

Relationship between Metaplastic Changes and Occurrence of Endocrine Cells, Lysozyme and Lactoferrin in Chronic Cholecystitis

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8144

慢性胆嚢炎にみられる化生性変化と内分泌細胞, リゾチーム, ラクトフェリン出現との関連性: 全割切片による検討

金沢大学医学部病理学第二講座 (主任: 中沼安二教授)

林 守 源

(平成1年9月29日受付)

慢性胆嚢炎に見られる化生性変化と内分泌細胞, リゾチーム, ラクトフェリン出現との関連性を, 100例の胆石胆嚢の全割切片を用い, 組織学的, 組織化学的, 免疫組織化学的に検討した. 粘液腺化生, 杯細胞化生のいずれかの化生性変化が89例にみられた (化生群). マッピングによる検索で, 粘液腺化生と杯細胞化生は, 必ずしも同一部位には出現せず, 粘液腺が優位に出現するもの (粘液腺型, 47例), 杯細胞が優位に出現するもの (杯細胞型, 7例), 両者が出現するもの (混合型, 35例) に分類できた. また, 化生性変化が1か所に僅かにみられる単発群, 化生性変化の全体が連続的な1集団として出現する連続群, 化生性変化が2以上の集団としてみられる多発群がみられた. これら3群は粘液腺型, 杯細胞型, 混合型のいずれにもみられ, 粘液腺型と杯細胞型は多発群を示すものが多く, 混合型は連続群を示すものが多かった. 化生の程度を軽度, 中等度, 高度に分けると, 杯細胞型では軽度例が多く, 混合型では高度例が多くみられ, 粘液腺型では軽度例と中等度例+高度例がほぼ同数であった. 化生の部位について, 胆嚢の長軸を2等分し検討すると, 杯細胞型は頸部側にも底部側にもみられたが, 粘液腺型と混合型は底部に広く出現する傾向があった. 好銀細胞, 銀親和細胞, ホルモン含有細胞のいずれかが陽性を示す内分泌細胞は50例にみられ, いずれも化生群, 特に粘液腺型と混合型に多くみられた. 含有するホルモンの種類ではセロトニンが最も多く38例に見られ, 次いでコレシストキニン (23例), ソマトスタチン (15例), ガストリン (12例), 膵ポリペプチド (3例) の順に見られた. 内分泌細胞は, 化生の分布が広汎で, 程度の高度なものに高率に, 高度に見られる傾向があった. 以上より, 胆嚢粘膜での内分泌細胞の出現は化生性変化, 特に粘液腺化生に付随して出現すると考えられた. 一方, 非特異的感染防御因子のリゾチームも化生病変に付随して出現しており, 61例で陽性であり, 化生の分布と程度に関連していた. 同じく非特異的感染防御因子であるラクトフェリンは炎症細胞浸潤の著明な胆嚢に多く出現し, 特にリンパ濾胞に接している表面上皮あるいは腺上皮に多く見られた. しかし, 化生の部位や程度との間に関連性はなく, 慢性胆嚢炎でのラクトフェリンは化生とは関係なく出現するものと考えられた.

Key words 胆石胆嚢炎, 化生, 内分泌細胞, ラクトフェリン, リゾチーム

正常の胆嚢は西洋梨形の袋で, 組織学的に胆嚢粘膜は, 一層の円柱上皮により被覆され, 腺組織は胆嚢管と胆嚢頸部に粘液腺が存在するが, 胆嚢の体部, 底部にはみられない¹⁾. 慢性胆嚢炎では, 正常では見られない粘液腺, 杯細胞, 腸型吸収上皮などの化生性変化

が高率に出現し, 慢性胆嚢炎の病像の多彩性を形成している²⁻⁸⁾. また, 慢性胆嚢炎の粘膜には化生性変化の他に, 内分泌細胞⁹⁻¹³⁾や非特異性防御因子であるリゾチーム¹⁴⁻¹⁶⁾も出現することが報告されているが, ラクトフェリンについての報告はまだない. 最近の免疫組

Abbreviations: AB, alcian blue; ABC, avidin-biotin peroxidase complex; CCK, cholecystokinin; GAS, gastrin; HE, hematoxylin-eosin; PAS, periodic acid-Schiff; PAT/KOH/PAS, periodic acid-thionin Schiff/potassium hydroxide/periodic acid-Schiff; PBS,

組織学的進歩によりホルモンの同定が出来るようになり、胆嚢粘膜での内分泌細胞の種類と分布が次第に明らかにされつつある^{16)~18)}。しかし、慢性胆嚢炎での内分泌細胞の出現と化生性変化との関連性、また内分泌細胞の出現がどのような機能的意義を有しているのかに関してはいまだ十分には解明されていない。さらに、リゾチームやラクトフェリンの出現と化生性変化との関連性に関しても不明な点が多い。

さて、胆嚢は管腔臓器であり、粘膜に出現する病変は、巣状、多発性、び慢性などの分布パターンを示す。慢性胆嚢炎に見られる化生性変化や内分泌細胞出現に関する従来の研究報告の多くは、胆嚢の一部分を用いた研究であり、胆嚢全体における化生性病変の分布状態やリゾチーム、ラクトフェリン出現との関連性に関しての詳細な報告は殆どなされていない⁹⁾¹⁹⁾。胆嚢粘膜病変の分布や進展パターンをより詳細に検討する

ためには、胆嚢の全割切片を作成し、病変を再構築し検討する必要がある。そこで今回、著者は、慢性胆嚢炎にみられる化生性病変と内分泌細胞やリゾチーム、ラクトフェリン出現との関連性を検討するため、100例の外科的切除胆嚢の全割切片を作成し、組織学的、組織化学的、それに免疫組織化学的方法を用いて検索した。

対象および方法

対象は1987年11月から1988年7月まで、金沢大学医学部第二病理、石川県立中央病院、及び黒部市民病院で、胆嚢胆石症と診断され、外科的に切除された100例の胆嚢である。なお、癌及びディスプラジアを合併している症例、壊死性、潰瘍性変化が強く粘膜上皮が殆ど残っていない症例、また自己融解像の目立つ症例は今回の検索対象から除外した。これら100例の内訳は、男性49例、女性51例で、年齢は30歳から87歳に分布していた(平均 54.6 ± 13.2 歳)。摘出された胆嚢を、直ちに切開し、胆嚢粘膜を損傷しないように胆汁を洗浄、除去し、胆嚢を伸展した状態で10%中性ホルマリンにて2日~1週間固定した。その後、胆嚢粘膜面をスケッチし、長軸に沿って5~7mm幅の短冊状の全割標本を作成した。代表的な1例を図1A、Bに示す。これらの標本を、型の如く脱水、透徹し、パラフィンに包埋後、各々のパラフィンブロックから厚さ4~6 μ m連続切片を20~40枚作製し、以下の組織学的、組織化学的検索と免疫染色に供した。

I. 組織学的、組織化学的検索

全例のすべての切片で、ヘマトキシリン-エオジン(Hematoxylin-eosin, HE)染色、periodic acid-Schiff (PAS) とアルシアン青(pH 2.5)の重染色(PAS-AB)(中性粘液は赤色、酸性粘液は青色に染まる)、high iron diamine とアルシアン青(pH 2.5)の重染色(シアロムチンは青色、スルフォムチンは黒褐色に染まる)、periodic acid-thionin Schiff/potassium hydroxide/periodic acid-Schiff 染色(PAT/KOH/PAS)(隣接水酸基を有するシアロムチンは青色、隣接水酸基のないシアロムチンは赤色に染まる)²⁰⁾、好銀反応であるグリメリウス法と銀還元反応であるフォンタナ・マッソン法を行った。なお、PAT/KOH/PASの陽性コントロールは正常結腸粘膜を、グリメリウス法の陽性コントロールは脾臓を、フォンタナ・マッソン法の陽性コントロールとして皮膚のメラニン細胞

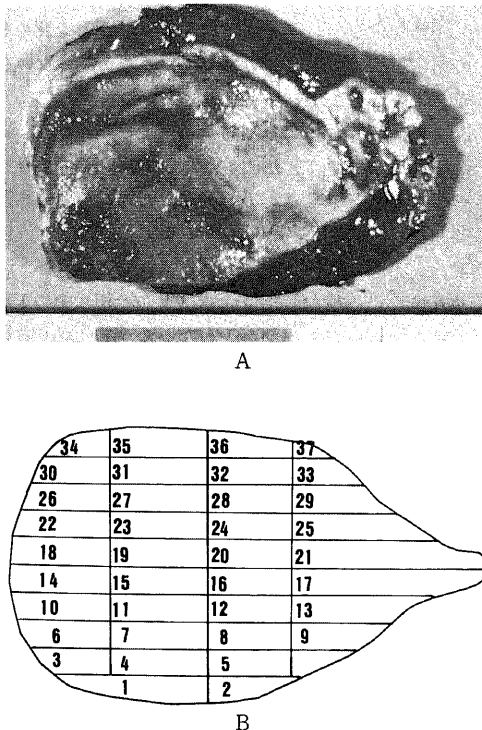


Fig. 1. (A) A surgically resected gallbladder showing chronic cholecystitis. Stones were removed. (B) A schema of representative sectioning of the gallbladder for serial section observation.

phosphate buffered saline; PP, pancreatic polypeptide; RA 洞, Rokitansky-Aschoff sinus; SER, serotonin; SOM, somatostatin

を用いた。

II. 免疫組織化学的検索

セロトニン、インスリン、ソマトスタチン、ガストリン、コレシストキニン、モチリン、グルカゴン、セクレチン、膵ポリペプチド、リゾチーム、ラクトフェリンの局在と分布を検討するため、全症例の全標本について、以下の免疫染色を行った。用いた抗血清は市販のものであり、製造会社、免疫動物と染色に用いた抗血清の希釈倍数、染色時間、陽性コントロールを表1に示した。avidin-biotin peroxidase complex (ABC) キットは Vectastain 社 (Burlingame, USA) の Vectastain ABC キット (ウサギ PK4001, ラット PK4004, モルモット PK4007) をそれぞれ使用した。抗血清の希釈には 磷酸緩衝液 (phosphate buffered saline, PBS) を用いた。

