子宮内膜症における prostaglandins 産生と 月経痛発来機序に関する研究

宮崎医科大学産婦人科学教室

小 池 弘 幸, 池ノ上 克, 森 憲 正

Studies on Prostaglandin Production Relating to the Mechanism of Dysmenorrhea in Endometriosis

Hiroyuki KOIKE, Tsuyomu IKENOUE and Norimasa MORI

Department of Obstetrics and Gynecology, Miyazaki Medical College, Kiyotake, Miyazaki, 889-16, Japan

The relationship between prostaglandins (PGs) production and the mechanism of dysmenorrhea in endometriosis is poorly understood. Consequently, we investigated the role of PGs in dysmenorrhea of endometriosis. Slices of normal endometrium, normal myometrium, adenomyosis, leiomyoma, normal ovary and affected ovary were incubated. 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ (a metabolite of PGI_2), TXB_2 (a metabolite of TXA_2), $\text{PGF}_{2\alpha}$ and PGE_2 concentrations of the incubation medium were measured by RIA.

The results are as follows;

1) PGs production in endometriosis was significantly higher than that of other tissues, especially 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$, which was a dominant product in adenomyosis.

2) There were significant differences in PGs production between severe dysmenorrhea and non dysmenorrhea, especially tissue of adenomyosis with severe dysmenorrhea which produces large amounts of 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$.

3) There seems to be interaction between normal endometrium and normal myometrium with regard to 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ production. We concluded that increased PGI_2 in the tissue of endometriosis seems to induce hyperalgesia during menstruation.

Keywords: Endometriosis, Prostaglandins, Dysmenorrhea, Hyperalgesia, Interaction

緒 言

子宮内膜症はRokitansky¹⁾による報告以来, 特異な疾患として組織発生, 病態などについての研究が続けられてきたが, その病態生理はいまだに不明であり, 特に子宮内膜症患者の月経痛における prostaglandins (PGs) の役割については不明な点が多かった。本症は初経期から閉経期までの婦人に広く発生するといわれ²⁾, 最近 Wheeler は生殖年齢婦人の 10 % が罹患していると報告している³⁾。子宮内膜症には内性子宮内膜症と外性子宮内膜症とがあって, 狭義の解釈では外性子宮内膜症 (子宮内膜症性卵巣嚢腫) のみを意味するが⁴⁾, 広義に解釈すれば内性子宮内膜症 (子宮筋症) も含まれる。外性子宮内膜症の組織発生機序では Sampson の子宮内膜経卵管移植説 (Transutubal regurgitation and implantation theory) が有力である^{4)~7)}が,

この一つの考え方のみでその組織発生のすべてを説明することには無理があるように思われる。しかし、内性子宮内膜症はCullenの子宮内膜の直接深部増殖説 (Interstitial progression theory) でほぼ説明できる⁸⁾⁻¹¹⁾。子宮内膜症の主症状は、月経に伴う骨盤痛であるが、その痛みの発生機序はまだ不明な点が多い。本研究では、子宮内膜症におけるPGsの産生と月経痛との関係について検討した。

対象および方法

a) 対象

各種疾患のため子宮および卵巣を摘出した有経婦人を対象とした。

実験1では、子宮頸癌0期10例 (正常子宮内膜, 正常子宮筋組織, 正常卵巣), 子宮平滑筋腫20例, 子宮腺筋症12例, 非子宮内膜症性卵巣嚢腫10例, 子宮内膜症性卵巣嚢腫10例で、対象の平均年齢は43.5歳, 実験2では、子宮腺筋症12例, 子宮内膜症性卵巣嚢腫10例で、平均年齢41.4歳, 実験3では、子宮頸癌0期10例の正常子宮内膜, 子宮平滑筋腫5例の内膜, 子宮腺筋症9例の内膜で、平均年齢42.3歳, 実験4では、子宮頸癌0期10例 (正常子宮内膜, 正常子宮筋組織) で、平均年齢は43.0歳であった。実験1から実験4までの間に症例の重複がある。各疾患別の内訳はFig.1のとおりである。

