

昭和40年4月1日

311-23

## 子宮頸腫部上皮に於けるグリコーゲンの組織化学的研究

千葉大学医学部産科婦人科学教室（主任 御園生雄三教授）

望 月 良 夫

**概要** 新鮮子宮腫部上皮組織の正常、変化上皮、癌 457例につき、カルノア固定、唾液消化試験併用 PAS染色法を用いてグリコーゲンの局在性を検索し、子宮頸癌早期診断の補助法として有用か否かを追求した。これと同時に擦過スミア細胞中のグリコーゲンを検索した。又、上記と平行して電子顕微鏡的検索及びシラー診を行つた。

その結果、正常上皮、異常上皮、不穢上皮、異型上皮、上皮内癌と上皮の変化が強くなるに従つてグリコーゲンの出現は少くなる傾向を示し、分布も不規則となる。又、グリコーゲンの出現は細胞分化の進むに従つて増える。上皮内癌に於てはグリコーゲンの出現は殆んどないか極度に少い。故に、組織中のグリコーゲンの有無を検することは変化上皮と上皮内癌との鑑別の助けとなる。

癌組織に於てグリコーゲンを認めない場合が屢々ある（23.6%）が、癌の成熟度が進むとグリコーゲンを認める場合がある。

従来、正常上皮中間層細胞より表層細胞の方がグリコーゲンをより多く含むと言われてきたが、電子顕微鏡的検索を併せ用いた組織化学的研究では両層細胞間のグリコーゲン含量はあまり差がないと思われる。

シラー診にて濃褐色を呈した場合は悪性変化を否定できる。又、スミア細胞においてグリコーゲンの呈色反応明瞭のものは殆んど非悪性である。

### 緒言並びに研究目的

産婦人科領域に於ける癌腫、就中頻発する子宮頸癌の治療には、手術療法、放射線療法、化学療法などがあるが現在の段階では満足すべき結果は得られていない。治療効果の向上には癌の早期発見が必要であることは論を俟たないが、今日この点に洋の東西を問わず研究者の関心と努力が向けられている。従来、頸癌の早期発見には、内診と共に、スミア診、コルポスコピー、コルポミクロスコピー、組織診などが行われているが、近年、子宮頸部に組織化学的検査を併せ加えて頸癌の早期発見に供せんとする試みが行われてきた。今日に至るまで、非酵素（グリコーゲン、核酸等）並びに酵素（フオスフアターゼ、 $\beta$ -グルクロニダーゼ等）の頸癌に於ける局在性が研究者達によつて報告されてきたが、頸癌早期発見の意義については定説をみないものが多い。こゝに於て著者は子宮頸部正常及び変化上皮組織中のグリコーゲン（Glyと略）局在性を検索し、組織化学的検査が形態学的癌診断の補助たり得るか否か、例えは変化上皮、上皮内癌などにおける Gly の消長を追求して癌診断への応用を可能ならしめるか否かを研究した。又、これと平行してスミア細胞中の Gly 含量について並びにシラー診と組織内 Gly との関連性について検索を試みた。

本論に入る前に今日までに報告された頸部上皮組織内 Gly に関する論文について概略を記す。子宮頸部組織の Gly の有無を沃度試験法によつて判定し、頸部癌の補助

診断を提唱したのは1928年 Schiller W.<sup>36)37)</sup>を最初とするが、子宮頸部の悪性変化と共に Gly が欠如するという報告について述べる。 McManus J.F.A. と Findley L.<sup>26)</sup> (1949) の報告によれば、上皮内癌 8例に於て組織中の異常部位には Gly を全く含まないといい、 Remotti G.<sup>35)</sup> (1956) も上皮内癌には Gly が含まれないと報告し、 Llusia L.<sup>21)</sup> (1956) は異型上皮や上皮内癌には Gly や粘素が含まれないとしている。 Gross J. と Danziger S.<sup>7)</sup> (1957) は多数例の非正常子宮頸部組織に各種の組織化学的検査を詳細に行ない、悪性変化と共に Gly の減量乃至消失することを認めている。 Hopman B.C.<sup>11)</sup> (1960) は正常、悪性腫部組織に 12種（非酵素 6、酵素 6）の組織化学的に検索し、 Gly については悪性変化と共に減少するとしている。 Ortiz N. と Llusia L.<sup>33)</sup> (1960) は頸部浸入癌には Gly が存在し、それが成熟度の指標であり、上皮内癌に Gly は存在しないと報告している。 Kottmeier ら<sup>17)</sup> (1961) はシラー診及び各種腫部上皮内 Gly を検索しその有用性を是認している。子宮頸癌における Gly 局在性について多くの業績がある。長谷川茂治と黒部正之<sup>8)</sup> (1929)、井上秀夫<sup>12)</sup> (1930)、 Pescetto G.<sup>14)</sup> (1951) は頸癌組織中の Gly 含量について報告し、 Moricard R.<sup>27)</sup> (1952) も頸部上皮組織の Gly 量が正常ならば悪性変化を否定できるとしている。 Brentano P.<sup>3)</sup> (1954) は浸入癌 290 例中 266 例が Gly を含まず、 56 例は少量含み、 8 例は不規則に多量含んでいたと報告している。以上の多くの報告は、子宮頸部組

