

原 著

アルコール多飲者の肝病変に関する臨床病理学的検討

高 橋 俊 博

信州大学医学部第二内科学教室 (主任: 小田正幸教授)

CLINICO-PATHOLOGICAL STUDIES ON THE LIVER OF ALCOHOLICS

Toshihiro TAKAHASHI

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Shinshu University
(Director: Prof. M. Oda)

Key words: アルコール性肝障害 (Alcoholic liver injury)
B型肝炎ウイルス表面抗原 (HBs-Ag)
原形質内結晶様構造 (Intracytoplasmic paracrystalline)

緒 言

アルコールが肝障害を惹起することは一般に知られた事実であり、その成立機序に関して古くから研究されているが、いまだ明らかな定説は確立されていない。しかしながら、アルコール多飲者に肝硬変の患者が多いことも事実であって肝硬変の発生機序の一つに、アルコールが直接的あるいは間接的に関与していることが推測される。一方、大量長期の飲酒例においてもきわめて軽度の肝病変をみるにすぎない症例のあることも知られており、アルコールの代謝あるいは広い意味での反応の個体差や、食餌因子の関与、さらには他の加重因子の関与などが、アルコール多飲者の肝病変に差がみられる原因として推定される。今回著者は、アルコール多飲者における肝障害の臨床像の特異性ならびに病理組織学的、電顕的検討を行い、さらには加重因子の問題について特にB型肝炎ウイルス感染との関連をとりあげ検討したので、その成績を報告する。

対象および方法

アルコール多飲者の定義は、アルコールを日本酒換算量で1日平均3合以上、期間5年以上にわたり飲酒を続けたものとした。アルコール飲料の日本酒への換

算は、各種飲料中のアルコール含有量を基準に、アルコール濃度15.5%とした日本酒に相当する量を算出した。

昭和39年から昭和49年までの約10年間に、肝疾患愁訴をもって、信州大学第2内科および2、3の関連病院を訪れた患者のうち、肝病変を組織学的に検討しえた症例は2493例であったが、このうち前述のアルコール多飲者の定義に合致する症例は347例であった。この347例から、定型的な急性ウィルス性肝炎(2例)、慢性肝炎(42例)、原発性肝癌(16例)、その他閉塞性黄疸等(9例)の合併症の明らかな88例を除いた259例を対象とした。この259例を肝組織学的特徴にもとづいて次の5型に分類した。

- 1) 軽度の肝実質の変性、好中球浸潤あるいはわずかな Pericellular fibrosis がみられる軽度障害
- 2) 小葉内の約10%以上の実質細胞に脂肪沈着をみるものを脂肪肝
- 3) 門脈域から小葉内へ入りこむ強い線維の伸展増生をみる門脈周囲線維症
- 4) 偽小葉形成をみとめる肝硬変症
 - a) 巾の狭い間質と亜小葉性の偽小葉形成をみる肝硬変(門脈型)
 - b) 巾広い間質あるいは複小葉性の偽小葉形成

をみる肝硬変 (壊死後型)

5) アルコール硝子体を数個以上みとめ、肝細胞変性、脂肪変性、好中球浸潤などをみとめる急性アルコール性肝炎

a) 肝硬変の形成をみない非硬変群

b) 肝硬変の形成をみる肝硬変群

以上の分類にもとづいて、性別、年齢分布、アルコール歴 (アルコール飲料、飲酒量、飲酒期間)、肝機能検査等を病型別に対比検討した。一部の症例については、生検ならびに剖検材料を1%オスミウム酸で固定した後 EPON 812 に包埋し、超薄切片をクエン酸鉛と酢酸ウラニールで2重染色した後、日立 HU-11A 型電子顕微鏡で観察した。又、昭和46年以降の症例中、血中の Hepatitis B antigen (以下 HBs-Ag) ならびにその抗体 (以下 anti-HBs) をそれぞれ Immune adherence hemagglutination 法 (IAHA 法)¹⁾、Passive hemagglutination 法 (PHA 法)²⁾ で検索し、又、肝組織中の HBs-Ag を蛍光抗体直接法³⁾ により検索した 125 例について、HBs-Ag と肝病変の関連について検討した。又、脂肪肝と肝硬変に関しては、アルコールによる肝障害の特徴を見出す目的で、飲酒歴のない脂肪肝 47 例、肝硬変 80 例を前述の 2493 例から無作為に抽出し、それぞれの臨床検査成績と組織学的所見を相応するアルコール多飲者のそれらと対比させた。

成 績

アルコール多飲者 259 例の肝病組織学的分類による病型別の頻度は表 1 に示した如くで、軽度障害

表 1 アルコール多飲者の肝病変 (日本酒 1 日 3 合以上)

	症例数	比 率 (%)
軽 度 障 害	53	20.5
脂 肪 肝	40	15.4
門 脈 周 囲 線 維 症	23	8.9
肝 硬 変 症	102	39.4
門 脈 型	50	—
壊 死 後 型	52	—
急性アルコール性肝炎	41	15.8
非 硬 変 群	19	—
肝 硬 変 群	22	—
合 計	259	100.0

20.5%, 脂肪肝 15.4%, 門脈周囲線維症 8.9%, 肝硬変 39.4% および急性アルコール性肝炎 15.8% であった。

I. 性別、年齢分布と肝病変

対象の 259 例のうち、男は 250 例 (96.5%) で圧倒的多数を占め、女は 9 例 (3.8%) のみであったので、以下の成績の検討は、性別を考慮しないで行った。

年齢構成は、図 1 に示した如く、40 才台に最も多く、ついで 50 才台、30 才台の順に分布していた。病型別では、軽度障害、肝硬変の 2 型では、全症例の年齢分布と同様 40 才台、50 才台、30 才台の順に症例が多くみられた。一方、20 才台の若年層例では、脂肪肝の占める比率が高く、門脈周囲線維症、急性アルコール性肝炎の 2 病型は、高令者に高頻度にみられる傾向にあった。

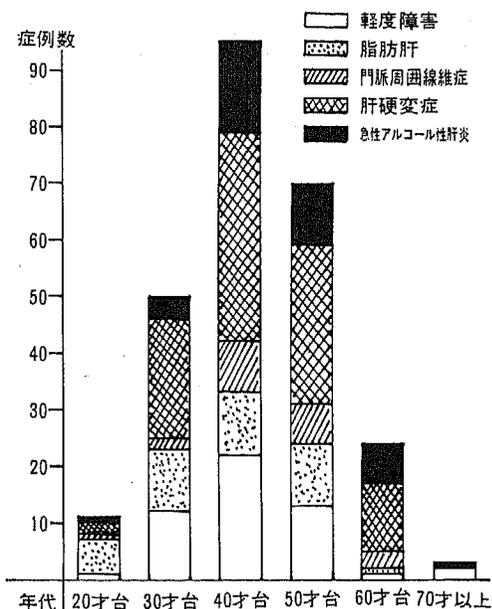


図 1 年 令 構 成

病型別の平均年齢は、軽度障害 45.9 才、脂肪肝 40.5 才、門脈周囲線維症 48.1 才、肝硬変 47.7 才 (門脈型 46.3 才、壊死後型 49.2 才)、急性アルコール性肝炎 49.0 才 (非硬変群 46.9 才、硬変群 51.1 才) で、進行した病変を示す症例において、やゝ年齢が高い傾向がみられた。

II. アルコール歴

A. アルコール飲料の種類と肝病変

常用していたアルコール飲料の明らかな症例は、

アルコール多飲者の肝病変に関する臨床病理学的検討

237例であった。アルコール飲料の種類と病型との関係を図2に示した。いずれの病型においても日本酒飲用者が最も多かった。アルコール飲料の種類と肝病変の進展との間には、一定の関係はみられなかったが、急性アルコール性肝炎で、焼酎、洋酒などアルコール濃度の高い酒類を飲用する症例が比較的多くみられた。

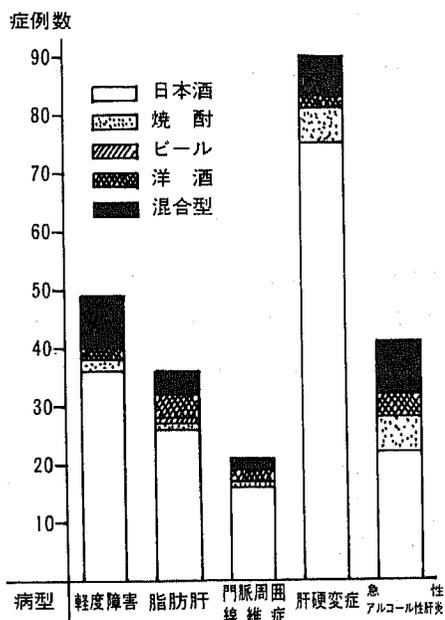


図2 アルコール飲料の種類

B. 1日平均飲酒量と肝病変

病型別の1日平均飲酒量を表2に示した。軽度障害、脂肪肝、門脈周囲線維症、肝硬変・門脈型の4病型では1日平均5合未満3合以上飲酒例が50%以上であったが、肝硬変・壊死後型、急性アルコール性肝炎の2病型では1日5合以上飲酒例がそれぞれ55%、63%と多くみられ、特に急性アルコール性肝炎のうち肝硬変群においては18例中13例(72%)が毎日5合以上飲酒していた。一方軽度障害例においても8合以上の大量飲酒例が3例(7%)みられた。しかし、全体の傾向としては大量飲酒例に進行した肝病変が多くみられた。

C. 飲酒期間と肝病変

病型別の飲酒期間を年数で表わし表3に示した。いずれの病型においても、飲酒期間が20年以上30年未満の症例が最も多くみられた。肝硬変症、急性アルコール性肝炎の2病型では30年以上飲酒例が全体の約半を占めており、長期飲酒が肝病変の進展に関係深いことを示していた。一方、軽度障害、脂肪肝においても30年以上飲酒例が、それぞれ20%、23%みられ、肝病変の進展に関しては飲酒期間と同時に他の因子の関与も否定できないことを示していた。

D. 飲酒総量と肝病変

大量、長期飲酒例に進行した肝病変が多くみられる一方、軽度障害例も少なからずみられることから、飲酒量と飲酒期間を積算したものを飲酒総量とし、過去に摂取したアルコールの総量を示すIndexとし、肝病変との関係を検討した。図3にその関係を示した。飲酒総量が大きくなるにつれ、進行した肝病変の占め

表2 1日平均飲酒量 ()内:頻度%

病型	合/日 症例数	1日平均飲酒量				平均
		3 ≤ ~ < 5	5 ≤ ~ < 8	8 ≤ ~ < 10	10 ≤ ~	
軽度障害	44	23 (52)	18 (41)	1 (2)	2 (5)	4.4
脂肪肝	26	17 (65)	5 (19)	3 (12)	1 (4)	4.5
門脈周囲線維症	18	9 (50)	8 (44)	1 (6)	—	4.6
肝硬変症	68	33 (49)	28 (41)	5 (7)	2 (3)	4.8
門脈型	35	18 (51)	14 (40)	2 (6)	1 (3)	4.6
壊死後型	33	15 (45)	14 (40)	3 (9)	1 (3)	5.0
急性アルコール性肝炎	35	13 (37)	13 (37)	3 (9)	6 (17)	6.6
非硬変群	17	8 (47)	6 (35)	1 (6)	2 (12)	5.9
肝硬変群	18	5 (28)	7 (39)	2 (11)	4 (22)	7.3
合計	191	95	72	13	11	

