結核症（ならびに抗結核薬投与下）における 生検肝の病理組織学的研究

北海道大学医学部第一内科教室（主任 村尾 誠教授）

青 沼 美 隆

HISTOLOGICAL INVESTIGATION OF THE LIVER IN PULMONARY TUBERCULOSIS BY NEEDLE BIOPSY

Yositaka AONUMA

The First Department of Internal Medicine, Hokkaido University School of Medicine
(Director: Prof. Dr. Makoto Murao)

概要 治療中の肺結核患者 108人に肝生検を行ない、全例光顕的に、一部電顕を用いて検索し、結核病型、治療期間、使用抗結核薬、年齢などについて検討を行なった。組織異常は37%にみられたが、非特異的反応性肝炎というべき病像をとるものが大部分である。電顕的には化学療法を開始後粗面小胞体の内腔拡大、滑面小胞体の増加が認められた。一方これと同時にを行なった肝機能検査では異常率は33%であつた。また個々の薬物の肝毒性を知るために、PZA、PAS、1314THを家兎に投与し、肝の病理組織学的検索を行なったところ、各薬物とも体重あたりヒト常用量の5倍量の投与で著明な影響を与えることを知つた。

目 次

第1編 肺結核患者生検肝の病理組織学的検討

第1章 研究方法

第2章 成 績

- 1) 生検肝の光学顕微鏡的組織所見
- 2) 結核病型（NTA分類）との関係
- 3) 結核治療期間との関係
- 4) 使用抗結核薬との関係
- 5) 年齢との関係
- 6) 電子顕微鏡的組織所見
- 7) 組織所見と肝機能の対比
（肝機能障害発現頻度）

本論文の要旨は、日本消化器病学会第7回秋季大会シンポジウム「薬物による副作用としての消化器障害」において、山田豊治教授により発表され、さらに一部は日本消化器病学会第53回総会において「抗結核剤の肝への影響 特に電顕的観察」として発表した。

第3章 小括および考案

第2編 抗結核薬投与家兎における肝障害像の検討

第1章 研究方法

第2章 成 績

- 1) 光学顕微鏡的組織所見
- 2) 電子顕微鏡的組織所見

第3章 小括および考案

総括および考案

結 論

緒 言

抗結核薬がつぎつぎと開発され、臨床成果をあげると同時にその副作用も無視できない問題となり、ことに重篤な肝障害例が相次いで報告されている。著者は、肺結核患者における肝障害の実体を知るために、入院治療中の患者 108人に肝生検による組織学的検討および肝機能検査値の評価を

試みた。

また、個々の薬物の肝毒性を調べるために、PZA, PAS, 1314THを経口投与した家兎肝の病理組織学的検索も併せて行なつた。

第1編 肺結核患者生検肝の病理組織学的検討

第1章 研究方法

1) 対象

肺結核症として入院治療中の者で過去に肝炎の既往のない108人に対し、肝生検と同時に各種肝機能検査を施行した。

患者108人の病型別(NTA分類)構成は、軽症44人、中等症42人、重症22人であり、治療期間別では、未治療12人、治療1年未満44人、1～3年28人、3～5年10人、5年以上14人である。年令別構成では30才未満31人、30～50才54人、50才以上23人であり、性別では男74人、女34人である。

2) 肝穿刺法

主としてMenghini針を、一部にはVim-Silverman針を用い、右第8または第9肋間中腋窩線上で穿刺を行なつた。全穿刺者数120人のうち、採取不能または組織が小さく検査不能のもの12例あり、検索の対象となつたもの108例である。

3) 組織検査法

全例ホルマリン固定後HE染色を行ない光学顕微鏡により検索した。なお一部の材料から1mm前後の小片を分け、燐酸緩衝液にてpH 7.4に調整した1%オスミウム酸溶液に90分固定、アセトン系列にて脱水後、Epoxy樹脂にてLuft法により包埋し超薄切片を作製、JEM-5L型電子顕微鏡により鏡検した。

