原 著

胃の増殖性病変における銀反応 陽性細胞の分布と頻度について

The Distribution of the Silver Positive Cells in
Proliferative Lesion of the Stomach

児 玉 武 久*
TAKEHISA KODAMA, M.D.

近年、胃の腸上皮化生は潰瘍、ポリープと共に癌の背景病変として注目されている。これを前癌状態とするものもあり、また中村は腸上皮化生を癌、とくに分化型癌との強い関連性をのべ、一方異型上皮の組織発生を胃の腸上皮化生に類似が求められるとしている。

この腸上皮化生と嗜銀細胞と関係の深いことは古くから Hamperl, Singh によって述べられており、これは一般的通念となっている。また Grimelius 染色法の開発により、好銀細胞を染め出すことが可能となった。そこで著者は、胃の増殖性病変と銀反応陽性細胞の関連、ことに増殖性病変が組織学的に悪性に近づくにつれて銀反応陽性細胞の分布がどのように変わるか、また中村らのいう良性異型上皮においてはどのような態度を示すかどうかを検討した。

対象は当教室でポリープ、良性異型上皮、胃癌として切除された胃標本をもちいて、胃の増殖性病変を、①hyperplastic polyp, ②metaplastic polyp, ③良性異型上皮、④胃癌の4つに大別し、主病巣以外の腸上皮化生を対照群とした。そして銀反応陽性細胞の分布、動態を知るために、嗜銀染色(Masson-Fontana 法)および好銀染色(Grimelius 法)の両者を用いて検索を加えた。その結果、一般に悪性に近いと考えられていた良性異型上皮は、銀反応陽性細胞の分布、出現頻度からみると、良性に近いことがわかった。

近年の胃疾患に対する診断技術の進歩は、X線診断学の向上もさることながら、内視鏡が直視下生検という武器を用いて、必要に応じて病理組織の面からの検討が可能になったことが大きい様に思われる。

最近、微細病変の検索から、良性と悪性の境界領域とも考えられる異型上皮が注目されるに至っているが、これがどの程度悪性なのか、良性なのかは今のところわかっていない。

中村(恭)¹⁾は異型上皮を組織学的研究から新生物である場合と、胃固有粘膜の腸上皮化生の一過

程における場合があると推定している。

腸上皮化生については、Morson²⁾, Järvi, Lauren³⁾は前癌状態であるという考え方をしており、また中村¹⁾は、胃癌組織発生を、癌の発生した時の状態をより良く保存していると見なされる微小胃癌を対象として検索した結果、未分化型癌は、正常胃固有粘膜を構成する上皮細胞に類似し、一方分化型癌は胃の腸上皮化生粘膜を構成する上皮の細胞に類似して、しかも胃の腸上皮化生粘膜に囲まれているとし、癌との深い関連性を示唆している。

一方、腸上皮化生と嗜銀細胞(Argentaffin cell)と関係が深いことは古くから Hamperl⁴⁾, Signh⁵⁾によって提唱されており、これは一般的通念とな

* 順天堂大学医学部助手(消化器外科学)
Department of Surgery, Juntendo University,
School of Medicine
[Sept, 13, 1975 受付]

っている。最近これらに関して 渡辺⁶⁾、鎌野⁷⁾ の研究報告がある。

渡辺⁶⁾ は胃の腺腫内の嗜銀細胞の出現頻度は 42.6% であると報告している。胃癌の場合は、胃癌組織内の嗜銀細胞の出現頻度は 1.7%~12.4%、好銀細胞 (Argyrophil cell) のそれは 6.9%~13.0% という数値を示しているものが多い。

近年、Grimelius 法という新しい銀染色が開発され⁹⁾、これによると電顕的に 6 種類もの銀顆粒が染色されることがわかった¹¹⁾。これは今まで主として行なわれてきた嗜銀染色 (Masson-Fontana 法など) では染色できなかった銀顆粒をも染めることができる。

著者は、胃の増殖性病変を、1) hyperplastic polyp, 2) metaplastic polyp, 3) 良性異型上皮、4) 胃癌の 4 段階に大別して、これらに Masson-Fontana 法、Grimelius 法の両染色を用いて、それぞれの病変の銀反応陽性細胞の分布ならびに出現頻度を検索し、特に境界領域の良性異型上皮の態動について検討を加えた。

I 研究対象ならびに研究方法

1. 研究対象

対象は、1968年4月より1973年12月までに当教室で切除された胃切除標本の中から、ポリープ症例28例53個 (hyperplastic polyp 50個, metaplastic polyp 3個)、良性異型上皮症例9例、胃癌症例123例 (早期癌54例、進行癌69例) 計160例を対象とした。

2. 研究方法

それぞれの胃標本は切除後ただちに大彎側で開き、その後粘膜面を上にして厚い板に張り、できるだけ速く、10%ホルマリン溶液に入れて固定をした。固定標本の写真撮影をおこなってから、すくなくとも前壁、小壁、後壁に切除両端に及ぶ5mmの切片3本と、ポリープ、良性異型上皮、癌が存在する病巣部を含む切片数本を加えて切り出して行なった。

パラフィン包埋後に、各ブロックは5μの連続切片に薄切し、それぞれにヘマトキシリンエオジ

ン染色、PAS-Alcianblue 二重染色および Grimelius 染色、Masson-Fontana 染色を施行した。そしてこれら銀染色は従来の方法を下記のごとく簡略化して行なった。

Grimelius 染色方法は、薄切された5μ幅のパラフィン切片を脱パラ後、蒸留水で2~3回水染した後に、0.1% AgNO₃ 水溶液に浸漬し、60°C 恒温器内に2時間放置する。そして使用1時間前にあらかじめ60°C 恒温器によってあたためられた蒸留水100ml にハイドロキノン1g と亜硫酸ナトリウムの混合液である還元液に1分間浸漬する。浸漬後蒸留水を2~3回交換して良く洗滌し、ケルンエヒテロートで約1分間核染色する。その後水洗を約10分間行ない、脱水、透徹、封入した。

