

ISSN 0029-0629 CODEN: NFGZAD

Japanese Journal of Fertility and Sterility

日本不妊学会雑誌

Vol. 42 No. 2 April 1997

第42卷 第2号 平成9年4月1日

Jpn. J. Fertil. Steril. / 日不妊会誌

第42回日本不妊学会総会および学術講演会

(第3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のご参加下さいますようお願い申し上げます。

- I 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

- II 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)

III 学術講演会予告：

会長講演

男性不妊症とインポテンス

演者：白井將文(東邦大学医学部第1泌尿器科教授)

座長：森 崇英(京都大学医学部産婦人科教授)

招請講演

1) Limited resources; Infertility must be treated.

演者：Alan H. DeCherney, M.D.

(Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, UCLA School of Medicine, U.S.A.)

座長：坂元正一(母子愛育会総合母子保健センター所長)

2) Endometriosis; What to do and When to do it.

演者：Robert Israel, M.D.

(Professor, Department of Obstetrics and Gynecology,

University of Southern California School of Medicine, U.S.A.)

座長：神津 弘(聖路加国際病院産婦人科部長)

3) Microsurgery for male infertility.

演者：Stuart S. Howards, M.D.

(Professor, Department of Urology, University of Virginia, School of Medicine, U.S.A.)

座長：阿曾佳郎(藤枝市立病院院長)

4) Ejaculatory dysfunction and infertility.

演者：Hung Ki Choi, M.D.

(Professor, Department of Urology, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea)

座長：奥山明彦(大阪大学医学部泌尿器科教授)

特別講演

成長ホルモン・成長因子と不妊

演者：野口鉄也(東邦大学医学部第2生理学教授)

座長：平川 舜(東邦大学医学部第1産婦人科教授)

教育講演

1) 性分化をめぐる

演者：中込弥男(順天堂大学医学部公衆衛生学教授)

座長：入谷 明(近畿大学生物理工学部生物工学科教授)

2) 受精過程における精子中心子の役割

演者：年森清隆(宮崎医科大学解剖学教授)

座長：久保春海(東邦大学医学部第1産婦人科教授)

3) 卵子の成熟と妊孕性

演者：鈴木秋悦(慶応義塾大学医学部産婦人科助教授)

座長：岡村 均(熊本大学医学部産婦人科教授)

シンポジウム

1. 不妊症と染色体異常

司会：松田公志(関西医科大学泌尿器科教授)

荒木重雄(自治医科大学看護短期大学教授)

シンポジスト：

1) 精子形成に関わるY染色体の遺伝子(AZF)について

並木幹夫(金沢大学医学部泌尿器科)

2) ヒト精子のFISH法による染色体分析

三春範夫(広島大学医学部産婦人科)

3) ヒト精子の染色体分析

立野裕幸(旭川医科大学生物学)

4) 男性不妊症と染色体異常

吉田 淳(東邦大学医学部第1泌尿器科)

5) 動物精子・卵子の染色体異常，ヒトICSI未受精卵の検討

吉澤 緑(宇都宮大学農学部)

6) 習慣流産，自然流産，新生児，原発性無月経と染色体異常

前田 徹(北里大学医学部産婦人科)

追加発言

3カラーFISH法による47XYY症例の精子染色体分析

松田公志，中川義明(関西医科大学泌尿器科)

2. ICSI，—今後の展開—

司会：星 和彦(山梨医科大学産婦人科教授)

佐藤嘉兵(日本大学獣医学部応用生物学科教授)

シンポジスト：

1) ヒト後期精子細胞によるICSI

荒木康久(高度医療研究所・中央クリニック)

2) ヒト円形精子細胞を用いたICSI

Sofikitis Nikoraos(鳥取大学医学部泌尿器科)

3) 実験動物の円形精子細胞を用いたICSI

小倉淳郎(国立予防衛生研究所獣医科学部)

- 4) 実験動物の第2精母細胞を用いた卵細胞質内注入
木村康之(福島県立医科大学産婦人科)
- 5) 第2精母細胞の体外分裂で得られた精子細胞によるICSI
後藤和文(鹿児島大学農学部家畜繁殖学)

フロンティアシンポジウム

1. データよりみたICSIの現状

司会：香山浩二(兵庫医科大学産婦人科教授)

- 1) 大学病院の場合
安部裕司(東邦大学医学部第1産婦人科)
- 2) 中規模病院の場合
佐藤芳昭(相模原協同病院産婦人科)
- 3) ART専門クリニックの場合(1)
高橋克彦(広島HARTクリニック)
- 4) ART専門クリニックの場合(2)
蔵本武志(蔵本ウイメンズクリニック)

追加発言

小林真一郎(府中病院不妊センター)

2. ゴナドトロピン療法の副作用対策

司会：矢内原 巧(昭和大学医学部産婦人科教授)

- 1) 排卵誘発と卵巣過剰刺激症候群
田原隆三(昭和大学医学部産婦人科)
- 2) 排卵誘発と多胎妊娠について
安藤一道(群馬大学医学部産婦人科)
- 3) 多嚢性卵巣症候群の排卵誘発と副作用対策について
大蔵健義(獨協医科大学産婦人科)
- 4) ゴナドトロピン製剤の注射に伴う副作用について
木下俊彦(東邦大学佐倉病院産婦人科)

3. 不育症(習慣流産)の機序, 診断, 治療

司会：牧野恒久(東海大学医学部産婦人科教授)

- 1) 外科的療法による不育症の治療
西田正人(筑波大学医学部産婦人科)
- 2) 不育症の内分泌環境
苛原 稔(徳島大学医学部産婦人科)
- 3) 免疫学的視点からみた不育症の診断と治療
高桑好一(新潟大学医学部産婦人科)
- 4) 血液の凝固異常からみた不育症の診断と治療
杉 俊隆(東海大学医学部産婦人科)

4. 着床と子宮内膜機能，一着床率をどのようにして上げるか？－

司会：畑 俊夫(埼玉大学医学部産婦人科教授)

- 1) 子宮鏡下内膜検査
佐久本哲郎(沖縄県立那覇病院産婦人科)
- 2) ヒトIVF胚着床率向上のための基礎的検討
藤原 浩(京都大学医学部産婦人科)
- 3) 着床周辺期におけるIGF系の役割
安達知子(東京女子医科大学産婦人科)
- 4) Assisted Hatching
矢野浩史(矢野産婦人科)

5. 男性性機能と不妊，－基礎と臨床－

司会：宮川征男(鳥取大学医学部泌尿器科教授)

- 1) 男性性機能と自律神経
佐藤健次(東京医科歯科大学保健衛生学科)
- 2) 射精障害(手術時)の病態生理
木原和徳(東京医科歯科大学泌尿器科)
- 3) 射精障害の臨床
吉田英機(昭和大学医学部泌尿器科)
- 4) 勃起障害
石井延久(東邦大学医学部第1泌尿器科)

6. 不妊症の実験動物モデル

司会：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)

- 1) ラットOHSS実験モデル
松浦講平(熊本大学医学部産婦人科)
- 2) マウス tx/ty 突然変異体における雄性不妊モデル
藤本弘一(三菱化学生命化学研究所)
- 3) カルメニン遺伝子のKOによる雄性不妊モデルマウスの作出
岡部 勝(大阪大学微生物研究所)

7. 配偶子・胚のQualityと妊孕性の評価

司会：吉村泰典(慶応義塾大学医学部産婦人科教授)

- 1) 卵細胞質成熟・胚発育能を採卵前に予測する新しい内分泌学的評価法
神野正雄(杏林大学医学部産婦人科)
- 2) 初期胚の形態・機能とQuality
森田 豊(東京大学医学部産婦人科)
- 3) マウス体外成熟卵子の妊孕性について
佐藤英明(東京大学医科学研究所獣医学研究部)
- 4) FISH(蛍光 $in situ$ ハイブリダイゼーション)法の精子研究への応用
押尾 茂(帝京大学医学部泌尿器科)

8. 着床前診断法の基礎と展開

司会：永田行博(鹿児島大学医学部産婦人科教授)

- 1) Cell Recycling法を用いた着床前胚の遺伝子診断
雀部 豊(東邦大学医学部第1産婦人科)
- 2) FISH法による着床前胚の性別診断
池田敏郎(鹿児島大学医学部産婦人科)
- 3) 日本人家系におけるDuchenne型筋ジストロフィーの着床前遺伝子診断
橋場剛士(慶応義塾大学医学部産婦人科)
- 4) 母体末梢血中の胎児有核細胞による出生前診断
濱田洋実(筑波大学医学部産婦人科)

ビデオシンポジウム：不妊の外科的治療

司会：三浦一陽(東邦大学医学部第1泌尿器科教授)

星合 昊(近畿大学医学部産婦人科教授)

シンポジスト：

- 1) 精管精管吻合術・精管精巣上体吻合術
永尾光一(東邦大学医学部第1泌尿器科)
- 2) 精索静脈瘤の腹腔鏡下手術
大橋正和(東京歯科大学市川病院泌尿器科)
- 3) 精索静脈瘤の手術(低位結紮術)
六車光英(関西医科大学泌尿器科)
- 4) 卵管マイクロサージャリー
長田尚夫(日本大学医学部産婦人科)
- 5) 腹腔鏡下卵管形成術
森田峰人(東邦大学医学部第1産婦人科)
- 6) 腹腔鏡下卵巣嚢胞摘出・核出術
可世木久幸(日本医科大学産婦人科)
- 7) 子宮鏡下手術
猪木千春(大阪医科大学産婦人科)
- 8) 卵管鏡下卵管通過術
末岡 浩(慶応義塾大学医学部産婦人科)

コンセンサスメETING：精子回収法をめぐる

司会：守殿貞夫(神戸大学医学部泌尿器科教授)

青野敏博(徳島大学医学部産婦人科教授)

演者：斉藤英和(山形大学医学部産婦人科)

田中 温(セントマザー産婦人科医院)

岩崎雅志(富山医科薬科大学泌尿器科)

岡田 弘(神戸大学医学部泌尿器科)

IV 一般演題

演題申込み資格

講演者(共同発表者を含む)は本学会会員に限ります。会員以外の方は演題申込みと同時に、1997年度会費(8,000円)を納入の上会員になってください。

演題申込み要領

1. 抄録を所定の抄録用紙にタイプまたはワープロで打ち、書留郵便にて下記へお送りください。
〒143 東京都大田区大森西6-11-3
東邦大学医学部第1泌尿器科学教室内
第42回日本不妊学会総会事務局
TEL: 03-3762-4151 (内線3600, 3605)
FAX: 03-3768-8817 (事務局直通)
2. 抄録は800字以内、図、表はつけないでください。
3. 演題の申込みは1演者1題とさせていただきます。
4. 倫理面を充分に考慮した研究について応募して下さい。
5. 別紙演題申込書、受領書、採用通知書に所定の事項を記入して切手を貼り、抄録用紙(原本)および抄録用紙のコピー4部とともにお送りください。
6. 申込み締切日：1997年(平成9年)5月31日(土) 必着

演題発表方法

口演、ポスターの2つの形式を予定しております。

なお、演題の採否、分類、発表形式(口演、ポスター)の決定は会長にご一任下さい。

V 参加申込方法

学会当日会場にて受け付けます。

学会参加費：10,000円

懇親会費：6,000円

総懇親会は学術講演会初日の11月13日(木)に京王プラザホテルにて行います。
是非ご出席ください。

連絡先：〒143 東京都大田区大森西6-11-1
東邦大学医学部第1泌尿器科学教室内
第42回日本不妊学会総会事務局
TEL：03-3762-4151 内線3600, 3605
FAX：03-3768-8817 (事務局直通)

1997年(平成9年)4月

第42回日本不妊学会総会
会長 白井將文

日本不妊学会総会および学術講演会 宿泊・交通のご案内

このたび、東京・京王プラザホテルにおいて、第42回日本不妊学会学術講演会および総会が開催されるにあたり、皆様の交通・宿泊のお世話を日本交通公社が取り扱いさせていただくことになりました。全国各地よりの東京へのご参加が有意義なものになるよう企画致しお待ち申し上げておりますので多数ご利用いただきますようよろしくお願い申し上げます。

JTB 海外旅行虎ノ門事業部 第五支店
支店長 埴岡清至

記

1. お申し込みご案内

- ◆別紙申込書にご記入いただき、平成9年10月3日(金)までにお申し込み下さい。
- ◆クレジットカードによるお支払いご希望の方は、申込書に必要事項をご記入のうえ、下記申し込み先にFAXにてお申し込みください。
- ◆お申し込みを承りました方には予約確認書ならびに航空券を10月24日までにご送付致しますのでご出発前にご確認いただき、当日ご持参下さい。
- ◆通信事務費として1件につき500円を申し受けますのでご了承下さい。

2. 代金お支払いのご案内(振込またはクレジットカードでのお支払いができます)

- ◆ご請求書が到着次第、申込書下欄銀行口座にお振り込み下さい。
- ◆払い込み人住所氏名欄に必ず連絡先電話番号をご記入下さい。
- ◆払い込み手数料は、各自ご負担下さい。
- ◆クレジットカードの引き落としは、10月20日(月)頃の予定です。
- ◆取り消し変更によるご返金などの精算は、事務手続上学会終了後12月中に行いますので予めご了承下さい。
- ◆航空券は入金確認後お届けいたします。また、航空券のクレジットカードでの引き落としは、予約確定後随時させていただきます。

3. 変更・取り消しについて

- ◆変更取り消しはお早目にご連絡下さい。
- ◆お申し込み後の取り消しにつきましても、下記のとおり取消料を申し受けますので予めご了承下さい。(1泊につき下記の取消料が適用されます)

	10月28日迄	10/29～11/4	11/5～11/10	前日・前々日	当日以降
宿泊取消手数料	無料	10%	20%	50%	100%

	航空券代(普通片道運賃)	出発の3日前から 便出発まで	便出発以降
航空券取消手数料	10,000円以上20,000円未満	2,000円	4,000円
	20,000円以上30,000円未満	3,000円	6,000円
	30,000円以上	4,000円	8,000円

※13日前以降の航空便の変更につきましても上記の取り消し料を申し受けます。

便出発後の払い戻しは致しません。

※上記の取り消し料のほかに航空券1枚につき410円の手数料を申し受けます。

4. 宿泊のご案内

◆ 宿泊日 平成8年11月12日(水)～11月14日(金)(学会前後の宿泊も承ります)

◆ 宿泊代金 お1人様ご朝食付き(税・サービス料が含まれます)

	ご利用予定ホテル名	タイプ 記号	1室1名 利用	タイプ 記号	1室2名 利用	ホテル立地条件
1	京王プラザホテル	1-S	¥21,600	1-T	¥14,000	学会会場
2	新宿ワシントンホテル (または同クラスホテル)	2-S	¥14,000	2-T	¥9,500	会場より徒歩5分
3	リステル新宿 (または同クラスホテル)	3-S	¥9,800	3-T	¥8,000	地下鉄丸の内線 新宿御苑徒歩5分

◎ご希望のタイプあるいはホテルが満員の場合、他のタイプまたは同クラスホテルに変更させていただきますことをございますので、予めご了承下さい。

◎申込書は1部屋ごとにより承ります。1室1名をご希望の方は申込書の①の欄に、1室2名をご希望の方は申込書の①・②ともにご記入のうえ、お申し込み下さい。

◎団体で一括申し込みの場合は別途承りますので、事前にお問い合わせ下さい。

◎2の同等クラスホテル…ホテルサンルート東京、新宿プリンスホテルなど
シングル：15,000円前後、ツイン(1名)：9,000円～10,000円

◎3の同等クラスホテル…新宿ニューシティホテルなど
シングル：9,000～10,000円

5. 航空券のご案内

ご希望にあわせて航空券類のご手配を承ります。

お取りする便、料金体系によって、料金・制約が異なりますのでご注意下さい。

●普通運賃………変更、払い戻しに対する制約は、早期発売割引に比べ比較的ゆるやかです。

●早期発売割引券………各種様々な名称で販売致しております。10%～50%の割引きですが、予約が取れた段階で50%のキャンセル料の対象となります。

●回数券(無記名)………グループでのご利用に便利です。

6. 取り扱い旅行会社

JTB海外旅行虎ノ門事業部第5支店 担当：岩下・石井

お問い合わせ・お申し込み書類送付先
JTB日本不妊学会デスク 担当：後藤
TEL: (03) 5245-8837 FAX: (03) 5245-4683

第42回日本不妊学会学術集会 宿泊・航空券申込書

(コピーしてご利用下さい。)

お申込先：JTB日本不妊学会デスク
TEL: (03) 5245-8837 FAX: (03) 5245-4683
お申込締切日：平成9年10月3日(金)

受付番号	受付番号はJTBが使用します。		
フリガナ			
ご担当者名			勤務先箇所名
書類送付先住所 自宅・勤務先 (○で囲んで下さい)	〒		
電話・FAX	電話 ()	FAX ()	

①	フリガナ 宿泊者名	年齢	性別 男・女	希望ホテル タイプ記号	宿泊日			第2第3希望 ホテルタイプ
					11/12(水)	11/13(木)	11/14(金)	
航空	ご利用区間		申込○印	申込運賃体系(普通・早割など)		搭乗日		便名または時間帯
	-東京		往路			11月 日		
			復路			11月 日		
②	フリガナ 宿泊者名	年齢	性別 男・女	希望ホテル タイプ記号	宿泊日			第2第3希望 ホテルタイプ
航空	ご利用区間		申込○印	申込運賃体系(普通・早割など)		搭乗日		便名または時間帯
	-東京		往路			11月 日		
			復路			11月 日		

ご請求	一括・個別	その他ご要望
-----	-------	--------

必要事項をご記入(宿泊日には○×印)下さい。

申込書は1部屋ごとの申込となります。1室1名ご利用の方は申込書の①に、1室2名ご希望の方は①、②の両方にご記入下さい。

お支払い方法(番号に○を付して下さい)

1. 銀行振り込み……さくら銀行虎ノ門支店 普通：3416629 口座名義：JTBカイトラ⑤
2. クレジットカード…下記ご記入の上、本申込書を必ずご郵送下さい。

ご利用カード(○印)			カード番号	
JTBカード		セントラルファイナンス	有効期間	19 年 月 日
ダイナースクラブ		VISA	私は支払いを当カードで行います。 19 年 月 日 カードと同じ ご署名	
JCB(HCB)		UC(ユニオン)		
AMEX		MC(ミリオン)		

支部評議員について

下記479名について、1997年1月1日より1998年12月31日まで支部評議員を委嘱します。本誌面をもって委嘱状と致します。

北海道支部 支部評議員 (40名)

東口篤司	石島芳郎	伊藤藤直樹	遠藤俊明
岡部泰樹	上口勇次郎	神谷博文明	川倉宏一
工藤正尊	小柳知彦	櫻木範明	佐藤邦幸
清家昇	千石一雄	高岡康男	高橋芳幸
武田哲男	立木仁均	高立野裕幸	高田中昭一
玉手健一	丹田均	中尾敏彦	野々村克也
芳賀宏光	平尾和義	藤井美穂	古屋聖兒
牧野田知	松崎重範	松澤時弘	真名瀬賢吾
丸田浩	三熊直人	宮澤清志	森好政
山下幸紀	山本律	吉田俊明	吉田博

東北支部 支部評議員 (38名)

市川文隆	一條貞敏	梅津元昭	及川胤昭	昭文
太田博孝	小田杉浩	利部越慎之助	谷村正	一晃
片寄治男	金杉惠吉	川越玉英也	木村藤和	宏浩
木村行雄	國本川五十次	兒佐藤一	佐藤中	策一
斎藤良治	笹川澤秀夫	中谷山一寿	藤井純	威
鈴木唯司	西谷原郁夫	平村上田	森吉	
永井宏晃	前矢嶋聰一	村柳		
古橋信浩	矢和田裕			
矢沢宣弘				
吉松				

関東支部 支部評議員 (166名)

合阪幸三	赤座英之	秋浜澄行	味香勝也
安達知子	天野久夫	荒木内重雄	木本庸
飯田悦郎	井口登美子	池内川隆博	池田克孝
井坂恵一	井石延久	石川橋通	石岩動
石田肇彦	石塚文平	石伊藤英人	伊藤元博
市川智彦	藤上正晃	今上野	岩光利
稲葉憲之行	井岩本島	梅	岩植次
岩田嘉			太
白杵			亨
			二

大冲	橋永	正莊	和一	岡冲	田永	詔洋	子子	岡荻	田野	清雅	己弘	岡小	田倉	耕久	市男
長貝	田原	尚喜	夫学	押可	尾木	久英	茂幸	小片	田山	高	久進	甲加	倉斐	久祥	男生
貝金	山本	裕直	一一	兼木	子下	浩慶	智夫	川木	山下	英武	尚親	河木	藤村	廣信	英夫
岸久	慈島	淳	昭子	楠桑	原山	基	二紀	久小	保磯	謙重	士吉	久保	下田	裕俊	三郎
黒小	柴藤	眞正	健一	小齊	杉藤	良	昭博	小齋	寺藤	郁幸	裕夫	公小	平林	昭善	男宗
斉佐	賀藤	芳和	彦昭	佐澤	木村	守輝	博茂	佐塩	藤塚	和宗	彦男	坂佐	元藤	秀孝	樹道
佐白	須藤	寛眞	裕人	末関	岡橋	鄰	勝浩	塩杉	村谷	雅佳	英臣	始鈴	関木	吉秋	生悦
須高	波内	久政	治彌	高竹	田館	清芳	利雄	関高	山田	隆章	彦一	高多	木賀	耕一	郎吉
竹田	島中	忠治	晴夫	田寺	辺島	一光	省	武辰	巳原	賢隆	三彦	田田	島中	理	悖一
堤	田山	正孝	治一	土永	橋尾	幸方	男輝	田德	江居	章光	生郎	田新	村木	憲	貴人
豐中	島澤	志和	博朗	西野	田嶽	儔茂	慶一人	中永	田岸	一壮	治夫	野	野村	明眞	男雄
西野	谷	恵和	彦子	林藤	井野	正一	正也	根畑	口畑	泰哲	彦久	畠	川谷	末和	美亮
林福	岡本	和	彦子	星松	井野	文恒	子夫	畑古	野田	恒兆	史樹	古正	井本	亮	信一
福星	岸崎	登	薫泰	三和	浦田	恒皓	浩陽	古牧	田沼	英豊	樹彦	松三	橋井	健基	之丞
正松	崎沼	哲	敬登	三和	丸崎	皓	滋雄	松水	崎水	宏洸	彦之	村矢	井追	英直	樹郎
峯目	沼中	壽	敬登	持矢	崎本	皓	雄忠	宮森	崎水	峯	彦之	矢矢	井追	一良	郎正
柳山	田	一郎	哲	山我	妻	皓	忠一	安森	山	峯	彦之	吉	野野	良	哲
山吉	田	謙	一郎	我	妻	皓	一堯	安横	山	峯	彦之	吉	野野	良	哲

中部支部 支部評議員 (27名)

浅井	井木	光貞	興雄	阿風	曾戸	佳貞	郎之	生川	田村	克壽	夫一	今米	井谷	篤国	志男
押澤	田井	富弘	夫忠	菅豊	沼田	信長	彦康	川鈴	木出	正頼	利男	米鈴	森田	国鉄	薰収
辻野	井口	昌	良	花	田	征	治	名藤	井	信	吾	成	田橋	夫	夫

水谷 榮彦 水野 金一郎 箕浦 博之 望月 修
山本 稔彦 余語 郁夫 吉川 博文 彦

北陸支部 支部評議員 (21名)

赤祖父 一知 天野 俊康 新居 隆 荒木 克己
泉 陸 一 打林 忠 雄 大川 光央 岡田 謙一郎
風間 泰藏 加藤 晴 修 桑原 惣隆 小津 文和
生水 真紀夫 高林 本 夫 千鳥 哲也 村上 龍三
南山 後千 舟本 寬 松田 春悦 村上 弘一

関西支部 支部評議員 (90名)

足高 善彦 石田 章 市川 文雄 伊藤 藤 裕
稻葉 俊夫 井上 也 岩 義 植 木 實
後山 尚久 上 欣 歐 政 大 谷 郎
大西 裕之 咲 直 岡 伸 岡 弘 田 徹 二
岡田 啓司 橋 一 奧 喜代 加 野 征 博
小倉 隆 善 片 和 武 藤 史 哉
北脇 俊城 博 岸 武 村 雅 文 隆
真田 武吾 繁 杉 七 越 里 泰 佐 島 泰 井 内 俊 基
新高 倉賢 三 塚 高 鈴 高 木 島 英 世 之 夫 生 孝 浩 雄 治 男 肇 行 宝
竹中 幸雄 弘 稔 人 樹 美 史 二 二 吾 博
角山 貴 正 泰 清 正 雄 亮 晋
中羽 澤 井 官 宅 田 本 辺 本
藤堀 松 三 村 安 山 脇
田 本 久 東 敬次郎 井 川 幹 夫 池 谷 東 彦
伊 東 武 一 久 伊 藤 昌 克 井 稻 川 井 井 夫 池 谷 東 彦
上 田 一 之 上 田 克 確 井 井 井 亞 今 大 橋 輝 任 久

中国四国支部 支部評議員 (47名)

秋本 眺久 東 敬次郎 井 川 幹 夫 池 谷 東 彦
伊 東 武 一 久 伊 藤 昌 克 井 稻 川 井 井 夫 池 谷 東 彦
上 田 一 之 上 田 克 確 井 井 井 亞 今 大 橋 輝 任 久

大川己高竹奈原宮吉	濱田斐橋内賀田崎田	紘清秀健 <small>太</small> 正康信	三弥豊郎文脩省二隆	岡北河高田中堀森吉	谷川野橋中原内岡本	裕博一久啓俊信忠	二之郎壽幹滿孝之弘	香工神高寺中松山若	川藤保柳田間下野槻	尚利隆實光修明	征文春真登徳彦司彦	鎌栗高瀧内中宮横	田岡田原藤村川山	正裕元博克康征雅	晴子敬史輔彦男好
-----------	-----------	---------------------------	-----------	-----------	-----------	----------	-----------	-----------	-----------	---------	-----------	----------	----------	----------	----------

九州支部 支部評議員 (50名)

井岩長河後角田堂詠野東増藥	口永田野藤冲中地田崎	厚成幸哲俊久信由進政英道	司晃夫郎弘夫幸勉美士弘明明	池宇尾川佐田津中檜秦姫松和	田津上野本川田野原野尾氣	友隆敏秀哲博知仁久喜隆徳	信史一昭郎之輝雄司郎一勇夫	伊是丸桐澤野内枝村富田施内	名丸桐澤野内枝村富田施内	博鴻英淨正一通正廉正正志	之一彦一敏浩保彦正一樹郎	市大金小鮫田友中野比堀森	丸井岡池島中成村崎嘉	俊好弘哲廉雅雅国大明	三忠毅幸郎温平弘裕郎蔵人
---------------	------------	--------------	---------------	---------------	--------------	--------------	---------------	---------------	--------------	--------------	--------------	--------------	------------	------------	--------------

会 告

平成9年度日本不妊学会学術奨励賞について

日本不妊学会雑誌第41巻1～4号に掲載された原著論文で、その筆頭著者が掲載時に満40歳以下である論文を対象に、平成9年度日本不妊学会学術奨励賞の推薦を受付けます。

推薦資格は、本学会の理事、評議員、大学教授、学会誌レフリーに限り、所定の書式による推薦は平成9年4月末日まで受付けます。

予備選考委員会および選考委員会で推薦された論文の中から3編の授賞論文を決定します。筆頭著者には「(社)日本不妊学会学術奨励賞」賞状と副賞として各々に「日本不妊学会オルガノン学術奨励賞」賞状および記念品、学術奨励金50万円を授与します。

推薦は、本誌に綴じ込んだ所定の書式をご利用いただくか、または日本不妊学会事務局へご請求下さい。記載内容についてご不明の点は、日本不妊学会事務局へお問い合わせ下さい。

(記載内容)	論文名	掲載された	巻号頁	筆頭著者氏名と生年月日
	推薦理由	推薦者の署名捺印		

推薦は、平成9年5月20日(火)までに(社)日本不妊学会事務局へお送り下さい。(消印有効)
(お問い合わせ・書式請求・推薦書送付先)

〒102 東京都千代田区麹町5-4 クロスサイド麹町ビル8階
(社)日本不妊学会事務局
TEL 03-3288-7266 (ファクシミリ兼用)

日本不妊学会学術奨励賞推薦書

日本不妊学会理事長 殿

下記の論文を日本不妊学会学術奨励賞に推薦いたします。

(論文名)

日本不妊学会雑誌 第41巻 号 _____ ~ _____ 頁(平成8年 ___ 月)

(筆頭著者氏名 生年月日)

生年月日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

(推薦理由)

平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日

推薦者所属・現職

氏名

印

日本不妊学会雑誌

第42巻 第2号

平成9年4月1日

—目次—

原 著

- 免疫異常の観点から考察した不育症における子宮内膜症と子宮腺筋症(英文) ……假野 他 …… 1
酢酸ナファレリン Short Protocol を利用した体外受精・胚移植(IVF-ET)の過排卵刺激法
……………工藤 他 …… 7
卵巣機能面からみた卵巣刺激法 short protocol と long protocol の比較検討 ……山口 他 ……16
血中エストラジオールの即日測定によるカニクイザル排卵日の推定……………越後貫 他 ……24
順行性内精静脈造影による精索静脈瘤の検討……………野澤英雄 ……29
射精障害による重症男性不妊に対する逆行性精巣上体精子採取法
(Retrograde Epididymal Sperm Aspiration: RESA) による精子採取と
顕微授精を併用した妊娠成功について……………宇津宮 他 ……39
不妊症患者精索静脈瘤における磁気共鳴画像(MRI)診断の意義
—触診, RI診断との比較—……………池本 他 ……43
妊孕性温存手術を施行した子宮体部非定型的平滑筋腫瘍ならびに
ポリープ状異型腺筋腫の臨床病理学的検討……………新田 他 ……50
症例報告
体外受精・胚移植に成功した原発性視床下部性無月経の1例……………本庄 他 ……57
地方部会講演抄録……………62

Japanese Journal of Fertility and Sterility

(Vol. 42, No. 2, 1997)

Japan Society of Fertility and Sterility

CONTENTS

Originals

- The Incidence of Endometriosis and Adenomyosis in Patients
with Habitual Abortion in Relation to Immunological Abnormalities
..... *T. Kano, M. Furudono, H. Nabetani,*
M. Ishii, T. Kanda & M. Ueki ···· 1
- Controlled Ovarian Hyperstimulation with Nafarelin Acetate in Short Protocol
for in-vitro Fertilization-Embryo Transfer (IVF-ET) ····· *T. Kudo, S. Wada, M. Kudo,*
S. Makinoda, S. Fujimoto & H. Yoshida ···· 7
- Suitable Ovarian Stimulation for IVF Programme in Patients with Ovarian Dysfunction
- Comparison between Short Protocol and Long Protocol -
..... *S. Yamaguchi, S. Yamabe,*
M. Mochizuki & K. Hayashi ···· 16
- Estimation of the Day of Ovulation in Cynomolgus Monkeys (*Macaca Fascicularis*)
by Measuring Serum Estradiol Concentrations on the Same Day as Blood-sampling
..... *N. Ogonuki, T. Sankai, H. Tsuchiya,*
M. Matsumuro, T. Yoshida,
F. Cho & Y. Yoshikawa ···· 24
- Study on Varicocele by Antegrade Phlebography of the Internal Spermatic Vein
..... *E. Nozawa* ···· 29
- Successful Pregnancies Using New Sperm Collection Method
with Retrograde Epididymal Sperm Aspiration (RESA) and Micro-Fertilization
on Severe Male Infertility ····· *T. Utsunomiya, K. Ando & S. Ogata* ···· 39
- Magnetic Resonance Imaging Diagnosis for Varicocele in Male Infertility Patients:
Comparison with Scintigraphy and Palpation Diagnosis
..... *I. Ikemoto, T. Shirai, H. Nakajou,*
S. Iwanaga, Y. Ohishi & E. Moriya ···· 43
- A Clinicopathological Study of Atypical Leiomyomas and Atypical Polypoid Adenomyomas
of the Uterus with Conservative Surgical Treatment
..... *M. Nitta, H. Katabuchi, Y. Fukumatsu,*
N. Tanaka, K. Matsuura & H. Okamura ···· 50
- Case report**
- A Successful Case of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer (IVF-ET)
for an Infertile Woman with Primary Hypothalamic Amenorrhea
..... *K. Honjou, Y. Nagata & K. Shirakawa* ···· 57

THE INCIDENCE OF ENDOMETRIOSIS AND ADENOMYOSIS IN PATIENTS WITH HABITUAL ABORTION IN RELATION TO IMMUNOLOGICAL ABNORMALITIES

Takashi KANO, Masako FURUDONO, Hiroko NABETANI
and Misako ISHII

Kano Clinic, Osaka 542, Japan

Takayoshi KANDA

Department of Obstetrics and Gynecology
South Osaka National Hospital, Osaka 586, Japan

Minoru UEKI

Department of Obstetrics and Gynecology
Osaka Medical College, Osaka 569, Japan

Abstract: One hundred seventy two patients with habitual abortions and 100 control women were examined for endometriosis by echography, laparoscopy, and serum CA-125. The patients were also examined for antinuclear antibody (ANA), anticardiolipine IgG, anticardiolipine IgM, and HLA typing.

The patients with habitual abortion have a higher rate of having endometriosis, adenomyosis. The patients with anticardiolipine IgM and ANA positive are found to have significantly higher incidents of chocolate cyst and adhesion, respectively. On the other hand, endometriosis are rare among the patients who have two or more common HLA class II antigens with their husbands and are diagnosed having homologous immune disorders. The results indicate that the examined immunological factors may be involved in the development of endometriosis, adenomyosis, simultaneously, inducing spontaneous abortions among the patients with habitual abortions. The findings suggest that antoimmune disorders may participate in translocation and implantation of endometrial tissues; in other word, ectopic development of transported endometrial tissues may possibly be caused by a decreased capacity of immunological responses. If this is the case, patients with the autoimmune disorders can not prevent the development of endometriosis as well as spontaneous abortion by immuno stimulative therapy such as husband's lymphocytes implantation.

Key words: endometriosis, habitual abortion, anti-nuclear antibody, anti-cardiolipin antibody, lymphocyte

(Jpn. J. Fertil. Steril., 42 (2), 113 - 118, 1997)

Introduction

It has been reported that the high incidence of endometriosis are detected among patients with spontaneous abortion¹⁾. Spontaneous abortion at the early stage of pregnancy among the patients with habitual abortion is characterized as the rejection of em-

bryo or fetus at endometrium due to host immune disorders, which are classified into autoimmune disorders or homologous immune disorders. If endometrial tissues and embryo (or fetus) are regarded as the transplanted tissue of "self" and "not self", respectively, the host immunological abnormalities may result in a deficiency in rejecting transported

endometrial tissues. Such deficiency may play an important role in pathogenesis of endometriosis and spontaneous abortion in the patients with habitual abortion. In this study, the frequency of endometriosis, adenomyosis among the patients with habitual abortions was examined in relation to the levels of antinuclear antibody (ANA), anticardiolipine IgG, anticardiolipine IgM, and HLA typing.

Materials and Methods

1. Experimental subjects

One hundred seventy two women from 24 to 41 years old who had more than two spontaneous abortions within 12 gestational weeks participated the study. They were the patients at Kano Clinic from January, 1994 to December, 1995. None of them have given a childbirth and showed any evidences of myoma uteri, cervical insufficiency, thyroid disorder and chromosomal disorders discriminated by G staining of cultured peripheral blood. One hundred women having infertile periods of two years or less were selected at random from patients at the same clinic as the control subjects. Both the patients and control women have given their consent to participate this study.

2. Immunological studies

Antinuclear antibody (ANA) was measured by FA method and the cut off level was at $\times 20$. Anticar-

diolipin IgM and IgG antibodies were measured by ELISE method and the cut off level at 1.0 OD. HLA typing were determined by the cell toxicity method in mixed lymphocyte culture according to class I antigen and class II antigen (DR-locus; DR1, DR2, DR3, DR4, DRW6, DR7, DRW8, DR9, DRW10, DRW11 <5>, DRW52, DRW53, DQ-locus; DQW1, DQW2, DQW3, DQW4. The abortion of homologous immune disorder was diagnosed in the case two or more sharing of HLA-class II antigens among the couple or the case less than two of antigen husband himself^{2,3}.

3. Diagnosis of Endometriosis and Adenomyosis

Chocolate cyst and adenomyosis were diagnosed by vaginal echography or MRI. Adhesion due to endometriosis was diagnosed laparoscopically in only cases who were suspected to perimembral adhesion by hysterosalpingography using oil soluble contrast media (Lipiodol®). CA-125 was measured by IRMA method (cut off; 35U/ml) at midluteal phase.

4. Statistical Analysis

Statistical analysis was performed with χ^2 -tests for differences between percent changes.

Results

The incidence of endometriosis, adenomyosis or their was compared between the patients with habitual abortion and the control women (Fig 1). The

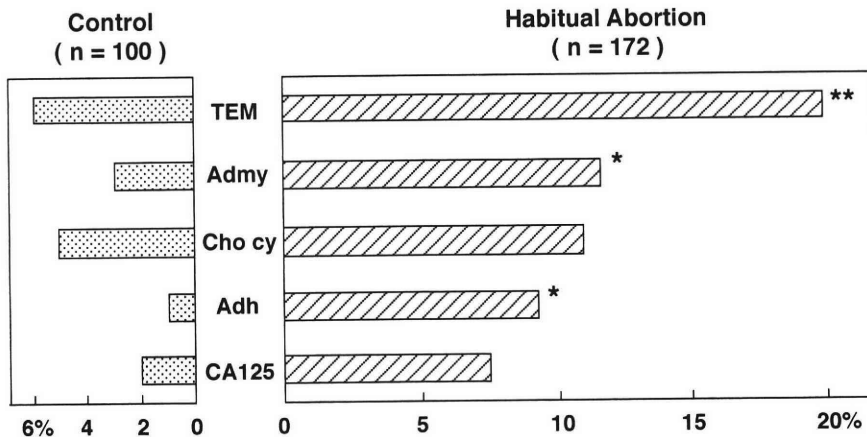


Fig. 1 Comparing the incidence of endometriosis, adenomyosis, chocolate cyst and adhesion between the patients with habitual abortion and the control women

Abbreviations; TEM, total endometriosis; Admy, adenomyosis; Cho cy, chocolate cyst; Adh, adhesion.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs control

endometriosis, adenomyosis were detected in 19.7% of the patients, which is 5.66 times higher than that of the controls. Particularly, the incidences of adenomyosis and adhesion due to endometriosis were 3.87 ($p < 0.05$) and 9.10 ($p < 0.01$), respectively, times higher among the patients than the control.

The frequency of having endometriosis and adenomyosis was also compared between the patients with and without immunological disorders (Fig 2). The development of endometriosis, adenomyosis, chocolate cyst and adhesion was higher among the patients with ANA, ACA IgM, and ACA IgG positive. The incidence of adhesion was 4.34 ($p < 0.01$) times higher among the ANA positive patients than the negative ones. The ACA IgM positive patients had 4.51 ($p < 0.01$) times higher incidence of chocolate cyst than the negative patients. On the other hand, the incidence of endometriosis and its complications was low among the patients sharing two or more common HLA-class II antigens with their husbands as well as being suspected of having ho-

mologous immune disorder. The incidence of adhesion among the patients having homologous immune disorder were 30% of those among the negative patients. The ANA, ACA IgM and ACA IgG positive patients with habitual abortions had a higher frequency of having endometriosis, adenomyosis, chocolate cyst and adhesion than the negative ones (Fig 3). The incidence of chocolate cyst development among ACA IgM positive patients and that of adhesion development among ANA positive patients were 50.0% and 31.6%, respectively; they were 4.31 ($p < 0.05$) and 6.97 ($p < 0.01$) times higher than those for the ACA IgM and ANA negative patients, respectively.

Discussion

Immunological habitual abortions has been considered repeated abortions which is characterized by the immunological rejection against embryo or fetus as a "not self" implanted grafts. This etiology is classified into autoimmune and homologous immune

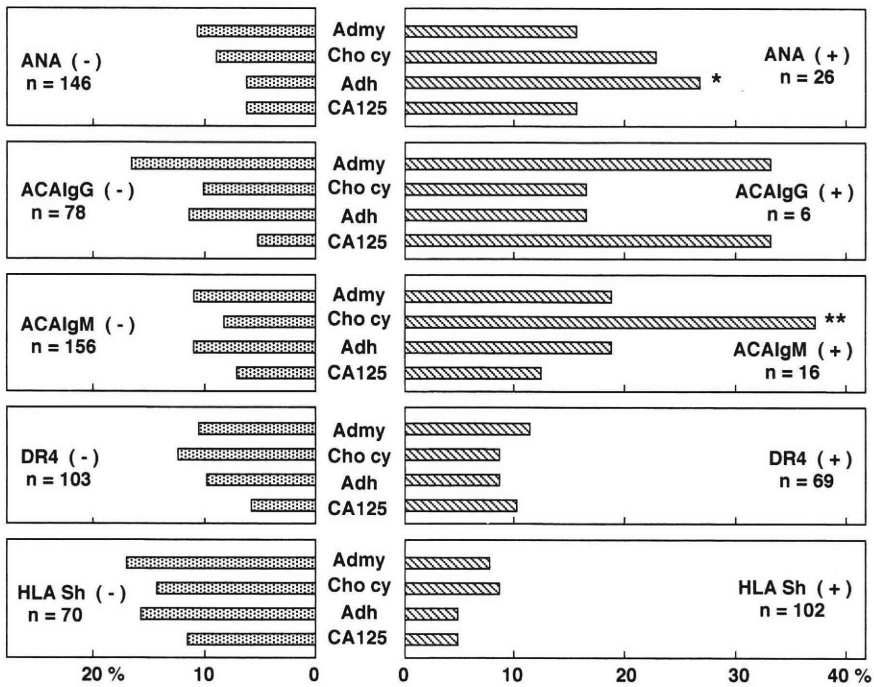


Fig. 2 Rates of immunological habitual abortion factors in each endometriosis was diagnosed and not diagnosed patients

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs endometriosis was not diagnosed group.

