

# ペレット移植による老年婦人の子宮出血

(附) 閉経後の子宮出血について

昭和30年9月15日 受付

信州大学医学部産婦人科学教室 (主任 岩井教授)

石 井 次 男      福 沢 芳 章

## 緒 言

今日、産婦人科治療に占める性ホルモンの地位は極めて重要なものとなつてゐるが、特に最近、ステロイドに於けるデボー剤やペレットの如き長期持続作用を有する製剤が登場したことは、単に持続的な薬効を期待し得るばかりでなく色々な点で患者の負担を軽減することができ、ホルモン治療に一俅力を加えたものと云うことができよう。

結晶の圧縮錠剤であるペレットは、皮下に移植するとき1ヶ月に7.3%吸収すると云われ(Bishop)、臨床的には25mg エストラジオールで7.2ヶ月間有効であると云う(Perloff)。我々が日常屢々用いるホルモンはエストロゲンであるが、これを長期に亘つて投与する必要がある場合、例えば更年期障害、卵巣欠落症状、子宮發育不全、長期無月経及び乳房發育不全等に用いるに適している。しかし大量を与え過ぎると子宮出血を起し、50mg以上では大量の出血を起しやすい(Zondek)ので子宮出血を予防するためには1回の埋没量を30~40mg以下にするとよい(斎藤)とされているが、過剰投与に陥りやすいこと、ホルモン供給を途中で絶つことが困難なことはペレットの欠点と云える。

従つて、閉経後相当の期間を経過した老年婦人の子宮内膜についてみるに、一般に老人では卵巣機能の停止によつて内膜は萎縮し菲薄化するものであるが、時には恐らく生殖器外から分泌されるエストロゲンによつて増殖期像乃至腺腫性増殖を示す場合も亦経験されるところで、老人子宮であつてもエストロゲン刺激に反応することがわかるのであるが、我々は最近、何れも63才の老年婦人で、1回15mg、1~4回のエストラジオール・ペレット移植を受けたあと持続的、大量子宮出血をみ、組織学的検査の結果その内2例は定型的な腺腫性増殖を、他の1例は腺増殖を伴う萎縮内膜像を示した3例を経験した。これらの例は、老人子宮のエストロゲンに対する感受性及び無批判的ホルモン投与への警戒等興味ある示唆を含むと考えるので、閉経後の子宮出血の問題をも付け加えてここに報告する。

## 実 験 例

[第1例] 患者 藤○よ○み 63才4ヶ月 3回経産婦

家族歴：夫は20年前に死亡、その他特記事項なし。

既往歴：生来健康で特に重大疾患に罹つたことはない。初産16才7ヶ月、月経は順調で持続3日間、中等量、障碍もなく、53才で閉経した。17才11ヶ月で結婚、初産は21才1ヶ月、30才までに分娩は3回何れも正常であつたが34才の時子宮外妊娠で手術をうけている。

現症経過：特に著明な症状はなかつたが、身体が疲れやすく、勧められて昭和29年8月10日に某医によりエストラジオール・ペレット15mg1個を上膊皮下に移植された。約1ヶ月後の9月11日から時々少量の性器出血ありとて9月13日に来院した。

初診時の所見は、子宮腔部に異常なく、子宮は前傾前屈、大き・硬度共に概むね正常で両側子宮附属器は触れず、分泌物も血性ならず粘液性で一応婦人科的に異常なしとして帰院せしめた。

その後2月15日から少量ではあるが再び出血持続し2月20日からは頭痛を伴うようになり2月23日再来、その時の所見は初診時と同様であるが分泌物は軽度血性でシナホリン20家兎単位注射を続けるよう指示されて歸つた。シナホリン注射のためかその後1、2日で出血は止まつたが、注射中にも拘らず2月28日から復々出血するようになったので3月2日に再び当科を訪れた。その時行つた診査掻爬(出血開始後15日)の組織学的所見は次の如くである。

組織学的所見 [写真(1)]

子宮腺は増殖するが極めて不整で、囊腫性増殖が認められる処もあれば崩壊像を示す処もある。上皮は一般に萎縮変性状態のものが多く、間質には萎縮性の細胞が多数認められ、核濃縮、胞体の空泡形成が目立ち、一見網の目状にみえる。悪性腫瘍像は何処にも見当たらない。組織学的診断 腺増殖を伴う萎縮子宮内膜。

