

泌尿器科領域に於ける剝離細胞学の研究

I 尿路の剝離細胞と性周期との関係
(特に estrogen 投与時の変化)

広島大学医学部皮膚泌尿器科教室 (主任 加藤篤二教授)

助 手 地 土 井 襄 重

A Study of Exfoliative Cytology in Urology

I. Relationship between Desquamated Cells of the Urinary Tract and Sexual Cycle with Special Reference to the Effects of Estrogen Administration

Jyoji CHIDOI

*From the Department of Urology, Hiroshima University, School of Medicine**(Director : Prof. T. Kato)*

As a result of cytological study of the desquamated cells of the urinary tract by means of Papanicolaou's principle method, Keio's modified method, or Shorr's modified method during a period of a month on 25 women including female children, normal adult, post-menopausal, and pregnant women, and those who were with leucoplakia of the bladder and who were administered estrogen, or progesterone, it was possible to make clear that there was sexual cycle in the urinary tract.

In the above subjects, there have been found regular and consistent changes in the cornified and granule cells. These cells either increased or decreased parallel to cycle of estrogen in the control group. The cornified cells changed almost similarly to the changes in the control group in those women who were with leucoplakia of the bladder and who were administered estrogen, but the granule cells changed opposite to the cornified cells. There were no definite sexual cyclic changes in female children, pregnant and post-menopausal women and there were no significant changes in the cells in those women who were administered androgen and progesterone.

緒 言

子宮内膜、頸管、膣等の女性々器局所に於ける周期性変化と相関連して、ひろく全身的にも種々の生活現象が周期的に変化する事は既に古くから知られている如く、産婦人科学の重要課題で、以下文献の概略にいささか触れてみたい。

先づ女性々器局所の調節は専ら卵巢からの2種のホルモン、estrogen, progesterone とによるものと考えられ、且又卵巢の周期性変化も

専ら内分泌的に下垂体前葉の性腺刺激ホルモンにより調節されていると考えられている。

下垂体前葉から分泌される性腺刺激ホルモンには卵胞刺激ホルモン (F.S.H)、間質細胞刺激ホルモン (I.C.S.H)、黄体刺激ホルモン (Lut) の3種があり、これらの量的変動と相互関係の変化が、卵巢に一定の規則的变化を招来させるものと思われる。この点を明らかにする為には、これらのホルモンの卵巢に対する作用が明らかにされると同時に、血中濃度の変化が把握

される必要があるが、現在のところ、未だ確実な知見は得られていない。然し近年、Li(1949)がF.S.Hを、Shedlovskyら(1940)、Li(1940)らがI.C.S.Hを、Whiteら(1942, 1943)、Li(1949)らがLutを、それぞれ均一な蛋白質として純粋分離する事に成功し、これを正常未熟動物、ならびに下垂体剔除動物に用いて、その生物学的作用を明確にした。

これらの純粋な性腺刺激ホルモンが人にも動物実験におけると同様な作用を呈するかどうかは、明らかでないが、Tompson(1946)、Markee(1950)、Sturgis(1950)らは下垂体前葉の周期性変化を次の様に推論している。

即、周期の始めにF.S.Hが分泌されて、卵胞の發育を開始させ、次いでI.C.S.Hが加つて、更に發育を続けさせると共に、卵胞からのestrogen分泌を促し、続いてI.C.S.Hの分泌量を増して、F.S.H、I.C.S.Hとの平衡が破れることによつて排卵、更に黄体の形成がおこり、形成された黄体の機能はLutの分泌によつて保持されるが、受精が起らない場合にはLutの分泌は停止して、黄体は退行する。なお、排卵惹起の際におそらくLutも同時に働くのだらうと考える者もあり、この点は未だ詳細にされていない

更にその詳細な機序については、なお完全に明らかにされてはいないが、性腺刺激ホルモンの分泌に関して、間脳と下垂体前葉との間に、密接な関連のある事は、精神衝撃や、間脳病巣のある脳の器質的疾患で卵巣機能障礙を起すという多くの臨床的事実、及びSawyer-Everett & Markee(1949)、小林、唐沢(1951)、Green & Harris(1949)、Harris & Jacobson(1952)、Markee, Sawyer & Hallinshend(1946)、Sawyer, Markee & Townsend(1949)、等の行つた種々の実験研究によつて既に明らかであり、おそらく間脳がより高位の中樞からの刺激、精神的、肉体的な外界からの影響等を前葉に伝える中介点になつてると共に、血中卵巣ホルモン量の変動にも反応して、下垂体前葉のホルモンの分泌機能を調節するものと考えられる。

ここで尿中及び血中のestrogen, progesteroneの量はどの様に変動するかについては、以前より多くの人の報告があるが、先づ尿中のestrogenについて調べてみると、古くはPedersen-Bjergaard & Tnnesen(1948)、Perloff(1950)等により報告されている。

最近Ferraris(1952)はKober氏法のJayle変法によつて全estrogenの比色定量を行い、卵胞成熟に伴つて増加したのち、一時減量して黄体期の中頃に再上昇がみられ、月経直前に著減すると報じ、その後、Breitner(1954)がBeckmann紫外線分光比色計でestradiol-estrone分劃を測定したり、増田、西谷(1954)は螢光比色計で測定をしているが、現在は尚これらの研究結果は分劃法を改良して再検討されねばならぬ状態である。

血中estrogen量は、Frank & Goldberger(1926)、Fluhmann(1936)、Smith & Smith(1943)、Cantarow(1943)、Roberts & Szego(1946)等の研究があるが、小林、中山(1952)はBerger(1935)らがestrogenの生物学的微量定量法を考案したものを改良し、血中estrogen定量の臨床的応用を可能にした。それを用いて小林(1953)、山本(1953)、野津(1953)、赤谷、伊藤(1954)らが検索した結果、排卵期と黄体開花期に頂点を示し、1.0~1.6陰単位を示す事を報告している。

又progesteroneの分泌機能はその代謝産物であるpregnandiolが尿中に排泄される為、それを測定すれば推測出来る。Venning & Bowne(1937)が始めてこれを測定して以来、Jones(1949)、Mckelvey & Samuels(1947)、Plotz & Darup(1950)、Rogers & Sturgis(1950)、Watteville(1951)、等によつて追試せられているが、大体、月経周期の後半に現れ、月経開始の1~3日前に再び消失すると云われている。

血中progesterone量は、生物学的にHaskins(1939, 1941)、Hoffmann & V. Lam(1948)、Hooker & Forbes(1947)等により測定されているが、非常に微量である為、その報告量は種々で一定していない。しかしForbes

によれば, progesterone は基礎体温の上昇期にはじめて出現し, 7日目頃に頂点に達し, 漸減するが, 月経出血中にも存在すると云われている。

以上を総括してみると, estrogen 及び progesterone 分泌量の周期的変動としては微細な点では未だ不明な箇所もあるが, 大体卵胞期では卵胞の発育成長に伴つて, 次第に estrogen の量は増し, それが殊に成熟卵胞の出現により急増するが, 排卵がおこると, 随伴発育卵胞も急激に退行するために減じ, 次に黄体期になると, 黄体から estrogen と progesterone が分泌されて, 次第に量を増し, 開花期に頂点に達し, その後黄体の退行と共に両ホルモンは急激に減じて月経となる。

又, 子宮内膜の周期性変化については, Hischmann & Adler, Schröder らの研究以来 Meyer (1930), Deelman (1933), Rock & Bartlett (1937), Hertig (1946) らによつて研究された。最近では, Noyes, Hertig & Rocke (1950), 渡辺 (1952) らは内膜の組織学的変化の所見から, 月経周期の日付け診断が可能であるとしている。

頸管内膜にもある程度の周期性変化が認められるが, 特に著明なのは, 頸管粘液性状の変化である。この事は古くは Pouchet (1847), (1933), Seguy & Simmonet (1933) 以来多くの研究があり, 殊に不妊症の問題, 周期的卵巣機能の検査法, 特に排卵期の判定法として重要視される様になった。

又, Dierks (1927) らが婦人の膈粘膜に周期的な, 組織学的変化が起ると発表して以来, 多くの追試が行われたが, Papanicolaou (1933) が検査法を改良して, その上皮細胞に明らかな周期性変化がみられる事を確認し, 以来多くの追試によつて, 今日ではこれが臨床上有用な検査法として一般に認められている。

今まで述べて来た様な性器局所に於ける周期的変化の機序から考えて, 下垂体前葉機能の変化は性腺刺激ホルモン以外の前葉ホルモン, 即成長ホルモン, 甲状腺刺激ホルモン, 副腎皮質刺激ホルモン等にも影響を及ぼす事が想像され

る。

事実, 松本 (1953) らは婦人性周期と基礎代謝及び尿中沃度量, 血圧, 脈搏等を測定する事により, 黄体期は月経期及び卵胞期に比べて甲状腺の機能亢進をみるが, 最も著明な亢進を示すのは中間期の排卵直後のように推定しようと結論している。更に同氏は, 性周期と副腎につき検索しようとして, 婦人性周期と尿中 17-KS 及び好酸球数の変動を調べている。

又, 膀胱との関係については, 藤田 (1954) は血糖及び糖耐容力を測定し, 田坂 (1957) は総コレステロール, 総磷脂酸についての傾向を報告している。更に松田 (1955) は, 性周期と下垂体後葉との関係につき述べている。

これらの事は総べて上位性のものばかりでなく, 近頃云われている様に, 卵巣ホルモンが代謝に関係すると云う事から考えて, 卵巣機能の変化が直接影響を及ぼしている事も想像される。

又更に間脳が下垂体, 卵巣と云う周期性変化に加わつていると云う事実から, 自律神経系機能の影響も全く否定され得ず, 従つて全身的周期変化の一つの原因となるものと思われる。

