Japan Society of Obstetrics and Gynecology

日本産科婦人科学会雑誌 ACTA OBST GYNAEC JPN Vol. 47, No. 8, pp. 803—808, 1995（平7，8月）

教育講演

子宮内膜の機能分化の内分泌的制御とその破綻

東京大学教授 武 谷 雄 二

Hormoral Regulation of Differentiated Endometrial Functions and Its Derangement

Yuji TAKETANI

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo

緒 言

子宮内膜組織は妊卵を受容し着床の場を提出することにより生殖現象において中心的役割を占めている．その機能はもっぱら卵巣由来の性ステロイドホルモンにより制御されている．子宮内膜の固有の機能を効率よく発揮するために，霊長類の一部とヒトでは月経周期が発現するようになった．そのため卵巣機能の異常が生殖能の低下と共に，月経周期の異常や機能性出血という症状をももたらすことになる．この講演では，卵巣による子宮内膜の調節系の最新の基礎的な研究成果に基づいて，その調節系の破綻としての機能性出血に焦点をあて解説する．

機能性出血とは

日本産科婦人科学会用語解説集によると機能性出血とは器質的疾患を認めない子宮からの不正出血と定義しており，原因として内分泌的異常によるが，まれに血液疾患によるものも含めるとしている．国際的な理解としては，視床下部—下垂体—卵巣系の異常による内分泌学的異常による子宮からの異常な出血とされている．表1のごとくの内科的疾患によっても異常な出血がもたらされるが，国際的なコンセンサスとしてこれらによるものは機能性出血からは除外することになっている．なお子宮内膜自体の異常でも理論的には機能性出血が起こり得るが，これまでのところ報告はなされていない．なお器質的疾患とはいかなるものかというと子宮の悪性腫瘍，子宮筋腫，子宮腺筋症，子宮頚管ポリープなどがあげられるが，子宮筋腫などがあっても必ずしも出血の原因となり難い場合には，機能性出血と診断を下すこともあり得る．また子宮内膜増殖症などは器質的なものという考えもあるが，特に嚢胞性増殖症などは卵巣機能異常の二次的変化であり，出血の機序においては機能性出血と考えた方がよいであろう．子宮内膜ポリープに関しては，しばしば機能性出血の検索の際に発見される．ある程度の大きさに達するものはその存在自体出血の原因となり得るだろうが，子宮鏡で機能性出血の全例を検索すると過多月経例の約50%，それ以外の不正出血の80%以上に子宮内膜ポリープがみられその病的意義や出血との関連は今後の検討を要すると考えられる．

表1 内科的疾患による出血

1. 血液疾患
2. 内分泌疾患（甲状腺機能低下症，副腎機能異常など）
3. 肝疾患
4. 薬物服用（アスピリン，ワーファリンなど）

機能性出血の診断を下すにあたり実際にあらゆる器質的疾患を除外するのは困難であり，厳密には子宮を摘除し組織学的に検索する以外は不可能といえる．この診断名はいわば“clinical working diagnosis”として用いられるべきであり，ルーチンの診察や検査で明らかな原因が特定できない際に tentative に使用され経過に応じて適宜精査を進めて行くことになる．また仮にこの診断を下しても病態はさまざまであり，個別的に病態を考慮しつつ治療法を選択することになる．

機能性出血の好発年齢とその背景

機能性出血は，卵巣機能が不安定な若年女性と

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

40歳以後の性成熟期を経た女性に多くみられ，30歳代は比較的少ない．一方，器質的疾患を伴う出血は30歳代後半から40歳代にかけて増加する傾向がある．機能性出血の様式と年齢との関係をながめると，いわゆる中間期出血は20歳代が多く過多月経や過長月経は各年齢を通じほぼ一定の割合でみられる．なお中間期出血は約半数がまれにしか経験せず，反復するのは5～6％であり，一旦受診し説明を受けるとその後は受診しないことが多い．

