

高窒素血症における肝臓病変

—特に類洞壁の組織学的変化について—

山 田 初 嘉

信州大学医学部第一病理学教室 (主任: 河合博正教授)

Hepatic Changes in Azotemia

—Histological Changes of the Hepatic Sinusoids—

Hatsuyoshi YAMADA

Department of Pathology, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Director: Prof. H. KAWA I)

緒 言

腎臓の機能障害により、腎臓以外の諸器官に、尿毒症性病変が発生するが、各々の病変を通じて、基本的な病理組織学的特徴を把握したものに、Muirheadの実験¹⁾(1953年)があり。全身的な血管壁の変化(透過性の亢進、及び類線維素変性)に伴う浮腫、線維素の析出、出血等を証明している。

全身の各臓器の変化に関しては、成書²⁾によると、皮膚の yellow coloration, 心臓の diffuse fibrinous pericarditis, 中枢神経の edema, 胃腸の acute inflammation, 肺の pneumonitis 及び脾の acinar dilatation, 等の病変が記載されているが、未だ肝臓に関しては定説的な病変が取上げられていない現状である。然し、最近、一般的に肝臓と腎臓の病的相関々係について、着目されつつあり、臨床的には肝腎症候群なる名称を始めとし、病理学的な裏付けのもとに研究が進められるようになった。

1955年 Faludi³⁾は、急性及び慢性腎炎など人体400例について、肝臓を臨床病理学的に検索した結果、病理組織学的変化として fettige Degeneration, centro-lobuläre Nekrose, periportale Infiltration, Ödem の所見を挙げている。1954年 Paget⁴⁾は、200例の人体例の肝臓を組織学的に検索して、急性又は亜急性尿毒症例の殆んどに、肝細胞核の分裂像を認めている。又、本邦では、吉利等⁵⁾⁶⁾が、悪急性腎炎、慢性腎炎、腎盂腎炎、細動脈性腎硬化症、ネフローゼ等の剖検例を検索し、全例に、肝細胞の脂肪浸潤、被膜及びグリソン氏鞘結合織の水腫性変化、Disse 腔の開大を認めている。

今回、著者は、種々の腎疾患をも含めた、高窒素血症の人体剖検例に就いて、特に肝臓の病理組織学的変化を検討し、肝細胞の病変に加えて、“sinusoid” 類洞の病像に焦点を絞って観察を行なった。

材料及び方法

材料は1933年以降、1968年迄、信州大学第一病理学教室にて剖検された症例より、臨床検査にて血中尿素窒素値が20mg/dl以上の例を選出し、尿素窒素値に応じて次の如く3群に分けた。

I 群: 100mg/dl以上

II 群: 50~99mg/dl

III 群: 20~49mg/dl

例数は、I 群が23例

II 群が18例

III 群が46例 で計、87例

材料は、総て10%ホルマリンにて固定されたものである。

検索臓器は、肝臓を主とし、他に膵臓を取上げた。肝臓組織は、右葉より採取、左右の肉眼的差異が著るしい場合には必要に応じて左葉より追加し、パラフィンに包埋した。

染色は Haematoxylin and eosin 染色と Pap 鍍銀染色を中心に用い、Pap 鍍銀染色では、薄切するパラフィン切片の厚さを10 μ と一定にして行った。其他 Periodic acid Schiff (PAS) 反応は、殆んど全例に之を用い、必要に応じて Mallory-Azan 染色、Sudan III 染色、Phoshotungstic acid haematoxylin (PTAH) 染色を行った。

更に、同症例群の膵臓については、頭部と尾部の2ヶ所について、Haematoxylin and eosin (H. E.) 染色を用いて、肝臓の所見との比較対照の意味をもって検索した。

表1は、I及びII群の症例の病理診断にみられる主病変、腎臓の病変、肝臓の病変と併わせて腎臓及び肝臓の重量、更に臨床事項より年齢、性、尿素窒素測定値、検査日、死亡年月日を記載したものである。

腎臓に関しては、主病変に該当しない例もみられる

(I・II群)

