

胆嚢癌および慢性胆嚢炎における胆嚢粘膜の化生性変化に 関する病理組織学的研究

日本医科大学第1外科学教室(指導:恩田昌彦教授)
埼玉県立がんセンター研究所病理部(指導:高山昇二郎部長)
吉松信彦

HISTOPATHOLOGICAL STUDIES ON METAPLASTIC CHANGES OF THE GALLBLADDER MUCOSA WITH CARCINOMA OR CHRONIC CHOLECYSTITIS

Nobuhiko YOSHIMATSU

First Department of Surgery, Nippon Medical School

(Director: Prof. Masahiko Onda)

Department of Pathology, Saitama Cancer Center Reserch Institute

(Director: Dr. Shoujiro Takayama)

胆嚢粘膜の化生性変化と胆嚢癌との関係を検討する目的で胆嚢癌33例,慢性胆嚢炎162例の手術摘出胆嚢を病理形態学的に検索した。胆嚢癌非癌部粘膜と慢性胆嚢炎粘膜に出現した化生性細胞の出現頻度は杯細胞がそれぞれ25例(75.8%),89例(54.9%),パネート様細胞が18例(54.5%),50例(30.9%),基底顆粒細胞27例(81.8%),54例(33.3%),ガストリン陽性細胞16例(48.5%),21例(13.0%),偽幽門腺31例(93.9%),134例(82.7%)であった。胆嚢癌非癌部粘膜では,化生性変化が高度であり,特に基底顆粒細胞,ガストリン陽性細胞が高頻度に認められ,両者を有する化生性変化と胆嚢癌の密接な関係が示唆された。

索引用語:慢性胆嚢炎,胆嚢癌,腸上皮化生,基底顆粒細胞,ガストリン陽性細胞

はじめに

ヒト胆嚢癌の非癌部粘膜に腸上皮化生がしばしば併存し,腸型の腫瘍構造を有する胆嚢癌が存在することから,胆嚢癌の発生源地として近年,腸上皮化生が注目されている^{1)~4)}。

また胆嚢の化生性粘膜と十二指腸粘膜の形態学的類似性や,胆嚢と十二指腸の発生学的関連性などから胆嚢の化生性変化は十二指腸化生であるという考えも出されている⁵⁾⁶⁾。しかし胆嚢の化生性変化は出現する細胞の組み合わせによって多彩な組織像を示すことを吉松ら⁴⁾は報告した。今回,著者は慢性胆嚢炎162例,胆嚢癌33例の手術摘出胆嚢の全割標本を病理組織学的,免疫組織化学的に系統的に検索し,化生性粘膜のうち

で,基底顆粒細胞,ガストリン陽性細胞を有する化生性変化と胆嚢癌との間に密接な関係が存在することを示唆する所見を得たので報告する。

材料および方法

昭和51年から58年に日本医科大学第1外科で行われた胆嚢癌手術症例のうち全割可能であった21例,および昭和55年から58年まで日本医科大学第1外科関連病院で得られた全割可能な胆嚢癌症例12例,計33例と昭和57年から58年まで日本医科大学第1外科で得られた慢性胆嚢炎症例162例の手術摘出胆嚢を検索対象とした。

胆嚢癌症例は男性5例,女性28例であり,年齢は40歳から86歳,平均年齢64.7歳であり,有石24例,無石9例であった。慢性胆嚢炎症例は男性75例,女性87例,年齢は16歳から81歳,平均年齢54.7歳であり有石135例,無石27例であった。

摘出胆嚢は腹腔側中央で縦切開し、ただちに10%緩衝ホルマリン溶液で固定した。固定後、胆嚢の長軸に対し直角に5mm幅で全割し、通常の方法でパラフィンブロックを作製、それぞれから5 μ m厚の連続切片を作製し、hematoxylin-eosin (HE) 染色、抗ガストリン抗体や抗ライソザイム抗体(Immukok社, Carpinteria, California)を用いた酵素抗体 peroxidase-antiperoxidase (PAP)法、Grmelius法、Masson-Fontana法、periodic-acid-Shiff (PAS) 染色、high iron diamine-alcian blue (HID-AB) pH 2.5染色を行った。なお、ライソザイム染色についてはHE染色においてパネート様細胞が認められた切片についてのみ行い、その隣接切片に再度HE染色を行い比較検討した。酵素抗体PAP法を用いたガストリン染色にさいしては、陽性コントロールとして胃幽門部粘膜を用い、ライソザイム染色では組織中に認められる好中球を指標とした。陰性コントロールとしては一次抗体にかえて非免疫ウサギ血清を使用した。以上の組織染色切片を用いて胆嚢の化生性粘膜にみられる杯細胞、パネート様細胞、基底顆粒細胞、ガストリン陽性細胞、偽幽門腺を光顕的に検索し、これらの化生性変化の出現頻度を慢性胆嚢炎粘膜と胆嚢癌非癌部の粘膜とで比較した。