表 3. 肝病変と飲酒期間(年) ()内:頻度%

	症例数	5≤~<10	10≤~<15	15≤~<20	20≤~<30	30≤~	平均
軽度障害	45	1 (2)	7 (16)	11 (24)	17 (38)	9 (20)	20.5
脂肪肝	26	6 (23)	3 (12)	3 (12)	8 (31)	6 (32)	19.5
門脈周囲線維症	18	2 (11)	1 (6)	3 (17)	8 (44)	4 (22)	21.0
肝硬変症	70	4 (6)	8 (11)	13 (19)	26 (37)	19 (27)	21.3
門脈型	37	3 (8)	4 (11)	9 (24)	12 (32)	9 (24)	19.0
壊死後型	33	1 (3)	4 (12)	4 (12)	14 (42)	10 (30)	23.0
急性アルコール性肝炎	40	1 (3)	4 (10)	8 (20)	14 (35)	13 (33)	22.0
非硬変群	19	1 (5)	3 (16)	6 (32)	4 (21)	5 (26)	20.4
肝硬変群	21	—	1 (5)	2 (10)	10 (48)	8 (38)	23.7
合計	199	14	23	38	73	51	

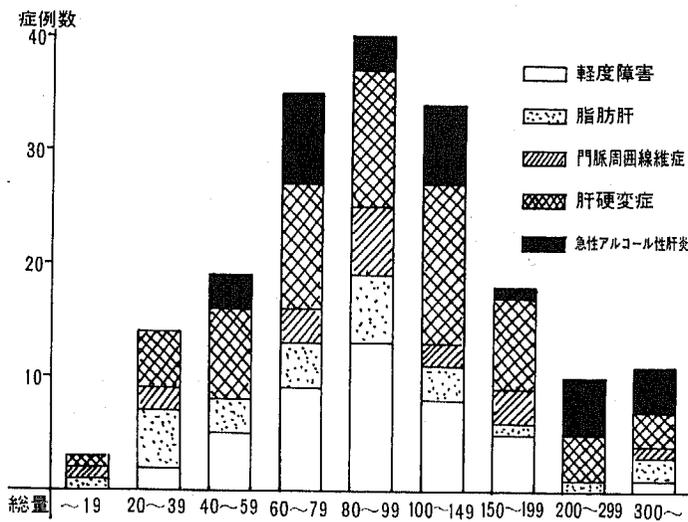


図 3 飲酒総量 Index (1日飲酒量×飲酒期間年数)と肝病変との関係

る割合が大きくなっていた。このことは過去に摂取したアルコールの総量が、アルコール多飲者の肝病変の進展に関与していることを示していると考えられた。

Ⅲ. 臨床検査成績の検討

A. 末梢血の成績

図4に血色素量, 赤血球数, 白血球数のそれぞれの異常を示す症例の割合を示した。

血色素量の減少は、門脈周囲線維症, 急性アルコール性肝炎の2病型で高頻度にみられた。

赤血球数については、いずれの病型においても初診時には50%以上の例が400万未満の減少を示したが、禁酒期間を経た生検時には改善を示す症例がみられ

た。

白血球数については、脂肪肝, 肝硬変症の2病型では、4000未満に減少する例が比較的多くみられた。他の病型では、8000以上に増加する例の方が多くみられ、特に急性アルコール性肝炎では、生検時において、52%の症例が、白血球増多例であった。

B. 肝機能検査成績

各病型別の組織採取時における各種の肝機能検査の平均値および異常値を示す症例の頻度を表4, 5に示した。個々の検査の異常値の範囲は表中に示した。

血清蛋白に関しては、肝硬変例でγグロブリンが高値を示した他、各病型で平均値は正常範囲内の値を示していた。アルブミン, γグロブリンの異常値を示

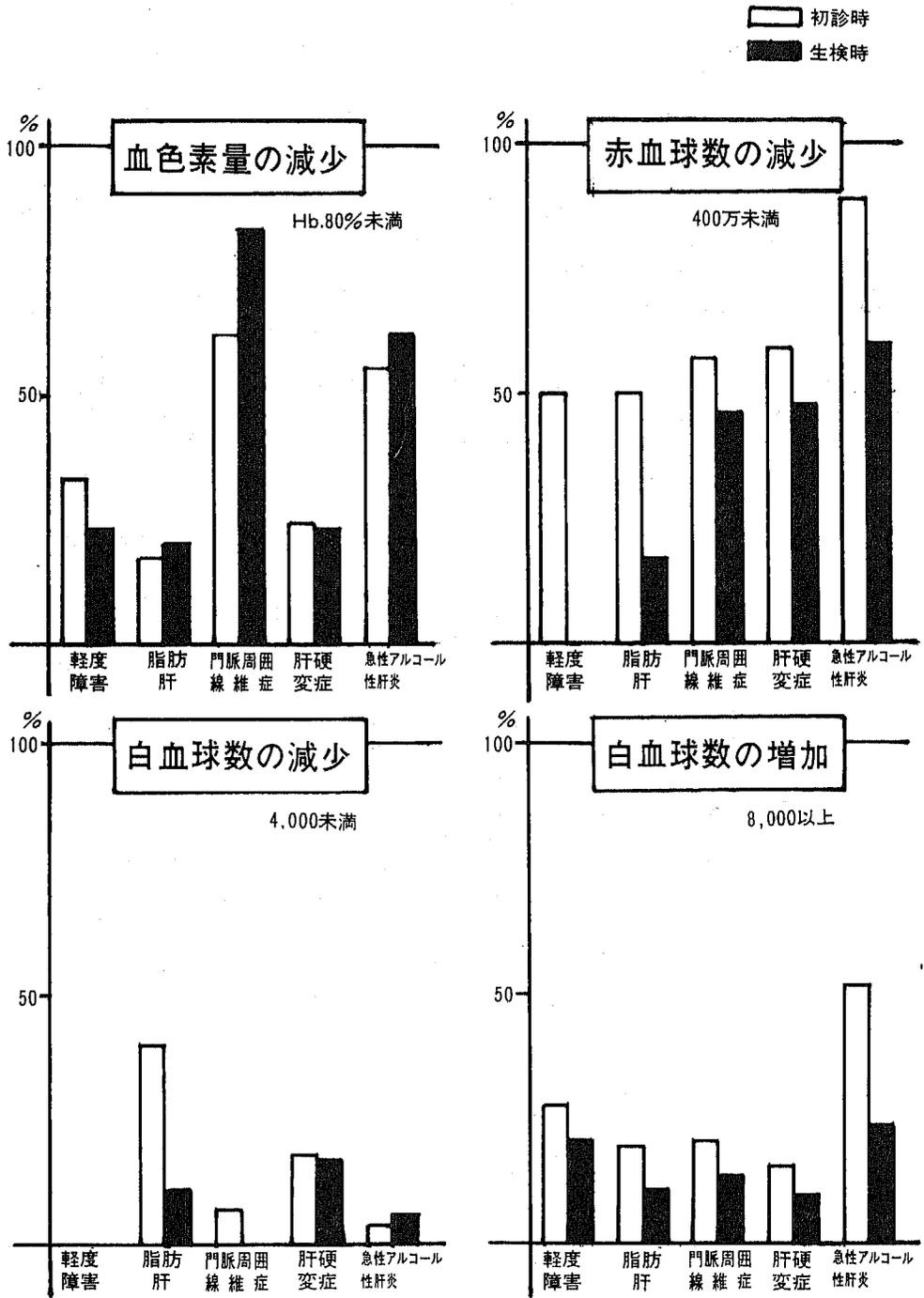


図 4

末梢血の成績 (異常率)

表 4 肝機能検査成績 (生検時：平均値)

	血清蛋白 g/dl	A/G	アルブミン %	γグロブリン %	黄疸指数	GOT	GPT	OGT/GPT 比	アルカリ フォスファターゼ A.K	ZTT	TTT	総コレステロール mg/dl	アミラーゼ Somogyi. u.	BSP (45分) %	ICG (15分) %
軽度障害	7.0	1.70	59.9	16.9	7	50	42	1.19	10.4	7.4	2.8	192	118	2.8	9.4
脂肪肝	7.6	1.74	62.8	13.7	6	54	60	0.90	7.3	6.8	3.6	200	118	6.8	6.5
門脈周囲線維症	7.2	1.54	60.1	17.3	10	55	44	1.24	11.2	8.8	3.1	202	138	6.3	20.9
肝硬変症	7.3	1.08	50.7	26.0	12	83	58	1.43	14.0	14.7	6.7	172	122	9.5	16.6
門脈型	7.5	1.09	50.7	25.4	11	83	50	1.66	12.2	13.7	6.4	169	114	7.3	12.9
壊死後型	7.2	1.06	50.7	26.7	13	83	66	1.26	15.7	15.7	7.0	176	129	12.9	23.9
急性アルコール性肝炎	7.1	1.18	54.4	21.0	14	80	43	1.86	12.8	9.6	4.3	185	115	5.3	16.8
非硬変群	7.4	1.30	56.0	17.4	10	92	57	1.61	11.9	7.7	4.6	215	120	7.5	14.2
肝硬変群	6.9	1.15	52.6	25.1	17	67	27	2.46	14.2	11.8	3.9	138	106	(0.8)	20.8

表 5 肝機能検査成績 (生検時：異常率%)

	血清蛋白 8.0< 又は <6.5	A/G	アルブミン <50%	γグロブリン 20%<	黄疸指数 10<	GOT 50<	GPT 50<	アルカリ フォスファターゼ 12<	ZTT 12<	TTT 5<	総コレステ 140 又は 240<	アミラーゼ 200<	BSP (45分) 5%<	ICG (15分) 10%<
軽度障害	23	5	4	23	12	33	31	24	12	12	18	4	9	0
脂肪肝	6	0	0	0	10	33	54	6	5	29	15	10	56	0
門脈周囲線維症	10	6	5	24	31	30	17	22	19	25	17	17	40	—
肝硬変症	17	43	44	78	34	52	34	41	60	52	34	4	76	83
門脈型	15	41	44	81	26	43	26	29	60	53	33	0	67	75
壊死後型	19	45	45	75	41	62	42	53	60	51	35	7	90	100
急性アルコール性肝炎	23	30	24	50	45	70	36	55	22	37	35	23	63	100
非硬変群	31	18	0	25	20	77	53	47	6	43	33	17	50	100
肝硬変群	13	38	38	64	69	63	19	69	38	31	37	29	75	100

す症例の頻度が、肝硬変と急性アルコール性肝炎の肝硬変群で多くみられた。

黄疸指数については、平均値を比較すると、病変の進行に伴ない高値を示す傾向がみられ、急性アルコール性肝炎の肝硬変群では69%が明らかな黄疸を示していた。しかしこれら急性アルコール性肝炎例での血中ビリルビン値が10mg/dl以上を示した例は41例中の激症型を示した3例にすぎなかった。

GOTとアルカリフォスファターゼ(Al-Pase)についても、軽度障害から門脈周囲線維症、肝硬変へ

と進展するにつれてその平均値が高くなる傾向がみられた。GOTの平均値はいずれの病型においても50単位以上であったが、GPTは脂肪肝と肝硬変で、50単位以上を示したが、他の病型では低く、特に急性アルコール性肝炎の肝硬変群では27単位と最小値を示し、GOTにみられた病変の進展との相関はみられなかった。

GOT/GPT比については、脂肪肝を除き、いずれの病型でもその比は1より大きく、GOT優位のパターンを示し、軽度障害から肝硬変へと病変が進むにつ

れてその比は次第に大きくなる傾向がみられた。

ZTT に関しては、肝硬変ではその異常率が60%と比較的高率であったのに対して、急性アルコール性肝炎の肝硬変群では12単位を越した異常例は38%にすぎず、アルコールの影響が特に強いと思われる後者において低率であったことが注目された。

