

外科的に摘出された胆嚢より採取された 上皮細胞の細胞診的研究 I) とくに粘膜上皮細胞の胞体の変化について

千葉大学医学部第1外科
吉原 一郎

CYTOLOGICAL STUDY ON THE MUCOSAL EPITHELIUM OBTAINED FROM SURGICALLY REMOVED GALLBLADDER I) IN SPECIAL REFERENCE TO FINDINGS OF THE CYTOPLASMIC CHANGES

Ichiro YOSHIHARA

First Department of Surgery, School of Medicine, Chiba University

胆嚢に胆石があると、胆嚢には程度の差はあるが、胆嚢炎を併発しているものが多い。しかも胆嚢中の変化のある胆汁とともに結石が存在するときには、炎症のある胆嚢の粘膜上皮も加わって、相互に影響を及ぼしている。

そこで胆石症胆嚢炎の胆嚢粘膜の変化を、細胞診の立場から、とくに胞体の変化について検討した。

胆嚢の粘膜上皮細胞の核上部には、空泡状構造を認めるものが多かつた。それをPAS染色でみると、その空泡は、PASに染まるものと染まりにくいものとがみられた。これは粘膜より粘液が分泌されていると考えられた。また非上皮性細胞の胞体内にGiemsa染色で、暗緑色の顆粒を認めたが、これは恐らく胆汁色素を貪食したものであろう。ところが同様の顆粒が粘膜上皮細胞の胞体内にもみられた。しかしこの機序についてはなお明らかになし得ない。

またCholesterosisの擦過細胞診では、泡沫細胞が多数みられたが、これはCholesterol-esterを貪食した像とみられる。

はじめに

胆石の形成には、一般に全身代謝障害、胆汁嚮滞、膠質化学的变化および胆嚢、胆道の炎症性変化が重要な因子として挙げられている。これらの素因のもとに、胆汁との交渉のさかんな胆嚢上皮細胞が、直接あるいは間接に結石の形成に影響するであろうということは、十分に想像され得る。

そこで胆石形成の機序については、なお不明の点が多い現在、胆石症、胆嚢炎の存在する胆嚢上皮細胞が、炎症、結石、胆汁などによつてうけた変化を、臨床像を加味しながら胆嚢粘膜の細胞診の立場からとくに胞体の変

化についてその評価を試みた。

検査対象と方法

千葉大学第1外科に入院し、臨床的にその大部分が胆石症、胆嚢炎と診断され、胆嚢摘出術をうけた直後の胆嚢粘膜に対して、タッチおよび擦過細胞診を行った。

炎症、結石、胆汁などに影響される胆嚢粘膜から塗抹、Giemsa, Papanicolaou, PAS染色を行い、組織像と対比検討した。

症例は(表1)、全部で133例である。そのうち胆石症は126例で、その結石の存在部位および種類をみると、胆嚢結石が大部分であり、コ系石が多い。また胆嚢有石

表1 症例

胆石症	126
胆嚢炎	5
コレステロージス	1
胆管ポリープ	1
計	133

結石の存在部位と種類

	胆嚢	胆嚢 胆管	胆管	計
コ系石	69	17	3	89
ビ系石	15	14	8	37
計	84	31	11	126

例は115例、胆嚢無石例は11例である。その他胆嚢無石例として、胆嚢炎5例、Cholesterosis 1例、胆管 polyp 1例がある。

成 績

一般に胆嚢粘膜上皮の組織像は、背の高い単層の円柱上皮細胞から成る。細胞像では、細胞がほぼ均等で、柵状に配列し、その長楕円形の核は、細胞基底側 1/3 附近に偏在し、長軸に並列している。細胞群を上よりみると、敷石状に並んでみえる。

しかし粘膜細胞の構造は、症例により、また同一症例でも部位により一様ではなく、多少は異なつた所見を示す。

そこで胃集検の際、たまたま発見された臨床的に silent stone の1例を取り上げ検討してみた。

その手術所見は、胆嚢底部と大網との軽度の癒着が認められたビ系石の胆嚢結石症である。その組織像は炎症所見がほとんどなく、ほぼ正常像であつた。図1はその細胞像であるが、ここではこれを健全な細胞とした。

