

急性ウイルス性肝炎の病理組織学的所見
並びに肝機能検査所見に関する研究

千葉大学医学部第一内科学教室（主任 三輪清三教授）

素 木 正 夫

MASAO SIRAKI

（昭和 35 年 2 月 16 日受付）

目 次

緒 言

第 1 章 検査症例及び検査方法

第 2 章 急性肝炎の病理組織学的所見

第 1 節 病部期における所見

第 2 節 病極期における所見

第 3 節 病後期における所見

第 4 節 反覆穿刺による所見

第 5 節 小 括

第 3 章 肝の病理組織像と機能検査所見

第 1 節 血清ビリルビン値と組織像

第 2 節 ブロムサルファレン試験と組織像

第 3 節 血清コバルトカドミウム試験と
組織像第 4 節 血清アルカリフォスファターゼ値
と組織像

第 5 節 血清鉄・銅値と組織像

第 6 節 血清トランスアミナーゼ値と組織
像

第 7 節 血清蛋白分割値と組織像

第 8 節 小 括

第 4 章 細胆管炎性肝炎の考察

第 1 節 症 例

第 2 節 小 括

第 5 章 総括並びに考按

結 語

文 献、附 図

緒 言

今日、急性肝炎はウイルス性肝炎と中毒性肝炎に大別され、ウイルス性肝炎は、さらに流行性肝炎、血清肝炎、黄熱、伝染性単核症に分類される。

急性肝炎の臨床的意義は、勿論その診断と治療であるが、最近は、さらにこの急性肝炎と慢性肝炎肝硬変症との関係及び移行の問題が、肝疾患として大きな部位を占めるようになってきたが、この問題は、なお精細にして長期に亘る観察が必要である。一方また、この急性肝炎は、多くは慢性化しないで治癒すると云われている。それ故、著者は先ず第 1 に、急性肝炎は臨床的にその病期と病態が如何なる関連にあるかということ、即ち、病態を現す肝機能所見と肝組織所見とが、病期と如何なる関連にあるか、さらにこれらが如何なる予後を示しうるかという意味合いから、この検索をすすめた。幸い、臨床的に、肝の穿刺生検が容易にかつ安全に施行しうるようになって、その病態時の組織像を読みとりうる事が可能となつた。かかる意味から、著者は生検組織像によつて、その特色を掴むと共に、上述のごとき問

題につき検索を行つた。

また、細胆管炎性肝炎という肝炎の 1 範疇が、Watson, Hoffbauer の論述以来用いられるようになっていた。この肝炎は、さきに発表された胆管肝炎という主として胆路系疾患から招来される二次的肝疾患とは本態的に異り、肝細胞障害から由来すると考えられる肝疾患であり、ウイルス性肝炎においてもこの病型が示されることを、ここに症例をもつて考察し、急性ウイルス性肝炎に関する臨床病理に附記しておきたい。

第 1 章 検査症例及び検査方法

昭和 30 年 9 月より、三輪内科入院患者の中、急性ウイルス性肝炎と診断され、肝生検を施行し、その組織所見もかかる病像を呈した 50 例、65 回を対象とした。この中には、血清肝炎 9 例、細胆管炎性肝炎 4 例、伝染性単核症 1 例を含んでいる。

検査方法は、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、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。

第1表 生検症例内訳

急性ウイルス性肝炎		
流行性肝炎	40 例	} 50 例
血清肝炎	9 例	
(細胆管炎性肝炎	4 例)	
伝染性単核症	1 例	
生検回数	65 回	

肝機能検査は、空腹時採血し、総ビリルビン値、直接ビリルビン値、ブロームサルファレン (BSP) 試験、血清コバルト反応、血清カドミウム反応、血清アルカリフォスファターゼ値 (Bessy 法)、血清鉄値 (Barkan 変法)、血清銅値 (Cartwright-Gubler 法)、血清蛋白分割値 (濾紙電気泳動法) を各症例について施行した。なお、機能検査所見は、生検時にもつとも近い日に施行したものをを用いた。

第2章 急性肝炎の病理組織学的所見

急性ウイルス性肝炎は、一般に良性の経過をとる故に、剖検されることは稀で、重篤な症例に限られる。しかし、臨床的に肝生検が普及してから、その病理組織像につき、多数の報告をみるようになった。一般に、急性肝炎は、臨床的に黄疸前期、黄疸期、回復期 (黄疸後期) に分けられているが、ここでは便宜上、初期、極期 (黄疸期)、後期に分類した。即ち、流行性肝炎では、患者が肝炎の症状を呈した日より穿刺までの2週間以内を初期とし、極期は、それ以後概ね黄疸の消退する30~40日までとし、後期はそれ以後、生検を施行した症例をあてた。なお、血清肝炎は黄疸を呈した日より穿刺までの日数で分類した。

第1節 病初期における所見

第2表に示すように、初期に穿刺しえた症例1, 2, 3の3例は、夫々発病後、8, 10, 14日後である。症例1では、先ず核の変化がみられ、その大小があり、染色性が弱い、二核性のものはさして目立たない。所々核の空胞化がみられている。また、全く核の不染の部分があり、かかる肝細胞は、好酸性で壊死に陥つたものである。さらにその形の円形をなして、好酸性の強い所謂マロリー小体或は、好酸体と称される像もみられる。星細胞、血管内皮細胞の増生と腫張がつよい、門脈域は円形細胞の浸潤がつよく、門脈域に接する肝実質にも及んでおり、その結合織も増生している。実質内にみられる胆栓は僅かである。

症例2, 3も同様に、肝細胞の変性つよく、好酸性

であるが、核の二核性、胆栓が目立っている。またすでに胆管の増生もみられた (第5図)。

第2節 病極期における所見

第2表に示すように、発病より穿刺までの期間が2週以後、1カ月前後までの症例26例について検討してみる。症例4より11までは、発病より20日を経過したものである。症例4は、発病より18日で、核は一般に濃縮し、大小不同であり、所々染色の弱い所もあり、二核性の部分も認められる。原形質は一般に好酸性で、所謂好酸体も見られる。又、Balloon細胞と称されるものもみられる。星細胞、内皮細胞もやや増殖し腫張している。胆栓は、ごく僅かしか認められないが、肝細胞原形質内には、黄褐色の顆粒がみられる。間質には、可成りの円形細胞浸潤が認められ、小葉周辺に及んでおり、すでに胆管の増生がみられることは特異的である。症例5も概ね同様の所見を呈している。症6例も星細胞・内皮細胞の増生が著しく、肝細胞は腫大し、中には核の消失した所謂 hydropic Swelling の像もみられる (第3図)。症例7も同様に肝細胞の変性著しく (第1図、第2図)、門脈域には胆管がやや増生している。症8例は、細胆管炎性肝炎に属すると考えられるので後述する (第10図、第12図)。

症例9では肝細胞の空胞化、症例10では、星細胞の増生が著しく、結合織はやや増生している。症例11も定型的である。

症例12により19までの8例は発病より21日から30日以内のもので、症例13, 14は、なお炎症及び肝細胞変性著明で (第4図)、静脈洞には、炎症性細胞浸潤や星細胞の増生がかなりつよい。症例15は、結合織の増生が肝実質内に入りこみ、細胞浸潤がともにみられている。症例16は症例13と同様であるが、症例17は、細胞境界が明瞭となり、炎症性細胞浸潤もさしてみられず、それとともに肝細胞の核の大小、二核性が著しく目立っており、再生的機転が考えられる。症例18は、なお定型的である。

