

宿題報告 (要望演題)

内分泌異常の心身医学的研究

九州大学医学部産科婦人科学教室 (主任 古賀 康八郎 教授)

講 師 岡 村 靖

研究協力者

今村 安吉, 秦 喜八郎, 史 秀江, 北島 正大, 田中 祥照
 荒川 公秀, 和田 卓人, 立山 浩道, 岡野 優治, 永川 正敏
 後藤 哲也, 上笹貫 修, 倉野彰比古, 浜崎 康夫, 松山 敏剛
 遠山 尚孝*, 青木 宏之*, 宮本成章**, 内田 哲**

* 九州大学医学部心療内科教室 (主任 池見西次郎教授)

** 九州大学医学部第一内科教室 (主任 柳瀬敏幸教授) 人類遺伝研究室

I. 緒 言

人間の寿命は70年±10年であり, 無限の空間と久遠の宇宙実存において思惟するならば, 人間の一生は瞬時の生命に過ぎない. しかし, その間, 先天的な素因, および環境要因に加えて, 感情や意志, すなわち, 人間の脳皮質, とくに新皮質の神経細胞の機能が, 個体の homeostasis を司どる内分泌-自律神経系に種々の影響を及ぼして疾病が発生し, また, 多様な予後を示すので, 心身相関の問題は, 疾病の発生, 経過, および, 治療の上にきわめて重要である.

本研究の目的と意義

産婦人科の領域では, 心的因子によつて惹起される疾患がしばしば認められ, とくに, 内分泌系への心的因子の影響は鋭敏であつて, 内分泌異常を容易に惹起する. この点にかんがみ, 内分泌異常と心的因子の相関を解析し, 内分泌疾患の診断と治療法の確立に資したいと考えて, 本研究を開始した.

人間の精神現象は, 曾つては哲学, 宗教, および, 心理学の研究対象であり, 多年に亘つて抽象的な論義が行なわれて来たが, 近年, 医学の領域から, Pavlov, I.P. (1849~1936)が条件反射研究により, 人間の精神現象を脳の機能として初めて客観的に探究する方法を明らかにし, 次いで, Cannon, W.B. (1871~1945)が homeostasis の理論を展開し, 感情と生理との関連について, 体液学的な考察を行なつた. また, Selye, H. (1907~)は非特異的刺激に対する汎適応症候群学説により, 独自の見解を発表している.

精神と身体との関連について独創的な研究を行なつたこれら3人の先達の研究は, いずれも動物実験に主体を置いた研究であつた.

人間と動物との解剖学上の最も大きい差異は, 脳皮質, とくに, 新皮質であり, この部位が, 人間としての高度な精神現象に密接な関連を有するので, とくに精神現象の研究では, 動物実験の成績で人間を類推することは困難な点も多く, 脳のように高度に分化した器官では, 動物実験によつて解明し得ない事象が少なくない.

従つて, 研究上, 動物実験によらざるを得ない場合以外は, 一貫して研究対象を人間に置いた.

II. 内分泌疾患のとらえ方

内分泌疾患の発症機序について, 心理学, 内分泌学および自律神経学の3方面から, 系統的な考察を行ない, 表1に示す新しい概念により内分泌疾患の把握を試みた. すなわち, f_1 は精神的対応 (psychogenic fitness), f_2 は身体的対応 (somatic fitness), x は遺伝因子 (genetic factor), y は環境因子 (situational factor), t は時間因子 (time factor), および, z は内分泌異常 (endocrine disorder) を示したものである (表2).

表 1

$$Z = \begin{cases} f_1 (x \cdot y \cdot t) \\ f_2 (x \cdot y \cdot t) \end{cases}$$

表 2

f_1 : psychogenic fitness
 f_2 : somatic fitness
 x : 遺伝因子
 y : 環境因子
 t : 時間因子
 Z : 内分泌異常

f_1 の x により発症する内分泌異常は先天性の性格によるものであり、神経性食思不振症(anorexia nervosa)がこれに属する。 f_1 の y によるものは家庭内の心的葛藤、または勤務上の心労などがある。 f_2 の x によるものは染色体異常の場合であり、Turner 症候群や testicular feminization syndrome がこれに属する。 f_2 の y によるものはホルモン剤などの不適当な使用、肥満を嫌つての減食、産後大出血などがある。 f_1 の t は精神的荷重(心的ストレス)が加わつてからの期間を意味し、 f_2 の t は身体的環境荷重が加わつてからの期間を示す。以上のような数式化による概念で内分泌疾患の診断と治療を試みた。

III. 基礎篇

1. 心理検査法

質問紙法として、Cornell Medical Index (CMI), Manifest Anxiety Scale (MAS), Yatabe Guilford Test (Y-G Test), および, Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) を用いた。また、投影法として Rorschach Test, および, Rosenzweig Picture Frustration Study(P-F study) を用いた。質問紙法は判定に客観性があるが、記載法の欠点として、被験者の記入態度による変動がある。他方、投影法では、その欠点はないが、判定時に施行者の主観が這入る欠点がある。従つて、質問紙法と投影法とを総合判定することが必要である。

Rorschach Test については、Time to response, shock, Human-movement, Ratio color movement および Reaction time を用い、更に Fisher (1967) らが用い始めた Barrier score および Penetration score についても検討を行なつた。

人間の性格は、先天的な素因のほかに、後天的環境因子がどのように影響して、形成されるかを検索するために、九州大学産科婦人科学教室で出産した一卵性双生児で、10才から13才まで成育した女子について研究を行なつた。すなわち、双生児ふたりが一緒に両親によつて育てられている症例と、双生児の中の1児が他の家庭で育てられている症例について、双生児間の知能(I.Q.)の差と性格の差について検討を行なつたところ、双生児のうちの1児が他の家庭で育てられている症例の方が双生児間の知能の差も性格の差も大きいことを認めた。この成績から、性格は素因によつてのみ決定するものではなく、後天的な環境因子によつて影響を受けること