結 果

非化生性胆嚢上皮は単層円柱上皮よりなっており、胆嚢上皮のもつ粘液はHID-AB染色で黒色に染まる sulphated acid mucin が優位であった。

1. 慢性胆嚢炎および胆嚢癌非癌部の粘膜における化生性変化の出現頻度および形態

慢性胆嚢炎および胆嚢癌非癌部の粘膜を全割標本によって検索し、化生性変化を示した例数を表1に示した。胆嚢癌の非癌部粘膜と胆嚢炎粘膜との比較では、胆嚢癌非癌部粘膜に、高率に化生性変化が出現した。

表1 慢性胆嚢炎、胆嚢癌(非癌部粘膜)における化生性変化の出現頻度の比較

化生性変化	症 例			
	慢性胆嚢炎 162例		胆 嚢 癌 33例	
	出現例数	%	出現例数	%
杯細胞	89	54.9	25	75.8
パネート様細胞	50	30.9	18	54.5
基底顆粒細胞	54	33.3	27	81.8
ガストリン陽性細胞	21	13.0	16	48.5
偽幽門腺	134	82.7	31	93.9

特にパネート様細胞、基底顆粒細胞、ガストリン陽性細胞については、慢性胆嚢炎粘膜と胆嚢癌例非癌部粘膜とで、その出現頻度の間に有意差($p < 0.01$)が認められた。

1) 杯細胞は慢性胆嚢炎の89例(54.9%)、胆嚢癌例の非癌部粘膜では25例(75.8%)に認められ、主に粘膜表層部に数個から数十個、時には数百個が群落をなして存在していた(図1)。粘液を持った胆嚢固有の円柱上皮やいわゆる化生性胃表層上皮(superficial gastric type epithelium)と区別困難な細胞から、細胞の基底部に小さな核を持ち上部が粘液で充満し、明らかに杯細胞と認めうる細胞までさまざまな細胞が存在していたが、今回の検索では鑑別困難な細胞は杯細胞から除外した。杯細胞はすべてPAS染色で赤色に染まったが、HID-AB染色においては青色に染まる細胞から黒色に染まるものが認められた。

2) パネート様細胞は慢性胆嚢炎例の50例(30.9%)、胆嚢癌例の非癌部粘膜では18例(54.5%)に認められ、ほとんどのパネート様細胞は表層部に杯細胞の出現を認める粘膜の陥凹部や偽幽門腺内に単独あるいは小集団を作って存在したが、杯細胞の出現を伴わない偽幽門腺内にも認められた。HE染色にて核上部にエオジンに好染する赤色の顆粒を有するが、細胞の形は小腸粘膜の陰窩底に出現する細胞とはやや異なり、円柱状かむしろ杯細胞に近い楕円形を呈していた。顆粒は小腸のパネート細胞のものより大部分は幾分か小さめであった。HE染色において、胆嚢に認められるこのような細胞をパネート様細胞と呼ぶことにした。また上記細胞の顆粒よりもさらに小さく、エオジンに淡赤色に

図1 慢性胆嚢炎症例
胆嚢粘膜に多数の杯細胞(G)が認められ、下方に偽幽門腺(P)が存在する。(HE染色, $\times 250$)



染まる顆粒を有し、その胞体は杯細胞と同様な形を呈する細胞も認められたが、この細胞は杯細胞と考えられるのでパネート様細胞から除外した。しかし、このような細胞を表層部に有する粘膜の陥凹部にパネート様細胞が見出されることもあった。パネート様細胞が出現した標本では酵素抗体 PAP 法によるライソザイム染色を施し、その隣接切片の HE 染色と比較検討した。この HE 染色でパネート様細胞が認められたのは慢性胆嚢炎37例、胆嚢癌10例であった。このうち慢性胆嚢炎例の25例 (67.6%)、胆嚢癌例の7例 (70.0%) にライソザイム陽性細胞が認められた(図2)。さらに、偽幽門腺を構成している粘液細胞の一部や、エオジンで淡赤色に染まる顆粒を有する杯細胞の一部もライソザイム陽性であった。

3) 基底顆粒細胞は慢性胆嚢炎では54例 (33.3%)、胆嚢癌例の非癌部粘膜では27例 (81.8%) に出現し、多くは杯細胞の出現している粘膜上皮内や偽幽門腺内に存在したが、まれに杯細胞や偽幽門腺の認められない粘膜上皮内に見出されることもあった。HE 染色にて暗赤色の顆粒を細胞基底部にもち、これらの細胞は好銀性または銀親和性をしめしていた(図3)。

4) ガストリン陽性細胞は慢性胆嚢炎例の21例

図2 慢性胆嚢炎症例

偽幽門腺内にライソザイム陽性細胞が認められる(矢印)。隣接切片(HE染色)でこの細胞にはエオジンに好染する顆粒をみとめた。(ライソザイム染色、×250)



図3 慢性胆嚢炎症例

杯細胞の出現している表層上皮に好銀性を示す基底顆粒細胞が認められる(矢印)。(グリメリュース法、×250)