3月4日シナホリン50家兎単位注射、3月7日から完全に止血し3月10日入院時にも出血は全くみられなかつた。再度出血の際は直ちに來訪するよう云いおいたがその後今日まで来院していない。

本例はエストラジオール・ペレット15mg移植後1ヶ月目に3日間出血があつて自然に止まり、移植後27週(約6ヶ月)から20日間出血が持続した軽度の腺増殖を伴う萎縮子宮内膜例である。

〔第2例〕患者 横〇と〇 63才11ヶ月 5回経産婦

家族歴：同胞9人の内6人健在，末弟は縦隔洞肉腫で死亡，夫は70才で健在している。

既往歴：8年前胃潰瘍に罹つたほか著患を知らない。

初経は13才9ヶ月で来潮し爾來月経順調で持続4日間，量中等度，経時障碍なく，51才で閉結した。満20才で結婚し，21才から36才8ヶ月までの間に5回正常分娩をしている。

現症経過：普段から血圧が多少低く(120位)時々頭痛がするので某医から4回に亘り上膊に15mg エストラジオール・ベレットの移植をうけた。第1回は28年11月初め，第2回は29年4月中頃，第3回は同年7月終り，第4回は同じく11月初めである。第1回及び第3回の時は1カ月目に微かな子宮出血があつたが第2回目の時には全然出血はなく，移植すると毎回10日目頃から頭痛はなくなり身体の調子も良くなると云う。最後(第4回)のベレット移植は29年11月初めに右上膊に行つたが7週後の12月20日から少量の出血が断続的にあらわれ，30年1月中頃からは出血は順に増量し且つ持続的となり下腹部の鈍痛をも伴うようになった。当院を訪れたのは出血が増量し始めてから約3週間後の2月8日である。

初診時，血圧108～56，血色素量70% (ザリー)，赤血球数342万，白血球数4,800で，診るに外陰・膣・子宮腔部に老人性萎縮の変化はみられず伸展性良好である。子宮口は1指頂を置き得る程度に開大し，子宮前傾前屈，鴉卵大，軟で圧痛はない。左子宮附属器は触れないが右附属器の辺りに抵抗あり，分泌物は暗色血性で増量し，子宮腔部には糜爛を認めない。消息子診による子宮腔の長さは前上9.2cm，内膜搔爬を行うに子宮内膜は肉眼的にも強度に肥厚しているが脆弱性はない。

組織学的所見 [写真(2)]

内膜腺は著明に増殖し，内腔も嚢胞状に拡大したものが多く，腫瘍性増殖は認められない。間質細胞も腫大増加し一部浮腫状を呈する処もみられる。

搔爬後子宮出血は漸次減量し，2月17日再来時には子宮は初診時より縮小したがなお大きく(ゾンデ診，前上8cm)，硬度や軟，右卵巢超鳩卵大，分泌物は粘液性で僅かに血液を混ゆる程度であつた。その後1週間で完全に止血したが経過を聴取観察するため連絡して4月26日に来院せしめた。当時血色素量70% (ザリー)，赤血球数380万，白血球数7,000で血沈1時間値20，2時間値52で，子宮はその大きさ・硬度共に略ぼ正常に帰り，右卵巢超鳩卵大，分泌物白色粘液性，膣塗抹標本検査では円形及び円形移行核細胞0，多角形大核細胞40%，多角形

濃縮移行核細胞36%，多角形濃縮核細胞60%，角化細胞0でエストロゲン刺激の存在を思わせた。診察搔爬による子宮内膜の組織学的所見は次の通りである。

組織学的所見 [写真(3)]

子宮腺は上皮が増殖して乳嘴状の構造となり，嚢胞状に拡大したものがみられる。間質では間質細胞が著しく腫大増加し充血乃至出血を伴うほか，標本の一部に多量の出血性剥離組織が附着しているのが認められる。

この頃より，少量ではあるが復々出血断続し，6月12日夜には瘀血を混ゆるやゝ大量の出血があつたとて6月13日再来した。内診所見は前回来院時と変りないが，少量の血性分泌物あり，陰脂膏像では円形細胞2%，円形移行核細胞4%，多角形大核細胞31%，多角形濃縮移行核細胞61%，多角形濃縮核細胞2%，角化細胞0で前回より多少萎縮傾向が認められた。かくて6月17日子宮内膜搔爬を行つたが，その際の子宮腔の長さは約8cmで内膜は肉眼的に依然として肥厚していた。

