

## 卵巣の加齢性変化についての形態学的研究

山田 律子 羽野 寛

東京慈恵会医科大学病理学講座

(受付 平成 19 年 12 月 15 日)

### MORPHOLOGICAL STUDY OF OVARIAN AGING

Ritsuko YAMADA and Hiroshi HANO

*Department of Pathology, The Jikei University School of Medicine*

We performed a morphological study of ovarian aging involving histological investigation and measurements under a microscope. We selected 96 specimens of the ovary obtained at autopsies of persons without gynecologic disorders or breast cancer. All materials included the greatest cut surface of the ovary. We found that the cross-sectional area of the whole ovary peaked in the second decade and decreased after the third decade. We believe that the cross section of the ovary is as useful as is ovary weight, an index of the growth and atrophy of the ovary. The pattern of change of the cross-sectional area of the ovarian medulla was similar to that of the whole ovary. The cross-sectional area of the cortex as a percentage of that of the whole ovary remained constant at all ages. The cross-sectional area of the stroma in the ovarian medulla peaked sharply in the second decade and decreased afterward, a pattern similar to that of the ovarian medulla. Our study shows that the main reason for the quantitative change of the whole ovary during aging is the ovarian medulla and that the greatest constitutional change occurs in the stroma of the medulla. Although the immunohistochemical staining of several specimens showed that estrogen receptor $\alpha$  and androgen receptor were expressed in the stroma of the ovarian cortex and medulla, we did not speculate about hormonal factors influencing age-related changes in the stroma. The number of surface epithelial inclusion cysts increased markedly with aging. The morphological age-related changes in the ovary occur mostly in the stroma, and factors affecting ovarian aging can be clarified so that qualitative studies of age-related changes in the stroma will be performed.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2008 ; 123 : 99-112)

Key words: ovarian aging, morphological study, autopsy, surface epithelial inclusion cyst

#### I. 緒 言

卵巣は、月経周期に伴い常にその組織像を変化させている臓器であるが、加えて受精後性分化が始まったときからすでに機能し、閉経後も含め女性の全生涯を通じて機能的および形態的にダイナミックに変化している臓器でもある。卵巣の形態学的研究の端緒は、1965年にBossら<sup>1)</sup>の剖検例100例を用いた、形態と臨床的な意義との関係を含めた詳細な報告であり、大変興味深い。その後も文献的<sup>2)-5)</sup>には卵巣の加齢による形態変化が取

り上げられているが、統一された見解はない。

近年、不妊治療の観点から卵巣の老化(Ovarian aging)<sup>6)7)</sup>という言葉がよく用いられるようになった。主に生殖の老化に焦点をあてた言葉であるが、卵巣の予備能力(生殖能力)の評価に超音波による卵巣容積、血流量の測定が行われるようになり、改めて形態学的研究の重要性が見直されてきている。また、組織像が多彩で各年齢層に及ぶ卵巣腫瘍をみていくうえで、卵巣の加齢に伴う変化は、あらゆる研究の基盤となる課題である。

今回私たちは、剖検例で得られた正常卵巣を用

い、形態学の立場から、卵巣の加齢性変化について組織学的に検討したので報告する。

## II. 材料と方法

### 1. 材料

1995年～2005年に、東京慈恵会医科大学附属病院病理部で病理解剖された症例の中から、正常卵巣を96例選び、これを研究対象とした。96例は各年齢層が含まれるように配慮し、婦人科疾患および乳癌を原疾患または合併疾患とするものは除外した。それらの正常卵巣から最大断面を含む材料を切り出し、型のごとくホルマリン固定後パラ

フィン包埋ブロックを作製し、HE染色、Masson-野口染色を行った。

### 2. 方法

#### 1) 形態観察

上記標本を用いて、96例につき経年性変化を質的に捉えるために一般的組織学的観察を行い、とくに皮質の結節性変化の有無について検討した。

#### 2) 各種組織計測

卵巣の経年性変化を量的側面から理解するために、以下の項目につき組織計測を行った。卵巣の解剖学的部位についてはFig. 1に示す。なお項目(1)(3)(4)については、ごく一部でも標本の欠損が

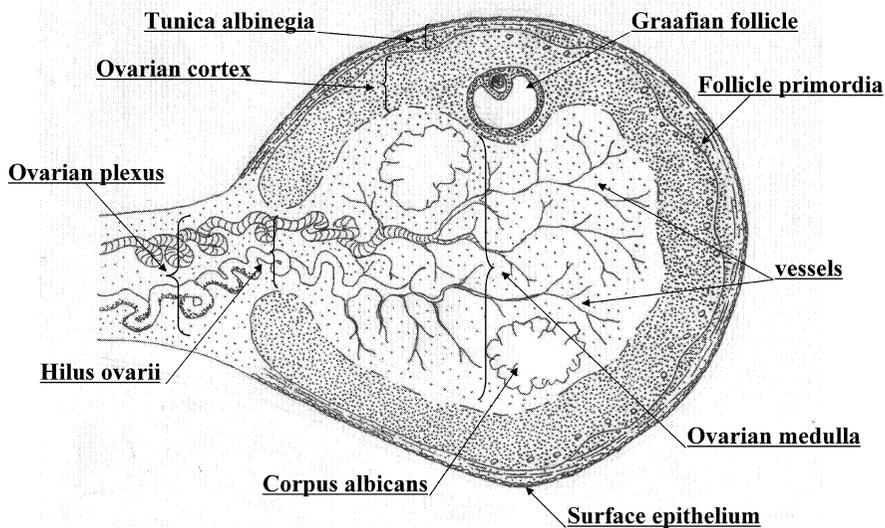


Fig. 1. A schema of histological structure of the ovary

Table 1. The number of specimens on each evaluation

	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-
cross sectional area										
whole ovary ( $n=78$ )	9	0	5	7	10	15	11	10	8	3
medulla and cortex ( $n=72$ )	4	0	5	7	10	15	10	10	8	3
vessels in medulla ( $n=71$ )	4	0	5	7	10	15	10	9	8	3
thickness measurement										
total thickness ( $n=86$ )	11	0	5	8	10	15	12	11	11	3
tunica albuginea and ovarian cortex ( $n=70$ )	4	0	4	8	7	13	10	11	10	3
number of follicle, albicans and cyst ( $n=78$ )	9	0	5	7	10	15	11	10	8	3

疑われる症例は除外し、(2)については皮質、髄質の境界の判断が難しい症例を除外しそれぞれ測定した。各計測項目における各年齢層の症例数については、Table 1 に示した。

(1) 断面積

デジタルカメラ (機種名 C2020Z, OLYMPUS, 東京, 日本) にてガラス標本上の組織切片の全体像を撮影し記録した。これをもとに顕微鏡コーン解析プログラム Pi.ver2.0 (Atto, 東京, 日本) にて卵巣全断面積, 皮質面積, 髄質面積, 白体総面積を測定した。なお皮質面積中に卵胞, 黄体を含めた。