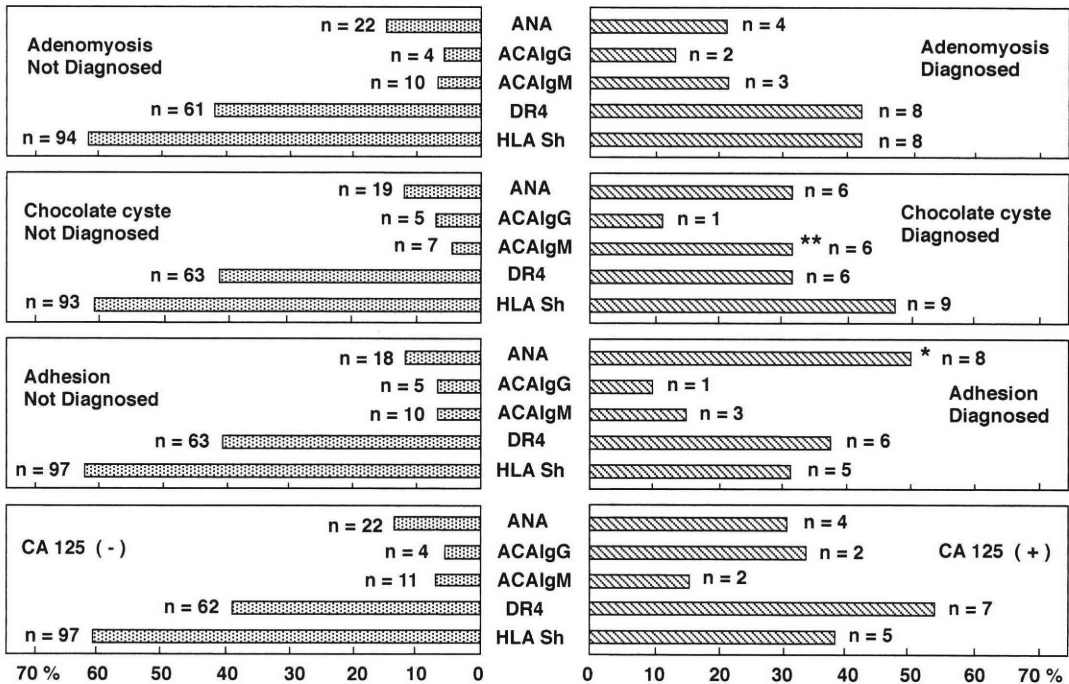


Fig. 3 Rates of endometriosis factors in positive or negative of habitual abortion factors in patients
 Abbreviations; TEM, total endometriosis; Admy, adenomyosis; Cho cy, chocolate cyst; Adh, adhesion
 * p < 0.05, ** p < 0.01 vs habitual abortion factor was negative group.

disorders. The former included the indirect rejection due to circular insufficiency by thrombosis depend on antiphospholipid antibody in arteries of chorion. There are numerous theories proposed for etiology and tissue origin from of endometriosis, included implantation⁶⁾, benign metastasis⁷⁾, mechanical transplantation⁸⁾, celomic metaplasia⁹⁾ and direct extension¹⁰⁾ (adenomyosis).

According to relationship to immunological etiology for endometriosis, Dmowski et al.¹¹⁾ reported the change of immune response, Shirai et al.¹²⁾ reported the host immune abnormality, Weed¹³⁾ reported autoimmune disorder caused by activation of macrophage, Gleicher et al.¹⁴⁾ reported the highly ANA and lupus anticoagulant positively in the patients with laparoscopically staged endometriosis and Taylor et al.¹⁵⁾ reported the highly ANA and ACA positively in the patients with laparoscopically staged endometriosis.

We speculated that transportation and ectopic development of endometrial tissue, etiological char-

acteristic of endometriosis, was due to immunological disorders.

In present study, the diagnosed rate of endometriosis including adenomyosis was 3.28 times, significantly higher, in immunological habitual abortions than control. The positive rate of ANA, ACA IgG and ACA IgM have been accepted as serologic markers for autoimmune disorder in habitual abortion were high frequency in women with endometriosis and adenomyosis. Especially, the frequency of ACA IgM in chocolate cyst and ANA in adhesion diagnosed by laparoscope were significant. These results suggested close relation between habitual abortion due to autoimmune disorders and endometriosis. To consider the pathogenesis of chocolate cyst concretely, transportation of endometrial tissue to ovary was caused by destruction of peri-uterine and ovarian micro circular systems due to thrombosis, by antigen-antibody reaction induced by ACA IgM^{16~18)}. The adhesion might be results of transplantation of endometrial tissue re-

sulting destruction of peritoneal tissue by antigen-antibody exaction induced by ANA^{14,15}).

Therefore, endometriosis were not shown in all patients with positive ANA and ACA, and once more immune disorder might relate to next pathogenesis as ectopic development of endometrial tissue. To interpret this secondary immunological mechanism, the present result that the complicative rate with endometriosis in habitual abortion with homologous immune disorders was 1 / 2 of the rate in autoimmune disorders and that the complicative rate was lower than the women who could prevent abortion by the immunostimulative therapy of husband's lymphocyte implantation, was important.

Although habitual abortion with homologous disorder diagnosed by HLA sharing in couple is considered to be a repeated abortion^{19~22}) due to the rejection by misconceiving the fetus to be closely relative to mother. We speculate the following concept according to ectopic development of endometrial tissue.

In the patients with homologous immune disorder, there were some cases with host immune disorder, probably excessive immunological response, who rejected embryo or fetus as "not self" antigen irrespective of husband's HLA class II antigen. There was no development to endometriosis in these cases because the host also rejected the transported endometrial tissue as "not self" antigen. It is necessary for ectopic development of endometrial tissue to exist the unknown host immune disorder, probably decreased capacity of immunological response, which can not prevent abortion by husband's lymphocytes implantation.

In order to approve our speculation above, the premise might also be considered that the transported endometrial tissue changed to tumor recognized as "not self". In any case, further investigation on both the capacity of hostimmune response in habitual abortion with homologous immune disorder and the details of antigens in transimplanted endometrial tissue will be necessary for established our hypothesis.

References

- 1) Grill M (1984) Endometriosis and spontaneous abortion. *Fertile Steril* 41: 933-935
- 2) Kano T, Furudono M, Okuyama K, et al. (1993) Analysis of etiology and therapy with SAIREITO of habitual abortion in our clinic. *Jap J Fertil Steril* 38: 671-679
- 3) Kano T, Furudono M, Okuyama K, et al. (1994) A study of factors associated with habitual abortion in patients with unexplained infertility. *Jap J Fertil Steril* 39: 23-31
- 4) Taylor C and Faulk WP (1981) Prevention of recurrent abortion with leucocyte transfusion. *Lancet*, 2: 68-70
- 5) Beer AE, Quebbeman JF, Ayers JWT, et al. (1981) Major histocompatibility complex antigens, maternal and paternal immune responses, and chronic habitual abortions in humans. *Am J Obstet Gynecol* 141: 987-999
- 6) Sampson JA (1921) Perforating hemorrhage (chocolate) cyst of the ovary, their importance and especially their relation to pelvic adenomas of the endometrial type. *Arch Surg* 3: 245-323
- 7) Halban J (1924) Metastatic hysteroadenosis. *Klin Wchenschr*, 57: 1205-1214
- 8) Greenhill JP (1942) *The Yearbook of Obst & Gynec. The Yearbook Publishers.*
- 9) Iwanoff NS (1898) Drusiges crysthaltiges Uterus-fibromyom compliciast druch Sarcom und Carcinoma. *Monatschr Geburtshu Gynak* 7: 295-300
- 10) Cullen TS (1908) Adenomyoma of uterus. *WB Saunders Co. Atlanta*, pp222-232
- 11) Dmowski WP, Steele RW, Barker GF (1980) Deficient cellular immunity in endomeriosis. *Am J Obstet Gynecol* 141: 377-383
- 12) Shirai M, Matsushita S, Kagayama M (1966) Histological changes of the scrotal testis in unilateral cryptorchidism. *Tohoku J Exp Med* 90: 363-373
- 13) Weed JC, Arquembourg PC (1980) Endometriosis can it produce an autoimmune response resulting infertility? *Clin Obstet Gynecol* 23: 885-893
- 14) Gleicher N, el-Roeiy A, Confiao E, et al. (1987) Is endometriosis an autoimmune disease? *Obstet Gynecol* 70: 115-122
- 15) Taylor PV, Maloney MD, Cambell JM, et al. (1991) Autoreactivity in women with endometriosis. *Br J Obstet Gynecol* 98: 680-684
- 16) Harris EN, Gharavi AE, Hughes GR (1985) Antiphospholipid antibodies. *Clin Rheum Dis.* 11: 591-609
- 17) Meyer O, Cyna L, Borda-Iriarte O et al. (1985) Antiphospholipid antibodies, thrombosis and lupus

1) Grill M (1984) Endometriosis and spontaneous

- disease. Value of the assay of anticardiolipin antibodies by the ELISA technic. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 52: 297-305
- 18) Montecucco C, Di Lauro M, Bobbito-Pallavicini E, et al. (1987) Anti-phospholipid antibodies and thrombocytopenic purpura. *Clin Exp Rheumatol* 5: 355-358
- 19) Komlos L, Zamir R, Joshua H, et al. (1977) Common HLA antigens in cuples with repeated abortions. *Cli Immunol Immunopathol* 7: 330-335
- 20) Garencer M, Drazancic A, Kuvacic I, et al. (1979) HLA antigen studies in women with recurrent gestational disorders. *Fertil Steril* 31: 401-404
- 21) Scott JR, Rote NS, and Branch DW (1979) Immunologic aspect of recurrent abortion and fetal death. *Obstet Gynecol* 70: 645-656
- 22) Aoki K (1982) HLA-DR compatibility in couples with recurrent spontaneous abortions. *Acta Obst Gynaec Jpn* 34: 1773-1780
- (受付: 1996年 7月30日)
(受理: 1996年12月 3日)

免疫異常の観点から考察した不育症における子宮内膜症と子宮腺筋症

医療法人假野クリニック

假野隆司, 古殿正子, 鍋谷弘子, 石井みさ子

国立大阪南病院産婦人科

神田隆善

大阪医科大学産科婦人科学教室

植木 実

172例の反復初期流産患者とコントロールとしての100例の不妊症患者の子宮内膜症, 子宮腺筋症を超音波, MRI, 腹腔鏡, CA-125などによって診断した。免疫的不育症因子としては自己免疫異常因子(抗核抗体, 抗cardiolipin IgM, IgG抗体), 同種免疫異常因子(HLA抗原)を調べた。

この結果, 不育症において子宮内膜症ならびに子宮腺筋症が高率に診断された。子宮内膜症と不育症因子との関係を検討すると子宮内膜症患者には不育症因子保有者が高率であり, 不育症因子保有者には子宮内膜症が高率に診断された。なかでもチョコレート嚢腫と抗cardiolipin IgM抗体, 腹腔内癒着と抗核抗体の関係は有意であった。一方でHLA sharingで診断した同種免疫異常不育症における子宮内膜症の診断率は低かったが, リンパ球移植で流産を阻止し得なかった症例では逆に高率であった。

以上の結果から子宮内膜症の病因を免疫学的に考えると, 同症には子宮内膜細胞の移送にかかわる“self”に対する免疫過剰反応(自己免疫異常)と生着にかかわる“not self”に対する免疫反応低下の2種類の宿主免疫異常が存在する可能性が高いと推察された。

キーワード: 子宮内膜症, 習慣流産, 抗核抗体, 抗リン脂質抗体, リンパ球

酢酸ナファレリン Short Protocol を利用した 体外受精・胚移植 (IVF-ET) の過排卵刺激法

Controlled Ovarian Hyperstimulation with Nafarelin Acetate in Short Protocol for *in-vitro* Fertilization-Embryo Transfer (IVF-ET)

北海道大学医学部産婦人科学教室

工藤 隆之

Takayuki KUDO

和田 真一郎

Shin-ichiro WADA

工藤 正尊

Masataka KUDO

牧野田

Satoru MAKINODA

知

藤本 征一郎

Seiichiro FUJIMOTO

Department of Obstetrics and Gynecology

Hokkaido University School of Medicine, Sapporo 060, Japan

厚生連総合病院札幌厚生病院産婦人科

吉田 博

Hiroshi Yoshida

Department of Obstetrics and Gynecology

Sapporo Kosei General Hospital, Sapporo 060, Japan

本邦で1995年に発売されたGn-RHアナログ、酢酸ナファレリン(ナサニール®以下Naf)は、欧米ではすでにIVF-ETに応用されている。今回我々は、IVF-ETにおける過排卵刺激に、このNafをShort Protocolに基づき併用し、血清LH、FSH、エストラジオール(E₂)濃度を測定し、早発LHサージの有無を検討した。

対象は1995年5月～1996年4月に当科において過排卵刺激を行った24症例、31周期で、刺激周期の低温相1～2日目よりNaf 400 μ g/日、1日2回点鼻投与を開始、低温相3～5日目よりpure FSHまたはhMG製剤を連日筋注投与した。過排卵刺激中は数日おきに血清LH、FSH、E₂濃度を測定し、卵胞発育後は採卵まで血清プロゲステロン濃度も測定した。Naf投与後1～4日目で、血清LH、FSHともに、flare upと思われる一過性の高値を示したが、ほぼ全例で5日目までに卵胞期初期のレベルに低下し、その後は全例で再上昇は認めなかった。全例で良好なE₂上昇を認め、29周期で採卵を行い得た。胚移植となった22周期中、7例の妊娠を確認した。妊娠率は24.1%(採卵周期)、31.8%(移植周期)、29.2%(患者数)であった。

本法は、短期間のGnRH α 投与で確実なLHサージ抑制効果が得られ、有用な方法と考えられた。

キーワード：酢酸ナファレリン、GnRHアナログ、体外受精・胚移植(IVF-ET)、ショートプロトコール、早発LHサージ

(Jpn. J. Fertil. Steril., 42 (2), 119 - 127, 1997)

緒言

体外受精・胚移植(IVF-ET)における過排卵刺激には、現在ほとんどの症例でGn-RHアナログ(以下GnRH α)が併用されている。GnRH α の投与方法として

は、大別して刺激前周期の黄体期中期から投与を開始するLong Protocol(以下LP)と、刺激周期の月経(消退出血)開始直後から投与を開始するShort Protocol(以下SP)との二法があり、ともにhCG投与直前まで継続する。LPにおける主たる目的は、内因性ゴナド

トロピン産生の抑制である。これによりhMG (FSH) 製剤の投与開始時期にある程度の幅をもたせることが可能となる¹⁾が、hMG総投与量が多くなる²⁾といわれている。またまれに前周期で妊娠が成立していた場合、胎児に対する安全性がまだ確立されていないGnRHaが妊娠初期に投与されたことになり、児への直接的影響のほか、GnRHaが有するluteolyticな作用が妊娠の継続に対して問題となる³⁾。これに対してSPは、いわゆる“flare up”効果による内因性FSH分泌の一過性増加と、hMG製剤投与による外因性FSHの相乗効果により発育卵胞数の増加を期待できるため、主にpoor responderに対して応用されてきた。この方法には、前周期での妊娠成立がないことを確認してから投与を開始できるという利点がある反面、内因性LHサージが完全に抑制されない場合もあり、酢酸ブセレリンによるSPでは5.7%のpremature LH surgeの発生をみたとの報告⁴⁾もある。

子宮内膜症治療薬として、1995年に新しく本邦で発売されたGnRHaである酢酸ナファレリン(ナサニール[®])は、血中蛋白への結合能が約80%と高いため半減期が長く⁵⁾、4週間の連続投与後の血清エストラジオール(E₂)濃度が酢酸ブセレリンに比べて低いとの報告⁶⁾がある。

今回我々は、この酢酸ナファレリンをIVF-ETの際の過排卵刺激にSPに基づき併用し、刺激前、刺激中の血清LH、FSH、E₂濃度を測定し、いわゆる“flare up”といわれる一過性の内因性ゴナドトロピン分泌増加の時期、持続期間を明らかにしえた。卵胞発育後は、採卵に至るまで随時血清プロゲステロン(P₄)濃度も併せて測定し、premature LH surgeおよびpremature luteinizationの有無について検討した。

対象および方法

当科において1995年5月～1996年4月の間にIVF-ETを目的として過排卵刺激を行った症例のうち、24

症例31周期を対象とした。対象症例の概要を表1に示す。既往IVFはすべて当科にて実施した。また対象症例中5例に酢酸ブセレリンLPでの卵胞発育不良による採卵キャンセルの既往があった。

過排卵刺激はGnRHaとして酢酸ナファレリン(ナサニール[®]:山之内製薬株式会社、以下Nafと略)を使用した以外は、通常のSPと同様であった(図1)。月経(消退出血)直後の低温相2日目よりNaf 400 μ g/日、1日2回点鼻投与を開始し、引き続き低温相3～5日目より、pure FSH(フェルティノームP[®]注:セローノ・ジャパン株式会社)300 IU/日筋注を3日間、その後hMG製剤(パーゴグリーン[®]注:セローノ・ジャパン株式会社またはヒュメゴン[®]:日本オルガノン、三共株式会社)150 IU/日筋注を連日行った。なおPoor responderに対しては、適宜これらの投与量を300～450 IU/日に増量した。2～3日おきに血清LH、FSH、E₂の測定を行い、経陰超音波装置(アロカSSD-1200)を用いて卵胞径を測定し、主席卵胞の平均径が17～18 mm以上、発育卵胞1個あたりの血清E₂濃度が200～300 pg/ml以上にてhCG (HCGモチダ[®]:持田製薬株式会社)10,000 IU筋注を施行した。Naf点鼻はhCG

表1 対象

対象患者総数	24
平均年齢	33.6 ± 4.2歳*1
平均不妊期間	60.6 ± 30.1ヵ月*1
妊娠歴	なし 14 あり 10
IVF歴	なし 11 あり 13
IVF適応*2	卵管因子 11 男性因子 4 子宮内膜症 8 原因不明不妊 2

*1 M ± S.D.

*2 一部重複あり

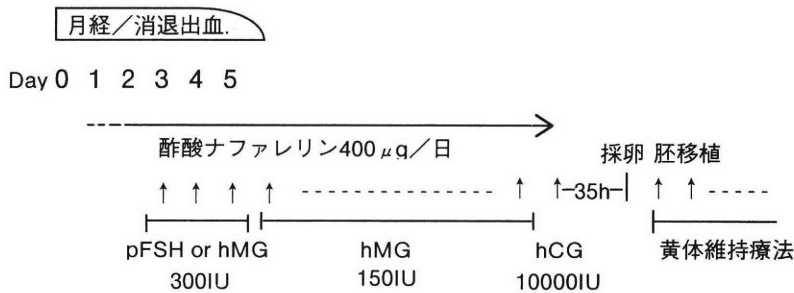


図1 過排卵刺激プロトコール

投与数時間前で中止し、hCG投与35時間後に経腔超音波下に採卵を行った。

最終hMG投与時より採卵当日までの間は、LH、FSH、E₂に加えて血清P₄濃度も測定した。各ホルモン濃度の測定は、セローノ社のSR1を用いEIA法にて行った。採取した血液の研究への利用については、十分なインフォームドコンセントの上、対象患者から書面による承諾を得た。

媒精の12～20時間後に前核を確認し、40～48時間後に5Fr胚移植用カテーテル(フレスポイト®:北里サプライ株式会社)を用いて経頸管的に胚移植を行った。移植胚数の上限は4個としていたが、1995年の日本産科婦人科学会の勧告後には3個に変更した。黄体補充療法は、全例に対して採卵翌日にprogesterone(ルテウム®:帝国臓器製薬株式会社)20mg筋注、Dydrogesterone(デュファストン®:第一製薬株式会社)30mg/日、1日3回、14日間内服投与を行い、さらにhCG3,000IU筋注(×1/3～4日)、progesterone筋注(ルテウム®20～30mg、×2～3/週、またはプロルトンデポー®:日本シューリング株式会社、125mg、×1/週)を追加した。2～3日おきに超音波法にて卵巣の腫大、腹水量などを観察し、軽症のOHSSが疑われた場合は、hCGを1,500IUに減量投与または中

止、中等症以上のOHSSが疑われた場合は、hCG投与を中止し、適宜progesterone投与量を増量(ルテウム®30～50mg、プロルトンデポー®250mg)した。重症OHSSの既往を有する症例、発育卵胞数が左右計20個以上またはピークE₂濃度3,000pg/ml以上の症例には、超音波法の所見に関係なくhCG投与を中止した。採卵後13～14日目に尿中hCG定性(シユアーステップ日研®:日研化学株式会社、感度50IU/l)および血清hCG濃度の測定を行い、以後3～4日おきに再検した。経腔超音波法にて胎児心拍動が確認された場合を、本研究においては「妊娠」と判定し、尿中hCG50IU/l陽性のみ場合は妊娠例から除外した。

結 果

過排卵刺激を行った31周期中、採卵に至った29周期、111検体の経過中の血清LHの平均濃度(m±SE)を図2に示す。Naf投与前に比べ、過排卵刺激1～4日目に上昇がみられ、その後速やかに卵胞期初期のレベルに低下し、低濃度を維持した。投与開始後1～4日目に測定を行い得た例の一部に、一過性の高値を示すものがあった。このLH濃度の一過性上昇は、完了まで9日を要した1例を除き5日目までに終了し、引き続き過排卵刺激中においては、全例で

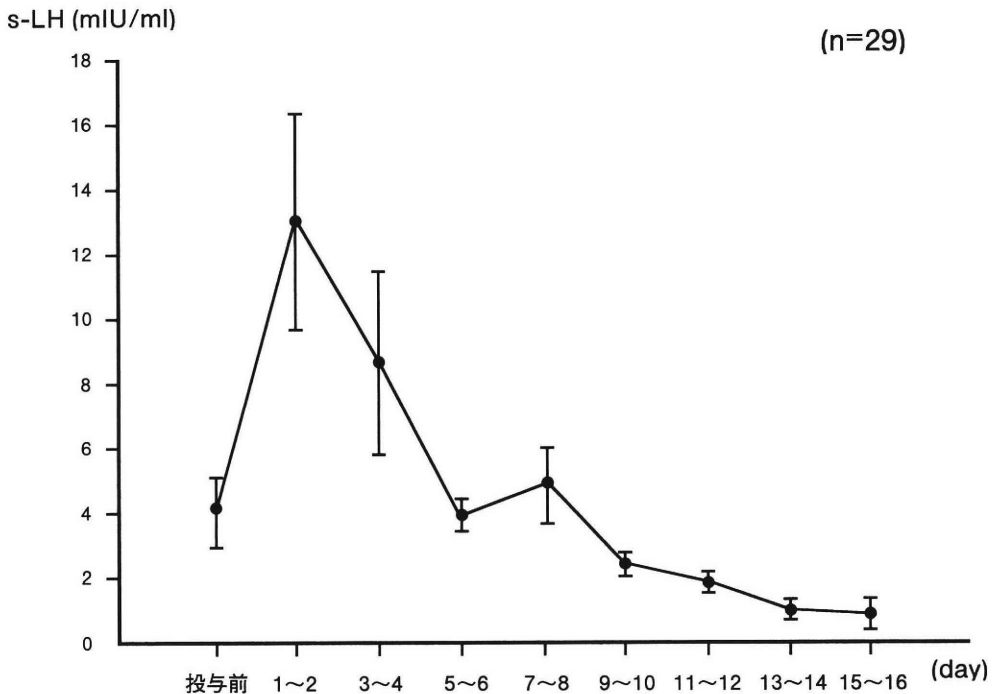


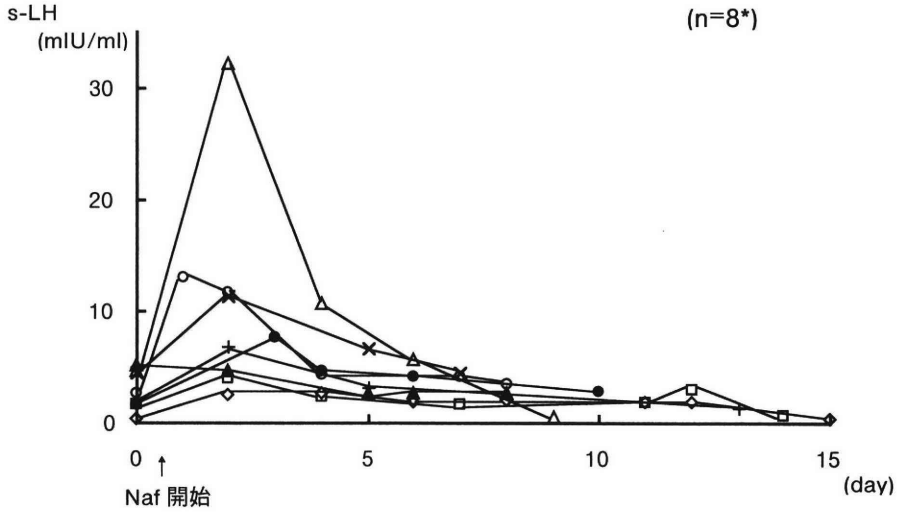
図2 過排卵刺激中の血清LH濃度の推移(M±S.E.)

再上昇は認められなかった。29周期中、1) Naf投与前、2) Naf投与1~4日目、3) hCG投与直前、のすべてにおいて検体を採取できた8例について、同一周期内における過排卵刺激中の血清LH濃度の変動を図3に示す。

同じくFSH濃度は、症例によってやはり投与1~4

日目に一過性の高値を示し、その後はほぼ一定の濃度(8~10 mIU/ml)を維持していた。

過排卵刺激中の血清E₂濃度の推移について検討した。発育卵胞数により値は大いに変動したが、1例を除き全例で良好な血清E₂値の上昇を認めた。発育卵胞1個あたりのピークE₂濃度は112~557(m±SD=



* 同一周期内で、1)Naf投与前、2)投与1~4日目、3)hCG投与直前の全ての時期で測定し得た症例。PCOD症例、高FSH(≥15mIU/ml)症例は除外した。

図3 過排卵刺激中の血清LH濃度の変動パターン

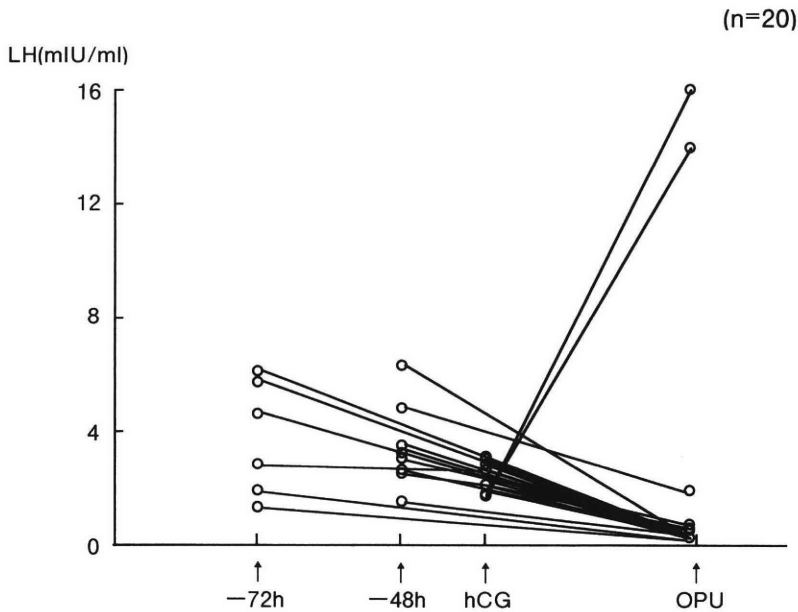


図4 hCG投与前後における血清LH濃度の推移

290.1 ± 105.4) pg/mlであった。

premature LH surge, premature luteinization 発生の有無を検討する目的で、最終hMG投与時からhCG投与、採卵時までの血清LH、P₄の測定を行った。血清LH濃度の変化を図4に示す。測定できた20例中、2例で採卵直前にLH濃度の上昇が認められたが、その他の例では刺激中と比べて低下していた。また、この採卵当日にLH濃度が上昇した2例も含め、hCG投与時にLH上昇を認めた例は観察されなかった。P₄濃度についてもLHと同様に2例で採卵当日に上昇を観察したが、hCG投与の時点では上昇は認められなかった。

治療成績を表2に示す。全例で複数の卵胞発育を認めた。キャンセル症例が2例あったが、1例は卵巣嚢胞形成例、他の1例は結果的に卵巣と他臓器の位置関係が問題となり、採卵を回避した例で、premature LH surge/luteinizationによるキャンセルはなかった。

酢酸ブセレリンLPでの採卵キャンセルの既往を有する5例については、合計8周期中、単一卵胞発育であった1周期を除き、7周期で複数の卵胞発育が認められた。8周期すべてで採卵を施行し、1例1周期

の妊娠例(転帰：三胎分娩)を得た。

全体として、卵子の成熟度についても明らかな低下傾向は認められず、7例の「妊娠」を確認した(24.1%/採卵周期, 31.8%/胚移植周期, 29.2%/患者数)。妊娠例の内訳は、妊娠10週での子宮内胎児死亡が1例あり、胎児心拍動確認前の稽留流産はなかった。この他、妊娠反応陽性のみの化学的流産を1例認めた。症例数が少ないため評価は難しいが、流産率は14.3%であった。

考 察

Nafは、LH-RHの6位のGlycineをD-Naphtyl alanineに置換したDecapeptide型のLH-RH agonist⁷⁾で、本邦では1995年4月に発売された。現在のところ適応は子宮内膜症のみとなっているが、同じLH-RH agonistである酢酸ブセレリンは、現在IVF-ETの際の過排卵刺激に、主に内因性LH抑制の目的で広く用いられている。Nafの特徴として、血中蛋白との結合率が高く半減期が長いこと⁸⁾、連続投与1週間で血中LH、FSHの分泌をほぼ完全に抑制すること⁹⁾を考えると、IVF-ETの際の過排卵刺激に応用可能であり、実際欧米では多くの使用経験が報告されている。諸家の報

表2 治療成績

患者総数	24
過排卵刺激周期数	31
hMG/pFSH総投与量	1,759.5 ± 595.1 IU* (975 ~ 3150 IU)
hMG/pFSH投与期間	8.0 ± 2.1日* (5 ~ 13日)
成熟卵胞数(≥15 mm)	4.8 ± 3.4個* (1 ~ 18個)
採卵周期数	29
平均採卵数	5.9 ± 4.6個* (0 ~ 24個)
平均成熟卵(G1)数	2.5 ± 2.7個* (0 ~ 10個)
受精率(採卵数あたり)	67.7% (115/170)
胚移植周期数	22
平均移植胚数	2.7 ± 0.85個* (1 ~ 4個)
形態学的良好胚(4 cell ~, frag. ≤ 10%)の	
総移植胚中に占める割合	59.7% (34/57)
総採卵数中に占める割合	52.1% (60/115)
妊娠周期数	7(単胎5, 品胎2)
妊娠率	治療周期あたり 22.6% (7/31)
	採卵周期あたり 24.1% (7/29)
	移植周期あたり 31.8% (7/22)
	患者数あたり 29.2% (7/24)
予後	分娩(on-going) 6
	子宮内胎児死亡 1

* (M ± S.D.)

表3 酢酸ナファレリン併用周期と、他のGnRHa併用周期におけるIVF-ET治療成績を比較した報告

報告者 (報告年)	対象症例 プロトコール	例数	GnRHa 投与量, 投与方法	受精率 (%)	妊娠率 (%)	注	
Penzias* (1992)	初回IVF例のみ	21	NAF 400 μg/day i.n.	-	16.6	*) N.S. 1)	
	Day 1 ~ LONG	21	LEU 0.5 mg/day s.c.		18.8		
Dantas* (1994)	23 ~ 35歳 男性因子を除く	12	NAF 400 μg/day i.n.	-	17	*) N.S.	
	MLP ~ LONG	12	LEU 1 mg/day s.c.		17		
Goldman* (1994)	卵管因子のみ	53	NAF 400 μg/day i.n.	61.2	22.6	*) N.S. 1)	
	MLP ~ LONG	55	BUS 900 μg/day s.c.		60.8		23.6
Yuzpe (1995)	正常排卵周期 (+)	100	NAF 400 μg/day i.n.	53.8	21.7	*) N.S. 2)	
	初回IVF, BMI ≤ 31	100	NAF 600 μg/day i.n.		54.5		30.1
	MLP ~ LONG	179	LEU 0.5 mg/day s.c.		?		17.5
Lockwood* (1995)	PCO, POF, 男性因子 重症内膜症を除く	80	NAF 400 μg/day i.n.	71	22.5	*) N.S. 3)	
	MLP ~ LONG	80	NAF 800 μg/day i.n.		77		31.3
		80	BUS 1,000 μg/day s.n.		74		31.3

MLP: mid-luteal phase

NAF: Nafarelin, Bus: Buserelin, LEU: Leuprolide

報告者欄の*は、prospective studyであることを示す。

妊娠率欄の*は、ET周期あたりの妊娠率である。

注 1): hMG投与量が有意に少ない。

2): down regulation (+) 症例の割合が有意に低い。

3): hCG投与時の血清E₂値が有意に高値。

4): hMG投与期間が有意に長い。

表4 酢酸ブセレリン short protocol における premature LH surge の頻度

報告者 (報告年)	投与量, 投与方法	頻度
Loumaye et al. (1988)	Bus. 900 μg/3 × i.n.	0/18
Abdallah et al. (1990)	Bus. 500 μg/5 × i.n.	1/51 (2.0%)
Acharya et al. (1992)	Bus. 500 μg/1 × s.c.	0/24
Ho et al. (1993)	Bus. 500 μg/5 × i.n.	9/157 (5.7%)

告の要約を表3に示す⁹⁻¹³). これらの報告は、GnRHaの開始時期の違いはあるが、すべて下垂体の down regulation を確認してから hMG や pFSH の投与を開始する LP となっている。この down regulation に至るまでの期間としては、Yuzpe らの 87% が 11 日後に完了したとする成績¹⁰から、Lockwood らの 85% が 24 日後までに完了したとする成績⁹まで幅広いが、おおよそ 2 ~ 3 週間と考えられる。しかし、これらの報告では down regulation の定義がまちまちである。血清 E₂ 濃度の低下 (卵胞期初期レベルの 43 pg/ml 未満、または閉経期レベルの 20 pg/ml 未満) を基準にしたものが多く、併せて超音波断層法による卵胞像消失を参考している報告^{14,15}も散見されるが、血清 LH 濃度の低下から推定される下垂体の脱感作 (desensitization) を判定基準に含めている報告^{11,16}は少ない。

Naf 投与直後に血清 LH、FSH の一過性高値を認める例が今回経験された。この LH 濃度の一過性上昇については、酢酸ブセレリンを用いた SP で同様の報

告¹⁶があるが、この期間に外因性に投与されているのはほとんどの症例で pure FSH であることより “flare up” 現象と呼ばれる内因性 LH に起因するものと考えられた。また、その後血清 LH に比しやや高濃度で推移する FSH は、hMG 製剤中の FSH 成分に由来すると思われた。

SP においては、GnRHa 投与初期に発生する flare up 現象を卵巣刺激に利用するのが目的のひとつであるから、重要なのは卵胞発育後の hCG 切り替えの時点で内因性 LH サージが完全に抑制されていることである。従来より、酢酸ブセレリンを併用した SP に関する報告はあったが、GnRHa の投与期間が短いため、内因性 LH が完全に抑制されず、premature LH surge が発生する場合もある^{4,17}とされてきた。premature LH surge の発生頻度についての報告を表4に示す^{4,17-19}。しかし Naf を併用した SP の報告は少なく、これによる過排卵刺激中の血清ゴナドトロピン濃度を継続してモニターした成績は、検索した範囲ではみられな

かった。

採卵当日にLHまたはP₄の上昇が認められた例は計3例であった。1例はLHの上昇であったが、その治療周期に初めて受精障害が判明した症例であった。P₄のみ上昇したものが1例で、多数の発育卵胞を認め、OHSSを発症した多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)例である。卵胞1個あたりに換算したP₄濃度は、排卵日前後のP₄値としては正常範囲と考えられ、経過中LHの上昇は認められなかったことから、premature luteinizationは否定的である。残る1例はLH、P₄ともに上昇が認められたが、単胎妊娠が成立して正常分娩の転帰をとった。

卵胞成熟後のearly luteinizationは、卵子および胚に対する悪影響はないとする報告²⁰⁾もあるので、この現象が治療成績に与える影響に関しては一概に論ずることはできないが、本プロトコールにおけるNaf投与中止後は、早期(1~2日以内)にLH抑制が解除される可能性があることについて留意が必要である。Nafの血中半減期は約18時間と長い⁵⁾ので、酢酸ブセレリンと比べ、その可能性は低いと思われるが、hCG投与前に血清LH値を測定し、LHサージの有無を確認しておくことが望ましいと考える。

今回我々は、Naf併用SPによる過排卵刺激中において、1) Naf投与1~4日目に、flare upと考えられる血清LH、FSH濃度の上昇が一過性にみられる、2) 6日目以降ほぼ全例において血清LH濃度は卵胞期初期のレベルに低下する、3) hCG投与に至るまで全例で血清LH濃度の再上昇は認めない、の3点を明らかにした。

このように、本法においては、卵胞発育のごく初期に、血清LH濃度高値、LH/FSH比の上昇といった、PCOS様のゴナドトロピン動態が観察されるため、対象症例の選択については事前に十分に検討されるべきである。hMGに対する卵巣の反応性が不明である初回IVFの若年者や、前述のPCOS例のような、OHSSのハイリスク群に対しては、従来のLPを選択すべきであると思われる。また、卵胞発育初期における高LH状態が、卵子のquality低下を招くとする説²¹⁾もあり、flare up現象が終了する低温相5日目よりpure FSHを用いて刺激を開始するという、LPとの折衷案の方法を推奨する報告^{22,23)}もある。

以前よりたびたび報告されてきた、GnRHaの卵巣顆粒膜細胞²⁴⁾や黄体細胞^{3,25)}に対する直接作用が問題となっている現在、GnRHaの投与期間がLPの約半分となるSPは改めて見直されるべきであり、短期間の投与で内因性LHを抑制できる本法は、有効な刺激法

の確立していないpoor responderに対しても、効果的であると思われる。

今回検討した症例では、結果的に水準以上の妊娠率が得られたが、流産率が低い傾向にあったことと、Nafのdecidual functionに対する影響との関連など未解明の点がある。今後検討を重ねていきたいと考えている。

文 献

- 1) Tan SL, Kingsland C, Campbell S, et al. (1992) The long protocol of administration of gonadotropin-releasing hormone agonist is superior to the short protocol for ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 57: 810-814
- 2) Dirnfeld M, Gonen Y, Lissak A, et al. (1991) A randomized prospective study on the effect of short and long buserelein treatment in women with repeated unsuccessful in vitro fertilization (IVF) cycles due to inadequate ovarian response. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 8: 339-343
- 3) Sheehan KL, Casper RF, Yen SSC, et al. (1982) Induction of luteolysis by luteinizing hormone-releasing factor (LRF) agonist: sensitivity, reproducibility, and reversibility. *Fertil Steril* 37: 209
- 4) Ho PC, Chan YF, So WK, et al. (1993) Luteinizing hormone (LH) surge in patients using buserelein spray during ovarian stimulation for assisted reproduction. *Asia-Oceania J Obstet Gynaecol* 19: 159-163
- 5) 小林拓郎, 水口弘司, 多賀理吉 他 (1992) 酢酸ナファレリン点鼻液の臨床第I相試験—単回・反復投与による忍容性の確認および薬物動態の検討—。臨床医薬 8: 1835-1851
- 6) 小林拓郎, 水口弘司, 矢島 聰 他 (1992) 子宮内膜症に対する酢酸ナファレリン点鼻液の臨床評価—酢酸ブセレリンを対象とした二重盲検群間比較試験—。臨床医薬 8: 2193-2214
- 7) 中村康彦, 加藤 紘 (1992) 特集 ホルモン剤の展望 LH-RHアナログ。医薬ジャーナル 28: 917-922
- 8) Chan RL (1987) Pharmacokinetics and metabolism of LHRH analogs. *LHRH and Its Analogs, Part 2: 577*
- 9) Lockwood GM, Pinkerton SM, Barlow DH (1995) A prospective randomized single-blind comparative trial of nafarelin acetate with buserelein in long protocol gonadotropin-releasing hormone analogue controlled in vitro fertilization cycles. *Hum Reprod* 10: 293-298
- 10) Yuzpe AA, Nisker JA, Kaplan BR, et al. (1995) Nafarelin acetate for pituitary down regulation in

- in-vitro fertilization— Comparison of two dosages —. *J Reprod Med* 40: 83-88
- 11) Goldman JA, Dicker D, Feldberg D, et al. (1994) A prospective randomized comparison of two gonadotropin-releasing hormone agonists, nafarelin acetate and buserelin acetate, in in-vitro fertilization-embryo transfer. *Hum Reprod* 9: 226-228
 - 12) Dantas ZN, Vicino M, Balmaceda JP, et al. (1994) Comparison between nafarelin and leuprolide acetate for in-vitro fertilization: preliminary clinical study. *Fertil Steril* 61: 705-708
 - 13) Penzias AS, Shamma FN, Gutmann JN, et al. (1992) Nafarelin versus leuprolide in ovulation induction for in-vitro fertilization: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 79: 739-742
 - 14) Howles CM, Loumaye E, Giroud D, et al. (1994) Multiple follicular development and ovarian steroidogenesis following subcutaneous administration of a highly purified urinary FSH preparation in pituitary desensitized women undergoing IVF: a multicentre European phase III study. *Hum Reprod* 9: 424-430
 - 15) Meldrum DR, Wisot A, Hamilton F, et al. (1989) Routine pituitary suppression with leuprolide before ovarian stimulation for oocyte retrieval. *Fertil Steril* 51: 455-459
 - 16) Gersak K, Meden-Vrtovec H, Tomaz- evic T (1994) The effect of gonadotropin-releasing hormone agonist on follicular development in patients with polycystic ovary syndrome in an in-vitro fertilization and embryo transfer programme. *Hum Reprod* 9: 1596-1599
 - 17) Abdallah HI, Morris NI, Ahuha KK, et al. (1990) Comparative trial of luteinizing hormone-releasing hormone analogue/human menopausal gonadotropin and clomiphene citrate/human menopausal gonadotropin in an assisted conception program. *Fertil Steril* 53: 473-478
 - 18) Loumaye E, de Cooman S, Anoma M, et al. (1988) Short-term utilization of a gonadotropin-releasing hormone agonist (buserelin) for induction of ovulation in an in vitro fertilization program. *Ann NY Acad Sci* 541: 96-102
 - 19) Acharaya U, Irvine S, Hamilton M, et al. (1992) Prospective study of short and ultrashort regimens of gonadotropin-releasing hormone agonist in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 58: 1169-1173
 - 20) Hofmann GE, Bentzien F, Bergh PA, et al. (1993) Premature luteinization in controlled ovarian hyperstimulation has no adverse effect on oocyte and embryo quality. *Fertil Steril* 60: 675-679
 - 21) Stanger JD, Yovich JL (1985) Reduced in vitro fertilization of human oocytes from patients with raised basal luteinizing hormone levels during the follicular phase. *Br J Obstet Gynaecol* 92: 385-393
 - 22) Garcia JE, Padilla SL, Bayati J, et al. (1990) Follicular phase Gonadotropin-releasing hormone agonist and human gonadotropins: a better alternative for ovulation induction in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 53: 302-305
 - 23) 蔵本武志 (1995) GnRHアゴニスト療法 体外受精のための過排卵刺激. *臨婦産* 49: 326-327
 - 24) Parinaud J, Beaur A, Baurreau E, et al. (1988) Effect of a luteinizing hormone-releasing hormone agonist on steroidogenesis of cultured human pre-ovulatory granulosa cells. *Fertil Steril* 50: 597-602
 - 25) Mir'o F, Sampaio MC, Tarin JJ, et al. (1992) Steroidogenesis in vitro of human granulosa-luteal cells pretreated in-vivo with two gonadotropin releasing hormone analogs employing different protocols. *Gynecol Endocrinol* 6: 77-84

(受付: 1996年12月2日)

(受理: 1997年1月20日)

**Controlled Ovarian Hyperstimulation with Nafarelin Acetate in Short Protocol
for *in vitro* Fertilization-Embryo Transfer (IVF-ET)**

Takayuki Kudo, Shin-ichiro Wada, Masataka Kudo
Satoru Makinoda and Seiichiro Fujimoto

Department of Obstetrics and Gynecology
Hokkaido University School of Medicine, Sapporo 060, Japan

Hiroshi Yoshida

Department of Obstetrics and Gynecology
Sapporo Kosei General Hospital, Sapporo 060, Japan

To evaluate the usefulness of nafarelin acetate (Naf) administration in controlled ovarian hyperstimulation (COH) for IVF cycles, Naf was used in a short protocol at a dosage of 200 μ g twice daily from day 1 ~ 2 of the cycle, followed by stimulation with pure FSH and hMG. Serum LH, FSH, estradiol (E₂) and progesterone (P₄) levels were measured. Of the 31 cycles (24 patients), oocyte pick up (OPU) was performed in 29 cycles. Transient elevation of both LH and FSH levels, so called "flare up", was observed 1 ~ 4 days after Naf was started. In most cases LH and FSH decreased within 5 days of Naf administration. Adequate elevation of E₂ level without premature LH surge was attained in all cases. The numbers of mature follicles, oocytes picked up, and embryos transferred were 4.8, 5.9, and 2.7, respectively. Of 22 ET cycles, seven pregnancies were achieved. The pregnancy rates were 24.1% per OPU, 31.8% per ET, and 29.2% per patients.