組織学的所見 [写真(4)]

子宮腺の増殖が著明で上皮が乳嘴状に配列した嚢胞形成が認められる。しかし上皮の非定型的増殖はみられない。間質では細胞は腫大増加し一部浮腫状となり，細胞の形態は紡錘状乃至星状を示す。血管の増殖は著明でないが間質に出血が存したり腺腔に赤血球が散在した処がみられる。

なお，当時の血液所見は血色素量68% (ザリー)，赤血球数320万，白血球数4,700で血沈の1時間値32，2時間値75であつた。

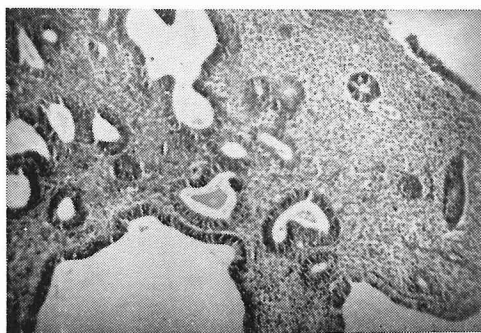
本例は1カ年間に4回15mg エストラジオール・ベレットの移植を行い，第1回及び第3回移植の際に夫々約1カ月後にみた出血は1～2回の微量であつたが，最終回移植後7週頃から少量の出血が続き，2カ月半後から出血量は増大し搔爬により一時止血したが7カ月半後にまたもやゝ多量の出血をみこれ亦搔爬により漸く止血し得た1例で，その間当初鴉卵大であつた子宮は漸次略ぼ正常に近いまでに復帰し，陰脂膏像もやゝ萎縮傾向を認めたが，4カ月以上の間に前後3回の子宮内膜の組織学的検査では何れも定型的な腺腫性増殖がみられたものである。

〔第3例〕患者 深〇一〇 63才3カ月 8回経産婦

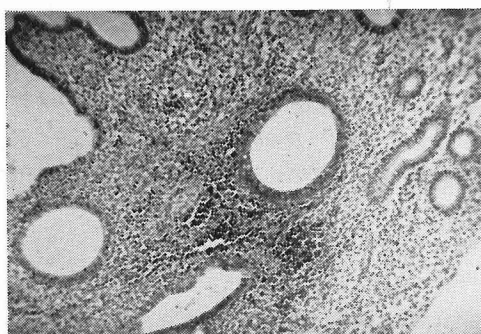
家族歴：夫は14年前に死亡しており，同胞なく，その他特記すべきことはない。

既往歴：15年程前から毎冬感冒に罹りやすく，肺炎となつたことも数回以上に及ぶと云う。最終分娩後に腎盂炎に罹つた他には著患を知らない。初潮は15才

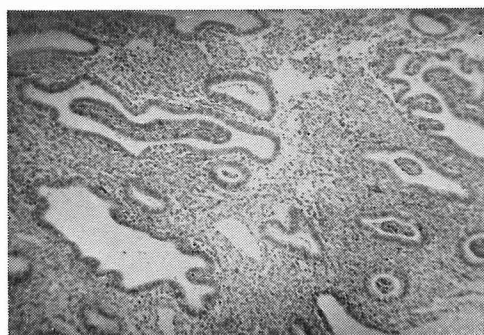
(1)



(2)



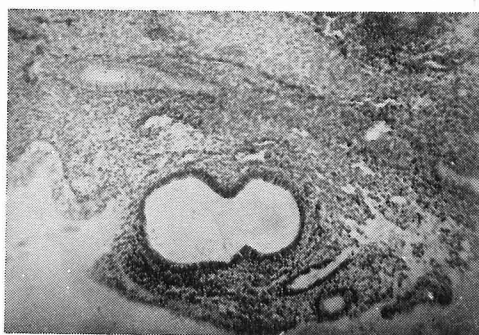
(3)



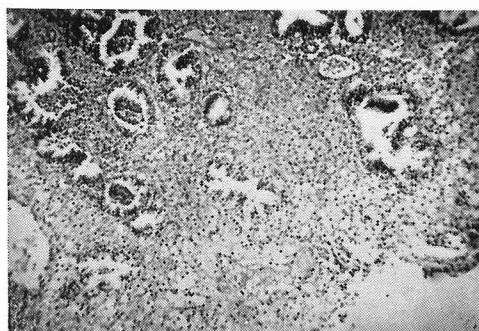
頃、終経は47才でその間の月経は順調、持続3~4日、量中等量、月経時に障碍は感じなかつた。18才で結婚し、19才から37才2カ月の間に8回の正常分娩を遂げているが健存する児は6人である。

