

## 抗ゴナドトロピンの臨床的研究

新潟大学医学部産科婦人科学教室 (主任 鈴木雅洲教授)

小田島栄一

**概要** PMS剤を無排卵の治療に使用すると抗ゴナドトロピンが発生するという事は以前より知られていたが、ヒトにおける具体的なPMS抗体についての系統的实验はあまりないのでこの点について研究した。

不妊婦人28名に対しPMS剤を筋注射し投与前および投与後1週間毎連続して抗体産生の推移を赤血球凝集反応で追跡した。

その結果PMS 5,000~10,000 I.U. の治療量1クール後7~14日頃より抗体出現がみられた。更に4週間毎の連続投与することにより抗体の潜伏期の短縮化と上昇がみられ、特に3クール連続投与後に著明な上昇を示す例がふえ、持続の延長がみられた。抗体価と臨床面についてみれば、抗体価1,280倍以上の時に排卵抑制、遅延傾向が認められた。

PMS投与婦人のBBT曲線、各種ホルモン、血清蛋白などについてみると、BBTの型と抗体価とは特に関係しない。尿中エストロゲンは抗PMS値が上昇すると排卵時の上昇が鈍化する例もみられたが、3クール以後特に著明となる17-KS, 17-OHCSの変化と共になおエストロゲンの再上昇をみる例もみられた。プレグナジオール値は妊娠移行例のほか著明な変化はなかつた。NPN, コレステロールについても連続投与の影響は特にみられなかつたが、血清蛋白分層についてはGlobulinが全体として増量し従つてA/G比の変化が特に3クール以後にその傾向を現わした。

他のゴナドトロピン製剤でそれぞれ家兔を免疫し、各種電気泳動などでその抗原性を調べると、各々の製剤間の交叉反応は極めて弱かつた。以上の成績より人体の治療にヒト由来ゴナドトロピンを使うに過ぎることはないが、それにしてもなお純化に問題が残され、異種ゴナドトロピンでもその抗体の存在、内分泌系への影響を考えつつ使用することによりなお幾多の臨床面での効果が期待される。

### 緒言

異原性ゴナドトロピン物質を動物に連続投与した場合、漸次その反応性が減じてくることは1935年 Collip<sup>4)</sup> の抗ゴナドトロピン産生によるとする報告いろいろ、各種のゴナドトロピンおよび各種の動物について種々の投与方法により抗ホルモン物質が発生することが明らかにされ、臨床上常に問題とされるようになった。PMS(Pregnant Mare's Serum Gonadotropin)については牛<sup>5)21)42)</sup>、羊<sup>46)</sup>、マウス<sup>68)</sup>、山羊<sup>21)67)69)</sup>、ヒト<sup>17)12)15)25)26)30)31)33)43)50)</sup> について多数の研究がなされている。

実験動物においてみられる抗ホルモン作用の影響をみると、概動物に対し内分泌的にかなり著明な影響があることが知られているが、従来行なわれてきた抗ホルモンの検出は主に生物学的方法、すなわちPMS免疫動物血清を小実験動物にホルモン(抗原)と同時に投与し、そのホルモンの所期の作用の抑制度によつて判定するものである。抗ホルモンは純然たる免疫学的抗体であるとする免疫抗体説が一般に信ぜられてきている反面、生

物学的方法と in vitro の免疫学的方法との間に抗ホルモンの平行関係をみるとするもの<sup>26)41)44)60)</sup>、その相関を否定するもの<sup>19)20)38)54)</sup>とがみられる。近年に至り、純化のより進んだホルモン剤が得られ、また Freund<sup>14)</sup> などの免疫補助物質の開発による免疫方法の改善、感作赤血球の利用<sup>3)65)66)</sup> など実験方法の改良もみられ、この間の事情も自ずと変化して来たと思われる。産婦人科—特に不妊症領域にあつて排卵規制を目的としてゴナドトロピン療法は不可欠のものとして繁用されているが、従来ヒトにおける抗ゴナドトロピンの実際臨床面での研究は乏しく、漠然と把握されているに過ぎない。今回の実験ではPMS-HCGの一般的治療投与の反復による抗体産生の推移を臨床的裏づけをもつて研究することを意図している。

### 実験材料および方法

#### A. 実験材料

1. 不妊婦人外来通院の20~33才の婦人(平均25.8才、不妊期間平均3.2年)28名を対象とした。対象患者全員に早朝覚醒時舌下法にて基礎体

温（以下BBTと略）を測定せしめ大倉，松本の分類方式<sup>47)</sup>にしたがった。

2. 使用薬剤：PMSとしてセロトロピン（帝国臓器）1 A 1000 I.U.，HCGとしてゴナドトロピン（帝国臓器）1 A 500 I.U. を使用した。以下PMS，HCGと略す。

### 3. 家兔抗血清の調製

a) 抗原：市販PMS製剤セロトロピン

b) 免疫方法：第一次免疫；上記抗原2000I.U.の生理食塩水溶液をComplete Freund's Adjuvant<sup>44)</sup>と等量混合（各2ml）し，油中滴の状態とし雌性成熟家兔脊部筋肉中に各1ml 4カ所に注射し，これを7日間隔で計4回（総量8000I.U.）注射した。第二次免疫（booster injection）。上記の最終注射後3日間隔で2回各2000I.U.を静注した。

c) 採血：最終注射後7日目試験採血し，抗体価（5120倍以上）上昇を確かめ，頸動脈より全採血し血清を分離し，56°C30分非働化したのち1mlに分注し-20°Cに凍結保存した。