剖検記録にみられる病理診断及び臨床事項

表 1

剖検 番号	年 令	性 別	主 病 変	腎 病 變	腎 重 量 (g)	肝 病 變	肝 重 量 (g)	血 中 尿 素 窒 素 値 mg/dL (検査日)	死 亡 年 月 日 (昭)
1047	36	♀	慢性糸球体腎炎	腎炎	119 120	漿液性肝炎	1460	83(14/I) 120(6/II) 125(25/V) 190(28/V)	38. 6. 17
1135	43	♀	子宮癌	腎盂腎炎	130 80		1300	80(13/XI) 90(20/XI) 115(23/XI)	38. 11. 29
1155	39	♂	化膿性腹膜炎	動脈硬化	130 135		2000	135(31/I)	39. 2. 1
1159	60	♂	胃癌	放射性腎炎	240 280	う	1800	60(2/XI) 105(18/XI) 160(27/I)	39. 2. 6
1215	45	♂	腎症(類脂体性?)	動脈硬化	200 200	う	1200	70(28/H) 122(28/III) 270(20/V)	39. 4. 24
1229	77	♂	直腸癌術後、腸管出血	動脈硬化	110 110	う	800	14(24/V) 80(8/V) 167(14/V)	39. 5. 17
1317	63	♂	結腸癌術後、動脈硬化症	多発性梗塞	210 150	う	1270	11(20/X) 61(2/XI) 118(4/XI)	39. 11. 5
1383	62	♂	糖尿	動脈硬化 結節性糸球体硬化	90 90		1070	210(27/II)	40. 2. 28
1413	54	♀	子宮癌	腎盂腎炎	200 100		1350	32(15/W) 28(21/W) 100(6/V)	40. 5. 7
1429	74	♂	胆管癌	胆血性腎症	170 180		1550	33(7/W) 44(18/V) 120(7/V)	40. 6. 11
1433	55	♀	子宮癌	腎盂出血	190 210	う	1470	45(18/VI) 90(19/VI) 100(20/VI)	40. 6. 20
1537	58	♀	胆管癌	胆血性腎症	120 110		—	18(17/K) 22(11/XI) 112(15/XI)	40. 12. 16
1547	48	♂	動脈硬化性萎縮腎	腎症	120 100	う	2000	80(24/K) 60(1/N) 220(10/I)	41. 1. 13
1615	66	♀	子宮癌	腎症	170 130	う	1200	15(4/V) 27(25/V) 135(5/VI)	41. 6. 7
1729	69	♂	脾頭部癌	胆血性腎症	210 230	胆汁性線維症	1380	36(13/XI) 106(28/XI) 169(12/I)	42. 1. 14
1739	70	♀	動脈硬化性腎硬化症		100 100	う	960	110(21/I)	42. 1. 23
1757	60	♂	前立腺肥大症	腎盂腎炎		血	1740	89(2/V) 69(20/XI) 135(21/I)	42. 2. 6
1791	56	♂	慢性腎盂腎炎		110 120	う	1000	76(7/III) 140(10/III) 190(13/III)	42. 3. 17
1865	14	♂	慢性糸球体腎炎		38 36	う	1200	280(21/VI) 248(1/VI) 293(10/VI)	42. 7. 12

群

1947	18 ♂	慢性糸球体肾炎				1200	45(2/X-4I) 160(7/X-42)	42.11.11
1989	57 ♂	脊 髓 炎	腎 孟 腎 炎			1700	45(16/X) 102(6/I) 132(9/I)	43. 1. 9
2085	35 ♂	多発性囊胞腎・囊胞肝		2750 3000		1450	83(4/W) 156(22/N)	43. 4. 22
1103	8 ♂	汎骨髄癆・モニリヤ症	胆 血 性 腎 症	170 160	モニリヤ症	1720	83(5/X)	38.10.11
1211	71 ♂	前立腺肥大症	腎盂腎炎・膿腎症	120 180	慢性肝炎	1100	28(21/Ⅲ) 46(31/Ⅲ) 75(14/N)	39. 5. 18
1255	48 ♂	腰 椎 脱臼	慢性腎盂腎炎	200		1000	51(13/V) 77(30/W)	39. 7. 3
1263	59 ♂	胃 癌	腎 症	230	被膜腫瘍浸潤	900	23(4/W) 68(2/W) 94(20/W)	39. 7. 23
1315	22 ♀	硬 皮 症	多発性梗塞	150 170	うっ	1090	14(27/X) 90(4/X)	39.11. 4
1333	55 ♀	子 宮 癌	腎 水 腎 症	360 360	うっ	1460	24(10/X) 84(15/X)	39.12.17
1353	54 ♂	子 宮 癌	腎盂腎炎・水腎症	150 100	うっ	1300	90(29/X) 63(3/I) 80(7/I)	40. 1. 19
1489	54 ♂	胃 癌	胆 血 性 腎 症	130 130	腫瘍転移	3000	75(2/K) 93(9/K)	40. 9. 9
1579	5♀ ♂	脾 臓 癌	胆 血 性 腎 症	140 120	腫瘍転移	3680	14(23/I) 80(28/Ⅲ)	41. 3. 20
1607	20 ♀	慢性糸球体肾炎		140 150		1850	45(10/I) 93(2/I)	41. 5. 25
1653	57 ♂	肝 癌・門脈性肝硬変	胆 血 性 腎 症	165 200		900	80(19/W)	41. 8. 21
1697	39 ♂	脾 腫 瘍	胆 石 灰 沈 着	230 230		1800	94(22/X)	41.11.25
1705	46 ♀	慢性 脾 炎	亜急性糸球体腎炎	200 230	うっ	1300	60(28/X) 76(1/X)	41.12. 3
1713	69 ♂	糖尿病・門脈性肝硬変	細動脈硬化	160 150		1050	75(28/X)	41.12.10
1737	43 ♀	子 宮 癌	慢性腎盂腎炎	140 140	腫瘍転移	2860	72(10/I)	42. 1. 21
1793	32 ♀	肝 外 胆 管 癌	胆 血 性 腎 症	170 180		2000	82(16/Ⅲ)	42. 3. 19
1809	32 ♂	多発性骨髓腫瘍	腎 症	70 60	浸潤・血鉄症	1480	79(17/X) 77(6/I)	42. 4. 14
1967	43 ♀	乳 癌 再 発	腎 水 腎 症	215 170	腫瘍転移	—	62(5/X) 80(7/X) 84(8/X)	42.12. 9

が、慢性糸球体腎炎5例、亜急性糸球体腎炎1例、腎盂腎炎8例、動脈硬化性病変8例、腎症14例、水腎症5例、其他が含まれている。

結 果

1. 肝臓の病理組織学的変化

H. E. 染色による肝臓の諸変化は、表2に示す如く、最も頻度の高い所見として、循環障害によるうっ血を認める。類洞内には赤血球の良く充滿せるものと、赤血球が少なく、淡く一様にエオジン好性に染まる浮腫様の像を呈するものがあり(写真9)、例数の上ではむしろ後者が多い。うっ血の強い例では、類洞の拡張は勿論であるが、屢々類洞壁の境界が不明瞭となり、時には肝細胞の類洞側境界も明らかでない。類洞壁の輪廓が明瞭に識別し得る場合には、肝細胞と類洞壁との間、即ち Disse 腔にも、浮腫状の所見が波及し、腔の拡大していることが明らかとなる。又、類洞壁が硝子膜様に帯状に肥厚せる所見がみられ(写真7)、時にはその上に細胞核があって、類洞壁細胞の原形質の腫大、延長を思わず像を示している。この部分は Mallory-Azan 染色に於て明らかに青染されている。

表 2 肝臓の組織学的所見
(H. E.)

