

〔特別掲載〕

(東京女医大誌 第30巻 第11号)
(頁2371—2377 昭和35年11月)人子宮頸管粘液の生化学的研究, 第5報,
ビタミンCについて

東京女子医科大学産婦人科学教室 (主任 川上 博教授)

関 美 枝
セキ ミ エ

(受付 昭和35年9月24日)

I 緒 言

近年不妊症の研究とともに女性不妊の頸管因子として、頸管粘液の研究が重要視され、その物理的・化学的性状は基礎体温とともに卵巣機能の正否の推定の一助ともなり臨床上有意義な存在であることが認められてきた。正常な卵巣機能を有する婦人において頸管粘液が周期性変化を示すことは早くより認められていたところであり Pouchet¹⁾ の物理的性状に関する発表以来多数の報告がある。すなわち排卵期においては頸管粘液の水分増加、粘液量増加、牽糸性増加を見るが粘稠度は著明に低下し流動性で透明となり細胞数減少し精子の頸管粘液貫通性を容易らしむることは次の諸家の報告を見るところである。Kurzrock²⁾, Viergiever & Pommerenke³⁾⁴⁾⁵⁾, 原田⁶⁾ Keye⁷⁾, 大谷³⁾, 大石⁹⁾, 綿引¹⁰⁾, 山口¹¹⁾, 五十嵐¹²⁾ などまたその生化学的研究については Viergiever & Pommerenke¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾, Pommerenke¹⁷⁾, Settles, Dische, Osnos¹⁸⁾, Bergman¹⁹⁾, Settles²⁰⁾, 吹田²¹⁾, 五十嵐¹²⁾²³⁾²⁴⁾, 石田²⁷⁾²⁸⁾, 菊地²⁹⁾, 吉田³⁰⁾, 千葉³¹⁾, 高橋³²⁾, 高野³³⁾, 等により十数種に亘る化学的成分の研究が行われ、これ等成分の濃度はその物理的性状とともに性ホルモンの支配を受けて周期的変動を呈することが判明し、この物理的・化学的性状はすべて精子受容性と密接な関係を有していることが報告された。

ビタミンC (以下V.Cと略す) は性腺機能に影響を与えV.C欠乏によつて性腺に変化が起るといわれており²⁵⁾ 卵巣内に含有されるV.C量と卵巣機能は一定の関係を有することが証明された³⁵⁾。が頸管粘液中のV.Cの存在については来だ発表を見ない。抽木教室においては昭和28

年以來不妊症の研究の一環として頸管粘液の生化学的な研究が行われているがその一分野として頸管粘液中のV.C濃度の周期的消長及卵巣機能不全症におけるV.C濃度の測定を行つたのでここに報告する。

II 実験方法

1) 実験材料：外来患者のうち規則正しい月経周期を有する成熟婦人で腔子宮腔部、子宮頸管等に炎症、摩爛その他の異常のない者を正常群とし、子宮頸管炎のあるものを炎症群、また群、さらに妊娠卵巣機能不全(四度に分類)の各群は分けて検討した。

子宮腔部を露出し、腔内容物、血液の混入を避けてピペットにて頸管粘液を吸引採取し一部は直ちに目盛付共栓スピットグラスに入れ密栓し、秤量の後5%メタリン酸HPO₃に溶解し除蛋白した。残部は夫々色調、牽糸性、粘稠度等の物理的性状を観察し自然乾燥の後顕微鏡下に羊歯葉結晶構造の出現状態を調べ資料を分類する際の参考とした。

2) 実験方法：2-4-ジニトロフェニルヒドラジン(DN P)法によつた。(照内³⁶⁾)上記のごとく粘液を採取した目盛付共栓スピットグラスに5% HPO₃を全量3mlになる様に入れ振盪混和し3000 RPM 15分間遠沈、上清液を得た。遠沈上清液の2ccを試験管にとりこれに1~2滴の飽和Br水を滴下して還元型アスコルビン酸をすべて酸化型アスコルビン酸とし、さらに1%SnCl₂-5% HPO₃を2mlづつ加えて過剰のBrを除く。さらに盲検として5% HPO₃ 2mlをとり同様にBr, 1% SnCl₂ 2ml¹⁾を加える。本試験は2% 2-4 D. N. P液 1mlを加え 37°Cの湯浴中で正確に3時間加温した後直ちに氷水中に