が示唆された。性格の差の検討については、P-F study の Group Conformity Rating (GCR) を用いた。

2. EEG解析

内分泌疾患の病因が中枢性であるか否かの診断に EEG は有用である。EEG に汎発性、左右同期した slow burst または、6 & 14 cps positive spike が認められる場合は、中枢性の障害が疑われる。とくに、6 & 14 cps positive spike は間脳の器質的病変によつて出現することが多い。

3. 内分泌検査法

in situ のホルモン測定値で内分泌疾患を診断することは内分泌異常が高度に起つていない限り、困難な場合も多く、従つて、内分泌腺の刺激試験を行なうことが必要である。

私たちは、gonadotropin-dexamethasone 負荷試験により卵巣の、rapid ACTH test により副腎の、SU4885 test により下垂体の、vasopressin test により間脳一下垂体系の reserve function を検索した。これらの刺激試験は、尿中あるいは血中 steroids の推移で判定するが steroids の測定は正確に、また精細に行なわなければ、診断上の意義は少ない。従来、尿中17-KS 測定には Drechter法(1952)、尿中 estrogen 測定には Brown法(1955)、尿中 pregnanediol 測定には Kloppe法 (1955) が一般に慣用されてきたが、これらの測定法はいずれも強酸加熱水解を行なうので steroids の破壊、変換が起つており、これらの測定値にもとづく尿中 hormone の動態判定は誤りを犯す危険性が大きいのである。この点に着眼し、1960年より尿中 steroids 測定法の基礎的検討を開始した。まず、尿中17-KS conjugates について酵素水解および solvolysis の研究を行ない、次いで尿中 estrogen conjugates について同様の検討を行ない、現時点において best と考えられる測定法を確立した(表3, 4)。

両水解法の比較を同じ尿 sample を用いて行なつた成績を述べると、尿中17-KS では分画 pattern の両測定法間における差異、および総値の差が著しい。すなわち

表3 尿中17-KS 測定法

○Drechter (1952)

酸加熱水解

○Koga (1961)

Step I ether 抽出

Step II β -glucuronidase 水解

Step III solvolysis

Step IV 酸加熱水解

表4 尿中 Estrogen 測定法

○Brown (1955)

酸加熱水解

○Authors (1965)

Step I Helix pomatia extract 水解
(β -glucuronidase + sulfatase)

Step II 酸加熱水解

Drekter 法では酸水解のときこれらの分画 steroids の破壊が起つていることが示唆される。次に尿中 estrogen では、とくに両測定法の間で estradiol 値に差異が大きい。すなわち Brown 法では酸水解時に estradiol が破壊されることが示唆される。また尿中 pregnanediol, pregnanetriol, 尿中17-OHCS 測定法についても検討を行なつた。従つて、尿中 steroids の分画値を診定する場合には、とくに水解法が肝要である。

尿中 gonadotropin 測定法については、生物学的活性と免疫学的活性が必ずしも相関しない点に測定法上の疑義が存する。(1) FSH, LH相互の影響、および下垂体から分泌される他の蛋白性ホルモンの干渉、(2) 尿中 gonadotropin inhibiting factor (GIF) の問題についての検討が重要である。FSH、およびLHは構造式が解明されていないので、測定法検討上の困難性が大きい。

4. 自律神経機能検査法

自律神経症状調査表、尿中 catecholamine (CA), microvibration (MV), galvanic skin response (GSR), および指尖脈波 plethysmogram (PTG) により検討を行なつた。

(1) 自律神経症状調査表の記載により、自覚症状を把握することができる。

(2) 尿中CA測定法により尿中の adrenaline および noradrenaline 排泄値を得るが、前者は驚愕、不安、疼痛などの stress が加わつた場合に危急反応として副腎髓質から放出されるのに対し、後者は主として血圧を維持する homeostatic reflex のために働くものである。従つて、adrenaline の生産量は副腎髓質の活動を示すが noradrenaline の生産量は交感神経—副腎髓質系の活動状態を示す。いずれの排泄値も、精神現象の中で殊に感情の変動と密接な関連がある。

(3) MV：生体の表面から捉えられる目に見えない持続した細かい生理的な震えであり、 γ 運動系を含む脊髄反射がこの発生に重要な関係をもっている。MVは視床下部の刺激で抑制を受け、reticular activating system

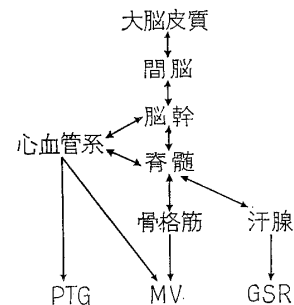
は促進的に作用する。

(4) GSR：自律神経性の反射で、内外刺激によつて大脳皮質や間脳とくに視床下部の中樞が興奮し、それが交感神経性に汗腺細胞を活動させるため、皮膚の“見せかけの電気抵抗”が減少する。GSRの調節に脳幹網様系および大脳辺縁系の関与も考えられる。

(5) 指尖脈波：指尖において末梢血液動態を測定するものであるが、本測定は情緒と関連性を有する。

以上のMV、指尖脈波 (PTG) およびGSRの発生機序については、いずれも、大脳皮質—間脳—脳幹と密接な関連がある (図1)。

図1 MV, PTG, GSR の発生機序

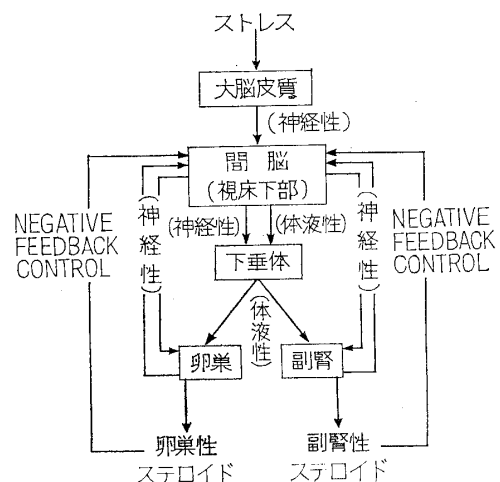


すなわち、指尖脈波は大脳皮質—間脳—心血管系の変化を表わし、MVは、大脳皮質—間脳—脳幹—脊髄—骨格筋系および、大脳皮質—間脳—脳幹—心血管系の変化を表わす。また、GSRは大脳皮質—間脳—脳幹—脊髄—汗腺系の変化を表わすものである。

