

子宮頸管における新生上皮の病理組織学的研究

金沢大学医学部第二病理学講座(主任 太田五六教授)

金沢大学医学部第二外科学講座(主任 水上哲次教授)

金沢赤十字病院長(指導 遠藤幸三博士)

西島 啓 輔

(昭和48年9月25日受付)

(本研究の概要を1970年第25回国立療養所総合医学会で発表した.)

子宮頸部の初期悪性変化の発生部位は、頸部の、扁平円柱上皮境界 (squamocolumnar junction, 以下 S.C.J. と略称) の円柱上皮側であることは、すでに確認された事実である。

われわれの研究グループは、20年に亙って、S.C.J. 付近の上皮の癌化の過程について研究を行ってきたが、今日までにえた良性上皮に関する研究成果は次のようである。

S.C.J. を頸管腺起始部と規定すると、S.C.J. の頸管側で、全頸管の長さの1/3に当る部分は、子宮腔部 (ectocervix) の扁平上皮及び頸管 (endocervix) の円柱上皮の何れとも異なった複雑な上皮像を呈する。この上皮所見を仔細に分析して見ると、その主要な変化は、種々の段階にある扁平上皮化生 (squamous metaplasia) であり、これに炎症の影響が加わって、所見を複雑にしていることが明らかになった¹⁾²⁾。

近年の研究によれば、扁平上皮化生とは、頸管の円柱上皮下に存在する予備細胞 (reserve cell, 以下 R.C. と略称) が増殖分化する上皮変化である。最終的には扁平上皮に変化するまでの、あらゆる段階の R.C. 増殖像が存在する。このような上皮像は R. Meyer(1910)³⁾ 以来、扁平上皮を新生するための、上皮の修復の機転であると信じられ、名称も扁平上皮化生 (squamous metaplasia) と称せられたわけである。しかし、今日では、R.C. 増殖上皮は、頸管に固有の正常の上皮成分と見なされており⁴⁾、扁平上皮の再生機転でないと考えられている。

すなわち、R.C. 増殖上皮は、肺、食道、処女膜にも正常に存在し (Pund & Auerbach)⁵⁾、また urogenital sinus 起源上皮に特有のもので、新生児の前立腺、成人の Bartholin 腺、尿道に存在するとい

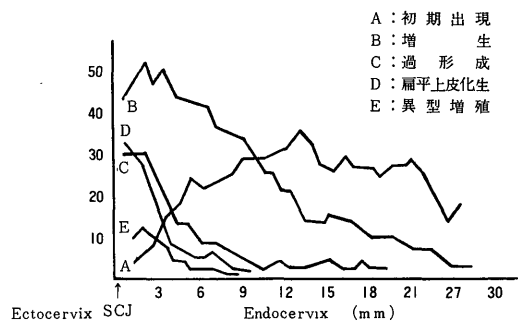
われる (Fluhmann)⁴⁾⁶⁾。

われわれの検索でも、頸管における R.C. 増殖の出現頻度は、92.2% であり⁷⁾、ほとんど頸管の常在上皮と認めることができ、頸部上皮の欠損を修復するために起る変化でないことを裏書している。

R.C. 増殖上皮のもっとも、稠密に存在する部位は、頸管の下部1/3 (図1) で⁷⁾、この範囲を移行上皮帯と称する。この部位が頸癌の好発部位と一致している。図で分かるように、R.C. が単層に円柱上皮下に現れてから、増殖が進行して、扁平上皮形成の終末段階に進むにしたがって、S.C.J. に近接してくる。初期悪性変化は、S.C.J. から頸管側へ数 mm の範囲に発生するので、R.C. 増殖の進行したもほど癌好発部位との一致性が高くなる。

R.C. 増殖の段階を、初期出現、増生、過形成、扁平上皮化生 (狭義)⁸⁾ に区分すると、過形成、扁平上皮化生は、もっとも S.C.J. の近くに密集している。したが

図1 Reserve cell の各種増殖像の頸管出分布 (200例) (森越)



Histological study of the squamous metaplasia in the human cervical canal. **K- eisuke Nishijima**, Department of Pathology(II) (Prof. G. Ohta), School of Medicine, Kanazawa University.

って、この段階のR.C.増殖上皮からの発癌の可能性が、もっとも高いことが推定されるわけである。

そこで、われわれは、更に詳細にこの時期の上皮の形態を吟味する必要を認めたのである。

この時期（狭義の扁平上皮化生）の上皮は、正常の扁平上皮にかなり近以しており、一見して扁平上皮に属することは明らかである。しかし、完成した良性扁平上皮と比べると多くの点で未完成であり、未熟性も強く、ときとして異型を疑わせることも少なくない。

初期悪性変化の形態学的診断では、一般に良性と悪性との鑑別の困難なことがしばしばあり⁹⁾¹⁰⁾ 1症例について数人に病理組織診断を求めた場合、診断の不一致を来すことの多いことはよく知られている。診断をより正確にするためには、複雑な良性の上皮変化の種々相を十分知悉する必要がある。

つぎに、初期悪性変化の起源となった良性上皮を探究する目的のためにも、その母地となる良性上皮の形態を詳細に検索する必要がある。良性上皮が悪性化するのには、mutationによって癌上皮に突然に変化するのではなく、漸進的に変化することは、すでに明らかにされている。したがって初期の段階（dysplasia、上皮内癌）では、起源となった良性上皮の形態がなおよく維持されているので、起源の良性上皮を推定することが可能である。

以上のような研究目的から、私は、R.C.増殖上皮の終末段階である扁平上皮化生期（狭義）にある上皮について、形態学的観察を行ない、これを系統化して記述することを目的として、本研究を行った次第である。

