

摘出胆嚢における化生の臨床病理学的検討 —特に胆嚢癌組織発生の背景として—

久留米大学第2外科(主任:古賀道弘教授)

平井貞朗

CLINICOPATHOLOGICAL STUDY ON METAPLASIA IN RESECTED GALLBLADDER —AS A BACKGROUND OF HISTOGENESIS OF GALLBLADDER CANCER—

Sadaaki HIRAI

The 2nd Department of Surgery, Kurume University School of Medicine
(Prof Michihiro Koga)

有石胆嚢炎103例, 無石正常胆嚢10例, 胆嚢癌20例についての化生とその癌化について臨床病理学的検索を行った。その結果有石例はテープ緑変例(蔗糖分解酵素の発見)13例(12.6%), 偽幽門腺55例(53.4%), 杯細胞33例(32.0%), EC細胞12例(11.7%), Paneth細胞3例(2.9%)の出現を見, 無石例は偽幽門腺, 杯細胞が各1例(10.0%)であった。分化型胆嚢癌16例中腫瘍内に12例(75.0%)の杯細胞がみられ, さらに腸型吸収上皮の存在するものがあった。化生と分化型胆嚢癌は諸検査に共通性があり, 正常胆嚢粘膜→慢性胆嚢炎(含結石)→腸上皮化生→分化型胆嚢癌(腸型癌)を生じうる可能性が考察できた。

索引用語: 腸上皮化生, 蔗糖分解酵素, 腸型吸収上皮, 分化型胆嚢癌(腸型癌)

I) はじめに

胆嚢は解剖学的に癌が進行しやすい構造をしており, 治癒可能な時期に症状がなく一旦症状が出たときは進行例であることが多い。早期診断には血清や尿などによる特異的な検査法の発見が理想的であるが, その方法がない現在において著者は摘出胆嚢において肉眼的, 生化学的, 組織学的, 電顕学的に検索し, 胃においては一般的な所見である腸上皮化生の考え方を胆嚢に導入し, 蔗糖分解酵素を発見した。また, それら化生粘膜と胆嚢癌の関連性についても検討し興味ある結果を得たので, これが早期胆嚢癌診断法の糸口になれば幸いである。

II) 検査材料

1977年11月より1978年8月までに久留米大学第2外科及び関連病院において有石胆嚢炎の診断のもとに摘出された胆嚢103例(男性43例, 女性60例, 平均年齢51.0歳)対照として他疾患で合併切除された無石正常胆嚢10例(男性7例, 女性3例, 平均年齢59.0歳)計113例につ

いて検討を行った。なお胆嚢癌は久留米大学第二外科において摘出し諸検査ができた20例について検討した。

III) 検査方法

摘出胆嚢はただちに肝床部面にて頸部から底部への切開を加え電顕用切片を採取した後生理的食塩水による充分な洗浄を施行し田中¹⁾らの方法にしたがいテステープによる腸上皮化生の生化学的検索を行った。そして写真撮影後10%ホルマリンに固定し数日後10~30枚の胆嚢短軸に平行な階段切片を作製し鏡検した。染色はまずHematoxylin-Eosin染色を行い必要に応じてperiodic acid-Schiff(PAS染色), Alcian-blue(AB染色), PAS-AB重染色, Masson-Fontana, Grimelius法等の染色も行った。なお摘出胆嚢の粘膜の変化を今永²⁾に準じ肉眼的に正常より高度胆嚢炎までその病変の度合でI~IV度に分類し諸検査を施行した。

IV) 検査成績

A) 肉眼的分類(表1)

表1 摘出胆嚢粘膜の肉眼的分類 103例

肉眼分類	肉眼的形状		症例数 (%)
I 度	正常型	粘膜は殆んど正常	3 (2.9)
II 度	炎症軽度型	軽い炎症性変化	56 (54.4)
III 度	炎症高度型	強い炎症性変化 粘膜軽度脱落	27 (26.2)
IV 度	粘膜欠損型	正常粘膜なし 完全線維化	17 (16.5)

1977.11~1978.8

写真1 テステープによる生化学的検索, 胆嚢底部が緑変(蔗糖分解酵素)



諸検査に先だちまず胆嚢粘膜の肉眼的所見を表1のように定めた。軽い炎症性変化のII度が56例(54.4%)と最も多く、対照群10例はI度3例、II度7例でIII、IV度はなかった。

B) テステープによる生化学的検討(写真1, 表2, 3, 4)

蔗糖分解酵素の存在する部位におこるテープの緑色変

表2 異所性粘膜検出頻度と年齢

	検出例数	男:女	平均年齢(歳)
テステープ 緑色変化	13 (12.6)	3:10	58.9
偽幽門腺	55 (53.4)	2:3	55.0
杯細胞	33 (32.0)	1:2	57.0
E.C細胞	12 (11.7)	1:2	57.8
Paneth細胞	3 (2.9)	0:3	50.0
全症例	103	2:3	51.0

E.C細胞(腸クロム親和細胞) 1977.11~1978.8 (%)

表3 肉眼的分類と異所性粘膜との対比

肉眼的分類	I 度 3例	II 度 56例	III 度 27例	IV 度 17例
異所性粘膜				
テステープ 緑色変化	0	3 (5.4)	10 (37.0)	0
偽幽門腺	1 (33.3)	33 (58.9)	19 (70.4)	2 (11.8)
杯細胞	0	13 (23.2)	17 (63.0)	3 (17.6)
E.C細胞	0	6 (10.7)	6 (22.2)	0
Paneth細胞	0	3 (5.4)	0	0