機能性出血は，卵巣機能の微妙な失調によることが多く，その原因としては諸種の精神的ストレスが背景にあることが多い．また若年層では体重の増減，30歳以後では生活環境の変化などが誘因と思われる場合が比較的多い．多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)も機能性出血を呈することがあるが，多くは無排卵性の出血という形をとるが，月経遷延や過多月経を訴える場合もある．

機能性出血の分類

年齢による分類法，例えば若年性出血，性成熟期出血，更年期出血，などの分類もある．各群である程度共通の背景と病態は存在するが必ずしも病態を考慮したものとはいい難い．子宮内膜の組織像により増殖期，分泌期，月経期，萎縮内膜，不完全再生内膜，剝脱不全内膜，不正成熟内膜，などと分類されることもある．同一の原因でも時間的経過により組織像も変化することもあり，また必ずしも相互に明確に識別することが困難なこともある．最も単純でしかも治療を行ううえで重要な分類法は，排卵性か無排卵性かということである．

排卵性機能性出血

具体的な臨床的表現型としては表2のものがある．本邦では過多月経は機能性出血とは区別するむきもあるが国際的には代表的な機能性出血の一つといえる．月経前出血は黄体機能不全の一つの表現型であり，自覚的には月経遷延などと表現されることもある．

過多月経

経血量を規定するものとして，1）血管系の調節系，2）局所の止血機転，3）子宮内膜の再生機転などの要因がある．では正常月経量とはいかなる範囲をさすのか．日本産科婦人科学会用語解説集では，過多月経は150ml以上の出血量と規定しているが，正常の範囲は明記していない．欧米の調査では，月経量の95パーセンタイルは76ml以下であり平均43mlで，20～60mlが正常範囲と結論づけられている．しかも80mlを超えると2/3に鉄欠乏性貧血が認められることより過多月経は80ml以上と定義されている[1]．

表2　排卵性機能性出血

1．過多月経
2．中間期出血
3．月経前出血

表3　子宮動脈血流の調節因子

1）収縮因子
・アルギニン・バソプレシン
・エンドセリン
・オキシトシン
・ノルアドレナリン
・ドーパミン
・プロスタグランジン（$PGF_{2\alpha}$）
・プロゲステロン
2）弛緩因子
・エストロゲン
・プロスタグランジン（PGE_2，PGI_2，PGD_2）

子宮動脈の血流は，さまざまな因子により調節を受けている(表3)．月経周期における子宮内膜の血流量はFraser et al.[2]により測定されているが，増殖期中期にpeakを形成し（約40ml/100g/min）排卵期には底値をとり分泌期中後期から月経前期に再度上昇する．なお，無排卵性の子宮内膜での血流量は増殖期中期に相当するとされている．子宮内膜の血流量は，およそエストロゲンの変動と平行しておりエストロゲンが主要な調節因子と考えられる．

1．性ステロイドおよびその受容体と経血量

過多月経例では，概して卵巣機能は正常であり少なくともこれまで過多月経と全身的な内分泌異常を関連づけた論文は報告されていない．Gleeson et al.[3]の研究によると過多月経例では，正常女性と比較し分泌期中後期のエストロゲン受

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

容体量が増加していることが示されている．過多月経例では，同時期のプロゲステロン受容体も増量しており局所におけるエストロゲン活性の亢進を示唆する変化がみられている．月経前のプロゲステロン受容体量は，卵胞期のエストラジオール値と正の相関を示すことより[4]，卵胞期のエストロゲンの優位な内分泌環境が過多月経と関連している可能性がある．