研究材料と研究方法

I. 研究材料

1968年1月より1971年12月までの4年間に、国立金沢病院産婦人科において、子宮癌以外の疾患で剔除した子宮のうち、術前試験切除や手術操作で子宮頸部上皮の破壊、欠損のあるものを除外した200例の子宮頸部を対象とした。症例の年齢分布は、25才から66才までの成熟婦人で表1に示すように20才代12例、30才代69例、40才代84例、50才代24例、60才代11例であり、全体の平均年齢は41.1才である。

疾患別では、表2に示すように子宮筋腫74例、子宮脱38例、癒着性骨盤内炎症（付属器炎を含む）26例、子宮腺筋症16例、子宮内膜症17例、卵巣腫瘍7例、子宮筋肥大症6例、子宮頸部炎4例、子宮出血3例、間質部妊娠3例、骨盤内鬱血症候群2例、月経困難症2例、子宮内膜炎及び胎盤ポリープ各1例である。

II. 研究方法

剔除された子宮頸部の前壁中央部を縦切して、10% formalin 液に24~48時間固定後、子宮頸部を放射状に8個に分割し、6~8 μ の paraffin 切片を作成し Hematoxylin-Eosin 染色を施して検鏡した。一部の材料でPAS染色を行って検索した。計測は、Erma の Objectomicrometer 1: 100mm, Ocular micrometer の両者を使用した。

対象とした上皮の主要なものは、子宮頸管の移行上皮帯に存在するR.C.増殖分化の終末段階である扁平上皮化生期（狭義）の上皮である。これを新生上皮と定義する。R.C.増殖の増生期や過形成期の上皮は新生上皮には含めない。しかし、過形成期や増生期の末期に不完全ながら層形成がみられ、上皮の厚さの均等化があらわれて扁平上皮化生期との明確な区別が困難となり一見して扁平上皮の範疇と認められる上皮も存在す

表1 研究材料の年齢分布（200例）

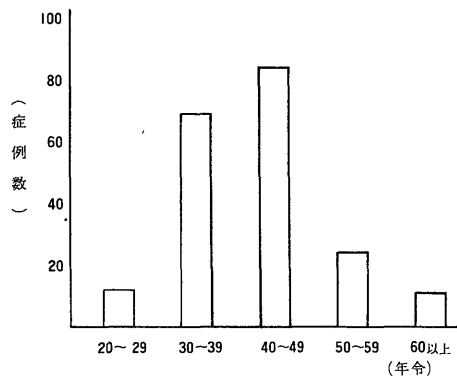


表2 研究材料の疾患別分類（200例）

子宮筋腫 74	子宮頸部炎 4
子宮脱 38	子宮出血 3
癒着性骨盤内炎症 26	間質部妊娠 3
子宮内膜症 17	月経困難症 2
子宮腺筋症 16	骨盤内鬱血症候群 2
卵巣腫瘍 7	子宮内膜炎 1
子宮筋肥大症 6	胎盤ポリープ 1
	計 200

る。私はこれらの上皮を新生上皮の範疇に含めて検索することにした。

研究成績

新生上皮の一般的組織所見

R.C.の増殖分化の終末段階になると、上皮は扁平上皮としての形態をばゞ整えてくる。しかし、完成した扁平上皮と比べると、なお未完成な点があり、種々のR.C.増殖分化過程の形態を残している。

新生上皮の大多数は、R.C.増殖の扁平上皮化生期に相当する上皮である。しかし、過形成期や増生期においても、その末期に至ると、層形成、上皮の厚さの均等化があらわれて、扁平上皮化生期との明確な区分は困難となる。ことに過形成期では上皮層の分化が常に存在するので判別は困難である。したがって、私は、新生上皮として、一見して、扁平上皮の範疇と認めうるものすべてを含めることとした。すなわち、新生上皮の主要なものは、扁平上皮化生期であるが、これに過形成期、増生期にある上皮も若干含まれるわけである。

新生上皮と称しうる特長は、上皮の表面が比較的平滑で、不完全ながら層形成が存在することである。また、R.C.増殖上皮では、上皮内に腺形成による空隙、裂隙が多く、これが扁平上皮としての印象を少なくしているが、新生上皮では、これが全くないか乏しく、表面を被覆する上皮としての形態を整えている。新生上皮の組織所見は、きわめて複雑である。上皮層の厚さは、一様でなく、異常に肥厚し、または菲薄である。層形成は不完全で、一般に中層以下に未熟性が高い。透明層を欠如し、隣接する完成した正常扁平上皮と画然と差異の認められるものが多い。

新生上皮の組織像を記述するために、これらを分類し、それぞれの所見を述べるのが利便と考えたので、下記のように分類した。しかし、これらの各型を明確に区分することは、きわめて困難で、それぞれの間に移行型も多い。

I 未熟型

II 中間型

1. 化生型
2. 2層分化型
3. 棘細胞型

III. 成熟型

I. 未熟型 (写真1)

本型は未熟、未分化の細胞が、上皮層の大部分を占め、層形成の比較的少ない上皮である。

R.C.増殖とは、頸管の円柱上皮下にあらわれる未熟

な細胞である予備細胞 (R.C.) が、漸次増殖し、分化する状態である。まずR.C.が単列に円柱上皮下に並んだ初期出現から、分化することなく7~8層に増殖する。これをR.C.増生期と称する。

未熟型の新生上皮は、このR.C.増生期の上皮と類似しており、R.C.過形成期を通過せずに形成されたものと見ることができる。しかし、未熟型新生上皮の、R.C.増生と異なる点は、上皮の表面及び基底面は、比較的平坦で、甚しい凹凸はなく、また腺形成もなく、一般の扁平上皮にかなり類似した形態をもっていることである。そして上皮の厚さは均等で、扁平上皮より薄い。R.C.増生期では、これに反して上皮の表面は、凹凸し、割れ目や、円柱上皮被覆があり、上皮層内には、腺腔形成が混在し、基底面に突出部が多く、扁平上皮の形態を整えていない。