染色方法は酵素抗体間接法である Hsu ら²⁰ の avidin-biotin peroxidase complex 法に従った。つまり、パラフィン包埋切片を型の如く、脱パラフィンし、0.3%の過酸化水素水加純メタノール (30分間) で内因性ペルオキシダーゼを処理した後、非特異的反応を防ぐため正常非免疫血清で20分間反応させた。その後、一次血清 (反応時間と希釈は表1に記述)、ビオチン化二次抗体 (30分間)、ついで avidin-biotin peroxidase complex (1時間) と順次、反応させた。その後、0.005%過酸化水素水加ジアミノベンチジン (DAB) (Sigma, U.S.A) の PBS 溶液中で数分間発色させ、ヘマトキシリンで核染した後、型の如く脱水、透徹、封入し、顕微鏡下に観察した。

なお、反応はすべて室温で行い、各々の染色後、

PBS で十分に洗浄した (5分間, 3回)。

染色毎に表1に示した陽性コントロール標本を使用した。また、陰性対照として、一次血清の代わりに抗血清を作製したと同種動物の非免疫正常血清を各々、希釈して用い、反応が陰性化することを確認した。

III. 化生の定義^{21,22}

胆嚢粘膜に見られる化生性変化として粘液腺化生と杯細胞化生を取り上げ、以下の検索を行った。

粘液腺化生 (図2) は胃の幽門腺に類似する形態を示し、腺腔形成があり、核が基底側に偏在し、多量の粘液を含んでいるものとした。なお、胆嚢頸部に生理的ある頸部腺は粘液腺であるが、核は胞体の中央部にあり、しばしば筋層間にみられ、上述の粘液腺化生とは組織学的に区別できる^{22,23}。杯細胞化生 (図3) は小腸の杯細胞に類似するものであり、表面上皮あるいは Rokitansky-Aschoff sinus (RA洞) 上皮にみられた。なお、杯細胞は小児の正常胆嚢に認められた報告があるが²⁴、成人の正常胆嚢には認められない²⁵。粘液腺化生と杯細胞化生のいずれか1つあるいは両方を認めるものを化生陽性例 (化生群) とし、いずれも認めないものを非化生群とした。

IV. 全割切片法による検討

全割切片を用いて、化生性変化、内分泌細胞、リゾチーム、ラクトフェリンの分布をマッピングし、相互の関連性を検討した。

1. 化生部位

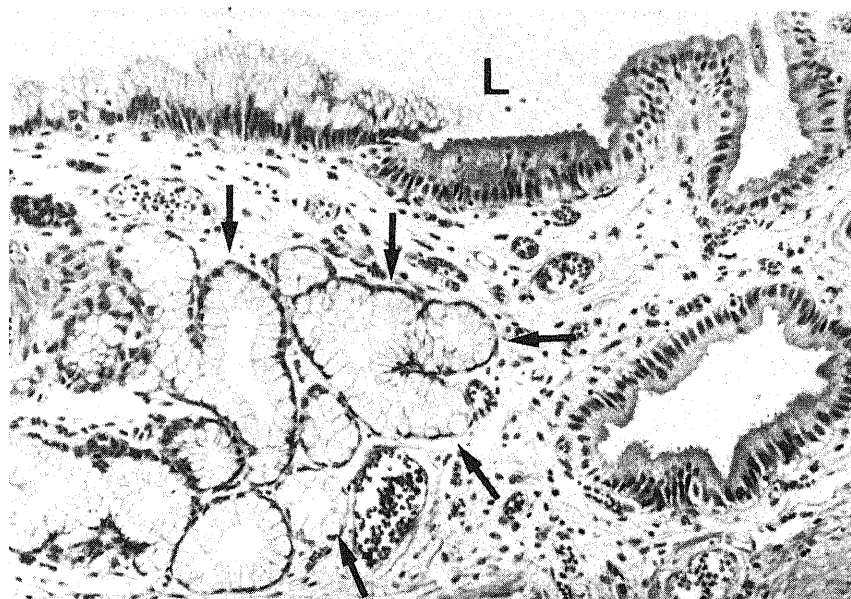
連続性による検討: 化生性変化巣が全切片中に1か所に見られるものを単発群とした。2個以上の切片に化生性変化が認められたものについては、全胆嚢の化

Table 1. List of primary antisera

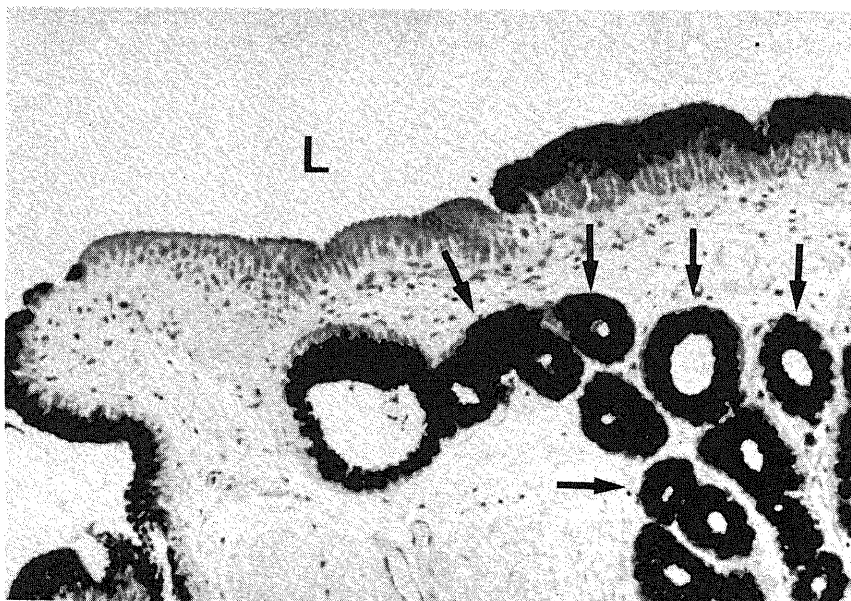
antisera against	source animal	dilution	incubation time	positive control	source
SER	rat	1 : 400	30 min	prostate	Sera-Lab England
insulin	guinea pig	1 : 400	30 min	pancreas	DAKO corp., U.S.A.
SOM	rabbit	1 : 400	30 min	pancreas	DAKO corp., U.S.A.
GAS	rabbit	1 : 400	30 min	stomach	DAKO corp., U.S.A.
CCK	rabbit	1 : 3200	overnight	duodenum	Amersham Int., England
motilin	rabbit	1 : 1600	overnight	jejunum	CRB* England
glucagon	rabbit	1 : 1600	overnight	pancreas	Amersham Int., England
secretin	rabbit	1 : 8	overnight	jejunum	BioGenex Lab., U.S.A.
PP	rabbit	1 : 8	overnight	duodenum	BioGenex Lab., U.S.A.
lysozyme	rabbit	1 : 800	30 min	leukocyte	DAKO corp., U.S.A.
lactoferrin	rabbit	1 : 400	30 min	duodenum	DAKO corp., U.S.A.

* Cambridge Research Biochemical Ltd.

SER, serotonin; SOM, somatostatin; GAS, gastrin; CCK, cholecystokinin; PP, pancreatic polypeptide



A



B

Fig. 2. Mucous gland metaplasia. Mucous gland metaplasia (arrows) is found in the lamina propria of the gallbladder showing chronic cholecystitis. Metaplastic cells show clear and plentiful cytoplasm, and their nuclei are basically situated (A, HE stain, X 100). Cytoplasm of metaplastic glands is strongly positive for PAS stain. (B, PAS-AB stain, X 100). L, gallbladder lumen.

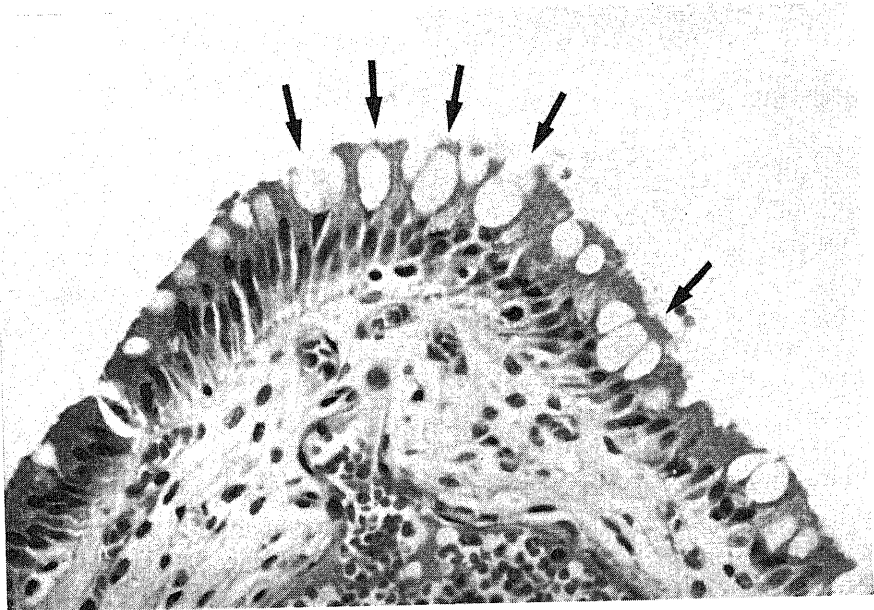
生性変化が連続するものを連続群 (図4A) と、2つ以上の集団が互いに離れて存在している非連続群 (図4B) とに2分した。