It is suggested that Naf is useful as an alternative to other GnRH analogues for COH before IVF.

Key words: nafarelin acetate, GnRH analogue, IVF-ET, short protocol, premature LH surge

卵巣機能面からみた 卵巣刺激法 short protocol と long protocol の比較検討

Suitable Ovarian Stimulation for IVF Programme in Patients with Ovarian Dysfunction — Comparison between Short Protocol and Long Protocol —

神戸大学医学部産科婦人科学教室

山口 聡
Satoshi YAMAGUCHI

山辺 晋吾
Shingo YAMABE

望月 真人
Matsuto MOCHIZUKI

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

恵生産婦人科病院

林 要
Kaname HAYASHI

Keisei Obstetrics and Gynecology Hospital, Takamatsu 760, Japan

配偶子操作を目的とした卵巣刺激法としてはGnRHaを用いたshort protocol (S法) と long protocol (L法) の2法が用いられることが多い。この2法につき対象患者の卵巣機能の面よりそれぞれの特徴を検討した。

IVF-ET目的の卵巣刺激周期のうち、正常月経周期を有するcontrol群60周期(S法; 15, L法; 45), 体重減少性無月経(W-L Am)群30周期(S法; 12, L法; 18), PCO群25周期(S法; 7, L法; 18)を対象とした。S法とL法でのhMG総投与量, hCG投与時の血中estradiol (E₂) 値およびprogesterone (P₄) 値, 採卵数, 妊娠率の比較を行った。control群ではS法, L法の間hCG投与時のE₂, P₄, 採卵数, 妊娠率に明らかな差を認めなかったが, 採卵に至るまでのhMG投与量はS法で1535.0 IUとL法の1982.3 IUに比べ有意に少なかった。W-L Am群ではS法でのE₂が7405.2 pg/ml, 採卵数が11.9個とL法での4045.4 pg/ml, 7.11個に比べて卵巣刺激に対する反応性を示す因子は明らかに高値であった。また, PCO群ではE₂, 採卵数に差を認めないにもかかわらず, hCG投与時のP₄は, L法では0.74 ng/mlであったのに対してS法で1.14 ng/mlと有意に高かった。

つまり, control群に対してはhMG投与量の面でS法は経済性に優れ, W-L Am群では卵巣の過剰反応性より, またPCO群には卵の成熟度の点よりL法での卵巣刺激が望ましいと考えられた。

キーワード: short protocol, long protocol, IVF-ET, 体重減少性無月経, 多嚢胞性卵巣症候群

(Jpn. J. Fertil. Steril., 42 (2), 128 - 135, 1997)

緒 言

体外受精・胚移植 (IVF-ET) を目的とした卵巣刺激法として, human menopausal gonadotropin (hMG) - human chorionic gonadotropin (hCG) 法あるいはclomiphene+hMG-hCG法が以前にはよく用いられていた。

これらの刺激法下には原則的に自発性のLH surgeはないと考えられていたにもかかわらず, IVF-ETでの卵巣刺激においてatypical LH riseが報告されるようになり, これに対してhCG投与前にLHの上昇を抑制することを目的にGnRH analogue (GnRHa) を用いた卵巣刺激法が工夫され, 多用されるようになった。

現在ではGnRHaを用いた卵巣刺激法としては月経周期の初期よりGnRHaの投与を始めるshort protocol (S法)^{2,3)}と前の周期の黄体期中期よりGnRHaを投与するlong protocol (L法)^{4,5)}が一般的な方法として用いられている。また、最近では一般臨床においてはIVF-ETを行うための人員や設備の問題から、各施設ごとに工夫した、画一的な刺激方法が採用されることも多くなっている。しかし、S法では卵胞期初期にゴナドトロピンのflare up効果があるため、内因性ゴナドトロピンの分泌亢進が期待でき、hMG投与量が少なくすむが、hMG投与量による卵胞発育の調節が難しいこと、一方、L法ではhMG投与量、投与日数が多くなるが、卵胞発育のコントロールはしやすいということが、それぞれの長所、短所として報告されている⁶⁾。こういった刺激法の特徴を踏まえて、IVF-ETなどのassisted reproductive technology (ART)の成功率を向上させる意味でも、死亡例が報告され⁸⁾最近問題となっている卵巣過剰刺激症候群(OHSS)を予防する意味でも、個々の症例に適した刺激方法を選択していく必要があるのではないかと考え、症例個々の卵巣機能に着目し、S法とL法でのIVF-ETの成績をretrospectiveに検討した。

対 象

恵生産婦人科病院においてIVF-ETを目的として卵巣刺激を行った症例のうち、正常月経周期を有するcontrol (44例)、卵巣機能に低下の認められる体重減少性無月経(W-L Am) (21例)、および多嚢胞性卵巣症候群(PCO) (15例)を選び対象とした。対象とした症例は卵管因子、子宮内膜症、男性因子、あるいは抗精子抗体陽性を適応としてIVF-ETを行っており、その内訳と背景としての年齢、不妊期間、男性因子の条件を表1に示した。

control群で精子濃度に差が認められた以外は各群での背景条件はほぼ同等であると考えられた。control

としては、自然排卵があり、黄体期が11日以上継続する症例を、W-L Amとしては過去に体重減少にともなう無月経を経験し、体重の回復を認めたものの、現在いまだ自然排卵のない第I度無月経症例を、PCOとしてはLH/FSH比が2以上、血中testosterone値が0.6 ng/ml以上で、超音波上多数の卵胞が卵巣皮質下に認められ、明らかに卵巣の腫大している無排卵の症例を選んだ。なお、control群ではS法での刺激周期が15周期、L法での刺激周期が45周期であった。同様にW-L Am群ではS法12周期、L法18周期、PCO群ではS法7周期、L法18周期であった。また、control群では3例がS法、L法両方の卵巣刺激を経験していた。このように両方の方法で卵巣刺激を受けた症例がW-L Am群では4例、PCO群で3例あった。

方 法

S法は月経開始日よりGnRHa (Suprecur, ヘキストジャパン) 900 µg/dayを投与を開始し、月経周期3日目よりhMG (Humegon, 日本オルガノン)/pure FSH (Fertinorm P, セロノジャパン) 150~300 IUを連日投与した。L法は前の周期の黄体期中期よりGnRHa投与を開始し、月経周期の第3日よりhMG/FSHの投与を行った。W-L Am群、PCO群では自然排卵がないため、IVF前周期にclomiphene citrate (Clomid, シオノギ製薬)の投与あるいはEP合剤 (Norlutin-D, シオノギ製薬)の投与を行うことにより黄体期を作った。いずれの刺激方法においても卵胞の平均径が16 mmを越す卵胞が2個以上になった時点でhMGの投与を中止し、hCG 10,000 IUを投与した。採卵はhCG投与後34時間に経陰超音波下で行った。精子の調整はswim up法で行い、採卵後6時間の前培養の後に、卵あたり約10万の精子を媒精した。媒精後14~20時間で2前核の確認できた2~4細胞期の胚を採卵後約48時間で経腹超音波で確認し子宮内に移植した。

これらの症例群におけるS法とL法での刺激周期間

表1 対象症例の内訳と背景

	control		W-L Am		PCO		total	
	short	long	short	long	short	long	short	long
症例数	10	37	11	14	7	10	28	61
周期数	15	45	12	18	7	18	34	81
年齢 (y.o.)	32.9±4.4	33.6±3.8	32.5±4.6	31.7±4.3	34.1±3.4	32.6±2.5	33.0±4.2	33.0±3.7
不妊期間 (years)	6.53±2.47	6.90±3.16	7.17±3.74	6.83±4.94	9.00±2.71	7.17±2.55	7.26±3.08	6.95±3.51
精子濃度 (×10 ⁶ /ml)	67.2±36.6*	48.9±27.9*	61.2±31.8	82.9±34.8	53.6±30.1	41.7±33.3	62.3±33.1	55.5±33.9
精子運動率 (%)	50.0±16.9	48.4±15.8	53.8±13.2	54.9±14.1	39.7±19.7	52.3±16.4	49.2±16.6	50.9±15.65

*p < 0.05

でhMG投与量, hCG投与時の血中estradiol (E₂) 値およびprogesterone (P₄) 値, 採卵数, 妊娠率の比較を行った。

統計学的解析は, student's t-test, welch's t-test, χ^2 検定を用いた。

結 果

1. hMG投与量の比較

図1は各症例群ごとの成績である。hMG投与量は, control群でS法 1535 ± 493 (Mean ± S.D.) IU, L法 2054 ± 463 IU, W-L Am群においてもS法 1388 ± 372 IU, L法 1804 ± 427 IUとS法で有意に少ない。PCO群ではS法 1764 ± 428 IU, L法 2042 ± 530 IUとL法で多い傾向はあるものの有意な差は認めなかった。対象とした全周期でのhMG投与量はS法で1530 ± 449 IUであり, L法の2000 ± 480 IUに比べて有意に少なかったが, 各刺激法におけるそれは, control群, W-L Am群, PCO群の3群間で差を認めなかった。

2. hCG投与時のE₂値の比較

図2にその成績を示す。E₂値はcontrol群ではS法 3198 ± 2273 pg/ml, L法 3063 ± 1906 pg/ml, PCO群ではS法 4454 ± 3220 pg/ml, L法 4190 ± 2762 pg/mlと差を認めなかった。しかし, W-L Am群では, S法 7405 ± 4133 pg/ml, L法 4045 ± 2042 pg/mlでS法が有意に高い結果であった。全周期ではS法 5034 ± 3688 pg/ml, L法 3535 ± 2199 pg/mlとS法で有意に高かつ

た。卵巣機能別の比較ではS法においてcontrol群に対してW-L Am群が有意に高値であった。

3. hCG投与時のP₄値の比較

図3はその成績である。P₄値はcontrol群でS法 0.71 ± 0.56 ng/ml, L法 0.78 ± 0.57 ng/ml, W-L Am群でS法 1.26 ± 1.00 ng/ml, L法 0.82 ± 0.34 ng/mlとS法とL法の間に差を認めなかった。PCO群ではS法 1.14 ± 0.50 ng/mlに対し, L法 0.73 ± 0.37 ng/mlとS法で有意に高かった。全周期ではS法 0.99 ± 0.75 ng/ml, L法 0.78 ± 0.48 ng/mlと両刺激法間に差は認めなかった。またcontrol群, W-L Am群, PCO群の3群間にも有意差は認めなかった。

4. 卵巣機能と刺激法別の採卵数の比較

図4にその成績を示す。S法とL法の比較検討ではcontrol群での採卵数はS法 5.73 ± 2.55個, L法 6.09 ± 3.96個, PCO群はS法 9.43 ± 5.09個, L法 8.00 ± 3.12個で刺激法間の差は認めなかった。W-L Am群ではS法 11.92 ± 4.46個, L法 7.11 ± 2.91個と有意にS法での採卵数が多い結果であった。全周期でもS法 8.68 ± 4.69個, L法 6.73 ± 3.64個と有意にS法で採卵数が多かった。卵巣機能別に見てみると, S法においてW-L Am群, PCO群の採卵数はcontrol群に比較して有意に多かった。

5. 卵巣機能と刺激法別の妊娠率の比較

図5にその成績を示した。S法とL法での比較においてcontrol群ではS法 20.0%に対しL法 26.1%, W-L

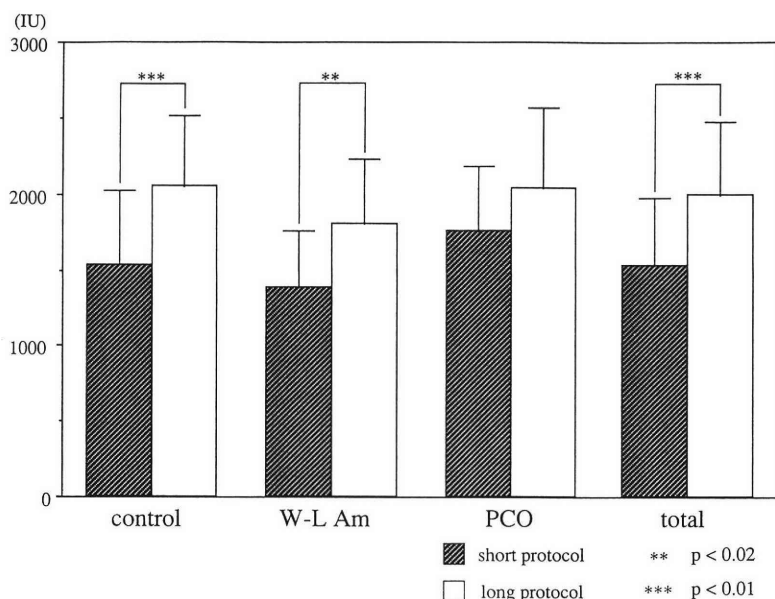


図1 control群, W-L Am群, PCO群, 全周期におけるhMG投与量のshort protocolとlong protocolでの比較検討

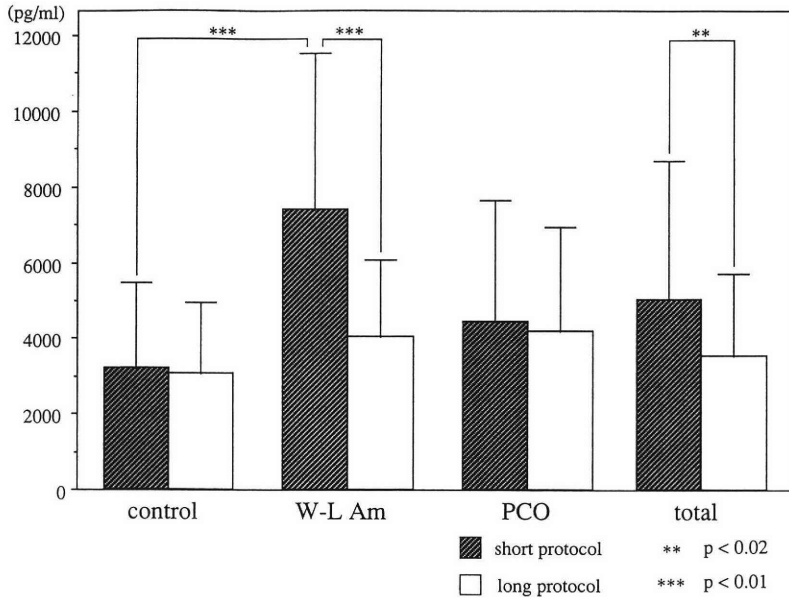


図2 control群, W-L Am群, PCO群, 全周期におけるhMG投与時血中estradiol値のshort protocolとlong protocolでの比較検討

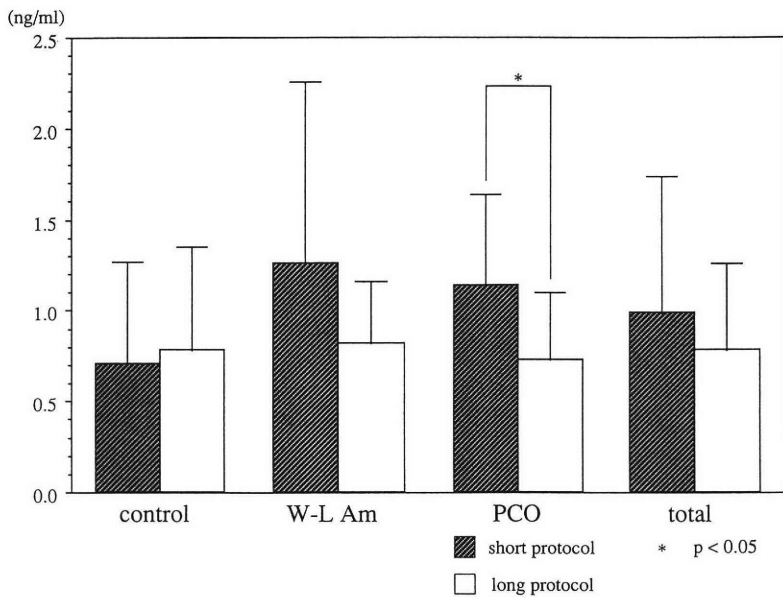


図3 全周期, control群, W-L Am群, PCO群におけるhMG投与時血中progesterone値のshort protocolとlong protocolでの比較検討

Am群ではS法33.3%に対しL法55.6%, PCO群ではS法14.3%に対しL法27.8%, 全周期ではS法23.5%に対しL法33.8%の結果でいずれの群においても両刺激法間の有意差は認められなかった。また, W-L Am群のL法での妊娠率はcontrol群に比較して有意に高かつ

たが, それ以外は各群間に差はなかった。S法とL法の両方の刺激法を行った症例の検討では, control群は3症例のうち1例がL法で妊娠に至り, W-L Am群では両方の刺激法を用いた4症例いずれもがL法の卵巣刺激により妊娠した。PCO群では3症例のう

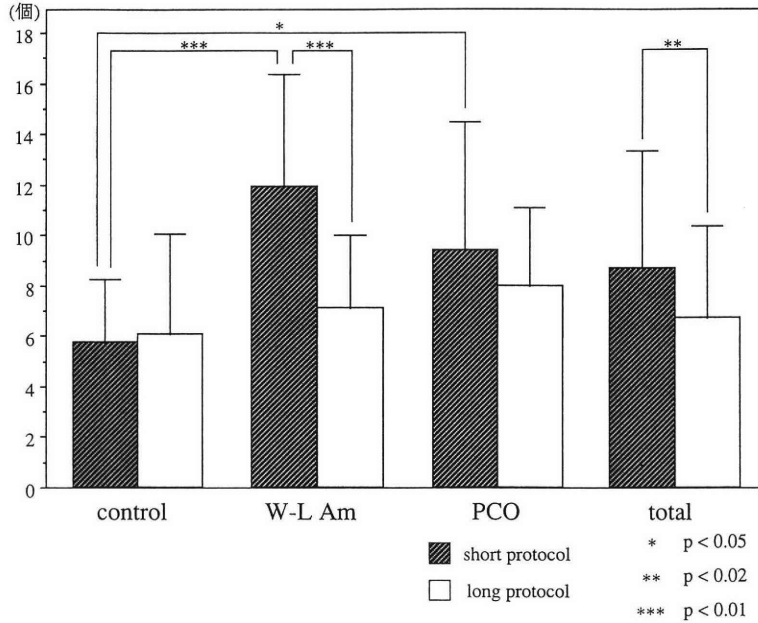


図4 control群, W-L Am群, PCO群, 全周期における採卵数の short protocol と long protocol での比較検討

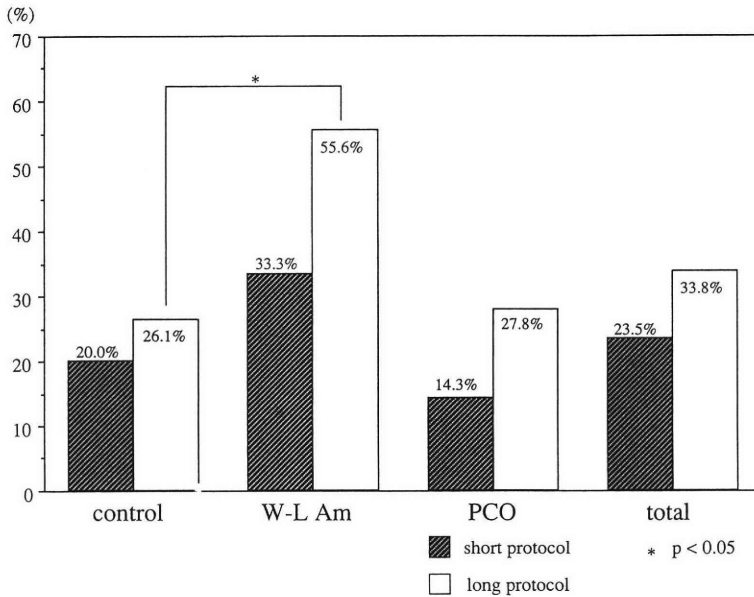


図5 control群, W-L Am群, PCO群, 全周期における妊娠率の short protocol と long protocol での比較検討

ち2例がL法で妊娠に至った。両方の刺激法を用いた症例の中でS法で妊娠に至った症例はなかった。

考 察

IVF-ETが不妊症の治療法として確立した現在、操作はよりマニュアル化され、それにともない卵巣刺

激法も画一化される傾向にある。しかし、患者の卵巣機能には個人差があり、それぞれに適した方法を選択することによりIVF-ETなどのARTの成功率を向上させ、かつ副作用を減らしていくことができるのではないかと考えられる。そこで著者は患者個々の卵巣機能に注目して卵巣刺激法につき検討を加えた。

対象となった刺激周期全体ではhMGの投与量はS法でL法に比較して少ないにもかかわらず、hCG投与時のE₂値や採卵数といったような卵巣の反応性を示す指標が高かった。これはS法での卵巣刺激がL法に比較して多くの症例で制御しにくいことを示していると考えられる。妊娠率の比較では一般的にL法の方がS法より高いという報告が多くみられる^{6,7,9-11})が、逆にS法の方がL法より高いという報告もあり¹²)、一定していない¹³)。今回の検討において対象とした症例全体の妊娠率には有意な差は認めないものの、S法よりL法の方が高い傾向があった。また、いずれの群においてもS法、L法の両方の刺激方法を経験している症例のうち妊娠に至ったのはL法での刺激周期であった。このように、卵巣の反応性の高かったS法でかえって妊娠率が低い傾向にあったことは、刺激に対する卵巣の反応性が高い症例では妊娠率が低くなることを示唆するものであり、卵巣刺激を行わない自然排卵周期やreplacement周期での凍結胚移植症例やoocyte donation症例で妊娠率が高いこと¹⁴)に一致した結果であると考えられる。

各群内でS法とL法を比較した場合、control群ではhMG投与量以外にS法とL法の間には有意な差を認めなかった。このことはGnRHaやhMGの投与スケジュールにかかわらず、卵巣機能に問題のなかったcontrol症例では卵巣の反応性は比較的安定しており、卵巣刺激に対する反応という点において、卵巣あるいは下垂体は何らかの制御機構を持つ可能性を示しており、今後の検討課題であると考えられる。また、S法で刺激した周期に比較して精子数が明らかに低かったL法の方がかえって妊娠率が高い傾向にあったことを除けば、経済的な見地からはhMG投与量が少なくすむS法はcontrol群では優れていることが示された。

W-L Amは体重減少と卵巣機能の低下を主徴とする疾患であり¹⁵)、治療の原則は体重の回復であり、体重の増加にともなって性機能は回復するといわれている。検討の対象となった患者は、体重の回復がみられるものの、いまだ第I度無月経の状態であった症例である。今回の結果では、hCG投与時のE₂、採卵数がL法に比較してS法で有意に高値を示すとともに、control群のS法と比べても有意に高値であった。S法でのhMG投与量はL法に比べ明らかに少ないにもかかわらず、このように過剰反応を示したのはW-L Am患者では体重が回復し性機能が改善してきている途中にある場合、GnRHに対する反応性が高くなっていて、卵胞期初期のGnRHa投与によるflare

up効果が正常卵巣機能を有する患者よりも顕著に現われた結果であると考えられる¹⁵)。妊娠率も過剰反応を示したS法での刺激周期の方がやはり低い傾向を示した。また、過剰反応を示した症例では胚移植後OHSSを招く可能性が高く、この面からもW-L Am群に対する卵巣刺激法としてはL法がより適していると考えられた。

PCO群ではS法とL法の間にはhCG投与時のP₄値に有意な差を認めた。このP₄値は顆粒膜細胞の成熟度、ひいては卵の質を反映していると考えられ¹⁶⁻¹⁸)、L法での刺激周期の妊娠率がS法に比べて高い傾向にあったことにつながっているものと推測される。PCOはGnRHに対してとくにLHの過剰反応を示すことを特徴とする疾患群である。したがって、L法のようにGnRHに対する下垂体の反応が低下してから採卵周期を迎え、hMGを投与していくスケジュールでは問題とならないが、卵胞期初期よりGnRHaを投与するS法のスケジュールではGnRHa刺激によるLHの過剰な上昇が採卵周期に悪影響を及ぼしている可能性が考えられた。また、この群では採卵数やhCG投与時のE₂など刺激に対する卵巣の反応性を示す指標はS法とL法の間には差を認めなかった。しかし、control群と比べた場合にはとくにS法で、高い傾向が認められた。このことはPCO群でもIVF-ETの結果として妊娠に至った場合には重症のOHSSを起こす可能性が高いことを示唆するものであり、PCO群への卵巣刺激は慎重を要することを示している。

このようにS法では刺激に対する卵巣の反応性が過剰になりやすく、この点よりpoor responderへの応用が期待される。今回の検討では症例数が少なかつたため呈示できなかったが、我々の経験したpoor responder群の検討ではS法による刺激周期と、L法による刺激周期の間に卵巣の反応性を含めて検討した因子においてはほとんど差を認めなかった。

これらの結果より、L法は卵巣機能が正常、異常にかかわらず、卵巣の反応性やhCG投与時のP₄が一定の値を示し、安定した刺激法であると考えられる。一方、S法はhMG投与量がL法に比較して少ないため経済的には優れている面はあるが、卵巣機能に異常の認められたW-L Am症例やPCO症例では卵巣の反応性が過剰になったり、hCG投与時のP₄値が高値になったりし、結果的に妊娠率が低い傾向を示し、限られた症例に対しては有用性のある刺激方法であると考えられた。

GnRHaを用いた代表的な卵巣刺激法であるS法とL法はIVF-ETの成績の向上に大きく貢献し、現在多

くの施設で一般的に用いられている。しかし、患者個々に内分泌学的背景があり、その卵巣機能の違いを十分に把握した上で、その患者に最も適した卵巣刺激法を選んでいく必要がある。

謝 辞

本稿を終えるにあたって、ご指導、ご鞭撻を賜りました丸尾猛教授に深甚なる謝意を表します。

文 献

- 1) Dodds WG, Awadalla SG, Hixson C, et al. (1989) Atypical lutenizing hormone rise and associated fertilization failure in non-male factor in vitro fertilization patients. *Obstet Gyne* 73: 191-195
- 2) Barriere P, Charbonnel B, Lopes P. (1986) Use of LHRH analogue in ovulation induction for IVF: benefit of flare-up effect for follicular recruitment. *Hum Reprod* 1 (Suppl.2): 57
- 3) Barriere P, Lopes P, Boiffart JP, et al. (1987) Use of GnRH analogues in ovarian induction for in vitro fertilization. Benefit of a short administration regimen. *J In Vitro Fertil Embryo Transfer* 4: 64-65
- 4) Porter RN, Smith W, Craft IL, et al. (1984) Induction of ovulation for in vitro fertilization using buserelin and gonadotropins. *Lancet* 2: 1284-1285
- 5) Smits J, Devroey P, Braeckmans P, et al. (1987) Management of failed cycles in an IVF/GIFT programme with the combination of a GnRH analog and hMG. *Hum Reprod* 2: 309-314
- 6) Tarlatzis BC, Pados G, Bontis J, et al. (1993) Ovarian stimulation with buserelin/HMG/HCG: prospective study of short versus long protocol. *Hum Reprod* 8: 807-812
- 7) Tan SL, Bradfield J, Kingsland C, et al. (1992) The long protocol of administration of gonadotropin-releasing hormone agonist is superior to the short protocol for ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 57: 810-814
- 8) Mozes M, Bogokowsky H, Antebi E, et al. (1965) Thromboembolic phenomena after ovarian stimulation with human gonadotrophins. *Lancet* ii: 1213-1215
- 9) Dirnfeld M, Gonen Y, Lissak A, et al. (1991) A randomized study on the effect of short and long buserelin treatment in women with repeated unsuccessful in vitro fertilization (IVF) cycles due to inadequate ovarian response. *J In Vitro Fertil Embryo Transfer* 8: 339-343
- 10) Tarlatzis BC, Grimbizis G, Pournaropoulos F, et al. (1994) Evaluation of two gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogues (Leuprolide and Buserelin) in short and long protocol for assisted reproduction techniques. *J Assisted Reprod and Genetics* 11: 85-91
- 11) Tasdemir M, Tasdemir I, Kodama H, et al. (1995) Is long-protocol gonadotropin releasing hormone agonist administration superior to the short protocol in ovarian stimulation for in vitro fertilization? *Int J Fertil* 40: 25-28
- 12) Tasdemir M, Tasdemir I, Kodama H, et al. (1996) Short protocol of gonadotropin releasing hormone agonist administration gave better results in poor-responders in IVF-ET. *J Obstet Gynecol* 22: 73-77
- 13) Frydman R, Parneux J, Belaisch-Allart JC, et al. (1989) LHRH agonists in IVF: different methods of utilization and comparison with previous ovulation stimulation treatments. *Hum Reprod* 3: 559-563
- 14) 山辺晋吾, 山口聡, 片山和明 他 (1993) 凍結・融解胚移植の臨床応用の有用性の検討. *日不妊会誌* 38: 126-133
- 15) 中村幸雄, 吉村泰典, 小田高久 他 (1984) 体重減少性無月経. *日産婦誌* 36: 727-735
- 16) Pellicer A, Ruiz A, Castellvi RM, et al. (1989) Is the retrieval of high numbers of oocytes desirable in patients treated with gonadotrophin releasing-hormone analogues (GnRHa) and gonadotrophins? *Hum Reprod* 4: 536-540
- 17) Dor J, Shulman A, Levran D, et al. (1990) The treatment of patients with polycystic ovarian syndrome by in-vitro fertilization and embryo transfer: a comparison of results with those of patients with tubal infertility. *Hum Reprod* 5: 816-818
- 18) Tarin JJ, Sampaio MC, Calatayud C, et al. (1992) Relativity of the concept 'high responder to gonadotrophins' *Hum Reprod* 7: 19-22

(受付: 1996年12月9日)

(受理: 1997年1月20日)

Suitable ovarian stimulation for IVF programme in Patients with ovarian dysfunction — Comparison between Short Protocol and Long Protocol —

Satoshi Yamaguchi, Shingo Yamabe and Matsuto Mochizuki

Department of Obstetrics and Gynecology
Kobe University School of Medicine, Kobe 652, Japan

Kaname Hayashi

Keisei Obstetrics and Gynecology Hospital, Takamatsu 760, Japan

GnRH analogue has been commonly used for hyperstimulation of ovulation in assisted reproduction. The purpose of this study was to evaluate the IVF outcome in patients with differing ovarian functions through comparison of short and long protocols of ovarian hyperstimulation.

A number of patients undergoing IVF in Keisei Ob/Gyn Hospital were divided into three groups according to ovarian function: a control group (60 cycles) of patients with normal ovarian function; a W-L Am group (30 cycles) of patients with weight loss amenorrhea; and a PCO group (25 cycles) of patients with polycystic ovaries. In the short protocol, patients started receiving GnRH analogue intranasally on the first day of their menstrual cycles, while in the long protocol patients started on the mid-luteal phase. All patients were treated with hMG from the third day of their menstrual cycles up until induction of ovulation by hCG injection. In each group, the amount of hMG injected, serum concentrations of estradiol and progesterone at hCG injection, number of oocytes retrieved, and pregnancy rates. In the two stimulation programmes were compared.

In the control group, patients stimulated under the long protocol needed significantly more hMG than patients stimulated under the short protocol. Pregnancy rates for the short and long protocols were 26.1% and 20.0% respectively.

In the W-L Am group, serum estradiol levels and number of oocytes retrieved were higher in the short protocol than in the long protocol, even though less hMG was injected. The pregnancy rates in this group were 33.3% in the short protocol and 55.6% in the long protocol. In the PCO group serum progesterone levels at hCG injection were significantly higher in the short protocol than in the long protocol. Pregnancy rates for the short and long protocols were 14.3% and 27.8% respectively.

No significant differences between the short and long protocols Other than in the amount of hMG injected were seen in any parameters in the control group. However, patients in the W-L Am group exhibited hyper-response under the short protocol. The high progesterone levels at hCG injection under the short protocol in the PCO group suggest oocytes of low quality, resulting in a low pregnancy rate. The results indicate that the short protocol may be a better method of stimulation for patients with normal ovarian function, while the long protocol may be better for patients with ovarian dysfunction.

Key words: short protocol, long protocol, IVF-ET, weight loss amenorrhea, polycystic ovary

血中エストラジオールの即日測定による カニクイザル排卵日の推定

Estimation of the Day of Ovulation in *Cynomolgus* Monkeys (*Macaca Fascicularis*) by Measuring Serum Estradiol Concentrations on the Same Day as Blood-sampling

国立予防衛生研究所・筑波医学実験用霊長類センター

越後貫 成 美 山 海 直 土 屋 英 明
Narumi OGONUKI Tadashi SANKAI Hideaki TSUCHIYA

Tsukuba Primate Center for Medical Science
The National Institute of Health, Ibaraki 305, Japan

筑波大学 医科学

松 室 三 重
Mie MATSUMURO

Medical Science
University of Tsukuba, Ibaraki 305, Japan

国立予防衛生研究所・筑波医学実験用霊長類センター

吉 田 高 志 長 文 昭 吉 川 泰 弘
Takashi YOSHIDA Fumiaki CHO Yasuhiro YOSHIKAWA

Tsukuba Primate Center for Medical Science
The National Institute of Health, Ibaraki 305, Japan

カニクイザルの排卵日を推定することを目的として、estradiol (E₂) と progesterone (P) 濃度の測定を enzymeimmunoassay (EIA) キットによって行った。

採血およびホルモン測定は午前中に行い、測定開始の2時間後にはE₂濃度を知ることができた。E₂値が高値を示した日(100 pg/ml以上)および急激な低下を認めた日に開腹手術を行い、卵巣の成熟卵胞あるいは出血痕について観察した。E₂値が急激な低下を示した日に排卵していたことが確認された。さらにP濃度の上昇によって排卵があったことが確認された。

このことから、EIAキットを用いてE₂濃度を測定することにより排卵日の即日推定が可能であるものと判断された。

キーワード: カニクイザル, 酵素免疫測定法 (EIA法), estradiol (E₂), progesterone (P)

(*Jpn. J. Fertil. Steril.*, 42 (2), 136 - 140, 1997)

緒 言

我々は、サル類を用いて体外受精 (IVF), 胚移植 (ET) に関する一連の基礎研究を行っている^{1,2)}。胚移

植において、移植卵の発育段階とレシピエント個体の性周期を同期化させることは胚移植を成功させるための大きな要因である。しかし、サル類において性周期の同期化は困難であるため、月経周期を把握

して卵子の発育段階に同期した個体を選抜する必要がある。

サル類では月経出血を指標として性周期のおおよその時期を把握することは可能であるが、月経出血から排卵までの期間には大きな個体差があるため、排卵日を推定することはきわめて困難である。吉田ら³⁾は血中卵胞刺激ホルモン (FSH) 値を二抗体法による放射免疫測定法 (RIA法) により測定し、FSHサージを捉えることによってカニクイザルの排卵時期の推定を行っている。しかし、RIA法による測定では結果を得るまでに数日間を要し、排卵日が推定できた時点で胚移植の適期を逃してしまう可能性がある。他方、Victoria et al.⁴⁾はカニクイザルで、Nozaki et al.⁵⁾はニホンザルで血中estradiol (E₂), progesterone (P) 値の動態を知ることで性周期の把握を行っており、下垂体からの生殖腺刺激ホルモンのみならず、生殖腺からの性ステロイドホルモンの測定によっても排卵時期の推定は可能であることを示している。これらのホルモン測定はいずれもRIA法により行われている。しかし、RIA法による血清中ホルモン濃度の測定は、先に述べたように、判定までに長時間を要するため、胚移植のレシピエントを選抜する目的にはそぐわない。

近年、操作がきわめて簡便で短時間で結果が得られる、性ステロイドホルモン測定のための磁気分離法による酵素免疫測定法 (EIA法) が開発され、ヒトにおいて基礎的および臨床的検討がなされるようになった^{6~9)}。

我々はEIA法を用いてカニクイザルのE₂およびP値の測定を行い、排卵日の即日推定を試みたので報告する。

材料および方法

実験には国立予防衛生研究所・筑波医学実験用霊長類センターにおいて繁殖・育成された成熟雌カニクイザル (*Macaca fascicularis*) を用いた。個体は温度25±2℃、湿度60±10%の環境下で自動給水装置が設置された個別ケージで飼育し、1日当たり70gの固形飼料と200gの青果を給与した¹⁰⁾。

成熟雌カニクイザルから採取した血清を用いて血清中E₂およびPをEIA (E₂セロザイム、プロゲステロンセロザイム: バイオケム イムノシステムズ社) およびRIA (E₂キット「第一」II, プロゲステロンキット「第一」II: 第一ラジオアイソトープ研究所) により測定を行い、得られた測定値を比較し回帰分析を施した。

つぎに排卵日の即日推定のために、9から18歳齢の雌カニクイザル6頭を対象とし、月経出血が確認された日を第1日とし、7日目から毎日午前中に伏在静脈から2.5mlの採血を行った。採血後ただちに常法に従い血清を分離し、EIAによるE₂測定に用いた。一部の個体ではEIAによるE₂値が100 pg/ml以上の高値を呈した日、あるいはE₂値の急激な低下を認めた日の午後に開腹手術を施し、卵巢の状態について観察した。E₂値の急激な低下を認めたあとは、E₂値低下の3および6日後の計2回採血を行い、E₂を後日まとめて測定した。EIAによるPの測定は、すべての採血が終了した時点で一括してEIAにより実施した。

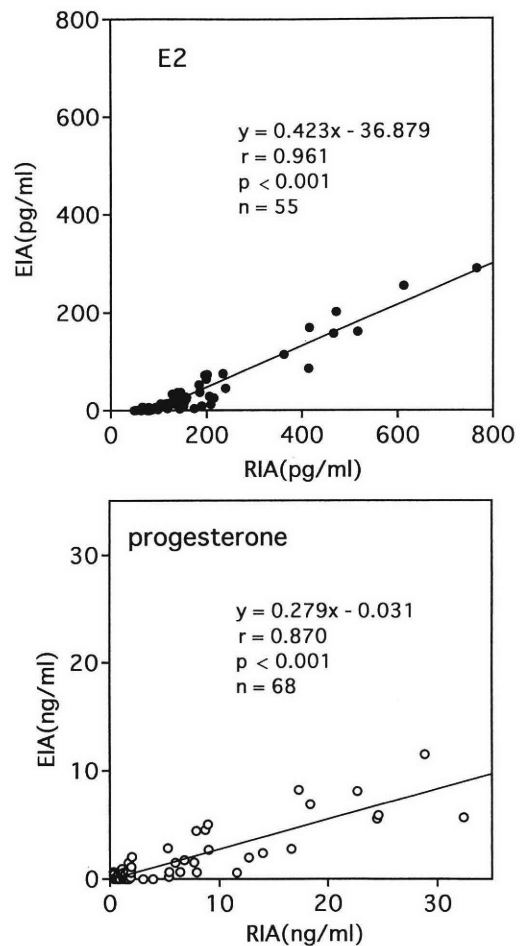


Fig. 1 Correlations between values determined by radioimmunoassay (RIA) and enzymeimmunoassay (EIA) in serum concentrations of estradiol (E₂: upper panel) and progesterone (P: lower panel).

