京都大学, 解剖学教室 (指導: 木原卓三郎教授).
Anat. Inst. d. Kyoto-Univ. (Vorstand: Prof. Takusaburo KIHARA).

乳腺に於ける分泌機能の消長に伴う 間質組織の変化とその意義.

Die mit der Funktion im Zusammenhang stehenden Veränderungen der
Milchdrüse, insbesondere die des Interstitiums und ihre Bedeutung.

立 本 二 郎 Jiro TATEMOTO.

(Eingegangen am 31. Dezember 1957.)

乳腺では受胎とともに腺胞が発育しはじめ、妊娠末期になると、その増殖は極度に達し、分娩と同時に乳汁分泌を営み得る形態や構造を整えてくるのであるが、かかる形態や構造は授乳期間中は続くが、これが終ると、再び漸次非妊娠時状態に復帰する。しかし乳腺に於ける、かような機能に伴う形態や、構造の変化に就いての従来の研究は、殆どすべて上皮性の腺細胞や腺胞に始終し、間質性の組織要素に就いては、これを顧慮した者が極めて少なく、僅かにリンパ管と血管毛細管と、弾性線維に就いての記載を見るのみである。乳腺に於けるリンパ管の分布に就いては、腺小葉内に所謂腺胞周囲リンパ腔から始まる多数のリンパ管が発達していると云う説 (Weldeyer 1875, Sorgius 1880, Coine 1874, Rauber 1895) と、リンパ管は主として小葉間結合組織内に発達してい、小葉内には分布していないと云う説が対立しているが、硝酸銀を以てした内皮細胞間接合線の検出による検索では (Regaud 1894), リンパ管は小葉間結合組織だけに証明されるので、今日では小葉内に於けるリンパ管の分布は否定に傾いている。Unger (1898) は血管毛細管が腺胞の発達と共に増殖することを確めたが、このことはその後研究者の等しく認めているところである。また弾性線維が乳管の周囲にはよく発達しているが、腺胞周囲には少なく、妊娠や授乳時に特に増加することのないことも研究者 (Lipovsky 1914, 竹内 1916, 麿受 1939) の等しく認めているところである。

以上が乳腺の間質に就いての従来の研究の概要であるが、妊娠分娩に伴って上皮性の腺胞が著しく発育し、腺細胞が、はじめてその固有の機能を発揮するに拘らず、間質では腺胞周囲に血管毛細管が増殖すること以外には、何等特殊の変化が認められないと云うことは怪しむべきことである。即ち腺胞に著しい発育と腺細胞の機能発揮が行われ、これによって血管毛細管の増殖が見られる以上、腺小葉内の間質にも当然活潑な物質代謝が行われ、リンパの産生も昂進せねばならぬ。然るにリンパを排導するリンパ管となると、前述の如く、これが証明されているのは、小葉間結合組織内だけであって、小葉内に於けるリンパ毛細管の存在は、

今日では否定に傾いている。しかし小葉間結合組織中を走るリンパ管やリンパ毛細管が、妊娠期と授乳期間著しく拡大している (Unger) ことから見ると、多量のリンパがこれへ出てくることも亦明らかであるから、小葉内にはリンパ毛細管に代る通液路が発達していなければならない。

教室でこれまで行ってきた脈管外通液路系の研究によると、かかる通液路はすべて好銀性細線維網の網目である。従って乳腺の小葉内間質にも亦この線維網が現われ、妊娠や授乳の経過に伴って消長することが考えられる。これが私の本研究に志した所以であって、乳腺に於ける好銀性細線維に就いてはこれまで未だこれを研究したものがない。

I. 実験材料と実験方法.

実験材料として家兎を選んだ。

1. 処女家兎. 充分發育した体重 2500 g のもの 1 例.
2. 妊娠家兎. 初妊の家兎で、妊娠10日目から第25日迄のもの 5 例.
3. 産褥家兎. 初妊のもので、分娩当日のもの、分娩後15日目のもの、30日目のもの、50日目のもの、60日目のもの、70日目のものの各例 1 例宛、計 6 例で、分娩後は各例とも哺乳を続けさせた.
4. 非妊娠経産家兎. 1 例. 乳房からなるべく圧を加えないようにして腺部のみを取り出し、直ちに10%フォルマリン水中にて十分固定し、ツェロイジン切片となし、ヘマトキシリン-エオジン染色及び Bielschowsky 法による銀染色を施して組織学的に観察した.

