

原因不明不妊症婦人における頸管粘液の免疫学的研究

新潟大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 竹内正七教授)

森田 和雄

Immunological Studies on Cervical Mucus in Women
with Unexplained Infertility

Kazuo MORITA

Department of Obstetrics and Gynecology, Niigata University School of Medicine, Niigata
(Director: Prof. Shoshichi Takeuchi)

概要 原因不明不妊症婦人 (A群) と正常婦人 (B群) における頸管粘液の生理学的, 病理学的な免疫学的検討を行なった。得られた結論は以下の如くである。1. 頸管粘液抽出液において IgG は全例に, IgA は85%以上の症例に測定され, 平均量は前者で15~45mg/dl, 後者は5~7mg/dl 程度であつた。これらの頸管粘液中濃度は血清の2~4%量であつた。2. A群における平均 IgG 値, 平均 IgA 値はB群のそれらより高かつた ($p < 0.01$)。3. IgM はA群のごく一部の例に認められたに過ぎない。4. Secretory IgA は全例に検出され, 平均量は13.0~24.0mg/dl と多量であり, 生理学的に重要であることが示唆された。5. 補体活性は全例に認められ, 多くは1~3単位であつた。A群でやや高い補体活性を示すものが多かつた。6. C_3 PA は全体例の30%程度に検出されたのに比し, C_4 は1例に検出されたのみであつた。このことは, 頸管粘液では classical pathway よりむしろ alternative pathway が生理的に重要であろうと考えられた。7. 頸管粘液抽出液・精子凝集試験において, 凝集能25%以上を陽性とする, A群では14.8%に陽性であり, B群では全例に陰性であつた。頸管粘液抽出液・精子不動化試験において, 比較検体より20%以上低い精子運動率を示すとき陽性とする, A群では20.5%に, B群では5.5%に陽性であつた。

以上のことより, これまでの血清を主とする研究が免疫の関与する不妊症の存在を示唆してきたが, 頸管粘液を中心とした著者の本研究結果は, 頸管粘液は精子と免疫学的に反応しうるに足る各種条件を備えていることを明らかにした。そして原因不明不妊症婦人のなかには精子に対する局所免疫反応が頸管粘液レベルでも認められることを支持した。

Synopsis The author tried to make clear some physiological and pathological aspects of immunological states of human cervical mucus in two groups of women: 27 unexplainedly infertile women (group A) and 45 normal women whose husbands were azoospermic (group B).

The following data were obtained.

1. IgG and IgA concentrations in the cervical mucus extracts (CME) were 15-45mg/dl and 5-7mg/dl, respectively, calculated to be approximately 2-4% of the serum levels.
2. IgG and IgA levels were significantly ($p < 0.01$) elevated in group A compared to those in group B.
3. Secretory IgA was more elevated in group A (24.4mg/dl) than that in group B (13.2mg/dl).
4. IgM was detected in 11.1% in group A and in none in group B.
5. A complementary activity was observed in all the fresh CME judging from 1-9 (mostly 1-3) CH_{50} units. This activity tended to be higher in group A than in group B.
6. C_3 proactivator was detected in 30% of the specimens, but C_4 was found only in one case, suggesting the physiological importance of the alternative pathway than the classical pathway at the site of the cervix.
7. Both in sperm agglutination and sperm immobilization tests, higher positive incidence were obtained in group A than in group B.

Briefly the conclusion of this study was that the cervical mucus was confirmed to have sufficient immunological elements and to show local immunity to sperm in vitro in some unexplainedly infertile women.

Key words: Immunology • Cervical mucus • Infertility • Reproduction • Sperm

緒 言

日常の不妊診療において、一般的不妊検査では異常を発見できない症例は17~20%に及び比較的多い⁷⁾。このような症例は unexplained infertility と総称され、重要な研究対象となつてきていることは周知の通りである。

1964年 Franklin & Dukes¹³⁾は、血清精子凝集反応が原因不明不妊症婦人群に対照婦人群より高率に陽性であつたことを報告した。以来、不妊症と免疫のかかわりあいに多大の関心が寄せられてきた。

近年、血清精子凝集試験や血清精子不動化試験などの検査法の記載¹⁴⁾¹⁷⁾や、これらの陽性反応が免疫現象によるとする証明⁸⁾¹⁸⁾などがなされ、精子抗原に感作されている婦人の存在することはもはや疑い得ない事実となつてきた。

しかし、血清レベルで精子抗体保有が認められても、その後に妊娠が成立したという事実があり、精子抗体保有の不妊因子としての因果関係は未だ未解決のこととして残されている。性器液における局所レベルでの精子抗体の研究は、その免疫生理学的検討も含めて、未だ乏しいのが現状である²⁸⁾。

そこで、1) 免疫グロブリンおよび補体が頸管粘液中にどの程度存在しているかを明らかにし、次に2) 原因不明不妊症婦人群と夫が azospermia である正常婦人群との間に上記物質の存在量および分泌機序に差があるかを検討した。さらに3) 頸管粘液において精子に対する免疫現象が認められるか否かを in vitro で検索した。

