原 著

ヒト卵巣自家移植症例にみる腔上皮代謝について

北海道大学医学部産婦人科学教室

佐川 秀逸 椎名 美博

山田 良隆 一戸喜兵衛

広汎子宮全摘術後の放射線治療による卵巣機能廃絶防止のため、40歳以下の婦人では卵巣自己移植術を行っているが、これらの移植卵巣の内分泌機能について腔上皮細胞像の変化より観察した。乳腺下に移植された卵巣は主として術後3週より腫大と縮小の周期的変化を開始するが、BBTが著明に2相性を示す症例群と単相傾向の群がみられた。2相性群では、排卵期から高温にかけて移植卵巣が腫大し、約1週間前後維持し、その後自然に消退する。

卵巣縮小期におけるKPIおよびEIは低値であるが、腫大期にはKPIおよびEIともに上昇を認めた。MIは腫大期および縮小期ともに中層細胞型を示しているが、腫大期には表層細胞が増えて右方移動を示す傾向が明瞭にみられた。また血清中のLH、FSH、estradiolの検査から、これらはほぼ正常成熟婦人の月経周期レベルを変動していることが明らかとされた。

移植卵巣は長期間にわたり活発に活動して腔皺襞の外観は正常に維持され、腔上皮代謝の周期性も、ほとんど正常に行われていることが観察された。

Key words : Transplantation—Ovary—Hormonal Cytology

I. 緒 言

当教室では広汎子宮全摘除術後の放射線治療による卵巣機能廃絶防止のため、卵巣自家移植術を試みて、すでに4年以上になる。これらの移植卵巣の機能については、すでに長期間にわたって種々の内分泌学的観察がなされているが、今回はその一環として腔上皮細胞像の変化の面より、その機能を追求し、いささかの知見を得たので報告する。

II. 対象および方法

われわれは子宮頸癌（類上皮性癌）で広汎子宮全摘除術のあと病理組織学的検査から基幹部浸潤が明らかであるか、骨盤内リンパ節に転移を認める場合は術後照射を行う。そのため20歳代から40歳前後の比較的若齢婦人では、たとえ術中卵巣を温存しても照射により卵巣機能は廃絶するので、術中に上記の浸潤・転移が予想される場合は術中迅速病理診断を加えつつ、また術後の病理診断を加えつつ、また術後の病理診断から上記基準が明らかとなった場合にはあらためて、それぞれ一側卵巣を同側の乳房下に卵巣血管叢保存法により移植する。すなわち、自家移植する卵巣の卵巣動静脈叢を大動脈起始部付近まで剝離し、卵巣血管叢をつけたまま卵巣を腹壁3筋層を貫通させ、さらに乳腺下まで表皮下を通過させて移動し、乳輪に沿って小切開を加え開大させつつ乳腺下にこの血管叢をつけたままの卵巣を固定する方法である。

次に腔塗抹細胞診による内分泌環境の推定には、生水を湿した綿棒を用いて患者の腔深部側壁を軽く扨拭し

The vaginal epithelium metabolism in patients undergoing exteriorization of ovary

Syuitsu SAGAWA, M.D., Yoshihiro SHINA, M.D., Yoshitaka YAMADA, M.D., Kihyoe ICHINOE, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo

論文別刷請求先 ☎047 小樽市奥沢1の22の17 佐川病院
昭和56年9月24日受付

つつ細胞をこすり採る。塗抹後は直ちに95%エチルアルコールに15分以上固定し、スプレー固定を行う。染色法はpapanicolaou法を用いた。内分泌環境推定のために用いたIndexはkaryopyknotic index (KPI), eosinophilic index (EI), maturation index (MI)の3種類である。

本法の算定には、細胞の抽出に当たり、あらかじめ弱拡大(40倍)の顕微鏡下で全塗抹面を観察しながら細胞分布の比較的均等な部分を選択し、これを囲んで印をつけて区分し、この数区分個所について約2,000個の扁平上皮細胞を400倍拡大下で観察判定することとした。

移植後の被検患者の血中ホルモン測定に当たっては、患者血清を凍結保存し、随時測定に供した。LHおよびFSHの測定にはLHキット「第一」、およびFSHキット「第一」(第一ラジオアイソトープ研究所)を使用した。progesteroneおよびestradiolは、progesterone・H・3-キット、estradiolキット(ミドリ十字K.K.)を使用した。

III. 成績

1. 広汎子宮全摘術の後照射を終えてから6ヵ月以上経過し腫塗抹細胞に放射線の影響が消失したと思われる症例について観察した。

移植された卵巣は、おもに術後3週頃から周期的に腫大と縮小を交互に繰り返し始めるが、図1は1症例をあげてBBTの変化と移植卵巣の大きさの変動との関係を示したものである。BBTは明らかな2相性を維持し、これに伴って移植卵巣は周期的に腫大と縮小を繰り返すが、特徴的な点はBBTからの推定で排卵期に卵巣の腫大が著明となり、高温期では卵巣腫大がこれに続いてさらに著明(くるみ大～鶏卵大)となり、1週間後持続した後自然に縮小してゆく。このBBTと卵巣腫大の周期変動は最も一般的なpatternであるので、図1にその1例を示した。

