《症 例》

磷脂質脂肪肝を伴う磷脂質症の1剖検例

小 出 紀 高 橋 隆 一 沢 田 徹
菅 野 剛 史 薬 丸 一 洋*

近年脂質検索方法の著しい進歩とともに、脂質代謝過程ならびにその破綻としての脂質代謝異常が解明されつつあり、未知の脂質代謝異常が発見されてきている。本邦においても、磷脂質脂肪肝^{1,2)} ないしは特異な磷脂質症³⁻⁵⁾ の症例が相次いで報告され、注目をあつめている。我々は今度、多発性肝膿瘍を併発した磷脂質脂肪肝を伴う磷脂質症の1例を剖検する機会を得たので報告する。

症 例

症例 65 才、女性、主婦。

主訴 るい瘦、貧血、発熱。

既往歴 昭和8年腎結核?にて左腎摘出。

家族歴 特記すべきものなし。

現病歴 昭和44年2月近医に腎障害・動脈硬化症・心筋障害・慢性胃炎を指摘され加療していた。同年12月ころより全身倦怠を訴え臥床することが多く、昭和45年4月からは37ないし38°Cの微熱が持続し、時に右または左季肋部が30分位圧迫されるような感じをもつことがあった。5月になって貧血・白血球増多が認められ、6ヵ月間に12kgの体重減少をきたしたため、精密検査を希望して6月2日済生会中央病院へ入院した。

入院時所見 体格中等、栄養衰え、脈搏毎分108整、呼吸数毎分30、血圧160/94、眼瞼結膜貧血性、黄疸なし。リンパ節腫脹なし、心1横指左方へ拡大、心音純、肺野打聴診上異常なし。腹部やや膨隆、肝正中線上4横指、右乳線上3横指、表面平滑、辺縁鋭、圧痛を認める。腎・脾は触れない。腱反射正常、病的反射なし。体温36.8°C。

入院後の経過 38ないし39°Cの稽留熱が持続、両肺野下部に小水泡性ラ音出現、セボラン1,000mg/日注射するも下熱せず、6月10日ごろより腹水少量出現す。貧血著明のため、6月17日輸血を400ml行ったとこ

ろ、急激な胸内苦悶、呼吸困難をきたして急性心不全の状態となり、右胸腔に胸水出現す。その後全身状態増悪し、強心剤・抗生物質その他の処置も効なく、6月30日死亡した。

治療

入院前：昭和44年2月から45年5月まで、Prenylamine Lactate (Segontin)、Inositol Nicotinate (Hexanacid)、Dioctyl Sodium Sulfosuccinate + Danthron (Solven)、Nitrazepam (Nelbon) を使用。量的に変動あり。

入院後：6月7日から30日まで Cefaloridine (Ceporan) 1,000 mg/日、6月17日から30日まで Digitalis 使用。輸血は6月17日の400mlのほか、22・23・24日にそれぞれ200mlずつ行っている。

主要臨床検査成績 表1のとおり。骨髓塗沫標本にみられた不明細胞は、直径20ないし30μの大型細胞で、核は円形ないし不正形で小さく、やや偏在し、核質は比較的線細である。胞体は明るく膨化しており、その内容はレース様のもの、やや大小の泡沫が充満しているものなどさまざまである(図1)。またギームザで深青色に染まる3ないし5μの粗大顆粒を少数有しているものが多く、血小板の小集団や好中球が胞体に重なってみられ

図1. 骨髓塗沫標本の泡沫細胞：小型のほうには均質顆粒をみる。

* O. Koide: 東京都済生会中央病院 病理; R. Takahashi, T. Sawada: 同 内科; T. Kanno: 慶応大学 中検生化学; K. Yakumaru: 同 病理

る(含食か否か判定しがたいが)ものも混在している。上記粗大顆粒はズダン黒-B・PASで陽性に染まるが、オイル赤-Oでは陰性で、泡沫状の胞体はPAS陰性、オイル赤-O・ズダン黒-B陰性ないし疑陽性である。なお好中球・リンパ球・形質細胞にも、胞体に多数の空泡を有するものがみられる。

病理解剖学的ならびに組織学的診断(東京都済生会中央病院 No. 1152)