4) 組織障害度判定基準

総合組織障害度：組織障害の程度により、正常群(一)、ほぼ正常群(±)、異常群(+), (++)の計4群に分けた。判定の基準として、単細胞壊死をおもな変化とするものを(±)(図1)、巣状壊死を主体とするものを(+)(図2)、さらにGlisson鞘の線維化の加わつたものを(++)とし(図3)、3型を基本として、さらに標本上にみら

れる他の所見をも参考として判定した。

また以上とは別に個々の変化に対しても障害の程度に応じ一、±、+、++と4段階に分けて記載した。

5) 肝機能検査項目

肝機能検査は下記のものを行なつた。

- i) 黄疸指数(MG), Meulengracht比色法
- ii) Bromsulfalein試験(BSP), 45分値
- iii) GOT, Reitman-Frankel法
- iv) GPT, 同上
- v) 硫酸亜鉛混濁試験(ZTT), Kunkel法
- vi) チモール混濁試験(TTT), MacLagen法
- vii) 血清総蛋白量(TP), 日立血清蛋白計法
- viii) A/G比(A/G), セルローズアセテート膜電気泳動法

6) 肝機能障害度判定基準

日本消化器病学会肝機能研究班により提案された標準法に基づく林らの正常値基準¹⁾²⁾にしたがつた。すなわち、MG 6単位以下、BSP 5%以下、GOT 34単位以下、GPT 29単位以下、ZTT 2～10Ku, TTT 3.8Mu以下、TP 6.5～8.2mg/dl, A/G 1.2～1.8を正常とし、以上のうち1種目異常のものをほぼ正常(±)、2種目異常を呈するものを肝機能異常ありと判定し(+), とくに3種目以上陽性を(++)と表記した。

第2章 成績

1) 生検肝の光学顕微鏡的組織所見

表1は全症例の組織所見および機能検査成績をまとめたものである。108例のうち40例(37%)に異常がみられ、とくに肝細胞の変性壊死(26%), Glisson 鞘内の細胞浸潤(25%)が目立ち、また脂肪化(16%), 核空胞化(12%), Glisson鞘内の線維増生(10%)も多い。

2) 結核病型(NTA分類)との関係

対象をNTA分類にしたがい、軽度、中等度、高度の3群に分け病型別に検討すると、各群とも変性壊死、Glisson鞘内の細胞浸潤がほかの変化に比べて多い。中等度群では脂肪化(26%), 高度群ではうつ血(14%)も多くみられる。

表 1. 生検肝の病理組織所見および肝機能成績

障 害 度	肝 生 検 組 織 所 見										総 合 組 織 障 害 度	肝 機 能 成 績								総 合 機 能 障 害 度	
	変性 壊死	脂 肪 化	色 素 沈 着	核 空 胞 化	細胞 浸 潤	結 合 組 織 増 殖	再 生 像	洞 拡 張	星 細胞 増 生	う つ 血		そ の 他	M	B	G	G	Z	T	T		A
													G	S	O	P	T	T	T		P
—	21 (19%)	82 (75%)	101 (93%)	90 (83%)	61 (55%)	80 (73%)	106 (98%)	100 (92%)	96 (88%)	101 (93%)	102 (94%)	16 (15%)	97	99	97	96	69	101	82	72	23 (21%)
±	59 (55)	10 (9)	4 (4)	5 (5)	22 (20)	18 (17)	2 (2)	5 (5)	8 (8)	4 (4)	0	52 (48)	(90%)	(915%)	(90%)	(89%)	(64%)	(93%)	(76%)	(67%)	49 (45%)
+	27 (25)	13 (12)	3 (3)	12 (11)	25 (23)	7 (7)	0	3 (3)	4 (4)	3 (3)	6 (6)	34 (31)	11	9	11	12	39	7	26	36	24 (22%)
+	1 (1)	4 (4)	0	1 (1)	2 (2)	3 (3)	0	0	0	0	0	6 (6)	(10%)	(8.5%)	(10%)	(11%)	(36%)	(7 %)	(24%)	(33%)	12 (11%)

