

宿題報告

子宮内膜の剝脱再生機序に関する研究
(子宮出血を中心として)

東京慈恵会医科大学産科婦人科学教室 (主任 樋口一成教授)

助教授 蜂屋 祥 一

協同研究者

北原敬市, 篠崎一雄, 清水 享, 栗田口宏三, 秋山直照, 大野喬三, 桃井俊美, 村上 昇,
大高東皓, 塩塚幸彦, 清水新緑, 花岡 苗, 近藤正樹, 木下英夫, 中谷正巳, 斎藤雪郎

緒 言

成熟婦人に於て子宮という臓器が常に機能的, 並びに器質的变化を受けながらも, 強い反応で復古再生を繰返し, 正常の機能・形態に復する事実は驚異と感ぜずにはいられない。

いま, 子宮出血という臨床的観点から子宮内膜についてこの問題を概観考察してみると, 出血起因としては組織の融解, 脱落, または欠損が大きな要因として考えられ, 一方, 出血消退, すなわち止血機序のうちでは組織の再生機序の占める位置は当然ながら高い。

しかも後者の子宮の復古再生機序はその前段階である組織脱落の形式, 範囲, 位置等によつて大きな影響を受けるという両者の関係から各種条件下における内膜の修復再生機序に関する問題は, それのみの検索によつて解決する性格のものではなく, その前段階である組織脱落機序の詳細な追求検索が不可欠な条件と考えられる。

他面, 成熟婦人の子宮内膜は極めて短期間に, 一般病理の概念からすれば, 想像に及ばない程の形態的变化を営むものである。これは婦人科病理の一つの特異性である。この月経周期的変化は卵巣の周期に伴つて分泌される卵巣 Steroid の支配によつて行われている事は云うまでもないが, ここにわれわれが取扱わんとする子宮内膜の剝脱—出血—内膜新生—止血の一連の機序に於ても, ホルモン活性の問題を除外視する事は出来ない。即ちホルモン活性の消長は内膜の剝脱機序について, 程度の差こそあれ, 主たる役割を演じ, その低下は剝脱異常等の誘因となり, 再生機序にも大きな影響を持つなど両者の関連は極めて密接である。

以上の観点から子宮出血という臨床的課題を背景とし, 子宮内膜の再生機序を剝脱機序の動態から観察すると同時に内分泌的検討をこれに加え検索を行なつてきた。

これら一連の研究が, 子宮の機能の一端をひもとき, 子宮出血の概念形成, ひいてはその診断治療に資すれば幸甚と考え報告する。

なお, 子宮内組織の剝脱には月経性剝脱の如き機能性のものと, 流産, 分娩後遺残組織の剝脱の如き器質的剝脱の二型に分けられる。そのいずれもが子宮の復古再生機序に関連するものであるが, 後者の器質的剝脱については, いずれ機会をみて発表する事とし, ここでは機能

性剝脱について述べたい。

I. 月経性出血

A. 月経発来機序に関する 2, 3 の問題

1. 組織内 Plasminogen Activator について
2. ホルモン活性と血管透過性
3. 子宮内膜における Cholinesterase の消長について
附, 内膜神経線維の分布

これらの研究はいずれも月経発来機序に密接な関係を有するものとされ, 演者等も別出子宮多数例, 並びに動物実験についての綿密な研究を行ない, 剝脱との関連性に興味ある結果を得ているが, 検索成績は第 2 篇に掲載する事とし, 本稿では剝脱機序の問題を掲載する。

B. 月経性剝脱機序に関する研究

個体のホルモン環境, 感受性の差異があるに拘わらず, 一定期間に終了する月経性剝脱は, その方式に多少の variation はあるにしても, 強い形態, 機能の規則性を有していると考えてよい。

演者等はそこで, 子宮内膜の各構成組織が如何なる推移によつてこの様な規則性剝脱に到るか, またこの剝脱機序と出血発現が如何なる関係にあるかを精細に観察した。

月経周期の期別名称のうちで, 月経出血に関連する名称は, Premenstrual phase, Menstruation, Postmenstrual phase の三期が挙げられる。しかしこれらはあくまでも臨床的な名称で子宮内膜の機能活動の面からみると非常に漠然とした区分である。演者等は内膜の形態並びに機能の面から 3 期に分類し, 各期における剝脱機序の推移について述べたいと思う。

検索対象: 正常月経周期を有する成熟婦人の別出子宮で, 可及的手術的浸襲を少くし, 且つ, 子宮内膜に病変の及ばない 145 例を対象とした。月経歴, 並びに基礎体温曲線を参考として分類すると次の如くなる。

再生期	} (増殖期)	27例
中間期		23例
機能期	(分泌期)	59例
月経期		36例

検索方法:

子宮は別出直後, 側方から開き, 肉眼的に出血状態, 血管充血像を検した後, 前後壁各部位を各種固定液に投

入し組織化学的検索を行い、一部はドライアイスアセトンにて凍結、または直ちに Cryostat にて薄切片とし、生理的条件下に近い状態で組織の観察を行った。また、中性ホルマリン固定標本では可及的大割切片にて組織相互の関連性、部位的相関に主眼をおいて鏡検を行った。

なお、各期 3～4 例の後壁中央部の連続切片を作製し、組織成分の層、部位による構成消長を観察した。

1. 剥脱準備期

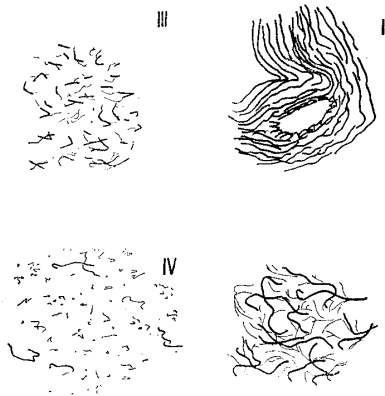
月経前期における子宮内膜は、古典的には 3 層に分けられる最も成熟した形態の時期と考えられている。しかしこれから述べる種々の形態的特徴から、この時期は次の剥脱機序に移る退行段階とすべきであつて、次の如き特徴を有している。

