

Japanese Journal of Fertility and Sterility

日本不妊学会雑誌



Vol. 43 No. 4 October 1998
第43巻 第4号 平成10年10月1日

第44回日本不妊学会総会および学術講演会 (第1回予告)

下記により第44回日本不妊学会総会および学術講演会を開催しますので多数の方々がご参加下さいますようお願い申し上げます。

記

期 日：平成11年11月10日（水）役員会，会長招待会

11日（木）学術講演会，評議員会，総会，総懇親会

12日（金）学術講演会

会 場：赤坂プリンスホテル 新宴会場「五色」

〒102-8585 東京都千代田区紀尾井町1-2

TEL：03-3234-1111 FAX：03-3262-5154

演題募集要項，特別講演，教育講演，シンポジウム，その他詳細につきましては次号に予告いたします。一般演題の締め切りは平成11年5月下旬の予定です。

第44回日本不妊学会会長

矢内原 巧

連絡先：〒142-8666 東京都品川区旗の台1-5-8

昭和大学医学部産婦人科学教室内

第44回日本不妊学会総会事務局

（田原隆三，藤間芳郎，岩崎信爾）

TEL. 03-3784-8551（医局）

FAX. 03-3784-8355（医局）

日本不妊学会雑誌

第43巻 第4号

平成10年10月1日

—目 次—

原 著

子宮筋腫症例への GnRH agonist 術前投与の効果に関する検討

—筋腫核体積と手術の効果に関して—

..... 中野英之, 川嶋美穂子, 岡田智志

五十嵐敏雄, 前島正基, 荻野雅弘 1

第43回日本不妊学会学術講演会抄録 7

Japanese Journal of Fertility and Sterility

(Vol. 43, No. 4, 1998)

Japan Society of Fertility and Sterility

CONTENTS

Original

The Study of the Effect of Presurgical GnRH agonist Treatment for Women with Uterine Leiomyoma
— Effect on the Myoma Volume and the Operation —

..... *H. Nakano, M. Kawashima, S. Okada*

T. Igarashi, M. Maejima & M. Ogino 1

Abstracts 「43th Annual meeting on Japan Society of Fertility and Sterility」 7

子宮筋腫症例への GnRH agonist 術前投与の効果に関する検討 —筋腫核体積と手術の効果に関して—

The Study of the Effect of Presurgical GnRH agonist Treatment for Women with Uterine Leiomyoma — Effect on the Myoma Volume and the Operation —

東京警察病院産婦人科

中 野 英 之

Hideyuki NAKANO

五十嵐 敏 雄

Toshio IGARASHI

川 嶋 美穂子

Mihoko KAWASHIMA

前 島 正 基

Masamoto MAEJIMA

岡 田 智 志

Satoshi OKADA

荻 野 雅 弘

Masahiro OGINO

Department of Obstetrics and Gynecology,
Tokyo Metropolitan Police Hospital, Tokyo 102-8161, Japan.

GnRH agonist(以下GnRHaと略す)を子宮筋腫例に投与した後、腹式単純子宮全摘術を施行しその有用性を検討した。投与したGnRHaは、酢酸リユープロレリン1.88mg(以下L1と略す)群20例、3.75mg(以下L3と略す)群5例、酢酸ブセレリン(以下Sと略す)群3例である。3群とも臨床症状はほとんど改善されたが、L1群において不正性器出血が持続する傾向にあった。月経困難症はL1、L3、S群でそれぞれ16.8、6.0、4.0週に改善し、L3群はL1群に比し有意に短縮していた($p<0.01$)。L1群20例のうち、GnRHa投与前後で子宮体部体積と筋腫核体積を算出できた14例の体積変化率を比較検討したが、治療前後の子宮体部体積、筋腫核体積縮小率に相関がなかった。また子宮体部と、粘膜下、筋層内、漿膜下筋腫核体積は筋腫核の部位に関係なく同様に縮小した。次にGnRHa投与後の手術への有用性を検討するため、手術時間、出血量、摘出子宮重量を対照と比較したが有意差はなかった。

GnRHaによる子宮体部体積、筋腫核体積の変化は、治療前の体積、筋腫核の部位に関係なく不変であること、GnRHaの術前投与は、筋腫縮小により手術操作を容易にさせ手術時間短縮や術中出血量減少を期待するよりも、過多月経による貧血の早期改善を主眼に投与する方がよいと思われた。

キーワード：GnRH agonist, 子宮筋腫, 手術, 筋腫核体積, 貧血

(日不妊誌 43(4), 289-293, 1998)

緒 言

子宮筋腫は婦人科腫瘍の中で最も頻度の高い疾患である。その発生原因については不明な点が多いが、エストロゲン依存性腫瘍と考えられている。そのためエストロゲンの分泌を抑制するGnRH agonist(以下GnRHaと略す)の投与が子宮筋腫の保存的治療に使用されてきた¹⁻⁴⁾。また手術例では、閉経療法による月経血の減少に伴う貧血の改善や、子宮体部、筋腫核の縮小に伴う手術操作の容易化による術中出

血の減少などを目的に使用されている^{4,5)}。

今回我々は、GnRHaを子宮筋腫例に投与した後に腹式単純子宮全摘術を施行し、その有用性を検討したので報告する。

対象および方法

1. 対 象

1997年6月から1998年2月までの9か月間に、GnRHaを投与した子宮筋腫(子宮腺筋症を除く)28症例を対象とした。

2. 方 法

投与薬剤は、酢酸リュープロレリン (Leuplin; 武田薬品工業株式会社) 1.88mg (以下L1と略す), 3.75mg (以下L3と略す), 酢酸ブセレリン (Sprecur; ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社, 以下Sと略す) である。投与方法はL1, L3は4週間に1回皮下投与, Sは1日3回計900 μ g経鼻投与とした。投与薬剤を十分説明した後、患者に任意に選択させた。

(1) GnRHa投与による臨床症状の変化

L1投与群20例, L3投与群5例, S投与群3例における、臨床症状(過多月経, 月経困難症, 下腹部痛, 不正性器出血)の変化, 子宮体部体積, 筋腫核体積の変化, 副作用の出現, 貧血(Hb11.0g/dl未満)の改善を比較検討した。

子宮体部および筋腫核体積は、経腔超音波で3方向の長さを測定し、その計測値より回転楕円体の体積($a \times b \times c \times \pi / 6$)として求めた。なおGnRHaの投与期間は8週間以上, 16週間以下であった。

(2) 手術への効果

同一の医師が腹式単純子宮全摘術を施行したL1投与群8例の手術時間, 出血量を, 非投与群(対照群)14例と比較した。麻酔はGO+isofluraneの全身麻酔と硬膜外麻酔の併用で行った。

有意差はpaired t-testを用い検定した。

結 果

1. GnRHaによる臨床症状の変化

平均年齢はL1群, L3群, S群それぞれ41.7 $\pm$ 6.1, 39.8 $\pm$ 6.0, 47.7 $\pm$ 2.9歳であった。

各群の投与前の臨床症状を表1に示す。L1群で多い症状は過多月経(90.0%), 貧血(60.0%)であった。L3群, S群も同様に過多月経, 貧血が多い傾向にあった。

投与期間はL1群, L3群, S群それぞれ14.2 $\pm$ 6.2, 16.8 $\pm$ 8.2, 18.3 $\pm$ 6.7週とほぼ同じであった(表2)。各群の臨床症状改善率は3群ともほとんど改善されたが, L1群で不正性器出血がやや改善されにくい傾向にあった。のぼせ, 発汗の副作用はL1群で1例, 投与後12週間目に認めたが, 軽微であったので持続投与し, その後自然に消失した。

GnRHaを投与しても次回の月経が発来する症例の月経困難症の改善までの期間はL1群が16.8 $\pm$ 12.6週, L3群が6.0 $\pm$ 2.8週, S群が4.0週であり, L3群はL1群に比し有意に短縮していた($p < 0.01$)。過多月経, 不正性器出血, 貧血の改善までの期間に差はなかった(表3)。

表1 各種投薬群の臨床症状

投薬群	過多月経	月経困難症	下腹部痛	不正性器出血	貧血
L1群	18 (90.0%)	7 (35.0%)	1 (6.3%)	5 (31.3%)	12 (60.0%)
L3群	3 (60.0%)	2 (40.0%)	1 (20.0%)	3 (60.0%)	3 (60.0%)
S群	3 (100%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)

表2 各種投薬群の臨床症状の改善率

投薬群	投与週数(週)	過多月経	月経困難症	下腹部痛	不正性器出血	貧血	副作用
L1群	14.2 $\pm$ 6.2	18/18 (100%)	7/7 (100%)	1/1 (100%)	2/5 (40.0%)	9/12 (75.0%)	1/20 (5.0%)
L3群	16.8 $\pm$ 8.2	3/3 (100%)	2/2 (100%)	1/1 (100%)	3/3 (100%)	2/3 (66.7%)	0/5 (0%)
S群	18.3 $\pm$ 6.7	3/3 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	2/2 (100%)	0/3 (0%)

表3 症状改善までの期間(週)

投薬群	過多月経	月経困難症	不正性器出血	貧血
L1群	9.3 $\pm$ 7.4	16.8 $\pm$ 12.6	8.0 $\pm$ 5.7	9.2 $\pm$ 5.7
L3群	5.3 $\pm$ 2.3	6.0 $\pm$ 2.8	5.3 $\pm$ 2.3	8.0 $\pm$ 5.7
S群	12.0 $\pm$ 10.6	4.0	20	5.0 $\pm$ 1.4

(Mean $\pm$ SD)

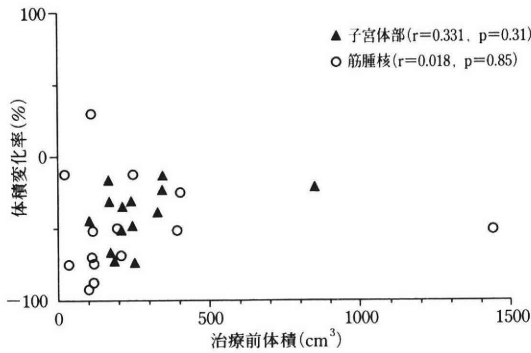


図1 L1群の子宮体部、筋腫核体積の変化(n=14)

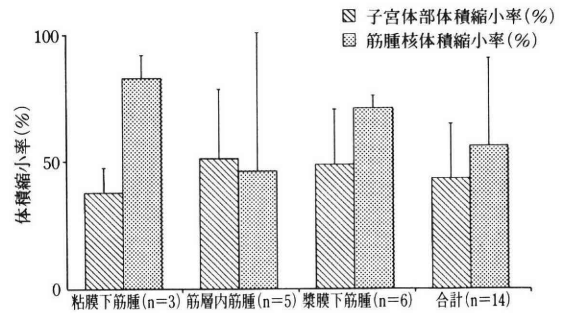


図2 筋腫部位別の体積縮小率

表4 手術に与える影響

	症例数	手術時間(分)	出血量(g)	摘出子宮重量(g)
被検群	8	113.0±27.9	207.5±103.3	433.8±373.2
対照群	16	119.4±28.6	292.8±216.3	457.5±347.5

(Mean±SD)

L1群20例のうち、GnRHa投与前後で正確に子宮体部体積、筋腫核体積を算出できた14例の、治療前の体積と治療後の体積変化率を図1に示す。子宮体部の相関係数は0.331($p=0.31$)と、正の相関を示す傾向にあったが有意ではなかった。また筋腫核の相関係数は0.018($p=0.85$)と同様であった。また、この14例を粘膜下、筋層内、漿膜下筋腫の筋腫核部位別に比較すると、子宮体部体積減少率は、それぞれ 37.8 ± 9.5 、 50.8 ± 26.7 、 $48.5 \pm 21.3\%$ であり、14例での平均は $42.6 \pm 20.8\%$ であった(図2)。筋腫核体積減少率はそれぞれ 81.8 ± 8.8 、 46.0 ± 53.2 、 $70.2 \pm 4.8\%$ であり、14例での平均は $54.6 \pm 30.4\%$ であった(図2)。子宮体部体積、筋腫核体積は筋腫核部位に関係なく同様に減少した。

2. 手術への効果

L1群8例と非投与例の対照16例とで、同一術者が施行した腹式単純子宮全摘術の手術時間、出血量、摘出子宮重量を比較検討した(表4)。なおこれらの症例は、手術時間、出血量に影響を及ぼす高度癒着、頸部筋腫、外性子宮内膜症、開腹手術の既往はなかった。

考 察

子宮筋腫の発生原因については不明な点が多いが、初経後に発生率が増加し、40歳代後半にピークが見られ、閉経後に縮小することから、エストロゲン

依存性腫瘍と考えられている。そのため下垂体性腺機能抑制による内因性エストロゲンを抑制するGnRHaの投与が子宮筋腫の治療に使用されている¹⁻⁴⁾。本研究において、子宮筋腫症例に最も多く認められる過多月経による貧血が、GnRHa投与によりほとんど副作用の発生もなく改善することができた。しかしながら、更年期様症状や骨量減少などの副作用の予防、治療は重要な課題であり、各種ホルモン剤を使用したadd-back療法⁶⁾、漢方薬投与、骨量減少に対しカルシウム剤、ビタミンD製剤投与が試みられているが、今後の長期的な観察が必要で、とくに骨粗鬆症に関しては長期投与例や反復投与例が問題となってくると思われる。

臨床症状の改善までの期間は3群間にほとんど差はなかったが、月経困難症に関してL1群よりもL3群の方が有意に有効であった。酢酸リュープロレリン(Leuplin)投与後の血中エストラジオールの抑制は、1.88mgより3.75mgが強いという報告があり⁷⁾、この結果月経困難症の改善に差がでたものと推測される。

子宮筋腫にGnRHaを投与する目的のひとつに、子宮体部体積、筋腫核体積を縮小させ、手術操作を容易にし、腹腔鏡下手術、腔式子宮全摘術などの術式を選択可能とすることがある。しかし、治療前の子宮体部体積、筋腫核体積や、筋腫発生部位による治療効果の予測は困難である。柴田らは、GnRHa投与後の子宮体部体積の縮小率を、粘膜下、筋層内、漿

膜下でそれぞれ4.2, 32.0, 58.6%と報告し、粘膜下筋腫の縮小効果が少ないという結果を得ている⁸⁾。我々の3次元の超音波計測で子宮全体の体積でも筋腫核のみを測定しても、L1による子宮筋腫の縮小効果は見られたが、子宮体部体積、筋腫核体積と治療後の縮小率に有意な相関は見られなかった。また、粘膜下、筋層内、漿膜下と、筋腫部位により差があるか否かを検討したが、部位別差は見られなかった。GnRHaは下垂体レベルでGnRH(LH-RH)レセプターのdown regulationによってゴナドトロピンの合成低下をもたらし、その結果エストロゲン産生を抑制する。Wilsonらはエストロゲン(以下ERと略す)、プロゲステロンのレセプター(以下PRと略す)が子宮筋層、筋腫核の両方に存在し、PRは差がないが、ERは筋腫核に多いことを報告している⁹⁾。エストロゲン依存性腫瘍である子宮筋腫にGnRHaを投与しエストロゲン分泌を抑制すると、レセプターの数的差により子宮体積、筋腫核体積の変化に差が出てくることが考えられるが、我々の成績では子宮体積と筋腫核体積の縮小率に差がなかった。またGnRHaに対するレセプターが子宮筋層、筋腫核の両方に存在し、子宮筋層により多く存在するとの報告がある^{10,11)}。これは子宮体積、筋腫核体積の縮小がエストロゲン分泌抑制を介するだけでなくGnRHaの子宮筋腫、筋腫核に対する直接作用もあることを示唆している。最近ではinsuline like growth factor-Iやepidermal growth factorなどの増殖因子が子宮筋腫に対してautocrine, paracrine的に作用していると考えられており、それらとエストロゲンの関係が検討されている¹¹⁾。さらにGnRHa投与により、子宮内の血流減少、子宮内の動脈の収縮が発生するとの報告^{12,13)}や、筋腫のvascularityの減少を示唆する報告がある¹⁴⁾。以上のことからGnRHa投与による子宮体積、筋腫核体積の変化には、ER、GnRHaレセプターを介した性ステロイド、子宮や筋腫核への血流の減少などの因子が複雑に関与していることが推察される。筋腫核動脈、子宮動脈のresistance indexで治療効果を予測する方法や^{4, 15, 16)}、筋腫核のMRI所見で、T2強調像においてhigh intensityを呈する子宮筋腫ほどGnRHaが有効であるという結果が諸家により報告されており¹⁷⁾、GnRHaによる子宮筋腫の治療効果を治療前に予測を確立することに関し、今後さらに詳細な検討が必要と思われる。

子宮筋腫に対するGnRHaの有効性は以前より報告され¹⁻⁴⁾、我々の成績においても、L1群で子宮体部が42.6%、筋腫核が54.6%縮小した。しかしその治療有効

期間は、投与終了後6カ月までであり、手術症例に対して術前計画をたてGnRHaを投与すべきである^{4,5)}。L1群は対照に比し手術時間の短縮、出血量の減少傾向が見られたが有意差がなかった。症例数が少ないため断定はできないが、GnRHaの投与による組織の萎縮やvascularityの減少が手術操作を容易にする可能性はあるが、手術時間短縮、出血量減少につながらないのかもしれない。しかし、GnRHaの術前投与により出血量を減少することができ、vascularityの減少がそのメカニズムであろうという報告もあり¹⁸⁾、症例数を増やせば手術時間短縮や出血量の減少につながる結果を得る可能性がある。従って、今回の成績からはGnRHaの術前投与は、手術時間短縮や出血量の減少よりも、過多月経や不正性器出血による貧血の早期改善を目的に投与すべきであると考えられる。

文 献

- 1) Filicori M, Hall DA, Loughlin JS, et al. (1983) A conservative approach to the management of uterine leiomyoma: Pituitary desensitization by a leutinizing hormone-releasing hormone analogue. *Am J Obstet Gynecol* 147:726-727
- 2) Maheux R, Guilleateau C, Lemay A, et al. (1985) Luteinizing hormone-releasing hormone agonist and uterine leiomyoma: a pilot study. *Am J Obstet Gynecol* 152:1034-1038
- 3) Nakamura Y, Ubukata Y, Yoshimura Y, et al. (1991) Treatment of uterine leiomyoma with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist: the possibility of nonsurgical management in selected perimenopausal women. *Fertil Steril* 55:900-905
- 4) Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, et al. (1992) Predictors of uterine volume reduction in woman with myomas treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 58:413-415
- 5) Lumsden MA, West CP, Baird DT (1987) Goserelin therapy before surgery for uterine fibroids. *Lancet* 1:36-37
- 6) 合阪幸三, 貝塚学, 森宏之 他(1995) 子宮筋腫および子宮内膜症に対するGnRH agonist療法時の副作用対策-EP製剤によるAdd Back Therapyの有用性. *日不妊会誌* 40:463-467
- 7) 水野正彦, 矢島聡, 水口弘司 他(1992) 子宮内膜症に対する酢酸リニプロレリン徐放性製剤(TAP-144-SR)の臨床的有用性の検討: 酢酸ブセレリンを対照薬とした二重盲検比較試験. *産婦の世界* 44:923-955
- 8) 柴田幸子, 藤野祐司, 辰田一郎 他(1996) 子宮筋腫に対するGnRHアナログの臨床効果-発生部位別に見た効果を中心に-. *産婦の進歩* 48:6-11

- 9) Wilson EA, Yang F, Rees D (1992) Estradiol and progesterone binding in uterine leiomyoma and in normal uterine tissues. *Obstet Gynecol* 55:20-23
- 10) Wiznitzer A, Marbach M, Hazum E, et al. (1988) Gonadotropin-releasing hormone specific binding sites in uterine leiomyomata. *Biochem Biophys Res Commun* 152:1326-1331
- 11) 山下隆則, 石丸忠之, 山邊徹 (1993) 正常子宮筋および筋腫における gonadotropin releasing hormone analogue receptor の局在に関する研究. *産婦人科治療* 67:221
- 12) Tammola P, Pekonen F, Rutanen E (1989) Binding of epidermal growth factor and insulin like growth factor- I in human myometrium and leiomyoma. *Obstet Gynecol* 74:658-662
- 13) Spong CY, Sinow R, Renslo R, et al. (1995) Induced hypoenestrogenism increases the arterial resistance index of leiomyomata without affecting uterine or carotid arteries. *J Assisted Reprod Genet* 12:338-341
- 14) Rutgers JL, Spong CY, Sinow R, et al. (1995) Leuprolide acetate treatment and myoma arterial size. *Obstet Gynecol* 86:386-388
- 15) Matta WHM, Stabile I, Shaw RW (1988) Doppler assessment of uterine blood flow changes in patients with fibroids receiving the gonadotropin-releasing hormone agonist Buserelin. *Fertil Steril* 49:1083-1085
- 16) Reinsch RC, Murphy AA, Morales AJ, et al. (1994) The effects of RU 486 and leuprolide acetate on uterine artery blood flow in the fibroid uterus: A prospective, randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 170:1623-1628
- 17) 大戸寛美, 南部吉彦, 野々垣比路史 他 (1989) Buserelin を用いた子宮筋腫, 腺筋症の保存的治療と Magnetic Resonance Imaging (MRI) による評価. *エンドメトリオージス研究会会誌* 10:245-249
- 18) Healy DL, Lawson SR, Abbott M, et al. (1986) Toward removing uterine fibroid without surgery: Subcutaneous infusion of a luteinizing hormone-releasing hormone agonist commencing in the luteal phase. *J Clin Endocrinol Metab* 63:619-625

(受付: 1998年7月17日)

(受理: 1998年8月31日)

The Study of the Effect of Presurgical GnRH Agonist Treatment for Women with Uterine Leiomyoma — Effect on the Myoma Volume and the Operation —

Hideyuki Nakano, Mihoko Kawashima, Satoshi Okada,
Toshio Igarashi, Masamoto Maejima and Masahiro Ogino

Department of Obstetrics and Gynecology,
Tokyo Metropolitan Police Hospital, Tokyo 102-8161, Japan.

The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRHa) in the treatment of uterine leiomyoma before total abdominal hysterectomy. Patients were randomized to one of three treatment arms: 20 women received 1.88 mg of leuprolide acetate subcutaneously once a month (group L1), five women received 3.75 mg of leuprolide acetate subcutaneously once a month (group L3), and three women received 900 μ g of buserelin acetate intranasally daily (group S).

For almost all the patients in all three groups clinical symptoms improved similarly during treatment, except that vaginal bleeding tended to continue. One patient in group L1 experienced hot flush and sweating at 12 weeks after the administration, although this discomfort improved spontaneously during the rest of the treatment period. Other adverse symptoms experienced by patients were recorded in groups L3 and S.

The uterine and myoma volumes of 14 patients in group L1 were calculated before and after treatment with GnRHa. There was no significant difference between the reduction rate of uterine volume and that of myoma volume, and the reduction rate of the uterine and myoma volumes had no relationship to the variety of myoma (submucous, intramural, or subserous myoma). Operation time and operative blood loss were not significantly different between GnRHa-treated and non-treated women.

These results indicate that the reduction rate of uterine and myoma volume treated with GnRHa is not related to pre-treatment uterine and myoma volume or to the variety of myoma (submucous, intramural, or subserous myoma), and preoperative administration of GnRHa is more effective in treating anemia due to excessive bleeding associated with uterine leiomyomas than it is in shortening operation time and decreasing operative blood loss.

Key words: gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRHa), uterine leiomyoma, operation, myoma volume, anemia

第 43 回

日本不妊学会学術講演会

プログラム・講演抄録集

会 期 平成10年11月12日(木), 13日(金)
会 場 鹿児島市民文化ホール, 鹿児島サンロイヤルホテル

会 長 永 田 行 博
(鹿児島大学医学部産科婦人科学教室)

第43回日本不妊学会を開催するにあたって

第43回日本不妊学会総会ならびに学術講演会を、平成10年11月12日(木)および13日(金)の2日間にわたって鹿児島市で開催することになりました。九州地区での日本不妊学会開催は、昭和52年に第22回日本不妊学会が開催されて以来のことであり、実に21年ぶりということになります。学会を主催することは、私どもには誠に光栄であり、鹿児島大学医学部産婦人科学教室を中心に、各方面の協力を得て、学会の成功に向けて鋭意努力して参りました。

今学会のメインテーマは「21世紀の生殖医学」とし、主題に「環境ホルモンと生殖」を取り上げました。国内ではこの研究の第一人者である横浜市立大学理学部の井口泰泉教授に、「21世紀への提言—環境ホルモンと生殖」と題して特別講演をしていただく予定であります。来るべき21世紀の重要な課題である環境ホルモンに、生殖医学の担い手である我々がどのような視野から対応すべきかについて、何らかの示唆が与えられるものと期待されます。

招請講演では、現在世界の着床前診断の推進者であるYury Verlinsky教授に「着床前遺伝子診断の現在と未来」を講演していただきます。わが国ではこれから臨床応用に入ろうとする時期であり、今日の問題として、期待されます。また、韓国不妊学会会長のSong教授には韓国の生殖医学の現状と将来について示唆に富むご講演をいただく予定です。

教育講演は、9つの分野から最新の生殖医学について取り上げました。わが国の生殖医学の強力な推進者である各講演者の熱気溢れる講演が期待されます。その中で、角田幸雄近畿大学教授の「クローン動物研究の現況」は、まさに時機を得た話題かと思えます。クローン羊「ドリー」の誕生から1年余しか経過していませんが、わが国では次々とクローン牛が誕生し、世界の先端を走っております。次代の生殖医学の中核になるであろうクローンにはどのような問題があるのかなど興味あるお話が期待されます。

一般演題も290題と沢山の応募をいただきました。いずれも最先端のすばらしい研究内容で会員の皆さまの強い意欲が感じられます。

雄大な桜島と紺碧の錦江湾に囲まれた鹿児島は、近代日本の発祥の地となりました。あらゆる意味で大転換期にある現在は、生殖医学・医療も同様であります。次の生殖医学・医療はいかにあるべきかを、この近代日本の発祥の地においておおいに論じていただければ、まさに望外の喜びであります。本学会が21世紀への大きな発展への跳躍台になることを祈念してやみません。

会員の皆様のこぞっての学会へのご出席と討論へのご参加を、心から歓迎いたします。

第43回日本不妊学会

会長 永 田 行 博

日 程 概 要

学術講演会

会 期：平成10年11月12日(木)，13日(金)

会 場：『鹿児島市民文化ホール』

〒890-0062 鹿児島市与次郎2丁目3-1 TEL：099-257-8111

FAX：099-251-4053

総合受付 2階 エントランスホール

第一会場 2階 第一ホール

第二会場 2階 第二ホール

第三会場 4階 市民ホール

第四会場 5階 第二会議室

『鹿児島サンロイヤルホテル』

〒890-0062 鹿児島市与次郎1丁目8-10 TEL：099-253-2020

FAX：099-255-0186

総合受付 1階 ロビー

第五会場 1階 エトワール

第六会場 2階 開聞の間

第七会場 2階 太陽の間

第八会場 2階 高隈の間

第九会場 2階 ハイビスカス

総 会

日 時：平成10年11月12日(木) 13：00～14：00

場 所：鹿児島市民文化ホール・2階 第一ホール

評議員会

日 時：平成10年11月12日(木) 12：00～13：00

場 所：鹿児島市民文化ホール・4階 市民ホール

幹 事 会

日 時：平成10年11月11日(水) 16：00～17：00

場 所：鹿児島サンロイヤルホテル・2階 開聞の間

理 事 会

日 時：平成10年11月11日(水) 17：00～18：00

場 所：鹿児島サンロイヤルホテル・2階 開聞の間

総懇親会

日 時：平成10年11月12日(木) 19：00～21：00

場 所：鹿児島サンロイヤルホテル・2階（開聞、太陽、高隈の間）

新理事会

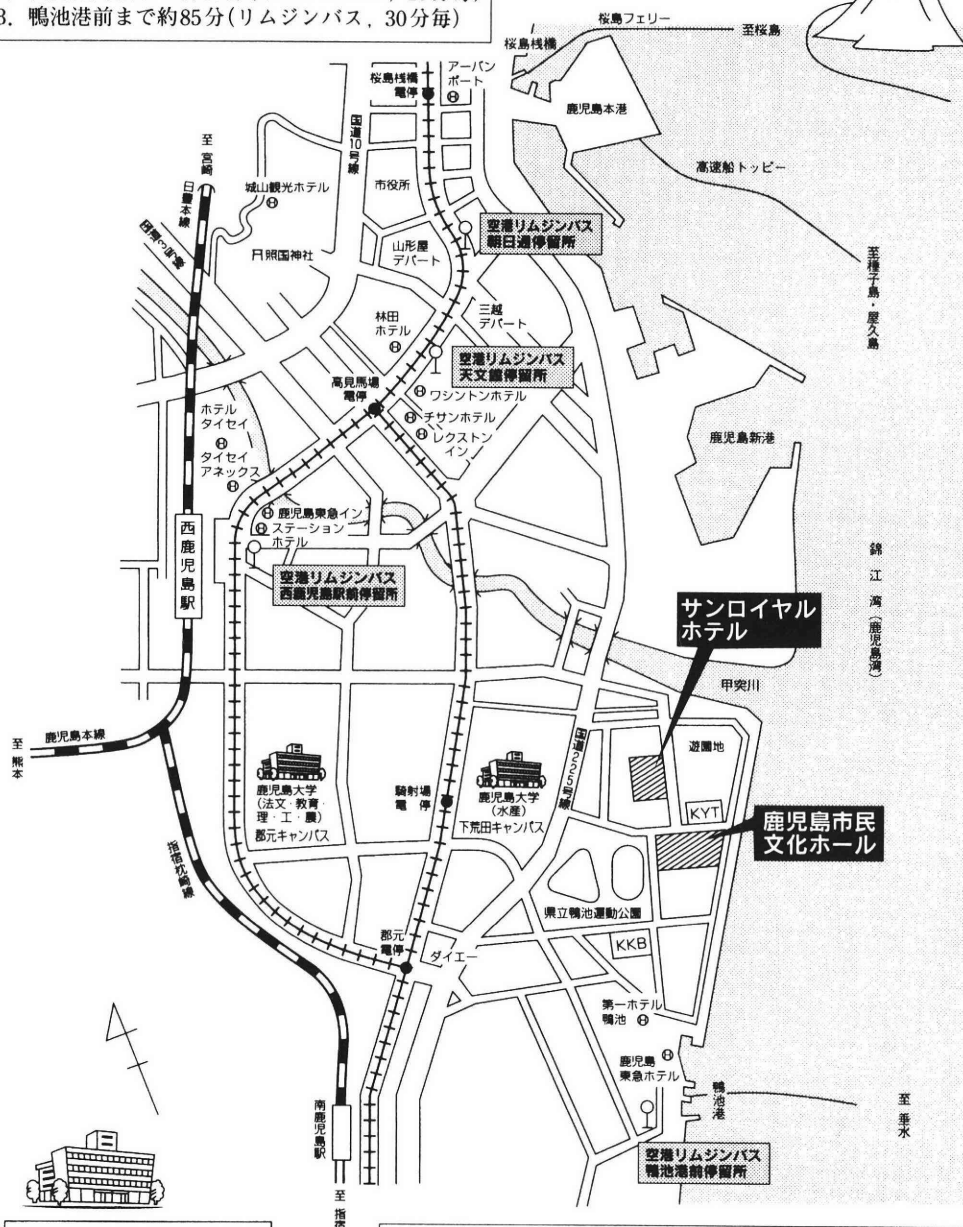
日 時：平成10年11月13日(金) 12：00～13：00

場 所：鹿児島サンロイヤルホテル・1階 高千穂の間

会場への交通案内

※鹿児島空港から鹿児島市内へ

1. 天文館まで約60分(リムジンバス, 10分毎)
2. 西鹿児島駅まで約65分(リムジンバス, 10分毎)
3. 鴨池港前まで約85分(リムジンバス, 30分毎)



鹿児島大学桜ヶ丘キャンパス
医学部・歯学部・医療短大

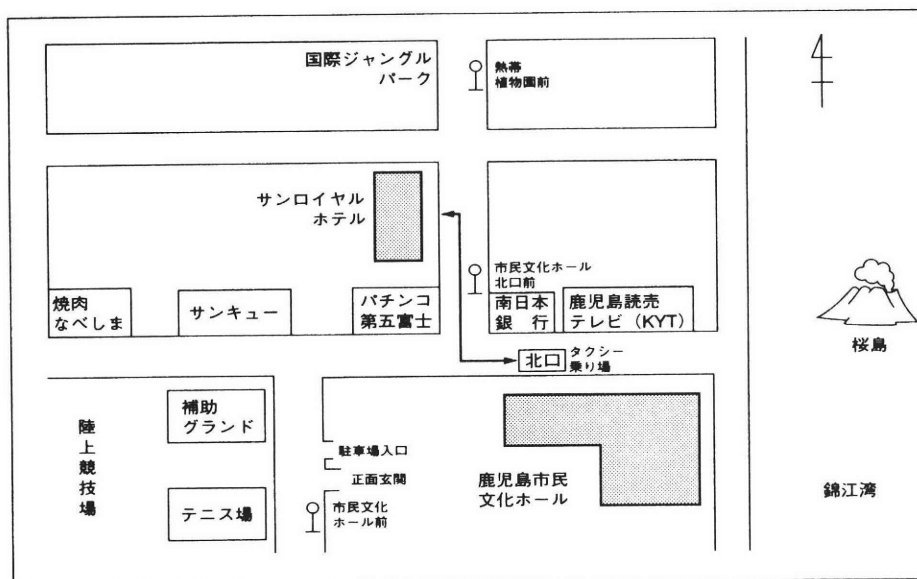
※鹿児島市内から会場まで
市営バス

1. 天文館から16番線で、市民文化ホール前あるいは市民文化ホール北口前下車(約30分) 180円
2. 西鹿児島駅から27番線で、市民文化ホール前あるいは市民文化ホール北口前下車(約20分) 180円

タクシー

1. 天文館から約20分 約1,000円
2. 西鹿児島駅から約15分 約1,000円

会場周辺の地図



鹿児島サンロイヤルホテルへは市民文化ホール北口を利用するほうが近くて便利です。

バス時刻表

16番線 (市営バス)

天文館発→文化ホール

7	35	<u>45</u>	58
8	<u>10</u>	18	<u>28</u> 49
9	12	32	59
10	26	50	
11	07	20	56
12	33		
13	10	35	
14	00	24	48
15	15	38	
16	03	29	59
17	05	17	35 54
18	17	50	
19	25	58	

(下線は11月12・13日のみ増便してあります。)

27番線 (市営バス)

西鹿児島駅発→文化ホール

7	40		
8	<u>00</u>	10	<u>20</u> <u>30</u>
9	10	30	
10	00		
11			
12	15		
13	15		
14	20		
15	10		
16	20		
17	20		

(下線は11月12・13日のみ増便してあります。)

16番線 (市営バス)

文化ホール発→天文館

7	06	28	48
8	19	42	
9	02	33	56
10	16	50	
11	20		
12	04	40	
13	17	54	
14	19	44	
15	08	33	59
16	22	47	
17	13	38	
18	02	20	39
19	02	35	
20	05	38	
21	10	42	

27番線 (市営バス)

文化ホール発→西鹿児島駅

8	14	44	
9	34		
10	04	30	
11			
12	49		
13	49		
14	55		
15	44		
16	54		
17			
18	00		

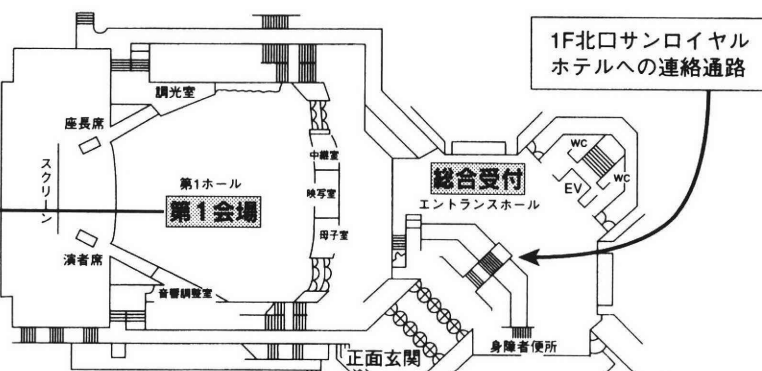
★11月13日(金)には学会終了後(午後4時頃)、市民文化ホール正面玄関から市営バス10台臨時運行します(西鹿児島駅、天文館経由市役所行き)。180円

会場案内 (I)

鹿児島市民文化ホール

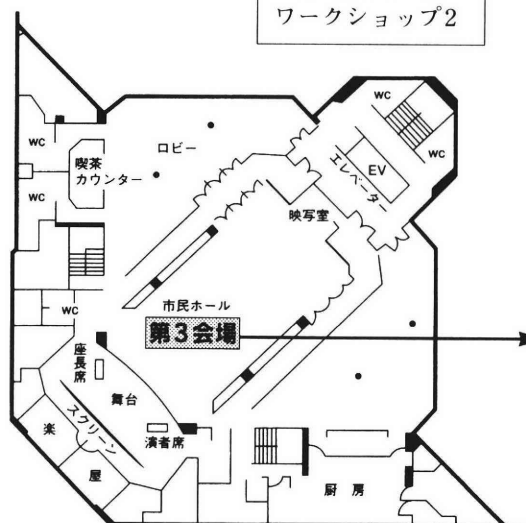
2F

会長講演
理事長講演
総会 (11月12日)
招請講演1, 2
特別講演
シンポジウム1
教育講演1, 2, 3
ワークショップ1



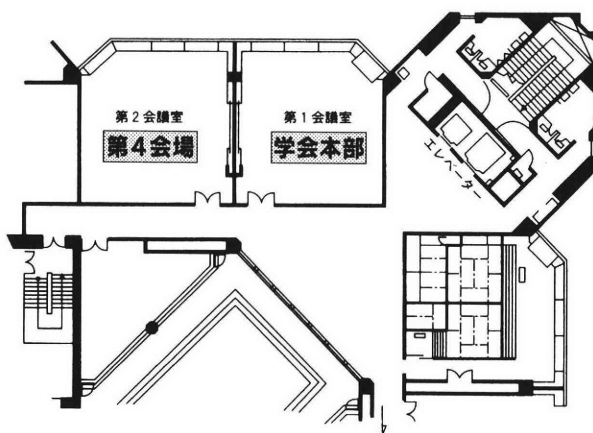
4F

シンポジウム2
教育講演4, 5, 6
ワークショップ2



評議員会 (11月12日)
教育講演7, 8, 9

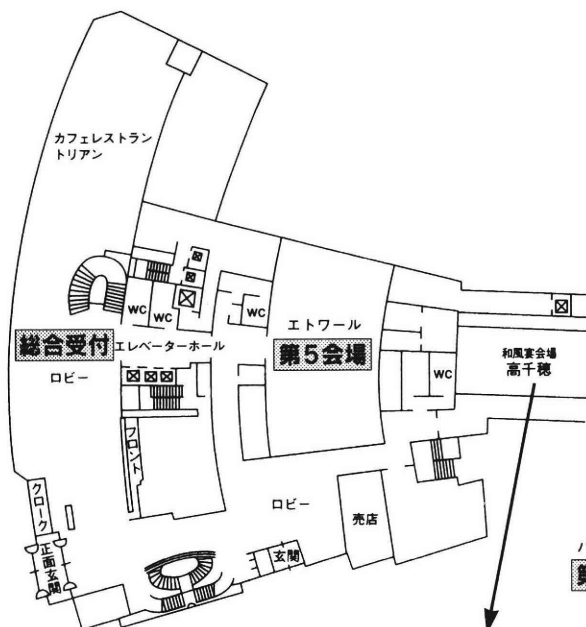
5F



会場案内(Ⅱ)

鹿児島サンロイヤルホテル

1F



新理事会会場
(11月13日)

2F



総懇親会会場
(11月12日)

幹事会
理事会
(11月11日)

★鹿児島市民文化ホールと鹿児島サンロイヤルホテルとの行き来には、鹿児島市民文化ホールの北口を利用すると便利です。

学会参加者へのお知らせ

受付・参加費

参加者は学会参加費として10,000円を、鹿児島市民文化ホールまたは鹿児島サンロイヤルホテルの会場受付にてお納め下さい。領収書兼用の名札を参加費と引換えにお渡しいたします。各自で所属、氏名などを記入の上、よく見える位置にお付け下さい。

受付時間(11月12日、13日とも) 8:00～

プログラム・予稿集

学会誌が講演抄録集を兼ねていますので当日御持参下さい。

総懇親会のご案内

下記の通り総懇親会を開催しますので、多数のご参加をお待ちしています。

日 時：平成10年11月12日(木) 19:00～21:00

場 所：鹿児島サンロイヤルホテル・2階(開聞、太陽、高隈の間)

参加費：6,000円(鹿児島市民文化ホール、鹿児島サンロイヤルホテルの会場受付にてお支払い下さい)

日本産科婦人科学会認定医シールの発行

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

一般講演者へのお知らせ

口頭発表

講演時間

- 1) 一般講演は6分です。

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

- 2) スライドの送りは口頭で明確に指示して下さい。
- 3) 次演者は、早めに次演者席に着席して下さい。
- 4) 討論は座長の指示に従って下さい。討論は各セッションの講演終了後にまとめて行うことがありますので、座長の指示があるまで会場内でお待ち下さい。

質疑応答

- 1) 質疑応答は1演題につき3分です。
- 2) 質問がある場合は、座長の許可を得てから所属と氏名を明らかにした上で発言して下さい。
- 3) 発言は討論用のマイクを使用し、演者の回答が終わるまでマイクのそばでお待ち下さい。

スライド

- 1) ステロイドは35mm判、標準マウント（50mm×50mm）に入れ、各自でスライドホルダーに挿入し方向、順番などに誤りがないようにご確認下さい。
- 2) スライド映写機は1台使用します。スライド枚数は1題につき10枚以内とし、それ以上は受け付けません。
- 3) 発表者は講演の1時間前までに、各会場のスライド受付にスライドを提出して下さい。
- 4) セッション終了後、受領証と引換えにスライドを返却します。

教育講演者へのお知らせ

講演時間

- 1) 講演時間は25分です。

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

- 2) スライド映写機は1台です。

シンポジストへのお知らせ

講演時間

- 1) シンポジウム1の講演時間は演者あたり20分、
シンポジウム2の講演時間は演者あたり20分弱、をお願い致します。
講演終了の1分前に青ランプで予告し、講演終了は赤ランプでお知らせします。各発表者は講演時間を厳守して下さい。
- 2) スライド映写機は1台です。

ワークショップ演者へのお知らせ

講演時間

- 1) ワークショップ1, 2の講演時間は演者あたり15分をお願い致します。
講演終了の1分前に青ランプで予告し、講演終了は赤ランプでお知らせします。各発表者は講演時間を厳守して下さい。
- 2) スライド映写機は1台です。

座長へのお知らせ

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

プログラム

学会進行予定表

招 請 講 演

特 別 講 演

理 事 長 講 演

会 長 講 演

教 育 講 演

シンポジウム

ワークショップ

一 般 講 演

(口 頭 発 表)

日程表

第1日（11月12日・木）

鹿児島市民文化ホール				鹿児島サンロイヤルホテル				
第一会場 第一ホール	第二会場 第二ホール	第三会場 市民ホール	第四会場 第二会議室	第五会場 エトワール	第六会場 開間の間	第七会場 太陽の間	第八会場 高隈の間	第九会場 ハイビスカス
9:00 第一会場 9:00 開会の辞 9:00 ART 1 座長：鈴森 薫 (1~5)	9:00 第二会場 9:00 子宮内膜症1 座長：玉舎輝彦 (34~38)	9:00 第三会場 9:00 男性不妊1 座長：三浦一陽 (67~70)	9:00 第四会場 9:00 卵巣・性ホル モン1 座長：宮川勇生 (95~98)	9:00 第五会場 9:00 生殖免疫1 座長：神崎秀陽 (127~131)	9:00 第六会場 9:00 内視鏡・手術 1 座長：荒木 勤 (160~164)	9:00 第七会場 9:00 精子・排精1 座長：柳田 薫 (193~197)	9:00 第八会場 9:00 培養液・他1 座長：豊田長康 (226~229)	9:00 第九会場 9:00 中枢性ホルモ ン 座長：植村次雄 (258~260)
9:45 ART 2 座長：田中 温 (6~10)	9:45 子宮内膜症2 座長：石丸忠之 (39~43)	9:36 男性不妊2 座長：布施秀樹 (71~73)	9:36 卵巣・性ホル モン2 座長：藤本征一郎 (99~103)	9:45 生殖免疫2 座長：香山浩二 (132~136)	9:45 内視鏡・手術 2 座長：工藤隆一 (165~169)	9:45 精子・排精2 座長：小林俊文 (198~202)	9:36 培養液・他2 座長：野崎雅裕 (230~232)	9:27 症例・性機能 1 座長：桑原惣隆 (261~264)
10:30 ART 3 座長：正岡 薫 (11~15)	10:30 子宮内膜症3 座長：植木 實 (44~48)	10:03 不育症1 座長：田中忠夫 (74~77)	10:21 卵巣・性ホル モン3 座長：倉智博久 (104~108)	10:30 生殖免疫3 座長：金澤浩二 (137~141)	10:30 内視鏡・手術 3 座長：堤 治 (170~174)	10:30 精子・排精 3 座長：山野修司 (203~207)	10:03 AIH 1 座長：桑原慶紀 (233~236)	10:03 症例・性機能2 座長：細井美彦 (265~267)
11:15 11:20 会長講演 座長：矢内原巧 演者：永田行博 11:35 理事長講演 座長：入谷 明 演者：森 崇英 11:55	11:15	11:15	11:06	11:15	11:15	11:15	11:15 座長：佐藤 章 (237~240)	11:15
12:00		12:00 評議員会			12:00 ランチョン 1	12:00 ランチョン 2		
13:00 不妊学会総会		13:00			13:00	13:00		
14:00 招請講演1 座長：佐藤和雄 演者： Yury Verlinsky 14:40 招請講演2 座長：岡村 均 演者： Chan-Ho Song 15:20 特別講演 座長：森 崇英 演者：井口泰泉								
16:00 シンポジウム 1 座長：吉村泰典 寺川直樹	16:00 シンポジウム 2 座長：伊藤晴夫							
17:00 シンポジスト 1. 樋口壽宏 2. 百枝幹雄 3. 山本敏也 4. 原田 省 5. 宮崎豊彦	シンポジスト 1. 藤沢正人 2. 北村雅哉 3. 伊藤直樹 4. 太田昌一郎 5. 市川智彦 6. 原 啓							
18:30	18:30							
19:00					19:00 総 懇 親 会 (開閉、太陽、高隈の間) 21:00			

日 程 表
第2日 (11月13日・金)

鹿児島市民文化ホール				鹿児島サンロイヤルホテル				
第一会場 第一ホール 8:40 ART 4	第二会場 第二ホール 8:40 子宮内膜症4	第三会場 市民ホール 8:40 ART 8	第四会場 第二会議室 8:40 PCOS	第五会場 エトワール 8:40 生殖免疫4	第六会場 開間の間 8:40 診断・検査1	第七会場 太陽の間 8:40 精子・排精4	第八会場 高隈の間 8:40 受精・着床1	第九会場 ハイビスカス 8:40 卵子・排卵・ 胚1 座長:和気徳夫 (273~277)
9:00 座長:星 和彦 (16~20)	座長:星合 晃 (49~53)	座長:井上正人 (82~86)	座長:森 宏之 (109~112)	座長:田中憲一 (142~146)	座長:田中俊誠 (175~178)	座長:松浦謙平 (208~212)	座長:石川睦男 (241~244)	
9:25 ART 5 座長:木下勝之 (21~25)	9:25 子宮内膜症5 座長:中村元一 (54~58)	9:25 ART 9 座長:西島正博 (87~90)	9:16 心 理 座長:中西正美 (113~117)	9:25 精巢・性ホル モン1 座長:梅田 隆 (147~151)	9:16 診断・検査2 座長:大濱敏三 (179~182)	9:25 精子・排精5 座長:松田公志 (213~216)	9:16 受精・着床2 座長:佐賀正彦 (245~248)	9:25 卵子・排卵・ 胚2 座長:畠田由美 (278~282)
10:10 ART 6 座長:廣井正彦 (26~29)	10:10 OHSS 1 座長:荒木重雄 (59~62)	10:01 ART 10 座長:竹内一浩 (91~94)	10:01 統計・その他 1 座長:津端捷夫 (118~121)	10:10 精巢・性ホル モン2 座長:田中啓幹 (152~155)	9:52 診断・検査3 座長:野口昌良 (183~187)	10:01 精子・排精6 座長:石川博通 (217~221)	9:52 受精・着床3 座長:多賀理吉 (249~252)	10:10 卵子・排卵・ 胚3 座長:石塚文平 (283~286)
10:46 ART 7 座長:中村幸雄 (30~33)	10:46 OHSS 2 座長:伊吹令人 (63~66)	10:37 座長:齊藤良治 (122~126)	10:37 統計・その他 2 座長:齊藤良治 (122~126)	10:46 インターセッ クス先天異常 座長:佐藤孝道 (156~159)	10:37 卵管・子宮 座長:河上征治 (188~192)	10:46 精子・排精7 座長:穂坂正彦 (222~225)	10:28 受精・着床4 座長:加藤 紘 (253~257)	10:46 卵子・排卵・ 胚4 座長:本庄英雄 (287~290)
11:22	11:22	11:22	11:22	11:22	11:22	11:22	11:13	11:22
11:30 教育講演1 座長:毛利秀雄 演者:角田幸雄	11:30 教育講演4 座長:豊田 裕 演者:大迫誠一郎	11:30 教育講演7 座長:野田洋一 演者:斉藤英和						
12:00 12:00	12:00	12:00 ランチョン 3			12:00 ランチョン 4	12:00 ランチョン 5	12:00 新理事会 (高千穂)	
13:00 13:00 教育講演2 座長:麻生武志 演者:久保春海	13:00 教育講演5 座長:守殿貞夫 演者:並木幹夫	13:00 教育講演8 座長:井上正樹 演者:佐川典正			13:00	13:00		
13:30 教育講演3 座長:武谷雄二 演者:相良祐輔	13:30 教育講演6 座長:後藤俊弘 演者:岩本晃明	13:30 教育講演9 座長:平川 舜 演者:堂地 勉						
14:00 14:00 ワーク ショップ 1 座長:青野敏博 演者: 1. 安藤一道 2. 田原隆三 3. 田中信幸 4. 深谷孝夫 5. 松崎利也 6. 永吉 基	14:00 14:00 ワーク ショップ 2 座長:奥山明彦 演者: 1. 永尾光一 2. 岩崎 皓 3. 奥野 博 4. 奈路田拓史 5. 近藤宣幸 6. 岡田 弘	14:00						
15:00								
16:00 16:00 閉会の辞	16:00							
17:00					16:05 アートフォーラム (開演、高隈) 17:55			16:05 泌尿器科 研究会 (ハイビスカス)
18:00								18:30

招 請 講 演 1

11月12日(木)14:00～14:40

Preimplantation genetic diagnosis, present and future

Dr. Yury Verlinsky (Reproductive Genetic Institute,
Illinois Masonic Medical Center, Chicago, U.S.A.)

座長：佐藤和雄（日本大学医学部産婦人科教授）

招 請 講 演 2

11月12日(木)14:40～15:20

The assisted reproductive technology in Korea

Prof. Chan-Ho Song

(Department of Obstetrics and Gynecology,
Yonsei University, Seoul, Korea)

座長：岡村 均（熊本大学医学部産婦人科教授）

特 別 講 演

11月12日(木)15:20～16:00

21世紀への提言—環境ホルモンと生殖

井口泰泉（横浜市立大学理学部教授）

座長：森 崇英（京都大学名誉教授）

理 事 長 講 演

11月12日(木)11:35～11:55

着床率の向上を目指して

森崇英（京都大学名誉教授）

座長：入谷 明（近畿大学生物理工学部生物工学科教授）

会 長 講 演

11月12日(木)11:20～11:35

生殖医療と倫理

永田行博（鹿児島大学医学部産婦人科教授）

座長：矢内原巧（昭和大学医学部産婦人科教授）

教 育 講 演 1

11月13日(金)11:30～12:00

クローン動物研究の現況

角田幸雄（近畿大学農学部畜産学科教授）

座長：毛利秀雄

（岡崎国立共同研究機構・基礎生物研究所所長）

教育講演 2

11月13日(金)13:00～13:30

ヒトART受精卵染色体異常の要因と遺伝的荷重について

久保春海（東邦大学医学部第1産婦人科教授）

座長：麻生武志（東京医科歯科大学医学部産婦人科教授）

教育講演 3

11月13日(金)13:30～14:00

メラトニンと排卵機構

相良祐輔（高知医科大学産婦人科教授）

座長：武谷雄二（東京大学医学部産婦人科教授）

教育講演 4

11月13日(金)11:30～12:00

精巣内分子シャペロンと不妊

大迫誠一郎（国立環境研究所環境健康部研究員）

座長：豊田 裕（帯広畜産大学名誉教授）

教育講演 5

11月13日(金)13:00～13:30

精子形成関連遺伝子をめぐって —AZFを中心に—

並木幹夫（金沢大学医学部泌尿器科教授）

座長：守殿貞夫（神戸大学医学部泌尿器科教授）

教育講演 6

11月13日(金)13:30～14:00

精漿中の精子運動抑制因子の生理的役割について

岩本晃明（聖マリアンナ医科大学泌尿器科教授）

座長：後藤俊弘（鹿児島大学医学部泌尿器科助教授）

教育講演 7

11月13日(金)11:30～12:00

卵・卵胞の発育と細胞外基質

斉藤英和（山形大学医学部産婦人科助教授）

座長：野田洋一（滋賀医科大学産婦人科教授）

教育講演 8

11月13日(金)13:00～13:30

レプチンと生殖生理

佐川典正（京都大学医学部産婦人科助教授）

座長：井上正樹（金沢大学医学部産婦人科教授）

教育講演 9

11月13日(金)13:30～14:00

多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)と生活習慣病の関連性

堂地 勉(鹿児島大学医学部産婦人科助教授)

座長: 平川 舜(東邦大学医学部第1産婦人科教授)

シンポジウム1

11月12日(木)16:00～18:30

着床不全の病態解明へのアプローチ —基礎から臨床へ—

座長: 吉村泰典(慶応義塾大学医学部産婦人科教授)

寺川直樹(鳥取大学医学部産婦人科教授)

シンポジスト

- 1) 着床成立時の胚, 子宮内膜相互作用に関連する物質の分子生物学的解析

樋口壽宏(京都大学医学部産婦人科助手)

- 2) 着床における子宮内膜細胞膜硫酸化脂質の役割

百枝幹雄(東京大学医学部産婦人科助手)

- 3) トロホブラストの機能的分化

山本敏也(大阪大学医学部産婦人科助手)

- 4) 胚着床過程における細胞増殖因子の役割

原田 省(鳥取大学医学部産婦人科講師)

- 5) 着床におけるインテグリン $\alpha v\beta 3$ の役割

宮崎豊彦(慶応義塾大学医学部産婦人科講師)

シンポジウム2

11月12日(木)16:00～18:30

精子妊孕能の情報と評価

座長: 伊藤晴夫(千葉大学医学部泌尿器科教授)

シンポジスト

- 1) ヒト造精機能障害とテロメレース活性

藤沢正人(神戸大学医学部泌尿器科助手)

- 2) 精子卵結合における補体制御因子(CD46)の役割

北村雅哉(大阪大学医学部泌尿器科助手)

- 3) 内分泌所見よりみた精子形成能の評価と限界

伊藤直樹(札幌医科大泌尿器科講師)

- 4) 各種精子機能検査と妊孕能

太田昌一郎(富山医科薬科大学医学部泌尿器科助手)

- 5) 精子運動能と妊孕能

市川智彦(千葉大学医学部泌尿器科講師)

- 6) 自然妊娠の限界

原 啓(東邦大学医学部泌尿器科第1講座講師)

ワークショップ1

11月13日(金)14:00～16:00

OHSSの病態とその対応

座長：青野敏博（徳島大学医学部産婦人科教授）

演 者

- 1) OHSSの疫学とリスク因子の解析（排卵誘発とARTに分けて）
安藤一道（群馬大学医学部周産母子センター講師）
- 2) OHSSの発生と重症化のメカニズム（VEGFとの関連）
田原隆三（昭和大学医学部産婦人科講師）
- 3) 排卵誘発に伴うOHSSの治療（dopamine療法を中心に）
田中信幸（熊本大学医学部産婦人科講師）
- 4) 重症OHSSに対する腹水濾過濃縮再静注法
深谷孝夫
（東北大学医学部付属病院周産母子センター助教授）
- 5) OHSSの予防は可能か（排卵誘発の工夫，ARTのluteal supportの工夫）
松崎利也（徳島大学医学部産婦人科助手）
- 6) 重症OHSSにおける全凍結胚の試み
永吉 基（セントマザー産婦人科医院）

ワークショップ2

11月13日(金)14:00～16:00

閉塞性無精子症の外科的対応

座長：奥山明彦（大阪大学医学部泌尿器教授）

演 者

- 1) 閉塞性無精子症の診断
永尾光一（博慈会記念総合病院泌尿器科）
- 2) 射精管閉塞に対する経尿道的処置
岩崎 皓（横浜赤十字病院泌尿器科部長）
- 3) 精管精管吻合術
奥野 博（京都大学医学部泌尿器科助手）
- 4) 精管精巣上体吻合術
奈路田拓史（徳島大学医学部泌尿器科）
- 5) MESA
近藤宣幸（健保連大阪中央病院泌尿器科）
- 6) TESE
岡田 弘（神戸大学医学部泌尿器科講師）

一般演題

(口頭発表)

第1会場 (市民文化ホール 第一ホール)

第1日 11月12日(木) 午前

ART (1)

〔演題1～5〕 9:00～9:45 座長 鈴森 薫 (名古屋市立大・婦)

ART (2)

〔演題6～10〕 9:45～10:30 座長 田中 温 (セントマザー・婦)

ART (3)

〔演題11～15〕 10:30～11:15 座長 正岡 薫 (独協医大・婦)

第2日 11月13日(金) 午前

ART (4)

〔演題16～20〕 8:40～9:25 座長 星 和彦 (山梨医大・婦)

ART (5)

〔演題21～25〕 9:25～10:10 座長 木下 勝之 (埼玉医大総合医療センター・婦)

ART (6)

〔演題26～29〕 10:10～10:46 座長 廣井 正彦 (山形大・婦)

ART (7)

〔演題30～33〕 10:46～11:22 座長 中村 幸雄 (杏林大・婦)

第2会場 (市民文化ホール 第二ホール)

第1日 11月12日(木) 午前

子宮内膜症 (1)

〔演題34～38〕 9:00～9:45 座長 玉舎 輝彦 (岐阜大・婦)

子宮内膜症 (2)

〔演題39～43〕 9:45～10:30 座長 石丸 忠之 (長崎大・婦)

子宮内膜症 (3)

〔演題44～48〕 10:30～11:15 座長 植木 實 (大阪医大・婦)

第2日 11月13日(金) 午前

子宮内膜症 (4)

〔演題49～53〕 8:40～9:25 座長 星合 昊 (近畿大・婦)

子宮内膜症 (5)

〔演題54～58〕 9:25～10:10 座長 中村 元一 (浜の町病院・婦)

OHSS (1)

〔演題59～62〕 10:10～10:46 座長 荒木 重雄 (自治医大・婦)

OHSS (2)

〔演題63～66〕 10:46～11:22 座長 伊吹 令人 (群馬大・婦)

第3会場 (市民文化ホール 市民ホール)**第1日 11月12日(木) 午前**

男性不妊 (1)

〔演題67～70〕 9:00～9:36 座長 三浦 一陽 (東邦大・泌)

男性不妊 (2)

〔演題71～73〕 9:36～10:03 座長 布施 秀樹 (富山医薬大・泌)

不育症 (1)

〔演題74～77〕 10:03～10:39 座長 田中 忠夫 (慈恵医大・婦)

不育症 (2)

〔演題78～81〕 10:39～11:15 座長 牧野 恒久 (東海大・婦)

第2日 11月13日(金) 午前

ART (8)

〔演題82～86〕 8:40～9:25 座長 井上 正人 (山王病院・婦)

ART (9)

〔演題87～90〕 9:25～10:01 座長 西島 正博 (北里大・婦)

ART (10)

〔演題91～94〕 10:01～10:37 座長 竹内 一浩 (竹内レディースクリニック)

第4会場 (市民文化ホール 第二会議室)**第1日 11月12日(木) 午前**

卵巣・性ホルモン (1)

〔演題95～98〕 9:00～9:36 座長 宮川 勇生 (大分医大・婦)

卵巣・性ホルモン (2)

〔演題99～103〕 9:36～10:21 座長 藤本征一郎 (北海道大・婦)

卵巣・性ホルモン (3)

〔演題104～108〕 10:21～11:06 座長 倉智 博久 (大阪大・婦)

第2日 11月13日(金) 午前

PCOS

〔演題109～112〕 8:40～9:16 座長 森 宏之(帝京大・婦)

心理

〔演題113～117〕 9:16～10:01 座長 中西 正美(愛知医大・婦)

統計・その他(1)

〔演題118～121〕 10:01～10:37 座長 津端 捷夫(日本大・婦)

統計・その他(2)

〔演題122～126〕 10:37～11:22 座長 斉藤 良治(弘前大・婦)

第5会場 (サンロイヤル エトワール)**第1日 11月12日(木) 午前**

生殖免疫(1)

〔演題127～131〕 9:00～9:45 座長 神崎 秀陽(関西医大・婦)

生殖免疫(2)

〔演題132～136〕 9:45～10:30 座長 香山 浩二(兵庫医大・婦)

生殖免疫(3)

〔演題137～141〕 10:30～11:15 座長 金澤 浩二(琉球大・婦)

第2日 11月13日(金) 午前

生殖免疫(4)

〔演題142～146〕 8:40～9:25 座長 田中 憲一(新潟大・婦)

精巣・性ホルモン(1)

〔演題147～151〕 9:25～10:10 座長 梅田 隆(帝京大・泌)

精巣・性ホルモン(2)

〔演題152～155〕 10:10～10:46 座長 田中 啓幹(川崎医大・泌)

インターセックス・先天異常

〔演題156～159〕 10:46～11:22 座長 佐藤 孝道(虎の門病院・婦)

第6会場 (サンロイヤル 開聞の間)**第1日 11月12日(木) 午前**

内視鏡・手術(1)

〔演題160～164〕 9:00～9:45 座長 荒木 勤(日本医大・婦)

内視鏡・手術(2)

〔演題165～169〕 9:45～10:30 座長 工藤 隆一(札幌医大・婦)

内視鏡・手術(3)

〔演題170～174〕 10:30～11:15 座長 堤 治(東京大・婦)

第2日 11月13日(金) 午前

診断・検査 (1)

〔演題175～178〕 8:40～9:16 座長 田中 俊誠 (秋田大・婦)

診断・検査 (2)

〔演題179～182〕 9:16～9:52 座長 大濱 紘三 (広島大・婦)

診断・検査 (3)

〔演題183～187〕 9:52～10:37 座長 野口 昌良 (愛知医大・婦)

卵管・子宮

〔演題188～192〕 10:37～11:22 座長 河上 征治 (藤田保健衛生大・婦)

第7会場 (サンロイヤル 太陽の間)**第1日 11月12日(木) 午前**

精子・排精 (1)

〔演題193～197〕 9:00～9:45 座長 柳田 薫 (福島県立医大・婦)

精子・排精 (2)

〔演題198～202〕 9:45～10:30 座長 小林 俊文 (聖母病院・婦)

精子・排精 (3)

〔演題203～207〕 10:30～11:15 座長 山野 修司 (徳島大・婦)

第2日 11月13日(金) 午前

精子・排精 (4)

〔演題208～212〕 8:40～9:25 座長 松浦 講平 (熊本大・婦)

精子・排精 (5)

〔演題213～216〕 9:25～10:01 座長 松田 公志 (関西医大・泌)

精子・排精 (6)

〔演題217～221〕 10:01～10:46 座長 石川 博通 (東京歯科大・泌)

精子・排精 (7)

〔演題222～225〕 10:46～11:22 座長 穂坂 正彦 (横浜市立大・泌)

第8会場 (サンロイヤル 高隈の間)**第1日 11月12日(木) 午前**

培養液・他 (1)

〔演題226～229〕 9:00～9:36 座長 豊田 長康 (三重大・婦)

培養液・他 (2)

〔演題230～232〕 9:36～10:03 座長 野崎 雅裕 (九州大・婦)

AIH (1)

〔演題233～236〕 10:03～10:39 座長 桑原 慶紀 (順天堂大・婦)

AIH (2)

〔演題237～240〕 10:39～11:15 座長 佐藤 章 (福島県立医大・婦)

第2日 11月13日(金) 午前

受精・着床 (1)

〔演題241～244〕 8:40～9:16 座長 石川 睦男 (旭川医大・婦)

受精・着床 (2)

〔演題245～248〕 9:16～9:52 座長 佐賀 正彦 (聖マリアンナ医大・婦)

受精・着床 (3)

〔演題249～252〕 9:52～10:28 座長 多賀 理吉 (横浜市立大・婦)

受精・着床 (4)

〔演題253～257〕 10:28～11:13 座長 加藤 絃 (山口大・婦)

第9会場 (サンロイヤル ハイビスカス)**第1日 11月12日(木) 午前**

中枢性ホルモン

〔演題258～260〕 9:00～9:27 座長 植村 次雄 (横浜市立大・婦)

症例・性機能 (1)

〔演題261～264〕 9:27～10:03 座長 桑原 惣隆 (うきた病院・婦)

症例・性機能 (2)

〔演題265～267〕 10:03～10:30 座長 細井 美彦 (近畿大・農)

避妊・その他

〔演題268～272〕 10:30～11:15 座長 高山 雅臣 (東京医大・婦)

第2日 11月13日(金) 午前

卵子・排卵・胚 (1)

〔演題273～277〕 8:40～9:25 座長 和気 徳夫 (九州大・婦)

卵子・排卵・胚 (2)

〔演題278～282〕 9:25～10:10 座長 詠田 由美 (福岡大・婦)

卵子・排卵・胚 (3)

〔演題283～286〕 10:10～10:46 座長 石塚 文平 (聖マリアンナ医大・婦)

卵子・排卵・胚 (4)

〔演題287～290〕 10:46～11:22 座長 本庄 英雄 (京都府立医大・婦)

一 般 演 題

(口頭発表)

第1会場 (市民文化ホール 第一ホール)

第1日 11月12日 (木) 午前

ART (1)

[演題1～5] 9:00～9:45 座長 鈴森 薫 (名古屋市立大・婦)

1. 単一細胞高精度ジストロフィン遺伝子診断法の開発と極体生検による着床前診断の検討

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○土屋 慎一, 末岡 浩, 松田 紀子
篠原 雅美, 小林 紀子, 岩橋 和裕
久慈 直昭, 吉村 泰典

2. Cell Recycling法を用いたX連鎖性劣性遺伝病の着床前診断の試み

東邦大学医学部 第1産科婦人科 ○雀部 豊, 西村 崇代, 伊藤嘉奈子
菅 睦雄, 橋田 英, 池永 秀幸
間崎 和夫, 安部 裕司, 久保 春海
平川 舜

3. 単一割球よりのDNA抽出とPCR法によるDNA診断の検討

セントマザー産婦人科医院 ○馬渡 善文, 田中 温, 永吉 基
栗田松一郎, 田中威づみ, 竹本 洋一
高崎 博幸, 井手 紀子, 岩本 智子
九州大学 生体防御医学研究所 松田 貴雄

4. 形態的に正常受精と判定されなかった胚の正常性の検討とその着床前診断の可能性

東邦大学医学部 第1産科婦人科 ○伊藤嘉奈子, 雀部 豊, 西村 崇代
菅 睦雄, 橋田 英, 池永 秀幸
間崎 和夫, 安部 裕司, 久保 春海
平川 舜

5. 着床前遺伝子診断法における効率的な極体Biopsy法の検討

鹿児島大学医学部 産婦人科 ○丸田 邦徳, 沖 利通, 中村佐知子
山崎 英樹, 中江 光博, 桑波田理樹
堂地 勉, 永田 行博

ART (2)

〔演題6～10〕 9:45～10:30 座長 田中 温(セントマザー・婦)

6. 無精子症, 重症乏精子症におけるY染色体長腕上AZFc遺伝子領域を中心とした微小欠失についての検討

兵庫医科大学 産婦人科 ○小森 慎二, 阪田 和子, 中田 祐子
香山 浩二
府中病院 不妊センター 加藤 浩志, 半田 雅文, 浜井 晴喜
原田真木子, 藤原 マキ, 島田 知代
小林真一郎, 磯島 晋三

7. Azoospermia Factorの微小欠失を有する乏精子症に対する顕微授精の適応と同意

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○小林 紀子, 末岡 浩, 松田 紀子
篠原 雅美, 土屋 慎一, 久慈 直昭
吉村 泰典
済生会神奈川県病院 産婦人科 浅田 弘法

8. 改良型Pipette Master (PM200) の使用経験について

神戸市立中央市民病院 産婦人科 ○塩谷 雅英, 中村 公彦, 星野 達二
島田 逸人, 伊原 由幸

9. 子宮内膜症不妊における胚のGradeについての検討

IVF大阪クリニック ○山崎 雅友, 河田 淳, 林 英学
福田 愛作, 當仲 正丈, 熊谷明希子
朴木 和美, 長尾 幸一, 道上 敬
西原 卓志, 内村 重行, 森本 義晴
堀越 順彦, 神崎 秀陽

関西医科大学 産科婦人科

10. クラインフェルター症候群に対する顕微授精の有用性と限界

ミオ・ファティリティ・クリニック ○見尾 保幸, 谷本 司砂, 岩浅ゆき穂
加藤由加里
鳥取大学医学部 泌尿器科 Nicolaos Sofikitis, 山本 泰久
宮川 征男

ART (3)

〔演題11～15〕 10:30～11:15 座長 正岡 薫(独協医大・婦)

11. 当院における非閉塞性無精子症の精巣内精子を用いた顕微授精の成績

ミオ・ファティリティ・クリニック ○岩浅ゆき穂, 谷本 司砂, 加藤由加里
見尾 保幸
鳥取大学医学部 泌尿器科 Nicolaos Sofikitis, 山本 泰久
宮川 征男

12. 当院におけるAssisted Hatchingの臨床成績について

セント・ルカ産婦人科 ○佐藤 真紀, 長木 美幸, 広津留恵子
安東 桂三, 宇津宮隆史

13. ICSIを用いたGIFT・ZIFT法の臨床成績

東京医科大学 産婦人科 ○杉山 力一, 高山 雅臣
 セントマザー産婦人科医院 田中 温, 永吉 基, 栗田松一郎
 馬渡 善文, 田中威づみ

14. Conventional IVFとICSIの成績の比較検討

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

15. ICSIの成績と年齢, 施行回数 — conventional IVFとの比較—

川鉄千葉病院 産婦人科 ○赤間 晴雄, 布山 隆史, 内藤 正文
 同 泌尿器科 始関 吉生

第2日 11月13日(金) 午前

ART (4)

〔演題16～20〕 8:40～9:25 座長 星 和彦(山梨医大・婦)

16. ICSI症例における受精率および妊娠率に及ぼす諸要因の検討

蔵本ウイメンズクリニック ○杉岡美智代, 元石 睦郎, 梅林 ツナ
 福田貴美子, 蔵本 武志

17. 体外受精後の受精率および妊娠率に及ぼす諸要因の検討

蔵本ウイメンズクリニック ○梅林 ツナ, 元石 睦郎, 杉岡美智代
 福田貴美子, 蔵本 武志

18. 体外受精妊娠症例の流産に影響を及ぼす諸因子の検討

福岡大学医学部 産婦人科 ○園田 桃代, 本庄 考, 城田 京子
 澄井 敬成, 井上 善仁, 詠田 由美
 瓦林達比古

19. 何回まで体外受精による治療に有効性があるのか?

諏訪リプロダクションセンター ○吉川 文彦, 富田 和彦, 滝沢 洋美
 諏訪マタニティークリニック 宮坂 美穂, 小松真由美, 根津 八紘

20. 精子運動率からみたICSIの適応

東京大学医学部 産科婦人科 ○岡垣 竜吾, 大須賀 稷, 藤本 晃久
 山下 隆博, 丸山 正統, 末永 昭彦
 百枝 幹雄, 矢野 哲, 堤 治
 武谷 雄二

ART (5)

〔演題21～25〕 9:25～10:10 座長 木下 勝之
 (埼玉医大総合医療センター・婦)

21. 妻側にも排卵障害を認める夫婦に対するICSIの成績

新潟大学医学部 産科婦人科 ○山本 泰明, 鈴木 美奈, 村川 晴生
 長谷川 功, 田中 憲一

22. GnRHaを併用した排卵誘発時のpremature luteinizationとIVF-ETの治療成績について

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

23. 同一症例に対して異なるGnRHagonistを用いた排卵誘発周期の比較

埼玉医科大学総合医療センター 産婦人科 ○斉藤 正博, 石原 理, 林 直樹
五十嵐健司, 田谷 順子, 堀籠 邦子
平手ひとみ, 木下 勝之

24. 体外受精妊娠成功に対する採卵直前の血清プロラクチン値推移の重要性

杏林大学医学部 産婦人科 ○神野 正雄, 小菅 浩章, 星合 敏久
尾崎 恒男, 菅原 新博, 中村 幸雄

25. 体外受精・胚移植におけるluteal supportの違いが卵巣径, 血中性ステロイドホルモン濃度および血液凝固系に及ぼす影響

徳島大学医学部 産科婦人科 ○小松 淳子, 中坂 尚代, 楡尾 健二
中川 浩次, 山野 修司, 青野 敏博

ART (6)

〔演題26～29〕 10:10～10:46 座長 廣井 正彦 (山形大・婦)

26. 体Impedance値のホルモン制御に関する研究

杏林大学医学部 産婦人科 ○星合 敏久, 神野 正雄, 小菅 浩章
尾崎 恒男, 菅原 新博, 中村 幸雄

27. IVF-ET時の黄体補充療法としてエストロゲン追加の意義

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

28. Gn-RH Analogue併用hMG-hCG周期における黄体期中期子宮内膜厚とエコーパターンの検討

東京慈恵会医科大学 産婦人科 ○杉本 公平, 大浦 訓章, 許山 浩司
松本 和紀, 田中 忠夫
国立大蔵病院 産婦人科 秋山 芳晃
茅ヶ崎市立病院 産婦人科 篠塚 正一

29. 子宮鏡GIFTの妊娠予後改善にむけての一考察

日本医科大学 産婦人科 ○山中 温子, 竹下 俊行, 明楽 重夫
可世木久幸, 荒木 勤

ART (7)

〔演題30～33〕 10:46～11:22 座長 中村 幸雄 (杏林大・婦)

30. ウシ卵母細胞の遠心分離処理による顕微授精効率の改善

近畿大学 生物理工学部 ○細井 美彦, 佐伯 和弘, 藤浪菜穂子
大対 稔子, 松本 和也, 加藤 博巳
入谷 明

31. ハムスター oscillogen およびマウス精子細胞核同時注入卵の妊孕性の検討

山形大学医学部 泌尿器科 ○笹川五十次, 舘野 正, 都丸 政彦
安達 裕一, 中田 瑛浩

32. マウス一時精母細胞の卵細胞質内注入による正常産仔の産出

福島県立医科大学 産婦人科 ○木村 康之, 片寄 治男, 矢沢 浩之
柳田 薫, 佐藤 章

旭川医科大学 生物学 立野 裕幸

ハワイ大学 解剖・生殖生物学 柳町 隆造

33. 原発性無精子症 (Maturation Arrest) の新しい治療法の試み—異種動物の精細管内への注入実験・第二報—

セントマザー産婦人科医院 ○田中 温, 永吉 基, 栗田松一郎
馬渡 善文, 田中威づみ, 長野重紀子
神戸大学 農学部附属農場 楠 比呂志

第2会場 (市民文化ホール 第二ホール)

第1日 11月12日 (木) 午前

子宮内膜症 (1)

〔演題34~38〕 9:00~9:45 座長 玉舎 輝彦 (岐阜大・婦)

34. 子宮内膜症の進展と Tumor necrosis Factor α

鳥取大学医学部 産科婦人科 ○永野 順恵, 江夏亜希子, 伊藤 雅之
津戸 寿幸, 光成 匡博, 谷口 文紀
岩部 富夫, 谷川 正浩, 原田 省
寺川 直樹

35. 子宮内膜症由来間質細胞における interleukin-6 の遺伝子発現と産生

鳥取大学医学部 産科婦人科 ○津戸 寿幸, 原田 省, 江夏亜希子
伊藤 雅之, 永野 順恵, 光成 匡博
谷口 文紀, 岩部 富夫, 谷川 正浩
寺川 直樹

36. 子宮内膜および内膜症病巣における増殖因子の検討—抗PCNAおよび抗Ki-67陽性率を指標として—

長崎大学医学部 産婦人科 ○小濱 正彦, 藤下 晃, 岡崎 光男
北島 道夫, 宮村 泰豪, 蓮尾 敦子
増崎 英明, 石丸 忠之

37. 子宮内膜症の子宮内膜における Cu, Zn-SOD の発現

秋田大学医学部 産科婦人科 ○太田 博孝, 畑沢 淳一, 佐々木賢明
田中 俊誠

38. 子宮内膜症婦人の子宮内膜における各種接着分子の発現解析

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

子宮内膜症 (2)

〔演題39～43〕 9:45～10:30 座長 石丸 忠之 (長崎大・婦)

39. ヒト卵巣子宮内膜症組織における exon-delated Progesterone Receptor Variant mRNA の発現解析

岐阜大学医学部 産科婦人科 ○岩垣 重紀, 操 良, 中西 義人
藤本 次良, 玉舎 輝彦

40. 卵巣子宮内膜症におけるアンドロゲン受容体遺伝子の CAG 反復の解析の意義

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

41. ヒト卵巣チョコレート嚢胞における Transforming Growth Factor-
- β
- の発現

東北大学医学部 産婦人科 ○田村 充利, 横溝 玲, 松崎 幸子
村上 節, 深谷 孝夫, 矢嶋 聡

42. 母乳哺育の安全性に関する統計的考察: 母乳中に含まれる環境ホルモン(ダイオキシン類)が子宮内膜症の発症リスク因子となるうるか

東京大学医学部 産科婦人科 ○堤 治, 百枝 幹雄, 高井 泰
岡垣 竜吾, 丸山 正統, 大須賀 穰
矢野 哲, 武谷 雄二

43. 卵巣チョコレート嚢腫摘出術後の卵胞発育と術前 MRI 所見の比較検討について

札幌医科大学 産婦人科 ○藤井 美穂, 逸見 博文, 芥川 典之
金谷 美加, 遠藤 俊明, 工藤 隆一
同 放射線科 武田 美貴

子宮内膜症 (3)

〔演題44～48〕 10:30～11:15 座長 植木 實 (大阪医大・婦)

44. 子宮内膜症治療における有効率と再発率の検討

岡山大学医学部 産科婦人科 ○大森 一吉, 中塚 幹也, 高田 雅代
木村 吉宏, 鎌田 泰彦, 野口 聡一
羽原 俊宏, 浅桐 和男, 工藤 尚文

45. 子宮内膜症を有する卵管通過障害に対する IVF-ET 治療前薬物療法の有用性ならびに治療法別効果に関する検討

福岡大学医学部 産婦人科 ○澄井 敬成, 詠田 由美, 本庄 考
園田 桃代, 井上 善仁, 瓦林達比古

46. 子宮内膜症を有する卵管通過障害の IVF-ET 治療成績に関する検討

福岡大学医学部 産婦人科 ○城田 京子, 園田 桃代, 本庄 考
澄井 敬成, 井上 善仁, 詠田 由美
瓦林達比古

47. 卵管間質部閉塞症例に対する Gn-RHa 療法の有用性についての検討

東邦大学医学部 第1産科婦人科 ○矢野 義明, 森田 峰人, 中熊 正仁
内出 一郎, 久保 春海, 平川 舜

48. 卵巣子宮内膜症性嚢胞に対する腹腔鏡下手術の検討

浜の町病院 産婦人科 ○佐野 正敏, 曾 顕燈, 丸山 章子
福原 正生, 渡邊 良嗣, 中村 元一

第2日 11月13日(金) 午前

子宮内膜症(4)

〔演題49～53〕 8:40～9:25 座長 星合 昊(近畿大・婦)

49. 子宮内膜症性嚢腫に対する腹腔鏡下手術の有用性

藤田保健衛生大学 産婦人科 ○大原 聡, 澤田 富夫, 白木 誠
多田 伸, 河上 征治

50. 子宮内膜症性卵巣嚢胞に対する腹腔鏡下卵巣外術式の経験とその成績

滋賀医科大学 ○中西 桂子, 高倉 賢二, 木村 俊雄
後藤 栄, 秋山 稔, 笠原 恭子
野田 洋一

51. チョコレート嚢腫に対する腹腔鏡下嚢腫摘出術と嚢腫壁YAGレーザー照射術の比較検討

東邦大学佐倉病院 産科婦人科 ○矢野ともね, 青木 隆, 川島 秀明
梶谷 法生, 難波安哉美, 斉藤 智博
深谷 暁, 三宅 潔, 大高 究
木下 敏彦, 伊藤 元博

52. 内膜症性嚢胞の術式別予後についての検討

横浜市立大学医学部 産婦人科 ○高島 邦僚, 石川 雅彦, 横井 夏子
近藤 芳仁, 多賀 理吉, 植村 次雄

53. 卵巣チョコレート嚢胞摘出術後の術後再癒着の検討

島根医科大学医学部 産科婦人科 ○尾崎 智哉, 栗岡 裕子, 高橋健太郎
神農 隆, 宮崎 康二

子宮内膜症(5)

〔演題54～58〕 9:25～10:10 座長 中村 元一(浜の町病院・婦)

54. 子宮内膜症に対する腹腔鏡併用腔式仙骨子宮靱帯切断術の有用性に関する検討

北海道大学医学部 産婦人科 ○和田真一郎, 佐藤 修, 首藤 聡子
工藤 正尊, 藤本征一郎

55. サンドバルーンカテーテルを用いた腹腔鏡下でのチョコレート嚢腫アルコール固定術の有用性について

西宮市立中央病院 産婦人科 ○徐 東舜, 増原 完治, 中嶋 康雄
小川 晴幾

56. 帝王切開児弁手術後に右子宮角・卵管内血腫および著明な子宮内膜症を来した単頸双角子宮の1例

日本医科大学 産婦人科 ○可世木久幸, 松島 隆, 関谷 隆夫
明榮 重夫, 竹下 俊行, 石原 楷輔
荒木 勤

57. 腔腔が盲端に終わっている副角合併単角子宮の単角側の子宮卵巣だけに合併していた子宮腺筋症および卵巣子宮内膜症の1例

聖粒会慈恵病院 産婦人科 ○小山 伸夫, 蓮田 太二

58. 初経後5カ月で子宮内膜症を呈した先天性腔欠損症の1例

東京大学医学部 産科婦人科 ○藤本 晃久, 大須賀 穰, 丸山 正統
岡垣 竜吾, 堤 治, 武谷 雄二

OHSS (1)

〔演題59～62〕 10:10～10:46 座長 荒木 重雄 (自治医大・婦)

59. 卵巣過剰刺激症候群の発症にプロゲステロンはVascular Endothelial Growth Factor (VEGF) を介して関与しているか

熊本大学医学部 産科婦人科 ○石川 勝康, 氏岡 威史, 大場 隆
田中 信幸, 松浦 講平, 岡村 均

60. 顆粒膜細胞におけるVascular Endothelial Growth Factor産生とその調節

昭和大学医学部 産科婦人科 ○丸山 浩之, 田原 隆三, 藤間 芳郎
岩崎 信爾, 小田 力, 根岸 桃子
齋藤 裕, 矢内原 巧
熊本大学医学部 産科婦人科 新田 慎, 岡村 均

61. 不妊治療におけるD-ダイマー測定の臨床的意義

竹内病院 トヨタ不妊センター ○上畑みな子, 越知 正憲, 横井 寿江
藤田保健衛生大学坂文種報徳会病院 石川 洋, 金倉 洋一, 米谷 国男
日本バイオメリューバイテック 三浦真紀子

62. hMG-hCG療法中の血液凝固能に関する研究—減衰振動型レオメーターを用いた血液凝固初期課程の変化—

帝京大学医学部付属市原病院 産婦人科 ○渡邊 剛也, 合阪 幸三, 難波 聡
民秋 史子, 三橋 洋一, 定月みゆき
貝原 学

OHSS (2)

〔演題63～66〕 10:46～11:22 座長 伊吹 令人 (群馬大・婦)

63. ギナドトロピン投与周期における卵巣過剰刺激症候群の成因および排卵前発症予測の検討

昭和大学医学部 産科婦人科 ○岩崎 信爾, 田原 隆三, 藤間 芳郎
小田 力, 丸山 浩之, 根岸 桃子
河合 清文, 齋藤 裕, 矢内原 巧

64. 予防的アルブミン点滴静注は卵巣過剰刺激症候群の重症化予防に有効か

自治医科大学 産婦人科生殖内分泌不妊センター ○小池 俊光, 佐山 雅昭, 藤原 寛行
荒木 重雄, 佐藤 郁夫
中央クリニック 本山 光博

65. 低用量アスピリンによる卵巣過剰刺激症候群予防の試み—IVF-ET症例を対象としたProspective Randomized Study—

東京大学医学部 産科婦人科 ○高井 泰, 藤本 晃久, 廣井 久彦
丸山 正統, 末永 昭彦, 岡垣 竜吾
大須賀 穰, 百枝 幹雄, 矢野 哲
堤 治, 武谷 雄二

66. 多嚢胞性卵巣症候群患者における全卵凍結および人工周期での解凍胚移植法の有効性

秋田大学医学部 産婦人科 ○河村 和弘, 福田 淳, 児玉 英也
 村田 昌功, 清水 靖, 熊谷 仁
 熊谷 暁子, 田中 俊誠

第3会場 (市民文化ホール 市民ホール)

第1日 11月12日 (木) 午前

男性不妊 (1)

〔演題67~70〕 9:00~9:36 座長 三浦 一陽 (東邦大・泌)

67. Klinefelter症候群の臨床的検討

大阪大学医学部 泌尿器科 ○古賀 実, 岸川 英史, 坪庭 直樹
 山中 幹基, 三浦 秀信, 辻村 晃
 西村 憲二, 内田 欽也, 北村 雅哉
 松宮 清美, 奥山 明彦

健保連大阪中央病院 泌尿器科 中村 吉宏, 近藤 宣幸, 竹山 政美

68. 過去20年間の男性不妊症の臨床統計

東邦大学医学部 泌尿器科第一講座 ○吉田 淳, 野澤 英雄, 黒田加奈美
 原 啓, 永尾 光一, 石井 延久
 三浦 一陽

69. 帝京大学医学部附属病院泌尿器科男性不妊外来開設2年間の臨床統計

帝京大学医学部 泌尿器科 ○岩淵 正之, 足立 陽一, 遠山 裕一
 四倉 正己, 友政 宏, 押尾 茂
 矢崎 恒忠, 梅田 隆

70. 男性不妊症患者に対する精索静脈瘤手術の治療成績—低位結紮術と腹腔鏡下手術の妊娠率の比較—

岡山大学医学部 泌尿器科 ○渡部 昌実, 永井 敦, 秋山道之進
 真鍋 和史, 岡部 浩典, 公文 裕巳

男性不妊 (2)

〔演題71~73〕 9:36~10:03 座長 布施 秀樹 (富山医薬大・泌)

71. 後天性閉塞性無精子症の治療とその問題点

昭和大学医学部 泌尿器科 ○渡辺 政信, 坂本 英雄, 北村 朋之
 渡辺賀寿雄, 富士 幸蔵, 吉田 英機
 梅ヶ丘産婦人科 辰巳 賢一

72. 顕微鏡下リンパ管温存精索静脈瘤高位結紮術の経験

東京歯科大学市川総合病院 泌尿器科 ○大橋 正和, 石川 博通, 青柳貞一郎
 早川 邦弘, 畠 亮
 同 産婦人科 兼子 智
 けいゆう病院 泌尿器科 宮地 系典

73. 精管末端部異常拡張症の1例

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

不育症 (1)

〔演題74～77〕 10:03～10:39 座長 田中 忠夫 (慈恵医大・婦)

74. 不育症患者治療後の妊娠予後

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○高橋 純, 小澤 伸晃, 篠原 雅美
 久慈 直昭, 末岡 浩, 吉村 泰典

75. 習慣流産患者に対する免疫療法についての一考察

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○小澤 伸晃, 高橋 純, 篠原 雅美
 久慈 直昭, 末岡 浩, 吉村 泰典

76. 膠原病関連HLA抗原と不育症

医療法人假野クリニック ○假野 隆司, 古殿 正子, 加納万里子
 石井みさ子

77. 高プロラクチン血症を伴い、胎児染色体異常を反復した習慣流産の一例

新潟こばり病院 産婦人科 ○加藤 龍太

不育症 (2)

〔演題78～81〕 10:39～11:15 座長 牧野 恒久 (東海大・婦)

78. 高プロラクチン血症を伴う反復流産症例におけるプロモクリプチン療法の意義

横浜市立大学医学部 産婦人科 ○安藤 紀子, 平原 史樹, 沢井かおり
 平吹 知雄, 菊地紫津子, 石山 朋美
 石川 雅彦, 近藤 芳仁, 植村 次雄

79. 治療後に流死産を反復した不育症の病態に関する検討

長崎大学医学部 産婦人科 ○井上 統夫, 河野 雅洋, 石丸 忠之

80. 妊娠初期の脱落膜および末梢血単核球のNKR-PIAの発現についての比較

京都府立医科大学 産婦人科 ○北宅弘太郎, 保田 仁介, 東 弥生
 多田 佳宏, 川邊いつみ, 本庄 英雄

81. 不妊治療による双胎妊娠と頸管縫縮術の意義

獨協医科大学 産婦人科 ○渡辺 博, 田中壮一郎, 石川 和明
 正岡 薫, 稲葉 憲之

第2日 11月13日 (金) 午前

ART (8)

〔演題82～86〕 8:40～9:25 座長 井上 正人 (山王病院・婦)

82. ART時における2PN凍結一融解同期化ETの有用性について

竹内レディースクリニック 不妊センター ○大西 英資, 竹内 美穂, 竹内 一浩

83. 内膜増殖遅延を示した症例に対する解凍胚移植について

秋田大学医学部 産婦人科 ○福田 淳, 児玉 英也, 村田 昌功
清水 靖, 熊谷 仁, 熊谷 暁子
河村 和弘, 田中 俊誠

84. 4日齢相当胚の凍結融解胚移植の成績

倉敷成人病センター 不妊治療部 ○本山 洋明, 藤井 好孝

85. Vitification法, 緩慢冷却法による妊娠率の検討

杏林大学医学部 産婦人科 ○小菅 浩章, 尾崎 恒男, 星合 敏久
菅原 新博, 神野 正雄, 中村 幸雄
福生病院 産婦人科 青木 啓光

86. 極めて少ない精子を対象とした凍結保存法の開発 ー第2報ー

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

ART (9)

〔演題87～90〕 9:25～10:01 座長 西島 正博(北里大・婦)

87. 当院でのホルモン補充による凍結融解胚移植について

永遠幸マタニティクリニック ○山崎 裕行, 藤波 隆一, 豊北 美穂
道倉 康仁
加藤レディースクリニック 加藤 修

88. ヒト胚凍結保存の効率化に関する検討

済生会神奈川県病院 産婦人科 ○小西 康博, 木村 陽子, 村田 美穂
岸 郁子, 浅田 弘法, 中野眞佐男

89. 子宮内膜形状不良により新鮮胚移植を断念した患者の凍結胚移植の臨床成績

竹内病院 トヨタ不妊センター ○越知 正憲, 上畑みな子, 横井 寿江
藤田保健衛生大学坂文種報徳会病院 山口 陽子, 金倉 洋一, 米倉 国男
斗南病院 神谷 博文

90. IVF, ICSI, TESE-ICSIにおける凍結-融解胚移植に関する検討

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

ART (10)

〔演題91～94〕 10:01～10:37

座長 竹内 一浩

(竹内レディースクリニック)

91. 卵巣組織の器官培養の試み

IVF大阪クリニック

○森本 義晴, 河田 淳, 當仲 正丈
林 英学, 福田 愛作, 長尾 幸一
山崎 雅友, 道上 敬, 熊谷明希子
西原 卓志, 朴木 和美
堀越 順彦, 神崎 秀陽

関西医科大学 産婦人科

92. 自然周期体外受精胚移植法の有用性

加藤レディースクリニック

○寺元 章吉, 内山 一男, 貝嶋 弘恒
小林 一彦, 加藤 修
永達幸マタニティクリニック
藤波 隆一, 山崎 裕行, 高塚 亮三
道倉 康仁

93. 移植胚の質からみた多胎発生と至適移植胚数

鹿児島市立病院 産婦人科

○伊藤 正信, 松田 和洋, 平野 隆博
前田 康貴, 糸野 陽子, 波多江正紀

94. 体外受精／胚移植における移植胚の質からみた妊娠, 多胎へのagingの関与

鹿児島市立病院 産婦人科

○松田 和洋, 平野 隆博, 前田 康貴
伊藤 正信, 糸野 陽子, 波多江正紀

第四会場 (第二会議室)

第1日 11月12日 (木) 午前

卵巣・性ホルモン (1)

〔演題95～98〕 9:00～9:36

座長 宮川 勇生 (大分医大・婦)

95. 卵胞成熟におけるStem Cell Factorの役割

鳥取大学医学部 産科婦人科

○谷川 正浩, 江夏亜希子, 光成 匡博
永野 順恵, 伊藤 雅之, 津戸 寿幸
谷口 文紀, 岩部 富夫, 原田 省
寺川 直樹

96. 卵胞液中に存在するInterleukin-8の意義

鳥取大学医学部 産科婦人科

○江夏亜希子, 光成 匡博, 永野 順恵
伊藤 雅之, 津戸 寿幸, 谷口 文紀
岩部 富夫, 谷川 正浩, 原田 省
寺川 直樹

97. 卵胞中Insulin-Like Growth Factor-I (IGF-I), IGF Binding Protein (IGFBP), ステロイドホルモンと卵の質との相関

神戸大学医学部 産科婦人科 ○横田 光, 山口 聡, 出田 和久
藤田 一郎, 望月 恵, 船越 徹
山辺 晋吾, 丸尾 猛

益子産婦人科医院 益子 和久

98. ヒト卵巣におけるCD9の発現とintegrin $\alpha 6 \beta 1$ との association についての検討

京都大学医学部 婦人科産科 ○高尾 由美, 藤原 浩, 本田 徹郎
山田 成利, 藤井 信吾

卵巣・性ホルモン (2)

〔演題99~103〕 9:36~10:21 座長 藤本征一郎 (北海道大・婦)

99. 黄体期プロゲステロン腔坐薬投与による血漿中プロゲステロン濃度の日内変動

広島大学医学部 産科婦人科 ○吉本真奈美, 絹谷 正之, 香月 孝史
金子 朋子, 上田 克憲, 大濱 絃三

100. Endocrinological Requirement for Superovulation Induction in Infertile Immature *rdw* rats

Animal Reproduction Unit, Graduate School of Agriculture, Tohoku University

○J. Y. Jiang, M. Umezu and E. Sato

101. マウス黄体に対するプロスタグランジンの影響に関する検討

日本大学医学部 産婦人科 ○水谷 美貴, 栃木 明人, 藤 嘉敏
山本 範子, 吉永 陽樹, 橋本 芳美
津端 捷夫, 佐藤 和雄

川口市立医療センター 栃木 武一

102. ラット卵巣における Growth-Regulated gene product / Cytokine-Induced Neutrophil Chemoattractant-1 (GRO/CINC-1) の産生と調節

徳島大学医学部 産科婦人科 ○牛越賢治郎, 福持 光男, 田村 貴央
桑原 章, 松崎 利也, 安井 敏之
東 敬次郎, 苛原 稔, 鎌田 正晴
青野 敏博

103. ラット黄体機能における Mn-SOD および NO の関連性について

旭川医科大学 産婦人科 ○玉手 健一, 千 立志, 槌谷 恵子
小森 春美, 堀川 道晴, 石郷岡哲郎
碁石 勝利, 岡田 力哉, 高岡 康男
千石 一雄, 石川 睦男

卵巣・性ホルモン (3)

〔演題104~108〕 10:21~11:06 座長 倉智 博久 (大阪大・婦)

104. レプチンのヒト黄体化顆粒膜細胞アロマターゼに対する直接刺激作用

京都府立医科大学 産婦人科 ○楠木 泉, 北脇 城, 小柴 寿人
塚本 克美, 本庄 英雄

105. ヒト黄体化顆粒膜細胞における酸素ストレス調節機構の検討

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○笠井 健児, 宮崎 豊彦, 谷垣 伸治
 藤井 義広, 峰岸 一宏, 田中 守
 吉村 泰典

106. ヒト黄体退行過程における MMP-2, Collagen type I, IV の免疫組織学的所見の検討

札幌医科大学 産婦人科 ○真名瀬賢吾, 遠藤 俊明, 逸見 博文
 後藤妙恵子, 北島 義盛, 木谷 保
 西川 鑑, 工藤 隆一

107. ラット黄体細胞における $\text{PGF}_{2\alpha}$ 添加にともなうフリーラジカルの産生

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○谷垣 伸治, 田中 守, 藤井 義広
 笠井 健児, 峰岸 一宏, 宮越 敬
 宮崎 豊彦, 吉村 泰典

108. 黄体形成期のヒト顆粒膜細胞におけるインテグリン $\alpha 2$ と IV 型コラーゲンの発現に関する検討

京都大学医学部 婦人科産科 ○山田 成利, 藤原 浩, 樋口 壽宏
 中山 貴弘, 藤井 信吾
 同 再生医化学研究所 前田 道之

第2日 11月13日 (金) 午前

PCOS

〔演題109～112〕 8:40～9:16 座長 森 宏之 (帝京大・婦)

109. 肥満を伴う多嚢胞性卵巣症候群と原発性肥満との差異

弘前大学医学部 産科婦人科 ○藤井 俊策, 福井 淳史, 山口 英二
 坂本 知巳, 齋藤 良治

110. 正常血糖クランプ法を用いた PCOS 患者のインスリン抵抗性

徳島大学医学部 産科婦人科 ○福持 光男, 岡田 典子, 山田 正代
 松崎 利也, 安井 敏之, 東 敬次郎
 苛原 稔, 青野 敏博

111. β_3 アドレナリン受容体遺伝子変異と多嚢胞性卵巣症候群との関連について

新潟大学医学部 ○村川 晴生, 鈴木 美奈, 本多 晃
 山本 泰明, 倉林 工, 長谷川 功
 田中 憲一

112. 多嚢胞性卵巣症候群に対するインスリン抵抗性改善薬トログリタゾンの効果

新潟大学医学部 産科婦人科 ○長谷川 功, 村川 晴生, 鈴木 美奈
 本多 晃, 山本 泰明, 倉林 工
 田中 憲一

心理

〔演題113～117〕 9:16～10:01 座長 中西 正美 (愛知医大・婦)

113. 不妊症患者の「悩み」について質問紙調査による検討

セント・ルカ産婦人科 ○渡辺 利香, 倉橋千鶴美, 後藤 孝子
指山実千代, 宇津宮隆史

大分医科大学 公衆衛生学 青木 一雄, 三角 順一

114. 不妊治療における継続的サポートグループの必要性—コーディネーターとしての心理士の関わりを通して—

蔵本ウィメンズクリニック ○伊藤 弥生, 福田貴美子, 蔵本 武志

115. 胚移植後の患者のリラクゼーションに対するヒーリングルーム使用の試み

蔵本ウィメンズクリニック ○福田貴美子, 北川ひとみ, 加島季世子
井上 尚美, 蔵本 武志

シンフォニア 亀山みゆき

116. 妊娠に至る前に体外受精を断念した理由をとらえての検討

セント・ルカ産婦人科 ○原井 淳子, 斉高 美穂, 二宮 睦
宿利 佳子, 広瀬美代子, 指山実千代
宇津宮隆史

117. 心理的問題を伴った男子不妊症の検討

昭和大学藤が丘病院 泌尿器科 ○坂本 正俊, 濱島 寿充, 池内 隆夫
甲斐 祥生

同 精神科 北村 勉, 樋口 輝彦

統計・その他 (1)

〔演題118～121〕 10:01～10:37 座長 津端 捷夫 (日本大・婦)

118. 全国的調査による本邦の不妊治療の実態及び不妊治療技術の適用に関する検討—厚生省心身障害研究「不妊治療の在り方に関する研究」平成9年度研究報告—

昭和大学医学部 産婦人科 ○藤間 芳郎, 田原 隆三, 岩崎 信爾
矢内原 巧

慶應義塾大学医学部 産婦人科 吉村 泰典

順天堂大学医学部 産婦人科 桑原 慶紀

119. 当院におけるクロミフェン治療の成績について

愛知医科大学 産婦人科 ○保條 佳子, 浅井 光興, 保條 説彦
岡本 俊充, 澤口 啓造, 藪下 廣光
正橋 鉄夫, 鈴木 正利, 野口 昌良
中西 正美

120. 漢方医学的所見からみた女性不妊症の解析—腹診の検討を中心として—

大阪医科大学 産婦人科 ○後山 尚久, 坂井 昌弘, 東山 俊祐
竹原 幹雄, 坪倉 省吾, 植木 實

121. 経皮電流刺激装置 (TENS) による月経痛の治療効果

大阪医科大学 産婦人科 ○東尾 聡子, 坪倉 省吾, 後山 尚久
植木 實

統計・その他 (2)

〔演題122～126〕 10:37～11:22 座長 斉藤 良治 (弘前大・婦)

122. 待機的管理を行った子宮外妊娠例の検討

北里大学医学部 産婦人科 ○右島富士男, 川内 博人, 前原 大介
望月 純子, 西島 正博

123. 子宮内外同時3胎妊娠(子宮内1胎, 間質部2胎)の1例

名古屋第一赤十字病院 産婦人科 ○大沼 美香, 石川 薫, 石塚 隆夫
風戸 貞之, 須之内省三
可世木病院 可世木成明

124. 頸管妊娠に対する保存的治療

北里大学医学部 産婦人科 ○前原 大介, 川内 博人, 釧持 稔
右島富士男, 西島 正博

125. MTX全身投与治療後卵管機能の評価

東海大学医学部 産婦人科 ○鈴木 隆弘, 和泉俊一郎, 杉 俊隆
善方 菊夫, 淡路 英雄, 村野 孝代
牧野 恒久

126. 化学療法後の卵巣機能について

東京慈恵会医科大学附属柏病院 産婦人科 ○江崎 敬, 森 裕紀子, 茂木 真
遠藤 尚江, 川嶋 正成, 中野 真
安田 允

第5会場 (サンロイヤル エトワール)

第1日 11月12日 (木) 午前

生殖免疫 (1)

〔演題127～131〕 9:00～9:45 座長 神崎 秀陽 (関西医大・婦)

127. ラットにおけるアザチオプリンによるLeydig細胞障害の検討

富山医科薬科大学医学部 泌尿器科 ○岩崎 雅志, 太田昌一郎, 村石 康博
池原 葉子, 布施 秀樹

128. マウスEAOモデルの精子形成障害とアポトーシス

川崎医科大学 泌尿器科 ○徳永 葉, 田中 啓幹

129. 種々の合成精子抗原ペプチドを用いた精子不動化抗体の対抗抗原の検索

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

130. 高精度二次元電気泳動法を用いた不妊婦人血中の精子不動化抗体に対応する精子ペプチド抗原の検出

兵庫医科大学 産科婦人科 ○脇本 栄子, 柴原 浩章, 長谷川昭子
重田 実, 辻 芳之, 香山 浩二

131. 当センターにおける精子不働化抗体保有不妊婦人に対する IVF-ET の治療成績

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

生殖免疫 (2)

〔演題132～136〕 9:45～10:30 座長 香山 浩二 (兵庫医大・婦)

132. リコンビナントヒト透明帯タンパクの発現とその精子への結合

兵庫医科大学 産婦人科 ○長谷川昭子, 鏑本 浩志, 香山 浩二

133. 高精度二次元電気泳動法による受精障害作用を有する抗精子抗体に対応する精子抗原の解析

兵庫医科大学 産科婦人科 ○柴原 浩章, 香山 浩二

134. 子宮頸管腺細胞は Migration Inhibitory Factor-Related Protein 8 (MRP8) を産生する

徳島大学医学部 産婦人科 ○國見幸太郎, 滝川 稚也, 吉川 修司
 山本 哲史, 前川 正彦, 鎌田 正晴
 青野 敏博

135. ヒト子宮頸管粘液中 Secretory Leukocyte Protease Inhibitor の免疫グロブリン結合能の検討

徳島大学医学部 産婦人科 ○前川 正彦, 平野 正志, 吉川 修司
 國見幸太郎, 滝川 稚也, 山本 哲史
 森 英俊, 鎌田 正晴, 青野 敏博
 儀間クリニック 儀間 裕典

136. 顆粒膜細胞における Steroids 産生能及び P450arom と P450scc 遺伝子発現に及ぼす Collagen の影響

山形大学医学部 産婦人科 ○王 俠, 斉藤 英和, 廣井 正彦

生殖免疫 (3)

〔演題137～141〕 10:30～11:15 座長 金澤 浩二 (琉球大・婦)

137. ヒト卵胞液中の Soluble CD44 に関する検討

山形大学医学部 産婦人科 ○太田 信彦, 金子 智子, 吉田 雅人
 高橋 俊文, 伊藤真理子, 斉藤 隆和
 中原 健次, 斉藤 英和, 広井 正彦

138. ヒト黄体化顆粒膜細胞のアポトーシスを介する黄体機能調節作用

名古屋市立大学医学部 産科婦人科 ○松原 寛和, 田中 由佳, 鈴木 規敬
 佐藤 剛, 生田 克夫, 鈴森 薫
 同 第2生化学 尾崎 康彦

139. 習慣流産における免疫療法の評価としてのリンパ球混合培養 (MLR) における Responder 細胞からの検討

東海大学医学部 産婦人科 ○善方 菊夫, 和泉俊一郎, 鈴木 隆弘
 淡路 英雄, 杉 俊隆, 井面 昭文
 牧野 恒久

140. Contact Protein を認識する抗リン脂質抗体について

東海大学医学部 産婦人科 ○杉 俊隆, 勝沼 潤子, 和泉俊一郎
 鈴木 隆弘, 善方 菊夫, 安井 功
 牧野 恒久

141. 流産, 分娩の結果として誘導される Natural Autoantibody としての抗リン脂質抗体について

東海大学医学部 産婦人科 ○勝沼 潤子, 杉 俊隆, 和泉俊一郎
鈴木 隆弘, 善方 菊夫, 信田 政子
牧野 恒久

第2日 11月13日(金) 午前

生殖免疫(4)

〔演題142~146〕 8:40~9:25 座長 田中 憲一(新潟大・婦)

142. 抗ヒト精子先体蛋白SP-10モノクローナル抗体を用いた受精におけるSP-10の役割の検討

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○浜谷 敏生, 田辺 清男, 酒井のぞみ
山本百合恵, 吉村 泰典
済生会中央病院 産婦人科 亀井 清
済生会神奈川県病院 岸 郁子, 浅田 弘法, 小西 康博
中野眞佐男

143. 非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)による卵巣内IL-1作用の抑制効果

杏林大学医学部 産婦人科 ○勝又木綿子, 安藤 素, 矢崎 智子
尾崎 恒男, 小菅 浩章, 中村 幸雄

144. 卵巣内Prostaglandin Endoperoxide Synthase (PGS)-2のinterleukin (IL)-1による促進作用とその作用機序

杏林大学医学部 産婦人科 ○矢崎 智子, 安藤 素, 小菅 浩章
尾崎 恒男, 勝又木綿子, 中村 幸雄

145. 末梢血NK細胞に与える子宮内膜の作用

弘前大学医学部 産婦人科 ○山口 英二, 藤井 俊策, 福井 淳史
斎藤 良治

146. 体外受精・胚移植周期におけるNK細胞値の検討

弘前大学医学部 産科婦人科 ○福井 淳史, 藤井 俊策, 山口 英二
斎藤 良治

精巣・性ホルモン(1)

〔演題147~151〕 9:25~10:10 座長 梅田 隆(帝京大・泌)

147. GDNFの生殖系に対する生理作用の研究(1) 新生児ラットセルトリ細胞に対する増殖促進

(株)ビー・エム・エル 研究開発本部 ○胡 建国
兵庫医科大学 泌尿器科 島 博基

148. 雄性生殖細胞の熱ストレス誘発アポトーシスにおけるHSP105の意義

秋田大学医学部 産婦人科 ○熊谷 仁, 福田 淳, 児玉 英也
村田 昌功, 清水 靖, 熊谷 暁子
河村 和弘, 田中 俊誠

149. 実験的精巣捻転症における対側精巣のアポトーシスにカルパインが関与している

安城更生病院 泌尿器科 ○梅本 幸裕, 阪上 洋
名古屋市立大学 泌尿器科 佐々木昌一, 河合 徹也, 郡 健二郎
同 生化学第2 尾崎 康彦, 国松 己歳, 佐々木 實

150. LH-RH Analogueは精巣・精巣上体をどのように萎縮させるか

安城更生病院 ○窪田 裕樹, 梅本 幸裕, 阪上 洋
 名古屋市立大学医学部 泌尿器科 佐々木昌一, 窪田 泰江, 田貫 浩之
 郡 健二郎
 厚生連加茂病院 池内 隆人

151. ヒト低温ショック蛋白(CIRP)の精巣における発現の検討

関西医科大学 泌尿器科 ○檀野 祥三, 松田 公志
 京都大学 分子病診療学 檀野 祥三, 西山 博之, 藤田 潤

精巣・性ホルモン (2)

