検査および治療目的で腹腔鏡が施行される場合には、手術による新たな癒着形成は極力避けるべきであり、また適応年齢から考えても美容上の要望はさらに切実であることから、より低侵襲な手術システムの確立が要求される。そこで我々は、切開創をより小さくして手術侵襲を軽減するため、直径3.0mm、外筒径3.4mmの光学視管および各種鉗子（OLYMPUS社製）を腹腔鏡下手術に使用し、従来の直径5mmおよび10mm光学視管や鉗子類を用いた手術と比較し、手術操作性および美容上の有用性を検討した。対象は、機能性不妊、子宮内膜症、良性付属器腫瘍、多嚢胞性卵巣、月経困難症、経頸管的筋腫切除術の監視など、いずれも不妊を主訴とした患者で、それぞれの対象について、観察視野、各種鉗子の実用性およびその限界、術後入院期間中のPerformans status、鉗子挿入創の治癒経過を検討した。その結果、視野においては、直径10mm光学視管と比較した場合はやや暗く粗野であったが、病巣診断には支障はなく、また、軽度の癒着に対する剥離術や内膜症病巣焼灼術、洗浄吸引などの手術操作は十分に可能であった。また、術後は、気腹随伴症状が主体で創痛はきわめて軽度であり、挿入創に縫合は不要で、美容上有用な方法であると考えられた。本システムは、適応について十分な検討がなされれば、外来診療レベルでの局麻下の応用が期待できると考えられた。

188 急性腹症に対する腹腔鏡下手術の実例 —妊孕性の温存と医療体制の確立—

宝塚市立病院 産婦人科 ○山田 幸生, 伊熊健一郎, 子安 保喜
林 輝美

〔目的〕患者へのより良きQOLの提供を目指した腹腔鏡下手術はすでに700件を越えようとしている。1991年7月に導入以降、卵巣嚢腫摘出術、子宮摘出術、不妊治療術、緊急手術、人工造陰術、その他、などへと適応拡大を図って来た。中でも、急性腹症に対する腹腔鏡下手術は、確定診断の上で適切な治療内容の選択が可能となり、理に合った有効かつ有用な手術法であると認識している。今回、当科で対応した急性腹症の腹腔鏡下手術例を振り返り、手術内容と共にその対応と対応についても言及したい。

〔方法〕腹腔鏡下手術の装置や器具・器材類は一般的なものを使用しており、剥離や切開や止血・凝固などの手術操作には、通常の鉗子での電気凝固・切開による手術操作を行っている。手術の手技・手法には出来るだけ簡便で確実な方法を取り入れて、可能な限り手術時間の短縮を図ることに心掛けている。なお、装置類は2台、器具類は5セットを常備し、予定外の緊急手術にの対応可能な体制を整えている。

〔成績〕1994年1月から1996年2月29日現在の急性腹症に対して緊急に対応した腹腔鏡下手術の内訳は、子宮外妊娠：22例、卵巣嚢腫（茎捻転含）：20例、卵巣出血：11例、他：4例の合計57例である。これらの症例の中で、実に81%（未婚例：21症例と育児希望例：25症例の合計46例）が妊娠の可能性を残す必要のある症例であった。なお、これら全ての症例が腹腔鏡下手術での対応が可能であった。

〔結論〕産婦人科領域における対象臓器は、主に卵巣や卵管などの生殖臓器である。たとえ緊急といえども腹腔鏡下手術で行うためには、(1)妊娠の可能性を残す手術内容であること、(2)予定外にも手術が可能となる器材の整備と充実、(3)腰椎麻酔下でも可能な腹壁吊り上げ法の導入、(4)緊急時での対応が可能となる日常からの手術技量の獲得、(5)簡便な技法による手術時間の短縮、(6)施設として緊急時に対応可能な医療体制の整備と充実、などが手術の成功のためには重要な要因ではないかと考えている。

189

卵管妊娠保存治療と尿中hCG減衰曲線

秋田赤十字病院 産婦人科 ○七里 和良, 田中 耕平, 真田 広行
関根 正幸, 藤盛 亮寿

【目的】子宮外妊娠の早期診断により腹腔鏡下卵管保存治療が可能な症例が増加している。しかしながら本法には一定の頻度で絨毛が存続する存続外妊例が発症し、保存療法の適応や術式も含め術後の管理が重要となる。今回4例の存続外妊を経験し、保存療法における治療前後の尿中hCG値の推移から存続外妊例の早期発見と治療の可能性を検討した。

【対象と方法】1990年1月から1995年9月までに当科で卵管妊娠と診断され腹腔鏡下保存治療を施行した18例（線状切開13例、卵管采周囲血腫除去4例、MTX局注1例）を対象とした。術前（D0）と術後2、4、7日目（D2、D4、D7）の尿中hCG値を測定し、経過良好群（G群）と尿中hCG値の低下不良または再上昇によりMTXの全身投与を要した存続外妊群（P群）との減少率を比較検討した。

【結果】1. 存続外妊を4例（22.2%）に認めた。治療法として線状切開1例、血腫除去2例であった。線状切開例は術前の超音波検査にて子宮外に胎嚢および胎児心拍を認めた。また血腫除去の2例は卵管采周囲に血腫形成を認めて着床部位の同定が困難な症例であった。2. G群における尿中hCG減少率は、術前に比べD2；28.3%、D4；5.3%、D7；2.5%に低下していた。減少率の基準値をD2；50%、D4；25%、D7；5%とするとG群の95%以上の症例が基準値を下回っていた。一方P群ではD2；69%、D4；48.9%、D7；16.5%であり術後早期からhCGの減少がG群に比べ遅延した。

【結論】明らかな卵管の腫瘍形成を認めず着床部位の同定が困難な症例は存続外妊のリスクが高いと考えられた。また保存療法後の尿中hCG減衰曲線（D2；50%、D4；25%、D7；5%以下）の利用は存続外妊の早期発見と治療に有用である。

190 S状結腸を利用した造脛術の経験から —腹腔鏡下手術の導入とその背景—

宝塚市立病院 産婦人科 ○伊熊健一郎, 子安 保喜, 山田 幸生
林 輝美

【目的】先天性陰欠損症に対する人工造脛は種々の方法が考案されている。S状結腸利用法は、脛の自然性や機能性では優れるが、開腹手術による侵襲性や美容性の面からは課題がある。そこで、腹腔鏡下に腹膜利用法を選択して本学会でもすでに発表した。この方法では術後の脛そのものに課題を残した。

今回は、脛本来の自然性と手術の侵襲性や美容性を考慮した方法として腹腔鏡によるS状結腸利用造脛術を選択して3症例に経験しており、理想に近づいた手術方法としてその術式について報告する。

【方法】術前の下腸間膜動脈血管造影と注腸造影から手術部位の確認を行い、通常の腸管手術に準じた術前管理を行って手術に臨んだ。まず、腹腔鏡下に先天性陰欠損症（Rokitansky-Küster-Hauser症候群）の確定診断を行ってから、①脛トンネルの作成、②骨盤腹膜剥離。次いで、③自動縫合一切断器によるS状結腸の有茎遊離腸管を作成、④腸管自動縫合器による腸管の両切断端吻合。最後に、⑤剥離した骨盤腹膜の切開、⑥有茎遊離腸管の一端を脛入口8ヶ所に縫合。以上の行程で腹腔鏡下に造脛術を完了した。

【成績】3症例のいずれもパートナーの理解の下に、腹腔鏡によるS状結腸利用造脛術の選択となった。トラカール穿刺は4ヶ所、手術時間は約150分前後、出血量は脛トンネル作成以外は極少量であった。術後2日目より歩行開始、経口食開始は8日目から、術後10日目から脛の自己管理法を指導した上で、術後21～28日目に退院。1例はすでに新婚生活に入っており、2例目も性行為があり、3例目は交際中。

【結論】種々の手術方法がある中、本来の目的である脛の自然性と永久性を求めて外科との協調の下に、腹腔鏡下にS状結腸利用による造脛術を施行して、全例が人工脛として満足の得られる結果が得られた。今後は、子宮の腸管移植術も理想を求めた究極の手術になるものと考えている。それには、腹腔鏡下手術として腸管操作が必要な場合には腹部外科との協調も大切であり、再建術の方向性を示すものである。

東京大学医学部 産科婦人科 ○五十嵐敏雄, 森田 豊, 百枝 幹雄
堤 治, 武谷 雄二

近年、腹腔鏡下手術は婦人科領域においても広く普及しつつある。性分化および性腺異常症例においても、従来、開腹術によって行っていた検索および処置が、腹腔鏡により施行することが可能になり、早期診断や病態にあった治療を低侵襲で行えるようになってきた。当科では睾丸性女性化症候群、XY pure gonadal dysgenesis (XY 女性)、先天性腔欠損症、卵巣性無月経などの症例において、腹腔鏡を用いて、検索、治療を行っている。睾丸性女性化症候群では子宮が欠如または痕跡的で腔は盲管となる。核型は46XYで両側に睾丸を認めるが、放置すると悪性腫瘍が発生することがあるため、第二次性徴が十分に発達した後、予防的睾丸摘出を施行することが勧められてきた。またXY pure gonadal dysgenesis (XY 女性)は、核型が46XYでありながら内性器、外性器ともに女性型を取り、ターナー症候群の身体的特徴を欠くものであり、その発症はSRYの欠損または変異によるものが多い。本症においても性腺腫瘍の発生頻度が高く、診断の確定及び性腺の予防的摘出のためにこれまで開腹術を行うことが多かったが、これらの症例の腹腔内観察や性腺摘出の処置は、腹腔鏡下手術により十分可能であった。また、先天性腔欠損症の症例においては、従来開腹術による造腔術を行ってきたが、我々は腹腔鏡下で骨盤腹膜を利用した造腔術を施行し良好な結果を得ている。卵巣性無月経の症例においても、腹腔鏡下に卵巣生検を行い卵胞の有無を確認することにより、その後の治療に役立てている。以上、性分化および性腺異常症例においても、従来、開腹術で行っていた処置は、腹腔鏡にて十分行うことが可能であり、患者に対する侵襲性などの面で非常に有益と考えられた。

192 Adriamycin によるラット造精機能障害に対する leuporelin の保護効果 — 人參養榮湯併用群での検討 —

水戸中央病院 泌尿器科 ○真鍋 文雄
筑波大学臨床医学系 泌尿器科 武島 仁, 赤座 英之

【目的】 LH-RH agonist などのホルモン剤により癌化学療法中の造精機能を可逆的に抑制し、抗癌剤による造精機能障害を軽減させる試みは臨床的にも基礎的にも報告されているが効果についての見解は一定ではない。我々は LH-RH agonist 徐放製剤である leuporelin を用い、ラットの adriamycin による造精機能障害に対する保護効果について検討した。また人參養榮湯併用による効果も検討した。

【方法】 10週令の Sprague-Dawley 系ラット (約400g) を5群に分類した。1) コントロール群 2) leuporelin 単独投与群 3) adriamycin 単独投与群 4) leuporelin, adriamycin 併用群 5) leuporelin, adriamycin, 人參養榮湯併用群。leuporelin は0、4、8週目に3.0mg/kg を皮下注射し、adriamycin は第6週目より1回0.5mg/kg、週3回、連続5週間腹腔内へ投与した (総量7.5mg/kg)。人參養榮湯は5%含有飼料として経口投与した。25週目に屠殺し、体重、精巣重量を測定。精巣は10%ホルマリン固定後、HE染色、Feurgen染色し、Johnsen's score の算定、CAS 200 image analyzer による核DNA量 (% 1C、% 2C、% 4C) の測定を行った。

【結果】 leuporelin, adriamycin 併用群、leuporelin, adriamycin, 人參養榮湯併用群は adriamycin 単独投与群と比べ各々 Johnsen's score ($p < 0.05$, $p < 0.002$) 及び image cytometry (% 1C : $p < 0.005$, $p < 0.0001$ % 2C : $p < 0.05$, $p = 0.003$) において有意差を認めた。

【結論】 ラットにおける adriamycin による造精機能障害に対し、leuporelin の保護効果を認めた。さらに人參養榮湯併用によりこの効果が增加することが認められた。

193

男性不妊症に対する補中益気湯の効果

関西医科大学 泌尿器科 ○日浦 義仁, 川端 和史, 六車 光英
松田 公志

【目的】男性不妊症に対する薬物療法は、非ホルモン療法とホルモン療法に大きく分けられる。非ホルモン療法の中でも漢方製剤である補中益気湯は乏精子症、精子無力症に有効であることが知られている。今回、我々も補中益気湯による乏精子症、精子無力症の精液所見の変化、治療効果について検討した。

【対象と方法】男性不妊症の患者で、補中益気湯を投与した44例中、評価可能であった18例（乏精子・精子無力症6例、乏精子症2例、精子無力症10例）を対象とした。精液検査は投与前に2回以上施行し、その最も良い値を前値とし、治療開始後は8週以降で最も良い値を用いた。治療効果については、薬物療法の治療効果判定基準に準じて改善度を検討した。【結果】精液所見では、運動率で有意な改善がみられた。精子濃度、奇形率では有意な改善はみられなかったが、乏精子症に限れば精子濃度の有意な改善がみられた。治療効果については、精子濃度で18例中10例が著明改善・改善を示し、運動率では18例中10例で著明改善・改善を示した。投薬期間中4例に妊娠が成立したが、挙児を得られたのは2例であった。【考察】補中益気湯の乏精子症、精子無力症に対する効果はすでに報告されているが、今回、我々の検討においてもこれまでの報告と同様の効果がみられ、妊娠率においても差はなかった。

194

精液所見不良症例に対する弁証論治による漢方療法

昭和薬科大学 病態科学 ○田村 哲彦, 田代 真一
東京歯科大学市川総合病院 泌尿器科 石川 博通, 大橋 正和, 早川 邦弘
畠 亮
同 産婦人科 兼子 智, 小田 高久

【緒言】これまで精液所見不良症例に対して漢方療法が行われてきたがエキス剤を画一的に使用した例が多く、漢方本来の四診(望診、聞診、問診、切診)により証を決定し、漢方処方を適用する弁証論治による治療が行われている例は少ない。今回、精液所見不良症例(33例)に対し、弁証論治による漢方湯液療法を試み、6例の妊娠例を得たので報告する。【方法】患者は西洋医学的診断にとらわれず、漢方四診により精神抑鬱、胸脇苦満、腰膝酸軟を目標症候として肝鬱、腰膝酸軟、倦怠乏力、五心煩熱により腎虚、早朝不覚、倦怠乏力、下痢により脾虚、痰飲、倦怠乏力、沈重感により痰湿、身熱、口渴喜冷、小便短赤により湿熱の5群に分類し、生薬構成を勘案して漢方処方を決定した。方剤の形態は煎剤とし、6ヶ月間投与した。この間、証の変化に伴い、方剤の変更または加減を行った。自覚症状を中心とする一般症候および精液所見の改善度は著効(4)、有効(3)、不変(2)、悪化(1)と4段階評価した。【結果】症例の分布は肝鬱11例、腎虚4例、脾虚9例、痰湿5例、湿熱3例であり、各々柴胡疏肝湯、八味丸・牛車腎気丸、補中益気湯、柴胡加竜骨牡蛎湯、竜胆瀉肝湯を基本とした処方を用いた。一般症候の改善度は各々 3.3 ± 0.06 、 3.7 ± 0.14 、 3.6 ± 0.32 、 3.6 ± 0.21 、 3.4 ± 0.51 (平均 $\pm$ SD)であり、精液所見の改善率は各々54.5%、75.0%、22.2%、40.0%、66.7%であった。妊娠例は肝鬱群で3例、脾虚、痰湿、湿熱群で各々1例認められた。【考察】男性不妊の漢方療法は腎虚を指標とする場合が多かったが、本研究では肝鬱群が11例(33%)を占めた。また治療前の精液所見が不良であったにもかかわらず、妊娠率(18%)に達したことは注目に値する。

195 Maturation Arrest 症例に対する alpha-adrenergic clonidine 負荷試験と投与後の治療効果

浜松医科大学 泌尿器科 ○寺田 央巳, 山口 安三, 牛山 知己
鈴木 和雄, 藤田 公生

【目的】特発性造精機能障害の原因のうち、精細胞の成熟障害に関しては、下垂体のGonadotropinの関与以外、Growth hormone (GH)やgrowth factorsの分泌状態との関わりについても論じられている。そこで、精細胞の成熟障害の代表的なものであるMaturation Arrest(MA)患者におけるGHの分泌能を確認するため、脳下垂体刺激作用を持つalpha-adrenergic clonidine(塩酸clonidine: 以下AAC)を用いた負荷試験を施行し、MAにおけるGH分泌能を確認するとともに、治療に用いた場合の投与効果についても検討した。【対象】当科において無精子症及び高度乏精子症(10×10^6 sper-matozoa /ml以下)の診断で精巢生検を行い、病理組織学的診断がMAであった26例のうち承諾が得られた12例と、controlとして健康成人男性8例の計20例に対し負荷試験を施行した。また、希望した患者にはAACを長期投与し、効果を検討した。【方法】負荷試験は午前8時に来院、安静臥床15分後、血圧測定と同時にLH, FSH, PRL, Androstenedione, Testosterone, GHの採血を行い、さらに15分安静後AAC(1錠0.075mg含有)3錠を経口投与し、0(負荷時), 30, 60, 90, 120分後にGHの採血と血圧測定を行った。この結果をもとに、患者をAAC就寝前1回服用、1錠群、2錠群の2群に分け投与し検討した。効果判定は投与2カ月後の精液検査を行い判定した。【結果・考察】負荷試験の副作用は、血圧の変動は比較的少なかったが全例に軽い眠気を認めた。負荷試験反応例のGH値上昇は60分以降に始まった。高度乏精子症7例中6例は負荷試験に反応が認められ、そのうち3例に投与効果が現れ精子数が増加を示し、現在AIH(artificial insemination by husband)を施行中である。投与量による治療効果に差はなかった。AAC負荷試験によりGH分泌が増加した症例では、AAC治療投与により成熟障害の改善が期待される。

196 抗精子先体蛋白SP-10モノクローナル抗体を用いた精子の形態的・機能的検討

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○浜谷 敏生, 田辺 清男, 岡崎 雅子
岸 郁子, 北岡 芳久, 斎城 綾子
吉村 泰典

済生会中央病院 産婦人科 亀井 清, 玉岡 有告, 莊 隆一郎

精子先体蛋白SP-10は、(1)成熟生存精子では、先体内膜に発現する、(2)体細胞には発現せず、精子に特異的に発現する、(3)SP-10に対するモノクローナル抗体は、透明帯除去ハムスター未受精卵侵入試験において精子侵入率を減少させる、などの性質を有しているため、避妊ワクチンとして注目されてきた。そこで、我々は、受精機転の解明とSP-10に対するモノクローナル抗体による精子の質的評価と選別への応用を目的として、(1)SP-10の全アミノ酸配列において、反復せる5アミノ酸残基を有し、最も親水性に富む15アミノ酸残基の領域(135-149)(SP-10pAg)に注目し、合成した同部を抗原とし、モノクローナル抗体(SP-10pMAb)を作製した。(2)カルシウムイオノフォアによる先体反応誘起後の精子において、Triple stainにより先体反応率を検討する一方で、SP-10pMAbによる間接蛍光抗体法を用いて、SP-10の局在を検討した。(3)受精機転におけるSP-10の機能的役割を研究するため、先体反応誘起後の精子にSP-10pMAbを添加し、透明帯除去ハムスター未受精卵侵入試験において精子侵入率を検討した。その結果、(1)SP-10pMAbを用いた間接蛍光抗体法により、先体反応誘起後の精子においてSP-10が形態学的に赤道部に発現していることが確認された。(2)透明帯除去ハムスター未受精卵侵入試験において、SP-10pMAbを先体反応誘起後の精子に添加することにより精子侵入率が79.4%(50/63)より54.0%(27/50)に減少した。以上より、SP-10が受精機転の本質的な役割の一端を担うことが示唆されるとともに、SP-10においてSP-10pAgの領域が精子・卵結合におけるエピトープの一つであることが示唆された。

197 頭部形態異常をもつヒト精子の染色体分析 —マウス卵細胞質内精子注入法を用いた解析—

旭川医科大学 生物学 ○上口勇次郎

ハワイ大学医学部 解剖・生殖生物学 柳町 隆造, 李 俊徳

【目的】ヒトの射精精液にはかなり高い頻度で頭部形態異常精子が含まれるが、これらの精子が遺伝的欠陥を伴うか否かはいまだ研究されていない。我々は、マウス卵細胞質内精子注入法によるヒト精子染色体分析法を確立し、精子頭部の形態異常と染色体異常の関連性を予備的に検討したので報告する。

【対象と方法】成熟雌マウス (B6D2F1) より過排卵卵子を採取し、卵丘細胞を除去した。一方、妊孕性のある男性および不妊カップルの男性から精液を採取し、パーコール法で精漿を分離した。種々の頭部形態をもつ運動性精子を選別し、Kimura and Yanagimachi (1995) の方法を用いてマウス卵へ個別的に顕微注入した (装置: ピエゾマイクロマニピュレーター; 培地: HEPES-CZB; 温度: 17-18°C)。顕微受精卵を培養し (CZB 培地、5% CO₂)、前核が消失した時点で (受精後 16-20 時間)、漸進固定・空気乾燥法を用いて染色体標本作製を行った。

【結果】顕微受精した卵の約 80 % に前核形成が認められ、第 1 卵割中期に達した 297卵のうち 200卵 (72 %) で染色体分析が可能であった。形態正常精子における異数性および構造的染色体異常の頻度はそれぞれ 1.3 % (2/159) および 6.9 % (11/159) であり、これらの異常頻度はハムスター卵子-ヒト精子融合法により調査された従来の頻度とほぼ等しかった。形態異常精子 (不定形、円形または細長い頭部をもつ) における構造的染色体異常の頻度は 26.1 % (6/23) で、正常精子の場合と比較して有意に高かったが、異数性の頻度には差がなかった。一方、正常精子よりも小さい、あるいは大きい頭部をもつ精子における染色体異常頻度は、どちらも正常精子群での頻度との間に有意差を示さなかった。しかし、分析精子数がまだ少ないので、今後さらに検討が必要である。ICSIの際の染色体異常胚生成のリスクを軽減する上で、頭部形態による正常精子の選別が重要であることが示唆された。

198 *Xenopus laevis* の卵抽出液を用いたヒト精子膨化能の検討

川崎市立川崎病院 産婦人科 ○岩田 壮吉, 岩田 嘉行

慶應義塾大学医学部 産婦人科 末岡 浩, 小林 俊文, 吉村 泰典

済生会中央病院 産婦人科 大澤 淑子

精子の発生の段階では、その成熟に伴い核クロマチンが高度に凝縮して行き、遺伝情報の伝達という目的にかなう非常にコンパクトな形態に変化していく。その成熟、凝縮には精子核に特異的な核蛋白であるプロタミンが大きく関与している。受精により精子が卵細胞質中に入ると、精子核膜は崩壊し核クロマチンは拡散し脱凝縮をする。膨化した精子核には新たな核膜が形成されやがて前核に至る。この膨化の過程で核プロタミンは体細胞型のヒストンに置換されていく。以上のことは精子核の膨化の状態を検討することが、精子の形態的成熟ひいては機能的成熟を評価することにおいて有用性があり、さらに精子の受精能を予測しうる可能性があることを示唆している。卵細胞質中に精子核クロマチンの脱凝縮を起こす factor が存在することは報告されているが、今回我々は *Xenopus laevis* の卵抽出液を用いて、脱凝縮による精子核の変化を検討するために新たに modified cell free system を作成した。方法は、*Xenopus laevis* に hCG 1500 I.U. を皮下注射し、1 匹あたり数百個程度の排卵された卵を回収し 110 mM NaCl 液に保存した。次いで 2 % Cystein-HCl を含む洗浄液を用いゼリー層の除去を行った。少量の抽出緩衝液 (0.1 M KCl, 5 mM MgCl₂, 20.0 mM HEPES, 0.3 mM phenylmethyl 液、3 μg/ml leupeptin) を加え、9000 回転、15 分、4°C の条件で 2 回遠心にかけ、各々上清の可溶性部分を抽出した。ヒト精子は lyssolecithin を用いて細胞膜を除去して用いた。これらを室温でインキュベートすることにより、ヒト精子の膨化の経時的変化およびその膨化能を検討した。定量化した膨化能を他の各種精液所見パラメーターと比較し、受精現象の第一歩となる精子核脱凝縮による精子受精能を評価した。WHO の診断基準を満たす精液所見良好症例の精子膨化能は乏精子症例の精子に比較し数的に良好な結果を示し、十分な精子核の成熟度また精子の受精能を有していることが示唆された。

セントマザー産婦人科医院 ○高崎 博幸, 田中 温, 永吉 基
 栗田松一郎, 馬渡 善文, 田中威づみ
 竹本 洋一, 井手 紀子, 有本 恭子
 岩本 智子

神戸大学農学部附属農場 楠 比呂志

〔目的〕円形精子細胞で分化を停止した原発性無精子症に対する卵細胞質内円形精子細胞(核)注入ROS(N)Iにおいては精子細胞選択時に第一精母細胞あるいは第二精母細胞などの未熟な生殖細胞を選択する可能性が懸念されている。今回我々はもし精子細胞を培養し尾部の形成が可能となるのであれば上記の問題点は解決されやすくなるのではないかと考え実験を行い、有用な結果を得たので報告する。〔方法〕マウス精巣組織($B_6C_3F_1$)とヒトの無精子症患者の精巣生検組織を採取後、まず RBC lysing Buffer内で軽くほぐし赤血球を溶血させた。ついでBSA($5\mu\text{g/ml}$)加HTFに移して更によくほぐしたのち精細管を細切しヒベッティングした。次にパイロパックス(直径 $50\sim 150\mu\text{m}$)を用いたる過によりdebrisを除去したのち、 4°C で $500\sim 800\text{rpm}$ ($300\sim 400\text{G}$)の遠心により2回洗浄を行った。こうして得られた精巣細胞群の中から円形精子細胞(直径約 $10\mu\text{m}$ の円形細胞, N/C70~80, %円形の核、核の中央に核小体)及び尾部形成を認めない核伸長化精子細胞(核が上又は下極に偏在し柿の種様の形態)をマイクロマニピュレータを用いてピックアップし、培養液(BAMF12+L-15 ライシジン=1:1)に移して5%(CO_2 -95%空気下)において 32.5°C で培養した。〔結果〕①マウスの円形精子細胞の86%は培養1~2日後には核が偏在し始めた。またその1~2日後には31.4%(15/48)の細胞で偏在した核の対極より尾部の形成が認められた。尾部の成長は約 $10\sim 20\mu\text{m}$ で止まり運動性は認められなかった。②マウスの核伸長化精子細胞では66.6%(24/36)が培養1日目より偏在した核の対極より尾部の形成が認められその成長は3~4日続き約 $20\mu\text{m}$ で停止した。運動性はやはり認められなかった。③ヒトの円形精子細胞でもマウスの円形精子細胞と同様の形態変化が認められたが尾部が形成されたものは6.8%(5/73)であった。④ヒトの核伸長化精子細胞でも17.0%(8/47)で同様に尾部の形成が認められた。尾部は約 $10\sim 20\mu\text{m}$ まで成長したが、運動性は認められなかった。〔結論〕①ヒト及びマウスの精子細胞はセルトリ細胞が共存しなくとも尾部を形成することが判明した。②精子細胞でmaturation Arrestを生じた症例において精巣細胞を体外培養して尾部形成の有無や分化状態を観察することは精子細胞を同定する上で有用なことと思われた。

聖マリアンナ医科大学 産婦人科 ○平井 邦彦, 栗林 靖, 村井 邦彦
 藤脇伸一郎, 渡辺潤一郎, 石塚 文平
 雨宮 章
 同 東横病院 産婦人科 佐賀 正彦

〔目的〕精子運動能および精子受精能獲得に活性酸素が関与していることが報告されている。今回、我々は、マウス精巣上体精子を用いこれに抗酸化剤を添加することにより精子運動能および先体反応の変化を調べいかなる活性酸素種が精子受精能獲得に関与しているかを検討した。

〔方法〕CD-1マウスの精巣上体より得た精子を40%-80% Percollを用いて洗浄し、このうち運動率80%以上の精子を実験に供した。抗酸化剤であるSOD, catalase, DMSOをこれら精子に添加し1時間培養した。培養終了直後に精子自動分析装置を用いて精子運動能をchlortetracycline fluorescence assay (CTC)にて精子先体反応を観察した。

〔結果〕精子自動分析装置を用いた精子運動能において、各種抗酸化剤添加群と抗酸化剤非添加群とを比較すると運動率、linealityには影響を及ぼさなかった。しかし、SOD添加群では抗酸化剤非添加群に比し% hyperactivated spermが有意に低下した($49\pm 3\%$ vs $42\pm 2\%$, $p < 0.01$)。一方、精子先体反応率は、同様に抗酸化剤非添加群に比しSOD添加群において減少した(11.6 ± 0.4 vs 8.6 ± 0.3 , $p < 0.01$)。しかしながら、catalase添加群, DMSO添加群には有意差は認められなかった。

〔結論〕精子の受精能獲得には、hyperactivationと先体反応が必要とされているが、精子運動率に影響を及ぼさない低濃度の活性酸素でさえ精子受精能獲得に影響していることが示された。特に、superoxide anionは、生理的培養条件下でマウス精巣上体精子におけるhyperactivationおよび精子先体反応を誘起するために必要であることが示唆された。

201

in vitro におけるヒト精子先体反応誘起条件の至適化

上都賀総合病院 産婦人科 ○野澤 彰

明治薬科大学 薬理 小笠原弘治, 竹内 幸一, 橋本 孝雄

東京歯科大学市川総合病院 産婦人科 兼子 智, 小田 高久

慶應義塾大学医学部 産婦人科 黒田優佳子, 吉村 泰典

【緒言】in vitroにおける先体反応誘起条件の至適化を目的として、精子調製法ならびに精子培養液のpH、温度の先体反応誘起率に対する影響を観察した。【方法】精液は攪拌密度勾配法(A法)または精漿の混入を防止し得るキャピラール攪拌密度勾配法(B法)により洗浄した。精子懸濁液中への精漿残存率は酸性フォスファターゼ活性を指標として測定した。精子運動はコンピューター画像解析装置により、先体反応誘起率(AR率)は修正FITC-Concanavalin A法により観察した。また精子ミトコンドリア代謝活性のpH依存性はalamer Blue還元能により観察した【結果】正常精液4標本を2分し、攪拌密度勾配法またはキャピラール攪拌密度勾配法により洗浄してハックス液に懸濁した。精漿残存率はA法では $3.9 \pm 1.7\%$ 、B法では検出限界以下であった。両者をpH7.4、37℃で6時間培養すると、B法では培養直後からAR率が上昇し、約3時間でプラトーに達した。A法では培養1-4.5時間でAR率はB法に比して有意に低かったが、その後同程度となり、両者の6時間値は約25%であった。B法で調製した精子をpH7.4で2時間培養すると、37℃におけるAR率を100とした時、4℃、25℃、40℃では各々35.6%、68.9%、64.1%であった。ハックス液をpH6.8~8.0に調整して37℃で2時間培養して先体反応誘起を観察した結果、pH7.4で培養した際に最大となり、酸性側、塩基性側のどちらに変化させてもAR率は低下した。精子運動率は塩基性側で若干上昇したが有意ではなかった。培養2時間後の精子alamer Blue還元率はpH7.4(10.2%)、pH6.8(20.6%)、pH8.0(5.7%)と酸性側で上昇が観察された。【結論】精子懸濁液に残存する精漿は先体反応誘起を抑制する可能性が示され、キャピラール攪拌密度勾配法による精子調製が有用であった。先体反応、運動、ミトコンドリアalamer Blue還元能のpH依存性は各々異なっていたが、先体反応観察はpH7.4、37℃で行った時最も高い値が得られた。

202

ヒト精子におけるカルパインの解析

名古屋市立大学医学部 産科婦人科 ○青山 朋美, 青木 耕治, 生田 克夫
同 生化学2 尾崎 康彦

【目的】ヒト精子が受精能を獲得し受精が起こるまでの過程において、精子内のカルシウム濃度の増加が重要な役割を持つことが報告されている。今回我々は、ヒト精子におけるカルシウム依存性システインプロテアーゼであるカルパインの存在及びその意義を検討した。

【方法】カルパインの存在及び動態(活性化)を検索するために、u-及びm-カルパインのN末端と活性中心に対するpolyclonal抗体を作製した。妊孕性を有する健康男性精液を液化させた後、Percoll法で遠心分離し、ヒト卵管液中でカルシウムイオノフォア(A23187)を用いて種々の時間(0-6時間)及び濃度条件(0-10uM)下で培養し検体とした。各種抗体を用いた免疫組織染色法、カゼイン分解能、Western Blotting法に供した。

【成績】全例において、抗u-カルパイン抗体による特異的な染色が認められたが、抗m-同抗体には免疫染色されなかった。抗u-N末端抗体による染色率5.2%のうち先体主部が63%染色され、その染色性はA23187処理では染色率5.4%でそのうち頭部全体が76%の染色となった。抗活性中心抗体においては、染色率95%のうち頭部が95%染色され、同処理によって染色率91%のうち頭部から尾部が84%に染色された。カゼイン分解能では、カルパイン活性が認められ、Western Blotting法においてu-カルパインの存在と同処理による活性化が認められた。

【結論】ヒト精子に、u-カルパインが存在する事を明らかにし、カルパインがヒト精子の細胞内カルシウム濃度の上昇を伴う受精能獲得や、hyperactivation、acrosome reactionという生殖現象に重要な役割を演じている可能性が示唆された。

203 prostaglandinによる精子細胞内カルシウム濃度上昇作用についての検討

東京医科歯科大学 産婦人科 ○清水 康史, 依光あゆみ, 丸山 喜徳
依光 毅, 己斐 秀樹, 久保田俊郎
麻生 武志

【目的】prostaglandinE₁(PGE₁)、prostaglandinE₂(PGE₂)は精漿、卵胞液中に高濃度に存在し、精子先体反応を促進することが報告されている。私達はPGE₁、PGE₂が精子細胞内カルシウムイオン濃度([Ca²⁺]_i)を上昇させることを報告してきた。今回そのメカニズムについて検討を加えたので報告する。【方法】精液検査の目的で採取された精子を用いた。[Ca²⁺]_iの測定にはFura-2AM法を用い、7.5×10⁶/mlの運動精子を2μMのFura-2AMと45分間37℃で培養し各薬剤添加前後の[Ca²⁺]_iを分光蛍光光度計で測定した。【成績】1) swim up直後およびBWW/HSA 30mg/mlで18時間培養した精子に対しGi蛋白阻害剤であるpertussis toxin(PTX)100ng/mlを3時間添加後にPGE₁ 60μg/ml、PGE₂ 60μg/mlによる[Ca²⁺]_iの変化を測定したが、PTX非添加のものとは差を認めなかった。2) 精漿を遠沈にて分離し、1%の濃度で精子浮遊液に添加したところ、[Ca²⁺]_iは上昇した。また、精漿を50秒あるいは10分添加した後のPGE₁による[Ca²⁺]_iの変化を測定したが、精漿非添加のものとは差を認めなかった。3) PGF_{2α}は[Ca²⁺]_iを上昇させず、またPGF_{2α}添加後のPGE₁、PGE₂による[Ca²⁺]_iの変化は、PGF_{2α}非添加のものとは差を認めなかった。【結論】PGE₁、PGE₂による[Ca²⁺]_iの変化はprogesteroneと同様に(Tesarik et al. Mol Reprod Dev 34:183, 1993)Gi蛋白を介さない反応であることが明らかとなった。精漿中にはdecapacitation factorが存在する(Kanwar et al. Fertil Steril 31:321, 1979)という報告があるが、今回の検討では精漿そのものが[Ca²⁺]_iを上昇させ、PGE₁による[Ca²⁺]_iの変化を抑制しなかった。これは精漿中に存在するPGEによるものと考えられた。

