

SCJ 周辺における化生上皮の 表面超微細構造の検討

広島大学医学部産科婦人科学教室

(主任：藤原 篤教授)

林 谷 誠 治 ・ 三 田 尾 賢

藤 原 篤

I. はじめに

子宮頸部における扁平円柱連合部 (SCJ) は、子宮頸癌の初発部位として注目され、コルポスコピーや組織学的に、長年に亘り詳細に検討されてきたことは周知の通りである¹⁾²⁾。我々は、既に、走査電子顕微鏡を用いて、子宮頸上皮の表面超微細構造について、発表した³⁾。今回は、とくに SCJ 周辺における表面超微細構造を観察し、化生上皮の形成過程について種々興味ある知見を得たので報告する。

II. 研究材料および研究方法

今回は、広島大学産婦人科において、子宮筋腫、上皮内癌、子宮頸癌 Ia 期などで手術した症例を材料とした。子宮摘出後、ただちに SCJ 周辺部を切除し、組織標本用の切片とともに走査電顕による観察のため、これに隣接した 5 × 5 mm 大の小切片を切り出し、これを直ちに、生食水にて十分に洗浄後、既報の如く³⁾、2% glutaraldehyde に一昼夜固定した後、磷酸緩衝液にて洗浄、1% OsO₄ にて固定し、アルコール上昇系列によって脱水を行なった。その後、イソアミルにてアルコールを置換し、CO₂ 臨界点乾燥、金蒸着の後、JSM-T20 型走査電顕にて観察した。

III. 研究成績

1) 移行帯 transformation zone:

移行帯の表面超微細構造は、図 1 にみられる如く、右上半部は、ほぼ正常の円柱上皮領域で、

比較的均一な大きさの類円形の細胞が密集しており、その表面はドーム状に膨隆し、多くの microvilli によっておおわれている。この部位においては、線毛を有する細胞は認められていない。左下半部は、化生上皮の部分で、表層細胞は大小不同で、形も不揃いな細胞より構成されており、細胞表面は平坦化し、microvilli を有するものや有しないものなど種々の所見を呈している (図 1)。

円柱上皮領域と扁平上皮領域との境界部は、この例においては、比較的明瞭に境されていたが、他の例においては、この境異部は種々な細胞所見が混在し、不明瞭なものもみられた。典型的な扁平円柱連合部では、光顕像にみられる如く、円柱上皮領域は、一層の円柱上皮が配列しているのに対し、隣接する扁平上皮領域は重層化している為 (図 2)、走査電顕所見では全体として、もり上がっているように観察された。

2) 化生上皮:

i) 初期化生:

化生の初期においては、まず microvilli におおわれた、比較的均一な類円形の円柱上皮細胞の間に、孤立性に、周囲の細胞よりも大きく、多角性の細胞集団が出現しているのが認められた (図 3)。この細胞の表面には、他の円柱上皮細胞の microvilli よりも短かくて、ほぼ均一な多くの microvilli によっておおわれ、細胞表面の隆起はなく、扁平となり、境界は不鮮明で、単一細胞のようにみられるが、その大きさから数個の細胞集団と考えられ、表面に出現した最も初期の化生上皮細胞と推定された。この近接

部位の光顕像をみると、正常円柱上皮の間に、数個の化生細胞が存在し、その基底部には、予備細胞が若干認められた（図4）。

化生がさらに進行してくると、全体的に、表層細胞は、円味を失ない多角形を呈するものが多くなり、多少扁平化し、microvilli は短くなり、一部癒合する傾向を示しているのが認められた（図5）。即ち、扁平上皮細胞的な性格に変化して行く所見と推定された。その程度は、各細胞によって多様である。その光顕像をみると、図6の如く、左端部は、円柱上皮側の部位で、中央及び右側は予備細胞の重層化がみられ、特に表層を占める細胞の細胞質には、円柱上皮細胞とは異なり、ケラトヒアリンを有する扁平上皮様細胞に変化している所見が認められている（図6）。

以上の所見から、化生上皮の発生は、当初は、図3にみられた如く、単一の細胞に扁平上皮細胞化が起こっているが、次第に、図5にみられるように、広く表面の細胞は、扁平上皮細胞的性格に変化して行くことが推定され、これらの所見を初期化生の走査電顕所見と判定した。

ii) 中期化生：

化生がさらに進んで、中期になってくると、表層の細胞は次第に平坦化し、細胞表面の microvilli は、一層短くなり、或いは癒合して、花弁状～さんご状を呈するものや、更には、桿棒状～粗大顆粒状となり、次第に消失して行く過程が観察された。また細胞境界は、この時期では深い溝を形成している（図7, 9）。同一部位の光顕像では、予備細胞が多層化し、本来の円柱上皮細胞は、ほとんどみられず、全体が化生上皮でしめられているのが観察された（図8, 10）。更に化生が進行すると、図9にみられるように、細胞表面は一層平坦化し、円味を失って、多角状を呈し、表面の microvilli は不規則に癒合し、顆粒状を呈する部位が拡大して行く所見が認められた。同一部位の光顕像は、図10の如くであった。