1. 磷脂質脂肪肝を伴う磷脂質症(肝: 1,660 g, 脾: 130 g, リンパ節, 骨髓, 肺, 腎)
2. 多発性肝膿瘍
3. 心筋硬塞(心室中隔左室側心内膜下)兼線維素線維性心外膜炎ならびに心肥大(370 g)
4. 胸水(左: 100 ml, 右: 600 ml), 腹水(300 ml)
5. 左腎摘除術後37年(腎結核?)
6. 右腎代償性肥大ならびに慢性腎盂腎炎(310 g)
7. 陳旧性肺結核症(両肺尖部)
8. 子宮内膜ポリープ(内膜増殖症)

肉眼の所見

体格中等(身長150 cm), 栄養やや衰え, 黄疸・浮腫は認めない。

肝臓: 腫大性で表面はほぼ平滑, 断面は膨隆し, 色は黄褐色で小葉構造分明であるが, 大豆大ないし拇指頭大・不正形の膿瘍多発し, その境界は比較的分明, うすい線維性被包を認めるものもあり, 内容は乳黄色泥状を呈する。

脾臓: 軽度腫大し, 断面は膨隆して淡紫赤色, 脾材は中等数みられるが汙胞は不明で, 赤色髄に相当するところが灰白色調を呈する。

リンパ節(気管周囲, 肝門, 脾頭, 脾脾, 腸間膜, 後腹膜): 大豆大ないし小指頭大, 断面は軽度膨隆し, 灰白色髄様である。

骨髓(胸・腰椎, 胸骨): 茶褐色で, 著変を認めない。

右腎: 大きさ大, 断面は膨隆し, 皮質に黄色調を認めるが, 実質模様は分明である。

肺: 両側肺尖部に小石灰化巣を混ざる線維化巣を認めるほか, 全体に黄褐色調を呈し, 含氧量に乏しい。

心: 心室中隔左心室内膜下に, 示指頭大の出血を混ざる黄白色混濁病巣を認める。大動脈をはじめ動脈系に粥状硬化は著明でなく, むしろ年齢に比して軽度である。

脾・胃腸管・生殖器・内分泌器では, 子宮内膜ポリープのほか著変を認めない。また脳の剖検は許されなかった。

組織学的所見

肝臓: 肝小葉はおおむね保たれているが, 肝細胞は明るく腫大し, 肝細胞索はやや不明瞭化している。明るく腫大した肝細胞の胞体は泡沫状を呈し, 比較的小さな境界不明な小空泡が胞体に充満している。同様変化は星細胞にもみられるが, 星細胞には, その間にPAS陽性(消化試験で消えない)に染まる均質性の粗大顆粒を少数認める(図2)。膿瘍には肝細胞の融解壊死のみのも

図2. 肝臓: 肝細胞ならびに星細胞は小空泡が充満して泡沫細胞化している。

の, 好中球浸潤を伴うもの, 周囲に線維化をきたしたもののなど種々の段階のものがみられる。膿瘍からの培養では, 増菌により大腸菌が検出されたのみで, 結核菌は検出されず, 組織切片上でも結核菌を認めなかった。グリソン鞘では, 膿瘍周辺のものに細胞浸潤と軽度の胆管増生を認める。

脾臓: 汙胞は萎縮性で, 髄索は泡沫細胞の増殖によって拡大し, 泡沫細胞の間に形質細胞・リンパ球が散在している。泡沫細胞は洞内にも認められ, 胞体内にはPAS陽性の均質大顆粒を有するものが多く, 同時に血鉄素を含食しているものもみられる(図3)。

リンパ節: リンパ洞ならびに皮質では, 泡沫細胞の増殖が著明で, リンパ球は減少しており, 髄索には形質細胞が目立っている。ここでも泡沫細胞胞体内には, PAS陽性の均質性粗大顆粒を有するものが多いが, 腹部リンパ節では, 脂褐色顆粒を多量に有するものが混在している。