ついで、1カ月を経た症例をみると、症例20, 22, 24はなお肝細胞の変性が著しいが、症例21, 23, 25以下29は、肝細胞の変性はさしてみられず、実質の炎症性細胞浸潤もつよくないが、間質にはなお炎症性細胞がみられている (第14図)。胆管の増生は認められなかつた。胆栓の認められたものもある (第7図)。

第3節 病後期における所見

発病より40日以上を経過した症例をみると、症

第3表 反覆穿刺症例

症 例					肝 機 能 検 査 所 見											肝 組 織 所 見																				
																実 質											グ 翰									
症 例 番 号	氏 名	年 令	性	期 間	総 ビ	直 ビ	B S P	高 田	コ バ ルト	カ ド ミ ウム	Al. p.	S G O T	S G P T	S Fe	S Cu	核 大 小	二 核 性	核 不 染	好 酸 性	Balloon	好 酸 体	細胞境界不鮮	炎症細胞	赤 血 球	星 細胞 増 生	胆 栓	胆 色 素	結 合 織	細胞浸潤	胆 管 増 生	小 葉 周 辺 浸 潤	備 考				
10	林	24	♀	1M	0.52	0.33	4	1	3	4~10	2.04	31	26			+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	F			
1	串	26	♀	1M	26.6	17.4	45	3	3	8	2.04							+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	-	F	
26	新	26	♂	1M			5		3	6								-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	F
31	斎	33	♂	40T	1.9	0.91	17	0	3	4~8								+	+	-	+	-	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	F
39	山	36	♂	45T	1.44	0.88	5		2	4~10	2.25							+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	F
8	小	28	♂	2M	0.56	0.28	12.5	0	0	4~10	2.06					+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	F		
12	徳	30	♂	2M	1.71	1.40	28	0	3	4~8	3.25					+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	F		
36	相	31	♂	2M	4.4	1.0	8	0	1	4~8	1.48					+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	F		
13	岡	26	♂	2M	1.56	1.04	5				1.43	8	5			+	+	-	+	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	F		
1	串	26	♂	80T	1.27	0.89	4	0	3	10~20	2.15					-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	F		
39	山	36	♂	80T	1.03	0.25					1.9	21	12			+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+	-	-	F		
48	川	23	♀	4M	1.12	1.00						50	46			+	+	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+	+	+	+	-	-	F		
8	小	38	♂	4M	1.98	0.76					1.75					+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	F		
22	伊	37	♂	1Y			12.5									-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+	-	-	F		
38	伊○庄	36	♂	1Y			5									-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	F		

素木：急性ウイルス性肝炎の病理組織学的所見
並びに肝機能検査所見に関する研究

例32は肝細胞の脂肪化が認められ、症例34も同様で、好酸性変化とともに脂肪化がある(第8図)。症例33, 35, 37, 40は、肝細胞の変性は著しくなくなり、一般に腫脹して、静脈洞は明らかでなく、所々赤血球はなおみられる程度である(第13図)。肝細胞原形質は、明るく透明化している。さらに症例38は、ややグリソン氏鞘に炎症性細胞浸潤がみられるが、肝細胞は略々正常とみなしうようになる。しかし、症例34, 36にはなお肝細胞の変性が認められる。症例39は細胆管炎性肝炎である(第9図)。2カ月を経た症例41, 42は肝細胞の変性は著明でないが、後者は間質の増生と細胞浸潤がなお可成り認められ、肝細胞に侵入していく像が認められた。症例44より47は血清肝炎で、やや経過しているゆえに実質肝細胞は著変をみないが、結合組織が多少増生し、細胞浸潤を伴っている。症例48は経過中に再発したと考えられる症例で、急性期の病変がみられ、症例49は、肝細胞の変性と、結合組織の増生、炎症性細胞浸潤等、急性期の病像をもっている。

症例50は、伝染性単核症で、肝細胞は腫脹し、星細胞もやや増生、所々円形細胞からなる細胞集塊がみられ、グリソン氏鞘には、円形細胞及び白血球の浸潤が著明なところがあり、通常みられる流行性肝炎と類似した所見を呈しているが、胆栓胆色素はみられず、好酸性でなく、好酸体も存しない。

第4節 反覆穿刺による肝組織所見

1カ月後3例(症例10, 1, 26), 40日後(症例31), 45日後(症例39), 2カ月後(症例8, 12, 13, 36), 80日後(症例1, 39), 4カ月後(症例8, 48), 1カ年後(症例22, 38)の計15例につき、反覆した生検組織像をみると、第3表のごとく肝機能検査所見の改善とともに多くは実質間質ともに正常に復している。ただその期間は、症例1のごとく、1カ月後ではなお炎症変性著しく、80日後に漸く正常化しているように、個々の症例によつて異っている。症例22は1カ年後でも、なお、間質に円形細胞の浸潤と結合組織の増生がみられ、慢性化に移行したと考えられる(第15図)。症例48は、結合組織繊維の増生で、肝小葉の分割化が行われているが、細胞浸潤はさして著しくなく、なお経過観察の必要があるが、遷延化した症例と云える(第16図)。

また、症例8, 10, 12には、肝細胞の脂肪化がみられている。

第5節 小括

急性ヴィールス性肝炎の病理組織像を一括してみ

ると、病初期において、すでに門脈域には結合組織の増生がみられ、実質には核の大小・二核性がみられるが、さらに肝細胞の壊死が比較的著明で、原形質は好酸性となつている。細胞の個々の境界は明瞭には認められず、実質内にも炎症性細胞浸潤が認められる。星細胞内皮細胞の増生が著しく、腫脹しており、胆栓は僅かしか認められない。グリソン氏鞘の細胞浸潤、結合組織の増生も中等度に認められているが、胆管の増生はないか、ごく軽度であつた。これらの病変は、病状の重篤さによりかなり異なるものと考えられるが、すでに、核変化は著明であり、星細胞の増生、間質の細胞浸潤等も共通した所見である。

3週前後経過した所見では、肝細胞の変化は、さらに多様となり、所謂好酸体の出現は各症例とも殆んど認められており、また肝細胞の硝子様変性、Balloon細胞、hydropic Degenerationの所見が、この時期によくみられている。一般に好酸性が増し、星細胞、内皮細胞の増生腫脹も著しく、胆管の増生したグリソン氏鞘もみられる。胆栓は、この時期にもつとも著しい。

さらに1カ月を経過したものでは、二核性大小不同が著しく目立つてくるようになり、肝細胞も腫脹して、細胞境界も明瞭になる。かく、再生的機転が活発に行なわれるようになる。症例によつては、間質の結合組織が実質内に侵入し、細胞浸潤を伴つて、肝細胞をとりかこむ如き所見のみられるものもあつた。なお、硝子様化せる肝細胞、Balloon細胞もみられるが、一部には、原形質が空胞化しているのもみられた。

40日をすぎると、脂肪化のみられる症例もある。この期では、核の大小、二核性はさして見立たなくなり、静脈洞は、肝細胞の腫脹により判然とせず、一般に好酸性は減じて、かなり明るく透明化した感を呈するようになる。星細胞、内皮細胞の増生も軽度で、炎症性細胞浸潤も減少し、胆栓の程度は症例によつて異っている。間質には、なおかなり円形細胞浸潤がみられるが、極期に比し軽い。