204 精子発生能不全精巣の組織学的検討 —PCNAの発現とapoptosisの発現—

札幌医科大学 泌尿器科 ○高木 誠次, 伊藤 直樹, 三熊 直人
南部 明民, 立木 仁, 新田 俊一
赤樫 圭吾, 木村 慎, 塚本 泰司

【目的】精子の発生過程は、幹細胞である精祖細胞の分化増殖から第一次精母細胞、第二次精母細胞の減数分裂、さらに精子細胞から精子への分化成熟へと複雑な過程を経ている。これまで男子不妊症の多くを占める特発性の精子発生能不全症の発症病理は十分に解明されていない。今回、われわれは細胞増殖の観点からproliferating cell nuclear antigen(PCNA)の発現を、逆に細胞死の観点から一定の頻度で起こっていると考えられるapoptosisの発現を不妊症精巣を用い免疫組織学的に検討したので報告する。

【対象と方法】札幌医科大学泌尿器科にて精巣生検を施行した37例を対象とした。内訳は精子濃度10×10⁶/ml以上20×10⁶/ml未満の乏精子症3例、精子濃度10×10⁶/ml未満の高度乏精子症20例、非閉塞性無精子症10例、閉塞性無精子症5例であった。組織所見の定量的評価として、1Sertoli cellあたりの各成熟段階における精細胞数より精細胞比を求め分化増殖動態を検討した。DNA合成能の程度を検索する目的で抗proliferating cell nuclear antigen(PCNA)抗体を用いPCNAの発現を免疫組織化学的に検討した。またapoptosisの発現をTUNEL法を用い免疫組織化学的に検討した。

【結果および考察】PCNAの発現は37例中6例で極端に低下しておりこれらの症例では精祖細胞数の低下を伴っていた。apoptosisの発現は37例中14例で亢進を認めこれらの症例ではFSHの高値を認めた。またPCNAの発現とapoptosisの発現は優位な負の相関を示した。以上より特発性精子発生能不全症の一部の症例では精巣局所において細胞増殖能の異常と細胞死の亢進が認められ、これらの異常にSertoli細胞機能障害の関与が示唆された。

205

停留精巣におけるアポトーシスの発現

名古屋市立大学医学部 泌尿器科 ○田貫 浩之, 河合 徹也, 佐々木昌一
梅本 幸裕, 山本 洋人, 姜 琪鎬
林 祐太郎, 郡 健二郎

【目的】停留精巣の造精機能障害のメカニズム解明の1つの方法として、ラット実験的停留精巣において報告されているアポトーシスがヒトの停留精巣においても生じているかを調べた。【対象と方法】1988年1月から1995年12月の間に当科を受診し片側停留精巣と診断され、精巣固定術を施行された患者のうち精巣生検を施行した31例を対象とした。手術施行年齢は1歳7ヶ月から77歳11ヶ月で、平均11.5歳であった。生検組織をH-E染色及びパラフィン包埋ブロックからのABC法に準じてDNAの断片化を指標とした免疫染色により、精系細胞とSertoli細胞におけるアポトーシス細胞の出現率を評価した。20個の精細管内におけるアポトーシス細胞の存在率を算出し、0%を0点、0~20%を1点、20~40%を2点、40~60%を3点、60~80%を4点、80%~100%を5点とし、精系細胞とSertoli細胞を各5点、合計を10点満点としてスコア化した。また、精巣生検組織像における造精障害を正常群15例・中間群7例・荒廃群9例に分け、組織像とアポトーシスの関連を検討した。【結果】精巣組織の荒廃群は7歳以上の症例に多く見られた。精巣組織の正常群に比べ、荒廃群では有意にアポトーシススコアが高かった(T検定)。また、年齢別に見ると2歳7ヶ月までの6例にはアポトーシス細胞の出現を認めず、カイ2乗検定では3歳以上の症例において有意にアポトーシス細胞が出現していた。【結論】停留精巣における造精機能障害については、発生・精巣の温度環境等様々な要因が関与しているといわれる。今回ヒト停留精巣において思春期前のある段階よりアポトーシスが生じ、精巣荒廃群にアポトーシスが強く認められたことより、造精機能障害の一因としてアポトーシスが関与していることが示唆された。また、アポトーシスが2歳8ヶ月以降の症例より生じていることから、停留精巣に対し造精能を保持する意味で精巣固定術を少なくとも2歳代前半までに行う必要があると考えられた。

206

ラット実験的精索捻転症における造精障害とアポトーシスの発現

名古屋市立大学医学部 泌尿器科 ○河合 徹也, 田貫 浩之, 佐々木昌一
姜 琪鎬, 山本 洋人, 梅本 幸裕
林 祐太郎, 郡 健二郎

【目的】精索捻転症は10歳前後の男児に比較的多くみられるが、早期に捻転を解除しないと精巣組織が壊死に陥ってしまうため緊急手術を必要とする疾患の1つである。捻転を整復し精巣を温存できる時間、いわゆるゴールデンタイムは発症後6~12時間とされているが、温存できた患者の中には徐々に精巣が萎縮する症例や妊孕性の低下する症例が見受けられる。抗精子抗体などの関与が示唆されているが、今回我々はラット実験的片側性精索捻転症における患側および対側精巣の造精能、精細管の組織学的変化、アポトーシス細胞の発現の有無・時期について検討した。

【対象と方法】生後6週齢のWhistar系ラットを用いた。エーテル麻酔下に陰嚢を切開し左精巣を時計回りに720°捻転させて固定した。捻転6時間後に開創し、これを整復した後陰嚢内に再固定した。術後1、3、5、7、9日目に各々のラットより両側の精巣を摘出し、これにH-E染色並びにアポトーシス細胞を検出するためにウサギより得られたsingle-strand DNA抗体を用いてABC法による免疫染色を施行した。

【結果】健側精巣はいずれの時期においても肉眼的、組織学的に正常でアポトーシス細胞は認められなかった。一方患側精巣では術後1日目では肉眼的、組織学的に正常であったが、3日目より精細胞にアポトーシスの発現と造精障害、精細管の変性を認めた。

【考察】生後6週齢ラットの片側精索捻転モデルにおいて捻転発症6時間後に整復した場合、患側精巣にのみ造精障害が出現した。造精障害は精巣の血流障害が解除された後に起こっており、またその過程においてアポトーシスの関与が示唆された。

207 In vitroにおける精細胞死滅過程のflow cytometerによる解析

秋田大学医学部 産科婦人科 ○池田 雅人, 児玉 英也, 清水 靖
村田 昌功, 利部 徳子, 田中 俊誠

目的：通常の培養環境(5%CO₂, 37℃)で精細胞を培養すると、かなりの細胞は自然に死滅してしまうことが知られている。今回は、精細胞死滅のメカニズムを解析する目的で、各種の薬物を培養系に添加し、そのDNAヒストグラムへの影響をflow cytometerにて解析した。方法：生後4週例のラットから精細胞を分離し、活性酸素scavenger (SOD, Catalase, Rebamipide, α-Tocopherol)、塩化亜鉛、Epinephrine、PMSG等の薬剤を24時間添加した。培養終了後、精細胞をRNase(1 mg/ml)で30分処理し、propidium iodide(100 mg/ml)を添加してflow cytometerに充填し、DNAヒストグラムを描出した。結果：Controlの精細胞のDNAヒストグラムは、培養前には4つの主要なピークが描出され、それぞれ1c(spermatid)、2c(spermatogonia等)、4C(primary spermatocyte等)、low molecular (degenerated cell)のDNAと考えられた。24時間後では、30-40%の細胞が死滅しそれに伴いlow molecularのDNA細胞の割合が約50%増加した。Scavengerの添加については、SODおよびCatalaseは影響を与えなかったが、Rebamipide(1mM)は細胞の死滅を抑制し、それに伴って1c細胞の増加(26から37%)が認められた。また、塩化亜鉛は5-10mMの濃度で添加すると、low molecularのDNA細胞の減少と2c細胞の増加(17から26%)が認められた。結論：今回の成績より、2c期の精細胞の死滅には塩化亜鉛(DNA endonuclease inhibitor)が抑制作用を有することからapoptosisの機構が関与していると考えられる。また、1c期の精細胞の死滅はnecrosisに依存しており、活性酸素(hydroxyl radical?)がmediatorとなっている可能性が示された。

208 無精子症患者656例に認められた染色体異常に関する臨床的検討

神戸大学医学部 泌尿器科 ○岡田 弘, 堅田 明浩, 藤岡 一
龍見 昇, 白川 利朗, 神崎 正徳
林 晃史, 岩本 孝弘, 源吉 顕治
今西 治, 稲葉 洋子, 田中 宏和
奥田 喜啓, 篠崎 雅史, 中川 泰始
藤澤 正人, 岡本 恭行, 岡 伸俊
浜口 毅樹, 羽間 稔, 荒川 創一
松本 修, 守殿 貞夫

神戸大学医学部附属病院泌尿器科男性不妊外来を、不妊を主訴に受診した患者のうち、3回以上の精液検査(精液の沈渣の鏡検を含む)で精子を認めず、射精後尿にも精子を検出できなかった、無精子症患者で染色体分析がなされた656例について、臨床的検討を行った。

性染色体の数の異常：Klinefelter's syndromeを145例に認めた。このうちモザイクは46XY/47XXY13例、47XXY/47XYY/48XXYY 1例、46XY/47XXY/48XXXY 1例であった。これらのうち女性化乳房を持つものの割合は8%と従来の報告より少なく、アンドロゲン補充療法は1例に行われたのみであった。約1/5がAIDを希望した。このほか 47XYYを2例、48XXXYおよび48XXYmar+を各1例に認めた。Y染色体の構造異常：46Xmar+ 1例、46Xmar+/47X,mar+,mar+ 1例、45XO/46XY 1例、45XO/46Xmar+5例、46Xt(Yq-; 11q+) 1例、46Xt(Yq+; 22q-) 1例であった。X染色体の構造異常：46Y(Xp-; 1p+)を1例に認めた。常染色体間の転座は46XYt(14p+; 20q-), 46XYt(4q+; 11p-), 46XYt(8q+; 15q-), 46XYt(19q+; 21p+), 46XYt(13q-; 14q+), 46XYt(1q-; 2p+)が各1例に認められた。これらの精巣生検組織像は、Sertoli cell onlyからnormal spermatogenesisまで多彩であった。常染色体の逆位は46XYinv(9)(p11; q13)10例、47XXYinv(9)(p-; q+)4例であった。このほか46XYph+を1例に認めた。46XYとの種々の染色体異常のモザイクと判定されたもののうち、モザイクの割合が10%以下のものは、続いておこなわれたFISH法による再検の結果全例artifactと判定された。正常核型を476例に認め、このうち20例の閉塞性無精子症例を除いた456例について精巣生検組織像を中心にその臨床経過についても報告する。

209

無精子症例の臨床的検討

大阪医科大学 泌尿器科 ○坂元 武, 平井 景, 上田 陽彦
高崎 登, 勝岡 洋治

三康クリニック 泌尿器科 上野 信之

【目的】1990年1月から1994年12月までの5年間に大阪医科大学泌尿器科男性不妊外来を受診した340症例中精液検査で無精子症と診断された58症例(17.1%)について、臨床的検討を行ったので報告する。

【方法および成績】各症例について不妊期間、既往歴、精索静脈瘤の有無、精液検査および内分泌学的検査を行った。精巣容積は山口大学式のpunched-out orchimeterを使用して測定した。精液検査は禁欲3日間後、マスターベーションにて採取し、精液量、精子濃度、精子運動率、精子奇形率を測定した。一部の症例について精巢生検術を行い、精子形成能はJohnsen's score countsによって判定した。

無精子症58例中精巣の障害によるものは33例(56.9%)と最も多く、精路の異常によるものは17例(精管結紮術後7例、精管欠損7例、その他3例)、染色体異常によるものは8例であった。治療としては、精路の異常によるものに対して、精管精管吻合術(6例)、精巣上体開窓術(3例)、PESA(3例)を行った。精子の出現を認めた症例は7例であったが、妊娠例はなかった。

【考察】無精子症の中でも閉塞性無精子症は、手術的に精路再建や精子の回収が可能であり、産婦人科との連携により、積極的に治療を行うことで妊娠率の向上が期待できると思われる。

210

低ゴナドトロピン性性腺不全症の臨床的検討

富山医科薬科大学医学部 泌尿器科 ○太田昌一郎, 岩崎 雅志, 布施 秀樹

【目的】低ゴナドトロピン性性腺不全症は、思春期前よりの低ゴナドトロピン状態が持続し、2次性徴の発現を見ず、類官能体型を呈するものと、2次性徴発現後に低ゴナドトロピン状態が発症するものとがある。後者ではゴナドトロピン投与を中心とした治療により比較的良好な成績が期待されるが前者の治療成績は必ずしも満足のものではない。そこで両者の臨床像および治療予後につき検討した。

【対象および方法】対象は1980年1月より1996年4月までに富山医科薬科大学附属病院泌尿器科で経験した12例を対象にした。そのうち8例は思春期前よりの低ゴナドトロピン状態が持続していたものと思われ、他4例は2次性徴発現後に性腺不全症を呈したものと考えられた。治療はhCGやhMGの投与を主体とした。これらについて主訴、初診時年齢、身体所見、内分泌学的所見、治療後の2次性徴発現、造精機能について検討した。(結果)初診時年齢は20~30歳が主であった。主訴は思春期前発症例はいずれも外生殖器発育不全で、思春期後発症例は性欲低下と不妊であった。精巣容積は前者が平均7.8ml、後者が平均20mlであった。内分泌学的には血中LH,FSHは、正常下限~低値を示し、思春期前発症例と思春期後発症例とでは差をみなかった。思春期前発症例のうち造精機能の導入をみたものは1例のみであった。プロラクチン産生下垂体腫瘍によるものでは、腫瘍摘除術ないしプロモクリプチン投与、1部の例にはゴナドトロピン投与も行い、いずれもほぼ正常の精液所見が得られ予後良好といえた。

211 男性中枢性思春期発現不全の5例：病態と治療法の選択について

日本大学医学部 泌尿器科 ○千野 健志, 浜野 公成, 野垣 譲二
石田 肇, 岡田 清己

中枢性思春期発現不全の病因、病態には種々のものがある。またどのような時期にどのような治療法と選択して行くかは議論が多い。このような観点から、最近経験した男子中枢性思春期発現不全の5例について報告し考察を加えた。

〔症例〕平成7年2月より平成8年2月までに当科で経験した下垂体腫瘍（プロラクチノーマ）術後1例、比較的典型的な低ゴナドトロピン性精巣機能不全3例、思春期遅発症疑い1例の計5例であった。

〔結果〕初診時年齢は、19歳から27歳。主訴は、4例で外性器の発育不全であり、思春期遅発症疑い症例は、恥毛の菲薄のみで外性器は正常であった。内分泌学的検査では思春期遅発症疑い症例で、LH、FSHは正常値であったが、テストステロンは低値であった。その他の症例では、LH、FSH、テストステロンは低値を示した。またLH-RH試験では、低反応から正常反応まで各々認められ、HCG試験では、思春期遅発症疑い症例のみが正常に近いパターンを示した。

〔治療〕低ゴナドトロピン性精巣機能不全の2例にはHCG療法を、下垂体腫瘍術後症例の1例にはテストステロン剤療法を行い、思春期遅発症疑い症例は、経過観察を行っている。残りの低ゴナドトロピン性精巣機能不全症例にはLH-RH療法を行う予定である。

〔考察〕現状では個々におかれた社会的心理的状況とその病態に応じて、それぞれに適切な治療開始時期、治療手段を選択していかなければならない。思春期遅発症の鑑別をはじめより正確な病態診断技術、より容易に施行可能で、より理想的な補充療法の開発の必要性が改めて認識された。

212 当科における男性不妊症患者の臨床的検討

岡山大学医学部 泌尿器科 ○秋山 博伸, 大枝 忠史, 市川 孝治
秋山道之進, 小澤 秀夫, 永井 敦
大森 弘之

1990年1月から1995年12月までの5年間に、岡山大学泌尿器科内分泌外来を受診した男性不妊症患者について、その臨床的検討を行った。5年間に不妊を主訴に新来した患者は308人であり、全新来患者4865人の6.3%に相当した。このうち、230人（74.6%）が紹介患者であった。5年間の年次推移は、68人（7.4%）、65人（7.1%）、66人（6.5%）、49人（4.7%）、60人（6.2%）（各年の全新来患者数に対する割合）と、ほぼ横ばい傾向を示した。患者の年齢は21～69、平均32.9歳であり、年代別にみると、30歳代が206人と最も多く、全体の66.9%を占めていた。妻の年齢は22～47、平均29.7歳、不妊期間は0～204、平均45.2ヶ月であった。83例（26.9%）に精索静脈瘤を認めた。精液所見の内訳は、無精子症30.0%、乏精子症42.4%、精子無力症10.2%、精液所見正常17.4%であり、無精子症のうち、31.8%は閉塞性無精子症であった。また、無精子症の40.8%で染色体異常が認められた。精巣生検は141例に行った。治療は、tranilast, methyl B12, 補中益気湯等の各種内服療法、精索静脈瘤に対する腹腔鏡下高位結紮術、低位結紮術、また、閉塞性無精子症に対する、精管精管吻合術、精管精巣上体管吻合術、精巣上体精子吸引術等が主体であった。妊娠は12例（3.8%）に認めた。

213 不妊を主訴に来院したロバートソン転座の2例

聖マリアンナ医科大学 泌尿器科 ○松下 知彦, 西田 茂史, 河野正二郎
馬場 克幸, 岩本 晃明
同 横浜市西部病院 泌尿器科 田中 宏樹, 高橋 剛

ロバートソン転座は非常に稀な染色体異常であり、男子不妊症の原因となることが知られている。今回我々は不妊を主訴に来院し、ロバートソン転座を認めた2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1は34才男性。4年間の不妊を主訴に来院。2次性徴は正常精巢容積は左8ml、右10mlと小さく、精液検査では精子数43万/ml、運動率38%、奇形率66%と乏精子症を認めた。内分泌学的検査ではLH、FSH、テストステロン、プロラクチンいずれも正常範囲内であった。患者の同意を得た上で末梢リンパ球の染色体検査を施行。45XY,-13,-14,+t,(13q,14q)の核型を示した。また精巢生検ではJ.M.S. 5.8であった。数年間ビタミン剤、漢方薬、末梢循環改善薬の投与、ホルモン療法等試みるも挙児を得ていない。

症例2は23才男性。1年間の不妊を主訴に来院。2次性徴は正常。精巢容積は左22ml、右24ml。2度の左精索静脈瘤を認めた。精液検査では精子数20万/ml、運動率50%、奇形率16%と乏精子症を認めた。内分泌学的検査ではLH、FSH、テストステロン、プロラクチンいずれも正常範囲内であった。染色体検査で45XY,-13,-14,+t,(13q,14q)とロバートソン転座を認め、精巢生検ではmaturation arrestを示した。ホルモン療法等試みるも現在に至るまで挙児を得ていない。

214 静脈性インポテンスに対する陰茎海綿体脚部結紮術の長期成績

高松赤十字病院 泌尿器科 ○大西智一郎, 林 秀樹, 谷本 修二
小松 歩, 山本 明, 川西 泰夫
沼田 明

静脈性インポテンスの患者に対して陰茎海綿体脚部結紮術を施行した。1995年7月までに手術を行った49例を対象に治療成績を検討した。対象は3カ月以上の性交不能期間を有する症例で年齢は24歳から72歳、平均51歳であった。全例、プロスタグランディンE₁の海綿体内投与試験によるスクリーニングの後、海綿体灌流検査を受けて診断された症例である。陰茎の動脈系の機能は正常で神経障害の無い症例である。観察期間は0.3カ月から101.1カ月(平均観察期間18.8カ月)。49例中24例は陰茎海綿体脚部結紮術と深陰茎背静脈結紮術を同時に施行した。術後の評価は性交可能であるか否か。プロスタグランディンE₁の海綿体内投与に対する反応で評価した。

術後に性交可能となった症例は26例53.1%であった。性交可能となった症例の観察期間は現在も継続中の症例を含め0.3カ月から41カ月、平均15.1カ月であった。術後にプロスタグランディンE₁で完全勃起を示すようになった症例は45例。91.8%であった。術直後の成績は良好であるが、観察期間が長期になるとともにインポテンスが再発した。手術により性交可能もしくはプロスタグランディンE₁の海綿体内投与で正常勃起反応が得られるようになった症例の割合は観察期間の延長に伴い減少した。

本法による治療は長期的には比較的高い再発率を伴うが、有効な治療方法であると考えられた。その施行に際しては患者及びそのパートナーに対して再発に関した情報提供が十分なされる必要がある。

215 精巣腫瘍患者の術後および化学療法後の生殖機能に関する検討

慶応義塾大学医学部 泌尿器科 ○中村 薫, 橘 政昭, 馬場 志郎
村井 勝

東京歯科大学市川総合病院 泌尿器科 大橋 正和, 石川 博通

【目的】精巣腫瘍に対するCDDPを中心とした多剤併用化学療法により、予後は著しく改善してきた。しかし患者は、20歳代から30歳代の生殖年齢層に多く、治療後の残存精巣の機能障害が問題点となっている。今回、生殖機能に対する術後の放射線治療、化学療法、後腹膜リンパ節郭清術の影響について臨床検討を行うことを目的とした。

【対象・方法】1980年以降の精巣腫瘍患者162例中、初診時年齢が45歳以下で評価可能な80例(平均36.5±7.3歳)を対象とした。この80例を治療別に1から5群に分けた。1群;高位精巣摘出術のみ:12例, 2群;放射線療法施行:41例, 3群;化学療法施行8例, 4群;後腹膜リンパ節郭清術施行:10例, 5群;3,4併用群9例。検査項目は精液検査および内分泌学的検討として末梢血gonadotropin (LH, FSH)値, testosterone値を測定した。精液検査を施行した症例は80例中38例で、術前を含めて4年間経過観察した症例は21例であった。

【結果】後腹膜リンパ節郭清術施行19例中9例は逆行性射精が持続していた。

術後FSH(mIU/ml), 精子数($\times 10^6$ /ml)はそれぞれ1群: 16.1 ± 0.6 , 33.5 ± 9.2 (n=10) 2群: 24.0 ± 4.4 , 33.9 ± 13.4 (n=14) 3群: 18.7 ± 4.3 , 34.4 ± 4.8 (n=5) 4群: 18.5 ± 5.1 , 22.0 ± 6.4 (n=4) 5群: 53.6 ± 18.9 , 8.7 ± 5.8 (n=5)であった。

【結論】後腹膜リンパ節への予防的放射線療法(24-30Gy)では、術後1年以降に生殖機能はほぼ回復していた。また通常の第1次寛解導入化学療法3クールでも施行2-3年後には生殖機能は概ね回復していた。しかしながら進行例に対して5クール以上の化学療法あるいは超大量化学療法を施行した症例では、不可逆的な生殖機能障害が持続していた。

一 般 演 題
(示 說 発 表)

P-1 Deeply infiltrating endometriosis (DIE) に対するダナゾール腔リング療法の効果

群馬中央総合病院 ○五十嵐正雄

群馬大学医学部 産科婦人科 飯塚 真理, 安部由美子, 伊吹 令入

(目的、方法) 子宮内膜症に対し、LH-RH analog療法やダナゾール経口投与とは異なつて、ダナゾール局所投与は投与中排卵を抑制しないので妊娠可能であり、前二者にしばしば伴う全身的副作用を認めない (Asia-Oceania J of Obstet Gynecol 16: 1, 1990)。今回はダナゾール1000mg含有腔リング挿入中と400mg内服中の血中ダナゾール値をHPLCで測定比較するとともに、内膜症の病変部位別の有効性、効果発現までの期間などを検討した。(結果) 血中ダナゾール濃度は経口投与群では全例100ng/ml以上であつたが、腔リング挿入中では全例検出不能であつた。この結果はダナゾール腔リング挿入中に排卵は抑制されないで妊娠可能である理由を説明している。最近注目されているDIEの症例は全例腔リング療法に反応し、月経痛は最短1.4週、最長13.4週で消失、ダグラス圧痛は最短1.0週、最長4.2週で全治、ダグラス硬結は最短1.0週、最長71.8週で消失した。一方ダグラスと癒着していない卵巣内膜症性嚢胞で直径4cm以上のものは腔リング療法に無効であつた。以上の成績は腔リングから放出されたダナゾールは腔壁殊に腔円蓋からリンパ行性に吸収されてダグラスとその付近の内膜症に作用するのが主なルートとする田中信幸説を支持する。内膜症以外の不妊原因を除外した不妊女性での妊娠率は57.8%であり、生まれた児に男性化などの奇形は全く認められなかつた。また経口投与でしばしば認められる副作用も皆無であつた。(結論) 最近注目されているDIEに対しダナゾール腔リング療法は著効を示し、特にDIEで高率に認められる月経痛や下腹痛に著効を示し、挿入中に57.8%に妊娠の成立を認めた。

P-2 ダナゾール腔錠投与例の血中、組織内濃度の検討

松戸市立病院 産婦人科 ○八田真理子, 田巻 勇次

ダナゾール腔錠の有用性を検討するために、投与後のダナゾール血中濃度、及び組織内濃度を測定した。対象は37~50歳までのインフォームドコンセントを得た子宮筋腫及び子宮内膜症患者に、術前にダナゾール腔錠の挿入を行なった。投与方法は50mg、100mg、200mg、400mg腔錠と、400mg内服、更に100mgと200mg肛門内投与をそれぞれ手術前日と当日の2回投与とした。手術方法は子宮摘出20例、付属器摘出のみ2例、腹腔鏡下付属器摘出2例、チョコレート嚢腫の経膈超音波ガイド下エタノール固定6例である。検討項目は、血中濃度を投与後1、3、6、12時間(20例)、腹水(8例)、嚢腫内容液(9例)、子宮及び付属器の組織内濃度(20例)である。結果：血中濃度は400mg内服の2例では、95.2~203.3ng/ml、腔錠投与例では16例中13例は5ng/ml以下、3例に11~32ng/ml検出され、肛門内投与100mg例は検出されず(以下ND)、200mg投与例で10.1ng/mlであった。腔錠投与例の腹水への移行はNDが5例、残り3例は5ng/ml以下で、嚢腫内容液(開腹3例、経膈穿刺6例)中の濃度は33.05±27.26ng/mlであった。組織内濃度は、400mg内服例で平均78.98(44.0~137.6)ng/mgであった。肛門内投与例は子宮腔部で5.3ng/mgのみで他はNDであった。腔錠投与例では症例によりかなりのバラツキ(子宮腔部2019.74±4724.66ng/mg、子宮内膜70.10±114.99ng/mg、卵巣111.46±237.33ng/mg)があり、腔開放に伴うcontaminationを否定できなかった。contaminationを否定できる卵巣嚢腫(4例)では19.3±17.72ng/mgであった。いずれも投与量と濃度との間に相関はなかつた。結論：ダナゾール腔錠によるダナゾール濃度は、血中及び腹水中で低値を示したが、チョコレート嚢腫内容液では比較的高値を示した。組織内濃度に関しては腔開放手術に伴うcontaminationの可能性を必ずしも否定できず、今後更に検討を要すると考えられた。

P-3 卵巣チョコレート嚢胞内ダナゾール注入治療後の妊娠4例の検討

東京女子医科大学 産婦人科 ○安達 知子, 網野 幸子, 斉藤 理恵
小野寺潤子, 原 誠, 武田 佳彦
同 母子総合医療センター 岩下 光利

(目的)卵巣チョコレート嚢胞症例に対し、嚢胞内ダナゾール(D)注入後3カ月以内に妊娠した4症例を経験したのでその臨床経過を示すとともに、D局所投与における生殖系への影響について検討した。(方法)すでに報告したごとく、D50mg/リビオドール10ml溶液を作成し経腔的に嚢胞内へ注入した。妊娠症例は27~37才の4例の不妊患者で、同治療を行った不妊患者の20%である。症例1は両側性嚢胞で、D注入治療以前に、GnRH治療および腹腔鏡下と経腔下に2回の嚢胞吸引を行ったが、妊娠に至らなかった。D注入時の嚢胞長径および嚢胞内容量は左右それぞれ3.8、4.3cm、24、22mlで、CA125値は66U/mlであった。その周期の排卵期に妊娠し、順調な経過で妊娠40週に女児2920gを正常分娩した。症例2はD経口治療後、腹腔鏡下に嚢胞内エタノール固定、その後さらに2回の経腔吸引を行ったが再発し、D注入治療時の嚢胞は長径7.9cm、内容292mlで、CA125値は71U/mlであった。3ヵ月後に妊娠し順調な経過で38週に女児2545gを正常分娩した。症例3はD経口治療後で、嚢胞は長径4.7cm、内容39mlで、CA125値は80U/mlであった。3ヵ月後に妊娠し40週に女児3420gをCPDのため帝王切開で分娩したが、開腹時に嚢胞の増大は認めなかった。症例4はD経口治療後で、嚢胞は長径6.4cm、内容73mlで、CA125値は51U/mlであった。3ヵ月後に妊娠し経過は順調で、現在妊娠26週である。(結果および考察)生産した女児はすべて健康で男性化徴候なども認めていない。D注入一定期間後に回収した嚢胞内容液のD濃度は、2~3週間後に約1%、半年後に約0.1%、1年後に約0.01%となっていることから、嚢胞内のDの代謝はかなり速いと考えられる。しかし、現在までの検討では、D注入後30分、18時間後、7日目の血中D濃度は測定感度(1ng/ml)未満であることから、D注入は基礎体温およびエコー上の排卵に影響を与えないばかりでなく、治療後早期の妊娠にも有害作用を与えないと考えられた。

P-4 子宮内膜症性卵管因子に対するIVF-ETにおける治療開始前内膜症薬物療法の効果

福岡大学医学部 産婦人科 ○新堂 昌文, 詠田 由美, 本庄 考
倉島 雅子, 白川 光一

【目的】子宮内膜症(内膜症)性卵管因子に対するIVF-ETの治療成績は、非内膜症性卵管因子に対するIVF-ETに比較し満足な結果は得られていない。われわれは、内膜症性卵管因子に対するIVF-ET治療開始前の内膜症薬物療法(PT)の有用性について検討した。【対象・方法】1990年9月より1996年4月までに、卵管因子の適応でIVF-ETを施行した内膜症58例120採卵周期を対象とした。内膜症の診断は腹腔鏡検査ならびに開腹術にて行なった。120採卵周期をIVF-ET治療開始前の薬物療法の有無により、PT(+)群:2ヵ月以上のGnRHアナログultralong protocol(21採卵周期)あるいは4~6カ月のdanazol療法(17採卵周期)後2ヵ月以内にGnRHアナログ併用にて卵胞刺激を行ないIVF-ET施行, PT(-)群:GnRHアナログ併用にて卵胞刺激を行ないIVF-ET施行(82採卵周期)の2群に分類した。両群ともに18mm径卵胞2個以上で採卵決定し、hCGを投与、hCG後34から37時間で採卵、媒精、翌日受精確認後、2前核期胚期あるいは分割胚期で胚移植した。なお移植胚数は原則として3個以内に制限した。【結果】hMG投与量(IU)は、PT(+)群:2407±728に比較しPT(-)群:2034±782は有意に多い結果となった($p<0.01$)。採卵数/受精率(%) / 2前核期胚数/移植胚数は、PT(+)群:6.3±4.8/68±28/3.2±2.0/2.3±0.9, PT(-)群:4.6±2.6/60±34/3.8±2.4/2.4±0.9と両群間に有意な差はなかった。未受精あるいは胚分割不良のためにET中止となったのは、PT(+)群では38採卵周期中4周期(10.5%)、PT(-)群では82採卵周期中12周期(14.6%)であった。PT(+)群で12例12周期に、PT(-)群では8例8周期に妊娠が成立した。PT(+)群の対採卵周期妊娠率(%) / 対ET周期妊娠率(%) : 31.6/35.3は、PT(-)群の9.8/11.4に対し有意に高い結果であった($p<0.01$)。【考察】内膜症性卵管因子のIVF-ETでは、IVF-ET治療開始前の内膜症に対する薬物療法の併用が必要であると考えられた。

P-5 子宮内膜症をとまなう poor responder に対する LHRH analogue 長期投与法の効果

済生会下関総合病院 産婦人科 ○高崎 彰久, 森岡 均, 長屋 寿雄
野口 博史

〔目的〕 子宮内膜症の存在は卵胞の発育や卵の成熟に少なからず障害を与えていると言われている。実際、poor responder の中には子宮内膜症を合併している症例が少なくない。今回我々は子宮内膜症を伴う poor responder に対し、体外受精周期に LHRH analogue の長期投与を行いその効果を検討した。

〔対象〕 子宮内膜症を伴う体外受精症例のうち従来の LHRH analogue の long protocol 法を用いた卵胞刺激法で発育卵胞数の少なかつた 7 症例を対象とした。

〔方法〕 体外受精周期の 3 ヶ月前より LHRH analogue の投与を行い、LHRH analogue を継続したまま、卵胞刺激を開始し体外受精を行った (LHRH analogue 長期投与法)。FSH 及び HMG の一日投与量は long protocol 法時と同量とし、HCG の投与は最大卵径が 18 mm となった時点で行った。

〔結果〕 発育卵胞数及び採卵数は、長期投与周期ではそれぞれ 4.4 ± 2.2 (以下 mean $\pm$ SD) 個、 2.8 ± 1.6 個と long protocol 周期の 3.1 ± 1.9 個、 2.0 ± 1.8 個と比べて差は認められなかった。しかしながら、成熟卵数は、長期投与周期において 2.0 ± 1.2 個と long protocol 周期の 0.9 ± 1.2 個に比べ有意に増加し、受精数、及び受精率も長期投与周期で有意に高かった。また、long protocol 周期では 17 周期に採卵を行ったにも関わらず胚移植が行えたのは 5 周期でそのうち妊娠したのは 1 例だった。これに対し長期投与周期では 8 採卵周期中 7 周期に胚移植を行い、3 例が妊娠した。また、胚一個当たりの着床率は long protocol 周期の 8% に比べ長期投与周期では 25% と有意に高かった。