所見	I 群	II 群
う っ 血	12 例	9 例
類 洞 の 拡 張	10 例	7 例
グ 鞘 の 浮 腫	6 例	5 例
脂 肪 化	10 例	2 例
細 胞 壊 死	9 例	3 例
グ 鞘 の 細 胞 浸 潤	11 例	5 例

肝細胞の変化としては、脂肪化 (fatty change) 及び壊死が認められるが、その頻度は、I 群と II 群で多少の差がみられる。脂肪化には、大きな脂肪滴、小さな脂肪滴の何れも含まれており、又沈着の範囲は巣状、帯状、びまん性及び各症例により一定していない。

壊死は殆んどが巣状の限局性壊死で細胞浸潤は伴っていない。

星細胞を含めた類洞壁細胞 (sinusoidal cells or littoral cells) の機能的基準を裏付ける方法として、PAS 染色を用いたところ、原形質内の PAS 陽性物質出現は、胆汁うっ滞例或は鉄色素の沈着例などに特に強調されている傾向がみられ、各群による有意の差は認め得なかった。

然し細胞の腫大は、I 群に85%、II 群に63%の頻度を示した。腫大の内容には、脂肪によると思われる空

胞性腫大と(写真8)、一様な風船様の淡染性原形質からなる腫大がある(写真11)。

肝類洞は littoral cells (Uferzellen) 或は sinusoidal cells によって囲まれた hepatic capillaries であると解釈されており、鍍銀染色による正常構造では写真1及び図1の如く、二種類の線維から構成されていると思われる。即ち、H. E. 染色で識別し得る類洞の輪廓に一致する、比較的太い線維で、肝細胞索と平行に染め出されるものと、この太い線維に交錯して類洞の空間を埋めるが如く走行する稍々細く短かい線維である。嗜銀線維によって囲まれる類洞の形は円形から長楕円形を呈するが、大きさは大小不同である。

本検索例の第1群に於ては、殆んど全例に類洞壁を構成する嗜銀線維の変化像があり、しかもびまん性に認められ、類洞の輪廓及び類洞の構成線維の形状に変化を来たしていた。但し、各例によって、その形態的变化像は、一様ではなく、全例を通じて、これを三種類の変化像に分類することを試みた。

1) 類洞の輪廓を示す太い線維で、部分的な肥厚により、太さの不同が著明となり、屢々肥厚せる線維はその部分に於て断裂し、類洞の輪廓の崩壊を示す像(図2)。

2) 類洞の輪廓を示す線維も、それに交錯せる線維も、総体的に繊細化し、唯、肝細胞索にまつわり付いている状態となって、類洞の輪廓が不鮮明化している像(図3)。

3) 類洞の輪廓を示す太い線維は比較的良く保存されているが、交錯せる線維の密度が著明に減少している像(図4)。

以上の三種類の変化像に基づいて、I 群の各例について、その変化の状態を示したのが表3であるが、1) の変化像が最も多く、3)、2) の順序となっている。又各症例の変化像は、三種類の変化像単独としてでなく、2種以上の組合わせから成っている。組合わせの頻度は 1)+3) が多い。

1) の変化像に該当する線維の部分的肥厚は、曩の H. E. 染色及び Mallory-Azan 染色に於て認められた類洞壁の硝子様肥厚と一致するものである。

I 群に於ける嗜銀線維の変化像の拡がりは、表3に示す如く、大部分がびまん性である。II、III 群では、上記の三変化像に該当する所見が見出せない例が多く、該当する変化を認めても、その拡がりは、限局性に過ないことが確認された。

以上の所見より、類洞壁の嗜銀線維の変化像は、組織学的に、肝類洞壁の境界の侵犯があって、壁構成線維の組織融解 Histolysis の傾向を示すものと考え

る。尚、変化像には、血中尿素窒素量による有意の差を認めた。

表 3 類洞壁における銀染色所見

剖検 番号	変化の種類			変化の 拡が
	1	2	3	
1047	卅		卅	部分的
1215	卅		卅	びまん性
1383	卅	+	卅	びまん性
1433	卅		卅	びまん性
1547		卅	+	びまん性
1865	+	卅	+	びまん性
以上、血中尿素窒素値 200mg/dl 以上				
1135	卅		+	びまん性
1155	+		卅	びまん性
1159	卅		卅	びまん性
1229	卅	卅	+	部分的
1317	卅			びまん性
1413	+	卅		びまん性
1537		卅		びまん性
1729	卅		卅	びまん性
1739		卅		びまん性
1757	卅			びまん性
1947	+			部分的
1989	卅	卅		びまん性
以上、血中尿素窒素値 100~199mg/dl				

2. 膵臓の変化

腫瘍転移、強度の萎縮、死後変化の強い例等を除き、膵臓の腺房について、尿毒症性病変といわれる、腺房の拡大像(写真12)を検索したところ、表4の如

く、頻度は、I群が61.1%、II群23.5%、III群23.2%であった。変化の分布状態は、巣状に限局せる場合及び、びまん性に広くみられる場合があるが、後者の所見は、I群に多く、11例中7例に認められた。

