

子宮頸管粘液の性状に関する実験的研究

Experimental Studies on the Uterine Cervical mucus

東京女子医科大学産科婦人科学教室（主任 川上博教授）

大学院学生 井 口 登 美 子 Tomiko IGUCHI

緒 言

子宮頸管は受胎成立に際して精子が必ず通過せねばならぬところであり、そのために子宮頸管粘液の性状に関しては、従来もかなりの研究が行われてきた。初期の研究としては、その物理的、化学的性状に関してであり、水素イオン濃度、粘稠度、色調、分泌量などが月経周期に伴って周期的変動をおこなっていることが知られた。更にその化学的成分についても本学婦人科教室を含めて幾多の報告がみられる^{1)~37)}。

本学婦人科では女性不妊症頸管因子の研究の一環として、人子宮頸管粘液の種々化学成分の検出、ならびに正常および卵巢機能不全症患者におけるそれら成分の消長につき検討を加えてきた^{27)~34)}。その結果、人子宮頸管粘液中には数多くの化学成分の存在が確められ、これら全ての無機有機成分濃度が正常な卵巢機能を営む婦人では月経周期に伴って周期的変化を呈することが明らかにされた。すなわち水分、クロールなどは排卵期にもつとも濃度が大きくなり、月経期に近づくほど小となる。これに反して蛋白質、ムチン、アミノ酸、マグネシウムなど他の多くの成分は逆に排卵期にその濃度が最小となり、また排卵期附近には塗沫乾燥標本がシグ葉状結晶像を示した。

以上の周期的変化の結果から排卵期の頸管粘液は精子受容性および精子貫通性を高め精子の生存、運動に対して好条件を与えるものと思われる^{36) 37)}。この頸管粘液性状の異常が婦人不妊症の原因の一つになりうると考えられる。更に卵巢機能不全症患者では頸管粘液性状に種々な異常が認められ、ホルモン剤投与によつておこる粘液性状の変化からも正常成熟婦人に認められた粘液成分の周期的変動は性ホルモンの支配によつて行われていることが確められている。

この他多くの研究によつても子宮頸管粘液性状は次第に明らかにされつつあるが、これら研究の殆んどが臨床的に人について行われたものか、あるいは畜産学領域で

牛などの大動物について行われたものであり^{39)~43)}、従つて実験的検索には多くの困難を伴っている。このようなことからまだ子宮頸管粘液の分泌機構については不明の点が多く、その詳細は未解決に残されている。

子宮頸管粘液量は極めて少く、普通医学領域で用いられている実験動物によつては十分な量が得られ難いので、実験動物中比較的取扱いの容易な家兎を使用した。人と家兎では性周期に大きな差があり、また性器の性状も著しく相違しているため、家兎で得られた結果を一概に人に適応することは望みがたいし、また家兎の頸管粘液採取に際してかなりの手術侵襲を加えたため、その影響も考慮せねばならないと思われる。しかしながら頸管粘液の分泌機構の一端をうかがう手段として以下の実験を行い、多少の結果を得たので報告する。

第1編 子宮頸管粘液の性状に関する実験方法

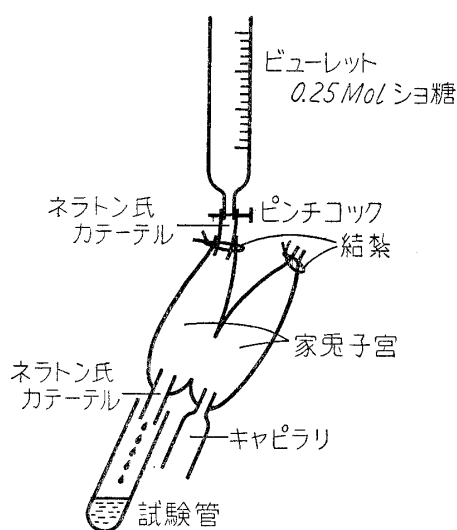
第1節 実験動物

体重3 kg前後の健康な成熟雌性家兎を購入し、少くとも1週間以上一定条件下に飼育したのち実験に使用した。家兎は固定台上に背臥位に固定し⁴⁴⁾、10%ウレタン10~20mlを腹腔内に注射して麻酔し、開腹して卵巢の性状および出血点の有無などを調べたのち、膈上部に縦切開を加えて子宮腔部を露出させた。

第2節 子宮内洗滌法

家兎性器の状態は人のそれとは甚だ異なっており、子宮腔部より頸管粘液を採取することは非常に困難である。更に発情期でない家兎の粘液量は極めて少量であり、自然の流出を待つのみでは分析に必要な量の試料を得ることが難かしい。そこで開腹して露出させ第1図に示すように一方子宮の卵管端を結紮切断し、この切断端に長さ2 cmのネラトンカテーテル（7番）を挿入。このカテーテルの他端は0.25mol ショ糖溶液を入れたピューレットに接続する。子宮腔部の方にも2 cm長のネラトンカテー

第1図 家兎子宮内0.25mol シヨ糖溶液洗滌法



テル(7番)を挿入し、このカテーテルの反対側を清浄な試験管内に入れる。ビュレットの下端に付したピンチコックを調節して1時間に1mlの割合で試験管内に洗滌液が溜るようにした。

この洗滌液中に含有される成分の分析をおこなった。従つてこのものの分析値からただちに分泌液中の濃度を推定することは難かしいので、得られた値を二成分の比として表示しそれらの相対的な変動につき検討することにした。分析成分は人子宮頸管粘液で相反する変動を示すクロールと窒素についておこなった。家兎子宮は双角子宮であるため一側子宮でシヨ糖による洗滌法を試み、反対側子宮では頸管粘液を毛细管ピペットで自然のまゝ採取し、塗抹乾燥標本作製してシダ葉状結晶の有無を観察した。

分析方法

0.25mol シヨ糖溶液を子宮内に流し、その洗滌液を1時間ごとに採取して、0.5ccで窒素を、更に0.5ccでクロールを分析した。

N: ミクロキエルダール法^{47) 48)}

Cl: Schales & Schales 法^{47) 48)}

をそれぞれ使用した。

シダ葉状結晶の分類は次のごとくにした⁵²⁾。

(一) 結晶形成が全くないもの

(土) 一部に苔状、草状の全く非定型的結晶を認めるもの

(十) 全面に苔状、草状の結晶像を認め、一部にシダ葉状結晶の認めるもの

(廿) 全面にシダ葉状結晶を認めるか、または一部に

十字型結晶像を認めるもの

実験結果

実験20時間前にシナホリン14家兎単位を耳静脈に注射したが、採取頸管粘液量は非常にまちまちであり、シダ葉状結晶像を認めるもの(陽性)、認めないもの(陰性)とあつた。以下この2群に分けて説明する。