表 2. 結核病型（NTA）と肝生検所見

総合組織障害度と病型との関係では(表 2), 各病型とも(一) (十)の変化は少なく, 最も多いのは(土), いわゆる単細胞壊死型である。(十)以上の変化は中等群(43%)および高度群(41%)ではほぼ等しく, 軽度群(30%)では低い

3) 治療期間との関係

患者を治療期間により 5 群に分け, 組織所見と対比してみると, 各群とも変性壊死および Glisson 鞘内の細胞浸潤が多いが, 脂肪化は治療 3 年未満に多く, 核空胞化は 3~5 年群にやや多い。治療期間と総合組織障害度の関係をみると(表 3), 治療 1~3 年群に最も障害率高く, この群の半数(47%)に異常を認める。まったく異常所見のないもの(総合組織障害度(一)群)は, 未治療群に多く, 治療期間が長期になるにしたがつて明らかに減少している。

表 3. 結核治療期間と肝生検所見

4) 薬物との関係

PZA および 1314 TH の肝組織に及ぼす影響を知るために, PZA 100 g 以上使用した群 (PZA 群), PZA を服用せず 1314 TH 100 g 以上使用した群 (TH 群), PZA, TH 以外の抗結核薬を 2 年以上続けた群 (対照群) に分けて比較してみると, PZA 群 7 例中 3 例(43%), TH 群 13 例中 6 例(46%)に異常を認め, 対照群は 17 例中 6 例(35%)である。PZA, TH とも対照に比べ異常率は高いが, その差は著明でない

5) 年齢との関係

年齢も組織変化の一因となりうるので, 症例を 29 才未満, 30~49 才, 50 才以上の 3 群に分け, 組織異常率をみたところ, 29 才未満(26%)に比べて 30~49 才(44%)では異常率は上昇するが, 50

図1. ヒト肝：単細胞壊死

図4. ヒト肝 核空胞化

図2. ヒト肝：巣状壊死

図5. 家兎肝, PAS群 肝細胞萎縮, 小葉内細胞浸潤

図3. ヒト肝：線維化

図6. 家兎肝, TH群：うつ血

図7 家兎肝, PZA群: 巣状壊死

図10. 家兎肝, PAS群: 滑面小胞体膨化, 粗面小胞体拡大 (×10,000)

図8. ヒト肝: 滑面小胞体増加 (×10,000)

図11. 家兎肝, TH群 粗面小胞体拡大, 滑面小胞体集合像 (×10,000) microbody増加

図9. ヒト肝: 粗面小胞体拡大 (×10,000)

図12. 家兎肝, PZA群: 空胞変性, 滑面小胞体集合像, mitochondria膨化 (×10,000)

表 4. 肺結核患者生検肝の電顕所見

電顕所見	病 型			治 療 期 間			光顕組織障害		肝機能障害		総 例	
	軽	中	高	未治療	0~1年	1~5年	5年~	- ±	+	- ±		+
例数	12	8	4	5	6	9	4	20	4	21	3	24
脂 肪 沈 着	9	3	1	3	5	3	2	12	1	12	1	13 (54%)
滑面小胞体増加	4	3	1		3	4	1	7	1	7	1	8 (33%)
粗面小胞体減少	1	2			1	2		2	1	2	1	3 (12%)
粗面小胞体内腔拡大	2	3			1	2	2	5		5		5 (21%)
Mitochondria膨化		1	1			1	1	2		2		2 (8%)
Microbody 増加	1	1	1	1		2		3		3		3 (12%)
線 維 形 成	1		1		1	1		2		1	1	2 (8%)
Microvilli浮腫			1		1			1		1		1 (4%)

才以上 (34%) では逆に低下している。

6) 電子顕微鏡的組織所見

前記症例のうち24例に電顕的検索を試み、病型、治療期間、光顕所見、肝機能障害との関係を求めたところ(表4)、とくに治療前後に現われる変化が目される。すなわち治療開始後滑面小胞体の増加ならびに膨化が現われ(33%) (図8)、1年未満群ではその半数に認められる。これに反し粗面小胞体は減少するもの(12%)、内腔が離開し空胞様の変化をきたすもの(21%) (図9) が出現する。