未熟型新生上皮では、下層から表面にかけて、軽度の分化が認められるが、表面でも分化は不完全で、成熟した扁平上皮細胞に至っていない。(写真1.) また、表面の1~2層のみ、横走核をもった扁平細胞を見ることがある。上皮層の大部分を占める未熟細胞は、胞質は明るく、核は円形で淡染し、1~2個の核小体をもつ。基底部から表層に向かって、僅かの分化が認められることが多いが、成熟扁平上皮層のように、1列の垂直に並んだ濃染核を有する基底細胞層はなく、下層部はR.C.の原型に類する未熟細胞が重積している。

II. 中間型 (写真2~7)

中間型の新生上皮は、未熟型と成熟型の中間にあるもので、層形成は未熟型より著明で、表層は、常に横走核を有する扁平細胞化している。中層以上でも、なお種々の未熟性が残っている。成熟型と比べれば、上皮の厚さは均一ではなく、下方増殖が一般に著明で、菲薄なものは少ない。

これを更に3型に分類する。

1. 化生型 (写真2, 3)

3種の内では、もっとも未熟性が強く、一見して扁平上皮化生の過程から生じた新生上皮と認められる上皮である。そして、前段階のR.C.過形成期の特長を残して、上皮肥厚、基質内への増殖の著明なことが特長である。腺腔形成による上皮内空隙もしばしば認められる。上皮下の乳嚢状増殖が長く伸びて、基質内に島嶼状の上皮成分を生じる。(写真3) 上皮の下層は、なお分化しない未熟細胞で占められることが多く、分化が存在しても軽度である。表層の分化も、中間細胞 (intermediate cell) の段階に止まる。上皮表面は、なお、やゞ不平滑であるが、R.C.過形成期に比べ

ば、平坦である。

2. 2層分化型 (写真4, 5, 6.)

上皮の表層の細胞は、横走核を有する扁平細胞と化し、成熟扁平上皮と全く同様で、表面には角化細胞も存在する。この表層の扁平細胞層と下層の未熟細胞層は、きわめて明確な境界を作ることが、本型の特長である。扁平細胞の核は、紡錘形で小さく、濃染し、下層の未熟細胞の核は円形で淡染し、R.C.に類似している。

扁平細胞層は、細胞層6~7層までで、厚さはほぼ一定し、菲薄板状であるが、未熟細胞層の厚さは、区々で、その差異は大きく、薄いものでは、細胞層が2~3層しかなく、肥厚したものは、過形成期と同様で、基質内に深く、増殖侵入しているものがある。(写真5) 下層の未熟層の分化度については、ほとんど分化を示さず未熟細胞の重積しているもの(下層未熟型)と、若干の分化を示すもの(下層分化型)と、がある。下層未熟型のもの、表層の分化層を除けば、R.C.増殖の増生期や過形成期と同様の形態を呈し、基質内への強い舌状の増殖、上皮内空胞形成などが見られる¹¹⁾。(写真5) 下層分化型では、乳嘴状増殖は少なく、比較的上皮の厚さは一様である。また、上皮の菲薄なものも多く、極端なものでは、未熟層の細胞層は2~3層に過ぎぬものもある。(写真6)

3. 棘細胞型 (写真7)

中間型の化生型及び2層分化型と比べて、より成熟した型であり、次に述べる成熟型に近い。

表層は成熟した角化細胞の数層より成り、その余の下層は、棘細胞 (spinal cell, prickle cell) の層で占められる。表層の分化層から棘細胞層への移行

は、分画的なものが多い¹²⁾が、漸次的移行もある。

棘細胞層の上層に向う分化は、軽度で、概ね全層が棘細胞で占められている。基底層も、成熟扁平上皮層の基底層にみるような、単層濃染の基底細胞を認めることは少ない。

棘細胞は多角形で、明瞭な細胞間橋¹³⁾を有することが特有である。また、成熟扁平上皮に見られる透明層を欠くので、上皮層は濃染して見える。上皮層の厚さは、一様でなく、下方増殖が見られ、未熟性をなお示している。

Ⅲ. 成熟型 (写真8)

成熟扁平上皮にもっとも近い新生上皮である。

上皮の表面は平滑で、正常上皮と同様の扁平細胞からなり、下方に向って漸次未熟化している。成熟扁平上皮と異なる点は、透明層 (clear zone) を欠くこと、上皮の基底層には単列の濃染した基底細胞がなく、未熟細胞が数層を成していること、下方増殖が比較的多いことなどである。(写真8) そして、透明層を欠くため、成熟扁平上皮と隣接するときは、普通染色でも明瞭に判別できる。また、PAS染色では、新生上皮はPAS陰性で、とくに明確である。(写真9)

Ⅳ. 菲薄上皮 (写真10)

以上の各種の組織像を示す上皮の中に、正常扁平上皮と比べて上皮層が甚しく厚さを減じ、菲薄となった上皮が、しばしば見られる。正常上皮では20~30層の細胞層から成るが、菲薄上皮では8~10層、さらに薄いものでは2~3層の極度に薄い板状の上皮から成っている。菲薄上皮の全部が、新生上皮に属するかどうかは、やゝ不確実であるが、その大部分は明らかに、新生上皮の組織像を示している。

表3 新生上皮の各型の出現率(%)

未熟型	中間型				成熟型
	化生型	2層分化型		棘細胞型	
		下層未熟型	下層分化型		
22 《21》 (11.0)	71 《11》 (35.6)	38 《19》 (19.0)	14 《3》 (7.0)	19 《3》 (9.5)	125 《73》 (62.5)