対象とした患者は手術前の月経周期にはPGs合成阻害剤などの薬剤の投与は受けていない。術前に全例から摘出臓器の一部を実験に使用することに関して承諾を得た。

検体は月経周期および内膜組織診により月経期, 増殖期, 分泌期に分類した¹²⁾。

Disease (Cases)	Menstrual phase	Proliferative phase	Secretory phase
Endometrium (10)	3	4	3
Myometrium (10)	3	3	4
Leiomyoma (20)	5	6	9
Adenomyosis (12)	3	3	6
Non-Endometrial cyst (10)	3	3	4
Endometrial cyst (10)	3	3	4

Fig. 1 Details of subjects

b) 方法

摘出組織 (正常子宮内膜, 正常子宮筋組織, 子宮平滑筋腫組織, 子宮腺筋症組織, 正常卵巣組織, 子宮内膜症性卵巣嚢腫組織, 非子宮内膜症性卵巣嚢腫組織) をスライサーで厚さ0.2mmにスライスし, その各々100mgを検体とした。

実験1, 2, 3ではスライスした各検体をpH7.4, 37℃, 0.1M-Tris HCl buffer中で15分間preincubationした後, 更にincubation mediumを30分毎に交換して2時間までincubationした (Fig.2)。実験4では, 正常子

宮内膜50mgと正常子宮筋組織50mgを別々にpreincubationした後、更に混合してincubationし、両者間のPGs産生におけるinteractionを調べた (Fig.3)。各incubation mediumを500xgで10分間遠心し、上清を測定まで-20℃で保存した。

Fig. 2 Methods (I)

Fig. 3 Methods (II)

c)測定法

測定したPGsは6-keto PGF_{1α}, Thromboxane B₂ (TXB₂), PGF_{2α}, PGE₂で, 抽出せずにdirect RIAで測定した。標識[³H]-6-keto PGF_{1α}, [³H]-TXB₂, [³H]-PGF_{2α}, [³H]-PGE₂はアマシャム社製のラジオアイソトープを使用し, 各抗体は小野薬品工業株式会社より提供を受けた。各抗体のcross reactionは, 以下の如くである。6-keto PGF_{1α} antiserumについては, TXB₂に対して0.02%, PGF_{1α}: 4.3%, PGF_{2α}: 5.0%, PGE₁: 8.0%, PGE₂: 9.1%である。TXB₂ antiserumについては, 6-keto PGF_{1α}に対して0.04%, PGF_{2α}: 0.4%, PGF_{2α}: 0.2%, PGE₁: 0.07%, PGE₂: 0.05%である。PGF_{2α} antiserumについては, 6-keto PGF_{1α}に対して3.7%, TXB₂: 1.2%, PGF_{1α}: 41.7%, PGE₁: 1.4%, PGE₂: 2.7%である。PGE₂ antiserumについては, 6-keto PGF_{1α}に対して0.2%, TXB₂: 0.02%, PGF_{1α}: 2.7%, PGF_{2α}: 3.0%, PGE₁: 51%である。

Assayの感度は2pgで, intra-assay (n=18) およびinter-assay (n=20) はそれぞれ, 6-keto PGF_{1α}では7.2%と9.8%, TXB₂では8.5%と10.3%, PGF_{2α}では6.6%と8.8%, PGE₂では5.9%と7.4%であった。

PGsは組織の機械的刺激や障害により速やかに産生, 遊離される^{13)~17)}といわれているので, 組織処理の影響を除くため, preincubation施行後, incubationを行った。Medium中のPGs濃度は全組織とも最初の30分で最も高くincubation timeが長くなるにつれて, 徐々に減少したため, 最初の30分のmedium中のPGs濃度を産生量としてpg/mg wet weight/30minで表した。

d)統計的処理

Student's t-testを用い, 統計的有意差は, $p < 0.05$ をもって判定した。また, 各値はmean $\pm$ SE (M $\pm$ SE)で表した。

Fig. 4 Concentrations of PGs during a 30 min period from the start of incubation (M $\pm$ SE)