以上の様に内分泌臓器ばかりでなく, 血管, 血液, 無機物質の代謝, 体温, 自律神経及び精神的にも当然変化がみられるものであり, その一例を血液にとつてみても, 志多, 中橋 (1954) は赤血球抵抗にある程度の変動を認めており, Diegritz-Jena は顆粒細胞数の平均値は周期の中間まで上昇して, それから再下降するとし, Mackinnon (1953) も白血球数の変動を報じている。

その他, 体温については, Rubenstein (1937) Zuck (1938), Palmer (1938), Vollmann (1940) ら以来, いわゆる基礎体温に関する多数の研究があり, 卵胞期には低温, 黄体期には高温の 2 相性を呈することは今日既に明らかにされた事実である。

更に口腔粘膜にも周期的変化のある事は古くから想像されていたが, Ziskin & Moulton (1948) は正常婦人の口腔及び膈の塗抹標本を比較して, 月経周期中又は欠落状態に estrogen

療法期間中に於ける角化の変化は相似し、最も多い場所は頬の塗沫であると結論している。又 **Papie & Glickman** は婦人の月経周期と更年期に於ける歯齦の角化を研究し、両者に密接な関係のある事を述べている。本邦に於ても松本 (1955) の膣及び口腔粘膜塗沫標本の各年令に於ける比較観察などが行はれている。

Papanicolaou (1946) は始めて前立腺癌患者に **estrogen** 治療を行つたものの尿中に婦人の卵胞期或は **estrogen** を与えた場合にみられると同様の好酸性の濃縮核をもつた、又細胞質に顆粒の多い細胞をみた。

その後 **Papanicolaou (1948)** は 350 例の婦人尿を調べて、その中の 38 例の妊娠 14 週から 7 カ月までの妊婦のすべてに特有の細胞学的変化を報告している。

更に **McCallin, Taylor, Whitehead (1950)** からも同様に妊婦尿を調べている。

彼等は更に非妊婦の尿中剥離細胞と月経との相関々係につき調べ、周期的変化の存在する事を認めているが、未だはつきりした結論を出していない様である。

本邦に於ても新田 (1951) の同様な報告のある外、須藤 (1954, 1956) は非妊婦並びに妊婦の尿中細胞、及び卵胞ホルモン並びに黄体ホルモン投与によるその変化につき調べている。

卵胞ホルモン投与による尿路の影響に関しては、**Ney & Ehrlich** により報告されている様に、**estrogen** の長期投与により膀胱三角部に白斑を生じており、尿中剥離細胞にも著しい変化がみられている。

Rothman (1954) は皮膚組織に及ぼす **estrogen** の作用として、角化と剥離を増加させる事、及び非角化性の粘膜を重層扁平上皮に変える事であり、特に後者は泌尿生殖系に最も多くみられると述べている。

以上の様に色々の事実が調べられ報告されているが、尿中剥離細胞と性周期との関係については未だ具体的な報告がなされていない。且膀胱の上皮である移行上皮の性質の探索も目下の処充分とは云えない状態である。

依つて次の実験を行つたのであるが、これに

よつて本問題解明の上に一抛点を与え得たものと考えている。

実 験

I 臨 床 実 験

実験材料

広大病院皮泌尿科外来及び入院患者、25 例の婦人について行つた。其の内容は次の通りである。

- 1) 正常婦人：5 例
 - 2) **estrogen** 投与例：6 例
 - 3) **androgen** 投与例：1 例
 - 4) **progesterone** 投与例：2 例
 - 5) 閉経後の婦人に **estrogen, androgen** を投与した例：2 例
 - 6) 妊婦：2 例
 - 7) 未成年女児：2 例
 - 8) 膀胱三角部白斑症：5 例
- 計 25 例

実験方法

尿路剥離細胞採取に当つては主に早朝第一尿を滅菌カテーテルで導尿する等して、その 20cc を 3000 回転 10 分間遠心沈殿し、その上澄液を捨て、沈渣を載せガラス上に移し、塗沫標本となした。これの殆んど乾いた頃をみて 95% メタノール中に約半日入れて固定した。このものを次の様に **Papanicolaou** 氏染色原法により、或はその慶応式変法により染色した。

Papanicolaou 氏染色原法

- 1) 固定した塗沫標本を 70~50% アルコールに移し、次いで蒸留水で洗う。
- 2) **Harris** 氏 **Haematoxylin** で 3~4 分間染色。
- 3) 流水で洗う。
- 4) 0.5% 塩酸中を 4 回通す。
- 5) 流水で 4 分間ほど洗う。
- 6) 飽和リチウムカーボネート液中に 1 分間浸す。
- 7) 流水で洗い、次いで溜水をそそぐ。
- 8) 順次 50%—70%—80%—95% アルコールに通す。
- 9) **Orange G** 染色液に 1 分間浸す
- 10) 95% アルコールを 2 度かえて洗う。
- 11) **EA36** または **EA50** で 2 分間染色。
- 12) 95% アルコールを 3 度かえて洗う。
- 13) 先づ純アルコール、次にキシロールを通し、最後にカナダバルサムで封入する。

慶応式簡易染色法

- 1) 局方メタノールで 3 分間以上固定した後流水で

洗う。

2) Harris 氏 Haematoxylin で 3～4 分間染色する。

3) 流水で洗う。

4) エオジン、アルコール溶液で30秒染色。

5) 純アルコール、キシロールを通し、バルサムで封入する。

次に同じ様にして作製した塗沫標本を Shorr の方法により染色した。

1) 70%アルコール中に 1 分間浸す

2) Shorr 染色液で 1 分間染色した後、余分の液を捨てる。

3) 90%～95%アルコール中に各10回出沙させ、空气中で乾燥する。

4) ツエーデル油を滴下し、鏡検する。

実験成績

尿中剥離細胞は主に膀胱の移行上皮であり、これは元来本式の角化を示さないと考えられており、今まで扁平上皮で分類されていた方法を踏襲する事には多少無理があると考えて、次の様に分類してみた。

1) 角化細胞

殆んど核の消失した、或は痕跡が残っているもので、比較的好酸性に染まる。

2) 核濃縮細胞

核が濃縮して形が不規則なもの。

3) 顆粒細胞

細胞質に顆粒を含む細胞で、この場合核は殆んどが濃縮しているが、時には正常の核をもつた細胞もある。

4) 表層細胞

円形或は楕円形の核が細胞の略中央にあるもの。

5) 基底細胞

比較的小さい細胞で、塩基性に濃く染まる核の丸い細胞。

以上の5種に大別して、各例共4～6日目毎に標本を作り、その100個を分類して百分率を求めた。

その結果、特に著明に規則正しい変化を示したものに、角化細胞と顆粒細胞があつた。

図1, 2, 3, 4, 5は、正常婦人例であるが、これでは大体 estrogen の消長に平行して増減しているのがみられる。次の6, 7, 8, 9, 10, 11の6例は estrogen を与えた例であるが、これらでは角化細胞は大体 estrogen の消長に一致しているが、顆粒細胞は全く逆の態度をとっている。図12, 13, 14は各androgen, progesterone の投与例であり、これでは正常例と殆

んど同一の傾向を示しており、特別の変化はみられない。図15, 16は閉経後の婦人に androgen, estrogen を与えたものであつて、全く何も投与しない時には変動がみられず、又 androgen 投与によつても殆んど変わらない。然し estrogen を与えると、それら細胞が激増し、中止すると直ちに減少して元にかえる。図17, 18は妊婦で、角化、顆粒細胞共少なく、表層細胞が非常に多くみられた。且動きも殆んどみられなかつた。図19, 20は女児で、著明な変動はみられなかつた。図21, 22, 23, 24, 25は膀胱三角部白斑症例であるが、何れも estrogen を与えたと同様の傾向を示している。図26は6図と同一例の腫瘍垢を同時に採取したもので、これでは estrogen 投与に於ても、角化細胞、顆粒細胞共に estrogen の消長と平行して増減している。図27, 28, 29は各12, 13, 16図と同一例で、同時に Shorr の染色を行つた例であるが、これでは顆粒細胞は判然せず、従つて角化細胞のみを観察した。これに於ても大体同じ様な傾向がみられる。