- ① 緻密層下層、及び海綿層上層における間質結合織の融解離断 (第 1 図)、細胞の凝集、重畳化。
- ② 海綿層静脈の無力性拡大像。
- ③ 小円形細胞 (淋巴球)、多核白血球の浸潤、である (第 2 図)。

出血像はこの段階では認められないのが普通である。間質の浮腫は必発の所見ではない。

分泌期に発現した P A S の陽性物質は粗大顆粒状となり、腺上皮、間質細胞間に散在性となる。Alkaline-phosphatase 陰性化、また U P 染色によりピロニン、メチールグリーン染色度の平行的低下がみられ、増殖代謝能の低下を思わせる。Goldon-Sweet・館田氏変法による嗜銀線維染色では、融解部における線維の離断消失像は著明となり、周囲線維の染色性の低下もみられる。

第 1 図 間質嗜銀線維の崩壊過程



第 2 図 小円形細胞の周期的消長

	機能期	月経期	再生期	中間期
緻密層	[Diagram showing dense connective tissue]	[Diagram showing fragmented connective tissue]	[Diagram showing regenerating connective tissue]	[Diagram showing intermediate connective tissue]
海綿層	[Diagram showing normal spongy layer]	[Diagram showing dilated and congested spongy layer]	[Diagram showing regenerating spongy layer]	[Diagram showing intermediate spongy layer]
基底層	[Diagram showing intact basal layer]	[Diagram showing basal layer with some changes]	[Diagram showing regenerating basal layer]	[Diagram showing intermediate basal layer]

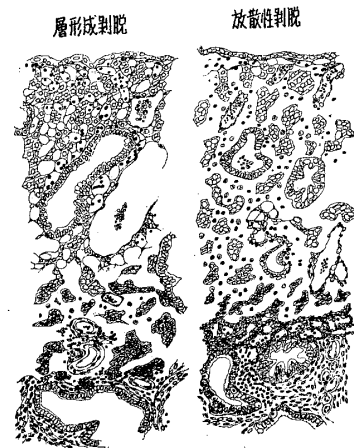
以上を総合すると、この時期における主要な変化は、中間層に於ける限局性瀰蔓性の間質結合織の局所の変化ならびに血管、特に静脈の変化であるが、特に注目すべきは特殊染色による細胞の活動性の急激な低下であり、子宮内膜の退行過程を物語っている。

臨床的には経血の体外排泄をもつて月経発来としているが、剔出子宮によるわれわれの病理組織学的観察では、腔内出血と経血の体外排泄の間には殆ど時間的差異は認められない。しかし極めて早期の剔出例では当然のことながら、子宮内膜に出血巣があり、しかも臨床的出血 (経血) の発来していないものが 40% に見られる。即ちこの期の内にも形態学的に相当の巾がある事がわかる。

2. 剥脱期

子宮内膜の剥脱には層形成剥脱と放散性剥脱の 2 型と亜型としての血液浸潤性剥脱に分けられる (第 3 図)。月

第 3 図 月経内膜剥脱方式



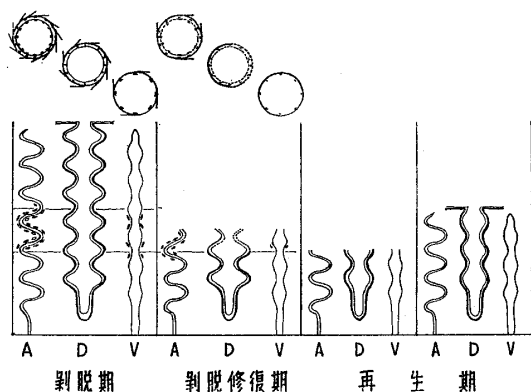
経性剥脱は約 60% が層形成剥脱、他の 40% が混合型、放散性剥脱を示す。組織融解は緻密層下部から海綿層全層に及んでいるが、Arteriole は周囲結合織と共に比較的よく保持されている。静脈はむしろ拡大、破綻して剥脱を助長する形態をとる。剥脱層は腺管、動脈管によつて基底層と連絡した形となる。次いで、浸潤血液中に存在する少量の結合織に囲繞された腺管、及び動脈は裸状となり、腺では基底膜の消失、動脈壁の変性等のため中央部で離断する。表層内膜は断片状となり排出される。次いで海綿層の細胞塊の流出があり、融解内膜の排出は 2 日目までで殆んど終了する。血液浸潤型では結合織融解の充分でない時期に既に部分的出血が発現し、血液浸潤による組織崩壊と細胞変性があるが、細胞間線維は比較的よく保持されるため、中間層の融解は起りにくく、また剥脱も遅延する。

3. 剥脱修復期

剥脱はこのように第 2 日目までにほぼ終了するが、経血も文献的に第 2 日目に最高に達することはこの両者の間にきわめて密接な関係があることを物語っている。剥脱創面は凹凸不平で遺残内膜は主として動脈を中心とし

て存在する。表層は一定の巾で剝脱した成分と殆ど同様の所見の組織が存在している。これらは組織構成からみてきわめて不安定のものであり、固定性がない。内腔に遺残突出せる腺上皮は漸時基底膜の消失から脱落し、またこの部分の Arteriole も周囲組織、外膜の崩壊、中膜輪状筋線維の退行変性、内皮細胞の腔内脱落等の総合的变化によつて脱落する(第4図)。

