急性ビールス性肝炎の電子顕微鏡的観察とその 胆汁うつ滞型について

千葉大学医学部第一内科（主任 三輪清三教授）

谷 川 久 一

ELECTRON MICROSCOPIC STUDY OF VIRAL HEPATITIS WITH SPECIAL ATTENTION TO CHOESTATIC FORM

Kyuichi TANIKAWA

The 1st Department of Internal Medicine, Chiba University School of Medicine

概要 急性ビールス性肝炎68例に88回の肝生検を行ない、光学顕微鏡並びに電子顕微鏡の検索を行なった。その結果、小葉内胆栓で表わされる肝内胆汁うつ滞像は臨床的な黄疸と密接に関連していると思われた。黄疸発生機序に関しては電子顕微鏡的に、胆汁うつ滞型のビールス性肝炎では毛細胆管とDisse腔の交通による胆汁の逆流が、また典型的な肝炎では肝細胞膜部分的欠損による胆色素の漏出が、黄疸発生の主体をなすと考えられる所見があつた。ビールス性肝炎の微細構造の変化では、早期よりの小胞体の変化が、諸々の肝機能変化と関連が深く、また肝細胞膜部分的欠損はトランスアミナーゼ等の血中逸脱酵素の増加を説明する形態学的根拠となると思われた。ビールス性肝炎の胆汁うつ滞型は、組織学的に全症例の $\frac{1}{3}$ をしめ、典型的な肝炎に比し血清ビリルビン、アルカリ性フォスファターゼ、コレステロール値高く、トランスアミナーゼの低い血液化学的所見を示し、電子顕微鏡的には、同型の主病変は毛細胆管及びその Microvilli の変化にあると考えられた。この変化は肝外閉塞性黄疸時の電顕所見と類似しているが、病因的には肝外性のものと異なり、一次的な変化と考える。なおこの型の肝炎の肝内閉塞機転を説明する一つの形態学的根拠として、毛細胆管に面した肝細胞原形質或は Microvilli の膨出による毛細胆管の閉塞があげられる。

近年、肝生検の導入により、今まで不明であつたビールス性肝炎の病理組織学的所見が明らかとなり、また、生化学的検査等の発達により、同疾患の病態生理学的追求の発展も著しい現在である。特に前述の肝生検は、ビールス性肝炎の診断、治療、予後の判定に欠くべからざるものであるばかりか、肝炎の病態解明に必須の方法であり、最近に至つてその組織化学的検索、更には電子顕微鏡による研究等から、肝病態時における肝の微細構造の変化と肝機能変化との関連に関する検討が、現在の肝臓病研究者の大きな課題¹⁾の一つとなつている。

著者は、急性ビールス性肝炎の肝生検材料について仔細に電子顕微鏡の検索を行ない、特に同疾患の肝の微細変化と肝機能変化との関連について考察を行なつた。また最近問題となつていゝるビールス性肝炎時の肝内胆汁うつ滞について注目し、その組織学的、電子顕微鏡的検索を行ない、また肝内胆汁うつ滞著明なビールス性肝炎の胆汁うつ滞型（胆汁うつ滞性ビールス性肝炎）、あるいは Watson, Hoffbauer の唱える胆細管炎性肝炎（cholangiolitic hepatitis）の本態を解明せんと試み二、三の知見を得、こゝに報告する。

研究方法

昭和30年11月より昭和36年7月まで当内科に入院せる急性ビールス性肝炎患者のうち、肝生検により明確に同疾患と診断せられた患者68例に88回の肝生検を行ない、その肝生検材料をもとにして検索を行なった。そのうち流行性肝炎は54例、血清肝炎は14例である。通常、患者は肝生検後、ブドウ糖、ビタミン剤、その他の肝底護剤の投与を受けたが、一部は副腎皮質ホルモン療法を受け、同ホルモン投与前後の組織学的変化も追求した。

1) 組織学的方法

シルバーマン針を用いた肝穿刺生検材料を10%ホルマリン液あるいはオルト氏液に固定し、ヘマトキシリン・エオジン二重染色、ワンギーソン染色、マロリー・アザン染色、鍍銀染色を施行した。

2) 生化学的方法

肝生検を行なった際のBSP値、血清総ビリルビン値、血清直接ビリルビン値、血清アルカリ性フォスファターゼ値(Bessy法)、血清コレステロール値及びトランスアミナーゼ値(SGOT, SGPT)を測定した。

3) 電子顕微鏡的方法

肝生検により得られた材料を速かに1%オスミウム酸蔗糖加磷酸緩衝液(pH 7.4)にて2時間固定し、次いで型の如く脱水、メタグリレイト樹脂包埋を行なった。包埋した材料をSjöstrand型ウルトラミクロトームで超薄切片を作製し、明石TRS(50万ボルト)電子顕微鏡にて観察した。

