アサリ・カキ毒による実験的肝硬変症の成立病理について

東京大学医学部田坂内科

岩 本 淳

STUDIES ON THE PATHOGENESIS OF EXPERIMENTAL LIVER CIRRHOSIS,
PRODUCED BY POISON OF "ASARI" AND "KAKI" (SHELL-FISH)

BY

Atsushi Iwamoto

Tasaka Clinic Faculty of Medicine, Tokyo University, School of Medicine.

It is known that poisoning by asari and kaki, which are thought to contain a kind of biogenetic amine, causes a typical acute yellow liver atrophy.

In this study, with observation on its development, experimental liver cirrhosis has been produced in 30 mice, by intraperitoneal injection of one forth lethal dosis of this poison, every 5 days, with total 45 injections.

With one injection, central necrosis and degeneration of medial zone of the liver acinus were observed, which were completely recovered within 5 days, but in cases with 3 or 6 injections, these changes were not recovered 5 days after the last injection.

With about 9th injection, the mice became exhausted, resulting in loss of body weight and in some cases, in death.

In this stage, histological examination of the liver revealed the beginning of central fibrosis, with marked fatty infiltration but few cellular infiltration.

After the 12th injection, it was observed fibrosis progressed, with contrary decreasing of fat contents, showing various formation of pseudoacini.

In all cases of 45 injections, there was seen typical liver cirrhosis, histologically revealing bands of connective tissue surrounding the parenchyma, with mixture of destroyed and regenerated tissue.

In a case, the surface of the liver was uneven with several large protruding nodules, makroskopically resembling hepatoma, but microscopically revealing compensatory hyperplasia.

The liver cell showed marked atypia, suggesting strongly the possible way to produce hepatoma.

There have been many experiments to produce liver cirrhosis, but in this original study, experimental liver cirrhosis was made in every case, by substance similar to biogenetic amines which are known to have intimate relation with autointoxication. This study will provide a new idea to the pathogenesis of liver cirrhosis in human being.

緒 言

人間の肝硬変症の病因として今まで考えられてきたものを整理すると、

- a) 酒精及び毒物の常用
- b) 感染（ビルス及びその他の微生物）及び寄生性の疾患
- c) 食餌性因子
- d) 自家中毒

等であるが、先ず1900年頃から主として有毒物質の投与による実験が盛に行われた。酒精、クロロホルム、四塩化炭酸¹⁾、磷、砒素、セレンウム、磷酸アリル、タンニン酸等の他に細菌及びその生産物、血清、毒性茸の投与が行われ、全く別な面から胆管結紮が行われた。之等の実験成績を通覧すると、同一の結果を得るために同一条件で実験を行なつても均等な所見を得ることは甚だ少なく、大体陰性結果か又は軽度の変化を認めるにすぎない。そして一般的に云うと実験的に長与²⁾の分類による乙型に近い肝硬変症を作る事は極めて困難であると考えられていたが、その後一部の学者³⁾によると甲乙両型は互いに移行しうる同一の病変であることが分つた。一方1935年頃より肝障害の増悪及び回復が食餌によつて影響されるのみでなく、食餌の成分によつて直接に肝が障害される事が次第に明らかになり、又抗脂肝性物質の発見、其の欠乏による脂肪肝⁴⁾に引き続いて起るところの肝線維化症、更に肝硬変症の研究が行われ学界の注目を集めた。更に又食餌性因子の影響と同時に、これに中毒性の原因が加わつた場合の変化も当然研究されている。

最近の趨勢は、実験的肝硬変症の研究は主として以上に述べた食餌性因子の影響に由来するものについて、行われていると云つても良いであろう。この食餌性因子による実験的肝硬変症は先に述べた中毒性因子によるものと異なり、多くの追試者の成績をみても、実験を長期間継続し、その間の食餌が正確に調製され投与されていれば、かなりの確実さで肝硬変症を起すことが可能と思われる。

しかしながら人間の肝硬変症の成立については食餌性因子のほかに、なお腸内腐敗産物としての生体アミンの方がかなり重要な意義を占めると推察されるので、その方面の研究が極めて必要であると考えられる。

わたくしは表題の如く、アサリ、カキ毒の連続注射によつて慢性の肝障害の研究を試み、肝硬変症を起すことに成功したので、その成績をここに報告する。

ここにアサリ、カキ毒と云うのは昭和17、18年及び昭和24、25年の春、静岡県浜名湖畔において集団的中毒が発生し死亡者を含む多数の罹患者をみた際に、有毒アサリ、カキから抽出した毒素のことで、秋葉、服部、石館、萩原教授等によりその本態が追究された⁵⁾⁶⁾。化学的本態については未だ不明の部もあるが、不飽和側鎖を有するアミン体であることが分つている。即ち本毒素はいわゆる biogene Amine の一つであり、この点が前述の従来実験的肝硬変症を作る目的で使用されてきた毒物と大いに異なる点である。この毒物（秋葉教授により Venerupin と命名された）による中毒時の主要症状は、黄疸、肝腫、嘔吐、皮膚口腔粘膜歯肉よりの出血、衄血等であり、この点臨床上急性黄色肝萎縮症に酷似する。又病理学者の報告⁷⁾によると全剖検例7例に一貫して定型的黄色肝萎縮症の所見を認めた。肝臓の変化が全体に平等であり、細胞浸潤、結合組織増殖が殆どなく、肝硬変症に移行する傾向が少ない点が通常の急性黄色肝萎縮症と多少異なる所であるが、この点は毒が短時間に殆ど1回だけ平等に働いた事から説明され、寧ろこれ等の所見が急性黄色肝萎縮症の原型をなすものであり、単一な毒物が短日に作用した事に相当する本病変の單純な像は通常の急性黄色肝萎縮症の複雑な組織像の理解に役立つものであると述べられている。Venerupin による実験的急性肝障害の研究の成績は既に報告されているが⁸⁾、予備実験として致死量以下の種々の量を注射すると、肝実質細胞の変性壊死と脂肪浸潤が起り投与後48時間頃が最高致死量の場合はこの

時期に死亡し、それ以下の量では3日目以後回復に向う。致死量の $1/2$, $1/3$, $1/4$, $1/8$ 量を試みたが毒量に比例して変化が小葉の中心部に限局して来る。 $1/4$ 致死量投与時1～2日で中心帯の壊死、中間帯の変性、周辺帯は正常、中間帯に脂肪が多い。3日目から中間帯、周辺帯に再生機転が旺盛にみられ、5日目に修復はほぼ完了する。

又 $1/2$, $1/3$ 致死量投与例を4週間後剖検したが殆ど正常で顕著な変化は見られなかった。以上の予備実験から、単独注射では慢性障害を起し難いこと、長期反復するとすれば、体重の減少や一般状態からみて $1/4$ 致死量以上は頻回の投与が無理であること、投与間隔は修復の一応完成する5日目が適当であること、などを推定し、本実験を開始した。