第4図 動・静脈並に腺基底膜嗜銀線維の消長



この様な腺上皮、結合織、血管等の脱落は月経性剝脱の一環ではなく、内膜の修復機転の進行的過程として考えられるが、その個人的差異は個体のホルモン環境によつて多分に支配されると考えられる。再生不全内膜はこの時期を中心に発現する。

遺残組織の脱落推移において、創面の線維素沈着、血性痂皮形成、動静脈血栓形成が起り止血する。上皮の再生はこれに附随して腺上皮断端から、アミーバ状に創面を被覆する方式で拡大する。創面に附着する一部の退行腺上皮、凝集結合織はこれに取りこまれ、被覆上皮下で組織化吸収される。

剝脱修復期における、いわゆる基底層のPAS陽性顆粒は間質に平均して存在するが、腺上皮では陽性のものが陰性のものが確然としている。この期においては、腺上皮の Alkaline-phosphatase は陰性、およびUP染色ではRNA、DNA両者とも減少する。これらは再生期に入ると被覆上皮、その直下の腺上皮に陽性となり、活性の復活がみられ、細胞の増殖、代謝能の充進がみられる。しかしPASは陰転する。

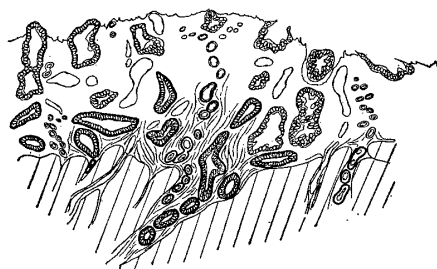
この時期を要約すると、子宮内膜の再生機転は脱落後たゞちに発現するのではなく、未分化遺残組織の脱落、吸収の時期が存在し、この時期は次に来たる再生機転と重要な関連を持つものである。この現象は後に述べる経血中排出組織の検索結果によつても証明される。

4. 剝脱と基底層

文献的に基底層の定義を整理すると

- ① 子宮内膜の最下層に位置し、下方は筋層、上方は機能層に接する部(位置による規定)。
- ② 月経性剝脱に際し遺残し、組織再生に当る層(剝脱性変化による規定)。
- ③ 子宮内膜の最下層に存在し、幼若未分化の内膜

第5図 剝脱遺残内膜



で、分泌性変化を受けない層(分泌化による規定)。

かくの如き既成概念はいずれも基底層の性格を表現してはいるが、具体的な明確さを欠くように感ぜられる。

剝脱を終了し、再生機転を既に開始した内膜には、分泌性変化を有する腺管が存在し、しばしば筋層直上まで到達し、周囲結合織の浮腫化、細胞体の淡明化もみられ、PAS染色ではグリコーゲン顆粒の存在も認められる。即ち層の概念と分泌性変化とは必ずしも一致することはない。また剝脱修復期を終了した内膜の厚さは、既に述べた如く子宮筋層に対して極めて不平等であり、概念的な層という感覚からは程遠いものである。即ち小動脈を中心とした組織塊の隆起部分と筋層が露出する如く菲薄な結合織のみ遺残する部が不規則に混在する。

基底隆起部の中心部 Arteriole は、弾力線維を外膜に沿つて保有し、Azan-Mallory 染色によつて壁線維は鮮やかに青染する。周囲結合織線維は幼若未分化の結合織細胞で、月経時離開した筋間から内膜に向つて放射状に分布する筋間結合織との区別は全く困難である。これらに附随する内膜腺は、PAS陽性物質が陰性であり、他の遺残腺管と区別できると考えられる。

隆起部以外の菲薄内膜では、血管での弾力線維の存在はあつても筋層直上までで、周囲幼若結合織の存在も筋層に接しきわめて僅少である。また腺上皮の分泌性変化もPAS陽性である。

これらの観点から基底層を、従来の分泌化、剝脱の如く表層に発現する変化を中心として観察することなく、本来の由来組織である筋間結合織から観察する必要があると考える。この点から演者等は、月経遺残内膜を、機能層内膜の遺残部と、基底隆起とに画然と分けて考えるべきであるとした。

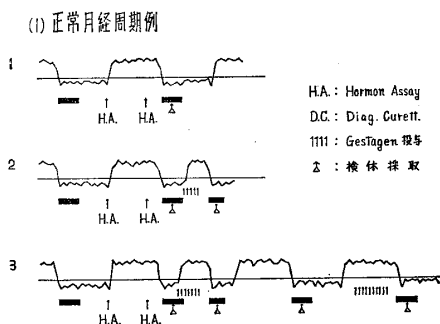
5. 剝脱と経血中排出内膜

経血中排出内膜の検索は、組織塊の採取方法の確立、並びに、子宮内膜の病理組織的剝脱推移の理解なくしては不可能である。演者等は1964年より本法の基礎的検討を始め、現在までに内分泌的な検査を施行しつつ正常月経周期婦人95人 119周期、異常出血例20例、ホルモン投与性出血15例について検索を行つてきた。

検索方法：

月経開始と同時にガーゼ又はメンスカップ挿入、以後12時間毎に貯溜血液採取、生理的食塩水で凝血除去、採取組織片→アルコール固定→パラフィン包埋→薄切

第6図 経血中内膜検索方法 (1)



→標本作製

染色:ヘマトキシリン・エオジン染色, 鍍銀染色, Azan-Mallory 染色, PAS 染色, Van-Gieson 染色

検体採取方法:第6図に示す月経時に採取.

検索成績:

演者等が行った基礎的研究, 即ち, 子宮内膜を生食水, 血液中に37°Cで放置, 時間おきに腺上皮, 間質結合組織を観察した結果では, 48時間までは腺上皮細胞, 結合組織細胞の配列は良く保たれ, 染色度の低下も認められない. 即ち, 内膜の剥脱後, 排出までの期間内における子宮腔内での退行過程は考慮する必要はないと考えられる.