(2) 白膜と皮質の厚さの計測

白膜, 皮質, および白膜と皮質を合わせた厚さ (Fig. 15 では total と記載) をそれぞれ, 顕微鏡下に検鏡ソフトウェア AxioVision 3.1 (Carl Zeiss, Oberkochen, Germany) を用いて測定した。厚さは最大, 最小の 2 点で測定しその平均値を示した。ただし, 白膜と皮質の境界が不明瞭な症例は, 白膜と皮質を合わせた厚さ (Fig. 15: total) のみを測定した。

(3) 卵胞, 白体, follicular cyst および surface epithelial inclusion cyst の数

上記のものについては, 原則的に切片上に現れるすべての数を顕微鏡下に数えたが, 0 歳~9 歳の卵胞数の多いものに関しては 300 倍にて 1 視野にみられる数を 3 カ所で測定し平均よりその数を求めた。

(4) 髄質内血管の測定

卵巣髄質は血管, 白体, 間質で構成されている (血管, リンパ管, 神経を間質のなかに加えることも多い<sup>8)</sup> が, 今回の研究では血管と間質とを分けて測定した。顕微鏡下に標本ごとに血管の多いところ, 少ないところ, 中間のところの 3 カ所を選び point counting 法<sup>9)</sup> で測定し, 血管の面積を求めた。

3) 免疫組織化学

卵巣の形態的变化を補完するものとして, 参考所見を得るために下記の免疫染色を行った。30 歳代, 50 歳代, 80 歳代の卵巣標本に Estrogen receptor  $\alpha$  (ER $\alpha$ ), Estrogen receptor  $\beta$  (ER $\beta$ ), Progesterone receptor (PR), Androgen receptor (AR), 血管内皮細胞のマーカーとして細胞

膜貫通型シアル化糖蛋白 (CD34) に対する免疫組織化学染色を施行した。抗体は, 抗ヒト ER $\alpha$  マウス抗体 (ABR, Colorado, U.S.A.), 抗ヒト ER $\beta$  ラビット抗体 (ABR, Colorado, U.S.A.), 抗ヒト PR マウス抗体 (Novocastra, United Kingdom), 抗ヒト AR マウス抗体 (ABR, Colorado, U.S.A.), 抗ヒト CD34 マウス抗体 (Novocastra, United Kingdom) を用い, SAB 法にて行った。なお血管内皮細胞染色 (CD34 染色) 後, point counting 法にて皮質内の血管密度を測定した。

4) 統計処理

各年代における計測項目の群間比較には, Mann-Whitney 検定 (統計ソフト; Stat-view), 各測定項目ごとの年齢層の分散分析には Kruskal-Wallis 検定 (統計ソフト; エクセル 2002 アドイン) によって, それぞれに有意差の検定を行った。

なお本研究は, 東京慈恵会医科大学倫理委員会の承諾を得て行った。

III. 結 果

1. 年齢分布

各年代の割合は 0 歳から 9 歳が 12.5%, 20 歳が 6.2%, 30 歳代が 11.5%, 40 歳代が 12.5%, 50 歳代が 17.7%, 60 歳代, 70 歳代がいずれも 13.5%, 80 歳代が 9.4%, 90 歳代が 3.1% であった (Fig. 2)。10 歳代の症例は得られなかった。また, 0 歳から 9 歳の検体のうち約 6 割は 0 歳であった。

1) 一般的形態観察結果

卵巣は周知のごとく表層より, 組織学的に表層上皮, 白膜, 皮質, 髄質に分けられている (Fig. 1)。

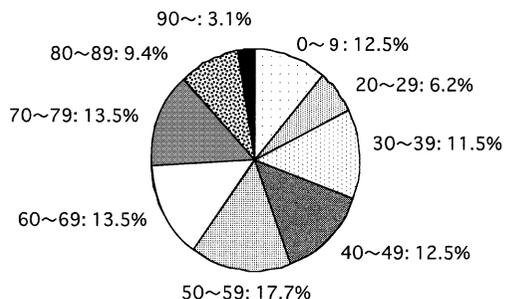


Fig. 2. Age distribution of the ovaries  
Age group of under 19 years is shown as '0~' with a ratio for 12.5%, 20 to 29 years as '20~' with a ratio for 6.2%, respectively.

文献的<sup>10)</sup>に白膜、皮質、髄質の境界は明らかではないとの記載が多いが、Masson—野口染色を行った結果、境界の判別は比較的容易であった。白膜は各年齢層で大きな変化はなく、膠原線維に富み線維芽細胞が散在するのみであった。皮質については、0歳では多数の原始卵胞が密集していた (Fig. 3) が、4歳、5歳ではしだいに原始卵胞の数は減少し、発育した卵胞を認めるようになる。さらに20歳代以降では、白膜と皮質の境は明瞭となり、一次卵胞は皮質最外層にほぼ1列に並ぶ (Fig. 4)。40歳をすぎると卵胞は認められなくなり、皮質内の一部には硝子化がみられはじめる (Fig. 5)。また surface epithelial inclusion cyst も認められるようになる (Fig. 6)。

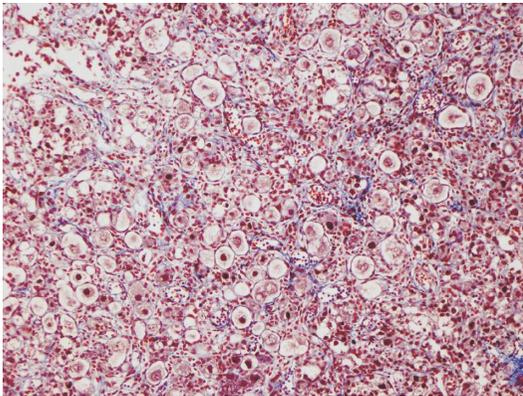


Fig. 3. Ovarian cortex (age 0 years, Masson-Noguchi)  
Multiple primordial follicles in the ovarian cortex are shown.

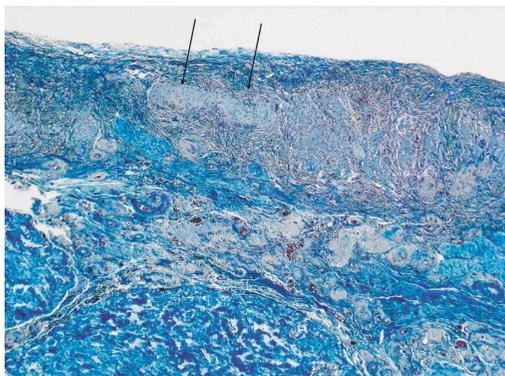


Fig. 5. Ovarian cortex (age 61 years, Masson-Noguchi)  
The hyalinization of stroma cells (arrows) are observed in ovarian cortex.

