〈症例報告〉

小児肝硬変症の家族発生例について

三辺 謙 岩村健一郎 川村達之助
野崎 学 小林 信正 亀谷麒与隆*

1. ま え お き

小児の肝硬変症は胆道の先天性閉塞による胆汁性肝硬変症が多いのであるが、それ以外に壊死後性肝硬変もしばしばみられ、しかもそれが家族性に発生することがある。このような家族性小児肝硬変症は大体において同胞が同じ年頃になると発症することが多く、もとより原因不明であるが、先天性体質性素因が重要な因子であろうと考えられる。われわれは同胞5名のうち4名までが黄疸腹水を主徴とし、比較的短時日のうちに肝性昏睡に陥つて死亡した1家族のうちの末子を観察し、剖検によつて壊死後性肝硬変であることを確かめ、他の3名も相似た年齢で発病し、同じような症状、経過をとつたことから小児肝硬変の家族性発生例と考えた。このような場合には Wilson 病の神経症状を欠くいわゆる腹型 Wilson 病を考慮しなければならないが、以下われわれが観察したところを述べる。

2. 自 験 例

症例 中○純○, 7年1月の女兒。

主訴 黄疸, 腹部膨満, 傾眠。

現病歴 患者は従来乗物酔をしたことはなかつたが、昭和37年8月30日、山口県から汽車で帰京の途中、食物残渣を数回嘔吐した。その日の夕刻に帰宅し、ただちに近医の診をうけ、感冒だろうといわれたが、9月3日に黄疸と肝腫脹のあることを指摘された。その後黄疸はかなり急速に増強し、嘔吐が続いていた。9月11日近医の紹介にて慶大内科外来を訪れ、肝機能検査をうけた

が、その成績は血清総ビリルビン値 4.6 mg/dl, うち直接型 3.4 mg/dl, TTT 8.2, CCLF (卅), CoR R₀, アルカリフォスファターゼ 12.3 単位, 血清蛋白濃度 7.0 g/dl, アルブミン 2.0, α-グロブリン 0.6, β-グロブリン 0.9, γ-グロブリン 3.4 (いずれも g/dl), A/G 比 0.4 であつた。その後数日して上記の症状に腹水貯留も加わり、またのちに意識が軽度障害され、傾眠状態となり、悪化の一途を辿つたので、10月4日入院した。

既往歴 5歳のとき自家中毒症といわれたことがある他に著患はなく、肝炎を思わせる症状があつたことはない。

家族歴 父母健在であるが、母は21歳時に軽い黄疸に罹患したことがあり、母の妹も黄疸に罹患したことがあるが、現在健存している。同胞5名、患者はその末子である。一番上の姉は21歳で健在であるが、長兄は9歳、次兄は7歳、三兄は8歳にしてみな黄疸と腹水を主徴として2週ないし4カ月間で肝性昏睡に陥つて死亡したという。

入院時所見 身長 117 cm, 体重 26 kg で、体格は中等であるが、痩せている。体温 37.6°C, 脈拍 106 至で整調, 呼吸 30。意識は傾眠状態, 眼球結膜および皮膚の黄疸顯著。瞳孔左右同大, 正円, 対光反射正常, 角膜縁の Kayser-Fleischer 環は認められない。胸部所見としては心尖部に収縮期雑音を聴取したが、肺野に異常所見はない。腹部は全般に膨満し、波動著明。上腹部に軽度の腹壁静脈の怒張を認める。肝は正中線上で1横指触知、辺縁鋭利であるが、その他は腹水貯留のため、はつきりした所見が得られなかつた。四肢に浮腫なく、腱反射は正常で、病的反射、筋強剛、振顫などはない。

諸検査成績 肝機能検査 (4/X) 黄疸指数 300, 総ビリルビン値 39.6 mg/dl, 直接型 24.4 mg/dl, TTT 7.0, CCLF (卅), CoR R₀, Gros (卅), 総コレステロール 62 mg/dl, アルカリフォスファターゼ 3.2 B.U., SGOT 124, SGPT 30, 血清鉄 267 μg/dl, 血清銅 276 μg/dl,