TTT についても同様の傾向がみられ、肝硬変でのみ平均値は異常値を示していた。

血清コレステロールは、平均値は各病型とも正常範囲にあったが、脂肪肝、門脈周囲線維症、急性アルコール性肝炎の非硬変群の3病型で、やゝ高値となっていた。逆に、急性アルコール性肝炎の肝硬変群では、低値を示す症例が多かった。

色素排泄試験については、BSP と ICG について検討したが、両試験の成績の間にかかなりの解離がみられた。即ち脂肪肝において BSP の45分停滞率の平均は6.8%であって、5%以上の異常例が56%みられたのに対して、ICG 15分停滞率 (\bar{R}_{15}) では、平均6.5%で、10%以上の異常を示した症例はみられなかった。肝硬変と急性アルコール性肝炎の2病型では、両試験とも異常値を示す症例が高率にみられたが、むしろ ICG 試験で異常を示す症例がより多くみられた。

以上の検査成績を初診時の成績と比較すると、黄疸指数、GOT、GPT、Al-Pase および BSP の5項目では、各病型とも生検時に改善がみられており、これは禁酒による影響と考えられた。

C. 非アルコール例肝疾患との比較

飲酒歴の全くない肝硬変80例(門脈型21例、壊死後型59例)と脂肪肝47例を最近の症例から無作為に抽出

し、アルコール多飲者の病変と対比検討した。

年齢分布は図5の如くで、肝硬変では、両群で差はみられないが、脂肪肝ではアルコール群で比較的高令者が多い傾向がみられた。

肝機能検査については、非アルコール群の成績を表6に示したが、これらを表4、5のアルコール群の成績と対比させてみると、脂肪肝においては、膠質反応で両群の間に差がみられた。即ち、非アルコール群脂肪肝では、ZTT 正常、TTT 異常高値例が54%と半数以上にみとめられたが、アルコール群では、そのような例は29%と低率であった。更に色素排泄試験において、BSP は両群の間に差をみとめなかったが、ICG 試験においては、非アルコール群で ICG 異常例が高頻度に見られたのに対し、アルコール群では ICG 異常例は1例もみられなかった。

肝硬変について両群を比較すると、膠質反応において、アルコール群で低値を示す傾向がみられたが、他の項目では両群の間に有意の差はみられなかった。

D. HBs-Ag および anti HBs との関係

昭和46年以降の症例のうち、125例について HBs-Ag および anti HBs の検索を行なった。病型別の頻度は表7に示した。HBs-Ag あるいは anti HBs が、血中あるいは肝組織中にみとめられた症例を、B型肝炎ウイルス感染例として、その頻度をみると、軽度障害、肝硬変、急性アルコール性肝炎の3病型で50%以上の陽性頻度を示した。特に急性アルコール性肝炎の肝硬変群では67%の高率にB型肝炎ウイルス感染例がみられた。

次にこれらを HBs-Ag あるいは anti HBs 陽性

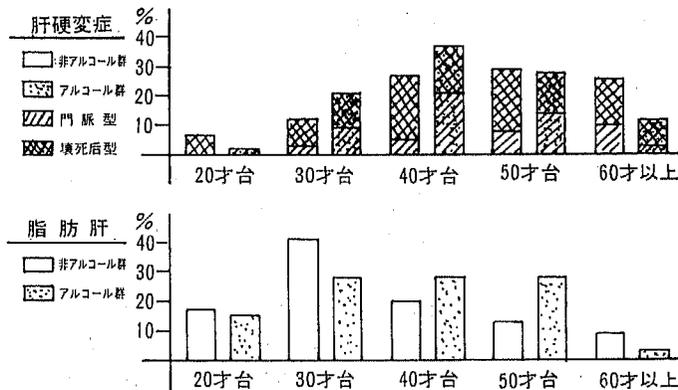


図5 非アルコール群との比較 (年齢分布)

表 6 非アルコール群肝疾患の肝機能検査成績 (平均値および異常率)

平 均 値	血	A/G	アル	ア	黄	G	G	GOT	ア	Z	T	総	ア	B	I
	清														
	蛋	比	ミ	ロ	指	T	T	比	オ	T	T	レ	ラ	P	G
	白		ン	ブ	数				ス			ステ	ー	(45分)	(15分)
	g/dl		%	%					フ			ロール	ゼ	%	%
									ア			mg/dl	200mg/dl		
									カ						
									リ						
									ゼ						
									K.A						
肝 硬 変 症	6.8	1.20	53.0	28.0	21	80	61	1.33	8.9	17.3	9.3	176	135	17.6	15.0
門 脈 型	7.0	1.12	52.4	26.6	21	66	54	1.24	10.1	16.8	10.0	168	112	14.0	14.6
壊 死 後 型	6.7	1.24	53.2	28.8	20	102	76	1.35	8.4	17.5	9.1	180	146	20.0	15.8
脂 肪 肝	7.7	1.69	61.5	16.8	7	57	79	0.71	8.0	8.2	6.1	217	87	9.7	13.9
異 常 率 %	8.0< 又は <6.5	<1.0	<50%	20%<	10<	50<	50<		12<	12<	5<	<140 又は 240<	200<	5%<	10%<
肝 硬 変 症	26	32	33	91	40	66	46		44	70	81	29	8	88	100
門 脈 型	18	28	26	92	40	56	28		33	71	86	30	0	100	100
壊 死 後 型	30	34	37	90	41	69	53		49	70	74	28	13	75	100
脂 肪 肝	0	7	7	27	13	46	77		3	9	54	27	0	56	100

表 7 アルコール多飲者の肝病変とB型肝炎ウイルスとの関係

	血 中 HBs-Ag		血 中 anti HBs		肝組織中 HBs-Ag		HBs-Ag・anti HBs 何れかの陽性率	
	症例数	検出率 (%)	症例数	検出率 (%)	症例数	検出率 (%)	症例数	%
軽 度 障 害	21	0	21	52	12	0	21	52
脂 肪 肝	14	0	14	7	5	0	14	7
門 脈 周 囲 線 維 症	11	9	11	0	6	0	11	9
肝 硬 変 症	56	21	56	29	26	27	56	50
門 脈 型	28	18	28	25	12	38	28	50
壊 死 後 型	28	25	28	32	14	21	28	50
急性アルコール性肝炎	23	13	23	22	16	38	23	52
非 硬 変 群	11	18	11	18	0	17	11	36
肝 硬 変 群	12	8	12	25	10	50	12	67
合 計	125	12.8	125	26.4	65	20.0	125	42.4

例 (以下 HB 陽性例) と陰性例とに分け、それらと飲酒歴および肝硬変の有無との関係について検討してみると、図 6 に示した如くであった。1 日 5 合以上期間 20 年以上の大量長期飲酒例においては HB 陽性例 15 例のうちの 11 例 (73%) が肝硬変であった。一方 HB 陰性例の肝硬変頻度は 42% であった。又この大量長期飲酒例の肝硬変 16 例のうち、HB 陽性例は 11 例、69% と高率であった。

1 日 5 合未満、期間 20 年未満の飲酒例 16 例においては、HB 陽性率は 44% であった。又この群において

は、HB 陽性群と同陰性群における肝硬変の頻度はそれぞれ 43%、44% で差はみられなかった。

IV. 組織学的検討

A. 光学顕微鏡の所見

アルコール多飲者肝硬変 20 例および非アルコール群肝硬変 17 例について、図 7 に示した肝の組織病変の各々の項目について比較検討した。症例の抽出は両群とも最近の症例から無作為に抽出した。アルコール多飲者の肝硬変例においては、肝細胞の hydropic swelling, meshwork fibrosis が非飲酒例に比べて多くなり

(●肝硬変例○非硬変例)

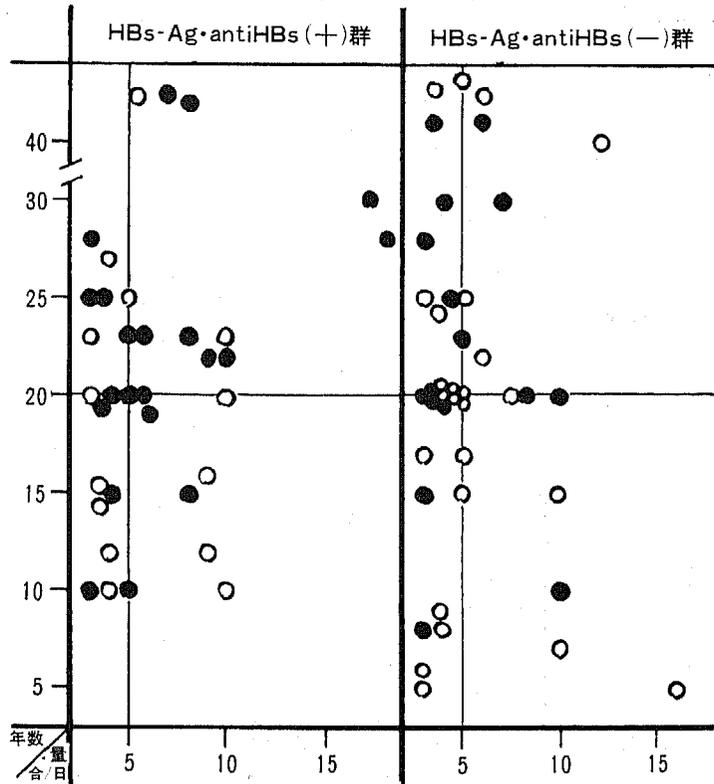


図 6 肝硬変の発生における飲酒量・飲酒期間と HBs-Ag・anti HBs との関係

られたが、submassive necrosis は非アルコール例のみにみられ、又、星細胞動員はアルコール例に比べて、非アルコール例に多くみられた。alcoholic hyaline は非アルコール例にはみられなかったが、アルコール例でもその頻度は必ずしも高くなかった。このように、アルコール例に特徴的にみられる諸所見の出現頻度は必ずしも高くなく、個々の症例について病理所見のみからアルコール例か、非アルコール例かを正しく診断することが困難な例も多くみられた。

B. 電子顕微鏡的観察

著者の症例のうち、電顕的に肝細胞を観察しえた症例は45例であった。

滑面小胞体の増加ないし vesiculation, 糸粒体の変化 (巨大化, 変形, matrix 内結晶様構造), 脂肪滴, lysosome like body などはかなり高頻度にみられたが、これらの所見は非アルコール性肝疾患でもよく観察されるものであり、非特異的と考えられた。

アルコール多飲者の肝にかなり特異的と考えられた

電顕的所見は、アルコール硝子体と肝細胞質内結晶様構造 (cytoplasmic paracrystallines 以下 CP) であり、著者は特に後者に注目した。CP はアルコール多飲者肝病変45例中21例 (47%) にみとめられ、非アルコール性肝疾患における検出率6% に比して明らかにアルコール例において高頻度であった。両群の症例の内訳は表8に示した。このCPの出現は肝病変の重症度とは関係なく、又飲酒量や個々の肝機能検査あるいは特殊な肝組織所見とも関連性をみとめなかった。

CP はやゝ変性した肝細胞に集簇してみられ、境界膜をもたず、六角形, 矩形, 楕円形, 不整形を呈し、又大きさも長径で、1.0~9.2 μ にわたり、種々の形、大きさの封入体として観察された。CP はその内部構造により3型に分類可能であり、これらを結晶型, 混合型および特殊型とした。

結晶型は、cross-section で六角形の外観を呈し、内部構造は、径80~100Åの平行に走る線状構造が互に約60度の角度で交差し、101~140ÅのSpaceをも