II. 実験例.

例 1. 処女家兎.

乳管は2層の円柱上皮よりなり、管腔内にはエオジンに淡染した無構造な物質が少量認められる個所がある。

腺芽は数個認められるだけで、腺上皮はやはり2層であるが、この外に籠細胞が並んでいるので、3層に見える。

乳管の固有層及び乳管相互間の結合組織には、桿状核をもった線維細胞のほか少数のリンパ球が散在している。血管は一般に少ないが、固有層には細血管の断面が比較的多数見られる。腺芽の固有層には桿状核を有する線維細胞のほかに、淡染楕円形を有するものが多数混って、リンパ球や好酸球が少数であるが、見出される。また細血管も多数その断端を現わしている。

銀染標本で見ると、乳管の周囲層及び乳管相互間の結合組織は淡褐染した膠原線維で出来ているが、線芽周囲の固有層は濃褐染した好銀性細線維で出来て、細血管も亦この細線維網の範囲内にある。このほか間質組織内の脂肪組織の細胞間にも好銀性細線維が現われている。

Abb. 1. Milchdrüse vom jungfräulichen Kaninchen. Mit Silber imprägniert. Gitterfasernetz in der Umgebung der Endverzweigungen des Drüsengangs. 160×.

例 2. 妊娠10日.

乳管の上皮は2層よりなっているが、その内腔は著しく拡大し、エオジンに淡

Abb. 2. Milchdrüsenläppchen vom Kaninchen des 10. Schwangerschaftstages. Mit Silber imprägniert. Gitterfasernetze zwischen allen Drüsenazini. 170×.

染した無構造な物質で充たされ、そのうちに脂肪滴が散在している。

腺胞は増殖して小葉を形成している。腺胞には種々の大きさのものがあるが、腺上皮は単層で、その内腔は乳管と同様に、エオジンに淡染した無構造物質で充たされ、そのうちに多数の脂肪滴を容れている。

小葉内では間質組織は少なくなり、線維細胞は桿状核をもったもののほかに、淡染した楕円核をもったものが前例より増加し、リンパ球も増加しているほかに、形質細胞も見られる。細血管の増加も著しい。

銀染標本で見ると、小葉内結合組織には、腺胞周囲では好銀性細線維が網を作っているが、周囲からやや離れたところには淡褐染した膠原線維が残っている。しかし小葉内でも乳管周囲は、小葉間結合組織と同様に膠原線維で出来ている。

例 3. 妊娠15日.

ヘマトキシリン-エオジン染色標本に於ける所見も、Bielschowsky 銀染標本に於ける所見も、妊娠第10日例と略々一致する。

Abb. 3. Stillende Milchdrüsenläppchen. 15 Tage nach der Entbindung. Gitterfasernetze zwischen den Sekret entleert habenden verkleinerten Drüsenazini. Mit Silber imprägniert. 170×.

例 4. 妊娠19日.

乳管は2層の上皮よりなり、内腔が拡大してい、エオジンに淡染した無構造な物質で充たされ、そのうちに脂肪滴並びに少数のリンパ球が出ている。腺小葉は10日例や15日例に比べて大きくなり、従って小葉間結合組織が狭い。腺胞は数が増加し、種々の大きさのものが見出され、大きなものは内腔に無構造な物質が認

められる。然し大きいものでも、小さいものでも、腺細胞には差違を認めない。小葉内結合組織の線維細胞は、桿状核を有するものが少なく、淡染楕円核をもったものが多くなっている。遊離細胞としては、リンパ球とプラズマ細胞が多数認められる。乳管周囲や小葉間の結合組織には幼若線維細胞やリンパ球は少なく、プラズマ細胞はない。

銀染標本で見ると、小葉内結合組織は腺胞周囲のみならず、腺胞間でも殆どすべて好銀性細線維網で出来てい、淡褐染した膠原線維は所々に極めて僅かに認められるのみである。

例 5. 妊娠22日.