尙、肝線維化症とは或る程度の認められる結合組織線維の増殖を云い、肝硬変症とは小葉構造の破壊、改築、増築を伴った高度の結合組織の増殖を意味するものである⁹⁾。

実験条件

体重13g位の雄性、生後3週の二十日鼠を食餌による影響を排除すべく標準食を1日3g与え2週間飼育の上、一般状態、体重増加等を観察し、長期観察に適するものを選び30匹を以て実験を開始した。

各動物の体重に比例して相当する $1/4$ 致死量を毎5日目に腹腔内に注射し、3, 6, 9, 12, 18回で1乃至3匹を最後の注射後5日目に剖検し、爾余はVenerupin量のなくなるまで45回注射まで行い、7日後に5例を剖検した。剖検時、肝、腎、脾について組織学的検索を行なった。染色はヘマトキシリン・エオジン、アザン、スタンIV、鍍銀等を中心に、場合によりRossmann氏液固定Hotchkiss法のLillieの変法により糖原染色を、BrachetのPykonin-Methylgreen法による核酸染色等を行なった。

実験成績

1) 一般的観察(表1)

初回注射時体重15.5～21.2gの群で開始5日毎に体重を測定した。表の如く3回以後一般にやゝ動物が弱り体重減少するものが出てくるようになった。早くて6～7回、遅いものは11回頃に全例の約30%の割に頭部に皮膚炎及び脱毛の傾向を示す例があり、中に結膜炎を思わせる眼症状をもつものもあつた。症状発生後注射を中止することなく2～3週にて完全に治癒しており、かゝる例の体重減少は見られなかった。9～12回頃に合計10匹の死亡例が出た。13回以後は比較的变化が少なく、この頃まで残つた例は体重の増加も順調に元氣は頗るよい。Venerupin量に制限があつたが5匹は45回まで注射を続行することが出来た。

2) 肝の病理組織学的変化

a) 3回注射例

肝は表面平滑で光沢あり硬度は正常、黄褐色を呈し充血状である。

組織学的にやゝ異常と思われた所見は、中心静脈及びグリソン氏鞘周囲の極く軽度の細胞浸潤と小葉中心部の軽度の肝細胞変性部の存在及び中

間部から周辺部にかけての脂肪の増量，並びに変性部近傍の毛細血管内又は星細胞に黄褐色不定型の色素顆粒の存在であり他はほぼ正常である。

b) 6回注射例

肝はやゝ大で(図2)，その表面やゝ不平であるが顆粒状でない。光沢あり黄褐色を呈し，辺縁は鈍。剖面正常。

組織学的に前述3回例の変化はやゝ増強し，小葉及び肝細胞の大小不同が目立ち，肝細胞索の配列が不正となる。小葉中心部には明らかに壊死に陥った肝細胞が存在し，退行性変化の諸相がみられる一方，中間周辺部に二核細胞，ミトーゼなどの再生現象がみられる。糖原は中心部で減少し，脂肪は前回同様である。

c) 9回注射例

体重減少の著しい数例に極めて特徴ある変化を認めたので記述する。

肝は縮少，全体に細顆粒状である。小葉構造明瞭，硬度は硬く，辺縁は鋸歯状，鈍である。黄色の色調強くやゝ混濁す(図3)。

組織学的所見

小葉中心の壊死部から出発する線維が放射状に肝実質の間を縫つて延長し，その中の2，3本が集つて帯となり，実質の壊死流失により接近した隣接中心静脈を連絡するかの像を呈し，小葉中心性線維化の兆がみえる(図4)。又脂肪浸潤は全面的に甚だ高度で大脂肪球が多く，中にはこれらの数個が融合したゝめと思われる極めて巨大な脂肪球が見られる(図5)。小葉は中心性線維化のための細分と度重なる中心部壊死のための実質消失により縮少と形の不規則化が著しい。中心静脈周囲は肝細胞壊死と破片，及び円形細胞浸潤などがみられるが，グリソン氏鞘の変化は極めて軽微で一見中心静脈かと思われる(図6)。肝細胞索は大いに乱れ，一般に毛細血管を切片上で追跡することは困難である。肝細胞は大小不同が特に顕著，大形細胞は脂肪の沈着が多量で，その細胞質及び核は細胞の辺縁に圧平される。細胞質は微細顆粒状平等で泡沫状の部分もある。大部分の核は圧平変形され，クロマチンは減少，細顆粒状である。1

個の脂肪球に数個の核が見られるものもある。中に細胞の変性—壊死の破片を入れているものもある。核小体は稀に大きなものが見られる。かゝる脂肪化細胞の近辺に不規則な形の大型細胞がある。細胞質は細網状，淡染性で核は大きく，クロマチンは少量，細顆粒性である。これらの大型細胞の他に周辺部には比較的小型の暗い細胞があり，細胞質はやゝ混濁，細胞境界不明瞭，凝固壊死に近い像を呈し，核は大小不同あり，比較的クロマチンに富み，粗大顆粒状のものが多く，Kupffer氏星細胞はやゝ数が増加する。糖原は非常に少ない。

d) 12回注射例

肝の肉眼的所見は9回注射例に似る。

組織学的にも9回注射例に似て中心性線維化の初期像で程度も同様であるが，小葉の大小不同が著しい。脂肪は多いが分布に変化があり，全体的には9回注射例に比し減少を示す。一般的には侵襲壊死と脂肪化が強い小葉では同時に結合組織増殖も強いが，壊死のみで脂肪化が強くなく，しかも結合組織増殖のあるものも見受けられて興味深い。肝細胞索の乱れ，肝細胞の大小不同その他の所見は前回よりも正常に近い。

e) 18回注射例

肝はやゝ大きく，表面不平，大小不同の粗大顆粒状，暗褐色，硬度は増加，辺縁鈍，凹凸激しく，剖面で小葉構造のかなりの大小不同が見られる。これらの所見は Marchand¹⁰⁾の knotige Hyperplasie に似るものである。

