

[総説]

ヒト頸管粘液の流体力学的性状 —各種弾性測定器による粘弾性の計測を中心に—

吉田 耕治¹, 柏村 正道¹, 松浦 祐介¹, 石 明寛¹, 井上 義光², 石川 清光²¹産業医科大学 医学部 産婦人科学教室²石川鉄工所

要 旨: 頸管粘液とは、排卵期頃にヒト頸管・外子宮口付近に増加する卵白様の粘液である。精子はこの粘液中を上昇して卵管で卵子と出会い受精が起きる。この頸管粘液の量や質に問題があると精子が上昇せず、不妊原因の5%を占めると言われる頸管(因子)性不妊となる。Moghissi KSらによると、この頸管粘液は排卵の前日に最大量、最大牽糸性、最小弾性(elasticity)を示し、最も精子が貫通し易くなる。これら頸管粘液の牽糸性や弾性をより精密に機械的に計測したのが Wolf DPらで頸管粘液の弾性を微小磁力血流量計(magnetic microrheometer)と呼ばれる装置で計測している。今回、この頸管粘液の弾性を NEVA(new equipment for viscosity assessment) meter と呼ばれるより簡便な器械(石川鉄工所 北九州市)で計測し、十分計測可能であると分かったのでこの計測値と合わせ、ヒト頸管粘液の流動性について総説する。

キーワード: 頸管粘液、牽糸性、不妊、流動性、排卵期。

(2003年5月30日 受付, 2003年7月16日 受理)

はじめに

頸管粘液とは、排卵期頃にヒト頸管・外子宮口付近に増加する卵白様の粘液である。精子はこの粘液中を上昇して卵管で卵子と出会い受精が起きる。この頸管粘液の量や質に問題があると[1]、精子が上昇せず、不妊原因の5%を占めると言われる頸管(因子)性不妊となる[2]。

Moghissi KSらの報告[3]によると、この頸管粘液は排卵の前日に最大量、最大牽糸性、最小弾性(elasticity)を示し、最も精子が貫通し易くなる。従って、頸管粘液のこの性状の変化を補足できれば不妊の治療や避妊の目的[4]に使えるということになる。

頸管粘液の作用

頸管粘液の働きについては過去に種々の仮説が提出されている。たとえば Chretien FC [5-6]によると、頸管粘液の働きは次の6点ほどである。

- 1 精子を腔内の精子に対する敵対的な環境や頸管の精子貪食細胞から守る。
- 2 精子が排卵期あるいは排卵周辺期のみ頸管粘液中を貫通し、それ以外の時期には精子の子宮内への侵入を阻止する。
- 3 精子細胞を濾過する作用。
- 4 頸管内に精子を蓄積している可能性。
- 5 精子へのエネルギーの補充。

6 子宮腔を細菌感染から防御している作用。

その他に, 頸管粘液の量が多いと, 最も妊娠の可能性の高い時期に腔内の潤滑性を高めて性交を容易にしているという側面もある。さらに妊娠後も, 排卵後と同様に頸管粘液は黄体ホルモン優勢下で粘液栓 (mucus plug) を形成し, 6 の延長として感染防御, 特に頸管粘液中のラクトフェリンが局所感染防御物質として働いている [7]。

これら感染防御機構と頸管粘液の流体力学的な性状の変化とは相関があると思われる。

伊田昌功ら [8] によると, 頸管粘液は, 子宮腔への病原体の進入を防ぐ一方, 排卵期には精子の侵入を助けるという奇妙な動きをしている。自然妊娠成立にはこの正常な頸管粘液が十分必要であり, 不妊患者ではその原因に頸管因子が関与していないかを評価する必要がある。また頸管粘液の性状が悪いときに重曹水で腔洗浄した場合の弾性の変化なども計測可能なら計測すべきである [9]。また逆に経口避妊薬ピルの作用機序の一つである頸管

粘液の物理化学的な変化の検出にも, この研究は役立つことを既述した [4]。

頸管因子性不妊の検査としての Huhner テストと Miller-Kurzrok テスト

頸管粘液と精子の適合性を見る検査として, いわゆる Huhner テストと Miller-Kurzrok テストの 2 者があり, 前者が *in vivo*, 後者が *in vitro* の検査であることは周知の事実である。