現症経過：毎冬感冒に罹りやすく、内科的にも異常なしというので29年11月初めにエストラジオール・ベレット15mg1個を上膊に移植した。3カ月後の30年2月1日に同様第2回目の移植をうけた。然る処2月中頃から時々少量の子宮出血あり、3月中頃からは漸次増量したので3月20日から毎日黄体ホルモンの注射を続けた。数本の注射で出血は一時やゝ減量したが注射中から更に増量してきたので、最終移

(4)



(5)



植後8週間経つた3月31日に当科を訪れた。来院時所見は、血圧80~50、血色素量60%（ザーリ-）、赤血球数435万、白血球数8,200、内診するに子宮口1指挿入開大、子宮は前傾前屈で大きさやゝ大、硬度殆んど正常で両側の子宮附属器は触れ難い。分泌物は血性多量、子宮腔部に梗塞はない。消息子診による子宮腔の長さは前上方に8.2cm、搔爬を行うに、子宮内膜は肉眼的には左程増殖していないが組織学的には従来臨床的に出血性メトロパチーと呼ばれる所見を呈し、一部内膜の nekrobiotische Degeneration を伴つた腺嚢腫性増殖を示す。

〔写真(5)〕

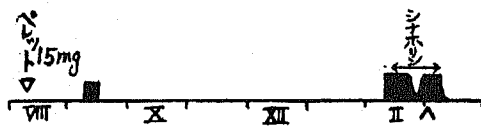
1ヶ月後患者に来訪を求め経過を聴くに、搔爬後2,3日で出血は止まり今日まで全く異常なしと云う。診察は患者がこれを肯ぜなかつたので子宮の大きさ、内膜の状態等を詳かにすることはできなかつた。

本例は3ヶ月間隔で2回エストラジオール・ベレット15mgずつ移植したところ、第2回移植半月後から時々子宮出血をみるようになり、移植後1ヶ月半経つた頃から出血は大量となり黄体ホルモン注射により一時減少したが再び出血量増加し、子宮内膜搔爬により漸く止血した所謂出血性メトロパチー例である。

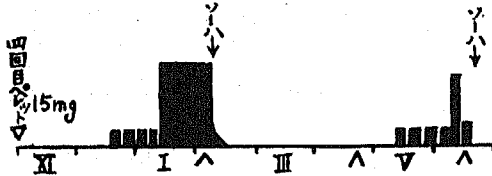
以上3例の出血経過を図示すると次の如くである。

## 出血経過

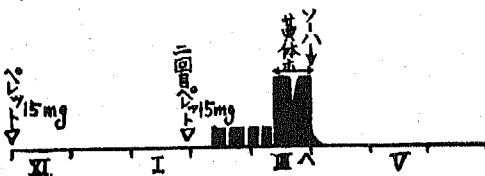
第1例 63才(閉経53才)



第2例 63才(閉経51才)



第3例 63才(閉経47才)



(ハ組織検査)

### (附) 閉経後の子宮出血について

閉経後に子宮出血がある場合先ず体癌が考えられるが、他に悪性腫瘍では原発性子宮肉腫及び子宮筋腫の肉腫変性、良性腫瘍では子宮筋腫、特に子宮口近くまで突出した粘膜下筋腫からの出血は老年者にみられる場合が尠くない。その他良性腫瘍の壊死により出血を起す場合があり、アデノーム、ポリープも原因となる。腫瘍以外で多いのは萎縮性老人性子宮内膜炎であろう。上皮の欠損から出血し、永い経過中に粘膜の癒着や閉鎖を起すことがあり、診査掻爬の際内膜が菲薄なため組織片を殆んど得られないことがある。その他、内膜の良性増殖から出血を起すことも稀ではなく、Breispohlは閉経後1～25年の子宮出血患者130例中31例にこれを見、品川は子宮癌を除く閉経後2～20年の剔出子宮及び内膜診査掻爬片116例中21例に異常増殖を認め、その内出血を訴えたものは12例あつたと云う。この場合慎重に体癌との鑑別を要することは云うまでもないが、かかる状態は性器外臓器からのエストロゲン分泌、卵巣の顆粒膜細胞腫・莖膜細胞腫等エストロゲン産生腫瘍によつて起るほか、本例の如くエストロゲン剤の長期投与が原因となることも忘れてはならない。