Mitochondriaの変形、線維形成、microvilliの浮腫も少数ながらみられた。

また治療に関係なく、脂肪沈着が高率(54%)に認められる。

一方、病型、光顕所見、肝機能障害との間に関係を求めることは困難であつた。

7) 組織所見と肝機能の対比(肝機能障害発現頻度)

組織所見と肝機能の相関をみると、個々の資料内には必ずしも一致しないものもあるが、全体として両者は正の相関関係にある($r=0.02$)。

全症例の肝機能異常頻度および各項目別異常率は表1に示した。肝機能にまったく異常を認めぬもの23例(21%)、1項目に異常のあるもの49例(45

%)、2項目に異常のあるもの24例(22%)、3項目以上に異常値を示すもの12例(11%)で、肝機能に異常ありと判定したものは全体の33%である。また項目別では、ZTT(36%)、A/G比(33%)に高率である。

第3章 小括および考案

108例の肺結核患者生検肝について病理組織学的に異常と判定されたのは40例(37%)である。異常所見の個々の内訳では変性壊死、Glisson鞘内細胞浸潤、脂肪化が多く、病型、治療期間、薬物、年齢別に分けてもこの傾向は変わらない。このほか病型別(NTA)で高度変化群にうつ血、化学療法1~3年群に核空胞化(図4)が他よりも多くみられた。

対象をNTA分類にしたがい3群に分け異常率を比較すると、軽度よりも中・高度群に異常率が高い。また治療期間別にみると未治療群でかなりの異常(33%)がみられ、1~3年群で最も高く(47%)、ほかにはほぼ未治療群と同率である。使用薬物別ではPZA、1314THを使用した群がほかよりも多いが、その差は著明でない。

個々の異常所見を現在までの各報告者の数値と比較すると、肝細胞の変性壊死についてはSeife³⁾ 89%、Sarin⁴⁾ 47%、Bindra⁵⁾ 15%の数字があげられるが、著者の例では、単細胞壊死55%、巣状壊死26

%で、所見のないものわずか19%である。病型別でみると軽度21%、中等度28%、高度32%と病変に比例して変化も増加しているが、治療期間との間に関係はみられない。

肝脂肪化は結核症の特徴とみられているが、報告者により17%³⁾～100%⁴⁾と大きな違いがある。著者の例では、光顕で明確に脂肪化の認められたものは16%で、ほかの報告に比べて低いが、電顕では54%に証明されている。なお各報告者とも高度病変ほど脂肪化が多いという点で一致しているが、著者の場合むしろ中等症の者に多かつた。

間質の変化として、Glisson鞘内の細胞浸潤は23%で肝細胞の変性壊死に次いでおり、線維化は9%であつた。両変化とも比較的軽度のものが多く、限界板を越えて小葉内浸潤をみたのはわずか2例のみである。

核内にグリコーゲン沈着がおこり空胞状の形態をとつたのであるが、次に目立つ変化は核空胞化である。Lorenzは多数例の肝の組織学的検索から、糖尿病84%、結核症62%、肝硬変47%、肝炎32%に核グリコーゲンを認め、結核症に意外に高率であることを指摘している。望月⁶⁾は、この変化が長期化学療法を受けているもの、および%肺活量の低いものに多く、抗結核薬および肺機能低下に基づく血液循環障害が重要な役割をはたしていると考えているが、確実な証拠はない。本症例では明瞭な核空胞化12%、弱陽性5%にみられ、この数字は他の報告者に比べむしろ低いが、原因はH.E染色標本のみによつたためであろう。なお病型別では中等症、治療期間別では3～5年群に多かつた。結核症の特徴の一つとして、重症結核にみられる肝の出血性変化がある⁷⁾。本症例では著明なうつ血が4例にみられ、その内3例は高度病変例であつた。

電顕的観察では、脂肪化(54%)、滑面小胞体増加(33%)、粗面小胞体内腔拡大(21%)が主な変化であり、この他粗面小胞体減少、microbody増加、mitochondria膨化等も観察された。病型、光顕による組織障害の程度、肝機能障害の有無とこ