〔演題152~155〕 10:10~10:46 座長 田中 啓幹 (川崎医大・泌)

152. 常染色体性単純劣性で、雄性不妊、雌の低繁殖性、両性で腎低形成症を呈するラットの病因遺伝子マッピング

日本獣医畜産大学 獣医生理学教室 ○鈴木 浩悦, 鈴木 勝士

153. ヒト精巣組織における細胞周期因子Cyclin D1の発現

香川医科大学 泌尿器科 ○田中 繁之, 石原 勝, 山本 議仁
 空本 慎慈, ムサ・ファタハラマン・モハメド
 張 祥華, 竹中 生昌

154. フェロモン受容体は精子細胞に発現していた

名古屋市立大学医学部 泌尿器科 ○田貫 浩之, 佐々木昌一, 岡村 武彦
 郡 健二郎
 理研 脳科学総合研究センター 長尾 伯, 森 憲作
 厚生連愛北病院 泌尿器科 山本 洋人

155. “やせ”を主訴に発見された男子性腺機能不全症の2例

東京慈恵会医科大学 泌尿器科 ○木村 高弘, 池本 庸, 大石 幸彦
 同 第2内科 東條 克能

インターセックス・先天異常

〔演題156~159〕 10:46~11:22 座長 佐藤 孝道 (虎の門病院・婦)

156. 内分泌補充療法により妊娠し得た低ゴナドトロピン性精巣機能低下症の一例

日本大学練馬光が丘病院 泌尿器科 ○佐藤 安男
 日本大学板橋病院 泌尿器科 山口 健哉, 石田 肇, 岡田 清己

157. 高度乏精子症を有する均衡型転座t(2;3)(q31;q21)保因男性のFISH法による精子染色体解析

済生会松阪総合病院 産婦人科 ○菅谷 健, 森本 誠, 鈴木 孝明
 中山愉紀子, 高倉 哲司
 三重大学医学部 産科婦人科 豊田 長康

158. Dysgerminomaを合併したモザイク型ターナー症候群

石川県立中央病院 産婦人科 ○朝本 明弘, 西本 秀明

159. 非定型的なRud Syndromeの一症例

島根医科大学 産科婦人科 ○栗岡 裕子, 高橋健太郎, 尾崎 智哉
 神農 隆, 宮崎 康二

第6会場（サンロイヤル 開聞の間）

第1日 11月12日（木）午前

内視鏡・手術（1）

〔演題160～164〕 9:00～9:45 座長 荒木 勤（日本医大・婦）

160. 婦人科腹腔鏡下手術243例における麻酔方法の検討

日本大学医学部 麻酔科 ○吉野 秋男, 長島 真治, 白土 辰子
内山 正教

国際医療福祉大学臨床医学センター山王病院 産婦人科 内海 靖子, 本田 育子, 小林 善宗
井上 正人

161. 当科における過去20年間の生殖器奇形の検討

東京大学医学部 産科婦人科 ○大須賀 稷, 廣井 久彦, 矢野 直美
藤本 晃久, 高井 泰, 末永 昭彦
岡垣 竜吾, 丸山 正統, 百枝 幹雄
矢野 哲, 堤 治, 武谷 雄二

162. 当科における挙児希望患者に対する保存的手術療法の予後

大阪市立総合医療センター 産科婦人科 ○前田 恭子, 康 文豪

163. 男性不妊夫婦における妻側腹腔鏡検査治療後の予後の検討

国際医療福祉大学臨床医学センター山王病院 産婦人科 ○小林 善宗, 本田 育子, 内海 靖子
井上 正人

同 中央検査部 白井安砂子, 中川さおり, 堀内 尚子

164. 多嚢胞性卵巣症候群に対する腹腔鏡下治療成績

聖隷浜松病院 産婦人科 ○西村 満, 西垣 新, 岡田 久

内視鏡・手術（2）

〔演題165～169〕 9:45～10:30 座長 工藤 隆一（札幌医大・婦）

165. 排卵誘発剤ではコントロールが困難であったPCO症例に対する腹腔鏡下レーザー蒸散術の有用性

東京医科大学 産婦人科 ○臼田 三郎, 杉山 力一, 伊東 宏絵
岩城 妙子, 鈴木 良和, 井坂 恵一
高山 雅臣

166. 卵管妊娠に対する腹腔鏡下卵管線状切開術の予後の検討

川崎市立川崎病院 産婦人科 ○秋葉 靖雄, 木挽 貢慈, 小見由里子
小宮山瑞香, 岩田 壮吉, 木戸 進
林 保良, 宮本 尚彦, 関 賢一
岩田 嘉行

167. 腹腔鏡下卵管形成術を施行した卵管性不妊症患者の予後と卵管所見についての検討

東邦大学医学部 第1産科婦人科 ○中熊 正仁, 森田 峰人, 矢野 義明
内出 一郎, 久保 春海, 平川 舜

168. 経頸管卵管鏡下卵管形成 (TCFT) および経卵管采卵管鏡下卵管形成 (TFFT) の適応に対する考察

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○松田 紀子, 末岡 浩, 土屋 慎一
田中 宏明, 小澤 伸晃, 久慈 直昭
吉村 泰典

169. FTカテーテルによる卵管鏡下卵管形成術の治療成績

矢野産婦人科 ○矢野 浩史, 矢野知恵子, 大橋いく子
久保 敏子

内視鏡・手術 (3)

〔演題170～174〕 10:30～11:15 座長 堤 治 (東京大・婦)

170. 不妊症, 習慣流産に対する子宮鏡下手術の成績の検討

東京大学医学部 産科婦人科 ○丸山 正統, 大須賀 穰, 百枝 幹雄
矢野 哲, 堤 治, 武谷 雄二

171. 不妊症における子宮頸管腫瘍に対し子宮ゾンデ・従来の子宮鏡が挿入困難な為, 細径子宮鏡及びレゼクトスコープを使用した3症例

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

172. 当科における子宮鏡の適応に関する検討

鹿児島大学医学部 産婦人科 ○沖 利通, 丸田 邦徳, 中村佐知子
桑波田理樹, 中江 光博, 山崎 英樹
堂地 勉, 永田 行博

173. 子宮筋腫核出術後の癒着防止に関する検討—腹膜被覆法, インターシードおよびセブラフィルムの比較検討—

長崎大学医学部 産婦人科 ○藤下 晃, 宮村 泰豪, 北島 道夫
岡崎 光男, 蓮尾 敦子, 吉田 正雄
増崎 英明, 石丸 忠之

174. ヒアルロン酸ゲルによる家兎卵管卵巣への癒着防止効果

日本大学医学部 産婦人科 (日大駿河台) ○長田 尚夫, 角田 郁夫, 藤井トム清
津端 捷夫, 佐藤 和雄

第2日 11月13 (金) 午前

診断・検査 (1)

〔演題175～178〕 8:40～9:16 座長 田中 俊誠 (秋田大・婦)

175. 不妊症例における腹腔鏡の有用性

順天堂大学医学部 産婦人科 ○桜井加那子, 武内 裕之, 桜井 明弘
三橋 直樹, 桑原 慶紀

176. 正常妊娠と卵管妊娠の腹腔鏡下卵管鏡所見の比較検討

国際医療福祉大学臨床医学センター山王病院 産婦人科 ○内海 靖子, 小林 善宗, 本田 育子
井上 正人

177. 当科における染色体異常の検討

岐阜大学医学部 産婦人科 ○伊藤 美穂, 操 良, 伊藤 直樹
今井 篤志, 玉舎 輝彦

178. 同一胚由来の割球におけるQF-PCR法及びFISH法による染色体異常の検索

名古屋市立大学医学部 産科婦人科 ○佐藤 剛, 田中 由佳, 鈴木 規敬
松原 寛和, 生田 克夫, 鈴森 薫

診断・検査 (2)

〔演題179~182〕 9:16~9:52 座長 大濱 紘三 (広島大・婦)

179. ヒト凍結解凍精子の染色体解析: マウスの卵子へのICSIを利用して

自治医科大学 産婦人科 ○小川 修一, 荒木 重雄, 佐藤 郁夫
中央クリニック 本山 光博, 荒木 康久, 大野美智子

180. 子宮外妊娠の絨毛染色体分析結果に関する検討

虎の門病院 産婦人科 ○塩田 恭子, 古屋 智, 高橋 敬一
佐藤 孝道

181. 黄体機能評価としての血中プロゲステロン値の変化と子宮内膜日付けの相関に関する検討

群馬大学医学部 産婦人科 ○上条 隆典, 安藤 一道, 伊藤 理廣
関 守利, 山田 清彦, 水沼 英樹
伊吹 令人

182. クラミジア感染症における通気検査の数値化による卵管機能の評価

岡山大学医学部 産科婦人科 ○羽原 俊宏, 中塚 幹也, 木村 吉宏
高田 雅代, 鎌田 泰彦, 野口 聡一
青江 尚志, 浅桐 和男, 新谷 恵司
工藤 尚文

診断・検査 (3)

〔演題183~187〕 9:52~10:37 座長 野口 昌良 (愛知医大・婦)

183. Maturation Arrestに対する成長ホルモン分泌刺激試験と刺激試験高反応例に対するclonidine投与効果

浜松医科大学 泌尿器科 ○寺田 央巳, 鈴木 和雄, 藤田 公生

184. Power Doppler法を用いた採卵前の卵胞血流評価の有用性

国際医療福祉大学臨床医学センター山王病院 産婦人科 ○本田 育子, 小林 善宗, 内海 靖子
井上 正人

185. 排卵期における血中プロゲステロン迅速測定に関する検討

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○久慈 直昭, 田中 宏明, 岩橋 和裕
高橋 純, 宮崎 豊彦, 末岡 浩
吉村 泰典
同 中央検査部 太田 敦美, 竹下 栄子
総合荻窪病院 片山恵利子, 皆方 良介

186. 新しいエンブリオスコアリングの有用性に関する検討

小田原ウイメンズクリニック ○武田 信好, 小田原 靖
東京慈恵会医科大学 産婦人科 田中 忠夫

187. ハムスターテスト0%症例の妊娠予後

アモルクリニック ○児島 孝久

卵管・子宮

〔演題188~192〕 10:37~11:22 座長 河上 征治(藤田保健衛生大・婦)

188. Chlamydia Trachomatisの骨盤内持続感染による不可逆性卵管障害、卵管周囲癒着の発症に関する実験的検討

愛知医科大学 産婦人科 ○野口 靖之, 岡本 俊充, 佐藤 英子
中部 健, 保條 説彦, 浅井 光興
野口 昌良, 中西 正美

189. 子宮頸管粘液中のSLPI (Secretory Leukocyte Protease Inhibitor) 濃度と子宮頸部における局在の解析

大阪大学医学部 産科婦人科 ○森山 明宏, 下屋浩一郎, 大橋 一友
徳川 吉弘, 河本 明子, 東 千尋
村田 雄二

190. 新しい子宮内膜関連蛋白としてのPP26 (Placental Tissue Protein 26)に関する検討

東京医科大学 産婦人科 ○伊東 宏絵, 白田 三郎, 杉山 力一
鈴木 良知, 井坂 恵一, 高山 雅臣191. 子宮内膜間質細胞におけるInterferon- γ のVascular Endothelial Growth Factor産生調節大分医科大学 産科婦人科 ○河野 康志, 松井 尚彦, 上東 彰子
橋原 久司, 宮川 勇生

192. Biological Characteristics of Epithelial Cells Derived from Female Reproductive Organs in vitro

Ishiwata Obstet. & Gynec. Hospital ○Ishiwata I, Tokieda Y, Iguchi M
Ishiwata C, Okane N
Dept. of Obstet. & Gynec. Toyoko Hosp., St. Marianna Kiguchi K
Dept. of Applied Biologic Science College of Bioresource, Nihon Univ. Sato K
Dept. of Anat., Jikei Univ, School of Med. Tachibana T, Hashimoto H, Ishikawa H

第7会場 (サンロイヤル 太陽の間)

第1日 11月12 (木) 午前

精子・排精 (1)

〔演題193~197〕 9:00~9:45 座長 柳田 薫(福島県立医大・婦)

193. in vitro精子核膨化系におけるヒト精子核蛋白の分析

川崎市立川崎病院 産婦人科 ○岩田 壮吉, 岩田 嘉行
慶應義塾大学医学部 産婦人科 末岡 浩, 篠原 雅美, 大澤 淑子
吉村 泰典

194. FISH法によるヒト精子染色体異常の検討

セント・ルカ産婦人科 ○牛島 千秋, 高野 陽子, 広津留恵子
宇津宮隆史

195. 無精子症患者におけるY染色体微小欠失の検討

千葉大学医学部 泌尿器科

○鈴木 啓悦, 小宮 顕, 細木 茂
太田 詔, 榊井 眞, 湯浅 譲治
戸辺 豊総, 市川 智彦, 伊藤 晴夫
鈴木 規之, 村上 信乃
始関 吉生

旭中央病院 泌尿器科

川鉄千葉病院 泌尿器科

196. 単一精子を用いたY染色体上の微小欠失の有無の検討

兵庫医科大学 産婦人科

○中田 祐子, 小森 慎二, 奥野亜紀子
香山 浩二
加藤 浩志, 浜井 晴喜, 藤原 マキ
磯島 晋三

府中病院 不妊センター

197. Sertoli Cell Only症例のFISH分析による細胞分類

セントマザー産婦人科医院

○竹本 洋一, 田中 温, 永吉 基
栗田松一郎, 馬渡 善文, 田中威づみ
高崎 博幸
楠 比呂志

神戸大学農学部附属農場

精子・排精 (2)

〔演題198~202〕 9:45~10:30 座長 小林 俊文 (聖母病院・婦)

198. 凍結保存したセルトリ細胞のモノレイヤー上でのマウス精母細胞の培養成績について

セントマザー産婦人科医院

○田中威づみ, 田中 温, 永吉 基
栗田松一郎, 岩本 智子
楠 比呂志

神戸大学農学部附属農場

199. プロゲステロン, カルシウムの精子受精能に与える効果

山梨医科大学 産科婦人科

○大田 昌治, 永井聖一郎, 水野 薫子
小川 恵吾, 笠井 剛, 平田 修司
星 和彦

200. ヒト射出精子ならびにラット精巣上体精子におけるPhospholipid Hydroperoxide Glutathione Peroxidase (PHGPx) mRNAの検出

山梨医科大学 産婦人科

○水野 薫子, 平田 修司, 星 和彦

201. 日本ザルEpididymis-Specific Glutathione Peroxidase-like Protein (EGLP) cDNAのクローニングならびに大腸菌発現系を用いたRecombinant EGLPの発現

山梨医科大学 産婦人科

○平田 修司, 正田 朋子, 水野 薫子
大田 昌治, 星 和彦

202. ヒト精巣ならびに精子における新たなプロゲステロン受容体mRNAサブタイプ(サブタイプS)の同定

山梨医科大学 産婦人科

○正田 朋子, 平田 修司, 星 和彦

精子・排精 (3)

〔演題203～207〕 10:30～11:15 座長 山野 修司 (徳島大・婦)

203. マウス精子頭部の受精卵(2PN)における変化(Decondensation)

鹿児島市立病院 産婦人科 ○前田 康貴, 松田 和洋, 平野 隆博

伊藤 正信, 糸野 陽子, 波多 正紀

ハワイ大学医学部 解剖生殖生物学 柳町 隆造

204. アデノシンA₁受容体選択的拮抗剤によるヒト精子先体反応誘起促進

東京歯科大学市川病院 産婦人科 ○兼子 智, 郡山 智, 吉田 丈児

赤星 晃一, 黒島 正子, 小田 高久

明治薬科大学 薬理 斉藤 敏樹, 竹内 幸一

慶應義塾大学 産婦人科 黒田優佳子, 吉村 泰典

205. ヒト精子先体反応に伴うカルシウムシグナル伝達の解析—Iノシトールリン脂質代謝の役割—

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○黒田優佳子, 吉村 泰典

206. 配偶者間人工授精における精子凍結保存の意義

東京歯科大学市川総合病院 泌尿器科 ○石川 博通, 早川 邦弘, 青柳貞一郎

大橋 正和, 畠 亮

けいゆう病院 泌尿器科 宮地 系典

207. 非電解質溶液内での精子常温保存の試み

大和市立病院 泌尿器科 ○湯村 寧

藤沢市民病院 泌尿器科 広川 信

横浜赤十字病院 泌尿器科 岩崎 皓

横浜市立大学 泌尿器科 斎藤 和男, 佐藤 和彦, 穂坂 正彦

第2日 11月13日 (金) 午前

精子・排精 (4)

〔演題208～212〕 8:40～9:25 座長 松浦 講平 (熊本大・婦)

208. ヒト精子凍結保存に用いるKS-IV凍結保存液の創製

小堀医院 ○大庭三紀子, 中島 潤子, 小堀 清

立川病院 産婦人科 原 唯純

東京歯科大学市川病院 産婦人科 兼子 智, 小田 高久

慶應義塾大学 産婦人科 吉村 泰典

209. 冷蔵, 凍結による精子保存の検討

レディースクリニック京野 ○松尾 優子, 門間 克子, 千葉せつよ

針生 光夫, 京野 廣一

210. SpermPrep TM II を用いた運動精子回収法の有用性について—Direct Swim up法との比較検討—

国際医療福祉大学 臨床医学センター ○白井安妙子, 中川さおり, 堀内 尚子

山王病院中央検査部 産婦人科 小林 善宗, 本田 育子, 内海 晴子

井上 正人

211. The Relationship between Sperm Morphology Determined by Strict Criterion and Embryo Quality in ICSI and IVF Patients.

St.Luke Clinic ○Paul E. Kihale, Keiko Hirotsuru, Yoko Takano
Junichi Misumi, Takafumi Utsunomiya.

212. 20歳前後の健常男性における精液所見の検討—今年および10年前の比較—

東邦大学医学部 第1泌尿器科 ○石井 祝江, 上田 建, 中居 敏明
原 啓, 石井 延久, 三浦 一陽
同 第1産婦人科 上山 護

精子・排精 (5)

〔演題213～216〕 9:25～10:01 座長 松田 公志 (関西医大・泌)

213. 当院の過去10年における精液所見の推移—精子と環境因子との関連についての検討—

IVF大坂クリニック ○西原 卓志, 河田 淳, 林 英学
長尾 幸一, 道上 敬, 山崎 雅友
當仲 正丈, 熊谷明希子, 朴木 和美
蔭久 晴彦, 福田 愛彦, 森本 義晴

214. 本邦における精液所見の変化と環境汚染物質の影響に関する示唆

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○篠原 雅美, 末岡 浩, 土屋 慎一
小林 紀子, 松田 紀子, 吉村 泰典

215. ヒト精漿中重金属濃度と一般精液所見との相関

福島県立医科大学 産婦人科 ○山田 宏子, 片寄 治男, 橋本志奈子
柳田 薫, 佐藤 章
ロマリンドクリニック2 富永國比古

216. 精子無力症患者における精子鞭毛微細構造の検討

昭和大学医学部 泌尿器科 ○坂本 英雄, 北村 朋之, 渡辺 政信
吉田 英機

精子・排精 (6)

〔演題217～221〕 10:01～10:46 座長 石川 博通 (東京歯科大・泌)

217. 特発性乏精子症に対するMast Cell Blockerの長期投与成績

愛知医科大学 ○日比 初紀, 山田 芳彰, 本多 靖明
深津 英捷
名古屋大学 勝野 暁
国際医療福祉大学 山本 雅憲

218. 岡山大学泌尿器科における脊髄損傷患者に対する電気射精の現状

岡山大学医学部 泌尿器科 ○真鍋 和史, 永井 敦, 岡部 浩典
渡部 昌実, 公文 裕己
三宅医院 國方 建児, 三宅 馨

219. 閉塞性無精子症の治療成績

原三信病院 泌尿器科 ○小松 潔, 山口 秋人
蔵本ウイメンズクリニック 蔵本 武志

220. 精索静脈瘤における精子生存率 (Sperm Viability) の検討

倉敷中央病院 泌尿器科	○小倉 啓司, 大久保和俊, 荒井 陽一
洛和会音羽病院 泌尿器科	武縄 淳
島田市民病院 泌尿器科	宗田 武

221. 両側精索静脈瘤手術の成績

東京慈恵会医科大学 泌尿器科	○池本 庸, 木村 高弘, 中條 洋
	御厨 裕治, 大石 幸彦

精子・排精 (7)

〔演題222～225〕 10:46～11:22 座長 穂坂 正彦 (横浜市立大・泌)

222. ラット精管結紮術後の造精機能障害にはNOが関与している

常滑市民病院 泌尿器科	○窪田 泰江, 多和田俊保
名古屋市立大学 泌尿器科	佐々木昌一, 窪田 裕樹, 神谷 浩行
	郡 健二郎
同 生化学第2	尾崎 康彦, 佐々木 實

223. 新しい精子運動自動分析装置C-menの使用経験

帝京大学医学部 泌尿器科	○遠山 裕一, 岩淵 正之, 足立 陽一
	四倉 正己, 友政 宏, 押尾 茂
	矢崎 恒忠, 梅田 隆

224. ヒト精液中に見いだされる Suc-Ala-Ala-Pro-Leu-pNA を加水分解する酵素について

明治薬科大学 生体機能分析学	○中根理恵子, 片山 昌勅, 松田 兆史
立川共済病院 産婦人科	原 唯純, 佐藤 博久
東京歯科大学市川総合病院 産婦人科・泌尿器科	兼子 智, 大橋 正和, 石川 博通

225. 精漿中の Ubiquitin の動態について

東京慈恵会医科大学 産婦人科	○廣嶋 牧子, 田中 忠夫
同 生化学講座第一	高田 耕司, 大川 清

第8会場 (サンロイヤル 高隈の間)

第1日 11月12日 (木) 午前

培養液・他 (1)

〔演題226～229〕 9:00～9:36 座長 豊田 長康 (三重大・婦)

226. 卵胞液中メラトニンの黄体機能に及ぼす影響

山口大学医学部 産科婦人科学教室	○山縣 芳明, 中村 康彦, 樫田 史郎
	滝口 修司, 杉野 法広, 加藤 紘
長門総合病院 産婦人科	田村 博史

227. マウス胚発育におけるメラトニンの効果

聖マリアンナ医科大学 産婦人科	○村井 邦彦, 栗林 靖, 斉藤 要
	菅原 一朗, 石田 徳人, 石塚 文平
	雨宮 章

228. 円形精子細胞の顕微授精における精子細胞核の分離と保存を行う培養液の違いが受精、発生に及ぼす影響

福島県立医科大学 産婦人科 ○鈴木 和夫, 片寄 治男, 矢沢 浩之
柳田 薫, 佐藤 章

ハワイ大学 解剖・生殖生物学 柳町 隆造

229. 体外受精・胚移植における卵胞液中一酸化窒素の意義

岩手医科大学 産婦人科 ○東梅 久子, 西谷 巖

培養液・他 (2)

〔演題230～232〕 9:36～10:03 座長 野崎 雅裕 (九州大・婦)

230. Quinn's HTF 培養液の胚発育および妊娠率に及ぼす影響

高木病院 不妊センター ○隈本 巧, 小島加代子, 野見山真理
松本 ゆみ, 塚本 郁子, 浦野 千夏
貝田 美和

佐賀医科大学 産婦人科 杉森 甫

231. 卵胞液組成に基づく胚盤胞胚移植用培地の作成

大坂大学医学部 産科婦人科 ○大橋 一友, 河本 明子, 中村 仁美
木村 正, 徳川 吉弘, 下屋浩一郎
森山 明宏, 東 千尋, 村田 雄二
扶桑薬品 中澤 照喜

232. Upgraded B2 INRA Medium を用いて行った IVF-ET, ICSI の成績についての検討

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

AIH (1)

〔演題233～236〕 10:03～10:39 座長 桑原 慶紀 (順天堂大・婦)

233. 当院における子宮内人工授精と直接的腹腔内人工授精の比較検討

三重大学医学部 産婦人科 ○築城友加子, 竹内 茂人, 箕浦 博之
豊田 長康

鈴鹿回生病院 不妊センター 二村 典孝, 田窪伸一郎

234. 原因不明不妊に対し, 直接的腹腔内人工授精にて妊娠に至らなかった症例における体外受精の検討

三重大学医学部 産婦人科 ○竹内 茂人, 箕浦 博之, 築城友加子
豊田 長康

鈴鹿回生病院 不妊センター 二村 典孝, 田窪伸一郎

235. 排卵誘発法別にみたタイミング法および人工授精の成績

順天堂大学医学部 産婦人科 ○阿部 礼子, 桜井 明弘, 武内 裕之
桑原 慶紀

236. 当科における FTSP の施行経験

虎の門病院 産婦人科 ○古屋 智, 塩田 恭子, 高橋 敬一
佐藤 孝道

AIH (2)

〔演題237～240〕 10:39～11:15 座長 佐藤 章(福島県立医大・婦)

237. 精子洗浄濃縮法を用いた配偶者間人工受精(AIH)の臨床的検討

九州大学医学部 産婦人科 ○古恵良佳子, 緒方 りか, 野崎 雅裕
中野 仁雄

原三信病院 産婦人科 結城 裕之

238. AIHの精子回収法としてのMigration-Sedimentation法の有用性

梅ヶ丘産婦人科 ○金井 裕子, 辰巳 賢一, 濱崎 祐希
小山栄三郎

239. 配偶者間人工授精(AIH)に対するHMG律動投与

東邦大学医学部 産科婦人科・第2講座 ○豊岡理恵子, 川村 良, 植野 りえ
田邊 勝男, 伊原佐江子, 家村邦太郎
亀井 麻子, 小倉 久男

240. AIH症例における子宮内膜波状運動の検討

鹿児島大学医学部 産婦人科 ○中江 光博, 沖 利通, 丸田 邦徳
中村佐知子, 桑波田理樹, 山崎 英樹
堂地 勉, 永田 行博

第2日 11月13日(金) 午前

受精・着床(1)

〔演題241～244〕 8:40～9:16 座長 石川 睦男(旭川医大・婦)

241. 各種異常形態精子の膨化能の検討—ハムスター卵細胞質注入法を用いて—

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○大澤 淑子, 末岡 浩, 久慈 直昭
吉村 泰典

川崎市立川崎病院 産婦人科 岩田 壮吉

242. Ca^{2+} イオノフォア, 及び Ca^{2+} チャネルアゴニストのマウス卵における表層顆粒放出に及ぼす効果山梨医科大学 産婦人科 ○永井聖一郎, 大田 昌治, 水野 薫子
小川 恵吾, 笠井 剛, 星 和彦

243. 電解質除去培養液で冷蔵保存したマウス精子の受精能に関する検討

徳島大学医学部 産科婦人科 ○檜尾 健二, 中坂 尚代, 小松 淳子
瀬沼 美保, 中川 浩次, 山野 修司
青野 敏博

244. マウス卵における開口放出関連蛋白質HPC-1/Syntaxinの存在について

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○田中 宏明, 久慈 直昭, 岩橋 和裕
末岡 浩, 吉村 泰典

杏林大学医学部 第2生理学 赤川 公朗

受精・着床 (2)

〔演題245～248〕 9:16～9:52 座長 佐賀 正彦(聖マリアンナ医大・婦)

245. IVF-ETにおけるSperm Morphology, SMI値, 受精率との関係

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

246. 移植不可能な形態を示した分割異常胚の染色体分析

高度医療技術研究所・中央クリニック ○大野 道子, 林 明美, 鈴木 香織
荒木 康久, 本山 光博

247. ヒト子宮内膜組織の機能発現におけるIL-1とLamininによる制御

大阪市立大学医学部 産科婦人科 ○田中 哲二, 水野久仁子, 梅咲 直彦
荻田 幸雄

248. 子宮内膜におけるIGFBP-rP-1の発現およびその生理的意義

獨協医科大学 産科婦人科 ○北澤 正文, 正岡 薫, 稲葉 憲之
スタンフォード大学医学部 婦人科産科 Linda C.Giudice, Camran R.Nezhat

受精・着床 (3)

〔演題249～252〕 9:52～10:28 座長 多賀 理吉(横浜市立大・婦)

249. 低分子量G蛋白質のヒト子宮内膜および妊娠初期脱落膜における発現の検討

杏林大学 産婦人科 ○葉梨 秀樹, 塩川 滋達, 酒井 謙
中村 幸雄

250. 黄体期中期における子宮内膜とNitric Oxide産生について

岡山大学医学部 産科婦人科 ○浅桐 和男, 中塚 幹也, 木村 吉宏
鎌田 泰彦, 野口 聡一, 羽原 俊宏
高田 雅代, 青江 尚志, 工藤 尚文

251. ヒト子宮内膜における誘導型一酸化窒素合成酵素(iNOS)の発現に関する研究

東京医科歯科大学 産科婦人科 ○吉木 尚之, 久保田俊郎, 麻生 武志

252. 体外受精・顕微授精における着床障害に対するプレドニゾロンの有用性の検討

鈴鹿回生総合病院 不妊センター ○二村 典孝, 芝原 隆司, 田窪伸一郎
三重大学医学部 産科婦人科 竹中由起子, 築城友加子, 竹内 茂人
箕浦 博之, 豊田 長康

受精・着床 (4)

〔演題253～257〕 10:28～11:13 座長 加藤 紘(山口大・婦)

253. 子宮内膜に対する排卵治療の影響に関する検討

広島赤十字・原爆病院 産婦人科 ○新谷 恵司・高取 明正

254. 子宮内膜における部位別血流量と着床能力の関連についての検討

杏林大学医学部 産婦人科 ○尾崎 恒男, 神野 正雄, 星合 敏久
小菅 浩章, 菅原 新博, 中村 幸雄

255. 子宮動脈の血流計測による、体外受精・胚移植時の子宮のReceptivityの評価

新潟大学 産科婦人科 ○鈴木 美奈, 富田 雅俊, 村川 晴生
 本多 晃, 山本 泰明, 倉林 工
 関塚 直人, 長谷川 功, 田中 憲一

256. Cholesterol SulfateのマウスTrophoblast Spreadingに及ぼす影響

東京大学医学部 産科婦人科 ○末永 昭彦, 百枝 幹雄, 堤 治
 武谷 雄二

257. マウスにおけるTリンパ球の着床に及ぼす影響

京都大学医学部 婦人科産科 ○藤田 一之, 藤原 浩, 中山 貴弘
 樋口 壽宏, 藤井 信吾
 同 再生医化学研究所 前田 道之

第9会場 (サンロイヤル ハイビスカス)

第1日 11月12日 (木) 午前

中枢性ホルモン

〔演題258～260〕 9:00～9:27 座長 植村 次雄 (横浜市立大・婦)

258. ラット視床下部Chemokinergic Neuronal Pathway活性化における低血糖ストレスの影響

金沢大学医学部 産婦人科 ○小池 浩司, 瀬川 智也, 生水真紀夫
 井上 正樹
 箕面市立病院 山口 靖子
 耳原総合病院 坂本 能基
 西宮市立中央病院 増原 完治

259. Maturation Arrestを呈する男性不妊症患者に対するGRH testについて

神戸大学医学部 泌尿器科 ○山中 邦人, 藤澤 正人, 堅田 明浩
 藤岡 一, 田中 浩之, 岡田 弘
 荒川 創一, 守殿 貞夫

260. 視床下部性無月経のCRHテスト (Longitudinal Study) の有用性について

横浜市立大学医学部 産婦人科 ○近藤 芳仁, 高島 邦僚, 横井 夏子
 松井 浩, 石川 雅彦, 池田万里郎
 多賀 理吉, 植村 次雄

症例・性機能 (1)

〔演題261～264〕 9:27～10:03 座長 桑原 惣隆 (うきた病院・婦)

261. 妊娠に成功したFSH産生脳下垂体腫瘍の一例

愛知県厚生連厚生病院 ○村田 泰隆, 福田 洋行, 松澤 克治

262. クロミフェン療法中に排卵障害が進行した興味ある症例

鹿児島大学医学部 産婦人科 ○桑波田理樹, 沖 利通, 三谷 穰
 丸田 邦徳, 中村佐知子, 山崎 英樹
 中江 光博, 堂地 勉, 永田 行博

263. 黄体機能不全に対するビタミンC投与の有用性

札幌医大 産婦人科

○逸見 博文, 遠藤 俊明, 後藤妙恵子
北島 義盛, 水元 久修, 木谷 保
真名瀬賢吾, 金谷 美加, 藤井 美穂
工藤 隆一

264. 排卵誘発時における血中レプチン濃度の変化

徳島大学医学部 産科婦人科

○山田 正代, 岡田 典子, 松崎 利也
安井 敏之, 東 敬次郎, 苛原 稔
青野 敏博

症例・性機能 (2)

〔演題265～267〕 10:03～10:30 座長 細井 美彦 (近畿大・農)

265. 灸処置が動物の繁殖内分泌に与える影響

鹿児島大学農学部 獣医学科

○上村 俊一, 石川 初, 浜名 克己

266. マストミス雌雄前立腺における下垂体移植の効果

明治大学農学部 動物生理学研究室
日清食品○太田 昭彦, 石井 里枝, 塚田 純子
岡村 誠

267. 腹腔鏡下卵巣嚢腫核出術の妊孕能に及ぼす影響

琉球大学医学部 産科婦人科

○神山 茂, 宮城 博子, 當間 敬
東 政弘, 金澤 浩二

避妊・その他

〔演題268～272〕 10:30～11:15 座長 高山 雅臣 (東京医大・婦)

268. ウサギZPAタンパク合成ペプチドの免疫原性について

兵庫医科大学 産婦人科

○濱田ゆかり, 長谷川昭子, 繁田 実
香山 浩二

269. 人工妊娠中絶希望者の実態と意識—当科における12年間のアンケート調査成績から—

東京都教職員互助会三楽病院 産婦人科
リプロ・ヘルス情報センター○木村 好秀
菅 睦雄

270. 子宮内避妊器具(IUD)2000余例の経験

国立国際医療センター病院 産科婦人科

○寺師 恵子, 我妻 亮

271. 不妊患者に対するサイトメガロウイルス抗体価測定の意義

愛媛労災病院 産婦人科

○南條 和也, 大塚 恭一, 宮内 文久

272. 子宮内膜症患者の性交困難についての研究

産業医科大学 産婦人科

○石 明寛, 吉田 耕治, 柏村 正道

第2日 11月13日(金) 午前

卵子・排卵・胚 (1)

〔演題273～277〕 8:40～9:25 座長 和氣 徳夫(九州大・婦)

273. マウス卵小胞体カルシウム放出系の加齢(Post Ovulatory Aging)による変化

山形大学医学部 産婦人科 ○高橋 俊文, 齊藤 英和, 廣井 正彦
同 第一生理 高橋 英嗣, 土居 勝彦

274. 精子不動化がCa oscillationに及ぼす影響に関する検討

福島県立医科大学 産科婦人科 ○近内 勝幸, 柳田 薫, 矢沢 浩之
片寄 治男, 阿久津英憲, 伊藤 正信
佐藤 章

275. 初期胚発生におけるヘパリン結合性EGF様増殖因子(HB-EGF)の細胞間シグナル伝達機構の解析

旭川医科大学 産婦人科 ○碁石 勝利, 樋谷 恵子, 小森 春美
堀川 道晴, 岡田 力哉, 高岡 康男
井上 亮一, 玉手 健一, 千石 一雄
石川 睦男276. マウス初期胚におけるエストロゲン受容体 α , β およびエストロゲン応答遺伝子efpの発現について東京大学医学部 産科婦人科 ○廣井 久彦, 百枝 幹雄, 堤 治
武谷 雄二277. ヒト卵巣におけるエストロゲンレセプター α (ER α), β (ER β) mRNAの局在東北大学医学部 産婦人科 ○松崎 幸子, 門脇 正裕, 結城 広光
鬼怒川知香, 村上 節, 深谷 孝夫
矢嶋 聡

卵子・排卵・胚 (2)

〔演題278～282〕 9:25～10:10 座長 詠田 由美(福岡大・婦)

278. 排卵誘発におけるPoor Responderの検討

東京大学医学部 産科婦人科 ○矢野 直美, 高井 泰, 丸山 正統
岡垣 竜吾, 大須賀 穰, 百枝 幹雄
矢野 哲, 堤 治, 武谷 雄二

279. 排卵における優位卵巣は存在するのか?

島根医科大学 産科婦人科 ○高橋健太郎, 栗岡 裕子, 尾崎 智哉
神農 隆, 宮崎 康二

280. 機能性不妊症における過排卵誘発法の検討

横浜市立大学医学部 産婦人科 ○横井 夏子, 近藤 芳仁, 高島 邦僚
松井 浩, 石川 雅彦, 池田万里郎
多賀 理吉, 植村 次雄

281. hCG投与排卵誘発時の卵巣動脈血流動態の解析

金沢医科大学 産科婦人科 ○渡邊 之夫, 大島 恵二, 富沢 英樹
金子 利朗, 牧野田 知

282. 機能性不妊におけるFSH-hMG療法のFixed dose法とLow dose step-up法の臨床的比較検討

山形県立河北病院 産婦人科 ○小田 隆晴, 早坂 直, 鈴木 吉也
木原 香織, 小宮 雄一

卵子・排卵・胚 (3)

〔演題283～286〕 10:10～10:46 座長 石塚 文平(聖マリアンナ医大・婦)

283. 幼若マウスの未熟卵におけるFSH, Activin, Leptinの卵胞発育に関する基礎的研究

群馬大学医学部 産科婦人科 ○菊池 信正, 小林 淳郎, 劉 曉偉
横田 英巳, 安部由美子, 安藤 一道
山田 清彦, 水沼 英樹, 伊吹 令人

284. In vitro Follicle Culture Systemを用いたマウス初期卵胞発育におけるLHの意義

群馬大学医学部 産科婦人科 ○劉 曉偉, 安藤 一道, 小林 淳郎
菊池 信正, 安部由美子, 上条 隆典
横田 英巳, 山田 清彦, 水沼 英樹
伊吹 令人

285. ICSI後未受精と判定されたヒト卵に対する活性化の効果

徳島大学医学部 産科婦人科 ○中川 浩次, 中坂 尚代, 小松 淳子
檜尾 健二, 山野 修司, 青野 敏博

286. 過排卵処理後のヒト一次卵母細胞の体外培養およびICSIの成績

セントマザー産婦人科病院 ○粟田松一郎, 田中 温, 永吉 基
馬渡 善文, 田中威づみ, 松島みどり
神戸大学農学部附属農場 楠 比呂志

卵子・排卵・胚 (4)

〔演題287～290〕 10:46～11:22 座長 本庄 英雄(京都府立医大・婦)

287. 共培養系におけるマウス胚が産生するサイトカインとその局在ならびにEGFRの発現に関する研究

石渡産婦人科病院 ○時枝由布子, 石渡 勇, 井口めぐみ
石渡千恵子, 岡根 夏美
聖マリアンナ医大 東横病院 木口 一成
東京慈恵会医科大学 解剖 立花 利公, 橋本 尚詞, 石川 博
日大生物資源科学動物細胞 佐藤 嘉兵

288. ヒト卵巣におけるアポトーシス関連遺伝子の発現

東京大学医学部 産科婦人科 ○久具 宏司, 矢野 哲, 堤 治
武谷 雄二
Massachusetts General Hospital J.L. Tilly

289. 自然性周期におけるラット胚の回収と胚培養: 腔インピーダンス法と培養液の検討

滋賀医科大学 ○増田 善行, 高倉 賢二, 竹林 浩一
野田 洋一

290. 体外受精胚移植対象例における子宮内腔のエンドトキシン

やびく産婦人科小児科不妊治療センター ○稲福 薫, 佐久本哲郎, 屋比 久武

招 請 講 演

特 別 講 演

理 事 長 講 演

会 長 講 演

教 育 講 演

招請講演1

Preimplantation Genetic Diagnosis : Present and Future

Dr. Yury Verlinsky

Reproductive Genetic Institute,

Illinois Masonic Medical Center, Chicago, U.S.A.

Preimplantation genetic diagnosis (PGD) of inherited and chromosomal diseases provides an option for couples at risk for conceiving genetically abnormal fetus to avoid a birth of an affected child without the need for prenatal diagnosis and selective abortion of affected fetus. PGD will soon become a method of choice in the community based programs for prevention of genetic disease, as well as a useful addition to the assisted reproduction technologies, at least for IVF patients of advanced maternal age.

We have developed the approach for genetic testing before implantation by removal and genetic analysis of the first and second polar bodies extruded from the oocyte during maturation and fertilization. In this way only the embryos resulting from the oocytes free from genetic and chromosomal defects are transferred. We have applied this technique in over 700 clinical cycles, resulting in approximately 150 pregnancies and at least 100 healthy children born by the present time.

The worldwide experience on PGD comprises now approximately 1500 clinical cycles, performed for preimplantation gender determination, single gene defects, translocations and common aneuploidy. Approximately, three quarters of these cycles have resulted in embryo transfer, a quarter in clinical pregnancies and the births of unaffected children. The introduction of PGD in the future assisted reproduction practices will allow a reliable selection of embryos free from genetic defects, and will potentially contribute not only to prevention of births of children with genetic and chromosomal disorders, but also to a considerable improvement of the efficiency of IVF.

招請講演 2

Assisted Reproductive Technology in Korea

Prof. Chan-Ho Song

Department of Obstetrics and Gynecology,
Yonsei University, Seoul, Korea

Since the first successful live birth as a result of in vitro fertilization embryo transfer (IVF-ET) was reported in 1985, assisted reproductive technology (ART) has become a common method of infertility treatment in Korea. Every clinic opening a program of ART should be approved by the ART Committee of the Korean Association of Obstetricians and Gynecologists. Currently, there are over 90 clinics offering ART procedures.

This summary of ART outcomes is based on the data of procedures collected from 25 clinics in 1993 and from 31 clinics in 1996.

A total of 7,281 cycles of ART treatment were initiated at 25 clinics during 1993. The overall delivery rate after ART procedures was 17.1%. Of these, 6,536 cycles were IVF with 17.0% deliveries per transfer. A total of 330 were cycles of gamete intrafallopian transfer (GIFT) with 20.2% deliveries per transfer. The delivery rate after 316 cycles of frozen-thawed embryo transfer was 13.1%. Eighty-five were cycles for donor oocyte transfer with 25.9% deliveries per transfer. Only 14 intracytoplasmic sperm injection (ICSI) procedures underwent without success.

A total of 8,839 cycles of ART treatment were performed at 31 clinics in 1996. The overall delivery rate after procedures was 21.3%. Of these, 6,527 cycles were IVF with 21.7% deliveries per transfer. Fifty-one were cycles of GIFT with 13.3% deliveries per transfer. The delivery rate after 431 cycles of frozen-thawed embryo transfer was 19.5%. A total of 145 were cycles for donor oocyte transfer with 42.1% deliveries. The delivery rates after 1,603 cycles of ICSI and 82 cycles of transfer of transfer of frozen-thawed embryo following ICSI WERE 18.6% and 11.0%, respectively. The technique of ICSI is now widely used as the treatment of choice in infertile couples with severe male factor and previous failed fertilization.

The use of gonadotropin-releasing hormone analogs (GnRH-a) for stimulation has been remarkably increased. Seventy-eight percent of cycles in 1993 and 94.2% of cycles in 1996 for IVF were stimulated with GnRH-a as part. The clinical pregnancy and live birth rates were higher for IVF cycles with GnRH-a than for those without. However, "take home baby" rates have not significantly increased.

特別講演

21世紀への提言—環境ホルモンと生殖

横浜市立大学理学部

井 口 泰 泉

環境中にはダイオキシン、PCBなどの健康に障害を与える化学物質が放出されており、社会問題となっている。このような化学物質に加えて、今までは安全と考えられ、環境中に放出されていた、農薬、界面活性剤、プラスチックの原材料などの化学物質の中に、生体のホルモン受容体、とくに女性ホルモン受容体に結合することにより、あたかも女性ホルモンと同じ様な働きをする化学物質（Endocrine Disrupting Chemicals＝EDCs、環境ホルモン、内分泌攪乱化学物質）があることがわかってきた。アメリカフロリダ州のアポプカ湖のワニ、フロリダ州のヒョウ、パリのセヌ川の雌性化したウサギ、イギリスの河川でのコイ科の魚の生殖異常など、多くの地域の多種の野生動物種で生殖異常、性器異常等がみられ、化学物質の暴露を受けた野生動物に生理的な攪乱が生じている。さらに、ヒトで精巣ガンの増加、尿道下裂、停留精巣の増加が報告され、ヒトの精子数は過去50年間で半分に減少したとの報告もある。これらのことから、野生動物に見られる現象はヒトにも関連しており、ヒトの生殖に深刻な問題が生じる可能性がある。これらの生殖異常はEDCsが原因になっている疑いもある。また、ダイオキシン、PCBなどは生物濃縮により、食物連鎖の上位の動物である、ヒトのみならずイルカ、クジラ、アザラシなどの皮下脂肪に蓄積されている。EDCsは、水系に入り水棲動物の生殖を攪乱する懸念がある。日本の沿岸では有機スズによる巻貝の性の異常が見られている。EDCsは、エストロゲンと同じように作用するとすれば、成体に対しては可逆的に作用すると思われる。しかしながら、胎仔期から新生仔期では不可逆的な作用を及ぼす可能性がある。また、水系に棲息するカエル、魚に関しては、卵の発生ステージによってはホルモンおよびホルモン様化学物質に対して敏感な時期があり、発生異常、性分化の異常が引き起こされる可能性もある。発生中の胚および胎仔に対するEDCsの影響の研究および検出系の確立が急務であると同時に、胎仔期から新生仔期にEDCsに暴露された個体の免疫系、行動を含めた長期的な研究も必要である。さらに、EDCsの体内での代謝、複合したときの影響、発生中の卵、胚、胎盤を通した胎児（胎仔）への影響および、世代を越えた影響を調べることも重要である。人間が作り出した化学物質は1,000万種類以上もあり、その中で現代生活に関わりの深い物として75,000種類の化学物質があるといわれている。これらの化学物質のホルモン作用を調べることも重要である。OECDは、現在用いられている、急性毒性、発ガン性試験とは別に、ホルモン様作用（エストロゲン、アンドロゲン、甲状腺ホルモン）の検出系の作製を考えている。将来的にはOECDで決められた試験系が用いられることになろうが、現在我々にできることは、環境中に不用意に化学物質を放出しない努力である。

理事長講演

着床率の向上を目指して

京都大学名誉教授

森 崇 英

体外受精—胚移植法による不妊症の治療の進歩にともない、なお解決しない問題点として着床不全症例の存在がクローズアップされてきた。これらは、形態良好な新鮮胚および凍結胚を移植しても着床に至らないことより最終診断されるが、その要因として胚側因子と子宮側因子とが挙げられる。中でも機能的な異常と考えられる症例に対しては、いまだに有効な診断方法および治療方法の決め手がないのが現状である。

胚因子に対しては、良好卵の採取、胚の培養法の改善、移植胚の選別およびassisted hatching法の併用などが試みられている。一方、子宮内膜因子に関しては、不明な点が多く、ヒトでの着床のメカニズムの解明が急務とされている。着床の成立には子宮内膜の適切な分化が必要であり、その分化に卵巣由来の内分泌因子に加え免疫因子が重要であることが知られてきた。さらにそれらに加え、胚由来の因子が子宮内膜の分化に重要と考えられる。我々は以上の問題点を解決していく目的で、動物実験を含めいくつかの新しい試みを施行してきた。本講演では、それらのうち着床不全症例に有効であった新しいassisted hatching法と免疫因子および胚由来因子による子宮内膜分化機構の新しい知見に関して述べる。

会長講演

生殖医療と倫理

鹿児島大学医学部産婦人科学教室

永田 行博

生殖医学の著しい発展は、臨床に応用する段階でさまざまな倫理的問題を提起してきた。とくに生殖細胞に人為的操作を加える体外受精・胚移植法が不妊症の治療法として臨床応用される段階では、多くの倫理的問題が議論され検討されてきた。しかし、体外受精・胚移植法が急速に普及し一般化した今日、さらに新たな倫理的問題も提起されている。

我々は新しい医療技術として、受精卵を対象とした着床前診断を臨床に導入しようと試みてきた。出生前診断がすでに臨床診断法として一般に普及し、日常的に実施されていることから、倫理的には出生前診断と着床前診断はほぼ同一と考え、倫理的問題はほとんど解決しているものと考えていた。ところが「受精卵の選別、ヒトの選別」という大きな反論を受け、5年を経て最近になりやっと臨床応用の入口にさしかかったところである。このことは、出生前診断を導入する段階で十分な討論とコンセンサスが得られていなかったことに起因するものと我々は考えている。

倫理的問題を含む新しい医療技術を導入するには、如何にしてそれを広く啓蒙していくか、そして社会的なコンセンサスを得るにはどうしたらいいかということが、これからのもっとも重要な課題ではないかと考える。

教育講演1

クローン動物研究の現況

近畿大学農学部

角 田 幸 雄

生物が発生する過程で個々の細胞が分化していく仕組みは、長い間人類の興味をかきたててきた。1952年以降カエルを用いて行われてきた発生生物学的研究から、発生・分化に伴って個体を作りだすために必要な遺伝子セットは失われておらず、遺伝子が区別して発現することによってそれぞれの細胞が分化していくと考えられるようになってきた。しかしながら同時に、成カエルの体細胞の核移植によってオタマジャクシは得られるが、正常なカエルは得られないことも明らかにされてきた。

Wilmutら(1997)は、昨年2月27日付のNature誌に羊の乳腺細胞の核移植によって産子を得たことを報告し、大きな話題となった。同氏らは、6歳の雌から採取して樹立した乳腺上皮細胞の細胞周期をGo期に同調後、除核未受精卵に融合させてヒツジ卵管内で一時的に発育させてから、受精卵へ移植して産子を得ることに成功した。得られた個体はわずかに1頭ではあるが、カエルでも困難であった成体の体細胞核の全能性を証明した点で学術的な意義は大きい。

分化した細胞の核を「初期化」して個体への発生能力を引き出す技術が確立されると、分化、老化、がん化などの機構を解明するための新しい実験系となる可能性が高いと思われる。また、体細胞の核移植が個体生産のための確実な手法となると、経済価値の高い遺伝形質を持つ家畜や人の医薬品などを生産するトランスジェニック家畜のコピーが生産されることとなり、家畜の育種・改良は大きく進むものと思われる。そのため、Wilmutらの報告の再現性の確認と初期化可能な細胞核のスクリーニング、初期化方法の検討などに関する研究が開始されている。

本日の講演では、私達の最近のデータを紹介しながら、哺乳動物におけるクローン動物作出研究の将来を展望してみたい。

教育講演2

ヒトART受精卵染色体異常の要因と遺伝的荷重について

東邦大学医学部産科婦人科学第1講座

久保 春海

遺伝的荷重 (genetic load) とはひとつの生物集団の中にある遺伝子プールにおいて、変異遺伝子とその集団全体の生存上、生殖上の適応性を低下させる状態をいう。従ってその値は集団の中で淘汰によって失われる部分の割合でもある。この観点からすればヒト集団中における遺伝的荷重を検討するためには、個体の受精、発生から次の世代への生殖という一貫したライフサイクルの中で、どのような負荷がかかっているかを検討する必要がある。しかし最初のIVF-ET児が誕生してからまだ20年であり、ICSIにおいてはまだ7年しか経過しておらず、この間に、ART妊娠による第二世代への影響について、統計的に有意義な観察をすることは事実上不可能である。しかし視点を変えてみれば、従来、ヒトの染色体異常や遺伝子変異の観察はCVSや羊水細胞による出生前診断や流、早産胎児組織による遺伝解析が主流であり、生殖細胞、配偶子や受精卵などの染色体異常の動態を正確に把握するまでにはいたっていなかった。しかし配偶子形成から受精卵、前胚、胚芽を経て胎児に至る一連の経過中に起きる出来ごとは、さまざまな形で人類集団に遺伝的荷重を課していると考えられる。この生殖サイクルにおいて、近年発達したARTによる人為的選択や操作が、どの程度、胚発生や胎生期における遺伝的荷重を修飾しているかは興味のある命題である。

黒木らによれば認知された自然妊娠のうち、流、早産によって失われる妊娠は約15%であり、残りの85%が生産となる。また全妊娠中の染色体異常率は6.4%であり、このうち1代あたりで失われる接合体の割合は92%、生存率はわずか8%にすぎない。とくに早期に自然流産する妊娠の50%は染色体異常によって起きることが知られている。

わが国のART集計によれば臨床的妊娠の流産率は1992年以降23.8~26.4%であり、自然妊娠による流産率と約10%の差を認める。PlachotらによってARTにおける卵子の32%、精子の8%に染色体異常が観察されたが、受精卵では37%、胎芽期で20.6%、妊娠早期で8~10%、新生児では0.6%としており、これは自然の認知された妊娠によって出産した新生児の染色体異常率0.63%とほぼ一致する。しかしMunneらは形態不良胚では70%に染色体異常を認めており、これらの胚の移植の是非が問われるようになってきている。また無精子症では非閉塞性が約80%を占めるが、その21.5%に染色体異常があり、大部分は性染色体異常である。最近、これらの症例にICSIを応用するようになって、淘汰率の低い性染色体異常児の増加が指摘されているが、これはARTを受ける夫婦の遺伝的荷重によるものと考えられる。その他、ARTでは人工的卵巣刺激法や配偶子、胚そのものへの操作や培養環境等に起因する可能性のあるde novoな突然変異も考慮しなければならない。

教育講演3

思春期における性周期の確立とその異常 —とくにエストロゲン，メラトニンを中心に—

高知医科大学

相 良 輔

思春期における性周期の確立が、どのように発動してゆくのかについての詳細は未だ明らかでない点が多い。とりわけ中枢のなかでも松果体機能の意義についてはほとんど明らかにされていないといってよい。

今回は、思春期における性周期の確立が、松果体、視床下部、下垂体、卵巣の臓器機能発達と臓器間の機能関連形成に関して、とくにエストロゲン、メラトニン動態に注目して報告する。

また、性周期獲得の内分泌学的特性を明らかにする目的で、早発思春期、晩発思春期、体重減少性と単純性肥満に伴う無月経の内分泌学的病態についても、同様な見地からの解析を行った成績を報告したい。

教育講演4

精巢内分子シャペロンと不妊

国立環境研究所

大 迫 誠一郎

分子シャペロンとは、細胞内で他の基質タンパクに結合し、その折り畳みや会合を助け、基質タンパクの機能発現や品質管理を行うタンパクの総称である。熱ショックなどのストレス時に発現が亢進するものが多く、細胞の恒常性維持に必須な遺伝子群である。従って細菌・酵母・植物からヒトに至るまで、すべての生物に比較的多量に発現している。現在までに数十種のシャペロン遺伝子が単離されている。精巢には体細胞型シャペロン以外に精巢特異的遺伝子も発現しており、シャペロンの宝庫といってもいいかもしれない。今回はHSP70.2、およびCalnexin-t/Calmeginについて概説し、雄性生殖細胞だけにして発現しないこれら分子シャペロンと受精現象との関わりを考察したいと思う。

HSP70.2はHSP70ファミリーの一種で雄性生殖細胞（精細胞）特異的遺伝子として分離された。細胞質型HSP70ファミリーは、ポリゾーム上で新規に合成されたばかりのタンパクが自己会合などにより凝集しないように、ポリペプチド鎖の疎水性領域に結合し、正常に折り畳まれて機能タンパクとなるまでの安定性を与える。精細胞にはHSP70.2以外にHSP70.1、HSP70.3、HSC70も発現しているが、HSP70.2ノックアウトマウスでは精母細胞で分化が停止することが報告された（Dix et al., 1996）。このことはHSP70.2が精細胞の分化、とくに減数分裂の制御に特異的機能を持っていることを示唆している。

Calnexin-tは演者が精子発生ステージ特異的抗原の検索中に発見したタンパクで、精母細胞と精子細胞の小胞体膜上に局在する。体細胞で発現するCalnexinに酷似していたためこの名を付けた。Calnexinは小胞体内で合成途上の糖タンパクの品質管理を行うタンパクである。従って精子の形態、とくに先体や膜構造形成に重要な役割を持つ遺伝子と予想された。阪大微研の岡部らの報告したCalmeginは同一遺伝子であり、彼らによりノックアウトマウスが作成されたが、 $-/-$ マウスは正常に精子形成を行い、しかもそれら精子は形態はもとより運動性も正常であった。ところがこのマウスは完全に不妊であり、IVFによる観察から、ノックアウトマウス精子は卵に全く結合できないことが示された（Ikawa et al., 1997）。この現象は精子形成の途上でCalnexin-t/Calmeginに結合してくる基質タンパクには、精子の構成要素が存在し、それらが受精に必須の因子であることを示唆している。これら因子は精子頭部の細胞膜上あるいは先体内に存在しているのだろう。

このように精細胞特異的分子シャペロンは精細胞の分化の途上で精子機能を決定する役割を持っている。HSP70.2、Calnexin-t/Calmeginは精巢にのみ発現するため、個体発生や他組織の機能は正常である。臨床医学上これら遺伝子の変異について報告はないが、両遺伝子は単一コピーで、劣性ホモ個体では上記のような症状が起きることが予想される。

教育講演5

精子形成関連遺伝子をめぐって—AZFを中心に—

金沢大学医学部泌尿器科

並 木 幹 夫

不妊症の原因の約半数を占める男性不妊症の治療成績は余り良好とはいえない、この理由は、男性不妊症の原因の半数以上を占める特発性精子形成障害の原因、病態がほとんど不明であり、理論的な治療が難しいからである。このため、精子形成機構の解明および精子形成にかかわる遺伝子の同定が男性不妊症の診断と治療の進歩に必要である。

従来より、Y染色体長腕に精子形成にかかわる遺伝子Azoospermy factor gene (AZF)が存在すると推測されていたが、我々はY染色体特異的DNAプローブを用いて無精子症患者の末梢リンパ球DNA分析を行い、Y染色体長腕のlocus DYS7C付近に微小なDNAの欠失を認める症例が約15%存在することを発見した。我々はこの欠失区間内にAZF遺伝子が存在すると考え、AZF遺伝子のcloningを開始した。その後1993年MaらはAZFの候補遺伝子としてYRRMをcloningした。YRRMは現在、Genomic data baseではRBM (RNA binding motif)として登録され、Y染色体長腕のみならず短腕も含め複数の箇所に存在することが判明している。1995年ReijoらにcloningされたDAZ (deleted in azoospermia)はRBMと同様RNA binding domainを持ち、single geneであることからAZFの候補遺伝子と考えられ、多くの無精子症患者でその欠失を認めた。

我々は父と子でDYS7Cの領域の欠失に、わずかな差を有する父子を見い出し、このわずかな欠失の差の部分にAZFが含まれていると予想し分析中である。すなわちDYS7Cを含むYACy0X21を用いてコスミドライブラリーを構築しコンティクを作製した。候補領域は約260KbのBssH II断片に含まれており、6個のコスミドでカバーすることができた。これらのコスミドをプローブにして、セントロメア側とテロメア側から挟み込むようにしてgenomic Southern blotを行っている。他方、候補領域を網羅するコスミドコンティクが構築できたことより、非特異的にエクソンの一部を捉えるエクソントラップ法も併用して、多面的な戦略でこの遺伝子のcloningを目指している。現在、本法により得られたエクソンを用いて、ヒト精巢cDNAライブラリーのスクリーニング中である。

今後、AZFの解明により男性不妊症のDNA診断のみならず、治療法の進歩につながることが期待される。

教育講演6

精囊蛋白である精子運動抑制因子の生殖生理学的役割について

聖マリアンナ医科大学泌尿器科

岩 本 晃 明

精囊から分泌されるものとして果糖、プロスタグランジンなどが知られている。前者は精子運動のエネルギー源として、後者は雌性性器における精子の上昇促進に働いていることが認められているものの、精囊の生理学的役割についてはまだまだ不明である。演者は精漿中に存在し精囊から分泌される精子運動抑制因子(Seminal plasmasperm motility inhibitor, 以下SPMI)の精製分離に成功し、このSPMI蛋白の作用機序や生理学的意義について、また遺伝子の解析等、多方面から研究を進めており、今回は生殖生理学的作用に関する最近得られた新知見について報告する。

ヒトSPMI蛋白は、dynein腕に存在するdynein ATPaseの活性を阻害することによって精子の運動をブロックする。また、除膜した精子の運動を抑制するだけでなく、活発に運動する正常精子の運動をもブロックする(高濃度のSPMIを必要とする)。しかしながらSPMI濃度は運動率の良好な精漿中でも不良な精漿中でも差を認めない、すなわちSPMI濃度と運動率とは相関しなかった。また、SPMIによって運動が停止した精子をパーコールで洗浄すると精子の運動が回復した。これらの結果から、精子運動を抑制する機序としてSPMIが精子細胞膜に付着し物理的に精子の運動をブロックしている可能性、あるいは精子細胞膜からのsecond messengerがdynein ATPaseの活性を抑制しているのではないかと考えられる。このSPMIが精子無力症の一原因になっているものと思われるが、何ゆえに精漿中に精子の運動を抑制する蛋白が必要であるのかは不明である。

次に、女性の生殖路中で非自己である精子が免疫学的に排除されない機構にSPMIが関与しているのではと考え検討した。なお、その後の研究からSPMIの前駆物質がSemenogelin(SEM)と同一であり、このSEMは前立腺より分泌されるPSAによって低分子のSPMIに分解されることが判明した。SEMは無精子症患者の精漿から精製し実験に用いた。その結果、健常人の末梢血リンパ球をマイトゲンであるPHAあるいは抗cD3抗体で刺激し誘導された増殖反応を、SEMは用量依存性に抑制した。また、精製Tリンパ球をPHAで刺激し誘導された増殖反応も抑制した。そこでさらに詳しく検討したところ、SEMはPHAで刺激した末梢血リンパ球からのIL-2の産生、およびIL-2のmRNAの発現を抑制したが、IL-2 receptorの発現には影響を与えなかった。これらの結果から、SEMはIL-2のmRNAの発現を抑制することによってTリンパの増殖抑制をもたらし、SPMI蛋白は免疫抑制作用を有することが判明した。しかしながら、それらの効果が女性の生殖路で精子に対してどのような生理学的作用を持つかということは今後の課題である。

精囊蛋白は多機能を有するといわれており、今後更なる研究の展開が必要である。

教育講演7

卵・卵胞の発育と細胞外基質

山形大学産科婦人科学教室

齊 藤 英 和

細胞は常に細胞外の基質に覆われて存在しており、細胞が生存し、分化、増殖していくときに多数の細胞構築の維持に重要な役割を演じている。細胞外基質の種類も多数あり、コラーゲン、ラミニン、フィブロネクチンをはじめ、種々の細胞間基質が同定されてきている。また、これらに対応するように細胞膜上にインテグリンファミリー、免疫グロブリンファミリー、セレクチンファミリーなど種々な接着分子が存在している。さらに、これらの分子を介して細胞内での情報伝達や代謝の調節も行っていることが報告されている。

卵胞・卵においてもコラーゲン、ラミニン、フィブロネクチンなどの細胞外基質が細胞の周囲に存在しており、卵・卵胞の発育、成熟に深く関係しているといわれている。また細胞外基質の一つであるヒアルロン酸は排卵時期になると卵周囲に多量に産生され卵・卵丘塊を形成する。この卵・卵丘塊は卵胞より排卵され卵管に達し、卵は卵管を上昇してきた精子と受精すると考えられている。今回はこの排卵時期に多量に産生されるヒアルロン酸とその関連物質を中心に検討した。

以前我々は、ヒトにおいて卵丘塊と胚を共培養することにより胚の質が維持されることを報告したが、卵丘塊がヒアルロン酸を多量に含むことを考慮すると、この作用は顆粒膜細胞による共培養だけではなく、ヒアルロン酸による可能性が高い。さらに、顆粒膜細胞において細胞死の一形態であるアポトーシスは卵の質を敏感に反映する指標であることをすでに報告しているが、このアポトーシスを起こした顆粒膜細胞の頻度を検討するとヒアルロン酸が少ない壁側顆粒膜細胞では、ヒアルロン酸が多い卵丘細胞に比較しアポトーシスを起こした顆粒膜細胞が高頻度で出現していることが判明した。また、ヒアルロン酸が接着する細胞膜上の分子の一つにCD44があるが、この存在の有無を顆粒膜細胞で検討すると、卵丘細胞、壁側顆粒膜細胞のどちらにもCD44は存在し、かつ壁側顆粒膜細胞よりも卵丘細胞に強く発現していた。これは、CD44とそのリガンドであるヒアルロン酸が同様に分布することを示すものである。そこで、顆粒膜細胞を培養しヒアルロン酸を添加すると顆粒膜細胞でのアポトーシス出現率が低下し、さらにヒアルロン酸結合部位を認識するCD44抗体を添加するとアポトーシス出現率の低下が抑制された。よって、ヒアルロン酸はCD44を介してアポトーシス出現を抑制し、卵の質を高めている可能性がある。さらに、CD44の発現は形態学的に、より成熟度の良好な卵・卵丘塊に高いことも報告しており、ヒアルロン酸の上記作用を示唆するものである。このように、細胞外基質であるヒアルロン酸とその関連物質は卵・卵胞の発育に深く関与していると考えられ、さらに検討を加え検討したい。

教育講演8

レプチンと生殖生理

京都大学大学院医学研究科

婦人科学産科学教室

佐 川 典 正

遺伝的肥満の *ob/ob* マウスの研究から、1994年にFriedmanらによって肥満遺伝子(*obese gene*) が同定され、その遺伝子がcodeする蛋白はレプチンと名付けられた。レプチンは脂肪組織由来の飽食因子として視床下部の受容体を介して生体のエネルギー代謝調節に関与している。また、レプチンが生殖機能を発現、増進するために必要であること、自律神経系などの神経内分泌にも関与していることが明らかになっている。例えば、正常に機能するレプチンを持たない *ob/ob* マウスでは、雄雌ともに生殖機能を欠如しているが、外因性にレプチンを投与すると妊娠可能となる。レプチン受容体遺伝子に異常を有する *db/db* マウスでも生殖機能が欠如している。また、正常な幼若マウスにレプチンを投与すると性周期の発来が早まるが、この際、FSHおよびLH分泌が増加する。さらに、正常マウスを飢餓状態にするとgonadotropin分泌が抑制され、逆にACTH分泌は亢進するが、これらの変化はレプチン投与により補正される。最近、ヒトでもレプチンあるいはその受容体遺伝子に突然変異があり高度の肥満を呈する家系が報告された。これらの患者ではgonadotropin分泌をはじめ様々な下垂体機能が障害されている。以上の知見はレプチンが生殖機能の発現および維持において極めて重要な役割を果たしていることを示している。妊娠、哺乳および育児には多大なエネルギーが必要であることを考慮すると、脂肪細胞から分泌されるレプチンが、体内に十分なエネルギーが蓄積されたことを生殖機能の中枢に伝えるシグナルとしての役割を果たしていることは合目的的といえる。これらの現象は、レプチンあるいはその受容体遺伝子の異常に伴うレプチン欠乏状態によるものであるが、逆に、レプチンが過剰量存在した場合の生殖機能への影響に関しては、未だ一定の見解が得られていない。今後、レプチン過剰発現動物モデルなどを用いた解析が期待される。

最近、我々はレプチン遺伝子がヒト胎盤絨毛細胞でも発現しており、レプチンが母体および胎児血中へ分泌されていることを報告した。妊娠合併症のうち、絨毛細胞の異常を伴う重症妊娠中毒症の胎盤や胞状奇胎ではレプチン遺伝子発現は亢進していた。

妊娠中の母体では基礎代謝率が上昇しており、糖質、脂質代謝が非妊時とは大きく異なっている。胎盤を通してグルコースを供給し胎児を育てるためにこの変化は必要で、胎盤から分泌される多様な生理活性物質が母胎の代謝を調節している。レプチンもその中で、胎盤由来ホルモンとして母胎の糖質、脂質代謝に影響を及ぼしている可能性が考えられる。また、レプチンの受容体が胎盤に存在することから、胎盤局所においても絨毛細胞の増殖、機能分化に関与している可能性も考えられる。胎児に対するレプチンの直接作用はいまだ明らかではない。胎盤由来のレプチンの生理的意義については今後の検討が必要である。

教育講演9

多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)と生活習慣病発生の関連性

鹿児島大学医学部産婦人科

堂 地 勉

肥満が高脂血症、高血圧症、糖尿病などの生活習慣病の発生に関連することはよく知られている。多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)は肥満に関連した疾患である。実際、PCOS患者は、将来高血圧症や糖尿病になりやすいという報告がある。しかし、非肥満PCOS患者が生活習慣病のリスクを有しているか否かは明確でない。肥満が脂肪組織の過剰な蓄積であるとすれば、その蓄積量よりも蓄積部位(体脂肪分布)が高脂血症、高血圧症、糖尿病などの生活習慣病の発生と関連して重要な意義を持つことが明らかとなりつつある。そこでPCOS患者の体脂肪分布をDEXAで測定してPCOSが生活習慣病の発生にどのような関わりを持っているかを検討した。

(1)加齢による体脂肪分布(軀幹/下肢脂肪量, T/L), body mass index(BMI), 体脂肪率, 体脂肪量の推移を一般婦人746例(有経婦人482例, 閉経婦人264例)で観察した(cross-sectional study)。

(2)高脂血症の有無を規定する責任因子を746例の重回帰分析で求めた。

(3)PCOS患者(n=45)の体脂肪分布

①PCOS患者の体脂肪分布を有経婦人(年齢一致), 閉経婦人, 男性のそれと比較した。

②PCOS患者の体型と高脂血症との関連を検討した。

③PCOS患者の体型を規定する因子を検索した。

そして、以下の結果を得た。

(1)T/Lは年齢と正の相関($r=0.464$, $P<0.001$)を示した。しかし、BMI, 体脂肪率, 体重と年齢の相関は低かった。

(2)重回帰分析で高脂血症の有無と相関する因子はT/Lのみであった($P<0.001$)。年齢, 体脂肪率, 閉経の有無, BMIは高脂血症の有無を規定する責任因子ではなかった。

(3)PCOS患者の体脂肪分布

①T/Lは有経婦人<PCOS患者<男性<閉経婦人の順に有意に高くなった。

②PCOS患者のT/Lは、 1.0 ± 0.42 であった。この値を一般婦人における年齢とT/Lの関係を示す一次回帰直線にプロットすると50歳に相当した。

③PCOS患者の上半身型(T/L ≥ 1.0 , n=22)は下半身型(T/L < 1.0 , n=23)に比較して、血清TG値が有意($P<0.05$)に高く、HDL-C値が有意($P<0.05$)に低かった。

上半身型体脂肪分布と関連する高脂血症、高血圧症、耐糖能異常はいずれもインスリン抵抗性を共通の基盤として発生する。上半身型体脂肪分布は肥満には非依存的に高脂血症の有無と相関する責任因子であり、PCOS患者の体脂肪分布は約半数が上半身型であり、その体脂肪分布年齢は50歳であることなどを考慮すると、PCOS患者は若くしてすでに生活習慣病発生のリスクを有しているといえる。従って、PCOSは従来知られていた月経異常、多毛、不妊症以外に、長期的には代謝系、血管系に影響を及ぼすという観点でのケアが必要である。

シンポジウム 1

「着床不全の病態解明へのアプローチ」
—基礎から臨床へ—

シンポジウム 2

「精子妊孕能の情報と評価」

シンポジウム1

「着床不全の病態解明へのアプローチ—基礎から臨床へ—」

1) 着床成立時の胚・子宮内膜相互作用に関連する物質の分子生物学的解析

京都大学大学院医学研究科

婦人科学産科学教室

樋口 壽 宏

近年体外受精—胚移植法による不妊症の治療において、着床不全症例に対する治療の必要性が注目されている。着床成立には卵巣由来の内分泌因子による着床に備えた子宮内膜の準備が必要であることが従来より知られており、最近ではこの準備過程に於ける免疫因子の重要性も指摘されている。しかしながら着床不全症例では分泌期の卵巣性ステロイドホルモン値・子宮内膜形態に異常を認めない症例も散見される。すなわち上述の因子に加えて胚由来の因子が子宮内膜の準備に重要である可能性が考えられるが、その詳細は不明である。一方、胚由来の絨毛細胞は着床時に子宮内膜上皮に接着した後、脱落膜組織に浸潤する。この絨毛浸潤は癌浸潤との類似点が近年明らかにされているが、癌浸潤と異なり絨毛細胞の浸潤は子宮筋層1/3迄に留まり、その浸潤能は制御されている。この様な絨毛浸潤の適切な制御は着床成立に重要と思われるが、その制御機構は解明されていない。

以上のことから、我々は着床不全の病因として①胚由来因子による子宮内膜の準備機構の異常、②絨毛細胞の浸潤制御機構の異常の存在を想定し、着床不全の病態解明の基礎的検討として、上記の2つの機構を解析することを目的として以下の検討を行った。

①胚により子宮内膜において発現が誘導される分子の解析：cDNA Subtraction法を用いて、妊娠5～6日目のマウス子宮内膜において発現が亢進する遺伝子群のCloningを行い、いくつかのCloneを得た。この中でClone 7は着床期のマウス子宮内膜上皮細胞に強く発現し、その子宮内膜上皮での発現に胚の存在が関与していることが確認された。一方、Clone 6は胚の存在下に着床部周囲のマウス子宮内膜間質細胞に限局して発現することが判明した。

②CD9分子を介した絨毛細胞浸潤制御機構の解析：神経細胞の遊走に関与し、 $\beta 1$ Integrinの機能にも関連していることが報告されているCD9のヒト絨毛組織における発現を検討した結果、CD9は脱落膜組織に浸潤するExtravillous trophoblast (EVT)に強く発現することが判明した。さらに抗CD9抗体は絨毛癌細胞株BeWoの浸潤能を促進し、その促進効果はIntegrin $\alpha 5 \beta 1$ に関連しており、CD9がヒトEVTの浸潤停止機構に関与している可能性が示された。

③EVTに発現する分子のCloning：ヒトEVTを免疫して、EVTに発現する分子を認識するマウス単クローン抗体(mAb)を作成した。得られたmAbの認識抗原の遺伝子配列をパニング法を用いて解析した結果、mAbのひとつClone 7-1はMelanomaの浸潤に関与する接着分子であることが明らかになった。

上記のプロジェクトは現在進行中であるが、これらの基礎的検討により得られた結果を応用することにより着床不全症例の病態解明・治療に向けての新たな糸口が発見されることが期待される。

シンポジウム1

「着床不全の病態解明へのアプローチ—基礎から臨床へ—」

2) 着床における子宮内膜硫酸化脂質の役割

東京大学医学部産科婦人科学教室

百 枝 幹 雄

近年、細胞膜構成成分のひとつである脂質は、細胞内および細胞間情報伝達を制御する種々の生理活性を持つことが明らかにされつつある。我々は子宮内膜における細胞膜脂質を分析し、着床期特異的に硫酸化脂質であるコレステロール硫酸(CS)含有量が増加すること、さらに着床部に比べその周辺でCSの含有量が高いことを見いだした。このようなCSの経時的変化と局在から、CSが着床において何らかの役割を担っていることが推察される。そこで、今回はその役割を解析する一環として、妊卵のトロホブラストの発育と内膜への侵入過程におけるCSの作用を検討した。

まず、マウスのトロホブラストを用い、培養液中に0, 0.01, 0.1, 1, 10, 100 μ MのCSを添加して、IV型コラーゲンコーティングディッシュ上で120時間培養し、トロホブラストスプレッディングを観察した。その結果、1 μ MまではCS添加により濃度依存性にトロホブラストスプレッディングが促進され、一方、CS10 μ M以上の濃度ではトロホブラストスプレッディングは濃度依存性に強く抑制された。以上より、着床期に子宮内膜に発現するCSがトロホブラストの発育を濃度依存性に制御している可能性が示唆された。

また、着床における妊卵の内膜への侵入過程において、トロホブラストから分泌されるプラスミン、プラスミノゲンアクチベータ、エラスターゼ、コラゲナーゼ、ゼラチナーゼなどのセリンプロテアーゼやマトリックスメタロプロテアーゼが、子宮内膜への侵入に寄与していると考えられている。そこで、これらのプロテアーゼ活性に対するCSの作用を酵素学的に解析した。その結果、CSは1nMの濃度でプラスミンやプラスミノゲンアクチベータなどのセリンプロテアーゼの活性を阻害することが明らかとなった。このことから、着床期子宮内膜に存在するCSはプロテアーゼ阻害作用を介して、トロホブラストの過剰な侵入を抑制していることが推察された。

着床においては、トロホブラストが発育すると同時に子宮内膜の細胞間あるいは基底膜の細胞外マトリックスを分解することにより、妊卵の子宮内膜への侵入が進行する。しかし、正常な着床および胎盤形成を完成させるためには、何らかの因子により着床の部位と範囲を適正に規定することが必要である。今回の研究により、CSはトロホブラストの発育と侵入の両者において調節作用を有する可能性が示唆された。着床部子宮内膜から周辺部子宮内膜にかけてCS含有量は徐々に増加する濃度勾配を形成していることを考慮すると、着床部ではトロホブラストの発育を促進し、かつプロテアーゼによるその侵入をある程度受け入れる一方で、着床周辺部ではトロホブラストの発育および侵入を抑制するという合理的な機序により、CSが着床を制御している可能性がある。

シンポジウム1

「着床不全の病態解明へのアプローチ—基礎から臨床へ—」

3) 上皮成長因子(EGF)によるトロホブラストの
機能的分化促進のメカニズム

大阪大学医学部産婦人科

山本 敏也, 松本 敬子, 倉智 博久,
村田 雄二

着床成立後, トロホブラストは機能的に分化し, 妊娠の維持に必要な種々の物質を産生, 分泌する。従って, トロホブラストの機能的分化のメカニズムを解明することは, 妊娠の成立・維持機構を知る上で極めて重要である。トロホブラストの機能的分化を促進する因子の一つとして, 上皮成長因子(EGF)がよく知られている。EGFは, トロホブラストの機能的分化の指標である。hCG(human chorionic gonadotropin)やhPL(human placental lactogen)等の発現を促進する。EGFが妊娠の成立・維持に重要な役割を果していることは, EGFを欠乏させたマウスやEGF受容体ノックアウト・マウスを用いたin vivoの実験で確認されている。今回, トロホブラストの機能的分化機構解析の一環として, EGFによるhCG産生促進機構を解析した。方法は, ラットのchoriocarcinoma由来のRcho-1細胞にhCG α プロモーター-CAT遺伝子を安定導入し, EGFによるhCG α 遺伝子転写促進機構を解析した。Rcho-1細胞は, ある培養条件下で自発的に分化する性質を有し, トロホブラストの分化機構の解析に有用な細胞である。hCG α 遺伝子上流域-290bpを含むCAT遺伝子を安定導入したRcho-1細胞を培養すると, EGF無添加群においても細胞の分化に伴う自発的なhCG α プロモーター活性の上昇が観察されたが, 10nMEGFを6日間作用させると, EGF無添加群に比べ, 2.8倍のhCG α プロモーター活性の上昇を認めた。次に, hCG α 遺伝子上流域のdeletion mutantsを用いた解析により-142bpから-110bpにtandemに2つ存在するcyclic AMP response element(CRE)が, EGF応答領域であることが明らかとなった。そこで, CREに結合する転写因子の解析を行ったところ, CRE-binding protein(CREB)が主な転写因子であった。EGF添加によりCREBの発現量は変化しなかったが, EGFによりCREBがリン酸化されることが明らかとなった。さらに, EGFによるCREBリン酸化のメカニズムを解析したところ, このリン酸化は, PKC inhibitorで抑制されたが, PKAおよびMEK1 inhibitorでは抑制されなかった。EGFによるhCG α プロモーターの活性化もPKC inhibitorにより抑制されたが, PKA inhibitorでは抑制されなかった。以上の結果より, トロホブラストの分化過程においてEGFは, hCG α プロモーター上のCREに結合するCREBを, 主にPKC pathwayを介してリン酸化し, 転写を促進することが明らかとなった。今後, トロホブラストの分化に伴って活性化される他の遺伝子についても解析し, トロホブラストの機能的分化のメカニズムを解明していきたい。

シンポジウム1

「着床不全の病態解明へのアプローチ—基礎から臨床へ—」

4) 胚着床過程における細胞増殖因子の役割

鳥取大
原 田 省

〔目的〕着床は胚盤胞の子宮内膜に対する接着により開始し、胚と子宮内膜細胞の増殖と分化が相互のシグナル交換により秩序だてて起こることにより進行する。胚着床過程においては、胚ならびに子宮内膜に発現する細胞増殖因子が重要な役割を果たすことが示唆されている。Keratinocyte growth factor (KGF) は間質細胞から分泌され、上皮細胞に特異的に働くパラクリンファクターとして注目されている。Stem cell factor (SCF) はそのレセプターである c-kit とともに生殖細胞の増殖と分化に関与することが示されている。従って、本研究では、マウス胚着床モデルを用いて KGF ならびに SCF の着床胚に対する影響を明らかにしようとした。

〔方法〕マウス着床期胚と子宮内膜における KGF および KGF 受容体 (KGFR)、SCF および c-kit の発現を RT-PCR 法にて検索した。増幅された cDNA の特異性は Southern blotting により確認した。KGF (0~100ng/ml) あるいは SCF (0~100ng/ml) の存在下に、5% ウシ胎児血清添加改変 EMEM 培養液中でマウス胚盤胞を 72 時間培養し、胚の attachment と spreading 率ならびに着床胚の trophoblast spreading (TS) 面積を求めた。ヒト子宮内膜間質細胞を分離し、 P_4 存在下に培養後の KGF 発現を免疫染色により観察した。

〔成績〕マウス胚盤胞と着床期胚において KGFR および c-kit 遺伝子の発現を認めた。KGF 遺伝子の発現は子宮内膜間質細胞において観察されたが、胚ならびに内膜上皮には認められなかった。SCF の遺伝子発現は内膜上皮と間質細胞の両者にみられた。

100ng/ml の KGF および SCF の添加は胚の spreading 率を促進し、TS 面積を有意に増加させた。抗 KGF 抗体および抗 c-kit 抗体の投与によって KGF と SCF の着床促進作用は中和された。培養ヒト子宮内膜間質細胞では、 P_4 存在下に KGF の発現は増強した。

〔結論〕子宮内膜間質細胞から産生される KGF と SCF は、胚に存在するそれぞれの受容体を介して TS を特異的に促進することが示された。同時に、KGF と SCF はパラクリン機構により胚着床過程に関与することが示唆された。

シンポジウム1

「着床不全の病態解明へのアプローチ—基礎から臨床へ—」

5) 着床におけるインテグリン $\alpha v\beta 3$ の役割

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室

宮 崎 豊 彦

〔緒言〕生殖補助技術の発達により不妊の原因因子の多くが克服されつつあるが、いまだに原因不明不妊症例が多数認められ、このなかには着床に障害があると考えられる症例が多数含まれていると考えられている。接着分子インテグリンは着床期の子宮内膜腺上皮に特異的に発現し、着床過程において細胞の接着、機能発現などを調節する役割を担っていると考えられている。とくにインテグリン $\alpha v\beta 3$ （以下 $\alpha v\beta 3$ と略す）は着床との深い関連が推測されている。一方、体外受精—胚移植（IVF-ET）において形態良好胚を移植したにもかかわらず、着床、妊娠に至らない症例、いわゆる着床障害と考えられる症例に対し、ダナゾール（DA）投与の有効性を報告してきたが、着床能改善の機序は不明である。

〔目的〕子宮内膜における $\alpha v\beta 3$ を免疫組織学的に検討し、着床障害と $\alpha v\beta 3$ との関係を明らかにし、さらに、IVF-ETにおいて着床障害と考えられる症例のDA投与前後の子宮内膜における $\alpha v\beta 3$ の発現を比較することによって、DAの子宮内膜着床能向上の機序と $\alpha v\beta 3$ の着床における役割を明らかにすることを目的とした。

〔方法〕①妊娠分娩既往のある健常婦人を対照群とし、着床不全症例として形態良好胚が得られたが妊娠不成立であった体外受精患者を対象とし、基礎体温高温期3～5日目あるいは6～10日目に子宮内膜を採取。②IVF-ETで少なくとも二回以上形態良好胚を移植したにもかかわらず妊娠に至らなかった症例に対してDAを投与し（400mg/日×12週）、i）投与前後の高温期中期子宮内膜を採取、ii）DA投与前後にIVF-ETでの臨床データの解析を行い、さらに非投与群との間での妊娠率を含む各種成績の比較検討を行った。①、②で採取した子宮内膜は凍結切片で抗インテグリン $\alpha v\beta 3$ モノクローナル抗体を用いて免疫組織染色を行い、各標本の染色性をHistological score（H-score）を用いて半定量化し、①では各群間の、②ではDA投与前後の $\alpha v\beta 3$ の発現を比較検討した。

〔成績〕①対照群において $\alpha v\beta 3$ は高温期中期に特異的に子宮内膜腺上皮に発現し、原因不明不妊による適応でIVF-ETを行った症例において有意に $\alpha v\beta 3$ の発現が低下していた。②i）DA投与前と比較し投与後に $\alpha v\beta 3$ の発現は有意に増加し、投与前にH-scoreが低値であった症例はすべてH-scoreの上昇を認めた。ii）形態良好胚移植の既往のあるIVF-ET不成功症例に対し、DA投与群では有意な妊娠率の上昇が認められた。

〔結論〕着床障害と考えられる症例の中に $\alpha v\beta 3$ の発現不全が認められた。さらに、DA投与が子宮内膜における $\alpha v\beta 3$ の発現を誘導し、臨床的にも着床不全症例に対し有効であったことから、 $\alpha v\beta 3$ が着床に深く関与している可能性が示唆された。また、子宮内膜における $\alpha v\beta 3$ の発現不全が原因不明不妊の一因であると考えられた。

シンポジウム2「精子妊孕能の情報と評価」

1) ヒト造精機能障害とテロメラーゼ活性

神戸大学泌尿器科

藤澤 正 人

テロメラーゼは、染色体末端に存在するテロメア配列 5'-TTAGGG-3' を特異的に認識して延長反応を行う酵素で、テロメア長の維持に機能している。ヒトの精子形成過程は、複雑な過程をたどり、精祖細胞から、精母細胞、精子細胞、精子の順に無限の分裂、分化を繰り返している。従って、生殖細胞は基本的には無限の増殖能が必要で、テロメラーゼの発現が不可欠である。正常の体細胞には、テロメラーゼ活性は存在しないが、精細胞や、骨髄細胞、末梢白血球に存在することが報告されている。

我々は、種々の病態を呈したヒト精巣中のテロメラーゼ活性を測定し、造精機能との関連性について検討した。精索静脈瘤を伴った乏精子症患者17例（32検体）、閉塞性無精子症患者10例（15検体）、特発性無精子症患者16例（25検体）（Sertoli cell only 5例、maturation arrest 11例）を対象とした。特発性無精子症のうち Sertoli cell only、あるいは maturation arrest を呈した精巣のテロメラーゼ活性は、それぞれ 0.08 ± 0.05 O.D., 1.96 ± 0.98 O.D. であった。これら maturation arrest を呈したもののうち、early maturation arrest あるいは late maturation arrest を呈した精巣のテロメラーゼ活性はそれぞれ 1.82 ± 0.82 O.D., 2.10 ± 1.14 O.D. であり、late maturation arrest でやや高かった。閉塞性無精子症、乏精子症では、 1.89 ± 1.06 O.D., 1.92 ± 1.02 O.D. であった。以上より、テロメラーゼ活性は、精細胞以外の構成細胞には存在せず、maturation arrest 患者、閉塞性無精子症患者、乏精子症患者の間では差がなかった。テロメラーゼ活性とホルモン (FSH, LH, T, E_2) との関連性については、 E_2 のみ相関性を認めた。

テロメラーゼ活性は、今回調べたどの疾患群もほぼ同じぐらいの活性を示しており、分化が停止している状態と考えられる maturation arrest 群でも必ずしもテロメラーゼ活性が低いとは限らず、maturation arrest にはこれ以外の原因が関与している可能性が大きいことが示唆された。

シンポジウム2「精子妊孕能の情報と評価」

2) 精子卵結合における補体制御因子(CD46)の役割

大阪大学泌尿器科,
大阪府立成人病センター研究所第6部

北村 雅哉, 辻村 晃, 松宮 清美,
瀬谷 司, 奥山 明彦

精子の卵への結合は基本的には種特異的で、いろいろな受容体分子が関与しているものと思われる。その結合は透明帯への接着、通過と卵細胞膜への接着、融合という二つの段階にわけられ、いろいろな分子について遺伝子改変動物を使った研究が盛んに行われているが、その研究は前者に関するものが多く、しかも結論としてわかっていることは“精子はまず最初に透明帯のZP3の糖類を認識して結合が起こる”，ということぐらいで、後者については全く不明であるといっても過言ではない。我々は精子と卵細胞膜との接合に関与する分子としてCD46(Membrane Cofactor Protein; MCP)の研究を進めてきた。CD46は免疫系の中で自己補体から細胞を守る働きをしている補体制御因子の一つであるが、抗体による阻害実験などから精子卵結合において重要な働きを持つと考えられている。ヒトにおいてはCD46はほとんどすべての細胞に発現し、補体制御を行っているが、精子では先体内膜に特異的に発現し、先体反応後膜表面に露出される。ロックアウトモデル作成のため、そのマウスホモログのクローニングが多くの研究者によって試みられてきたがいずれも不成功に終わっていた。これは肝臓などの由来のcDNAライブラリーを用いていたためで、今回我々はマウスにおいてはCD46のホモログが精巣特異的に発現していることを明らかにし、精巣由来のライブラリーを用いることによりそのクローニングに成功した。マウスCD46はヒトとアミノ酸レベルで45%、ヌクレオチドレベルで62%の相同性があり、SCRという補体制御因子に共通なモチーフを持ち、機能的にも補体制御能を保持していた。つまり、マウスにおいてはCD46は分子としては補体制御能を保持しているものの、vivoでは精子卵結合における機能に特化していると考えられた。補体系は免疫系の中では種の認識のみを行う最も原始的な系であり、種の認識を行う精子卵結合へのCD46の関与は免疫系の系統発生上も興味あるものと思われる。精子卵結合におけるCD46の役割を今後の展開も含め概説する。

シンポジウム2「精子妊孕能の情報と評価」

3) 内分泌所見よりみた精子形成能の評価と限界

札幌医科大学医学部泌尿器科

伊 藤 直 樹

〔背景と目的〕 ICSIに代表されるART技術の進歩と普及に伴い男子不妊症臨床における泌尿器科医の役割はこの数年の間に大きく変化した。乏精子症に対する内科的治療は過去のものとなりつつあり、精索静脈瘤手術、閉塞性無精子症に対する種々の精路再建術、MESAやTESEなどの精子採取等の外科的アプローチが主たる内容となっている。その中でICSIを目的とした精子回収は精巣上体からの精子回収(MESA)に始まり、精巣内精子回収(TESE)へと発展し、さらに円形精子細胞を用いた人工授精も技術的に可能な段階へと進んできた。数年前までは挙児など不可能と思われた無精子症例でも精子を採取し人工授精を行うことが現実のものとなりつつある。しかし、すべての無精子症例で精巣内精子や将来的には精子細胞の採取が可能であろうか。過去には精子形成能と内分泌所見の関係について多くの検討がなされたが、ARTに関連した新たな視点に立ちもう一度内分泌所見からみた精子形成能の評価を行った。

〔対象と方法〕 無精子症あるいは高度乏精子症に対して精巣生検を行った計52例を対象とした。精子形成能の指標としてはelongated spermatid, round spermatid数をcountした。内分泌学的指標として血中LH-IRMA, FSH-IRMA, Total testosterone, Free testosterone, Estradiolを2回測定しその平均値を用いた。

〔結果〕 血中FSHとelongated spermatid, elongated and round spermatid数との間には $r = -0.576$, -0.585 と有為な ($p < 0.001$) 負の相関関係が認められた。同様に血中LHとの間にも $r = -0.474$, -0.482 と有意な ($p < 0.001$) 負の相関関係が認められた。しかし、Total testosterone, Free testosterone, Estradiolとspermatid数との間に相関関係は認められなかった。FSHに関して正常男子のmean + 1SD, mean + 2SDを基準としてnormal群 ($FSH \leq 7.4 \text{ mIU/ml}$), 1SD群 ($7.4 \leq 11.6 \text{ mIU/ml}$), 2SD群 ($> 11.6 \text{ mIU/ml}$) の3群に分けelongated spermatidの有無を調べると順に100%, 50%, 34.5%の症例でその存在が認められた。さらにround spermatidの存在をも含むelongated and round spermatidの有無を調べると順に100%, 66.7%, 41.4%の症例でその存在が認められた。

〔考案〕 今回の検討はretrospectiveなもので実際にTESEやround spermatidの採取を行った症例ではない。FSH正常例では全例にspermatidの存在が認められ、さらにFSH高値例でも3~4割の症例でspermatidが存在し、40mIU/mlを越える症例でもspermatidが認められたことから、精巣内精子やround spermatidの有無を内分泌所見から完全に推測することは不可能であった。いい換えるとTESEが最後の手段となる症例ではFSH値に関係なく精巣内精子採取を試みる価値があるものと考えられた。

シンポジウム2「精子妊孕能の情報と評価」

4) 各種精子機能検査と妊孕能

富山医科薬科大学泌尿器科

太田 昌一郎, 布施 秀樹

精液検査は形態検査と機能検査に大別され、従来から行われてきた形態検査では精子濃度、精子運動率、精子奇形率などのパラメーターが光学顕微鏡下に観察されている。しかし、とくに受精能の評価については、従来の形態検査である精液所見では困難であると考えられる。そこで、当科では従来の精液検査の他に、精子機能検査を施行してきた。そのうち、比較的簡便に施行できるものとして、hypoosmotic swelling test (HOST)、Penetrak test、Acrobeads testなどが挙げられる。HOSTは低浸透圧負荷により精子の尾部に認められる膨化による形態学的変化を観察し、精子尾部細胞膜機能より間接的に精子受精能力を判定する検査法である。また、Penetrak testは牛頸管粘液中での人精子の運動性が人頸管粘液中での運動性とよく相関しているとの性質から、牛頸管粘液を含むcapillary tubeを用いて精子直進運動性を簡便に測定する方法である。Acrobeads testは先体反応を終了した精子頭部に発現するCD46抗原に対するモノクローナル抗体MH61を用いて、精子先体機能と運動性を総合的に評価する。哺乳類の精子は雌性生殖路内で受精能をもつことになる。そこで発生する現象は依然不明の点が多いが、受精のための精子側の条件の一部がこれらの検査で知ることができる。そこで今回我々は当科外来で最近までに施行した従来の精液所見、精子機能検査と妊孕能の関係について検討し、精子機能検査の評価を試みた。患者のうち1群：正常所見（精子濃度 $20 \times 10^6/\text{ml}$ 以上、運動率50%以上、奇形率50%未満）を示し妊孕能のある例、2群：精液検査結果で異常が認められながらも妊孕能のある例、および3群：精液検査が正常で妊孕能のない例の3群についてHOSTおよびPenetrak testの結果を検討すると、それぞれ1群および2群で平均値が正常値を示し、3群は平均値が正常値を下回った。

Acrobeads testについてもAcrobeads scoreの平均値は妊孕能のある群で有意に高く ($p < 0.05$)、Acrobeads scoreは妊孕能のある群では100%の例で正常値を示した。それぞれの精子機能検査は従来の精液所見よりも妊孕能を評価することに優れているといえた。これらの結果について症例提示を含めて総合的に検討し妊孕能の評価に対する精子機能検査の臨床的有用性を明らかにしたい。さらには各種治療前後での精子機能検査結果を検討し治療効果判定における有用性についても述べたい。

シンポジウム2「精子妊孕能の情報と評価」

5) 精子運動能と妊孕性

千葉大学医学部泌尿器科
市川 智彦

泌尿器科を受診する男性不妊症患者のうち、その原因の明らかなものは約30%程度である。精索静脈瘤や閉塞性無精子症は手術療法によりその妊孕性の向上を期待できるが、原因の明らかでないいわゆる特発性造精機能障害の場合、有効な治療法がないのが現状である。ヒト受精能をみる方法として、精子の濃度、運動率、奇形率などの他に、精子自動分析装置を用いた精子運動能の解析、先体反応の解析、ハムスターテストなどの精子機能検査が行われ、その意義が報告されている。今回、精子運動能の解析を行い、妊孕性との関係について検討した。

千葉大学医学部附属病院泌尿器科において不妊を主訴として受診した無精子症を除く症例を対象とした。また挙児の確認されている健常成人男性について、正常群として比較検討した。精子自動分析装置による検査は、Cell Soft Series 3000(CRYO Resources社)を用い、パラメーターとして濃度および運動率の他、精子速度、直進性、頭部振幅について解析し、妊孕性との関係について検討した。またハムスターテストによる精子侵入率についても検討を加えた。

速度、直進性、頭部振幅については正常、特発性造精機能障害、精索静脈瘤の各群間において有意な差は認めなかったが、運動率は正常群において有意に高く、特発性造精機能障害と精索静脈瘤との間には有意な差はみられなかった。精子濃度が $40 \times 10^6/\text{ml}$ 以上 $100 \times 10^6/\text{ml}$ 未満であったものについて精子速度を比較したところ、特発性造精機能障害は正常群よりも遅かったが、精索静脈瘤症例よりは速かった。次に特発性造精機能障害症例における妊娠例と非妊娠例について比較検討した。妊娠例において、精子運動率が高く、また精子速度や頭部振幅も速かった。従って運動率のみでなく精子速度や頭部振幅といった精子運動能も受精能に影響すると考えられた。ハムスター卵への精子侵入率は妊娠例において高かった。しかし精子濃度や運動率が正常範囲にあり精子速度や頭部振幅などの精子運動能が良好であっても、ハムスター卵への精子侵入率が低下している男性不妊症症例があり、これらの精子機能検査を参考に患者の希望や背景にそった適切な指導を行う必要があると考えられた。

シンポジウム2「精子妊孕能の情報と評価」

6) 自然妊娠の限界

東邦大学医学部泌尿器科学第1講座

原 啓

男性不妊症に対する治療はART(補助生殖技術; assisted reproductive technology) とくに ICSI (卵細胞質内精子注入法; intracytoplasmic sperm injection) の臨床応用により革命的变化がもたらされた。これによって高度の乏精子症や無精子症などの患者でも妊娠の成立が可能となり、ICSIさえ行えば男性不妊の治療は必要ないのではないか、という議論がされる時代となった。しかしながら ICSI に対する種々の問題点も十分には討論されていないのも事実である。長期的な安全性、遺伝子疾患の問題、治療にかかわる医療費、健康女性に対する排卵誘発の問題 (OHSS; ovarian hyperstimulation syndrome)、精神的倫理的問題などがある。さらに自然妊娠が可能な夫婦に行き過ぎた治療はないのか、適切な治療選択が採られているのか、などの疑問も生じている。

今回我々はARTとくにICSIに対する警鐘として、精液所見から自然妊娠の限界を検討したので報告する。1978年から1997年までの20年間に東邦大学大森病院リプロダクションセンターを受診した不妊症患者のうち男性側に原因があると診断されたのは4728例であった。このうち現在までにARTなしに妊娠の成立をみたのは277例であり、277例に279回の妊娠成立を認めた。この279回の妊娠が成立したと思われる時期の精液検査所見を分析することにより、自然妊娠成立時の精液所見の限界点を検討した。

平均年齢は 33 ± 4.0 歳、妻の年齢は 30 ± 3.9 歳、不妊期間は 44 ± 28 カ月であった。治療は、精索静脈瘤などに対する外科的治療が124例、薬物療法あるいは未治療が153例であった。精液所見は平均±標準偏差 (20パーセンタイル値) を示す。精液量 3.4 ± 1.7 ml (2.0)、精子数 $42.2 \pm 61.9 \times 10^6$ /ml (5.4×10^6)、運動率 $46 \pm 19.0\%$ (30%)、正常形態率 $68 \pm 12.3\%$ (60%) であった。20パーセンタイル値を正常妊娠の限界点とすれば、精液量2.0ml、精子数 5.4×10^6 、運動率30%、正常形態率60%であった。

男性不妊外来の現場でこの20パーセンタイル値の精液所見は正常妊娠の可能性は低いと判定されうる結果ではあるが、実際に我々の施設では、この精液所見以下でも妊娠成立をみている。無精子症などの自然妊娠の可能性の極端に低い症例以外では、今回の結果を踏まえ、自然妊娠の可能性を念頭においた治療選択が考慮されるべきであると考えた。またARTとくにICSIを応用した治療の導入にあたっては、生殖医療に携わるものにとって、インフォームドコンセントの重要性を再認識すべき時期と思われた。

ワークショップ 1

「OHSSの病態とその対応」

ワークショップ 2

「閉塞性無精子症の外科的対応」

ワークショップ1「OHSSの病態とその対応」

1) OHSSの疫学とリスク因子の解析

群馬大学医学部周産母子センター
安 藤 一 道

I) OHSSの疫学：本邦では未だOHSSの統一した診断基準がないため、本研究においては入院管理を要した症例のみをOHSSの検討対象とした。群馬大学におけるOHSS発症頻度は、体外受精・胚移植例では1992年1月～1995年12月までに治療した671周期中14周期（2.1％）であった。また1989年1月～1998年5月までのゴナドトロピン製剤を用いた排卵誘発例721周期中16周期（2.2％）であった。とくにゴナドトロピン療法後に発症したOHSS症例の臨床的特徴をみると、16周期中10周期（62％）が妊娠周期で、この内5周期はGSを2個以上認める多胎妊娠であり、また基礎疾患別にみるとPCOSが9周期（56％）を占めていた。

II) OHSSのリスク因子の解析：1) ギナドトロピン療法を実施した排卵周期688周期について、妊娠例のOHSS頻度は10.1％（10／99）と非妊娠例（1.0％；6／589）に比べ有意（ $p < 0.001$ ）に高頻度であり、とくにhCG切り替え後の最大卵巣径が80mm以上の周期では47.4％（9／19）と80mm未満の周期（1.3％；1／80）に比べ有意（ $p < 0.001$ ）に高値であった。また妊娠例99周期について妊娠予後とOHSS頻度を比較すると、多胎妊娠周期では21.7％（5／23）と流産・単胎妊娠周期（6.6％；5／76）に比べ有意（ $p < 0.05$ ）に高頻度であった。疾患別OHSS頻度はPCOSが2.1％（9／421）、視床下部第Ⅰ度無月経および無排卵周期症が3.5％（5／142）、視床下部第Ⅱ度無月経が0％（0／25）、排卵性不妊が1.5％（2／133）と有意差を認めないが、80mm以上の卵巣腫大頻度は各々25.1％（85／339）、8.2％（10／122）、9.1％（2／22）、16.5％（21／127）とPCOSでは視床下部第Ⅰ度無月経および無排卵周期症に比べ有意（ $p < 0.01$ ）に高頻度であった。2) ギナドトロピン療法を実施したPCOS70周期について、黄体期中期の最大卵巣径が60mm未満、60～80mm、80mm以上の周期に分類すると、80mm以上の周期では治療開始後4日目の最大卵巣径、血中FSH、 E_2 、androstenedione(A)値が有意（ $p < 0.01$ ）に高値を示し、またhCG切り替え日の最大卵巣径、発育卵胞数、血中 E_2 、A、testosterone、progesterone値も有意（ $p < 0.01$ ）に高値を示した。

結論：

当科におけるOHSS頻度は約2％で、ギナドトロピン療法後の場合、hCG切り替え後の最大卵巣径が80mm以上の妊娠例でOHSS発症率が有意に高いことが明らかとなった。

ワークショップ1「OHSSの病態とその対応」

2) OHSS発症と重症化のメカニズム (VEGFとの関連)

昭和大学医学部産科婦人科学教室

田 原 隆 三

〔目的〕 排卵誘発は不妊治療に有用とされるが、一方では多胎妊娠や卵巢過剰刺激症候群(OHSS)などの副作用をもたらしている。OHSSは、過排卵刺激によっておこる卵巢腫大と血管透過性亢進の結果生じるthird spaceへの血漿成分の移行を主病変とする。すなわち、腹水および胸水が貯留し、循環血液量の減少と血液濃縮をきたし、重症例では肝障害、血液凝固能亢進、血栓、腎不全等の多臓器不全を起こす。一方Vascular Endothelial Growth Factor(VEGF)は血管新生・血管透過性の促進作用を有するcytokineの一つとされており、OHSS発症例においては黄体期血中VEGF濃度が高値であることが報告されている。今回排卵障害患者を対象にOHSS発症の成因とともに、その予測およびVEGFとの関連について検討する。

〔発症の予測〕 排卵障害症例を対象に多嚢胞性卵巢症候群(PCOS)(-)群とPCOS(+)群の2群に分けFSHによる排卵誘発を行い、hCG投与直前の血中estradiol, progesterone, VEGF, 卵胞数、卵巢長径およびFSH総投与量を変数として各々の群において多変量解析を行い、その結果得た2つの判別式について検討を加えた。PCOS(-)群から得た判別式ではOHSS発症群とOHSS非発症群を明らかに判別することができ、hCG投与前にOHSS発症予測が100%可能であった。しかし、PCOS(+)群による判別式ではOHSS発症の予測は83%であった。

〔OHSS発症とVEGF〕 FSH投与症例の血中VEGF値はOHSS発症群においてはhCG投与前にすでに有意に高値を示し、発症後はさらに上昇し、症状改善により低下した。また体外受精症例について採卵時の卵胞径と採取した卵胞液中VEGF値との間には有意な正の相関を認めた。さらにヒト卵胞期顆粒膜細胞培養液中のVEGF濃度は経時的に増加し、FSH, estradiolを添加することにより産生はさらに高まり高値を示した。このことより卵胞期顆粒膜細胞はVEGFを産生し、OHSS発症の成因に関与している事が示唆された。

〔結論〕 排卵誘発に際してはOHSSの発症の予防・予測に努めることが大切である。1) 予測としてOHSS発症には多くの因子が関与しているが、判別分析によりその予測が排卵前にすでに可能であることが示された。しかしながらPCOS(+)群においては症例の個別化などさらなる検討が必要と思われる。2) VEGFは卵胞期顆粒膜細胞より産生され、OHSS発症の成因に関与していることが示唆された。

ワークショップ1「OHSSの病態とその対応」

3) 排卵誘発に伴う OHSS の治療 (dopamine 療法を中心に)

熊本大学医学部産科婦人科学教室

田 中 信 幸

卵巣過剰刺激症候群(OHSS)は排卵誘発に伴う医原性疾患で、時に重篤で致死的な経過をたどることがあり、その管理・治療は重要な問題である。OHSSの正確な pathogenesis は今なお不明であり、病因に基づいた決定的な治療法はまだ確立されていない。これまでにいくつかの治療法が提唱されているが、その中でも低用量dopamine療法は有効な治療法として認識されつつある。当教室では1992年以来、重症OHSS症例に対して低用量dopamine療法を行ってきたが、今回、その有用性について報告する。

低用量dopamine ($3\mu\text{g/kg/min}$) 療法の適応は入院安静、輸液療法などの治療に対して抵抗性を示す場合や臨床症状がrashに進行する場合としており、過去7年間に本法を施行したのは16例で、平均年齢は 32 ± 3 歳、hMG投与量は $1100\pm 380\text{iu}$ であった。全例においてdopamine療法開始後翌日から症状の進行の停止あるいは改善が認められ、その治療期間は平均 8 ± 2 日であった。検査所見に関しては、翌日から治療効果が現れ始め、少なくとも3日以内には明らかに改善し、その推移は概ねWBC数の減少、ついでHt値の低下、尿量の増加の順で改善がみられた。しかし、卵巣腫大や腹水の貯留は比較的長期間持続した。同期間に輸液療法のみで管理できた重症OHSS症例と比較すると、dopamine療法症例の方が臨床症状ならびに各検査所見がより早期に改善される傾向がみられ、本法がOHSSに対して極めて有効な治療法であることが改めて示された。

ワークショップ1「OHSSの病態とその対応」

4) 重症OHSSに対する腹水濾過濃縮再静注法

東北大学医学部付属病院周産母子センター

深谷孝夫

排卵障害を伴う不妊症治療もしくは体外受精胚移植施行時には、hMGあるいはpure FSHによる卵巣刺激が必要である。これらgonadotropin製剤の卵巣に対する刺激作用は通常極めて強力であるが、時に卵巣過剰刺激症候群(OHSS)などの重篤な副作用が出現し本来は健康体である婦人の生命が危機的状態に陥ることが問題である。ただ、今日の不妊治療上gonadotropin製剤は不可欠であり、この製剤なしでは不妊治療を完遂することは困難である。gonadotropin製剤使用にあたっては、少なくとも副作用の軽減を図ること、および副作用が出現時に適切な治療が必要であることはいうまでもないと考えられる。

重症化したOHSSにおいては、血液濃縮、循環血液量減少、低蛋白血症、尿量減少、胸水・腹水貯留、凝固能異常などが発現し、これらの中で凝固能異常による血栓形成は生命予後を直接に左右する。腹水貯留は、血管からの蛋白および水分の移動であり、その結果低蛋白血症をとともなう循環血液量減少・血液濃縮が発生する。血液濃縮と胸水貯留は、肺におけるガス交換が十分に機能しなくなり、動脈血酸素濃度と酸素飽和度の低下が引き起こされる。腹水貯留の機序は腫大した卵巣の存在と高エストロゲン状態に起因する血管透過性の増大であり、OHSSに特徴的な臨床症状の大部分がこの腹水貯留が契機となって発症してくる。従って、OHSSにおいては少なくとも腹水貯留が認められれば直ちに治療を開始することが重要である。