組織学的分類

著者は肝生検により得られた肝切片の組織学的所見より、特に小葉内胆栓で表わされる肝内胆汁うつ滞像に注目し、それと肝細胞障害の程度より得られた68例を次の四つの型に分類した。すなわち、

A型： びまん性の肝細胞変性著しく、散在性に肝細胞壊死像があり、また炎症性反応も著明であるが、小葉内胆栓がほとんど認められぬもの。

B型： 肝細胞変性は前者にはやゝおとるが著

明で、しかも小葉中心部に胆栓が若干ないしは中等度に認められるもの。

C型： 肝細胞変性は軽度であるが、これに反して小葉中心部に胆栓著明な肝内胆汁うつ滞像を示すもの。

D型： 肝細胞変性及び小葉内胆栓いずれも軽微であるもの、この型の例のものは肝生検施行時が黄疸発生より1カ月以後のものであり、治癒におもむいた時期のものである。

なおA,B,C型のほとんどの例は、黄疸発生より1カ月以内に肝生検を行なったものである。

なお著者は、急性黄色肝萎縮を呈した劇症肝炎の2例を経験したが、いずれも死亡し生検材料を得る事ができず、従つてこれを除外した。

成 績

〔1〕 組織学的所見

これらビールス性肝炎68例のうち流行性肝炎では、A型14例、B型8例、C型14例、D型18例であり、また血清肝炎ではA型4例、B型5例、D型5例でC型はない。両者をまとめるとA型18例、B型13例、C型14例、D型23例となる(表1)。しかるにD型は治癒におもむいた時期のものであり、これを除外すると、A,B,C型いずれもほぼ同じ割合で存在する。

A型は、典型的な急性ビールス性肝炎の像を示すもので、びまん性の肝細胞変性、散在性の肝細胞

表1. 四つの組織学的型(A, B, C, D)を示すビールス性肝炎の数

	流行性肝炎	血清肝炎	計
A型 肝細胞変性(卅~卅) 胆 栓(一~十)	14	4	18
B型 肝細胞変性(卅~卅) 胆 栓(卅~卅)	8	5	13
C型 肝細胞変性(十~一) 胆 栓(卅~卅)	14	0	14
D型 肝細胞変性(一~十) 胆 栓(一~十)	18	5	23
計	54	14	68

A, B, C型は黄疸発生後1カ月以内に肝生検を施行する。

D型の多くは、黄疸発生後1カ月以後のものである。

図1. 典型的な肝炎(A型)の組織像
肝細胞変性著明であり、又肝細胞内胆汁色素も著しい。

図2. 胆汁うっ滞型肝炎(C型)の組織像
肝細胞は、変性軽度であるが、胆栓が多くみられる(矢印)。

壊死像があり、肝細胞は膨化、粗鬆化、肝索不整が著明で核も萎縮、膨化あるいは空胞化しているものも見られる。またビールス性肝炎に比較的特有といわれている Eosin Bodyなどもみられる。かゝる如く肝細胞変性が著しいにもかゝらず、胆栓がほとんど認められないのがこの型の特徴であるが、しかしこの型を示すものでは、肝細胞内の胆汁色素は比較的多くみられる(図1)。特に肝細胞変化の著しい部分によく認められる。小葉内及び門脈域の細胞浸潤も著しい。

B型はA型に類似するが、肝細胞変性がやや軽く、小葉中心部に若干ないしは中等度に胆栓を認

表2. 肝内胆汁うっ滞像(胆栓を示す症例の数及び頻度と黄疸発生後の期間との関係)

黄疸発生後の期間	全生検数	胆栓を有する生検材料	
		数	百分率(%)
0～7日	8	7	87.5
8～14	9	7	77.8
15～21	9	6	66.7
22～28	14	10	74.3
29～35	7	4	57.1
6～8週	16	7	43.8
9～16週	24	10	41.7
無黄疸性肝炎	1	0	0
計	88	51	58.0

図3. 肝内胆汁うっ滞の頻度と黄疸発生後の期間との関係(胆栓出現)。

めるものである。A,B型はいずれも典型的な通常のビールス性肝炎に相当するものと思われる。

C型は肝細胞変性は軽微であり、小葉中心部を中心として胆栓著明な肝内胆汁うっ滞像を示すのを特徴としており(図2)、組織学的にはビールス性肝炎の胆汁うっ滞型(胆汁うっ滞型ビールス性肝炎)に相当するもので、また Watson, Hoffbauer のいう胆細管炎性肝炎もこの中に含まれるものと思われる。細胞内胆汁色素は著明ではないが、胆栓の著明な部位では時として認めることがある。このC型は、門脈域の胆管の変化の少ないことを除けば、肝外閉塞性黄疸と類似している。