2．プロスタグランジン（PG）と過多月経

月経発来とPGとの関連は50年も前より示唆されており，特に$PGF_{2\alpha}$の子宮内膜含有量は月経中に増量しその投与にて月経が誘導されることが知られている[5]．PGは前述のごとく血管系に対し$PGF_{2\alpha}$は収縮促進的に作用し，PGE_2，PGI_2，PGD_2などは弛緩作用を有する．PG産生能は，月経前期より亢進するが特に$PGF_{2\alpha}$の産生が優位となる．各種PGの産生調節系の失調が月経量の異常と関連するという推定のもとに，Smith et al.[6]は過多月経例では$PGF_{2\alpha}$の産生能がPGE_2のそれと比較し相対的に低下していることを見出している．また同時に過多月経例ではPGD_2の産生能の亢進が示されている．PGE_2の含量は増殖期，分泌期を通じて過多月経例では増量していることが報告されている[7]．$PGF_{2\alpha}$とPGE_2の子宮内膜における産生分泌は共にエストロゲンによりpositiveに，プロゲステロンによりnegativeに調節されているが$PGF_{2\alpha}$とPGE_2との間で性ステロイドによる調節性が微妙に異っている[8]．末梢血中では性ステロイドホルモンの差をみないが，過多月経においては局所における性ステロイドホルモンの作用様式の変化が推定される．さらに過多月経例ではPGE_2の受容体量の増加も知られており，PGE_2の作用が増強していると推知される[9]．PGが過多月経の病態に関与している証左の一つとして，PG合成阻害剤が過多月経例の経血量を減少させ正常例における経血量には影響しないという事実があげられる[10]．なお子宮筋腫や血液疾患合併例にみられる過多月経にはPG合成阻害剤は無効でありこれらにおいてはPGが直接関与していないことによると考えられる[10]．また過多月経例においては相対的にPGI_2の産生が亢進していることが認められている[9]．PGI_2はトロンボキサンA_2と拮抗的に作用し，血管拡張や血小板の凝集に阻害的に作用することより，PGI_2の増量が経血量の増加と関連するのは蓋然性が高い．過多月経においては，エストロゲンの作用が局所において増強していることを示唆するdataが得られていることを前述したが，子宮内膜の間質細胞の培養系においてエストラジオールはPGI_2とトロンボキサンA_2の分泌のいずれをも刺激するが，PGI_2の刺激効果の方が優位である[11]．$PGF_{2\alpha}$とPGE_2との調節系以外に，PGI_2とトロンボキサンA_2の産生の失調も経血量の異常を招くものと推論される．PCOSにおいてはしばしば過多月経を伴うが，PCOSの子宮内膜（特に増殖期）においては，正常女性と比較しフォスフォリパーゼA_2 type 2の活性が高まっている[12]．この酵素は，リン脂質よりPGの前駆物質であるアラキドンを遊離させることによりPG産生系のkey enzymeといえる．PCOSは内分泌的異常の結果として機能出血をもたらすが，子宮内膜自体にもPG産生系の異常があるか否かに関しては興味がもたれる．

子宮内膜と上皮性増殖因子（EGF）

子宮内膜にはEGF様の免疫活性の存在が知られており月経周期に応じその含量は変動する[13]．また子宮内膜においてはEGFはエストラジオールによりその分泌が促進する．子宮内膜細胞培養系においてエストラジオール単独では増殖促進効果を認めず，その作用発現には局所においてある種の成長因子の介在を必要とすると考えられている．その候補の一つにEGFがあり，EGFは単独でも子宮内膜細胞に対し増殖効果を発揮するがエストラジオールをさらに加えるとEGFの効果は増強される[4]．また，EGFの受容体はエストラジオールやプロゲステロンにより調節されており[14]，子宮内膜においてはEGFと性ステロイドホルモンとは相互に密接な関連を有することが明らかにされている．EGFは子宮内膜からのPGE_2分泌を促進することより[15]，エストラジオールのPG分泌促進作用の一部にはEGFが関与していることが想定される．子宮内膜には各種サイトカインの存在も知られているが，代表的サイトカイ