骨髓: 泡沫細胞の増殖が著明で, 赤芽球はやや減少し, 形質細胞が増数している(図4)。

右腎: 糸球体上皮細胞には泡沫細胞化したものを認め

表 1. 主要臨床検査成績

1. 尿 (3/VI): 蛋白(+) 糖(±) ビリルビン(-) ウロビリノーゲン(+) ウロビリリン(-)				4. 骨髓像 (3/VI)	
2. 血沈 (3/IV): 1 時間値 116 2 時間値 158				有核細胞数	321,000
3. 末梢血				骨髓芽球	0.4
赤血球数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	254	243	401	前骨髓球 N	6.6
色素素	39	41.5	70	E	—
色素係数	0.68	0.85	0.88	B	—
ヘマトクリット (%)	22	23	39	骨髓球 N	14.4
網状赤血球 (%)	32	68	10	E	1.0
粒球数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	262	3.2		B	—
白血球数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	21.1	20	27	後骨髓球 N	14.4
好中球 {	桿状核 (%)	19	26	E	0.4
	II 核	27.5	42	B	—
	III 核	38	23.5	桿状核球 N	6.4
	IV 抗	3.5	3.5	E	0.4
	V 核	—	0.5	B	—
好酸球	1	—		分葉核球 N	19.6
好塩基球	—	0.5	—	E	1.0
リンパ球 {	大	7.5	2	B	—
	小	0.5	2.5	リンパ球	16.4
単球	3	3.5	2	単球	0.6
				形質細胞	4.8
				細網細胞	—
				巨核球	+
				原赤芽球	0.2
				大赤芽球 B	0.6
				P	—
				O	—
				正赤芽球 B	4.2
				P	7.6
				O	0.6
				核分裂像	0.4
				M/E	6.7
				泡沫細胞	(+)
				8/1,000 有核細胞	
5. 血清化学検査					
		3/VI	13/VI		
総蛋白 (g/dl)		7.2	7.4	総コレステロール (mg/dl)	3/VI 25/VI
A/G		0.42	0.41	中性脂肪	147 182
Al. (%)		29.8	29.4	遊離脂酸	94
Gl. α_1 (%)		8.1	11.4	エステル比 (%)	650
α_2 (%)		18.9	18.4		70.2
β (%)		10.8	11.4		
γ (%)		32.4	29.4	尿素窒素 (mg/dl)	3/VI 27/VI
黄疸指数		3	4	Cl (mEq/l)	16.0 35.8
総ビリルビン (mg/dl)			1.3	Na (mEq/l)	102 104
直 値			0.2	K (mEq/l)	142 145
間 値			1.1	クレアチン (mg/dl)	4.5 5.5
CCLF	(-)	(-)			1.4
クンケル (U)			11.6		
S-GOT		93	84	Fe ($\mu\text{g/dl}$)	9/VI 42
S-GPT		40	56	Cu ($\mu\text{g/dl}$)	168
Al-P (K. A.)		15.2	34.8		

〔入院前臨床検査成績〕

	昭44. 3.	44. 11.	45. 3.	45. 5. 8.	45. 5. 24.
赤血球数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	450				256
白血球数 ($/\text{mm}^3$)					18,600
総コレステロール (mg/dl)	210	282	252	179	
S-GOT			54		245
A/G	1. 3

図 3：脾臓：髄索が泡沫細胞によって占められている。

図 4. 骨髄の泡沫細胞。

る。

肺：肺尖部の石灰化巣を中心とした線維化のほか、全体に肺胞内には泡沫細胞が多少とも出現し、所によっては肺胞を充満している。

心：心室中隔左室内膜直下には、出血と軽度の好中球浸潤を伴った新鮮硬塞巣を認める。

その他の諸臓器には著変を認めない。

泡沫細胞の組織化学的所見 表2のとおり。なお偏光顕微鏡による検索で、重屈折性は認められない。

電子顕微鏡的所見 肝・脾・腸間膜リンパ節の10%ホルマリン固定材料を、オスmium酸により再固定して電顕的に検索すると、肝細胞では、 1μ 弱ないし 7μ の径をもつ、同心円性層板状構造、いわゆるミエリン様構造(以下MF)をもつ顆粒がきわめて多数認められ、一部は融合して 10μ 程度の径をもつ多中心性顆粒を形成している。これら顆粒の存在により核は偏在するに至っている(図5)。一方肝の星細胞・脾およびリンパ節の泡

図 5. 肝細胞の電顕像：著明なミエリン構造を示す。

沫細胞には、MF 顆粒とはほぼ同じ大きさで、dense 無構造な顆粒が認められ、そのあるものには限界膜と思われる膜構造がみられる(図6)。この顆粒はMF 顆粒と混在しているが、その割合をみると、脾の泡沫細胞ではMF 顆粒のほうが少なく、リンパ節の泡沫細胞では均質顆粒のほうが少なく、肝星細胞では均質顆粒はきわめて少なくなっている(表2)。なお脾やリンパ節においては、MF 顆粒は形質細胞・好中球等にも少数ながらみられる。

肝組織の生化学的定量 表3のとおり。Phosphatidylserine (約8~10倍)、phosphoserine (約15倍)の著

図 6. 脾臓の泡沫細胞の電顕像：均質顆粒。

表 2.