乳管の内腔がエオジンに淡染した無構造な物質で充たされ、それに脂肪滴やリンパ球が少数見出されることは、前例と同様である。19日例に比して小葉が更に大きくなっているとともに、個々の腺胞も大きくなり、内腔にエオジンに淡染した無構造の物質と脂肪滴を貯えているものが多い。

小葉内結合組織の線維細胞は殆どすべてが淡染楕円核を有するもののみであって、このほかリンパ球とプラズマ細胞が多数認められる。小葉間結合組織、殊に脂肪組織には多数の好エオジン多核白血球が認められる。血管は小葉間結合組織にも、乳管の固有層にも少ないが、腺胞の周囲には多数の細血管が認められる。

銀染標本で見ると、小葉内結合組織に残っている膠原線維は、前例よりも更に稀になっているが、小葉間結合組織や小葉内の乳管周囲ではすべて淡褐染した膠原線維だけで出来ている。

例 6. 妊娠25日.

乳管も腺胞も同様に、多数の脂肪滴で充たされ、腺胞は著しく拡大し、腺細胞は何れも低くなっている。

小葉間結合組織は各小葉の間に薄く見出されるだけであって、細胞は少ない。小葉内結合組織も各腺胞間に薄く見られるのみであるが、比較的厚い所で見ると、やはりリンパ球やプラズマ細胞が見出される。

銀染標本で見ると、腺胞周囲の結合組織は黒褐染した好銀性細線維網で出来ているが、圧縮されているために個々の線維は見分け難い所が多い。然し、腺胞が切線的に切られた所では、やはり明らかに線維が網を作っている。小葉内でも乳管の固有層は淡褐染した膠原線維で出来てい、小葉間結合組織の薄くなった部では、線維が黒褐染した所がある。然しここでは線維は網を作っていない。

例 7. 分娩当日.

腺小葉はすべて著しく大きくなり、互に圧迫し合っている為に、小葉間結合組織は薄い膜状をなしている。腺胞もすべて著しく大きくなっているが、小葉によって大きさに差違がある。大きな内腔をもった腺胞だけの小葉では、各腺胞とも腺細胞は丈が低く、内腔はエオジンに淡染した無構造な物質と脂肪滴で充たされている。中等大の内腔をもった腺胞だけで出来た小葉では、腺細胞は、やや丈が

高く、腺胞内は空虚なものもあるが、エオジンに淡染した無構造の物質で充たされているものが多い。小さな腺胞をもったものでは、腺細胞の丈が更に高いと共に、固有層も厚くなつてい、内腔は空虚なものが多い。

小葉内結合組織は、腺胞の大きい所では非常に薄い、腺胞腔の小さい所では厚くなつてい、リンパ球やプラズマ細胞が少数認められる。小葉間結合組織は細胞や血管に乏しく、リンパ球が僅かに見出される。

銀染標本で見ると、小葉内で腺胞間の結合組織はすべて好銀性細線維網よりなっているが、腺胞のうちで、内腔が拡大している部では線維網が圧迫されて、個々の線維を見分け難い所が多い。内腔が小さい腺胞の間では線維網を明らかに認める。

例 8. 分娩後15日.

腺小葉によって、腺胞内に乳汁を貯溜したもの、排出したあとのもの等があることは分娩当日例と同様であり、Bielschowsky 銀染色標本に於ける所見も、分娩当日例と比較して差がない。

例 9. 分娩後30日.