経血中内膜組織検出率:

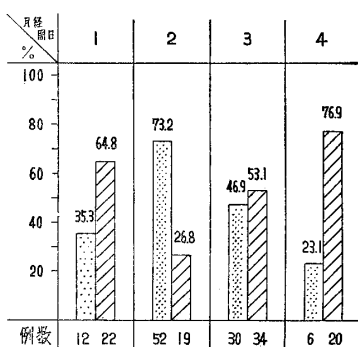
内膜検出率は第2日目が最高を占め, 以下, 漸次下降する. 別出子宮内膜でも第2日目の剥脱が最も著明である. それに比し, 第1, 第3日目の検出は悪く, 第4日目では検出不能の場合が多い. また, 第1日目採取は外来患者では来院するものが少く, 検体数そのものが少い(第1表).

●排出形態による観察(第2表I)

第7, 8図の如く排出内膜を4型に分類して検討を行った.

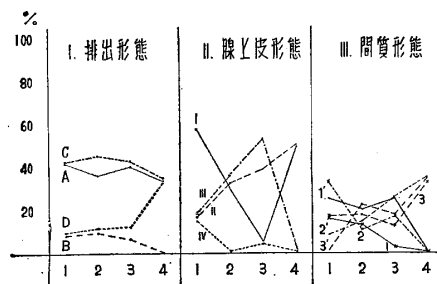
A型は第1日目に最も高い発現率を示し, 第2日目はやや下降している. 3日目, 4日目でも比較的高い発現率を示しているが, 内容的には亜型の血液浸潤性剥脱型

第1表 経血中内膜検出率

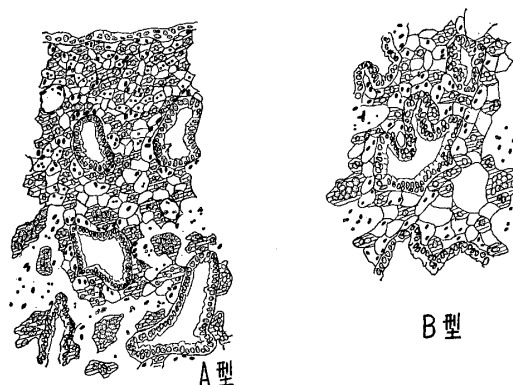


□ 採取可能例 ▨ 採取不能例

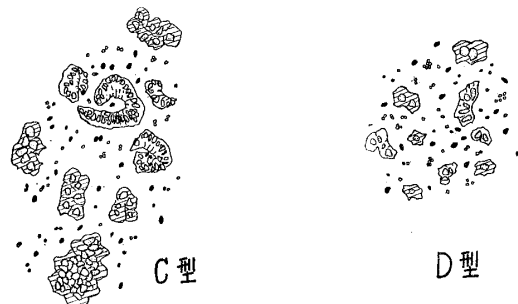
第2表 排出内膜の逐日的形態変化



第7図 排出形態の分類 (1)



第8図 排出形態の分類 (2)



で月経期後半に特異的に発現する剥脱異常型である. B型, すなわち, 中間層細胞集団は少なく, 第3日までに消失する. 子宮腔内で剥脱時, 既に組織融解のため血液に浮遊状態にある腺上皮, 結合組織凝集細胞は月経開始当初から一定の検出率がある. 即ちC型である. しかし個々細胞の性格には相当の変遷が存在する.

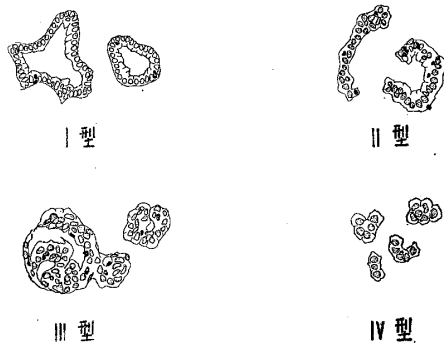
●腺上皮形態に関する変化(第9図), (第2表II)

I型の配列形態をよく保持する上皮は前記A型によくみられ, 漸次減少して行く. 海綿層の上皮で, 変性の早期から発現するII, III型ものは日数の経過と共に増加してゆく傾向がある. I型の4日目の急激な増加は剥脱修復期のための脱落で, 腺上皮細胞の染色性も basophilic を示し, 細胞の分化も未熟の傾向があり, 性格的には異っている.

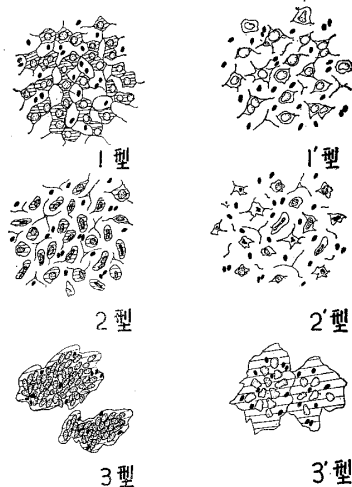
●間質結合組織の逐日的変遷(第10図), (第2表III)

1は層形成剥脱のうち細胞分化の脱落膜様変化著明な組織塊, 2は層形成剥脱でも結合組織分化の比較的弱く,

第9図 腺上皮形態の分類



第10図 間質形態の分類



細胞間線維の認められるもの。1', 2' はそれぞれの剥脱による退行過程に入ったもの。3は未分化の基底に近い分散凝集細胞集団で染色度良好、凝集像を示すもの。3'はその退行像で細胞の染色度や低下、配列も鬆疎化し、核の膨化もみられる。このように分類して観察すると、1型、1'型は3日目までで姿を消し、第1日目より漸次発現率が低下する。2型、2'型は1型、1'型と単に分泌性変化、浮腫の相違による分類であるので同様な変化をする。日数の経過するにつれ、間質結合織は散在性の細分組織が多くなり、退行変化著明で、特に未分化細胞群の凝集塊の増加がみられる。

