《症 例》

磷脂質性肝硬変症の1剖検例

亀田 治男 陳 家茂 志方 俊夫 長嶋 和郎*

緒 言

最近磷脂質脂肪肝 phospholipid fatty liver が注目され、臨床的ならびに実験的研究に関する報告が相次いでいるが、とくに drug-induced lipidosi s としての病態、foam cell syndrome あるいは syndrome of the sea-blue histiocyte との関係、電顕的に認められる細胞質内のミエリン様構造物の起原などが問題となっている。一方、磷脂質脂肪肝がどのように進展するのかは、脂肪性肝硬変の成立とも関連して興味ある事柄である。著者らは磷脂質脂肪肝によると思われる細顆粒性中隔性肝硬変の1剖検例を経験し、肝細胞内にきわめて多数のアルコール性硝子体と同様の硝子体を認めたので、磷脂質性肝硬変症 phospholipid fatty liver cirrhosis として報告する。

症 例

患者：80才、女子。

主訴：食欲不振、腹部膨満感、全身倦怠感。

家族歴：特記すべきことはない。

既往歴：昭和36年高血圧を指摘された。昭和39年7月胆石症のため東大第1外科において胆嚢摘出術をうけたが、手術時肝は表面平滑でとくに異常を認めず、肝機能にも変化は認められなかった。この際輸血をうけていない。また飲酒・栄養障害などの既往もない。

現病歴：昭和45年2月ごろ全身にかゆみを覚え全身倦怠感があった。同年4月医師から肝機能障害 (SGOT 55, 総コレステロール 372 mg/dl) を指摘され、6月には食欲不振・易労感が現われて、SGOT 値も 97 と上昇した。8月から腹部膨満感増強、腹水の存在を指摘されて、同年10月21日東大第2内科に入院した。

入院時理学的所見・諸検査成績：体格・栄養中等度。黄疸はなく、胸部では心濁音界正常であるが、心尖部から心基部にかけて Levine 第3度の収縮期雑音を、また両肺野下部に湿性う音を聴取した。腹部では腹水所見を

認め、肝を右鎖骨中央線上4横指、脾を1横指触知した。肝の辺縁は鈍で表面は平滑である。下肢に浮腫はなく、神経学的に異常を認めない。

血液では Hb 13.7 g/dl 赤血球数 432 万、白血球数 9,700。糞便に特異な所見なく、尿のウロビリノーゲン反応が強陽性であった。血沈は1時間 48 mm と促進し、CRP (++) である。血清生化学は A/G 比 0.4, 総蛋白 6.7, 黄疸指数 7, GOT 62, GPT 11, LDH 280, アルカリ性フォファターゼ 11.0 (K-A 単位), TTT 6, Zn TT 12, BUN 11 mg/dl, Na 138・K 4.1・Cl 107 mEq/l で、総コレステロールは 256 mg/dl であった。腹水は濾出液で異型細胞を認めず、心電図は正常で、胸部 X 線写真は全肺野に肺紋理の増強を示している。消化管 X 線造影検査では食道静脈瘤はみられず、胃の幽門前庭部にニッシュを認めた。80才と高令であること、腹水の存在すること、呼吸器の病変の存在することなどから腹腔鏡検査・肝生検は施行できなかった。

経過：肝硬変症・胃潰瘍・肺線維症と診断し加療したが、ときに微熱を示し、昭和45年12月中旬より意識障害が現われ、さらに嘔吐など幽門狭窄症状が持続し、昭和46年1月6日死亡した。昭和45年12月16日の肝機能は黄疸指数 11, GOT 77, GPT 21, ZnTT 17, Al-Pase 12.0 (K-A 単位) である。当科受診以前の経過と治療とを検討したが、昭和44年1月より昭和45年8月に至る1年7ヵ月間、4,4'-diethyl-aminoethoxy hexestrol dihydrochloride (Coralgil) 1日 75 mg の経口投与をうけていた。

剖検所見：

1. 肝硬変：1,360 g で表面は細顆粒状を示し (図1)、組織学的には偽小葉は小さく垂小葉性で、偽小葉内に Glisson 鞘・中心静脈を認めず、偽小葉の境界はほぼ明瞭である (図2)。脂肪性肝硬変と似た中隔性の F 型肝炎硬変の所見である。肝細胞質は明るく、アルコール性硝子体と同様の硝子体が多数に認められる (図3, 4) が、とくに偽小葉周辺部に多い。電子顕微鏡的観察はホルマリン固定後の肝について行っているが、肝細胞質内には