乳管は壁に縦走する皺襞が出来てい、上皮細胞も丈が高く、一見多層に見える所があが、よく見るとやはり2層である。

腺小葉は一般に分娩後15日例よりもやや小さくなつてい、従つて小葉間結合組織が厚くなっている。同一小葉内に腺胞が大きく、内にエオジンに淡染した無構造の物質と脂肪滴を貯えたものと、腺胞が小さく、内に物を貯えないものとが混在し、前者の方が一般に後者よりも少数である。腺細胞は前者では扁平であるが、後者は短円柱形を呈す。

小葉間結合組織は疎となり、游離細胞としては、小数のプラズマ細胞を見るのみで、好エオジン細胞やリンパ球は見られない。

小葉内で、腺胞間にある結合組織にはプラズマ細胞のほか、リンパ球も見られる。注入した墨汁を含んだ血管毛細管は腺胞の周囲をとりまいて網を作っている。

銀染標本で見ると、小葉間結合組織はすべて膠原線維で出来てい、薄くなった所でも、黒褐染した線維は見出されない。腺胞周囲の好銀性細線維網の状態は15日例と比べて差がない。

例 10. 分娩後50日.

乳管も腺胞も妊娠25日例と酷似している。即ち乳管は拡大して、エオジンに淡染した無構造の物質と脂肪滴が充満して、上皮細胞は1層の所や、2層の所があつて、丈は低くなっている。

各腺小葉とも腺胞はすべて一様に著しく拡大し、上皮は丈が低く、内腔にはエオジンに淡染した無構造の物質と脂肪滴が充満している。従つて腺小葉はすべて大きくなり、相圧迫し合っているため、小葉間結合組織は薄くなつてい、游離細胞としては少数のリンパ球が見られる。小葉内結合組織も腺胞上皮下に僅かに認

Abb. 4. Milchdrüsenläppchen des ehtwöhnten Kaninchens. 50 Tage nach der Entbindung. Zwischen den stark mit Sekret gefüllten Drüsenazini sind die Gitterfasernetze meist zu einer dünnen Platte zusammengedrückt. Mit Silber imprägniert. 160 $\times$.

められるのみであって、游離細胞としては少数のリンパ球とプラズマ細胞が見られる。

銀染標本で見ると、小葉間結合組織は膠原線維より成り、やや厚い所では淡褐染しているが、薄い所では妊娠 25 日例と同様に黒褐染している。然し網は作っていない。小葉内結合組織は好銀性細線維で出来ているが、腺胞が拡大しているため圧迫されて、個々の線維は明らかなでない所が多い。

例 11. 分娩後 60 日.

一見分娩後 50 日例と似て、乳管も腺胞もエオジンに淡染した無構造の物質と脂肪滴に充たされているが、仔細に見るといろいろ違った所がある。即ち、乳管の上皮細胞は配列が乱れ、1 層の所が多く、そのうえ欠けた所が所々ある。管腔内には円形核細胞が多数出ている。腺胞でも上皮細胞は扁平となり、又欠けている所も多い。腺胞内にも円形又は楕円形の核をもった細胞が出ているものが多く、かかる細胞には一部核濃縮に陥たものも見られる。辺縁部に位している小葉では、腺腔が小さくなり、腺腔内にリンパ球やプラズマ細胞の游出したものがある。

小葉内結合組織は一般に細胞に富み、リンパ球やプラズマ細胞も増加している。

銀染標本で見ると、腺胞間結合組織はやはり好銀性細線維で出来てい、辺縁部の腺胞が小さくなった部でも同様であって、網目が明かである。小葉間結合組織はすべて淡褐染した膠原線維で出来ている。

例 12. 分娩後70日.

分娩後60日例とは全く様相を異にし、腺小葉は著しく萎縮して小さくなり、厚い小葉間結合組織で互に隔てられている。小葉内には、もはや腺胞は認められず、小葉全体が細胞に富んだ組織塊となっている。細胞には楕円核をもったものが最も多く、桿状核をもったものがこれに次ぐ。遊離細胞としては、リンパ球が可成り多数混っている。乳管の上皮は単層の矩形上皮で、管腔内にはエオジンに淡染した無定形の物質があるが、脂肪滴はもはや認められない。

Abb. 5. Milchdrüsenläppchen des entwöhnten Kaninchens. 70 Tage nach der Entbindung. Drüsenläppchen verkleinert, interlobulares Bindegewebe vermehrt. Hämatoxylin-Eosinfärbung. 100×.