(一症例に他型を重複する場合を包含する)《 》は菲薄上皮

一般に新生上皮の厚さは、多様で、R.C.過形成期の名残を残して、甚しく肥厚せるものが多いことは、再三記述したが、一方また菲薄な上皮の頻度もきわめて多く、要するに、上皮層の厚さに大きな差異があることが、特長といえる。(表3)

菲薄上皮では、基質内炎症によって、上皮層の破壊される組織所見がしばしば見られる。上皮層内に炎症細胞が侵入し、角化層と未熟細胞層を分離させ、角化

層を剥離させている像が見られる。(写真11)また、基質内に存在する炎症反応によって、未熟層が破壊され、角化層だけが残る所見も見られる。したがって、甚しく菲薄で、細胞層が2~3層となった板状の菲薄上皮は、このような炎症の結果生じた上皮層と考えられる。しかし、菲薄上皮の全体が、その発生に炎症が関与しているとは考えられない。

新生上皮の頻度

表4 新生上皮各型の年齢別出現率(%)

年 令	例 数	未 熟 型	中 間 型				成 熟 型
			化 生 型	二 層 分 化 型		棘細胞型	
				下層未熟型	下層分化型		
20 ~ 90	12	0 (0)	3 (25.0)	3 <1> (25.0)	1 (0.8)	4 (33.3)	7 <4> (58.3)
30 ~ 39	69	8 <7> (11.6)	24 <6> (34.8)	14 <7> (20.3)	7 <1> (10.1)	3 (4.3)	49 <27> (71.0)
40 ~ 49	84	10 <10> (11.9)	32 <4> (38.1)	15 <9> (17.8)	5 <2> (5.9)	8 <2> (9.5)	47 <29> (55.9)
40 ~ 59	24	3 <3> (12.5)	9 <1> (37.5)	5 <2> (20.8)	1 (4.2)	2 (8.3)	14 <10> (58.0)
60 以上	11	1 <1> (9.1)	3 (27.3)	1 (9.1)	0 (0)	2 <1> (18.2)	8 <4> (72.7)
計	200	22 (11.0)	17 (35.6)	38 (19.0)	14 (7.0)	19 (9.5)	8 <4> (62.5)

< > は菲薄上皮

表5 新生上皮各型の卵巣機能別出現率(%)

年 令	例 数	未 熟 型	中 間 型				成 熟 型
			化 生 型	二 層 分 化 型		棘細胞型	
				下層未熟型	下層分化型		
成 熟 期	123	12 (9.6)	43 (34.9)	24 (19.5)	12 (9.6)	11 (8.9)	82 (66.7)
更 年 期	47	8 (17.0)	18 (38.9)	8 (17.0)	2 (4.3)	4 (8.5)	22 (46.8)
閉 経 期	30	2 (6.7)	10 (33.3)	6 (20.0)	0 (0)	4 (13.3)	21 (70.0)
計	200	22 (11.0)	71 (35.6)	38 (19.0)	14 (7.0)	19 (9.5)	125 (62.5)

頸管全域の分割切片の検索によると、1968～1971年の4年間の良性子宮頸部520例中、新生上皮を認めたものは200例(38.5%)であった。この200例の検索により、新生上皮各型についてその出現頻度をみると、表3に示すように、成熟型は125例(62.5%)で最も高頻度に現われ、以下化生型71例(35.6%)、2層分化型52例(26.0%)、未熟型22例(11.0%)、棘細胞型19例(9.5%)となる。

年齢及び卵巣機能別に新生上皮の動態をみると、年齢別では、表4に示すごとく、各年齢層を通じて成熟型の頻度が高いが、年齢による差異は認められない。卵巣機能により、成熟期、更年期、閉経期、の各期に分けてみると、表5に示すごとく各期を通じての新生上皮各型の出現頻度に、卵巣機能の影響は認められない。

新生上皮と良性子宮卵巣病変との関係

新生上皮と婦人性器の良性病変との関係を表6に示した。子宮筋腫では、種々の段階のR.C増殖像がみられ、その新生上皮としては、中間型50例(67.5%)、成熟型44例(59.5%)と、ほぼ同程度の出現頻度を示す。子宮内膜症及び腺筋症では、中間型の出現頻度が高いという結果を得た。

妊娠合併例は9例あり、中間型と成熟型はほぼ同じ出現頻度を示し、組織型分類上、妊娠であるための特異な所見はない。しかし組織学的に、基底細胞核は円形または楕円形をなし、大きさも不規則であり、過染性、粗大クロマチン顆粒、著明な核小体などの変化がみられる¹⁴⁾。染色度は不規則であり、基質内増殖が著しく、上皮下基質の炎症性細胞浸潤は一般に強く見られる。

子宮脱のために手術を行い、剔出された子宮頸部は38例で、この子宮頸部の成熟扁平上皮は、頸管腺起始部を超え頸管上部にまで達し、その結果、正常扁平上皮と新生上皮との接合部は頸管内上方に後退している。この型のものは、38例中17例(44.7%)あり、頸管腺起始部より新生上皮のみられるものは21例(55.2%)である。また、脱子宮頸部では、頸部の延長がみられ、新生上皮の存在する移行上皮帯の長さは、最短0.9mm、最長20mm、平均4.7mmで、非脱子宮頸部の移行上皮帯(3.7mm)より長い。この新生上皮は、未熟型7例、化生型8例、2層分化型6例、棘細胞型7例、成熟型27例(その中菲薄型14例)で、成熟型が多く認められる。脱子宮の場合、新生上皮に隣接する正常扁平上皮は全体に肥厚し、棘細胞優勢な上皮型を示すことが多く、表層角化傾向も著しいものが多い。したがって、新生上皮とは明瞭な分画的境界をもって