分布による検討: 胆嚢の長軸を大きく2等分し、化生が頸部側にのみ見られたものを頸部型 (図4C)、底部

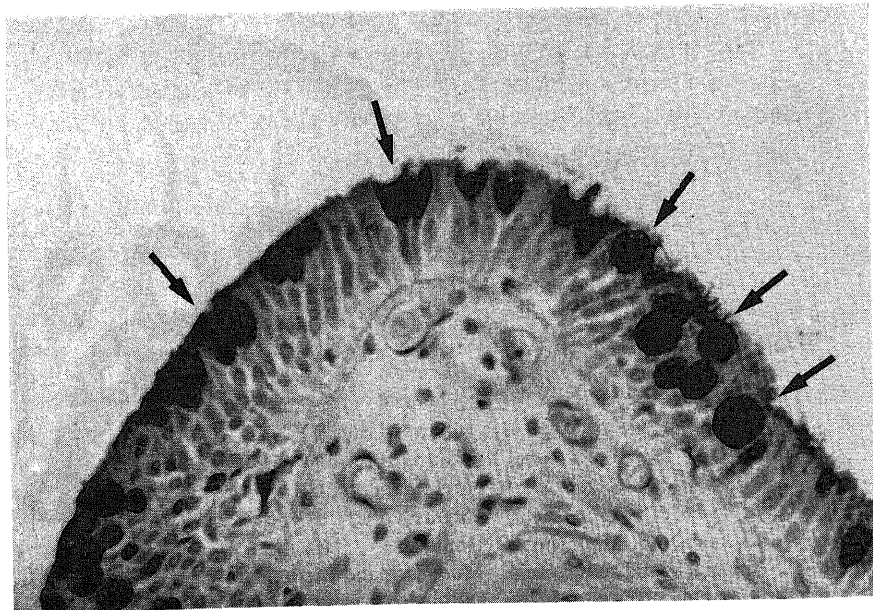
側にのみ見られたものを底部型 (図4A)、頸部と底部の2つの領域に見られたものを頸底部型 (図4D) とした。

2. 化生の種類

粘液腺化生と杯細胞化生の分布をマッピングするとこの両成分の分布が胆嚢全体で同一でないことが分



A



B

Fig. 3. Goblet cell metaplasia. Metaplastic goblet cells (arrows) are found in the surface epithelium of the gallbladder (A, HE stain, X 200). These goblet cells are positive for PAS stain (arrows) (B, PAS-AB stain, X 200).

かった。そこで、粘液腺化生のみで杯細胞を認めないか、あるいは殆ど粘液腺化生よりなるものを粘液腺型、杯細胞化生のみあるいは粘液腺を殆ど認めないものを杯細胞型とし、両者が混在してあるいは粘膜面の別々の部位に見られたものを混合型とし、各々の分布パターンを検討した。

3. 化生の程度

従来、胆嚢の化生性変化の程度や範囲を調べる方法として、胆嚢を縦に切り出した切片を用い、これを3等分し、その程度から、限局型、中間型、広範囲型に分類した報告がある²⁰⁾。しかし、これを化生の程度判定に使用するにはいくつかの問題点がある。例えば、化生性変化が縦長に狭い範囲に分布した場合、胆嚢粘膜面での分布がそれほど広範囲でなくても、標本の作り方によって、広範囲とされる症例が出てくる。そこで、今回、著者は化生の広がりを一層正確に表すため、化生指数を案出し、化生の程度を定量化しようと試みた。つまり、化生性変化の程度を知るため、胆嚢粘膜面全体に占める化生性変化の範囲の程度を、化生指数で表現した。

$$\text{化生指数} = \frac{\text{化生性変化を有する標本数}}{\text{1例の全標本数}} \times 100$$

そして、化生指数が33以下のものを軽度群、34から

66までのものを中等度群、67以上のものを高度群とした。

V. 内分泌細胞陽性例の定義

銀親和細胞、好銀細胞、または免疫組織化学的に同定されるホルモンの含有が確認された細胞のいずれかが陽性の症例を内分泌細胞陽性例とした。また、ホルモンの種類と出現するホルモンの数についてはホルモン陽性の症例のみを対象として行った。

VI. 統計的処理

χ^2 検定、Yatesの補正を行い、危険率が5%以下をもって有意差有りと判定した。

成 績

I. 一般的組織所見

今回検索した100例の胆石症胆嚢において、慢性胆

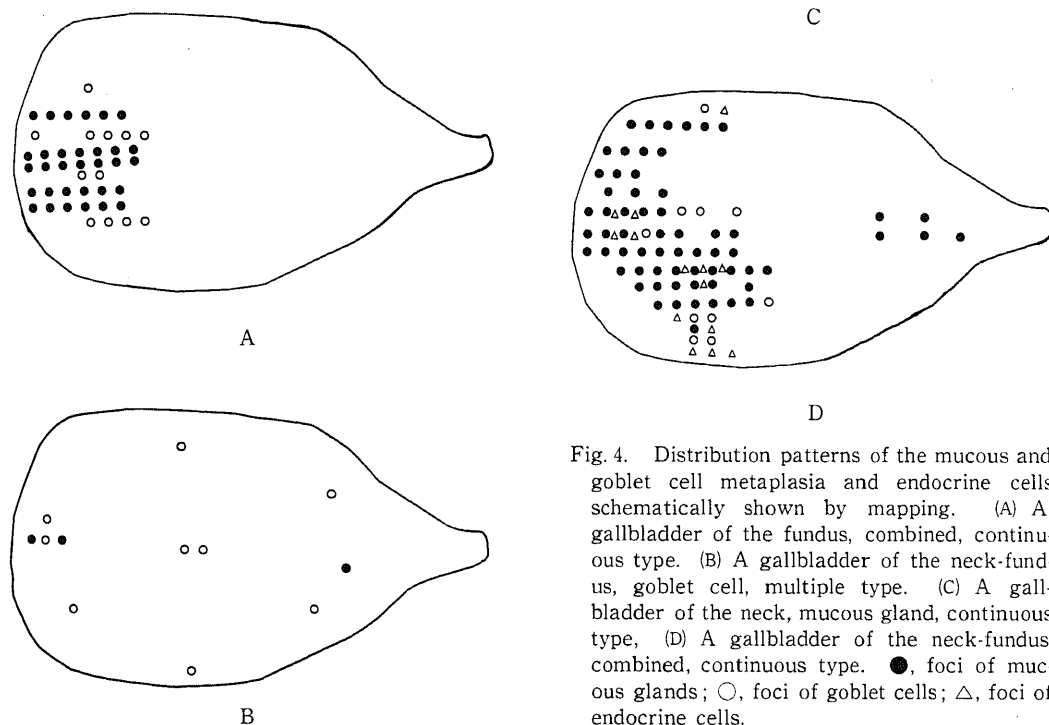


Fig. 4. Distribution patterns of the mucous and goblet cell metaplasia and endocrine cells schematically shown by mapping. (A) A gallbladder of the fundus, combined, continuous type. (B) A gallbladder of the neck-fundus, goblet cell, multiple type. (C) A gallbladder of the neck, mucous gland, continuous type. (D) A gallbladder of the neck-fundus, combined, continuous type. ●, foci of mucous glands; ○, foci of goblet cells; △, foci of endocrine cells.

囊炎の組織所見である RA 洞, 炎症性細胞浸潤, 筋層の肥厚, 漿膜下の線維増生などの変化が種々の程度に高率にみられ, 100例全例が慢性胆嚢炎と診断された。RA 洞は86例に認められ, 全割切片での検索で, 胆嚢粘膜面での分布に一定の傾向は見られなかった。一方, 漿膜下線維増生は軽度から高度まで様々の程度に見られ, 胆嚢底部に強い傾向があった。好中球や好酸球の浸潤は, 糜爛や潰瘍底に多く, リンパ球浸潤は全例で種々の程度にみられ, 粘膜上皮下や RA 洞周囲で強い傾向にあった。リンパ濾胞は33例に見られ, いずれも粘膜固有層, 漿膜下層にみられ, 1例でのみ筋層に多数あり, 慢性濾胞性胆嚢炎²⁰⁾の所見であった。粘膜固有層内のリンパ濾胞の一部は表面上皮の陰窩部あるいは RA 洞に接していた。なお, これらの炎症所見 (RA 洞, 線維増生, 炎症性細胞浸潤などの分布, 程度) と後述の化生性変化の分布との間に一定の関連性はなかった。

はなかった。

II. 化生の形態と分布

化生性変化 (粘液腺化生あるいは杯細胞化生) が89例に認められ (化生群), 残りの11例では陰性であった (非化生群)。粘液腺化生は, 軽度の場合, 粘膜の陰窩部から発芽するように見られ, 主に粘膜固有層で増生し, 単一胞状腺から複雑な分枝胞状腺まで様々の形態を示した。表面上皮では主に酸性粘液, 特にスルフォムチンが認められた。しかし, 粘液腺化生の上皮胞体内粘液および腺腔内への分泌粘液は, 腺窩に近い部分では酸性粘液 (スルフォムチンとシアロムチン) が主であったが, 腺窩から離れるに従い中性粘液の陽性細胞が増す傾向があり, 全ての構成細胞が中性粘液だけのものが多くなった (図2)。杯細胞は表面上皮および RA 洞に散在性にみられ, 分泌する粘液の種類として中性ムチンが多かったが, スルフォムチンとシアロム

Table 2. The relationship between types and distribution, degree, and location of the metaplasia

types	distribution pattern			degree			location		
	single	multiple	continuous	mild	moderate	marked	neck	fundus	neck-fundus
mucous gland type (n=47)	8	23	16	27	12	8	10	15	22
goblet cell type (n=7)	3	3	1	6	0	1	3	2	2
combined type (n=35)	2	9	24	9	8	18	2	15	18
total (n=89)	13	35	41	42	20	27	15	32	42