腹水を減少させる治療としては、膠質浸透圧上昇を計るための蛋白補充、利尿のためのドーパミン投与や輸液などの薬物療法と腹水穿針による直接的な腹水の除去が試みられてきた。しかし、薬物療法には限界がありさらに腹水の除去を施行しても極めて短時間に再貯留してしまう点が問題である。腹水穿針の繰り返しは低蛋白血症を増悪させるような悪循環に陥りやすく、補充する蛋白製剤が大量に必要なばかりではなく症状の悪化につながる事はいうまでもない。この悪循環を遮断するためには、腹水を可能な限り除去すると同時に大量の蛋白を投与し、尿量の確保と循環血液量の適正な補正を行う必要がある。このような治療は血液濃縮と凝固能異常正常化し、生命予後を左右する血栓症の出現を回避することが可能であり、血液濃縮を伴った腹水貯留に対する初期治療は極めて重要である。

腹水濾過濃縮再静注法は、採取した腹水を濾過濃縮することにより大量の蛋白を回収し患者に戻す方法である。この方法では、ほぼ完全に腹水を除去できること、自家蛋白を用いることができることが利点であり、臨床症状もほとんどの症例で速やかに改善する。我々の施設では、1991年に極めて重症化したOHSSに対して初めて腹水濾過濃縮再静注法を試みた。その結果、種々の治療が無効であった全身状態が本法により改善した。以後、本法を腹水貯留を伴った重症OHSSに対し臨床応用することにより、本法の治療効果を確認した。

本ワークショップでは、現在までの症例をもとに腹水濾過濃縮再静注法の適応基準と臨床成績について報告する。

ワークショップ1「OHSSの病態とその対応」

5) OHSSの予防は可能か

徳島大学医学部産科婦人科学教室

松崎利也

排卵障害患者に対する排卵誘発治療や、生殖補助医療技術(ART)の進歩により不妊症の治療成績は著しく向上した一方で、卵巢過剰刺激症候群(OHSS)の発生が増加し治療上の問題となっている。そこで、当科でのOHSS発生予防法の試みについて報告する。

1. 排卵誘発の工夫

ゴナドトロピン療法時のOHSSの発生を予防する方法として、治療周期の前半に通常のFSH製剤(150 IU/日)を投与し、卵胞径が11mmに達した時点でGnRHパルス投与(GnRH製剤を携帯ポンプを用いてパルス状に皮下投与する)に切り替えるFSH-GnRHパルス療法を考案した。この方法では、前半のFSH療法中は複数の卵胞発育が開始するが、後半のGnRHパルス投与に切り替えることにより、卵胞発育に応じた至適FSH濃度を維持でき、結果として発育卵胞数を減少させることができる。

視床下部性無排卵症患者に対するFSH-GnRHパルス療法の治療成績(15症例39周期; 周期別排卵率89.7%, 症例別妊娠率20.5%, 平均発育卵胞数1.3個, 周期別OHSS発生率0%, 平均治療日数7.4日)は、FSH単独療法(150 IU/日, 16症例16周期; 排卵率94.1%, 妊娠率18.8%, 平均発育卵胞数3.9個, OHSS発生率25.0%, 治療日数7.3日)と比較して、治療効果を保ったまま有意($p < 0.01$)にOHSSの発生を予防でき、また治療日数にも差はなかった。また、OHSS発生のリスクが高い多嚢胞性卵巢症候群(PCOS)についても、FSH-GnRHパルス療法(20症例54周期; 排卵率90.7%, 妊娠率22.2%, 平均発育卵胞数2.8個, OHSS発生率16.3%)はFSH単独療法(19症例44周期; 排卵率89.0%, 妊娠率29.5%, 平均発育卵胞数4.6個, OHSS発生率43.9%)に比較して有意($p < 0.01$)にOHSSの発生を予防できた。以上より、FSH-GnRHパルス療法の治療効果を保ったままOHSSの発生を予防できる有用な方法であると思われた。

2. ARTでのluteal supportの工夫

体外受精胚移植時のOHSS発症の予防法として、hCGによるluteal supportに代えてプロゲステロン腔坐薬の投与による黄体補充療法の有用性を検討した。体外受精胚移植を施行した症例に対し、hCG群(hCG 1500 IUを移植後3回投与; 15例17周期)とP群(移植日よりプロゲステロン80mg腔坐薬14日間投与; 12例12周期)の2種類の治療を行った結果、両群間の背景因子、妊娠率には差がなかったが、P群の移植後7日目の平均卵巣径は5.95cmとhCG群(11.05cm)に比して有意($p < 0.01$)に小さく、OHSSで入院をした症例も低率の傾向にあった。このことより、ARTの際にOHSSのハイリスク症例においては、OHSS予防のため、プロゲステロン腔坐薬による黄体補充法が有用であると思われた。

ワークショップ1「OHSSの病態とその対応」

6) 重症 OHSS における全胚凍結の試み

セントマザー産婦人科医院

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

排卵誘発の目的でHMGやFSHを使用することは、多数の卵子を發育させ、妊娠率を上げる結果となったが、その反面、卵巢過剰刺激症候群(OHSS)という医原性疾患を生み出し、その対策に苦慮している。OHSSの予防として、排卵誘発剤の使用量を減らすなどの様々な排卵誘発法が考察されているが、いずれもOHSSを完全に防ぐことができないのが現状である。今回我々は、重症のOHSSが予想される症例に対しては、排卵刺激周期には移植せず全胚凍結し、自然周期やクロミフェン周期に胚移植を行った。また、多嚢胞性卵巢に対しては、腹腔鏡下に電気焼灼を行い、自然排卵を誘発したり、クロミフェン無効例には、ホルモン補充周期に凍結胚移植を行った。

OHSS症例を入院管理症例と外来通院管理可能症例に分け、(a)OHSS周期に妊娠した群、(b)胚移植のみを行い、妊娠しなかった群、(c)胚移植し妊娠しなかったが、余剰胚が凍結できた群、(d)すべて凍結した群の4群に分類した。また、卵胞数20個以上の症例は採卵2日後に超音波下に卵巢内部エコーを観察し、hypoechogetic regionが約50%のものをcystic type, hyperechogetic regionが80%以上占めるものをsolid type、その中間をintermediated typeと分類し検討した。

【1】入院管理症例

(c)群13例のうち、凍結胚を移植できた10例中4例(4/10=40%)が妊娠し、(d)群26例のうち、凍結胚を移植できた15例中7例(7/15=46.7%)が妊娠した。(a)群ではOHSS重症例が多く、(d)群ではOHSS重症例は認められなかった(日産婦OHSS程度の分類3度b:(a)群9/31=29.0%、(d)群0/26=0%)。単胎に比べ、双胎以上の多胎妊娠は、OHSSが重症化する傾向が認められた。

【2】外来管理症例

卵胞数20個以上でOHSSが予想され外来通院管理可能であった症例を前記4群に分類し、検討した。採卵2日後の最大卵巢径は、6.1~6.2cm、卵胞数は、26.8~36.7個であった。(d)群では、卵胞数は有意に多く、14例中5例に凍結胚移植が行われ、3例(3/5=60%)妊娠した。

卵巢の超音波所見とOHSS発症との関係では、cystic type症例がOHSSになる傾向が強かった。

以上の結果より、当院では①卵巢最大径7cm以上 ②卵胞数25個以上 ③胚移植時卵巢内部エコーがcystic typeを呈する症例では、排卵刺激周期に胚移植を行わず、全胚凍結することにより、OHSSの重症化と長期化を防止している。さらに自然周期、クロミフェン周期ないしホルモン補充周期に凍結胚移植を行うことによって、妊娠率の向上が認められた。また、OHSS周期に胚移植を行う場合の移植数は、多胎妊娠を避けるために通常よりも減らす必要があると思われた。

ワークショップ2「閉塞性無精子症の外科的対応」

1) 閉塞性無精子症の診断

博慈会記念総合病院泌尿器科

永 尾 光 一

東邦大学泌尿器科学第一講座

三 浦 一 陽

1. 閉塞性無精子症の概念

閉塞性無精子症は、精巣容積と血清卵胞刺激ホルモン(FSH)が正常であり、精巣生検で精子形成能が存在し、精液に精子を全く認めないものとする。我々はその精子形成能を市川・熊本分類の moderate hypospermatogenesis 以上とし、severe hypospermatogenesis は除外している。閉塞部位は、精巣・精巣上体移行部(輸尿管)、精巣上体部、精管部、射精管部などが考えられる。

2. 閉塞性無精子症の診断

既往歴の聴取(ソケイヘルニア手術、精巣上体炎、精管切断術など)、精巣容積の測定、精管の触診、内分泌検査、抗精子抗体の測定、精液検査、精索静脈瘤の検査をルーチンに行う。触診で精管を触知できない場合、精管欠損を疑い精巣生検を行い体外授精を検討する。精巣容積が正常で精管を触診し、FSHが正常であれば精巣生検や精管精嚢造影を行う。精管部に閉塞があれば精管・精管吻合術を検討する。射精管部に閉塞があれば経尿道的射精管拡張術や切開術を検討する。精管部や射精管部に閉塞がない場合は精巣上体部の閉塞と考え精管精巣上体管吻合術や精巣上体精子を使った体外受精を検討するが、精巣上体頭部にも精子がないこともあり精巣・精巣上体移行部(輸尿管)の閉塞というものがあると考えている。また、精液がでない場合はオーガズム不全や逆行性射精性を疑うが、精液量が1ml以下の無精子症で射精後の尿中精子がない場合は、精漿中フルクトースの測定、超音波検査、精管精嚢造影を行い、精漿中フルクトースの欠如、射精管の拡張・閉塞があれば射精管閉塞と診断する。

3. 我々の行っている精管精嚢造影法

精管精嚢造影は精管に侵襲を与えるため医原性に精管閉塞を作ってしまう可能性や患者に強い痛みを与える場合があり、精路閉塞の診断においては重要な検査法である。我々は患者の痛みと精管への侵襲を少なくし、さらに多くの情報を得る工夫を行っている。はじめに消炎鎮痛剤の坐薬を使用し、麻酔は27G針で0.25%塩酸プリバカインを精索に注射する。塩酸プリバカインは作用時間が長く途中で麻酔が切れることが少ない。精索に注射後5分間ぐらい注射の腫れが完全になるまでマッサージをおこなう。精管の穿刺は専用の精管針は太いので使用せず、24Gのエラスター針を使用している。はじめにエラスターの先を精巣側に向け1ccの注射器を使い精管内を生食水で優しく液が混濁するまで洗浄し精管内精子の有無を確認する。つぎにエラスターの先を精嚢側に向け透視下に5ccの注射器で造影剤を注入し、膀胱までスムーズに造影されれば通過良好と診断している。検査中に精管を強く引っ張らなければ患者の痛みは軽減でき、通常精巣生検よりは痛みが少ない。

ワークショップ2「閉塞性無精子症の外科的対応」

2) 射精管閉塞に対する経尿道的処置

横浜赤十字病院泌尿器科

岩 崎 皓

精路遠位端の閉塞による無精子症は閉塞性無精子症の中でも非常に希な疾患であるが、経尿道的処置を行うことにより、精液中に精子を得る可能性があり、治癒させうる不妊症として重要と考えられる。これら精路遠位端閉塞症例に対する経尿道的手技および手術法につき、その病態、手技、成績などにつき、文献的考察を加え報告する。

【病態】いわゆる閉塞機序により生ずる無精子症において、精路遠位端の閉塞を来すと考えられる精囊、精囊周辺の疾患には、種々のものが想定されるが、現在までのところ、経尿道的治療が奏効するのは、①射精管閉塞症②ミューラー氏管嚢胞③精囊嚢状拡張症の3疾患に限られ、そのうち経尿道的外科的治療が最も有効と思われる疾患は、①の射精管閉塞症と考えている。

【手術手技】上記疾患に対する経尿道的外科的治療法としては、①精阜よりやや近位側の前立腺部尿道の切開、切除を行う前立腺床切開術あるいは切除術(T. U. Incision or TUR of the floor of the Prostate) ②精阜の近位側半分の切除を伴う精阜半切除術(TUR of the Vermontanum) と非観血的方法として③射精管の逆行性拡張がある。

【成績】横浜市立大学、藤沢市民病院を含めて、精囊造影の所見から上記治療法の適応のあった症例は5例のみで、それぞれ術前に比較して精液所見の改善が得られたものの、射精管の逆行性拡張を行った症例にのみ妊娠の報告が得られている。また、術後に逆行性の感染を生じたと考えられる症例は認めなかった。

【考察】当科での経験からは、精囊造影像に拡張が認められていないにもかかわらず、精囊造影後に精液中に精子の認められた症例、いわゆる Wash-out 法や、経尿道的に射精管を拡張しえた精囊嚢状拡張症例の2例に妊娠の報告があり、症例によってはこれらの方法を用い、射精管閉塞症やミューラー氏管嚢胞に対しては、経尿道的外科的治療を行うべきと考えている。本邦でもこれらの治療法による自然妊娠の報告例が散見され、また、術後の精子出現率46% (13/28)、妊娠率18% (5/28) という欧米での報告より考えると、適応のある症例は少ないものの、男性側よりみて、より自然に近い形で妊娠を期待し得るという点から、積極的に試みて良い方法と考えられた。

ワークショップ2「閉塞性無精子症の外科的対応」

3) 精管精管吻合術

京都大学医学部泌尿器科

奥 野 博

【対象】1985年から現在まで閉塞性無精子症に対し、精管精管吻合術を36例に施行した。症例の内訳は小児期鼠径ヘルニア術後が21例（両側17例、片側4例—対側は停留精巣2例・精管欠損症1例・mumps orchitis1例）、精管結紮術後が12例、その他3例（片側部分精管欠損症＋対側造精機能障害2例、停留精巣術後1例）であった。また内、3例に交差性精管精管吻合術を、3例に精管精巣上体吻合術（二次性精巣上体閉塞症）の併用（二期的）を行った。

【術式】Silberによる顕微鏡下での二層縫合法(two layers methods)を用い、粘膜面を10-0nylon糸にて4～6針縫合し、筋層および漿膜を9-0nylon糸にて8～10針縫合した。手技的には精管の剥離に際し、周囲の血管の損傷をできる限り避けることを注意した。また術中の精管造影は、現在では尿道側精管への通水が容易に可能であり、経直腸超音波断層法で精囊・精管に明らかな異常がないかぎり施行していない。

【結果】小児期鼠径ヘルニア術後症例では精路開通は14/21（67%）、術後1年以上経過観察が行えたもので妊娠・出産例は6/18（33%）であった。精管結紮術後症例では精路開通は11/12（92%）、妊娠・出産例は3/8（38%）であった。また交差性精管精管吻合術後の3例中1例、精管精巣上体吻合術の併用3例全例（1例はAIH併用、1例はICSI併用）は妊娠・出産にて挙児を得た。

【今後の工夫点】近年のART(assisted reproductive technology)：補助生殖技術の進歩に伴い、中でもICSIは重症の男性不妊に対する画期的な治療法となったことは明らかである。それに従い閉塞性無精子症に対する治療法も変化してきている。とくに治療困難な小児期鼠径ヘルニア術後症例は各種精子採取法MESA, PESA, (TESE)とICSIの併用の選択もあることを患者にinformedする必要があると考える。しかし、体外受精に伴う母体に対する影響や費用のことも考慮すると、やはり本来は夫婦の愛情に包まれた性行為に基づいて生じる自然妊娠がだれしも望むところである。従って泌尿器科医としては、閉塞性無精子症におけるマイクロサージェリーの成績の向上、各医の技術の上達の努めることは今後も強く望まれるところである。

ワークショップ2「閉塞性無精子症の外科的対応」

4) 精管精巣上体吻合術について

徳島大学医学部泌尿器科学教室

奈路田 拓 史, 香 川 征

【背景および目的】近年、補助生殖技術(assisted reproductive technology: ART)の発展に伴って閉塞性無精子症の症例に対しても microsurgical epididymal sperm aspiration (MESA), percutaneous epididymal aspiration (PESA), testicular sperm extraction (TESE) などが積極的に行われるようになってきた。これらの方法は、確実に sperm が得られること、手術時間の短縮など利点も多い。しかしながら、精路再建術によって精路開通が成功したならば、以後、自然妊娠が期待できる点において、閉塞性無精子症に対する外科的治療の第1選択は、やはり精路再建術と考えられる。今回、不妊を主訴とする閉塞性無精子症症例に対し、当科で行った精管精巣上体吻合術の手術方法および成績につき検討した。

【対象および方法】症例は、1985年3月から1997年6月までに受診した無精子症患者で、ホルモン検査に異常がなく、精巣生検にて Johnsen's mean score が9~10と確認されている13例(原因疾患は、両側精巣上体炎6例、精管部分欠損症4例、ソケイヘルニア術後1例、不明2例)および精管結紮後1例の計14例で、年齢は21~41歳(平均31歳)であった。その配偶者は、産婦人科的検索にて、全例、異常を指摘されなかった。吻合方法は、Specific tubule法が5例、Side to end法が9例であり、いずれも精管と精巣上体の吻合は、顕微鏡下に、10-0ナイロンにて4~6針で施行した。術後のfollow up期間は、2か月~2年7か月(平均11か月)であった。

【結果】2精路が再建できたのは8例、1精路を再建(交叉性を含む)したのは6例で、精巣上体側の吻合部位は、精巣上体管の拡張があり、かつ、spermの確認できる部位で行い、頭部2例、体部8例、尾部4例であった。術後開通を認めた症例は6例(43%)で、手術から開通までの期間は、1か月~1年8か月(平均7か月)であった。精液所見が正常化した症例は1例(7%)、自然妊娠した症例は1例(7%)、であった。開通例の詳細は、精巣上体炎2/6(33%)、精管部分欠損症1/4(25%)、原因不明2/2(100%)、精管結紮後1/1(100%)で、吻合方法は、Specific tubule法1/5(20%)、Side to end法5/9(56%)、吻合部位は頭部1/2(50%)、体部4/8(50%)、尾部1/4(25%)であった。観察期間内に、再閉塞をきたした症例は認められなかった。手術時間は、1精路につき、Specific tubule法で平均2時間29分、Side to end法で平均1時間32分であった。

【考察】開通率、妊娠率の低値は、当科における観察期間が短期間であったことも影響していると考えられるが、術後1年以上経て開通が確認された症例が2例あり、長期follow upの必要性もある一方で、長期のfollow upを行う場合、配偶者の年齢も十分考慮しなければならないという問題も生じてくる。吻合方法は、手術時間、開通率から考えると、Side to end法が優れるものと思われる。

ワークショップ2「閉塞性無精子症の外科的対応」

5) MESA

健保連大阪中央病院泌尿器科

近藤 宣幸, 竹山 政美

大阪大学医学部泌尿器科

北村 雅哉, 松宮 清美, 奥山 明彦

当初, 先天性両側精管欠損症(CBAVD)に対する人工精液瘤にかわる治療法として紹介された顕微鏡下精巣上体精子吸引術(MESA)は, IVF等のARTの飛躍的な進歩とともに適応が広がり, 閉塞性無精子症の重要な治療手技の一つとなった。健保連大阪中央病院泌尿器科では1992年4月より1998年4月までに73症例に計87回のMESAを施行してきた。このうち乏精子症7例, 射精障害4例を除く63例の閉塞性無精子症に対する計76回のMESAについて集計した。とくに当科における手技や成績の推移を述べるとともに, 現在におけるMESAの治療法上の位置付けや問題点について考察する。まず, 手技であるが, 我々はMESAと通称しているが, 実際には当初より肉眼的直視下にて手術を施行してきており, 今のところ顕微鏡の必要性を認めていない。ガラスのパスツールによる毛細管現象を利用した吸引も, 先端があまり細すぎない方が安全かつ採取効率が良いと考えている。血液の混入でこまることもほとんどなく, 手術時間も短い。症例の初回MESA時の施行理由は, CBAVD20例(32%), 修復不能な精路閉塞17例(27%), 精路吻合術不成功5例(8%)(内訳はヘルニア根治術後2例, 精管結紮術後2例, その他の手術1例), 両側精巣上体炎3例(5%), その他7例(11%), 原因不明11例(17%)であった。症例の背景は, 年齢(歳) 35.2 ± 6.0 , 不妊期間(年) 5.3 ± 3.9 , 精液量(ml) 1.8 ± 1.0 , 右精巣容積(ml) 14.7 ± 3.6 , およびJohnsen's score count(JSC) 8.9 ± 0.8 , 左精巣容積(ml) 14.1 ± 3.4 , およびJSC 8.6 ± 1.2 , LH(mIU/ml) 4.0 ± 2.1 , FSH(mIU/ml) 6.6 ± 4.7 , Testosterone(ng/ml) 4.7 ± 1.8 であった。対象6年間の全体成績は, 精子採取率80.3%(61/76), 採取総精子数 $9.7 \pm 13.1 \times 10^6$, 運動率 $15.0 \pm 14.6\%$, 運動精子数 $178.6 \pm 418.1 \times 10^4$, 授精率(卵)70.5%(388/55), 妊娠率(周期)28.2%(35/124), 妊娠率(症例)44.4%(28/63), また15回の出産にて19例(男児7例, 女児10例, 不明2例)が出生し, 出産率(周期)12.1%(15/124), 出産率(症例)22.2%(14/63)であった。成績の推移を2年毎に比較したところ, 開始時から1994年3月までの採取率57.1%が, 次の2年で88.9%まで上昇したが, 最近2年間では80.8%とやや低下した。一方, 授精率は各々, 36.1%, 51.7%, 71.6%と改善しており, それに伴って妊娠率も改善した。これは1995年より本格的に取り入れられたICSIの効果と思われ, 採取し得た精子の有効度が向上していると考えられた。

ワークショップ2「閉塞性無精子症の外科的対応」

6) TESE

神戸大学医学部泌尿器科学教室

岡田 弘, 稲葉 洋子, 藤澤 正人,
守殿 貞夫

閉塞性無精子症に対する外科的対応の第一選択は、精管・精管吻合術・精管・精巣上体管吻合術に代表される精路再建である。しかし、利用可能な精管の長さが十分でない、ないしは精管が存在しない場合や、精巣側精管断端または精巣上体管内容物に精子を認めないため、精巣側精路の開存が確認できない場合には、精路再建を断念せざるを得ない。従ってmodern ART出現以前には、これらの患者は挙児の可能性はなかった。

しかし、IVF-ETが可能になってからは、これらの患者に対して、できるだけ尿道側精路から運動精子を回収し、IVF-ETに利用する工夫がなされた。さらに、ICSIが導入され、その対周期あたりの授精率が向上して以来、回収精子数による治療限界がなくなった。さらに、TESE-ICSIの治療成績の改善とともに、精子をできるだけ尿道側の精路から回収する必要性が少なくなった。

我々は1996年より精路再建不能の閉塞性無精子症患者に対して、積極的にTESE-ICSIを行っている。初期の35例に対してはTESEによって回収された新鮮精子を用いてICSIを行い、ETあたり妊娠率23%であった。1997年よりはTESEにて回収された精子を一旦凍結保存してICSIに用いている。20例の患者のETあたりの妊娠率は、30%と新鮮精子を用いたTESE-ICSIと同様の成績を得ている。従って、TESE-ICSIは原則として凍結保存精巣精子を用いている。

閉塞性無精子症においては比較的稀な疾患である先天性両側精管欠損症10カップルに対してのTESE-ICSIでは、ETあたりの妊娠率70%と極めて良好であった。

近年では、Klinefelter's syndromeに代表されるような非閉塞性無精子症に対してもTESE-ICSIが行われ、その適応が拡大してきている。本ワークショップでは、今後ますます拡大されるであろうTESEの適応とその問題点に関しても整理したい。

一 般 演 題
(口 頭 発 表)

1 単一細胞高精度ジストロフィン遺伝子診断法の開発と 極体生検による着床前診断の検討

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○土屋 慎一, 末岡 浩, 松田 紀子
篠原 雅美, 小林 紀子, 岩橋 和裕
久慈 直昭, 吉村 泰典

【目的】重症のX連鎖劣性遺伝疾患であるDuchenne型筋ジストロフィー（以下DMD）の着床前診断法において、単一細胞由来微量DNAからの疾患遺伝子の診断は容易でなく、性別診断またはその併用が行われているのが現状である。その結果1/2の正常男児胚は棄却される事となり、疾患遺伝子の診断法確立が切望される。そこで高精度のジストロフィン遺伝子診断法の開発と、胚への侵襲を軽減できる極体生検について検討する。【方法】正常およびDMD患者のリンパ球から抽出したゲノムDNAの希釈系($10 \sim 10^{-2}$ ng)・羊水細胞および体外受精における非受精卵をインフォームドコンセントを得た上で検討に供した。マイクロマニピュレーター下に単一羊水細胞を採取し、DMDホットスポット(exon8, 44, 45, 50, 51)を対象として、新たに設計したNested PCR法によるdeletion分析を施行した。培養細胞由来DNAから診断した結果をもとに診断精度を算定した。また第一極体を採取し、卵子本体と極体から別個にDNA抽出を施行、deletion分析を施行した。【結果】DNA希釈系では 10^{-2} ng相当のゲノムDNAまで安定して診断した。単一細胞（第一極体）からのNested PCRによる分析系の診断精度は、exon8・44・45・51の各診断効率率は70・80・70・80%であり、従来の単一細胞からのジストロフィン遺伝子の診断効率を上回る結果を得た。また、7μmの微小ガラス管と10% sucrose添加培養液の使用により、卵細胞を損傷せずに極体生検・分析が可能であった。【結論】DMDのsingle gene deletionに対し高い診断率を有する遺伝子診断法を開発した。また胚生検よりさらに侵襲の少ない極体の生検法を施行し、疾患遺伝子診断において約80%に及ぶ精度を得たことより、本法は臨床応用するにいたり、有用性の高い技術になると考えられた。

2 Cell Recycling法を用いたX連鎖性劣性遺伝病の着床前診断の試み

東邦大学医学部 第1産科婦人科 ○雀部 豊, 西村 崇代, 伊藤嘉奈子
菅 睦雄, 橋田 英, 池永 秀幸
間崎 和夫, 安部 裕司, 久保 春海
平川 舜

【目的】Cell recycling法は同一単一細胞より多くの情報を引き出すことが可能であり、強力な着床前診断の技術として期待されている。我々はこの技術を用いてDuchenne muscular dystrophy(DMD)と性別・染色体異常を同時に診断する着床前診断法の確立を目的とした。【方法】Dystrophin遺伝子のexon45の欠失をpolymerase chain reaction (PCR)を用いて診断するために、Chamberlainらが報告したprimer setをouter primer setとし、その内側にinner primer setを設計し用いた。また性別と染色体異常をfluorescence in situ hybridization (FISH)を用いて診断するために、13,18,21,X,Y染色体特異的プローブを用いた。健康な男女より得られた単一リンパ球を自作のミニチュアスライドの先端部分に固定した。ミニチュアスライドの先端部分が、outer primer setを含んだPCR混合液に浸るようにチューブに挿入し、first PCRを行った。First PCR終了後、2μLのfirst PCR productをtemplateとしinner primer setを用いてsecond PCRを行った。Second PCR productを電気泳動しバンドの確認を行った。また、first PCR終了後のミニチュアスライドを用いてFISHを行った。プローブと検体の同時熱変性(3分間)、ハイブリダイゼーション(1~2時間)、余剰プローブの洗浄、DAPIによる対比染色後、蛍光顕微鏡下にプローブの蛍光色に適したフィルターを用いてシグナルの観察を行った。【結果】男性リンパ球23個、女性リンパ球27個の計50個を用いた。PCRでは43個(86%)に396bpのバンドを認めた。FISHでは48個(96%)に13,18,21染色体シグナルを各2個とXXまたはXYシグナルを認めた。【結論】Cell recycling法を用いて単一細胞を検体にDMDのexon45の欠失と性別・染色体異常を同時に診断できる可能性が示された。現在、体外受精の余剰胚を用いてこの方法の着床前診断への応用の可能性を検討している。また、他のexonの欠失にも対応できるようにprimer setを検討中である。

3 単一割球よりのDNA抽出とPCR法によるDNA診断の検討

セントマザー産婦人科医院 ○馬渡 善文, 田中 温, 永吉 基

栗田松一郎, 田中威づみ, 竹本 洋一

高崎 博幸, 井手 紀子, 岩本 智子

九州大学 生体防御医学研究所 松田 貴雄

【目的】FISH法によるヒト初期胚の着床前診断としては性別判定は可能であるが、遺伝子診断の方法としてはごく限られた場合にしか応用できないのが欠点である。これに比べてPCRを用いたDNA診断は、微量なサンプルから安定してDNAが抽出できれば応用範囲も広く、非常に強力な診断法である。今回我々は、一個の割球からDNAを抽出し、PCRによるDNA診断の可能性について検討したので報告する。【方法】患者の同意の下に体外受精胚移植で得られた余剰凍結ヒト初期胚を解凍し、一つの胚から得られる割球を用いてPCR法により性別診断を行った。同一胚の残りの割球をFISH法で性別診断し結果を確認した。DNAサンプルの抽出は一個の割球を10 μ Lの培養液に入れ95℃の熱処理によるサンプル抽出を試みた。熱処理の時間は5分、10分、30分の3通りを試みた。熱によるサンプル処理を施すと、DNA産物があまり長いものはPCRに不適当なため、DNA産物が100から200bpの長さになるようにプライマーを設定した。【結果】熱処理の時間は30分ではPCRでDNA産物が得られず、10分でも可能ではあったがサンプルによってはDNA産物が得られないことがあり、5分間の熱処理で十分と判断した。Y染色体に特異的なプライマーY1-1, 2 (DNA産物156bp)、X染色体に特異的なプライマーHEMB793UAB R (DNA産物220bp, 120bp)を作成し、95℃、5分間の熱処理後40サイクル1回のPCRを行いFISH法の結果と一致する結果を得た。

【結論】着床前診断は時間の制約もあり、できるだけ短時間で正確に診断する必要がある。熱によるサンプル処理と適切なプライマー設定によりnest-PCRなどをしなくても、微量なサンプルより1回のPCRにて増幅することにより、より短時間に診断可能であることが示唆された。

4 形態的に正常受精と判定されなかった胚の正常性の検討とその着床前診断の可能性

東邦大学医学部 第1産科婦人科 ○伊藤嘉奈子, 雀部 豊, 西村 崇代

菅 陸雄, 橋田 英, 池永 秀幸

間崎 和夫, 安部 裕司, 久保 春海

平川 舜

【目的】通常受精の判定は、媒精または顕微授精16~18時間後に雌雄前核と第2極体の確認により行なわれている。本研究では、受精胚のうちこの時点で正常受精と判定出来なかった胚を unclassified embryo (UCE) とし、その実際の倍数性と性染色体構成を明らかにして、その着床前診断の可能性を検討することを目的とした。【方法】本研究に対するインフォームドコンセントの得られた29症例、38個のUCEを対象とした。その内訳は前核を認めず第2極体の放出を認めた胚(OPN胚)が15個、前核を1個認めた胚(1PN胚)が11個、前核を3個認めた胚(3PN胚)が9個、前核を4個認めた胚(4PN胚)が3個であった。採卵後3日目の時点で割球が2個以下の胚はそのまま固定した。また割球が3個以上の胚は胚生検を行い摘出割球と残りの胚を別々に固定した。18、X、Y染色体特異のプロープを用いて fluorescence in situ hybridization (FISH) によりその倍数性と性染色体構成を分析した。【成績】基本的な倍数性が2nであった胚はOPN胚 60%、1PN胚 55%、3PN胚 44%、4PN胚 0%であった。2nであった胚のうち性染色体異数体は、OPN胚 11%、1PN胚 33%、3PN胚 75%に認められた。21個のUCEが生検可能であり34個の割球を摘出した。生検した割球のうち25個はシグナルを認め、6個は無核割球、3個にはシグナルを認めなかった。生検割球の診断を残りの胚のFISH解析により確認したところ87%の胚で診断が一致していた。【結論】受精の判定時にUCEと診断された胚にも多くの2n胚が含まれていることが判明し、前核の数が必ずしもその胚の倍数性を表していないことが示唆された。受精の判定時に3PNで実際の染色体構成が2nであった胚に性染色体異数体が多く認められた。さらに胚生検を行うことにより移植前に胚の倍数性と性染色体構成診断が可能であることが示された。

5

着床前遺伝子診断法における効率的な極体Biopsy法の検討

鹿児島大学医学部 産婦人科 ○丸田 邦徳, 沖 利通, 中村佐知子
山崎 英樹, 中江 光博, 桑波田理樹
堂地 勉, 永田 行博

【目的】着床前遺伝子診断において、胚からの割球採取のみならず、極体採取が試みられつつあるそこで、胚に対して、より侵襲の少ないと考えられる極体の biopsy を試み、至適極体 biopsy 法の検討を行った。【方法】8週齢の B6D2F1 雌マウスを過排卵処理後、卵管から未受精卵を回収した。1.5 時間の前培養後、同系 10 週齢雄マウスの精巢上体尾部から採取した精子を 1×10^6 /ml 濃度で媒精した。前核期胚を Ca^{++} Mg^{++} free M16 medium で 15 分間処理後 micromanipulator で極体を biopsy し、その後の胚発育を位相差顕微鏡下で 24 時間毎に観察した。全く biopsy を行わない対照群を A 群、媒精前に第 1 極体のみを biopsy した群を B 群、媒精前に第 1 極体を媒精 12 時間後に第 2 極体をそれぞれ biopsy した群を C 群、2 つの極体を媒精 12 時間後（前核期）で採取した群を D 群とした。また、acid tyrode 法（AT 法）・extrusion 法（ET 法）・吸引法（AS 法）を前核期胚で極体 biopsy し、各方法の極体 biopsy 成功率や胚発育を 24 時間毎に観察した。【成績】biopsy 成功率は、AT 群 44% (11/25), ET 群 72% (18/25), AS 群 52% (13/25) であった。媒精 96 時間後の胚盤胞以上への発育率は、AT 群 18.2% (2/11), ET 群 27.8% (5/18), AS 群 15.4% (2/13) であった。また、A 群 36.4% (4/11), B 群 22.2% (4/18), C 群 15.4% (2/13), D 群 33.3% (5/15) であった（極体生検は ET 法による）。平均操作時間は、AT 群 55.8 秒, ET 群 21.2 秒, AS 群 19.7 秒であった。【結論】以上より、極体 biopsy 法としては、操作が短時間で生検後の胚発育に有利である点で extrusion 法が優れていた。生検時期では、前核期胚から 2 つの極体の biopsy が最適であった。

6

無精子症、重症乏精子症における Y 染色体長腕上 AZFc 遺伝子領域を中心とした微小欠失についての検討

兵庫医科大学 産婦人科 ○小森 慎二, 阪田 和子, 中田 祐子
香山 浩二
府中病院 不妊センター 加藤 浩志, 半田 雅文, 浜井 晴喜
原田真木子, 藤原 マキ, 島田 知代
小林真一郎, 磯島 晋三

【目的】Y 染色体長腕上 11.23 interval 6 には、造精機能に関係する AZFb、AZFc 領域が存在し、その中でも RBM (RNA binding motif)、DAZ (deleted in azoospermia) 領域の微小欠失は、無精子症や重症乏精子症例の約 10% に存在すると報告されている。そこで、今回乏精子症と無精子症例における RBM、DAZ 遺伝子領域近傍の微小欠失につき検討したので報告する。

【対象】1996 年 5 月より 1998 年 5 月までの間に顕微授精予定となった症例のうち、インフォームド Consent にて同意が得られた 157 例を対象とした。対象を精子数より A 群：無精子症（原因不明）、OA 群：無精子症（閉塞性）、OI 群： 1.0×10^5 /ml 未満、OII 群： 1.0×10^5 /ml ~ 1.0×10^6 /ml 未満、OIII 群： 1.0×10^6 /ml ~ 10×10^6 /ml 未満の 4 群に分類した。症例数は、A 群：24 例、OA 群：20 例、OI 群：33 例、OII 群：30 例、OIII 群：50 例であった。コントロール群として、精子数 20×10^6 /ml 以上の 30 症例を用いた。

【方法】末梢血有核細胞より DNA を分離し、Y 染色体長腕上 11.23 interval 6 AZFc 遺伝子領域近傍に対する 16 のプライマーを合成し、PCR 法にて DNA を増幅した後、サザンブロット法にて欠失の有無を確認した。

【成績】対象 157 症例中 12 例 (7.6%)、A 群：1 例 (4.2%)、OA 群：1 例 (5.0%)、OI 群：5 例 (15.2%)、OII 群：4 例 (13.3%)、OIII 群：1 例 (2.0%) に AZFc 遺伝子領域近傍に微小欠失を認めた。OIII 群で微小欠失を認めた症例の精子数は 1.0×10^6 /ml であった。コントロール群では 1 例も欠失は認められなかった。

【結論】精子数 1.0×10^6 /ml 以下の場合には、顕微授精前に Y 染色体長腕上の AZFc 遺伝子領域近傍に微小欠失が存在しないかを検討する必要があることが示唆された。

7 Azoospermia Factorの微小欠失を有する乏精子症に対する 顕微授精の適応と同意

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○小林 紀子, 末岡 浩, 松田 紀子
篠原 雅美, 土屋 慎一, 久慈 直昭
吉村 泰典

済生会神奈川県病院 産婦人科 浅田 弘法

近年、染色体核型正常の男性不妊患者のうち、無精子症のみならず重症乏精子症患者において、造精機能に関連する遺伝子群を含むYq11上のde novoの微小欠失が明らかにされ、顕微授精等の生殖治療により次世代男子へ遺伝的な不妊形質を継代する可能性が示唆されている。我々は当該遺伝子の診断が生殖治療の選択の上で重要な条件と考え、Yq11上のdenovoの微小欠失を、本人の同意の上、新たに設計したMultiplex PCR法を用いて検索した。Azoospermia factor(AZF)領域の微小欠失を認め、さらに患者の父親の同意を得て遺伝子検索を行ない、患者でのde novo発生と判明したが、挙児を強く望み顕微授精を施行した症例につき報告する。患者は他院で無精子症と診断されたが挙児希望にて受診した。検査結果は、精管造影で異常なく、精巣生検ではセルトリ細胞のみで、hMG-hCG療法にも効果なく不妊治療を中止していた。当科での精液所見は、精液量 2ml, 400倍鏡検にて全視野に精子5個(運動精子2個), 2回目検査では精液量 1.6ml, 全視野に2個(運動精子1個)という結果であった。患者染色体は46,Xdel(Y), 父親は正常であった。リンパ球DNAにて精子形成に関わると考えられる遺伝子群、特にAZFa, b, c領域を含め、Yq11上のSTSに対する各種プライマーを設計し、これらを組み合わせて新たにMultiplexPCR法による欠失の検出を行った。欠失部では単一プライマーによる再確認を合わせて施行した。その結果、SRY, RBM1, DYS226の欠失は認められなかったが、DYS233, DYS240, DAZ, DYZ1のde novoの微小欠失を認め、顕微授精を施行し男児が得られた際に遺伝的な不妊形質を継代する可能性が示唆された。患者側の強い希望により顕微授精を施行した。結果、9個採卵してICSIに供し、3個を胚移植、3個を胚凍結した。AZFの欠失を伴う重症乏精子症においてもICSIによる受精能は保持され、妊娠が可能であることが示された。またAZFの遺伝子欠失について女兒の妊娠であれば家系内伝播は生じないことから、今後顕微授精の適応や周辺技術をめぐり議論が必要と考えられた。

8 改良型Pipette Master (PM200) の使用経験について

神戸市立中央市民病院 産婦人科 ○塩谷 雅英, 中村 公彦, 星野 達二
島田 逸人, 伊原 由幸

【はじめに】顕微授精法、特に卵細胞質内精子注入法(ICSI)の発展にともない、従来受精不可能と考えられていた重症男性不妊症患者においても受精の成立が得られ、妊娠が可能となっている。ICSI法の実施に当たっては卵周囲の顆粒膜細胞を、ヒアルロニダーゼ処理やピペッティング操作により取り除く必要がある。このピペッティング操作には、一般的に、マウスピースが利用され、呼気の出し入れを利用して卵のピペットへの出し入れを行っているが、呼気を介した感染症の伝播を危惧する向きがある。近年、英国のRI社で開発されたPipette Masterは、電動ポンプ圧を利用し、マウスピースを不要とする。今回、本邦で初めてこのPipette Masterを使用する機会を得たので、その使用経験について報告する。【対象と方法】オリジナルのPipette Masterはスイッチがハンドピースについているためスイッチング操作に伴い、ピペット先端が移動し操作が難しい。そこで左手(空いた手)で操作できるスイッチを特別に取り付けた、改良型Pipette Masterを試作した。当院で卵細胞質内精子注入法(ICSI)を実施した患者の中から1名を対象とし、採卵した合計8個の卵のうち2個の卵の顆粒膜細胞除去操作においてこの改良型Pipette Masterを使用した。残りの6個の卵の操作は従来通りマウスピースを用いて行った。【結果】改良型Pipette Masterを使用した卵2個中1個に受精・分割が見られた。改良型Pipette Masterを使用しなかった6個のうち3個に受精・分割が見られた。合計3個の4細胞期胚をday 2に子宮腔内に移植したところ単胎妊娠が得られ、児心拍も確認でき、現在妊娠継続中である。【考察】マウスピースを使い慣れている者にとっては、Pipette Masterの使用には戸惑いを感じるが、空いた手で操作できるスイッチを取り付けた、改良型Pipette Masterは操作しやすく、十分実用に耐えうるものと考えられた。将来、マウスピースの使用が禁止される可能性が考えられるので、これから新しく手技を学ぶ技術者は、最初からPipette Masterなどのように呼気を利用しない方法を習得しても良いのではないかと考えられた。

9

子宮内膜症不妊における胚のGradeについての検討

IVF大阪クリニック ○山崎 雅友, 河田 淳, 林 英学

福田 愛作, 當仲 正丈, 熊谷明希子

朴木 和美, 長尾 幸一, 道上 敬

西原 卓志, 内村 重行, 森本 義晴

関西医科大学 産科婦人科 堀越 順彦, 神崎 秀陽

【目的】子宮内膜症は不妊女性に高頻度にみられ、不妊の主要な原因のひとつとされている。しかし、不妊の発生機序については多面的で、いまだ十分に解明されていない。最近、子宮内膜症患者に対するIVF-ETの成績より、子宮内膜症の不妊原因として、着床環境よりも胚のgradeの低下が問題であるとの報告がみられる。今回、我々は子宮内膜症を有する患者のIVF-ETにおける胚のgradeを中心に検討したので報告する。

【方法】1996年10月から1997年9月までの期間で当クリニックにてconventional IVFを行なった患者のうち、当院あるいは他院にて腹腔鏡検査で子宮内膜症と診断され、かつ男性因子ならびに黄体機能不全他の不妊原因を見い出せない患者24症例（平均33.6歳）を子宮内膜症性不妊とし、その治療周期39周期の年代・刺激周期における胚のgradeについて検討を行なった。なお、対照として卵管性不妊などを理由に同時期に行なったconventional IVF 143周期（平均33.9歳）と比較した。

【結果】子宮内膜症症例とconventional IVFの受精率：80.5%・79.5%、分割率：87.9%・86.0%、妊娠率：25.7%・33.1%で両者に差は認めなかった。子宮内膜症症例133個とconventional IVF 555個の胚のgradeはG1：5.3%・11.5%、G2：32.3%・26.5%、G3：32.3%・37.7%、G4：15.0%・10.3%、G5：15.0%・14.1%で両者に差はみられなかった。しかし、年代別に検討すると20歳台および30歳台前半においてG1、G2の良好胚の占める割合が低い傾向にあった。また子宮内膜症症例の刺激周期別の検討では、long protocolとUltra-long protocolの間で胚のgradeに差はみられなかった。

【考察】子宮内膜症症例の中には年齢因子に関わらず良好胚が得られないことが不妊原因であると考えられる症例が存在することが推察された。

10

クラインフェルター症候群に対する顕微授精の有用性と限界

ミオ・ファティリティ・クリニック ○見尾 保幸, 谷本 司砂, 岩浅ゆき穂

加藤由加里

鳥取大学医学部 泌尿器科 Nicolaos Sofikitis, 山本 泰久, 宮川 征男

【目的】従来、クラインフェルター症候群(47, XXY)による無精子症は造精機能の極端に低下した妊娠成立困難な男性不妊と考えられてきた。しかし、近年、本症候群の精巣内精子を用いた顕微授精により妊娠分娩例が少数例報告されている。我々も本症候群を有する不妊夫婦に対して精巣生検及び顕微授精を行い、わが国最初の妊娠例を経験した。そこで、当院での本症候群における臨床成績を解析し、顕微授精の有効性と限界を検討した。

【方法】平成9年9月より平成10年4月までに当院にて精巣生検および顕微授精を行った8症例10周期を対象とした。いずれの夫も泌尿器科的精査、染色体検査、血中FSH測定の後、夫婦に対して十分な説明と同意を得て治療を行った。GnRH analog併用卵巣刺激法のもとで採卵し、次いで精巣生検を行い精巣組織（約5mm角）を採取した。精巣組織はHEPES-HTFM内で細切、濾過(20 μ m ϕ)、遠心分離(1,500rpm, 1hr)して濃厚細胞浮遊液(0.5ml)を作成した。その全量から精子の有無を検索し顕微授精に供した。

【成績】8症例中7例はNon-mosaic(47, XXY)で、1例がMosaic(47, XXY, 46, XY)であった。8症例中Mosaic例を含む4例(50%)で精子が存在し、残り4例は精子細胞のみであった。精子が存在した4例では、受精(2PN)率は54.0%(27/50)、分割率は42.0%(21/50)で、全例胚移植が可能であり、内2例が妊娠した。妊娠例の内1例は妊娠29週で順調経過中であり、他の1例は妊娠6週で流産となった。精子の存在の有無と血中FSH値その他の臨床データとの間には一定の関連を認めなかった。

【結論】クラインフェルター症候群の半数の症例では精巣内精子が認められ、顕微授精で妊娠の可能性が十分得られることが明らかとなったが、精子が存在しない症例のその後の治療には明らかに限界が存在する。

11 当院における非閉塞性無精子症の精巣内精子を用いた顕微授精の成績

ミオ・ファティリティ・クリニック ○岩浅ゆき穂, 谷本 司砂, 加藤由加里
見尾 保幸

鳥取大学医学部 泌尿器科 Nicolaos Sofikitis, 山本 泰久, 宮川 征男

〔目的〕近年、非閉塞性無精子症(NOA)に対する精巣内精子を用いた卵細胞質内精子注入法(TESE-ICSI)の有用性が報告されている。当院においても1996年12月よりNOAに対してTESE-ICSIを開始した。今回、その結果を解析し良好な成績が得られたので報告する。

〔方法〕1996年12月より1998年4月までに泌尿器科的検査によりNOAと診断された28症例40周期に対してTESE-ICSIを行った。ご夫婦に対するInformed consentを得た後、GnRHa併用卵巣刺激法のもとで採卵を施行した。卵丘細胞を除去して成熟卵(MII)の存在を確認した後、NLA麻酔及び局所浸潤麻酔下に精巣組織小片(5mm角)を採取した。精巣組織はHEPES-HTFM内で細切、濾過(20 μ m ϕ)、遠心分離(1500rpm, 1hr)して濃厚細胞浮遊液(0.5ml)を作成した。細胞浮遊液中の運動精子および不運動精子のみの場合にはカリクレイン処理後の生存精子をICSIに供した。

〔成績〕採取した557個の卵のうちMII卵は465個(83.5%)であった。精巣内精子の存在した症例の血中FSH値は 10.5 ± 9.9 mIU/ml(Range: 1.4~42.7 mIU/ml)であり、精子の存在と血中FSHとの間に一定の傾向は認められなかった。ICSI後の受精(2PN)率は61.5%(286/465)、分割率94.8%(271/286)であった。妊娠率は25.0%/症例(7/28)、17.5%/周期(7/40)であり、余剰胚の凍結保存は13症例15周期で可能であった。妊娠した7症例のうち2例は双胎妊娠で、流産が1例認められた。

〔結論〕NOAであっても運動精子が存在する場合や、不動精子であってもカリクレイン処理により生存精子が確認できる場合には、精液中の運動精子を用いたICSIと同等の良好な治療成績が得られることが明らかとなった。

12 当院におけるAssisted Hatchingの臨床成績について

セント・ルカ産婦人科 ○佐藤 真紀, 長木 美幸, 広津留恵子
安東 桂三, 宇津宮隆史

〔目的〕良好な胚と内膜が得られるにも関わらず妊娠に至らない体外受精・胚移植(IVF-ET)反復無効例に対して、Assisted hatching(AHA)が有効とされている。今回、特にAHAの適応を①IVF-ET反復無効例②透明帯肥厚例に対して行った。〔対象〕1997年10月から1998年2月までにIVF-ETを施行した37症例43周期を対象とした。適応は、当院のARTの妊娠成績から、IVF-ETを4回以上施行していた症例および画像計測装置SVS3000を用いて透明帯厚を測定し、15 μ m以上となった症例とした。〔方法〕AHA非薄化法は透明帯肥厚部を3時方向に胚を固定し、予め酸性タイロド液を吸引していたピペットで吹きつける。ピペットを上下・前後に動かし、内側の層に達したら吹き付けをやめる。直ちにHTFで洗浄し追加培養した。〔結果〕今回、5例の妊娠が確認された。①IVF-ET反復無効例のみの妊娠率は12.8%、コントロール群で13.6%、②透明帯肥厚例のみの妊娠率は15.2%、コントロール群で15.0%だった。また、透明帯は厚いが良好胚を一つでも移植したIVF-ET反復無効例の妊娠率は22.7%、コントロール群は15.5%だった。更に妊娠に至った全症例を詳細に分析すると、常に良好な内膜が得られ、更に90%の周期で良好胚を一つ以上移植するも妊娠に至っていなかったが、AHA非薄化法を施行したことで初めて妊娠に至った。〔結論〕症例数が少ない為、AHA非薄化法の有効性が統計的に認められなかったが、妊娠した5症例を分析すると、AHA非薄化法を施行する事で初めて妊娠に至っていたことから、AHA非薄化法は良好胚を移植するも妊娠に至らず且つ透明帯の厚い反復無効例において有効であると思われる。しかしその有効性に対して多くの問題点がある。今後、症例をより詳細に分析しPZDの有効な応用も検討すべきである。

13

ICSIを用いたGIFT・ZIFT法の臨床成績

東京医科大学 産婦人科 ○杉山 力一, 高山 雅臣
セントマザー産婦人科医院 田中 温, 永吉 基, 栗田松一郎
馬渡 善文, 田中威づみ

【結言】ICSI（顕微受精）の臨床応用以来、ARTの成績は著しく向上したが、高齢者および形態良好卵が得難い症例への対応はいまだ不十分である。そこで今回我々はそれらの症例に対し、ICSIを用いたGIFT法（G群）またはZIFT法（Z群）にて妊娠を試み、その臨床成績について検討を行った。【対象および方法】平成9年1月から平成10年4月までに当院で施行されたICSIを用いたG群278例・Z群162例（合計440例）を対象とした。症例はどちらか一方の卵管に疎通性があること・採卵時子宮内膜が木の葉状で7mm以上であることを必要条件とし、以下のいずれかにあてはまっているものとした。①40歳以上（G群=Z群）②形態良好卵が4個以下（G群>Z群）③数回のIVF・ET不成功（G群>Z群）【成績】対象年齢はG群36.9±8.11歳・Z群35.8±6.35歳であった。G群で97例（34.9%）・Z群で57例（35.2%）の妊娠が成立し、そのうち40歳以上はG群で14例（14/59=23.7%）・Z群で7例（7/24=29.2%）であった。多胎数はG群11例（11.3%）・Z群9例（15.8%）、流産数はG群18例（18.6%）・Z群9例（15.8%）であった。また採卵数はG群6.27±4.33個（うちMⅡは4.2個）・Z群8.44±6.21個（MⅡは5.7個）、移植数はG群2.71±0.45個・Z群2.83±0.43であり、過去不成功のIVF・ETはG群3.82±2.49回・Z群3.26±1.86回であった。【結論】従来より低妊娠率が指摘されていた高齢者や形態良好卵が得難い症例にICSIを用いたGIFT・ZIFT法は効果的なものであった。また、GIFT法はZIFT法より妊娠が困難であると思われる症例に施行したにもかかわらず妊娠率に有意差を認めず、これら症例において特にICSIを用いたGIFT法の有用性が示唆された。

14

Conventional IVFとICSIの成績の比較検討

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

【目的】通常の体外受精(IVF)と卵細胞質内精子注入法(ICSI)の受精率、分割率、胚のquality、着床率、妊娠率、流産率について比較検討した。

【方法】1997年度に当教室でIVFを受けた61名、71周期と、重症男性不妊にてICSIを受けた41名、51周期を対象とした。採取卵がmetaphase II (M-II)であるか否かは、IVF群では媒精後18時間の2PN確認時に第1または第2極体を有するものを便宜上M-II卵とした。ICSI群では採卵4～6時間後の裸化卵で決定した。

【結果】①対象患者の平均年齢はIVF群35.0±4.2(26～43), ICSI群33.6±4.2(23～42)で差はなかった。②採取卵あたりM-II卵の占める比率はIVF群84.7%(630/744), ICSI群66.8%(421/630)でIVF群が有意に高かった。③採取卵あたり受精(2PN)率はIVF群55.9%(416/744), ICSI群42.4%(267/630)でIVF群が有意に高かったが、M-II卵あたり受精率はIVF群66.5%(416/630), ICSI群63.4%(267/421)で両群間に差はなかった。④採取卵あたり分割率はIVF群54.8%(408/744), ICSI群41.6%(262/630)でIVF群が有意に高かったが、M-II卵あたり分割率はIVF群98.1%(408/630), ICSI群98.1%(262/421)で同等であった。⑤胚の形態学的Grade(G; Veeck分類)の割合はIVF群ではGI胚17.9%, GII胚25.2%, ICSI群ではGI胚19.8%, GII胚22.5%で各Gの出現率に両群間で差はなかった。⑥移植胚数はIVF群3.2±1.2, ICSI群3.4±1.4で差はなく、移植胚あたり着床率はIVF群13.5%, ICSI群15.4%で差はなかった。⑦臨床妊娠率は採卵あたりIVF群39.4%, ICSI群41.2%, ETあたりIVF群40.6%, ICSI群45.7%で両群間に差はなかった。⑧流産率もIVF群21.4%(6/28), ICSI群28.6%(6/21)で差はなかった。

【結論】ICSIは通常のIVFと比べ、成熟卵あたりの受精率や分割率に差はなく、良好胚の出現率や着床率、妊娠率、流産率にも差がないことが明らかとなった。

15 ICSIの成績と年齢、施行回数 — conventional IVF との比較 —

川鉄千葉病院 産婦人科 ○赤間 晴雄, 布山 隆史, 内藤 正文
同 泌尿器科 始関 吉生

ICSI (MESA, TESEを含む) の成績と、年齢および施行回数との関連をconventional IVF (以下c-IVF) と比較して検討した。【対象】1996年6月～1998年3月に実施したICSI43例70周期とc-IVF96例135周期を検討対象とした。【結果】ET率はICSI88.6%, c-IVF80.7%であり妊娠率はICSIで対症例39.5%, 対周期24.3%, 対ET27.4%。c-IVFではそれぞれ39.6%, 28.1%, 34.9%であった。年齢についてはICSIでは25才未満7例10周期で5例 (71.4%) 5周期 (50%) 妊娠し, 30～34才15例22周期で10例 (66.7%) 10周期 (45.5%) 妊娠した。35～39才では19例31周期で1例 (5.3%) 1周期 (3.2%) の妊娠。40才以上では5例7周期で1例 (20%) 1周期 (14.3%) の妊娠であった。c-IVFでは30才未満8例10周期で4例 (50%) 4周期 (40%) 妊娠。30～34才39例51周期で20例 (51.3%) 21周期 (41.2%) , 35～39才34例53周期で10例 (29.4%) 10周期 (18.9%) 妊娠した。40才以上では16例21周期で3例 (18.8%) 3周期 (14.3%) の妊娠であった。施行回数についてはICSIでは1回目43周期で12回の妊娠 (27.9%) , 2回目17周期で3回 (17.6%) の妊娠であった。3回目以降は10周期で2回 (20%) の妊娠であった。c-IVFでは1回目73周期で26回 (35.6%) 2回目32周期で8回 (25%) 3回目以降は30周期で4回 (13.3%) の妊娠であった。【まとめ】以上より年齢についてはICSIでは妊娠例17例のうち15例 (88.2%) が34才以下であったのに対してc-IVFでは34才以下の妊娠は全妊娠38例のうち25例 (65.8%) であり, 35才以上での妊娠はc-IVFの方がICSIよりも多かった。また回数についてはICSIでは全妊娠17例中12例 (70.6%) が1回目で妊娠し2回目までに15例 (88.2%) の妊娠であった。c-IVFも1回目妊娠が全妊娠38例中26例 (68.4%) で2回目までに34例妊娠 (89.5%) となり, ICSIとほぼ同様であった。

16 ICSI症例における受精率および妊娠率に及ぼす諸要因の検討

蔵本ウイメンズクリニック ○杉岡美智代, 元石 睦郎, 梅林 ツナ
福田貴美子, 蔵本 武志

【目的】重度の男性不妊患者を対象に卵細胞質内精子注入法 (ICSI) が広く使用されているが, ICSI の手技あるいは症例によりICSI後の受精率および妊娠率に差が認められる。そこでICSI後の受精率、分割率、良好胚への発生率あるいは妊娠率に及ぼす要因について比較検討を行った。

【方法】1997年1～12月までに重度の男性不妊患者を対照としてICSIを行った。ICSI後の受精率、分割率、良好胚への発生率あるいは妊娠率に及ぼす要因として、ICSI時のPVP使用の有無、供試精子の種類 (新鮮精子あるいは凍結精子) および採取部位の違い (射出精子、精巣上体精子および精巣精子)、患者の年齢および移植胚数について比較検討した。

【結果】407周期の患者にICSIを施行した結果、正常受精率は72%であった。その後、全胚凍結を行った47周期を除く342周期で体外培養を継続し、得られた分割胚を330周期で移植した結果、100周期 (30%) で妊娠が確認された。ICSI時のPVP使用の影響を調べた結果、受精率および分割率ではPVP不使用時 (79および94%) がPVP使用時 (69および90%) に対し有意に高かったが、良好胚への発生率および妊娠率では、PVP使用の有無による差はみられなかった。また精子の種類および採取部位の違いで、ICSI後の受精率および妊娠率を比較した結果、精巣精子を用いた場合の正常受精率が有意に低かったが、精子の種類および採取部位の違いにより、胚移植後の妊娠率に差は認められなかった。また患者の年齢を30才未満、30～34才、35～39才および40才以上に分類し妊娠率を比較した結果、各々の妊娠率は57、33、29および10%であり、年齢の上昇にともない妊娠率は有意に低下した。さらに、移植胚数ごとの妊娠率を比較した結果、移植胚数1、2および3個それぞれの妊娠率は、10、22および40%であり移植胚数の増加にともない妊娠率も有意に高くなった。

【結論】以上の結果より、ICSI時のPVP不使用により受精率および分割率は改善されたが、胚質および妊娠率についてはPVP使用の有無に関係無いことが示された。また、妊娠率において患者の年齢および移植胚数が大きな要因の1つであることが示された。

17 体外受精後の受精率および妊娠率に及ぼす諸要因の検討

蔵本ウイメンズクリニック ○梅林 ツナ、元石 睦郎、杉岡美智代
福田貴美子、蔵本 武志

【目的】現在、体外受精(IVF)は広く難治性不妊患者の治療法として使用されているが、IVFの手法あるいは症例によりIVF後の受精率および妊娠率に差が認められている。そこでIVFにおける受精率、分割率、良好胚への発生率あるいは妊娠率に及ぼす要因について比較検討を行った。

【方法】1997年1-12月までにIVFを目的として来院した不妊患者を対象とした。IVF後の受精率、分割率、良好胚への発生率あるいは妊娠率に及ぼす要因として、精子の洗浄法、患者の不妊原因(卵管、子宮内膜症、抗精子抗体、男性および原因不明)、年齢および移植胚数について比較検討した。

【結果】135周期の患者にIVFを行った結果、正常受精率は55%であった。その後、全胚凍結を行った7周期を除く109周期で体外培養を継続し、得られた分割胚を109周期で移植した結果、46周期(42%)で妊娠が確認された。精子の洗浄法(swim up法またはpercoll法)および患者の不妊原因別に、その後の受精率、分割率、良好胚への発生率および妊娠率を比較した。その結果、精子の洗浄法では、percoll法で有意に高い受精率が得られたものの、その後の分割率、良好胚への発生率および妊娠率では、swim up法に対し有意な差は認められなかった。また、患者の不妊原因別では受精率、分割率、良好胚への発生率および妊娠率に有意な差は認められなかった。また、患者の年齢を30才未満、30-34才、35-39才および40才以上に分類し妊娠率を比較した結果、各々の妊娠率は60、51、32 および 21%であり、年齢の上昇にともない妊娠率は低下した。さらに、移植胚数ごとの妊娠率を比較した結果、移植胚数1、2 および 3 個それぞれの妊娠率は、23、35 および 48%であり移植胚数の増加にともない妊娠率も高くなった。

【結論】以上の結果より、IVFにおける精子洗浄法としてswim up法よりpercoll法が有効と考えられた。また、妊娠率において患者の年齢および移植胚数が大きな要因の1つであることが示された。

18 体外受精妊娠症例の流産に影響を及ぼす諸因子の検討

福岡大学医学部 産婦人科 ○園田 桃代、本庄 考、城田 京子
澄井 敬成、井上 善仁、詠田 由美
瓦林達比古

【目的】本邦のIVF-ETでは欧米に比較して流産率が高く、生産率低下の一因となっている。われわれは当科におけるIVF-ET妊娠症例の転帰、特に流産について解析を行い、流産に及ぼす種々の因子の影響を検討した。

【対象と方法】当科でIVF-ETを施行し臨床的妊娠に至った72例を対象とした。72例の流産率を患者背景(年齢、子宮疾患の有無)、排卵誘発法(shortあるいはlong protocol)、培養液の種類(当科作成培養液あるいは市販培養液)、黄体補充法(プロゲステロン単独あるいはエストロゲン併用)の各因子で検討した。

【結果】臨床的妊娠72例の流産率は17%(早期11%、後期6%)であった。各年齢層間の流産率に差はなかった。子宮疾患(筋腫、腺筋症、奇形)を有する14例の流産率は疾患のない58例に比較し有意に高い流産率であった(36%、12%、 $p=0.03$)。子宮疾患を除外した基本手技と流産との関係について検討すると、排卵誘発法ではshort(25例)、long(33例)ともに流産率12%と差はなく、黄体補充療法別ではプロゲステロン単独投与(45例)11%で、エストロゲン併用(13例)15%との差はなかった。当科作成培養液(48例)での流産率8%は市販培養液(10例)の30%に比較し低い傾向を示した($p=0.06$)。

考察】当科作成培養液によるIVF-ET妊娠例の流産率は低いが、背景に子宮疾患を有する場合には妊娠予後改善に新たな対応を検討すべきであると思われる。

19 何回まで体外受精による治療に有効性があるのか？

諏訪リプロダクションセンター ○吉川 文彦, 富田 和彦, 滝沢 洋美
諏訪マタニティークリニック 宮坂 美穂, 小松真由美, 根津 八紘

【目的】体外受精による治療方法が、果たして何回まで有効であるのか、妊娠にいたる可能性があるのかを検討した。

【方法】当院において96年8月より体外受精・胚移植を始めて以来、98年4月までに治療を行ったすべての患者、213症例、胚移植を行いえた536周期（新鮮胚移植394周期、凍結胚移植142周期）を対象とした。排卵誘発はGn-RHa+HMGあるいはmedicine-freeで、胚移植はtrans-cervical ETあるいはtrans-myometriu m ETでおこなった。

【結果】1回目の体外受精周期で妊娠した患者は63/213(29.6%)、2回目40/133(30.1%)、3回目24/84(28.6%)、4回目12/44(27.3%)、5回目3/24(12.5%)、6回目3/17(17.6%)、7回目3/14(23.1%)と母数は少ないものの7回目までの移植において、それぞれの回数での有意差は認められなかった。またcumulative child bearing rateは1回目15%、2回目まであきらめないで挑戦した場合30.9%、3回目まで51.9%、4回目まで66.7%、5回目まで78%、6回目まで83.2%、7回目まで89.1%となった。

【結論】過去の報告では、体外受精による治療は3回目までで妊娠率は高くない、あるいは5回目まで、いや6回目までなどとするものがあつた。今回の検討では毎回全く同じ方法で胚移植までを行ったわけではないので一概にはいえないが、体外受精それぞれごとに妊娠率はほぼ同率であると考えられた、すなわち難治性と考えられる何回も体外受精を行っても妊娠しない患者であっても、チャレンジを繰り返せば妊娠にいたる可能性が示唆された。また7回目まであきらめないでtryした場合のcumulative child bearing rateは約90%となり、100%というわけにはいかないが、胚移植を行いうる患者であれば、ほとんどの患者が子供を得られる可能性が示唆された。

20 精子運動率からみたICSIの適応

東京大学医学部 産科婦人科 ○岡垣 竜吾, 大須賀 穰, 藤本 晃久
山下 隆博, 丸山 正統, 末永 昭彦
百枝 幹雄, 矢野 哲, 堤 治
武谷 雄二

【目的】男性因子を適応としてIVF-ETを施行する際、顕微受精とする適応があるかどうかの検討が必要となる。我々は1996年より顕微受精(ICSI)を開始し、これまで精子濃度 1×10^6 /ml未満の症例、不動精子、PESA症例を初回からICSIの適応と定めてきた。これ以外の症例に関しては、初回はconventional IVF-ETを行い、採取された卵が1個も受精しないときに、受精障害と判断して次回からICSIの適応としていた（ただし、採取された卵が1個のみの場合や、すべての卵が著しく変性している場合には、必ずしも次回からICSIの適応とはしていない）。これまでの適応以外にも、採取された卵が1個も受精しないことが予測される症例は、むしろ積極的に初回からICSIとすべきではないかと考えられた。そこで今回我々は精子運動率不良例を初回からICSIとすることの臨床的有効性について検討した。

【対象・方法】当科で1997年に施行したconventional IVF-ET例について、1)精子濃度 2)処理前精子運動率 3)精子濃度 $\times$ 処理前精子運動率の3つを横軸に、採取された卵が1個も受精しなかった症例の割合を縦軸にとり、それぞれの相関をみた。【結果】採取された卵が1個も受精しなかった症例の割合は、精子濃度の低下の他に、精子運動率の低下にも大きく依存していた。処理前精子運動率20%未満では卵が1個も受精しなかった症例の割合は55%、10%未満では同割合は80%に及ぶことが判明した。従って処理前精子運動率10%未満の症例でconventional IVF-ETを行っても受精率は極めて低く、ETキャンセル率が高いと考えられる。1998年2月以降、我々は外来の段階で精子運動率10%以下の症例は初回よりICSIとする方針に変更しており、プロトコル変更後の受精率、分割率、ETキャンセル率、臨床的妊娠率等について検討中である。

21

妻側にも排卵障害を認める夫婦に対するICSIの成績

新潟大学医学部 産科婦人科 ○山本 泰明, 鈴木 美奈, 村川 晴生
長谷川 功, 田中 憲一

【目的】卵細胞質内精子注入法(ICSI)の普及、技術的向上によって、男性不妊症においては、高度乏精子症例でも受精・妊娠が得られるようになった。こうして精子側の問題が解決されてくると、相対的に卵のqualityが、妊娠成績に影響する因子として再度クローズアップされる。今回、男性不妊を適応とするICSI施行症例で、妻側にも排卵障害を認めた症例の妊娠成績について検討した。【方法】1996年4月から1998年3月の期間に当科で行った、高度乏精子症例(精子濃度 1×10^6 /ml未満)に対するICSI 111例・276周期を対象とした。このうち12例・40周期は、妻側に排卵障害(多嚢胞性卵巣10例、視床下部-下垂体性2例)が存在し(OD群)、残る99例・236周期では、妻側に排卵障害を認めなかった(N群)。両群における体外受精の成績を後方視的に比較した。【成績】①背景因子として、妻年齢、体外受精回数、精液所見、回収精子数には両群間で有意差を認めなかった。採卵数のみOD群11.5個、N群8.4個と差を認めた。②臨床的妊娠率は、OD群10.1%、N群32.0%とOD群で有意に低値であった($P < 0.05$)。③受精率はOD・N群でそれぞれ、56.4%、62.1%と差を認めないが、良好胚獲得率(Veeck分類のG1+G2の胚数/全胚数)はそれぞれ32.7%、48.1%、着床率はそれぞれ5.0%、16.0%と前者で有意に低値($P < 0.05$)であった。【結論】妻側にも排卵障害のある男性不妊症例に対するICSIは、受精率の低下はみられないが、良好胚を得難く、着床率・妊娠率が、妻に月経異常のない場合に比して低値であった。今後、こうした症例に対しては、排卵誘発法、ICSI手技の工夫が必要と考えられる。

22

GnRHaを併用した排卵誘発時のpremature luteinizationとIVF-ETの治療成績について

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

GnRHaを併用したFSH/HMGおよびHCGによる排卵誘発時において、premature luteinizationがIVF-ETの治療成績不良に関連するという報告がある一方、FSH/HMGに対する卵巣の適切な反応であるという考え方もある。premature luteinizationとIVF-ETの治療成績との関係にはいまだに統一した見解が得られていない。またその成因も不明であるが、日常臨床においては同一患者でpremature luteinizationを繰り返し認めることがあるように思われる。そこで今回同一患者におけるpremature luteinizationの頻度を検討し、起こしやすい症例とそうでない症例でIVF-ET治療成績を比較した。

【対象および方法】1994年1月より1998年4月までに当科でGnRHaを併用し排卵誘発を行いIVF-ETを3周期以上施行した患者のうち、premature luteinizationの有無を確認した患者29人、97周期(3周期以上施行した症例は最初の3治療周期)を対象とした。Premature luteinizationは過去の文献よりPがHCG投与日までに0.9ng/ml以上となったものとした。対象をpremature luteinizationが3周期中2周期以上に認められた高頻度群と1周期に認められたかもしくは全く認められなかった低頻度群に分け、両群間でIVF-ETの治療成績を比較した。

【結果】対象29症例中、高頻度群は11例、37.9%に認められた。着床率(高頻度群5.75% v.s 低頻度群8.00%)、妊娠率/ET(高頻度群19.2% v.s 低頻度群17.5%)および患者当たりの妊娠率(高頻度群36.4% v.s 低頻度群22.3%)においては両群間に有意差を認めなかった。受精率は高頻度群71.2%および低頻度群62.2%で、高頻度群の方に高い傾向が認められた。

【結論】今回の検討ではpremature luteinizationを繰り返し起こす症例はそうでない症例と比較しIVF-ET治療成績が悪化する傾向は認められなかった。

23 同一症例に対して異なる GnRH agonist を用いた排卵誘発周期の比較

埼玉医科大学総合医療センター 産婦人科 ○斉藤 正博, 石原 理, 林 直樹
五十嵐健司, 田谷 順子, 堀籠 邦子
平手ひとみ, 木下 勝之

IVFなどの排卵誘発法として, GnRH agonist (GnRHa) の nasal spray を併用する hMG-hCG が標準的である。しかし, GnRHa 徐放製剤を用いた場合の排卵誘発および IVF の成績は, これまで詳細に検討されていない。そこで, nasal spray 周期で, 採卵時プロゲステロン (P) 上昇のあった例と子宮内膜症を合併する例に対して, 次周期に GnRHa 徐放製剤を併用した排卵誘発を行ない, 両者の排卵誘発の成績を比較検討した。

〔方法〕当科において IVF 目的で排卵誘発を行なった 14 例を対象とした。いずれも, まず黄体中期から酢酸ブセレリン nasal spray を投与し, 月経後 hMG-hCG 周期 (B 周期) で誘発を行なったが, 妊娠が不成功であった例である。このうち 7 例は hCG 投与時に P の上昇がみられた群, また, 他の 7 例は子宮内膜症を合併する群であった。次周期では, 黄体期に酢酸リユープロレリン 1.88 mg を皮下投与し, 月経後 hMG を開始した (L 周期)。以後は B 周期と同等の治療を行ない, ホルモン値, 採卵数, 受精率などを各周期間で比較した。なお, luteal support としては, いずれの周期も P を 50 mg 連日筋注で投与した。

〔結果〕(1) 排卵誘発に要した hMG 総投与量は B で 1690 ± 380 , L で 2450 ± 450 IU (mean $\pm$ SD: 以下同様) であった。(2) hCG 投与時の E2 は B で 1750 ± 990 , L で 960 ± 670 pg/ml であった。(3) 採卵個数は B で 8.6 ± 4.0 , L で 7.2 ± 4.5 個であった。また受精率はそれぞれ 69 ± 20 , $67 \pm 26\%$ であった。(4) L 周期で 6 例が妊娠し, 全例継続した。このうち 5 例は hCG 投与時 P 上昇のみられた群であった。

〔考察〕同一症例で検討すると, L 周期では hCG 投与までに有意に大量の hMG 製剤を要し, 発育卵胞数の少ない傾向があった。しかし, 受精率はほぼ同等で, 妊娠率で見れば成績は比較的良好であった。L 周期による治療は, 症例を選択して用いることにより有用である可能性が示唆された。

24 体外受精妊娠成功に対する採卵直前の血清プロラクチン値推移の重要性

杏林大学医学部 産婦人科 ○神野 正雄, 小菅 浩章, 星合 敏久
尾崎 恒男, 菅原 新博, 中村 幸雄

【目的】採卵直前の血清プロラクチン (PRL) 値の推移は, 体外受精での妊娠の成否を高精度に予測できることを見いだしたので報告する。【方法】40 才未満の卵管性不妊で, 正常排卵周期および正常 PRL 値を有する体外受精症例 24 人を対象とした。卵巣刺激は GnRH agonist + hMG の long 法を用いた。前周期高温 4 日目より buserelin を経鼻投与し, 月経開始後 3~14 日より hMG を連日投与した。主席卵胞径が 16~18 mm に達した日の 8:30~10:30 p.m. に hCG を投与し, hCG 投与 36 時間後に採卵した。血清 PRL 値を, 採卵日の 6:30 a.m. (朝値) と麻酔直前 (直前値) に測定し, 直前値/朝値を変化率と定義した。そしてこれらの値を妊娠群 8 例と非妊娠群 16 例の間で比較し, さらに血清 PRL 変化率による妊娠予測の感度と特異度を分析した。なお妊娠の定義は, 14 週を越えて正常に経過した継続妊娠のみを妊娠とした。【結果】妊娠群における血清 PRL 値 (ng/ml) は, 朝値 36.9 ± 5.2 (mean $\pm$ SEM) から直前値 18.9 ± 2.4 へと有意に低下したが ($P < 0.01$, paired t-test), 非妊娠群では朝値 29.2 ± 3.0 , 直前値 27.1 ± 3.0 と, 有意な変化を示さなかった。血清 PRL 変化率は, 妊娠群で 0.55 ± 0.05 , 非妊娠群で 1.02 ± 0.15 と, 非妊娠群に比し妊娠群で有意に低かった ($P < 0.05$, unpaired t-test)。採卵術あたりの継続妊娠率は, 血清 PRL 変化率 < 0.8 のとき 57% (14 例中 8 例), ≥ 0.8 のとき 0% (10 例中 0 例) と, 血清 PRL 変化率 < 0.8 のとき有意に高かった ($P < 0.01$, Fisher's exact test)。妊娠予測に関する血清 PRL 変化率の感度は 100%, 特異度は 63% であり, とともに優良であった。【結論】採卵日早朝から麻酔直前までの 2~3 時間の間に, 血清 PRL 値が朝値の 80% 未満まで低下するときには高い妊娠率が得られるが, 変化しないときには妊娠が得られないことが示された。PRL の日内変動 (睡眠時高値) が卵成熟に必須な役割を果たしているとし唆された。

25 体外受精・胚移植における luteal support の違いが卵巣径、血中性ステロイドホルモン濃度および血液凝固系に及ぼす影響

徳島大学医学部 産科婦人科 ○小松 淳子, 中坂 尚代, 檜尾 健二
中川 浩次, 山野 修司, 青野 敏博

【目的】IVF-ETにおけるluteal supportにはhCGで黄体を刺激する黄体賦活法とprogesterone(P)を補充する黄体補充法があるが、luteal supportの違いにより卵巣径、血中性ステロイドホルモン濃度及び血液凝固系因子がどのように変化するかをprospective randomized studyで検討した。

【対象と方法】平成9年6月からIVF-ETを行なった患者のうち、3個の胚を移植できた31症例31周期を対象とした。対象患者を無作為に以下の様に分けた (hCG群16症例16周期、P群15症例15周期)。hCG群ではET当日、ET後3、6、9日目にhCG1500IUを投与し、P群ではP座薬100mgを採卵翌日から15日間投与した。ET日及びET後6日目の平均卵巣径 (左右卵巣のうちより腫大した側の卵巣)、血清estradiol(E₂)値、血清P値、FDP、D-dimer及びTATを両群間で比較した。

【結果】①両群間で年齢、ゴナドトロピンの投与量、採取卵数、胚のgrade及び妊娠率に有意差は認めなかった。②ET後6日目の平均卵巣径はP群がhCG群に比して有意に小さい値を示した(46.7mm vs 56.0mm, $p<0.01$)。③ET後6日目のE₂値及びP値は両者ともP群が有意に低値を示した (E₂値 455.7pg/ml vs 2781.2pg/ml, P値13.7ng/ml vs 155.7ng/ml, $p<0.001$)。④FDP、D-dimer、TATは両群間で有意差は認めなかった。

【結論】P群の方がhCG群に比して平均卵巣径は有意に縮小し、E₂値、P値は有意に低値を示し、また両群間で血液凝固系に差を認めなかったことよりOHSSのhigh risk群に対するluteal supportとしてはPによる黄体補充法を行なう事が望ましいと考えられた。

26 体Impedance値のホルモン制御に関する研究

杏林大学医学部 産婦人科 ○星合 敏久, 神野 正雄, 小菅 浩章
尾崎 恒男, 菅原 新博, 中村 幸雄

【目的】体impedance値(IMP)と各種ホルモン値との関連につき検討した。

【方法】対象は、40才以下の正常排卵周期を持つ16症例とした。IMPは、体脂肪計(AD-6311、エー・アール・テイ)を用いて、高温期4日目に測定した。血清ホルモンは、レニン活性(PRA)、aldosterone、cortisol、ADH、E₂、P、PRL、LHを同日に測定した。そして、IMPと各ホルモン値の相関をピアソン分析にて解析した。また、既に我々が報告したように、高温期4日目IMPが600Ω以上の時には体外受精妊娠率が有意に高いため、600Ω以上の群(高群)と600Ω未満の群(低群)の2群に分け、ホルモン値を両群間で比較した。

【結果】IMPと各ホルモン値の相関については、PRA (ng/ml/hr): $r=0.139$, $p=0.61$, aldosterone (pg/ml): $r=-0.062$, $p=0.83$, cortisol (μ g/dl): $r=-0.209$, $p=0.444$, ADH (pg/ml): $r=-0.235$, $p=0.39$, E₂ (pg/ml): $r=-0.178$, $p=0.52$, LH (mIU/ml): $r=0.515$, $p=0.04$, P (ng/ml): $r=0.049$, $p=0.86$, PRL (ng/ml): $r=0.131$, $p=0.63$, E₂/P 比: $r=0.162$, $p=0.56$ で、LHのみで有意な正の相関を認めた。また、高群と低群の各ホルモン値(mean $\pm$ SE)は、PRA: 1.9 ± 0.4 , 1.9 ± 0.8 , aldosterone: 164 ± 15 , 187 ± 40 , cortisol: 7.5 ± 0.8 , 9.0 ± 1.0 , ADH: 3.0 ± 0.4 , 3.0 ± 1.7 , E₂: 116 ± 14 , 156 ± 21 , LH: 6.1 ± 1.3 , 1.9 ± 0.3 , P: 9.9 ± 2.1 , 10.4 ± 2.0 , PRL: 5.7 ± 0.7 , 3.7 ± 1.0 , E₂/P 比: 54.2 ± 30.3 , 16.4 ± 2.7 と全てにおいて有意差を認めなかった。

【結論】高温期4日目におけるIMPは、LHによる制御が示唆された。

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

【目的】IVF-ET施行周期の黄体補充としてエストロゲンの追加投与の効果を明らかにする。〔対象および方法〕A.平成10年3月までの1年半の179周期を対象に黄体補充の内容によりα群;黄体ホルモン剤(P:デュファストン)+hydroxyprogesterone caproate-depot(PD)剤投与例(84周期)、β群;P+hCG投与例(17周期)、γ群;P+PD+hCG投与例(32周期)、δ群;P+PD+hCG+プレマリン(E)投与例(46周期)の4群に分け、黄体中期の血中E2およびP濃度、妊娠率およびon going pregnancy rateをretrospectiveに検討した。B.初回IVF-ET症例10例をprospective randomized trialとして、P+PD+hCG投与例(ε群4例)とE+P+PD+hCG投与例(ζ群;6例)の2群に分けて妊娠率を検討した。〔結果〕A.α群の黄体中期のE2濃度は、他の3群と比べ有意に低く($p<0.05$)、またα群のP濃度はγ群とδ群に比べて有意に低かった($p<0.01$)。δ群のETあたりの妊娠率は32%で、他の3群(α群;14%,β群;17%,γ群;21%)と比べ高かったが、統計学的に差はなかった。しかし、δ群のETあたりのon going pregnancy rateは30%で、他の3群と比較して有意に高値を示した(α群;6%,β群;5.8%,γ群;9.4%, $p=0.002$)。OHSS発症率に差はみられなかった。B.統計的有意差はなかったもののζ群の妊娠率はε群より高かった(50%VS25%)。〔結論〕IVF-ET周期の黄体補充にエストロゲンを追加することは子宮内膜における着床環境を改善し、妊娠率を向上させる可能性が示唆された。

28 Gn-RH Analogue併用hMG-hCG周期における黄体期中期子宮内膜厚とエコーパターンの検討

東京慈恵会医科大学 産婦人科 ○杉本 公平, 大浦 訓章, 許山 浩司
松本 和紀, 田中 忠夫
国立大蔵病院 産婦人科 秋山 芳晃
茅ヶ崎市立病院 産婦人科 篠塚 正一

【目的】以前我々は自然周期、クエン酸クロミフェン周期における黄体期7日目の子宮内膜厚と内膜パターンについて検討し、妊娠周期では子宮内膜は厚い傾向はとるものの内膜パターンにおいて特徴的にhyperechoic patternを示すことを報告した。今回Gn-RH analogueを併用したhMG-hCG周期における子宮内膜厚と内膜パターンについて検討をしたので報告する。【対象および方法】当院不妊外来において1996年1月より1998年4月までにGn-RH analogue(酢酸ブセレリン600μg)をlongまたはshort protocolにて使用、hMG-hCG周期にておこなった体外受精で、形態良好胚を移植した46周期(患者年齢 35.7 ± 3.7 歳)に対して胚移植5日目に経膈超音波にて子宮内膜厚と内膜パターンを、また血中のE2-17β、progesteronを測定、妊娠、非妊娠周期に対して各々比較した。すべての例でluteal supportとしてジドロゲステロン30mg経口投与、OHSSをおこさない例ではhCG3000IU×2~3回筋注施行した。【結果】内膜厚は妊娠周期にて 16.1 ± 4.2 mm、非妊娠周期にて 14.4 ± 2.9 mmであった。内膜パターンでは妊娠例ではhyperechoic patternを90%以上で示したのに対し、非妊娠例では66%にしか認めなかった。血中のprogesteron/estrogen ratio (P/E比)は妊娠周期 52.2 ± 23.9 、非妊娠周期 61.4 ± 43.5 であった。【結論】黄体中期の子宮内膜パターンでhyperchoic patternを示さない例では妊娠例がほとんどなかった。estrogenが高値となるhMG-hCG周期においてはP/E比の妊娠に対する相関は高くないことが推測された。妊娠成立の可能性が黄体中期に予測できるとともに、黄体中期の内膜パターンに問題がない場合他の不妊因子の検査が必要だと考えられた。

29

子宮鏡GIFTの妊娠予後改善にむけての一考察

日本医科大学 産婦人科 ○山中 温子, 竹下 俊行, 明楽 重夫
可世木久幸, 荒木 勤

〔目的〕 子宮鏡GIFTは腹腔鏡操作を必要とせず、オフィスクリニックで行うことのできるART(補助生殖技術)としてその有用性は高い。当科では子宮鏡GIFTを導入して以来、対症例当たり40%以上の妊娠率を得ているが、導入当初は子宮外妊娠や流産率も低くなく、さらなる改良が必要と考えられた。そこで、子宮鏡GIFTによる妊娠例の検討から、妊娠率向上および子宮外妊娠・流産率の低下を導く要因を検索した。

〔方法〕 採卵は経膈超音波ガイド下に行った。GIFTカテーテル(フレスポイト[®]FS-HS630)に卵子1~3個および精子10~30万を含むHTFを吸引し、ヒステロファイバースコープ下に子宮卵管口を視認し4cm挿入した部位に配偶子を静かに注入した。卵管カニューレションに要した時間、内膜所見、配偶子浮遊液の注入量などについて検討を加えた。

〔成績および考察〕 ①カニューレションに要する時間は短いほどよく、2分を超えると妊娠率は著しく低下した。十分な視野を得た方が時間を短縮できるが、子宮腔を拡張する手段としてはCO₂ガスで十分な場合はHTFを使用するのの一法と思われた。②内膜にポリープや極端な増殖像がある例では妊娠例はなかった。③浮遊液の注入容量は少ないほどよいと考えられた。配偶子を100μlに浮遊して注入した一例は腹腔妊娠の転帰を取ったが、同一症例で30μl注入により2回目の子宮鏡GIFTを行いongoing妊娠に至っている。

〔結論〕 子宮鏡GIFTで良好な成績を得るには、操作時間を可及的短縮し配偶子浮遊液の注入量は少なくすることが妊娠率向上、外妊率の低下などのために肝要と考えられた。

30

ウシ卵母細胞の遠心分離処理による顕微授精効率の改善

近畿大学 生物理工学部 ○細井 美彦, 佐伯 和弘, 藤浪菜穂子
大対 稔子, 松本 和也, 加藤 博巳
入谷 明

精子の顕微授精は、ヒトで広く実用化されているが、家畜では遅々として進んでいない。偶蹄類家畜の場合、卵母細胞質内の顆粒により、精子の操作が可視化できないことが、一つの理由であると考えられる。遺伝子注入の分野では、ウシ、ブタ、ヒツジなどの受精卵を遠心分離処理し、細胞質顆粒を片方へ寄せ、操作しやすいよう細胞質内を可視化する方法が取られてきた。そこで、本実験では、この方法を用いてウシ未受精卵を可視化し、顕微授精を行ったので、その結果を報告する。材料と方法：食肉処理場より分与された卵巣から、佐伯らの方法に従って未成熟卵母細胞を含む卵子-卵丘細胞複合体(OCC)を回収後27時間体外培養し、成熟させた。成熟処理後、OCCをヒアルロニダーゼ溶液中でボルテックスにかけ、卵丘細胞を除去し、15,000 rpmで10分間、遠心分離処理した。その後、卵子の成熟と細胞質顆粒の遍在を確認し、可視化された部分に精子を注入した。注入10-17時間後に、アセトアルコールで固定後、染色し受精像を確認した。また、一部は生化学分析と培養に供試した。結果と考察：まず体外成熟未受精卵が遠心分離処理に耐えるかどうかを検討するため、遠心分離処理後顕微授精後の初期授精像を調べた。その結果、供試卵から膨化精子頭部と雄性前核の形成、さらに雌性前核の形成と第二極体放出の時期の受精卵が確認された。以上の結果から体外成熟卵子の細胞質機能と減数分裂期の紡錘糸が、機能的にも損傷されていないことが示唆された。また、ウシ卵母細胞の顕微授精は活性化処理が必要とされたが、本実験では無処理でも卵母細胞の70%以上が活性化し、正常な受精像を呈した。また、未受精卵を遠心分離処理した場合にも、卵子の活性化する事から、遠心分離処理が卵母細胞を活性化する可能性を示唆した。本研究の結果から、ウシ卵母細胞の可視化処理が顕微授精の効率を改善する可能性を示唆した。

31 ハムスター oscillogen およびマウス精子細胞核同時注入卵の 妊孕性の検討

山形大学医学部 泌尿器科 ○笹川五十次, 館野 正, 都丸 政彦
安達 裕一, 中田 瑛浩

【目的】精子細胞核は卵子を付活化させることができず、人工的な付活法を加える必要がある。我々はハムスター oscillogen をマウス精子細胞核と同時にマウス卵細胞質内に注入し、付活化率および胚盤胞発生率、さらに産子率について検討した。

【方法】B6D2F1系雌性マウス（8～12週齢）より卵子を採取し、細胞質内にB6D2F1系雄性マウス（8～12週齢）の精子細胞核とゴールデンハムスター（12～16週齢）から抽出した oscillogen を同時注入した。精子細胞核のみを注入した卵および精巣内精子を注入した卵における付活化率および胚盤胞発生率を比較し、2細胞胚を用いた胚移植を施行した。

【結果】oscillogen および精子細胞核同時注入卵は精子注入卵と同様の付活化率、胚盤胞発生率を示し、産子率も両者間で差を認めなかった。精子細胞核のみを注入した卵では付活化を認めなかった。

【結語】oscillogen は精子細胞核注入卵の付活法として理想的な方法と考えられた。

32 マウス一時精母細胞の卵細胞質内注入による正常産仔の産出

福島県立医科大学 産婦人科 ○木村 康之, 片寄 治男, 矢沢 浩之
柳田 薫, 佐藤 章
旭川医科大学 生物学 立野 裕幸
ハワイ大学 解剖・生殖生物学 柳町 隆造

【目的】マウスを実験モデルとして円形精子細胞及び二次精母細胞を卵細胞質内に注入し、正常な産仔が得られることを明らかにした。本研究は精細胞が spermatogenesis のどの段階で受精・発生能を獲得するのかを明らかにするため、さらに未熟な一次精母細胞を用いて正常な産仔を得ることが可能か否かを検討した。【方法】B6D2F1マウスの精巣から採取した pachytene～meta-I 期の一次精母細胞を卵細胞質内に注入し、80～180分後に 5mM SrCl₂ を含む CZB 中で 30 分間培養し卵を活性化した。注入された一次精母細胞核染色体は PCC の後に spindle を形成し、卵活性化の後卵子の第二減数分裂に伴い卵細胞質内で減数分裂し、前核と極体を形成した。一次精母細胞由来の極体の核を他の meta-II 卵内に注入し、同様の手順で再度卵細胞質内で減数分裂させた。得られた受精卵を CZB で培養し、一部の卵は胚盤胞までの発育状況を、その他の卵は 2 細胞期でレシピエントマウスの卵管内に移植し産仔までの発育を観察した。【結果】得られた受精卵を体外培養したところ、5% (4/80) が胚盤胞まで発育した。合計 590 個の 2 細胞期胚を卵管内移植し、4 匹 (雄 3, 雌 1) の正常な産仔を得た。これらは妊孕性も確認され、次、次々世代の産仔にも異常は認められなかった。一次精母細胞由来の極体注入後及び第一卵割中期に行った染色体分析では 66% (19/29), 92% (11/12) と高頻度に姉妹染色分体の早期分離や染色体の切断などの染色体異常が認められた。【考察】一次精母細胞を用いて作成した胚には高頻度の染色体異常が認められた。これが一次精母細胞核染色体の未熟性によるものか、あるいは卵と精母細胞の減数分裂の機構の違いなど他の要因によるものであるのかは現時点では明らかではない。しかし本研究により、マウス精細胞は一次精母細胞の段階で少なくともその一部は、妊孕性のある正常な産仔までの発生に関与する潜在的な能力を既に獲得していることが確認された。

33

原発性無精子症 (Maturation Arrest) の新しい治療法の試み —異種動物の精細管内への注入実験・第二報—

セントマザー産婦人科医院 ○田中 温, 永吉 基, 栗田松一郎
馬渡 善文, 田中威づみ, 長野亜紀子
神戸大学 農学部附属農場 楠 比呂志

【目的】1996年Brinster等は、プスルファンで処理したSCIDマウスの精細管内に注入したラットの幼若造精細胞(精祖細胞)が、ホストの精細管内で正常な精子を形成したと報告した。この実験法をヒトにおける原発性無精子症(maturation arrest)の治療に応用できないかと基礎的検討を行いその結果を第16回日本受精着床学会で報告した。今回我々は本実験の成功率を高める目的でNatural Killer細胞の作用を除去する抗ウサギア7アロGMI抗体又は、抗マウスインターロイキンreceptor β 抗体を投与後に同実験を行った。【方法】①ホストとしてはSCIDマウス(7~8W)、プスルファン処理後SCIDマウス(12W)を用いた。②ドナーとしてはヒト正常精細胞、円形精子細胞又は精母細胞で発育が停止した造精細胞を用いた。③抗ウサギア7アロGMI抗体は蒸留水2ccで融解し、その0.1ccを実験の3日前と1日前に腹腔内に投与した。抗マウスIL 2R β 抗体(2mg/ml)は0.5mlを実験の2日前に腹腔内に投与した。④プスルファン処理後マウスでは精巣表面の漿膜を一部切開し、膨隆してきた精細管にガラス製インジェクションピペット(先端 ϕ 20~30 μ m)を刺入した。成熟SCIDマウスでは漿膜を切開せず直接外側より精細管内に注入した。(先端30~40 μ m)。【判定】注入1~10W後にホストの精巣を取り出しトリミングを行い、倒立顕微鏡下にヒト精子及びFISH法にて生存ヒト造精細胞の有無を観察した。【結果】抗ウサギア7アロGMI抗体を投与したプスルファン投与後SCIDマウス(n 2)、プスルファン投与なしSCIDマウス(n 2)、及び抗マウスIL 1R β 抗体を投与したプスルファン投与後SCIDマウス(n 2)、プスルファン投与なしSCIDマウス(n 1)の全てで、ヒト精子及び造精細胞は注入期間の長さに関係なく認められなかった。【結論】①SCIDマウスの免疫寛容の状態をさらに完全なものとする為にNK細胞の除去の目的でア7アロGMI抗体又はIL 2R β 抗体を投与し移植実験を行ってみたが、注入されたヒト造精細胞は短期間内に死滅することが判明した。②本実験が成功する為にはさらなる免疫抑制が必要であることが推測された。③免疫抑制のないWister系成熟ラットの精細管内に正常のヒト造精細胞を注入した1例で、運動性を有する正常ヒト精子を確認した(第一報)が、この成功の理由は不明である。

34

子宮内膜症の進展とTumor necrosis Factor α

鳥取大学医学部 産科婦人科 ○永野 順恵, 江夏亜希子, 伊藤 雅之
津戸 寿幸, 光成 匡博, 谷口 文紀
岩部 富夫, 谷川 正浩, 原田 省
寺川 直樹

【目的】Tumor necrosis factor α (TNF α)は種々のサイトカイン誘導能を有することが知られている。本研究では子宮内膜症初期病変と腹水中TNF α 濃度との関連ならびにサイトカイン誘導能を検索し、TNF α が子宮内膜症病変の進展に及ぼす影響をあわせて検討した。

【方法】不妊症精査目的で腹腔鏡検査を行った際に腹水を採取した49例を研究対象とした。腹水中のTNF α およびIL-8濃度はELISAで測定した。手術時に摘出した子宮(n=11)および卵巣チョコレート嚢胞(n=8)から正所性内膜および内膜症間質細胞を分離培養した。TNF α (0-100pg/ml)の存在下、培養間質細胞の上清中のIL-8濃度を測定した。間質細胞の増殖能はMTT assayにより評価した。

【成績】子宮内膜症患者腹水中のTNF α 濃度は、非子宮内膜症患者の濃度に比して有意に高かった。間質細胞培養上清中のIL-8濃度は、TNF α の濃度依存性に増加した。TNF α の添加は正所性内膜および内膜症間質細胞の増殖を促進した。TNF α による増殖促進作用は抗IL-8抗体の併用添加で中和された。

【結論】子宮内膜症患者腹水中に存在するTNF α はIL-8産生を誘導し、子宮内膜症病変を進展させる可能性が示唆された。

35 子宮内膜症由来間質細胞におけるinterleukin-6の遺伝子発現と産生

鳥取大学医学部 産科婦人科 ○津戸 寿幸, 原田 省, 江夏亜希子
伊藤 雅之, 永野 順恵, 光成 匡博
谷口 文紀, 岩部 富夫, 谷川 正浩
寺川 直樹

〔目的〕子宮内膜症活動性病変を有する患者腹水中には高濃度のInterleukin-6 (IL-6)が存在し、妊孕能低下に関与することを明らかにしてきた。IL-6の主要な産生源は免疫細胞と考えられているが、本研究では子宮内膜症病変がIL-6遺伝子を発現し、IL-6を産生するか否かについて検討を行った。〔方法〕患者の同意のもと、手術時に摘出した子宮(10例)および卵巣チョコレート嚢胞(5例)から正所性内膜および異所性内膜間質細胞を分離培養し、IL-6遺伝子発現をRT-PCRにより検索した。培養間質細胞におけるIL-6発現を免疫染色にて検索した。それぞれの培養間質細胞をE2(10-1000pg/ml), P4(1-100ng/ml)あるいはTNF α (10-100pg/ml)の存在下あるいは非存在下に24時間培養し、培養上清中のIL-6をELISA法で測定した。

〔成績〕子宮内膜間質細胞においては、増殖期および分泌期ともに5例中2例にIL-6遺伝子の発現がみられた。子宮内膜症では5例中4例にIL-6遺伝子の発現を認めた。培養上清中のIL-6濃度は、子宮内膜では検出レベル以下であったが、IL-6遺伝子を発現する子宮内膜症の3例においては、それぞれ220, 216, 776pg/ml/wellのIL-6産生を認めた。E2, P4およびTNF- α の添加は正所性内膜のIL-6産生に有意な影響を及ぼさなかった。異所性内膜間質細胞においてE2はIL-6産生に影響を及ぼさなかったが、P4はIL-6産生を抑制し、TNF- α はIL-6産生を有意に促進した。

〔結論〕子宮内膜症由来の間質細胞はIL-6遺伝子を発現しIL-6を産生することを明らかにした。同時に、IL-6の産生はP4やTNF- α によって調節されることが示された。

36 子宮内膜および内膜症病巣における増殖因子の検討 —抗PCNAおよび抗Ki-67陽性率を指標として—

長崎大学医学部 産婦人科 ○小濱 正彦, 藤下 晃, 岡崎 光男
北島 道夫, 宮村 泰豪, 蓮尾 敦子
増崎 英明, 石丸 忠之

〔目的〕1997年RAFS分類では内膜症病変をred, blackおよびwhite lesionに細分類することが提唱されているが、各病巣における活動性あるいは非活動性の判定基準が明確にされている訳ではない。今回、正常子宮内膜および骨盤腹膜病変における増殖能の指標として、抗PCNAおよび抗Ki-67抗体を用い免疫組織化学的に検討した。〔対象および方法〕十分なインフォームドコンセントのもとに、腹腔鏡検査時および開腹手術にて得られた正常子宮内膜22例(月経期4検体, 増殖期10検体, 分泌期8検体)および内膜症28例(37検体)を対象とした。ホルマリン固定パラフィン切片(3 μ m)を用い免疫染色を行った。1次抗体として抗PCNA (proliferating cell nuclear antigen; monoclonal, DAKO) およびKi-67 (anti-human Ki-67 antigen, NOVO) 抗体を50倍に希釈し使用した。免疫組織染色はLSAB法を用い、前処置として10mMクエン酸バッファー (pH6.0) のマイクロウェーブ処理(5分, 2回)を行い、発色はNi/Co/DAB法を用いた。〔結果〕PCNAは子宮内膜腺上皮および間質細胞の核内に強陽性となり、子宮内膜の月経周期による変動は、増殖期に強く発現し、分泌期には低下していた。子宮内膜類似の腺上皮と間質を伴う定型的内膜症病巣では、PCNAは腺上皮の核内および間質細胞の核に陽性であったが、非定型的内膜症病変における発現は弱かった。内膜症病変による違いをみるとred>black>white lesionの順となったが、月経周期による違いは認めなかった。Ki-67は子宮内膜腺上皮に陽性となるが、間質の染色態度は弱く、内膜症病巣においては、明らかな違いを見い出すことはできなかった。【考察】骨盤内の内膜症病巣では、病巣の色素性の違いによってPCNAの発現態度は異なり、赤色病変での増殖能が高く、白色病変では低いことが示唆された。

37 子宮内膜症の子宮内膜におけるCu, Zn-SODの発現

秋田大学医学部 産科婦人科 ○太田 博孝, 畑沢 淳一, 佐々木賢明
田中 俊誠

【目的】近年、妊孕現象にフリーラジカル物質が深く関与していることが明らかになってきた。我々はすでにヒト子宮内膜に一酸化窒素(NO)合成酵素が存在して、月経周期によりダイナミックに変動すること、子宮内膜症では周期を通じ過剰に発現していること、を報告してきた。NOと深い関わりをもつスーパーオキシド(O_2^-)消去酵素であるCu, Zn-SODがヒト子宮内膜に発現していることは既に報告されている。今回、正常周期、及び子宮内膜症でのSODの発現分布を免疫組織学的に検討したので報告する。

【方法】対象は規則的な月経周期を有する正常婦人47例(対照群)、子宮内膜症36例である。子宮内膜は外来受診時や開腹手術時患者の同意を得て採取し、10%フォルマリン液で固定した。各切片は4 μ mの厚さに薄切後Cu, Zn-superoxide dismutase (Cu, Zn-SOD)の局在を羊抗ヒトSOD抗体(BDS)を用いPAP法で染色した。SODの評価部位は内膜腺上皮細胞、被蓋上皮、間質細胞の3部位とした。評価法は、その陽性頻度(1+~3+)と染色程度(1+~3+)から評価ノモグラム(EN)を用い1-5の5段階に分類し半定量化して行った。

【成績】①対照群では増殖前期、中期、後期、分泌前期、中期、後期の腺上皮EN平均値はそれぞれ、0.8, 0.8, 0.9, 1.5, 1.5, 0.8で、月経周期により有意($P<0.001$)に変動し、分泌前・中期で最高値を示した。被蓋上皮のEN値はと腺上皮と同様の変動を示した。②子宮内膜症群では各期の腺上皮EN値はそれぞれ、1.5, 2.2, 2.0, 2.0, 2.3, 2.1と、月経周期を通じ変動せず、過剰な発現を認めた。被蓋上皮EN値はそれぞれ、1.5, 2.0, 2.0, 2.0, 2.3, 2.3とやはり変動を認めなかった。③間質細胞EN値は対照群増殖期で発現を認めず、分泌期で弱い発現を認めた。

【結論】子宮内膜症でCu, Zn-SOD酵素は月経周期を通じ過剰に発現し、本症における不妊などの病態生理に深く関与している可能性が示唆された。

38 子宮内膜症婦人の子宮内膜における各種接着分子の発現解析

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

【目的】子宮内膜の周期的な組織形態変化に同調して、種々の接着分子が局所で発現しているとの知見が集積されつつある。今回、疾患特異性を明らかにする目的で子宮内膜症患者におけるそれらの発現パターンを解析した。【対象と方法】開腹手術、腹腔鏡手術を行った症例で本研究に同意が得られた子宮内膜症患者23例を対象として手術時に子宮内膜を採取し、インテグリン $\beta 1 \sim \beta 8$ 、およびL-セレクチン、P-セレクチンとLIFの発現をRT-PCR法で解析した。子宮内膜症を認めない23例をコントロール群とした。対象群23例の平均年齢は34.3歳、R-AFS進行期分類はI期6例、II期4例、III期7例、IV期6例であった。コントロール群の平均年齢は34.7歳であった。摘出子宮内膜は同時にHE染色による内膜日付診を行い、月経周期を6期に分類した。【結果】コントロール群では、L-セレクチン、P-セレクチンとLIFの三者は分泌期後期に発現が強くなり、インテグリン $\beta 3$ と $\beta 7$ も月経期前後(分泌期後期と増殖期初期の両時期)に発現が強いという周期的変動パターンがみられた。しかし、子宮内膜症群ではLIFとL-セレクチンの発現は周期的変動がなく、分泌期後期のみならず周期を通して比較的強い発現がみられた。他の発現については、両群とも周期的変動はみられなかった。【考察】今回検討した中でインテグリン $\beta 3 \cdot \beta 7$ 、L-セレクチン、P-セレクチン、LIFの発現に周期的変動がみられたことから、これらは着床ならびに月経発来や組織の再構築といった子宮内膜機能に関与している可能性が示唆された。さらに、これらの発現が子宮内膜症の有無によって異なることから子宮内膜症患者における着床障害や発症病因に何らかの関連を持っている可能性も示唆された。

39 ヒト卵巣子宮内膜症組織における exon-deleted Progesterone Receptor Variant mRNA の発現解析

岐阜大学医学部 産科婦人科 ○岩垣 重紀, 操 良, 中西 義人
藤本 次良, 玉舎 輝彦

[目的] 近年、progesterone receptor (PR) の遺伝子発現、ことに、PR form AとPR form Bの2つのisoformの遺伝子発現の解析やisoformの存在の意義と機能分担が次第に明らかにされ、PR form Cの存在も報告されている。また最近、exon-deleted variant mRNA がヒト乳房および乳癌組織で報告されている。今回我々は、ヒト卵巣子宮内膜症組織における exon - deleted PR variant mRNAの発現を検討した。[方法] 患者の同意を得て採取したヒト正常子宮内膜および子宮内膜症組織よりtotal RNAを抽出し、exon 1からexon 8およびexon 3からexon 8を挟むように作製した2種類のプライマーセットを用いてRT-PCRを施行することにより、PR variant mRNAの発現を検討し、それらの増幅DNAの塩基配列をオートシーケンサーを用いて解析した。[成績] 今回検討したすべての正常子宮内膜 (10例) および子宮内膜症組織 (10例) においてPR wild-type mRNAに加えてexon 4-deleted, exon 6-deleted, exon 5, 6-deleted, exon 4, 5, 6-deleted PR variant mRNAの発現が認められた。exon 4, 6-deleted PR variant mRNAは正常子宮内膜では検出されず、卵巣子宮内膜症組織のみで検出された。また、exon 5, 6-deleted PR variant mRNAはexon 3とexon 8のプライマーセットでのみ検出された。[結論] ヒト正常子宮内膜および子宮内膜症組織において様々な exon - deleted PR variant mRNAがPR wild-type mRNAとともに存在しており、既報のvariantと異なるものが含まれており、また、子宮内膜症組織にのみ存在するvariant mRNAやPR form C由来と考えられるvariant mRNAも検出された。mRNAより予想されるPR variantはその欠失したexonに応じて様々な機能的バリエーションがある可能性があり、組織におけるプロゲステロン作用に対して何らかの病態生理学的役割と関連があると推察された。

40 卵巣子宮内膜症におけるアンドロゲン受容体遺伝子のCAG反復の解析の意義

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

[目的] エストロゲンは、子宮内膜においてアンドロゲン受容体の発現を誘導する。そこで、エストロゲン依存性増殖性疾患である子宮内膜症の発育および進展の機構を知るために、卵巣子宮内膜症におけるアンドロゲン受容体遺伝子の発現様式を検討した。

[方法] 対象は、卵巣子宮内膜症18例の手術時に採取した20個のチョコレート嚢胞内の内膜症内膜の組織である。これらよりゲノムDNAおよびRNAを抽出し、各々を鋳型として、アンドロゲン受容体遺伝子のCAG反復部位をPCRにて増幅し、short tandem repeat解析を施行した。さらに、そのsequence解析を行い、CAG反復配列とその回数を確認した。

[結果] ゲノムの解析により、アンドロゲン受容体遺伝子のホモもしくはヘテロ接合性が決定できた。ヘテロ接合の症例(16例)において、一つのチョコレート嚢胞から得た数カ所の内膜症内膜におけるアンドロゲン受容体遺伝子は一方のみが発現していた。

[考察] X染色体は、女性ではどちらか一方が不活化されるので、X染色体上に存在するアンドロゲン受容体遺伝子のCAG反復配列の多様性を利用して、単一の細胞でどちらのアンドロゲン受容体遺伝子が発現しているかを決定できる。チョコレート嚢胞内の内膜症内膜の全ての細胞において、エストロゲン依存性に発現しているアンドロゲン受容体遺伝子は一方のみの発現であったので、内膜症の発育および進展は、エストロゲンおよびアンドロゲンの関与のもと、単一のクローンから腫瘍化していることが明らかとなった。

41 ヒト卵巣チョコレート嚢胞における Transforming Growth Factor- β の発現

東北大学医学部 産婦人科 ○田村 充利, 横溝 玲, 松崎 幸子
村上 節, 深谷 孝夫, 矢嶋 聡

【目的】Transforming growth factor- β (TGF- β) は細胞の増殖・分化、細胞外マトリックスの産生、免疫機能などに関与するサイトカインである。今回、我々はヒト卵巣チョコレート嚢胞のホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いて、免疫組織化学的手法によりその発現と局在について検討した。

【方法】検体として手術時に得た卵巣チョコレート嚢胞 11 例を対象とした。対照は子宮内膜症や炎症性疾患がないことが確認されている正常子宮内膜 13 例を用いた。検体、対照ともに卵胞期に採取した。TGF- β 1, 2, 3 及びレセプター type I, II の特異抗体をそれぞれ使用し、免疫組織化学染色を施行した。また、サイトカインの主要な産生源であるマクロファージの局在についても特異抗体を用いてあわせて検索した。

【成績】検体、対照ともに全ての TGF- β リガンド、レセプターの発現が確認された。Isoform 間の発現の差は認められなかった。チョコレート嚢胞の上皮では、全てのリガンド、レセプターは正常子宮内膜の上皮より発現が増強していた。一方、間質の発現はともに弱く、差はなかった。最も強い発現を認めたのはチョコレート嚢胞の間質内に浸潤した炎症細胞であった。特異抗体により炎症細胞のほとんどはマクロファージであることが確認された。