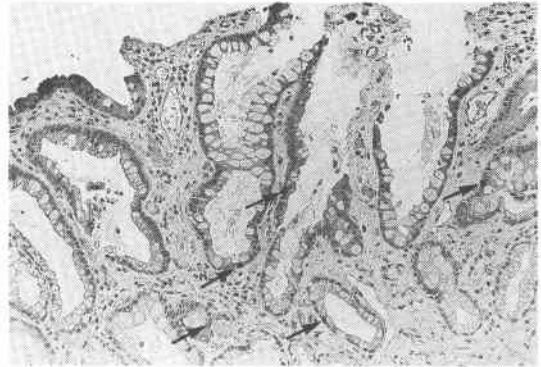
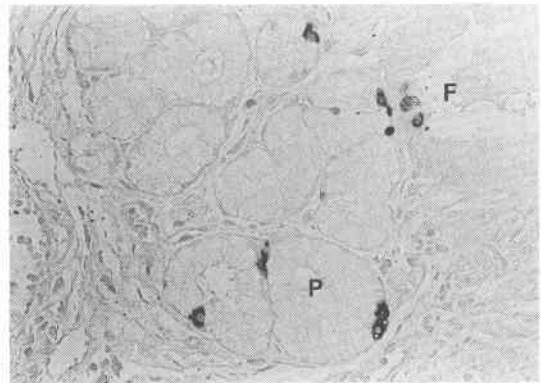


図4 慢性胆嚢炎症例

発達した化生性偽幽門腺(P)と腺窩上皮(F)にガストリン陽性細胞を認める。(ガストリン染色、×500)



(13.0%)、胆嚢癌例の非癌部粘膜では16例 (48.5%) に認められ、ガストリン陽性細胞の認められた慢性胆嚢炎症例では1例あたり1個から50個、平均5.9個で、胆嚢癌例では1個から91個、平均15.3個であった。

ほとんどのガストリン陽性細胞は偽幽門腺に存在し周囲には必ずしも杯細胞、パネート様細胞および基底顆粒細胞を伴っていなかった。PAP法によるガストリン染色標本では赤褐色に染まる顆粒が充満し、細胞の形は太くまるみをおびていた(図4)。また胆嚢癌非癌部粘膜に出現したガストリン陽性細胞は慢性胆嚢炎のそれと比較して形態学的に、より未分化と思われる偽幽門腺に出現することが多く(図5)、表層上皮や腺窩上皮にも、より高頻度に認められた。

図5 胆嚢癌症例非癌部粘膜

高分化型癌近傍の化生性偽幽門腺内に多数のガストリン陽性細胞(矢印)を認める。(ガストリン染色, ×250)

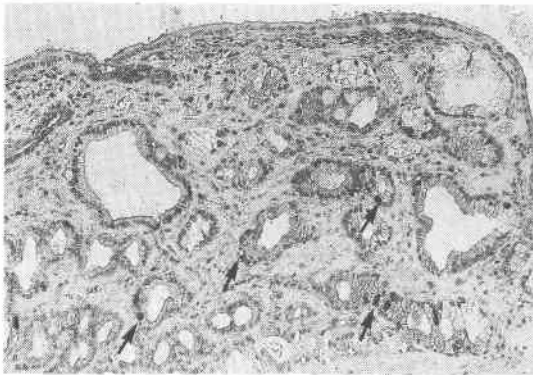
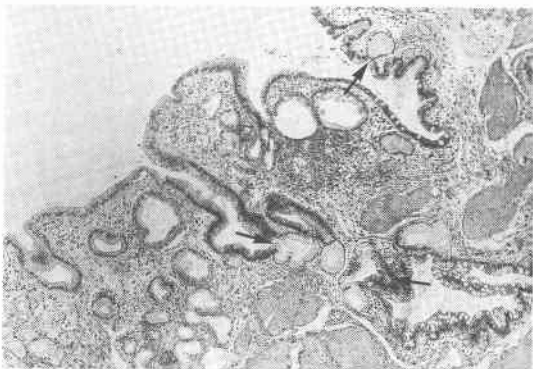


図6 慢性胆嚢炎症例

杯細胞の存在する粘膜上皮から偽幽門腺が陥入(矢印)するように連続して存在する。(HE染色, ×100)



5) 偽幽門腺は慢性胆嚢炎例の134例(82.7%), 胆嚢癌例の非癌部粘膜では31例(93.9%)に出現し, HE染色において粘液細胞は暗い核を基底部に持ち, 細胞質は明調で粘液を有していた(図6). 粘液の性状はPAS染色にて赤色に染まるが, HID染色陽性, AB染色陽性を示す細胞も認められた.

2. 慢性胆嚢炎における化生性変化と性別, 年齢, 胆嚢結石の有無との関係

化生性変化と性別との関係

慢性胆嚢炎における男女別の化生性変化の出現例数および出現頻度を表2に示した. すべての化生性細胞は女性において, より高率に出現した.

