

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

II) とくに良性異型細胞について

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

II) IN SPECIAL REFERENCE TO FINDINGS OF THE BENIGN ATYPICAL CELLS

Ichiro YOSHIHARA

First Department of Surgery, School of Medicine, Chiba University

胆嚢癌は高率に胆石を合併しているところから、癌の発生と、胆嚢結石との間には密接な関係があるといわれる。そこで炎症、結石、胆汁などが相互に影響しているなかで、胆石症、胆嚢炎の胆嚢粘膜の変化、とくに良性異型細胞について、細胞診の立場から検討した。

良性異型細胞には、核優性、不整型の核、核縁肥厚、クロマチンは多くは微細網状でその分布は不均等、核小体の増大などの所見が得られた。これはいわゆる癌細胞判定規準からみれば、いずれも個々の所見に悪性徴が乏しく、とくにクロマチン形態に著しい。そこで細胞異型の良性和悪性との鑑別には、個々の特徴を取りあげることはもちろん必要ではあるが、その中でもクロマチンの凝集像が最も役立ち、さらに悪性の特徴が重複しているかが、重要な鑑別点となる。

すなわち良性疾患である胆石症、胆嚢炎の胆嚢粘膜には、その上皮細胞に種々の程度の異型細胞が存在している。

はじめに

胆嚢における癌と胆石との相互関係の有無は、成因との関係からも、診断上からも数多く論じられている¹⁾²⁾。臨床面からみても、胆嚢癌の診断は現在なおむづかしく、胆石症と診断されて手術を受けることが多い。しかも癌と胆石とが併存しているものが多い。

この事実は、胆石の成因と相まって、胆石の存在が、胆汁の鬱滞および膠質化学的变化、胆嚢の炎症性変化とともに、胆嚢粘膜の癌性変化と何らかの関係があるのではないかと想像される。そこで今回は結石を有する胆嚢の粘膜上皮細胞の変化を、臨床像と組織像を加味しつつ、細胞診⁴⁾⁵⁾⁶⁾の立場から、とくに核の変化についてそ

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、臨床的にはその大部分が胆石症、胆嚢炎と診断され、胆嚢摘出術を受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。これらの症例は第1編の症例に胆嚢癌の症例を附加したもので、本編では主として核異型に着目した。

胆嚢粘膜より塗抹、固定、Giemsa, Papanicolaou, PAS染色などを行い、組織像と対比した。

症例は(表1)、全部で136例である。胆石症126例中、胆嚢有石例は115例であり、コ系石は86例である。胆嚢癌は3例あり、そのうち2例にコ系石が癌と併存してい

表1 症 例

胆 石 症	126
胆 嚢 炎	5
コレステローシス	1
胆 管 ポ リ ー プ	1
胆 嚢 癌	3
計	136

結石の存在部位と種類

	胆 嚢	胆 嚢 管	胆 管	計
コ系石	69	17	3	89
ビ系石	15	14	8	37
計	84	31	11	126

た。

以上の症例の他に胆嚢摘出し得なかつた胆嚢癌1例をもあわせて検討した。

成 績

著者は臨床的に胆嚢結石と診断され、開腹したところ胆嚢に局限する腫瘤がみられ、摘出し得た胆嚢の中にコ系石を有し、その底部に鳩卵大の腫瘤があり、胆嚢癌を疑わせた症例を経験した。本例の術後の組織像は腺癌であつた。

術中にその腫瘤のタッチ細胞像をみたところ、円柱状の核径・細胞質径比（以下 N/C）の大きい細胞で、核は軽度不整な円形、核縁明瞭で肥厚なく、クロマチンは粗顆粒状で増量し、増大した核小体があつた（図1）。別の視野では、やはり N/C は大きく、クロマチンは不均等な分布を示し、核小体は増加し、胞体は塩基性に染つている（図2）。これは明らかに癌細胞で、悪性の特徴が揃つている。

このように胆石症の臨床診断のもとに開腹され、術中所見で胆嚢癌を疑わせることが時に経験され、良性、悪性の鑑別を要することがある。そこで胆石症あるいは胆嚢炎と診断された症例について種々検討を加えた。