【結論】子宮内膜症組織内のマクロファージは TGF- β の主要な産生源である。TGF- β は autocrine, paracrine 機構を通して、チョコレート嚢胞組織の増殖に重要な役割を担っていることが示唆された。

42 母乳哺育の安全性に関する統計的考察：母乳中に含まれる環境ホルモン（ダイオキシン類）が子宮内膜症の発症リスク因子となるうるか

東京大学医学部 産科婦人科 ○堤 治, 百枝 幹雄, 高井 泰
岡垣 竜吾, 丸山 正統, 大須賀 稜
矢野 哲, 武谷 雄二

「目的」環境ホルモン（ダイオキシン等）による生殖機能の低下が危惧されている。特にダイオキシンは母乳中に相当量が含有される事が明らかになり、母乳からのダイオキシン摂取の安全性に対する取り組みが必要となった。ダイオキシンがサルの実験で微量でも子宮内膜症の病因となりうる可能性が示めされ子宮内膜症の増加との関連が注目される。そこで、母乳哺育が子宮内膜症の発症リスクとなりうるかをアンケート調査で明らかにしようとした。

「方法」日本子宮内膜症協会会員、東京大学病院とその関連病院の子宮内膜症患者および一般ボランティア女性を対象とした。本人の乳児時の主な哺育方法が母乳、人工乳、混合のいずれかであったかをアンケート調査した。子宮内膜症の診断が腹腔鏡・開腹手術によるものを子宮内膜症群、臨床症状や外来での診療によるものを臨床内膜症群、診断を受けていないものを対照群とした。

「成績」①ボランティア5418中の患者は317名（5.85%）であった。②患者は1,213名で子宮内膜症群605名、臨床内膜症群608名、対照群5108名であった。③母乳哺育の割合は子宮内膜症群51.0%、臨床内膜症群55.3%、対照群61.5%で患者では有意に低かった

($P < 0.001$)。④子宮内膜症群の割合は母乳哺育群8.1%、人工乳哺育群10.7%、混合哺育群12.2%で母乳哺育で低かった ($P < 0.001$)。

「結論」母乳哺育は子宮内膜症の発症率を低下させることが示唆された。少なくとも過去において母乳中に含有されていたダイオキシンは現在の子宮内膜症発症のリスク因子ではないと考えられる。

43 卵巣チョコレート嚢腫摘出術後の卵胞発育と術前MRI所見の比較検討について

札幌医科大学 産婦人科 ○藤井 美穂, 逸見 博文, 芥川 典之
金谷 美加, 遠藤 俊明, 工藤 隆一
同 放射線科 武田 美貴

不妊症例の卵巣チョコレート嚢腫に対して嚢腫摘出術施行後、患側の排卵率が低下する可能性があるとするれば、嚢腫に対する術式選択上課題が残る。今回われわれは嚢腫摘出術施行後の患側および健側の発育卵胞数を検討し、さらに術前の画像検査上術後卵胞発育の低下を予測しうる所見を検討したので報告する。

対象：1996年1月から1997年12月までの2年間に卵巣チョコレート嚢腫摘出術を施行した28例中術後両側卵巣の卵胞数、卵胞径を3周期以上測定できた7例について、排卵期における術後卵胞数、卵胞径を経膣超音波検査で測定した。さらに術前の患側卵巣所見をMRI: heavy T2 条件下で検討した。

結果：7例中4例は健側に比べ患側の発育卵胞数は減少し、4例のうち1例では卵胞径も減少していた。7例中2例では発育卵胞数は不変、7例中1例では卵胞の発育は全く認められず術後無月経となった。また術後卵胞発育が認められなかった例および卵胞数が減少した例の術前MRI所見ではチョコレート嚢腫の最大径が3.5cm以上、正常卵巣部の卵胞径が5mm以下だった。一方術後発育卵胞数が不変例では嚢腫最大径が3.5cm以下、正常卵巣部の卵胞径が10mm以上だった。

3.5cm以上の嚢腫摘出術後の発育卵胞数は健側卵巣に比べ減少しており、術前MRI所見では3.5cm以上の嚢腫の正常部の卵胞径は5mm以下と発育が悪かった。

44 子宮内膜症治療における有効率と再発率の検討

岡山大学医学部 産科婦人科 ○大森 一吉, 中塚 幹也, 高田 雅代
木村 吉宏, 鎌田 泰彦, 野口 聡一
羽原 俊宏, 浅桐 和男, 工藤 尚文

子宮内膜症は近年、増加傾向にあり、月経困難症や過多月経のため女性のQOLを損ない、また不妊症の重大な原因の一つでもある。臨床においては、妊孕性を保持したままでの治療を求められ、根治的治療に苦慮すること多い。そこで今回、私達は子宮内膜症症例の治療とその効果について検討した。

[対象・方法] 当科外来を受診した子宮内膜症症例のうち妊孕性温存を希望した76症例を対象とした。症例の内訳はGnRHa療法のみが13例、経過観察のみが12例、GnRHa療法-ethanol固定法が5例、ethanol固定法-GnRHa療法が5例、Danazol療法-GnRHa療法が5例、Danazol療法のみが4例、嚢腫核出術のみが4例、その他が28例であった。全症例に対し、のべ118回の治療が行われた。これらの症例を後方視的に、卵巣チョコレート嚢腫径と血清CA-125値の推移について検討した。[結果] 118回の治療のうち嚢腫縮小の認められた率は、GnRHa療法で76.2%、Danazol療法で40.0%、ethanol固定法で100%、核出術で100%であった。治療後の再発率はGnRHa療法で94.1%、Danazol療法で100%、ethanol固定法で73.3%、核出術で88.9%であった。血清CA-125値の低下を治療法別に見ると、GnRHa療法で84.2%、Danazol療法で66.7%、ethanol固定法で87.5%、核出術で100%であった。治療後に再上昇が認められた率はGnRHa療法で93.3%、Danazol療法で100%、ethanol固定法で57.1%、核出術で100%であった。再発のため複数の治療法を重ねた症例が41例に見られ、最終的に子宮・卵巣全摘術を施行した症例も5例あった。[考察] 子宮内膜症には種々の治療法が選択されるが、今回の検討では、Danazolを除く治療法で、いずれも大多数に効果が認められたものの、再発率が高く、根治は困難と考えられた。妊娠に至った症例もほとんどがARTによるものであり、挙児希望のある症例には、寛解期に積極的な不妊治療を行うべきであると考えられた。

45 子宮内膜症を有する卵管通過障害に対するIVF-ET治療前薬物療法の有用性ならびに治療別効果に関する検討

福岡大学医学部 産婦人科 ○澄井 敬成, 詠田 由美, 本庄 考
園田 桃代, 井上 善仁, 瓦林達比古

【目的】内膜症を有する卵管通過障害に対して、IVF-ET前に内膜症の薬物療法を行なった。薬物療法のIVF-ETに対する有用性と内膜症治療薬別効果について検討した。【対象・方法】1990年1月から1997年12月までに、腹腔鏡あるいは開腹術にて内膜症と診断した80例175採卵周期を対象とした。これを薬物療法施行例の治療群48例62採卵周期と未治療群70例113採卵周期に分類し、IVF-ET治療妊娠成績を比較検討した。治療群は、Danazol 400ng/日4カ月間の治療終了後、初回月経よりIVF-ETを行なった群(DA群)、GnRHanalogue (GnRHa) 900 μ g/日4~6カ月間の治療終了後、初回月経よりIVF-ETを行なった群(GH群)、GnRHa 900 μ g/日2~6カ月間の長期投与後、初回月経を待たずにひきつづきIVF-ETを行なったUltralong群(UL群)の3群に分類し、その治療成績を比較検討した。なお、今回の対象症例には未治療群から治療群へ移行した重複症例も含まれていた。【結果】受精率は未治療群の63%よりも治療群が73%と有意に高かった ($p<0.01$)。また、ETキャンセル率では、治療群が3.2%と未治療群の15.0%に比べ有意に低かった ($p<0.01$)。妊娠率は未治療群の15.7%よりも治療群で37.5%と有意に高かった ($p<0.01$)。また、薬物療法別のIVF-ET治療成績を比較検討したが、DA群、GH群、およびUL群において、採卵率、受精率、妊娠率に差はなかった。しかし、UL群は、hMG投与量が、DA群、GH群に比べて、有意に多い結果となった ($p<0.01$)。【考察】内膜症を有する卵管通過障害に対して、IVF-ET前の内膜症の治療は、受精率や妊娠率の改善に有効であった。内膜症の治療薬として、DanazolとGnRHaのいずれも有効であったが、GnRHaの投与に関しては、初回の月経後よりIVF-ETを行なう方が、従来のUltralong法より、hMG量も少なく患者への身体的負担が少ないと考えられた。

46 子宮内膜症を有する卵管通過障害のIVF-ET治療成績に関する検討

福岡大学医学部 産婦人科 ○城田 京子, 園田 桃代, 本庄 考
澄井 敬成, 井上 善仁, 詠田 由美
瓦林達比古

【目的】われわれは内膜症を有する卵管通過障害のIVF-ET治療成績について検討した。【方法】当科にて卵管因子の適応でIVF-ETを施行した161例332採卵周期303胚移植周期を対象とした。内膜症の有無の診断は腹腔鏡検査あるいは開腹術にて行なった。なお、運動精子数 5×10^6 mL以下の高度乏精子症は対象から除外した。対象161例中、内膜症なし(-)群は81例153採卵周期、内膜症あり(+)群80例179採卵周期であった。IVF-ETは全例GnRHアナログ併用卵胞刺激を行ない、18mm径卵胞2個以上で採卵を決定し、hCGを投与した。hCG投与後34から37時間で採卵、媒精、翌日に受精確認後、2前核期胚期あるいは分割胚期で胚移植した。なお移植胚数は原則として3個以内に制限した。腹腔鏡検査時の骨盤内所見、IVF-ET妊娠成績ならびに初回IVF-ETの各パラメーターについて、内膜症(-)群と内膜症(+)群で比較検討した。【成績】妊娠率は、内膜症(-)群に比較し、内膜症(+)群では対症例、対採卵周期で共に有意に低かった (54.3 v.s. 36.3%, 30.7 v.s. 17.7%) ($P<0.01$)。初回IVFの各パラメーターの比較では、hMG投与量は両群に差はなかったが (25.7 ± 9.3 v.s. 26.3 ± 10.4 A.)、内膜症(+)群の平均採卵数は、内膜症(-)群に比べて有意に少なく (9.0 ± 4.6 v.s. 6.5 ± 4.3 個) ($P<0.01$)、hMGアンプルあたりの採卵数も内膜症(+)群が有意に少なかった (0.4 ± 0.3 v.s. 0.3 ± 0.2 個) ($P<0.01$)。また、良好形態胚数や移植胚数も内膜症(+)群で、有意に少なかった (3.2 ± 2.3 v.s. 2.4 ± 1.6 個, 2.7 ± 0.7 v.s. 2.4 ± 0.9 個) ($P<0.01$)。【結論】内膜症を有する卵管通過障害では、ゴナドトロピンに対する反応性の低下を認め、IVF-ET治療での妊娠率は低下した。IVF-ET治療開始前の内膜症に対する治療が必要であると考えられる。

47 卵管間質部閉塞症例に対する Gn-RHa 療法の有用性についての検討

東邦大学医学部 第1産科婦人科 ○矢野 義明, 森田 峰人, 中熊 正仁
内出 一郎, 久保 春海, 平川 舜

〔目的〕 卵管間質部閉塞症の原因として、卵管子宮内膜症の存在は知られているものの、その診断が必ずしも容易でないためか、薬物療法は多く行われているとは言えない。そこで今回我々は、卵管間質部閉塞症と診断された不妊症例に対して Gn-RH agonist (Gn-RHa) 療法を行い、治療後に卵管の再疎通が得られるかを検討した。

〔対象および方法〕 前医における子宮卵管造影検査にて両側卵管が造影されずに、両側卵管間質部閉塞症と診断され、その精査加療目的で当院に紹介受診した不妊症例5例を対象とした。そのうち3例については当院にて腹腔鏡を施行し、インジゴカルミン水溶液による通色素検査を行い、両側卵管が青変しないことを確認した。酢酸ブセレリン ($900\mu\text{g}/\text{日}$) あるいは酢酸リュープロレリン ($1.88\text{mg}/4\text{週}$) を4ヶ月間投与後、透視下に子宮卵管造影検査を行い卵管通過性を調べた。

〔成績〕 5例中3例は酢酸ブセレリン、2例は酢酸リュープロレリンにて加療した。Gn-RHa療法後、対象5例中4例(80%)に両側卵管の再疎通を認めた。残りの1例については、片側のみの再疎通を認めたが、注入圧が高く、十分な効果が得られたとは言えなかった。また、3例(60%)はGn-RHa療法後6ヶ月以内に妊娠が成立した。

〔結論〕 卵管間質部閉塞症例の中には、卵管子宮内膜症や子宮腺筋症に起因するものも多く存在することが推測され、Gn-RHa療法は卵管通過性の改善に有用であると示唆された。

48 卵巣子宮内膜症性嚢胞に対する腹腔鏡下手術の検討

浜の町病院 産婦人科 ○佐野 正敏, 曾 顕燈, 丸山 章子
福原 正生, 渡邊 良嗣, 中村 元一

〔目的〕 卵巣子宮内膜症性嚢胞に対する腹腔鏡下手術の手術成績・合併症および術後妊娠等について検討した。

〔方法〕 対象は平成4年1月から平成9年12月までに当科にて施行された卵巣嚢腫に対する腹腔鏡下手術のうち最終診断が卵巣子宮内膜症性嚢胞であった139例で、腹腔鏡は気腹法または吊り上げ法で行い、嚢腫切除術・付属器切除術・嚢腫切開術を手技とした。〔成績〕 (1)対象例の嚢胞の術前の最大径の平均は $5.5\pm 2.1\text{cm}$ で最大径の範囲は $13.7\sim 2.0\text{cm}$ であった。施行術式は嚢腫切除術104例、付属器切除術1例、嚢腫切開術29例で、それぞれの術式における平均手術時間は嚢腫切除術 $119.5\pm 36.5\text{分}$ 、付属器切除術180分、嚢腫切開術 $67.8\pm 32.3\text{分}$ であった。腹腔鏡下手術の手術時間は嚢胞の癒着の程度と関連し、癒着が高度になるにしたがって120分未満の症例が減少し120分以上が増加した。術中出血量や術後入院日数を同様の疾患に対する開腹術と比較すると、出血量は腹腔鏡43gvs開腹87g($p<0.01$)、術後入院日数は腹腔鏡6日vs開腹14日($p<0.01$)であった。(3)手術時間が180分を越えた症例は8例、腹腔鏡手術から開腹手術に移行した症例は4例であり、高度癒着がその原因であった。(4)術後6ヶ月以上経過観察をした症例の術後妊娠と術後再発について検討した。術前に1年間以上不妊であった50症例(平均年齢 32.0 ± 3.1 才)の体外受精によらない妊娠は術後3ヶ月から12ヶ月までほぼ直線的に増加したが、その後の増加率は小さかった。一方、体外受精による妊娠は術後11ヶ月目から増加した。術後36ヶ月目までの妊娠例は27症例(体外受精妊娠7例を含む)54%で、癒着の状態と妊娠率とは関連しなかった。術後の子宮内膜症性嚢胞の再発は、癒着なし～中等度癒着の症例に対し高度癒着例で高かった。〔結論〕 卵巣子宮内膜症性嚢胞に対する腹腔鏡下手術療法は、術中出血量や術後入院日数が少なく低侵襲性であった。ただし高度癒着症例では手術時間の延長や開腹手術への移行があり術前の癒着の評価が重要と思われた。術後妊娠は癒着の程度に相関せず約1年間増加したが、術後子宮内膜症性嚢胞の再発は高度癒着例で高く、術後の経過観察や積極的な不妊治療が重要と考えられた。

49

子宮内膜症性嚢腫に対する腹腔鏡下手術の有用性

藤田保健衛生大学 産婦人科 ○大原 聡, 澤田 富夫, 白木 誠
多田 伸, 河上 征治

〔目的〕不妊症治療中の子宮内膜症性嚢腫合併症例に対して従来より行われてきた開腹下の手術と近年の腹腔鏡下手術の差異を明らかにするため過渡的検討を行った。〔方法〕当科不妊症外来通院中の子宮内膜症性嚢腫合併症例のうち嚢腫に対する手術手技施行後2年以上の経過観察が可能であった症例78例を対象とした。内訳は開腹手術群(LT群) 46例, 腹腔鏡下手術群(LS群) 32例であり、各群はそれぞれr-AFS分類による内膜症スコアによりスコア15までを軽症群(EL群), 16以上を重症群(AD群)として2つに分け検討した。LT群では4例のEL群, 42例のAD群が、LS群では21例のEL群と11例のAD群が含まれた。それぞれの群につきr-AFSスコア, 手術時間, 嚢腫直径, 術後妊娠成績を比較検討した。有意差検定は χ^2 検定もしくはStudent's t-testを用い危険率5%以下を有意差ありとした。〔成績〕①AD症例におけるLT群とLS群の比較ではr-AFSスコア, 嚢腫直径に差異は認められなかったが、手術所要時間はLT群で 102.0 ± 37.8 (分), LS群で 154.0 ± 71.1 (分)で有意にLS群で長かった。②EL症例においてはいずれも差異を認めなかった。③術後妊娠成立はLT群EL症例で2例(2/4), LS群EL症例で7例(7/21)認めた。さらにLT群AD症例で11例(11/42), LS群AD症例で5例(5/11)を認めたが、いずれの群間も有為な差を認めなかった。④術後妊娠成立までの期間はLT群AD症例で 510.2 ± 338.3

(日), LS群AD症例で 206.4 ± 168.2 (日)とLS群で短い傾向であったが有意差はなかった。〔結論〕腹腔鏡下手術は内膜症嚢腫合併不妊症症例に対して開腹手術と同程度の重症度症例において手術時間はかかるものの同様の術後妊娠成績を上げることができ、かつ回復の早さは顕著である。従って当症例にはまず腹腔鏡下手術を目標として実施し、症例により開腹に移行するのが現時点では良いと考えられる。

50 子宮内膜症性卵巣嚢胞に対する腹腔鏡下卵巣外術式の経験とその成績

滋賀医科大学 ○中西 桂子, 高倉 賢二, 木村 俊雄
後藤 栄, 秋山 稔, 笠原 恭子
野田 洋一

子宮内膜症に対する温存手術を行う場合、最近では手術侵襲および術後癒着を考慮して開腹術よりもむしろ腹腔鏡下術式が主流となっている。しかし、その術式については定型的術式が確立されておらず、特に、子宮内膜症性卵巣嚢胞に対しては穿刺吸引法やアルコール固定法、嚢腫摘出法など種々の術式が行われ、再発、術後の卵巣機能低下、術式の煩雑さなど様々な問題点が指摘されてきた。

このような状況の中で1996年Brosensらにより報告された腹腔鏡下卵巣外術式extraovarian endosurgical technique (EET)は、子宮内膜症性卵巣嚢胞が本来卵巣表面に病変が移植され、引き続き卵巣皮質が内反してできたpseudocystであるとの理論から考案された術式であり、正常卵巣部分の損傷を最小限に抑える合理的な方法であると考えられる。具体的には嚢胞の開放、嚢胞壁内面の病巣部焼灼、および嚢胞壁の外反操作からなり、手技的に簡便であるだけでなく、再発率も少ないといわれている。

当科では1996年より妊孕能温存希望例の子宮内膜症性卵巣嚢胞に対して同法を主な術式として採用し、1998年4月までに9症例に対し腹腔鏡下卵巣外術式を施行した。嚢腫核出法にくらべて操作が容易で出血量も少なく、縫合操作を必要としないので初心者でも安全に行える術式であることを確認した。また、現在までに1例に妊娠を認めている。

51 チョコレート嚢腫に対する腹腔鏡下嚢腫摘出術と嚢腫壁YAGレーザー照射術の比較検討

東邦大学佐倉病院 産科婦人科 ○矢野ともね, 青木 隆, 川島 秀明
 榊谷 法生, 難波安哉美, 斉藤 智博
 深谷 暁, 三宅 潔, 大高 究
 木下 敏彦, 伊藤 元博

チョコレート嚢腫に対する治療として、従来より開腹手術、アルコール固定術、各種腹腔鏡下手術などさまざまな方法が試みられている。特に不妊症例においてはより侵襲の低い治療法が望まれ、われわれも積極的に腹腔鏡下手術を行ってきた。今回、腹腔鏡下嚢腫壁YAGレーザー照射術を行い、従来行ってきた嚢腫摘出術と比較検討したので報告する。

【対象】不妊症例でチョコレート嚢腫を合併しており、腹腔鏡下嚢腫壁YAGレーザー照射術を施行した10例において検討を行った。なお、従来法（腹腔鏡下嚢腫摘出術）の13例を比較対象とした。

【方法】腹腔鏡下に、まずチョコレート嚢腫表面を小切開して内容液を吸引する。次いで嚢腫の内壁が十分観察できる程度まで切開を広げ、内壁全面をYAGレーザー接触照射で蒸散した。原則として嚢腫摘出や縫合は行わなかった。術後4ヵ月間GnRH-agonistを投与し、その後、排卵誘発を行った。なお、従来法の嚢腫摘出術としては鉗鉗子と剥離鉗子を用いた摘出術（必要に応じて腹腔鏡下縫合）を、また、症例によっては体外法を施行した。

【成績】嚢腫摘出群とYAGレーザー照射群で、症例の平均年齢はそれぞれ 29.3 ± 3.91 才、 28.9 ± 3.04 才、嚢腫径は 4.5 ± 1.03 cm、 5.1 ± 0.81 cmと有意差はなかった。術時間は嚢腫摘出群の 54.5 ± 8.85 分に対し、YAGレーザー照射群では 44.2 ± 5.08 と短い傾向にあった。術後の経過観察において、発育卵胞は嚢腫摘出を行った15卵巣中12卵巣に、YAGレーザー照射群では10卵巣全例に観察された。再発は嚢腫摘出群で1例に認められた。治療後、嚢腫摘出群の4例、YAGレーザー照射群の2例に妊娠が成立した。

【結論】チョコレート嚢腫に対する嚢腫壁YAGレーザー照射術は侵襲が少なく、特に不妊症例において有用であることが示唆された。

52 内膜症性嚢胞の術式別予後についての検討

横浜市立大学医学部 産婦人科 ○高島 邦僚, 石川 雅彦, 横井 夏子
 近藤 芳仁, 多賀 理吉, 植村 次雄

【目的】内膜症性嚢胞に対する種々の術式について当科での術後の再発率、妊娠率について検討したので報告する。

【方法】内膜症性嚢胞に対して開腹または腹腔鏡下手術を施行し、術後経過を観察した症例を術式別にA群：嚢胞内容吸引＋術後薬物療法27例、B群：嚢胞切開内腔レーザー焼灼29症例、C群：嚢胞摘出37症例に分類し、術後再発率、卵巣機能残存の程度及び不妊合併症例における妊娠率等を比較検討した。

【成績】術後再発率はA群70%、B群45%、C群17%であった。術後自然排卵周期において超音波上十分な卵胞発育が認められた症例はA群100%、B群100%、C群72%であり、不妊合併症例において卵管に強度な癒着を認めない症例の待機療法での妊娠率はA群54%、B群55%、C群62%と3法共に良好であった。しかし排卵誘発剤投与時における反応性はB群で86%が反応良好であったのに対し、C群では11%と多くの嚢胞摘出卵巣において反応が不良であった。

【結論】内膜症性嚢胞に対する術式の選択は、特に不妊合併症例に対しては不妊治療が術後にARTに移行することでも考慮し慎重に行われるべきであると考えられる。

53

卵巣チョコレート嚢胞摘出術後の術後再癒着の検討

島根医科大学医学部 産科婦人科 ○尾崎 智哉, 栗岡 裕子, 高橋健太郎
神農 隆, 宮崎 康二

＜目的＞子宮付属器周囲の癒着性病変を合併しやすい卵巣チョコレート嚢胞は嚢胞摘出術や癒着剥離術後にも再癒着を起こしやすく、妊孕能改善の面から問題となっている。今回、卵巣チョコレート嚢胞摘出術後の術後再癒着をearly second look laparoscopy (ESLL)にて評価し、術後再癒着に影響を及ぼす因子についての検討を行った。＜対象及び方法＞卵巣チョコレート嚢胞の診断で、開腹または腹腔鏡下にて嚢胞摘出術を行い、術後6～9日目にESLLを施行した患者19名を対象とした。術後再癒着の程度をAFS分類のadnexal adhesion score (AFS score)の初回手術終了時からESLL時の上昇数で評価し、腹腔鏡下手術の有無、チョコレート嚢胞径、癒着防止剤使用の有無及び種類で術後再癒着に差があるか否かを検討した。＜結果＞1. 術後のAFS scoreは平均4.4点(0点～32点)の増加を示し、scoreに変化が無かった症例は5名(26.3%)のみで、卵巣チョコレート嚢胞摘出術を行った場合、高頻度に術後再癒着が発生していた。2. 嚢胞の大きさで比較すると、嚢胞径が5cm以上の群は平均は10.5点の増加であったが、5cm未満の群の平均は3.3点の増加にすぎず、嚢胞径が5cm以上の場合、術後癒着が有意に高度であった。3. 他の因子(腹腔鏡下手術の有無、癒着防止剤使用の有無及び種類)はAFS scoreに有意な変化を及ぼさなかった。＜結論＞卵巣チョコレート嚢胞摘出後は術後再癒着が発生する可能性が高く、特に嚢胞径が5cm以上ある症例は高度な再癒着を起こしやすいため、妊孕能改善の点から積極的にESLLにて再剥離術を施行すべきであると思われる。

54

子宮内膜症に対する腹腔鏡併用腔式仙骨子宮靱帯切断術の有用性に関する検討

北海道大学医学部 産婦人科 ○和田真一郎, 佐藤 修, 首藤 聡子
工藤 正尊, 藤本征一郎

【目的】子宮内膜症の保存的手術の一つとしての仙骨子宮靱帯切断術は月経痛に対して有効とされているが、ダグラス窩の癒着を伴う例においては手術の遂行が困難な事が多い。今回我々はダグラス窩閉塞症例を中心として、腹腔鏡併用腔式仙骨子宮靱帯切断術(VUNA)を行い、疼痛に対する効果を問診し、その有用性を検討したので報告する。【方法】1997年9月より7か月の間に当科で同術式を施行した子宮内膜症の診断のついた18症例を対象として月経痛、性交痛、および排便痛について検討した。うち11症例はダグラス窩完全閉塞例であった。同術式は腹腔鏡下に直腸等の癒着を剥離した後、経腔的に後陰門蓋部よりダグラス窩を開放し、尿管をさけるため子宮壁に近い部位で仙骨子宮靱帯を切断することを原則とした。対照群として1996年5月から1年10か月の間にLUNAを施行した26例を同様に検討した。【結果】月経痛はVUNA: 80%(8/10)、LUNA: 66.7%(14/21)、性交痛はVUNA: 100%(13/13)、LUNA: 83.3%(5/6)、排便痛はVUNA: 100%(5/5)、100%(4/4)で軽減が認められた。また、VUNAによる直腸損傷等の合併症のあった例や、輸血を必要とした例は無かった。【結論】VUNAはダグラス窩完全閉塞例において極めて安全に行われ、LUNAと同等かそれ以上の効果が得られた。特に性交痛、排便痛の改善は顕著であった。

55 サンドバルーンカテーテルを用いた腹腔鏡下でのチョコレート嚢腫 アルコール固定術の有用性について

西宮市立中央病院 産婦人科 ○徐 東舜, 増原 完治, 中嶋 康雄
小川 晴幾

【目的】当科では[]より腹腔鏡下でのチョコレート嚢腫の手術を行ってきた。当初は再発率を考慮して主に嚢腫核出術を主に行ってきた。しかし嚢腫核出術は正常卵巣機能低下を招く可能性があり、不妊症患者に行う術式であるかは疑問が残る。一方アルコール固定術は正常卵巣部分への侵襲性は少なく不妊症患者向けであると考えるが、従来方法では再発率が高いという大きな欠点を有している。我々はサンドバルーンカテーテルを用いる事により、より完全な形でアルコール固定術が行えたので、従来の嚢腫核出術と比較し報告する。【方法】不妊症および育児希望のある患者を対象とした。気腹下に5 mmのトラカール口よりサンドバルーンカテーテルを挿入し嚢腫穿刺を行い、内容液を吸引する。ヘパリン入り生食にて嚢腫内を洗浄した後、さらに99.5%のアルコールでさらに洗浄を繰り返す。洗浄した内容液が完全に透明になった後にアルコール固定を約15分間おこなった。【結果】7名の患者(平均年齢31.4)に実施した。平均手術時間70.4分、平均術後経過時間9.1ヶ月(2~16ヶ月)で現在のところ再発は認めていない。【結論】サンドバルーンカテーテルを用いたチョコレート嚢腫のアルコール固定術は不妊症患者等に対しては有効であることが示唆された。

56 帝王切開児妊手術後に右子宮角・卵管内血腫および著明な子宮内膜症 を来した単頸双角子宮の1例

日本医科大学 産婦人科 ○可世木久幸, 松島 隆, 関谷 隆夫
明楽 重夫, 竹下 俊行, 石原 楷輔
荒木 勤

【症例】33歳。半年の間に増強してきた月経痛を主訴として平成9年9月に当科初診。1年前に帝王切開児妊手術の既往があり、手術時に子宮奇形を指摘されていた。視診にて頸管は単一、内診にて双角子宮を疑った。また、右側下腹部に強度の圧痛を認めた。経腔操作法超音波検査にて双角子宮が確認できた。さらに、右側子宮角内部は高輝度顆粒状のチョコレート嚢胞様エコーパターンを示した。初診時のCA125値は420U/ml、CA199値は300U/mlであった。その後のMRIでは右側子宮・卵管内部は液体貯留によると思われる著明な拡張像を呈していた子宮鏡検査では頸管から左側子宮角には容易に進入可能であったが右側子宮角へは進入不可能であり、左右の子宮角の中隔部位も判然としなかった。また、HSGでは頸管と左子宮角・卵管は造影できたが右子宮角・卵管は造影できなかった。また、腎盂造影では左側腎・尿管は造影できたが右腎・尿管は描出されなかった。腹腔鏡検査にて骨盤内は著明な癒着を来しておりAFS分類4期の子宮内膜症であった。また、右側子宮角・卵管は著明に拡張しており、右卵巣は強度の癒着のため確認できなかった以上の所見から単頸双角子宮の右子宮角頸部癒着に基づく逆流性子宮内膜症と診断した。6ヶ月に渡るGn-RH療法の後、平成10年5月21日に開腹手術を施行。右卵巣・卵管・子宮角はチョコレート嚢胞となっており、強度の癒着のため一塊となっていた。この時点で右側生殖器官温存は困難と考え右付属器および膈上部右子宮角摘出術を行った。【考察】本症例は帝切時に非妊子宮角(右側)頸部を縫合し子宮腔癒着症となりその後子宮内膜症に至ったと考えられる。術前に単頸双角子宮の診断がついていれば子宮腔癒着症を防止できたと考えられる単頸双角子宮を含め子宮奇形の診断は妊娠末期には困難なので、非妊時あるいは妊娠初期の診断が重要である。

57 腔腔が盲端に終わっている副角合併単角子宮の単角側の子宮卵巢だけに合併していた子宮腺筋症および卵巢子宮内膜症の1例

聖粒会慈恵病院 産婦人科 ○小山 伸夫、蓮田 太二

子宮内膜症は近年増加傾向にあり増々重要視されており、その発生機序についても移植説、体腔上皮化生説等があるが依然不明である。今回我々は原発性無月経で腔腔が盲端に終わっている副角合併単角子宮が認められ、子宮内膜が存在した右側単角子宮・卵巢に子宮腺筋症、子宮内膜症が認められるも、子宮内膜が存在しなかった左側副角子宮・卵巢には病変は認められなかった症例を経験し、子宮内膜症の発生機序に示唆を与える症例であると考えられたので報告する。(症例) 43歳。未妊婦。12歳より腋毛、恥毛が発生するも生来月経が発来しなく、20歳頃より病院を受診するが、治療方法がなく妊娠は不可能であると言われた。平成3年(36歳)より月に一回の頻度で下腹痛を自覚するようになった。平成9年12月より下腹痛、腰痛が強くなり、某医にて牽引療法を受けたが軽快しないため12月22日当科を受診した。初診時、腋毛、恥毛の発育は正常で、外陰部は正常発育、腔腔長は5cmと短縮し、腔鏡診にて子宮腔部は認めず、腔は盲端に終わっていた。腹部超音波検査にて右卵巢は径5×3.3cmと若干腫大し、内容はcysticでfine echo像であった。術前検査にてCA125 25 U/ml LH 5.4mIU/ml FSH 14mIU/ml E₂ 43.7pg/ml PRL 54pg/ml DIPは正常、染色体検査は46XXであった。平成10年3月5日開腹するに副角合併単角子宮で右卵巢はやや腫大し表面暗紫色で癒着していた。一方、左卵巢は正常であった。右卵巢摘出術および両側子宮摘出術を施行した。摘出標本の病理検査にて右卵巢子宮内膜症および右単角子宮の子宮腺筋症を認めたが、左副角子宮には筋層はあるも正常子宮内膜、病変を認めなかった。(結論) 同一個体の左右の子宮・卵巢は内分泌環境を含め全く同一環境下にあり、しかも両者は離れて孤立していることから今回の症例を“自然の実験”と考え、子宮腺筋症および卵巢子宮内膜症の発生に子宮内膜の存在が必要であり、発生機序として化生より移植および浸入が示唆された。

58 初経後5カ月で子宮内膜症を呈した先天性腔欠損症の1例

東京大学医学部 産科婦人科 ○藤本 晃久、大須賀 瑳、丸山 正統
岡垣 竜吾、堤 治、武谷 雄二

子宮内膜症は主に性成熟期女性に発症し、月経困難症、不妊症による受診を契機に診断されることが多いが、最近の腹腔鏡手術の普及により、腹腔鏡下に初めて診断される症例も増加してきている。今回我々は先天性腔欠損症例に対し腹腔鏡補助下に腔形成術を施行したところ、初経後5カ月で子宮内膜症所見を認めた症例を経験したので報告する。

症例は13歳。急性の下腹部痛を主訴に近医受診。US、MRIによる精査の結果、腔上部欠損、子宮内留血腫と診断、鎮痛剤投与にて和痛を図っていたが、約1カ月毎に同様の痛みを反復していた。

4カ月後当科紹介受診。入院、手術の方針となった。初経約5カ月後、腹腔鏡補助下腔形成術施行。腹腔内には骨盤内を中心として、陳旧化した点状出血を認めた。右卵巢は驚卵大、囊腫内容は淡黄色透明で、卵巢周囲にserous bleb様の病変を認めた。また、ダグラス窩、右付属器周囲、左卵管周囲に子宮内膜症によると思われる繊維性癒着を認めた。癒着剥離術、卵巢囊腫核出術施行後、経腔操作に移行。盲端となっている腔壁をメスで切開し、腹腔鏡先端よりの証明をガイドとして剥離を進め子宮頸部に到達。ゾンデにて子宮頸部閉鎖を解除し、頸管拡張術を施行した。形成した腔壁には凍結乾燥ブタ真皮を添付固定し手術終了。現在外来にて経過観察中である。

子宮内膜症の成因には月経血逆流による子宮内膜移植説、および体腔上皮化生説があるが、いずれにおいてもすべての内膜症を説明することはできない。本症例においては、機能性子宮を有する先天性腔欠損による、月経血の腹腔内への逆流の増加が早期の子宮内膜症発症に深く関与したと考えられる。機能性子宮を有する性器奇形症例においては早期の内膜症発症を考慮すべきであると思われる。

卵巣過剰刺激症候群の発症にプロゲステロンは Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) を介して関与しているか

熊本大学医学部 産科婦人科 ○石川 勝康, 氏岡 威史, 大場 隆
 田中 信幸, 松浦 講平, 岡村 均

【目的】 Vascular endothelial growth factor(VEGF)は卵巣過剰刺激症候群(OHSS)の発症因子の一つとして知られている。一方、我々はラットのOHSSモデルにおいてプロゲステロンの拮抗剤(RU486)を用いて、プロゲステロンの関与を指摘してきた。(Ujioka, 1997) 今回、ラットOHSSモデルにおいてプロゲステロンの作用がVEGFを介したものであるかどうかについて検討した。**【方法】** 未熟なWistarラット(22日齢)に、equine chorionic gonadotropin(eCG)10単位を皮下注後にhuman chorionic gonadotropin(hCG) 10単位を皮下注し排卵刺激モデルを作成した。OHSSモデルはeCG 10単位を4日間連続皮下注後、5日目にhCG30単位を皮下注し作成した。この両モデルにおいてRU486の効果を卵巣でのVEGF発現と血清中のVEGF濃度で検討した。RU486(5mg/kg)は、hCG投与24時間後に皮下注にて投与した。日齢28日目(hCG投与後48時間)に卵巣を摘出し、卵巣の重量を測定後RNAを抽出し、RT-PCRとNorthern blottingにてVEGFの発現を調べた。同時に採血した血清からエストロゲン、プロゲステロンそしてVEGF濃度を測定した。**【結果】** 卵巣でのVEGF発現はhCG投与後に強くなり、さらにOHSSモデルにおいては非刺激と通常の排卵刺激モデルのいずれと比べても強い発現を認めた。RU486投与によりOHSSの発生は抑制されたが、VEGF発現には変化を認めなかった。また、RU486を投与してもVEGF受容体のflk-1とflt-1の発現には変化を認めなかった。**【考察】** ラットOHSSモデルでは、プロゲステロンはVEGFを介さない経路で作用していることが示唆された。

60 顆粒膜細胞における Vascular Endothelial Growth Factor 産生とその調節

昭和大学医学部 産科婦人科 ○丸山 浩之, 田原 隆三, 藤間 芳郎
 岩崎 信爾, 小田 力, 根岸 桃子
 齋藤 裕, 矢内原 巧
 熊本大学医学部 産科婦人科 新田 慎, 岡村 均

【目的】 近年、卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) と Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) の関係が示唆されており、これまで OHSS 発症例において卵胞期血中 VEGF が高値であることを報告した。しかし卵胞期における VEGF の産生及びその役割などは不明である。そこで今回、卵胞液中 VEGF 濃度を測定するとともに、ヒト卵胞期より得られた顆粒膜細胞培養系における培養液中 VEGF 濃度を測定し、顆粒膜細胞よりの VEGF 産生について検討した。**【方法】** ① 体外受精-胚移植施行例において採卵時、卵胞径を測定後、穿刺吸引した卵胞液を採取し (計 25 個)、ELISA 法にて VEGF 濃度を測定、卵胞径との比較検討を行った。② steroid 産生能を有する不死化ヒト卵胞期顆粒膜細胞株を DMEM/F12 (phenol red free) にて培養、培養開始後 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間後の培養上清中 VEGF 濃度を ELISA 法にて測定し (control 群) VEGF 産生能を検討した。さらにこの培養系に estradiol (E2)、FSH を添加、同様に各時間ごとの培養上清中 VEGF を測定し、VEGF 産生に与える影響について検討した。**【結果】** ① 卵胞径と卵胞液中 VEGF 濃度の間に正の相関を認めた ($r=0.61$, $p<0.01$)。② さらにヒト卵胞期顆粒膜細胞において VEGF 産生は経時的に増加した。培養液中に E2、FSH を添加することによっても同様に経時的に VEGF 産生は増加し、24 時間後には control 群に比し E2 添加で有意な高値を示した。**【考察】** 今回初めてヒト卵胞期顆粒膜細胞よりの VEGF 産生を認め、また、卵胞の増大とともに卵胞液中 VEGF 濃度が上昇した。さらに E2、FSH の添加で顆粒膜細胞よりの VEGF 産生の増加が見られたことより、OHSS 発症には卵胞期より顆粒膜細胞において産生される VEGF が関与している可能性が示唆された。

61

不妊治療におけるD-ダイマー測定の臨床的意義

竹内病院 トヨタ不妊センター ○上畑みな子, 越知 正憲, 横井 寿江
 藤田保健衛生大学坂文種報徳会病院 石川 洋, 金倉 洋一, 米谷 国男
 日本バイオメリューバイテック 三浦真紀子

〔目的〕不妊治療における hMG-hCG療法 の副作用である卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) は重篤な合併症として血栓を合併することがある。これまでOHSSにおけるD-ダイマーのカットオフ値は、ARTでは採卵時の外傷の影響、また採血時期の違いにより確定することが困難であった。そこで今回、自動蛍光免疫測定装置 (ミニパイダス) を用いて hMG-hCG-AIHにおけるOHSS発症の有無およびART施行によるD-ダイマー値の変化について検討したので報告する。

〔方法〕1998年1月から5月までに当センターでhMG-hCG療法にて排卵誘発した20代より40代の患者54例で、AIHを行いOHSSを起さなかった (AIH-非OHSS群) 28例、OHSSを起した (AIH-OHSS群) 16例についてHCG投与2日目と9日目の血漿D-ダイマー値を測定した。ART群では、OHSSを発症していない10例で胚移植時 (採卵後3日目) と採卵後8日目の血漿D-ダイマー値を測定した。

〔結果〕AIH-非OHSS群のD-ダイマー値はHCG後2日目 $142.4 \pm 63.0 \text{ ng/ml}$ 、9日目 $312.4 \pm 225.1 \text{ ng/ml}$ で有意差を認め増加率は 2.2 ± 0.9 倍であった。AIH-OHSS群はそれぞれ $210.7 \pm 115.6 \text{ ng/ml}$ 、 $885.5 \pm 447.3 \text{ ng/ml}$ を示し、同様に有意差を認め増加率は 5.0 ± 2.4 倍であった。AIH-非OHSS群とAIH-OHSS群間に2日目には有意差は認めなかったが9日目には有意差を認めた。ART群では、胚移植時では $698.2 \pm 490.3 \text{ ng/ml}$ 、採卵後8日目 $1613.3 \pm 918.1 \text{ ng/ml}$ といずれも有意に高値を示した。

〔結論〕排卵誘発による卵巣刺激によって起こる黄体の賦活化による生体反応では、D-ダイマー値は 500 ng/ml 以下で変動するであろうと推測できた。そして 1000 ng/ml 以上でOHSS発症による微小血栓の形成の危険性が示唆された。また、ART症例では、新たな基礎値の設定が必要である。

62

hMG-hCG療法中の血液凝固能に関する研究
—減衰振動型レオメーターを用いた血液凝固初期課程の変化—

帝京大学医学部付属市原病院 産婦人科 ○渡邊 剛也, 合阪 幸三, 難波 聡
 民秋 史子, 三橋 洋一, 定月みゆき
 貝原 学

〔目的〕hMG-hCG療法は多数の卵胞が同時に発育しやすいことから卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) を併発することが多く、その場合には血液濃縮を伴い、凝固能の亢進が認められるとされている。今回我々は最近開発された減衰振動型レオメーターを用いてhMG-hCG療法中の血液凝固の初期課程を的確に評価することを目的とした。〔方法〕1997年4月より1年間、当科不妊外来を受診した排卵障害患者でhMG-hCG療法の必要な症例のうち十分なインフォームドコンセントにより同意の得られた5例を対象とした。いずれも重症の視床下部障害による排卵障害患者で、潜在性高プロラクチン血症や内分泌学的PCOの合併は認められなかった。hMG製剤はパゴナルを用い 150 iu/day より開始し、経膈超音波断層法にて少なくとも1個以上の卵胞が直径 20 mm 以上に発育した段階でhCG $5000 \sim 10000 \text{ iu}$ を注射し排卵を惹起した。採取した血液は 3.8% クエン酸ナトリウム溶液を加え凝固を防止した後、5分間のインキュベーションを行い、 0.25 M の塩化カルシウム溶液を添加して調整した。その検体を減衰振動型レオメーターにセットして、凝固開始時間 (対数減衰率が急激に低下しはじめる時点、フィブリン重合開始: Ti値) を測定し、血液凝固初期課程の指標とした。〔成績〕hMG投与開始前のTi値は 27.9 ± 2.7 分であったが、hCG切り替え時には 22.3 ± 4.1 分と、卵胞の発育に伴い短縮する傾向がみられた。OHSSとなった症例ではTi値がさらに短縮する傾向が認められた (19.2 ± 5.4 分)。〔結論〕hMG-hCG療法による多数の卵胞発育に伴い、血液凝固初期課程は著明に亢進した。OHSS発生例においてこの変化はより顕著であったことから、減衰振動型レオメーターを用いた血液凝固初期課程の評価はOHSSの予知に有用である可能性が示唆された。

63 ギナドトロピン投与周期における卵巣過剰刺激症候群の成因および 排卵前発症予測の検討

昭和大学医学部 産科婦人科 ○岩崎 信爾, 田原 隆三, 藤間 芳郎
小田 力, 丸山 浩之, 根岸 桃子
河合 清文, 齋藤 裕, 矢内原 巧

〔目的〕 ギナドトロピン投与における排卵誘発法においては卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) の発症が問題とされている。そこで多嚢胞性卵巣卵巣症候群 (PCOS) を除く排卵障害患者を対象に各種因子を用いた多変量解析による検討を行い、さらに得られた判別式より PCOS の有無による OHSS 発症の予測を検討した。〔方法〕 排卵障害を有する PCOS (－) 症例 (33 例) を対象に、消退出血 5 日目より FSH 製剤 150 単位を連日投与し、最大卵胞径が 18mm 以上に達した時点で hCG5000IU を投与した。発症予測の因子として FSH 総投与量、hCG 投与前の血中 estradiol (E)、progesterone、Vasacular endothelial growth factor (VEGF)、及び 10mm 以上の卵胞数、18mm 以上の卵胞数、卵巣長径の計 7 因子を用い多変量解析を行い判別式を作成した。本判別式を用いて新たな症例として PCOS (－) 群 17 例、PCOS (+) 群 28 例についての OHSS の発症予測を行った。OHSS の程度の分類および PCOS の診断基準は日本産科婦人科学会のものにより行った。〔結果〕 ① PCOS (－) 群において OHSS (+) 群と OHSS (－) 群は 100% 分別でき因子負荷量から卵巣長径、卵胞数、血中 E 値、VEGF 値が判別に強く関与していた。② 本判別式をもちいて新たな追加症例の発症予測を行ったところ PCOS (－) 群 (17 例) では正診率 94% の確率で排卵前に OHSS の発症予測が可能であった。一方 PCOS (+) 群 (28 例) では正診率は 78.6% であり PCOS (－) 群に比べて発症の予測が難しいものであった。〔結論〕 上記因子による判別式は PCOS (－) 群の OHSS 発症の予測に対して臨床に極めて有用であったが、PCOS (+) 群における OHSS の発症予測においてはその正診率が低下する事より PCOS の OHSS の発症においては更に別の因子が関与していることが考えられ、さらなる検討を要する。

64 予防的アルブミン点滴静注は卵巣過剰刺激症候群の重症化予防に有効か

自治医科大学 産婦人科生殖内分泌不妊センター ○小池 俊光, 佐山 雅昭, 藤原 寛行
荒木 重雄, 佐藤 郁夫
中央クリニック 本山 光博

〔目的〕 排卵誘発や調節卵巣過剰刺激に伴って発症する卵巣過剰刺激症候群はときに致死の経過をとる由々しき合併症である。特に多嚢胞性卵巣など発育卵胞数の多いものにその傾向が強く対策に苦慮するところである。しかし、その予防法は未だ決定的なものはないのが現状である。Aschらによって最初に報告された採卵前後の予防的アルブミン点滴静注療法は、当初ShohamやShalevらの肯定的な報告が相次いだ、その後OrivietoやLewitらの否定的な報告がなされ評価が分かれている。そこで、私共は採卵数20個以上の重症卵巣過剰刺激症候群が予想されるART症例に対し予防的アルブミン投与を行い重症化予防に有効か否かprospectiveに比較対照試験を試みた。

〔対象と方法〕 1995年から1997年の3年間にARTの際20個以上採卵できた81症例を対象とし、A法：採卵当日より予防的にアルブミン(37.5g/日)投与を行う方法(n=48)、B法：採卵当日には補液のみで卵巣過剰刺激症候群発症後、治療としてアルブミン投与を行う方法(n=33)の2群に分け重症卵巣過剰刺激症候群の発症頻度、加療日数、アルブミンの使用量などを比較検討した。なお、アルブミンの投与は血中ヘマトクリット値が40%未満となるまで継続した。

〔成績〕 各治療群の患者の平均年齢、平均採卵数、妊娠率は各々(mean±SD、A vs B)、31.4±3.0歳 vs 31.1±4.3歳、27.0±7.5個 vs 23.1±4.1個、39.6% vs 43.3%であった。重症卵巣過剰刺激症候群の発症頻度、加療日数、アルブミンの使用量は各々(A vs B)、14.3% vs 36.4% (p<0.05)、18.5±24.0日 vs 18.9±12.2日、303.8±180.0g vs 202.5±262.5gであった。

〔結論〕 重症卵巣過剰刺激症候群が予想される症例に対する予防的アルブミン投与は有意にその発症頻度を低下させるが、一旦発症した重症卵巣過剰刺激症候群に対する治療効果には差がない。

65 低用量アスピリンによる卵巣過剰刺激症候群予防の試み —IVF-ET症例を対象としたProspective Randomized Study—

東京大学医学部 産科婦人科 ○高井 泰, 藤本 晃久, 廣井 久彦
丸山 正統, 末永 昭彦, 岡垣 竜吾
大須賀 穰, 百枝 幹雄, 矢野 哲
堤 治, 武谷 雄二

【目的】これまで様々な卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) の予防法が検討されてきたが、その成績は未だ十分とはいえない。一方、OHSSでは血小板機能の亢進が血栓・塞栓症など重篤な合併症の病態に関与すると考えられている。今回、抗血小板作用を持つアスピリンによるOHSSの発症および重症化の予防を試み、その効果を検討した。【対象】当科で体外受精・胚移植 (IVF-ET) を施行した59症例。【方法】buserelin投与を前周期黄体中期より開始し、消退出血後hMG製剤150-450単位を連日投与した。卵胞径が17mm以上に達した時点でhCG 10,000単位を投与し34時間後に採卵した。採卵翌日より妊娠判定日までprogesterone製剤を連日筋注した。無作為にアスピリン投与群31例 (35.3±3.7歳、mean±SD) と非投与群28例 (34.8±3.6歳) に分け、投与群に対してinformed consentを得た後に採卵日の夕方より低用量アスピリン (81mg/日) を妊娠判定日まで投与した。体重の変化や腹満感などの自覚症状を患者に記録させるとともに、hCG投与直前、胚移植 (ET) 1週間後、妊娠判定日に超音波検査を施行し、血算・生化学・凝固系諸検査、estradiol (E)、progesterone (P)、vascular endothelial growth factor (VEGF)測定を行った。【結果】投与群の2例に中等量の腹水を認めたが、3kg以上の体重増加を伴うOHSSの発症はなかった。血算・生化学検査はほぼ正常範囲内だった。TAT、FDP値はET1週間後に有意に増加した ($p<0.01$) が、両群間に有意差はなかった。hCG投与直前およびET1週間後のE値も両群間に有意差はなかった。一方、VEGF値はhCG投与直前で投与群20.9±31.9pg/ml、非投与群30.6±29.7pg/ml、ET1週間後でそれぞれ46.8 pg/ml、72.7±76.1pg/mlと非投与群の方が高かったが有意差はなかった。投与群で8例 (25.8%)、非投与群で3例 (10.7%) の臨床的妊娠を認めたが、有意差はなかった。【結論】今回の症例数ではアスピリンによるOHSS予防効果を検証することはできなかった。

66 多嚢胞性卵巣症候群患者における全卵凍結および人工周期での 解凍胚移植法の有効性

秋田大学医学部 産婦人科 ○河村 和弘, 福田 淳, 児玉 英也
村田 昌功, 清水 靖, 熊谷 仁
熊谷 暁子, 田中 俊誠

【目的】多嚢胞性卵巣症候群症例の体外受精治療で、刺激周期における全卵凍結および人工周期での解凍胚移植法の有効性を検討する。【方法】当科では1995年から多嚢胞性卵巣症候群症例の体外受精に関して、卵巣過剰刺激症候群の危険を回避するために刺激周期における全卵の凍結保存および性ステロイド剤投与による人工周期での解凍胚移植を積極的に導入している。今回、人工周期を用いた治療周期20周期 (人工周期群) の治療成績を、それ以前 (1994年) の卵巣過剰刺激症候群の危険が高いと考えられた多嚢胞性卵巣症候群患者の治療周期25周期 (コントロール群) と、後方視的に比較検討を行った。人工周期では、外因性の性ステロイド剤のみで、特にGnRHアゴニストは併用しなかった。両群間の患者年齢、不妊期間、採卵数、受精卵数には有意差を認めなかった。【成績】臨床的妊娠率は50% vs 50%、on gongの妊娠率は30% vs 32% (人工周期群 vs コントロール群) で、両群間に有意差を認めなかった。刺激周期における入院を必要とする重症卵巣過剰刺激症候群の発症率は、38% vs 5%でコントロール群に低い傾向を認めた。【結論】重症OHSSの発症が予測される多嚢胞性卵巣症候群の患者において、全卵の凍結および人工周期における解凍胚移植法のプロトコルを導入により、刺激周期の胚移植と同等の妊娠率を保持して重症卵巣過剰刺激症候群の発症率を低下し得たことが示された。また、多嚢胞性卵巣症候群患者の人工周期では、特にGnRHアゴニストは併用しなくとも有効な治療成績が得られると考えられた。

Klinefelter症候群の臨床的検討

大阪大学医学部 泌尿器科 ○古賀 実, 岸川 英史, 坪庭 直樹
 山中 幹基, 三浦 秀信, 辻村 晃
 西村 憲二, 内田 欽也, 北村 雅哉
 松宮 清美, 奥山 明彦

健保連大阪中央病院 泌尿器科 中村 吉宏, 近藤 宣幸, 竹山 政美

1989年3月より1998年5月までの9年間に当科、および当科関連施設を受診し、Klinefelter症候群と診断された73例を対象として検討した。主訴は男性不妊症が67例(91.8%)と最も多く、初診時年齢は平均32.7歳(24~45歳)。身長、体重の平均はそれぞれ174.5cm(162~197cm)、69.9kg(50~103kg)であった。染色体検査では47XXYが51例と最も多く、次いで46XY/47XXY(49:1~1:29)のモザイクが17例。他、47XXY/48XXXYが2例、47XXY,16qh+、47Xi(Xq)Y、48XXXYがそれぞれ1例ずつであった。これらの患者を46XYの正常な核型を含むA群(46XY/47XXY)と含まないB群の2群に分け比較したところ、B群では乏精子症の1例を除き全例が無精子症であったのに対し、A群では精子濃度が平均 $37.3 \times 10^6/\text{ml}$ (0~200 $\times 10^6/\text{ml}$)と評価可能15例中の11例に射出精子を認めた。この2群間の比較では平均精巣容量がB群の左2.2cc、右2.2ccに対しA群ではそれぞれ13.0cc、12.4ccとA群で有意に大きく、LHはB群の平均5.1mIU/mlに対しA群では18.7mIU/ml、FSHはB群の平均8.9mIU/mlに対しA群では42.3mIU/mlとB群で有意に低値を示していた。更に、このA群の17例中評価可能な無精子症4例、乏精子症5例、正常6例の計15例について比較検討した結果、LHがそれぞれ8.2、4.3、3.9mIU/ml、FSHがそれぞれ21.6、5.8、3.8mIU/mlと無精子症患者群において有意に高値を示していた。一方、B群ではLH17.3mIU/ml、FSH31.8mIU/mlと高値を示すものの射出精子を認めた1例、および治療経過中に極々わずかな射出精子を認めた2例を経験し、このうちの2例にICSIが施行された。これらに加え他のパラメーターについても含め報告する。

過去20年間の男性不妊症の臨床統計

東邦大学医学部 泌尿器科第一講座 ○吉田 淳, 野澤 英雄, 黒田加奈美
 原 啓, 永尾 光一, 石井 延久
 三浦 一陽

1978年から1997年までの過去20年間に4728名の男性不妊症患者が東邦大学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。東邦大学大森病院リプロダクションセンターでは、男性不妊症外来と性機能外来が分かれているため性機能障害を主訴として来院した患者は統計に含まれていない。

男性不妊症の原因疾患の内訳は、特発性造精機能障害が2824例(59.7%)、精索静脈瘤が1423例(30.1%)、染色体異常が112例、両側停留精巣放置が17例、耳下腺炎性精巣炎が12例、X線曝射が3例、悪性腫瘍術後が2例、薬物性が3例、閉塞性無精子症が219例、前立腺炎が39例、下垂体腫瘍が3例、カルマン症候群が1例、下垂体性性腺機能低下症が1例、尿道下裂が1例、真性包茎が1例、陰囊皮膚炎が1例、脊髄破裂が1例、血精液症が1例、逆行性射精が46例、その他が18例であった。

閉塞性無精子症の内訳は、両側精管欠損症が63例、鼠径ヘルニア手術時精管結紮が59例、原因不明の両側精管狭窄が21例、両側精巣上体炎が18例、精囊奇形を含む精囊部狭窄が8例、その他6例、精巣上体レベルでの閉塞が45例であった。

染色体検査は1992年から全例に実施しているが、性染色体異常が65例、常染色体異常が45例、合計110例(5.5%)に染色体異常を認めた。

69 帝京大学医学部附属病院泌尿器科男性不妊外来開設2年間の臨床統計

帝京大学医学部 泌尿器科 ○岩淵 正之, 足立 陽一, 遠山 裕一
四倉 正己, 友政 宏, 押尾 茂
矢崎 恒忠, 梅田 隆

【目的】当科では1996年4月より特殊外来の一つとして男性不妊外来を開設した。今回、不妊を主訴として当科男性不妊外来を初診した患者について、臨床的な検討を行った。

【対象と方法】1996年4月から1998年3月までの間に男性不妊外来を初診した患者数は130例であった。これらを対象として不妊期間、配偶者の問題点、既往歴、精索静脈瘤の有無、精巣容積、精液検査および血清FSH、LH、テストステロン、プロラクチンなどの内分泌学的検査、染色体検査を施行した。精液検査はWHOのマニュアル(1992)に基づいて、精液量、精子濃度、運動率、奇形率、生存率を測定した。

【結果】患者の年齢は、 34.0 ± 5.9 歳。不妊期間は 43.3 ± 35.5 ヶ月。血清FSHは 6.3 ± 6.9 mIU/ml、血清LHは、 4.2 ± 4.0 mIU/ml、テストステロンは、 401.7 ± 147.1 ng/ml、プロラクチンは、 7.9 ± 5.7 ng/mlであった。精巣容量は、右側 16.6 ± 4.9 ml、左側 17.0 ± 5.2 ml、精液量は 3.0 ± 1.8 ml、精子濃度は $42.3 \pm 40.3 \times 10^6$ /ml、精子運動率は $22.3 \pm 13.9\%$ 、正常精子率は $42.1 \pm 22.8\%$ 、生存率は $68.6 \pm 22.5\%$ であった。原因別では、特発性精巣機能低下症が79例と最も多く、次いで精索静脈瘤37例、耳下腺炎性精巣炎8例、前立腺炎2例、47XXY2例、精巣捻転1例、副精巣炎1例、血液透析中1例であった。また、WHOの基準に従い、精液所見を分類すると、精子無力症が、最も多く36例、精子濃度・精子運動率・正常形態率のうち2つ以上が異常な群76例であり、無精子症13例、精子死滅症2例、正常群3例であった。なお、妊娠例は8例であった。

【考察および結論】前回の当科の男性不妊症に関する臨床的検討(第40回不妊学会総会)では7年間の初診患者数が121例であったが今回は2年間で130例に増加した。この理由は特殊外来として独立したことにより他の一般外来患者との接触がなくなり精神的に来院しやすくなったこと、待ち時間が改善されたことなどが考えられた。

70 男性不妊症患者に対する精索静脈瘤手術の治療成績 —低位結紮術と腹腔鏡下手術の妊娠率の比較—

岡山大学医学部 泌尿器科 ○渡部 昌実, 永井 敦, 秋山道之進
真鍋 和史, 岡部 浩典, 公文 裕巳

【目的】精索静脈瘤手術には種々の方法が存在するが、最近では低位結紮術が主流になりつつある。我々の施設では1991年10月まではOlson法を中心とした高位結紮術、1991年11月～94年2月までは腹腔鏡下手術を、また1994年3月からは全例低位結紮術を行っている。今回我々は、低位結紮術の術後妊娠率に関して腹腔鏡下手術と比較し、統計学的検討を行ったので報告する。

【対象および方法】不妊を主訴に当科外来を受診し手術を行った59例を対象とした。内訳は低位結紮術が26例(以下A群)、腹腔鏡下手術が33例(以下B群)であった。術後妊娠率については、Kaplan-meier法により検討した。

【結果】患者年齢、妻年齢、不妊期間に関しては両群で有意差を認めなかった。左精索静脈瘤のGradeはA群では、G1が8例、G2が3例、G3が10例、G4が5例であり、このうち1例は両側例、B群では、G1が9例、G2が7例、G3が8例、G4が9例で、このうち1例は両側例であった。術前testosterone値、LH値、FSH値および両側精巣容量に関しては、両群間での有意差を認めなかった。精子濃度はA群術前 $1789.0 \pm 2334.4 (\times 10^4)$ /ml、A群術後3ヶ月 $2093.8 \pm 2296.9 (\times 10^4)$ /ml、B群術前 $2194.4 \pm 2221.1 (\times 10^4)$ /ml、B群術後3ヶ月 $4236.5 \pm 3971.1 (\times 10^4)$ /mlであり、両群共に有意に改善した。運動率は両群とも治療前後で有意差を認めなかった。Kaplan-meier法での術後2年妊娠率は、A群58.7%、B群40.4%であった。

【考察】低位結紮術は腹腔鏡下手術に比してより低侵襲性であり、術後妊娠率が同等であったことより、本法は精索静脈瘤に対して有用であると思われる。

後天性閉塞性無精子症の治療とその問題点

昭和大学医学部 泌尿器科 ○渡辺 政信, 坂本 英雄, 北村 朋之
 渡辺賀寿雄, 富士 幸蔵, 吉田 英機
 梅ヶ丘産婦人科 辰巳 賢一

後天性閉塞性無精子症の治療として vasovasotomy (以下 VV)、vasoepididymostomy (以下 VE) が行われるが、当院の治療経験を分析したので報告する。【症例・方法】年齢分布は20代7例、30代18例、40代5例、50代3例、60代2例である。精管結紮術後14例、herniorrhaphy 後13例、精巣上体・精管炎8例の計35例に対しVV, VEを施行した。VE法に非 tube to tube法を含む。【結果】VVを24例、VEは6例、VV+VEは1例、VV・VEは1例、手術不能3例であった。精管結紮者症例では両側 VV は11例 (84.6%)、片側 VV は2例であり、片側のみの原因は MESA 既往、精巣上体炎である。手術不能1例は両側精巣上体・精管炎。herniorrhaphy 後症例では両側 VV 2例 (15.4%)、片側 VV 9例 (交叉性3例)、VE と VV 1例であった。片側のみの原因は精巣上体炎4例、精巣萎縮1例、精管欠損1例、患者希望2例であり、手術不能例1例は両側精管欠損。精巣上体・精管炎症例では両側 VE 3例、片側 VE 3例、両側 VE・VV 1例であり、片側手術の原因は著明な炎症3例、精管欠損1例。手術不能1例は両側の広範な精管炎である。VEの吻合部は精巣上体頭部5例 (50%)、体・尾部5例 (50%) である。術後精子出現率は VV 群で 70.8%であるが、その内精管断端精子陽性群では術後精子出現率100%が再狭窄で 91.7%に低下し、陰性群では50%が再狭窄により 40%となる。VE 群の精子出現率は50%が再狭窄のため 37.5%となる。術後合併症は精巣上体炎、射精管閉塞、再狭窄である。【まとめ】精路再建術特に VE の技術向上が重要であるが、炎症による広範な狭窄、vasectomy による広範な精管切除、herniorrhaphy による精管欠損、VE の頭部吻合など再建術が困難な症例があるため、症例によっては手術時に ICSI 用の精子保存が必要であり、術中所見により VE でなく MESA を選択すべきと考える。

顕微鏡下リンパ管温存精索静脈瘤高位結紮術の経験

東京歯科大学市川総合病院 泌尿器科 ○大橋 正和, 石川 博通, 青柳貞一郎
 早川 邦弘, 畠 亮
 同 産婦人科 兼子 智
 けいゆう病院 泌尿器科 宮地 系典

1992年7月当院開設以来、1997年11月にいたる5年5ヵ月の間に、我々は283例に対して精索静脈瘤手術を施行した。精索静脈瘤手術法は全例高位結紮術で、その内訳は開放手術158例、腹腔鏡下手術125例であった。開放手術158例は全例、内精動静脈・リンパ管を含む内精血管束を一括して結紮・切断した。腹腔鏡下手術125例中95例は、内精血管束を一括して結紮・切断した。残る30例は、内精動脈を温存し、内精静脈・リンパ管を含む血管束を結紮・切断した。すなわち283例全例において、内精血管束内リンパ管が結紮・切断された。

術後6ヵ月での晩期合併症として、患側精巣萎縮は認められなかったが、5例 (1.8%) に患側陰嚢水腫が認められた。内精血管束内リンパ管の結紮・切断が、陰嚢水腫を惹起したという推測の下、術後陰嚢水腫発症予防を目的として、我々は1998年4月より、顕微鏡下リンパ管温存精索静脈瘤高位結紮術を開始したので報告する。

左側手術を述べる。腰椎麻酔下に患者を仰臥位とし、上前腸骨棘の高さの左下腹部に約4cmの皮切を置き、型のごとく後腹膜腔に入り、内ソケイ輪より高位で内精血管束を周囲より剝離し、ペンローズドレインで内精血管束を創外に牽引し固定する。その内精血管束に、手術用顕微鏡 TOPCON OMS-300 (接眼レンズ12.5×、対物レンズ f=375mm) の焦点を合わせる。現在までに5例に対して本術式を試みた。まず、脂肪組織に富む内精血管束鞘膜を開く。最初の2例では内精動脈・内精静脈・リンパ管を全て剝離・同定し、3～5本の内精静脈のみを二重結紮した。3例目以降は、2～3本のリンパ管を剝離して温存し、それ以外の内精動静脈を含む血管束を一括して二重結紮した。全手術時間は70～86分、顕微鏡下手術時間は30～42分であり、腰椎麻酔下に充分施行可能であった。症例数を重ねて検討する。

73

精管末端部異常拡張症の1例

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

症例は36歳男性で、11年3カ月の不妊を主訴として長崎大学泌尿器科不妊外来を受診した。既往歴、家族歴に特記すべき事項なし。精液検査では、射精液量 0.3ml と少なく pH 7.5、精子は認められなかった。精巣容量は、右 20ml 左 26ml。精管、精巣上体は触診上異常なく、前立腺は弾性軟やや腫大して触知した。精索静脈瘤は認められなかった。内分泌検査は、FSH 6.0mIU/ml、LH 1.1mIU/ml、PRL 3.6ng/ml、testosterone 296ng/dl、estradiol 38pg/ml。染色体は46, XYだった。軽直腸の超音波検査（TR-U S）では、前立腺正中上に cystic lesion がみられ精嚢へ連続していた。MRI でも同様の所見だった。

以上より精管末端部異常拡張症、射精管口閉塞による閉塞性無精子症と診断し、経尿道的精丘部切開術（TUR-veru）を行った。手術に先だって、直視下に精丘部より cystic lesion を穿刺し、20ml 以上の血性内容液を吸引、検鏡にて運動性のない多数の精子を認めた。内容液の吸引後、逆行性に造影するとTR-U SやMRIと同様の所見で両側の精管も造影された。術後も精液は1ml以下で無精子であり、射精管口の開大が不充分と判断され、経尿道的精丘部切除術（TUR-veru）を行った。術後TR-U Sで cystic lesion は消失していたが、精液検査は、射精液量 2.6ml pH 6.4、精子数 3×10^5 /ml、運動率10%と改善したものの不良であり、配偶者の年齢が37歳ということよりARTを検討している。

精管末端部異常拡張症、射精管口閉塞による閉塞性無精子症にたいしてTUR-veruを経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

74

不育症患者治療後の妊娠予後

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○高橋 純, 小澤 伸晃, 篠原 雅美
 久慈 直昭, 末岡 浩, 吉村 泰典

〔目的〕不育症を来す原因は多岐にわたることが予想され、様々な治療が行われているが、その治療成績は多くの因子に影響されると考えられる。今回、我々は不育症患者における治療後の妊娠について既往流産回数、妊娠時年齢等の観点から予後に対する影響を検討した。〔方法〕当院不育症外来で1995年以降に妊娠の確認された172症例を対象に、初診時からの治療成績を解析した。〔結果〕妊娠転帰について追跡調査可能であった121症例に於ける生児獲得率は51.5%（67例）であった。当院治療後の初回妊娠の予後は、初診時に既往流産2回の患者群（反復流産患者群）で生児獲得率は69.4%（25/36）であり、既往流産3回以上の患者群（習慣流産患者群）では生児獲得率は71.4%（25/35）となった。当院における2回目の妊娠の予後を、初回妊娠の結果別にみると、反復流産患者群に於いて前回正期産に帰結した症例で流産率は57.1%（4/7）、流産に帰結した症例で流産率は62.5%（5/7）と、共に高い流産率を示した。習慣流産患者群の流産率では、前回正期産症例で28.6%（2/7）、流産症例で62.5%（5/8）と治療後初回妊娠の転帰により2回目の妊娠予後に差を認めた。治療後初回妊娠の流産率を妊娠時年齢で分類すると30歳未満は25.0%、30歳以上は27.0%と、差を認めなかった。〔考察〕反復流産患者群と習慣流産患者群の治療後初回妊娠における生児獲得率は共に70%前後で、良好な治療成績であった。習慣流産患者群において、治療後初回妊娠で流産に帰結した症例は2回目の妊娠でも高い流産率を示し、治療困難な症例の存在する可能性が疑われた。反復流産患者群では、治療後初回妊娠より2回目の妊娠で流産率が高い傾向にあり、反復流産患者群においても習慣流産患者群と同様に初診時より嚴重に治療、経過観察していく必要性が示唆された。

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○小澤 伸晃, 高橋 純, 篠原 雅美
久慈 直昭, 末岡 浩, 吉村 泰典

〔目的〕原因不明の習慣流産患者に対する治療法として従来より夫リンパ球を用いた免疫療法が広く行われているが、その適応や有効性に関しては未だに一定の結論は得ていない。当院不育症外来では以前より評価の指標としてフローサイトメータークロスマッチ(FCXM)を導入して免疫療法を施行してきたが、今回は過去6年間の症例を対象に免疫療法の意義を再検討することを目的とした。〔方法〕3回以上の自然流産の既往があり、ルーチン検査で特に異常を認めず、平成3年度から当院で免疫療法を施行した94症例を対象とした。夫リンパ球の皮内接種を4回繰り返した後、できる限り早急に妊娠することを目指し、妊娠後さらに1回追加した。第2子希望の場合はFCXMを行い、抗体価に応じて免疫療法を行った。〔結果〕妊娠確認できた症例は64例で生児獲得率は73.4%(47例)となった。4回以上の自然流産の既往のある患者群でも66.7%(8/12)の生児獲得率が得られ、治療後流産に終わった患者群でも5例は再度妊娠成立し、いずれも生児獲得に成功した。また妊娠許可後6ヶ月以内に妊娠成立した場合の生児獲得率は74.5%(35/47)、6ヶ月以降の場合でも70.6%(12/17)となったが、15症例では1年以上の不妊期間が持続した。夫Tリンパ球に対するFCXM値はコントロールに対する平均蛍光強度変動幅やピーク蛍光強度変動幅でカットオフ値を20とした場合、陽性例の生児獲得率は76.9%(30/39)、陰性例では20%(1/5)となった。第2子希望の場合FCXMを行い、陽性の場合は妊娠時追加注射のみを行い、陰性の場合は2~3回免疫療法後妊娠を許可したが、78.6%(11/14)の症例でFCXM陽性は持続しており、第2子の生児獲得率は83.3%(10/12)となった。〔考察〕免疫療法後初回妊娠で流産となっても次回妊娠に期待できることや第2子希望の場合もFCXM値を指標として免疫療法は有用である可能性が示唆されたが、免疫療法後長期の不妊となる場合も多く、抗HLA抗体持続による影響も考えて、その適応や施行方法には再検討する余地があると思われる。

医療法人假野クリニック ○假野 隆司, 古殿 正子, 加納万里子
石井みさ子

〔目的〕膠原病に感受性が高い HLA抗原、B27(強直性脊髄炎、ライター症候群)、B51(ベーチェット病)、B52(大動脈周囲炎)、DR2(SLE)、DR4(慢性関節リュウマチ、インシュリン依存性糖尿病等)と習慣流産の関係を自己免疫異常の観点から考察すること。

〔対象と方法〕3回以上の初期流産の既往を有する子宮筋腫、子宮奇形、頸管無力症、甲状腺機能障害を合併していない原発性習慣流産97例を対象とし、67例の原発性不妊症患者をコントロールとして膠原病関連 HLA抗原保有率、抗核抗体(ANA)・抗cardiolipin 抗体(ACA IgG, IgM)陽性率を調べるとともに柴苓湯療法を行った。

〔結果〕習慣流産での膠原病関連 HLA抗原の保有率はB27;2.1%, B51;17.5%, B52;16.5%, DR2;35.0%, DR4;50.5% であり、DR4 は不妊症より1.61倍高率であった。各抗原保有者の ANA陽性率はB27を除いて4.19倍(B51)~8.92(B52) 倍高率であった。ACA IgM陽性率は B52で2.24倍高率であった。柴苓湯療法の治療成績は生児獲得率は34.7%(DR4)~58.8%(DR2)、流産阻止率は58.6%(DR4)~100%(B27)であった。

〔結論〕1) 膠原病関連 HLA抗原保有習慣流産は自己免疫異常不育症である。2) B51, B52, DR2, DR4 抗原は ANA産生に、B52抗原はACA IgM産生に関与している可能性が高い。3) 膠原病関連 HLA抗原保有不育症治療のファーストチョイスは柴苓湯療法である。

77

高プロラクチン血症を伴い、胎児染色体異常を反復した
習慣流産の一例

新潟こばり病院 産婦人科 ○加藤 龍太

【緒言】習慣流産は妊娠可能な女性の0.1%前後に出現し、その原因は子宮因子・免疫因子・内分泌因子・感染因子等多岐にわたるが、流産を繰り返す度に次回妊娠の流産率が上昇する傾向があるとされている。今回、高プロラクチン血症を治療後に妊娠成立されたが、胎児染色体異常が原因と考えられる流産を3回反復した原発性習慣流産症例を経験したので報告する。

【症例】初診時夫34才、妻28才。結婚以来5年間の不妊を主訴として当科を受診された。系統的検索の結果、内分泌的背景として妻に高プロラクチン血症性排卵障害が判明したため、Terguride およびFSH製剤を用いて排卵誘発を行ったところこれまでに延べ4回妊娠が成立したが、①6週稽留流産：絨毛染色体92,XXYY ②5週早期流産：絨毛得られず ③6週胎芽4mmで心拍動停止：47,XX,+16 ④10週CRL30mmで心拍動停止：45,X といずれの妊娠も流産におわり、絨毛染色体分析が可能であった3回の妊娠では、それぞれ異なるタイプの染色体異常が認められた。夫婦の染色体はいずれも正常核型であった他、各流産時において検索された、抗核抗体・抗リン脂質抗体・各種抗ウイルス抗体・抗トキソプラズマ抗体等は全て陰性であった。

【考察】これら染色体異常の成因については、不幸な偶然が続いたとも考えられるが、妻は勤務先で癌に対する温熱療法に携わっており、microwaveの関与も否定できない。高出力のmicrowaveが胚や胎児に及ぼす影響についてはまだ定説がないところだが、H10年5月現在、勤務を止め次回妊娠に向けて治療中。

78

高プロラクチン血症を伴う反復流産症例における
ブロモクリプチン療法の意義

横浜市立大学医学部 産婦人科 ○安藤 紀子, 平原 史樹, 沢井かおり
平吹 知雄, 菊地紫津子, 石山 朋美
石川 雅彦, 近藤 芳仁, 植村 次雄

【目的】反復流産の原因は多様であり、その原因検索には総合的かつ多岐にわたる検査を行う必要がある。我々はすでに反復流産症例に多数例のプロラクチン分泌異常症例（高プロラクチン血症、潜在性高プロラクチン血症）が含まれることを報告してきた。今回はこれらのプロラクチン分泌異常症例に対し、ブロモクリプチン療法を行い、その効果を検討した。

【方法】対象は当科不育症外来通院症例の中で他に原因を認めずプロラクチン分泌異常のみが認められた症例46例（高プロラクチン血症22例、潜在性高プロラクチン血症24例）で平均流産回数2.4回であった。対象患者の同意のもとにブロモクリプチン2.5～5mg/日を投与し、プロラクチン分泌異常が改善したことを確認のち、妊娠許可とし、妊娠9週まで投与を続行した。

【結果】ブロモクリプチン投与例における妊娠維持率（生産率）は18/21例（85.7%）であり、非投与例における生産率11/21例（52.4%）に比し有意に高率であった。また妊娠維持例における妊娠5～10週のプロラクチン値は4.6～15.5ng/mlと流産例におけるプロラクチン値（31.8～55.3ng/ml）に比し有意に抑制されていた。

【結論】プロラクチン分泌異常を伴う反復流産症例においてプロラクチン分泌動態を正常化することは妊娠維持のためにきわめて重要であることが示された。

79

治療後に流死産を反復した不育症の病態に関する検討

長崎大学医学部 産婦人科 ○井上 統夫, 河野 雅洋, 石丸 忠之

[目的] 治療後に再度流死産を反復した不育症を解析することにより, 不育症治療の有効性を評価する。
 [方法] 最近の8年間に当科で治療を受け, 妊娠転帰が明らかな不育症は191例あり, 挙児成功152例(79.6%), 流死産38例(19.9%)および子宮外妊娠1例(0.5%)であった。そこで流死産をきたした38例を対象とし, 絨毛の染色体分析を行い, 流死産の時期および不育症の原因との関連性を検討した。
 [結果] 流死産の時期は, 妊娠12週未満(早期群)が30例(78.9%), 12週以降(後期群)が8例(21.1%)であった。早期群のうち染色体分析が可能であったものは27例であり, 20例(74.1%)が染色体異常であった。染色体異常の内訳は, トリソミー13例, 3倍体4例, ダブル・トリソミー1例, モザイク・トリソミー1例およびモザイク・モノソミー1例であった。一方, 後期群では6例で染色体分析が可能であり, そのうち染色体異常がみられたものは, 部分モノソミー・部分トリソミーの1例のみであった。早期群で染色体が正常であった7例のうち4例は不育症の原因が不明であり, 夫単核球を用いた免疫療法施行例であった。他の3例の内訳は単角子宮1例, 黄体機能不全1例およびプロラクチン分泌異常1例であった。一方, 後期群で染色体が正常であった5例のうち3例は抗リン脂質抗体症候群であり, 2例は妊娠中期に原因不明の破水を反復した既往を有するものであった。
 [結論] 不育症では, 原因に対する適切な治療を行うことにより, 妊卵に染色体異常がない場合には流死産を免れる可能性の高いことが示唆された。しかし, 抗リン脂質抗体症候群や妊娠中期における破水反復などの特殊な病態では, 妊卵に染色体異常を認めない場合であっても流死産を防止できない例が存在し, 厳重な管理が必要であると考えられた。なお, 免疫療法によっても流死産を免れなかった原因不明不育症に対する治療法の確立は今後の研究課題であろう。

80

妊娠初期の脱落膜および末梢血単核球のNKR-PIAの発現についての比較

京都府立医科大学 産婦人科 ○北宅弘太郎, 保田 仁介, 東 弥生
多田 佳宏, 川邊いづみ, 本庄 英雄

[目的] NKR-PIA(CD161)はNK細胞上に発現する糖蛋白受容体で, 標的細胞から刺激性シグナルを受け取ると, NK細胞は細胞傷害性を増してこれを攻撃するようになる。脱落膜に特に多く存在するCD16陰性CD56強陽性NK細胞は, さまざまなサイトカインを分泌して脱落膜の血管形成・初期妊娠の維持などに深く関与し, 末梢血NK細胞の大部分を占めるCD16強陽性CD56弱陽性に比べて細胞傷害性が弱いことが知られている。今回我々は脱落膜および末梢血リンパ球のNKR-PIAの発現をフローサイトメトリーを用いて測定し, それぞれの細胞傷害性について比較・考察した。

[方法] 対象は同意の得られた人工妊娠中絶術15例で, 手術時に脱落膜および末梢血を採取し, Ficoll-Paqueにて単核球成分を分離・洗浄後, NKR-PI-FITCおよびCD56-PEまたはCD3-PEモノクローナル抗体で二重標識し, FACSCaliburを用いて解析した。

[結果] 脱落膜NK細胞のNKR-PIA発現率($9.5 \pm 8.1\%$, mean $\pm$ SD)は末梢血のそれ($24.6 \pm 10.2\%$)に比して有意に低かった。またT細胞の一部にもNKR-PIAの発現を認めた。

[考察] 脱落膜NK細胞のNKR-PIAの発現率はきわめて低いことがあきらかになった。このことから脱落膜NK細胞の細胞傷害性は末梢血NK細胞に比較して弱く, 絨毛細胞がこのNK細胞による攻撃を受けにくく, 初期の妊娠の維持に有利に働いていると考えられる。

81

不妊治療による双胎妊娠と頸管縫縮術の意義

獨協医科大学 産婦人科 ○渡辺 博, 田中壮一郎, 石川 和明
正岡 薫, 稲葉 憲之

双胎妊娠における頸管縫縮術の意義に関しては様々な議論がある。特に不妊治療による双胎妊娠では、予防的に頸管縫縮術が実施される頻度が高い傾向にある。今回我々は双胎妊娠と頸管縫縮術について1988年1月から1997年12月までの10年間に当科で出産した症例を後方視的に検討した。一絨毛膜双胎は不妊治療では稀であるため、二絨毛膜性双胎233例(466児)に限定して、頸管縫縮術の実施頻度とその後の転帰を自然妊娠と不妊治療後の妊娠と比較検討した。内訳は自然妊娠49例、当科での不妊治療135例、他施設で不妊治療後の紹介49例である。頸管縫縮術は129例(55.4%)に実施され、自然妊娠10例(20.4%)と比較して、不妊治療後には119例(64.7%)と有意($p<0.001$)に高率であった。不妊治療後の頸管縫縮術の頻度は、当科症例と他施設からの紹介例の間に差は見られなかった。初産婦183例に限定した場合でも、自然妊娠では4/20(20%)、不妊治療後109/163(66.9%)と縫縮術の実施頻度には有意($p<0.01$)の差が見られた。しかしながらNICUへの入院、32週以前の早産の頻度、死産・児死亡率は縫縮術実施の有無や、自然妊娠と不妊治療後の妊娠との間に差は見られなかった。自然妊娠と不妊治療後の二絨毛膜性双胎の間に早産や母児のリスクに差がないとすれば、不妊治療後の双胎妊娠において実施された頸管縫縮術が有用であったとする証拠は認められず、少なくとも予防的な頸管縫縮術については再検討が必要である。

82

ART時における2PN凍結-融解同期化ETの有用性について

竹内レディースクリニック 不妊センター ○大西 英資, 竹内 美穂, 竹内 一浩

ART (Assisted Reproductive Technology) における妊娠率は、着床条件が大きく影響することが知られている。我々は受精卵を凍結し、胚移植時期を子宮内膜とsyncronizeさせてからETすることにより、良好な成績を得たので報告する。受精卵凍結は2PNで行い、液槽プログラムフリーザー(ET-1)を使用し、1,2-propanediolを用いた。凍結胚の移植は自然排卵周期もしくは、排卵の起こらない例や子宮内膜ひ薄例に対してはホルモン補充周期で行った。同期化ETは卵胞径が18~20mmに達した時点でHCG1万単位投与し、その四日後に胚移植した。自然周期法とホルモン補充周期法での妊娠率に差はみられなかった。胚移植あたりの妊娠率は新鮮胚移植周期では、IVF-ET (3/220; 3.7%) ICSI (54/178; 30.3%)であったのに対して、凍結胚同期化移植周期では、IVF-ET (47/82; 57.3%) ICSI-ET (21/48; 43.8%)であり、むしろ凍結胚移植周期の妊娠率の方がIVF, ICSIともに有意に高かった。このことは、ヒト受精卵の凍結は2PNが適していると考えられ、また何よりも着床環境を整備してから胚移植することが重要であると考えられる。

秋田大学医学部 産婦人科 ○福田 淳, 児玉 英也, 村田 昌功
清水 靖, 熊谷 仁, 熊谷 暁子
河村 和弘, 田中 俊誠

体外受精胚移植の治療において、ゴナドトロピンの投与により卵胞が発育しているにも関わらず子宮内膜の増殖が著しく遅延し、hCG投与時に至っても月経様出血が止まらない症例を稀に経験する。今回このような症例に対し、受精卵を凍結保存し、人工周期において解凍胚移植を施行し妊娠に至った症例を経験したので報告する。症例は33歳、7年間の原発性不妊症で月経周期は不順であった。他院にて精液検査で精子濃度500万~1000万/ml、精子運動率30%の乏精子症と診断され、当科に紹介された。他の治療が奏効していないことから体外受精の方針となったが、過去2回の体外受精周期ではhCG投与時に子宮内膜は10mmまで肥厚し、成熟卵が採取されていたが通常の媒精では受精は成立しなかった。今回、3回目の体外受精でshort protocolでのGnRHa併用によりFSH製剤を用いて卵巣刺激を行ったところ、刺激7日目で主席卵胞径が17mmに達した。しかしこの時点で、子宮内膜の厚さは6mmしか達せず、月経様の出血も持続していた。hCG投与後通常通り採卵を試みたところ、8個採卵され、成熟卵6個に対し顕微授精を施行し、3個に受精が成立した。子宮内膜からの出血が持続していることから、その周期では移植を行わず全受精卵を凍結保存した。消退出血後、プレマリンの投与により子宮内膜を増殖させたところ、子宮内膜の厚さは内服12日目で10mmに達した。そこで、凍結胚を解凍移植し、単胎妊娠が成立した。体外受精の刺激周期では、卵胞発育が正常に起こっているにもかかわらず子宮内膜の発育が不良な場合に稀に遭遇する。子宮内膜の発育が不良な原因について、いくつかの仮説は考えられるもののその詳細は明らかではない。しかし、そのような場合でも本症例のように成熟卵を採取することが可能であり、今回のプロトコールが有力な対策となるものと考えられる。

倉敷成人病センター 不妊治療部 ○本山 洋明, 藤井 好孝

【目的】IVFまたはICSI施行日を0日として、3日目にETした際の余剰凍結保存胚を、融解後さらに1日間追加培養し、分割が進行したものを4日齢相当の胚としてETし、その成績を検討した。

【方法】対象は1996年1月から1998年4月までに4日齢の融解ETを施行した52周期である（平均年齢33.7才、凍結時の治療法はICSI 38周期、IVF 14周期）。凍結はpropandiolとsucroseで保護、program freezerを用い、-7℃で植氷、-140℃まで冷却後、-196℃の液体窒素中で凍結保存した。融解は急速法で行い、10%SSS添加のHTF中で1日間追加培養後ETした。ICSIまたは媒精から凍結までと、融解からETまでを加算した培養時間は、平均91時間（最短84時間、最長98時間）であった。子宮内膜調整は月経周期3日目から外因性にEstradiolを約1週間投与後、Progesteroneを開始し、5日目に3個までをETした。

【結果】4日齢融解ETの妊娠率は31%（16/52）、流産や外妊を除いた正常妊娠率が23%（12/52）であった。これは同期間の3日齢融解ETの妊娠率19%（12/65）及び正常妊娠率12%（8/65）よりも有意差は無いが良好であった。融解ETした99個の胚の分割状態は、morula 13個、10~16-cell 29個、8~9-cell 32個、6~7-cell 16個、4~5-cell 8個であった。これらET胚のうち最速胚がmorulaの場合の妊娠率は46%（6/13）と良好であった。同じく10~16-cellで妊娠率は31%（5/16）、6~9-cellで25%（5/20）であった。

【結論】4日齢融解ETの妊娠率は平均で31%、分割速度の速いmorulaで46%であり、臨床的に有用である。

85

Vitrification法、緩慢冷却法による妊娠率の検討

杏林大学医学部 産婦人科 ○小菅 浩章, 尾崎 恒男, 星合 敏久
菅原 新博, 神野 正雄, 中村 幸雄
福生病院 産婦人科 青木 啓光

【目的】体外受精、顕微授精において余剰胚を、Vitrification法及びプログラムフリーザーを用いての緩慢冷却法にて保存した。そして各々を融解し胚移植を施行したときの成績につき検討した。【方法】Vitrification法27例と、緩慢冷却法4例の計31例を対照とした。Vitrification法の保存液は、EFS 40 (40% Ethylene glycol+18% Ficoll70+0.3M Sucrose 添加PBS液)を使用した。体外受精/顕微授精後2日目の3~8細胞期胚をストローに入れ液体窒素に直接投入して急速超低温保存した。緩慢冷却法では1.5M DMSO添加PBS液に余剰胚を入れ、3℃にて植氷し1分間保持後、-0.3℃/分にて-40℃まで冷却、-40℃より-50℃/分にて-150℃まで冷却し液体窒素中に投入した。Vitrification法の融解法は、液体窒素から取り出した保存胚を室温、空気中で15秒間保持した後、25℃の水中で急速融解しSucrose液に回収、5分後に10%血清加HTF液に移し培養した。緩慢冷却法では、保存胚を室温、空気中で融解し、0.1M Sucrose添加PBS液に回収した。そして、10%血清加HTF液に移し培養した。移植スケジュールは、両群とも自然周期で経膈超音波にて排卵を確認し翌日に融解、翌々日に胚移植を行った。そして、両群での妊娠率につき検討した。【結果】平均年齢に差はなかった。移植胚数はVitrification法では、 4.8 ± 0.3 個、緩慢冷却法では、 4.0 ± 0 個で差はなかった。Vitrification法を施行した27例中5例(18.3%)で妊娠を確認した。この中で1例は正常女兒を経膈分娩し、2例は妊娠継続中で、2例は臨床的流産に終わった。緩慢冷却法では4例とも妊娠に至らなかった。【結論】高価な器機を必要とせず簡便に短時間で余剰胚を保存できるVitrification法により18.3%の妊娠率が得られた。緩慢冷却法との比較は例数が少なすぎるため結論を得ないが、全国平均の16.8%(日産婦誌, 50:267-273, 1998)に匹敵すると考えられた。

86

極めて少ない精子を対象とした凍結保存法の開発 一第2報一

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

【目的】精子の形態が正常であれば、その運動性が極めて低いものでも受精後の胚発生は正常に進むことが臨床で確認されている。男性不妊症のうち、ほとんどが無精子症であるが、稀に極少の精子が射精されることがある症例の患者の精子の凍結保存は、临床上重要なものである。第16回受精着床学会にて極めて少ない精子を対象とした凍結保存法の開発について報告した。今回我々は精子の数が極めて少ないうえにさらに、運動性の低い精子の凍結に本法を応用し临床上有用と思われる結果が得られたので報告する。この方法で用いた精子と卵子は、全て患者の同意のもとに提供されたものである。【方法】2~3個の運動性の低い精子をマイクロマニピュレーターを用いて、スライドガラス上に滴下した微量の凍結用メデイウム中に移した後、液体窒素蒸気に曝して凍結し、液体窒素中で保管した。融解は、ドライヤーの熱風を用いて急速に行い、凍結用メデイウムから10%不活化血清添加HTFに精子を移す際、凍結用メデイウム中の精子の洗浄を0~3回繰り返した。融解後の精子の運動性と精子の尾部の形態を観察した。さらに、この融解後の精子を用いてICSIを行い、その受精能について検討した。卵子は体外受精で受精しなかったI~II day oldの卵子を使用した。【結果】①132個の運動性の低い精子について、凍結・融解し、39個の精子が運動性を回復した(29.5%)。そのうち30個の精子についてICSIを行ったところ、15/30 (50.0%)の割合で受精を確認した。②10%不活化血清添加HTFの洗浄の回数が増加するにしたがい、精子の運動性の回復は高くなる傾向が認められた。③凍結・融解後に運動性が認められなかった精子の約80%で尾部のカルシウム状態変化を認めたがその割合は凍結用メデイウム中の精子の洗浄回数が増えるに従い、減少する傾向を示した。【結論】極めて少なく運動性の低い精子の凍結保存法として、スライドガラス上での極小滴凍結法が有効である可能性が示唆された。

87

当院でのホルモン補充による凍結融解胚移植について

永遠幸マタニティクリニック ○山崎 裕行, 藤波 隆一, 豊北 美穂
道倉 康仁
加藤レディースクリニック 加藤 修

【目的】ARTにおいて、凍結胚移植は不可欠となっているが、重度のPCOやPOFに近い症例では自然排卵は難しい。このような症例に当院でもホルモン補充（HR）周期による凍結胚移植を行っている。当院におけるHR周期での凍結胚移植について検討した。

【対象と方法】平成8年1月から平成9年12月までに永遠幸マタニティクリニックで行った凍結胚移植を対象とし、このうち同周期に採卵した胚を移植した症例は除外した。原則として自然周期において外因性にHCGを投与し、排卵を促して凍結胚移植を行ったものを排卵周期（227症例、285周期）とし、月経周期3～4日からプレマリン等を用いて排卵を抑制し凍結胚移植を行ったものをHR周期（80症例、115周期）とした。

【結果】排卵周期では285周期中89症例93周期で妊娠、うち24例は流産（化学流産11例）し、妊娠率32.6%、流産率25.8%であった。HR周期では115周期中29周期で妊娠、うち17例流産（化学流産6例）し、妊娠率25.2%、流産率58.6%だった。排卵周期では月経初日から胚移植まで 18 ± 4 日、30日以上かかった周期が5例、HR周期では胚移植まで 18 ± 5 日、30日以上は3例みられた。胚移植時の子宮内膜厚は、排卵周期で 11 ± 2 mm、HR周期で 10 ± 2 mmであったが、7mmまでの症例も2例みられた。

【結論】凍結胚移植においてHR法においても、排卵周期に近い妊娠率が得られ、HR法は自然周期では排卵の困難なPCOの症例や、排卵周期では十分な子宮内膜厚が得られない症例等に有効な方法と考えられる。

88

ヒト胚凍結保存の効率化に関する検討

済生会神奈川病院 産婦人科 ○小西 康博, 木村 陽子, 村田 美穂
岸 郁子, 浅田 弘法, 中野真佐男

【目的】ヒト胚凍結保存法は、多胎妊娠の予防や排卵誘発から採卵に至るまでの患者負担の軽減、さらには妊娠率向上を考える上で非常に有効な手技である。今回、その凍結法の効率化について検討を加えた。

【方法】1.5M DMSOと0.1M sucroseを凍結保護剤とし、体外受精胚移植時に得られた余剰卵を -40°C までの緩速冷却法にて凍結保存した。1997年1月より1998年4月まで凍結胚を用いて胚移植を行った67名、76周期について、胚のgradeおよび凍結融解後、約20時間培養した胚の分割進行状態から検討を加えた。

【結果】凍結融解胚の生存率は73.7%、凍結融解後の胚分割進行率は44.0%であった。凍結時GⅠ胚は生存率94.1%、分割進行率69.8%、GⅡ胚では84.4%、56.3%、GⅢ胚は84.2%、47.4%、GⅣ胚は57.1%、15.7%、GⅤ胚は18.5%、3.7%であった。凍結融解胚移植症例の妊娠率は胚移植あたり21.1%であったが、凍結保存時にGⅢ胚以下のみの症例では妊娠率は認められず、さらにGⅣ胚以下のみの症例では分割進行胚も認められなかった。凍結融解後に胚の分割進行が認められない症例を除くと妊娠率は30.2%となり、さらに凍結保存時にGⅢ胚以下のみの症例を除くと胚移植あたりの妊娠率は32.0%となった。

【結論】1.5M DMSOと0.1M sucroseを保護剤とする凍結保存法は4細胞以上の分割胚の凍結に有用といわれているが、分割胚のgradeを確認することにより、GⅢ胚以下のみの症例は凍結保存をせず、またGⅡ以上の胚を含む症例であっても凍結融解後、翌日まで培養を行い、分割進行胚の認められない症例は胚移植を控えることで、凍結保存の効率化や妊娠率向上が期待できる可能性が示唆された。

89 子宮内膜形状不良により新鮮胚移植を断念した患者の凍結胚移植の臨床成績

竹内病院 トヨタ不妊センター ○越知 正憲, 上畑みな子, 横井 寿江
藤田保健衛生大学坂文種報徳会病院 山口 陽子, 金倉 洋一, 米倉 国男
斗南病院 神谷 博文

【目的】ARTにおいて子宮内膜の形状不良例の妊娠は困難であると以前より報告がある。今回、子宮内膜の形状が不良で新鮮胚移植を断念し、受精卵の全凍結をした後に、GnRHa併用ホルモン補充療法（子宮内膜調整法）による凍結融解胚移植を行い良好な成績を得たので報告する。

【方法】対象は、1997年10月より1998年4月までにGnRHa、HMG併用の過排卵刺激法によるARTを行った症例で、HCG投与日の子宮内膜が三層構造、厚さ8mmに達していない場合とした。採卵後、受精卵を前核期に全凍結し、その後、斗南病院方式により、月経前周期黄体期中期からGnRHaを投与し月経来後エストロゲン経皮吸収薬を用いて、14日目にGnRHaを中止し、15日目よりプロゲステロン腔座薬を併用し、16日目に前核期凍結保存胚を融解し、24時間の培養の後17日目に胚移植を行った。14日目の子宮内膜が三層構造、厚さ8mmに達していない場合は凍結周期をキャンセルした。

【結果】59症例68周期に子宮内膜調整法による凍結胚移植プロトコルを用い、47周期に凍結融解胚移植を行い22例（胚移植周期あたり46.8%）の妊娠例を得た。キャンセル例は21例（30.8%）で子宮内膜によるもの19例、胚の変性によるもの2例であった。妊娠例22例中多胎妊娠5例（品胎1例、双胎5例）、流産4例（19.0%）であった。

【結論】当センターのARTの平均妊娠率34.5%を上回る成績が得られたことより、子宮内膜形状不良例では、受精卵全凍結後、子宮内膜調整法により三層構造、厚さ8mm以上の内膜が超音波で確認後、凍結胚の融解胚移植を行うのが有用であると考ええる。

90 IVF, ICSI, TESE-ICSIにおける凍結-融解胚移植に関する検討

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

【目的】IVFにより得られた凍結-融解胚移植の報告は数多くみられるが、ICSIにより得られた受精卵に関してはあまりみられない。そこで今回我々は、射出精子を用いたIVF、射出精子を用いたICSI、精巣精子を用いたICSIそれぞれの場合での凍結-融解胚移植で、移植胚のGradeと妊娠率、受精卵の凍結時期（前核期・4-8細胞期）と妊娠率との関係について検討したので報告する。【対象】1996年1月より1998年3月までの約2年間に府中病院不妊センターにて凍結-融解胚移植を受けた191例を対象とした。内訳は、射出精子を用いたIVF（FT1）105例、射出精子を用いたICSI（FT2）70例、精巣精子を用いたICSI（FT3）16例であった。【方法】受精卵の凍結は、2PNが確認できた、またはVeeck分類でGrade1から5の受精卵すべてに施行した。3PNなどの異常受精卵は凍結しなかった。【結果】全体における妊娠率はFT1=21.0%、FT2=14.3%、FT3=31.3%であった。Veeck分類Grade1,2を2個以上胚移植したときとGrade3-5を2個以上移植したときの妊娠率は、FT1は31.6%と15.5%、FT2は20.0%と11.1%、FT3は60.0%と10.0%であった。受精卵の凍結時期別に妊娠率をみたところ、前核期と4-8細胞期に凍結していた場合のそれぞれの妊娠率は、FT1は25.8%と12.0%、FT2は14.6%と5.3%、FT3は36.4%と0.0%であった。【考察】ICSIにより得られた胚もIVFにより得られた場合と同様の妊娠率であった。Grade1,2の胚を移植した時のほうがGrade3-5の胚を移植したときより妊娠率は高かった。また4-8細胞期に凍結した胚よりも前核期に凍結し、その後融解胚移植を行った方が高い妊娠率を示したことから、前核期での凍結が胚の保存には有効であると考えられた。

IVF 大阪クリニック ○森本 義晴, 河田 淳, 當仲 正文
林 英学, 福田 愛作, 長尾 幸一
山崎 雅友, 道上 敬, 熊谷明希子
西原 卓志, 朴木 和美

関西医科大学 産婦人科 堀越 順彦, 神崎 秀陽

【目的】体外受精胚移植法の発達により生殖領域のかなりの部分が制御可能になったが、依然としてpoor responderやPOFなど卵子発育の障害があるため体外受精法の恩恵を受けられない症例が存在する。本研究はこれらの問題の解決のために卵巣の体外培養を目的として行われたpreliminary reportである。

【方法】卵巣組織器官培養用培養液(IVM-I)を α -MEM, 10%Fetal Bovine Serum, 0.29M Pyruvate, recombinant FSH(500mIU), HCG(300mIU), antibiotic antimycotic solutionを用いて作成した。手術時または腹腔鏡施行時に得られた卵巣組織をマイクロ用ピンセットと鉗で1x2mmに細切、一部を光顕資料とした。次にそれらの資料の5~7ヶを底にIVM-Iを入れた12 well plate(Falcon 3043)上のinserts(Falcon 3180, ϕ 10.5mm, 0.4 μ m pore size)上で5%CO₂ in airの気相下で14日間培養した。培養液交換は2日ごとに実施し、各資料で光顕観察を行い、同時に培養液中のestradiol(E₂), progesterone(P₄)濃度を測定した。

【結果】光顕上培養終了時の組織は十分に活性を保っており大きな中心壊死像は認められなかった。また、ステロイドホルモン量は培養2日目、6日目、10日目、14日目でE₂(pg/ml): P₄(ng/ml)それぞれ452.0:0.8, 446.0:1.6, 1536.9:8.3, 1374.4:9.5となった。しかし、試料によっては漸減するものもあった。

【結論】今回の実験で卵巣組織が温存され、ホルモ的にも組織活性が保たれていたため、本器官培養法の有用性が認められた。

加藤レディースクリニック ○寺元 章吉, 内山 一男, 貝嶋 弘恒
小林 一彦, 加藤 修

永遠幸マタニティクリニック 藤波 隆一, 山崎 裕行, 高塚 亮三
道倉 康仁

(緒言) GnRH α とHMGを併用するロングまたはショートプロトコールは現在の標準的な体外受精胚移植法である。しかし、複数胚移植による多胎妊娠、大量HMGによる卵巣過剰刺激症候群や頻回過剰刺激による卵巣機能低下、さらにGnRH α による月経周期の異常や黄体機能不全など重大な副作用が問題となる。当院では、以前よりクロミフェンとHMG併用による自然周期体外受精を積極的に行い、これらの副作用を軽減するとともに良好な妊娠率を得てきた。ここに、我々の行ってきた自然周期排卵誘発、採卵、黄体期管理等一連の技術的詳細を報告し、今後の体外受精胚移植のあり方を提示したい。

(方法) 月経3日目よりHCG前日までのクロミフェン50mg連日内服を原則とした。HMGは①卵胞径13mmより投与開始する卵胞径依存法と②月経8日目より開始し、適当サイズになるまで隔日に投与する日数依存法に分けてより効果的な卵胞育成法を検討した。卵子の成熟化はHCG又はスプレキュアの投与により誘起し両法を比較検討した。採卵はHCG群では36時間後、スプレキュア群では34時間後に行った。全例卵胞内洗浄は行わなかった。黄体期管理は原則的に行わず、移植後8日目にP4を測定した。

(結果) '97年5月より'98年4月の期間に行った同一術者による1624周期(平均35.9才)の胚移植を対象とした。妊娠率は①、②において14.9、23.3%であったが、対象を40才以下(同33.9才)に限定すると18.8、28.5%まで上昇した。HCG群とスプレキュア群では妊娠率に有意差を認めなかった。品胎以上の多胎は0であった。黄体機能不全(移植後8日目までにP4低下)は4例のみであった。

(考察) 自然周期においてもクロミフェン・HMGの効果的な投与により、特に40才以下の若年齢者では高い妊娠率が期待できる。従って、HMGに対する反応性が低下している高齢者においては当然ながら、若年者においても多胎・副作用を防ぐ見地から、今後自然周期を体外受精の第一選択に考えていくべきであろう。

93

移植胚の質からみた多胎発生と至適移植胚数

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

【目的】体外受精/胚移植（以下IVF/ET）による高率な多胎発生は、近年の周産期医療を圧迫する新しい問題となってきた。不妊治療においては多胎が歓迎される傾向があるが、多胎はたとえ早産を予防できたとしても、母体や胎児の重篤な合併症の問題もあり、IVF/ETにおける多胎発生の防止は不妊治療の一つの大きな課題と考えられる。今回、我々の施設における過去のIVF/ET症例において移植胚の質からみた、移植胚数と妊娠率、生産率および多胎発生率についてretrospectiveに検討し、至適移植胚数について若干の知見を得たので報告する。【方法】我々の施設でVeeck分類による胚のGradingを開始した1995年6月から1998年2月までの期間に胚移植を行った315周期につき、Veeck分類による移植胚のグレードと移植胚数から見た、妊娠率と、生産率および多胎発生率を検討した。【成績】胚移植数だけからみると妊娠率、生産率および多胎率はそれぞれ、2個移植群で30.6%、29.2%、4.8%、3個移植群で32.0%、28.0%、28.6%となり、多胎率において2群間に有意差が見られた。さらに胚のグレードを考慮すると、移植胚のうち最良胚のグレードが1の場合は、妊娠率、生産率および多胎率は、2個移植群で47.2%、44.4%、6.3%であり、3個移植群では36.0%、31.4%、37.0%となり、グレード1の胚を含む3個移植群で多胎率が有意に高かった。次に移植胚のうち最良胚のグレードが2の場合の妊娠率、生産率、多胎率は、2個移植群で13.8%、13.8%、0%、3個移植群で27.9%、24.6%、13.3%となった。【結論】以上の結果より、移植胚にグレード1の胚が含まれる場合は移植胚数を2個、移植胚の中でグレード2の胚が最良胚である場合は移植胚数を3個とすることにより、多胎発生を低下させ、かつ良好な妊娠率を維持できる可能性が示唆された。

94

体外受精/胚移植における移植胚の質からみた妊娠、多胎へのagingの関与

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

【目的】女性の社会進出に伴い、晩婚化が進み、不妊症例も高齢化の傾向にある。体外受精/胚移植（以下IVF/ET）においても最終的に苦慮する要因の一つは年齢であり、agingの影響を考慮することは重要である。今回、胚のグレードと妊娠との関係に患者の年齢が及ぼす影響、ならびに高年齢での至適移植胚数について検討したので報告する。

【方法】我々の施設において1994年4月～1998年4月に施行した顕微授精を含むIVF/ET症例を対象とし、30才未満、30才～34才、35才～39才、40才以上の各群別に、移植胚のグレード（Veeck分類）の平均値を算出し、妊娠例と非妊娠例と比較検討した。また、35才未満群と35才以上群で移植胚数と胚のグレード、妊娠、多胎の関係を調べ、それぞれでの至適移植胚数を検討した。

【成績】移植胚の平均グレードは、30才未満で妊娠群1.733、非妊娠群2.032、30才～34才で妊娠群1.709、非妊娠群2.133、35才～39才で妊娠群1.3974、非妊娠群1.947、40才以上で妊娠群1.333、非妊娠群1.883となった。また、移植胚のグレード最良胚が1の場合、妊娠率、多胎率は、2個移植群35才未満で42.9%、0%、35才以上で36.8%、14.3%、3個移植群35才未満では47.4%、37.5%、35才以上では27.5%、33.3%となり、グレード1の胚を含む3個移植群では年齢を問わずに多胎率が有意に高かった。

【結論】IVF/ETにおいて、34才以下では、妊娠成立に胚の質が大きく関与しているが、35才以上では胚の質が良好でも妊娠成立しない場合があり、胚の質以外のagingによる影響が考えられた。また、移植胚にグレード1の胚が含まれる場合、年齢に関わらず、3個移植では多胎発生が高率であり、移植胚数を2個に制限することにより妊娠率を低下させずに多胎発生を抑制できる可能性が示唆された。

鳥取大学医学部 産科婦人科 ○谷川 正浩, 江夏亜希子, 光成 匡博
 永野 順恵, 伊藤 雅之, 津戸 寿幸
 谷口 文紀, 岩部 富夫, 原田 省
 寺川 直樹

〔目的〕 Stem cell factor (SCF) はそのレセプターである c-kit とともに生殖細胞の増殖と分化に重要な役割を担っている。卵胞液中には可溶性 c-kit が存在し、アンドロゲン産生に関与することを報告した。本研究では SCF の卵胞成熟における役割を知るため、卵胞液中の SCF とステロイドホルモン濃度との関連を検討し、顆粒膜細胞と卵細胞における SCF および c-kit 遺伝子発現を検索した。〔方法〕 卵胞液 58 検体は、体外受精を施行した 9 症例から患者の同意を得て採取した。GnRH アゴニスト併用のもと hMG にて過排卵刺激を行ない、過半数の卵胞が 16mm 以上となった時点で hCG 5000IU を投与した。卵胞液中の SCF, E2, P 濃度は EIA 法で測定した。顆粒膜細胞と卵細胞における SCF および c-kit 遺伝子の発現を RT-PCR にて検討した。SCF のプライマーは alternative splicing がみられるエクソン 6 を含めて設計した。〔成績〕 顆粒膜細胞において long form と short form の SCF 遺伝子発現を、卵細胞では c-kit 遺伝子発現を認めた。卵胞液中 SCF 濃度の中央値は 1525 pg/ml (116-3260 pg/ml) であった。卵胞液中 SCF 濃度と E2 ($R=0.425$, $p=0.001$) との間には有意の正の相関を認めた。一方、SCF と P 濃度の間には相関は認められなかった ($R=0.25$, $p=0.06$)。卵の採取できた卵胞液の SCF 濃度 (1809 ± 659 pg/ml) は、採取できなかったそれ (1363 ± 492 pg/ml) に比して有意に高かった。〔結論〕 ヒト卵胞液中には SCF が存在し、E2 濃度と相関することが明らかとなった。顆粒膜細胞において SCF 遺伝子発現が認められ、卵細胞においては c-kit 遺伝子発現がみられたことから、顆粒膜細胞に由来する SCF は卵胞および卵子の成熟に関与することが示唆された。

鳥取大学医学部 産科婦人科 ○江夏亜希子, 光成 匡博, 永野 順恵
 伊藤 雅之, 津戸 寿幸, 谷口 文紀
 岩部 富夫, 谷川 正浩, 原田 省
 寺川 直樹

〔目的〕 Interleukin-8 (IL-8) は白血球走化因子および血管新生因子として知られている。本研究では IL-8 の生殖生理における役割を知るため、卵胞液中の IL-8 とステロイドホルモン濃度との関連を検討した。

〔方法〕 卵胞液 58 検体は、体外受精を施行した 9 症例から患者の同意を得て採取した。GnRH アゴニスト併用のもと、hMG にて過排卵刺激を行ない、過半数の卵胞が 16mm 以上となった時点で hCG 5000IU を投与した。卵胞液中の IL-8, E2, P 濃度は EIA 法で測定した。採卵時に得られた顆粒膜細胞における IL-8 および IL-8 レセプター遺伝子の発現を RT-PCR にて検索した。

〔成績〕 顆粒膜細胞において IL-8 および IL-8 レセプタータイプ A の遺伝子発現を認めた。卵胞液中 IL-8, E2 および P 濃度の中央値はそれぞれ 136.4 pg/ml (43.9-338.4 pg/ml), 2401 ng/ml (941-5444 ng/ml) および $6.3 \mu\text{g/ml}$ (0.3-11.2 $\mu\text{g/ml}$) であった。卵胞液中 IL-8 と E2 濃度の間には相関を認めなかったが ($R=0.03$, $p=0.8$) IL-8 濃度と P 濃度との間には有意の正の相関が認められた ($R=0.366$, $p=0.005$)。

〔結論〕 ヒト卵胞液中には IL-8 が存在し、P 濃度と相関することが初めて明らかとなった。顆粒膜細胞において IL-8 および IL-8 レセプター遺伝子の発現が観察されたことから、IL-8 は顆粒膜細胞の黄体化に関与する可能性が示唆された。

97 卵胞中 Insulin-Like Growth Factor-I (IGF-I), IGF Binding Protein (IGFBP), ステロイドホルモンと卵の質との相関

神戸大学医学部 産科婦人科 ○横田 光, 山口 聡, 出田 和久
藤田 一郎, 望月 恵, 船越 徹
山辺 晋吾, 丸尾 猛
益子産婦人科医院 益子 和久

【目的】卵胞局所での IGF-I の役割を知ることとを目的として、卵胞液中の total IGF-I、free IGF-I、IGFBP の組成とステロイドホルモン濃度および卵の質との相関につき検討した。

【方法】long protocol で卵巣刺激を行った体外受精症例13例の採卵時の卵胞液中のtotal IGF-I、estradiol (E₂)、testosterone (T) をRIAにて測定し、それぞれの卵の成熟度と胚移植時の受精卵の卵割数を調べた。卵胞液中のfree IGF-Iは、結合型IGF-Iを認識しない抗体を反応させ、free IGF-Iが抗体を捕獲して結合型との平衡が崩れることを利用して免疫複合体の増加率より濃度を算出するratio assay (ユカ・メディアス) で測定した。また、卵胞液に含まれる IGFBP は ¹²⁵I-IGF-I を用いて radioligand blot を行いその組成を検討した。

【結果】卵胞液中のtotal IGF-Iは 159.1 ± 42.2 (Mean $\pm$ SD) ng/mL であり、free IGF-Iは 2.9 ± 1.5 ng/mL であった。total IGF-Iと卵胞容積の間には有意な相関を認めなかったが、free IGF-Iと卵胞容積の間には正の相関を認めた。卵胞液中 E₂ および T は、卵胞液中 total IGF-I、free IGF-I のいずれとの間にも正の相関を示した。成熟度の高い卵を含む卵胞液では成熟度の低い卵の卵胞液に比較して、また、高い卵割数を示した卵を含む卵胞液では低い卵割数の卵の卵胞液に比較して total IGF-I は有意に高値であった。卵胞液の radioligand blot では41、38、33、27、25、23 kDaのバンドを認めた。IGFBP-3と考えられる41/38 kDaのバンドが最も強く、IGFBP-2と考えられる33 kDaのバンドとともに血清の radioligand blot で得られたバンドより強く描出されることを認めた。

【結論】IGF-IとIGFBPはその卵胞液中濃度と血中濃度が異なり、卵胞局所で相互に調節を受け、顆粒膜細胞や莢膜細胞機能に影響を及ぼしながら卵の質に関与していると考えられた。

98 ヒト卵巣における CD9 の発現と integrin $\alpha 6 \beta 1$ との association についての検討

京都大学医学部 婦人科産科 ○高尾 由美, 藤原 浩, 本田 徹郎
山田 成利, 藤井 信吾

【目的】我々は integrin $\alpha 6 \beta 1$ がヒト顆粒膜細胞に発現し卵胞発育や黄体化に関与すると報告してきた。最近、CD9 が integrin $\beta 1$ ファミリーと associate しているとの報告があったので、ヒト顆粒膜細胞における CD9 の発現と integrin $\alpha 6 \beta 1$ との association の有無について検討したので報告する。【方法】正常月経周期の卵胞や黄体と妊娠黄体を採取し凍結切片を作製した。抗 CD9 抗体を用いて免疫蛍光組織化学法にて CD9 の発現を検討した。次に、体外受精患者から得た顆粒膜細胞を用いて western blot 法を施行し CD9 の発現を検討した。さらに抗 integrin $\alpha 6$ 抗体を用いて affinity chromatography を施行し、精製したタンパクでの、CD9 や integrin $\beta 1$ の存在を western blot 法にて検討した。標本採取には患者の同意を得た。【結果】CD9 は、免疫蛍光組織化学法にて発育卵胞の顆粒膜細胞と内莢膜細胞、月経周期黄体の大黄体細胞と小黄体細胞、妊娠黄体の大黄体細胞に発現を認めた。排卵前卵胞の顆粒膜細胞で CD9 の発現が最も強かった。顆粒膜細胞を用いた western blot 法では、26.5 KD の CD9 の発現を認めた。顆粒膜細胞から抗 integrin $\alpha 6$ 抗体を用いて精製したタンパクに、CD9 と integrin $\beta 1$ の存在を認めた。

【結論】ヒト卵巣において CD9 が発現しており、ヒト顆粒膜細胞で CD9 と integrin $\alpha 6 \beta 1$ との association が認められた。CD9 は、integrin $\alpha 6 \beta 1$ と協調して卵胞発育や黄体化に関与している可能性が示された。

99 黄体期プロゲステロン膣坐薬投与による血漿中プロゲステロン濃度の日内変動

広島大学医学部 産科婦人科 ○吉本真奈美, 絹谷 正之, 香月 孝史
金子 朋子, 上田 克憲, 大濱 絃三

〔目的〕 今日、体外受精・胚移植(IVF-ET)は不妊症の治療法として確立されつつある。しかし妊娠率、生産率は満足できるものではなく、未解明の問題点が多く残されている。その中でも胚移植後の黄体賦活に関してはこれまでに一定した見解はなく、施設ごとに様々な方法が行われている。当科では平成9年9月より胚移植後の患者に対してそれまでの筋肉注射によるHCG投与に加えてプロゲステロン膣坐薬の投与を開始し、その臨床的有用性を確認してきた。今回その有用性を再検討する目的で採卵翌日の血漿中プロゲステロン濃度(pP4)の日内変動を測定したので報告する。〔方法〕 対象は当科でIVF-ETを施行し、採卵翌日に静脈血採血を施行した11例である。プロゲステロン膣坐薬はプロゲステロン(生化学用、和光純薬)、マクロゴール400、マクロゴール6000を用い、1個あたりのプロゲステロンが150mgになるように作製したものを使用した。採卵翌日の9時(HCG投与58時間後)にプロゲステロン膣坐薬1個を投与し、投与直前、投与後2時間、6時間、12時間、24時間に静脈血採血を行いpP4を測定した(P群8例)。プロゲステロン膣坐薬を投与しない症例にも同様の採血を行いpP4を測定した(C群3例)。

〔結果〕 P群ではpP4は6時間後まで急速な上昇傾向を示し、その後は24時間後まで維持された。またその増加量は10.1~58.3ng/mlで、pP4の最高値は8例中6例で25.0ng/ml以上であった。一方C群ではpP4は時間とともに緩やかに上昇したが、その増加量は4.0~10.6ng/mlで、またpP4の最高値は全例20.0ng/ml以下であった。〔結論〕 プロゲステロン膣坐薬の投与によりpP4は有意に上昇し、その効果は6時間以内に現れることが確認された。また今回の投与量にて多くの症例で十分なpP4が得られたが、一部には十分なpP4の上昇効果が得られない症例もあることが判明した。したがって今後は一律な量を投与するのではなく、投与開始前及び投与後のpP4によって個々の症例毎に投与量を検討することが必要と考えられた。

100 Endocrinological Requirement for Superovulation Induction in Infertile Immature *rdw* rats

Animal Reproduction Unit, Graduate School of Agriculture, Tohoku University

○J. Y. Jiang, M. Umezumi and E. Sato

rdw rat is a new strain of dwarf animal with defects of several hormones such as growth hormone, prolactin and thyroid hormones and with infertility in both sexes. The induction of ovulation in immature female *rdw* rats was not achieved with standard gonadotrophin treatment procedures, but obtained by a protocol combined with thyroxine(T4) therapy. In the present study we investigated endocrinological factors involving in follicular development and ovulation in the animal. Exp.1: blood sample from *rdw* rats and their normal counterparts at day 28 and 30 of age was taken for measuring serum total T4 and at day 28 for FSH; Exp.2: *rdw* rats with or without T4 therapy and normals at day 28 were given 10 iu PMSG. 48 h after PMSG injection ovaries were collected to examine follicular development and blood sample was taken to measure total T4; Exp.3: blood sample in *rdw* rat with T4 therapy and normals was taken from 48 h to 58 h post PMSG injection at 2 h intervals to examine serum LH profiles before ovulation. Results showed that serum T4 at day 28 and 30 were significant lower in *rdw* (16.0±3.3 and 13.6±1.1 ng/ml resp.) than in normal counterparts (28.6±2.5 and 32.8±0.7 resp., $P<0.001$), however, serum FSH at day 28 in *rdw* (10.7±1.6) was similar to that in normals (12.0±1.4, $P>0.05$, Exp.1). T4 treatment increased serum T4 to 58.5±3.0 ($P<0.001$) and greatly increased the numbers of both small (250~549 μ m in diameter) and large (≥ 550 μ m) healthy follicles in the presence of PMSG in *rdw* (Exp.2). Although serum LH in *rdw* rat and normals at day 30 was not significantly different (1.9±0.1 vs 1.8±0.1 ng/ml, $P>0.05$), significant higher serum LH with a surge existed in PMSG-primed normals than PMSG-primed *rdw* rats with T4 therapy ($P<0.05$, Exp.3). In conclusion, T4 replacement therapy was essential for follicular development and hCG administration for ovulation induction in PMSG-primed *rdw* rat in which low LH with defect of surge before ovulation was observed.