入れる。次に氷水中にて振盪しながら試験管の温度を上げない様に10度以下に保つて徐々に85% H₂SO₄ 5ml を滴加す(2~3分を要す)。滴加後にこの試験管を強く振つて内容を完全に混和し室温30分間に放置し Pulfrich 光度計 (S 53) をもつて測定する。(測定値をEとす)。盲検の方は氷水中で85% H₂SO₄ 5ml を上記のようにして加えた後、D. N. P. 1mlを加え強く振盪混和し室温に30分間に放置し同様に測定する。(測定値をE₀とす)。E-E₀を真の測定値としこれから前もつて純アスコルビン酸を実験して得た標準グラフによつてその濃度を知り、さらに粘液採取量と5% HPO₃の量より倍率を求めこれに乗じて求むV.Cの含有率を粘液100g中のmgとして252得た。本法は操作が比較的簡単で実験中V.Cの破壊がほとんどなく、かつ他の還元物質による影響も全く見られないといわれている。(照内³⁷⁾。

以上の方法により得られたV.Cは総アスコルビン酸である。

III 実験成績

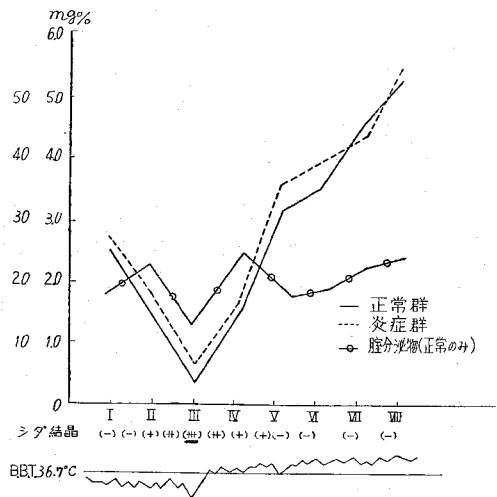
1) 正常: 本実験は昭和29年6月より昭和31年2月までの本院外来を訪れた患者570例の頸管粘液および膈分泌物の総アスコルビン酸の含有率を卵胞前期, 卵胞後期, 排卵期, 黄体前期, 黄体後期, 妊娠前期, 妊娠中期, 妊娠後期, の8期に分けて観察し夫々平均した。なお月経周期の分類には同時に行つたシダ葉結晶形成, 基礎体温曲線および粘液の性状を参考とした。

第I表 頸管に液粘おけるV.C濃度の周期変動 (正常群, 妊娠群および炎症群)

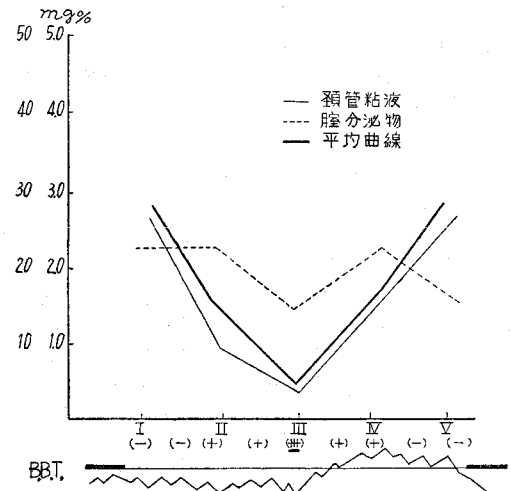
mg%		正 常	炎 症
月経前期			
I	卵 胞 前 期	2.70 ± 0.48	2.74 ± 0.92
II	卵 胞 後 期	1.50 ± 0.38	1.99 ± 0.65
III	排 卵 期	0.44 ± 0.19	0.75 ± 0.58
IV	黄 体 前 期	1.80 ± 0.36	1.83 ± 0.42
V	黄 体 後 期	3.20 ± 0.53	3.78 ± 0.68
VI	妊 娠 前 期	3.25 ± 0.70	3.84 ± 0.72
VII	妊 娠 中 期	4.34 ± 0.83	4.25 ± 1.85
VIII	妊 娠 後 期	5.08 ± 1.05	5.32 ± 2.56