の変化を関係づけることは困難だが、治療期間により検討すると、化学療法後滑面小胞体の増加、粗面小胞体内腔拡大が観察される。

滑面小胞体は膜面に薬物不活性化酵素を含んでおり⁸⁾。脱アルキル、脱アミノなどの作用を介して薬物を不活性化する作用があり、薬物投与後酵素活性が急に高まり、その際電顕的に滑面小胞体の著しい増殖像がみられるといわれている⁹⁾。本症例においてみられた増殖像もまったく同様の意味に解すべきものと考えられる。

粗面小胞体は各種の侵襲に最も敏感に反応して、形態学的にはRNA顆粒の脱落、小胞腔の拡大、空腔化となつて現われる。本症例で粗面小胞体の内腔拡大は治療群の25%(5例)に観察されたが、いずれも正常限界を越えており異常と考えられる。

肺結核患者の肝機能障害にかんしても多くの報告がある。各報告者の異常出現頻度は、伊藤10%¹¹⁾、広田21%等比較的低率なものから、佐藤62.5%¹²⁾の高率なものまでみられ、その差は意外に大きい。

今回著者の成績では、肝機能2項目以上に異常のあるものは、全症例の33%に達している。その病型別内訳は、軽度34%、中等度32%、高度32%であり、治療期間による区分では、末治療27%、1年未満16%、1年以上5年未満30%、5年以上36%である。

第2編 抗結核薬投与家兎における肝障害像の検討

第1章 研究方法

抗結核薬の肝に対する病理組織学的影響を知る目的で、つぎの動物実験を行なつた。体重約3kg前後の健康成熟家兎36羽を9羽ずつ、1) PAS投与群、2) TH投与群、3) PZA投与群、4) 対照群の4群に分け、それぞれPAS 1,000mg/kg、TH 50mg/kg、PZA 200mg/kgを連日与え、4週間後に屠殺し、光学顕微鏡の検討(H.E染色)と、各群よりの3羽について電子顕微鏡による検索を試みた。

表5. 抗結核薬投与家兎における光学顕微鏡的所見

実験動物群	肝組織所見										総合組織障害度
	変性壊死	萎縮	脂肪化	小葉内細胞浸潤	核空胞化	細胞浸潤	膠原線維増生	うづ	星細胞増生	胆管増生	
対 照	1										±
	2	+	+			+					±
	3	±	+			+					+
	4	+	+	+		+	+				+
	5							+			+
	6	±		+		+					+
PAS群	1	+	+			+	±		+		±
	2	±	+								+
	3	±	±	±		+					+
	4	±	±		±			±			+
	5	±						+	+		±
	6		+			+	±		+		±
	7	±	+	+				+			+
TH群	1	±	±	±	+	+	±	±			+
	2	±	+					+			+
	3	±	+			±	+	+			+
	4	±	±	+	±			+			±
	5	±	+	±	±			+			±
	6	+	+	±							±
	7	+	+		+						±
	8	+	±		+			+			±
	9	+			+						+
PZA群	1	±	+								+
	2	+									±
	3	+	±		+	+		+			±
	4	+	+	+		±		+			±
	5	+	±		+	+					±
	6	+	+		+						±

第2章 成績

1) 光学顕微鏡的組織所見

まったく処置をしていない対照群全例にすでに変化が認められ、6羽のうち3羽は明らかに異常と判定された。しかしその程度は一般に軽い。これに反し、PAS群(図5)では7羽中5羽(71%)、TH群(図6)では全例、PZA群(図7)も全例に異常を認め、しかもTH群、PZA群ではその半数は高度病変であつた。変化の個々の内訳をみると(表5)、変性壊死が最も多く、脂肪化、Glisson鞘内の細胞浸潤がみられる点でヒト生検肝の変化と共通しているが、さらにヒト肝にはほとんどみられない肝細胞の萎縮、小葉内円型細胞浸潤、うづ血が高頻度に観察された。

