原 著

婦人科標本中に認められたいわゆる
ヘマトイジン結晶様物質の検討岐阜県立多治見病院¹⁾, 名古屋大学医学部第1病理学教室²⁾名古屋市立大学医学部臨床検査医学教室³⁾岡田 基¹⁾ 松井 明男¹⁾ 米沢千佳子¹⁾ 伊藤 雅文²⁾柴田 偉雄³⁾

婦人科標本中に認められたいわゆるヘマトイジン結晶様物質（以下ヘマトイジン様結晶と略す）について、4年6ヵ月の間に当院を受診した41,274人、標本件数116,360件を対象に検討した。35人（45件）にヘマトイジン様結晶を認めた。35例の年齢分布は24歳から52歳（平均38.7歳）であった。疾患内訳は、腔部ビラン17名、妊娠7名、切迫流産4名、異形成2名、上皮内癌1名であった。ヘマトイジン様結晶の出現頻度は、子宮腔部擦過で0.05%、子宮頸管擦過で0.04%であった。結晶の出現様相は、パパニコロー染色で黄金色ないし黄褐色調に染色され、ロゼット状配列、樹枝状配列を呈する集塊が主体で、一部は散在性に橢円形結晶として出現した。大きさは1~341.5 μ であった。大多数の結晶は、組織球や好中球からなる炎症細胞集塊中に認められた。特殊染色ではPAS染色が陽性を呈したが、ほかの粘液染色、鉄染色、ビリルビン染色は陰性であり、免疫染色ではフェリチン、S-100蛋白、EMA陰性であった。以上の所見から婦人科標本中に認められたヘマトイジン様結晶は、ヘマトイジンとは異なる物質で、ヘモグロビン系の色素ではないと考えられた。

Key words : Uterine material—Hematoidin Crystalline substance—Cytology

I. はじめに

生体内で産生され細胞診検体中出现する結晶は、

Examination of hematoidin crystalline substance found in
gynecological preparations

Hajime OKADA¹⁾, C.T., I.A.C., Akio MATSUI¹⁾, C.T., J.S.
C., Chikako YONEZAWA¹⁾, C.T., I.A.C., Masafumi ITO²⁾, M.
D., Hideo SHIBATA³⁾, M.D.

¹⁾Clinical Laboratory, Prefectural Hospital at Tajimi, Gifu

²⁾First Department of Pathology, Nagoya University
School of Medicine

³⁾Department of Clinical Laboratory Medicine, Nagoya
City University Medical School

論文別刷請求先 ☎ 507 岐阜県多治見市前畑町5の161 岐
阜県立多治見病院中央臨床検査部 岡田 基

平成5年11月22日受付

平成5年12月18日受理

種々のものが知られており、特に尿中には各種の結晶
が出現する。婦人科標本中にみられる結晶について
は、現在までいくつかの報告¹⁻⁴⁾がみられ、これらの
結晶は Hematoidin 結晶と呼ばれている。黄金色ない
し黄褐色を呈し、ロゼット様の配列を主体とする結晶
で、子宮頸部擦過標本中に認められ、妊婦や炎症性疾
患に多く出現し、異形成や悪性疾患ではほとんど認め
られないことが知られている。この結晶の化学的組成
や発生機序については一定の見解はみられない。今回
われわれは、ヘマトイジン様結晶について、その性状
と疾患との関連を検索する目的で、婦人科材料中の擦
過部位別出現率、臨床的背景、結晶の各種染色所見な
らびに理化学反応について検討した。

II. 材料および方法

1988年6月から1992年11月までの4年6ヵ月の間に、当院で細胞診検査を行った41,274人、標本件数116,360件の婦人科検体標本を対象とした。子宮腔部、子宮頸管、子宮体部内膜、断端、腔壁、外陰ならびに腔分泌物の、部位別の結晶出現率を求め、結晶が認められた症例の臨床所見、標本中の出現様式について検討した。