〔2〕小葉内胆栓で表わされる肝内胆汁うっ滞像の頻度と病期に関して(表2, 図3)

急性ビールス性肝炎患者68例に88回の肝生検を行なつたが、小葉内胆栓の存在する像を示したも

図 4

図 5

のは88のうち51で全体の58%にあたる。特に黄疸発生後5週間以内に行なった47例中34例に(72.3%)胆栓を認めた。また黄疸発生後1週間以内のものでは、この胆栓を認める頻度が最も高く、漸次少なくなる。1例の無黄疸性肝炎ではその組織像に胆栓をまったく認めなかった。

〔3〕 血液化学的所見

血清ビリルビンは胆栓で表わされる肝内胆汁うつ滞像が著明になるに従って、すなわちC型において高値を示すものが多い(図4)。すなわち血清ビリルビン値と胆栓で表わされる肝内胆汁うつ滞

図 6

の程度とは平行する結果を得た。同様にC型においてはA,B型に比し、血清アルカリ性フォスファターゼ及び血清コレステロール値が高い傾向にある(図5)。これに反しC型では他に比して血清トランスアミナーゼ値は低く(図4)、これは組織学的にみて肝細胞変性の軽微なのとよく相関する。BSP値には三者に差を認めなかった(図6)。

〔4〕 電子顕微鏡所見

1) 典型的な急性ビールス性肝炎(A型)

核：核は一般に他の細胞小器官の変化に比して正常に近い像を示していることが多い。しかし

図7. 典型的な肝炎(A型)の電顕像(×7000) 核(N)の著明な空胞形成及び変性像を示す。原形質内小器官の変化も著しい。

図 8. 典型的な肝炎 (A 型) の電顕像 ($\times 24000$)
糸粒体 (M) の膨化, その基質の淡明化が著しく糸粒体膜が一重膜となり, 又糸粒体膜の一部破綻もみられる. 粗面小胞体 (RER) も胞状に拡大, 断裂等がみられる.

正常の核は通常円形に近いのであるが, 不整形な形を示すこともあり, 特に核膜に凹凸を生ずる場合がしばしばある. 時として核小体の腫大を認めることもあり, また核内の空胞形成, 電子密度の高い顆粒の沈着のみられることもあり, これらは核の変性課程を示すものであろう (図 7). このような核膜の変化, 核の空胞形成等のある細胞では, 細胞質も強度に変性せる像がみられる. また比較的しばしば核の分裂像がみられるのは, 肝細胞の再生を示すものといえよう.

糸粒体: 糸粒体の変化は, 一般に球型のものが多く膨化の像を示す. 変化の著しい細胞では異形像を示すこともあるが, *Cristae mitochondriales* は比較的よく保たれているものが多い. 糸粒体膜の二重膜が, 多くは一重膜となつてみられることの多いのも一つの所見といえよう. また一部では糸粒体が異常に膨化し, 基質が淡明となり, 糸粒体膜が一部破綻せる像も時としてある (図 8).

小胞体: 小胞体の変化は細胞内小器官中最も

図 9. 典型的な肝炎 (A 型) の電顕像 ($\times 6000$)
胆汁色素と思われる電子密度の高い輪状ないしは層状の顆粒 (BP) が多数見られる.

初期より見られる変化であり, またその変化も著しい. この変化は粗面小胞体では胞腔の拡大, 断裂及び小胞顆粒 (Parade の顆粒) の消失等である (図 8).

細胞原形質内顆粒: 細胞原形質内特に細胞膜の近くに $250 \sim 500 \text{Å}$ 位の小さな顆粒が多くみられ, これは正常では認められぬものである. また空胞内に輪状ないしは層状の電子密度の高い大きさ $0.5 \sim 3 \mu$ 位の顆粒がしばしばみられる (図 9). この顆粒は光学顕微鏡では細胞内胆汁色素の多くみられるところに見られるので, 細胞内胆汁色素と考える. この細胞内胆汁色素の認められる細胞原形質は一般に変化が著しい. 脂肪滴は認められることは少ない.