わが教室の最近4年間に於ける、性器出血を主訴とする閉経後4～25年の婦人に、一応体癌を疑い診査掻

爬を行つた子宮内膜14例(本3症例を除く)についてみると次表の如く、内膜炎及び体癌が主で、就中炎症像を呈する子宮内膜からの出血が最も多く、診査掻爬時凝血だけしか得られなかつた2例も恐らく老人性子宮内膜炎であつたと推測さ

閉経後の子宮出血(本3例除く)

体	癌	4 例
良	性 増 殖	2 例
(内腺嚢性増殖 1 例)		
内	膜 炎	6 例
凝	血 の み 証 明	2 例
計		14 例

れる。これら以外に内膜の良性増殖を2例にみており、内1例は閉経後10年を経過した67才の老人で、一見体癌と紛らわしい組織像を示していたが特に腫瘍性増殖の認められなかつたもので、他の1例は53才、閉経後5年の婦人で定型的な腺嚢腫性増殖像を呈していた。閉経後の婦人に於けるエストロゲン過剰投与に因る子宮出血は今回3の例が初めてで、前記の如くその内2例に所謂出血性メトロパチーの内膜像がみられた。

### 総括並に結論

以上の3実験例は何れも閉経後10年以上を経過した老年期の婦人である。閉経後の子宮内膜は、卵巣機能が停止するため一般に萎縮して菲薄となり、腺腔も非常に狭く、内膜表面及び腺の上皮細胞は低い円柱状を示して所謂老人性内膜 senile Endometrium に移行するのが普通である。しかし卵巣機能が停止しても、副腎皮質その他から分泌されるエストロゲンによつて子宮内膜に腺の嚢胞性拡大、成熟期内膜に於ける増殖期様の増殖、腺嚢腫性増殖、等種々な程度に静止性乃至活動性の増殖がみられる場合も稀でなく、Tailor等は閉経後1年以上の内膜85例のうち11例に増殖をみており、品川は閉経後2～20年の内膜116例中21例に異常増殖を認めその内5例は腺嚢腫性増殖乃至腺癌様の増殖を示したと云う。わが教室の最近4年間に於ける、性器出血を主訴とする閉経後4年以上の婦人に体癌を疑い診査掻爬を行つた子宮内膜14例(本3症例除く)の調査では、その内2例にかゝる異常増殖をみている。このように老人子宮内膜のエストロゲンに対する感受性には個人差があるものと如く、また老人子宮であつてもエストロゲン刺激に相当反応し得ることが考えられる。安井は卵胞ホルモン投与により起つた老人の出血性メトロパチーの自験5例から、60才以上になつて卵巣機能の消失したものや卵巣の剔除されたものは、卵胞ホルモン投与による内膜の増殖は子宮発育不全や不妊症の婦人の場合よりも強くあらわれ子宮出血を起しやすいとし、その理由として成熟卵巣からは何か特

殊の作用物質が出ていて外から注入した卵巣ホルモンの作用を抑制するのとか或は卵巣機能のない時には副腎からのステロイドホルモンが分泌されて外から注入した卵胞ホルモンの作用を増強するのとか等考えさせられる事が多いと述べている。老年期には恐らくこのようなことが関係してエストロゲン刺激を規制する能力が失われるのであろう。

成熟婦人でも移植ペレットが大量の場合には副作用として多かれ少なかれ子宮出血を起しやすく、Perloffは50mgでは58%, 25mgでは16%に出血をみており、斉藤は子宮出血を予防するには1回の埋没量の極限を30-40mg以下とするとよいと述べている。ここに挙げた3例は何れもエストラジオール・ペレット15mg1個を1-4回移植した後に起つた子宮出血例で、ペレット量はそれ程多いとは思われないが、組織学的検査の結果1例は腺増殖を伴う萎縮内膜、大量出血のあつた他の2例は何れも所謂出血性メトロパチーの組織像を示し、子宮の増大(子宮腔長8.2cm及び9.2cm)がみられた。これらの点からも老人にペレット移植を行うことは余程注意せねばならぬと考える。また以上3例が何れもエストロゲン授与を必要不可欠とする適応症であるわけではなく、身体が疲れやすい(第1例)、普段から血圧が低く時々頭痛がする(第2例)、感冒に罹りやすい(第3例)等の薄弱な理由で施術されていることは遺憾とせねばならない。