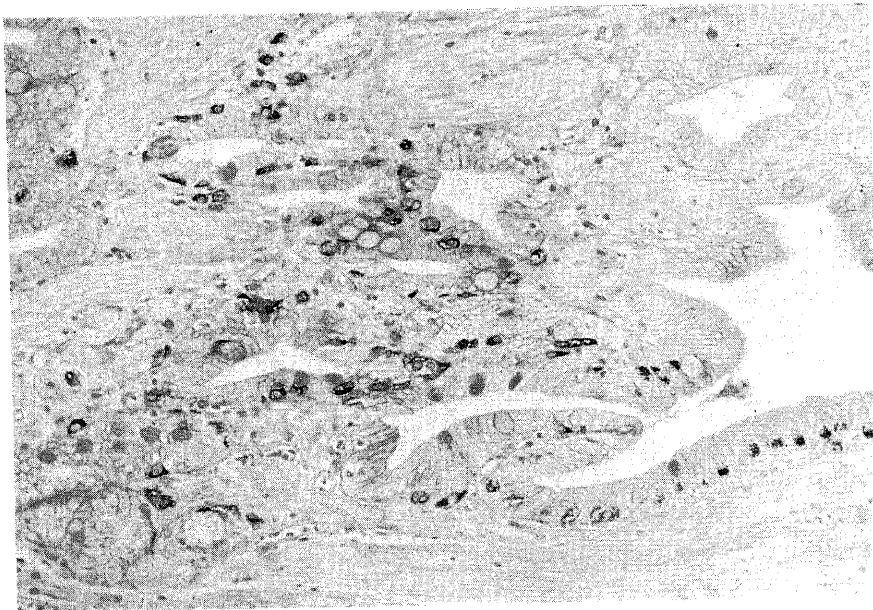
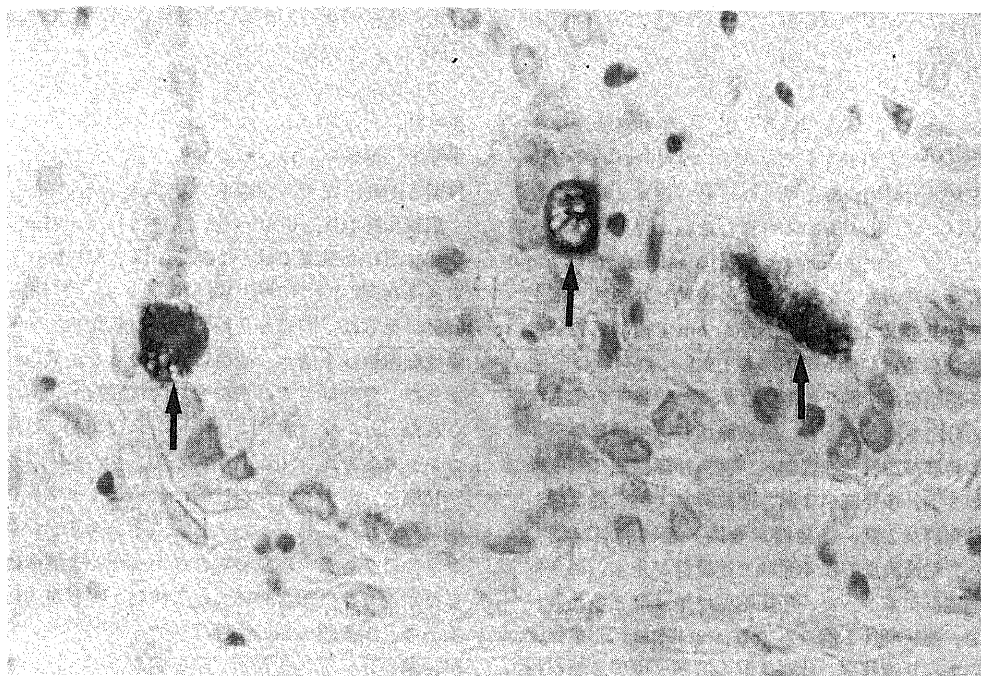
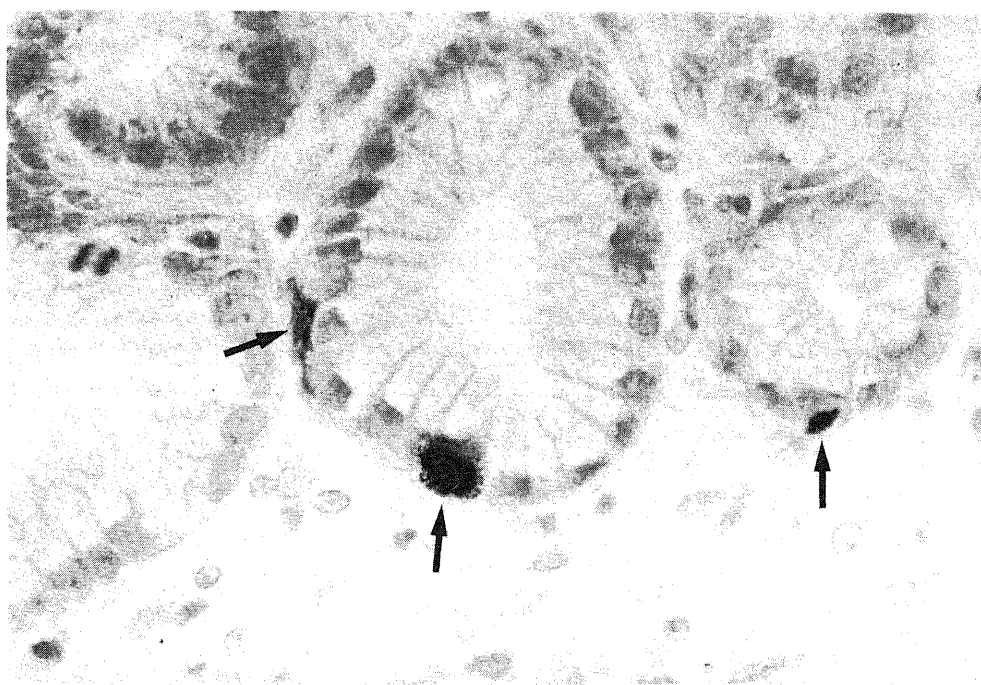


Fig. 5. Argentaffin cells. Many argentaffin cells, characterized by the presence of black fine granules in their cytoplasm, are found in the gallbladder showing chronic cholecystitis and metaplasia. (Masson-Fontana method, X 200)



A



B

Fig. 6. Hormone-containing cells. Hormone-containing cells are found in the metaplastic lesion. Three cells in the metaplastic epithelial layer (arrows) are positive for serotonin (A, ABC method for serotonin, X 800). Three endocrine cells in the metaplastic glandular layer (arrows) are positive for cholecystokinin (B, ABC method for cholecystokinin, X 800).

チンを同時に見るものもあった(図3)。なお、杯細胞陽性例63例中14例(22.2%)に、パネート細胞の出現が同時に見られた。PAT/KOH/PAS 染色では、正常の表面上皮はほとんど陰性であったが、化生粘液腺及び杯細胞には紫色に染まるシアロムチンが見られた。しかし、正常の大腸腺組織に見られる赤く染まる隣接水酸基のないシアロムチンのみを含む細胞は見られなかった。

次に、全割切片で化生性病変の種類と連続性、化生の程度、化生の分布との関係について検討した(表2)。粘液腺型は47例と最も多く、次いで混合型は35例で、杯細胞型は7例と最も少なかった。各々の化生性病変の分布を検討すると、粘液腺型47例中単発群が8例、多発群が23例、連続群が16例、杯細胞型7例中単発群が3例、多発群が3例、連続群が1例、混合型35例中単発群が2例、多発群が9例、連続群が24例であった。粘液腺型では多発群と連続群が多く、混合型では連続群が多かった。杯細胞型は単発群と多発群が同数で、連続群は1例のみであった。次に、化生程度については粘液腺型では軽度群が27例、中等度群が12例、高度群が8例で、杯細胞型では軽度群が6例、中等度群がなく、高度群が1例で、混合型では軽度群が9例、中等度群が8例、高度群が18例であった。粘液腺型と杯細胞型では軽度群が多く、混合型では高度群が多かった。化生部位については粘液腺型では頸部型が10例、底部型が15例、頸底部型が22例で、杯細胞型では頸部型が3例、底部型が2例、頸底部型が2例で、混合型では頸部型が2例、底部型が15例、頸底部型が18例であった。粘液腺型と混合型では底部型と頸底部型が多かった。

III. 化生性変化と内分泌細胞の出現との関連性

1. 内分泌細胞の出現

内分泌細胞は粘液腺あるいは表面上皮の基底膜側に見られ、円錐形あるいは三角形で管腔面に達しない閉鎖型と、細長い胞体の一部が腺の内腔までに達する開放型とがあったが、閉鎖型の方が多くみられた。

銀親和細胞は100例中47例で陽性であり(図5)、全割切片を用いた計測では、1例での陽性細胞数は1個から最高746個であり、平均68個であった。好銀細胞は48例に見られ、同じく全割切片での計測で、1例中の陽性細胞数は1個から最高1150個であり、平均87個であった。免疫染色ではホルモン含有細胞が40例に認められた。ホルモン別ではセロトニン(図6A)が37例に、コレシストキニン(図6B)が24例に、ソマトスタチンが15例に、ガストリンが12例に、膵ポリペプチドが3例に見られた。なお、モチリン、インスリン、グルカゴン、セクレチンは認められなかった。1例中出现したホルモンの組合せについて検討すると表3に示すように、1種類のための症例は16例であり、セロトニンが13例、コレシストキニンが3例であった。2種類の症例は6例であり、セロトニン+コレシストキニンの組合せが4例と最も多かった。3種類は10例に、4種類は7例に、5種類は1例にみられ、その組合せはセロトニン+コレシストキニン+ガストリン+ソマトスタチン+膵ポリペプチドであった。以上、好銀細胞、銀親和細胞、あるいはいずれかのホルモンが陽性であった内分泌細胞陽性例は50例であった。

2. 内分泌細胞と化生性変化の程度、種類、部位、連続性との関連性

11例の非化生群には内分泌細胞は見られなかった

Table 3. The relationship between occurrence of the hormones and distribution of the metaplasia

		single	multiple	continuous	total
1 kind	SER	1	6	6	13
(n=16)	CCK	1	2		3
2 kinds	SER+CCK		2		4
(n=6)	SER+SOM			1	1
	SER+GAS		1		1
3 kinds	SER+CCK+SOM		2	4	6
(n=10)	SER+CCK+GAS			3	3
	SER+SOM+PP			1	1
4 kinds	SER+CCK+SOM+GAS			6	6
(n=7)	SER+CCK+GAS+PP			1	1
5 kinds	SER+CCK+SOM+GAS+PP			1	1
(n=1)					

SER, serotonin; CCK, cholecystokinin; SOM, somatostatin; GAS, gastrin; pp, pancreatic polypeptide.