皮質の形状にも特徴があり、結節状のものと平坦なもの認められる。平坦な部分からなるものを flat type、結節状の部分と平坦な部分が混在しているものを mixed type、結節状の部分からなるものを nodular type と分類して観察した (Fig. 7)。Fig. 8 に示されるように、20歳代までは全例 flat type である。30歳代以降に mixed type と nodular type が出現してきており、flat type はその分だけ年齢総数に対する割合が減少しているが、70歳代以降で再び flat type の比率が著しく高くなっている。Mixed type と nodular type をあわせたものは50歳代～60歳代にピークを示し

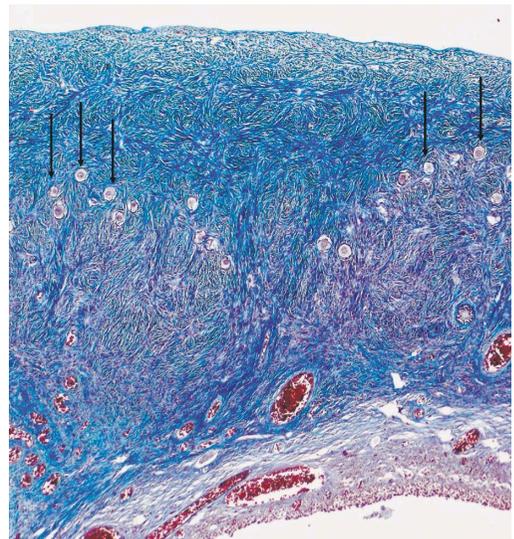


Fig. 4. Ovarian cortex (age 32 years, Masson-Noguchi)  
Primary follicles (arrows) form a line along the cortex surface.

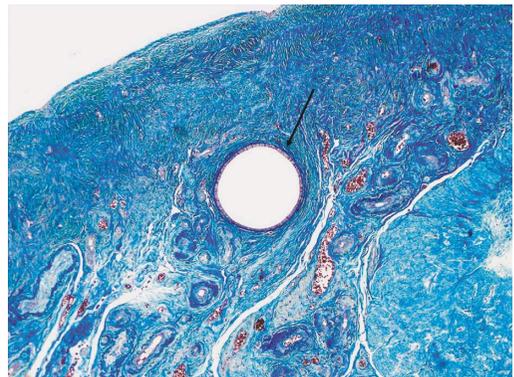


Fig. 6. Surface epithelial inclusion cyst (arrow)  
(age 87 years, Masson-Noguchi)

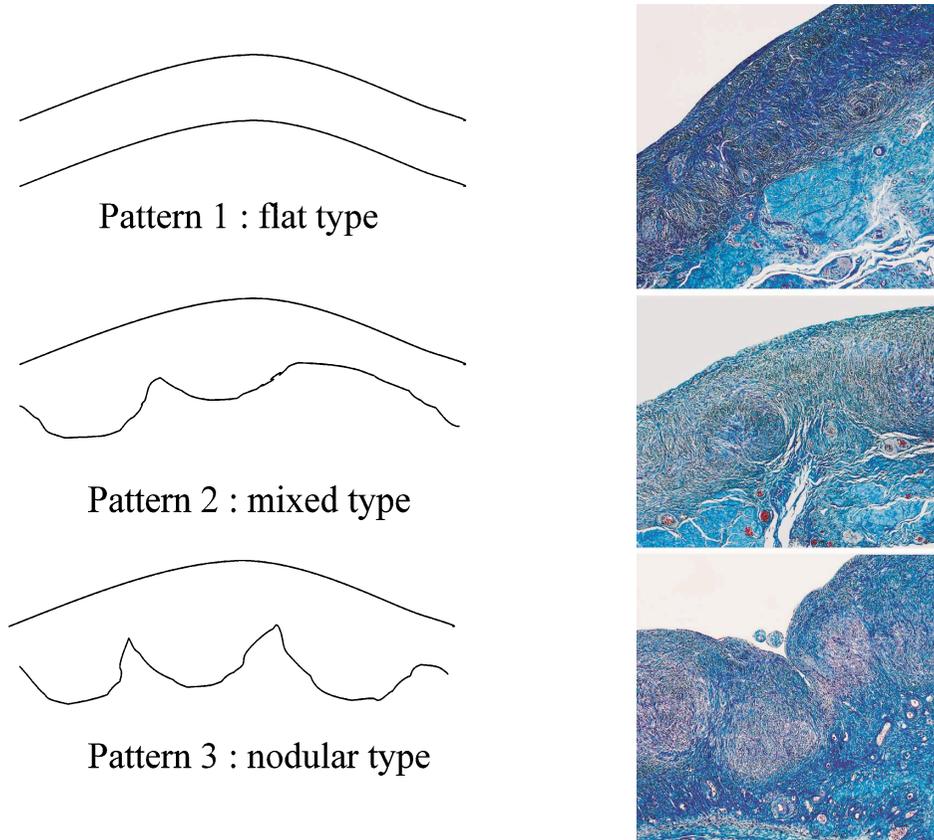


Fig. 7. A classification of nodular changes on ovarian cortex

We classify the nodular change of the ovarian cortex into three patterns. It is graded according to the amount of nodular change into three patterns under microscopy. Negative nodular change is recognized in cross section of specimen with flat type, nodular change is partly recognized with mixed type and totally with nodular type. Illustration of the patterns in the classification is demonstrated above.

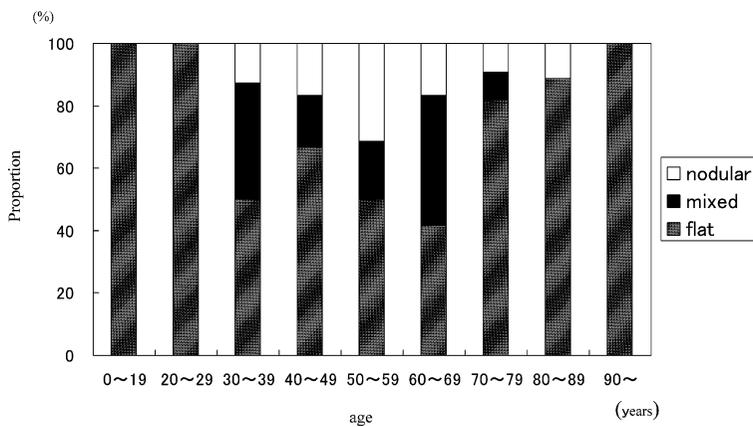


Fig. 8. Age distribution of the nodular changes on ovarian cortex

Age distribution of the nodular changes on ovarian cortex is shown in the figure with each number. The nodular changes (mixed type+nodular type) is recognized with 26% in total specimen. Nodular type ranges from the age group of '30~' to '70~', it is most common in the third decades with 4.71% and fiftieth decades with 9.41%.

