原 著

糖尿病患者の尿中に出現する変性細胞について

半田市医師会健康管理センター病理検査室¹⁾,藤田保健衛生大学医学部病態細胞²⁾森 隆弘¹⁾ 大島 孝平¹⁾ 館野みちる¹⁾ 谷 浩子¹⁾
奥村 英雄¹⁾ 社本 幹博²⁾

N/C 比の高い変性した移行上皮細胞が、糖尿病患者の自然尿中に認められることがある。臨床的に糖尿病と診断された 54 症例を用いて、変性細胞の出現比率について検討した。対照には糖尿病患者および悪性腫瘍患者を除いた尿検体 1662 症例を用いた。糖尿病患者症例では 17 例（出現率 31.5%）に、対照症例では 118 例（出現率 7.1%）にそれぞれ変性細胞が認められた。すなわち、糖尿病患者の尿中には明らかに高頻度に変性細胞が出現していた。大部分の変性細胞はウイルス感染を示唆するような所見を呈していたが、一部腫瘍細胞との鑑別が困難な細胞も認められた。しかし、認められた変性細胞がすべてウイルス感染によるものであるか否かは確定できなかった。

糖尿病患者の尿については臨床診断を考慮に入れ、スクリーニングする必要があると考えられた。

Key words : Diabetes mellitus—Cytology—Urine—Degenerative cell—Decoy cell

I. はじめに

日頃、尿細胞診に携わっている場合、変性細胞の出現をみる頻度は高い。すなわち、細胞診には通常自然尿が用いられるため、尿中に細胞が剥離し採取されるまでの時間が長いこと、尿は浸透圧が高いこと、感染の機会が多いことなどから尿中に出現する細胞は、程

度の差はあれ変性を伴ってくる。核融解、核崩壊、核濃縮などの変化が強調され、腫瘍細胞との鑑別を要することもしばしば起こる。

これら変性細胞は decoy cell としばしば呼ばれている。Papanicolaou が comet cell と呼んだものであり¹⁾、Ricci が変性細胞に decoy cell と命名したことを Koss が彼の書物で述べている²⁾。今日では、decoy cell の多くはウイルス感染に起因するといわれている^{3,4)}。

われわれは、ある糖尿病患者の尿中に変性状態の異型細胞を認め、悪性腫瘍の存在を疑ったが悪性とは断定できず、2 年間にわたって追跡検査を行った。しかし、明らかな悪性細胞を認めることはできなかった。そこで、糖尿病患者の尿にこのような変性細胞の出現が多い傾向にあることに着目し、その出現頻度の把握により、日常業務を行っていく上で診断の助けになればとの目的において、当センターに検査依頼のあった糖尿病患者の検体について詳細に検討したので報告する。

A study on degenerative cells found in the urine of the patients with diabetes mellitus

Takahiro MORI¹⁾, C.T., I.A.C., Kohhei OHSHIMA¹⁾, C.T., I.A.C., Michiru TATENO¹⁾, C.T., J.S.C., Hiroko TAN¹⁾, C.T., I.A.C., Hideo OKUMURA¹⁾, C.T., I.A.C., Mikihiro SHAMOTO²⁾, M.D., Ph. D.

¹⁾Health Control Center Medical Association of Handa City

²⁾Division of Pathological Cytology, Fujita Health University School of Medicine

論文別刷請求先 ☎ 475-8511 半田市神田町 1 の 1 半田市医師会健康管理センター病理検査室 森 隆弘

平成 10 年 3 月 16 日受付

平成 10 年 9 月 4 日受理

II. 材料と方法

対象は平成4年4月から平成9年3月まで過去5年間に採取した糖尿病患者34例と新たに糖尿病患者より採取した尿検体20例を加え、合計54例について変性細胞の形態とその出現率について検討した。

取り扱った症例については糖尿病の診断はなされているが、おのおの患者の糖尿病重症度および糖尿病罹患期間については調査できなかった。

今回検討した変性細胞は、正常の移行上皮細胞に比べN/C比が高く、クロマチンが粗顆粒状を呈し軽度の増量を伴い、若干の重積性をなす乳頭状集塊として出現するものや散在性に出現する細胞、またN/C比が高く、核所見がスリガラス様を呈し核縁にクロマチンの凝集を伴っているものとした。