第II表 膈分泌物におけるV.C濃度の周期的変動 (正常群および妊娠群)

mg%		月 経 周 期
I	18.98	卵 胞 前 期
II	21.14	卵 胞 後 期
III	14.57	排 卵 期
IV	23.81	黄 体 前 期
V	18.35	黄 体 後 期
VI	19.04	妊 娠 前 期
VII	22.45	妊 娠 中 期
VIII	23.60	妊 娠 後 期



第I図 頸管粘液及膈分泌物に於けるV.Cの周期的変動 (正常及妊娠及炎症群)



第II図 正常婦人の頸管粘液及膈分泌物に於けるV.Cの変動 寺○久○ 29才

第I表および第I図に示すように頸管粘液のV.C含有濃度は排卵期において最低値を示し卵胞後期, 黄体前期, 卵胞前期, 黄体後期, の順に増加しかつ各期の間には推計学的な有意差が認められた。また正常卵巣周期婦人膈分泌物のV.C濃度は排卵期においてわずかに減少するのみにて著変なく有意の差を認めなかつた。第II図は正常婦人の変動を示し全く定型であつた。

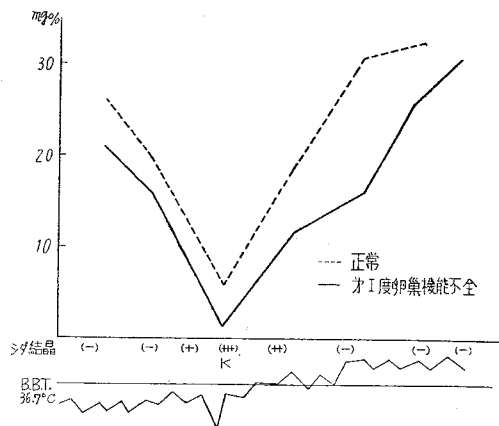
2) 炎症: 炎症群200例における各種のV.C含有濃度を第I表に示しこの変動を第I図に表した。各期共正常群におけると同様排卵期に最も低値を示す周期的変動を認めたが正常群よりやや高い値を示した。

3) 妊娠: 妊娠初期(II~IVヵ月), 中期(V~VIIヵ月) 後期(VIII~Xヵ月)の3期に分け145例につき測定した結果は第I表および第I図に示した様に黄体期同様増加

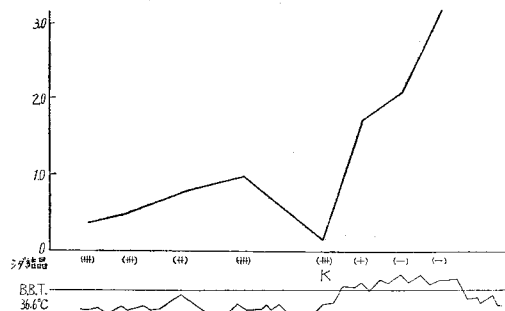
し妊娠月数が多くなる程濃度も大となり妊娠Xカ月に
おいては5.08 mg %の最高価を示した。

4) 卵巣機能不全症

第I度卵巣機能不全：軽度の不全で基礎体温は二相性を呈するが月経周期にやや不順または延長を認め羊歯葉結晶は出現不良または出現期間の延長，あるいは短縮を来たした程度の卵巣機能不全例について測定した結果は



第III図 第I度卵巣機能不全 (細○量○ 25才)



第IV図 第I度卵巣機能不全 (板○静○ 34才)