Ⅱ 動物実験

実験材料

生後20日から3ヵ月位までの重量1kg から2kg 位の♀仔犬7匹、及び生後1ヵ月の仔兎3匹を用いた。

実験方法

estrogen をそれぞれ 1000単位、2000単位、3000単位

図 1

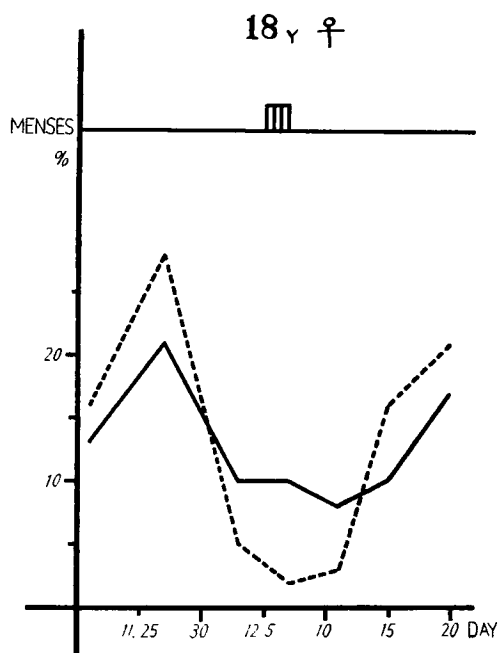


図 2

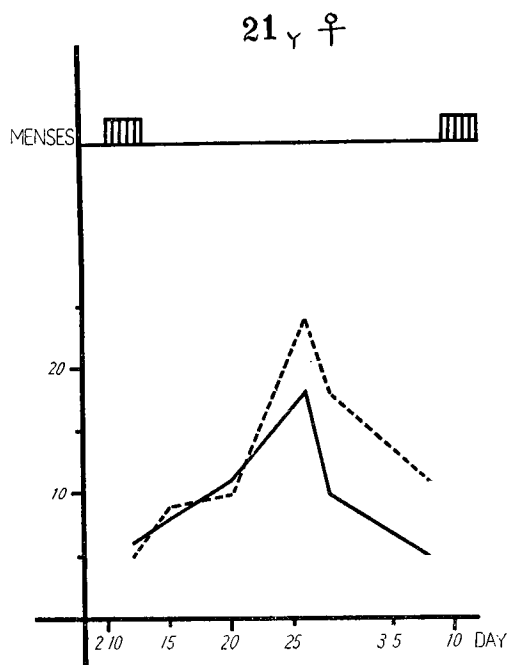


図 4

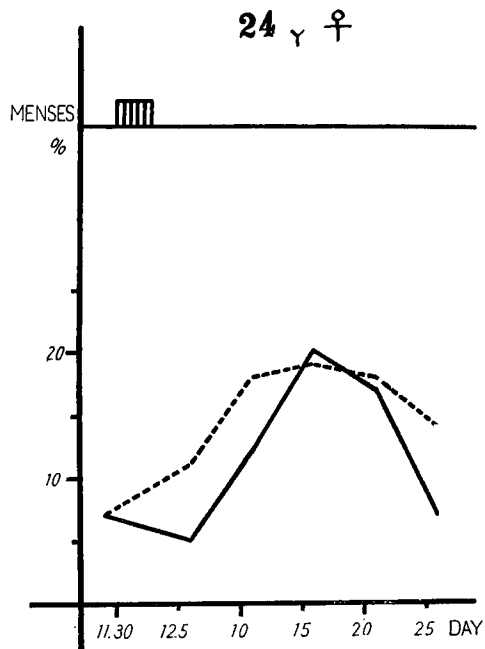


図 3

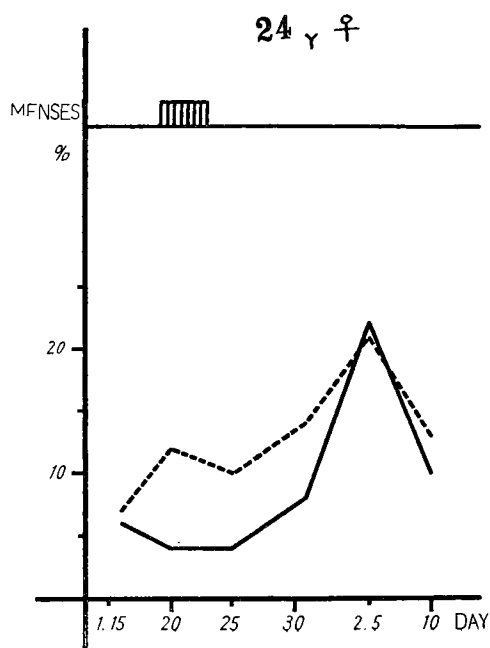


図 5

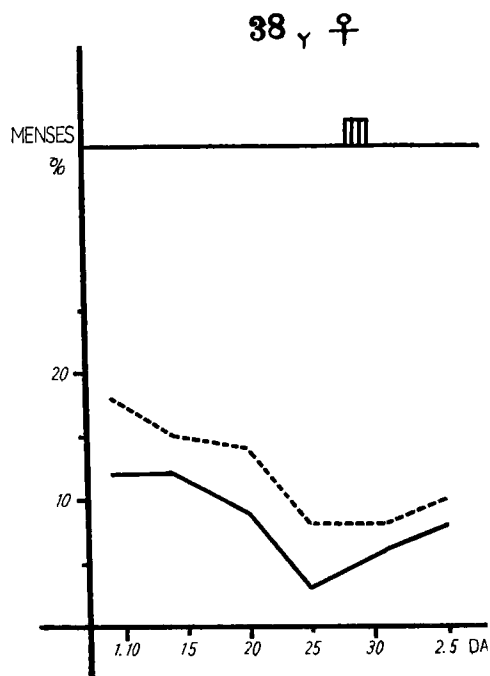


図 6

26 Y ♀

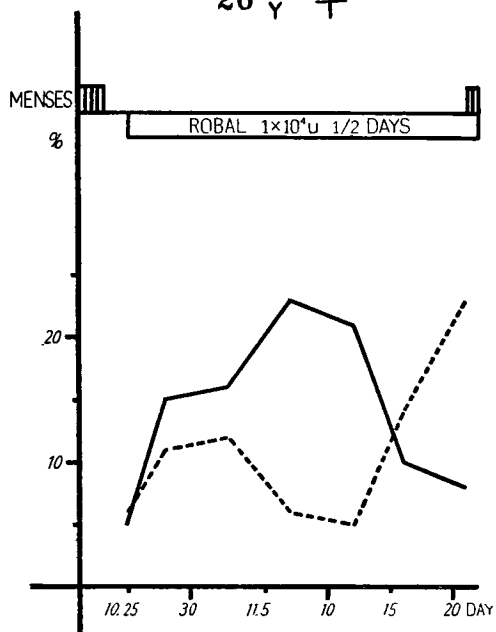


図 8

23 Y ♀

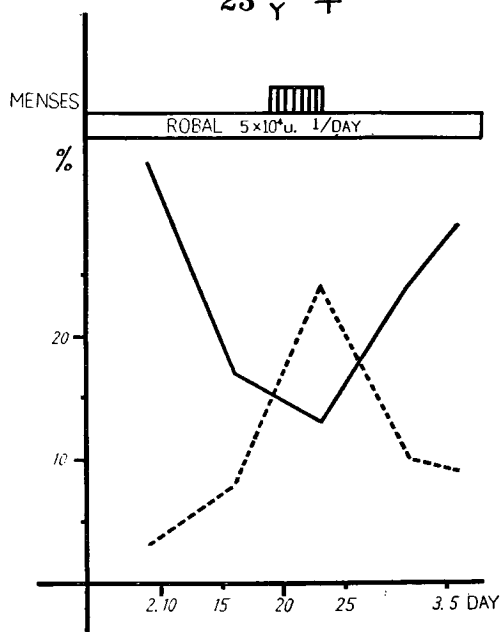


図 7

32 Y ♀

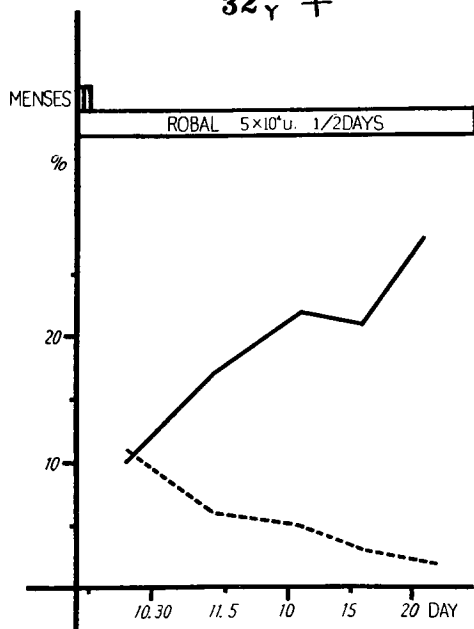


図 9

20 Y ♀

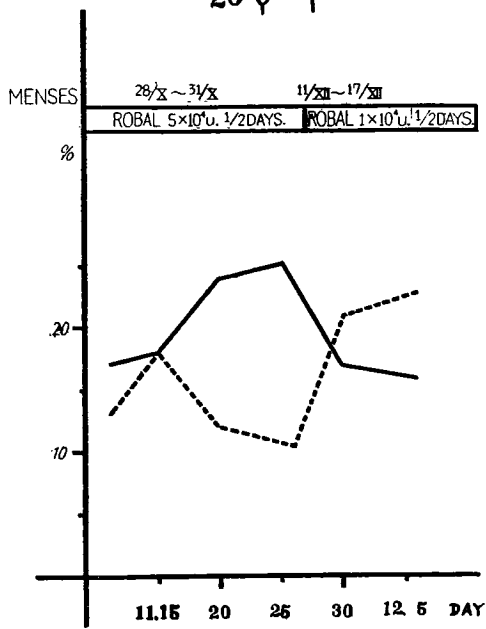


