

生殖生理内分泌学部門

Department of Reproductive Physiology and Endocrinology

当部門はリプロダクションに関する生理、病理を、人類についてとくに婦人の側から究明していくことを目標としている。臨床面では婦人科癌の診断、治療、不妊症の全般、および一般婦人科、産科であり、研究面では生殖生理学、生殖内分泌学、およびコンピューターを用いたデータの集積、処理に関するものである。

さて昭和62年度は、前年度で門田徹教授が定年退官し、その後任教授が決定するまで一時的に是永迪夫講師が教室の責任を代行し、9カ月後の12月に是永講師は是永進医員とともに退職し宇佐市にて開業した。その後は宇津宮が講師に昇任して昭和63年1月から教室責任者を代行した。そして12月に1年9カ月ぶりに北海道大学医学部産婦人科により和氣徳夫教授を迎えることができた。その間の教室員は昭和63年12月に是永迪夫講師、是永進医員の開業退職のあと九大産婦人科より宮本新吾助手が転任し、さらに九大産婦人科から1カ月ごとの交代でひとりずつ応援が得られ、一応5人体制でやりくりしていた。その間、昭和63年7月には松岡助手が開業のため退職し、4人体制となり、教室始まって以来の困難な時期に入った。しかしその間も臨床面ではやや積極的な対処はひかえたが、ほとんど一定のレベルは保ち得たし、研究面においては以下に述べるようにこれらの重圧をはね返すような成果が得られた。

そして昭和63年12月1日、待望の後任教授に和氣徳男教授が北海道大学産婦人科より着任した。

A. 婦人科癌の診断と治療

(是永迪夫、宇津宮隆史、松岡幸一郎、角沖久夫、是永進、宮本新吾)

年度別の進行期分類、その他の統計については前報までに詳しく述べられている。昭和63年12月までの成績を表1に示す。最近は早期癌、および再発癌の多発、体癌の増加傾向がうかがえる。

表1

| Year | Number (人) | Cervical Cancer | | | | | Endometrial Cancer | Vaginal Cancer | Vulva Cancer | Ovarian Cancer | Tubal Cancer |
|-----------|---------------|-----------------|-----|-----|-----|----|-----------------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| | | 0 | I | II | III | IV | | | | | |
| 1955~1986 | 1622 | 111 | 308 | 505 | 483 | 45 | 72 | 15 | 11 | 68 | 4 |
| 1987 | 28 | 3 | 15 | 0 | 5 | 0 | 0 | 4 | 0 | 1 | 0 |
| 1988 | 31 | 5 | 5 | 8 | 5 | 1 | 2 | 0 | 2 | 3 | 0 |
| total | 1681 | 119 | 328 | 513 | 493 | 46 | 74 | 19 | 13 | 72 | 4 |

B. 不妊症の診断と治療

B. a 不妊症における子宮内膜症の診断と治療

(宇津宮隆史、角沖久夫、是永進、宮本新吾)

腹腔鏡で診断された46例中の外性子宮内膜症に対し、Gestrinone5~10mg/週、またはDanazol300~400mg/日、6カ月間投与し、その治療効果をsecond-look laparoscopyで独自の子宮内膜症scoringを用いて評価し、比較、検討した。その結果、自覚症全体では58.4%の有効率であった。腹腔鏡所見の改善率は、全体では両者合わせると68.4%に有効と認められた。また腹腔鏡検査時採取した腹水中のProstaglandin (PG)系物質はGestrinone群で治療前に比べ、治療後はPG E2濃度が優位に低下していた。しかし腹水量は変わらなかった。副作用は、Danazol群は肝機能異常が48.0%にみられたが、Gestrinone群は9.5%であった。嘔声はGestrinone群は33.3%にみられた、Danazol群は12.0%であった。そして治療による妊娠率はGestrinone群23.8%、Danaol群28.0%、全体で26.1%であった。

以上により子宮内膜症は腹水中PG系物質その他を介在して不妊に関与していることが示唆され、偽閉経療法でそれが改善されること、GestrinoneとDanazolはほぼ同程度の治療効果を示し、また副作用も同程度であることが明らかとなった。