織の Gly 定性が癌早期診断補助法として価値を認めているものである。

他方、真能英三<sup>22)23)</sup> (1954, 1955) は50例の頸癌組織すべてに Gly を認め、その発現、分布は諸条件と複雑な関係にあり一要約では解明し得ぬと報告し、品川信良ら<sup>39)</sup> (1955) は頸癌組織内 Gly は極めて乏しいと報告し、Foraker A.G. と G. Marino<sup>6)</sup> (1956) は頸癌21例中13例に或る程度の Gly を認め、その量は正常上皮に比較して少ないと報告している。Foraker A.G. と J.W. Denham<sup>5)</sup> (1957) は扁平上皮癌72例に諸種の組織化学的検索を行った結果、癌特有の反応はなかったとし、Gly 定性を癌早期発見に利用することを無条件に賛成していない。Manglano J.I.<sup>24)</sup> (1961) は58例の微癌と100例の上皮内癌の約半数に Gly を認めたが、上皮内癌ではその量は痕跡的であると報告している。

さて、組織化学的検索と相俟つて、細胞化学診への着目は当然考えられる。スミア中の悪性細胞中 Gly 含量についての論文は、組織中 Gly 含量の論文に比して遙かに少い。Ayre W.B. と J.E. Ayre<sup>2)</sup> (1950) はスミア悪性細胞には塗一的に Gly を含まぬといい、Hopman B.C.<sup>10)</sup> (1953) はスミア細胞が、正常→前癌状態→癌と変化するに従つて Gly が少くなると報告し、その他にも品川ら<sup>38)</sup> (1954), Kritter H. と C. Herovici<sup>18)</sup> (1955) の報告がある。

著者は主として子宮腔部正常、変化上皮、癌組織中の Gly 含量について検索し、又、正常、悪性スミア細胞中の Gly 量、シラー診と組織内 Gly 含量との関連性などを追求し、2, 3 の知見を得たので報告する。

### 実験方法

先ず、基礎実験として組織の固定法にはカルノア、純アルコール、10% フォルマリン、凍結乾燥、凍結溶解の諸法を、染色には PAS 法<sup>13)20)25)29)</sup> (唾液消化用) を用いて正常上皮組織中の Gly を証明し、その優劣について比較検討した結果、カルノア固定、PAS 染色が最も良好な成績を示したのでこれを選んだ。

又、スミアの固定法にはアルコール、10% フォルマリン、染色法にペストカルミン法を用いて、固定時間や染色時間など種々条件を変えて基礎実験を行つたが、後述する方法が最も良好な成績を示した。

本実験に使用せる材料は昭和33年6月1日より昭和38年9月30日の期間に於ける千葉大学附属病院産婦人科外来患者と入院患者とより得たる試験切除標本。手術標本、スミアである。外来にて採取せる試験切除標本は直ちにカルノア液に3時間浸けた後、純アルコールに移し、醋酸除去のために純アルコールを2, 3回交換し、

24時間後ヒバ油とクロロホルムを通してパラフィン包埋した。これを厚さ 6  $\mu$  の切片となし、各々について3枚のスライドを作つた。スライドはキシロール、下降アルコールで脱パラフィンし、第1のスライドを PAS 法 (McManus 法) で染色した。即ち

- 1) 0.5% 過沃素酸カリウム液中に30分間
  - 2) シツフ液中に30分間
  - 3) 重亜硫酸水を3回換えて各々5分間
  - 4) 流水で5分間水洗
  - 5) マイヤー・ヘマトキシリソ液中に40分間
  - 6) 流水で15分水洗
  - 7) 純アルコール、キシロールを通してパルサム封入
- 第2のスライドは濾過唾液にて38°C, 10分間作用せしめた後、第1のスライドと同一条件で染色し、第1のスライドの PAS 陽性物質のうち第2のスライドで PAS 陰性となつた物質を Gly と認め組織に於けるその局在性を追求した。第3のスライドはヘマトキシリソエオジン標本として参考とした。

標本の組織診断分類は Glatthaar, Müller の分類<sup>14)</sup>に従つた。標本 457例の組織診断は正常上皮 111例、異常上皮49例、不巣上皮81例、異型上皮30例、上皮内癌10例、扁平上皮癌 157例、腺癌 9 例であつた。組織内 Gly 局在性についての表現は量と分布とについてて、多量に含むものを (++) 中等度含むものを (+) 小量含むものを (+), 分布が不規則に小量含むが所々欠くものを (+) ~ (-), 大部分欠くが所々少量含むものを (-) ~ (+), 組織中に Gly を認めないものを (-) と表現した。又、同一標本に於て種々の組織像が見られる場合、ヘマトキシリソエオジン標本を観察して最も異型度の高いとみられる部位の Gly 局在性を問題として追求した。

組織標本採取と同時に 163例について擦過スミアを採り、純アルコールに10分間固定し、その後80% アルコールに移し、24時間以内にペストカルミン染色を施した。即ち