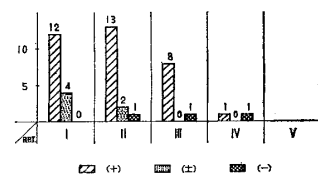
●排出形態と基礎体温曲線

この第3表から考察すると、I II III型にA型剥脱即ち層形成剥脱のものが多い。これは基礎体温蕘集例のうち

第3表 排出形態と基礎体温曲線

	I	II	III	IV	V	計
A	7	7	8	1	0	23
B	1	2	0	1	0	4
C	10	5	3	2	1	22
D	2	2	1	0	0	5
(-)	6	4	0	0	0	10
計	26	21	12	4	1	64

第4表 基礎体温曲線と分泌性変化



ち、IV V型の絶対数が不足しているため、これをもって卵巢機能と内膜剥脱型の関係を云々できないが、C型剥脱即ち放散性剥脱は、卵巢機能の低下と共に漸次減少している様に考えられる。

この傾向は後に述べる分泌期 Gestagen 投与例に於ける放散性剥脱の増加という成績と共に、ホルモン活性と剥脱の関係を示し興味ある結果であつた。

小括

演者等が別出子宮について行つた検索成績を基礎として経血中排出内膜を剥脱期別、層別に整理し、子宮内膜の剥脱状態を観察したところ、

1. 排出内膜所見は別出子宮における逐日的剥脱所見とよく一致している。この事実は剥脱から排出までの时期的差異のない事を物語っている。
2. 排出内膜の形態から剥脱様式についての演者等の想定を確認し得た。
3. 修復性脱落による未分化腺上皮、凝集結合織細胞を月経第3, 4日目に認め得た。
4. 放散性剥脱は卵巢機能の低下と共に減少の傾向を示すと考えられる。

経血中排出内膜による剥脱の形態的観察は同一対象についてのホルモン環境の変化に応じて、苦痛を与える事なく、繰返し追跡出来る利点を持つている。しかし、排出内膜所見には鏡検までに多くの要素による影響が考えられ、更に一層の精細なる分析を行う事が必要と感ぜられる。

II. 機能性子宮出血

研究目的：臨床的な子宮出血を問題として取り上げた場合、機能性子宮出血は当然検討の対象となる。

近時内分泌学の異常な進歩によつて婦人の性機能、とりわけ内分泌的機構が究明されるに従つて、本症における内分泌的環境と出血機序の結びつきについて種々論議されるに到つた。しかし、結論的にはホルモンの生物学的作用と末梢に発現する出血現象との結びつきについてはなお検討の余地がある様に思われる。本症が臨床面において突発的発現という大きな障害を宿命的にもつてせよ、形態学的研究がなお一層機能面に近づく可能性を持つていようである。この意味から機能性子宮出血が主題である剥脱、再生にどの様な関係にあるか、という問題と同時に、本症の出血機序を解明するいとぐちとして、まず形態学的に直接の出血機転を把握せんと試みた。

機能性子宮出血について述べる前に、ここで我々が取り上げる内容からその定義を述べると、ここでは、出血内膜が、組織診において卵巢機能不全を推定せしめるが如き所見を示すものを機能性出血例とし、言わば狭義の形態学的範疇に於て取り扱うものとする。

機能性子宮出血に関する従来の組織分類を列挙すると第5表の如くて、中央の実線より上の組織分類ではほぼ見解の一致があるが、それ以下の或る部分では組織像に対して見解の相違があり、必ずしも統一されていない。

しかしこれには次に述べる如き原因があると考えられ

め出血が起りにくい。

③剝脱内膜の間質融解離断像に、被覆上皮を有する健全組織が混在することから、本所見の瀰漫型、限局型に分類して観察すると両者は日数の推移によつて特に偏位差はみられない。即ち、限局型から瀰漫型に徐々に移行するものではなく、両者は発現当初より異質のものと考えられる。

剝脱内膜の特異的な病理組織所見は間質結合織線維の融解離断と、その間に介在する多核白血球、単核白血球、結合織細胞、特に分泌化傾向の少ない basophilic な形質を有する幼若細胞の凝集像である。腺上皮は結合織の離断で遊離状となり萎縮状であるが、細胞配列のみだれは月経内膜ほどではない。分泌性変化の認められるものは少い。嗜銀線維は結合織細胞間に於ては既に消失し、遊離腺基底膜の消失も著明である。

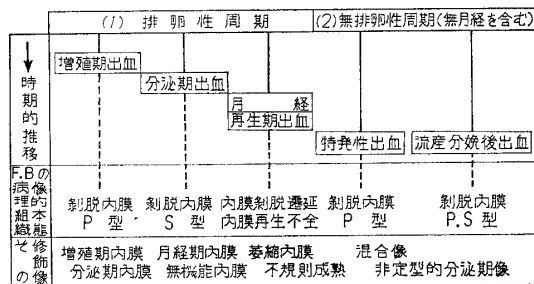
C. 機能性子宮出血と器質的疾患

演者等が蒐集した 124例の剝脱内膜中に、少なくとも 8例の器質的疾患の共存を認めた。此の事実は機能性出血と器質的疾患の合併を意味するものであり、従来、異質のものとして考えられていた両者の関係を明確にした。

小括

以上、機能性出血に関する問題を要約すると、本症にはその突発的発現という特異性があり、しかも出血早期における諸検査、特に組織診は出血早期に施行したものでなければ意義が認められない事から従来の本症における組織分類は平面的で出血機転との有機的関連に欠けていた。これを時期的推移によつて検討し、剝脱内膜が機能性子宮出血の病理組織的本態であると推論した。第11図は上段に月経関係、出血時期、中段に出血の組織学的