〔結論〕 子宮内膜症を伴う poor responder に対する LHRH analogue の長期投与法は従来の方法に比べ成熟卵数、受精数、妊娠率及び着床率を増加させ、有効な治療法であると思われた。

P-6 子宮内膜症に対する酢酸リュープロレリンの脂質代謝および骨代謝に及ぼす影響

宮崎医科大学 産婦人科 ○小池 弘幸, 肥後 貴史, 河崎 良和
池ノ上 克
宮崎県立日南病院 産婦人科 中元寺義昭, 内村 利博, 山内 憲之
春山 康久
中山産婦人科医院 中山 郁男, 中山 民男
下村産婦人科医院 下村 雅伯
たなか産科婦人科クリニック 田中 茂樹

〔目的〕 子宮内膜症の治療に Gn-RH agonist を長期間投与すると、血清エストロゲンが低下するために、脂質代謝や骨代謝に影響を与える可能性が推測される。そこで、我々は子宮内膜症と診断された 24 例にリュープロリンを投与し、投与前後における脂質代謝、骨代謝について検討した。

〔方法〕 過去 2 年間に、当科において子宮内膜症と診断された 24 名の患者 (22 - 41 歳 : 平均 31.5 歳) を対象とした。脂質代謝の検査項目としては、総コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセライドなどのほかに、電解質として、血清 Na, K, Cl, Ca, P を測定した。骨代謝の検査項目では、血中のインタクト PTH、カルシトニン、オステオカルシン、Ca, P, 尿中の総ハイドロオキシプロリン、クレアチニン、Ca, P を測定した。また DEXA 法による骨塩量の測定も同時に行った。

〔成績〕 脂質代謝の検査項目の総コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセライドは、投与 24 週後まではほぼその値が持続したものが大部分であり、変動幅は正常範囲内のものであった。骨代謝の検査項目であるインタクト PTH は投与 24 週後に減少したが、48 週後には投与前の値に戻った。カルシトニンは有意の変動を示さなかった。オステオカルシンは投与 24 週後に有意に上昇したが、48 週後には投与前の値に戻った。血清 Ca, P は 24 週後にやや増加したが、48 週後には投与前の値に戻った。DEXA 法で測定した腰椎 (L_2-L_4) における骨塩量の変化は投与前後において 4.79% の減少がみられた。

〔結論〕 酢酸リュープロレリンは骨代謝、骨塩量には影響を及ぼすが、脂質代謝への影響は、特に問題となるものではないと思われる。

P- 7 Gn-RH analogue 製剤の剤型とそれの骨塩量に及ぼす影響

鹿児島大学医学部 産婦人科 ○桑波田理樹, 丸田 邦徳, 沖 利通
古謝将一郎, 中村佐知子, 伊集院博文
大西 英資, 山元 慎一, 堂地 勉
中江 光博, 永田 行博

Gn-RH analogueは子宮内膜症や子宮筋腫の薬物療法として広く使われている。本邦では, buserelin acetate の鼻腔噴霧剤が主流をなしてきたが, 最近ではlong acting な徐放性注射剤も利用できるようになった。子宮内膜症や子宮筋腫に対するGn-RH analogueの作用機序は, 下垂体-卵巢系の抑制による卵巢からのエストロゲン産生抑制である。従って, Gn-RH analogue 療法の主な副作用はエストロゲン低下に伴う更年期障害様症状や骨塩量減少である。ところで, 吸収率の低い鼻腔噴霧剤投与より, ほぼ100%吸収される徐放性注射剤の方が血中薬物濃度が確実に上昇し, 低エストロゲン効果が強力であるために, 更年期障害様症状や骨塩量減少の程度が強い可能性がある。しかし, 鼻腔噴霧剤と徐放性注射剤で副作用の程度を比較検討した報告はそれほど多くない。そこで今回, 子宮内膜症患者を対象にbuserelin acetate を経鼻投与した群(B群)とleuprorelin acetate 皮下投与した群(L群)の腰椎骨塩量(L₂-L₄)をdual-energy x-ray absorptiometry(DEXA, Hologic, QDR 2000, USA)で測定した。薬剤の投与期間や背景因子(年齢, 体重など)との関連で両薬剤の骨塩量に及ぼす影響を検討し, 若干の知見を得たので文献的考察を加え報告する。

P- 8 子宮内膜症患者に対するestrogen add-back療法

鹿児島大学医学部 産婦人科 ○中村佐知子, 堂地 勉, 沖 利通
古謝将一郎, 丸田 邦徳, 伊集院博文
山元 慎一, 桑波田理樹, 永田 行博

〔目的〕子宮内膜症治療薬のGnRH agonistは, 強力な低エストロゲン状態を引き起こし, 更年期障害様症状や骨塩量低下がしばしば認められる。この副作用を防止するためにestrogen add-back 療法が導入されたが, 本邦での報告は必ずしも多くない。今回われわれは, 子宮内膜症患者を対象にGnRH agonist (リュープロレリン酢酸塩) 単独群とestrogen add-back療法群で治療効果, 副作用の有無および程度について検討したので報告する。〔方法〕子宮内膜症患者20人を対象にリュープロレリン酢酸塩単独群(L群, 3.75 mg を毎月1回皮下投与, N=10)とestrogen add-back 療法群(L+HRT 群, 結合型エストロゲン(プレマリン, 0.625 mg隔日投与, N=10)で以下の項目を, 治療前と6カ月間の治療後で比較検討した。Beecham 分類からみた改善度, チョコレート嚢胞の縮小率, 血清CA125 値の推移を群内および群間で比較検討した。骨塩量は腰椎(L₂-L₄)をDEXA(Hologic QDR 2000, USA)で測定した。さらに血管運動神経症状の出現の有無や程度, 血清E₂値, 子宮内膜厚の推移を群内および群間で比較検討した。〔結果〕Beecham 分類からみた改善, チョコレート嚢胞の縮小, 血清CA125 値の低下は両群ともに著明であった。しかし, 両群間に有意差を認めなかった。血管運動神経症状の出現はL群で有意に高かった。骨塩量は両群ともに減少したがL群で著明な減少を示した。子宮内膜厚はL+HRT 群で有意に厚かった。〔結論〕GnRH agonist治療により惹起される血管運動神経症状や骨塩量減少は, estrogen add-back療法により治療効果が低下することなく, 軽減出来る可能性が示唆された。

P-9 卵巣子宮内膜症における estrogen receptor exon 5 splicing variant (ER E5SV) mRNA の発現

岐阜大学医学部 産科婦人科 ○廣瀬 玲子, 藤本 次良, 市古 哲
坂口 英樹, 玉舎 輝彦

〔目的〕子宮内膜症は、子宮内膜の増殖性疾患の一つであるが本質的に特徴はあまり知られていない。子宮内膜はestrogen receptor(ER)を発現しており、主にestrogenによって増殖をする。近年ERのexon 5 splicing variant (ER E5SV)は、正常組織でも発現しており、estrogenが結合しなくてもその効果を伝えることがわかった。そこで、この点から子宮内膜症を知るために卵巣子宮内膜症内膜のER E5SV mRNA の発現の検討をした。〔方法〕ER遺伝子のexon4とexon6にprimerを設定し、RT-PCR-Southern blotを施行し、野生型ERとER E5SV mRNAの発現様式を検討した。〔成績〕野生型ER mRNAの発現は、正常子宮内膜では分泌期でdownregulateされ、一方、卵巣子宮内膜症内膜では性周期中変化しなかった。ER E5SV mRNAは、正常子宮内膜と同様、卵巣子宮内膜症内膜で発現しており、いずれも性周期中その発現量は変化がなかった。卵巣子宮内膜症内膜のER E5SV mRNAの発現量（正常子宮内膜に比べて低い）は、野生型ER mRNAの発現量との比では差がなかった。〔考察〕正常子宮内膜では（ER E5SVに比して発現比率の大きい）野生型ERの機構は正常に機能していると考えられるので、ER E5SVのdominant positive の働きがマスクされていると考えられた。一方、卵巣子宮内膜症内膜では、野生型ERは分泌期でdownregulationされなかった。このことより、もし野生型ERの機構が障害されていないとすれば、野生型ERの機構は相対的にupregulateされていると考えられ、一方もし野生型ERの機構が障害されているとすれば、ER E5SVが優位に働く可能性も考えられた。いずれの場合でも、分泌期における、子宮内膜症の発育に野生型ERやER E5SVが関与すると考えられた。

P-10 子宮内膜症患者由来の長期培養正所性子宮内膜間質細胞の表面抗原解析

大阪市立大学医学部 産科婦人科 ○常 玲, 田中 哲二, 陳 華
深山 雅人, 水野久仁子, 梅咲 直彦
荻田 幸雄

目的：正所性子宮内膜間質細胞（ESC）の初代培養実験から、子宮内膜症患者由来のESCは非内膜症婦人のESCに比べてEGFやM-CSFによる細胞増殖刺激に強く反応することが報告されている。これは子宮内膜症患者では正所性内膜組織にも細胞学的異常が存在していることを示している。しかし、初代培養細胞や短期培養実験系ではESCが分泌期と増殖期のいずれの時期に採取されたかによる差や、生体内で受けた刺激による効果が否定できていない。そこでESCの採取時期や生体内でのESCへの刺激効果がほとんど消失していると考えられる長期培養ESCを用いて、細胞表面抗原の発現レベルを比較検討した。

方法：ESCは子宮内より3名の内膜症患者と5名の非内膜症婦人から採取した。4-6ヶ月以上、フラスコ培養したESCの表面抗原をフローサイトメトリーで解析した。

結果：EGFR、TNFR、CD26等の発現レベルは、内膜症患者由来ESCと非内膜症ESCとの間に明らかな差は認められなかった。CD54やCD59等の発現レベルは内膜症ESCで高い傾向が認められた。

結論：子宮内膜症は生体内における内膜細胞への刺激という二次的な結果として発症するのではなく、遺伝子レベルでの異常がその背景にあることを示唆している。

P-11 子宮内膜間質細胞と子宮内膜上皮細胞株に及ぼすサイトカイン、ホルモン、内膜症治療薬の効果

大阪市立大学医学部 産科婦人科 ○陳 華, 田中 哲二, 常 玲
深山 雅人, 水野久仁子, 梅咲 直彦
荻田 幸雄

子宮内膜間質細胞 (ESC) はパラクリン分泌機構により内膜上皮細胞の増殖や分化を支持している。しかも子宮内膜症患者のESCは正常人由来ESCとはその性格を異にするという報告もあり、子宮内膜組織における増殖・分化の異常の一因となっている可能性がある。これは子宮内膜症組織の病理発生を理解する上で重要である。そこでヒト正所性ESCと高分化型子宮内膜腺癌株を用いて、サイトカイン19種、ホルモン4種、子宮内膜症治療薬3剤に対する反応性を解析した。

方法: 細胞増殖効果はcolourimetric assayで、膜抗原の変動はflowcytometryで、mRNA・蛋白の発現量はNorthern/Western Blot法でそれぞれ比較検討した。

成績: 一般に上皮細胞の増殖抑制刺激ないしアポトーシスを誘発すると考えられているサイトカイン (anti-Fas, TNF, TGF- β など) はESCの増殖に対してはむしろ促進的效果を示した。子宮内膜症治療薬の中でもダナゾールは、上皮細胞株よりもESCに強い増殖阻害効果を示し、治療中の最高血中濃度の10分の1以下の濃度で有意の細胞増殖阻害効果を示した。

結論: 上皮細胞と間質細胞のサイトカインに対する反応性の差は、子宮内膜組織の修復再生過程で上皮細胞が主として脱落再生されることを反映している。子宮内膜症治療薬の中でもダナゾールは、上皮細胞よりもその支持細胞である間質細胞を直接に標的としうる。

内膜症ESCと非内膜症ESCの反応性の差についても報告する。

P-12 子宮内膜症病変部におけるperoxynitriteの発生とnitric oxide synthase (NOS) の関与

岡山大学医学部 産科婦人科 ○青江 尚志, 中塚 幹也, 木村 吉宏
野口 聡一, 新谷 恵司, 工藤 尚文

子宮内膜症病変にはリンパ球やマクロファージなど免疫担当細胞が関与し、各種のcytokinesやeicosanoidsなど生理活性物質の産生亢進が見られることが知られている。nitric oxide (NO) も各種の炎症疾患において重要な役割を果たしていることは知られており、特にNOとsuperoxideとから発生するperoxynitriteは強力なoxidantの1つであり、細胞傷害的に働き病変の発生、進行に関与するとされている。私達はこのperoxynitriteが子宮内膜症においても産生されているかどうか、またその産生に関与しているNOSのtypeについても検討した。

〔方法〕 臨床的に子宮内膜症の診断のもと手術療法を施行した症例のうち、同意の得られた症例の試料を使用した。病理組織学的にも子宮内膜症を確認した後、病変部を免疫組織学的に検討した。peroxynitriteの産生は、その発生により周辺の蛋白質のtyrosineがnitrationを受けnitrotyrosineとなることを利用し、nitrotyrosineに対する抗体を使用して検討した。またNOSの局在と発現しているtypeも免疫組織学的に検討した。

〔結果〕 nitrotyrosineは子宮内膜症病変部に一致して認められ、peroxynitriteが病変部で産生されている可能性が示唆された。endothelial-type NOSは子宮内膜腺組織に局在を認め、macrophage-type NOSはその周囲の間質組織に局在していた。また強いneuronal-type NOSの発現は認められなかった。

〔考察〕 脂質の過酸化、蛋白質の修飾、DNAの傷害などを起こすことが知られているperoxynitriteが子宮内膜症病変部で産生されている可能性が強く、子宮内膜症病変の発生、進行に関与していることが推測された。また、その発生に関与するNOSの発現も認められたが、他の組織に見られるようにcytokinesや性ステロイドホルモンによりその発現が調節を受けているかどうかなど更なる検討が必要である。

P-13 抗核抗体陽性反復流死産患者に対する免疫療法の有用性に関する検討

東京女子医科大学 産婦人科 ○小野寺潤子, 安達 知子, 網野 幸子
 齊藤 理恵, 武田 佳彦
 同 母子総合医療センター 岩下 光利

(目的) 抗核抗体 (ANA) 陽性、抗リン脂質抗体 (APA) 陰性 (SLEの診断基準を満たさず、ANAのみ陽性) の反復流産患者の治療法はいまだ確立されていない。このような患者への免疫療法の有用性について検討した。(対象と方法) 2回以上の原因不明反復流死産患者で、過去5年間に夫リンパ球による免疫療法を行った患者のうち、ANA陽性の患者16例 (ANA群) を対象にANA陰性患者18例をコントロール (C群) として、免疫療法の効果 (夫リンパ球に対するLymphocyte cytotoxicity test (LCT))、妊娠維持率、ANA 値の変動、免疫療法によってAPA が誘導されるか否かについて検討した。(結果) ANA群とC群において年齢分布と免疫療法開始からの観察期間に差は認めなかった。免疫療法によるLCT 陽性率はANA 群は 56.3 %でC 群 77.8 %と比較して有意差は認めなかった。妊娠予後に関しては、ANA 群では9 例に13回の妊娠が見られたが、6 例が 8 回分娩し、3 例が 5 回流産した。一方C群では9 例が 10 回妊娠し、1 例が 1 回流産したが、9 例とも生児を得た。すなわち、ANA群は6/9、67%の患者が生児を得、これはC群の9/9、100%に比較し低値傾向を認めた。またANA 群のANA値は治療前2~1280 倍であったが、免疫療法後 4 倍以上の低下または陰性化したものが 9 例あり、7 例はもとの値のままで、ANA 値が上昇した症例はなかった。なお両群とも免疫療法により APA が誘導された症例はなく、C群でANA陽性化の症例もなかった。(考察) 夫リンパ球による免疫療法を行い、ANA 陽性患者ではANA 陰性者に比較し、反復流産患者の生児獲得率はやや低い傾向を示した。しかし、ANA 値の上昇やAPA の誘導もみられなかったことより免疫療法はANA 陽性患者に対しても試みられるべき治療と考えられた。

P-14 連続流産の回数からみた反復流産に対する免疫療法の効果判定

大阪大学医学部 産科婦人科 ○古山 将康, 伊藤 進一, 久保田康愛
 鯨島 義弘, 徳川 吉弘, 佐治 文隆
 村田 雄二

原因不明の習慣流産に対して夫リンパ球による免疫療法の有効性が報告され、各施設で施行されている。しかし、治療の根拠となる遮断抗体の有無や主要組織適合抗原の夫婦間共有に関して異論も多い。また有効性を解析するためには、統計学的に十分な無治療群 (対照) との比較が重要となる。本研究では既往流産回数からみた免疫療法の有効性を明らかにするため、当科不育症外来を受診した2回以上の原因不明の原発流産患者で、次回妊娠が確認された172名に対して、初診時の既往流産回数で2回の流産 (A群, 75名), 3回の流産 (B群, 81名), 4回以上の流産 (C群, 16名) の3群に分類し、統計学的解析をおこなった。免疫療法はA群18名, B群65名, C群11名に施行し、再流産患者はそれぞれ、A群3名 (16.7%), B群10名 (15.4%), C群4名 (36.4%) であった。免疫療法非施行者はA群57名, B群16名, C群5名で、再流産患者はA群8名 (14.0%), B群7名 (43.8%), C群3名 (60%) の結果を得た。B群では免疫療法の有無によって、統計学上の有意差を認めた。以上の結果から、3回以上の原因不明の原発習慣流産に対して免疫療法が有効であると考えられた。

P-15

不育症外来における治療成績の検討

埼玉医科大学総合医療センター 産婦人科 ○斉藤 正博, 石原 理, 林 直樹
関 博之, 竹田 省, 木下 勝之

当科では不育症に対して系統的にその原因検索を行い、その原因別に各種治療を行ってきた。そこで、その治療成績から問題点につき考察する。

【対象】1988年より1996年3月までに2回以上の流死産のため当科外来を受診した178例を対象に、不育症の系統的原因検索及び各種治療を施行した。

【成績】平均年齢は 31.3 ± 4.3 歳、平均流産回数は 2.7 ± 0.9 回、原発性不育症は149例(83.7%)、続発性29例(16.3%)であった。不育症の原因は、染色体異常7例(3.9%)、子宮奇形7例(3.9%)、高プロラクチン血症及びOHP17例(9.6%)、SLEや抗磷脂質抗体症候群を含めた自己免疫疾患12例(6.7%)、抗核抗体陽性56例(31.5%)、原因不明86例(48.3%)であった。治療はSLE等に対してPSL及び低用量aspirin療法21例(11.8%)、高PRL血症等に対してbromocriptine療法16例(9.0%)、子宮奇形例に対して子宮形成術3例(1.7%)を行った。さらに、原因不明例に対して免疫療法を55例(30.9%)について施行した。治療による妊娠継続率は免疫療法74.1%、PSL及び低用量aspirin療法89.7%、bromocriptine療法90.0%、子宮形成術100%であった。また、全症例の妊娠継続率は81.6%であった。さらに、免疫療法後も流産を反復する原因不明症例が2例認められた。

【考察】不育症に対して系統的な原因検索を行い個別の治療を行うことの有用性が示唆された。しかし、このような方針による治療後も流産を反復する原因不明症例の存在があり、その原因の検索が必要であると思われた。

P-16

病診連携により妊娠した卵管・免疫性不育症の1例

国立高知病院 産婦人科 ○福家 義雄, 山下 瑞穂, 松本 光弘
三木 鈴
高知県農協総合病院 産婦人科 南 晋, 竹内 悟
高知県立中央病院 産婦人科 山本 暖, 井上 和則, 長谷川俊水

地域内での各病院連携による検査・治療が効を奏し、妊娠に至った症例を報告する。

症例は33歳、主婦。10歳の時、虫垂炎で手術。平成元年2月(26歳):右卵管狭部妊娠(未破裂)で右卵管摘出、腹腔内癒着あり剥離術を受けた。2年4月:子宮卵管造影にて狭窄があり、以後通水を行うも、3年6月:閉塞を指摘され、体外受精を勧められた。5年4月(30歳):挙児希望にて当科初診、5年11月:積極的治療を希望し再来、6年1月:腹腔鏡検査を施行し、子宮内膜症と腹腔内強度癒着による左卵管閉塞を確認した。6年3月より、体外受精を行い、6年8月:2回目の治療周期にて妊娠するも6週にて流産。7年11月:5回目の治療周期にて妊娠、しかし8週にて流産した。流産関連抗原は初回妊娠時は強陽性、2回目は免疫療法後であり中等度陽性であった。今回8年4月:妊娠前よりステロイド療法を、妊娠後追加免疫療法を行い、妊娠6週の時点で心拍動を確認し、妊娠は順調に経過している。

今回検査施設を含めると4施設が妊娠に至るまで関与しており、一般病院において産婦人科の日常診療を行いながら、限られたスタッフと設備のなかで患者のニーズに応えるには、地域内の病院間の特徴をうまく連携させ治療にあたるのが有効と思われた。

P-17 マウスにおける精子活性化と単一精子による subzonal insemination (SUZI) の検討

防衛医科大学校 産婦人科 ○村上 充剛, 牧村 紀子, 大山さおり
徳岡 晋, 古谷 健一, 永田 一郎

〔目的〕 卵卵腔内に精子を注入するSUZIにおいては、注入する精子数が少なければ受精率は低く、一方精子数が多いと多精子受精が問題となる。今回我々はマウスにおいてプロスタグランディン (PG) を用いて精子を活性化し、単一精子によるSUZIの受精率を向上し得るか否かを検討した。

〔方法〕 6~8週齢ICR系雌マウスをPMSGにて過排卵処理し、HCG注射後15時間で卵管膨大部より卵子を採取した後、ヒアルロニダーゼ処理により顆粒膜細胞を除去した。また精子は12週齢ICR系雄マウスの精巢上体尾部より採取した。SUZIはナリシゲMN-2マニピレータを用い外径10~12 μ mの注入用ピペットにより倒立顕微鏡下に行った。精子注入の際卵子は0.2Mショ糖液によって処理し、精子浮遊液 (約 10^5 /ml) にPGF2 α 10ng/mlを添加した後10分以内にSUZIを施行した。注入する精子数は1匹または5匹以上とし、精子注入後卵子を洗浄しfreshなBWW液に移して培養した。対照としてPGF2 α を添加しない精子を用いて同様にSUZIを施行した。受精率および受精卵の発育について検討した。

〔結果〕 単一精子による受精率は、PGF2 α 非添加群の47.1% (33/70) に対し、PGF2 α 添加群では62.9% (44/70) と有意 ($p < 0.05$) に高率であった。5匹以上の精子による受精率はPGF2 α 非添加群: 73.1% (49/67)、PGF2 α 添加群: 75.4% (49/65) であった。多精子受精は5匹以上の精子によるSUZIにおいて観察されたが、単一精子においては認めなかった。

〔結論〕 マウスを用いた検討から、PGにより精子を活性化することにより単一精子によるSUZIの成績が向上する可能性が示唆された。

P-18 運動停止処理精子 (ウシ) のSEMによる観察ならびに運動停止処理精子のICSIにおける受精率について

明治大学農学部生殖工学研究室 ○新谷 真美, 青木 淑子, 河島 一三
尾川 昭三
加藤レディスクリニック 小林 一彦, 加藤 修
聖マリアンナ医科大学 産婦人科 佐賀 正彦

〔目的〕 我々は、昨年の本学会においてマイクロピペットにより精子頭部に機械的衝撃を与えて運動を停止させたウシ精子のICSIで①76%の受精率が得られ、②22%が胚盤胞へと発達したことを報告した。また、③機械的衝撃によって運動停止した精子頭部の形態的变化が注精卵の活性化、発達率及び受精率に関与する可能性があることを示唆した。そこで今回、(イ)機械的衝撃による運動停止処理精子、(ロ)凍結(-196 $^{\circ}$ C)-融解(37 $^{\circ}$ C)を反復して運動停止した精子、及び(ハ)intact運動精子でICSIを行った。これらICSIによる受精率、発達率、及び走査型電子顕微鏡 (SEM)による精子頭部の形態的变化の観察結果とを比較検討した。

〔方法〕 顕微注入法及び、精子頭部への機械的衝撃は、第40回不妊学会において河島らが発表した方法にしたがった。顕微注入操作5~6時間後に7%イクアルにより卵の活性化処理を行い引き続き卵丘細胞と共培養を行った。ICSI卵の発達を調べるため活性化処理20時間後に共培養中の卵を任意に取り出し、遠心分離操作 (15000g $\times$ 5分間) によって、雌雄両前核形成を認めたものを受精卵と判定した。SEMを用いての観察は、機械的衝撃による運動停止精子、凍結融解を反復した精子、及びintact運動精子について行った。この他に、ウシ精液の凍結融解を反復して得られた精子抽出液をウシ卵実質内に顕微注入し、この注入操作の発達率への影響についても検討した。〔結果〕 機械的衝撃により運動停止した精子を用いたICSIでは受精率、発達率共に反復凍結融解により運動停止した精子及びintact運動精子を注入したICSIのものに比べ高くなった。SEMでは、機械的衝撃により運動停止した精子は、頭部の先体膜が剥離していたが、intact運動精子では充分な剥離は観察されなかった。なお、精子抽出液注入卵ではPBSのみを注入した卵に比べ高い活性化率が得られた。この抽出液注入実験は、これまでの推論“精子抽出物; 特に7kDシトは受精ではむしろ不利に働く”と一見矛盾することになる。精子抽出液中には (恐らく頭部以外の部位からの) 卵活性化に関わる因子が存在することを推定されるので、上記推論と矛盾しないことになるとと思われる。

P-19 マウス卵ICSIにおける卵細胞内カルシウムイオンの役割

順天堂大学医学部 産婦人科 ○中野 義宏, 佐藤 雄一, 武内 裕之
三橋 直樹, 桑原 慶紀
東京女子医科大学 第2生理 宮崎 俊一

【目的】受精後の卵活性化において卵細胞質内のカルシウムイオン (Ca) は重要な役割を果たしている。哺乳動物卵では特徴的な反復性のCa増加が観察され、Calcium Oscillationとして前核形成との関連が示唆されている。我々はマウスICSI卵において同様のものを観察し、Caによる卵活性化機構について検討した。【方法】ddy雌マウス成熟卵にPiezo micro manipulator (PMM) を用いてICSIを行った。細胞内Ca解析にはCa画像解析装置 (Argus 100) を、精子注入卵細胞内の局所的なCa反応の解析には共焦点レーザー顕微鏡 (Zeiss LSM310) を用いた。前者はあらかじめ卵にCa結合性蛍光色素fura2/AMを取り込ませ、後者はICSI時にCa結合性蛍光色素carcium greenを直接注入した。Ca反応を観察した後、培養を継続してさらに前核形成の有無、卵割の有無を観察した。通常の方法で媒精したもの、培養液のみ注入したものを対照群として画像解析装置で観察した。【結果】精子注入直後に一過性のCa濃度の上昇を認め、約30分後から800nM/mlに達するCa濃度の再上昇を認めた。その後、反復性にCa濃度は上昇し、次第に規則的、一定のパターンへと移行した。卵内Ca反応の局在については精子付近で高い傾向が認められた。通常の媒精を行った群でもICSI群とほぼ同様の経過が観察された。培養液のみを注入した群では、注入直後、一過性のCaの上昇のみでその後の反応は認めなかった。【結論】ICSIにおいても通常の受精と類似したCalcium Oscillationが認められ、同様な経路によって卵活性化が起こることが示唆された。また、卵内精子付近のCa濃度が高かったことから、注入精子から何らかの活性物質が分泌されていると考えられた。本実験系による細胞内Ca濃度の解析は、ICSIにおける卵活性化機構の解明に有用な方法である。

P-20 スナネズミの体外受精に関する検討

日本大学生物資源科学部 応用生物科学科 ○佐藤 嘉兵
神奈川科学アカデミー 横田 秀夫

体外での精子のcapacitation誘起については多くの実験動物精子で成功しているが、実験動物として汎用されているにも関わらず体外受精(IVF)十分な成功を見ないか、情報が得られないものがある。スナネズミ(Mongolian gerbil; meriones unguiculatus)は比較の実験に使用されているがIVFについては十分な検討がない。我々はすでに修正タイロド液でスナネズミ精子pacitation誘起出来ることを報告した(岡部ら1986)。今回、Brinster培養液(BSM)を標準として、これに修正を加えてcapacitation誘起およびIVFについて検討したので報告する。方法：成熟したスナネズミを用いた。精子は精巣状態尾部から回収したBSMあるいは修正BSM(B2)中に懸濁させてswim up法によって運動精子を回収し、この精子を再び培養液に懸濁させてから、37℃でCO2インキュベーター中で2時間の培養を行って媒精に用いた。B2はBSMにepinephrine, taurine およびスナネズミ血清を加えたものである。卵子はPMSG-hCG処理によって得た。結果：B2液によるcapacitation、IVFの結果は明らかにBSM液より優れていた。また、精子の先体反応誘起率もB2液が優れていた。

P-21

ニホンザルにおける体外受精ならびに顕微授精の試み

近畿大学生物理工学部 ○細井 美彦, 入谷 明
 滋賀医科大学 産科婦人科 鳥居 隆三, 増田 善行, 野田 洋一
 株式会社ケアリー 竹之下洋司

霊長類は、子宮や卵巣の形態以外に、月経などの生殖生理機能、性ホルモンの動態、作用機序などにおいてヒトとの類似性が高い。この分野で、ヒトの優れたモデルであるとともに、ヒトや各種霊長類で得られた生殖生理学的成果は、希少霊長類の人工増殖へと還元されうる。そこで我々は、現在までの成果の普遍化を観点に入れて、実験動物化が進むニホンザルにおける体外受精系の確立を試みた。供試ニホンザルは、滋賀医大で飼育・維持している成熟雌（体重7-9kg）と成熟雄（体重10-16kg）である。卵巣刺激法：非繁殖季節に実験を行ったが、周期が完全に休止状態になっていない個体には、GnRH 3.75mg/bodyを皮下に前投与した後、11日後から過排卵を開始した。過排卵誘起のため、実験予定日の11日前よりPMSG、50IU/kgを連日筋肉内投与した。hCG投与前日に腹腔鏡にて成熟卵胞の有無を確認し、hCGを100IU/kg、筋肉内投与し、20時間後に回収した。採卵は、塩酸ケタミン（5mg/kg）と塩酸キシラジン（1mg/kg）の混合液を筋肉内投与して麻酔した後、腹腔鏡下にて、21ゲージ針を付けた5ml注射器に卵胞を吸引し、卵母細胞を回収した。吸引した卵母細胞を実体顕微鏡下で回収し3-4時間培養し、卵丘細胞が膨潤して成熟兆候を示す卵子卵丘細胞塊を体外受精に供した。未成熟卵子は、FCSを10%添加したHTF液中でさらに24時間培養し、極体を確認した後に体外受精に供した。精子採取法：同上の麻酔下で雄ザルより、直腸法による電気刺激法により採取した。射出された精子は、精囊液により凝集しているが、細かく刻んで培養液中に浮遊させ、培養器中で2-3時間培養する事により、体外受精に必要な濃度の精子が回収できた。採取した精液は、2回洗浄した後、5%FCSと1mM カフェインと1mM cAMP加えたHTF液で1-2時間前培養した。授精法：プラスチックシャーレ内のパラフィンで覆われた培養液 200μl中に100-200万精子/ml程度懸濁し、その中へ極体を持つ卵母細胞を導入した。又一部は、卵丘細胞を除去し、顕微授精に供試した。18時間後位相差顕微鏡で前核を確認し受精の判定を行い、排卵2日目の受胎雌へ、腹腔鏡下で卵管へ移植した。また、残りは固定・染色後、受精像の確認を行った。結果：同方法で、受精卵は得られているが、移植によって、妊娠例は得られていない。今後、本方法による体外受精を他の霊長類でも検討する予定である。

P-22 ピルビン酸除去 Modified-Human Tubal Fluid Medium を用いたマウス 1細胞期胚体外培養の検討

福岡大学医学部 産婦人科 ○本庄 考, 詠田 由美, 白川 光一

【目的】マウス初期胚の発生にはピルビン酸が必要と考えられているが、その至適濃度は十分には解明されていない。今回われわれはピルビン酸除去培養液を作製し、それを用いた卵の培養を行い、ピルビン酸除去培養系でのマウス初期胚発生に与える影響を検討した。

【方法】培養液は以下の2種類を作製した。HTF(P+); Quinnらの方法に従い Human Tubal Fluid液(HTF)は作製したが、フェノールレッドは添加せず、抗生物質としてはペニシリンGのみを添加した。このHTF(P+)中のピルビン酸濃度は0.33mMであった。HTF(P-); 一方で、HTFの作製過程においてピルビン酸の添加を行わず、ピルビン酸除去 Modified-HTFを作製した。HTF(P+)およびHTF(P-)共に浸透圧280mOsm, pH 7.4に調整し、培養に用いた。なお蛋白質としてはBSA 4mg/mlを添加した。次に雌マウスは6-10週齢のB₆C₃F₁マウスを用い、PMSにて過排卵処理48時間後にhCGを投与し、同系成熟雄マウスと交配、15時間後に卵管より1細胞期胚を採取した。採取した卵は5% CO₂, 95% air, 37℃の条件下でHTF(P+)およびHTF(P-)の培養液中で培養を行い、1細胞期胚からの胚盤胞の発生を観察して比較検討した。

【結果】1細胞期胚から2細胞期胚への胚発生率は、HTF(P-)群 80.6%, HTF(P+)群 83.6%であり、1細胞期胚から胚盤胞への胚発生率は、HTF(P-)群 64.5%, HTF(P+)群 67.2%で、有意差は認められなかった。

【考察】従来のHTFよりピルビン酸を除去しても胚培養にはさしつかえないことが判明した。

P-23 ヒト卵胞液アミノ酸を含んだ体外受精用培養液の開発

大阪府立成人病センター 婦人科 ○大橋 一友

大阪大学医学部 産婦人科 上浦 祥司, 佐治 文隆, 村田 雄二

扶桑薬品 中澤 照喜, 岸 雄一郎

【目的】体外での胚発育に適した培養液を開発するために、ヒト卵胞液中のアミノ酸を含んだ培養液を作製し、マウス胚発生に対する影響を検討した。【方法】①体外受精20症例より卵胞液を採取し、アミノ酸濃度をHPLCにて測定した。②卵胞液中に含まれる全アミノ酸、2倍量のアミノ酸、必須アミノ酸のみ、非必須アミノ酸のみをそれぞれHTF培養液に添加した。③Ham's F-10、DMEM、MEMに含まれているアミノ酸組成をHTF培養液に添加した。④ICRマウスおよびCBF1マウスの雌に排卵誘発を行い、同系の雄マウスと交尾させ、卵管より前核期のone cell embryoを回収した。⑤各々の培養液中でマウスのone cell embryoを培養し、胚発生の推移について検討した。