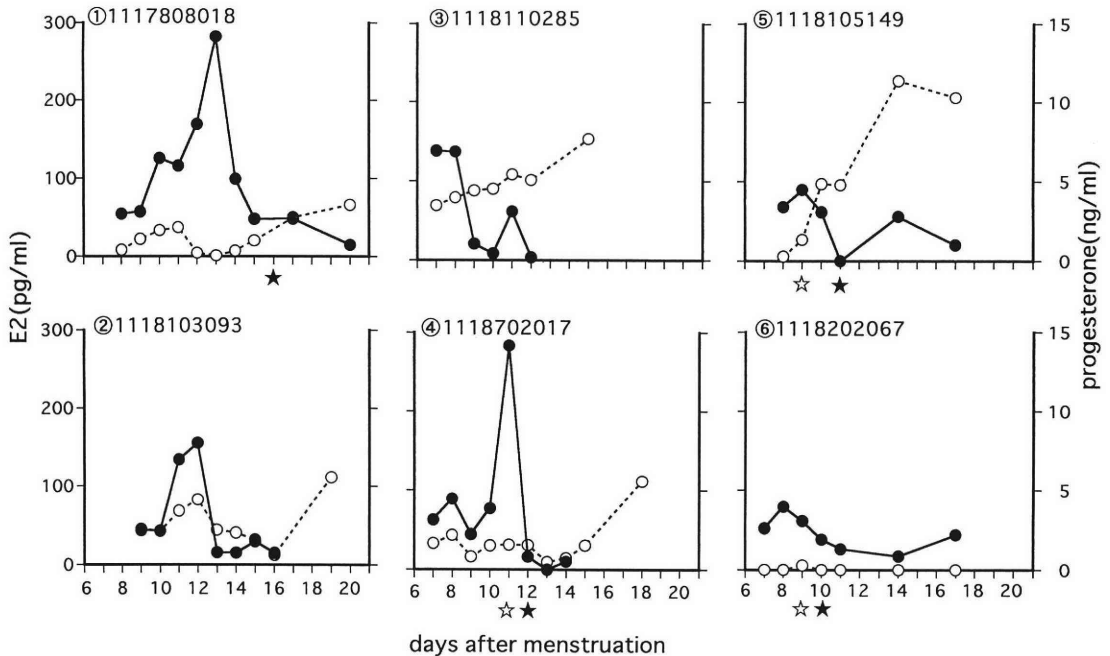


Fig. 2 Serum concentrations of estradiol (E₂) and progesterone (P) during menstrual cycles in cynomolgus monkeys. Serum concentrations of estradiol were determined within the day of blood sampling by EIA.

●: E₂, ○: progesterone

☆: A matured follicle was confirmed.

★: A hemorrhagic stigma was confirmed on the surface of an ovary.

採血および開腹手術は、すべて塩酸ケタミン (10 mg/kg 体重) による麻酔下で行った。

結 果

EIA 法と RIA 法による E₂ (Fig. 1 upper panel) および P (Fig. 1 lower panel) の測定値の間には高い相関が認められ、統計学的に有意 ($p < 0.001$) であった。しかし、測定値は RIA 法に比べ、EIA 法では E₂ で約 1/2、P では約 1/3 であった。

排卵日の即日推定を目的として、E₂ の連日測定を行った結果を Fig. 2 に示した。①の個体では月経出血後 13 日目に E₂ 濃度の顕著な上昇が認められ、その翌日には急激な減少が観察された。この個体では 16 日目に開腹手術により卵巣表面の観察を行ったところ、すでに排卵されていたことが確認された。④の個体では、11 日目に E₂ の上昇が認められ、当日行われた開腹手術ではまだ排卵前の发育卵胞を有する卵巣が観察された (Fig. 3 left)。E₂ 濃度の減少が認められた 12 日目での卵巣の観察では、卵胞表面に排卵をとまなう出血斑が認められた (Fig. 3 right)。⑤の個体でも

E₂ 濃度の減少前の 9 日目には发育卵胞が確認され、急激な減少後の 11 日目の卵巣では排卵痕が確認された。これらの個体では、E₂ 濃度の減少後、数日のうちに P 濃度の上昇が確認され、卵胞の黄体化が示唆された。開腹手術を行わなかった②および③の個体でも、血中ホルモンの濃度の推移は、これらの個体と同様のものではあった。しかし、⑥の個体では 9 日目に发育卵胞、10 日目に排卵痕が確認されたものの、血中ホルモンの濃度には顕著な変動は認められず、ホルモンの濃度の変動による排卵日の即日推定を行うことができなかった。

考 察

IVF-ET を行うにあたって、移植胚の着床および胚の发育を考えると、胚移植されるレシピエントの性周期が排卵後の適正な時期である必要があり、レシピエントの性周期についてリアルタイムで把握しておくことが重要である。今回採用した磁気分離法による EIA は、反応時間が短く 2 時間以内に結果が得られるという迅速性と、複雑な操作を必要としない

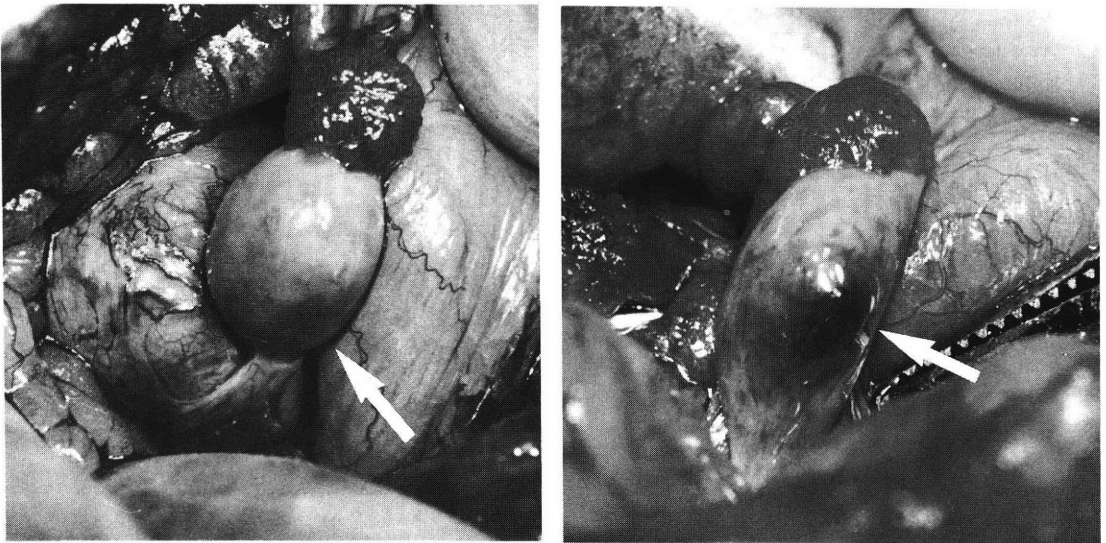


Fig. 3 An ovary of 11th day (left) and 12th day (right) after menstruation of the cynomolgus monkey (Animal No. 1118702017). A matured follicle and hemorrhagic stigma are indicated by an arrow, respectively.

という簡便性とを有している。さらにRIAとは異なり、放射線同位元素を用いないため、測定施設の制約も少ないという特徴も有している。

しかし、現在では血中ホルモン測定標準とされているRIA法と比較した場合、本EIA法による測定値は E_2 で約 $1/2$ 、Pで約 $1/3$ の低値を示していた。しかし、ふたつの方法での相関係数は E_2 が 0.961 、Pが 0.870 と高値を示しており、両者の方法での互換性を得るためには一定の係数を乗じればよいことを示している。このことから、本実験の目的であるステロイドホルモンの大きな変動を知るためには、従来行われてきたRIA法にかわる方法として今回のEIA法は十分に適用できるものと判断された。

さらにEIA法による E_2 濃度の測定結果と、開腹手術による卵巣の観察結果から、排卵日は E_2 濃度の低下日とよく一致していた。このことは、排卵日の迅速な特定のために本EIA法が有用であることを意味している。

また、 E_2 濃度の減少によって推測した排卵について、その後のP濃度の増加によって確認することは、排卵の推測をより確実なものとするためにも必要なことであろう。しかも E_2 とPの両者の血中での変動を指標とする方法によって、6頭中5頭(①~⑤)で明らかな E_2 の変動が観察され、 E_2 濃度の減少した日に排卵があったものと推察された。

ヒトにおいても、正常月経周期を継続観察するために^{7,8)}、あるいは不妊症患者での排卵誘発時に^{7,9)}、

さらにはIVF-ET時において⁷⁾本EIA法による血中の性ステロイドホルモンの測定が行われている。

以上のように、本EIA法によるカニクイザルの性ステロイドの測定により、排卵日を特定できることが明らかになり、本法は、胚移植時のレシピエントザルの選抜方法のひとつとして応用できるものと期待される。

謝 辞

本研究を遂行するにあたり、多大なご協力をいただいたバイオケム イムノシステムズ ジャパン株式会社の工藤由起子氏に感謝いたします。また、本研究の一部は、厚生科学研究費およびヒューマンサイエンス財団のプロジェクト研究費により施行された。

文 献

- 1) Sankai T, Terao K, Yanagimachi R, et al. (1994) Cryopreservation of spermatozoa from cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). J Reprod Fertil 101: 273-278
- 2) Sankai T, Shimizu K, Cho F, et al. (1997) In vitro fertilization (IVF) of follicular oocytes by frozen-thawed spermatozoa in Japanese monkeys. Lab Anim Sci 47: 58-62
- 3) 吉田高志, 中島雅子, 冷岡昭雄 他(1982)カニクイザルの月経周期と排卵時期. 実験動物 31: 165-174

- 4) Victoria MS, Almorris L, Robert F, et al. (1983) Maintenance of ovulatory menstrual cycles in chronically cannulated monkeys: A vest and mobile tether assembly. *Biol Reprod* 28: 703-706
- 5) Nozaki M, Watanabe G, Taya K, et al. (1991) Circulating inhibin levels during normal menstrual cycle in the Japanese monkey. *Jpn J Anim Reprod* 37: 97-103
- 6) 佐藤和雄, 藤本征一郎, 田中俊誠 他 (1990) 磁気分離法を用いるEIA法(セロザイムシステム)の基礎的検討. *産と婦* 57: 1446-1455
- 7) 佐藤和雄, 藤本征一郎, 田中俊誠 他 (1990) 磁気分離法を用いるEIA法(セロザイムシステム)の臨床的検討. *産と婦* 57: 1633-1640
- 8) 佐藤和雄, 藤本征一郎, 田中俊誠 他 (1991) ELISA法(磁気分離法)による血中エストラジオール測定キットの基礎的および臨床的検討. *産と婦* 58: 533-539
- 9) 田中俊誠, 古田伊都子, 松山倫子 他 (1990) 磁気分離法を用いるEIA法(セロザイム)により測定した血中estradiol, progesteroneの正常月経周期内ならびにclomiphene服用後の卵胞期内変動について. *ホと臨床* 38: 1193-1195
- 10) Honjo S (1985) The Japanese Tsukuba Primate Center for Medical Science (TPC): An outline. *J Med Primatol* 14: 75-89

(受付: 1996年10月7日)

(受理: 1997年1月21日)

Estimation of the day of ovulation in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) by measuring serum estradiol concentrations on the same day as blood-sampling

Narumi Ogonuki, Tadashi Sankai and Hideaki Tsuchiya

Tsukuba Primate Center for Medical Science
The National Institute of Health, Ibaraki 305, Japan

Mie Matsumuro

Medical Science
University of Tsukuba, Ibaraki 305, Japan

Takashi Yoshida, Fumiaki Cho and Yasuhiro Yoshikawa

Tsukuba Primate Center for Medical Science
The National Institute of Health, Ibaraki 305, Japan

Ovulation in the menstrual cycle of female cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) was estimated by measuring the serum concentrations of estradiol (E_2) and progesterone (P) using commercially available enzymeimmunoassay (EIA) kits. Measurements were done in the morning on the day that blood samples were taken; the serum E_2 concentration was then obtained within 2 h. When this E_2 concentration either exceeded 100 pg/ml or significantly decreased, the monkeys underwent a laparotomy to determine the presence of mature follicle and hemorrhagic stigma, respectively. The results showed that the day of ovulation occurred on the day that the E_2 concentration significantly decreased. The P concentration measurements corroborated the ovulation status.

This means that ovulation in cynomolgus monkeys can be estimated by measuring the serum concentration of E_2 using EIA kits on the day that blood samples are taken.

Key words: cynomolgus monkey, enzymeimmunoassay (EIA), estradiol (E_2), progesterone (P)

順行性内精静脈造影による精索静脈瘤の検討

Study on Varicocele by Antegrade Phlebography of the Internal Spermatic Vein

東邦大学泌尿器科学第1講座

野澤 英雄

Eiyu Nozawa

First Department of Urology

Toho University School of Medicine, Tokyo 143, Japan

精索静脈瘤が男性不妊症の原因のひとつになっていることは明らかであるが、精索静脈瘤根治術を施行したにもかかわらず精液所見の改善をまったく認めない症例も存在する。そこで術中の順行性内精静脈造影所見をもとに精索静脈瘤の原因や程度と術後の精液所見の改善度について検討した。対象症例は左精索静脈瘤の203例である。

その結果168例(82.8%)で、内精静脈血は下大静脈にスムーズに流入せず、腎内静脈へ逆流する所見を認めた。また精索静脈瘤の程度が高度になるに従い腎内静脈への逆流も高度となる傾向を示した。これは左腎静脈で左内精静脈合流部から下大静脈に至る部位に流入障害となる原因があると推測され、nutcracker現象の関与が示唆された。また腎内静脈への逆流の高度な症例では術後精子濃度、精子運動率、精子運動能指数ならびに東邦大式精液判定基準のスコアの有意な改善を認めた。精液スコアの改善率は腎内静脈への逆流の最も高度なIV群(内精静脈流入部より腎臓側への逆流を認め、葉間静脈より先まで造影される)では80.0%と高率であった。これは腎内静脈への逆流の高度な群は臥位でもつねに精索静脈瘤を認めるGroup Dに多いことより、手術により通常時にみられた内精静脈への逆流を遮断したためと考えられた。

キーワード：精索静脈瘤、男性不妊症、内精静脈造影

(Jpn. J. Fertil. Steril., 42 (2), 141 - 150, 1997)

緒 言

精索静脈瘤は男性不妊症の約20~40%と高率に合併し^{1,2)}、その約90%が左側に発症して造精機能を障害すると考えられている。また精索静脈瘤の根治手術を行うことにより約60~70%に精液所見の改善をみ、約30~50%に妊娠が成立すると報告されている^{3,4)}。以上のように精索静脈瘤が男性不妊症の原因のひとつになっていることは明らかである。しかし精索静脈瘤の手術を施行したにもかかわらず精液所見の改善をまったく認めない症例も存在する。

一方、精索静脈瘤は内精静脈へ腎静脈血が逆流することによって起こると考えられているが、著者らが術中に行った順行性の内精静脈造影で腎静脈側への造影剤の流れを観察したところ、腎静脈への流入に際し腎静脈血とともにただちに下大静脈へ流入す

るものや、腎臓内の方に流れてあたかも腎静脈造影のようになるものなど、さまざまなパターンを示した。

そこで術中の内精静脈造影所見をもとに精索静脈瘤の程度と術後の精液所見の改善度との関係について検討を行ったので報告する。

対象および方法

1992年1月より1995年6月までの3年6か月間に男性不妊を主訴に東邦大学附属大森病院リプロダクションセンター・泌尿器科部門を受診した症例は1,192例であった。このうち左精索静脈瘤の根治手術を施行した症例で、術中内精静脈造影を施行し、精液および内分泌学的変化を1年間観察できた203例を対象とした。精索静脈瘤の診断はまず視・触診にて確認した後、陰囊部超音波断層法とともに血流の状

態を観察するために超音波ドプラ法にて行った。

ドプラ血流計を用いた静脈瘤の診断法(ドプラテスト)は、つぎの三段階の手順で行った。すなわち図1のごとく立位で精索部にドプラ探触子を固定しバルサルバ法を行うと、静脈瘤症例では静脈瘤出現時に精索部血流音を記録することができる(バルサルバテスト)。このとき方向指示型ドプラ血流計を用いると、静脈の流れは下行性の逆流現象が主であることが明らかとなる。つぎに立位でバルサルバ法を行うとき、静脈瘤が存在すれば陰嚢を軽く把握することで、うっ滞した静脈血は精索部を上行性に流れて行くので、図2のごとく把握した部位より中枢側の精索部にドプラ探触子を固定すると、短い上行性の血流が記録され静脈瘤の存在が証明される(グラスピングテスト)。ついで再び手をはなすと下行性の血流が認められる。またこれらドプラテスト陽性症例では図3のごとく鼠径管を強く指で圧迫しておくともバルサルバ法を行っても静脈瘤は出現しないが、圧迫を解除すると強い血流が生じ静脈瘤が出現することから、超音波断層法や方向指示型でない通常のドプラ血流計を用いた場合でもこの静脈瘤発生のメカニズムが中枢よりの下行性の静脈逆流によるものであることが明らかとなる(鼠径部圧迫テスト)。

これらを用いて澤村の診断基準に従い精索静脈瘤をGroup AからDまでの4群に分類した⁵⁾(表1)。

Group A：立位でバルサルバ法を行うと静脈瘤を認めるが、臥位ではバルサルバ法を行っても超音波断層法、ドプラ法ともに静脈瘤の存在が明瞭でないもの。

Group B：立位、バルサルバ法併用ではもちろんのこと臥位でバルサルバ法を行うと断層法、ドプラ法ともに静脈瘤の出現を認めるもの。

Group C：立位、バルサルバ法併用では静脈瘤陽性。臥位で深い吸気時に一致して断層法上静脈瘤が出現し呼気により消失するか、ドプラ法で同様に静脈血の逆流を記録するもの。

Group D：断層法上、立位でも臥位でも常に静脈瘤を認めるか、普通の呼吸状態で立位でも臥位でもドプラ法を用いると静脈瘤の逆流を記録するもの(写真1)。

精索静脈瘤の手術適応は上記分類のGroup CまたはDとした。精索静脈瘤の手術はBernardi technique (pararectal mesogastric incision)⁶⁾による内精静脈高位結紮術を施行した。術中に内精静脈結紮部位より4号アトム多目的チューブを腎臓方向、および精巣方向にそれぞれ2 cm挿入し、非イオン性造影剤(イオパミロ

ン⁹⁾それぞれ20 mlを用手的に約10秒で注入し、側副血行路の有無ならび精索静脈瘤の存在を確認した。この腎臓方向への内精静脈造影の腎静脈所見をI群からIV群に分類した(写真2)。

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への逆流を認め、腎静脈本管まで造影される。

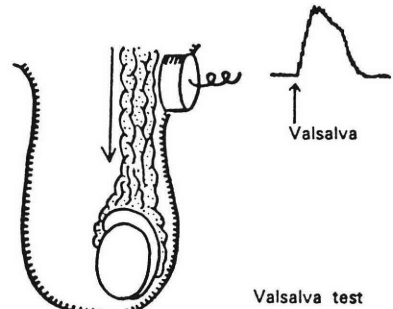


図1 ドプラ血流計を用いた精索静脈瘤の診断法 Doppler test 1 (Valsalva test)

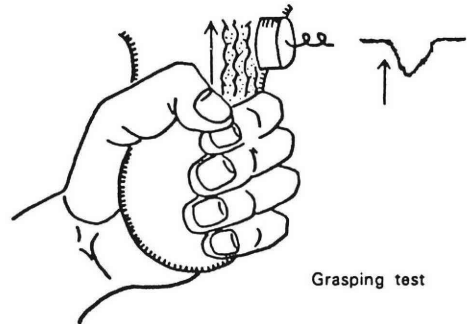


図2 ドプラ血流計を用いた精索静脈瘤の診断法 Doppler test 2 (Grasping test)

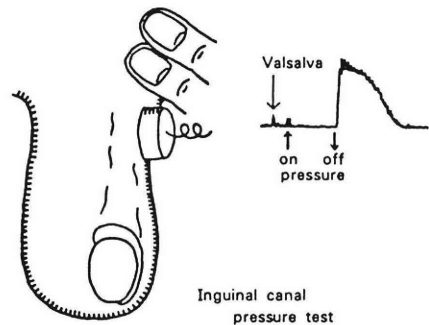
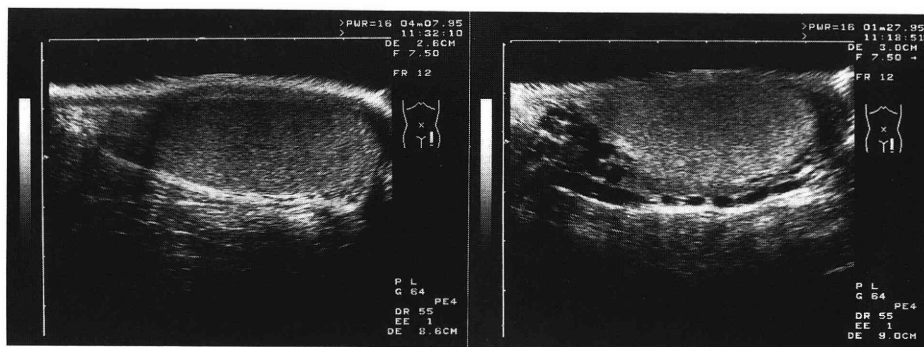


図3 ドプラ血流計を用いた精索静脈瘤の診断法 Doppler test 3 (Inguinal canal pressure test)

表1 超音波検査による精索静脈瘤の程度分類法

		立位		臥位		程度
		Valsalva	Valsalva	深呼吸	通常呼吸	
Group A	ドプラ法	+	- or ±			軽度
	断層法	+	- or ±			
Group B	ドプラ法	+	+			中等度
	断層法	+	+			
Group C	ドプラ法	+	+	+		高度
	断層法	+	+	+		
Group D	ドプラ法	+	+	+	+	高度
	断層法	+	+	+	+	



精索静脈瘤陰性例

精索静脈瘤陽性例 (Group D)

写真1 陰囊部超音波断層像

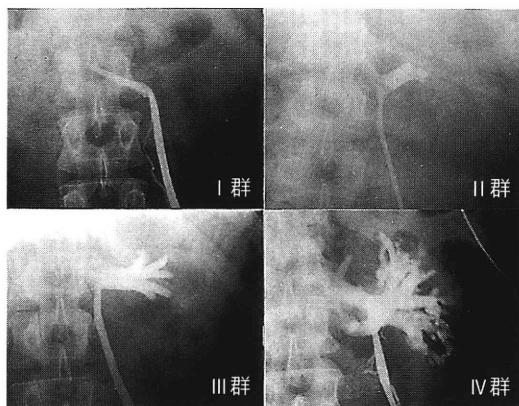


写真2 内精静脈造影による腎静脈所見による分類

Ⅲ群：内精静脈流入部より腎臓側への逆流を認め、葉間静脈まで造影される。

Ⅳ群：内精静脈流入部より腎臓側への逆流を認め、葉間静脈より先まで造影される。

精液検査は5日以上禁欲の後、手動的に採取し30分以上常温にて静置し液化させた後に検査に供し

た。検査の時期は術前および術後6か月・12か月とし、精液量、精子濃度、精子運動率(以上は常法に従った)、精子運動能指数⁷⁾、精子形態⁸⁾について検討した。精子運動能指数とは20倍に希釈した精液をThoma血球計算盤上に滴下し、1分間に小四分画の1辺上(1mm)を通過する精子数を測定し、精子濃度で除して100倍した値で、精子の運動直進性を客観的かつ簡便に表す方法であり、70以上が正常とされる⁶⁾。また精液所見の総合判定として精子濃度、精子運動率、精子運動能指数、精子正常形態率、精子凝集の5項目をスコア化したEliasson score⁹⁾の変法である東邦大式精液スコア¹⁰⁾を用いた。これは各項目を減点法で対数スコア化しており0~1が正常となる(表2)。内分泌学的検査は血清FSH、LH、testosterone、prolactin(PRL)測定を精液検査と同時に施行した。血清FSH、LHはimmunoradiometric assay法にて測定し、正常値はそれぞれ1.8~13.6 mIU/ml、1.1~8.8 mIU/mlとした。血清testosteroneはRIA tube solid phase法にて測定し、正常値は2.7~10.7 ng/mlとした。血清PRLはdouble antibody radioimmunoassay法にて測定し、正常値は4.4~30.0 ng/mlとした。

表2 精液の総合判定基準
東邦大法 (Eliasson Score の変法)

Sperm Density (10 ⁶ /ml)	Score	Sperm Morphology (% normal)	Score
≥ 60	0	≥ 60	0
40 ~ 59	1	50 ~ 59	1
20 ~ 39	3	40 ~ 49	3
< 20	10	< 40	10
Sperm Motility (%)	Score	Sperm Motile Efficiency Index	Score
≥ 60	0	≥ 70	0
50 ~ 59	1	50 ~ 69	1
31 ~ 49	3	31 ~ 49	3
≤ 30	10	≤ 30	10
Strong Agglutination	3		

以上の項目の Score の和より精液の状態を次のように判定する。

1 ≤ : 正常, 2 ~ 4 : 異常が疑われる, 5 ~ 10 : 病的, ≥ 11 : 高度の病的状態

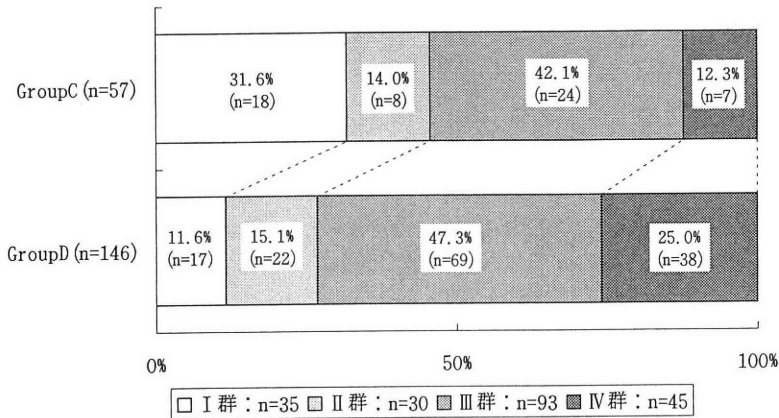


図4 精索静脈瘤の程度と内精静脈造影

結 果

左精索静脈瘤203例の年齢は22歳から54歳で平均34.4 ± 4.7歳, 不妊期間は平均56.0 ± 35.0か月であった。

左精索静脈瘤の手術適応となった内訳はGroup C: 57例(28.1%), Group D: 146例(71.9%)であった。術中内精静脈造影による腎静脈所見の分類ではI群35例(17.2%), II群30例(14.8%), III群93例(45.8%), IV群45例(22.2%)であった。これを精索静脈瘤の分類別にみるとGroup CはI群18例(31.6%), II群8例(14.0%), III群24例(42.1%), IV群7例(12.3%), Group DはI群17例(11.6%), II群22例(15.1%), III群69例(47.3%), IV群38例(26.0%)であった(図4)。精索静脈瘤が高度になるに従い腎静脈系のうっ滞を示す症例の占める割合が高くなる傾向を示した。しかし手

術適応の精索静脈瘤全体のうち35例(17.2%), Group Cでは18例(31.6%), Group Dでは17例(11.6%)は腎静脈系のうっ滞所見を認めなかった。

精液量については全症例では術前(3.2 ± 1.6 ml)と比較して術後6か月(3.1 ± 1.6 ml)・12か月(3.3 ± 1.8)ともに有意差を認めなかった。各群別に比較しても同様に有意差を認めなかった。また術前値についても各群間に有意差を認めなかった。

精子濃度については術前(26.0 ± 41.0 × 10⁶/ml)と比較して術後6か月(32.9 ± 40.3 × 10⁶/ml)では有意差はなかったが, 12か月(37.1 ± 42.6 × 10⁶/ml)では統計学的に有意な改善を認めた(p < 0.01)。各群別に比較すると, I ~ III群には術後6か月・12か月ともに有意な改善を認めなかったが, IV群では術後12か月で有意な改善を認めた(p < 0.05)。また術前値については各群間に有意差を認めなかった(図5)。

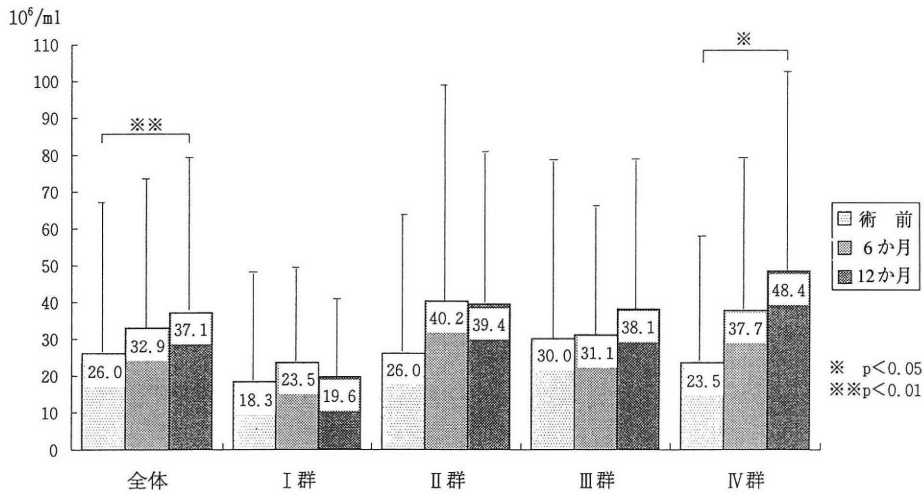


図5 精子濃度の変化

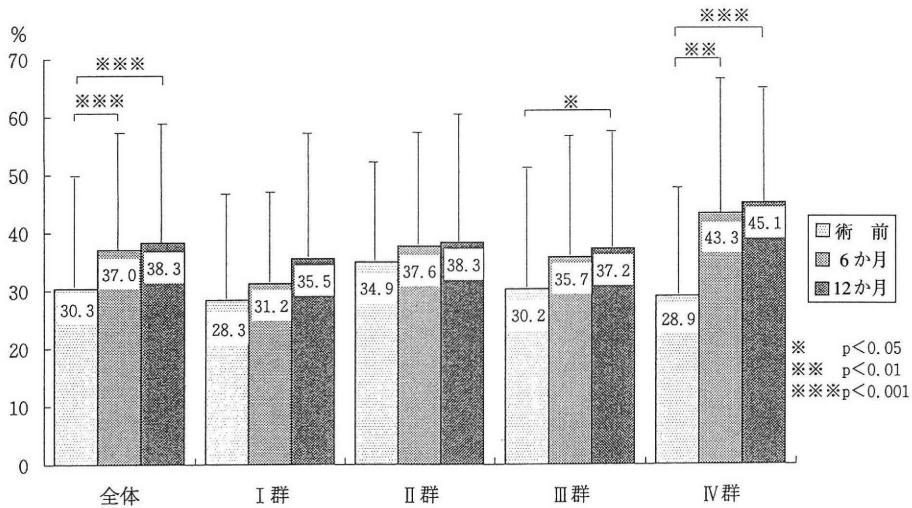


図6 精子運動率の変化

精子運動率については術前 (30.3 ± 19.4%) と比較して術後6か月 (37.0 ± 20.7%)・12か月 (38.3 ± 20.6%) とともに有意な改善を認めた (p < 0.001, p < 0.001). 各群別に比較すると, I ~ II群には術後6か月・12か月ともに有意な改善を認めなかったが, III群の術後12か月とIV群の術後6か月・12か月では有意な改善を認めた (p < 0.05, p < 0.01, p < 0.001). また術前値については各群間に有意差を認めなかった (図6).

精子運動能指数については術前 (19.2 ± 28.1/min) と比較して術後6か月 (29.8 ± 35.6/min), 12か月 (35.0 ± 45.0/min) とともに有意な改善を認めた (p < 0.001, p < 0.001). 各群別に比較すると, I ~ II群には術後6か

月・12か月ともに有意な改善を認めなかったが, III群の術後6か月・12か月とIV群の術後6か月・12か月では有意な改善を認めた (それぞれ p < 0.01, p < 0.001, p < 0.05, p < 0.01). また術前値については各群間に有意差を認めなかった (図7).

精子正常形態率については術前 (69.8 ± 13.1%) と比較して術後6か月 (69.4 ± 13.4%) では有意な改善は認めなかったものの12か月 (73.7 ± 10.4%) では有意な改善を認めた (p < 0.001). しかし各群別に比較するとすべての群で有意差を認めなかった. また術前値については各群間に有意差を認めなかった.

東邦大式精液スコアで判定すると, まず全症例で

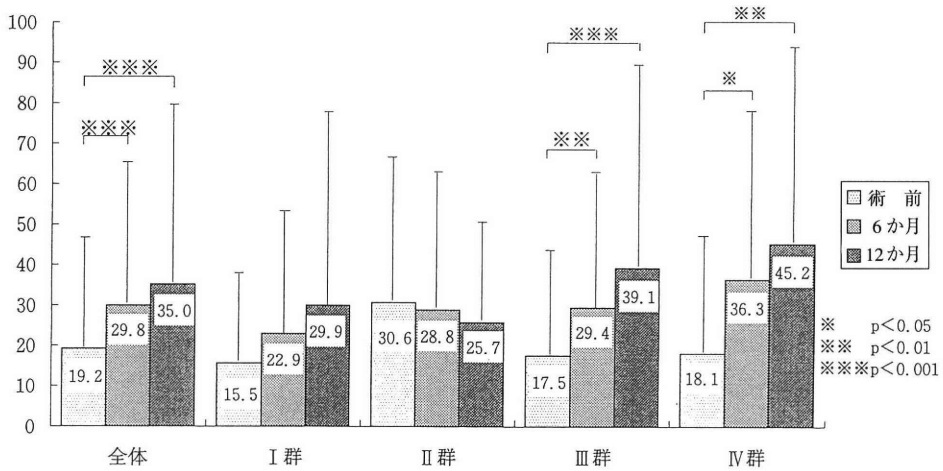


図7 精子運動能指数の変化

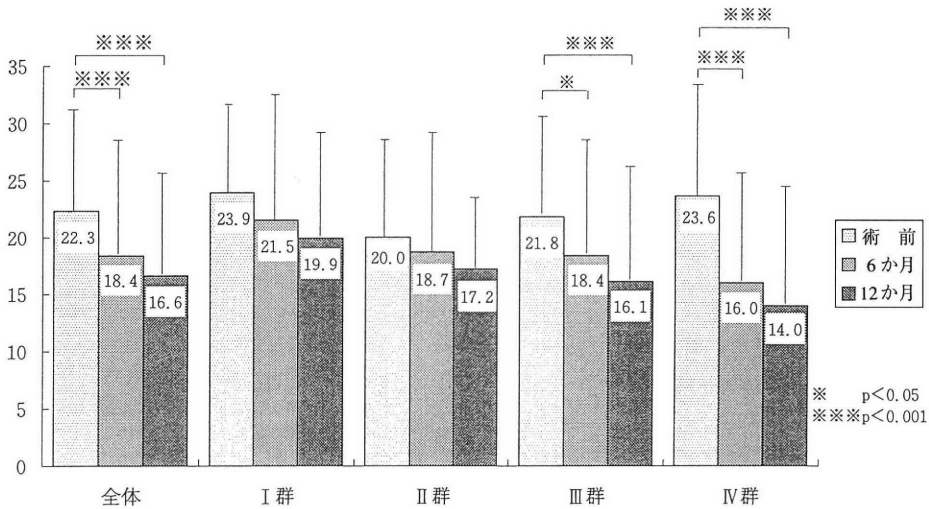


図8 精液判定基準(スコア)の変化

は術前 (22.3 ± 9.0) と比較して術後 6 か月 (18.4 ± 10.2), 12 か月 (16.6 ± 9.1) ともに有意な改善を認めた (p < 0.001, p < 0.001). 各群別に比較すると, I ~ II 群には術後 6 か月・12 か月ともに有意な改善を認めなかったが, III 群の術後 6 か月・12 か月と IV 群の術後 6 か月・12 か月では有意な改善を認めた (それぞれ p < 0.05, p < 0.001, p < 0.001, p < 0.001). また術前値については各群間に有意差を認めなかった (図 8).

精液スコアが術前より術後の方が小さいものを改善症例として改善率を検討してみると, 術後 6 か月は 131 例 (64.5%), 12 か月では 147 例 (72.4%) であった. I 群と他群を比較すると 6 か月では有意差はなかったが, 12 か月では I 群の 18 例 (51.4%) と比較し

て II 群 23 例 (76.7%)・III 群 70 例 (75.3%)・IV 群 36 例 (80.0%) のすべてに統計学的に有意差を認めた (p < 0.05, p < 0.01, p < 0.01) (表 3).

血清 FSH 値については, 全体に高値を示したが, 術前 (9.9 ± 7.3 mIU/ml) と比べ術後 6 か月 (10.4 ± 9.8 mIU/ml), 12 か月 (9.8 ± 6.6 mIU/ml) ともに有意差はなかった. 各群別に比較しても同様に有意差を認めなかった. また術前値についても各群間に有意差を認めなかった.