第11図 卵巢機能不全と異常出血組織像



本態像、下段に時期的推移による修飾像を列举し、組織分類の立体的構成を図示した。剝脱内膜の組織像は月経内膜所見と極めて酷似し、内分泌性変化なる事を推定せしめるが、限局性発現、非分泌型の高率発現等や、異なる所見が得られる。しかし、これらの所見は内分泌の異常環境下における融解剝脱である点で、充分考慮さるべきである。

即ち機能性出血の本態は単に血管や血液の機能的な問題だけでなく、月経性剝脱と同様に、組織の融解剝落が本態像であり、これに附属して、卵巢機能障害から二次的に発現する剝脱障害、再生障害による異常出血が補足されていると考える。

III. 性 Steroid hormone 負荷性出血

機能性子宮出血が直接的には Estrogen, Progesterone の消退性、並びに破綻性出血である事は現在では殆ど疑う余地がないが、この様なホルモン環境における出血機転と、我々の提唱した剝脱内膜がどう関連しているか、更には機能性出血の末梢的発現機序を系統的に追求する二つの目的で内分泌環境の異なる対象に一定のスケジュールに従つて Estrogen 剤, Gestagen 剤を投与し、子宮出血を惹起せしめ、診査搔爬、または剔出によつて得られた子宮内膜について、これまで殆ど行われていない総合的な病理組織学的検索を行った。なお、ここで性 Steroid hormone とは Steroid の Estrogen, Gestagen 各種製剤を指している。

検索対象： 312例

正常月経周期	234例
続発性無月経	53例
閉 經	18例
流産後無月経	5例
不 明	2例

第9表 投与 steroid 名と症例数

投与 Steroid		例 数	
		組織診	剔出診
Estrogen	Estradiol benzoate	6	16
	Estradiol valerianate	1	3
	Progynon Depot 10 mg	6	9
Gestagen	Progesterone + Estradiol benzoate	4	10
	Progesterone	3	0
	Oophormin luteum 30mg 20mgx	0	7
	17 α -Hydroxy-Progesterone-Capronate	17	4
	Oophormin luteum Depot/25mg Proluton Depot 125mg		
	6-Chloro- Δ^4 -17 α -acetoxy - Progesterone + Mestranol	13	38
	Lutedion 2 mg		
	17 α -Ethinyl-19-Nortestosterone	29	25
	Norlutem 5 mg		
	17 α -Ethinyl-17-hydroxy-5,10-estren-3-one + Mestranol	6	66
	Enavid 2.5 mg		
17 α -Methinyl-19-nortestosterone	2	7	
Lutenin 5 mg			
6 α , 21-Dimethylethisteron	2	6	
Secrosteron 5 mg			
17 α -Allyl-17 β -hydroxyester-4-ene	1	13	
Gestanon 5 mg			
6-Dehydro-retroprogesteron	15	3	
Duphaston 10 mg			
Total		105	207

卵巢機能検査として薬剤投与前より基礎体温測定、頸管粘液、腔内容塗抹の諸検査の他、可能なかぎり投与前後における尿中総 Estrogen 量, Pregnanolol 量の検索を行った。病理組織学的検索方法は正常周期内膜検索と同様である。

投与方法： 第12図に示す。

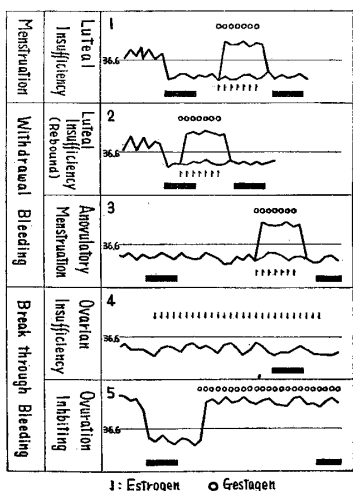
いずれも、消退性出血、乃至、破綻性出血を目的として投与。

検索成績：

A. 出血の臨床像

第8表の如く投与総数 489例中 152例の出血例がある。()は夫々の薬品による破綻性出血を示す。Steroid 投与は組織反応を検査するために施行したもので出血例

第12図 Method of Administration



第10表 月経期再生期無月経投与例

	総数	出血例	不明例
Estradiol benzoate	25	13	0
Estradiol dipropionate	13	7	
Estradiol benzoate + Estradiol dipropionate	3	2	
Duogynon	13	5	0
30mg x 1	3	2	1
Progesterone 20mg 錠	7	4	
Depot	20	17	
Lutedion	46	11	1
Enavid	60	29 (1)	0
Norluten	46	40	2
Secrosteron	8	7 (2)	0
Lutenin	8	5 (1)	0
Gestanon	14	4 (2)	0
Retroprogesteron	17	6	0
Total	283	152 (6)	4

果を判定するためのものでなく、従つて、出血(一)の中には出血前の組織像を得るため敢て出血前に剔出、または掻爬診を行つた例(Lutedion, Enavid等)もある。出血に関する検索は152例について行つた。

B. 病理組織学的検索

1. 消退性出血

月経期～再生期に Steroid 剤を投与する消退性出血例では、被覆上皮下に限局性浮腫が発現し、これと平行して表層毛細管の拡張、小円形細胞の浸潤がみられる。これらの初発の変化に続き、間質結合組織細胞の凝集化が発現、個々細胞は配列の秩序を失い、被覆上皮下の結合組織は融解離断するため上皮は退行変性に陥り剥離の傾向を取る。腺上皮も周囲との結合を失い萎縮状となり腺上皮細胞の退行変性が始まる。遊離状の凝集結合組織細胞群は子宮腔に向い散在してゆく。