E.C細胞(腸クロム親和細胞) 1977.11~1978.8 (%)

化は13例(12.6%)に見られ女性に多く、年齢は30歳代2例、50歳代4例、60歳代4例、70歳代3例 平均年齢58.9歳であった(表2)。肉眼所見と対比すると、とくにIII度では27例中10例(37.0%)が変色したことになる(表3)。変色の程度は濃く変化するものから淡く変色するものまでみられ、それが混在したり単独にも存在していた。変色部位についてみると胆嚢全体にびまん性に

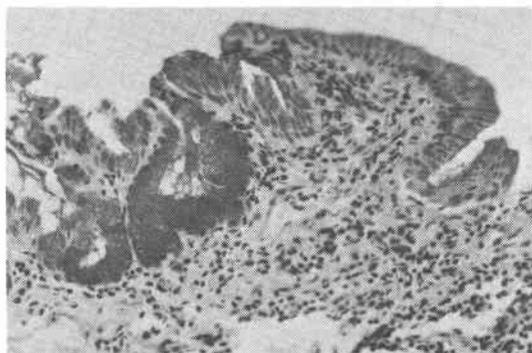
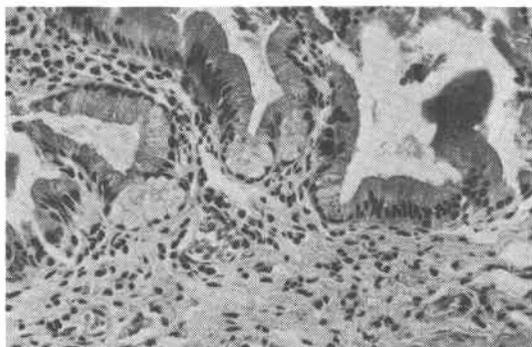
表4 異所性粘膜の部位別症例数

	全体	頸部	体部	底部	頸体部	体底部	頸底部	合計
テステープ 緑色変化	5 (38.5)	2 (15.4)	0	3 (23.0)	0	1 (7.7)	2 (15.4)	13
偽幽門腺	14 (25.5)	6 (10.9)	2 (3.6)	22 (40.0)	4 (7.3)	4 (7.3)	5 (8.4)	55
杯細胞	8 (24.2)	8 (24.2)	1 (3.0)	7 (21.3)	3 (9.1)	3 (9.1)	3 (9.1)	33
E.C細胞	2 (16.7)	2 (16.7)	0	5 (41.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	12
Paneth細胞	0	0	0	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	3

E.C細胞(腸クロム親和細胞) (%)

1977.11~1978.8

写真2



上 偽幽門腺管を作りつつある。未分化 (H-E 染色)
下 PAS-AB 重染色。腺窩部では PAS 染色性が増強
× 100

認める5例以外は巣状孤立性のものから、斑状に融合したものでさまざまであったが体部だけに変色をみた症例はなかった(表4)。なお対照群には1例もテープの変化を認めなかった。

C) 異所性粘膜の形態と分布

1) 粘液腺化性(偽幽門腺)(写真2, 表2, 3, 4)

胆嚢頸部においては正常胆嚢においても頸部腺と呼ばれる粘液腺が存在するがそれとは別に偽幽門腺がみられた。頻度は表2のごとくであり50~70歳代の女性に特に多い傾向を示した。肉眼的分類との対比では偽幽門腺55例中Ⅱ度に33例(60.0%)と多く、次いでⅢ度に19例(34.6%)、Ⅰ度1例、Ⅳ度2例であった。全症例と比較すると表3のごとくⅢ度とその頻度が高く炎症高度症例においてその発生頻度が高い結果であった。なお対照群では偽幽門腺は1例(10.0%)で頸体部に軽度に認められた未熟なものであった。部位別では表4のごとく底部に多く体部に少い傾向にあった。

正常粘膜からこの幽門腺への化生は腺窩部より発生す

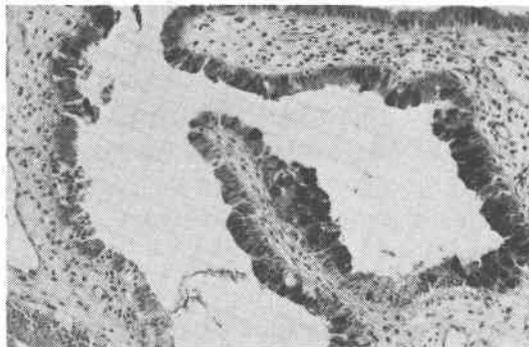
ると考えられ、その部から偽幽門腺管腔を作りつつある未分化な幽門腺をしばしば認めた(写真2上)。この幽門腺化生の過程をPAS染色、Alcianblue染色およびPAS-AB重染色によって観察した。正常粘膜はPAS、AB染色においてともに染色性を持ち、その重染色では青色に染まる微細な粘液顆粒をもつが腺窩部へ進むにしたがいその染色性はAB染色性が低下し、逆にPAS染色性が増強し、腺窩部では胞体内にPAS強陽性の粘液顆粒をもつた細胞がみられた(写真2下)。そしてその腺窩部周囲には、PAS強陽性の偽幽門腺がみられた。

2) 杯細胞(写真3, 4, 表2, 3, 4)

i) 光顕的に検索

頻度は表2に示すごとくであった。肉眼的分類との対比では杯細胞を認めた33例中Ⅲ度は17例(51.5%)と最も多く次いでⅡ度が13例(39.4%)でⅣ度は3例と少なくⅠ度には認めなかった。全症例については表3に示すごとく偽幽門腺と同様に高度炎症例のⅢ度に多かった。