その周期的変動は正常値に類しているが全体に低値を示した。(第III図，第IV図)

第2度卵巣機能不全：いわゆる無排卵性月経と呼ばれるもので基礎体温は持続性に低温相を示し頸管粘液は水様透明で細胞を認めず羊歯葉構造も不定形あるいは弱陽性持続を示す。すなわち卵胞ホルモンの亢進せるものにおいては V.C 濃度は不定且低値を示し正常群に見られる様な周期的変動は見られなかつたがホルモン療法により基礎体温，粘液量，および羊歯葉構造の正常に近づくにつれて V.C 濃度は卵巣機能不全第I度に見られるような周期的変動をよるようになった。(第V，VI図)

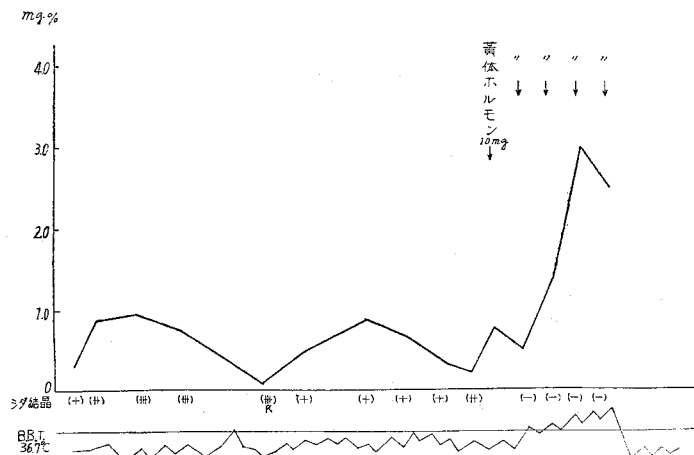
第3度卵巣機能不全：すなわち持続性無月経にて非定型的ながら羊歯葉結晶が認められるのみで著明な結晶形成現象を認めず。すなわち卵胞ホルモン活動が低下しているがなおわずかながらその活動が認められるものにして基礎体温は持続的に低温相を示し，粘液中には多くの細胞が認められた。この場合頸管粘液の V..C 濃度は不定かつ時に低値を示し周期的変動は認められず，ホルモン投与により羊歯葉結晶は陰性となり V.C 濃度の明きらかに増加を示した。(第VII，VIII図)

第4度卵巣機能不全症：持続性無月経について基礎体温は一相性低値を示し頸管粘液の羊歯葉構造を全く認めず，粘稠度が高く白濁少量にして卵胞ホルモン黄体ホルモンともに活動の著しく低下していると思われるものについては V.C 濃度は第2度第3度に比し著明に高価を示すも全く不定にしてかつ周期的変動を認めず。

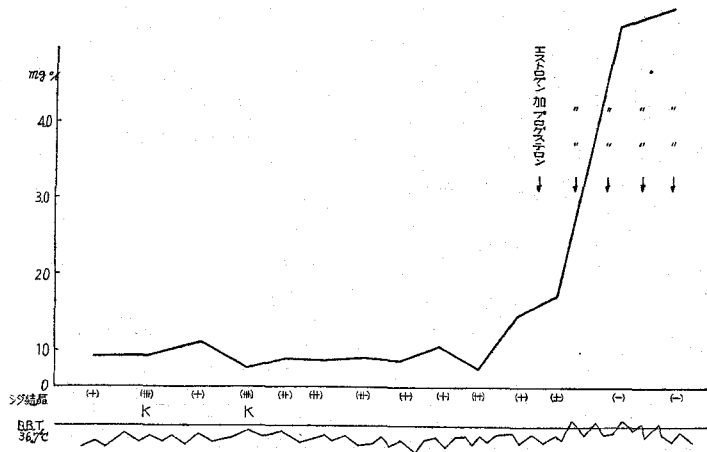
ホルモン投与により粘液量の増加，羊歯葉構造の出現とともに V.C 濃度の低下を認めた。(第IX，X図)