組織学的に，小葉の改築が進行し局所的に大小不同の偽小葉の完成像が見られる。その形は甚だ多様，円形乃至多角形，大きなものは数個のグリソン氏鞘が萎縮し中心静脈との鑑別は一層困難である。肝細胞は一様に大，輪廓明瞭で細胞質は細顆粒状，核は大でクロマチンに富む脂肪は前回より更に減少し，糖原はほぼ正常である。

f) 45回注射例

5匹共完全な肝硬変像に近い。内4例は甚だ似ているのでそれらの共通の所見を述べると肉眼的

に肝は縮小、表面は細顆粒状、黄褐色で硬度は極めて増加する。剖面は小葉構造明瞭で、凡そ等大、円形の明るい実質部や、突出し、周囲を暗褐色の結合組織帯が包む。

組織学的に大偽小葉は細分され縮小し、平均化する傾向がある。線維帯の中は広く強靱で、人間の肝硬変症の終末像に近づき、この期に初発部位を推定することは頗る困難である。中心静脈周辺の壊死、細胞浸潤は尙存在し、病変の進行を思わせる。グリソン氏鞘の萎縮は甚だ著明で、結合組織は極度に減少し、胆管は実質内に完全に遊離して存在し、細胞浸潤は殆どなく、門脈枝口は拡大する。壊死部附近の色素顆粒は全例にかなり多量に存在する。脂肪は可成り多量に存在するが、硬変像の成熟度により異なり、未熟なもの程多量であり、成熟するに従い減少する傾向がある。各小葉は結節状で肝細胞の配列は正常と異なる。肝細胞は一樣に大、膨張性で、核も大、クロマチンに富む Kupffer 星細胞の動員なく胆栓もない。

No. 1. 初回注射時体重 21.2 g, 途中 2 カ月目に前記の皮膚炎症状を起したが、体重減少を見ず順調に経過し、剖検時 33 g であった。肝以外の臓器に肉眼的変化を認めない。

肝の肉眼的所見は前述の通りで特に追加すべき点はない。組織学的に硬変像はやゝ未熟で、中心静脈周辺の破壊とグリソン氏鞘周囲の再生が活発に起っている状況で小葉の大小不同が強い(図 11)。細胞浸潤は強く、円形細胞以外に好中球の出現を見たことは本実験中他に例がない。細菌性感染に随伴する像を他に求め得ないので、本態は不明である。

大型偽小葉中、かなりの範囲に亘って肝細胞変性帯が存在するが、該部は脂肪が少なく、結合組織増殖もなく、虚脱の前段階と思われる。隣接中心静脈間を通じる細動脈が太く、周囲に結合組織が増殖している。

No. 2. 初回注射時体重 17 g, その後体重の変動少なく剖検時 20 g であった。肝以外の肉眼的変化は著しくない。肝の肉眼的所見は前述の通りで

ある(図 12)。組織学的に偽小葉の大小不同が著しいが美事な輪状肝硬変像を示し(図 13)、その中心に明らかにグリソン氏鞘を認めるものが多い(図 14)。No. 1 同様破壊と再生があり、小葉内散在性に肝細胞壊死のみられるのが特徴である。脂肪の増加は軽度であるが、大偽小葉には多量沈着し、殊にその周辺部に大脂肪球が多い(図 13)。

No. 3. 初回注射時体重 20 g, 栄養良好、順調に發育し剖検時 27.5 g であった。肝を除く諸臓器の変化としては脾の腫大が目立つ。肝の肉眼的所見は前述の通りである(図 15)。組織学的に幅広い結合組織が実質を取巻き、偽小葉が成立し、肝硬変症が完成しているが、線維は網状に連絡して未だ強靱な帯状となっていない(図 16)。破壊と再生が混在して多彩であり、小葉全体の虚脱像もある。この機転により部分的に線維帯の幅が厚くなる。肝細胞は正常のものに比べて大きく、形状は不正、大小不同が甚だしい。細胞質は明るく顆粒が多く、核は大きく、変形し、しばしば多核でクロマチンに富む。かゝる所見からこれは *metaplastisch* な肝細胞といえる。

No. 4. 初回注射時 18.1 g, 栄養状態極めて良好で剖検時 24.5 g であった。全身的に脂肪が増加し、肺心腎に特に多い。肝の肉眼的所見は前述の通りだが表面の顆粒が極めて小さい。組織学的に偽小葉は正常に比べて甚だ小さく、肝細胞の数が少ない。形はほぼ円形で中央にやゝ拡大した門脈枝口及び萎縮したグリソン氏鞘を認める(図 18, 19)。脂肪は No. 3 と同程度で中等度の増加をみるが大球性ではない。肝細胞は極めて大型で大小不同が甚だしい。細胞質は明るく、染色性に變化があり、やゝ濃染するものがみられる。中に巨大で極めて不正形をなし、クロマチンが極めて豊富で粗大顆粒状となるものが少数ではあるが認められる(図 20)。

No. 5. 初回注射時体重 17 g, その後体重の変動少なく剖検時 20 g であった。肝以外の肉眼的変化は著しくない。肝は全体に極めて縮小し暗褐色を呈し光沢はなく硬い。その基盤から黄色の球状

7

10

8

11

9

12

13

16

14

17

15

18

19

22

20

23

21

24

乃至丘陵状に大きな腫瘍が数個外に向つて突出しており、大きいものは $20 \times 15 \text{ mm}$ に達する(図21)。これらの硬度はむしろ他の部よりも軟く弾性硬である。断面を見るとこの巨大腫瘍部に相当する部は黄色で明るく貧血性で褐色の帯状部で数個に分割されている。内容は平等で膨張性を示す。他の暗い部では小葉構造が乱れ、大小不同が著しい。

組織学的には偽小葉はほぼ完成されている。その大きさは正常の $1/5$ 位のものから数倍に達するものまであり、形も多様である。分布は極めて特徴的であり肉眼的に墨々とした腫瘍部に一致して、巨大偽小葉が集まり、各々の中に数個の萎縮したグリソン氏鞘を擁する。結合組織帯は狭いが緻密強靱であり、中心静脈附近の壊死変性は程度が軽い(図22)。偽小葉中心部の数個のグリソン氏鞘結合組織部に偽小葉周辺の中心静脈線維化部の枝が延び、中に割合太い血管を通じているが、その連絡の状態が極めて不正で奇異の感をうける。肉眼的に暗褐色で陥凹した部では逆に小さな変形した偽小葉が集まり、変性及び結合組織の増殖が強く、しばしばその幅が広がる(図23)。グリソン氏鞘は萎縮し門脈枝はやゝ拡張するので明瞭であるが胆管その他は萎縮状、しかも門脈枝よりかなり離れて独立して実質細胞の中に入っていることが多い。時にはグリソン氏鞘に細胞浸潤のあるものがあり、中心静脈との距離が接近しているので両者の判別に苦しむこともある。脂肪浸潤は全面的にほぼ一様であるが、強いて云うならば巨大偽小葉に大脂肪球が多数認められる。この際線維化と脂肪化は一定の関係を見出し難いが、一般的に云つて脂肪の多いところは結合組織が少ない。壊死部の色素顆粒は相当量存在している。細胞索は一般に乱れ、殊に結節状となつた偽小葉で著明である。結節部の肝細胞は明るく大型で腫張性で、大小不同、多型性が強い。核はやゝ大きく大小不同あり、クロマチンに富み平等に細顆粒状である。萎縮部の小型の偽小葉では肝細胞は小さく、形も大きさも揃つており、偽小葉の周辺で壊死部に近接する部は次第に変性に陥つている。