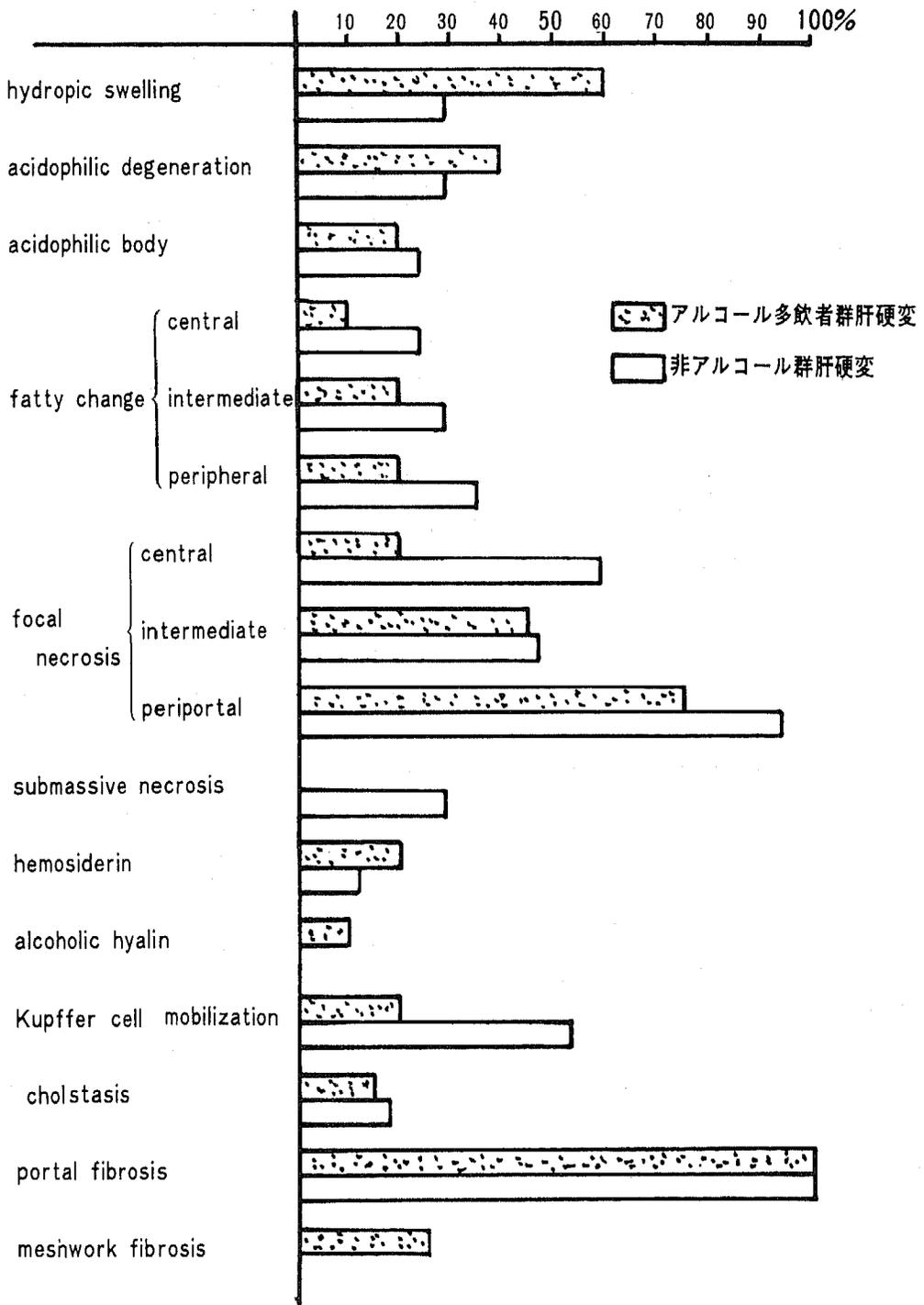


図7 肝硬変症における組織学的特徴とアルコール

表 8 肝細胞質内結晶様構造の頻度

	症例数	陽性例数	陽性率
アルコール多飲者肝疾患	45	21	47%
軽度障害	6	4	67
脂肪肝	13	6	46
門脈周囲線維症	6	2	33
肝硬変症	9	3	33
急性アルコール性肝炎	11	6	55
非アルコール性肝疾患	31	2	6%
体質性黄疸	3	0	0
慢性肝内胆汁うっ滞症	2	0	0
Wilson 氏病	2	0	0
Drug-induced lipidosis	6	0	0
HBs-Ag Carrier	8	1	13
その他	10	1	10

つ格子様構造として観察され、この型の出現頻度が最も高かった(図8-a)。混合型は格子様結晶様構造が偏在し、その内部は方向不定な線維状、顆粒状構造よりなり、この型はより大型であり核に近接していることが多かった(図9)。特殊型は稀にしかみられないが、細胞の周辺部に多く、小棒状、こん棒状、半月状で、線状構造がカーブしており、格子もルーズであった(図8-b)。

アルコール硝子体は電顕的には、限界膜をもたない amorphous な filamentous structure として観察されたが、これを高倍率でみると、径200Å前後の線維状構造が方向不定に配列し、cross-section は顆粒状を呈している(図10)。アルコール硝子体は電顕的には急性アルコール性肝炎11例中の4例に観察された。

V. 症 例

急性アルコール性肝炎と診断した症例のうち、肝組織中に、アルコール硝子体と HBs-Ag が両者とも多数みとめられた1症例を報告する。

症例は、46才男で、16才頃より飲酒をはじめ、20才頃よりは日本酒を1日3〜5合、25才からは毎日約1升の飲酒を続け、43才からは焼酎を毎日約1升飲み、食餌摂取量も少なくなっていた。昭和46年10月、自觉症状はなかったが、家人に黄疸を指摘され、近医にて加療をうけたが軽快せず、飲酒も続けていた。4ヶ月後、右季肋部痛発現し当科を紹介された。初診時現症では、体格は中等大で栄養はやゝ不良。皮膚は乾燥気味で、体温は37.3°C。脈拍は72回/分で不整なく、

表 9 症例入院時検査成績

1. 一般血液	
血色素量	11.8 g/dl
赤血球数	308 × 10 ⁴
白血球数	4300
血小板数	10.0 × 10 ⁴
2. 肝機能検査	
総蛋白	7.7 g/dl
アルブミン	2.3 g/dl
総ビリルビン	3.6 mg/dl
総コレステロール	95 mg/dl
GOT	75 K. U.
GPT	35 K. U.
LDH	155 mIU
ZTT	23.9 K. U.
TTT	9.0 S-HU
Al-Pase	27 K. A
アマラーゼ	207 somogyi. U.
A/G 比	0.52
蛋白分画: Al	34.1%
Gl α ₁	2.6
α ₂	6.8
β	56.6
γ	
3. 尿: 比重	1.016
ウロビリノーゲン	病(+)
ビリルビン	(+)
蛋白	(±)
糖	(-)
沈渣	正常
4. 便: 虫卵	(-)
潜血	(+)
5. 凝固スクリーニング	
出血時間	5分30秒
凝固時間	9分30秒
プロトロンビン時間	17.3秒
部分トロンボプラスチン時間	92.8秒
フィブリノーゲン量	90 mg/dl
6. 血清学的検査	
ASLO	12 T. U.
CRP	(-)
RA テスト	(+)
Coomb's テスト	(-)
7. 血中 HBs-Ag	I. A. 法 (-)
血中 anti HBs	PHA 法 256 ×
血中 α-FP	(-)

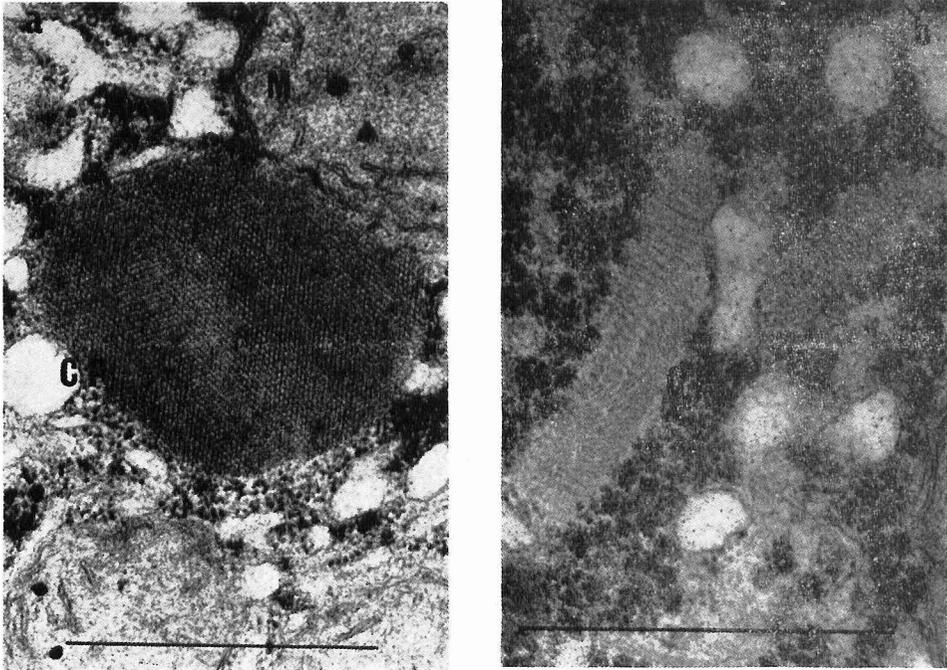


図 8 a) 結晶型結晶様構造 (CP), 格子様構造がみられる。Mは糸粒体
 b) 特殊型結晶様構造 (CP)
 いずれもスケールは1 μ

血圧は122~76mmHgであった。眼瞼結膜に貧血はなかったが、眼球結膜には黄疸が著明であった。耳下腺腫脹、頸部リンパ腺腫脹はみとめず、前胸壁にクモ状血管腫が数コみとめられた。心肺異常なく、腹部は平坦であったが、側腹壁には著明な静脈怒張をみとめた。肝は3横指触知し、弾性硬で表面凹凸不整であったが、圧痛はなかった。脾は触れないが、脾濁音界の拡大をみとめた。腹水はみとめず、下肢に浮腫なく、神経学的にも特に異常所見はみられなかった。又、手掌紅斑も著明にみられ、理学的には肝硬変が疑われた。臨床検査成績では表9の如く、軽度の貧血、尿中Urobilinogen, Bilirubinの病的陽性をみとめ、肝機能検査上では、アルブミンの低下、総ビリルビンの上昇、総コレステロールの低下、GOT>GPT型のtransaminaseの軽度上昇、膠質反応の異常、Al-Paseの上昇などがみられた。HBs-Agの検索では、IAHA法による血中抗原は陰性であったが、血中のanti HBsはPHA法で256倍陽性であった。

初診後7日目に施行した腹腔鏡検査では、肝は大

小不同の結節肝で、やや萎縮気味であり、脾腫をみとめ、門脈圧亢進像も著明であった。この時得られた肝組織像は図11に示した如く、炎症性細胞反応に乏しい、巾広い間質をもつ壊死後性肝硬変の像であったが、実質内には多数のアルコール硝子体と好中球浸潤をみとめ、急性アルコール性肝炎の所見を示していた。肝組織中HBs-Agの検索では肝細胞質内にびまん性に特異蛍光がみとめられた。

本例はその後も飲酒を続け、1年7ヶ月後に大量飲酒後吐血し死亡した。剖検肝組織も第1回目の組織所見と類似の病変を示していたが、アルコール硝子体は図12のごとく多数みとめられ、著明な好中球浸潤もみられ、典型的な急性アルコール性肝炎像であった。この剖検肝の蛍光抗体法による肝組織中HBs-Agは図13の如く初回生検時と同様陽性であった。又肝ホモジネートについてRadio-immuno-assayにより測定した肝内HBs-Agは表10の如く、1688cpmで、negative controlの2.1倍以上の値を示し、かつanti HBs血清添加により578cpmとcountの低下がみられたこと