## B. 実験方法

### 1. Gel内沈降反応による分析

a) Ouchterlony<sup>39)40)45)</sup>法：pH 7.1の6.15M磷酸緩衝液（以下PBSと略）DifcoのPurified Agarを1.4%となるように溶解し，0.01%の割合にSodium Merthiolateを加えた。抗原溝にはPMS（1000～2000I.U.）HCG（1000～2000I.U.）HMG（Humegon）1000 I.U./ml，FSH-NIH 1 mg/mlを入れ，中央の抗体溝に抗PMS血清を入れ，室温にて24時間後より7日間観察した。

b) Immunoelectrophoresis: Difco Ion Agar 1%，pH 8.6 veronal 塩酸緩衝液（ $\mu=0.025$ ）を用い，泳動硝子板7.6×2.5cm，泳動条件は200V，24mA，25分間とした。抗原液には円筒溝（径約1.5mm）を入れ，対側にHCG，FSH，HMG，馬血清吸収抗PMS家兔血清をとり，泳動後両者の中間縦溝をとり，家兔PMS血清を入れた。プラスチック湿性容器に入れ48時間放置し，反応を確かめ，7日間生理食塩水にて過剰蛋白部を洗い出し，その後軽く水洗後湿した濾紙で

覆い37°Cの孵卵器内で乾燥させたのち，Amidoschwarz 10B液にて5分間染色，2%酢酸液にて脱色乾燥保存した。

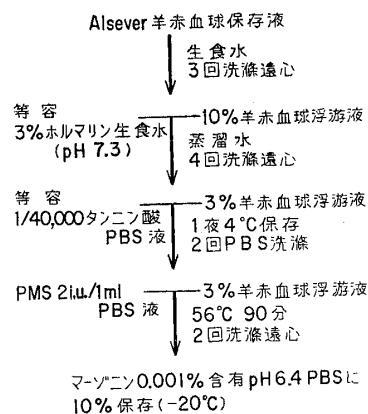
### 濾紙電気泳動法

懸垂式濾紙電気泳動装置（慈大式）を使用，濾紙（東洋）No. 51，泳動条件は0.15mA/cm，定電圧70～80Vとし16時間泳動したのち，100°Cにて20分間乾燥，BPB（Brom phenol Blue）にて20分間染色し，2%酢酸液にて脱色乾燥後0.1M NaOH液分画法により日立分光計（波長590 $\mu$ ）にて測定した。

### 1. 赤血球凝集反応

a) 感作赤血球調法：Wide<sup>66)</sup>の方法に準じ表1のごとくにして調製した。Asever保存羊赤血球（東芝化学）は1週間以内のものを使用した。PMS感作はHCGに比し容易とされているが，

表1 感作赤血球調製法



5 I.U./ml以上での感作では非特異的反応の出現頻度高まるため，2 I.U./ml，90分の感作を行なった。

b) 被検患者血清：PMS 1000～2000 I.U. ずつ5日間連続，ついで原則としてHCG 1000～2000 I.U. ずつ5日間連続投与し，PMS注射後56°C30分加熱非働性となし，-20°Cに凍結保存した。

c) 正常凝集素の吸収<sup>57)</sup>：ヒト血清中には40倍～1000倍稀釈程度の強い羊赤血球に対する正常凝集素が証明されたので，これを厳密に吸収してから行なった。なお家兔血清中の正常凝集素は40～80倍程度と低かつたが，対照として使用する場

昭和43年9月1日

小田島

1117—47

合吸収を行なつた。すなわち被検血清 0.2ml に洗滌せる10%羊赤血球液 1.0ml を加えよく混和し、37°C30分後、2000r.p.m. にて10分間遠心し、その上清を検体原液とした。

d) 赤血球凝集反応手技・被検血清原液を1%に正常家兎血清を加えた pH 6.4 PMS にて5倍培数稀釈し、その各0.45ml を80穴の血球凝集反応板上に分注し、感作赤血球液を2%に調製し、その0.05ml (最終赤血球濃度は0.2%) を加えよく混和したのち静置し5時間後 Stavitsky<sup>58)</sup> の判定にならないその凝集像より抗体価を決定した。なお対照として、

i) 家兎抗血清 (5120~10240倍まで陽性のもの) + 感作赤血球

ii) 正常ヒト血清 : 感作赤血球

iii) 可検血清 : 非感作赤血球 (ホルマリン処置)

を同時に行ない、非特異的凝陽性の発生していないことを確かめながら実験した。

2. 尿中エストロゲンは Brown 法渡辺, 本多変法, 尿中プレグナンジオールは神戸川法, 尿 17-KS<sup>70)</sup> および 17-OHCS は屋形法によつた。

3. 血清非蛋白窒素は Rappaport 法斎藤変法,

コレステロールは Zakhenly 法によつた。

### 実験成績

A. PMS 1 クール投与8例, 2クール投与5例, 3クール以上15例 (原則として4週間間隔) 計28例の PMS 投与状況を表2, 3にまとめた。

B. 1クール投与時における抗体産生

1. 抗体出現時期: PMS 1 クールのみ投与した群の抗体産生状況を図1に示す。注射開始後8日目(注射終了後3日目)にすでに抗体の検出されたものは10,000 I.U. 使用例で $\frac{3}{8}$  (No. 2, 6, 7), また5000 I.U. 使用例では7日目 (No. 5) 14日目 (No. 3) 35日目 (No. 2) と検出が遅れ, また42日後に至つても抗体の検出をみない例 (No. 4, 8) がみられた。

2. 最高抗体価: 注射直後より中毒症状(嘔気・嘔吐)を伴つたもので3日目すでに最高抗体価 180倍陽性を示めす No. 6 以外では, 7日 (No. 7) 21日目 (No. 2, 3), また No. 5 のように2峰性曲線を示すものもみられた。しかし抗体価は40~80倍程度であつた。

3. 抗体価持続: 抗体価持続が28日までのもの No. 7, その他は42日まで検出された。

4. 抗体価と月経周期: 注射後の日数のみでな

表2 PMS 1~2クール投与症例  
(4週間間隔投与)