* H. Kameda, C. M. Chen: 東京大学 第2内科; T. Shikata, K. Nagashima: 同 病理。

図 1. 肝臓の肉眼写真。その表面は細顆粒状の凹凸を示す。

図 2. 肝臓の組織像。弱拡大 (×52) アザン染色。ほぼ完成された亜小葉性肝硬変症

図 3. 肝細胞は大きく腫大し、細胞質は明るく泡沫状を示す。アルコール性硝子体がこの拡大でもみられる (矢印)。

図 4. 肝細胞内のアルコール性硝子体 (矢印)。多数のアルコール性硝子体が細胞質内にある。

図 5. 肝細胞の電顕像。多数のミエリン様構造物が細胞質を満たしている。

図 6. 脾臓の組織像。ことに脾髄の細網細胞に著明な泡沫化がみられるが、所により泡沫化した脾洞内皮細胞もある。

明らかなミエリン様構造物が認められる (図5)。また Kupffer 星細胞内にも同様のミエリン様構造物が認められた。

2. 脾腫: 220 g で、髄索の細網細胞、洞内皮細胞は腫大し、泡沫化している (図6)。

3. 骨髓: 泡沫細胞が認められる。

4. 肺: 著明な肺気腫があり、とくに両上葉に高度である。肺胞内に泡沫化した肺胞上皮の脱落をみる。

5. 腹水: 4,700 ml

6. 胃潰瘍: 胃幽門前庭部に 1.3×1.1 cm 以下の数個の胃潰瘍ならびにエロジオンがあり、胃内には約 100 ml のコーヒー残渣様物を認め、直接死因となった。

7. 大動脈: 動脈硬化が高度である。

考 案

1. 本症例の特徴

本例は1年7ヵ月にわたり 4,4'-diethyl-aminoethoxy hexestrol dihydrochloride の投与を受け、肝機能障害、高コレステロール血症、腹水貯留を示した 80 才の女性で、剖検により細顆粒状の中隔性肝硬変と肝細胞内のミエリン様構造物を認め、さらに全身性にも磷脂質脂肪肝に特徴的な病変を示したものである。肝組織像は一見脂肪性肝硬変と同様であるが、脂肪滴は認められず、また本例には飲酒・栄養障害の既往歴もない。一般に脂肪性肝硬変の成立には 10 年以上の経過を必要とするとされているが、6年前の胆石の手術時には機能的・肉眼的にはあるが肝硬変を認めていないので、その後発生し成立した病変であると考えてよい。このような特徴的な臨床所見・経過・病理所見などから、本症例は磷脂質性肝硬変であるとしてよいと思う。

2. 磷脂質性脂肪肝と泡沫細胞症候群

磷脂質性脂肪肝 phospholipid fatty liver は臨床的に肝・脾腫大、るい瘦、微熱、血沈促進、高脂血症などを示し、肝組織の電顕的所見として肝細胞内にミエリン様構造物を認める疾患で、織田・志方¹⁻³⁾によって報告されたが、西川⁴⁾、足立⁵⁻⁶⁾、関⁷⁾は同様の症例に共通していることは冠疾患・心疾患・高血圧症などがあり、発病前に 4,4'-diethyl-aminoethoxy hexestrol dihydrochloride を服用していたことで、さらに動物実験によっても本剤によって同様の病変をきたすことを認め、drug-induced lipodosis として報告した。その他本症に関する多くの発表がなされている⁸⁻¹²⁾。

1954 年 Sawitsky 氏¹³⁾は骨髓・脾の網内系細胞に泡

沫様の細胞が出現することを指示し、その後 Silverstein 氏^{14,15)}や菅¹⁶⁾によっても確かめられ、foam cell syndrome または syndrome of sea-blue histiocyte といわれている。その後三浦¹⁷⁾、小野沢¹⁸⁾の報告があり、磷脂質の肝細胞内蓄積と 4,4'-diethyl-aminoethoxy hexestrol dihydrochloride の長期使用とが指摘されているので¹⁸⁾、磷脂質脂肪肝と泡沫細胞症候群とは同じ疾患と考えられる。ただ報告された症例は、磷脂質脂肪肝が中年以後の女子に多いのに対し、小野沢らの泡沫細胞症候群は高令男子に多かった¹⁹⁾。また外国の症例は若年者が多く、外国の症例と日本のものが同じかどうかはいまだ不明である。

3. 磷脂質性肝硬変

磷脂質脂肪肝が薬剤中止により消退するものか、不可逆性に進展するものかについてはなお十分に解明されていない。肝硬変への進展には薬剤の投与法や期間ばかりでなく、栄養・食餌・他疾患の合併など患者側の条件も複雑に関係するものと考えられるが、わが国には比較的少ない脂肪性肝硬変の病態とも関連して検討を要する問題である。