成績

1) 子宮および卵巣における月経周期別PGs産生 (実験1)

a) 正常子宮内膜, 正常子宮筋, 子宮平滑筋腫, 子宮腺筋症組織のPGs産生

月経期, 増殖期, 分泌期の子宮腺筋症組織の6-keto PGF_{1α}濃度はそれぞれ 3.19 ± 1.62 pg/mg wet weight/30min (n=3), 2.01 ± 0.39 (n=3), 3.09 ± 0.64 (n=6)であった。TXB₂濃度, PGF_{2α}濃度, PGE₂濃度はそれぞれFig.4のとおりである。子宮腺筋症の6-keto PGF_{1α}濃度は他の組織よりも有意に高く, 特に月経期において著明であった。正常子宮内膜のTXB₂, PGF_{2α}, PGE₂濃度は他の三組織よりも有意に高く, 特に分泌期では有意差を認めた。

b) 正常卵巣, 非子宮内膜症性卵巣嚢腫, 子宮内膜症性卵巣嚢腫のPGs産生

正常卵巣組織, 非子宮内膜症性卵巣嚢腫組織, 子宮内膜症性卵巣嚢腫組織の30分間incubation medium中の6-keto PGF_{1α}, TXB₂, PGF_{2α}, PGE₂濃度をFig.5に示した。子宮内膜症性卵巣嚢腫組織のPGs濃度は, 正常卵巣および非子宮内膜症性卵巣嚢腫組織のそれらよりも有意に高値を示した。

Fig. 5 Concentrations of PGs during a 30 min period from the start of incubation (M ± SE)

2) 子宮内膜症患者の月経痛の程度と子宮内膜症組織におけるPGs産生との関係 (実験2)

月経痛をその程度により子宮内膜症患者を severe, mild, non の3群に分類した。Severe 群は鎮痛剤と就床安静を必要とするもの, mild 群は鎮静剤のみで耐えられるもの, non 群は無症状のものとした。

a) 子宮内膜症性卵巣嚢腫患者における月経痛の程度とその病変組織のPGs産生との関係

6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ 濃度は, mild 群と non 群との間に有意差を認めたが, severe 群と non 群との間には有意差は認めなかった (Fig.6)。 TXB_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGE_2 濃度は, いずれも3群間に有意差を示さなかった。

Fig. 6 Correlation between degree of dysmenorrhea and concentrations of 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ of tissue in endometrial cyst ($M \pm SE$)

b) 子宮腺筋症患者における月経痛の程度とその病変組織のPGs産生との関係

6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$, TXB_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGE_2 濃度は, severe 群に高く, non 群との間には有意差が認められたが, mild 群との間には有意差を認めなかった (Fig.7)。

3) 正常子宮内膜, 子宮平滑筋腫内膜および子宮腺筋症組織におけるPGs産生 (実験3)

a) 月経期

月経期では子宮腺筋症内膜の6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$, TXB_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGE_2 濃度は正常子宮内膜および子宮平滑筋腫内膜よりも有意に高い値を示した (Fig.8)。

b) 増殖期

正常子宮内膜, 子宮平滑筋腫内膜および子宮腺筋症内膜においてPGsの産生は増加しているが, 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ 以外のPGsには有意差はなかった。増殖期では子宮腺筋症内膜においてPGsの産生は増加しており, 特に6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$, PGE_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$ の産生が著明であった。しかし, 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ 以外のPGsには有意差はなかった。

c)分泌期

増殖期と同様の傾向がみられたが、 PGE_2 濃度が最も高かった。

子宮腺筋症内膜のすべてのPGs濃度は全周期において正常子宮内膜、子宮平滑筋腫内膜よりも高かった。

Fig. 7 Correlation between degree of dysmenorrhea and concentrations of PGs of tissue in adenomyosis ($M \pm SE$)

Fig. 8 Concentrations of PGs of endometrium during the menstrual cycle ($M \pm SE$)

Fig. 9 Endometrium-Myometrium interaction during the menstrual cycle (M ± SE)