5. 内分泌系と自律神経系の関連

個体における内分泌臓器は、hormones による液性伝達のほかに、自律神経系による支配が考えられる (図2)。

図2 内分泌系と自律神経系の関連



間脳-下垂体-卵巢系においても, gonadotropin releasing factor (GRF)→gonadotropin→steroids の機序のほかに, 間脳-中脳-脊髓路を経ての自律神経系による卵巢および子宮内膜の機能調節を予測して, 卵巢および子宮における自律神経の組織化学的研究を行なった. 卵巢では, adrenergic neuron および cholinergic neuron が hilus から cortex にまで分布しており, 子宮内膜においても両 neuron が子宮頸部から侵入し, 子宮内膜基底層に接する筋層にまで到達している像を認めた.

これらの所見は, 排卵や月経の発来機序に自律神経系が関与している可能性を示唆する所見と考えられる.

6. 染色体解析

末梢血培養による染色体研究から, somatic な遺伝因子の解析がある程度可能である. Turner 症候群は45:44+XO, testicular feminization syndrome は46:44+XY (slightly long Y) を示し, いずれも性染色体異常が認められ, 遺伝荷重が存することが明らかであるが, adrenogenital syndrome, Albright's syndrome, Stein-Leventhal syndrome, Cushing's syndrome, Hand-Schuller-Christian syndrome などは, 46:44+XX を示し, 性染色体の異常は現時点では, まだ認められていない. とくに, adrenogenital syndrome は家系的に発生をみることがあるので, 今後, 染色体解析法の進歩により, 性染色体, もしくは常染色体の異常が発見される可能性が存する.

IV. 臨床篇

A. 診断

内分泌疾患の診断を f_1 , f_2 分類により検討した.

f_1 の診断には interview が重要であり, 精神分析的面接法を行なつて, 心因の有無を追求し, interview sheet を用いて, 幼時における personality の形成過程解明と, 無意識における心的機制の診断を行ない, 身体症状との関連を検討した. また, 性格および知能と環境適応との関連を診定するために, 心理検査, および, 知能検査を参考にした. f_2 の診断には, 染色体解析を行なつて $f_2(x)$ 因子を決定し, さらに, EEG, 内分泌検査, 自律神経機能検査, および, 血液線溶活性を検索し, その病態および主たる病変部位の診断を試みた.

1. Interview

発症および病状の増悪, 持続に心理, 環境要因がいかに関連しているかについて, interview sheet を用いて詳細な検討を各症例に行なつた.

2. 心理検査

CM I とMA Sについて, f_1 , f_2 の総得点の差をみると, いずれも明らかに f_1 群において高得点を示した ($p < 0.001$). また, CM I 得点とMA S得点とは相関を示した ($r=0.69$).

3. 染色体

Turner 症候群3例に性染色体異常 (XO) が認められ, testicular feminization syndrome 2例においても性染色体異常 (XY) が認められた. これらの所見は $f_2(x)$ 因子の存在を示すものである.

4. EEG

EEGで異常を示した症例と示さない症例について, f_1 , f_2 の分布状態をみると, EEG正常群では f_1 , f_2 の分布はほぼ同数であるが, EEG異常群では f_2 がやや多く, とくに, 6 & 14cps positive spike を示したものでは, 1例を除き, すべて f_2 であつた.

すなわち, 心因性内分泌異常では高度の脳波異常を示すものが少ないことがうかがわれる.

5. 内分泌検査

in situ のホルモン測定, 内分泌腺刺激試験, および, 内分泌組織診により検索を行なつた.

a) in situ のホルモン測定値: 無月経第Ⅰ度と第Ⅱ度について, f_1 群と f_2 群とを対比してみると, 尿中17-OHCS, 17-KSおよび, 血中11-OHCS については, とくに差異を認めないが, 尿中 estrogen total 値については f_1 群が f_2 群に比し高値を示すものが多くみられた.

b) 間脳-下垂体-副腎皮質系機能検査: まず, rapid ACTH testと vasopressin testを行ない, 血中11-OHCS の反応量について f_1 群と f_2 群とを対比してみた. rapid ACTH test においては f_1 群が f_2 群に比し, 反応量が大なる傾向がうかがわれ, vasopressin test では逆に低い傾向が認められた.

vasopressin に対する血中11-OHCS の反応量と ACTHに対するその比, すなわち, vasopressin 反応量/ACTH 反応量は両 test の相反する傾向を一元的に表現し得る率であるが, f_2 群が f_1 群に比し大なる傾向を示した.

次に, SU-4885 test (SU test と略す) について, 尿中17-OHCS, 17-KS, estrogen および, pregnanetriol 反応量と f_1 , f_2 を対比したところ, いずれも f_1 群が f_2 群に比してその反応量が小さい傾向を示した. 従つて, 間脳-下垂体-副腎皮質系機能検査として行なつた rapid ACTH test, vasopressin test および, SU test を総合判

定すると、 f_1 群においては副腎皮質機能が正常、もしくはやや亢進の傾向がうかがわれ、他方、間脳—下垂体系機能は低下の傾向が認められた。

c) 下垂体—卵巢系機能検査：尿中 FSH の測定によつて間脳下垂体機能を、gonadotropin-dexamethasone (G-D) 負荷テストによつて卵巢機能をみた。それぞれについて f_1 , f_2 を対比してみると、FSH については、Turner 症候群や Klinefelter 症候群など、 $f_2(x)$ に属するものの中に異常高値を認めたほか、 f_2 群においてその分布は広範囲であつた。他方、 f_1 群では異常高値を示すものは認めなかつた。G-D 負荷テストについて尿中 estrogen 値をみると、 f_1 群の前値は f_2 群に比して高いにも拘らず、その gonadotropin に対する反応はむしろ f_1 群が悪いという成績を得たが、このことは、 f_1 群において dexamethasone により抑制を受ける副腎由来の estrogen の比率が大きいことを示唆するものと考えられる。次に、尿中 17-KS、および 17-OHCS 値の変化をみると、 f_2 群の中の、hyperandrogenism を呈するある種の疾患群 (Stein-Leventhal 症候群や adrenal androgenic hyperfunction など) においては、正常 pattern とは異なる反応を示し、卵巢および副腎における代謝異常が示唆された。また、下垂体疾患においては、dexamethasone に対する feed back mechanism の異常を推測し得る結果を得た。他方、 f_1 群においては、正常 pattern を示した。