- 1) マイヤー・ヘマトキシリソ液中に40分間
- 2) ペストカルミン混合液に1時間染色
- 3) 分別液にて分別
- 4) パルサムに封入した。

又、上記の普通光学顕微鏡による検索と平行して、正常上皮組織並びに扁平上皮癌組織に於ける Gly 局在性について電子顕微鏡的に検索した。

この材料は子宮腔部上皮及び子宮頸癌の新鮮標本で、材料採取後直ちに 1% オスマウム酸ベロナール緩衝液にて 2 時間固定し、上昇アルコール系列の脱水を経て、

昭和40年4月1日

望月

313-25

メタクリール、スチレン、エポキシ樹脂包埋を行ない、超薄切片を作成し、酢酸ウラニル及び水酸化鉛染色法により電子染色を行なつたものである。

### 実験成績

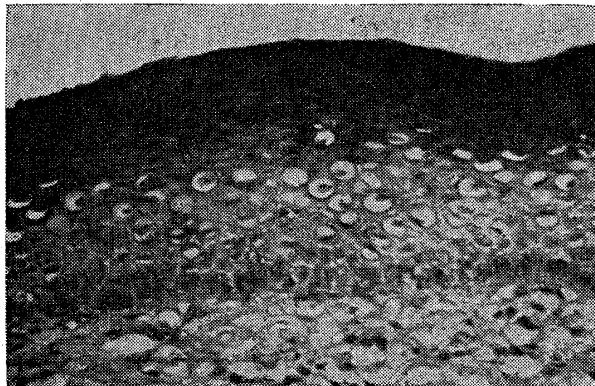
#### A) 正常扁平上皮組織中の Gly 含量

正常上皮組織 111例中の Gly 含量は上皮組織を基底膜、基底層、傍基底層、中間層、表層に分けてあらわすと表 1 の如くである。

表 1 正常扁平上皮組織中の Gly 含量

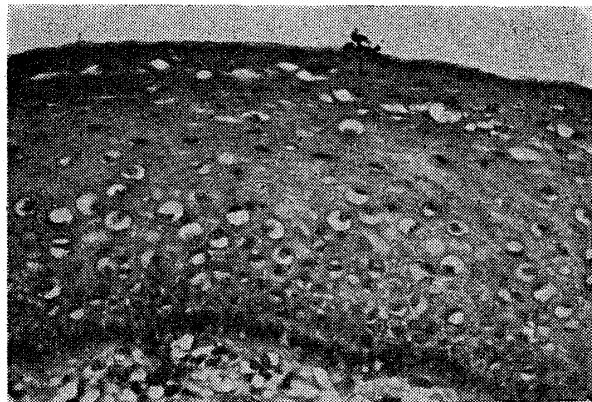
Gly 含量	基底膜	基底・傍基底層	中間層	表層
一	111 (100%)	111 (100%)	0	0
+	0	0	3 (2.7%)	0
++	0	0	9 (8.1%)	0
++	0	0	30 (27.0%)	0
+++	0	0	54 (48.6%)	24 (21.6%)
+++	0	0	15 (13.5%)	97 (78.3%)

図 1 正常扁平上皮 PAS 染色



基底膜、基底層、傍基底層に於ては全例に Gly は殆んど認められない。中間層に於ては 108例 (97.3%) が細胞質中に Gly (+) 乃至 Gly (++) を含み、個々の細胞に於ける含量と分布はほど均等である。表層に於ては 78.3% に Gly (++) で、残り 21.6% は Gly (+) で全例に於て可成りの量の Gly が認められ、分布もほど均等であった。この様に Gly は基底膜、基底層、傍基底層にはなく、中間層の深部より出現し、中間層浅部、表層になるに従つて呈色反応は濃くなる様に見える。但し、最表層に於ては唾液消化されない PAS 陽性物質が可なりの量認められたがこれは粘液多糖類であろう。最

図 2 正常扁平上皮・唾液消化 PAS 染色



表層に於ける PAS 反応は Gly 以外の PAS 陽性物質の着色が加わるものと思われる。図 1 は正常扁平上皮組織に PAS 染色を施したもので、図 2 は同一スライドに唾液消化を行つた後 PAS 染色をしたものである。表層及び中間層に多量乃至中等量の Gly が規則的に分布しているのが観察される。