Masson-Fontana 染色の方法は、薄切された5μ中のパラフィン切片を脱パラ後、蒸留水で2~3回水洗する。次に5% AgNO₃ に28%冷アンモニア水を振盪しながら、徐々に滴下し、茶褐色~黒褐色の沈殿を生じせしめ、更に滴下しつづけると、この沈殿が溶解しはじめるが、それが全部消失しない時に滴下を止めてできたアンモニア銀溶液に浸漬し、60°C 恒温器に1時間30分後、30分室温に置く。そして蒸留水で2~3回洗滌し、2%チオ硫酸ソーダに2分浸漬し、水洗10分後脱水、透徹、封入した。

増殖性の病変の分類は、1) hyperplastic polyp, 2) metaplastic polyp, 3) 良性異型上皮、4) 胃癌の4つに大別した。また対照群として、主病巣以外の腸上皮化生を選び、胃癌は早期癌と進行癌に分けた。そして上記のそれぞれについて銀反応陽性細胞の分布や頻度を比較検討した。

なお、Grimelius 染色と Masson-Fontana 染色で同時に染色される銀反応陽性細胞を嗜銀細胞、Grimelius 染色のみで染色される銀反応陽性細胞を好銀細胞とした。

II 結 果

1. 主病巣以外の腸上皮化生と銀反応陽性細胞 (対照群)

主病巣以外の腸上皮化生を無作為に452個選び

だし、それぞれに Grimelius (以下Gと略す)染色と Masson-Fontana (以下Mと略す)染色を行なった結果、表1に示すごとく、G反応陽性細胞は452個中355個(78.5%)、M反応陽性細胞は452個中320個(70.8%)染色された。写真1は腸上皮化生のH.E.染色で、写真2, 3はそのG染色ならびにM染色であり、その結果G反応陽性細胞とM反応陽性細胞の分布はほぼ一致し、その数の上でもほとんど有意の差は認められず、したがってこれらの銀反応陽性細胞は嗜銀細胞であることがわかった。

これに反してM染色には染色されず、G染色によって染色される好銀細胞は、腸上皮化生とは関係なく、また増殖性病変にもそれほど左右されず、体部腺領域に比較的多く見られた。写真4は体部腺領域のH.E.染色で、写真5はこの部のG染色で

ある。固有腺内にみられる銀反応陽性細胞は、腸上皮化生にみられる銀反応陽性細胞にくらべて、flask shapeの形を呈するものは少なく、むしろ大きさも小さく、長細い楕円形をしているものが多かった。写真6はこれのM染色であるが、銀反応陽性細胞はみられない。このことよりこの銀反応陽性細胞は好銀細胞であることがわかった。なお、体部腺領域には嗜銀細胞はほとんどみられなかった。

幽門腺領域の銀反応陽性細胞は、好銀細胞と嗜銀細胞の両者がみられた。

粘膜層における銀反応陽性細胞の分布は、胃固有腺の粘膜底部、Neck zoneにその大部分が存在し、胃腺窩によってしめられる粘膜表層には存在しなかった。

2. hyperplastic polyp と銀反応陽性細胞

hyperplastic polyp は、村上の分類した過形成性腺窩上皮からなるポリープが入り、また中村のI型、II型およびMingが胃小窩上皮や、体部腺、幽門腺などからなるポリープを regenerative polyp (再生性ポリープ)と呼んだものも含まれ

表1 胃の増殖性病変内ならびに対照群における銀反応陽性細胞の出現頻度

	Grimelius 反応性細胞	Masson-Fontana 反応陽性細胞
1. 主病巣以外の腸上皮化生巣(対照群)	78.5% (355/452)	70.8% (320/452)
2. hyperplastic polyp	44.0% (22/50)	16.0% (8/50)
3. metaplastic polyp	100.0% (3/3)	100.0% (3/3)
4. 良性異型上皮	55.6% (5/9)	33.3% (3/9)
5. 胃癌	16.3% (20/123)	4.1% (5/123)

表2 胃ポリープ症例 28例53個

単発例	13例13個	hyperplastic polyp	11個
		metaplastic polyp	2個
多発例	15例40個	hyperplastic polyp	39個
		metaplastic polyp	1個

写真1 腸上皮化生のヘマトキシリンエオジン染色

写真2 腸上皮化生の Grimelius 染色
G 反応陽性細胞 (+)

る. この hyperplastic polyp は, 胃ポリープ症例 28例 53個のうち, 表 2 に示すごとく, 単発例で 11 個, 多発例で 39 個, 計 50 個である. そしてポリープ頭部における 銀反応陽性細胞について検索した.

銀反応陽性細胞がみられたのは, 表 1 に示すごとく G 染色で 50 個中 22 個 (44.0%), M 染色では 50 個中 8 個 (16.0%) である.

これを部位別にみると, 体部腺領域では, G 染色で 10 個中 3 個 (30.0%) に染色されたが, M 染

写真 3 腸上皮化生の Masson-Fontana 染色
M 反応陽性細胞 (+)

写真 6 体部腺領域の Masson-Fontana 染色
M 反応陽性細胞 (-)

写真 4 体部腺領域のヘマトキシリンエオジン
染色

写真 7 hyperplastic polyp のヘマトキシ
リンエオジン染色

写真 5 体部腺領域の Grimelius 染色
G 反応陽性細胞 (+)

写真 8 hyperplastic polyp の Grimelius
染色 G 反応陽性細胞 (+)

色では染色されなかった。幽門腺領域では G 染色で 40 個中 19 個 (47.5%), M 染色で 40 個中 8 個 (20.0%) が染色された。

hyperplastic polyp にみられた銀反応陽性細胞 23 個のうちわけは、体部腺領域では 3 例が好銀細胞で、嗜銀細胞はなく、幽門腺領域では、11 例が好銀細胞で、8 例が嗜銀細胞であった。

写真 7 は hyperplastic polyp の頭部の H.E. 染色で、写真 8 はこの部の G 染色で、銀反応陽性細胞は本来の固有腺に似た腺腔の過形成巣に多くみられ、胃小窩の過形成の所には、銀反応陽性細胞はみられなかった。写真 9 は M 染色で、G 染色と同様、ほぼ同部位に銀反応陽性細胞がみられ、この例では幽門腺領域にみられた嗜銀細胞であった。