2) 電子顕微鏡的組織所見

抗結核薬投与群中、PAS群では正常家兎に比

べ粗面小胞体の内腔拡大がやや強く、滑面小胞体の著しい増加、ならびに膨化が認められ、塊状に集合した像もみられる。microbodyは全般的に増加している(図10)。TH群ではPAS群同様、粗面小胞体の内腔拡大があり、滑面小胞体の膨化像、塊状の集合像もみられる。mitochondriaの腫脹、microbody増加も観察された。PZA群では粗面小胞体の膨化が著明で、空胞状に変化したものが多い。滑面小胞体は異常に集合した部分があり、PAS群、TH群のそれよりさらに著しい、mitochondriaは腫脹のため内部構造が不明瞭となり、cristaの消失したものがあり、さらに胆汁色素を含むlysosomeあるいは脂肪滴を含んだ細胞などがみられる(図12)。総じてPZA群には強度の変化があり、各種の異常所見が混在している。これに対しPAS群、TH群では変化は比較的弱い。

第3章 小括および考案

抗結核薬をヒト常用量の5倍、1カ月間経口投与した家兎肝には光顕的に著明な影響がみられ、PAS、TH、PZA群ともほぼ全例に単細胞または単状壊死が証明され、ことにPZA群に著明である。脂肪化はTH群に多く、小葉内細胞浸潤はTH、PZA群に多い。またヒト肝では高度病変者に若干みられたうづ血、同様にヒト肝にほとんど存在しない肝細胞萎縮が各群とも高率に認められる。

一方ヒト肝に多く認められた核空胞化はひとつもみられない。これらの差は抗結核薬の投与量、投与期間以外に動物の種の違いが影響していると思われるが、共通する所見も多く、抗結核薬が家兎肝に強い障害を与えている事実より、ヒト肝にも同様の影響が類推できる。一方電顕的検索でも著明な影響がみられる。粗面小胞体では内腔拡大がおり、ついには空胞化してしまうものもある(図12)。滑面小胞体は著しい増生集合像を呈する部分があらわれ(図11, 12)、これは変性像か、またはいわゆる薬物不活性化酵素賦活にともなう増殖像かは不明である。mitochondriaの膨化、crista

の不明瞭化、さらに胆汁色素を含むlysosomeの増生、microbodyの増加など、ヒト肝にみられた変化が、さらに拡大されて現われている。これらの変化を薬物別にみるとPZAに著明で、ことに空胞変性はPZAのみに認められる。これに対しPAS, THでは変化が弱い。

以上の所見より抗結核薬は肝細胞に影響を与えることは確実で、ことにPZAにはこの傾向が強い。

総括および考案

肺結核患者の生検肝材料で、光学顕微鏡的に異常と判定された40例の平均的病理組織像を求めると、肝小葉内に単細胞壊死、巣状壊死、脂肪化が軽度中存在し、Glisson鞘に軽い細胞浸潤、線維化があり、核は一部空胞化を認めるということができる。

この病像は多くの点でPopper等のいう非特異的反応性肝炎¹³⁾ときわめてよく一致している。したがって、組織学的には肺結核患者の肝の変化は非特異的反応を基礎に一部線維化、核空胞化が加わったものと理解される。

一方従来より肝細胞への毒性が問題となつている抗結核薬の影響にかんしては、著者の生検例で、治療群中非特異的反応の限界を越えているものは、Glisson鞘に線維化をきたした6例と、組織障害度(++)の5例のうち、重複するものを除いた7例である。この7例は明らかに非特異的变化の範囲を越えており、抗結核薬に変化の原因を求めなければならない。またこの数は治療群中組織異常を認める35例の内の20%にあたる。すなわち、肝組織変化が薬物によると一応判定できるのは、わずか20%にすぎないといえる。

しかし元来、肝の障害に対する反応は比較的単純で、各種の侵襲に対しきわめて類似した反応を示し、事実軽症の肝炎型と非特異反応型は組織上ほとんど区別不能ともいわれている¹⁴⁾。そこで視点を变えて治療期間や病型との関係からこの問題を考えてみると(表2, 3), 未治療群にすでに33%の組織異常があり、治療1~3年群でその率は