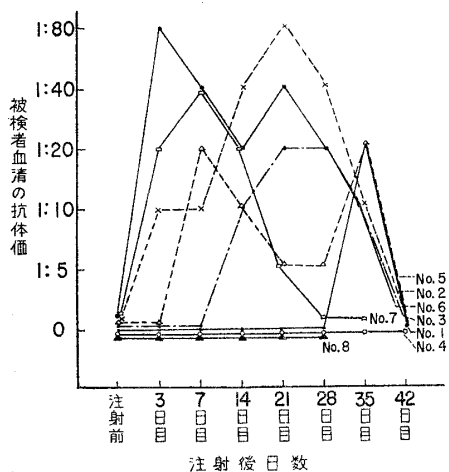
症例 No.	年齢 才	不妊 年	診 断	各回投与量 I.U. ( ) は周期番号	投与 回数	1クール		2クール		妊娠
						BBT の型	排卵	BBT の型	排卵	
1	25	3	続発無月経	5,000	1	VI	(-)			(-)
2	22	1	無排卵月経	10,000	1	V	(+)			(-)
3	25	1	無排卵月経	5,000	1	VI	(-)			(-)
4	26	1	無排卵月経	5,000	1	I	(+)			(+) 満期産
5	24	3	無排卵月経	5,000	1	IV	(+)			(+) 流産
6	23	1	稀発月経	10,000	1	V	(+)			(-)
7	29	7	続発無月経	10,000	1	VI	(-)			(-)
8	29	3	無排卵月経	5,000	1	V	(+)			(-)
9	28	3	黄体機能不全	5,000 (1~2)	2	III	(+)	III	(+)	(-)
10	28	2	稀発月経	10,000 (1~2)	2	III	(+)	VI	(-)	(-)
11	25	2	続発無月経	5,000 (1~2)	2	VI	(-)	VI	(-)	(-)
12	33	6	無排卵月経	5,000 (1~2)	2	II	(+)	VI	(-)	(-)
13	24	2	黄体機能不全	5,000 (1~2)	2	I	(+)	I	(+)	(-)

表3 PMS 3クール以上投与症例(4週間間隔投与を原則とする)

症例 No.	年齢 才	不妊 年	診 断	PMS 各回投与量 (I.U) ( )は周期番号	投与回数	1クール		2クール		3クール		4クール		5クール		6クール		妊娠
						BBTの型	排卵	BBTの型	排卵	BBTの型	排卵	BBTの型	排卵	BBTの型	排卵	BBTの型	排卵	
14	28	4	続発無月経	10,000(1~3)	3	V (+)	VI (-)	VI (-)										(-)
15	21	2	稀発月経	5,000 (1) 10,000(2~3)	3	III (+)	IV (+)	V (+)										(-)
16	27	3	続発無月経	10,000(1~3)	3	VI (-)	V (+)	VI (-)										(-)
17	20	1	稀発月経	10,000(1~3)	3	V (+)	III (+)	V (+)										(-)
18	27	5	稀発月経	10,000(1~4)	4	V (+)	IV (+)	II (+)	V (+)									(-)
19	28	9	黄体機能不全	5,000(1~5)	5	III (+)	III (+)	III (+)	III (+)	II (+)								(-)
20	27	2	無排卵月経	5,000(1~5)	5	VI (-)	V (+)	VI (-)	VI (-)	IV (+)								(-)
21	27	4	黄体機能不全	10,000(1~6)	6	I (+)	II (+)	I (+)	II (+)	II (+)	I (+)							(+) 満期産
22	23	1	無排卵月経	5,000 (1) 10,000(2~4)	4	V (+)	VI (-)	II (+)	VI (-)									(+) 満期産
23	28	3	稀発月経	5,000(1~4)	4	IV (+)	I (+)	III (+)	II (+)									(+) 満期産
24	28	6	稀発月経	10,000(1~4)	4	I (+)	III (+)	V (+)	I (+)									(+) 満期産
25	24	2	稀発月経	13,000 (1) 5,000 (2)	2 (+1)	III (+)	I (+)											(+) 満期産
26	21	2	稀発月経	5,000(1~3)	3	II (+)	III (+)	II (+)										(-)
27	25	4	無排卵月経	5,000(1~2)	2 (+2)	VI (-)	VI (-)											(-)
28	27	6	無排卵月経	5,000(1~2)	2 (+2)	VI (-)	II (+)											(-)

No. 25, No. 27, No. 28の投与回数 ( )内は他病院におけるPMS投与を示す。

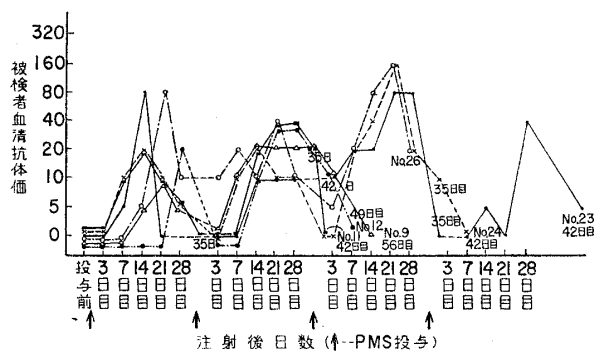
図1 PMS 1クール投与時の抗体産生曲線



く、抗体価と月経周期との間に1つの傾向がみられた。検査時期が黄体期に入ると血清の抗体価は若干低く、続いてくる月経後抗体価が反跳して高まる傾向である (No. 5, 6)

C. 連続投与時の抗体価 (図2, 3)

図2 PMS 連続投与時の抗体産生曲線



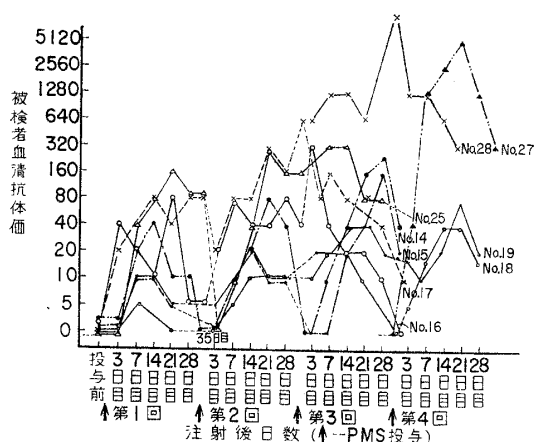
2クール以上にわたりPMSを投与した時の抗体産生状況を図2に示す。総じて1クール後よりは2クール目、3クール目と抗体価の上昇がみられるが、特に3クール以後の抗体価はかなり急激に上昇する。2クール以後では抗体産生までの潜伏期の短縮化がみられ、特に3クール目においては注射終了直後に急峻なピークを示す例がみられる (No. 20, 25)。1~2クール後では抗体価