ヘマトイジン様結晶がみられた標本を1%塩酸70%エチルアルコールにて脱色後、1) PAS染色、2) 唾液消化試験+PAS染色、3) アルシアン青染色、4) ベルリン青染色、5) スタインのヨード染色⁵⁾、6) ホールのビリルビン染色⁶⁾、7) ラルフのヘモグロビン染色⁶⁾、8) AFIPのリポフスチン染色⁶⁾、ABC法を用いた9) フェリチン、10) S-100蛋白、11) EMAに対する免疫染色を行った。

結晶の溶解を、1) 95%アルコール、2) 1%塩酸70%アルコール、3) キシロール、4) 3%酢酸水、5) 10%水酸化カリウム水溶液の各溶液で試みた。

偏光フィルターを用い、結晶の観察を行った。

III. 結 果

1. 出現頻度

ヘマトイジン様結晶の出現頻度は、41,274人中35人(0.05%)であり、標本件数116,360件中45件(0.04%)であった。検体採取部位別では、子宮腔部擦過27件、子宮頸管擦過18件でみられたが、子宮体部内膜擦過、断端擦過、腔壁擦過、外陰擦過、腔分泌物中の標本にはヘマトイジン様結晶は認められなかった(表1)。

2. ヘマトイジン様結晶の出現様相

ヘマトイジン様結晶は、パパニコロー染色では黄金色ないし黄褐色を呈し、ロゼット状配列(写真1)、樹枝状配列(写真2)が主体の集団としてみられ、一部は楕円形から類円形の弧在性結晶であった。結晶の大きさは長径1~341.5 μ で、約30%は20~30 μ の範囲であった。ロゼット状配列の集団と樹枝状配列の集団の出現頻度は100個の集団のうち、ロゼット状配列の結晶は45個(45%)、樹枝状配列を示す結晶は55個(55%)であった。大多数のヘマトイジン様結晶は多数の好中球や組織球に取り囲まれていた。ま

表1 検体採取部位別出現率

	標本件数	出現件数	出現率
子宮腔部擦過	62,748	27	0.04%
子宮頸管擦過	34,846	18	0.05%
子宮内膜擦過	2,726	0	0%
断端擦過	15,590	0	0%
腔壁擦過	186	0	0%
外陰擦過	182	0	0%
腔分泌物	82	0	0%

た、組織球内に貪食された結晶も認められた(写真3)。

3. 臨床所見および細胞所見

35例中の年齢分布は24歳から52歳で、平均38.7歳であった。臨床所見では腔部ビラン17名、妊娠7名、切迫流産4名、中等度異形成2名、上皮内癌1名であった。45件の標本中炎症所見として多数の好中球の出現が認められたものは39件、背景に出血が認められたものは3件であった(表2)。月経第1日目から数えてヘマトイジン様結晶が認められた日数は16名中早い人で8日目、遅い人で33日目であった。

4. 特殊染色所見および理化学反応

ヘマトイジン様結晶はPAS染色(写真4)と唾液消化試験+PAS染色で陽性であったが、他の染色ではすべて陰性(写真5~7)であった。理化学反応では検索したすべての溶液に不溶であった(表3)。

5. 偏光顕微鏡観察所見

偏光フィルターを用いた観察では、脂肪球のようなマルタクロスや緑色の発光は認められず、暗色で特定所見は得られなかった。

IV. 考 察

細胞診断学の分野でヘマトイジン結晶の記載は1974年にHollanderら⁷⁾が発表しているが、多くの報告はみられない。子宮頸部擦過標本中におけるヘマトイジン様結晶の出現率(表4)は報告者により異なるが、今回の検索では子宮腔部擦過および子宮頸管擦過を合わせると0.08%であり、ほかの報告者と比べると比較的少ない出現率であった。しかしHollanderら⁷⁾、Capaldoら⁸⁾、Zaharopoulosら¹¹⁾、井筒ら⁴⁾4人の報告数を総計すると総件数391,203件で結晶の出現者数は235人であり、結晶の出現率は0.06%となり当院の出現率と近似値となる。ヘマトイジン様結晶