研究材料と研究方法

1. 対象患者

新潟大学不妊外来を受診し、原因不明不妊症と診断のついた患者を研究対象とした。原因不明不妊症の診断は外診・内診において異常なく、基礎体温測定、子宮内膜診、子宮卵管造影術、血中黄体ホルモン値および頸管粘液性状検査のいずれも正常で、かつ夫の精液検査所見を含めた泌尿器科的診察、検査において異常を認められなかつたものとした。頸管粘液検査は排卵直前の粘液性状が、量0.2ml以上、透明、牽糸性10cm以上、結晶形成

良好の全ての条件をみたしたものを正常と判定した。なおヒューナーテストの良否は原因不明症の診断規準に加えなかつた。以上の如く定めた診断基準をみたす原因不明不妊症婦人より、採取した頸管粘液を研究材料とした。また対照群として無精子症が原因と判断される不妊症婦人を取りあげ、同様に採取した頸管粘液を研究材料とした。

2. 頸管粘液の採取および保存

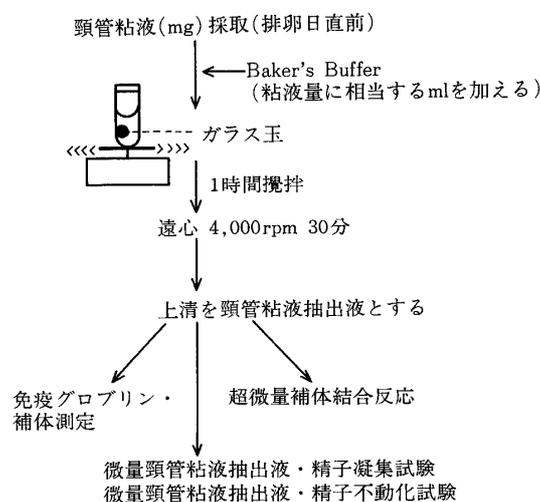
頸管粘液の採取は子宮腔部の分泌物を綿球にて拭きとり、透明な粘液をペニシリン注射器にて採取した。採取した頸管粘液を直ちに小チューブに移し、重量を測定した。重量が0.2ml以上のものを良質な検体として本研究材料とした。検体採取後一部は直ちに抽出操作を行ない、他は-20℃に凍結し保存した。

3. 頸管粘液抽出法

頸管粘液抽出法は Friedman and Shulman¹⁵⁾の方法に準じて行なつた。すなわち採取頸管粘液重量と同量の Baker's buffer を加え、さらに直径3mm大のガラス玉を3~4個加えローター上で1時間充分に振盪攪拌した。これを4,000回転、30分間遠心し、上清を頸管粘液抽出液とし、別の小チューブに移した。抽出検体は-20℃に凍結保存し、後日融解し免疫グロブリン量および補体蛋白量の測定に共した(図1)。

4. 各種免疫グロブリン量および補体成分蛋白量の測定

図1 頸管粘液抽出、検査



頸管粘液中の IgG, IgA, IgM および各種補体成分 C₃, C₄, C₃ proactivater (C₃PA), C_{1q}, C₅, C₉ を single radial immunodiffusion 法 (SRID) を用いて測定した。頸管粘液中の上記の蛋白量はきわめて微量であるため塞天板はそのつど製作して行なう方法をとった²⁾。IgG, IgA, IgM の測定感度の下限は 3mg/dl であり, 補体蛋白量の測定感度の下限は 1mg/dl であつた。

各種の抗血清と標準液は Hoechst 社および Dakopatts 社の市販品を使用した。

Secretory-IgA の測定は当科で作成した antisecretory-IgA のウサギ血清を抗血清とした。スタンダードは札幌医科大学赤保内先生に測定していただいた頸管粘液抽出液を標準検体とした⁶⁾。Secretory-IgA の測定感度の下限は 5mg/dl であつた。

Secretory Component (SC) は市販の抗血清を使用し, 標準液は初乳とした。初乳中の SC を 100% として頸管粘液抽出液の SC を百分比で求めた。

5. 補体力価の測定

入江ら¹⁶⁾の記載した超微量補体結合反応を応用して頸管粘液抽出液の補体力価を測定した。

至適ヘモリジン濃度の 4 倍濃度のヘモリジン液を作成し, 2% 濃度の半赤血球浮遊液と等量に混和し, 37°C の温水槽にて時々振盪しつつ 30 分間反応させ感作羊赤血球を準備した。

補体力価の測定に使用した頸管粘液は凍結することなく直ちに抽出操作を行ない 4 ~ 6 時間以内で測定を終了した。

測定手順として感作羊赤血球を Baker's buffer にて羊赤血球数 1×10^5 /ml に希釈し, この $10 \mu\text{l}$ をマイクロプレートに注入し, これに頸管粘液抽出液 $5 \mu\text{l}$ を加えて 37°C, 60 分間反応させ, 顕微鏡下で溶血度を調べた。比較検体として補体力価が $\text{CH}_{50} = 254$ 単位であるモルモット血清を分注, 凍結, 乾燥, -20°C に保存しておきそのつど使用した。すなわち実験毎にこのモルモット血清を Baker's buffer にて希釈し, それぞれ 18, 9, 4.5, 3, 2, 1 単位の補体力価を含む検体を作り, それぞれの $5 \mu\text{l}$ をマイクロプレートに加え以下被検

表 1 超微量補体結合反応を応用した
微量補体量の検索法 (入江の変法)