3. metaplastic polyp と銀反応陽性細胞

metaplastic polyp は、腸上皮化生、良性異型上皮などを含んだ特殊な構成上皮をもったポリープ

で、中村のⅢ型、Ⅳ型、Ming らのいう adenomatous polyp が含まれる。この metaplastic polyp を 2 つに分けたが、その 1 つは化生腸上皮よりなるものであり、他は 4. 項の良性異型上皮よりなるものとして別に取り扱った。ここでは前者の化生腸上皮よりなる metaplastic polyp について報告する。このような例は、胃ポリープ症例 28 例 53 個のうち表 2 に示すごとく 3 個あった。

写真 10 は metaplastic polyp の頭部の腸上皮化生の部分である。写真 11, 12 は、G 染色ならびに M 染色で、ほぼ同一個所で、ほぼ同数の銀反応陽性細胞であり、嗜銀細胞といえる。そして metaplastic polyp は、全例幽門腺領域に存在しており、表 1 に示すごとく、G 染色ならびに M 染色に全例 (100.0%) に染色された。

4. 良性異型上皮と銀反応陽性細胞

良性異型上皮、すなわち異型上皮巣 (atypical

写真 9 hyperplastic polyp の Masson-Fontana 染色 M 反応陽性細胞(+)

写真 11 metaplastic polyp の Grimelius 染色 G 反応陽性細胞 (+)

写真 10 metaplastic polyp のヘマトキシリンエオジン染色

写真 12 metaplastic polyp の Masson-Fontana 染色 M 反応陽性細胞 (+)

epithelial lesion) には、中村(恭)らのいう「やや幅をもたした良性の異型上皮巢」、また中村(卓)のⅢ型のポリープ、村上の metaplastic polyp の異型とはいいいながら腸上皮に近い良性異型細胞などが含まれている。

良性異型上皮は9症例であり、すべて隆起性病変であり、このうち4例は有茎性ポリープで5例は平盤状隆起であった。有茎性ポリープのうち2例、平盤状隆起の1例は癌とかけはなれた所に存在していた。そして残りの6例はすべて良性異型

写真 13 良性異型上皮のヘマトキシリンエオジン染色

写真 16 良性異型上皮のルーペ像

写真 14 良性異型上皮の Grimelius 染色
G反応陽性細胞(+)

写真 17 良性異型上皮の Grimelius 染色
G反応陽性細胞(+)

写真 15 良性異型上皮の Masson-Fontana 染色
M反応陽性細胞(+)

写真 18 良性異型上皮の Masson-Fontana 染色
M反応陽性細胞(-)

上皮として切除されたものである。そして全例幽門腺領域に存在していた。この銀反応陽性細胞は表1に示すごとく、G染色では9例中5個(55.6%)、M染色では9例中3個(33.3%)であった。

写真13は隆起性病変で、良性異型上皮として切除された1症例のH.E.染色である。この中には、Paneth cell, Goblet cell もみられず、写真14, 15はこのG染色ならびにM染色であり、両染色により銀反応陽性細胞が粘膜表層まで多数みられ、嗜銀細胞といえるが、腸上皮化生にみられた嗜銀細胞にくらべて、その形は全体に小型であった。

写真16はBorrmann I とかけはなれた所に存在していた有茎性ポリープであり、H.E.染色ではPaneth cell, Goblet cell はみられない。写真17, 18はG染色ならびにM染色であり、G染色では粘膜表層まで、銀反応陽性細胞がみられるが、M染色ではまったく染色されず、ここにみられる銀反応陽性細胞は好銀細胞といえる。

良性異型上皮にみられた銀反応陽性細胞5例のうちわけは、好銀細胞2例、嗜銀細胞3例であった。

5. 胃癌と銀反応陽性細胞

胃癌症例の中から表3に示すごとく、早期癌症例54例、進行癌症例69例、計123例を無作為的に選んだ。早期癌症例を肉眼型分類でわけると、I型9例、IIa型14例、IIc型31例であり、進行癌ではBorr. I型14例、Borr. II型18例、Borr. III型18例、Borr. IV型19例である。

胃癌組織内にみられる銀反応陽性細胞は表1のごとく、G染色では123例中20例(16.3%)、M染色では123例中5例(4.1%)であった。

また、組織型別銀反応陽性細胞をみると、表4に示すごとく分化型(pap, tub₁)の銀反応陽性細胞は、G染色では34例中3例(8.9%)、M染色では34例中1例(2.9%)であり、未分化型(tub₂, por. sig)のそれは89例中17例(19.1%)、M染色では89例中4例(4.5%)であり、胃癌全体では未分化型の方が分化型にくらべて、銀反応陽性細胞の出現頻度が高かった。銀反応陽性細胞であった20例のうちわけは、好銀細胞が20例中15例、嗜銀細胞が20例中5例であった。すなわち胃癌組織内においてみられる銀反応陽性細胞は、嗜銀細胞よ

表3 胃癌123例の肉眼型分類

	肉眼型分類	総数
早期癌 54例	I	9
	II a	14
	II c	31
進行癌 69例	Borrmann I	14
	Borrmann II	18
	Borrmann III	18
	Borrmann IV	19

表5 胃癌(早期癌並びに進行癌)の銀反応陽性細胞の出現頻度

	Grimelius 反応陽性細胞	Masson-Fontana 反応陽性細胞
早期癌	16.7%(9/54)	1.9%(1/54)
進行癌	15.9%(11/69)	5.8%(4/69)

表4 胃癌の組織型別銀反応陽性細胞の出現頻度

	Grimelius 反応陽性細胞	Masson-Fontana 反応陽性細胞
分化型 (pap, tub ₁)	8.9%(3/34)	2.9%(1/34)
未分化型 (tub ₂ , por. sig)	19.1%(17/89)	4.5%(4/89)

表6 早期癌の肉眼型別銀反応陽性細胞の出現頻度

	Grimelius 反応陽性細胞	Masson-Fontana 反応陽性細胞
隆起型 (I, II a)	8.7%(2/23)	0%(0/23)
陥凹型 (II c)	22.6%(7/31)	3.2%(1/31)