* K. Sambe(教授), K. Iwamura, T. Kawamura, M. Nozaki, N. Kobayashi, K. Kamegaya: 慶応大学内科。

図 1. 肝表面は大小不同の顆粒状を呈し、一部に不規則な瘢痕もみられ、壊死後性肝硬変の特徴を示している。

Ceruloplasmin Ext.=0.03 (純粋 ceruloplasmin なきため換算できないが、この数値は正常よりも著しく低値であることは確実である), 血清蛋白濃度 6.4 g/dl, A/G 0.5, NPN 32.9 mg/dl, Urea-N 9.1 mg/dl.

血液像 (4/X): 赤血球 230×10^4 , 血色素 53% (Sahli), 色素係数 1.15, Ht 27%, 網赤血球 60%, 粒球 68,000, 白血球 23,400, 好中球 82.0% (骨髓球 1.5%, 後骨髓球 1.5%, 桿状核 4.0%, 分葉核 75.0%), 好酸球 1.0%, リンパ球 13.5%, 単球 3.5%.

尿: 色調褐色, 比重 1024, 蛋白 (±), 糖 (+), ウロビリノーゲン (±), ウロビリニン (-), ビルルビン (+), アセトン (-), 顕微鏡的検査では異常なし.

以上の臨床諸検査成績が示すように、血清ビリルビン、とくに直接型の増量、膠質反応陽性、血清蛋白分画でγグロブリンの増量、A/G 比の逆転がみられ、トランスアミナーゼ活性値は比較的軽度上昇を示すにすぎないので、肝硬変症が考えられた。家族性発生という点から Wilson 病の腹型も一応考えられたが、血清 ceruloplasmin 値は低値であつたが血清銅値は高く、尿中銅量およびアミノ酸量の測定は現在実施していないので測定不可能であつた。入院以来重症肝硬変症として肝底療法につとめ、切迫肝昏迷に対しては ACTH の点滴静注を行なつたが、症状は悪化の一途を辿つて入院第3病日に死亡した。

剖検所見 (No. 6400)

- (1) 壊死後性肝硬変 (肝重量 500 g) (図 1, 2)
- (2) 脾腫 (200 g)
- (3) 出血傾向 (食道, 胃, 空腸, 回腸, 心嚢内面, 胸膜, 腎盂, 膀胱, 子宮体部)

図 2. 断面は大小不同の再生結節と、斑状および不規則帯状の線維化を示す。線維化はとくに肝門部に著しい。

- (4) 黄疸
- (5) 脳腫大 (1,345 g)
- (6) 腹水 (1,400 c)

肝の組織学的所見 (図 3, 4) 肝小葉は大小様々であつて、本来の小葉が完全に間質に置きかえられた部分もある。各小葉において中心静脈は中心になく、偏在するもの、明らかに認められぬものあり、偽小葉を形成する。肝細胞索は完全に破壊され、肝細胞は著しく変性し、部分的に壊死に陥つたものもある。核膜は明瞭に認められるが、核質は著しく多様性で、ほとんど染色質が認められないものもあるが、空泡化はない。胞体には脂

図 3. 再生結節と不規則な瘢痕部を示す。肝細胞の大小不同、多染色性、胞体の空泡化が著明で、線維性結合組織には著明な円形細胞浸潤がみられる。また肝小葉が崩壊消失したために数個の portal triads が一部の瘢痕内に相接して存在することを示唆する像もみられる。再生結節周囲が瘢痕組織によつて削り取られている像もみられる。すなわち壊死後性肝硬変である。

図 4. 再生結節と瘢痕部との境界は不規則、不明確で、瘢痕組織内に肝細胞の小集簇がみられる。一部の肝細胞は胞体の空泡化を示す。

肪変性かなり著明であるが、その分布は小葉全体にわたってびまん性である。間質結合質の増生が著明で、主としてリンパ球、形質細胞から成る細胞浸潤および偽胆管の増生がみられる。