被検群: 感作羊赤血球 1×10^5 /ml $10 \mu\text{l}$ + 抽出頸管粘液 $5 \mu\text{l}$
対照群: 感作羊赤血球 1×10^5 /ml $10 \mu\text{l}$ + 補体 (モルモット血清 $\text{CH}_{50} = 254$) 希釈 18, 9, 4.5, 3, 2, 1 単位 $5 \mu\text{l}$
↓
倒立顕微鏡下で溶血度を比較

群と同様に処置し溶血度を調べた。比較検体の溶血度を参考として被検群のおよその補体力価を定めた (表 1)。

6. 微量頸管粘液抽出液・精子凝集試験

須藤ら¹⁰⁾の方法を参考として微量頸管粘液抽出液・精子凝集試験を行なつた。すなわち $5 \mu\text{l}$ の頸管粘液抽出液を流動パラフィンを満たした Friberg の反応板の円の中に置き, 精子数 40×10^6 /ml に調整した donor 精液を $1 \mu\text{l}$ (約 4,000 個の精子) を加えた。これを 37°C, 2 時間反応させ, 倒立顕微鏡下で精子凝集の程度を判定した。Donor 精子は精子数 60×10^6 /ml 以上, 運動率 80% 以上で自己精子凝集のない検体を用いた。

7. 微量頸管粘液・精子不動化試験

上記の精子凝集試験に準ずる形で微量頸管粘液・精子不動化試験を行なつた。すなわち $5 \mu\text{l}$ の頸管粘液抽出液を流動パラフィンを満たした Friberg の反応板の円の中に置き, 補体力価が 254 単位のモルモット血清の $2 \mu\text{l}$ を加え, さらに精子数 10×10^6 /ml に調整した donor 精液 $1 \mu\text{l}$ (約 1,000 個の精子) を加えた。37°C, 1 時間反応させ, 倒立顕微鏡下で精子運動率を算定した。比較検体として補体非添加検体を用い精子運動率を同様に算定した。

実験成績

1. IgG 値

IgG はすべての検体において測定できた。平均値は原因不明不妊症婦人群 (27 例) で 44.8 ± 31.7 mg/dl, 対照群 (45 例) で 15.2 ± 13.2 mg/dl であつた。有意に ($p < 0.01$) 原因不明不妊症婦人群で高値を示した (図 2)。

図2 IgG値

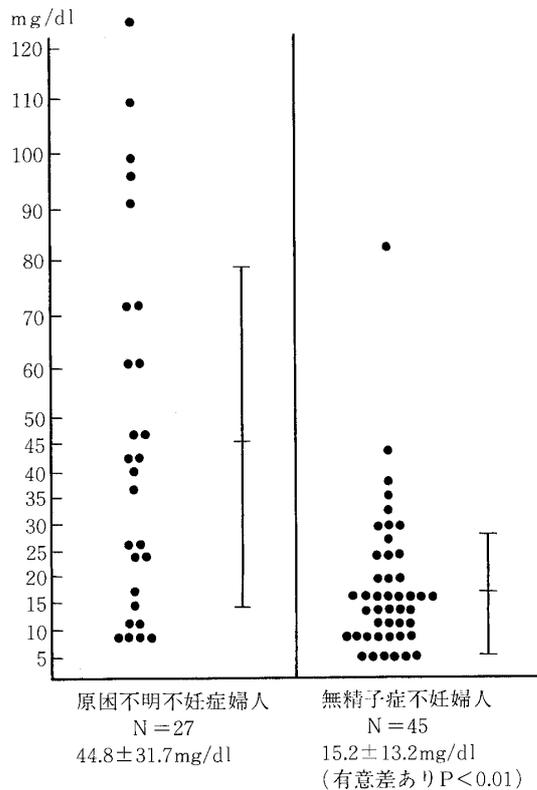
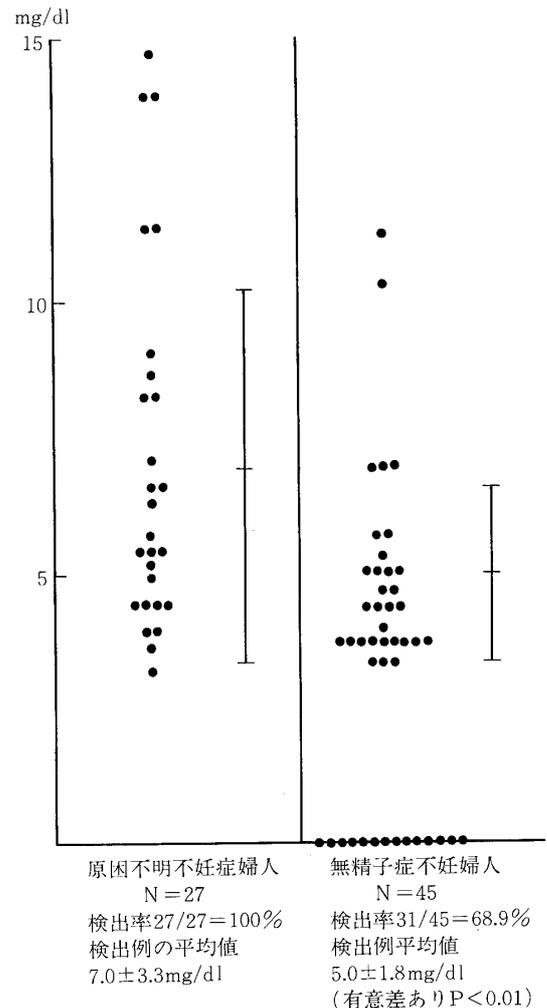