その他経過中に死亡した例についても必ず剖検

し、肉眼的、組織学的に検索を加えた。小動物故、死後の変化が甚だしく、正確にこれを記載することは反つて無意味と思われるので省略するが、主要変化を簡単に述べると9回～12回までは死亡例が多く、かゝる例は死亡の2～3週間から体重が減少して栄養状態は極めて悪くなる故か、高度の脂肪変性が注目をひき、これと中心性壊死が明瞭であり、回を重ねた例程中心線維化の像が成立してくることが分る。12回以後では死亡例は体重減少をみないで一般状態も極めて良く、死を予期することは不可能であるが、剖検所見は前記剖検諸例に比べむしろ進行した像を呈していることを付言したい。

g) 肝変化の小括

急性障害実験の結果から $1/4$ 致死量投与時の肝障害は、5日目にはほぼ完全に修復してしまうが、3回反復後はその修復が後れて個々の壊死細胞が散見され、中心静脈の拡大から軽い循環障害の存在が疑われる。小葉中心部の変化に比べて小葉周辺部への影響はこの期では表われず、侵襲が更に反復された6回例では変化が漸く周辺部に及ぼんとする像がみられる。中心部の破壊像が強く残存することは一部の中心静脈が破壊されている事からも推定される。脂肪の増加が目立ち脂肪球も大きくなるが未だ高度とはいえない。中心静脈周囲の壊死層には僅かながら線維の増加が見られることが特記すべき変化である。併しながら中心部における軽度の細胞浸潤の他は経過中著しい細胞浸潤を全く見ることがなかつたし、Kupffer氏星細胞、毛細管内皮細胞の腫大増殖も見られなかつた。何れの部分にも胆汁色素胆栓などを見る事がなかつたが、3回例から見られた色素顆粒は全経過を通じて出沒し、その部位は小葉中心の壊死部に多かつた。7回頃から体重減少、皮膚症状が多くなり、死亡する例が多い。体重減少例では極めて高度の脂肪浸潤が小葉全体に及び、殊にいわゆるLipodistematosa様の巨大球が出現し、小葉中心部の変化は強い半面実質細胞の萎縮が強く、再生は少なく、小葉は容積縮小、グリソン氏鞘と中心

静脈の接近がみられ、隣接中心静脈間には結合組織による連絡がつき中心性線維化の傾向を示しているが、線維化の進展方式を考える上に頗る重大な意味をもつ。この際中心静脈口より放射状に或部では脂肪球の周囲から多少線維が増加していることが認められたが、いわゆる毛細管周囲線維化といえる程に至っていない。体重減少著しくない例ではかゝる高度の脂肪化をみることは少ないが、相当量の沈着を示し、中心性線維化の傾向は時間と共に明瞭となる。個体差はあるが12回を超えると全例が少なくとも局部的には偽小葉の形成を終るといつてよい。小葉内及び小葉周辺部線維化は殆ど見受けられず、グリソン氏鞘は偽小葉の中心となり、却つて萎縮の傾向が強くなってくる。一旦完成された偽小葉は頗る多型性が強いが、引続いて受ける侵襲により、実質の喪失、二次的な小葉単位の虚脱々落などの変化により再生と破壊が繰返されて止むときを知らない。その間に線維は厚く強靱になり典型的な Laennec 氏肝硬変像に近くなつて行き、門脈枝の拡張から門脈血圧の亢進を暗示するものも出てくる。同一個体において肝小葉が同様な変化を示さず、部分的に典型像を示す半面失われた実質の機能を代償せんとして、他の偽小葉が極めて特徴的な發育を遂げた例を最終例 No. 2 に見出せる。最終例の何れにもみられる再生結節の肝細胞は中に極めて正常より変形した形態を有するものがあり、将来癌化する傾向を示唆していることは興味深いものである。

脂肪は最終例の全例に相当量の浸潤をみているが、大脂肪球性のものが均一に分布せず小葉毎に態度を異にする。脂肪化と線維化の関係は難しいが最終例だけについて強いていえば、線維化の進行につれて脂肪が減少する傾向を思わせる。

他臓器の変化

脾の形態学的変化は一般に軽い。鬱血は初期に軽く時間の経過と共に強くなり、18回で最強であるが、最終例は何れもむしろ弱くなっている。線維の増殖は極めて軽い。肝にみられた不定型黄褐色色素が初期は少なく、漸増する傾向を見るが程

度は軽い。部位は赤色髄で特に静脈洞壁及び間質部に多い。細網内皮細胞と濾胞には変化が少なかった。被膜の被厚も全例について見られなかった。

腎では6回注射例から始まり、時間と共に漸強し18回でかなり強くなる主部細尿管上皮の腫脹が特徴的で、最終例では加えて細尿管上皮の変性過程が見られる。つまり上皮細胞は空胞性変性を示し、核は萎縮性で、細胞質内容の流出、落屑が見られ、下部細尿管にエオジン好性の均質な円柱があり、時にそこに石灰沈着もみられる。又最終例ではかゝる変化が Bowman 氏囊に及び上皮細胞は不正形でかつ腫脹し、数も増加しており、時にその変性落屑したものを認める。係蹄は変化が少ないが時に均質にエオジンで染まり構造不明で、全体が萎縮したものを見受ける。間質は時に浮腫を認める他は変化が少ない。

考 案

1) 実験条件の検討

肝は極めて再生力の旺盛な臓器であるから、中心壊死の修復は完全である事が多い。予備実験の $1/2$, $1/3$ 致死量投与後1カ月後の剖検で線維化は起っていないことはこの事実を裏書するものであり、少なくとも中毒性傷害による実験では反復投与することが線維化の条件であることが推測される。又 $1/8$ 致死量投与の場合は3カ月反復投与を試みたが、修復は殆ど完全に行われ、線維化の徴は全く認められない(図24)。従つてある一定の範囲の組織学的変化を現わす量以上を投与することが第二の条件であろう。 $1/4$ 致死量と $1/8$ 致死量実験とでは投与量が半減すると、他の条件は全く同一でも前者は線維化が起り後者は起らない。その原因を少し考えてみたい。

Himsworth 及び glynn¹¹⁾ は小葉内脂肪浸潤が長期に亘ると肝細胞の壊死はなくとも中心静脈から小葉周辺部にかけて結合組織の中隔が生じ小葉の細分が行われることを云つた。併し本実験の場合、10回注射前後の消耗例に見られた高度の脂肪肝では組織の所見からもかゝる機序による線維化