血清 LH 値については術前 (4.2 ± 2.3 mIU/ml) と比較して術後 6 か月 (4.1 ± 3.1 mIU/ml), 12 か月 (4.0 ± 2.4 mIU/ml) ともに有意差はなかった. 各群別に比較しても同様に有意差を認めなかった. また術前値に

表3 精液判定基準(スコア)の改善した症例の割合

	6か月	12か月
全体 (n = 203)	64.5%	72.4%
I 群 (n = 35)	57.1%	51.4%
II 群 (n = 30)	56.7% N.S.	76.7% ※
III 群 (n = 93)	65.6% N.S.	75.3% ※※
IV 群 (n = 45)	73.3% N.S.	80.8% ※※

※ P < 0.05
※※ P < 0.01

についても各群間に有意差を認めなかった。

血清testosterone値については術前(5.0 ± 1.5 ng/ml)と比較して術後6か月(5.2 ± 3.2 ng/ml), 12か月(5.1 ± 1.8 ng/ml)ともに有意差はなかった。各群別に比較しても同様に有意差を認めなかった。また術前値についても各群間に有意差を認めなかった。

血清PRL値については術前(19.6 ± 10.8 ng/ml)と比較して術後6か月(19.4 ± 10.9 ng/ml), 12か月(19.9 ± 11.0 ng/ml)ともに有意差はなかった。各群別に比較しても同様に有意差を認めなかった。また術前値についても各群間に有意差を認めなかった。

考 察

左精索静脈瘤の成因としては、解剖学的に内精静脈が下大静脈に直接しかも鋭角的に流入する右側に比較して、左内精静脈はほぼ直角に左腎静脈に流入するために静脈血がうっ滞しやすいこと¹¹⁾、左内精静脈弁の機能不全や欠損により精巣への静脈血逆流が発生すること¹²⁾、左腎静脈は腹部大動脈と上腸間膜動脈の間を通るために両動脈の圧迫を受けやすい、いわゆるnutcracker現象¹³⁾による左腎静脈圧の上昇により、左内精静脈へ逆流してしまうことなどが考えられている。これまでも精索静脈瘤に対する腎静脈および内精静脈造影の報告は多数認められるが¹⁴⁻¹⁶⁾、これらの報告のほとんどは内精静脈塞栓術に際して大腿静脈より下大静脈、腎静脈経由で造影されたものである。この方法は腎静脈に造影剤の注入の際の逆圧が影響することや、腹部大動脈と上腸間膜動脈に挟まれた左腎静脈の狭窄部位にカテーテルが挿入された状況となるなど非生理的な状況での逆行性造影となり、腎静脈、内精静脈系の静脈血のうっ滞、逆流を的確に画像としてとらえられているのかどうか疑問の余地がある。これに対して著者らの方法は造影剤の注入方向が生理的な順行性造影であり、上記の左腎静脈の狭窄部位も自然な状況で造影することができ、腎静脈・内精静脈系の静脈血

のうっ滞、逆流を的確に画像としてとらえることが可能である。

著者らの術中内精静脈造影では、左精索静脈瘤を認める82.8%の症例で、内精静脈血は下大静脈にスムーズに流入せず、腎内静脈へ逆流する所見を認めた。また精索静脈瘤の程度が高度になるに従い腎内静脈への逆流も高度となる傾向を示した。これは左腎静脈において左内精静脈合流部から下大静脈に至る部位に流入障害となる原因があると推測される。つまりこの左腎静脈系のうっ滞の原因としては、nutcracker現象がほとんどの症例に関与していると考えられ、現在まで内精静脈弁の機能異常や欠損が左精索静脈瘤の主原因であるという説¹⁷⁾は、著者らの順行性内精静脈造影所見から疑問となった。しかし一部ではあるが高度な精索静脈瘤を認めるにもかかわらず、腎静脈系のうっ滞所見をまったく認めない症例も存在することから、静脈弁の欠損や機能異常による症例も存在するものと思われる。

精索静脈瘤の存在が造精機能に障害を与え、原因が明らかな男性不妊症の中で精索静脈瘤は主要な原因のひとつとして挙げられている¹⁸⁻²¹⁾。精索静脈瘤が造精機能を障害する機序としては、乏精子症を示す精索静脈瘤群の陰嚢内温度は正常群より0.6～0.8℃上昇するという精巣温度上昇説²²⁾、腎静脈血が内精静脈へ逆流することから腎からの代謝産物が精巣へ影響を及ぼすという腎静脈代謝産物逆流説^{23,24)}、同様に副腎からの代謝産物が内精静脈へ逆流する副腎静脈代謝産物逆流説²⁵⁾、精巣低酸素状態¹⁵⁾などが考えられている。いずれにせよ上記諸説は内精静脈への静脈血の逆流の結果として、精巣の精子形成障害を引き起こすと考えられ、精索静脈瘤を有する症例におけるnutcracker現象の関与の重要性を示唆している。

本症の治療成績に関する報告の多くは精子濃度、精子運動率の改善を示すとされている。また内分泌学的検査である血清FSH, LH, testosterone, PRL値に関しては一部にtestosteroneのみ術後の上昇を認めたとする報告をみる⁶⁾が、一般的には4項目すべてに変化がないとする報告が多い。造精機能に影響するホルモンとしてLeydig cellから分泌されるtestosteroneが重要であることは以前より知られており、造精機能が強く障害された例では血中testosterone値が低下すると考えられる。しかし内分泌学的検査ではFSH値の上昇が最も造精機能障害を反映しているという報告^{26,27)}が多く、精巣容積と血清FSH値である程度造精機能を予測できる²⁸⁾ともいわれている。

著者らの結果は、内分泌学的検査では血清FSH値がやや高値を示していたが、4項目はすべて術前術後で有意な変化を認めなかった。また精液量は有意な改善を認めなかった。このことは精液の90%以上は精囊や前立腺をはじめとする副性器からの分泌液によって占められていることから、精索静脈瘤の手術による影響は少ないことによると考えられる。一方、精子濃度、精子正常形態率は術後12か月で、精子運動率、精子運動能指数、精液スコアは術後6か月および12か月で有意な改善を認めた。各群別に比較すると、精子正常形態率に関しては有意な改善を認めなかったが、精子濃度に関してはⅣ群の12か月、精子運動率に関してはⅢ群の12か月とⅣ群の6か月および12か月、精子運動能指数に関してはⅢ群とⅣ群の6か月および12か月、精液スコアに関してはⅠ群とⅡ群の6か月を除くすべてにおいて有意な改善を認めた。精液スコアの改善率は6か月では腎静脈系のうっ滞の程度が高度になるにつれ高くなる傾向を認め、12か月ではさらにこの傾向は顕著になり、Ⅰ群と比較して他の各群と統計学的有意差を認め、とくにⅣ群では80.8%と高い数値を示した。つまり精索静脈瘤の発生にnutcracker現象の関与の強い症例ほど手術により改善を認める可能性が高い傾向を示した。これはnutcracker現象を認めない静脈弁の機能異常によると考えられる精索静脈瘤症例は、臥位では内精静脈への逆流は出現せず、立位や腹圧を加えた時にのみ逆流が起きていると考えられるが、nutcracker現象を認める精索静脈瘤症例では体位による影響が少なく、常に内精静脈への逆流が起きているためと考えられた。

そこで左精索静脈瘤を有する症例についてnutcracker現象の関与の有無を、もし術前に知ることができれば各症例の手術の効果をより正確に予測することができると考えられる。

nutcracker現象の一般的診断法としては腹部超音波検査、腹部CTに加え、左腎静脈造影、左腎静脈圧引抜き較差測定などが行われている。しかしこのような診断法は精索静脈瘤ではなく尿路の原因検索のためのものであり若干の再考が必要と考えられる。つまり尿路症例に対する左腎静脈造影の意義は、側副血行路の発達を確認することにより腎静脈系のうっ滞を間接的に証明することであり、側副血行路である精索静脈瘤がすでに存在する症例に施行する意義は積極的にはみいだせない。さらに大腿静脈より下大静脈・腎静脈経由での逆行性腎静脈造影は、前記の理由で腎静脈、内精静脈系の静脈血のうっ滞、逆流

を的確に画像としてとらえることができない。また左腎静脈圧引抜き較差測定も精索静脈瘤など側副血行路の発達の結果、較差が減少している可能性もあり²⁹較差の少ないことがnutcracker現象の関与を否定するものとはならない。また腹部超音波検査では腸管ガスを排除するための探触子の荷重により腎静脈像の圧迫変形が起こることが報告されており³⁰、nutcracker現象の証明としては問題が残る。腹部CTは断層撮影面に対し左腎静脈が同一平面上ではなく斜めに交叉していることがあり、そのために画像上左腎静脈のtapered dilatationを呈することがあり注意を要する。実際著者らの腎静脈造影所見では多くの症例で左腎静脈と大動脈とは直角に交叉していなかった。

これに対し経動脈digital subtraction angiography (DSA)は逆行性腎静脈造影法と異なりカテーテル操作にともなう腎静脈圧迫の解除の危惧はなく、腎静脈のうっ滞や側副血行路の発達を細かく分析でき、現在のところ最も診断能が高いと考えられる³¹。しかし本法は観血的診断法であり、放射線被曝量が多いといった欠点も存在する。一方magnetic resonance (MR)画像は原理的に流速情報を含んでいることから、これを抽出して非侵襲的に血管系を描出する試みがなされ、magnetic resonance angiography (MRA)³²と呼ばれる新しい診断法が開発された。近年頭頸部血管病変や腎動脈系の血管病変などではその臨床的有用性が報告されつつある³³⁻³⁵。安井ら³⁶はこの方法を用いてnutcracker現象におけるMRAの診断的有用性をDSA所見と比較しながら行っている。その結果、左腎静脈の圧迫と拡張所見はMRIで描出が可能であり、内精静脈に関してはMRAの所見はDSAの所見とよく一致していた。またMRAによって内精静脈の血行動態が頭側から尾側(逆流)であることも確認できたことから、DSA所見とほぼ同等の血流情報が得られることが判明したと報告している。つまりMRAは非侵襲的で放射線被曝の心配もなく、また外来で検査できることから、本法は男性不妊症を主訴とした精索静脈瘤症例におけるnutcracker現象の関与を診断するには、現在のところ最も適した診断法ではないかと考えられた。しかしこの方法は著者らのような腎静脈系のうっ滞の程度による分類を行うことはできない。白瀧ら³⁷は超音波カラードプラ法を用いて内精静脈での静脈血逆流の有無と静脈血逆流速度を検討し、精索静脈瘤のgradeが高くなるに従い静脈血逆流速度が速くなることを報告した。これはnutcracker現象の証明ではないが、その関与が強ければ静脈血逆流速度が速くなることが予想されることから、著者らの

内精静脈造影による腎静脈所見と超音波カラードプラ法を用いた静脈血逆流速度の検討により、精索静脈瘤根治術後の精液所見の改善をうっ滞の程度による分類ごとに予測できる可能性があると考えられ、今後検討したいと考えている。

謝 辞

稿を終えるにあたり、ご指導、ご校閲を賜った恩師白井將文教授、三浦一陽教授に深謝致します。また超音波診断にご指導いただきました泌尿器科学第2講座澤村良勝助教授、内精静脈造影にご協力いただいた永尾光一先生、ならびに教室員の皆様方に感謝致します。(本論文の要旨は第41回日本不妊学会総会において発表した)

文 献

- 1) World Health Organization (1992) The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. *Fertil Steril* 57: 1289-1293
- 2) Pryor JL and Howards SS (1987) Varicocele. *Urol Clin North Am* 14: 499-513
- 3) Madger I, Karasik A, Weissenberg R, et al. (1995) Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men. *Fertil Steril* 63: 120-124
- 4) Dubin L and Amelar RD (1970) Varicocele size and results of varicoectomy in selected subfertile men with varicocele. *Fertil Steril* 21: 606-609
- 5) 澤村良勝, 三浦一陽, 田島政晴 他(1982) 陰嚢内腫瘍の超音波診断法. 第5報. 精索静脈瘤の診断と臨床分類. *日超医論文集* 41:697-698
- 6) Bernardi R (1941) Tratamiento quirurgico del varicocele; conceptos y algunas modificaciones en su tecnica. *Sem Med* 48: 849-860
- 7) 光川史郎(1979) 精子運動の新測定法. *日泌尿会誌* 70: 1221-1231
- 8) Emilson LBV, Doucherty KA, Cockett ATK, et al. (1978) Simultaneous determination of human sperm morphology and viability. Simple office technique. *Urology* 11: 488-491
- 9) Eliasson R (1975) Analysis of semen. In: Behrmann SJ and Kistner RW, Second ed, *Progress in infertility*. Little Brown, Boston, pp 691-713
- 10) 三浦一陽, 白井將文(1984) 精液検査. *メディカルコンパニオン* 4: 779-782
- 11) Saypol DC (1981) Varicocele. *J Androl* 2: 61-71
- 12) Ahlberg NE, Vartley O and Chidekel N (1966) Right and left gonadal veins. *Acta Radiol Diagnosis* 4: 593-601
- 13) Coolsaet BLRA (1980) The varicocele syndrome: Venography determining the optimal level for surgical management. *J Urol* 124: 833-839
- 14) Kunnen M (1982) Nonsurgical cure of varicocele by transcatheter embolization of the internal spermatic vein with Bucrylate. In: Jecht EW, Varicocele and male infertility. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, pp 153-161
- 15) 三浦一陽(1984) 特発性精索静脈瘤に関する研究. 第2報: 精索静脈の逆流防止術と治療成績. *日泌尿会誌* 75: 1236-1243
- 16) 藤尾幸司(1986) 精索静脈瘤: 塞栓術. *西日泌尿* 48: 1143-1146
- 17) Brown JS, Dubin L and Hotchkiss RS (1967) The varicocele as related to fertility. *Fertil Steril* 18: 46-56
- 18) Charny CW and Baum S (1968) Varicocele and infertility. *JAMA* 204: 75-78
- 19) Dubin L and Amelar RD (1971) Etiologic factors in 1294 consecutive cases of male infertility. *Fertil Steril* 22: 469-474
- 20) Dubin L and Amelar RD (1975) Varicoectomy as therapy in male infertility: A study of 504 cases. *J Urol* 113: 640-641
- 21) Belker AM (1981) The varicocele and male infertility. *Urol Clin North Am* 8: 41-51
- 22) Zorogniotti AW and Macleod J (1973) Studies in temperature, human semen quality, and varicocele. *Fertil Steril* 24: 854-863
- 23) Cohen MS, Plaine L and Brown JS (1975) The role of internal spermatic vein plasma catecholamine determinations in subfertile men with varicocele. *Fertil Steril* 26: 1243-1249
- 24) Ito H, Fuso H, Minagawa H, et al. (1982) Internal spermatic vein prostaglandins in varicocele patients. *Fertil Steril* 37: 218-222
- 25) Macleod J (1965) Sperminal cytology in the presence of varicocele. *Fertil Steril* 16: 735-757
- 26) 吉井慎一, 友政 宏, 武島 仁 他(1989) 過去5年間の男子不妊症の臨床統計. *日不妊会誌* 34: 454-459
- 27) Yamamoto M, Tsuji Y, Hibi H, et al. (1994) Possible leydig cell dysfunction in idiopathically infertile men with selective elevations of serum follicle-stimulating hormone. *Jpn J Fertil Steril* 39: 127-131
- 28) 伊藤直樹(1996) 精子形成障害の評価法. *臨泌* 50: 464-470
- 29) Dever DP, Ginsburg ME, Millet DJ, et al. (1986) Nutcracker phenomenon. *Urology* 17: 540-542

- 30) 高野英行, 相原敏則, 角田博子 他 (1991) 超音波検査における"Nutcracker Sign"の病的意義についての検討. 日超医学会誌 18: 82-87
- 31) Takahashi Y, Akaishi K, Sano A, et al. (1988) Intra-arterial digital subtraction angiography for children with idiopathic renal bleeding: A diagnosis of nutcracker phenomenon. Clin Nephrol 30: 134-140
- 32) Dumoulin CL and Hart HR (1986) Magnetic resonance angiography. Radiology 161:717-720
- 33) 三木 均, 最上 博, 棚田修二 他 (1991) Gradient echo法を用いる頭脛部MRアンギオグラフィ. 日本臨床 49: 1594-1597
- 34) Debatin JF, Spritzer CE, Grist TM, et al. (1991) Imaging of the renal arteries: Value of MR angiography. AJR 157: 981-990
- 35) Finn JP and Longmaid HE (1992) Abdominal magnetic resonance vonography. Cardiovasc Intervent Radiol 15: 51-59
- 36) 安井雅人, 鎌田政博, 佐藤泰子 他 (1993) Magnetic resonance angiographyによるNutcracker現象の診断. 日見誌 97: 2462-2468
- 37) 白瀧 敬, 瀧原博史, 井本勝彦 他 (1993) 超音波カラードプラ法の精索静脈瘤への臨床応用—診断および静脈血逆流速度に基づいた分類の可能性—. 日不妊会誌 38:723-728
- (受付: 1996年12月12日)
(受理: 1997年1月22日)

Study on varicocele by antegrade phlebography of the internal spermatic vein

Eiyu Nozawa

First Department of Urology

Toho University School of Medicine, Tokyo 143, Japan

It is clear that varicocele is one of the main factors underlying male infertility. However, there are some patients in whom radical varicolectomy has completely failed to improve the findings of semen analysis. In the present study, the cause and severity of varicocele and the degree of postoperative improvement in the findings of semen analysis were evaluated in 203 patients with left varicoceles, based on the findings of intraoperative antegrade phlebography of the internal spermatic vein.

The results showed failure of smooth inflow of the internal spermatic venous circulation into the inferior vena cava, showing regurgitation into the intrarenal vein in 168 patients (82.8%) with left varicoceles. There was a tendency for an increased level of regurgitation into the intrarenal vein with a greater severity of varicocele. This finding suggested the presence of the factor causing disturbance of the venous inflow at the site from the confluents of the left internal spermatic vein toward the inferior vena cava in the left renal vein, thereby pointing to a possible role of the nutcracker phenomenon. In patients with severe reflux into the intrarenal vein, successful significant postoperative improvements were achieved in sperm density, sperm motility, sperm motile efficiency index and seminal score according to the semen evaluation criteria of Toho University. Improvement in the seminal score was high (80.0%) in Group IV with the most severe reflux into the intrarenal vein (identification of reflux from the internal spermatic venous draining port into the renal side, with filling to the level distal to the interlobar vein). This improvement may have derived from surgical blockade of the preoperatively observed reflux into the internal spermatic vein in view of the fact that severe reflux into the intrarenal vein is found frequently in Group D in whom varicocele is always observed even in the supine position.

Key words: varicocele, male infertility, phlebography of the internal spermatic vein

射精障害による重症男性不妊に対する逆行性精巣上体精子採取法 (Retrograde Epididymal Sperm Aspiration: RESA) による 精子採取と顕微授精を併用した妊娠成功について

Successful Pregnancies Using New Sperm Collection Method with Retrograde Epididymal Sperm Aspiration (RESA) and Micro-Fertilization on Severe Male Infertility

セント・ルカ産婦人科

宇津宮 隆 史 安 東 桂 三
Takafumi UTSUNOMIYA Keizo ANDO
St. Luke Hospital Oita 870, Japan

おがた泌尿器科

緒 方 俊 一
Shunichi OGATA
Ogata clinic, Oita 870, Japan

重症の乏精子症に対する治療法は確立されておらず、現在では精子を手術的に精管、精巣、精巣上体などから採取し、それを顕微授精する方法が一般的である。しかし、精巣や精巣上体から採取する方法は手術用顕微鏡が必要で、侵襲も大きく、また経皮的に精巣上体や精管を穿刺して採取する方法は手技的に慣れが必要で、また出血したら止血が困難である場合が多い。そこで我々は直視下に精管を穿刺し、精子を採取する方法を考案した。

パイプ・カットを行う位置で精管を露出、穿刺し、生食を注入して吸引する。そして得られた精子で卵細胞質内精子注入法 (ICSI) を行い、6例中4例に妊娠が成立した。RESAは簡便で安全性が高く、重症の乏精子症や閉塞性無精子症に有用である。

キーワード：顕微授精，手術的採精法，極度乏精子症，RESA

(Jpn. J. Fertil. Steril., 42 (2), 151 - 154, 1997)

緒 言

不妊症診療において体外受精は女性側の不妊因子のほとんどを解決できる革命的な治療法として登場した。そしてさらに顕微授精法によって人工授精法では妊娠不可能なほど強度な乏精子症も妊娠の可能性が得られるようになった。

また、閉塞性無精子症や射精障害例については手術用顕微鏡を用いる方法や、ダイレクトに経皮的に精巣上体を穿刺して精子を採取する方法などが報告されている。

手術的に精子を採取する場合、まず、1)安全でなくてはならず、また、2)妊娠しなければ何度でも試みる事が可能であり、3)十分な数の精子が採取されねばならない。

1)の安全性については、精巣や精巣上体の周囲は血管が豊富で、いったん出血すると完全に止血しなければその組織の特性上、巨大な血腫を作る危険がある。よって直視下に手術操作を行う必要がある。2)については、精巣上体から採取する方法では手術後の癒着で2～3回が限度といわれている。

我々はこれらの3つの条件を満たす簡単な精子採

取法 (逆行性精巣上体精子吸引採取法: Retrograde Epididymal Sperm Aspiration RESA) を開発し, 得られた精子を用いて顕微授精を行い妊娠例も得られたので報告する。

対 象

対象は1995年9月より12月までの間にRESAを行った射精障害1例, さまざまな原因による射精不能症4例, 精管閉塞症1例, 無精子症1例の合計6例である。

症例O.S.は外傷により射精不能になり, この精液所見も不随意に尿とともに出てくる精液を測定したものである。また, 症例T.M.は重症の糖尿病であった。また症例I.K., Y.K.は原因不明の射精不能で, テストステロン値, ギナドトロピン値が低く, 内分泌異常が疑われた。

方 法

全例に精液検査, 各種ホルモン検査, 染色体検査, 精巣容積, 精索静脈瘤の有無などを検査した。その結果を表1に示す。

つぎに局所麻酔下に陰囊の上部に約1cmの皮膚切開を行い, 精管を露出し, 24Gエラストー針を精巣上体の方向 (逆行性) に刺入し, 外筒のみを留置してまず生理食塩水を0.1~0.3ml注入し, その後, 吸引すると精子が混入した生理食塩水が回収できる。こ

れをただちに顕微鏡で検査し, 1回ごとの顕微授精に必要な量に分けて凍結保存した。

成 績

RESAを行った結果, 表2に示すように全例において精子が採取できた。量は0.05ml~0.2ml, 濃度は1.3~44×10⁶/mlと少量であったが, ICSIのための分画に保存するように分けてみると5回から20回分までと十分な数の精子が保存できた。

そのようにして得られた精子を用いてICSIを行った結果, 受精率は31~80%と良好で, 6例中4例に妊娠が成立した。

考 察

不妊症診療において体外受精は革命的なできごとであった。そして体外受精が臨床的に広く応用されるにしたがってそこでさらに問題点が浮かび上がってきた。そのひとつが精子の異常であった。その解決法として精子採取法や培養条件の工夫などが考案された。

精子が従来の方で採取不可能な例には無精子症や, 射精障害, 極度の乏精子症などがある。そのような例に対して Temple-Smithらは1985年, 精管閉塞例に対して顕微鏡下に精巣上体から精子を採取し (MESA), 体外受精を行って妊娠例を得たと発表し¹⁾, Silberらも同様な報告をした^{2,3)}。

表1 症例

	O. S	I. K	T. M	S. R	Y. K	U. F	
年齢	26	39	31	31	34	34	
診断	射精障害	射精不能	射精不能	精子無力症	射精不能	無精子症	
身長/体重	160/55	171/52	162/54	175/67	160/48	160/58	
精液検査	量 (ml)	2.5	—	—	4.0	—	4.0
	濃度 (10 ⁶ /ml)	335	—	—	32	—	0
	運動率 (%)	0.1	—	—	0	—	0
	奇形率 (%)	48	—	—	50	—	0
内分泌検査	LH (mIU/ml)	3.8	2.1	2.6	5.2	2.0	3.7
	FSH (mIU/ml)	8.8	4.5	4.6	8.5	3.2	2.1
	テストステロン (ng/dl)	502	267	770	343	339	546
染色体	正常	正常	正常	正常	正常	正常	
抗精子抗体		(±)			(-)	(-)	
クラミジア		(-)		(-)	(-)		
精巣 (右) cm		40×23	41×21	37×24	44×23	43×24	
精巣 (左) cm		41×21	40×20	38×20	41×21	44×24	
精索静脈瘤		(+)	(±)	(++)	(++)	(-)	
通過障害						(+)	

表2 逆行性精巣上体精子吸引採取法(RESA)の成績

	症例					
	O. S	I. K	T. M	S. R	Y. K	U. F
量 (ml)	0.1	0.1	0.15	0.2	0.05	0.35
濃度 (×10 ⁶ /ml)	22	8.7	5.9	1.3	44	14
運動率 (%)	36	45	32	8	22	0
奇形率 (%)	50	78	41	62	80	86
分画保存 (回数分)	5	10	10	20	20	10
受精率 (%)	71	80	73	36	31	50
妊娠 (すべてICSIによる)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)
備考	外傷による		糖尿病			

さらにそのようにして得られた少数の精子を有効に用いるため、卵子に操作を加える各種の顕微授精法が考えられた。1992年、Palermoらは精子を直接卵子細胞の中に注入する細胞内精子注入法 (ICSI) による妊娠を報告し⁴⁾、その方法の安全性が認められるにつれ世界中に広まった。これで理論的にはたった1個の精子があれば妊娠が可能となった。精子異常に悩まされてきた我々にとっては福音であった。これらの精子採取法とICSIを組み合わせると多くの精子障害例で妊娠が可能となった。

さらに精巣上体から精子採取不能例に対して、直接、精巣から精子を採取する方法も報告され^{5,6)}、精巣に針で直接穿刺して採取する報告もみられるようになった⁷⁾。

そこで精子の採取方法について新たな方法が報告された。MESAは手術用顕微鏡を必要とし、また侵襲もかなり大きいものである。そこで経皮的に精巣上体を穿刺し、精子を吸引する方法 (PESA) が報告された^{8,9)}。これは局所麻酔で可能で、また侵襲も少なく、対象が適当で慣れば有用であると思われる。しかし、精巣上体周囲には、血管が豊富な例もあり、血管を傷つけるとその組織の特性上、大きな血腫を作る恐れがある。

我々は、射精障害や無精子症に対し、RESAを試みた。RESAは精巣上体の近くの陰囊を約1cmほど切開する程度で十分で、直視下に精管を確認しながら精管にエラストマー針を刺入するので安全である。

またそこでただ吸引しても精子が逆流してくる例はほとんどなく、我々はその際、ごく少量の生理食塩水を注入してのち、吸引する方法を考案した。すると精巣上体尾部、さらに精巣上体に近い精管内の精子が白く混濁した状態で回収される。これらをICSIに使用した。

この方法のメリットは、まず1) 侵襲が少ない。2) 精管を穿刺するので、何度でも可能である。3) 直視下に穿刺するので血管などを避けることができ、血腫を作る危険がない。4) ただちに精子処理からICSIに利用でき、また、凍結保存も可能である。5) 局所麻酔で可能である。

また、精巣上体側に病変があるときは当然精子の採取ができないので、我々はRESAを行って精子が得られなければただちにMESA、TESEに移行している。

よって、RESAの適応としては、まず、内分泌的に高ゴナドトロピン性でなく、染色体異常のない無精子症、または無精液症である。そのような症例に対してはMESA、TESEを行う前に試みられるべきである。

またICSIで良好な胚が得られない場合、精囊や前立腺の病変によって精子が悪影響を受けていることもあり¹⁰⁾、そのような精子をICSIに使用したことが原因であることも考えられ、その際にはRESAなどで精子を直接精巣上体～精管から採取しICSIを試みることも有効であろう。

文 献

- 1) Temple-Smith PD, Southwick GJ, Yates CA, et al. (1995) Human pregnancy by in vitro fertilization using sperm aspirated from the epididymis. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 2: 119-122
- 2) Silber SJ, Ord T, Balmaceda J, et al. (1988) Pregnancy with sperm aspiration from the proximal head of the epididymis: A new treatment for congenital absence of the vas deferens. *Fertil Steril* 50: 523-528
- 3) Silber SJ, Ord T, Balmaceda J, et al. (1990) Congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med* 323: 1788-1792

- 4) Palermo G, Joris H, Devroy P, et al. (1992) Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 340: 17-18
- 5) Devroy P, Liu J, Nagy Z, et al. (1995) Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 10: 1457-1460
- 6) Silber SJ, Van Steirteghem AC, Liu J, et al. (1995) High fertilization and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa obtained from testicle biopsy. *Hum Reprod* 10: 148-152
- 7) Bourne H, Watkins W, Speirs A, et al. (1995) Pregnancies after intracytoplasmic injection of sperm collected by fine needle biopsy of the testis. *Fertil Steril* 64: 433-436
- 8) Craft I, Tsirigotis M, Shrivastav P, et al. (1994) Value of percutaneous epididymal sperm aspiration? *Fertil Steril* 63: 208-210
- 9) Craft IL, Khalifa Y, Boulos A, et al. (1995) Factors influencing the outcome of in-vitro fertilization with percutaneous aspirated epididymal spermatozoa and intracytoplasmic sperm injection in azoospermic men. *Hum Reprod* 10: 1791-1794
- 10) Yanushpolsky EH, Politch JA, Hill JA, et al. (1995) Antibiotic therapy and leukocytospermia: a prospective, randomized, controlled study. *Fertil Steril* 63: 142-147

(受付：1996年12月12日)

(受理：1997年1月23日)

**Successful pregnancies using new sperm collection method
with retrograde epididymal sperm aspiration (RESA)
and micro-fertilization on severe male infertility**

Takafumi Utsunomiya and Keizo Ando

St. Luke Hospital Oita 870, Japan

Shunichi Ogata

Ogata Clinic, Oita 870, Japan

Male factor infertility has undergone significant changes in the last few years. The treatment for severe oligozoospermia and obstructive azoospermia, however, are still difficult. The introduction of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) has resulted in better fertilization and pregnancy rates in cases with severe male factor infertility. Several techniques exist to obtain the sperm of severe oligozoospermia and obstructive azoospermia. But the use of a micro-operation scope and fine technique are needed for micro-epididymal sperm aspiration (MESA) and testicular sperm extraction (TESE). There are some risks to be expected such as subcutaneous bleeding in the percutaneous sperm aspiration (PESA). In order to obtain the sperm of severe male factor, the procedure of retrograde sperm aspiration (RESA) was designed in this study.

First, the upper side of the scrotum is opened 1 cm and vas deferens is lifted. The G-24 erastatic catheter is inserted into the vas toward the epididymis. Then, 0.3 ~ 0.5 ml of saline is injected into it and then aspirated from it. The small number of sperms are aspirated with the saline, ICSI was performed with these sperm and 4 of 6 patients were successful in pregnancy.

In conclusion, RESA is a simple, safe and effective method to obtain the sperm of severe male factor infertility.

Key words: ICSI, Severe male factor, Operative sperm collection, RESA

不妊症患者精索静脈瘤における磁気共鳴画像 (MRI) 診断の意義 — 触診, RI 診断との比較 —

Magnetic Resonance Imaging Diagnosis for Varicocele in Male Infertility Patients: Comparison with Scintigraphy and Palpation Diagnosis

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

池 本 庸 白 井 尚* 中 條 洋
Isao IKEMOTO Takashi SHIRAI Hiroshi NAKAJOU
岩 永 伸 也 大 石 幸 彦
Sinya IWANAGA Yukihiro OHISHI

Department of Urology
Jikei University School of Medicine, Tokyo 105, Japan

東京慈恵会医科大学放射線科学教室

守 谷 悦 男
Etsuo MORIYA

Department of Radiology
Jikei University School of Medicine, Tokyo 105, Japan

男性不妊症患者の精索静脈瘤診療における磁気共鳴画像 (MRI) 診断法の有用性を検討する目的で、触診にて精索静脈瘤を認めた男性不妊症患者25例にMRI検査、陰嚢血流シンチグラフィ (RI) 検査を行った。その結果、触診で診断されなかった右精索静脈瘤をMRI (15例中11例, 73%), RI (15例中8例, 53%) 検査で高率に診断し得た。また、MRI検査による精索静脈瘤評価は触診やRI検査による評価よりも、より高いgradeに分類する傾向にあった。したがってMRI検査はRI検査や理学的検査よりも精索静脈瘤診断において、より感受性の高い検査法と考えられた。さらにMRI検査は骨盤内精索静脈瘤画像を描出可能で、とくにMR angiographyを併用することにより精巣静脈の逆流が観察可能であった。予後との関連では精索静脈瘤の程度と治療成績との関連は証明できなかったが、MRI検査で精巣静脈の逆流が証明された例では精索静脈瘤結紮術後の精子数増加が期待できることが推察された。

キーワード：精索静脈瘤、磁気共鳴画像 (MRI)、シンチグラフィ、不妊、精子

(Jpn. J. Fertil. Steril., 42 (2), 155 - 161, 1997)

緒 言

精索静脈瘤を有する男性不妊症患者に対する精索静脈瘤手術は術後精液所見の改善率や妊娠率が高率であることから、男性不妊症の治療法の中では今日

高く評価されている。したがって、男性不妊症患者の精索静脈瘤を正しく評価し、その治療予後を推測するため、精索静脈瘤の診断はきわめて重要である。

精索静脈瘤の診断には従来、触診のみならず、超音波ドプラ、サーモグラフィや核医学 (Radioisotope;

*現、みどりクリニック院長

RIと略)診断が用いられてきたが、今回我々は磁気共鳴による画像診断装置であるmagnetic resonance imaging (MRIと略)を用いた精索静脈瘤診断を試み、その臨床的有用性を理学的診断法やRI診断法と比較して検討した。

対象および方法

1) 対象

1994年5月より1995年6月までの間に当院泌尿器科不妊外来を受診し、世界保健機構(WHO)の提唱する不妊精液基準に合致する精子濃度 $20 \times 10^6/\text{ml}$ 以下、または精子運動率50%以下の男性不妊症患者で、理学的所見により精索静脈瘤を有すると診断された25名の男性を対象とした。その内訳は両側精索静脈瘤例10例、左側例15例で、平均年齢32歳、平均不妊期間2年8か月であった。

これらの患者に術前、精索静脈瘤のRI診断およびMRI診断を行い、その後従来の開腹による精巣動静脈高位結紮術(Palomo法, 11例)かあるいは腹腔鏡による精巣動静脈高位結紮術(14例)を行った。その内訳は両側結紮例16例、左側結紮例9例であった。術前は最低2回の精液検査を施行して、その平均をとり、術後は約6か月目に精液検査を施行し、手術前後の精子濃度、精子運動率を比較した。

2) 検査法

精索静脈瘤RI検査は以下の如く行った。すなわち患者陰茎を下腹壁に挙上し、鉛を付着させテープ固

定し、立位、開脚位で、ガンマカメラを下腹部、陰囊部に密着させた。

$^{99\text{m}}\text{Tc-HSA-DTPA}$ (740MBq, 日本メジフィジックス社製, 東京)をボラス静注し、1フレーム2秒で2分間、つぎに1フレーム30秒で計100枚撮像のダイナミックスタディとした。その後、立位、背臥位のスタティックスタディを3分間収集で行った。使用した装置はstarcum 3000 AC/T (GE横河メディカル社製)である。

精索静脈瘤MRIは背臥位で、腹壁に陰茎固定を行い、Signa Advantage Ver .5.3 (GE横河メディカル社製 1.5T装置)で撮像した。精索静脈瘤そのものの描出には5インチ円型surface coilを用いてFast SE法(T2強調)により行った。撮影条件は脂肪抑制パルス下にてTR/TE (5000 msec/102 msec), ETL 16, FOV 20×20 cm, スライス厚3 mm, matrix $256 \times 192/2$ NEX (2回加算)で収集し、最大値投影法(Maximum Intensity Projection: MIP)処理を行い、三次元再構成画像を得た。またMR angiographyにて精巣静脈の描出をBody coilを使用して2 Dimensional Time-of-Flight法(2D-TOF法)により行った。撮影条件はspoiled GRASS (SPGR)法により、TR/TE = 30 ms/7 ms, Flip angle 70° , FOV 40×40 cm, スライス厚2.9 mmで行った。さらに動静脈方向成分分離のためPre-saturation pulseを励起面の上部または下部にかけてMIP処理を行い三次元再構成画像を得た。これにより拡張蛇行した精巣静脈が単に描出されるのみでなく、精巣静脈の逆流も同

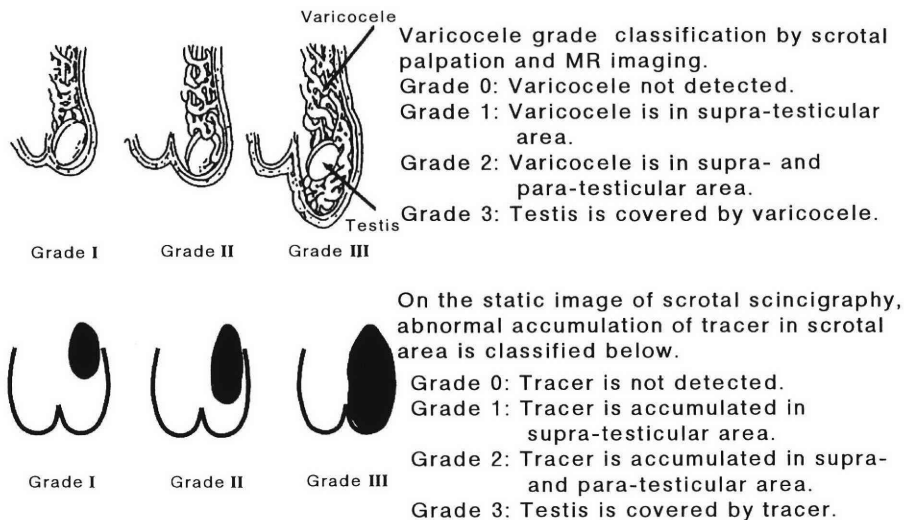


Fig. 1

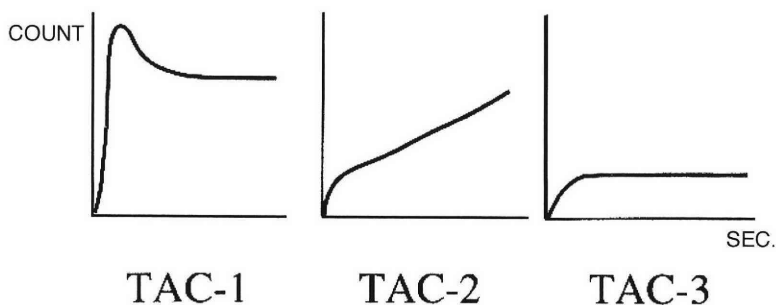


Fig. 2: The time-activity curve in ROI set on the testis area is classified to three patterns.

TAC-1: Rapid filling pattern in early phase. TAC-2: Slow filling in early phase and continuously increased pattern in delayed phase. TAC-3: Slow filling in early phase and flat pattern in delayed phase (normal pattern).

定可能となった。

3) 解析

視触診における精索静脈瘤の診断は約15分間の立位ののち背臥位で陰嚢上部を中心とする精索付近の蔓状静脈叢の拡張、蛇行を認めたものとした。またRI, MRIも約15分間の立位の後検査を行い、得られた画像と同様の所見を認めたものを陽性所見とした。さらに精索静脈瘤のgrade分類は基本的に鈴木¹⁾の分類¹⁾(Fig. 1上)を踏襲した。すなわち精索静脈瘤の程度が精巣の上部のみに精索静脈瘤が認められるものをgrade I, 精索静脈瘤が精巣の上部と傍精巣部にも及ぶものをgrade II, 精巣の底部にまで及ぶものをgrade IIIとして分類した。したがってRI静態画像でのgrade分類もこれにならってFig. 1下のように分類した。さらにRI検査のうち動態画像で経時的に陰嚢部

RI活性を測定した際のtime activity curve (TAC) の分類は以下の如くした (Fig. 2)。従来からいわれているが、精索静脈瘤のない正常例では図右に呈示したTAC-3のパターンを示す。これに対して精索静脈瘤の症例はRI注射早期に活性が一時的に上昇するTAC-1パターンか、注射後早期は活性が低いもの、徐々に活性が上昇、最終的に放射性同位元素の貯留を示すTAC-2パターン、さらに精索静脈瘤があってもTAC-3の正常パターンのいずれかを示すとされている²⁾。我々も今回このパターン分類に従って対象を分類した。

精子パラメーターの評価は、熊本らの判定基準³⁾に従って改善の有無を判定した。grade分類と精子パラメーターとの解析にはKruskal-Wallis testを、精巣静脈の逆流の有無と精子パラメーターとの解析にはFisher検定を用いた。

結果

1) 精索静脈瘤の存在診断の比較

先に述べたように視触診では左側精索静脈瘤15例、両側精索静脈瘤10例であったが、MRI検査では左側精索静脈瘤4例、両側例21例となり、RIでは左側例7例、両側例18例と診断された。Fig. 3は触診にて左精索静脈瘤と診断された15例のうち、MRIまたはRIで両側に精索静脈瘤ありと診断された例の割合を示す。15例中MRI検査では11例(73%)、RI検査では8例(53%)で両側精索静脈瘤と診断されていた。逆に視触診で精索静脈瘤ありとされ、MRI, RIで精索静脈瘤が否定された例はなかった。したがって視触診よりMRIやRI検査の方が検出感度は高く、とくにMRIの感度が高いことが推察される。

2) 精索静脈瘤のgrade分類の比較

Fig. 4は視触診所見によるgrade分類とRIまたはMRI

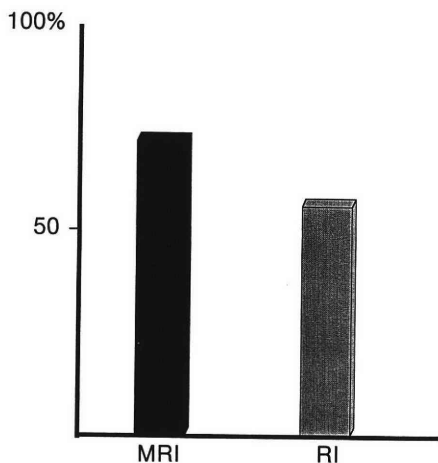


Fig. 3: Incidence of bilateral varicocele diagnosed by MRI or RI in 15 patients of left varicocele diagnosed by scrotal palpation

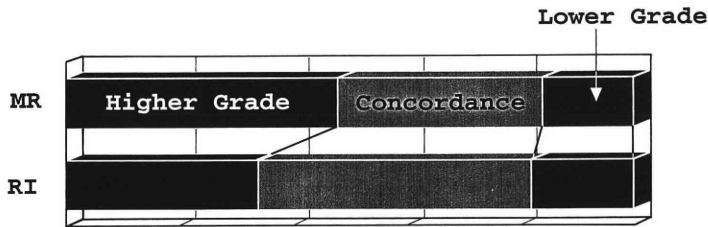


Fig. 4: Relationship between scrotal palpation grade and MR or RI grade

RI grade showed better concordance with scrotal palpation grade. MR grade tends to show over-estimation.

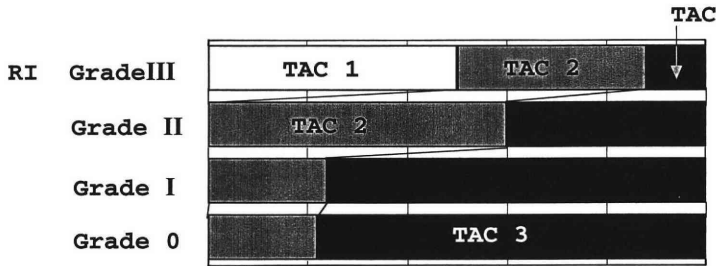


Fig. 5: Relationship between RI grade and TAC pattern

TAC 1 pattern was only identified in RI grade III group.

検査による grade 分類との一致率を示す。対象25症例、50精巣における精索静脈瘤の視触診による grade 分類はRI, MRIによる grade 分類と高率に不一致を示していた。ただ視触診所見との grade 一致率はRIの方がMRIより高かった。MRIでは、触診による grade より、より高い grade に分類されることが多かった。

3) 精索静脈瘤の grade と time activity curve

Fig. 5 はRIのダイナミックスキャンで得られたTAC 分類と精索静脈瘤の grade との関係を示す。grade III 症例でのみ TAC-1 パターンが認められ grade I および II 症例は TAC-2, TAC-3 パターンのみを示した。精索静脈瘤が強くなると静注されたRIは急速に陰嚢内に貯留し、そのまま高濃度で存在しつづけるといった特異な血流動態を示す例が多くみられることを示していた。

4) MR angiography による逆流の検出

Fig. 6 は触診で grade II の精索静脈瘤と診断された男性不妊患者の骨盤血流MR画像である。MRIでは血流の方向を指定して、その流れを捉えることができるので精巣静脈が逆方向に流れていることを画像で捉えることが可能である。この例においても骨盤内の動脈血流に沿って、すなわち上方から下方への血流を2D-TOF法でイメージしたところ、精巣動脈とは明らかに異なる拡張蛇行した左精巣静脈が動脈方向で流れているのが観察され、左精巣静脈の逆流で

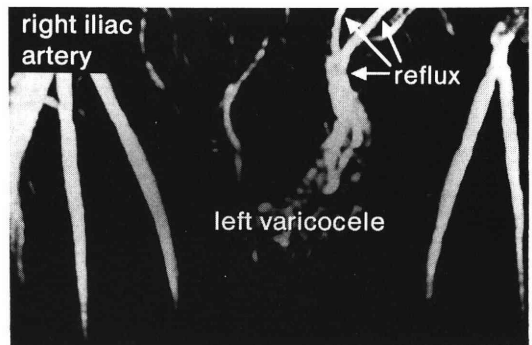


Fig. 6: MR angiography (MRA) in the pelvis of patient with grade II varicoceles

Arterial flow phase in MRA detected also the flow of internal spermatic vein from upside (arrow).