銀染標本で見ると、腺胞のあった所は小さな円い線維のない部分として残っている。この円い部の間の結合組織の線維は、好銀性であるが、やや太く、黒褐染したもののほか、褐染したものが混っている。

例 13. 非妊娠経産家兔.

乳管は2層の円柱上皮よりなり、上皮細胞は規則正しく配列している。線芽も2層の上皮よりなり、数個宛が1団となって結合組織中に散在し、この腺芽団が小葉に該当するものであるが、相互間は遠く隔っている。腔内にはエオジンに淡染した無構造な物質が僅かに認められる。

間質は一般に血管が少ないが、腺芽周囲には比較的多い。

銀染標本で見ると、腺芽周囲は上皮下まで膠原線維で出来ている。ただ一部の腺芽で、周囲に血管毛細管の比較的多く残った部には好銀性細網膜が少許残存す

る。

之を要するに、本例に於ける所見は、例1の処女家兎に於けるものと殆ど一致する。

Abb. 6. Milchdrüse des geborenenhabenden, zur Zeit nicht schwangeren Kaninchens. Gitterfasernetz nur in der Umgebung der Endverzweigung des Drüsenganges. Mit Silber imprägniert. 350×.

III. 総括と考察.

処女家兎の乳腺は、乳管と小数の腺芽だけから出来ているが、この時期では好銀性細線維網はただ腺芽の周囲に僅かに存在するのみである。受胎すると腺胞は急速に発芽増殖して小葉を形成し、小葉内の結合組織は腺胞を囲む部分が好銀性細線維網となる。然し未だ妊娠10日例ではその間に膠原線維が残存するが、日の経るに従って腺胞が増加すると共に、膠原線維は消失し、小葉内結合組織はすべて好銀性細線維網のみとなる。妊娠末期の25日例では腺胞内に乳汁が充満し、腺胞が著しく増大するために、周囲の好銀性細線維網は圧迫されて、個々の線維は区別が困難となる。授乳期間中は、乳汁が充満した腺胞だけをもった腺小葉と空虚な腺胞だけをもった腺小葉が認められ、従って前者では、腺胞間の好銀性細線維網は圧迫されて、網目が不明瞭となっているが、後者では圧迫が弛むため網目がはっきり見える。離乳期にはいり、哺乳を止めると(分娩後50日例)、すべての腺小葉で腺胞が乳汁で充満されるために、好銀性細線維網も妊娠25日例と同様、再び圧迫されて個々の線維の区別が困難となる。分娩後60日例になると、このような腺胞のほか、萎縮した腺胞が現われ、その周囲の好銀性細線維網は明らか

となってくる。乳腺の退化が著しい70日例では腺構造も消失し、好銀性細線維は粗大となり、加うるに膠原線維が入り込んでくる。経産家兎で妊娠していないものでは、腺芽の周囲は殆どが膠原線維のみよりなり、好銀性細線維は腺芽の近くを走る細動脈周囲に僅かに残るのみであって、全体として処女家兎に於ける状態と酷似する。

以上の成績を要約すると、乳腺では妊娠によって腺胞が発芽増殖し、乳汁分泌の準備が進行するに従い、小葉内の間質に血管毛細管網と好銀性細線維網が現われてき、終には間質の基質は全くこの細線維のみよりなるに到る。かかる小葉内間質の好銀性細線維網は、分娩後も哺乳の行われる間は存続するが、哺乳が止み、腺胞が退化するにつれて血管毛細管と共に次第に消失し、膠原線維がこれに代り、終には妊娠前と同様の状態となる。かくの如く好銀性細線維網が腺胞や血管毛細管と消長をともにすることから、この細線維網が小葉間リンパ毛細管へまでの通路—リンパ毛細管前通路—をなしていることが明らかである。

IV. 結 語.

1. 妊娠期から哺乳期にかけて、乳腺の小葉間質には好銀性細線維網が現われる。
2. 乳腺の小葉内好銀性細線維網の網目はリンパ毛細管前通路(木原)となっている。
3. 乳腺小葉内のリンパ毛細管前通路は、血管毛細管とともに乳腺の機能とその消長を共にする。

擧筆するに当り、恩師木原教授の御懇篤なる御指導と御検閲とを深謝す。

Autoreferat.

