原 著

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——

東京医科歯科大学第二外科学教室（主任・浜口栄祐教授）
三 楽 病 院 外 科

松 本 俊 一**

目 次

- I 緒 言
- II 症例および研究方法
- III 研究成績
 - A 剝離胃良性異型細胞の形態
 - 1. 核 膜
 - 2. 核小体数と核小体の赤染性
 - 3. クロマチン量の増加とクロマチン型
 - 4. 白血球封入細胞
 - 5. 印環細胞および空胞細胞
 - B 良性異型細胞の発生母地
 - a 急性炎症性変化
 - 1. 上皮層内白血球浸潤
 - 2. 分芽形成 (Knospensbildung)
 - b 慢性炎症性変化
 - 1. 腸上皮化生
 - 2. 腺萎縮と被蓋上皮の過形成
 - 3. 再生上皮
 - 4. 異型上皮巢
- IV 考 察
- V 結 論

I 緒 言

近年胃細胞診の進歩はめざましく、X線および内視鏡

* Cytological diagnosis on the gastric cancer by the proteolytic enzyme lavage method.

—The cytological pattern of the benign atypical cells and its histological background—

** Shunichi Matsumoto

(The 2nd Dept. of Surg., Tokyo Med. & Dent. Univ. Sch. of Med. and the Dept. of Surg., the Sanraku Hosp.)

検査とともに早期胃癌の発見には不可欠の診断法として高く評価されつつあるが、胃内に剝離した細胞より癌を診断する試みはかなり古くからあり、前世紀より報告されている。しかし当初の Rosenbach⁷⁷⁾, Boas¹⁰⁾, Marini⁴⁴⁾による報告は単にその細胞の観察にすぎない。1947年 Papanicolaou⁷³⁾ & Cooper⁷⁴⁾ が胃内腔を生理食塩水で洗浄することにより積極的に細胞を剝離させ、これを採取し、その細胞像より胃癌の細胞学的診断を確立する以前には、むしろその診断的価値に対する否定的な報告を認めるのみである。Papanicolaou の報告⁷³⁾以後でも当初は Pollard et al.⁷⁵⁾ のごとく、その診断的価値に懐疑的な報告が散見される。漸次採取法の改善がもたらされ、その診断成績は向上し、臨床的に広く応用されるようになってきた。

すなわち Graham et al.²³⁾, Seybolt⁸⁷⁾, 綾部⁵⁾, 太田(敏)⁶⁷⁾, 杉本⁹²⁾, 津田⁹⁷⁾が空腹時胃液中の剝離細胞の検出による成績を報告、ついで Fishermann¹⁹⁾ Ulfelder et al.⁹⁹⁾, Fremont-Smith et al.¹⁷⁾, Seybolt⁸⁶⁾ Richardson et al.⁷⁶⁾, 綾部⁵⁾, 湯川¹¹⁴⁾, 原島²⁶⁾, 阿方¹⁾, 黒川³⁸⁾が生理食塩水で胃内を洗浄し、細胞採取を試みた。さらに擦過法として Abrasive balloon および Zelltupfsonde らが考案された (Panico⁷⁰⁾, Cooper & Papanicolaou¹⁴⁾, Massey & Rubin⁴⁶⁾ Ayre & Oren⁶⁾, Chapmann et al.¹³⁾, Henning & Witte²⁹⁾, 米村¹¹³⁾, 宇留賀¹⁰⁰⁾, 福田²⁰⁾, 信田⁸⁸⁾, 阪⁸¹⁾). 1951年 Rosenthal⁷⁸⁾ および 1953年 Rubin⁷⁹⁾ の報告にはじまった蛋白融解酵素洗浄法は湯川^{115, 116)}, 山田^{104, 105)}, 山形¹¹²⁾, 信田⁸⁹⁾により行なわれ、その手技の簡便なところから広く一般化し、日常の検査法になりつつある。これら種々の方法の考案により、胃癌診断率は初期の22%から最近90%前後にまで向上してきた。

最近これらの方法に加えて、透視下に水溶性造影剤を混合した蛋白融解酵素溶液で洗浄する選択的洗浄法²⁾,

ファイバースコープと併用する直視下洗浄法^{34,89)}の開発により、診断率はさらに著しく改善され、胃粘膜に局限している早期胃癌の発見も急速に増加しつつある。これらの報告を通覧すると、最近の研究の中心は細胞の採取法の改善にあり、細胞の形態学的判定についての研究は比較的少ない。文献によると胃細胞診が臨床に応用された初期の頃に Papanicolaou⁷⁴⁾, Panico^{71,72)} が剝離胃上皮細胞および胃癌細胞の cytologic pattern を報告して以来、Glass²¹⁾, Schade⁸⁴⁾ また本邦では著者ら¹⁰⁷⁾ が検討した良性異型細胞の形態についての報告以外に積極的に疑陽性および誤陽性 (false positive) の原因となる胃の剝離細胞の形態の分析を試みた報告は少ない。

剝離細胞とその母地である胃粘膜組織の関係を検討した報告はさらに少なく、癌細胞とまぎらわしい良性異型細胞の組織母地についての系統的な研究はきわめて少ない。

一方、従来の文献において、高い胃癌診断的中率を得た報告でも必ず同時に誤陽性の誤りを犯している。いかに早期癌を高率に発見しても、その反面誤陽性の誤りを高率に犯すならばその臨床的価値は相殺される。胃細胞診においては疑わしい病変から合理的に細胞を採取し診断に供するとともに誤陽性や疑診をいかにして少なくするかということが、癌の正診率を高めると同時にその診断的価値を高める主要な要素になる。故に癌とまぎらわしい良性異型細胞の正しい形態学的認識とその組織学的母地の決定は、現在の胃細胞診にとって重要な意義がある。

著者は昭和35年以来、山田らとともに蛋白融解酵素洗浄法^{48, 105, 109)}により胃癌の細胞診を施行し、その間、診断成績および細胞学的考察についてたびたび発表^{106, 107)}してきた。本論文ではこれらの症例のうち、癌と非癌との境界の細胞像を示す症例のみを取り上げ、剝離細胞像を明らかにするとともに、これらの症例の切除胃の病理組織像との関係を比較検討し、この領域における剝離細胞診の意義について考察を加えた。

Ⅱ 症例および研究方法

対象とした症例は、昭和31年より昭和42年の12年間に多くの協同研究者とともに蛋白融解酵素洗浄法により胃細胞診を行なった1,470例である。その全体の診断成績は表1・1および1・2のごとくである。この大部分は通常の蛋白融解酵素洗浄法によって行なわれた症例であるが、そのうち343例は同愛記念病院外科でX線透視下に選択的洗浄法が施行された、また最近の20例は直視下洗浄法により行なわれたものである。

表 1・1 蛋白融解酵素洗浄法による成績

病 名	細 胞 診 断		症例数	診断率
	+	－		
胃 癌	286	62	348	82.0%
胃悪性リンパ腫	2	1	3	
胃 潰 瘍	4	194	198	97.2%
十二指腸潰瘍	0	65	65	
慢性胃炎	5	74	79	
胃ポリープ	0	21	21	
その他	0	4	4	
非手術例	0	752	752	
計		1,470		

表 1・2 直視下細胞診の成績

病 名			症例数	細胞診断率	
				(+)	(－)
癌	進 行 期	癌	9	100%	0 %
		癌	1	100	0
非癌	胃 潰 瘍 ポリープ、慢性胃炎		8	0 %	100%
			3	0	100

本研究は、これらの症例から以下に示す症例計55例を選び出し、改めて同一の細胞形態学的規準に立脚して総合的に詳細に再検討した結果である (表3参照)。すなわち多少とも剝離細胞診上問題となった ClassⅢおよび誤陽性の症例15例、対照として標本の保存良好な胃癌症例20例と、多少とも正常の剝離細胞像と異なる細胞の出現した ClassⅡの症例20例の塗抹標本を材料とした (表1・3)。

これらの症例中、形態学的に詳細に検討した細胞数は合計7,000個、うち癌例3,000個、ClassⅢ例2,000個、ClassⅡ例2,000個で、各症例の標本中もっとも異型性の強い細胞のみを各例平均127個選び出し検鏡した。

細胞採取法は先きに述べたごとく、主として蛋白融解酵素洗浄法であるが、この方法は次のごとくである。

早朝空腹時、Reh fuss 胃管、または Levin 管あるいは同愛式胃細胞診用チューブを経口的あるいは経鼻的に十分に胃内へ挿入、胃液を可及的に吸引し、さらに200 ml の微温生理食塩水で胃内腔を洗浄し、この液を可及的に排除し、次いで pH5.6、1/10N酢酸緩衝液200~300 ml に α -chymotrypsin 約10mg を溶解し、この液を全量注入、その後吸引注入の操作を反覆繰り返す。この間に病変部位を確実に洗浄するために、体位変換を行なう。

噴門部の洗浄は仰臥位で骨盤高位，幽門部小弯の病変では右側臥位，大弯側の洗浄は左側臥位で病変部位を十分に洗浄するように体位変換および洗浄操作をそれぞれ数回繰り返す，この操作が終了後，洗浄液を十分に吸引回収する。

同愛病院で行なわれた症例はX線透視下を選択的に病変部を洗浄する方法で細胞採取が行なわれた．その詳細

表 1・3 研究材料症例

症例 1・細胞診断 Class II

No.	氏 名	年齢	性	組 織 診 断
1	S. N	58	男	萎縮性胃炎 胃ポリープ
2	M. S	58	女	萎縮性胃炎 胃ポリープ
3	H. M	56	女	胃ポリープ
4	H. K	42	女	胃平滑筋腫，萎縮性胃炎
5	K. H	36	男	胃潰瘍 ul-II
6	S. Y	42	男	胃潰瘍 ul-III
7	B. T	48	男	胃潰瘍 ul-III
8	S. M	51	男	胃潰瘍 ul-II
9	T. M	62	女	胃潰瘍 ul-IV
10	Y. N	47	女	胃潰瘍 ul-III
11	K. H	47	男	胃潰瘍 ul-III
12	T. T	30	男	多発性胃潰瘍ul-III+ul-IV
13	Y. S	65	男	巨大皺襞性胃炎
14	S. A	23	男	萎縮性胃炎
15	T. A	54	女	胃ポリープ 萎縮性胃炎
16	T. I	64	女	萎縮性胃炎
17	H. Y	21	男	萎縮性胃炎
18	K. H	40	男	萎縮性胃炎
19	A. H	52	男	萎縮性胃炎
20	T. M	36	男	胃潰瘍 ul-III