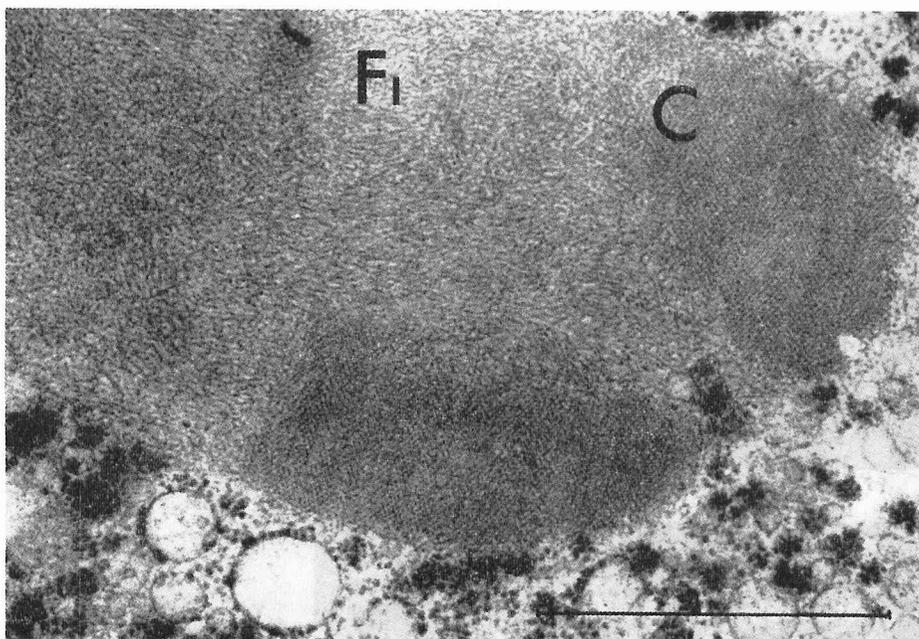


図9 混合型結晶様構造：線維状構造（F₁）と結晶様構造（C）とよなる
スケールは 1 μ

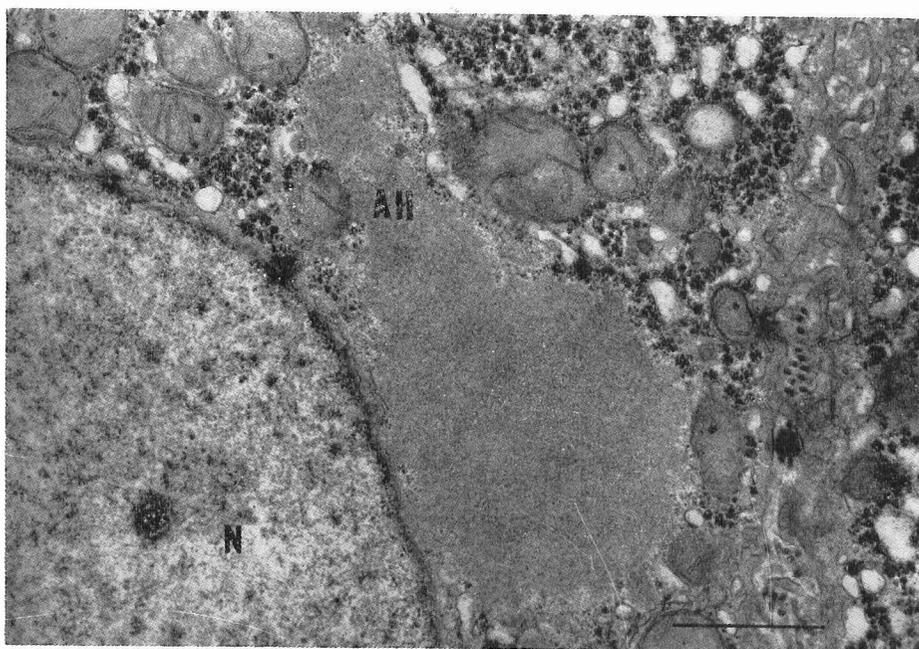


図10 アルコール硝子体（AH）：核（N）に近接した線維状、顆粒状構造である
スケールは 1 μ

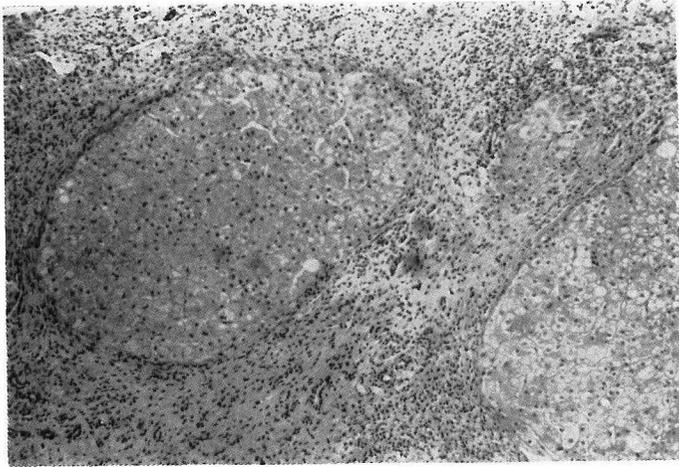


図11 症例の初回生検時肝組織所見
巾広い間質と軽度の細胞浸潤を
示す壊死後性肝硬変像
(H E 染色 100×)

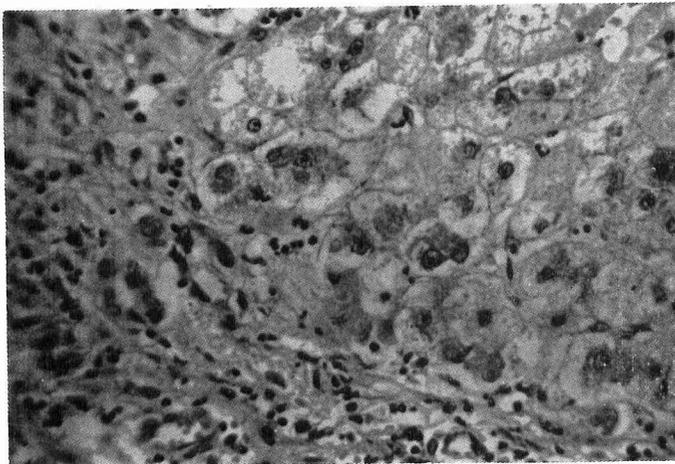


図12 症例の剖検時肝所見
多数の Alcoholic hyaline と好
中球浸潤
(H E 染色 400×)

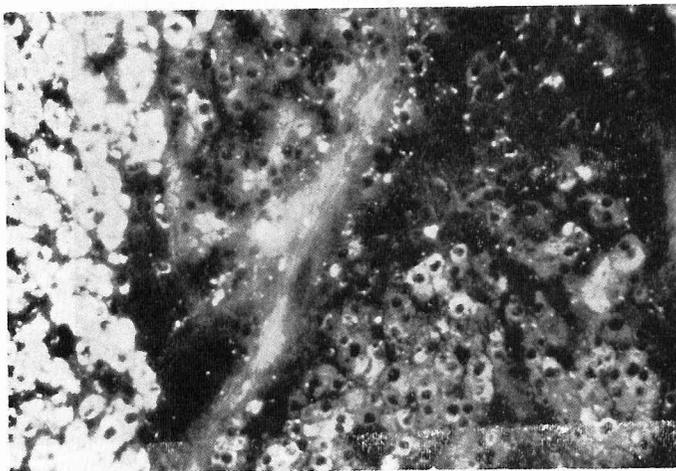


図13 症例の剖検時の蛍光抗体直接
法による肝組織内 HBs-Ag の
局在
(200×)

より HBs-Ag 陽性と判定された。

表10 症例の肝組織中の HBs-Ag (R I 法)

	測定値 cpm	判定
患者肝組織抽出液	1668	+
患者肝組織抽出液+anti HBs 陽性血清	578	-
患者血清	648	-

血清 negative control : 765 cpm

陽性判定値 : 765 cpm × 2.1 = 1606.5 cpm 以上

考 案

アルコール多飲者の定義として、Hoensch⁴⁾は、1日の必要カロリーの20%以上をアルコールで摂っている人、あるいは1日にアルコールを120g以上飲む人としている。そして、人の肝は1日に約180gのアルコールを代謝することができるが、1日のアルコール量が80gを越えると健康を害するようになると述べている。又 Péquignot⁵⁾は、381例の肝硬変患者についての検討から、アルコール摂取1日80g未満は harmless であるとし、80~160gは dangerous level, 160g以上は highly dangerous level としている。又大酒家の条件として、Leibach⁶⁾ (50g/日以上, 期間1年以上), Oldershausen⁷⁾ (120g/日以上, 期間3年以上) などの定義もみられるが、著者は、滝野ら⁹⁾、門奈ら¹⁰⁾と同量のアルコール1日80g以上を摂取するもので、飲酒期間は5年以上のものをアルコール多飲者とした。アルコール80gはアルコール濃度15.5%の日本酒約2.9合に相当するが、日本酒飲酒例が多かったため、他のアルコール飲料も日本酒に換算し、日本酒3合以上飲酒するものをアルコール多飲者とした。

アルコール多飲者の肝組織分類に関しては、伊藤ら⁸⁾は、ヘパトーゼ型、脂肪肝、肝炎型、線維型および肝硬変の5型に分類し、滝野ら⁹⁾は、軽度障害型、脂肪肝、線維型、前硬変および肝硬変の5型に分類しているように、各々の研究者によって異なった分類が用いられている。著者は、軽度障害、脂肪肝、門脈周囲線維症、肝硬変症の4型を基本病型とし、アルコール硝子体をみとめ、前述した如き種々の病変を伴う急性アルコール性肝炎を独立させて、先の4病型に加えた。

各病型を示す症例の頻度は、軽度障害20.5%、脂肪肝15.4%、門脈周囲線維症8.9%、肝硬変症39.4%および急性アルコール性肝炎15.8%であった。前述の如く、アルコール多飲者の肝病理組織学的分類は、統一されていないが、著者が、今回用いた各病型に担当すると考えられる病変の頻度をみると、軽度障害は25%から20%^{4) 9) 11)}で、著者の成績とほとんど差はみられず、かなりの大酒家においても形態学的に少なくとも光学顕微鏡の段階では大きな変化を示さないものが、全体の1/4~1/3の頻度で存在していることは間違いない。

脂肪肝については欧米では、40~70%^{4) 6) 11) 12)}と高率に存在することが報告されている。本邦においては数%~40%^{8) 9) 13) 14)}と報告者によってかなりの頻度の差がみられるが、いずれの報告においても欧米の頻度を下回っている。著者の成績では、脂肪肝は、15.4%にみられたにすぎなかった。

線維型については、Hoensch⁴⁾ 37%、伊藤ら⁸⁾ 24%、滝野ら⁹⁾ 23%とかなりの高頻度にみられたとしているが、著者の門脈周囲線維症の頻度は8.9%と低率であった。

肝硬変の頻度については欧米では、12%前後^{4) 6) 11)}であるが、本邦の報告では、伊藤ら⁸⁾ 33%、滝野ら⁹⁾ 33%、門奈ら¹⁰⁾ 73%など欧米に比して高率である。著者も39%の例に肝硬変の組織像をみており、別型として分類した急性アルコール性肝炎のうちの肝硬変群を加えると対象の48%の例に肝硬変をみとめた。

アルコール多飲者におけるこのような各組織所見の出現頻度の差については、対象のとり方¹⁰⁾、飲酒量、飲酒期間、アルコール飲料、食餌の相異なるいは人種的な相異など多くの因子が関与している可能性が考えられるが、それらの詳細についての分析は困難である。