古く Wolf DP ら [10] は微小磁力血流量計 (magnetic microrheometer) で頸管粘液の物理化学的な計測を行い, 室温で計測値への変化は数時間なかったことを報告し, 粘液の粘弾性 (viscoelasticity) は粘液中の非透析性固形物質 (NDS: non-dialyzable solid) に最も影響されたと報告している。またさらに Wolf DP ら [11] は, 精子の頸管粘液貫通性は, 排卵期の頸管粘液の viscoelasticity が最低のときに, 最大値をとることを報告した。このことから, 不妊の婦人では, 頸管粘液の viscoelasticity を毎日 ~ 隔日に検査していき, 最低値が検出され

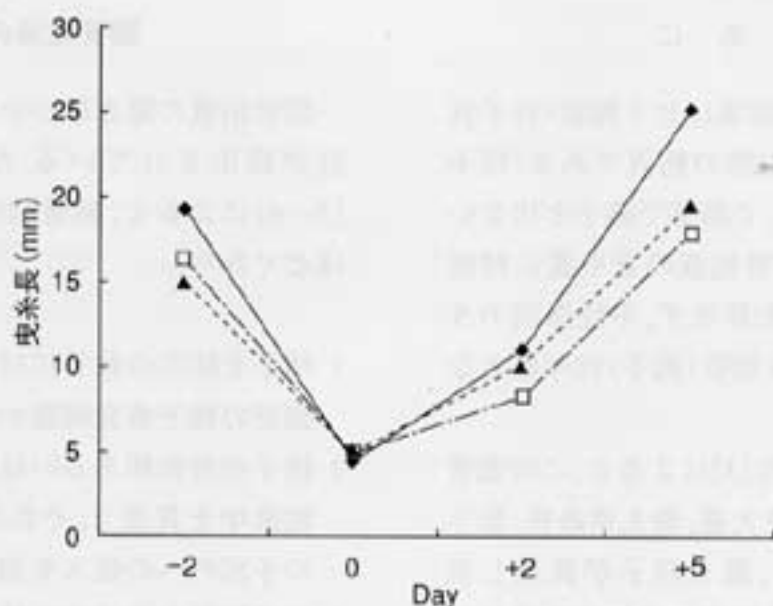


Fig. 1. 排卵前後の NEVA メーカー (曳糸性測定器) による頸管粘液の曳糸長の変化 [17].
 --▲-- : 測定子 1 mm, --□-- : 測定子 2 mm, —◆— : 測定子 3 mm

ば、そのタイミングが最も妊娠しやすい時期であると推定されよう。この頸管粘液の viscoelasticity を示す本体はムコ蛋白質(mucin)と言われる物質である [12]。Wolf DP らはこの頸管粘液の粘弾性(viscoelasticity)を微小磁力血流計(magnetic microrheometer) [13, 14] と呼ばれる器機で計測しているが、NEVA (new equipment for viscosity assessment) メーター (曳糸性測定器) と呼ばれる器機(最近、石川鉄工所開発 [15]) でも、頸管粘液の viscoelasticity の計測が可能であることを吉田ら [16]、石川・井上ら [17, 18] が報告した。

Fig. 1は石川・井上の報告からの引用 [17] で、横軸の 0 が排卵日で、排卵日の 2 日前、2 日後、5 日後の 4 回の頸管粘液を NEVA メーターの測定子の直径を各、1, 2, 3 mm と変えて計測したものである。縦軸はここでは曳糸長としたが頸管粘液の粘弾性(viscoelasticity)を表している、排卵時に最低値を示している。被検者は月経周期順調な 35 歳の女性である。この曲線は Wolf DP [13] の報告の頸管粘液を

magnetic microrheometer で計測した viscoelasticity とも良く相関している。彼らがこの値は頸管粘液中の非透析性固形物質(non-dialyzable solid)の値と正比例していたと報告していることは既述したが、臨床の現場で行われる頸管粘液の牽糸性(Spinnbarkeit)とは逆相関していることが分かる。逆相関については後で詳述する。