2. さて卵巣の縮小期と腫大期における腫塗抹細胞についてであるが、写真(表1, 症例No.3)で示したように縮小期には青色好性中層細胞が大多数を占めている(写真1)。しかしBBTより推定して、排卵期前から卵巣腫大期にかけて青色好性中層細胞が減じ、エオジン好性細胞および青色好性表層細胞が明らかに増加した(写真2)。このcaseは3ヵ月以上にわたって可及的連続して外来で調査したが、腫スミアと同時にこれと平行して血中estradiol値を検査した。図2にみられるようにほぼ正常成熟婦人の月経周期レベルの変動がみられること

図1 Cyclic changes in BBT and ovarian size in patients undergoing the ovarian exteriorization

がわかる。スミアについては、卵巣縮小期ではMIは中層細胞型、KPIおよびEIは低値である。しかし卵巣腫大期ではMIは表層細胞が増えて右方移動を示す傾向が明瞭にみられ、KPIおよびEIはともに著しく上昇し高値を示した。

3. この症例を含め、同様に観察した計10症例の成績についてまとめて表示したのが表1である。卵巣腫大期および縮小期における血清LH, FSHやestradiol, progesteroneの測定値を示したものである。2重丸は腫大期に相当した成績であり、丸は縮小期を示したものである。腫スミアについては卵巣縮小期におけるKPIおよびEIは低値であるが、腫大期にはKPI, EIともに明らかな上昇を認めた。MIは卵巣腫大期および縮小期とともに中層細胞型を示しているが、腫大期には表層細胞が増加して右方移動を示す傾向が明瞭に捉えられる。一方また血清LH, FSH, estradiolはほぼ正常成熟婦人の月経周期レベルの範囲の変動をみせたが、一般に縮小期に比較して腫大期には、LH, FSH値が低く、estradiol値は高い(表2)。しかしprogesterone値に関しては腫大期であっても正常の黄体期値より低値のことが少なかった。

図2 卵巣移植患者のスミアを3ヵ月間外来で観察したもの(表1, No. 3)

表1 血管叢保存法による乳腺下卵巣自家移植後の卵巣腫大期, 縮小期における膣上皮代謝

Case No. (age)		Vaginal Smear Index			Case No. (age)		Vaginal Smear Index		
		KPI %	EI %	MI (:)			KPI %	EI %	MI (:)
1) Ho.M. (36) [2.8]*	◎	32	61	0/68/32	5) F.T. (37) [1.5]	◎	22	16	0/78/22
	○	7	17	0/93/ 7		○	13	0	0/87/13
2) K.Y. (38) [2.7]	◎	9	11	0/91/ 9	6) A.Y. (28) [1.6]	◎	71	79	0/29/71
	◎	10	17	0/90/10		○	10	18	0/90/10
	○	1	0	0/99/ 1	7) M.S. (33) [0.8]	◎	17	39	0/83/17
3) K.M. (36) [1.8]	◎	4	4	0/96/ 4		○	2	5	0/98/ 2
	◎	33	52	0/67/33	8) O.K. (36) [0.5]	◎	22	27	0/78/22
	○	5	5	0/95/ 5		○	16	31	0/84/16
4) Ha.M. (31) [1.6]	◎	1	5	0/99/ 1	9) S.A. (40) [0.9]	◎	29	23	0/71/29
	◎	29	78	0/71/29		○	6	15	0/94/ 6
	◎	4	43	2/94/ 4	10) Y.Y. (37) [2.4]	◎	44	60	0/56/44
	◎	3	31	0/97/ 3		○			
	○	34	25	0/66/34					
	○	12	33	0/88/12					

◎: large ovary ○: small ovary

[]*: postoperative year

表2 膣スミアを観察した10名(表1)についての測定ホルモン

測定ホルモン		腫大期	縮小期
FSH	(mIU/ml)	11.0 ± 1.1*(13)**	36.0 ± 6.8 (12)
LH	(mIU/ml)	19.2 ± 2.1 (13)	40.3 ± 7.5 (12)
estradiol	(pg/ml)	167.8 ± 20.6 (6)	124.3 ± 49.6 (4)
Progesterone	(ng/ml)	1.9 ± 0.9 (6)	0.2 ± 0.1 (3)

* mean ± SE

** () = No. of cases

IV. 考 察

若齢婦人における子宮頸癌の術後照射に際し、卵巢機能保存の目的から行っている卵巢自家移植術とその後の内分泌環境の変動については、当教室で目下鋭意 follow up を継続している。