接する。

新生上皮と炎症の関係

子宮頸部の移行上皮帯では、上皮下基質にリンパ球、多核白血球などの炎症性細胞浸潤の存在する頻度が、他の上皮下の基質に比して著しく高い。炎症性細胞浸潤は、検索した新生上皮200例のうち185例(92.5

表6 良性病変と新生上皮各型の頻度

	例数	未熟型	中間型			成熟型
			化生型	2層分化型	棘細胞型	
子宮筋腫	74	8	27	19	6	44
子宮脱	38	7	8	6	7	27
癒着性骨盤内炎症	26	1	12	8	2	15
子宮内膜症	17	0	8	6	2	7
子宮腺筋症	16	3	7	3	1	9
卵巣腫瘍	7	0	2	4	1	3
子宮筋肥大症	6	1	1	2	0	5
子宮頸部炎	4	1	1	1	0	3
子宮出血	3	0	0	0	0	5
間質部妊娠	3	0	2	2	0	2
月経困難症	2	0	1	0	0	2
骨盤内鬱血症候群	2	1	0	1	0	2
子宮内膜炎	1	0	1	0	0	0
胎盤ポリープ	1	0	1	0	0	1
計	200	22	71	52	19	125

%)に認められ、炎症の全く存在しなかったものは15例(7.5%)にすぎない。

炎症性細胞浸潤の程度を、弱い組織反応として表層に局限してみられる軽度のもの(+), 中等度のもの(#+), リンパ臙胞形成が多く見られ、深部に波及する強度のもの(##)とに分け、新生上皮下基質の炎症の強さを分類すると、表7の通りで、R.C.増殖の最終段階にある新生上皮下では、著しく高率に炎症性細胞浸潤を認める。

新生上皮の占居部位

新生上皮各型について、頸管全域にわたる分布状況を検索した。図2のように頸管を横軸にとり、S.C.J.を0点とし、頸管側及び外子宮口側にそれぞれ0.5mm毎に区分して、各区分毎に新生上皮各型の存在する頻度を求めてグラフを作成した。S.C.J.を頸管腺起始部とすると、グラフに見られるように、新生上皮は、S.C.J.より頸管側に約10mmの範囲に密集している。

各上皮型別にみると、未熟型はS.C.J.より頸管上方に向かって約12mmの範囲にほぼ均等に分布している。S.C.J.より外子宮口側においては、その出現頻度は少ない。中間型の化生型は、S.C.J.より頸管側3mmの範囲では、2層分化型、棘細胞型に比し、その分布は多い。2層分化型及び棘細胞型は、S.C.J.より頸管側へ約10mmの範囲においてほぼ均等に分布し、未熟型より出現頻度は高い。成熟型はS.C.J.隣接部で最も高頻度にみられ、S.C.J.より頸管側10mmの範囲で

は、他のいずれの上皮型よりも多く分布しており、頸管側10mm以上では他型と同様、その頻度は少ない。

このように新生上皮は、S.C.J.の頸管側約10mmの範囲に密集しており、S.C.J.への接近度は成熟型、化生型、2層分化型、棘細胞型、未熟型の順である。すなわち、上皮が成熟するに従ってS.C.J.への接近度が高くなる。

隣接上皮との関係

正常扁平上皮と新生上皮との移行は、層化不全、基底細胞及び中間層の形態的变化による染色度の違いにより直線的な分画線を示し、境界の明瞭な場合が少く

表7 新生上皮下基質の炎症性細胞浸潤

炎症の強さ	(-)	(+)	(#+)	(##)
実数	15	99	54	32
%	7.5	49.5	27.0	16.0

表8 新生上皮の上側(子宮体部側)に隣接する上皮

	成熟型	中間型			未熟型
		棘細胞型	二層分化型	化生型	
成熟型		3	20	26	10
中間型	棘細胞型	1	4	3	0
中間型	二層分化型	2	0	4	4
型	化生型	0	0	2	3
未熟型		0	0	0	0

図2 新生上皮の各型の頸管内分布 (200例)

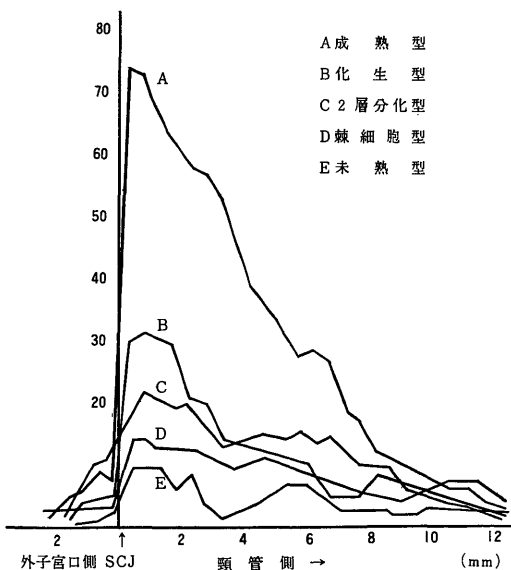


表9 各新生上皮の上側（子宮体部側）に隣接するR.C.増殖

R.C.増殖 新生上皮		過形成	増殖	腺様増殖	R.C.初期出現	円柱上皮	炎症による上皮欠損
成熟型		3	15	1	3	27	7
中間型	化生型	8	24	18	0	17	2
	二層分化型	2	22	7	0	10	1
	棘細胞型	0	5	1	0	2	2
未熟型		0	17	3	0	3	0
計		13	83	30	3	59	12