卵白を使った頸管粘液検査モデル

一方 Engel ら [19] は頸管粘液の代わりに卵白でも精子運動性を *in vitro* で観察可能、かつ頸管粘液の粘弾性と良く相関することを報告した。石川・井上ら [18] は卵白の pH を酸性に傾けて、NEVA メーターによる viscoelasticity と精子運動との関係を計測した。

pH が低下すると曳糸長も直線的に低下し、また卵白中の精子運動率(%)も、77.8→76.5→4.1と低下したと報告している (Fig. 2) [18]。

これは言わば卵白をヒト頸管粘液の代用として用いた Miller-Kurzrok テストと言える。

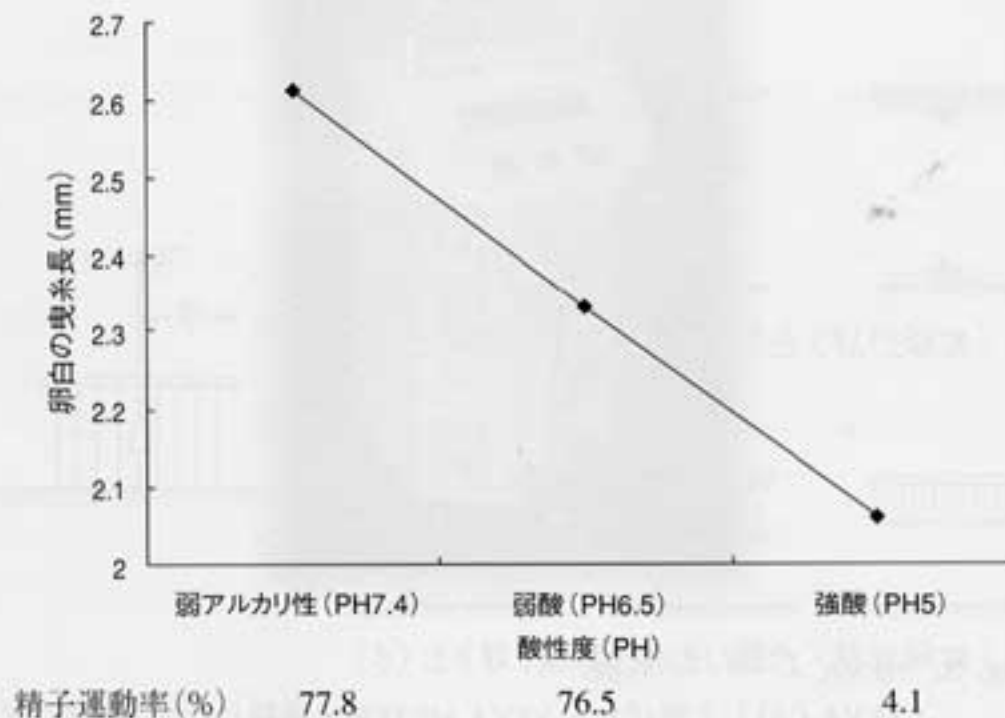


Fig. 2. NEVA メーターによる viscoelasticity と精子運動との関係 [18].

Chretien FC[20]によると, 頸管粘液中の糖蛋白(glycoprotein)の網目状構造(meshwork)が精子の子宮内への進入の方向付けをしていると言い, この意味からも頸管粘液の物理化学的な性状の計測は重要であると言える。

このような頸管粘液の viscoelasticity とともに, 最も臨床で用いられることの多い頸管粘液の Spinnbarkeit をも機械的に計測した data を Chretien FC[21, 22]は発表している。頸管粘液の牽糸性とは何かというと, 具体的には, 針のついていないツベルクリン注射筒で子宮頸管から吸引した頸管粘液を一度スライドグラスに排出, そこに頸管粘液の塊ができる。その粘液の塊中に注射針を刺してゆっくり持ち上げると, あたかも納豆の糸が引くように粘液が細い蜘蛛の糸のように伸びてくる。その糸が切れるまで牽引して何 cm まで伸びるかの長さのことを牽糸性という。一般的には粘液が硬く粘着性に乏しく粘弾性が大