iii) 後期化生：

化生が進行し後期に近づいてくると、細胞は

殆んど平坦化し、microvilli は極めて短くなり、不規則に癒合して太く疎になる傾向が著明であるが、中期と最も明瞭な相違点は、中期では、深い溝であった細胞境界が、後期では膨隆し、いわゆる terminal bar を形成している事である（図11, 13）。図13は、その典型的な所見であるが、これは、図11の左半部の強拡大で、細胞表面は、平坦化するとともに、microvilli は短くなり、癒合して、粗大顆粒状を呈する部分もあり数も減少し、細胞境界は膨隆し、明瞭な terminal bar の形成がみられる。図11の右下半部は、これよりも、さらに進行した化生上皮で、細胞表面は、扁平化し、太く短くなっていた microvilli は消失して、微細顆粒状を呈し、一見ピロード状となっているが、細胞境界である terminal bar の膨隆は、むしろ減少している。扁平上皮化がさらに進行してくると、図14にみられる如く、細胞表面は全く平坦化し、微細顆粒状～ピロード状を呈しており、terminal bar は消失し、細胞相互の重積性が認められている。この時期になると、正常扁平上皮と殆ど同様の所見を呈しているが、正常扁平上皮にしばしばみられる核の膨隆は、なお不明瞭である。

IV. 考 按

SCJ において、扁平上皮と円柱上皮の境界は、Johnson らは、①一層の円柱上皮と重層扁平上皮が直接接しているもの、②その間に真ビランの存在するもの、③ビラン治癒による腔部扁平上皮と円柱上皮の接しているもの、④円柱上皮下予備細胞の増殖を示す部分を介して接しているものの4型に分類している。しかし、光顕所見でもしばしばみられるように、同一症例においても、境界部における所見は部位によって種々混在しており、予備細胞増殖の程度や、化生上皮の形成過程には色々の所見が認められていることは周知の通りである。

化生上皮の走査電顕所見について、Ferenczy らは immature (early) transformation zone と、mature (late) transformation zone に分

類して観察している。今回は、光顕所見に準じて、化生上皮の形成過程により、初期化生、中期化成、後期化生の3段階に分けて、走査電顕による表面超微構造を同一部位の光顕所見と対比して検討してみた。

まず初期化生について検討してみると、図3にみられたように、円柱上皮細胞の間に、最初に孤立性に化生細胞が出現しており、図5では、種々の段階の化生上皮細胞が混在しており、化生はunifocalにも、multifocalにも発生するものと推定された。これらの化生細胞の発生については、本来の円柱上皮細胞自身が分化能を消失して、化生上皮に変化するという過程と、下方より発生した予備細胞が、円柱上皮細胞間に侵入するという過程との2通りが考えられるが、一度分化した円柱上皮細胞が、直接化生細胞に変化するという過程は推定し難く、小森も、透過電顕にて、円柱上皮細胞間に、下方より化生上皮細胞が侵入し、同部の円柱上皮を圧迫萎縮させ剥脱させている所見を報告している事⁶⁾、また光顕においても、Burghart⁷⁾は、円柱上皮細胞（予備細胞）が、増殖を続けて多層化し、密に連結して、漸次円柱上皮を上方へ駆逐するという所見を指摘しているが、これは日常しばしば認められる所見であり、後者によるものが妥当と思われる。

次に、中期化生については、図7、9にみられたように、化生細胞のmicrovilliは、明らかな癒合所見が認められ、細い花弁状を呈したり、粗大な棍棒状など種々の形態を示しており、細胞形態も円味を失い、多角形を呈するものが多く、本来の円柱上皮細胞は認め難くなっている。図7では、中心に2つの進行した化生細胞が認められているが、光顕像と対比してみるとこの部分は、頸管内膜のcolumnar villiの先端に相当しており、Williamsらは、このvilliの先端に化生が初発すると述べている⁸⁾⁹⁾。なお、この時期では、未だ細胞間に堤防状の隆起は認められていない。光顕所見では、化生上皮は多層化しているが、図8のように、細胞質に空胞がみられる事もしばしばある。また、図9の右下に小さ

なイソギンチャク様の線毛が認められるが、このような細胞をFerency & Richantは、early transformation zoneにおいて認め、single trapped endocervical cellと記述している¹⁰⁾。

最後に、後期化生の時期になると、表面はより平坦になり、細胞境界は、それまで深い溝であったものが、堤防状に隆起してくる。これをWilliamsや⁸⁾、Jordanは¹¹⁾、terminal barと呼んでいる。化生が、さらに進行して来るとterminal barは消失してゆき、細胞表面のmicrovilliもさらに小さくなり、細顆粒状～ピロード状となっている。細胞相互は、重積性となり、Nasrや¹²⁾、木村¹³⁾の報告している正常扁平上皮の最上層の走査電顕所見と類似している。しかし、この時期には、核に相当した隆起はまだみられず、表層細胞の厚さの相違によるものと考えられる。