の可能性が充分に考えられるのであるが、全体的に見てかゝる機序の関与する点は寧ろ少なく、肝実質細胞の壊死から二次的に線維化が起ることの方がより多く関与しているものと思われる。この点に関して Thaler¹²⁾ は生検の材料から肝炎後の肝線維化症から肝硬変症への進展方式について極めて示唆に富む説を述べている。彼によると、小葉中心性壊死が起つても周辺部が健全で、実質が輪状に残存する場合は、被膜よりの外力に抗し、小葉は虚脱を免れ空洞化した中央欠損部には新生肝細胞が元来の配列をみださずに揃い、再生が完了するが、侵襲が強く、壊死が小葉周辺部の実質輪状残存部に及び、小葉支持組織との連絡がつくと、実質の島が生じて小葉は細分され、小葉は安定性を欠くことになり虚脱し線維新生の可能性を生じるといふ。

$1/4$ 致死量注射を行うと、実質細胞の変性は小葉の中間部に及ぶが、壊死は中心部に限局される。この量の投与が数回続くと侵襲に対する修復が遅れる様になり、その未完了のまゝ次の注射を受けるわけで、再生はために著しく阻止され、虚脱が残ることになり、線維化の機会が到来する。更に中心部壊死層の脱落流出による容積の減少から中心静脈の拡大とその周辺部との接近が生じ、注射によつて起る壊死が遂に小葉周囲の結合組織と連絡するに至る。かゝる段階に達すると、もはや壊死に対する再生は小葉全体としては起らず、細分された実質の島の増生としてゐるが、実質部が膨張する際に周囲の結合組織を圧迫し、濃縮、強靱ならしめるという変化が起ると想像出来る。他に線維化の先行条件と考えられるもの、例えば破壊産物の除去が不完全で再膨張が不完全なこと、6回あたりで見られた中心静脈壁の破壊などがあるが、壊死帯の小葉周辺への連絡如何が線維化ひいては小葉の改築の最大要因であると考えられる。

勿論各小葉によりその受ける侵襲に差があることは考えられ、回を追う毎にその差に開きを生ずる。隣接した幾つかの小葉が比較的侵襲が強く、中心静脈間又は中心静脈とグリソン氏鞘との間に

結合組織の中隔が生じると、三角形乃至多角形の線維化が見られるわけであり、これは経過中しばしば標本上に現われた所見である。この際、これらの侵襲の強い小葉群の近くに、侵襲が軽く、次の侵襲までに完全修復が完了している小葉があると、数個の正常構造をもつ小葉を内部に包含した巨大偽小葉が出来上る。かゝる大きな偽小葉も侵襲が反復される内に更に細分が繰返し起ることによつて、偽小葉の大きさが均一化し、全体として正常よりも縮小する傾向を生じる。かくして肝硬変症へと近づく訳である。

$1/8$ 致死量注射の際はこれに反して変性及び壊死が $1/4$ 致死量注射時に比べて程度が軽いため、組織の修復は5日後には既に完成しており、注射時に前の注射の影響が全くない状態で繰返されたと考えられ、長期投与例でも壊死部は常に小葉中心部に限局し、決して小葉周囲の結合組織には到達しえなかつたのであろう。そのために線維化が起らなかつたものと解される。

2) 他の実験的肝硬変症の成績との比較

緒言に記した如く実験成功例の報告は多いが、追試が不成功で陰性結果に終るものが多い。その全部について触れることを避け、形態成因論的分類により大別し、その代表的なものを考察したい。

a) 中心性壊死に引続いて起るもの

中心静脈周辺より線維が新生し中心性線維化症を経て肝硬変症に到達する。脂肪沈着の増加を伴うことが多い。四塩化炭素¹⁾によるものが代表的である。最近の研究で注目すべきものとしては黄変米毒によるもので、大量では急性黄色萎縮肝に近い像を、中等量の投与で長く生存すると肝硬変症に似た像を得るといふ。

b) 小葉周辺部傷害から引続いて起るもの

小葉周辺部、グリソン氏鞘を中心として傷害を起して門脈周囲性線維化症を経て肝硬変症に至るという燐、蟻酸アシル、による報告があるが追試は困難である。

c) 高度の脂肪浸潤を経て主として中心性線維化症を経て肝硬変症に至るものに酒精と食餌性因子がある。酒精は最も古くから多数の追試が行

われてきたが、単独での成功例は少なく、他の因子を俟って初めて成功する様である。食餌性因子による実験では極めて高度の脂肪浸潤のため実質の萎縮と小葉内循環障害のため弥漫性に中心静脈を中心に線維が増加する。これについては後に詳述する。

d) 細胆管周辺から線維化が起るもの

胆管結紮により又エチオン長期投与にも特異な線維化像が報告されている。

e) 広汎な壊死後の不規則な線維化については低蛋白食による多数の実験がある。

その他病因論的に独特なものとしては内分泌腺剔除による実験¹²⁾があり、脾剔除で主として小葉中心性及び弥漫性の線維化を、甲状腺、脳下垂体同時剔除により主として小葉中心性で、小葉周辺にも線維化が起ることが知られている。自家中毒は最も人間の肝硬変症と近い関係にあるものと推察されるのであるが、実験条件が極めて難しく今までに確実な成功例がない。腸内細菌叢で生成される生体アミンの頗る近縁のものと考えられるアサリ、カキ毒で肝硬変症を確実に作りえた本実験は実験的肝硬変症の研究において、病因論的に極めて独特な地位を占めるものである。

3) 中心性線維化について

線維化の初発部位について最近では、小葉中心性或は中心静脈周囲性線維化症、小葉周辺性線維化症、弥漫性間質性、弥漫性小葉内線維化症に3大別されているが¹³⁾、実際1枚の標本からその初発部位を推定するのは極めて困難である。昔から人体病理解剖例でも、又実験的肝硬変症でも多くの場合は鞘周囲説が主張されてきていたのであるが、Lillie 其の他¹⁴⁾今まで鞘周囲線維化と考えられていたと同様な条件で行なった実験的肝硬変症の研究において Indian Ink など色素注入により線維化の初発部位は中心部であることを証明した。Glynn その他が追試に成功し、György と Goldblatt は自己の鞘周囲説の持論を撤回して中心性線維化を認めた。近年 Hartroft¹⁵⁾はその実験を通して何故今まで鞘周囲説と誤られていた

かを詳細に述べている。本実験においてもグリソン氏鞘は時間と共に萎縮の傾向が強く、結合組織は少くなり、遂にその構成因子である胆管、肝動脈枝、門脈枝が、それぞれ独立して肝実質細胞中に存在する様になり、本来のグリソン氏鞘の特徴は失われ却って中心静脈附近が一見グリソン氏鞘の様な構造を示し、門脈周囲性線維化症の形を示しているが、経過を観察することにより勿論中心性線維化であることを明瞭に確認した。従来の判定が常に高度の完成像について観察した結論であるので、結合組織増殖の場所に新生胆管が発達し、線維化の進行につれて部分的に鞘周囲からも結合組織の増殖が起り、複雑すぎて初発部位を推定するのが困難になるために起った誤謬も当然予想しうることである。