鍍銀染色では結合組織細胞の凝集化には既に格子状線維は離断し、周囲との結合がなくなると同時に細胞塊自体の線維も融解し、浮遊状の腺上皮では基底膜の消失が見られる。

Gestagen 剤の投与に拘らず腺上皮は必ずしも、この程度の投与では著明な分泌性変化を示す事はなく、わず

かに形質の淡明化、核の肥大、楕円形化が認められる。結合組織細胞の分泌性変化も極めて軽微で、核は淡明化するが、形態は増殖期のそれを維持し、形質の分化は遅れている。動脈壁の肥厚は極めて軽度、静脈の拡張も月経時のそれに比し微弱である。

続発性無月経例に対する Estrogen 投与では前者と殆ど同様の所見であるが、Gestagen 投与例では分泌性変化は著明に発現する。しかし、間質細胞凝集像は月経時よりやゝ強い。無月経時の血管の変化は妊娠性変化より遙かに弱い。

2. 破綻性出血

月経期～再生期・無月経例に対する長期 Gestagen 投与による破綻性出血6例について検討したが、3例は出血後4日以上経過しているため出血像を把握出来なかつた。Gestagen 長期投与例では子宮内膜はいずれも肥厚し、その主なる緻密層は肥大した結合組織細胞で充満し、稀に存在する腺は排泄管で円形に近い短管状、細胞形質は淡明化、核は濃縮状、円形。海綿層の主成分である腺は筋層の方向に圧迫され、管腔狭小化し、腺上皮の皺襞形成著明である。

間質結合組織細胞は被覆上皮の剥離後、放散性剥脱を営み、個々細胞は過成熟の状態から退行過程を取るものゝ如く、形質、核質ともに淡明化、細胞間は離開し、円形細胞浸潤は全層にわたつて著明であるが、多核白血球の発現は出血部に局限している。

これら Steroid 投与によつて発現した出血の組織細胞所見、並びに配列構成は破綻性出血以外、機能性子宮出血で述べた剥脱内膜所見と全く酷似し、両者の発現機序の同一性を立証するに足ると考えられる。

C. 剥脱の範囲、様式について

剥脱の範囲、深さ、様式については隣接組織との関係が必要であり、剔出子宮によつてのみ検索する事が可能である。

1. 消退性出血

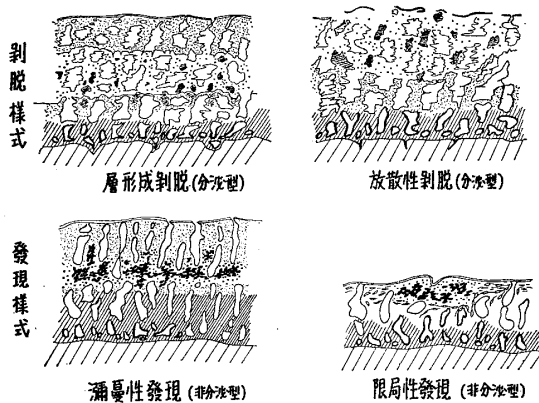
Estrogen 製剤による8例、各種 Gestagen 製剤による43例の剔出子宮について、剥脱部位、広がり、深さ、脱落の様式に関する検討結果を述べる。

mono-centric 型の代表的なものは Estrogen の月経期・再生期投与による消退性出血が挙げられ(図右下限局性放散型)、Poly-centric のものは無月経に対する Gestagen (特に estrogenic) の消退性出血が代表される。mono-centric型は限局性剥脱に終り、局所的再生像に移行する。この所見は剥脱内膜の項で述べた成績と全く一致する。

内膜の脱落の様式として層形成剥脱と放散性剥脱の2型では、前者は無月経後の Gestagen (estrogenic) に代表され、後者は Estrogen 消退性出血に好発する。しかし、前者の場合、Gestagenを大量、または長期の投与後の消退性出血では放散性剥脱に近い像を示す(第13図)。

ホルモン投与性剥脱に共通している特有像は月経時剥脱に比して遙か高い層まで遺残する形の剥脱をする事である。この事実は蓋し、内分泌異常による組織の感受性の低下、または、内分泌性分化の未成熟に由来すると考

第13図 ホルモン投与による脱落方式



えられ、卵巣機能不全、黄体機能不全における未熟性の不平等発現は機能性出血の剥脱不全、再生不全の誘因と考えられる。

2. 破綻性出血

破綻性出血の型は少数例で推定の域を脱し得ないが、内膜全面に於ける腺上皮細胞、結合織細胞の過成熟、及び、細胞線維の退行から poly-centric の放散性剥脱と考えられる。

かくの如き脱落形成の研究成果は機能性子宮出血の発現形態、並びに再生機転を推定する上に極めて重要と考えられる。

3. 分泌期投与群

正常月経周期を有する成熟婦人の基礎体温上昇後、各種 Gestagen 剤を投与、投与終了後、月経発来時、搔爬診、もしくは子宮別出を行った20例について検討を行った(第11表)。

第11表 分泌期投与例

	例数	出血(月経)
Estrogen	0	0
Duogynon	1	0
Progesteron	1	1
Lutedion	5	2
Enavid	12	8
Norluten	8	7
Secrosteron	0	0
Lutenin	1	0
Gestanon	3	2
Retroprogesteron	0	0
Total	31	20

検索成績：病理組織学的に本例の特異性は、月経内膜に於けるより放散性剥脱が多い。この事実は未剥脱部、または、出血早期別出子宮に於て本型の特有像である。被覆上皮多核白血球、淋球の局在性浸潤。血管の拡張、充血像。形質の分化した方形、染色度淡の核質を有する結合織細胞の凝集化、細胞間銀線維の融解離断によって裏づけされる。