図 10

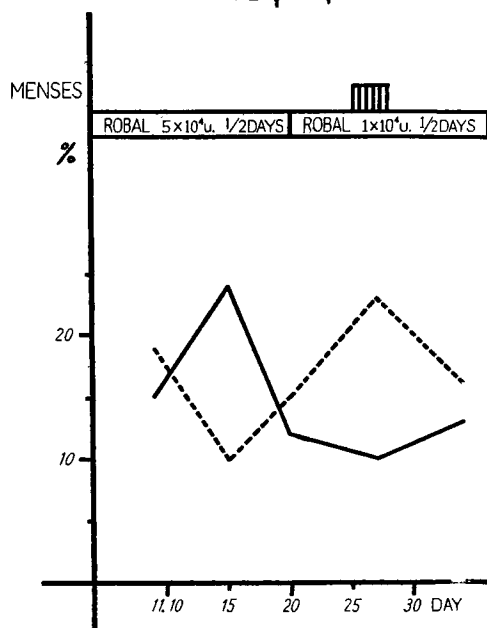
24_Y ♀

図 12

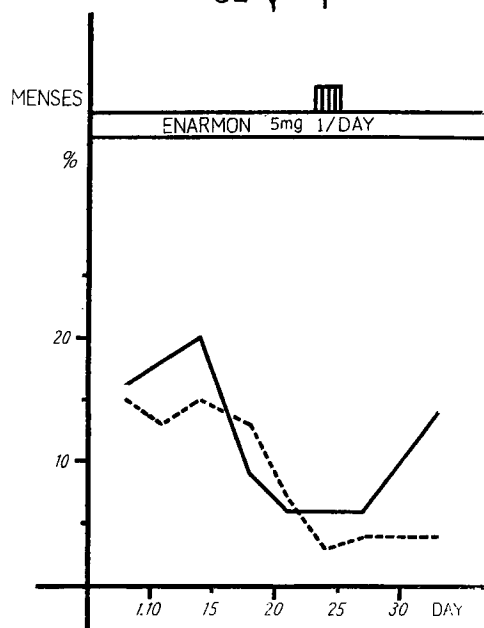
31_Y ♀

図 11

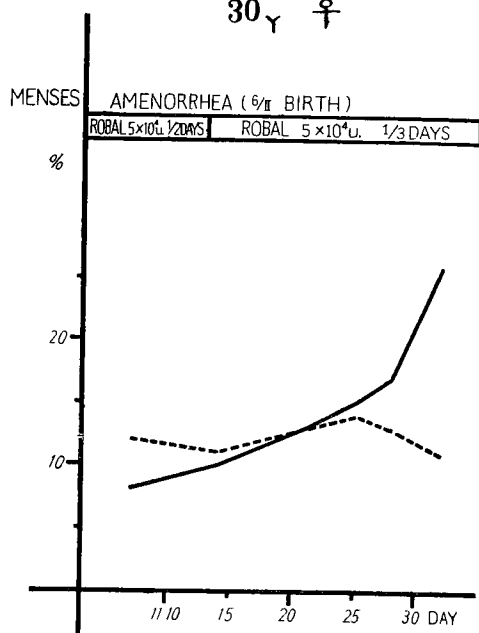
30_Y ♀

図 13

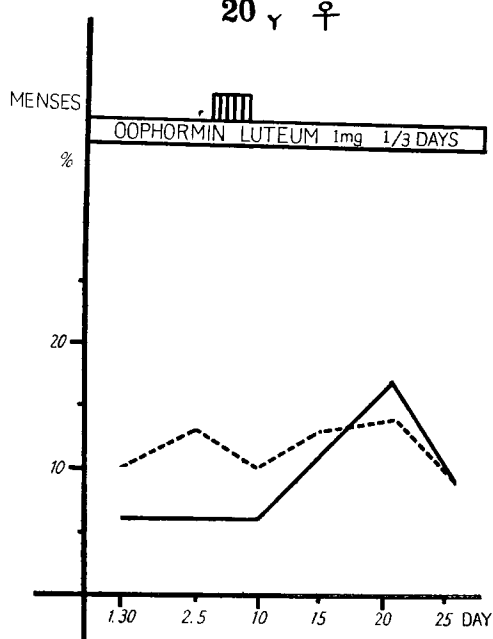
20_Y ♀

図 14

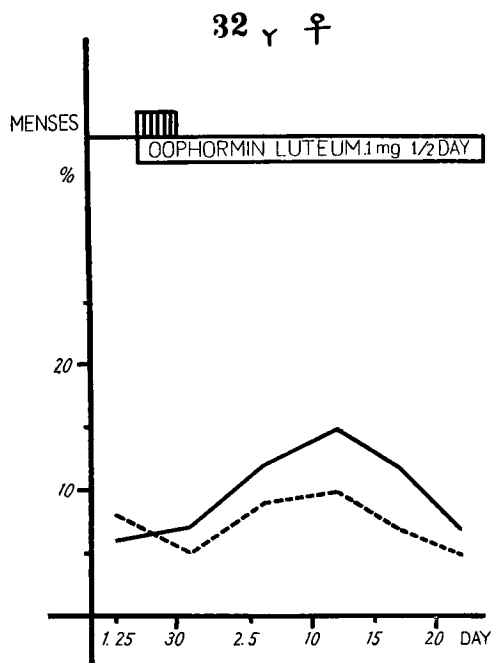


図 16

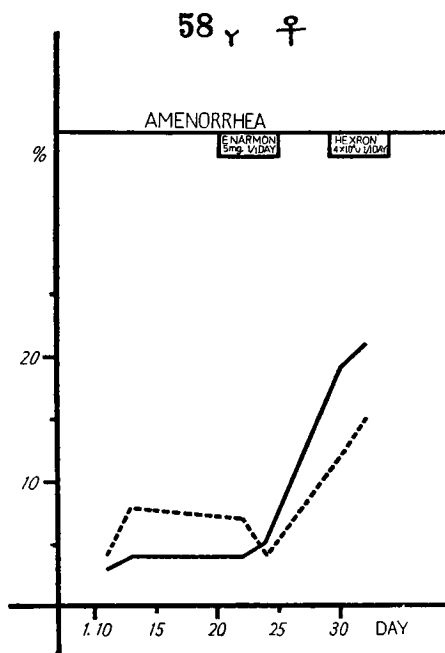


図 15

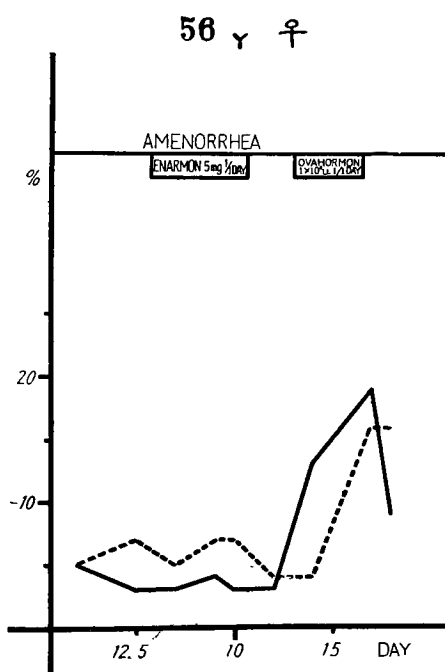


図 17

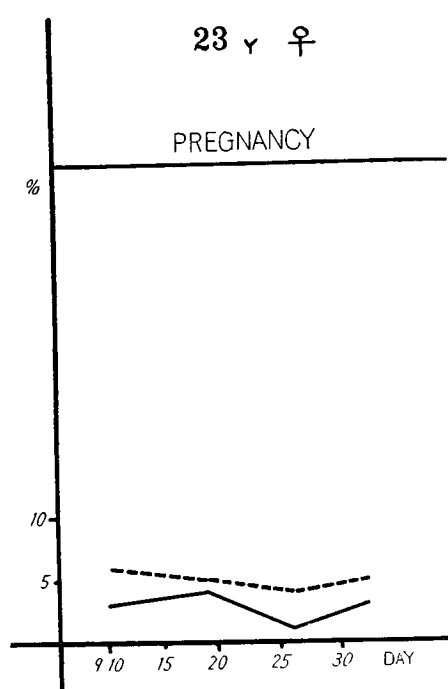


図 18

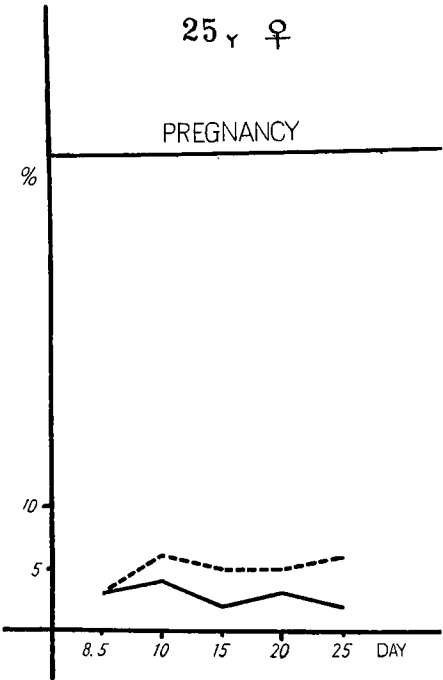


図 20

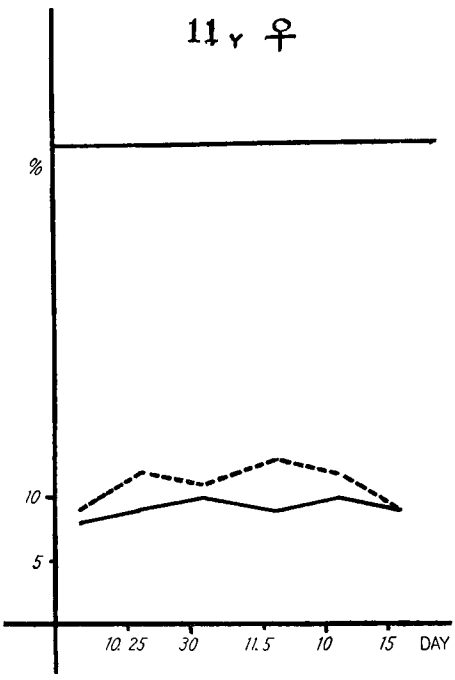


図 19

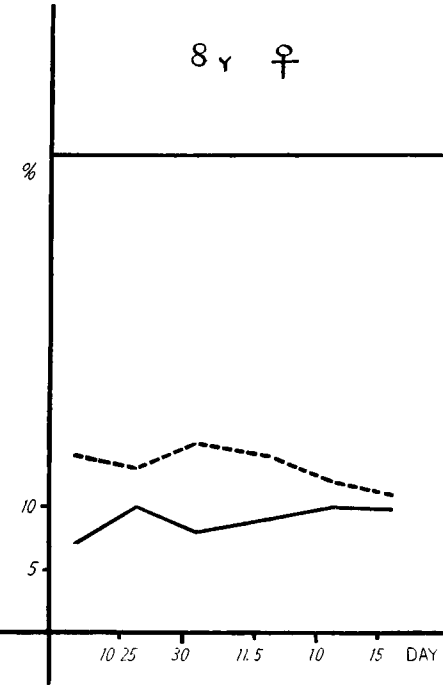