	肝臓	脾臓	リンパ節	腎臓	肺臓
	肝細胞	星細胞	大食細胞	大食細胞	糸球体
PAS	—	+	+	+	—
アルシアン青	—	—	—	—	—
LF B	—	—	—	—	—
オイルレッド	±	±	±(+)	±(+)	±(+)
O	青+	青+	青+	青+	青+
ナイール青	青+	青+	青+	青+	青+
ズダン黒B	±	+	+	+	+
酸ヘマチン	—	—(+)	±(+)	/	/
電顕像					
MF	++	+	+	+	/
均質顆粒	—	+	+	+	/

注 1. ±：疑陽性 +：一部陽性（電顕：少数）

++：大部分陽性（中等数）+++：強陽性（多数）

2. 長期間ホルマリン固定後の検索である。

表 3.

肝組織内脂質 (mg/g. wet tissue)	本例	対照例
Cholesterol free	85	21
ester	137	61
Phosphatidyl choline	39	31
serine	32	2.4
ethanolamine	5.9	4.8
Phosphoserine	1.8	neg

しい増量を認める。また cholesterol (約4倍) の増量を認めるが, cholesterol ester は2~3倍の増量で, ester ratio は低下している。

考 案

1969年の織田ら¹⁾の報告以来、本邦で相次いで磷脂質性脂肪肝^{2,6)}あるいは特異な磷脂質症^{4,7)}が報告され、注目をあつめている。その特徴は、肝腫・微熱・軽度の肝機能障害・高脂血症があり、中年過ぎの女性に多く、肝細胞は明るく腫脹し、電顕的には多数のMF顆粒を認めることである。本例は高脂血症が明らかでないが、その他の点では報告例に一致するものである。そして高脂血症についても、入院前7ヵ月および3ヵ月の時点では軽度の高コレステロール血症を認めており、疾病の進行とともに血中の脂質はむしろ減少したと思われる。

先の報告例は生検材料によるものが多く、全身における分布は不明であるが、肝・脾・リンパ節・骨髓にMF顆粒をもつ細胞が認められており、本例の所見と共通している。本例の骨髓塗抹標本では、ギムザ染色で深青色に染まる粗大顆粒と泡沫様変化とが混在してみられているが、骨髓あるいは脾臓に泡沫細胞の出現する疾患として、Sawitskyらの泡沫細胞症候群⁸⁾、Saltzsteinの脾組織球内磷脂質蓄積症⁹⁾、Silversteinらのsea-blue histiocyte syndrome¹⁰⁾等の報告がみられる。これらの中には肝細胞にも磷脂質の蓄積を示した症例も含まれており¹¹⁾、着眼点の違いはあるがかなり近似した本質の疾患ということができよう。それら報告者によれば、蓄積物質は磷脂質・糖脂質・粘液多糖類等で、原因としては、血小板を主とした血球破壊や、ステロイド剤の影響等が考慮されているが、不明の代謝異常とも考えられている。

一方本邦の特異な磷脂質症の発生に、4-4'-Diethylaminooethoxy hexoestrol dihydrochloride (Dh 剤) の長期使用が大きな役割をもっていることが立証されつつある^{4,5,12)}。小野沢らは臨床例14例の報告を行い、Hexoestrolによる網内系の賦活を推測しており⁴⁾、足立らは同様症例5例と動物実験から、肝に蓄積しているのはfree sterolと酸性磷脂質で、本症の発生におけるDh剤の作用機序は、desmosterolからcholesterolへの過程を抑制することにあると主張している⁵⁾。しかし我々の症例の使用薬剤は前記したとおりで、Dh剤は使用されていない。

MF顆粒の形態発生についても議論が多いが、できあがったものの多くは一層の限界膜を有し、一般にはライソゾーム中に存在する磷脂質と考えられており、渡辺らもDh剤使用例の骨髓ならびに肝生検材料から、肝細胞・大食細胞に多数のMF顆粒の出現をみるのみならず、