Bei den jungfräulichen wie auch bei den geborenhabenden, zur Zeit nicht schwangeren Kaninchen sind die netzbildenden argyrophilen Fasern und die Blutkapillaren nur in der Umgebung der Endverzweigung der Drüsenausführungsgänge zu finden.

Tritt die Schwangerschaft ein, so vermehren sich diese beiden und umhüllen die sich dauernd sprossend vermehrenden Drüsenazini, sodaß die anfangs zwischen den Drüsenazini zurückgebliebenen kollagenen Fasern in einem späteren Schwangerschaftsstadium von den argyrophilen Fasern ersetzt und nicht mehr zu finden sind.

Das Netzwerk der argyrophilen Fasern ist während der Stillperiode zwischen den Sekret-entleert-verkleinerten Drüsenazini gut wahrnehmbar. Zwischen den mit Sekret gefüllt vergrößerten Drüsenazini ist es jedoch durch diese zu einer dünnen Platte, an welcher faserige Struktur schwer zu erkennen ist, zusammengedrückt.

Nach der Entwöhnung (50 Tage nach der Geburt) sind die netzbildenden argyrophilen Fasern so lange nachweisbar wie die Drüsenazini und die diese versorgenden Blutkapillaren bestehen bleiben (60 Tage nach der Geburt). Erst nach der Rückbildung der letzteren (70 Tage nach der Geburt) treten an der Stelle der argyrophilen die kollagenen Fasern auf.

Daß die netzbildenden argyrophilen Fasern so lange existieren wie die Düsensazini und die diese versorgenden Blutkapillaren fortbestehen und daß die Lymphkapillaren, die sich nicht innerhalb des Drüsenläppchens, sondern außerhalb desselben in dem interlobulären Bindegewebe, ein dichtes Netz bildend, verbreiten, sich während der Schwangerschaft und der Stillungsperiode stark erweitern, weist darauf hin, daß die Maschen des argyrophilen Fasernetzes die den Gewebssaft bis zu den Lymphkapillaren führenden prälymphokapillären Saftbahnen von KIHARA darstellen.

文 献.

藤井久四郎: 乳腺生理に関する研究. 日婦誌. 31 (昭 13). — **Frauvet, E.**: Die Schwangerschaftsentwicklung der Milchdrüse. Zbl. Gyn. 62 (1938). — **木原卓三郎**: 脉管外通液路系. 血液学討議会報告 3 (昭25). — **Krause, R.**: Mikroskopische Anatomie der Wirbeltiere. Berlin u. Leipzig, 1921. — **Lipierovsky, L.**: Über das elastische Gewebe der menschlichen Milchdrüse. Anat. Anz. 45 (1914). — **群受小太郎**: 乳腺分泌作用機転に関する実験的研究. I. 乳腺の生理的發育に関する実験的研究. 産紀要. 22 (昭 14). — **Michaelis, L.**: Beitrag zur Kenntniss der Milchsecretion. Arch. mikr. Anat. 51 (1898). — **Nelson, W. O. and J.J. Pfiffner**: Studies of the physiology of lactation. Anat. Rec. 51 (1931). — **Ottolenghi, D.**: Beitrag zur Histologie der funktionirenden Milchdrüse. Arch. mikr. Anat. 58 (1901). — **Seitz, A.**: Über die Beziehungen zwischen Bau und Funktion der Mamma mit besonderer Berücksichtigung des Entleerungsmechanismus. Arch. Gyn. 123 (1925). — **竹内 節**: 乳腺の組織学的所見, 殊にその固有膜の発生を論じて, 病的意義に及ぶ. 東京医会誌. 30 (大 5). — **Unger, E.**: Beiträge zur Anatomie und Physiologie der Milchdrüse. Anat. H. 10 (1898).