図 21

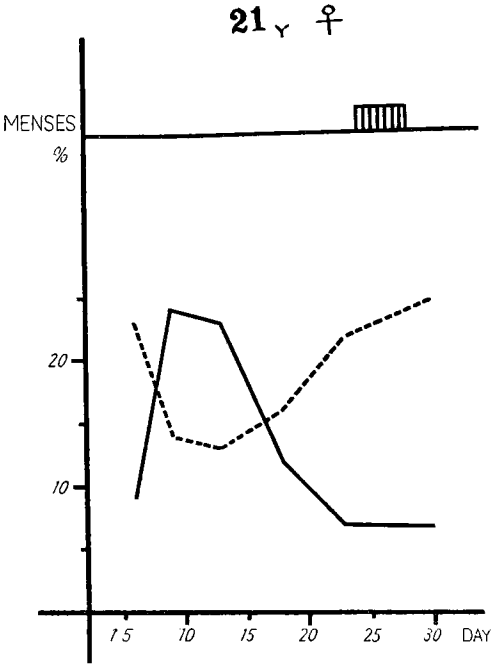


図 22

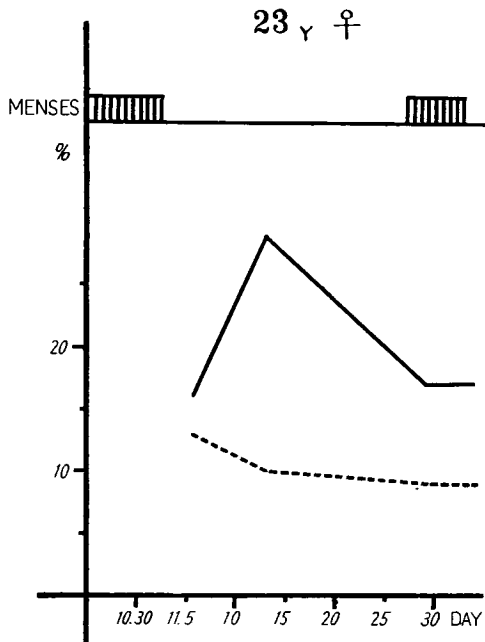


図 24

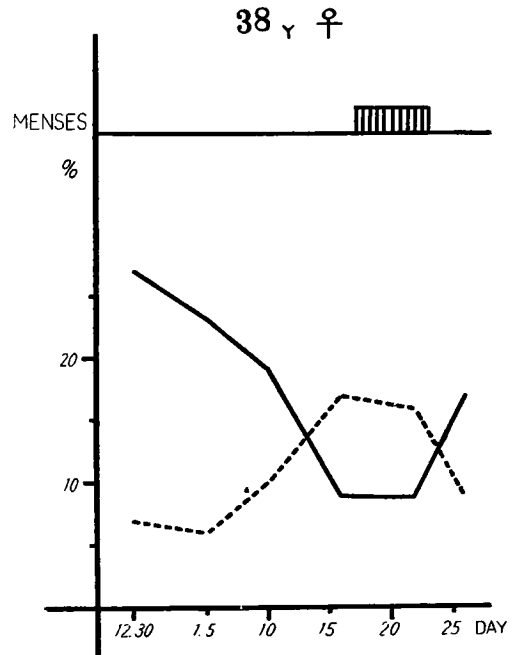


図 23

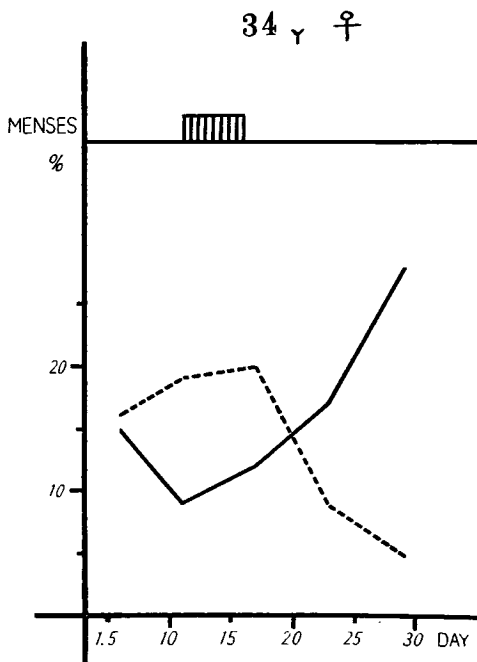


図 25

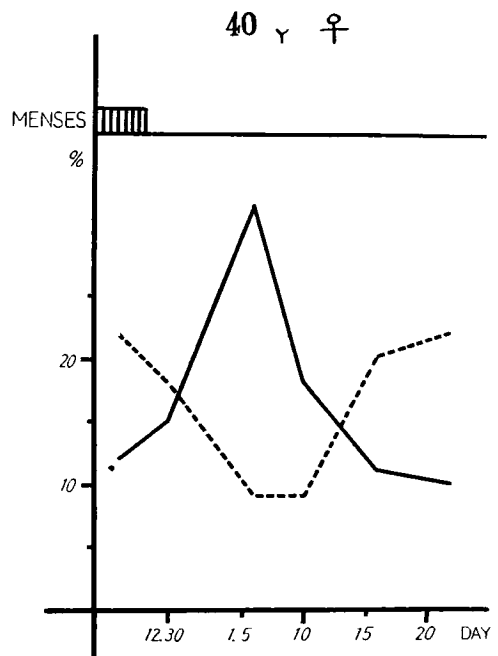


図 26

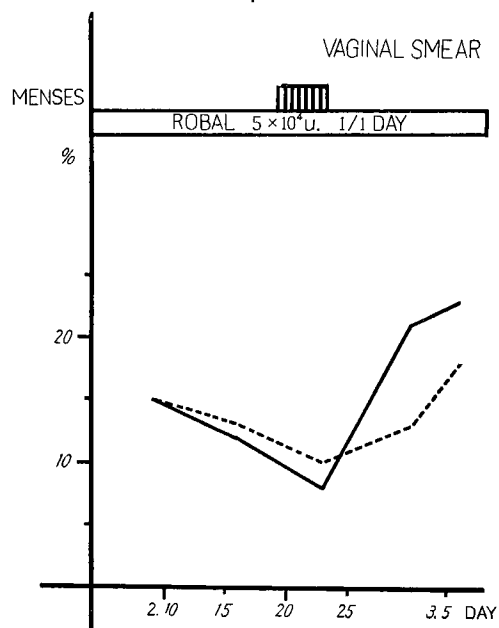
23_Y ♀

図 28

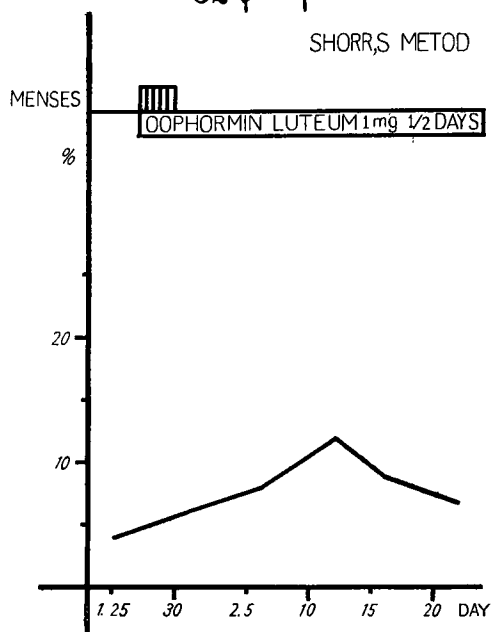
32_Y ♀

図 27

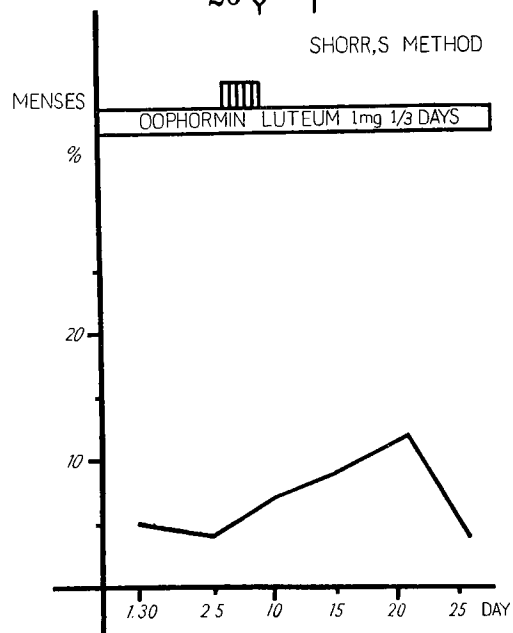
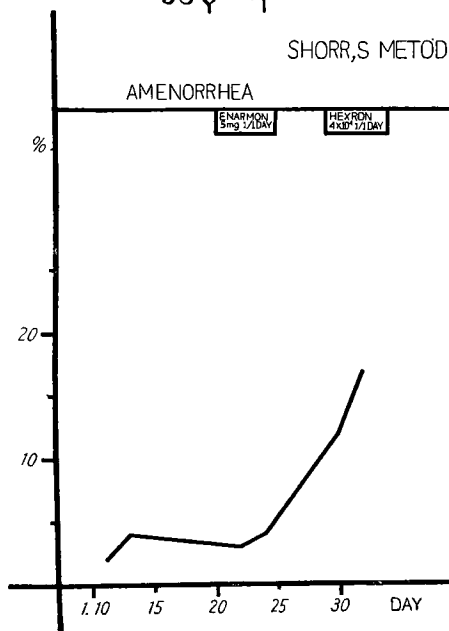
20_Y ♀

図 29

58_Y ♀

位、皮下注射を行い、少数回投与及び20回以上、30回以上投与を行つて、その膀胱を摘出し、三角部と頂部の組織標本を作り、ヘマトキシリン—エオジンで染色し、これを対象例と比較した。