り好銀細胞の方が多くみられた。次に胃癌を早期癌と進行癌にわけて検討した。

i) 早期癌と銀反応陽性細胞

早期癌の銀反応陽性細胞は、表5に示すごとく G染色では54例中9例(16.7%), M染色では54例中1例(1.9%)であった。

早期癌を隆起型(I, IIa)と陥凹型(IIc)に分けてみると表6に示すごとく、隆起型の銀反応陽性細胞はG染色では23例中2例(8.7%), M染色では23例が染色されなかった。陥凹型の銀反応陽性細胞はG染色では31例中7例(22.6%), M染色では31例中1例(3.2%)であり、隆起型にくらべて陥凹型に銀反応陽性細胞の出現頻度が高かった。

また、組織別に分化型(pap, tub₁)と未分化型(tub₂, por, sig)に分けてみると、表7に示すごとく銀反応陽性細胞は、分化型のG染色では25例中2例(8.0%), M染色では染色されなかった。未分化型のG染色では29例中7例(24.1%), M染色では29例中1例(3.4%)で、分化型にくらべて未分化型の方が銀反応陽性細胞の出現頻度が高かった。

早期癌の銀反応陽性細胞は9例あり、そのうちのわけは、体部腺領域では好銀細胞は2例で、幽門

腺領域では好銀細胞は6例、嗜銀細胞は1例あった。

ii) 進行癌と銀反応陽性細胞

進行癌の銀反応陽性細胞は、表5のごとく、G染色では69例中11例(15.9%), M染色では69例中4例(5.8%)みられた。

肉眼的に、限局型(Borr. I, II)と浸潤型(Borr. III, IV)の2つにわけておのおのの銀反応陽性細胞をみると表8に示すごとく限局型のG染色では32例中2例(6.3%), M染色では32例中1例(3.1%)に、浸潤型のG染色では37例中9例(24.3%), M染色では37例中3例(8.1%)にみられ、限局型よりも浸潤型に銀反応陽性細胞が多かった。

また、進行癌を分化型と未分化型に分けて銀反応陽性細胞をみてみると、表9に示すごとく、分化型のG染色では9例中1例(11.1%), M染色では9例中1例(11.1%)で、未分化型のG染色では60例中10例(16.7%), M染色では60例中3例(5.0%)にみられ、両者間には有意の差はなかった。

銀反応陽性細胞11例のうちわけは、好銀細胞が7例で、嗜銀細胞が4例であった。なお銀反応陽性細胞が粘膜層にのみ分布していた例は3例であった。

写真19はBorr. IV型の浸達度Sで、組織型はmoderately differentiated tubular adenocarcinomaの1症例の粘膜下層のH.E.染色である。写真20はこの部のG染色で、銀反応陽性細胞が多数みられるが、写真21のM染色では染色されない。写真22のG染色では、漿膜内にまで銀反応陽性細胞がみられるが、このM染色では染色されず、この症例にみられる胃癌組織内の銀反応陽性細胞は

表7 早期癌の組織型別銀反応陽性細胞の出現頻度

	Grimelius 反応陽性細胞	Masson-Fontana 反応陽性細胞
分 化 型 (pap, tub ₁)	8.0%(2/25)	0%(0/25)
未 分 化 型 (tub ₂ , por, sig)	24.1%(7/29)	3.4%(1/29)

表8 進行癌の肉眼型別銀反応陽性細胞の出現頻度

	Grimelius 反応陽性細胞	Masson-Fontana 反応陽性細胞
限 局 型 (Borrmann I, II)	6.3%(2/32)	3.1%(1/32)
浸 潤 型 (Borrmann III, IV)	24.3%(9/37)	8.1%(3/37)

表9 進行癌の組織型別銀反応陽性細胞の出現頻度

	Grimelius 反応陽性細胞	Masson-Fontana 反応陽性細胞
分 化 型 (pap, tub ₁)	11.1%(1/9)	11.1%(1/9)
未 分 化 型 (tub ₂ , por, sig)	16.7%(10/60)	5.0%(3/60)

写真 19 進行癌の粘膜下層のヘマトキシリン
エオジン染色

写真 21 進行癌の粘膜下層の Masson-Fontana
染色 M反応陽性細胞 (-)

写真 20 進行癌の粘膜下層の Grimelius 染色
G反応陽性細胞 (+)

写真 22 進行癌の筋層～漿膜のヘマトキシリン
エオジン染色, G反応陽性細胞 (+)

好銀細胞であった。

III 総括並びに考按

消化管に存在する銀反応陽性細胞は、嗜銀細胞と好銀細胞に大別できる。前者は銀試薬に対して、特に前処置を施さなくても、細胞顆粒が銀塩を還元するのに対して、後者はあらかじめある種の還元剤に曝露すると、はじめて銀反応陽性となるものである¹⁰⁾。1968年、Las Grimelius によって新しい好銀染色法が開発された⁹⁾。これによると今まで行われてきた嗜銀染色では染まらなかった銀反応陽性細胞も染めることができ、電顕的に6種類の細胞が確認された¹¹⁾。

著者は嗜銀染色には Masson-Fontana (以後Mと略す) 染色、好銀染色には Grimelius (以後Gと略す) 染色とし、それぞれの陽性細胞をM反応陽性細胞、G反応陽性細胞として、M染色、G染

色でほぼ同一個所で、ほぼ同数染色される銀反応陽性細胞を嗜銀細胞、G染色のみに染色される銀反応陽性細胞を好銀細胞とした。そして上記2種類の銀染色を行ない、胃の増殖性病変内における銀反応陽性細胞について検討した。対照として胃の腸上皮化生を用い、増殖性病変を、1) hyperplastic polyp, 2) metaplastic polyp, 3) 良性異型上皮、4) 胃癌の4つに大別した。

その目的は、一般的に胃の増殖性病変に関して、それが組織学的に悪性に近づくにつれて銀反応陽性細胞の分布がどのように関連して変わるか、ことに良性悪性領域と考えられている良性異型上皮においてはどのような態度を示すかを知りたいためであった。

胃粘膜における嗜銀細胞の分布については、1) 胃体部腺領域に多く、幽門腺領域になるに従って減

少する⁵⁾¹²⁾, 2) 体部腺領域にはなく, 幽門腺領域に存在する¹³⁾, 3) 体部腺領域には少なく, 幽門腺領域に多く存在する⁶⁾などの報告がある. また好銀細胞(好銀染色反応陽性細胞)に関しては, 体部腺領域に多く, 幽門腺領域になるに従って減少していく⁵⁾という報告がなされている.