昭和43年9月1日

小田島

1119-49

図3 PMS連続投与時の抗体産生曲線



では高々 640倍程度であるが、3クール以後では5120倍以上まで上昇するものもあり、かなりの個体差は否定できないが3クール以後は抗体産生に拍車がかげられることが解る。

1クール目に低い抗体価のものは2クール目も著明な上昇はきたさぬが、3クール目に入るとかなり著明となる例 (No. 16, 24), 一般的に1クール目に抗体価の高いものは次クール直後の陥落はあるが、その後著しい高値をとる傾向がみられる (No. 25, 2)。

抗体価の持続は1クール目の場合と異なり、その抗体価の上昇と関係し、2クール目のあと早きは42~56日で消失するが、No. 25は3クール目の排卵期に妊娠成立をみたが、投与後 103日目にはじめて抗体検出されなくなつた。また No.28のごとく投与後40日に至るも 640倍の高値を保ち、次クールにより急激に抗体価上昇をみた例もある。

#### D. 妊娠・流産

妊娠例は28例中7例、うち6例は単胎成熟児を娩出、1例は2カ月で流産した。PMS使用周期で妊娠したもの5例、PMS中止後次周期で妊娠したもの1例 (No. 22), 次々周期妊娠した例 (No. 21) があつた。妊娠初期抗体価 320倍となり11日間少量出血持続をみた No.25では 103日目に抗体消失、その後順調に経過した。また No.24も高温初期に4日間出血がみられた。

#### E. BBT, 排卵

PMS投与患者のBBT像は4クール以上使用例にあつて高温相の若干低下する例もみられた

が、一般に抗体産生と一致した著しい変化はみられない。ただ抗体価が640倍以下の時はうかがえない排卵抑制傾向が1280倍以上陽性時には認められた。しかし時間の経過とともに頸管粘液、スミア検査の成績改善を伴つて、抗体価の減弱を待つて排卵現象が認められた。

排卵誘発率は続発性無月経周期の例では1クール目 $\frac{1}{5}$ 、2クール目 $\frac{1}{8}$ 、3クール目 $\frac{1}{2}$ と悪く、また無排卵性月経患者では1クール目 $\frac{5}{10}$ 、2クール目 $\frac{1}{5}$ と悪くなつてはいるが、3クール以上では散発的に $\frac{3}{7}$ 例に排卵誘発をみている。稀発月経患者に対しては効果は著明で1クール $\frac{9}{9}$ 、2クール $\frac{6}{8}$ 、3クール以上 $\frac{9}{9}$ と高く、またほぼ周期的に排卵を認める例 No. 19, No. 21などで5クール以上連続投与しても完全な排卵の抑制はみられず、当初みられたPMSの排卵促進効果が若干減じてき、特に抗体価1280倍以上の上昇時には若干卵巣反応の遅延、排卵遅滞の現象が認められる。

#### F. 尿中ホルモン

1. エストロゲン (図5) は注射後7日目、ついで14日目に著明な上昇を示すが、21日目には急激に下降し投与前の値となる。2クール目には21日目に若干上昇する例が多く、また3日目にピークとなる例もあるが、1クール目に比し反応は鈍化している。3クール目になると著明な上昇を示さない例 (No. 15, 16, 17) と14日、21日目にかなりの高値を示す例 (No. 14, 18) とが見られる。2. プレグナンジオールには著しい変化はみられない。3. 17-OHCSでは1.2クール後の上昇は著明でないが、3クール以後には等しく著明な上昇がみられる (図6)。4. 17-KSは1クール目かなり著しい上昇がみられるが、28日目には一度下降し、クール目以後には著しい増量がみられる (図7)。