対照としては平成8年4月から平成9年3月まで1年間に当センターで採取した尿検体1718例のうち、糖尿病患者と悪性腫瘍患者を除いた1662例とした。

提出材料は新鮮な自然尿を用い、すべてオートスミアにて塗抹し、Papanicolaou染色およびMay-Giemsa染色を行ったものを用いた。なお、褪色の著しい標本については再度染色を施して鏡検した。

なお、対照尿患者および糖尿病患者の年齢分布、性別についてはTable 1に示した。

III. 結 果

検討症例では、Table 2に示すように54例中17例

(31.5%)に変性細胞が認められた(Table 2)。一方、対照については1662例中118例(7.1%)に変性細胞が認められた。しかし、1標本中に出現している変性細胞の数は正常の移行上皮細胞に対して、1/20～1/50程度であった。すなわち、糖尿病患者の尿中には対照と比較して、出現細胞数は少数ではあるが、比較的高率に変性細胞が出現することがわかった。

細胞所見については、細胞は小～中型で、N/C比が比較的高く、裸核状で散在性、または一部集塊状に出現していた。細胞質はライトグリーン好性を示し、核クロマチンは粗大顆粒状で、核縁に凝集していた。核クロマチンの増量はなく、核小体は小型のものが1個みられるか、あるいは明らかなではなかった。核はスリガラス状、濃縮状などの変性所見を呈していることが多かった。

大部分の変性細胞はウイルス感染を示唆するスリガラス状の核所見およびクロマチンの核縁凝集所見を示していた(Photo. 1, 2)が、集塊状に出現するものは乳頭状集塊を構成し、核型の不整やクロマチンパターンの多彩性がみられ一部、腫瘍細胞との鑑別が困難な変性細胞も認められた(Photo. 3, 4)。

また、スリガラス状の核所見を示す細胞と軽度重積性を示す乳頭状集塊の細胞が同一標本中に出現することはなかった。

そして、このスリガラス状の核所見を示す細胞と腫瘍細胞との鑑別が困難であった細胞がともにウイルス感染によるものであるか否かは確定できなかった。

Table 1 Sex and age of patients

Case of diabetes mellitus (54 cases)					Case of control (1662 cases)				
sex	male		female		sex	male		female	
Age	cases	%	cases	%	Age	cases	%	cases	%
～9	0 case	0.0%	0 case	0.0%	～9	7 cases	0.9%	4 cases	0.5%
10～19	0 case	0.0%	0 case	0.0%	10～19	2 cases	0.3%	3 cases	0.3%
20～29	0 case	0.0%	0 case	0.0%	20～29	25 cases	3.3%	21 cases	2.4%
30～39	0 case	0.0%	0 case	0.0%	30～39	58 cases	7.6%	34 cases	3.8%
40～49	7 cases	19.4%	0 case	0.0%	40～49	118 cases	15.4%	104 cases	11.6%
50～59	10 cases	27.8%	1 case	5.6%	50～59	191 cases	24.9%	169 cases	18.9%
60～69	14 cases	38.9%	11 cases	61.1%	60～69	164 cases	21.4%	232 cases	25.9%
70～79	2 cases	5.6%	2 cases	11.1%	70～79	117 cases	15.3%	199 cases	22.2%
80～89	2 cases	5.6%	3 cases	16.7%	80～89	45 cases	5.9%	86 cases	9.6%
90～	0 case	0.0%	0 case	0.0%	90～	2 cases	0.3%	11 cases	1.2%
Age unknown	1 case	2.8%	1 case	5.6%	Age unknown	38 cases	5.0%	32 cases	3.6%