これに対して、臨床的に急性胆嚢炎の症状が緩解した時期に、胆嚢摘出術を行つた胆嚢、胆管結石症を取り上げてみた。これでは胆嚢壁は肥厚し、粘膜には出血を伴い、結石と膿汁が充満していた(図2)。組織学的には慢性胆嚢炎である²⁾。その細胞像は、背景の壊死物質とともに、やや不整な核縁を有する細胞があり、核内には数個の核小体が認められ、chromatin は粗顆粒状であるが、胞体の塩基性は乏しい(図3)。すなわちはげしい炎症が経過したあとの細胞には核に大きな変化がみられる。

以上は代表的臨床例の所見であるが、胆石症、胆嚢炎における胆嚢粘膜細胞はつぎの様な所見を示した。

I. 胆嚢結石症の胆嚢粘膜に通常みられる細胞では、細胞が柵状に排列し、核がほぼ均等に染色されているが、胞体の核上部に空胞状構造を認めるものが多く(図4)、胞体の変化が目立つ。

そこで胆嚢、胆管にコ系石を有する胆嚢で、PAS 染色を行うと、胞体の内腔側より核上部にかけて、PAS 陽性顆粒が存在している(図5)のがわかつた。

結石の胆嚢頸部嵌頓によつて、胆嚢は時として膿腫あるいは水腫を形成するが、その組織像が慢性胆嚢炎であつた症例(図6)で胞体を検討した。Papanicolaou 染色では、核上部に大きい空胞を認めた(図7)が、同一症例の PAS 染色像では、核上部は PAS 陽性であるが、PAS には染まりにくい空胞もあつた(図8)。これらの所見からみると、胆嚢粘膜から粘液が分泌されているのが伺われた。

II. ビ系石の胆嚢・胆管結石症で、その細胞像にみられた非上皮性の細胞は、Giemsa 染色では、その胞体が大きく、なかに暗緑色の顆粒を認めた(図9)。これは恐らく胆汁色素を貪食したものであろう。

これに対してビ系石を有する胆嚢結石症で、組織像が慢性胆嚢炎であつた細胞像の Giemsa 染色でも、胞体の内腔側より核上部にかけて、上述の非上皮性細胞と同様な暗緑色の顆粒が多数散在していた(図10)。また別の胆嚢結石症でも、胞体にさらに大きい暗緑色の顆粒を認めた(図11)。これは前述の非上皮性の細胞の顆粒と同一機序によるものかどうかは不明で、なお検討を要する問題である。

III. 摘出胆嚢に特異な粘膜を有するのは、Cholesterosis である。肉眼的にはびまん性に広く黄色斑を有してあたかも絨模様を呈し、散在性に小豆大の Polyp がみられた(図12)。

その細胞像をみると、粘膜細胞自体には異型性はないが、泡沫細胞が多数みられた(図13)。

Sudan III 染色で黄赤色に染まり、Lipoid を有しているのがわかる(図14)。

以上が胆石症、胆嚢炎症例の胆嚢粘膜細胞像の特徴的所見である。

考 案

胆石症・胆嚢炎は日常多くみられる疾患であるが、胆石の成因に関しても、また胆石と癌との相関性の有無に関しても未だ完全には解明されてない。胆石症では、ビ系石は総胆管に多く、その成因は胆汁鬱滞と細菌感染が大きな因子とされている。これに対してコ系石は主とし

て胆嚢にみられ、胆嚢内胆汁成分の比率の変化とくに Lecithin, 胆汁酸の量の減少が、Cholesterol の溶解能を減じることと、胆嚢内の Mucin の増量が、胆石形成の一因子と考えられている。そこで胆石症で胆嚢粘膜を詳細に観察すれば、胆石症特有の変化がみられるのではなからうかと考え、今回は主に細胞の胞体にみられた変化を、細胞診の立場から検討した。

I. 胆嚢粘膜上皮は、細長い単層の円柱上皮から成る。Yamada³⁾, Ferner⁴⁾ は胆嚢粘膜上皮を電顕像にて細胞の内腔側より基底膜に向つて、いわゆる cuticular zone, dark zone, supranuclear zone, nuclear zone, basal zone に区分し、各層は特徴ある構成を示すと観察している。著者の観察では、胆石症・胆嚢炎の粘膜上皮細胞の胞体の内腔側より核上部にかけて、空胞状構造がみられた症例がかなり存在した。大小種々の円形及至楕円形を呈し、単一あるいは集合し、ときには核上部の大部分を占めていることがある。しかし核より基底部にはみられなかった。