これらの移植卵巢の大きさの変動と BBT の変化との関係をみてみると、両者が著明に連動的变化を示す上記の図示症例のごとき場合と、卵巢の腫大と縮小の変化が交互に周期的にくり返しているにもかかわらず、BBT には必ずしも明瞭な2相性の変化がみられないものがある。今回は主として、前者の BBT が2相性を維持している移植患者について膣塗抹標本の分析を行った。これらの患者では卵巢腫大、縮小の変化は BBT の変化とよく連動しているが、上記のように排卵期に対応して卵巢の腫大がめだち、生理的な卵巢と異なって腫大が高温相にかけて持続することが特徴である。このことはおそらく、脂肪組織間に埋入移植された卵巢には生理的な排卵は期待しがたく、成熟卵胞は閉鎖黄体あるいは閉鎖卵胞の形態をとる運命にあるものと想像される。したがって産生 progesterone 値は必ずしも十分高値を示すとは限らない。同時にまたこのことは、移植卵巢は腫大するが基礎体温は2相性を示さない症例が生ずるゆえんと考えられる。しかし以上の2群、すなわち BBT の2相性をとる群と、単相の群が生ずる理由については今のところ不明である。しかし卵巢腫大の前・中期に estradiol 値が上るので、この期の膣スミアにおいては KPI, EI および MI はともに明らかな変化を示してくる。これらの症例では BBT に対応して変化する成熟正常婦人の膣スミアの Index 値と変わらぬ推移がみられる。もともと膣上皮のステロイド感受性はかなり個人差が大きいので、Index 法は同一人について頻回、連続的に検査をくり返し検討することによって特に意味が生まれるが、個人相互間の比較を行う場合には注意を要するといわれている。妊孕能年齢における正常月経周期中の Index 値は KPI, EI あるいは MI いずれも月経周期の各時期のそれぞれ Index 値はかなり個人差が強い。今回の10症例のそれぞれの Index 値についても腫大期、縮小期別に症例間で比較すると、値はかなり分散を認める。しかし同一症例について観察すると、それぞれの時期に呼応して一定の明瞭な変動がみられる。

正常成熟婦人の BBT に対応した Index 値は、KPI および EI とともに排卵期をピークに卵胞期の中期、後期と黄体期の前期に高値を示し、卵胞期の前期および黄体期

の中期、後期に低値を示している。また MI については月経期、卵胞期の前期、黄体期の中期、後期は中層細胞型であるが、卵胞期の中期から黄体期の前期にかけて表層細胞が著明に優勢となり右方移動を示す。これに対してわれわれの観察した10例においては、KPI および EI は縮小期には低値であるが、腫大期にはともに高くなる傾向が認められた。MI は縮小期、腫大期ともに中層細胞型であるが、腫大期には中層細胞が減じて表層細胞が増加し、右方移動の傾向がみられた。また、正常成熟婦人の月経周期中の KPI は EI より一般に高値であるが、われわれの症例では、EI が KPI とほぼ同じか、あるいはやや高値を示した症例が多かった。EI におけるエオジン好性扁平上皮細胞は必ずしも核濃縮細胞のみではなく、核が濃縮していない小胞性細胞も含まれるが、移植患者の場合は、成熟正常婦人よりもエオジン好性核小胞性細胞の出現が多かったために $EI \geq KPI$ を示した。この理由は移植患者では扁平上皮細胞が多少とも照射などにより変性を起こしやすい傾向があるためだと考えられる。

膣スミアの Index 値と平行して測定した血中 LH, FSH, estradiol に関しては、正常成熟婦人の gonadotrophin 正常値に比してやや高値のものもあったが、いずれも振幅の拡大はあって正常値周辺を変動している。これに対し estradiol 値はほぼ正常値を維持している。しかし progesterone は上記のように個体あるいは同一人でも周期差があった。

V. ま と め

卵巢の乳房内自家移植患者の性 steroid 産生は術後長期にわたり正常成熟婦人の月経周期レベルの範囲内で変動することを、臨床外来で膣上皮代謝の周期から確かめ得た。

本論文の要旨は第22回日本臨床細胞学会総会において発表した。

Summary

To conserve the function of the ovary from irradiation after extensive hysterectomy in patients below 40 years with epidermoid carcinoma of the uterine cervix, the exteriorization of the ovaries with the ovarian vessels into mammary tissue has been performed.

In order to investigate clinically the endocrine function of the transplanted ovaries which show a continuous

cyclic change of swelling and shrinkage for years, cytohormonal changes of the vaginal epithelium was examined.

The cyclic influence of sexual hormones on the vaginal mucosa with the regular changes in size of the transplanted ovaries was clear. Both keratinization and eosinophilic cells with pyknotic nuclei predominate at the ovarian swelling phase, but the percentage of eosinophilic cells becomes lower in the shrinkage phase.

文 献

- 1) Kihyoe Ichinoe, et al.: Function of Autotransplanted Human Ovary, IXth World Congress of Gynecol. and Obstet. Abstracts, p 187, 1979.
 - 2) 日産婦学会誌, 31 卷, 臨時増刊号, p 3727 (文中引用), 1979.
-