表2 結晶が認められた症例における細胞所見および臨床的背景

症例	年齢	臨床診断	炎症背景	出血性背景	妊娠との関係	臨床的背景	症例	年齢	臨床診断	炎症背景	出血性背景	妊娠との関係	臨床的背景
1	28	妊娠 29 週	+	-	+		21	43	腔部びらん 機能性出血	+	+	-	
2	27	妊娠 17 週	+	-	+		22	47	腔部びらん 頸管ポリープ	+	+	-	不正出血
3	28	妊娠 33 週	+	-	+		23	49	腔部びらん 筋腫 内膜症	-	-	-	
4	33	妊娠 28 週	+真菌	-	+		24	36	腔部びらん 卵巣機能不全症	+	-	-	ドオルトン 内服中
5	24	妊娠 20 週	+	-	+		25	42	腔部びらん 内膜症	+	-	-	
6	24	妊娠 26 週	+	-	+		26	39	腔部びらん	+	-	-	
7	24	妊娠 37 週	+	-	+		27	42	腔部びらん 頸管ポリープ	+	-	-	
8	36	切迫流産	+	-	+		28	44	腔部びらん	+	-	-	
9	27	切迫流産	+	-	+		29	46	頸部癌疑い	+	-	-	
10	27	切迫流産	+	-	+		30	47	低色素性貧血	+	-	-	
11	32	切迫流産	+	-	+		31	37	低色素性貧血	+	-	-	ドオルトン 内服中
12	44	腔部びらん	-	-	-	ドオルトン 内服中	32	43	機能性出血	+	-	-	スプレキュア 治療中
13	40	腔部びらん	+	-	-		33	50	子宮筋腫	+	-	-	
14	50	腔部びらん	+	-	-	トリコモナス 不正出血	34	40	頸管ポリープ	+	+	-	
15	36	腔部びらん	+	-	-		35	52	外陰炎症	+	-	-	閉経
16	45	腔部びらん	-	-	-								
17	44	腔部びらん	+	-	-								
18	33	腔部びらん	+	-	-								
19	48	腔部びらん	+	-	-								
20	49	腔部びらん	+	-	-								

表3 ヘマトイジン様結晶の特殊染色所見および理化学反応

染 色 名	反応結果	染 色 名	反応結果
PAS	+	フェリチン	-
唾液消化試験+PAS	+	EMA	-
アルシアンブルー	-	S-100 蛋白	-
ベルリンブルー	-	95% アルコール	不溶
スタインのヨード法	-	1% 塩酸, 70% アルコール	不溶
ホルルのビリルビン染色法	-	キシロール	不溶
ラルフのヘモグロビン染色法	-	3% 酢酸	不溶
AFIP のリボフスチン染色法	-	10% 水酸化カリウム	不溶

表4 各施設におけるヘマトイジン様結晶の出現率

年	報 告 者	受診者数	ヘマトイジンの出現例数 (A)	妊娠者数 (B)	(B)/(A)×100
1974	Hollander など	250,000	36 (0.01%)	25	69.4%
1979	Capaldo など	2,640	27 (1.02%)	22	81.5%
1980	〃	3,160	40 (1.27%)	36	90.0%
1985	Zaharopoulos など	35,000	111 (0.32%)	97	87.4%
1987	井筒など	100,403	21 (0.02%)	7	33.3%
1992	当施設	41,274	35 (0.08%)	11	31.4%

はわれわれの検討した標本では1枚に1ヵ所のみの集団しか認められないものもあり、特に小型の結晶が多数の炎症細胞にマスクされている場合には認めづらく、弱拡大では見落としやすく、スクリーニング時に

ある程度結晶の出現を意識して標本を観察しなければ見落とし可能性もある。

ヘマトイジン様結晶の妊娠との関連については井筒らの報告⁴⁾では必ずしも関連性があるとは考えられな

いと報告しており、われわれも 35 例中 24 例は妊娠に関係なく認められた。しかし妊婦に多くみられる傾向があり、妊娠に付随した条件がヘマトイジン様結晶の生成に関与している可能性は考えられた。