著者は慢性胃炎の病変, とくに腸上皮化生の少ない正常に近い粘膜を検索して, 好銀細胞は体部腺領域, 幽門腺領域の両者に認め, また嗜銀細胞は体部腺領域にはほとんどなく, 幽門腺領域に多く存在していることを明らかにした. そして, その粘膜層における分布は胃固有腺の粘膜底部, Neck zone にその大部分が存在し, 胃腺窩によってしめられる粘膜表層には存在しなかった.

i) 主病巣以外の腸上皮化生と銀反応陽性細胞(対照群)

腸上皮化生は, 加齢と共に胃粘膜に出現する頻度が高くなる. 最近腸上皮化生は潰瘍, ポリープと共に癌の背景病変として注目されているが未だ決定的な結論が出るには至っていない. しかし, これを前癌状態であるとする者もある²⁾³⁾. 中村(恭)¹⁾は, 胃癌の組織発生を考える時, 癌の発生した時点の状況が保存されていると思われる微小胃癌を組織学的に検討し, 分化型の癌は胃の腸上皮化生粘膜を構成する上皮に類似していて, しかも胃の腸上皮化生粘膜に囲まれているとしている. 安部ら¹⁴⁾は酵素組織学的研究から胃の腺癌の若干は, 腸上皮化生由来の可能性があるとし, いずれも腸上皮と癌発生との間に深い関係のあることを示唆している.

一方腸上皮化生と嗜銀細胞との関連性については, 古くより Hamperl¹⁴⁾, Singh⁵⁾によって密接な関係があることが指摘されており, これは一般的通念となっている. 渡辺⁶⁾は腸上皮化生に嗜銀細胞が多いとし, これを体部腺領域, 幽門腺領域のそれを比較して, 前者の方が多いと述べている. 鎌野⁷⁾は潰瘍, 癌などの際の随伴性胃炎の嗜銀細胞, 好銀細胞について詳細な検索を加え, それらは成熟した腸上皮化生巣よりも, むしろ未熟とも言うべき腸上皮腺腔群の深部あるいは腺部に

特に密に存在し, その出現頻度は平均して71%であると述べている.

著者も鎌野の所見に賛成で, この腸上皮化生を対照として, G染色ならびにM染色を行なった. その結果G反応陽性細胞とM反応陽性細胞の分布はほぼ一致し, その数の上でも有意の差は認められず, したがってこれらの銀反応陽性細胞は, 嗜銀細胞と同定し得た.

ii) ポリープ(hyperplastic polyp, metaplastic polyp)と銀反応陽性細胞

村上¹⁵⁾は, ポリープを hyperplastic polyp と metaplastic polyp に分類した. hyperplastic polyp はこれまで一般にポリープと呼ばれてきたものの大部分がその範囲に入り, 全胃ポリープの88~96%を占める¹⁶⁾. これは腺窩上皮よりなるポリープで, 中村¹⁷⁾のI, II型, Mingら¹⁸⁾の提案した regenerative polyp がこれに含まれる. そして長与¹⁶⁾は, 多数の切除胃ならびに生検材料の検索からその推定癌化率は, 0.3%~0.6%にすぎないとしている. 著者はこのポリープの特に頭部について検索し, 体部腺領域のポリープでは好銀細胞, 幽門腺領域のポリープは好銀細胞と嗜銀細胞の両者が存在することを証明した. これは慢性胃炎(腸上皮化生)のない正常に近い胃粘膜の分布に似ており, 同時にポリープの周辺の正常胃粘膜の銀反応陽性細胞の分布とあまり差がないことになった.

metaplastic polyp は腸上皮化生, 良性異型上皮などを含んだ特殊な構成上皮をもったポリープで, 中村¹⁷⁾のIII型, IV型, Mingら¹⁸⁾のいう adenomatous polyp がふくまれる. この種のポリープは長与¹⁶⁾によると全胃のポリープの0.6~2.0%とわずかであるが, その癌化率は高く, 70~80%に及ぶとしている. 著者はこの metaplastic polyp を2つに分け, 化生腸上皮よりなるポリープと第II.4の良性異型上皮よりなるポリープを別に取り扱った. ここでは前者についてのみ考察するが, 対照群とした主病巣以外の胃粘膜にみられる腸上皮化生の嗜銀細胞に匹敵し, 高頻度であった.

iii) 良性異型上皮と銀反応陽性細胞

良性異型上皮巢の間には、長与¹⁹⁾²⁰⁾、中村ら¹²⁾²¹⁾が組織、細胞水準で不規則性があり、明らかに良性とみなされるものから、良性悪性境界領域のものがあると報告されている。ここでいう異型上皮巢 (atypical epithelial lesion) には、中村ら¹²⁾²¹⁾のいうやや幅をもたせた良性、悪性領域の異型上皮巢、中村¹⁷⁾のⅢ型のポリープ、村上¹⁵⁾の metaplastic polyp の異型とはいいいながら腸上皮化生に近い良性異型上皮もふくまれる。また、中村ら¹²⁾²¹⁾は異型上皮の組織発生を、胃の腸上皮化生に類似がもとめられるとしている。さて著者はこの異型上皮症例9例を銀染色の動態より 良性に近いのか、悪性に近いのか検討した。