4)正常子宮内膜と正常子宮筋組織におけるinteraction (endometrium-myometrium interaction : E-M interaction) (実験4) (Fig.9)

a)6-keto PGF_{1α}産生

正常子宮内膜 (100mg) および正常子宮筋組織 (100mg) 単独incubationの場合よりも、正常子宮内膜 (50mg) と正常子宮筋組織 (50mg) を一緒にincubationした場合の方が6-keto PGF_{1α}濃度は高かった。

b)TXB₂産生

月経期、増殖期、分泌期ともにTXB₂濃度は正常子宮内膜と正常子宮筋組織と一緒にincubationした場合、正常子宮筋組織単独の場合より高いが、正常子宮内膜単独のものとはほとんど変わらなかった。

c)PGF_{2α}産生

正常子宮内膜と正常子宮筋組織と一緒にincubationした場合、全月経周期において、正常子宮筋組織単独の場合より高い傾向にあったが、子宮内膜単独の場合と比較すると、一定の傾向はみられなかった。

d)PGE₂産生

全月経周期において正常子宮内膜と正常子宮筋組織と一緒にincubationした場合は、正常子宮筋組織単独の場合よりも高い傾向を示したが、子宮内膜単独の場合より低値であった。

考

察

子宮内膜症の特徴的症状の一つは月経痛であるが、その月経痛の発来機序には未だ不明な点が多い。それは子宮内膜症と月経痛との関連を論じた報告が少なく、また子宮内膜症そのものの発生機序にも諸説があるためである。月経痛は内性子宮内膜症である子宮腺筋症ではごく初期のもの以外は必発の症状であるのに対して、外性子宮内膜症である子宮内膜症性卵巣嚢腫患者では30%にしかみられない¹⁸⁾。従って、子宮腺筋症患者の月経痛と子宮内膜症性卵巣嚢腫患者の月経痛とは、同一に論じられない¹⁹⁾。内性子宮内膜症(子宮腺筋症)と外性子宮内膜症(子宮内膜症性卵巣嚢腫)とは異所性子宮内膜という点では共通しているが、疾患としては欧米では別個のものとみる傾向にある。

月経痛は月経開始直前から月経期にかけての激しい発作性の間欠的な疼痛である。通常は下腹部に限局するが、特に腰部、背部、大腿部に放散することがある。この疼痛は子宮筋の疼痛性収縮によるものとされ、子宮内圧の上昇を伴う。子宮内圧は、月経痛のない正常婦人では弛緩時10～30mmHg、収縮時50～150mmHgであるのに対して、月経痛を訴える患者では、それぞれ30～75mmHg、100～351mmHgであり、子宮筋過収縮のため子宮血流量が減少し、虚血となり疼痛を引き起こすといわれている²⁰⁾。この異常な収縮を生ずる物質としてPGsが挙げられている。月経痛の成因にPGsの関与を最初に示唆したのはPicklesらである。彼らは月経痛患者では月経痛を訴えない婦人よりも子宮内膜で黄体期から月経期にかけて産生されるPGs、事にPGF_{2α}とPGE₂の濃度が高いと報告した^{21)～24)}。また、Chanら²⁵⁾は、月経血中のPGs濃度をBioassay法で測定し、正常婦人では、28.6±1.5 μg/g PGF_{2α}相当であるのに対し、月経困難症患者では、49.8±7.7 μg/g PGF_{2α}相当で、有意に高いことを報告した。蜷川ら²⁶⁾のRIA法による月経血中PGE₁、PGF_{2α}濃度測定では、正常婦人のPGE₁ 6.4±3.5ng/ml、PGF_{2α} 5.7±1.6ng/mlに対し、月経困難症ではそれぞれ19.8±6.3ng/ml、22.5±11.3ng/mlと有意の高い値を示した。しかし、PGE₁、PGE₂、PGF_{2α}以外のPGsについての報告はほとんどない。

ヒト子宮内膜で産生される主なPGsはPGF_{2α}とPGE₂である^{27)～30)}。子宮内膜中のPGF_{2α}とPGE₂は増殖期に低値を、分泌期に高くなり月経期に最大値を示す²⁹⁾といわれているが、実験3では月経期で特に最大値は示さなかった。この違いは、対象の選択や検体の処理法の違いによるものと考えられる。つまり、本研究では摘出臓器の子宮内膜を使っているため対象年齢が高くなっていること、また、検体の処理法では、Abelら³¹⁾はアラキドン酸からPGsへのconversion rateでPGsの産生をみており、Cameronら³²⁾は検体をhomogenateしてPGsの産生をみているのに対して、本研究では、検体をincubationしてPGsの産生をみたためと考えられる。本研究で、homogenizationによる実験ではなくて、incubationによる実験を行った理由は組織で産生されたPGsは組織内に蓄積されず、直ちに遊離される¹³⁾ことから、incubation medium中のPGs濃度は、組織のPGs産生を反映する¹⁴⁾¹⁵⁾ためである。