写真3



上 粘膜は絨毛状から乳頭状に増殖し杯細胞を伴っている (H-E 染色×50)

下 大きな粘液空胞が核及び周囲細胞を圧排 (PAS 染色×100)

写真4 矢印は小皮縁, 所謂腸型吸収上皮 (PAS 染色 × 100)

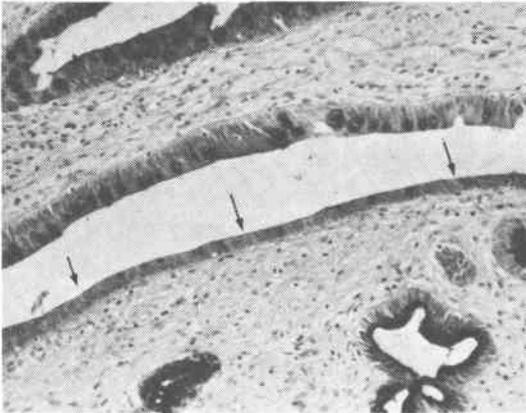
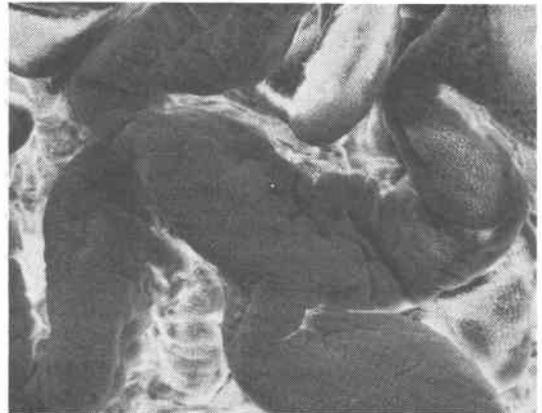


写真5 正常粘膜形態の波状型構造 (SEM 像 × 100)



尚対照群では1例(10.0%)のみに認められ胆嚢全体の小粘液滴程度であった。13例のテストステロン変部粘膜には全例に明らかな杯細胞を認めた。部位別は表4に示すごとくである。杯細胞は部位に差異はなく巣状に局所的に認められることが多かったが、びまん性に多数の杯細胞が広がっている症例もあった。そして杯細胞は単独に認められることは少なく33例中30例(90.9%)が偽幽門腺と合併していた。

しかし偽幽門腺よりも広く認められることはなく、かつ偽幽門腺の強い症例に杯細胞も多く認めることができた。そのためか杯細胞を伴った部位は腺管も多く、胆嚢粘膜は絨毛状から乳頭状に増殖している例をみた(写真3上)。杯細胞は粘膜表層や粘膜下層の腺管内に認められ、その形態は胞体内に境界不明瞭な粘液滴を思わせる未分化なものから、明らかに alcianblue 陽性の粘液空胞は認めるがまだ核、および周囲細胞を圧排していないもの、大きな粘液空胞が核および周囲細胞を圧排し胃にみられるのと同様の成熟杯細胞までさまざまであった(写真3下)。また3例には PAS 染色陽性の小皮縁が強く発達し、胞体に胆嚢粘膜上皮特有の粘液顆粒を認めないいわゆる腸型吸収上皮を思わせる腺管がみられた(写真4)。

ii) 走査電顕的に検索

粘膜面の形態は走査電顕による観察で波状型が多く平坦型もみられたが基本的に正常粘膜は六角形の亀の甲状網目の構造を示していた(写真5, 6)。肉眼分類別による観察では

a) 肉眼分類Ⅱ度(写真7)

写真6 正常粘膜の六角形亀の甲状網目構造 (SEM 像 × 6000)

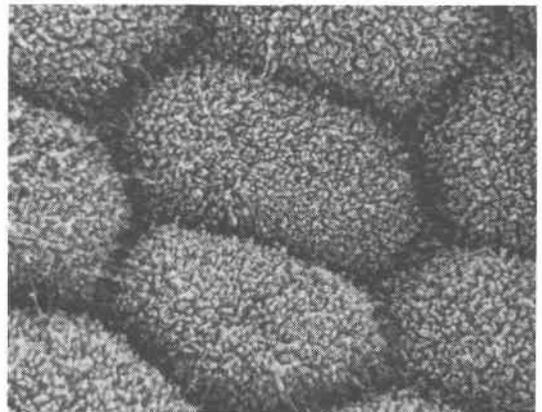


写真7 肉眼Ⅱ度六角形構造がやや形を異にしている。側面にも微絨毛が存在 (SEM 像 × 2400)

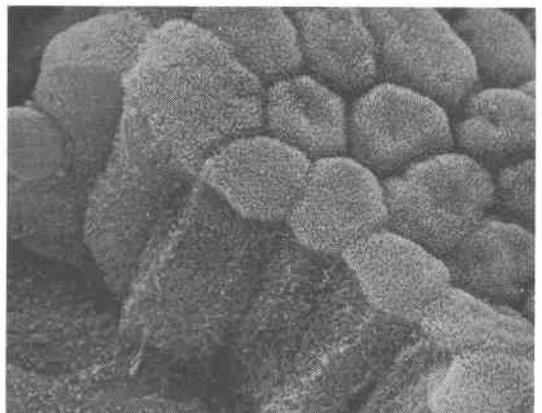


写真8 肉眼Ⅱ—Ⅲ度，上皮細胞が不ぞろい，六角形，五角形，菱形，なすび形 (SEM 像×2400)