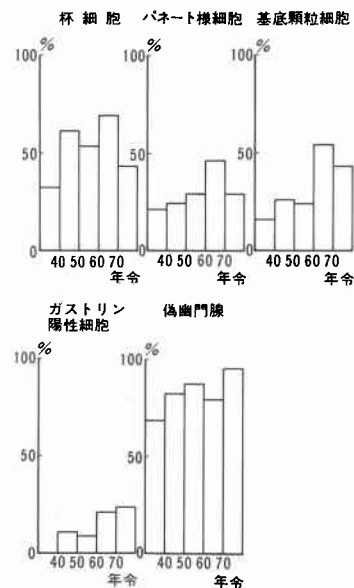
化生性変化と年齢との関係

慢性胆嚢炎における加齢と化生性変化の出現頻度の

表2 慢性胆嚢炎における化生性変化と性別との関係

化生性変化	症 例			
	男 性 75例		女 性 87例	
	出現例数	%	出現例数	%
杯細胞	33	44.0	56	64.4
パネート様細胞	18	24.0	32	36.8
基底顆粒細胞	16	21.3	38	43.7
ガストリン陽性細胞	8	10.7	13	14.9
偽幽門腺	60	80.0	74	85.1

図7 慢性胆嚢炎における年齢別の化生性変化の出現頻度



関係を年齢別に分けて示したものが図7である. 化生性変化は加齢にともない漸増する傾向があった.

化生性変化と胆嚢結石の有無との関係

慢性胆嚢炎における結石の有無による化生性変化の出現例数および出現頻度の関係を表3に示した. 化生性変化は有石胆嚢炎において高頻度であった.

なお, 胆嚢癌においても, 性別, 年齢, 結石の有無による化生性変化の出現頻度を検討したが症例数が少ないため一定の傾向は得られなかった.

3. 胆嚢癌の組織型

胆嚢癌の組織型は面積的に優位な部分をもって胃癌取り扱い規約の組織分類に準じ分類した. 1例の腺扁平上皮癌を除きすべてが腺癌であった. 高分化型および中分化型腺癌が24例, 低分化型腺癌が8例であった.

表3 慢性胆嚢炎における化生性変化と結石の有無との関係

化生性変化	症 例			
	有 石 例 135 例		無 石 例 27 例	
	出現例数	%	出現例数	%
杯 細 胞	86	63.7	3	11.1
パネート様細胞	50	37.0	0	0
基底顆粒細胞	53	39.3	1	3.7
ガストリン 陽性細胞	20	14.8	1	3.7
偽幽門腺	118	87.4	16	59.3

図 8 胆嚢癌症例

高分化型腺癌に認められた多数の腫瘍性杯細胞。(HE 染色, ×500)

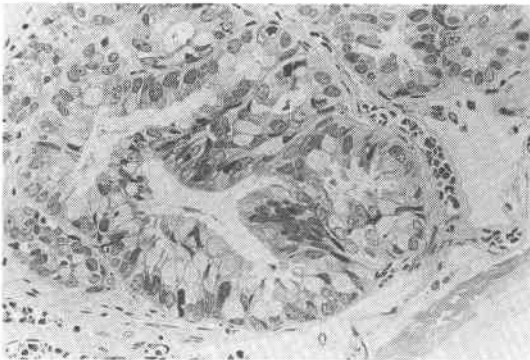
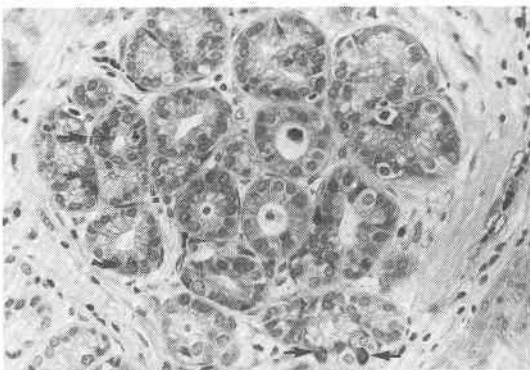


図 9 胆嚢癌症例

高分化型腺癌の腫瘍組織に認められた好銀性細胞(矢印)。(グリメリュース法, ×500)



癌組織内の腫瘍性杯細胞(図8)の出現は18例(54.5%), 好銀性もしくは銀親和性細胞(図9)は12例(36.4%)に認められ, 杯細胞と好銀性もしくは銀親和性細胞が併存する症例は10例であり, いずれかが

図10 胆嚢癌症例

高分化型腺癌の腫瘍組織に認められたガストリン陽性細胞(矢印)。(ガストリン染色, ×500)

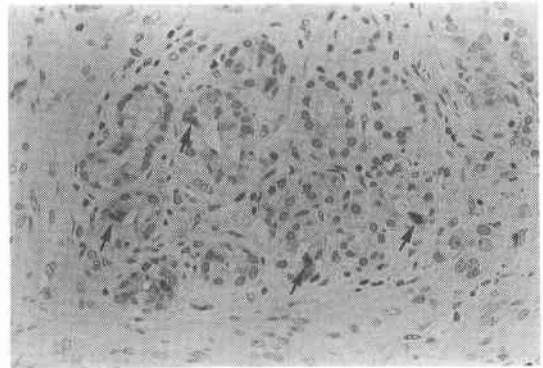
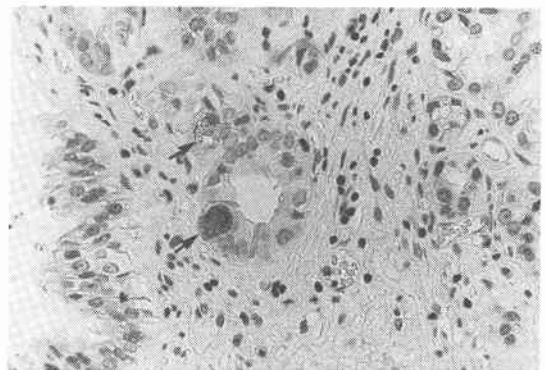