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

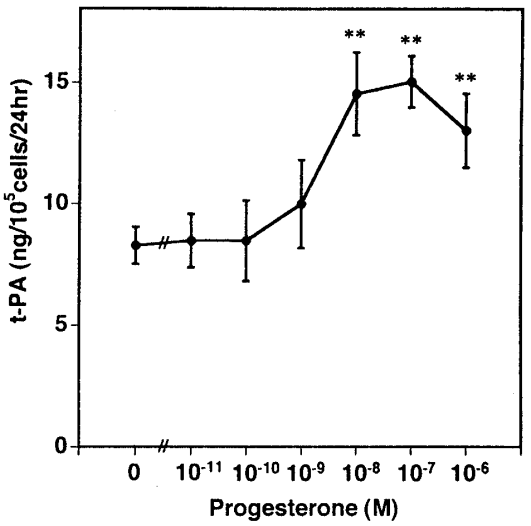

図1 子宮内膜細胞培養系におけるプロゲステロンの組織型プラスミノーゲンアクチベーター（t-PA）の産生促進効果 **$p<0.01$

ンであるインターロイキン1もPGE_2の分泌を高める[16]．過多月経で観察されるPGE_2の分泌亢進にはEGFやインターロイキンなどの局所因子による調節系の異常が直接的に関わっていることが推定される[17]．

線溶系と経血量

プラスミノーゲンアクチベーター（PA）は，プラスミノーゲンを活性型のプラスミンに転換させフィブリンを溶解させるように働く物質であり，局所における線溶系システムが月経の止血機転に重要な役割を果たすことが種々の事実より推察されている．過多月経においては，分泌期後期から月経期にかけて子宮内膜における組織型PAの活性が上昇していることが確認されている[18]．またこれに少し遅れて，PAのインヒビターも増量することが観察されており過多月経において線溶系のバランスの乱れがあると推断される．さらに，過多月経に対して抗プラスミン剤が有効である[19]ことからも線溶系の関与が首肯される．Dockeray et al.の論文[20]によると過多月経においては，月経血のみの線溶活性が亢進し末梢血には変化がないとされている．興味あることに抗プラスミン剤は月経血，末梢血中の線溶活性も共に低下させるが月経血中の低下の方が著明である[20]．子宮内膜細胞培養系において組織型PAはプロゲステロンにより用量依存性に分泌が刺激される（図1）[21]．また，EGF自体も組織型PAの分泌を促しプロゲステロンとEGFは相加的に作用する．

エンドセリンと月経

エンドセリンは強力な血管拡張物質であり，月経に先行する子宮内膜のらせん動脈のスパスムの起因物質として注目されている．Economos et al.によりエンドセリンのmRNA含量は月経前期に増加することが示されており，しかもエンドセリンは子宮内膜の腺細胞と間質細胞の両者より分泌される[22]．またエンドセリンの産生はPG同様EGFやインターロイキン1によっても促進される[22]．したがって子宮内膜においてはprimaryには性ステロイドが機能調節を行っているがその作用には局所における成長因子が関与し，さらにその末梢にはPGやエンドセリンなど直接子宮内膜の血管系に作用する物質が存在しカスケード様のシステムにより経血量の調節がなされていると推定される．

血管新生因子と月経

月経の止血機転には子宮内膜の再生が最も重要な因子となる．修復機序は月経の2～3日目で起こり4～5日目で完了する．このように速やかな修復機序の発現には子宮内膜細胞の増殖と共に血管新生因子の関与が示唆される．子宮内膜における代表的血管新生因子としてEGFと線維芽細胞増殖因子がある．両者はいずれもエストロゲンの作用にてその発現が増強する[23]ことより，エストロゲンは子宮内膜の再生に細胞増殖並びに血管新生を促すことにより関わっていると考えられる．folliculogenesisの異常により月経後エストロゲンの分泌が不充分になると月経が遷延するのは，一つには上述の再生機転が作動しないことによるのであろう．またエンドセリンもある種の間質細胞の増殖を刺激することより月経発来と再生の双方と関与していると推定される．