G. 血清中非蛋白窒素については14~21日目をピークとする若干の変化がみられるが特に有意差はない (図8)。コレステロールについても特に有意の変化はみられない (図8)。

H. 総蛋白、血清蛋白分層像の変化をみると、総蛋白には意味づけできるような系統的变化はみられず、また血清蛋白分層をみても実験動物においてみられるような著明な  $\gamma$ -glob の変化はみら

図4 症例経過表

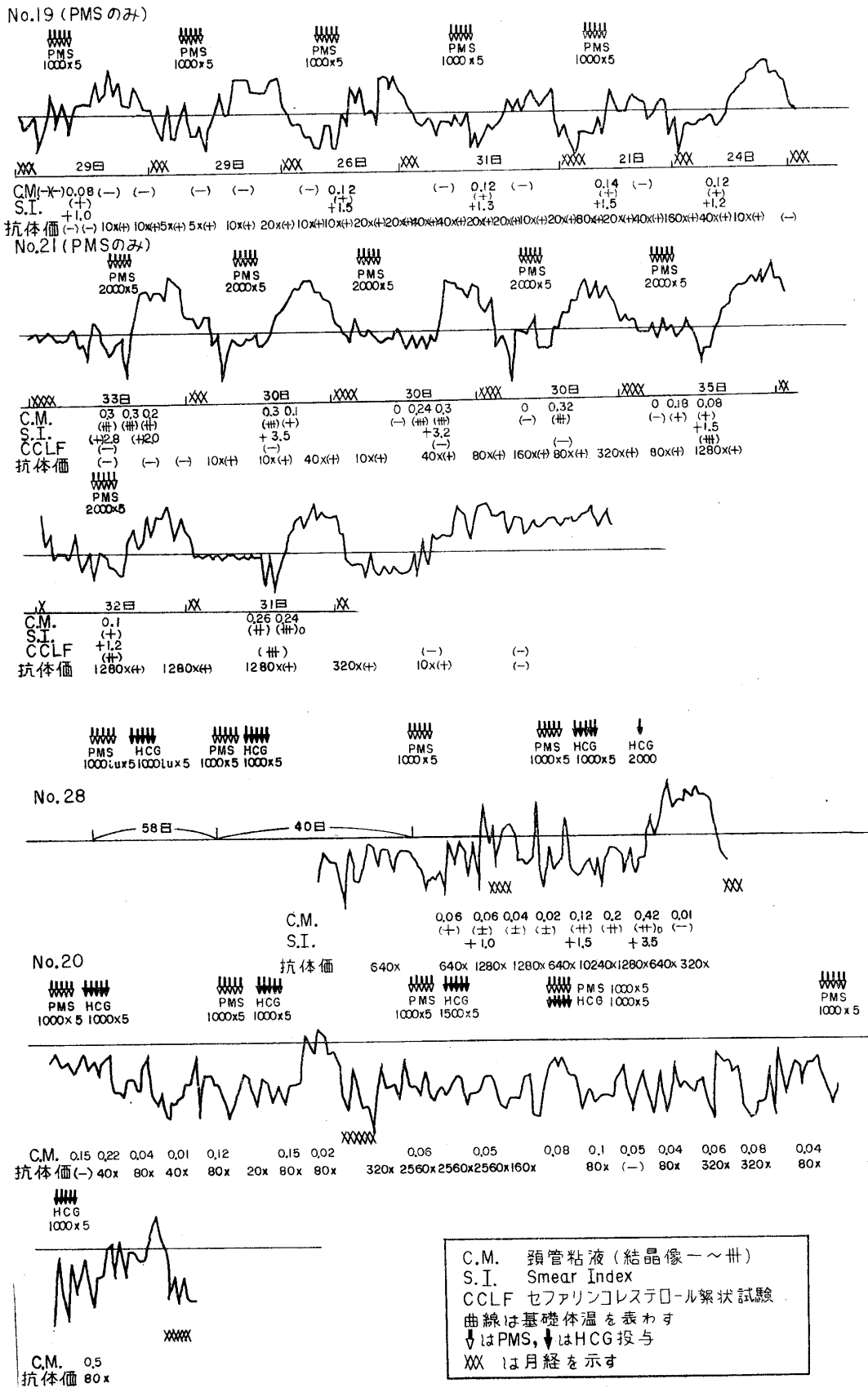


図5 PMS連続投与時の尿中エストロゲン値の変動

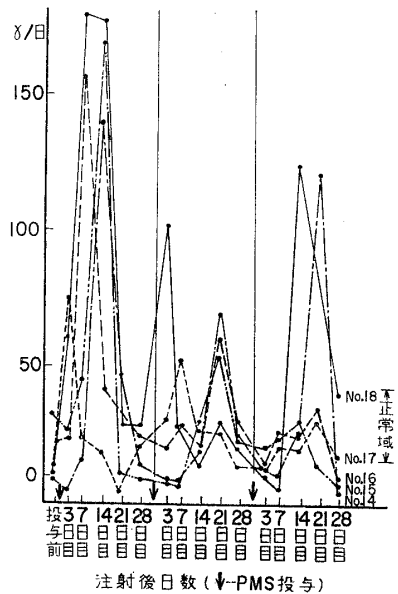


図6 PMS連続投与時の尿中 17-OHCS 値の変動

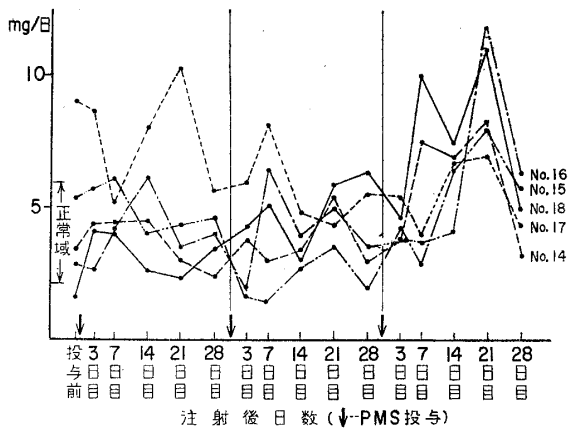


図7 PMS連続投与時の尿中 17-KS 値の変動

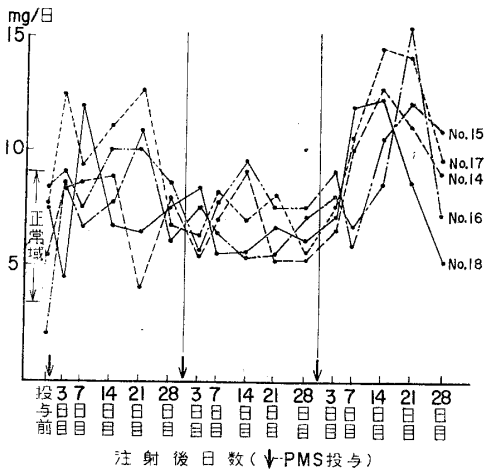


図8 PMS連続投与時の血清コレステロールNPN値

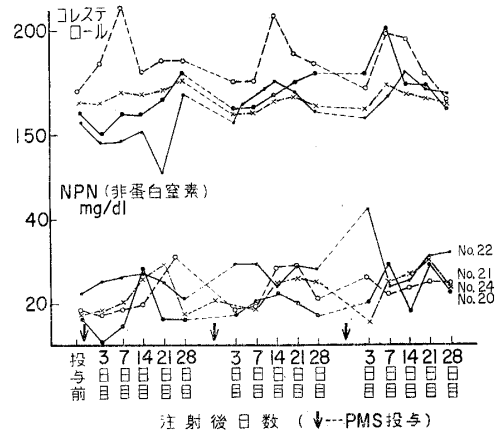
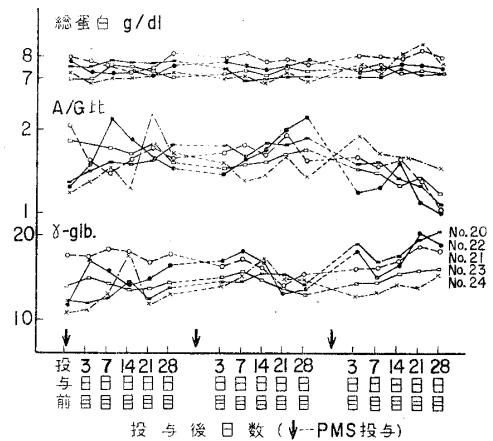