ない。（写真14～18）200例中、正常扁平上皮と新生上皮との境界が明瞭な分画線をもって境され、検鏡により一見して区別されるものが71例（35.6%）ある。

さらに新生上皮占居部位の頸管側内方において、新生上皮と隣接する上皮を検索し、表8に示した。成熟型は中間型、未熟型などの、より未分化な上皮を随伴している。また、中間型は、他の中間型または未熟型を、未熟型はR.C.増生期及び円柱上皮を随伴している。また、頸管側内方において、新生上皮に隣接するR.C.増殖上皮をみると、新生上皮は、種々の段階のR.C.増殖上皮を共存するケースが多いが、中間型のうちとくに2層分化型及び化生型においてR.C.増殖上皮を伴う傾向が著しい。とりわけ化生型では、R.C.増生、過形成及び腺様増殖を随伴するケースが多い。（表9）

このように、新生上皮占居部位の頸管側内方には、より未分化の種々の上皮を随伴するという結果が得られた。

考 按

子宮頸部の重層扁平上皮と円柱上皮が連合する部分扁平円柱上皮境界（S.C.J.）には、円柱上皮下に出現する未分化の、いわゆる reserve cell と、これが増殖分化して扁平上皮に変化していく過程のさまざまな上皮が存在する。この上皮変化は、従来いわれている squamous metaplasia（扁平上皮化生）、epidermisation（上皮新生）である。

1939年¹⁵⁾及び1941年¹⁶⁾に、Carmichael & Jefferison は頸管の上皮下に basal cell の存在を記述し、この細胞は、原始的な、未分化なもので円柱上皮や扁平上皮に化生的変態を起こしうる細胞であると述べている。これは正常扁平上皮の下層を形成する基底細胞（basal cell）とは明らかに形態が異なる。

本細胞に Reserve cell の呼称を与えたのは、Howard ら¹⁷⁾であり、彼はR.C.を「未分化な頸管上皮の遺残物で multipotential な細胞」と定義し、頸癌の発生機序にR.C.が密接な役割を演じていることを

示唆した。

R.C.は、他に subcolumnar cell, indifferent cell, subcylindrical cell, infraepithelial cell, embryonal cell, primitive cell などと記述され、いわゆる扁平上皮化生の起源をなすことは Howard¹⁷⁾, Fluhmann⁴⁾, Hellmann¹⁸⁾, Carmichael¹⁶⁾ら多くの学者によって承認されている。

しかし、R.C.の本態と起源については、現在 1) 扁平上皮性の細胞である³⁾、2) 胎生期の未分化細胞である¹⁶⁾¹⁷⁾、3) 円柱上皮の幼若型である⁴⁾などの発生説があるが、なお決定的でなく、未だ定説となっていない。

移行上皮帯におけるR.C.及びその増殖像の出現頻度は、Auerbach et al : 72%, Howard : 83%, Carmichael : 95%, 森越 : 91.8%であるとし、成人のほとんどすべての頸部に常在する上皮成分と認めることが出来る。

このR.C.増殖は、年齢別においても、生殖活動における成熟期、更年期、閉経期の各期別においてもほぼ一様で、卵巣機能による出現頻度の差異は認められないとし⁷⁾、本研究においても、新生上皮の出現頻度に対する年齢及び生殖活動の影響はとくに認められない。

R.C.の増殖過程を初期出現、増生、過形成、腺様増殖に分類すると、それぞれの所見は次のようである。

初期出現は、R.C.が円柱上皮下に単列に存在する状態である。R.C.の核は円形または楕円形で大きく、淡染し、1~2個の核小体をもつ、胞質は透明で細胞膜は明らかでなく境界は不明である。増生はR.C.が増殖して4~8層となり、表層になお円柱細胞が認められる。R.C.はまだ未熟で初期出現と形態の差異はない。過形成ではR.C.が8~21層またはそれ以上となり、一般に正常扁平上皮の重層度よりさらに多層化した状態である。この時期では表層の円柱上皮は退化し表層から剥脱している。R.C.は表層に向かって分化を起し、扁平上皮の形態に近づいてくる。

扁平上皮化生(狭義)では、上皮の層形成が進み、扁平上皮としての形態をほぼ整え、上皮層の表面は平滑になるが、まだ中層以上では未熟細胞が多く、透明層が欠如し、基底面が凹凸しているなど、完成した成熟扁平上皮とは異なる。この時期はR.C.増殖(広義の扁平上皮化生)の終末段階であり、この時期の上皮を著者は新生上皮として呼称した。

この時期の化生上皮は、squamous prsoplasia stage V (Fluhmann)⁴⁾, squamous metaplasia (Carson¹⁹⁾), complete squamous metaplasia (Carmichael¹⁶⁾)などに相当する。

新生上皮の特長は次のようである。上皮の厚さは区々であり、基質内への乳頭状増殖が強く、また、著しく菲薄なものも多い。層形成はなお不完全で、基底層には濃染、紡錘形の互いに密接した単層の基底細胞が認められず、基底細胞と比べて胞質の豊富な、類円形、淡染核の未熟細胞が基底層から上方に向かって重積している。

新生上皮では、その成熟度によって、棘細胞層の形成も認められるが、完全な扁平上皮の層化はなく、とくに Dierks の分類における第3層—透明層 (clear zone) を欠くのが特有である。透明層を欠くために、H-E染色で、上皮全体が濃染され、正常扁平上皮と明確に区別できる。また、PAS染色では、透明層内に多糖類が存在しないので、PAS陰性で、明瞭に分かる¹¹⁾。また Schiller 反応では、陽性を示す²⁰⁾。コルポスコープによる観察では、新生上皮の存在する移行上皮帯は変換帯に一致する²¹⁾²²⁾。変換帯は正常扁平上皮層(原生上皮)と円柱上皮層(エクトピー)の中間に位置し、両境界は不規則に入り混り、変換帯には頸管開口部やナボット卵を散見する。ときには、放線状に走る樹枝状血管、ナボット卵の表面における放射状血管の増殖が認められる。変換帯は、子宮腔部において、外反した頸管の円柱上皮の基底にあるR.C.が増殖分化した、扁平上皮に化生した状態を示す。