f_2 群において、内分泌腺刺激試験の個々の成績では病変部位が明確に診断し難い case でも、in situ の測定値ならびに各々の内分泌腺刺激試験の成績を総合して判定すると、臓器別の病変部位診定が明らかになることが多い。

d) 内分泌組織診：まず、 f_1 群の症例について述べると、anorexia nervosa で死亡した 16 才の女性 (死亡前 1 年間無月経であつた) の前頭葉皮質、間脳の視床下核の神経細胞には組織学的病変は認められず、また、下垂体前葉にも組織学的病変は認められなかつた。しかし、副腎皮質には束状層に軽度の萎縮が認められた。また、卵巢にはかなり成熟した卵胞が認められたが、新鮮な黄体は認められず、少数の幼若卵胞と多数の原始卵胞が認められた。子宮内膜は著明な萎縮像が認められた。

次に、 f_2 群の症例について述べると、Stein-Leventhal 症候群では、基礎体温は 1 相性を持続し、子宮内膜も増殖期像を呈し、卵巢は polycystic であつた。testicular feminization syndrome では、睪丸組織の精巣網に一

致する像を認めた。また、一次的な心因の関与なく、後天的に頑固な無月経をもたらした症例の卵巢所見は原始卵胞は少なく、萎縮の像を認めた。

以上、内分泌組織診上、無月経症状を呈した f_2 群では、卵巢ならびに子宮内膜の所見が多様であるが、 f_1 群では time factor が大になるに従つて、卵巢および子宮内膜の萎縮性変化が大となり、とくに、萎縮性変化は子宮内膜において著明である。

6. 自律神経機能検査

自律神経症状調査表について f_1 , f_2 を対比してみると f_1 群の方が f_2 群に比してやや高い傾向がみられ ($P = 0.06$)、尿中 CA についてみると adrenaline (Ad), noradrenaline (NAd), total CA いずれも f_1 群において高値を示す傾向を認めた。

MV はその周波数分析により pattern の分類を行なつて、徐波成分より順に θ , α , β 波に分け、そのいずれが dominant であるかにより、 θ , α , β type に大別し、更に α 波のうち、8~9 cps の slow α が主体をなす場合を αs , 10~13 cps の fast α が主体をなす場合を αf と分類したが、 f_1 , f_2 との対比において、その pattern の分布に差があり、 f_1 群においては MV 異常 pattern (L , $\alpha s \theta$, $\alpha f \theta$, β) の出現率は低く、かつ、 αf type が主たる pattern であるのに反し、 f_2 群においては異常 pattern の出現率が増加し、 αf の出現率が低い。

GSR においても自然反応の出現様式、刺激反応の“なれ”の程度、および、条件反応、初期反応に f_1 , f_2 両群間の差が認められる。すなわち、 f_1 群では f_2 群に比し、自然反応が全く出現し難い例が多く、刺激反応に対する“なれ”不良の症例が多い。また f_1 群では条件づけられ易いものが、 f_2 群に比して少なく、初期反応の出現も f_1 群において低率である。このことより、 f_1 群においては、条件反応形成にあづかる system に block が生じている可能性が示唆される。

指尖脈波では安定 pattern を示す場合と不安定 pattern を示す場合とあるが、 f_1 , f_2 両群間にほとんど差が認められなかつた。

自律神経症状調査表の得点と GSR の関連は初期反応の出現の点で相関を示し、自律神経症状調査表得点が高いものの方が低いものに比して、初期反応の出現も、条件反応の出現もよい。

MV と尿中 CA との相関をみると、 θ を含めた slow component の増加は尿中 total CA の高値と対応し、fast component の増加は尿中 total CA の低値を示し

た。

7. 血液線溶系

機能性子宮出血群では血液線溶活性の亢進（とくに標準平板において）が認められた。この所見から血液線溶活性が子宮内膜からの出血機序に関与していることがうかがわれる。機能性子宮出血群の中では f_1 群の方が f_2 群よりも高値を示した（とくに標準平板においてその差が著しい）。この成績から心的ストレスのもとでは血液線溶活性の亢進が起る可能性が示唆される。

8. 各種検査間の相関

1) 心理と自律神経機能

自律神経症状調査表得点は CM I および MA S 得点といずれも相関を有するが、CM I 得点との相関の方が強い。

CM I ≥ 30 、あるいは MA S ≥ 10 を示す症例を、CM I を縦軸に、MA S を横軸にとつた座標上に plot し、 $y = x + 20$ の直線で 2 分すると、2 分された上下の部分に分布する症例の MV pattern には有意の差 ($p < 0.05$) が生じる。すなわち、CM I 得点が大で MA S 得点が比較的小さい群 (CM I ≥ 30 , $y \geq x + 20$) の MV pattern は slow component dominant であり、逆に MA S ≥ 10 , $y < x + 20$ に分布する群には fast component dominant MV が多い。G S R において MA S 得点の低いものは、自然反応の多発するものが多い。

指尖脈波不安定群には MA S 得点の高いものも多いが、安定群、中間群には MA S 得点の高いものは少ない。

2) EEG と内分泌

EEG と SU test: EEG を normal, slowing, 6 & 14 cps positive spike 群の 3 群にわけて、SU test を行ない、尿中 estrogen, 17-KS を指標として、間脳一下垂体の reserve function をみると、estrogen も、17-KS も、その反応量は 6 & 14 cps positive spike 群で低い。

3) EEG と自律神経機能

EEG と MV との関連において f_1 , f_2 をみると、EEG abnormal, MV abnormal のものは 1 例を除きすべて f_2 に属している。