きい時ほど牽糸性は低いことが観察されている。即ち粘液の粘弾性と牽糸性は逆相関する[3]。石川・井上らは現在, NEVA メーターの測定子を注射針のような形状にして, 頸管粘液の Spinnbarkeit と正に相関する計測が可能かどうかを検討中であると報告している [18]。

NEVA メーターのその他の応用分野

NEVA メーターは, 元来は唾液の viscoelasticity を計測するために開発されたが[23-25], このように頸管粘液の弾性の計測にも有用であることが分かった。唾液のみならず, 今後は慢性気管支炎患者の痰の弾性計測にも応用可能と思われる [26]。また今後の研究の方向としては, 子宮内膜・卵胞・頸管(粘液)の超音波所見と頸管粘液の viscoelasticity との関係を追究することで排卵誘発時の卵胞発育 parameter の一つとして有用な検査になることが期待される [27]。



Fig. 3. NEVA メーターの外観。

NEVA CALL と呼ばれる NEVA METER と接続したウィンドウズパソコン上で, 測定データを効率よく収集, 整理することが出来る専用ソフトウェアが添付されている [15]。

さらに Tsuchiya らは、猿の頸管(腔)粘液もヒトと同様に月経周期によりインピーダンスが変化すると報告しており、猿でも頸管粘液が採取できれば、NEVA メーターの応用が可能と思われる [28].

NEVA メーターは何を測定しているのか？

Fig. 4の写真からも明らかなように、NEVA

メーターによる計測は、Fig. 5のように2つの平面間に挿入された接着剤の粘弾性の測定に類似している [29, 30]. 剥ぎ取り過程の剥ぎ取り速度の小さい場合で、粘性破壊と言われる現象を、インピーダンスが無限大になった時の検体台から探索子までの長さで表示させるようになっている. 詳細は特許申請中ということで公開されていない. 興味深いのは、

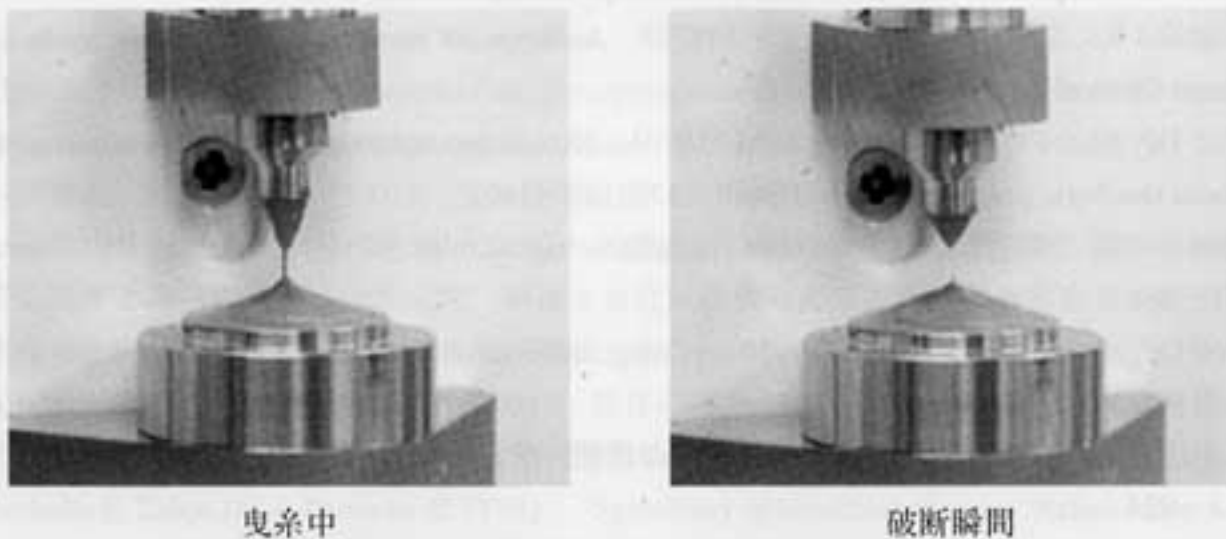


Fig. 4. NEVA メーターの曳糸切断の瞬間.