実験成績

2回投与などの三角部は対象と殆んど変わらない。頂部も同様である。

10回投与では、三角部に於て表層の異常増殖及び表層細胞の空胞化、最表層の扁平化等の変化がみられるが、頂部ではこの様な変化はみられない。

22回投与では頂部に前述の様な異常増殖が著明にみられるが頂部では特に変化はみられない。

考 按

Pouchet (1847) が陰塗沫標本に不完全ながら周期性変化が認められる事を発見して以来、Stockard, Papanicolaou (1917) が guinea Pig に就き、更に Long, Evans (1922) は白鼠に、Allen-Doisy (1923) は廿日鼠につき陰内容の塗沫標本と共に粘膜上皮の組織について周期性変化の営まれている事を確認した。その後、人間にも応用され、人間陰周期は確立されたのである。然し尿路に関しては、Papanicolaou (1946) が estrogen 投与中の前立腺癌患者尿中に好酸性の剝離細胞が増加した事を報告したのを最初として、尿路にも周期的変化が割に明らかにみられるのではないかと考えられ、Papanicolaou (1948) は尿中の細胞により妊娠の診断をしようとし、Castillo (1948) 等は尿沈渣の周期的変化と陰周期との関係について調べている。

更に McCallin 等 (1950) 及び新田 (1951) は尿沈渣塗沫標本によつて、妊娠の診断並びに月組周期による変化を調査している。

須藤 (1954~1956) は婦人尿脂垢細胞に関する研究として、非妊婦と妊婦との差、及び正常分娩、産褥時の細胞、卵胞ホルモン、黄体ホルモン投与した時の変化等について研究している。

これらの細胞像については殆んどすべてが陰の剝離細胞の分類によつたものである。

この分類についてのべてみると、先づ最初に Papanicolaou の分類がある。即、組織的に内

基底帯、中間帯または舟状帯、上皮内帯または表層帯、角化帯の五層に分類し、それぞれの層からの細胞を分類した。安藤はこれを改良して次の様に分類している。

a) 基底細胞：小リンパ球の2~3倍位の大きさをもち、正円形成は楕円形で、細胞質は好塩基性に染まる。核は濃染し、円形又は楕円形で細胞の略中央に位し、細胞質に比し割に大きい。Papanicolaou はこれを基底細胞の未分化型と呼んでいる。

b) 傍基底細胞：基底細胞と類似したもののが、異なるのは細胞が著るしく大きくなり、核と細胞質の容積の比率が減少しているもので、Papanicolaou は基底細胞の分化型と云つている。

c) 中間細胞：組織学的には基底層に含まれるもので、機能的に卵胞ホルモン、発情ホルモンの作用をうける最下層のものである。細胞の全形は楕円形、舟形、紡錘形等で細胞質は好塩基性に染色し、空泡を有する事が少くない。

d) 角化前細胞：陰塗沫標本中の「陰及び子宮陰部に由来する正常細胞」の主成分となる細胞である。そして最も明らかに卵胞ホルモンに対する反応を示す層である。全形は明らかに扁平であり、多角形に近く、著しく大きく、細胞質に比して核は甚だ小となり、核に接して好塩基性の顆粒をみる事が多い。

e) 角化細胞：角化前細胞の一層強化された形態をとるもので、全形は一層増大し、最大の正常上皮細胞となり、極度に扁平となる為、辺縁が巻き返り、また折れ重なるのが特徴である。核は小さくなり、或は全く無核になるものもあるが核周囲に顆粒をみる事もある。又細胞質は常に強好酸性である。

これと大体類似したもので、石川 (1953) は次の様に分類している。

a) 基底細胞(胚芽細胞)：円形の好塩基性細胞で、比較的大きい円形或は卵円形の核をもつ。

b) 深層細胞：小さい円形或は卵円形の核をもつ小さい細胞で、時々空胞のみられる事がある。

c) 表層下部細胞：深層細胞より大きくて、屢々空胞を細胞質に見、好塩基性に染まる。

d) 表層上部細胞：更にもう少し大きく割に核が小さく、辺縁が襞を作り易い細胞である。

e) 核濃縮細胞：大きさは表層下部細胞と同じ位であるが、細胞質に空胞がなく、核が小さく濃染し、不規則な形をなしている。

f) 顆粒細胞：大きさは前二者と大体同じで、細胞質に大小いろいろの顆粒がみられ、核は多くの場合濃縮している。

g) 角化前細胞：大きい多角形の好酸性細胞で、核が殆んど消失しかけている。

h) 角化細胞：核は全く消失し、強好酸性に染まる。核の消えたあとに空隙の見られるものや、不規則な襞を作るもの、塊りをなしているものなどである。

何れにしても以上のものはすべて扁平上皮である膀胱上皮の剥離細胞を分類したものである。

尿中剥離細胞の大部分を占めるのは膀胱上皮即移行上皮のそれであつて、扁平上皮と円柱上皮との中間に位し、何らかの刺激によりどちらへでも変り得る性質をもつものと解されている。この様な性質の細胞が果して直ちにこの分類法にあてはまるかについては一考を要するものと思われる。Castillo (1948) 等の様に、正常成熟婦人に最も普通みられるのは、細胞質がピンクに或はうすい青色にそまつた腫の核濃縮細胞或は角化細胞に非常によく似た細胞であると述べている事、及び基底細胞型のものも記載されているが、尿中剥離細胞はあくまでも扁平上皮ではなく、自験例によると、細胞質の染まり方もむしろ好塩基性に染まり易いのではないかと思われた。

更に石川も述べている様に、分類した各型の中にも移行型に当るものが多く、細かく分類すれば際限が無い様に思われるので、前述の様に、各細胞の大きさ、核の形、顆粒等の観察し易い特徴を基準とし、更に石川の分類を参考として5型に分けた次第である。

Papanicolaou は性周期による腫内容塗抹標本の変化として、卵胞期、排卵後期には核濃縮を来した細胞や、顆粒をもつた細胞が多くな

り、月経前期、月経期には表層細胞が多くなると述べており、その後の多くの追試者も或は人間に於て、或は動物に於て、それと同様の事実を認めている。

松井 (1955) は更に膣及び口腔粘膜塗抹標本を比較観察した結果、膣には各性周期により同様の变化をみたが、口腔粘膜に於ては所見に動揺が多く、平行関係が認め難かつた事を述べている。

尿路に於ては McCallin, 新田, Castillo 等によれば、何れも相当明らかに類似した傾向がみられる様であり、事実著者の実験に於ても同様の成績を得た。これを百分率で表したのが前記の表であり、角化傾向のある細胞は明らかに **estrogen** の消長と運命を共にしているのがみられる。

特異なことは顆粒細胞の消長であり、対象例に於ては角化細胞と同様の経過を辿るが、**estrogen** 投与例及び膀胱三角部白斑症例では全く逆の経過を辿る。然し **androgen**, **progesterone** 投与例ではこの様な傾向はみられていない。且、小児及び妊婦例では殆んど性周期らしい変化はみられていない。又閉経後婦人に **androgen** を投与した場合には何ら変化はみられなかつたが、**estrogen** 投与により著しい変化をみせている。そしてこれを中止すると、直ちにその変化は旧に復しているのがみられた。**estrogen**, **progesterone** を投与した例について、須藤 (1954) によれば明らかに尿域に於ける上皮にもその増殖、角化の促進がみられるとし、特に **estrogen** で前処置をして **progesterone** を与える時、その反応は強くみられると述べている。且妊娠中の細胞学的変動は、色々の要素が混じている為、確実な判定は困難だとしている。これら種々の細胞の増減について、何れも角化細胞を主とした表層の細胞を主に観察しており、その皺化傾向、数の増加、染まり方等を規準としている。そして各時期により顆粒細胞、濃縮細胞が多くみられるとか、あまり多くみないとか述べているのである。そこでこれらの細胞の百分率をとつてみたが、この中比較的規則正しい変動を示すものに前に述べた様

に、角化細胞と顆粒細胞があつたのである。角化細胞の変動する意味については前述の様に略確定した説が述べられているが、顆粒細胞の変動については未だこの様な事実を述べた人もなく、従つて之を推測するのみである。

細胞内顆粒については主に肝細胞について電子顕微鏡的に小倉 (1957, 1956) 或はその物理化学的性状について田代 (1956, 1955) が特に顆粒と色素との結合に関して研究している。又御園生 (1954) 等は、超生体染色或はスダンⅡ等の染色により、癌細胞中に特異の顆粒をみているが、このものは崩壊途上の癌細胞中にみられる脂肪顆粒であるとしている。従つて正常の細胞中にあまりみられず、Papanicolaou 染色では全く染らないと述べている。

更に丸井 (1948) は Amoeboid 並に Pre-amoeboid 膠細胞及び外胚葉性並に中胚葉性顆粒細胞の顆粒は破壊的過程でなく、建設的過程の産物と考えられると述べている事から考えると、正常例に於て、角化細胞と同じ経過を辿つたと云う事実は即卵胞ホルモンの分泌量の多い時には上皮の増殖も早く、従つて角化細胞も多くなり、その為には多くの細胞の増殖を必要とし、顆粒をもつた細胞が多くなると考えられる。

この様に考えると、androgen, progesterone 投与時に角化細胞にみるべき変化がなく、従つて顆粒細胞にも変化がみられないと云う事は肯定できる。且閉経後婦人にも同様の事実が認められている。

estrogen を与えた場合の変化は正常例と全く逆であるが、この場合に全体として角化細胞の数が増しているのは estrogen の過多の為と考えられる。然し顆粒細胞が角化細胞の最も多い時期即 estrogen の最も多い時期に最も少くなると云う事実は、後述する様に投与例及び膀胱三角部白斑症例に於ける組織標本で知られる様に、その時期にも勿論顆粒細胞は存するが、最表層の角化細胞があまりにも多くて剝離する時期に達している細胞はすべて角化していると考えるか或は何らかの変化によつて、例えば増殖の過程が早すぎる為に、顆粒細胞中の顆粒が

核と共にいち早く消失する為、剝離細胞中に数少くなるとも考えられる。

次に膀胱三角部白斑症例においても、estrogen を与えた場合と全く同様の変化を示している。従つてこの両者の間に深い関係があるものと考えられるが、膀胱三角部白斑については、Cifuentes (1947) は女性特に成熟婦人の膀胱三角部に限つて起り、膀胱粘膜に非常によく似ていると力説している。そしてその原因としては、慢性炎症、ビタミンA不足等も考えられるが、Raynaud, Burns, 或は Von Wagenen, Watterberg & Rose の述べている事より estrogen の過量と考えるのが適當であるとしている。