考 按 お よ び 総 括

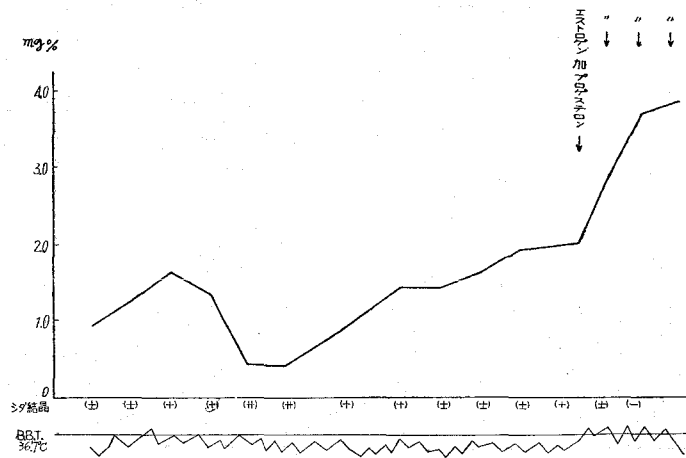
頸管粘液が卵巣ホルモンの影響により周期的変動をおこない，その成分の増減および性状の変化をきたすことは多くの報告にみるものである。



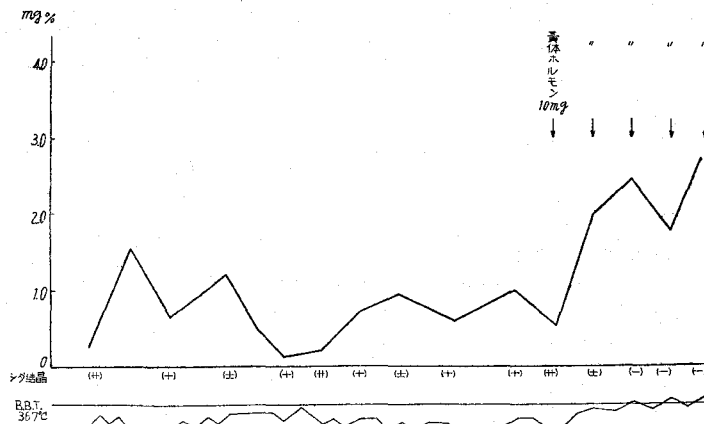
第V図 第II度卵巣機能不全 (内○千○子 21才)



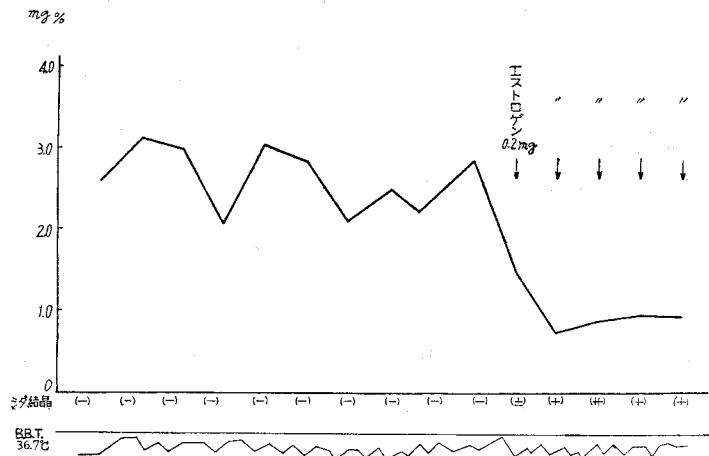
第VI図 第二度卵巣機能不全 (○田○子 21才)