101 マウス黄体に対するプロスタグランジンの影響に関する検討

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

【目的】黄体は卵巣の周期的変化に重要な役割を担っており、退縮因子としてプロスタグランジン(PG)が関与するとされている。PGF2 α は黄体退縮作用を示す物質として注目されているが不明な点が多い。そこで今回、黄体細胞で認められるアポトーシス(AP, %)を用いてPGF2 α の黄体退縮への作用とAP誘導因子の関与を明かにすることを目的として検討を行った。(方法)未成熟ICR系雌マウスをPMS・hCGで排卵誘発し、hCG投与後連日血中P4測定および卵巣を採取した。PGF2 α (10 μ g)はhCG投与翌日より連日投与し、PG投与翌日より血液および卵巣を採取した。P4はRIA法、APは卵巣のパラフィン標本でTUNEL法で染色した。さらにPGF2 α receptor mRNA, FAS ligandやantigen mRNAについてもRT-PCR法で検討した。(結果)対照群の血中P4は、hCG投与後9.5 $\pm$ 3.6(1日)、14.9 $\pm$ 3.9(2日)、22.4 $\pm$ 5.1(3日)、4日には急激に低下して0.7 $\pm$ 0.6で、APはそれぞれ1.2 $\pm$ 0.6(1日)、1.8 $\pm$ 2.2(2日)、2.6 $\pm$ 2.3(3日)、12.3 $\pm$ 2.1(4日)、17.8 $\pm$ 9.2(5日)とP4の低下に引き続き高率に認められた。また、卵巣組織では、FAS ligand mRNAは4から5日で強く、FAS antigen mRNAは5日まで発現を認めた。PGF2 α receptor mRNAはhCG投与後3、4日で強く発現した。PGF2 α 投与では、APは13.4 $\pm$ 3.6(3日)、4.6 $\pm$ 2.8(4日)、15.1 $\pm$ 4.6(5日)と対照に比べて出現が早まり、P4値は8.4(1日)、その後4日まで1ng/ml以下に低下し、2日で黄体の退縮を認めた。(結論)マウスを用いて黄体退縮におけるPGF2 α の役割についてAPを中心に検討し、PGF2 α 投与がP4値を低下させることが明らかとなり、P4低下に引き続くAPを中心とした黄体退縮にはFASが関与していることが示唆された。

102 ラット卵巣における Growth-Regulated gene product / Cytokine-Induced Neutrophil Chemoattractant-1 (GRO/CINC-1) の産生と調節

徳島大学医学部 産科婦人科 ○牛越賢治郎, 福持 光男, 田村 貴央
桑原 章, 松崎 利也, 安井 敏之
東 敬次郎, 苛原 稔, 鎌田 正晴
青野 敏博

【目的】排卵にはIL-1やprostaglandinなどの炎症メディエーターが重要な役割をしていることが知られている。また、排卵期には卵巣周囲に好中球をはじめとする白血球の増加が観察されており、排卵と炎症反応が密接に関与していることが示唆されている。そこで我々は、卵巣周囲に好中球を遊走させる因子として、好中球に対し走化性を有し、構造的及び機能的にラットにおいてヒトIL-8に相当するchemokineであるGRO/CINC-1を想定し、ラット卵巣におけるGRO/CINC-1の産生とその調節につき検討した。【方法】生後3週齢のWistar系雌ラットを用いて以下の実験を行った。(1)PMSG-hCG刺激を行い、摘出した卵巣より蛋白を抽出し、単位蛋白量あたりのGRO/CINC-1の産生量を測定し、排卵誘発過程での変化を検討した。(2)未処置のラットより卵巣を摘出しコラゲナーゼ処理後、無血清培養液中で卵巣細胞培養を行い、FSH, hCG, progesteroneを添加し、48時間後の培養液中のGRO/CINC-1濃度をELISA法にて測定した。

【結果】(1)PMSG-hCG投与したラットでは、hCG投与後にGRO/CINC-1の産生量が急激に増加し、6時間後でピークに達し、その後徐々に減少した。(2)ラット卵巣細胞培養系においてFSH及びhCGはGRO/CINC-1の産生量を用量依存性に増加させたがprogesteroneはその産生量に影響を与えなかった。

【結論】ラット卵巣においてGRO/CINC-1はゴナドトロピンにより産生が促進され、排卵の数時間前で最も産生量が増加することが示され、GRO/CINC-1が排卵時の好中球の走化に関与している可能性が示唆された。

103 ラット黄体機能におけるMn-SODおよびNOの関連性について

旭川医科大学 産婦人科 ○玉手 健一, 千 立志, 樋谷 恵子
小森 春美, 堀川 道晴, 石郷岡哲郎
碁石 勝利, 岡田 力哉, 高岡 康男
千石 一雄, 石川 睦男

＜目的＞近年、黄体機能に活性酸素およびNOが関与していることが解明されつつあります。昨年我々は過排卵および妊娠ラットの黄体を用い、Mn-SOD mRNAと蛋白およびprogesterone (P4) の動態について報告した。今回培養ラット顆粒膜細胞を用い、NO発生剤およびMn-SODを添加し、それらが培養細胞にどのような影響を及ぼすか検討した。＜方法＞1. Wistar系幼若ラットを過排卵処理後卵巣を経時的に摘出、Mn-SODプローブを用いてNorthern Blottingを行い、さらにラット卵巣内Mn-SOD蛋白およびP4濃度を測定した。また同系成熟ラット雌を交配後経日的卵巣を摘出し、同様に検討した。2. 同系幼若ラット顆粒膜細胞を培養し、NO発生剤としてSNAP、ONOO- 発生剤としてSIN-1およびMn-SODの添加によって培養細胞のP4産生能、さらにアポトーシスへの影響を検討した。＜結果＞1. 過排卵においてMn-SOD mRNAは全過程に発現が見られ、hCG投与後7時間目にピークを示した。Mn-SOD蛋白はhCG投与後増加が認められ、24時間後にピークをとりP4と同じ推移を示した。妊娠黄体においてmRNAは妊娠全過程に発現が認められ妊娠14日目に、蛋白は妊娠16日目にピークが認められた。2. 培養顆粒膜細胞におけるSNAPとSIN-1添加によってP4産生が用量依存的に抑制され、それらはMn-SODの添加によって回復傾向を示した。さらにSNAPおよびSIN-1添加によってDNAラダーが検出され、Mn-SODの追加添加によってラダーの発現が抑制された。＜結論＞Mn-SODは黄体の形成および妊娠黄体の維持に深く関与していることが明らかとなった。培養顆粒膜細胞においてNO、ONOO-、SODは黄体退縮に関連している可能性が示唆された。

104 レプチンのヒト黄体化顆粒膜細胞アロマターゼに対する直接刺激作用

京都府立医科大学 産婦人科 ○楠木 泉, 北脇 城, 小柴 寿人
塚本 克美, 本庄 英雄

〔目的〕肥満(ob)遺伝子の産物であるleptinは脂肪細胞より分泌され、齧歯類においては視床下部のleptin receptor (Ob-R)に作用して食欲および体重を減少させるとともに、性機能を賦活する効果も有する。しかし、Ob-Rは脳のみではなく、さまざまな末梢組織にも発現している。そこで顆粒膜細胞のestrogen合成能に対するleptinの直接作用について検討した。〔方法〕IVF施行時に採取した顆粒膜細胞を患者の同意のもとに使用した。(1) Ob-R mRNAはRT-PCRで検出した。(2) 細胞を0.25% collagenase処理し、35mm dishに植え込んだ。DMEM/Ham F-12 + 5% FBSで12時間の前培養の後、各物質を添加して無血清培養した。aromatase活性は $[1\beta-^3\text{H}]$ androstenedione (300nM)を基質として $[^3\text{H}]$ water法より測定した。P450arom mRNA発現量はRT-PCR-Southern blot法により、P450arom蛋白量はELISA法により、培養上清の E_2 、progesterone (P_4)値はEIA法により測定した。〔成績〕(1) Ob-R mRNAの579bpのPCR産物が検出された。(2) aromatase活性は、ヒトrecombinant leptin添加により96時間まで時間依存性に上昇した。1ng/mlが最も強い刺激作用を示し、投与後72時間で $187 \pm 19\%$ と無添加群に比べて有意に上昇した。ヒトFSH(50ng/ml)またはIGF-I (50ng/ml)をleptinと同時に添加すると、無添加群に対して各々 $195 \pm 14\%$ 、 $172 \pm 12\%$ に上昇し、各々の単独投与より有意に高値であった。そしてFSH + IGF-I + leptin投与群が無添加群に対して $201 \pm 12\%$ と最も高値であった。P450arom mRNA発現量、P450arom蛋白量、 E_2 の変化はaromatase活性の変化とほぼ比例した。しかし、 P_4 は有意には変化しなかった。〔結論〕ヒト黄体化顆粒膜細胞にはOb-R mRNAが発現しており、leptinはこれに直接作用してP450arom mRNA発現を刺激することにより、estrogen合成能を亢進させる。主たるaromatase刺激因子であるFSHとIGF-Iの作用をさらに強めることが示唆された。

105 ヒト黄体化顆粒膜細胞における酸素ストレス調節機構の検討

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○笠井 健児, 宮崎 豊彦, 谷垣 伸治
藤井 義広, 峰岸 一宏, 田中 守
吉村 泰典

【目的】黄体機能調節に関与する因子のうちフリーラジカルは黄体退縮において重要な役割を担っていると考えられている。しかしながら、フリーラジカルの一つと考えられる一酸化窒素が黄体におけるステロイド産生に関与するという、機能維持としてのフリーラジカルの作用も考えられている。本研究では黄体の細胞レベルでのフリーラジカル生成と酸素ストレスの制御機構を検討することを目的とした。

【方法】患者の同意のもとに体外受精採卵時に採取した卵胞吸引液からヒト黄体化顆粒膜細胞(hGLC)を単離・培養し対象とした。hGLCにおけるフリーラジカル産生をhydroperoxide感受性蛍光色素を用いて以下の条件下において検討した。①hCG添加、②一酸化窒素合成酵素阻害剤L-NAME添加、③mitochondria呼吸鎖阻害剤であるRotenone, Antimycin A添加。

【成績】①hCG添加群でのフリーラジカル生成量は非添加群に比べ1.8倍で有意に高かった。②L-NAME添加群でのフリーラジカル生成量は非添加群に比べ約2.8倍で、その差は有意であった。③Rotenone, Antimycin A添加群ではフリーラジカル生成量は非添加群に比べそれぞれ0.90倍、0.88倍で、有意差は認められなかった。

【結論】hGLCにおいて細胞内フリーラジカル産生はhCGを添加することにより増加した。しかし生成されたフリーラジカルを制御する機構として、内因性一酸化窒素がフリーラジカル消去剤の一つとして作用している可能性があるとし唆された。またhGLCにおけるフリーラジカル生成源の一つとして、mitochondria呼吸鎖が関与している可能性は低いと考えられた。

106 ヒト黄体退行過程におけるMMP-2, Collagen type I, IVの免疫組織学的所見の検討

札幌医科大学 産婦人科 ○真名瀬賢吾, 遠藤 俊明, 逸見 博文
後藤妙恵子, 北島 義盛, 木谷 保
西川 鑑, 工藤 隆一

【目的】我々はこれまでヒト黄体退行過程にmatrix metalloproteinase (MMP) が関係していることを報告してきた。今回さらに免疫組織染色法を加え、ヒト黄体の退行機構について検討したので報告する。

【方法】大学の倫理委員会規定に従い患者の同意を得て子宮全摘術の際に採取したヒト月経黄体(黄体期初期, 中期, 末期各5例)についてmatrix metalloproteinase(MMP)-2, collagen type I, IVについて免疫組織染色法を用いて検討した。

【成績】MMP-2は黄体中期・末期にかけて黄体細胞自体に染色が確認された。細胞外マトリックスにおけるcollagen type Iの染色発現は黄体期中期に比べ黄体期末期で増強した。collagen type IVの染色発現も黄体期中期・末期でともに認められたが、その染色パターンは黄体期中期と末期で大きく変化し、末期でむしろ増強した。これらのことより細胞外マトリックスの構築が変化していることが示唆された。

【結論】ヒト月経黄体の退行過程で細胞外マトリックスのリモデリングが起こっていると考えられているが、今回の成績から、末期黄体では黄体細胞自身が分泌するMMP-2によりCollagen type IVの発現パターンが変化し、それに一致してCollagen type Iの発現が増強することがリモデリングの本態であると思われた。

107 ラット黄体細胞におけるPGF_{2α}添加にともなうフリーラジカルの産生

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○谷垣 伸治, 田中 守, 藤井 義広
笠井 健児, 峰岸 一宏, 宮越 敬
宮崎 豊彦, 吉村 泰典

【目的】 プロスタグランジンF_{2α} (PGF_{2α}) は、黄体退縮因子として知られているが、その機構については不明な点が多い。一方、黄体退縮にはフリーラジカルの関与が指摘されているが、PGF_{2α}とフリーラジカルとの関係は不明である。今回我々は、ラット黄体細胞において、PGF_{2α}による黄体退縮が、フリーラジカルと関与しているのかを細胞レベルで検討することを目的とした。

【方法】 S/Dラット(26日齢)にPMSGによる過排卵誘起を行い、hCG投与後7日目の偽妊娠黄体から単離・培養した黄体細胞を用いた。培養細胞に、hydroperoxide感受性蛍光色素(CDCFH)を負荷し、その培養系においてPGF_{2α}(1、10、100μM)添加群と非添加群について、細胞内のフリーラジカル産生を、蛍光顕微鏡で経時的に観察し(excitation 480nm, emission 530nm)、同時にin situ digital fluorographyにてフリーラジカル産生量を検討した。すべての観察は、37℃恒温状態で行った。

【成績】 PGF_{2α} 1 μMおよび10 μM添加群においては、非添加群に比較し、黄体細胞に一致したCDCF蛍光輝度の有意な上昇を示さなかった。それに対して、PGF_{2α} 100 μMの添加後においては、CDCF蛍光輝度は時間経過と共に上昇し、[OOH]exとして10分後 30 μM、20分後 50 μM、30分後 80 μMとなり、黄体細胞からのフリーラジカル産生が、非添加群に比較して有意に増加した。(p<0.05)

【結論】 PGF_{2α}による黄体退縮は、黄体細胞自身から産生されるフリーラジカルがひとつの要因である可能性が示唆された。

108 黄体形成期のヒト顆粒膜細胞における インテグリンα2とⅣ型コラーゲンの発現に関する検討

京都大学医学部 婦人科産科 ○山田 成利, 藤原 浩, 樋口 壽宏
中山 貴弘, 藤井 信吾
同 再生医化学研究所 前田 道之

【目的】 われわれは、細胞接着因子インテグリンα6β1が顆粒膜細胞に発現し、そのリガンドであるラミニンとの協調作用によって顆粒膜細胞の黄体化を調節していること、またインテグリンα5β1もファイブロネクチンと協調して黄体化に関与している可能性を報告してきた。今回は、同じインテグリンβ1ファミリーであるインテグリンα2β1とそのリガンドであるⅣ型コラーゲンの発現に関して検討した。

【方法】 (1)ヒト发育卵胞、排卵前卵胞、各時期の黄体の凍結切片、体外受精患者から同意を得て、得られた黄体化顆粒膜細胞を、抗インテグリンα2抗体と抗Ⅳ型コラーゲン抗体を用いて免疫組織化学的にその発現を検討した。(2)体外受精患者から得られた黄体化顆粒膜細胞を、hCG(1 IU/ml)添加群と非添加群にわけ3日間培養し、培養上清中のⅣ型コラーゲンの濃度を測定した。(3)体外受精患者から得られた黄体化顆粒膜細胞をコラーゲナーゼ処理した後、ヒトⅣ型コラーゲンでコートしたディッシュとコートしてないディッシュに3日間培養し培養上清中のプロゲステロンの濃度を測定した。

【成績】 (1)インテグリンα2は、发育卵胞、排卵前の卵胞において、顆粒膜細胞に発現が認められた。またⅣ型コラーゲンは排卵前の卵胞の顆粒膜細胞周囲に発現が認められた。(2)培養黄体化顆粒膜細胞にⅣ型コラーゲンの産生が認められ、hCG添加群は非添加群と比べ有意に増加した。(3)ヒトⅣ型コラーゲン上で培養した顆粒膜細胞のプロゲステロン産生は有意に抑制された。

【結論】 ヒト顆粒膜細胞はLH誘導下にⅣ型コラーゲンを産生し、インテグリンα2β1と協調して黄体化を調節している可能性が示唆された。

109

肥満を伴う多嚢胞性卵巣症候群と原発性肥満との差異

弘前大学医学部 産科婦人科 ○藤井 俊策, 福井 淳史, 山口 英二
坂本 知巳, 齋藤 良治

【目的】Insulin抵抗性が多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の病態に関与していることが報告されているが、それは原発性肥満によっても惹起される異常である。そこで、PCOSに特有の異常を明らかにすることを目的として、正常性周期を有する原発性肥満女性と肥満を伴うPCOS女性において内分泌・代謝変動を比較し、両群間の差異を検討した。【対象と方法】BMIが25以上で、日本産婦人科学会による診断基準を満たしたPCOS患者と、ボランティアの原発性肥満女性を対象とした。消退出血発来後3～7日目に内分泌基礎値(血清LHとその分泌パルス、FSH、PRL、E1、E2、T、free-T、A4、DHEAS、SHBG、およびcortisol値)、糖代謝検査(75g OGTTによる血糖値とinsulin値、血糖総面積とinsulin総面積、および血清IGFBP-I値)、血清脂質、および肥満関連物質(血清leptin、TNF- α 、およびsTNFR2値)を測定した。【結果】年齢とBMIは肥満PCOS群と原発性肥満群との間で有意差を認めなかった。肥満PCOS群では原発性肥満群と比較して、血清LH値(7.2 ± 1.5 vs 3.7 ± 1.6 mIU/ml, $P < 0.01$)、T値(51.6 ± 20.0 vs 18.0 ± 2.8 ng/dL, $P < 0.01$)、free-T値(2.8 ± 1.3 vs 1.1 ± 0.4 pg/mL, $P < 0.05$)、leptin値(26.4 ± 8.6 vs 13.5 ± 2.3 ng/mL, $P < 0.05$)、LDL-Chol値(147.6 ± 38.9 vs 98.2 ± 21.4 mg/dL, $P < 0.05$)が有意に高く、A4値(2.5 ± 0.9 vs 1.6 ± 0.3 ng/mL, $P < 0.06$)が高い傾向を認めた。血糖総面積とinsulin総面積はBMIと相関($R^2 = 0.78$, $R^2 = 0.44$)し、両群間で有意差を認めなかった。【結論】肥満PCOS女性におけるinsulin抵抗性の程度は、原発性肥満女性のそれと差はなく、PCOSの病態に強く関わっているとしても本質的なものとは考えがたかった。アンドロゲン産生系の異常、およびBMIから期待される値よりも高値であったleptinを介した卵巣調節系の異常が、一部のPCOSの発症に関与している可能性が示唆された。

110

正常血糖クランプ法を用いたPCOS患者のインスリン抵抗性

徳島大学医学部 産科婦人科 ○福持 光男, 岡田 典子, 山田 正代
松崎 利也, 安井 敏之, 東 敬次郎
苛原 稔, 青野 敏博

【目的】以前よりPCOSの病態に糖代謝異常の関与が示唆され、最近では欧米婦人のPCOS患者でインスリン抵抗性を認めることが報告されている。しかし本邦婦人での検討は少ない。そこで我々は、人工脾臓を用いて、非PCOS患者及びPCOS患者におけるインスリン抵抗性を直接的に検討した。【方法】非PCOS患者($n=8$, 29.5 ± 2.4 歳, $BMI=23.2 \pm 4.6$)、及びPCOS患者($n=10$, 27.5 ± 4.1 歳, $BMI=23.8 \pm 5.7$)について、人工脾臓を用いた正常血糖クランプ法にてインスリン抵抗性の指標であるブドウ糖注入速度(Glucose infusion rate: GIR)を測定した。又両群症例に75gOGTTを施行し、血糖値とインスリン値を測定した。【結果】GIRは、非PCOS ($GIR=13.4-0.33BMI$, $r=0.79$, $p<0.05$)および、PCOS ($GIR=13.6-0.38BMI$, $r=0.83$, $p<0.01$)ともに、BMIと有意な負の相関を示した。両者間には有意差は認められなかったが、PCOS患者の方が非PCOS患者に比べてGIRが低い傾向にあった。糖代謝異常の発現率は、GIRがPCOS患者で70%、非PCOS患者で50%異常を示し、75gOGTTでは、66.7%、16%、空腹時インスリン値では20%、0%であった。又、PCOS患者では、GIR、空腹時インスリン値及び、75gOGTT時の Σ インスリンと、いずれのインスリン抵抗性の指標でも、非PCOS患者に比較してインスリン抵抗性を認める例が多かった。【結論】欧米婦人と同様、本邦婦人のPCOS症例においても、非PCOS症例と比較して、肥満症例を中心に糖代謝異常やインスリン抵抗性を示す症例が多いことが示唆された。

111 β_3 アドレナリン受容体遺伝子変異と多嚢胞性卵巣症候群との関連について

新潟大学医学部 ○村川 晴生, 鈴木 美奈, 本多 晃
山本 泰明, 倉林 工, 長谷川 功
田中 憲一

【目的】多嚢胞性卵巣症候群(以下PCOSと略す)は排卵障害に加えて肥満、インスリン抵抗性を呈する傾向があることから糖および脂質代謝異常との関連が注目されている。今回我々は、褐色脂肪組織や内臓脂肪に特異的に発現し脂肪分解およびエネルギー消費を制御する β_3 アドレナリン受容体に注目し、その遺伝子変異(Trp64Arg)の有無とPCOSの関連について臨床的に検討した。【対象および方法】対象は日本産婦人科学会PCOS診断基準を満たした47例および年齢を一致させた正常月経周期女性36例とした。末梢血リンパ球からDNAを分離し、特異的プライマーを用いてDNA-PCRを行ったのち制限酵素Bst-OIでRFLP解析を行った。HomozygoteもしくはHeterozygoteを遺伝子変異(+)群、Wild typeを遺伝子変異(-)群としBMI(Body mass index)、基礎ホルモン値測定、生化学(脂質)検査、糖負荷試験結果について比較検討した。【成績】 β_3 アドレナリン受容体遺伝子変異の発現頻度はPCOS群と正常群で17例(36.2%)および6例(16.7%)とPCOS群で有意に高かった(対症例あたり)。PCOS群の臨床成績を遺伝子変異(+)群と(-)群で比較検討した結果、総コレステロール(221 ± 37 vs 198 ± 37 mg/dl)およびインスリン分泌総面積($10,323 \pm 5,046$ vs $6,412 \pm 3,278 \mu\text{U} \times \text{min/ml}$)が遺伝子変異(+)群において有意に高値であった。一方でBMI(25.0 ± 5.4 vs 24.2 ± 4.8)、空腹時血糖(87.8 ± 14.4 vs 85.6 ± 7.8 mg/dl)、テストステロン(0.62 ± 0.32 vs 0.51 ± 0.19 ng/ml)、アンドロステノール(4.12 ± 1.96 vs 3.64 ± 0.95 ng/ml)およびトリグリセリド値(122.8 ± 77.7 vs 103.8 ± 64.8 mg/dl)は両群で有意差は認められなかった。【結論】 β_3 アドレナリン受容体遺伝子変異(Trp64Arg)は、PCOSにおいてより多く発現していた。PCOSにおける β_3 アドレナリン受容体遺伝子変異群は、高度な肥満を認めない場合でも内臓脂肪蓄積に伴う高脂血症およびインスリン抵抗性との関連が示唆された。

112 多嚢胞性卵巣症候群に対するインスリン抵抗性改善薬トログリタゾンの効果

新潟大学医学部 産科婦人科 ○長谷川 功, 村川 晴生, 鈴木 美奈
本多 晃, 山本 泰明, 倉林 工
田中 憲一

【目的】多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の病態としてインスリン抵抗性・高インスリン血症の関与が指摘されている。すなわち、上昇したインスリンおよび付随するインスリン様成長因子が、卵巣の内茨膜細胞の増生を促し、卵胞内アンドロゲン上昇、卵胞閉鎖を招くとされている。そこでインスリン抵抗性改善薬トログリタゾン(Tr)の投与が、PCOSの内分泌学的病態・排卵機能に与える影響につき検討した。【方法】日産婦学会生殖内分泌委員会の診断基準を満たすPCOS例で、2h-75gOGTTにおける累積インスリン値($\geq 8000 \mu\text{U/ml} \cdot \text{min}$)よりインスリン抵抗性ありと判定された13例(年齢25~33才、9名はBMI >26)を対象とした。書面による同意を得て、消退出血第2日よりトログリタゾン400mg/日を3カ月間連続投与した。投与前および投与後1、3カ月後の空腹時インスリン値(IRI)、各種ホルモン値、血清脂質値を測定した。また投与期間中の排卵の有無(Tr単独、またはクロミフェン(CC)併用)を超音波断層法にて評価した。【成績】IRIは、前値 18.3 ± 8.9 から1カ月後 10.9 ± 8.6 、3カ月後 10.5 ± 7.1 ($\mu\text{U/ml}$)と有意に低下した。これに伴いLH値はそれぞれ 9.7 ± 3.4 、 4.7 ± 2.9 、 4.8 ± 3.9 (mIU/ml)、DHEA-S値は 2.9 ± 1.2 、 1.8 ± 0.9 、 2.0 ± 0.9 ($\mu\text{g/ml}$)、テストステロン値も 0.9 ± 0.5 、 0.4 ± 0.2 、 0.5 ± 0.3 と(n g/ml)と有意に低下した。血清脂質では、トリグリセリド、 β リポ蛋白、全コレステロールが投与中低下傾向を示した。また排卵に関して、既往のCC療法での対周期排卵率34.9%(15/43)に対し、Tr単独でも42.3%(11/26)、Tr+CCで72.7%(8/11)と有意に高い($P=0.01$)排卵率が得られた。【結論】インスリン抵抗性を有するPCOS例に対して、Tr投与によってインスリン抵抗性・高インスリン血症を改善することで、内分泌学的異常の是正および、排卵機能の改善が得られる可能性が示唆された。

113

不妊症患者の「悩み」について質問紙調査による検討

セント・ルカ産婦人科 ○渡辺 利香, 倉橋千鶴美, 後藤 孝子

指山実千代, 宇津宮隆史

大分医科大学 公衆衛生学 青木 一雄, 三角 順一

【目的】「どれほど不妊に悩んでいるのか」患者さんの本音を知る【対象及び方法】当院に通院中の患者 354例に対し1997年 8月～1997年10月の間に質問紙による調査およびCMI(Conell Medical Index)健康調査を行った。【結果】まず、子供が欲しいと願う患者さんにとって「子供」とは「夫との愛の結晶」「言葉では表現できない程愛しい存在」等という意見が最も多かった。「何故子供が欲しいのか」の問いでは「跡取りのため」は5.5%にとどまり「理屈なく欲しい」50.6%,「家族が欲しい」59.9%,「妊娠・出産・育児を経験したい」37%であった。「子供がいない事で引け目を感じたことがある」は77.1%にのぼり,65.9%が「子宝に恵まれることにすぎた事がある」と答えた。悩みの実態調査と同時に実施した CMI健康調査では,11.2%が神経症グループに分類された。初診時不妊期間が3年以内は,正常グループでは73%,神経症グループでは76.2%であった。通院期間は2年以内が正常グループでは74.2%に対して神経症グループでは90.5%となった。110組の夫婦でマッチングしてみたところ,夫婦共に正常が74.6%,夫婦のどちらかが正常は22.7%という結果であった。「不妊に関する悩みは何か」では「治療費」や「何度チャレンジしても妊娠しない」「プレッシャーが大きすぎる」等がみられた。【結論】高額な治療費をかけながらも純粋に子供が欲しいと願う気持ちが明らかとなり,医療面,倫理面,経済面において社会全体がさらに不妊症に理解を示す時期だと思われた。

114

不妊治療における継続的サポートグループの必要性
—コーディネーターとしての心理士の関わりを通して—

蔵本ウィメンズクリニック ○伊藤 弥生, 福田貴美子, 蔵本 武志

【目的】生殖医療技術が急速な進歩を遂げる一方、不妊患者は治療をめぐる不安やストレスに悩んでおり、従来の治療体系では患者のメンタルケアは不十分であった。患者の多くは「私だけが」という孤独感を抱き、孤独感自体が悩みになるとともに、さらに他の悩みを深刻化する。不妊患者のメンタルケアでは、この孤独感という点を第一に考慮すべきであり、それには不妊患者同士のサポートグループが有効であると考えられる。

【方法】設定：患者主体の支え合いに関心を持つ患者を対象に月一回2時間のサポートグループ「ひまわり」を開いている。不妊患者を対象とした各種グループには不妊教室のような不妊治療に対する教育を目的としたものがあるが、「ひまわり」では主に不妊患者の自己成長や問題・悩みへの心理的援助を目的としている。進め方：患者同士が自由にのんびり話せるようルールの確認を行った後、自己紹介から始めフリートークに入る。コーディネーターの役割：「ひまわり」に関する運営の中心であり、フリートーク中は全体と個人を見る視点から適宜フィードバック・サポート等を行い、安全でサポータティブな話題の展開を促進する。

【考察】心理士による綿密な記録と参加者のアンケートから以下の三点が明らかとなった。①仲間との出会いによる孤独感の解消、内面の表出によるカタルシス、先輩患者から体験的知識を得ることでの不安の減少など、患者の心理的健康への一助となった。②身体の治療に不可欠な患者の心理的健康の増進は医療側にも有益であった。③心理士のコーディネートにより、安全できめ細かな話題の展開、個別フォロー、治療上の留意点のフィードバックなど、患者・医療者両側にとってより効果的なグループ運営が可能となった。不妊治療におけるメンタルケアが着手されたばかりの現段階では、まずどのような形で患者が安心して集える場を設け、さらに将来的には心理士を配置し、より一層のメンタルケアの充実が必要であろう。

115

胚移植後の患者のリラクセーションに対する ヒーリングルーム使用の試み

蔵本ウイメンズクリニック ○福田貴美子, 北川ひとみ, 加島季世子

井上 尚美, 蔵本 武志

シンフォニア 亀山みゆき

【目的】ART を受ける患者は不妊に伴う不安や悩みを抱え特殊な心理状態に置かれている。そのため技術の進歩に伴い患者のサポートシステムが必要とされ、昨年の本学会にて体外受精コーディネーターの必要性を報告した。患者のサポートとして、今回は治療中の患者のストレスからの開放を目的とした胚移植後の患者のリラクセーションに対する働きかけを試みた。

【方法】リラクセーションに効果的であると言われている音楽・映像・香りを取り入れた心の癒しの空間（ヒーリングルーム）を設け、ART を受ける患者を対象に、胚移植後の30分間をヒーリングルームで過ごすよう促した。音楽には不妊症患者を対象としたヒーリング音楽の作曲を音楽家に依頼し、映像にはストレスからの開放のため広い空間をイメージさせるプラネタリウムと心の癒しの効果があると言われているイルカの環境映像を導入した。香りには、リラクセーション効果のあるハーブティンを選び、ヒーリングルーム使用後に提供し、使用した140名の患者を対象にアンケート調査を行った。

【結果・考察】調査の結果、ヒーリングルームは宇宙をイメージし、ゆったりとした気分となり、リラックスできたと使用患者の8割が答えている。環境心理学者のR.C. Knopf (1983)は、自然環境が人の心にリラクセーションをもたらすと報告しており、今回導入した専用のヒーリング音楽と広い空間をイメージさせるプラネタリウムやイルカの環境映像が、自然のイメージを導き出しリラクセーションに関与したと考えられる。また、ART を受ける患者は、胚移植後から妊娠判定までの時期が治療中、最もストレスを感じると答えている。この時期に使用を促したことも効果的な結果をもたらす要因となったと考えられる。現在、アンケート調査に加え、リラクセーション効果を表すデータとして血液循環、心拍数、呼吸などの生理学的影響も追跡中である。

116

妊娠に至る前に体外受精を断念した理由をとらえての検討

セント・ルカ産婦人科 ○原井 淳子, 斉高 美穂, 二宮 睦

宿利 佳子, 広瀬美代子, 指山実千代

宇津宮隆史

【目的】不妊患者に対する状況は、専門的な医療機関の不足、高額な治療費、世間からの誤った認識等様々な問題をかかえている。そこで今回私たちは、不妊治療、特に体外受精を途中で断念した理由を知ることにより、今後の不妊治療に生かすため質問紙調査を行った。【方法及び対象】①期間：平成10年1～4月②対象：平成4年6月～9年6月の間に於いて、当院で体外受精を受け妊娠に至る前に治療を断念した患者175例、有効回答者69例（回収率39.4%）、住所不明者36例、無回答者70名③方法：郵送による質問紙調査【結果】治療を断念した理由は、経済的な問題36%、身体的な問題24%、精神的な問題21%、自然妊娠3%、その他16%であった。経済的な理由の9割近くの例が「治療費が高額」「貯金が不安」と答えた。身体的な問題では「薬などの副作用が不安」23%、「年齢的に限界」14%が比較的高い割合を示した。精神的な問題では「治療中のストレス」が最も多く21%で「倫理的な問題」と答えた例はいなかった。その他では「夫が協力する余裕がない」が37%と多かった。また、原因が解消されれば、再び治療を受けたいか?」の問いに対しては「はい」31%、「いいえ」34%、「わからない」28%であった。【結論】体外受精の治療には、高額な治療費、身体的苦痛、精神的ストレスを伴い、治療を断念した後も赤ちゃんがほしい気持ちは捨てきれないことが明らかとなった。よって、現在治療中の患者が納得できるまで治療を続けられる体制をつくらねばならない。なお、原因は不明であるが、無回答者が回答者とほぼ同率であったことは不妊治療をとりまく環境に深い問題が存在すると示唆された。

117

心理的問題を伴った男子不妊症の検討

昭和大学藤が丘病院 泌尿器科 ○坂本 正俊、濱島 寿充、池内 隆夫
甲斐 祥生
同 精神科 北村 勉、樋口 輝彦

〔症例1〕37才、会社員、見合結婚。（主訴及び現病歴）結婚後5年、2年目に一度妊娠するも流産。その後不妊の為精査希望にて来院。（検査所見）精液検査：精液量 3.0ml、精子数 174×10^6 /ml、運動率48%。ホルモン値：正常。心理検査：YG A型、CMI I領域、TPI 3尺度に高値。（心理的問題）心理テストでは特に逸脱した結果は得られなかったが、面接において、不妊を妻のせいにする言動がうかがわれた。防衛的で間接的に攻撃する性格。

〔症例2〕40才、会社員、夫婦とも再婚。（主訴及び現病歴）31才時に初婚、第1子をもうけるも、その後1年半で協議離婚。38才で再婚、その後不妊の為来院。（検査所見）精液検査：精液量 2.5ml、精子数 52×10^6 /ml、運動率51%。ホルモン値：正常。心理検査：YG E型、CMI IV領域、TPI 全尺度に高値。（心理的問題）休日を返上する程仕事が多忙。夜間、仕事のことでうなされる（精神的ノイローゼ）時期があり、夫婦生活も回避。初婚時の子供に対する葛藤があり、子供をもうけるのに抵抗を示す。

〔考案〕厳密には精液所見や泌尿器的検査及び精神医学的に異常を認めないが、背景に心理的外傷を持った症例が存在し、不妊外来を受診する例が認められる。その対応には苦慮するが、きわめて細やかな対応が必要であり、泌尿器科、精神科、婦人科によるチーム医療が望まれる。

118 全国的調査による本邦の不妊治療の実態及び不妊治療技術の適用に関する検討 —厚生省心身障害研究「不妊治療の在り方に関する研究」平成9年度研究報告—

昭和大学医学部 産婦人科 ○藤間 芳郎、田原 隆三、岩崎 信爾
矢内原 巧
慶應義塾大学医学部 産婦人科 吉村 泰典
順天堂大学医学部 産婦人科 桑原 慶紀

【目的】厚生省心身障害研究「不妊治療の在り方に関する研究」において、本邦における不妊治療の実態調査及び不妊治療技術の適用に関する検討を行う目的で全国規模のアンケート調査を行った。【方法】全国医療機関 327 施設を対象に平成8年の1年間に受診した患者に関しての調査を行った。【結果及び考察】166 施設 (51.4%) より回答を得た。不妊患者総数は新患総数 31,415 人、受診者総数 117,071 人であり診療所は病院・医療機関に比し、1 施設あたり 3 倍から 4 倍の患者数であった。不妊患者の原因は男性因子 25.9%、女性因子 65.3%、機能性不妊 21.5% であった。検査及び治療については男性因子の検索は 80~90% の施設が積極的に検査・治療を行っており、女性因子の検索においては卵管検査、各種ホルモン測定、LH-RH 負荷テストは各施設ともよく行われているが、診療所においては排卵障害や無月経の診断に必要と思われる検査の施行率は約 60% であった。卵管因子による不妊においては体外受精・胚移植 (IVF-ET) が適応であるが、医療機関では卵管因子に対して卵管機能回復を目的とした卵管形成術や腹腔鏡下手術がおおの 78.1%、90.6% の施設で行われていた。機能性不妊における検査としては医療機関において約 90% の施設で腹腔鏡が行われ、治療として約 80% の施設において排卵誘発が行われていた。IVF-ET については 107 施設 (平均 65.2%) において施行されており、年間総施行数 17,158 件のうち 47% が診療所において行われていた。また病院・医療機関では 90% が入院にて施行されているのに対し、診療所は約 70% が外来で施行されていた。その適応に関しては男性因子 33.8%、卵管因子 37.3%、卵巣因子 10.3%、子宮内膜症 15.6%、機能性不妊 23.8% (重複あり) であり各施設に差はみられなかった。今回の集計結果は日産婦報告の IVF-ET 施行数から勘案すると本邦の不妊治療の実態をほぼ反映していると思われる。

119

当院におけるクロミフェン治療の成績について

愛知医科大学 産婦人科 ○保條 佳子, 浅井 光興, 保條 説彦
岡本 俊充, 澤口 啓造, 藪下 廣光
正橋 鉄夫, 鈴木 正利, 野口 昌良
中西 正美

＜目的＞無排卵症の患者に対し、クロミフェンはその簡便さゆえに最も一般的に使用されている排卵誘発剤のひとつであるが、無排卵症の不妊症患者以外にも広範囲にわたり投与されている。そこで今回、どのような症例に対し使用され、その妊娠率はどれくらいなのかを比較検討した。

＜方法＞1993年3月～1998年3月までの間に、当科にてクロミフェンを投与した患者247人、1433周期を対象とした。クロミフェン投与により妊娠した群（A群）、妊娠しなかった群（B群）の2群に分別し、その適応と妊娠率を比較検討した。

＜成績＞A群：69人、304周期、B群：178人、1129周期であり、クロミフェン投与による対症例あたりの妊娠率は27.9%、対周期あたりでは4.8%であった。黄体機能不全63例、無排卵症28例、稀発月経30例などに投与されており、それぞれの対症例あたりの妊娠率は35.1%、31.7%、30.2%であった。また、PCOでの妊娠率は32.0%、パーロデルを内服しながらの高プロラクチン血症の妊娠率は30.7%であった。片側卵管障害（一侧の卵管閉塞、あるいは一侧卵管切除後）のあるものの妊娠率は16.2%、明らかな卵巣因子（一侧摘出）のあるものの妊娠率は13.0%であった。又、累積妊娠率を検討したところ、9回投与までに約90%が妊娠に至っていた。

＜結論＞クロミフェン投与による妊娠率は20～30%と言われているが、当科における対症例あたりの妊娠率も27.9%と、同等の割合であった。黄体機能不全への投与は比較的有効であったが、片側卵管障害患者に対しての有用性は低いと思われた。

120

漢方医学的所見からみた女性不妊症の解析
—腹診の検討を中心として—

大阪医科大学 産婦人科 ○後山 尚久, 坂井 昌弘, 東山 俊祐
竹原 幹雄, 坪倉 省吾, 植木 實

〔目的〕漢方医学において不妊症は五臓六腑の不調和による気血水の不足が月経異常を引き起こした結果とされ、従来より治療として漢方薬が頻用される分野であることはよく知られている。われわれは不妊症治療における漢方薬の適応につき、漢方医学的な腹診の特徴を中心に、最近の妊娠成功例と非妊娠例を比較しながら検討した。〔方法〕漢方療法を施行した機能性不妊症102例の漢方医学的所見、特に「証」、「腹診所見」の特徴を観察した。症例は原発性不妊症75例（28.6±4.0歳）、続発性不妊症27例（29.9±4.0歳）で、不妊期間はそれぞれ4.3±1.2年および3.5±1.1年であった。漢方四診により「証」を決め、腹証を加味した随証療法により方剤を決定した。〔成績〕漢方治療による妊娠率は37.3%であり、そのうち流産は2例（5.3%：2/38）であった。機能性不妊症では約6割が虚証であり、実証は7%に過ぎなかった。腹証は37.3%、45.1%にそれぞれ小腹硬満、小腹急結、37.3%に胸脇苦満、22.5%に腹直筋緊張が認められた。妊娠例では胸脇苦満が50%（19/38）、心下痞硬が21.1%（8/38）に認められたのに対し漢方治療での非妊娠例では胸脇苦満が29.7%（19/64）、心下痞硬がわずか6.3%（4/64）にしか認められず、その比率は有意（ $P<0.05$ ）に低かった。臍上悸は妊娠例では7.9%（3/38）であったのに対し非妊娠例では26.6%（17/64）にも見い出された（ $P<0.05$ で有意）。また非妊娠例では腹証に乏しい症例が多かった。

〔結論〕妊娠例に胸脇苦満、心下痞硬が多いことは、内傷としてのストレスや精神的緊張は肝気鬱結を起こしやすく、柴胡剤による治療や精神療法の併用が必要であることを示唆している。また、臍上悸が非妊娠例に有意に多かったことを考え併せると、脾胃の不調和に比較し脾、腎虚が不妊要因のひとつと思われ、補陽剤、補気剤を要する症例が少なくないと思われた。

121

経皮電流刺激装置 (TENS) による月経痛の治療効果

大阪医科大学 産婦人科 ○東尾 聡子, 坪倉 省吾, 後山 尚久
植木 實

〔目的〕機能性（原発性）月経困難症において月経痛は最もよくみられる症状であり、女性にとっては深刻で予防的に鎮痛剤を常用している場合もある。しかし、鎮痛剤の長期的、反復服用は好ましいものではない。経皮電流刺激装置（transcutaneous electrical nerve stimulation; TENS）は経皮電流を用いた神経刺激により、ゲートコントロール（入り口制御）の伝達理論で、痛みの信号が脊髄に進入する部位で遮断するものである。われわれは若年女性においてTENSの月経痛の緩和に対する臨床効果をProspective Studyにより検討した。〔方法〕対象は18～36歳（平均 26.3 ± 5.8 歳）の機能性月経困難症11例であり、書面による同意の後、原則として3周期の電極装着を行い、自覚的な症状スコア（10段階の重症度スコア）、鎮痛剤の使用頻度の変化、および患者の印象を評価した。（本研究は大阪医科大学倫理委員会にて承認されている；1997年度第33号）〔成績〕自覚症状において使用3周期目までに症状スコアの2段階以上の改善が90.9%（10/11例）にみられ、その平均スコアは使用前周期、1周期目、2周期目、3周期目でそれぞれ 8.18 ± 1.47 , 6.00 ± 2.05 , 5.10 ± 2.13 , 4.70 ± 1.89 で有意（ $P < 0.01$ ）に低下した。また、TENS装着により鎮痛剤の使用が3周期目までになくなったのは半数（50%）であり、鎮痛剤使用回数／周期は使用前周期、1周期目、2周期目、3周期目でそれぞれ 3.18 ± 1.54 , 1.55 ± 1.44 , 1.30 ± 1.64 , 1.20 ± 1.69 回で有意（ $P < 0.05$ ）に減少した。患者の印象は3周期終了にて、「非常に良くなった」が4例（36.4%）、「良くなった」が5例（45.5%）であった。〔結論〕月経痛に対し、経皮電流刺激装置（TENS）は臨床的にきわめて有効であることが判明し、今後の機能性月経困難症の治療に有益であると思われる。

122

待機的管理を行った子宮外妊娠例の検討

北里大学医学部 産婦人科 ○右島富士男, 川内 博人, 前原 大介
望月 純子, 西島 正博

子宮外妊娠（外妊）例の一部には積極的な治療を行わなくても、自然治癒する症例の存在することが知られている。今回、臨床経過・自他覚的所見から外妊を強く疑いながら、手術や薬物治療を施行せず、待機的管理（Expectant Management: EM）を行った症例について検討したので報告する。対象は、1997年4月から1998年5月までの1年2か月間に当科で治療した外妊26例のうち、頸管妊娠2例を除いた24例で、このうち14例は診断後ただちに緊急手術（開腹4例、腹腔鏡下10例）を行った。10例に対しEMを開始したが、4例は経過中に下腹痛等の症状が出現したり、血中hCG値の上昇をみたため、腹腔鏡下手術を8例に、メソトレキセート局注を2例に施行した（待機期間は4～12日）。治療に至るまでEMを継続したのは4例で、いずれも超音波断層法上付属器領域に外妊を強く疑わせる所見がみられたが、臨床症状を認めずhCG値は持続的に低下し陰性化に至った。これらの診断時血中hCG値は、3989、136、835、8237IU/mlだった。各症例の経過等につき報告する。

123 子宮内外同時3胎妊娠(子宮内1胎、間質部2胎)の1例

名古屋第一赤十字病院 産婦人科 ○大沼 美香, 石川 薫, 石塚 隆夫
風戸 貞之, 須之内省三
可世木病院 可世木成明

近年、不妊治療の発展と共に子宮内外同時妊娠は増加傾向にある。今回我々は、IVF-ET後の子宮内外同時3胎妊娠(子宮内1胎、間質部2胎)の1例を経験したので、文献的考察を加え報告する。【症例】28歳、4妊0産、2度の自然流産、2度の子宮外妊娠(右卵管膨大部妊娠にて保存手術、左間質部妊娠にて切除術施行)。今回妊娠はGnRH α (long protocol) -hMG-hCG法 IVF-ET (3個)にて成立。子宮内単胎妊娠として経過観察していたが、妊娠12週下腹部痛出現し精査したところ、右間質部に2個の妊娠8週相当でFHB(一)の胎芽胎嚢を認め、子宮内外同時3胎妊娠(子宮内1胎、間質部2胎)と診断した。①MRI検査にて間質部妊娠部位と子宮内妊娠部位は極めて近接しており(<1cm)切除術では子宮内妊娠の流産の可能性が高く、また②間質部2胎はすでに胎芽死亡し病巣部縮小の可能性が高いと考え、間質部妊娠破裂に対応できる態勢下の保存的経過観察を選択した。現在妊娠25週で子宮内妊娠継続中であり、間質部妊娠は縮小傾向にある。【考察】Fernandez H et al. (Fertil Steril 60;428,1993)は、4例の子宮内外同時妊娠(間質部)で保存的治療を行い2例で生児を得たと報告している。今回我々は、子宮内外同時3胎妊娠(子宮内1胎、間質部2胎)の保存的治療にて、子宮内妊娠の継続を追求している1例を報告したい。

124 頸管妊娠に対する保存的治療

北里大学医学部 産婦人科 ○前原 大介, 川内 博人, 鉦持 稔
右島富士男, 西島 正博

頸管妊娠は子宮外妊娠の中でも比較的稀な異所性着床であり、その治療は根治的には子宮単純全摘が行われるが、妊孕性温存の必要な症例に対する保存的治療には未だ確立された方法が無いのが現状である。今回我々は種々の治療法を併用することにより、子宮温存に成功した症例を経験したので報告する。

症例(1)は、無月経4週6日で当科を初診、妊娠と診断した。妊娠7週0日に経腔超音波断層法により頸管に胎嚢及び心拍動を有する胎児を認め頸管妊娠と診断、強い妊孕性温存の希望があり以下の治療を施行した。すなわち①黄体嚢胞内容を吸引(24ml)しPGF 2α 2000 μ g注入②胎嚢を穿刺し羊水を除去(0.8ml)、無水エタノール1mlを注入③胎嚢周囲にメソトレキセ-ト25mgを局所注入④メソトレキセ-ト全身投与0.4mg/kg/day 5日間を併施した。血中hCG値は治療前28368IU/Lから徐々に減少し、治療開始15日目に妊娠内容を排出、その後hCG値は速やかに低下した。

症例(2)は妊娠8週で不正性器出血のため近医を受診し、頸管妊娠の診断で当科紹介受診となった。超音波断層法所見から進行流産でないことを確認し、メソトレキセ-ト45mgを胎嚢周囲に局注した。治療前血中hCG値は2249IU/Lで、順調に低下したが、陰性化をみることなく初回排卵で子宮内妊娠が成立した。

症例(3)は妊娠6週で他院で頸管妊娠と診断され、当院紹介受診となった。血中hCG値は28132IU/Lと高値で、頸管内の胎嚢にはyolk sacを認めた。メソトレキセ-ト30mg胎嚢周囲局注・無水エタノール1mlの胎嚢内注入を施行したが、hCG値の再上昇を認めたため、メソトレキセ-ト50mgを再度局注し、その後緩徐な低下を示し陰性化した。

125

MTX全身投与治療後卵管機能の評価

東海大学医学部 産婦人科 ○鈴木 隆弘, 和泉俊一郎, 杉 俊隆
善方 菊夫, 淡路 英雄, 村野 孝代
牧野 恒久

【目的】我々は、子宮外妊娠（卵管妊娠）の治療として、特に挙児希望患者に対しては、非観血的なMTX全身投与治療を多数の症例に選択してきた。今回はMTX治療卵管の機能がどれほど温存されているか、症例を選択して、治療後再妊娠の成績から検討することを目的とした。

【対象および方法】1985年12月から1997年9月までに、卵管妊娠に対してMTX全身投与（筋注）単独治療を施行した患者のうち、A群：MTX治療卵管しか有さない41名（対側卵管切除後29名+対側卵管MTX治療既往12名）と、B群：少なくとも閉塞なく、外妊既往のない対側卵管を有する134名の妊娠予後を比較した。

【結果】卵管機能の評価という観点から、IVF-ETによる再妊娠を除外して検討すると、A群41名において治療後再妊娠が成立したのは21名で、その最初の再妊娠が子宮内妊娠であったのが13名、外妊が8名であった。つまり対患者再妊娠率51.2%(21/41)、対患者外妊率19.5%(8/41)であった。同様にB群134名においては、65名が再妊娠し、その最初の再妊娠が子宮内妊娠であったのが44名、外妊が21名であった。つまり対患者再妊娠率48.5%(65/134)、対患者外妊率15.7%(21/134)であった。A群において最初に再妊娠が外妊であった8名のうち、さらに再妊娠したのが3名で、いずれも子宮内の妊娠成立であった。

【結論】A群とB群において再妊娠率、反復外妊率に有意差がなかったことは、MTX治療が卵管機能温存の点で有用な治療であることを示している。

126

化学療法後の卵巣機能について

東京慈恵会医科大学附属柏病院 産婦人科 ○江崎 敬, 森 裕紀子, 茂木 真
遠藤 尚江, 川嶋 正成, 中野 真
安田 允

若年婦人の卵巣腫瘍は、近年の化学療法の効果の向上に伴い、卵巣機能及び妊娠能の維持という観点にたった個別的な治療がなされるようになってきた。そこで今回、昭和62年の当院開院時より平成9年までに当院で取り扱った40歳以下の卵巣腫瘍（類腫瘍も含む）手術症例559例中、卵巣温存手術後化学療法を施行し経過観察可能であった20症例を対象として、妊娠に至った4症例（5妊娠）を中心に化学療法後の卵巣機能について検討した。559例中成熟奇形腫が207例（37.0%）と最も多く、次いで卵巣子宮内膜症が139例（24.9%）と多かった。一方、悪性腫瘍は36例（6.4%）であった。20症例の年齢は13～36歳（平均23.3歳）で、組織型別では未熟奇形腫5例、未分化胚細胞腫、漿液性腺癌が各3例、粘液性腺癌、明細胞腺癌、類内膜腺癌が各2例、卵黄嚢腫瘍、混合型胚細胞腫、悪性転化を伴う成熟嚢胞性奇形腫が各1例であった。術後化学療法はCAP療法3～6コース（CDDPは腹腔内投与或いは静脈内投与）が15例（75%）と最多で、CDDP投与量は、225～600mg/body（平均360mg/body）であった。妊娠した4症例は、1症例（2妊娠とも）はclomifene citrate内服後の妊娠であるが、他の3症例は自然妊娠で、初期に人工妊娠中絶術を施行した1例以外の4例は、妊娠、分娩、産褥、新生児に異常所見は認められなかった。明細胞腺癌1例に局所再発を認め、その後根治手術及び追加化学療法を施行せざるを得なかった症例を含め、幸いなことに現在のところ全20症例再発徴候を認めていない。また、今回の検討の症例に関しては、化学療法による卵巣機能障害は可逆的であった。現在用いられている通常量の化学療法では、卵巣機能への障害は可逆的であるものと考えられた。

127 ラットにおけるアザチオプリンによる Leydig 細胞障害の検討

富山医科薬科大学医学部 泌尿器科 ○岩崎 雅志, 太田昌一郎, 村石 康博
池原 葉子, 布施 秀樹

【目的】免疫抑制剤のアザチオプリン（以下AZP）によるラット造精機能障害がLeydig細胞障害を介している可能性が推定されたことより（日泌尿会誌, 87: 42, 1996）、今回、後者について *in vitro* で検討した。（対象および方法）8週齢Sprague-Dawley系ラットを使用した。投与方法は2週間連日経口投与とした。実験群としてコントロール群（蒸留水投与）、AZPを体重1kgあたり5、10および20mg投与した群に分けた。投与終了時に精巣、精巣上部、前立腺を摘出し重量測定を施行した。さらに血中のLH、FSHおよびテストステロン値を測定するとともに精巣上部尾部の精子数および精子運動率を算定した。また、摘出した精巣は白膜を除去した後、collagenaseを用いてcell dispersionを施行し、ナイロンメッシュを用いて精細管を除去してinterstitial cellを得、その後パーコールを用いてLeydig細胞を分離採取した。採取されたLeydig細胞は各群とも 3×10^5 /ml/wellとなるように調製し、hCGを0、1、3、10、30、100および1000mIU/mlの各濃度存在下に3時間培養し、その後培養液中のテストステロン値をRIA法にて測定し、各群間比較検討した。（結果）臓器重量は各群間に差はみられなかった。血中LHおよびFSH値には差はみられなかったが、テストステロン値は各投与群とも有意な低下がみられた。精巣上部尾部の精子数および精子運動率は各群間に差はみられなかった。hCG各濃度存在下の培養液中のテストステロン値はコントロール群ではhCG濃度3および10mIU/mlと上がるにつれて上昇がみられ、その後30、100および1000mIU/mlと濃度が上昇しても大きな変化はみられなかったが、AZP投与群よりも高値を示した。一方、AZP投与群ではhCG10mIU/mlでは5mgおよび10mg/kg投与群において、hCG30mIU/mlでは各投与群とも有意な低下を認めた。

128 マウス EAO モデルの精子形成障害とアポトーシス

川崎医科大学 泌尿器科 ○徳永 葉, 田中 啓幹

【目的】精巣では正常の精子形成過程において、胚細胞の減少により、約75%もの成熟精子となりうる細胞を失っており、この現象はアポトーシスによる細胞死と考えられている。精細胞の成熟にはゴナドトロピンとアンドロゲンが関与しているが、これらのホルモン調節機構以外にも、日照時間の変化、停留精巣モデルにおける環境温度の変化が誘導するアポトーシスなどの影響が考えられている。今回、臓器特異的自己免疫疾患のprototypeの一つであり、ヒト免疫学的男性不妊症の代表的モデルであるマウス実験的自己免疫性精巣炎experimental autoimmune orchitis (EAO) モデルに認められる精子形成障害に精細胞のアポトーシスが関与しているかどうかを検討した。【方法】C3H/Heマウス、9週令♂を実験に供した。感作は 1×10^7 個の同系精巣細胞（TC）を2週間隔で2回皮下注射により行い、初回注射より40日後に屠殺し精巣を摘出。正常と感作後40日目のマウスを比較検討した。アポトーシスの検出はTUNEL法で*in situ*で行なった。【結果および考察】感作されたマウスの精巣では、アポトーシス陽性細胞は、primary spermatocyte と spermatidに多く認められた。精細胞のアポトーシスの半定量的解析として、それぞれのマウスの精巣切片において20精細管の精細胞の総和でアポトーシス陽性細胞数を除いた数値を1000倍した値をapoptotic index（AI）とし求め比較検討した。正常では20精細管の精細胞の総和は 4061 ± 90 個、アポトーシス陽性細胞はその内 3.8 ± 0.8 個でAIは 0.9 ± 0.2 。一方、感作後40日目のマウスでは精細胞数 3529 ± 46 個、アポトーシス陽性細胞数 31.4 ± 3.1 個でAIは 8.9 ± 0.8 で明かに正常と比べ、精細胞数の減少とアポトーシス陽性細胞の増加を認め、AIは感作マウスは正常に比べ約10倍の値を示した。この結果より、この新しいマウスEAOモデルの精子形成障害の発生には精細胞のアポトーシスも関与している可能性が示唆された。経時の変化として感作後7、14、21、28日の観察結果も報告予定である。

129 種々の合成精子抗原ペプチドを用いた精子不動化抗体の 対抗抗原の検索

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

【目的】精子不動化抗体は不妊症以外には病的作用を示さないことから、免疫学的避妊法のワクチンとして有望視されている。また抗精子抗体の対応抗原を明らかにすることは免疫性不妊症の病態解明にも重要な意義をもつ。本研究では合成精子抗原ペプチド γ -SMP229, γ -SMP230およびYAL-198とそれらの抗体を用いて精子不動化抗体の対応抗原の同定を試みた。それらのparent antigen に対する抗体は受動免疫によりマウスを不妊とし、 γ -SMP230およびYAL-198は能動免疫によりラットに不妊を引き起こすことはすでに明らかにしている。

【対象と方法】1、抗精子抗体陽性不妊患者、抗精子抗体陰性不妊患者、妊婦・褥婦について各精子抗原ペプチドに対する血清中の抗体活性をELISA法を用いて測定した。2、合成ペプチドを家兎に免疫して作製した抗体を用いて、ヒト精子への作用及びヒト卵透明帯を用いた精子貫通試験への影響を検討した。ヒト卵透明帯は、体外受精の未受精卵を患者の同意を得た上で高濃度塩溶液に保存した後、実験に用いた。

【結果】1: 抗精子抗体陽性血清における抗 γ -SMP230抗体活性 (0.7 ± 0.4)は他群 (抗精子抗体陰性血清 0.5 ± 0.2 、妊婦・褥婦血清 0.3 ± 0.2) に比し有意に ($P < 0.01$) に高値であり、抗体陽性頻度 (28%) も有意に ($P < 0.05$) 高率であった。2: 抗 γ -SMP229抗体と γ -SMP230抗体は有意の ($P < 0.001$) 相関性を示した。3: 抗 γ -SMP229抗体および抗 γ -SMP230抗体は補体存在下でヒト精子の不動化を引き起こし、また透明帯貫通試験を著明に抑制した。4: YAL-198については、同抗体が精子凝集を起こす以外は精子不動化抗体との相関性は認められなかった。

【結論】 γ -SMP229および γ -SMP230のparent antigenである γ -SMP-Bは精子不動化抗体の対応抗原である可能性が高い。

130 高精度二次元電気泳動法を用いた不妊婦人血中の精子不動化抗体に 対応する精子ペプチド抗原の検出

兵庫医科大学 産科婦人科 ○脇本 栄子, 柴原 浩章, 長谷川昭子
重田 実, 辻 芳之, 香山 浩二

【目的】これまで不妊婦人血中の抗精子抗体に対応する精子上の抗原分析に関する報告は、抗体自身の多様性等に起因して、いまだ明確な結論が得られていないのが現状である。そこで我々は、ヒト精子上の蛋白を高精度の二次元電気泳動法(等電点/SDS)により分類する手法を応用し、不妊婦人血中に存在する精子不動化抗体(SI抗体)に対応する精子ペプチド抗原を検出することを試みた。

【方法】SI抗体を保有する不妊婦人7名と、対照としてSI抗体陰性不妊婦人6名の血清を用いた。二次元電気泳動法には、Naaby-Hansen et al. (Biol. Reprod., 56; 771-787, 1997)の方法を用いた。すなわち健康男性の射出精液からパーコール法で運動精子を回収、可溶性の後、等電点/SDSで展開した。ニトロセルロース膜に転写後、患者血清を反応させ、続いてperoxidase標識抗ヒトIgGとの反応後、chloronaphtolにより免疫染色を行った。なお染色された精子蛋白(分子量: 5k-160k, 等電点: 4.0-7.0)のうち、すでにヒト精子表面上に存在することが確認されている69種類の蛋白に対する反応についてを検討した。

【結果】SI抗体陽性または陰性血清が反応したヒト精子膜上の蛋白の種類は、各々のべ52個、35個であった。また血清が反応した蛋白の数は、患者あたり各々平均24.6個、15.0個であった。また2次抗体単独で反応した精子表面蛋白は存在せず、SI抗体陽性血清が反応した蛋白から、SI抗体陰性血清が反応した蛋白を差し引いた結果から、不妊婦人血中精子不動化抗体に対応する精子抗原の候補を数種類検出できた。

【結論】二次元電気泳動法を応用する手法によって、不妊婦人血中精子不動化抗体に対応する精子抗原の特徴がこれまでより詳細に判明した。今後これらの同定された個々の精子膜上の蛋白について、各々のpeptide sequenceを決定し、遺伝的に蛋白を合成して避妊ワクチンの作成を検討している。

131 当センターにおける精子不働化抗体保有不妊婦人に対するIVF-ETの治療成績

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

【目的】抗精子抗体のなかには、臨床的に不妊症に関係しない抗体が多数存在するが、精子不働化抗体は不妊症と強く相関性がある。一般的に、原因不明不妊症患者の約15%に精子不働化抗体が検出され、その多くは難治性であり、もしその存在に気づかなければ不妊期間も長くなっている。今回当センターにおいて精子不働化抗体保有不妊婦人に対して行ったIVF-ETの治療成績について検討したので報告する。【対象と方法】1993年4月から1998年3月までの5年間にIVF-ETを施行した精子不働化抗体陽性症例14例を対象とした。それらは精子不働化試験(SIT)が陽性であり、定量的精子不働化試験により、定量的精子不働化値(SI_{50})も併せて測定した。

【結果】14症例の年齢、不妊期間、 SI_{50} 値の平均は、各々34.5歳、6.2年、19.3であった。14症例に対し計27回の採卵および25回の胚移植を行った結果、2名の40歳以上の症例を除く12例で計13回の妊娠成立をみた。平均採卵個数は5.3個、受精率は75.7%、平均胚移植個数は2.72個、着床率は26.5%であった。また妊娠率は採卵あたり、胚移植あたり、患者あたり各々48.1%、52.0%、85.7%であった。【考察】精子不働化抗体保有婦人は自然では極めて妊娠が期待されにくく不妊期間も長くなっていたが、IVF-ETの成績は非常に良好であった。このことから、不妊症のスクリーニング検査としてSITを早期に実施し、精子不働化抗体の検出を行ったうえで、できれば40歳未満のうちにIVF-ETを行うことが重要であると考えられた。

132 リコンビナントヒト透明帯タンパクの発現とその精子への結合

兵庫医科大学 産婦人科 ○長谷川昭子, 鏑本 浩志, 香山 浩二

【目的】卵細胞の周囲をとり囲む透明帯は、精子の認識に関わるレセプターとして機能するばかりではなく、精子先体反応の誘起や多精子受精の阻止にも重要な役割を果たしている。一方、透明帯は強い免疫原性を有することから、不妊患者の中に透明帯に対する抗体を産生する症例があることが早くから指摘されている。本研究では、ヒト透明帯タンパクZP2を遺伝子組換え法により発現し、ヒト精子との反応を調べた。【方法】J. Dean博士より供与されたヒトZP2遺伝子hZP2-cDNAから、アミノ末端側の206アミノ酸をコードする部分を切り出し、発現ベクターpET21bに組み込んだ。大腸菌BL21を形質転換し、クローニング後IPTGにより誘導をかけた。lysozymeとtritonXで溶菌後、超音波処理し、inclusion bodiesとして産生したr-hZP2タンパクを回収した。inclusion bodiesは6 M ureaで溶解し、25mM NaHCO₃に対し充分透析した。精子は、遠心洗浄後、3mg/ml BSAを含むBWWで充分capacitationしたものを用い、リコンビナントタンパクr-hZP2の検出は、hZP2に特異的に反応するモノクローナル抗体を用いた蛍光抗体法で行った。精子先体反応の評価はPSA-rhodamineにより行った。【結果】r-hZP2は先体反応を誘起しない精子とは反応しなかった。Ca⁺⁺ ionophore A23187処理により先体反応誘起処理を行うと、PSAによる反応を失った先体反応精子のみが、r-hZP2と反応した。反応部位は、主に後帽部から中片部であった。【考察】遺伝子組換え法により合成したr-hZP2は先体反応を起こした精子に結合することが明らかになった。このことより、r-hZP2は精子の透明帯へのprimary bindingや先体反応誘起よりむしろ、secondary bindingに関与し、精子の透明帯進入を促進すると思われる。

133 高精度二次元電気泳動法による受精障害作用を有する抗精子抗体に対応する精子抗原の解析

兵庫医科大学 産科婦人科 ○柴原 浩章, 香山 浩二

【目的】最近ヒト精子上の蛋白が二次元電気泳動法(等電点/SDS)により分類され、さらに泳動ゲルから直接sequencingを行ったり、あるいはその蛋白を異種動物に免疫して新たな抗体を作製する等が試みられている。我々はこれまでに抗精子抗体の生物作用(精子の不動化、凝集や受精障害)につき分析してきたが、今回従来の二次元電気泳動法に比し、等電点(pI)、分子量(MW)とも泳動距離を大きく拡大した方法でヒト精子蛋白を展開し、受精に関与する蛋白の特徴につき抗精子抗体による免疫染色を行い検出を試みた。

【方法】受精に関与する精子上蛋白(SP-10, PH-20, SAGA-1)の各々に対する抗体(MHS-10, anti-PH-20, S19)を入手した。二次元電気泳動の手法は、Naaby-Hansen et al. (Biol.Reprod.,56;771-787, 1997)の方法を用いた。健康男性の射出精液からパーコール法で運動精子を回収、可溶化の後、等電点/SDSで展開した。ニトロセルロース膜に転写後、各抗体を反応させ免疫染色を行った。さらにPH20とSAGA-1がglycosylphosphatidylinositol (GPI) アンカー蛋白であることを確認するため、ヒト精子細胞からphosphatidylinositol-phospholipase C (PI-PLC) 処理によりGPIアンカー蛋白を遊離し実験に供した。

【結果】1) SP-10はMW: 20k-34k, pI: 4.8のpolymorphicな蛋白であった。2) PH-20はMW: 64k (pI: 5.7) とMW: 53k (pI: 6.3および6.6) から成り、さらにPH-20はPI-PLC処理によりヒト精子細胞膜から遊離され、53kのPH-20の3個のisoformのうち、最も等電点の高い1個だけが精子表面に存在するGPIアンカー蛋白であった。3) SAGA-1はMW: 15-25k, pI: 2.5-3.0のpolymorphicな蛋白であり、またGPIアンカー蛋白であることを証明した。【結論】二次元電気泳動法の応用により受精に関与する精子上の蛋白を詳細に同定した。今後、受精あるいは精子の凝集・不動化に関与する他の抗精子抗体についても、その特徴について分析していく予定である。

134 子宮頸管腺細胞はMigration Inhibitory Factor-Related Protein 8 (MRP8) を産生する

徳島大学医学部 産婦人科 ○國見幸太郎, 滝川 稚也, 吉川 修司
山本 哲史, 前川 正彦, 鎌田 正晴
青野 敏博

【目的】子宮頸管は女性内性器における局所免疫の場としてきわめて重要な部位である。実際我々は、頸管粘液中に局所免疫に関与すると考えられる分子量15kDおよび16kDの2つのイムノグロブリン結合蛋白を同定し報告してきた。今回、子宮頸管腺において乾癬やリュウマチ様関節炎などにおいて、マクロファージなどの免疫細胞あるいは上皮細胞が産生する炎症マーカー、migration inhibitory factor-related protein 8 (MRP8)が産生されることを初めて明らかにしたので報告する。【方法】排卵期の不妊症患者より同意を得た上で頸管粘液を採取し、使用まで-40℃で保存した。100mlの頸管粘液から0.66M NaClを用いた塩溶および90%硫酸を用いた塩析等にて部分精製を行い、SDS-PAGE、Western blotting後、PVDF膜に転写し、シークエンサーのエドマン分解槽に挿入しN末端アミノ酸配列を決定した。また同意を得た上で不妊女性より卵胞期および排卵期の頸管粘液をエラスペックアシスト(三和化学研究所)を用いて採取し、ELISA法(BMA BIOMEDICALS)にてMRP8を測定した。また、in situ hybridization法を用いて、頸部組織中のMRP8のmRNAの発現を確認した。【結果】1)還元条件下のSDS-PAGEで分子量12kDの蛋白を認めた。2)N末端より20残基までのアミノ酸をホモロジー検索をしたところMRP8と完全に一致していた。3)頸管粘液中に高濃度のMRP8を認めた。また7例中5例(71%)では排卵期に頸管粘液中MRP8濃度が上昇していた。4)頸部組織中にMRP8のmRNA発現を認めた。【結論】頸部組織中でMRP8が産生されることを初めて明らかにした。MRP8には抗細菌作用も証明されており、女性内性器における局所免疫に重要な役割を果たすと考えられる。

135 ヒト子宮頸管粘液中Secretory Leukocyte Protease Inhibitorの 免疫グロブリン結合能の検討

徳島大学医学部 産婦人科 ○前川 正彦, 平野 正志, 吉川 修司
國見幸太郎, 滝川 稚也, 山本 哲史
森 英俊, 鎌田 正晴, 青野 敏博
儀間クリニック 儀間 裕典

【目的】昨年の本学会で、ヒト頸管粘液中に存在しているsecretory leukocyte protease inhibitor (SLPI)に免疫グロブリン結合能があり、抗精子抗体による精子の頸管粘液通過障害の発生機序に関与している可能性があることを報告した。今回、SLPIの免疫グロブリン結合能についてさらに検討を加えたので報告する。

【方法】排卵期の不妊症患者から同意を得たうえで、頸管粘液を採取し、 -40°C で保存した。0.66M NaClで塩溶し、90%硫酸を用いた塩析などにて部分精製を行った。部分精製した試料と2種類のrecombinant SLPI (rSLPI)を還元下あるいは非還元下でSDS-PAGEを行い、Coomassie brilliant blueで染色するとともに、免疫グロブリン結合能をみるためにウエスタンブロットを行い、メンブレンを各種ビオチン化ヒト免疫グロブリンと反応させ、AP結合ABCを用いて標識した。またrSLPIをglutathione(reduced form)あるいはprotein disulfide-isomerase(PDI)で処理し、非還元下SDS-PAGE後、PVDF膜に転写し免疫染色を行った。

【結果】1)部分精製した試料は還元下・非還元下ともに約15kDの位置にバンドを認め、免疫グロブリンと結合した。2) rSLPIは還元下では約15kDでありヒト免疫グロブリンと結合したが、非還元下では15kD以上のbroadなバンドとなりヒト免疫グロブリンと結合しなかった。3) rSLPIを10mMのglutathioneで処理すると一部に15kDのバンドが出現し、そのバンドのみが免疫グロブリンを結合した。4) rSLPIをPDIで処理しても免疫グロブリンと結合しなかった。

【結論】ヒト頸管粘液中に存在するSLPIは頸管粘液中に存在する還元物質によって免疫グロブリン結合能が出現していることが示唆された。

136 顆粒膜細胞におけるSteroids産生能及びP450aromとP450scc遺伝子 発現に及ぼすCollagenの影響

山形大学医学部 産婦人科 ○王 俠, 斉藤 英和, 廣井 正彦

【目的】卵胞の細胞外基質の一つであるType1 collagen (TIC)の顆粒膜細胞におけるsteroids産生能及びP450aromとP450scc遺伝子発現に対する影響をブタ顆粒膜細胞の培養系を用いて検討した。【方法】生後4-6ヶ月のブタの卵巣より、直径3-6mmの卵胞を選び顆粒膜細胞を採取した。TICでコートしたplateに細胞を播き、5%FBSを含むMEM培地で24時間培養した後、plateを二群に分けた。対照群はそのまま、実験群は0.1% TIC gelで細胞を覆った後、MEM無血清培地で4日間培養を続けた。両群とも、estradiol (E2) 及び progesterone (P4) 分泌量の測定は24時間ごとに培養液を採取して行い、P450aromとP450scc遺伝子発現量の解析はmRNAをAGPC法で抽出しNorthern blotting 法で行った。【成績】培養2日目におけるE2及P4の細胞当たりの分泌量を1とすると、対照群におけるE2分泌量の経時の変化はなかったが、P4分泌量は培養4日目で 16.26 ± 2.1 ($p < 0.001$)と14-18倍に増加していた。一方、実験群ではE2分泌量が4日目で 2.17 ± 0.26 ($p < 0.01$)と約2倍に増加していた。実験群のP4分泌量は2日目に 1.05 ± 0.34 、4日目に 3.91 ± 2.3 ($p < 0.001$)で、対照群と比較すると増加の程度が低かった。1日目の発現量を1として比較した場合、P450aromの発現量は実験群では対照群より低い傾向が見られた。一方、P450sccの発現量は対照群では2日目 1.19 ± 0.21 、4日目 3.02 ± 1.8 ($p < 0.01$)と増加していたが、実験群では2日目 0.69 ± 0.23 、4日目 1.26 ± 0.48 ($p < 0.01$)と対照群と比較すると増加の程度が低かった。【結論】顆粒膜細胞をTIC gelで覆うとE2の分泌量が増加し、P4の分泌量が減少すること、およびP450scc遺伝子の発現が抑制することより、TICが顆粒膜細胞の機能を制御する可能性が示唆され、TICは卵胞の発育に重要な役割を果たしていることが推測された。

137

ヒト卵胞液中のSoluble CD44に関する検討

山形大学医学部 産婦人科 ○太田 信彦, 金子 智子, 吉田 雅人
高橋 俊文, 伊藤真理子, 斉藤 隆和
中原 健次, 斉藤 英和, 広井 正彦

【目的】soluble CD44 (sCD44) は血清や関節液中に認められ、炎症や腫瘍の悪性度などとの相関が知られているが、卵胞液中の存在に関する報告はない。我々はヒト顆粒膜細胞におけるstandard type CD44 (CD44std) の発現と卵成熟との関連性を報告してきたが、排卵期の卵胞液中にはこれらの顆粒膜細胞由来のCD44もsheddingにより存在すると思われる。そこで今回、ヒト卵胞液中におけるsCD44の存在と、その生殖生物学的意義について検討した。(方法) 山形大学医学部産婦人科にて体外受精胚移植を受けた患者30名を対象に、個々の卵胞別に採卵を行い、得られた卵胞液のサンプル (n=82) を患者の同意を得た後-20℃にて保存し実験に供した。卵胞液中sCD44の測定はELISA法 (sCD44std ELISA, Bender MedSystems) を用い、各卵胞内卵細胞の存在の有無、受精の有無、受精後の胚のgrade、種々のホルモン値、不妊原因などをパラメーターとし、検討を行った。(結果) 総計82個の卵胞液サンプル全てにsCD44の存在を認め、その平均濃度は、 $265.4 \pm 7.8 \text{ ng/mL}$ (mean $\pm$ SEM) であった。卵の存在した卵胞群と卵を得られなかった卵胞群では、そのsCD44濃度に有意差を認めなかった。またsCD44濃度は、hCG濃度と正の相関を認めた ($r=0.572$, $P<0.0001$)。一方受精した卵を含む卵胞液中のsCD44濃度 ($260.6 \pm 7.3 \text{ ng/mL}$) は、受精しなかった卵を含む卵胞液中のsCD44濃度 ($296.7 \pm 21.1 \text{ ng/mL}$) に比べ有意に低かった ($P=0.0428$)。また受精後の胚のgradeが良好胚 (good) であった卵胞液中のsCD44濃度 ($285.5 \pm 15.6 \text{ ng/mL}$) は、不良胚 (poor) であった卵胞液中のsCD44濃度 ($244.4 \pm 8.6 \text{ ng/mL}$) に比し有意に高かった。不妊原因別にsCD44濃度を検討すると、子宮内膜症群 ($244.4 \pm 19.3 \text{ ng/mL}$) が、原因不明群 ($347.5 \pm 48.4 \text{ ng/mL}$) に比し有意に低かった。(結論) sCD44はヒト卵胞液中に存在し、その濃度は卵のqualityを反映すると考えられた。

138 ヒト黄体化顆粒膜細胞のアポトーシスを介する黄体機能調節作用

名古屋市立大学医学部 産科婦人科 ○松原 寛和, 田中 由佳, 鈴木 規敬
佐藤 剛, 生田 克夫, 鈴木 薫
同 第2生化学 尾崎 康彦

【目的】月経黄体の退縮や妊娠黄体の維持に黄体細胞のアポトーシス機構が関与していると報告されているが、その調節機構の詳細は未だ明かではない。今回我々は、黄体機能に対するゴナドトロピン、サイトカイン、プロスタグランジン (PG) の調節作用をヒト黄体化顆粒膜細胞のアポトーシス出現率を比較することで検討した。

【方法】体外受精の採卵時に採取したヒト黄体化顆粒膜細胞を患者の同意のもとに実験に供した。採取組織をHyaluronidaseで酵素処理後、Ficoll Paque法によって遠心分離し、 1×10^4 viable cells/mlの細胞浮遊液2mlを作成した。FSH 100ng/ml、hCG 100ng/ml、LH 100ng/ml、IL-1 β 10ng/ml、TGF- β 1 10ng/ml、M-CSF 10ng/ml、TNF- α 10ng/ml、PGF2 α 10ng/mlを添加し、5%CO₂大気中、37℃の条件で24時間培養実験を行った。添加培養後、Hoechst 33258を用いた蛍光染色法で培養前後のアポトーシス小体出現率を検索した。

【成績】アポトーシス小体出現率は対照群 (無添加群) で24時間後には培養前の10.7倍となった。24時間後の対照群でのアポトーシス小体出現率を100%とするとそれぞれの物質添加によって、アポトーシス小体出現率はFSH 57%、hCG 44%、LH 84%、IL-1 β 76%、TGF- β 1 54%、M-CSF 56%、TNF- α 177%、PGF2 α 147%となり、FSH、hCG、TGF- β 1、M-CSFの添加によって有意なアポトーシスの抑制を、TNF- α 、PGF2 α の添加によって有意なアポトーシスの促進が観察された ($p<0.01$)。

【結論】ヒト黄体化顆粒膜細胞においてFSH、hCG、TGF- β 1、M-CSFがアポトーシスの抑制を介して黄体機能維持に、またTNF- α 、PGF2 α がアポトーシスの促進を介して黄体退縮を惹起している可能性が示唆された。

139 習慣流産における免疫療法の評価としてのリンパ球混合培養 (MLR) における Responder 細胞からの検討

東海大学医学部 産婦人科 ○善方 菊夫, 和泉俊一郎, 鈴木 隆弘
淡路 英雄, 杉 俊隆, 井面 昭文
牧野 恒久

【はじめに】習慣流産に対する免疫療法は1981年Beer, Taylorらにより始められ, 現在多くの施設で施行され良好な成績を得ている。今回我々は免疫療法に静注法を用いた症例を, その免疫反応の特徴について多面からの解析を試みた。【対象】今回の解析対象は7例で, 平均年齢34.7才(31才~37才), その中には原発性習慣流産2例, 反復流産2例, 前回免疫療法施行後生児を得た3例を含む。いずれも習慣流産一般検査において明らかな異常所見が認められず, またフローサイトクロスマッチにおいて明らかな免疫獲得が証明できなかった症例である。【方法】静注免疫法は夫より分離したリンパ球を生食1.20に総細胞数 3×10^6 個になるように調整し, 放射線照射後妻へ緩徐に静注する。これを2週間の間隔で計3回行った。MLRブロッキングテストは, 夫のリンパ球をstimulator, 妻のリンパ球をresponderとしたone-way培養に, 妻血清を添加して抑制の程度を定量解析するものであり, 従来の効果判定のためには, 免疫終了後の妻リンパ球をresponderとしてMLRを施行してきたが, 今回我々は免疫前後の妻リンパ球を全て保存しておくことにより, 詳細なMLRによる解析を行った。

【結果】最終的に獲得された遮断抗体についてはどのresponderを用いても認められた。しかし, 20%標準血清(コントロール群)における免疫反応の程度を比較すると免疫後妻リンパ球の反応が亢進する症例も存在することが明らかになった。この群については, 遮断抗体の存在が明確に示されない場合も認められた。【結論】免疫療法については, その過程において妻側の免疫系に様々な感作が起き, 複雑な反応が惹起されていることが示され, MLRにおいては免疫前のリンパ球をresponderとして使用することが必要であると考えられた。

140 Contact Protein を認識する抗リン脂質抗体について

東海大学医学部 産婦人科 ○杉 俊隆, 勝沼 潤子, 和泉俊一郎
鈴木 隆弘, 善方 菊夫, 安井 功
牧野 恒久

【目的】近年抗リン脂質抗体と反復血栓症, 反復流産との関係が注目を浴びている。我々は, 電気的中性のリン脂質である phosphatidylethanolamine (PE) に対する抗体の target antigen として kininogen を発見した。high molecular weight kininogen (HK) は in vitro では factor XI (FXI), factor XII (FXII), prekallikrein (PK) と共に contact activation に必要な凝固因子であるが, 血管内皮細胞上では抗凝固, 線溶系促進機能があることが最近になって明らかになってきており, contact protein と血栓, 流産との関係は興味深いものがある。今回我々は, 抗PE抗体のkininogen以外のtarget antigenについて, contact protein, 特にHK結合蛋白であるPKとFXIを中心に検討した。【方法】既知の抗PE抗体IgG陽性患者の血清を用いて, その対応抗原を検索した。まず, HKおよびHK-FXI/PK complex を精製してPE固相上に結合させ, 抗PE-HK complex 抗体ELISAを施行した。さらに, recombinant FXI (rFXI)を用いたWestern blotとELISAを確立し, 患者血清中の抗FXI抗体を測定した。【成績】患者血清は抗FXI抗体陽性であり, うち1人は, FXIだけでなくPKも軽度で認識した。また, 患者血清はPEに直接結合したFXIではなく, HKを介してPEに結合したFXIを認識する事が示唆された。【考察】contact proteinの欠乏は, in vitroではcontact systemのスクリーニングテストであるaPTTを延長させるが, in vivoでは出血傾向ではなく, 血栓をおこす事が知られている。近年, これらの蛋白は生理的状态では陰性荷電のsurfaceではなく, 内皮細胞などの細胞膜に集合することがわかり, 抗凝固, 線溶促進機能がある事が解明されつつある。以上の事を総合すると, contact proteinを認識する抗体と, 流産, 血栓との関係も合理的といえる。kininogenは女性生殖器に豊富に存在するので, HKとその結合蛋白に対する抗体と, 流産との関係は非常に興味深いと言える。

141 流産、分娩の結果として誘導される Natural Autoantibody としての 抗リン脂質抗体について

東海大学医学部 産婦人科 ○勝沼 潤子, 杉 俊隆, 和泉俊一郎
鈴木 隆弘, 善方 菊夫, 信田 政子
牧野 恒久

【目的】近年抗リン脂質抗体と反復流産との関係が注目を浴びている。我々は、電気的中性のリン脂質である phosphatidylethanolamine (PE) に対する抗体の target antigen として kininogen を発見した (Blood, 86, 3083-89, 1995)。さらに原因不明反復初期流産患者群で抗PE抗体が多く見い出される事を報告し、キニノーゲン依存性抗PE抗体の血小板に対する病原性を報告した(Thromb Res, 84, 97-109, 1996)。本研究では、病原性が不明のPE結合蛋白非依存性抗PE抗体の流産との因果関係について検討することを目的にした。【方法】259人の正常妊婦群(初妊婦, 流産歴の無い経産婦, 流産歴のある経妊婦の3群), 170人の正常非妊娠女性群(妊娠歴の無い群, 分娩歴のある群)のPE結合蛋白依存性および非依存性抗PE抗体IgGをインフォームドコンセントの上でそれぞれELISA法により測定した。【結果】正常妊婦群におけるPE結合蛋白非依存性抗PE抗体は、初妊婦群で6.25%, 流産歴の無い経産婦群で8.62%, 流産歴のある経妊婦で10.11%に陽性であり、過去に分娩, 流産歴のある方が高率である傾向があった。これに対して妊娠歴の無い正常非妊娠女性群では5.26%, 分娩歴のある正常非妊娠女性群で4.00%に陽性であった。また、PE結合蛋白依存性抗PE抗体については、正常妊婦群で5.41%, 正常非妊娠女性群で4.12%に陽性であり、特に両群に差を認めなかった。【結論】PE結合蛋白依存性抗PE抗体と異なり、非依存性抗PE抗体は、過去の分娩, 流産の結果として誘導され、妊娠中は一時的に陽性率が高くなるが分娩後は消失する事が示唆された。また、妊娠中にnatural autoantibodiesとして存在する事が確認された。正常妊娠中に存在する事より、妊娠中における病原性に関しては否定的であるが、妊娠前より存在した場合は着床障害を惹き起こす可能性もあり、その可能性については引き続き検討中である。

142 抗ヒト精子先体蛋白SP-10モノクローナル抗体を用いた 受精におけるSP-10の役割の検討

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○浜谷 敏生, 田辺 清男, 酒井のぞみ
山本百合恵, 吉村 泰典
済生会中央病院 産婦人科 亀井 清
済生会神奈川県病院 岸 郁子, 浅田 弘法, 小西 康博
中野眞佐男

【緒言】SP-10は精子先体内膜に特異的に発現し、受精機転に関与する可能性が示唆されている。そこで我々は、ヒトSP-10のアミノ酸配列において反復するアミノ酸残基を含み、最も親水性に富む15アミノ酸残基の領域(135-149)(Ag)を合成し、それを抗原としモノクローナル抗体(MAb)を作製した。MAbを用いた間接蛍光抗体法では、ヒト先体反応誘起後(AR)精子でSP-10が赤道部に発現することが判明した。また、透明帯除去ハムスター未受精卵侵入試験(HEPT)においては、ヒトAR精子にMAbを添加すると、接着・侵入精子数および精子侵入率が濃度依存性に減少したが、予めMAbをAgと前培養させた場合はこれらに有意な減少は認められなかった。【方法・結果】Hemizona assay (HZA)においてヒトAR精子にMAbを添加すると、接着・侵入精子数に有意な変化は認められなかった。F9マウス胎児性癌細胞およびF9からインテグリン β_1 のエクソンを欠失させたTKO細胞を用いて、ヒトAR精子・培養細胞接着実験を行った。培養細胞への精子の接着は、MAbによりF9, TKO共に濃度依存性に有意に抑制された。またTKO細胞への精子接着数は、F9細胞に比し、対照群、MAb添加群ともに有意に減少した。【結論】MAbをヒトAR精子に添加したところ、HZAではなく、HEPTにおいて精着・侵入精子数が抑制されたため、ヒトSP-10は精子・透明帯結合でなく、精子・卵結合に関与することが示唆され、SP-10においてAgの領域が精子・卵結合のエピトープの一つであることが示唆された。また、培養細胞を用いた精子接着実験の結果から、マウス卵細胞膜上の精子受容体として注目されるインテグリン β_1 がヒトにおいても同様に重要である可能性が示唆されたが、SP-10はインテグリン β_1 とは結合せず、培養細胞膜上に発現している他のリガンドと結合する可能性が示唆された。

143 非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)による卵巣内IL-1作用の抑制効果

杏林大学医学部 産婦人科 ○勝又木綿子, 安藤 索, 矢崎 智子
尾崎 恒男, 小菅 浩章, 中村 幸雄

<目的>Interleukin(IL)-1 β によって卵巣内 prostaglandin endoperoxide synthase (PGS)-2はその発現を調節され、排卵過程においても重要なtriggerとなっている。今回、非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)の効果が卵巣内IL-1作用に及ぼす影響に関し検討を加えた。

<方法>25日齢、幼若雌性Sprague-Dawleyラットを用いserum freeの条件下で卵巣細胞培養をIL-1 β (10ng/ml) 添加、非添加の条件下で行い、1-48h後total RNAを抽出しPGS-1, PGS-2, IL-1 β , type I IL-1 receptor(IL-1R) mRNAの変動をRNase protection assayにより観察した。1)prostaglandin合成阻害剤であるindomethacin(Indo; 10 μ g/ml)を添加しIL-1 β により誘導されるPGS-2 mRNAへの効果を早期(1h培養)、後期(48h培養)で検討した。またPGE₂(10 μ g/ml)を同時に添加しその作用を観察した。

2)Indo(10 μ g/ml)を添加し、IL-1 β によるPGS-1, PGS-2, IL-1 β , IL-1R gene expressionにどのような効果を及ぼすか検討した。

<結果>1)IndoはIL-1 β によるPGS-2 mRNA発現に対し、培養1hでは有意な作用は認められなかった。しかし48h培養によりIndoはIL-1 β によるPGS-2 mRNA発現を完全に抑制した。またPGE₂はIndo非添加群のIL-1 β によるPGS-2 mRNA発現を促進した。Indo添加群においてPGE₂はIndoによるIL-1 β のPGS-2 促進作用の抑制を回復した。2)IndoはIL-1 β により刺激されたPGS-2 ($p<0.001$), IL-1 β ($p<0.05$), ならびにIL-1R ($p<0.005$) mRNA発現を有意に抑制した。

<結論>抗炎症作用薬(NSAIDs)の作用はPGSのみを抑制するのではなく、卵巣細胞培養後期のIL-1依存性因子に対しても効果を有することが判明した。

144 卵巣内Prostaglandin Endoperoxide Synthase (PGS)-2の interleukin (IL)-1による促進作用とその作用機序

杏林大学医学部 産婦人科 ○矢崎 智子, 安藤 索, 小菅 浩章
尾崎 恒男, 勝又木綿子, 中村 幸雄

<目的>卵巣内prostaglandin endoperoxide synthase(PGS)-2はinterleukin(IL)-1によってその発現を調節されている。今回IL-1のPGS-2に対する作用機序に関し検討を加えた。

<方法>25日齢、幼若雌性Sprague-Dawleyラットを用いserum freeの条件下で卵巣細胞培養をIL-1 β (10ng/ml)添加、非添加の条件下で行い、48h後total RNAを抽出しPGS-2 mRNAの変動をRNase protection assayにより観察した。1)細胞透過性ceramide analog(C6、C8-ceramide; 100 μ M), sphingomyelinase(0.3 U/ml), sphingosine(10 μ M)あるいは1,2-dioctanoyl-sn-glycerol(100 μ M)を添加し sphingomyeline-ceramide系のPGS-2 gene expressionに対する作用を検討した。2)nitric oxide synthaseの inhibitorであるaminoguanidine(AG; 0.4 mM)、nitric oxide generatorであるs-nitroso-n-acetyl-penicillamine (SNAP; 0.1mM)に対するPGS-2 mRNAの及ぼす影響を検討した。3)prostaglandin合成阻害剤である indomethacin(Indo; 10 μ g/ml)を添加し、IL-1 β によるPGS-2 gene expressionにどのような効果を及ぼすか検討した。

<結果>1)sphingomyeline-ceramide系は48hの培養の結果、PGS-2 gene expressionには有意な変動を及ぼさなかった。2)AGはIL-1 β 投与の有無にかかわらず、PGS-2 mRNAの発現には影響を及ぼさなかった。SNAPは培養液中のnitrites産生を刺激したがPGS-2 mRNAに変動は認められなかった。3)IndoはIL-1 β により刺激されたPGS-2 mRNA発現を有意に抑制した($p<0.001$)。

<結論>IndoはPGS activityばかりでなく、IL-1依存性のPGS-2 mRNA発現に対しても効果を有することが判明した。しかし卵巣内PGS-2発現に及ぼすIL-1 β の作用機序はsphingomyeline-ceramide系、nitric oxide非依存性であることが明確となった。

145

末梢血NK細胞に与える子宮内膜の作用

弘前大学医学部 産婦人科 ○山口 英二, 藤井 俊策, 福井 淳史
斎藤 良治

【目的】私たちは、分泌期子宮内膜のNK細胞活性が高い患者では、IVF-ETの流産率が高くなる傾向が認められることを報告した。子宮内膜のNK細胞活性は末梢血のそれと比較し低値であるため、子宮内膜局所における何らかの因子が、NK細胞活性を変化させていると推測される。そこで、培養子宮内膜細胞が末梢血NK細胞に与える作用について検討した。

【方法】子宮内膜は機械的に分散した後、250 μ l フィルターにて濾過し、血球成分と上皮および間質成分とを分画した。ヒストパークにて分離した末梢血リンパ球を10%FBS-RPMI 1640に浮遊し、Cell Culture Insert (Becton Dickinson) を用いて18時間培養し、CSFの添加あるいは子宮内膜細胞との共培養によるNK細胞サブポプレーションの変化をフローサイトメトリーにて測定した。CSF はG-CSF、M-CSF、GM-CSF を各々30、300、3,000 ng/ml、50、500、5,000 ng/ml、80、800、8,000 IU/ml 加えて検討した。

【成績】末梢血リンパ球におけるCD56陽性細胞のうちCD16⁺CD56⁺細胞の割合は、子宮内膜と共培養した場合に、末梢血リンパ球のみを培養したコントロールと比較して有意に低値を示した($p<0.0001$, $63.2\pm2.4\%$ vs $59.3\pm1.6\%$)。その割合は、子宮内膜の上皮および間質成分のみと共培養した場合も有意に低値を示した($p<0.0001$, $63.2\pm2.4\%$ vs $57.8\pm1.8\%$)。また、その割合は子宮内膜と共培養した場合に比べ、子宮内膜の上皮および間質成分のみと共培養した場合、有意に低値を示した($p<0.05$, $59.3\pm1.6\%$ vs $57.8\pm1.8\%$)。CSF添加の有無、あるいはその濃度による差は認められなかった。

【結論】子宮内膜細胞それ自体が、末梢血NK細胞のサブポプレーションを変化させる何らかの因子を産生していることが推測された。

146

体外受精・胚移植周期におけるNK細胞値の検討

弘前大学医学部 産科婦人科 ○福井 淳史, 藤井 俊策, 山口 英二
斎藤 良治

【目的】末梢血ならびに子宮内膜におけるNK細胞活性とリンパ球サブポピュレーションの相違による体外受精・胚移植（以下IVF-ET）の治療成績について検討した。

【方法】1996年11月から1998年3月に当科にて顕微授精を含むIVF-ETを施行した192例319周期について、胚移植時に、末梢血NK細胞活性を⁵¹Cr遊離法にて測定した。1997年9月からはIVF-ET施行前周期黄体中期、胚移植時、IVF-ET周期黄体中期にフローサイトメトリーにて末梢血リンパ球サブポピュレーションも測定した。さらにlong protocol例ではIVF-ET施行前周期黄体中期に子宮内膜を採取し、子宮内膜NK細胞サブポピュレーションを測定した。

【結果】1) 移植あたり妊娠率は26.6% (79/297) であり、妊娠あたり流産率は21.5% (17/79) であった。2) 末梢血NK細胞活性は着床成立群と着床不成立群間で有意差を認めなかった。Ongoingを含めての正常妊娠群と流産群間では、正常妊娠群で $32.2\pm15.4\%$ 、流産群で $39.3\pm14.2\%$ と流産群で有意に高値であった。3) 末梢血リンパ球サブポピュレーションは、胚移植時のCD56⁺細胞が着床成立群で $15.2\pm5.5\%$ 、着床不成立群で $19.0\pm5.2\%$ と着床不成立群で有意に高値であった。4) 子宮内膜NK細胞サブポピュレーションは、着床成立群、着床不成立群間で有意差を認めなかった。Ongoingを含めての正常妊娠群と流産群間では、CD16⁺CD56^{bright}細胞が、正常妊娠群で $54.9\pm11.9\%$ 、流産群で $23.7\pm5.6\%$ と正常妊娠群で有意に高値であり、CD16⁺CD56^{dim}細胞が、正常妊娠群で $13.0\pm8.9\%$ 、流産群で $46.0\pm6.3\%$ と流産群で有意に高値であった。

【結論】末梢血中および子宮内膜のNK細胞サブポピュレーションの相違やNK細胞活性などの免疫系の状態がIVF-ETの治療成績に関与している可能性が高いことが示唆された。

147

GDNFの生殖系に対する生理作用の研究 (1) 新生児ラットセルトリ細胞に対する増殖促進

(株)ビー・エム・エル 研究開発本部 ○胡 建国
兵庫医科大学 泌尿器科 島 博基

目的： グリア細胞由来の神経栄養因子GDNFのmRNAは脳神経系だけでなく、腎臓、精巣、皮膚などにおいて高いことが報告されている。特に精巣については胎児、新生児のGDNFmRNAの発現が高く、成人になっても他の臓器に比べ発現が継続されているのが特徴である。精巣内ではセルトリ細胞においてもGDNFmRNAの発現が認められることから、今回、精巣におけるGDNFの細胞促進作用を調べた。

方法： 新生児ラット精巣の器官培養を用い、GDNF, FSH, GDNF+FSHなどを培地に加え、³H-thymidine とBrdUの取り込みを調べ、GDNFの精巣内細胞増殖促進作用を評価した。また、抗GDNF抗体及び抗RET(GDNF受容体)抗体を用いて、GDNFによる細胞増殖効果の抑制も調べた。

結果： 新生児ラットの精巣の細胞増殖に対してGDNF単独では効果はないが、FSHを加えると相乗的に細胞増殖促進作用を示した。その特異的な促進作用の強さはGDNFの量と比例し、抗GDNF抗体及び抗RET抗体によって抑制された。組織学的に見られた細胞の増殖は取り込み実験と一致し、増殖細胞はほとんどがセルトリ細胞であることが確認された。