図3 IgA値



2. IgA値

原因不明不妊症群では全例測定され、平均値は $7.0 \pm 3.3 \text{ mg/dl}$ であった。対象群では45例中31例 (68.9%) に測定が可能であり、検出例の平均値は $5.0 \pm 1.8 \text{ mg/dl}$ であった。原因不明不妊症群で有意に ($p < 0.01$) 高値であった (図3)。

3. IgM値

原因不明不妊症群27例中3例 (11.1%) にのみ検出され、検出例の値は 16.5 mg/dl , 22.5 mg/dl 及び 25.0 mg/dl であった。しかし対象群での検出例は皆無であった (表2)。

4. Secretory-IgA値

Secretory-IgAは検索例のすべてに検出された。原因不明不妊症群24例中8例 (33.3%) と対照群15例中8例 (53.3%) において測定限界値の 5 mg/dl であった。平均値は原因不明不妊症群では $24.4 \pm 26.4 \text{ mg/dl}$ 、対象群では $13.2 \pm 15.0 \text{ mg/dl}$ であり、2群間での有意差 ($p < 0.01$) が認められた (図4)。

5. Secretory Component (SC)値

SCも検索のすべてに検出された。原因不明不

表2 IgM値

	検査症例数	陽性数	%
原因不明不妊症婦人	27	3	11.1
無精子症不妊婦人	43	0	0

妊症群では $39.0 \pm 24.2\%$ であり対照群45例では $17.1 \pm 13.1\%$ であり、2群間における有意差 ($p < 0.01$) が認められた (図5)。

6. C₃値

原因不明不妊症群27例中16例 (59.3%) に検出され、測定例の平均値は $4.2 \pm 1.4 \text{ mg/dl}$ であった。対照群では40例中11例 (27.5%) に検出され、測定例の平均値は $2.4 \pm 1.1 \text{ mg/dl}$ であった。2群間での統計的有意差 ($p < 0.01$) が認められた (表2)。

図4 Secretory IgA 値

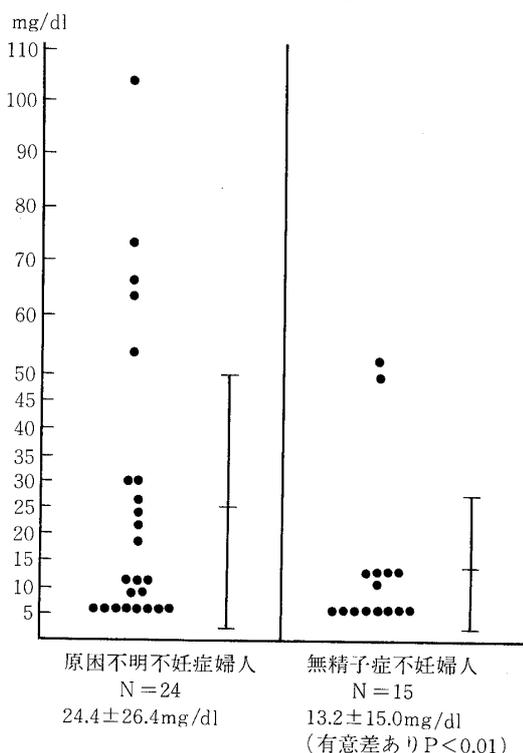
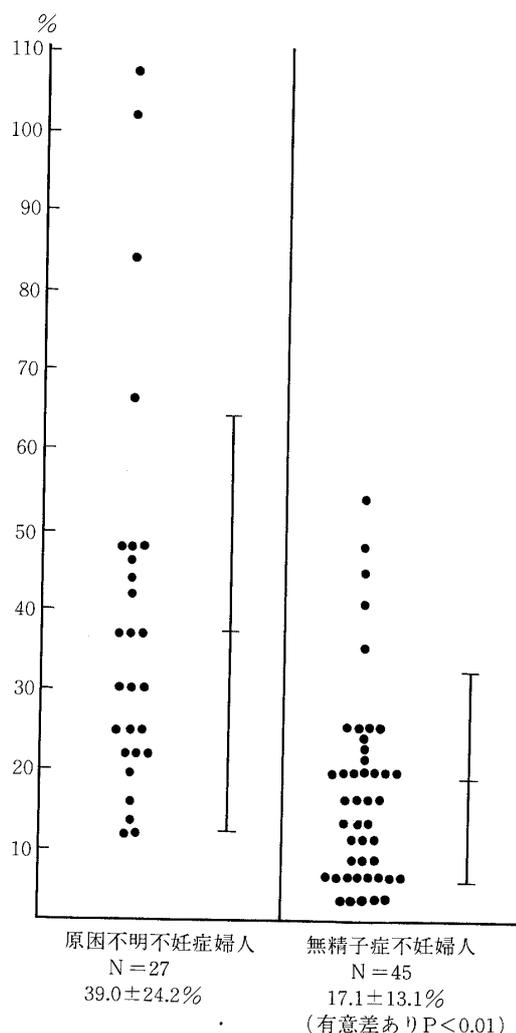


図5 Secretory Component



7. C₄値

原因不明不妊症群においてのみ1例に測定可能であり、その値は2.5mg/dlであつた(表3).