B. b 多のう胞性症候群に対する腹腔鏡下パンチ切除術について

(宇津宮隆史、角沖久夫)

多のう胞性卵巣症候群(PCO)に対する手術療法である卵巣楔状切除術(WR)にかわり、卵巣表面に透視される卵胞をねらって7~10カ所を生検用鉗子でパンチ切除を行なうLaparoscopic Multi Punch Resection (MPR)を開発した。11例のPCO例に試みた結果、10例に術後自然排卵を認め、7例が妊娠に成功し、術後排卵率90.9%、妊娠率63.6%とよい成績が得られた。また手術前後にわたる連日採血によるホルモン測定の結果、LH、FSHは著変なくTestosteroneの低下が求められ、これらは著者が以前報告したWRによる変化によく似ていた。

MPRは腹腔鏡下で行なうので手術侵襲が少なく、術後の卵巣・卵管周囲癒着の心配もなく、手術効果が薄れ再び無排卵状態になっても再手術が可能であり、他の不妊因子の検索も可能であることなどの点から、PCOに対しては、手術療法はまず腹腔鏡下にMPRを試みるべきであると考えられた。

B. c 高ゴナドトロピン性無排卵症の排卵、妊娠について(九州7大学の統計)、(宇津宮隆史、中村元一(九大)、森 宏之(大分医大)、宮川勇生(宮崎医大)、堂地 勉(鹿大)、岡村 均(熊大)、石丸忠之(長大)、永田行博(鹿大))

高ゴナドトロピン血症性無排卵症は排卵誘発が不可能といわれている。しかしなかには排卵を認め、妊娠に至る例もごくまれに経験される。今回、九州地区での症例の集計、発表を宇津宮が代表して行なった。その結果、17例が集まり、これほど多数の高ゴナドトロピン性無排卵症の排卵例を集めた報告は未だ、みあたらない。

平均年齢は28.2歳、身長159.6cm、体重49.5kg、初経年齢12.9歳と他の同年齢婦人と差はなかった。ところが血中ホルモン値はFSH110.7miU/ml、LH122.0miU/ml、estradiol19.3pg/mlと閉経期婦人のレベルにあり、LH-RHに対する下垂体の反応も同様であった。これらの17例で自然排卵を認めた10例中8例はKaufmann療法後に自然排卵を認め、さらに排卵誘発成功例の7例のうち2例はKaufmann療法後のhMG治療により排卵に成功していた。それ以外ではhMGにより2例、Clomidにより3例が排卵誘発に成功していた。

以上の結果から高ゴナドトロピン血症でも排卵、妊娠する症例は必ずしも稀ではないことが判明した。その治療法としてestrogen progesterone cyclic therapyが高ゴナドトロピン血症性無排卵症もあることが明らかとなった。

B. d 排卵機構とゴナドトロピン分泌調節における β -エンドルフィンの役割について (角沖久夫)

ヒト排卵機構におけるgonadotropin (Gn) 分泌調節に、 β -endorphin (β -End) および β -lipotropin (β -LPH) が関与しているかどうかを解明する目的で、末梢血中 β -End様活性(i- β -End) というパラメータを用いて、自然排卵現象やpositive feedback現象における末梢血中Gnとi- β -Endとの関係、ならびに急性ストレス負荷時のGn pulse状分泌とi- β -Endとの関係を調べ、以下の結論を得た。

- 1) 自然排卵現象において、Gn surgeの開始直前に末梢血中i- β -Endがその日内変動とともに一過性に減少する。
- 2) positive feedback現象において、末梢血中i- β -EndとGnは逆の変動を示し、Gn positive ピークの開始直前にi- β -Endが一過性に減少する。
- 3) 急性ストレス(低気圧環境)負荷によって内因性i- β -End分泌が一過性に亢進しても、Gn pulseの基礎分泌は抑制されない。

いい換えれば、排卵時に起こるGn surgeの直前には、i- β -End抑制toneが解除されてsurge形成に至るが、逆に一過性ストレスによるi- β -Endの上昇はGnの基礎分泌を抑えるまでにはいたらないことを明らかにされた。また、