脳基底核の組織学的所見 1部に Neuronophagia がみられるが、他に著変は認められない。

3. 考 按

肝レンズ核変性症 (Wilson 病) が中枢神経系の症状を呈しないまま、重症肝硬変症から吐血あるいは肝性昏迷を起こして死亡することがあり、このようなものは Wilson 病の abdominal type と呼ばれている¹⁾。ことに小児ではそういう例が多く、しかもこういう症例だけが Wilson 病の家族に多発することがある。Chalmers ら²⁾ は 2 家族より由来した 5 例の腹型 Wilson 病を報告しているが、そのうち 1 家系の 3 例は神経症状を呈することなく死亡し、他の家族の 2 例中 1 例だけが神経症状を呈したが、それは黄疸や肝腫脹を初めて認めたときから 7 年も経たのちのことであると述べている。さらに Lygren³⁾ は一家族中に Wilson 病が生化学的ならびに剖検で確かめられたもの 2 人のほかに、黄疸と腹水のあったものが 3 人あり、そのうち 2 例が死亡したとし、6 人の同胞中 4 人が非常に若くて死亡し、その全例が肝障害の徴を呈していたことから同一疾患であると考えるのが当然で、これらは Wilson 病の頓坐型であろうとした。

Chalmers ら²⁾ は肝硬変症の症状だけが現われ、脳症状が出現しないという腹型 Wilson 病の文献的考察を行なっているが、このような報告は古くからあつて、1912 年に Wilson の著書が刊行された 4 年後に Bramwell⁴⁾

が 16 年前にみな若年者の肝硬変症が同胞 4 名に発生したのが腹型 Wilson 病であつたかも知れないと述べ、1925 年 Barnes, Hurst⁵⁾ は、1 家族中の 8 人の子供のうち、定型的な Wilson 病を呈した 3 人は、肝症状が神経症状の発現に少なくとも 2 年は先立つて現われ、第 4 子は神経症状を呈することなく劇症肝疾患で死亡し、その剖検で脳病変が発見されたと報告している。Schindler, Kindschi⁶⁾ は若年性肝硬変症の同胞 3 例を報じているが、うち 2 例には Wilson 病を思わせる徴候が現われている。また、Parsons⁷⁾ は一家族の 9 人の子供のうち 5 人が肝硬変症で死亡したが、そのうち 1 人は神経症状をもち、他の 1 例は剖検で基底神経核の血管周囲出血が散在性に証明されたと報じている。

以上のように、小児肝硬変症の家族性発生を認めた場合には、神経症状を欠如したいわゆる腹型 Wilson 病をつよく疑うことが必要である。神経症状がまったく認められない場合でも、家族のうちに、ことに同胞の中に若年性肝硬変症をみたときは、Kayser-Fleischer 輪を注意して slit lamp で探してみる。それが認められれば問題はないが、認めにくいことや、実際に欠如していることも少なくない。そこで種々の生化学的検査法が必要となってくる。すなわち、尿中銅⁸⁾ およびアミノ酸⁹⁾ の排泄量増大、血清中 ceruloplasmin 値低下¹⁰⁾ を証明することである。Ravin¹¹⁾ は Wilson 病の迅速診断法として血清の Copper-oxidase 活性値低下の比色測定法を発表しているが、これは ceruloplasmin oxidase の作用の測定法と解すべきであろう。Wilson 病ではこのように蛋白質 (α_2 グロブリン) と結合している銅の量は著しく減少しているが、血清銅値は軽度低下している¹²⁾ か、ほぼ正常¹³⁾ であるとされている。また、臓器内銅量は肝および脳基底核においてきわめて増量しており、組織化学的にもこのことが証明されている。Green¹⁴⁾ は本症の肝、脳、脾などの組織化学的検査において、肝では再生した肝実質細胞および変性に陥った肝細胞内に銅顆粒が認められ、また肝および脾の細網内皮細胞にも認められ、脳では被殻、尾状核、淡蒼球の小血管壁と毛細血管の周囲に証明されるが、決して一様に分布しているのではないと述べている。