胆嚢の肉眼的所見：症例の軽度なものはときには胆嚢が腫大しているものの、壁にはほとんど肥厚がなく、あつても軽度であり、総じて柔かい。

炎症が高度になると、胆嚢壁は著明に肥厚、胆嚢胆管も拡張し、肥厚するものもある。肝臓様肥厚の著明なものでは、内腔は極めて狭小、結石による圧迫壊死の部分、あるいは結石を入れていた菲薄面があつて、正常粘

膜が欠除しているものがある⁷⁾。

胆嚢の組織学的所見：通常の軽度の炎症像を示すものから、中等度、高度の慢性炎症の範疇に属するもの、さらには肉芽腫を形成するものがあり、総じて慢性胆嚢炎像を示した。

慢性炎症過程は、組織の破壊と修復が平衡を保っている。上皮の再生はときに未熟な上皮細胞の出現がみられることがあり、このような細胞は、しばしば多くのクロマチン顆粒を有する比較的大きい核と、好塩基性の細胞質を有している。

胆嚢の細胞診所見：以上のような色々と異なつた臨床像に分けて、摘出胆嚢の細胞診所見を調べたところ、つぎの如くである。

i) 臨床的には急性胆嚢炎の症状が緩解した時期に胆嚢摘出を行つた症例で、胆嚢には結石と膿汁が充満し、胆嚢壁の肥厚が高度であつた（図3）。

異型細胞は核優性で細長く、不整型を呈し、クロマチンは微細網状顆粒状で分布が不均等である。核小体が1～2個みられるが、全体としてクロマチン形態に悪性徴が乏しい（図4）。（組織所見：severe active granulomatous cholecystitis であつた。）

一般に急性炎症の場合は胆嚢壁が浮腫性に肥厚している。しかし炎症がくり返されたためか、胆嚢壁が肥厚している症例で、スミアの背景に、組織の壊死に伴う不定型の壊死物質が出現するとともに、上皮細胞にも種々の変化がみられる。すなわち図5のように、胞体は中等度に大きくなり、核自体にも変化がみられる。すなわち核型不整、核縁肥厚などとともに、核小体も著明ではあるが、核自体は小さい。

ii) 臨床的にはビ系石を有する胆嚢結石症例。

数石状に排列している細胞集団のなかで、図6のように、細胞および核が、その周囲のそれに較べて増大し、N/C も大きい。核小体が2つ程みられ、核型は不整であり、クロマチンは細網状である。

iii) 臨床的にはコ系石を有する胆嚢、胆管結石症例。

濃染した比較的小型の異型細胞の集団がある。N/C がやや増大、配列の不規則性、重複性がみられる。クロマチンはやや粗で、核小体の増大があり、胞体は塩基性に染つている（図7）。悪性細胞との鑑別は比較的容易で再生上皮細胞と考えられる。

iv) 臨床的にはコ系石を有する胆嚢、胆管結石で胆嚢頸部に乳頭状の隆起性病変があつた症例。

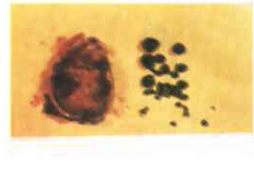
細胞群としては、配列の不規則性および重複性がみら



1. Giemsa $\times 1000$



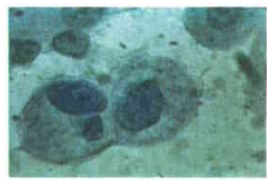
2. Giemsa $\times 1000$



3.



4. Giemsa $\times 1000$



5. Pap. $\times 1000$



6. Giemsa $\times 1000$



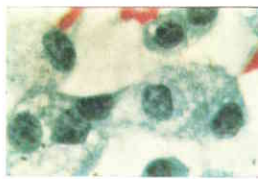
7. Giemsa $\times 1000$



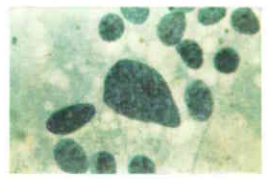
8. Pap. $\times 400$



9.