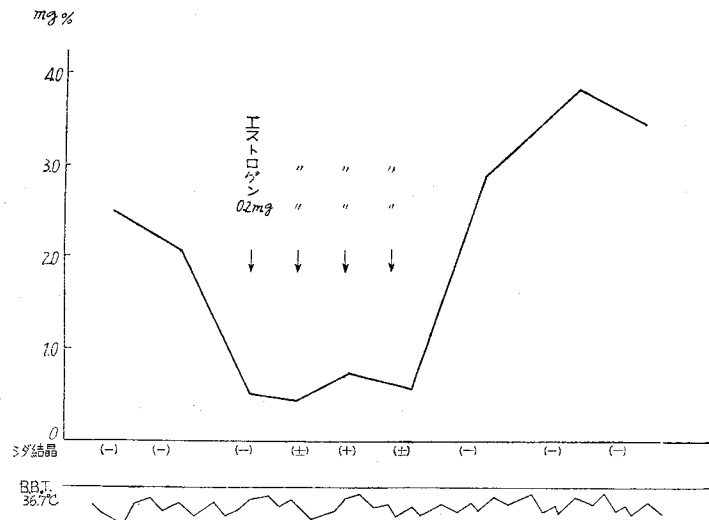
第VII図 第三度卵巣機能不全 (斎○か○子 19才)



第VIII図 第三度卵巣機能不全 (田○順○ 24才)



第IX図 第度卵巣機能不全 (岡○春○ 40才)



第X図 第IV度卵巣機能不全 (○野○子 42才)

頸管粘液の量についてその変動をみるに月経期の中間期に増量し、卵胞期、黄体期と排卵期を遠ざかるにしたが減量することは E. Viertgiver & W. T. Pommerenke^{3) 4) 5)}, Cohen, Stein & Kaye⁷⁾, 綿引⁹⁾, 大谷⁵⁾ などによつて認められており、Viertgiver & Pommerenkeは月経後から周期の第10~12日までは僅かに60mgあるいはそれ以下、時には吸引不可能のことがあるが、第14日には最大に達し700mg以上も吸引でき、ときには1500mgにも達することがあるという。また原田⁶⁾も月経後期には非常に少量で月経中間期に近づくにしたがい漸次増量するが60mgを超えない、しかし月経中間期において一定期間著しく増量し、常に60mg以上の量がえられ最高600mgをこえるものも認められたという。

このように頸管粘液の月経中間期の増量は当然その時期の粘液の含有水分の増加が考えられる。E. Viertgiver

& W. T. Pommerenke^{3) 4)}は頸管粘液中の水分含有量は月経周期の中間期に増加し、分泌量の最大時には97~98%であるがその他の時期には92~94%であるという。

この時期には Grunberger 等の所謂乾燥物質の量は少なくなる。すなわち採取時の頸管粘液量と乾燥物質との比率は、含有水分量と逆比例するものであるから、この比率よりして水分量の変化を推測することができる。また五十嵐¹²⁾の報告は粘液水分含有率は卵胞ホルモン期前半には平均94.6%、後半には96.5%で最大含有率を示すが、黄体期には減少して93.4%となり、月経直前には89.7%となる。Lander Strom Lang³⁷⁾は増量期の粘液を分析した結果、乾燥物質1.62%、灰分0.85%、有機物質0.77%を得、灰分中97%が食塩であることを認めている。

V.Cも頸管粘液中に存在し、その含有濃度は他の有

機物質と同様、周期的変動をしめし、排卵期に最低値をしめした。これはあくまでも含有濃度で絶対量ではない。

V.Cの性器特に卵巣への働きについて笠森、川上、後藤田の⁴¹⁾、実験成績は、先づ卵巣に作用して卵胞発育促進作用をあらわし、これにつづいて強力な黄体化作用を持続する。この作用を臨床的に応用して月経周期の変動、すなわち予定月経を数日遅延あるいは前進させることができたという。

田中吉郎³⁸⁾の研究によれば月経黄体の成熟期にはV.C濃度高く、その退行期以後に急激に減少し妊娠黄体のビタミンC濃度は月経黄体におけるよりも著しく高く、妊娠4カ月が最高をしめした。