慢性化の移行に関しては、対象が急性期のものであつて、急性肝炎を経過したものを取り扱わなかつたこと、慢性肝炎を対象外としたこと等から、精細な検討をさけるが、結合組織繊維の増生して、肝小葉内に侵入し、そこに、細胞浸潤のみられたものが、3例あつた。少なくとも遷延化しているとは云えよう。

第3章 肝の病理組織像と機能検査所見

第1節 血清ビリルビン値と組織像

第2表に示すごとく、一般に、肝細胞の変性の強弱は、血清ビリルビン値の程度と関連する。しかし症例19, 31, 36, 39のごとき、細胆管炎性肝炎は、血清ビリルビン値の高いにもかかわらず、肝細胞の変性の程度は、他の症例に比し軽い。また、血清ビリルビン値の低いにも拘らず、肝細胞の変性のかなり強いものもみられた（症例3, 7, 17）。

次いで、胆色素沈着との関係を見ると、血清ビリルビンが高値であるが、肝細胞に胆栓の殆んどみられないことがある（症例1, 18, 22, 25, 28, 48）。これらは、一般に肝細胞の変性が著しい。一般に3週間前後の黄疸期に胆栓はよくみられた。ことに、細胆管炎性肝炎症例では著しい。肝細胞内に、胆色素様色素沈着は、胆栓とともにみられる症例もあるが（症例4, 7, 10, 14, 15, 20, 36）、胆栓がみられず、胆色素のみ沈着している症例もある（症例18, 31, 35）。

第2節 BSP 試験と組織像

肝細胞性や閉塞性黄疸のある場合、BSP試験の停滞があることは当然であるが、流行性肝炎の急性期でも高値をとり、経過とともに漸次下降する。細胆管炎性肝炎症例では一般に高い。

無黄疸乃至亜黄疸の場合は（症例3, 15, 17, 30, 35, 38, 45, 47）夫々40, 33, 13, 11, 26, 5以下, 9, 8の値を示し、これからも、肝細胞の障害の程度をよく反映するとともに、病期の移行を示していると言える。

第3節 血清 Co, Cd 反応と組織像

血清 Co, Cd 反応は、病期の移行、病変の程度と関係はさしてみられない。

第4節 血清アルカリフォスファターゼと組織像

血清アルカリフォスファターゼ（Bessy 法）は、3.0 単位以上のもの（症例1, 4, 5, 8, 12, 13, 18, 22, 23, 25, 28, 29, 31, 36, 38, 39, 44）は全例の3分の1にみられたが、いずれも軽度の上昇にとどまっている。しかし症例8, 31, 36, 39の細胆管炎性肝炎では、かなり高値を示した。これら細胆管炎性肝炎の組織所見では、胆汁鬱滞の像を示していたことが、共通していた。軽度上昇例では、細胞障害、胆汁鬱滞、胆管増生等の所見に共通の関連はみられなかった。

第5節 血清鉄、血清銅と組織像

血清鉄値は、その正常平均値 $110 \pm 22.5 \gamma/\text{dl}$ 以上のものを示すものは17例中15例で、高値を示すものは、症例13, 18, 49であり、第2表にみるごとく、肝細胞障害もつよく、変性が著しい。正常範囲を示したものは、肝細胞はすでに修復されている。高値を示したものは、症例5, 13, 18, 25のごとく、第3週より1カ月前後に多くみられた。

血清銅は、正常平均値 $118 \pm 18.3 \gamma/\text{dl}$ であるが、症例38, 49のやや高値を示す以外は正常範囲を示した。

第6節 血清蛋白分割と組織像

血清蛋白分割を検索した10症例についてみると（第4表）、総蛋白の低下をみたものは、症例13, 15, 37の3症例、アルブミンの低下をきたしたものは3, 34, 48の3症例、 γ グロブリンの増加をみたものは、症例3, 34, 48のみであり、残余の症例は、概ね正常範囲を示していた。

第4表 血清蛋白分割

症 例					血 清 蛋 白 分 割						
症 例 番 号	氏 名	年 令	性	期 間	T. p.	Al	α_1	α_2	β	γ	G/A
3	湯 ○	34	♀	14T	7.5	43.3	8.1	3.7	15	27.1	0.76
13	岡 ○	26	♂	21T	6.75	62.2	3.6	5.2	11.2	17.8	1.65
15	口 ○	52	♂	24T	4.18	61.0	3.7	6.7	9.9	18.7	1.56
21	能 ○	40	♂	1M	7.40	64.4	2.8	7.2	11.2	14.4	1.81
23	小 ○	23	♂	1M	7.28	66.6	3.4	5.9	10.2	13.9	1.99
34	山 ○	43	♀	40T	8.38	57.3	3.4	6.6	10.1	24.6	1.34
37	河 ○	24	♂	50T	6.90	68.2	3.0	3.5	8.1	17.2	2.17
48	川 ○	23	♀	2Y	9.05	37.9	4.3	4.7	7.4	45.7	0.61
13	岡 ○	26	♂	3M	8.80	65.9	4.0	4.2	10.1	15.8	1.94
48	川 ○	23	♀	4M	8.32	48.6	2.6	4.8	9.1	34.9	0.75

組織像においては、肝細胞の崩壊壊死のつよい症例は、いずれもアルブミンの低下を認めた。 γ グロブリンの増加をみた症例3は、結合織の増生、症例34は星細胞増生、症例48は、細胞変性、炎症いずれもかなり強い変化を示していた。

第7節 血清 GOT, GPT と組織像

Glutamic oxaloacetic transaminase (GOT), Glutamic pyruvic transaminase (GPT) を測定した10症例を検討してみると(第2, 3表), 正常値を示したものは症例13, 39の2回目の成績のみで、他症例は、いずれも100単位以上の高値を示し、ことに症例13, 18, 32は、500単位~1000単位以上を示しており、組織学的にも症例13, 18の変性は著明であつた。低値、正常値の症例の肝細胞の変性は軽度が恢復している。

第8節 小 括

肝機能検査所見と、組織像とを比較検討した結果、肝細胞の障害度を現しうるものは、BSP試験、血清鉄、血清アルブミン値、血清トランスアミナーゼ値であることが判明した。ことに、血清トランスアミナーゼは、鋭敏に障害の程度を反映しうると云えよう。

しかし、内皮細胞星細胞の増生に就ては、 γ グロブリンの増加はさほど見出せなかつた。

黄疸指数である血清ビリルビン値は、肝細胞障害の程度と比例はするが、肝細胞障害の軽度のもので、ビリルビン値の高値のものがあり、とくに細胆管炎性肝炎に屢々みられる所見である。胆栓も一概にビリルビン値とは関連はみられない。