胆嚢の分泌活動に関して文献考察すると、Aschoff⁵⁾ が胆嚢粘膜上皮の粘液の分泌についてはじめて記載した。pfuhl⁶⁾ も粘液物質の分泌を認め、その染色性などから固有の Mucin と異なつたものと推定している。Lichtmann⁷⁾ によると24時間で、約20cc の Nucleoalbumin が分泌され、それは胆嚢頸部粘膜で行われ、底体部は関与しないという⁸⁾。Nagahiro⁹⁾ は3人の健康人の体部粘膜上皮細胞を光顕的に検索して、多数の粘膜上皮細胞中に粘液を認め、Mucin によく似た物質を分泌することを明らかにした。

さらに上皮細胞の PAS 染色像での著者の観察では、胞体の核上部に PAS 陽性物質が存在し、赤紫色に染まる。また空胞形成の著明な症例では、PAS に染まりにくい空胞もあるという所見が得られた。PAS 陽性ということから一応粘液多糖体が考えられる。

Freston¹⁰⁾ によると、dihydrocholesterol 食を兎に与え胆嚢内に結石を形成せしめたが、その成因は Mucin の増量であるとし、それは上皮内において PAS と Mucicarmine に染まるという。榎¹¹⁾、菊地¹²⁾ も胆嚢上皮内には、Colloid 鉄反応陽性物質、PAS 反応強陽性物質が混在し、これらは結石の種類および炎症の強さには染色性の差を認めないと報告している。量の差はあるにしても、健常においても粘膜細胞より粘液が分泌されているかの如く推定されるし、胆石症・胆嚢炎では、異常に分泌が亢進し、多量の粘液が胆嚢内腔に排出されるのであろう

と著者は考える。

Womack¹³⁾ は胆石の構造を分析して、胆石の基質は mucopolysaccharide で、これがあたかも接着剤の如く作用し、その中に Cholesterol などの顆粒をとらえているという。この粘液多糖体が胆嚢より分泌されるのは、川島ら¹⁴⁾ も胆嚢粘膜上皮の細胞核上部が、Alcian-blue 染色にて青変することにより明らかにした。Womack のように、胆石の基質となり、あるいは胆嚢胆管を閉塞し、胆汁の鬱滞を招き、あるいは胆汁の膠質化学的变化を惹起するものと推定される。この胆嚢粘膜の分泌機能亢進は、胆石形成の重要な一因であらう。

II. 胆嚢のもう一つの重要な機能に吸収作用がある。主として水分、電解質が吸収され、胆汁が胆嚢内で濃縮されることは、Rous, Mac Master¹⁵⁾ の報告以来衆知の通りである。Dietschy¹⁶⁾ は健常な胆嚢粘膜は、水分および Na⁺, Cl⁻, HCl⁻ などの Ion を吸収し、その結果肝胆汁は胆嚢内で約 1/10 に減量濃縮されるという。Ostrow¹⁷⁾ は組織学的に健常な胆嚢粘膜から、Bilirubin, 胆汁酸、Cholesterol も吸収されると述べているが、原則的には健常粘膜の吸収は、水および電解質に限られ、これら有機物質は濃縮をうけるのみである。しかし胆嚢に炎症が起ると、胆嚢粘膜の透過性が変化し Cholesterol, 胆汁酸、磷脂質も吸収されるようになる。Rosenthal¹⁸⁾ らは胆嚢管を単に結紮するだけで胆汁酸は減少し、胆嚢に炎症があるときには、胆嚢壁よりの吸収は2倍に及ぶという。Large¹⁹⁾ も胆嚢壁のわずかな損傷に起因する胆嚢壁の透過性の変化で、Lecithin, 胆汁酸の吸収が起ることという。

著者の観察では、胆嚢粘膜細胞の内腔側から核上部にかけて、Giemsa 染色で暗緑色に染まる散在性のほぼ円形の顆粒を認めた。これは非常に特徴的であるものの、それが出現する症例数は少なく、このものの由来と意義についてはまだ明らかにし得ない。

Ebett²⁰⁾ によると、電顕像でいわゆる dark zone を構成するものに、mitochondria, vesicle, granule, endoplasmic reticulum などがあり、低倍率でも不規則な極めて濃い顆粒の集積があると述べている。Nagahiro⁹⁾ は同様の顆粒を認め、脂肪の吸収に関与する特殊 Lipoid 顆粒で、Mitochondria より生ずると推定した。田中²¹⁾ は胆汁色素と推定される顆粒を貪食した Lysosome-like bodies を多数の上皮細胞内に認め、これは細胞の著しい特徴で、胆嚢上皮の貪食ないしは吸収像を示すものであろうとしている。



1. Giemsa $\times 1000$



2.