10. Pap. $\times 1000$



11. Pap. $\times 1000$



12. H-E $\times 1000$



13. Giemsa $\times 1000$

れる。細胞および核に大小不同があり、小さい核では濃染性、大きい核では淡染性なのが特徴的である(図8)。すなわち良性の異型細胞群である。

つぎに胆嚢癌について症例をあげ検討した。

症例1, 38歳, 男

病歴期間は5ヵ月。飲酒後に嘔気、嘔吐があり。その10日後にも嘔気、嘔吐とともに右季肋部痛と背部痛があった。その後も同様の発作がみられたので、経静脈胆嚢造影を行つたが、胆嚢像は得られず、その他の諸検査は正常所見を示した。臨床的には胆嚢結石が疑われ、胆嚢摘出術が行われた。摘出胆嚢の頸部に示指頭大のポリープがあるも、結石はなかつた(図9)。

そのポリープのタッチおよび擦過細胞診を行つた。核が全体に比較的小さく、クロマチンは細顆粒状であり、核小体が小さい(図10)。

別の視野では(図11)、裸核が非常に大きく、不整形であり、クロマチンは細顆粒状であるが、核小体は大きい。そこでこれを悪性の異型細胞と診断し、肝十二指腸靱帯のリンパ節を廓清した。

組織所見では(図12)、粘膜内に限局する粘膜癌であつた。すなわち papillary Pattern をとつて増生分化した粘膜上皮と、その上皮下を埋める上皮様細胞とから成り、papillom を構成するのはむしろ後者が主であつた。

約3ヵ月後の経静脈造影における胆管像には異常を認めなかつた。

症例2, 55歳, 女

病歴期間は約40日、突然右季肋部の鈍痛があり、同時に同部の腫瘍に気づいた。入院時にもその腫瘍が触知され、経静脈胆嚢造影では胆嚢は造影されず、腹部単純X線像で右季肋部に淡い石灰化像を認めた。赤沈値の亢進をみたのみで、その他の血液検査所見には異常はなかつた。漸時疼痛が強くなり、嘔気、嘔吐もみられたので、胆嚢癌の疑いで開腹、胆嚢部を中心に腫瘍形成があり、隣接臓器への浸潤がみられた。

胃幽門部漿膜面への転移巣からの擦過細胞診では、図13のように大きな核で、変形があり、核小体の増大増多のある悪性の異型細胞がみられた。

手術は胃腸吻合術のみであつたが、術後3日目より黄疸が出現し始め、術後33日目に不幸の転帰をとつた。摘出し得なかつた胆嚢癌の症例で、術中に胆嚢癌と確診したものである。

考 案

胆嚢にみられる腫瘍の大部分は胆嚢癌である。組織学

的にはほとんど円柱上皮癌で、腺癌の形をとり、まれには扁平上皮癌のことがある。

腺癌に関する細胞診では、綾部⁹⁾が胃癌細胞診における癌細胞の判定規準をあげている。

一般には⁹⁾ nuclear enlargement, changes in nuclear-cytoplasmic ratio, anisokaryosis, increased nuclear basophilia などと判定される。さらに腺腔を有する腺管状あるいは、乳頭状の立体的配列をつくるときも特徴的で、その他、核の辺在性、円形の顕著な核小体もその特徴としてあげられる。

著者のみた癌細胞も、上述の所見と同様に、N/Cの大きい細胞で、核が大きく不整な円形、クロマチンは粗顆粒状で増量し、不均等な分布を示し、増大増加した核小体が認められた。胞体もまた塩基性に染まるといふ所見が得られた。

ここで問題となるのは、癌細胞の判定には、悪性の腫瘍細胞と他の細胞異型との形態上の差を正確に把握することが必要である¹⁰⁾¹¹⁾。異型細胞とは、良性でもなく、また悪性でもない境界領域病変にみられ、ことに良性異型細胞とは、癌にまぎらわしい良性の細胞という意味で、漠然と用いられている。しかし病理組織学的には、反応性の強い一部の再生上皮や化生細胞で、一見癌細胞に近い形態を示す細胞である。これらの細胞は癌細胞に較べて異型性の程度が少なく、同種の細胞相互の形態は比較的均一であるので、この点が癌細胞との鑑別点となる。