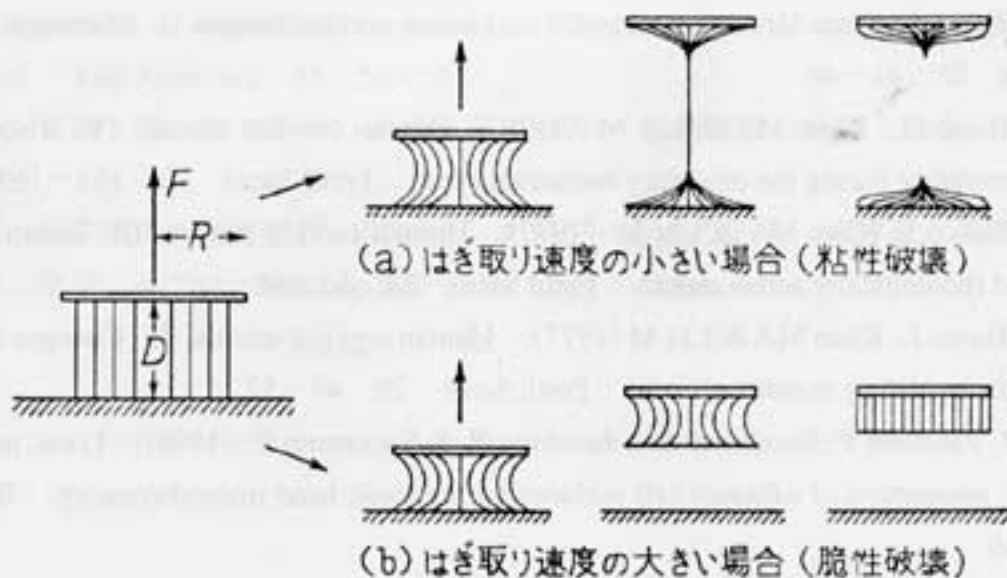


Fig. 5. 剥ぎ取り過程の剥ぎ取り速度による相違(模式図).
文献[30]中の Fig. 15・3の引用.

同じ文献中に[30], Scott-Blair GW が牝牛の子宮分泌物の microconsistometer を考案し, ヒトの場合の牽糸性や弾性の変化と同様の変化から牝牛の発情を検出する装置を発表してい

ることである. 彼はこれを発情計 (estroscope) と名付けている. NEVA メーターも今後はヒトの発情計として応用可能となる可能性がある.

引 用 文 献

1. 吉田耕治, 村上信子, 石 明寛, 柏村正道, 鷺尾兼寿 (1998): Dopamine 2 receptor agonist: Terguride の *in vitro* のヒト精子運動に及ぼす影響. 日獨医報 43: 583-587
2. 村上信子, 吉田耕治, 石 明寛, 柏村正道 (1998): 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. 日不妊会誌 43: 259-267
3. Moghissi KS, Syner FN & Evans TN (1972): A composite picture of the menstrual cycle. Am J Obstet Gynecol 114: 405-418
4. Wolf DP, Blasco L, Khan MA & Litt M (1979): Human cervical mucus. V. Oral contraceptives and mucus rheologic properties. Fertil Steril 32: 166-169
5. Chretien FC (1977): Cervical mucus. III. Physiological roles. J Gynecol Obstet Biol Reprod 6: 451-488
6. Wolf DP, Sokoloski JE & Litt M (1980): Composition and function of human cervical mucus. Biochim Biophys Acta 115(630): 545-558
7. 石川浩史, 多賀理吉 (2001): 頸管粘液の機能, ラクトフェリンを中心に. 産婦実際 50: 919-924
8. 伊田昌功, 香山浩二 (2001): 不妊症における頸管粘液の評価法. 産婦実際 50: 925-928
9. Everhardt E, Dony JM, Jansen H, Lemmens WA & Doesburg WH (1990): Improvement of cervical mucus viscoelasticity and sperm penetration with sodium bicarbonate douching. Hum Reprod 5: 133-137
10. Wolf DP, Blasco L, Khan MA & Litt M (1977): Human cervical mucus. I. Rheologic characteristics. Fertil Steril 28: 41-46
11. Wolf DP, Blasco L, Khan MA & Litt M (1978): Human cervical mucus. IV. Viscoelasticity and sperm penetrability during the ovulatory menstrual cycle. Fertil Steril 30: 163-169
12. Wolf DP, Blasco L, Khan MA & Litt M (1977): Human cervical mucus. III. Isolation and characterization of rheologically active mucin. Fertil Steril 28: 53-58
13. Wolf DP, Blasco L, Khan MA & Litt M (1977): Human cervical mucus. II. Changes in viscoelasticity during the ovulatory menstrual cycle. Fertil Steril 28: 47-52
14. Bausch AR, Ziemann F, Boulbitch AA, Jacobson K & Sackmann E (1998): Local measurement of viscoelastic parameters of adherent cell surfaces by magnetic bead microrheometry. Biophys J 75: 2038-2049
15. 石川清光, 井上義光 (2003): NEVA メーターについて. <http://www.iiw.co.jp/neva0.htm>
16. 吉田耕治, 石 明寛, 柏村正道, 石川清光, 井上義光 (2003): NEVA Meter によるヒト頸管粘液の牽糸性測定を試み. 第60回日本不妊学会九州支部会演題抄録集 p 20