ヘモグロビン系の色素は、赤血球が崩壊中のヘモグロビンの分解産物でヘモジデリン、ヘマトイジン、胆汁色素がある。ヘモジデリンは黄褐色の色素で鉄を含有し、ヘマトイジンは黄色の色素で鉄を含有しない物質である。ヘマトイジン結晶の化学的性質については Virchow ら¹⁰⁾、Zaharopoulos ら⁹⁾、井筒 ら⁴⁾は鉄を含まない物質であると報告し、Lignac ら¹⁾、Richi ら²⁾はビリルビンと同一物質であると述べている。しかしわれわれが行った分析結果では鉄やビリルビンは証明されず、ヘモジデリンやヘマトイジン、胆汁色素とは異なる物質で、ヘモグロビン系の色素ではないと思われる。ヘマトイジン結晶とわれわれが検討したヘマトイジン様結晶との鑑別点は、ヘマトイジン結晶は黄褐色または赤褐色の顆粒状、菱形状、針状などの形態をとるが、本結晶は無色であり、菱形や針状の形状は認められない。また、ヘマトイジン結晶はアルカリに溶けやすく、アルコール、エーテルに難溶であるが⁵⁾、われわれが検討したヘマトイジン様結晶はアルカリに不溶であり、両者の鑑別は形状、色調、アルカリ溶液に溶解か不溶解かの点が鑑別に役立つと考えられる。今回のわれわれの検索結果は Zaharopoulos ら¹¹⁾、井筒 ら⁴⁾の特殊染色結果と同様であり、井筒 ら⁴⁾はこの結晶は血液中の蛋白質の結晶である可能性が強いと述べているが、われわれの検討した結果からも蛋白質の結晶が考えられた。しかしヘマトイジン様結晶が婦人科材料以外には、自験例では耳下腺腫瘍の穿刺材料および喀痰に 1 例ずつ認められたのみで尿、胸水、腹水などには認められていない。このことは結晶の生成に子宮腔部や子宮頸管の生理的環境が関与していると推測される。結晶析出の原因にはイオン強度説¹²⁾、促進因子説¹²⁾、抑制因子説¹²⁾、有機性骨格説¹²⁾など種々の報告があるが、今回の検索では明らかにし得なかった。

ヘマトイジン様結晶と炎症細胞との関連については、炎症細胞が結晶をとり巻くようにみられ、その貧食もみられることから、二次的に好中球や組織球が異物と認識して異物肉芽を形成したと考えられた。

結晶の色調については、パパニコロー染色では黄金色から黄褐色調であるが、1% 塩酸 70% エチルアルコールあるいは 80% エチルアルコールで脱色し、脱

色した結晶に再度パパニコロー染色を行ったところ、オレンジ G-6 の色素で再染色され黄金色となること、また 10% 水酸化カリウム水溶液でも脱色され、再度パパニコロー染色を行うとオレンジ G-6 の色素で黄金色に染色されることから、黄金色から黄褐色の色調は結晶自体の色調ではなく、オレンジ G-6 と EA 50 の染色液により着色されたものであり、本来の結晶は無色無偏光性結晶であると考えられた。ヘマトイジン様結晶の生化学的組成および成因の解析には超微形態的観察や X 線解析法が必要と考えられた。