細胞膜, 毛細胆管, 細胞間隙: 細胞膜は著明な変化を受け, Disse 腔に面する細胞膜の *Microvilli* は多くは消失し, 細胞膜はまったく平坦化した像がみられ, また細胞膜よりなる毛細胆管も *Microvilli* を失い平坦化し, 時として毛細胆管として認められぬことも少なくない. 更に高倍率でみると Disse 腔ないしは細胞間隙に面した細胞膜の部分的欠損がみられ, その破綻欠損せる部

図10. 典型的な肝炎 (A型) の電顕像 ($\times 14000$)
肝細胞膜の部分的欠損 (二つの矢印の間) がみられ、
細胞内容物の流出する像がみられる。

図11. 典型的な肝炎 (A型) の電顕像 ($\times 3000$)
Disse 腔 (D) の著しい拡大がみられ、腔内に無定
形の物質、細胞内容物の流出せると思われるものも
含まれる。嗜銀線維 (Rf) の増生が認められる。

位から細胞内容物の流出せる像も時としてみられ
る (図10)。細胞間隙は時として離開を示すが、そ
の間隙に色素顆粒を認めることはほとんどない。

上皮細胞, Disse腔, 線維増生: 上皮細胞は

図12. 典型的な肝炎 (A型) の電顕像 ($\times 4000$)
嗜銀 (細網) 線維 (Rf) が細胞間隙に侵入し、変
性著明な細胞中に入り込んでいる像がみられる。

核の異型化, 原形質内の大小腔胞及び電子密度の
高い顆粒の認められることが多い。Disse 腔は一
般に拡大してみられることが多く、また腔内に無
定形の物質を含み一部は細胞内容物の破損せるも
のと思われるもの (図11)、時として淡明な大きな
物質を含むこともある。また正常ではわずかし
か認められぬ Disse 腔内の嗜銀線維が肝炎の比較
的早期よりその増生が認められ、また細胞間隙に
侵入せる像、更には変性崩潰せる細胞内に入り込
んでいる像がみられる (図12)。

2) ビールス性肝炎の胆汁うつ滞型 (胆汁うつ 滞型ビールス性肝炎C型)

この型の電子顕微鏡所見は、核 Mitochondria
等に余り著明な変化が認められず、小胞体も典型
的な肝炎に比して変化の程度が軽い。これに対し
て、毛細胆管は異常に拡大せるものが多く、その
直径は 5μ にも及び、またその内腔に突出せる
Microvilli の断裂、減少、消失せる像がみられ (図
13, 図14)、またその内腔に電子密度の高い胆栓と
思われる顆粒を含むこともある。また、毛細胆管腔
に細胞原形質の膨出せる像のみられることがあり
(図15)、これが毛細胆管腔を部分的にあるいはほ

図13. 胆汁うつ滞型肝炎 (C型) の電顕像 (×3000)
肝細胞内小器官は正常に近いが, 著明な毛細胆管 (B) の拡張と, その Microvilli の減少が見られる。

図15. 胆汁うつ滞型肝炎 (C型) の電顕像 (×5000)
毛細胆管腔 (B) の原形質の一部 (Cp) が膨出し, 管腔を狭めている。

図14. 胆汁うつ滞型肝炎 (C型) の電顕像 (×11000)
著しい毛細胆管 (B) 拡張とその Microvilli の断裂, 減少がみられる。又微細顆粒を腔内に含む。

とんど完全に閉塞している所見がみられる。この膨出せる原形質は、他の部分の原形質と境されており内容はほとんど等質であり、わずかに小顆粒を含むにすぎないことが多い。この膨出せる原形質は時に毛細胆管腔に脱落せる像を示すこともあ

図16. 胆汁うつ滞型肝炎 (C型) の電顕像 (×15000)
離開した細胞間隙に胆栓と思われる電子密度の高い顆粒 (Bt) が認められる。

り、又この膨出せる原形質は、膨大せる Microvilli を疑わせる所見を示すこともある。

また一部の Desmosome の部位が離開し、拡大せる毛細胆管と Disse 腔と交通し、離開せる細胞間隙に電子密度の高い胆栓と思われる顆粒が

図17. 胆汁うっ滞型肝炎 (C型) の副腎皮質ホルモン療法後の電顕像 (× 10000)

(イ) はほぼ正常に復した毛細胆管像
(ロ) は毛細胆管壁の肥厚著しく, Microvilli もみられない. 細胞間隙の離開はなくなっている.

図18. 胆汁うっ滞型肝炎 (C型) の電顕像 (×3000) 胆細管 (bile ductule) 像である. Microvilli の消失, 上皮細胞内の多数の顆粒が認められるが, 管腔の拡大はない. なお矢印は basement membrane である.

図 19

みとめられる (図16). この型の肝炎に副腎皮質ホルモンを投与した後の所見では, 毛細胆管はほぼ正常に復し, 拡大もなく Microvilli も正常像を示す所見がみられたが (図17 (イ)), 一部の毛細胆

管ではその壁が異常に肥厚し, Desmosome の部分の電子密度も高くなっている所見がみられる (図17 (ロ)). また細胞間隙の離開は認められなくなっている.