症例 2・細胞診断 Class III

1	T. I	63	男	萎縮性胃炎 胃ポリープ
2	S. K	56	男	胃潰瘍 ul-IV
3	T. S	52	男	胃ポリープ 異型上皮巣
4	N. K	38	男	巨大皺襞性胃炎
5	S. O	61	女	萎縮性胃炎 異型上皮巣
6	M. T	67	男	胃潰瘍 ul-IV
7	M. T	54	男	過形成胃炎
8	K. K	51	男	胃潰瘍 ul-IV
9	K. S	44	女	胃潰瘍 ul-IV
10	M. H	54	女	胃潰瘍 ul-IV
11	M. T	51	男	胃ポリープ
12	Y. N	39	女	胃潰瘍 ul-III
13	S. T	67	男	胃潰瘍 ul-IV
14	K. O	36	男	胃潰瘍 異型上皮 ul-II
15	N. Y	49	女	巨大皺襞性胃炎

症例 3・細胞診断 Class IV~V

No.	氏 名	年齢	性	細胞および組織異型度
1	H. I	51	女	SAT III CAT III
2	T. I	55	男	SAT III CAT III
3	M. M	60	男	SAT III CAT III
4	S. I	58	男	SAT III CAT III
5	M. H	63	男	SAT III CAT III
6	S. Y	57	女	SAT III CAT III
7	T. Y	53	男	SAT II CAT III
8	I. K	48	男	SAT II CAT III
9	J. H	56	女	SAT II CAT II
10	S. T	58	男	SAT II CAT I
11	H. T	49	男	SAT I CAT II
12	T. O	48	男	SAT II CAT II
13	M. O	47	女	SAT I CAT I
14	T. Y	58	女	SAT III CAT II

【早期癌】

15	K. K	54	男	潰瘍癌 SAT I CAT I
16	G. T	70	男	粘膜癌 SAT I CAT I
17	T. T	36	女	粘膜癌 SAT I CAT I
18	T. A	48	女	粘膜癌 SAT III CAT I
19	R. M	60	男	潰瘍癌 SAT II CAT II
20	M. I	48	男	ポリープ癌 SAT I CAT I

は研究グループの安藤が報告した^{2, 80)}ので省略する。

最近の症例に行なった直視下洗浄法³⁴⁾は，早 朝 空 腹 時，前処置として0.5mg 硫酸アトロピン1A皮下注射のもとに，ファイバーストスコープK型を挿入，病変部を直視下に，蛋白融解酵素洗浄法におけると同様 α -chymotrypsin 約 10mg を溶解した 酢酸緩衝液 (pH. 5.6, 1/10N) で洗浄，病変部の出血，粘液苔の剝離などの所見にて十分に洗浄できたことを確認した後，ファイバーストスコープを抜去，同愛式細胞診用チューブを挿入，洗浄液を十分に回収した。

回収した洗浄液は直ちに 3,000r.p.m. 5 分間遠沈し，沈渣の塗抹標本を 5～6 枚作製し，エーテル・エチールアルコール等量混合固定液に30分以上固定，ヘマトキシリン・エオジン染色を行なった．これら 3 方法は，いずれも蛋白融解酵素洗浄液で細胞を採取しているため剝離細胞像はいずれの方法でも同じである。

全対象症例の切除胃の組織学的検索は，原則として前壁，後壁，小弯の 3 カ所を切出し，また特に潰瘍，びらん，隆起および陥凹のある部位は上記の他に階段状切片を作製し，各例最少 6 枚から最高40枚の切片 標 本 を 作 り，ヘマトキシリン・エオジン染色により検鏡した。

Ⅲ 研究成績

A 剝離胃良性異型細胞の形態

対象例の臨床診断分類は長期間にわたって数人の医師により行なわれたものであり、必ずしも診断が同一基準に従っているとはいえないので、まず対象例を全体として総合的に再検討し、Papanicolaou 規準⁷³⁾および先きにわれわれが発表した胃良性異型細胞の基準(表2)で再分類し ClassⅡ, ClassⅢおよび癌例に分けた(表3)。その多くは臨床的にすでに下された診断と同様であるが、誤陽性の診断を下した例は、すでに癌でないことが明らかであるので、すべて ClassⅢに分類した。

表 2 胃良性異型細胞の規準 (山田, 松本, 三川 1963)

- 1 細胞群は上皮性結合を示し、印環細胞を含む場合もある。
- 2 細胞の大小不同は比較的強く、多核細胞、相互封入体細胞も出現する。
- 3 細胞質の変化および細胞の染色性は不定である。
- 4 核、細胞比はかなり大きい。核小体も拡大し、数は不定である。1 個の場合は非常に著明となる。また核小体の赤染性があることが多い。
- 5 クロマチン量が少く、核辺縁はしなやかな円弧状を呈す。
- 6 クロマチンは粗大で平等分布を示さない。
- 7 これらの異型性は細胞相互間で比較的均一である。

表 3 本研究における細胞診症例の再分類

	臨 床 診 断	再 分 類 診 断
ClassⅡ	21 例	20 例
ClassⅢ	11	15
ClassⅣ (癌)	23	20
計	55	55

すなわち、

ClassⅡ 例一異常の細胞を認めるか悪性の兆候なし
……陰性

ClassⅢ 例一かなり高度の異型性の細胞を認める
が、確定的には悪性とは決められない
……疑陽性

癌 例一すべて ClassⅣ以上の診断をつけたもの
の……陽性

とした。

細胞像全体としては同一基準のもとに通常の診断方法に従って再分類された症例群は表3のごとくである。以下の症例別の記載および所見はこの分類に基づくもの

である。

表 4・1 核膜不整と肥厚の関係

細胞診断	核膜	不整	+	+	-	-	被 検 細胞数 (平均)	症例 数
	肥厚	+	-	+	-	-		
ClassⅡ		5.0	7.0	40.0	48.0		2,000 (100)	20
ClassⅢ		5.2	8.8	42.0	44		2,000 (133)	15
ClassⅣ		22.5	22.5	23	32		3,000 (150)	20
ClassⅣ (早期癌)		6	9	36	49		400 (100)	4

この ClassⅡ, ClassⅢ および 癌症例群における剝離細胞内構造の特徴を細胞1個ずつ強拡大の視野(1,000倍)にて検討した。そのうちで特に診断上有意義と思われる細胞像の所見のみについて記載する。すなわち形態学的各特徴は核膜の状態、核小体数と赤染性、クロマチンの状態で主として核内構造を検討した結果に限定する。細胞質についての特徴は記載しない。対象例のヘマトキシリン・エオジン染色標本では、細胞質にほとんど特徴的な所見がないからである。さらに、これに加えて炎症性変化を質的に示す白血球封入細胞、また腸上皮化生の際に出現する良性印環細胞も併せて検討した。各項における百分率は、各群の被検細胞数全体に対する各細胞学的特徴を有する細胞の割合である。

a 核 膜

核膜肥厚の程度、辺縁不整の有無について剝離細胞の分布は表4・1および4・2のごとくである。ClassⅡ群、ClassⅢ群の剝離細胞の大部分は核膜不整がない。不整の存在するものはClassⅢ群では14%、ClassⅡ群は12%にすぎない。これに対して癌例は45%に不整が認められた。この所見は有意の差と考えられる。

表 4・2 核膜不整の出現頻度

細胞診断	核膜不整	+	-	被 検 細胞数 (平均)	症例数
ClassⅡ		12.0%	88.0%	2,000 (100)	20
ClassⅢ		14.0	86.0	2,000 (133)	15
ClassⅣ		45.0	55.0	3,000 (150)	20
ClassⅣ (早期癌)		15.0	85.0	400 (100)	4

核膜肥厚の存在はClassⅡ群45%、ClassⅢ群47%、癌例56%である。つぎに肥厚と不整を有する細胞は癌例

にきわめて多く認められる。その百分率は Class II 群 5%, Class III 群 5.2%, 癌例 22.5% である。さらに胃癌研究会分類による組織異型 (SAT), 細胞異型 (CAT) に従って SAT II ~ III, CAT II ~ III の症例の剥離細胞では核膜不整および肥厚の著しい細胞の出現頻度が多くなる。しかし分化型の早期癌では 6% にすぎない。また表から明らかなごとく、癌例では核膜不整のないもの、核膜肥厚のないものもほぼ平均した頻度で出現しており、癌細胞形態の多形性の一断面を示している。

b 核小体数と核小体の赤染性

各群の核小体の所見には核小体の分布、その数および染色性を除き著明な差はなかった。特に従来しばしば診断上重要視されている核小体の大きさに関しては、プランニメーター測定の結果は、細胞および核のプランニメーター測定と似て (図1, 2), 各群はほぼ同様の測定値を示し、その間に有意の差は得られなかった。

核小体の分布異常、特に多核小体細胞において、同一核内の核小体の位置が症例により著しく異なる所見は癌例にしばしば認められるが、この分布の異常の程度を表現する規準の設定が困難であるので、具体的に核小体分布異常の出現頻度については図示することができなかった。ただ Class III 群では同一核内で核小体の大きさ、および染色性がかかなり異なる場合があり、癌例の多核小体細胞の核小体はそれぞれ著明化する傾向がある。

剥離細胞の核小体数の分布は図3のごとくである。Class II 群, Class III 群, 癌例 とほぼ同じ傾向の分布曲線を示す。この表によると癌例では核小体数 3 個以上の細胞の出現が他群に比してやや多い。しかし核小体 1 個の細胞は癌例では被検細胞の 47%, 2 個以上は 53% である。Class III 群では核小体数 1 個の細胞は 53%, 2 個以上の細胞は 47% と逆の関係になっており、さらに Class II 群の核小体 1 個の細胞は 56% と僅かに増加してくる。

Class II, III のごとき境界領域の細胞はヘマトキシリン・エオジン染色標本で核小体がしばしば赤く染ることがある。この現象を仮に核小体の赤染性を名づけて、その分布を調べてみた。図2に示すごとく Class III 群では剥離細胞は赤染性の核小体を有するものが多く、しかもそれは癌例よりもむしろ高頻度に認められた。この赤染性核小体細胞の分布は図4のごとくである。Class II 群の細胞のうちで核小体の増加した細胞では赤染性核小体は著しく減少する傾向があり、これに対して、Class III 群と癌例では似た傾向にあり、多核小体細胞も高頻度に赤染性の核小体を有する。

非赤染性の核小体を有する細胞も少数出現するが、その頻度は最高 20% 前後である。また Class III 群では核小

図1 剥離癌細胞および良性異型細胞のプランニメトリー (細胞)