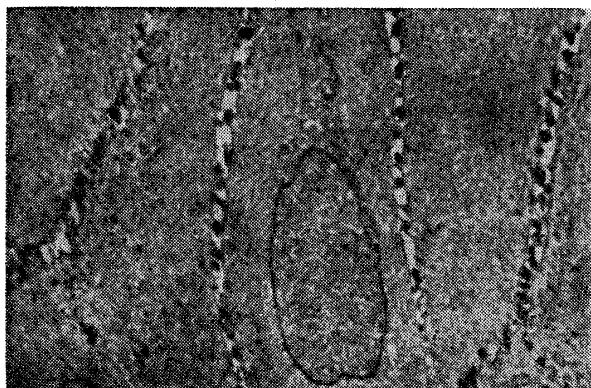
#### B) 正常上皮中 Gly の電子顕微鏡的所見

前項が普通光学顕微鏡による観察であるが、これと平行して行つた電子顕微鏡的検索によれば基底層、傍基底層細胞に Gly 顆粒は殆んど認められない。中間層細胞に於ては Gly 顆粒が細胞質中の一定の領域を占有し、所謂 glycogen area として存在するのが観察される。この電子密度の高い Gly 顆粒集合領域は特に核周辺部の細胞質中に存在する場合が多く、又、その限界膜は認められない。表層細胞に於ては中間層細胞に於ける所見とほど同様に glycogen area の存在が認められ、表層細胞に於て Gly が特に増量していると思われる電顕像は得られなかつた。図 3 は正常上皮中間層細胞の電顕像、核周辺部の細胞質中に glycogen area が明瞭に認められる例である。図 4 は表層細胞の電顕像で glycogen

図 3 正常上皮中間層細胞の電顕像



図4 正常上皮表層細胞の電顕像



area が中間層のそれよりも多量でないことが認められる。

#### C) 異常上皮組織中の Gly 含量

異常上皮組織49例の Gly 含量は表2に示す如くである。

深層に於ては大多数 (95.8%) Gly を認めないが、2例 (4.1%) に痕跡的に Gly を認めた。類中間層、類表層と分けられるもの8例については少量の Gly が不規則に分布していた。類表層に於ては正常上皮組織の場合と異り、多量の Gly は認められず4例 (8.2%) に中等度の Gly が認められた。又、異常上皮組織に於ける Gly の分布は正常のそれと比較して総じて不規則であつた。

表2 異常上皮組織中の Gly 含量

Gly 含量	深層	(類) 中間層	(類) 表層
—	47(95.8%)	0	15(30.6%)
—(—~+)	2(4.1%)	1	7(14.3%)
+(-~+)	0	7	12(24.5%)
+	0	0	11(22.6%)
+(-~++)	0	0	2(4.1%)
++	0	0	2(4.1%)

#### D) 不隠上皮組織中の Gly 含量

不隠上皮組織81例の Gly 含量は表3に示す如くである。

81例中、中間層欠如せるもの1例、表層欠如せるもの6例であつた。深層に於て全例の1/3に少量の Gly を認めた。中間層に於てはGly (—) 3例、Gly (—) ~ (+) 17例、Gly (+) 25例、Gly (++) 26例、Gly (+++) 9例で、その分布は正常上皮のそれと比較して不規則であつた。表層に於ては全例に少量以上の Gly を認めたが、多量に認められたものは18例 (24.0%) にすぎなかつ

表3 不隠上皮組織中の Gly 含量

Gly 含量	深層	(類) 中間層	(類) 表層
—	54(86.6%)	3(3.8%)	0
—(—~+)	12(14.8%)	17(21.3%)	0
+(-~+)	5(6.2%)	0	0
+	10(12.3%)	25(31.3%)	23(30.7%)
++	0	26(32.5%)	34(45.3%)
++	0	9(11.3%)	18(24.0%)
計	81	80	75

た。不隠上皮組織に於ても細胞分化が進むに従つて Gly が出現してくる傾向にあつた。

#### E) 異型上皮組織中の Gly 含量

異型上皮組織30例の Gly 含量は表4に示す如くである。

深層に於て Gly が認められる例は20%であるが、この値は不隠上皮組織に於ける33.3%より低いものである。中間層に於てはGly を認めないもの5例 (16.6%) 微量認めるもの9例 (30.3%), 少量乃至中等量認めるもの16例 (53.3%) となつておらず、不隠上皮組織に於けると大差はないが、表層に於ては多量含む例は不隠上皮組織に於ける24%に対し、10%と少ない。異型上皮組織に於てもGly の出現は細胞分化の進むに従つて増量してゆくように見られた。

表4 異型上皮組織中の Gly 含量

Gly 含量	深層	(類) 中間層	(類) 表層
—	24(80.0%)	5(16.6%)	0
—(—~+)	3(10.0%)	9(30.0%)	4(13.6%)
+(-~+)	2(6.6%)	0	0
+	1(3.3%)	7(23.3%)	11(36.6%)
++	0	9(30.3%)	12(40.0%)
++	0	0	3(10.0%)

#### F) 上皮内癌組織中の Gly 含量

上皮内癌組織10例に於ける Gly 含量は上述の不隠上皮、異型上皮組織のそれと趣の異なるものであり、後述する癌組織の Gly 含量とも異なる。上皮内癌2例について症例をやゝ詳しく記し、後に10例について括めてみる。

第1例、小○せ○、50才、4回経産、月経や不順。主訴は帶下、肉眼的には子宮腔部に糜爛が認められ、臨床診断は偽糜爛であつた。試験切除標本の組織学的所見は、扁平上皮組織に可なりの異型増殖があり上皮細胞の増殖が主として腺腔に沿うて見られ、一部は殆んど腺腔