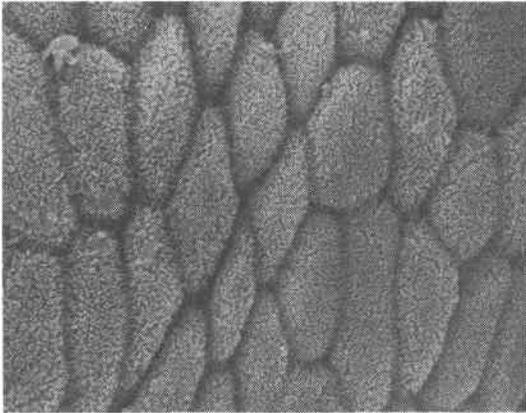


写真9 肉眼Ⅱ—Ⅲ度細胞表面の中央部が微絨毛を欠いている。(SEM 像×6000)

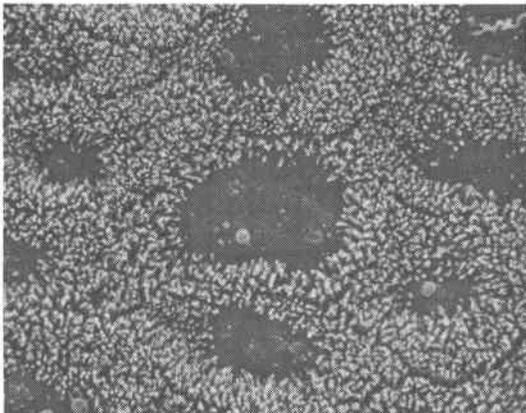


写真10 肉眼Ⅲ度，粘液産生細胞，微絨毛が少なく表面が rough (SEM 像×6000)

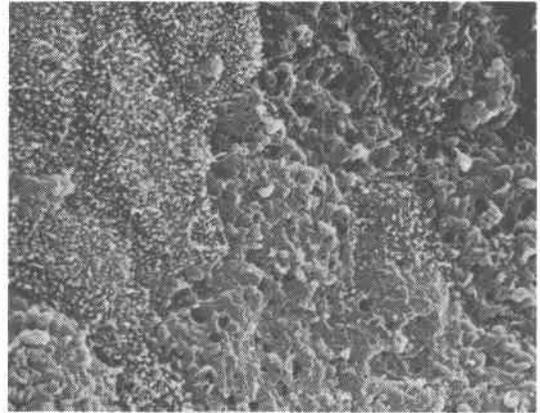
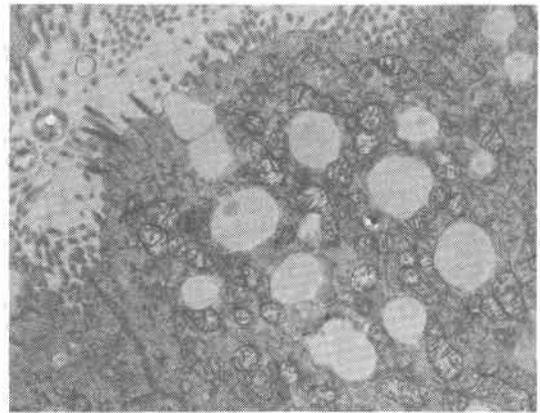


写真11 肉眼Ⅲ度，粘液は開口分泌様式で放出 (EM 像×14,400)



上皮はヒダに富み，蛇行，分枝，吻合によって複雑な網目模様を呈していた。個々の上皮はやや膨隆し，大部分は六角形を呈していた。強拡大では上皮細胞の自由表面は密生した微絨毛で被れていた。また細胞の側面にも多くの微絨毛が存在し，まれに腔に向けて著しく突出した細胞がみられた。

b) 肉眼分類Ⅱ—Ⅲ度 (写真8, 9)

各々上皮細胞の形が不ぞろい，すなわち六角形，五角形，菱形またはなすび形などであった。また，細胞表面の中央部が比較的滑らかで微絨毛を欠いている細胞がやや多く認められた。恐らく粘液産生細胞への転化がうかがえるが粘液性の分泌顆粒の腔への放出は観察されなかった。

C) 肉眼的Ⅲ度 (写真10)

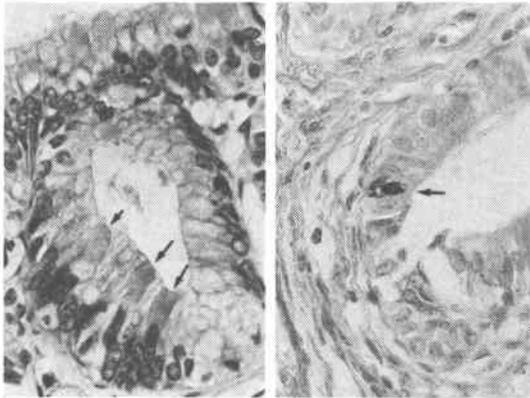
microvilli の肥大あるいは癒合，脱落，細胞間の離開，大小不同性から細胞が剝離するのが認められた。なおテストテプ緑変部は程度の差はあるが微絨毛が少なく表面がざらざらした (rough) 細胞が多数観察された。これらの細胞が粘液産生細胞であり，粘液顆粒の放出状態もしばしば認められた。放出は透過電顕にて明らかな開口分泌様式であった (写真11)

なお，肉眼Ⅳ度は粘膜欠損のため検討しなかった。

3) 腸クロム親和細胞 (以下 E, C 細胞と略す) (写真12右, 表2, 3, 4)

HE 染色でやや暗い赤黄褐色に染まる分泌顆粒が核下基底部に局在性に認められた。Grimelius 法および Mas-

写真12



右 矢印, 腸クローム親和細胞, 黒色の顆粒 (Masson-Fontana 染色)
 左 矢印, Paneth 細胞, 顆粒が Eosin で赤染 (H-E 染色) × 400

son-Fontana 法で検索した所, 両染色にて黒色の顆粒が染色され EC 細胞であることが判明した. この顆粒は基底層のみならず核上部にも散見された. この EC 細胞は後述の Paneth 細胞と同様, 胃および腸に比べきわめて粗に散在性に存在していた. 肉眼的分類との対比ではやはり高度炎症症例に多かった(表3). なお対照群には1例も認められなかった.