結論： GDNFのセルトリ細胞に対する増殖促進作用が初めて確認された。また、この事実からGDNFは精巣における精子形成に関与している可能性が示唆された。

148

雄性生殖細胞の熱ストレス誘発アポトーシスにおける HSP105の意義

秋田大学医学部 産婦人科 ○熊谷 仁, 福田 淳, 児玉 英也
村田 昌功, 清水 靖, 熊谷 暁子
河村 和弘, 田中 俊誠

[目的] 雄性生殖細胞は熱ストレスに脆弱な細胞として知られるが、近年、熱ストレスによる細胞死の機序にアポトーシスが関与することが明らかとなっている。アポトーシスの誘導にはheat shock protein (HSP) 70 familyとP53の解離が関与していることが報告されているが、熱ストレス誘発アポトーシスに関しては不明な点が多い。そこで今回、雄性生殖細胞の熱ストレス誘発アポトーシスについて、精巣に特異的に発現しているHSP105とP53の関係を中心にHSPの意義を検討した。[方法] ①ラット停留精巣モデルを作成し、手術日より経日的に精巣を摘出し抗p53抗体およびHSP105抗体を用いて免疫染色を行った。また、精細胞を抽出し熱ストレス(37.0℃)を与えた場合のHSP105蛋白の可溶画分および不溶画分における発現を、Western blot法で検討した。②ラット精巣抽出液を抗P53抗体で免疫沈降を行い、沈降物に対してHSP70およびHSP105抗体を用いてWestern blot法を行った。また抗HSP-105抗体カラムを作成し、ラット精巣抽出液を吸着させた後、0~5M NaClにより溶出し、各溶出画分について抗p53抗体を用いたWestern blot法を行った。[成績] 停留精巣ではアポトーシス細胞が経日的に増加し、それに伴ってp53、HSP105が核周囲に濃縮された。抽出細胞では、熱ストレスによるHSP105の発現が、核画分(不溶画分)で認められた。抗P53抗体を用いた免疫沈降実験でHSP105が強く検出されたが、HSP70は検出されなかった。一方、HSP105抗体カラムの吸着蛋白にP53が検出された。[結論] 精巣では、熱ストレスによりP53とHSP105は細胞質から核周囲へと移行するが、P53は選択的にHSP70よりもHSP105と結合していることが示された。このことから、雄性生殖細胞の熱ストレス誘発アポトーシスについてはHSP105とP53が関連している可能性が示された。

149

実験的精巣捻転症における対側精巣のアポトーシスに
カルパインが関与している

安城更生病院 泌尿器科 ○梅本 幸裕, 阪上 洋
名古屋市立大学 泌尿器科 佐々木昌一, 河合 徹也, 郡 健二郎
同 生化学第2 尾崎 康彦, 国松 己歳, 佐々木 實

【目的】われわれは昨年の本会において、ラット精細胞の核内にカルシウム依存性システインプロテアーゼであるカルパインが存在すること、精巣捻転症の健側精巣にカルパインが増加することを報告した。最近、虚血とアポトーシスおよびカルパインとの関係が示唆されている。今回われわれはラット実験的片側精巣捻転症モデルで、健側精巣におけるカルパインの役割について検討した。

【対象および方法】生後6週齢のWistar系ラットを用いた。T群：左側精巣を720度時計回りに回転させて陰囊内に固定。I群：カルパインインヒビター2mg/Kg/dayを隔日腹腔内投与。TI群：精巣捻転させ、かつカルパインインヒビターを投与。C群：コントロール。7日目に精巣を摘出し、これにH-E染色ならびにアポトーシスの検出のためにTUNEL法を施行した。また μ -カルパインの80KサブユニットN末端に対する抗体を用いた免疫染色ならびにWestern Blottingを施行しカルパインを検出した。

【結果】4群間の健側精巣重量および造精能には差は認められなかった。Apoptosis Index (100精細管中1つでもTUNEL染色陽性細胞が存在する精細管数)は、T群12.1、I群4.7、TI群2.0、C群2.2であった。免疫染色とWestern Blottingによる μ -カルパインの検出は、I群では減少しT群では増加していた。

【結論】①精巣捻転症において健側精巣にはアポトーシス細胞が認められた。② μ -カルパインはインヒビター投与により精巣における発現が抑制された。③健側精巣のアポトーシスは、カルパインインヒビターによって抑制された。④カルパインはラット精巣捻転症の健側精巣アポトーシスに関与していると考えられた。

150

LH-RH Analogueは精巣・精巣上体をどのように萎縮させるか

安城更生病院 ○窪田 裕樹, 梅本 幸裕, 阪上 洋
名古屋市立大学医学部 泌尿器科 佐々木昌一, 窪田 泰江, 田貫 浩之
郡 健二郎
厚生連加茂病院 池内 隆人

【目的】去勢が男性精路に対して、萎縮を起こすことはよく知られている。LH-RH analogueによる化学的去勢が、精巣にアポトーシスを発現させることも報告されている。今回われわれは、LH-RH analogueによる精巣および精巣上体の萎縮機序についてラット実験モデルで検討した。

【方法】10週齢のWistar系雄ラットを用い、化学的去勢をするために酢酸リユープロレリン3mg/kgを皮下注射(L群)、コントロール(C群)と比較検討した。ラットは4週後に屠殺し、精巣および精巣上体を摘出し重量を測定後、HE染色で造精能・精巣上体管内径を、TUNEL法によりアポトーシス細胞を観察した。

【結果】精巣重量はL群が平均1.31g、C群が平均1.53gで有意差を認めた($p<0.05$)。アポトーシス細胞はL群でC群より多く認めた。精巣上体の重量は、L群が平均0.41g、C群が平均0.47gで有意差を認めた($p<0.05$)。精巣上体管内径はL群が平均327nm、C群が平均414nmで有意差を認めた($p<0.001$)が、精巣上体管細胞の厚さはL群が平均13.3nm、C群が平均13.2nmで有意差を認めなかった。アポトーシス細胞は、両群間に有意な差を認めなかった。

【結論】精巣はLH-RH analogueにより萎縮をきたし、これにはアポトーシスが関与していた。精巣上体も化学的去勢により重量低下を認めたが、精巣上体管内径が狭小し、アポトーシスを強く認めず精巣上体管細胞の厚さに変化を認めないことから、去勢による直接の影響というよりも、造精障害の結果による精巣上体管内容物の減少に起因する可能性が大きいと考えられた。

151 ヒト低温ショック蛋白(CIRP)の精巣における発現の検討

関西医科大学 泌尿器科 ○檀野 祥三, 松田 公志

京都大学 分子病診療学 檀野 祥三, 西山 博之, 藤田 潤

【目的】哺乳類の精巣は陰嚢内にあり、32度前後と体温よりも低い温度に保たれている。しかし精巣の温度の上昇をきたすと考えられるような環境や疾患(停留精巣、精索静脈瘤など)では精子形成が障害されることが知られているが、その機序については未解明である。最近我々は、マウス精巣から低温ショックにより発現が誘導されるRNA結合蛋白(Cirp)を単離し報告した。Cirpの発現は32℃という軽い低温ショックで誘導され、培養細胞での実験で細胞増殖の抑制への関与が示唆された。マウス精巣には生殖細胞、特に温度感受性が高いと言われている精母細胞に強く発現していた。実験的停留精巣およびマウス下半身への高温刺激により発現の低下を認めた。そこで今回我々はヒトの低温ショック蛋白の同定を行い、その温度感受性について検討した。また精巣における発現部位、および精巣温度が上昇すると考えられている精索静脈瘤患者での発現の変化を検討した。【対象および方法】マウスCirpの塩基配列をもとにヒトESTの検索を行い遺伝子配列を決定した。温度変化を加えた培養細胞における発現量をノーザンブロット法、ウェスタンブロット法を用いて検討した。ヒト精巣における発現部位は免疫染色法により検討した。

【結果】18kDaの蛋白で、マウスのCirpのアミノ酸と95.3%の相同性をもつヒト低温ショック蛋白(ヒトCIRP)を単離した。遺伝子は第19染色体短腕に位置していた。培養細胞において培養温度を37℃から32℃へ下げたときに発現が強く誘導された。精巣においては成熟した精子細胞以外の生殖細胞の核にシグナルを認め、特に精母細胞に強く発現を認めた。また精索静脈瘤患者の精巣では発現の減少傾向を認めた。【考察】ヒトCIRPは32℃という体温よりも比較的低い温度で誘導される低温ショック蛋白であり、精巣の温度上昇による精子形成障害に何らかの関与をしている可能性が示唆された。

152 常染色体性単純劣性で、雄性不妊、雌の低繁殖性、両性で腎低形成症を呈するラットの病因遺伝子マッピング

日本獣医畜産大学 獣医生理学教室 ○鈴木 浩悦, 鈴木 勝士

性腺形成不全症ラット(*hgn/hgn*)は、常染色体性単純劣性で雄性不妊を呈するラットとして、1984年に当教室で発見され、現在まで兄妹交配で維持されている。成熟発症精巣の重量は正常の約1%で、副生殖器は全て存在するが正常より有意に小さい。血中のホルモン濃度は低テストステロン-高ゴナドトロピンで、副生殖器および視床下部-下垂体は外因性テストステロンに反応する。精巣の病理発生は胎生期に開始しており、生後未分化な性索が成熟の精細管に分化する過程での様々な異状(セルトリ細胞の柵状配列形成の失敗、始原生殖細胞の異常分裂像と精祖細胞への分化の失敗、精細管周囲細胞の重層化と筋様細胞の分化遅延、および成熟型ライディッヒ細胞の精細管周囲の島状分布)を呈し、減数分裂開始前に生殖細胞が死滅するために不妊となる。発症雄個体の発生率から繁殖性を有する雌の劣性ホモ個体が存在することが予想されたが、発症個体が両側性の腎低形成症を併発することが判明したため、雌の劣性ホモ個体が同定された。雌の劣性ホモ個体は排卵数はほぼ正常だが、産仔数および着床痕数が有意に少なく、受精から着床までの間に約半数の卵子が失われる。さらに卵巣が低形成であり、出生時に卵母細胞のストックが少ないため正常より早期に不妊となる。低形成腎には正常の約1/4のネフロンしか存在せず、個々のネフロンが肥大し、成熟では糸球体硬化症が生じ慢性腎不全に陥り、老齢で2次性の貧血、上皮小体機能亢進症、および線維性骨異栄養症を呈する。本症ラットの病態が一部、人のvanishing testis syndrome、premature ovarian failure、およびoligomeganephroniと類似性を示すため、本症ラットの病因遺伝子を同定することは泌尿生殖器科学において重要であると思われる。この度、本症ラットとBN系統との外交配から得られた戻し交配仔の多型解析により、病因遺伝子がラット10番染色体上のほぼ中央にマップされたので、本症ラットの表現型特性と共にマッピングの結果を報告する。

153

ヒト精巣組織における細胞周期因子Cyclin D1の発現

香川医科大学 泌尿器科 ○田中 繁之, 石原 勝, 山本 議仁
空本 慎慈, ムサ・ファタハラマン・モハメド
張 祥華, 竹中 生昌

【目的】 全ての細胞の増殖・分化の過程で、ガン関連遺伝子をはじめ様々な増殖因子が関与しているが、なかでも細胞周期制御因子であるcyclin D1はG1からS期への進行に重要であるといわれている。男性不妊症の多くが原因不明の精子形成障害といわれる精系細胞の分化異常である。そこで男性不妊症を中心に精巣腫瘍、外傷などヒト精巣組織におけるcyclin D1蛋白の発現を検討したので報告する。

【対象と方法】 男性不妊患者18例の他、精巣腫瘍15例及び外傷ならびに前立腺癌での除精組織を用いて、精巣組織におけるcyclin D1蛋白の発現を免疫組織化学染色（ABC法）にて検索した。ブアン液あるいは緩衝ホルマリン固定後、パラフィン包埋した。抗体はcyclin D1モノクローナル抗体を用い、DABで後染色を行った。判定は観察した精巣組織のうち、染色された細胞の10%以上の存在をもって、陽性を判定した。

【結果と考察】 不妊症精巣組織では、Sertoli-cell only syndromeをはじめ、高度の造精障害例においてcyclin D1の発現がやや高率にみとめられた。一方正常組織でのcyclin D1の発現は低率であった。現在精巣腫瘍細胞及び隣接の腫瘍浸潤がない正常と思われる組織についても検索中である。精系細胞の分化には、セルトリ細胞の関与が重要であり、すでに培養細胞についてcyclinの発現を検討してきた。精子形成障害の多くが組織学的に種々の段階でのgerm cell arrestと診断されていることを考えると、細胞の分化あるいは分裂阻止に細胞周期因子の役割は重要と思われる。

154

フェロモン受容体は精子細胞に発現していた

名古屋市立大学医学部 泌尿器科 ○田貫 浩之, 佐々木昌一, 岡村 武彦
郡 健二郎
理研 脳科学総合研究センター 長尾 伯, 森 憲作
厚生連愛北病院 泌尿器科 山本 洋人

【目的】 精子の走化性は卵・卵管から放出される走化性因子によって制御されていると考えられている。そして精子が走化性因子を検知する受容体を備えていると推測される。一方、外来化学物質を検知する受容体として嗅覚系感覚神経細胞に発現するフェロモン受容体の存在が近年報告された。これまで我々は本受容体が精巣に発現していることを報告してきたが、今回精巣内での細胞局在を調べたので報告する。

【方法】 既知の7種のラットフェロモン受容体間で保存されている塩基配列をもとに縮重プライマーを設計し、RT-PCR法にてマウス精巣から得られた遺伝子断片をクローン化し、その塩基配列を明らかにした。そしてこれら遺伝子断片をもとにcRNAプローブを作成し、精巣切片におけるin situ hybridizationを施行した。

【結果】 ラット嗅覚系におけるフェロモン受容体の塩基配列と高い相同性を有していたマウス精巣のフェロモン受容体は、精上皮細胞なかでも精子細胞に局限した発現を示していた。

【考察】 今回の結果から、フェロモン受容体が嗅覚系の感覚細胞のみならず、生殖器系の精子細胞においても発現していることがわかった。このような後期精上皮細胞における嗅覚系受容体の発現意義として、フェロモン受容体が精子の走化性・受精の成立にとって重要な役割を担っていることが示唆された。

155 “やせ”を主訴に発見された男子性腺機能不全症の2例

東京慈恵会医科大学 泌尿器科 ○木村 高弘, 池本 庸, 大石 幸彦
同 第2内科 東條 克能

【目的】“やせ”を主訴に内科受診し精査中に性腺機能不全症を指摘された2例を経験したので報告する。

【症例1】17歳男性。低身長、“やせ”を主訴に当院内科を受診し性腺機能不全症が疑われ、**当科初診**。身長148cm、体重34kg（標準体重の-33.9%）。外性器は發育不良で精巢容量は左右とも6mlであった。内分泌検査ではLH 0.5mIU/ml, FSH 2.4mIU/ml, フリーテストステロン 1.5pg/mlと低値、LH-RH負荷試験ではLH, FSH値の低反応が認められたため低ゴナドトロピン性性腺機能不全症と診断しhCG補充療法を施行した。治療後LH, FSH, フリーテストステロン値の上昇と外性器の發育が認められた。

【症例2】33歳男性。空腹感、体重減少、勃起、射精障害を主訴に当院内科を受診し神経性食思不振症精査中に内分泌検査にてLH, FSH値の低値が認められたため性腺機能不全症を疑い、1996年6月11日当科受診した。身長175cm、体重53kg（標準体重の-23.9%）。外性器、恥毛の發育は正常であった。内分泌検査ではLH 0.7mIU/ml, FSH 1.9mIU/ml, フリーテストステロン 9.0pg/mlと低値、LH-RH負荷試験でLH, FSHの低反応が認められたため二次性性腺機能不全症と診断しhCG, hMG補充療法を施行した。治療によりLH, フリーテストステロン値の上昇、勃起能の改善、体重の増加が認められた。

【考察及びまとめ】神経性食思不振症は種々の視床下部-下垂体系の内分泌学的異常を呈するがその病因は不明である。女性例での無月経は診断基準の1項であり多くの検討がなされているのに対し、男性例での性腺機能不全との関与を研究した報告は少ない。今回我々は“やせ”の精査中に低ゴナドトロピン性性腺機能不全症を指摘された男性例2例を経験し、ホルモン治療により良好な経過を得たので、報告した。

156 内分泌補充療法により妊娠し得た 低ゴナドトロピン性精巢機能低下症の一例

日本大学練馬光が丘病院 泌尿器科 ○佐藤 安男
日本大学板橋病院 泌尿器科 山口 健哉, 石田 肇, 岡田 清己

低ゴナドトロピン性精巢機能低下症が疑われ、加療により児を得た1例を経験したので報告する。

症例は初診時、22才、男性。紹介病院にて虫垂切除術施行、その際二次性徴の欠如を指摘されるが、診療・加療の既往はなかった。出生は41週にて帝王切開であった。同朋は弟が一人いるが、正常。既往歴として小学校6年生時血尿にて精査、また肺結核に罹患したとの事であるが詳細は不明であった。現症は、身長181cm、体重66Kg、指極長181cm、血圧118/72mmHg、脈拍72/分、腋毛は認め、女性化乳房はなかった。恥毛はまばらだが女性型とはいえ、声は高く、全身的には類宦官症体型であった。勃起はするが、射精はなく、陰茎は小さく、精巢は両側1ml、前立腺は触知しなかった。なお染色体分析は46XYであった。FSH 2.50 mIU/ml〔基準値4-42以下同〕、LH 3.60 mIU/ml〔2-32〕、テストステロン 0.426 ng/ml〔3-8〕、プロラクチン 8.2 ng/ml〔30以下〕で、hCGテストはテストステロン前値0.416ng/ml、最高値は3.24 ng/mlで、Peak/Base=7.8を示した。嗅覚については耳鼻科へ依頼し、ほぼ異常を認めない。低ゴナドトロピン性精巢機能低下症と診断し、hCG投与、精巢は2ml、陰茎の發育を認め、**包皮環状切除術施行**、FSH 3.70 mIU/ml、LH 11.60 mIU/ml、テストステロン 2.99 ng/ml。その後テストステロンIgalite[®]に変更。**精液所見は精子数25×10⁶/ml、運動率53%、非奇形率49%であった。**hCG・hMG投与に切り換え、平成8年3月結婚。妻は子宮内膜症で加療、また卵巣嚢腫で手術を受けるも、**妊娠第5週と診断。**なおFSH 13.60 mIU/ml〔基準値1.8-13.6以下同〕、LH 4.10 mIU/ml〔1.1-8.8〕、テストステロン 3.45 ng/ml〔2.70-10.7〕であった。同年12月男児を得る。現在もhCG・hMG療法を継続している。

157 高度乏精子症を有する均衡型転座 t(2;3)(q31;q21) 保因男性の FISH 法による精子染色体解析

済生会松阪総合病院 産婦人科 ○菅谷 健, 森本 誠, 鈴木 孝明
中山倫紀子, 高倉 哲司
三重大学医学部 産科婦人科 豊田 長康

【目的】今回我々は、高度乏精子症のため ICSI にて妊娠したが、妊娠 20 週で子宮内胎児死亡となり、胎児血染色体検査にて胎児核型は均衡型転座 46,XY,t(2;3)(q31;q21) と判明、両親の染色体分析にて父親が均衡型転座 t(2;3)(q31;q21) 保因者と判明した 1 例を経験した。そこでこの均衡型転座 t(2;3)(q31;q21) 保因男性の精子染色体を FISH 法を用いて分析し、精子染色体異常率について検討した。

【方法】保因男性および正常核型男性から採取した精液を Percoll 法にて処理し回収した精子を用いた。カルノア固定後、スライドガラス上に固定し dithiothreitol, LIS(3,5-Dihydroxycyclic Acid, Lithium Salt) で前処理し、Oncor 社の DNA probe 3q29 (digoxigenin 標識), D2Z (digoxigenin 標識 + biotin 標識), D3Z1 (biotin 標識) を用いた triple-color 法にて FISH 法を施行し、蛍光顕微鏡下にシグナルを検出した。

【結果】保因男性精子 3025 個、正常核型男性精子 3020 個を分析した結果、交互分離、不均衡型分離 (隣接 1 型分離、隣接 2 型分離、3 : 1 分離) の割合は、保因男性精子 : 49.4%、50.4% (13.9%, 31.6%, 4.9%)、正常核型男性精子 : 97.4%、2.3% であった。

【結論】今回検討した均衡型転座 t(2;3)(q31;q21) 保因男性の精子分析の結果、交互分離、不均衡型分離の割合はほぼ 1 : 1 であった。交互分離には正常核型と均衡型転座が含まれるが、今回の方法では区別できず、正常核型精子の識別については今後検討していく必要がある。今回のような症例の ICSI 施行に際しては、事前に十分な検討が必要であり、顕微授精を必要とする高度乏精子症例では、あらかじめ染色体異常の有無を確認することが重要と考えられた。

158 Dysgerminoma を合併したモザイク型ターナー症候群

石川県立中央病院 産婦人科 ○朝本 明弘, 西本 秀明

ターナー症候群の 2~5% では Y 染色体成分を持ち、未分化性腺の腫瘍化の頻度が高いことが知られている。また、Y 染色体長腕近位部 Y q 11 に性腺芽細胞腫関連遺伝子 (gonadoblastoma locus on Y, GBY) の存在が推定されているが、まだ遺伝子 DNA は単離されていない。したがって、モザイク型ターナー症候群で通常の染色体検査で同定できない marker 染色体に対しては、種々の方法を駆使して Y 成分を同定する必要がある。

今回、23 才で診断された dysgerminoma を合併したモザイク型ターナー症候群の症例を報告する。

症例は、23 才の未婚女性で、主訴は月経不順と陰核肥大であった。初診時、低身長 (138 cm, 38 kg)、翼状頸、外反肘を認めたが、過去にターナー症候群は指摘されていなかった。G-band による染色体核型は、45,X/46,X,+mar (25/5) で、marker 染色体は、Q-band および DYZ3 プローブを用いた FISH 法により、Y 染色体長腕 q 11.2 を切断点とする同腕二動原体染色体 (SRL 検査) と判明した。血液検査では、LH 17.9 mIU/ml, FSH 63.8 mIU/ml, PRL 5.8 ng/ml, E₂ 82 pg/ml, testosterone 0.4 ng/ml, β -HCG <0.2 ng/ml, AFP 3.9 ng/ml と LH, FSH が高値を示した。Y 成分による腫瘍化のリスク、現状での妊孕性、性腺摘出後の内分泌環境の変化と補充療法などについての informed consent を経て、本人は予防的性腺摘出を選択した。腹腔鏡下の所見は、右側は小指頭大の卵巣様性腺を認めたが、左側は索状痕跡のみであった。卵管を含め両側性腺を摘出した。病理組織診断では、右側性腺はほとんどが腫瘍によって占められ、gonadoblastoma と dysgerminoma が混在し後者が優位であった。今回は 23 才で染色体核型が確認されたが、Y 成分を含む場合の未分化性腺の腫瘍化を予防するためには、早期に染色体検査を行い、Y 成分の同定が不可欠と考えられる。

159

非定型的な Rud Syndrome の一症例

島根医科大学 産科婦人科 ○栗岡 裕子, 高橋健太郎, 尾崎 智哉
神農 隆, 宮崎 康二

Rud syndrome は魚鱗癬 (魚鱗癬様紅皮症様), てんかん, 精神薄弱, 幼稚症を伴う魚鱗癬症候群の一つで遺伝形式は不明であるが, 男子に多いとされてる稀な疾患である。本疾患はまた性腺機能不全, 糖尿病などの内分泌疾患を合併するとされている。今回我々は, 原発性無月経の精査中に皮膚疾患の合併を発見し, 非定型的な Rud syndrome と診断した一症例を経験したので報告する。症例は18歳の女性で高校生。原発性無月経の精査のため当科入院。染色体は46XXで正常であった。14歳時に髄膜炎の既往を有したがその後に痙攣発作, てんかん発作などは認められていない。体型は身長159cm, 体重49Kg。内分泌所見ではLH, FSH, E₂ともに測定感度以下のhypogonadotropic hypogonadismであり, LH-RH test (100 μ g 静注法)ではLHは負荷後30分後に1.7mIU/mlの頂値を示したが低反応であった。TRH-testでのprolactinの反応は前値が5.6 ng/ml, 頂値が29.3 ng/mlであったが, chlorpromazineによるprolactinの反応は前値が8.8 ng/ml, 頂値が19.8 ng/mlでTRH-testと比較して低反応であり, プレマリン負荷テストも反応が認められず, 視床下部性無月経が示唆された。一方, 卵巣生検では原始卵胞の存在が認められた。甲状腺, 成長ホルモン, 下垂体・副腎系には異常は認められなかったが, 75 g OGTTで負荷後30分の血糖値が217mg/dlと耐糖能異常が認められた。皮膚疾患として, 主に下腿に魚鱗癬を認め, 本症例の母, 祖母にも同様な皮疹が観察された。Kallmann syndromeの除外診断のために施行した嗅覚検査は正常で, WAISの知能検査では合計点が86であったが, 脳波はborderlineであった。本症例はRud syndromeの典型的な症状であるてんかん発作の既往が認められず, 非定型的な Rud syndrome と診断した。

160

婦人科腹腔鏡下手術243例における麻酔方法の検討

日本大学医学部 麻酔科 ○吉野 秋男, 長島 真治, 白土 辰子
内山 正教
国際医療福祉大学臨床医学センター山王病院 産婦人科 内海 靖子, 本田 育子, 小林 善宗
井上 正人

【目的】婦人科腹腔鏡検査(以下GLP)243例の全身麻酔の経験から, GLPに対して日帰り手術を想定した場合の麻酔管理方法について検討した。【方法】麻酔前投薬, 術中呼吸管理(気道確保の方法, 呼吸様式), 使用麻酔薬, 術中および術後合併症, 麻酔覚醒(覚醒時間, 脳機能回復時間), 術後の患者の満足度を検討した。【成績】手術内容はAIH-腹腔鏡検査(116例), GIFT(101例), IVF-ETR(ZIFT)(25例)その他(1例)であった。平均手術時間は56.1分, 麻酔時間85.2分であった。前投薬は220例ではファモチジン経口投与, 23例でアトロピン, ヒドロキシジンが筋注された。術中呼吸管理は84例が気管内挿管下に, また159例がラリゲルマスク使用下に行われた。全例が筋弛緩薬を使用して調節呼吸が行われた。麻酔薬は102例がセボフルレン+笑気・酸素(GOS), 141例はプロポフォール+鎮痛薬+笑気・酸素(P)により行われた。鎮痛薬としてはブプレノルフィンが最も多く使用された。覚醒時間はGOSでは6.9分, P群では6.1分であった。一方, 脳機能回復時間に関しては, それぞれ12.5分, 8.9分と有意差を認めた。術後24時間以内の合併症としては嘔気嘔吐, 咽頭痛が多く, GOSでは, それぞれ56/102例, 87/102例, 一方Pでは24/141例, 16/141例であった。患者の満足度は特にラリゲルマスクを使用したP群で高かった。【考察】セボフルレン, プロポフォール共に日帰り手術における麻酔法として, 特に覚醒の早さと言う点からは有用であるが, 術後合併症の頻度, 患者の満足度という点からはプロポフォールが優れている。またラリゲルマスクは気道確保法として有用である。

161

当科における過去20年間の生殖器奇形の検討

東京大学医学部 産科婦人科 ○大須賀 稔, 廣井 久彦, 矢野 直美
 藤本 晃久, 高井 泰, 末永 昭彦
 岡垣 竜吾, 丸山 正統, 百枝 幹雄
 矢野 哲, 堤 治, 武谷 雄二

卵巣、子宮、膣の奇形は膣閉鎖のように下腹痛などの症状より思春期に発見されるものから、不妊症の検索により初めて異常が見いだされるものまで多様な契機で診断がなされる。多くは、治療のため何らかの外科的処置が必要となる。近年の内視鏡外科手術の進歩によりその治療法も大きく変化してきている。今回我々は過去20年間に於ける当科に入院した女性生殖器奇形患者につき、疾患の推移、治療法の推移につき検討した。1978年より1987年(以下、前期)の上記疾患入院患者数は37名で婦人科全入院患者にしめる割合は0.89%であり、1988年より1998年(以下、後期)では48名、1.1%であった。年齢は前期 25.5 ± 8.6 才、後期 29.3 ± 9.4 才(mean $\pm$ SD)と後期で高い傾向がみられた。これは不妊症を契機として発見される症例の増加が一因として考えられる。AFSのミューラー管奇形分類によりみると、I(hypoplasia/agenesis)前期18例;後期10例、II(unicornuate)0;4、III(didelphys)8;5、IV(bicornuate)6;7、V(septate)1;12、VI(arcuate)1;3であった。V群に分類されるものが後期で急増しており、理由として不妊症検査、子宮鏡の進歩により中隔子宮がより発見されやすくなり、治療対象となってきたことが考えられた。治療法としては前期においては腹腔鏡を利用したものは1例もなく、I群における腸管を利用した造膣術のように大きな侵襲を伴う手術が多かった。後期、特に最近5年間に於ける非常に特殊な場合を除いて内視鏡を用いて治療が行われている。内視鏡機器の進歩とともに、腹腔鏡下骨盤腹膜利用造膣術などの新しい術式の開発が大きく寄与していると思われる。以上のことより、生殖器奇形の診断、治療は、今後内視鏡下に行われるのがスタンダードになると考えられた。

162

当科における挙児希望患者に対する保存的手術療法の予後

大阪市立総合医療センター 産科婦人科 ○前田 恭子, 康 文豪

【目的】挙児希望患者に対しての保存的手術療法の、ある一定の効果が認められている。今回、各種保存的手術療法における予後を検討し、その効果および限界について検討を行った。

【対象・方法】平成6年1月から平成10年3月までに、当科にて挙児希望を有し保存的手術療法を施行された症例で、術後明確な卵管因子が遺残した例と重度の男性因子を有する例を除いた146例(腹腔鏡手術107例、子宮筋腫核出術21例、子宮内膜ポリープ摘除18例)を対象とし、術後(または妊娠許可後)の妊娠率、妊娠成立までの期間、年齢別妊娠率等について検討した。

【結果】腹腔鏡手術107例(平均年齢 30.8 ± 3.3 歳)での妊娠例は42例(妊娠率39.3%)で、そのうち34例(81.0%)が術後1年未満に妊娠成立を認めた。また年齢別妊娠率は36歳未満42/99(42.4%)、36歳以上0/8(0%)であった。同様に、子宮筋腫核出術21例(平均年齢 34.2 ± 4.0 歳)での妊娠例は11例(妊娠率52.4%)で、11例全例が妊娠許可後1年未満に妊娠成立を認めた。年齢別妊娠率は36歳未満11/13(84.6%)、36歳以上0/8(0%)であった。また、子宮内膜ポリープ摘除18例(平均年齢 31.8 ± 4.2 歳)での妊娠例は10例(妊娠率55.6%)で、7例(70%)が術後1年未満に妊娠成立を認めた。年齢別妊娠率は36歳未満8/13(61.5%)、36歳以上2/5(40%)であった。

【結論】挙児希望患者に対する各種保存的手術療法は、一定の効果が認められた。しかし、36歳未満の例、術後1年未満に妊娠成立を認める場合が多く、36歳以上の例や術後1年以上経過している例においては、ARTも念頭に置き治療をすすめていく必要があると考えられた。

163 男性不妊夫婦における妻側腹腔鏡検査治療後の予後の検討

国際医療福祉大学臨床医学センター山王病院 産婦人科 ○小林 善宗, 本田 育子, 内海 靖子
井上 正人

同 中央検査部 白井安砂子, 中川さおり, 堀内 尚子

【目的】男性不妊夫婦に対して、夫側治療のみならず、積極的な妻側の腹腔鏡検査治療による妻側不妊因子解明を行ってきたので、その有効性を予後から検討した。

【対象および方法】夫側乏精子症の不妊夫婦29組に対して、妻側腹腔鏡検査治療(H8.5~H9.12)を行い、その後の治療(重複あり)は、自然妊娠期待2組, direct swim up法によるAIH(変法を含む)26組、配偶子操作(ICS Iを含む)16組により予後を検討した。対象の平均年齢は、夫36.3(27~46)才、妻34.1(24~46)才、平均不妊期間7.2(2~15)年、原発不妊24組、続発不妊5組、過去のAIH(19組)平均8.1(3~15)回、過去のIVF-ET(ICS Iを含む)(7組)平均3.1(1~6)回であった。夫側乏精子症にて、その平均精子数は $11.4(0.8\sim 19.4)\times 10^6/\text{ml}$ であった。妻側腹腔鏡検査の主たる適応で男性不妊のみは14組(48%)で、15組には妻側適応が存在した。

【結果】妻側腹腔内所見で、正常は5名(17.2%)にすぎず、異常腹腔内所見として(重複あり)子宮内膜症20名、子宮付属器周囲癒着(卵管閉塞を含む)9名、多発子宮筋腫3名などであった。腹水中精子回収試験(peritoneal sperm recovery test: PSRT)で9名(31%)が卵管内精子輸送障害ありと診断された。

腹腔鏡後の予後は、29組全体では15組に18妊娠が成立し、11組が継続妊娠で、妊娠率51.7%、継続妊娠率37.9%であった。妊娠法別の詳細は、自然妊娠1(継続1), AIH妊娠7(継続4), 配偶子操作妊娠10(継続6)であり、妊娠法別の対患者妊娠率は自然50%(1/2), AIH 23.1%(6/26), 配偶子操作56.3%(9/16)で、対治療回数妊娠率は、AIH 5.1%(7/135), 配偶子操作34.5%(10/29)であった。配偶子操作妊娠の詳細はGIFT 1, IVF-ET 2, ICS I-ET 4, ICS I-ETR(ZIFT)3であった。

【結論】男性不妊夫婦に対する妻側の腹腔鏡検査治療は、その予後の検討から有効といえよう。

164 多嚢胞性卵巣症候群に対する腹腔鏡下治療成績

聖隷浜松病院 産婦人科 ○西村 満, 西垣 新, 岡田 久

【目的】多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)に対する卵巣機能改善のための腹腔鏡下治療については、これまでも多数報告され、その有用性が確認されている。我々は、1992年より積極的に本法を導入して治療にあたってきたが、その成績をまとめ検討した。【対象および方法】1992年1月から1997年12月までの6年間に本法を施行した91例を対象とした。PCOSの診断基準は、日本産婦人科学会の基準によった。治療法は、YAGレーザーまたは電気メスにて卵巣表層に小孔を開ける(パンチ術)方法を用いた。治療前後での自然排卵の有無、排卵誘発剤に対する反応状況、ホルモン検査値の変動などによる卵巣機能の変化ならびに妊娠成立状況を検討した。【成績】①自然排卵またはClomidに対する反応の回復状況: 91例中不明9例を除く82例中、自然排卵の回復50例(61.0%)、自然排卵の回復しない32例中Clomidに対する反応の回復あり16例で計66例(80.5%)は明らかな卵巣機能の改善を認めた。②ホルモン検査値の変動(47例): 治療前後のLH、LH/FSH比、テストステロンはそれぞれ 14.6 ± 8.0 ; 8.3 ± 4.8 , 3.0 ± 1.5 ; 1.4 ± 1.1 , 43.3 ± 16.7 ; 23.7 ± 10.8 ですべて有意($p<0.001$)に低下。③妊娠成立状況: 52例(57.1%)に妊娠成立。ARTによる妊娠および経過不明、卵管因子、男性因子を除外した修正妊娠率は70例中46例(65.7%)。52例中49例までが1年以内の妊娠。また、52例中19例(36.5%)は自然排卵による妊娠。多胎妊娠は4例(7.7%)であったが、hMG刺激による妊娠17例中3例(17.6%)、ほか1例はIVFによるものであった。【結論】PCOSに対して本法を施行することにより、卵巣機能を正常域に引き寄せることができる。そのために、多胎妊娠や卵巣過剰刺激症候群の発生を減少させることが期待できる。

165 排卵誘発剤ではコントロールが困難であったPCO症例に対する 腹腔鏡下レーザー蒸散術の有用性

東京医科大学 産婦人科 ○白田 三郎, 杉山 力一, 伊東 宏絵
岩城 妙子, 鈴木 良和, 井坂 恵一
高山 雅臣

＜目的＞多嚢胞性卵巣症候群（PCO）は各種月経異常や不妊の原因となる病態のひとつとして知られており、日常診療でもよく遭遇する疾患である。その治療としては、一般的にはクロミフェン療法やhMG-hCG療法が選択されているが、クロミフェンでは無効例も多く、またhMG療法では高い排卵誘発効果を得られる一方、卵巣過剰刺激症候群や多胎妊娠などの副作用を併発しやすいなどからそのコントロールは難しく治療に苦慮する症例も多い。近年、このような症例に対し腹腔鏡下に卵巣の電気焼灼やレーザー蒸散を行ない良好な成績が報告されている。今回我々は排卵誘発剤ではコントロールが難しかったPCO症例に対し、腹腔鏡下にKTPレーザーを用いた嚢胞の蒸散を行い良好な結果を得たので報告する。＜対象と方法＞対象症例はhMG製剤ではコントロールが困難であったPCO患者4例であり、年齢は25歳から32歳、平均不妊期間は 4.5 ± 2.3 年間であった。また平均LH/FSH比は2.4であり、平均卵巣最大径は43mmを示した。卵巣嚢胞の蒸散はKTPレーザーを用いて吊り上げ式腹腔鏡により行なった。レーザーの出力は10w、時間は2～3秒間でレーザーが卵巣被膜を蒸散し、卵胞液が流出したところで止め、これを一側卵巣で20～30カ所に行なった。＜成績＞治療後3例は1周期目より自然排卵が認められ、残る1例はクロミフェンにより排卵が可能となった。最初の3例のうち1例は1周期目の排卵後妊娠に至り、もう1例は8周期目にクロミフェン療法で妊娠が成立し、両者とも単胎妊娠であった。＜結論＞排卵誘発剤によりコントロールが困難なPCO症例に対し、KTPレーザーを用いた腹腔鏡下手術は、排卵の著明な改善が認められることに加え低侵襲性であることから極めて有用な治療法と思われた。

166 卵管妊娠に対する腹腔鏡下卵管線状切開術の予後の検討

川崎市立川崎病院 産婦人科 ○秋葉 靖雄, 木挽 貢慈, 小見由里子
小宮山瑞香, 岩田 壮吉, 木戸 進
林 保良, 宮本 尚彦, 関 賢一
岩田 嘉行

【目的】卵管機能温存手術としての腹腔鏡下卵管線状切開術の予後の検討。

【方法】1993年1月から1997年12月までの5年間に当院で施行した腹腔鏡下卵管線状切開手術23例を、同期間に施行した卵管切除術22症例（腹腔鏡下10例、開腹移行12例）と比較し、その予後をretrospectiveに検討した。

【結果】線状切開施行23例（峡部妊娠5例、膨大部妊娠18例）のうち3例（13.3%・峡部2例、膨大部1例）は術後尿中hCG値再上昇、腹腔内出血により開腹再手術となった。残り20例は全症例Methotrexate非使用にて術後経過観察可能であり、そのうち9例に術後子宮卵管造影が施行された。切開した卵管の通過性を確認できたのは7例（77.8%）で、すべて膨大部妊娠の症例であり、通過性を確認できなかった2例はすべて峡部妊娠症例であった。育児希望にて術後2年間以上、外来follow upできた症例は13例あり、5例（38.5%）に計7回の自然妊娠（正常分娩5回、子宮内胎児死亡2回）を確認した。一方、卵管切除施行22例のうち12例が術後2年間以上外来follow up可能であったが、妊娠は1例1回（8.3%）のみであった。なお術後開腹した3例は、術前尿中hCG値16,000IU/l以上あるいは腹腔内出血300g以上の症例であった。

【考察】術前尿中hCG値、術中腹腔内出血量を考慮した腹腔鏡下卵管線状切開術の選択は、特に膨大部妊娠例において卵管機能温存の点で有用であることが示唆された。

167 腹腔鏡下卵管形成術を施行した卵管性不妊症患者の予後と卵管所見についての検討

東邦大学医学部 第1産科婦人科 ○中熊 正仁, 森田 峰人, 矢野 義明
内出 一郎, 久保 春海, 平川 舜

【目的】腹腔鏡周辺機器の発達に伴い、腹腔鏡下手術の適応範囲が広がり、現在では不妊症患者における卵管形成術もその適応と考えられるようになった。今回、卵管性不妊症患者に対する腹腔鏡下手術の治療効果と手術時の卵管所見を比較検討した。

【対象・方法】1991年1月から1996年12月までの期間に腹腔鏡下卵管形成術を行った78例を検討した。これらは腹腔鏡所見により、卵管周囲癒着症20例、卵管采癒着症15例、卵管留水症43例に分類し、それぞれに対してYAGレーザー接触照射法を用いた癒着剥離術、卵管采形成術、卵管開口術を施行した。術後12～24ヶ月のフォローアップによる妊娠率と、妊娠群、未妊娠群における手術時の卵管所見を比較検討した。

【成績】妊娠率は癒着剥離術後で45.0%、卵管采形成術後で33.3%、卵管開口術後で30.2%であった。卵管周囲、卵管采周囲癒着症の妊娠予後と米国不妊学会分類での付属器癒着スコアの関係において、妊娠群は未妊娠群と比べて有意に低値を示した。さらに、片側付属器癒着スコアとの関係ではスコアが5点以下であった症例は妊娠例の92.8%であったが、未妊娠例では19.0%であった。卵管留水症では米国不妊学会分類での付属器癒着スコア、片側付属器癒着スコア、遠位卵管閉塞スコアにおいて妊娠群と未妊娠群との間に有意差を認めなかった。

【結論】腹腔鏡下卵管形成術は卵管性不妊症患者に対して有用な治療法であると考えられる。卵管周囲癒着症や、卵管采周囲癒着症では手術時の卵管所見が予後を左右し、その後の不妊治療方針決定する重要な因子と考えられた。

168 経頸管卵管鏡下卵管形成(TCFT)および 経卵管采卵管鏡下卵管形成(TFFT)の適応に対する考察

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○松田 紀子, 末岡 浩, 土屋 慎一
田中 宏明, 小澤 伸晃, 久慈 直昭
吉村 泰典

【目的】卵管内腔の観察と癒着剥離を行うことを目的として開発された卵管鏡下卵管形成(F T)は、これまで経頸管的にアプローチすることにより、主に子宮卵管接合部(U T J)を中心とした近位部卵管の通過障害を適応として行ってきた。しかし卵管留水症をはじめとする卵管遠位部の病変の中には卵管の延長を伴っているものが多く、10cmのカテーテル長を上回る場合には、有効な治療および観察が困難であった。これに対し、腹腔鏡下に卵管采から逆行性にF Tカテーテルを挿入する経卵管采卵管鏡下卵管形成(trans-fimbrial falloposcopic tuboplasty : TFFT)を試み、通常に行われている経頸管F T(trans-cervical falloposcopic tuboplasty : TCFT)に比較し、その有効性と新たな適応について考察した。

【方法】子宮卵管造影検査および子宮鏡下選択的卵管通水にて近位部卵管の内腔癒着と診断した卵管通過障害に対して、腹腔鏡下にTCFTを施行し近位部の治療を行った。その結果として判明した卵管留水症に対して、両側腹部の5mm径鉗子挿入孔からカテーテルを挿入し、卵管采側より逆行性にF Tカテーテルのeversionを行った。

【成績】TCFTにおいては子宮側より10cm以上の遠位部閉塞では、滯留液の貯留によって卵管留水症が顕著となり、卵管長はさらに延長した。これに対してTFFTでは、TCFTでは到達できなかった遠位部卵管の内腔癒着を剥離し、さらに内腔の観察を行うことが可能であった。

【結論】これまでのTCFTにおいては治療が困難と考えられてきた卵管留水症に代表される延長した卵管の遠位部閉塞に対する治療として、腹腔鏡下に卵管采より逆行性にeversionするTFFTが有効であることが示された。このことから、TCFTおよびTFFTの適応を卵管通過障害の閉塞部位により検討することによって、あらゆる部位における卵管通過障害に対してF Tが有用である可能性が示唆された。

169

FTカテーテルによる卵管鏡下卵管形成術の治療成績

矢野産婦人科 ○矢野 浩史, 矢野知恵子, 大橋いく子
久保 敏子

卵管性不妊に対してFTカテーテルによる卵管形成術を行ったので、その治療成績につき報告する。

【対象】1997年12月～1998年5月までの間に両側あるいは片側の卵管閉塞と診断された13例19卵管である。

【方法】腹腔鏡下にインジゴカルミン通色素を行い、閉塞部位および状態を確認した後、経子宮的にFTカテーテルを卵管開口部より卵管内腔へ進入させて卵管鏡下卵管形成術を行った。FTカテーテルの進入をスムーズに行うため、鉗子にて卵管が屈曲しないように直線状に把持した。術後、再度通色素を行い通過性の回復を確認した。なお、卵管周囲癒着や子宮内膜症などの病変が存在する場合は、FTカテーテルを行う前にKTPレーザーにより治療を行った。

【結果】13例中6例が両側卵管閉塞であった。3例は両側の卵管を、2例は片側の卵管を通過させる事に成功した。1例は両側とも卵管穿孔を来し、通過させる事ができなかった。片側卵管閉塞は7例であり、4例が通過に成功した。対側の閉塞していない卵管にもFTカテーテルを挿入して内腔の拡張、洗浄を行った。9例12卵管において通過性が回復した。通過成功率は症例あたり69.2%(9/13)、卵管あたり63.2%(12/19)であった。両側及び、片側卵管閉塞のそれぞれ1例ずつ、計2例に術後3ヶ月以内に自然妊娠が成立し、順調に経過している。術後3ヶ月以上を経過した症例の妊娠率は25.0%(2/8)であった。

【結論】FTカテーテルによる卵管形成術は卵管性不妊に有用であり、IVF-ETの前に試みる価値のある治療と思われた。

170

不妊症、習慣流産に対する子宮鏡下手術の成績の検討

東京大学医学部 産科婦人科 ○丸山 正統, 大須賀 稷, 百枝 幹雄
矢野 哲, 堤 治, 武谷 雄二

【目的】不妊症および習慣流産で子宮鏡下手術の適応となるものには粘膜下筋腫、子宮内膜ポリープ、中隔子宮、子宮内腔癒着がある。今回我々は子宮鏡か手術後の妊娠予後について検討したので報告する。

【対象と方法】対象は1993年から1997年までに当科で子宮鏡下手術を行った症例のうち不妊および習慣流産であった24例で、そのうち不妊症は19例で習慣流産は5例であった。全体の内訳は粘膜下筋腫14例、子宮内膜ポリープ2例、中隔子宮6例、子宮内腔癒着2例であった。これらの症例について術前の症状、年齢、妊娠までの期間、妊娠の方法などについて比較検討した。術前処置としてGnRHaを3～6カ月使用した。術後は内膜の再生促進を目的とし、E+EP剤の周期投与を3ヶ月間行い、切除範囲が広範囲に及ぶ症例についてはIUDを術後に挿入し3カ月後に抜去、その後内膜の状態を子宮鏡で確認した。また粘膜下筋腫症例ではすべての症例が術前に過多月経による貧血を合併していた。【結果】手術時の平均年齢は33.7±3.6歳。術後妊娠例における手術から妊娠までの期間は9.1±4.6カ月。全体で13例が妊娠し、その方法は、自然妊娠8例、クロミフェン妊娠1例、HMG-HCG妊娠1例、人工授精2例、IVF-ET妊娠1例であった。不妊症群では筋腫およびポリープ切除後、16例中9例(56.3%)に妊娠を認め、1例が留流産となったが残りの8例は分娩または妊娠継続中。中隔切除後の妊娠率は3例中1例(33.3%)。習慣流産群においては子宮内腔癒着剥離術後が2例中2例(100%)が分娩に至り、中隔切除後は3例中2例が妊娠し、1例が分娩、1例が流産となった。術後3カ月後に施行したfollow upの子宮鏡では全例が切除部分の内膜は完全に再生しており、子宮腔内癒着を起こしていた症例はなかった。【結語】不妊症および習慣流産に対する子宮鏡下手術は侵襲が少なく成績も良好であり、積極的に施行すべきであると考えられた。

171 不妊症における子宮頸管腫瘍に対し子宮ゾンデ・従来の子宮鏡が挿入困難な為、細径子宮鏡及びレゼクトスコープを使用した3症例

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

子宮頸管部腫瘍の症例では、その腫瘍の大きさと位置により、従来の外径3.8mm程度の子宮鏡を用いても子宮腔内への進入が困難なことがある。今回我々は頸管部腫瘍の為、子宮腔内へのゾンデ挿入が出来ず、従来の子宮鏡が使用困難な症例に遭遇し、細径子宮鏡とレゼクトスコープの使用にて問題解決を図ったので報告する。【症例1】30歳0妊0産、不妊検査中、子宮卵管造影の際、子宮バルーンの挿入が出来ず、ゾンデも子宮腔に挿入不可、嘴管でも腔内の造影は出来なかった。子宮鏡検査を施行したところ、頸管途中に1cm大の腫瘍を認め、従来の外径3.8mmの子宮鏡では子宮腔内に進入できなかった。腫瘍結紮術を施行後、約1～2週間で結紮糸が自然に切断、従来の子宮鏡は挿入出来ず、細径子宮鏡(外径3.1mm)を用いたところ、挿入する事が出来、腔内の観察が可能となった。【症例2】28歳0妊0産、顕微受精予定にて胚移植チューブ挿入の為、外来でのゾンデ挿入が出来なかった。従来の外径3.8mmの子宮鏡で子宮鏡検査を行ったところ、頸管に約1cmの腫瘍を認め、子宮腔内に進入出来なかった。レゼクトスコープにて1.0gの腫瘍を切除し、スコープ先端が子宮腔内に到達可能な状態とした。【症例3】38歳0妊0産、3回IVF施行するも妊娠せず、いずれの胚移植時も柔らかなETチューブは子宮腔内に挿入できず、スタイレットを用いて外筒管を挿入した後、ETチューブ(硬膜外チューブ)を挿入、胚移植を行った。子宮頸管部腫瘍を疑い、子宮鏡検査を施行、従来の外径3.8mmの子宮鏡では、内子宮口付近に径7～8mmの腫瘍を認めるも子宮内腔に進入できず、細径子宮鏡では進入可能だった。【考察】子宮ゾンデや従来の子宮鏡が挿入不可能な症例に対しては子宮頸管部腫瘍の可能性も考慮する必要があるとあり、細径子宮鏡及びレゼクトスコープの使用は有用と考えられた。

172 当科における子宮鏡の適応に関する検討

鹿児島大学医学部 産婦人科 ○沖 利通, 丸田 邦徳, 中村佐知子
桑波田理樹, 中江 光博, 山崎 英樹
堂地 勉, 永田 行博

[目的] 近年の内視鏡技術の発達には目を見張るものがある。当科でも1988年から、ヒステロファイバースコープを、1996年からレゼクトスコープを臨床応用してきた。そこで今回子宮鏡の適応と限界について考察を加えた。[方法] 対象は、子宮体癌・子宮筋腫・不妊症・不正性器出血・子宮内異物患者である。硬性鏡と軟性鏡のメリットとデメリットを、疾病別に患者侵襲・診断精度を中心に比較検討した。すなわち、患者侵襲のパラメータとして麻酔法・手術時間・痛みの程度を、診断精度として子宮内腔の広がり・卵管口観察などの簡便性を、さらに医療費の面などを検討項目とした。[成績] その結果、硬性鏡は子宮内腔の拡大が確実であり比較的容易に子宮内病変を描出できる点で優れ、子宮筋腫の診断と治療に適している。しかし、頸管内膜の剥離を誘発する頸管拡張が必要なため、子宮頸管内所見も必要となる不妊症患者や体癌のstagingには痛みも強く適さない。一方、子宮内膜ポリープなど病変の大きさが3mm以下であれば軟性鏡で十分切除可能で麻酔も必要なく、軟性鏡の利点は多い。直径1cm以上の子宮内異物になると、子宮鏡では除去が不可能であり、膀胱用の硬性鏡の使用が適切だった症例も経験した。[結論] 以上のように、個々の疾患・症例で、軟性鏡・硬性鏡を使い分け、場合によっては他科で使用する内視鏡が思わぬ利点をもたらすことも念頭に置かねばならない。

173

子宮筋腫核出術後の癒着防止に関する検討
— 腹膜被覆法、インターシードおよびセプラフィルムの比較検討 —

長崎大学医学部 産婦人科 ○藤下 晃, 宮村 泰豪, 北島 道夫
岡崎 光男, 蓮尾 敦子, 吉田 正雄
増崎 英明, 石丸 忠之

【目的】術後癒着は疼痛やイレウスの原因の1つに挙げられているのみならず、産婦人科領域では妊孕性温存を目的とした手術後に癒着をきたし、不妊の原因にもつながる重要な問題の1つでもある。今回、子宮筋腫核出術後における癒着防止効果を検討した。【対象および方法】1991年1月から1998年4月までの期間、当科で子宮筋腫核出術を施行した44例中、癒着防止対策を行い、かつ2nd look laparoscopy (以下、SLLと略す) あるいは帝王切開時に癒着の評価が可能であった24例を対象とした。癒着防止対策としては腹膜被覆法、インターシード(酸化再生セルロース合成吸収性癒着防止材)およびセプラフィルム(ヒアルロン酸ナトリウム/カルボキシルメチルセルロース吸収性癒着防止材)の3つを行った。解析症例は腹膜被覆法12例、インターシード8例およびセプラフィルム4例である。癒着の評価は、癒着の部位、厚さおよび広がり点数化したSteinleitnerらのスコアをmodifyした癒着スコア(最小0点~最大6点)を採用した。【結果】患者年齢、平均手術時間、出血量および筋腫結節の部位において3群間に差はなく、また核出した筋腫結節の個数は、腹膜被覆群で平均3.7個、インターシード群3.5個、セプラフィルム群3.0個で推計学的有意差はなかった。3群のいずれの症例でも、術後2週間以内のearly SLLでは、1ヵ月以上のSLLおよび帝王切開時の観察に比べ、癒着の程度が軽度であり、癒着剥離も容易であった。また平均癒着スコアは、腹膜被覆群2.3点、インターシード群4.1点、セプラフィルム群1.8点であり、腹膜被覆群およびセプラフィルム群での癒着スコアは、インターシード群にくらべ低かった。またインターシード8例中癒着のない症例は1例のみで、他の7例には中等度から高度の癒着例が多かった。【考察】癒着防止効果の点ではセプラフィルム>腹膜被覆法>インターシードの順であったが、セプラフィルムは症例数が少なく、さらに症例を追加し、検討する必要がある。

174

ヒアルロン酸ゲルによる家兎卵管卵巣への癒着防止効果

日本大学医学部 産婦人科 (日大駿河台) ○長田 尚夫, 角田 郁夫, 藤井トム清
津端 捷夫, 佐藤 和雄

卵管形成術後の妊娠率が低い(平均38%)のは、癒着剥離後の再癒着や術後に発生する新たな癒着が主な原因である。卵管形成術や筋腫核出術など妊孕能保存手術後後の癒着は、卵管不妊の原因となるばかりでなく、時に癒着性イレウスや癒着による疼痛などの合併症を招く。歴史的にも癒着の少ない手術法や癒着防止について非常に多くの報告があるがよい結果が得られず臨床的に残された大きな課題であった。われわれは、家兎腸管癒着モデルを用いてヒアルロン酸ゲルの腸管癒着防止効果について報告してきた今回、卵管形成術後の癒着防止法の確立のために家兎付属器(卵管、卵巣、卵管采)へのヒアルロン酸ゲルの再癒着防効果について検討した。【方法】家兎卵管卵巣癒着モデルは、家兎付属器(卵巣、卵管、卵管采)に擦過法と薬物刺激法によって癒着を誘起、約4週後に再開腹、癒着を確認してからマイクロサージェリーによって癒着剥離術を施行、癒着剥離面に架橋ヒアルロン酸ゲルを塗布し再癒着効果を検討した。癒着防止効果判定は、経時的に再開腹または腹腔鏡検査によってヒアルロン酸ゲルの塗布部を観察、再癒着の有無ならびに癒着剥離後の面積によって癒着防止効果を判定した。【成績】擦過法と薬物刺激による癒着誘起率は、80-85%で中等度の癒着が得られた。卵管、卵巣、卵管采癒着の癒着剥離後の再癒着は、コントロール群(無処置)では、100%の再癒着を認めたが、ヒアルロン酸ゲルを塗布した場合の再癒着(面積率)は、卵管 $2.0 \pm 2.0\%$ (N=5)、卵管采 $4.0 \pm 4.0\%$ (N=5)、卵巣 $6.0 \pm 4.0\%$ (N=5)と著しい癒着防止効果を認めた。なお塗布したヒアルロン酸ゲルは、術後7日では完全に消失していた。【結論】付属器(卵管、卵巣、卵管采)癒着に対する再癒着防止効果について家兎癒着モデルを用いて検討した結果、ヒアルロン酸ゲルの著しい癒着防止効果を認めた。ヒアルロン酸ゲルは、液性ヒアルロン酸に比べ腹膜からの吸収が遅く、組織間のハリアとして長く存在することが良好な癒着防止効果を現したものと考えられる。

順天堂大学医学部 産婦人科 ○桜井加那子, 武内 裕之, 桜井 明弘
三橋 直樹, 桑原 慶紀

〔目的〕1993年から1997年の過去5年間に当院で腹腔鏡を行った不妊症例201例について術後の妊娠率について疾患別に検討した。〔対象と方法〕症例は平均年齢 33.0 ± 3.7 歳で、原発性不妊症が157例(78.1%)、続発性が44例(21.9%)であった。不妊期間は平均52.9月であった。腹腔鏡で診断された不妊の原因は、子宮内膜症が98例(48.8%)、卵管異常20例(10.0%)、多嚢胞性卵巣症候群・早発閉経などの内分泌異常14例(7.0%)、クラミジアによる腹腔内癒着13例(6.5%)、腹腔鏡では異常を認めなかった症例29例(14.4%)、その他27例(13.4%)であった。腹腔鏡では腹腔内を観察し、子宮内膜症病変には、嚢胞摘出術や電気焼灼術を行った。癒着症例では癒着剥離術を行った。また全例に色素通水検査を行い、卵管閉塞を認めたものにはF Tシステムによる卵管再疎通術や卵管開口術を行ったが再建できない症例もあった。〔結果〕腹腔鏡術後の妊娠症例は52例(25.9%)であり、そのうち術後6月以内に妊娠に至った症例は15例、1年以内で35例、2年以内で43例であった。疾患別の妊娠率は子宮内膜症27例(27.6%)、卵管異常4例(20.0%)、内分泌異常4例(28.6%)、クラミジアによる癒着4例(30.8%)、腹腔鏡で異常を認めなかった症例7例(24.1%)、その他の症例6例(22.2%)であり、原因別の妊娠率に明らかな有意差は認められなかった。また妊娠に至らなかった症例149例のうち、術後半年まで経過観察できなかった症例が54例、半年以上1年以内が43例であった。その他52例は1年以上不妊治療を行ったが妊娠にいたらなかった。〔結論〕腹腔鏡は不妊症の診断・治療に有効であり、術後の不妊治療の方針決定にも有用である。術後不妊治療を行い比較的早期に妊娠に至る症例も多く、術後適切な治療を行えば高率に妊娠に至ることが示唆された。

国際医療福祉大学臨床医学センター山王病院 産婦人科 ○内海 靖子, 小林 善宗, 本田 育子
井上 正人

【目的】受精の場である卵管膨大部内腔の観察は、極めて重要である。今回我々は腹腔鏡下卵管鏡を施行し、その後正常妊娠あるいは卵管妊娠に至った症例の、卵管鏡所見を比較検討したので報告する。

【対象ならびに方法】腹腔鏡下卵管鏡を施行後、1年以内に自然・AIHで、正常妊娠が成立した、両側卵管同一所見例及び1側卵管のみ疎通例の52症例101卵管と、卵管妊娠に至った8症例9卵管(1側両側卵管妊娠)を対象とした。卵管鏡は径2.9mmの硬性鏡(Storz社製、27020BH)を使用し、観察は卵管膨大部近位端から膨大部、卵管采について行った。

【結果ならびに結論】正常妊娠群では異常なし20例、areas with loss of mucosal folds 7例、rounded edges of mucosal folds 3例、foreign body 3例、debris 23例、abnormal vascularity 17例であった(重複あり)。正常妊娠群では38%の症例が正常卵管であったが、異常所見が存在した卵管にも正常妊娠が成立した。特に比較的高度の変化と思われるareas with loss of mucosal foldsも13%存在した。卵管妊娠群では異常なし2例、areas with loss of mucosal folds 1例、rounded edges of mucosal folds 2例、debris 4例、abnormal vascularity 5例であった(重複あり)。卵管妊娠群では25%が正常卵管で、比較的軽度の変化と考えられているdebrisやabnormal vascularityのみが75%であった。

以上より、正常妊娠例と卵管妊娠例では、卵管鏡所見に大きな差はなかった。妊娠予後を推定するには、卵管膨大部内腔の所見に加えて、精子輸送などの卵管機能検査も必要と思われる。

177

当科における染色体異常の検討

岐阜大学医学部 産婦人科 ○伊藤 美穂, 操 良, 伊藤 直樹
今井 篤志, 玉舎 輝彦

〔はじめに〕産婦人科領域では、原発性無月経や卵巣機能の著明な低下を認める続発性無月経、あるいは不育症の症例に染色体検査が行われる。今回、無月経を主訴に受診した患者と奇形や胎児水腫などの胎児異常が認められた症例の臍帯血、その夫婦および習慣流産の夫婦での染色体異常の状況を検討した。〔対象と方法〕1994年5月から1998年4月に岐阜大学医学部附属病院産婦人科を受診した原発性無月経18例、続発性無月経9例、既に染色体異常を指摘されている月経困難症1例、胎児異常を認めた夫婦14組と臍帯血35例、習慣流産の夫婦47組で、染色体検査に同意した症例計185例を対象とした。臍帯血は分娩時あるいは臍帯穿刺によって採取した。その他は末梢血を採取し、Gバンド法で染色体分析を行った。〔結果〕原発性無月経18例中7例（38.9％）に染色体異常が認められ、すべて性染色体に関するものであった。続発性無月経では9例中1例（11.1％）に染色体異常が認められたが正常異型であり、月経困難症を訴えていたものは、45,X/46,X,r(X)のモザイクであった。臍帯血では35例中11例（31.4％）に異常が認められ、トリソミーが10例（28.6％）をしていた。腕間逆位が1例に認められた。胎児異常を認めた夫婦14組で異常を認めたのは、1例（3.6％）、胎児が18トリソミーであった妻の方で、1番染色体長腕異型部の延長で正常異型と考えられた。習慣流産の夫婦47組では、妻に9例（9.6％）、夫に4例（4.3％）計13例（13.8％）の異常がみられ、相互転座2例（2.1％）、ロバートソン型転座2例（2.1％）、残りは、逆位4例（4.2％）、長腕異型部の延長5例（5.3％）で、半数以上が正常異型であった。〔考察〕原発性無月経患者では高率に性染色体異常が認められるが、異常の状態により排卵や妊娠が可能となるため、十分に検討する必要がある。一方、習慣流産夫婦および胎児異常をきたした夫婦で染色体異常ならびに正常異型の頻度が高率であり、原因となる何らかの染色体異常をきたす可能性も考えられた。

178

同一胚由来の割球における QF-PCR 法及び FISH 法による
染色体異常の検索

名古屋市立大学医学部 産科婦人科 ○佐藤 剛, 田中 由佳, 鈴木 規敬
松原 寛和, 生田 克夫, 鈴木 薫

着床前診断では、1個ないし数個の割球を用いて、正確な染色体あるいは遺伝子診断を行うことが必要とされる。また、診断までの時間が短縮できれば、採卵、検査と同一周期での胚移植が可能となり、保存のための凍結および融解操作による胚の劣化を防ぐことができるため、その後の着床において有利となると考えられる。今回我々は、University College London The Galton Laboratory (Prof. M. Adinolfi) との共同研究にて、単一細胞からの診断が可能で、比較的短時間で結果を得ることのできる quantitative fluorescent polymerase chain reaction (QF-PCR) 法を分割卵の割球に対して試みた。この方法は、相同染色体の同一領域での2～4塩基対の反復配列部分において、その反復回数の違いを利用し、染色体の数的異常を検出する方法であり、今回は13番、18番、21番染色体及び性染色体に対する small tandem repeat (STR) marker として、それぞれ D13S631、D18S535、D21S1414、Amelogenin を用いて施行した。検体には当院において施行した体外受精・胚移植治療における余剰卵のうち、凍結保存されなかった分割卵を当学会の会告に従って患者の同意を得た上で用い、2細胞期胚から8細胞期胚の割球の一部を、QF-PCR 法に供した。また同一胚の他の割球に対して、13番、18番、21番、X及びY染色体に対する特異プローブを用いて FISH 法を施行し、その染色体異常の有無についても検索し、それぞれの結果について比較検討を試みた。

179 ヒト凍結解凍精子の染色体解析：マウスの卵子へのICSIを利用して

自治医科大学 産婦人科 ○小川 修一, 荒木 重雄, 佐藤 郁夫
中央クリニック 本山 光博, 荒木 康久, 大野美智子

【目的】難治性男性不妊患者において、凍結解凍精子を用いて卵細胞内精子注入 (ICSI) を実施する割合が増加しつつある。しかし凍結解凍精子を用いたICSIの受精率、着床率は低く、流産率は高い。そこで凍結解凍精子の受精能力および染色体異常の有無をマウスICSIをモデルとして検討を行なった。【方法】ICSIの適応となった高度乏精子症の患者より、インフォームドコンセントの下で精液を採取し凍結保存した。これを解凍しそれぞれ運動精子、非運動精子、また解凍後5000rpmの高速遠心分離により集めた非運動精子を、ピエゾマイクロマニピュレーターを用いて8~12週齢のB6D2F1雌マウスより得られた卵子細胞質内に注入し、それぞれの群において精子の受精能力および染色体解析を実施した。ICSI後12-14時間で前核の形成が確認された卵子をnocodazole 0.2 μ g/mlを含んだ培養液に移し、その後経時的に観察し、前核の消失した約1時間後にカルノア固定を実施した。標本はG-band by trypsin using Gimsa法で染色し核型分析を行った。また前核の消失に至らなかった卵子および前核が確認できなかった卵子もICSI後36時間でカルノア固定を実施した。【結果】運動精子群、非運動精子群、高速遠心分離精子群におけるICSI後の卵子の生存率 (良好な形態をICSI後維持できた率) はそれぞれ68.8%、62.5%、71.4%であり、生存卵子のなかで2PNを形成したものは76.6%、48.0%、20.0%と運動精子群が有意に高値を示した。また前核を形成しなかったものは10.4%、40.0%、60.0%と高速遠心分離精子群が有意に高かった。前核消失を認めなかった受精卵の割合が、運動精子群では3.4%に対して、非運動精子群、高速遠心分離精子群では、75.0%、25.0%と有意に高かった。また染色体の核型分析を実施したところ、高速遠心分離精子群にのみ染色体の細粉化等の構造異常を認めた。【結論】マウスICSIをモデルにおいて、ヒト凍結解凍非運動精子は運動精子に比べ、前核形成率が低く、また前核を形成しても高率に、染色体形成に至らないことが判明した。また凍結解凍後、高速遠心分離精子群においては、高速遠心分離が原因と考えられる染色体構造異常を認めた。

180 子宮外妊娠の絨毛染色体分析結果に関する検討

虎の門病院 産婦人科 ○塩田 恭子, 古屋 智, 高橋 敬一
佐藤 孝道

【目的】子宮外妊娠のrisk factorには、卵管癒着、卵管炎、子宮外妊娠・卵管手術の既往、体外受精や排卵誘発以外に受精卵の異常が関与しているという説がある。しかし子宮外妊娠の細胞遺伝学的研究は検体の染色体分析が困難なことが多いため、数少なく、子宮外妊娠での染色体異常率については明らかでない。今回、子宮外妊娠の絨毛染色体分析を行うことにより、子宮外妊娠の原因に受精卵の染色体異常が関与しているか否かを検討した。【対象】対象は1996年1月から1998年4月までに当科にて子宮外妊娠の手術を施行し、染色体分析可能な量の絨毛を採取できた26症例とした。【方法】子宮外妊娠手術時に摘出された絨毛の一部に対して染色体分析分染法を施行した。【結果】子宮外妊娠26例の内訳は、卵管峡部妊娠4例、卵管膨大部妊娠20例、腹膜妊娠1例、副角子宮妊娠1例であった。子宮外妊娠時の年齢は平均30.5才 $\pm$ 4.0才、既往症として子宮外妊娠が4例、卵管手術が1例にみられた。妊娠の経緯は、自然妊娠が19例、排卵誘発にて妊娠が3例、人工授精妊娠2例、体外受精妊娠2例であった。子宮外妊娠の絨毛を染色体分析した結果は、46, XYが14例、46, XXが11例、47, XX, +22が1例であり、染色体異常率は3.8%であった。【考察】子宮内妊娠での染色体異常率は10%前後と報告されている。今回の検討では子宮外妊娠の染色体異常率は3.8%であり、有意差はないものの子宮内妊娠での染色体異常率と比較して低率であった。これより子宮外妊娠の原因に受精卵の染色体異常が関与している可能性は少ないと考えられた。症例数は少ないが、子宮外妊娠での染色体異常率が低率であったことは、卵管では染色体異常卵は着床しにくいことを示している可能性も考えられた。

181

黄体機能評価としての血中プロゲステロン値の変化と
子宮内膜日付けの相関に関する検討

群馬大学医学部 産婦人科 ○上条 隆典, 安藤 一道, 伊藤 理廣
関 守利, 山田 清彦, 水沼 英樹
伊吹 令人

黄体機能は、基礎体温 (BBT) のパターンや黄体中期の血中プロゲステロン値、子宮内膜日付け診の結果で臨床上評価されるが、一般的には黄体中期の血中プロゲステロン値が 10 ng/ml 以上、内膜日付けが 3 日以上ずれていない場合を正常としている。黄体機能を正しくかつ的確に評価する目的で、黄体期の血中プロゲステロン値の変化と黄体中期の子宮内膜日付け診の結果との相関について検討し、黄体補充療法のあり方について再検討した。〔対象〕正常月経周期を有する患者のうち、BBT が二相性でかつ 12 日以上の高温相を示す 88 例を対象とした。〔方法〕黄体期のプロゲステロン分泌能を調べるため、経膈超音波断層法による卵胞計測に基き、排卵後(または高温相)の 5、7、9 日目に血中プロゲステロン値を測定、同一周期の 7 日目に子宮内膜日付け診を施行した。〔結果〕67 例 (76.1%) に内膜日付けの一致を認め、不一致群の 21 例 (23.9%) 全例に分泌期前期 (排卵後 4 日頃) の子宮内膜を認めた。平均年齢はそれぞれ 33.1 ± 4.2 才 (Mean $\pm$ SD)、 35.1 ± 3.2 才であった。一致群における黄体各期の血中プロゲステロン値 (ng/ml) はそれぞれ 14.1 ± 0.7 (Mean $\pm$ SEM)、 13.4 ± 0.6 、 9.5 ± 0.6 であったのに対し、不一致群ではそれぞれ 10.7 ± 1.1 、 13.1 ± 1.3 、 12.6 ± 1.5 であり、黄体中期の血中プロゲステロン値に差がないにもかかわらず組織学的に大きな差を認めた。また一致群において血中プロゲステロン値の変化を年齢別に比較すると、35 才以下の群では 14.9 ± 1.0 、 14.4 ± 0.9 、 10.3 ± 0.9 と推移したのに対し、36 才以上の群では 13.0 ± 0.9 、 11.9 ± 0.8 、 8.4 ± 0.8 と推移し、黄体中期から後期にかけてのプロゲステロン分泌能の有意な低下を認めた ($P < 0.05$)。〔結論〕黄体前期のプロゲステロン分泌が、その後の子宮内膜の組織学および機能的変化に大きく関与していることが示唆された。また高年女性では黄体中期以降プロゲステロン分泌の低下が認められ、着床障害や着床直後の micro-abortion に関与している可能性が示唆された。

182 クラミジア感染症における通気検査の数値化による卵管機能の評価

岡山大学医学部 産科婦人科 ○羽原 俊宏, 中塚 幹也, 木村 吉宏
高田 雅代, 鎌田 泰彦, 野口 聡一
青江 尚志, 浅桐 和男, 新谷 恵司
工藤 尚文

〔目的〕卵管の通過性をみる機能検査である卵管通気検査は子宮卵管造影のように放射線被曝も無く、簡便な検査法である。今回私達は、通気圧の曲線波形を数値化することにより、卵管機能の評価を試みとして数値化した各パラメーターと、クラミジア抗体検査との関係を検討した。

〔方法〕当院不妊外来で 1994 年 4 月から 1998 年 3 月の間にクラミジア抗体検査を行い、その後卵管通気検査を施行した 73 例を対象とした。クラミジア抗体検査として IgA 抗体、IgG 抗体 (EIA) を行い、いずれかが陽性の症例には内服治療後、卵管通気検査を施行した。通気圧曲線は、初期圧、平均圧、振幅、振動数について数値化し、クラミジア感染既往、検査後の妊娠などとの関係を検討した。

〔結果〕妊娠例と非妊娠例に分けた検討では、初期圧、平均圧は、妊娠例より非妊娠例の方が有意に高値を示した。初期圧/平均圧は、非妊娠例の方が大きい傾向があった。クラミジア感染との関係をみると、IgG(+)例と(-)例の比較では、IgG(+)例で、初期圧/平均圧が、有意に高値であった。IgA(+)例では平均圧がIgA(-)例より有意に高かった。IgG(-)でIgA(+)の群と、IgG(+)でIgA(-)の群とを比較すると、前者が初期圧、平均圧ともに有意に高く振幅は有意に小さかった。

〔結論〕妊娠例と非妊娠例との比較では、初期圧、平均圧が妊娠例で有意に低く、これらのパラメーターは妊娠予後の評価に有用と考えられた。クラミジア抗体との関連では、最近の感染と考えられるIgA(+)患者では初期圧、平均圧が高くなり、振幅は小さくなっていた。感染の既往と考えられるIgG(+)患者では、初期圧/平均圧が有意に大きくなっていた。以上から卵管通気検査は患者負担も少なく手技的にも簡単であり、さらに圧曲線を解析することにより、詳細な情報が得られ妊娠予後の予測や治療法の選択に有用であると考えられる。

183

Maturation Arrestに対する成長ホルモン分泌刺激試験と
刺激試験高反応例に対する clonidine 投与効果

浜松医科大学 泌尿器科 ○寺田 央巳, 鈴木 和雄, 藤田 公生

【目的】GH(Growth hormone)は標的内分泌腺を有さず,その作用はGH受容体を有する体細胞の分化増殖を行う直接作用と,間接作用としてSomatomedine-C(SM-C:IGF-1:Insulin-like growth factor-1)を介し行うGH分泌刺激ホルモン(GRH:growth hormone releasing hormone)を増強作用する二つの大きな働きがある.GH受容体はLeydig細胞,Sertoli細胞ともに存在が認められgerm cellの分化増殖を行うとともに,局所的にIGF-1を産生し,標的細胞のGH分泌刺激ホルモンの増強を行っている.germ cellの成熟障害の原因として視床下部GRHの不足による下垂体でのGH分泌不全,それにより二次的に起こるGH受容体によるGerm cellの分化増殖の抑制,IGF-1を介するGRHの分泌低下などが挙げられる.さらにGH分泌能は完全欠損のほか部分的なGH分泌不全(partial GH deficiency)があり,その分泌能検査には各種GH分泌刺激試験以外,血中IGF-1,IGFBP-3(IGF binding protein-3)の測定がある.GH分泌刺激試験としてalpha2-adrenergic clonidine (cloinidine hydrochlorid: 以下cloinidine)及びL-arginine(以下arginine)を用いた負荷試験を行いGH濃度を測定しGH分泌不全の有無を推察するとともに高反応症例の存在を確認したため終日投与可能なclonidineを投与し,その投与効果についても検討した.【対象】精液検査の結果が無精子症及び乏精子症(10×10^6 spermatozoa /ml以下)で,精巣生検の病理組織学的診断がMaturation arrest (MA)症例40例のうち負荷試験に対する承諾が得られた25例にcontrolとして健康成人男性10例を加えた32例を対象とした.【方法】負荷試験は午前8:00に来院後,15分臥床後,血圧測定と同時にTSH,LH,FSH,PRL,SM-C,DHE A(dehydroepiandrosterone),free-testosterone,Testosterone,IGFBP-3,GHの採血を行いさらに15分安静後cloinidine hydrochloride 150 μ gを経口投与,arginine 300mlは静注し,0(負荷時),30,60,90,120分後にGH採血と血圧測定を行った.なお,clonidine負荷試験高反応症例に対してcloinidine hydrochloride 1錠(75 μ g含有)を就寝前に1回投与し投与効果の判定も行った.【結果・考察】分泌刺激試験後の副作用はいずれも軽い眠気で,負荷試験後の血圧の変動は少なく180分後には回復し,GH値の上昇は60-90分後に頂値を示した.clonidine投与例では乏精子症20例中14例(70%)と,control全例に良好な反応を認めたが,無精子症では反応は認めなかった.これらの負荷試験は外来で行えるGH分泌刺激試験であり,MA症例では思春期前後に発生したGHの部分的な分泌不全状態がその背景として推察された.一方投与効果として,乏精子症13例が2-3カ月後に精子数の増加を示し,4例に自然妊娠を確認している.

184

Power Doppler法を用いた採卵前の卵胞血流評価の有用性

国際医療福祉大学臨床医学センター山王病院 産婦人科 ○本田 育子, 小林 善宗, 内海 靖子
井上 正人

「目的」配偶子操作治療では,採卵周期の選択や,採卵時期の決定は,重要な問題である.卵胞のモニタリングは,従来から超音波検査にて卵胞の大きさを計測する方法が行われるが,排卵に至る卵胞径に大きな幅があり,また個体差もあるため,限界のある方法である.最近power Doppler法を用いることで微細血管の検出が可能となり,報告が見られるようになってきた.今回,IVF-ETなどの採卵直前に, power Doppler法で観察した卵胞周囲の血流状態と治療の成否を検討し,本検査法の有用性を考察した.「方法」対象はIVF-ET,GIFT,IVF-ETR(ZIFT)を受けた50名の不妊症患者で,平均年齢は36.8(27-46)才,clomiphene-hMG周期などでの採卵15-30分前に経膈超音波検査を行い,個々の卵胞について, power Doppler法により卵胞周囲の血流を評価した.評価方法は2個以上の卵胞において,卵胞断面像での卵胞周囲76-100%に血流の描出を見るものをGrade(G)4,51-75%をG3,26-50%をG2,25%以下をG1とした.超音波装置はGE横河メディカルシステム LOGIQ 500,6.5 MHzのマイクロコンベックスプローブ(E721)を使用した.

「成績」G1と評価されたのは1名(2.0%),G2は29名(58.0%),G3は20名(40.0%),G4は0であった.対象50名のうち,14名(28.0%)が妊娠した.妊娠はG1で0,G2で5名(17.2%),G3で9名(45.0%)に成立し,G2に比較してG3で有意に高かった($p<0.05$).対象の年齢をみると,G1は44才,G2は平均36.9才,G3は平均36.2才であり,30才以下でG3の占める割合が高かったものの,31-35才,36-40才,41才以上ではG3の出現に差は無かった(57.0%,40.0%,37.5%,37.5%).

「結論」power Doppler法を用いた採卵前卵胞の血流状態の評価では,血流状態の良好な群で妊娠率は高く,本検査法は採卵周期の選択に有用であると考えられた.

185 排卵期における血中プロゲステロン迅速測定に関する検討

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○久慈 直昭, 田中 宏明, 岩橋 和裕
高橋 純, 宮崎 豊彦, 末岡 浩
吉村 泰典
同 中央検査部 太田 敦美, 竹下 栄子
総合荻窪病院 片山恵利子, 皆方 良介

【目的】血中プロゲステロン値（以下P値）は排卵周辺期においてLHサージおよび卵胞破裂に伴って変動する。今回、我々は卵巣刺激周期および自然周期におけるhCG投与・卵胞破裂と血中P値の関係を、40分で測定可能な免疫蛍光法を用いた迅速P測定法（バイダスアッセイキット プロゲステロン）により検討したので報告する。

【方法】①体外受精治療の目的でGnRHa-hMG-hCGによる卵巣刺激を施行した5周期において、hCG投与直前（OPU-2）、採卵前日（OPU-1）、採卵直前（OPU）、採卵後2日目（OPU+2）で採血、血中P値を測定した。②体外受精余剰胚を用いた凍結胚移植周期6周期において、原則として隔日に経膈超音波法による卵胞計測を施行し、卵胞破裂前、卵胞破裂後（卵胞消失・卵胞内部エコー出現）の血中P値測定を行った。

【結果】①卵巣刺激周期における血中P値は、OPU-2が 0.4 ± 0.2 、OPU-1が 0.9 ± 0.3 、OPUが 1.2 ± 0.4 、OPU+2が 18.8 ± 13.8 (ng/ml, mean $\pm$ S.D.) であった。②自然周期6周期における卵胞破裂前後の血中P値は各々 0.9 ± 0.2 、 2.8 ± 2.4 (ng/ml, mean $\pm$ S.D.) であり、卵胞破裂前は全例1.1以下、破裂後は全例1.3以上であった。

【結論】血中P迅速測定は卵巣刺激周期におけるhCG投与前後の卵胞黄体化の指標として、また経膈超音波による卵胞計測が困難な症例において、LHサージと共に自然周期での卵胞破裂の指標として有用であると考えられた。

186 新しいエンブリオスコアリングの有用性に関する検討

小田原ウイメンズクリニック ○武田 信好, 小田原 靖
東京慈恵会医科大学 産婦人科 田中 忠夫

【目的】胚のクオリティーはIVF-ETにおいて妊娠の有無を決定する重要な因子である。しかしながら実際に移植胚を選別する際にはどの胚を移植すべきか迷うことが多い。今回我々は移植時における胚の形態的所見から独自のエンブリオスコアリングを作成し、スコアと妊娠の関連を分析し、本スコアリングの有用性について検討した。【対象および方法】対象 平成9年に当院で施行したICSIを含むIVF 196周期からGnRHa / HMG / HCG刺激で得られた928個の胚を対象として採卵2日後に分析。スコアリング方法 (1) 割球数1～4加点（4細胞以上4点）、(2) 割球の均一性1～3加点、(3) フラグメント量0～3減点、(4) 胞体の状態0～3減点の4項目を採点し、7点満点で評価。検討方法 採卵2日後に胚を200倍ホフマンモジュレーションコントラスト装着倒立顕微鏡下に観察し、移植胚のスコアと妊娠の関連について検討した。複数胚移植で妊娠した場合は最もスコアの高い胚が着床したと仮定して検討した。【結果】(1) 196周期中52周期に妊娠が成立し、妊娠率は対周期26.5%であった。移植胚数別妊娠率は1個6.7% (2/30)、2個19.4% (7/36)、3個33.1% (43/130) であった。(2) 各因子の単一分析 / 割球数では3細胞以下と4細胞以上で、胞体の状態はスコア0点と1～3点で妊娠率に差を認めたが ($p < 0.001$)、割球の均一性、フラグメント量はスコアに妊娠との相関を認めなかった。(3) しかし諸因子を合計したスコアリングでは $R^2 = 0.9216$ と妊娠率との強い相関を示した。【結論および考察】以上の結果よりも今回用いたスコアリングは妊娠率との相関を認めた。IVF-ETにおいて妊娠率を改善し、多胎を減らすためには良好な胚を少数移植することが求められる。本法はそのための選別に有効な評価法であることが示唆された。

アモルクリニック ○児島 孝久

〔目的〕ハムスターテストは顕微授精(以下ICSI)の適応を決定するのに有用か否かを検討した。

〔対象/方法〕1995年5月から1997年12月に実施したハムスターテスト計376件中、その結果が0%を示した195件、189症例の妊娠予後を検討した。当クリニックのハムスターテストを実施する目安としては、1)通常のIVF-ETにて受精ゼロか低受精率(30%以下)、2)高度の乏精子症、3)5回以上のAIHにて妊娠しなかった症例、4)本人の希望(初回IVFの前検査)で、ハムスターテストの実施は日本農産工(KK)に依頼し、イノフォア処理後に裸核ハムスター卵(30ヶ前後)と培養し、その侵入率を求めた。〔結果〕ハムスターテストの成績と件数は、0%は195件、1~30%は83件、31~99%は67件、100%は31件で、ハムスターテストの約半数が0%を示した。2回とも0%を示した症例が6例あった。ハムスターテスト0%の妻と夫の年齢は 32.6 ± 3.8 才、 34.7 ± 5.0 才、その精液所見は量 2.6 ± 1.5 ml、濃度 3800 ± 2800 万/ml、運動率 $38.6 \pm 19.5\%$ であった。また、IVFの既往のある50例の受精の状態をみると、受精ゼロが23例、低受精率は27例であった。その後、妊娠に至ったのは50例(26.5%)で、ハムスターテスト直後より通院治療を中断した症例が36例(19.0%)存在した。妊娠時の治療の内訳をみると、自然妊娠が10例(クミド妊娠3例を含む)、AIH妊娠が5例、ICSI妊娠が35例であった。ICSI妊娠とその回数との関係は、1回目のICSIで妊娠に至った症例が23例、2回目が7例、3回目が4例、4回目1例であった。〔まとめ〕ハムスターテスト0%を示した件数は376件中195件(51.8%)で、症例に換算すると189症例となり、その後妊娠に至ったのは50例(26.5%)であった。ハムスターテストが0%と判明し、その直後通院治療を中断した症例は36例(19.0%)あった。妊娠成立周期の治療内容は、自然妊娠10例、AIH妊娠5例、ICSI35例であり、ハムスターテスト0%であってもICSIによらない妊娠例が15例(30%)存在した。以上より、ICSIの適応はハムスターテストだけでなく、先行したIVF-ETの受精率など他の要因も考慮して決定すべきと思われた。

188 Chlamydia Trachomatisの骨盤内持続感染による不可逆性卵管障害、卵管周囲癒着の発症に関する実験的検討

愛知医科大学 産婦人科 ○野口 靖之、岡本 俊充、佐藤 英子
中部 健、保條 説彦、浅井 光興
野口 昌良、中西 正美

近年、*C. trachomatis* 性骨盤腹膜炎に引き続き発症する骨盤内癒着や卵管炎に起因した卵管障害が卵管性不妊症の原因として考えられている。また*C. trachomatis* 女性性器感染症は自覚症状に乏しく無治療のまま放置され長期間持続することが特徴である。我々は、動物実験により*C. trachomatis* 骨盤内感染の持続による卵管障害及び骨盤内癒着の発現について検索し、卵管性不妊症の発症について検討を行った。方法は、雌ラットを用い*C. trachomatis* 骨盤内持続感染モデルを作成した。開腹下にて*C. trachomatis* を卵管内腔及びその周囲へ初回接種し、引き続き腹腔内へ*C. trachomatis* の反復接種がなされた群(持続感染群)と、*C. trachomatis* の初回接種を同様に行った後、腹腔内へ培養液のみを反復接種した群(一回感染群)を作成し、それぞれ同一時期に開腹し骨盤内癒着の有無を比較した。そして摘出した卵管組織をHematoxylin Eosin法、Masson Trichrome法(膠原線維染色)にて染色し光学顕微鏡下で観察し、卵管の線維化の評価を行った。さらに走査型電子顕微鏡下で卵管組織の観察を行った。結果は、持続感染群の開腹所見で卵管周囲に癒着を認め、それらの卵管組織は、卵管の光学顕微鏡下での観察により卵管上皮間質組織に単核細胞の浸潤と膠原線維の増殖を認めた。また、卵管の電子顕微鏡下の観察では卵管上皮の線毛細胞の障害と卵管内腔の狭小化を確認した。一回感染群では、このような変化は認められなかった。以上の結果より、*C. trachomatis* 骨盤内持続感染は卵管周囲癒着を発症し、また卵管炎の持続により強い卵管の線維化など不可逆性卵管障害を引き起こすことが明らかになった。これらより、*C. trachomatis* の性器感染は骨盤内へ波及する前に、早期診断と適切な治療が必要であることが確認された。さらに慢性卵管炎の既往のある症例、特に血中*C. trachomatis* 抗体陽性症例については、卵管疎通性検査において通過障害が確認されなくても、卵管内腔の狭小化や卵管運動障害をおこしている可能性が示唆された。

189 子宮頸管粘液中のSLPI (Secretory Leukocyte Protease Inhibitor) 濃度と子宮頸部における局在の解析

大阪大学医学部 産科婦人科 ○森山 明宏, 下屋浩一郎, 大橋 一友
徳川 吉弘, 河本 明子, 東 千尋
村田 雄二

【目的】SLPIはヒト耳下腺分泌液より単離された分子量 11.7 k d の蛋白で、elastase などの protease の強力なインヒビターである。我々は昨年の本学会において、精漿中の SLPI 及び elastase 濃度を測定し、精液所見との関連について解析、さらに SLPI 単独添加における精子運動能と先体反応に及ぼす影響について報告してきた。本研究では子宮頸管粘液中の SLPI 及び elastase 濃度の経日的変化と子宮頸部における局在について解析した。【対象と方法】対象は不妊外来患者 11 名の子宮頸管粘液を経日的に採取し、SLPI 及び elastase 濃度を ELISA を用いて測定した。また局在に関しては SLPI ポリクローナル抗体を用いて免疫組織学的に解析した。さらに精子運動能に対する SLPI と elastase の影響を検討するため、swim up 法によって回収した精子を $5 \times 10^5/\text{ml}$ の濃度で培養し SLPI と elastase の添加の有無によって運動率の変化をみた。【結果】①子宮頸管粘液中の SLPI 濃度は排卵期において平均 $811 \pm 256 \text{ ng/ml}$ と卵胞期の $242 \pm 188 \text{ ng/ml}$ 、黄体期の $195 \pm 197 \text{ ng/ml}$ に比べて有意に高値を示した。また elastase 濃度も排卵期においては卵胞期と比較して有意な増加を認めた。さらに SLPI/elastase 比は排卵期において最も高値であった。②免疫組織染色では SLPI は子宮頸管腺と子宮頸管粘液に認められた。③ elastase 単独添加では精子運動能は抑制されたが、SLPI と elastase 両方添加によって精子運動能は SLPI 濃度依存性に改善傾向を認めた。【結語】子宮頸管粘液中に SLPI の存在が確認され、SLP は子宮頸管腺より分泌されている可能性が示唆された。SLPI/elastase 比は排卵期において最も高値であり、elastase 単独添加に比べて SLPI と elastase の両方添加によって精子運動能に改善傾向が見られたことから、頸管内の SLPI が妊娠現象に何らかの作用を有している可能性が示唆された。

190 新しい子宮内膜関連蛋白としての PP26 (Placental Tissue Protein 26) に関する検討

東京医科大学 産婦人科 ○伊東 宏絵, 白田 三郎, 杉山 力一
鈴木 良知, 井坂 恵一, 高山 雅臣

【目的】子宮内膜は、受精卵の着床に際し種々の物質を産生分泌し着床に必要な至適環境を作り、trophoblast との接着に関しても重要な役割を担うと考えられているがその詳細なメカニズムは明らかではない。一方、我々は Bohn により胎盤から精製された未知の胎盤組織蛋白 26 (PP26) の mRNA が、子宮内膜に発現していることを見出した。そこで本研究では、子宮内膜における PP26 の局在を免疫組織学的に検索するとともに、すでに子宮内膜との関連性が報告されている PP14、LIF、CA125、Integrins との比較を行い、PP26 と子宮内膜の関連性について検討を行った。

【対象と方法】月経各周期、閉経期、GnRHa あるいは Danazol 治療中の子宮内膜を患者の承諾を得て採取凍結保存した。内膜基底層は、摘出子宮より切除し凍結保存した。凍結内膜組織は、連続切片を作成し冷アセトンで固定後、酵素抗体法間接法により免疫染色を行なった。また PP14、PP26 の染色は、新たに作成したモノクローナル抗体を使用した。

【成績】PP26 は閉経 10 年以上の内膜を除くすべての腺細胞に明らかな局在を認めた。特に基底層における局在は、GnRHa や Danazol による内膜抑制においても強い染色として認められた。増殖期および排卵期内膜において、PP26 は間質細胞にも明らかな染色を示したが、分泌期では減弱し腺細胞が優位な染色性を示した。その染色性は、月経周期においてそれぞれ特徴的な内膜の染色性の変化を示す PP14、LIF、Integrins、すべての内膜において腺細胞にのみ局在を認めた CA125 などとは明らかな相違を示した。

【結論】PP26 は、子宮内膜に関連する蛋白であることが明らかとなり、子宮内膜の機能調節への関与が示唆された。

191 子宮内膜間質細胞における Interferon- γ の Vascular Endothelial Growth Factor 産生調節

大分医科大学 産科婦人科 ○河野 康志, 松井 尚彦, 上東 彰子
橋原 久司, 宮川 勇生

【目的】子宮内膜間質細胞は様々なホルモンや成長因子の調節を受け、着床に最適な形態的、機能的変化を遂げる。今回、子宮内膜の増殖・分化における vascular endothelial growth factor (VEGF) の役割を明らかにするため、子宮内膜間質細胞における interferon- γ (IFN- γ) の VEGF 産生におよぼす影響について検討した。

【方法】子宮筋腫摘出時に子宮内膜を採取し、組織を細切、0.25% collagenase 処理後、遠心し、メッシュを通過させ間質細胞を分離した。得られた細胞は 10% FCS 加 RPMI 1640 にて 2×10^5 viable cells/well (6 well plate) で培養した。細胞が confluent になった状態で培養液を無血清 RPMI 1640 に交換した。IFN- γ を添加し、3 から 48 時間まで培養した。培養上清を回収し、VEGF の測定まで -80°C にて保存した。VEGF は ELISA 法 (R & D systems) にて測定した。

【成績】IFN- γ を添加していない control では時間とともに VEGF 産生の増加がみられたが、IFN- γ (10 U/ml) の添加では control と比較して産生の抑制が認められた [培養 6 時間後では controls: 281.5 pg/ml, IFN- γ 添加: 374.9 pg/ml, 12 時間後では controls: 788.5 pg/ml, IFN- γ 添加: 499.5 pg/ml ($p < 0.05$), 24 時間後では controls: 2,010.6 pg/ml, IFN- γ 添加: 1,106.3 pg/ml ($p < 0.01$)]. IFN- γ は VEGF の産生を濃度依存性に抑制した [controls: $100.0 \pm 8.9\%$, IFN- γ 10mU/ml: $108.6 \pm 5.4\%$, 100mU/ml: $83.7 \pm 15.2\%$, 1U/ml: $63.3 \pm 11.0\%$ ($p < 0.01$), 10U/ml: $55.1 \pm 14.8\%$ ($p < 0.01$)].

【結論】VEGF は子宮内膜間質細胞より産生され、IFN- γ は VEGF 産生を抑制した。IFN- γ はリンパ球や絨毛細胞から産生されることが報告されているが、この IFN- γ が VEGF を介して着床や妊娠の維持に影響を与えていることが示唆された。

192 Biological Characteristics of Epithelial Cells Derived from Female Reproductive Organs in vitro

Ishiwata Obstet. & Gynec. Hospital ○Ishiwata I, Tokieda Y, Iguchi M
Ishiwata C, Okane N

Dept. of Obstet. & Gynec. Toyoko Hosp., St. Marianna Kiguchi K

Dept. of Applied Biologic Science College of Bioresource, Nihon Univ. Sato K

Dept. of Anat., Jikei Univ, School of Med. Tachibana T, Hashimoto H, Ishikawa H

Introduction: The objective of this study is to culture the female reproductive organs, such as, the uterine cervical squamous epithelium (Sq), the uterine cervical columnar epithelium (CC), endometrial epithelium (EM), Fallopian tubal epithelium (TE), for 1-4 weeks and evaluate their biological characteristics.

Materials and methods: The Sq, CC, EM and TE were obtained from the 15 patients (35-45 year old) Japanese women for myoma uteri. The materials of Sq and CC were cut into 1-2 mm, placed directly on the cover glass and incubated at 37°C in 5% CO_2 and 95% air. The EM were digested by 600PU/ml Dispase, centrifuged, resuspended by growth medium and cultured in the CO_2 incubator. The TE cells were obtained by flashing with the 0.25% trypsin solution. The growth medium used was Ham's F-12 supplemented with 15% fetal calf serum.

Results: The outgrowth of squamous cells was observed in 212 out of 321 explants (212/321) of Sq. That of glandular cells were observed in 182/282 of CC. The squamous cells were polygonal in shape, and showed monolayer and pavement-like cell arrangement. After 2 weeks of culture, the cells became larger and flatter, while the nuclei became small and pycnotic at the periphery of the outgrowth. These findings indicate that the cells had retained the differentiation ability of squamous cells. The glandular cells of CC grew in whorled fashion. Along the margins of the outgrowth, two types of cells were observed after 2 weeks of culture. One type contained secretory vacuoles of glandular cell, and the other type contained a large number of tonofilament of metaplastic cells. The outgrowth of glandular cells was observed in EM and in TE cultures. The glandular cells grew in whorled fashion and grape-like-cell clusters were observed in the peripheral region. All cultured cells were normal diploid cells.