拡大した腺房内には、比較的うすくエオジンに染まる分泌液を入れているものが多く、間質の線維化は、軽度ではあるが殆んど例に作っていた。間質における太い膵管には、著るしい拡張はみられないが、軽度の拡張をしたものが多く認められた。間質にリンパ球等の細胞浸潤のみられるものは2例に過ぎなかった。

表 4 膵臓の腺房拡大例頻度

症例群	I	II	III
	検 索 例	18	17
拡 大 例	11	4	10
百 分 率	61.1%	23.5%	23.2%

考 按

本研究の対象とした剖検例は、高窒素血症(Azotemia)に相当する症例であって、全例が厳格な定義による尿毒症に該当しないことは勿論であるが、尿毒症の診断基準には、高窒素血症は不可欠な要素であり、本検索例の肝臓における病理組織学的変化は、高窒素血症の病変であると同時に、ひいては、尿毒症の病変にも繋がるものと考えられる。

高窒素血症の多くは、腎臓の機能不全に原因するものであるが、其れ以外にも、飢餓、脱水、蛋白過剰摂取、体蛋白崩壊、出血等によっても起こるとされている。検索例は血中尿素窒素量の異常限界である。

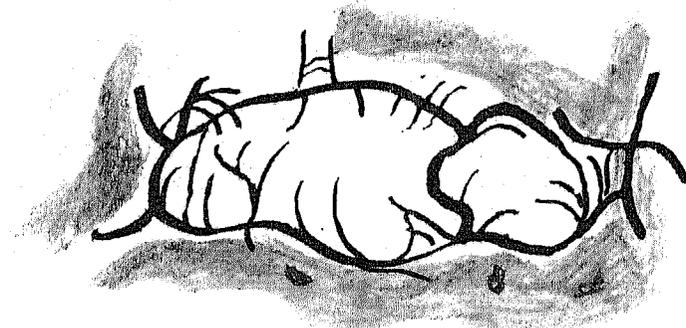


図 1.



图 2.



图 3.

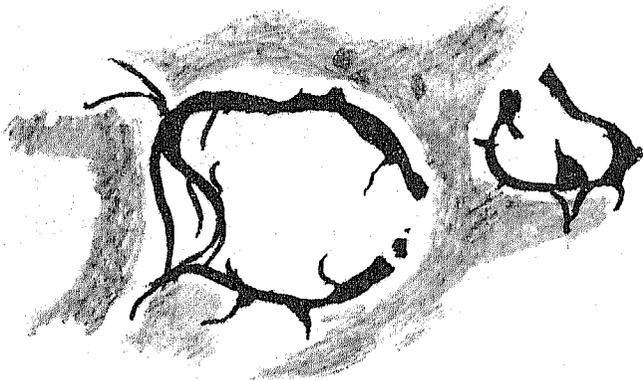


图 4.

20mg/dl以上の症例であるが、血中尿素窒素量の上昇は、原因が腎臓の機能不全以外の場合でも、50mg/dl迄に達し、其れ以上であれば、明らかに腎臓の機能不全とするデータがあり²⁾、本検索例の群別には、これに基づいて、50mg/dlを中間の限界値とした。

本検索例では、表1の如く全て腎臓に病理組織学的所見を有するが、近年、子宮頸癌の放射線療法によって延命した例では、最終的に尿路の閉塞或はそれに近い状態におちいり、水腎症及び感染性の腎盂腎炎等を合併して尿毒症となる場合が多く、I群に2例、II群に3例が含まれている。

腎臓と肝臓の疾患の相関性に関しては、1955年、Faludi¹⁾は、100例の急性糸球体腎炎、100例の慢性糸球体腎炎及び200例の他の腎疾患例を臨床病理学的に検索し、臨床的には、急性糸球体腎炎の40%、慢性糸球体腎炎の70%の肝臓に異常を認め、更に組織学的には、16例に *fettige Degeneration*、7例に *centrolobuläre Necrose* 7例に、グリソン氏鞘の細胞浸潤、3例に浮腫 (*Disse* 腔の拡大と蛋白質性の滲性液) を認め、これ等の所見の一部は尿毒症によるものであらうと記載している。

肝臓の脂肪に関しては、病理組織学的に、肝細胞に変性が起って、小脂肪滴となって出現する脂肪変性 *fatty degeneration* と肝細胞に変化がなく、他より脂肪が入って来て大脂肪滴として出現する脂肪浸潤 *fatty infiltration* に分けられるが、両者の鑑別は時には容易でなく、これ等を一括して脂肪化 *fatty change* と称している。肝臓の脂肪化の原因には、高脂肪食の摂取、低栄養状態 (飢餓)、慢性貧血、酸素欠乏、諸種中毒等が挙げられ、剖検時には比較的頻度の高いものであり、腎臓の疾患との相関性を云々するには慎重を要すると思われる。吉利、織田³⁾¹⁹²⁾は、慢性腎炎、亜急性腎炎、慢性腎盂腎炎、細動脈性腎硬化症、ネフローゼ等の剖検例を対象として、肝組織の病変をみて、びまん性の細、小滴性脂肪浸潤、被膜及びグリソン氏鞘結合織の水腫性変化、*Disse* 腔の開大等を挙げており、特に脂肪浸潤でしかも細、小滴性であることを主張している。

本検索例では、I群に10例、II群に2例と、I群に頻度の高い結果が出ているが、脂肪滴の大きさは、一定せず、大小種々のものが含まれている。吉利、織田は、かゝる脂肪の出現を、尿毒症状態に於ける特異な毒性物質或は循環動態の異常によるものと考えている。Paget²⁰⁾は、人体例で、尿毒症で死亡した場合の肝細胞には殆んど例に核分裂像がみられ、特に急性及び亜急性の尿毒症例に顕著であったとしている。翠川¹⁶⁾