形質細胞・リンパ球の空泡にも MF 顆粒を認め、それらに一致して 酸ヘマチン染色・酸フォスファターゼ・ β -グルクロニダーゼ陽性の所見を得ている¹³⁾。

ところで肝細胞中の MF 顆粒出現は、肝炎・閉塞性黄疸・アルコール性肝障害等の際にも認められ、Abraham らはクロロキン投与により肝細胞中に多量の MF 顆粒を形成させる実験を行い、磷脂質を豊富に有する膜構造の破壊による autophagy の可能性を示唆している^{14,15)}。しかし本例のごとく MF 顆粒の多量・広範な分布が推定されるとき、膜構造の破壊のみで説明することは困難で、足立ら⁵⁾がその一つの型を示しているごとく、脂質代謝過程における障害によっておこるものと理解すべきであろう。本例においては、電顕上の均質顆粒ならびに MF 顆粒の分布と、光顕上のエオジン好性・PAS 陽性顆粒ならびに H-E で不染・PAS 陰性の泡沫の分布とが、相互に一致している。さらに均質顆粒、エオジン好性・PAS 陽性顆粒の系統の分布にはほぼ一致して、ズダン黒 B・酸ヘマチン陽性を認める。

生化学的定量と電顕の MF 所見から、肝における磷脂質の蓄積は問題ないとすれば、上記の組織化学的所見は、MF 顆粒の多い細胞では、本来不染性の磷脂質が多いのか、あるいはその層板状膜構造は残存しているが、可染性の磷脂質が長期間のホルマリン固定によって流出したために陰性所見を呈したものであり、均質顆粒の多い細胞では、なんらかの原因で可染性の磷脂質が残留しているために陽性所見を呈すると理解される。本例の場合、消化試験で消えない PAS 陽性の成績から、粘液多糖類の関与を考慮したい。

今回の検索では、電顕的に均質顆粒と MF 顆粒の関係を推定するに足る資料は得られなかったが、渡辺らの動物実験の所見によれば、本例の均質顆粒に相当すると思われる顆粒にも、線細な層板状構造が認められている¹²⁾。以上本例にみられた電顕ならびに組織化学的所見は、本症における異常代謝過程中的で、粘液多糖類と磷脂質の関連を示唆するもので、Sawitsky, Silverstein ら¹⁰⁾が指摘していることと考えあわせて興味ある所見といえることができる。

最後に本症においては、網内系や好中球・形質細胞等の変化に伴って感染に対する抵抗性の減弱が考えられる

が⁵⁾、本例でも主訴の原因となったものは肝の多発性膿瘍の併発と思われる。その膿瘍は肉眼的に乾酪化を思わせる所見を呈したが、それは基盤に磷脂質脂肪肝があったために修飾された所見と解釈している。

結 語

近年注目をあつめている特異な磷脂質症に相当する65才女性の1剖検例を報告した。

本症は全身的な後天性の脂質代謝異常と理解されるが、本例においては Dh 剤の使用等直接の原因と思われるものは見出しえなかった。本例において興味ある所見は、電顕的に MF 顆粒の他に均質顆粒を認め、それぞれが光顕上での H-E, PAS, ズダン黒 B, ナイル青, 酸ヘマチン等に対する染色性に特徴を有していると考えられたことである。

本症は感染に対する抵抗性の減弱をきたすと考えられるが、本例においても多発性肝膿瘍が臨床症状の主体をなしていた。

ご校閲を賜った慶応義塾大学小林忠義教授に深謝する。なお本論文要旨は第34回日本臨床血液学会例会で報告した。

- 文 献 1) 織田敏次ほか：肝臓 10: 530, 1969.
 2) 鶴田吉昭ほか：日内会誌 60: 235, 1971. 3) 山本章：医学のあゆみ 73: 634, 1970. 4) 小野沢康輔ほか：日内会誌 59: 1228, 1970. 5) 足立進ほか：日内会誌 60: 224, 1971.
 6) Shikata, T. et al.: Acta Path. Jap. 20: 467, 1970. 7) 足立進ほか：日消会誌 67: 332, 1970.
 8) Sawitsky, A. et al.: Blood 9: 977, 1954. 9) Saltzstein, S. L.: Blood 18: 73, 1961. 10) Silverstein, M. N. et al.: New Eng. J. Med. 282: 1, 1970.
 11) Silverstein, M. N. et al.: Arch. Int. Med. 114: 251, 1964. 12) 渡辺陽之輔ほか：日本電子顕微鏡学会総会, 1971. 13) 渡辺慶一ほか：日本血液学会秋季討議会, 1970. 14) Abraham, R. et al.: Exp. & Mole. Path. 9: 212, 1968. 15) Abraham, R. et al.: Exp. & Mole. Path. 12: 148, 1970.