Ney & Ehrlich (1955) は Premarin (複合エストロゲン) を投与した3例の女性の膀胱三角部に白斑を生じた事を報告し、それを組織学的にみている。即、6~15層から成る Squamous epithelium があり、核の周囲にはグリコーゲンが含まれている。又上皮内に軽い角化がおこっているのがみられると述べている。

正木 (1947) は膀胱白斑に関する研究として250例のものについて種々調査している。この中組織学的所見として、Ⅰ型、Ⅱ型、Ⅲ型と分類している。即Ⅰ型は上皮層の一様の増殖と細胞の膨大空胞化をみる事が特徴であり、上皮は3層から成っている。しかしその増殖は粘膜下組織に対して略一直線状をなしている。最下層は円柱状或は円型細胞の数層から成る基底層であり、最上層は1~2層の点状核を有する紡錘状線維状細胞より成る。中間層は明るい著しく膨大した類円形或は多角形の細胞より成る。

第Ⅱ型は第Ⅰ型の変化を示す以外に更に上皮の増殖が著明であり、Zapfen をなして深部に増殖するものである。この Zapfen の形は多種多様であり、粘膜下組織は Zapfen 間に深く入りこみ或るものはその最表層近くまで達するものがある。この様な型が最も多くみられるものである。

第Ⅲ型は Zapfen の形成、細胞の膨大、空胞化の全くみられないもので、上皮の増殖もあまり著明でない。即、前二者同様に基底細胞列、

多形細胞層，有核線状層の三層で區別できるが，中間層に細胞の膨大空胞化を示さず，或は僅かにその傾向のみられるものである。彼はその原因としては三角部炎が主であるが女子生殖器機能とも関係があるとしている。

又 Coûvelaire et Dreybuss (1952) も女子膀胱三角部に多数この変化を認め，性ホルモン刺激に対する感受性の現われであると解している。

Raynaud (1937) は仔猫に estradiol を与えて膀胱頸部の近くに上皮の化生を生ぜしめているし，又 Burns (1941) は幼弱な袋鼠の膀胱三角部や頸部に上皮の増殖或は角化を認めている。

自験例に於ても estrogen 投与例では，三角部上皮の明らかな増殖を認め，且二～三層の基底層，十数層にわたる中間層，扁平な最上層と，化生を認めている。

この変化は投与量の多い程又投与回数の多い程，著明にみられるものである。

この様な変化は明らかに，Putschar, 正木，加藤等の謂う所のプレロイコブラキエーであると思われ，加藤 (1955) によればこのものが更にロイコブラキエーと系統的に化生を遂げるものの，及びプレロイコブラキエーの状態に止まり，異型の増殖を示し，時々癌化の可能性もある。更にこの増殖に際しては強い増殖能を有し，表皮及び腺細胞の何れに向つても分化しうる多能性を保持する幼若未分化の不偏上皮（基底細胞層）の異型増殖によつて成立する説が有力であるが，最近は皮膚層の分裂は基底細胞層の上に最多であるとの説が有力になつてきている。尙特異の空胞細胞は退行変性でなく，表皮化途上にある角化不全，従つて広義には Darier の Dyskeratose に属する細胞と考えられる。従つて深部に侵入増殖する事もあり得ると述べている。

この様な状態は文献によれば，殆んどが女性，しかも青年期から中年にかけての年齢層に多くみられている。部位も内尿道口から三角部へかけて発生するものが殆んどで，極く稀に膀胱全体に及ぶもの或は体部に発生するものがみ

られる。

自験例においても，三角部には前述の様に著明な変化がみられるが，体部には何ら特異な変化はみられていない。従つて尿中に剝離して出る細胞の中の角化細胞の増加，或は顆粒細胞の変化等もその殆んどが膀胱三角部から内尿道口部へかけての反応性変化に由来したものと考えられる。

以上の様に尿中剝離細胞の性周期による変化を，その角化傾向のある細胞及び顆粒をもつた細胞の動きにより調査すると共に，各種ホルモン投与による影響，特に estrogen を投与した場合について調べた。同時に膀胱三角部白斑症例につき調べた結果，estrogen 投与例と全く同一の結果を得た。

更に幼弱動物に estrogen を投与し，その膀胱三角部を組織学的にみた結果，その化生及び増殖が著明にみられた。この様な自験例及び実験例と多少の文献的考察を行つたので，叙上の如く述べた次第である。

結 論

1) 小児から閉経後婦人に至るまでの25例について1カ月間，尿路剝離細胞を採取検索した。その結果，尿路剝離細胞も性周期により明らかな変化を示していた。この中，特に角化細胞，顆粒細胞に規則正しい変化がみられた。

2) estrogen 投与例においては，顆粒細胞は正常例と全く逆の経過を辿っている。これと同様の变化を示すものに，膀胱三角部白斑症例があつた。

3) 生後1～2カ月の幼弱動物に estrogen を投与した結果，その膀胱三角部の上皮の化生及び増殖がみられた。

4) 以上の成績より，膀胱三角部白斑症，プレロイコブラキエー等の原因に関しては，種々述べられているが estrogen が過剰であるとする Cifuentes, Putscher, Coûvelaire, Ney, 正木，加藤等の説に賛意を表する次第である。

5) 顆粒細胞については未だ充分解明されておらず，その性質も明らかでない。従つてその性周期による動きについては明確な理由を述べ

難い 今後各方面から検討する予定である。

本論文の要旨は、第46回日本泌尿器科学会総会に於て発表した。

撰筆するに当り、終始懇切な御指導と御校閲を戴いた恩師加藤教授に深謝致します。

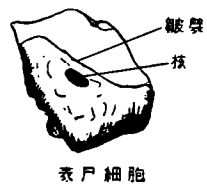
文 献

- 1) 赤須：産婦世界，**7**：437, 1955.
- 2) 赤谷・伊藤：日産会誌，**6**：441, 1954.
- 3) 安藤：子宮癌の早期診断，1954.
- 4) Berger：Klin. Wschr., **14** 1601, 1935.
- 5) Bothe J. Urol., **53**：451, 1945.
- 6) Burms：Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **41**：270, 1939.
- 7) Burns Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **47**：106, 1941.
- 8) Cantarows Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **52**：256, 1943.
- 9) Castillo, Argonz, Mainini J. Clin. Endocrinol., **8**：76, 1948.
- 10) Cifuentes：J. Urol., **57**：1028, 1947.
- 11) Connery J. Urol., **69** 121, 1953.
- 12) Couvelaire et Drebfuss：J. d' urologie., **58** 317, 1952.
- 13) Deelman：Die Histologie den Uterusmucosa, Leipzig, 1933.
- 14) Dierks Arch. Gyn., **13** 46, 1927.
- 15) Fluhmann：Amer. J. Obst. Gyn., **32**：6 12, 1936.
- 16) Forbes：Amer. J. Obst. Gyn., **60**：180, 1950.
- 17) Green & Harsis：J. of Physiol., **108**：359, 1949.
- 18) Harris & Jacobson：Proc. Roy. Soc. Lond. Ser. B., **139**：263, 1952.
- 19) Haskins Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **42** 624, 1939.
- 20) Hertig Proc. Confer. on Diagnosis in Sterility, 1946.
- 21) Hoffmann & V. Lam Zbl. Gyn., **1948**：1177, 1948.
- 22) Hooker & Forbes：Endocrin., **41** 158, 1947.
- 23) 藤田：北産婦誌，**5**：4，1952
- 24) 市川・辻・石井：日泌誌，**43**：19, 1952.
- 25) 池田 日泌誌，**13**：829, 1928.
- 26) 石川：臨床婦産，**7**：803, 1953.
- 27) 石川・桜井：産婦世界，**7**：432, 1955.
- 28) 伊丹：広島医学原著号，**3**：947, 1955.
- 29) Jones, Delf & Stran：J. Clin. Endocrin., **9**：743, 1949.
- 30) 加藤：外科の領域，**3**：153, 1955.
- 31) 貴家：産婦世界，**7**：384, 1955.
- 32) 小林・唐沢：日産婦会誌，**3**：83, 1951.
- 33) 小林・中山：日産婦会誌，**4**：656, 1952.
- 34) 小林：ホと臨床，**1**：660, 1953.
- 35) 楠：臨皮泌，**8**：509, 1954.
- 36) Li, Simpson & Evans：Endocrin, **27** 802, 1940.
- 37) Li：Fed. Proc., **8**：450, 1949.
- 38) Mackinnon J. obst. & Gyn. Brit. Emp., **60** 878, 1953.
- 39) Markee, Sawyer & Hollinshead：Endocrin., **38** 345, 1946.
- 40) 丸井：J. M. J., **1** 155, 1948
- 41) 正木：皮紀要，**44**：25, 1948.
- 42) 増田・西谷：最新医学，**9**：840, 1954.
- 43) 松田：北産婦誌，**6**：2，1955.
- 44) 松田：医学のあゆみ別集，**6**：131, 1956.
- 45) 松井：皮紀要，**37**：345, 1941.
- 46) 松井：臨婦産，**9**：107, 1955.
- 47) 松本：ホと臨床，**1**：170, 1953.
- 48) 松本：産と婦，**20**：570, 1953.
- 49) 松本：医学のあゆみ別集，**5**：181, 1955.
- 50) 松本：産婦世界，**7**：416, 1955.
- 51) Mc Callin, Taylor, Whitehead Am. J. Obst. Gyn., **60**：64, 1950.
- 52) Kelvey & Samuels Amer. J. Obst & Gyn., **53** 627, 1947.
- 53) Meyer Hdb. d. Spez. Path. Anoth. u. Histol. Von Henke-Lubasch., Bd. 7, 1940.
- 54) 水野：産婦世界，**7**：589, 1955.
- 55) 宗菊：日泌会誌，**46**：743, 1955.
- 56) Ney & Ehrlich：J. Urol., **73**：809, 1955.
- 57) 新田：産婦世界，**3**：834, 1951.
- 58) Noyes, Hertig & Locke：Fert. & Steril., **1**：1, 1950.
- 59) 野津：日産婦会誌，**5**：4，1953.
- 60) 小川・松田：産婦世界，**7**：550, 1955.
- 61) Palmer A. M. J. Obst. & Gyn., **59** 155, 1950.
- 62) Papanicolaou Amer. J. Anat., **52**：519,