は、糖尿病肝の検索に当って、核グリコーゲンはずしも糖尿病特有の所見ではなく、腎臓の機能不全に際しても、可成りの頻度で出現をみると云っている。核の所見については、本検索例で上記所見に一致する結果は得られなかった。

一般に、高窒素血症と尿毒症性病変との相関々係に就いては、臨床病理的に検討した、上田等²¹⁾の報告があり、心膜炎、肺水腫、脳出血又は軟化、体腔液貯溜、脾臓の変化、消化管の変化、出血性素因の出現率を血中残余窒素値の高さと比較し、平行関係をもって出現すると結論している。

更に、緒言の冒頭に触れた如く、一連の尿毒症性病変を特徴づける病理組織学的形態像に就いては、1953年 Muirhead¹⁷⁾の実験が之を裏付けている。即ち、犬の両側腎を摘出し、6~38日間生存した例で心臓血管系を検索しているが、小動脈及び細動脈の変性と壊死を、胃、腸管、心臓、脾臓、副腎周囲、膀胱、腸間膜、皮膚、脳各臓器に認めている。本邦では、1956年、大根田等¹⁹⁾が、“フィブリノイド変性の成立ちについて”の標題のもとに、同様の実験を試み、血管のフィブリノイド変性が、生存日数の永い程顕著で、その発生部位は、脳、肝、脾、大動脈壁等を除く殆んど全ての臓器に亘り、胃、十二指腸に最も高度であったとしている。

1959年、笹野等²⁴⁾は、尿毒症性肺炎の成因を血管系に求め、動脈型と毛細管型とに分け、毛細管型は全身性毛細血管病変の部分現象として或る程度糸球体の変化と併行し、他方動脈型は糸球体の病変とは無関係で、症例に於ても早期に現われ、動脈炎の形をとり壁の水腫性肥厚、時には類線維素性壊死を呈すると記載している。

血管病変の発生機序に関しては、多くの疑問が残されているが、著者は、血中尿素窒素量を基準として症例を撰択し、肝血管系の大半を占める肝類洞の変化に注目をした次第である。肝類洞は、肝毛細管に他ならず、その壁はH. E. 染色にて線維性或は膜性の境界として認められるが、鍍銀染色では、結果の項に記した如く、更に明らかとなり、多数の単純な線維によって圍繞されている。かゝる嗜銀線維によって構成される類洞壁に、線維間を埋める基質が存在するか否かは未だに疑問とされている。動物の種類により、例えばcalf (子牛) では、基質によって連続的な基底膜を形成しているが、ラットでは認められていない²⁰⁾。これを電子顕微鏡的にみると、肝細胞索と類洞の間を隔てる嗜銀線維即ち細網線維の存在は証明されず、壁の構成は内皮細胞の原形質の繋がりから出来ており、

線維自体は、むしろ長軸の方向に沿って約 500Å の周期を持っている膠原線維である。従って内皮細胞は電顕的には線維芽細胞として受け容れられる⁴⁾¹⁵⁾²⁸⁾。littoral cells の配列に就いては、電顕以前に於て、合胞性に連らなっていると信ぜられていたが、電顕的には、細胞が互に屋根板の様を重ねり合っていることが明らかとなった⁴⁾。

本研究では、類洞の検索は、鍍銀染色による光学顕微鏡の検索に限定し、所謂鍍銀線維の形態について検討を加えた。

肝類洞壁の構成要素が、各種の刺激に対して如何なる態度を示すものであろうか、一般的に、Bloom²⁹⁾は、類洞の線維は loose な meshwork を作り、病的な状態に応じて不安定なものであると記載している。

本検索例の鍍銀染色の結果よりすれば、三様の変化像の何れをとっても、肝細胞或は Disse 腔と類洞間の撰択的な血液の流通が障害されていると思われる所見である。

しかも、血中尿素窒素値の高い群に於ては、殆んど全例が変化像を有している点を重視し度いと考える。

尿毒症々状の原因として、今日迄、尿素を始めとし、フェノール、インジカン、グアニジン、クレアチニン等、所謂含窒素成分の血中貯溜による中毒作用が、各個に追求されてきたが、何れも単独の原因物質として認め得るものはなく、別に電解質の異常による体液のイオン平衡の変化にも注目されている。

こと尿素に関しては、今日尚、尿毒症々状の発生機序における重要性を否定することは出来ず、血中尿素窒素値が腎臓の機能不全、ひいては尿毒症における重要な診断或は予後の基準となっていることは事実である。

1921年 Leiter¹⁴⁾は犬の血管内に尿素を注射することにより、人間の尿毒症に相当する症状を造り出すことが出来、症状の重症度と血中の尿素濃度との間に、明らかな相関々係を認めようとしている。又 Grollman¹⁰⁾は、同じく犬を用いて腎臓を摘出し、電解質を腹膜からの透析によって補給し乍ら、尿素の血中うっ滞を起こさせた。其の結果、呼吸困難、食欲不振、衰弱から更に、吐気、嘔吐、下痢、下血、昏睡と一連の尿毒症々状を認め、尿素の毒性と尿毒症の関係を強調している。もとより人体例に於ける肝臓の病変が単純に尿素のみの毒性によって解明されるものとは思われないが、尿素及び尿素に伴って発生し得る他の障害物質、或は状態との総合的な障害結果なのかも知れない。

鍍銀染色による肝類洞壁の変化には、1) 肥厚、2)