193

in vitro 精子核膨化系におけるヒト精子核蛋白の分析

川崎市立川崎病院 産婦人科 ○岩田 杜吉, 岩田 嘉行
 慶應義塾大学医学部 産婦人科 末岡 浩, 篠原 雅美, 大澤 淑子
 吉村 泰典

【緒言・目的】精子特異的核蛋白であるプロタミンは、一次構造の半数近くをアルギニンが占める極めて塩基性の高い比較的小さい蛋白とされている。成熟精子核は高度に凝縮するが、これは核蛋白が体細胞型ヒストンからプロタミンへと置換されることによると考えられている。ヒトを初め哺乳類ではプロタミン分子内にシステインを多く含み、この分子間のジスルフィド結合による架橋形成が核の凝縮度の増強に寄与していると考えられる。受精により卵細胞質中に侵入した精子核は速やかに膨化しやがて雄性前核に至る。今回我々は in vitro 精子核膨化系を作製しヒト精子核蛋白を分析することを目的とした。

【方法】in vitro 精子核膨化系は、洗浄精子を lysolecithin 処理の後、1.0 M NaCl-5 mM dithiothreitol (DTT)-Tris buffer を用いて、細胞膜核膜の破壊とジスルフィド結合の還元処理を行い膨化させ以下のことを検討した。① lysolecithin 処理ヒト精子核に抗ヒストン抗体および FITC 標識 2 次抗体を添加することにより膨化の経時変化を観察した。② 膨化精子核から塩基性核蛋白を抽出し、SDS-PAGE 及び Western blot にて精子核蛋白を分析した。塩基性核蛋白の抽出は、膨化精子核を 0.4 N H₂SO₄ 処理し 20 % trichloroacetate で沈殿させた後アセトンで洗浄し乾燥させることで行い、これを電気泳動のサンプルとした。精子塩基性核蛋白分析には、電気泳動を 15 % T の分離ゲルを使用して行った。泳動後 Western blot を行い、抗ヒストン抗体およびペルオキシダーゼ標識 2 次抗体で処理し diaminobenzidine 法で発色した上で評価した。

【結果】成熟精子では核蛋白がより低分子のプロタミンへ置換され、高度に凝縮しコンパクトな形態となるが、実際には相当量のヒストンを含んでいると考えられた。

194

FISH 法によるヒト精子染色体異常の検討

セント・ルカ産婦人科 ○牛島 千秋, 高野 陽子, 広津留恵子
 宇津宮隆史

【目的】近年、ICSIの対象となるような乏精子症・精子無力症の男性不妊患者の精子に染色体異常が高頻度にみられることが報告されている。今回我々は FISH (fluorescence in situ hybridization) 法を用いてヒト精子核の染色体異常について検討した。

【方法】不妊を主訴に来院した症例のうち、乏精子・精子無力症 2 例 (0A 群), 正常 (精子濃度 20×10^6 /ml 以上, 運動率 50 % 以上) 5 例に対し、FISH 法による精子核分析を施行した。射出精液を液化させた後、十分に遠心洗浄した。これをカルノア液で固定した後、DDT (dithiothreitol) 処理を施したものを FISH に供した。DNA プローブは Visis 社の LSI 13/21, CBP 18/X/Y を使用した。各ハイブリダイゼーションごとに少なくとも 5,000 個以上のシグナルをカウントした。

【結果と考察】まず、本方法の有用性を検討する目的で、同一サンプルを異なるプローブを用いて 2 回評価した。その結果二つの diploidy 頻度に差はなかった。正常群 5 例の 13, 18, 21, 性染色体の disomy 頻度は、それぞれ 0.08%, 0.10%, 0.18%, 0.38% であり、diploid 精子の頻度は 0.13% であった。これに対し、0A 群ではそれぞれ 0.12%, 0.16%, 0.20%, 0.59% および 0.26% であった。0A 群において、性染色体 disomy ($P < 0.01$) と diploid 精子 ($P < 0.05$) は正常群より高頻度にみられた。これより FISH 法はヒト精子の diploidy 頻度を検討する上で有用な方法であることが示された。また顕微授精を施さねばならないような重度の男性不妊患者には遺伝的リスクについても検討する必要性が示唆された。

195

無精子症患者におけるY染色体微小欠失の検討

千葉大学医学部 泌尿器科 ○鈴木 啓悦, 小宮 顕, 細木 茂
 太田 詔, 梶井 眞, 湯浅 譲治
 戸辺 豊総, 市川 智彦, 伊藤 晴夫
 旭中央病院 泌尿器科 鈴木 規之, 村上 信乃
 川鉄千葉病院 泌尿器科 始関 吉生

【目的】無精子症患者におけるY染色体微小欠失を検索し、azoospermia factor(AZF)について検討した。
 【対象および方法】1993年4月から1998年3月までの6年間に、不妊を主訴として千葉大学医学部泌尿器科または旭中央病院泌尿器科を受診した、無精子症患者（閉塞性無精子症を除く）のうち、患者の同意を得て末梢血よりDNAを抽出した36症例を対象とした。このうち7例に2度以上の精索静脈瘤の合併を認めた。Y染色体微小欠失は、Y染色体上のsequence-tagged siteなどに対するprimer pairを用いて、polymerase chain reaction法によりDNAを増幅することによって検出した。

【結果】AZF遺伝子のうち、*YRRM1* (Y-specific gene with RNA recognition motif 1)の欠失は1例も認めなかったが、*DAZ* (deleted in azoospermia)の近傍にあるとされるSY283 locusの欠失は5例に認めた。この5例中2例はSY283 locusのみの欠失であり、この2例中1例は染色体分析においても異常を認め45,X/46,Xdic(Y)(q11)の核型であった。その他の3例では欠失領域が複数箇所にわたっており、1例は染色体分析によるY染色体の異常も確認された。またSY283 locusの欠失を認めた5例においては、精索静脈瘤の合併はなかった。

【結論】無精子症患者において、AZF遺伝子を含めたY染色体微小欠失のスクリーニングは有用であると考えられる。しかし現在のところ、無精子症症例の大多数はAZF遺伝子の欠失を認めず、精子形成の解明には既知のAZF遺伝子の詳細な解析とともに、未知のAZF遺伝子の同定が必要であると考えられる。

196

単一精子を用いたY染色体上の微小欠失の有無の検討

兵庫医科大学 産婦人科 ○中田 祐子, 小森 慎二, 奥野亜紀子
 香山 浩二
 府中病院 不妊センター 加藤 浩志, 浜井 晴喜, 藤原 マキ
 磯島 晋三

【目的】従来よりY染色体長腕上に精子形成に関わる遺伝子AZF (azoospermia factor) が存在することが報告されている。我々は、無精子症および乏精子症患者の末梢リンパ球DNAを用いて、PCR法によりAZF領域のうちDAZ(deleted in azoospermia)遺伝子近傍の微小欠失の有無を検討し、無精子症および乏精子症の患者の末梢血DNAに微小欠失が存在する症例があることを今回の本学会にて発表する。しかし、体細胞由来の末梢血DNAとは異なり実際の生殖細胞にて同様の欠失があるかどうかを検討した報告はほとんどみられない。そこで、この点について検討するために、単一精子よりDNAを抽出しPCRを行い、微小欠失について解析したので報告する。

【方法】末梢血DNAでDAZ領域プライマー(sY254)において微小欠失を認めた患者について、その射精精子からマイクロマニピュレーターを用いて単一精子を分離した。DTTを含むアルカリ溶液で変性し、PEP法(primer extension preamplification)を行った後、DAZ領域のプライマー(sY254)を用いてPCRを行った。その際に、Y染色体の有無をSRY領域のプライマーを用いてPCRを行い、確認した。

【結果】単一精子を用いてPCRを行ったところ、30サンプル中11サンプルでSRY領域が増幅され、Y染色体を有することが確認できた。さらに、これらのサンプルについてDAZ領域のプライマー(sY254)を用いてPCRを行ったところ、DAZ領域が増幅されるサンプルはなかった。

【考察】今回の結果から、末梢血DNAにて微小欠失を認めた症例においても、実際に単一精子を用いたPCRによるY染色体上の微小欠失の有無を解析することが可能であること、また、同様の微小欠失が精子の染色体上に存在することが明らかになった。

197

Sertoli Cell Only症例のFISH分析による細胞分類

セントマザー産婦人科医院 ○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
 神戸大学農学部附属農場 楠 比呂志

【目的】原発性無精子症の約40~50%を占めるsertoli cell onlyと組織学的に診断された症例の精細管内では、完全に造精細胞の発育は傷害されているのであろうか。今回我々は、この疑問に対し、FISH分析を用いて細胞レベルでの検討を行い、臨床上有用と思われる結果を得たので報告する。【方法】原則として両側こう丸よりそれぞれ4カ所の組織を採取し、組織診断用とFISH分析用に2分し、実験に供した。①組織診断：70%液固定後H-E染色の標本で検鏡した。②FISH分析：赤血球を溶血させた後、組織をコラゲナーゼ(Type 1A S)およびDNaseを含んだPBSGでほぐし、5分間32.5℃で消化にて細胞を分離した。DNAプローブはVysis社製CEPX/Yを用いた。スポットの数と色調の差により、遊離細胞をX, Y, XX, YY, XY, XXYY, の6種類に分類しその出現頻度を算定した。【結果】①病理組織像よりsertoli cell onlyと診断された12症例におけるX又はY, XXX又はYY, XY, XXYY及びFSH値(mIU/mL)はそれぞれ1(9/446, 0/446, 0/446, 437/446 41.5), 2(11/335, 0/335, 0/335, 324/335, 31.7), 3(33/676, 1/676, 2/676, 640/676 13.6), 4(30/296, 0/296, 0/296, 260/296 29.3), 5(58/105, 1/105, 0/105, 46/105 36.5), 6(3/203, 0/203, 0/203, 200/203 48.0), 7(4/104, 0/104, 0/104, 100/104 31.5), 8(5/105, 0/105, 0/105, 100/105 27.5), 9(3/101, 0/101, 0/101, 98/101 18.2), 10(0/336, 0/336, 0/336, 336/336 16.4), 11(1/390, 0/390, 0/390, 389/390 11.3), 12(2/368, 0/368, 0/368, 366/368, 27.2)であった。②12例中11例でX又はYの1ヶのスポットを有するhaploidの精子細胞を確認した。(出現頻度: 5.1% 159/3129)。③12例中2例でXX又はYYのスポットを示す第2精母細胞が認められた(出現頻度: 0.2% 2/781)。④第一精母細胞を考えられるXXYYの4ヶのスポットを有する細胞は極端に低値であった。この理由としては第一精母細胞のほとんどのstageで4本のクロマチドが2本づつ近接しており、FSHのスポットとしてXXYYとXYとの鑑別が困難であったと考えられた。【結論】病理組織学的にsertoli cell onlyと診断された症例のほとんどでFISH分析により、円形精子細胞と考えられるhaploidの細胞を確認した。

198

凍結保存したセルトリ細胞のモノレイヤー上での
マウス精母細胞の培養成績について

セントマザー産婦人科医院 ○田中威づみ, 田中 温, 永吉 基
 粟田松一郎, 岩本 智子
 神戸大学農学部附属農場 楠 比呂志

【目的】当院では、精母細胞の分化を再現できる体外培養系の確立を目指して、マウスを材料に基礎研究を行っている。そしてこれまでに、コラゲナーゼ処理で分離したセルトリ細胞のモノレイヤー上で精母細胞を培養すると、一部が精子(精子細胞)にまで分化することを明らかにした。第16回日本受精着床学会で、セルトリ細胞の有効な凍結保存法を考察し、この方法で凍結保存したセルトリ細胞が融解後もモノレイヤー形成能を有することを報告した。今回はさらにそのモノレイヤー上でマウスの精母細胞の培養を試み、臨床上有用と思われる結果を得たので報告する。【方法】実験材料であるセルトリ細胞と精母細胞は、2週令の雄マウスの精巣をコラゲナーゼ処理して準備した。セルトリ細胞は、5% DMSO添加修正DMEM/F12 HAMに浮遊させて0.25ml ストローに封入し、プログラムフリーザー(開始温度&植氷温度-7℃、冷却速度-0.3℃/分、終了温度-30℃)を用いて凍結し、液体窒素中で保管した。融解はストローを30℃の温水に浸漬して行った。ストローから回収したセルトリ細胞は、アドレナリンとノルアドレナリンを添加したF12 HAMとL15 Leibovitzの等量混合液に浮遊した後に、マウスコラーゲンIVでコートしたwellに分注して32.5℃、5% CO₂-95%空気下で3日間培養し、モノレイヤーを形成させた。さらに、その上に精母細胞を播いてその後の細胞の生存性と分化の程度を調べた。なお、対象区には新鮮なセルトリ細胞のモノレイヤーを使用した。【結果】培養7日後の細胞の生存性は、凍結セルトリ区で71%、新鮮セルトリ区で69%であった。また、いずれの実験区でも培養1週間目頃より円形精子細胞が出現し始めた。【結論】本条件下で凍結保存したセルトリ細胞のモノレイヤー形成能は新鮮セルトリ細胞の形成能と大差なく、さらにこのモノレイヤー上でも精母細胞は精子細胞まで分化しうることが判明した。

199 プロゲステロン, カルシウムの精子受精能に与える効果

山梨医科大学 産科婦人科 ○大田 昌治, 永井聖一郎, 水野 薫子
小川 恵吾, 笠井 剛, 平田 修司
星 和彦

【目的】プロゲステロン (P) は、精子の受精能発現に関与するとされているが、その機序は明確ではない。今回我々は、精子のプロゲステロン受容体 (PR) の存在を確認し、先体反応・hyperactivation に対する P の効果、そしてカルシウム (Ca) との関係について検討した。

【方法】① RT-PCR 法を用いて mRNA のレベルで精子の PR の存在を検討した。②運動良好精子を前培養した後、10, 100, 500nM, 1, 3, 15, 30 μ M の P を添加し、hyperactivation・先体反応完了精子の割合、ハムスターテストにて精子の侵入率を評価した。③通常の mBWW 培養液 (Ca 含) と Ca を除去した mBWW 培養液を用意し、その中で運動良好精子を前培養し、それぞれに 15 μ M の P 添加群と非添加群をつくり、先体反応完了精子の割合、ハムスターテストにて精子侵入率を評価した。

【成績】①精子に PR mRNA が存在することが確認された。②先体反応率は P: 500nM 以下では 9% 以下と低く、1 μ M 以上ではそれぞれ 11.6%, 12.9%, 15.5%, 15.4% と有意に上昇した ($P < 0.01$)。ハムスターテストでも、500nM 以下では 5.8%, 15.3%, 16.4%, 32.0% と侵入率が低く、1 μ M 以上で 56.3%, 81.3%, 81.3%, 74.0% と有意に上昇していた ($P < 0.01$)。hyperactivation は 1 μ M ですでに有意な増加が認められた。③ Ca(+)mBWW-P(+) が先体反応率 19.7%, 次に Ca(+)mBWW-P(-) が侵入率 12.5% と有意に高かった ($P < 0.05$)。Ca (-) mBWW-P(+) 3.4%, Ca (-) mBWW-P(-) 2.1% であった。ハムスターテストでも侵入率はそれぞれ 53.4%, 28.0%, 10.2%, 6.3% であった ($P < 0.01$)。

【結論】精子に PR が存在し、それを介して P が受精能発現に関与していると考えられた。P は、濃度依存性に先体反応、hyperactivation を誘導する。また、Ca の存在下で効果があることより P が Ca の流入を引き起こし、受精能獲得や先体反応を惹起すると考えられた。

200 ヒト射出精子ならびにラット精巣上体精子における Phospholipid Hydroperoxide Glutathione Peroxidase (PHGPx) mRNA の検出

山梨医科大学 産科婦人科 ○水野 薫子, 平田 修司, 星 和彦

【目的】Phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (PHGPx) は精巣、とくに germ cell に高いレベルで存在し、過酸化脂質による精子の障害の防御や、精細胞の分化過程に関与すると考えられている。今回我々は、ヒト射出精子ならびにラット精巣上体尾部精子の PHGPx mRNA の解析を試みた。

【方法】検体としてヒト射出精子、肝臓ならびにラット精巣、精巣上体尾部精子、肝臓を用いた。検体より total RNA を調製し、一本鎖 cDNA を合成した。この cDNA を鋳型として各々、ミトコンドリア型ならびに細胞質型 PHGPx mRNA の両者を規定するプライマー (GP2/6) と、ミトコンドリア型 PHGPx mRNA のみを規定するプライマー (GP1/3) を用いて PCR を行った。得られた増幅遺伝子の存在をザンブロット法で検討し、さらに dideoxy 法により塩基配列を決定した。

【成績】ヒト射出精子、ラット精巣および精巣上体尾部精子の total RNA を鋳型とした RT-PCR の結果、プライマー GP2/6 および GP1/3 により増幅遺伝子が得られた。これらの増幅遺伝子の塩基配列はヒトならびにラット PHGPx cDNA の一部に一致していた。一方、肝臓では、プライマー GP2/6 からは増幅遺伝子が得られたが、GP1/3 では増幅遺伝子は得られなかった。

【結論】ヒト射出精子とラット精巣上体尾部精子中に PHGPx mRNA が存在していることをはじめて明らかにした。また、これら精子の PHGPx mRNA (の一部) はミトコンドリア型 mRNA であることが明らかになった。一方、肝臓では PHGPx mRNA は存在するもののそのほとんどが細胞質型 mRNA であることが確認された。本研究の成績から、精子と肝臓における PHGPx の組織特異的な細胞内局在の相違が転写レベルで規定されている可能性が強く示唆されると同時に、精子による PHGPx の遺伝子解析が可能であることが明らかとなった。

201 日本ザル Epididymis-Specific Glutathione Peroxidase-like Protein (EGLP) cDNA のクローニングならびに大腸菌発現系を用いた Recombinant EGLP の発現

山梨医科大学 産婦人科 ○平田 修司, 正田 朋子, 水野 薫子
大田 昌治, 星 和彦

【目的】 Epididymis-specific glutathione peroxidase-like protein (EGLP) は、精巣上体に特異的に発現し精巣上体液中に分泌される蛋白であり、サル、ブタ、マウスおよびラットにおける存在が報告されているが、その生理的機能については未解明な点が少なくない。今回われわれは、日本ザル EGLP cDNA をクローニングし、大腸菌発現系を用いて recombinant (re-) 日本ザル EGLP の発現・精製を試みた。

【方法】 日本ザル精巣上体 total RNA を鋳型として、すでに報告されているカニクイザル EGLP cDNA の signal peptide を除いた部分を規定する PCR プライマーを用いて、逆転写-遺伝子増幅反応をおこなった。この増幅遺伝子の塩基配列を解析し、サル EGLP cDNA の一部であることを確認した。この cDNA を原核細胞発現ベクター (pET-15b) に挿入し大腸菌内で発現させ、Ni カラムにて精製した。得られた re-EGLP を、筑波大学岡村直道博士より供与された抗ブタ EGLP 抗体を用いた western blot 法により解析した。

【結果】 日本ザル精巣上体より EGLP cDNA をクローニングした。その塩基配列はカニクイザル EGLP cDNA と同一であった。この日本ザル EGLP cDNA を用いて、大腸菌発現系により re-サル EGLP を発現・精製した結果、約 23 kD の蛋白が得られた。この re-サル EGLP は抗ブタ EGLP 抗体により認識された。

【結論】 日本ザル精巣上体 EGLP cDNA のクローニングし re-サル EGLP の精製し得た。この精製 re-サル EGLP は、EGLP の生理的機能の解析に有力な手段となるものと考えられる。

202 ヒト精巣ならびに精子における新たなプロゲステロン受容体 mRNA サブタイプ (サブタイプ S) の同定

山梨医科大学 産婦人科 ○正田 朋子, 平田 修司, 星 和彦

【目的】 プロゲステロンはヒト精子に直接作用して先体反応を誘起する。精子の細胞膜上に存在するプロゲステロン受容体 (PR) が、このプロゲステロンの一次作用点と想定されているが、現在のところこの精子「膜 PR」の本態は未解明である。今回われわれは、ヒト精子における PR mRNA の構造について検討した結果、未報告の新たな PR mRNA サブタイプ (サブタイプ S) を同定したので報告する。

【方法】 ヒト精巣 cDNA library を、ヒト細胞内型 PR cDNA を用いてスクリーニングし、得られた陽性クローンの塩基配列を解析した。また、cDNA クローニングにより同定された新たな PR cDNA のサブタイプ (サブタイプ S) を用いて、ヒト genomic library をスクリーニングした。さらに、ヒト射出精子ならびに子宮内膜の total RNA を鋳型として、サブタイプ S mRNA を特異的に規定する primer を用いて RT-PCR 法を施行し、増幅遺伝子の存在およびレベルを Southern-blot 法により解析した。

【結果】 ヒト精巣 cDNA library より新たな PR cDNA サブタイプ S をクローニングした。この PR cDNA サブタイプ S は、細胞内型 PR cDNA のプロゲステロン結合領域をコードする exon 4 から 8 の上流に未報告の配列を有する。Genomic cloningにより、この配列は新規の単一 exon (exon S) に由来するものであることが明らかになった。また、精子における PR mRNA のサブタイプ S のレベルは子宮内膜に比して高レベルであった。

【結論】 ヒト精子に、新たな PR mRNA サブタイプ S が存在していることが明らかになった。この PR mRNA サブタイプ S から翻訳され得る PR (PR サブタイプ S) が、精子における「膜受容体」と何らかの関連を有する可能性が強く示唆される。

203 マウス精子頭部の受精卵(2PN)における変化(Decondensation)

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

ハワイ大学医学部 解剖生殖生物学 柳町 隆造

【目的】成熟マウス卵において卵細胞質内に精子を注入すると素早く脱凝縮(decondensation)し前核を形成する。しかし、受精卵(2PN)の卵細胞質内に精子を注入しても脱凝縮しない事は良く知られている。今回我々は受精卵の雌雄の前核内において精子を注入すと脱凝縮する事を認めたので報告する。【方法】7-11週令のB6D2F1雌マウスにPMMSG7.5IU、さらに48時間後にHCG7.5IUを注射し同系統の雄マウス8-12週令を同数ずつケージに入れ、HCG投与後20時間後に2PN stageの受精卵を卵管より採取した。精子は、同系統の雄マウスの精巣上体より採取後0.05%TritonX加NIM溶液1mlに5分間放置後Sonicationし頭部と尾部を切断しTritonXfreeのNIM溶液にて2回洗浄し用いた。注入方法は、Piezo micromanipulatorを用い、透明帯のみを穿破後受精卵の雌雄どちらか一方の前核内3分の2まで深く押し込みPiezoのpulseにより確実に穿破後注入した。注入後の卵はCZB培養液内にて0.5-12時間培養し0.5時間おきにグルタルアルデヒドにて固定後アセトオルセイン染色し位相差顕微鏡にて観察した。また注入後4-5時間後の卵を0.006ug/mlビンブラスチン加CZB培養液に移し5-7時間培養しKamigutiらの方法により染色体分析を行った。【結果】800個の受精卵にinjectionし生存率90.0%また染色後前核内に精子頭部を認めず細胞質内に精子頭部を認めた卵が150個(約20%)あり、それら全ての卵は精子頭部の変化を認めないが、前核内の精子頭部は、約1時間後より色々な形の頭部の変化を認めた。また、5時間後の染色卵では卵内に精子頭部を認めない卵が10%あった。注入後9-12時間後の卵を染色体分析した結果、染色体形成を認める卵が確認された。【考察】マウス受精卵の前核内において精子を注入すと脱凝縮し、染色体形成を認める事が確認され、受精卵の前核内にもdecondensation factorが存在する事が示唆された。

204 アデノシンA₁受容体選択的拮抗剤によるヒト精子先体反応誘起促進

東京歯科大学市川病院 産婦人科 ○兼子 智, 郡山 智, 吉田 丈児
赤星 晃一, 黒島 正子, 小田 高久

明治薬科大学 薬理 齊藤 敏樹, 竹内 幸一

慶應義塾大学 産婦人科 黒田優佳子, 吉村 泰典

【目的】キサンチン誘導体は多彩な薬理作用を有するが、カフェイン(caf)による先体反応(AR)の誘起促進は、フォスホジエステラーゼ阻害による細胞内cAMP蓄積を介すると考えられてきた。われわれは精漿中に高濃度($26.1 \pm 25.7 \mu\text{M}$, $n=12$)のアデノシン(Ade)が存在し、AR誘起はAdeにより阻止され、Cafを始めとするAde受容体拮抗剤により促進されることを報告した。今回、AR誘起に関与するAde受容体サブタイプを検索するため、Adeおよびキサンチン骨格を有しないAde A₁受容体選択的拮抗剤FK838、FK352、FR166124のARに対する影響を観察した。【方法】精液をキャピラール攪拌密度勾配法により洗浄後、精子濃度 $5 \times 10^7/\text{ml}$ となるようにハंकス液に懸濁し、各薬物(10^{-5} - 10^{-9}M)を添加して37°Cで培養した。ARはFITC-コンカナバリンA法により観察した。

【結果】Ade存在下に精子を洗浄、培養すると濃度依存的にAR誘起は抑制され、 $10 \mu\text{M}$ 以上ではほぼ完全に阻止された。一方、洗浄精子を3種のA₁受容体選択的拮抗剤存在下に培養すると、濃度依存的にAR誘起が促進され、培養3時間後のAR誘起率は 10^{-7}M FK838添加により $52 \pm 7.4\%$ (平均 $\pm$ SD, $n=4$)と、対照($32 \pm 6.2\%$)に比して有意に促進された。FK352、FR166124によっても同様な結果が得られた。【考察】Ade A₁受容体はGiを介してCaチャンネルを抑制している。以上の結果から、精液中ではAdeがA₁受容体を介してCaチャンネルを抑制しているが、精漿離脱によるAde除去が先体へのCa流入抑制を解除し、ARの引き金となっている可能性が考えられた。

205

ヒト精子先体反応に伴うカルシウムシグナル伝達の解析
—イノシトールリン脂質代謝の役割—

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○黒田優佳子, 吉村 泰典

【目的】 inositol triphosphate (以下 IP_3) は、多彩な生理機能を制御するカルシウムシグナルの誘導因子として作用する。我々は IP_3 /カルシウムシグナル伝達 (IP_3 induced Ca^{2+} release; 以下 IICR) において中心的役割を果たす IP_3 receptor family (以下 IP_3R) のうち、type 1 および type 3 がヒト精子に存在することを明らかにした。本研究は、精子先体反応に IICR が関与するか否かを検討することにより、受精時の IP_3R を介した細胞内カルシウム動態の役割を明らかにすることを目的とした。

【方法】 先体反応未誘起精子は、 $CaCl_2 \cdot NaHCO_3$ 除去 Hanks 液で等張化した Percoll を用いてキャピラール攪拌密度勾配法により調製した。先体反応の評価は FITC-Concanavalin A 法により行い、先体反応誘起率 10% 以下の標品を $^{45}Ca^{2+}$ 負荷実験および Thapsigargin 負荷実験に供した。

【成績】 ATP 存在下に $^{45}Ca^{2+}$ を負荷した後に IP_3 , IP_3 agonist (Adenophostin), 細胞内カルシウム貯蔵部位 Ca^{2+} ATPase inhibitor (Thapsigargin) および IP_3 inhibitor (Heparin) を添加して細胞内カルシウム貯蔵部位からの $^{45}Ca^{2+}$ 放出動態を観察した。その結果、 IP_3 , Adenophostin, Thapsigargin 添加により細胞内カルシウム貯蔵部位からの $^{45}Ca^{2+}$ 放出が増加した。一方、Heparin により $^{45}Ca^{2+}$ 放出が抑制された。さらに、調製した先体反応未誘起精子に 20 μM Thapsigargin を添加して 37°C で 2 時間培養した結果、先体反応誘起率 ($3.3 \pm 5.8\%$; mean $\pm$ SD, $n=3$) は対照 ($4.1 \pm 3.5\%$) に比して有意に促進された。

【結論】 先体反応に伴うカルシウムシグナル伝達には、 IP_3R を介した IICR 機構が関与することが明らかとなった。

206

配偶者間人工授精における精子凍結保存の意義

東京歯科大学市川総合病院 泌尿器科 ○石川 博通, 早川 邦弘, 青柳貞一郎

大橋 正和, 畠 亮

けいゆう病院 泌尿器科 宮地 系典

最近 2 年間に配偶者間人工授精の目的で精子凍結保存療法を行った 29 例を分析してその有用性を検討した。29 例のうち不妊症例が 11 例で、化学療法例が 18 例であった。不妊症例の年齢は 27 才から 46 才におよび平均 36.5 才であった。結婚期間は最短 1 年から最長 17 年におよび平均 4.9 年であった。凍結の理由は逆行性射精が 8 例、精液所見不良が 3 例であった。凍結回数は 1 回から 32 回におよび平均 11.1 回であった。このうち 6 例に対して人工授精を行い 1 例に妊娠が成立した。

化学療法例の年齢は 19 才から 45 才におよび平均 27.9 才であった。配偶者のあるものは 4 例であったが、凍結開始後 2 例が結婚した。原疾患は精巣腫瘍 8 例、白血病 4 例、悪性リンパ腫 3 例、骨髄異形成症候群 2 例、膀胱腫瘍 1 例であった。凍結回数は 1 回から 4 回におよび平均 2.9 回であった。2 年間で人工授精に至ったものは 1 例もなかった。

不妊症例では凍結不適例が多く、精液所見が良好なのにも拘わらず妊娠率が低かったことから、凍結保存の有用性はあるものの造精機能に関しても十分考慮する必要があると考えられた。また化学療法例ではこれは児を得るための唯一の方法であり極めて有用性は高いが、実施にあたって原疾患の主治医および患者と関係を緊密にすることが重要と考えられた。

207

非電解質溶液内での精子常温保存の試み

大和市立病院 泌尿器科 ○湯村 寧
 藤沢市民病院 泌尿器科 広川 信
 横浜赤十字病院 泌尿器科 岩崎 皓
 横浜市立大学 泌尿器科 斎藤 和男, 佐藤 和彦, 穂坂 正彦

私達は、射精されたヒトの精子を percoll 法で洗浄し非電解質溶液内で4度で保存すると、最長8週間運動精子を保存できることを報告した。今回、常温下での精子保存法を検討した。【対象及び方法】横浜市立大学泌尿器科ならびに藤沢市民病院男子不妊外来よりマスターベーションによって得られた運動率50%以上の精液14例を対象とした。精液を非電解質 Percoll 法で洗浄し、得られた沈渣精子を非電解質溶液および様々な濃度の Na、または K イオンを含む溶液中で 15 度で保存した。保存後に各種電解質溶液内での運動率、ならびに同量の Ham's F10 を添加し 37 度で 1 時間 incubation した後の運動率を Cell soft 3000 で測定した。【結果】非電解質内で 72 時間保存した精子の運動率は 44.3% と比較的良好であったが 40mM NaCl 溶液内での運動率は 8%、40mM KCl 溶液内では 5.4% であった。高 Na、K 溶液内では更に運動率は低下した。1 週間後の精子運動率は非電解質、F10 それぞれ 16%、5% に低下し高 NaCl、KCl 溶液内の精子は運動性を消失した。2 週間後には全ての溶液中で運動性を消失していた。F10 を添加した後の運動率は平均 10% 上昇したが、1 週間以上保存した精子ではその効果はみられなかった。【考察】冷所保存と同様に非電解質溶液内では保存後の運動率は電解質溶液内と比較して高値を示したが 1 週間後には大部分の精子の運動性は失われたまた高電解質溶液や F10 溶液内で保存した精子は数日後には大部分が運動を停止し、非電解質溶液内で保存した精子と比較して明らかに運動率は低下した。現在、精子の洗浄に F10 など高 Na 溶液が使われているが、再検討すべきだと考えられる。

208

ヒト精子凍結保存に用いる KS-IV 凍結保存液の創製

小埜医院 ○大庭三紀子, 中島 潤子, 小埜 清
 立川病院 産婦人科 原 唯純
 東京歯科大学市川病院 産婦人科 兼子 智, 小田 高久
 慶應義塾大学 産婦人科 吉村 泰典

【目的】ヒト精子の凍結保存に用いる KS-IV 精子凍結保存液を創製した。

【方法】精液を攪拌密度勾配法により洗浄後、ハンクス液に再懸濁した。精子懸濁液に最終濃度 0.1 mM となるようにペントキシフィリン(PXF)を添加して5分間前培養した後、KS-IV精子保存液と等量混合してプラスチックチューブに充填し、1分後に凍結を開始した。凍結は液体チッソ蒸気法を用い、液体チッソ液面上3cmで凍結を行った。融解は50℃の温湯中で行い、融解後直ちに37℃の温湯中に移した。

【結果】KS-IV凍結保存液は精子エネルギー源としてグルコース、乳酸、ビルビン酸を含み、凍結保護剤として20%卵黄、12%グリセリンを用いた。卵黄の可溶化を促進するため、0.2 %SDSを添加した。調製後、遠心分離により不溶物を除去した後、ミリポアフィルター(0.22μm)で濾過した。温度センサーにより氷点および凍結速度を測定した結果、方法に示した凍結条件では各々4.0℃、-68℃/分であった。6精液標本(44±16X10⁶/ml、46.7±15.0%)は洗浄後、PXFを添加した。精子所見は(78±23X10⁶/ml、76.3±9.0%)に改善された。融解後の運動率は55.3±8.2%であり、蘇生率は72.4±5.37%であった。

【考察】新たに創製したKS-IV精子凍結保存液を用いることにより、高い蘇生率が得られ、精子を効率的に保存することが可能となった。

209

冷蔵、凍結による精子保存の検討

レディースクリニック京野 ○松尾 優子, 門間 克子, 千葉せつよ
針生 光夫, 京野 廣一

目的: 冷蔵、凍結などの精子保存はARTに不可欠であるが、蘇生率に問題がある。蘇生率の面からみて、どのような方法が良いかを検討した。

方法: 1) 精子 (37度C、5%CO₂ in air)

2) 精液 (4度C、冷蔵)

3) 精液 (Refrigeration Medium Test Yolk Buffer以下RMTYBと略、を加え4度C保存)

4) 精液 (Freezing Medium Test Yolk Buffer以下FMTYBと略、を加え、直ちに凍結保存)

5) 精液 (FMTYBを加え一晩4度Cに冷蔵してから凍結)

6) 精液 (RMTYBを加え一晩4度Cに冷蔵、その後FMTYBを加え凍結)

1) 2) は連日、3) ~ 6) は冷蔵、凍結前 (A) と1週間後 (B) の運動率をSQAIBで測定し、 $B \div A \times 100$ を運動蘇生率 (%) として比較検討した。

結果: 一週間後の運動率は1) 2) では0%で、運動蘇生率は4) が最も良く、ついで5)、6)、3) の順であった。

結論: 長期に凍結保存する場合は4) 5) 6) の方法が必要であり、短期間の保存には3) も使用可能と考えられた。

210 SpermPrep TM II を用いた運動精子回収法の有用性について

— Direct Swim up 法との比較検討 —

国際医療福祉大学 臨床医学センター ○白井安妙子, 中川さおり, 堀内 尚子
山王病院中央検査部 産婦人科 小林 善宗, 本田 育子, 内海 晴子
井上 正人

<目的> 従来より当院にて運動精子回収法として行われている Direct Swim Up 法 (以後 DS 法) と Sperm Prep TM II (ZBL, Inc., Lexington, KY USA) を用いた濾過法 (以後 SP 法) について各種パラメーターを比較検討したので報告する。

<対象と方法> 正常精液所見を有する 41 症例を対象とし、その精液を二等分し検討した。DS 法は、50ml のビーカーに 15 ml の精子用培養液 (HTF+0.3%ヒトアルブミン) を入れ、底に液化精液を注入後 1 時間静置培養し、培養液を回収、2000 rpm、5 分間の遠沈後 0.3 ml に調整した。所用時間は 70 分。SP 法は、Sperm Prep TM II を HEPES 加精子用培養液 6 ml で水和し、10 分間静置後、2 分間ドリップし、そこに 1 回遠沈洗浄した 6 ml の精子浮遊液を加え、10 分間濾過した。その後、濾液を再度同様に遠沈し、0.3 ml に調整した。所用時間は 27 分。計測は HTM-IVOS Version 10 (HAMILTON, USA) を用いた。

<結果> 運動率は精液 $80.2 \pm 13.3\%$ (mean $\pm$ S.D.), DS 法 $97.8 \pm 2.5\%$ 、SP 法 $86.9 \pm 13.9\%$ で有意 ($p < 0.01$) に DS 法が高値であった。運動精子回収率は、DS 法 $16.9 \pm 8.7\%$ 、SP 法 $25.6 \pm 14.2\%$ で有意 ($p < 0.01$) に SP 法が高値であった。回収運動精子の 5 時間後、24 時間後の生存率は DS 法 $68.6 \pm 14.4\%$ 、 $39.5 \pm 17.6\%$ に対し、SP 法 $64.3 \pm 18.3\%$ 、 $30.4 \pm 18.0\%$ で 24 時間後生存率において有意 ($p < 0.01$) に DS 法が高値であった。Path Velocity は精液 $44.8 \pm 8.9 \mu\text{m}/\text{秒}$ 、DS 法 $75.5 \pm 12.5 \mu\text{m}/\text{秒}$ 、SP 法 $58.3 \pm 13.0 \mu\text{m}/\text{秒}$ と DS 法が有意 ($p < 0.01$) に高値であった。

<結論> SP 法は短時間で高い回収率を示すことから外来での AIH に適しており、DS 法は運動率、24 時間後生存率、Path Velocity において高値を示したことから IVF に適している運動精子回収法であると考えられた。

211 The Relationship between Sperm Morphology Determined by Strict Criterion and Embryo Quality in ICSI and IVF Patients.

St.Luke Clinic ○Paul E. Kihale, Keiko Hirotsuru, Yoko Takano
Junichi Misumi, Takafumi Utsunomiya.

The objective of this study was to find out the relationship between sperm morphology as determined by strict criterion and fertilization and embryo quality rates in patients undergoing IVF and ICSI. Thirty six patients took part in the study and it was found out that when the normal sperm morphology was <4% both the rates of fertilization and embryo formation in conventional IVF(c-IVF) were decreased(21% and 15% respectively) but in ICSI patients the rates were unaffected ie 70% and 65% respectively. Furthermore, in c-IVF embryo quality as depicted by Gd. I, II, III, and IV was poor(0, 8%, 44%, & 48% respectively) but was unaffected in the ICSI group(10%, 31%, 39%, & 20% respectively).

Our results show that c-IVF in patients with <4% sperm morphology is associated with low rates of oocyte fertilization and embryo quality but the rates are unchanged in ICSI patients. Also the results suggest that patients with poor sperm morphology <4% should skip c-IVF and proceed to ICSI.

212 20歳前後の健常男性における精液所見の検討 —本年および10年前の比較—

東邦大学医学部 第1泌尿器科 ○石井 祝江, 上田 建, 中居 敏明
原 啓, 石井 延久, 三浦 一陽
同 第1産婦人科 上山 護

〔目的〕近年, 内分泌攪乱物質が若年男性の精液検査所見に及ぼす変化が問題となっている。そこで今回, 20歳前後の男性(大学生)の精液所見を10年前と本年で比較した。

〔方法〕20歳前後の健常男性で, A群; 1987年より89年の83名。B群; 1997より98年の106名を対象に, 精液検査所見のうち, ①精子濃度, ②精子運動率に関してMann-Whitney検定を用い検討した。

〔結果〕精子濃度はA群; 平均 $55.3 \times 10^6/\text{ml}$ (SD $30.2 \times 10^6/\text{ml}$) B群; 平均 $70.1 \times 10^6/\text{ml}$ (SD $49.7 \times 10^6/\text{ml}$)。精子運動率はA群; 平均63.81% (SD 15.1%) B群; 平均54.5% (SD 16.8%)であり, 精子濃度はB群が高く, 精子運動率はA群が高かったが, Mann-Whitney検定では, 精子濃度に関しては両群間で有意差は認めず, 精子運動率では有意差を認めた ($P < 0.005$)。

〔考察〕今回の検討にて, 近年指摘されている若年男性の精液検査所見の悪化を支持するものとなった。しかし, どのような因子がこれらに影響を与えているのか, また, さらにどのような変化をみせるのかは, 今後の重要な課題となるであろう。

213

当院の過去10年における精液所見の推移 —精子と環境因子との関連についての検討—

IVF大坂クリニック ○西原 卓志, 河田 淳, 林 英学
 長尾 幸一, 道上 敬, 山崎 雅友
 常仲 正丈, 熊谷明希子, 朴木 和美
 蔭久 晴彦, 福田 愛彦, 森本 義晴

【目的】最近、環境汚染や環境ホルモンと精子数の減少や奇形精子の増加などの精子異常との関係が注目されている。当院でも河内総合病院不妊センターから現クリニックに至るまでの、過去10年間の精液一般検査のデータ分析及び、ボランティアによる生活環境と精液所見との関連につき調査を行ったので報告する。

【方法】1989年から1998年までに当院で行った精液検査は3527件で、精液量、総精子濃度、運動精子濃度、運動率、奇形率を年代別に検討した。また、健常男子19歳～24歳の40名のボランティアに精液検査と生活環境調査を行い、さらに精液量、総精子濃度、運動精子濃度、運動率、奇形率、直進運動性、Sperm Motility Index (SMI)、白血球数を検討し生活環境の精液所見に及ぼす影響を見た。

【結果】比較的年齢の高い当院の患者群における過去10年間の分析では、精液量、総精子濃度、運動精子濃度、運動率の推移において変動は認められなかった。しかし、奇形精子症と診断された症例は1995年まで平均14.2%（奇形精子症/検査症例数）であったのに対し、1996年以後急激に増加し、1996年は40.8%、1997年70.9%、1998年74.9%と年々増加傾向を示した。また若年健常男子群における検討では、精液過少症が50.0%、乏精子症が40.0%、精子無力症が27.5%、奇形精子症が95.0%、白血球増加による膿精子症が27.5%に見られた。また生活環境調査との関連からは、ストレスやファーストフードなどにより精液量の減少や奇形率の増加に繋がる傾向がみられた。

【考察】本邦においても、環境問題が男性不妊症の増加の原因となる可能性について危惧されている。今回の検討により、当院の患者群で奇形精子症の増加が確認され、若年健常男子でも各種パラメータの異常が高率に認められたのは驚くべきことであり、またこれらとの環境因子との関わりも推察された。

214 本邦における精液所見の変化と環境汚染物質の影響に関する示唆

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○篠原 雅美, 末岡 浩, 土屋 慎一
 小林 紀子, 松田 紀子, 吉村 泰典

【目的】近年、ダイオキシン類に代表される環境汚染物質による造精機能への影響が問われてきている。これらの物質はエストロジェン・レセプターと親和性を有することから、弱いエストロジェン作用またはエストロジェン阻害作用をもち、これらの暴露により造精機能障害がもたらされることが危惧されている。フランスでは1973年から1992年の20年間で、精子数と精子の運動率が減少しているとの報告がなされ、その後精子数が減少傾向にあると示唆する報告がデンマークやフィンランド・米国等でなされた。しかし、本邦での精子数が実際に減少してきているのか、また環境因子がいかに精子形成過程に関わってきているのか不明の点が多い。そこで我々は、1970年から1998年までの過去28年間における、当院においての18～25歳の成人健康男性の精液所見の変化について検討を行った。【方法】1970年7月28日から1998年12月10日まで、当院においてAIDのドナーとして登録された成人健康男性の射出精子6048例を対象とし、各年代ごと精子数、精子の運動率に関して、比較検討を行った。【成績】1970年から1979年までの10年間の平均では、精子数は $65 \times 10^6 / \text{ml}$ 、運動率は78%、1980年から1989年までは精子数は $63 \times 10^6 / \text{ml}$ 、運動率は78%で、1990年から1998年までは、精子数は $57 \times 10^6 / \text{ml}$ 、運動率は78%であり、運動率には大きな変化は認められなかったが、精子数は減少傾向にあった（ $p < 0.001$ ）。【結論】1970年から1998年までの28年間で、精子の運動率は低下傾向を認めなかったが、精子数は減少傾向にあった。このことはことは高度成長期現代に生じた環境の変化に数値上密接に関連する可能性を否定できず、本邦においてもダイオキシン等の環境汚染物質いわゆる“環境ホルモン”が精子形成過程に多大な影響を及ぼしている可能性が示唆された。

福島県立医科大学 産婦人科 ○山田 宏子, 片寄 治男, 橋本志奈子

柳田 薫, 佐藤 章

ロマリンドクリニック 2 富永國比古

【目的】近年,造精機能の低下などにより精液所見が劣化し,原因として環境因子の影響が指摘されている。我々は体内に取り込まれる重金属と男性不妊との関係に着目し,その精漿中の濃度と精液所見について,さらに喫煙習慣との関連性について検討した。【方法】128例の不妊外来患者から回収された精液を対象に,液化後 CASAで精液検査を行ったのち,遠心分離した精漿を測定まで -50°C で凍結保存した。解凍後Na,K,Ca,Zn,Mgをフレイム原子吸光法で,Pを比色法で,Cu,Cd他計39種の元素をマイクロ波-プラズマ質量分析法で測定した。各種重金属濃度と精液量,精子濃度,運動率,Total Sperm Count (TSC=精液量 $\times$ 精子濃度)の相関を検討した。喫煙習慣については,128例のうちアンケート調査で協力が得られた39例の結果(喫煙年数(a),1日喫煙本数(b)およびBrinkmann指数(a $\times$ b))と各種重金属濃度との関連を調査した。解析にはANOVAを用いた(Mean $\pm$ se)。【結果】精子運動率とZn濃度(Zn $< 200\mu\text{g/ml}$ vs $300\mu\text{g/ml} \leq \text{Zn}$: $46.3 \pm 3.0\%$ vs $32.4 \pm 5.6\%$ ($p=0.0300$), $200\mu\text{g/ml} \leq \text{Zn} < 300\mu\text{g/ml}$ vs $300\mu\text{g/ml} \leq \text{Zn}$: $49.1 \pm 4.9\%$ vs $32.4 \pm 5.6\%$ ($p=0.0161$)), Cu濃度(Cu $< 0.15\mu\text{g/ml}$ vs $0.20\mu\text{g/ml} \leq \text{Cu}$: $48.7 \pm 3.1\%$ vs $32.7 \pm 4.9\%$ ($p=0.0057$), $0.15\mu\text{g/ml} \leq \text{Cu} < 0.20\mu\text{g/ml}$ vs $0.20\mu\text{g/ml} \leq \text{Cu}$: $48.8 \pm 5.2\%$ vs $32.7 \pm 4.9\%$ ($p=0.0179$))に有意差を認めた。TSC($\times 106$)とCd濃度(Cd $<$ 検出感度 vs 検出感度 $\leq \text{Cd} < 0.010\mu\text{g/ml}$: 483.4 ± 83.8 vs 292.1 ± 37.0 ($p=0.0152$), Cd $<$ 検出感度 vs $0.010\mu\text{g/ml} \leq \text{Cd}$: 483.4 ± 83.8 vs 179.2 ± 40.0 ($p=0.0190$))に有意差を認めた。喫煙習慣との関連ではCd濃度とBrinkmann指数の間に弱い関連性を認めた。【考察】前立腺液中に多量に含まれる精子機能に必要な元素であるZnは,高濃度では精子運動性の抑制と関連する。またZn濃度の上昇に伴ってメタロチオネンなどのZn結合蛋白の増加が考えられ,このようなタンパクの影響なども今後検討する必要がある。Cuも高濃度で運動性の低下と関連があり既報告と一致する。Cdは喫煙などにより体内に取り込まれ,造精機能に対して有害に作用している可能性が考えられた。体内の重金属の由来は摂食や喫煙であり,ライフスタイルの変化が男性因子を増加させている可能性が示唆された。

昭和大学医学部 泌尿器科 ○坂本 英雄, 北村 朋之, 渡辺 政信

吉田 英機

【目的】精子無力症患者の精子の運動性低下の原因のひとつに精子鞭毛構造の異常が知られている。昭和大学病院泌尿器科不妊外来を受診した患者のうち,複数回の精液検査で直進性が悪く,運動率が50%未満の患者の精子鞭毛構造について検討を行った。

【対象および方法】上気道炎や内臓逆位の合併は無く,不妊を主訴に受診した22例,および反復する慢性副鼻腔炎・気管支炎を認め,immotile cilia syndromeの精査のため受診となった1例を対象とし,精子を透過型電子顕微鏡検査に供し,鞭毛構造異常の有無について検討を行った。

【結果】年齢は17-45歳(平均 36.7 ± 6.0 歳),17歳の1例を除き不妊期間は0.5-19年(平均 6.0 ± 4.0 年)で,家族歴に不妊症の同胞は認められなかった。精巣容積は10-25ml(平均右 $18.2 \pm 4.0\text{ml}$,左 $17.8 \pm 3.8\text{ml}$)で,1例を除き12ml以上で,内分泌学的検査では血清FSHの高値を7例に,血清LHの高値を5例に認めた。精液検査では精子濃度 $0.4-208 \times 10^6/\text{ml}$ (平均 $38 \pm 46 \times 10^6/\text{ml}$),運動率0-49%

(平均 $14.8 \pm 15.7\%$,17例は20%以下),精子奇形率9.8-100%(平均 $45.3 \pm 25.5\%$)で,eosin Y染色では精子生存率は0.06-88%(平均 $46.0 \pm 24.0\%$)であった。電子顕微鏡検査ではperipheral microtubuleの数および配列の異常15例,central microtubuleの欠損15例,dynein armの部分欠損5例,fibrous sheathの異常16例,dense fiberの異常8例で,1例を除き何らかの鞭毛構造異常を認めた。

【結語】今回の検討で精子無力症患者の精子鞭毛に高頻度に何らかの微細構造異常を認め,精子運動性の低下への関与が示唆された。

217 特発性乏精子症に対する Mast Cell Blocker の長期投与成績

愛知医科大学 ○日比 初紀, 山田 芳彰, 本多 靖明

深津 英捷

名古屋大学 勝野 暁

国際医療福祉大学 山本 雅憲

【目的】特発性男子不妊症に対する薬物療法として有効なものは未だに見いだされていない。特発性男子不妊症において、組織化学的実験からマスト細胞が有意に増加していることが報告され、臨床的にも mast cell blocker の投与により精液所見が改善する報告がなされている。我々はこのような基礎的、臨床的結果をふまえて、特発性男子不妊症患者に mast cell blocker (リザベン[®]) を投与し、その有用性があることを報告した。この研究に基づき精子数が1000万/mL以下の特発性乏精子症に対して、mast cell blocker を長期間投与し、精巣のサイズ、内分泌学的検査 (LH、FSH)、精液所見及び妊娠成立の有無について調査したので報告する。

【対象及び方法】精子濃度が1000万/mL以下の特発性乏精子症患者で同意の得られた52例を評価対象とした。年齢は23才から46才であり、平均不妊期間は3.8年であった。内分泌学的検査には異常は認められず、配偶者の婦人科的検査も全て正常であった。投与前には少なくとも3回の精液検査を行い基礎値を決定した後リザベン一日300mgの投与を開始し、投与開始3カ月、6カ月、12カ月で各々のパラメーターに関して調査した。

【結果】精子濃度は有意に上昇したが、運動率、奇形率、内分泌学的検査及び精巣のサイズに変化は認められなかった。11例の妊娠を得た。妊娠の内訳は自然妊娠6例、AIH3例、IVF2例であった。副作用は2例で投与開始早期に軽度の眠気があった程度で、内服は継続可能であった。

【結語】mast cell blockerは特発性乏精子症に対する治療薬として有用であることが示唆された。

218 岡山大学泌尿器科における脊髄損傷患者に対する電気射精の現状

岡山大学医学部 泌尿器科 ○真鍋 和史, 永井 敦, 岡部 浩典

渡部 昌実, 公文 裕己

三宅医院 國方 建児, 三宅 馨

【緒言】男子脊髄損傷患者の約90%に生じる射精障害は、患者のQOLの点から考えて非常に重要な問題である。我々は、1997年9月より挙児を希望する脊髄損傷患者に対し、電気射精を施行してきたので、これまでの成績につき報告する。

【対象および方法】1997年9月より1998年3月までに電気射精を施行した脊髄損傷患者8名(平均年齢: 25.5歳)を対象とした。電気射精にはSeager NRH Model 14を用いた。得られた精液は、卵細胞質内精子注入法(ICSI)などのadvanced assisted reproductive technology (ART)を行った。

【結果】電気射精は8名の患者に対し、のべ16回施行した。麻酔方法は原則として無麻酔であるが、外陰部に知覚の残る不全麻痺の2名は全身麻酔下で行った。順行性射精を誘発できたのは7名(87.5%)であった。1名は強い下腹部痛が出現し、中止した。順行性射精が得られた症例での精液量は 1.0 ± 1.2 mL (0.1-4.0 mL)で、そのうち3名で運動性のある精子が回収できた。運動率は2名で約3%と極端に低かったが、1名で50%あり、この症例に対しICSIを行い、妊娠の成立をみた。4名は精子を認めず、のべ12回の施行でいずれも精子の出現を認めなかった。副作用は、自律性過反射が2名、腹痛が2名に認められたが重篤なものではなかった。

【考察および結論】当科では、電気射精を導入したばかりであり、症例数もまだ少ないが、すでに1例に妊娠成立を認め、また、順行性射精の誘発率も高く、電気射精は脊髄損傷患者の採精法として有用な方法であると考えられた。

原三信病院 泌尿器科 ○小松 潔, 山口 秋人
蔵本ウイメンズクリニック 蔵本 武志

目的; 男性不妊症の中でも閉塞性無精子症は手術的に精路再建術や精子の回収が可能である。しかし顕微授精 (ICSI) が登場するまでは精路再建術不能例、失敗例に妊娠させる方法は無かった。そこでICSIが登場したここ5年間の閉塞性無精子症の治療成績につき報告する。

対象と方法; 1992年4月より1997年3月までの5年間に、当院不妊外来に受診した1333症例中無精子症と診断されたのは202例である。その内、閉塞性無精子症は89例 (44%) であった。閉塞部位別では精巣網3例、精巣上体47例、精管34例、射精管4例、不明1例であった。原因別では先天性が24例 (精管欠損症20例を含む)、後天性が44例で不明が21例であった。82例に外科的治療を施行した。精路再建術は52例 (精管精管吻合術20例、精巣上体精管吻合術32例) また精子回収術は43例 (再建術失敗例13例、再建術不能例30例) に施行した。

結果; 精路再建術の手術成功例は、評価できた48例中30例 (63%) で11例 (37%) が妊娠した (ICSI併用 3例)。精子回収術-ICSIは43例中36例 (人工精液瘤3例、MESA12例、TESE23例-症例に重複有り) に施行し、22例 (61%) が妊娠した。つまり閉塞性無精子症例の82例中33例が妊娠し、妊娠率は40%であった。

考察; 顕微授精 (ICSI) の高い妊娠率は閉塞性無精子症治療のありかたを変える勢いにある。女性因子、社会的因子等を考慮に入れた不妊治療を検討すべきと考ええる。

倉敷中央病院 泌尿器科 ○小倉 啓司, 大久保和俊, 荒井 陽一
洛和会音羽病院 泌尿器科 武縄 淳
島田市民病院 泌尿器科 宗田 武

【目的】精索静脈瘤における造精機能障害は、陰嚢内温度上昇などの原因によって生ずる apoptosis によるものと推定されている。精索静脈瘤患者における精液のパラメーターのうち精子生存率 (sperm viability) に関する報告は少ない。そこで、精索静脈瘤患者における精子生存率・総生存精子数および手術療法前後での変動につき検討した。【対象と方法】精索静脈瘤低位結紮術を施行した17症例を対象に、eosin-Y 染色 (0.5% eosin 液による生体染色) を行い、精子生存率、総生存精子数を算出し、精液・精漿所見、内分泌学的所見、妊娠率との比較検討を行った。また術前および術後3ヵ月以上経過後、それぞれ2回以上の精液検査が施行できた15症例に対し、精子生存率・総生存精子数の変動につき検討した。【結果】術前の精子生存率は平均 52.5% (n=17) と WHO の基準 (> 75%, 1992) を下回っていた。術前の総生存精子数は、精漿中 Acid phosphatase 値と有意に正の相関 (n=17, 相関係数=0.610, p=0.00939) を、血清 FSH 値と有意に負の相関 (n=16, 相関係数=-0.569, p=0.02154) を示した。手術前後で評価しえた15症例の解析では、術後、精子生存率は53.7% から 63.8% と有意に上昇し (p=0.0014)、総生存精子数も 120.8×10^6 から 202.1×10^6 と有意に増加した (p=0.0131)。妊娠の有無との相関は認めなかった。【結語】精索静脈瘤患者における精子の細胞死が精路のどの段階で生ずるのか明らかではないが、精漿前立腺分画 (Acid phosphatase) および血清 FSH 値の関与が示唆された。また精索静脈瘤低位結紮術により精子生存率および総生存精子数が有意に改善されることが示唆された。

221

両側精索静脈瘤手術の成績

東京慈恵会医科大学 泌尿器科 ○池本 庸, 木村 高弘, 中條 洋
御厨 裕治, 大石 幸彦

【目的】左精索静脈瘤患者で理学的に触知しない右精索静脈瘤が画像検査で検出されることは多い。subclinical varicoceleの手術適応には否定的見解もみられるが、こうした不妊症患者に対する両側の静脈瘤手術の意義について検討した。

【対象と方法】対象は1993年から1997年までに当科で男子不妊症と診断され、理学的に左精索静脈瘤と診断された65例と両側精索静脈瘤とされた17例である。全例に精索静脈瘤の画像検査としてMRIまたは超音波断層検査が行われ、理学的に左精索静脈瘤と診断された65例のうち画像検査により31例(47.7%)が両側精索静脈瘤と診断され、両側の高位結紮術を受けた。これら両側手術群48例と片側手術群34例の治療成績を比較検討した。手術は腹腔鏡であれ、開放手術であれすべて高位の精索動静脈一括結紮法とした。

【結果】治療成績を比較すると、両群に妊娠率で差はなかったものの、両側手術例の平均精子濃度は $42.2 \times 10^6/\text{ml}$ から $56.7 \times 10^6/\text{ml}$ へ、平均運動率は37.5%から48.6%へとともに有意に増加していた。一方片側手術例の平均精子濃度は $19.8 \times 10^6/\text{ml}$ から $40.8 \times 10^6/\text{ml}$ に著明に増加していたが、平均運動率は36.4%から37.5%と有意の増加を認めなかった。同様の検討を理学的に右精索静脈瘤を認めず画像検査で両側性と診断され、両側の手術を受けた群(31例)と、画像検査でも左側のみとされ左側精索静脈瘤手術を受けた群(34例)でおこなったところ、やはり両側群では精子濃度($53.5 \times 10^6/\text{ml} \rightarrow 59.6 \times 10^6/\text{ml}$)、運動率(38.9% $\rightarrow$ 48.7%)とともに有意の増加を認めたが、左側手術群では精子濃度のみの増加($20.3 \times 10^6/\text{ml} \rightarrow 41.9 \times 10^6/\text{ml}$)を認めた。

【考察】今回の検討はprospectiveなものではないが、両側精索静脈瘤を積極的に手術することは運動率の改善に寄与する可能性が示唆された。

222

ラット精管結紮術後の造精機能障害にはNOが関与している

常滑市民病院 泌尿器科 ○窪田 泰江, 多和田俊保
名古屋市立大学 泌尿器科 佐々木昌一, 窪田 裕樹, 神谷 浩行
郡 健二郎
同 生化学第2 尾崎 康彦, 佐々木 實

【目的】近年Nitric Oxide (NO) と細胞障害、特にアポトーシスとの関係が注目されている。我々は現在までにラット精管結紮術後の造精機能障害において、アポトーシスが関与していることを報告してきた。そこで今回我々は同病態におけるNOの関与について検討した。

【方法】生後10週齢のWistar系雄ラットを用い、コントロール (C群)、両側精管結紮 (V群) の2群に分け、術後10週で精巣を摘出し、H-E染色法及びTUNEL染色法に供した。またNO合成酵素であるNOS (nNOS, eNOS, iNOS) に対する抗体を用いた免疫組織染色法 (SAB法) ならびにWestern blotting法によって精巣内におけるNOSの動態を検討した。

【結果】H-E染色法ではC群に比較してV群において、精細管内の細胞配列の乱れが観察され、TUNEL染色法でもC群に比較してV群でApoptosis Index (100精細管中アポトーシス細胞が確認できた精細管数) の増加 (C群: 2.8, V群: 21.2 $P < 0.05$) が確認された。免疫組織染色法では、C群に比較してV群で精巣内におけるiNOSに対する抗体による染色性の増加が観察されたが、nNOS及びeNOS抗体による染色性の変化は観察されなかった。また、Western blotting法においても同様の結果が得られた。

【結論】今回の結果から、ラット精管結紮術後の精巣内においてiNOSが誘導されていることが認められ、同術後の造精機能障害においてNOが重要な役割を担っている可能性が示唆された。

帝京大学医学部 泌尿器科 ○遠山 裕一, 岩淵 正之, 足立 陽一
四倉 正己, 友政 宏, 押尾 茂
矢崎 恒忠, 梅田 隆

【序】精子運動自動分析装置としては従来、CellSoft や Hamiltonthorn などが用いられてきたが、使用上の問題点に加えて価格が高いこともあり一般に用いられるまでには至っていない。今回、我々は新しく開発された精子運動自動分析装置 C-men を使用し、従来の CellSoft による測定結果との比較を行った。

【対象と方法】当科不妊外来を受診した患者精液 55 例を対象として、精子濃度、精子運動率の分析を C-Men と CellSoft3000 で行い、その結果を比較した。また、そのうち 14 例は、目測法で精子数と運動率の算定を行った。すなわち、精子数は精液を中性ホルマリン溶液で固定後、計算盤上で算定を行い、精子運動率はビデオテープに記録した後、コマ送りでその解析を行った。

【結果】同時に同一試料を測定した結果、精子濃度は、C-Men $45.7 \pm 25.5 \times 10^6/\text{ml}$ 、CellSoft $37.1 \pm 19.6 \times 10^6/\text{ml}$ と前者が後者に比べて有意に高値を示した。一方、精子運動率は、C-Men $25.3 \pm 11.8\%$ 、CellSoft $38.1 \pm 17.9\%$ と後者が前者に比べて有意に高値を示した。目測法との関係を検討すると、精子濃度は、C-Men $48.3 \pm 13.4 \times 10^6/\text{ml}$ 、CellSoft $40.4 \pm 11.7 \times 10^6/\text{ml}$ 、目測法 $45.6 \pm 14.5 \times 10^6/\text{ml}$ 、運動率は C-Men $28.5 \pm 7.9\%$ 、CellSoft $42.0 \pm 10.7\%$ 、目測法 $29.6 \pm 28.5\%$ と、濃度は CellSoft に比べて C-Men が有意に高く、運動率は CellSoft に比べて C-Men が有意に低い値を示した。一方、C-Men と目測法は両測定値ともに良好な相関を示した。

【考察および結論】C-Men は CellSoft に比べて、精子濃度は高く、運動率は低く算出された。一方、目測法との関係では C-Men の測定値がよく一致した。C-Men は新規開発された精子運動自動分析装置であり、価格も従来品の半分程度と廉価であり、今後、精子濃度・運動自動分析装置として有用性が高いと考えられた。

224 ヒト精液中に見いだされる Suc-Ala-Ala-Pro-Leu-pNA を加水分解する酵素について

明治薬科大学 生体機能分析学 ○中根理恵子, 片山 昌勅, 松田 兆史
立川共済病院 産婦人科 原 唯純, 佐藤 博久
東京歯科大学市川総合病院 産婦人科・泌尿器科 兼子 智, 大橋 正和, 石川 博通

【目的】すでに我々はヒト精漿中には種々のアルギニンアミダーゼ活性、キモトリプシン様酵素活性と共に 2 種の Suc-Ala-Ala-Pro-Leu-pNA を水解するエラスターゼ様酵素が存在することを報告した (1,2)。今回エラスターゼ様酵素の動態について検討したところ、興味ある知見が得られたので報告する。

【実験方法】アミダーゼ活性の測定は 96 穴マイクロプレートを用い、pH8.5、37°C、基質濃度 0.5 m mol/L の条件で行った。前立腺特異抗原 (PSA) 量の測定は酵素免疫法を用いて行った。実験には液化ヒト精液 21 例、液化不良ヒト精液 12 例および無精子症例精液 13 例を用いて行った。

【結果】ヒト精液 1 mL あたりの PSA 濃度およびタンパク濃度は液化精液、液化不良精液および無精子症例精液共にほぼ変化は認められなかった。一方、無精子症例精液中のアルギニンアミダーゼ活性濃度、キモトリプシン様酵素活性濃度および Suc-Ala-Ala-Pro-Leu-pNA 水解活性を示すエラスターゼ様酵素活性濃度は液化精液に比べそれぞれ約 1.7 倍、1.4 倍および 2.3 倍高いことが明らかになった。無精子症例精液の一部に PSA 抗原は変わらないもののこれら酵素活性が非常に高いものが認められた。

これら酵素のうちエラスターゼ様酵素についてその性質を検討した結果 (n=6)、抗ヒト白血球エラスターゼ、抗ヒト全血清、エラスチチオナル、Cl-Ac-(OH)Leu-Ala-Gly-NH₂、PMSF、EGTA、E-64 等では阻害されないことが明らかになった。この酵素はロイシンアミノペプチダーゼの阻害剤であるアマスタチンとアクチノニンで阻害され、50%阻害濃度はそれぞれ 35.7 $\mu\text{mol/L}$ 精液および 19.0 n mol/L 精液であった。

【考察】ヒト精液中に見いだされる Suc-Ala-Ala-Pro-Leu-pNA 水解活性を示す酵素はエラスターゼ様酵素でもなく、またヒト血清中に存在する酵素でもない可能性が示唆された。

1) Kobayashi et al., Mol. Androl., 3, 307 (1992); 2) Matsuda et al., Agents and Actions, 33/I, 145 (1992).

225

精漿中のUbiquitinの動態について

東京慈恵会医科大学 産婦人科 ○廣嶋 牧子, 田中 忠夫
同 生化学講座第一 高田 耕司, 大川 清

【目的】 Ubiquitin(Ub)は細胞内の選択的蛋白分解のシグナルとして重要な役割を担っている。現在までの臨床検体を用いた研究では、各種疾患における病変部位でのUbの異常蓄積、そして遺伝子発現の昂進が認められている。しかしながら、生殖細胞及び関与している体液におけるUb動態の研究報告は少ない事と同時に、既存のUb定量法に問題点もあったと思われる。今回、本学生化学講座第一にて確立されたUb測定系-Ubの形態を遊離型Ub(free Ub)と結合型Ub鎖(multi-Ub chain:MUC)とに区別して測定するEIAを用い、精漿のUbを定量し、IVF-ETにおける各パラメーターと精漿中のUb量との関与を検討した。

【方法】 患者同意のもとIVF-ET時に得られた28症例の精漿は測定時まで-20℃に保存した。MUCはsandwichELISA法により、MUCに対するモノクローナル抗体FK2を用い測定、free Ubはポリクローナル抗体US-1、¹²⁵I標識のUbを競合法によりradioimmunoassay(RIA)にて測定した。それぞれのUbの濃度と、精液所見(量、精子濃度、精子運動率)そして受精率を比較検討した。

【結果】 28検体のfree Ub、MUCの濃度はそれぞれ 5.31 ± 2.56 、 $2.00 \pm 9.24 \mu\text{g/ml}$ 。精子運動率<50%群で、free UbとMUCそれぞれ 4.698 ± 1.879 、 $1.854 \pm 5.36 \mu\text{g/ml}$ 。 $\geq 50\%$ の群でそれぞれ 7.153 ± 1.848 、 $2.448 \pm 1.453 \mu\text{g/ml}$ となり、両Ub共に有意差が見られた($p < 0.05$ 、 $p < 0.01$)

【結論】 細胞外液に於けるUbの詳細な役割は明確になっていないが、精漿中に存在する高濃度の両Ubの存在は、精子の成熟移送の過程で蛋白の分解が活発に行われた結果のものと考えられ、精子運動率の良好な群では運動を抑制する様な蛋白質の分解があると思われる。

226

卵胞液中メラトニンの黄体機能に及ぼす影響

山口大学医学部 産科婦人科学教室 ○山縣 芳明, 中村 康彦, 檜田 史郎
滝口 修司, 杉野 法広, 加藤 結
長門総合病院 産婦人科 田村 博史

【目的】 卵胞液中には高濃度のメラトニン(M)が存在するが、その生理的意義は明らかではない。我々はluteinized granulosa cellにMを加えるとProgesterone(P)産生が増加する事を報告しており、Mは黄体形成に重要な役割を演じているものと考えている。本研究では体外受精胚移植(IVF-ET)患者の卵胞液中Mと黄体機能との関連について検討することを目的とした。【対象及び方法】 当科にてIVF-ETを施行した17例(黄体機能正常群11例、黄体機能不全群6例)を対象とし、hCG切り替え時の血中中性ステロイド値および採卵時の卵胞液中(卵胞径18~22mm)のM, P, testosterone(T), estradiol(E)値をRIAにて測定した。【結果】 卵胞液中M値とP値の間には有意($p < 0.05$)な正の相関が認められ、卵胞液中M値は黄体機能正常群(正常群) $111.3 \pm 12.5 \text{ pg/ml}$ に対して黄体機能不全群(不全群)では $74.2 \pm 5.8 \text{ pg/ml}$ と低値であった。卵胞液中P, TおよびE値はそれぞれ正常群: $14.3 \pm 2.8 \text{ ng/ml}$ 、 $3.9 \pm 0.6 \text{ ng/ml}$ 、 $391.4 \pm 86.8 \text{ ng/ml}$ 、不全群: $16.7 \pm 1.3 \text{ ng/ml}$ 、 $3.6 \pm 0.4 \text{ ng/ml}$ 、 $370.0 \pm 64.0 \text{ ng/ml}$ と差を認めなかった。またhCG切り替え時の血中E値は正常群: $3504 \pm 1134 \text{ pg/ml}$ 、不全群: $1990 \pm 352 \text{ pg/ml}$ と不全群で低値を示した。【考察】 黄体機能不全の発生する一因として卵巣局所のMが作用している可能性が示唆された。

聖マリアンナ医科大学 産婦人科 ○村井 邦彦, 栗林 靖, 齊藤 要
菅原 一郎, 石田 徳人, 石塚 文平
雨宮 章

【目的】近年、メラトニン (MEL) が、生殖生理と深く関係しさらに活性酸素の消去作用を持つという報告が多数見受けられる。今回我々は、マウス体外受精後の受精卵へMELを添加し胚発育への影響とMELの過酸化水素の消去作用について検討した。

【方法】ICR系マウス (8週令) を過排卵処理しhCG投与16時間後に卵管膨大部より卵を回収し、同系マウス精巣上体精子を 10^5 精子/mlの最終濃度で媒精した。媒精4時間後の培養液 (BMOC-3) 中に 10^{-4} 、 10^{-6} 、 10^{-8} MのMEL (MEL群) を添加し胚発育能への効果を調べた。胚発育の観察は、媒精後120時間まで24時間ごとに行った。MELの過酸化水素消去作用は、培養液に上記濃度のMELを添加し horseradish peroxidase を用いた化学発光法にて行った。

【結果】媒精後4時間の培養液中への 10^{-4} 、 10^{-6} Mの濃度でのMEL添加は、MEL非添加群に比し2cell stageより有意差 (27.6% vs 40.4%, 43.9%, $p < 0.05$) を認め、胚盤胞への胚発育は、MEL添加群 10^{-6} MにおいてのみMEL非添加群比し有意に促進 (8.9% vs 24.4%, 17.5%, $p < 0.05$)。さらに、MEL 10^{-8} M群は、2cell stageにおいてはコントロール群と有意な差を認めなかったが、4 cell stageより有意差を認め (15.9% vs 26.8%, $p < 0.05$) 胚盤胞への胚発育まで促進した (8.9% vs 17.5%, $p < 0.05$)。一方、MELの過酸化水素消去作用については、上記の各濃度においてMEL非添加と有意な差は認めなかった。

【結論】マウス体外受精において、培養液中へのMEL添加は胚発育を促進することが示され、この効果にMELの過酸化水素消去作用は関与していないことが示唆された。

228 円形精子細胞の顕微授精における精子細胞核の分離と保存を行う 培養液の違いが受精、発生に及ぼす影響

福島県立医科大学 産婦人科 ○鈴木 和夫, 片寄 治男, 矢沢 浩之
柳田 薫, 佐藤 章
ハワイ大学 解剖・生殖生物学 柳町 隆造

【目的】円形精子細胞の顕微授精における精子細胞核の分離と保存を行う培養液の違いが受精、発生に及ぼす影響を検討した。(方法) B6D2F1雄マウスの精巣から円形精子細胞を採取し、生理的食塩水、HEPES-CZB、NIMの3種類の培養液でPVPを溶解し、その中で裸核化、更に顕微授精までの精子細胞核の保存を行い、核のみを同系雌マウスから採取した卵に顕微授精した。各培養液毎に生存率、受精率、2細胞期胚、胚盤胞への発生率を求め、得られた2細胞期胚の一部を胚移植して産仔が得られるかを検討した。(結果) 生存率は保存0時間 (裸核化直後に顕微授精)、1時間の順に生理的食塩水では86%、85%、HEPES-CZBでは89%、81%、NIMでは83%、86%だった。受精率は生理的食塩水では63%、72%、HEPES-CZBでは65%、70%、NIMでは68%、77%だった。2細胞期胚への発生率は生理的食塩水では100%、88%、HEPES-CZBでは100%、91%、NIMでは100%、93%だった。胚盤胞への発生率は生理的食塩水では77%、14%、HEPES-CZBでは75%、21%、NIMでは77%、47%だった。以上より、保存0時間では受精率、発生率に差がなく、保存1時間ではNIMを用いた場合のみ胚盤胞発生率が有意に高値であった (対生理的食塩水 $p < 0.01$ 、対HEPES-CZB $p < 0.05$ 、 χ^2 検定)。生理的食塩水、NIMで裸核化してから1時間後に顕微授精して得られた2細胞期胚を無作為に選択して仮親に胚移植した結果、生理的食塩水では19個移植しても産仔が得られなかったが、NIMでは34個移植して計5匹の産仔が得られた。(結論) NIM中で裸核化、保存された精子細胞核は他の培養液よりも発生能が保たれる事が判明した。これはイオン濃度が細胞質内と近似しており、核がより生理的に近い状態で保存されるために精子細胞核に対する傷害が少ないためと思われる。

229

体外受精・胚移植における卵胞液中一酸化窒素の意義

岩手医科大学 産婦人科 ○東梅 久子, 西谷 巖

【目的】体外受精・胚移植(以下、IVF)を目的とした採卵の際に得られた卵胞液中の一酸化窒素(Nitric Oxide, 以下NO)の濃度とIVFのパラメータとの関連を明らかにする。

【方法】虎の門病院にてIVFを目的とした採卵の際に得られた99症例の卵胞液を除蛋白後にGriss法(TCL-NOX1000)にてNO($\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$)を測定した。このNO濃度とhCG切り替え前および採卵日の血清中estradiol(E_2)、progesterone(P_4)(RIA法)、採卵数、卵胞液量、卵成熟度、妊娠成立の有無、OHSS発症の有無との関連について検討した。また採卵の際に卵胞液と同時に得られた黄体化顆粒膜細胞の血管内皮型NO合成酵素(eNOS)および誘導型NO合成酵素(iNOS)mRNAの発現をRT-PCR法にて検討した。

【結果】1.hCG切り替え前および採卵日の血清中 E_2 濃度は卵胞液中NO濃度と関連が見られなかった。またhCG切り替え前および採卵日の血清中 P_4 濃度は、 P_4 濃度の高い群において卵胞液中NO濃度が低い傾向がみられた。2.穿刺卵胞数および採卵数と卵胞液中NO濃度は負の相関がみられた。3.各卵胞液量と卵胞液中NO濃度は相関が見られなかったが、症例当たりの全卵胞液量と卵胞液中NO濃度は負の相関がみられた。4.卵成熟度と卵胞液中NO濃度は相関が見られなかった。5.OHSS発症の有無と卵胞液中NO濃度は関連がなかった。6.妊娠成立の有無および転帰と卵胞液中NO濃度は関連がなかった。7.採卵時に得られた黄体化顆粒膜細胞にはeNOSおよびiNOSmRNAの発現がみられた。

【結論】IVFの採卵時における卵胞液中のNOは卵巣局所において負に作用している可能性が示唆された。またNOの産生にはeNOSおよびiNOSが関与していることが明らかとなった。

230

Quinn's HTF培養液の胚発育および妊娠率に及ぼす影響

高木病院 不妊センター ○隈本 巧, 小島加代子, 野見山真理
松本 ゆみ, 塚本 郁子, 浦野 千夏
貝田 美和
佐賀医科大学 産婦人科 杉森 甫

【目的】従来のHTF培養液に含まれているglucoseやphosphateが初期胚のエネルギー代謝経路に影響を及ぼす可能性が懸念されている。当院では胚培養の際、Irvine HTF培養液を用いているが、今回growth mediumにglucose, phosphateを含まないQuinn's HTF培養液(ADVANCED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES, INC)を使用する機会を得た。そこで各々の培養液における胚発育および妊娠率について比較検討した。【方法】対象は、1997年11月～1998年2月までの期間にIVFあるいはICSIを行った152周期である。Irvine HTF培養液を使用した87周期をA群(IVF:35周期, ICSI:52周期)、Quinn's HTF培養液を使用した65周期をB群(IVF:28周期, ICSI:37周期)とした。各々の培養液には10% SSS合成血清を添加した。前核確認後のgrowth mediumは、A群ではinsemination mediumと同様の組成のものをを用いたが、B群ではglucose, phosphateを含まないBasal XI HTFに交換した。胚発育の評価は、割球数およびVeeckの5段階分類を用いた。両群間の年齢、不妊期間、受精率、採卵後2日目における割球数4以上の胚数、grade1および2の胚数、妊娠率について比較検討した。【結果】両群間の年齢および不妊期間に有意差はなかった。受精率は、A群72.5%(306/422)、B群79.5%(268/337)と有意差はなかった。割球数4以上の胚数は、A群230/306(75.2%)、B群190/268(70.9%)であった。grade1および2の胚数は、A群195/306(63.7%)、B群168/268(62.7%)であった。妊娠率はA群24.1%(IVF:12/35, ICSI:9/52)、B群23.1%(IVF:9/28, ICSI:6/37)であった。いずれの成績においても統計学的な有意差は認めなかった。【結論】現時点ではQuinn's HTF培養液は従来のHTF培養液と比べて初期胚発育および妊娠率向上には寄与していないと考える。今後さらに症例を増やして検討したい。

231

卵胞液組成に基づく胚盤胞胚移植用培地の作成

大坂大学医学部 産科婦人科 ○大橋 一友, 河本 明子, 中村 仁美
木村 正, 徳川 吉弘, 下屋浩一郎
森山 明宏, 東 千尋, 村田 雄二
扶桑薬品 中澤 照喜

【目的】体外受精の問題点のひとつである多胎を防止するためにはひとつの胚を移植する必要がある。しかし、現在移植が行われている4-8細胞期胚ではその後の胚発育能は不明であり、移植胚の選別は困難である。最近、多胎の防止と妊娠率の向上のために4-8細胞期の胚移植にかわり、より生理的な胚盤胞胚の移植が注目されている。しかし胚の長期体外培養法については未だ確立していない。本研究では胚の長期体外培養の基本培地として新たにヒト卵胞液組成に基づく培養液を開発した。【方法】(1) 体外受精症例21例より患者の同意を得て回収した卵胞液を用いて、アミノ酸、電解質、グルコース、ビルビン酸、乳酸の濃度を測定した。(2) 測定結果に基づいて培養液を作成した(HFF培養液)。また同時に体外受精培地としてHTF、 α MEM、Ham's F-10を購入した。(3) CBF1 雌マウスをhMGで過排卵処理し、雄マウスとmatingさせ、one-cell embryoを卵管より回収した。回収した胚は0.5%BSA存在下の各培養液中で培養し、胚の体外での発生能について検討した。(4) 体外培養で得られた胚の質的な検討のため、各培養液中で得られた桑実胚、胚盤胞を20%FCSを含むCMRL1066培養液で4日間培養し、inner cell mass(IC)とtrophoectoderm(TE)の形成を検討した。(5) 各培養液中のアンモニア濃度を経時的に測定した。【結果】(1) one-cell embryoの80時間の体外培養においてexpanded blastocystまでの発育はHFF中で他のHTF、 α MEM、Ham's F-10中と比較して、有意に高率を示した(88% vs 39%、34%、7%)。(2) 各培養液で発育した桑実胚、胚盤胞のICおよびTEの形成率はHFF、HTF中で発育した胚のほうが、 α MEM、Ham's F-10中で発育した胚に比べて有意に高率を示した(96%、81% vs 62%、39%)。(3) 各培養液中のアンモニア濃度は、 α MEMが各培養液時間で最も高値で、72時間後のアンモニア発生量はHFFの4.6倍を示した。

【結論】生理的濃度のアミノ酸などを含んだHFF培地は、胚発生に有害なアンモニアの発生も少なく、胚盤胞期までの胚体外培養にとって有用である。

232

Upgraded B2 INRA Mediumを用いて行った
IVF-ET, ICSIの成績についての検討

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

【目的】ヒトのIVF-ET, ICSIのための卵および受精卵培養に使用される培養液には市販のものも含めさまざまなものが開発されている。我々は以前よりINRA MENEZO B2 Medium(仏)を使用していたが、このたび仏政府の生殖医学に用いる試薬等の安全基準の改善によりB2 Mediumも改善がなされ(主たる変更点は使用するアミノ酸を動物由来のものより植物由来のものに変更された。)、より安全なUpgraded B2 INRA mediumとなった。今回我々は旧B2 MediumとUpgraded B2 mediumを用いたIVF-ET, ICSIの受精率と妊娠率を比較検討したので報告する。【対象と方法】旧B2 Mediumを使用した97年12月から98年2月までにIVF-ETを施行した56名56周期をA群、ICSIを施行した67名67周期をB群とした。また、Upgraded B2 mediumを使用した98年3月から4月までにIVF-ETを施行した36名36周期をC群、ICSIを施行した61名61周期をD群として、各々、受精分割率、着床率、妊娠率を比較検討した。【結果】旧B2 Mediumを使用したA群では受精率75.8%、着床率18.8%、妊娠率40.0%(ETあたり)、B群では分割率68.6%、着床率14.8%、妊娠率30.3%(ETあたり)だった。Upgraded B2 mediumを使用したC群では受精率80.4%、着床率15.2%、妊娠率32.4%(ETあたり)、D群では分割率63.9%、着床率20.7%、妊娠率40.4%(ETあたり)であった。【考察】この様に、Upgraded B2 INRA mediumに変更しても、IVF-ET, ICSI共に受精分割率、着床率、妊娠率は変化なく良好であった。今後、生殖医学の発達と共にそれに用いる試薬、培養液等にさらなる安全性が求められ、それらに対する安全基準もより厳しいものになると思われる。それに対し、我々もより安全な試薬を積極的に用いるようにしなければならないと考える。

233 当院における子宮内人工授精と直接的腹腔内人工授精の比較検討

三重大学医学部 産婦人科 ○築城友加子, 竹内 茂人, 箕浦 博之
豊田 長康

鈴鹿回生病院 不妊センター 二村 典孝, 田窪伸一郎

〔目的〕当院で施行している人工授精としては、子宮内人工授精(IUI)と直接的腹腔内人工授精(DIPI)があり、我々はIUIを3回以上施行しても妊娠に至らない症例に対しDIPIを試みている。今回我々はIUIとDIPIの臨床成績につき比較検討した。〔方法〕IUI, DIPIの対象症例: 106組・248周期, 115組・196周期。不妊因子別, 過排卵刺激別に、対症例・対周期妊娠率について比較した。〔成績〕①IUIとDIPIの対症例・対周期妊娠率; 26.4%(28/16)・11.3%(28/248), 45.2%(52/115)・26.5%(52/196)($p<0.05$ ・ $p<0.001$)。②IUIとDIPI妊娠後; 継続妊娠率: 82.1%(23/28), 82.7%(43/52)(NS)。流産率: 17.9%(5/28), 17.3%(9/52)(NS)。③IUIとDIPIの多胎妊娠率; 17.9%(5/28), 13.5%(7/52)(NS)。④IUIとDIPIの原因別対症例・対周期妊娠率; 子宮内膜症因子: 28.6%(2/7)・12.5%(2/16), 18.2%(2/11)・11.8%(2/17)(NS)。免疫学的因子: 33.3%(2/6)・13.3%(2/15), 16.7%(1/6)・9.1%(1/11)(NS)。内分泌学的因子: 36.4%(8/22)・16.0%(8/50), 50.0%(2/4)・28.6%(2/7)(NS)。男性因子: 27.0%(10/37)・13.5%(10/74)・40.0%(14/35)・24.6%(14/57)(NS)。原因不明: 17.0%(8/47)・6.5%(8/123), 50.8%(33/65)・30.6%(33/108)($p<0.05$ ・ $p<0.001$)。⑤IUIとDIPIの過排卵刺激別対症例・対周期妊娠率; clomiphene citrate/hCG: 13.2%(5/38)・6.3%(5/79), 15.4%(2/13)・11.8%(2/17)(NS)。hMG/hCG: 26.0%(19/73)・14.0%(19/36), 27.7%(13/47)・20.0%(13/65)(NS)。GnRHa/hMG/hCG: 25.0%(4/16)・18.2%(4/22), 49.3%(37/45)・32.5%(37/114)(NS)。〔結果〕DIPIは特に原因不明不妊について、対症例・対周期妊娠率ともに高く、IUIを繰り返しても妊娠しない症例に対して、IVFへ移行する前に試みてよい方法であると思われる。

234 原因不明不妊に対し、直接的腹腔内人工授精にて妊娠に至らなかった症例における体外受精の検討

三重大学医学部 産婦人科 ○竹内 茂人, 箕浦 博之, 築城友加子
豊田 長康

鈴鹿回生病院 不妊センター 二村 典孝, 田窪伸一郎

〔目的〕我々は本学会において過去に3回以上子宮内人工授精をされるも妊娠に至らなかった症例に対する直接的腹腔内人工授精(DIPI)の有用性について報告してきた。今回我々は、原因不明不妊に対し、DIPIを施行しても妊娠に至らない症例に、通常の体外受精(conventional IVF)および顕微授精(ICSI)を施行し、若干の知見を得たので報告する。〔方法〕対象症例は原因不明不妊で、DIPIを施行しても妊娠が成立せず、conventional IVFに移行した32症例で、また妊娠に至らず、受精率の低かった症例には、さらにICSIを施行した。対照群として、1996年1月から1998年3月までに、子宮内膜症因子、卵管因子にてconventional IVFを施行した群(IVF群)(42症例、77周期)と、男性因子にてICSIを施行した群(ICSI群)(64症例、91周期)を用いた。〔成績〕①対象症例におけるIVFの受精率: 36.2%(80/221)・67.2%(422/628)(IVF群)($p<0.001$)。②対象症例におけるIVFの受精率 $<25\%$ の症例: 62.5%(20/32)。③対象症例におけるIVFの対症例妊娠率: 18.8%(6/32)・63.2%(24/38)(IVF群)($p<0.05$)。④ICSI移行例の受精率: 86.7%(144/166)・77.3%(449/581)(ICSI群)(NS)。⑤ICSI移行例の対症例妊娠率: 38.8%(7/18)・45.8%(27/59)(ICSI群)(NS)。〔結果〕原因不明不妊に対し、DIPIは極めて有効な治療法であるが、妊娠しない症例の半数以上に受精障害がみられたため、いたずらに回数を重ねるのではなく、速やかにconventional IVFへ移行し、受精障害の有無を診断し、ICSIへの移行の検討が必要であることが示唆された。

235 排卵誘発法別にみたタイミング法および人工授精の成績

順天堂大学医学部 産婦人科 ○阿部 礼子, 桜井 明弘, 武内 裕之
桑原 慶紀

＜目的＞当教室では、不妊症例に対し①スクリーニング②タイミング法と人工授精③体外受精と顕微授精という3ステップで治療を行っている。今回、第2ステップ（タイミング法と人工授精）における排卵誘発法別の成績を検討した。

＜方法＞96年1月～97年12月に当教室の不妊外来を受診し、スクリーニング検査で異常なく6ヶ月間の経過観察で妊娠に到らず第2ステップに移行した708例を対象とした。タイミング法（A法）を408例、人工授精（B法）を300例に施行した。自然周期・クロミフェン周期共に14日目から外来で経陰超音波、血中LH・E2の測定を行い、LHサージ当日に性交又は人工授精を行った。hMG-hCG周期では、首席卵胞径が20mmを越えた時点でhCGを筋注し、その翌日に性交又は人工授精を行った。原則は、まずA法を行い妊娠しない症例にB法を行った。各々の方法についての排卵誘発法は自然周期（A法173例、B法58例）、クロミフェン周期（A法214例、B法193例）、hMG-hCG周期（A法11例、B法49例）に分類した。

＜結果＞A法の妊娠数は82例（対症例妊娠率20%、対周期妊娠率8%）であった。排卵誘発法別の妊娠率は、自然周期23%、クロミフェン周期19%、hMG-hCG周期27%であった。B法の妊娠数は71例（対症例妊娠率24%、対周期妊娠率7%）であった。排卵誘発法別の妊娠率は、自然周期6%、クロミフェン周期6%、hMG-hCG周期9%であった。約7割の累積妊娠率を得るのに、A法で3周期、B法で6周期かかった。

＜結論＞近年は、すぐに生殖補助技術を施行する傾向があるが、このようにまずタイミング法あるいは人工授精を施行するべきである。累積妊娠率から考えて、第2ステップは、A法で3周期、B法では6周期を目途に、治療をステップアップする必要があると思われる。

236 当科におけるFTSPの施行経験

虎の門病院 産婦人科 ○古屋 智, 塩田 恭子, 高橋 敬一
佐藤 孝道

【目的】原因不明不妊症や男性因子による不妊症例に対する治療法としてこれまで人工授精法（AIH）が広く用いられてきた。AIHはその手技の簡便さから体外受精・胚移植（IVF/ET）に移行する前段階の治療法として確立されたものとなったが、その成績は満足できるものではない。最近 FTSP法（Fallopian Tube Sperm Perfusion）によるAIHが妊娠率の向上に寄与しているとの報告が散見されている。今回われわれはAIH適応症例の一部にFTSP法を利用してみたので、その臨床成績を報告する。【方法】1997年2月から10月までに当科不妊外来にて原因不明不妊または男性因子（乏精子無力症）の診断のもとに従来のAIHをこれまでに3回以上施行しても妊娠に至らなかった症例に対してFTSP法を実施した。自然周期またはクロミドによる排卵誘発を併用し、最大卵胞径が20mmを越えた段階でhCG 5000 IUの投与を行い、翌日にFTSP法を実施した。精子調整法はswim-up法を用い、子宮内に挿入固定したヒスキャス（住友ベークライト社製）から精子懸濁液を2分以上かけてゆっくりと注入した。FTSP法により妊娠不成立の場合は従来のAIHとFTSP法を以降交互に繰り返した。【結果】39症例、58周期に対してFTSP法を実施した。対象者の平均年齢は35.9±4.3歳、平均不妊期間は5.6±3.3年であった。不妊原因は男性因子：19例、原因不明不妊：19例、その他：1例であった。平均AIH既往回数は5.6±3.5回であった。3症例にFTSP法による妊娠が成立した（1例は男性因子症例、2例は原因不明不妊症例）。全3症例ともFTSP法初回周期における妊娠であった。FTSP法施行後の妊娠不成立症例には従来のAIHを再度行い、3例に妊娠が成立したが、全例初回FTSP施行直後の従来のAIH周期における妊娠であった。【結論】FTSP法施行後に従来のAIHによって妊娠が成立した症例がみられ、従来のAIHにより妊娠成立が困難であった症例に対してFTSP法がより有効な方法であるとは結論されなかった。今後はFTSP法と従来のAIHとの無作為比較試験を実施する予定である。

237 精子洗浄濃縮法を用いた配偶者間人工受精(AIH)の臨床的検討

九州大学医学部 産婦人科 ○古恵良佳子, 緒方 りか, 野崎 雅裕
中野 仁雄
原三信病院 産婦人科 結城 裕之

【目的】 AIHは不妊治療において広く行われているが、その治療成績には限界がある。今回われわれは、精子状況から AIH の治療効果を高める方法として精子洗浄濃縮法の有用性を検討したので報告する。

【対象】 平成8年1月より平成9年12月までの間に58症例に対して AIH を開始し、計235周期において精子洗浄濃縮法で調整した後に AIH を施行した。ほとんどの周期でクロミフェンまたはゴナドトロピンによる排卵誘発を行い、hCG を投与した。

【結果】 妊娠に至った症例は11例であり、AIH の対症例妊娠率は19.0%、対周期妊娠率は4.68%であった。また、妊娠症例の81.8%が AIH6周期までに妊娠した。適応別対症例妊娠率は、乏精子症(11例)と精子無力症(5例)がいずれも0%、頸管粘液精子適合不全(21例)19.0%、その他(21例)33.3%であった。乏精子症と精子無力症の調整前精液所見は、精子数 $37.4 \pm 57.5(\times 10^6/\text{ml})$ 、運動率 $41.9 \pm 16.1(\%)$ 、奇形率 $40.2 \pm 16.4(\%)$ 、妊孕指数 17.0 ± 28.0 であった。調整後は、精子数 77.6 ± 88.3 、運動率 32.7 ± 16.0 、奇形率 43.9 ± 14.5 、妊孕指数 28.0 ± 35.8 であり、精子数と妊孕指数が有意に増加した(いずれも $p < 0.01$)。しかし、精液異常を伴わない症例の調整後精液所見は、精子数 234 ± 131 、運動率 62.1 ± 9.44 、奇形率 23.4 ± 12.2 、妊孕指数 146 ± 83.0 であり、いずれも乏精子症・精子無力症との間に差を認めた ($p < 0.01$)。妊娠周期における調整後精液の妊孕指数下限は31.68であった。

【考察】 乏精子症・精子無力症では精子洗浄濃縮法により精子数と妊孕指数が有意に増加したが、精液異常を伴わない症例と比較すると、調整後においても精子数、運動率、奇形率、妊孕指数のいずれもが低値であった。このことは乏精子症・精子無力症に対する精子洗浄法の限界を示しており、AIH の適応となる症例の選択が重要であると考えられる。

238 AIHの精子回収法としての Migration-Sedimentation 法の有用性

梅ヶ丘産婦人科 ○金井 裕子, 辰巳 賢一, 濱崎 祐希
小山栄三郎

【目的】 AIHの際の精子回収法としては様々な方法が採られているが、当院では平成9年5月より Migration-Sedimentation (MS) 法を用いている。今回、MS法を Percoll 法と比較し、その有用性について検討した。

【対象】 平成8年5月10日から平成10年4月22日までの約2年間に、MS法で回収した精子を用いて AIH を行った267例と、Percoll法で回収した精子を用いて AIH を行った524例を対象とした。なお、運動精子濃度が1000万/ml未満の場合には他の精子回収法を用いたため、今回の症例には含まれていない。

【方法】 MS法は以下の手順で行った。精液を10%HSA添加 Dulbecco's PBS で希釈し、1200rpm10分間遠沈、ペレットを0.5mlに再懸濁しMS管上部のくぼみにアプライした。中央の管より精子懸濁液の2mm上まで Dulbecco's PBS を静かに重層し37℃の恒温槽に静置、40分後中央の管底に溜まった精子浮遊液を0.5ml回収し AIH に供した。Percoll法は80%Percollの撹拌密度勾配法を用い2000rpm20分間遠沈、ペレットを Dulbecco's PBS で洗浄し0.2mlに再懸濁し AIH に供した。AIH は尿中 LH 上昇の翌日、または HCG 投与の24~36時間後に行い、マクラークカテーテルを用いて子宮腔に精子浮遊液を注入した。

【結果】 MS法の平均精子回収率は13.8%、平均注入精子数は1482万、妊娠例の平均注入精子数は1311万、妊娠率は12.0%(32/267)であった。一方、Percoll法の平均精子回収率は25.2%、平均注入精子数は1890万、妊娠例の平均注入精子数は2137万、妊娠率は6.1%(32/524)であった。

【考察・結論】 MS法はPercoll法に比べ、時間がかかり精子回収率も劣るが、妊娠率が有意に高くなった。MS法は、高い回転数で長く遠沈するPercoll法よりも精子のダメージが少なく、また、スィムダウンする間に授精能が高められるという可能性も考えられた。AIHの精子回収法としてMS法は有用であると考えられた。

239

配偶者間人工授精(AIH)に対するHMG律動投与

東邦大学医学部 産科婦人科・第2講座 ○豊岡理恵子, 川村 良, 植野 りえ
田邊 勝男, 伊原佐江子, 家村邦太郎
亀井 麻子, 小倉 久男

＜目的＞最近の体外受精は外来レベルでも行われるようになり、費用も比較的安価になったこともあり、A I Hから体外受精への切り替え時期は年々早くなっている。昨年我々は、A I Hの妊娠率について、A I Hを施行しない周期に妊娠した症例も含めて検討した結果、5回を一区切りにすることには問題があることを報告した。卵胞発育や排卵のタイミング、黄体期のホルモン補充などA I Hに対してもまだまだ工夫の余地はあると思われる。当院のA I Hでは妊娠の可能性を高めるために自然排卵のある多くの症例に排卵誘発を行っている。そして結果として自然周期よりも排卵誘発周期で高い妊娠率が得られている。排卵誘発方法の工夫は多胎妊娠の回避だけでなく、さらにA I Hの妊娠率を上げる可能性があり今回は、排卵誘発方法をHMG律動投与で行いその有用性を検討した。＜方法＞平成9年10月より平成10年5月までに施行したA I H例を中心に無作為的に症例を選択した。排卵誘発を施行しない例を自然周期群、HMG 75iuを3日間連日投与（合計 225iu）した例を連日投与群、HMG 225iuを3日間律動投与した例を律動投与群とした。3群ともに子宮内膜、卵胞径、血中LH、FSH、E2、progesteroneを測定した。HMGの投与開始日は卵胞径が約12mmの時とし、投与開始日とその3日後に各項目を測定した。＜結果＞子宮内膜と卵胞径、血中E2について、自然周期群と比較して連日投与群、律動投与群に高値となる傾向にあったが、統計学的な有意差は認められなかった。また、連日投与群と比較して律動投与群において反応が有意に抑制されることはなかった。＜結論＞今回のHMG投与量が225iuと比較的少量のため投与方法の違いによる比較では律動投与の特徴は結果に表れなかったが、卵胞、子宮内膜の発育には良好に作用した。特にA I Hのように排卵が認められる例に対する排卵誘発には多胎妊娠の回避の点からも有効な方法と思われた。

240

AIH症例における子宮内膜波状運動の検討

鹿児島大学医学部 産婦人科 ○中江 光博, 沖 利通, 丸田 邦徳
中村佐知子, 桑波田理樹, 山崎 英樹
堂地 勉, 永田 行博

【目的】子宮内膜波状運動は、性成熟婦人にみられる子宮平滑筋の連合運動に随伴する運動であり、われわれは妊孕性との関係を報告してきた。排卵期には子宮頸部から底部に伝播する波が主となり、頸管粘液や精子を卵管へ導くと考えられている。しかしながら、頸管粘液などをはじめとする子宮内分泌液を子宮内膜波状運動が卵管口へ導くことを、直接的に証明した報告はない。今回、われわれは経腔超音波断層法で精子懸濁液の動きを観察し、子宮内膜波状運動との関係を検討し若干の知見を得たので報告する。

【方法】対象は人工授精を行った4例11周期である。人工授精のタイミングは尿中LHサージ出現の翌日とし、精子処理法はHTFにて2回遠沈洗浄、濃縮後0.2～0.5ccを子宮内腔に注入した。注入直後に子宮内腔にecho free spaceとして描出される精子懸濁液を経腔超音波で2分間観察した。経腔超音波で子宮長軸に矢状断面と前頭断面で観察し、それぞれの精子懸濁液の動きを観察した。

【成績】精子懸濁液の動きとして、①子宮底部付近で左右の卵管口を往復する運動②子宮内腔から逆流し直ちに腔内に排出される③・子宮内腔内に観察されない、の3種類が観察された。①のパターンが4周期、②が2周期、③が5周期に観察された。①②の所見を呈した周期で妊娠例はみられず。精子懸濁液の動きが③を呈した1周期に妊娠が成立した。【結果】今回の検討で、子宮内膜波状運動は子宮内腔液の運搬を担う可能性が示唆され、精子懸濁液の運動パターンには3つのタイプがあることが明らかになった。今後、妊孕性と精子懸濁液との動きの関係を今後検討する予定である。

241

各種異常形態精子の膨化能の検討 —ハムスター卵細胞質注入法を用いて—

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○大澤 淑子, 末岡 浩, 久慈 直昭

吉村 泰典

川崎市立川崎病院 産婦人科 岩田 壮吉

〔目的〕顕微授精とくに細胞質内注入法が実施され、個々の精子の受精能が結果に深く関与することが着目されてきた。我々は、重度tapering精子優位症例では、顕微授精を行っても受精率（前核形成率）が低いこと、重度tapering型異常精子が、dithiothreitol-triton-X100を用いたin-vitro精子核膨化実験系で核膨化遅延と不完全化を示すことを、先に報告した。今回異常形態精子をハムスター卵細胞質へ注入し、受精過程の中での膨化能について検討することを目的とした。〔方法〕媒精による体外受精で受精しなかった乏精子症のICSI患者から異常形態（重度tapering、球状、細胞質小滴）を示す精子を顕微鏡下に選択し、ハムスター卵の細胞質内へ注入（ICSI）した。対照としてAID donorの精子から同様に、顕微鏡下で正常形態精子を選択した。精子注入後4時間培養した上で卵子内の膨化能を比較検討した。2.5%グルタルアルデヒドで1分間固定後、10%ホルマリン4℃で一昼夜固定した。蒸留水で洗浄後スライドガラスにのせ、カバーガラスで圧排固着させた。100%エタノールで洗浄後、0.2%ラクモイド酢酸で10分染色し、酢酸グリセロールで包埋して、顕微鏡観察した。〔成績〕正常形態精子では、完全膨化14/20、不完全膨化5/20、膨化なし1/20（膨化率95%）であったが、重度tapering精子は、完全膨化1/20、不完全膨化3/20膨化なし16/20（膨化率20%）であった。球状精子は、完全膨化14/22、不完全膨化4/22、膨化なし4/22（膨化率81.8%）であり、細胞質小滴精子は、完全膨化16/22、不完全膨化4/22、膨化なし2/22（膨化率90.9%）であった。〔結論〕重度tapering精子ではハムスター卵内での膨化能が正常形態精子に比し、極度に劣っている。細胞質小滴精子は膨化能異常は認めなかったが、球状精子は軽度膨化能異常を示した。重度tapering精子においては、受精能が低い原因は核膨化能の障害によることが示された。

242

Ca²⁺イオノフォア、及びCa²⁺チャネルアゴニストの マウス卵における表層顆粒放出に及ぼす効果

山梨医科大学 産婦人科 ○永井聖一郎, 大田 昌治, 水野 薫子

小川 恵吾, 笠井 剛, 星 和彦

〔目的〕第2減数分裂中期で静止状態にある卵は、精子と卵の結合・融合により引き起こされる卵細胞内Ca²⁺濃度の上昇に伴い分裂を再開する。また、Ca²⁺の上昇は表層顆粒の開口分泌を誘発し、分泌顆粒は透明帯の性質を化学的に変化させ（透明帯反応）、その後の精子の透明帯侵入を阻止する。今回我々は、透明帯反応を人為的に惹起させるために、電位依存性Ca²⁺チャネルアゴニストであるBayk 8644と卵の活性化を誘発する既知のCa²⁺イオノフォアを卵に作用させ、表層顆粒の消失を指標として透明帯反応に対するそれらの影響を観察した。

〔方法〕雌マウスにPMS 7.5IU、hCG 7.5IUにて過排卵処理を行い、卵管より卵を回収し、0.025%ヒアルロニダーゼで卵丘細胞を除去し、Meta II卵を実験に用いた。Bayk 1、10、100 μM、Ca²⁺イオノフォア5、10 μMになるようにmBWWにて調整し、37℃5%CO₂下で30分培養後に、Ducibellaらの方法でlens culinaris agglutinin (FITC-LCA)にて表層顆粒を染色し、共焦点レーザー顕微鏡と蛍光顕微鏡で表層顆粒の消失の有無を検討した。また、コントロールとしてmBWWのみで培養した卵を用いた。

〔成績〕表層顆粒の消失はコントロール0/21(0%)、Bayk 1、10、100 μMで1/20(5.0%)、1/19(5.3%)、1/20(5.0%)、Ca²⁺イオノフォア5、10 μMで11/14(78.6%)、7/8(87.5%)であった。透明帯除去卵では、Bayk 1、10、100 μMで0/20(0%)、1/22(4.5%)、1/19(5.3%)であった。

〔結論〕今回検討したマウス卵においては、Baykによる透明帯反応は惹起されなかった。卵活性化に伴う卵細胞内Ca²⁺の上昇には電位依存性Ca²⁺チャネルは関係していないことが示唆された。

243 電解質除去培養液で冷蔵保存したマウス精子の受精能に関する検討

徳島大学医学部 産科婦人科 ○檜尾 健二, 中坂 尚代, 小松 淳子
瀬沼 美保, 中川 浩次, 山野 修司
青野 敏博

【目的】マウス精子を電解質除去培養液 (electrolyte-free solution, 以下EF solution) 中に 4℃で保存することで精子の運動率ならびに先体がどのように影響を受けるかを検討し, さらにEF solution 中で冷蔵保存したマウス精子を用いて体外受精を行い, 精子の受精能ならびに胚の発育能について検討した。

【方法】1)マウス精子をEF solution (2.5% BSA加0.33M glucose)またはmHTF (2.5% BSA加 modified human tubal fluid) 中で2週間4℃で保存し, その運動率を連日測定した。2)冷蔵保存前後の先体の状態をChlortetracycline染色 (以下CTC染色) にて評価した。3)EF solution中で2, 4, 7日間冷蔵保存したマウス精子を用いて体外受精を行い, 胞胚盤への発育率を検討した。

【結果】1)EF solution中で冷蔵保存した場合, 運動率は4日目で57.7%, 7日目で45.2%, 14日目で12.9%であり, mHTFで保存した場合の28.2%, 7.3%, 0%に比べ有意に高い値を示した ($p<0.01$)。2)mHTFで2日間冷蔵保存した精子では先体の状態はBパターンが32.4%, ARパターンが22.4%と新鮮マウス精子の9.2%, 2.8%に比して有意に高い値 ($p<0.01$)を示したが, EF solutionで保存した精子ではBパターン11.0%, ARパターン6.2%と新鮮マウス精子のそれと差がなかった。3)EF solution中で2日間, 4日間冷蔵保存した場合, 受精率はそれぞれ79.0%, 83.2%と対照の79.6%と差がなかったが, 胚盤胞への発育率は4日間冷蔵した精子では38.4%と対照の48.6%に比べ有意に低率であった ($p<0.05$)。

【結論】1.マウス精子をEF solution内で保存した場合, 低温はcapacitationを促進しなかった。

2.EF solution内で冷蔵保存したマウス精子は, 長時間の保存ではその受精能や胚発生能が傷害される可能性が示唆された。

244 マウス卵における開口放出関連蛋白質 HPC-1/Syntaxin の存在について

慶應義塾大学医学部 産婦人科 ○田中 宏明, 久慈 直昭, 岩橋 和裕
末岡 浩, 吉村 泰典
杏林大学医学部 第2生理学 赤川 公朗

【目的】今回syntaxinの表層顆粒放出との関係を調べる目的で卵巣および未受精卵における蛋白発現を検討したので報告する。表層顆粒放出は多精子受精防止機構として重要であるが, 開口放出の一種であるこの反応の分子生物学的機序については不明な点が多い。今回, 神経細胞シナプスにおける神経伝達物質の開口放出を調節する蛋白である HPC-1 / syntaxin の表層顆粒開口放出機構への関与を明らかにするため, マウス卵におけるその蛋白発現を検討した。【方法】6週齢の ICR 雌マウスを PMSG にて過排卵刺激し, hCG 投与後16時間で成熟未受精卵を採取した。1.抗 HPC-1 / syntaxin ポリクロナール抗体を用い, ウェスタンブロット法にてマウス未受精卵における蛋白発現を検討した。2.マウス未受精卵より total RNA を抽出し, RT-PCR にて syntaxin 1A, 1B および4の mRNA の発現を検討した。3.表層顆粒に特異的に反応する lens-culinaris-agglutinin (LCA) と, 抗 HPC-1 / syntaxin ポリクロナール抗体を用いてマウス未受精卵の二重蛍光染色を行い, 共焦点レーザー顕微鏡にて細胞内の蛍光局在を検討した。【結果】1.抗 HPC-1 / syntaxin 抗体にて約 35kDa のバンドが検出された。2. syntaxin 4の mRNA の発現は認められたが, syntaxin 1A および1B の mRNA の発現は認められなかった。3. LCA および抗 HPC-1 / syntaxin 抗体はともに, マウス未受精卵の細胞膜近傍に局限し, co-localization していた。【考察】表層顆粒が局在する卵細胞表層にも, 神経細胞や内分泌細胞で機能していると考えられる開口放出関連蛋白質 HPC-1 / syntaxin が存在し, 表層顆粒の開口放出調節に関与している可能性が示唆された。

245 IVF-ETにおける Sperm Morphology, SMI値, 受精率との関係

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

【目的】IVF-ETを施行するにあたり、あらかじめ精子の受精能力を判定しておくことは重要である。以前我々は、精子の運動性の指標としてSperm quality analyzer (SQA)を用いたSperm motility index (SMI)値を測定し、SMI値が50未満の症例では顕微受精の可能性も念頭に入れて治療を行っている。しかし、SMI値が50以上の場合でも通常のIVF-ETではほとんど受精しない症例が存在する。そこで今回、正常形態精子14%以上でIVF-ETの受精率が有為に高値をとることが報告されているKruger's strict criteria (KSC)を新たに精子受精能の指標として用い、SMI値が50以上の症例においてSMI、KSCがIVF-ETの受精率を予測する指標となりうるか検討したので報告する。【対象】1998年3月～1998年5月の間に当不妊センターにてIVF-ETを施行した症例のうち、SMI値50以上、女性年齢40歳未満の26症例。【方法】対象をSMI値100以上、100未満に分類し、それぞれのグループをさらにKSC14%以上と14%未満に分類した。IVF-ETの採卵と同時に得られた精液に対して、精液量、精子数、精子運動率、SMI値、KSCによるSperm morphologyを検査し、受精率との関係を調べた。【結果】SMI値100以上Kruger14%以上の場合受精率82.0% (91/111)、SMI値100以上Kruger14%未満の場合受精率76.0% (19/25)、SMI値100未満Kruger14%以上の場合受精率100% (3/3)、SMI値100未満Kruger14%未満の場合受精率56.3% (9/16)であった。【考察】SMI値にかかわらず、KSCで正常形態精子14%未満の場合、受精率が低値をとる可能性が示唆された。

246 移植不可能な形態を示した分割異常胚の染色体分析

高度医療技術研究所・中央クリニック ○大野 道子, 林 明美, 鈴木 香織
荒木 康久, 本山 光博

【目的】近年、ヒトの未受精卵における細胞遺伝学的研究がなされ始め、ヒト卵の染色体異常頻度が解明されてきている。しかし、初期胚における染色体異常の頻度は推測の域を脱しない。そこで我々は、胚移植、胚凍結に適さない分割異常胚の染色体分析を試み、染色体異常との関連について検討した。【対象と方法】97年9月から98年5月まで当院で体外受精及び顕微受精された胚のうち、48-72時間後に胚移植または胚凍結されなかった分割異常胚について日本産婦人科学会の会告に従い、患者の同意を得た上で染色体分析を試みた。分割異常胚はnocodazol および colcemid の分裂阻止剤をもちい分裂中期像を蓄積した。胚は1%クエン酸ナトリウムにより低張処理後、三種類の酢酸:メタノール固定液をもちいてスライドガラス上に固定した。染色体分析はQ-分染法を行い、一部はG-分染法を施行した。【結果】分割異常胚390個(ICS1208個, IVF156個, TESE-ICS126個)の染色体分析を行い、100個(25.6%)の胚に分裂中期像が認められ、14個(3.6%)の胚には分裂前期像が含まれていた。その内51個の胚について染色体分析が可能であり13個(25.5%)の胚は正常核型であった。他の38個(74.5%)の胚にはモノソミー、トリソミーの異数性異常、低、高倍数体を含む倍数性異常、モザイク等が認められた。また細胞分裂の傷害と思われる中期状態での動原体の分離や染色体の細粉化等も観察された。【考察】分裂中期像が認められた胚の多くは分割異常胚に含まれるFragment量が30%以下で、60%異常の胚から得られた染色体は僅かであった。このことから不良胚における細胞分裂の阻害が伺える。また3分割胚に三倍体が多く出現する傾向も見られた。さらに個々の染色体異常と分割異常との関連を検討したい。

247 ヒト子宮内膜組織の機能発現における IL-1 と Laminin による制御

大阪市立大学医学部 産科婦人科 ○田中 哲二, 水野久仁子, 梅咲 直彦
 荻田 幸雄

〔目的〕子宮内膜の脱落膜化現象は妊卵着床準備状態や妊娠の維持に不可欠と考えられているが、その制御機構は不明な点が多い。IL-1や細胞外基質がヒト子宮内膜間質細胞の脱落膜化現象を制御することは報告されているが、その相互作用は明らかにされていない。IL-1受容体が着床期子宮内膜組織で高発現すること、受精卵がIL-1を分泌していること、IL-1raの投与によりマウス受精卵の着床が阻害される等の実験事実より、IL-1が着床および着床期内膜組織の機能に重要な役割を果たしていると考えられているが、その詳細もいまだ明らかにされていない。そこで、子宮内膜内間質細胞の増殖および分化、子宮内膜上皮細胞の機能に及ぼすIL-1と細胞外基質の相互効果を検討した。〔方法〕ヒト正常子宮内膜間質細胞を用いてその細胞増殖およびin vitro脱落膜化効率に及ぼすIL-1と細胞外基質の効果を解析した。また高分化型子宮内膜腺癌細胞株を用いてIL-1と細胞外基質の効果を検討した。細胞増殖は比色法で、細胞膜受容体の発現レベルの変動はFlowcytometryで、脱落膜化効率は培養上清へのプロラクチン分泌能をもって評価した。in vitro脱落膜化はcAMP、Prostaglandin E2、Medroxyprogesterone acetateにより誘発した。〔結果〕lamininとの細胞接着は子宮内膜間質細胞のprolactin分泌を抑制したが、IL-1添加はlaminin効果とは独立してプロラクチン分泌を抑制した。IL-1は子宮内膜上皮細胞のアポトーシス感受性を亢進させたが、lamininは逆にアポトーシス感受性を低下させた。〔結論〕IL-1とlamininは子宮内膜間質細胞および子宮内膜上皮細胞の分化や機能発現に特有の制御を行っており、その制御機構はほぼ独立している。

248 子宮内膜におけるIGFBP-rP-1の発現およびその生理的意義

獨協医科大学 産科婦人科 ○北澤 正文, 正岡 薫, 稲葉 憲之
 スタンフォード大学医学部 婦人科産科 Linda C.Giudice, Camran R.Nezhat

Insulin like growth factor(IGF) binding protein(IGFBP)は構造的にアミノ酸配列の類似性が高く、IGF と高い親和性で結合しIGF の作用を調節している蛋白群である。これに対しIGF 群に対して低い親和性を有する構造的にアミノ酸配列の類似性が高い蛋白群の1グループは、IGFBP-related P(IGFBP-rP)と命名された。IGFBP-rP-1は、prostacycline stimulating factor(PSF)や腫瘍由来のtumor adhesion factor(TAF)であるmac25 と同一である。我々は、ヒト子宮内膜や合胞体細胞がIGFBP-rP-1を発現するかどうか、また、合胞体細胞由来の産生物がその発現を調節しているかどうかについて研究した。First and second trimesterのヒト脱落膜や合胞体細胞は無血清培地で培養され、そのconditioned medium(CM)は採取された。また、ヒト子宮内膜から分離され培養されたEndometrial stromal cell(ESC)は、プロゲステロンで脱落膜化され、さらにEGF, IGF-IIやhCG を添加培養後2days CMを採取した。IGFBP-rP-1は、合成mac25 を抗原として作成したポリクローナル抗体を用いてWestern immuno blot 法で測定した。IGFBP-rP-1に対する免疫反応は非脱落膜化ESC のCMでわずかに観察されたが、31kDa のバンドは脱落膜化CMのみで観察され、合胞体細胞では認められなかった。IGF-IIは、完全にCM中でIGFBP-rP-1に対する免疫反応を抑制していたが、hCG はIGFBP-rP-1に関してCM中では効果はなかった。今日、ヒト子宮内膜でのこの蛋白の機能はまだ不明であるが、発現が選択的であることやIGF-IIにより抑制されることより、IGFBP-rP-1の子宮内膜の発育における1つの役割が示唆され、おそらく、着床に関連している可能性が示唆された。

249 低分子量G蛋白質のヒト子宮内膜および妊娠初期脱落膜における発現の検討

杏林大学 産婦人科 ○葉梨 秀樹, 塩川 滋達, 酒井 謙
中村 幸雄

[目的]インテグリンは、その結合性がON/OFFの制御を受けており、この分子スイッチとして働くのが低分子量G蛋白質Rhoである。今回、ヒト子宮内膜と妊娠初期ヒト脱落膜におけるRhoの発現を検討した。
[方法] 1)増殖期、分泌期ヒト子宮内膜と妊娠初期ヒト脱落膜を手術および人工妊娠中絶時informed consentの後採取し、直ちにO.C.T.コンパウンドで包埋し、液体窒素中で凍結した。ミクロトームを用いて組織材料を厚さ5 μ mに薄切し、スライドガラスに貼付した。乾燥後-20℃ acetoneで10分間固定した。5%正常ヤギ血清にて室温で30分間浸しPBSで洗浄後、1次抗体として抗Rho抗体と4℃で16時間反応させ、さらに2次抗体としてbiotin化抗マウスIgGと室温で30分間反応させた。0.3% H₂O₂を加えたメタノールに30分間浸した。PBSで洗浄後、streptavidin-biotin peroxidase complexと30分間反応させた。PBSで洗浄後DABにて発色し、ヘマトキシリンで核染し、脱水、封入した。2)増殖期、分泌期ヒト子宮内膜と妊娠初期ヒト脱落膜より蛋白を抽出し、抗Rho抗体を用いてwestern-blot解析を行った。
[結果] 1)Rhoは増殖期および分泌期子宮内膜の腺上皮に陽性染色され、間質細胞はほとんど染色されなかった。妊娠初期脱落膜では、Rhoは間質、特に大型の間質細胞に陽性染色された。2)western-blot解析の結果、増殖期、分泌期子宮内膜と妊娠初期脱落膜に約21kDaのRhoに相当するbandの発現がみられた。[結論]増殖期、分泌期および妊娠初期脱落膜に、Rhoが発現する事が判明した。増殖期、分泌期および妊娠初期脱落膜を通じて、Rhoの発現はほぼ一定していた。Rhoの発現部位は、妊娠初期脱落膜で間質に移行しており、着床現象に関与している可能性が示唆された。

250 黄体期中期における子宮内膜とNitric Oxide産生について

岡山大学医学部 産科婦人科 ○浅桐 和男, 中塚 幹也, 木村 吉宏
鎌田 泰彦, 野口 聡一, 羽原 俊宏
高田 雅代, 青江 尚志, 工藤 尚文

私達はラット卵胞期においてestradiol(E2)とNitric Oxide(NO)産生とが密接に関連すること、また子宮重量増加にNOが関与することを報告してきた。今回、ヒトにおいて着床期である黄体期中期の性ステロイドホルモン、NO産生と子宮内膜について検討したので報告する。[方法] 承諾を得られた生殖年齢の子宮頸部上皮内癌症例(12症例)の、手術摘出子宮内膜におけるNO産生酵素の周期的な局在の差異を免疫組織学的に検討した。また、当科不妊外来を受診し承諾の得られた30症例について、黄体期中期に経膈超音波検査にて子宮内膜を観察し、内膜厚および高輝度部分の比率(HEA ratio)を測定し、その後、静脈採血を行った。採血は、前日の夕食以後の絶食ののち、午前中に行い、分離した血清は測定まで-20℃にて保存した。NOの安定な代謝産物であるNO₂⁻+NO₃⁻(NOx)値の測定は、血清を除蛋白したのち、nitrate reductaseで処理し、Griess試薬にて行った。血清のE2値、progesterone(P4)値はEIAにより測定した。[結果] 免疫組織学的な検討では血管内皮型NO産生酵素は、子宮内膜腺上皮細胞に認められ、卵胞期(増殖期)よりも黄体期(分泌期)に発現が増強していた。また外来の30症例の黄体期中期の子宮内膜厚は7.5~17mmに分布しており平均12.6 $\pm$ 2.8(mean $\pm$ S.D.)mmであった。子宮内膜厚と血清E2値、P4値、E2/P4比とは有意な相関は認められなかった。子宮内膜厚と血清NOx値とは有意な正の相関が認められた(p<0.05)。特に血清P4値が10ng/ml未満と低い症例においては、10ng/ml以上の症例に比較して、子宮内膜厚と血清NOx値とに、より強い正の相関が認められた。[考察] 黄体期子宮内膜におけるNO産生酵素の発現亢進は、NOが着床に関与していることを示唆している。また月経周期に伴う性ステロイドホルモンやサイトカインなどの変化により起こる、子宮内膜や他臓器でのNO産生酵素誘導は、血清NOx値に影響している可能性がある。

