＜原 著＞

キノホルムによる肝傷害の病理

志 方 俊 夫 藤 原 研 司 遠 藤 久 子*

はじめに

最近 SMON がキノホルム中毒にほかならないという考え方が強くなるにつけ、肝におけるキノホルムの代謝、排泄などが問題になっているが、これとは別に人体例で肝内閉塞性黄疸がキノホルムによりおこることを我々は見出した。我々は以前から組織学的に細胆管炎の形を示し、臨床的には肝内閉塞性黄疸のパターンをとる症例の原因の追求を行ってきた。たまたまそのような症例の1例が、下肢のしびれ感など SMON 様症状をおこしたことから、キノホルムによる肝傷害を疑い、東京大学薬学部薬品分析化学の田村善蔵教授に依頼して、肝臓よりガスクロマトグラフィーでキノホルムの検出を行ってもらったところ、キノホルムを検出しえた。そこで同様な臨床症状および病理組織学的変化を示す他の3例につき同様な検索を行ったが、これらの症例で、肝臓よりキノホルムが検出され、他の肝外閉塞性黄疸の症例ではほとんどの症例でキノホルムが証明されなかった。これらの剖検例の肝病変はひとつの共通のパターンを示し、キノホルムとかかる特徴ある肝病変の関連が十分に疑われたのである。

この4例の肝内閉塞性黄疸を示す症例のうち、3例の臨床経過などについてはすでに報告したが¹⁾、今回は病理学的所見を主体にし、またその後ラットおよびウサギで行ったキノホルム投与実験の肝の組織学的、電子顕微鏡的所見と対比した結果を報告する。

材料および方法

人体例は肝疾患、および癌による重篤な病変の経過中、肝内閉塞性黄疸のパターンを示した4例の剖検例である。他の原因による閉塞性黄疸の症例および SMON の症例の剖検例も比較検討した。

動物実験はラットおよびウサギを用い、キノホルム投与後、肝組織を光学顕微鏡的ならびに電子顕微鏡的に検

索した。投与方法は飲料水中にキノホルムを混入し、1日約 100mg per kg を2ヵ月にわたって投与した。

結 果

4例の剖検例の肝でガスクロマトグラフィーによりキノホルムが検出されたが、これらの症例はいずれも一種の肝内閉塞性黄疸のパターンを示した。そのうち3例の臨床経過はすでに報告したが、それぞれ既存の肝疾患があった。つまり第1例は慢性肝炎（既報では乙'型肝炎硬変と記載）、第2例は乙型肝炎硬変、第3例は脂肪性肝硬変である。第4例は既存の肝疾患はなく咽頭癌による高度の悪液質が存在した。この症例は耳鼻科の症例で肝機能はあまりよく調べてないが、死亡前1ヵ月ころより黄疸が現われている。その前後より血清総蛋白は極度に減少し 5.0 から死亡時には 3.7 となっている。死亡5日前の肝機能では GOT 360, GPT 119, AL-P 25 (K. A. 単位) であった。

剖検所見では4例とも肝外胆管に異常はなく、肝内胆管もその末梢の部分以外は著変はなかった。

肝臓の重量は慢性肝炎を示す第1例が 1,640 g, 乙型肝炎硬変の第2例が 1,050 g, 脂肪性肝硬変の第3例が 1,700 g, 第4例は 1,000 g であった。

組織学的にはそれぞれの原疾患、つまり慢性肝炎、乙型肝炎硬変、脂肪性肝炎が認められるほか、この4例に共通した所見がみられる。

つまり小葉内では肝細胞に空胞変性が認められ、ことに核に隣接して大きな空胞が出現し、核がそのために三日月型になっている所見がある。中性脂肪はあまり認められない。また、Kupffer 星細胞は著明に泡沫細胞化して静脈洞内に突出している（図1）。この肝細胞ないしは Kupffer 星細胞の変化は症例によっては必ずしもそれほど明瞭ではない。しかし次に記載する小胆管の変化はすべての症例で著明に認められる。

小葉周辺部においては小胆管 cholangioles が著明に増生し、その一部は内腔が拡大して胆汁栓を入れている。この胆汁栓は黄緑色の胆汁色を呈するものばかりでなく、

* T. Shikata, H. Endo : 東京大学 病理 ; K. Fujiwara : 同第1内科。

図 1. 人体例。肝細胞の空胞変性，ことに核に接した空胞（右側の矢印）Kupffer 星細胞の泡沫化（左側の2本の矢印）が著明である。

図 3. Glisson 鞘の強拡大，膨大部の拡大，小胆管増生，小胆管内外の好中球を主体にした細胞反応。

図 2. Glisson 鞘が拡大し小胆管の増生と好中球を主体にした細胞反応が著明（人体例）。

図 4. 所により小胆管および膨大部の内腔は拡大し，胆汁栓を入れるが胆汁栓の中にはエオジンで均質に赤くそまるもの，またヘマトキシリンで顆粒状にそまる物質もみられる。

図 5. キノホルム投与ウサギの肝細胞，小胞体内腔の拡大，ミトコンドリアの腫脹，リボ蛋白様のオスミウム好性顆粒の出現，キノホルムと思われる結晶がみられる。

図 6. キノホルム投与ウサギ，ミトコンドリアの著明な腫脹とクリステの消失。

図 7. 空胞中のキノホルムと思われる結晶.

図 8. キノホルム投与兎, 核に接した空胞の形成は人体例とよく似ている.

