脾腫患者の肝微細構造にかんする研究

東邦大学医学部第一内科（指導 森田久男教授）

毛 利 勝 昭

STUDIES ON THE ULTRA-STRUCTURE OF THE LIVER IN THE PATIENTS WITH SPLENOMEGALY

Katsuaki MOHRI

The First Department of Internal Medicine,
School of Medicine, Toho University
(Director: Prof. Hisao Morita)

概要 脾腫を原因とする造血障害は大別して2群に分かれる。この造血障害の差は、脾腫の程度とは関連せず、脾臓病変そのものの差異を原因とするものと思われる。著者はその点を究明する目的で、2群の脾腫患者につき、脾臓と密接な関係があるとみられる肝臓の微細構造を検索し、比較検討した。検査資料は生検によりえ、電子顕微鏡のおよび病理組織学的に検査した。その結果両群患者間に明らかな差異が認められた。すなわち色素指数の低下しない群(A群)では小胞体、特に粗面小胞体の増加傾向が認められ、低色性貧血群(B群)では核の不正形がみられ、粗面小胞体の増加は認められない。糸粒体は両群ともに異形化が著しい。両群の最も特異的な差異はDisse腔の膠原線維に認められ、A群では増加が明らかであるが、B群では脾腫高度の例にも増加が証明せられない。

I. 緒 言

脾腫はまれなものではなく、脾性血球減少症は日常臨床的に多く見られるものである。そして脾性血球減少症は大別して2群に分かれ、一は低色性鉄欠乏性貧血を呈するものであり、他は色素指数の低下しない型である。この造血障害の差は脾腫の程度とは関係せず、脾臓病変そのものの差によることは臨床的事実から明らかと思われる¹⁾²⁾。著者はこの脾臓病変の差異の存在を立証することを企てたが、脾臓病変そのものの検索は病理組織学専門家にゆだねるべきものと考えたので、これをさし控え、脾臓と常に密接な関連があるとみられる肝臓の微細構造について検索した。すなわち肝生検を行ない超薄切片につき電子顕微鏡的に微細構造を観察し、上記両群の脾腫患者間に差異が

あるかどうかを検討した。

II. 検査対象および検査方法

検査対象： 当科に入院した脾腫患者のうち、色素指数非低下患者(A群)4名および低色性貧血患者(B群)6名について検査した。

検査方法： 生検は全て早朝空腹時に行なつた。blindで経肋間法によりMenghini穿刺針を用いた。

電顕用切片は直ちに細片化し、磷酸緩衝液でpH 7.4に調整した1%オスミウム酸溶液からなるPalade氏固定液で、2時間氷室内固定、その後順次50%、60%、70%、80%、90%、95%、100%(3回)のエタノール系列でおのおの15分ずつの脱水を経て、プロピレンオキシド3回おのおの5分、プロピレンオキシドとエポン樹脂混合液との等量

表. 色素指数非低下群 (A) と低色性貧血群 (B) の比較

	姓 名	年 令	性 別	脾 腫 程 度	肝 機 能 障 害	核 ・ 不 正 形	異 形 (巨 大) ミ ト コ ン ド リ ア	小 胞 体			Disse 腔	
								粗 面 小 胞 体 増 加	粒 小 胞 体 増 加	滑 面 小 胞 体 増 加	膠 増 原 線 維 加	microvilli 減 少
A 群	野 ○ 勇	22	男	2.5 横指	±	—	—	卅	+	—, +	卅	+
	北 ○ テ ○	58	女	3 横指	卅	—	+	+	卅	+	+	+, —
	斉 ○ ツ ○	63	女	辛うじて触知	+	—	+	+	+	+	+	+, —
	小 ○ 子	48	女	3 横指	卅	—, +	—	卅	+	—, +	+	+, —
B 群	高 ○ コ ○ ミ	39	女	4 横指	+	+, —	+	+	+	—, +	—	—
	向 ○ や ○ 子	37	女	軽 度	—	—, +	+	+	+	+	—	—
	八 ○ 友 ○	23	女	軽 度	—	—, +	+	+	+	—, +	—	—
	三 ○ 正 ○	29	男	軽 度	+	—, +	—	—	卅	+	—	—
	石 ○ 慶 ○ 郎	16	男	軽 度	—	—, +	—	—	+	卅	—	—
	浅 ○ 春 ○	27	男	軽 度	—	+, —	+	—	+	卅	—	—