3. Giemsa $\times 1000$



4. Giemsa $\times 1000$



5. PAS $\times 400$



6.



7. Pap. $\times 1000$



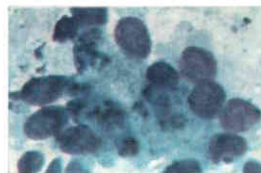
8. PAS $\times 1000$



9. Giemsa $\times 1000$



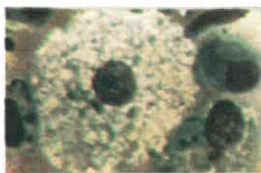
10. Giemsa $\times 1000$



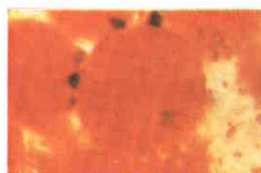
11. Giemsa $\times 1000$



12.



13. Giemsa $\times 1000$



14. Sudan $\times 1000$

春日²²⁾は電顕像で1~2 μ 前後の顆粒を認め、Pino-cytic vesicle と思われるが、一般的にみてその数は少なく、症例によつては全く認められず、したがつて Pino-cytosis による物質の取り込みは割合に少ないのではないかと述べている。ちなみに小腸粘膜での電顕像では、核上部の形態が著明に変化し、この部にしばしば脂肪粒が認められ、脂肪小滴は微小絨毛を通過し、Pino-cytosis により胞体内にとりこまれる。量的には Pino-cytosis による脂肪吸収は極めて微量で、大部分は電顕ではみえない形で吸収されるという²³⁾。

このような像の最も多くみられるのは副腎皮質細胞内であるが、胆嚢粘膜上皮にも見だし、胆汁から吸収されたものであろうとの記載もある²²⁾²⁴⁾。著者もこの像を病的状態における胆嚢粘膜上皮の1つの現象としてとらえ、食食及至吸収像を示すものと推定するが確定し得ない。

いずれにせよ、これら胆嚢粘膜上皮の分泌、吸収機能は、胆石症、胆嚢炎の病的状態では、種々の変化をうけているであろうということは、胆汁の組成の変化からも容易に理解されるが、形態学的な裏づけはむづかしい。

Ⅲ. つぎに摘出された胆嚢粘膜で、肉眼的に特異な所見を示すものに、苺様胆嚢がある²⁵⁾。胆嚢壁はやわらかで、粘膜に小さい黄色の斑点か、または繊細な黄色の網目構造がみられる。著者が、この胆嚢粘膜の擦過細胞像をみたところ、上皮細胞に混在して、脂肪顆粒細胞あるいは泡沫細胞があり、Sudan Ⅲで赤色及至赤褐色に染色される所見が得られた。多くの組織学的、組織化学的研究があるが、Aschoff⁵⁾はリンパ管壁細胞または組織球性細胞から発生したものと考え、三宅²⁶⁾は脂肪顆粒細胞の核が、脂肪滴により変性、萎縮あるいは消失し、脂肪顆粒球となると報告している。また Lipoid は単一の物質ではなく、cholesterol-ester の混合物であると Cook ら²⁷⁾は述べている。文献的には²⁸⁾泡沫細胞の本態は、いわゆる遊走細胞が cholesterol-ester を貪食した像であると考えられる。

いうまでもなく、胆石症、胆嚢炎の胆嚢の粘膜構造の変化のすべてが、結石、胆汁、炎症などの影響を受けたであろうし、また少くともそれら因子と関連した形態上の変化が、胆嚢上皮に存在しているとも考えられる。ここでは胆嚢粘膜細胞の変化を2、3挙げ、文献的考察を試みた。今後更に症例を重ね、結石形成に関与すると思われる上皮細胞の異常機能の形態的变化を追求したい。

まとめ

胆石症、胆嚢炎の摘出胆嚢粘膜のタッチおよび擦過細

胞診から、細胞の主として胞体の変化に注目して次の結論を得た。

- 1) 多くの胆嚢粘膜細胞に空胞状構造が認められ、ときには核上部の大部分を占めている。
- 2) 上皮細胞の核上部に PAS 陽性物質があり、粘液を分泌していると推定される。
- 3) 時として核上部にみられる顆粒は、特徴的であるが、その由来と意義についてはなお検討を要する。
- 4) 胆嚢 Cholesterosis の症例で、泡沫細胞を認めたが、これは Cholesterol-ester を貪食した像と考えられる。