図11 胆嚢癌症例

高分化型腺癌の腫瘍組織に認められたライソザイム陽性細胞(矢印)。(ライソザイム染色, ×500)



認められた症例は33例中20例(60.6%)であった。またこのうち1例の腫瘍組織にガストリン陽性細胞(図10)と, ライソザイム陽性細胞(図11)を認めた。腫瘍性杯細胞, 好銀性または銀親和性細胞, ガストリン陽性細胞, ライソザイム陽性細胞のいずれかの細胞の出現は優勢像による分類では, 高分化および中分化型腺癌の18例と低分化型腺癌の2例に認められたが, これらの細胞の存在した部位はいずれも高分化および中分化型腺癌の組織を示す部位であった。またこれらの細胞を有する上記20例の癌のうち1例を除くすべてが非癌部粘膜に化生性変化があり, 非癌部粘膜に化生性変化のなかった1例は癌巣が大きく, 非癌部粘膜の残存面積が著しく小さかった症例であった。

考 察

1. 化生性粘膜の特徴について

1905年 Aschoff⁷⁾により、炎症によって胆嚢底部粘膜に粘液腺が出現することが記載された。今日では、胆嚢における腸型上皮と粘液腺の出現は間接化生によるものと考えられている^{9)~11)}。

また、腸型上皮と粘液腺の出現の関連性については、Laitio¹²⁾はそれぞれを腸型 (intestinal type)、幽門型 (antral type) の化生とし、両者の関連性については、とくに言及していない。一方、Delaquerriere ら¹⁰⁾は、パネート細胞や腸型吸収上皮を欠き、化生性変化は不完全であるが、その形態は主に幽門十二指腸領域 (pyloroduodenal region) に類似すると述べている。松峯ら⁵⁾は腸型上皮と粘液腺は同一部位に分布しやすく、また発生学的に胆嚢が十二指腸に関連することから、化生の方向は十二指腸粘膜への分化、十二指腸化であると解釈している。堤ら⁶⁾も免疫組織学的な検討を行い、出現する内分泌細胞から考察を加え、腸上皮化生を伴う偽幽門腺化生は十二指腸への化生現象として理解できると述べている。著者の検索においては、杯細胞を有し陰窩様の構造を有する胆嚢上皮と粘液腺とが連続して存在し、あたかも粘液腺が腸型上皮から陥入しているかのような組織像が存在し(図6)、さらに堤ら⁶⁾によって腸型とされる基底顆粒細胞やガストリン陽性細胞、さらにはパネート様細胞が杯細胞を伴わない偽幽門腺内に認められることもあり、出現する細胞の組み合わせにより多彩な組織像を示すことをすでに報告してきた⁴⁾。したがって、腸型、胃型と明確に区別することは困難であり、不完全な形で存在することが多いが、十二指腸化と考える方がむしろ理解しやすいように思われた。

また、化生性変化の出現頻度と性別、年齢との関係については、女性に多く、加齢ともない漸増する傾向が認められ、これらの所見は Kozuka ら¹³⁾の結果を支持するものであった。さらに、胆嚢結石例に化生性変化が高頻度に認められ、結石の存在と化生性変化の出現との関係が示唆された。

2. 慢性胆嚢炎における各化生性細胞について

慢性胆嚢炎における杯細胞の出現頻度は著者の検索においても、諸家の報告と同様、偽幽門腺を除く他の化生性細胞の出現頻度より高率であった。従来、胆嚢粘膜の化生性細胞の出現頻度については、報告者によってさまざまで、しかも化生性変化の出現頻度を詳細に検討した報告はみられない。松峯ら⁵⁾は慢性胆嚢炎の27.2%に杯細胞を認めたと報告しているが、切り出し法は記載されてなく、Kozuka ら¹³⁾は炎症性胆嚢

から2個のblockを作製し、男性の34.5%、女性の45.9%に存在したと報告している。そこで、著者は化生性細胞の出現頻度の実態を求めて、全割法によって検索した結果、54.9%と他の報告より高い値を得た。