性器出血
鉄欠乏

混合液に2時間浸漬し、後エポン樹脂混合液で一晩浸漬を行なつて、十分に浸透せしめた後に、エポン樹脂混合液を満たしたゼラチンカプセルに組織片を移し、35°C、60°Cと温度を上げた恒温器内で重合を行なつて硬化させた。超薄切片の作製はPorter-Blum MT-1型およびReichert OMU 2型超薄ミクロトームを使用した。切片の後染色には醋酸ウラニル飽和溶液およびReynolds法硝酸鉛染色液による電子染色を利用し、観察は日立HU-11B型電子顕微鏡で行なつた。なお肝組織の局在を確かめるために包埋ブロックから光顕標本を作り、1%メチレンブルーで染色し鏡検を行なつた。

III. 成 績

A群に属する患者4名とB群に属する患者6名とについての肝微細構造の変化、特に核、糸粒体、小胞体およびDisse腔につき観察し比較検討した(表)。

(a) 核

A群では鉄欠乏を伴なつた1例を除き、核は主として円形、橢円形あるいは類円形を呈し、形態の不正は認められない。すなわち肝細胞核は内外2層の平行して走る核膜によつて細胞質と境されており、核膜には小孔が所々に存在し、核質には中等度の電子密度をもつた微細顆粒がびまん性に存在し、多くは1~2個の核小体、すなわち紐状

構造を呈する紐状糸nucleolonemaが認められる(Fig. 1)。

B群およびA群の鉄欠乏を伴なつた1例ではしばしば核の不正形が認められた。すなわち形態が不正で、核膜が著明な走行異常を呈し、かつ核膜の凹凸不正が認められ(Fig. 2)、また2例に核内封入体intranuclear inclusionを認めた(Fig. 3)。

(b) 糸粒体

著者の正常者についての肝細胞の糸粒体の大きさは長径0.5μ~2.5μ、短径平均0.6μで、これはHeinz David⁸⁾の計測値0.4μ~2μとほぼ一致するものである。通常形態は類円形、長橢円形、球形、ひょうたん型などを呈し、二重の規則正しい限界膜からなり、cristae mitochondrialesは中等度に発達し、matrixには数個のmitochondrial particlesが認められる。

A群4例中の2例、B群6例中4例に異形を呈する糸粒体が認められた。すなわち卵円形、長橢円形あるいはひょうたん型を呈し、時に長軸に非常に長くなつた長径4μ~11μ、短径平均2.2μの大型の糸粒体、Jezequel(1959), Ekholm & Edlund(1960), Thiery(1960), Novikoff(1961), David(1961)らが諸種疾患で認めたいわゆるgiant mitochondriaが確認された。限界膜は凹凸不正をきたし、cristae mitochondrialesは不規則な配列を呈しており、またmatrixには多数のcristae

talloid structuresが認められた (Fig. 4, 5, 6). すなわち糸粒体については正常に比べて異状はあるが、両群間に明らかな差異はみられなかった。

(c) 小胞体

小胞体は1層の小胞膜により囲まれた小胞腔で、その表面にリボ核蛋白からなる小顆粒 (palade 顆粒, 小胞体顆粒, RNA 顆粒) を有する粗面小胞体と小胞体顆粒の認められない滑面小胞体とに分けられる。正常肝細胞に見られる小胞体は核周囲および糸粒体の回りから細胞周辺にわたって分布しているが、粗面小胞体とくに扁平層状を呈するものの発達はあまり著しくない。

A群例 (Fig. 7) ではB群例 (Fig. 8) に比べ、著明な粗面小胞体の発達が認められた。しかしA, B両群ともに粗面小胞体の軽度の小腔胞化および拡大を呈した。一方滑面小胞体はA, B両群例ともによくその発達が観察された (Fig. 9, 10)。

(d) 肝細胞表面の構造、とくにDisse腔内の变化

肝細胞の類洞腔に接する面は肝細胞から突出した多数のmicrovilliおよび類洞内皮細胞とKupffer星細胞との間にDisse腔を形成しており、Disse腔内は多くの肝細胞から突出したmicrovilliで満たされている。