ていた。

髄質は卵巣門より続く豊富な血管、白体、間質で構成されていた。0歳代～30歳代では、豊富な間質があり (Fig. 9 および 10)、その中を卵巣門より侵入した血管が樹枝状に展開し皮質に及んでいる。血管間には白体が見られた。発育した卵胞は皮質が髄質にはりだす形で位置していたが、髄質全体の面積に影響を及ぼすほどではないと考えられる (Fig. 11)。その後、髄質の間質は減少し、白体の占める割合が相対的に増加し、白体間に血管が群在するようになる (Fig. 12)。血管は加齢にともない血管壁の硬化を認め、血管の著しい機能低下が推測された (Fig. 12)。

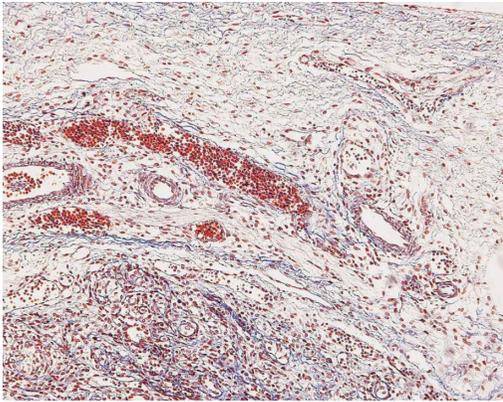


Fig. 9. Ovarian medulla (age 0 years, Masson-Noguchi)  
The rich stroma is observed in the medulla.

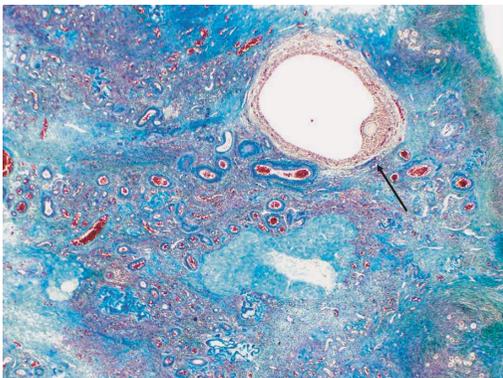


Fig. 11. Ovarian medulla (age 32 years, Masson-Noguchi)  
A corpus albicans and a Graffian follicle (arrow) are observed in the medulla.

## 2) 各種組織計測結果

### (1) 断面積

#### ① 卵巣断面積 (Fig. 13)

卵巣の最大割面の断面積は20歳代で最も大きくなり、30歳以降はやや緩徐な下降線をたどっていた (Kruskal-Wallis 検定:  $p < 0.0001$ )。髄質の断面積も20歳代で最も増加し、30歳代を境に減少しており卵巣全体の断面積と同様の傾向であった (Kruskal-Wallis 検定:  $p < 0.0005$ )。皮質の断面積は年齢により大きな変化はなくほぼ一定の値を示していたが、20～30歳代に緩やかなピークを有していた (Kruskal-Wallis 検定:  $p < 0.005$ )。

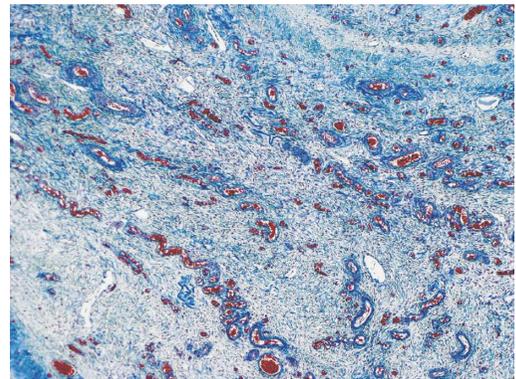


Fig. 10. Ovarian medulla (age 25 years, Masson-Noguchi)  
The blood vessels distribute like a bough in a stroma.

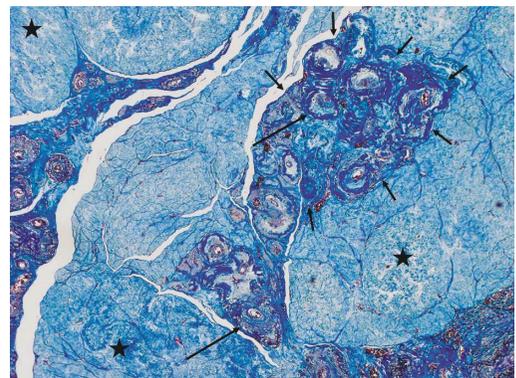


Fig. 12. Ovarian medulla (age 89 years, Masson-Noguchi)  
Multiple corpora albicantia (solid star) replace the most part of the medulla, while numerous crowded (short arrows) thick-wall blood vessels (long arrows) are observed with narrow lumen within the medulla.

また、各年代における髄質と皮質の断面積の比較では、20歳～89歳で有意差をもって髄質が大きいことが示されている (Mann-Whitney 検定) が、20歳代以降その差は徐々に少なくなっていた。

② 髄質内組織要素の面積 (Fig. 14)

間質は、20歳代でピークに達し、その後は急激

に減少するという経年的変化を示していた (Kruskal-Wallis 検定:  $p < 0.0001$ )。血管、面積は20～40歳代になだらかなピークを有していた (Kruskal-Wallis 検定:  $p < 0.0001$ )。白体は、思春期以降は変動が少なく、髄質全体に影響を及ぼすような量的変化は認めなかった (Kruskal-Wallis

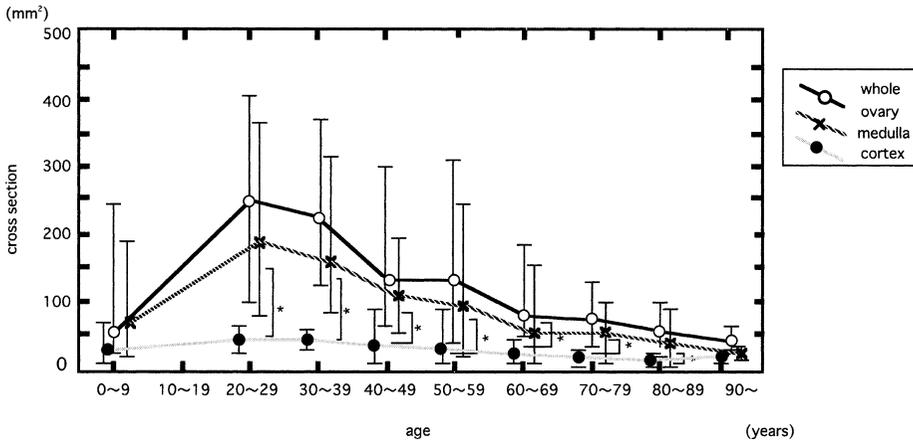


Fig. 13. Cross sectional area of whole ovary

Graph demonstrates the average of cross sectional area of whole ovary (open circle, ○), ovarian medulla (cross mark, ×), ovarian cortex (closed circle, ●) in each age group, respectively. Cross section of whole ovary has a big peak on the second decades and its area decreased subsequently after the third decades. Cross section of ovarian medulla is similar in pattern of increase and decrease to the whole ovary.