胆嚢に出現するパネート様細胞については、杯細胞との異同について議論があり、いまだ一致した見解は得られていない。すなわち、Järvi と Lauren¹¹⁾は正常の杯細胞から逸脱した細胞との区別は困難であると述べており、Laitio¹⁴⁾も40例の化生性変化を有する胆嚢炎症例において、パネート細胞と特定できる細胞は認められなかったが、幾つかの細胞にパネート細胞同様、azan 染色によってアゾカルミンに染まる顆粒が存在したと述べている。また、松峯ら⁵⁾は Masson-trichrome 染色で鮮紅色、phosphotungstic acid hematoxylin 染色で暗紫色に染まるパネート細胞を356例の胆嚢炎中、わずか1.1%に見出したにすぎず、しかも HE 染色ではしばしば杯細胞との鑑別が困難であったと報告している。一方、Kozuka ら¹³⁾は胆嚢炎症例で男性の14.2%に、女性の25.1%にパネート細胞を認めたと報告している。今回、著者の検索では、慢性胆嚢炎において HE 染色で認められたパネート様細胞の出現頻度は30.9%であり、他の報告に比べ高率であった。これらパネート様細胞のなかには、HE 染色上、杯細胞との中間型の形態を示す細胞も含まれるが、その68.1%はライソザイム陽性であった。杯細胞とパネート細胞の中間型細胞の存在することは、すでに大腸の adenoma において報告されている¹⁵⁾。今回の検索でも中間型の形態を示す細胞とパネート様細胞が同一の陥凹部に認められることもあり、両者の関係が示唆された。小腸パネート細胞の機能的意義はいまだ不明な点が多いが、ライソザイム、IgA、IgG を持ち、また貪食能を持つという報告もある¹⁶⁾。胆嚢においてライソザイム陽性顆粒を有し、しかもパネート細胞に近い形態を持つ細胞は杯細胞よりも、むしろパネート細胞と著者は考える。

現在、消化管ホルモンは基底顆粒細胞から分泌されるものとされており、基底顆粒細胞の働きは傍分泌とされている¹⁷⁾。この細胞の本態を解明すべく、種々の染色法が考案され、その細胞に与えられた名称も多い。たとえば基底顆粒細胞 (basal-glandulated cell) をはじめ腸クロム親和性細胞 (enterochromaffin cell)、銀親和性細胞 (argentaffin cell)、好銀性細胞 (argyrophile cell) などであり、これらの名称はすべてが同一の細胞を表現するのではなく染色上、共通の性格を有する

種々の細胞の集まりの呼称である¹⁸⁾。Delaquerriereら¹⁹⁾は胆嚢に出現した銀親和性細胞の頻度は37.4%であったと報告している。さらに、これらの細胞の出現頻度について、松峯ら⁵⁾は11.5%、Kozukaら¹³⁾は16.2%と報告している。今回の著者の検索では、HE染色にて暗赤色の顆粒を主に基底部に有する細胞、Grimelius染色陽性細胞またはMasson-Fontana染色陽性細胞を総括して基底顆粒細胞として検討し、出現頻度は33.3%であった。胆嚢に出現する化生性基底顆粒細胞の種類については少数の報告を見るに過ぎないが、電顕的検索により、LaitioとNevalainen¹⁹⁾がEC cell, ECL cellを、佐藤ら²⁰⁾がEC cellおよびD cellを認めたと報告している。

免疫組織学的検索では堤ら⁶⁾が胆嚢癌および胆嚢炎の27例を検討しガストリン陽性細胞、ソマトスタチン陽性細胞などの出現を記載しているが、その出現頻度についての報告はまったく見られない。今回、著者は全割法による免疫組織学的検索により、ガストリン陽性細胞が慢性胆嚢炎の13.0%に出現することを報告した。

化生性偽幽門腺(粘液腺)と正常胆嚢に存在する頸部腺との異同についてLaitioとNevalainenら²¹⁾²²⁾は形態学的、組織化学的に、いずれも両者は異なると述べている。さらにVan den Oordら²³⁾は胆嚢粘膜のライソザイムの局在を調べ、正常の胆嚢上皮に存在しないライソザイム²⁴⁾が一部の化生性偽幽門腺に存在し、Laitioらの記載にある頸部腺には存在しなかったと報告し、化生性幽門腺は慢性炎症に対する一般的な機能的反応であり、ライソザイムの分泌はextracellularのantibacterial actionに関係するとの見解を示している。化生性偽幽門腺にライソザイム陽性細胞が認められることは堤ら⁶⁾も報告しており、今回の隣接切片を用いた著者の検索においても、ライソザイムは化生性偽幽門腺の一部に陽性であった。化生性偽幽門腺の一部にライソザイムが陽性であることは、正常の胃幽門腺あるいは十二指腸のブルネル腺も、ライソザイム陽性であること²⁴⁾から、胆嚢粘膜の化生は幽門十二指腸粘膜化¹⁰⁾であるという説を支持する所見と考えた。

3. 胆嚢癌と化生性変化について

胆嚢癌と腸上皮化生との関係に関する報告については、LaitioとHäkkinen¹⁾は胆嚢癌の検索において腸型癌を見出し、免疫学的検索を行い、高分化の腸型癌組織の糖蛋白は胆嚢型ではなく、腸型の性格を示した