今回は、特に光顕像において異型性変化を認めない化生上皮について、その形成過程から、初期、中期、後期の3段階に分けて検討してみたが、表面超微構造において、円柱上皮細胞的性格を有する所見から漸次扁平上皮細胞的性格を有する所見に変化してゆく過程が観察された。しかし、一般の化生上皮においては、前回報告した如く、部位によっては、類円形から多角形に至る大小不同と多形性の著明な不規則な配列を示しており、全体としては、細胞質は比較的厚く、その為、成熟した扁平上皮細胞にみられる核の膨隆は認められず、大きさ、形、配列とも不揃いな未熟な扁平上皮が多く認められる。更に多少とも異型性変化を呈して来ると、微細構造は、形や大きさ、配列が一層不規則となり、化生上皮の詳細な検討は、発癌過程の形態的变化を追求する上に極めて興味ある対象である。

V. おわりに

今回は、手術による摘出子宮について、そのSCJにおける化生上皮の形成過程を光顕所見と対比して3段階に分け、特に異型性変化の認められない化生上皮の表面超微構造について検討した結果を報告した。

VI. 参考文献

- 1) 三谷 靖, 山辺 徹: 子宮頸癌の基礎的諸問題, 現代産科婦人科学大系, 第8巻E: 3, 中山書店, 東京 1970.
- 2) 栗原操寿: 子宮頸部の前癌病変に関する研究—とくに良性悪性をめぐる境界病変について, 第24回日本産科婦人科学会宿題報告, 1972.
- 3) 林谷誠治, 松本幸嗣, 藤原 篤: 子宮頸上皮の走査電顕所見, 日産婦中四誌, 26: 61, 1977.
- 4) 竹内正七: 子宮頸癌の発生過程—臨床病理学的立場より, 臨婦産, 22: 13, 1968.
- 5) Ferenczy, A and Richart, R.M.: Scanning electron microscopy of the cervical transformation zone. *Am. J. Obstet, Gynecol.* 115: 151, 1973.
- 6) 小森昭人: 人子宮腔部扁平上皮並びに扁平上皮化生の電子顕微鏡的研究, 日産婦誌, 18: 1093, 1966.
- 7) Burghardt, E 著, 岩田正晴訳: 上皮再生および上皮変化, 子宮頸癌の早期組織診断図譜: 53, 医学書院, 東京, 1977.
- 8) Williams, A.E., Jordan, J.A., Allen, J.M. and Murphy, J.F.: The surface ultrastructure of normal and metaplastic cervical epithelia and of carcinoma in situ, *Cancer Research* 33: 504, 1973.
- 9) Williams, A.E., Jordan, J.A., Murphy, J.A. and Allen, J.M.: The cervix uteri (man), *Scanning electron microscopic atlas of mammalian reproduction*: 223, Igaku Shoin, Tokyo, 1975.
- 10) Ferenczy, A. and Richart, R.M.: Cervix, Female reproductive system, *Dynamics of scan, and transmission electron microscopy*: 61, John Wiley, New York, 1974.
- 11) Jordan, J.A.: Scanning electron microscopy of the physiological epithelium, *The cervix*: 44, Saunders, London, 1976.
- 12) Nasr, M.F., Lagasse, L.D., Chang, N. and Moore, J.G.: Scanning electron microscopy of the human cervix-Description of a new method to study the surface anatomy, *Acta Cytologica*, 17: 141, 1973.
- 13) 木村博子: 子宮頸部前癌病変および癌の走査型電子顕微鏡的観察, 日本臨床細胞学会誌, 14: 95, 1975.
- 14) Singer, A. and Jordan, J.A.: The anatomy of the cervix. *The cervix*: 13, Saunders, London, 1976.
- 15) 樋口一成: 図説産婦人科病理学: 13, 医学書院, 東京, 1971.

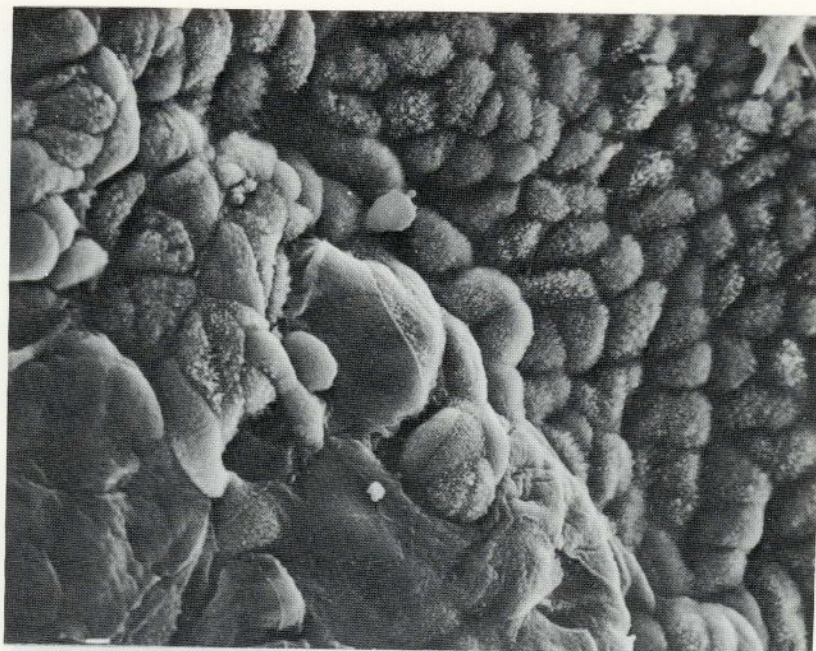


図1 移行帯 transformation zone ($\times 1000$):
左下半部の化生上皮は大小不同で、表面
は、円柱上皮様の microvilli も存在する。