EEG と G S R の関連をみると、自然反応、刺激反応の“なれ”のいずれも脳波正常群の方が異常を示す例が多く、このことは、G S R が MV と異なり、より敏感に心的事象をとらえているとも考えられる。

EEG と指尖脈波の関連において f_1 , f_2 をみると、EEG が normal の場合、指尖脈波が不安定なものでは心的事象の把握であり、EEG が abnormal な場合のそ

れは、むしろ間脳—脳幹における自律神経中枢の異常を示唆するものと考えられる。

4) 内分泌と自律神経機能

MV pattern と内分泌環境の間には、ある一定の傾向を持つ関連が認められる。すなわち、slow component dominant type では fast α dominant type に比して estradiol 換算量 ($Ed + 1/5 Eo + 1/25 Et$ γ/day), estriol, 17-OHCS, 17-KS が共に低い傾向があり、F S H は逆に高い値を示す。すなわち、前者においては、体内ステロイドホルモンのレベルが全体的に低く、F S H の高い内分泌環境が想定され、fast component dominant type では、逆の内分泌環境が想定される。

さらに、間脳一下垂体—副腎皮質機能検査との関連をみると、slow component dominant type では fast component dominant type に比して副腎皮質機能は相対的に悪く、vasopressin test および SU test では逆に前者の方が相対的に反応が良い。すなわち、fast component dominant type では slow component dominant type に比して、内因性 A C T H に対する reserve function が低い傾向を持つと考えられる。このことは正常周期における卵胞期と黄体期にも似た関係であり、slow component dominant type が主として卵胞期に出現し、fast component dominant type が黄体期に出現することからも首肯される。

5) 内分泌と線溶系

尿中 F S H 活性の低い内分泌異常患者では血液線溶活性が標準平板、加熱平板いずれも低値を示した（とくに、標準平板においてその傾向が顕著であつた）。この成績から、下垂体からの蛋白性ホルモンである F S H の生物学的活性と血液線溶活性が関連を有することが示唆される。

B. 治療

1. 心身相関からみた内分泌疾患症例の分類

内分泌疾患 177 例を f_1 , f_2 に分類すると、 f_1 群が 44.6% を、 f_2 群が 42.9% を占め、不明群が 12.5% を占めた。私たちのもとに心的因子を持った患者がやや多く集まる傾向があることを顧慮しても、本成績から、内分泌異常を訴えて来院する患者には一次的な心因の関与に起因する case が多い可能性がうかがわれる。

f_1 群 79 例を x , y により分類すると $f_1(x)$ が 5.0%, $f_1(yt)$ が 45.6%, $f_1(x \cdot yt)$ が 49.4% を占めた。この研究成績から、環境因子の重要性が改めて確認されたのである。すなわち、精神療法の適応症例に対して、精神療法

と共に、環境調整 (situational approach) を必要とする case が多いことが示唆される。

f_2 群76例を x, y により分類すると $f_2(x)$ が44.7%, $f_2(y)$ が48.7%, $f_2(x \cdot y)$ が 6.6%を占めた。

2. 心身相関からみた内分泌疾患の治療 筆者の治療方針を表5に示す。

表5 心身相関からみた内分泌疾患の治療

治療法		補助療法	
f_1	$\begin{cases} x : \text{心理療法} \\ y : \text{精神的環境調整} \end{cases}$	—	$\begin{pmatrix} \text{パルス刺激} \\ \text{ホルモン剤} \\ \text{精神安定剤} \\ \text{自律神経剤} \end{pmatrix}$
f_2	$\begin{cases} x : \text{なし} \\ y : \text{身体的環境調整} \end{cases}$		

f_1 , すなわち, 心的対応の x 因子に対しては, 心理療法が必要であり, y 因子に対しては, 精神的環境調整が大切である。 f_2 , すなわち, 身体的対応の x 因子に対しては, 現在のところ根本的な治療法はない。 y 因子に対しては身体的環境調整が重要である。以上が各因子に対する基本的な治療法であるが, 補助療法として, ホルモン剤, 精神安定剤, 自律神経剤, および, パルス刺激がある。

1) 精神的因子に対する治療法

$f_1(x)$ に対する根本的な治療法は心理療法 (psychotherapy) であり, $f_1(y)$ に対しては精神的環境調整 (psychogenic situational approach) である。心理療法には洞察療法 (insight therapy), 表現療法 (expressive psychotherapy), 支持療法 (supportive psychotherapy) および訓練療法 (training therapy) があり, その各々の心理療法の特色は,

a) 洞察療法: 自己の生活態度や, 性格傾向のゆがみを自分自身が自覚することによつて, 自発的にこれを変えてゆく洞察を旨とする療法で, subconscious な conflict に対する精神分析療法はその古典的なものであるが, 現代の多くの心理療法がこの点を目標にしているともいえる方法である。

b) 表現療法: 内省の強い性格で, 苦悩を抱き, 精神緊張を来しているとき, 情緒的体験を言語や態度に表現させることによつて, 情緒的緊張の解放を目的とする療法である。

c) 支持療法: 患者を元気づけたり, 安心を与えたりすることによつて, 直接に心の支えを行なう場合と, recreational な配慮や distraction (気分転換) を試みる場合とがあつて, 前者は, 医学的諸検査の成績から器質的病変が認められないことについての説得であり, 後者

においては, リクリエーション療法および, 作業療法がこれに属する。

d) 訓練療法: 最も代表的な訓練療法は, 森田療法と自律訓練療法 (autogenic training) である。

森田療法は故森田正馬教授 (1874~1938) の創始になる訓練療法で, 説得療法, 臥褥療法, および, 作業療法の3つより成るが, 主眼とするところは, “あるがまま” の心の姿勢の養成にある。

自律訓練法は, Schultz, J.H. (1884~) により創始された訓練療法で, 筋肉の緊張を除く訓練から, 血管緊張の control, 心的緊張の統制を行なわんとする訓練療法である。