血清アルカリフォスファターゼは、軽度の上昇をみる場合があるが、コバルト、カドミウム反応では、病変とさして関連はみられなかつた。

第4章 細胆管炎性肝炎の考察

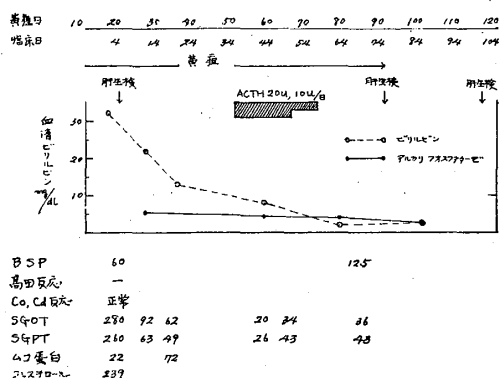
第2章及び第3章で屢々細胆管炎性肝炎に触れたが、症例8, 31, 36, 39は、いずれも臨床症状は、肝外閉塞性の性状を示し、肝機能検査では、直接ビリルビン値が高く持続し、血清アルカリフォスファターゼ値も高い。以下これら症例につき検討する。

症例1. 小○洋 28才 女

昭和33年9月下旬より全身倦怠感つよく、過労のためかと思つたが、黄疸出現し、掻痒感を伴つた。尿は濃いビール色、尿は壁土色であつた。

現症並びに検査成績： 体格中等度、皮膚はつよい黄疸を呈し、肺肝境界は第6肋間腔、肝脾ともに

第5表 症例1. 小○洋 28才 女



触れず、右季肋部に圧痛及び不快感があつた。血沈1時間値5mm、尿ウロビリノーゲン(±)、ビリルビン(++)。便は黄色、潜血反応(—)、白血球9350、肝機能検査では第2表及び第5表のごとくであつた。

第5表に示すごとく、血清ビリルビン値なお高いため、黄疸50日目よりACTH 20単位15日10単位6日使用、その後、血清ビリルビン値は低下、血清アルカリフォスファターゼも減少した。自覚症状も改善し、発熱もなくなつた。胆嚢造影では異常ない。

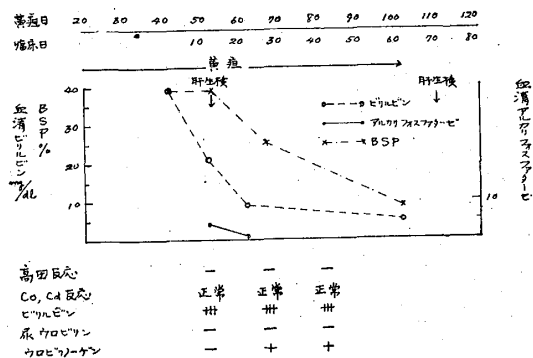
肝生検像： 第2表に示すごとく、第1回では、肝細胞の変性は比較的中心部につよく、一部肝細胞の崩壊、マロリー小体も認められ、中心静脈周囲には肝細胞萎縮、崩壊像があり、白血球円形細胞浸潤軽度にとり、肝細胞核の多核性がみられる。胆栓は主として小葉中心部に多い。グリソン氏鞘には、結合織が軽度に増生し、円形細胞浸潤が中等度に認められ、肝管の増生もある。小葉内胆管及びその周囲細胞浸潤も認められる。第2回、2カ月後の生検像では、グリソン氏鞘には結合織が密に増生し、胆管増生も認められるが、円形細胞浸潤は軽度で、実質間には胆栓は殆んど認められない。肝実質にSpätknötchenも認められるが、大小不同の脂肪化が不規則にある。

症例2. 相○正 31才 女

昭和31年7月21日、黄疸出現、発熱、全身倦怠食思不振等はなく、8月29日入院した。

現症並びに検査成績： 皮膚は黄疸を呈し、肝は約1横指右季肋下にふれ、辺縁は鋭く、やや硬い。発熱自覚症はとくにない。血沈1時間値40mm、尿ビリルビン(卅)、ウロビリノーゲン(—)、ウロビリリン(—)、便はやや白色を呈し、肝機能検査は、第2表に示すごとくである。白血球は7500であつた。

第6表 症例2. 相○正 31才 合



経過：ブドウ糖，ビタミン B₁ C の肝臓治療法を施行，血清ビリルビンは100日経過してもなお高い。

肝生検所見：第1回目は，肝細胞はやや腫脹し，空胞化がみられ，胆栓は小葉中心部に比較的多く認められる。間質にはあまり質症性変化はみられないが，胆管の一部増生がみられる。第2回の組織像では，肝細胞に大小不同があり，胆栓は中心部周辺に認められる以外はない。グリソン氏鞘には，結合織の増生が認められるが細胞浸潤は乏しい。

症例3. 斎○晃○ 33才 合

昭和31年6月7日全身倦怠及び食欲不振が現われ，悪心を訴えた。尿は濃褐色になり，黄疸が出現，発熱はなかつた。

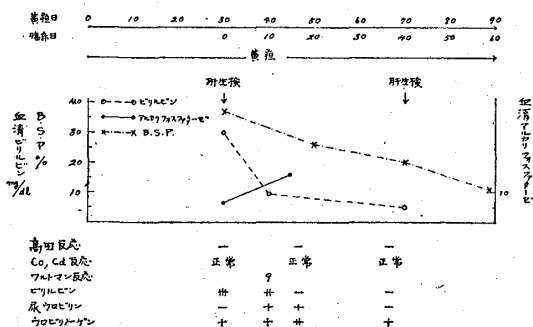
現症並びに検査成績：黄疸及び癢痒感を訴え，肝は右乳上2横指触れ柔い。肺肝境界は第6肋骨，脾はふれない。白血球7000，尿ビリルビン(卅)，ウロビリゲン(+)，ウロビリノーゲン(+)，肝機能検査では第2表に示す。

経過：血清ビリルビン，BSPは漸次改善したが，血清アルカリフォスファターゼはやや高い。

胆嚢造影所見：胆嚢の異常陰影もなく，収縮は良好である。

肝生検所見：第1回は第2表に示すごとく，肝

第7表 症例3. 斎○晃○ 33才 合



細胞の変性は小葉中心部につよく，胆色素の沈着がある(第11図)。一部には胆栓もある。中心部にはまた炎症性細胞浸潤が認めれる。グリソン氏鞘には軽度の円形細胞浸潤がある。第2回目の像では，肝細胞の一部に胆色素の沈着があり，核の大小二核性あり，間質には著変はない。

症例4. 山○与○ 36才 合

昭和34年5月10日に微熱感があり，腹部の膨満感が始まり，同月15日濃褐色の尿に気づいた。同月20日に至り，食思不振，悪心，倦怠を訴え，黄疸ありと指摘される。漸次黄疸増強し，改善されないの

で，6月24日入院す。

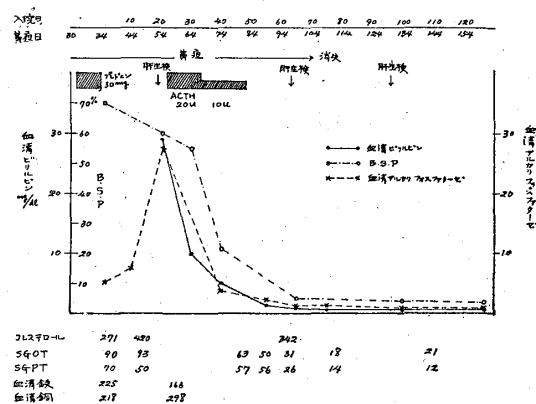
現症並びに検査成績：黄疸つよく，右季肋部疼痛感あり，肺肝境界は第VI肋間腔，肝は右季肋下2横指ふれ，柔か，軽い圧痛がある。脾はふれない。白血球8400，血沈43/1st，尿ビリルビン(卅)，ウロビリノーゲン(+)，肝機能検査では，第2表のごとくであつた。