I) シダ葉状結晶陰性群

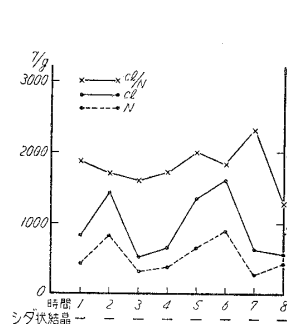
a) クロール

片側子宮より分泌される1時間あたりのクロール量は約0.3mg~3mgで、個体によりその値の変化は極めて大きい。他側頸管粘液のシダ葉状結晶像出現の有無とも明瞭な関係は見受けられなかった。各動物について経時的観察をした結果、子宮内洗滌開始後2時間で1.40mg、その後漸時減少し、3~4時間で0.5mg~0.65mgの低値を示すが、再び増加して6時間で1.6mgの極値を示し以後は漸時減少した。第2図に示すごとく、クロール量は2時間目と6時間目を頂点とする二峰性変化を示した。

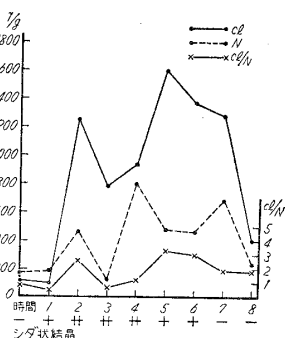
b) 窒素

窒素量もクロール量とほぼ同じように、毎時0.2mg~3mgで、個体による変動はかなり大きい。窒素の経時変化はクロールと同じに2時間目と6時間目を頂点とする二峰性変化を示した。即ち子宮内シヨ糖溶液洗滌開始後2時間目に0.8mgで、以後やゝ減少し3~4時間目には0.3~0.4mgの低値を示すも、再び増加して6時間目には0.9mgの極値を示した(第2図)。

第2図 シダ葉状結晶陰性例におけるシヨ糖子宮内洗滌液中のClおよびN含有量とその比



第3図 シダ葉状結晶陽性例におけるシヨ糖洗滌液中のClおよびN含有量とその比



c) クロール対窒素比

個々成分分泌量の変動はかなり著明に現われるが、その変化はクロール、窒素両成分に平行しておこっており、従つて両者の比を求めると、ほぼ一定の値を示しクロール対窒素比は1.0~2.5(Cl/N)を示した(第2

昭和37年5月1日

井 口

395—11

図).

Ⅱ) シダ葉状結晶陽性群

シダ葉状結晶陰性群と同様に経時的变化をみると、個々の成分分泌量は陰性群と同じく手術後の時間的経過に従って変動を示している。しかしこの場合はクロール対窒素比に幾分の変化が認められる。すなわちシダ葉状結晶形成の最も強く観察された時期よりやく1時間後に最大値を示すものも多く、クロールの増量が認められた。

a) クロール

実験開始後漸増し、2時間で1.25mg、3～4時間で0.8～0.95mg、5時間で1.6mgとなり、以後は時間の経過と共に漸減している。シダ葉状結晶陰性群では2時間および6時間を頂点とする二峰性変化を示したが、シダ葉状結晶陽性群では2時間と5時間（シダ葉状結晶最強点の1時間後頃）を頂点とする二峰性変化を示した（第3図）。

b) 窒素

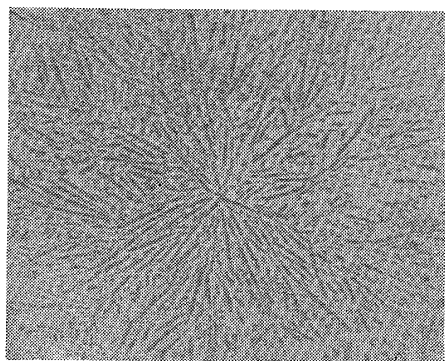
窒素もクロールと同じ変化をとり、2時間で0.45mg、3時間で0.1mg、4時間で0.8mg、6時間で0.5mgとなり、2時間および4～5時間頃を頂点とする二峰性変化を示した（第3図）。

c) クロール対窒素比

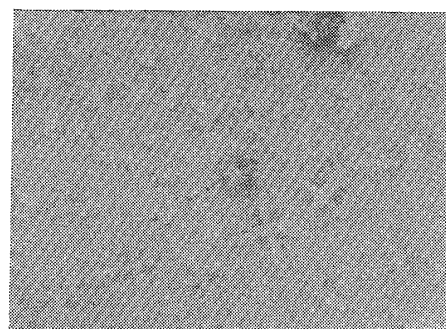
シダ葉状結晶陰性群よりはやく変動がありシダ葉状結晶最強点より1時間後位に最大値を示した。しかしこの最大値でも人子宫颈管粘液のクロール対窒素比の25に比べ、家兎では4を越えず、非常に小さい値である。

d) シダ葉状結晶の経時的变化をみると、最強点は実験開始後4時間目頃で、開腹直後卵巢に出血点が存在しても、シダ葉状結晶像は見られず、実験開始後1時間目にやゝ非定型な結晶を、2時間目は一部にシダ葉状結晶を、4時間目には更にシダ葉状結晶が増加する。この時期を頂点として結晶は形も小さく結晶の部分も減少し

写真Ⅰ シナホリン14家兎単位注射後16時間目の家兎子宫颈管粘液のシダ葉状結晶 800×



写真Ⅱ シナホリン14家兎単位注射後16時間目の家兎子宫颈管粘液のシダ葉状結晶 800×



て、7時間目頃には遂に結晶は全く消失する。

このような実験例が多く、通常人排卵期の頸管粘液に認められる典型的像は極めて少なく、一般に小さい非定型な結晶像であつた。そのシダ葉状結晶像の写真を示す。

第3節 毛細管による子宫颈管粘液の採取

家兎の頸管粘液分泌量は極めて少なく、従つて分析可能量を採取するのが困難なため、前節においては子宮内洗滌法により分析試料を集めた。洗滌法は侵襲の度が多いにも大きく、この方法で集められた洗滌液は自然の状態で子宫颈管に貯溜する分泌液のみを含んでいるとは考え難く、恐らく正常の状態より相違しているであろうと考えられる。そこで前節で用いた塗沫標本作製の分泌液採取法に準じて、毛細管ピペットを両側子宮口に挿入しその中に自然に貯溜する子宫颈管粘液を1時間ごとに採取して分析を行つた。なおこの場合、分泌液量のより増加を期待してシナホリン10～20家兎単位を耳静脈に前投与した。

この操作によつて開腹後、卵巢に新鮮な出血点を認めることができた。シナホリン投与後の頸管粘液は、開腹直後は20～100mgの大量を得ることが多かったが、時間的変動はきわめてまちまちで、分析に十分な量を得られないこともあつた。粘液性状は水様透明、牽糸性強く、人のそれよりも粘稠度が高いことを認めた。