磷脂質脂肪肝と関係のある肝硬変症については、最近武藤¹⁹⁾、伊藤²⁰⁾、鶴田²¹⁾の報告があり、また小野沢¹⁸⁾その他の症例のなかにもみられるが、著者らの例は、薬剤投与前に肝病変のないことを開腹術により確認していること、肝硬変の偽小葉が亜小葉性で境界が明確であり、完成された中隔性肝硬変である点に特徴がある。

4. アルコール性硝子体

わが国ではアルコール性肝硬変、アルコール性肝炎は欧米に比較して低率であるが、アルコール性硝子体 (Mallory 体) をみることもまれである²¹⁾。アルコール性硝子体の起源についてはミトコンドリアに関係するものとするものと、小胞体に関係するものとする考えがあるが、わが国の症例では、本報告例にみるような多数の硝子体をみることはない。

この硝子体性は、形態学的にアルコール肝にみるアルコール性硝子体²³⁾と同様のもので、同一物と考えてよい。したがって従来のアルコール性硝子体に含めて、アルコール性硝子体と呼んでさしつかえないと思われるが、アルコールによるものではないことに注意する必要がある。高田²⁴⁾はラットのアルコール飼育実験で脂肪豊富食によりアルコール性硝子体の出現しやすいことをみている。また高脂血症を起こす慢性胆汁うっ滞、ことに原発性肝硬変症にアルコール性硝子体が出現するという事実もあ

る。これは本例のような脂質代謝異常例に多数のアルコール性硝子体が出現したこととも関連しており、アルコール性硝子体の出現には脂質代謝の関係が深いことを示唆するもので興味深い。

結 語

6年前の胆石症の手術時に肝に異常を認めなかった80才の女性が、1年7ヵ月にわたり4,4'-diethyl-aminocethoxy hexestrol dihydrochlorideの投与をうけ、食欲不振・易労感・微熱・腹水・肝脾腫・血沈促進・肝機能障害・高コレステロール血症を示し肝硬変症と診断したが、胃潰瘍に伴う狭窄症状を呈して死亡した。剖検により電顕的に肝細胞内にミエリン様構造物を認め、肝その他全身の臓器に磷脂質脂肪肝に特徴的な所見がみられた。また肝は細顆粒状の中隔性肝硬変の像を示しており、本例は臨床所見・経過・剖検所見などよりみて、磷脂質性肝硬変であると考えて報告した。なお肝細胞にきわめて多数のアルコール性硝子体と同様の硝子体を認めたので、その意義についても考察を加えた。

本論文の要旨は、昭和46年9月4日第125回日本消化器病学会関東甲信越地方会において発表した。

文 献 1) 織田敏次ほか：肝臓 10:530, 1969.

2) 志方俊夫ほか：肝臓 12:256, 1971. 3) 志方俊夫ほか：臨床成人病 1:255, 1971. 4) 西川光夫ほか：日内会誌 59:31, 1970. 5) 足立進ほか：日消会誌 67:332, 1970.

6) 足立進ほか：日内会誌 60:224, 1971. 7) 関孝一ほか：肝臓 12:266, 1971. 8) 山本純子ほか：日内会誌 59:174, 1970. 9) 木下康民ほか：日内会誌 59:971, 1970. 10) 山本章：医学のあゆみ 73:643, 1970.

11) 鶴田吉昭ほか：日内会誌 60:235, 1971. 12) 田中繁ほか：肝臓 12:537, 1971. 13) Sawitsky, A. et al.: Blood 9:977, 1954. 14) Silverstein, M. N.: Arch. Int. Med. 114:251, 1964. 15) Silverstein, M. N. et al.: New Engl. J. Med. 282:1, 1970.

16) 菅芳一ほか：臨床血液 6:497, 1965. 17) 三浦亮ほか：臨床血液 10:119, 1969. 18) 小野沢康輔ほか：日内会誌 59:1228, 1970. 19) 武藤良知ほか：第221回日内会関東地方会, 1971. 20) 伊藤円ほか：第7回日肝会総会, 1971.

21) 鶴田吉昭ほか：第223回日内会関東地方会, 1971.

22) 市田文弘：診療 17:321, 1964. 23) Mollory, F. B.: Bull. Johns Hopkins Hosp. 22:69, 1911.

24) 高田昭ほか：肝臓 9:488, 1968.

*

*

*

*

*

*

*