4) Paneth 細胞 (写真12左, 表2, 3, 4)

Paneth 細胞は検査例のわずか3例(2.9%)に認められ, 対照群には認められなかった(表2). その Paneth 細胞は胆嚢底部の肥厚部, 組織学的には EC 細胞, 杯細胞, 腸型吸収上皮ならびに偽幽門腺が強い増殖を示した部分に認められ1例はあたかも adenomyoma を思わせる部の数カ所に小さな集簇巣として認められた. そしてそれらは集簇巣ではあっても散在性に孤立性に存在し, 小腸と胃の腸上皮化生巣にみられる様に相接して密

に存在することはなかった. 細胞も立方状からやや丸みを帯びたものまでみられる. また, 顆粒も Eosin で赤く赤染し1個1個が明瞭で明らかに Paneth 顆粒と判断できるものから, Eosin で淡くピンク色に一樣に染色され, 顆粒の不明瞭なものまでさまざまであった. このように胆嚢内の Paneth 細胞は明らかにそれと確認できる成熟したものから, 幼若な形態を示すものまでさまざまであるが, むしろ後者にその頻度が高かった.

D) 胆嚢癌の化生について (表5)

当教室で摘出し検索し得た胆嚢癌は20例で組織学的に分類すると分化型腺癌16例(乳頭状腺癌5例, 管状腺癌11例), 低分化腺癌3例, Adenoacanthoma 1例であった. 著者はとくに分化型腺癌を中心に臨床病理学的に検討した.

1) 肉眼像

不明1例を除く19例中隆起を示すものは15例, 残り4例は平坦であった. 組織型別にみると分化型腺癌16例中13例(81.3%)が隆起性となり残る3例は平坦であった. 低分化型癌は1例が不明で2例中1例(50.0%)が隆起性, 1例が平坦であり分化型癌に隆起性病変を示す傾向が強かった.

2) 組織像

a) 非癌粘膜の化生

非癌粘膜の性状をみると杯細胞が分化型腺癌16例中7例(43.8%)にみられ1例は低分化腺癌の周囲にみられた. 杯細胞は周囲細胞を圧排したような成熟型や PAS-AB 重染色に染まる小粘液顆粒を含むものおよび偽幽門腺との鑑別が困難な例までみられた.

b) 腫瘍内の化生

次に腫瘍内を詳細に検索すると, 分化型腺癌16例では粘液空胞をもった所謂悪性杯細胞を思わせたものが12例(75.0%)に認められ低分化腺癌は1例であった(写真13上下). また分化型腺癌には PAS 陽性に染まる小皮

表5 摘出胆嚢癌20例の検索 ()%

組織型	検出例数	男:女	平均年齢(歳)	部位別症例数			
				全体	頸部	体部	底部
分化型腺癌	16 (80.0)	6:10	54.0	4	7	1	4
低分化型腺癌	3 (15.0)	0:3	58.0	1	1	0	1
腺扁平上皮癌	1 (5.0)	1:0	73.0	1	0	0	0
全 症 例	20 (100.0)	7:13	55.6	6	8	1	5

()%

写真13 上下共、腫瘍内悪性杯細胞 (H-E 染色上
× 400下 × 100)

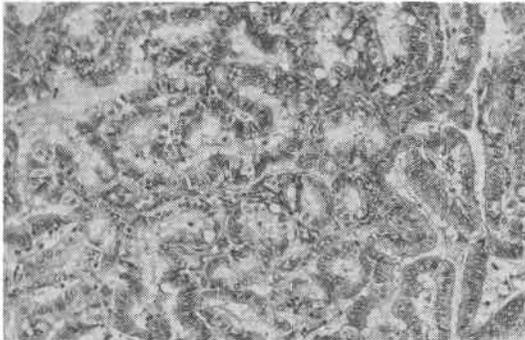
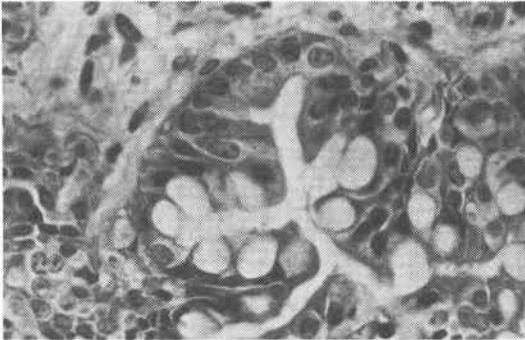
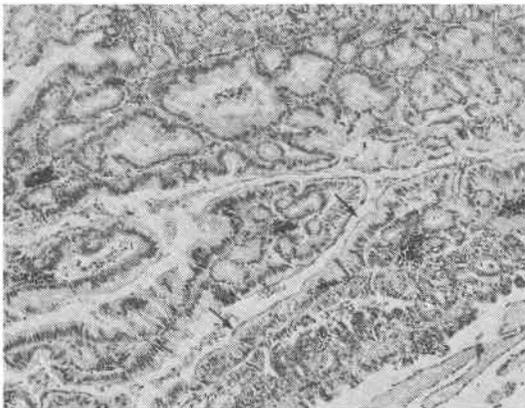