急性アルコール性肝炎の定義についてははまだ確立されたものはないが、Ström¹⁰⁾が1965年に発表したも基本とする報告が多い。その頻度については、欧米では、Hoensch⁴⁾ 11%、Insunza¹²⁾ 9.2%、Gregory¹⁷⁾ 10.7%など10%前後の頻度にみられているが、本邦では、門奈ら¹⁰⁾は、2.6%と報告し、滝野ら⁹⁾は116例中典型例は1例もみられなかったと述べている。しかし、芳賀ら¹⁸⁾は15年間に33例の急性アルコール性肝炎を経験したと報告しており、中村¹⁴⁾はアルコール多飲者で肝疾患を主訴として来院した症例中の23%に、又、アルコール性精神障害を主訴として来院したもの

の14%にそれぞれ急性アルコール性肝炎を見出している。これらの報告例においては今回著者が診断基準とした組織所見をもとにしたものとは異なっており、事実本邦においても急性アルコール性肝炎の診断基準については、前述の Ström の定義を参考にしながらも、Mallory¹⁹⁾がアルコール性肝硬変に特異的であるとしたアルコール硝子体の存在を必ずしも必須条件としていない考え方もある。すなわち、アルコール硝子体は禁酒後30~40日位で消失することが報告²⁰⁾されているので、アルコール硝子体の出現は、肝生検の施行時期によって大きく左右されること、さらには飲酒歴のない他の肝疾患例にも同様の構造物が肝細胞内にみ出される場合がある^{21)~26)}ことなどが問題となるからである。著者は今回は、前述の如く、特にアルコール硝子体の存在を急性アルコール性肝炎の診断基準の中に入れて検討したが、これは種々の加重因子の問題も含めて検討する目的でアルコール硝子体の存在を一応アルコール性肝障害の判定の1つとするためである。

さて、アルコール硝子体の出現頻度についてみると、本邦では、井上ら²⁷⁾は、4.5%、伊藤ら⁸⁾は9%と比較的低率であるが、奥村ら²⁸⁾は16%と著者の成績に近い頻度である。他方欧米では、Baggenstoss²¹⁾はアルコール性肝硬変の72%に、Popper²⁹⁾はアルコール性肝硬変の56.5%とそれぞれ高頻度にアルコール硝子体を見とめている。又急性アルコール性肝炎においては、Beckett³⁰⁾ 37%、Green³¹⁾ 100%、Edmondson³²⁾どの頻度でアルコール硝子体を62%を見とめており、本邦の報告に比してその出現頻度は高くなっている。このような相異はアルコールに対する欧米人と本邦人との個体の反応の相異、飲酒量の差、食事内容の違いなどの影響が考えられるが、さらには対象あるいは診断基準の相異によることも考慮されなければならないと思われる。

年齢と肝病変の関係については、年齢の進むにつれて脂肪肝ないしは軽度障害から、門脈周囲線維症さらには壊死後性の肝硬変或いは急性アルコール性肝炎へと病変の進展していく傾向がみられたが、このような傾向は、Oldershausen⁷⁾、滝野ら⁹⁾、Leibach³³⁾らの報告とほぼ一致している。このように加齢に従って肝病変が進展することは、これらの各病型における飲酒期間の問題とも当然関連してくる。すなわち、飲酒期間についてみると、脂肪肝の平均17.2年に比べて、門脈周囲線維症で20.7年、肝硬変の壊死後型23.2年、

急性アルコール性肝炎の肝硬変群23.7年と、肝硬変群に長期飲酒例が多くなっていた。しかし飲酒期間の比較的短かい例においてもすでに肝硬変を見とめる例もあり、飲酒期間と同時に1日の飲酒量、さらには飲酒期間と飲酒量の両者の関係からみた飲酒総量（過去に摂取したアルコールの総量）と肝病変との関連性も当然考慮されなければならない。著者の成績では、先に述べた如く、1日飲酒量×飲酒年数を一応の飲酒総量の Index としたが、その場合、飲酒総量200以上の例では肝硬変、急性アルコール性肝炎の2病型の占める割合が著しく高くなっていた。滝野ら⁹⁾は、飲酒量、飲酒期間と肝組織所見との関係について検討し、飲酒量については、組織所見との間に相関はないが、飲酒期間においてはその21年以上の例に前硬変、肝硬変が有意に多かったと述べ、飲酒量よりも飲酒期間に重きをおいている。伊藤ら⁸⁾は、飲酒期間を考慮しつつ年齢と飲酒量および肝組織病変との関係を見、高令者（すなわち長期飲酒例）の大量飲酒例には、肝硬変が圧倒的に多いことを指摘しており、組織所見と飲酒量との間にはある程度の相関があると述べている。この飲酒量とは、恐らく過去に摂取したアルコール飲料の総量を意味するものと思われ、著者の飲酒総量と同義と考えられる。欧米の報告^{4) 11)}でも同様の傾向は指摘されているところであるが、Hoensch⁴⁾は、飲酒量と飲酒期間の両方で肝硬変の発生頻度が決定されると述べ、やはり過去に摂取されたアルコールの総量が肝病変の進展に重要であることを示している。統計的にもアルコールの消費量と肝硬変による死亡率との間には、明らかな相関がみられ^{5) 34) 35)}、アルコールの消費量（すなわち摂取量）と肝硬変の発生との間に明らかな関連性があることは疑いない。著者の成績での長期飲酒例に限っての組織学的所見の検討では、1日量5合以上期間20年以上の飲酒例において、肝硬変の占める割合が圧倒的に多く（66%）、前述の伊藤ら⁸⁾の成績に近い。この事実からも明らかな如く、肝硬変の発生因子としてアルコールの大量、長期摂取が重要であることと共に、前述の飲酒総量が肝硬変の成立に関係深いことを示す成績であった。他方、少量、短期間の飲酒例においても肝硬変の発生をみる症例や、逆に大量、長期飲酒例においても著明な線維化のみみられない症例が存在することも事実であって、アルコールの直接肝に障害的に働く作用、あるいは代謝の変化を介しておよぼす種々の影響についてもかなりの個体差のあることは否定できない。武藤ら³⁷⁾は、飲酒と血清 γ -

GTP の反応の面より検討した結果, good responder と poor responder のあることをみとめ, 後者にむしろ肝機能障害の少ないことを報告している。

アルコール多飲者において, 血液学的な異常がおこることに関しては多くの報告³⁷⁾⁻⁴³⁾がみられている。これらの報告により, 蛋白およびビタミン類などの摂取の問題はあるにしても, アルコールの大量, 長期摂取が骨髄における造血能を低下させることは疑いないと思われる。著者の成績では, 末梢赤血球数は初診時においては明らかに各病型とも減少を示した例が多くみられたが, 肝組織採取までの数日ないし数週間には大部分の例では禁酒しており, この間に正常範囲内に回復した例が多くみられた。白血球数については, 脂肪肝例を除いては4000未満の減少例よりも8000以上の増多例が多くみられた。特に急性アルコール性肝炎では, 文献的³²⁾⁻⁴³⁾にも白血球減少例は3~14%で, 増多例が全体の1/4~1/2にみられるとされており, 著者の成績では初診時52%, 生検時24%に白血球増多例をみとめた。この急性アルコール性肝炎における白血球増多症の成因について, Popper⁴⁹⁾は, 併発する感染による可能性を示唆しているが, 著者の症例でも, 特に抗生物質などによる治療を行わなくても禁酒することによって白血球数が正常化する例が多いので, 感染によるものよりもむしろアルコールが肝に中毒物質として働いた結果の反応が主な原因と考えられた。

アルコール多飲者における肝機能検査成績については, それぞれの病型によって多少趣を異にしている。一般にアルコール多飲者においては GOT>GPT の関係にあることが報告されているが, 著者の成績では脂肪肝においては, GOT/GPT 比はむしろ1以下の症例が多くみられた。又, 脂肪肝においては, 生検時に BSP の異常例は56%あったのに対し, ICG の異常例はみられず, 色素排泄能について BSP と ICG との間に解離がみられた。アルコールは BSP の蛋白結合能を阻害し, さらに肝内での輸送も阻害する可能性があることが報告されている⁴⁵⁾⁻⁵¹⁾が, ICG は肝内での代謝をうけずに排泄されることがこのような両者間に解離がみられる原因と考えられた。肝硬変例については, アルコール多飲者では非アルコール例に比べて ZTT, TTT の膠質反応が低い傾向がみられ, 約40%の症例は正常値を示していた。このようなアルコール多飲者の肝硬変例において膠質反応が低値を示す原因としては, かかる症例での肝組織像においては一般に炎症性細胞浸潤に乏しいことと関連していることが考

えられるが, その他特に TTT についてはアルコール多飲者における食餌摂取との関係から脂肪代謝の面からの関与も否定できない。急性アルコール性肝炎の肝機能検査成績について Ström¹⁶⁾は, 10mg/dl を越えない黄疸, GOT>GPT 型の transaminase の上昇, Al-Pase の高値, 蛋白像の軽度の変化などをあげている。著者の症例においても急性アルコール性肝炎41例中, 血清ビリルビン値が 10mg/dl 以上を示した症例は florid cirrhosis⁴⁹⁾に相当すると考えられる激症型の3例のみで, 他の38例(93%)は Ström の成績とはほぼ一致していた。

アルコール多飲者における上述の種々の肝機能検査異常は, 一般に禁酒により比較的すみやかに改善される傾向がみられたが, 肝硬変例においてはその改善度は他の病型に比して軽微であった。

アルコール性肝障害の組織学的特徴として Wepler⁵²⁾は, 比較的小さな脂肪滴の存在と, 境界が不鮮明で肝細胞質内に放散し, 細胞浸潤に乏しい拡大したグリソン氏鞘, 実質内で肝細胞相互の境界が不明瞭となり原形質海をつくるなどをあげているが, 肝硬変例についてみるとこのような組織所見を完備しているものはかならずしも多くはなく, 肝炎後の肝硬変との区別が困難なものも少なくない。特に Popper²⁰⁾は, アルコール多飲者の肝硬変例の約半数が壊死後性の病変を示していることを指摘しており, このような型の肝硬変例においては特にウィルス性の成因との鑑別が困難である。

アルコール性脂肪肝から肝硬変への進展に関しては Hartroft⁵³⁾⁻⁵⁴⁾は, 脂肪嚢の破裂, 虚脱による細網線維の凝集によって生ずる線維化をあげ, 又, 奥平⁵⁵⁾⁻⁵⁶⁾も同様の機序によって肝小葉の細分化が進行し, 定型的な脂肪性肝硬変に移行するものと考えている。一方, Hutterer⁵⁷⁾は, 脂肪肝と肝の線維化とは全く別個な現象であって, 線維化はむしろ肝細胞の Sub-cellular な障害と関連していると述べている。伊藤⁵⁸⁾も, 脂肪嚢の破壊による隔壁形成は疑わしく, 脂肪沈着がどの程度硬変化に関与するかは今後の検討を要すると考えている。市田¹³⁾は, アルコール例にみられる壊死後性の肝硬変の成因については, Popper⁴⁹⁾の florid cirrhosis の概念を介在させて考え, むしろアルコールの直接的な中毒作用を十分考慮すべきであると述べている。著者らも多量の飲酒例で, 門脈周囲線維症から肝硬変にまで進展した1例を報告⁵⁹⁾したが, 本例においては常時多量の飲酒を続けなが