上昇しているが、全体としてはほぼ平行線をたどっている。すなわち非特異的なものである未治療群の変化が、治療後もあまりふえていない事実は薬物による影響がそれほど著明でないことを意味している。ただしまったく異常所見を認めないものは未治療群に多く、治療後急速に減少していることから、弱いながら薬物も初期から障害の一因になつているとみなしえよう。

病型と生検所見の関係をみても(表2), 軽度と中等、高度症の間に差があり、肺結核病巣と肝組織変化のつながりが想像される。

また以上の肝組織変化が、病型、薬物、治療期間以外の一般的因子に大きく影響される可能性も考えられるが、その場合年令が増すにつれ、加わる因子も多く、障害の増加が予想される。その意味で年令との関係は、他因子の影響の有無を知る手掛りになると思う。

この点を本症例で検討すると、30才未満の異常率26%, 30~49才では44%, 50才以上では34%となつており、年令と障害の間に一定の関係を得ていない。

以上の事実から結核患者の肝組織にみられる変化は、薬物および一般的因子の影響は比較的軽微で、肺結核病巣による反応性の変化が主体となつていると判断される。

その機序として、1) 血行性播種による肝内結核巣からの影響、2) 結核病巣よりの毒素、3) 肺機能障害によるanoxiaおよびうつ血、4) 栄養障害、5) 肝組織のアレルギー性反応、6) 自律神経因子などが考えられる。

1) 肝内結核巣はSeife⁹⁾、勝木¹⁵⁾等の報告が示すように、かつては10~20%の出現頻度をみていたが、抗結核薬の使用される現在、むしろまれとなつている。著者の場合も類似病変を若干認めたが結核結節と断定できるものは1例もなかつた。2) 結核病巣より、絶えず組織または菌の破壊産物が血中に吸収され、その大部分は肝で捕捉される結果、細胞障害のおこる可能性は充分考えられる。3) 4) 本症例で肺機能障害および栄養障害が

問題となる例はごく一部で、ことに軽度、中等度、低年齢層で該当者がみられない点よりみて、両因子は考慮外に置きうるであろう。5) 皮膚科領域においては、臓器結核の抗原抗体反応現象が皮膚を場として現われるアレルギー性皮膚疹が多数報告されているが¹⁶⁾、同様の現象が肝に起こりうる可能性がある。しかし細胆管内胆汁うつ滞、好酸球の出現等アレルギー性肝炎の特徴とみられる所見が本症例にほとんど証明されておらず、この関係は定かではない。6) 自律神経系と肝臓の間にはきわめて密接な関係があり、視床下部交感帯を刺激すると肝のグリコーゲン含量は対照の $1/25$ に減少し¹⁷⁾、血清総蛋白量は直ちに急激な増加をきたし30～60分でもとの値にかえる¹⁸⁾。肝トリプトファンピロラーゼは同部の刺激で約8倍の活性増大をみるという報告がある¹⁷⁾。向井田はツベルクリンが自律神経を介して胆嚢胆道系の収縮を招き、胆汁排泄障害とつながる例をみている¹⁹⁾。さらに古くから結核感染が自律神経失調の原因となることを多くの臨床家が経験しており²⁰⁾、結核症が自律神経を介して肝に与える影響は想像以上に強いといえることができる。

肺結核患者肝の電顕による検索上、最も問題となるのは抗結核薬によつておこる変化であろう。光学顕微鏡では壊死巣、細胞浸潤など、周囲の組織と明らかに様相を変えた限局性病巣はよく観察できるが、残りの一見正常にみえる大部分の細胞にはまったく無力である。しかしこれらの細胞にも抗結核薬は等しく影響を与えているはずで、その変化は電子顕微鏡の分解能をもつてすれば充分掘む可能性がある。視野内に少数の細胞しか現われぬ電顕では、結核患者の肝のように比較的所見の乏しい材料で、光顕にみられる異常部分を捕えることはきわめて困難である。したがって電顕で観察される細胞は、光顕的にはほぼ正常とみられたものと考えてよい。未治療5例を含む合計24例について、治療期間の順に薬物の影響を検討してみると(表4)、治療後現われる所見として、滑面小胞体の増加、粗面小胞体の減少および内腔拡