17. 石川清光, 井上義光, 吉田耕治 (2003): NEVA Meterによるヒト頸管粘液の牽糸性測定の試み. 北九州医工学会平成14年度第3回例会, 北九州医工学会総会資料 p3
18. 石川清光, 井上義光, 吉田耕治 (2003): NEVA Meterによるヒト頸管粘液の牽糸性測定の試み(第2報). 北九州医工学会平成15年度第1回例会, 北九州医工学会総会資料 p3
19. Engel S & Petzoldt (1999): Human sperm penetration in different media. *Andrologia* 31: 233-239
20. Chretien FC, Ozenda B & Volochine B (1977): Device for measuring the 'spinability' of cervical mucus in woman. *Med Biol Eng Comput* 15: 673-678
21. Chretien FC, Engelmann P & Dubois R (1979): The variation of the mean spinability of human cervical mucus throughout the various stages of reproductive life. Automatic measurement and statistical study. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 9: 289-297
22. Chretien FC (2003): Involvement of the glycoproteic meshwork of cervical mucus in the mechanism of sperm orientation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 82: 449-461
23. 小関健由, 郷原賢次郎 (2002): 曳糸性測定器. 歯界展望 100: 404
24. 小関健由, 西原達次, 柿木保明 (2002): 高齢者の口腔乾燥症と唾液物性に関する研究, 口腔乾燥症と唾液の生物科学的研究, 唾液曳糸性試験機の測定条件. 厚生労働省・厚生科学研究費補助金, 平成13年度総括・分担研究報告書 pp41-42
25. 安細敏弘, 西原達次, 柿木保明 (2002): 検体の種類による唾液曳糸性試験機測定値の違いに関する研究. 厚生労働省・厚生科学研究費補助金, 平成13年度総括・分担研究報告 pp43-48
26. Puchelle E, Zahm JM & Duvivier C (1983): Spinability of bronchial mucus. Relationship with viscoelasticity and mucous transport properties. *Biorheology* 20: 239-249
27. Duijkers I & Klipping C (2000): Ultrasonographic assessment of endocervix and cervical mucus in ovulatory menstrual cycle. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 93: 13-17
28. Tsuchiya H, Ogonuki N, Yoshida T, Cho F, Yoshikawa Y, Ito M & Sankai T (1998): Changes in electrical impedance of vaginal mucus during the menstrual cycle in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Lab Anim Sci* 48: 535-537
29. 後藤廉平, 相田 博, 林 宗市, 平井西夫 (1957): 粘稠物質の破壊と曳糸. 材料試験 6: 245-250
30. 後藤廉平, 平井西夫, 花井哲也 (1962): レオロジーとその応用. 第17章. 生体のレオロジー 共立出版, 東京 pp284-286, pp309-310