A群では小葉辺縁帯はもとより、中間帯および中心帯においても、Disse腔は膠原線維で満たされており、Disse腔は拡張し、microvilliの減少が見られ、内皮細胞の多層化が認められた (Fig. 11)。一部にDisse腔が複雑に伸びたmicrovilliで満たされている個所も観察された。これに反しB群では、脾腫高度の例にも膠原線維の増加傾向は認められなかった (Fig. 12)。

このDisse腔内膠原線維の状態は両群で明らかな差異を示したのである。

IV. 総括ならびに考案

脾腫を原因とする造血障害は低色性鉄欠乏性貧血群と色素指数非低下群とに分かれる。そしてこの造血障害の差は脾臓病変そのものの差によるものと思われるので、著者はこの脾臓病変の差異の

存否を明らかにしようと企てた。ただし脾臓そのものについては病理組織学の専門家にゆだねるべきであると考えてこれをさし控え、脾臓と密接に関連すると信じられる肝臓の微細構造を検索し、両群患者間に差異の存否を検索した。

肝生検法は早く1895年イタリーのLucatelloによつて肝疾患の診断の目的で行なわれているが、Silverman (1938), Baron (1939) およびIversen & Roholm (1939) らにより、すぐれた生検針が考案されて以来、飛躍的な発展をみるにいたつた。

電子顕微鏡は1938年Borries & Ruskaにより創製され、1950年Daltonらによつて病理組織学的研究に利用されるにいたり、光学顕微鏡よりもすぐれた分解能を有するがゆえに、各種臓器の微細構造検索に重要な役割を果すこととなつた。特に生検によりえられた肝組織片は電子顕微鏡的観察に適しているのである。生検資料について、ヒトの肝細胞の微細構造が検索されたのは1957年Brown, Delor, Greider & Frajola⁴⁾を初めとするが、各種肝疾患における肝細胞の微細構造の変化については、Braunsteinerらの肝炎についての研究以来、多くの業績が報告されている。

肝細胞の核にしばしば認められる変化については多くの報告がなされている。藪嶋⁵⁾は肝硬変患者で、核膜走行不正を呈し、糸粒体および細胞質の空胞で圧排され、核質も粗造で、核小体の見られないようなとくに変化の著しい細胞では、核膜構造の失われているものを認めたと報告している。また大北⁶⁾らは急性肝炎時に核膜の不正なもの、核質の凝集傾向を示すもの、核内に空胞形成および電子密度の高い顆粒の沈着などを指摘している。遠藤⁷⁾も胆道系腫瘍、胆管結石、術後肝炎群らの高度にして急激な肝機能障害における肝の再生過程を示す群で、核膜のinvagination, 多核化などの変化を認めている。Leduc⁸⁾らはマウスのhepatomaで核内封入体intranuclear inclusionを認めている。Stenger⁹⁾も四塩化炭素長期投与のラット肝で、同様な封入体を認めている。Kleinf-

Fig. 1. A群患者肝細胞核

Fig. 2. B群患者肝細胞核

Fig. 3. 核内封入体

Fig. 4. 巨大糸粒体 (A群)

Fig. 5. 巨大糸粒体 (B群)

Fig. 6. 巨大糸粒体 (B群)

Fig. 7. 粗面小胞体 (A群)

Fig. 8. 粗面小胞体 (B群)

Fig. 9. 滑面小胞体 (A群)

Fig. 10. 滑面小胞体 (B群)

Fig. 11. Disse腔 (A群)

Fig. 12. Disse腔 (B群)

ld¹⁰⁾らもまた胆汁性肝硬変で核内封入体を認めた
と報告している。

著者は鉄欠乏性低色性貧血群患者および色素指数非低下群に属し、かつ鉄欠乏を伴った1例で、核膜の凹凸不正を伴った形態異常を呈する核不正形を認めた。また一部の例に核内封入体の存在を認めた。しかし鉄欠乏を伴わない色素指数非低下例では、かかる核の不正形はみられなかった。著者の認めた核不正がどのような意味を持つかは不明である。