以上, 心的因子の治療に一貫した重要な点は, 最初も最後まで面接だということである。患者と面接し, 患者のいうことに耳を傾け, 患者の生活の中に入つてゆかなければ治療効果は期待出来ない。精神療法が単なる観念の遊戯に終つてはならない。医師が強いヒューマニズムと心的因子 (精神構造) に対する鋭い洞察力および患者を温かく包容する心をもつて患者の治療意欲 (motivation) を誘起するならば心理療法は奏効の可能性を有する。

心理療法の実際については, 結婚後11年間全く妊娠し得ず, その間9年間に亘つて「卵巣機能不全症」の診断で, ホルモン療法を受けているが, 卵巣腫大をもたらしたただけ (1側の卵巣剔除さえ受けている) で治療効果の得られなかつた f_1 の x 因子が強い続発性無月経症に対して心理療法 (supportive psychotherapy および autogenic training) を行ない, 排卵をもたらし, さらに妊娠をもたらし, 健康な児を分娩せしめ得たこと, また, 結婚後5年間妊娠し得ず, 私たちの外来に来院するまで3年間「子宮發育不全症」の診断でホルモン療法を受けているが妊娠をもたらし得ないでいた f_1 の y 因子による持続性無排卵症に対し, 精神的環境調整を試みたところ, 直ちに妊娠し, 現在, 健康な児を得ていることなどが, 心理療法の有意性を示唆するものである。

国際心身医学会議 (1967) における世界共通の語彙は arugamama (あるがまま) であり, Satori (悟り) であり, Zen (禅) であつた。このことから欧米の医師および心理学者が東洋的ニュアンスの濃いこれらの事象を心理療法と関連して考え, かつ, 治療法に融合しようとする姿勢がうかがわれる。医学の倫理について, 欧米においては, 宗教に立脚して厳しい規制がなされているが, 他面, 心理療法においては, 東洋に永く伝わるこれらの事象が, 却つて, 欧米の医師や心理学者に注目されていることに, 私たちは反省の必要があると考える。

2) 身体的因子に対する治療法

$f_2(x)$ に対する根本的な治療法は現在のところないが、 $f_2(y)$ に対しては身体的環境調整（栄養、手術など）により治療が可能な場合もある。

f_2 の x 因子による内分泌疾患には、明らかな染色体異常を示す Turner 症候群や、testicular feminization syndrome や、染色体上の異常は現時点ではまだ発見されていないが、しばしば家系的に発生をみる adrenogenital syndrome がある。いずれも、対症療法は一応行なう場合もあるが、根本的な治療法は現在のところない。とくに、明らかな染色体異常をもつて出生した個体では、染色体異常を治療し得る可能性は少なく、染色体異常の発生を予防することが重要であろう。 $f_2(x)$ に関しては、分子レベルにおける遺伝情報の解析が細菌および動物について国際生化学会議（1967）で、かなり報告されたが、これらの *in vitro* の成績でもつて人体の *in vivo* における状況を類推することにはまだ問題が多く存する。従つて、 $f_2(x)$ に対する治療法は将来の課題である。

次に、 $f_2(y)$ による内分泌異常の治療法としては、ホルモン剤の不適當な使用、肥満を嫌つての減食などによる case では治療は容易であるが、産後大出血に基づく Sheehan 症候群など内分泌臓器に器質的な病変を著しく惹起した case では治癒は困難である。

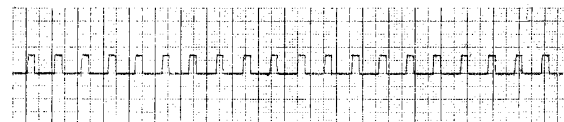
以上、各々の基本治療法について述べたが、次に補助療法について述べる。補助療法としては従来、ホルモン剤が最もしばしば用いられて来たが、精神安定剤、自律神経剤、および抗プラスミン剤を用いて奏効する case もある。また最近、human menopausal gonadotropin (HMG) の排卵誘発効果を、妊馬血清ゴナドトロピン (PMSG) と比較し、PMSG 無効例に HMG が有効であつたことから、その生物学的活性はかなり高いものであることを認めた。以上、いずれも exogenous な薬剤の投与であり、対症療法的意義は有する。

3) パルス刺激による治療法

私たちは1965年、両側頭部から、外耳孔と外眼角とを結ぶ線上で、外耳孔から前方 2.5cm の垂直線上 1.5cm の点を中心として直径 3.0cm の円板電極を用いて、mild なパルス刺激 puls electrostimulation (図3)を行ない、endogenous gonadotropin の分泌を促進することにより、持続性無排卵症患者の排卵誘発に成功した。以来、現在まで、27例に排卵を認めた（表6）が、その中の3例に妊娠をもたらした。副作用はない。また、 f_1 群の方が f_2 群に比して、本法による排卵率は高い。本法を1回/日（隔日）3度行なつて、その間の尿中 LH 排泄の推移をみたところ、本法で排卵が起つた場合には尿中 LH 排泄値の上昇が認められた。

図3 Wave Form employed for Electrostimulation of the Human Frontal Lobe

Pulses (by Authors, 1965)



Condition: 2.5 - 7.0 V, 10.0 - 83.3 cps, 1.7 - 3.2 msec
3 - 8 min, 2 - 5 times (every other day)

表6 パルス刺激による排卵誘発

	症例数	排卵数	誘発率	妊娠数	
無月経第Ⅰ度	29	7	24.1%	0	
無月経第Ⅱ度	19	3	15.1	1	
無排卵 周期	散発性	14	6	42.9	1
	持続性	21	11	52.4	1
計	83	27	32.5	3	

cat の脳内 (frontal lobe, Hypothalamus ant., および Hypothalamus post. の3カ所) に電極を挿入し、脳内2電極間の電位差を測定したところ、刺激電圧 1.5V で上記の3カ所いずれも電位差を認め、電圧を 2.0V, 3.0V に上げた場合はとくに、前頭葉 (frontal lobe) において電位差が大であつた。人と cat における円板電極間距離（両側頭部からの通電時）および頭蓋の厚さの比較検討から、刺激電圧 5.0V では少なくとも前頭葉に電流が這入っていることが推測される。本実験から、図3に示す刺激条件で起る人の排卵は単なる暗示ではなく、大脳皮質の mild な電気刺激による排卵誘発である可能性が示唆される。