あることを示している。この血管をさらに上方に追跡することにより精巣静脈が鼠径管より高位で逆流を起こしているかどうか観察できた。

この結果、MRIで両側精索静脈瘤と診断された21例中16例に逆流が証明されたが、左側精索静脈瘤と診断された4例中では1例も逆流は検出されなかった。

5) 精液所見と精索静脈瘤の程度との関連

つぎに精液所見と各種診断法による精索静脈瘤の程度との関係を検討した。治療前の精液所見(精子濃

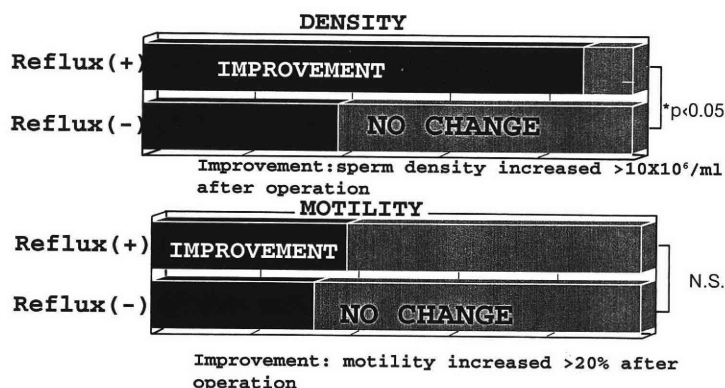


Fig. 7: Postoperative improvement of semen quality in varicocele men with or without testicular vein reflux identified by MR. Patients with reflux showed significant increase of postoperative sperm concentration.

度、精子運動率)と精索静脈瘤の程度との間に有意の関連をみだし得なかった。また、手術による精液所見の改善と精索静脈瘤の程度(grade)の間にも相関や有為差は認められなかった。しかし、Fig. 7は術後精液所見の改善とMRIでの精索静脈の逆流の有無との関係を示すが、精索静脈逆流症例では16例中14例が精子濃度の改善がみられたのに対し、精索静脈非逆流症例では9例中4例しか精子濃度の改善がみられなかった。その差は統計学的に有意であった(Fisher検定, $p < 0.005$)。したがって精索静脈瘤患者のうち、精索静脈逆流例では術後精子濃度の改善が期待できる例が多いことが示唆された。ただ、精子運動率の改善と逆流の有無の間では同様の有意差は証明し得なかった(Fig. 7下)。

考 察

現在、特発性造精機能障害による男性不妊症の薬物療法の成績は残念ながら不良である⁴⁾。一方、精索静脈瘤を有する造精機能障害不妊男性に対する精索静脈瘤手術は最近のプロスペクティブな研究⁵⁾でも確実な妊孕性改善が期待できるとされている。したがって、不妊男性の診断アプローチにおいては精索静脈瘤の正確な診断はきわめて重要である。

しかし、精索静脈瘤を陰囊内の蔓状静脈叢の蛇行、拡張とだけ定義すると、精索静脈瘤患者は限りなく多数となってしまう。本研究では両側または左側精索静脈瘤が理学的に認められた例のみを研究対象としたが、理学的に左精索静脈瘤のみが認められた15例のうちRIで8例、MRIで11例が両側精索静脈瘤と診断されているのに対し、理学的に精索静脈瘤ありと診断されたにもかかわらずRIやMRIで精索静脈瘤

なしと診断された例は1例もなかった。すなわち本研究でも、またKupeliraらの報告⁶⁾でも示されているように、画像診断を導入すればするほど多くの精索静脈瘤が発見されることは明白である。また、臨床的に診断しやすい精索静脈瘤をclinicalな精索静脈瘤とし、画像診断などで初めて診断し得るものをsubclinicalな精索静脈瘤と分類するのも周知であろう。WHO⁷⁾またGeattiら⁸⁾の報告では静脈造影が最も正確との前提に、他の画像診断法との優劣を論じているが、そもそも精索静脈瘤の客観的定義がなされていないため、少しでも静脈の蛇行、拡張が認められれば精索静脈瘤と診断される傾向にある。そうした意味では本研究でも例示したように、また多くの両側精索静脈瘤が認められた点でも精索静脈瘤のMRI診断はきわめて感受性の高い診断法といえよう。

つぎに精索静脈瘤の存在診断ではなく、精索静脈瘤の広がり診断について検討した。MRIでもRIでも理学診断によるgradeは画像診断によるgradeと高率に不一致を示し、精索静脈瘤のgradeはとくにMRIでより高いgradeに精索静脈瘤が分類される傾向にあった。こうした点でもMRIは感受性の高い精索静脈瘤診断法といえよう。

それでは男性不妊症患者の精索静脈瘤の存在や広がり(程度)を正確に診断することは臨床的に意味を有するのだろうか。従来、Dhabuwalaら⁹⁾はsubclinicalな精索静脈瘤でもclinicalな精索静脈瘤同様の術後効果が期待できると報告し、Yarboroughら¹⁰⁾もsubclinicalな精索静脈瘤でも術後精子濃度が改善されたとしている。しかし、最近では、理学的に触知し得ず、画像診断(赤外線サーモグラフィー)で発見される精索静脈瘤について、Yamamotoら¹¹⁾は術後妊娠率

や術後精液所見の改善率が低いことから手術に否定的である。また、Takaharaら¹²⁾は精索静脈瘤のgradeが高い群ほど術後の精子パラメーターの改善がよいと報告しており、大きな精索静脈瘤の治療予後の方が期待できるとする報告が多い。

本研究では精索静脈瘤のgradeと術後精子パラメーターの改善には有意な相関は認められなかった。しかし、これは今回検討症例が25例と少数であったためと考えられ、症例を重ねれば同様の結果が期待できたと考える。また、high grade例で多くみられる逆流のある例と逆流のない例では術後精子濃度の改善に有意差がみられた。WHO⁷⁾は1985年精索静脈瘤における静脈逆流の重要性について4つの画像診断法を比較し、少なくとも陰囊サーモグラフィーとドブラ超音波診断で発見されるすべての静脈逆流性精索静脈瘤の治療は妊孕性を改善するであろうと述べて、精索静脈瘤における静脈逆流の重要性を強調している。今回採用した精索静脈瘤の診断手法としてのMRIは精索静脈瘤診断において感受性が高いばかりでなく、MR angiographyを併用することにより画像上明瞭に精巣静脈の逆流を証明し得た。逆流はドブラエコーでも証明できるが、MR angiographyではドブラエコーでは証明できない骨盤腔内の高位の精巣静脈の逆流も証明でき、そうした意味で高位の精索静脈瘤の診断や逆流の診断にも有用であった。

本論文の要旨は第15回日本アンドロロジー学会総会(1996年7月、倉敷)で発表した。

文 献

- 1) 鈴木良徳(1967) 精索静脈瘤の研究. 日泌尿会誌 58: 1105-1114
- 2) 守谷悦男(1994) 精索静脈瘤に対する核医学検査の

意義. 慈恵医誌 109: 1459-1468

- 3) 熊本悦明, 丸田 浩, 石神襄次 他(1988) Oligozoospermiaに対するMecobalaminの臨床効果—二重盲検比較試験による検討—. 泌尿紀要 34: 1109-1132
- 4) 池本 庸(1996) 男性不妊に対する薬物療法. 産婦人科の世界 48: 173-177
- 5) Madgar I, Karasik A, Weissenberg R, et al. (1995) Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men. *Fert Steril* 63: 120-124
- 6) Kupeli S, Arkan N, Aydos K, et al. (1991) Multiparametric evaluation of testicular atrophy due to varicocele. *Urol Int* 46: 189-192
- 7) World health organization (1985) Comparison among different methods for the diagnosis of varicocele. *Fert Steril* 43: 575-582
- 8) Geatti O, Gasparini D, Shapiro B (1991) A comparison of scintigraphy, thermography, ultrasound and phlebography in grading of clinical varicocele. *J Nucl Med* 32: 2092-2097
- 9) Dhabuwala CB, Hamid S, Moghissi KS (1992) Clinical versus subclinical varicocele; improvement in fertility after varicocelectomy. *Fert Steril* 57: 854-857
- 10) Yarborough MA, Burns JR, Keller FS (1989) Incidence and clinical significance of subclinical scrotal varicoceles. *J Urol* 141: 1372-1374
- 11) Yamamoto M, Tsuji Y, Hibi H, et al (1995) Should subclinical varicocele be repaired. *Jpn J Fert Steril* 40: 141-144
- 12) Takahara M, Ichikawa T, Shiseki Y, et al. (1996) Relationship between grade of varicocele and the response to varicocelectomy. *Int J Urol* 3: 282-285

(受付: 1996年11月5日)

(受理: 1997年2月17日)

**Magnetic resonance imaging diagnosis for varicocele in male infertility patients:
Comparison with scintigraphy and palpation diagnosis**

Isao Ikemoto, Takashi Shirai, Hiroshi Nakajou,
Sinya Iwanaga and Yukihiro Ohishi

Department of Urology
Jikei University School of Medicine, Tokyo 105, Japan

Etsuo Moriya

Department of Radiology
Jikei University School of Medicine, Tokyo 105, Japan

The purpose of this study is to evaluate the clinical usefulness of imaging diagnosis, especially magnetic resonance imaging (MRI) on varicocele condition in subfertile male. MRI and scintigraphy were performed for 25 subfertile patients to evaluate their varicocele identified with scrotal palpation. All patients underwent varicocelectomy for their spermatic veins and were evaluated for their semen quality.

A high percentage of left varicoceles diagnosed by scrotal palpation was identified bilateral lesions by scrotal RI and MRI. Grading system by MRI tends to over-estimate compared to that of scrotal palpation. MRI for varicocele can detect the reflux of spermatic veins. Varicocele patients with this reflux showed significant improvement of sperm density after varicocelectomy.

Key words: varicocele, magnetic resonance imaging, scintigraphy, infertility, sperm

妊孕性温存手術を施行した子宮体部非定型的平滑筋腫瘍 ならびにポリープ状異型腺筋腫の臨床病理学的検討

A Clinicopathological Study of Atypical Leiomyomas and Atypical Polypoid Adenomyomas of the Uterus with Conservative Surgical Treatment

熊本大学医学部産科婦人科学教室

新田 慎 片 渕 秀 隆 福 松 之 敦
Makoto NITTA Hidetaka KATABUCHI Yukitoshi FUKUMATSU
田 中 信 幸 松 浦 講 平 岡 村 均
Nobuyuki TANAKA Kohei MATSUURA Hitoshi OKAMURA

Department of Obstetrics and Gynecology

Kumamoto University School of Medicine, Kumamoto 860, Japan

子宮に発生する良性の腫瘍性病変には、平滑筋腫や子宮内膜ポリープなどがあるが、これらの病変の中には平滑筋肉腫や子宮内膜腺癌と鑑別が難しい疾患も一部に含まれる。平滑筋腫や子宮内膜ポリープは、性成熟期の女性に好発することから、妊孕性温存手術後の病理組織学的検索で判明することが多く、その後の臨床的対応についての検討が必要と考えられる。

今回、当教室において過去7年間に子宮筋腫あるいは子宮内膜ポリープの臨床診断にて子宮を温存する手術を行った症例のうち、非定型的平滑筋腫瘍あるいは平滑筋肉腫と診断した8例、ポリープ状異型腺筋腫 atypical polypoid adenomyoma (APA) と診断した4例について、その後の臨床経過を追跡した。

その結果、20～80か月の経過観察中、非定型的平滑筋腫瘍の7症例では、筋腫の再発のために再手術が必要になった症例を1例認めたが死亡例はなかった。さらに、摘出した14個の筋腫核の中のひとつにおいて平滑筋肉腫と診断した1例は、その後2回の妊娠・分娩をみている。また、APAと診断した4症例中の2症例に内膜型腺癌の発生が確認された。

今回の検討から、子宮の平滑筋腫瘍ではすべての筋腫核における詳細な病理組織学的検討の必要性、挙児希望のある症例における個別化した臨床的対応の重要性が確認された。また、APAでは、従来の報告とは異なり保存手術後の癌腫の併発や続発の可能性を念頭においた経過観察が重要であることが示唆された。

キーワード：非定型的平滑筋腫、平滑筋肉腫、ポリープ状異型腺筋腫、妊孕性温存手術

(Jpn. J. Fertil. Steril., 42 (2), 162 - 168, 1997)

緒 言

女性の骨盤内臓器に発生する腫瘍の中で最も頻度の高い子宮の平滑筋腫瘍は、性成熟期の女性に好発し、しばしば不妊治療の対象となる。組織学的には、その良性型である平滑筋腫がほとんどを占めるが、非定型的平滑筋腫瘍として総括される平滑筋腫の変異

型や悪性度不明な腫瘍、さらには平滑筋肉腫を認めることもある。また、子宮腔内に発生する腫瘍も同様に不妊治療の対象となる。その多くは子宮内膜ポリープや粘膜下筋腫であるが、その中にはポリープ状異型腺筋腫 atypical polypoid adenomyoma (APA) ¹⁾ と呼ばれ、30～40歳代に好発する疾患も含まれている。非定型的平滑筋腫瘍およびAPAはともに高頻度に認

められる疾患ではないが、先述したように生殖年齢の女性に好発する。このことから、妊孕性温存手術が行われた後、摘出物の病理組織学的検索でこれらの診断を確定することが一般的で、術後の臨床的対応が重要と考えられる。

今回、当教室において子宮筋腫あるいは子宮内膜ポリープの臨床診断にて子宮を温存する手術を行った症例を対象に、病理組織学的検討から、非定型的平滑筋腫瘍あるいは平滑筋肉腫と診断した8例、APAの診断に至った4例について、その後の臨床経過を検討したので報告する。

対 象

1989年1月より1995年12月までの7年間に、当教室で子宮筋腫核出術を行った140例について、1987年のHendrickson & Kempsonの分類²⁾を用いて病理組織学的に診断を行った。その中から、非定型的平滑筋腫瘍あるいは平滑筋肉腫と診断した症例を対象とした。さらに、同期間に子宮内膜ポリープあるいは粘膜下筋腫と診断され、硬性子宮鏡下に経腔的腫瘍

摘除を行った症例について、病理組織学的にAPAと診断された症例も対象とした。これらの症例について、その後の観察期間(20~80か月)における妊娠成立の有無を含めた臨床経過を追跡調査した。

成 績

過去7年間に、当教室で子宮筋腫の術前診断のもとに手術療法を行った症例は303例で、その中で妊孕性温存術を行った症例は140例であった。病理組織学的検索の結果、7例に非定型的平滑筋腫瘍、1例に平滑筋肉腫 leiomyosarcoma が認められ、非定型的平滑筋腫瘍の内訳は、富細胞性筋腫 cellular leiomyoma が5例、変形平滑筋腫 bizarre leiomyoma が2例で、類上皮平滑筋腫 epithelioid leiomyoma と脂肪平滑筋腫 lipoleiomyoma の症例は認められなかった(表1)。平滑筋肉腫の1例を除いた症例の術前の画像診断では、MRIにおいて7例中5例がいずれもT2強調画像でhigh intensityを示し、富細胞性筋腫あるいは変性した子宮筋腫が示唆された³⁾。しかし、2例は通常の子宮筋腫と区別はできなかった。これらのいずれの筋腫核も肉

表1 妊孕性温存手術症例の病理組織学的診断

病理組織学的診断	89年	90年	91年	92年	93年	94年	95年	合計
leiomyoma	16	14	16	20	25	20	21	132
cellular leiomyoma	0	1	0	1	2	1	0	5
bizarre leiomyoma	1	0	0	1	0	0	0	2
epithelioid leiomyoma	0	0	0	0	0	0	0	0
lipoleiomyoma	0	0	0	0	0	0	0	0
leiomyosarcoma	0	0	1	0	0	0	0	1
平滑筋腫瘍合計	17	15	17	22	27	21	21	140
APA	0	1	0	0	1	1	1	4

APA: atypical polypoid adenomyoma

表2 非定型的平滑筋腫および平滑筋肉腫の病理学的所見と臨床経過

症例	年齢	経妊	経産	病理組織学的診断	核分裂像 (/10HPF)	筋腫 核出数	異常筋腫 核数	挙児 希望	術後 妊娠	術後 分娩
1	27	0	0	leiomyosarcoma	15.5	14	1	あり	2	2
2	33	0	0	bizarre and cellular leiomyoma	2~3	10	2	あり	0	0
3	29	0	0	bizarre leiomyoma	0~1	1	1	未婚	0	0
4	30	2	1	cellular leiomyoma	0~1	1	1	あり	1	1
5	39	0	0	cellular leiomyoma	0~1	12	1	あり	0	0
6	20	0	0	cellular leiomyoma	0~3	1	1	未婚	0	0
7	45	3	1	cellular leiomyoma	0~1	1	1	なし	0	0
8	29	0	0	cellular leiomyoma	2~3	1	1	あり	1	0

HPF: high power field

注) 症例2は初回治療39か月後に再度筋腫核出術を行い、病理組織学的診断はleiomyomaであった。

表3 ポリープ状異型腺筋腫症例の臨床経過

症例	年齢	経妊	経産	転帰
9	29	0	0	初回治療後6か月目に準広汎子宮全摘出術を施行
10	36	0	0	初回治療後4か月目に単純子宮全摘出術を施行
11	50	4	2	初回治療後64か月の現在まで再発なし
12	38	0	0	初回治療後20か月の現在まで再発なし

眼的に周囲の正常な平滑筋層との境界が明瞭であった。核出した腫瘍は、小豆大から成人頭大までさまざままで、単発性のものから10数個の多発性のものまで認められ、多発性のものでは必ずしもすべての腫瘍が同じ組織学的所見を示していなかった。非定型的平滑筋腫の7例の中で未婚婦人2例、および経腔的腫瘍切除を行った45歳の経産婦人1例を除く5例に挙児希望があり、その後の経過観察中2例に術後に妊娠が成立し、そのうち1例は生児を得ている。また、子宮平滑筋肉腫と診断した症例では、術後に2回の妊娠が成立し、2児を得ている(表2)。

一方、当科でAPAと診断した症例は4例で、硬性子宮鏡検査の所見として3例は広基性の半球状の孤立性腫瘍で、1例はポリープ状であった。摘除された腫瘍はいずれも弾性軟で、断面は赤黄色を呈していた。この中の2例は、現在までそれぞれ20か月、64か月の経過観察で再発は認められていない。しかし、

残る2例はその後の経過観察中に類内膜癌が確認され、初回治療から4か月および6か月後に子宮摘出術を行った(表3)。

これらの症例のうち、平滑筋肉腫、変形平滑筋腫、APAの症例について、1例ずつ臨床経過ならびに病理組織学的所見について提示する。

表2に示す症例1は、27歳未経妊の未婚女性で、無月経および下腹部痛を主訴に当科を受診、諸検査にて子宮外妊娠を疑い、緊急開腹術を行った。臨床診断は左側卵巢妊娠(妊娠7週1日)で、左側卵巢部分切除術を行った。開腹時に14個の漿膜下あるいは筋層内の筋腫核が認められたため、すべての筋腫核出術を追加した。術後の病理組織学的検索にて、触診上通常の平滑筋腫と区別できなかった拇指頭大の筋腫核の断面の約1/4の領域に、細胞密度の高い病巣が認められた(写真1a)。この部分では、強拡大10視野(10HPF)中15.5個の核分裂像を認め、かつ中等

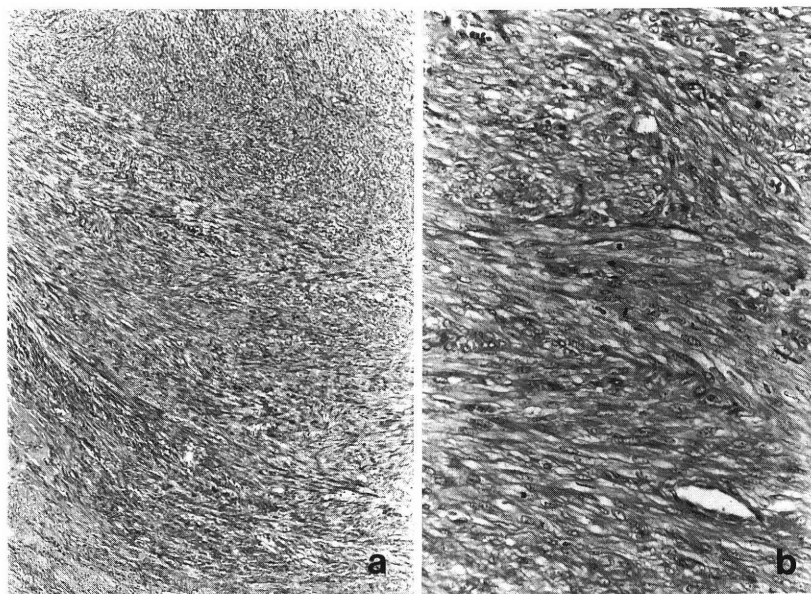


写真1: 症例1 平滑筋肉腫の病理組織学的所見

- a) 左下方1/3は通常の平滑筋腫の像であるが、上方の約2/3の領域において細胞密度の高い病巣がみられる。ヘマトキシリン-エオジン染色, $\times 20$ 。
 b) 細胞密度の高い領域では中等度の細胞異型がみられ、核分裂像が15.5/10HPF認められる。ヘマトキシリン-エオジン染色, $\times 60$ 。

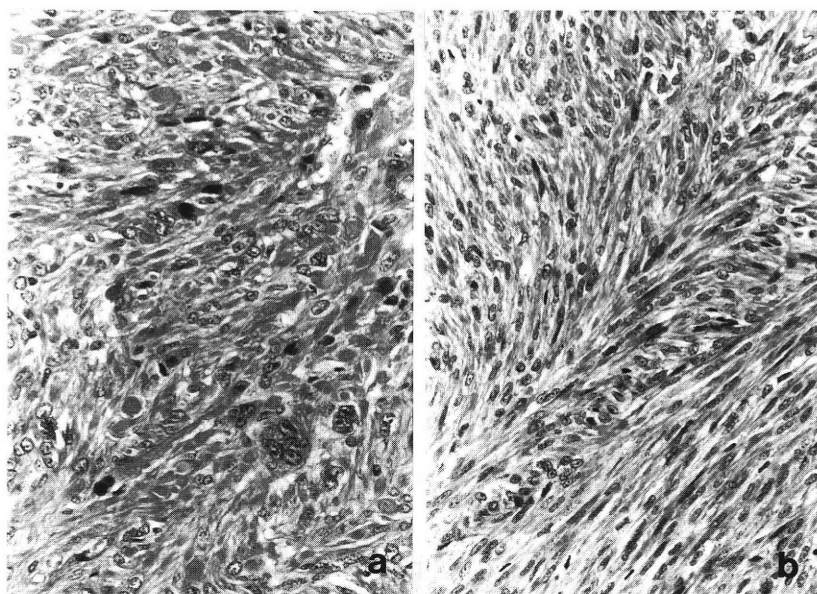


写真2：症例2 変形平滑筋腫の病理組織学的所見

- a) 初回手術時の核出標本は、核の大小不同が著明で、一部には多核の細胞も認められ、核分裂像は2～3/10HPFであった。ヘマトキシリン-エオジン染色，×80。
- b) 再発時の筋腫核は、通常の平滑筋腫の像を示している。ヘマトキシリン-エオジン染色，×80。

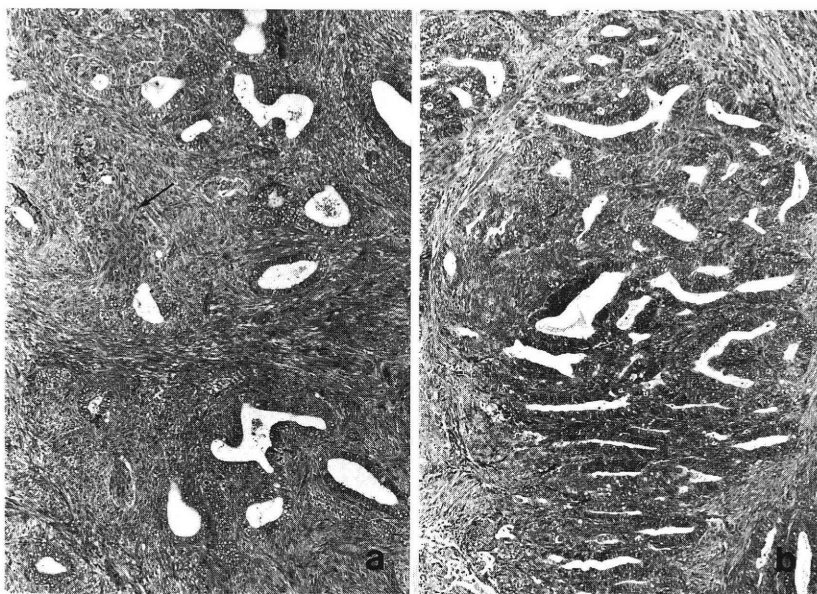


写真3：症例9 APAの病理組織学的所見

- a) 子宮内膜腺が中等度の細胞異型をともなって増殖し、扁平上皮化生の著明な像であるmorule (←) も認められる。間質には平滑筋細胞の増生をともっている。ヘマトキシリン-エオジン染色，×25。
- b) 摘出子宮には高分化型の類内膜腺癌の病巣が確認される。ヘマトキシリン-エオジン染色，×25。

度の細胞異型をともない(写真1b), Hendrickson & Kempsonの分類²⁾に従い, 平滑筋肉腫と診断した。術後43か月および59か月に帝王切開術にて2児の生児を得, これまで69か月間再発はみられていない。

非定型的平滑筋腫症例のうち表2に示す症例2は, 33歳の未妊婦人で, 挙児希望を主訴に当科を受診した。双合診にて子宮は超鶉卵大に腫大し, 諸検査の結果, 子宮筋腫の診断にて開腹術を行い, 鶉卵大から小豆大の合計10個の筋層内の筋腫核を核出した。子宮後壁の筋腫核は, 肉眼的に液状変性が認められ, 病理組織学的検索では核異型や核分裂像は認められないものの, 細胞密度が高く, 富細胞性平滑筋腫と診断した。しかし, 子宮前壁の小指頭大の筋腫核は大小不同の核や多核の細胞から成り, 核分裂像は10HPFに2~3個認められ(写真2a), 変形平滑筋腫と診断した。その後の経過観察中に, 子宮筋腫の再発とその増大が認められ, 初回手術より39か月後に再度筋腫核出術を行った。鶉卵大から示指頭大の計8個の筋層内の筋腫核を摘出し, 子宮後壁の鶉卵大の筋腫核は弾性軟で変性をともなっていたが, 病理組織学的検討ではすべて通常の平滑筋腫であった(写真2b)。

表3に示すAPAの症例の中で, 症例9は29歳の未妊婦人で, 挙児希望を主訴に当科を受診, 諸検査にて粘膜下筋腫の臨床診断が得られ, 硬性子宮鏡下に経腔的腫瘍摘除術を施行した。摘出した小豆大の腫瘍の病理組織学的所見は, 大小の子宮内膜の腺管が中等度の細胞異型をともない増殖し, かつ扁平上皮化生の著明な像である桑実様細胞塊moruleもみられ, 間質には平滑筋細胞の増生をともない, APAと診断した(写真3a)。その後の外来での経過観察中に, 子宮内腔に乳頭状の腫瘍が再度出現し, その生検材料にて子宮内膜癌が疑われた。初回治療より6か月後に準広汎子宮全摘出術および骨盤内リンパ節郭清術を施行した。病理組織学的検索では高分化型の類内膜腺癌で(写真3b), 筋層浸潤は1/3以下, リンパ節への転移は認められず, pT_{1b}N₀M₀であった。術後38か月を経て現在まで再発はみられず順調に経過している。

考 察

子宮の平滑筋腫瘍の病理組織学的診断は, 典型的な症例では比較的容易であるが, 良悪性の境界にある症例においては診断に苦慮することが多い。Hendrickson & Kempsonは, 平滑筋腫瘍を細胞密度および細胞異型により, 1) 定型的形態を呈するもの, 2) 非

定型的細胞形態と配列を呈するもの, 3) 發育態度が肉腫に類似しているものの3群に分類し, それぞれに10HPF中の核分裂像の数を設定し, 悪性度を診断する基準の修正案を1987年に発表し²⁾, 本邦では藤井がそれに詳細な解説を加えている⁴⁾。今回我々は, 彼らの分類に従って組織学的診断を行った結果, 過去7年間に筋腫核出術を行った140例中7例(5.0%)に非定型的平滑筋腫瘍を認め, 平滑筋肉腫は140例中1例(0.7%)で, Bill et al.の最近の報告⁵⁾と同程度であった。

これらの症例の術後の妊娠率は60.0%(3/5例)で, 当科で筋腫核出術を行った全症例の術後妊娠率47.8%(33/69例)⁶⁾と比較しても良好な成績であった。とくに, 先の分類により平滑筋肉腫と診断した1例は, 周囲の正常平滑筋と境界を明瞭にした限局性のもので, 嚴重に経過観察することで, その後の妊娠分娩も可能であることが示された。しかし, 本症例の病理組織学的診断では, いわゆるmitotically active leiomyomaとの鑑別という問題点が残されている。O'Connor & Norrisが行った子宮平滑筋腫瘍の治療後の73例の検討で, 核異型がなく, 核分裂像が5~9/10 HPFのものは良性の臨床経過をとることから, これらをmitotically active leiomyomaと定義している⁷⁾。この範疇に属する平滑筋腫は, 臨床的に子宮肉腫と比較して発症年齢が比較的若く, 女性ホルモンの服用または妊娠例を約1/3に認めている。また, 筋腫核の径では5cm以下の比較的小さな腫瘤が多く, 肉眼的所見では通常の子宮筋腫と変わらないとされている^{7,8)}。一方, Bill et al.は細胞異型, 核分裂数にcoagulative tumor cell necrosisの有無を加え, 先のHendrickson & Kempsonの分類の新しい修正案を発表した⁵⁾。この案のGroup Vに分類されるものは, 核分裂数の増加および核異型がみられる一方で, 壊死が認められず, このような病巣が部分的に存在するものには, atypical leiomyoma but experience limitedという表現が用いられている。今回我々が平滑筋肉腫と診断した症例は, このGroupに属するものかも知れないが, 最終的な判断は, 今後の症例のさらなる蓄積が必要であろう。この症例は現在のところ再発を認めていないが, 平滑筋腫瘍では定型的組織像を示す症例を含め, 比較的早期に再発する症例もみられる。そして, 今回示した変形平滑筋腫の1例のように再発時に必ずしも初回と同じ組織学的所見を示すとは限らないこともその特徴のひとつとして再確認された。

APAは1981年にMazurによって初めて報告された

疾患で、病理組織学的には子宮内膜腺と平滑筋細胞の増生により成り、両者が密接に混在し、内膜腺管には異型をとまない、部分的に扁平上皮化生をとまなうものである。APAはその組織学的特徴から、高分化型の類内膜腺癌、腺肉腫あるいは癌肉腫などとの鑑別が必要とされている。従来報告によると、その摘除後の経過観察中に同じ組織像を示す再発がわずかにあるとされているが、これまで悪性変化のない良性疾患としてとらえられてきた。しかし、近年、数例のAPAと子宮内膜癌の合併⁹⁻¹²⁾や統発¹³⁾が報告されている。また、Longacre et al.はAPAを従来のものと筋層浸潤の危険をとまなう atypical polypoid adenofibroma of low malignant potential との2型に亜分類し、後者を温存的に管理する場合には慎重な対応が必要であることを指摘している¹⁴⁾。このことから妊孕性温存手術を行うAPAの症例では、残存病巣の有無とその後の経過観察を厳重に行うことが肝要であると考えられる。

平滑筋腫の病理組織学的診断において、その一部にはまだ見解の統一をみないものがある。また、APAも従来の良性疾患とする臨床的判断から外れる症例が報告されている。これらについての結論は、これらの症例の病理組織学的所見と臨床経過との相互のフィードバックの蓄積が必要である。いずれにしても、今回の我々の両疾患の臨床病理学的検討より、平滑筋腫瘍ではすべての筋腫核における詳細な病理組織学的検討、それに続く個別化された臨床的対応の重要性が確認された。また、APAでは子宮内膜ポリープや粘膜下筋腫という固定観念にとらわれず、子宮鏡や画像診断などを駆使した術前の診断につとめ、妊孕性温存手術を行った症例においては子宮内膜癌の併発や統発の可能性を念頭に置いた治療後の経過観察が重要であることが示された。

最後に、APAの診断にあたり、貴重なご助言をいただきました米国 Johns Hopkins 大学病理学教室 R. J. Kurman 教授に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Mazur MT (1981) Atypical polypoid adenomyomas of the endometrium. *Am J Surg Pathol* 5: 473-482
- 2) Hendrickson MR and Kempson RL (1987) Pure

mesenchymal neoplasms of uterine corpus. In: Fox H (ed), 3rd ed. Haines and Taylor Obstetrical and Gynecological Pathology, Churchill Livingstone, London, pp411-456

- 3) Yamashita Y, Torashima M, Takahashi M, et al. (1993) Hyperintense uterine leiomyoma at T2-weighted MR imaging: differentiation with dynamic enhanced MR imaging and clinical implications. *Radiology* 189: 721-725
- 4) 藤井信吾 (1988) 子宮平滑筋腫瘍の臨床病理 - 筋腫と平滑筋肉腫との境界病変 -. *日産婦誌* 40: 385-390
- 5) Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR (1994) Problematic uterine smooth muscle neoplasms A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol* 18: 535-558
- 6) 松浦講平, 岡村 均 (1994) 婦人科手術 Up-To-Data - われわれはこうしている - 子宮筋腫の手術. *産婦九州会誌* 8-13
- 7) O'Connor DM and Norris HJ (1990) Mitotically active leiomyomas of the uterus. *Human Pathol* 21: 223-227
- 8) Prayson RA and Hart WR (1992) Mitotically active leiomyomas of the uterus. *Am J Clin Pathol* 97: 14-20
- 9) Mittal KR, Peng XC, Wallagh RC, et al. (1995) Coexistent atypical polypoid adenomyoma and endometrial adenocarcinoma. *Human Pathol*. 26: 574-577
- 10) Lee KR (1993) Atypical polypoid adenomyoma of the endometrium associated with adenomyomatosis and adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 51: 416-418
- 11) Fukunaga M, Endo Y, Ushigome S, et al. (1995) Atypical polypoid adenomyomas of the uterus. *Histopathology* 27: 35-47
- 12) 西村宏祐, 片瀨秀隆, 田中信幸 他 ポリープ状異型腺筋腫に子宮内膜腺癌の共存した1症例. *日産婦誌* (出版予定)
- 13) Staros EB, Shilitus WF (1991) Atypical polypoid adenomyoma with carcinomatous transformation. *Surg Pathol* 4: 157-166
- 14) Longacre TA, Chung MH, Rouse RV, et al. (1996) Atypical polypoid adenofibromas (atypical polypoid adenomyomas) of the uterus. *Am J Surg Pathol* 20: 1-20

(受付: 1997年1月16日)

(受理: 1997年2月17日)

A clinicopathological study of atypical leiomyomas and atypical polypoid adenomyomas of the uterus with conservative surgical treatment

Makoto Nitta, Hidetaka Katabuchi, Yukitoshi Fukumatsu,
Nobuyuki Tanaka, Kohei Matsuura, and Hitoshi Okamura

Department of Obstetrics and Gynecology
Kumamoto University School of Medicine, Kumamoto 860, Japan

Uterine smooth muscle tumors often occur in women of reproductive age. Most of these neoplasms are typical leiomyoma, but some are a specific subtype of leiomyoma and leiomyosarcoma. In women of the same age range, the pedunculated polypoid masses are also encountered within the uterine cavity, in which the atypical polypoid adenomyoma (APA) is included. However, the clinical outcome of the atypical leiomyomas and APA with conservative surgical treatment has not yet been fully elucidated. We performed a clinicopathological study of seven cases of atypical leiomyomas, a case of leiomyosarcoma, and four cases of APA, treated by surgery in our hospital during the past seven years. In cases involving atypical leiomyomas such as cellular or bizarre leiomyomas, additional surgery was subsequently required in one case because of recurrent typical leiomyoma. The case of leiomyosarcoma showed focal cytologic atypia and 15.5 mitotic figures per 10 high-power fields, but the clinical course was benign and she was delivered of two children. Two of four APA cases progressed to endometrial carcinoma within four and six months, respectively. In conclusion, fertility can be preserved by conservative surgery for atypical leiomyomas, whereas endometrial cancer may co-exist or ensue in some cases of APA.