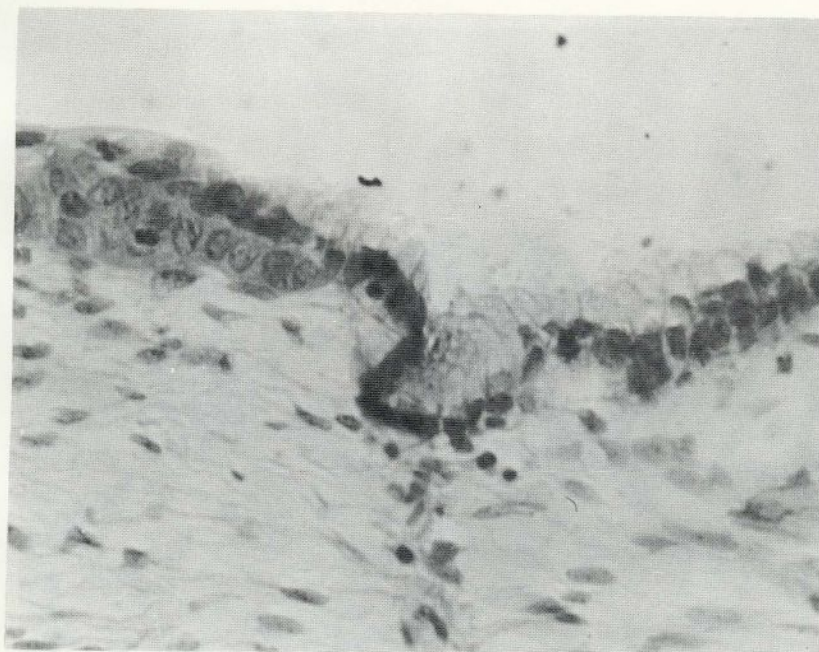


図2 図1の光顕像 ($\times 200$):
右側が円柱上皮、左側が初期化生上皮で、
境界は不明瞭である。

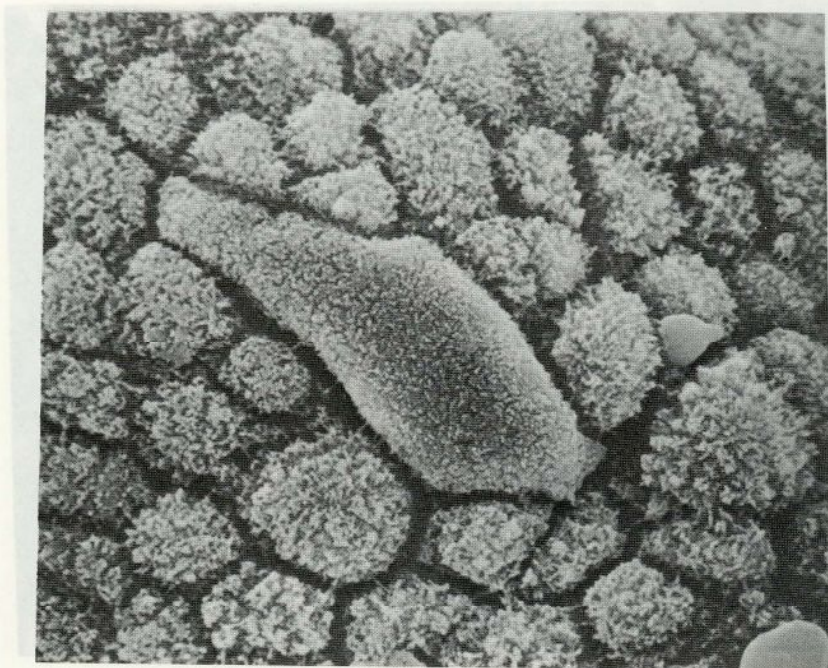


図3 初期化生 (×2000): 中央にやや大きく, 多角性の化生上皮が孤立して認められる。



図4 図3の光顕像 (×400): 両側を円柱上皮にはさまれ, 中央に化生上皮が認められる。下方には, 予備細胞がみられる。

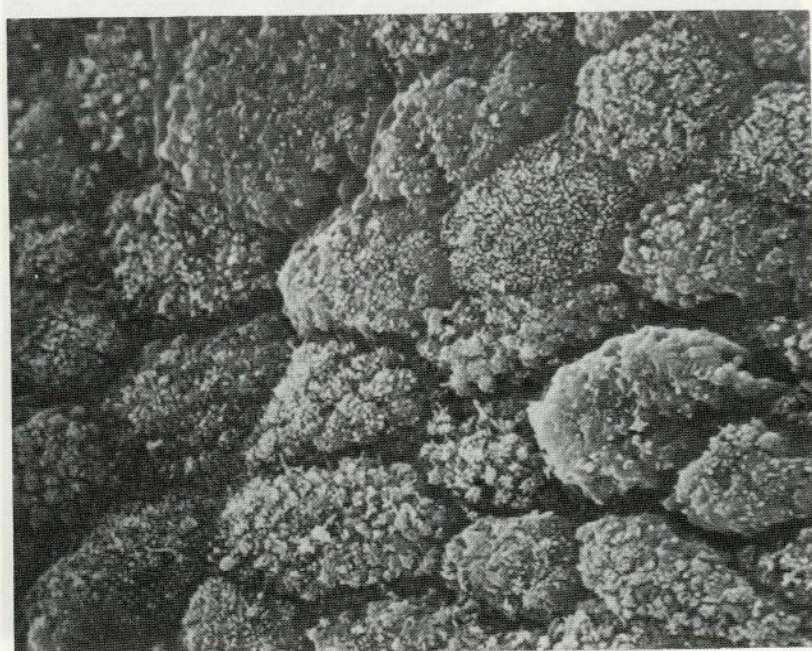


図5 初期化生 (×2,000) : やや多形性を呈し、
表面の microvilli が癒合しつつある化生
上皮が散在する。