昭和40年4月1日

望月

315-27

を満たすようになっており核分裂も可なり見られる。PAS染色を施しても図5の如く呈色反応はみられず、Glyを認めない。

第2例、高〇久〇、41才、3回経産、月経は異常なし、主訴は不正性器出血。肉眼的所見は子宮底部に糜爛が認められ、臨床診断は偽糜爛であつた。試験切除標本の組織的所見は、腺腔に沿つて深く組織内に入りこんだ細胞は高度の異常を示し、染色性多様にて悪性像を示すが、基底膜をこえて侵入を起していないもので円形細胞浸潤の僅かに見られるものである。PAS染色を施すと組織像の大部分はPAS陰性であるが一部分痕跡的に陽性となる。この陽性部分は唾液消化を行なつたものでは陰性となり一部に微量のGlyを含んでいると思われるものである。

他の8例については7例がGly(+)1例が少量のGlyを認めた。

図5 上皮内癌組織PAS染色



結局、上皮内癌組織10例中8例は該部にGlyを全く認めないのである。又、Gly陰性の8例中4例は分化の傾向がやゝ認められると思われるにもかゝわらずしかもGlyを認めない点は興味あることである。

#### G) 癌組織中のGly含量

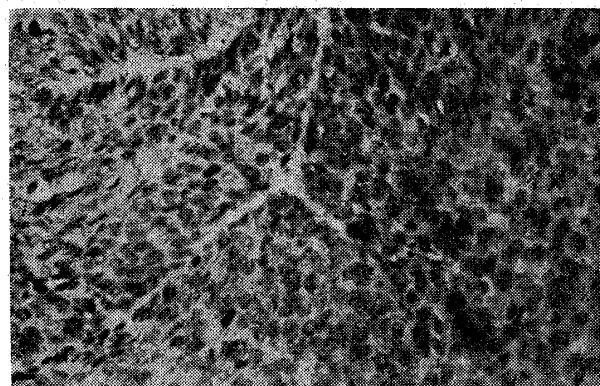
癌組織157例について基質には全例Glyを認めないが、実質に於けるGlyの含量と分布は非常に多様性を示し、形態学的に多様であるという癌の特色と一致している。試験切除標本に於ける癌組織を成熟型(97例)と未熟型(60例)の2群に分けてGly含量を表示すれば表5の如くである。

成熟型の癌組織97例中17例(17.5%)は全くGlyを認めない。残り80例(82.5%)はその未分化の部位には殆んどGlyを認めないが、分化するに従つていろいろの程度にGlyが出現してくる。即ち35例(36.2%)は組織像の大部分がGly陰性であるが所々に微量を認め、

表5 扁平上皮癌組織中のGly含量

Gly含量	成熟型癌実質	未熟型癌実質	計
-	17(17.5%)	20(33.3%)	37(23.6%)
-~+	35(36.1%)	33(55.0%)	68(43.3%)
+-~	15(15.5%)	6(10.0%)	21(13.4%)
+	4(4.1%)	0	4(2.5%)
+-~+	21(21.6%)	0	21(13.4%)
++~-	5(5.2%)	1(3.3%)	6(3.8%)

図6 成熟型扁平上皮癌PAS染色



15例(15.5%)は所々に不規則に少量のGlyを認め、4例(4.1%)は癌実質組織全域に亘つて少量のGlyを不規則に認めた。又21例(21.6%)は不規則に少量時に中等量のGlyを認め、5例(5.2%)は中等量のGlyが組織の所々に不規則に存在するのを認めた。これらGly含有量は正常上皮及び或る種の変化上皮に比べれば遙かに少い量である。しかし例外的に癌組織に於て中等量のGlyを認めることがあり、これらの例に於ては比較的高い分化度を示し層形成も著明なものが多い。図6は成熟型癌組織をPAS染色したもので大部分Gly(+)であるが所々に少量認める例である。

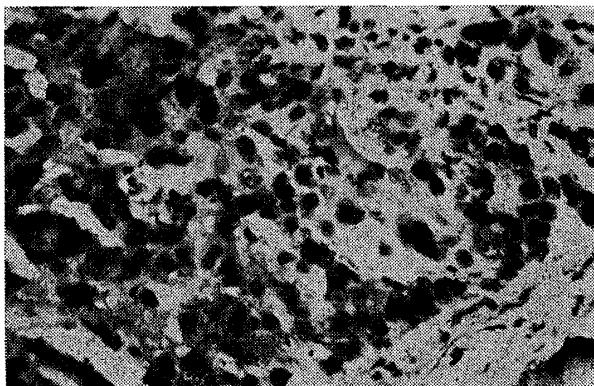
次に未熟型癌60例中20例(33.3%)はGlyを全く認めない。33例(5.5%)は癌組織の大部分はGly(+)であるが所々に微量を認めた。6例(10%)は不規則に少量のGlyを認め、1例のみ中等量のGlyが不規則に存在した。未熟型癌組織に於ても成熟型に於けると同様Gly含有量は正常上皮のそれと比較すれば遙かに少いものである。図7は未熟型癌組織のPAS染色でGly(+)の例である。