Popper は線維化の条件を整理して、a) 既存線維の変化、b) 壊死後の虚脱、c) 線維の新生の3項目に分類したが、本実験では前述の中心性線維化の契機は中心性壊死にあると考えられる。そこで更に中心性壊死の機序を解明するため長焦点コンデンサー法式による生体顕微鏡観察を行なった¹⁵⁾。Venerupin など肝臓毒を投与すると、中心部肝細胞の壊死が現われる以前に中間部或いは中心部において毛細血管の血流が停止し始める。肝は酸素消費量の大きい臓器であるから、一旦血液循環の変調を起し酸素不足を招来すると、重篤な傷害が表れ壊死となりうる。その因果関係についての影響をもつことは考えられる。Glynn 等は Indian Ink を注入することにより、Wakim 等は水晶棒による Transillumination 法により¹⁶⁾、我々と多少見解を相違するが共に血流障害の重要性を強調している。

次にかゝる線維化の非可逆性の問題であるが、治療の面から考えても頗る重要な問題であるにも拘らず、今までこれを取扱った文献が少ない。実験によつては原因を去ると線維化が逆行し、膠原量の減少をみるという報告もある。本実験では毒量の関係でこの問題を追究しえなかつた。四塩化炭素による実験¹⁾では、30週以前に注射を中止す

ると線維は時間と共に消失し、それ以後まで続けた例では完全に非可逆性を示している。30週前後の組織像は **Venerupin** 実験で比較すれば12回又は18回のものに似ている。一方一旦偽小葉が成立すると恐らく血流などの障害により栄養補給が不十分となり、偽小葉の一部分が萎縮に陥るという自動的な進展も当然考えられるので、少なくとも最終回まで残つた5例には非可逆性があると考えてよいと思う。しかも個々の細胞に正常又再生時の肝細胞とは可成り隔つた形態を示す核並びに細胞質を有する肝細胞を認めた事は、前述の如く肝硬変症と肝癌との関係をうかがわせるものである。発癌物質より肝硬変を発生せしめた例は多いが、実験的肝硬変症の成立から肝癌を発生したという文献は少ない。著者は毒物の所有量の関係上8カ月以後の追求をなし得なかつたのであるが、更に実験を継続したならばおそらくは肝癌の発生まで到り得たのではないかと想像されるのである。

4) 脂肪代謝の異常—肝の脂肪浸潤について

従来多数の肝傷害実験に際して脂肪肝の記載がみられるが、本実験に見られた様な巨大脂肪滴の出現することは稀である。これに匹敵するものといえば **Hartroft** 等のヒヨリン欠乏食餌による実験であろう。

Venerupin 予備実験において既に知られた如く、1回注射時に変性壊死部に接する小葉中間部に脂肪が増加することは、定量的にも行われている⁸⁾。肝は生体の脂肪代謝の中心的役割を果す臓器であり、その脂肪含量は次の3過程の平衡に依存する。即ち、1)糖原よりの脂肪の合成、2)肝組織と脂肪組織間の脂肪の移動、3)脂肪の変化。この平衡の維持には多くの因子が関係しており、その何れの障害も脂肪肝の原因となりうる。**Venerupin** の場合は肝臓毒として作用し、ために起る組織障害が動員脂肪の処理機能を低下させることがその本態ではなかろうかと思う。脂肪の移動の問題についての検討は、血中脂肪量の測定をなし得なかつたために云々出来ないが、**Venerupin** 中毒人体解剖例で全身的に脂肪沈着が多く、高脂肪

血の存在を推定していることは興味深い。

ヒヨリン欠乏食餌を長期間投与すると肝細胞の高度脂肪化が見られ、脂肪滴は次第に大きく細胞質及び核を圧迫するに至り、やがて破裂、融合して巨大な脂肪球を生じる。これはいつか萎縮し主として小葉中心性の線維化が発生してくる。**Hartroft** はこの際の線維化の契機を小葉内循環障害と実質細胞萎縮であると考えた。本実験では脂肪の蓄積が高度になる時期と殆ど同時に線維の新生が見られる。この頃の脂肪浸潤は小葉全体に亘り殆ど弥漫性であるが、線維化は小葉中心性に局限されている。侵襲の反復による中心静脈周囲の肝細胞の脱落流出を考慮に入れると、その線維化が初発した部は、初期に脂肪化の強かつた小葉中心部であることも考えられる。かゝる点からも脂肪化と線維化の間に或程度の因果関係を認めたくなるが、**Hartroft** の云う様な巨大脂肪球は未だこの時期には出現しておらず、その大きさも直径100 μ を超えるものは見当らない。一方において実質の萎縮というよりも明瞭な壊死層が存在している。**Hartroft** の推論以外に脂肪化から線維化への進展方式を理論的に考えた人が見当らないので、脂肪化を線維化の先行条件として考えることに積極的には賛成しかねる。次に、高度の脂肪化を呈し、巨大脂肪球を呈した例には中心性線維化症の像が極めて明瞭であり、**Hartroft** らの実験と極めてよく似た組織像を示す。この場合は鬱血性肝硬変症における小葉中心性線維化の如く、脂肪浸潤に依つて起る¹¹⁾¹³⁾小葉内の循環障害がその原因となるとの説が或る程度その説明に役立つかも知れない。本実験においても詳細に観察すると、大脂肪囊が破れ萎縮し、線維がいかにもその部より生ずる様な印象を受ける個所に出会うことも度々であり、脂肪化より線維化への一列の過程を推察することも出来るが、組織標本作製の過程に起る人工産物の混入が当然考えられるので、強く主張するだけの客観性を欠くのである。**Venerupin** を使用して行なつた治療実験において、脂肪肝の高度の群に線維化が予想外に少なかつたこと¹⁸⁾、

又本実験で初めから終りまで常に相当量の脂肪が肝に沈着しているが、病変が進行して典型的な肝硬変症に近づくにつれて脂肪はむしろ減少すること、更に改築の最も遅れた大型の偽小葉内の脂肪球が一般に大きく脂肪沈着量の大であることが推察されることなどから、逆に脂肪の沈着は小葉構造の崩壊を防ぐもので、むしろ線維化の防禦作用をもつのではないかとの考え方も生れてくる。本実験における脂肪の態度は頗る多彩なものがあるので結論を下しえない。文献によれば長期間脂肪肝の状態を続けても線維化が起らないという実験等から脂肪化を線維化の先行条件としない立場をとる学者も多いが、未だ結論が出ずに論争されているのが今日の実情である。この点に関して最後に強調するが、本実験においては、ヒヨリン欠乏食餌投与実験と頗る似た経過をとるにも拘らず、脂肪化は線維化の最大の因子とは考えられず、副次的な意味しか持たぬであろうとわたくしは想像している。