採取した粘液は小秤量ビンに移し直ちに密栓の後秤量し、蒸留水で稀釈した。ピペットに残る少量の試料で塗沫標本作製した。なお左右両側よりの試料はそれぞれ別々に分析した。上記の方法で分泌量が少なく、分析に十分な試料を得がたい時は、直径やく2cmの円形濾紙（東洋濾紙 No. 5 B）を棒状に丸めて子宮口に挿入し、分泌液を濾紙に浸みこませた。これを秤量し適量の蒸留水で浸出させ、その浸出液を分析に供した。

分析方法

N: ミクロキエルダール法⁽⁴⁷⁾⁽⁴⁸⁾Cl: Schales & Schales 法⁽⁴⁷⁾⁽⁴⁸⁾KおよびNa: 焰光光度法⁽⁴⁷⁾⁽⁴⁸⁾⁽⁷³⁾

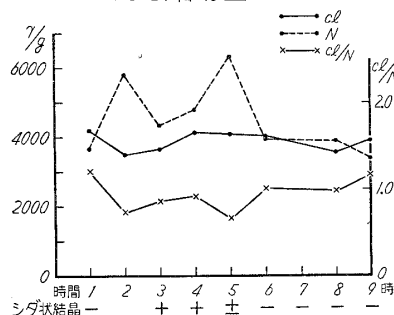
(日立の分光光度計を使用)をそれぞれ用いた。

実験結果

a) クロール

クロール量は平均して2.94 mg/gm となり大体1.5~4 mg/gmの内に分布する。2時間目(3.5 mg/gm)と、シダ葉状結晶陽性の4時間目(4.3 mg/gm)とに高値を示す二峰性変化を示した。なおシダ葉状結晶像は実験開始後3~4時間目がもつとも明確であつた(第4図)。

第4図 シダ葉状結晶陽性例における頸管粘液中のClおよびN含有量とその比



b) 窒素

窒素量は平均3.13 mg/gmで、大体1~6 mg/gmの内に分布する。2時間目(5.8 mg/gm)と、5時間目(6.38 mg/gm)とに高値を示す二峰性変化を示した(第4図)。

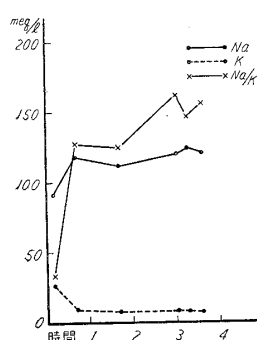
c) クロール対窒素比

両者の比(Cl/N)は人頸管粘液の値より小さく大体0.6~2.4に分布する。

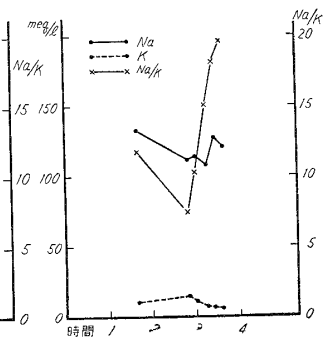
d) ナトリウム

ナトリウムは平均126 μ eq/gmを示し、前日におけるシナホリン投与の有無、卵巣の出血点の有無とナトリウ

第6図 右側頸管粘液中のNaおよびK含有量とその比



第7図 左側頸管粘液中のNaおよびK含有量とその比



ム濃度の間に明確な関係は見出しがたく、いずれも100~160 μ eq/gmの間に分布していた(第6図, 第7図)。

e) カリウム

カリウムは平均15.1 μ eq/gmである(第6図, 第7図)。

第4節 総括ならびに考案

正常成熟婦人の性器は性ホルモンの支配下に規則正しい変動をおこない、頸管粘液も性ホルモンの影響により周期的変動を示している。ヒトの頸管粘液は無色透明ないし淡黄色不透明の粘稠度の高い牽糸性のない液で、P.H. は正常では中性ないし弱アルカリ性を示す。化学成分も水を始めNa, K, Mg, Ca, Clなどの無機物質、蛋白質、ムチン、アミノ酸などの含窒素化合物、還元糖、ヒアルロン酸様物質、グリコーゲン等多糖類、ビタミンCなどの存在が確かめられている。またフォスファターゼなど酵素作用の存在することも知られている。

これらの性状、成分の濃度は一定ではなく、正常成熟婦人では月経周期に伴った周期的変動を示し、さらに妊娠婦人では妊娠月数の進行につれて性状を変える。当教室において、吉田⁽³⁰⁾、石田⁽²⁷⁾、菊地⁽³⁴⁾などが、クロール、窒素、ムチン、ナトリウム、カリウムの定量をおこない、正常な卵巣機能を営む婦人の周期的変動は排卵期に最もナトリウム、クロールすなわち細胞外液性成分が増加し、カリウムなど細胞内液性成分および蛋白質などの高分子物質は反対の動きを見せるとのべている。以上のように人頸管粘液の自然の性状については多くの研究がみられるが、実験的研究は甚だしい。

そこで著者は家兎の頸管粘液性状について実験し、検討を加えた。

頸管粘液の分泌量が甚だ少いため多くの場合にシナホリンを実験20時間前に投与して粘液量の増加をはかり更に粘液の採取は腹壁を切開して直接子宮腔部を露出させる実験的条件のために被験動物は多くの侵襲を蒙り、従つてかなり異常な状態下におかれたことになる。このような実験条件の不備については検討を加えねばならないと考えるが今迄の結果を総括すると第1表のごとくなる。

第1表 子宮頸管粘液中のCl, N, Na およびKの含有量とその分析方法

	平均値mg/g	範囲mg/g	分析法
ナトリウム	2.90	2.3~3.7	焰光光度法
カリウム	0.59	0.27~0.8	焰光光度法
クロール	2.94	1.5~4.0	Schales & Schales法
総窒素	3.13	1.0~6.0	マイクロキエルダール法

シナホリン投与により粘液の採取はやや容易になり得られた家兎頸管粘液は殆んどの場合水様透明で、粘稠度は余り高くなかった。卵巣に出血点が認められた場合、粘液の塗抹乾燥標本にシダ葉状結晶をしばしば認めたがその形状は多くの場合小形で、人排卵期のごとく大形美麗な核を伴った結晶は認めることができなかった。

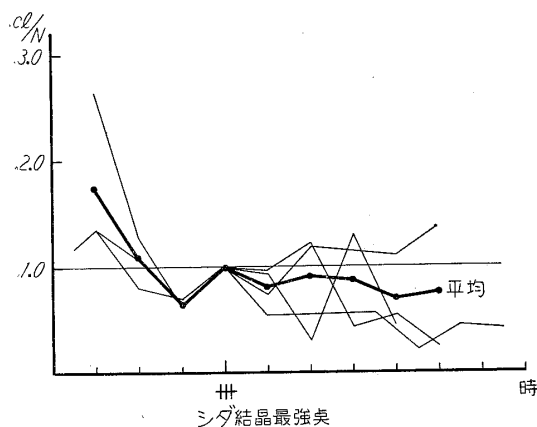
分析結果は手術による侵襲の影響を多少ともうけ、個体ごとに、また開腹後の経時的変動もかなりみられた。