写真14 矢印腫瘍内小皮縁 (PAS 染色 × 50)



縁が腫瘍細胞内に認められた (写真14)。

V) 考 察

胆嚢粘膜の変化を知ることは胆嚢癌の組織発生および早期診断のうえにきわめて重要と考えられる。今日まで胆嚢粘膜の変化については多くの光顕的、電顕的研究がなされているが、最近松峯³⁾、小西⁴⁾、Delaquerriere⁵⁾、Järvi⁶⁾、Laitio⁷⁾、らは胆嚢炎で摘出した胆嚢粘膜に幽門

化生、および杯細胞、EC細胞や Paneth細胞よりなるいわゆる腸上皮化生が起こることを報告している。腸上皮化生は胃においては一般的な所見であり、Morson⁸⁾はそれを前癌状態と考え、中村⁹⁾は“分化型癌は腸上皮化生粘膜から、未分化型癌は胃固有粘膜から発生する”という胃癌組織発生の概念を論じている。したがって胆嚢粘膜に杯細胞、EC細胞、Paneth細胞などの腸上皮化生が発生すれば胃癌の概念から考えても当然それらを母地とする分化型癌、すなわち腸型胆嚢癌の発生が推測できる。

A) 胆嚢の化生について

異所性組織 (腸上皮化生や粘液腺) 発見の報告は少ない。異所性組織については最初 Aschoff (1905)¹⁰⁾ が胆嚢底部に炎症を伴った所見として杯細胞および粘液腺を報告している。その後 Nicholson (1923)¹¹⁾ と Ansari (1954)¹²⁾ は慢性炎症に伴う変化として、この粘液腺を幽門腺あるいは Brunner 腺と等しいものと考えたが、胎児期の発育異常 (先天異常) を否定することができなかった。つぎに Jarvi (1962)¹³⁾¹⁴⁾ と Meurman (1964) はその粘液腺を化生変化であると報告している。腸上皮化生は形態学的な立場から刷子縁、杯細胞、EC細胞、Paneth細胞などの出現をもって定義づけられているが、杯細胞の報告はみるものの EC細胞や Paneth細胞、とくに Paneth細胞についての報告はきわめて少い。EC細胞は Erspamer (1935)¹⁵⁾ が粘液腺とともに未分化上皮から生じると報告し Gesswein (1959)¹⁶⁾ らにより粘液分泌の旺盛な杯細胞分布域や粘液腺上皮間に数多くみられるとし今日まで間接化生に由来する変化として考えられている。Paneth細胞は Kerr および Lendrum (1936) が完全型の腸上皮化生として胆嚢腫瘍の一部に存在すると報告して以来、腫瘍の内に存在したりあるいは過誤腫と考えられてきたが、Järvi と Lauren (1967)⁴⁾ が化生機転により発生すると報告し大腸上皮に似ているとした。各種異所性組織について Laitio (1975)¹⁷⁾ は電顕による検索を行い胃における腸上皮化生の因子と同様、胆嚢粘膜内に腸上皮化生があることを裏づけ、Kaye (1973)¹⁸⁾ は円柱上皮細胞の自由表面に多数の背の高い不規則な Microvilli が存在したが、それは小腸の吸収上皮細胞として規則的に配列した刷子縁を形づくらず、むしろ大腸上皮に似ているとした。なお本邦では松峯 (1978)³⁾、(1979)¹⁹⁾ が各種異所性粘膜組織について検索し胆嚢が十二指腸と同じ前腸系に属し腸上皮化生と偽幽門腺が混在することから胆嚢の化生を十二指腸化

生とし発癌母地との関連性を考察している。

B) 化生の頻度および発生部位

胆嚢に腸と同様の蔗糖分解酵素が存在すれば腸上皮化生を証明したことになる。この目的でテストテープを用い生化学的に蔗糖分解酵素を証明しえた。この酵素は小腸絨毛上皮の Microvilli に結合して存在しておりテープによる検索は粘膜表層に刷子縁をもった円柱上皮があることを示す。103例中13例の緑変がありこのことは胆嚢粘膜には大腸上皮ではなく小腸化生が12.6%の頻度であるといえる。他の異所性粘膜検出頻度で松峯⁹⁾は男女間に差を認めず、年齢は著名な差がないとしているが、著者の例においては表2に示すごとくやや女性に多く平均年齢は全症例よりも4~5歳高齢であつた。だが対照群は59.0歳と高齢にもかかわらず杯細胞および偽幽門腺が各1例(10.0%)のみに存在したにすぎず、それも頸体部に生じたごく未熟なものであつた。これらの組織は異所性である点を無視すると正常な組織と区別できない。胃の腸上皮化生は加齢に伴い幽門腺前庭部小弯側から次第に胃体部および一定の形式をとるが、胆嚢においては年齢とは関係なく炎症(含結石)の存在した部位に生じ胆嚢全体に広がるものと思われる。表4に示すように胆嚢全体、頸部、底部にほぼ同頻度に発生していたが、体部だけの発生はきわめて少なかった。なおコレステロールと腸上皮化生は両者に炎症所見があつたが一例も同じ部位には存在しておらず波多江²⁰⁾らも同様の報告をしている興味ある結果であつた。