本論文の主旨は第13回及び第15回日本臨床細胞学会にて発表した。

稿を終るにあたりご校閲をいただいた伊藤健次郎教授、また直接にご助言いただいた庵原昭一博士に深謝する。

文 献

- 1) Bloom, W. & Fawcett, D.W.: A. Textbook of Histology, 1968.
- 2) Sandritter, W. & Thomas, C.: (東京大学医学部病理学教室訳): 図説マクロ病理学, 医学書院, 1972.
- 3) Yamada, E.: The fine Structure of the Gall Bladder Epithelium of the Mouse. J. Biophysic and Biochem. Cytol., 1: 445—458, 1955.
- 4) Ferner, H.: Über das Epithel der menschlichen Gallenblase. Z. Zellforsch., 34: 503—513, 1948.
- 5) Aschoff, L.: Bemerkungen zur pathologischen Anatomie der Cholelithiasis und Cholecystitis. Verh. dtsch. path. Ges., 9, 1909. (文献⁹⁾による)
- 6) Pfuhl, W.: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. 1932.
- 7) Lichtmann, S.S.: Disease of the Liver, Gallbladder and Bile ducts. Philadelphia, Lea & Febiger, 1942.
- 8) Anderson, W.A.D.: Pathology. 2nd ed. St. Louis, Mosby Co., 1953.
- 9) Nagahiro, K.: Zytologische Untersuchungen über die Epithelzellen der Gallenblase des Menschen. Cytologia, 9: 132—163, 1938.
- 10) Freston, J.W. et al.: Biliary Mucous Substances in Dihydrocholesterol induced Cholelithiasis. Gastroenterology, 57: 670—678, 1969.
- 11) 櫻 哲夫: 肝・胆道・脾疾患の外科. 金原出版 K. K. 昭49.
- 12) 菊地彬夫: 胆石症胆嚢の組織学的及び組織化学的研究—結石種類による胆嚢壁の変化を中心として—. 日消誌. 99: 617—627, 1972.

- 13) Womack, N.A.: The Anatomy of Gallstones. *Ann. Surg.*, **157**: 670—686, 1963.
- 14) 川島健吉他: 胆石症における白色胆汁. 外科治療, **12**: 137—144, 1965.
- 15) Rous, T. & Mc Master, T.O.: The concentrating Activity of the Gallbladder. *J. Exp. Med.*, **34**: 37—73, 1921.
- 16) Dietschy, J.M.: Recent Developments in Solute and Water Transport across the Gallbladder Epithelium. *Gastroenterology*, **50**: 692—707, 1966.
- 17) Ostrow, J.D.: Biliary Reabsorption of C¹⁴-Bilirubin. *J. Lab. & Clin. Med.*, **62**: 998, 1963.
- 18) Rosenthal, F. & Licht, H.: Die Resorption der Gallensäuren in der normalen und entzündeten Gallenblase. *Klin. W. Schr.*, **7**: 1952—1954, 1928.
- 19) Large, A.M.: On the formation of Gallstones. *Surg.*, **54**: 928—932, 1963.
- 20) Ebett, R.D. et al.: The fine Structure of normal Mucosa in human Bladder. *Gastroenterology*, **17**: 49—60, 1964.
- 21) 田中和雄: 胆石症に於ける胆嚢上皮の電子顕微鏡的研究. 日消誌, **61**: 537—546, 昭39.
- 22) 春日正照他: 胆嚢疾患の電子顕微鏡的研究, 主として結石胆嚢上皮細胞の微細構造について. 日消誌, **70**: 139—144, 1973.
- 23) 奥田邦雄, 藤井輝美: 消化と吸収—その臨床. 中外医学社, 昭46.
- 24) 緒方・三田村: 病理学総論, 中巻. 南山堂, 昭15.
- 25) 三宅 博: 胆石症. 金原出版K. K. 昭45.
- 26) 三宅 速: 日本に於ける胆石症. 杏林舎, 東京, 1929.
- 27) Cooke, H.H.: A pathological Study of the "Strawberry gallbladder". *New York J. Med.*, **34**: 789—794, 1934.
- 28) 川島健吉他: 苺様胆嚢—その臨床と成因—. 外科治療, **17**: 121—138, 1967.