さてわれわれの症例について、まず本例が腹型 Wilson 病ではないかと考えてみなければならないことは有馬ら¹⁵⁾ の指摘したように学童期の重症肝疾患である以上、当然である。本症例では Wilson 病の診断上重要な検査事項である尿中銅量およびアミノ酸の定量を行なうことが

できなかつたことが結論を下すことを阻むが、血清 Ceruloplasmin の低値なことは一応 Wilson 病を疑わしめる所見である。血清銅値は $276 \mu\text{g/dl}$ と高値を示していることが Cumings の成績と反するが、高値を示したという報告例¹⁰⁾もあるから、これまた反証とするわけにはいかない。また、Kayser-Fleischer 環は本例では認められなかつたが、本徴候は存すれば診断が確実となるものの、存在しないときは本症を否定することにはならない。結局、本症例では脳基底核および肝の銅の増量を組織化学的に証明することが診断のきめてとして期待されたのであるが、剖検にさいしてこれらの臓器組織片をアセトン・アルコールおよびアルコール固定し、岡本、宇多村の *p*-dimethylaminobenzylrhodanin および rubeanic acid 処理による銅染色では、臓器内銅含有量の増量は証明できなかつた。

Wilson 病における肝病変の肉眼的所見は多小葉性の肝硬変像であつて、壊死後性肝硬変と鑑別しえない外観を呈するが、Schaffner ら¹⁷⁾は Wilson 病の肝組織学的変化として、(a)肝細胞核がグリコーゲン変性を起こして膨大している (nuclear ballooning by glycogen)、(b)肝細胞胞体の lipofuscin 色素沈着、(c)微細な脂肪滴が集簇している、(d)胞体内にグリコーゲンが散在性に沈着している、という4所見が組合わさつており、これらの所見は剖検材料よりの標本において顕著であるが、生検材料でも馴れてくれば少数の細胞内に認められる所見であると述べている。われわれはこれらの点に注意を払つて本症例の肝組織を検索したのであるが、脂肪変性がかかなり著しいほかは Wilson 病とするに足りる所見はえられなかつた。

以上のように、本症例が腹型 Wilson 病であるとする積極的な証明がえられなかつたので、家族性発症をみた小児肝硬変症であると考えた。

小児肝硬変症がときとして1家族中に多発し、しかも同胞が大体同じ年頃になると発症して同じような経過を辿つて死に終るという報告は内外の文献に散見される。

わが国での家族性小児ないし若年者肝硬変症の報告例としては、1929年坂内および長沼¹⁸⁾が1家族中兄は9歳で、姉は10歳で肝硬変を思わしめる症候のもとに死亡した家庭で、再び妹が7歳で罹病し、剖検で Laennec 型(続発性)肝硬変が証明されたことを報じ、1938年秋葉、永田¹⁹⁾は1家族同胞6名中、姉が11歳で、弟は12歳で死亡した肝硬変家庭に接し、両者を臨床ならびに病理解剖学的見地より比較し、前者は非定型的輪状肝硬変

に2次的胆汁性肝硬変を合併し、後者は異型の萎縮性肝硬変を示し、組織的所見は小胆管性増生性輪状肝硬変 Cirrhosis hepatis cholangioloplastic annularis (Nagata) と呼ぶべき像を呈したが、全貌は姉弟ともよく似ているとし、原因は不明であるが、肝硬変をきたしやすい先天性の体質的素因を有するものに、不明の毒素が外因として作用したときにこのような変化が起こりうるのであらうと推定した。秋葉ら¹⁹⁾は1885年から1937年までの52年間に報告された肝硬変症の家族発症例を内外の文献よりあつめて、41家庭について詳細に紹介しているが、成人、小児別の記載ある31家族で小児だけの家族発症例は17家族でもつとも多く、年齢は学童期の罹患が最多を示し、幼児期がこれにつぎ、両者を合わせると55.0%にもなり、また罹患時の年齢差をみると、1年差および同年齢で発病したというのが46.6%である。すなわち同一家族中に小児肝硬変症が発生する場合は、大体同じ年頃になると発病していることは注目すべきことである。