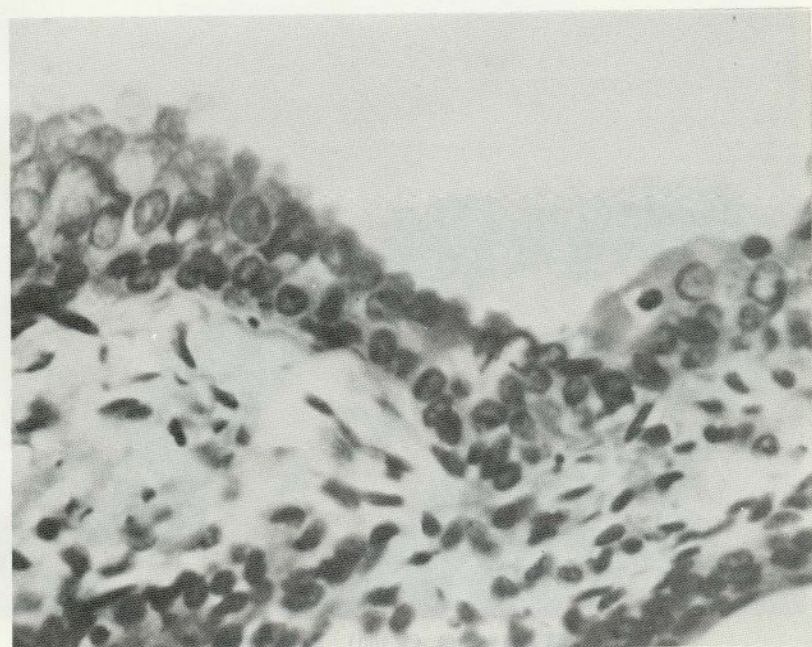


図6 図5の光顕像 (×200) : 中央に、重層化
した予備細胞が認められる。

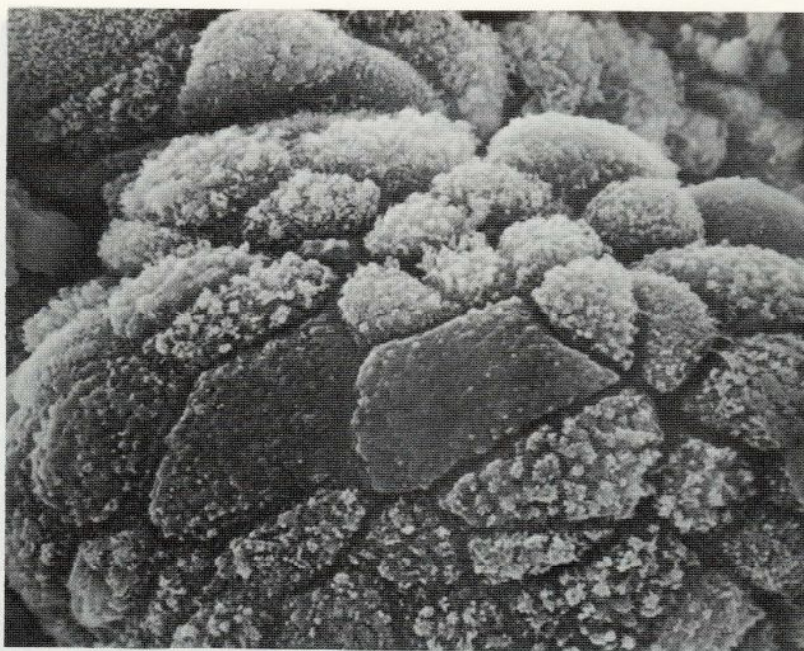


図7 中期化生 (×2,000) : 中央に表面が平坦になった化生細胞が認められる。他の細胞も多角性となり, microvilli の癒合がみられる。

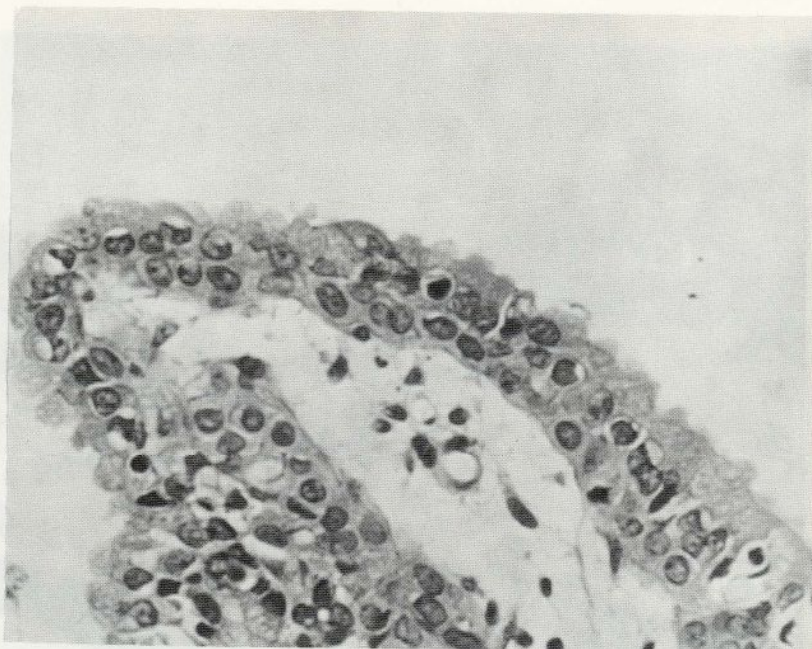


図8 図7の光顕像 (×200) : 頸管内模の columnar villi で, ほぼ全体が化生上皮によりしめられている。



図9 中期化生 ($\times 3,500$): 細胞は多角性で、表面の microvilli の癒合は著明で、一部顆粒状を呈しているが、細胞相互は、深い溝で区切られている。