Symbols indicate significant differences. ( $*p < .01$ )

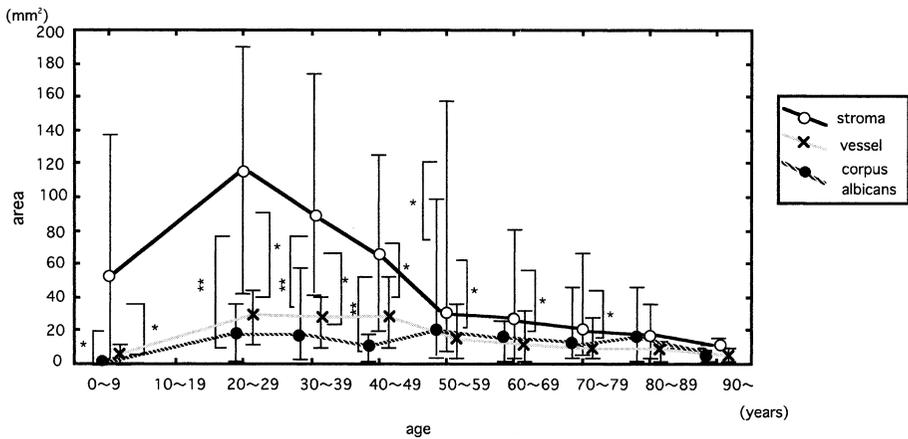


Fig. 14. Cross sectional area of ovarian medulla

Graph demonstrates the average of cross sectional area of corpus albicans (closed circle, ●), vessel in ovarian medulla (cross mark, ×) and ovarian stroma (open circle, ○) in each age group, respectively. Cross section of ovarian stroma has a big peak on the second decades and its area decrease afterwards. Cross section of ovarian stroma is similar in pattern of increase and decrease to the ovarian medulla. Both the area of vessel in ovarian medulla and corpus albicans is almost settled after the second decades.

Symbols indicate significant differences. ( $*p < .05$ ,  $**p < .01$ )

検定:  $p=0.6408$ ). 各組織要素の比較では, 0~59歳で有意差をもって間質が最も広がった (Mann-Whitney 検定:  $p<0.01, 0.05$ ).

(2) 白膜と皮質の厚さの計測 (Fig. 15)

白膜と皮質をあわせた厚みは 20 歳代および 50 歳代に 2 峰性のピークを認めたが有意な差はなかった (Kruskal Wallis 検定:  $p=0.6572$ ). 前半のピークは皮質の厚みによる影響が多く, 後半のピークは白膜の厚みによる影響を示している.

皮質の厚みと白膜厚みの比較では, どの年代においても有意差は認めなかった (Mann-Whitney

検定).

(3) 卵胞, 白体, follicular cyst および surface epithelial inclusion cyst の数

① 卵胞数 (Fig. 16)

卵巣皮質内の卵胞数は出生直後より急激に減少し, 40 歳代ではほとんど存在していなかった.

② 白体数 (Fig. 17)

白体は 20 歳代より出現し, 密度はそれ以降加齢とともに徐々に増加した.

③ Cyst 数 (Fig. 18, 19)

Follicular cyst の数は, 0 歳代から 30 歳代で多

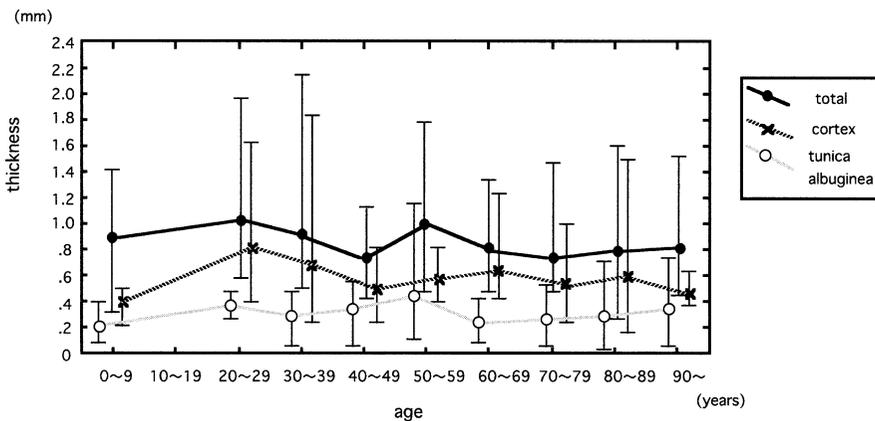


Fig. 15. Thickness of tunica albuginea and ovarian cortex

Graph demonstrates the average of thickness of ovarian cortex (cross mark, ×), tunica albuginea (open circle, ○) and total tissue (closed circle, ●) in each age group, respectively. Cross section of total tissue has a two peak on the second decades and the fiftieth decades. The thickness of ovarian cortex has a peak in the second decades influence the first peak of whole ovarian cortex. The thickness of tunica albuginea has a peak in the fiftieth decades influence the second peak of whole ovarian cortex.

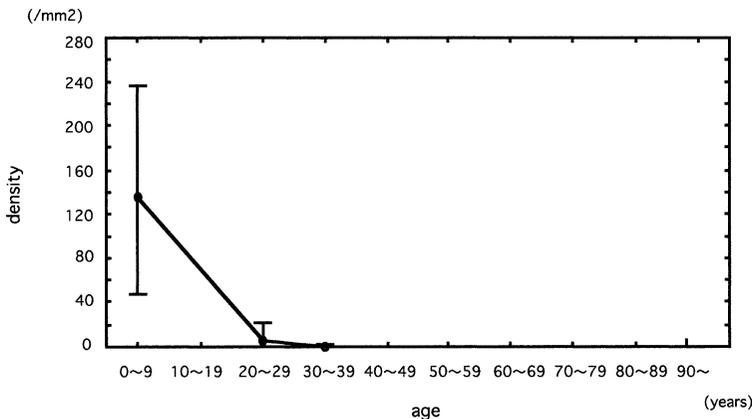


Fig. 16. Density of follicle in ovarian cortex

The follicle in ovarian cortex decrease remarkably after neonate and disappeared after the fortieth decades.

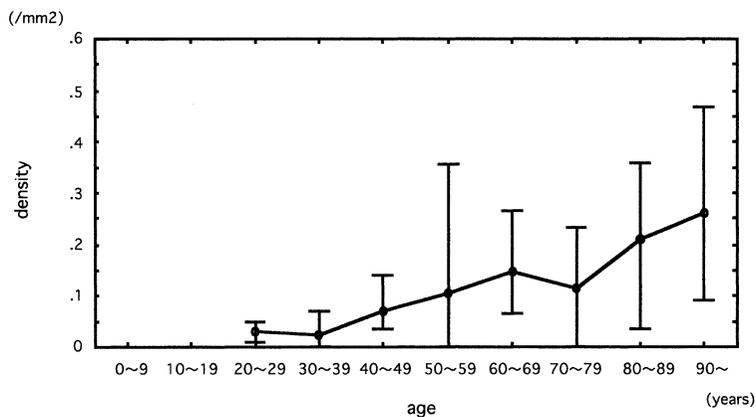


Fig. 17. Density of corpus albicans in ovarian medulla  
The corpus albicans in ovarian medulla is initially observed in the second decades and gradually increase its density after the fortieth decades.