癌組織中Gly含量を分けて、Glyを全く認めないもの、大部分陰性で所々少量認めるもの、不規則に少量認めるもの、不規則に中等量認めるものと4つに大別して示すと表6の如くである。

表6 癌組織中のGly含量百分率

Gly含量	成熟型癌	未熟型癌	計
—	17.5%	33.3%	23.6%
—(—~+)	36.1%	55.0%	43.3%
+(-~+)	41.2%	10.0%	29.3%
++	5.2%	1.7%	3.8%
	100.0%	100.0%	100.0%

図7 未熟型扁平上皮癌PAS染色



癌組織に於ても変化上皮の項に述べたと同様比較的未熟部位にはGlyが殆ど認められず、分化が進むとGlyが出現する傾向があつた。

電子顕微鏡的検索によれば、本研究に於てはglycogen areaと認められる顆粒集合領域は見出されなかつた。

#### H) 腺癌組織中のGly含量

腺癌9例の全例に於てGlyは殆んど認められなかつた。9例中2例には高度の異型を呈する扁平上皮組織も存在し、又他の1例には扁平上皮癌も隣接して存在していた。

#### I) シラー診と上皮組織中Gly含量との関係

Glyを豊富に含む正常上皮に対してシラー診は殆んどの場合濃褐色に呈色するが、諸変化上皮に於てシラー診は呈色しない場合が多く呈色しても濃褐色になる場合は少い。

異常上皮に於ては組織中に少量乃至中等量のGlyを含む場合にもヨード反応によつて呈色をみないことが多く、不隠上皮、異型上皮に於ても同様のことが云えた。上皮内癌に於てはヨード反応は殆んど呈色せず、癌組織に於ては癌組織中にGlyを含まない場合は勿論、微量のGlyを認めるような場合にもシラー診は呈色しなかつた。

#### J) スミア細胞中のGly含量

正常細胞のうち、深層細胞はほとんど陰性を呈するが

表7 正常スミア細胞中のGly含量

Gly含量	例数(百分率)
—(—~+)	26(19.8%)
+(—~+)	33(25.2%)
++(—~++)	16(12.2%)
++(—~++)	56(42.8%)
	131(100.0%)

細胞分化が進むに従い漸増してふつう中層(殊にその上層部)細胞でGly含量は最大となり、表層細胞では再びやや減ずる。しかし中層細胞でも時に殆んど陰性を示すものも見られた。局在は細胞質に限られ、核は陰性である。

癌細胞に於ては大多数の、殊に未熟型の癌細胞は陰性を示し、成熟型のものは特に弱陽性、極めて稀に中等度陽性を示す。

正常上皮14例、糜爛84例、異常上皮11例、不隠上皮24例、計131例における非癌スミアのGly含量は表7の如くである。

非癌症例については、組織学的所見上の軽重とGly含量の多寡との間に何らの関係も認められなかつた。

扁平上皮癌32例について標本中の悪性スミア細胞のみについて観察した。28例において全くGly陰性であり、残りの4例では陽性の細胞も散見されたが、標本全体としてはやはり陰性と判定せざるを得ない程度のものばかりであつた。

#### 考按

A) 正常上皮組織及び変化上皮組織中のGly含量について

正常上皮組織の深層細胞(基底細胞、旁基底細胞)には全例にGlyを含まなかつたが、異常上皮深層組織で4.1%、不隠上皮深層組織で83.3%と出現率は高くなり、異型上皮深層組織では19.9%と逆に低くなつてゐる。正常上皮組織に於けるGly出現は多数例の観察から上皮細胞分化の進むに従つて出現するものの如くである。変化上皮深層組織にGlyが現われてくるということは深層にあるのは幼若な未分化細胞ばかりでなく、細胞分化や増殖不規則で深層にある程度分化した細胞が混入している為と考えるべきであろう。不隠上皮より異型上皮の方がGly出現率が低いが、これは後者に於ける深層組織が未熟であるからであろう。深層組織中のGlyについては前述の如くであるが、全層に亘つて含まれるGly総量は正常→異常→不隠→異型となるに従つて順次に減じて

昭和40年4月1日

望月

317-29

分布も順次に不規則になつてくる。これは Gly がある程度細胞分化の進むにつれて出現すると考えれば研究結果と一致する。個々の標本を検鏡しても、形態学的に細胞分化の進んでいる所に Gly の出現をみる傾向にあつた。

#### B) 上皮内癌組織中の Gly 含量について

上皮内癌10例中8例は該部に全く Gly を認めなかつた。McManus, Findley, Remotti, Llusiaらによれば上皮内癌はすべて Gly を認めないとしているが、本研究に於ては10例中2例に局所的に Gly を認めた。しかし、異常上皮、不穩上皮、異型上皮などに於ては上皮組織全層に亘つて Gly を含まぬ例は1例もなく、上皮内癌に於て80%の高率で組織中に Gly を認めないのは特異的なことである。