さて、臨床的にペレットの有効持続期間は25mgエストラジオール・ペレットで7.2ヶ月と云われる(Perloff)。ここに述べたものの内、第1例は第1回移植後6ヶ月から出血、第2例は第4回移植後約1ヶ月半で始まつた出血はその後1ヶ月で増量し、掻爬により止血したが移植後7ヶ月半で再びやゝ大量の出血をみている。またその時の陰脂膏像では2ヶ月前に較べて萎縮度を増していたし、当初超鶯卵大であつた子宮も殆んど正常大に復帰していたが、内膜の組織所見はなお腺囊腫性増殖の像を呈しており、1回量15mg使用でもかなり長期に亘り有効で且つ有効期間中は再出血を起す可能性のあることを示している。

次に問題となるのは臨床子宮体癌との鑑別である。閉経後数年以上経て子宮出血があり子宮頸部に異常を認めぬ老人に対しては先ず子宮体癌を疑うのが我々の通念となつており、殊に子宮の増大している場合にその疑いは益々濃厚となる。診査掻爬により組織学的所見から一応鑑別はつこうが鑑別の困難な場合もないとは云えない。従つてペレット移植は別としても、最近の如く、エストロゲン剤が医師の指示の外でかなり広く用いられている時代では、かゝる患者には予めホルモン使用の有無を問ひ訊すことも必要となつてくる。

之を要するに、何れも60才を過ぎ閉経後すでに10年以上経過した老人に1-4回エストラジオール・ペレット(1回15mg)移植の後比較的大量の持続性子宮出血を招来した3例を経験し、内2例に子宮の著明な増大とその内膜に腺囊腫性増殖を認め、以上より老人子宮がエストロゲンに強く反応し得ること、従つてペレットの如き持続的効果の大きい然も途中でこれを棄絶せしめることの困難な剤型のエストロゲンを老人に用いることは危険であることを強調し、併せて今日のホルモン乱用の傾向を是正することの緊要なことを痛感する次第である。

岩井教授の校閲を感謝する。

#### 文 献

- ①安藤晴弘: 産と婦, 22巻, 1号, 19頁, 1955.
- ②Bishop, P. M. F.: Lancet, No. 6676, p. 229, 1951.
- ③Breispohl, W.: Ztschr. f. Gyn., Bd. 59, S. 1998, 1935.
- ④Halban, J.: Halban-Seitz, Biologie u. Pathologie d. Weibes, Bd. II, S. 43, 1924.
- ⑤Hamblen, E. C.: Endocrinology of Woman, Ed. I, p. 196, 1947.
- ⑥Novak, E.: Textbook of Gynecology, Ed. 8, p. 95, 1948.
- ⑦Novak, E.: Gynecology and Obstetrics Pathology, Ed. 3, p. 137, 1953.
- ⑧Perloff, W. H.: J. Clin. Endocrinol., Vol. 10, p. 447, 1951.
- ⑨斉藤幹: 日産婦誌, 7巻, 3号, 371頁, 1955.
- ⑩品川信良: 日産婦誌, 5巻, 1号, 1頁, 1953.
- ⑪Tailor, H. C. and Miller, R.: Am. J. Obst & Gynec., Vol. 36, p. 22, 1938.
- ⑫安井修平: 産婦人科の実際, 3巻, 11号, 641頁, 1954.
- ⑬Zondek, B.: Surg. Gyn. Obst., Vol. 88, p. 173, 1949.

### Uterine Bleeding in the Old Women by the Pellet Implantation

Tsuguo Ishii, Yoshiaki Fukuzawa  
Department of Obstetrics & Gynecology,  
Faculty of medicine, Shinshu University  
(Director: Prof. S. Iwai)

We experienced three cases of continuous uterine bleeding in old women after the implantation of estradiol pellet, who were all 63 years old, and lived more than ten years after the menopause.

Two of them showed typical cystic glandular hyperplasia, the other showed atrophy of endometrium with glandular hyperplasia.

It is generally accepted that the hyperplasia of endometrium by the administration of follicle hormone appears more remarkably in the old women more than sixty years old, whose ovarian functions have already lost or in the ovariectomized women than those who suffer from uterus hypoplasia or sterility. Our observation indicates that it is dangerous and needs precaution to use in old women such estrogen as a pellet which works continuously for a long time and is difficult to be abolished after its implantation.