クロールは平均 2.94 mg/gm で石田²⁷⁾の示した人頸管粘液の値(最低値: 月経前期 5.75 mg/gm, 最高: 排卵期 9.09 mg/gm) と比べる時低値を示した。シヨ糖洗滌法、毛細管採取法ともに、初期には高値を得ることが多く、またシダ葉状結晶陽性時附近にも高値が得られた。

窒素は吉田³⁰⁾の人頸管粘液総窒素量(最低: 排卵期 0.42 mg/gm, 最高: 黄体後期 5.1 mg/gm) に比べてやや高く、ほぼ黄体期の値に一致している。個々の例における変動はクロールに似て矢張り初期および結晶陽性時に高値を示している。

クロール、窒素の両値を同時に測定した4例の平均値のクロール対窒素比の経時変化を求めると、開腹直後に高値を示し、次いで結晶形成の陽性時に再び高値を示すことが認められた(第5図)。

第5図 シダ葉状結晶最強点を1とした時のCl対N比の分布図



ナトリウムは平均 126 $\mu\text{eq/gm}$ でクロール値 (83 $\mu\text{eq/gm}$) より高値である。クロール以外の陰イオンについては検索を行なわなかった。クロール及び窒素の場合と同じく、個々の例における変動はかなり認められ、開腹後早い時期に比較的高値を得る場合が多かった。これらの値は菊地³⁴⁾の人頸管粘液の値よりはるかに低値である。

カリウムは平均 15.1 $\mu\text{eq/gm}$ で、ナトリウムのやく8分の1程度しか存在しない。菊地の人頸管粘液値と比べ

るとやや高値である。ナトリウム対カリウム比はシナホリン投与群では開腹後より次第にその値が大となるが、シナホリン投与しなかった群では比較の変動が小さい。左右両側の値は同一個体で極めてよく似た変化を示すものも、また全く異なった変化を示すものも見受けられた。

殆んどの成分において開腹後初期に高値を示し、その濃度変化は大体平行しておこっているが、同時に観察した塗抹乾燥標本で結晶のより明確に認められたもの程ナトリウム対カリウム比、クロール対窒素比が大となり人における結果とやや類似している。

家兎にみられる非定型的シダ葉状結晶は、五十嵐⁵¹⁾がシダ葉状結晶はナトリウムおよびクロールの高濃度に相俟って高分子物質の存在、特にその減少によつて形成されるとのべている如く、家兎ではナトリウムおよびクロールの濃度に比べ高分子物質の存在が多量すぎるためにおこるのであらうと考えられる。本報において求めた諸値と、人子宮頸管粘液について当教室で得られた値を比較して第2表に示す。

第2表 家兎および人子宮頸管粘液成分の分析値

試料	ナトリウム $\mu\text{eq/gm}$	カリウム $\mu\text{eq/gm}$	クロール $\mu\text{eq/gm}$	総窒素 mg/gm	報告者
人子宮頸管粘液					
卵胞期	180	13.3	146	1.9	菊地 (Na,K)
排卵期	199	12.3	254	0.42	石田 (Cl)
黄体期	189	13.2	152	5.1	吉田 (N)
妊娠期	175	15.1	149	6.9	
家兎子宮頸管粘液	126	15.1	83	3.1	相羽・井口
人血漿	139	4.2	103	11.0	
家兎血漿	142	4.1	108	10.8	三輪(無機) 森久(N)

家兎においてはナトリウムおよびクロール低値が著しく、逆にカリウムおよび総窒素の高値が得られており、シナホリンによる排卵誘発をおこなっているにもかかわらず分泌量の増加はよく認められるが、その成分の所見は人の排卵期よりはむしろ黄体期に近い値を示している。勿論採取のために加えられた大きな手術侵襲によつて性状が変化を受けていることも考慮し、なるべく自然な状態において性周期にもとづく変化を観察するのが望ましい。

家兎子宮頸管粘液を文献記載の人および家兎の血清組成と比較すれば、表2の如くである。すなわち、頸管粘液中には高分子窒素化合物(主としてタンパク質が考えられる)が明らかに存在し、同時にカリウムが相当程度存在する。一般に血清の如き細胞外液はそのイオン組成においてナトリウムにとみ、カリウムに乏しく、且つタンパク質は低いものであり、細胞内液においてはカリウ

ムが主な陽イオンであり、ナトリウムは殆んどこれを欠き、タンパク質は著るしく多量であるとされている。

であるからイオン組成から見れば頸管粘液の性状は細胞外液に近似するけれども、カリウムの高いところから見れば細胞内液成分の干与もある程度認められるわけで単純にカリウム濃度から推算すれば、頸管粘液は細胞内液1に対し細胞外液9の干与の割合となる。家兎において細胞外液性成分のナトリウムおよびクロールの高濃度の存在とともに、細胞内液性成分のカリウムおよび窒素など高分子化合物の存在が人に比べ多量に認められるのは家兎子宮頸管の分泌機構が、人のそれとは機構を異にするものであらうと考えられる。

小 括

頸管粘液中には細胞外液性成分のナトリウムおよびクロールの存在と同時に、窒素化合物および細胞内液性成分のカリウムが高濃度に存在することを認められた。これは比較的単純な血漿成分の移行と同時に細胞内成分が頸管粘液腺の分泌に関与していると考えられる。この両機構の関与する量の比によつて、粘液性状が変化するものと思われる。

第2編 血液中に投与した物質の子宮頸管粘液への移行について

分泌動態の探索の手段として、血中に投与された物質が子宮頸管粘液へいかに移行するかを知ることが有用なる指標になると考え、サイアジン、ロダン、エバンス青などの化合物を血流中へ投与してみた。それら投与物の子宮頸管粘液への移行については相羽が詳細にのべている。すなわち耳静脈へ注入されたエバンス青は血漿蛋白と結合し、そのために血流中よりの逸脱が少いので頸管粘液中には有意量には検出できなかった。サイアジン、ロダンは耳静脈に注入後かなり速やかに頸管粘液中へ移行することが認められている。しかしこれらの物質の分析にはかなりの量を必要とし、これに対して放射性同位元素はその検出が比較的容易であり、きわめて鋭敏であるために、このような分泌機構の研究あるいは物質の移行の追跡には、きわめて適当な材料であるといえる。本実験において著者は ^{131}I および ^{32}P を子宮頸管粘液分泌機構探索の手段として用いた。

第1節 実験動物

第1編 第1節に準ずる。

実験当日20時間前にシナホリン10家兎単位を耳静脈に注射した。

第2節 放射性ヨード ($\text{Na } ^{131}\text{I}$)