図2 核プランニメトリー

図3 剥離細胞の核小体数

図 4 核小体の数と赤染性の関係

体の周囲にクロマチン顆粒が付着することが多い。癌例ではクロマチンの増加のため核小体周辺の状態が判然としない場合、あるいはむしろその周辺に輪状にクロマチンが欠如し、空胞のごとく見えることがある。

c クロマチン量の増加とクロマチン型

クロマチン量の増加の程度により、乏しい(－), 中等度増加(+), 高度増加(++)の3段階に分類し, その増加程度を調べた。またクロマチン型は図6・1のごとき Grundmann の分類に準じて粗大顆粒型 (I型), 細顆粒型 (II型), 雲状型 (III型) に分けて, クロマチンの形態を比較検討した。一般的に核質の増加としてしばしば表現される所見は必ずしも明確でないが, ここではクロマチン量の増加をもってこの状態を規定した。

クロマチンの増加は癌例では被検細胞の60%, Class

図 5 剥離細胞のクロマチン量増加の変動

III群では30%, Class II群では28%に認められた。クロマチン量の増加に関してはClass II群, Class III群は同じ傾向を示し, 癌例とは著しい差を示している(図5)。

クロマチン型は癌例では粗大顆粒型 (I型) 42.8%, 細顆粒型 (II型) 26.3%, 雲状型 (III型) 30.9%である。Class III群のクロマチン型はI型44.5%, II型33.7%, III型21.8%である。すなわち半数がI型で, 1/3がII型となり, III型は1/5にすぎない。Class II群ではI型41%, II型30.3%, III型28.7%であり, クロマチン型による各群の特徴に有意のものは認められない(図6・2)。

図 6・1 クロマチン型 (Grundmann)

左: 粗大顆粒型 (I型)

中: 細顆粒型 (II型)

右: 雲状型 (III型)

次にクロマチン量とその型との関係を見ると, 以下のごとく各群に著明な差が出現してくる(図7)。すなわちクロマチン量の多い細胞のみについてそのクロマチン型の分類をすると, Class II群では粗大顆粒型 (I型) 58.5%, 細顆粒型 (II型) 11%, 雲状型 (III型) 30.5%であり, 上記のClass II群の全体の細胞のクロマチン型分布と大差がない。しかしClass III群ではI型68.4%, II型11.4%, III型20.2%となり, I型の出現頻度がむしろ増加する。癌例ではいずれのクロマチン型の細胞もクロマチン量の増加が著明であるが, I型57.2%, II型10.8%, III型32%で, 特にIII型を有するクロマチン増加細胞が増してくる。これは癌細胞のみに特徴的である。これを胃癌の分化度により, SAT IIIとSAT I~IIにわけるとクロマチン増加と型分類の関係はSAT IIIではさらにクロマチンII, III型で, その増量を認める細胞が一層著明に増してくる(図8)。換言すればクロマチン型のII, III型で, しかもその量が増加した細胞は癌細胞の可能性が高いということになる。

以上の細胞所見を総合すると, Class IIIと癌細胞との特徴的な差はClass IIIでは核膜が平滑で一般にクロマチン量の少ない点, およびクロマチン型の粗大顆粒型 (I型)が多く, 細顆粒型 (II型), 雲状型 (II型)の細胞

図 6-2 クロマチン型

図 7 クロマチンの増加とその型分類の関係

図 3 クロマチン増加とその型分類の関係

が混在してもそのクロマチン量が少ないことである。

d 白血球封入細胞

この形態の剝離細胞は上皮性と組織球性の食細胞由来の2種類が認められるが、その第1は大型で、核は一端に押しやられ、細胞質内に1個から数個の白血球が封入されて細胞質は乏しい。その第2は組織球性のもので比較的細胞質が広く、ざらざらとした粗い感じがする。いずれも核異型はなく、明らかに良性のものである。上皮性由来の本細胞は Class II 群では症例の25%、Class III 群では50%に認められたが、一般の剝離上皮細胞ほど多数ではない。

e 印環細胞および空胞細胞

一見して他の細胞と区別できる形態を示しているが、良性と悪性の2種類がある。良性印環細胞は小型で杯細胞の剝離したものであるが、核異型は少なく、核はあまり圧排されていない。核の大小不同、辺縁の硬化もない。しかし悪性印環細胞は細胞および核のいずれも大型で大小不同があり、しかもクロマチン量が増加し、核の辺縁は不整である。これは膠様癌に由来するものであり、前者は腸上皮化生に由来するものである。その他、胃粘膜上皮は腺上皮であるため、細胞質内に大小種々の空胞をもつ細胞（空胞細胞）が剝離する場合があるが、この細胞の良性あるいは悪性の判定も核異型により最終的に診断すべきものである。

B 良性異型細胞の発生母地

採取した剝離細胞の発生母地を求めるべく、Class II、Class IIIの全対象例 35例の切除胃の粘膜上皮の表層部の変化を病理組織学的に検索し、これと剝離細胞像と対比した。

対象症例を疾患別にみると、胃潰瘍17例、うち1例は潰瘍瘢痕であり、すでに上皮の修復が完成した形態であった。慢性胃炎11例、うち4例は過形成性胃炎で、このうち3例に巨大皺襞が認められた。胃ポリープは7例

で、いずれも腺腫性ポリープで周囲粘膜は萎縮性胃炎の状態である。剝離細胞の母地を検討する場合、疾患別に症例を分類することは、多くの組織学的病変が重複するので、個々の胃粘膜の病理組織学的変化を取り上げ、剝離細胞の異型と密接な関係があると考えられる変化のみに限った。すなわち急性変化としては、(1)上皮層内細胞浸潤、(2)分芽形成 (Knospenbildung)、慢性変化として、(3)腸上皮化生、(4)再生上皮、(5)被蓋上皮の過形成、(6)腺萎縮、(7)異型上皮巢などの病変について詳細に検討した。

a 急性炎症性変化

a) 上皮層内白血球浸潤

急性炎症を伴う胃粘膜では白血球は粘膜層内に浸潤するのみならず、上皮層をつらぬいて浸潤する所見がしばしば見られる (写真19, 21)。この白血球が上皮層内に存在したまま剝離すると、白血球封入細胞 (leucocyte inclusion cell) (写真5) の形で剝離細胞診に際して見られると考えられる。

Class II 群, Class III 群の全症例中、中等度以上の白血球封入細胞の出現した症例の切除胃の組織像には全例に、しかも前壁、小弯、後壁すべてに白血球の上皮層内浸潤が認められた。一方、細胞診の標本中白血球封入細胞がまったくないか、または少数しか剝離していない Class II 群, Class III 群の症例では前壁、小弯、後壁にそれぞれ30%、50%、30%に上皮層内への白血球浸潤が認められた。白血球封入細胞の出現した例では多核白血球を中心とする多種類の炎症性細胞および種々の組織球が同時に剝離しており、しかも上皮細胞も多数剝離し、多少大型化するので、その剝離細胞像は一般にきわめて多彩であるが、これに対応して組織像にも炎症性の多彩な変化が見られる。しかし上皮細胞の異型性は少なく、白血球の上皮層内侵入像を中心とした急性胃炎のシェーブの症例では上皮細胞の異型性はほとんど認められない。

b) 分芽形成 (Knospenbildung)

この変化は胃炎性変化の急性シェーブの修復状態にしばしば見られるが、組織の再生現象の一部であるため、その細胞の剝離性は著しいと考えられ、しかも組織の最表面での変化であるので、この分芽形成と剝離細胞像との関係を検討した。

この病変を程度により、次のごとく3段階に分ける。全標本にまったく見られない場合(-)、散在性に数枚の標本に存在する場合(+), 全標本に散在性にあるもの(++)である (表5)。出現状態は前壁、小弯、後壁を通じて Class II 群では68%に分芽形成が存在し、部位的の差は認められない。Class III 群では前壁、小弯、後壁

を通じて64%に出現し、Class II 群の出現率とは大差はない。組織標本 (写真19) における分芽形成の構成細胞は核質は乏しく明るく、核異型がなく、細胞の大小不同もなく、核・細胞質比も小さい。これらの形態は Class III 群に出現する良性異型細胞 (写真7~12) の細胞大小不同、核の大小不同、核・細胞質比の増大などの異型性が少なく、むしろ Class II 群の剝離細胞と類似している。したがって分芽形成を構成している細胞は Class II 群の剝離細胞の母地で Class III 群のそれとは考えることはできない。

b. 慢性炎症性変化

a) 腸上皮化生

次に示すごとく腸上皮化生の程度を一〜++まで3段階にわけて検討した (表6)。

- 全標本中まったく化生が存在しない
- 十 散在性に数標本に認められる
- ++ 全標本中にみられる

細胞診で Class II, Class III と診断された2群でそれぞれ腸上皮化生の程度をみると、Class II 群では胃潰瘍、胃ポリープ、慢性胃炎の基礎疾患と関係なく40%に腸上皮化生が存在し、Class III 群では60%に腸上皮化生が存在した。しかも後者では化生の高度のものが多く (写真20)、これは前壁、小弯、後壁いずれについても同様であった。各群のうち腸上皮化生の程度が(++)の症例の出現頻度を見ると Class II 群18%、Class III 群30%である。高度の腸上皮化生を示す組織それ自体には異型細胞が見られないから、これ自身は高度の異型を示す良性異型細胞の母地とは考えられないが、腸上皮化生の頻度が Class II 群と Class III 群と比較すると40%から60%に増加し、また高度の腸上皮化生の頻度は Class II 群18%から Class III 群30%に増加している結果より考えて、良性異型細胞の発生源としての関係があるものと考えられる。

b) 腺萎縮と被蓋上皮の過形成

両者の組織学的所見は症例により著しく異なるので、まず腺萎縮について検索した。萎縮のまったく存在しないものから高度の萎縮状態 (Anadenie) まで4段階に分類し、Class II 群と Class III 群でこの関係をみると (表7)、Class II 群では前壁、小弯、後壁を通じて症例の72%に中等度以上の腺萎縮が認められる。Class III 群においても76%に腺萎縮が存在する。この結果は有意の差を示すものではない。しかし傾向としては高度の萎縮は Class III 群に多い。すなわち Class II 群の症例では10%以下であるにもかかわらず、Class III 群の症例では33%に高度の萎縮が認められた。すなわち剝離細胞の異型化