8. C₃ proactivater (C₃ PA)

C₃PAは原因不明不妊症群27例中8例(29.6%)に検出され、測定例の平均値は2.0±1.3mg/dl、対照群では43例中12例(30.0%)に検出され、測定例の平均値は2.5±1.4mg/dlであつた。2群間において統計的有意差は認められなかつた(表3).

9. C_{1q}, C₅, C₉値

全例において測定感度以下であつた。

10. 補体活性値

比較検体として用いたモルモット希釈血清にお

ける溶血活性を写真1に示した。

検索を行なつた頸管粘液抽出液の全例において補体活性が認められた。原因不明不妊症16例、対照例17例における測定結果を示した(表4)。原因不明不妊症群の75%、対象群の23.9%に補体力価は3単位以上であつた。前者により高い補体活性が認められた。

表3 頸管粘液抽出液における補体成分蛋白量の検出頻度と平均定量値

		C ₃	C ₄	C ₃ PA	C _{1q} , C ₅ , C ₉
原因不明不妊症婦人 N=27	検出例数, %	16例, 59.3%	1例, 3.7%	8例, 29.6%	0, 0
	平均定量値 mg/dl	4.2 ± 1.4*	2.5	2.0 ± 1.3**	—
無精子症不妊婦人 N=40	検出例数, %	11例, 27.5%	0, 0	12例, 30%	0, 0
	平均定量値 mg/dl	2.4 ± 1.1*	—	2.5 ± 1.4**	—

* 両群間において有意差あり (p < 0.01)

** 両群間において有意差なし

図6 C₃値

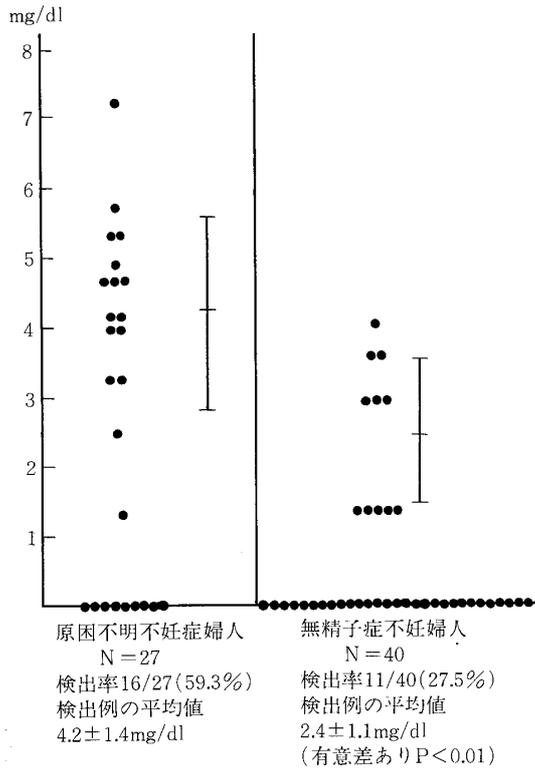


表4 頸管粘液抽出液における補体力価

補体力価	原因不明不妊症婦人	無精子症不妊婦人
18	0	0
9	2	0
4.5	3	1
3	7	3
2	2	8
1	2	5
計	16	17

表5 微量頸管粘液抽出液・精子凝集試験および微量頸管粘液抽出液・精子不動化試験

	原因不明不妊症婦人		無精子症不妊婦人	
	症例数	陽性数	症例数	陽性数
凝集試験*	27	4(14.8%)	20	0(0%)
不動化試験**	24	5(20.8%)	18	1(5.5%)

** 25%以上の精子凝集の認められた症例を陽性と判定

** 補体を加えて20%以上の運動率の低下した症例を陽性と判定

11. 微量頸管粘液抽出液精子凝集試験及び精子不動化試験

凝集試験における凝集度25%以上を陽性とする、原因不明不妊症群27例中4例(14.8%)に陽

性を示した。対照群20例中、陽性例は認めなかつた(表5)。陽性検体の4例につき donor 精子を代えて行なつた凝集試験の成績と、検体を65℃、1時間反応させてから行なつた凝集試験の成績を表6に示した。donor を代えてもほぼ同様の陽性結