Table 2 Cases of diabetes mellitus

	Qualitative determination of urinary sugar	Degen- erative cells	Subjective symptom and clinical information		Qualitative determination of urinary sugar	Degen- erative cells	Subjective symptom and clinical information
case 1	ND (not done)	—	Diabetic nephropathy	case 27	ND	—	Nothing
case 2	ND	+	Nephrolithiasis, Polycystic kidney	case 28	ND	—	Tachyuria
case 3	ND	—	Alcoholic liver injury	case 29	ND	—	Diabetic nephropathy
case 4	ND	—	Tachyuria	case 30	ND	+	Nothing
case 5	ND	—	Nothing	case 31	ND	—	Hypertension
case 6	ND	+	Nothing	case 32	ND	+	Diabetic nephropathy
case 7	ND	+	Hematuria, Proteinuria	case 33	ND	—	Hypertension, Hyperlipidemia
case 8	ND	—	Diabetic nephropathy	case 34	ND	—	Hypertension
case 9	ND	+	Benign prostatic hypertrophy	case 35	3+	—	Nothing
case 10	ND	—	Nothing	case 36	2+	—	Nothing
case 11	ND	—	Nothing	case 37	2+	—	Nothing
case 12	ND	—	Diabetic nephropathy	case 38	+	+	Nothing
case 13	ND	—	Nothing	case 39	4+	—	Nothing
case 14	ND	—	Nothing	case 40	3+	—	Cerebral apoplexy
case 15	ND	+	Nothing	case 41	4+	—	Nothing
case 16	ND	+	Hypertension	case 42	4+	+	Nothing
case 17	ND	—	Hypertension	case 43	2+	+	Nothing
case 18	ND	+	Nothing	case 44	+	—	Hypertension
case 19	ND	—	Hypertension	case 45	±	—	Heart disease
case 20	ND	—	Nothing	case 46	±	—	Nothing
case 21	ND	—	Hypertension	case 47	4+	—	Nothing
case 22	ND	+	Hypertention	case 48	3+	—	Nothing
case 23	ND	+	Severe DM, Hematopyuria	case 49	2+	—	Hypertension, Heart disease
case 24	ND	—	Hypertension, Hyperlipidemia	case 50	3+	+	Nothing
case 25	ND	—	Hypertension, Cystitis	case 51	2+	+	Hypertension
case 26	ND	—	Glomerulonephritis	case 52	2+	+	Nothing
				case 53	2+	—	Hypertension
				case 54	+	—	Nothing

Photo. 1 A transitional cell showing degenerative atypia has a ground-glass nucleus (Pap. stain×100)

Photo. 2 A transitional cell with atypia which shows high N/C ratio seems to be viral infection (Pap. stain×100)

Photo. 3 A cluster of degenerative transitional cells with atypia. Degenerative vacuoles are seen in the cytoplasm (Pap. stain×100)

Photo. 4 A sheet of degenerative transitional cells with atypia. The N/C ratio is relatively low, but their nuclei show irregular in outline and the chromatin shows various patterns (Pap. stain×100)

IV. 考 察

糖尿病ははじめ多尿，頻尿を主訴とする疾患であるが，やがて慢性合併症として蛋白尿，浮腫，高血圧，腎不全を伴う腎障害（糖尿病性腎症）をきたす。糖尿病患者は感染に対する抵抗力が低下し，尿路感染症を引き起こしやすく，細菌尿となることも多い。神経性膀胱の発現頻度も高いため，尿のうっ滞が起こりやすい。また，“浸透圧仮説”によれば通常，グルコースが細胞に取り込まれるにはインスリンの作用が必要である。しかし，糖尿病性合併症と関連の深い組織ではグルコースの細胞膜透過にインスリンを必要とせず，細胞外のグルコースの濃度に依存している。したがって，高血糖状態になるとグルコースの流入が亢進し，細胞内に浸透圧の上昇を招く。そして細胞内に水分が貯留し，細胞は浮腫状態になるといわれている⁵⁾。その結果糖尿病患者の尿には，その他の患者や健常者の尿と比べ高率に変性細胞が出現すると考えられる。しかし，追加検討した糖尿病患者 20 例について糖定性検査を試みたが，糖定性結果の強弱と変性細胞の出現頻度には明らかな相関関係は認められなかった。

糖尿病患者でヒトポリオーマウイルス感染を疑った細胞の 25% がヒトポリオーマウイルス陽性であったとの報告⁶⁾もあるところから，われわれの検討した症例の少なくとも一部はウイルス感染細胞であった可能性は否定できない。