IUDと過多月経

IUD使用者に時に過多月経をみることがある．これを機能性出血というべきか否かは議論はあるが，その出血の機序は月経の発来および止血機転の異常として把えられるのが適当であろう．すな

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

わちIUD使用例ではPGE_2含量が増加することが知られている[24]．またIUD使用例の過多月経に対しても抗プラスミン剤やPG合成阻害剤が有効である[25]ことより機能性の過多月経と同様な機序で経血量が増加していることが示唆される．

無排卵性の機能性出血

無排卵における出血はエストロゲンのみによる破綻出血によることが多く，PGの分泌も不充分で通常月経痛も少なく少量である．しかし，いわゆるunopposed estrogenの状態が長期にわたった際の破綻出血では出血量が増加することもある．unopposed estrogenにより子宮内膜の血流量が増加しPGE_2含量も高まることが知られている．無排卵性の機能性出血は若年女性や閉経前の女性に高頻度でみられるのは当然である．なお無排卵性の出血における子宮内膜の組織像は黄体ホルモンの消退出血のそれとは異なり一様ではないとされている[26]．

おわりに

ヒトにおいては生殖の効率化の代償として月経を経験するようになった．月経は性ステロイドホルモンの標的臓器である子宮の機能の制御系が正しく作動しているか否かのインジケーターともいえ，それが乱れた場合には当然その背景にある卵巣機能状態の検索とそれをいかに是正するかということが最も重要になってくる．ともすれば不正出血をみると安易にホルモン剤による治療を図る風潮がなきにしもあらずである．機能性出血はその背景を熟慮し治療の要否を総合的に判断せねばならず産婦人科医の外来診療において月経発来機序や生殖内分泌学に関する深い洞察が要求される疾患といえる．

謝　辞

本講演の機会をお与えいただきました友田　豊会長，座長の労をお取りいただいた岡田弘二教授に衷心より感謝申し上げます．またこの講演を準備するにあたり暖かい御支援，御協力をいただいた同窓各位並びに教室員にも御礼申し上げます．

文　献

1. *Bayer SR, DeCherney AH.* Clinical manifestations and treatment of dysfunctional uterine bleeding. JAMA 1993 ; 269 : 1823—1828
2. *Fraser IS, McCarron G, Hutton B, Macey D.* Endometrial blood flow measured by xenon 133 clearance in women with normal menstrual cycles and dysfunctional uterine bleeding. Am J Obstet Gynecol 1987 ; 156 : 158—166
3. *Gleson N, Jordan M, Sheppard B, Bonnar J.* Cyclic variation in endometrial oestrogen and progesterone receptors in women with normal menstruation and dysfunctional uterine bleeding. Eur J Obstet Gynecol Riprod Biol 1993 ; 48 : 207—214
4. *Kreitmann B, Bugat R, Bayard F.* Estrogen and progestin regulation of the progesterone receptor concentration in human endometrium. J Clin Endocrinol Metab 1979 ; 49 : 926—929
5. *Wiquist N, Bygdeman M, Kirton K.* Non steroidal infertility agents in the female—In Nobel Symposium, 15, Control of Human Fertility. In : Diozfalusy E, Barell V, eds. 1971 ; 137
6. *Smith SK, Abel MH, Kelly RW, Baird DT.* Prostaglandin synthesis in the endometrium of women with ovular dysfunctional uterine bleeding. Br J Obstet Gynecol 1981 ; 88 : 434—442
7. *Willman EA, Collins WP, Clayton SG.* Studies in the involvement of prostaglandins in uterine symptomatology and pathology. Br J Obstet Gynecol 1976 ; 83 : 337—341
8. *Abel MH, Baird DT.* The effect of 17β-estradiol and progesterone on prostaglandin production by human endometrium maintained in organ culture. Endocrinol 1980 ; 106 : 1599—1606
9. *Hofman GE, Rao CV, Barrows GH, Sanfilippo JS.* Topography of human uterin prostaglandin E and F_2 receptors and their profiles during pathological state. J Clin Endocrinol Metab 1983 ; 57 : 360—366
10. *Mäkärainen L, Ylikorkala O.* Primary and myoma-associated menorrhagia : role of prostaglandins and effects of ibuprofen. Br J Obstet Gynecol 1986 ; 93 : 974—978
11. *Levin JH, Stanczyk FZ, Lobo RA.* Estradiol stimulates the secretion of prostacyclin and thromboxane from endometrial stromal cells in culture. Fertil Steril 1992 ; 58 : 530—536
12. *Bonney RC, Franks S.* The activity of calcium dependent and calcium independent phospholipase A_2 in normal endometrium and in endometrium of women suffering from menorrhagia and polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol 1988 ; 2 : 131—138