【結果】①卵胞液中のアミノ酸は他の培養液中のアミノ酸より量が少なく、DMEMやMEMでは一部の非必須アミノ酸を欠いていた。②CR系マウスは通常の培養条件では2cell blockがかかり、HTF培養液中での胚発生率が2cellで87%であったものがmorulae、blastocyst、Hatching blastocystで42%、33%、25%と低下した。一方、卵胞液アミノ酸を加えた培養液ではmorulae、blastocyst、hatching blastocystへの胚発生率が73%、64%、54%と改善された。③Ham's F-10中のアミノ酸を加えた培養液では胚発生の改善を示したが、DMEM、MEM中のアミノ酸には胚発生の改善効果が見られなかった。④2倍量の卵胞液中アミノ酸を加えた培養液中ではmorulaeへの胚発生率は上昇したが、それ以降の胚発生は改善されなかった。⑤胚発生の促進効果は主に非必須アミノ酸に見られた。⑥2cell blockのかからないCBF1マウスにおいてもmorulae以降の胚発生率に改善が認められ、特にhatchingを起こすまでの時間が有意に短縮された。【結論】新しく開発した培養液は毒性もなく、胚発生に促進的に働き、今後ヒト胚の体外培養への応用が期待される。

P-24 IVF-ETでの受精卵凍結保存は患者にどれだけの貢献をしているか？

横田産婦人科内科医院 ○小原 満雄, 佐藤 節子, 横田美賀子

横田 佳昌

IVF-ETでの受精卵凍結保存が、患者の妊娠、特に最終目標である生児を得ることにどれだけ貢献しているかを検討した。受精卵凍結保存を開始した1992.10月から1996.3月までに顕微受精を含めて320周期に新鮮胚移植を行い、105周期(32.8%)で凍結胚保存が可能であった。また、24周期ではOHSS予防などのため、新鮮胚移植をせずに全受精卵を凍結保存した。新鮮胚移植で妊娠(一)または流産に終わり、凍結胚移植にて妊娠継続(生児獲得またはon going)できたのは11周期(妊娠率22.9%)であり、これは全新鮮胚移植周期の3.4%、凍結胚保存周期の17.7%に当たった。全受精卵凍結保存した群では、その後の移植で9例(37.5%)が妊娠継続可能であった。新鮮胚移植で妊娠継続できたのは59周期(18.4%)で、このうち18例(33.3%)では余剰受精卵凍結保存もなされ、最近1例が時間差出産し、1例が時間差妊娠に継続中である。また、凍結胚移植にて初回妊娠継続し、さらに凍結胚が保存されている症例も11例存在し、このうち1例は凍結胚一凍結胚の時間差妊娠継続中である。結果として受精卵凍結保存は、凍結胚を有する症例で約20%の生児獲得率上昇に貢献し、全体でも約5%の生児獲得率上昇に貢献していると考えられ、IVF-ETにおいて重要な手段であることが再認識された。しかし、凍結胚保存が可能な症例ほど新鮮胚移植で妊娠し易いという皮肉な面もあり、余剰受精卵凍結保存が可能な場合、conventional IVFで41.3%(38/92)、ICSIでは61.5%(8/13)という高い妊娠率であった。

P-25 体外受精における余剰胚凍結保存 — 解凍胚移植の有用性

荻窪病院 産婦人科 ○片山恵利子, 北村 誠司, 境田 通泰
竹原 祐志, 杉山 武, 飯田 悦郎
柳本 茂久, 藤井 優子, 岩川 真子
山本 聡美

当院の体外受精において余剰胚凍結保存が、どのように妊娠成績へ寄与しているかを検討した。

検討Ⅰ：1994年3月～1995年12月の間にconventional-IVFを施行した全周期(197周期)における成績は次のようであった。197採卵において新鮮胚により51周期に妊娠が成立(38周期が継続妊娠)、余剰胚凍結保存を行ったのは87周期で、うち60周期が新鮮胚では継続妊娠の成立しなかった周期であった。現在までに54周期の余剰胚解凍胚移植を施行し、9周期において妊娠が成立、妊娠率は解凍胚移植周期あたり16.7%(9/54)、全採卵周期あたり4.6%(9/197)、新鮮胚で継続妊娠が得られず、かつ、凍結余剰胚を有した採卵周期あたりでは15.0%(9/60)、移植卵あたりの着床率は7.3%(8/109)であった。移植前の融解胚に、形態と生存率に基づいて1～5のスコアを付し、妊娠周期と非妊娠周期で比較すると、移植した胚のスコアの合計は、 $M \pm S.E. = 5.3 \pm 1.1$, vs, 非妊娠周期: 2.9 ± 0.3 ($p < 0.05$)、最良の胚のスコアは、 2.8 ± 0.5 , vs, 1.8 ± 0.2 (n.s.)であった。

検討Ⅱ：当院で凍結保存の臨床応用を開始して以来施行した全解凍胚移植240周期においては、35周期で妊娠が成立し、移植周期あたり妊娠率14.6%(35/240)であった。当院でのIVF妊娠例の平均既胚移植回数(新鮮胚+凍結胚)は2.0回であるが、35周期の凍結胚妊娠周期の中には、新鮮胚で3周期以上妊娠せず、凍結胚により初めて妊娠の成立した症例が5例みられた。また、いわゆる時間差妊娠(新鮮胚で生児を得た後、同時に採卵されて凍結保存されていた胚により再び成立した妊娠)が4例成立し、3例で継続中である。

まとめ：解凍胚移植は、全採卵あたりの妊娠率を約5%、余剰胚を有する周期あたりでは妊娠率を15%上昇させ、過排卵刺激への反応の良い症例の成績向上に寄与している。採卵周期(過排卵周期)よりも、解凍胚移植周期(自然周期)に着床しやすい症例が、一部存在することが推察された。また、時間差妊娠の可能性は、二人以上の児を希望する患者の負担を減らすことに寄与すると考えられる。

P-26 ホルモン補充周期における重症排卵障害者への凍結融解胚移植の試み

加藤レディースクリニック ○寺元 章吉, 内山 一男, 本間 啓伸
松岡 逸子, 小林 一彦, 加藤 修
永遠幸マタニティクリニック 高塚 亮三, 松山 毅彦, 道倉 康仁

(緒言) 当院では、原則として良好余剰卵は凍結保存している。また、HSSの重症化が予想される場合は積極的に前核期凍結を行い、体調回復後に移植している。このような場合通常、自然排卵後に融解胚を移植するが、酢酸クロミフェンの投与を必要とするケースは子宮内膜条件の悪化が、またHMGの投与を必要とする重症排卵障害者は新たな副作用が問題となる。このようなケースに対して、子宮内膜増殖に結合型エストロゲン(E剤)を、黄体期サポートにジドロゲステロン(P剤)を用いたホルモン補充周期—凍結融解胚移植を試みた。

(方法) '95年12月より'96年4月の期間に43例に対しホルモン補充周期—凍結融解胚移植を試みた。E剤としてプレマリンを月経第3日目より投与して融解胚移植を行い、黄体期サポートにP剤としてデュファストンを投与した。プレマリンは胚移植後減量し移植12日目までには中止した。デュファストンは、胎盤性黄体ホルモンの産生が安定する妊娠7～9週目に減量中止した。

(結果) 43例中20例において妊娠が成立(46%)し、15例が妊娠継続中である。妊娠の12例において妊娠5週前後より少量～中等量の性器出血があり、そのうち5例はGS確認後流産(25%)に到り、7例は1週間以内に治まった。P4は6週まで 1.0 ng/ml 以下、7～8週より増加し9～10週には 15 ng/ml 以上で安定した。E2は4週が最も低く6週まで $60 \sim 120 \text{ pg/ml}$ 、6週以後 300 pg/ml 以上に増加したが個人差が大きかった。

(結語) 我々のホルモン補充周期—凍結融解胚移植法は良好な内膜条件を作ることにより高い妊娠率を得た。移植プロトコロールは平易であり、重症排卵障害者の副作用予防においても有用性が実証された。今後は、子宮内膜条件不良者、高齢者へも応用を広げ、これら難治性不妊症者の治療に道を開きたい。

P-27 異なるGnRHa併用下ホルモン補充周期解凍胚移植の成績とその背景の検討

群馬大学医学部 産科婦人科 ○竹内 巧, 関 守利, 伊藤 理廣
伊吹 令二, 中村 秀夫, 伊吹 令人

〔目的〕 排卵周期を有する症例に対して GnRHa による down regulation の後に外因性の卵巢ステロイドを投与し、子宮内膜を發育させた人口周期に胚移植 (ET) する Hormone Replacement (HR) 周期解凍 ET は自然周期解凍 ET に比較して卵胞發育のモニタリングが不要であり、ET の日程が自由に設定可能であるという利点がある。本研究では GnRHa として Buserelin (B)、Nafarelin (N) の2種の薬剤による HR 解凍 ET の成績を比較し、2種の薬剤の有用性を検討した。〔方法〕 以前の体外受精により余剰分割卵の得られた患者に夫婦の同意のもと、黄体期中期より B 900 μ g/日あるいは N 400 μ g/日を開始し、down regulation が得られた後プレマリンを併用するプロトコルで、プレマリン開始の12日目まで GnRHa を継続し、13日目からプロゲステロンの筋注を連続妊娠判定まで続けた。14日目に胚を解凍し、15日目に ET を行った。プレマリンは4日間毎に投与量を増加していき、12日目からは等量を継続投与し、妊娠症例では12週を目安に投与を続け、プロゲステロンは妊娠5週以降デボー剤を毎週20週まで継続投与した。〔結果〕 B 群64周期、N 群25周期に対して胚を解凍し、少なくとも1個の生存胚が得られた周期に ET を行った。B 群63周期、N 群24周期に ET を施行でき、両群間で患者年齢、解凍胚数、生存胚数および移植胚数に有為差を認めなかった。結果 B 群20周期 (31.7%)、N 群7周期 (29.2%) が妊娠に至り、両群間の妊娠率に有為の差を認めなかった。〔結論〕 GnRHa 併用下の HR 解凍 ET において2種の GnRHa 製剤は同等の妊娠率が得られた。

P-28 凍結分割卵移植時の子宮内膜に関する臨床検討

セントマザー産婦人科医院 ○永吉 基, 田中 温, 栗田松一郎
馬渡 善文, 田中威づみ, 竹本 洋一
高崎 博幸, 井手 紀子, 有本 恭子
岩本 智子

〔目的〕 過排卵処理 (GnRH アナログ + HMG あるいは pure FSH 使用) 後の胚移植時の子宮内膜厚が 8mm 未満の場合、積極的に分割卵を凍結保存し、クロミフェンあるいは自然周期に移植する事が、妊娠率向上の上で有効であるかどうか検討した。〔方法〕 A 群: 過排卵処理後、子宮内膜の厚さにかかわらず同一周期に胚移植した群。B 群: 過排卵処理後子宮内膜厚が 8mm 未満ではあるが、本人の強い希望により同周期に胚移植した群。C 群: 過排卵処理後、胚移植時に子宮内膜厚が 8mm 未満と薄いため、凍結保存し、クロミフェンあるいは自然周期に胚移植した群。D 群: 過排卵処理後多数の分割卵が得られた場合、余剰卵を凍結する。そして子宮内膜厚が 8mm 以上あり、同周期に胚移植するが妊娠に至らない場合、余剰卵をクロミフェンあるいは自然周期に胚移植した群。以上の4群について、妊娠率、子宮内膜厚を検討した。

〔結果〕 ①各群の妊娠率は A 群: 25.3% (68/269) B 群: 17.5% (7/40) C 群: 31.9% (23/72) D 群: 41.0% (34/83) であった。②B 群の妊娠例の胚移植時の子宮内膜厚は 6.9 ± 0.8 mm であり、非妊娠例の子宮内膜厚は、 6.7 ± 0.9 mm であった。③C 群の妊娠例の子宮内膜厚は、過排卵処理後には 7.5 ± 1.4 mm であり、クロミフェンあるいは自然周期には 9.9 ± 1.5 mm であった。一方、C 群の非妊娠例の子宮内膜厚は、過排卵処理後には 7.4 ± 1.2 mm であり、クロミフェンあるいは、自然周期には 9.5 ± 1.5 mm であった。④D 群の妊娠例の子宮内膜厚は、過排卵処理後には 10.7 ± 2.2 mm であり、クロミフェン或いは自然周期には 11.2 ± 2.6 mm であった。一方、D 群の非妊娠例の子宮内膜厚は、過排卵処理後には 10.1 ± 2.5 mm であり、クロミフェンあるいは自然周期には 10.6 ± 1.8 mm であった。〔結論〕 過排卵処理 (GnRH アナログ + HMG あるいは pure FSH の使用) 後、子宮内膜厚が 8mm 未満と薄い場合には、分割卵を凍結保存し、クロミフェンあるいは自然周期に胚移植する事は、有意に子宮内膜が厚くなり妊娠率が向上するものと思われる。

P-29 超急速凍結法によるヒト受精卵の凍結保存の有用性に関する検討

埼玉医科大学総合医療センター 産婦人科 ○田谷 順子, 石原 理, 木下 勝之

Institute of Obstetrics & Gynaecology, Hammersmith Hospital, U.K. Alan H. Handyside

目的: ヒト受精卵の凍結保存法はプログラムフリーザーによる方法が一般的に用いられている。しかし、この方法は植氷操作とそれに続く長時間の緩慢冷却過程を必要とするため、操作技術の簡略化が望まれていた。Rall&Fahyらにより、超急速凍結法の一つとしてVitrification法が開発され、産業動物では実用化の段階である。そこで、我々はマウス受精卵の超急速凍結実験に基づき、ヒト受精卵への応用を試みたので報告する。

方法: 凍結実験にはIVF-ET終了後、研究用に提供された媒精後3日齢の6-12細胞期の受精卵を用いた。[実験-1] 凍結保存液へ移す前の受精卵への平衡操作を4群に分けて行った。Group A; 0.25% Trehalose + 0.5% Trehalose 処理群, Group B; 0.25 % Trehalose 処理群, Group C; 0.5% Trehalose 処理群, Group D; 無処理とし、室温下でそれぞれ5分間放置した。超急速凍結保存液にはDAP 7.5 (2.5 M DMSO + 2.5 M Acetamide + 2.5 M PROH)を用いた。平衡処理後、1.0ml Cryogenic vial (NALGENE) 内のDAP7.5 に受精卵を導入し、即座に液体窒素に浸漬することにより超急速的に凍結した。融解はVialを38℃の微温湯にて加温、すばやく1.0M Trehaloseを加えることにより保存液を希釈、受精卵を回収してHB1にて数回洗浄後、それらの形態学的観察を実施した。[実験-2] 平衡操作処理群の中で最も生存率が高かった方法 (Group A) で凍結し、保存液の希釈を2, 3および5段階に分けて実施した。

結果: 実験-1より、凍結・融解時の受精卵の生存率はGroup Aの2段階処理の40%に対し、単独処理群 (Group B,C)ではそれぞれ28.6%, そして無処理は0%で、凍結前の平衡処理の必要性がうかがわれた。また、実験-2の保存液の2,3および5段階の希釈操作における生存率は40%, 67.9% & 66.7%で、多段階希釈の有用性が示唆された。

P-30 体外受精・胚移植における自己抗体の有無とprednisolone-aspirin療法の着床率改善効果

新潟大学医学部 産婦人科 ○鈴木 美奈, 藤間 博幸, 本多 晃

八幡 哲郎, 加藤 龍太, 山本 泰明

田村 正毅, 倉林 工, 長谷川 功

高桑 好一, 田中 憲一

【目的】 体外受精・胚移植 (IVF-ET) において、依然低水準にある着床率の改善は、重要な課題である。prednisolone-aspirin (PSL/ASP) 療法は一部の習慣流産の治療に用いられているが、本法がIVF-ETの着床率を改善させることが期待されている。今回PSL/ASP療法の効果を自己抗体の有無との関連において解析した。**【方法】** 1995年1月から1995年12月の期間に当科で行ったIVF-ETのうち、最低1個以上の良好胚を移植し得た164周期を対象とした。このうち自己抗体陽性例 (抗核抗体160倍以上または、抗リン脂質抗体が健常者の平均+3SD以上) で治療の同意が得られた症例、または既往着床障害例で治療の希望があった症例にPSL/ASPを投与した。投与法はPSL10mg+ASP81mgをIVF-ET周期のD3より開始し、胎児心拍確認時まで継続した。**【成績】** ①全体での妊娠率 (対移植) は、PSL/ASP群34.3% (12/35)、非治療群27.1% (35/129) と有意差を認めなかった。②自己抗体陽性例では、妊娠率はPSL/ASP群52.4% (11/21)、非治療群20.0% (5/25)、着床率はそれぞれ27.6%、10.8%とともに有意に ($P=0.02$) PSL/ASP群で良好であった。PSL/ASP群ではon going妊娠率も38.1%と良好であった。一方自己抗体陰性例では治療の有無による差異は観察されなかった。③非治療群において自己抗体の有無による成績を比較すると、上記の自己抗体陽性例 (妊娠率20.0%、着床率10.8%) は、陰性例 (妊娠率34.1%、着床率16.1%) より不良であった。**【結論】** 抗核抗体/抗リン脂質抗体の存在がIVF-ETの着床障害の原因となりうる可能性、これら自己抗体陽性例に対してPSL/ASP療法が着床率改善効果を有する可能性を指摘した。

P-31 抗核抗体陽性患者における体外受精・胚移植 (IVF-ET) の成績

近畿大学医学部 産科婦人科 ○飯端 麻紀, 高瀬規久也, 向林 季
 季 萍, 高島 忠守, 三橋 洋治
 星合 昊

【目的】抗核抗体の有無がIVF-ETの成績に及ぼす影響と、ステロイド治療の有用性を検討したので報告する。

【対象、方法】当科において1991年5月から1996年5月までに施行したIVF-ET150症例314周期中、抗核抗体を検索し得た90症例202周期で、さらに男性因子を除外した抗核抗体陽性群(陽性群)13症例38周期、抗核抗体陰性群(陰性群)41症例96周期を対象とした。陽性群は治療群(プレドニゾン10mg/day)11症例21周期と無治療群7症例17周期に分類し陰性群と妊娠率を比較した。同一症例でステロイド治療の前後にIVF-ETを行い治療経過を検討した群(治療経過群)は7症例であった。さらに受精卵を3個以上ETした群での症例当たりの妊娠率および全対象周期でのET胚数当たりの着床率を各群間で比較した。IVF-ETは全例同一プロトコールで行った。【結果】抗核抗体陽性率は23.3%(21/90)であった。周期当たりの妊娠率は治療群で23.8%(5/21, 妊娠継続率80%)、無治療群で11.8%(2/17, 妊娠継続率0%)、陰性群で21.8%(21/96, 妊娠継続率28.6%)であった。治療経過群において無治療周期と治療周期の受精率を個々の症例について検討したが一定の傾向は見られなかったが治療によって2例妊娠に至り経過良好である。また症例当たりの妊娠率は治療群で40%(4/10)、無治療群で20%(1/5)、陰性群で34.5%(10/29)であった。ET胚数当たりの着床率は、治療群で21.6%(11/51)、無治療群で1.5%(1/66)、陰性群で5.7%(18/316)であった。陽性群で治療により抗体価が陰性化したものは1例のみであった。【考察】本検討から陰性群に比べ無治療群は妊娠率、着床率が低く、抗核抗体が陽性であることはIVF-ETの成績を低下させている一因と考えられる。またプレドニン治療により抗体価、受精率は改善されなかったが妊娠率、着床率、妊娠継続率は改善された。特にステロイド投与により着床率が改善されることは、子宮内膜の着床環境の改善にステロイド治療が有効である可能性を示唆するものと考ええる。以上より、IVF-ETにおいて抗核抗体の検索は必要でありステロイド治療は有効と思われる。

P-32 IVF 妊娠率に与える抗核抗体の影響とプレドニゾロンの効果

愛媛大学医学部 産科婦人科 ○谷口 文章, 福井 敬介, 堀 玲子
 山中 研二, 武田 康成, 北川 博之
 矢野 樹理

【目的】我々は体外受精胚移植法 (IVF-ET) 施行時の着床期の妊娠率の改善を目的として、プレドニゾロン (PSL) による短期免疫抑制療法を施行し、その成績について検討し報告してきた。今回、IVF-ET施行症例の抗核抗体を検査し、その陽性、陰性症例をそれぞれPSL投与群と非投与群の2群に分け対胚移植妊娠率についてretrospectivelyに検討したので報告する。【対象と方法】平成4年1月より平成7年7月までの間に当科にて体外受精胚移植を施行した症例のうち抗核抗体の測定を行った143症例を対象とした。抗核抗体の測定は蛍光抗体法により行い、20倍以上を陽性とした。【結果】対象群間に年齢、不妊期間、精子数、精子運動率、発育卵胞数、採卵数、移植胚数には有意差は認めなかった。抗核抗体陰性症例 (n=74) のうちPSL非投与群の対胚移植妊娠率は26.3% (5/19)、投与群は30.9% (17/55) であった。抗核抗体陽性症例 (n=69) のうちPSL非投与群の対胚移植妊娠率は6.9% (2/29)、投与群は30.0% (12/40) であった。抗核抗体陰性患者ではPSL投与群の方がやや妊娠率は高値であるが、非投与群との間に有意差は認めなかった。一方抗核抗体陽性患者ではPSL非投与群では6.9%と低値でありPSL投与群との間に有意差を認めた ($p<0.05$)。【考察】着床期におけるPSL経口投与は、抗核抗体陽性患者において体外受精胚移植法の着床率改善に効果があると考えられた。

P-33 IVF-ET妊娠の予後判定 —採卵後16日目の血中hCG値の統計学的検討—

獨協医科大学 産科婦人科 ○星野 恵子, 正岡 薫, 根本 央
河津 剛, 北澤 正文, 稲葉 憲之

【目的】IVF-ETによる妊娠の予後を、採卵後16日目(L-16)の血中hCG値からどこまで予測し得るかについて検討した。【方法】luteal supportとして採卵後2日、4日、7日、10日にhCG1000単位投与した患者のみを対象とした。妊娠の予後は14週時点での妊娠継続の有無と生存胎児数で判定した。【成績】①非妊娠168例のL-16のhCG値(mIU/ml、mean±SD)は 3.5 ± 2.1 で99%信頼限界の上限値は9.8であった。②妊娠227例中、予後不良57例(25.1%)のL-16のhCG値及びRangeはケミカル妊娠(n=15) 60.3 ± 29.7 (21~120)、外妊(n=5) 130.8 ± 83.1 (20~240)、GS流産(n=20) 82.2 ± 42.6 (30~190)、FHM(+流産(n=17) 155.0 ± 102.6 (33~380)であり、有意差はケミカルと外妊及びFHM流産の間、GS流産とFHM流産の間に認められた。③妊娠継続170例(74.9%)では単胎(n=105) 232.8 ± 110.1 (38~570)、双胎(n=56) 490.2 ± 227.4 (160~1200)、品胎(n=9) 766.7 ± 274.8 (530~1400)であり、各群間に有意差があった。④妊娠継続群の予後不良群に対するhCGのcutoff値を130以上にすると、positive predictive value (PPV)91.1%、negative predictive value (NPV)72.4%、感度90.6%、特異度73.7%であった。単胎群の多胎群に対するcutoff値を350以下とすると、PPV86.5%、NPV77.3%、感度85.7%、特異度78.5%であった。【結論】①L-16の血中hCG値はIVF-ET妊娠の予後判定に有用であり、最も早期かつ簡便に入手し得る情報である。②今回用いたluteal supportではhCG1000単位最終投与日から6日後(L-16)のhCG値が10を越えれば妊娠と判定し得る。③hCG値130以上で予後良好であり、350以下なら単胎妊娠の可能性が高いと予測し得る。

P-34 不妊治療による双胎妊娠と自然発生双胎妊娠の比較

鹿児島市立病院 産婦人科 ○平野 隆博, 松田 和洋, 前田 康貴
伊藤 正信, 波多江正紀

【目的】近年不妊治療による多胎妊娠増加の周産期医療へ及ぼす負担が問題となってきている。当院では双胎妊娠の場合28週前後より長期の安静予防入院を原則としているが、個別化した管理によって、周産期特に産科管理への負担を軽減できる可能性がある。そこで今回は双胎の原因としての不妊治療の有無に焦点を当て、それらの周産期予後について検討した。

【対象と方法】過去5年間の多胎妊娠222例中で妊娠16週以前より当科にて管理し得た双胎44例を、不妊治療による双胎(以下不妊群)と自然発生双胎(以下自然群)に分けて比較した。

【結果】不妊群は16例、自然群は28例であった。不妊群、自然群の順に安静予防入院は14例(88%)、24例(86%)、頸管縫縮術の有無は6例(38%)、14例(50%)、入院時週数は、 28.2 ± 2.1 週、 27.6 ± 3.8 週と基本的な治療方針において両群間に差はない。分娩時週数、出生時体重は、不妊群で 37.1 ± 2.3 週、 2466 ± 535 g、自然群で 35.1 ± 3.1 週、 2190 ± 604 gといずれも不妊群が自然群に比べ有意に大きかった

($P < 0.05$)。また37週以後分娩の頻度は不妊群13例(81%)に対し自然群9例(32%)($P < 0.01$)、また出生体重2500g以上の頻度は、不妊群15例(47%)に対し自然群15例(27%)であった($P < 0.05$)。切迫早産治療の有無は、それぞれ3例(19%)、11例(39%)、呼吸障害の有無は5例(16%)、13例(24%)であった(N.S.)。膜性において2絨毛膜2羊膜の頻度が不妊群13例(81%)、自然群14例(50%)と、不妊群の方に有意に高く($P < 0.05$)、2群間の予後の差に關与している可能性が考えられた。

【考察】不妊双胎と自然双胎の予後にいくつかの異なる点が認められた。その特徴をもとに、双胎妊娠の産科管理を個別に再検討する必要があると思われる。

P-35

不妊治療後妊娠の予後に関する検討

広島大学医学部 産科婦人科 ○岡野真一郎, 朱 亜明, 金子 朋子
竹中 雅昭, 上田 克憲, 大濱 紘三

【目的】大学病院などを中心とした多施設検討では、不妊症治療後の妊娠は単胎の場合でも早産率や未熟児出生率が高いハイリスク妊娠であるとの報告がなされている。そこで今回我々は、広島県下の産婦人科施設を対象としたアンケート調査を行って、一般不妊集団における不妊治療後妊娠の予後などを検討した。

【方法】平成7年3月から5月までの3カ月間に、県内の54施設で分娩した全症例について不妊治療の有無やその内容および分娩週数、児体重などを調査した。

【結果】調査期間の分娩総数4289例（うち多胎40例）中、不妊治療例は189例（うち多胎16例）で、不妊治療率は4.41%であった。不妊治療例の分娩時年齢は22歳から43歳に分布し平均は30.4歳であり、不妊治療期間は平均1.2年であった。不妊治療の内容（重複あり）は、排卵誘発剤の投与が半数以上の症例で実施され、以下、通気・通水、黄体機能賦活法の順であり、ARTによるものは15例（8.1%）であった。不妊治療例のうち単胎173例における早産例は9例（5.2%）、また未熟児出生例は11例（6.4%）で、これらの頻度は一般集団と同程度であった。

【結論】不妊治療後の妊娠が単胎であってもハイリスクである原因としては、母体年齢の高齢化、妊娠合併症の増加、不妊治療に伴う種々の子宮内操作などが指摘されている。しかし、今回の検討では明らかなハイリスク妊娠とは認められず、この理由として、今回の対象が軽症の不妊例を多く含む一般不妊集団であったことが一因と考えられる。したがって、ART後の妊娠はハイリスク妊娠かも知れないが、この成績を不妊治療後妊娠の一般的傾向とみなすことには問題があらう。

P-36

体外受精・胚移植妊娠後の自然妊娠について

秋田大学医学部 産科婦人科 ○清水 靖, 児玉 英也, 福田 淳
軽部 裕子, 村田 昌功, 田中 俊誠

【目的】近年、体外受精胚移植（IVF-ET）が不妊症治療に用いられるようになってきた。また、IVF-ETで妊娠した後に、自然妊娠する症例をしばしば経験する。本研究はIVF-ETで妊娠した後に自然妊娠した症例（再妊娠群）と妊娠しない症例（非妊娠群）との臨床所見を比較検討し、再妊娠群、非妊娠群の臨床所見を検討することを目的とした。

【対象、方法】対象は当科においてIVF-ETを行い妊娠した症例の中で、1994年12月までに分娩した症例である。IVF-ET後の自然妊娠の有無は主に電話で患者から問診により調査した。再妊娠群、非妊娠群の臨床的所見の比較は年齢、不妊期間、経妊、IVF-ET施行回数、適応、採卵数、受精卵数、精子濃度、精子運動率、の各項目について行った。【成績】1994年8月までにIVF-ETで妊娠し、分娩した症例は243例で、その内追跡調査が行えたのは195例（81.1%）であった。再妊娠群は35例（17.9%）であった。再妊娠群をIVF-ETの適応因子別に分類すると卵管因子31.4%、男性因子22.9%、内膜因子11.4%、原因不明34.3%であった。臨床所見の比較では再妊娠群、非妊娠群に有意差を示すものはなかった。さらに適応因子別に臨床所見を比較したところ内膜因子での患者年齢には有意差が認められた。卵管因子では卵管水腫が再妊娠群で1%、非妊娠群で40%と非妊娠群に多くみられた。再妊娠はIVF-ETでの分娩後3年以内に認められた。【結論】IVF-ET妊娠後の自然妊娠について調査し、自然妊娠した症例は35例（17.9%）であった。妊娠群、非妊娠群の臨床所見の比較では内膜因子の年齢以外は有意差は認められなかった。

P-37

実験的アッシャーマン症候群モデル作成の試み

日本医科大学 産婦人科 ○荏原 弘光, 可世木久幸, 明楽 重夫
荒木 勤

【目的】アッシャーマン症候群として知られている子宮腔癒着症に対する治療法は現時点では子宮鏡下に行うレーザー蒸散、あるいはレゼクトスコープによる癒着部位の切除に頼っている。これらの方法は蒸散あるいは切除部位先端の位置が確認困難なため治療の最中に子宮穿孔を来す可能性があり、内視鏡手術の中では難易度の高い熟練を要する術式である。我々は従来これに対する治療法として子宮鏡レーザー療法を中心に行い、子宮穿孔を避ける目的で腹腔鏡および骨盤腔内超音波プローブにて手術のモニタリングを行ってきた。しかし、この方法は治療目的範囲が子宮腔内に絞られているアッシャーマン症候群に対しては手術侵襲度が大きい。そこで、子宮鏡手術監視用超音波プローブ内蔵型子宮鏡の作成、あるいは非侵襲性の治療法の開発を最終目的としてその第一歩として実験的アッシャーマン症候群モデルを作成した。【方法】経産家兎（体重4 Kg）を麻酔下に開腹し、左右子宮腔が正常であることを確認後以下の処置を行った。頸管から3 cmの位置から20および18ゲージ注射針を用いて横方向子宮貫通穿孔、縦方向子宮貫通穿孔、十字字型子宮貫通穿孔をそれぞれ3ヶ所ずつ行った。処置後、腹腔内外に抗生物質を投与し、閉腹した。以上の手術を行った後10日目に再開腹を行い子宮腔内の様子を観察した。【成績】20ゲージ針を用いて行った子宮は子宮腔が癒着性狭窄を示したが子宮腔内の完全閉塞は起こらなかった。18ゲージを用いて行った子宮腔はどの処置法も完全閉塞を来した。【考察】今回の実験は子宮腔癒着症を確実に起こすため多種類の処置を併用した。今後は更に簡略化した子宮腔癒着症モデルの作成を行う予定である。

P-38

新しい手術用ヒステロファイバースコープの開発

日本医科大学 産婦人科 ○可世木久幸, 荏原 弘光, 明楽 重夫
荒木 勤

【目的】1986年以来ヒステロファイバースコープが使用されるようになり、現在では硬性子宮鏡よりもファイバースコープの方が検査器具としては一般的になった。何故ならば硬性鏡に比べてヒステロファイバースコープの方が侵襲度が少なく無理なく観察が可能だからである。しかしながら、子宮鏡手術に関しては硬性鏡に高周波装置を搭載したレゼクトスコープの方が一般的に行われている。一方、消化器内視鏡手術に関してはファイバースコープ手術が一般的に行われている。また、消化器ファイバースコープ手術用に非常に多くの処置器具が開発されている。消化器ファイバースコープと従来のヒステロファイバースコープの一番大きな違いは処置用チャンネル径の大きさがヒステロファイバースコープでは小さいことである。そこでヒステロファイバースコープの処置用チャンネルを消化器ファイバースコープと同じ大きさに改良した。【方法】外径6mm、処置用チャンネル径2.8mmのヒステロファイバースコープ（XHYF-60HF、オリンパス社）を開発し、子宮筋腫摘出術、子宮内膜ポリープ切除術、子宮鏡超音波法検査に応用した。なお、今回開発したヒステロファイバースコープは高周波装置使用時の漏電防止機構も備えた。【成績】従来のヒステロファイバースコープでスネアリング不可能な大きさの子宮内膜ポリープが容易に摘出可能となった。更に、スネアに高周波電流を流すことにより従来のレゼクトスコープよりも一掻きで大きな組織が摘出可能となりレゼクトスコープよりも便利な子宮鏡手術器具となった。一方、外径が6mmと大型となったので従来のヒステロファイバースコープよりも術前処置は若干わずらわしくなったが、従来のレゼクトスコープの前処置に比べれば容易であった。【結論】今回開発した手術用ヒステロファイバースコープは従来のレゼクトスコープを完全に凌駕する性能を持ち合わせている。今後は本器具による子宮鏡手術が広く臨床に応用されるであろう。