日本放射性同位元素協会より配分された放射性無機ヨードイオン ($\text{Na } ^{131}\text{I}$ をチオ硫酸ナトリウム溶液に溶解してある) を生理的食塩水にて、やく50倍に稀釈し ^{131}I の $50\mu\text{c}$ を含む 0.5cc を開腹後耳静脈へ注射した。

頸管粘液採取は直径2cmの円形濾紙を棒状に丸めて子宮口に静かに挿入し、30分ごとにこの棒状濾紙を交換し10mgないし100mg程度の頸管粘液を採取した。同時に対称として股静脈より血液を採取した。この両者をステンレス製試料皿上に静かに拡げ化学天秤にて秤量し、その重量を知った。これを赤外線ランプの下で乾燥せしめ、東芝のシングルチャンネルシンチレーションカウンタにて放射能を計数した。バックグランドは大体80～110 cpmであつた。なお自己吸収による補正は加えてない。測定値は頸管粘液、血液共に cpm/mg として表わし、血液 cpm/mg に対する頸管粘液 cpm/mg の比を求め、血液に対する濃縮度とした。なお左右別々に頸管粘液を採取し、その放射能を測定した。

血液内の放射能は ^{131}I 静注後時間の経過とともに漸時減少し、その半減期はやく2時間半であつた。頸管粘液内の ^{131}I 放射能は静注後きわめて早く現われ、数分後には明らかに測定しうる放射能を示した。その後漸時増加して30分ないし1時間頃に $2.5\sim 3.2\text{cpm/mg}$ の極大値を示して、その後は徐々に減少した。3時間後でもなお $1.5\sim 2.0\text{cpm/mg}$ の放射能を認めた。頸管粘液内の減少速度は1ないし2時間のズレをもつて血液中よりの消失速度と同様の減少を示している。

頸管粘液内 ^{131}I 放射能はかなり高くなり、静注30分後には血液内放射能よりも高く血液に対する濃縮度は右頸管粘液は、2時間で最高の1.6倍に達し、左頸管粘液は右側よりやゝおとり、2時間で最高の1.3倍に達した。

(第3表、第8図)。

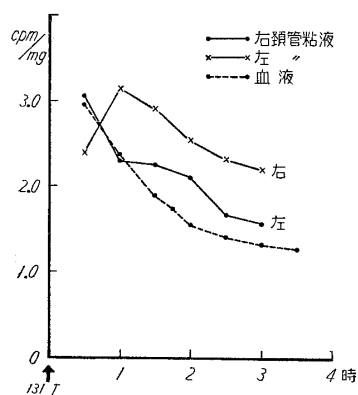
第3表 $\text{Na } ^{131}\text{I}$ 静注後の頸管粘液および静脈血の ^{131}I 放射能とその濃縮度

時間	頸管粘液 cpm/mg		血液中 cpm/mg	頸管粘液/血液	
	右	左		右	左
30分	2.41	3.06	2.95	0.8	1.0
60	3.14	2.31	2.35	1.3	0.99
90	2.91	2.25	1.90	1.5	1.2
120	2.55	2.11	1.55	1.6	1.3
150	2.31	1.67	1.40	1.6	1.2
180	2.19	1.53	1.32	1.6	1.1

昭和37年5月1日

井 口

399—15

第8図 ^{131}I 注射後の頸管粘液および血液中 ^{131}I の時間的推移第3節 放射性リン酸 ($\text{H}_3\text{}^{32}\text{PO}_4$)

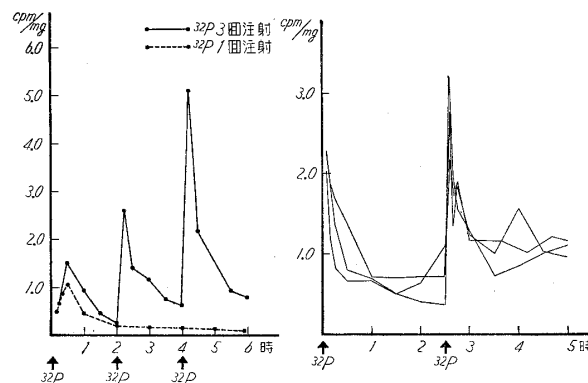
日本放射性同位元素協会より配分された放射性リン酸 ($\text{H}_3\text{}^{32}\text{PO}_4$ を稀塩酸に溶解してある) を生理的食塩水にてやく10倍に稀釈し, ^{32}P の $100\mu\text{c}$ に相当する量すなわち $0.5\sim 1.0\text{ ml}$ を耳静脈へ注射する. 放射性ヨードの場合と同様に, 経時的に採取した血液および頸管粘液をステンレス製試料皿上にて赤外線ランプの上で乾燥のち神戸工業製マイカ端窓型ガイガーミュラーカウンターにて放射能を測定した. そのバックグランド値は 10 cpm 程度であり, 自己吸収による補正は加えなかった. 実験方法の詳細はヨードの項に準じた.

実験結果

血液内よりの ^{32}P の消失は極めて早く, 半減期はやく4分である. 1時間迄は急激に減少するが, 以後減少速度は緩徐となり2時間頃より $0.2\sim 0.6\text{ cpm/mg}$ の放射能を示し, 5時間以後でもなお 0.2 cpm/mg の放射能が認められた. それに対して頸管粘液内は ^{32}P 静注後10分で明らかに放射能が認められ, その後漸時増加しやく30分後に極大値 1.0 cpm/mg をとる. 以後急激に減少して2時間目 (0.2 cpm/mg) 後はきわめて徐々に減少して, 血液内と同じく5時間目に至るも, なお 0.1 cpm/mg の放射能が証明された^{68) 69) 70)}. 頸管粘液内よりの減少速度は血液中よりの減少速度に比べて遅く, 半減時間は20~30分である (第9図).

次いで ^{32}P の投与方法を1回のみでなく, 2時間半の間隔で反覆耳静脈へ注射した. ^{32}P を注射するたびに, 1回の注射例と同じに頸管粘液内 ^{32}P の放射能は30分ないし1時間で急激に減少し, 以後減少速度は緩徐となる. 注射回数を重ねるにつれその最高値は高くなり, また最少値も高くなる (第9図).

血液中からの ^{32}P 消失の経時的变化をみると ^{32}P 注射

第9図 ^{32}P 1回および3回静注後の頸管粘液中の ^{32}P 放射能
第10図 ^{32}P 2回静注後の血液中的 ^{32}P の時間的推移

直後が最も放射能が強く ($1.0\sim 2.0\text{ cpm/mg}$) 時間の経過とともに放射能は減少し, 1時間頃よりほぼ一定値 ($0.3\sim 0.7\text{ cpm/mg}$) を示す. ^{32}P 2回投与では1回投与と同じく注射直後の放射能が最も強く, ($1.4\sim 3.0\text{ cpm/mg}$) 30分後頃から一定値 ($0.8\sim 1.0\text{ cpm/mg}$) を示した (第10図).