が、化生群の89例中50例 (56.2%) に内分泌細胞が陽性であった ($p < 0.01$)。次に、化生の種類と内分泌細胞出現との関連性を検討した (表4)。内分泌細胞は粘液腺型の47例中26例 (55.3%) に、混合型の35例中24例 (68.6%) にみられたが、杯細胞型では内分泌細胞は認められなかった。化生の程度との関連では、内分泌細胞

は化生軽度群の42例中13例 (31.0%) に、中等度群の20例中14例 (70.0%)、高度群の27例中23例 (85.2%) に内分泌細胞がみられ、化生の程度すなわち化生の広がりが広がれば広い程、内分泌細胞の陽性例が多くなった ($p < 0.001$) (表5)。また、内分泌細胞の数は、化生の程度と共に多くなる傾向があった。化生分布と内分

Table 4. The relationship between types of metaplasia and presence of endocrine cells, lysozyme and lactoferrin.

		endocrine cells		lysozyme		lactoferrin	
		+	-	+	-	+	-
mucous gland type	(n=47)	26	21	28	19	19	28
goblet cell type	(n=7)	0	7	1	6	2	5
combined type	(n=35)	24	11	31	4	16	19
total	(n=89)	50	39	60	29	37	52

Table 5. The relationship between degree of metaplasia and presence of endocrine cells, lysozyme and lactoferrin.

		endocrine cells		lysozyme		lactoferrin	
		+	-	+	-	+	-
mild	(n=42)	13	29	21	21	13	29
moderate	(n=20)	14	6	17	3	11	9
marked	(n=27)	23	4	22	5	13	14
total	(n=89)	50	39	60	29	37	52

Table 6. The relationship between location of metaplasia and presence of endocrine cells, lysozyme and lactoferrin.

		endocrine cells		lysozyme		lactoferrin	
		+	-	+	-	+	-
neck	(n=15)	7	8	7	8	6	9
fundus	(n=32)	18	14	21	11	12	20
neck-fundus	(n=42)	25	17	32	10	19	23
total	(n=89)	50	39	60	29	37	52

Table 7. The relationship between distribution of metaplasia and presence of endocrine cells, lysozyme and lactoferrin.

		endocrine cells		lysozyme		lactoferrin	
		+	-	+	-	+	-
single	(n=13)	2	11	6	7	3	10
multiple	(n=35)	17	18	22	13	14	21
continuous	(n=41)	31	10	32	9	20	21
total	(n=89)	50	39	60	29	37	52

泌細胞の出現については、内分泌細胞陽性例は頸部型15例中7例(46.7%)、底部型32例中18例(56.3%)、頸底部型42例中25例(59.5%)であり、各群の間に出現率に差はなかった(表6)。また、連続性による検討では(表7)、内分泌細胞は単発群の13例中2例(15.4%)、多発群の35例中17例(48.6%)、連続群の41例中31例(75.6%)で陽性であり、連続群に多く見られた($p < 0.001$)。

次にホルモンの数と化生様式について検討した(表3, 8)。化生程度についてみると軽度および中等度群では1種類のホルモン陽性例が多く、高度群では2種類以上のホルモンを認める症例が多く見られた(表8)。化生性変化の連続性との関連では、単発群13例中2例のみが陽性で、しかもホルモンは1種類のみであった。多発群ではホルモンを1種類しか認めない症例が多かった。一方、連続群では3と4種類のものが多く、4種類以上のはすべて連続群であった。5種類の1例もこの群に属している(表3)。つまり、化生性変化が胆嚢全体に広がる症例に、より多種類のホルモン含有細胞が出現していた。一方、化生部位についてみると頸部型では1種類のための症例が多く、底部型や頸底部型では多種類のホルモンを示す症例が多く見られた(表8)。

IV. 化生性変化とリゾチーム、ラクトフェリン出現との関連性

リゾチームは、100例中61例で陽性であった。化生病変の有無で調べると、非化生群の11例中1例に比べ、化生群では89例中60例と高率に陽性であった($p < 0.01$)。リゾチーム出現と化生病変の連続性分布(表7)、化生の種類(表4)、化生の部位(表6)、化生の程度(表5)との関連性を述べる。リゾチームは単発群13例中6例(46.2%)、非連続群35例中22例

(62.9%)、連続群41例中32例(78.1%)にみられ($p < 0.01$)、また、軽度群42例中21例(50.0%)、中等度群20例中17例(85.0%)、高度群27例中22例(81.5%)にみられ($p < 0.01$)、化生が広範囲に分布し、またその程度が強くなるにつれ、高率に出現した。化生性変化の種類との関連性では、リゾチーム陽性所見は粘液腺型47例中28例(59.6%)に、杯細胞型7例中1例(14.3%)に、混合型35例中31例(88.6%)に見られ、粘液腺型と混合型に多くみられた。また、組織像との対比では、粘液腺化生性変化を示す上皮に陽性所見が得られた。特に、反応陽性物は腺窩部に隣接している粘液腺化生上皮に強く染まっていた。しかし、一部成熟した粘膜固有層にみられる粘液腺は弱陽性、あるいは陰性であった(図7A)。一方、杯細胞ではその一部において細胞質が微細顆粒状に染まった(図7B)。リゾチームの陽性所見と化生性変化をマッピングすると、粘液腺化生や杯細胞化生とリゾチームの分布は必ずしも同一の分布パターンを示さなかった。これは、リゾチームが粘膜表層部に近い粘液腺に陽性像が多く、粘膜固有層内の成熟した粘液腺には陽性像が少ないためと思われる。杯細胞型の1例の陽性例は胆嚢全体に炎症細胞浸潤が強く、粘液が増加している陰窩上皮にリゾチームの陽性像を認め、この陰窩上皮がやがて粘液腺化生に移行する可能性が唆された。なお、化生を示さない粘膜上皮は一般的にリゾチームは陰性であったが、2例では表面上皮の一部に陽性像が見られた。このリゾチーム陽性上皮は化生性変化の前段階あるいは初期段階のものかもしれない。なお、間質ではリゾチームは殆どの多核白血球と一部の単核球で陽性であった。

一方、ラクトフェリンは100例中40例に見られ、粘液腺の腺上皮、表面上皮あるいは腺窩に連続する新生粘液腺の一部に小集団状に染まった。陽性細胞では胞

Table 8. The relationship between number(s) of hormones and locate and degree of metaplasia

numbers of hormones	metaplasia					
	locate			degree		
	neck	fundus	neck-fundus	mild	moderate	marked
1 (n=16)	4	6	6	6	8	2
2 (n= 6)	0	4	2	2	0	4
3 (n=10)	1	0	9	1	2	7
4 (n= 7)	1	2	4	1	1	5
5 (n= 1)	0	1	0	0	0	1
total (n=40)	6	13	21	10	11	19

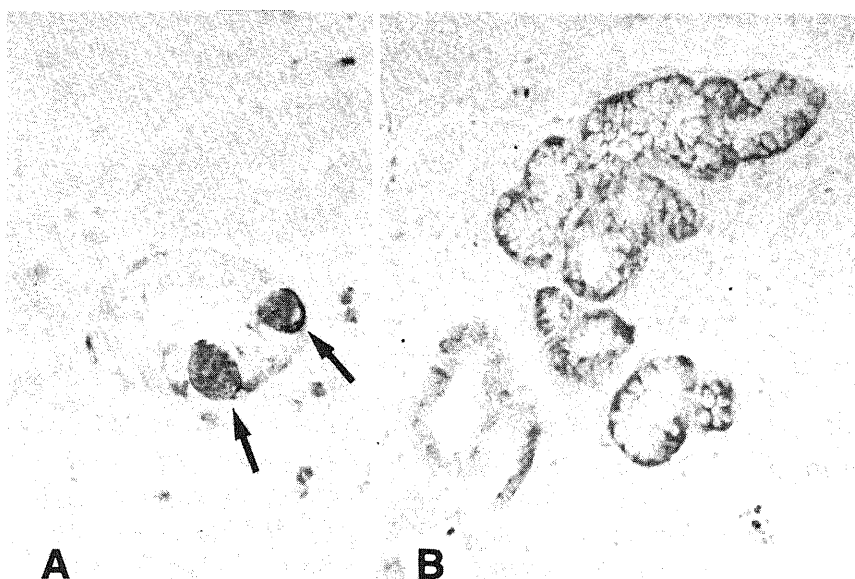


Fig. 7. Lysozyme-positive cells. Lysozyme is positive in the metaplastic lesion of the gallbladder mucosa. Lysozyme-positive cells are seen either in isolated cells (A, arrows, X 800) or in group of cells (B, X 528). (ABC method for lysozyme).