文献的には、腺腫内の嗜銀細胞に関しては、Gibbs ら²²⁾は大腸の腺腫の46個のうち19個 (41.0%) にみられ、そのうち、Paneth cell のみられる腺腫により、多くみられたと報告している。Morson²³⁾、Holmes²⁴⁾は胃腺腫内に嗜銀細胞と、Paneth cell の存在を報告し、渡辺⁶⁾²⁵⁾は、胃腺腫内108個のうち、46個 (42.6%) に嗜銀細胞がみられ、かつその嗜銀細胞は、Paneth cell のみられる例に高率で、異型度が高くなるに従って少なくなっていると報告している。

著者の良性異型上皮は、全例幽門腺領域に存在し、組織学的に Paneth cell, Goblet cell を有していなかった。そして G 反応陽性細胞、M 反応陽性細胞の出現頻度は、それぞれ 55.6%、33.3% で上記報告とほぼ一致していた。

そしてそのうちわけをみると、G 反応陽性細胞のみられた好銀細胞2例、G、M 反応陽性細胞のみられた嗜銀細胞3例となり、M 染色 (嗜銀染色法) に加えて G 染色 (好銀染色法) を行なうことにより、銀染色の面から、1) 好銀細胞のある良性異型上皮、2) 嗜銀細胞のある良性異型上皮、3) 好銀細胞、嗜銀細胞のない良性異型上皮に区別されることを知った。いずれにせよ良性異型上皮における銀反応陽性細胞の出現頻度は高率であった。

iv) 胃癌 (早期癌ならびに進行癌) と銀反応陽性細胞

胃癌組織内の銀反応陽性細胞の出現頻度については諸家の報告があるが、いずれもあまり高頻度としているものはない。嗜銀染色反応陽性細胞については、Hamperl⁴⁾の20例中1例 (5%)、本間ら²⁵⁾の120例中2例 (1.7%)、Azzopardi ら²⁶⁾の100例中2例 (8%)、久保ら²⁷⁾の382例中12例 (3.1%)、渡辺⁶⁾の756例中4例 (12.4%)、田原ら²⁸⁾の159例中4例 (2.5%) らの報告がある。一方、好銀染色反応陽性細胞については、Azzopardi ら²⁶⁾の100例中13例 (13%)、田原ら²⁸⁾の159例中11例 (6.9%) の報告がある。これらの報告を要約すると、嗜銀染色反応陽性細胞で 1.7%~12.4%、好銀染色反応陽性細胞で 6.9%~13.0% の出現頻度であった。

著者の成績では、M 反応陽性細胞は 123 例中 4 例 (4.1%)、G 反応陽性細胞は 123 例中 20 例 (16.3%) となり、やや G 反応陽性細胞で諸家の報告より高率な出現頻度をみたが、全体的にはほぼ一致した。これをみると、胃癌組織内の銀反応陽性細胞は腸上皮化生と銀反応陽性細胞の関係にくらべると、あまり密接な関係がないように思われた。

腫瘍と、銀反応陽性細胞については、1907 年 Oberndorfer²⁹⁾ が癌腫とはちがって異型性の低い組織像をもった小腸腫瘍を、Karzinoid Tumoren と提唱して以来、この腫瘍細胞が嗜銀細胞を有し、Kultschitzky 細胞由来と考えられ、また腫瘍が Serotonin を産生するもの³⁰⁾と考えられてきた。しかし Sandler ら³¹⁾によって、5 H.T.P. を産生する好銀性 Carcinoid もみつけられた。Willams ら³²⁾は carcinoid に関して、胎生学的部位によって前腸系、中腸系、後腸系 carcinoid の 3 群にわけ、組織学的、生化学的にその差異を指摘した。曾我³³⁾³⁴⁾は前腸系 carcinoid に好銀細胞が多く、原腸系臓器に広く散在する異なった活性分泌性内分泌細胞にその発生がもとめられると述べている。

胃癌組織内にみられる銀反応陽性細胞に関しては、諸家の意見をまとめると、1) 非腫瘍性細胞と 2) 腫瘍性細胞の 2 つに大別できる。

早期癌症例での銀反応陽性細胞のうちわけをみ

ると、体部腺領域のものでは、好銀細胞、嗜銀細胞の両者がみられた。このことより正常に近い胃粘膜、および hyperplastic polyp の例でみられた銀反応陽性細胞の分布と同じであり、その発生に関しては、正常胃粘膜に存在する好銀細胞、嗜銀細胞との関連性がうかがえ、内分泌由来の考え方³²⁾³⁴⁾、あるいは非腫瘍性細胞の残存の可能性²⁶⁾が思いあたる。胃癌の中にも特殊な銀反応陽性細胞の分布をとるものがあり、曾我ら³⁵⁾は癌組織内に多数、びまん性に嗜銀細胞がみられた例を、「Atypical carcinoid」と報告している。本間ら²⁵⁾や渡辺⁶⁾、田原ら²⁸⁾も同様な例を報告しているが、著者もまた、進行癌の例に非常に多数の好銀細胞がびまん性に存在する1例をみ、仮りに「Argyrophil cell adenocarcinoma」とした。この銀反応陽性細胞の出現に関して、非腫瘍性細胞であることの可能性は薄く、未熟腫瘍細胞の分化によって生じた腫瘍性細胞⁶⁾²⁶⁾²⁸⁾とも考えられる。

癌を早期癌と進行癌とに分けて、銀反応陽性細胞の出現頻度を比較すると、早期癌のG反応陽性細胞は16.7%、M反応陽性細胞は1.8%で、進行癌ではそれぞれ11.6%、4.3%となり、かならずしも両者の間に、銀反応陽性細胞の出現頻度の差はなかった。

また組織型で、G並びにM反応陽性細胞の出現頻度をみると、早期癌の分化型ではそれぞれ8.0%、0%、未分化型では24.1%、3.4%であり、進行癌の場合は分化型では11.1%、11.1%、未分化型で16.7%、5.0%であった。これによると早期癌と進行癌の銀反応陽性細胞の出現頻度には明らかな差異はみられないが、G反応陽性細胞は未分化型にやや多い傾向があった。

早期癌を隆起型と陥凹型に分けてGならびにM反応陽性細胞の出現頻度をみてみると、隆起型では8.7%、0%、陥凹型では22.6%、3.2%で隆起型に銀反応陽性細胞の出現頻度が高かった。