血液内に注射した ^{32}P が頸管粘液中に高濃度に移行し, 血液中の放射能より高値を示す. 血液に対する濃縮度をみるに, 左右頸管粘液ともに30分後に血液中 ^{32}P の値と交叉し, 60分後には $2.7\sim 3.6$ 倍, 90分後には $3.2\sim 4.0$ 倍の高値を示した (第4表).

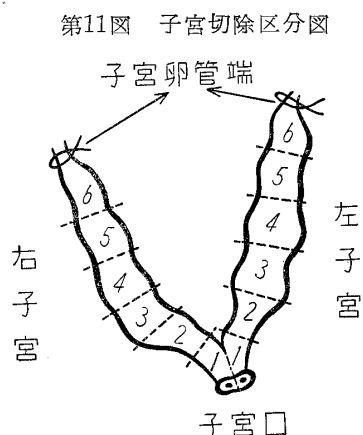
第4節 子宮体部および頸部における放射性リンの分布

放射性同位元素 ^{32}P および ^{131}I を血液内に注射した際, 頸管粘液中に ^{32}P および ^{131}I の放射性を証明できるが, これが子宮体部および頸部のどの部分に選択的に影響するか, また頸管粘液内に出現する放射性物質が確かに頸管粘液腺より分泌されるものであるかどうかを知る目的で別出子宮の放射能を測定した.

卵巣には旧出血点が左右で5個, 新出血点が左右7個認められたが, シダ葉状結晶像は実験中にみられなかった.

初めに 0.25 mol シヨ糖溶液による洗滌液についてクロールおよび窒素を分析し, 午後4時35分 ^{32}P の $50\mu\text{c}$ を耳静脈へ注射した. 2時間後に子宮を剔出し第11図のごとくに左右子宮を6分しその各片を更に細かく刻み, ステンレス製試料皿に入れ, 赤外線ランプの下で乾燥させ, 前記ガイガーミュラーカウンターにて放射能を測定した.

第5表のごとく, 左右子宮共に子宮体部のほぼ中央に高い放射能が (右 300 cpm/g , 左 450 cpm/g) 測定さ



第4表 ^{32}P 静注後の頸管粘液
および静脈血の ^{32}P 放射能 第5表 子宮における
と其の濃縮度 ^{32}P の分布

時間	頸管粘液 cpm/gm		血液中 cpm/gm		頸管粘液/血液						
	右	左	右	左	右	左	右子宮		左子宮		
5分	0.88	0.28	1.98	0.44	0.15		1 子宮腔部	1.53	192.1	3.12	215.7
15	0.89	1.65	1.69	0.45	0.99		2	1.74	275.8	1.74	348.2
30	0.96	1.56	1.38	0.70	1.10		3 体	1.71	258.4	1.76	319.3
60	1.87	2.63	0.72	2.6	3.6		4 部	1.29	303.9	1.22	452.4
90	2.31	2.89	0.71	3.2	4.0		5	2.01	229.8	1.30	373.0
120	1.10	1.48	0.73	1.5	2.0		6 子宮頸管部	1.92	263.5	1.49	331.5
150	0.42	1.02	0.72	0.58	1.4						

れ、次いで子宮卵管側に認められ、子宮腔部はどの部分よりも低い放射能（右 192.1cpm/gm, 左 215.7cpm/gm）を示した。

第5節 総括ならびに考案

放射性同位元素がいわゆる追跡子 (tracer) として極めて有用なことは言を俟たない。それは微量であっても鋭敏に検出ができ、また分析方法も極めて簡単である。頸管粘液の分泌動態を求めるためには、自然に粘液中に存在する物質に着目し、その同位元素を利用するのが直接に結果が得られるのもっとも便利である。そこで著者の実験では血液中より頸管粘液への物質移行を求める目的には、ナトリウム、クロールあるいは水の同位元素を使用することが考えられるが今回の実験においては ^{32}P と ^{131}I を使用した。

放射性ヨード ^{131}I を体内に注入した時、 ^{131}I が甲状腺に次いで唾液⁷⁹⁾、胃液、乳汁、尿、胆汁、汗などの分泌腺から排泄されることが認められている。唾液内の ^{131}I は高濃度に濃縮され、血液中 ^{131}I のやく 100倍と報告され、しかも ^{131}I 総排泄量が唾液分泌速度に関係なく一定であることから、唾液腺機能検査に使用されている程である。また von Kaulla は⁸²⁾⁸³⁾ 人子宮頸管粘液中の ^{131}I を測定し、 ^{131}I が極めて速やかに粘液中に現われ、血液中より著るしく高濃度を示すとのべている。河石⁷⁶⁾⁷⁷⁾⁷⁸⁾

も ^{131}I を投与後5分以内で血液中 ^{131}I よりも頸管粘液中 ^{131}I が高濃度になるとのべている。しかもその濃縮度は55倍と報告されている。

本実験における ^{131}I の放射能は、上記報告者とは少し異なり頸管粘液中でのヨードイオンの濃度は著しくない。 ^{131}I は速やかに血流中より消失し、頸管粘液中濃度は漸時増加し、1～2時間のズレをもつて血液と同様の減少を示している。その濃縮度をみるに、人の55倍に比べ僅か 1.6倍で比較的受動的な血漿成分の移行を思わせる。このような相違は動物種の相違、また頸管粘液採取法などが大いに影響していると思われる。または人と家兎では子宮頸管分泌機構が異なるためであるかも知れない。

血漿中に存在する物質の頸管への移行はかなり速やかに起りうることを示された。そして減少速度の比較的速やかな成分は平衡時においては、頸管粘液中の濃度が血漿中の濃度を凌駕することが認められる。これで直ちに濃縮を示すとは言いがたく、唯単なる時間的なズレを反映している場合も考えられる。

従つて ^{131}I を追跡子とした分泌機構が、自然の分泌のいかなる面を反映しているかは詳細には明らかでない。更に自律神経遮断剤、興奮剤、分泌促進剤、抑制剤などを使用して研究をすすめる必要があるが、この詳細は相羽がのべている。

^{32}P ($\text{H}_3^{32}\text{PO}_4$) は ^{131}I と異なり、その安定同位元素は血流中、粘液中に認められている。従つてこの物質の少量の投与は自然の分泌状態をそのまゝ示すことが期待されるが、しかし反面、リン酸はすべて生物にとり不可欠な物質であり、殆んどどの組織に広く分布している。その生体内存在状態は種々の体成分の構成要素であると共に、リン脂質あるいは核酸として蛋白成分と共に細胞成分の形成に重要な役割を果している。更に物質代謝の面でも極めて多方面に関与しており、その動態は極めて複雑であり、且つ重要な意義を有することはすでに認められている。このようにリンは種々の有機化合物の一部として存在し、複雑な動態を示すので単なる放射性リンの検出のみで、その結果を簡単に判定することは困難である。