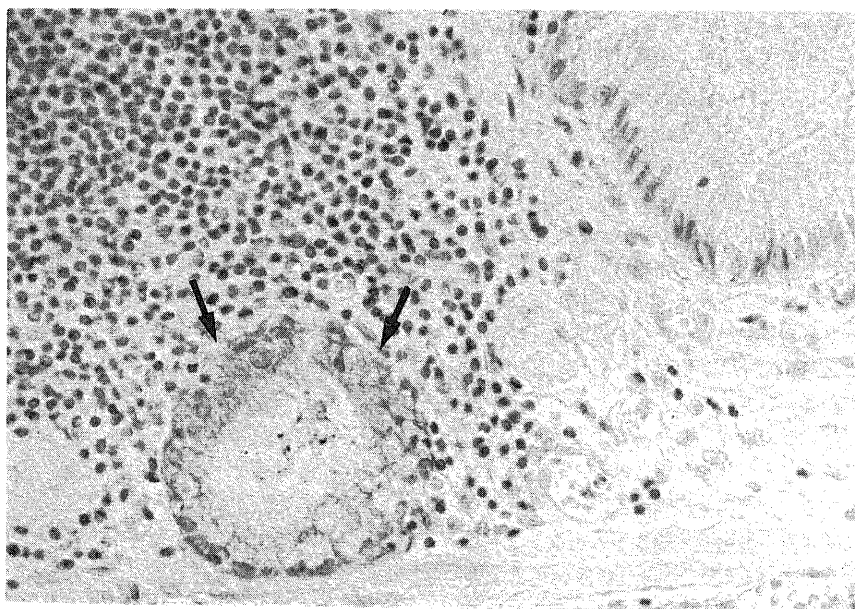


Fig. 8. Lactoferrin positive cells. Lactoferrin is positive in the mucosa of the gallbladder showing chronic cholecystitis. Lactoferrin-positive cells are seen at one side of the gland (arrows) near a lymph follicle. (ABC method for lactoferrin, X 400)

体がび漫性に染色された。炎症細胞の浸潤が著明な症例では、化生性変化がなくても表面上皮に陽性所見が見られ、陽性上皮の直下にはリンパ濾胞が多く見られた(図8)。なお、一見、正常な胆嚢粘膜上皮あるいは炎症細胞浸潤の軽い胆嚢粘膜上皮には陽性所見は見られなかった。次に、ラクトフェリン出現と、化生の連続性分布(表7)、化生の種類(表4)、化生の部位(表6)、それに化生の程度(表5)との関連性を述べる。ラクトフェリンは、軽度群42例中13例(31.0%)、中等度群20例中11例(55.0%)、高度群27例中13例(48.1%)の症例、また単発群13例中3例(23.1%)、非連続群35例中14例(40.6%)、連続群41例中20例(48.8%)にみられ、ラクトフェリン陽性率と化生の分布、程度との間に関連性はなかった。また、化生性変化の種類との関連性では、ラクトフェリンと化生の種類との関連性は認められなかった。また、全割切片を用いたマッピングでも、ラクトフェリンの分布と化生性変化(粘液腺化生、杯細胞化生の両方)との間に一定の関連性は見られなかった。

考 察

胆嚢は外科的病理診断に提出される材料の中で最も多いものの一つであり、その中でも胆石症に伴う慢性胆嚢炎は、日常しばしば経験する疾患である。しかし、この慢性胆嚢炎の病態に関して不明な点が多く残されている。慢性胆嚢炎では種々の病変がみられるが、今回、慢性胆嚢炎に高率にみられる化生性変化を取り上げ、その他の慢性胆嚢炎の病変と比較・検討した。なお、病理学的に化生とは十分に分化した組織が、炎症性、腫瘍性の刺激によって、別の分化した組織に転換する現象とされている。この化生現象は病理学の領域では古くて新しい重要な研究課題であり、そのプロセスとして、分化成熟した細胞が直接、他の分化した細胞に化生する直接化生と、一旦、未熟な幹細胞にかわり、その後、別の方向に分化する間接化生とが知られている²⁸⁾²⁹⁾。

今回、慢性胆嚢炎にみられる化生性変化として2つの代表的な化生病変を取り上げ、慢性胆嚢炎にみられる他の病変と比較した。第1の粘液腺化生は、従来よりその形態的類似性より³⁰⁾ 幽門腺化生とも呼ばれている。多分化能を持つ再生上皮細胞から由来する間接的化生と推定されている²⁹⁾³⁰⁾。今回の粘液染色による検討でも、表面上皮から発芽する様にみられ、この初期の段階では表面上皮と同じく酸性粘液がみられたが、成熟して粘膜固有層内で増生するものでは酸性粘液が減少し、中性粘液が増加していた³¹⁾。つまり、粘

液腺化生は分化、成熟するにつれ、粘液の種類に変化がみられたことを意味し、上述の推定に矛盾しない。他の1つとして、杯細胞化生を取り上げたが、これは、腸上皮化生の1部分像として捉えられており、本研究でも杯細胞化生陽性例の22.2%に完全型腸上皮化生の指標とされているパネート細胞の出現がみられた。一般的に、非化生粘膜上皮と杯細胞との中間的性格を持った細胞もみられるので、杯細胞化生は既存の粘膜上皮細胞からの直接化生の可能性が指摘されている²⁹⁾。

胆嚢の全割切片を作製し、化生の分布をマッピングした結果、上述の2種類の化生病変の分布は必ずしも一致していないことが明らかとなった。つまり、これらの2つの化生病変がお互いに独立して進展することを意味している。化生病変の種類により検討すると混合型と粘液型が最も多くみられ、粘液腺化生の方が杯細胞化生より頻回にみられる化生病変と考えられた。しかし、混合型は89例中35例でみられ、化生が進展するにつれ、粘液腺、杯細胞の両方の化生が同時に出現する傾向が明らかとなった。両方の化生とも分布パターンとして単発型、多発型、連続型の3群が認められた。単発群は、化生が単中心性に発生し得ることを示す大きな証拠であり、化生の初期像と考えられる。また、多発型の存在より、化生性変化が多中心性にも発生し得ることが示された。そして、少なくとも、この単発型及び多発型の一部は病変が高度となり連続群へ進展すると考えられる。粘液腺型及び杯細胞型で、単発型および多発型が比較的多くみられ、混合型では連続型が多くみられたので、混合型はより進行した状態の化生病変と考えられた。また、化生程度を定量的に検討した結果では杯細胞型は軽度化生例が多く、粘液腺型でも軽度群、中等度群が多いのに対し、混合型では高度群が多かった。つまり、慢性胆嚢炎では化生性変化が広範、高度の例ではこの2つの化生性変化がさらに進展していくと考えられる。次に、胆嚢を頸部側と底部側に分けると、杯細胞化生は頸部、頸底部、底部とほぼ均等にみられたが、粘液腺型および混合型は頸底部(特に底部)と底部に多くみられた。粘液腺化生は頸部より胆嚢の底部に生じやすい。あるいは広がりやすいと考えられた。

次に、内分泌細胞の出現と化生性変化との関連性について考察する。慢性胆嚢炎の胆嚢粘膜には、正常の胆嚢には見られない内分泌細胞が出現することは従来より知られているが、その意義に関しては不明な点が多く残されている。その出現率に関しては古原⁸⁾は30%、Albores-Saavedra¹⁰⁾は53.1%、佐藤³²⁾は

35%, Delaquerriere ら¹²⁾は37.4%, Yamamoto ら¹⁶⁾は34.8%と報告している。今回の全割切片を用いた研究では、好銀細胞は48%に、銀親和細胞は47%に、さらに各種のホルモン陽性細胞をも加えると50%の症例で内分泌細胞の出現がみられた。この出現率は他の報告より高かった。報告者によって内分泌細胞の出現率に大きな隔りがある原因として、検索した切片数や用いた方法が大きいと思われる。なお、今回の検索で明らかになったように、化生のない症例11例には内分泌細胞が見られず、化生のある症例で陽性であり、内分泌細胞の出現は化生の程度に正比例していた。ちなみに、高度化生群を対象にすると内分泌細胞は85%と高率に認められた。また、化生の程度が強くなるにつれ、内分泌細胞の数自体が増加していた。化生性変化の中でも、粘液腺化生の方が、内分泌細胞の出現とより深く関連しており、このことは組織学的検討で、内分泌細胞が、粘液腺化生と密接に関連して存在していたことから支持される。なお、杯細胞型単独の場合には内分泌細胞の出現は見られず、杯細胞化生と内分泌細胞出現との関連性は少ないものと思われる。これらの所見より、内分泌細胞は化生性変化、とくに粘液腺化生に随伴して出現するものと思われる。

最近の免疫組織化学の進歩によりホルモンの局在を特定することが可能になり、慢性胆嚢炎の粘膜に出現するホルモンの種類と分布が明らかにされつつある。Tsutsumi ら¹⁷⁾は慢性胆嚢炎においてガストリンを7例に、ソマトスタチンを8例に、膵ポリペプチドを1例に、モチリンを2例に認めているが、膵ポリペプチドとモチリンはともに弱陽性であったと述べている。また、Albores-Saavedra ら¹⁸⁾はセロトニンを22例に、ソマトスタチンを8例に、膵ポリペプチドを2例に、ガストリンを6例に、コレシストキニンを6例に認めている。井関³⁰⁾はソマトスタチンを8例に、ガストリンを5例に認めた。これらはともに胆嚢の一部を用いた検索で、また、用いたホルモンも同じではなく、相互の正確な比較検討はできない。しかし、全体の傾向としてセロトニンが最も多く、次いでソマトスタチンとガストリンの順であり、検索されたものの中では膵ポリペプチドとモチリンが最も少ない傾向にある。今回の全割切片を用いた検索でも、セロトニン>コレシストキニン>ソマトスタチン、ガストリン、膵ポリペプチドの順であり、諸家の成績と一致した。なお、Tsutsumi ら¹⁷⁾も今回の検索でもセクレチン陽性細胞を認めていないので、セクレチン含有細胞は胆嚢の化生病変に出現しにくい、あるいは極めて稀であると思われる。

また、どのホルモン含有細胞がより早期に出現するかについては、化生性変化が強ければ強いほど多種類のホルモン含有細胞が出現し、これらの出現するホルモンの組合せを併せて考えれば理解できる。本研究では1種類しかホルモンの出現を見ない例ではセロトニンとコレシストキニン含有細胞しか認めなかった。しかも、セロトニンの方が圧倒的に多かった。2種類のホルモン出現例ではセロトニン+コレシストキニンの組合せが、3種類ではセロトニン+コレシストキニン+ソマトスタチンの組合せが、4種類ではセロトニン+コレシストキニン+ソマトスタチン+ガストリンの組合せが圧倒的に多かった。膵ポリペプチド陽性例では陽性細胞が2例に2個、他1例に1個と極少数に認めた。従って、セロトニンが一番最初に出現するものと考えられ、次いでコレシストキニン、ソマトスタチンの順に出現するものと思われる。