図9 PMS連続投与時の血清蛋白の変動

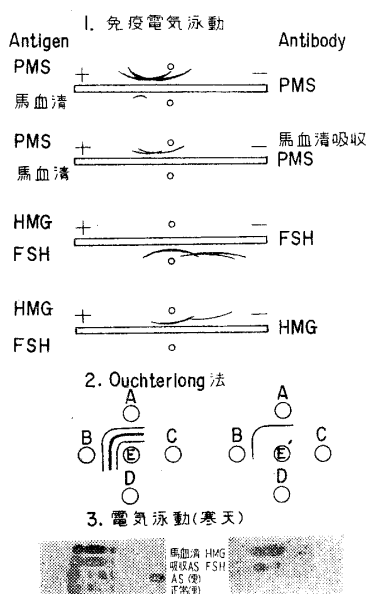


れず、むしろ glb 全体としての変化がみられ、したがって抗体の推移に伴ない A/G 比の低下が目につく。またかかる glb の変化と CCLF 陽性との間に相関がみられた (図9)。

1. ゴナドトロピン製剤の抗原性

Ouchterlony 法により PMS の純粋度をみるに、3本の明瞭な沈降線が得られるが、うち抗体側2本はこの家兎抗血清を馬血清であらかじめ吸収してから用いると出現せず (図10, 2), わずかに抗原側に弱い沈降線をうる。患者血清についてもあらかじめ馬血清で吸収してから検査すると、4管 (80倍まで) 凝集価の低下が認められる。他のゴナドトロピンの免疫性についてみると図10・2のごとく抗PMS血清と FSH, HCG, HMG との間には交叉反応はみられない。また免疫電気泳動によつても抗PMS血清とこれらとの間、ま

図 10



- 抗血清調製: PMS 2000 I.U., HMG 2000 I.U., FSH 2mgを等量の Adjuvant と共に7日間隔4回家兎筋注, 7日後より3日間隔2回静注.
  - 抗原: PMS 80,000I.U./ml, HMG15,000 I.U./ml, FSH10mg/ml
  - 馬血清吸収: 被検血清 0.5+馬血清0.5ml 37°C 1時間, 2000r.p.m. 10分(なお両血清とも正常凝集素を吸収後のもの)
- PMS 1000I.U./ml
  - PMS 2000I.U./ml
  - FSH 1mg/ml
  - HMG1000I.U./ml
  - HCG1000I.U./ml
  - 家兎抗 PMS 血清
  - 同上の馬血清吸収血清

た抗 FSH と HMG, 抗 HMG と FSH との間には反応線は得られなかつた (図10・1). 寒天電気泳動法により HMG, FSH を分析すると明らかにいくつかの分画に分かれゴナドトロピン製剤の不純性を示している (図10, 3).

### 考 案

抗体産生については抗原製剤の純粋度, 投与量, 投与間隔, 動物種間, および個体差その他抗体の検出方法などにより文献上でも一致を欠いている.

人についての臨床実験成績として Leatham<sup>80)</sup> (1948) は不妊婦人で4400 I.U. で3週後抗体をみた. Rowland<sup>50)</sup> らは週2回 (1440~2880I.U.) 毎日 (500~1.000I.U.) の投与後にて2~4週後

より抗体をみており, 特に2週回投与群に高い抗体価が得られたとしている. また Østergaard<sup>43)</sup> は Antex (1500~3000I.U.) 5回 Physex (1500~3000I.U.) 3回投与により1クール後<sup>1/15</sup>, 2クール後<sup>8/20</sup>, 3クール後<sup>13/16</sup>, 4クール後<sup>6/6</sup>に検出されたとしている.

Goldzieher<sup>15)</sup> は1クール後では10%, 2クール後30%, 3クール後では70%に検出されたとし, 楠田<sup>26)</sup>らは赤血球凝集反応により2週以後の検索では128倍以上抗体検出をみ, 特に10,000 I.U.以上の使用例では1024倍以上の高い抗体価を得たとしている. これらの報告では抗体の消長と日数経過とが不明確であるので, 本実験では7日毎定期的に抗体価を調べ, 7~14日目に40~80倍程度の抗体価が得られ, 特にアレルギー様症状を訴えた例での抗体出現促進現象がみられ, 一応異原性蛋白に対するアレルギー作用とみなされた.