写真1 微量補体結合反応における溶血活性

Aはbuffer, Bは補体2単位, Cは4.5単位, Dは9単位それぞれ添加したさいのヒツジ血球溶血の程度が示されている。

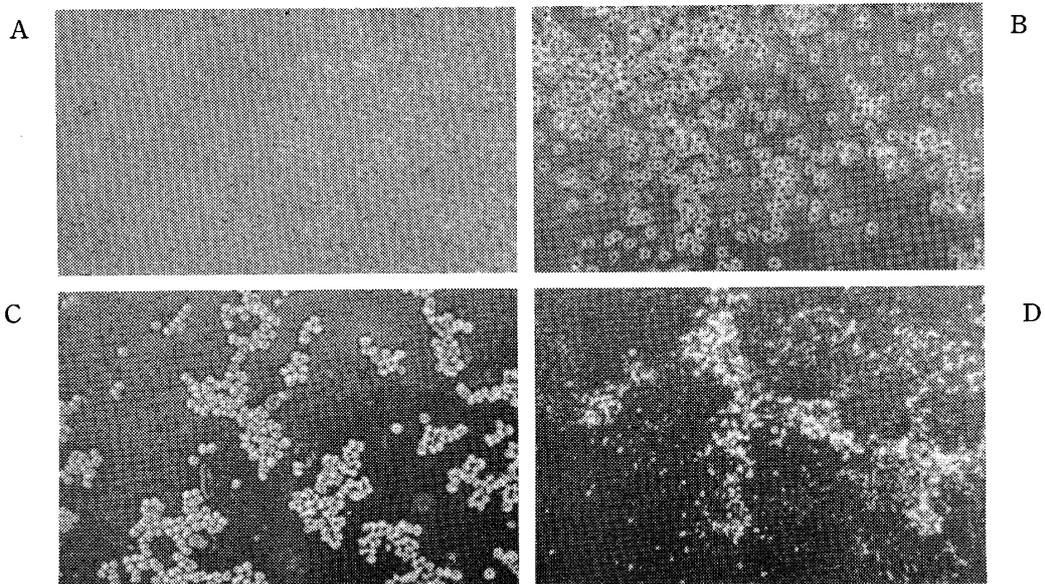


表6 微量頸管粘液抽出液・精子凝集試験における陽性検体の免疫学的検討

頸管 精液	精液 doner	Ha	Ta	Se	Ii	Isi	O	Had	頸管精液 抽出液熱処理 (65°C 1時間)
	K. Y.	⦿	⦿	⦿	⦿	⦿	⦿	⦿	—
	T. S.	⦿	+	⦿	⦿	+	⦿	+	—
	I. Y.	+	⦿	+	+	⦿	⦿	⦿	—
	H. Y.	+	+	N.T	N.T	N.T	N.T	⦿	—

N.T: Not tested

精子凝集度 ⦿: 75%~100%, ⦿: 50~75%,
+: 25~50%, +: 25%以下

果が得られ、免疫グロブリンの失活化で凝集反応は消失した(表6)。

不動化試験において比較検体より20%低い運動率を示したとき陽性とし、その結果を表5に示した。頸管粘液抽出液検体のpHが7.0以上の検体においては原因不明不妊症群24例中5例(20.8%)及び無精子症不妊群18例中1例(5.5%)に陽性であった。

不動化試験で陽性であった原因不明不妊症例5例について不妊外来におけるヒューナーテストの結果を調べたところ、3例にヒューナーテストは不良であった。

考 案

精子免疫の研究は比較的長期にわたるが、内性器液を対象とした研究は少なく、いまだ不明な点も多い²²⁾。内性器液には腔分泌液、頸管粘液、子宮液、卵管液などがあるが、これらの採取や取扱い方法には困難な点があり、またきわめて微量であることなどが研究の障害要因となっていたのであろう⁹⁾。

そこで著者はいくつかの独自の検索法を考案しながら頸管粘液について免疫学的検討を加えた。また免疫現象として考えられる精子と頸管粘液とのin vitroの反応が不妊症とのかかわりあいにおいてどのようなものであるかについて検討を加えた。

頸管粘液はその主成分となる高分子物質のため生理的に極めて粘稠度が高く、頸管粘液中の免疫グロブリンや補体成分の含有量を正確に定量することは難しい。著者は同一検体を繰り返し抽出した予備実験で初回の抽出操作で頸管粘液中の免疫グロブリンの50~80%が抽出されることを認めて

いた(未発表データ)。

頸管粘液抽出液の全例においてIgGは検出され、その量は約15~45mg/dlであった。血清中のIgG濃度を約1,200mg/dlとすると(以下血清中の免疫グロブリン値および補体蛋白値の正常値は菊池の値³⁾を参考とした)ほぼ1/80~1/30が頸管粘液抽出液に含有されていることになり、頸管粘液そのものには血清IgG濃度の2~4%が含有されていることが推定された。Schumacher²⁵⁾は頸管粘液中のIgG量は血中の1%程度であるとしているが、これに比し著者の結果は2~4%でやや多量であった。

IgAに関してみると、検体の85%以上に検出され、抽出液中の含有量は5~7mg/dl程度であった。これはIgAの血清濃度を280mg/dlとすると1/80~1/40量含有され、頸管粘液そのものには血清濃度の2~4%が含有されていると推定された。

IgMは3例にのみ測定された。興味あることは、これらの3例はいずれも原因不明不妊症婦人であった。香山⁴⁾は35例の頸管粘液中3例8.6%にIgMを検出したと報告しているが、検出例が健康婦人の頸管粘液か不妊症婦人のものかは明記していない。IgMは分子量が100万程度と大きく、正常では粘液中にtransudateされ難く、IgM検出例は頸管腺の慢性炎症と関係があるのかもしれない。このことは今後の興味ある研究テーマとなろう。

Schumacher²⁶⁾は免疫グロブリンやC₃などはアルブミンと同様にtransudationによつており、しかし腔粘膜がC₃を合成すると

いう論文²¹⁾もあり、頸管粘液中に免疫グロブリンが分泌されてくる詳細な機序は今日なお不明である。

外分泌液中の免疫グロブリンの主体は Secretory-IgA であることが知られている²⁹⁾。人初乳を用いて得られた抗ウサギ血清を抗体とした著者の測定では頸管粘液抽出液中に22~25mg/dl程度の Secretory-IgA が測定できた。唾液、乳汁、気管支分泌液、胃腸分泌液などと並んで頸管粘液中の免疫グロブリンは Secretory-IgA が主なものであり、“aseptic paint”として粘膜からの細菌の侵入を防ぐ上に Secretory-IgA は重要な役割を演じているものと考えられる。