Key words: atypical leiomyoma, leiomyosarcoma, atypical polypoid adenomyoma, conservative surgery

体外受精・胚移植に成功した原発性視床下部性無月経の1例

A Successful Case of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer (IVF-ET) for an Infertile Woman with Primary Hypothalamic Amenorrhea

福岡大学医学部産婦人科学教室

本庄 考
Kou HONJOU

詠田 由美
Yumi NAGATA

白川 光一
Koichi SHIRAKAWA

Department of Obstetrics and Gynecology
School of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka 814-80, Japan

今回我々は原発性視床下部性無月経と卵管通過障害を認めた不妊症患者に体外受精・胚移植 (IVF-ET) を施行し、妊娠に至ると同時に余剰胚の分割を観察し得た1例を経験したので、若干の生殖内分泌学的考察を加えて報告する。

症例は34歳、原発不妊。不妊歴は10年。当院において施行したLH-RH連続負荷試験および腹腔鏡検査により、原発性視床下部性無月経ならびに卵管通過障害が診断された。IVF-ETは消退出血のday 3よりhMG連日投与を行い、総hMG投与量が4,050 IU、投与期間が20日の時点で、平均卵胞径18 mm以上の卵胞2個を認めたためhCG 10,000 IUを投与した。消退出血のday 1でLH、FSHの基礎値はいずれも0.5 mIU/ml以下であったが、hCG投与直前ではそれぞれ0.7および21.3 mIU/mlであった。14個の卵を採卵して媒精し、2前核期胚を9個、3前核期胚を4個認めた。9個の2前核期胚のうちの8個が分割し、うちfragmentationが25%以下の胚2個を移植した。黄体補充にはdydrogesterone 15 mg/日の投与のみで、単胎妊娠の成立に至った。妊娠経過は順調で妊娠38週で2,424 gの男児を分娩した。

fragmentation 50%以上の余剰胚6個の追加培養により、胚盤胞に至ったのは1個で、原発性視床下部性無月経症例における胚の分割は不良であることが推測された。

キーワード：原発性視床下部性無月経、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症、体外受精・胚移植 (IVF-ET)、胚発生、妊娠

(Jpn. J. Fertil. Steril., 42 (2), 169 - 173, 1997)

緒 言

原発無月経の頻度は全女性の約1%とされ、そのうち約10%が視床下部の障害といわれている。不妊症例の中で原発性視床下部性無月経で配偶子操作治療の適応となる症例はきわめてまれであると考えられる。今回我々は不妊を主訴として来院し、卵管通過障害が認められた原発性視床下部性無月経症例に対し、IVF-ETを施行して妊娠に至り、同時にその後の余剰胚の分割を観察できた貴重な1例を経験したので、若干の生殖内分泌学的考察を加えて報告する。

症 例

症例：34歳、主婦
主訴：原発無月経、原発不妊
家族歴：特記すべきことなし
既往歴：特記すべきことなし
現病歴：1976年8月(18歳)に、原発無月経のため当科を初診した。

全身所見：身長153 cm、体重43 kg。体型は女性型で、乳房および恥毛の発育はTanner III型で、嗅覚試験に異常は認めなかった。

内診所見：外陰部および膣は正常、双合診で下鳩

卵大の子宮腔部と、下鶏卵大の子宮を認め、両側付属器に異常所見は認めなかった。

染色体検査は46XXで、頭部X線撮影でも異常所見は認めなかった。

内分泌学的検査所見：基礎体温は低温一相性。progesterone 負荷試験で消退出血は認めず、estrogen・progesterone 負荷試験で消退出血を認めた。下垂体卵巣系内分泌検査でLH値0.9 mIU/ml, FSH値3.8 mIU/ml, estradiol (E₂) 値10 pg/mlとLH値, FSH値, E₂値は低値であった。またclomiphene citrate 負荷試験は無反応, hMG 負荷試験では、4,350 IUのhMG (Humegon, 日本オルガノン社, 東京) 投与により排卵を認めた。LH-RH 負荷試験 (LH-RH 100 μg 1回静注法) では前値は低値で、反応を認めず (図1), Kaufmann療法およびhMG療法後の再度のLH-RH 負荷試験でも反応を認めず, LH-RH連続負荷試験 (LH-RH 300 μg/日を4日間連日筋注後, LH-RH 100 μg 静注) を行った結果, 正常の反応を認めた。以上より本症例を原発性視床下部性無月経と診断した。

その後の経過：1987年2月に結婚, その後未受診となり, 近医を受診し, HSGにて卵管通過性が認められ, AIHを併用したhMG療法を受けたが妊娠に至らず, 1992年10月当院を再診した。内分泌検査ではPRL値7 ng/ml, TSH値1.23 μU/ml, DHEA-S値1.010 μg/ml, ACTH値19 pg/ml, GH値1.50 ng/ml, testosterone値15 ng/dlと正常であったが, E₂値10 pg/ml以下と低下し, LH-RH 負荷試験で反応は不良であった。精液検査は異常なく, Chlamydia trachomatis 抗体は陰性であった。1992年12月に腹腔鏡検査を施行し, 両側卵巣周囲の癒着ならびに左側卵管閉塞を確認した。

腹腔鏡検査後hMG療法を行い, 投与量が2,025 IUの時点で成熟卵胞2個が認められ, hCG 10,000 IUを投与し翌日AIHを施行したが妊娠に至らなかった。

以上の経過より, 卵管通過障害ならびに不妊歴10年の難治性不妊の適応でIVF-ETを施行した。

IVF-ET経過；Kaufmann療法施行後の消退出血のday 1のLH値, FSH値はいずれも0.5 mIU/ml以下であったため, GnRH analogueは併用せずにday 3よりconventional hMG 150~225 IU/日 (Humegon®, 日本オルガノン社, 東京)の連日投与による卵胞刺激を開始した。Day 22で当科の採卵決定基準の, 平均径18 mmの卵胞が2個以上, 16 mm以上の卵胞数は7個に達したので, hMG投与を中止した。総hMG投与量は4,050 IUで, day 22のE₂値は2,997 pg/mlであった。翌日hCG 10,000 IUを投与し, その34時間後に経腔超音波下に14個の卵を採取した。hMG投与中, LH値は低値のままであったが, FSH値は徐々に上昇し, hCG投与直前のそれぞれの値は0.7 IU/ml, 21.3 IU/mlであった。またprogesterone値はhCG投与後3時間で3.6 ng/mlとすみやかに上昇していた (図2)。採取卵は3時間の前培養後に, Percoll cushion変法-Swim-up法²⁾によって調整した運動精子33×10⁴/mlで媒精した。媒精12時間後の鏡検で, 13個に受精を確認し, 受精率は92.9% (13/14)と良好であった。しかし, 9個が2前核期胚で, 残りの4個が3前核期胚であり, 採取卵に対する多精子受精率は30.8% (4/14)と高率であった。さらに24時間培養後の2前核期胚のうち8個が分割し (分割率88.9%), そのうち, fragmentationが25%以下の6細胞期胚2個を子宮へ移植した (表1)。胚移植後の黄体補充にはhydrogesterone 15

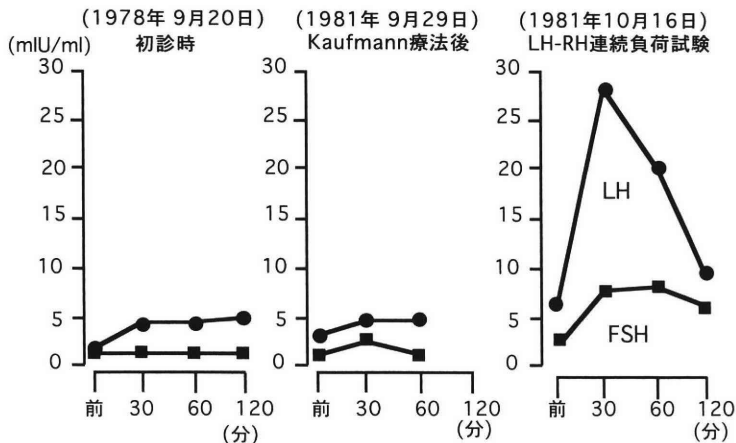


図1 LH-RH負荷試験反応性の変化

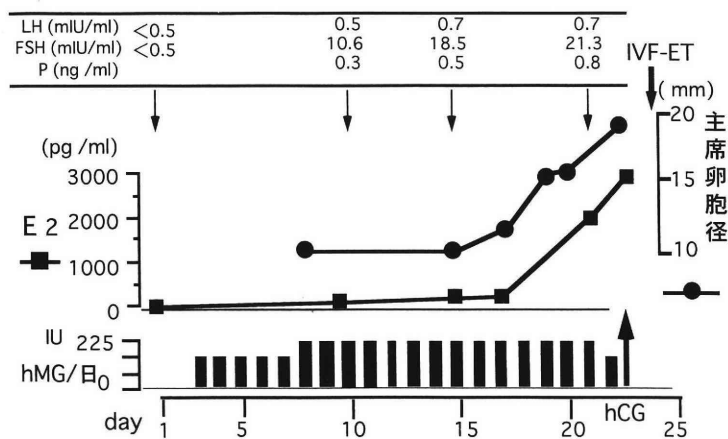


図2 IVF-ET周期の卵刺激とホルモン動態

表1 IVF-ET成績

採卵数(個)	14
媒精後12hrs後の卵の状態	2PN* -9 3PN* -4 変性 -1
受精率(%)	92.9 (13/14)
多精子受精率(%)	30.8 (4/14)
分割率(%)	88.9 (8/9)
fragmentation	<25% 2
fragmentation	50% < 6
移植胚数(個)	2 (6細胞期胚)
fragmentation	25% 2
胚盤胞発生率(%)	16.7 (1/6)

* pronucleus

mg/日の12日間投与のみを行った。

4月21日(妊娠4週0日)における血中hCG値は69 mIU/mlを示し、4月30日に子宮内胎嚢1個を確認した。妊娠初期にごく軽度のOHSSが認められた以外は特に異常所見はなく、妊娠経過は順調で、1993年12月14日に妊娠38週で2,424gの男児を経膣分娩した。

IVF-ET時のfragmentation 50%以上の余剰胚6個は、さらに96時間の培養が行われたが、1個のみが胚盤胞に発生した(表1)。

考 察

本症例は初診時の下垂体性gonadotropinの基礎値ならびに、LH-RH負荷試験から、下垂体の障害が疑われたが、LH-RH連続投与後のLH-RH負荷試験下垂体の反応が認められたため、視床下部性無月経と診断

した。

またgonadotropin単独欠損症³⁾が疑われたが、乳房および恥毛の発育があり、gonadotropin単独欠損症診断基準³⁾を充たしていなかった。したがって本症例は思春期前期に視床下部の機能が障害され、GnRHの分泌が抑制され、その後無月経のまま経過したものと推測された。

原発性視床下部性無月経症例に対するIVF-ETの報告はなく、長期間のhypogonadotropic hypogonadismの卵巣から採取された卵の性状に関しては関心が持たれるところである。本症例のIVF-ETの排卵誘発は、LH:FSH比が1:1のconventional hMGを使用した⁴⁾が、症例のLH値は0.5~0.7 IU/mlで推移し、顆粒膜細胞の発育に要するLH量はごく少量であることが判明した。また原発性中枢性無月経症例における卵巣でのhMGに対する反応は低いながらも保たれているという報告⁴⁾がある。諸家の報告^{5,6)}ではhMG投与量や投与期間に差が認められ、本症例のごとく同一症例においてさえもhMG負荷試験、AIH治療周期、IVF治療周期で差が認められ、これらから卵巣におけるgonadotropinに対する感受性には差があり、hMG療法を繰り返すことによりしだいに卵巣の反応性が回復してくるという可能性が推察された。一次卵胞から6mm程度の主席卵胞予備群に発育するのに約75日が必要であり、この間に顆粒膜細胞のFSH感受性が増強し、下垂体からのgonadotropinによる反応性が増加するとされている⁷⁾。これらのことを考え合わせると、卵巣の反応性を回復させるためにはIVF-ET周期の2~3周期前よりhMG投与またはGnRH pulse療法による排卵誘発を施行することが重要であると考え

られる。

IVF-ET周期における黄体機能に関しては何らかの黄体補充が必要と考えられるが⁸⁾、その方法については一定の見解はない。本症例では内因性LHは持続的抑制を受けていたが、採卵前のhCG 10,000 IUの投与で十分な黄体化を起し、黄体補充としては、dydrogesteroneの投与のみで妊娠に至った。このことよりOHSSの発症を考慮すると、必ずしも黄体賦活としてのhCG投与の必要はないと考えられた。

受精率すなわち卵の受精能は、卵成熟度を如実に現わしていると考えられるが、本症例は92.9%と良好な受精率であった。また胚分割に関しては、媒精濃度、体外培養環境の影響も考えられるが、我々の検討では、endotoxinなどの培養系の影響を除外すれば、ヒト余剰胚の胚盤胞発生率は48%であった⁹⁾。これと比較して原発性視床下部性無月経を背景に持つ本症例の胚盤胞発生率は16.7%と低下していた。

今回我々は原発性視床下部性無月経で卵管通過障害を有する症例に対してIVF-ETを行い妊娠成立に至り、同時に、余剰胚の分割を観察し得た貴重な症例を経験したので報告した。

なお本論文の要旨は第40回日本不妊学会学術講演会(山形)にて報告した。

文 献

1) 三宅 侃, 田中文平, 本庄英雄 他(1991) 原発無月経の原因. 産婦の進歩 43: 452-454

- 2) 詠田由美, 本庄 考, 池田景子 他(1995) HTF-stock液にて作製した蛋白無添加80% Percoll液およびPercoll Cushion変法の有用性に関する検討. 日本受精着床会誌 12: 97-101
- 3) 井村裕夫(1974) 下垂体前葉ホルモン単独欠損症. 臨床科学 10: 33-37
- 4) Spitz IM, Diamant Y, Rosen E, et al. (1974) Isolated Gonadotropin Deficiency. N Engl J Med 290: 10-15
- 5) 森重健一郎, 直原広明, 大塚志郎 他(1991) 中枢性原発無月経における排卵誘発成績. 産婦の進歩 43: 492-494
- 6) Zeev S, Bernadette M, Vaclav I, et al. (1993) Induction of follicular growth using recombinant human follicle-stimulating hormone in low volunteer women with hypogonadotropic hypogonadism. Fertil Steril 59: 738-742
- 7) Gougeon A (1986) Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. Hum Reprod 1: 81-87
- 8) Smith J, Devroey P, Faguer B, et al. (1993) A prospective randomized comparison of intramuscular or intravaginal natural progesterone as a luteal phase and early pregnancy supplement. Hum Reprod 7: 168-75
- 9) Nagata Y, Shirakawa K (1996) Setting standards for the levels of endotoxin in the embryo culture media of human in vitro fertilization and embryo transfer. Fertil Steril 65: 614-619

(受付: 1996年11月18日)

(受理: 1997年1月20日)

**A successful case of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET)
for an infertile woman with primary hypothalamic amenorrhea**

Kou Honjou, Yumi Nagata and Koichi Shirakawa

Department of Obstetrics and Gynecology
School of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka, 814-80, Japan

This paper presents a successful case of IVF-ET for an infertile woman with primary hypothalamic amenorrhea with a tubal disorder. The patient was a 34 year-old woman and was diagnosed with primary hypothalamic amenorrhea by the LH-RH repetitive test.

At first, the daily injection of hMG for IVF was started from the 3rd day of the withdrawal bleeding without GnRH analogue administration. The basal levels of the LH and FSH in serum were less than 0.5 mIU/mL in both. The total amount of hMG was 4,050 IU for 20 days. Fourteen oocytes were retrieved and inseminated in the following day of hCG. Nine oocytes with two pronuclei and four oocytes with three pronuclei were confirmed on the next day. Eight out of 9 were divided in the four cell stage. Two out of 8 were transferred into the uterus. The case underwent daily 15 mg of dydrogesterone as a luteal support. After that, the successful singleton pregnancy was confirmed. She delivered a healthy male infant weighted 2,424 g at 38 weeks of gestation.

Six of rest embryos divided into four cell stage were cultured. Only one of 6 developed to blastocyst. We concluded that poor development of embryos showed in the case with severe endocrinological disorder.

Key words: primary hypothalamic amenorrhea, hypogonadotropic hypogonadism, IVF-ET, embryo development, pregnancy.

地方部会講演抄録

第41回日本不妊学会九州支部学術講演会

日時：平成8年10月27日(日)

会場：(宮崎市)シーガイア ワールドコンベンション
センターサミット

1. Trophocanを用いたAIH

○永田 新, 東野純彦, 東野利夫

(愛成会東野産婦人科)

配偶者間人工授精(AIH)は、施行にあたって子宮の高度屈曲や子宮筋腫などの子宮病変の存在もしくは頸管の狭窄などによってカテーテルの挿入に苦慮する症例が存在する。我々は経子宮頸管的絨毛採取に使用されるTrophocanを用いたAIHを2症例に対して施行したのでその概要を報告する。

症例1は32歳、経妊0回。高度の子宮前屈と頸管狭窄のため従来のカテーテルが子宮内に挿入不能であった。Trophocanを用いてAIHを施行したが出血もなく容易に挿入可能であり、初回のAIHで妊娠が成立し現在妊娠10週、順調に経過している。症例2は28歳、経妊0回、子宮腺筋症合併。同様にTrophocanのみが挿入可能であり、現在まで2回のAIHを施行した。

Trophocanは外径1.45mmと細くかつ内筒は子宮の形状に合わせて自由に変化させることが可能でありAIHに際して有用であることが示唆された。

2. 神経性食思不振症にて妊娠し得た1例

○澄井敬成, 東原潤一郎, 立山浩道

(県立宮崎病院産婦人科)

待鳥浩信

(同内科)

神経性食思不振症は若い女性に多くみられ、拒食を中心とした食行動の異常のため極端に体重が減少し、無月経をともなう疾患である。今回我々は、23歳で発症した神経性食思不振症で内科的治療とホルモン治療を行い、妊娠に至った症例を経験したので報告する。

症例は23歳、経妊0経産0。平成元年よりダイエットを開始し、徐々に体重減少がみられた。平成2年12月28日、体重減少、無月経を主訴に当科受診した。初診時、身長150cm、体重27kg(-46%のやせ)であった。現病歴、現症より神経性食思不振症と診断し、当院内科で運動制限療法と食事療法を施行した。無月経には、カウフマン療法を行った。平成7年

4月結婚、挙児希望があり、クロミフェンにて排卵誘発を行い排卵を認めた。同11月妊娠したが、妊娠8週自然流産した。その後もクロミフェンにて排卵誘発を行い、平成8年5月22日を最終月経として妊娠し、現在も経過順調である。

3. 両側卵管間質部閉塞例に対する選択的卵管造影法の治療成績

○神山 茂, 宮城博子, 當間 敬

正本 仁, 宮良美代子, 東 政弘

金澤浩二

(琉球大産婦)

伊是名博之

(那覇市立病院)

両側卵管間質部閉塞例に対する選択的卵管造影法(SSG)の治療成績について検討した。

対象は1991年7月から1996年2月に、当科および那覇市立病院にてSSGを施行した両側卵管間質部閉塞例10例である。これらの平均年齢は 32.7 ± 2.9 歳、平均不妊期間は 5.2 ± 3.3 年であった。間質部閉塞は子宮卵管造影検査にて診断した。SSGは灌流式硬性子宮鏡を用いて行い、8例には腹腔鏡も同時に行った。

SSGによる再疎通率は患者あたり60%(6/10)、卵管あたり50%(10/20)であった。術後の妊娠率は40%(4/10)であった。術後妊娠成立までの周期数は1, 3, 8, 12周期であった。妊娠予後は3例が妊娠継続し、1例は自然流産となった。子宮外妊娠および合併症はなかった。

両側卵管間質部閉塞例に対して、SSGは安全で有効な治療法であることが示された。

4. 低用量アスピリン療法を施行した不育症症例の検討

○岩政 仁, 松浦講平, 田中信幸

本田律生, 西村宏祐, 岡村 均

(熊本大産婦)

抗リン脂質抗体(APA)症候群に対する低用量アスピリン療法(LDA)の効果が報告されている。

我々はLDAをHarrisの基準を満たさない不育症症例にも施行している。今回LDAを行った25症例、のべ29妊娠の妊娠予後および副作用に関して検討を行った。

対象を、A群：APA症候群、B群：APA症候群の基準は満たさないがAPA陽性の群、C群：APTT延長のみ、D群：原因不明群、の4群とした。生児獲得は

24妊娠で、未獲得5例のうち1例は妊娠24週でのIUDFで、4例が12週未満の流産であった。生児獲得率は全体で83% (24/29), A群は0% (0/1), B群では57% (4/7), C群は92% (11/12), D群では100% (9/9)を示した。生児獲得例の1例のみがIUGRであった。早産や胎盤早期剥離例はなく、分娩時出血量も非投与群と比べても有意差を認めなかった。LDAはAPTT延長症例や原因不明の不育症例に対しても有効で安全な治療と思われた。

5. 治療後に流産を来した不育症に関する検討

○合原陽子, 河野雅洋, 蓮尾敦子

宮村泰豪, 増崎英明, 石丸忠之

(長崎大産婦)

当科で治療を行った不育症のうち、治療後に流産を来し、絨毛の染色体分析を行った17例を対象とした。

絨毛に染色体異常を認めたものは10例であり、その内訳はトリソミー6例、ダブル・トリソミー1例および3倍体3例であった。絨毛に染色体異常を認めた10例の流産の時期はすべて妊娠9週以前の早期流産であった。一方、絨毛の染色体が正常であった7例の流産の時期は、2例が妊娠9週の早期流産であったが、抗リン脂質抗体症候群3例および原因不明で妊娠中期の破水を反復した既往のあるもの2例では妊娠中期以降の流産であった。

不育症の治療後に再度早期流産を来したものの83.3%に絨毛の染色体異常を認めたことから、妊卵に異常がない場合には、適切な治療により早期流産を免れる可能性が高いことが示唆された。また、抗リン脂質抗体症候群などの特殊な病態では、妊卵が正常な場合であっても妊娠中期以降における流産を防げない例があると思われた。

6. 当科における吊り上げ式腹腔鏡の現況

○松本ゆみ, 土井さやか, 野見山真理

有馬 薫, 岩坂 剛, 杉森 甫

(佐賀医科大産婦)

吊り上げ式腹腔鏡は気腹による弊害を回避でき、当科でも1995年8月より皮下鋼線吊り上げ法、同9月より腹壁全層吊り上げ法(Laparo lift法)を導入した。今回気腹法と比較した本法の臨床評価について報告する。

1995年8月～1996年7月に実施した腹腔鏡75例を対象とした。内訳はA:気腹法27例, B:皮下吊り上げ法27例, C:Laparo lift法21例である。

術式、手術時間、手術視野、終末呼気炭酸ガス濃度、術後疼痛、術後合併症につき比較した。

吊り上げ法導入後腹腔鏡全体に占めるその割合が増え、現在ほぼ全例がC法である。B法では肥満者で視野不良例が多く、気腹併用または開腹移行例が4例あった。C法では気腹併用例はなく、1例が高度癒着のため開腹に移行した。術中呼吸循環動態の指標となる終末呼気CO₂濃度はB, C法に比べA法で気腹開始後有意に上昇した。手術時間、術後疼痛に有意差はなかった。B法では術後皮下鋼線刺入部周囲の皮下気腫形成例が約半数あった。

吊り上げ法のうちB法は視野不良や術後皮下気腫形成などの欠点があるが、C法ではその点で支障はなく、今後主流になると思われた。

7. 産褥期に筋層内筋腫が変性壊死を来し筋層および内膜の破綻を認めた症例

○永田康志, 松浦講平, 岩政 仁

岡村 均

(熊本大産婦)

患者は32歳, 1G0P, 重症筋無力症を合併している。超手拳大の筋層内筋腫を認めたため筋腫核出術を予定したが、術前に妊娠が判明した。以後長期入院のうえ妊娠、分娩管理を行い、妊娠41週4日、自然経腔分娩にて3,760gの女児を得た。分娩後子宮の収縮は不良で、悪露の流出も多いため子宮収縮剤の投与を重点的に行った。産褥6日目に急激な下腹痛が出現し、理学所見および画像より筋腫の変性と診断した。抗生剤投与を行い、外来管理としていたが、分娩後99日目に、再び急激な下腹痛を認めた。腔鏡診にて変性壊死をともなった組織が腔内に突出しており、画像上も子宮筋腫の一部が子宮口より圧出されていた。開腹による筋腫核出術を行い内膜および筋層の修復術を施行した。

筋腫合併妊娠の管理は時に難渋する場合があり、不妊治療が進歩した現在筋腫核出術の重要性を示唆する症例と考える。

8. 当科における卵巣嚢腫に対する腹腔鏡下手術の検討

○伊藤正信, 松田和洋, 平野隆博

前田康貴, 波多江正紀

(鹿児島市立病院産婦人科)

過去3年間に良性卵巣嚢腫にて腹腔鏡下手術(内膜症を除く)を行った38例の術式について検討した。

体外法は27例(71%)(核出術22例, 摘出術5例), 体内法は9例(24%)(全例摘出術)に行われた。開腹

に移行したのは2例(5%)であった。手術時間、出血量、入院期間、歩行開始日、腫瘍の平均径、年齢は体外法で順に98分, 45 ml, 5.1日, 0.9日, 7.6 cm, 体内法で74分, 2.0 ml, 5.4日, 0.8日, 6.1 cmであった。いずれも合併症は認めなかった。腫瘍の種類は単純嚢胞18例, 類皮嚢胞20例であり, 悪性所見は認めなかった。単純嚢胞, 類皮嚢胞の順に各々で体外核出術は7例39%(15~43歳), 15例83%(14~33歳), 体外摘出術は4例22%(45~66歳), 1例6%(44歳), 体内法7例39%(44~77歳), 2例11%(30, 60歳)が行われた。また40歳以下の95%に体外核出による妊孕性温存が可能であった。

術式を選択によって, 卵巣嚢腫に対する腹腔鏡下手術は有用であると思われる。

9. IVF-ETで3回子宮外妊娠を来した症例

○丸田邦徳, 沖 利通, 中村佐知子
伊集院博文, 三輪勝洋, 桑波田理樹
中江光博, 山元慎一, 堂地 勉
永田行博 (鹿児島大産婦)

今回, IVF-ETで1回目は内・外同時妊娠, 2回目は子宮外妊娠, 3回目は間質部妊娠を来した珍しい症例を経験したので報告する。

32歳, 卵管性不妊で, 1991年12月第1回目IVF-ETを施行。成熟受精卵2個を通常の方法で子宮内にETしたが, 子宮内・外同時妊娠で子宮内妊娠は流産であった(左卵管狭部破裂)。1993年1月第3回目IVF-ETにて, 成熟受精卵2個を子宮内にET。正常妊娠帝王切開にて2,684 gの男児を出産。腹腔内は強度の癒着を認めた。1995年3月第4回目のIVF-ETを施行。2個の成熟受精卵を子宮内にETした。同4月(妊娠6週)子宮外妊娠の診断で開腹。右卵管および卵管周囲に癒着を認め, 右卵管狭部妊娠(未破裂)であった。子宮外妊娠の再発防止のため, 右側の全卵管切除術を施行した。1996年5月5回目のIVF-ET施行。今度は右卵管間質部妊娠であった。両側卵管間質部を楔状切除した。

IVF-ETの妊娠では両側卵管切除後でもなお外妊の可能性はある。

10. 子宮筋層内に発生した子宮内膜症性嚢胞の1例

○小金丸泰子, 緒方りか, 井上善仁
橋本和法, 野崎雅裕, 佐野正敏
中野仁雄 (九州大産婦)

子宮内膜症性嚢胞は卵巣に発生することが一般的である。今回我々は月経直前の強い腹痛を主訴とし

て受診し, 子宮筋層内の内膜症性嚢胞と診断した1例を経験したので報告する。

患者は19歳, 0妊0産, 既往歴として生直後に横隔膜ヘルニアの根治術を受けた。平成6年4月1日より右下腹部痛が出現し, 当院小児外科に入院した。以前より月経前に下腹痛が出現するため4月5日当科を初診した。初診時, 超音波断層法で子宮内腔と離れた位置に径約2 cmのニボーをともなう腫瘤を認め, 副角子宮または筋層内の子宮内膜症性嚢胞と診断した。同日午後, 腹部の激痛のため再受診した際, 腫瘤は3.7 cm×2.5 cmに拡大しニボーは消失していた。精査目的で当科へ入院した。子宮卵管造影法では子宮内腔, 卵管ともに正常像であり, 血中CA-125値は140 mU/mlと上昇していた。以上より子宮筋層内の内膜症性嚢胞と診断し, ガナゾール療法を24週間行った。終了直後に結婚し, 妊娠に至り, 現在妊娠8週で順調な経過をたどっている。

11. 当科における不妊をともなう内膜症の臨床統計—とくにTOP分類を中心に—

○北島道夫, 藤下 晃, 中村恒一
宮村泰豪, 鮫島哲郎, 増崎英明
石丸忠之 (長崎大産婦)

1982年9月から1996年3月までに, 当科で腹腔鏡検査を施行し, 内膜症が確認できた不妊症患者228例を対象とした。

RAFS分類による妊娠率はI期47%(40/85例), II期46%(21/46例), III期46%(18/39例)およびIV期43%(25/58例)であり, 各群間に有意差を認めなかった。これに対し, 従来より我々が用いている卵管(Tube), 卵巣(Ovary)および腹膜(Peritoneum)の病変に基づいたTOP分類による検討では, 卵管の病変が進むにつれて妊娠率は低下したが, 卵巣病変および腹膜病変の重症度と妊娠率には関連がみられなかった。また, チョコレート嚢胞の存在群と非存在群での治療後の妊娠率はそれぞれ44%(31/71例)および48%(62/130例)であり, 有意な差は認められなかった。

したがって, チョコレート嚢胞を有する不妊患者に対しては, 卵管の所見を重視した治療法を選択すべきと考える。

12. 子宮内膜症合併例に対するIVF治療成績について

○宮村泰豪, 蓮尾敦子, 藤下 晃
河野雅洋, 中村恒一, 鮫島哲郎
増崎英明, 石丸忠之 (長崎大産婦)

内膜症(チョコレート嚢胞)の存在がIVF-ETの治療成績に影響を及ぼすかどうかを検討した。過去3年間に、当科で体外受精を施行した延べ100例を対象とした。この内訳は、内膜症の存在しない70例(I群)、内膜症が存在した30例中、チョコレート嚢胞が存在したものが20例(II群)で、残り10例(III群)ではチョコレート嚢胞を認めなかった。卵巣刺激はshort protocol法を用いた。

I群、II群およびIII群での受精率(受精卵数/採卵数)はそれぞれ73%(436/599)、63%(129/191)、65%(178/273)であり、着床率(GS数/移植胚数)は同様にそれぞれ12%(30/260)、12%(10/83)、11%(14/123)であった。また妊娠率(/ET)はI群27%、II群30%およびIII群25%で各群間に有意差は認めなかった。

以上の結果から、内膜症とくにチョコレート嚢胞の存在自体は、体外受精の成績に悪影響を及ぼさない可能性が示唆された。

13. 不妊症患者における子宮内膜症の合併と治療成績

○松田和洋, 平野隆博, 前田康貴
伊藤正信, 糸野陽子, 波多江正紀
(鹿児島市立病院産婦人科)

腹腔鏡施行不妊症例での子宮内膜症(EM)の合併と妊娠成績について検討した。

過去5年間に腹腔鏡を施行した不妊症181例につき、EMの有無、進行期、治療、妊娠成績などにつき分析した。

102例(46.4%)にEMが認められ、原因不明不妊47例におけるEMの保有率は59.6%(28例)であった。rAFS分類では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。EM症例102例のうち46例(45.1%)に妊娠が成立、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以外では、I期37.5%、II期62.5%、III期50%、IV期25%となった。

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、その進行期にかかわらず、良好な妊娠成績を期待できることが示唆された。

14. 精漿IL-8と精液所見との関連

○田中雄一郎, 植原久司, 松本俊二
川寄史子, 松井尚彦, 宮川勇生
(大分医大産婦)

精液にはinterleukin-8(IL-8)が存在することが報告されているが、その役割は明らかではない。今回、精漿IL-8を測定し、各種精液所見との関連について検討した。

31例の精液量、精子濃度、精子運動率、奇形率、精液白血球数(WBC)を測定した。精液の性状の指標に飯塚の妊孕係数を用い、また精漿IL-8をELISAで測定した。

正常精液群(n=10, 妊孕係数; 16以上)に比較して異常精液群(n=21, 妊孕係数; 16未満)ではIL-8濃度およびWBCが有意に高値(それぞれ $p < 0.02$, $p < 0.01$)であった。IL-8濃度はWBCと有意な正の相関($r = 0.746$, $p < 0.01$)を、また、精子運動率と有意な負の相関($r = -0.416$, $p < 0.02$)を示した。

以上の結果は、精液中WBCの上昇にIL-8が関連していることを示し、また、IL-8は正常精液にも存在し、異常精液では高値であったことから、精漿IL-8が精子機能に生理病理的役割をになっていることが示唆された。

15. 体外受精一胚移植へのFISH法の応用

一卵母細胞、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

○竹本洋一, 田中 温, 永吉 基
粟田松一郎, 馬渡善文, 田中威づみ
高崎博幸, 井手紀子, 有本恭子
岩本智子, 市川優子, 平田裕毅
角積麻美 (セントマザー産婦人科医院)
楠 比呂志 (神戸大学農学部附属農場)

我々は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ヒトの卵母細胞、精母細胞、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FISH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。

その結果卵母細胞、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法を行ったところ、75% (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。

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。

16. 無精子症患者の射出精液中円形精子細胞の有無についての検討

○田中 温, 永吉 基, 粟田松一郎
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, 市川優子, 平田裕毅
角積麻美 (セントマザー産婦人科医院)

無精子症患者の精液中には、円形精子細胞が出現する場合がありますと報告されている。今回我々はこの点について検討を行い、臨床上有用と思われる結果を得たので報告する。

無精子症患者14名を対象とした。液化した精液をまず検鏡し、砂状の異物が多数認められた場合は単層パーコールで分離後10%非働化母体血清添加HTF内に分注した。異物が少ない場合はHTFで1500G 10分、遠心後沈査をしHTFに注入した。円形精子細胞の鑑別は倒立顕微鏡下で行った。又、円形精子細胞をマウス卵子(M-II期)に注入し、その細胞の染色体がhaploidであることを確認した。一部で細胞診を行った。また、細胞の生存性をトリパンブルー染色で検討した。

14名中2名に円形精子細胞を確認した。生存率は8%であった。

精液中に必現してくる円形精子細胞を用いる顕微授精は、将来的には有望であると思われる。

17. 卵巣癒着と妊孕性の関係

○新堂昌文, 詠田由美, 本庄 考
倉島雅子, 白川光一
(福岡大産婦)

卵巣癒着と妊孕性との関係についてIVF-ET治療成績から検討した。

腹腔鏡検査を施行し、検査後2年以内に卵管因子の適応でIVF-ETを施行した54例82採卵周期を対象とした。骨盤内癒着の評価には米国不妊学会附属器癒着スコアを使用し卵巣癒着スコア0~5(Mn群): 20例35採卵周期6~10(MI群): 12例18周期, 11~

20(Mo群): 12例15周期ならびに21~32(Sv群): 10例14周期の4群に分類し、IVF-ET治療成績を各群について比較検討した。

Mo群およびSv群の採卵数はMn群に比較し有意に低値で($p < 0.01$)、Sv群の移植胚数は、Mn群、MI群、Mo群のすべてに対して有意に低値であった($p < 0.01$)。その結果、対胚移植周期妊娠率(%) / 対症例妊娠率(%)はMn群: 44/70, MI群: 50/67, Mo群: 17/17, Sv群: 7/10, とMo群およびSv群では有意に低値であった($p < 0.01$)。

卵巣癒着の存在は、卵巣機能に、ひいてはIVF-ETの治療成績に影響を及ぼすことが示唆された。

18. 当院における体外受精簡略化の試み

○松田和洋, 平野隆博, 前田康貴
伊藤正信, 糸野陽子, 波多江正紀
(鹿児島市立病院産婦人科)

当院における体外受精簡略化が妊娠成績に影響を与えるか否かを検討した。

1994年4月から1996年6月における対胚移植妊娠率は通常の体外受精で32.7% (49/150)、顕微授精で15.6% (7/45)であった。体外受精の簡略化として、1995年9月より、胚移植後には10分程度の安静のみで帰宅させ、さらに1996年1月より培養液に添加する血清を臍帯血清からプラズマネートカッターに変更している。そこで1995年9月までをI期、1995年9月から1996年1月までをII期、1996年1月以降をIII期として、通常の体外受精での対胚移植妊娠率を比較すると、I期29.7% (22/74)、II期37.5% (14/40)、III期30.6% (11/36)となり3群間に差を認めなかった。

体外受精の妊娠成績が変わらないことより、1) 胚移植後の安静は必ずしも必要でなく、また、2) 培養液に添加する臍帯血清は、作成の必要のないプラズマネートカッターで代用できることが示唆された。

19. 採卵時麻酔チェックリストの使用による検討—体外受精・胚移植—

○渡辺利香, 倉橋千鶴美, 指山美千代
宇都宮隆史 (セント・ルカ産婦人科)

採卵術患者の麻酔による負担の軽減を得るため調査を行った。

体外受精を受ける患者のうちNLA変法+ケタラール併用288例、NLA変法のみ31例を対象とし、面接方式でチェックリストの記載を行った。

NLA変法+ケタラール併用の麻酔法で行った288

例では嘔気(48%)嘔吐(22%)を中心に頭重感(17%)頭痛(11%)などの副作用がみられた。そこで31例についてNLA変法のみで行ったところ嘔気(3.2%)嘔吐(3.2%)へと減少し頭重感頭痛の訴えはなかった。副作用出現が軽減したうえに痛みの訴えは27.6%にとどまった。

採卵中を含め帰室後の痛みへの不安や副作用の状況を詳しく個人別に把握し、医師への情報提供とともに素早い看護で対応することにより患者の受ける身体的、精神的苦痛を軽減することができた。

20. Severe male factor に対する ICSI 成績について

○安東桂三, 広津留恵子, 指山実千代
宇都宮隆史 (セント・ルカ産婦人科)
緒方俊一 (大分県立病院泌尿器科)

aspermia, azoospermia, 極端な oligoospermia に対しては泌尿器科医と共同で治療を行っている。今回これらの症例の妊娠成績について retrospective に検討を行った。

1995年1月1日より1996年5月1日までの間に症例13例に対して、泌尿器科医による採精, MESA(精巣上体精子吸引法), RESA(逆行性精巣上体精子吸引法), TESE(精巣精子採取法), その他を行い、回収された精子を凍結保存した。融解し延べ27周期の ICSI を施行, 胚移植を行った。内訳は MESA-FROZEN-ICSI が17周期, RESA-FROZEN-ICSI が8周期, TESE-FROZEN-ICSI が1周期, other-FROZEN-ICSI (chemical-ejaculation) が1周期であった。

ICSI後の卵の受精率・分割率は54.6%(107/196), 89.7%(96/107)となった。移植あたりの妊娠率は37%(10/27)であり, そのうち, 子宮外妊娠は2周期, 流産は2周期であった。同時期に施行した射出精子を用いた ICSI [妊娠率15.2%(40/264)] よりも妊娠率が高い傾向にあった。

21. 不良分割卵(コブ入り, 不揃い, フラグメンテーション)の長期培養の結果について

○岩本智子, 田中 温, 永吉 基
粟田松一郎, 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, 市川優子, 平田裕毅
角积麻美 (セントマザー産婦人科医院)

体外受精・胚移植(IVF-ET)において子宮内に移植できなかった不良分割卵を長期培養し, そのうちの何%が胚盤胞に至るかを患者の同意のもとに検討したのでその結果について報告する。

不良分割卵を以下のごとく定義した。コブ入り: 割球自体は良好な分割を示しているが, その割球の間に小さなコブ状の細胞質を認めるもの。不揃い: 分割はしているものの, それぞれの割球の大きさに著しい大小不同が認められるもの。フラグメンテーション: 明らかな割球を認められないほど細胞が多数分割しているもの。それぞれコブ入り47個, 不揃い32個, フラグメンテーション10個を体外受精後母体血液非働化10%血清加HTF内にて, 5~7日間インキュベーター内(37°C, 5% CO₂ in air)で培養し, 胚盤胞に発育するかを観察した。

それぞれ不良分割卵における胚盤胞に発育する割合は, コブ入り12%(6/47), 不揃い6%(2/32), フラグメンテーション0%(0/10)。

不良分割卵の中でコブ入りの分割卵は十分胚盤胞に発育することがわかった。

22. 卵細胞質内精子注入法で妊娠に至った Kartagener 症候群の1例

○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, 市川優子, 平田裕毅
角积麻美 (セントマザー産婦人科医院)

Kartagener 症候群は1904年 Siewert によって初めて報告され, 1933年 Kartagener によって詳細に記述された疾患で, 内臓転移症, 気管支拡張症, 副鼻腔炎を3主徴とする。この疾患は絨毛不動症候群にも属し, その精子鞭毛はダイニン腕が欠如あるいは不完全な状態になっている。

今回我々は, Kartagener 症候群と診断された32歳男性のカップルにおいて, 「射出不動精子」を用いて卵細胞質内精子注入法を行い妊娠に至ったので報告する。射出精子は6000万/ml, 運動率0%で, ニグロシン-エオジン染色では47%の生存率を認めた。精子鞭毛の電顕像では inner および outer dynin arm の欠損, 微小管の形態および配列の異常, ミトコンドリアの形成異常を認めた。妻の過排卵処理はスプレキアと HMG を用いた short protocol で行い, 2細胞期胚3個を胚移植, 単胎妊娠となった。現在妊娠21週に至り, 羊水染色体検査は正常であった。

第115回 日本不妊学会関東地方分会

日時：平成9年2月8日(土) 午後2時～
会場：杏林大学医学部臨床講堂(第2病棟4階)

1. 体外受精での症例に応じた最適移植胚数の検討：品胎以上の多胎妊娠を起こさず最大妊娠率を得るために

○青木啓光, 神野正雄, 勝又木綿子
星合敏久, 中村幸雄 (杏林大産婦)

IVFで多胎妊娠を起こさず, 最大の妊娠率を得るための最適移植胚数を検討した。

すべての症例に関して移植胚数別の妊娠率(%P)・品胎以上多胎率(%M)を分析した。3個以上胚移植された症例に関して, 既往IVF回数・年齢・卵胞数が%Mに影響するかを分析した。

その結果, 胚移植あたりの%Pは, 移植胚数が1・2・3・4・5・6個以上の時, それぞれ5.9%・20%・27%・38%・33%および31%で, %Mは0%・0%・3.3%・16%・23%および9.1%であった。なお, %Mを3個と4個で比較すると有意差を認めないものの4個で高い傾向にあった。既往IVF回数別の%Mは, 2回未満では18%に対し, 2回以上では0%と有意に低かった。年齢別の%Mは, 36歳未満では18%に対し, 36歳以上では8.9%と低い傾向にあった。卵胞数では, %Mに有意な差は認めなかった。1) 移植胚数は3個までが妥当と思われた。2) 高齢者・2回以上IVFを失敗している症例では, 4個以上の胚移植をしても品胎以上の多胎発生の危険性は少ないことが示唆された。

2. 卵管間質部閉塞に対するカテーテル治療成績の考察

○土屋慎一, 末岡 浩, 篠原雅美
小林紀子, 黒島正子, 岩橋和裕
久慈直昭, 小林俊文, 吉村泰典
(慶応大産婦)

卵管不妊に対する治療法として, 近年, 卵管鏡下卵管形成システム(FTシステム)が開発され, 卵管腔病態の把握を卵管形成治療と同時に施行することが可能となった。今回我々は, 従来より手術療法では治療が難しいとされてきた, 卵管間質部閉塞に対するFTカテーテルの治療成績について考察した。

対象は, 子宮卵管造影・通気で両側卵管閉塞と診断された症例に対し, 子宮鏡下選択的卵管通水を施行して閉塞を確認した47名91卵管である。

その結果, 疎通成功例は81卵管(89%), 術後1か月から3か月の治療成功例は76卵管(83.5%), 患者別治療成功例は42名(89.4%)であった。

以上の結果より, FTシステムの疎通治療成績は, 以前より治療が困難とされてきた間質部閉塞に対して高い有効性を示した。また, 卵管形成を行うと同時に閉塞以外の病態変化を観察できることから, 卵管腔の妊孕性を含めた機能的評価が可能であり, きわめて有効性が高いと考えられた。

3. 2mm径腹腔鏡下手術システムの使用経験

○堀越嗣博, 末永昭彦, 森田 豊
塩津英美, 百枝幹雄, 矢野 哲
堤 治, 武谷雄二 (東京大産婦)

近年, 婦人科領域における腹腔鏡下手術は技術面, 機器面で進歩が著しく, 適応も婦人科良疾患全般に広がってきている。従来の腹腔鏡下手術は10mm径または5mm径の光学視管や操作鉗子が主として使用されてきたが, 今回我々は手術侵襲より軽減させることを目的とした2mm径の腹腔鏡下手術システムを使用する経験を得たので報告する。

2mm径腹腔鏡下手術システムでは1.98mm径スコープおよび鉗子を2mm用イントロデューサーに挿入し操作する。

今回施行した症例の内訳は不妊症患者の腹腔内観察1例, PCO1例, 卵管鏡施行時の腹腔内観察3例, LAM; laparoscopically assisted myomectomy 3例, second look 2例であった。これらの腹腔内観察や軽度癒着剝離に関して十分な操作性が得られた。また10mm径, 5mm径と比較し入院期間の短縮や創部の大きさの点で低侵襲であると考えられた。これらより, 今後さらに適応が広がり, その有用性が増すことが考えられた。

4. 腹腔鏡下で処置した間質部子宮外妊娠の3例

○岸本恭紀, 河内谷敏, 三宅崇雄
佐藤芳昭, 大沢章吾
(相模原協同病院産婦)

子宮外妊娠の治療において間質部妊娠に関しては開腹手術が原則とされてきた。当院で腹腔鏡にて間質部妊娠と診断され, 開腹せず処置した3例を検討した。3例とも妊娠反応陽性だが子宮内にGSがみられなかった。腹腔鏡を施行したところいずれも右卵管間質部妊娠と診断された。治療は, 腫瘤周辺の子宮筋層にバズプレッシン2単位を局注し, 腫瘤を切開し, 切開創より腫瘤内容を摘出した。絨毛遺残の

可能性を考慮して摘出部位にMT×50 mgを局注した。

3例中2例は術後経過は順調だったが、1例は腹腔内出血となり、開腹を要した。この症例は他の2例と比べて尿中hCG値が高く、腫瘍が大きく、絨毛組織が深く存在していたため、腹腔鏡下での処置が困難であった。間質部妊娠においても腹腔鏡下で処置できれば、侵襲が少なく、妊孕性が保てるが、適応を誤ると生命にかかわるほどの危険をとまなうので、適応に関してはなお一層の検討が必要である。