C) 腸上皮化生構成成分およびその特徴について

胃の腸上皮化生と対比して考えてみるに胆嚢に生じた化生巣は極端に腸型吸収上皮および Paneth 細胞が少い。しかしそれらとテープ緑変例は小腸化生と考えてもほかのテープ不変例で杯細胞出現例は大腸化生とすべきなのか?、だが正常大腸には認められない偽幽門腺を多くの症例で伴い大腸化生とも異つたものと解される。103例中小腸化生の構成成分から考えた完全型は3例のみであり、そのほかは構成成分の不足した不完全型の腸上皮化生と言わざるをえない。この不完全型は将来完全型に成長する前段階とも考えられるが、胆嚢全割を施行してもなお完全型を発見することがなかなかできないのは、未分化な状態を保ち不完全型はそのまま型を留めるのではないかと考える。また成熟度からみると EC 細胞および Paneth 細胞は特に未熟な症例が多く、密生して存在することはきわめてまれである。このように胆嚢の腸上皮化生は不完全型で未熟な症例がほとんどで不安

定状態にあると考えられる。胆嚢における異所性組織は腸上皮化生と偽幽門腺を一語に考えることもできるが、胃の幽門部を例にとってみると正常では増殖細胞帯は腺の中央部に位置し、慢性炎症反応の結果本来の増殖細胞帯の高さの部位に化生上皮の増殖帯が形成される。杯細胞等は上方に成長していくが正常の増殖細胞帯は次第に下降していき、急に固有腺細胞が失われた時などはすでに増殖細胞帯より作り出されて下方へ細胞移動を行っている幼若主細胞が増殖して粘液細胞を作り出す。いったん分化度の低い粘液細胞が形成されれば不可逆的な変化であると言われている。このように両者は炎症により発生するようであり松峯⁹⁾は腸上皮化生と粘液腺が同一部位に分布しやすく、一つの巣を形成することが多いし、その形態は十二指腸粘膜にちかく、また、両者の非併存巣についても十二指腸と見なすことが可能であると述べている。だが発生する場所が多少異っており分化型胃癌は腸上皮化生から発生するとする中村⁷⁾の概念を考えると腸上皮化生と偽幽門腺を同一化生として考えるよりも両者を分けるべきであると考えられる。

胃において腸上皮化生は幽門腺領域に発生し、胃底腺領域には認められていない。これは胆嚢においても杯細胞が単独では認められることは少なく、33例中30例(90.9%)が幽門腺と合併していた結果とほぼ一致するものであつた。

偽幽門腺は肉眼分類Ⅲ度に19例(70.4%)と最もその頻度が高くこのことから偽幽門腺と腸上皮化生は炎症との強い関連性が想像される。したがつて両者は細胞の欠損あるいは粘膜の変性剝離脱落などといったあくまでも組織構造の破壊という刺激に対し、再生分化異常を生じて発生し、抵抗減少部に粘液を産生することにより炎症を柔らげようとして化生がおこると考えられた。

D) 胆嚢癌と化生の関係

もし胃癌の場合と同様に胆嚢腸上皮化生粘膜が分化型癌発生に「関係があるらしい」とすれば両者には、肉眼像や光顕学的に類似点をもつかも知れない。このような観点から検討を加えた。

a) 肉眼像

分化型癌の81.3%は隆起性病変であつたが、これは胃にみられる所謂腸型癌と同じ形態である。なお潜在癌3例はいずれも肉眼分類Ⅲ度であり腸上皮化生の高頻度に発生する粘膜と同じ所見であつた。

b) 光顕学的

もし腸上皮化生からの癌化が存在するとすれば一般腫

瘍病理学の根底に横たわる基本的概念「腫瘍はそれが発生した臓器の構造、機能を多少とも模倣している」から考えて両者に何らかの形態学的類似性があるはずである。杯細胞は有石胆嚢炎症例(32.0%)よりも分化型腺癌非癌粘膜(43.8%)や腫瘍内(75.0%)に高頻度に認める。そして分化型癌には腸型吸収上皮が認められ、また1例ではあるが分化型癌周囲粘膜のテストテープ緑変例があり、松峯¹⁹⁾は17例の胆嚢癌について検索し非癌粘膜に8例(47.1%)、腫瘍内に3例(17.6%)のEC細胞を発見している。このことを考え合わせると分化型胆嚢癌は腸上皮化生から発生した可能性を考察できるものである。なお低分化腺癌1例に杯細胞を認めた。これは進行癌例であり同一腫瘍内に組織多様性があり初期癌のような様な形態をしておらず二次的な修飾像、あるいは時間の経過とともに粘膜の腸上皮化生が進んだとも考えられるが、その確かな病原は不明であった。

以上のように腸上皮化生と胆嚢癌は、光顯的に共通点があり中村⁷⁾らが記述しているように化生は前癌状態であると疑うこともできうる。ではなぜ化生から癌化への道をたどるのか。それは胆嚢腸上皮化生が特に不完全型をとり、未熟な細胞が多くこの不安定状態は、特殊な異所性上皮が形成されるという現象だけでなく、この環境に細胞分化の抑制や細胞回転の亢進さらにアンバランスな細胞回転等が生じ癌化するのだと考えたい。

VI) 結 語

① 有石胆嚢炎103例、無石正常胆嚢10例胆嚢癌20例についての腸上皮化生とそれからの癌化について検索した。

② 摘出胆嚢粘膜を肉眼的にその病変の程度により正常より高度胆嚢炎までⅠ～Ⅳ度に分類した。Ⅱ度が56例(54.4%)と最も多かった。肉眼所見と走査電顯所見はその粘膜病変程度がほぼ一致していた。