表5 切除胃の分芽形成の頻度

Knospenbildung		前 壁		小 弯		後 壁	
	程度	幽門腺領域	胃底腺領域	幽門腺領域	胃底腺領域	幽門腺領域	胃底腺領域
Class II	—	• • • • •	• •	• • • • •	• • •	• • •	• • • • •
	+	• • • • •	• • • • •	• • • • •	• • • • • • •	• • • • • • •	• • • • •
	++	• •	• • • • •	• •	• •	• • • • •	• • • • • •
Class III	—	• • •	• •	• • •	• • • • •	• •	•
	+	• • •	• • •	• •	•	• • • • •	• • • • •
	++	•	• •	• •	• •		• •

表6 切除胃の腸上皮化生の頻度

		前 壁		小 弯		後 壁	
	程度	幽門腺領域	胃底腺領域	幽門腺領域	胃底腺領域	幽門腺領域	胃底腺領域
Class II	—	• • • • •	• • • • • • •	• • • • • • •	• • • • • • •	• • • • • • •	• • • • • • •
	+	• • • • •	• • • • •	• • • • •	• •	• • •	• • •
	++	•		• •	• •		
Class III	—	• •	• • • • •	• •	•	• • • •	• • • •
	+	• •	•	•	• •	• •	• • •
	++	• • • •	• •	• •	• •	• •	

は軽度の腺萎縮とは密接な関係は認められないが、萎縮高度 (Anademie) の状態とは有意の関係がある。

被蓋上皮の過形成は Class II 群にはきわめて少なく 1 例にすぎない。Class III 群では 15 例中 3 例に巨大皺襞性胃炎および過形成性胃炎が認められた。これら巨大皺襞性胃炎の剝離細胞は誤陽性の診断をするほどの細胞異型はない。同時に、これらの被蓋上皮にも過形成は認められても異型上皮の存在は検索した範囲ではなかった。

c) 再生上皮

再生上皮はエロジオンおよび潰瘍の修復に際して認められる。一般にこれら上皮細胞は細胞質の好塩基性、円柱細胞の扁平化、核の大小不同、核配列の乱れ、核小体の著明化および赤染性などの細胞異型を示す場合が多い。本症例中 Class II および Class III の 2 群にわけてこの再生上皮の出現頻度をみると (表 8)、Class II 群では幽門腺領域 73%、胃底腺領域 75% である。このうち細胞異型、配列異型の強い再生上皮 (写真 21, 22) の頻度は幽門腺領域 0%、胃底腺領域 9% にすぎない。これら領域は前壁、小弯、後壁の 3 カ所を検索した平均値である。Class III 群では幽門腺領域 78%、胃底腺領域 82% に

再生上皮巣が認められ、また好塩基性の上皮細胞で核配列の乱れなどの異型のある再生上皮は胃底腺領域 60%、幽門腺領域 20% であり、明らかに Class III 群では再生上皮出現頻度が多い。また異型のある再生上皮の存在の頻度にも有意の差が認められた。

良性疾患の全症例 35 例を疾患別に再生上皮の出現頻度を前壁、小弯、後壁を通じてみると次のごとくになる。潰瘍 15 例では幽門腺領域 95%、境界部 94%、胃底腺領域 80% に再生上皮が認められ、慢性胃炎 14 例では幽門腺領域 92%、境界部 93%、胃底腺領域 93%、胃ポリープ 6 例では幽門領域 36%、境界部 59%、胃底腺領域 59% に再生上皮出現を認めた。

d) 異型上皮巣

この病巣は広い意味では再生性の組織あるいは異常再生の所見とみるべきかもしれないが、構成細胞は一般の再生組織と異なり、特に異型が著しいので別格として検討した。

この異型上皮巣が認められたのは 3 例であり、すべて Class III 群の症例である。しかもこの 3 例の剝離細胞像 (写真 7~12) は、核・細胞質比増大、細胞大小不同、核

表 7 腺 萎 縮 の 頻 度

		前 壁		小 弯		後 壁	
	程度	幽門腺領域	胃底腺領域	幽門腺領域	胃底腺領域	幽門腺領域	胃底腺領域
Class II	—	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ●	● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ●
	+	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●
	++~ +++	● ●	● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●
Class III	—	● ● ●	● ●	●		●	●
	+	● ● ●	●	● ●	● ●	●	● ●
	++~ +++	● ●	● ● ● ●	●	● ●	● ● ● ●	● ● ● ● ● ●

表 8 再 生 上 皮 の 頻 度

		前 壁		小 弯		後 壁	
	程度	幽門腺領域	胃底腺領域	幽門腺領域	胃底腺領域	幽門腺領域	胃底腺領域
Class II	—	● ● ●	● ●	●	● ●	● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ●
	+	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ● ◎ ◎	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ◎	● ● ● ● ● ● ● ●
Class III	—	● ●	● ●	● ●	●		
	+	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ◎ ◎	● ◎	● ◎	● ● ● ● ● ● ● ● ◎ ◎	● ● ● ● ● ● ● ● ◎ ◎ ◎ ◎ ◎ ◎

◎ : 異型性(+)

質増大, 核膜肥厚と不整, 核大小不同, 核小体の著明化, 核小体数の増加などの異型がもっとも著しく, すべて当初の細胞診断では Class IV (事実は Class III である) の誤りをおかした症例であり, 本研究では Class III に分類したうちでもっとも異型の著しい境界領域の細胞の出現例である。これらの異型上皮巣は症例により 1 カ所だけに限局している場合と, 散在性に多数認められる場合とがあるが (写真 24, 29), 構成腺管の上皮細胞は細胞質の過染性があり, back to back arrangement, 乳頭状増殖などの配列異型が存在し, 核配列の乱れ, 核大小不同, 核質の増加, 核小体著明化の細胞異型が認められる。これら病巣はその周囲の腸上皮化生または通常の腺管上皮と明らかに区別されうる。細胞異型の強い例と腺管異型の強い例があり, 癌とは一応区別されるが, 部分像は分化した癌組織と区別できない。したがって剥離癌細胞ときわめて類似する良性異型細胞の組織母地はこの良性異型上皮巣であるといってもよいと思われる。すなわち全症例 1,790 例中で最も異型細胞の出現した症例 3 例がすべてこの病変を有しているからである (表 9)。

表 9 良性異型細胞の組織母地

組織母地	胃細胞診断	
	Class II	Class III
A 再生上皮		
1. 潰瘍辺縁	7 例	7 例
2. エロジオン形成後 または分芽形成	9	0
B 異型上皮巣		
1. 局所性	0	2
2. ビマン性	0	1
C 過形成		
被蓋上皮または 腺上皮	4	5
	20	15
計	35	

IV 考 察

剥離胃良性異型細胞の形態とその組織学的発生母地についての関係を検討したが, この研究のもっとも基本となることは, 剥離細胞が発生母地として推定された病変

から確実に剝離したという条件である。故に本研究のごとき発生母地の推定には直接病変を擦過して得た細胞と、その組織像を対比することがもっとも確実である。しかしすでに多くの報告⁹⁴⁾があるように、直接塗抹の細胞形態と洗浄法により臨床的に採取した細胞形態は著しく異なる。臨床の見地からは、細胞診の標本で認められる細胞形態とその組織像を対比することが、細胞診断を正しく下す意味においても、その背景病変を推定する点においても、もっとも有用であり、また細胞診という臨床的な方法に対する基礎的研究としても有意義である。したがって組織との対比の関係から剝離細胞はヘマトキシリン・エオジン染色を行なった。ギムザ染色の細胞では組織との対比で類似性が少ないからである。最近行なわれているX線透視下の選択的洗浄法²⁾や直視下洗浄法により採取した細胞は、直接病変部から細胞採取を行なうのとほとんど変りない。研究の対象例の一部にはこの選択的洗浄法あるいは直視下洗浄法³⁴⁾により採取された細胞が含まれている。他は通常の蛋白融解酵素洗浄法により採取された細胞であるから、組織学的に認めた病変から必ずしも剝離した細胞のみを対象としない場合もありうる。しかし細胞の相互結合性は、増殖発育の盛んな状態では殊に弱いという基礎的研究^{104, 109)}の結果から類推すると、再生組織や異型上皮巣のごとき組織の細胞相互の結合性は安定した粘膜上皮細胞に比べて弱いことが十分考えられる。したがって胃全体を蛋白融解酵素溶液で洗浄した場合には、それらの病変部からより多くの細胞が剝離する可能性が著しく高い。本研究の対象例は多少とも病変を認める例であるから、やはり通常の蛋白融解酵素洗浄法により採取された細胞も検討された病変から剝離したと考えて支障ないと思われる。もちろん、この推定は剝離細胞形態と病変組織の細胞形態の類似性を全例で確認した上での結果である。

従来報告された胃細胞診の成績のなかで、疑陽性(ClassⅢ)および誤陽性(false positive)と診断された頻度をみると、本邦では米村¹¹³⁾(2.3%=10/433)、信田⁸⁸⁾(2.1%=5/243)、阪⁸¹⁾(1.1%=2/268)、山田他¹⁰⁵⁾(0.5%=5/935)、石岡(1.4%=15/1,025)、奥井(2.2%=3/134)である。この頻度の範囲は0.5~2.3%である。また欧米の文献では胃細胞診の初められた頃に発表された Papanicolaou⁷⁴⁾(26%=7/27・1948)、Pollard⁷⁵⁾(28%=12/48・1947)の成績ではかなり高率の疑陽性および誤陽性を報告しているが、判定基準の確立と細胞形態の習熟により、Richardson⁷⁶⁾(3.9%)Graham²³⁾(3.8%=1/26)、MacDonald⁴¹⁾(0.2%=1/500)、Nitzsche et al.⁶²⁾(7.74%=12/155)、Seybolt & Papa-

nicolaou⁸⁶⁾(5.4=26/485・1957)と漸次その頻度は減少している。したがって誤診率および疑陽性率は一般に無暗に多いものではない⁶⁷⁾。この誤陽性および疑陽性の本邦報告例を統計的にみると3,088例中42例、1.4%にすぎない。これらは慢性胃炎18例、胃潰瘍20例、胃ポリープ4例である。著者例では慢性胃炎6例(うち3例は肥厚性胃炎)、胃潰瘍7例、胃ポリープ2例において疑陽性あるいは誤陽性の診断をしたもので、1,470例中15例1.5%に相当するから過去の統計とほぼ同様の判定態度といえる。