織細化、3) 粗鬆化の三型が認められ、何れも線維の組織融解に繋がる所見と考えているが、Atermen²⁾は、ラットの肝を部分切除した後の肝類洞壁の再生過程を観察している。それによれば、正常の細い線維の増生から始まり、術後3～6時間で線維は太くなり、24時間頃から再び細い正常の状態となり、線維の肥厚は、再生への能動的な状態と解している。本検索例における、類洞壁の肥厚所見は同じ意味で、反応的な性格を示す所見であり、更に他の二型は、共に組織融解への受身の病変と推測している。

類洞壁の諸変化に伴って、類洞壁細胞の原形質の肥厚延長が H. E. 染色によって認められるが、更に、Kupffer 星細胞を含めた類洞壁細胞の腫大が、I、II群に多くみられた。前述の Atermen の実験に於ては、類洞壁細胞の swelling を取上げ、能動的な secretory process と解釈している。本検索例では、PAS 陽性顆粒による機能的判断が、胆汁うっ滞、鉄色素沈着等の因子に影響されて、明確となり得ず、腫大の内容には、脂肪沈着も含まれているので、総ての例に於て実験例と同じ解釈をすることは無理と思われる。

以上、肝類洞壁を中心とした諸変化が、血中尿素値と平行関係を有することは認め得たが、類洞壁に対して直接に影響を与えた因子は何であるかは、勿論、明らかにし得る術を持たない。従って、尿素自体、或は尿素の血中うっ滞に平行して発生した毒性物質か、単独か又は協同的に関与するのではないかと想像するに止め度い。

本検索例は、腎臓の機能不全に關聯する疾患ではあるが、他の疾患による複雑な影響の加わっている人体例であるだけに、多くの疑問を残すことは当然であり、更に進んだ追求の必要性を痛感する。

脾臓の尿毒症性病変に関しては、1948年の Baggenstoss³⁾の報告があり、尿毒症による死亡例270の脾臓を組織病理学的に検索し、慢性糸球体腎炎(85例)の39%、腎硬化症(85例)の42%、他の腎疾患例(100例)では52%の割合に、腺房の拡張(dilatation of acini)を認めている。この脾臓の病変は、組織学的に比較的客観性を持っていると思われるので、肝臓の病変と併わせて、高窒素血症との相関性を知る意味で対照してみたところ、I群では61.1%、II群では23.5%、III群では23.2%の発生頻度を認めた。

Baggenstoss は、その結論の中で、高窒素血症の程度、或は継続期間と脾臓の病変の発生頻度との相関性を認めていない。著者の検索例は、数に於て Baggenstoss に遠く及ばないものであり、症例の撰択にも差異がある故、結論は今後の研究にまつべきと考え

る。

結 論

1933年より1968年迄、信州大学第1病理学教室に於いて剖検された症例中、血中尿素窒素値 20mg/dl 以上の87例を撰択し、その数値に応じて更にこれを三群に分け、肝細胞及び肝類洞の組織学的変化を検索した。

肝臓では、うっ血による類洞及び Disse 腔の拡大像が多く、肝細胞には、脂肪化及び巣状壊死が認められた。

鍍銀染色による類洞壁の変化像は、

- 1) 線維の部分的肥厚及び断裂
- 2) 線維の繊細化と類洞壁の不鮮明化
- 3) 類洞壁の輪廓を画する線維と交錯する線維の粗鬆化

の三型に分けることが出来、何れも類洞壁の組織融解への傾向に関連する所見と考えられ、その発生頻度には、血中尿素窒素値との相関性が認められたので、血中尿素、或は血中尿素的増量に伴う他の毒性物質による中毒性組織障害の表現ではなからうかと考える。

尿毒症性病変のうちの、膵臓における腺房の拡大と血中尿素窒素値との相関性を検索したが、血中尿素窒素値の最も高い群に発生頻度が高かった。

最後に、尿毒症の諸変化と高窒素血症との関係及び、尿毒症の原因及び、発生機序について文献的考察を行った。

本論文の要旨は、第58回日本病理学会において発表したものである。

文 献

- 1) 赤崎兼義・庭山 元：所謂星細胞脂肪化に就いて、日病会誌，42：213，1953.
- 2) Aterman, K: Some local factors in the restoration of the rat's liver after partial hepatectomy, Arch. Path., 53: 197, 1952.
- 3) 阿部 裕・他：NPN (BUN) - その数値をどう読むかー，日本臨床，27：739，1969.
- 4) 荒川健二郎：肝臓の構造 - 電子顕微鏡で何がわかるかー，総合医学，18：20，1961.
- 5) Baggenstoss, A. H.: The pancreas in uremia, Am. J. Path., 24: 1003, 1948.
- 6) Bass, H. E. and Singer, E.: Pulmonary changes in uremia, J. A. M. A., 144: 819, 1950.
- 7) Bloom, W. and Fawcett, D. W.: Textbook of histology, p. 588, 1968, Philadelphia-London-Toronto, W. B. Sanders Co.
- 8) Elias, H. and Sherrick, C. J.: Morphology of the liver, p. 16, 1969, New York and London. Academic press,
- 9) Faludi, G. et al.: Leberveränderungen bei Nierenkranken, Zschr. Inn. Med., 10: 874, 1955.
- 10) Grollman, E. F. and Grollman, A.: Toxicity of urea and its role in the pathogenesis of uremia, J. Clin. Invest., 38: 749, 1959.
- 11) Hopps, H. C. and Wissler, R. W.: Uremic pneumonitis, Am. J. Path., 31: 261, 1955.
- 12) 畔柳武雄・他：尿毒症，最新医学，10：2362，1955.
- 13) 飯島宗一：星細胞の形態と機能，最新医学，20：10，1965.
- 14) Leiter, L.: Observations on the relation of urea to uremia, Arch. Int. Med., 28: 331, 1921.
- 15) 松尾梅雄：正常肝の網内構造と結核結節形成に関する電子顕微鏡的研究，神戸医科大学紀要，15：265，1959.
- 16) 翠川 修：糖尿病肝の組織化学，肝臓，10：17，1969.
- 17) Muirhead, E. E. et al.: Cardiovascular lesions following bilateral nephrectomy of dog (role of hypertension and other factors on pathogenesis), Arch. Int. Med., 91: 250, 1953.
- 18) Novikoff, A. B. and Essner, E.: The liver cell, Am. J. Med., 29: 123, 1960.
- 19) 大根田玄寿・他：フィブリノイド受性の成り立ちについて(第2報) 両側腎切除犬におけるフィブリノイド物質の観察，日病会誌，45：358，1956.
- 20) Paget, G. E.: Mitotic activity in the human liver, J. Path. and Bact., 67: 401, 1954.
- 21) Popper, H. and Schaffner, F.: Liver, p. 94, 1957, New York, Toront. London. McGraw-Hill Co.,
- 22) Robbins, S. L.: Pathology, p. 967, p. 1043, 1967, Philadelphia, London. W. B. Saunders Co.,
- 23) Rubin, A. and Hutterer, F.: The connective tissue, p. 142, 1967, Baltimore. Williams & Wilkins Co.,
- 24) 笹野伸昭・他：尿毒症性肺炎と副腎皮質変化をめぐって