また、進行癌を限局型と浸潤型とに分けてGならびにM反応陽性細胞の出現頻度をみてみると、限局型では6.3%、3.1%、浸潤型では24.3%、8.1%で浸潤型に銀反応陽性細胞の出現頻度が高かった。

v) 良性異型上皮と他増殖性病変に於ける銀反応陽性細胞

主病巣以外の腸上皮化生と病巣内の腸上皮化生 (metaplastic polyp) の銀反応陽性細胞の出現頻度がG反応陽性細胞ならびにM反応陽性細胞ではそれぞれ78.5%、70.8%と100%、100%と高率である。そして胃癌でのG反応陽性細胞とM反応陽性細胞のそれぞれの出現頻度は、16.3%、4.1%で低率である。また hyperplastic polyp と良性異型のG反応陽性細胞とM反応陽性細胞の出現頻度はそれぞれ44.0%、16.0%と55.6%、33.3%であり、腸上皮化生と胃癌の銀反応陽性細胞の出現頻度の中間にあたいする。そして、hyperplastic polyp と良性異型上皮の銀反応陽性細胞の出現頻度は近似していた。

また、G反応陽性細胞とM反応陽性細胞の出現頻度の差をみると、主病巣以外の腸上皮化生と病巣内の腸上皮化生 (metaplastic polyp) 以外の増殖性病変では、その差が多くなった。

また、良性異型上皮が、全例幽門腺領域に存在していたので、幽門腺領域に存在する他増殖性病変 (metaplastic polyp, hyperplastic polyp, 早期癌) の銀反応陽性細胞の出現頻度を、G反応陽性細胞とM反応陽性細胞でみると、腸上皮化生よりなる metaplastic polyp では、100%と100%、hyperplastic polyp では、47.5%と20.0%、良性異型上皮では、55.6%と33.3%、早期癌では18.4%と2.6%であり、hyperplastic polyp と良性異型上皮の銀反応陽性細胞の出現頻度は、metaplastic polyp と早期癌の両者に存在し、hyperplastic polyp と良性異型上皮の銀反応陽性細胞の出現頻度に近似していた。

そしてこれらのG反応陽性細胞とM反応陽性細胞の出現頻度を比較してみると、腸上皮よりなる metaplastic polyp にはその差はなく、hyperplastic polyp, 良性異型上皮, 早期癌にその差がみられた。また、銀反応陽性細胞のうちわけでみると、metaplastic polyp には嗜銀細胞が、早期癌では大部分が好銀細胞であり、hyperplastic polyp, 良性異型上皮では好銀細胞と嗜銀細胞の両者の割

合がほぼ似ていた。

著者は、いわゆる良性異型上皮が、早期癌の銀細胞の分布ならびに動態に類似しているかと考えたが、良性異型上皮はG染色、M染色をほどこすことにより、悪性というよりもむしろ良性の方に近かった。

結 論

胃の増殖性病変を、1) hyperplastic polyp, 2) metaplastic polyp, 3) 良性異型上皮, 4) 胃癌の4つに大別して、増殖性病変における銀反応陽性細胞の分布ならびに出現頻度をみるために、対照として病巣以外の腸上皮化生をえらんだ。そして胃癌を早期癌と進行癌の2つに分けた。

1. hyperplastic polyp では、体部腺領域のものでは好銀細胞が、幽門腺領域のものでは好銀細胞と嗜銀細胞の両者の存在を証明し、周辺正常胃粘膜の分布と余り差がなかった。

2. 化生腸上皮よりなる metaplastic polyp では、対照群とした主病巣以外の胃粘膜にみられる腸上皮化生の嗜銀細胞とほぼ匹敵した。

3. 良性異型上皮は全例幽門腺領域に存在し、1) 好銀細胞のある良性異型上皮, 2) 嗜銀細胞のある良性異型上皮, 3) 好銀細胞, 嗜銀細胞のない良性異型上皮の3つに区別された。

4. 早期癌と進行癌については、両者間に銀反応陽性細胞の出現頻度からは、有意の差はなかったが、これを組織型からみた場合、早期癌、進行癌にかかわらず、G反応陽性細胞は分化型のものより、未分化型にやや多い傾向がみられた。

5. 早期癌を隆起型と陥凹型、進行癌を限局型と浸潤型に分けて、銀反応陽性細胞の出現頻度をみると、早期癌の陥凹型、進行癌の浸潤型に高率にみられた。

6. 銀反応陽性細胞の出現頻度は主病巣以外の腸上皮化生、腸上皮化生よりなる metaplastic polyp では高く、胃癌(早期癌ならびに進行癌)では低かった。そして hyperplastic polyp, 良性異型上皮の銀反応陽性細胞の出現頻度は、主病巣以

外の腸上皮化生と胃癌の両者のその中間に存在しており、また hyperplastic polyp と良性異型上皮の銀反応陽性細胞の出現頻度は近似していた。

7. G反応陽性細胞とM反応陽性細胞の出現頻度を比較してみると、主病巣以外の腸上皮化生と腸上皮よりなる metaplastic polyp より、他の増殖性病変では、両者間の乖離がみられた。

8. 良性悪性境界領域といわれる良性異型上皮が、銀反応陽性細胞の分布、動態から見た場合、悪性というよりもむしろ良性の方に近かった。

擧筆するにあたり、御懇篤なる御指導、御校閲を賜った城所仿教授、ならびに直接御指導、御鞭撻いただいた村上忠重教授、津田英彦博士に深甚の謝意を表すると共に、研究室各位の御協力に深謝する。

文 献

- 1) 中村恭一：胃癌の病理、微小癌と組織発生、金芳堂出版、1972。
- 2) Morson, B.C.: Carcinoma arising from areas of intestinal metaplasia in the gastric mucosa Brit. J. Cancer. **9**, 377~385, 1955.
- 3) Järvi, O and Lauren, P: On the role of heterotopias of the intestinal epithelium in the pathogenesis of gastric cancer. Acta. path. microbiol scand. **29**, 26~44, 1951.
- 4) Hamperl, H.: Über "gelben (chromaffinen)" Zellen in gesunden und kranken Magen darm schlauch. Virchows Arch. path. Anat. **266**, 509~548, 1927.
- 5) Singh, I: The distribution of the bell of the enterochromaffin system in the gastrointestinal tract of human fetuses. Acta, Anat, **64**, 544~558, 1966.
- 6) 渡辺英伸：非癌胃粘膜、胃腺腫および胃癌内の嗜銀細胞、癌の臨床、**20**, 519~535, 1974.
- 7) 鎌野俊紀。
- 8) Watanabe, H: Argentaffin cells in adenoma of the stomach, Cancer, **30**, 1267~1274, 1972.
- 9) Las Grimelius: A silver nitrate stain for α_2 cell in human pancreatic islets, Acta, Soc, Med, Upsal, **73**, 243~270, 1968.