川上十一³⁹⁾はV.Cは幻若家兔の性器を早熟せしめ、子宮および卵巣は著明に肥大し、卵胞の成熟ならびに黄体の形成が顕著に現われる。しかしこの時子宮粘膜像における黄体ホルモン反応は著明でないが、卵胞ホルモン注射で前処置をおこなった動物にビタミンCを注射すると、子宮粘膜の黄体ホルモンに対する反応は増加するという。

V.Cの男性性機能におよぼす作用についてあきらかでないが、M. G. Finscher³⁷⁾は牡牛にビタミンCを注射し精子数を増加して妊孕率を高めたと報告している。川上は幼若マウスの実験でビタミンCが睾丸に作用して精子の形成を促進し、間質細胞の増殖肥大とその機能亢進をもたらす、その結果副睾丸、精囊、前立腺 Cowper 氏腺等の肥大をきたすことを認めた。

V.Cの頸管粘液中に存在することによる妊孕性の問題、また精子に如何に働くかについては現在の段階では不明で、今後の研究にまたねばならぬ。

V.Cの頸管粘液内の含有濃度について、正常の卵巣機能をていしている場合のアスコルビン酸の含有濃度は他の有機物質と同様、排卵期に最低値(0.44±0.19mg%)をしめし、黄体後期が最高値(3.20±0.53mg%)をしめした。羊歯葉現象も排卵期に定型的結晶核をしめした。

炎症群においては正常群に比し少しその含有濃度高値をしめすも、その周期的変動はおなじで排卵期に最低値(0.75±0.58mg%)、黄体後期に最高値(3.78±0.68mg%)をしめした。

妊娠の場合の頸管粘液の含有濃度は初期、中期、後期において黄体期同様増加し、妊娠月数のすすむにしたがい増加、妊娠10カ月では5.08mg%をしめした。

性ホルモンの影響が頸管粘液の含有濃度に如何に現われるかにつき観察するに、第一度卵巣機能不全症(軽症卵巣機能不全症)の場合は大体正常の場合に近い変動をしめすもやや低値であつた。第二度卵巣機能不全症(無排卵性月経)の場合はV.Cの含有濃度、は不定型で、か

つ低値をしめし正常群にみられるような周期的変動はみられなかつたが、黄体ホルモン、E.P.ホルモンなどの投与により基礎体温、粘液量および羊歯葉構造の正常に近づくにたがい、V.Cの含有濃度も第一度卵巣機能不全症にみられるような周期的変動を呈するようになった。

第三度卵巣機能不全症(持続的無月経にて非定型的ながら羊歯葉結晶が認められるもの)の場合頸管粘液のV.Cの含有濃度は不定、かつ時に低値をしめし、周期的変動は認められず、黄体ホルモン投与により羊歯葉結晶は陰性となりV.Cの含有濃度はあきらかに増加した。第四度卵巣機能不全症(持続的無月経にて基礎体温は一相性低値、羊歯葉構造を全く認めない)の場合、第二度第三度に比しV.Cの含有濃度は著明に高値をしめすも全く不定にしてかつ周期的変動を認めず、卵胞ホルモン投与により粘液量の増加、羊歯葉構造の出現とともにV.Cの含有濃度の低下を認めた。

他の頸管粘液中の化学成分と同様、V.Cも性ホルモンの支配により周期的変動をしめしその機能不全により正常値より遠ざかり、ホルモン投与により正常に近づくものである。

結 語

- 1) 以管粘液中にV.Cの存在をあきらかにし、その含有濃度は卵巣機能正常群において性周期にともなう周期的変動をしめし、排卵期に最低値、黄体後期に最高値をみた。
- 2) 炎症群についてその含有濃度は正常群より高値、その周期的変動はおなじで、排卵期に最低値、黄体後期が最高値をしめす。
- 3) 妊娠群については初期、中期、後期と月数のすすむにしたがい高値をしめし、妊娠10カ月が最高値をみる。
- 4) 卵巣機能不全症の場合、一度は正常値に近い値でやや低値をしめすも、第二度、第三度、第四度の場合、不定でかつ低値をしめし性ホルモン投与により正常値に近づく。