しかし初期腺癌の認識が困難なため、これらの研究は分化型の癌および良性異型細胞、異型再生上皮を中心として行われている。松本¹²⁾によると、分化型の癌の特徴は、核質およびクロマチン量の増加と、クロマチン顆粒の変化が特徴的であり、これに対して良性異型細胞は一般に大型で、大小不同はなく、核質が少なく、核膜が円滑肥厚し、クロマチンの異常凝集が少ないなどの所見が得られたと報告している。

著者の観察では、炎症などによつて起る粘膜上皮細胞の変化として、細胞質では、崩壊、染色性の異常、空胞形成、膨化などがあり、核では核の濃縮、崩壊、染色性の低下、裸核形成などの退行性病変がみられた。また核の増大、過染性、多核形成、核小体の著明化など反応性活動性変化がある。

さらに異型性が強くなると、細胞質、核、核小体が大型化し、N/Cが大きくなる。核型が不整、一部肥厚し、濃染性となり、クロマチンは微細網状顆粒状で、核小体が

比較的浮き上つてみえるようになる。細胞群としても軽度の大小不同、配列の不規則性あるいは核の位置の極性の乱れ、重積性などがみられ、胞体も塩基性になる。

悪性細胞との鑑別には大型の細胞で、濃染せる核を有し、クロマチン構造から判別してゆくのが必要である。

一般に十二指腸ないし膵胆道系の細胞診の困難性は、細胞採取とも関連して解剖学的な問題があるばかりでなく、採取された細胞が、胆汁および膵液などの消化液の作用により、変性融解などの形態的变化をうけることが多いとの石岡らの¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾報告があるが、この点に関しても細胞異型の判定には慎重でなくてはならない。

ここで臨床材料をもとに組織学的に検討した報告がある。今永¹⁶⁾¹⁷⁾は胆石症の診断のもとに手術をし、胆嚢結石の存在を確認した64例の組織学的検索で25~37.5%に前癌ないし癌性変化を証明した。組織学的に順次高度な変化へ移行してゆく過程を追求し、この一連の組織学的変化の一部に、腫瘍の性格を帯びるに至るものが存在するという。すなわち炎症ならびに結石の存在から発して、1つには静止的な変化が継続して結局消退的な変化に終るものであり、他の1つは組織細胞の優性な増生機転が起り、肉芽腫を形成するものと、さらに肉芽腫その他の増生組織とともに、上皮組織の異所的排列ならびに増生傾向を随伴するものがあり、これに細胞の異型化様相が加わる過程となり、それが自律的發展をなし、腫瘍化の性格をなし、遂に癌形成を生ずるに至ると述べている。

また大槻は¹⁸⁾¹⁹⁾胆嚢における異常上皮増殖と、粘膜の破壊と再生との間には、密接な関係があり、粘膜の破壊と再生が反復されることにより、一方では粘膜の萎縮が起こるが、他方では上皮の異常増殖をきたすものが現われ、さらにこれら増殖上皮が異型性を獲得し、遂には癌にまで発展するという。この変化は粘膜上皮増殖に対する結石そのものの役割は否定はできないが、それよりも結石に伴う慢性炎症の影響が大であらうと述べている。

著者のみた胆石症、胆嚢炎の Smear でも、多核白血球、リンパ球、組織球などが出現するとともに、壊死物質の混在などで、背景が非常にきたない。この中にあつて、炎症などの影響をうけた細胞が存在し、その数が一枚の標本には少ないとはいえ、いわゆる悪性徴候の強い異型細胞もあつた。

癌とまぎらわしい細胞の母地は、慢性のくり返されて起る炎症に伴う化生性変化を生じた組織から剝離することが多く、一般にはクロマチンの凝集像が、癌と非癌と

の鑑別に最も役立つ知見だと、山田¹⁰⁾は報告しているが、著者の行つたタッチおよび擦過細胞診でも同様なことがいえる。さらに悪性の特徴の有無というよりも、その悪性の特徴群が、どの程度存在し、それがどの程度重複しているかが診断の point となる。