Downingらは、月経痛患者の子宮内膜におけるアラキドン酸代謝に異常がある可能性を示唆しており³³⁾、Lundstromらは、月経痛患者の子宮内膜中のPGF_{2α}の含量が正常婦人に比較して多いことから、子宮内膜でのPGF_{2α}の産生過剰が月経痛の原因と考えている³⁴⁾。しかし、PGF_{2α}とPGE₂以外のPGsと月経痛との関係についての報告は少ない。Ylikorkalaは、子宮内膜もin vitroで6-keto PGF_{1α}とTXB₂を産生すると報告している³⁵⁾。さらに、子宮腺筋症における異所性の子宮内膜組織は正所性の子宮内膜組織よりも多量のPGsを産生するといわれている³⁵⁾。

実験1は子宮内膜症性卵巣嚢腫組織のPGs産生が正常卵巣組織や非子宮内膜症性卵巣嚢腫組織に比べて有意に高いことを示した。また、子宮腺筋症組織のTXB₂、PGF_{2α}、PGE₂産生は子宮内膜組織について高かったが、6-keto PGF_{1α}産生は子宮腺筋症組織で有意に高く、異所性子宮内膜組織の6-keto PGF_{1α}産生は高い

ことが示唆された。

実験2の成績から子宮腺筋症における月経痛の程度はその組織におけるPGsの産生と相関し、月経痛が強いほどPGsの産生、特に6-keto PGF_{1α}の産生が高いことが判った。しかし、子宮内膜症性卵巣嚢腫では月経痛の程度とその病変組織のPGs産生には相関はなかった。このことから、子宮内膜症の解剖学的な進展の程度とPGs産生は相関しないことが示唆された。Vernonらは子宮内膜症の進行度と症状の強さとが一致しない原因は、移植された異所性内膜組織のmetabolic activityに差があるためとして、多量のPGsを産生する部位はfunctional glandを多く有する“early” implantsであると推測している³⁶⁾。従って、“early” implantsを多く含む子宮腺筋症の初期のものほど、月経痛の程度が強くその組織のPGs産生能が高く、“old” implantsのそれではその程度が弱いのではないかと推測される³⁷⁾。

実験3では、子宮腺筋症の子宮内膜は正常子宮内膜および子宮平滑筋腫の子宮内膜と比べて、PGsの産生が高かった。この結果は、Willmanらの成績と一致する³⁸⁾のものであり、子宮内膜でのPGsの産生過剰が月経痛の原因とするLundstromら³⁴⁾の仮説を支持するものである。

実験4の正常子宮内膜と正常子宮筋組織の混合incubationは、子宮筋層内に子宮内膜と子宮筋とが混在している状態である子宮腺筋症をin vitroのモデルとしたものである。興味深いことにPGsのうち、TXB₂、PGF_{2α}、PGE₂の産生にはE-M interactionは全くみられず、6-keto PGF_{1α}産生にのみ認められた。正常子宮内膜と正常子宮筋組織を混合した場合は、おのおの単独の場合よりも6-keto PGF_{1α}の産生が高く、子宮腺筋症組織の6-keto PGF_{1α}産生と同様の結果が得られた。正常子宮内膜は主にPGF_{2α}、PGE₂を産生するが、正常子宮筋組織はPGF_{2α}、PGE₂よりもPGL₂を多く産生する。しかし、正常子宮筋組織でアラキドン酸からPG endoperoxidesであるPGG₂やPGH₂に変換するcyclooxygenaseの活性には限界があるといわれている。一方、正常子宮内膜はcyclooxygenaseを豊富に含んでおり、これらのendoperoxidesはPGF_{2α}、PGE₂に変換される。Cameronらによるとin vitroで正常子宮内膜と正常子宮筋組織を同時にincubationすると、PGG₂やPGH₂からPGF_{2α}やPGE₂に変換するはずのendoperoxidesの一部がPGL₂に変換する³²⁾としている。