誤診の原因となる境界領域の細胞像の判定の根拠となる剝離細胞学的規準は報告者により異なるが^{29, 45, 74, 84)}、総じて従来の報告は癌細胞の側から異型性についての記載が大部分である。この細胞判定規準のうちでもっとも客観的な所見は数量的表現であろう。すなわち文献的にも核径(太田(敏)⁶⁸⁾、黒川³⁸⁾、信田⁸⁸⁾、阪⁸¹⁾)、細胞、核および核小体の大きさ、核小体・核比の増大(辻⁹⁸⁾、またMacCarty & Haumeder⁴⁰⁾は核・細胞質比より、核小体・核比の方が差が著しいことを直接塗抹標本の細胞実測により報告している。これらはいずれも異型の著明な癌細胞の所見に関する成績であり、癌と非癌細胞の数量的差は明確である。しかし著者も示したごとく、良性異型細胞のごとき癌と非癌の境界領域にある細胞形態の計測値は典型的な悪性細胞と良性細胞の分布曲線が重なる部位に一致することは、従来の報告をまつまでもなく明らかである(図1, 2)したがって数量的表現でこの境界の細胞と悪性細胞を区別することは不可能である。しからば個々の細胞形態を細かく観察して、そのうちで境界領域の細胞の鑑別にもっとも有用である形態学的特徴を検討することが残された方法といえる。文献上この境界領域における良性異型細胞の形態については主として核の異型が報告されている。すなわち良性異型細胞の核膜はMussey & Klayman⁴⁶⁾、Glass et al.²¹⁾および著者ら¹⁰⁷⁾は平滑であることを強調したが、Panico⁷¹⁾、Streicher & Sandkühler⁹¹⁾、Schade^{83, 84)}は核膜肥厚を指摘している。Witte & Bressel¹⁰³⁾も潰瘍辺縁から剝離する良性の異型細胞(Ulkuszelleと命名)で核膜の肥厚に注目している。本研究では核膜の不整の有無と肥厚の関係を解析したがClassⅢ群の良性異型細胞の核辺縁は平滑であり、それは被検細胞の86%に認められた。核膜の肥厚のみの所見は50%の頻度に認められたに過ぎない。これに反して癌細胞の核膜の特徴は肥厚と不整硬化が伴うことである。したがって、この核膜肥厚と平滑は胃良性異型細胞の大きな特徴の一つと考えられる。

前述のごとく胃良性異型細胞のクロマチン量は癌細胞に比較して著しく乏しく、したがって核のヘマトキシリン染色性が少ないので明るく見えることが多い。Glass et al.²¹⁾も同様の所見を述べている。ヘマトキシリンはクロマチンとその背景の核物質も染めるが、明らかにクロマチンが不規則に凝集して、むしろ背景がぬけて見える細胞もある。この核基質とクロマチンのヘマトキシリン染色性が核物質の多寡により変化するが、一般に核質の増加と記載されるものは、大変漠然としているので、ここではクロマチン量の増加という表現で一般の核質増加という内容を限定した。

本研究において良性異型細胞のクロマチンの総合的形態はかなり特徴的な所見が得られた。しかし Grundmann の分類²⁴⁾に準じたクロマチン型分類では癌と良性異型細胞との間に差がなかった。これは、一般に癌の特徴としてのクロマチン異常凝集と記載される所見のうち、クロマチン型については必ずしも明確な記載がないが、本研究ではこのクロマチンの型のみでは癌と非癌とは差がないという意味である。Grundmann は各臓器の細胞には特有のクロマチン型があり、癌化すると、元来のクロマチン型が変化すると基礎実験で示しているが、この成績と著者の胃剥離細胞の形態についての成績は一致しない。しかし胃癌細胞のうちで早期癌例を含む分化型 SAT I, II と未分化型 (SAT III) を比較すると、後者に細顆粒型および雲状型のクロマチン型の細胞が増加するという所見は Grundmann の 知見²⁴⁾と類似するものである。

クロマチンの特徴的所見はクロマチン量とその型を同時に加味した形態である。すなわちクロマチン量が一般に少なく、粗大顆粒型の細胞が胃良性異型細胞の特徴であることが統計的に明らかとなった。従来 Massey & Klayman⁴⁶⁾ Vilardell,¹⁰¹⁾ Glass et al.²¹⁾ 山田ら¹⁰⁷⁾もクロマチンの凝集、不規則なクロマチンを良性異型細胞の特徴としているが、この所見と著者の成績と完全に一致している。しかし従来報告のごとく抽象的表現でなしに、著者は多数の細胞を観察し、その頻度を具体的に表現し、確かめたものである。さらに分化型の癌細胞のクロマチン量とクロマチン型の関係は良性異型細胞のそれと似ている点は興味ある事実であるとともに、分化型癌の剥離細胞の鑑別上注意を要するものである。

クロマチン形態は脱水凝固による産物であることはすでに記載したが、とにかく実際の剥離細胞像でのクロマチン形態を統計的に検討したのであるから、この所見には少なくとも診断的な意味が存在する。したがって直接塗抹や他の固定剤 (例えばオスミウム固定) による細胞

像はこの限りではない。

かつて癌細胞の鑑別に核小体の所見がもっとも強調されたが¹¹⁾、本研究の結果からは癌に特徴的な核小体の所見はむしろ少なかった。著者も核小体・核比を実測したが、癌細胞と Class III 群の細胞の間には有意の差は得られなかった。核小体数も癌例および Class III 群で共に増加した細胞が多くみられるが、癌例と Class III 群との間で差は認められなかった。しかし研究成績の項で記載したごとく、核小体の分布の差や核小体の大小不同は癌細胞の所見として参考になる。

核小体は一般に塩基性であり、その増大とともにヘマトキシリンに強く染まる傾向が普通であるが、癌細胞と Class III 群の細胞の核小体に赤染性が高率に認められた。しかし赤染性核小体は Class III 群にむしろ多く、しかも癌85%、Class III 群88% と両者間に著しい差がないところより、この所見は悪性細胞に特徴的な所見でなく活動性の細胞にみられる所見と考えたい。

核小体の赤染性の原因については明らかでないが、核小体における構成成分の変化か、あるいは色素の透過性に起因するかもしれない。しかし一般に増殖の盛んな細胞の核小体では、塩基性物質であるリボ核酸の増加することは周知の事実であるから¹¹⁾、好塩基性色素であるヘマトキシリンに核小体が染らなくなる現象は一見矛盾している。したがって、この現象はリボ核酸の増量に基づくものでなく、これと複合している蛋白部分の変化がヘマトキシリンの核小体への親和性の変化の原因となっていると考えるのが妥当であろう。

誤陽性の原因となる癌とまぎらわしい細胞形態を示す良性異型細胞の発生母地が主として、異型を示す再生組織および異型上皮巢にあることを本研究で明らかにした。一般にしばしば見られるエロジオンや潰瘍辺縁の再生上皮の多くからは誤陽性の診断を下すほど異型の強い細胞は出現せず、これら症例の細胞診は全例に Class II ~ III であった。

村上⁵⁴⁾、太田⁶⁶⁾、Witte & Bressel¹⁰³⁾、Streichar & Sandkühler⁹¹⁾ は、潰瘍辺縁の再生上皮における細胞異型を指摘しており、この部の剥離細胞は癌細胞とまぎらわしい形態を示すと強調しているが、われわれの症例中で誤陽性あるいは疑陽性となった症例もこのような例である。しかし多くの異型を伴わない再生組織からは、このような異型細胞を全然発見していない。

過去において細胞診断で誤陽性の診断を下し、しかも今回の再検ですべて Class III に分類された症例は3例であるが、この症例の切除胃のすべてに異型上皮巢が組織学的に証明されたことは、良性異型細胞の発生母地とし

でもっとも強調されるべき点である。このことは全症例1,470例中に異型上皮巣が偶然発見された場合とは本質的に異なる。もちろん、この3例の異型上皮巣の細胞異型は剝離細胞とこの異型腺組織の細胞とはまったく相似の異型が認められた。

この良性異型細胞の母地としての異型上皮巣の成立ちは必ずしも明らかでないが、文献上この組織がしばしば早期癌との鑑別が組織学的にも困難な場合があるとされている^{56,59)}。これは剝離細胞診上重大な問題であるといわねばならない。この研究における良性異型上皮巣のごとき病変で極端な癌との境界例で、しかも前述のごとき高度の異型を示す剝離細胞を発見して細胞診断上陽性とした場合、直ちに誤診と評価することには疑問があり、最終的な意味づけは将来に残すべきである。

異型上皮巣と早期癌との組織学的判定の規準に関しては、腺管異型(太田⁶⁶⁾)、あるいは、配列異型(長与⁵⁹⁾)によって表現されるごとく、腺上皮の構築上の異常と細胞異型(太田⁶⁶⁾、長与⁵⁹⁾)、さらに周囲への圧排像(中村(恭)⁵⁵⁾)により癌、非癌を区別しているが、長与、中村がこの境界症例をGrade I~IVに分類し論じているごとく、両者の境界線を明確に引くための規準は必ずしも明確でない。しかも長与は境界症例と癌を鑑別する根拠の一部を局所の上皮性組織の形態に求めず、ごく一部に認められた局所のリンパ管への侵入像を問題としている。したがって現在極端な例においては局所の上皮の形態のみで癌と良性異型上皮巣を区別することはきわめて困難といわなければならない。

この異型上皮巣の究極的な意味づけは現在必ずしも意見の一致をみないが、この病変を前癌性変化とする報告が多い。しかしCastlmann⁴⁹⁾はポリープ内の異型上皮巣の一部を切除し、しかも残存部より後に癌の発生がないということに基づいて、異型上皮巣の癌化を否定している。

もし、この良性異型上皮巣が前癌状態でないならば、いかなる胃の病変が癌にいたる道筋の病変であるか、文献的に概観すると、1911年Orthが積極的に提唱して以来、多くの学者により検討されてきた。従来の報告は個々の良性胃病変を癌の発生母地としているが、胃潰瘍を癌の母地とする報告がもっとも多い。すなわち、Aschoff, Hauser²⁸⁾以来 Demole & Penet, Finsterer, Böhm, Held & Goldbloom, Hoffmann, Cain et al.¹²⁾、そして本邦では綾部³⁾、久留³⁹⁾、間島^{42,43)}、岩波³³⁾、村上³⁾、太田⁶⁴⁾、松本(道)⁴⁷⁾が胃潰瘍からの発癌の問題を詳細に論じている。彼らの多くは再生粘膜に限局性の異型増殖像を認めたことにより潰瘍辺縁には変性と再生の現

象が繰り返され、この過程のうちに癌化の可能性があることを主張している。またTier & Räsänen⁹⁶⁾は潰瘍辺縁の上皮再生部の核分裂能が胃癌と同様に高いことを指摘している。しかし、Palmer⁶⁹⁾、今井³¹⁾は潰瘍癌に対しては批判的立場をとっている。