P-39

当科における子宮鏡下選択的卵管造影の治療成績

琉球大学医学部 産科婦人科 ○神山 茂, 宮城 博子, 照屋 陽子
 正本 仁, 宮良美代子, 東 政弘
 金澤 浩二

【目的】卵管閉塞不妊症例及び卵管疎通はあるが妊娠成立しない症例に対する、選択的卵管造影 (SSG) の治療成績について検討した。【方法】1993 年 8 月～1995 年 12 月に SSG を施行した 69 例, 卵管 123 個を対象とした。子宮卵管造影検査 (HSG) 上の卵管所見の内訳は、両側閉塞 13 例 (両側群: 片側卵管切除例 3 例を含む)、片側閉塞 10 例 (片側群)、両側疎通 39 例 (疎通群: 片側卵管切除例 2 例を含む)、HSG 未施行 7 例 (不明群) であり、各々の平均年齢と平均不妊期間は 35.0 ± 3.8 歳と 4.2 ± 2.8 年, 36.7 ± 5.0 歳と 5.0 ± 3.9 年, 34.9 ± 3.4 歳と 3.3 ± 2.6 年, 39.4 ± 2.8 歳と 3.7 ± 4.6 年であった。SSG は NLA 変法静脈麻酔下に灌流式硬性子宮鏡にて卵管口を確認し、5.5 Fr のアンギオ用カテーテルを卵管口に接するように位置させ、その内筒として 3.0 Fr のカテーテルを約 1 cm 卵管内に挿入した。油性造影剤 (リピオドール) 3 ml を内筒より卵管内に直接注入し、透視による観察にて脈管陰影無く腹腔内に造影剤が流出していくのを確認した。再疎通を得るために、必要に応じてガイドワイヤーも用いた、同様な手技を対側卵管にも施行した。【結果】SSG による卵管当たりの再疎通率は、間質部閉塞では 76.9% (10/13)、峡部閉塞では 20.0% (1/5)、膨大部閉塞では 81.8% (9/11)、不明では 75.0% (3/4) であり、卵管閉塞症例当たりの再疎通率は、両側群では 69.2% (9/13)、片側群では 80.0% (8/10) であった。各群の SSG 後妊娠率は、両側群で 15.4% (2/13)、片側群で 10.0% (1/10)、疎通群で 53.8% (21/39)、不明群で 14.3% (1/7) であった。両側群において両側間質部閉塞症例は 2 例あり、この 2 例が両側群の妊娠例であった。【結論】SSG は間質部閉塞と膨大部閉塞の疎通性改善に有用であり、特に前者には妊娠成立に寄与する可能性が示された。

P-40

卵管鏡による新しい卵管スコアの有用性

藤田保健衛生大学医学部 産婦人科 ○塚田 和彦, 澤田 富夫, 佐藤 匡昭
 河上 征治

【目的】女性不妊症の最大の原因は卵管障害であることは良く知られている。卵管障害に対する治療は現在マイクロサージャリーによる方法と体外受精 (IVF) による方法が選択できるがその選択基準は未だ明らかでない。マイクロサージャリーを選択する場合にその妊娠率が IVF に比較して高率であることは認めるところであるが、特に卵管結紮術後以外の卵管通過障害には症例の選択を誤ると満足すべき結果の得られないことが経験される。卵管機能を正確に判定し有効な症例にマイクロサージャリーを実施することが必要でありこの為に我々は以前より卵管鏡検査を行ってきた。今回本検査による卵管スコアを提唱し妊娠との関係につき検討した。【対象及び方法】当病院不妊外来受診の患者で開腹時もしくは腹腔鏡検査実施時に経腹的、経子宮腔的に卵管鏡検査を行った 26 症例を対象とした。卵管鏡スコアは左右卵管につき卵管通過性、卵管上皮皺壁の状態、卵管内血管の状態、卵管内癒着の有無の 4 点につき各々 1～3 もしくは 4 点をスコアし評価した。【成績】卵管スコアは正常上皮を有する卵管では 12 点であり 26 症例の最高点は 31 点であった。子宮内膜症を合併した症例に於ける Re-AFS score と卵管スコアは $r=0.64$ で相関した。術後妊娠例の卵管スコアは平均 13.4 点で非妊娠例の 19.7 点に比し有意に低値であった。また左右いずれか低値を示したスコアの妊娠例での最高値は 16 点であったが子宮外妊娠に終わった。

【考察】卵管障害に対する手術療法は卵管内腔の状態により術後妊娠率が大きく左右される。我々の提唱する卵管スコアは手術前に卵管内腔を正確に判定し術後妊娠の可否を決定できうる有用な方法であると考えられた。

P-41 NLA麻酔を用いた非腹腔鏡下における卵管鏡下卵管形成の有用性

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○小林 紀子, 末岡 浩, 黒島 正子
橋場 剛士, 久慈 直昭, 宮崎 豊彦
小林 俊文, 吉村 泰典

卵管閉塞に対する新構造のLinear evverting catheterによる、卵管鏡下卵管形成(FT)システムは、侵襲性や、治療成績において、従来の手術療法に比較し、極めて高い有用性があることを、これまで報告してきた。さらに、本法を、腹腔鏡下に施行することに対し、本システムに内蔵した卵管鏡単独での観察下で、卵管形成を行うことの有用性について、検討を行った。対象症例は、子宮卵管造影(HSG)法、および、反復通気または通水により、両側卵管閉塞と診断された症例のうち、さらに、子宮鏡下選択的卵管通水を実施して、また、閉塞の確認された症例とした。全身麻酔下で腹腔鏡を同時に実施した、19例(37卵管)に対し、FT単独で実施した、16例(31卵管)について、治療の技術的検討と治療成績を比較考察した。FT治療時の卵管疎通成績は、腹腔鏡下FT(27/37; 73.0%)、FT単独(29/31; 93.5%)となり、FT単独がむしろ、腹腔鏡下のFT治療よりも、好成績を示した。この理由として、1) FT単独治療は、腹腔鏡下でのFT操作の経験後に施行したための技術的習熟による成績向上、2) 卵管鏡のモニター所見やFTカテーテル操作、灌流ポンプ操作などの複雑な手順に加え、腹腔鏡の情報が過多となり、集中力が減退しうることが指摘される。また、FT単独では、低侵襲であるため、入院期間の短縮ないしは、入院不要による医療経済効果、患者への身体的、心理的負担の軽減などの長所を指摘することが出来る。一方、腹腔鏡下のFT治療は、操作に不慣れであった場合に、カテーテル先端の位置確認を容易にし、卵管の走行を、腹腔鏡操作により真直ぐにして、カテーテルの前進や卵管鏡による卵管内の観察を容易にすること、さらに卵管周囲の癒着確認とその治療を、同時に実施しうることとも優越した点と考えられた。しかし、卵管閉塞に対する卵管内腔の疎通性回復を目的としたFT治療を、腹腔鏡を用いずにNLA麻酔下で実施した成績は、極めて良好であり、簡便性、経済性、侵襲性の点から、有用性が高いことを示した。

P-42 子宮卵管造影による骨盤腔内環境の評価

神戸大学医学部 産科婦人科 ○出田 和久, 山辺 晋吾, 立岩 恵
山口 聡, 丸尾 猛

【緒言】油性造影剤を用いた子宮卵管造影(HSG)は卵管の疎通性や子宮の形態的異常の検索に有用であるだけでなく、その後の造影剤の残存、拡散状態を造影時の所見と併せて評価することによって炎症性変化や癒着などの骨盤腔内環境をある程度推測できるのではないかと考えられる。

【対象・方法】今回は不妊症患者に不妊原因のスクリーニングとしてHSGを施行し、その後に腹腔鏡検査あるいは開腹術を行った58症例を対象としてHSGと腹腔鏡の所見の比較し、HSGによる腹腔内環境のスクリーニングの可能性につき検討した。

【結果】HSGにて何らかの異常所見があった41症例中38症例では腹腔鏡でも異常所見を認め、その27症例は子宮内膜症に起因する異常を示した。他方、HSGで異常所見がなかった17症例中6症例に腹腔鏡検査で軽度の子宮内膜症を認めた。HSGで造影剤の筋層内侵入像を呈した6症例では、腹腔鏡下の色素通水によっても卵管角部や子宮体部に色素による着色を認め、その形状から子宮腺筋症を強く疑わせた。また腹腔鏡検査で腹腔内癒着を認めた8症例では、HSGによる造影剤の拡散が妨げられ、造影剤のpoolingを認めた。腹腔鏡下に子宮内膜症、子宮腺筋症を確認した症例の約半数で血中CA125は比較的高値を示し、感染性性の腹腔内癒着が疑われた症例では全例がクラミジア抗体陽性であった。

【結論】HSGは子宮内膜症、子宮腺筋症による器質的病変や感染性癒着等の骨盤腔内環境のスクリーニングに応用できると考えられた。HSGで異常所見が認められた症例では血中CA125とクラミジア抗体を調べたうえで、腹腔鏡検査を行い不妊の治療方針を決定することが必要であると考えられた。

P-43 選択的卵管造影法後の自然妊娠症例の臨床的検討

虎の門病院 産婦人科 ○山田 義治, 高橋 敬一, 佐藤 孝道

【目的】選択的卵管造影 (以下SSG) の自然妊娠に対する治療的意義を明らかにすること【方法・対象】1991.6-1996.4に当科で施行したSSG後に自然妊娠が成立した症例の解析【結果】①SSG施行105例中18例 (17.1%) に自然妊娠が成立した。平均観察期間は27.2カ月であった。平均年齢は32.7±2.9才、平均不妊期間は2.8±1.1年 (全症例の平均不妊期間は3.7±2.5年) であった。②SSG後妊娠までの期間は3カ月以内6例 (内SSG施行後、次周期妊娠4例)、4-6カ月3例、7-12カ月4例、13カ月以上5例で平均7.9カ月。半数の症例が6カ月以内に妊娠した。③妊娠の転帰は、正常分娩8例、流産3例、妊娠継続中1例、不明3例、子宮外妊娠3例であった。子宮外妊娠の内2例はSSGでも両側疎通性が認められなかった症例であった。④自然妊娠成立18症例の内、通常の子宮卵管造影 (以下HSG) で両側閉塞とされた症例は4例 (片側卵管切除1例を含む) で、SSGでは、両側開通1例、片側開通1例、両側閉塞2例 (片側卵管切除1例を含む) であった。⑤HSGで片側閉塞とされた症例は14例であり、SSGで当該卵管が開通した後の妊娠例は9例 (内1例は卵胞観察周期に妊娠成立しSSGでの開通側の妊娠) であった。⑥HSGで片側閉塞でSSGでも当該卵管の開通がなく対側卵管が妊娠に貢献したと思われる例は5例であった。合計するとSSGが自然妊娠に貢献したと思われる症例は、18例中11例であった。⑦この11例中SSG後の自然妊娠までに他の不妊治療の全くなかった症例は5例で、3例が体外受精・胚移植後、1例が人工授精3回後であり、1例は腹腔鏡を施行し骨盤内の癒着剥離を行っており、1例は子宮内膜ポリープにて内膜掻爬を施行していた。【結論】①SSGは、HSGで閉塞とされた症例に対し、自然妊娠の治療的意義を持つ。②SSG後の自然妊娠は半数が6か月以内に成立した。③SSGで両側閉塞と診断された後の自然妊娠は子宮外妊娠のハイリスク群である。

P-44 子宮筋腫の薬物療法の治療効果判定におけるMRIの有用性に関する研究

島根医科大学 産科婦人科 ○岡田 正子, 高橋健太郎, 中山健太郎
栗岡 裕子, 内田 昭弘
同 放射線科 杉村 和朗

【目的】MRI (Magnetic Resonance Imaging) は非侵襲的で再現性に富み、高い診断能力を持つことから、子宮筋腫、子宮内膜症、子宮腺筋症などの診断に有用であることは既に報告されている。また、子宮筋腫においてはGn-RHa療法などの薬物療法の有用性が報告されるようになってきた。今回、子宮筋腫の薬物療法における治療効果の予測がMRIで可能であるか否かを検討することを目的とした。【方法】臨床的に子宮筋腫と診断しGn-RHa療法を6ヶ月間施行した年齢27歳～53歳の10症例24病巣を対象とし、治療開始前2週間以内、治療開始後3ヶ月および治療終了後にMRI撮影を施行した。MRI診断はT2強調画像とGd-DTPA造影による画像で行い、筋腫の信号強度による分類を行い、体積測定も行った。また、Gn-RHa治療前、治療経過中、および治療後に血清E₂値を測定した。治療にともなうMRI画像上の変化と筋腫の縮小率および治療経過中の血清E₂値の推移について比較検討した。【結果】1. 血清E₂値の低下と画像上の子宮筋腫の縮小率との間に相関性はみられなかった。2. 治療前にT2強調画像で低輝度でGd-DTPA造影画像でも子宮筋層と比較して造影されにくいものは血清E₂値の変化に関わらず子宮筋腫の縮小率は低値であった。3. 治療前にT2強調画像で高輝度でGd-DTPA造影画像では子宮筋層と比較して造影されないものは子宮筋腫自体の液状の変性が疑われるため薬物療法後も画像上に変化は認められなかった。4. 治療前にT2強調画像で低から中間信号でGd-DTPA造影画像ではよく造影される筋腫は約50%の縮小率を示した。【結論】MRIは子宮筋腫の薬物療法における治療効果の判定に有用であり、また治療開始前に薬物に対する反応性を予測しうる情報をもたらす一手段と思われる。

P-45 子宮腺筋症の病巣摘出術に関する検討 —MRIを用いた薬物療法の治療効果判定に基づく—

島根医科大学 産科婦人科 ○内田 昭弘, 高橋健太郎, 栗岡 裕子
岡田 正子, 池本 晴子, 米原 利栄
同 放射線科 杉村 和朗

【目的】子宮腺筋症については、診断能力の向上及び薬物療法の進歩は近年認められるものの、正常子宮筋層との境界がはっきりしないという組織学的特徴のために、保存的手術が必要となる不妊症患者において、病巣をどのように取り扱うかは問題となるところである。今回、子宮腺筋症におけるGn-RH analogue (Gn-RHa) 療法のMRIでの治療効果判定に基づく病巣の摘出術の可能性についての検討を目的とした。【方法】11例のMRI撮影により子宮腺筋症が疑われた症例(子宮筋腫及び子宮内膜症合併例を含む)に対して、Gn-RHaの4~6カ月間の治療を行った後、MRI撮影を行い、その画像上の変化と手術による摘出標本における子宮腺筋症の病理像を検討した。MRI上での治療効果の判断は、子宮腺筋症の典型的所見であるT2強調画像において子宮筋層内にlow signal intensity lesionが出現し、正常筋層との境界が不明瞭であり、junctional zoneの不明瞭化が認められる状態から、子宮筋層内にlow signal intensity lesionは認められるものの正常筋層との境界の明瞭化が認められた場合に治療効果ありと判定した。【結果】MRIの画像上、治療効果ありと判定した症例は11例中5例(45.5%)に認められた。5例中3例が子宮全摘術を施行した。3例の病理像は子宮腺筋症の部分は結節化しており、周囲の正常子宮筋層との境界を分けることが可能であった。2例については子宮腺筋症病巣の摘出術が可能であった。治療効果の認められなかった6例については病理像においても筋層との境界は不明瞭であった。【結論】子宮腺筋症において、薬物療法の効果がMRIにより確認できた場合には、病巣のみの摘出が可能である事が示唆された。

P-46 ヒト精子先体反応誘起促進に及ぼすacetylcholineの作用機序

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○黒田優佳子, 吉村 泰典
東京歯科大学市川総合病院 産婦人科 兼子 智, 小田 高久
明治薬科大学 薬理 野澤 彰, 小笠原弘治, 竹内 幸一
橋本 孝雄
東京歯科大学市川総合病院 泌尿器科 石川 博通

【目的】ヒト精子に対する先体反応誘起促進物質を検索する一端としてin vitroにおける精子に対するacetylcholine(ACh)の薬理作用を検討した。

【方法】キャピラール攪拌密度勾配法により精子を洗浄した。1.0 μ M ACh添加群および非添加群を37℃、2時間培養し、精子運動はコンピューター画像解析装置により、先体反応はFITC-Concanavalin A法により観察した。細胞内adenyl purine(ATP, ADP, AMP, adenine, cAMP)濃度は2-chloro-acetoaldehyde蛍光ラベル後、高速液体クロマトグラフィーにより一斉分析した。さらに1.0 μ M atropine前処理後に同様な検討を行うとともに、muscarine様受容体の特異的拮抗薬である³H-quinocridinyl benzilate(QNB)を用いてACh受容体の存在を検討した。

【結果】ACh添加により先体反応誘起時間の短縮ならびに誘起率の上昇が観察され、培養2時間後における添加群の先体反応誘起率($36.1 \pm 4.7\%$: 平均 $\pm$ SD, n=4)は非添加群($26.9 \pm 7.4\%$)に比して有意($p < 0.01$)に高かったが、精子運動(運動率、運動速度、直進運動性)、細胞内adenyl purine濃度には有意差が認められなかった。またatropine前処理によりACh添加による先体反応誘起促進作用は消失した。さらにQNBを用いてACh受容体を検索した結果、精子に結合するQNB量は用量依存的に増加し、結合定数(Kd): 3.3 ± 0.3 nM、最大結合部位(Bmax): 34780 ± 1620 site/精子が得られ、精子細胞表面上にmuscarine様ACh受容体の存在が示唆された。

【考察】非神経支配細胞に対するACh薬理作用の意義は明確ではないが、in vitroではmuscarine様ACh受容体を介してヒト精子先体反応誘起作用を促進すると考えられた。

P-47

受精能獲得によるヒト精子膜流動性の変化

徳島大学医学部 産科婦人科 ○山崎 淳, 中坂 尚代, 瀬沼 美保
中川 浩次, 山野 修司, 青野 敏博

【研究の目的】ヒト精子の受精能獲得過程における膜流動性の変化を、BSA抽出法により算出される $[^3\text{H}]\text{lysoPAF}$ の膜内移行率を指標として経時的に測定し、同時に、CTC染色を施し、受精能を獲得した精子の出現頻度を算定し、その関連を検討した。

【方法】(実験1) 妊孕性の確認された男性より得られた精子をT6液(以下T6)で洗浄後、精子濃度を $10^7/\text{ml}$ に調整し、 $[^3\text{H}]\text{lysoPAF}$ を $0.05 \mu\text{Ci}/[^3\text{H}]\text{lysoPAF}/\text{ml}$ となるように加えた。この精子浮遊液を3等分し、各種濃度のBSAを加え培養した後(2~120分)、BSAに吸着されずに膜内に残った $[^3\text{H}]\text{lysoPAF}$ を測定し、膜内移行率を算出した。

(実験2) 妊孕性の確認された男性より得られた精子を洗浄遠心後T6にて再懸濁し、0.3% HSAを含むT6中で0, 2および6時間前培養を行った。培養終了後T6にて洗浄し、精子濃度を $5 \times 10^6/\text{ml}$ に調整し、実験1と同様に $[^3\text{H}]\text{lysoPAF}$ を加え、BSA抽出法により膜内移行率を算出した。また同時に、前培養時間の後に精子をCTCで染色し、capacitated spermの頻度を算定した。

【結果】(実験1) $[^3\text{H}]\text{lysoPAF}$ のヒト精子膜内への移行率は培養時間とともに増加し、培養60分ではほぼ平衡に達した。

(実験2) 前培養を行うことにより $[^3\text{H}]\text{lysoPAF}$ の膜内移行率は前培養時間の延長とともに増加した。またcapacitated spermの頻度も、前培養の時間経過とともに2, 6時間で有意に増加した。

【結論】ヒト精子で受精能獲得とともに膜の流動性が亢進することが示唆された。

P-48

ヒト精子先体反応誘起促進に及ぼすcaffeineの作用機序

東京歯科大学市川総合病院 産婦人科 ○兼子 智, 泉 康史, 郡山 智
吉田 丈児, 赤星 晃一, 小田 高久
慶應義塾大学医学部 産婦人科 黒田優佳子, 吉村 泰典
明治薬科大学 薬理 野澤 彰, 小笠原弘治, 竹内 幸一
橋本 孝雄

【目的】xanthine誘導体であるcaffeine(Caf)はphosphodiesterase(PDE)阻害によるヒト精子細胞内cAMPの増加をきたし、精子運動を賦活して先体反応を誘起促進すると考えられてきた。Cafによる先体反応誘起促進作用がcAMP依存性情報伝達系を介する調節機構によるものかを検討するため、Cafと細胞膜透過型cAMP誘導体であるdibutyryl-cAMP(db-cAMP)の精子に対する薬理作用とを比較した。【方法】精液をキャピラール攪拌密度勾配法により洗浄後、Hanks液および Ca^{2+} 除去Hanks液に懸濁した。各々の懸濁液について1.0mM Cafならびに1.0mM db-cAMP添加群・非添加群を作成し、37℃で2時間培養した。精子運動はコンピューター画像解析装置により、先体反応はFITC-Concanavalin A法により観察した。細胞内adenyl purine(ATP, ADP, AMP, adenine, cAMP)濃度は2-chloro-acetaldehyde蛍光ラベル後、高速液体クロマトグラフィーにより一斉分析した。【結果】Caf添加群をHanks液中で培養すると精子運動(運動率、運動速度、直進運動性)は非添加群に比して添加直後から上昇し、培養2時間後の先体反応誘起率は添加群($31.3 \pm 8.4\%$; 平均 $\pm$ SD, $n=4$)が非添加群($25.2 \pm 7.8\%$)に比して有意($p < 0.05$)に高かった。細胞内adenyl purineはcAMP濃度のみが経時的に増加し、培養2時間後のcAMP濃度は添加群($0.36 \pm 0.12 \text{ pmole}/10^3$ 精子)、非添加群($0.18 \pm 0.09 \text{ pmole}/10^3$ 精子)であった。一方、Caf添加群を Ca^{2+} 除去Hanks液中で培養した場合、細胞内cAMPの増加を認めたが、先体反応誘起促進作用は観察されなかった。さらにdb-cAMP添加群をHanks液中で培養した場合についても非添加群に比して精子運動が賦活されたが、先体反応誘起促進作用は観察されなかった。

【考察】Cafによる先体反応誘起にはPDE阻害による細胞内cAMPの増加が直接関与していない可能性が示唆され、細胞外 Ca^{2+} の細胞内への流入が必要であることが明らかとなった。

P-49 カフェインのヒト精子先体反応誘起に及ぼすパパベリン、ベラパミルの影響

明治薬科大学 薬理 ○小笠原弘治, 竹内 幸一, 橋本 孝雄

上都賀総合病院 野澤 彰

東京歯科大学市川総合病院 産婦人科 兼子 智, 小田 高久

慶應義塾大学医学部 産婦人科 黒田優佳子, 吉村 泰典

【目的】キサンチン誘導体であるカフェイン(Caf)は、ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害による精子内cAMPの増加により先体反応誘起を促進すると考えられてきた。Cafによる先体反応誘起促進がcAMPを介するかを検討するため、キサンチン骨格を有しない非特異的PDE阻害薬であるパパベリン(Pa)の作用をCafと比較するとともにCa²⁺チャネルブロッカーであるベラパミル(Ve)のCafによる先体反応誘起に対する影響を観察した。

【方法】精液をキャピラール攪拌密度勾配法により洗浄してHanks液に懸濁し、1.0mM Caf、100 μ M Pa存在または非存在下に37℃で2時間培養した。さらに10 μ M Veまたは10 μ M Ve、1.0mM Caf共存下に精子を培養した。精子運動はコンピューター画像解析装置により、先体反応は修正FITC-concanavalinA法により観察し、精子内adenyl purine(ATP、ADP、AMP、adenine、cAMP)濃度は2-クロロアセトアルデヒド蛍光ラベル後、高速液体クロマトグラフィにより一斉分析した。

【結果】Caf、Paは両者とも対照に比して有意に精子運動を賦活、精子内cAMPを増加した。一方、培養2時間後の先体反応誘起率(AR率)は対照(25.2 $\pm$ 7.8%、平均 $\pm$ SD、n=4)に比してCafは31.2 $\pm$ 8.4%と有意(p<0.01)に上昇したが、Paは21.2 $\pm$ 5.3%と先体反応誘起を促進しなかった。Ve添加により精子運動は対照と同程度に推移したが、AR率(対照: 22.0 $\pm$ 3.0%、処理群: 10.8 $\pm$ 1.3%)は有意(p<0.01)に低下し、さらにVe前処理後にCafを添加、培養するとその運動賦活作用には影響しなかったがAR率(11.0 $\pm$ 3.6%)はCaf単独に比して有意に抑制された。【考察】PDE阻害による精子内cAMPの増加のみでは先体反応が促進されないことが示され、さらにVeによりCafの先体反応誘起促進作用が抑制されたことは、その作用機序が先体へのCa²⁺チャネルを介した先体へのCa²⁺流入促進であり、この作用にcAMPを介する情報伝達系は直接関与していない可能性が示唆された。

P-50 ヒトおよびカニクイザル精子の先体反応とAnnexin XI (成長調節因子とCa²⁺結合)

東邦大学医学部 第二解剖 ○岡田 詔子

同 泌尿器 三浦 一陽, 白井 將文

国立予防衛生研究所筑波医学実験用霊長類センター 山海 直, 吉川 泰弘

名古屋大学薬学部 薬理 日高 弘義

Annexin は分泌調節因子として知られ、Annexin XI (A. XI) はN末端が機能領域の蛋白で(Mizutani & Hidaka Arch Biochem Biophys 1995)成長調節 gene(2A9) の産物 CalcyclinとCa²⁺ 依存性に結合する情報伝達系である。カニクイザル精子の先体反応(開口分泌)に伴いA. XI の分布が変化することを見出したので、ヒト精子と比較検討した。方法: ヒト精子はA23187処理で先体反応を誘起した。固定には4% glutaraldehyde, 0.1% tannic acid, 30 mM PIPES bufferを用いた。Cytochrome buffer で洗浄後に一部はTriton 処理した。A. XIは蛍光免疫法で、核は propidium iodide で染色して共焦点レーザー顕微鏡で観察した。結果: カニクイザルの受精能獲得前の精子では、頭部と後ミトコンドリア鞘に蛍光を認めたが、ミトコンドリア鞘には認められなかった。受精能獲得後には頭と尾の蛍光は減弱するか認められなかったが頸部では観察された。ヒト精子では頭部のA. XIの動向はサルと類似したが、後ミトコンドリア鞘の強い蛍光は認められなかった。考察: A. XI は phosphatidylserine, phosphatidylinositol を活性化する(Tokumitsu & Hidaka J Biol Chem 1992)ため、A. XI の存在はイノシトールとセリンを活性化して先体反応を誘起する。またA. XIは phospholipase A2 の活性を抑制するので、受精能獲得精子のA. XIの減少は phospholipase A2 の抑制を解除して先体反応を進行させると考えられる。さらにA. XIはcalmodulin kinase等は活性化しない(Tokumitsu & Hidaka Arch Biochem Biophys 1991)ので、ヒトとカニクイザル精子共に先体反応の初期に機能していると考えられ、頭部のA. XIはcentrioleとの深い関係が推察される。尾部での消長はヒトとカニクイザル精子で分布に差が認められたが運動能との関係が示唆されるので今後検討したい。

P-51 子宮および視床下部オキシトシン (OT) 発現細胞における Galanin (GAL) の産生

帝京大学医学部 産婦人科 ○深澤みゆき, 味香 勝也, 森 宏之
沖永 莊一

＜目的＞ブタ腸管より単離されたGalanin(GAL)は中枢、末梢神経系をはじめ幅広く分布し、数多くの生理作用をもっている。オキシトシン(OT)もまた視床下部だけでなく子宮、卵巣、卵管などの末梢組織に局在し、その遺伝子発現は妊娠や性周期の時期と一致する。今回は子宮および視床下部オキシトシン(OT)発現細胞とOT分泌に関与していると考えられるGAL産生についてIn Situ Hybridizationと免疫組織化学を用いて検討した。＜方法＞成熟Wistar ratの左側脳室にcolchicinを注入し、24時間後に4%パラフォルムアルデヒド/0.075MPBによって灌流固定を行った。固定後素早く無菌的に子宮と脳組織を取り出し、同固定液に4℃、24時間後固定した。さらに30% sucrose液中に4℃、24時間浸漬し、凍結後cryostatで16μmの浮遊切片を作製し、滅菌された0.075MPBS+0.3% tritonX-100 bufferに4℃、24時間浸漬した。始めにIn Situ Hybridizationを次に免疫染色を行った。まず16μmの浮遊切片と³⁵S 標識OT Probe (1X10⁶dpm)を37℃、24時間hybridizeし、次にrat GALに対するウサギIgGで4℃、24時間incubate後、ABC法にてDAB発色した。最後にマイクロオートラジオグラム用の乳剤をプレバートに均等にかけ4℃、9日間露出した。現像、定着後、1%トルイジンブルー液にて後染色した。OTmRNAの発現はマイクロオートラジオグラム上に黒色の銀粒子として、GAL免疫陽性細胞の局在は細胞質上に黒褐色のDAB反応産物として認められ、OTmRNA含有細胞数に対するOTmRNA-GAL免疫陽性細胞数を顕微鏡下にcountした。＜成績＞OTmRNA-GAL免疫陽性細胞は視床下部室傍核ではOTmRNA含有細胞数の3.3%、視索上核では10.0%であった。子宮OTmRNA含有細胞の大部分はGAL陽性であった。＜結論＞1) ラット子宮および視床下部室傍核、視索上核のOTmRNA含有細胞は同時にGALを含んでいるものがある。2) GALはOTmRNA含有細胞に対してOT分泌に関与している可能性がある。

P-52 拘束ストレスによるCINCのラット視床下部発現とラット下垂体前葉細胞のホルモン分泌に及ぼす影響

耳原総合病院 産婦人科 ○坂本 能基
大阪通信病院 産婦人科 小池 浩司
大阪大学医学部 産婦人科 澤田 雄至, 野原 当, 山口 靖子
増原 完治, 大道 正英, 廣田 憲二
三宅 侃, 村田 雄二

【目的】近年免疫系と内分泌の関連が注目されており、Cytokineによる下垂体ホルモンの分泌調節が報告されている。今回、我々はInterleukin-8 family の1つであるCINCのストレスによる視床下部での発現について検討を加え、さらにCINCの下垂体前葉細胞ホルモン分泌における影響について検討した。

【方法】ラットに金網法による拘束ストレスを30分行い、in situ hybridization histochemistry法により視床下部でのCINC-mRNAの発現を観察した。また、autoradiographyのgrain intensityをImage Res.社のMCIDを用いて測定した。Immunohistochemistry法により視床下部・正中隆起におけるCINC-immunoreactivityの局在を検討した。一方、正常下垂体前葉初代培養細胞を用い、CINC添加によるPRL、GH、LH、FSH分泌の変動をRIAにより測定した。

【結果】1) 拘束性ストレス負荷15分後より視床下部室傍核にCINCmRNAの発現を認め、30分間のストレス負荷直後でピークに達し、ストレス負荷後4時間を経過して消失した。2) 視床下部室傍核および正中隆起外側層にCINC-immunoreactivityを認めた。3) CINCは、時間および濃度依存的に下垂体前葉細胞からのPRL、GH分泌を促進させ、LH、FSH分泌を抑制した。

【結論】CINCは、拘束性ストレスによりラット視床下部室傍核に発現し、正中隆起外側層を通して、下垂体門脈系に分泌されていることが推測された。また、CINCは視床下部因子として下垂体前葉細胞のPRL、GH、LH、FSH分泌の調節に関与している可能性が示唆された。

P-53

ラット下垂体における Activin Receptor の発現

徳島大学医学部 産科婦人科 ○田村 紀子, 牛越賢次郎, 宮本誠一郎
桑原 章, 苛原 稔, 青野 敏博

[目的] Activin は下垂体内で産生され、Paracrine 的に下垂体からの FSH 分泌を促進すると考えられている。今回我々は Activin の下垂体内での機序を解明するために、ラット下垂体における Activin レセプター (ActR) mRNA の発現の有無と変動を Northern blot analysis にて検討した。

[方法] ウィスター系雌ラットを断頭し下垂体前葉を取り出し、液体窒素にて凍結後 -80℃ で保存する。(A 群: 5 週齢、B 群: 8 週齢、C 群: 10 週齢、ただし C 群は 8 週齢時に両側卵巢切除) 各群 10 個の下垂体から AGPC 法にて抽出された total RNA 10 μ g を 1% ホルムアルデヒド変性アガロースゲルにて電気泳動の後、ナイロンメンブランにトランスファーする。各 ActR cDNA に対応する 32 P 標識 Probe を用いて、ハイブリダイゼーションを行い、オートラジオグラムにて検出する。

[成績] ActR IA, IB, IIB mRNA は A 群、B 群、C 群で発現が認められ、発現量は A 群より B 群で発現量が増加しているが、C 群では減少している。ActRIIA も A 群、B 群、C 群で発現が認められ、目立った量的変化は無い。

[結論] 下垂体には各タイプの ActR mRNA が発現していた。ActR の量的変化が下垂体からのゴナドトロピン分泌と一致しないことから、下垂体における Activin の作用はゴナドトロピン分泌以外にも及んでおり、また各サブタイプによって生理的役割が異なることが示唆される。

P-54

変異 LH の臨床的意義

北摂病院 産婦人科 ○井本 広済
大阪医科大学 産婦人科 奥田喜代司

(目的) 一昨年われわれは血中 luteinizing hormone (以下 LH と略) 値が通常の RIA では測定限界以下を示した症例について LH 分子構造解析をおこない、LH β 遺伝子の 986 番目と 1008 番目の塩基の点突然変異と、それぞれ Trp⁸ から Arg⁸、Ile¹⁵ から Thr¹⁵ へのアミノ酸置換が生じていることを証明した。同年の本会において、変異 LH の排卵障害例における頻度を検討し、これらの変異は排卵機序に対しほとんど影響をおよぼさず、その頻度は母集団の約 10% に分布されることを報告した。この変異 LH の臨床的意義を明確にするために対象をさらに拡大し検討した。

(対象) 外来通院中の不妊患者 106 人 (I 群: 排卵障害例 56 人, II 群: 正常排卵例 50 人), III 群: 正常経産婦 113 人, 対照群: 無作為に抽出した外来通院中の男性患者 119 人

(方法) (1) PCR 法による LH β 遺伝子の増幅と RFLP 分析を全対象についておこない、各群において変異 LH の頻度を比較した。(2) 各変異 LH 症例について臨床的プロフィールを検討した。(3) I 群、II 群について血中 LH 値を LH-SPAC キットと LH-IMX キットで測定し、その比の分布を各遺伝型について統計学的に検討した。

(結果) (1) homozygote (I, II, C): (0/56 (0%), 1/50 (2%), 1/113 (0.84%), 2/119 (1.8%)), heterozygote: (6/56 (10.7%), 5/50 (10%), 10/113 (8.7%), 10/119 (9.2%)) (2) 各変異症例に共通の表現型因子は認められなかった。(3) SPAC/IMX 比: (homozygote, heterozygote, wildtype) (0 n=1, 0.47 n=11, 0.90 n=94) $r < 0.05$

(結論) この変異 LH は排卵、生殖機構に対し重大な影響を与えないことが示唆され、一般的な polymorphism として日本人の約 10% に存在することが確認された。SPAC などによる血中 LH 値の評価は、特に真の値の半分しか検出されない heterozygote の存在を常に念頭にいれ、慎重になされるべきである。