子宮腔部の重層扁平上皮にはグリコーゲンが含まれており、これがヨードを摂取してマホガニーブラウンに染色する。変換帯及びその辺縁部の正常扁平上皮との境界部においては、ヨードによる染色度は一定しない²⁰⁾。

新生上皮層の基底膜は、しばしば欠如するものが見られる。たとえ基底膜が形成されていても、基質内の炎症浸潤によって破壊されている所見も見られる。

R.C.増殖上皮の頸管内分布については、Fluhmann は扁平上皮端から13mmの範囲を移行上皮帯と規定しており、この部位に扁平上皮化生の種々の増殖段階の上皮がみられるとし、遠藤²³⁾によれば、R.C.の異型増殖は、S.C.J.の8mm以内に退局していることを認めている。本研究ではS.C.J.の頸管側10mmの範囲に種々の新生上皮が密集しており、しかも注目すべきことは、増殖分化の段階が進むにつれてS.C.J.の近くに局限してくることであり、新生上皮個々の分布状況をみてもS.C.J.への接近度は成熟型、化生型、2層分化型、棘細胞型、未熟型の順である。

頸癌の発生部位がS.C.J.附近の円柱上皮域であるとする説が強く^{4)9)23)~28)}これはR.C.増殖の最終段階にある扁平化生上皮が最も高頻度に出現する部位と一致してい

る²⁹⁾。また、これらの新生上皮と初期悪性変化上皮の同定については、われわれの研究グループの小島³⁰⁾によれば、初期悪性変化上皮の起源上皮の多くを新生上皮に求めることができるといっている。

新生上皮の悪性変化し易い理由については、なお明らかでないが、R.C.増殖上皮の細胞の未熟性が重要な関連性があると思われる。

結 論

成熟婦人の子宮頸部移行上皮帯における新生上皮20例について病理組織学的観察を行った。

1. 子宮頸部の移行上皮帯のR.C.増殖最終段階である扁平上皮化生期(狭義)に相当する上皮変化を新生上皮と命名し、その組織形態から新生上皮を未熟型、中間型、成熟型に分け、中間型をさらに化生型、2層分化型、棘細胞型に分類し、その組織像を記述した。

2. 新生上皮の出現率は38.5% (520例中200例)である。これを新生上皮各型についてみると、成熟型は125例(62.5%)で最も頻度が高く、ついで化生型71例(35.0%)、2層分化型52例(26.0%)、未熟型22例(11.0%)、棘細胞型19例(9.5%)である。

3. 新生上皮と年齢及び卵巣機能との間に、特異な関連性は認められない。

4. 新生上皮と良性の子宮卵巣病変との関係については、子宮筋腫、腺筋症、子宮内膜症では、中間型の頻度の高い傾向を示した。子宮脱では、上皮肥厚、表層角化が強く、成熟型が優勢である。妊娠子宮の新生上皮には、組織型の上で妊娠であるための特異な所見は認められない。

5. 新生上皮下基質の炎症は、92.5% (200例中185例)の高頻度にみられた。

6. 新生上皮の頸管内分布は、S.C.J.の円柱上皮側で約10mmの範囲に密集している。未熟型は頸管内には均等に分布し、中間型、成熟型と成熟傾向をもつにしたがい、S.C.J.に近接してその頻度を増す。

7. 新生上皮には、その頸管側内方に、さらに未分化のR.C.増殖段階にある種々の上皮が隣接占居する。

稿を終るに臨み、御懇篤なる御指導、御校閲を賜った恩師太田五六教授に謹んで感謝の意を捧げると共に、終始御懇切なる御指導、御校閲を賜った恩師遠藤幸三博士に衷心より謝意を表します。なお終始御懇切なる御指導、御助言を賜った恩師水上哲次教授に厚く感謝致します。

文 献

- 1) 遠藤幸三：産婦の世界, 13, 1165 (1961).
- 2) 遠藤幸三、森越 進：臨婦産, 16, 697 (1962).

- 3) Meyer, R. : Arch. f. Gynäk., 19, 658 (1910).
- 4) Fluhmann, C. F. : The cervix uteri and its disease, P. 56, Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1961.
- 5) Auerbach, S. H. & Pund, S. R. : Am. J. Obst. & Gynec., 49, 207(1945).
- 6) Fluhmann, C. F. : Am. J. Obst. & Gynec., 68, 1447 (1954).
- 7) 森越 進：十全医会誌, 73, 517 (1966).
- 8) 遠藤幸三、森越 進、小島俊彦、小林清二、立岩孝、西島啓輔、松本裕史：医療, 22, 3 (1968).
- 9) Reagan, J. W., Hicks, D. J. & Scott, R. B. : Cancer, 8, 42 (1955).
- 10) Old, J. W., Wielenga, G. & von Haam, E. : Cancer, 18, 1598 (1965).
- 11) Hamperl, H., Kaufmann, C. & Ober, K. G. : Arch. f. Gynäk., 148, 181 (1954).
- 12) Friedell, G. H., Hertig, A. T. & Younge, P. A. : Carcinoma in situ of the uterine cervix, P. 34, Springfield, Charles C. Thomas Publisher, 1960.
- 13) Koss, L. G. : Diagnostic cytology and its histopathologic basis, P. 1, Philadelphia, J. B. Lippincott Co., 1961.
- 14) Donforth, D. N. : Am. J. Obst. & Gynec., 60, 985 (1950).
- 15) Carmichael, R. & Jeaffreson, B. L. : J. Path. & Bact., 49, 63 (1939).
- 16) Carmichael, R. & Jeaffreson, B. L. : J. Path. & Bact., 52, 173 (1941).
- 17) Howard, L., Erickson, C. C. & Stoddard, L. D. : Cancer, 4, 1210 (1951).
- 18) Hellman, L. M. & Rosenthal, A. H. : Am. J. Obst. & Gynec., 67, 899 (1954).
- 19) Carson, R. P. & Gall, E. A. : Am. J. Path., 30, 15 (1954).
- 20) Kern-Bontke, E. & Kern, G. : Arch. Gynäk., 197, 57 (1962).
- 21) Cramer, H. : Die Kolposkopie in der Praxis, P. 10, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1956.
- 22) 御園生義良：臨婦産, 13, 1067 (1959).
- 23) 太田邦夫：医学のあゆみ, 17, 250 (1954).
- 24) Thorton, W. N. Jr., Fox, C. H. & Smith, D. E. : Am. J. Obst. & Gynec., 78, 1060 (1959).
- 25) Johnson, L. D., Easterday, C. H., Gore,