代謝が甚だ活潑であるため、血流中よりの ^{32}P の消失は極めて早く、本実験の家兎では僅か4分で半減している。 ^{131}I と同様に血流中より粘液中への移行は速やかで又高濃度であるが、 ^{131}I とやゝ異なり ^{32}P は投与後30分で極大値をとり以後減少するが、その減少速度は血流中

昭和37年5月1日

井 口

401—17

よりの減少速度よりはおそい。

第4表に示すように頸管粘液中 cpm と血液中 cpm の比をとつてみると血流中のやく4倍の高濃度を示している。以上の事実からすぐ結論は出し得ないが、単純な物理的浸透圧や、単純なる濾出のみでは、複雑な代謝過程にあるリンの動きを説明し得るものではなく、恐らくある一部分は無機リン酸の形態のまゝ直接血管より移行しうが、しかし他の部分はより複雑な代謝機構の中へ入っていくのであらうと考えられる。

大崎⁸⁸⁾がヒトの血清内 ^{32}P の唾液腺への移行について実験し、著者と同様の結果をのべているが、代謝過程における頸管粘液腺と唾液腺との相違など考慮すべき条件が多々存在する。子宮頸管におけるある能動的分泌機構を更に説明するために、 ^{32}P 投与後の子宮を剔出し、子宮腔部より子宮卵管端迄を適当に切りわけ子宮における ^{32}P の分布を測定してみたところ、第5表に示すごとく子宮腔部は比較的放射能は少く、子宮体部のほぼ中央に高い放射能を認めている。河石は人子宮につき ^{131}I の分布状態をのべているが^{76)~78)}、著者の結果とは異なり頸管粘膜に高い放射能を示し、体部粘膜には低い放射能が測定されている。

これだけで勿論決定的なことは言いがたいが、無機ヨードとリン酸の分泌動態には差があり、無機ヨードの分泌は Cl , HCO_3 などと同じく比較的受動的な血漿成分の移行であると見做されるのに対し、リン酸の分泌は糖質、タンパク質などと同じく能動的な分泌機構に関係しているのではなからうかと考えられる。

他に ^{51}Cr で標識したクロムイオンについても実験を行つたが、血液中よりの消失が速やかで頸管粘液への移行は全く観察されなかつた。

全編の総括

家兎子宮頸管粘液の性状に関して実験的に研究を行つた結果を得た。

1) 家兎子宮内の0.25mol ショ糖溶液による洗滌液中のクロールおよび窒素量は、個体により差が大きく、又手術、洗滌などの影響を大きく受けるものと思われるが、実験条件を出来る限り一定条件に保つた。

シダ葉状結晶陰性群は、クロール、窒素の両者とも2時間目と6時間目とを頂点とする二峰性変化を示した。クロール対窒素比はほぼ一定であり、人子宮頸管粘液の黄体期または排卵前期に相当する。

シダ葉状結晶陽性群は2時間目と5時間目とを頂点とする二峰性変化を示した。シダ葉状結晶陽性の時期より

やゝ遅れてクロール量の相対的増加がみられる。しかし人子宮頸管粘液の排卵期の値に比べずつと低値である。

2) シナホリンを前日投与し、自然に溢出せる頸管粘液でシダ葉状結晶が明瞭のときはクロール対窒素比およびナトリウム対カリウム比が増加するが、人子宮頸管粘液よりもナトリウム、クロールは低値、カリウム、窒素は高値を示した。

3) シナホリン投与により粘液採取はやゝ容易になり、卵巣に新鮮な出血点を認め、頸管粘液は水様透明、粘稠度も余り著しくないが、成分の所見は人頸管粘液の排卵期よりはむしろ黄体期に近い状態を示した。

4) ナトリウム、クロール量に対し、窒素量が多すぎるためか、シナホリン投与によるも定型的シダ葉状結晶像を認めない。

5) 人頸管粘液に比べ家兎頸管粘液は、ナトリウムおよびクロール量がやゝ少なく、カリウムおよび窒素量がやゝ多い。子宮頸管粘液中の諸成分はクロール、ナトリウムなど低分子化合物が多く、窒素など高分子化合物は少ない。すなわち比較的単純な低分子化合物は頸管腺より濾出するのではないかと考えられる。

自然に頸管粘液中に存在する物質の同位元素を血流中に投与した時に、それらが頸管粘液中に如何に出現するかを知つて頸管腺の分泌状態を探求することにした。その目的として ^{32}P と ^{131}I を使用した。

6) 血中 ^{131}I はかなり速やかに消失し、頸管粘液中濃度は漸時上昇し、1~2時間のズレで血液と同様の減少を示し、その濃縮度は僅か1.6倍である。比較的受動的な血漿成分の移行を代表していると思われる。

7) ^{32}P も血流中より粘液中への移行は早い、30分後が最高値を示し、その減少速度は血流中の減少速度よりはおそい。恐らく一部は無機リン酸の形態で直接血管より移行し、他は複雑な代謝機構の中に入っていくものと考えられる。

8) 剔出子宮における ^{32}P の分布を測定し頸管粘膜に ^{32}P の放射能が少なく、子宮体部に多いことが認められた。

以上のべた頸管粘液成分の分析および ^{32}P , ^{131}I の血流中より頸管粘液中への動態観察によつて、子宮頸管腺には唯単なる物理的浸透圧、濾出のみでは説明しがたい分泌機構が存在すると考えられる。

一つは比較的単純な血漿成分(低分子)の濾出であり、他は能動的分泌としてムチンなどのタンパク質その他の物質が濃度勾配に逆つて行われる機構が存在し、こ

の両者が共存するが如くである。

これらの機構に対して性ホルモンの影響があるものと思われるが、性ホルモンが子宮頸管腺に対しどのように支配し作用しているかは、まだ明らかにされておらず、今後大いに研究する余地がある。