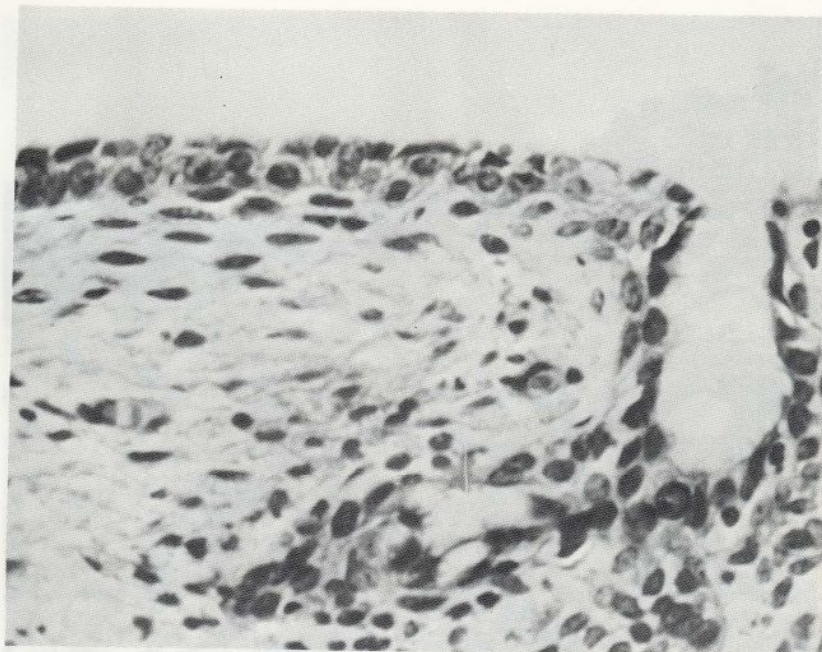


図10. 図9の光顕像 ($\times 100$): 2~3層の化生上皮で、右の顎管腺も化生上皮により置換されている。

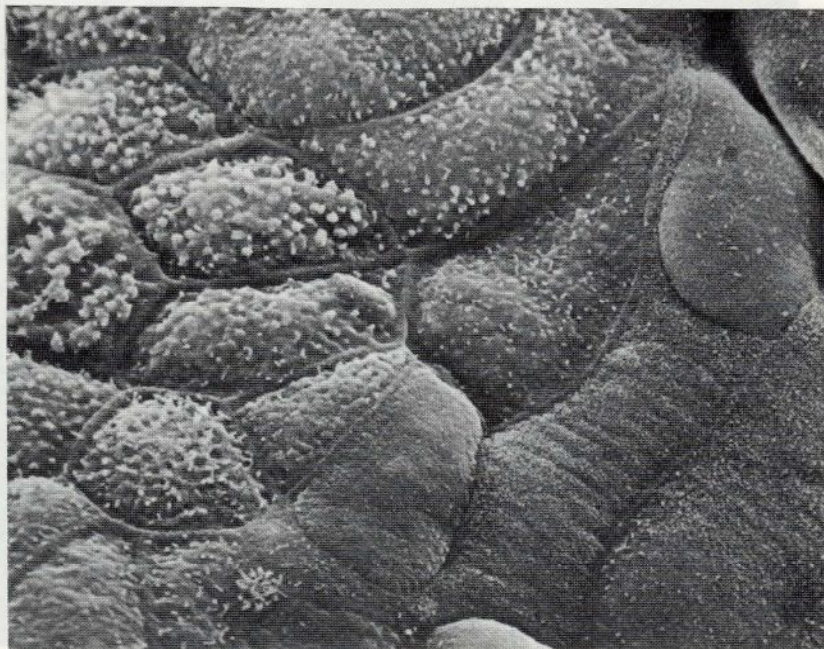


図11 後期化生 ($\times 2,000$): 細胞境界は膨隆し, terminal bar を形成している。microvilli は癒合し, 顆粒状を呈している。