P-55

血中LHの測定法に関する検討

日本大学医学部 産婦人科 ○橋本 芳美, 栃木 明人, 水谷 美貴
高橋 範子, 吉永 陽樹, 佐藤 和雄
川口市立医療センター 産婦人科 栃木 武一

【目的】ホルモン動態などについては各種モノクローナル抗体の開発に伴い、種々の測定法により測定が可能となっている。黄体化ホルモン(LH)においても種々の抗体が作成され、それぞれを用いて測定されているが、各種測定値間に解離を示すものも報告されている。今回我々は、排卵障害症例を対象にLH β 抗体とintact-LH抗体(A)、LH β 抗体とLH α 抗体(B)を用いる異なった測定方法により血中LHの比較や2次抗体の変更による測定値の変化さらにはLH測定値異常例におけるその構造異常についても検討を行った。

【方法】排卵異常を呈する患者20例についてAおよびBの方法で血中LHを測定した。次に、AおよびBの方法でLH値に解離を示した症例の検体について、2次抗体をA、B入れ替えして測定した。この異常例については白血球よりDNAを調整し、LH β のprimerでPCR反応を行い、クローニング後塩基配列の解析によりアミノ酸配列を検討した。【結果】患者20例のA、B法による測定では5.0:7.4, 11.9:13.8等ほとんどにおいて、その比は1.2以下であった。LH値に異常を示した患者では0.2:20.9と測定値に解離が認められた。この症例についてA、B法の2次抗体を入れ換えて測定したところB法の測定値に近似した。さらに、DNA解析によって第2エクソンの配列を検討した結果、本症例では8位のアミノ酸がTry $\rightarrow$ Arg、15位がIle $\rightarrow$ Thrに置換していることが明かとなり、その置換率は100%であった。【結論】モノクローナル抗体を用いて血中LHの測定を行った結果、測定に用いている抗体の種類によって、その測定値に解離を示す症例を認めた。この解離はDNAの塩基配列の結果よりアミノ酸の配列異常によることが明かとなった。以上より、排卵異常を呈する症例の検討においてはA法によるクローニングを行い、異常例には他の抗体による測定法を併せ用いて結果を検討する必要があるものと思われる。

P-56

ヒト黄体形成における integrin $\alpha 6 \beta 1$ の意義に関する検討

京都大学医学部 婦人科産科 ○本田 徹郎, 中村 公彦, 山田 成利
樋口 壽宏, 藤原 浩, 森 崇英

【目的】ヒト卵巣卵巣細胞の分化の調節機構を検討する目的で、我々はヒト顆粒膜細胞(GC)をマウスに免疫して、OG-1なるモノクローナル抗体を作成した。免疫蛍光組織学的検討から、OG-1抗原はGCに排卵前後に最も強く発現していた。OG-1抗原のアミノ酸配列を解析し、同抗原が integrin $\alpha 6 \beta 1$ であることを同定した。Integrin $\alpha 6 \beta 1$ は、laminin(LN)のレセプターであり、今回ヒト黄体形成におけるその意義を検討した。

【方法】体外受精患者の卵胞液からGCを回収し、LN-coated dishで無血清培養し、種々の濃度のOG-1抗体を添加したところ、濃度依存的にGCとLNの接着が阻害された。そこで、このGC培養系(24時間培養)に、細胞接着を阻害しない濃度(7 μ g/mL)のOG-1抗体あるいはコントロール抗体を添加し、プロジェステロン(P)産生量を比較した。コントロールとして、同様の実験を、type IV collagen(CN)-coated dishを用いて行った。

【結果】LN-coated dishでの培養系で、OG-1添加群におけるP産生はコントロールの1.7倍と有意に上昇していた。一方、CN-coated dishでの培養系では、両群のP産生に差は認められなかった。また、別の抗 integrin $\alpha 6 \beta 1$ 抗体を用いて追試したところ、同様の結果が得られた。

【考察】Integrin $\alpha 6 \beta 1$ とLNの相互作用を阻害するとGCの黄体化が促進されると考えられた。Integrin $\alpha 6 \beta 1$ がヒト黄体形成において黄体化を調節していることが示唆された。

P-57

黄体におけるアポトーシスの関与について

日本大学医学部 産婦人科 ○吉永 陽樹, 栃木 明人, 水谷 美貴
高橋 範子, 橋本 芳美, 津端 捷夫
佐藤 和雄

川口市立医療センター 産婦人科 栃木 武一

【目的】黄体は生殖器の周期的な変化などに重要な働きをしており、特異な内分泌環境を形成している。黄体の退縮は卵巣周期の重要な現象であるが、その調節機構に関しては不明な点が多い。近年、卵巣の周期的変化に細胞のアポトーシス(AP)の関与が注目されている。そこで細胞の自己調節機構としてのAPの黄体機構への関与を検討することを目的としてInsitu Nick end-labeling(TUNEL)法を用いて組織化学的に黄体細胞におけるAPの出現とPCNA値の変化を卵巣周期について検討し、さらに未熟マウスに排卵誘発を行いその黄体細胞におけるアポトーシスについても検討した。

【方法】正常月経周期を有する手術症例(14例)を対象とし、インフォームドコンセントを得ての摘出卵巣より黄体を採取し、それぞれ黄体早期、中期、末期、卵胞期早期に分類してAPおよびPCNAについて検討し、同時に血液を採取しプロゲステロン(P)をRIA法で測定した。ICR系未熟マウス(21日齢)は離乳直後にPMS-hCGにより排卵誘発を行い、経時的に卵巣を採取し卵巣同様TUNEL法で検討した。

【結果】黄体におけるAP陽性細胞は、黄体早期: 2.4%、中期: 4%、末期6.4%、卵胞期早期: 4.2%であった。PCNA陽性細胞は黄体早期では44%と高率であったが、漸次減少し卵胞期早期では認められなかった。同時に測定した血中P値はAP陽性細胞と同様の推移を示した。未熟マウスの検討では、APはhCG投与7-8日目で強く染色される傾向を認めた。

【結論】黄体細胞ではAPが認められ、血中P値同様に卵巣周期に一致した変動を示し、PCNAはAPと逆の変化を示したことより黄体の周期性に黄体細胞の変化が重要な働きをしていることが示唆され、また未熟マウスの変化が黄体退縮機構とAPの関係を解明する手段として有用と思われた。

P-58

Growth hormoneのラット黄体への影響

札幌医科大学 産婦人科 ○木谷 保, 遠藤 俊明, 後藤妙恵子
山本 弘, 工藤 隆一

【目的】一般的にGrowth hormone(GH)は細胞の増殖バランスを正の方向に傾けると考えられているが、それとは全く逆の作用がある事についての報告は未だない。今回、我々はfunctional luteolysis(FL)の状況下の黄体に対するGHの作用を検討した。【方法】25日齢のSD系幼若雌ラットにPMSG-hCGにて過排卵させ、4日目(hCG注射日を0日目)よりbromocryptine(Brom)200 μ gを1日2回皮下注射し、7日目よりGH 0.2 IUを1日2回追加した(Brom+GH群)。コントロールはPMSG-hCGのみ投与(Ctl)、4日目よりBromのみの投与(Brom単独群)、GHのみの投与(GH単独群)、4日目よりBromとGHを同時に投与開始した(Brom+GH同時投与群)計5群について検討した。いずれの群も10日目に黄体を採取した。血中のprogesterone(P₄)はRIAにて測定、apoptosisはTerminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP-biotin nick end-labeling法で、matrix metalloproteinase(MMP)活性はgelatin zymographyにより検討した。【結果】Brom+GH群では黄体重量はCtlの約70%に有意に減少したが、他の群では黄体重量に変化はなかった。Brom群とBrom+GH群では血中P₄は有意に低下していた。またBrom+GH群では黄体細胞集団の中にpycnoticな核を持つapoptosis陽性細胞が約1%認められたが他の群では認められなかった。またMMP-2のactive formも他の群に比較して約1.5倍に増強していた。【考察】GHは卵胞などではその発育を促進する因子と考えられている。しかしBrom投与によりFLを起こしている黄体に対しては黄体重量の減少、apoptosisの誘導、MMP-2活性の増強というprolactinと類似の作用を持つ事が示された。

P-59 サイトカインによるマウス黄体細胞のアポトーシス誘導における一酸化窒素 (NO) の役割

西宮市立中央病院 産婦人科 ○徐 東舜, 深見 和之, 中嶋 康夫
 大阪大学医学部 第一生理 小坂 博昭
 大阪府立成人病センター 病理 寺田 信行

黄体は妊娠の維持に不可欠な組織であるが、妊娠不成立時には、すみやかに黄体細胞はアポトーシスを起こし消滅する。(Structual luteolysis) 消滅期の黄体には以前より多数のマクロファージやT細胞の存在が知られ、それらの分泌するサイトカインであるTNF- α , IFN- γ は協調してマウス黄体細胞のアポトーシスを誘導する事を我々は明らかにした。しかし、これらのサイトカインがどのような機序で黄体細胞のアポトーシスを誘導するのかは不明である。平滑筋弛緩作用を持つフリーラジカルの一つであるNOが最近アポトーシスを誘導する事が知られるようになった。そこで今回、我々はマウス黄体細胞がサイトカインによりNOを誘導し、その作用により黄体細胞がアポトーシスとなるのか検討した。(方法) 妊娠中期マウスの黄体を鏡下でとり、コラゲナーゼ処理により単細胞とし、無血清培地で培養した。そして種々の濃度のサイトカイン (TNF- α , IFN- γ , IL-1) とNO合成酵素の阻害剤を添加し最長6日間培養した。培養後の生細胞数をトリパンブルー染色法にて数え黄体細胞の死の程度とし、培養液中に含まれるNOの量は、その代謝産物であるNO $_2^-$ +NO $_3^-$ の量により測定した。NO合成酵素のmRNAの発現の有無はRT-PCR法により明らかにした。(成績) サイトカイン単独ではNO産生の増加はみとめなかったが、複数のサイトカインの組み合わせ (IFN- γ + TNF- α or IL-1) では有意にNO産生が増加し、3つのサイトカインでは相乗的に増加し、NO合成酵素のmRNAの発現も見た。これらのサイトカインの組み合わせにNO合成酵素の阻害剤を加えてNOの産生を抑制しても、サイトカインによる黄体細胞のアポトーシスの増加を抑制する事は出来なかった。(結論) 1、複数のサイトカインの組み合わせはマウス黄体細胞のNO産生を誘導した。2、しかし産生されたNOは黄体細胞のアポトーシスの誘導には関与しなかった。

P-60 機能性不妊における子宮内膜hormone receptor発現率とsteroid hormoneの関係 ―黄体期progesterone投与による影響―

昭和大学医学部 産科婦人科 ○平 峰子, 井奥 研爾, 小田 力
 藤間 芳郎, 廣瀬 一浩, 田原 隆三
 齋藤 裕, 矢内原 巧

【目的】今回機能性不妊の子宮内膜環境異常に注目し、子宮内膜日付診、血中steroid hormone(St)値、内膜St receptor (StR)との関係および黄体期progesterone(P)投与の影響について検討した。【方法】機能性不妊(24例)を対象とし、(1)卵胞期後期、黄体期7日目に患者の同意を得て子宮内膜を採取し、黄体期7日目の日付診が1日以内のいずれで一致する正常群、2日以上遅延する遅延群、2日以上促進する促進群の3群に分類した。(2)内膜を採取した日の血中estradiol(E $_2$)、PをEIA法により測定した。(3)内膜中のER、PRを免疫組織化学染色し腺細胞(G)および間質細胞(S)のStR発現率を検した。(4)遅延群については次周期黄体期2日目よりP50mg筋注を5日間行い(P投与周期)、黄体期7日目での比較を行った。【結果】(1)日付診：正常群9例、遅延群12例、促進群3例で、遅延群について正常群と比較した。(2)黄体期7日目のSt値(mean $\pm$ SD)：正常群(E $_2$ 203.1 $\pm$ 66.9pg/ml、P 19.7 $\pm$ 5.1ng/ml)、遅延群(208.0 $\pm$ 62.4、20.3 $\pm$ 8.4)で2群間に差は認められなかった。(3)StR発現率；(a)卵胞期後期：ER、PRとも遅延群が低値傾向を示した。(b)黄体期7日目：ERG(正常群28.3 $\pm$ 12.8%、遅延群36.0 $\pm$ 14.2%)、ERS(41.4 $\pm$ 8.7、37.7 $\pm$ 16.9)、PRG(36.9 $\pm$ 18.4、46.9 $\pm$ 25.5)、PRS(58.4 $\pm$ 13.0、56.0 $\pm$ 16.6)で遅延群は正常群に比し高ERG、高PRGを示した。(4)P投与周期(黄体期7日目)；(a)日付診：P非投与周期3.9 $\pm$ 1.1日、P投与周期8.6 $\pm$ 1.6日でP投与周期では日付診は有意に促進した(p<0.01)。(b)St値：E $_2$ 162.3 $\pm$ 53.3pg/ml、P 37.4 $\pm$ 7.5ng/ml (c)StR発現率：ERG(8.0 $\pm$ 6.1%)、ERS(10.7 $\pm$ 6.0)、PRG(6.6 $\pm$ 5.7)、PRS(42.0 $\pm$ 13.3)でPRS以外は全てP非投与周期に比し有意に低下した(p<0.01)。【結論】機能性不妊症例のうち血中St値が正常でも日付診の遅延する群が50%にみられ、これらの症例にPを投与することにより日付診が有意に促進し、PRSを除く全てのStR発現率が有意に低下することが今回初めて示された。

P-61 エストロゲンに対する子宮内膜の反応性と加齢にともなう変化

山口大学医学部 産婦人科 ○中村 康彦, 田村 博史, 滝口 修司
小野美央子, 杉野 法広, 加藤 紘

【目的】年齢の上昇につれて女性の妊孕能は低下する。これは卵巢の加齢現象が主なものとされているが、加齢に伴う子宮内膜の変化は明かでない。そこで本研究では経腔超音波による子宮内膜の厚み (EM) を指標として、加齢に伴う排卵前期および着床期の EM の変化、加齢に伴う血中エストラジオール (E) 値に対する反応性 (EM/E) および排卵前子宮内膜エストロゲンレセプター (ER) 量の変化について検討した。

【方法】当科不妊外来を受診し、自然排卵周期を有する婦人 176 名を対象とし、患者の同意のもと試料を採取した。排卵前期および着床期に経腔超音波にて子宮の矢状断面を描出し、子宮内膜の最大前後径を測定して EM とした。また同時に採血した血清を用いて血中 E 値を RIA にて測定した。子宮内膜 ER 量は、卵胞期後期に採取した子宮内膜を用いて、EIA 法にて測定した。

【結果】排卵前期 EM、着床期 EM および ER 量は、いずれも排卵前血中 E 値と有意 ($P < 0.05$) の正相関を示した。着床期 E 値、プロゲステロン値とは有意の相関を示さなかった。またいづれの時期の EM ならびに排卵前期 ER も加齢とともに有意 ($P < 0.05$) に減少し、更に EM/E 比および ER/E 比は年齢とともに有意に減少した (EM/E: $Y = -0.34x + 18.11$, $r = -0.43$ (排卵前期 EM), $Y = -0.36X + 20.12$, $r = -0.46$ (着床期 EM), ER/E: $Y = -0.04X + 1.75$, $r = -0.61$)。

【結論】加齢に伴い子宮内膜の EM、ER が減少し、子宮のエストロゲンに対する反応性が低下する事が明らかとなった。

P-62 月経周期における exon 5,7 skipping alternatively spliced variant ER mRNA の発現について

京都府立医科大学 産婦人科 ○近藤 徳正, 田村 尚也, 細川 健一
三戸 和子, 山本 宝, 本庄 英雄

【目的】我々はこれまでに estrogen receptor (ER) における exon skipping alternatively spliced variant (SV) の wild type ER (WT) に対する発現比率が in vitro では MPA などの薬剤添加にて変動することを内膜癌細胞株を用いた実験にて明らかにしてきた。今回、月経周期におけるヒト子宮内膜での exon5、exon7 欠失 ER (SV5、SV7) および WT mRNA の発現量の変化について検討した。【方法】正常月経周期を有し良性子宮病変にて摘出された子宮より患者の同意をえて子宮内膜を採取し、total RNA を調整した。SV5、SV7 を規定した primer を用い RT-PCR を行い、agarose gel で泳動、目的バンドを画像処理し、PCR 産物量を定量した。同時に測定目的遺伝子をクローニングしておき既知濃度の template DNA として調整し、同一条件にて PCR を施行し、検量曲線を作成、サンプル中のコピー数を算出した。同様の方法にて測定された G3PDH コピー数にて補正し、比較検討した。【成績】WT、SV5、SV7 の mRNA の発現量を増殖前期 (12 症例)、後期 (9 症例)、分泌前期 (12 症例)、後期 (15 症例) で比較すると WT は増殖後期に有意に高かったが、SV5、SV7 では変化がなかった。一方、WT に対する SV5 の発現比率は増殖前期 0.545 ± 0.372 (av. $\pm$ S.D.) 増殖後期 0.157 ± 0.341 、分泌前期 0.229 ± 0.156 、分泌後期 0.250 ± 0.198 であり、WT に対する SV7 の発現比率は増殖前期 0.545 ± 0.372 、増殖後期 0.156 ± 0.224 、分泌前期 0.250 ± 0.155 、分泌後期 0.682 ± 0.189 であった。ともに増殖後期に低値を示した。【結論】WT mRNA 発現量は月経周期内変動を示し、ER 蛋白発現量変化と一致していたが、選択的 splicing により恒常的に子宮内膜に発現している SV5、SV7 の mRNA 発現量は月経周期内変動を認めなかった。以上より SV5、SV7 の WT に対する発現比率は WT の月経周期内発現量に依存して変化していることが明らかとなった。

P-63 ウシ子宮内膜由来細胞の増殖および形態形成に及ぼす細胞増殖因子と培養基質の効果

北海道大学農学部 畜産科学科 ○森 匡

目的 卵巣より回収した卵母細胞を体外で成熟させ (IVM) 体外受精-体外培養 (IVF-IVC) 胚の移植により産仔が得られているが、その成功率は生体内胚の移植による産仔率よりも低い。その原因の一つに着床期の胚損耗が考えられる。将来IVM/F/C胚より効率よく産仔を得るためにウシにおける着床機構をより詳細に知る必要がある。我々の研究室ではウシ胚の着床を体外で再現することを目的に、これまで子宮内膜由来細胞の継代培養を行い、いくつかの知見を得たので報告する。

方法 屠畜場にてウシ妊娠子宮 (推定妊娠日齢120日) を得、氷冷して研究室に持ち帰った。無菌的に子宮を切開し鋭利な鋏で子宮内膜を切り取り、トリプシン処理を行った後、100 μ m のナイロメッシュを通過させて分散した細胞を回収した。培養液 (10%FBS添加DMEM) で3回洗浄した後培養ディッシュ (Falcon1001) に播種した。2時間後ディッシュに接着していない浮遊細胞を回収し新しいディッシュに播種し培養した (5%CO₂ in air at 37°C)。1回目の継代時に播種と浮遊細胞の回収を再び行い、その後は継代培養を繰り返した。実験には6代細胞を用いて、1) 細胞増殖におよぼすEGFおよびHGFの効果、2) 培養基質 (マトリゲル) が細胞形態に及ぼす効果を検討した。

結果 ディッシュ上で子宮内膜由来細胞を培養した時、基本培地 (インスリン10 μ g/ml添加10%FBS-DMEM) での細胞増殖率 ($\times 1.52/72h$) に比べてEGFおよびHGFの増殖促進効果が認められた (それぞれ1.90、1.82)。マトリゲル上で培養したとき管状構造を形成し一部分泌腺様構造も観察された。個々の細胞は立方体型で細胞核はマトリゲル側に位置していた。HGFを添加した培養液で培養した時、管状構造、泌腺構造ともにその形成が促進される傾向が認められた。

P-64 機能性不妊婦人の分泌期中期子宮内膜におけるTリンパ球およびマクロファージ分布の免疫組織学的検討

信州大学医学部 産科婦人科 ○中山 邦章, 土岐 利彦, 森 篤
藤井 信吾

[目的] 不妊原因の明かでない、いわゆる機能性不妊症の中には、着床の過程において子宮内膜組織の免疫学的異常反応により胞胚が拒絶され着床に至らないという機序が存在するのではないかと推定される。われわれは、機能性不妊婦人の子宮内膜局所における免疫異常、特に細胞性免疫異常の有無を知るため、分泌期中期の子宮内膜組織におけるTリンパ球およびマクロファージの分布を免疫組織学的に検討した。[対象および方法] 当科妊孕外来で管理し、腹腔鏡検査を含めたすべての検査で異常を認めなかった機能性不妊群10例、男性因子または卵管因子を原因とする不妊群10例、および妊娠成立群9例を対象とした。分泌期中期 (基礎体温にて高温相5~8日目) に採取した、日付診で遅れのなかった内膜組織の連続切片を用い、CD3(pan T-cell), CD4(helper/inducer T-cell), CD57(NK cell), CD68 (macrophage) の各マーカーを抗体として免疫組織染色を行った。統計学的解析には、Student'sまたはWelch's t-testおよびピアソンの偏相関係数を用いた。[結果] 内膜間質組織の400倍1視野当たりの陽性細胞数は、機能性不妊群ではCD3; 24.9 ± 30.8 , CD4; 1.84 ± 2.62 , CD57; 2.37 ± 1.68 , CD68; 13.0 ± 12.8 , 男性または卵管因子群では、CD3; 16.5 ± 16.3 , CD4; 1.01 ± 1.11 , CD57; 2.72 ± 4.28 , CD68; 9.17 ± 9.61 , 妊娠成立群では、CD3; 19.8 ± 13.3 , CD4; 1.16 ± 2.14 , CD57; 1.92 ± 1.44 , CD68; 16.0 ± 13.0 であり、すべての陽性細胞数に関して、3群間に有意差を認めなかった。しかし、検討した29標本で、CD4陽性細胞数とCD68陽性細胞数の間に負の相関を認めた (相関係数-0.41)。[結語] 今回検討した分泌期中期子宮内膜のリンパ球サブセットでは、機能性不妊症患者群と、男性または卵管因子群、妊娠成立群の間に有意差は認めなかった。しかし、全体としてCD4陽性細胞数とCD68陽性細胞数が逆相関を示したことより、分泌期中期の子宮内膜では、helper/inducer T-cellとmacrophageの間に拮抗関係の存在することが示唆された。

P-65

マウスにおける脾由来細胞の胚着床に及ぼす影響

京都大学医学部 婦人科産科 ○高畠 桂子, 藤原 浩, 中山 貴弘
樋口 壽宏, 姫野 隆雄, 森田 賢司
巽 啓司, 藤田 一之, 森 崇英

目的: われわれはICR系マウスにおいて脾由来細胞が卵巣を介さずに着床を調節することを報告してきた。今回は同系マウス (Balb/c) を用いて脾由来細胞の着床に対する影響を偽妊娠マウスへの胚移植実験系において検討した。

方法: 妊娠4日目のマウスより得た脾由来細胞 (2×10^7 個) を 0.2ml のリン酸緩衝液 (PBS) に浮遊させ、偽妊娠1日目または2日目レシピエントマウスへ静脈内投与した (脾細胞投与群)。引き続き妊娠4日目のマウスより採取した胚盤胞を5個/子宮の割合で移植した。コントロール群ではレシピエントに同量のPBSのみを静脈内投与し、同様に胚移植を行った。胚移植後7日目に開腹し着床率を検討した。

成績: 着床を認めたレシピエントの割合は偽妊娠2日目に胚移植したマウスにおいて、脾細胞投与群で28.6% (6/21)、コントロール群で0% (0/20) で、脾細胞投与群で有意 ($P < 0.05$) に高値であった。偽妊娠1日目に胚移植したマウスにおいても脾細胞投与群では9.5% (2/21) のレシピエントに着床が認められた (コントロール群0%; 0/20)。

胚あたりの着床率は偽妊娠2日目に胚移植したマウスにおいて、脾細胞投与群で6.2% (13/210)、コントロール群で0% (0/200) で、脾細胞投与群で有意 ($P < 0.001$) に高値であった。偽妊娠1日目に胚移植したマウスでは、脾細胞投与群で2.9% (6/210) の胚の着床が認められた (コントロール群0%; 0/200)。

結論: 脾由来細胞の静脈内投与により偽妊娠マウスの着床をコントロールできる可能性が示唆された。

P-66

不妊症における子宮内膜熱ショック蛋白 (HSP) の意義

秋田大学医学部 産婦人科 ○太田 博孝, 田中 俊誠

ヒト子宮内膜には熱ショック蛋白 (HSP) が恒常的に存在し、エストロゲン作用や局所免疫機能に深く関わっていると考えられる。今回、子宮内膜HSPの不妊症における関与の有無について、免疫組織化学的に検討した。対象は挙児希望を目的として当科を受診した74例である。各症例は治療前に子宮内膜を採取し、子宮内膜日付診と免疫染色を行った。症例はその予後から正常分娩群29例、非妊娠群12例、子宮因子群17例 (粘膜下子宮筋腫、奇形等) と子宮内膜症合併群16例の4群に分類した。検討したHSPは3種類で、HSP27、HSP60、HSP70である。得られた組織はOCTコンパウンドで包埋後急速凍結し -80°C にて保存した。子宮内膜は薄切後、PAP法で染色した。HSPの判定は染色の程度と陽性細胞数を組み合わせた評価ノモグラムを用い、0-5の6段階に分類した。HSPは正常婦人で子宮内膜の腺上皮細胞に強く発現しており、3種のHSPのうち特にHSP27の染色性が優れていた。分娩群における増殖期、分泌期のHSP27値は 2.0 ± 0.2 、 2.4 ± 0.1 と分泌期で高い傾向を示した。HSP27、HSP60、HSP70値は共に子宮内膜症群で最も高く、分泌期でそれぞれ 3.2 ± 0.3 、 1.6 ± 0.2 、 1.8 ± 0.2 であった。一方、子宮因子群で最も低く、それぞれ 2.4 ± 0.2 、 1.2 ± 0.1 、 1.3 ± 0.2 であった。ヒト子宮内膜腺上皮細胞にはHSPが存在する。HSPは正常婦人でも発現しているが、子宮内膜症ではより強く発現する一方、子宮に異常のある例ではむしろ低値を示し子宮内膜レベルにおける一連の異常の存在が示唆された。

P-67 チロシンキナーゼ型サイトカイン受容体刺激によるヒト子宮内膜上皮細胞内アポトーシスシグナルの修飾

大阪市立大学医学部 産科婦人科 ○水野久仁子, 田中 哲二, 深山 雅人
常 玲, 陳 華, 梅咲 直彦
荻田 幸雄

目的: 組織の形態は細胞増殖と選択的細胞死（アポトーシス）とのバランスにより維持されている。正常ヒト子宮内膜上皮細胞にはチロシンキナーゼ型サイトカイン受容体であるEGFRやc-metが高発現しており、内膜上皮の増殖・分化に重要な働きを担っていると考えられている。一方で、アポトーシス誘発性サイトカイン受容体であるFas抗原や1型TNFRも子宮内膜上皮に構成的に発現が確認されており、内膜上皮のアポトーシスシグナル受容能の存在を示唆している。実際に分化型子宮内膜癌細胞でFas抗原や1型TNFRを介したアポトーシスが報告されている。そこで、子宮内膜上皮細胞のアポトーシスシグナル感受性に及ぼすEGFとHGFの効果を解析した。

方法: Fas抗原、EGFR、c-metを高発現し、Fas抗原を介して特異的にアポトーシスが誘発される分化型子宮内膜上皮細胞癌細胞株を用いた。細胞増殖はMTT法で、DNA断片化率はアガロースゲル電気泳動法で検討した。サイトカイン刺激による細胞膜受容体発現量の変化はflow cytometryで比較した。

結果: 抗Fas-IgM抗体処理による細胞増殖抑制効果は、EGF前処理により増強された。この増強はFas抗原の発現量の変化を伴わず、DNA断片化率の亢進を伴っていた。HGFにはアポトーシス増強効果は認められず、むしろ抑制的に作用した。

結論: ヒト子宮内膜上皮細胞内アポトーシスシグナルは細胞内チロシンリン酸化分子により修飾される。その修飾はサイトカインにより特異的なものである。

P-68 ヒト子宮内膜組織におけるBcl-2関連遺伝子産物の発現

若草第一病院 婦人科 ○深山 雅人
大阪市立大学医学部 産科婦人科 田中 哲二, 梅咲 直彦, 荻田 幸雄

目的: アポトーシスは正常組織の形態形成や形態維持に重要な役割を担っている。ヒト子宮内膜上皮には形態学的にアポトーシス細胞が確認されており、アポトーシス誘発性サイトカイン受容体であるFas抗原・TNFRtype1や、アポトーシス抑制因子であるBcl-2蛋白の発現も免疫組織化学的に証明されている。特にbcl-2蛋白は分泌期にその発現が激減することにより子宮内膜上皮のアポトーシス感受性を高めていると仮説されている。一方で、最近Bcl-2とホモロジーを有するcDNAがいくつか単離された。これらのBcl-2相同分子はBcl-2のアポトーシス抑制効果を促進したり抑制することが知られている。

方法: ヒト子宮内膜上皮のBcl-2 familyによるアポトーシスの制御機構を解析するために、Bcl-2と同様にアポトーシスに促進的に作用するBcl-XとMcl-1、Bcl-2と拮抗してアポトーシスに抑制的に作用するBaxについて、各遺伝子産物の発現を免疫組織化学的に解析した。

結果: Bcl-2蛋白は増殖期子宮内膜上皮には強く発現しているが、分泌期内膜上皮には殆ど発現していない。Bax、Bcl-X、Mcl-1も子宮内膜上皮細胞に発現が認められ、しかも発現量は各々特有の月経周期的変動を示した。

結論: Bcl-2だけでなく、Bax、Bcl-X、Mcl-1の遺伝子産物も正常ヒト子宮内膜上皮に発現している。ヒト子宮内膜上皮細胞のアポトーシスシグナル感受性は複数のBcl-2 family分子によって複雑に調節されている可能性が高い。

P-69 IVF-ETにおける原因不明不妊患者の受精卵および妊娠率に関する検討

生長会府中病院 不妊センター ○半田 雅文, 岡田幾久子, 加藤 浩志
島田 知代, 原田真木子, 藤原 マキ
浜井 晴喜, 小林真一郎, 磯島 晋三

目的: 原因不明不妊患者のうち、AIHを数回以上行っても妊娠に至らない症例が多数存在する。それらの患者を対象に体外受精-胚移植(IVF-ET)を施行した場合に、比較的容易に妊娠に至る症例と、IVF-ETを数回行っても妊娠に至らない難治性の症例を経験する。今回これらの原因不明不妊患者のIVF-ETの成績につき検討したので報告する。対象: 平成6年4月から平成8年3月までの2年間に当センターでIVF-ETを施行した原因不明不妊患者63名、89周期。40歳以上の患者と受精卵全てを前核期に凍結保存した周期は受精卵のGrade評価が困難なため対象から除外した。結果: 対象の63名89周期のうち、妊娠は26名28周期で成立し、妊娠率是对患者あたり41.3%、対周期あたり31.5%であった。以下、63名のうち一度でも妊娠が成立した26名の患者を妊娠群(P群)とし、残りの37名を非妊娠群(N群)として、受精卵の検討を行った。P群(平均年齢33.2才)では全採卵周期は40周期で、全採卵個数は248ケ、うち受精卵は169ケ(受精率68.2%)であった。これら受精卵をET当日にVeck分類に従い評価を行ったところ、Grade1が103ケ(60.9%)、Grade2が32ケ(19.0%)でGrade1、Grade2を合計すると169ケ中135ケとなり形態学的良好胚の割合は79.9%であった。N群(平均年齢33.7才)では全採卵周期は49周期で、全採卵個数305ケ、うち受精卵は199ケ(受精率62.5%)であったが、Grade1は62ケ(31.2%)、Grade2が47ケ(23.6%)でGrade1と2を合計すると199ケ中109ケとなり良好胚の割合は54.8%であった。以上のことからP群とN群との間で受精率には有為な差を認めなかったが、受精卵のうち形態学的良好胚の得られる割合には有為な差を認めた。考察: 原因不明不妊患者のうちIVFで良好胚が多数得られ比較的容易に妊娠が成立する群と良好胚がなかなか得られずIVF-ETにても妊娠成立が困難な症例が存在することが明らかになった。IVF-ETを数周期行っても良好胚の割合が低く、妊娠が成立しない原因不明不妊患者が存在することは臨床経験することであり、従来原因不明とされている患者の内にはある一定の割合で卵の質的異常を示唆する群が存在すると思われた。

P-70 卵巣刺激法(bromocriptine-rebound method: BR法)の体外受精妊娠率増加の機序とその適応に関する検討

杏林大学医学部 産婦人科 ○神野 正雄, 勝又木綿子, 星合 敏久
青木 啓光, 中村 幸雄

【目的】我々の開発した新しい卵巣刺激法(BR法)に関し、妊娠率改善効果の機序とその適応の検討。【方法】GnRH agonist+hMG法のlong protocol(L法)を用いた初回体外受精240症例の内分泌所見を、初回およびその後の体外受精での妊娠の有無により5群に分類し分析した。5群は、I群:初回L法で妊娠した症例、L群およびBR群:初回L法では妊娠せず、2回目以降の体外受精でそれぞれL法またはBR法を用いて妊娠した症例、N群:初回L法も2回目以降の体外受精も妊娠しなかった症例、R群:初回L法で妊娠しなかったが以後体外受精を受けなかった症例とした。BR法は、前周期第4日より連日bromocriptine(B)を内服、高温期4日目よりbuserelinを投与、月経開始後3~14日目にB内服を中止し、その7日後よりhMGを連日投与し、主席卵胞径16~18mmでhCGを投与した。L法はBを投与しない点以外はBR法と同じであった。【結果】継続妊娠率は、初回L法(240周期)で34%、初回L法不成功症例に2回目以降の体外受精でL法(80周期)またはBR法(82周期)を用いたときには、それぞれ19%および33%と、BR法で有意に高かった。初回L法でのPRL値(day3値、ng/ml)は、I群:6.9±0.5(mean±SEM)、L群:5.7±0.5、BR群:10.2±1.1、N群:8.9±0.7、R群:8.0±0.6と、BR群がI群・L群に比し有意に高かった。初回L法でのE₂値(day3値、pg/ml)は、I群:25.5±2.0、L群:66.3±31.2、BR群:28.3±2.9、N群:28.6±3.6と、L群がI群・BR群・N群に比し有意に高かった。また、初回L法不成功症例に2回目以降の体外受精でL法またはBR法を用いたとき、hMG投与中の平均PRL値は、L法:8.4±0.5、BR法:13.0±1.0と、BR法で有意に高かった。【結論】BR法は、PRL値が正常範囲ながら上昇している症例に有効と考えられた。こうした症例ではPRL effectorの反応性低下があり、それを代償するためにPRL値が上昇していると推察した。BR法はPRL抑制解除による反跳でPRL値をより上昇させ、卵成熟を改善して妊娠率を増加すると思われる。