胃ポリープの癌化率は報告者により差があり(10~50%)、またその異型上皮巣の存在についての報告も少ない。Berg⁷⁾はポリープ構成の腺上皮の異型化を65%に認め、前癌状態として意味づけを強調しているが、先に記載したごとく、この異型上皮巣と癌との関係を否定している者もある。Morson⁵⁰⁾、太田⁶⁴⁾、中村(卓)⁵⁷⁾は腸上皮化生を示すポリープは悪性化の頻度が高いことを主張している。ことに中村(卓)⁵⁷⁾は、高齢者のポリープの腸上皮化生には40%の悪化性を認めている。興味あることは、氏はその分類による再生上皮型のポリープの癌化をむしろ否定しており、単なる再生組織から癌化への進展の可能性に批判的であるように思われる。

慢性胃炎の癌化については古くより多数報告があるが、主なものにA. Schmidt, Konjetzny^{35,36)}、Orator, Hurst, Jenner, Ewing¹⁶⁾、Mallory, Mullogan, Moszkowicz⁵²⁾、Morson⁵¹⁾、久留³⁹⁾、浜口²⁵⁾、村上⁵⁴⁾、太田⁶⁴⁾、長与⁵⁸⁾らの報告がある。慢性胃炎が年齢とともに非常に高頻度に発現し、その程度も高度化する傾向があるから、漠然と慢性胃炎が癌の発生母地であるとする考えは当然許されない。胃癌の周囲粘膜を分析した高木の報告⁶⁵⁾では、再生腺管を80.6%、腺萎縮を50%に認め、癌の母地としての慢性胃炎には過形成性変化よりむしろ腺萎縮と化生性変化に問題があるとしている。慢性胃炎病変のうちで腸上皮化生と癌との関係は古くからしばしば論ぜられている。すなわち、活動期の腸上皮化生や腺窩上皮化生を伴う増殖を癌化と関係づけ、また、胃癌の30%は腸上皮化生から発しているとMorson⁵⁰⁾は断言している。一方、腸上皮化生は安定した状態とみなす報告もあり、特に不安定な腸上皮化生と限定しているものもある。野口⁶³⁾は腸上皮化生を詳細に検索し、異型の発現機序を腸上皮化生巣の炎症および壊死崩壊後の再生上皮が異型性を帯びるとし、村上⁵³⁾は腸上皮化生の胃小癌の不偏細胞より周囲の細胞に置換増殖している異型細胞を認め、胃癌発生の方向を暗示している。異型上皮に関しては前述のごとくであるが、この病変は最近、早期癌の組織学的解析により注目されつつある。急性期再生現象である分芽形成に関しては未だ異型性を認めた報告はない。

以上のごとく前癌状態に関しては、“癌と密接な関係が推定される病変”という概念的な定義、あるいは統計

的な報告^{32,39,54,65)}がすべてであり、たとえ一面において癌との関係があるかに見えても、経時的に追求なされていない。しかも前癌状態の存在を否定する報告さえあるごとく、現在の知見ではいずれの所見が癌に進展するかを決定的に示す知見が得られていないといっても過言ではない。

それ故、形態学的に早期癌と類似する良性異型上皮癌を前癌状態の一つとして仮定する^{37,82,83,93)}ことは現在の段階では許されると考えられる。そしてこの病変を細胞診で追求する方法が、この前癌状態の解明の一つの方法として評価されるものとする。すなわち剝離細胞診の一つの効用は単に悪性か否かを診断するのみならず、正しい細胞認識の上に立って疑わしい病変を経時的に追求する可能性が存在することである。慢性胃疾患において良性異型細胞の出現に際しては、数カ月毎の細胞診による経過観察をし、癌化の過程を細胞単位で追求することは、今後に残された課題であることを強調したい。

V 結 論

胃良性異型細胞の細胞学的規準を再検討するとともに、さらにその組織母地を検討し、以下の結論を得た。

A 剝離細胞形態

1) 良性異型細胞の核膜は不整が少なく、癌細胞にはこれが多い(良性異型細胞 14%→癌細胞 45%)。核膜の肥厚に関しては両者の間に有意の差を認めない。核膜の不整と肥厚を伴う良性異型細胞は少なく(5.2%)、癌細胞はこれに比して高頻度に認められる(22.5%)。

2) 核小体数およびその赤染性によっては良性異型細胞と癌細胞とは区別できない。

3) クロマチン量の増加は癌細胞に特徴的である。ことにクロマチン量が多く、雲状型のクロマチン型の細胞は癌細胞の可能性が高い。これに反して良性異型細胞はクロマチン量が乏しい。

4) 分化型の早期癌の剝離細胞と良性異型細胞の核膜およびクロマチンの状態は類似性がある。しかし上記の剝離細胞的特徴により区別しうる。

B 組織学的発生母地

5) 急性炎症性変化である白血球上皮層内浸潤、分芽形成(Knospenbildung)は良性異型細胞の母地とは考えられない。

6) 腸上皮化生は細胞異型の比較からは直接良性異型細胞と関係はないが、高度の化生はこの剝離細胞の組織母地と関係が密であると考えられる。

7) 良性異型細胞の出現頻度と高度の腺萎縮とは有意の相関関係がある。

8) 異型上皮癌は良性異型細胞(本研究症例中異型が特は著しい細胞群)の母地として決定的関係を有する。

以上の所見により胃癌細胞と良性異型細胞の形態学的鑑別にに基づき、胃癌に発展しうる可能性の病変の細胞診による経時的追求を強調し、これに考察を加えた。

稿を終わるにあたり、終始ご指導、ご鞭撻を賜った恩師浜口栄祐教授、国立がんセンター山田喬博士、三楽病院副院長井上惺三郎博士、稲葉穂教授に深甚の謝意を表し、症例のご便宜をいただいた同愛記念病院副院長佐分利六郎博士および外科医局各位に深謝いたします。

本論文の一部は第7回、8回日本臨床細胞学会に発表した。

Summary

During 1956 to 1967, cytodiagnosis was carried out for malignant and benign gastric lesions by the following various methods; the proteolytic enzyme lavage method, the selective proteolytic enzyme lavage method under fluoroscopy and the lavage method under fibergastroscopic observation.

The cases examined consist of 351 gastric cancers and 1119 benign gastric diseases. In 1119 benign cases, the accuracy of the cytodiagnosis was 97.2%. Of 351 cancer cases, 288 cases (82%) was diagnosed cytologically as malignant, while 15 cases of benign gastric lesions were diagnosed as "suspicious" (Class 111) or "false positive". In the present study, the cellular pictures of 3000 benign atypical cells obtained from above suspicious or false positive cases were analysed morphologically.

The general features of the gastric benign atypical cells observed in the specimens (hematoxyline eosin staining) were as follows; anisocytosis, mutual inclusion, increase of nucleocytoplasmic ratio, thick and smooth nuclear membrane, dominant nucleolus, multinucleolus, poor nuclear substance, redness of nucleolus, slightly irregular aggregation of chromatin, etc.

Among them, the most characteristic pictures of the benign atypical cells are found to be smooth and thick nuclear membrane and poor nuclear substances, but rare abnormal aggregation of chromatin.

However, no definite differences were found in the morphology of nucleolus between benign atypical cells and cancer cells. The frequencies in the appearance of the above morphological characteristics were demonstrated in detail.

In addition, the histopathological backgrounds for the above benign atypical cells were analysed

by examining the gastric mucosa of each corresponding cases.

The characteristic benign atypical cells were found presumably to exfoliate from the regenerative epithelium of chronic ulceration and the so-called atypical epithelial foci of the gastric mucosa in chronic gastritis.

文 献

- 1) 阿方勉三：パパニコロー氏癌診断法について，日外会誌，54：939，1954.
- 2) 安藤豊輔：蛋白融解酵素洗浄法による胃癌の剝離細胞学的診断—特にX線透視下撰択的洗浄法による細胞採取方法の改良，同愛医誌，4：7～34，1964.
- 3) 綾部正大：胃潰瘍癌に関する研究(1)，医学，6：210～216，1949.
- 4) 綾部正大：胃癌の細胞学的診断，医学書院，東京1957.
- 5) 綾部正大，太田敏朗：塗抹法による胃癌の細胞学的診断法，最新医学，5：294～297，1950.
- 6) Ayre, J. E. & Oren, B. G. : A new rapid method for stomach cancer diagnosis ; the gastric brush, Cancer, 6: 1177～1181, 1953.
- 7) Berg, J. W. : Histological aspects of the relation between gastric adenomatous polyps and gastric cancer, Cancer, 11 : 1149～1155, 1958.
- 8) Becker, Th. & Mayland, J. : Das Ulkuskarzinom des Magens, Zentralblatt f. Chirurgie, Heft 4, : 68～75, 1966.
- 9) Bertalanffy, F. D. : Cell renewal in the gastrointestinal tract of man, Gastroenterology, 43 : 472～475, 1962.
- 10) Boas, I. : Diagnostik und Therapie der Magenkrankheiten, George Thieme Verlag, Leipzig, 1896.
- 11) Bracht, J. & Mirsky, A. E. : The cell, Vol. 5, 1～82, Academic Press New York and London, 1961.
- 12) Cain, J.C., Jordan, G.L., Comfort, M. W. Gray, H.K. : Medically treated small gastric ulcer, five year follow up study of 414 patients, J. A. M. A., 150 : 781～784, 1952.
- 13) Chapman, D.L.S., Klopp, C.T. & Platt, L. I. : Application of balloon technique in detection of cancer, Cancer, 6 : 1174～1176, 1953.
- 14) Cooper, W. A. & Papanicolaou, G. W. : Balloon technique in the cytological diagnosis of gastric cancer, J. A. M. A., 151 : 10～14, 1953.
- 15) 遠城寺宗知：初期胃癌の組織学的検索，癌の臨床7：96～99，1961.
- 16) Ewing, J. : The beginnings of gastric cancer, Amer. J. Surg., 31 : 204～205, 1936.
- 17) Fremont-Smith, M., Graham, R. M. & Meigs J.V. : The cytologic method in the diagnosis of cancer, New Engl. J. Med., 238: 179～181, 1948.
- 18) Fremont-Smith, M., Graham, R.M. & Meigs, J. V. : Early diagnosis of cancer by study of exfoliated cells, J.A.M.A., 138 : 469～474 1948.
- 19) Frischmann, R.L. & Gorin, M.G. : Diagnostic significance of examination of gastric washings in patients suspected of cancer of stomach, klin, Med., 20 : 59～67, 1942.
- 20) 福田保，川俣健二，信田重光：Abrasive balloon法により初めて診断しえた胃癌の症例，治療，38：1069～1072，1956.
- 21) Glass, G.B.J. et al. : Gastric atrophy, atrophic gastritis and gastric secretory failure. by suction biopsy and exfoliative cytology of gastric mucosa, paper electrophoretic and secretory assays of gastric absorption and blood levels of vitamin B₁₂, Gastroenterology, 39 : 429, 453, 1960.
- 22) Grable, E. et al. : Nuclear size of cells in normal stomach in gastric atrophy and in gastric cancer, Gastroenterology, 33 : 1104～1957.
- 23) Graham, R.M., Ulfelder, H. & Green, T.H. Jr : Cytological method as an aid in the diagnosis of gastric carcinoma, Surg. Gynec & Obst., 86 : 257～259, 1948.
- 24) Grundmann, E., und Stein, P.: Untersuchungen über die Kernstruktur in normalen Geweben und in Carcinoma, Beitr. Path. Anat., 125 : 54～76, 1961.
- 25) 浜口栄祐，稲葉義，山田喬，久木留節雄：慢性胃炎と胃癌との関係，治療，42：249～260，1960.
- 26) 原島三郎：胃癌の細胞学的診断について，東北医誌，59：220～242，1959.
- 27) 橋本敬祐，長洲光太郎，阿部元胤：手術材料による胃炎の分類について，臨床病理，3：194～202 1955.
- 28) Hauser, G. : Zur Frage von den krebsigen Entartung des chronischer Magengeschwürs Münch, Med. Wschr., 23 (57) : 1209～1213, 1910.
- 29) Henning, N. und Witte, S. : Atlas der Gastroenterologischen Cytodiagnostik, George Thieme Verlag. Stuttgart Leipzig, 1953.
- 30) Hitchcock, C. R. & Scheiner, S. L. : Early diagnosis of gastric cancer, Surg. Gynec. & Obst., 113 : 665～675, 1961.
- 31) 今井 環：胃癌母地としての消化性潰瘍，日本臨床，22：48～54，1934.
- 32) 今井 環，太田邦夫，綾部正大，久留勝：前癌状態および初期癌の概念，パネルデスカッション，