月経期・再生期、並びに分泌期に投与した Gestagen による組織内 P A S 陽性物質の消長は、その発現に濃淡が増強される事に特徴がある。また P A S 陽性物質の発

現と組織の剥脱・融解との関連性は特に認められない様である。

以上述べた Steroid hormone 投与による消退性出血、破綻性出血の病理組織所見については、従来、臨床的な妊娠の早期診断、無月経、黄体機能不全の診断治療に関する報告が多く、散見されても無解釈のまま放置され、特に機能性子宮出血との関連性については殆ど触れられていない。演者等は、ここに両者の密接な病理組織学的関連性について述べ、併せて多数の別出子宮による出血形態の検索結果から、搔爬診に於ては推定の域を脱し得なかつた機能性子宮出血の病理組織的な発現過程をたどる事が出来たと信ずる。

IV. 異常環境下の機能性剥脱

- Endometrial Polyp & Polypoid
- Endometritis tuberculosa
- Bleeding after Abortion
- Bleeding from Hyperplasia

(別刷第2篇参照)

総括とむすび

以上、子宮内膜の剥脱機転を月経性剥脱、異常剥脱に分けて述べて来たが、その検索結果を要約し、且つ、これに些かの臨床的意義を加え、本講演のむすびとしたい。

子宮内膜の剥脱機転はホルモン活性の消長によつて起る子宮の新しい活動への再出発機能と考えられる。従つて剥脱機転の障害は直ちに再生機能に影響を及ぼす。子宮出血と云う臨床的症候を背景にその復古再生を考えると、剥脱機序についての詳細な検索なしに語る事は出来ない。かくる観点からまず月経性出血を観察した。月経前期は内膜機能からは退行期で、組織内出血に関係なく組織融解像、細胞浸潤等が存在し、演者等は剥脱準備期と名称を与えた。この時点では組織反応は可逆的でなく、剥脱へと一方的に進行する。

月経出血開始より止血までの期間は剥脱期と剥脱修復期に分けられる。即ち、2段階の内膜脱落で真の再生期に入る。

正常月経周期の内膜剥脱には2つの型、即ち、層形成剥脱と放散性剥脱に分けられ、別出子宮の検索では前者が65%の発現を占めている。抵抗の強い動脈の退行変性の消長は周囲結合織と共に再生機転の重要な部分を占める。機能性子宮出血、ホルモン負荷性出血における剥脱は比較的浅層であるため同様の障害は起り難い。しかし、この場合はホルモン活性の低下、不足の環境にあるため細胞のホルモン成熟度に欠け、融解離断性に乏しいため機能性出血が剥脱不全、再生不全になり、器質的出血に移行する。

別出子宮による検索で月経性剥脱が種々の形式で発現し、巾の広い variation で発現するに拘らず大きな動態で期日内に止血することが確認されたが、同様な剥脱機転を持つ事が判明した機能性出血の治療に大きな指針となる。即ち、長期の異常出血は器質的出血に移行したとし、器質的異常、または全身的疾患と考えるべきである

と思われる。

演者等は従来考えられていた剝脱遺残層が直ちに再生機序に移る母体ではなく、第2次の剝脱によつて再生部が決定するとして、剝脱修復期を提唱し、再生期内膜像との関連性を明確にした。再生の母組織として基底層の概念を規定し、基底隆起と遺残内膜とし、画然とその性格を血管、結合織の性状から区分した。

剔出子宮による月経時内膜の検索結果を参考にして、経血中排出内膜の検討を行つたところ、組織塊所見は同周期日の子宮脱落側内膜像との差異が認められず、本法によつてもわれわれの剝脱機序の区分の確認が出来たと同時に組織塊の排出速度を知る事が出来た。本法は基礎的研究、採取方法等で十分な分析を行う事によつて興味ある結果も期待出来ると考えられる。

ホルモン負荷性出血の検索、特に多数の剔出子宮による検討から、演者等は子宮における機能性出血の発現様式、剝脱形式を知り得たと同時に、われわれの提唱していた剝脱内膜と云う搔爬診による組織分類が全く同じ組織像を示す事から、機能性子宮出血の病理組織学的本態である事を確認し得た。この組織像は子宮内膜の特性から出血早期でなければ検出し得ない。

分泌期 Gestagen 投与群では放散性剝脱の傾向がみられ、臨床的にも黄体機能不全、月経困難症に Gestagen

が使用されている事は興味ある所見と考える。

器質的疾患内膜に於ける月経性剝脱像、また、搔爬診に於ける剝脱内膜との共存は器質的疾患と機能性出血の合併を示し、異常出血が単に器質的疾患に由来するとする従来の考え方を批判した。

斯くの如き広い範囲にわたる一連の剝脱機序の研究が子宮機能の一端を明かにし、子宮出血の概念形成に役立てば幸甚である。

本報告を終るに当り、終戦の動乱期より、時には峻厳に、時には慈愛の眼で私を御指導、御鞭撻いただいた恩師樋口一成教授に限りない感謝の意を表す。

本研究は一定のスケジュールのもとに材料の蒐集に当ると云う繁雑な操作にも拘らず、絶大な御協力を戴いた倭成病院小林一夫講師、清水厚生病院中条健博士ほか出張病院各位また種々の御支援を戴いた教室先輩、同僚ほか教室員の方々に厚く感謝する。本研究の成果は協同研究者の日夜のたゆまざる努力によつて成されたもので深甚の敬意と感謝の意を表す。

なお、本研究は文部省科学研究費、日本産科婦人科学会宿題報告助成金に負うところが大きく謝意を表す。

最後に本研究を榮譽ある宿題報告として発表の機会を与えられた日本産科婦人科学会に厚く感謝する次第である。