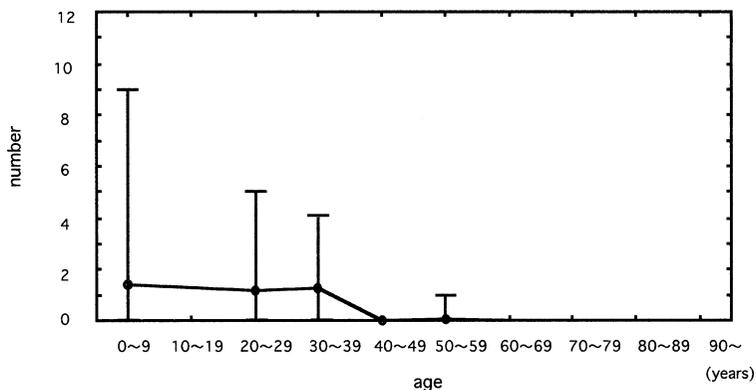


Fig. 18. Averaged number of follicular cyst in ovarian cortex  
The follicular cyst is observed constantly in the first to third decades, but its number decrease remarkably after the fortieth decades.

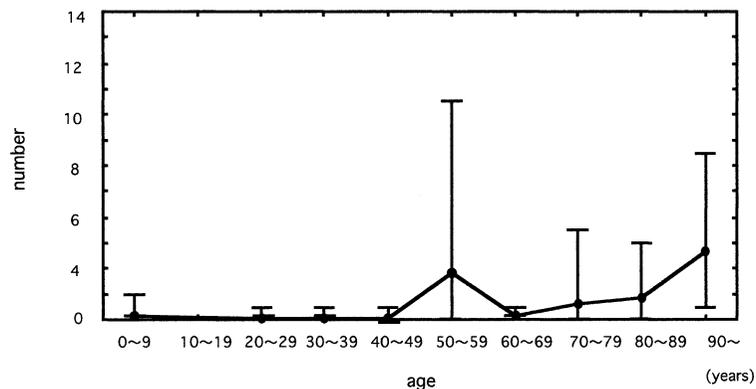


Fig. 19. Averaged number of inclusion cyst in ovarian cortex  
Small number of inclusion cyst is observed from the first decades to the fortieth decades. A peak in the fiftieth decades is recognized and its number increase after the seventieth decades.

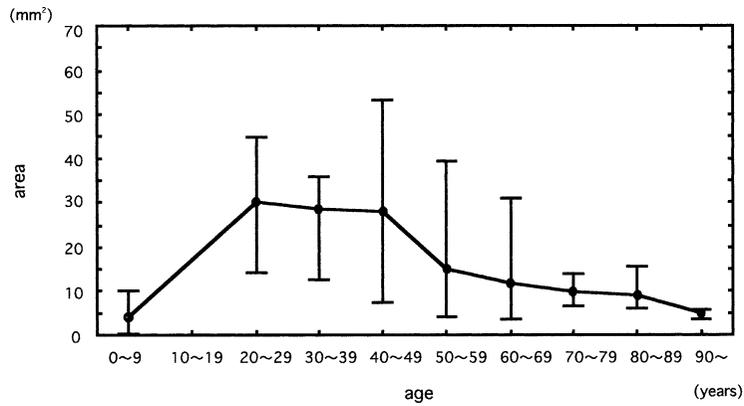


Fig. 20. Cross sectional area of blood vessel in ovarian medulla  
The cross sectional area of blood vessels in ovarian medulla has large peak from the twentieth decades to the fortieth decades and gradually decrease afterwards.

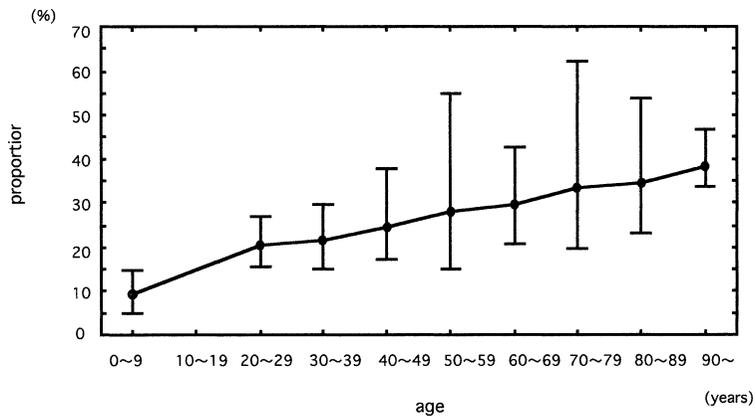


Fig. 21. Density of blood vessel in ovarian medulla  
The density of blood vessel in ovarian medulla increase sequentially from the first decades to the ninetieth decades.

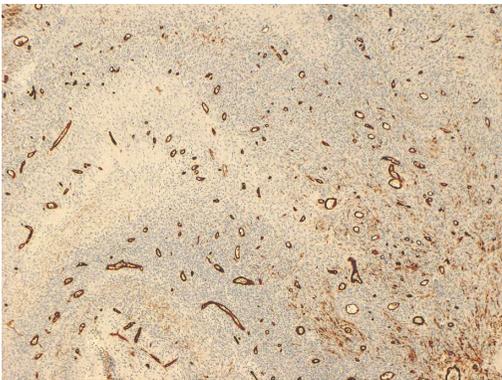


Fig. 22. Immunohistochemical staining (CD34)

く、その後急激に減少した。Inclusion cyst の数は、50 歳代でピークがあった。その後 80 歳代～90 歳代で急激に増加した。

#### (4) 髄質内血管の測定 (Fig. 20, 21)

髄質血管の絶対面積は、20 歳代～40 歳代で増加しており、以降漸減している。Fig. 21 は髄質総面積に対する血管面積の割合をみたものであるが、髄質内の血管の密度は加齢に伴い増加していた (Kruskal-Wallis 検定:  $p < 0.0001$ )。

#### 3) 免疫組織化学

各ホルモンレセプター抗体染色の結果 (Table 2)、表層上皮では、全年代を通じて  $ER\alpha$  が陽性であった。  $ER\beta$  は 30 歳代でのみ弱陽性、AR は 30 歳代で陽性、50 歳代で弱陽性、PR は全年代で陰性

Table 2. Results of immunohistochemical staining for ovary

	ER $\alpha$	ER $\beta$	PR	AR
1. Surface epithelium				
Case 1 (Age 30's)	++	+	-	++
Case 2 (Age 50's)	++	-	-	+
Case 3 (Age 80's)	++	-	-	-
2. Stroma				
Case 1 (Age 30's)	++	+	-	++
Case 2 (Age 50's)	++	+	-	++
Case 3 (Age 80's)	++	-	-	++

Results of immunohistochemical staining for each specimen by anti-estrogen receptor $\alpha$  antibody revealed as 'ER $\alpha$ ', anti-estrogen receptor $\beta$  antibody as 'ER $\beta$ ', anti-progesterone receptor as 'PR', anti-androgen receptor as 'AR', respectively. Positive staining was assessed as '+', weakly positive staining as '+', negative staining as '-'. Case 1 was a woman in her thirties, Case 2 in her fifties, Case 3 in her eighties.