- 癌の臨床, 7 : 91~95, 1961.
- 33) 岩波英雄 : 早期胃癌の分類よりみた癌の発展形式について, 日外会誌, 66 : 1578~1597, 1965.
 - 34) 春日井達造・他 : 胃の細胞診の実際と成績—直眼下洗滌法, 日本臨床, 24 : 1847~1854, 1966.
 - 35) Konjetzny, G.E. : Die Entzündung des Magens, Handbuch d. spez. path. Anatomie Histologie. von Henke u. Lubarsch Bd IV/I Springer Berlin, 1928.
 - 36) Konjetzny, G.E. : Der Magenkrebs, Stuttgart, Ferdinand Enke, 1938.
 - 37) Koss, L. G. & Durfee, G.R. : Diagnostic cytology and its histopathologic bases, J.B. Lippincott. Co. Philadelphia, 1961.
 - 38) 黒川利雄, 斎藤達雄 : 胃癌の細胞学的診断, 臨床と研究, 33 : 529, 1956.
 - 39) 久留 勝 : 前癌状態に就いて, 日外会誌, 53 : 537~583, 1952.
 - 40) Mac Carty, W.C. & Haumeder, M.E. : Has the cancer cell any differential characteristics ? Amer. J. cancer, 20 : 403~407, 1934.
 - 41) Mac Donald, W.C., Brandborg, L.L., Taniguchi L. & Rubin, C.E. : Gastric exfoliative cytology; an accurate and practical diagnostic procedure, Lancet, 2 : 83~86, 1963.
 - 42) 間島進, 鞍掛誠秀, 星信男, 佐藤純久, 石川六郎 : 胃潰瘍癌について, 臨床外科, 9 : 593~600, 1954.
 - 43) 間島進 : 胃潰瘍癌の病理と臨床, 慢性胃炎と胃潰瘍, 医学書院, 東京, 1956.
 - 44) Marini, G. : Über die Diagnose des Magenkarzinoms auf Grund der cytologischer Untersuchung des Spülwassers ; eigene Beobachtungen über den normalen und pathologischen Zelleninhalt des Magens, Arch. f. Verdauungskr., 15 : 25~267, 1909.
 - 45) Massey, B.W. and Rubin, C.E. : The stomach in pernicious anemia : a cytological study, Amer. J. Med. Sci., 227 : 481~492, 1954.
 - 46) Massey, B.W. & Klayman, M.T. : Observation on epithelial cells exfoliated from the upper gastrointestinal tract of patients with pernicious anemia, simple achlorhydria, and carcinoma of the esophagus and stomach Amer. J. med. Sci., 230 : 506~514, 1955.
 - 47) 松本道也 : 消化器の前癌状態, 老年病, 6 (臨時増刊号) : 158~161, 1962
 - 48) 松本俊一 : 蛋白融解酵素洗浄法, 消化器病の臨床 6 (増刊号) : 6~7, 1964.
 - 49) Monaca, A.P., Roth, S.I., Castleman, B. & Welch C. E. : Adenomatous polyps of the stomach. a clinical and pathological study of 153 cases, Cancer, 15 : 456~469, 1962.
 - 50) Morson, B.C. : Gastric polyps composed of intestinal epithelium, Brit. J. Cancer, 9 : 550~557, 1955.
 - 51) Morson, B. C. : Carcinoma arising from areas of intestinal metaplasia in the gastric mucosa, Brit. J. Cancer, 9 : 377~385, 1955.
 - 52) Moszkowicz, C. : Regeneration und Krebsbildung an der Magenschleimhaut, Arch. klin. chir., 132 : 558~620, 1924.
 - 53) Murakami, T., Nakamura, S. & Suzuki, T. : A histological study on the mechanism of intestinal epithelial metaplasia in gastric mucosa membrane, Gann, 46 : 9~14, 1955.
 - 54) 村上忠重 : 前癌状態, 診断と治療, 49 : 1808~1811 1961.
 - 55) 中村恭一 : 生検による胃癌の早期診断 直視下胃生検材料とその手術胃の病理組織学的比較, 癌の臨床・別冊 (癌早期診断) : 153~159, 1965.
 - 56) Nakamura, K., Sugano, H., Takagi, K. & Fuchigami, A. : Histopathological study on early carcinoma of the stomach ; criteria for diagnosis of atypical epithelium, Gann, 57 : 613~620, 1966.
 - 57) 中村卓次 : 胃ポリープの考え方, 胃と腸, 1 : 639~652, 1966 ; 医学のあゆみ, 49 : 559~563, 1964
 - 58) 長与健夫 : 化生性胃炎より発生した早期胃癌の発生と増殖の様式について, 癌の臨床, 4 : 270~276, 1958.
 - 59) 長与健夫 : 胃粘膜上皮の異型増殖について, 癌の臨床, 12 : 400~405, 1966.
 - 60) Nieburgs, H. E. & Glass, G.B.J. : Gastric-cell maturation disorders in atrophic gastritis, pernicious anemia and carcinoma. histologic site of origin and diagnostic significance of abnormal cells, Amer. J. Dig. Diseases, 8 : 135~159, 1963
 - 61) 西塚泰章 : 前癌病変の形態学的把握, 三重医学, 7 : 1~2, 1951.
 - 62) Nitzsche, L. und Schumann, H.D. : Zur Cyto diagnostik der Magenschleimhaut durch die Spülprobe, Chirurg, 36 : 346~348, 1965.
 - 63) 野口順 : 慢性胃炎に於ける腸上皮化生に関する研究, 日外会誌, 59 : 63~93, 1958.
 - 64) 太田邦夫 : 所謂化生性胃炎の形態について(英文) 癌, 41 : 72~75, 1950.
 - 65) 太田邦夫 : 前癌状態, 最新医学, 13 : 3058~3062 1958.
 - 66) 太田邦夫 : 胃癌の発生, 日病会誌, 53 : 3~16, 1964.
 - 67) 太田敏朗・他 : 胃癌の細胞学的診断法に於ける誤診例の検討, 日外会誌, 55 : 590~591, 1954.
 - 68) 太田敏朗 : 胃癌の細胞学的診断に関する基礎的研究 (特に胃内遊離細胞の形態について医学研究, 26 : 167~200, 1956.
 - 69) Palmer, W.L. & Humphreys, E. M. Gastric carcinoma observations on peptic ulceration and healing, Gastroenterology, 3 : 357~372, 1942.