この胆汁うつ滞型の肝炎の胆細管 (bile ductule) の電子顕微鏡像をみると、管腔に出ている Microvilli は断裂、あるいは消失し、またその上皮細胞中には多くの電子密度の高い顆粒を含み、また核の変型を示すものもあるが、管腔の拡大及び上皮細胞間隙の離開せる像は認められなかった (図18)。

以上の電顕像をまとめて模式図化したのが図19である。

考 案

〔I〕微細構造の変化と肝機能

肝の病態時における肝微細構造の変化と肝機能変化との関連に関する検討の重要性はいうまでもないことであり、肝の微細構造の変化に関しては最近 Novikoff²⁾ 等の秀れた総説も報告されているが、個々の疾患における検討は未だ充分ではない現状である。

1) ビールス性肝炎の黄疸発生機序に関して

イ) 小葉内胆栓で表わされる肝内胆汁うつ滞像と黄疸発生

肝炎においては、肝内胆汁うつ滞 (Intrahepatic Cholestasis) は、組織学的に通常小葉内の胆栓で表わされる。この小葉内の胆栓で表わされる肝内胆汁うつ滞が黄疸と密接に関係していることは Mallory³⁾、Weinbren⁴⁾ 等により指摘されているところであるが、最近 Dubin⁵⁾ も肝炎におけるこの肝内胆汁うつ滞が臨床的に黄疸の経過、血清ビリルビン値と関連が深いことを 214の肝生検材料をもとにして報告している。著者の成績も黄疸発生後5週間以内に施行した肝生検の72.3%に小葉内胆栓を認めており、しかもこの胆栓出現の頻度が黄疸発生後1～2週の黄疸の強い病期に高く、漸次低くなつて行くこと、更には、胆栓著明な胆汁うつ滞型の肝炎 (C型) に血清ビリルビン値が他に比して高値を示すものが多く、一般にこの胆栓で表わされる肝内胆汁うつ滞の程度と、血清ビリルビン値は相関を示す事等は両者の関係の深さを物語るものである。そして又 Popper⁶⁾ 等は、無黄疸性肝炎においてこの胆栓を認めなかつ

たと報告しており、著者も同様な1例を経験していることは、更に両者の関連の深さを裏付けるものであろう。

ところでこの胆栓の著明にみられる胆汁うつ滞型の肝炎 (C型) の電顕像をみると、その主病変は毛細胆管にあり、肝細胞内小器官の変化は軽微である。すなわち毛細胆管は拡大し、その Microvilli は減少或は消失し、また管腔には胆栓と思われる顆粒を含み、一部では Desmosome の離開から毛細胆管と Disse 腔との交通像がみられる。この毛細胆管と Disse 腔との交通像は胆汁の血中への逆流を意味するもので、黄疸発生を説明する形態学的根拠を与えるものと信ずる。ことにこの交通像に対しては、電子線照射による人工産物ではないかという人々⁷⁾ もあるが、著者は離開交通した細胞間隙に胆栓と思われる顆粒を見出していることは、この胆汁逆流を裏付けるものといえよう。かくして胆汁うつ滞著明な肝炎の黄疸発生に、この交通像が重要な意味を持つものと思われる。

ロ) 肝細胞内胆汁色素、細胞膜部分欠損と黄疸発生

前述の細胞間隙の離開が直ちに胆汁逆流を意味しないことは、胆栓のみとめられない典型的な肝炎 (A型) においても電子顕微鏡でみると、細胞障害の著しい余り肝細胞が萎縮した如き像を呈し、したがつてこの細胞間隙の離開像もしばしば見られる所見であるからである。しかしこの場合、離開した細胞間隙に胆栓と思われる顆粒を認めず、胆汁逆流を裏付ける形態学的所見がない。この点に関して著者は電顕的所見より、典型的な肝炎 (A型) においては肝細胞障害が著しい結果、肝細胞の胆汁排泄能あるいは処理力が障害され、また細胞全体に比例して毛細胆管も極度に障害され、したがつて肝細胞より毛細胆管に胆汁が排泄され難いためにこの胆汁逆流がおこりにくいと考えられる。このことは典型的な肝炎 (A型) においては、胆栓が認められないにもかかわらず肝細胞内胆汁色素が比較的多くみられ、特に肝細胞変性の

著しい部分に多いということは、これを裏付ける所見といえよう。すなわち著者は、この肝細胞内胆汁色素は肝細胞障害著しい結果、胆汁成分は毛細胆管に排泄されず、肝細胞内にうつ滞したものと考え、これを肝細胞内胆汁うつ滞(Intracellular Cholestasis)と呼びたい。そこでこれら典型的な肝炎(A型)の黄疸発生を説明するものとして著者は、肝細胞膜の部分的欠損が重要な意味を持つものとする。光学顕微鏡でみると、通常の肝炎では、相当肝実質障害があつても肝細胞はまったく壊死に落ちいつている像は少なく、ほとんどの細胞は細胞膜も含めて一応原形を保っているかに見える。しかるに電子顕微鏡でみると、この様な細胞膜の部分的欠損がしばしば見られ、内容物の流出せる像のみられることは、この胆栓の余りみとめられぬ典型的な肝炎(A型)の黄疸発生を説明する形態学的根拠となるのではなからうかと考える。またこの細胞膜部分的欠損は、広範囲でなければ容易に修復されるものであらうと推定する。