4) “条件づけ”による排卵誘発

f_1 の y 因子が濃い持続性無排卵症患者に対して、まず、パルス刺激を用いて排卵を誘発し、次に、パルス刺激装置の頭部への setting のみで（パルスを通電することなしに）排卵誘発に成功した。本事象は、人間の意識によつて排卵が起り得ることを示唆するものである。

V. 結 語

以上、産婦人科領域における内分泌疾患について、心理学、内分泌学、および、自律神経学の3方面から、系統的な研究、ならびに考察を行ない、内分泌疾患のとりえ方に新しい概念を導入し、この概念に基づいて、内分泌疾患の診断と治療を行なう意義の重要性を提起した。

内分泌疾患の中で、最も治癒の希望を持つことが出来るのは、心因性の内分泌異常である。心因性の内分泌異常は機能的なレベルでの障害である case が多い (time factor が大となれば器質的病変を生ずる場合もあるが)

昭和43年8月1日

岡 村

911—55

ので time factor が小であるならば完治（自然に menses が起り、自然排卵が起る状況をもたらしこと）が可能であるからである。この際、単なるホルモン療法では完治させ得ない。心理療法および環境調整が重要である。また、極めて強い精神的ストレスにより発症している場合、環境調整が早急には困難である場合、および、患者の性格上の点から一時期補助療法を用いることが望ましい場合には、心理療法に先行して、あるいは、心理療法と平行して、補助療法（ホルモン剤、精神安定剤、自律神経剤、またはパルス刺激）を一時期用いることも有用である。

内分泌臓器に器質的な病変が存する場合には、ホルモン投与は補充療法の意義を有するのみであり、また、下垂体、卵巢、副腎などへの手術的処置は、臓器の欠損を生じるので、内分泌機能の衰退は免がれない（Stein-Leventhal 症候群に対する楔状切除術は唯一の例外である）。

従つて、内分泌疾患の診断に際しては、その成因について上述の新しい概念で洞察を行ない、治療に当つては、本質的な病因の治療に主眼を置き、自然の治癒力を恢復、増進させながら、mild に補助療法を行ない、iatrogenic disorder を生ぜしめないよう留意することが肝要である。

本研究途上において見出した新しい知見（内外の文献に報告をみないオリジナルな研究業績）は次の通りである。

(1) 産婦人科領域における内分泌疾患について、心理学、内分泌学、および、自律神経学の3方面から、系統的な研究、ならびに、考察を行ない、内分泌疾患のとりえ方に新しい概念を導入した。そして、この概念に基づいて、内分泌疾患の診断と治療を行なう意義の重要性を提起した。

第20回日本産科婦人科学会総会要望演題宿題報告（東京）1968年3月27日

(2) 人間の両側頭部からの mild なパルス刺激により、排卵を誘発し得た。本法による副作用はない。

文部省特定研究「脳機能と生殖」連絡会議招待講演（湯河原）1965年11月5日

(3) 人間において、“条件づけ”による排卵誘発を試み、成功した。本事象は、人間の意識によつて排卵が起り得ることを示唆するものである。

第2回国際心身医学会議シンポジウム（京都）1967年7月12日

(4) 尿中ホルモン測定法の基礎的検討を行ない、酵素水解、および、solvolysis を応用して、step hydrolysis の procedure を組み、尿中17-KS、および estrogen 測定法について、現時点において best と考えられる測定法

を創始した。

尿中17-KS：第34回日本内分泌学会総会（金沢）1961年4月15日

尿中 estrogen：日本産科婦人科学会第3回内分泌懇話会（東京）1965年11月4日

(5) memory 型X線透視装置を開発した。本装置は0.1秒の曝射で memory tube に映像を記憶し、画質制御を行なうものであり、骨盤内臓器の病変解析に有用である。

厚生省班会議（東京）1968年1月26日

以上、産婦人科領域における内分泌異常について、心身医学的研究を行ない、その成果について報告したが、心的因子は内分泌—自律神経系に鋭敏な影響を与えることから、産婦人科領域における3つの重要な問題、すなわち、(1) 流早産に及ぼす心的因子、(2) 分娩機序に及ぼす心的因子、(3) 発癌および癌の進展における内分泌因子と心的因子の相関についても研究を進めて来たが、これらの研究途上において見出した内外の文献に報告をみないオリジナルな研究業績は次の通りである。

(1) 絶えず心の緊張を要する勤務についている既婚経妊婦人の群と、そうでない職場の同婦人群について、初回自然流早産の発生状況の検討を行ない、前者に自然流早産が有意に多い（ $p < 0.01$ ）ことを明らかにし、心的因子が流早産と関連があることを示唆した。

第19回日本産科婦人科学会総会シンポジウム（名古屋）1967年3月30日

(2) 分娩経過の遷延が心的因子によつて影響されることは、臨床上しばしば認められる事象であり、分娩に対する不安感が続発性陣痛微弱を生じ、児の Asphyxie を惹起する危険を蔵している。従つて、産前において、分娩に対する自律訓練を妊婦に行なうことにより、心の平安と、分娩に対する motivation の誘起を企図した。本法により、分娩Ⅰ期およびⅡ期の短縮、および児の仮死が減少することを認め、また、血中11-OHCS 値が分娩時における自律訓練効果の指標となることを認めた。

第2回国際心身医学会議パネル（京都）1967年7月14日

(3) 子宮頸部の発癌に及ぼすホルモンの作用について検索し、子宮頸部における内分泌環境の異常によつて生じる新しい発癌機序を見出した。すなわち、従来、子宮頸部の重層扁平上皮領域からの発癌は基底細胞からと考えられていたが prickly cell layer からの発癌が存することを発見した。