③ テステープによる化生を検索し蔗糖分解酵素を発見した。それは13例(12.6%)に見られ女性に10例と高頻度であり肉眼分類Ⅲ度は37.0%が緑変した。緑変例は全て杯細胞が存在していた。対照群は1例も緑変はなかった。

④ 有石胆嚢炎103例中偽幽門腺55例(53.4%)、杯細胞33例(32.0%)、EC細胞12例(11.7%)、Paneth細胞3例(2.9%)の出現を見、いずれも炎症高度症例のⅢ度に発生率が高かった。対照群は偽幽門腺、杯細胞が各1例(10.0%)の出現であった。

⑤ 偽幽門腺は腺窩深く発達し、逆に杯細胞は上方に

發育して90.9%が偽幽門腺と合併していた。

⑥ Paneth細胞およびEC細胞は未熟なものが多かった。また3例に腸型吸収上皮を思わせる腺管がみられた。

⑦ 腸上皮化生には加齢変化よりも結石等による炎症が重要と思われ、発生部位に胃のような一定の形式はなかった。

⑧ 腸上皮化生の発生部位は頸部および底部に多かった。

⑨ 分化型癌16例中非癌粘膜に杯細胞が7例(43.8%)、腫瘍内に12例(75.0%)と杯細胞が高頻度に認められ、腸型吸収上皮の存在するものがあった。

⑩ 胆嚢腸上皮化生と胆嚢癌は光顯的所見に共通性があり、即ち正常胆嚢粘膜→慢性胆嚢炎(含結石)→腸上皮化生→分化型胆嚢癌(腸型癌)を生じうる可能性が考察できた。

稿を終るにあたり御指導と御校閲を賜った恩師古賀道弘教授に深謝すると共に、本研究について直接御指導をいただいた本学第二外科中山和道助教授並びに内藤寿則助手に深謝いたします。また電顯的検索に際し終始御指導をいただいた大分大学第Ⅱ解剖学島田達生助教授に深謝いたします。

(本論文の一部は第20回日本消化器病学会秋季大会および13回日本消化器外科学会総会等において発表した。)

文 献

- 1) 田中宣威他：胃腸上皮化生のテストテープによる迅速かつ正確な検出法。胃と腸，6(12)：1593—1601，1971。
- 2) 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(3)：241—255，1955。
- 3) 松峯敬夫他：慢性胆嚢炎粘膜の化生。日消病会誌，75(5)：674—685，1978。
- 4) 小西二三男他：腸上皮化生型慢性胆嚢炎の臨床病理学的検討。日病理会誌，270—271，1977。
- 5) Delaquerriere, L., et al.: Argentaffine cells in chronic cholecystitis. Arch. Path., 74: 142—157, 1962.
- 6) Järvi, O., et al.: Intestinal metaplasia in the mucosa of the gallbladder and common bile duct. Ann. Med. Exp. Fenn., 45: 213—223, 1967.
- 7) Laitio, M.: Intestinal, gastric body and antral-type mucosal mucosal metaplasia in the gallbladder. Beitr. Path. Bd., 159: 271—279, 1976.
- 8) Morson, B.C.: Carcinoma arising from areas of intestinal metaplasia in the gastric mucosa.

- Brit. J. Cancer., **9**: 377—385, 1955.
- 9) 中村恭一他：胃癌の組織発生，原発性微小胃癌を中心とした胃癌の光顕・電顕的ならびに統計的研究。癌の臨床，**15**：627—647, 1969.
 - 10) Aschoff, L.: Bemerkungen zur pathologischen anatomic der cholelithiasis und cholecystitis. Uerhandl. Deutsch. Path. Ges., **9**: 41—48, 1905.
 - 11) Nicholson, G.W.: Heteromorphoses (metaplasia) of the alimentary tract. J. Path. Bact., **26**: 399—417, 1923.
 - 12) Ansari, I.H.: Papillom der gallenblase mit magenschleimhautepithelien. Zbl. Allg. Path., **92**: 355—359, 1954.
 - 13) Järvi, O.: A review of the part played by gastro-intestinal heterotopias in neoplasmodgenesis. Proc. Finnish. Acad. Sci. Lett., 151—187, 1962.
 - 14) Järvi, O.: Heterotopic gastric mucosa and pancreas in the gallbladder with reference to the question of heterotopias in the general ann. Acad. Sci. Fenn. Ser. A₅ **106**(22): 1—42, 1964.
 - 15) Erspamer, V.: Die enterochromaffinan zellen der gallenwege in normalen und pathologischen Zuständen. Virchow. Arch. Path. Anat., **297**: 70—92, 1936.
 - 16) Gesswein, M.: Über heterotope magenschleimhautiseln in gallenblasen und darm. Zbl. Allg. Path., **99**: 131—135, 1959.
 - 17) Laitio, M.: An electron microscopic study of intestinal metaplasia in human gallbladder beitr. Path. Bd., **155**: 297—308, 1975.
 - 18) Kaye, G.I.: Comparative electron microscopic features of normal. Hyperplastic, and adenomatous human colonic epithelium. Gastroenterology, **64**: 926—945, 1973.
 - 19) 松峯敬夫他：胆嚢癌の病理組織学的考察。日臨外会誌，39回6号：927—934, 1979.
 - 20) 波多江康剛他：化生上皮をもつ胆嚢にみられたびまん性 papillomatous cholesterosis の1例。胃と腸，**13**(5)：695—700, 1978.