- 4) Gn surgeの前後でも、i- β -End日内変動の時のリズムそのものは変化しない。
- 5) 視床下部性無月経などestrogen primingが欠如した病態では、feedback機構に関与するGn分泌ばかりでなく、i- β -End分泌予備能も障害されている。
- 6) 末梢血i- β -Endのレベルを調節するものとして、ACTH-cortisol系に依存する放出ばかりでなく、estrogen-progesterone系に依存するi- β -End放出機構も存在する、などのことも示唆された。

以上により、結論として β -Endおよび β -LPHはGnのpulse状基礎分泌(tonic control)よりもむしろ、排卵のkick offに必要なGn surgeやpositive feedback開始機構(cyclic control)に、より大きく関与していることから明らかになった。

B. e 低圧環境による身体ストレスの下垂体前葉系への卵および造精機能に与える影響 (宇津宮隆史、岩里桂太郎、角沖久夫)

近年のスポーツブームに伴い、身体的ストレスの生殖内分泌系に与える影響について、いくつかの報告が見られるようになった。われわれは低気圧、低酸素環境により、血中ACTH、プロラクチン、GHが上昇することを報告した。今回は同様のストレスが下垂体前葉機能、造精機能に与える影響を報告する。対象は健康な成年男子8例で、平常気圧下、および5500m相当の低気圧環境下に1時間滞在した後LH-RH-TRHテストを行なった。その後、ヒマラヤ登山(4500m以上滞在1カ月間)から帰国後1週間目に同様にLH-RH-TRHを行ない、LH、FSH、プロラクチンを測定し、同時に精液検査を行なった。その結果、平圧下にくらべ、5500m1時間滞在時では、FSHは変化なかったが、LH、プロラクチン値の前値は変化なく、LH-RHおよびTRHに対する反応値が高い傾向を示した。しかし有意の差ではなかった。また帰国後の検査では、FSHは変化なくLH、プロラクチンは前値がやや高くなっていったが、有意の差ではなかった。また精液検査では登山前にくらべ、帰国後は全例が精子数の減少をきたし、とくに帰国後1週間はほとんどが乏精子症を示した。その後、4カ月後まで検査したが、3~4カ月後には前値に回復した。以上のように低圧環境ストレスは急性負荷では血中LH、プロラクチン値に影響を与える可能性があり、長期負荷では明らかな造精機能低下をひきおこすことが明らかとなった。

C. 妊娠中毒症の病態について(宮本新吾、角沖久夫、牧野直樹、下川 浩)

妊娠中毒症の病態の中心は、全身の血管攣縮と考えられている。そこで、妊娠中毒症に見られる血管攣縮を、生体内情報として抽出するために、我々は、深部体温計を用いて検討した。その結果、この血管攣縮を微小循環の変動としてとらえることができた。

また、深部体温上血管攣縮の認められた症例においては、子宮内での胎児発育が著名に障害されていることが認められた。したがって、深部体温上に認められる微小循環障害は、妊娠中毒症における末期的状態を示唆するものであると考えられた。

次に、妊娠中毒症に認められる血管攣縮は、血管平滑筋の収縮が亢進したことによるものか、あるいは、血管平滑筋の拡張障害によるものかを検討するため、深部体温計を用い、妊娠中毒症例に対して寒冷負荷試験を行なった。この研究により、妊娠中毒症に認められる微小循環障害は、血管の拡張障害によるものであることが示唆された。

一方、妊娠中毒症は、夜間に更に血圧の上昇をきたす奇異な病変であることが報告されている。したがって、妊娠中毒症にみられる夜間の血圧上昇のメカニズムを解明するため、循環動態の変動とともに変化する心房性利尿ホルモン(ANP)を用い、日内リズムという観点から検討し、また、深部体温計を夜間にも装着し微小循環動態を同時に検討した。この研究により、妊娠中毒症に認められる夜間の血圧上昇は、夜間、循環血液量が、日昼に比較した増加することによることが示唆された。