糸粒体の変化について、陣内¹¹⁾は脾性中毒症患者的の脾水浸液を家兎に長期間継続注射し、肝実質細胞に病的変化を生ぜしめると、糸粒体に病的変化のおこること、すなわち膨化した糸粒体、大きさの不同、細胞内配列の乱れを示す糸粒体の存在を組織学的に認め、これは脾性中毒症脾抽出液の注射により生じた糸粒体の変化で、本症脾の肝障害作用によるものであると称している。林¹²⁾は閉塞性黄疸肝の糸粒体は、黄疸の増強と一致して数の減少、膨化変性が著明になるという。また小坂¹³⁾らはビールス性肝炎例で、小胞体の変性度とBSP停滯度との間に相関々係があり、糸粒体ともある程度の相関々係が認められたとし、遠藤は糸粒体、小胞体ともに黄疸指数、BSP、GOT、GPT、¹³¹I Rose Bengal test排泄率などとある程度の相関々係を認め、肝機能がまだ正常閾を示すものでも肝微細構造上すでに形態学的変化の見られるものがあり、また逆に肝障害の強いものでも、肝微細構造上の変化が軽度で、旺盛な代償機能を示すと思われる所見が認められたと称している。高橋および大久保¹⁴⁾は肝障害家兎のBSP血中停滯度と糸粒体との関係について報告しているが、肝障害度と糸粒体の変化とは、ほぼ平行するといっており、吉岡¹⁵⁾は胆汁性肝硬変症で、巨大糸粒体の存在を確認している。Jezequel (1959) およびEkholm & Edlund (1960) は胆のう症、胆道癌、ビールス性肝炎で同じく巨大糸粒体の存
在を認めた。Novikoff (1961) は家族性非溶血性慢性黄疸について記載し、またThiery (1960) はアミ

ロイドージスで、David (1961) は肝臓に病理組織学的所見のないいろいろな非特異的疾患で、巨大糸粒体の存在を認めている。

著者は肝障害の程度とは関係なく、A、B両群脾腫患者に巨大糸粒体を認めた。

次に小胞体の変化について述べる。一般に粗面小胞体の機能は蛋白合成に関与していることは、生化学的研究からも裏付けられているところである。また滑面小胞体については、グリコーゲン領域に多く存在することからグリコーゲン代謝に、また細胞膜周辺部では、物質の吸収、排泄、輸送などに関与するものとみなされている。荒川¹⁶⁾は粗面小胞体の変性過程、すなわち小胞体顆粒の消失、小胞膜の消失、小胞腔の拡大をあげ、小胞体がよく発達していることは、細胞質内外の物質交換に利用しうる表面積を著しく拡大し、細胞外液がたやすく、細胞の深部にまで達しうることとなり、糸粒体への酸素の供給、糸粒体からの炭酸ガスの排除などを容易にすると記載している。また渡辺¹⁷⁾は骨髓細胞における粗面小胞体の変化から、蛋白合成の旺盛な時に小胞体は扁平となり、衰えると漸次小腔胞化すると結論付けている。

著者の脾腫患者では、B群に比しA群により多く粗面小胞体の発達が認められた。

Disse腔内の膠原線維の増加、すなわち肝線維化現象の過程については、線維芽細胞が膠原線維の形成に関与することは古くから知られているが、線維芽細胞の関与なしに線維化の起こる可能性も考えられている。それは類洞壁細胞・肝細胞間には線維芽細胞がほとんど認められないにもかかわらずDisse腔に膠原線維が認められるからである。このことから内皮細胞あるいはKupffer星細胞が線維芽細胞機能を有するのではないかと想像されているのである。木谷らは四塩化炭素による実験的肝硬変で、類洞壁細胞（星細胞および内皮細胞）の著しい肥大と、これに接続して格子様線維の発達とを認め、この際に水腫様細胞が類洞壁細胞の線維形成に関係すると考えており、志方¹⁸⁾も肝細胞索周囲の線維化には、肝細胞内の胆汁う