P-71 固定日採卵法における卵胞刺激前の卵胞径と採卵日の関連性

獨協医科大学 産婦人科 ○根本 央, 正岡 薫, 河津 剛
星野 恵子, 北澤 正文, 稲葉 憲之

〔目的〕我々の固定日採卵法による IVF-ET において、hMG の投与期間が7日間で卵胞が成熟する群と10日間必要な群の2群が存在することを強調してきた。今回、hMG 開始日における両群の卵胞径の違いに注目し、これを retrospective に解析し、卵胞径の差が両群を事前に識別する指標になりうるか否かを検討した。〔方法〕1994年10月より1996年2月までに long protocol で固定日採卵をおこない、7日群または10日群に属した134周期において hMG 投与前の卵胞径（左右卵巣の上位卵胞2個ずつ、計4個の平均卵胞径）、血中 E₂、P 値などを検討した。〔成績〕1) 7日群74周期と10日群60周期において両群間では採卵数、受精率、妊娠率に有意差を認めなかった。2) hMG 開始日の左右卵巣の卵胞径は7日群 6.1 ± 1.6 mm、10日群 4.1 ± 1.2 mm で7日群のほうが有意 ($p < 0.0001$) に大きかった。3) 7日群の卵胞径は5mm以上のものが85.2%存在したのに対し、10日群では17.8%であった。4) hMG 開始日の卵胞径は最大卵胞1個のみの計測より上位卵胞4個の計測の平均値の方がより正確に採卵日を予測できた。5) hMG 開始日における上位卵胞4個の卵胞径の平均が5mm以上であれば7日群となる positive predictive value は92.8%, negative predictive value は84.6% (感度86.5%, 特異度91.7%) であった。〔結論〕1) hMG 開始日に卵胞径を計測することによって、平均卵胞径が5mm以上であれば90%以上の確率で7日群、5mm未満であれば約85%の確率で10日群に属することが事前に予測可能であった。2) 先行卵胞1個よりも複数個(4個まで)の卵胞径の平均値の方がより正確に採卵日を予測できる。3) 採卵日の予測を行うことで週2回の固定日に採卵する患者数を事前にコントロールすることが可能になった。

P-72 当科における採卵日固定法による体外受精・胚移植の成績

徳島大学医学部 産科婦人科 ○中川 浩次, 中坂 尚代, 瀬沼 美保
山崎 淳, 山野 修司, 青野 敏博

〔目的〕ARTに携わるスタッフや患者夫婦の双方にとって負担の多い休日や夜間の採卵を減少させるため、採卵日を週前半の月曜日～水曜日と定めそれから逆算して卵巣刺激を行う採卵日固定法を実施し、その有用性について検討した。〔方法〕1995年5月～1996年4月の間に当科で採卵日固定法にてIVF-ETを実施した98周期と、1994年1月～1995年4月の間に月経周期3日目より卵巣刺激を開始する従来法でIVF-ETを実施した163周期を対象とした。採卵日固定法は原則的にGnRHa(long protocol)併用下に採卵日の11日前よりpure FSH 225IU/日4日間、次いでhMG150IU/日5日間投与し、採卵日前日にhCG 5000IUを投与する方法を用いた。なお一部の卵胞の反応良好例や反応不良例へはhMGの投与期間を調節して採卵日の調節を行った。固定法と従来法における採取卵数、受精率、分割率、妊娠率、キャンセル率および刺激開始日、刺激開始6日目、8日目のE₂の濃度を比較した。〔成績〕1) 両法の患者背景に差は認められなかった。2) 固定法では86.7%(85周期)が月曜日～水曜日に採卵が可能であった。3) 平均採取卵数、受精率、分割率は、従来法ではそれぞれ5.9個、55.2%、85.1%であったのに対し、固定法ではそれぞれ8.2個、71.0%、91.6%と有意に高値を示した($p < 0.01$)。4) 妊娠率(/胚移植)およびキャンセル率は従来法で15.5%、4.7%、固定法で19.0%、10.9%と有意な差を認めなかった。5) 刺激開始日、刺激開始6日目、8日目のE₂の濃度の平均値(pg/ml)は、従来法では60.8、616.8、1727.4、固定法では52.5、974.6、2563.2と刺激開始6日目、8日目のE₂値は固定法が有意に高値を示した($P < 0.05$)。〔結論〕採卵日固定法は、採卵日をあらかじめ決めることができるばかりでなく、IVF-ETの成績も従来法と差がないことからIVF-ETの卵巣刺激法として有用であると考えられる。

P-73

当科における Transport ART の成績

東邦大学医学部 第一産科婦人科 ○安部 裕司, 中野 英之, 中野由起子
 雀部 豊, 池永 秀幸, 間崎 和夫
 矢野 義明, 森田 峰人, 片山 進
 久保 春海, 平川 舜

近年、Assisted Reproductive Technology(ART)において顕微授精や胚凍結などの高度の熟練と技術を要する方法が臨床応用されるようになり、実施可能な施設が限定されてきている。このためこのようなARTを受ける患者夫婦は遠距離通院や長期滞在を余儀なくされ、また、OHSSなどARTにおけるゴナドトロピン療法の副作用発症時の通院の問題点など患者に対する負担は計り知れないものとなる。このような負担を軽減する目的にて卵巣刺激およびモニタリングおよび採卵をその地域の熟練したサテライト施設にて行い、卵胞液をわれわれが考案した方式で当院IVFセンターまで輸送し、卵子を確認後、ARTを施行。媒精2日後に正常受精卵をサテライト施設まで再輸送し、胚移植、黄体補充療法、妊娠判定、妊娠分娩管理を行うTransport IVFの臨床応用を検討した。なお臨床応用の前に、基礎的検討を行い卵子および胚の輸送可能時間と安全性について検討した。1) 卵子輸送の検討; あらかじめGIFT患者にこの検討の趣旨を説明し同意を得た後、その余剰卵を卵胞液のまま、37℃に保温し大気中に5時間放置後通常の培養液に移し、媒精し、受精率、分割率を検討した。8人の患者より18個の余剰卵が得られ、成熟卵12個中9個(75%)が受精し、内7個が均等分割であり同時期に行った通常のIVFと比較し有意差は認められなかった。2) 胚輸送の検討; ICR系マウスの後期2細胞期胚をm-HTFにて37℃in airにて5時間放置し、その後通常に培養を行い胞胚期への発育率、および移植後の胎仔形成率をコントロールと比較し有意差を認めなかった。以上のことより未受精卵は卵胞液ごと37℃に保温し輸送が可能で、また受精卵はm-HTFを使用することにより37℃の保温のみで5時間の輸送が可能であると判断し1995年7月より臨床応用を開始した。現在までに患者夫婦の同意を得て8例に実施し、3例(IVF1例、ICSI2例)の臨床的妊娠が得られたので報告する。

P-74 受傷部位からみた射精障害をともなった脊髄損傷患者治療の副作用とIVF-ETの成績

群馬大学医学部 産婦人科 ○伊吹 令二, 関 守利, 竹内 巧
 伊藤 理廣, 土屋 清志, 中村 秀夫
 伊吹 令人
 同 泌尿器科 栗田 晋, 鈴木 孝憲, 山中 英壽

(目的) 射精障害を伴う脊髄障害の患者の治療に関して、脊損部位からその精子採取法とそれに伴う副作用を明らかにし、顕微授精導入後のIVF-ET治療の選択につき検討する。(方法) 当科を訪れた患者カップル7組17周期につきIVF-ET治療を行った。精子採取は当院泌尿器科で行った。夫側における受傷原因は高所からの落下、直腸ガン手術後、脳脊髄膜炎 脊髄カリエスによるもの各々1名、交通事故によるもの3名で、受傷部位が明らかな4症例はTh5-9であった。受傷から治療までの期間は8.4±6.2年であった。精子の採取法はワゴスチグミン髄腔内注入13周期、塩酸エフェドリン筋注4周期、ワゴスチグミンによる精子採取不可後のMicrosurgical Epididimal Sperm Aspiration(MESA)2周期によった。夫は入院時から退院時までその副作用を観察した。女性側の治療時点における平均年齢は34.4±5.5才であった。(結果) 妊娠率は85.7%(対患者患者6/7)、採卵周期あたりの妊娠率は52.9%(9/17)で流産率は11.1%(1/9)であった。方法別採卵周期妊娠率は通常の体外受精50%(6/12)、ICSI 60%(3/5)であった。妊娠が成立しなかった症例は4回通常のIVF-ETを行ったが、初回治療時に40才を越えており、当科において倫理委員会の規定で顕微授精が不許可の症例であった。ワゴスチグミン使用における副作用は嘔吐と吐気を訴えた1名2周期のみで160mmHg以上の高血圧は認められなかった。(結論) 高位の脊髄障害(腰椎2-3より上位)には、ワゴスチグミンが有効であり、慎重に使用すれば重篤な副作用を避けることが出来るということが明らかとなった。ワゴスチグミンによる精子採取が困難なときはMESAによる精子採取が有効であった。脊髄障害患者においてIVF-ETの成績は良好で、顕微授精を併用したIVF-ETで脊損患者の挙児希望に十分応えることが出来ることが証明された。

P-75 男性不妊患者の体外受精・胚移植時の媒精精子濃度に関する検討

東京医科歯科大学医学部 産婦人科 ○依光 毅, 丸山 喜徳, 依光あゆみ
己斐 秀樹, 清水 康史, 鎌田 周作
久保田俊郎, 麻生 武志

【目的】男性不妊患者の体外受精胚移植法施行時の媒精精子濃度が、卵のfragmentationに影響を及ぼすか否か検討した。

【方法】1994年1月から1996年2月までの間に東京医科歯科大学産婦人科において体外受精胚移植法を施行した男性不妊患者15症例のうち、媒精精子濃度を卵1個あたり $10 \sim 15 \times 10^4/\text{mL}$ (A群)、 $15 \sim 20 \times 10^4/\text{mL}$ (B群)、 $20 \sim 30 \times 10^4/\text{mL}$ (C群)、 $30 \times 10^4/\text{mL}$ 以上 (D群)の4群に分けて媒精し、受精の成立した60卵におけるfragmentationの程度について検討した。また卵胞液添加の有無によるfragmentationの程度についても同様に検討した。

【成績】①媒精濃度が高くなるとともにfragmentationの割合は増加傾向が認められた (A群 $11.3 \pm 14.4\%$: $n=23$ D群 $17.1 \pm 14.9\%$: $n=14$)。②媒精時に卵胞液を添加した群と添加しなかった群ではfragmentationの程度に差は認められなかった (添加群 $14.0 \pm 18.9\%$: $n=25$ 、非添加群 $16.1 \pm 17.6\%$: $n=35$)。③媒精時に卵胞液を添加しなかった卵では媒精濃度とfragmentationの間に関連は認められなかった (A群 $16.1 \pm 16.1\%$: $n=14$ D群 $16.7 \pm 13.7\%$: $n=6$)。④媒精時に卵胞液を添加した卵では媒精濃度が高くなるとともにfragmentationの割合が高くなった (A群 $3.9 \pm 7.0\%$: $n=9$ D群 $17.5 \pm 16.7\%$: $n=8$ $P < 0.05$)。

【結論】媒精精子濃度は卵の分割におけるfragmentationに影響を与えないと考えられた。

P-76 体外受精、顕微授精における受精成績と精液所見、先体反応誘起率の相関

小埜医院 ○小埜 清, 羽生久美子
東京歯科大学市川総合病院 産婦人科 兼子 智, 小田 高久
同 泌尿器科 石川 博通
慶応義塾大学医学部 産婦人科 黒田優佳子, 吉村 泰典

【目的】体外受精、顕微授精における受精成績と精子先体反応誘起能の関連を検討するため、検査時における精液所見、invitroにおける先体反応誘起率と、受精成績の相関を観察した。

【方法】精液はキャピラール攪拌密度勾配法を用いて洗浄濃縮後、20 mM ヘペス緩衝化ハanks液、pH7.4に懸濁して37°Cで培養した。精液および洗浄濃縮精子の精子濃度、運動率はコンピューター画像解析装置を用いて測定した。先体反応誘起率は培養2時間後に精子を20 mMピペス緩衝化生食で洗浄後、修正FITC-コンカナバリンA法で観察した。

【結果】検討に用いた原精液(100標本)の所見は $32 \pm 33 \times 10^6$ 精子/mL(平均 $\pm$ SD)、運動率 $24.2 \pm 23.9\%$ であった。培養2時間後の先体反応誘起率は0-25%($7.1 \pm 7.5\%$)であった。原精液の精子濃度、運動率、洗浄後の精子濃度、運動率と先体反応誘起率の相関を検討した結果、各々 $r=0.329$ 、 0.278 、 0.473 、 0.674 と洗浄後運動率と最も高い相関が得られた。検討を行った100症例のうち57症例にIVF-ETを、31症例にICSIを施行した。少なくとも1個の分割卵が得られた症例(分割群)と分割しなかった症例(未分割群)に分類し、検査時の精子所見との相関を検討した。IVF-ET例では分割群(23例)の先体反応誘起率($13.0 \pm 6.2\%$)は未分割群(34例、 $5.60 \pm 7.5\%$)に比して有意($p < 0.005$)に高く、洗浄前後の運動率とも分割群が有意($p < 0.05$)に高値であったが、精子濃度は相関しなかった。一方、ICSIにおける分割群(15例)、未分割群(16例)の先体反応誘起率は $6.71 \pm 6.16\%$ 、 $3.25 \pm 4.43\%$ であったが、有意差はなく、精子濃度、運動率とも両群間に差はなかった。

【考察】精子自身により受精するIVF-ETでは運動率、先体反応誘起率が精子受精能に反映されるが、受精をby passするICSIではこれらの精子機能の関与は低い可能性が考えられた。

P-77 精液検査における新しい指標：Sperm Fertility Index (SFI) の検討

自治医科大学 産婦人科 ○小川 修一, 佐山 雅昭, 出居 貞義
藤原 寛行, 荒木 重雄, 佐藤 郁夫
同 臨床病理部 角田 啓道

【目的】精液検査において、個々の因子（精液量、精子濃度、運動率、精子形態等）で評価を行っても統合的な判定が難しいことが多い。そこでSperm Fertility Index (SFI) なる指標を考案し、体外受精の受精率や良好胚獲得率との関係を調べた。【対象・方法】対象は当科にてIVF-ETを受けた患者32症例。精液検査はCASAを用い、精液量、精子数、精子濃度、精子進行性速度を測定し、また同時にKrugerの精子形態分類を行った。SFIはこれらの各々の指標を統括したものであり、総精子数×% Rapid cells ($>80\mu\text{m/sec}$) ×% Kruger's type 1の数式で得られる。なお、SFIは原精液を洗浄—濃縮—migration—sedimentationで得られた最終精子浮遊液に対するものである。【結果】このSFIの基準値を40,000と想定し、それ以上の患者13例をA群、それ以下の患者19例をB群として、受精率、採取卵当りの良好胚獲得率、および受精卵当りの良好胚獲得率を比較検討した。80%以上の受精率を得られたものはA群では9/13 (69.2%) とB群8/19 (42.1%)、60%以上の受精率でもA群で11/13 (84.6%)、B群では8/19 (42.1%) といずれも前者が有位に高い結果が得られた。採卵当りの良好胚獲得率が50%以上のものは、A群では9/13 (69.2%)、B群5/19 (26.3%)、受精卵当りの良好胚獲得率が80%以上のものはA群では10/13 (76.9%)、B群9/17 (52.9%) という結果が得られた。【考察】IVFETにおいて、その予後を左右する受精率や良好胚獲得率はSFIの値から客観的に予測することができることを証明した。

P-78 精索静脈瘤の精巣生検組織におけるp53の免疫組織化学的発現

洛和会音羽病院 泌尿器科 ○小倉 啓司, 種田 倫之
同 病理部 渡辺 千尋, 佐藤 晴久
島田市民病院 泌尿器科 宗田 武
京都大学医学部 泌尿器科 小川 修, 吉田 修

【目的】体細胞ではDNA損傷が生ずると、癌抑制遺伝子p53が発現し、DNA修復の目的で、cell cycleの停止がおこる。さらに修復不可能な損傷に達すると、apoptosisが誘導され、細胞死に至る。マウス精巣内では、p53はspermatocytesにおいて発現しmeiotic processに何らかの役割を果たしているものと考えられている。我々は精索静脈瘤において認められる造精機能障害が、p53が関与するapoptosisの誘導によってひきおこされている可能性を知る目的で、精索静脈瘤症例の精巣生検組織におけるp53の免疫組織化学的発現につき検討した。

【対象と方法】不妊を主訴として来院し、乏精子症を呈する精索静脈瘤6症例の精巣生検組織を用いて、Standard ABC法にてp53 monoclonal antibody(Pab 1801, Oncogene Science社)を1次抗体として免疫組織化学染色を行い、その発現につき組織学的に検討した。陽性コントロールとしてDU-145、陰性コントロールとして正常肺組織を使用した。同時に、閉塞性無精子症の正常精巣生検組織を用いて同様に染色を行った。

【結果】閉塞性無精子症の精巣生検組織においてp53染色陽性細胞は認めなかった。精索静脈瘤症例では、spermatocytesの細胞核あるいは細胞質内にp53染色陽性細胞が一部に散見された。

【結論】精索静脈瘤の精巣組織内では、p53が過剰発現しているspermatocytesが存在しており、これが造精機能障害に関与してしている可能性が示唆された。

P-79 左精索静脈瘤患者精巣におけるDNA合成期の精細胞動態の定量的解析

山口大学医学部 泌尿器科 ○中根比呂志, 瀧原 博史, 石津 和彦
 小郡第一病院 泌尿器科 内藤 克輔
 周東総合病院 泌尿器科 井本 勝彦
 小野田市立病院 泌尿器科 馬場 良和
 光市立病院 泌尿器科 白瀧 敬
 鎌田 清治

【目的】精索静脈瘤は男子不妊症の重要な原因の一つであることが知られているが、その造精機能障害の様式に関してはなお議論がある。我々はDNA合成期の精細胞の定量的解析を中心として精索静脈瘤患者の造精機能障害の様式を客観的に評価することを試みた。【対象と方法】対象は1992年7月から1995年12月までに不妊を主訴として当科を受診し、精索静脈結紮術を施行した左精索静脈瘤患者32名で、内訳はGrade (G) 1が14名、G2が11名、G3が7名であった。手術時に患者の同意のもと両側精巣生検を施行、既に当科より報告したPCNA法によりLabeling Index (L.I.)を算定した。また、精巣容量およびJohnsens mean score count(JSC)について検討した。【結果】L.I.はいずれのGradeにおいても左側が右側に比較して有意に低値を示した($p < 0.005$)。また、左精巣のL.I.はG3群においてG1群($p < 0.0001$)およびG2群($p < 0.05$)よりも有意に低値であった。さらに、右精巣のL.I.もG3群においてG1群($p < 0.001$)およびG2群($p < 0.05$)に比べて有意に低下していた。精巣容量はG2群($p < 0.005$)およびG3群($p < 0.05$)において左側が右側に比べて有意に低値を示した。また、左精巣容量はG1群に比べてG3群において有意に低値を示した($p < 0.05$)。JSCは左右差および同側の各Grade間において有意差は認められなかった。【考察】以上の結果より左精索静脈瘤患者では右精巣よりも左精巣のDNA合成期にある精細胞が減少しており、精索静脈瘤が高度になるに従ってDNA合成期にある精細胞の減少もさらに高度になると考えられた。また、高度の左精索静脈瘤患者では右精巣のDNA合成期にある精細胞の減少も惹起されることが示唆された。

P-80 右側精索静脈瘤の成因に関する検討

京都大学医学部 泌尿器科 ○奥野 博, 七里 泰正, 大西 裕之
 橋村 孝幸, 吉田 修

【目的】右側精索静脈瘤の成因は、下大静脈あるいは右腎静脈から右内精索静脈への直接の逆流のほかに、左内精索静脈から左右の内精索静脈間のcross-communicationsを介した交叉性の逆流も考えられている。そこで今回我々は、交叉性の逆流が右側精索静脈瘤の成因に関与しているかどうかを調べる目的で、低位結紮術時の順行性内精索静脈造影および右側精索静脈瘤の有無と左側精索静脈瘤のclinical gradeや超音波カラードプラ法による内精索静脈への逆流速度との関係について検討したので報告する。

【対象と方法】左側精索静脈瘤 (clinical) を有する患者113例を対象とし、左右のclinical gradeや超音波カラードプラ法による内精索静脈への最大逆流速度を測定した。右側に精索静脈瘤を認めた症例は52例 (clinical 7例, subclinical 45例) であった。このうち15例においては低位結紮術時に順行性内精索静脈造影を施行した。

【結果】1) 右側精索静脈瘤の有無と左側精索静脈瘤のclinical gradeや内精索静脈への最大逆流速度との間には有意な関係を認めなかった。2) 順行性内精索静脈造影では左右の内精索静脈間のcross-communicationsは1例も描出されなかった。多くの症例で右腎静脈あるいは高位での下大静脈への還流が観察された。

【結語】右側精索静脈瘤の成因としては右内精索静脈の走行異常による下大静脈あるいは右腎静脈からの逆流が考えられ、交叉性の逆流は右側精索静脈瘤の成因にはあまり関与していないと考えられた。

P-81 精索静脈瘤患者におけるLH-RH負荷テストの臨床的検討

京都大学医学部 泌尿器科 ○河瀬 紀夫, 奥野 博, 七里 泰正
吉田 修

精索静脈瘤が造精機能障害を引き起こす原因の一つとして下垂体-性腺伝達系への障害が示唆されている。Hudson らは、LH-RH負荷テストで術前に過剰反応を示し術後それが正常域に戻る症例では約7割に精液所見の改善を認めたのに対し、上記の反応を示さなかった症例では1例も改善を認めなかったと報告している。

【目的】今回我々は精索静脈瘤患者において術前にLH-RH負荷テストを施行し、術後の妊孕能および精液所見の改善を予測するパラメーターがあるかどうかを検討した。

【対象と方法】男子不妊症を主訴とする精索静脈瘤患者59名に対し術前にLH-RH負荷テスト(4-hour infusion test)を施行した。LH, FSH, Testosterone, E2各々を経時的(0分、120分、240分、360分)に測定し各種パラメーター(LH最大値, FSH最大値, LH最大値/LH基礎値, FSH最大値/FSH基礎値など)を用いて術後の妊孕能および精液所見の改善の程度を比較検討した。

【結果】妊娠群と非妊娠群との間の比較では統計学的有意差は認めなかったものの、平均値はいずれのパラメーターも妊娠群で高値であった。精液所見では改善群と非改善群との間に有意な差は認められなかった。

【結語】今回術前のLH-RH負荷テストだけでは十分な情報は得られなかったが、さらに新たなパラメーターを用いることにより、術後の妊孕能を予測するうえで有用な検査法の1つになり得ると考えられた。

P-82 コラーゲン合成阻害剤および脳下垂体摘出がラット前立腺腹葉のアンドロゲン依存性増殖に及ぼす影響

山形大学医学部 泌尿器科 ○泉谷 健, 笹川五十次, 中田 瑛浩

【目的】前立腺は、大きく分けて上皮と間質成分から構成されており、前立腺の増殖に対するアンドロゲン(A)作用は間質を介して起こると考えられている。また、前立腺の大きさは、間質の主成分であるコラーゲン(Co)の合成と分解のバランスに影響されるとの見解がある。我々は、Co合成阻害剤であるβ-aminopropionitrile(B)を用い、以下の実験を行った。【実験1】4、5、9、24週齢ラットをそれぞれ(1) vehicle(V)投与群、(2) B投与群、(3) A投与群、(4) B + A投与群に分け、2週間投薬後に屠殺し、前立腺腹葉を摘出し重量を測定した。【実験2】8週齢ラットに下垂体摘出術(Hx)を施行した。9週齢で(1) Hxのみの群、(2) Hx + B投与群、(3) Hx + A投与群、(4) Hx + B + A投与群に分け、2週間投薬後に屠殺し、前立腺腹葉を摘出し重量を測定した。以上のようにして得た各前立腺について、Kivirikko らの方法により Co量を反映するヒドロキシプロリン(Hp)量を測定し、前立腺全体の Hp含量とその組織当りの Hpの重量比を算出した。【結果】ラット前立腺の重量、Hp含量は年齢依存性に増加していた。外因性 A投与により幼若ラット(4、5、9週齢)では、前立腺の重量、Hp含量は増加し、組織あたりのHpの重量比は変化がなかった。成熟ラット(24週齢)ではいずれも変化がなかった。Hxにより内因性 Aを減少させたラットでは、前立腺の重量、Hp含量は減少し、組織あたりのHpの重量比は増加した。Hxを行ったラットに外因性 Aを投与すると、Hxでみられた変化は、Hxを行わなかったラットのレベルに戻った。Aが存在している場合は、B投与により、全週齢のラットにおいて、前立腺のHp含量と組織あたりのHpの重量比は減少した。一方、前立腺重量は、幼若ラットでは増加し、成熟ラットでは変化がなかった。Hxにより内因性 Aを減少させたラットでは、B投与により、前立腺の重量、Hp含量、組織あたりのHpの重量比のいずれも変化を示さなかった。

P-83 ヒト精巣上体におけるエストロゲンおよびプロゲステロンレセプターの発現

岐阜大学医学部 産科婦人科 ○中西 義人, 操 良, 藤本 次良
森下 重雄, 玉舎 輝彦

【目的】男性の生殖器官の発育と発達には主として、androgenの制御を受けていることが知られている。一方、人間や哺乳類の中には精巣上体にestrogen receptor (ER)が存在しており、精巣上体における精子成熟にestrogenが関与していることが指摘されている。今回我々は、種々の年齢のヒト精巣上体におけるERとprogesterone receptor (PR)の発現を免疫組織学的に検討した。

【方法】生後2日から81歳の剖検例20例の精巣上体をホルマリン固定、パラフィン包埋組織より薄切し (3 μ m)、PLL固定スライドグラスを用いて、オートクレーブ121℃15min処理後、抗ヒトERおよびPR・マウスモノクローナル抗体(MBL社)を用いて、Avidin-biotin peroxidase complex 法にてERおよびPR蛋白の免疫染色を施行した。

【結果】ER免疫染色を施行した14歳から64歳のすべての症例で、精管と精巣上体管の陽性所見を認めた。陽性所見は核には認めたが、細胞質には認められなかった。胎生期から12歳まで、および65歳以降の症例には陽性所見は認められなかった。すべての症例において、精巣上体ではPR免疫染色の陽性所見を認めなかった。

【結論】ヒト精巣上体におけるERの発現が思春期以降に起きることは、エストロゲンがそのレセプターを介して精子の成熟を含む精巣上体の機能に関与している可能性が示唆された。

P-84 乏精子症における精嚢造影の有用性と危険性に対する検討

横浜赤十字病院 泌尿器科 ○岩崎 皓, 石塚 栄一
横浜市立大学医学部 泌尿器科 佐藤 和彦, 斎藤 和男, 菅野ひとみ
木下 裕三, 穂坂 正彦

【はじめに】経直腸的超音波検査法により、精嚢や射精管の病変が容易に見出されることが多くなった。そのため、精路閉塞が疑われる男子不妊症例に対する精嚢造影の適応範囲が狭まってきていることは事実である。私達は閉塞性無精子症例だけでなく、精路の狭窄の可能性が考えられる強度の乏精子症に対しても、積極的に陰嚢試験切開と精嚢造影を試みてきた。しかし、精嚢造影そのものによる精路の閉塞の危険性も従来より指摘されている。今回、精嚢造影が行われたこれらの症例の術後の精液所見の経過から、精路閉塞の危険性について検討し、併せてその有用性についても検討を行ったので報告する。【対象】平成2年6月より、平成7年6月までに横浜市立大学および横浜赤十字病院を受診した男子不妊症例のうち、精子濃度が $10 \times 10^6/\text{ml}$ 以下の乏精子症を示し、精巣容積が10ml以上あり、血中FSH値が12mIU/mlを超えない症例に行われた精嚢造影17例について検討した。【精嚢造影方法】固有鞘膜腔を開き、精巣上体を観察、精巣生検を施行した後、精管を剥離、26Gの皮内針を遠位側に向けて刺入、非イオン性ダイナー型造影剤イオトロラン（商品名：イオビスト240）2~5mlを注入、イメージによる透視の後、撮影をおこなった。【検討方法】精巣組織所見と精嚢造影像により閉塞性機序を有さない造精機能障害の診断の得られた症例の術後の精液所見の変化を観察した。【結果および考察】術後6か月以上を経過した精液所見で、術前の精液所見より悪化した症例は得られなかった。また、術前、超音波検査により精路遠位端の病変を見出だせなかった症例では、精嚢造影により、はっきりした狭窄部位を描出できた症例は得られなかった。これらのことから、現在までのところ、これら症例に対する精嚢造影の有用性は閉塞性機序のないことを証明するにとどまるが、それにより閉塞を生じる危険性は少ないものと考えられた。

P-85 部分型逆行性射精症例の後部尿道所見と尿道内圧測定

東京歯科大学市川総合病院 泌尿器科 ○大橋 正和, 石川 博通, 早川 邦弘
 畠 亮
 同 産婦人科 兼子 智, 小田 高久
 慶應義塾大学医学部 泌尿器科 宮地 系典, 中村 薫, 村井 勝

【目的】第83回日泌総会で我々は、射出精液量1ml未満の乏精液症症例の85%(35/40例)の射精後の尿中に精子が認められたことより、多くの乏精液症症例に、精液が一部順行性に一部膀胱内に射出される“部分型”逆行性射精が生じていることを報告した。“完全型”逆行性射精は、糖尿病や腎盤腔手術の既往を持つ症例に生じていることより、原因が末梢神経障害であることが推察されるが、“部分型”逆行性射精には、原因となる既往歴は見られない。我々は、射精時の内尿道口の閉鎖不全が、部分型逆行性射精の原因ではないかと考え、今回、部分型逆行性射精症例の後部尿道所見観察と尿道内圧測定(UPP)を施行した。【対象・方法】対象は、射出精液量1ml未満の乏精液症で、部分型逆行性射精が認められた男子不妊症症例のうち、不妊治療前に、腎エコー、尿道鏡での後部尿道の観察、UPPを施行した23例(年齢28-45、平均36.1歳)(RE群)である。1例に嚢胞腎、2例に前立腺嚢胞が認められた。尿道鏡では、内尿道括約筋緊張、膀胱頸部を観察した。UPPはLife-Tech社Urolab Janusを用い、生食注入速度3ml/min、8Fr尿道カテーテル引抜速度0.5mm/secとした。UPPのうち最大尿道閉鎖圧(MUCP)、機能的尿道長(FUL)を測定した。正常対照(正常群)として、射出精液量2ml以上で妊孕性を有する男子5名に対しても同様の検査を施行し、両群を比較した。【結果】尿道鏡では、正常群全例が内尿道括約筋緊張良好で、膀胱頸部開大が認められないのに対し、RE群は23例中15例(65%)で内尿道括約筋緊張が低下し、うち7例で膀胱頸部開大が認められた。UPPでは、MUCPはRE群 56.8 ± 17.4 cmH₂O、正常群 60.5 ± 25.6 cmH₂O($\pm$ SD)であり差を認めなかったのに対し、FULはRE群 14.4 ± 5.3 mm、正常群 25.4 ± 4.6 mmと差を認めた($p < 0.05$)。【結論】以上より部分型逆行性射精症例では、内尿道括約筋緊張の低下、膀胱頸部開大を時に伴う後部尿道長の短縮が、部分型逆行性射精を惹起させていると考えられた。

P-86 アンドロゲン不応症におけるアンドロゲン受容体遺伝子異常の多様性について

兵庫医科大学 産婦人科 ○霞 弘之, 小森 慎二, 阪田 和子
 田中 宏幸, 辻 芳之, 香山 浩二
 同 泌尿器科 島 博基
 住吉市民病院 産婦人科 濱田 和孝

アンドロゲン不応症(AIS)は、染色体上は46,XY男性型でありながら、表現型は、女性型である疾患の中で原因がアンドロゲンレセプター(AR)の異常による疾患である。AR遺伝子が、1988年にクローニングされて以来、AISの原因となるさまざまなAR遺伝子の異常が報告されてきた。今回我々は、当教室で経験した5例と他院より提供された4例の合わせて9例のAIS症例のAR遺伝子を解析した。症例1は、Leu(257)→ProとGly(820)→Alaの2カ所に変異が認められ、この2カ所に変異のあるAR遺伝子と正常のAR遺伝子を用いた発現実験では軽度の結合能の低下と著名な熱不安定性が認められた。さらにtarget geneへの影響をみるLuciferase assayでも変異のあるAR遺伝子ではその活性低下を認めた。症例2は、1塩基欠失したため622番目のアミノ酸の位置でstop codonが出現していた。症例3と症例4は、姉妹例であるが、exon Aのグルタミンリピートの減少(13)が認められた。症例5はArg(855)→Cysの変異が、症例6はArg(769)→Cysの変異が、症例7はArg(751)→Glnの変異が、症例8はTyr(570)→Cysの変異がそれぞれ認められた。症例9は、グルタミンリピート数の低下が(15)以外には変異が認められなかった。このように我々の経験したAISの9症例においてもAR遺伝子の異常の多様性が確認された。AISでのAR遺伝子異常について我々の結果と文献的考察を加え報告する。

P-87 精巢性女性化症候群の1例 —心理・社会学的諸問題の検討—

昭和大学藤が丘病院 泌尿器科 ○坂本 正俊, 池内 隆夫, 甲斐 祥生
同 精神科 北村 勉, 樋口 輝彦
聖マリアンナ医科大学 産婦人科 石塚 文平, 雨宮 章

【症例】24歳, 女性(戸籍上), 無職。【主訴】人に対するの恐怖感。【既往歴】特記すべきことなし。【家族歴】2人の妹も同疾患。【現病歴】小学生時代は活発で問題がなかった。中学生時代に2次性徴発現の遅延に疑問を持ち, 不安に陥った。この頃より周期的に閉じ込めりが出現した。高校生時代に専門書を読み, 染色体異常の項目に該当することを確信していた。H5年10月, 精査目的にて聖マリアンナ医科大学産婦人科受診した。ホルモン値はLH22.3mIU/ml, FSH24.3mIU/ml, Testosterone 5.9 ng/ml, E₂ 24 pg/ml。染色体は46XY。外陰部は女性型で陰毛は薄く, 膣は盲端であった。子宮・付属器は認められず精巢性女性化症候群と診断。H6年8月, 精巣摘出術を施行した。この頃より情緒不安定となり, “人が悪口を言っている”と言ったり, 自殺未遂も起こしていた。H7年4月, 自分が分裂症ではないかと不安になり受診に至った。【問診及び心理検査】Y-G(矢田部・ギルフォードテスト)ではE'型を, T・P・I(東大式人格目録)ではてんかん, 分裂症, 心気症, うつ病, パラノイアの各尺度に異常値を示した。問診の結果では被害関係妄想が強いが, 人格の解体は見られず, 分裂症は否定された。【考察】乳幼児期より形成された性の同一性が思春期に至り破綻をきたしパニックに陥ったものと思われる。性の再認定を確立する上での混乱を呈した状態と思われるが, それに対し支持・カウンセリングにより落ち着きを取り戻してはいるが, かかる性染色体異常に対してはその告知の仕方により, 不用な混乱を生ずることもあり, 十分なfollow upが必要である。

P-88 染色体異常をとまなうXYY症候群の1例

香川医科大学 泌尿器科 ○桑田 善弘, 山本 議仁, 藤田 潔
竹中 生昌

症例は33歳、男子。3年来の不妊を主訴に当科を受診した。特に症状はなく、妻は正常であるといわれている。既往歴には虫垂切除があるが、精巣炎、停留精巣などの既往はない。家族歴には特記事項はなかった。精巣重量は両側とも10ml、精液検査では精液量 4.5mlで無精子症であった。検尿、検血には異常なく、内分泌検査ではLH: 32mIU/ml、FSH: 26mIU/ml、プロラクチン: 18 ng/ml、テストステロン: 5.2ng/mlと正常範囲内であった。精巣生検では spermatogenesisの defect をみとめ、精細管はSertoli cellのみであった。精嚢造影は正常であった。染色体分析をしたところ、47, XYYをみとめ、絶対不妊と考えられた。XYY症候群につき文献的検索を加え報告する。

P-89

当科における膣欠損症の非移植式治療法とその成績

北海道大学医学部 産婦人科 〇十亀 真志, 香城 恒磨, 山本 律
藤野 敬史, 晴山 仁志, 牧野田 知
藤本征一郎

膣欠損症は、胎生期のMüller管の発育分化障害によって生じる先天奇形の一つであり、造子宮術が医学的に不可能である現在、患者には、妊娠能力の獲得は不可能であることを告げざるを得ないのが実状である。しかしながら、性交能力の獲得はさまざまな方法による造膣術により、可能となっている。

当科において我々は、この10年間に18例の膣欠損症を経験し、当科独自の非移植式造膣術を行うことによって、十分な長さをもつ膣腔が形成され、その多くが良好な経過をとっているのを報告する。初診時年齢は12歳から27歳に広がっており、その際の膣長は0.5cm以下から3.0cm程度であった。本疾患の治療にあたっては患者自身の協力が不可欠なので、治療の開始は心身両面で性に対する成熟した理解が得られた後に行った。具体的な造膣方法としては、まず第一段階としてプロテゼによる圧迫により平均30日で6.0cm程度の膣長が得られたのち、第二段階の手術療法として、拡張された膣の断端に十字切開を加え、膀胱・直腸の間を潜在する膣径に沿って鈍的に剥離を続けて腹膜に達し、ラパロスコプを用いて痕跡子宮を把持下降させて、膣腔から腹腔へと開放し、膣上端と痕跡子宮を縫合した。この方法により、全症例に6.0cm～8.0cmの満足できる膣が形成された。現時点で結婚した5例を含めた13例については、Sexual partnerを獲得し、良好な性生活をおくっている。

本法では、性生活に必要なかつ十分な膣長が得られるほか、McIndoe法などの移植による造膣術と違い、手術の代償としての皮膚の瘢痕や腸切による手術痕などのマイナス面がなく、優れた方法であると考えられ、今後も症例を蓄積し検討していく予定である。

関連学会のお知らせ

ART (Assisted Reproductive Technology) Forum'96

日本における Assisted Reproductive Technology のさらなる発展、飛躍の一助となることを目的として、開催いたします。

I 日 時：平成 8 年 11 月 8 日 (金) 16：10～18：05
18：05～18：45 (懇親会)

II 会 場：ホテルクレメント徳島 4 階クレメントホール
TEL：0886-56-3111 FAX：0886-56-3338

III 講演内容：

「Spermatid IVF」

演者 Simon Thornton (Medical Director, Nottingham University
Research and Treatment Unit in Reproduction)

座長 入谷 明 (近畿大学生物理工学部教授)

「ヒト子宮内膜間質細胞におけるプロゲステロン誘導遺伝子」

演者 神崎秀陽 (関西医科大学産科婦人科教授)

座長 森 崇英 (京都大学医学部婦人科学産科学教授)

「精細胞の受精卵構築能」

演者 小倉淳郎 (国立予防衛生研究所獣医科学部主任研究員)

座長 森 崇英 (京都大学医学部婦人科学産科学教授)

IV 参加費：無料

V 連絡先：〒141 東京都品川区西五反田 8-1-10

小沢西五反田ビル 4F

リプロダクションアカデミー

飯塚理八

TEL：03-3495-8761 FAX：03-3495-8762

後援：日本不妊学会／日本受精着床学会

協賛：株式会社東機貿／WILLIAM A. COOK AUSTRALIA PTY LTD.