今回の研究で、子宮腺筋症組織が、他の組織に比べて著明に6-keto PGF_{1α}を産生することを認めた。この理由として一般に月経痛を有する患者では月経痛の原因といわれている子宮内膜のPGF_{2α}産生やPGE₂産生が増加しているが、子宮腺筋症患者では、異所性の子宮内膜により亢進したPGG₂やPGH₂に子宮筋のPGL₂合成酵素が作用するため、6-keto PGF_{1α}の産生増加から類推してPGL₂の産生がさらに高まっている可能性があることが示唆された。Ferreiraらは、ラットにPGL₂を注射して、痛覚を生じさせており、彼らはPGL₂の増加により細胞内のcAMPやCa²⁺のレベルが上昇し、痛覚の閾値が下ると報告した^{39)~41)}。また、TaiwoらもラットにPGL₂、PGE₂を皮内注射し、痛覚過敏状態を起こしており、PGF_{2α}、PGD₂、TXB₂では起こらなかったと報告している⁴²⁾⁴³⁾。最近、Schepelmannらはネコによる実験で、PGL₂はPGE₂に比べて5倍も痛覚過敏誘起作用が強いとしており、PGsはcAMP second messenger systemを通じて作用するとした⁴⁴⁾。月経痛の成因として、黄体期から月経期にかけて産生される子宮内膜中のPGF_{2α}およびPGE₂が関与しているといわれているが、子宮腺筋症患者の子宮筋組織で6-keto PGF_{1α}が著明に上昇していることからPGL₂が痛覚閾値を低下させることにより、痛覚過敏状態を作り出していることが十分考えられる。更には、PGsに対する子宮筋の感受性は黄体期から月経期に向けて高くなることが認められており⁴⁵⁾、月経困難症を起こす患者は、子宮のPGsに対する感受性が正常人より更に高まって、症状が発現しやすいと考えられる。一方、Ominiらは、PGL₂は子宮の自然収縮を抑え、更にPGF_{2α}により起こされる攣縮作用を軽減させるとしている。更に、彼らは、この作用はPGL₂により子宮筋線維におけるcAMPが増加するためと考えている⁴⁵⁾。

最近、子宮平滑筋の細胞間のgap junctionが子宮収縮のインパルスの伝達を容易にするといわれているこ

とから, このgap junctionと月経痛との関係が注目されてきた。月経期にはgap junctionの数が増加し, 月経痛を有する患者ではさらに増加する⁴⁰⁾ことが報告されている。またgap junctionはステロイドとPGsにより調節されている。すなわちPGE₂, PGF_{2α}によって促進され, PGI₂で抑制的に, またインドメタシン, PGI₂誘導体, TX合成阻害剤などは阻害するように働くとされている。しかし, gap junctionを介する月経痛とPGI₂との関係はまだ解明されていない。子宮内膜症におけるPGI₂の役割の病態生理学的な研究がさらに必要である。

要 約

子宮内膜症および非子宮内膜症の卵巣および子宮組織におけるPGs産生を月経周期別に測定して, 次の成績を得た。

- 1) 子宮腺筋症では, PGsの産生が高く, 特に分泌期, 月経期の子宮腺筋症組織では6-keto PGF_{1α}の産生が高かった。
- 2) 子宮内膜症性卵巣嚢腫組織でのPGs産生は正常卵巣組織や非子宮内膜症性卵巣嚢腫組織でのそれよりも有意に高かった。
- 3) 子宮内膜症では, 月経痛が強くなるにつれて, PGs産生が高くなる傾向にあった。特に, 子宮腺筋症における月経痛の程度と6-keto PGF_{1α}の産生との関係が著明であった。
- 4) 子宮腺筋症の内膜は, 月経期, 増殖期, 分泌期とも正常子宮の内膜, 子宮平滑筋腫の内膜と比べてPGsの産生が高かった。
- 5) 正常子宮内膜と正常子宮筋組織では6-keto PGF_{1α}産生においてinteractionがみられた。

結 語

異所性の子宮内膜を有する子宮内膜症組織では, PGs (6-keto PGF_{1α}, TXB₂, PGF_{2α}, PGE₂)の産生が高く, 特に子宮腺筋症組織では, 6-keto PGF_{1α}の産生が有意に高いことから, 子宮筋層内で子宮内膜と子宮筋によるinteractionが起こっている可能性があり, この結果増加するPGI₂により痛覚過敏状態が誘起されている可能性強く示唆された。