- ぐって, 日本臨床, 17:2051, 1959.
- 25) 佐藤 巖: P A S染色及び脂肪染色からみた肺胞貪食細胞の起源並びに各種疾患における肝星細胞のP A S染色について, 東邦医誌, 7:239, 1960.
- 26) 所安 夫: 医学の動向, 第3集, p. 1 (肝臓の構造), 金原出版社, 1956.
- 27) 上田英雄・他: 尿毒症死亡例の臨床病理, 最新医学, 16:1141, 1961.
- 28) Wassermann, F.: The structure of the wall of the hepatic sinusoids in the electron microscope, Z. Zellforsch., 49:13, 1958.
- 29) Wood, R. L.: Evidence of species differences in the ultrastructure of the hepatic sinusoid, Z. Zellforsch., 58:679, 1963.
- 30) 吉田富三・三浦新也: 肝小葉の毛細血管 (sinusoid) の構造について, 日病会誌, 38:53, 1949.
- 31) 吉利 和・他: 肝と腎, 総合臨床, 20:17, 1963.
- 32) 吉利 和・織田敏次: 腎疾患時の肝について, 肝臓, 5:77, 1963.

(昭和44年12月15日 受付)

S-: 剖検番号

写真 1.

S-1449, III群

正常に近い類洞壁線維

250×
Pap 鍍銀染色

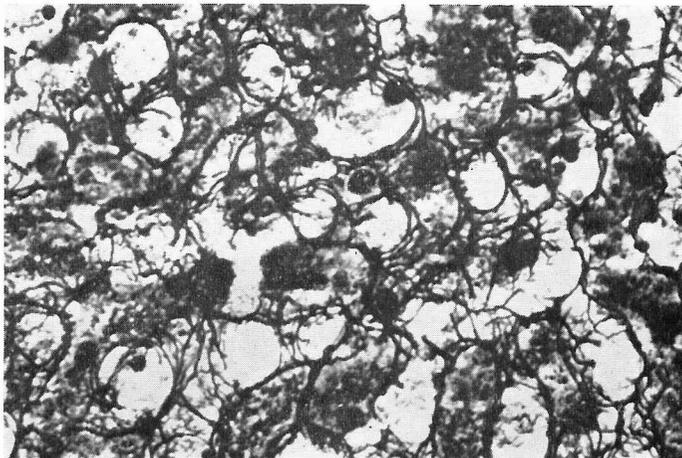


写真 2.

S-1315, II群

線維の繊細化に伴う部分的な類洞壁の崩壊像 (左上)

250×
Pap 鍍銀染色

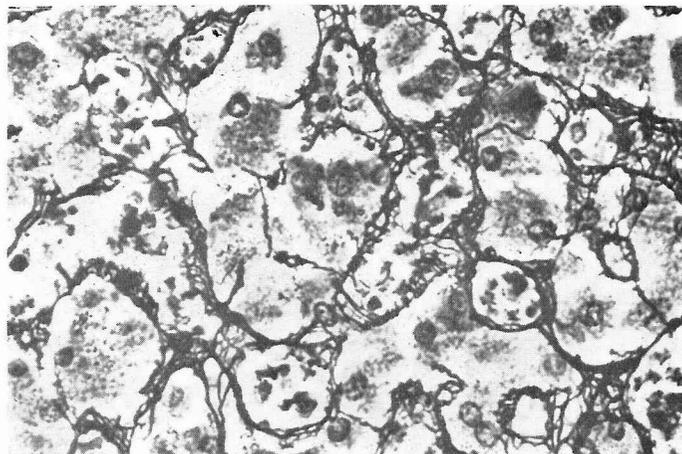


写真 3.