肝生検所見：第1回目の標本では，第2表にみるように，肝細胞の軽度の変性が認められ，胆栓も小葉中心部に多く，急性肝炎像というよりは，鬱滞性黄疸に近い。間質の細胞浸潤，胆管増生は軽度である(第9図)。

第2回目の生検像では，肝細胞の変性は消失し，胆栓もみられない。

経過：入院後約1カ月は，依然ビリルビン値高く，臨床像，血清鉄高値，生検像等より，細胆管炎性肝炎と考え，ACTH 20単位ずつ約25日使用諸検査成績も改善されてきた。

第8表 症例4. 山○与○ 36才 合



第2節 小 括

第1症例は，全身倦怠，黄疸，上腹部痛を訴え，尿ウロビリゲンも陽性でなく，便も灰白色で，胆嚢造影により，肝外胆道の病変は否定され，肝機能検査

では、直接ビリルビン、血清アルカリフォスファターゼの増量等から、細胆管炎性肝炎が考えられ、肝生検所見でも、胆汁鬱滞像が小葉中心部に認められ、グリソン氏鞘には、胆管の増生はあるが、胆管炎の所見はなく、主として円形細胞の浸潤である。

第2症例も第1症例と同様であるが、グリソン氏鞘や、実質内炎症性細胞、星細胞増生等の所見がみられないことは、すでに1カ月余をすぎて、定型的な所見もなくなり、所謂ヘパトーゼの形でこのつたものと解釈されよう。第3症例も第2症例と同様である。第4症例は第1症例と類似しており、細胆管炎型と考えられよう。

以上の症例のごとく、臨床像は肝炎の初発症状に近く、黄疸の持続が長く、しかも血清アルカリフォスファターゼは高値を示し、尿ウロビリノーゲンの出現も陰性か、弱陽性で、便は灰白色の閉塞性黄疸の性状を呈している。

肝生検像では、さきに述べたごとく、急性肝炎の像を多少有し、胆管増生も認められる。中心静脈周囲の胆栓・胆色素沈着が特異的である。しかし、炎症性反応なく、肝細胞の変性、胆色素の沈着所見が主なのがあり、肝炎の炎症の消退し、変性を残した像と考えるか、所謂、Siede のいう *Ikterus catarrhalis* からの細胆管炎型を示したものか、俄に断定しえない。Kalk は、薬物による細胆管炎型の場合を *cholostatische Hepatose*、肝炎の場合を *Hepatitis mit cholostatische Einschlag* と称したが、症例2, 3の場合は、現症より見て薬物によるものではないことは確かである。以上、細胆管炎型を示す症例を検討した。

第5章 総括並びに考按

著者は急性肝炎の病理組織像を肝生検によつて検索し、その特色を把握するとともに、病期によつて組織像が移行する様相をとらえ、ついで、肝の機能検査が、かかる病期の組織学的所見と如何様なる関連にあるかを知るため、各機能検査所見と組織像とを比較検討し、各機能検査の診断的意義を考察した。さらに、近時、病因並びに診断的意義より問題となつている細胆管炎性肝炎に関して、症例をもつて考察した。

肝生検が施行される以前は、急性肝炎の剖検は重篤な症例に限られていた故、その病理組織学的所見は、恰も長いフィルム最後の一幕にすぎないとの喩のごとくであつた。しかし、第2次大戦後、診断

並びに組織学的研究から肝生検が普及されてより、肝炎に関して多くの業績がもたらされたことは周知の事実である。

Axenfeld, Brass の記載によれば、病初から肝細胞に種々なる変性をきたすこと、その際、肝索の乱れをきたすこともある。また原形質及び毛細胆管には、胆色素の沈着がある。さらに進行した時期においては、原形質の膨大をきたし、変性した肝細胞は核を失つて、円形となり“rote Körperchen”となつて、Disse 氏腔に存するという。Kühn はこれを凝固壊死の最後の段階とみなしている。

さらに、mesenchym の変化は、早期に小葉内血管系に著明な充血がおこり、中心部は血管が拡張して赤血球が充ち、周辺部は縮少している。さらに、機能亢進の像と考えられる血管内皮細胞や星細胞の腫脹がみられ、これは第2~5週に最も活発になる。血管には白血球や好酸球、形質細胞、淋巴球が出現する。

グリソン氏鞘は、すでに第1週の中ばに拡張し、浮腫と内被細胞の腫脹増生がみられる。形質細胞、好酸球、淋巴球、結合組織細胞の増生がみられる。10~15病日で、胆管の増生が証明されるという。

Büchner は、形態学的に発展期、清浄期及び治癒期とわけ、発展期は門脈域の変化があり、結合組織の増生、形質細胞の浸潤、やや後に好酸球、好中球が出現する。実質は、肝細胞の凝固壊死がおこる。この壊死は広汎な個々の肝細胞の壊死で肝小葉凡てにおこりうる。

第2病期になると毛細管内皮細胞の腫脹、増生がおこる。さらに清浄化治療化がおこり始め、内皮細胞に細胞崩壊色素に相当する黄色色素顆粒、肝細胞の分裂が行われてくる。門脈域には胆管の増生（芽生）もみられる。実質には、結節性の細胞集塊、即ち、星細胞増生、組織球、淋巴球、ときに形質細胞等が結節状に集つている像もみられる。まれには、肝細胞間に膠原繊維が走り肝硬変の始まりを思わせる。

上述のごとき間葉系の増生と広汎な単一細胞壊死、門脈域の浸潤をヴィールス性肝炎の特色と見做している。

また、Voegt は、Kalk, Büchner とともに、Siegmond, Axenfeld, Brass に対して、漿液性炎症は、ヴィールス性肝炎の何れの時期にもみられないと云つている。

著者の検索した50例の生検像でも、先の第5節

に述べたごとく、概ね、諸学者の見解と一致し、初期においては、門脈域の細胞浸潤、結合組織細胞の増生、肝細胞の凝固壊死、原形質の好酸性、胆栓、実質内炎症性細胞浸潤等が特色となつてゐる。

3週前後になると、Büchner の清浄期に相当するものと考えられるが、肝細胞の変化は多彩となり、好酸体の出現、硝子様化、hydropic Degeneration、Balloon 細胞、さらに星細胞、内皮細胞の増生が著しい。また、胆管の増生、胆栓がみられるようになる。

1カ月後になると、肝細胞の再生的機転が著しく、静脈洞も明らかでなくなつてくる。

40日を過ぎると、肝細胞原形質は透明化してくるものが目立つ。この時期には、肝細胞の脂肪化のみられる症例もあつた。細胆管炎型における ACTH 使用後の脂肪化は知られておるが、中毒性肝炎では一般に脂肪化をきたし、ヴィールス性肝炎では脂肪化をきたさないと云われている。しかし、上述のごとく、著者の症例では脂肪化を認めている。