紫藤、畠山²⁰⁾は同胞8人中の4人が相次いで肝疾患のために死亡し、最後の1例だけを診療したのであるが、これは肝硬変症であつた。他の3例も、診療にあたつた医師の意見からおそらく同様の肝硬変症であつたのであらうとし、原因として4人に共通していたことは、いずれも正露丸(クレオソート含有)が好きで、いつも菓子のように食べていたという以外にないので、その長期服用によるのではないかと述べている。肝硬変の病型や、同胞の死亡時の年齢の記載はない。

高木ら²¹⁾は肝硬変症および肝疾患の発生が濃厚な1家族で、兄は8歳時にやや急性の経過をとつて、つよい黄疸、腹水があり、胆血症のもとに死亡し、その後約1年後に6歳の弟が亜急性に発病し、肝炎のシュープを反復し、死亡前に急に増強した黄疸、出血傾向が認められ、昏睡のもとに死亡し剖検により長与の甲型肝硬変が確認されたという家族発症例を報じ、秋葉らの症例とくに弟例も本例と同じく肝炎シュープ反復後の長与甲型萎縮肝に属せしむべき所見であり、また秋葉らが強調した潤管部増生がこの症例にもみられたことは特異的であつたと述べている。

その他、小児肝硬変症の家族発症例は田和²²⁾、大島ら²³⁾の報告があり、若年性肝硬変症の家族発症例については中野ら²⁴⁾が10年間に同胞4例が類似の肝疾患で死亡したという中の17歳男子症例を報じ、病理所見では胆汁性肝硬変症のうちの Cholangiotoxische Typus に

属するとしている。

以上の本邦家族発症例の報告中には Wilson 病の腹型であつたというものはないが、大島ら²⁰⁾の症例は病理組織学的には単小葉性の肝硬変で線維化がきわめて強く、間質に細胞浸潤が少ないのが特徴で、銅染色で銅の沈着の増加が認められたが、その分布が Wilson 病の場合とは異なっているようであつたと述べている。

小児の肝硬変の病因はいまだ不明であるが、肝炎、形成異常、代謝障害、腫瘍などがあげられている。代謝障害と関連して外因子としては平素摂っている食餌中の必須因子の欠乏、あるいは逆にある種の毒性物質の添加が肝硬変の原因として特異な地方から報告されている。また、Wilson 病以外の遺伝的疾患として Galactosemia, Fanconi 症候群、糖原蓄積症などが肝硬変をひき起こすことが知られている。しかし本症例ではこれらの特殊疾患を思わせる徴候はない。

小児の肝硬変は先天性胆道閉塞による胆汁性肝硬変を除くすれば、Laennec 型よりは壊死後性肝硬変が多いとされている^{25), 26)}。本症例も壊死後性肝硬変像を呈していたが、既往症に肝炎罹患を思わせるような症状はない。黄疸やその他の症状が明らかでないビールス性肝炎の方がむしろ潜行性に肝硬変症に移行することが多いことが指摘されているが²⁷⁾、本症例を含めてその同胞 4 名が大体同じ年齢になると肝硬変を発症し、同じような経過を辿つて死亡したということは、ビールス性肝炎によるものとするよりも先天性に肝が弱い遺伝的素質により、あるいはそれになんらかの因子が加わつて、かかる病態をひき起こしたと考える方が妥当のように思われる。あるいは、母親が長姉分娩後にビールス性肝炎に罹患し、長期にわたつて血中にビールスを保有し、それが胎盤を経て胎児に移行したためと考えることもできるが、もしそれであつたら新生児のうちにいわゆる Giant-cell Hepatitis から進展した肝硬変の像をとつて、もつと早く死亡したであろうと考えられる。しかし Giant-cell Hepatitis が胎盤を介しての肝炎ビールスの感染によるということの原因も決定的なものでなく、このさいにも遺伝的因子が考えられている。小児肝硬変症の原因は不明といわざるを得ないが、ときに家族性に多発し、しかも大体において同じ年齢になると発症するということは、肝が先天性に劣弱であるという素質が遺伝することを示唆するものと考えられ、成人の原因不明の肝硬変症の成立にもこのような遺伝的因子が関与しているのかも知れないことを思わせる。