このことの解釈は、上皮内癌は非常に未熟な組織で細胞分化即ち層形成が殆んどない為であろう。これに反し、異常上皮、不穩上皮、異型上皮に於ては多かれ少なかれ Gly の出現をみた。従つてこれらの変化上皮と上皮内癌との鑑別には Gly 出現の有無という組織化学的所見が或程度診断上の助けとなるものと思われる。

#### C) 癌組織中の Gly 含量について

癌組織中に含まれる Gly 量と正常上皮に於けるそれとは大差がある。正常上皮の中間層及び表層には全例共多量の Gly が規則的に認められるに反し、癌組織に於ては23.3%が全く陰性で、他は多少共Glyを認めるものが56.7%で、部分的に中等量の Gly を認めるものは17.2%に過ぎない。分布についても正常上皮組織に於けると比較すれば遙に不規則である。変化上皮と癌組織とを比較してみても癌組織に於ける Gly 含量は著しく少いものである。

次に癌を未熟型と成熟型に分類してその Gly 含有を比較してみると成熟型にGlyの出現が多く認められる。成熟型癌組織に於てはその深層は殆んど全例に Gly を認めず。分化がやや進むと Gly があらわれはじめ、成熟度が進んで層形成がみられるような場合はGlyの出現も多く分布も比較的規則的になつてくる。即ち、Gly の出現は癌、非癌に於て量的に顕著な差がある。正常上皮に於て成熟度に従つて出現してくると同様に癌に於ても成熟度が進むと出現する傾向がある。

しかし、例外的に癌組織に於ても中等量の Gly を可なり規則的に認めたことも興味ある事である。本研究に於て斯様な例は 157例中僅か 1例 (0.6%) に過ぎなかつたが、他にも局所的に中等量の Gly を認めたものが 5 例 (3.2%) あつたといふことは癌の生物学的多様性を

示しているものと考えられる。癌組織に於ける Gly 出現の意義について Gross とDanzigerは細胞分化に従つて Gly が出現すると述べているが、著者の化学的方法に於ける所見はこれと一致する。

#### D) 正常上皮組織内 Gly の電子顕微鏡的所見

従来、正常上皮に於ける Gly 含量は中間層細胞より表層細胞の方がより多いと言われてきた。しかし著者の電顕的検索によれば中間層細胞と表層細胞に於ける glycogen areaの大きさ、顆粒の大きさ、数などに於て両者の間にあまり著しい差を認めなかつた。即ち、電顕的所見によれば中間層細胞と表層細胞との間に従来言われてきた如きGly 量の差がないものの如くである。表層に於て PAS 染色強陽性を示したものは Gly 以外のムコ蛋白質などの着色がこれに加わつた為と、表層に於ける細胞密度の増加の為であり Gly 自身の增量でないと考えるべきであろう。

#### E) シラー診と組織内 Gly 含量との関連性

Gly を豊富に含む正常上皮はシラー診により濃褐色を呈することは当然ながら、諸変化上皮に於て組織標本中に少量、時に中等量の Gly が認められるにもかゝわらずシラー診で呈色しない場合が多く、呈色しても淡褐色であることが多い。これは諸変化上皮に於ては正常上皮に比して Gly 量が少い為、呈色反応が軽度陽性乃至陰性にあらわれるものと思われる。癌組織に於てはシラー診は殆んど呈色しないが、これは癌組織に Gly は殆どないが、あつても極く僅かであるから肉眼的に呈色を認めないのは当然であろう。

シラー診によつて濃褐色を呈した場合のみ悪性変化を否定することは出来るが、呈色しない場合は悪性なりと断することは出来ない。よつて婦人科領域に於けるシラー診はあまり有用な診断法とは言えない。

#### F) スミア

擦過スミア細胞中に存在する Gly は組織切片での場合に比較して染色度が悪く、判定が困難な場合が少くない。正常の表層ないし中層細胞には Gly の存在が認められるが、その程度にほとんど陰性のものから強陽性のものまでいろいろである。しばしば中層細胞に表層細胞より多くの Gly を観察することがあり、これは組織化学的所見とはやや異なる点である。これに反し癌細胞においては Gly 呈色がほとんど認められないか或は極く僅かに染色されるだけで、正常細胞における Gly 所見と異なるところが多い。

正常スミア細胞に比し、悪性スミア細胞中の Gly 含

量は少ないと一般的に言い得る。

なお、スミア細胞中 Gly 量を検索するについて、次の事を念頭に入れなければならない。先ず、エストロゲンの影響は多少は否めまいが、そのための Gly 含量の変化は本染色における偏差に比較して、はるかに軽度といわれている。次に著者はほとんど擦過スミアを用いたが、その際腔分泌物の混入が避けられないとすれば脱落後の Gly の分解や変性なども問題になる。

### 結論

1) 正常上皮、異常上皮、不穏上皮、異型上皮、上皮内癌と上皮の変化が強くなるに従つて Gly の出現は少くなる傾向を示し、分布も不規則となる。

2) 諸変化上皮に於て Gly の出現は細胞分化の進むに従つて増える傾向にある。

3) 上皮内癌に於ては Gly の出現は殆んどないが極度に少い。故に組織中の Gly の有無を検索することは変化上皮と上皮内癌との鑑別の助けとなる。

4) 癌組織に於て Gly を認めない場合が屢々ある(28.6%)が、癌の成熟度が進むと Gly を認める場合がある。しかしその量は正常上皮、変化上皮の場合と比較すると著しく少い。