文 献

- 1) Schenken RS. Endometriosis. Contemporary Concepts in Clinical Management. p3—48, Philadelphia, J. B. Lippincott Co., 1989
- 2) Houston DE, Noller RL, Melton LJ, Selwyn BJ. Incidence of pelvic endometriosis in Rochester, Minnesota. Am J Epidemiol 1987; 125: 959—969
- 3) Wheeler JM. Epidemiology of endometriosis-associated infertility. J Reprod Med 1989; 34: 41—46
- 4) Sampson JA. Ovarian hematomas of endometrial type (perforating hemorrhagic cysts of the ovary) and implantation adenomas of endometrial type. Boston Med Surg J 1922; 186: 445—452
- 5) Sampson JA. Heterotopic or misplaced endometrial tissue. Am J Obstet Gynecol 1925; 10: 649—664
- 6) Sampson JA. Metastatic or embolic endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. Am J Pathol 1927; 3: 93—101
- 7) Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. Am J Obstet Gynecol 1927; 14: 422—429
- 8) Cullen TS. Adenomyoma of the round ligament. Bull Johns Hopkins, 1986; 7: 112—116
- 9) Cullen TS. Adenomyoma of the Uterus. p222—232, Philadelphia, WB Saunders, 1908
- 10) Schenken RS. Endometriosis. Contemporary Concepts in Clinical Management. p10—13, Philadelphia, J. B. Lippincott Co., 1989
- 11) Cullen TS. Adenomyoma of the rectovaginal septum. JAMA 1916; 67: 401—404