つぎに、慢性化への移行に関してであるが、Büchner 等は、臨床的にかかる慢性像を示すものは、門脈域から、血管、細胞浸潤のある結合組織の増生があり、小葉を分割していく像がみられている。グリソン氏鞘は拡張して円形細胞浸潤があり、実質には、退行性と再生的過程がみられる。結合組織が細胞浸潤を伴つて、小葉内に増生していく像は、予後に関し重大な役割を演じている。かかる像が慢性化に関係ありと述べている。かくして、格子繊維は、膠原繊維となり、肝実質は、再生が活潑に行われて、慢性化に移行すると云われる。著者の成績では、夫々2カ月後、3カ月後、1カ年後の生検像より、すでに結合組織の増生とそれに伴う細胞浸潤により、分業化の初期像とみなされるものが3例あり、なお経過観察中である。著者は対象を肝炎の初発病によつて入院したものに限定し、すでに慢性化の徴候並びに組織像を呈するものは、全く加えていない故に、厳密に慢性化の頻度を云々することはできないが、ただ、組織像及び臨床像からみて、大多数の急性肝炎は治癒するが、ときに、慢性化に移行する肝炎もあるというのみにとどめる。

つぎに肝機能面と組織像との関連をみると、上述のごとき肝細胞の変性壊死、内皮細胞星細胞の増生、間質の細胞浸潤等の所見を呈するゆえ、当然、排泄障害、血清蛋白分割の異常、黄疸の出現となつて機能面に反映してくる。ことに最近、諸種酵素、

金属の血清値を測定することが診断的意義を高めている。即ち、血清鉄、血清銅、血清トランスアミナーゼは、急性肝炎では何れも高値をとつてゐる。ことに、トランスアミナーゼは、病初期に高い値を示しており、肝細胞の崩壊壊死と密接な関係があることを肯かしめる。

血清アルカリフォスファターゼは、閉塞性黄疸、胆管炎、転移性肝癌で高値をとると云われているが、急性肝炎でもやや高いことがある。しかしとくに病期との関連はみ出せなかつた。細胆管炎性肝炎では、とくに他の急性肝炎に比して高いことは、この型の肝炎が閉塞性症状を呈する意味からも興味あることである。

血清ビリルビン値は、黄疸発生に係し、現今、新たな局面にさしかつてゐる。ただ組織学的所見では、胆栓は、病初期には僅少であるが、病極期から回復期にかけて著しくなる。この見解は Büchner に一致する。また、肝細胞内に胆色素のみられた症例もある。

最後に、細胆管炎性肝炎に就いて考察してみる。もともと急性肝炎は、Eppinger のカタル性黄疸の第I型に相当し、第II型である periacinöse oder cholangitische Form は、第I型とは異つた病像を指したもので、臨床的には胆道閉塞症状を有し、組織学的には間質の円形細胞浸潤、胆管増生等を認め、実質に著変をみないものであつた。その後、Hanger, Gutman は、サルバルサン黄疸患者の中にも、肝外閉塞性黄疸と同様な症状を呈するものを認め、その一部の組織では細胆管炎を呈すると述べた。Mancke, Siede は、肝炎の一部に同様の閉塞症状を認めて、これを Kapillarcholangitis と称し、Watson, Hoffbauer は、これを細胆管炎型と記載し、その病因として細胆管の透過性が機能的に亢進したものと解釈した。

一方、サルバルサン以外にも、クロールプロマジン、メチールテストステロン、スルファミン剤、Paraamino-benzylcaffeine hydrochloride, Thio-uracil 等によつても、かかる型の肝炎がおこることが報告され、興味をもたれるようになった。

その後、Martini & Döll は、細胆管炎型の組織学的特色として、胆汁鬱滞、門脈域の細胞浸潤、肝細胞の変性乃至壊死をあげ、同時にこれらは、ヴィールス性肝炎の特色でもあると述べており、肝細胞の変性が殆んどみられないという特色は、現在絶対的なものではないようである。一方、Maier 等は、

薬物による細胆管炎は, *toxische Hepatose* であり, 少なくとも先ず肝細胞を障害すると考え, *Kalk* も細胆管炎型を示す肝炎は *mesenchymal* の炎症が主体であつて, *Hepatitis mit cholestatische Einschlag*, 薬物によるものは *cholestatische Hepatose* と称するがよいと述べている。

以上のごとく, 諸家によつて, その名称見解を異にしているが, 組織学的には, *mesenchymal* な炎症のあるもの, 肝細胞の変性がみられるものと大別され, これに胆汁鬱滞像, 間質の炎症像, 胆管増生等のみられるもので, 比較的長期に亘り, 黄疸が持続し, 黄疸の強さに比較して代謝障害少なく, 肝外閉塞性黄疸の臨床像と類似するという特色を呈するわけである。その病因に関してはなお明らかでない。

著者の経験した症例も, 上述のごとき概念に一致したものでここに, 急性肝炎に加えて考察した次第である。

結 語

著者は50例の急性ウイルス性肝炎の生検像, 肝機能検査所見を検討して, 次の結果を得た。

1. 肝生検は, 急性肝炎についても, その組織学的特色を把握して診断することが可能であり, ことに, 慢性化の疑のある場合は, 一つの有力な診断方法である。

2. 急性ウイルス性肝炎の呈する組織学的特色を検索し, 病期によつて, 急性肝炎の移行する像を把握しえた。

3. 急性肝炎の呈する肝の機能検査所見の特色を述べ, これと組織所見との関連を考察した。

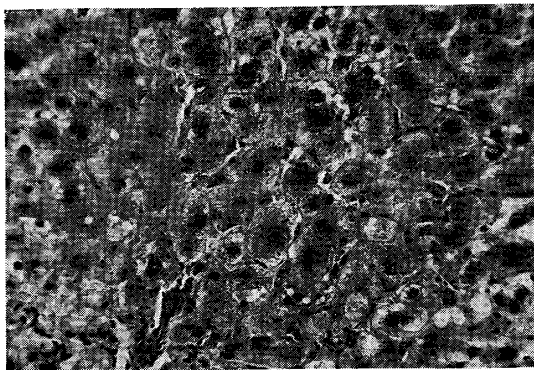
4. 細胆管炎型を示す症例の臨床像と生検組織像とを検討し, 併せてその特色を考察した。