エオジンで均質に染まるもの、またヘマストキシリンで青く染まる顆粒状の物質などをまじえ、肝汁成分の異常を物語っている。増生した小胆管周囲には好中球をまじえた細胞浸潤が認められる(図2~4)。

肝臓以外の変化としては4例全例に脾臓に著明な変化を認めた。つまり好中球の反応を伴う脾実質壊死から線維化におよぶ変化である。

動物実験では、組織学的に肝臓に著変を認めないことが多いが、症例によっては、肝細胞に空胞化の傾向とKupffer 星細胞の泡沫化がある。とくに核に隣接して空胞の出現する所見が明瞭な症例がある。小胆管の増生、胆汁うっ滞は少なくともキノホルム単独投与群では認められなかった。四塩化炭素とキノホルムの同時投与を行うと小胆管の増生が認められるが、症例によっては四塩化炭素の投与のみでも小胆管増生が認められるので意味づけはむずかしい。

光学顕微鏡的にはほとんど変化を認めない症例でも電子顕微鏡的には肝細胞に著明な変化がみられる。つまり図5~7に示すように小胞体内腔は囊腫状に拡大し、どこにより滑面小胞体の内腔に球形のオスミウム好性の物質を多数入れている。また空胞状に拡大した小胞体の中にはキノホルムと思われる針状結晶を入れている。疎面小胞体はむしろ増生し、遊離リボソームも限局して増生しているところがある。滑面小胞体の増生はない。ミトコンドリアは著明に腫脹し、クリステの消失がみられる。また図8にみられるように、核の周囲に核を圧排するような形で空胞が出現する。

考 察

SMON がキノホルムによる神経傷害にはかならずことが明らかになるに従って、キノホルムの吸収、代謝が詳細に再検討されている。キノホルムの肝内での抱合、排泄に関連して、キノホルムによる肝傷害も問題になる。キノホルムによる肝傷害はすでに1933年に報告されており²⁾、肝細胞の脂肪変性がおこることが述べられている。もちろん当時電子顕微鏡による検索は行われていない。

キノホルムを大量に動物に投与すると、光学顕微鏡的にはほとんど変化を認めなくとも電顕的にミトコンドリア、小胞体に著明な変化がおこる。おもしろいことには、滑面小胞体の増生はみられずむしろ疎面小胞体が増生する。小胞体内腔は拡大して空胞化し、また核に隣接して大きな空胞が出現する。この肝細胞の細胞質の変化は人体例でみられる肝細胞の空胞変性、核に隣接した空胞

の出現ときわめてよく一致する。

動物で空胞中に針状結晶が出現するが、このような結晶は普通の肝病変では認められず、この際投与されているものがキノホルムだけであることから、おそらくキノホルムの結晶であろう。

動物では明らかな胆汁うっ滞のタイプの肝傷害をおこしえなかったが、人体では既存の肝疾患、あるいは重篤な全身性病変があるとキノホルムは肝内胆汁うっ滞の傾向を示す肝傷害をおこす。東大薬学部薬品分析の田村善蔵教授により、キノホルムが肝臓に証明された4症例はいずれも共通した肝病変を示した。これが単に胆汁うっ滞によりキノホルムの排泄が疎止されたため二次的な沈着がおこったかどうかに関しては、肝外胆汁うっ滞の症例では肝臓にキノホルムが証明された例がきわめて少なかったという事実がある。一方、SMON 患者でも必ずしも肝臓にキノホルムが証明されるとは限らない。

おそらく既存の肝傷害、あるいはそのほかの重篤な病変のあるとき、キノホルムの抱合解毒がうまくゆかずかかる病変を引きおこすのであろう。

薬物による肝内胆汁うっ滞に関しては、肝細胞における胆汁、ことに胆汁酸形成能が問題であって、モノ水酸化胆汁酸の増加が胆汁のミセル構造の変化をきたし、これによる二次的な変化が肝細胞の bile canaliculi を中心とした変化、また小胆管の変化を引きおこすという考え方があつた。また薬物自体が胆汁のミセル構造の変化を引きおこす可能性も考慮されている。

このような考え方からキノホルムの症例をみれば、肝細胞の変化が原発性病変であり、小胆管の変化は必ずしもキノホルムに特有でない二次的な変化と考えることができる。

結 論

キノホルムによる肝傷害を人体例で見出したが、これらはいずれも臨床的には胆汁うっ滞の傾向を示す肝機能異常を示し、病理学的には肝細胞の空胞変性、核の周囲の空胞形成、Kupffer 星細胞の泡沫化、小胆管増生とその内腔での胆汁栓形成、好中球の反応など共通の特徴ある所見を示した。ただこのような肝病変は既存の肝疾患があるか、あるいは重篤な全身症状のみみられるものに限られた。

動物にキノホルムを投与すると、肝細胞においてミトコンドリアの腫脹、小胞体内腔の拡大、キノホルムと思われる結晶の沈着、核に隣接した空胞形成などがみら

れた。

最後にキノホルムのガスクロマトグラフィーによる検出をしてくださった東大薬学部薬品分析化学田村善蔵教授、技術的にご助力くださった岩坂茂氏、三原泰氏、および斎藤順子嬢、また論文の作製に努力された武田やす子嬢に深甚な感謝をささげる。

文 献 1) 藤原研司, 堺隆弘, 兼高達式, 鈴木宏, 織田敏次, 志方俊夫: 肝硬変にみられた著明な肝内胆汁

うっ滞とその成因に関する考察, 肝臓 12: 458~459, 1971. 2) David, N. A., Johnstone, H. G., Reed, A. C. & Leake, C. D.: The treatment of amebiasis with iodochlorhydroxyquinoline, JAMA 100: 1658, 1933. 3) Popper, H. & Schaffner, F.: Pathophysiology of cholestasis, Human Pathology 1: 1, 1970. 4) 志方俊夫, 藤原研司, 遠藤久子, 織田敏次: キノホルムによると思われる肝内閉塞性黄疸, 医学のあゆみ 81: 711~712, 1972.

* * * * *