第37回日本内分泌学会総会（東京）1964年6月6日

第5回婦人科癌懇話会（金沢）1965年10月27日
第9回国際癌会議（東京）1966年10月23日

本研究を第1回学会要望演題宿題報告として発表する名誉と機会を与えられた小林隆会長、三谷靖前々期会長を始め、日本産科婦人科学会会員各位に深謝致します。

本研究の遂行に当り、懇篤な御指導と御鞭撻を賜った恩師古賀康八郎教授に衷心より感謝の意を表します。

本研究は、昭和41年度文部省試験研究（課題番号No. 72154）、昭和42年度文部省各個研究（課題番号No. 720786）、昭和41年度および昭和42年度厚生省がん研究助成金に負うところが大きい。記して謝意を表します。

本研究に際して御高配を賜った宮崎一郎前医学部長並びに入江英雄医学部長に厚く御礼申し上げます。

本研究に当って御教示戴いた本学、森 優名誉教授、勝木司馬之助教授、今井環教授、問田直幹教授、桜井図南男教授、和佐野武雄教授、田中潔教授、池見西次郎教授、北村勝俊教授、黒岩義五郎教授、後藤昌義教授、柳瀬敏幸教授、田中健蔵教授、山元寅男教授に深謝致します。また、御助言戴いた心療内科菅野久信助教授、銅直春雄講師、木村政資講師、第1内科小川暢也講師、山口雅也講師、精神科中尾弘之助教授、白藤美隆講師、西園昌久講師、第2内科平田幸正講師、神経内科梅崎博敏講師、村井由之講師、中央放射線部村上晃一助教授、脳神経外科松角康彦助教授、整形外科富重守講師、小児科松本寿通講師、薬理小田真道講師、解剖岩山隆講師に深謝致します。

御高配、御協力を戴いた永井諄爾中検部長、九州中央病院脳外科部長木下和夫博士、口腔外科田代英雄助教授、半田純雄博士、福岡県立太宰府病院院長田中邦男博士に深謝致します。

本研究に対し、staff の御援助を賜った今井環教授、池見西次郎教授、柳瀬敏幸教授、田中健蔵教授に衷心より謝意を表します。

本研究に対して九大内では、文学部心理学科秋重義治教授、薬学部川崎敏男教授、植木昭和教授、加藤敬太郎助教授、古森徹哉助教授、山内辰郎博士、教育学部前田重治助教授、九大工学部電子工学科吉田典可講師の御助力御高配を戴いたことを深謝致します。

また、御教示御助言戴いた東大名誉教授・東京医大生理若林勲教授、阪大内科山村雄一教授、関西学院大心理古武弥正教授、学習院大心理詫摩武俊教授、金沢大病理石川太刀雄教授、鳥取大外科桑原悟教授、鳥取大脳研内科下田又季雄教授、金沢大生理大村裕教授、横浜市大生理川上正澄教授、千葉大生理本間三郎教授、久留米大精神科稲永和豊教授、東京医歯大遺伝外村晶教授、国立遺伝研菊地康基博士、東京医大産婦人科相馬広明助教授、京大薬理藤原元始助教授、東大中尾内科宇野野公義博士、京大深瀬内科中野裕助教授、関西学院大心理宮田洋助教授、聖路加国際病院精神神経科部長土居健郎博士、東洋

大心理恩田彰教授、東京女子医大放射線科三浦茂講師、帝国臓器生研部安藤晴弘部長、松島早苗博士、神戸川明博士、塩野義研究所城戸良之助博士、三宅有博士に深謝致します。

また御教示、御助言戴いた Prof. Dr. C.L. Buxton (Chairman, Dept. Obst. & Gynec., Yale Univ., U.S.A.), Prof. Dr. S.H. Sturgis (Dept. Obst. & Gynec., Harvard Medical School, U.S.A.), Prof. Dr. H.J. Prill (Univ. -Frauenklinik Würzburg, Germany), Prof. Dr. W. Staib (Physiologisch-Chemischen Institut der Medizinischen Akademie Düsseldorf, Germany), Prof. Dr. S. Fisher (Dept. Psychiatry, State University of New York, U.S.A.), Prof. Dr. M.F. Jayle (Chimie biologique, à la Faculté de Médecine de Paris, France), Prof. Dr. N. Morris (Dept. Obst. & Gynec., Charing Cross Hospital, Medical School London, England), Dr. S. Lieberman (Dept. Obst. & Gynec., Columbia Univ., U.S.A.), Dr. A. Albert (Endocrinology Lab., Section of Physiology, Mayo Clinic, U.S.A.), Dr. W. Luthe (Medical Centre, Montreal, Canada), Dr. J. Tatsuno (Dept. Anesthesia, Univ. of California, U.S.A.), Dr. C.G. Beling (Hormone Lab., Dept. Women's Diseases, Karolinska Sjukhuset, Stockholm, Sweden), Dr. L. Levi (Lab. for Clinical Stress Research, Dept. Medicine and Dept. Psychiatry, Karolinska Sjukhuset, Stockholm, Sweden), Dr. M. S. Grossman (National Pituitary Agency, Baltimore, U.S.A.) に謝意を表します。

gonadotropin 測定 standard として用いた ovine FSH, ovine LH は Endocrinology Study Section, Division of Research Grants, National Institutes of Health, U.S.A. の好意によるものであり、謝意を表します。

本研究に対し、教室井樋進助教授以下教室員各位の御援助を深謝致します。また、御支援を戴いた九大産婦人科同窓会および同窓会有志の先生に厚く御礼申し上げます。

研究症例の御紹介を戴いた教室先輩および同門の先生；渡辺英一、加藤義徳、東原保義、安藤正俊、崎山朝浩、蜂須賀正、園田辰彦、森下裕、牛島陽一、新堂昌治、豊田明、荒木勉、天児都、福島恒彦の諸博士に深謝致します。

協同研究者、並びに、研究に助力戴いた平田紘子、七田佳代子、森山勝子、矢野近子、田代麗子、田代裕子、鶴田美佐子、安藤五十子、平野美枝子、黒木順子、大野澄子、弓山紀代子、九大教育学部大学院学生鶴光代、九大文学部学生久我弓子、九大教育学部学生浜本節子の諸氏に謝意を表します。