胆嚢には毎日200~800mlの胆汁が入り、ここで胆汁を濃縮、貯蔵、粘液成分の分化、放出する機能がある³⁰⁾。そしてこれらの機能は神経およびホルモンの支配を受けている³⁰⁾。これらの機能が慢性胆嚢炎でどのように変化しているのであろうか。そして、この推定される機能の変化と化生性変化がどのように関係しているかに関して従来殆ど報告がない。ガストリンとコレシストキニンは胆嚢を収縮させる働きがあり、膵ポリペプチドとソマトスタチンは胆嚢の弛緩に関係するとされている³⁰⁾³⁷⁾。正常ではこれらのホルモンは胃腸管で生成され、胆嚢に作用する。慢性胆嚢炎で局所に産生されるこれらのホルモンがいかなる機能を有しているのであろうかは今後の大きな研究課題である。ガストリンに関しては、胆嚢粘膜に対して増殖性に作用し、胆嚢癌発生への1つの因子になっているのかもしれない³⁰⁾³⁹⁾。

化生性変化や内分泌細胞は胆嚢以外の胆管系にも出現することが知られている⁴⁰⁾。例えば、肝内結石症では結石を含有する肝内胆管系に腺組織、特に著明な粘液腺の増生が見られる(慢性増殖性胆管炎²⁹⁾)。教室の車谷⁴⁰⁾は正常成人および肝内結石症の肝内胆管を免疫組織化学的に検索し、正常人では壁外腺にソマトスタチン、セロトニン、膵ポリペプチドなどの陽性細胞を少数認めたが、肝内胆管結石症の胆管上皮にはセロトニンとガストリンの陽性細胞を、壁内腺と壁外腺にはセロトニン、ソマトスタチン、膵ポリペプチド、モチリン、グルカゴン、ガストリンなどの陽性細胞を認め、肝内胆管結石症ではホルモン含有細胞の種類と数が増加していることを示している。肝内胆管系では、胆嚢とは異なり、生理的に付属腺があり、そこに小数

の内分泌細胞が存在すること、またコレシストキニン含有細胞を認めていないことなど、肝内胆管系と胆嚢における化生性変化および内分泌細胞出現機序が必ずしも同一でないことを意味している。その他に、肝内胆管結石症は粘液腺の増殖が主で⁴¹⁾、胆嚢結石症は粘液腺の他に杯細胞などが多数出現するなどの違いもある。同じ胆道系でどうしてこのような違いが出現するのかは、興味のある課題である。

次に、胆石胆嚢炎でのリゾチーム、ラクトフェリンの出現と化生性変化との関連性について考察する。リゾチームは涙、鼻粘液、喀痰、胃液などに含まれ、グラム陽性細菌の細胞壁を破壊する作用を有する酵素である。正常では腎臓の近位尿管、胃腺、十二指腸腺、パネート細胞、涙腺、気管支腺、好中球およびマクロファージに豊富にみられるが、正常胆嚢粘膜では陰性とされている¹⁵⁾¹⁷⁾⁴²⁾。しかし、慢性胆嚢炎では、リゾチームが胆嚢粘膜に出現することが知られている¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。今回の検索で、リゾチームは、化生群で89例中60例に出現しており、化生性変化の程度と正の相関を示すことが明らかとなった。リゾチームは胆嚢の表面上皮やRA洞の上皮には陰性であったが、粘液産生が亢進している陰窩上皮や粘液腺化生上皮に陽性であった。これらの成績より、リゾチームは化生性変化に付随して出現する胆嚢粘膜病変の1つであり、胆石を含有する胆嚢では、細菌感染が高率なので、胆嚢での感染防御因子の1つとして作用しているものと考えられる。

一方、ラクトフェリンは授乳期乳腺、気管支腺、好中球、胃、十二指腸粘膜に認められ、リゾチームと同じく非特異性抗菌作用を有するものとされている^{43)~47)}。胆道系については宮内ら⁴⁸⁾は胆嚢と胆管上皮には陰性、時に弱陽性であったと報告している。胆嚢炎でラクトフェリンが出現するかどうかについての報告は見られない。今回の検索ではラクトフェリンは表面上皮及び粘液腺上皮から発芽している新生腺管の細胞質内に認められたが、粘液顆粒には陰性であった。その大部分はリンパ濾胞と接している側の腺上皮にみられた。また、対照に用いた十二指腸粘膜にもラクトフェリン陽性像はリンパ濾胞に接している側の腺管上皮に認められたのでラクトフェリンとリンパ濾胞との関係が密であることがうかがわれる⁴⁹⁾。ラクトフェリンの出現は非化生群11例中3例(27.2%)に、化生群89例中37例(41.6%)が陽性で、有意差はなかったもので、化生に付随して出現する変化ではないと考えられる。このことは、ラクトフェリンと化生の部位、程度、種類との間に関連性を認めなかったことも一致し

ている。しかし、化生が高度の胆嚢には多く出現し、また、リンパ濾胞と密な関係を持っていたので、胆嚢の局所免疫防御に関係しているものと考えられた。

胆嚢の化生性変化とその他の胆嚢の非粘膜病変、つまり筋層の肥大、RA洞の形成、漿膜下の線維化、炎症性細胞の浸潤との間に一定の関連性はみられなかった。従って、胆嚢の化生性変化とこれらの変化は、胆石胆嚢炎において必ずしも平行して出現しないことを意味している。

結 論

慢性胆嚢炎に見られる化生性変化と内分泌細胞、リゾチーム、ラクトフェリン出現との関連性を、100例の胆石胆嚢の全割切片を用い、組織学的、組織化学的、免疫組織化学的に検討し、以下の結論を得た。

1. 粘液腺化生、杯細胞化生のいずれかが陽性の化生群は89例で、残りの11例では化生性変化はみられなかった(非化生群)。

2. 化生の種類として、粘液腺化生のみ、あるいは優位の粘液腺型(47例)、杯細胞化生のみ、あるいは優位の杯細胞型(7例)、両者が混在する混合型(35例)に分類できた。

3. 化生性変化をマッピングすると化生性変化が1か所に僅かに見られる単発群、連続的な集団として出現する連続群、2コ以上の病巣として見られる多発群に分類され、化生性変化が1か所より発生し周囲へ広がる経路と、多中心性に発生し拡大する経路が示唆された。これら3群は粘液腺型、杯細胞型、混合型のいずれにもみられ、粘液腺型と杯細胞型は多発群を示すものが多く、混合型は連続群を示すものが多かった。

4. 化生の程度を軽度、中等度、高度に分けると、杯細胞型では軽度例が多く、混合型では高度例が多くみられ、粘液腺型では軽度例と中等度例+高度例がほぼ同数であった。

5. 化生の部位では、杯細胞型は頸部側にも底部側にもみられたが、粘液腺型と混合型は底部に広く出現する傾向があった。

6. 好銀細胞、銀親和細胞、ホルモン含有細胞のいずれかが陽性の内分泌細胞は50例にみられ、いずれも化生群、特に粘液腺型と混合型に多くみられた。含有するホルモンの種類ではセロトニンが最も多く38例に見られ、次いでコレシストキニン(23例)、ソマトスタチン(15例)、ガストリン(12例)、膵ポリペプチド(3例)の順に見られた。内分泌細胞は、化生の分布が広汎で、程度の高度なものに高率に、高度に見られる傾向があった。

7. リゾチームは100例中61例で陽性であり、化生の分布と程度に関連していた。

8. ラクトフェリンは炎症細胞浸潤の著明な胆嚢に多く出現し、特にリンパ濾胞に接している表面上皮あるいは腺上皮に多く見られた。慢性胆嚢炎でのラクトフェリンは化生とは関係なく出現するものと考えられた。

9. 化生性変化とその他の慢性胆嚢炎の所見、漿膜下の線維化、筋層の肥大、炎症性細胞の浸潤などとの間に、一定の関連性はみられなかった。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました本学第二病理中沼安二教授に深く感謝の意を表します。また、終始、激励して頂き、貴重なお意見を賜りました金沢大学名誉教授太田五六博士に深謝します。御協力いただきました寺田忠史助教授はじめ、本学第二病理の諸先生方および教職員の方々に心から感謝いたします。また、石川県立中央病院病理の車谷 宏博士および技師の方々に深く感謝いたします。さらに、胆嚢を提供していただいた関連病院の外科の先生方々にも深く感謝いたします。

文 献

- 1) 藤田尚夫, 藤田恒夫: 標準組織学 (各論). 第1版, 138—139頁, 医学書院, 東京, 1976.
- 2) Jarvi, O. & Meurman, L.: Heterotopic gastric mucosa and pancreas in the gallbladder with reference to the question of heterotopias in general. *Ann. Acad. Sci. Fenn.*, **106**, 1-42 (1962)
- 3) Jarvi, O. & Lauren, P.: Intestinal metaplasia in the mucosa of the gallbladder and common bile duct-with additional observations on pancreas heterotopy. *Ann. Med. exp. Fenn.*, **45**, 213-223 (1967).
- 4) de Boer, W. G. R. M. & Nairn, R. C.: Intestinal metaplasia in gall bladder. An immunohistological study. *Pathology*, **4**, 129-132 (1972).
- 5) Laitio, M.: Intestinal, gastric body- and antral-type mucosal metaplasia in the gallbladder. *Beitr. Path. Bd.*, **159**, 271-279 (1976).
- 6) 松峯敬夫, 久保田芳郎, 岩崎 甫, 山岡郁男, 佐々木仁也, 青木幹夫: 慢性胆嚢炎粘膜の化生: 特に胆嚢粘膜の十二指腸化について. *日消誌*, **75**, 674-685 (1978).
- 7) 武藤良弘, 川崎康彦, 高江洲 裕, 山田 護, 玉城 哲, 宮良球一郎: 胆石種別にみたヒト胆嚢の一次性変化. *胆道*, **2**, 55-62 (1988).
- 8) 古原 清: 胆嚢上皮化生の臨床病理学的研究. 福

大医紀, **14**, 351-365 (1982).