つ滞とKupffer星細胞および類洞壁の変化とを重視している。蔽層は肝細胞の変性崩壊に伴なつて、細胞質膜の陥入、細胞間隙および毛細胆管の拡大が起こり、またDisse腔と細胞間隙および毛細胆管を連結する腔所が成立し、よつて始原線維がDisse腔からこの腔所に達し、ここで沈殿し、すなわち膠原原線維化が起こるものと考えている。Schaffner & Popper¹⁹⁾は慢性肝硬変症で、内皮細胞層の下に連続した基底膜を認め、これを類洞の毛細血管化capillarizationと称し、類洞とDisse腔との開放性循環の閉鎖性循環への転化、すなわち肝循環の減少をきたすものと述べている。上田²⁰⁾らもsinusoidal-Hepatocellular Blockの形成が肝細胞障害をさらに悪化させ、また肝細胞障害が肝細胞周囲線維化をさらに進展させる悪循環が形成されると考えている。

著者は色素指数非低下群に属する脾腫患者にDisse腔内の膠原線維の増加傾向を認めた。しかるに低色性貧血群では脾腫かなり高度のものにも、このような所見がみられなかつた。右のDisse腔内膠原線維の態度の両群患者における差異は特徴的なものと思われる。

上述したところにより、両群脾腫患者群間に肝微細構造上差異のあることが明らかである。とくにDisse腔の膠原線維の様相は画然とした相異を示した。この所見は両群それぞれの肝病変進行の方向を示唆するものと思われる。

それはさておき、肝臓と密接に関連すると見られている脾臓の病変にも、両群間で差異のあることが、右の所見から容易に想像されるところである。

V. 結 論

脾腫を原因とする造血障害は低色性貧血群と色素指数非低下群との2群に分かれる。著者は2群の脾腫患者につき、脾臓と密接な関係があると見られている肝臓の微細構造を検索し、その差異の有無を検索した。

(1) 低色性貧血群では核の不正形が認められ

た。しかるに色素指数非低下群では鉄欠乏を伴なつた例を除き、核の不正形を認めなかつた。

(2) 糸粒体は両群例ともに異形のものが認められた。糸粒体では両群間に差異を認めない。

(3) 小胞体では、とくに粗面小胞体は色素指数非低下群において他の群に比し、その発達が著明であり、滑面小胞体は両群例ともによくその発達が認められた。

(4) Disse腔内の膠原線維は色素指数非低下群では増加傾向が明らかであり、ほかの群では脾腫高度の例にもその傾向が認められなかつた。この所見は両群それぞれの肝病変の進行方向を示唆するものと思われる。

以上の成績から、肝臓と密接に関連があると見られる脾臓の病変にも両群間で差異のあることが充分想像される。

文 献

- 1) 森田久男：血液学討議会報告，5：298，1953。
- 2) 森田久男：日本血液学会雑誌，30：143，1967。
- 3) David, H.: Submicroscopic Ortho- and Patho-Morphology of the Liver/Text volum. 1964。
- 4) Brown, D.B., Delor, C.J., Greider, M. & Frajola, W.J.: Gastroenterology, 32:103, 1957。
- 5) 蔽層貞夫：阪市大医誌，12：45，1963。
- 6) 大北速男，岩崎礼三，堂野前崇：内科，11：613，1963。
- 7) 遠藤昌夫：日本消化機病学会雑誌，62：435，1965。
- 8) Leduc, E.H. & Wilson, G.W.J. biophys. biochem. Cytol., 6：427，1959。
- 9) Stenger, R.J.: Amer. J. Path., 43：867，1963。
- 10) Kleinfeld, R.G., Greider, M.H. & Frajola, W.J.: J. biophys. biochem. Cytol., 2: Suppl., 435, 1956。
- 11) 友田正信：脾性中毒症，金原出版，東京，1954。
- 12) 林周一：外科治療，9：642，1963。
- 13) 小坂淳夫，太田康幸，小林敏成：肝臓，8：6，1961。
- 14) 高橋忠雄，大久保達也：東京医学雑誌，60：87，1952。
- 15) 吉岡貞臣：京府医大誌，75：52，1965。
- 16) 荒川健二郎：総合医学，18：4，1961。
- 17) 渡辺陽之輔：電子顕微鏡，4：89，1955。
- 18) 志方俊夫：最新医学，13：125，1958。
- 19) Schaffner, F. & Popper, H.: Gastroenterology, 44:239, 1963。
- 20) 上田英雄，鶴沼正雄，亀田治男，青柳利雄，齋藤昌三：消化器病の臨床，6：192，1965。