業 績 目 録

原著論文

1. 角沖久夫：ヒト排卵機構と Gonadotropin 分泌調節における “B - Endorphin および B - Lipotropin” 役割に関する研究、日本内分泌学会誌 63 (4) : 128、9 - 1307、1987
2. 宇津宮隆史、角沖久夫、是永 進 他、不妊症における子宮内膜症に対する腹腔鏡による治療効果判定について - Gestrinone療法と Danazol療法の比較 - 日本産婦人科学会雑誌、40 : 459、1988
3. 宇津宮隆史、角沖久夫、是永 進 他、多嚢胞性卵巣症候群に対する腹腔鏡下卵巣パンチ切除術の臨床的、内分泌的効果について、日本産婦人科学会雑誌、40 : 1800、1988
4. 黒川達郎、宮本新吾、内海善夫、東原潤一郎、下川 浩、中野仁雄、妊娠浮腫が母児の予後に与える影響。日本産婦人科学会雑誌、40、9 - 13、1988
5. Utsunomiya T., Ichimaru Y., Sato Y., Sumioki H., Kodama Y., and Yanaga T. Effects of Simulated of 5500m and Himalaya Mountaineering. Pituitary - Testicular Function. High - altitude Medical Science, 324 - 329 (1988)
6. Sumioki H., Utsunomiya T., Matsuoka K., Korenaga M., Kadota T., : The effect of laparoscopic multiple punch resection of the ovary on hypothalamo - pituitary axis in polycystic ovary syndrome. Fertil, 50(4) : 567 - 572, 1988
7. Miyamoto, S., MD, Shimokawa, H., MD, Sumioki, H., MD, Touno, A., MD, and Nakano, H., MD, Circadian rhythm of plasma atrial natriuretic peptide, aldosterone, and blood pressure using the third trimester in normal and preeclamptic pregnancies. AM. J. of Obstet & Gynecol. 1988. 158 : 393 - 399
8. Miyamoto, S., MD. Shimokawa, H., MD. Kurokawa, T., MD, and Nakano, H., MD, How does pre - eclampsia influence thermal conductivity of the skin. Int J Gynecol Obetet 1988. 26 : 361 - 365
9. Miyamoto, S., MD, Shimokawa H., MD, Touno. A., MD, Characteristics of changes in blood circulation induced by cold stimulation in pre - eclamptic women. Int J Gynecol Obstet 1988, 27 : 159 - 165
10. Miyamoto, S., MD, Shimokawa, H., MD, Sumioki, H., MD, and Nakano, H., MD, Physiologic role of endogenous human atrial natriuretic peptide in pre - eclamptic pregnancies. AM J Obstet & Gynecol. in press.
11. Shimokawa, H., MD, Hara, K., Maeda, H., MD, Miyamoto, S., MD, Koyanagi, T., MD, and Nakano, H., MD, Intrauterine treatment of idipoathic hydrops fetalis. J Perinat Med. 1988. 16 : 133 - 138
12. Kurokawa, T., MD, Shimokawa, H., Matsukuma, K., MD, Ishida, K., MD, Miyamoto, S.,

- MD, and Nakano, H., MD, Salt loading alters the composition of urinary protein in pregnant spontaneously hypertensive rats. Asia – Oceania J Obstet Gynecol. 1988, 14 : 485 – 481
13. Shimokawa, H., MD, Sumioki, H., MD, Miyamoto, S., MD, Maeda, H., MD, Yamaguchi, Y., MD., and Nakano, H., MD Is human atrial natriuretic peptide in fetal blood useful as a parameter to detect the decompensatory state of the fetal heart ? J Perinat Med. 1988 in press