4. む す び

同胞 5 名中、長姉を除く 4 名が 9 歳、7 歳、8 歳、7 歳時にいずれも黄疸、腹水を生じ、短時日のうちに肝性昏睡に陥つて死亡したという 1 家族があり、われわれはその末子を観察し、剖検にて壊死後性肝硬変であることを確かめることができた。他の 3 名もまったく同じような症状と経過であつたというから、家族性小児肝硬変症の発症例であると考えられる。外因性因子としてとくに考えるものはなく、母親がかつて黄疸を罹患したことから長期にわたつて血液中にいた肝炎ビールスが胎盤を介して次々と胎児に感染したためとも考えられるが、発症の年齢からまずこれは否定しうる。また、このような症例においては腹性 Wilson 病をつよく疑わなくてはならないが、血清 ceruloplasmin 低値があつたが、肝および脳基底核の銅染色によつて銅増量は証せられないので、一応これも否定した。小児肝硬変症の家族性発症をみると、肝の先天性劣弱性の遺伝が重要な因子と考えられる。

文 献

- 1) Kehrer, F.: Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat., 129: 488, 1930.
- 2) Chalmers, T. C., Iber, F. L. & Uzman, L. L.: New Engl. J. Med., 256: 235, 1957.
- 3) Lygren, T.: Lancet, 1: 275, 1959.
- 4) Bramwell, B.: Edinburgh M. J., 17: 90, 1916. (cif. from (2)).
- 5) Barnes, S. & Hurst, E. W.: Brain, 34: 295, 1911~12.
- 6) Schindler, J. A. & Kindschi, L. G.: Wisconsin, M. J., 50: 1004, 1951.
- 7) Parsons, F. B.: Proc. Roy. Soc. Med., 32: 1197, 1939.
- 8) Cumings, J. N.: Brain, 74: 10, 1951.
- 9) Uzman, L. & Denny-Brown, D.: Am. J. Med. Sc., 215: 599, 1948.
- 10) Bearn, A. G. & Kunkel, H. G.: J. Clin. Invest., 31: 616, 1952.
- 11) Ravin, H. A.: Lancet, 1: 726, 1956.
- 12) Cumings, J. N., Goodwin, H. J. et al.: J. Clin. Path., 8: 69, 1955.
- 13) 吉川, 豊田, 茂在: 肝脳疾患, 医学シンポジウム第 7 集, 肝臓病. 診断と治療社. 1955.
- 14) Green, C. L.: Am. J. Path., 31: 545, 1955.
- 15) 有馬, 鈴木ほか: 肝臓, 3: 260, 1962.
- 16) Glazebrook, A. J.: Edinburgh

- M. J., 52:83, 1945 (cit. f. (13)). 17) Schaffner, 療, 22:1447, 1959. 23) 大島, 窪田, 横山: 小児
F., Sternlieb, I. et al.: Am. J. Path., 41:315, 1962. 科診療, 23:279, 1960. 24) 中野, 浅野ほか: 日内
18) 坂内, 長沼:(19)による). 19) 秋葉, 永田: 乳 会誌, 49:1212, 1960. 25) Craig, J. M., Gellis, S.
児学雑誌: 23:121, 1938. 20) 紫藤, 畠山: 児科診 S. et al.: A. M. A. J. Dis. Child., 90:299, 1955. 26)
療, 15:486, 1952. 21) 高木, 今川, 土屋: 日本体 Ruggieri, B. A., Baggenstoss, A. H. et al.: ibid., 94
質学雑誌, 18:288, 1953~54. 22) 田和: 小児科診 : 64, 1957. 27) 小坂: 日内会誌, 48:1343, 1959.

* * * * *

* * * *