- 12) Noyes RW, Hertig AI, Pock J. Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril* 1950; 1: 3—25
- 13) Piper PJ, Vane JR. The release of prostaglandins from lung and other tissues. *Ann NY Acad Sci* 1971; 180: 363—385
- 14) 佐藤和雄, 河合康夫, 高木耕一郎: 黄体退縮と PG. 佐藤和雄編, 生殖生理とプロスタグランディン. 現代医療社 1985; 63—68
- 15) Needleman P. Experimental criteria for evaluating prostaglandin biosynthesis and intrinsic function. *Biochem Pharmacol* 1978; 27: 1515—1518
- 16) Green K. Determination of prostaglandins in body fluids and tissues. *Acta Obstet Gynecol Scand (Suppl)* 1979; 87: 15—20
- 17) Liggins GC, Campos GA, Roberts CM, Skinner SJ. Production rates of prostaglandin F, 6-keto PGF1 α and thromboxane B2 by perfused human endometrium. *Prostaglandins* 1980; 19: 461—477
- 18) Schenken RS. Endometriosis. *Contemporary Concepts in Clinical Management*. p133—134, Philadelphia, J. B. Lippincott Co., 1989
- 19) 五十嵐正雄: 子宮内膜症による月経痛の原因. 産婦人科 MOOK. 金原出版 1983; 83—88
- 20) Demers LM, Hahn DW, McGuire JL. Newer Concepts in Dysmenorrhea Research: Leukotrienes and Calcium Channel Blockers. In: Dawood MY, McGuire JL and Demers LM, eds. *Premenstrual Syndrome and Dysmenorrhea*. Urban & Schwarzenberg Baltimore-Munich, 1985; 71—104
- 21) Pickles VR. A plain-muscle stimulant in the menstruation. *Nature* 1957; 180: 1198—1199
- 22) Eglinton G, Raphael RA, Smith GN, Hall WJ, Pickles VR. Isolation and identification of two smooth muscle stimulants from menstrual fluid. *Nature* 1963; 200: 960—961
- 23) Pickles VR, Hall WJ, Best FA, Smith GN. Prostaglandin in endometrium and menstrual fluid from normal and dysmenorrheic subjects. *Brit J Obstet Gynaecol* 1965; 72: 185—192
- 24) Pickles VR. Prostaglandins in the human endometrium. *Int J Fertil* 1967; 12: 335—338
- 25) Chan WY, Hill JC. Detection of menstrual prostaglandin levels in non-dysmenorrheic and dysmenorrheic subjects. *Prostaglandins* 1978; 15: 365—371
- 26) 蛭川映己, 松川良治, 吉尾 豪, 菅 整一, 伊藤暁二: 月経困難症患者における月経血中プロスタグランディン濃度について. 日産婦誌 1981; 33: 449—454
- 27) Downie J, Poyser NL, Wunderlich M. Levels of prostaglandins in human endometrium during the normal menstrual cycle. *J Physiol* 1974; 236: 465—472
- 28) Levitt TM, Tobon H, Josimovich JB. Prostaglandin content of human endometrium. *Fertil Steril* 1975; 26: 296—300
- 29) Singh EJ, Baccarini IM, Zuspan FP. Levels of prostaglandins F2 α and E2 in human endometrium during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 1003—1006
- 30) Maathuis JB, Kelly RW. Concentration of prostaglandins F2 α and E2 in endometrium throughout the human menstrual cycle after the administration of clomiphene or an oestrogen-progestogen pill and in early pregnancy. *J Endocrinol* 1978; 77: 361—371
- 31) Abel MH, Kelly RW. Differential production of prostaglandins within the human uterus. *Prostaglandins* 1979; 18: 821—828
- 32) Cameron IT, Kelly RW, Baird DT. Prostaglandins in the human uterus: An interaction between endometrium and myometrium. *Prostaglandins leukotrienes and medicine* 1985; 17: 329—335
- 33) Downing I, Hutchon DJR, Poyser NL. Uptake of [3H]-arachidonic acid by human endometrium. Differences between normal and menorrhagic tissue. *Prostaglandins* 1983; 26: 55—69
- 34) Lundstrom V, Green K. Endogenous levels of prostaglandin F2 α and its main metabolites in plasma and endometrium of normal and dysmenorrheic women. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130: 640—646
- 35) Ylikorkala O, Viinikka L. Prostaglandins and endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1983; 113: 105—107
- 36) Vernon MW, Beard JS, Graves K, Wilson EA. Classification of endometriotic implants by morphologic appearance and capacity to synthesize prostaglandin F2 α . *Fertil Steril* 1986; 46: 801—806
- 37) Koike H, Egawa H, Ohtsuka T, Yamaguchi M, Ikenoue T, Mori N. Correlation between dysmenorrheic severity and prostaglandin production in women with endometriosis. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 1992; 46: 133—137
- 38) Willman EA, Collings WP, Clayton SG. Studies in the involvement of prostaglandins in uterine symptomatology and pathology. *Br J Obstet Gynaecol* 1976; 83: 337—341
- 39) Ferreira SH, Nakamura M, Salet de Abreu Castro M. The hyperalgesic effects of prostacyclin and prostaglandin E2. *Prostaglandins* 1978; 16: 31—37
- 40) Ferreira SH, Nakamura M. I-Prostaglandin hyperalgesia, A-cAMP/Ca2+ dependent process. *Prostaglandins* 1979; 18: 179—190
- 41) Ferreira SH, Lorenzetti BB. Prostaglandin hyperalgesia, IV: A metabolic process. *Prostaglandins* 1981; 21: 789—792

- 42) Taiwo YO, Levine JD. Prostaglandin effects after elimination of indirect hyperalgesic mechanism in the skin of the rat. *Brain Research* 1989; 492: 397—399
- 43) Taiwo YO, Levine JD. Effects of cyclooxygenase products of arachidonic acid metabolism on cutaneous nociceptive threshold in the rat. *Brain Research* 1990; 537: 372—374
- 44) Schepelmann K, MeBlinger K, Schaible HG, Schmid RF. Inflammatory mediators and nociception in the joint: Excitation and sensitization of slowly conducting afferent fibers of cat's knee by prostaglandin I₂. *Neuroscience* 1992; 50: 237—247
- 45) Omini C, Pasargiklian R, Folco GC, Fano M, Berti F. Pharmacological activity of PGI₂ and its metabolite 6-oxo-PGF₁ α on human uterus and fallopian tubes. *Prostaglandins* 1978; 15: 1045—1054
- 46) Garfield RE, Hayashi RH. Presence of gap junction in the myometrium of women during various stages of menstruation. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 569—574

(受付日：'93. 3.27)

(採択日：'93. 8.23)