- H. & Hertig, A. H. : Cancer, 17, 213 (1964).
 26) 遠藤幸三 : 第19回日産婦総会示説集(1967).
 27) 細川 勉 : 女子性器癌から見た発癌過程の病理組織学的研究, 第15回日産婦総会宿題報告要旨(1963).
 28) 竹内正七 : 臨産, 22, 13 (1968).
 29) Guin, G. H. : Am. J. Obst. & Gynec., 65, 1081 (1953).
 30) 小島俊彦 : 十全医会誌, 80, 317 (1971).

写 真 説 明

写真1. 未熟型

上皮の表面及び基底面は比較的平坦であり, 下層から表層にかけて軽度の分化を認める. 下層部にR.C.の原型に類する未熟細胞が重積する.

写真2. 化生型

上皮肥厚, 基質内増殖著明, 下層はなお分化しない未熟細胞で占められ, 表層の分化も中間細胞の段階にとどまる.

写真3. 化生型

上皮の厚さは均一でなく, 下方増殖が著明である.

写真4. 2層分化型

表層の扁平細胞層と下層の未熟細胞層は明確な境界をつくる. 下層は未分化の未熟細胞が重積し, 若干の分化を示す. 成熟扁平上皮とは明瞭な境界を示す.

写真5. 2層分化型

表層に横走する扁平な表層細胞層を有する. 下層はR.C.様の未分化の未熟細胞より成る. 基質内増殖が比較的旺盛である.

写真6. 2層分化型

菲薄な2層分化型. 下層の未熟層の細胞層は2~3層にすぎぬ.

写真7. 棘細胞型

上皮層の過半を占める棘細胞. 透明層を欠如する. 基底細胞層は未熟なR.C.様細胞が重積する. 正常扁平上皮への移行は直線的な分画線をもって区分される.

写真8. 成熟型

すでに扁平上皮の性格を有するものであるが, 層分化はなお不完全である. 基底細胞層は未熟なR.C.様細胞が重積し, 不整に基質内に侵入する. 表層に向かって連続的に分化している. 透明層を欠く.

写真9. PAS染色

右1/3は正常扁平上皮でPAS染色陽性, 左2/3は新生上皮(成熟型)でPAS染色陰性を示す.

写真10. 菲薄上皮

上皮層が菲薄で8~10層, さらに薄いものでは2~3層の, 極度に薄い板状の上皮である. 成熟扁平上皮との境界は明瞭である.

写真11. 炎症による上皮の破壊像

上皮層内に炎症細胞が侵入し, 表層細胞層と未熟細胞層を分離させ, 表層細胞層を剥離させている.

写真12. R.C.増殖(増生期)

R.C.が増殖して4~8層となり, 表層になお円柱細胞が認められる.

写真13. R.C.増殖(過形成期)

上皮の下方増殖, 上皮内腺腔形成, 層形成の存在などが見られる.

写真14. 未熟型

成熟扁平上皮(右)と明瞭な境界をもって接する.

写真15. 化生型

菲薄型, 透明層を欠き, 成熟扁平上皮との境界は明瞭.

写真16. 棘細胞型

上皮層の厚さは一様でなく, 下方増殖が見られる. 上皮層は濃染し, 成熟扁平上皮との境は明瞭である.

写真17. 2層分化型(菲薄型)

表層に横走核を有する扁平細胞, 下層に2~3層の未熟細胞層.

写真18. 成熟型

透明層を欠くため, 成熟扁平上皮とは明瞭な分画線をもって隣接する.

Abstract

It is well known that early malignant changes of the cervix are found almost exclusively in the columnar epithelial site of the squamocolumnar junction(SCJ), where a proliferation of reserve cells occurs much more predominantly than in other sites of the cervix irrespective of the presence of cervical cancer. Proliferating reserve cells tend to transform into squamous epithelium with a variable degree of differentiation, sometimes exhibiting malignant changes. In the present experiment detailed morphological observation of the metaplastic cells arising from reserve cells in the SCJ was made.

Squamous metaplasia in the SCJ was noted in 200 cases out of 520 cases of the cervix without the presence of malignant changes and classified into 3 types : immature, intermediate and mature type. Intermediate type was subdivided into 3 types, namely, metaplastic, double layers and prickly cell types. There was no correlation between a degree of frequency of each type of the metaplastic cells in the SCJ and age distribution or reproductive period. Intermediate type was predominant in cases of myoma, adenomyosis and endometriosis of uterus, mature type in cases of uterine prolapse. 92.5% of the cases with cervical squamous metaplasia was associated with severe to mild degree of inflammation in the cervix.

Metaplastic cell group of any type in the cervical canal was found within a circular zone of 10 mm length proximal to the SCJ. Immature type was equally distributed throughout the circular zone mentioned above. The more the metaplastic cells were differentiated, the more closely the cells were situated to the SCJ.