原因不明不妊症婦人群と対照婦人群における頸管粘液抽出液中の免疫グロブリン量を比較した結果、IgG, IgA, Secretory-IgA, Secretory Component のいずれにおいても原因不明不妊症婦人群に多量に検出されたが、これは何に起因するかは不明である。しかし、対照群の婦人は夫が無精子症であり、理論的には精子による影響を受けていないと考えられるので、このことが両群間の差を生じた重要な因子となつていることが示唆される。

Schumacher²⁷⁾が51例の頸管粘液検体のうち2例に C₃を検出したという報告や、香山⁴⁾が C₃は約50%の検体に証明し得たという成績以外、頸管粘液における補体についての系統的な研究を行なつた報告はこれまでにない。

各種補体成分を蛋白量として測定した著者の実験において、C₃は、対象群で約60%の例に4.2mg/dl程度認められ、原因不明不妊症群で約30%の例に2.4mg/dl程度検出された。

C₃PA に関してみると両群においておよそ30%の例に21.0~2.5mg/dl程度の含有量が認められた。しかし C₄は例外的に1例にのみ測定可能であるに過ぎなかつた。頸管粘液中の C_{1q}, C₅, C₉は SRID 法の感度では測定することは不可能であつた。

頸管粘液に補体活性があるか否かを、羊赤血球を用い、補体結合反応を応用して行なつた著者の成績では、検索した全例にある程度の溶血活性を

認め、その力価は1~4単位程度であろうと推定された。Price and Boettcher²²⁾は、最近、Cr⁵¹をラベルした羊赤血球を用いた実験で、頸管粘液には血清の11.5%程度の補体活性が認められたと報告している。

経腔的に細菌や精子などの抗原が侵入すれば、これらに対して抗体産生を行なつている生体では、補体の関与する局所的免疫反応がある程度発揮されうると推察された。

前述したように、頸管粘液には C₃PA が多くの例で測定されるにもかかわらず、C₄はほとんどの例で測定し得なかつた。このことより、もし頸管粘液に生理的に有意義な補体活性が in vivo で存在すると仮定すると、その補体経路は Classical pathway よりむしろ alternative pathway の関与する経路をとつている可能性が強いと示唆される。

原因不明不妊症婦人群にやや高い補体活性が認められたことはこれらの婦人のなかには何らかの抗原抗体反応が頸管粘液レベルで起こつており、能動的に補体が漏出されていることが推察された。しかしこれが精子に対する免疫反応のためによるか否かは、ここまでの研究では解明できない。

血清精子凝集試験や血清精子不動化試験については WHO の task force の精子免疫グループで standard の方法が示されている²³⁾が、性器液を使った試験法については述べられていない。そこで著者は独自の方法で微量頸管液抽出液・精子凝集試験を行ない、さらにこの方法を発展させ微量頸管粘液抽出液・精子不動化試験を行なつた。

その結果原因不明不妊症婦人において凝集試験で14.8%に、不動化試験で20.8%に陽性反応を認めた。これらの陽性頻度は対照群に比し有意に高かつた。これらの試験で認められた陽性反応が抗原抗体反応による免疫反応であるか否かについては核心をつく証明はされてはいないが、陽性検体を65°C、1時間処理することによりこれらの反応が失活化することを認めたので、これらの現象が免疫反応である可能性は高いと考えられた。

少数例において不動化試験とヒューナーテストを比較したところ、かなりよく一致した結果を示

したが、これはヒューナーテスト陽性例の中に免疫現象として精子不動化の起こっている症例があるろうとする磯島らの成績¹⁾²⁾を支持するものであろう。

頸管粘液に精子抗体が存在するという研究結果はその他、蛍光抗体法、細胞障害試験などを用いた結果として発表されている¹²⁾。最近 Kremer²⁰⁾は頸管粘液・精子接触試験を発表した。すなわち頸管粘液と精子とを混合し検鏡すると精子が前進運動を止め、精子の尾部だけが運動する現象—shaking phenomenon—を示す検体のあることを発見し、この現象が精子に対するIgG抗体とIgA抗体の関与する免疫現象であると主張している。

かくして頸管粘液抽出液を用いた著者の各種実験結果を通して、精子に関連した免疫現象が頸管粘液レベルで不妊症との関連において存在するであろうことが示唆された。

稿を終わるにあたり、研究の御指導と本論文の御校閲を賜った恩師、竹内正七教授に深く感謝の意を捧げます。また本研究の直接指導をいただいた教室の須藤寛人講師に深く感謝いたします。分泌型IgAの測定にあたり、スタンダード検体の測定を行なつていただいた札幌医科大学の赤保内良和先生に感謝いたします。