抗体価の持続に関しては文献的に<sup>2, 80), 4<sup>25)</sup>, 5<sup>26)</sup>, 6<sup>15)</sup>カ月くらいまで検出されるとしているが, 本実験では1~2クール程度ぐらいいは抗体の消失は28~56日程度であり, 3クール以後で特に抗体価の高い例では消失までの日数の延長が著明だが100日以内には消失を見るものが大部分であつた.</sup>

PMSを連続投与することにより生ずる抗ホルモン作用により, 実験動物においては性腺の萎縮, 下垂体前葉のβ細胞の増数<sup>12)18)84)53)68)</sup>を来たし, また抗ホルモンが動物の内因性ゴナドトロピン分泌に抑制的に働くとするもの<sup>6)9)27)49)51)59)68)</sup> (抑制なしとするものも多数<sup>16)17)34)85)36)50)</sup>報告されているが), 卵巣萎縮<sup>10)11)17)21)32)36)54)60)67)68)</sup>, 排卵抑制<sup>49)</sup>, 妊卵着床障害・妊娠中・妊娠中絶<sup>22)</sup>などの影響などについて論ぜられた, 一方 Progona-dotropic な作用<sup>5)21)28)87)61)</sup>, また抗ホルモンによる過排卵・多胎化抑制作用<sup>1)16)55)64)</sup>など生物学的作用が多数報告されているが, ヒトについて Jailer<sup>25)</sup>は月経間期に2000I.U. 程度の PMS (Gonadin) で10週頃より部分的に卵巣縮小をみているが, これら初期の萎縮にも拘らず, さらに投与を



続けても卵巣は妊娠を抑制するほどではなかつたとの報告もある。本実験でも1280倍以上程度では若干排卵遅延，卵巣反応欠如がみられたが，さらに連続投与を続けても完全に排卵を抑制することはなく，また妊娠した例中2例に初期の出血はあったが，正常分娩に至っており抗体の存在が妊娠持続にはそれほど抑制的に働かないと思われる。

PMSに対する抗体は下垂体抽出物と異なりPMSに特異的であり，HCG，下垂体性ゴナドトロピンに対しては拮抗的に作用しないとするものもあるが，Østergaardはヒトについて Progonadotropic の作用を証明し，FSH，LH混合ゴナドトロピンでは抗LH物質が先んじて生じやすく<sup>51)</sup>，この時期の患者血清はゴナドトロピンのFSH/LH比に変化，特にFSHの比較的增加を来たし，これが Progonadotropic 作用を演ずるとしている。一方PMS投与によれば，量的に優位のFSH作用による卵巣刺激により過排卵の状態となるが，反復投与により卵巣反応は減じGreenwald<sup>46)</sup>のごとく，PMSによる過排卵が抗PMS血清同時注射により排卵数減少を来すとするものもあり，ヒトにおいても高い抗体価の抗血清が内性ゴナドトロピン(FSH)に一時的に特異的に作用し，一方LHの相対的增加を来たす過程も否定できない。

1クール後において7～14日目に17-KSの増量が見られ，これはPMSの副腎皮質網状層への刺激と思われるが<sup>3)24)46)</sup>，17-OHCSには特に著明でない。エストロゲンについては1クール後の変化は顕著である。3クール目における17-KS，17-OHCSの増加傾向は著明であるが，エストロゲンについては著明な変化を示すものと著変のないものとあった。Howard<sup>23)</sup>のいわゆる副腎皮質網状層のACTH，LH(FSH-赤須)の二重支配説にしたがえば，何らかの原因による下垂体Gonadotrophの分泌減少により過量ACTHによる副腎皮質過程も考えられる。

PMSは血中滞留時間が長いことが知られているが，NPNを定期的に調べると14日目を中心とする若干の増加傾向をみとめるが，コレステロール，総蛋白の変化と同じく有意差はないと思われ

る。ただ抗体価の上昇時期に一致してA/G比低下を来たすようなglob変化がみられ，かかる時CCLF変化も著明であった。

ゴナドトロピン抽出の進歩により，かなり純粋なFSH製剤が得られるようになったが，抽出原を異にする製剤間での交叉反応はきわめて弱く，本実験でも明らかなごとく，形成される抗血清中には抽出原動物または抽出時化学的物質に対する拮抗物質がかなり含有されている。純粋に抗ホルモン物質として内分泌臓器に作用をおよぼすに至るにはかなり高い抗体価の産生する時と思われる。楠田ら<sup>26)</sup>は128倍稀釈陽性以上の例では動物に著明な抑制傾向をみとめているが，本実験でも640倍以上特に1280倍以上の例で抑制がみられるが，抗体価は長く高値を保つことなくほとんどは1～2カ月の推移で抑制傾向は消失している。

所期のゴナドトロピン効果の得られないことが直ちに抗体出現によるとは出来ないが，一時的にせよ抗体価の高まる場合は抗体自身の抑制作用の他に広汎な内分泌系の変調を招来すると思われる。したがって短い間隔で概ホルモン剤を連用する時は2クール程度とし，また抗体持続，再産生のことを考え2クール相当期間の休止期をおく方がよいと思われる。

恩師鈴木雅洲教授の御指導御校閲に深謝の意を表す。またホルモン剤を分与下された帝国臓器製薬に深謝する。

本論文の要旨は昭和41年度日本産科婦人科学会臨床大会(昭和41年10月)，第15回日本産科婦人科学会北日本連合地方部会総会(昭和42年8月)，第12回日本不妊学会総会(昭和42年10月)において発表した。

## 文 献

- 1) Adams, C.E.: Nature, 172: 82. (1953) —2) Brody, S.V.: J. Exper. Med., 93: 107. (1951) —3) 赤須文男, 小西行男, 大木博, 宮川和幸, 野口昭二, 郡延夫: ホと臨, 5: 805. (1957) —4) Collip, J.B.: Ann. Intern. Med., 9: 150. (1935) —5) Cole, H.H., Hamburger, C. & Sorensen, A.N.: Acta Endocr., 26: 286. (1957) —6) Collip, J.B.: Canad. M.A.J., 36: 199. (1937) —7) Dörffler, P.: Klin. Wschr., 36: 1066, (1958) —8) 電気泳動学会: 電気泳動実験法, 文光堂, 東京. (1964)