稿を終るにのぞみ御懇篤なる御指導を賜わつた恩師故柚木教授ならびに御指導御校閲を賜わつた生化学教室松村義寛教授に深謝するとともに種々御鞭撻、御協力を賜わつた大内広子助教授に感謝する。あわせて実験、御援助を賜わつた教室諸姉にも感謝いたします。

参 考 文 献

- 1) Pouchet, F. A. : Arch Gynaek 182 213 (1847)
- 2) Kurzok, R. & Miller, J. R. : Proc Soc Exp Biol Med 24 670 (1926)
- 3) Viervgiver, E. Pommerenke, W. T. : Amer

- J Obstet Gynec 48 321 (1944)
- 4) " 51 192 (1946)
 - 5) " 54 676 (1947)
 - 6) 原田 輝武：臨婦産 5 54 (195)
 - 7) **Cohen, M. R. Rtein I. F. & Kaye B. M. :**
Fertil Steril 3 201 (1952)
 - 8) 大谷 善彦：産と婦 20 (3) : 189 (1953)
 - 9) 大石 穰：日産婦誌 5 (3 臨増) : 57 (1953)
 - 10) 綿引 洋平：産と婦 20 (3) : 189 (1953)
 - 11) 山口 哲：避妊と不妊 医学書院 40 (1954)
 - 12) 五十嵐正雄：日産婦誌 6 (2) 151 (1954)
 - 13) **Pommerenke, W. T. :** Amer J Obster Gynec.
52 1023 (1946)
 - 14) **Breckenridge M. A. B, Pommerenke, W. T. :** Fertil Steril. 1 427 (1950)
 - 15) **Breckenridge, M. A. B. Pommerenke, W. T. :** Fertel Steril 2 29 (1951)
 - 16) **Breckenridge, M. A. B. Pommereuke, W. T. :** Fertil Steril 2 451 (1951)
 - 17) **Pommerenke W. T. :** Amer J Obrtet Gynec.
52 1023 (1946)
 - 18) **Settles L. B., Dishe, Osnos :** J Biol Chem
192 589 (1951)
 - 19) **Bergmann, P. :** Fertil Steril. 4 172 (1953)
 - 20) **Settles, L. B. :** Fertil Steril 2 361 (1951)
 - 21) 吹田 清純：臨婦産 7 139 (1953)
 - 22) 五十嵐正雄：日産婦会誌 5 41 (1953)
 - 23) 五十嵐正雄：日産婦会誌 6 1167 (1953)
 - 24) 五十嵐正雄：日産婦会誌 8 1395 (1955)
 - 25) 柚木祥三郎：日本産婦人科全書金, (原出版)
15 (1) p. 86 (1955)
 - 26) 柚木祥三郎：日産婦会誌 7 188 (1955)
 - 27) 石田 美枝：日産婦会誌 8 1131 (1956)
 - 28) 石田 美枝：日産婦会誌 9 859 (1957)
 - 29) 菊地るい子：東女医大誌 27 588 (1957)
 - 30) 吉田 茂子：日産婦会誌 10 583 (1958)
 - 31) 吉田 茂子：日産婦会誌 10 1705 (1958)
 - 32) 千葉ヨリエ：日産婦会誌 10 855 (1958)
 - 33) 高橋 キミ：日産婦会誌 10 1585 (1958)
 - 34) 照内 淳也：ビタミン定量法 124 (1952)
 - 35) " : 北里実験医学 23 37 (1950)
 - 36) **Linder Strom Lang& Reydberg :** Acta
Obstet Gynec Scand 28 172 (1948)
 - 37) **Finscher, M. G. :** Trans Amer Soc Study
Stenil 2 361 (1951)
 - 38) 田中 吉朗：北海道産婦会誌 5 28 (1954)
 - 39) 川上 十一：日産婦会誌 44 77 (1949)
 - 40) 川上 十一： " 2 63 (1950)
 - 41) 笠森周護, 川上十一, 後藤田博之：日産婦会誌
3 88 (1951)