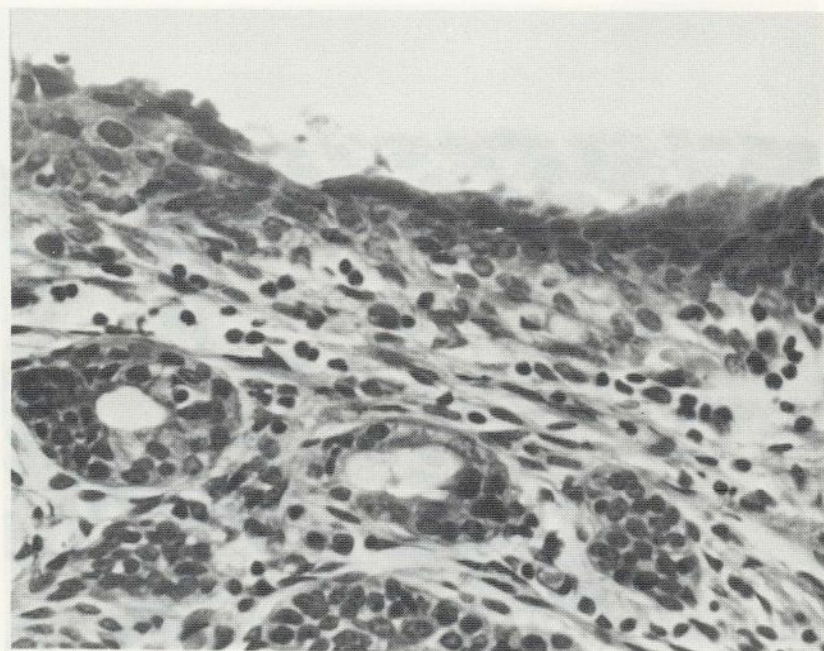


図12 図11の光顕像 ($\times 100$): 化生上皮は多層化し, 下層から上層にかけて, やや分化の傾向が認められる。

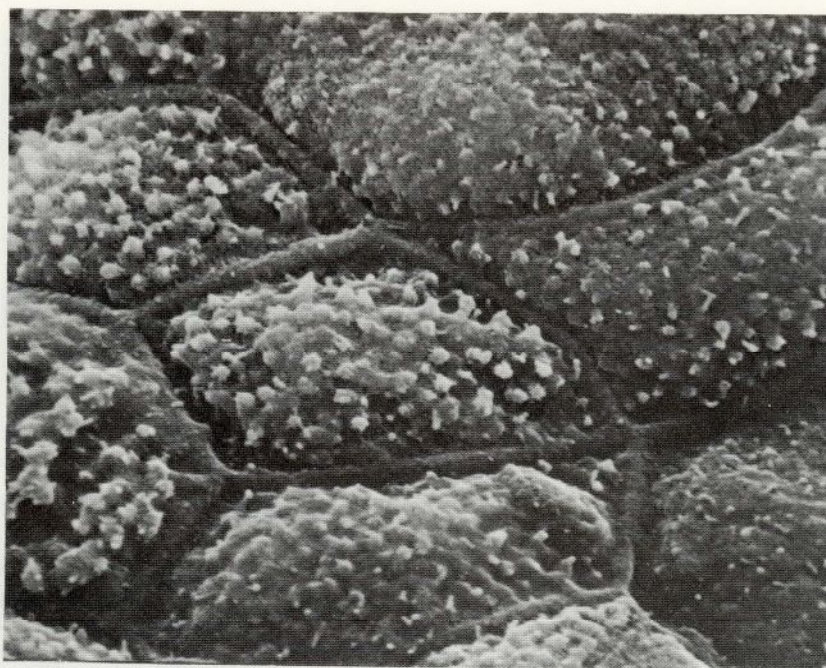


図13 後期化生 (×3,500) : 図11の左上半部の拡大像で, microvilli の癒合及び短小化と terminal bar が明瞭に認められる。

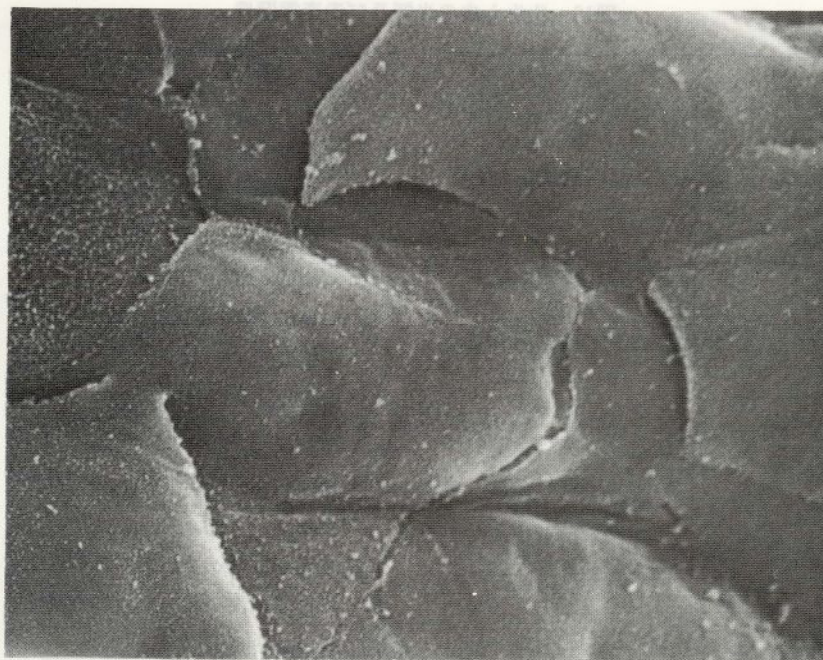


図14 後期化生 (×1,000) : 細胞表面の微小突起は殆ど消失して, 微細顆粒状〜ピロード状の microvilli に置換され, 細胞相互の重積性が認められる。

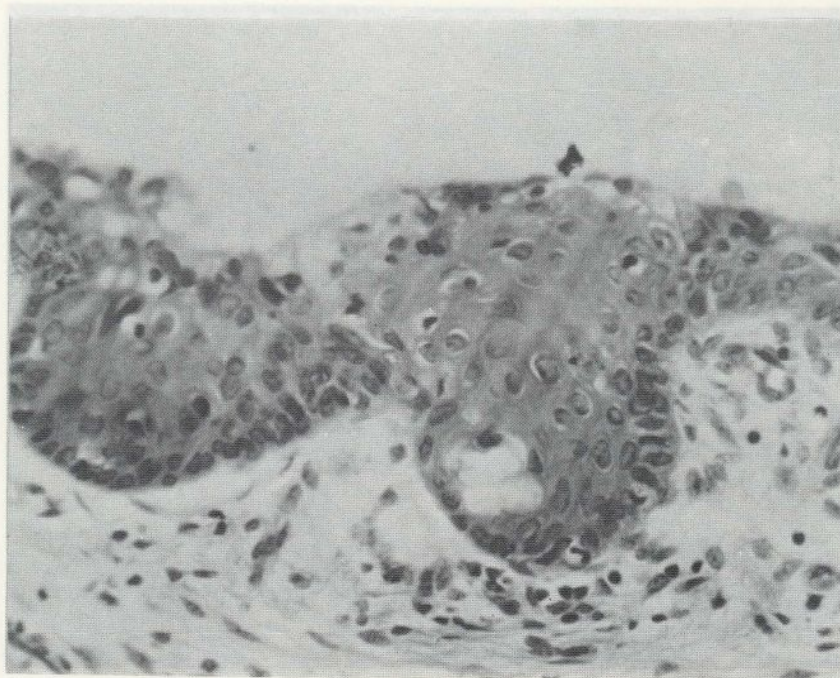


図15 図14の光顕像 (×200) : 細胞は多層性で、基底層から表層にかけて、分化の傾向が認められる。

図16 化生上皮の光顕及び走査電顕像

	光 顕 所 見	走 査 電 顕 所 見
初 期 化 生	① 予備細胞の一部増生 ② 円柱上皮細胞と共存	① 円柱上皮細胞の間に孤立性に、細胞の一部多角化、平坦化が出現 ② 微小突起は短くなり、癒合傾向がみられる
中 期 化 生	① 予備細胞の重層化 ② 分化の傾向は不明瞭	① 細胞はさらに平坦化 ② microvilli は癒合し、粗大短小化高度 ③ terminal bar は認めない。
後 期 化 生	① 化生上皮の多層化 ② 基底層から表層にかけて、分化の傾向あり。 ③ 時に角化あり。	① 細胞は扁平化 ② microvilli は、顆粒状～ピロイド状 ③ terminal bar を相隣に認めるが、末期には消失し、細胞は重積性となる。