- 9) *Enbergs, H.*: Zbl. Vet. Med., 13 : 515. (1966)  
 —10) Editorials : J.A.M.A., 103 : 492. (1934).  
 —11) *Evans, H.M. & Simpson, M.E.*: The Hormons II, 390. Academic Press. N.Y. (1950) —12) *Finerty, J. S., Meyer, R.K. & Morvin, H.N.*: Anat. Record. 90 : 179. (1944) —13) *Finerty, J.S., Kupperman, H.S. & Meyer, R.K.*: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 44 : 551. (1940) —14) *Freund, J. & McDermott, K.*: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 49 : 548. (1942) —15) *Goldzieher, J.W. & Wolley, H.L.*: Prog. in Gynecol, 3 : 253. (1957) —16) *Greenwald, G.S.*: Anat. Record, 145 : 235. (1963) —17) *Gordon, A.S., Kleinberg, W. & Charipper, H.A.*: J. Exper. Med., 70 : 333. (1939) —18) *Gordon, A.S.*: Endocrinol., 29 : 35, (1941) —19) *Gegerson, H. J., Clark, A. R. & Kurzrok, R.*: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 35 : 193. (1936) —20) *Gordon, A.S., Levenstein, I. & Charipper, H.A.*: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 42 : 121. (1939) —21) 堀江董久: 中国農試報告B, 10 : 49, (1962) —22) *Hayashida, T. & Young, W.P.*: Anat. Rec., 145 : 323. (1963) —23) *Howard, D.*: Endocrinol., 38 : 155. (1946) —24) 池川敏郎他: 産婦の世界, 9 : 1331. (1957). —25) *Jailer, J.W. & Leathem, J.H.*: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 45 : 506. (1940) —26) 楠田雅彦, 納富廉正: 日内分泌誌, 42 : 508. (1964) —27) *Kupperman, H.S., Meyer, R.K. & Hertz, R.*: Endocrinol., 24 : 115. (1939) —28) *Katzman, P.A., Wade, N.J. & Doisy, E.A.*: Endocrinol., 41 : 27. (1947) —29) 片岡敏明: 日不妊誌, 9 : 29, (1964) —30) *Leathem, J.H. & Rakoff, A.E.*: Clin. Endocr. metab., 8 : 262. (1948) —31) *Leathem, J.H. & Abarbanel, A.R.*: J. Clin. Endocri. metab., 3 : 206. (1943) —32) *Leathem, J.H.*: J. Clin. Endocri. metab., 4 : 500. (1944). —33) 松本清一: 月経とその異常, 1th ed.: 185, 医学の世界社, 東京. (1962) —34) *Meyer, R. K., Kupperman, H.S. & Finerty, J.C.*: Endocrinologica., 30 : 662. (1942) —35) *Meyer, R. K. & Gustus, E. L.*: Science. 81 : 208. (1935) —36) *Meyer, R.K. & Kupperman, H.S.*: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 42 : 285. (1939) —37) *Marvin, H.N. & Meyer, R.K.*: Endocrinology, 32 : 271. (1943) —38) 宮本弥福: 医療, 8 : 81, 120. (1956) —39) 松橋直: 臨床検査, 5 : 275. (1961). —40) 松橋直: 臨床病理, 特 2 : 203. (1955) —41) *Meyer, R.K. & Wolfe, H.R.*: J. Immunol., 37 : 91. (1939) —42) 中原達夫, 金田義宏, 片岡敏明, 山内亮: 家畜繁殖誌, 10 : 128 (1965) —43) *Ostergaard, E.*: Acta endocr. Supp. 90 : 235. (1964) —44) 小野元雄, 武石昌敬: 家畜繁殖誌, 7 : 11, (1961) —45) *Ouchterlony, O.*: Path. Microbiol. Scand., 32 : 231. (1953) —46) 大橋敏郎, 近藤一郎, 東條伸平, 真鍋英夫: 産婦の世界, 11 : 296. (1959) —47) 大倉千代松: 日産婦誌, 6 : 905. (1954) —48) *Pigon, H., Clegg, M.T. & Cole, H. H.*: Acta endocr. 35 : 253. (1960) —49) *Parkes, A.S. & Rowlands, I.W.*: J. Physiol., 88 : 305. (1936) —50) *Rowlands, I. W. & Spence, A. W.*: Brit. med. J., 2 : 947. (1939) —51) *Rowlands, I. W.*: Proc. Roy. Soc., 121 : 517. (1936) —52) *Rowlands, I.W.*: Proc. Roy. Soc. B., 126 : 76. (1938) —53) *Severinghaus, A.E. & Thompson, K. W.*: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 40 : 627. (1937) —54) *Selye, H.*: Textbook of Endocrinology. Acta Endocrinologica Inc. Canad. (1950) —55) 佐久間勇次, 石島芳郎, 石田一夫: 日不妊誌, 9 : 1. (1964) —56) 柴生田潤: 日産婦誌, 8 : 677. (1956) —57) 進藤宙二: 血清反応とその実際, v. p. 112, 医学書院, 東京. (1956) —58) *Stavitsky, A.B.*: J. Immunol., 72 : 360. (1954) —59) *Thompson, K.W.*: Endocrinology, 24 : 613. (1939) —60) *Thompson, K. W.*: Physiol. Rev., 21 : 588. (1941) —61) *Thompson, K.W.*: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 35 : 640. (1937) —62) *Wagenen, G.V. & Cole, H.H.*: Am. J. Phys., 123 : 208. (1938) —63) 若林勝: 日産婦誌, 17 : 211. (1965) —64) *Willett, E. L. & Buckner, P.J.*: J. Dairy Sci., 36 : 1083. (1953). —65) *Weinbach, R.*: Schweiz. Zschr. allg. Path., 22 : 1. (1959) —66) *Wide, L. & Gemzell, C.A.*: Acta endocr., 35 : 261. (1960) —67) 安田泰久, 保坂安太郎: 家畜繁殖誌, 6 : 113. (1961) —68) 安田泰久, 高瀬守史, 保坂安太郎: 家畜繁殖誌, 7 : 21, (1961) —69) 安田泰久: 日産婦誌, 16 : 1121. (1964) —70) 屋形稔, 土田雅子: ホと臨, 14 : 198. (1966) —71) 屋形稔, 土田雅子, 河野通子, 佐藤恵, 武藤照子: ホと臨, 13 : 301. (1965)

(No. 2117 昭43・2・5 受付)