- 70) Panico, F. G. : Improved abrasive balloon for diagnosis of gastric cancer, *J. A. M. A.*, 149: 1447~1449, 1952.
- 71) Panico, F. G. : Cytologic patterns in benign and malignant gastric and esophageal lesions, *Surg. Gynec. & Obst.*, 94: 733~742, 1952.
- 72) Panico, F. G. : The cytologic criteria of gastric cancer, *Surg. Gynec. & Obst.*, 97: 233~243, 1953.
- 73) Papanicolaou, G.N. : Diagnostic value of exfoliated cells from cancerous tissues, *J. A.M.A.*, 131: 372~378, 1946.
- 74) Papanicolaou, G. N. & Cooper, W.A. : The cytology of the gastric fluid in the diagnosis of carcinoma of the stomach, *J.Nat. Cancer Inst.*, 7: 357~360, 1947.
- 75) Pollard, H. M., Bryant, H. C., Block, M. & Hall, W.C. : Diagnosis of gastric neoplasms by cytologic examination of gastric secretions, *J.A.M.A.*, 139: 71~74, 1947.
- 76) Richardson, H.L., Queen, F. B. & Bishop, F. H. : Cytologic diagnosis of material aspirated from stomach, *Amer. J. clin. Path.*, 19: 328~340, 1949.
- 77) Rosenbach, O. : Über die Anwesenheit von Geschwulst Partikeln in dem durch die Magenpumpe entleerten Mageninhalt bei Karzinoma Ventriculi, *Dtsch. med. Wschr.*, 33: 452, 1882.
- 78) Rosenthal, M. & Traut, H.F. : The mucolytic action of papain for cell concentration in the diagnosis of gastric cancer, *Cancer*, 4: 147~149, 1951.
- 79) Rubin, C.F. & Benedict E.P. : A simplified technique using chymotrypsin lavage for the cytological diagnosis of gastric cancer, *Cancer*, 8: 1137~1141, 1955.
- 80) 佐分利六郎, 安藤豊輔 : 胃癌剝離細胞診の新法, *治療*, 46: 947~952, 1964.
- 81) 阪 達 : 胃癌細胞診を中心とする, 2, 3 の問題について, *日消会誌*, 56: 895~911, 1960.
- 82) Schade, R. O. K. : Non-ulcer dyspepsia and gastric cytology, *Schweiz. Z. Path. Bakt.*, 21: 608~613, 1958.
- 83) Schade, R.O.K. : A critical review of gastric cytology, *Acta Cytologica*, 3, 7~14, 1959.
- 84) Schade, R.O.K. : Gastric cytology, Edward Arnold Publ., London, 1960.
- 85) 千田信行, 田村宏, 岸上義彦, 谷口春生, 近藤慶一, 堂野前崇, 中野俊一, 森陽一, 早期胃癌の細胞診 (I—II 完), *日本臨牀*, 23: 495~508, 711~725, 1965.
- 86) Seybolt, J. F. & Papanicolaou, G. N. : The value of cytology in the diagnosis of gastric cancer, *Gastroenterology*, 33: 369~377, 1957.
- 87) Seybolt, J.F., Papanicolaou, G.N. & Cooper, W. A. : Cytology in diagnosis of gastric cancer, *Cancer*, 4: 286~296, 1951.
- 88) 信田重光 : 胃癌の細胞学および組織学的診断に関する研究, 特にAbrasive balloon 法およびGastroscopic biopsy について, *日外会誌*, 61: 40~63, 1960.
- 89) 信田重光 : 胃細胞診, *日消会誌*, 61: 387~392, 1964.
- 90) Si-Chun, M. & Goldman, Gastric polyps : A histogenetic classification and its relation to carcinoma, *Cancer* 18: 721~726, 1965.
- 91) Streicher, H.J. & Sandkühler, S.T. : Klinische Zytologie, George Thieme Verlag, Stuttgart, 1953.
- 92) 杉本雄三 : 胃液の細胞学的診断 (殊に癌細胞) について, *日本外科宝函*, 22: 302, 1953.
- 93) 高松英雄 : 細胞の機能と形態特に細胞癌性化の本質に関して一, *京大結研紀要*, 10: 11~15, 1962.
- 94) 武田 進 : 生活腫瘍細胞の観察, *腫瘍細胞*, 54~63, 南江堂, 東京.
- 95) 高木国夫 : 胃粘膜癌の病理組織学研究, *癌の臨床* 5: 737~754, 1959.
- 96) Teir, H. & Räsänen, T. : A study of mitotic rate in renewal zones of non diseased portions of gastric mucosa in cases of peptic ulcer and gastric cancer, with observations on differentiation and so-called intestinalization of gastric mucosa, *J. Nat. Cancer Inst.*, 27: 949~971, 1961.
- 97) 津田一彦, 川中子止善 : 胃液の顕微鏡的検査, *臨消* 1: 393~398, 1953.
- 98) 辻 昭雄 : 胃癌細胞診の検討, *日消会誌*, 54: 35~46, 1957.
- 99) Ulfelder, H., Graham, R. M. & Meigs, J.V. : Further studies on the cytologic method in the problem of gastric cancer, *Ann. Surg.*, 128: 422~424, 1948.
- 100) 宇留一夫 : 胃内擦過 (Abrasive balloon) 法による胃癌の細胞学的診断, 特に塗抹染色法による知見について, *東北医誌*, 57: 159~168, 1958.
- 101) Vilardell, F. : Bockus Gastroenterology, Vol.1, 405~419, Sanders Co., Philadelphia & London, 1963.
- 102) Warren, S. & Meissner, W. A., Chronic gastritis and carcinoma of the stomach, *Gastroenterology*, 3: 251~256, 1944.
- 103) Witte, S. & Bressel, D. : The cytological diagnosis of gastric ulcer, *German medical monthly*, 9: 271~273, 1965. (*Dtsch. Med Wschr.* 90: 1100, 1965).
- 104) 山田 喬 : 蛋白融解酵素洗滌法による胃癌の細胞学的診断に関する研究, 第1編, *日消会誌*, 56,

- 30~45, 第 2, 3 編, 56, 1~26, 1959.
- 105) 山田 喬, 松本俊一, 三川宏: トリプシン洗滌法による胃癌の細胞学的診断, 医学のあゆみ, 41: 210~213, 1962.
 - 106) 山田 喬, 三川宏, 松本俊一: 胃ポリープの剝離細胞学的診断, 特に悪性変化の鑑別について, 癌の臨床, 8: 7~17, 1962.
 - 107) 山田 喬, 松本俊一, 三川宏: 胃細, 診における良性異型細胞 (Benign atypical cell) について癌の臨床, 9: 223~234, 1963.
 - 108) 山田 喬, 松本俊一, 垣花昌彦, 安藤豊輔 田林晃: 早期胃癌の細胞診—早期胃癌からの剝離異型細胞と胃良性異型細胞の組織的背景, 医療, 18: 797~808, 1964.
 - 109) Yamada, T.: Basic study of the proteolytic enzyme lavage method in the gastric diagnosis, especially in the comparative analysis of the exfoliative tendency of malignant and benign gastric epithelial cells, Acta Cytologica. 8: 19~26, 1964.
 - 110) Yamada, T., Matsumoto, S., Sankawa, H., & Seino, Y.: Clinical evaluation of proteolytic enzyme lavage method in the gastric cytodiagnosis, especially in the detection of early cancer of the stomach, Acta Cytologica, 8: 28~33, 1964.
 - 111) 山形徹一: 胃癌の早期診断における細胞診の意義, 癌の臨床, 7: 106~110, 1961.
 - 112) 山形徹一, 石岡国春, 高須源, 武田鉄太郎, 永井悦夫: 洗滌吸引法による食道癌および胃癌の細胞学的診断, 日本臨床, 21: 739~756, 1963.
 - 113) 米村 広: 胃内擦過 (Abrasive balloon) 法による胃癌の細胞学的診断, 殊に位相差顕微鏡法による診断について, 癌の臨床, 3: 629~639, 1957.
 - 114) 湯川永洋: 消化器癌の細胞学的診断, 臨床と研究 33: 524, 1956.
 - 115) 湯川永洋, 三浦洋, 中川敦弘, 林正也, 土井一雄: 消化器癌の細胞学的診断, 日本臨床 110: 9~1028, 1173~1187, 1956.
 - 116) 湯川永洋: 胃癌の細胞学的診断, 殊に粘液溶解剤としての酵素の使用, 臨床病理, 3: 75~76, 1949.

写真 1 核膜肥厚：慢性胃潰瘍例から剝離した良性異型細胞。核膜の肥厚，大小不同の空胞が細胞質内に存在している

写真 4 クロマチン増加および異常凝集が特徴的である。一見腺管配列を呈した良性異型細胞

写真 2 核辺縁不整および硬化。核辺縁は凸凹不平で核・細胞質比はあまり大きくない

写真 5 白血球封入細胞

写真 3 核小体著明化と多核小体細胞
クロマチンの乏しい明るい細胞であるが，核小体は肥大し，あるいは多数化がみられる良性異型細胞。〔H. E. 染色で核小体が赤染している〕

写真 6 良性印環細胞。空胞は小さく，核圧排像が軽度である

写真 7

写真10

写真 8

写真11

写真 9

写真12

写真 7～12 Class Ⅲの細胞。細胞の大小不同，核小体不同，核膜の平滑，核小体著明化などの良性異型細胞の特徴を示す

13

写真13 良性異型細胞の各クロマチン型. 粗大顆粒型 (I 型)

16

写真16 同一倍率における粘膜肥厚の状態 (×10). 萎縮性胃炎. 細胞診断 Class II

14

写真14 良性異型細胞の各クロマチン型. 細顆粒型 (II 型)

17

写真17 同一倍率における粘膜肥厚の状態 (×10). 過形成性胃炎. 細胞診断 Class II

15

写真15 良性異型細胞の各クロマチン型. 雲状型または網状型 (III 型)

18

写真18 同一倍率における粘膜肥厚の状態 (×10). 巨大皺襞性胃炎. 細胞診断 Class III. 粘膜に嚢胞形成があり, 粘膜筋板を越えている

写真19 分芽形成 (Knospenbildung): 慢性胃炎の急性期再生像。粘膜内細胞浸潤が著明, 上皮層内細胞浸潤も認められる。白血球封入細胞の母地

写真22 強拡大再生上皮は一部扁平化し, 核は細胞中心にある。核膜肥厚, 核小体の著明化, クロマチン量の少ない点, 良性異型細胞の形態とよく一致する

写真20 腸上皮化生: 多数の杯細胞および腺底部にはパネート細胞が認められる。良性印環細胞の母地と考えられるが異型性はない

23A

23B

写真23A 胃ポリープ例・弱拡大

写真23B 胃ポリープ例・強拡大。腺管の乱れがみられる。Class IIの症例

写真21 潰瘍辺縁の再生上皮: 腺管の乱れ, および細胞の好塩基性が認められる (×10).

23C

写真23C 核小体の著明化以外異型はない

写真24 異型上皮巢（慢性胃炎例）。左右の上皮は腸上皮化生を示し、これより移行した好塩基性の染色性の細胞より成る異型上皮巢がある。back to back arrangement, budding の腺管異型が存在する（ $\times 5$ ）。

写真25 写真24の強拡大，核の大小不同，クロマチンの増加，核小体の著明化など核異型が著しい。核も細胞の中心に移行している

写真27 ポリープの異型上皮巢例。異型腺管の周囲には腸上皮化生が存在している（ $\times 20$ ）。

写真28 ポリープの異型上皮巢例（強拡大）。異型腺管構成の細胞は過染色性で、核の多層化，back to back arrangement，間質はほとんど認められない

写真26 ポリープの異型上皮巢例。腺管の乱れが著明。基底部には嚢胞形成が認められる。被蓋上皮は好塩基性を示す（ $\times 10$ ）。

写真29 異型上皮巣周囲は著明な腸上皮化性を示し、中央部に塩基性染色の上皮巣があり、腺窩の構造の乱れ、back to back arrangement および一部乳頭状発育があるが、周囲への圧迫像はなく連続しており、悪性の所見はない。上皮形成の細胞は核の大小不同、分裂像がみられる

写真30 写真29の剥離細胞。ClassⅢ

写真32 早期癌例。SATⅡ，CATⅡ

写真31 写真29の剥離細胞。ClassⅢ

写真33 その剥離細胞。右：洗浄採取 左：直接塗抹細胞構造の変化はない。クロマチンの増加凝集がみられる