本論文の要旨は、第 12 回日本細胞学会東海連合会総会にて発表した。

Summary

In respect to the hematoidin crystalline substance found in gynecological preparations, we examined 41,274 patients of Gifu Prefectural Tajimi Hospital during the 1988 to 1992 period and 116,360 preparations taken from them. As a result, we found hematoidin crystalline in 45 preparations taken from 35 patients. These 35 patients then ranged in age from 24 to 52 years old (average 38.7 years old). On clinical observation and diagnosis, it was confirmed that 17 had vaginal erosion, 7 were pregnant, 4 suffered from threatened abortion, 2 had dysplasia and 1 had carcinoma *in situ*. The hematoidin crystalline appeared at a ratio of 0.05% in vaginal smears and at a ratio of 0.05% in cervical smears. The substance was observed to be gold or yellowish brown crystals on Papanicolaou staining, appearing mainly as agglomerates arranged like rosettes or twigs in most cases, and as elliptical crystals in some cases. These crystals ranged in size from 1 to 341.5 μ . Most crystals were found in cellular agglomerates consisting of histiocytes and neutrophils. The substances were positive with the PAS staining method, negative with mucin staining out of PAS, iron and bilirubin staining methods. By means of immuno-histochemical staining, the substances showed no positive reaction with ferritin, S-100 protein or EMA antisera. From the above observations, we considered the hematoidin crystalline substance in gynecological preparations to be different from the hematoidin substance or pigment of the hemoglobin system.

文 献

- 1) Lignac, G.O.E.: Über das Hamatoidin und Gallenfar-

- bstoff, Virchows Archiv (Pathol. Anat.), 243 : 273~279, 1923.
- 2) Richi, A.R., Bumstead, J.H. : On the identity of hematin and bilirubin, Bull Johns Hopkins Hosp., 36 : 225~232, 1925.
- 3) Robbins, S.L. : Pathology, Third edition, p.425, W.B. Sanders, Philadelphia, 1967.
- 4) 井筒俊彦・他 : 子宮頸部擦過細胞診標本に認められたいわゆるヘマトイン結晶とその意義, 日臨細胞誌, 28(4) : 501~504, 1989.
- 5) 高浜素秀・他 : 臨床検査講座 12 巻, 病理学, pp. 253~254, 医歯薬出版株式会社, 東京, 1973.
- 6) Leeg・Luna 編 : AFIP 病理組織標本染色法マニュアル, pp. 153~233, 清至書院, 東京, 1982.
- 7) Hollander, D.H., Gupta, P.K. : Hematin cockleburrs in cervicovaginal smears, Acta. Cytol., 18 : 268~269, 1974.
- 8) Capaldo, G., Legolvan, D.P., Dramczyk, J.E. : Hematin crystal in cervicovaginal smears : review of 27 cases in one year, Acta. Cytol., 27 : 237~240, 1983.
- 9) Zaharopoulos, P., Wong, J.Y., Keagy, N. : Hematin crystal in cervicovaginal smears : Report of two cases, Acta. Cytol., 29 : 1029~1034, 1985.
- 10) Virchow, R. : Die Pathologischen pigmente, Virchow Arch, 1 : 379~404, 1847.
- 11) Zaharopoulos, P., Wong, J.Y., Edmonston, et al. : Crystallinbodies in cervicovaginal smears : A cytochemical and immunochemical study, Acta. Cytol., 29 : 1035~1042, 1985.
- 12) 岡井美恵子・他 : 尿中 2, 8-dihydroxy-adenine (DHA) 結晶が契機となり無症候性 APRT 欠損症 (遺伝子型 APRT * J/APRT * QO) と診断することができた 1 例, 医学検査, 41(9) : 1493~1497, 1992.
-

写真 1 ロゼット状配列を示すヘマトイジン様結晶 (Pap. 染色, ×1,000)

写真 3 組織球内に貪食されたヘマトイジン様結晶 (Pap. 染色, ×1,000)

写真 5 ホールのビリルビン染色では陰性であったヘマトイジン様結晶 (×1,000)

写真 7 ラルフのヘモグロビン染色では陰性であったヘマトイジン様結晶 (×1,000)

写真 2 樹枝状配列を示すヘマトイジン様結晶 (Pap. 染色, ×1,000)

写真 4 PAS 染色が陽性を呈したヘマトイジン様結晶 (×1,000)

写真 6 ベルリン青染色では陰性であったヘマトイジン様結晶 (×1,000)