ら、3回の生検組織所見で殆んど脂肪沈着をみとめず、第2回目の生検所見でかなり広範な実質の壊死、脱落をみとめ、最後の第3回目の生検像で間質の巾が狭い小結節性の肝硬変が形成されていた。すなわち、このような型の肝硬変の発生においてもかなりの実質の脱落の介在をみていることは、アルコール自身の直接的な作用を考慮する必要のあることを示唆しているものと考えられる。今回の著者の成績で、アルコール多飲者における壊死後型の肝硬変症例の飲酒量、飲酒期間が他の病型に比べてより多量かつ長期であったことも、門脈型の肝硬変あるいはその他の肝病変にさらにアルコールの直接的或いは種々の間接的な作用が加わって壊死後性肝硬変が形成される可能性を示すものと考えられた。

著者らは、これまでに肝炎の慢性化、肝硬変への進展にB型肝炎ウイルスの持続感染が重要な役割を果していることを示唆する成績を報告してきた⁶⁰⁾。すなわち、慢性肝炎、肝硬変例で血中HBs-Ag陽性例の頻度が他の肝疾患に比べて高率であり、さらに慢性肝炎活動型で血中HBs-Agの持続陽性例では、小葉改築傾向を示す激しい病変を示す例が多くみられている。今回著者が、アルコール多飲者についてB型肝炎ウイルス関連の抗原および抗体を検索した結果は成績の項で述べた如くであるが、特に組織所見上、軽度障害例と脂肪肝例では血中HBs-Agは全く陰性であったのに対し、肝硬変症例では21%の例が陽性であった。又、肝組織中の抗原については、急性アルコール性肝炎のうち肝硬変群では26例中7例(27%)と比較的高率に陽性であった。このことは、アルコール多飲者の一部の症例の肝硬変の進展にはB型肝炎ウイルスが関与していることを示していると考えられる。Pettigrewsら⁶¹⁾は慢性アルコール性肝疾患患者11例について、HBs-Ag刺激による患者リンパ球のin vitroでのH³-Thymidinのとりこみ率を検討したところ、全例にHBs-Agに対する細胞性免疫が成立していることをみとめている。又加登ら⁶²⁾もアルコール多飲者の一部の症例でHBs-Agが細胞性免疫の機序を介して肝障害の進展に関与している可能性のある成績を報告している。一方、本邦におけるアルコール多飲者についての血中HBs-Agの検索を行なった成績をみると、その陽性頻度はかならずしも高いとはいえない。すなわち、滝野ら⁶³⁾はアルコール多飲者肝病変例では血中HBs-Ag陽性例は一例もなかったと報告し、清永ら⁶³⁾も32例中2例のみ陽性と報告し、さらに志水ら⁶⁴⁾は

非アルコール性肝硬変例では78%と高率に陽性であるのに対し、アルコール性肝硬変では22%と低率であったと述べている。又井上ら²⁷⁾もアルコール多飲者のHBs-Ag陽性率は7.1%(28例中2例)にすぎず、かつ陽性の2例では組織学的にみてウイルス感染が主体で、アルコールがその増悪因子として働いたと考える方が妥当であると述べている。このような報告者によるHBs-Agの検出率の差は対象としたアルコール多飲者の生活環境の如何によることも大きな因子として考慮される必要がある。著者の成績ではanti HBs陽性例を含めたB型肝炎ウイルス感染例の頻度は、脂肪肝と門脈周囲線維症ではそれぞれ7%、9%と低率であったが、肝硬変症では50%、急性アルコール性肝炎の肝硬変群では67%と高率であったことは、これら肝病変進展群における衛生環境の問題をも考慮すべき因子であることを示唆している。ただ軽度障害例においても52%と高率であったが、これらの症例については特に今後の経過観察が重要であると考えている。今回の著者の成績は、アルコール多飲者における肝病変という観点からの検索であって、従って肝炎ウイルスの感染やその他の加重因子の関与も当然含まれてくる。これはアルコール自身による特異的な肝病変を抽出することは個々の症例についてはかならずしも容易ではないからであり、又個々の症例の長いlife cycleを考えた場合、上述の如き種々の肝に影響を与える諸因子の関与は当然考えられるからである。

アルコール硝子体については、光顕的にそれをみとめた急性アルコール性肝炎11例中、電顕的にもみとめられたものは4例にすぎなかったが、これは電顕切片での観察の限界として理解されるべきものと思われる。

肝細胞質内結晶様構造(以下CP)については、1964年にMugnaini⁶⁵⁾が20才の健康と思われる男性に見出したものが最初であるが、その後Minio⁶⁶⁾はGilbert's disease, Rotor's syndromeの各1例に報告している。アルコール多飲者肝にCPを高頻度にみいだしたのは著者ら⁶⁷⁾が最初で、その後症例をかきねて検討した結果23例に同構造をみている。又、著者らが報告⁶⁸⁾している混合型については他にはいまだ報告がみられていない。文献的にみると、著者らの症例を除き現在までに27例のCP報告例があるが、その内訳は、健康とみなされる症例3例、chronic hyperbilirubinemia 2例、Gilbert's disease, Rotor's syndrome, SLE, Wilson's disease, porphyria

cutanea tarda, congenital hepatic fibrosis 各1例, 最近になりアルコール性肝障害例6例⁶⁰⁾⁻⁷²⁾である。これらのうち非アルコール性肝疾患についての飲酒歴は記載がなく不明である。著者は、CPが全くアルコール性肝疾患に特異的所見であるとは考えないが、これらの構造の出現する代謝的背景、機能的意義にはアルコールによる肝障害が大きな要素となっているものと考えている。CPはアルコール多飲者肝疾患に高頻度に出現し、アルコール硝子体が出現しないような軽度のアルコール多飲者肝病変にもかなりの高頻度にみられること、経過を追って観察した症例は2例と少ないが、禁酒によってCPが減少ないし消失すること、CPの混合型は急性アルコール性肝炎例に多く、この電顕所見の線維状、顆粒状構造がアルコール硝子体の filamentous structure に類似していることなどから考えて、CPはアルコール硝子体の前駆構造物ではないかと思われる。CPは電顕上、その他の細胞小器管との連続性、類似性がないこともあって、その本態は全く不明である。Sternlieb⁷³⁾は、optical diffractionにより、分子量の分析を行い、大型蛋白質分子、ribosome、virusなどの大きさに相当すると報告している。著者ら⁶⁸⁾は電顕切片での酵素消化法により、CPはtrypsinなどの蛋白分解酵素で消化され、核酸染色で陽性であることから本構造は核酸を含む蛋白であると考えている。

結 語

1) 1964年から1974年までの10年間に組織学的に診断した肝疾患症例2493例中、1日量日本酒3合以上、期間5年以上のアルコール多飲者例は347例(14%)であった。

2) アルコール多飲者肝疾患347例のうち、急性ウィルス性肝炎、慢性肝炎、肝癌などの合併症をみとめなかった症例は259例(75%)であった。この259例を肝組織所見により、軽度障害(20.5%)、脂肪肝(15.4%)、門脈周囲線維症(8.9%)、肝硬変症(39.4%)、急性アルコール性肝炎(15.8%)の5病型に分類した。

3) 年齢との関係において、加齢に従って進行した肝病変が多くみられる傾向があった。

4) アルコール歴との関係では、飲酒量、飲酒期間の個々においても肝病変の進展との間に相関がみられたが、過去に摂取したアルコールの総量が肝病変の進展と最もよく相関していた。

5) 肝機能検査において、脂肪肝を限り、GOT>GPT型のtransaminaseの異常を示した。又、膠質反応(ZTT, TTT)は脂肪肝、肝硬変例ともに非アルコール例に比してアルコール例で低値を示す傾向にあった。脂肪肝においてはICG正常、BSP異常の症例が多いのに対して、肝硬変症と急性アルコール性肝炎においては、BSP異常例よりICG異常例の方が多くみられた。

6) アルコール多飲者について、血中および肝組織中HBs-Ag、血中anti HBsを検索した結果、これらの何れかが陽性であった例は、肝硬変症で50%、急性アルコール性肝炎のうち肝硬変群で67%と脂肪肝や門脈周囲線維症例に比べて著るしく高率であり、アルコール多飲者における肝硬変の発生に関してもかなりの症例において肝炎ウィルスが関与していることが示唆された。

7) 電顕的観察の結果、アルコール多飲者において高頻度に肝細胞質内結晶様構造(CP)をみとめた。CPは結晶型、混合型、特殊型の3型に分類でき、このうち混合型は、急性アルコール性肝炎例に多くみられこの電顕所見は、アルコール硝子体のそれと類似し、CPはアルコール硝子体の前駆構造と考えられた。

本論文の要旨は、昭和48年4月第70回日本内科学会総会ならびに昭和50年2月第139回日本消化器病学会関東甲信越地方会において発表した。

稿を終るにあたり御指導ならびに御校閲を賜った小田正幸教授に深甚なる謝意を表するとともに、本研究に終始御助言、御教示いただきました古田精市助教授ならびに長田敦夫博士に深謝し、御協力いただいた信大第二内科肝胆研究班の諸氏に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Mayumi, M., Okochi, K. and Nishioka, K.: Detection of Australia antigen by means of immune adherence hemagglutination test. Vox Sang. 20: 178-181, 1971
- 2) Imai, M., Yamashita, Y., Miyakawa, Y. and Mayumi, M.: Hemagglutination inhibition assay of the common determinant and specificities of Australia antigen. Immunology. 27: 871-878, 1974
- 3) 古田精市, 花岡脩三, 大森晶彦, 千葉 恭, 月岡