であった。間質は ER $\alpha$ , AR が陽性で, ER $\beta$  は 30 歳代, 50 歳代で弱陽性であった。PR は陰性であった。ER $\alpha$ , AR は皮質の方が, 髓質よりも濃く染まっていたが, 年齢により明らかな変化はなかった。

皮質内の血管密度は, 30 歳代で 5%, 50 歳代で 1.75%, 80 歳代で 1.25% であった (Fig. 22)。

#### IV. 考 察

卵巣の最大断面積について: 卵巣の加齢変化を検討した報告では, 卵巣重量に着目したものが多く<sup>2)-5)</sup>。報告間で若干の差はあるものの, いずれも卵巣重量は 20 歳代で最大となり, 30 歳代よりすでに減少をはじめ。初経期, 閉経期では最大重量の約 1/2 に, 70 歳代, 80 歳代では 1/3 にまで萎縮する<sup>5)</sup>。私たちの研究では, 材料上の制約があり, 卵巣重量の測定はできなかったため, 卵巣の最大断面の断面積 (卵巣全断面積) を測定したが, その結果を見ると, 20 歳代で最大となり, 閉経期で最大断面積の約 1/2 に, 80 歳代では約 1/3 に減少していた。これは過去に検討された重量による変化と軌を一にしていると考えられ, 年齢による卵巣全断面積の変化もまた, 重量と同様に卵巣の成

長と萎縮を表す妥当な指標であると考えられた。

卵巣全断面積に対する髓質面積の寄与: 卵巣全断面積において皮質, 髓質にわけて面積を計測したところ, 卵巣全断面積と髓質面積の増減はパラレルの関係にあった。しかも 80 歳代までのほぼすべての年齢を通じて, 髓質面積は卵巣面積の 70% ~80% をしめており, かつ他の要素である皮質面積の変動は少ない。したがって髓質の加齢に伴う面積変化は卵巣全体の加齢にともなう面積変化に大きな影響を与えている, といっても過言ではないと考えられる。このことより, 卵巣全体の加齢に伴う重量, 容量の変化の主体は, 卵巣髓質であると結論される。

皮質面積および厚さについて: 卵巣皮質面積は, 各年齢を通じてほぼ変化がないが, 厚さで比較してみると, 多少の増減が見られている。1988 年に赤祖らは<sup>2)</sup>, 成熟期には卵巣の大部分を皮質が占めると報告しており, 成書にも性成熟期には, 皮質が卵巣全体の 1/2 から 1/3 を占拠するとの記載があるが<sup>10)</sup>, 今回の私たちの研究はこれらの記載と異なる結果となった。

皮質の形態変化について: 今回私たちは, 正常卵巣の皮質の加齢に伴う形態学的変化につき検討し, 20 歳代までは flat type, 30 歳代以降に mixed type と nodular type が出現し, nodular type は 50 歳代で最も多くなり, 70 歳代以降で再び flat type の比率が高くなることを明らかにした。結節性変化については, 1958 年に Bigelow ら<sup>11)</sup> により, 過形成皮質に見られる特徴的な変化として位置づけられ, 最初の詳細な報告がなされた。結節性変化を伴い, 皮質の厚みが 0.2 cm 以上となった症例を過形成, 0.1 cm から 0.2 cm までを過形成準備状態と分類し, 正常との境界線としている一方で, 正常卵巣皮質の結節性変化についての記述はみられない。これに対し, 1965 年に Boss ら<sup>1)</sup> は, 正常卵巣皮質にみられる間質の増殖性変化として, 初期に紡錘形細胞より構成された結節が出現し, 進行すると次第に後期には結節は明らかではなくなり, 部分的な硝子化を認めるようになること, またこの増殖性変化は可逆性であり過形成と異なることを報告した。さらにこの結節性変化は, 閉経期の前後で観察されるようになり, 閉経後 4 年以降の出現頻度がピークになることが述べ

られている。私たちの検討でも、閉経期の前後に nodular type が最大となり、加齢とともに減少し flat type へと移行していく傾向が観察された。今回検討した全例において、卵巣皮質の厚みは 0.1 cm 以下であり、これらの変化は過形成にみられるものではなく、正常卵巣の加齢性変化の一部と考えられる。閉経期の前後から観察されることに関しては、ホルモンの影響が推測され、今後組織像にどのように影響をしているのか検討していく必要がある。

髄質の血管、白体、間質について：卵巣髄質の血管の占める断面積の変化を見ると量的に 20 歳代～40 歳代でなだらかなピークを示しており、このピークは、卵巣が盛んに機能している期間に一致しているものと思われる。その後減少に転じるが、血管密度は逆に増加している。これは髄質間質の減少（後出）に伴うものであり、当然の帰結である。しかし、この髄質血管の絶対面積の変化は、髄質全体の面積の顕著な増減に影響を与えるものとは考えにくい。文献的に、加齢に伴う卵巣の血管の硬化が報告されている<sup>21)22)</sup> ようにむしろ質的变化が問題となろう。私たちの研究でも加齢に伴って血管壁の硬化性変化が認められた。このことから来る血流減少ということを考慮に入れると実際に測定された血管数から期待される循環機能に比較して、動脈硬化の見られる卵巣では循環機能に相当の減少があるものと推定される。動脈硬化による、髄質の循環動態の変化が皮質の血管にどのような変化を与えているのかを見るために、参考的観察のため行った血管内皮細胞染色 (CD34 染色) の結果、皮質内の血管は経年的に減少していると推定された。

白体は、40 歳代まで卵巣髄質の約 10% をしめるのみであるが、その後次第に増加し 90 歳代では髄質全体の約 50% をしめていた。白体も加齢とともに大きく変化しているが、髄質全体の容量の変化には血管と同様に影響していないと考えられる。

髄質間質の面積の変化をみると、ピークの 20 歳代では髄質面積の 60% をしめており、以後減少するも、50～70 歳代でも約 40～50% をしめていた。卵巣全体の量的変化の主体は髄質であることは既に述べてきたことであるが、この髄質自

体の変化は、間質面積の変化に依ってもたらされることが、上述の結果から言える。

卵巣の機能的観点から、卵巣の主体は卵胞の存在する卵巣皮質であるとの考え<sup>10)</sup>が存在し、これまでの研究は卵巣皮質に焦点があてられてきた。しかし、卵巣の加齢性変化をみると、これまで血管の通り道として扱われてきた卵巣髄質に、さらに重要な役割があるのではないかと推定される。卵巣髄質のうち、卵巣間質は一般的に組織の支持と栄養を担っており、さらにホルモンの産生や卵胞発育、成熟に作用する部位でもある。性周期に伴って間質を構成する細胞外マトリックスである collagen, fibronectin, laminin などが量的、質的变化することが報告されており<sup>13)</sup>、この一事を見ても髄質間質がホルモンの影響下にあることが分かる。ホルモンを介して髄質間質が何らかの役割を遂行している可能性が示唆される。今回、私たちの研究では剖検例を用いたため、ホルマリン固定により collagen などの解析はできなかったが、今後さらに症例を重ね、間質の成分についても詳細に調べていく必要があると思われた。