- 10) 大隅義経：胃粘膜における Amine 含有細胞，医学のあゆみ，**79**，513～518，1971.
- 11) Vassallo, G., Capella, C and Solcia, E: Grimelius' silver stain for endocrine cell granules, as shown by electron microtron microscopy, Stain technology, **46**, 7～13, 1971.
- 12) Sharples, W.: A note on the relatively high number of argentaffin cells in the mucosa of the human stomach, Anat. Rec. **91**, 237～243, 1945.
- 13) Jacobson, W.: The argentaffin cells and pernicious anemia, J. Path. Bact. **49**, 1～19, 1939.
- 14) 安部宗顕，大内伸夫ら：腸上皮化生の酵素組織化学，胃と腸，**6**，875～880，1971.
- 15) 村上忠重：胃疾患“胃の潰瘍癌とポリープ癌”“ポリープと非癌性胃腫瘍”臨床内科全書，p. 4，金原出版.
- 16) 長与健夫：ポリープの癌化の組織学的判定及びその結果について，胃と腸，**10** 301～308.
- 17) 中村卓次ら：胃ポリープの病理(分類)，日外会誌，**63**，949，1962.
- 18) Ming, S. I. and Goldman, H: Gastric polyps a histogenetic classification and its relation to carcinoma, Cancer, **18**, 721～726, 1965.
- 19) 長与健夫：私の病理診断，胃と腸，**2**，1579～1587，1967.
- 20) 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.
- 21) 中村恭一ら：胃の異型上皮巢の組織発生，癌の臨床，**15**，955～969，1969.
- 22) Gibbs, N. M.: Incidence and significance of argentaffin and Paneth cells in some tumors of the large intestine, J. Clin. Path. **20**, 827～840, 1967.
- 23) Morson, B. C.: Gastric polyps composed of intestinal epithelium, Brit. J. Cancer. **9**, 550～557, 1955.
- 24) Holmes, E. J.: Morphogenesis of gastric adenomatous polyp, Transformation to invasive carcinoma of intestinal type, Cancer, **19**, 791～802, 1966.
- 25) Honma, Y. etc: Case reports of the primary gastric cancer with the argentaffin cells, Gann, **48**, 632～634, 1957.
- 26) Azzopardi, J. G. and Pollock, D. J.: Argentaffin and argyrophil sells in gastric carcinoma., J. Path. Bact. **86**, 443～451, 1963.
- 27) Kubo, T. and Watanabe, H.: Neoplastic argentaffin cells in gastric and intestinal carcinomas. Cancer, **27**, 447～454, 1971.
- 28) Tahara, E. etc: The relationship of gastrointestinal endocrine cells to gastric epithelial changes with special reterence to gastric cancer. Acta. Path. Japonica, **25**, 161～177, 1975.
- 29) Oberndorfers, S.: Karzinoide Tumoren des Dunndarm, Frankfurt. 2. Path. **1**, 426～432, 1907.
- 30) Lembeck, F.: 5-hydroxytryptamine in carcinoid tumor, Nature, **172**, 910, 1953.
- 31) Sandler, M. and Snow, P. J. D.: An atypical carcinoid tumor secreting 5-hydroxytryptophan. Lancet, **1**, 137, 1958.
- 32) Williams, E. D. and Sandler, M.: The classification of carcinoid tumors, The Lancet, 238～239, 1963.
- 33) 曾我 淳：カルチノイドの新しい分類の試みの診断と実際，医学のあゆみ，**81**，125～128，1972.
- 34) 曾我 淳：消化管カルチノイド組織発生の面から一，胃と腸，**10**，625～633，1975.
- 35) Soga, J. etc.: Argentaffin cell adenocarcinoma of the stomach, an atypical carcinoid Cancer, **28**, 999～1003, 1971.

Summary

The Distribution of the Silver Positive Cells in Proliferative Lesion of the Stomach

Since the first report that argentaffin cells appeared in intestinal metaplasia of the stomach was made by Hamperl, several related studies have been performed. However many problems still remain in regard to the distribution and count of the silver positive cells in the stomach.

In this paper, the distribution of the silver positive cells in the proliferative lesion and intestinal metaplasia of the stomach with hyperplastic polyp, metaplastic polyp, atypical epithelium and cancer was investigated.

The order of the count of silver positive cells is as follows: in intestinal metaplasia and metaplastic polyp, in hyperplastic polyp and atypical epithelium and in gastric cancer.

The silver positive cell counts in early cancer and in advanced cancer were compared showing little differences. Early cancer was divided into two types, protruded type and depressed type and advanced cancer was divided into localized type and infiltrated type. The cell counts were moderately more in depressed type and in infiltrated type than in other types. In gastric cancer, the cells were found in undifferentiated adenocarcinoma more frequently than in differentiated one.

The cells have been considered as argyrophil cells and argentaffin cells. Argentaffin cells were found in the regions of intestinal metaplasia and metaplastic polyp, while both cells were seen in other proliferative lesions.

The distribution and count of the silver positive cells were very similar in the regions with hyperplastic polyp and with atypical epithelium.

In the author's study on the distribution and count of the silver positive cells of the stomach, atypical epithelium might be not considered as a malignant sign.

Takehisa KODAMA, M.D.

*Department of Surgery,
Juntendo University, School of Medicine*