- 寿一郎, 長田敦夫, 高橋俊博, 清沢研道, 赤羽賢浩, 小田正幸: 肝疾患における血中および肝組織中オーストラリア抗原について. 肝臓, 13: 280-287, 1972
- 4) Hoensch, H.: The effect of alcohol on the liver. *Digestion*. 6: 114-123, 1972
- 5) Péquignot, G. and Cyrulnik, F.: Chapter 14. Chronic disease due to overconsumption of alcoholic drinks (excepting neuropsychiatric pathology). In international encyclopedia of pharmacology and therapeutics. Section 20. Vol. III, P. 375. Pergamon Press, New York, 1970
- 6) Lelbach, W. K.: Leberschäden bei chronischem Alkoholismus. Teil III: Biopsisch-histologische Ergebnisse. *Acta Hepato-splenol.* 14: 9-39, 1967
- 7) Oldershausen, H. F. V.: Über die Pathogenese alkoholischer Leberschaden. *Dtsch. Med. Wschr.* 89: 867, 1964
- 8) 伊藤 進, 松田英雄, 五十嵐正彦, 塚田悦男, 新田義朗: 酒客の肝生検像と臨床所見. 日消会誌, 63: 745-763, 1966
- 9) 滝野辰郎, 坂中俊男, 結城武彦, 小川大二, 豊田栄一, 高森成之, 高橋示人, 増田正典: アルコール多飲と肝障害に関する臨床的研究. 肝臓, 15: 18-27, 1974
- 10) 門奈丈之, 山下 健, 岡本 望: アルコール多飲と肝障害の実態. 日消会誌, 70: 759-760, 1973
- 11) Insunza, L., Iturriaga, H., Ugarte, G. and Altshiller, H.: Clinical and histological liver abnormalities in alcoholics. *Acta Hepato-splenol.* 31: 460-470, 1971
- 12) Viel, B., Donoso, S., Salcedo, D., Rojas, P., Varela, A. and Alessandri, R.: Alcoholism and socioeconomic status, hepatic damage and arteriosclerosis. *Arch. Int. Med.* 117: 84-91, 1966
- 13) 市田文弘, 井上恭一: アルコールと肝. 診断と治療, 58: 721-726, 1970
- 14) 中村省三: アルコール多飲による肝病変. 肝臓, 7: 308-311, 1966
- 15) 伊藤 進, 五十嵐正彦, 塚田悦男, 遠藤幸男, 坂田晃康, 鈴木清麿, 小俣政男, 一戸 彰: 肝硬変の統計的観察. 最新医学, 28: 1990-1995, 1973
- 16) Ström, J.: Acute alcoholic hepatitis. *Acta Med. Scand.* 177: 177: fasc. 3, 371-376, 1965
- 17) Gregory, D. H. and Levi, D. F.: The clinical-pathologic spectrum of alcoholic hepatitis. *Dig. Dis.* 17: 479-488, 1972
- 18) 芳賀 稔, 上野幸久: 急性アルコール性肝炎について. 日消会誌, 69: 931-932, 1972
- 19) Mallory, F. B.: Cirrhosis of the liver. *New Engl. J. Med.* 206: 1231-1239, 1932
- 20) 北川鉄人: 一過性に Mallory 体出現がみられた急性アルコール性肝炎の1例. 日消会誌, 61: 1445, 1972
- 21) Baggenstoss, A. H. and Stauffer, M. H.: Posthepatic and alcoholic cirrhosis; Clinicopathologic study of 43 cases of each. *Gastroenterology.* 22: 157-180, 1952
- 22) Steiner, P. E.: Alcoholism and hepatic cirrhosis. *Lancet* 11: 1077, 1957
- 23) Gerber, M. A., Orr, W., Denk, H., Schaffner, F. and Popper, H.: Liver physiology and disease, hepatocellular hyalin in cholestasis and cirrhosis; Its diagnostic significance. *Gastroenterology.* 64: 89-98, 1973
- 24) 奥村英正, 福田 昇, 市川 勉: 急性アルコール性肝炎にかんする研究. 最新医学, 24: 1108-1112, 1969
- 25) 清水達夫, 中嶋健一, 大西三朗, 長岡研五, 池原幸辰: Mallory 体の多発をみた原発性肝癌の2剖検例. 肝臓, 15: 196-201, 1974
- 26) 小田正幸, 古田精市, 大森晶彦, 花岡脩三, 長田敦夫, 月岡寿一郎, 高橋俊博, 清沢研道, 相沢正樹: Mallory body の多数出現をみた原発性肝癌の1例. 内科, 29: 582-586, 1972
- 27) 井上恭一, 市田文弘: アルコール性肝障害の特徴およびオーストラリア抗原との関係. 日消会誌, 69: 935-938, 1972
- 28) 奥村英正, 須賀 洋, 藤原忠通, 芳沢公徳, 市川 勉: 急性アルコール性肝炎. 日本臨牀, 25: 567-571, 1967
- 29) Popper, H., Rubin, E., Krus, S. and Schaffner, F.: Postnecrotic cirrhosis in alcoholics. *Gastroenterology.* 39: 669-685, 1960
- 30) Beckett, A. G., Livingstone, A. V. and Hill,

- K. R. : Acute alcoholic hepatitis. *Brit. Med. J.* 2 : 1113-1118, 1961
- 31) Green, J., Mistilis, S. and Schiff, L. : Acute alcoholic hepatitis. *Arch. Int. Med.* 112 : 67-78, 1962
- 32) Edmondson, H. A., Peters, R. L., Reynolds, T. B. and Kuzma, O. T. : Sclerosing hyaline necrosis of the liver in the chronic alcoholic. *Ann. Int. Med.* 59 : 646-673, 1963
- 33) Lelbach, W. K. : Leberschaden bei chronischem Alkoholismus. Teil 1, Klinische Ergebnisse. *Acta Hepato-splenol.* 13 : 321-349, 1966
- 34) Jolliffe, N. and Jellnek, E. M. : Vitamin deficiencies and liver cirrhosis. *Quart. J. Stud. Alcohol.* 2 : 544-583, 1941
- 35) Klatskin, G. : Alcohol and its relation to liver damage. *Gastroenterology.* 41 : 443-451, 1961
- 36) 武藤泰敏 : アルコール摂取と肝障害 —とくに“good”と“poor responder”との類型化からみたアプローチ. *医学のあゆみ*, 92 : 1-9, 1975
- 37) Liu, Y. K. : Leukopenia in alcoholics. *Amer. J. Med.* 54 : 605-610, 1973
- 38) Eichner, E. R. : The hematologic disorders of alcoholism. *Amer. J. Med.* 54 : 621-630, 1973
- 39) Lindenbaum, J. and Lieber, C. S. : Hematologic effects of alcohol in man in the absence of nutritional deficiency. *New Engl. J. Med.* 281 : 333-338, 1969
- 40) Sullivan, L. W. and Liu, Y. K. : Induction of megaloblastic erythropoiesis by ethanol in an individual with normal folate stores. *J. Clin. Invest.* 45 : 1078, 1966
- 41) Hines, J. D. and Cowan, D. H. : Studies on the pathogenesis of alcohol-induced sideroblastic bone-marrow abnormalities. *New Engl. J. Med.* 283 : 441-446, 1970
- 42) Sullivan, L. W. and Herbert, V. : Suppression of hematopoiesis by ethanol. *J. Clin. Invest.* 43 : 2048-2062, 1964
- 43) Tisman, G., Herbert, V., Go, L. T. and Brenner, L. : Alcohol and infection, the suppression by ethanol of human myelopoiesis. *Amer. J. Clin. Nutr.* 25 : 460, 1972
- 44) Lischner, M. W., Alexander, J. F. and Galambos, J. T. : Natural history of alcoholic hepatitis. *Dig. Dis.* 16 : 481-494, 1971
- 45) Harinasuta, U. and Zimmerman, H. J. : Alcoholic steatonecrosis. *Gastroenterology.* 60 : 1036-1046, 1971
- 46) Galambos, J. T. : Alcoholic hepatitis ; Its therapy and prognosis. In *Progress in liver disease, IV*, pp. 567-588. Eds. Popper, H. and Schaffner, F. Grune & Stratton, Inc., New York and London, 1972
- 47) Hardison, W. G. and Lee, F. I. : Prognosis in acute liver disease of the alcoholic patient. *New Engl. J. Med.* 275 : 61-66, 1966
- 48) Helman, R. A., Temko, M. H., Nye, S. W. and Fallon, H. J. : Alcoholic hepatitis ; Natural history and evaluation of prednisolone therapy. *Ann. Int. Med.* 74 : 311-321, 1971
- 49) Popper, H., Szanto, P. B. and Parthasarathy, M. : Florid cirrhosis. A review of 35 cases. *Amer. J. Clin. Pathol.* 25 : 889-901, 1955
- 50) Lieberman, A. H. and Childs, A. W. : Effect of ethanol on hepatic metabolism of sulfobromophthalein. *Amer. J. Physiol.* 213 : 353-357, 1967
- 51) Oldershausen, H. F. V. and Herz, R. : Leberspeicherung und Transportmaximum von Bromsulfalein bei Diabetes Mellitus und chronischem Alkoholismus. *Dtsch. Med. Wschr.* 94 : 496-498, 1969
- 52) Wepler, W. und Wildhirt, E. : Alkoholschädigung der Leber. In *Klinische Histopathologie der Leber*, pp. 88-93, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1968
- 53) Hartroft, W. S. : Experimental reproduction of human hepatic disease. In *Progress in liver disease, I*. Pp. 68-85, Eds. Popper, H. and Schaffner, F., Grune & Stratton, Inc., New York and London, 1961
- 54) Hartroft, W. S. and Sellers, E. A. : The dissolution of fatty cysts in precirrhotic and cirrhotic livers of choline-deficient rats treated with lipotropic factors. *Amer. J.*

- Pathol. 28 : 387-394, 1952
- 55) 奥平雅彦 : 脂肪性肝硬変. 内科, 1 : 856-863, 1958
- 56) 奥平雅彦 : 脂肪肝および脂肪性肝硬変の病理, 臨床病理, Ⅷ : 15-25, 1960
- 57) Hutterer, F. : Collagen metabolism in chronic alcoholic liver injury. In alcohol and the liver, pp. 315-319, Eds. Gerok, W., Sickinger, K. and Hennerkeuser, H. H., F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, 1971
- 58) 伊藤 進, 塚田悦男, 坂田晃康, 五十嵐正彦 : アルコール脂肪肝とその硬変化に関する臨床病理学的知見. 肝臓, 13 : 579-587, 1972
- 59) 高橋俊博, 古田精市, 大森晶彦, 長田敦夫, 清沢研道, 赤羽賢浩, 小池ゆり子, 小田正幸 : アルコール性肝障害に関する研究 (第7報) - 生検により経過観察を行なった2例を中心に -. 日消会誌, 71 : 520, 1974
- 60) 清沢研道, 古田精市, 大森晶彦, 月岡寿一郎, 長田敦夫, 高橋俊博, 赤羽賢浩, 小池ゆり子, 小田正幸, 花岡脩三, 高山秀夫, 一条正芳, 千葉 恭, 市川澄夫, 相沢正樹 : 肝炎の慢性化におけるオーストラリア抗原・抗体の意義. 信州医誌, 21 : 15-24, 1973
- 61) Pettigrew, N. M., Goudie, R. B., Russell, R. I. and Chaudhuri, A. K. R. : Evidence for a role of hepatitis virus B in chronic alcoholic liver disease. Lancet 11 : 724-725, 1972
- 62) 加登康洋, 西邨啓吾, 小林健一, 武内重五郎 : 細胞性免疫よりみたいわゆるアルコール性肝障害の進展機序に関する研究. 肝臓, 16 : 59-67, 1975
- 63) 清永伍市, 松岡建造 : アルコール多飲と肝障害の実態. 日消会誌, 70 : 762, 1973
- 64) 志水洋二, 西山俊一 : アルコール多飲と肝障害の実態. 日消会誌, 70 : 759, 1973
- 65) Mugnaini, E. : Filamentous inclusions in the matrix of mitochondria from human livers. J. Ultrastruc. Res. 11 : 525-544, 1964
- 66) Minio, F, et Gautier, A. : L'ultrastructure du foie humain lors d'ictères idiopathiques chroniques. Zeitschr. Zellforsch. 78 : 267-279, 1967
- 67) 長田敦夫, 小田正幸, 古田精市, 大森晶彦, 花岡脩三, 月岡寿一郎, 高橋俊博, 清沢研道, 赤羽賢浩 : アルコール性肝疾患患者にみられた肝細胞質内結晶様構造. 肝臓, 13 : 259-269, 1972
- 68) Nagata, A., Takahashi, T., Furuta, S. and Oda, M. : Cytoplasmic paracrystallines in the hepatocytes of alcoholics. J. Clin. Electron Microscopy, 7 : 374-375, 1974
- 69) 安田寛基, 藤沢 冽 : アルコール肝障害. 代謝8 : 電子顕微鏡シリーズ50, 1971
- 70) Norum, M. L., Frensh, S. W., Fredricks, T. and Alderson, G. L. : Cytoplasmic crystalline inclusions in the hepatocytes of alcoholics. Gastroenterology. 62 : 606-611, 1972
- 71) 山口国太郎, 棟久龍夫, 小路敏彦 : 肝硬変・肝癌多発地区 (五島列島富江町) 住民の肝の電顕的観察. 日本臨床電子顕微鏡学会誌, 5 : 1002-1037, 1972
- 72) Kovacs, K., Horvath, E., Lee, R. and Little, J. A. : Crystalline structures in the hyaloplasm of human liver cells. Acta Hepatosplenol. 20 : 294-298, 1973
- 73) Sternlieb, I., Berger, L. E., Biempica, L., Quintana, N. and Hodge, T. : Cytoplasmic crystals in human hepatocytes. Lab. Invest. 25 : 503-508, 1971

(51. 4. 20 受稿)