こゝでビールス性肝炎における黄疸発生をまとめると、形態学的に二つのメカニズムが考えられる。すなわちその一つは毛細胆管と Disse 腔との交通による胆汁逆流と、もう一つは肝細胞膜部分欠損による胆汁色素の漏出である。

胆栓著明な胆汁うつ滞型の肝炎は、肝細胞は比較的正常に近く細胞膜部分的欠損もみられず、肝細胞の胆汁処理及び排泄機能も割合よく保たれ、胆汁は毛細胆管に排泄される。しかし肝内性の閉塞性機転(この発生病理については後に考察する)により胆汁うつ滞を生じ Desmosome の離開を生じ、毛細胆管と Disse 腔との交通がおこり胆汁が逆流して黄疸を生ぜしめる。また典型的な肝実質障害強く、肝内胆汁うつ滞の少ない肝炎の場合は、肝細胞は高度に障害され肝細胞の胆汁処理ないし排泄能力に支障をきたし、著者のいう肝細胞内胆汁うつ滞を生ぜしめ、部分的に欠損した肝細胞膜より外に胆汁色素が漏出し黄疸を生ぜしめると考える。勿論どの型の肝炎の場合でも多か

れ少なかれ両メカニズムが働いて黄疸を発生せしめると考えられる。胆細管(bile ductule)が黄疸発生機序にどのような役割をなしているかは電子顕微鏡的に同部分を多く観察することが困難なことから、確言はできない。著者は後述する様に肝内胆汁うつ滞著明な肝炎の胆細管の電顕像を二、三見ているが、黄疸発生を裏付ける形態学的根拠は見出せなかつた。

2) 細胞膜部分的欠損, Disse 腔の拡大と血中逸脱酵素について

肝細胞障害の著しい典型的な肝炎では、細胞膜は平坦化し、その Microvilli は多くは消失し、時として細胞膜の一部欠損があり、その部分より肝細胞内容物の流出の所見のあることは前述の黄疸を説明する一つの手懸りとなるばかりか、トランスアミナーゼを初めとする諸酵素が肝炎において血中に増加するメカニズムを説明する形態学的根拠を支えるものと思われる。Disse 腔の拡大はしばしば見られる肝炎の所見であるが、この拡大はその腔内にたまった内容物の充満と肝細胞の萎縮によると思われ、その内容物は細胞膜部分欠損よりの流出物や毛細胆管 Disse 腔の交通による胆汁成分の逆流によるものと考えられる。

特にその内容物が一様でなく多彩な微細物質を含んでいることは、肝細胞内容物の流出によると考えられる。勿論 Disse 腔は類洞と交通している故、これらの物質も血中に流出することは当然考えられることである。最近 Holle⁸⁾ もこの細胞膜の部分的欠損に着目し、種々考察を加えていることは興味深い。

3) 肝細胞内小器官の変化と諸肝機能変化

粗面小胞体が比較的早期より胞状拡大、断裂等の変化を示すことは、粗面小胞体が蛋白合成に関与していると考えられていることから⁹⁾¹⁰⁾、肝炎にあらわれる血清蛋白分画の変化、諸膠質反応の変化と関連があると思われる。また粗面小胞体が Steroid 代謝、解毒作用にも重要な関連があることから、肝炎の一連の肝機能変化に関係していると思われる。

4) その他

肝炎において比較的早期より Disse 腔内の嗜銀線維の増生がみられ、その嗜銀線維が細胞間隙に侵入し、更には変性壊死におちいつた細胞内にまで侵入せる像のみられるのは興味ある所見で、このような変化が肝機能変化に如何に反映するかという点に関しては、今後の検討にまきたい。また肝細胞原形質中に 250~500Å 前後の小顆粒が肝炎の早期に多くみとめられ、Holle¹¹⁾等はこれをビールス様物質と呼んでいるが、著者はこれを積極的に否定する材料を持たぬ。このような小顆粒は、小胞体その他の小器官の断裂したものとも考え得る。