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

13. *Ishihara S, Taketani Y, Mizuno M.* Epidermal growth factor-like immunoreactivity in human endometrium. Asia-Oceania J Obstet Gynaecol 1990 ; 16 : 165—168
14. *Taketani Y, Mizuno M.* Evidence for direct regulation of epidermal growth factor receptors by steroid hormones in human endometrial cells. Hum Reprod 1991 ; 61 : 1365—1369
15. *Taketani Y, Ishihara S, Tsutsumi O, Mitsuhashi N, Mizuno M.* Possible physiological roles of epidermal growth factor in the human endometrium. In : Teoh ES, Ratnam SS, Macnaughton SM, eds. Vol 1, Fertility, Sterility, and Contraception. 1993 ; 101—108
16. **武谷雄二.** 子宮内膜症の生化学的特性に関する基礎ならびに臨床的研究—正常子宮内膜との対比—. 日産婦誌 1989 ; 41 : 971—980
17. *Salvatore CA.* Identification of fibrin in menstrual endometrium. Am J Obstet Gynecol 1969 ; 103 : 537—545
18. *Gleeson NC.* Cyclic changes in endometrial tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 in women with normal menstruation and essential menorrhagia. Am J Obstet Gynecol 1994 ; 171 : 178—183
19. *Gleesen NC, Buggy F, Sheppard BL, Bonnar J.* The effect of tranexamic acid on measured menstrual loss and endometrial fibrinolytic enzymes in dysfunctional uterine bleeding. Acta Obstet Gynecol Scand 1994 ; 73 : 274—277
20. *Dockeray CJ, Sheppard BL, Daly L, Bonnan J.* The fibrinolytic enzyme system in normal menstruation and excessive uterine bleeding and the effect of tranexamic acid. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1987 ; 24 : 309—318
21. *Miyauchi A, Osuga Y, Taketani Y.* Effects of steroid hormones on fibrinolytic system in cultured human endometrial cells. Endocrine J 1995 ; 42 : 57—62
22. *Economos K, MacDonald PC, Casey ML.* Endothelin-1 gene expression and protein biosynthesis in human endometrium : potential modulator of endometrial blood flow. J Clin Endocrinol Metab 1992 ; 74 : 14—19
23. *Presta M.* Sex hormones modulate the synthesis of basic fibroblast growth factor in human endometrial adenocarcinoma cells. Implications for the neovascularization of normal and neoplastic endometrium. J Cell Physiol 1988 ; 137 : 593—597
24. *Hiller K, Kasonde JM.* Prostaglandin E and F concentrations in human endometrium after insertion of intrauterine contraceptive device. Lancet 1976 ; 3 : 15—16
25. *Ylikorkala O, Viinikka L.* Comparison between antifibrinolytic and antiprostaglandin treatment in the reduction of increased menstrual blood loss in women with intrauterine contraceptive devices. J Obstet Gynecol 1983 ; 90 : 78—83
26. *Flowers CE Jr, Wilborn WH, Hyde BM.* Mechanism of uterine bleeding in postmenopausal patients receiving estrogen alone or with progestin. Obstet Gynecol 1983 ; 61 : 135—143

NII-Electronic Library Service