5) 従来、正常上皮中間層細胞より表層細胞の方が Gly をより多く含むと言われてきたが、電子顕微鏡的検索を併せ用いた組織化学的研究では、両層細胞間の Gly 含量にはあまり差がないと思われる。

6) シラー診にて濃褐色を呈した場合は悪性変化を否定できる。しかし呈色しない時は必ずしも悪性変化とは限らない。

7) スミア細胞において Gly に好染する細胞は殆んど非悪性である。

(稿を終るに臨み、御指導と御校閲を賜つた恩師御園生雄三教授に深謝すると共に御教示を賜つた滝沢延次郎教授に感謝致します。又、終始御協力、御助言を戴いた本教室員各位に感謝致します。

### 文献

- 1) Atkinson, W.B.: Cancer New York, 5, 1, 138, 1952.
- 2) Ayre, W.B. and J.E. Ayre: Am. J.C.P., 20, 7, 644, 1950.
- 3) Brentano F.P.: Bull. Fed. Soc. Gynec. Obstet. Lngue, 6, 5, 606, 1954.
- 4) Denham J.W.: A.J.O.G., 67, 1151,

- 5) Foraker, A.G. and J.W. Denham: A.J.O.G., 74, 13, 1957.
- 6) Foraker, A.G. and G. Marino: A.J.O.G., 72, 400, 1956.
- 7) Gross, J. and S. Danziger: A.J.O.G., 73, 94, 1957.
- 8) 長谷川茂治・黒部正之: 日産婦誌, 24, 5, 123, 1929.
- 9) Henry, J.S. and J.P.A. Latour: A.J.O.G., 74, 610, 1957.
- 10) Hopman, B.C.: A.J.O.G., 65, 1228, 1953.
- 11) Hopman, B.C.: A.J.O.G., 72, 2, 345, 1960.
- 12) 井上秀夫: 日産婦誌, 25, 513, 1930.
- 13) 市川収: 細胞化学, 本田書店.
- 14) 笠森周護: 子宮頸初期癌の組織診断図譜, 医学書院.
- 15) Kern, G., G. Stadler and E. Hinderfeld: Archif f. Gynae., 197, 36, 1962.
- 16) Kern, E.B. and G. Kern: Archif f. Gynae., 197, 1962.
- 17) Kottmeier, Ferro, Wacek, Jenny and Wenner Mangen: Acta Cytol., 5, 6, 415, 1961.
- 18) Kritter, H. and C. Herovici: Bull. Assoc. franc. Etude Canc., 43, 29, 1955.
- 19) Lillie, R.D.: J. Lab. & Clin. Med., 32, 910, 1947.
- 20) Lison, L.: Histochemie et Cytochemie, Animales 2nd. Gauthier-Villas, Paris, 1953.
- 21) Llusia, L.: Acta Gynae., 7, 12, 555, 1956.
- 22) 真能英三: 日産婦東京地方部会々報, 3, 2, 73, 1954.
- 23) 真能英三: 東京慈恵会医大雑誌, 62, 12, 1252, 1955.
- 24) Mangano, J.I.: Archif für Gynäkologie, 194, 586, 1961.
- 25) McManus, J.F.A.: Stain Technologie, 23, 99, 1948.
- 26) McManus, J.F.A. and L. Findley: Surg. Gy. and Obst., 89, 616, 1949.
- 27) Moricard, R.: Bull. Fed. Soc. Gynec. Obst., 4, 5, 1952.
- 28) Nesbitt, R.E. and A.A. Stain: Surgery Gynecology & Obst., 107, 161, 1958.
- 29) 岡本耕三・上田政雄・前田隆英: 顕微鏡的組織化学, 医学書院.
- 30) 大橋義郎: 北越医学会雑誌, 37, 588, 1922.
- 31) 大木常松: 愛知医学会雑誌, 30, 4, 665, 1923.
- 32) 大木常松: 愛知医学会雑誌, 33, 1926.
- 33) Ortiz, N.F. and L. Llusia: Archif für Gynäkologie, 192, 644, 1960.
- 34) Pescetto, G.: Minerva Ginec., 3, 9, 396, 1951.
- 35) Remotti, G.: Ann. Obst. Ginec., 78, 8, 907, 1956.
- 36) Schiller, W.: Zbl. für Gynä., 30, 1886, 1928.
- 37) Schiller, W.: Zbl. für Gynä., 52, 1056, 1929.
- 38) 品川信良・秋元祐次・川崎安行・樹田礼二郎: 産婦人科の実際, 3, 12, 1954.
- 39) 品川信良・川崎安行・真木正博・秋元祐次: 日産雑誌, 9, 2, 216, 1955.
- 40) 若月館一: 廉應医学, 11, 917, 1931.

(No. 1747 昭39・6・1受付)