掲筆するに当り御指導並びに御校閲を賜つた恩師三輪教授に深謝申し上げます。又常に御指導並びに御協力をいただいた三輪内科教室伊藤進博士に心から御礼申し上げます。

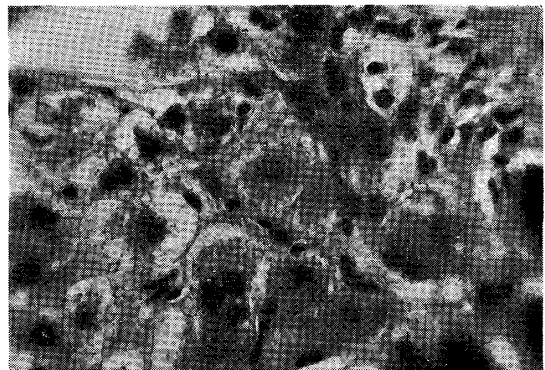
参考文献

- 1) Eppinger: *Leberkrankheiten*, 1937.
- 2) Hanger, Gutman: *J. A. M. A.*, 1948.
- 3) Siede: *Virus hepatitis*, 1958.
- 4) Watson, C. J. & Hoffbauer, F. W.: *Ann. Int. Med.*, 1946.
- 5) 市田: 日臨, 1957.
- 6) Markoff: *Ergeb. inn. Med. u. Kinderhk.*, 1957.
- 7) Maier, C., Rüttner, J. R.: *Schweiz. Med. Wschr.*, 1955.
- 8) Gebhart, W. F., Van Ommen, P. A. McCormack, L. J., & Brown, C. H.: *Arch. Int. Med.*, 1958.
- 9) Shay, H. Siplet, H.: *Gastroenterology*, 1957.
- 10) 杉: 日臨, 1956.
- 11) Menguy, R. B., Bollman, J. L.: *Proc. Mayo Klinik*, 1955.
- 12) Movitt: *Gastroenterology*, 1955.
- 13) Gold, H. et al.: *Ann. Int. Med.*, 1955.
- 14) Van Ommen, R. A. et al.: *J. A. M. A.*, 1955.
- 15) Wintelman: *J. A. M. A.*, 1954.
- 16) Sins, J. L.: *J. Lab & Clin. Med.*, 1955.
- 17) Loftus: *J. A. M. A.*, 1956.
- 18) Stein, A. A.: *J. A. M. A.*, 1956.
- 19) Bartholomew: *Gastroenterology*, 1958.
- 20) Werner, S. C., Hanger, F. H. & Kritzer: *Am. J. Med.*, 1950.
- 21) Kinsell: *Gastroenterology*, 1948.
- 22) Brick, I. B., Kyle, L. H.: *New England. Med.*, 1952.
- 23) Hoffmann: *Gastroenterology*, 1955.
- 24) Borges, F. J. et al.: *J. Lab & Clin. Med.*, 1956.
- 25) Hochman, R. & Robbins, J. J.: *New England J. Med.*, 1958.
- 26) Gargill, S. L. & Lesses, M. F.: *J. A. M. A.*, 1945.
- 27) Gall, E. A. & Braunstein, H.: *Am. J. Clin. Path.*, 1955.
- 28) Eliakim: *Gastroenterology*, 1956.
- 29) Martini & Dölle: *Klin. Wschr.*, 1958.
- 30) Hoffbauer: *Gastroenterology*, 1958.
- 31) Popper: *Gastroenterology*, 1958.
- 32) Kalk: *Pathologie Diagnostik u. Therapie d. Leberkrankheiten*, 1957.
- 33) Kalk: *Cirrhose u. Narbenleber*, 1957.
- 34) Lipschütz, et al.: *Ann. Int. Med.*, 1955.
- 35) Popper: *Liver Structure and Function*,

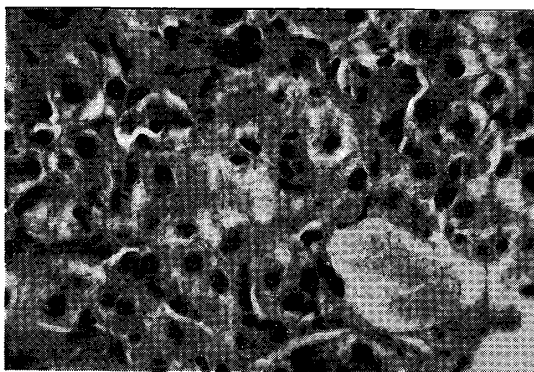
1957. 1956.
- 36) Schaffer, J. M.: Arch. Path., 1940. 43) Evans, Sprinz, Nelson: Ann. Int. Med., 1953.
- 37) 福島：日放誌, 1958. 44) Thorn, G. W. et al.: New England. J. Med., 1953.
- 38) Kaufmann: Spez Path. Anatomie, 1958. 45) Patterson, P. R. et al.: New England. J. Med., 1954.
- 39) 三輪：日臨, 1959. 46) Axenfeld, H. u. K. Brass: Frankf. Zschr. Path., 1942.
- 40) Creutzfeldt, W. u. Kühn, H. A.: Patholog. Diag. u. Therap. d. Leberkrankheiten, 1957. 47) Büchner, F.: Klin. Wschr., 1944.
- 41) Henry, Johnson, John, Doenges: Ann. Int. Med., 1956.
- 42) Chalmers, T. C. et al.: Gastroenterology,
-



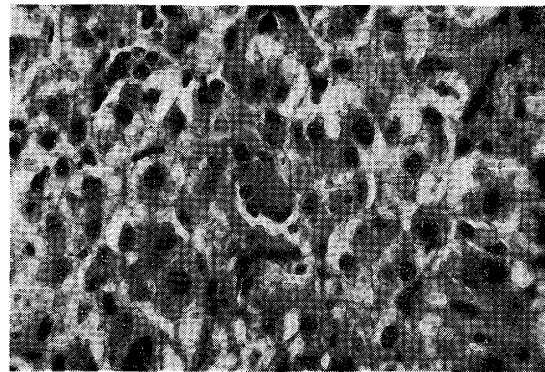
第 1 図 症例 7 肝細胞の好酸性変性, 星細胞・内皮細胞の増生を示す。



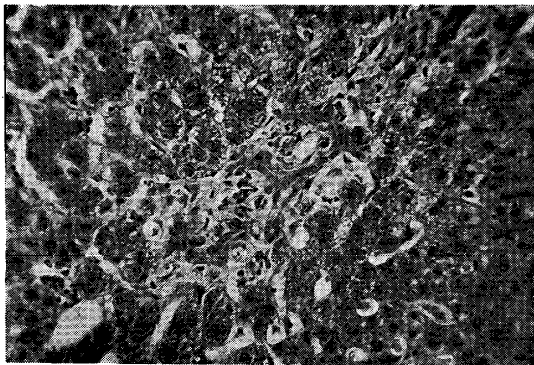
第 2 図 症例 7 肝細胞の Balloon 化を示す。



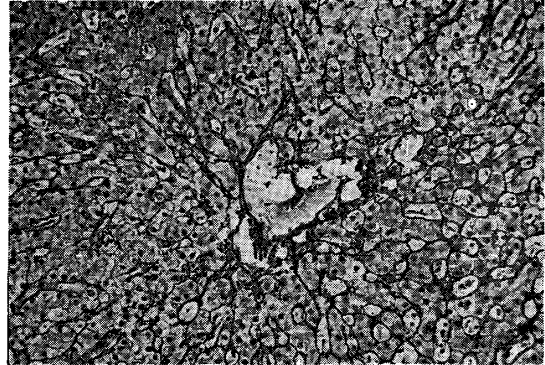
第 3 図 症例 6 肝細胞の Balloon 化 (水腫様変性) と星細胞・内皮細胞の腫脹・増生。



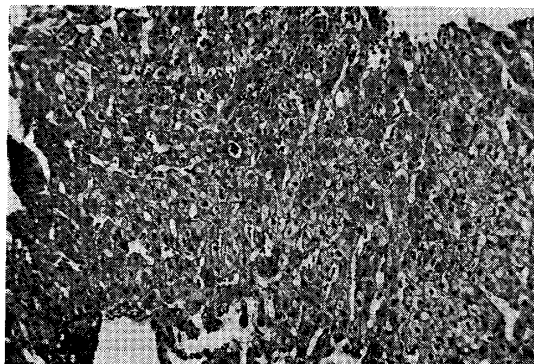
第 4 図 症例 14 中央にみられる好酸体 (Mallory 小体)