〔Ⅱ〕ビールス性肝炎の胆汁うつ滞型(胆汁うつ滞型肝炎)について

1946年 Watson, Hoffbauer¹²⁾は、ビールス性肝炎の中に肝外閉塞性黄疸類似の臨床的所見を示し、その肝生検所見では、肝細胞の障害は軽微で胆汁うつ滞が著明である例のあることを報告し、彼等はこれを胆細管の透過性亢進という仮説をもうけその病態を説明し、これを胆細管炎性肝炎(cholangiolitic hepatitis)と名付けたが、その後この様な型の肝炎の存在の有無が種々議論され、またその本態に対する考察がなされて来ている。たまたまこの様な肝実質障害が少なく、しかも著明な肝内胆汁うつ滞を示す肝炎が種々の薬物の摂取後にもおこることが知られ、内外の多くの報告³⁾があり、最近に至り電子顕微鏡的検索から、その主病変が毛細胆管障害によることが二、三の内外の学者により報告¹⁴⁾されている。ところでビールス性肝炎においては、多少とも組織学的に肝内胆汁うつ滞像を示すものは相当数あることは前述の通りであるが、Dubin¹⁵⁾は最近ビールス性肝炎のうち、肝内胆汁うつ滞著明でしかも肝細胞障害の軽微なものをビールス性肝炎の胆汁うつ滞型(cholestatic form of viral hepatitis)あるいは胆汁うつ滞型肝炎(cholestatic hepatitis)と呼んで、この様な胆汁うつ滞型の肝炎のまれではないことを報告している。ところで著者の分類によ

るC型のものは、まさにこの胆汁うつ滞型の肝炎に相当するもので、組織学的には肝細胞障害少なく肝内胆汁うつ滞著明であり、血液化学的にも血清ビリルビン、アルカリ性フォスファターゼ、コレステロール値が通常の肝炎に比して高く、また臨床的にも食欲減退、全身倦怠といった全身症状が少なく、肝外閉塞性黄疸と類似の所見を呈し、また時に黄疸が長く存続し、副腎皮質ホルモンの投与によつて初めて黄疸の消退することがあり、したがつて臨床的にもこの胆汁うつ滞型をビールス性肝炎の一つの型として分けて考える意義は充分あると思われる。また著者の成績ではこの胆汁うつ滞型肝炎が全体の1/3近く存在することを示したことは、臨床上意味が大きいと考える。なお Watson, Hoffbauerのいう胆細管炎性肝炎は、この胆汁うつ滞型の中に含まれ、しかも同型のうちでも肝内胆汁うつ滞が著明で肝細胞障害の極めて少ない典型的なものに相当する様であるが、この病態の主病変が彼らの考えた様に胆細管にあるかは後述する様に疑問があり、疾患名として“胆細管炎性”と名付けるのは適當ではないと考えられ、広くビールス性肝炎の胆汁うつ滞型ないしは胆汁うつ滞型肝炎の名で呼ぶ方が妥当と思われる。

ところでこの胆汁うつ滞型肝炎の電子顕微鏡像は前述の如く、主病変は毛細胆管及びそのMicrovilliの変化にあり、この所見はまさに肝外閉塞性黄疸時の電子顕微鏡所見と極めて類似している¹⁶⁾。かゝる事実はその両者の病態が極めて類似であることを示すものであり、またこの胆汁うつ滞型肝炎が肝外閉塞性黄疸と類似の臨床的、血液生化学的所見を示すゆえんであらうと考える。しかし病因的には肝外閉塞性黄疸の場合は、あくまでも肝外閉塞による胆路系の内圧上昇並びに肝外胆道の炎症が上行性に波及しておこした二次的な変化であるのに対し、この胆汁うつ滞型の肝炎の場合は、あくまでも一次的な毛細胆管障害であらうと思われる点が異なる。

ステロイド投与後の毛細胆管及び細胞間隙は正

常に復しているが、時に毛細胆管の壁の肥厚せる所見のみられることは興味あることである。

ところでこのビールス性肝炎の肝内胆汁うつ滞は如何なるメカニズムによつておこるか。すなわち肝内に如何なる閉塞機転が働くかについては諸々の推論がなされているが、未だ定説はない。著者の得た電子顕微鏡による形態学的所見は、毛細胆管及び Microvilli の変化と毛細胆管 Disse 腔の交通像が主であり、そのうちでとくに細胞原形質の一部あるいは Microvilli が変性し、毛細胆管腔に膨出し、時にそれが毛細胆管腔を閉塞せる像を示すことは、一応この肝内閉塞機転を説明する一つの形態学的根拠になると思われる。そしてまたその膨出せる原形質の一部或は Microvilli の脱落は、胆栓形成のもとになっていると考えられる。またしばしばみられる毛細胆管の拡大は、この閉塞機転の結果として説明され得る。最近 Steiner¹⁷⁾ もこの点を重視していることは著者の見解と一致するものである。