経過中少数の動物に出現する特殊な皮膚炎は不飽和脂肪酸の欠乏に依る皮膚炎に酷似するが本実験の標準食を長期投与しても何等異常を認めないのであるから、Venerupin 投与により起つた慢性肝傷害で不飽和脂肪酸の利用が妨げられるためかと想像され、人間の慢性肝疾患の際にしばしば皮膚疾患が認められる事からみて興味深い。一方においてヒヨリン欠乏食餌実験でもこれに似た症状が起り、而も出現時期までも大体一致している。皮膚炎を起した動物の大部分が順調に發育しているものであり、ヒヨリン摂取量の絶対量の不足はないと考えられる。むしろ消耗甚だしく途中で死亡した例にそれが考えられるが、皮膚炎を起したものは少ない。この皮膚炎は恐らくヒヨリン欠乏による二次的のものでなく、Venerupin による肝傷害の直接のものであると考える方が妥当であろう。Venerupin 投与で不飽和脂肪酸の利用障害がもし起つていと假定するならば、次に述べる色素の出現に関連して来るので興味深い。

既に3回例に見られた黄褐色の色素はその後も

時々標本上に出現し最終例の中で相当量の沈着が見られるものもあつた。発現部位は壊死部に近接した部位で血管内に存在することが多く、形状大きさは様々である。ズダンⅣで陽性、アルコールで脱脂肪後も微弱陽性で橙色に染まることが特徴である。この点が他の色素と鑑別され、Lillie の云つた Ceroid によく似る。Ziehl-Nelsen 陽性、PAS 陰性、核酸では RNA が陰性で Gmelin 陰性である。Perls の鉄反応が出るものが Ceroid との相違といえる。前記の Choline 欠乏食餌による実験では経過中大量の Ceroid が肝に沈着し線維化の前駆の如き印象を与えるため大いに論争されたが、本実験ではかゝる色素の出現は軽度で少なくとも線維化と重大な関係があるものと思われる。Hartroft は赤血球を不飽和脂肪酸を用い invitro で Ceroid に酷似する物質を作ること成功したが、本実験で認められた色素の本態もそれに近く、前述の化学的性質から血液色素と不飽和脂肪酸、それに壊死肝細胞の破片などが何か不明な機序で結合したものであらうと思われる。これらの物質が Kupffer 氏星細胞に別々に摂取され、そこで混和して生ずることも考えられる機序の一つである。

以上述べた3点、即ち高度の脂肪浸潤、皮膚炎、Ceroid 様物質の出現という脂肪代謝の異常が Venerupin 実験とヒヨリン欠乏食餌実験という全く相異なる原因で甚だ似た所見を呈することは、原因の如何に拘らずその反応として表われる組織の変化は余り変らないことを示唆するものといえよう。

5) 動物実験と人間の症例との異同点について
此の実験の全例にみられた訳ではないが、細胞浸潤のある例ではその部位は必ず中心静脈の周囲であり、一般にその程度は軽度であつた。細胞の種類は円形細胞がその大部分を占めているが、内に一例多形核好中球をかなり多数交えたものがあった。グリソン周囲には殆ど細胞浸潤を見出し得なかつた。これらの所見を総括するならば細胞浸潤と結合組織増殖との間に因果関係を認める事は

出来ず Gillman 及び Chaikoff¹³⁾ の見解と一致する。又相当な実質の変化が起きると人間例ではその反応として浮腫、細胞浸潤（主としてグリソン氏鞘周囲）実質内肉芽腫様の変化、Kupffer 星細胞の動員等が見られるのが通例であるが、そのどの項目も本実験では見られない。以上から考えても動物実験と人間例との間にはかなりの相違があることが予想されるところである。人間の肝硬変症が、今までは少なくとも常に終末像しか促えられなかつた憾みもあるが、種々雑多な原因の組合せから招来された極めて複雑な組織像を呈し解析が非常に困難であること、又最近天野が主張する様に、ビールスによるものが相当数を占めることが真実ならば、現況ではビールスによる実験が殆ど不可能といえること、などの理由から、人間の場合の線維化が主として鞘周囲から始まり、動物実験では中心静脈周辺から出発することが多いという相違を究明しえない。この他に動物実験では原因が中毒性であれ、食餌性であれ、必ずといって良い程脂肪性変化を伴うものであるが人間の場合余りこのことが強調されない。従つて動物実験ですぐその結果を人間例にあてはめて考えることは危険であり、動物実験の価値はあくまでも原型に近い型で病態を追究して行く点にある。人間例については近年盛んになった生検により同一例の経過追究が可能になつたので今後の発展が期待され、ビールス移植が更に容易になれば実験的に確認しうるのであろう。第3の脂肪性変化についてであるが、人間の肝硬変症の相当数に、その終末像に至る経過中に脂肪がかなりの程度に存在する可能性のあることが日本でも最近云われ始めたことは誠に興味深いものといえる¹⁹⁾。

6) 生体アミン

Venerupin が生体アミンの近縁物質であるから、生体アミンによる肝傷害の有無は当然問題となる。教室の加納²⁰⁾によれば、イソアミールアミン、チラミン、ブトレッシン、エチレンチアミン、ヒスタミン、アセチルコリン、メチールホモチスチアミン等の致死量の $\frac{1}{4}$ 量を5日毎に二十

日鼠の腹腔内注射した結果、メチールホモチスチアミンが或程度脂肪肝の傾向を示したのみで線維化の傾向は全く見られなかつた。そこでアグマチンを同様の量、間隔で投与し3カ月後に組織の観察を行う一方同時に同一例の腎について千葉大学腐敗研究所宮木教授、林助教授に diamine-oxydase の測定をお願いした。肝は肉眼的所見は全般的に変化は軽微であり、全例に肝細胞の軽度の萎縮と原形質の混濁、毛細血管の拡張を認めたのみで線維化が全く認められなかつた。この際興味深いことはかかる場合のアミンの解毒機能の状態であり、表2の如くアグマチン単独基質の際の diamine-oxydase の活性は投与群が対象群に比べて遙かに高く、アグマチンの解毒機能が亢進し適応現象が見られるが、アグマチンとヒスタミンの混合基質を用いると著しい Cross-Inhibition の現象が起る。従つてこの事は上記の如きアミンの単独投与実験で慢性肝傷害を起すことが困難である点の一つの理由を示すと共に、生体のアミン解毒機能に重要な問題を示唆するものである。

尙、秋葉、石館、萩原教授等の実験によると、アサリ、カキ毒中には明確に証明することは不可能であつたが、ビペリジン核が存在することが大いに考えられた。そこでわたくしは 2-Oxy-Methyl Piperidin (Pyridin) 2-Oxy-Ethyl-Piperidin (Pyridin) 2-Oxy-Propyl-Piperidin (Pyridin) の6種の物質を使つて急性実験を試みたが顕著な肝障害像は得られなかつた。その後萩原教授の私信によれば 2-Oxy-Propyl-Pyridin のみに黄色肝萎縮症の像が得られたという。