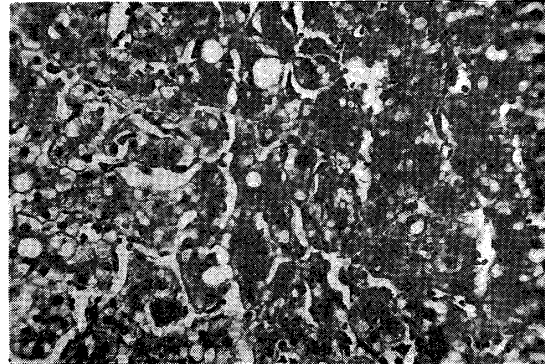
第 5 図 症例 3 グリソン氏鞘に胆管の増生を認める。



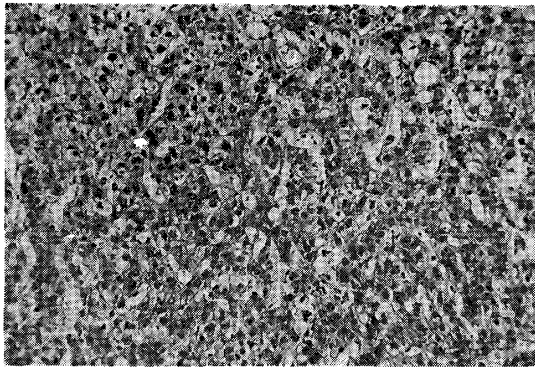
第 6 図 症例 5 嗜銀繊維は略々正常。



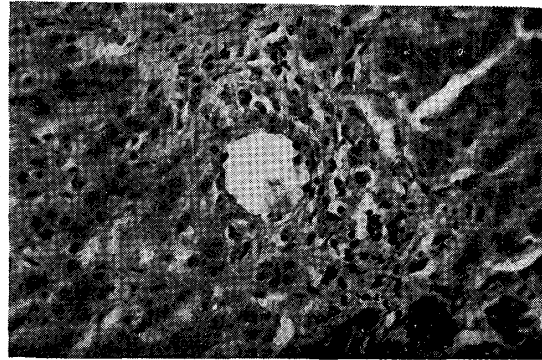
第 7 図 症例 21 肝細胞はなお好酸性を示すが胆栓がやや著しい。



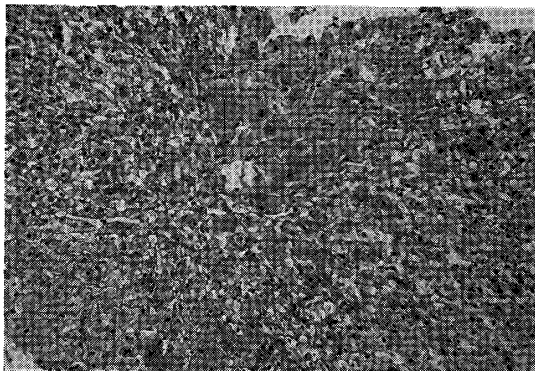
第 8 図 症例 34 肝細胞の脂肪化を示す。



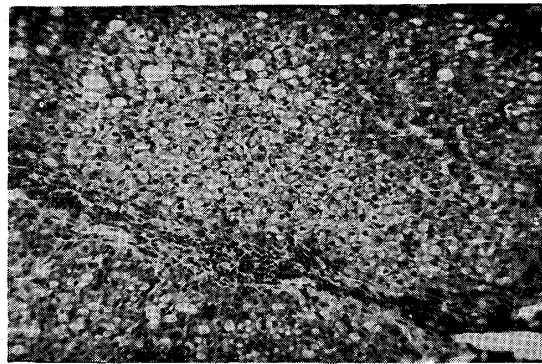
第 9 図 症例 39 肝細胞は萎縮するが
著変を認めない。



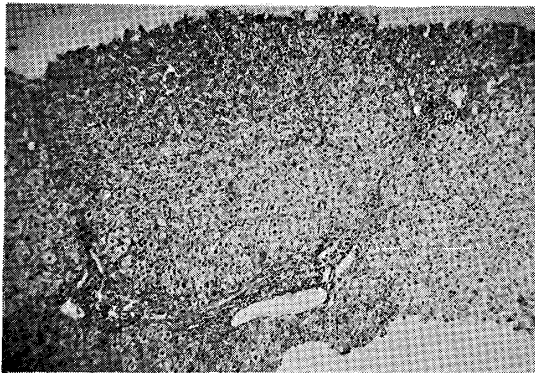
第 10 図 症例 8 中心静脈周辺肝細胞の
萎縮崩壊と炎症性細胞浸潤。



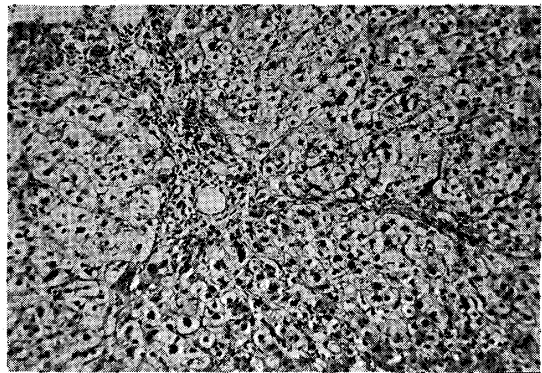
第 11 図 症例 31 肝細胞内胆色素顆粒沈着。



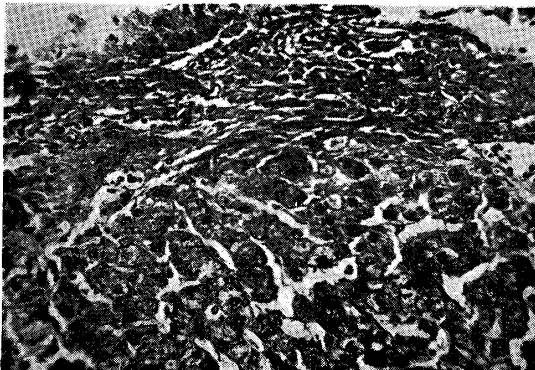
第 12 図 症例 8 肝細胞の脂肪化と
結合組織増生 (ACTH 使用後)



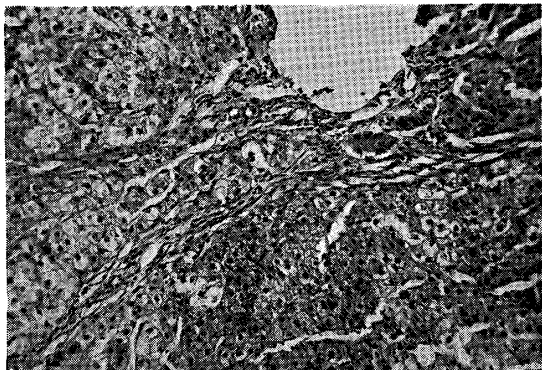
第 13 図 症例 33 なお結合組織に細胞浸潤を
みるが肝細胞の変性は軽度。



第 14 図 症例 25 肝細胞の空胞化、透明化と
結合組織及び細胞浸潤が軽度に認められる。



第 15 図 症例 22 (2 回目) 肝炎 1 年後、結合
組織の増生と炎症性細胞浸潤が認められる。



第 16 図 症例 48 (2 回目) 結合組織の
増生による分割化。