学会発表

- 昭和62年 4月 第39回日本産婦人科学会総会（東京）
是永 進、是永 進、松岡幸一郎、門田 徹
“多疾患用診療データベースの開発”
- 昭和62年 4月 第39回日本産婦人科学会総会（東京）
角沖久夫、是永 進、宇津宮隆史、門田 徹
“妊娠中毒症における循環動態の日内変化、とくに心房-Na利尿系の関与について”
- 昭和62年 4月 第39回日本産婦人科学会総会（東京）
宇津宮隆史、岩里桂太郎、角沖久夫、松岡幸一郎、是永 進、門田 徹
“外性子宮内膜症の腹腔鏡による分類とダメゾールR-2323の治療効果判定について”
- 昭和62年 5月 宇宙基地医学研究会（名古屋）
宇津宮隆史、角沖久夫
“低圧環境ストレスの視床下部-下垂体-卵巣系に与える影響”
- 昭和62年 5月 日産婦大分地方部会（竹田市）
角沖久夫、宇津宮隆史、松岡幸一郎、是永 進
“多のう胞卵巣における腹腔鏡下卵巣パンチ切除術について”
- 昭和62年 6月 第60回日本内分泌学会総会（京都）
角沖久夫、宇津宮隆史、門田 徹
ヒト排卵減少における gonadotropin 分泌調節と β - endorphin との関係”
- 昭和62年 7月 日産婦大分地方部会（竹田市）
宇津宮隆史、角沖久夫、是永 進
“不妊症における腹腔鏡の意義”
- 昭和62年11月 第87回九州医師会医学会総会（佐賀）
宇津宮隆史、角沖久夫、是永 進
“多のう胞卵巣に対する卵巣パンチ切除術について”
- 昭和62年11月 第32回日本不妊学会総会（金沢）

- 宇津宮隆史、永田行博、石丸忠之、中村元一、宮川勇生、轟 宏之、堂地 勉、岡村 均
 “高ゴナドトロピン血症性排卵障害症の排卵、妊娠に関する研究”
- 昭和62年11月 第32回日本不妊学会総会（金沢）
 角沖久夫、宇津宮隆史、是永 進、松岡幸一郎、是永迪夫
 “多のう胞性卵巣における楔状切除術ならびに腹腔鏡下パンチ切除術のホルモン変化について”
- 昭和62年11月 International Sympoium on High
 Altitude Medical Science (Matsumoto city)
 UTSUNOMIYA Takafumi, ICHIMARU Yuhei, YANAGA Takashi
 “Effects of Simulated Altitude of 5400m
 and Himaraya Mountaineering on Pituitary – Testicular Function”
- 昭和63年 4月 第40回日本産科婦人科学会総会（大阪）
 宇津宮隆史、角沖久夫、是永 進
 “多のう胞性卵巣に対する卵巣楔状切除術と腹腔鏡下Multiple Punch Resectionの効果について”
- 昭和63年 4月 第40回日本産科婦人科学会総会（大阪）
 宮本新吾、前田博敬、小野山佳道、下川 浩、中野仁雄、角沖久夫
 “妊娠中毒症妊婦における血漿 AVP,CGMP,CAMP 値の日内変動に関する検討”
- 昭和63年 5月 第37回日本産婦人科学会九州連合地方部会
 宮本新吾、角沖久夫、加藤佳次、松岡幸一郎、宇津宮隆史
 “血中 AVP 値からみた高血圧妊婦群の特徴”
- 昭和63年 6月 日本産婦人科学会大分地方部会（別府）
 角沖久夫、宮本新吾、澄井敬成、松岡幸一郎、宇津宮隆史
 “妊娠中毒症発症過程における心房性 Na 利尿ホルモンの変動－症例報告”
- 昭和63年 6月 日本産婦人科学会地方部会（別府）
 澄井敬成、宇津宮隆史、角沖久夫
 “卵巣機能不全症に対するパーデルの長期投与による間脳下垂体系に与える影響について”
- 昭和63年 7月 第8回国際内分泌学会（京都）
 8th International Congress of Endocrinology . SUMIOKI Hisao ,
 UTSUNOMIYA. Takafumi, MATSUOKA. Koichiro, KORENAGA. Michio,
 KADOTA. Toru,
 “The Effect of Laparoscopic Multiple Punch Resection of Ovary on

Hypothalamo – Pituitary axis in Polycystic Ovary Syndrome”

昭和63年11月

九州医師会医学会（宮崎）

有馬隆博、宇津宮隆史、角沖久夫

“急性ストレスの間脳、下垂体系に与える影響について”

昭和63年11月

九州医師会医学会（宮崎）

澄井敬成、宇津宮隆史、角沖久夫

“卵巣機能不全とCB – 154長期投与”