代表世話人 飯塚理八 (慶應義塾大学名誉教授)

森 崇英 (京都大学医学部婦人科学産科学教授)

入谷 明 (近畿大学生物理工学部教授)

第41回日本不妊学会総会ランチョンセミナー (1) 「不妊症領域の画像診断とIVRによる治療」

- I 日 時：平成8年11月7日(木) 11:50～12:50
II 場 所：徳島県郷土文化会館 4階大会議室(第2会場)
III 内 容：座長：桑原慶紀(順天堂大学医学部産科婦人科教授)
杉村和朗(鳥根医科大学放射線科教授)
1. 「不妊症の画像診断－MRIを中心として」
演者：杉村和朗(鳥根医科大学放射線科教授)
2. 「不妊症のインターベンショナル・ラジオロジー」
演者：林 信成(福井医科大学放射線科教授)
IV 参加費：無料(昼食を用意しております)
V 連絡先：〒532 大阪市淀川区西宮原2-6-64
日本シェーリング株式会社
マーケティング情報部 山根秀治、重阪隆樹
TEL：06-396-2304 FAX：06-398-2267

共 催 日本不妊学会
日本シェーリング株式会社

第41回日本不妊学会総会ランチョンセミナー (2) 「卵巣とOHSS－卵巣はどこまで解ったか、 OHSSとの関連においても」

- I 日 時：11月8日(金) 11:50～12:50
II 場 所：徳島県郷土文化会館 5階小ホール(第5会場)
III 内 容：座長：鈴木秋悦(慶應義塾大学医学部産科婦人科助教授)
演者：久保春海(東邦大学医学部第一産婦人科教授)
IV 参加費：無料(昼食を用意しております)
V 連絡先：〒105 東京都港区芝浦1-2-1 シーバンスN館9F
日本オレガノン株式会社
マーケティング統轄部 久保忠彦
TEL：03-5440-2555 FAX：03-5440-2570

共 催 日本不妊学会
 日本オルガノン株式会社

第41回日本不妊学会総会ランチョンセミナー (3) 「子宮内膜症の腹腔鏡下手術」

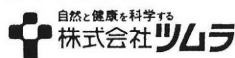
- I 日 時：平成8年11月8日(金) 11：50～12：50
II 場 所：ホテルクレメント徳島 4階クレメントホール東(第6会場)
III 内 容：座長：武谷雄二(東京大学医学部産科婦人科教授)
演者：堤 治(東京大学医学部産科婦人科助教授)
IV 参加費：無料(昼食を用意しております)
V 連絡先：〒107 東京都港区赤坂2-17-51
日本ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社
プロダクトマーケティング部 龍川竜二
TEL：03-5571-6448 FAX：03-5571-6236

共 催 日本不妊学会
ヘキスト薬品工業株式会社
日本ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社

第41回日本不妊学会総会ランチョンセミナー (4) 「男性不妊と漢方療法」

- I 日 時：平成8年11月8日(金) 11：50～12：50
II 場 所：ホテルクレメント徳島 4階クレメントホール西(第8会場)
III 内 容：座長：奥山明彦(大阪大学医学部泌尿器科教授)
一般講演1.「精索静脈瘤に対する漢方薬の効果」
演者：石川博通(東京歯科大学市川総合病院泌尿器科)
一般講演2.「男性不妊症における実虚証判定と漢方療法の効果について」
演者：風間泰蔵, 岩崎雅志, 太田昌一郎, 布施秀樹
(富山医科薬科大学医学部泌尿器科)
特別講演「乏精子症に対する漢方薬の効果 ―産婦人科の立場から―」
演者：野田洋一(滋賀医科大学産科婦人科教授)
IV 参加費：無料(昼食を用意しております)
V 連絡先：〒102 東京都千代田区二番町12-7
株式会社ツムラ 医薬情報部 篠原精一
TEL：03-3288-3528 FAX：03-3221-6847

共 催 日本不妊学会



セローノ・シンポジウム
"International Conference on Inhibin, Activin, Follistatin....
Recent Advances and Future Views"

- I 会 期：平成8年11月9日(土)～10日(日)(日本不妊学会学術講演会の翌日から)
- II 会 場：ホテルクレメント徳島 4階 クレメントホール
- III 内 容：Chairman: Toshihiro Aono
Scientific Secretary: Hiromu Sugino
Overview: W.W.Vale(USA)
- I. Reproduction
T. Aono (J), A.L. Schneyer (USA), J.C. Marshall (USA), J.P. Mather (USA),
J.K. Findlay (AUS), A.J.W. Hsueh (USA), F.H. de Jong (N), D.M. de Kretser (AUS),
F. Petraglia (I)
- II. Assay
Y. Hasegawa (J), N. Groome (UK), Y. Shintani (J), D.M. Robertson (USA)
- III. Clinical Aspects
H. Mizumuma (J), H.G. Burger (AUS), R. Demura (J)
- IV. Differentiation and Development
Y. Eto (J), I. Kojima (J), Y. Nagahama (J), M. Asashima (J), D. Weinstein (USA),
M.M.Matzuk(USA)
- V. Signal Transduction
K.W.Y. Cho (USA), K. Tsuchida (J), T. Nakamura (J), K. Miyazono (J)
- IV 参加費：10,000円(シンポジウム参加、懇親会費、コーヒーサービスを含む)
- V 連絡先：〒770 徳島市蔵本町3-18-15
徳島大学医学部産科婦人科学教室
TEL：0886-31-3111(内2381) FAX：0886-31-2630

主 催：Serono Symposia S.A.
後 援：日本不妊学会

日本不妊学会雑誌 ——総合目次——

第41巻 第1号

平成8年1月1日

原 著

ラット精巣および精巣上体間質におけるアルブミンと³H-アンドロゲンの結合が

- ³H-アンドロゲンの管内移行に及ぼす影響 (英文).....山本・他..... 1
- 多嚢胞性卵巣症候群を合併した症例に対する体外受精・胚移植の成績.....長谷川・他..... 8
- マウス胚盤胞の収縮運動に及ぼすインドメサシンとプロスタグランジンの影響.....新村・他.....13
- 男性不妊症におけるhCG-hMG併用療法の評価 (英文).....大枝・他.....18
- 排卵誘発後の子宮内外同時妊娠4症例の臨床的検討.....水野・他.....25
- 体外受精治療周期における加齢の着床期性ステロイド値および子宮内膜の
超音波断層像に及ぼす影響.....熊谷・他.....30
- 先天性精管欠損症に対する精巣上体開窓術の試み—精巣鞘膜腔内精子貯留法—.....平井・他.....36
- ブタ卵母細胞の体外成熟に及ぼすPhorbol 12-Myristate, 13-Acetateの影響.....辻井・他.....41
- 精路通過障害に対する精巣鞘膜腔内精子貯留法 (Moni's window operation) の経験.....天野・他.....49
- 特発性男性不妊症に対するTranilastの有用性に関する検討.....秋山・他.....54
- 2種類のGnRH agonist製剤, leuporelin acetate depotとbuserelin acetateを併用した
IVF-ETのための卵巣刺激法の試み.....詠田・他.....59
- 抗プロゲステロン製剤, RU-486を用いたマウスの分娩誘起 (英文).....金山・他.....66
- PCNA法を用いた閉塞性無精子症の精細胞DNA合成能の定量的解析.....井本・他.....70
- ヒト顆粒膜細胞におけるインターロイキン-6分泌に対する漢方薬の影響.....太田・他.....76
- Triple stain法による男性不妊症の検討.....中村・他.....82
- 射精障害の臨床的検討.....永井・他.....89
- 腹腔鏡施行症例における抗クラミジア抗体と卵管障害についての検討.....矢野・他.....95
- 単一精子受精機構異常における顕微操作:
余剰雄性前核除去法と卵細胞質内精子注入法.....千田 智.....100
- 男性不妊, 原因不明不妊に対する腹腔内人工授精の有用性についての検討.....石田・他.....106
- 地方部会講演抄録.....111

第41巻 第2号

平成8年4月1日

原 著

特発性男性不妊症の治療法としてのカリクレインの有効性について:

- 偽薬を対照とした無作為二重盲検法による検討 (英文).....山本・他.....129

ハムスターテスト不良症例における体外受精・胚移植 (IVF-ET) による治療成績の検討・満尾・他	135
両側精管欠損症にみられた46,XY/47,XY,+dic (15) (q11)の1例	釜井・他 141
夫婦間HLA類似性と習慣流産について	多養・他 145
男性不妊症における実虚証判定と補中益気湯療法の効果について	風間・他 151
hMGによる排卵誘発治療時の各種因子の解析：多胎妊娠発生との関連から	千石・他 159
無精子症における染色体異常の研究	吉田 淳 164
体外受精・胚移植における子宮動脈循環と子宮内膜の胚受容能に関する検討	内海・他 170
簡便化体外受精胚移植 (IVF-ET) システムの有用性	原・他 174
反復核移植による特定の性の牛クローン作出について (英文)	林・他 178
単為発生マウス胚盤胞の微細構造	新村・他 186
体外受精胚移植法におけるPrednisoloneの着床率改善効果	矢野・他 191
マイクロドプラを使った精索静脈瘤に対する動脈保存高位結紮術	齋藤・他 196
Klinefelter症候群の臨床的検討	寺田・他 200
抗精子抗体測定スクリーニング法の検討	
—SpermCheckおよびSpermMarの比較検討—	齊藤誠一 205
体外受精・胚移植治療により生児を得た卵管形成不全をともなった単角子宮の1例	利井・他 208
精子のATP量と精子濃度、運動率の関係	菅野・他 212
地方部会講演抄録	219

第41巻 第3号

平成8年7月1日

原 著

閉塞性無精子症の臨床的検討	秋山・他 229
単為発生マウス胚盤胞における細胞質封入体の量	新村・他 234
細胞質内精子注入卵の活性化・初期胚発生に与えるelectrostimulationの影響	阿部・他 240
経時的にみた男性不妊症の臨床的検討	天野・他 247
Hypogonadotropic hypogonadismに対するホルモン療法の効果に関する検討	市川・他 253
体外受精・胚移植後妊娠における周産期リスクの検討	酒井・他 263
4回のレゼクトスコピー治療後妊娠した多発性粘膜下子宮筋腫の1例	太田・他 271
Vitrification法によるヒト胚凍結の実際 —妊娠, 分娩に至った1症例—	太田・他 276
精子受精機能評価法としてのSperm Quality Analyzer (SQA) の有用性の検討	内藤・他 280
精子運動性急速低下症例の検討	高橋・他 286
マウス体外受精系を用いた正常者および不妊患者精漿の	
精子受精能阻害作用に関する検討 (英文)	石田 章 298
ブタ単為発生卵の体外培養条件の検討 (英文)	秦・他 305
ヒト卵胞液中のエストロゲン類とアルギニンアミダーゼの挙動	李・他 311
3相性経口避妊薬内服女性における抗高脂血漿剤投与の意義 (英文)	コラコグル・他 317
不妊治療中に経験した高プロラクチン血症をともなったリンパ球性下垂体炎の1例	木下・他 321

輸送条件がマウス胚の発生に与える影響について

—Transport ART方式に関する基礎的検討—	中野・他	325
地方部会講演抄録		334

第41巻 第4号

平成8年10月1日

原 著

子宮内膜症におけるCA125の診断の有用性についての検討	沼崎・他	359
逆行性射精症例における精子回収法の改良および精子凍結保存法の応用 (英文)	石川・他	365
本邦の先天性精管欠損症と嚢胞性線維症の原因である Δ F508との関連についての研究	吉田・他	370
唾液中プロゲステロン測定による黄体機能評価の検討	KY9301研究会	376
びまん性過誤腫性肺脈管平滑筋腫症の1例に対する GnRH-agonist剤の使用経験 (英文)	吉田・他	386
Glass Wool Filtration精液調整におけるReactive Oxygen Speciesの除去効果について	市川・他	392
第41回日本不妊学会学術講演会抄録		397

(Vol. 41, No. 1, 1996)

K. Ikeda, M. Kurashima & K. Shirakawa ··· 59

Induction of Parturition using RU-486, an Anti-Progesterone Compound in Mice	<i>K. Kanayama, H. Koie, K. Nariai, T. Endo, K. Yabe & H. Kada</i> ...	66
Quantitative Analysis of Spermatogenic DNA Synthesis in Obstructive Azoospermia using a Monoclonal Antibody Against Proliferating Cell Nuclear Antigen	<i>K. Imoto, H. Takihara, S. Shirataki, Y. Baba, K. Kamada, T. Shimabukuro & K. Naito</i> ...	70
Effect of the Kampo Prescriptions on the Secretion of Interleukin-6 in Human Granulosa Cells	<i>H. Ota, H. Tanaka, H. Kodama, J. Fukuda, H. Karube & T. Tanaka</i> ...	76
A Comparison between Semen Parameters and the Acrosome Reaction Evaluated by Triple Stain Technique	<i>T. Nakamura, T. Ichikawa, Y. Shiseki & J. Shimazaki</i> ...	82
A Clinical Study of Ejaculatory Dysfunction	<i>A. Nagai, H. Ohmori, K. Nagao, M. Takanami, N. Ishii, K. Miura, M. Shirai & Y. Sawamura</i> ...	89
Correlation of Antibodies to Chlamydia Trachomatis and Laparoscopically Diagnosed Tubal Damages	<i>Y. Yano, M. Morita, H. Kubo & S. Hirakawa</i> ...	95
Micromanipulation on Oocytes for the Defect of Monospermic Fertilization: Intracytoplasmic Sperm Injection and Extra Male Pronuclear Extraction	<i>S. Chida</i> ...	100
Direct Intra Peritoneal Insemination for Male Factor Infertility and Unexplained Infertility	<i>N. Ishida, Y. Kuribayashi, T. Kondo, K. Hirai, T. Shiota, M. Oshida, J. Watanabe, Y. Ohno, K. Matsumoto, B. Ishizuka & A. Amemiya</i> ...	106

(Vol. 41, No. 2, 1996)

Originals

The Lack of Effectiveness of Kallikrein in the Treatment of Idiopathic Oligozoospermia: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study	<i>M. Yamamoto, S. Katsuno, H. Hibi & K. Miyake</i> ...	129
Pregnancy Outcome of Infertile Couples with Poor Results of the Sperm Penetration Assay (SPA) in IVF-ET Treatment	<i>M. Mitsuo, H. Shibahara, M. Funabiki, M. Inoue, A. Hasegawa, M. Shigeta & K. Koyama</i> ...	135
A Case of 46,XY/47,XY,+ dic (15) (q11) with Absence of the Bilateral Vasa Deferens	<i>T. Kamai, G. Arai, K. Saito & M. Hirokawa</i> ...	141

Association of Sharing of Human Leukocyte Antigens with Recurrent Spontaneous Abortion	<i>T. Taya, N. Yamasaki, M. Shigeta & K. Koyama</i> ..	145
Relationship between Kampo Sho Diagnosis using the Jitsu Kyo Score System and the Effect of Hochu-Ekki-To Therapy in Male Infertility ...	<i>T. Kazama, T. Takamine, I. Mizuno, M. Iwasaki, A. Okumura, H. Fuse & T. Katayama</i> ..	151
An Evaluation of Clinical Characteristic and Monitored Parameters Associated with Multiple Pregnancy Following Superovulation	<i>K. Sengoku, Y. Takaoka, N. Takuma, T. Yoshida, K. Tamate & M. Ishikawa</i> ..	159
A Cytogenetic Study of Azoospermic Males	<i>A. Yoshida, K. Miura, H. Hara, D. Nishimi, K. Nagao & M. Shirai</i> ..	164
Uterine Blood Flow Assessed by Transvaginal Color Doppler: A Possible Predictor of Uterine Receptivity in In Vitro Fertilization and Embryo Transfer	<i>T. Utsumi, H. Kodama, J. Fukuda, H. Karube & T. Tanaka</i> ..	170
Evaluation of Simplified IVF-ET System	<i>I. Hara, H. Kimura, A. Yoshinaga, Y. Ooyama, H. Sato, S. Kaneko, T. Matsuda & S. Akihama</i> ..	174
Acquisition of Cloned Bovines of Defined Sex by Repeated Cycles of Nuclear Transfer	<i>K. Hayashi, T. Katoh, J. Sakane, S. Ogawa, M. Iwaya H. Ushijima, N. Tada & M. Sato</i> ..	178
Ultrastructure of Parthenogenetic Mouse Blastocysts	<i>S. Niimura & T. Asami</i> ..	186
Improvement of Implantation Rate of IVF-ET by Using Prednisolone	<i>J. Yano, K. Fukui, F. Taniguchi, K. Yamanaka, R. Hori, Y. Takeda & S. Matsuura</i> ..	191
Artery Preservation in High Ligation for Varicoceles Using Microdoppler Method	<i>K. Saito, T. Kamai, A. Nagamoto, K. Chiba, M. Hirokawa & A. Nozaki</i> ..	196
A Clinical Observation of Klinefelter's Syndrome ...	<i>H. Terada, Y. Yamaguchi, T. Ushiyama, K. Suzuki, K. Fujita, A. Tajima & K. Kawabe</i> ..	200
Evaluation of the Screening Test for Antisperm Antibody — A Comparison of the Usefulness of SpermMar and SpermCheck —	<i>S. Saito</i> ..	205
A Case Report of Successful Pregnancy Following In Vitro Fertilization and Embryo Transfer in a Woman with a Unicornuate Uterus and a Hypoplastic Fallopian Tube	<i>Y. Rii, T. Yamashita, A. Hasuo, Y. Miyamura, M. Kawano, A. Fujishita & T. Ishimaru</i> ..	208

Adenosine Triphosphate in Human Semen: Correlation with Sperm Concentration and Motility	<i>H. Kanno, Y. Kinoshita, K. Saito, K. Sato, A. Iwasaki & M. Hosaka</i>	212
---	--	-----

(Vol. 41, No. 3, 1996)

Originals

A Clinical Study of Obstructive Azoospermia	<i>H. Akiyama, A. Nagai, T. Ichikawa, M. Akiyama, H. Ozawa, T. Oeda & H. Ohmori</i>	229
The Amounts of Cytoplasmic Inclusions in Parthenogenetic Mouse Blastocysts	<i>S. Niimura & T. Asami</i>	234
Effect of Electrostimulation on Activation and Development of Eggs after Intracytoplasmic Sperm Injection	<i>T. Abe, K. Yanagida, K. Hoshi & A. Satoh</i>	240
Historical Comparative Study on Male Infertility	<i>T. Amano, T. Imao, H. Ito, T. Noda, Y. Nakamura, K. Kunimi, S. Tokunaga, M. Ohkawa & M. Namiki</i>	247
Clinical Evaluation of Hormonal Therapy for Hypogonadotropic Hypogonadism	<i>T. Ichikawa, T. Oeda, H. Ozawa, A. Nagai, H. Ohmori, S. Yamane & K. Shidahara</i>	253
Perinatal Risks after In Vitro Fertilization and Embryo Transfer	<i>N. Sakai, Y. Kishimoto, T. Saito, M. Ito, K. Nakahara, H. Saito & M. Hiroi</i>	263
A Case of Multiple Submucous Leiomyomas in Pregnancy after Four Resectoscopic Myomectomies	<i>H. Ota & T. Tanaka</i>	271
Ultrarapid Freezing of Human Embryos by Vitrification Method — A Case of Delivery —	<i>N. Ohta, M. Nohara, T. Kojimahara, M. Ito, T. Saito, K. Nakahara, N. Tezuka, H. Saito & M. Hiroi</i>	276
Evaluation of Sperm Fertilizing Ability by Using the Sperm Quality Analyzer (SQA)	<i>S. Naito, H. Shibahara, A. Hasegawa, M. Mitsuo, H. Tanaka, M. Shigeta & K. Koyama</i>	280
Rapid Decrease of Sperm Motile Efficiency Index in Normozoospermic Infertile Men : A New Entity of Infertility	<i>M. Takahashi, S. Orikasa, I. Maehara, M. Hiramatsu, H. Nakazumi & A. Hasuda</i>	286

- Antifertility Effect of Human Seminal Plasma from Fertile and Infertile Men
on Mouse Sperm Capacitation *A. Ishida* ·· 298
- Parthenogenetic Activation of Pig Oocytes Matured in Vitro
Following Electrical Stimulation *M. Hata, K. Ohkoshi,*
Y. Kato & Y. Tsunoda ·· 305
- Behaviors of Arginine Amidase Activities and Estrogens
in Human Follicular Fluid *S.K. Lee, M. Katayama, H. Taniguchi,*
Y. Matsuda, S. Akihama,
I. Hara & H. Sato ·· 311
- The Effect of Combined Medication of Triphasic Oral Contraceptive
with an Anti-Lipid Agent, Lovastatin, on Plasma Lipid Levels
..... *M. Colakoglu, H. Kodama & T. Tanaka* ·· 317
- Lymphocytic Hypophysitis with Hyperprolactinemia: A Case Report
..... *T. Kinoshita, T. Kasai, K. Mizuno,*
T. Yasumizu & J. Kato ·· 321
- Effect of the Transport Conditions on the Development of Mouse Embryo
—Basic Study on the Transport ART System— *H. Nakano, Y. Abe, H. Ikenaga,*
Y. Sasabe, H. Kubo & S. Hirakawa ·· 325

(Vol. 41, No. 4, 1996)

Originals

- A Study on Usefulness of Serum CA125 as a Diagnostic Marker of Endometriosis
..... *R. Numazaki, T. Uemura, H. Yamaguchi,*
M. Endo, Y. Kondo,
H. Hori & H. Minaguchi ·· 359
- Successful Pregnancies Using Improved Method of Sperm Recovery
from Bladder and Cryopreservation in 2 Cases of Retrograde Ejaculation
..... *H. Ishikawa, M. Ohashi, K. Hayakawa,*
M. Hata, S. Kaneko & T. Oda ·· 365
- A Study on the Relationship between Japanese Congenital Absence
of the Vas Deferens and $\Delta F508$, a Factor Responsible for Cystic Fibrosis
..... *A. Yoshida, K. Miura, M. Shirai,*
Y. Araki & M. Motoyama ·· 370
- Measurements of Salivary Progesterone as an Index for Luteal Function
..... *KY9301 Group Study (H. Minaguchi, T. Uemura,*
M. Taga, Y. Kondo, M. Ishikawa,
K. Tamate, Y. Takaoka, K. Sengoku,
Y. Taketani, O. Tsutsumi, Y. Oosuga,
H. Okada, H. Honjo, M. Mochizuki & T. Maruo) ·· 376

Utilization of Gonadotropin-Releasing-Hormone Agonist in a Patient with Diffuse Pulmonary Hamarto-Angio-Myomatosis	<i>K. Yoshida, M. Seki, M. Kashimura & M. Kodate</i> ..	386
Glass Wool Filtration Technique to Reduce Reactive Oxygen Species in Human Seminal Plasma	<i>T. Ichikawa, M. Akiyama, T. Oeda, H. Akiyama, H. Ozawa, A. Nagai, H. Ohmori, R. Henkel & W-B. Schill</i> ..	392
Abstracts 「41th Annual meeting on Japan Society of Fertility and Sterility」		397

投 稿 規 定

(1995年10月5日改定)

1. 本誌掲載の論文は、原則として会員のものに限る。
2. 投稿論文は、本会の目的に関連のある原著、総説、論説、臨床報告、その他で、他誌に未掲載のものに限る。
3. 臨床例(もしくは臨床材料)または動物を対象とした実験的研究においては倫理面を考慮すること。なお、被験者からインフォームド・コンセントを得た場合は論文内にその旨を記載する。
4. 投稿論文は編集委員会が依頼する複数の審査委員の審査を受け、採否、掲載順位、その他の編集に関する事項は編集会議でこれを決定する。掲載は原則として受理順とする。
5. 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。なお超過ページならびに費用を要する図、表、写真、カラー印刷は実費を著者負担とする。
6. 投稿原稿はB5版横書き400字詰のものを使用し清書する。なお、ワープロ使用の場合もこれに準じ、文書フロッピー(MS-DOS、テキストファイル出力)を添付し、機種名とソフト名を明記する。原稿は原本1部に査読用コピー2部を添える。写真は原稿を含めて3部とする。
7. 原著、総説、論説、臨床報告などには、必ず600字以内の和文抄録ならびに、200 words以内の各抄録(題名、著者名、所属を含む)を添付する。各抄録の下に和文ならびに英語5語以内のKey wordsを付記する。英文はあらかじめ専門家の校閲を受けておくこと。ただし編集委員会で校閲が必要と認めた場合は、その費用を著者負担とする。
8. 投稿原稿は表紙(題名、著者名、所属、住所、ランニングタイトルを和文ならびに英文で明記)、英文抄録、和文抄録、本文(緒言、材料および方法、結果、考察、引用文献)の順に並べ、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。ランニングタイトルは和文で25字以内、英文で40 letters以内とする。
9. 記述は和文または英文とし、和文は横書き、口語体、平かなを用い、現代かなづかいによる。
10. 海外の人名、地名などは原語、数字は算用数字とする。学術用語および諸単位は、それぞれの関連学会用語集に従い、度量衡はメートル法により、所定の記号を用いる。
11. 文献は次の形式により、引用順に末尾に一括記載する。著者、編者名は3名までとし、以下は他(et al.)とする。

a) 雑誌の場合

著者名(年次) 題名. 誌名 巻数: 頁一頁 とする。
和文誌名は該当誌の規定または慣用の略名に従い、

英文誌名はIndex Medicusに従って略したものを用いる。ページは通巻のページ数で最初と最終ページを記入する。

英文例) Daitoh T, Kamada M, Yamano S, et al. (1995) High implantation rate and consequently high pregnancy rate by in vitro fertilization-embryo transfer treatment in infertile women with anti-sperm antibody. Fertil Steril 63: 87-91

和文例) 宮崎豊彦, 久慈直昭, 末岡 浩 他(1995) 体外受精・胚移植不成功例に対する卵巢刺激前ダナゾール投与の効果. 日不妊会誌 40: 104-109

b) 単行本の場合

著者名(年次) 題名. 書名. 編者名, 発行所, 発行地, pp 頁一頁 とする。(英文の場合は編者名, 書名. の順)

英文例) Collins JA (1995) Unexplained infertility. In: Keyes WR Jr, Chang RJ, Rebar RW, et al (eds), 1st ed, Infertility: Evaluation and Treatment. WB Saunders Co, Philadelphia, pp249-262

和文例) 三浦一陽(1994) 男性不妊症. アンドロロジーマニュアル. 白井将文編, 第1版, 新興医学出版, 東京, PP 152-166

12. 投稿論文の著作権は、掲載が決定した時点で日本不妊学会に譲渡される。投稿原稿、図表、写真は返却しない。
13. 同一著者による論文の掲載は同一号に1編のみとする。
14. 著者校正は原則として初校のみとする。なお、校正は字句の訂正にとどめる。校正の責任は全面的に著者に帰す。
15. 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を全額著者負担とし、かつ特別掲載料を納付する。
16. 掲載論文に対しては、別冊30部を贈呈する。これ以上を必要とする場合は、原稿表紙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。
17. 項目5, 15, 16にある掲載に要した経費、30部を越える別刷印刷費などは、学会から著者に直接請求書を送付する。諸費用は速やかに下記口座に送金する。郵便振替口座: 00170-3-93207
銀行預金口座: 三和銀行麹町支店 普: 3706039
社団法人日本不妊学会宛
18. 投稿原稿には、巻末に綴じ込みの投稿申込み票を添付し、簡易書留にて下記へ送付する。
(送付先) 東京都千代田区麹町5丁目4番
クロスサイド麹町ビル8階
社団法人 日本不妊学会
Tel, Fax: 03-3288-7266

日本不妊学会雑誌 投稿申込み票

(この用紙をコピーしてご利用下さい)

タイトル：

和文or英文タイトル：

掲載希望： [特別掲載： 普通掲載] 種別： [原著： 総説： 論説： 臨床報告： その他]

著者名： (6名以上の場合は、別紙に同様の様式でご記入下さい)

フリガナ 氏 名	会 員 番 号 [所 属 機 関 名]	フリガナ 氏 名	会 員 番 号 [所 属 機 関 名]
	No. []		No. []
演 者	No. []	2.	No. []
	No. []		No. []
3.	No. []	4.	No. []
	No. []		No. []
5.	No. []	6.	No. []

本文ページ数： 文献件数：

和文抄録ページ数： 英文抄録ページ数：

表の数： 図の数：

写真の数： [カラー印刷： 白黒印刷] を希望する

ランニングタイトル：

(和文25字以内、英文40 letter 以内)

キーワード： 和文

(各5語以内) 英文

別刷希望数：

フロッピーの添付 [有： 無] → 機種名： ソフト名：

その他ご希望事項がありましたらお申し出下さい：

連絡先：代表者名：

連絡先住所：

電話番号： ファクシミリ番号：

編 集 委 員

白 井 將 文 (委員長)

味 香 勝 也	石 島 芳 郎	岩 本 晃 明
遠 藤 克	押 尾 茂	久 保 春 海
楠 原 浩 二	小 林 俊 文	平 川 舜
穂 坂 正 彦	三 浦 一 陽	三 橋 直 樹
	毛 利 秀 雄	

EDITORIAL BOARD

Masafumi SHIRAI (Editor-in-Chief)

Katsuya AJIKA	Yoshiro ISHIJIMA	Teruaki IWAMOTO
Tsuyoshi ENDO	Shigeru OSHIO	Harumi KUBO
Koji KUSUHARA	Toshihumi KOBAYASHI	Shun HIRAKAWA
Masahiko HOSAKA	Kazukiyo MIURA	Naoki MITSUHASHI
	Hideo MORI	

日本不妊学会雑誌 41 巻 4 号

1996年 9月26日 印 刷

1996年10月 1日 発 行

編集兼発行者 白 井 将 文

印 刷 者 内 藤 錦 樹

印 刷 所 株 式 会 社 デ ン プ ロ
東京都台東区元浅草4 - 9 - 13

発 行 所 社 団 法 人 日 本 不 妊 学 会
東京都千代田区麹町5 - 4
クロスサイド麹町ビル 8 階
Tel (03) 3288 - 7266
振替口座番号 00170 - 3 - 93207