5. 低用量ダナゾール療法の臨床成績

○松本和紀, 大浦訓章, 許山浩司

杉本公平, 広嶋牧子, 田中忠夫

(慈恵大産婦)

子宮内膜症の治療には手術療法, ホルモン療法が行われるが, 手術療法も機能を温存した場合再発率が高く, 術後癒着も問題である。ホルモン療法の主流となっているGn-RHa療法も低エストロゲン血症による卵巣欠落症, 骨粗鬆症の問題があり, 6か月の治療ではまもなく再発する例がほとんどである。

そこでダナゾール100~200 mg/日の低用量長期投与を試みた。19例中9例が6か月を超え, 最長6年7か月であった。また2例が4か月目に入って計11例(59%)が本治療法成功例といえる。一方4例が副作用, 4例が未再来で中止しており8例(42%)が不成功であった。いずれも3か月以内に投与中止となった。

成功例ではCA125値が正常値となり月経困難症は消失, ほとんどが無排卵性周期症となった。卵巣欠落症は認めず骨粗鬆症も認めなかった。血液濃縮傾向は低容量でも必発で注意を要した。本療法は術後やGn-RHa療法後の再発防止に有用と思われた。

6. 子宮筋腫・子宮内膜症に対するGnRHアナログの術前投与の効果

○高木真弥, 末永昭彦, 森田 豊

塩津英美, 百枝幹雄, 矢野 哲

堤 治, 武谷雄二 (東京大産婦)

近年, 婦人科疾患の治療においてGnRHアナログが広く用いられるようになってきている。我々は子宮筋腫, 子宮内膜症に対するGnRHアナログの術前投与の効果に着目し, 当科において1992年から1996年の間に保存手術を行った子宮筋腫58例および子宮内膜症性嚢胞60例を対象としてGnRHアナログ術前投与の有用性について検討を行った。

子宮筋腫に関しては, 術前12週間のGnRH投与に

より筋腫核が体積にして60%まで縮小し, 腹腔鏡下筋腫核出術の適応が拡大する可能性を示唆した。また, 腹腔鏡補助下筋腫核出術, 開腹による筋腫核出術の症例ではGnRH投与群のほうが非投与群に比べ, 出血量が少なくなる傾向がみられた。内膜症性嚢胞に関しても, 術前GnRH投与により嚢腫径が縮小し(8.2→6.2 cm), 投与群において出血量が少なくなる傾向が認められた。

以上によりこれらの疾患に対するGnRHアナログの術前投与の有用性が示唆された。

7. 染色体異常をとまなうPOFで排卵誘発に成功した46, X, del(q22, 3)の1症例

○植村 綾, 村井邦彦, 平井邦彦

押田守弘, 房間茂由, 石塚文平

雨宮 章 (聖マリアンナ医大産婦)

POFは, 40歳未満でFSHが40 mIU/ml以上の高ゴナドトロピン性無月経で, 広義には原発性無月経, 染色体異常も含む場合もある。1984年Kaiserらの, X染色体長腕の欠損部分が多いほど性腺機能異常は重症であり, 欠損の軽度の場合はPOF発症前ならば, 生児を得ているという報告もある。しかしPOF発症後の排卵誘発, 妊娠例はいまだ報告されていない。今回我々は, X染色体長腕の欠損を認めるPOFで排卵誘発に成功した症例を経験したので報告する。

症例は, 27歳で続発性無月経1年を主訴に初診。初診時LH 16.7 mIU/ml, FSH 55.3 mIU/ml。染色体検査で, 46Xdel(X)(q22, 3)を認め, 染色体異常をとまなうPOFと診断した。その後, hMG単独投与や, EP合剤+GnRH agonist投与後hMGを投与するも卵胞発育なく, 以降3周期繰り返しても反応なく, 4周期目に排卵が確認された。

以上より, 染色体異常をとまなうPOFであっても発症後早期であれば, 排卵誘発が可能であり, 妊娠の可能性も期待できる。

8. “典型”的な早発閉経の1例とその妊娠について

○勝沼潤子, 和泉俊一郎, 善方菊夫

淡路英雄, 鈴木隆弘, 杉 俊隆

牧野恒久 (東海大産婦)

今回我々は, 12歳という若年で発症した続発性無月経でいわゆる早発閉経の病態(hyper gonadotropic, hypogonadism)をカウフマン療法などで長期加療し, 今回hMG-hCG療法にて妊娠した長い経過の症例を経験したので報告する。

夫は男性不妊(ZSPT計3回施行するも受精能10%以下)の乏精子症であった。早発閉経においては、ゴナドトロピン値から卵の枯渇状態があるかどうかを必ずしも推測できない。そのため現状ではいくつかの治療法を試みた後、本当に不可逆的な状態を判断することとなる。本症例は、16歳時の腹腔鏡検査において卵巣は低形成ながら卵胞がみられていたため、今回は積極的にhMGを使用した。妊娠周期の卵胞刺激にはhMGを総量で7200IU使用し、AIHにて妊娠した。

今後は、さまざまな原因で早発閉経に至った症例の妊娠を集めて検討していきたい。

9. 化学療法後の挙児希望婦人4症例の検討

○石川聖子, 安達知子, 斉藤理恵
網野幸子, 中山摂子, 武田佳彦
(東京女子医大産婦)
岩下光利 (同 母子総合医療センター)

挙児を希望する若年婦人に対し、悪性胚細胞腫瘍およびその他のIa期卵巣癌の、妊孕性温存治療が定着しつつある。しかし、術後癌化学療法を行う場合、その卵細胞毒性によって、卵巣機能障害やPOFをきたすことがある。

当科不妊外来で管理を行った、化学療法後の挙児希望婦人4症例について検討した。このうち3症例にFSHの上昇を認めた。CAP療法を6クール施行した上皮性卵巣癌Ia期の症例は、高度卵巣機能障害により無月経になった。悪性胚細胞性腫瘍の3症例(Ic 2例, Ia 2例)はすべて正常月経周期を回復したが、PVB療法を6クール施行した症例は、Low responderとなり妊娠に至らなかった。化学療法が比較的少なかった残りの2症例は、妊娠し正常児を得た。

有効かつ卵細胞毒性の低い抗癌剤の選択、その投与量の決定は検討すべき重要な課題である。

10. 授精日と排卵日のズレ、授精の周期日数および在胎日数と児の男女比

○酒井のぞみ, 田辺清男, 浜谷敏生
岸 郁子, 杉原一廣, 斎城綾子
吉村泰典 (慶応大産婦)

AIDで妊娠し分娩した例において1)人工授精施行日における推定排卵日とのズレ, 2)人工授精施行日の周期日数, 3)在胎日数とそれぞれにおける男女比について検討した。

平成元年1月から平成8年12月までにsingle-AIDを受け妊娠し分娩に至った555例(男児266例, 女児

289例)で、帝王切開による分娩と多胎妊娠を除いた。

妊娠分娩成功例の84%が低温最終日およびその前2日間の授精であり、男児を100とすると女児は102.4で男女差は認めない。月経周期第12日目以降第19日目までに男児217名(82%), 女児238名(82%)が授精を施行されており、男女差を認めない。正期産は男児93%, 女児95%で、36週以前の早産分娩においては男児で6%, 女児で3%と男児に多い傾向が認められた。

授精日と推定排卵日の日数差において男女差を認めず、在胎日数においては男児に短い傾向が認められた。

11. 二相性の基礎体温曲線は、妊娠を否定できない

○右島富士男, 川内博人, 釧持 稔
石川雅一, 石井尊雄, 中居光生
西島正博 (北里大産婦)

12. マウス卵子の極体放出におけるチロシンリン酸化の関与

○木村裕幸, 永井晶子, 小武海成之
原 唯純, 大山俊雄, 佐藤博久
(立川共済病院産婦)

第1極体放出(first polar body emission; FPBE)の機序に関する詳細はいまだ不明である。我々はこれまで、近年注目されている蛋白質チロシンリン酸化(protein tyrosine phosphorylation; PTP)が胚胞崩壊(germinal vesicle breakdown; GVBD)に関与することを報告してきたが、今回はPTPのFPBEへの関与について検討した。

GVBDを完了したマウス卵子を14時間培養した時、FPBE率は60~70%であった。PTP阻害物質であるgenisteinを30 μ g/ml添加すると、FPBE率は15~20%へと低下した。また、FPBEはgenisteinにより濃度依存性に抑制された。ラクモイド染色を用いた検討により、FPBEを抑制された卵子の大部分は、第1減数分裂中期で成熟を停止していることが判明した。

以上より、マウス卵子はGVBD完了後、第1減数分裂中期まではPTPを要さずに成熟するが、その後FPBEまでの過程においては、PTPが必要であると推論された。

13. ヒト精子の膨化条件—cell free系膨化試験における検討—

○篠原雅美, 末岡 浩, 土屋愼一
小林紀子, 黒島正子, 小林俊文
吉村泰典 (慶応大産婦)
大澤淑子 (済生会中央病院産婦)
岩田壮吉 (川崎市立川崎病院産婦)

受精能の中で精子核膨化能を検討することを目的として, 5 mM DTT, 1% Triton X-100, および NaCl (0~1.5M) を用いた cell-free 膨化実験系を作製し, 精子核の脱凝縮過程における変化と条件について検討した。また DTT-Triton 系において KCl, MgCl₂ の各種の塩について同様の膨化実験を行った。さらに DTT-Triton-Tris-NaCl (1.0M) の系を用い, 精子核の形態別膨化過程を経時的に追跡した。

Triton X-100 による膜構造の破壊と DTT による核タンパクのジスルフィド結合の断裂のみでは精子核膨化には至らず, DTT-Triton 系において, 膨化には一定濃度以上の塩の存在が必要であり, また各種の塩で膨化に必要な塩濃度は異なっていた。さらに精子核の形態と膨化には関連性を認め, 正常形態および他の異常形態精子に比較して tapering sperm では精子核脱凝縮における遅延が認められた。

14. IVF における媒精時精子先体反応誘起率と卵分割成績

○兼子 智, 郡山 智, 吉田丈児
赤星晃一, 石見大輔, 石塚純子
清河 康, 泉 康史, 小田高久
(東京歯科大市川総合病院産婦)
黒田優佳子, 吉村泰典 (慶応大産婦)

精液所見, 先体反応誘起能が体外受精・胚移植 (IVF-ET) における卵分割に及ぼす影響を検討した。

精子濃度, 運動率は画像解析装置を用い, キャピラール攪拌密度勾配法により精子濃縮し, swim-up 法により運動精子を回収した。37℃で約3時間培養し, 先体反応誘起率は修正 FITC-ConA 蛍光染色法により観察した。

精液検査に供した 132 精液標本の先体反応誘起率は, 洗浄後精子濃度とは相関しなかったが, 運動率は $r=0.70$ と正の相関を認めた。そのうち IVF-ET を施行した 53 例のうち, 少なくとも 1 個の分割卵が得られた分割群と未受精群に分類して両者を比較すると, 分割群 ($n=36$) の先体反応誘起率 ($19.3 \pm 5.70\%$) は未受精群 ($6.71 \pm 4.23\%$, $n=17$) に比して有意に高

かった。先体反応誘起率は, 運動能とともに精子受精能の指標として有用であると考えられる。

15. ヒト精漿中のプラスミノーゲン結合性プロテイナーゼインヒビターについて

○朴 俊英 (乙支病院産婦)
松田兆史, 秋濱澄行 (明治薬科大生化学)
原 唯純, 佐藤博久 (立川共済病院産婦)
兼子 智 (東京歯科大市川総合病院産婦)

ヒト卵胞液中のトリプシン様酵素インヒビター (HFF-TI) とプラスミノーゲンとの相互作用を検討し, 排卵機構の最終段階を司ると考えられるプロテイナーゼカスケードとの関連を考察した。

ヒト卵胞液は患者の承諾を得て IVF 時に採取し使用した。HFF-TI は pH 8.5, 37℃におけるトリプシン阻害活性を指標として測定した。

HFF-TI とプラスミノーゲンの相関関係を検討したところ, 卵胞液 1 ml あたりで負の相関関係が認められ, また卵胞液総量あたりでは正の相関関係が認められることが明らかになった。卵胞液中の HFF-TI およびプラスミノーゲンはそれぞれ希釈によりその活性量が増大し, HFF-TI 活性の最大値は 600 倍希釈で最大値を示した。

HFF-TI とプラスミノーゲンは卵胞液中において強く結合し, 存在していることが示唆され, HFF-TI は排卵最終段階のプロテイナーゼカスケードにおいて, t-PA インヒビターとともにカスケードの制御を行っているのではないかと考えられた。

16. 先天性精管欠損症の臨床的検討

○大橋正和, 石川博通, 青柳貞一郎
早川邦弘, 畠 亮 (東京歯科大市川総合病院泌尿器)
兼子 智, 小田高久 (同産婦)

1991年5月の当科開設以来1996年12月に至る5年8か月間に発見された本症は31例で, 同時期の男性不妊症2053例の1.51%であった。年齢24~46歳, 妻の年齢24~38歳, 不妊期間9か月~14年, 精管は25例で両側, 6例で片側が欠損していた。精巣容積, ホルモン値は正常, 染色体は29例で46XY, 2例で46XY, inv(9)(p12q13), 精液所見では, 片側欠損の1例が乏精子症(対側精管は男性子宮に開口), 残り30例は無精子症であった。31例全例が精液量2ml未満の乏

精液症で、精漿中果糖は低値だった。腎は嚢胞2例、重複腎盂1例以外に異常はなく、後部尿道異常は1例に認められ、拡張男性子宮・膀胱頸部開大であった(乏精子症例)。

無精子30症例の不妊治療は、初期の3年余は15例に人工精液瘤を造設、回収精子によるIVFを3例施行するも卵割せず、最近の1年余りは7例にMESA-IVFを施行、4例で卵割しETするも妊娠せず。最近、先天性精管欠損症と嚢胞性線維症との関連が明らかになり、十分なるインフォームドコンセントのもとに不妊治療を行っている。

17. 無精子症の臨床的検討

○市川智彦, 二瓶直樹, 関田信之

久保田恭代, 辻 博勝, 伊藤晴夫

(千葉大泌尿器)

1986年1月より1995年12月の間に千葉大学医学部附属病院泌尿器科不妊外来に不妊を主訴として受診した1030症例中精液検査で無精子を示したものは158症例であった。

これらの症例について原因検索のため、既往歴、精巣容積、内分泌学的検査、染色体検査、精巣生検などを行った。

造精機能障害と診断したものは106名(67%)であり、内訳は特発性77例、染色体異常20例、耳下腺炎性精巣炎3例、低ゴナドトロピン性2例、その他4例であった。精路通過障害によると診断したものは44例(28%)であり。鼠径ヘルニア手術後10例、先天性精管欠損8例、精管結紮術後6例、精巣上体炎4例、原因不明16例であった。低ゴナドトロピン性の2例ではhCG/hMG療法により2例とも鼠径ヘルニア手術後および精管結紮術後の症例では顕微鏡下精管精管吻合術により前者では10例中3例、後者では全例に精子の出現をみた。

18. Three color FISH法による47,XYY男性の射出精子の染色体分析

○吉田 淳, 上田 建, 永尾光一

石井延久, 三浦一陽, 白井將文

(東邦大第1泌尿器)

雀部 豊, 久保春海, 平川 舜

(東邦大第1産婦)

47,XYY男性の射出精子の染色体異常の発生頻度をthree color fluorescent in situ hybridization (FISH)法を用いて検討したので報告する。

対象は、男性不妊を主訴として東邦大学大森病院

リプロダクションセンターを受診した47,XYY男性3人とcontrolとして精液所見が正常な男性2人である。精子を2 mM DTTにて処理した後、Y染色体の長腕のq12の部分、Xと18番染色体の動原体を標識しているプローブを用いてFISH法を行った。

両群間で正常の核型を持った精子の出現頻度に有意差は認められなかった。47,XYY男性ではdiploid精子を射出精子中0.38%で認めたが、control群では1個もdiploid精子を認めなかった。検討した精子数がcontrol群では少ないためだと考えられた。47,XYY男性では精子のX, Y比はほぼ1:1であり、Evansが提唱した47,XYY男性ではspermatogenesisの過程で余分なY染色体が消失するという仮説を支持する結果であった。

19. FISHによるXYYおよびXY/XXY患者の精子染色体の分析

○荒木康久, 金 相勇, 本山光博

(高度医研)

吉田 淳 (中央クリニック)

荒木重雄 (自治医大産婦)

ICSIは乏精子症や無精子症の治療に広く応用されるようになった。しかし男性不妊症における性染色体異常の発現頻度は健常者より高いことが知られている。染色体異常者の精子を用いてICSIを施行して良いものか否か逡巡するところである。

そこで、XYYおよびXY/XXY患者の精子をX, Y染色体のセントロメア近傍のサテライト領域を認識するプローブ(Vysis社)を用いて精子の性染色体の数的異常の出現頻度を検討した。対象の2症例とも高度乏精子症であった。

症例1(XYY)の精子を分析したところX精子41.7%(25/60), Y精子56.9%(34/60)および性染色体欠損精子と思われるものが1.7%(1/60)であった。症例2(XY/XXY)においてはX精子53.7%(44/82), Y精子46.3%(38/82)であった。いずれも異常精子の出現頻度が染色体異常を反映したものと認められなかった。

47,XYYの父親から生まれる子供の先天的染色体異常発生頻度は高くしないとする報告を考え合わせると、減数分裂の過程で不分離がより生じるとされる核型も精子形成過程にあって、正常以外は淘汰されるものと推定される。したがって性染色体異常を認めたとしても、その患者の精子を用いたICSIは可能であると推察された。

20. 当院における凍結余剰胚移植の妊娠率—2種類のプログラムフリーザーでの比較—

○境田通泰, 北村誠司, 竹原祐志
片山恵利子, 杉山 武, 飯田悦郎
藤井優子, 岩川真子, 矢澤聡美
(荻窪病院産婦)

荻窪病院において, 体外受精の余剰胚凍結保存用プログラムフリーザーを大同ほくさんCRYOEMBRYO-HPへ変更したため, その有用性を従来機種と比較・検討する。

大阪酸素FFP190を使用した154周期と大同ほくさんCRYOEMBRYO-HPを使用した67周期の2群において, 解凍胚の割球の生存率・着床率・妊娠率を比較した。

その結果8分割以上の胚では割球の生存率に差は認められなかったが, 8分割未満の胚ではすべての割球の生存した割合が56%と31%で前者のプログラムフリーザーが高かった。妊娠率は移植周期あたり16.2%と16.4%で, 着床率on going率にも差を認めなかった。

CRYOEMBRYO-HPはヒト体外受精胚移植における余剰胚の凍結保存に有用と考えられる, コンパクトで設置面積も取らず, 1回の駆動に必要な液体窒素量も少ない特長がある。しかし, 8分割未満の胚での生存率に差があるため, さらに検討を続けたい。

21. 当科におけるICSI症例の検討

○田谷順子, 荒井邦子, 沼里ひとみ
齊藤正博, 石原 理, 木下勝之
(埼玉医大総合医療センター産婦)

1995年6月より1996年12月までに当科にて卵細胞質内精子注入法(ICSI)を施行した72症例97周期を対象として臨床成績を検討した。

採卵総数807個のうち641個をICSIに供し, 78.8%に相当する505個の受精卵を得た。93周期で胚移植が可能で, 30例に妊娠が成立した(妊娠率32.3%)。妊娠周期には外妊3例を含む流産が8例認められた。また, 多胎妊娠は7例(23.3%)にみられ, すべて双胎であった。妊娠は26~39歳代で50%近い結果が得られたが, 40歳以上では0%, 妊娠最高齢は39歳の2症例であった。症例の血中FSHの基礎値に注目すると, 高値になるにつれて妊娠率は漸次低下することから, FSH基礎値はICSIの臨床成績を予見する重要な指標と思われた。

以上より, 40歳以上の症例と高FSH症例に対する

より有効な治療の開発が今後の課題と考えられた。

22. 固定採卵法を用いた体外受精・胚移植法におけるhCG切り替え時の卵胞発育と成績に関する検討

○永井聖一郎, 笠井 剛, 水野薫子
大田昌治, 星 和彦 (山梨医大産婦)

当科では採卵を水曜日に固定してきたために, hCG投与時の主席卵胞径が小さい症例が存在した。そこで, その小主席卵胞群から採卵を行う意義について検討した。

重度の男性因子を除いたIVF症例をhCG投与時の最大卵胞径が10mm~15mmのA群54周期と, 16mm以上のB群200周期に分類し, 成績を比較検討した。

A群とB群の妊娠率は11.4%(5/44), 19.2%(34/177), 採卵できなかった周期は7.4%(4/54), 4.0%(8/200), 採卵数は 5.2 ± 4.1 , 6.2 ± 4.6 で有意差はなかったが, 未成熟卵は8.6%(24/280), 4.3%(52/1218), G4とG5(Veeck)の率は42.0%(29/69), 24.1%(94/390)($p < 0.01$)と有意差を認めた。

以上より, 小主席卵胞群は未熟卵の傾向にあるが, 採卵は可能であり, ある程度の妊娠率が期待できることが判明した。

23. IVF-ETにおけるプロゲステロン腔坐薬の効果に関する検討

○笠井 剛, 水野薫子, 永井聖一郎
大田昌治, 星 和彦 (山梨医大産婦)

体外受精・胚移植における黄体補充のプロゲステロン腔坐薬とジドロゲステロン経口投与の臨床成績をretrospectiveに比較検討した。

経口投与群は, 172周期で, ジドロゲステロン30mg/日を採卵の翌日より14日間投与し, 採卵の3日目, 5日目, 8日目, 14日目にhCG1000単位を筋注し, 経腔投与群は, 62周期で, プロゲステロン腔坐薬25mgを朝夕1回ずつ, 採卵の翌日より14日間投与し, hCGは経口投与群と同様に投与した。採卵の14日後に, 尿妊娠反応検査と E_2 , P値を測定した。

妊娠率は, 経口投与群で20.3%(35/172)で, 経腔投与群で12.9%(8/62)で両群間に有意差はなかった。また, 妊娠例の E_2/P 値は, それぞれ 14.0 ± 6.5 , 13.2 ± 3.8 で有意差はなかったが, 非妊娠例の E_2/P 値は, それぞれ 24.5 ± 16.1 , 12.1 ± 14.4 で, 経腔投与群で有意に低値を示した($P < 0.001$)。

両群間の妊娠率に有意差はなかったが, 非妊娠例の採卵後14日目の血中 E_2/P 比は有意に経腔投与群

で低いことからみて、プロゲステロン値の維持に関して、経膈投与法の有効性が示唆された。

24. OHSSが予想され採卵をキャンセルしたIVF症例の検討

○児島孝久 (アモルクリニック)

1996年1月から12月当クリニックでIVFを開始した364周期中、採卵キャンセル例は計57周期(15.6%)でそのうちOHSS予想が16周期であった。OHSSが予想される条件は、1) 発育卵胞数計20個以上、2) E₂値5000 pg/ml以上、3) 年齢35歳以下、4) PCOSその他とした。

採卵キャンセル14症例は、年齢31.5±2.6歳、不妊期間4.0±2.3年間、IVF適応は男性因子6例、PCOS4例、卵管因子2例、免疫不妊1例、排卵障害1例であった。キャンセル後次回には発育卵胞数を減少に努めた。すなわちpure FSHを使用し、hMG投与開始を遅らせ(DAY2→DAY5)、投与hMG量を減らし(150U→75U/日)、それでも効果なき場合は連続してhMGを投与した。初回キャンセル14例の予後は再度の採卵実施が7例(うち5例が妊娠)、再度採卵キャンセルが2例、その後IVF未実施3例、IVF実施中が1例、キャンセル直後の自然妊娠1例であった。

以上、多数の卵胞が発育した場合、積極的に採卵をキャンセルする方法は、もしOHSSを発症してもその程度を軽減する効果があると思われる。

特別講演

「日本における墮胎・間引きの弊風」

杏林大学社会学 武見李子

わが国では、墮胎・間引きの弊風があったといわれている。この弊風に関しては、信頼し得る証拠や統計資料を入手することは困難であるが、文献資料によれば、かなり古くからこの弊風があったことがうかがい知ることができる。

民俗資料によれば墮胎・間引きが行われた理由は(1)多産で生活難をきたす場合、(2)丑に生まれた次兄は兄を食うといった俗信による場合、(3)不義の子供を妊娠した場合などといわれ、その方法は以下に述べるようなものであった。墮胎の方法：(1)にが木、ほうずきの枝を束ねて局所に挿入する、(2)からたちの針や桑で作った針のような物を子宮に刺す、(3)熊や猫の胆を飲む、(4)墮胎丸薬を膈にいれる。間引きの方法：(1)生まれるとすぐ圧死させる、(2)生まれるとすぐ布団で包んで窒息させる、(3)濡れ紙を口に貼って窒息させる。水子や嬰兒のままに葬られた子供は、墓に埋葬されることはなく、菰などに包んで畑・山野に埋められたり、産室の下や縁の下に埋められたりした。また時には、棧俵に包まれて川に流されたりしたともいわれている。

関連学会のお知らせ

第93回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会

I 期 日：平成9年6月22日(日)

II 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

III プログラム：

1. 一般講演(午前)

2. 招請講演

「アメリカにおける骨粗鬆症・更年期障害治療の現況」

演者 T. J. Lin教授 (マーサー大学産婦人科)

座長 永井龍行 (北多摩産婦人科医会会長)

3. シンポジウム「問題点をさぐる」

1) トリプルマーカー

座長 森 宏之 (帝京大学医学部産婦人科教授)

演者 恩田威一 (東京慈恵会医科大学産婦人科講師)

前田 徹 (北里大学看護学部教授)

佐藤孝道 (虎の門病院産婦人科部長)

2) 子宮収縮抑制剤

座長 吉村泰典 (慶応義塾大学医学部産婦人科教授)

演者 長阪恒樹 (武蔵野赤十字病院産婦人科部長)

武久 徹 (武久医院院長)

3) 子宮内膜スミア

座長 蔵本博行 (北里大学医学部産婦人科教授)

演者 武者晃永 (杏京大学医学部産婦人科講師)

高橋峰夫 (国立栃木病院産婦人科医長)

4) 腹腔鏡下手術

座長 星 和彦 (山梨医科大学産婦人科教授)

演者 井坂恵一 (東京医科大学産婦人科助教授)

古谷健一 (防衛医科大学校産婦人科講師)

IV 参 加 費：10,000円 事前登録はありません。

懇親会会費：8,000円 (エミネンスホール)

V お問い合わせ先：杏京大学医学部産婦人科学教室

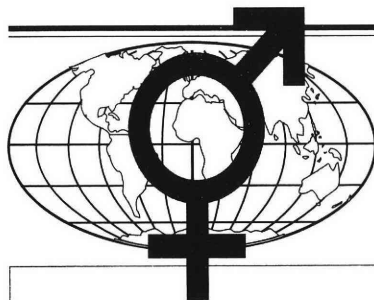
〒181 東京都三鷹市新川6-20-2

TEL 0422-47-5511(内2538) FAX 0422-47-3177

(担当 高橋, 莉部, 小山)

第93回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会

会長 中村幸雄



IFFS NEWSLETTER

INTERNATIONAL FEDERATION OF FERTILITY SOCIETIES

Autumn 1996

Our Federation

The International Federation of Fertility Societies was established almost 30 years ago as an organization that would represent the interests of fertility societies world-wide. This initiative was viewed as being necessary for the promotion of basic and applied research in the areas of reproduction and fertility and the dissemination of information resulting from such activity. One forum for providing up to date information of this kind is the World Congress which is held every three years in locations decided by the general assembly of national societies. The success of these meetings is clearly evident by the increasing number of delegates who participate by presenting their research findings and providing state-of-the-art reviews on various topics.

The IFFS is also instrumental in facilitating the creation of societies focussing on reproductive science in countries where such societies do not exist. Each year new applications for membership are received by the federation attesting to the importance of IFFS globally. By increasing the membership and reaching out to more countries, a truly world-wide representation can be realised.

The exponential increase in assisted reproductive techniques has created an urgent need for standardization of terminology and evaluation of diagnostic and therapeutic procedures. The IFFS has recently published a consensus document on assisted procreation that is readily available on the IFFS web site and from the Secretariat. This document, and others like it, will be reviewed and updated periodically to incorporate information from advances in the field of reproduction, and highlight modern management standards. Other documents are being developed and will be published in due course.

The IFFS, in its mandate of advancing knowledge, is fully committed to organising workshops in reproductive medicine in countries of the developing world. The experience to date has been very positive and plans are underway for holding more workshops this year.

As we progress along the rapidly unfolding communication highway it is becoming even more important that information be readily available. In this regard, through the Newsletter and the IFFS Web site, we are trying to bring up to date information to members. We encourage members to participate in this process by communicating with us at the secretariat. The IFFS represents the interests of all fertility society members whose needs can be met more efficiently through open dialogue. So become involved by sharing your ideas, concerns, stories, anecdotes and so on with your colleagues around the world by using these communication media available to you via the IFFS.

*Professor Salim Daya
Assistant Secretary General*

OFFICERS

President

Prof. Otto Rodriguez-Armas

Vice-president

Prof. Robert F. Harrison

Secretary General

Prof. Bernard Hedon

Assistant Secretary-General

Prof. Salim Daya

Treasurer

Prof. William Thompson

Vice-Treasurer

Dr. Basil Tarlatzis

Executive Committee

Argentina

Australia

Brazil

Germany

Japan

Morocco

Scandinavia

Spain

USA

Scientific Programme Committee

Prof. J. Cohen (Chairman)

Prof. R.F. Harrison

Prof. B. Hedon

Prof. A. Haney

Prof. S. Daya

Finland

Israel

Nigeria

Paraguay

UK

USA

Highlights of IFFS Executive Committee Meeting Maastricht June 30, 1996

On the occasion of the 30th anniversary in 1998 of the establishment of IFFS, it has been proposed that the event be celebrated by recognizing the contribution of scientists who have distinguished themselves in the field of reproductive medicine. A list of nominees will be developed by the President and Secretary General for review. Further details will be provided as they become available.

The President's proposal to produce a text book on reproductive medicine was given unanimous support. This book will contain relevant information on the evaluation and treatment of disorders that cause reproductive dysfunction and will be orientated towards the developing world. It is expected to be a valuable resource that will be available at a nominal price. Although the book will be written in English, translation into other languages will be undertaken.

In keeping with the advances in communication technology, IFFS has established a home page on the world wide web. In addition to providing information on IFFS activities, documents and policies, there will be an opportunity for members to interact with each other through The Forum which is open only to IFFS members. The IFFS web site will be updated regularly with new documents and announcements being introduced as they become available to the Secretariat.

The Newsletter is an important communication tool that will be produced at least twice a year. In order to enhance distribution and reduce costs, the Spring and Autumn issues, for now, will be released to coincide with the annual meetings of the European Society for Human Reproduction and Embryology and the American Society for Reproductive Medicine, respectively.

The success of the workshops on reproductive medicine has encouraged the executive committee to support this activity as an ongoing project. Workshops are presently being planned for Romania and South America (country to be decided).

The IFFS has established a close liaison with the World Health Organization. A request has been received from WHO for IFFS to participate in an exploration of the bioethical issues surrounding assisted reproduction. The IFFS document entitled: "International Consensus on Assisted Procreation" will be submitted to WHO for their input. A list of experts in the fields of clinical and basic andrology will be submitted to WHO to assist them in their plan to produce the 4th edition of the laboratory manual directed towards the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction.

The issue of membership in the IFFS from countries in which there are several societies representing the interests of clinicians/scientists in the field of reproductive medicine was discussed. Although our Bye Laws do not exclude membership of more than one society, difficulties

would arise regarding the official representatives for the countries in which several societies exist. Furthermore, there is often significant overlap in membership among the societies in the same country. It was agreed that membership of more than one society from any country into the IFFS can be considered by the General Assembly provided each society fulfills the criteria outlined in the Constitution, identifies the number of members it represents, is willing to pay the required membership dues to the federation, and has established in writing after discussion with the other societies as to who will represent their country at the General Assembly. In the interests of efficiency, a single representative will have to be designated to be the liaison person between IFFS and the other societies in the particular country. In the event of disagreement on the name of this liaison person, the first society that joined the IFFS will represent their country, the other societies being excluded de facto.

Multinational societies (such as ESHRE and FLASEF) cannot become members of IFFS because the technical problems of representation would be too complex to resolve satisfactorily. However, every effort will be made to strengthen the links between IFFS and these societies.

A consensus position on the evaluation and treatment of tubal infertility is being planned.

Requests for Membership in IFFS

The following national societies have requested information regarding membership in the IFFS:

The Romanian Association for Promotion of the Access of Infertile Couples to Information, Investigation and Treatment (ACCESS)
The South African Society of Reproductive Biology
The Mexican Association of the Biology of Human Reproduction
The Dutch-Flemish Fertility Society
The Society of Specialists of Gynaecology and Obstetrics of Palestine

IFFS Workshop

The IFFS, in collaboration with the Romanian Association for Promotion of the Access of Infertile Couples to Information, Investigation and Treatment (ACCESS), is organizing a workshop on infertility. The workshop will be held in Targu Mures, Romania from January 24-25, 1997. For further information, please contact the IFFS secretariat.

IFFS '98
16th World Congress on Fertility
and Sterility
San Francisco, California, USA
October 4-9, 1998

Planning is well underway for the 16th World Congress in Fertility and Sterility which will be held in San Francisco from October 4-9, 1998. The 54th Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine (formerly known as the American Fertility Society) will be held in conjunction with the IFFS World Congress. Mark your calendars now and plan to attend what will undoubtedly be one of the best attended and most informative congresses held under the auspices of the IFFS. The scientific portion of the congress will include key note lectures and trilogies (i.e. three lectures on a related subject) focussing on research developments, practice related considerations and reviews. In addition, ample opportunity will be provided to the delegates to present their research findings as either oral or poster communications. Although the scientific programme has not been finalized, the following trilogy topics are being considered:

I. Research

1. Implantation
2. Y chromosome and infertility
3. Receptor mutations and reproduction
4. Epidemiological controversies
5. Preimplantation diagnosis
6. Gamete and embryo freezing
7. In vitro maturation

II. Reviews

1. Outcome and long-term follow up of ART procedures
2. Imaging of the reproductive tract for infertility assessment
3. Ethics
4. Ovarian stimulation in ART
5. Aging and reproductive hazards
6. Contraception
7. Preimplantation diagnosis

III. Practical

1. Reproductive surgery
2. Adjuncts to IVF
3. Assessment of male infertility
4. Infection and reproduction
5. Sexual dysfunction
6. Endometriosis
7. Ovulation induction and complications
8. Pregnancy wastage
9. Genetic screening in practice

The first announcement of the Congress will be sent out in March 1997. This announcement will contain information about registration for the Congress and lodging and will include a brief outline of the scientific programme. The "Call for Papers" announcement and Preliminary Programme will be issued a little over 12 months prior to the Congress. The deadline for the receipt of abstracts for IFFS

'98 will be March 1, 1998. Authors will be notified in early June 1998 whether their abstracts have been selected for presentation.

For further information please contact the secretariats of the IFFS or the ASRM at the following addresses:

International Federation of Fertility Societies

c/o CSI
10, rue Charles Armans
34000 MONTPELLIER, France
Telephone: (33) 67 58 59 03
Fax: (33) 67 58 31 60
E-mail: algcsi@mnet.fr
or bhiffs@ment.fr
Contact person: Professor Bernard Hedon,
Secretary General

American Society for Reproductive Medicine

1209 Montgomery Highway
BIRMINGHAM, Alabama
USA 35216-2809
Telephone: (205) 978-5000
Fax: (205) 978-5005
E-mail asrm@asrm.com
Contact person: Dr. J. Benjamin Younger,
Executive Secretary

Information may also be obtained from the IFFS page on the World Wide Web at the following address:

<http://www.mnet.fr/iffs>

IFFS on the Web

Since May 1996, IFFS has had its own page in the cyberspace of the Internet (<http://www.mnet.fr/iffs>). Nearly one thousand visits to this site have already been made. For those who have not yet visited the IFFS site, let us review its contents and the objectives IFFS wishes to achieve through this medium.

1. What kind of information is available on the IFFS cybersite?

The secretariat is often requested to provide contact information on various national societies and their officers. This information is now available and will be updated regularly. If you are organising a scientific meeting and want a mailing list of national societies, you just have to click on the map of IFFS affiliated societies and the information you need becomes available.

The IFFS, from time to time, issues official statements and documents representing the international position of health care professionals on a number of controversial subjects. For example, the consensus document on assisted procreation techniques is now available in its entirety on the net.

One of the major difficulties that has faced the IFFS secretariat is how to reach all the individual members of national societies around the world (estimated at approximately 40,000). Because IFFS is a federation of national societies, individuals can only be represented by IFFS through their own national societies. The logistical difficulties of contacting each individual have, in the past, restricted the rapid and efficient dissemination of important IFFS information (such as policies, newsletters, and so on). The reliance has been on the national societies to transmit such material to individuals. The result has often been less than desirable. This difficulty has now been surmounted with the IFFS page where information can be retrieved by any individual who has access to the Internet. All relevant documents, newsletters and newsworthy announcements will be made available in this format.

There is also a place on the IFFS web site where direct links to other sites can be facilitated. In this manner specific information on human reproductive issues that is not available at the IFFS web site can be accessed from other sites. The IFFS cybersite is, therefore, a nice spot from which individuals can begin to "surf the net".

2. The Forum

The Forum is a place where world wide news on reproduction can be shared. It is a protected space that is accessible only to individual members using an identification and a password. The identification for members is "IFFS" and the password is "member". By typing in these two pieces of information and pressing the "enter" key, members enter the international news group on reproduction.

There are numerous ways in which The Forum can be used. For example, rare cases can be described and commentary invited from other members, advice on the management of difficult cases can be sought; the views of colleagues around the world on various controversial issues can be obtained. Invitation to participate in multicentre studies can be solicited; and information on new drugs or products (eg. event rates of positive and negative outcomes, tolerance, compliance, and so on) can be shared.

It is hoped that The Forum will be an active and stimulating vehicle that will accomplish an important objective of the IFFS of bringing together professionals in the field of human reproduction from around the world to interact and share their thoughts, experiences, and ideas with each other. The IFFS executive committee urges all individuals to become involved by making contact through this new and exciting communication vehicle.

10th World Congress on *In Vitro* Fertilization and Assisted Reproduction Vancouver, British Columbia, Canada May 24-28, 1997

The congress will permit participants to obtain and exchange up-to-date information in the clinical and investigational aspects of reproductive medicine. The rapid developments in this area need to be reviewed periodically so that future directions can be identified. This goal will be activated by bringing together experts in the field to lead discussions using various formats including plenary sessions, multi-disciplinary workshops and symposia. Ample time will be allotted for free communications by participants wishing to present their research findings.

Vancouver is a modern and vibrant multi-cultural city that offers the best of western and oriental culture and cuisine. Its location on the Pacific Coast of Canada give it one of the most scenic settings in the world. The city reflects both the national grandeur of its surroundings and the character of its friendly residents. Vancouver is clean, safe, spirited and hospitable. The city is easily accessible with direct flights from Europe, Asia, Australia and the American continent.

The congress is being held during a splendid time of the year when Vancouver and its surroundings are in full bloom. This is also an ideal time for participants to visit destinations as diverse as Alaska and the majestic Rocky Mountains. Prepare yourself for an experience of a lifetime and plan to attend what promises to be an unforgettable meeting.

The deadline for receipt of abstracts is December 1, 1996. For further information please contact the congress secretariat at the following address:

10th World Congress on *In Vitro* Fertilization and Assisted Reproduction

c/o Venue West Conference Services Ltd.
#645 - 375 Walter Street
Vancouver, British Columbia
V6B 5C6 Canada
Telephone: (604) 681-5226
Fax: (604) 681-2503
E-mil: congress@venuewest.com
www address: <http://www.kenes.co.il/ivf>

Upcoming Congress

1. European Society for Human Reproduction and Embryology Annual Meeting, Edinburgh, Scotland, June 22-25, 1997.
 2. XV FIGO World Congress of Gynaecology and Obstetrics, Copenhagen, Denmark, August 3-8, 1997.
-

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以内の英文抄録(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。ただし編集委員会が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-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巣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-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: Keye 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. 白井將文編, 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.
1.	[]	2.	[]
	No.		No.
3.	[]	4.	[]
	No.		No.
5.	[]	6.	[]

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

平 川 舜 (委員長)

味 香 勝 也	石 塚 文 平	岩 本 晃 明
遠 藤 克	押 尾 茂	佐 藤 英 明
白 井 將 文	末 岡 浩	百 目 鬼 郁 夫
三 浦 一 陽	三 橋 直 樹	

EDITORIAL BOARD

Shun HIRAKAWA (Editor-in-Chief)

Katsuya AJIKA	Bunpei ISHIZUKA	Teruaki IWAMOTO
Tsuyoshi ENDO	Shigeru OSHIO	Eimei SATO
Masafumi SHIRAI	Kou SUEOKA	Ikuo DOUMEKI
Kazukiyo MIURA	Naoki MITSUHASHI	

日本不妊学会雑誌 42 卷 2 号

1997 年 3 月 25 日 印 刷

1997 年 4 月 1 日 発 行

編集兼発行者 平 川 舜

印 刷 者 内 藤 錦 樹

印 刷 所 J T B 印 刷 株 式 会 社
東 京 都 豊 島 区 目 白 2 - 1 - 1

発 行 所 社 団 法 人 日 本 不 妊 学 会
東 京 都 千 代 田 区 麴 町 5 - 4
ク ロ ス サ イ ド 麴 町 ビ ル 8 階
Tel (03) 3288 - 7266
振 替 口 座 番 号 00170 - 3 - 93207