251

ヒト子宮内膜における誘導型一酸化窒素合成酵素
(iNOS) の発現に関する研究

東京医科歯科大学 産科婦人科 ○吉木 尚之, 久保田俊郎, 麻生 武志

【目的】近年一酸化窒素(NO)が心血管系・免疫系・神経系のみならず、生殖内分泌系に対しても、新しい生理活性物質として作用することが報告されている。今回我々はヒト子宮内膜におけるiNOSの発現について分子生物学的に検討した。【方法】1) 同意のもとに採取された正常月経周期ヒト子宮内膜組織からRNAを抽出後、逆転写酵素によりcDNAを合成し、ヒトiNOSに特異的なprimerを用いてnested RT-PCRを行い、更にヒトiNOS cDNAを用いてSouthern blot hybridizationを行った。2) 上記RNAに対してヒトiNOS cDNAをprobeとしてNorthern blot hybridizationを行った。3) 正常周期黄体期ヒト子宮内膜を酵素的に処理し、10%血清加RPMI-1640培養液中にて4時間前培養後の接着性細胞を実験に供した。この細胞を、cytokine無添加群、IL-1 β (100ng/ml)またはIFN- γ (1000U/ml)単独添加群、IL-1 β (10ng/ml)とIFN- γ (500U/ml)の同時添加群に分けて、9時間細胞培養後RNAを抽出し、Northern blot hybridizationを行った。【成績】1) nested RT-PCRにより増幅されたbandはiNOSであることが同定された。2) Northern blot解析ではiNOS mRNAの発現は認められなかった。3) iNOS mRNAはcytokine無添加およびIL-1 β またはIFN- γ の単独添加では誘導されず、IL-1 β とIFN- γ の同時添加によって初めて誘導された。【結論】ヒト子宮内膜細胞において、cytokine刺激(IL-1 β とIFN- γ の同時刺激)によるiNOS mRNAの発現が確認された。このiNOSにより生成されるNOが、子宮内膜環境に何らかの影響を与えている可能性が強く示唆された。

252 体外受精・顕微授精における着床障害に対するプレドニゾロンの
有用性の検討鈴鹿回生総合病院 不妊センター ○二村 典孝, 芝原 隆司, 田窪伸一郎
三重大学医学部 産科婦人科 竹中由起子, 築城友加子, 竹内 茂人
箕浦 博之, 豊田 長康

【目的】通常の体外受精・顕微授精において形態良好な胚を移植しているにもかかわらず、妊娠に至らない着床障害が原因と考えられる症例をしばしば経験する。今回は、着床障害と考えられる症例に対してプレドニゾロンを投与し、その有用性を検討した。

【方法】研究対象は、1996年1月から1998年3月の間に当不妊センターで施行された体外受精・顕微授精の内、胚移植時の子宮内膜が8mm以上あり、3個までの良好胚(G1,G2)をスムーズに移植した182周期93症例とした。原則として、2回以上良好胚を移植したにもかかわらず妊娠に至らなかった症例に対し、再治療周期においてプレドニゾロンを月経周期1日目から5mg/日内服し、採卵日より15mg/日2日間、その後10mg/日2日間、以後5mg/日を続けた。胎嚢確認症例を妊娠例とし、プレドニゾロン投与群と非投与群とで妊娠率、着床率、流産率について比較検討した。

【成績】体外受精・顕微授精において、プレドニゾロン非投与群は123周期(93症例)で平均年齢は33.2歳、妊娠は31周期(31症例、周期別妊娠率25.2%)で、流産は4周期(12.9%)あった。投与群は59周期(46症例)で平均年齢は34.1歳、妊娠は24周期(23症例、周期別妊娠率40.1%)で、流産は2周期(8.0%)であり、有意にプレドニゾロン投与群で妊娠率が高く、流産率は低い傾向にあった。さらに、非投与群は平均2.49個の胚移植を行って着床率は11.1%(34/306)、投与群は平均2.75個の胚移植を行い18.5%(30/162)の着床率で、移植胚数は有意差なく、着床率は有意に投与群が高かった。

【結論】通常の体外受精と顕微授精においては、良好胚を8mm以上の子宮内膜にスムーズに移植できたにもかかわらず妊娠に至らない着床障害と考えられる症例に対して、プレドニゾロンの投与は有効で、着床率・妊娠率を高める可能性が示唆された。

253

子宮内膜に対する排卵治療の影響に関する検討

広島赤十字・原爆病院 産婦人科 ○新谷 恵司・高取 明正

〔目的〕子宮内膜は着床の場として妊娠の成立に重要な役割を果たしている。また、子宮内膜は、排卵誘発などの各種不妊治療により厚さやパターンが変化することも知られている。そこで今回、その子宮内膜と治療の関連について、妊娠例を対象に検討した。

〔方法〕当科不妊外来において、妊娠（子宮内にGSを確認）の成立した6例を対象とした。そのうち、妊娠成立周期7周期（妊娠継続5周期、流産2周期）と非妊娠周期21周期について子宮内膜厚、子宮内膜パターンなどを検討した。

〔結果〕その結果、排卵誘発なし（無治療周期）で妊娠の成立した3周期では排卵時の子宮内膜厚は平均10.3mm（9～13mm）、クロミッド投与（治療周期）にて妊娠の成立した4周期では排卵時の子宮内膜厚は平均で9.2mm（7～13mm）であった。同一症例の非妊娠周期の子宮内膜厚は無治療周期で平均8.2mm（5～15mm）、治療周期で平均7.9mm（5～10mm）と非妊娠周期では内膜厚は薄かった。また、排卵時の子宮内膜のパターンは妊娠例ではすべて木の葉状であったが、非妊娠周期では2例がドーナツ状、19例が木の葉状であった。

〔結論〕今回の検討より、妊娠の成立した周期では排卵時の子宮内膜厚は非妊娠周期より厚かった。また、排卵誘発を行うと妊娠周期も非妊娠周期も内膜厚は非治療周期より薄くなった。

254 子宮内膜における部位別血流量と着床能力の関連についての検討

杏林大学医学部 産婦人科 ○尾崎 恒男, 神野 正雄, 星合 敏久
小菅 浩章, 菅原 新博, 中村 幸雄

〔目的〕子宮内膜における血流量を部位別に測定し、妊娠の成否や着床部位との関連について検討した。〔方法〕当院での体外受精患者19名を対象として、hysteroscope (HYF-P, Olympus) 直視下にレーザー血流計プローブ(FLO-N1, オメガウェア)を挿入し、子宮内膜組織血流量 (ETBF)を測定した。測定時期は自然周期の高温相4日目とし、子宮底部(F), 前壁(A), 後壁(P), 右側壁(R), 左側壁(L)の5方向を測定した。また同日に、超音波パルスドップラー法で子宮動脈Pulsatility Index (PI)と子宮内膜厚 (EM)とを測定し、さらに血中ホルモン値 (LH, E2, P, PRL)も測定した。そして、これらの結果と体外受精妊娠の成否との関連を分析した。妊娠例については、GSの付着部位を妊娠5週で超音波にて確認し、ETBFと着床部位との関係を検討した。〔結果〕ETBFは、F: 25.4 ± 1.9 ml/min/100g tissue (平均 $\pm$ SEM), A: 12.3 ± 2.2 , P: 11.1 ± 1.9 , R: 14.5 ± 2.3 , L: 12.5 ± 2.0 とFで有意に高かった ($P < 0.01$, ANOVA)。妊娠群(11例)、非妊娠群(8例)間で比較すると、ETBF (F)は、それぞれ 28.7 ± 2.2 , 18.3 ± 2.1 と妊娠群で有意に高かったが、子宮動脈PIは、それぞれ 2.4 ± 0.3 , 2.5 ± 0.2 と有意差がなかった。またEMおよび各種ホルモン値も差を認めなかった。単胎妊娠7例は、全例においてETBFが最大である子宮底部にGSが付着していた。〔結論〕本法は、着床の場となる子宮内膜の血流量を直接かつ部位別に測定でき、また着床能力を評価するうえで、子宮動脈PI, EM, 血中ホルモン測定などの従来法よりもより鋭敏であることが示唆された。GSの付着部位に注目すると、すべてがETBFの最も多い部位であったことより、受精卵が着床する過程において血流との間に着床を促す因子が存在することが推測された。

255

子宮動脈の血流計測による、体外受精・胚移植時の
子宮のReceptivityの評価

新潟大学 産科婦人科 ○鈴木 美奈, 富田 雅俊, 村川 晴生
本多 晃, 山本 泰明, 倉林 工
関塚 直人, 長谷川 功, 田中 憲一

【目的】体外受精・胚移植の成功のためには、受精卵のqualityとともに子宮側のreceptivityが良好であることが必要である。その非侵襲的評価法として、超音波検査の意義が指摘されている。今回、経腔超音波断層法による子宮内膜厚に加え、ドプラ法を用いた子宮動脈血流計測によって、体外受精における子宮のreceptivityの評価を行った。【方法】1997年6月～1998年1月に当科において施行した連続する168例の206回の胚移植周期を対象とした。採卵48時間後の胚移植施行直前に、経腔超音波断層装置(aloka SSD-2000)を用いて、子宮内膜厚を測定し、続いてカラードプラで子宮動脈上行枝の血流波型を描出し、pulsatility indexを算出した。左右子宮動脈の平均値(以下Ut.A-PI)を解析に用いた。【成績】①Ut.A-PIを <2.0 , <2.5 , <3.0 , ≥ 3.0 の4群に区分すると、妊娠率はそれぞれ17.7, 27.5, 32.0, 13.1%、着床率はそれぞれ8.5, 10.6, 11.2, 2.8%で、ともにUt.A-PI ≥ 3.0 の群のみ有意に低値であった。②子宮内膜厚を <8 , <10 , <12 , ≥ 12 mmの4群に区分すると、妊娠率・着床率ともに、内膜厚 <8 mmの群のみ有意に低値であった。③Ut.A-PI、子宮内膜厚を同時に評価すると、前者で ≥ 3.0 、後者で <8.0 のいずれかを示した症例では、有意に着床率が低値であった。④Ut.A-PIは、子宮内膜厚とは相関関係を示さなかった($r=-0.03$)、また年令とも相関しなかった($r=0.01$)。さらに、Ut.A-PIは、hCG投与日のestradiol値と有意な負の相関を示した($r=-0.24$)。⑤2回胚移植を施行した38例において、1回目と2回目のUt.A-PIの間には、有意な相関関係を認めた($r=0.56$)。【結論】Ut.A-PI値は、年令や子宮内膜厚とは独立した、子宮のreceptivityの指標であると考えられた。また、同一症例では、毎回の体外受精周期で同じ傾向を示す可能性が示唆された。胚移植時のUt.A-PI値 ≥ 3.0 または子宮内膜厚 <8 mmの症例では、凍結胚移植等を考慮すべきであると考えられた。

256

Cholesterol SulfateのマウスTrophoblast Spreadingに及ぼす影響

東京大学医学部 産科婦人科 ○末永 昭彦, 百枝 幹雄, 堤 治
武谷 雄二

【目的】Cholesterol Sulfate(CS)は、細胞膜の構成成分であり、上皮細胞の増殖・分化を制御していることが知られている。我々は、子宮内膜において着床期特異的にCSが増加することを見出した。その動態からCSは着床において何らかの役割を担っている可能性が示唆される。そこで、マウス trophoblast spreading assay(TS assay)を用い、trophoblast spreadingに対するCSの影響を検討した。

【方法】マウス胚盤胞を過排卵処理、交配した後、子宮還流によりマウスより回収した。胚盤胞は、collagen type IV coated dishを用いCSを0, 1 μ M, 10 μ M, 100 μ Mの濃度でcoatingした後、更に培養液中に0, 1 μ M, 10 μ M, 100 μ Mと同量のCSを添加をし培養した。4群において培養開始から、48, 72, 96, 120時間でTS assayを行った。

【結果】TS assayの結果は、CS濃度(0, 1, 10, 100 μ M)の順に72時間において(0.23, 0.26, 0.18, 0mm²)、96時間において(0.28, 0.35, 0.10, 0mm²)とCS無添加群に比べ1 μ M添加群が有意にtrophoblast spreadingを促進し、10 μ M, 100 μ M添加群では有意にtrophoblast spreadingが抑制された結果となった。

【結論】TS assayにおいて、CS無添加に比べ1 μ Mにより、trophoblast spreadingを促進し、10 μ M, 100 μ Mでは、抑制された。CSは、至適濃度において、trophoblastの着床浸潤過程を制御する可能性が示唆された。

257

マウスにおけるTリンパ球の着床に及ぼす影響

京都大学医学部 婦人科産科 ○藤田 一之, 藤原 浩, 中山 貴弘
樋口 壽宏, 藤井 信吾
同 再生医化学研究所 前田 道之

【目的】我々はこれまでに妊娠マウスの脾由来細胞、中でもTリンパ球が着床を調節することを報告してきた。今回は非妊娠マウスの胸腺細胞を用いて、Tリンパ球の着床への関与を、偽妊娠マウス胚移植実験系において検討した。【方法】21日齢マウスより得た胸腺細胞 (2×10^7 個) を0.2mlのリン酸緩衝液 (PBS) に浮遊させ、偽妊娠2日目レシビエントマウスへ静脈内投与した。続いて妊娠4日目のマウスより採取した胚盤胞を5個/子宮の割合で移植した。胸腺細胞調整上清液を投与したマウスをコントロール群として用いた。胚移植7日目に開腹し着床率を検討した。次に、いわゆるdelayed implantationの系を誘導するために、偽妊娠3日目のマウスの卵巣を摘出した後、連日プロゲステロン2mg皮下注を続け、7日目に胚移植を施行した。続いて、同日および翌日の2回にわたり前述の様に胸腺細胞あるいは胸腺細胞調整上清液を投与し、着床率を比較した。さらに、マウスにおいて胚の着床に不可欠とされるサイトカインleukemia inhibitory factor (LIF) の子宮での発現を見るために、delayed implantationの系において7日目に胸腺細胞あるいは胸腺細胞調整上清液の静脈内投与、あるいはエストラジオール25ngの皮下注をした。12時間後、24時間後にそれぞれ子宮を摘出し、PCRとSouthern blot法を用いてLIF mRNAの発現を調べた。【結果】偽妊娠2日目のマウスへの胚移植で着床を認めた個体の割合は、胸腺細胞投与群で61.3% (27/44)、コントロール群で15.4% (6/39)。delayed implantationの系ではそれぞれ56.3% (18/32)、0% (0/15) でいずれも胸腺細胞投与群に有意 ($P < 0.05$) に高値であった。LIFの発現は胸腺細胞あるいはエストラジオール投与群に見られ、コントロール群には見られなかった。【結論】マウスにおいてTリンパ球が、卵巣を介さず直接子宮内膜に作用し胚の着床をコントロールする可能性が示唆された。

258 ラット視床下部Chemokinergic Neuronal Pathway活性化における低血糖ストレスの影響

金沢大学医学部 産婦人科 ○小池 浩司, 瀬川 智也, 生水真紀夫
井上 正樹
箕面市立病院 山口 靖子
耳原総合病院 坂本 能基
西宮市立中央病院 増原 完治

【目的】我々はratのchemokineであるcytokine induced neutrophil chemoattractant (CINC) が視床下部-下垂体系にchemokinergic neuronal pathwayとして存在することを見いだした。CINCの存在する室傍核はストレス応答に関与することより、今回は低血糖ストレスのchemokinergic neuronal pathwayにおよぼす影響について検討した。(方法) 約100gのSD系雄ラットを用い、24h絶食後インスリン4 iu/kgを腹腔内投与し、低血糖によるストレス負荷をかけた。負荷後、視床下部のCINC-mRNA発現はin situ hybridization histochemistry法により、下垂体後葉におけるCINC様免疫活性は免疫組織化学染色法により、その推移を観察した。また同時に血糖、血清ACTH、及び血清CINC濃度を測定しその推移を比較検討した。(成績) 1) 低血糖ストレス負荷30分後より視床下部室傍核にCINC mRNAの発現を認め、3時間後でピークに達した。2) 下垂体後葉のCINC免疫活性の変化は、ストレス後30分で後葉の周辺から増加し、1時間後後葉全域に広がり、3時間で再び散在性に帰した。3) 血糖はインスリン投与後下降し30分で最低値を認め、その後上昇した。4) 血清ACTHは負荷15分でピークを認めた。血清中CINC濃度はACTHよりやや遅れて上昇し、1時間でピークを認めた。(結論) 低血糖ストレス負荷により視床下部CINC neuronal pathwayが活性化され、下垂体後葉よりCINCが分泌される可能性が示唆された。

Maturation Arrestを呈する男性不妊症患者に対する GRH testについて

神戸大学医学部 泌尿器科 ○山中 邦人, 藤澤 正人, 堅田 明浩
藤岡 一, 田中 浩之, 岡田 弘
荒川 創一, 守殿 貞夫

【目的】精子形成は主に性ホルモンによって調節されているが、近年、Growth hormone (GH) による精細胞の成熟への直接あるいは間接的な関与が報告されている。今回われわれは病理学的に Maturation arrest (MA) と診断された男性不妊症患者に対し GRH test を行い、GH の分泌能および性ホルモン値 (FSH、LH、PRL、T、E₂) との関連について検討した。【対象】当科男性不妊外来において精巣生検で MA と診断された無精子症患者のうち、GRH test 実施の同意を得られた 9 例を対象とした。【方法】GRH test は以下の方法で行った。朝食絶食で午前 9:00 に来院後、臥床安静ののち GRH 100 μ g を静注し、0、15、30、60、90、120 分後に GH 値を測定した。これらの数値を性ホルモン値とともに比較検討を行った。

【結果】通常 GRH 負荷後の GH 値は 30 から 60 分後に 10 η g / ml 以上のピークを示すが、今回の検討では GRH に対する反応性の低下を認めた。GH のピーク値と性ホルモン値の検討では、LH との負の相関を認めた。【考察】MA においては GH の分泌不全が精細胞の分化の阻害に関与している可能性が示唆された。

260 視床下部性無月経の CRH テスト (Longitudinal Study) の有用性 について

横浜市立大学医学部 産婦人科 ○近藤 芳仁, 高島 邦僚, 横井 夏子
松井 浩, 石川 雅彦, 池田万里郎
多賀 理吉, 植村 次雄

【目的】視床下部性無月経はストレスにより起こることはよく知られているが、その病態原因は未だ明らかでなく、その予後を予測することは困難である。そこで CRH テストによる視床下部一下垂体-副腎系からのアプローチにより、その病態を解明し、その予後を明らかにする目的で経時的に複数回にわたって同テストを施行した。(方法) 対象は、予め同意の得られた体重減少性 (BWL) 無月経 14 例、神経性食欲不振症 (AN) 9 例、ストレス性無月経 (St) 8 例の計 31 例 (Am) と卵胞前期の婦人 19 例 (C) に対して 30 分の安静後、午前 10 時に CRH 100 μ g を静注し、ACTH、コルチゾールを静注前、静注後 30 分、60 分で RIA にて測定した。また、15 症例に対して 6 ~ 12 カ月毎に複数回、同テストを施行した。(成績) 1) ACTH は正常群、Am 群、BWL 群、AN 群、St 群共に基礎値に有意差を認めず、投与 30 分後の増加率が C 群と比較して有意に低下した ($P < 0.05$)。2) コルチゾール基礎値は 4 群とも C 群と比較して高値を示し ($p < 0.0001$)、投与 30 分後、60 分後の増加率が C 群と比較して有意に低下した ($P < 0.05$)。3) CRH テストにより視床下部性無月経の病態を定量化するために ① BMI (body mass index)、②コルチゾール基礎値、③ACTH の 30 分後の増加率、④コルチゾールの 30 分後、⑤ 60 分後の増加率における Am 群と C 群との境界値を ROC 曲線 (receiver operating characteristic curve) により各々 16 kg/m²、14 pg/ml、135%、60%、90% と設定し、①③④⑤は境界値以上を 2 点、未満を 0 点とし、②は境界値未満を 2 点、以上を 0 点とし、計 10 点満点の予後スコアを設定した。4) 予後スコアは月経発来までの回復期間と統計学的に有意な負の相関関係が認められた ($R = 0.644, p < 0.001$)。(結論) CRH テストは視床下部性無月経における病態の改善を表わす一つの有用な指標となりうることが示唆された。

261

妊娠に成功したFSH産生脳下垂体腫瘍の一例

愛知県厚生連厚生病院 ○村田 泰隆, 福田 洋行, 松澤 克治

【目的】月経不順、不妊を主訴に来院、FSH産生脳下垂体腫瘍が疑われ、プロモクリプチンを内服をしたところ著効、妊娠に成功した1例を経験した。FSH産生下垂体腫瘍は報告が少なく、性周期にある女性に関しては世界的にも報告がない。ここにその経過を報告したい。

【患者背景】29歳G0、初潮11歳、高校時代まで月経周期順調であったが、数年前より月経不順となる。基礎体温は一相性であった。結婚後約1年たつも妊娠に至らず、産婦人科を受診。特記すべき既往歴はない。

【治療経過】患者は来院時、無治療にもかかわらず、腹水はないものの、両側卵巣が卵巣過剰刺激症候群の如く多嚢胞性に腫大していた。内容液穿刺にて漿液性黄色の卵胞液の様な液体が吸引され、細胞診は陰性であった。各種腫瘍マーカーも陰性。血中LH値は0.5 mIU/mlと低値であったがFSH値は15.4 mIU/mlと高く、血中エストラジオールは1190 pg/mlと著明に高値を示していた。高エストロゲン血症による消退出血、無排卵性性周期と推定された。まず性腺ホルモン投与を行うもエストラジオールはほとんど抑制されず、続いてGn-RHa投与を試みるも抑制はされず、3ヵ月して腫瘍径の縮小傾向は認められたものの、排卵には至らなかった。頭部MRI検査にて脳下垂体の腫大を認め、ダイナミックMRI検査にて下垂体の増強がみられ、FSH産生脳下垂体腫瘍と診断した。視野障害他特に神経症状は認めなかった。その後プロモクリプチン内服を開始したところ多嚢胞性、超手拳大に腫大していた両側卵巣が縮小し始め、エストラジオールも低下、排卵周期となり、自然妊娠に成功した。

262

クロミフェン療法中に排卵障害が進行した興味ある症例

鹿児島大学医学部 産婦人科 ○桑波田理樹, 沖 利通, 三谷 穰
丸田 邦徳, 中村佐知子, 山崎 英樹
中江 光博, 堂地 勉, 永田 行博

今回我々は、クロミフェン療法中の排卵障害進行が契機となって他の内分泌疾患が判明した興味ある症例を経験したので報告する。症例は既婚で、2経妊2経産で既往歴・家族歴に特記することはなかった。10才で初経以来、月経は順調であったが、25才時第1子分娩後無月経となった。某医を受診し、高プロラクチン血症の診断でクロミフェン・プロモクリプチン療法を受け、30才時第2子を妊娠出産した。その後、2年間無月経のため、当院を1991年7月(32才時)に受診した。プロラクチン値は22.4 ng/mlと正常値であったが、乳汁分泌を認め、乳汁漏出無月経症候群の診断でプロモクリプチン療法を開始した。当初、プロモクリプチン療法で乳汁分泌は軽快したが排卵がみられず、クロミフェン・プロモクリプチン療法にて排卵がみられるようになった。ところが、1995年6月クロミフェン150mg/dayでも月経が不規則になり、1996年3月にはプロラクチン値が再上昇してきた。プロラクチン産生腫瘍を疑って検索を開始したが、1年ほど前から足のサイズが1 cm大きくなり、体重も8 kg増加、指輪のサイズが急激に大きくなった、顔貌が変わったなどと患者の訴えるため、他の内分泌疾患も念頭に置き精査した。その結果、成長ホルモンが126.6 ng/mlと異常高値を示し、頭部X線検査でトルコ鞍の拡大、MRI検査で下垂体上部に直径3 cmの腫瘍を同定できた。以上の所見から、1996年年高プロラクチン血症を伴った末端肥大症と診断し、当院脳外科で蝶形骨Hardy手術を施行した。術後には、成長ホルモンは正常化し、排卵も定期的になり、月経も30日型で順調である。今回の症例は、内分泌疾患に特有な所見に注意を向ければ、まだ早期に診断治療が行えた症例と考えられた。このことから、排卵誘発剤使用中に、反応性の低下が進行する場合に身体的所見にも細心の注意を払い診療に当たることを再認識させられた。

263

黄体機能不全に対するビタミンC投与の有用性

札幌医大 産婦人科 ○逸見 博文, 遠藤 俊明, 後藤妙恵子
北島 義盛, 水元 久修, 木谷 保
真名瀬賢吾, 金谷 美加, 藤井 美穂
工藤 隆一

ビタミンCの作用の中で抗酸化作用・ラジカル補足作用が注目されている。我々は、黄体機能不全症の一部では活性酸素の働きによって黄体機能が妨げられている症例があり、ビタミンCを投与することで活性酸素を還元し、黄体機能不全が改善しようと考へて、臨床に応用した。

対象は、札幌医大産婦人科不妊症外来と、関連病院の産婦人科外来を受診した黄体機能不全が疑われた280例の中で、血中Estradiol<80pg/ml、Progesterone<10ng/ml、P4/E2<50のいずれかに該当した135例について検討した。さらにこれらの中から異常値が計2回以上みられた症例を黄体機能不全症とした。

治療は、黄体機能不全と診断された51例の黄体期、もしくは月経全周期にビタミンC 約1000mg/日を投与した。そして、妊娠反応が陽性となるまで投与を続けた。治療効果を判定したところ、約60%前後の改善率を示し、Progesterone値ではコントロール群の約30%に比較して有意差がみられた。

対照とした症例の不妊の背景は、黄体機能不全のみに限定されているのではないが、妊娠率は30%程度であった。この様に黄体機能不全の改善率は良好なことから不妊治療の一つと考えられる。

264

排卵誘発時における血中レプチン濃度の変化

徳島大学医学部 産科婦人科 ○山田 正代, 岡田 典子, 松崎 利也
安井 敏之, 東 敬次郎, 苛原 稔
青野 敏博

[目的] 肥満遺伝子産物である食欲調節蛋白のレプチンの産生には、これまでの報告からエストラジオールの関与の可能性が示唆されている。今回我々は、ヒト血中レプチンの特異的ラジオイムノアッセイ(RIA)系を用いて、正常月経周期及び排卵誘発周期中でのレプチンとエストラジオール(E2)値の変動を検討した。

[方法] 正常月経周期(n=11, 29.5±4.8歳, BMI=20.7±2.4)及び、排卵誘発周期(n=19, 32.8±4.7歳, BMI=21.1±6.1)(mean±SD)について卵胞期、排卵前期、黄体期に血中のE2値をDPC社のキットで、又レプチン値を我々が開発した特異的RIA系にて測定した。 [結果] 正常月経周期中、血中レプチンとE2値は、卵胞期、

23.9±3.9ng/ml (mean±SE), 65.6±12.0pg/ml, 排卵前期, 22.7±3.2 ng/ml, 243.1±10.3 pg/ml, 黄体期, 23.7±2.9 ng/ml, 156.4±35.4 pg/mlと、E2値は排卵前期と黄体期で有意に上昇していたが、レプチン値は有意な変動を認めなかった。一方、排卵誘発周期の血中レプチンとE2値は、卵胞期, 28.8±3.7 ng/ml, 24.5± 3.2 pg/ml, 排卵前期, 39.2±4.3 ng/ml, 660.1±189.4 pg/m, 黄体期, 45.3±4.6 ng/ml, 514.4±167.6 pg/mlであり、レプチンはE2と同様に排卵前期及び黄体期において有意に上昇していた。 [結論] 排卵誘発時などかなりE2が高値を示す場合、レプチン産生が増加する可能性が考えられる。

265

灸処置が動物の繁殖内分泌に与える影響

鹿児島大学農学部 獣医学科 ○上村 俊一, 石川 初, 浜名 克己

牛馬では、卵巣静止や排卵障害に対し灸処置が実施されるが、灸処置による性ホルモンや生殖器に対する直接的な作用については不明な点が多い。そこで、山羊と牛に灸処置を行い、血中ホルモン濃度の変動や黄体機能の変化を調べるとともに、子宮動脈血流量の変化を観察した。

供試動物として、妊娠末期の日本ザーネン種山羊3頭と正常性周期を営むホルスタイン経産乳牛4頭を用いた。灸処置は牛では温灸モグサ4.0gを、腰部から尾部の15ヵ所の経穴部位におき、山羊では2.0gを10ヵ所の経穴部位に固定した。灸処置前、山羊は腹部正中切開法にて開腹し、超音波血流計プローブを子宮体部腹側の子宮動脈に装着し、ポリグラフで灸処置前後4時間の血流量を測定した。牛は、3つの性周期（黄体開花期、黄体退行期、発情期）に連続して3日間灸処置を行い、灸処置前後7時間にわたり、血中プロジェステロン、エストラジオール-17 β 、PGF_{2 α} （代謝産物としてPGFM）濃度を測定した。また、2頭では超音波ドップラー探触子を直腸内に挿入し、Bモードで子宮動脈の断面積を測定後、パルスドップラーモードで子宮動脈の血流量を測定した。

灸処置による血中プロジェステロンやエストラジオール-17 β 濃度には大きな変化は認められなかったが、黄体開花期で黄体機能の賦活化によるプロジェステロン分泌の増大と黄体期の延長が認められた。灸処置後、PGFM濃度の増加が認められたが、PGF_{2 α} による黄体退行や血管収縮作用は認められなかった。子宮動脈血流量は、灸処置前に比べ処置後30分で山羊で40.5%、牛で25.1%の増加が認められた。

牛や山羊では、灸処置により一過性の子宮動脈血流量の増加が認められたが、血中性ホルモン濃度には明瞭な変化はみられなかった。

266

マストミス雌雄前立腺における下垂体移植の効果

明治大学農学部 動物生理学研究室 ○太田 昭彦, 石井 里枝, 塚田 純子
日清食品 岡村 誠

【目的】マストミスは齧歯類に属し、雄のみならず雌にも前立腺を有するめづらしい動物である。マストミスに下垂体前葉を異所移植することによって、血中プロラクチン（PRL）濃度を上昇させ、前立腺の発達と機能の維持に対するPRLの役割について検討した。【方法】成熟（3～4ヵ月齢）マストミスに性腺除去（性腺除去群）、他個体の下垂体前葉の腎包膜下移植（移植群）または性腺除去と下垂体移植の両者（性腺除去+移植群）を行った。術後4週間で採血、剖検を行った。臓器の一部は組織切片を作製し、血中テストステロン（T）濃度はEIAにて測定した。【結果】精巣除去群の血中T濃度は対照群に比べて著しく減少し（ $P<0.001$ ）、それに伴って前立腺重量は他の副性器（精囊腺、精巣上体）重量と同様に顕著に減少した（各々 $P<0.01$ 、 $P<0.001$ 、 $P<0.001$ ）。雌の対照群の血中T濃度は雄の対照群に比べ著しく低かった（ $P<0.001$ ）。卵巣除去群の子宮重量は対照群に比べ減少したものの血中T濃度および前立腺重量には明らかな差を認めなかった。雄の移植群では血中T濃度が対照群に比べ有意（ $P<0.05$ ）に増加した。しかし精巣、精囊腺重量に変化は認められなかった。雌の移植群は血中T濃度、卵巣、子宮、前立腺の重量および組織学的所見において対照群との間に差を認めなかった。精巣除去+移植群の血中T濃度、精囊腺、精巣上体重量は精巣除去群と差を認めなかったが前立腺重量は有意（ $P<0.05$ ）に増加した。卵巣除去+移植群の血中T濃度、子宮重量は卵巣除去群と差がなかったが前立腺重量の増加傾向が認められた。【考察】雄の前立腺は精巣由来のTに強く依存しているのに対し、雌の前立腺は卵巣由来の性ホルモンに対する依存性が著しく低いことが確認された。また、Tの影響が排除された精巣除去+移植群において前立腺の重量増加が観察されたことからPRLがTとは独立して前立腺の発達に関与していることが推定された。

琉球大学医学部 産科婦人科 ○神山 茂, 宮城 博子, 當間 敬
東 政弘, 金澤 浩二

【目的】腹腔鏡下卵巣嚢腫核出術(核出術)が妊孕能に及ぼす影響については明確にされておらず、この点を後方視的に検討した。【方法】対象は、1993年6月～1998年4月に当科にて腹腔鏡下核出術を施行した40例中、その後挙児希望のあった13例である。平均年齢は 29.2 ± 3.7 歳、9例は術前より不妊症であり、その平均不妊期間は 3.6 ± 2.3 年であった。嚢腫の平均径は 6.6 ± 2.0 cm、術後病理診断の内訳は皮様嚢胞腫が8例、子宮内膜症性嚢胞が3例、粘液性嚢胞腺腫が2例であった。術式の内訳は、体腔内法4例、体腔外法9例であった。①13例中7例には術後hMG-hCGによる排卵誘発を20周期(IVF-ET11周期を含む)行ったので、本術式が卵巣機能に影響するかどうかを、排卵誘発に対する核出側卵巣と非核出側卵巣の反応性から検討した。検討項目は核出側と非核出側の各々の発育卵胞数、採卵数、成熟卵数とした。②本術式が卵管性不妊の原因となるかどうかを、術後の妊娠の有無や術後の腹腔内所見から検討した。【結果】①発育卵胞数の比較では、核出側が 4.2 ± 3.1 個、非核出側が 4.6 ± 2.5 個であり差は無かった。採卵数の比較では、核出側が 5.8 ± 4.6 個、非核出側が 6.6 ± 4.8 個であり差はなかった。成熟卵数の比較では、核出側が 1.9 ± 2.3 個、非核出側が 2.2 ± 3.1 個であり差は無かった。②13例中12例(92.3%)に妊娠が成立した(IVF妊娠例5例を含む)。不妊症でなかった4例は全例自然妊娠成立(100%)し、不妊症であった9例中3例はIVF以外で妊娠成立した。IVF妊娠例のうち2例では術後に腹腔内所見が得られており、2例とも卵管に癒着は無かった。【結論】現在までのところ、腹腔鏡下卵巣嚢腫核出術が卵巣機能低下や卵管性不妊の原因となるといふ知見は得られなかった。

兵庫医科大学 産婦人科 ○濱田ゆかり, 長谷川昭子, 繁田 実
香山 浩二

【目的】哺乳動物の卵細胞をとりまく透明帯は免疫原性が強く、その対応する抗体は強い受精阻害作用を示す。また透明帯は組織特異抗原としての性質をもつため、安全な避妊ワクチンのターゲットとされている。しかし精製抗原を用いた場合にも、免疫動物は不妊になると同時に卵巣機能障害を来した。後者の作用は主に細胞障害性T細胞によるものと考えられた。すなわち、受精阻害にのみ働く抗体を産生するB細胞を誘導することが重要と考えられる。本研究では、ウサギの透明帯成分のひとつZPAのB細胞エピトープを17種類予測し、その合成ペプチドをマウスおよびウサギに免疫して抗体産生について調べた。【方法】Flexibility analysisにより、抗原エピトープとなりやすい配列17種類を選び、18-20アミノ酸からなるペプチドを化学合成した。キャリアタンパクとしてそれぞれにジフテリアトキソイドを結合させ、完全フロイドアジュバントとともにマウスとウサギに免疫した。抗血清と各合成ペプチドとの反応はdot immunoassayにより調べた。また天然のウサギ透明帯との反応はウサギ卵巣凍結切片の蛍光抗体法により行った。【結果と考察】17種類の合成ペプチドのうち9種がマウスに対し抗体産生を示した。そのうちウサギ透明帯と反応したのは3種であった。ウサギに対しては、17種のうち13種が抗体産生を惹起し、動物種による差が認められた。また、わずか18-20アミノ酸からなる合成ペプチドでも天然の透明帯を認識する抗体を誘導できる配列が少なくとも3種存在することが明らかになった。これら結果から、透明帯とは無関係のキャリアタンパクを合成ペプチドに結合することにより、受精阻害抗体産生B細胞のみを誘導する安全な避妊ワクチンのデザインが可能であると考えられる。

269

人工妊娠中絶希望者の実態と意識 —当科における12年間のアンケート調査成績から—

東京都教職員互助会三楽病院 産婦人科 ○木村 好秀

リプロ・ヘルス情報センター 菅 睦雄

わが国の人工妊娠中絶数は減少傾向にはあるが、平成7年には34万件が報告され、同年の出生数は118万人でその比率はおよそ1:3.5であり、これは過去20年間ほぼ同様な傾向を示している。

今回、われわれは当科を受診して人工妊娠中絶を希望した579名(既婚393名、未婚186名)を対象に演者が作成したアンケート用紙により患者背景や避妊に対する意識などを検討したので報告する。

既婚者393名中36.4%、また未婚者186名中16.1%に中絶の既往を認めた。中絶の決定者は、既婚者は夫との相談のうえが68%、未婚者は本人の意思で61%を占めた。中絶決定時の妊娠週数は未婚者に約1週間の遅れがみられた。中絶希望の理由は、既婚者は「希望しない妊娠」「健康上の理由」「職業上の理由」であり、未婚者は「結婚前の妊娠」「希望しない妊娠」「経済的理由」の順であった。

避妊に対する評価は、未・既婚者ともに「相手は避妊に協力的だった」が68%にみられ、既婚者の64.1%は「避妊は絶対大丈夫だと思った」と答えていた。しかし、未婚者は「危ないと思ったが感情に任せた」が43.0%にみられた。今迄の避妊法は、未・既婚者ともに「コンドーム」が約80%を占め、次いで「オギノ式」「膈外射精」の順であった。今回妊娠時の避妊法は既婚者は「コンドーム」53%、「オギノ式」23%、「膈外射精」19%、未婚者は「コンドーム」41%、「膈外射精」32%、「オギノ式」19%となり、未・既婚者ともに2人に1人はコンドームで避妊に失敗して妊娠していたことになる。そして中絶を契機にしてこれからの避妊法として「コンドーム」が低下し、「2つ以上の避妊法の組み合わせ」「IUD」「ピル」などの確実性の高いものが増加していた。また、コンドーム使用の理由は「簡単」「避妊効果が高い」「安価」が評価され、ピルに対する認識は未・既婚者とも「副作用があるから使用したくない」が約55%を占め、次いで「認可すべきである」が約18%、「使用したい」約15%であった。今後、既婚者はもとより未婚者を含めた適切な避妊法の指導が必要である。

270

子宮内避妊器具(IUD)2000余例の経験

国立国際医療センター病院 産科婦人科 ○寺師 恵子、我妻 堯

国立国際医療センターでは、1976年5月以降、分娩後、入院中の保健指導において産後の避妊法としてIUDの利用を積極的に勧めている。その他、外来患者にも経産婦の避妊法としてIUDの利用を推奨している。現在までに症例数2000例を超えたのでその結果を報告する。1976年5月1日より1996年12月31日までの20年8ヶ月の間に延べ2204例のIUDを挿入した。挿入の時期は産後は分娩後8週間以上経過してから、中絶手術後は原則として次回の月経後、但し例外的な手術直後に挿入したものもある。妊娠と関係のないいわゆるインターバルインサージョンは月経開始後7~10日以内に行った。

症例の年齢分布は~19歳4例(0.2%)、20~24歳(4.5%)、25~29歳(24.3%)、30~34歳(37.1%)、35~39歳(23.0%)、40歳~(10.9%)であった。

使用したIUDの種類はLippes Loop 160,FD-1 194,Saf-T-Coil 190,Cu-7 52,ML-250 381,T-Cu-220 171,Nova-T 739,T-Cu380s 317でこれは研究の必要性によってこの様な数字となった。IUDの臨床効果をC.Tietzeのいわゆる生命表方式によって表現すると12ヶ月後の妊娠率は100婦人・年当たりLippes Loop 0.6,FD-1 1.2,Saf-T-Coil 1.6,Cu-7 0,ML-250 0.8,T-Cu-220 1.2,Nova-T 1.4,T-Cu380s 0である。脱出率は同じく、Lippes Loop 3.8,FD-1 1.2,Saf-T-Coil 1.6,Cu-7 0,ML-250 0.3,T-Cu-220 1.2,Nova-T 0.7,T-Cu380s 1.3であった。出血・疼痛などの副作用による除去率は12ヶ月後、100婦人・年当たりLippes Loop 1.9,FD-1 2.8,Saf-T-Coil 6.9,Cu-7 0,ML-250 1.1,T-Cu-220 1.2,Nova-T 0.3,T-Cu380s 1.6である。

銅を付加したIUDは避妊効果が高く、副作用による除去率が低いことが明らかである。我々は2年後までの臨床効果について検討したが、同様の結果を得た。

271 不妊患者に対するサイトメガロウイルス抗体価測定の意義

愛媛労災病院 産婦人科 ○南條 和也, 大塚 恭一, 宮内 文久

【目的】サイトメガロウイルス(CMV)感染症に関連した免疫異常が不妊に影響を与えているとの報告がある。一方、CMVの感染率は地域によって異なり、本邦では侵透度は低いとされている。そこで、今回我々は不妊患者について CMVの抗体価を測定し、その意義を検討した。【方法】1997年 1月から 1998年 3月に当科を受診した不妊患者のうち同意の得られた 99名を対象とした。抗 CMV-IgG抗体価と抗 CMV-IgM抗体価を ELISA法を用いて測定し、免疫性不妊との関係、不妊治療の成績ならびにクラミジア感染症との関係を検討した。【成績】抗 CMV-IgG抗体陽性例は 82例で陽性率は 82.8%であった。抗 CMV-IgM抗体陽性例は 1例で陽性率 1.0%であり、初感染、再感染あるいは再活性化の症例は稀であった。免疫性不妊との関係は、抗 CMV-IgG抗体陽性例では82例中 19例、23.2%に、抗 CMV-IgG抗体、抗 CMV-IgM抗体ともに陰性例では 17例中 3例、17.6%に免疫性不妊が認められ、CMV抗体の有無と免疫性不妊の頻度には関連が認められなかった。この期間、一般の不妊治療で抗 CMV-IgG抗体陽性例では 82例中27例、32.9%が、抗 CMV-IgG抗体、抗 CMV-IgM抗体ともに陰性例では 17例中 3例、17.6%が妊娠した。体外受精・胚移植法で抗 CMV-IgG抗体陽性例では 8例中 4例、50%が、抗 CMV-IgG抗体陰性例では 2例中 1例、50%が妊娠した。つまり CMV抗体の有無と治療成績には関連が認められなかった。クラミジア感染症については、抗 CMV-IgG抗体陽性例では 76例中 23例、30.3%に、一方、抗 CMV-IgG抗体、抗 CMV-IgM抗体ともに陰性例では 14例中 1例、7.1%にしか抗クラミジア抗体を認めなかった。【結論】今回の検討では、不妊患者の治療中 CMVの初感染あるいは再活性化は稀であると考えられた。抗 CMV抗体の有無と臨床成績の関連は認められなかった。抗 CMV抗体の有無と抗クラミジア抗体の有無には関連が認められた。CMV-IgM抗体陽性例については検討が不十分であり、今後の検討が必要であると考えられた。

272 子宮内膜症患者の性交困難についての研究

産業医科大学 産婦人科 ○石 明寛, 吉田 耕治, 柏村 正道

目的：子宮内膜症と不妊についての研究は多いが、子宮内膜症と性交困難・性交痛についての研究は多くない。特に性交痛の程度と子宮内膜症の臨床進行度との関係を論じた報告は殆ど無い。今回、我々は性交痛を訴えている子宮内膜症の患者の病態と心理状態との関連を調べたので報告する。

対象と方法：当科の子宮内膜症患者37名を対象とした。これらの患者は全て、腹腔鏡か開腹により子宮内膜症が確認されている。患者の心理状態はCMI(Cornell Medical Index)とMAS(Manifest Anxiety Scales) を用いて検討した。性交困難・性交痛の程度については独自に開発した質問表を用いた。(37名中3 名は未婚だがセックス・パートナーは存在。)

結果：子宮内膜症患者37名中、性交痛を訴えていたのは17名(45.9%)で、その平均年齢は33 ± 6.4 年、分娩回数は 1.2 ± 0.6回、学校教育を受けた期間は 14 ± 2.5 年、子宮内膜症の進行度は17名中8 名(47%)が Stage I-II(r-AFS分類)、残る9 名(53%)は Stage III-IVであった。性交痛と子宮内膜症の進行度との間には有意の相関はなかったが心理検査のMAS と性交困難との間には有意の相関がみられた。

結論と考察：産業医大で診断された 37 名の子宮内膜症患者の半数近く(45.9%)は性交痛を訴えたが、子宮内膜症の進行度と性交痛の程度とは相関しなかった。心理検査のMAS と性交痛の間では有意の相関がみられた。性交痛は女性患者本人だけでなく配偶者にも多大の影響を与え離婚に至る場合もある。MAS 等の心理検査を積極的に活用して、子宮内膜症患者の性交困難などを早期に見つけ対処することは婦人科医にとっても重要である。心理的なアプローチには心療内科や精神科との連携が必要な場合もあると思われる。

273 マウス卵小胞体カルシウム放出系の加齢 (Post Ovulatory Aging) による変化

山形大学医学部 産婦人科 ○高橋 俊文, 斉藤 英和, 廣井 正彦
同 第一生理 高橋 英嗣, 土居 勝彦

〔目的〕哺乳動物卵細胞の受精時にみられる細胞内 Ca^{2+} ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) の周期的変動 (Ca^{2+} oscillation) は卵の活性化及び細胞周期の進行と深く関与しており、その後の胚発生にも影響を与えることが報告されている。これまで我々は、マウス卵において受精時の Ca^{2+} oscillationが卵の加齢 (post ovulatory aging) と共に変化し、これは、小胞体の Ca^{2+} 再取り込み能の低下が一要因であることを報告した (Mol. Reprod. Dev. 1997, 48: 383-390)。 Ca^{2+} oscillationは、小胞体膜上にあるイノシトール1, 4, 5三リン酸 (IP_3) レセプターを介した Ca^{2+} 放出経路が重要であることが知られている。そこで今回、小胞体 Ca^{2+} 放出能と卵の加齢について検討を行った。〔方法〕過排卵処理した4-6週齢のB6C3F1雌マウスより、hCG投与12.5、18.5、20.5、22.5時間後に卵管を摘出、卵を採取した。ヒアルロニダーゼ処理にて顆粒膜細胞を除去後、第一極体の放出を認めたMII期の卵を実験に供した。採取卵に、倒立顕微鏡下でcaged IP_3 0.5mM及び Ca^{2+} 蛍光指示薬 Fluo-3 3.0mMをピコインジェクタを用い微量 (2p1) 注入した。 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の蛍光測定は、倒立顕微鏡下に480nm励起光に対するFluo-3蛍光をランダムアクセスカメラを用いて行った。hCG投与後14、20、22、24時間の卵を測定に用い、光解除後のFluo-3の蛍光強度変化の解析を行い IP_3 感受性の検討を行った。hCG投与後14時間目の卵を新鮮卵、その他の卵は加齢卵とした。〔結果〕新鮮卵と比べ加齢卵では、agingに伴い、 IP_3 刺激に対する小胞体 Ca^{2+} 放出量が有意に減少した。caged IP_3 光解除後の $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の最大立ち上がり速度も、マウス卵の加齢に伴い有意に低下した。これらは、加齢卵における小胞体 IP_3 レセプターの感受性低下、及び小胞体 Ca^{2+} ストア減少の可能性を示唆した。

274 精子不動化がCa oscillationに及ぼす影響に関する検討

福島県立医科大学 産科婦人科 ○近内 勝幸, 柳田 薫, 矢沢 浩之
片寄 治男, 阿久津英憲, 伊藤 正信
佐藤 章

〔目的〕Ca oscillation (Ca-osc)は受精に重要な働きをされると考えられており、ICSIによる受精でも観察できる。ICSIでのCa-oscの発現時期は、ヒトでは2-12時間後、マウスでは15-30分後と報告され、ヒトでの発現時期の幅が大きい。この原因に関して精子不動化処理に着目し、Ca-oscの発現時期に及ぼす影響を調べた。〔方法〕実験1: 不動化処理が精子原形質膜破綻に与える影響を調べた。精子の生存・死滅を判定するLIVE/DEAD SPERM FERTILIGHT KIT (L/D染色) のSYBR-14とpropidium iodide溶液中に運動精子を浮遊させpiezoバルスで不動化を行い、精子頭部が変色する時間を測定した (生存精子: 緑色蛍光, 死滅精子: 赤色蛍光)。実験2: 卵は過排卵処理して得たマウス成熟卵と体外受精を予定したが採卵だけに終わった症例の成熟卵 (未熟卵の成熟培養卵も含む) を、精子は妊孕能がある提供者より採取した。ヒトではインフォームドコンセントと倫理委員会の承認を得て用いた。卵にFluo-3/AM (44nM, 45分間)を導入し、共焦点レーザー走査蛍光顕微鏡下でpiezo-micromanipulatorで運動精子を不動化して注入し、卵細胞内 Ca^{2+} 濃度の変化を記録した。マウス卵には不動化した精子 (不動化群) としない精子 (非不動化群) をICSIした。ヒト卵では不動化精子のみをICSIした。〔結果〕実験1: 不動化精子は 38.1 ± 13.7 (mean $\pm$ SD) 秒で、非不動化精子では 21.4 ± 15.9 分で頭部が赤色蛍光を呈した。実験2: Ca-osc発現時間はマウス卵では非不動化群で 33.6 ± 10.3 分 ($n=13$)、不動化群では 7.9 ± 1.7 分 ($n=10$; $P<0.001$)であった。ヒトでは13個の卵でCa-oscを観察し、発現はICSI後 21.2 ± 15.6 分であった。〔考察〕L/D染色の結果では不動化処理は速やかに精子原形質膜の破綻を起こすと考えられた。また、マウス卵のICSIでCa-oscの発現は不動化処理を行うとより早期 (7分後) に誘起できた。これらのことは不動化処理によって精子内の卵活性化物質がより早期に卵内に漏出することを示唆し、実際にヒト卵でのICSIでは平均21分後にCa-oscが発現しており既報告との差異は不動化処理の相違によると考えられた。

275 初期胚発生におけるヘパリン結合性EGF様増殖因子(HB-EGF)の細胞間シグナル伝達機構の解析

旭川医科大学 産婦人科 ○碁石 勝利, 樋谷 恵子, 小森 春美
堀川 道晴, 岡田 力哉, 高岡 康男
井上 亮一, 玉手 健一, 千石 一雄
石川 睦男

〔目的〕最近、HB-EGFが生殖生理に関与している知見が得られてきている。今回我々はHB-EGFの初期胚発生における機能とその伝達機構について解析する事を目的とし、シグナル分子固定化によるjuxtacrine機構の人工的再現モデル、および共培養によるjuxtacrine活性測定法を作成し、初期胚発生におけるHB-EGFの機能と作用機構の解析を行ったので報告する。

〔方法〕HB-EGFを培養容器上に固相化した場合(juxtacrine)と培養液中に添加した場合(paracrine)とでEGF依存性細胞株EP170.7の増殖能を比較検討した。Vero細胞とそれにヒトHB-EGF cDNAをトランスフェクトして得た膜結合型HB-EGF高発現細胞株Vero Hを用いてこれらとEP170.7との共培養を行った。ICRマウス卵管内より回収した2細胞期胚と、Vero、Vero H細胞との共培養によるhatching率を検討した。またVero、Vero H細胞を固定化し同様にマウス胚のhatching率を検討した。

〔結果〕HB-EGFのparacrine活性はjuxtacrine活性の約20倍の増殖活性を示した。Vero、Vero H細胞を固定化してEP170.7と共培養した場合、細胞膜上のHB-EGFの発現と一致した増殖活性を示した。2細胞期胚をVero、Vero H細胞と共培養した場合、hatching率はコントロール0%、Vero細胞60%、Vero H細胞90%であったがVero、Vero H細胞を固定化した場合はともに0%であった。一方、分泌型HB-EGFは0.2ng/mlの濃度でコントロールに比べ有意にhatching率が上昇した。

〔考察〕今回の検討からHB-EGFが初期胚発生において重要な働きをしていることが強く示唆され、その作用形態は主としてEGFレセプターを介したparacrineであると考えられた。

276 マウス初期胚におけるエストロゲン受容体 α 、 β およびエストロゲン応答遺伝子efpの発現について

東京大学医学部 産科婦人科 ○廣井 久彦, 百枝 幹雄, 堤 治
武谷 雄二

エストロゲンはエストロゲンレセプター(ER)を介して様々な作用を生体内で示す。長い間、ERは一つしかないと考えられていたが(ER α)、新たなER(ER β)がヒトおよびラットで相次いでクローニングされた。初期胚におけるER α と β およびエストロゲン応答遺伝子efp(estrogen responsive finger protein)の発現を調べるためにマウスER α 、 β およびefpに対する特異的なプライマーを設計し、RT-PCRを行った。〔方法〕cumulus-oocyte complex、denuded oocyte、2-cell、4-cell、8-cell、morulae、blastocyst 各々100個及びマウス卵巣を採取し、total RNAを抽出し、各サンプル500ngのtotal RNAを用いてRT-PCR(nested PCR)を行った。〔結果〕ER α のmRNAの発現は卵巣、cumulus-oocyte complex、denuded oocyte、2-cell、4-cellに認められ、8-cellでは認めなかった。興味深いことにmorulae、blastocystで再びその発現が認められた。ER β のmRNAも卵巣、cumulus-oocyte complex、denuded oocyte、2-cell、4-cellで発現が認められたが、8-cell、morulaeでは認められなかった。そして、blastocystで再びその発現が認められた。efpのmRNAは卵巣、cumulus-oocyte complex、4-cell、morulae、blastocystでその発現が認められた。〔結論〕RT-PCRにより、各段階の初期胚におけるER α 、 β およびエストロゲン応答遺伝子efpの発現を示した。

277

ヒト卵巣におけるエストロゲンレセプター α (ER α),
 β (ER β) mRNAの局在

東北大学医学部 産婦人科 ○松崎 幸子, 門脇 正裕, 結城 広光
鬼怒川知香, 村上 節, 深谷 孝夫
矢嶋 聡

【目的】1986年のクローニング以来単一と考えられたエストロゲンレセプター (ER α) は1996年の新たなエストロゲンレセプター (ER β) のクローニングにより2つのサブタイプER α , ER β が存在することが明らかになった。エストロゲンレセプターを介するエストロゲン作用は生殖機能に必須であり、ヒト卵巣においてはRT-PCR, ノーザンブロット法によりER α , ER β mRNA両方のサブタイプの発現を認め、ER α , ER β mRNAの発現はほぼ同程度であると報告されている。しかしヒト卵巣の月経周期における局在はいまだ明らかではない。今回我々は、ヒト卵巣の月経周期におけるER α , ER β mRNAの発現、局在の推移を比較、検討した。(方法) 初期子宮頸癌、子宮筋腫にて子宮全摘術時に患者の同意を得て卵巣生検にて採取した正常卵巣19例(増殖期:n=7、分泌期:n=10、閉経後:n=2)を対象とした。卵胞発育の各発育段階は形態学および、免疫組織化学染色法によるエストロゲンレセプター、プロゲステロンレセプター、ステロイド合成酵素の発現様式により分類した。ER α および β mRNAの局在をビオチン標識オリゴヌクレオチドプローベを用いin situ hybridization法により検討した。(結果) 増殖期の卵胞発育の過程においてER α および β mRNAはdominant follicle以外のfollicleには発現を認めなかった。dominant follicleにおいてはER α mRNAは顆粒膜細胞において強い発現を認め、ER β mRNAもER α に比べ弱いながらも同様に顆粒膜細胞において発現を認めた。分泌期ではER α および β mRNAともに顆粒膜黄体細胞において非常に弱い発現を認めるか、または発現を認めなかった。ER α mRNAの局在は、免疫組織化学染色法によるエストロゲンレセプターの局在とほぼ一致していた。(結論) ER β はER α と共にヒト卵巣の卵胞発育において重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

278

排卵誘発における Poor Responderの検討

東京大学医学部 産科婦人科 ○矢野 直美, 高井 泰, 丸山 正統
岡垣 竜吾, 大須賀 稯, 百枝 幹雄
矢野 哲, 堤 治, 武谷 雄二

【目的】poor responder (以下PR)に対する有効な排卵誘発は確立されておらず、IVFにおける問題点のひとつである。Ovarian reserveを予知し、適切な排卵誘発法を選択することが望ましい。当院におけるPRの背景と排卵誘発の試みについて報告する。【対象・方法】1996-1997年に当院のIVFプログラムを施行した症例のうち、GnRHagonist + hMG300IU (day3-)の排卵誘発プロトコルで採卵数が3つ以下であった32症例をPRとした。年齢以外にovarian reserveを予知する因子として、(1) day3-6のbasal FSH level (2) 卵巣手術の既往 (3) 子宮内膜症の有無について検討した。【結果】32例のPRのうち9例は30-34歳、14例は35-39歳、9例は40歳以上だった。(1) 当院不妊外来通院患者全体では、月経周期day3-6のbasal FSH levelの中央値は8.8IU/Lであり、83%が12IU/L以下に含まれた。一方、PRは当院でのbasal FSH levelのデータがある26症例中 ≤ 12 IU/L: 15例 (57.7%)、 > 12 IU/L: 11例 (42.3%)であった。(2) 卵巣嚢腫手術既往があるものはPR32例中9例 (28.1%)であり、その他のIVF症例では103例中33例 (32%)であった。両者の間に有意差はなかった ($p=0.676$)。 (3) 子宮内膜症のあるものはpoor responder 32例中15例 (46.9%)であり、その他の症例 (25/103; 24.3%) よりも有意に高い頻度であった ($p=0.014$, odds ratio=2.75)。 (4) PR 9例に対し、Kaufmann/GnRH a/hMG300IU(day3-)を施行したところ、2例で発育卵胞数、採卵数の増加を認めたが、他の7例では無効であった。有効であった2例は35-39才、basal FSH10-12IU/Lであった。無効例7例は、4例が40歳台、3例がbasal FSH > 12 IU/Lであった。【結論】basal FSH > 12 IU/Lあるいは子宮内膜症の症例ではovarian reserveの減少している頻度が高かった。一方、FSH上昇が軽度の30歳台の症例では、排卵誘発法の工夫により効果のみられることが示された。

島根医科大学 産科婦人科 ○高橋健太郎, 栗岡 裕子, 尾崎 智哉
神農 隆, 宮崎 康二

卵管因子を有する不妊症患者の治療においては、健常卵管側の卵巣からの排卵の予測が重要であり、排卵における優位卵巣の存在を知ることは治療上意義を有する。しかし、優位卵巣の存在についての検討はあまりなされておらず、両側卵巣での排卵を目的として過排卵刺激を用いているのが現状である。今回、当科で1年以上連続して、経陰超音波により排卵の有無が確認できた不妊症患者41名について、排卵における優位卵巣の規則性の有無について検討し若干の知見を得たので報告する。自然周期においては同一優位卵巣で排卵が認められた症例が41.5%であり、左右交互の卵巣に排卵が認められた症例が17.1%で、何ら規則性を有しない症例が12.2%に認められた。一方、clomiphene投与においては同一優位排卵が26.1%、左右交互排卵が17.4%、両側での排卵が13.0%、規則のない排卵が13.0%であった。hMG刺激では同様に同一優位排卵が26.7%、左右交互排卵、両側卵巣の排卵がそれぞれ20.0%認められ、自然周期、刺激周期にかかわらず、同一優位卵巣を有する症例が多い傾向が認められた。同一症例の検討では自然周期と刺激周期での優位卵巣の変化の規則性は認められなかった。また排卵における優位卵巣の規則性は卵巣の保存手術の既往に無関係であった。以上より個体の優位卵巣および左右の規則性が存在することが示唆された。

横浜市立大学医学部 産婦人科 ○横井 夏子, 近藤 芳仁, 高島 邦僚
松井 浩, 石川 雅彦, 池田万里郎
多賀 理吉, 植村 次雄

<目的>機能性不妊症における過排卵誘発法の有効性について検討した。<対象>96年から97年の2年間で当院不妊外来のルーチン検査で明らかな原因を特定できず、排卵誘発を施行した症例は56例で、これらに対して従来法(F法)、step down法(S法)、hMG-GnRH pulse法(P法)を施行した。さらに非妊娠例に対して腹腔鏡を施行し、腹腔鏡を施行した37例のうち機能性不妊症と診断した症例は19例であり、排卵誘発による積極的待機療法を施行し、少なくとも6ヶ月間followした。<方法>F法は月経周期5日目よりhMG150単位を連日投与し、S法は月経周期5日目よりhMG150単位を連日投与し、最大卵胞径が11-13mmの時点でhMG75単位に減量し、P法は月経周期5日目よりhMG150単位を連日投与し、最大卵胞径が11-13mmの時点で酢酸ゴナドレリンを20 μ g/2時間を携帯用ミニポンプを用いて連日皮下投与し、それぞれ最大卵胞径が18mmになった時点でhCG5000単位投与し、排卵を誘発した。さらに排卵後は原則としてhCG3000単位を隔日3回投与した。また腹腔鏡を施行した機能性不妊症に対してF法、S法を同様に施行し、排卵誘発の有効性を検討した。<結果>機能性不妊症では、F法、S法、P法における平均発育卵胞数はそれぞれ1.7、1.6、1.7個、対周期あたりのOHSS発症率は4.4%、5.3%、0%、対症例あたりの妊娠率は25.7%、22.2%、0%であった。腹腔鏡施行を施行した機能性不妊症の積極的待機療法では対症例あたりの妊娠率はF法36.8%、S法42.9%であった。また腹腔鏡未施行症例では3周期以内に妊娠に至った症例は23%、5周期以内では30.7%、腹腔鏡を施行した機能性不妊症では3周期以内に妊娠に至った症例は100%であった。<結論>腹腔鏡施行後の機能性不妊症に対してF法、S法による積極的待機療法では、良好な成績を得られ、治療の向上が示唆された。

281

hCG投与排卵誘発時の卵巣動脈血流動態の解析

金沢医科大学 産科婦人科 ○渡邊 之夫, 大島 恵二, 富沢 英樹
金子 利朗, 牧野田 知

[目的] ヒトにおけるhCG投与排卵誘発時の卵巣動脈の血流動態を明らかにするために本研究を行った。
[方法] 対象は婦人科手術歴のない不妊患者11名(平均年齢 27.9 ± 3.2 歳, $M \pm S.D.$)で、クロミッド-hCG療法もしくはhMG-hCG療法におけるhCG10000単位投与時に、同意を得て主席卵胞側の卵巣動脈血流をカラドップラー法を用いて経時的に測定した。検討項目は血流速度(V_{max} , V_{min} , V_{mean})、Pulsatility Index (PI)、Resistance Index (RI)、卵巣動脈断面積(Area)、時間平均流速(VMT)、血流量(QT)をhCG投与前と投与後15、30、60、120、180分に安静臥床で測定した。[成績] 排卵症例においてはhCG投与前から180分後の変化率はそれぞれ $V_{max}147 \pm 71\%$ 、 $V_{min}465 \pm 610\%$ 、 $V_{mean}175 \pm 13\%$ 、 $PI106 \pm 63\%$ 、 $RI98 \pm 16\%$ 、 $Area297 \pm 160\%$ 、 $VMT182 \pm 126\%$ 、 $QT452 \pm 283\%$ と、PI、RIには明らかな変化を認めなかったが、他の指標ではいずれも血流増加の傾向を示した。特にQTは投与前 $0.030 \pm 0.025l/min$ であったが、15分 $0.063 \pm 0.053(P < 0.0826)$ 、30分 $0.071 \pm 0.050(P < 0.0035)$ 、60分 $0.051 \pm 0.018(P < 0.0016)$ 、120分 $0.049 \pm 0.022(P < 0.0157)$ 、180分 $0.071 \pm 0.028(P < 0.0037)$ であり、30分以降で有意な増加を示した。非排卵例においてはいずれの因子にも有意な変化を認めなかった。[結論] 排卵症例でhCG投与30分後にQTに有意な上昇を認めたことから、hCG投与によって排卵症例では卵巣血流の急激な増加を認めることが明らかにされた。また非排卵症例でQTの有意な変化を認めなかったことから、卵巣血流測定によりhCG療法による排卵の予知を行うことができる可能性が強く示唆された。

282

機能性不妊におけるFSH-hMG療法のFixed dose法と
Low dose step-up法の臨床的比較検討

山形県立河北病院 産婦人科 ○小田 隆晴, 早坂 直, 鈴木 吉也
木原 香織, 小宮 雄一

[目的] 我々はPCOSにおけるOHSSを防止する方法として、LH含有量の少ないpureFSH(F)+hMG日研(H)の切り替え療法の有用性を報告してきた。今回は、機能性不妊に対し、Fixed dose(FD)法及びLow dose step-up(LSU)法による過排卵刺激を施行し、その臨床的有用性につき比較検討した。[方法] 当科不妊外来で機能性不妊と診断された19例53周期を対象とし、排卵誘発はDay2~3より開始し、FD法はF投与法を150IU/日に固定し、LSU法は75IU/日で開始し卵胞の発育が確認されなければ5~7日毎に75IU/日ずつ増量した。F→Hの切り替えは最大発育卵胞径が10mmに達した時点、hCGの投与は主席卵胞径が18mmを超えた時点とした。[成績] FD法、LSU法の両群間のF、Hの投与期間には有意差は認めなかったが、投与量はFD法で $F: 12.80 \pm 5.38A$, $H: 10.06 \pm 3.93A$ でLSU法の $F: 9.39 \pm 5.76A$, $H: 5.89 \pm 3.55A$ に比し有意に多かった($p < 0.05$, $p < 0.001$)。周期別排卵率、妊娠率はそれぞれFD法で97.1%、20%(双胎1例)、LSU法で100%、5.6%で妊娠率はFD法で高い傾向が認められた。OHSSの発症頻度はFD法で17.1%認められたが、LSU法では皆無であった。またF→H切り替え時の10mm以上の発育卵胞数は両群間で有意差はなかったが、hCG投与時の成熟卵胞数($\geq 14mm$)はFD法は 2.20 ± 1.47 個でLSU法の 1.39 ± 0.70 個に比し有意($p < 0.05$)に増加していた。[結論] 機能性不妊におけるFSH-hMG療法の過排卵刺激では、LSU法は単一卵胞発育が多く、多発卵胞発育を抑制し、OHSSや多胎発生予防には有用な方法であるが、高い妊娠率が得られないことが示唆された。

283 幼若マウスの未熟卵におけるFSH, Activin, Leptinの卵胞発育に関する基礎的研究

群馬大学医学部 産科婦人科 ○菊池 信正, 小林 淳郎, 劉 曉偉
横田 英巳, 安部由美子, 安藤 一道
山田 清彦, 水沼 英樹, 伊吹 令人

【目的】肥満遺伝子 (ob) 産物である Leptin は、脂肪細胞で生合成されたのち循環血中に分泌され、飽食因子としてだけでなく、全身の内分泌代謝に関与している報告が近年注目をあびており、特に生殖器官に対する報告が増えている。本研究は性成熟以前の幼若マウスにおいて、卵胞発育促進作用に対するFSH, activin, Leptin の関与を *in vitro* follicle culture system により検討した。【方法】Falconの30mmのディッシュにDMEMをいれ11日令BDF1系幼若マウスの卵巣を1mlの27ゲージ針を使用し実体顕微鏡下にて細切、直径95~115 μ mのpreantral follicle (PF) を分離した。それらを集めてITS、HEPES、ペニシリン、ファンギゾン、ストレプトマイシン入りの無血清のDMEM培地に移した。培養に用いたPFは、卵が円形で中心にあり、1~2層の顆粒膜細胞層を有し、基底膜が明瞭で一部theca cellを有するものとした。卵胞は、速やかにダブルウェルディッシュに移し、1ディッシュあたり10個のPFを37°C-5%CO₂下にて1mlのmediumで4日間培養した。これらに無添加 (C群)、FSH100mIU/ml (F群)、FSH100mIU/ml+activin100ng/ml (FA群) FSH100mIU/ml+ activin100ng/ml + Leptin30ng/ml (FAL群) FSH100mIU/ml+Leptin30ng/ml (FL群) activin100ng/ml+Leptin30ng/ml (AL群) の6群に分け、連日卵胞径及び4日後のE2の測定を実施した。【成績】FAL群の培養4日目の卵胞径 (Mean $\pm$ SD, μ m) は152.0 $\pm$ 8.2 μ mに対しFA群 175.25 $\pm$ 11.1 μ mと比べ有意に卵胞径成長が抑制され又E2の産生はFAL群 102.07pg/mlに対しFA群 175.25 $\pm$ 11.1pg/mlと有意に低下していた。【結論】未熟卵胞においてFSTとactivinによる卵胞発育促進作用がLeptinの添加によって抑制的な影響を受けることが示唆された。

284 *In vitro* Follicle Culture Systemを用いたマウス初期卵胞発育におけるLHの意義

群馬大学医学部 産科婦人科 ○劉 曉偉, 安藤 一道, 小林 淳郎
菊池 信正, 安部由美子, 上条 隆典
横田 英巳, 山田 清彦, 水沼 英樹
伊吹 令人

【目的】初期卵胞発育におけるLHの意義を検討するため、成熟マウスのPreantral follicleに対し、recombinant human follicle-stimulating hormone (rhFSH・セローノ社)、FSH製剤 (Fertinorm P・セローノ社) およびhMG製剤 (Pergonal・帝国臓器) を添加し、それぞれの卵胞発育作用を *in vitro* follicle culture systemを用いて比較検討した。

【方法】生後56日令BDF1系成熟マウスの卵巣から機械的に卵巣実質を剥離するように卵胞を採取した。このうち卵細胞の回りを1~2層の顆粒膜細胞があり、基底膜が明瞭で直径100~120 μ mのPreantral follicleを実験に使用した。1well当たり10個のPreantral follicleをDMEM+ITS+培養液に移し、37°C 5%CO₂下で培養した。無添加群をControlとして、rhFSH (rhFSH群)、Fertinorm P (FSH群) 及びPergonal (hMG群) を各々0.01, 0.1, 1, 10, 100, 1000 mIU/ml添加後4日間培養し、連日実体顕微鏡下で卵胞径を測定した。

【成績】①卵胞発育促進作用が認められる必要最低濃度はrhFSH群が10 mIU/ml、FSH群が1 mIU/ml、hMG群が0.1 mIU/mlであり、rhFSH群に比べて、FSH群では1/10の濃度、hMG群では1/100の濃度でも卵胞発育促進作用を認めた。②rhFSH群、FSH群、hMG群ともに100 mIU/mlまでは用量依存的に卵胞径の増大を認め、100 mIU/ml添加培養後4日目の卵胞径 (Mean $\pm$ SEM, μ m) はControl群107.5 $\pm$ 1.4、rhFSH群165.0 $\pm$ 5.1、FSH群181.3 $\pm$ 7.9、hMG群205.0 $\pm$ 12.1であり、hMG群ではrhFSH群に比べ有意に卵胞径の増大を認めた ($p<0.01$)。

【結論】成熟マウスのPreantral follicleにおいて、LHはFSHの卵胞発育促進作用に大きな影響を与えることが示唆された。

285 ICSI後未受精と判定されたヒト卵に対する活性化の効果

徳島大学医学部 産科婦人科 ○中川 浩次、中坂 尚代、小松 淳子
檜尾 健二、山野 修司、青野 敏博

【目的】我々は、以前にヒト体外受精後の未受精卵に対して第2極体(2ndPB)の放出を伴ったhaploidの単為発生胚を高率に形成する活性化法を報告した。今回、ICSI後未受精と判定された卵(前核形成および2ndPB放出を伴わない卵)に対して同様の方法で活性化処置を施し、その効果を検討したので報告する。【方法】当科においてICSI施行後、16-18時間後に未受精と判定された卵を患者の同意を得た上で実験に供した。〔実験1〕ICSI施行後の未受精卵を50 μ g/mlのHoechst 33342中で30分間染色し、蛍光顕微鏡下にMetaphase II plate(M II plate)及び精子の有無を観察した。〔実験2〕5 μ M Ca ionophore中で5分間処理した後、10 μ g/mlのpuromycin中で5時間培養し、引き続き4%HSA含むHTF中で13時間培養した。培養終了後前核(PN)形成および2ndPB放出の有無をノマルスキー型顕微鏡で検討し、PNの存在した卵を活性化卵と判定した。活性化された卵は15%患者血清含HTF中で引き続き24時間培養し、分割の有無を検討した。【結果】1. M II plateが存在するかまたは終期の未受精卵29個のうち23個(79.3%)に精子を認め、そのうち14個(48.3%)で精子頭部の膨化が認められた。2. 32個の未受精卵に対して卵活性化を行った結果、25個(78.1%)の卵が活性化され、10個(33.7%)は2PN2PB、13個(40.6%)は1PN2PBを示し、2個(6.3%)はmulti PNであった。2PN2PBの卵6個のうち3個は2-4 cellへと分割した。【まとめ】ICSI後に未受精と判定した卵を活性化することにより約3分の1が2PN2PBとなり、そのうち半数が分割した。

286 過排卵処理後のヒト一次卵母細胞の体外培養およびICSIの成績

セントマザー産婦人科病院 ○栗田松一郎、田中 温、永吉 基
馬渡 善文、田中威づみ、松島みどり
神戸大学農学部附属農場 楠 比呂志

【目的】ART治療において、ときに、得られた卵子の中で、一次卵母細胞(卵核胞期(GV期)または第一成熟分裂中~終期(I-PB(-)))にあたるものの割合が比較的多い症例に出会うことがある。今回我々は、採卵時においてGV期や、あるいは第一極体(I-PB)を認めないような段階の卵子に対して体外培養を行い、第二成熟分裂中期(M II期)の状態にまで発育させた上で胚移植に用いることが可能であるかを検討した。【方法】1998年3月から5月までの期間にART(ICSI)の目的でcontrolled ovarian hyperstimulationを行い採卵した症例から、患者の同意のもとに、周囲をとりまく卵丘細胞を除去、標化卵子とし、一次卵母細胞であると判明した未熟卵子を、HMG/HCG/E₂を添加したWaymouth培養液で体外培養した。I-PBを放出し、M-II期に至った卵子を用いて夫精子でICSIを施行。更に培養を続け、その後の分割を観察した。【結果】191症例からGV期卵子233個(A群)とI-PB(-)卵子176個(B群)を得た。第一極体の放出を認めたものは、A群128/223(57.4%)[採卵後24時間以内98(43.9%)、24~48時間以内24(10.8%)、48~72時間以内6(2.7%)、放出せず95(42.6%)]であり、B群120/176(68.2%)[採卵後24時間以内114(64.8%)、24~48時間以内4(2.3%)、48~72時間以内2(1.1%)、放出せず56(31.8%)]であった。その全ての卵子に対してICSIを施行した。前核(PN)を認めたものはA群74/128(57.8%)[1-PN:11個、2-PN:58個、3-PN:5個]、B群70/120(58.3%)[1-PN:8個、2-PN:56個、3-PN:6個]であった。4分割胚以上に発育したものはA群43/128(33.6%)、B群37/120(30.8%)であった。A群では、培養前では細胞質全体が黒ずんでいたが、第一極体放出時には、大半のものが成熟卵子の色調となっていた。分割の状態が良好な卵子はA・B群ともに体外培養後、細胞質の色調・緊満感・透明感は成熟卵のそれらと同様となる傾向をみとめた。また、分割胚から得られた割球を用いてFISHを行い、diploidであることを確認した。【結論】採卵時においてGV期やI-PB(-)のように未熟な卵子が比較的多い症例に対して、将来そのような卵子をもちいたART治療の可能性が示唆された。

287 共培養系におけるマウス胚が産生するサイトカインとその局在ならびにEGFRの発現に関する研究

石渡産婦人科病院 ○時枝由布子, 石渡 勇, 井口めぐみ

石渡千恵子, 岡根 夏美

聖マリアンナ医大 東横病院 木口 一成

東京慈恵会医科大学 解剖 立花 利公, 橋本 尚詞, 石川 博

日大生物資源科学動物細胞 佐藤 嘉兵

(目的) 胚の発育および子宮内膜への着床には種々の成長因子・サイトカイン・ホルモン等が関与しており、これらは卵管上皮、子宮内膜上皮さらに胚からも産生され、情報伝達の mediator になっているものと思われる。しかし、胚が産生するサイトカインについての報告は少ない。そこで、各 stage の胚から産生されているサイトカインの量とその局在ならびに EGFR の発現について検討した。

(方法) 1. 胚の採取: ddY 系雌マウス 8 週齢から型の如く 2 細胞期胚を採取した。2. 共培養: ヒト子宮頸部扁平上皮癌細胞株 SKG-II の無血清株 SKG-II-SF を実験に供した。培養液は serum-free Ham's F12 である。3. サイトカインの測定: SKG-II-SF 細胞を organ tissue culture dish にまき、細胞シートの上に 2 細胞期胚を置き、5%CO₂ 37°C の条件下で静置培養した。2 細胞期胚 4 5 個、4 細胞期胚 1 9 個、8 細胞期胚 8 個、morula~early blastocyst 6 個、hatched blastocyst 2 個を 24 時間培養し、これらの胚が産生する interleukin(IL)-1 α 、IL-1 β 、IL-6、leukemia inhibitory factor(LIF)を ELISA kit を用いて測定した。また、蛍光抗体法でサイトカインならびに EGFR の胚における局在を検討した。

(結果) SKG-II-SF 培養上清中には IL-1 α は 2 細胞期胚では 1.1pg、4 細胞期胚では 2.7pg、8 細胞期胚では 3.0pg、Morula~Blastocyst では 8.5pg、hatched blastocyst では 7pg であった。IL-1 β 、IL-6、LIF は 2 細胞期胚から Morula~Blastocyst、まで検出感度以下であった。IL-1 α は 4 細胞期胚から割球と割球の間に認められた。IL-6 ならびに IL-1 β は 8 細胞期胚から細胞内に認められた。EGFR は 4 細胞期胚またはそれ以降に発現していた。SKG-II-SF 細胞は EGF を分泌している。電顕的に SKG-II-SF 細胞の表層には多数の microvilli が観察されるが今迄のところ受精卵(割球あるいは blastocyst) との間には特に接合装置は認められていない。

288 ヒト卵巣におけるアポトーシス関連遺伝子の発現

東京大学医学部 産科婦人科 ○久具 宏司, 矢野 哲, 堤 治
武谷 雄二

Massachusetts General Hospital J.L. Tilly

卵胞閉鎖の際に起きるアポトーシスの調節に bcl-2 gene family、癌抑制遺伝子の p53、cysteine aspartic acid-specific protease (caspase) が関与することが、齧歯類の卵巣を用いた研究で示唆されている。今回、われわれはヒトの卵巣および顆粒膜細胞でのこれらの遺伝子の発現を検討した。[方法] 良性疾患のために卵巣切除または子宮全摘を受けた 3 2~4 3 歳の 5 人の女性の卵巣を部分的に切除、その一部を固定、パラフィン包埋し in situ でアポトーシスを検出した。他の部分は凍結した後、RNA を抽出し、RT-PCR によりヒトの bcl-x、bax、p53、caspase-1、caspase-2、caspase-3 の cDNA を作製した。ヒト卵巣組織およびパーコール処理した顆粒膜細胞に対し、それぞれの cDNA を用いて作製した RNA probe を使用して northern blot hybridization を行った。bcl-x の long form と short form の区別には southern blot hybridization を行った。[結果] 1. 卵巣内で細胞死の進行している細胞の種類を調べるため in situ でアポトーシスの局在を検出したところ、直径 7~8 mm および 10~12 mm の閉鎖卵胞から顆粒膜細胞でのアポトーシスが確認されたが、莖膜間質細胞では認められなかった。ヒトの閉鎖卵胞でも同様の結果が得られた。2. 卵巣組織より抽出した RNA に対して行った northern blot analysis では bcl-x、bax、p53、caspase-1、caspase-2、caspase-3 の mRNA の存在が確認された。顆粒膜細胞での検討では caspase-1 以外の各 mRNA の存在が確認された。3. southern blot analysis によれば、卵巣組織で bcl-x 遺伝子のうち long form が強く発現しており齧歯類の場合と同様であった。[結論] ヒト卵巣および顆粒膜細胞で種々のアポトーシス関連遺伝子の発現が確認された。齧歯類などの場合と同様にこれらの遺伝子が卵胞閉鎖の調節に関与する可能性が示唆される。

289 自然性周期におけるラット胚の回収と胚培養：腔インピーダンス法と培養液の検討

滋賀医科大学 ○増田 善行, 高倉 賢二, 竹林 浩一
野田 洋一

【目的】ラットではマウスと異なり、未熟雌を用いて過排卵刺激の後に体重差の大きい成熟雄と交配させることが困難で、初期発生の検討には成熟雌の自然性周期に交配後回収した胚を用いる手法が重要と考えられる。また、ラット胚については培養液もマウスほど詳細には検討されていない。今回、煩雑な腔吸引法に代わって、腔インピーダンス法 (EIV) を用いて交配適期を判別し、その有用性を検討するとともに、これにより得られた胚を2種の培養液を用いて培養し、両者間の胚発生効率を比較検討した。

【方法・結果】① EIV測定による交配適期の判定：腔インピーダンスフェッカー (室町器械) を用いて9週齢以降のWistar系雌ラットについて連日EIVを測定し、EIV測定値による交配適期判定の信頼性について検討した。EIV3.1kΩ以上を交配適期とし、同日雄と同居させ、翌朝、精子の有無で交配を確認、Day2 (early, late)、Day3、Day4に胚を回収した。精子が確認された率は86.2% (31/36)、胚の回収率は83.9%であった。② ラット胚発生効率の培養液による比較：EIV測定により交配時期を決定したラットにおいて、Day2 (early, late)、3、4にそれぞれ胚を回収し、Day6までRECMあるいはαMEMを用いて胚培養を行い、培養液による発生効率を比較検討した。RECMでのDay2 (early) のmorula率は21.9%、blastocyst率は18.8%、以後Day2 (late) ではそれぞれ29.4%および26.5%、Day3では57.7%および40.4%、Day4では88.7%および76.7%であった。同様にαMEMでmorula、blastocystへの発育を検討したところ、Day4においてそれぞれ64.3%および66.7%であったが、Day2 (earlyおよびlate)、Day3では両者とも0%と胚発育が不良であった。

【考察】EIV測定は簡便であり、交配適期の決定に有用と考えられた。また、ラット胚培養においてはm-RECMの方がαMEMより胚発生効率が良好であった。

290 体外受精胚移植対象例における子宮内腔のエンドトキシン

やびく産婦人科小児科不妊治療センター ○稲福 薫, 佐久本哲郎, 屋比 久武

体外受精胚移植において失敗例の原因としては受精卵の質や子宮内膜の質は指摘されているが、受精卵を移植したあとの子宮内培養環境を検討した研究は少ない。体外受精胚移植の妊娠率を左右するものとして培養液中のエンドトキシンの存在は周知の事実である。今回われわれは着床期の子宮内培養環境を検討するため子宮内腔液中のエンドトキシンの存在を検索した。期間は平成10年5月より平成10年7月までである。対象は体外受精胚移植を施行しないしは予定した54例である。方法は以下のとおりである。体外受精胚移植を施行する直前の自然月経周期の高温相後期に硬性子宮鏡を施行した。子宮鏡による内膜の質的評価を行ったあと、生理食塩水2ccにより子宮鏡の灌流口より子宮内腔を洗浄しその液を採取した。採取液によりリムルステスト (リムルスHS-Jシングルテスト) を行った。結果は全54例中13例 (24%) に陽性反応が認められ2例に擬陽性反応が認められた。陽性となった13例のうち、9例において頸管粘液粘液の一般細菌培養検査によりB群連鎖球菌、大腸菌、腸球菌などの非常菌が検出された。また、子宮鏡所見では6例において内膜表面に微小ポリープの多発が認められた。体外受精胚移植対象例の子宮内腔にはエンドトキシンが検出されることがあり、これが体外受精胚移植の失敗の原因である可能性がある。また、その原因として頸管粘液の非常菌との関連性が示唆された。また、内膜表面に微小ポリープが高頻度に認められたことはエンドトキシンの存在と内膜の質的異常が関連することが示唆された。

関連学会のお知らせ

ランチョンセミナーのご案内

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

参加費：無料（昼食を用意しております）

11月12日（木）

1) 『不妊症の診断・治療と腹腔鏡』

日時：11月12日（木） 12:00～13:00

場所：鹿児島サンロイヤルホテル・開間の間（2階）

座長：吉村泰典（慶応義塾大学医学部産婦人科教授）

演者：堤 治（東京大学医学部産科婦人科助教授）

共催：日本不妊学会／セローノ・ジャパン株式会社

2) 『子宮内膜症および子宮筋腫のadd-back療法』

日時：11月12日（木） 12:00～13:00

場所：鹿児島サンロイヤルホテル・太陽の間（2階）

座長：星合 昊（近畿大学医学部産婦人科教授）

演者：苛原 稔（徳島大学医学部産婦人科講師）

深谷孝夫（東北大学医学部付属病院周産母子センター助教授）

共催：日本不妊学会／武田薬品工業株式会社

11月13日（金）

3) 『高度生殖医療は今後どうなるか』

日時：11月13日（金） 12:00～13:00

場所：鹿児島市民文化ホール・市民ホール（4階）

座長：廣井正彦（山形大学医学部産婦人科教授）

演者：柳田 薫（福島県立医科大学産婦人科助教授）

神谷博文（斗南病院産婦人科部長）

共催：日本不妊学会／日本オルガノン株式会社

4) 『下垂体腺腫に起因する高プロラクチン血症の治療』

—脳神経外科的アプローチと選択的ドパミン作動薬の実際—

日時：11月13日（金） 12:00～13:00

場所：鹿児島サンロイヤルホテル・開間の間（2階）

座長：岡村 均（熊本大学医学部産婦人科教授）

演者：西 徹（熊本大学医学部脳神経外科助手）

共催：日本不妊学会／日本シエーリング株式会社

5) 『私が行っている腹腔鏡下手術の工夫』

日時：11月13日（金） 12:00～13:00

場所：鹿児島サンロイヤルホテル・太陽の間（2階）

座長：武谷 雄二（東京大学医学部産科婦人科教授）

演者：伊熊健一郎（宝塚市民病院産婦人科部長）

共催：日本不妊学会／日本ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社

ART (Assisted Reproductive Technology) Forum '98

日本に於ける Assisted Reproductive Technology のさらなる発展，飛躍の一助となることを目的とする。

I 日 時：1998年11月13日(金) 16:05～17:55
17:55～18:35 (懇親会)

II 会 場：鹿児島サンロイヤルホテル 2F 開間の間
2F 高隈の間 (懇親会)
〒890-0062 鹿児島市与次郎1-8-10
TEL: 099-253-2020(代)

III 講演内容：

『本邦における精子数減少と環境有機物の影響』

演者 末岡 浩 (慶應義塾大学医学部産婦人科講師)
座長 入谷 明 (近畿大学生物理工学部教授)

『哺乳動物における精細胞の分離と顕微授精の効率』

演者 細井美彦 (近畿大学生物理工学部助教授)
座長 入谷 明 (近畿大学生物理工学部教授)

『内分泌攪乱物質ダイオキシンと卵・初期胚発育』

演者 堤 治 (東京大学医学部産科婦人科助教授)
座長 飯塚理八 (慶應義塾大学名誉教授)

『Applications for Nuclear Transplantation in Clinical Medicine』

演者 Jacques Cohen (Scientific Director of Assisted Reproduction
Saint Barnabas Medical Centre, USA)
座長 森 崇英 (京都大学名誉教授)

IV 参加費：無料

V 連絡先：〒141-0031 東京都品川区西五反田8-1-10
小沢西五反田ビル4F
リプロダクションアカデミー
飯塚理八
TEL: 03-3495-8761 FAX: 03-3495-8762

後援：日本不妊学会／日本受精着床学会

協賛：株式会社東機貿／WILLIAM A. COOK AUSTRALIA PTY LTD.

代表世話人 飯塚理八 (慶應義塾大学名誉教授)
森 崇英 (京都大学名誉教授)
入谷 明 (近畿大学生物理工学部教授)

泌尿器科研究会のお知らせ

- I 日 時：11月13日(金) 16:05～18:30 (講演会)
- II 場 所：鹿児島サンロイヤルホテル・ハイビスカス (2階)
- III 内 容：「男性不妊症手術手技フォーラム」
- IV 世話人：松田公志 (関西医科大学泌尿器科教授)

10th World Congress on Human Reproduction

- I 会 期 : May 4-8, 1999
- II 会 場 : Salvador, Bahia, Brazil
- III 連絡先 : CePARH

Rua Caetano Moura, 35, Federacao

40210-341 Salvador, Bahia, Brazil

Tel: (55-71) 243-0244, 243-5173, 339-2339

Fax: (55-71) 243-9153, 243-5173, 339-2302

なお、本学会の登録ならびに演題抄録の申し込みはインターネットを通して可能です。
あります。

Home page: <http://www.e-net.com.br/humrepbahia>

E-mail: humrepbahia@e-net.com.br

日本不妊学会雑誌

——総合目次——

第43巻 第1号

総 説

- 遺伝子ノックアウトマウスにみられる卵(卵胞)形成・卵成熟・黄体形成の異常症例
..... 三好和睦・松本浩道・佐藤英明 1

原 著

- 抗プロゲステロン製剤, RU486 を用いた家兔の分娩時刻の調節 (英文)
..... 遠藤 克, 金山 喜一 9
- Ethylcysteine による精液中 Reactive Oxygen Species の *In Vitro* での抑制効果について
..... 秋山道之進, 永井 敦, 秋山博伸
大枝忠史, 大森弘之 13
- 精液検査における Sperm Quality Analyzer の有用性
..... 風間泰蔵, 太田昌一郎, 岩崎雅志, 布施秀樹 17
- 多嚢胞性卵巣症候群の糖代謝とインスリン抵抗性についての検討
..... 大藏健義, 稲葉憲之 23
- 機能性不妊における FSH Step-down 法の検討
..... 井奥研爾, 田原隆三, 藤間芳郎
齋藤 裕, 矢内原巧, 五味邦英 31

症例報告

- 早発卵巣不全症例に対する経皮的エストロゲン補充療法の検討
..... 石原 理, 斉藤正博, 竹田 省, 木下勝之 37
- Kallmann 症候群の女性症例における MRI 所見の有用性について
..... 村上弘一, 小笠原良治, 炭谷宏志
打出喜義, 小池浩司, 井上正樹 41
- 人工精液瘤よりの精子を用いた IUI で妊娠・出産に成功した膀胱全摘除症例
..... 大橋正和, 石川博通, 青柳貞一郎, 早川邦弘
畠 亮, 兼子 智, 郡山 智, 吉田丈児
小田高久, 渡辺政信, 吉田英機, 宮地系典 47
- 地方部会講演抄録 53

第43巻 第2号

原 著

- PCNA 法を用いた左精索静脈瘤患者における精細胞 DNA 合成の定量的解析
..... 中根比呂志・石津和彦・白石晃司
内藤克輔・井本勝彦・瀧原博史 75
- ヒト卵胞液中に見いだされたトリプシン様酵素インヒビター(HFF-TI): アルギニン
アミダーゼ活性, プラスミノーゲンおよびエストリオールとの相互作用 (英文)
..... 山口武仁・片山昌勅・中根理恵子・松田兆史
原 唯純・佐藤博久・李 賢銑 81
- 卵細胞質内精子注入前精子不動化操作による胚発生率・妊娠率の向上
..... 小山伸夫・長谷川昭子・繁田 実・香山浩二 87

バイオプシガンによる経皮的精巣針生検の経験 —その手技と有用性について— (英文)	天野俊康・新倉 晋・加藤浩章	93
遅延性排卵と TRH 負荷テストによる潜在性高プロラクチン血症との関連性	康 文豪・三橋玉枝	97
精子膨化試験 (Hypoosmotic Swelling Test: HOST) と精液所見との関係 および凍結・融解精子への応用に関する検討	高野陽子・佐藤真紀・広津留恵子・長木美幸 牛島千秋・安東桂三・宇都宮隆史	103
プロゲステロン投与家兎における抗プロゲステロン製剤, RU486 を用いた 分娩時刻調節の試み (英文)	遠藤 克・金山喜一	109
Fluorescence in Situ Hybridization によるヒト精子の撹拌連続密度勾配処理法の検討	浅田弘法・末岡 浩・橋場剛士 黒島正子・土屋慎一・吉村泰典	113
出生前診断における医療実施者の意識と着床前診断の意義	松田紀子・末岡 浩・土屋慎一 篠原雅美・小林紀子・吉村泰典	119
ニホンザル精子の凍結保存法 (英文)	鳥居隆三・細井美彦・入谷 明 増田善行・和 秀雄	125
LH と hCG の排卵誘発能および黄体形成能の比較検討 (英文)	劉 麗・山辺晋吾・丸尾 猛・西村隆一郎	133
地方部会講演抄録		141

第43巻 第3号

原 著

牛単為発生卵と受精胚の集合によるキメリック胚盤胞の作出 (英文)	村上正夫, 鈴木達行, A. Boediono	151
微細子宮鏡の特性を生かした新しい卵管疎通性検査法の考案	岩城妙子, 小杉好紀, 井坂恵一 高山雅臣, 高田淳子	155
個々の雌牛から得られた卵巣に存在する卵母細胞数と体外受精胚の発生的比較 (英文)	C. Sumantri, 村上正夫, M.D. Varisanga M.Fahrudin, 鈴木達行	165
早発卵巣不全の臨床的検討	栗岡裕子, 高橋健太郎, 高坂麻希 尾崎智哉, 上田敏子, 宮崎康二	171
不妊症診療における経済的側面の検討	宇津宮隆史, 渡辺多鶴子, 指山実千代	177
反復流産カップルにおけるスクリーニング検査と治療成績の検討	斉藤正博, 石原 理, 林 直樹, 荒井邦子 竹田 省, 木下勝之, 平田蘭子, 前田平生	185
着床前ウサギ胚における外因性脂肪酸の代謝 (英文)	M.A.M.Y. Khandoker, 辻井弘忠	195
20歳未満に発症した婦人科疾患, とくに卵巣腫瘍の臨床病理学的検討	小野田 親, 片渕秀隆, 小山秀樹 松浦講平, 岡村 均	203

妊孕性温存手術を施行した悪性卵巣腫瘍(1986年～1995年)の予後と卵巣機能	小山秀樹, 片渕秀隆, 田中信幸 松浦講平, 岡村 均	209
膠原病感受性HLA抗原の子宮内膜症に対する感受性	假野隆司, 古殿正子, 加納万里子 石井みさ子, 神田隆善, 植木 實	215
子宮内膜症を伴った不妊症に対する腹腔鏡下治療の検討	宮崎千恵子, 河内谷 敏, 大野 勉 佐藤芳昭, 三宅崇雄	223
体外受精および顕微授精症例における胚移植数と多胎妊娠に関する検討	石原 理, 五十嵐健治, 斉藤正博, 林 直樹 田谷順子, 堀籠邦子, 平手ひとみ, 木下勝之	229
機能性不妊における子宮内膜日付診と子宮内膜 Estrogen Receptor および Progesterone Receptor 発現との関係	小田 力, 田原隆三, 藤間芳郎, 岩崎信爾 平 峰子, 齋藤 裕, 矢内原 巧	235
FISH 法による各種精子調整法回収精子の性染色体異常の検討	李 萍, 三橋洋治, 高瀬規久也 向林 学, 星合 昊	243
潜在性高プロラクチン血症に対する Terguride の効果とその作用機序に関する研究 —Bromocriptine との比較—	合阪幸三, 渡邊剛也, 生月弓子, 難波 聡 民秋史子, 定月みゆき, 貝原 学, 森 宏之	249
症例報告		
hCG-hMG 療法にて自然妊娠に成功した無精子症の一例	本田幹彦, 中西公司, 仲島宏輔 寿美周平, 北原聡史, 吉田謙一郎	255
愛和病院不妊外来における不妊症診療統計 —分娩を主とする開業産婦人科病院での不妊診療—	村上信子, 吉田耕治, 石 明寛, 柏村正道	259
当科における卵管鏡下卵管形成術(FTカテーテルシステム)の現況と今後の問題点	田中信幸, 松浦講平, 西村宏祐, 岩政 仁 永田康志, 小野田 親, 岡村 均	269
酢酸ナファレリンを用いての IVF-ET のための過排卵刺激法の試み	伊藤真理子, 高橋俊文, 太田信彦, 斉藤隆和 中原健次, 斉藤英和, 廣井正彦	275
地方部会講演抄録		281

第 43 卷 第 4 号

原 著		
子宮筋腫症例への GnRH agonist 術前投与の効果に関する検討 —筋腫核体積と手術の効果に関して—	中野英之, 川嶋美穂子, 岡田智志 五十嵐敏雄, 前島正基, 荻野雅弘	289
第 43 回日本不妊学会学術講演会抄録		295

Japanese Journal of Fertility and Sterility

CONTENTS

(Vol. 43, No. 1, 1998)

Review

Abnormalities of Oogenesis, Folliculogenesis, Oocyte Maturation and Corpora Luteum Formation
in Knockout Mice

..... *K. Miyoshi, H. Matsumoto & E. Sato* 1

Originals

Control of Parturition Timing in Rabbits Using RU486, a Progesterone Antagonist

..... *T. Endo & K. Kanayama* 9

In Vitro Scavenging Effect of Ethylcysteine Against Reactive Oxygen Species in Human Semen

..... *M. Akiyama, A. Nagai, H. Akiyama*
T. Oeda & H. Ohmori 13

Evaluation of Sperm Quality Analyzer

..... *T. Kazama, S. Ohta, M. Iwasaki & H. Fuse* 17

A Study on Carbohydrate Metabolism and Insulin Resistance in Patients with Polycystic
Ovary Syndrome

..... *T. Ohkura & N. Inaba* 23

Clinical Usefulness of FSH Step-down Administration to the Patients with Unexplained Infertility.

..... *K. Inooku, R. Tahara, Y. Toma*
H. Saito, T. Yanaihara & K. Gomi 31

Case report

Transdermal Estradiol Administration in Women with Premature Ovarian Failure

..... *O. Ishihara, M. Saitoh, S. Takeda & K. Kinoshita* 37

A Female Case of Kallmann Syndrome, a Usefulness of MRI Findings for Diagnosis

..... *K. Murakami, R. Ogasawara, H. Sumitani*
K. Uchide, K. Koike & M. Inoue 41

Successful Pregnancy and Birth Following Intrauterine Insemination with Sperm Recovered from
an Artificial Spermatocoele Placed in a Cystectomized Patient

..... *M. Oohashi, H. Ishikawa, T. Aoyagi,*
K. Hayakawa, M. Hara, S. Kaneko
S. Kohriyama, J. Yoshida, T. Oda
M. Watanabe, H. Yoshida & K. Miyaji 47

(Vol. 43, No. 2, 1998)

Originals

Quantitative Analysis of Spermatogenic DNA Synthesis in Varicocele Using a Monoclonal Antibody
Against Proliferating Cell Nuclear Antigen

..... *H. Nakane, K. Ishizu, K. Shiraishi*
K. Naito, K. Imoto & H. Takihara 75

Trypsin Like Proteinase Inhibitor in Human Follicular Fluid (HFF-TI) : Relationship Among
HFF-TI, Arginine Amidase, Plasminogen and Estradiol

..... *T. Yamaguchi, M. Katayama, R. Nakane, Y. Matsuda*
I. Hara, H. Sato & H. Lee 81

Improvement of the Embryo Cleavage and Pregnancy Rate by Mechanical Immobilization of
Spermatozoa before Intracytoplasmic Sperm Injection

..... *N. Koyama, A. Hasegawa, M. Shigeta & K. Koyama* 87

Percutaneous Testicular Needle Biopsies Using a Spring-Driven Biopsy Gun: Technique and Usefulness	<i>T. Amano, S. Niikura & H. Kato</i>	93
Correlation between Delayed Ovulation and Occult Hyperprolactinemia by TRH Loading Test	<i>B. Koh & T. Mitsuhashi</i>	97
The Correlation between the Results of HOST(Hypoosmotic Swelling Test)and Routine Semen Analysis and the Study of Frozen-Thawed Sperm	<i>Y. Takano, M. Sato, K. Hirotsuru, M. Nagaki C. Ushijima, K. Ando & T. Utsunomiya</i>	103
A Trial for Control of Birth Timing by RU486, an Antiprogesterone Compound in Progesterone-Treated Rabbits.	<i>T. Endo & K. Kanayama</i>	109
Effects of a Continuous Percoll Gradient Procedure for Sperm Separation	<i>H. Asada, K. Sueoka, T. Hashiba M. Kuroshima, S. Tsuchiya & Y. Yoshimura</i>	113
The Significance of Preimplantation Diagnosis and Awareness of Medical Workers towards Prenatal Diagnosis	<i>N. Matsuda, K. Sueoka, S. Tsuchiya M. Shinohara, N. Kobayashi & Y. Yoshimura</i>	119
Establishment of Routine Cryopreservation of Spermatozoa in the Japanese Monkey (<i>Macaca fuscata</i>)	<i>R. Torii, Y. Hosoi, A. Iritani Y. Masuda & H. Nigi</i>	125
Comparison of the Efficacy of Luteinizing Hormone (LH) and Human Chorionic Gonadotropin (hCG) for Ovulation Induction and Corpus Luteum Formation in Gonadotropin-Primed Immature Rats.	<i>L. Liu, S. Yamabe, T. Maruo & R. Nishimura</i>	133

(Vol. 43, No. 3, 1998)

Originals

Chimeric Blastocysts by Aggregation between Parthenogenetic and Fertilized Bovine Embryos	<i>M. Murakami, T. Suzuki & A. Boediono</i>	151
New Test for Tubal Patency Using a Microhysteroscope	<i>T. Iwaki, Y. Kosugi, K. Isaka M. Takayama & J. Takada</i>	155
The Relationship of the Number of Follicles Present in an Ovary and Developmental Competence of Bovine IVF Embryos Derived from Individual Cows	<i>C. Sumantri, M. Murakami, M. D. Varisanga M. Fahrudin & T. Suzuki</i>	165
Clinical Study on Premature Ovarian Failure	<i>H. Kurioka, K. Takahashi, M. Kohsaka T. Ozaki, T. Ueda & K. Miyazaki</i>	171
An Estimate of the Cost of Infertility Treatment	<i>T. Utsunomiya, T. Watanabe & M. Sashiyama</i>	177
Analysis of Recurrent Spontaneous Abortion and Subsequent Outcomes of Pregnancy in Couples with Recurrent Spontaneous Abortion	<i>M. Saitoh, O. Ishihara, N. Hayashi K. Arai, S. Takeda, K. Kinoshita R. Hirata & H. Maeda</i>	185
Metabolism of Exogenous Fatty Acids by Preimplantaion Rabbit Embryos	<i>M. A. M. Y. Khandoker & H. Tsujii</i>	195

A Clinicopathological Study of Ovarian Tumors Occurring in Patients under 20 Years of Age	C. Onoda, H. Katabuchi, H. Koyama K. Matsuura & H. Okamura	203
Prognosis and Ovarian Function in Patients with Malignant Ovarian Tumors after Fertility Conserving Surgery and Chemotherapy	H. Koyama, H. Katabuchi, N. Tanaka K. Matsuura & H. Okamura	209
Sensitivity of Collagen Disease-sensitive HLA Antigen to Endometriosis	T. Kano, M. Furudono, M. Kano M. Ishii, T. Kanda & M. Ueki	215
Laparoscopic Treatment for Endometriosis Associated with Infertility	C. Miyazaki, S. Kawachiya, T. Ohno Y. Sato & T. Miyake	223
Embryo Number for Transfer and Occurrence of Multiple Pregnancies in the <i>In Vitro</i> Fertilization and Intracytoplasmic Sperm Injection Programmes	O. Ishihara, K. Igarashi, M. Saitoh, N. Hayashi J. Taya, K. Horigome, H. Hirate & K. Kinoshita	229
Relationship between Endometrial Histology, Estrogen Receptor and Progesterone Receptor in Patient with Unexplained Infertility	C. Oda, R. Tahara, Y. Toma, S. Iwasaki M. Taira, H. Saito & T. Yanaihara	235
Analysis of the X and Y Chromosomes in Human Spermatozoa Prepared by Swim-up and Percoll Techniques	P. Li, Y. Mituhashi, K. Takase M. Mukobayashi & H. Hoshiai	243
Studies on Effect and Its Mechanism of Terguride on Patients with Occult Hyperprolactinemia — Comparison with Bromocriptine —	K. Aisaka, T. Watanabe, Y. Ikezuki, A. Namba F. Tamiaki, M. Sadatsuki, M. Kaibara & H. Mori	249
Case report		
A Report of Successful Pregnancy of Azoospermic Patient Treated by hCG-hMG Combined Therapy	M. Honda, K. Nakanishi, K. Nakajima S. Sumi, S. Kitahara & K. Yoshida	255
Statistical Analysis of Infertile Patients at the Infertility Clinic of Aiwa Hospital —Diagnosis and Treatment of Infertility of a Private Maternity Hospital—	N. Murakami, K. Yoshida, M. Seki & M. Kashimura	259
Clinical Application and Assessment of Falloposcopic Tuboplasty (FT Catheter System)	N. Tanaka, K. Matsuura, K. Nishimura, J. Iwamasa Y. Nagata, C. Onoda & H. Okamura	269
An Approach to Control Ovarian Hyperstimulation for <i>In Vitro</i> Fertilization with Nafarelin Acetate	M. Ito, T. Takahashi, N. Oota, T. Saito K. Nakahara, H. Saito & M. Hiroi	275

(Vol. 43, No. 4, 1998)

Original

The Study of the Effect of Presurgical GnRH agonist Treatment for Women with Uterine Leiomyoma — Effect on the Myoma Volume and the Operation —	H. Nakano, M. Kawashima, S. Okada T. Igarashi, M. Maejima & M. Ogino	289
Abstracts 「43th Annual meeting on Japan Society of Fertility and Sterility」		295

投稿規定

(1997年12月20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、原則として刷り上がり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、200words以内の各抄録（題名、著者名、所属を含む）を添付する。各抄録の下に和文ならびに英語5語以内のKey wordsを付記する。英文はあらかじめ専門家の校閲を受けておくこと。ただし編集委員会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、対象/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40letters以内とする。
9. 記述は和文または英文とし、和文は横書き、口語体、平かなを用い、現代かなづかいによる。
10. 海外の人名、地名などは原語、数字は算用数字とする。学術用語および諸単位は、それぞれの関連学会用語集に従い、度量衡はメートル法により、所定の記号を用いる。
11. 文献は次の形式により、引用順に末尾に一括記載する。著者、編者名は3名までとし、以下は他（et al.）とする。

a) 雑誌の場合

著者名（年次）題名、誌名 巻数：頁一頁 とする。
和文誌名は該当誌の規定または慣用の略名に従い、

英文誌名はIndex Medicusに従って略したものを用いる。ページは通巻のページ数で最初と最終ページを記入する。

英文例) Daitoh T, Kamada M, Yamano S, et al. (1995) High implantation rate and consequently high pregnancy rate by in vitro fertilization-embryo transfer treatment in infertile women with anti-sperm antibody. *Fertil Steril* 63 : 87-91

和文例) 宮崎豊彦, 久慈直昭, 末岡 浩 他 (1995) 体外受精・胚移植不成功例に対する卵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頁一頁 とする。（英文の場合は編者名、書名、の順）

英文例) Collins JA (1995) Unexplained infertility. In : 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. 白井将文編, 第1版, 新興医学出版, 東京, pp152-166

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. 別刷は著者負担とし、50部を単位とする。原稿表紙に別刷総部数を朱記する。
17. 項目5、15、16にある掲載に要した経費などは、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）〒143-8541

東京都大田区大森西6-11-1

東邦大学医学部第1産科婦人科学教室内

日本不妊学会編集委員会

平 川 舜

Tel 03-3762-4151(代) 内線 3585

Fax 03-3765-7671

日本不妊学会雑誌 投稿申込票

(この用紙をコピーしてご利用ください)

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：症例報告：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	会員番号	フリガナ	会員番号
氏名	[所属機関名]	氏名	[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：600字以内（題名、著者名、所属を含む） 英文抄録：200words 以内（題名、著者名、所属を含む）

表の数： 個 図の数： 個

写真の数： 枚 [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 字以内)

別刷希望数：() 部 50 部を単位とし、希望部数を記入(別刷は有料です)。

フロッピーの添付 [有：無] →機種名： ソフト名：

※フロッピー添付のない原稿は、初期入力時にミスタッチが生じる事があります。その為、校正時にご迷惑をおかけする場合がありますので、できるだけ原稿フロッピーを添付してください。

※フロッピー(あるいは他メディア)への文書登録はできるだけMS-DOSテキストファイル形式で行なってください。

※図・表組のデータは編集変換時にくずれますので、必ずクリアなプリントを添付してください。

投稿者の資格：本誌への投稿資格は、日本不妊学会会員に限定されていますので、非会員の方は、共著者共に本会事務局宛入会手続きを取ってください。

連絡先：代表者名：

連絡先住所(郵便番号)：

電話番号： ファクシミリ番号：

編集後記

日本不妊学会雑誌の印刷所が(株)パンメディアに変わってから、本誌(43巻4号)で第4回目の発刊となり、やっと軌道にのったというところでしょうか。昨今の編集会での話題といえば、やはり日不妊会誌への投稿論文数が減ってきていることがその一つです。このことが学会活動自体に及ぼす影響も懸念されます。

本会誌のスタイル自体にもいろいろ問題はあると思われます。原著論文と学会抄録主体というスタイルは変えようがないという事情(あるいは思い込み)が一方ではあります。しかし、もう少し弾力的な雑誌づくりがなされなければ、えてして無味乾燥となり、とうてい会員にとって魅力ある会誌とはなり得ないのではないのでしょうか。学会の機関誌ということでもどうしても、学会から会員への一方通行に陥りやすい。学会の活力とは結局、会員一人一人のエネルギーによっているわけですから、会員の意見や行動がより多く反映される会誌づくりが、より望ましいのではないのでしょうか。このことに就いてのお考えなど、会員の皆様のご意見を編集委員に直接、あるいは委員会にお寄せ下されれば幸いです。

(編集委員・味香勝也)

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 第43巻第4号

1998年9月25日印刷
1998年10月1日発行

編集発行人 平川 舜
発行所 社団法人 日本不妊学会
東京都千代田区麹町5-4
クロスサイド麹町ビル8F
TEL・FAX (03) 3288-7266
郵便振替 00170-3-93207
印刷・製本 株式会社 パンメディア
東京都新宿区早稲田鶴巻町110
TEL (03) 3209-1810