一方、卵巣の髄質間質の加齢性変化に対しても、性周期にともなうものと同様に、加齢に伴う卵巣関連ホルモン変化が影響を与えているのではないかと推定されるが、これに関する記載は少ない。ホルモンの変化に関しては、1991 年に齋藤ら<sup>14)</sup>は、有経正順群 (32～43 歳)、有経不順群 (43～51 歳)、閉経群 (52～82 歳) では、Pregnenolone, 17 $\alpha$ -hydroxy pregnenolone, 17 $\alpha$ -hydroxy-progesterone, DHA, Androstendione, Estrone は年齢とともに減少し、特に閉経にともない有意に低値を示すと報告している。全年代を通した森脇らの報告<sup>3)</sup>では Estradiol (E<sub>2</sub>), Progesterone は、10 歳代後半から 40 歳代はじめまでピークを認め、そのち急激に低下、Testosterone は 20 歳代でピークを認め軽度低下している。これらの報告からは、卵巣ホルモンの加齢による変化と、間質の量の変化に直接的関連を見出せない。間質細胞におけるホルモンレセプターの加齢による変化はあるのだろうか。参考までにホルモンレセプターの免疫染色を行った結果では、間質では ER $\alpha$ , AR が全年齢で陽性、ER $\beta$  は 30 歳代、50 歳代で弱陽性であった。PR は陰性であった。皮質間質では、ER $\alpha$ ,

ARは髄質間質よりも濃く染まる傾向があったが、加齢に伴うホルモンレセプターの量的変化は明らかではなかった。以上の結果から、間質の加齢変化に影響している因子について、参考所見ながら、ホルモンレセプターについても決定的な結果は得られなかった。今後詳細に検討していく必要がある。

Surface epithelial inclusion cyst について：この嚢胞は以前より加齢に伴い卵巣に出現する頻度が高まるため、卵巣老化の一指標といわれてきた<sup>4)15)</sup>。私たちの研究でも、50歳代でピークを認め、さらに70歳代より徐々に増加、90歳代で急激に増加しており、これらを裏付ける結果となった。また、卵巣の表層上皮性・間質性腫瘍の発生は排卵による表層上皮の損傷と修復が密に関係すると考えられているが、この表層上皮の再生時にできるinclusion cystが化生を経て腫瘍が発生するとの考えから、inclusion cystが、卵巣の表層上皮性・間質性腫瘍の起源ではないかと言われている<sup>16)17)</sup>。近年、卵巣癌の罹患率は、40歳代から増加し50歳代でピークを迎えてほぼ横ばいとなり、80歳代以上でまた増加すると報告<sup>18)19)</sup>されており、これは、前述のinclusion cystの発生率と同様の傾向を示している。このことは、inclusion cystと発癌との関係を支持する結果と言える。

今後この研究を基盤に、加齢にともなう卵巣の間質の質的变化とその原因因子の解明、卵巣腫瘍発生の母地となる形態学的変化などの面でさらに研究を広げ、臨床的に役立てていければと考えている。

## V. 結 語

1. 卵巣全断面積は文献的データとして示されている卵巣重量と相関しており、卵巣の発育、萎縮の指標として用いうる。今回の全断面積の測定結果は、20歳代で最大値を示し、その後減少していた。
2. 卵巣全体の経年性量的変化に最も影響を与えているのは、卵巣髄質の量的変化である。またこの髄質の量的変化の主体は間質にあることを明らかにした。
3. 卵巣皮質の断面積は生涯を通じて大きな変動は無かった。この結果は性成熟期には皮

質の占める割合が大きいたる、従来の報告とは異なる結果である。

4. Surface epithelial inclusion cyst は加齢による増加傾向が顕著であり、発癌との関連が注目された。
5. 今後卵巣髄質間質の変化に影響を与える、ホルモンなどの因子を研究することによって、間質の役割が明らかになることが期待される。

## 文 献

- 1) Boss JH, Scully RE, Wegner KH, Cohen RB. Structural variations in adult ovary—Clinical significance. *Obstet Gynecol* 1965; 25: 747-64.
- 2) 赤祖父一知, 三輪正彦, 西田悦郎. 卵巣の寿命. *産と婦* 1988; 4: 761-4.
- 3) 森脇昭介. 女性生殖器. *病理と臨床* 1989; 7: 1378-9.
- 4) 仲野良介. 卵巣の aging と中高年婦人の内分泌. *臨婦産* 1990; 44: 393-400.
- 5) 西田悦郎. 老年期, 産婦人科データブック. *産婦の世界* 1976; 28 増刊: 42-50.
- 6) 矢沢珪二郎. Ovarian Aging. *産婦の世界* 2005; 57: 709-11.
- 7) 廣井正彦. 卵巣の老化 (ovarian aging). *産と婦* 2004; 7: 923-7.
- 8) 飯島宗一, 影山圭三, 石川栄世, 島峰徹郎, 編集. はじめに, E細胞・組織の基本病変, 組織病理アトラス. 東京: 文光堂; 1990.
- 9) 高橋 徹. 外科病理学におけるモルフォメトリー. 石川栄世, 遠城寺宗知 編. *外科病理学*. 東京: 文栄堂; 2003. p. 1641-67.
- 10) 岡村 均, 片瀨秀隆. B 卵巣の解剖と組織学. *産婦人科学書第3巻, 婦人科腫瘍学, SECTION6 卵巣*. 東京: 金原出版; 1994. p. 510-23.
- 11) Bigelow B. Comparison of ovarian and endometrial morphology spanning the menopause. *Obstet Gynecol* 1958; 11: 487-513.
- 12) 森田哲夫. 女性生殖器. 渡 伸三, 宮沢七郎 監修. よくわかる立体組織学. 東京: 学会企画; 1999. p. 372-8.
- 13) Berkholtz CB, Shea LD, Woodruff TK. Extracellular matrix function in follicle maturation. *Semin Reprod Med* 2006; 24: 262-9.
- 14) 齋藤 裕, 赤松達也, 神山 洋, 千葉 博, 平戸

- 久美子, 矢内原巧. 女性の加齢による副腎および  
卵巣の性ステロイド分泌能の変化. 産婦の世界  
1991; 43: 205-11.
- 15) 岡村 均, 片渕秀隆, 松浦講平. C類卵巣腫瘍. 産  
婦人科学書第3巻, 婦人科腫瘍学, SECTION6 卵  
巣. 東京: 金原出版; 1994. p. 533-4.
- 16) 磯西成治. 卵巣の正常組織像と生理的形態変化.  
坂元正一 総監修. 図説産婦人科 VIEW/腫瘍臨床  
病理, 生理変化から理解する婦人科病理. 東京:  
メジカルビュー社; 1996. p. 52-65.
- 17) 清川貴子. 卵巣. 坂元正一 総監修. 図説産婦人科  
VIEW/腫瘍臨床病理, 生理変化から理解する婦  
人科病理. 東京: メジカルビュー社; 1996. p.  
130-49.
- 18) 黒石哲生. 卵巣癌の記述疫学: 卵巣癌は増えてい  
るか?. 産婦人科治療 2005; 90: 941-6.
- 19) 中路重之, 鎌田梨沙, 横山良仁. がんの疫学 卵  
巣がん. 臨床腫瘍プラクティス 2007; 3: 108-  
17.