大、mitochondriaの変形が観察される。いずれも薬物その他の侵襲に影響を受けやすい器官であるが、小胞体の変化に比べmitochondriaの変化が少ない点が注目される。

Mitochondriaは細胞内代謝機構の中心で、TCA-cycle、電子伝達系、酸化的磷酸化に関与する酵素を含み、これらの酵素阻害薬により比較的初期より一定の特徴ある変化がくることが知られている¹⁰⁾。本症例では僅か2例に異常がみられたのみである。細胞内小器官の変化から薬物の作用機転を求めようとする試みもあり、その意味で抗結核薬が小胞体系の阻害薬となつている可能性が指摘できよう。

以上のように光学顕微鏡では一見正常にみえる細胞にも薬物の影響がみられるが、しかし普通治療量では、憂慮すべき変化は少ない。

結 論

肺結核患者 108人に肝生検を試み、病理組織学的検索および肝機能検査の結果つぎの結論をえた。

1) 肝組織異常は37%にみられ、出現率の高い変化は肝細胞の変性壊死26%、間質内細胞浸潤25%、脂肪化16%、核空腔化12%である。

2) 肝組織変化は病型別(NTA分類)にみると、軽度30%、中等度43%、高度41%である。

3) 治療期間別では、未治療33%、1年未満33%、1～3年47%、3～5年30%、5年以上43%である。

4) 薬物別ではPZA、1314TH使用群にやや異常が多い。

5) 年令と組織変化との間には関係がない。

6) これらの変化は薬物よりも、むしろ肺結核病巣と関係が深く、非特異的反応性肝炎というべき像を呈している。

7) 電子顕微鏡による検索では粗面小胞体の減少、一部内腔拡大、滑面小胞体の増加傾向がみられるが、著明な変化はない。

8) 肝機能異常は33%にみられ、検査項目別ではZTT(36%)、A/G比(33%)に高率である。

9) 抗結核薬投与家兎肝では、光顕的にはPZA, TH群に組織変化が強く、電顕的にはPZA群に最も著明で細胞質の空胞変性が目立つ。PAS, TH, PZA群ともに、滑面小胞体の塊状集合像がみられる。

文 献

- 1) 林・日本臨床, 23:140, 1965. —2) 林: 最新医学, 19:2214, 1964. —3) Seife, M., Kessler, B. J., et al.: Amer. Rev. Tuberc., 63—2:202, 1951. —4) 中村, 長田, 守, 大萩: 臨床消化器病会誌, 6:443, 1958. —5) Lorenz, S.: Zbl. Path., 92:437, 1954. —6) 望月: 名古屋医学, 82:498, 1960. —7) Kracht, J.: Beitr. Klin. Tuberk., 105:172, 1951. —8) Fouts, J.R.: Ann. N.Y. Acad. Sci., 104:875, 1962. —9) Fouts, J.R.: Biochem. Biophys. Res. Comm., 6:373, 1961. —10) 高木: 日病誌, 53:17, 1964. —11) 伊藤: 結核, 28:137, 1953. —12) 佐藤: 千葉医学会雑誌, 34:14, 43, 1959. —13) Popper, H. and Schaffner, F.: Liver Structure and Function, 1st ed., 404, McGraw Hill Book Co., New York, 1957. —14) 三宅, 志方: 最新医学, 20:20, 1965. —15) 勝木: 臨床研究, 31—4:341, 1955. —16) 谷奥: 日本結核全書, 8—2:73, 金原出版株式会社, 1958. —17) 伴: 最新医学, 20:246, 1965. —18) Morimoto, A.: Med. J. Osaka Univ., 2:15, 1950. —19) 向井田: 日消誌, 58:353, 1961. —20) 長沢, 吉川, 他: 最新医学, 19:382, 1964.