なお、本論文の要旨の一部は第31回日本産婦人科学会学術講演会において発表した。

文 献

- 樋口正臣, 竹内正七: 単純免疫拡散法の簡易法について. 日産婦新潟地方部会会誌, 7: 33, 1975.
- 伊熊健一郎, 窪田耕三, 高田喜嗣, 鎌田敏雄, 香山浩二, 磯島晋三: 抗精子抗体の頸管粘液内精子通過性に及ぼす影響. 日誌, 25: 1, 1980.
- 菊池浩吉: 医師免疫学. 南江堂, 東京, 1976.
- 香山浩二, 鎌田敏雄, 伊熊健一郎, 窪田耕三, 磯島晋三: 微量精子不動化試験法による頸管内抗体依存性精子不動化因子の検索. 日産婦誌, 32: 377, 1980.
- 香山浩二: 図説産婦人科講座. 5巻, 産婦人科と免疫, 158, メジカルビュー社, 東京.
- 前田修一, 赤保内良和, 和田武雄: 医学のあゆみ, 99: 196, 1976.
- 須藤寛人, 森田和雄, 吉沢浩志, 高橋 威, 竹内正七: 当科不妊外来患者の臨床統計 (1974年1月~1976年12月). 日産婦新潟地方部会会誌, 11: 5, 1976.
- 須藤寛人: 女性における血清精子凝集素の免疫学的分析. 日産婦誌, 32: 644, 1980.
- 須藤寛人, 竹内正七: 不妊症婦人における精子に対する局所免疫. 臨産産, 31: 75, 1977.
- 須藤寛人, 森田和雄, 吉沢浩志, 高橋 威, 竹内正七: 頸管粘液における精子不動化作用. 日誌, 23: 51, 1978.
- 須藤寛人, 森田和雄, 吉沢浩志, 高橋 威, 竹内正七: 原因不明不妊症患者における血清精子抗体の検索. 日産婦誌, 30: 685, 1978.
- Blasco, L.: Clinical approach to the evaluation of sperm-cervical mucus interactions. Fertil. Steril., 28: 1131, 1977.
- Franklin, R.R. and Dukes, C.D.: Antispermatozoal antibody and unexplained infertility. Amer. J. Obstet. Gynecol., 89: 6, 1964.
- Friberg, J.: A simple and sensitive micromethod for demonstration of spermagglutinating antibodies in serum from infertile men and women. Acta Obstet. Gynecol. (Suppl.), 36: 21, 1974.
- Friedman, M.R. and Shulman, S.: Human cervical. Mucus and antibodies to spermatozoa. Fed. Proc., 33: 814, 1974.
- Gupta, R.K., 入江健二, Morton, D.L.: 超微量補体結合反応. 免疫実験操作 B, 1353. 日本免疫学会編, 1979.
- Isojima, S., Li, T.S. and Ashitaka, Y.: Immunologic analysis of sperm immobilizing factor found in sera of women with unexplained sterility. Am. J. Obstet. Gynecol., 101: 677, 1968.
- Isojima, S. and Koyama, K.: Quantitative estimation of immobilizing antibody in the sera of sperm women with sterility of unknown etiology: The 50% sperm immobilization unit (SI50), Excerpta Medica International Congress Series No. 370, 10. Amsterdam, 1974.
- Jones, W.R.: In immunology of human reproduction (ed. J.S. Scott and W.R. Jones), 375, Academic press, London, 1976.
- Kremer, J. and Jagar, S.: The sperm-cervical mucus Contact test: A preliminary report. Fertil. Steril., 27: 335, 1976.
- Lai, A., Fat, R.F.M., Suurmond, D. and Van Furth, R.: In vitro synthesis of immunoglobulins, secretory components and complement in normal and pathological skin and the adjacent mucus membranes. Clin. Exp. Immunol., 14: 377, 1973.
- Price, R.J. and Boettcher, B.: The presence of Complement in human cervical mucus and its possible relevance to infertility in women with complement-dependent sperm-immobilizing

- antibodies. *Fertil. Steril.*, 32 : 61, 1979.
23. *Rose, N.R., Hjort, T., Rümke, P., Harper, M.J. K. and Vyazov, O.* : Techniques for detection of iso-and auto-antibodies to human spermatozoa. *Clin. Exp. Immunol.*, 23 : 175, 1976.
24. *Rümke, P.* : Auto-and Iso immune reaction to antigens of the gonads and genital tract in *Immunology* 80. (eds. M. Fougereau and J. Dausset), *Progress in Immunology IV*. 1065. Academic Press, New York, 1980.
25. *Schumacher, G.F.B.* : Protein analysis of secretions of the female genital tract. *J. Reprod. Med.*, 1 : 61, 1968.
26. *Schumacher, G.F.B.* : Biochemistry of cervical mucus. *Fertil. and Steril.*, 21 : 697, 1970.
27. *Schumacher, G.F.B.* : Soluble proteins in cervical mucus. In *Biology of the Cervix*, (eds. R. J. Blandau, and K.S. Moghissi), 201. University of Chicago Press, Chicago, 1973.
28. *Shulman, S.* : Future prospects in spermatozoa antibodies and infertility. In *Spermatozoa, Antibodies and Infertility*. (eds. J. Cohen and W.F. Hendry), 147. Blackwell Scientific Publications. Oxford, 1978.
29. *Tomasi, T.B. and Zigelbaum, S.* : *J. Clin. Invest.*, 42 : 1552, 1963.
(特別掲載 No. 5237 昭57・1・10受付)
-