と報告している。平井²⁾は胆嚢腸上皮化生と胆嚢癌は光顕的所見に共通性があり正常胆嚢粘膜→慢性胆嚢炎→腸上皮化生→分化型胆嚢癌の一連の変化を生じうる可能性を示唆している。松峯³⁾は胆嚢癌の非癌部粘膜に高率に腸上皮化生が見出されること、癌巣内に腸上皮に似た腫瘍構造が認められることなどから腸上皮化生が発癌にかかわる重要な病変であり、おそらく腸型構造を有する癌は腸上皮化生傾向を有する再生粘膜を母地として発生し、その増殖過程において癌自体の分化により、腸上皮様形態を示すに至ったものと推測している。堤ら²⁵⁾はgastrin releasing peptide陽性を呈した嗜銀性カルチノイドと、乳頭状腺癌を併存した胆嚢癌の1例を報告し、両者は腸上皮化生という共通の基盤の上に発生し、前者は内分泌細胞へ、後者は非内分泌細胞への分化が優位となったとも考えられると述べている。また、中村ら²⁶⁾は胆嚢gastrinomaの1例を報告している。伊倉²⁷⁾はN-etyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidineを用いたハムスターの実験胆嚢癌において、分化度の高い隆起型癌に高率に化生性変化が合併することを報告している。今回の検索で胆嚢癌33例中10例の癌組織に腫瘍性杯細胞および基底顆粒細胞を同時に認め、このうち1例には、ライソザイム陽性細胞およびガストリン陽性細胞も認めた。また杯細胞または基底顆粒細胞を認めた症例は20例と高頻度であり、以上の所見は程度の差はあるが、腫瘍は発生母細胞、母組織の形態ないし機能に類似するという腫瘍学の基本概念に従えば、これらの癌が杯細胞などを有する腸型粘膜由来であることを示唆しているものと思われる。

慢性胆嚢炎粘膜と胆嚢癌非癌部粘膜を比較検討した結果、胆嚢癌非癌部粘膜には慢性胆嚢炎粘膜よりも化生性変化が高頻度であった。統計学的には、化生性細胞の中でも、胆嚢の腸上皮化生の指標として用いられる杯細胞の出現頻度には有意差($p < 0.01$)はなく、これに対し、基底顆粒細胞、ガストリン陽性細胞の出現頻度は胆嚢癌非癌部粘膜に多く($p < 0.01$)、また1例あたりの両細胞の出現数も多かった。ガストリンは胃体部粘膜に対するtrophic actionが知られているが、そのほかにも十二指腸粘膜、膵に対してtrophic actionを有することが報告されており²⁸⁾、胆嚢の化生性変化を十二指腸化と考えるならば、ガストリンによってtrophic actionを受けていることも推測された。さらに嶋本ら²⁹⁾はN-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidineによる胃発癌の初期過程におけるガストリ

ンの投与が胃カルチノイドおよび腺癌の発生率を高めるのに効果的であったことを報告し、粘膜上皮細胞に対する増殖作用が胃発癌に関与したものと考察している。胃におけるガストリンのこのような作用が胆嚢の化生性粘膜に対しても同様に見られるとは一概には言い難いが、今回の著者の検索において、胆嚢癌の非癌部粘膜に、胆嚢炎粘膜に比べ、より多数、より高頻度にガストリン陽性細胞が見出されたことは非常に興味深いことである。佐藤ら²⁰⁾は各種胆嚢疾患につき、好銀性内分泌細胞を検索し、特に癌周囲粘膜に多く、これらの細胞は粘膜上皮の過形成と粘膜新生に密接に関係することを報告している。そして、これらの細胞の trophic action により合目的増殖にとどまらず、異型上皮さらには癌にまでも発展する可能性を推測している。

このように、胆嚢癌と腸上皮化生の関係はしばしば報告されているが、著者は、胆嚢の化生性変化を、全割標本をもちいて検索し、基底顆粒細胞、およびガストリン陽性細胞を有する化生性変化が胆嚢癌非癌部粘膜に、より高頻度に認められ、しかもその細胞数も多いことを知った。これらの事実は基底顆粒細胞、ガストリン陽性細胞を生ずる化生性変化が癌発生に密接な関係をもっていることを示唆しているものと考える。

結 語

慢性胆嚢炎162例、胆嚢癌33例の全割標本を病理組織学的に検索し、慢性胆嚢炎粘膜と胆嚢癌非癌部粘膜の化生性変化の出現頻度を比較した。化生性細胞の出現頻度は、胆嚢癌例の非癌部粘膜に、より高頻度に出現し、パネート様細胞、基底顆粒細胞、ガストリン陽性細胞の出現頻度は、慢性胆嚢炎粘膜のそれに対して統計学的にも有意差を示していた。

この稿を終えるに当たり、本論文の御校閲、御指導を賜った日本医科大学第一外科学教室代田明郎名誉教授、恩田昌彦教授、埼玉県立がんセンター高山昇二郎病理部長、直接御指導頂いた田久保海蒼医長、標本の作製に協力頂いた江良英人技師に感謝の意を表します。

本論文の要旨は、第42回日本癌学会総会、第70回日本消化器病学会総会、第73回日本病理学会総会、第24回日本消化器外科学会総会、第74回日本病理学会総会において発表した。

文 献

- 1) Laitio M, Häkkinen I: Intestinal-type carcinoma of gallbladder. A histochemical and immunologic study. *Cancer* 36: 1668—1674, 1975
- 2) 平井貞朗: 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—。日消外会誌 13: 35—44, 1980