- 9) Erspamer, V.: Die enterochromaffin zellen der gallenwege in normalen und pathologischen Zuständen. *Virchows Arch. [A]*, **297**, 70-92 (1936).
- 10) Christie, A. C.: Three cases illustrating the presence of argentaffin (Kultschitzky) cells in the human gallbladder. *J. Clin. Pathol.*, **7**, 318-321 (1954).
- 11) Hopes, K.: Ober die argyrophile Cholecystitis. *Virchows Arch. [A]*, **332**, 236-244 (1959).
- 12) Delaquerriere, L., Tremblay, G. & Riopelle, J. L.: Argentaffin cells in chronic cholecystitis. *Arch. Pathol.*, **74**, 142-152 (1962).
- 13) Laitio, M.: Goblet cells, enterochromaffin cells, superficial gastric-type epithelium and antral-type glands in the gallbladder. *Beitr. Bd.*, **156**, 343-358 (1975).
- 14) Van den Oord, J. J., Geboes, K., de Wolf-Peeters, C. & Desmet, V. J.: Immunohistochemical demonstration of lysozyme in pseudopyloric glands in chronic cholecystitis. *Virchows Arch. [A]*, **399**, 317-323 (1983).
- 15) Aroni, K., Kittas, C., Papadimitriou, C. S. & Papacharalampous, N. X.: An immunocytochemical study of the distribution of lysozyme, α_1 -antitrypsin and α_1 -antichymotrypsin in the normal and pathological gall bladder. *Virchows Arch. [A]*, **403**, 281-289 (1984).
- 16) Yamamoto, M., Nakajo, S. & Tahara, E.: Endocrine cells and lysozyme immunoreactivity in the gallbladder. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, **110**, 920-927 (1986).
- 17) Tsutsumi, Y., Nagura, H., Osamura, Y., Watanabe, K. & Yanaihara, N.: Histological studies of metaplastic lesions in the human gallbladder. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, **108**, 917-921 (1984).
- 18) Albores-Saavedra, J., Nadji M., Henson D. E., Ziegels-Weissman, J. & Mones, J. M.: Intestinal metaplasia of the gallbladder: A morphologic and immunocytochemical study. *Hum. Pathol.*, **17**, 614-620 (1986).
- 19) 鬼島 宏, 渡辺英伸, 岩淵三哉, 石原法子, 内田勝之, 近藤 公男, 白井良夫, 吉田奎介: 早期胆嚢癌の化生性変化と組織発生の検討. *胆道*, **1**, 29-38 (1987).

- 20) Culling, C. F. A., Reid, P. E., Worth, A. J. & Dunn, W. L.: A new histochemical technique of use in the interpretation and diagnosis of adenocarcinoma and villous lesions in the large intestine. *J. Clin. Pathol.*, **30**, 1056-1062 (1977).
- 21) Hsu, S., raine, L. & Fanger, H.: The use of antiavidin antibody and avidin-biotin-peroxidase complex in immunoperoxidase technics. *Am. J. Clin. Pathol.*, **75**, 816-821 (1981).
- 22) Laitio, M. & Nevalainen, T.: Gland ultrastructure in human gall bladder. *J. Anat.*, **120**, 105-112 (1975).
- 23) Friersen, H. F.: The gross anatomy and histology of the gallbladder, extrahepatic bile ducts, vaterian system, and minor papilla. *Am. J. Surg. Path.*, **13**, 146-162 (1989).
- 24) 富山浩基: 胆嚢の化生性変化に関する臨床病理学的研究. 三重医学, **27**, 426-436 (1984).
- 25) Koga, A.: Electron microscopic observations on the mucous secretory activity of the human gallbladder epithelium. *Z. Zellforsch.*, **139**, 463-471 (1973).
- 26) 武藤良弘: 胆嚢疾患の臨床病理, 第1版, 19—30頁, 医学図書, 東京, 1985.
- 27) Estrada, R. L., Brown, N. M. & James, C. E.: Chronic follicular cholecystitis. Radiological, Pathological and surgical aspect. *Br. J. Surg.*, **48**, 205-209 (1960).
- 28) Robbins, S. L.: Pathologic Basis of Disease. 1st ed., p17-18, W. B. Saunders company, Philadelphia, 1974.
- 29) Albores-Saavedra, J. & Henson, D. E.: Tumor of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. In atlas of tumor pathology, series 2, p132-137, A. F. I. P., Washington, D. C., 1986.
- 30) Kozuka, S., Kurashina, M., Tsubone, M., Hachisuka, K. & Yasui, A.: Significance of intestinal metaplasia for the evolution of cancer in the biliary tract. *Cancer* **54**, 2277-2285 (1984).
- 31) 平井貞郎: 摘出胆嚢における化生の臨床病理学的検討: 特に胆嚢癌組織発生の背景として. 日消外会誌, **13**, 35-44 (1980).
- 32) 佐藤博道, 大村見一, 水島睦枝, 伊藤慈秀, 吉岡一由: 各種胆嚢疾患における化生性内分泌細胞の検討. 日消誌, **79**, 2106-2111 (1982).
- 33) 井関文治: 胆嚢癌の組織発生に関する病理学的研究. 第1報: 胆嚢癌に見出される腸上皮化生. 日消誌, **84**, 1661-1667 (1987).
- 34) 真島英信: 生理学. 第17版, 434—435頁, 文光堂, 東京, 1978.
- 35) Banfield W. J.: Physiology of the gallbladder. *Gastroenterology*, **69**, 770-777 (1975).
- 36) 石森 章, 小泉文明: 特集. ホルモン機能データブック(III). 消化管, 総論—解剖・生理・歴史を中心に— 総合臨床, **29**, 2519-2523 (1980).
- 37) Fisher, R. S., Rock, E., Levin, G. & Malmud, L.: Effect of somatostatin on gallbladder emptying. *Gastroenterology*, **92**, 885-890 (1987).
- 38) 吉松信彦, 高井 淳, 田久保海誉, 中川 仁, 藤原睦憲, 高山昇二郎, 安井 洋, 江良英人, 谷口善郎, 笹島耕二, 森山雄吉, 美樹 勝, 代田明郎: 慢性胆嚢炎, 胆嚢癌における化生性変化: とくにガストリン陽性細胞を中心として, 医のあゆみ, **130**, 271-272 (1984).
- 39) Johnson, L. R.: New aspects of the trophic action of gastrointestinal hormones. *Gstroenterology*, **72**, 788-792 (1977).
- 40) 車谷 宏: ヒト肝内胆管系における内分泌細胞の組織化学的, 免疫組織化学的検索. 十全医会誌, **96**, 46-57 (1987).
- 41) 中沼安二, 太田五六, 永川宅和, 松原藤継: 肝内結石症肝の病理形態学. 日消会誌, **78**, 874-882 (1981).
- 42) Klockars, M. & Reitamo, S.: Tissue distribution of lysozyme in man. *J. Histochem. Cytochem.*, **23**, 941-944 (1975).
- 43) Arnold, R. R., Brewer, M. & Gauthier, J. J.: Bactericidal activity of human lactoferrin: sensitivity of a variety of microorganisms. *Infect. Immun.*, **28**, 893-898 (1980).
- 44) Mason, D. Y. & Taylor, C. R.: Distribution of transferrin, ferritin, and lactoferrin in human tissues. *J. Clin. Pathol.*, **31**, 316-327 (1978).
- 45) 宮内 潤, 渡辺陽之輔: ヒト体内における lactoferrin 局在の免疫組織化学的研究. 医のあゆみ, **125**, 863-865 (1983).
- 46) Bowes, D., Clark, A. E. & Corrin, B.: Ultrastructural localisation of lactoferrin and glycoprotein in human bronchial glands. *Thorax*, **36**, 108-155 (1981).
- 47) Valnes, K., Brandtzaeg, P., Elgjo, K. & Stave, R.: Specific and nonspecific humoral

defense factors in the epithelium of normal and inflamed gastric mucosa. Immunohistochemical localization of immunoglobulins, secretory component, lysozyme, and lactoferrin. *Gastroenterology*, **86**, 402-412 (1984).

48) 西田 修, 加納 正, 塚田英昭, 安田典正, 小林裕子, 酒井正彦, 内野治人, 三宅健夫: ラクトフェリン産生胃粘膜上皮細胞に関する免疫組織学的検討. *日消誌*, **82**, 1-8 (1985).

Relationship between Metaplastic Changes and Occurrence of Endocrine Cells, Lysozyme and Lactoferrin in Chronic Cholecystitis Morimoto Hayashi, Department of Pathology (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. *Juzen Med. Soc.*, **98**, 962—979 (1989)

Key words chronic cholecystitis, metaplasia, endocrine cell, lysozyme, lactoferrin

Abstract

To clarify the relationship between metaplastic changes and the occurrence of endocrine cells, lysozyme, and lactoferrin in chronic cholecystitis, serial section observations were done in 100 gallbladders resected for cholelithiasis by using the histochemical and immunohistochemical methods. Mucous gland and/or goblet cell metaplasia were found in 89 cases (metaplastic group). By mapping of these changes, mucous gland and goblet cell metaplasia were found to occur independently. The gallbladders showing predominantly mucous gland metaplasia were classified as a mucous gland type (47 cases), those showing predominantly goblet cell metaplasia as a goblet cell type (7 cases), and the remaining showing both changes as a combined type (35 cases). Metaplastic changes were found in a single focus (single group) or in multiple foci (multiple group), and the remaining showed continuous spread (continuous group). The mucous gland type and the goblet cell type belonged more frequently to the multiple group, while a majority of the combined type were of the continuous group. As to the degree of metaplasia, goblet cell type was usually of the mild degree, the combined type tended to belong to the marked degree, and about half of the cases of the mucous gland type were of the mild degree, and the remaining half of the moderate or marked degree. As to the location of the metaplasia in the gallbladder, the goblet cell type was seen both in the neck and the fundus, while the mucous gland type and the combined type were more frequent in the fundus. Endocrine cells were seen in 50 cases, all of which belonged to the metaplastic group. The endocrine cells were seen more frequently in the mucous gland and the combined type, but were absent in the goblet cell type. Among the hormones determined immunohistochemically, serotonin was detected most frequently (38 cases), followed by cholecystokinin, somatostatin, gastrin, and pancreatic polypeptide. Endocrine cell positive cases usually showed a marked degree of metaplasia and were of the neck-fundus type. Lysozyme was detected in 61 cases, and showed a close relationship to the metaplasia. Lactoferrin was seen in the gallbladder with more inflammatory changes, but develop independently of the metaplasia.