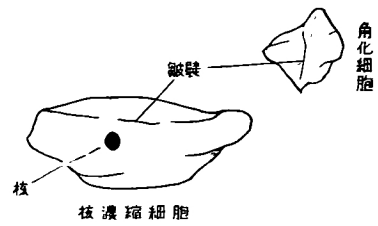
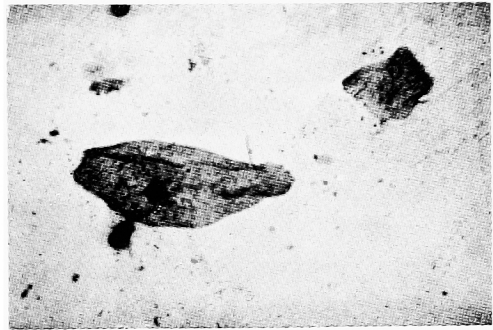
- 1933.
- 63) Papanicolaou Science., **95** : 438, 1942.
- 64) Papanicolaou & Marshall Science., **101** : 2629, 519, 1945.
- 65) Papanicolaou J.A.M.A., **131** : 372, 1946.
- 66) Papanicolaou J. Urol., **57** : 375, 1947.
- 67) Papanicolaou : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **67** : 247, 1948.
- 68) Papie & Glickman Oral. Surg., Oral. ed., Mand. Oral. Path., **3** : 504, 1950.
- 69) Plotz & Darup Arch. Gyn., **177** : 486, 1950.
- 70) Putschar Hb. d. Spez. Path. Anat. u. Hist. (Henke u. Lubarsch), VI/II.
- 71) Roberts & Szego Endocrin., **39** : 183, 1946.
- 72) Rock & Bartlett J.A.M.A., **108** : 24, 20, 22, 1937.
- 73) Rogers & Sturgis : J. Clin. Endocrin., **10** : 89, 1950.
- 74) Rotman : Physiology and Biochemistry of the skin., 380, 1954.
- 75) Rubenstein : Endocrin., **27** : 843, 1940.
- 76) 沢崎 : 産婦世界, **7** : 407, 1955.
- 77) Sawyer, Markee, & Townsend Endocrin., **44** : 18, 1949.
- 78) Sawyer, Everett & Markee Endocrin., **44** : 218, 1949.
- 79) Scheldowsky, Rother, Greep, Van Dyke & Chrow : Science., **92** : 178, 1950.
- 80) Schmidlapp, Marshall : J. Urol., **59** : 599, 1948.
- 81) Seguy & Simmonet Gyn. et Obst., **26** : 657, 1933.
- 82) 斯波 : 臨皮泌, **9** : 367, 1955.
- 83) 志多・中橋 : 産婦進歩, **6** : 32, 1954.
- 84) 志多 : 産婦世界, **7** : 608, 1955.
- 85) Smith & Smith : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **44** : 100, 104, 1940.
- 86) Stieve : Arch. Gyn., **183** : 178, 1953.
- 87) Stockard, Papanicolaou : Am. J. Anat., **22** : 225, 1917.
- 88) Sturgis : Fert. & Steril., **1** : 40, 1950.
- 89) 須藤 : 日産婦会誌東京地方会会報, **3** : 23, 1954
- 90) 須藤 : 日産婦会誌, **6** : 236, 1954,
- 91) 須藤 : 日産婦会誌, **8** : 193, 1956.
- 92) 田淵・江川 : 中外医報, **8** : 1, 1955.
- 93) 田口 : 日秘会誌, **31** : 265, 1937.
- 94) 田坂外 : 綜合医学, **14** : 189, 1957.
- 95) Tietze Seitz-Amereich Biologie u. Pathologie des Weibes 2te Aufl. Bd. 2, 1951.
- 96) 梅沢・須藤 : 産婦世界, **6** : 483, 1954.
- 97) Venning & Browne : Endocrin., **21** : 711, 1937.
- 98) Vollmann : Monatschr. Gebh. & Gyn. **111** : 41, 121, 1940.
- 99) 渡辺 : 産婦世界, **4** : 189, 1952.
- 100) Watterberg, Rose : J. Urol., **53** : 135, 1945.
- 101) 山口 : 産婦世界, **7** : 568, 1955.
- 102) 山本 : 日産婦会誌, **5** : 4, 1953.
- 103) 安井 : 産婦世界, **7** : 450, 1955.
- 104) Ziskin & Moulton : J. Dent. Research., **16** : 507, 1937.
- 105) Zuck & Duncan : Am. J. Obst. & Gyn., **38** : 310, 1939.

地土井—泌尿器科領域に於ける剥離細胞学の研究 (I)

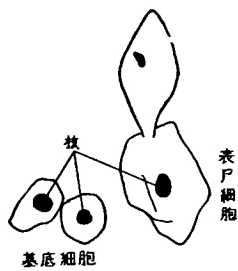
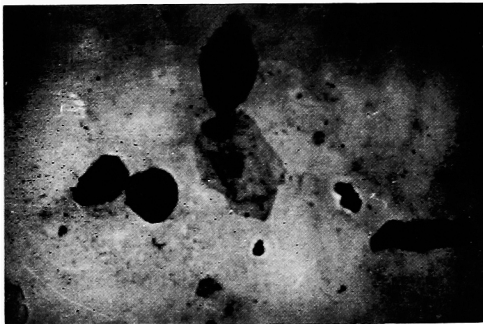
表層細胞



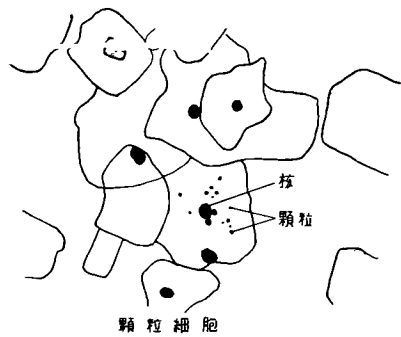
角化細胞
核濃縮細胞



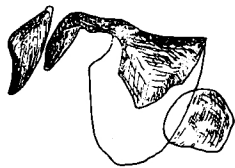
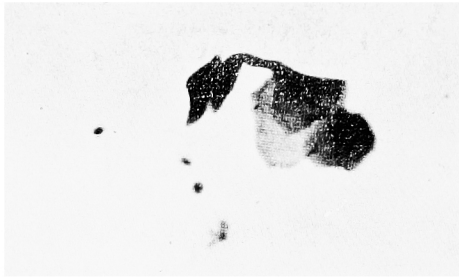
基底細胞



顆粒細胞



地土井—泌尿器科領域に於ける剥離細胞学の研究 (I)
角 化 細 胞

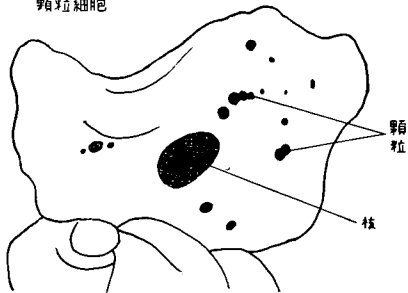


角化細胞

顆粒細胞 (強拡大)



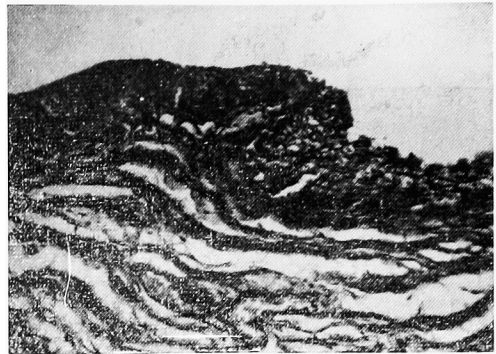
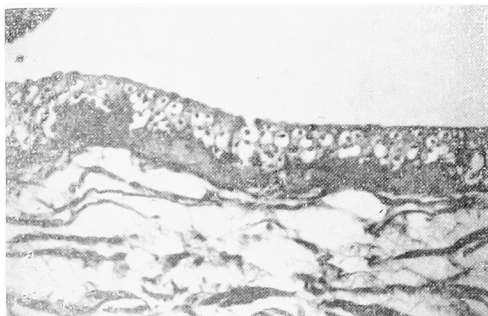
顆粒細胞



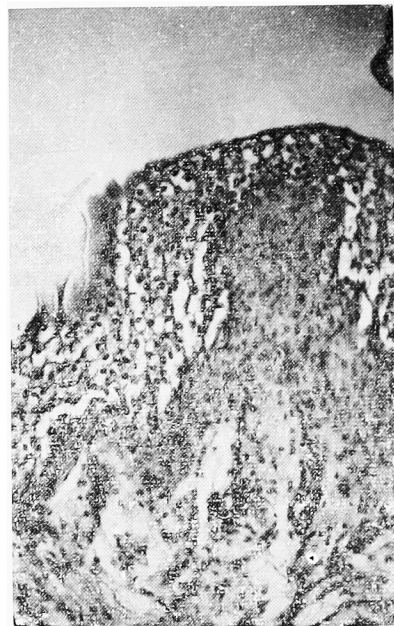
顆粒

核

仔兎膀胱三角部
無処置



仔犬膀胱三角部
ヘキスロン 2000 単位
12 回注射後



仔兎膀胱三角部
ヘキスロン 1000 単位
16 回注射後



仔犬膀胱三角部
ヘキスロン 3000 単位
22 回注射後