- 3) 松峯敬夫: 胆嚢癌の発生母地—特に胆嚢粘膜腸上皮化生に関連して—。胆と膵 2: 1607—1614, 1981
- 4) 吉松信彦, 高井 淳, 田久保海蒼ほか: 慢性胆嚢炎, 胆嚢癌における化生性変化—とくにガストリン陽性細胞を中心として—。医のあゆみ 130: 271—272, 1984
- 5) 松峯敬夫, 久保田芳郎, 岩崎 甫ほか: 慢性胆嚢炎粘膜の化生—特に胆嚢粘膜の十二指腸化について—。日消病会誌 75: 674—685, 1978
- 6) 提 寛, 名倉 宏, 長村義之ほか: 胆嚢粘膜における化生性病変の免疫組織化学的観察。消と免疫 9: 78—84, 1982
- 7) Aschoff L: Bemerkungen zur pathologischen Anatomie der Cholelithiasis und Cholecystitis. *Verh Dtsch Pathol Ges* 9: 41—48, 1905
- 8) Nicholson GW: Heteromorphoses (metaplasia) of the alimentary tract. *J Pathol Bacteriol* 26: 399—417, 1923
- 9) Erspamer V: Die enterochromaffinen Zellen der Gallenwege in normalen und pathologischen Zuständen. *Virchows Arch* 297: 70—92, 1936
- 10) Delaquerriere L, Tremblay G, Riopelle JL: Argentaffine cells in chronic cholecystitis. *Arch Pathol* 74: 142—151, 1962
- 11) Järvi O, Lauren P: Intestinal metaplasia in the mucosa of the gallbladder and common bile duct. *Ann Med Exp Fenn* 45: 213—223, 1967
- 12) Laitio M: Intestinal, gastric body-and antral-type mucosal metaplasia in the gallbladder. *Beitr Pathol* 159: 271—279, 1976
- 13) Kozuka S, Hachisuka K: Incidence by age and sex of intestinal metaplasia in the gallbladder. *Hum Pathol* 15: 779—784, 1984
- 14) Laitio M: Goblet cells, enterochromaffin cells, superficial gastric-type epithelium and antral-type glands in the gallbladder. *Beitr Pathol* 156: 343—358, 1975
- 15) Bansal M, Fenoglio CM, Robboy SJ et al: Are metaplasias in colorectal adenomas truly metaplasias?. *Am J Pathol* 115: 253—265, 1984
- 16) Roding CB, Wilson ID, Erlandsen SL: Immunoglobulins within human small-intestinal paneth cells. *Lancet* 1: 984—987, 1976
- 17) 藤田恒夫, 小林 繁: 腸のなかの“味細胞”—消化管ホルモンの分泌源—。科学 48: 548—558, 1978
- 18) 藤村昌樹, 片岡勝子, 戸部隆吉: 消化管の内分泌 1, 形態学的アプローチ。細胞 11: 492—507, 1979

- 19) Laitio M, Nevalainen T: Ultrastructure of endocrine cells in metaplastic epithelium of human gall bladder. *J Anat* 120: 219-225, 1975
- 20) 佐藤博道, 大村晃一, 水島陸枝ほか: 各種胆嚢疾患における化生性内分泌細胞の検討. *日消病会誌* 79: 2106-2111, 1982
- 21) Laitio M, Nevalainen T: Gland ultrastructure in human gallbladder. *J Anat* 120: 105-112, 1975
- 22) Laitio M: Morphology and histochemistry of non-tumorous gallbladder epithelium. A series 103 cases. *Pathol Res Pract* 167: 335-345, 1980
- 23) Van den Oord JJ, Geboes K, de Wolf-Peeters C: Immunohistochemical demonstration of lysozyme in pseudopyloric gland in chronic cholecystitis. *Virchows Arch* 399: 317-323, 1983
- 24) Klockars M, Reitamo S: Tissue distribution of lysozyme in man. *J Histochem Cytochem* 23: 932-940, 1975
- 25) 提 寛, 長村義之, 渡辺慶一ほか: Gastrin Releasing Peptide (GRP) 陽性を呈した嗜銀性胆嚢カルチノイドの一例-発生と分化に関する免疫組織化学的考察-. 三好秋馬編, *消化管ホルモン*. (3), 第1版, 東京, 医学図書出版, 1983, p403-412
- 26) 中村 茂, 田島昭三, 佐藤和雄: 巨大な肝内転移を伴った胆嚢 Gastrinoma による悪性 Zollinger-Ellison 症候群の1剖検例. *癌の臨* 24: 152-161, 1978
- 27) 伊倉勝男: 胆嚢癌発生に関する実験的研究. *日消病会誌* 79: 2292-2298, 1982
- 28) 岡山敏賢, 二井内哲, 石田修三ほか: 消化管ホルモンの Trophic action について. 和田武雄, 三好秋馬編, *消化管ホルモン研究の動向*. 第1版, 東京, 医学図書出版, 1980, p45-50
- 29) 嶋本文雄, 落合淳志, 安井 弥ほか: MNNG ラット胃発癌に及ぼすガストリンの増殖作用. 三好秋馬編, *消化管ホルモン*. (3), 第1版, 東京, 医学図書出版, 1983, p308-313