更に特異な肝臓毒として知られる Senecio アルカロイドは、その構造中にビペリジン核を有する。わたくしは本物質による急性障害実験を行なつたが、アサリ、カキ毒の如き顕著な肝障害を認めることは出来なかつた。

総 括

1) 人間例でも実験例でも典型的な黄色急性肝萎縮症を起すアサリ、カキ毒の慢性実験を行なつた。二十日鼠に $\frac{1}{4}$ 致死量を5日毎に腹腔内注射を

行い、途中の経過を観察しながら約8カ月実験を続け、生存例全例に確実に肝硬変症を作することに成功した。

2) 従来実験的肝硬変症の研究は多数あるが、中毒性に確実に起しうる物質は生体と密接な関係がない。アサリ、カキ毒は我々の日常生活に深い関係を有する生体アミンに近縁の物質であるから、その点人間の肝硬変症の研究に際して独特の意味をもっている。

3) 単独投与の際は小葉中心部の壊死、中間部の変性及び全体の脂肪浸潤であるが、5日目にはほぼ正常に戻る。回数が多くなると脂肪浸潤と、僅ながら壊死も残るようになるが、6回以後線維は中心静脈周辺から増加する。12回で隣接中心静脈間或いは中心静脈とグリソン氏鞘との間に線維の橋が生じ多種多様の偽小葉が成立し、経過と共にこの細分が生じて偽小葉の縮小平平均化が起る。

4) 線維増加の原因は高度の脂肪浸潤よりも、肝実質細胞の変性壊死及びそれらに次いでおこる実質の虚脱によるものと考えられる。

5) 全般的に脂肪の量は増加し、中には極めて高度の脂肪肝を呈した例もある。肝脾に見られたCeroid様物質、経過中に見られた特殊の皮膚炎症状等から全身的に脂肪代謝異常が存在していたことを思わせる。

6) 以上により本実験は人体の肝硬変症発生病因子の追究に一つの端緒を与えたと思う。

Explanation (Photograph) (写真説明)

①. Mouse, normal liver. ②. Liver given 1/4 L. D. Venerupin 6 times. ③. Liver given 9 times injections. ④. Same liver. Beginning of central fibrosis. Mallory stain, O.B. X 10. ⑤. Same liver. Severe fatty infiltration. Large fat droplets resemble lipodiestemata (Hartroft). Sudan IV stain, O.B. X 40. ⑥. Same liver. Roundcell infiltration around the central vein. H.E. Stain, O.B. X 10. ⑦. Other liver given 9 times injections. Central fibrosis. Mallory stain, O.B. X 10. ⑧. Liver given 18times injections. Peculiar formation of pseudolobuli. Mallory stain, O.B. X 10. ⑨. Other liver given 18times injections. Irregular fibrosis. Mallory stain, O.B. X 10. ⑩. Another liver given 18times injections. Irregular fibrosis. Mallory stain, O.B. X 10. ⑪. Liver given 45times injections (No. 1) Various sizes of pseudolobuli are noted. Mallory stain,

O.B. X 10. ⑫. Liver given 45times injections. (No. 2). ⑬. Same liver. Typical annular liver cirrhosis. Fat is abundant at the periphery of pseudolobuli. Mallory stain, O.B. X 10. ⑭. The other part of the same liver. Portal vein is situated at the center of the pseudolobuli. Mallory stain, O.B. X 10. ⑮. Liver given 45 times injections. (No. 3). ⑯. Same liver. Fibres form net-work. Mallory stain, O.B. X 10. ⑰. Liver given 45times injections (No. 4). ⑱. Same liver. The size of each pseudolobulus is almost equal. Mallory stain, O.B. X 10. ⑲. Same liver. The number of liver cells in a pseudolobulus decreases remarkably. H.E. stain, O.B. X 40. ⑳. Same liver. Atypical liver cells. H.E. stain, O.B. X 100. ㉑. Liver given 45times injections (No. 5) prominent risings of compensatory hyperplasia which resemble hepatoma. ㉒. Same liver. Part of compensatory hyperplasia. Great pseudolobuli with marked fatty infiltration. Mallory stain, O.B. X 10. ㉓. Same liver. Other part. Massive fibrosis with few fatty infiltration. Mallory stain, O.B. X 10. ㉔. Mouse liver given 1/8 L.D. of Venerupin 18 times. No. fibrosis. Mallory stain, O.B. X 10.

文 献

1) Cameron, G.R. and Karunatne, W.A.E.: J. Path. and Bact. 42:1, 1936. — 2) 長与又郎: 日病会誌, 第4巻: 31頁, 1914. — 3) 石川巖: 東京医学会雑誌, 第54巻: 1頁, 1940. — 4) Best, C.H., and Huntsman, M.E.: J. Physiol., 75, 1932. — 5) 秋葉朝一郎: 日新医学, 第36巻: 231頁, 昭和24年. — 6) 石館守三, 萩原治雄: 東京大学立地自然科学研究所報告, 第10号, 43頁, 昭和27年. — 7) 草野, 平福, 太田, 諏訪: 実験医学雑誌, 第27巻: 308頁, 昭和18年. — 8) 岡繁樹: 日本消化機病学会雑誌, 第50巻, 第11号, 13頁, 昭和28年. — 9) Fifth Pan-American Congress of Gastroenterology, La Habana, Cuba, January, 20—27, 1956. Report of the board for classification and nomenclature of Cirrhosis of the liver., Gastroenterology, 31:213, 1956. — 10) Marchand, F.: Beitr. Path. Anat., 17: 2061, 1895. — 11) Himsworth, L.F. and Glynn, L.F.: Clin. Sci., 5:93, 1944. — 12) Thaler, H.: Beitr. Path. Anat., 112:12, 1952. — 13) Gillman, T. and Chaikoff, I.L.: Arch. Path., 48:67, 1949. — 14) Lillie, R.D., Ashburn, L.L., Sebrell, W.H., Daft, F.S. and Towry, J.V.: Pub. Health Report, 57: 502, 1942. — 15) Hartroft, W.S.: Anat. Rec., 106: 61, 1950. — 16) 田坂定孝, 高橋, 穂坂, 岡, 岩本, 小久江, 兼高, 杉浦: 総合医学, 第13巻, 第6号, 2頁, 昭和31年. — 17) Wakim, K.G. and Mann, F.C.: Arch. Path., 33:119, 1925. — 18) 高橋, 芦沢, 岡, 崎田, 穂坂, 岩本, 内海: 臨牀消化器病学, 第2巻, 第12号, 6頁, 昭和29年. — 19) 奥平, 内藤, 岩本: 日本病理学会会誌, 第46巻: 第3号, 484頁, 昭和32年. — 20) 加納寛一: 東京医学会雑誌: 第62巻, 第1, 2号, 1頁, 昭和29年.