胆道系の癌は、今日なお予後の悪い疾患である。今日行われている胆道系の癌の診断法では、診断確定の時点で、すでにほとんどが根治術不能で、単なる切除すら可能なものは少ない¹⁹⁾²⁰⁾。しかし胆嚢摘出可能な胆嚢癌が、術中所見と術中の迅速細胞診で診断が確定されたなら、より充分な手術が行われることになり、手術成績は向上するものと考えられる。

まとめ

千葉大学第1外科教室において、胆嚢癌3例を含む胆石症、胆嚢炎として摘出された136例に対して、摘出胆嚢のタッチおよび擦過細胞診を行つた。

良性異型細胞は N/C 比較的大きく、クロマチンは細で密なものと、粗網状のものがあつて、核小体は1~2コが多く、核縁は明瞭である。すなわち細胞質の染色性、核型、クロマチン形態、核小体、核縁などに悪性の特徴が乏しいものが多い。細胞異型の良性と悪性との鑑別には、クロマチンの凝集像が最も役立つ、悪性の特徴の有無というよりも、むしろ悪性の特徴群がどの程度存在し、重複しているかが重要な鑑別点となる。

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) Strauch, G.O.: Primary carcinoma of the Gallbladder. Surg., 47: 368—383, 1960.
- 2) Tanga, M.R.: Primary Malignant Tumor of the Gallbladder: Report of 43 cases. Surg., 67: 418—426, 1970.
- 3) 片岡一朗他: シンポジウムⅢ胆嚢癌の外科. 日外会誌, 71: 1575—1589, 1970.
- 4) 太田邦夫他: 細胞診断学—その組織病理学的基礎—。医学書院, 1964.
- 5) 田島基男: 細胞診特論. 中山書店, 1970.
- 6) 山田喬編: 細胞診カラーアトラス. 文光堂, 昭47.
- 7) 菊地彬夫: 胆石症胆嚢の組織学的および組織化学的研究—結石種類による胆嚢壁の変化を中心として. 日消誌, 69: 617—627, 1972.
- 8) 綾部正大: 胃癌の細胞学的診断. 医学書院.

- 1957.
- 9) Nieburgs, H.E.: The Morphology of Cells in Duodenal-Drainage Smears.: Histologic Origin and Pathologic Significance. *Am. J. Digest. Dis.*, **7**: 489—505, 1962.
- 10) 山田 喬 他: 悪性腫瘍細胞診の基礎的問題点. *最新医学*, **23**: 606—622, 昭42.
- 11) Kirsner, J.B.: Morphology of Exfoliated Cells in Benign Gastric Ulcer. *Acta Cytologica*, **15**: 128—132, 1971.
- 12) 松本俊一: 蛋白融解酵素洗浄法による胃癌の細胞診—特に良性異型細胞の形態とその発生母地について—. *日臨細会誌*, **6**: 112—129, 1967.
- 13) 石岡国春: 胃十二指腸液の細胞診. *最新医学*, **20**: 1240—1251, 1965.
- 14) 多賀須幸男他: 脾癌の細胞診. *日本臨床*, **24**: 1889—1894, 1966.
- 15) 赤司光弘他: 胆道系悪性腫瘍確定診断法としての胆汁細胞診. *胃と腸*, **6**: 1611—1616, 1971.
- 16) 今永 一他: 結石を有する胆嚢の前癌状態について. *癌の臨床*, **1**: 241—255, 1959.
- 17) 三宅 博: 胆石症. 金原出版, 昭45.
- 18) 大槻 弘: 胆嚢癌に関する研究. *日外会誌*, **60**: 1804—1817, 1960.
- 19) 菅原克彦他: 胆嚢癌の臨床—病型分類と外科治療面からの考察—. *外科*, **33**: 1239—1245, 1971.
- 20) 永光慎吾: 早期胆道癌の外科治療. *臨床外科*, **27**: 55—65, 1972.