なおこの胆汁うつ滞型の肝炎の胆細管 (bile ductule) の変化については、著者の観察の限りではたしかに若干の変化が認められたが、これをもつて同型肝炎の主病変であるとは考え難い。胆細管の部位は電子顕微鏡的に非常に観察が困難であり、多くを観察することは至難なことであり、今後の一層の検索にまつ所大であるが、著者はやはり同型肝炎の主病変は毛細胆管及びその Microvilli の変化にあると考える。

著者の成績で血清肝炎に胆汁うつ滞型の肝炎を見出せなかつたのは、ビールスの違いによるものかとも考えられる。

結 論

急性ビールス性肝炎68例に88回の肝生検を行ない、光学顕微鏡並びに電子顕微鏡による検索を行なつた。特に著者は肝内胆汁うつ滞と黄疸との関係、黄疸発生機序に関する形態学的所見、肝微細構造の変化と肝機能変化との関連及びビールス性肝炎の胆汁うつ滞型に関し重点をおき検討考察を行なつた。

1) 小葉内胆栓で表わされる肝内胆汁うつ滞像は、ビールス性肝炎肝生検材料の58%に存在し、また黄疸発生後5週間以内に行なわれた肝生検材料の72.3%にみられた。また黄疸発生後1~2週の黄疸の強い時期にこの肝内胆汁うつ滞を示す頻度が高く、漸次低下してゆく傾向にあつた。またこの肝内胆汁うつ滞の程度と血清ビリルビン値は平行する傾向にあつた。無黄疸性肝炎の1例には胆栓を認めなかつた。

以上の如くビールス性肝炎における肝内胆汁うつ滞像と黄疸とは密接に関連するものと考えられる。

2) 急性ビールス性肝炎の黄疸発生機序に関しては、電子顕微鏡的に二つのメカニズムが考えられた。すなわち肝内胆汁うつ滞著明な胆汁うつ滞型肝炎においては、黄疸発生の主体が毛細胆管と Disse 腔の交通による胆汁の逆流によるものであり、また肝細胞障害の著しい典型的な肝炎では、肝細胞膜部分的欠損による胆汁色素の漏出であると形態学的に考えられる所見があつた。

3) 典型的な肝炎の肝細胞膜にしばしば部分的欠損がみられ、細胞内容物の流出する像のみられるのは、肝炎における血中逸脱酵素の増加のメカニズムを説明する形態学的根拠を与えるものと思われる。粗面小胞体の早期よりの変化も、肝炎における血清蛋白分画の変化をはじめとする諸肝機能変化と関連があると考えられる。

4) 肝細胞障害少なく肝内胆汁うつ滞の著明な胆汁うつ滞型の肝炎は、組織学的にビールス性肝炎肝生検例の約1/3に存在し、血液化学的には血清ビリルビン、アルカリ性フォスファターゼ、コレステロール値高く、トランスアミナーゼ値の低い傾向を有した。また電子顕微鏡的にみると、この型の肝炎の主病変は毛細胆管及びその Microvilli の変化にあつた。この所見は肝外閉塞性黄疸の所見と類似するが、肝外性のものと異り、一次的な障害と考える。なおこの型の肝炎の肝内胆汁うつ滞の肝内閉塞機転を説明する一つの形態学的根拠として、毛細胆管に面した肝細胞原形質或は Microvilli の膨出による毛細胆管の閉塞があげられる。

(本研究の要旨は、第47回日本消化機病学会総会、第3回国際肝臓病研究会日本支部会総会及び第58回日本内科学会講演会において発表した)。

文 献

1) 三輪：総合医学，18，67，1961。 — 2) Novikoff, et al. *Am J. Med.*, 29, 102, 1960。 — 3) Mallory: *J.A.M.A.* 134, 655, 1947。 — 4) Weinbren: *J. Path & Bact.*, 64, 395, 1953。 — 5) Dubin: *Gastroenterology*, 36, 645, 1959。 — 6) Popper and Schaffner: *Liver: Structure and Function* 187, MacGraw

1957。 — 7) 高木，他：肝臓，2：1，1960。 — 8) Holle: *Dtsche Med. Wocht.* 85, 48, 2089, 1960。 — 9) Moule, et al.: *J. Biophys. Biochem. Cytol* 7, 547, 1960。 — 10) 渡辺：生体の科学，11，2，1960。 — 11) Holle: *Dtsche Med. Wocht.* 85, 48, 2089, 1960。 — 12) Watson, et al.: *Ann Int. Med.* 25, 195, 1946。 — 13) 三輪：総合臨牀8，1424, 1959。 — 14) Schaffner, et al.: *J. Lab. & Clin. Med.* 56, 623, 1960。 — 15) Dubin, et al.: *Am. J. Med.* 29, 55, 1960。 — 16) 三輪，他：診断と治療，49, 1109, 1961。 — 17) Steiner, et al.: *Am. J. Path.* 39, 41, 1961。