また，糖尿病患者群のなかで膀胱炎，腎炎，糖尿病性腎症をきたしている患者についてはほとんど変性細胞は認められなかったが（1/7 症例），腎結石の患者

については細胞質辺縁のはっきりしない N/C 比の比較的小さな核濃縮を示す変性移行上皮細胞が少数認められた（1/1 症例）。

しかし，膀胱炎，腎炎，糖尿病性腎症患者の標本中には炎症細胞の出現が少なく，高度の炎症を伴う血膿尿を示す患者には，背景に炎症細胞を伴い N/C 比が高く，軽度のクロマチンの増量を伴う変性移行上皮細胞が散在性に認められ（1/1 症例），炎症の度合いと変性細胞の出現には関連性があると示唆された。

糖尿病患者の尿において，ウイルス感染および結石などと無関係な変性細胞の同定については，ウイルス感染細胞や結石患者などを除いた症例で尿中の糖濃度と変性細胞の出現様相について検討を加える必要があると考えられる。一方，ウイルス感染細胞の有無についても，種々のウイルス，特にヒトポリオーマウイルスに対する免疫染色などによる検討が必要である。

今回検討した症例で N/C 比が大きく，すりガラス状の核所見を示す細胞と悪性細胞との鑑別は比較的容易であると思われたが，集塊状に出現している変性細胞については，悪性細胞との鑑別が困難な症例もあった。また，今回の検討に至るきっかけとなったように検討症例の中には悪性腫瘍細胞の存在を疑い 2 年半もの間，追跡検査をしたが腫瘍細胞が認められなかった症例も存在していた。

糖尿病患者症例における尿細胞診については，尿中への変性細胞の出現頻度が高いことを念頭において，悪性細胞の有無，感染症などについてスクリーニングする必要があると考えられた。

本論文の要旨は, 第36回日本臨床細胞学会秋期大会において発表した。

Abstract

Objective : Degenerative transitional cells with an increased nuclear/cytoplasmic ratio are often observed in the voided urine of patients with diabetes mellitus (DM). We examined the incidence of degenerative cells in the urine of DM patients.

Study Design : The urine of 54 patients with DM were available for the study. The urine of 1662 cases, which did not include that of patients with malignant tumors and/or with DM, was used as a control.

Results : Degenerative cells were observed in the urine of 17 cases with DM (31.5%), and in 118 control cases (7.1%), a markedly higher incidence in the urine of DM patients.

The majority of these degenerative cells seemed to be viral-infected, but we could not prove this. Degenerative cells of some cases were difficult to differentiate from malignant cells.

We must pay attention to the cytologic screening of the urine of DM patients.

文 献

1) Papanicolaou, G.N. The urinary and male genital

- systems. In Atlas of Exfoliative Cytology. Cambridge, Massachusetts : Harvard University Press, 1954.
- 2) Koss, L.G. In Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Basis. Philadelphia : J.B. Lippincott Co., 1968 : 409~410.
- 3) 矢谷隆一, 坂本穆彦. 細胞診を学ぶ人のために. 泌尿・生殖器の細胞診, 東京 : 医学書院, 1993 : 205.
- 4) Ahmed, M.N. Cytomorphology of Benign Conditions. Urinary Tract Cytology. New York : Thieme Medical Publishers, Inc., 1987 : 45.
- 5) 堀田 饒, 坂本信夫. 糖尿病性ニューロパチー. 門脇孝編. 糖尿病の分子医学. 東京 : 羊土社, 1992 : 176~177.
- 6) 上田順子, 岩田隆子, 岡野こずえ, 山下 勝, 村上喜信. *In situ* hybridization 法による尿中 BK ウイルス, JC ウイルス感染細胞の検出とその経過観察. 日臨細胞誌 1996 ; 35 : 524~529.
- 7) Takahashi, M. Urinary tract. Color Atlas of Cancer Cytology. New York : Igaku-Shoin Tokyo, 1981 : 495.
- 8) Kern, W.H. Urinary tract. In Comprehensive Cytopathology. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 1991 : 445.
- 9) Coleman, D.V. The Cytodiagnosis of Human Polyomavirus Infection. Acta Cytologica 1975 ; 19 : 93~96.
- 10) Rone, V.R. Urogenital tract and prostate. In Clinical Cytopathology & Aspiration Biopsy. Norwalk, Connecticut : Appleton & Lange, 1990 : 201~202.