本論文要旨の一部は昭和36年3月第17回日本産婦人科学会総会にて発表した。

稿を終るに臨み本研究について、御懇篤なる御指導を受けた、故柚木祥三郎前教授に衷心より深謝し、併せて川上博教授の御指導、御校閲、本学生化学教室松村義寛教授、松村剛講師の御指導、御校閲に深謝し、大内広子助教授の御助言に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Pouchet, F.A.: Arch. Gynaek, 182, 213 (1847).
- 2) Kurzrok, R. & Miller, J.R.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med, 24, 670 (1926).
- 3) Pommerenke, W.T.: Amer. J. Obstet. Gynec, 52, 1023 (1946).
- 4) Viergiver, E.: Amer. J. Obstet. Gynec, 54, 459 (1947).
- 5) Breckenridge, M.A.B. Pommerenke, W.T.: Fertil. Steril, 1, 427 (1950).
- 6) Settles L.B. Dishe, Osnos: J. Biol. Chem, 142, 589 (1951).
- 7) Settles L.B.: Fertil. Steril, 2, 361 (1951).
- 8) Breckenridge, M.A.B. Pommerenke, W.T.: Fertil. Steril, 2, 451 (1951).
- 9) Bergmann, P.: Fertil. Steril, 4, 172 (1953).
- 10) Cohen, M.R. Rtein, I.F. & Kage, B.M.: Fertil. Steril, 3, 201 (1952).
- 11) Pommerenke, W.T.: Fertil. Steril, 2, 29 (1951).
- 12) Pommerenke, W.T.: Fertil. Steril, 3, 451 (1952).
- 13) 原田: 臨婦産, 5, 2, 54 (1951).
- 14) 原田: 臨婦産, 6, 1, 15 (1952).
- 15) 吹田: 臨婦産, 7, 139 (1953).
- 16) 五十嵐: 日産婦会誌, 5, 41 (1953).
- 17) 五十嵐: 日産婦会誌, 6, 2, 151 (1954).
- 18) 五十嵐: 日産婦会誌, 6, 9, 1167 (1954).
- 19) 五十嵐: 日産婦会誌, 8, 12, 1395 (1956).
- 21) 五十嵐: 逡信医学, 5, 7, 500 (1953).
- 22) 大石: 倉敷病院年報, 23, 2, 164 (1953).
- 23) 柚木: 日本産婦人科全書, 15巻 (金原出版).
- 24) 柚木他: 日産婦会誌, 7, 2, 188 (1955).
- 25) 柚木: 日産婦会誌, 10, 183 (1958).
- 26) 小島: 日産婦会誌, 8, 15, 459 (1956).
- 27) 石田: 日産婦会誌, 8, 10, 1131 (1956).
- 28) 石田: 日産婦会誌, 9, 859 (1957).
- 29) 石田, 秋山: 日産婦会誌, 9, 859 (1957).
- 30) 吉田: 日産婦会誌, 10, 583 (1958).
- 31) 吉田: 日産婦会誌, 10, 1705 (1958).
- 32) 千葉: 日産婦会誌, 10, 855 (1958).
- 33) 高橋: 日産婦会誌, 10, 12, 1558 (1958).
- 34) 菊地: 東女医大誌, 27, 588 (1957).
- 35) 柚木, 千葉: 生化学, 26, 3, 410.
- 36) 五十嵐: 産婦の世界, 9, 19 (1957).
- 37) 柚木: 産婦の世界,

- 10, 638 (1958).
- 38) 原田: 産婦の世界, 6, 1, 15 (1954).
- 39) 高嶺: 家畜繁殖研究会誌, 1, 1, 23 (1955).
- 40) 高嶺: 家畜繁殖会誌, 1, 4, 135 (1955).
- 41) 檜垣: 家畜繁殖研究会誌, 3, 2, 67 (1957).
- 42) 高嶺: 家畜繁殖研究会誌, 4, 3, 111 (1958).
- 43) 杉江: ホルモンと臨, 7, 4, 286 (1959).
- 44) 青木: 日産婦会誌, 9, 1433 (1957).
- 45) 堤: 北海道大学農学部邦文紀要, 2, 3, 128.
- 46) 浦口: 日薬学誌, 53, 4, 579 (1957).
- 47) 吉川: 臨床医化学, 実験篇, p. 101, p. 425, 協同医書出版 (東京).
- 48) 藤井: 生化学実験法, p. 78, p. 101, 南山堂, (東京), 昭31年.
- 49) 牧野他: 日薬学誌, 52, 5, 206 (1956).
- 50) 笠松: 日産婦会誌, 8, 3, 305 (1956).
- 51) 五十嵐: 日産婦東京地方部会会報, 3, 1, 38 (1954).
- 52) 山上: 臨婦産, 15, 1, 13 (1961).
- 53) 高嶺: 家畜繁殖研究会誌, 4, 3, 119 (1958).
- 54) 三宅: 家畜繁殖研究会誌, 1, 4, 143 (1955).
- 55) 豊島: 臨婦産, 10, 5, 347 (1957).
- 56) 彦坂: 産と婦, 21, 2, 81 (1954).
- 57) 安武: 臨婦産, 8, 3, 143 (1955).
- 58) 野村: 産婦人科の進歩, 6, 1, 33 (1954).
- 59) 田中: 産と婦, 21, 8 (1954).
- 60) 安藤: 産婦の世界, 6, 1 (1954).
- 61) 松本: 産婦の世界, 7, 4 (1954).
- 62) Papanicolaou: Anat. Rec, 91, 293 (1954).
- 63) Papanicolaou: Amer. J. Obstet. Gynec. 51, 316 (1946).
- 64) Rydberg: Acta. Obstet. Gynec. Scand, 28, 172 (1948).
- 65) Bergman: Acta. Obstet. Gynec. Scand, 29, 1 (1950).
- 66) Campos da Paz A.: 産婦世界, 7, 229 (1955).
- 67) Roland: Amer. J. Obstet. Gynec, 63, 81 (1952).
- 68) Bergman, P.: Fertil. Steril, 4, 183 (1953).
- 69) Grünberger & Halkup: Archiv. f. Gynec, 182, 2 (1952).
- 70) 赤谷: 産婦世界, 7, 24 (1955).
- 71) 原田: 臨婦産, 5, 87 (1951).
- 72) Zondek: Recent. Progress in Hormon Research Vol. X, (1954).
- 73) 斎藤: 光電比色計による臨床化学検査.
- 74) 魏: 東女医大誌, 30, 11, 2401 (1960).
- 75) 関: 東女医大誌, 30, 11, 2371 (1960).
- 76) 河石: 広島医学別刊号, 12, 7, 725 (1959).
- 77) 河石: 広島医学別刊号, 13, 7, 621 (1960).
- 78) 河石: 広島医学別刊号, 13, 11, 1071 (1960).
- 79) 北村: Radioisotopes 5, 2, 28 (1957).
- 80) 奥田: 日耳鼻会報, 60, 1563 (1957).
- 81) 福田: 産婦の世界, 9, 233 (1957).
- 82) Von Kaulla, K. N. etc: Clin. Res. Proc, 4, 64 (1956).
- 83) Von Kaulla, K.N. etc: Fertil. Steril, 8, 444 (1957).
- 84) 柴原: 日大医誌, 15, 7, 1096.
- 85) 佐野: お茶の水医誌, 6, 11, 1444 (1958).
- 86) 松岡: 日本獣医学誌, 20, 4, 151 (1958).
- 87) 松岡: 日本獣医学誌, 20, 5, 241 (1958).
- 88) 大崎: 生化学, 29, 11, 849 (1957).

(No. 1469 昭37・1・12受付)