S-1433, I群

類洞壁線維の肥厚と疎鬆化

250×
Pap 鍍銀染色

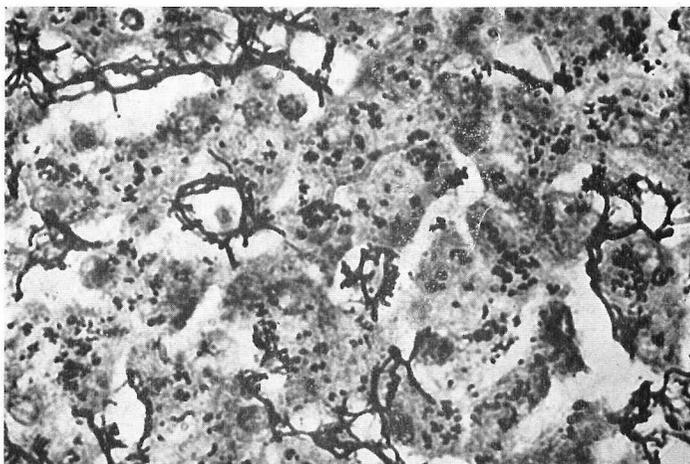




写真 4.

S-1757, I群

類洞壁線維の繊細化

250×

Pap 鍍銀染色

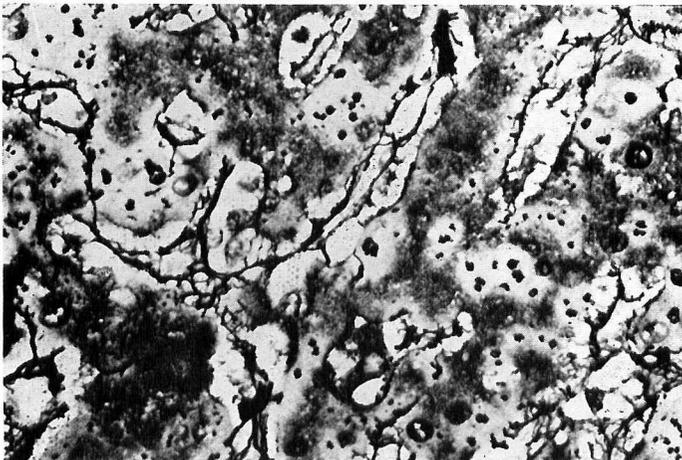


写真 5.

S-1383, I群

類洞壁線維の硬縮化と肥厚及び
繊細化

250×

Pap 鍍銀染色

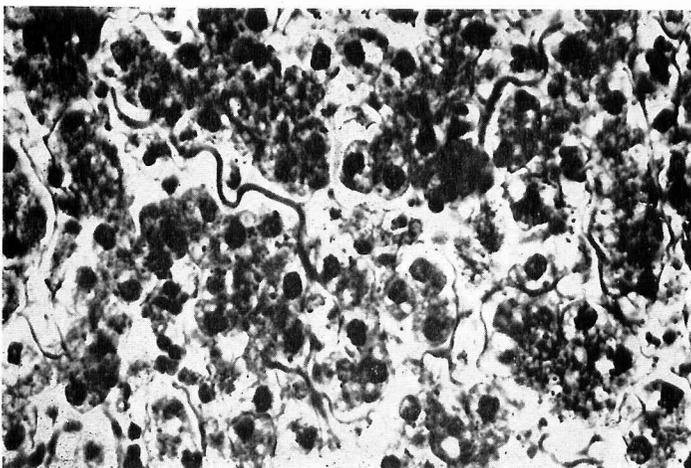


写真 6.

S-1865, I群

類洞壁線維の繊細化と肥厚が混
在し、類洞の境界不鮮明

250×

Pap 鍍銀染色

写真 7.

S-1383, I群

類洞壁の硝子膜様肥厚

400×

H. E. 染色

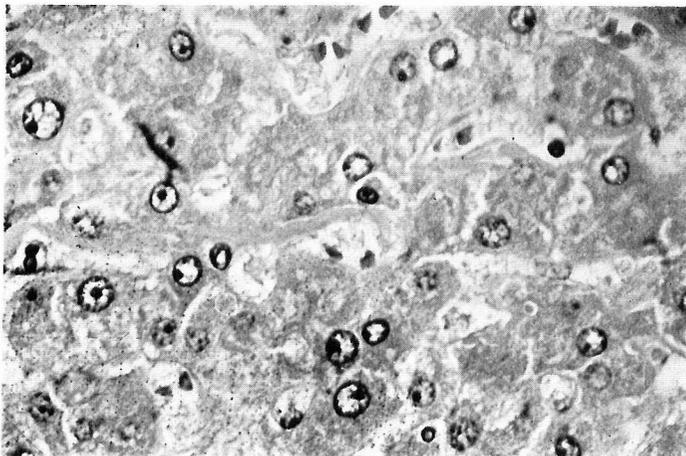


写真 8.

S-1865, I群

肝細胞及び壁細胞の脂肪化と類洞壁の肥厚

250×

H. E. 染色

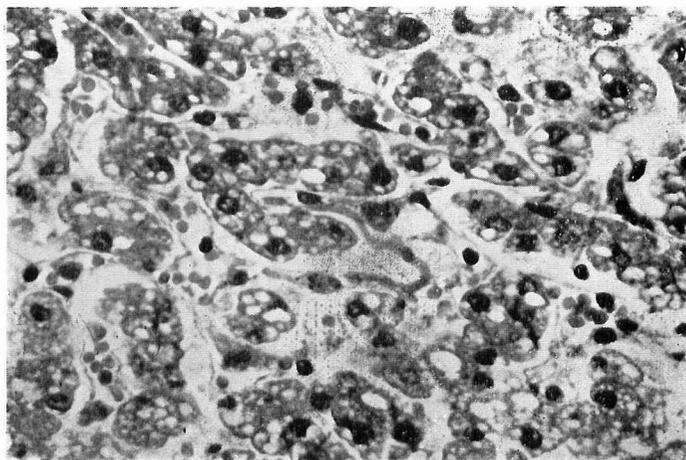


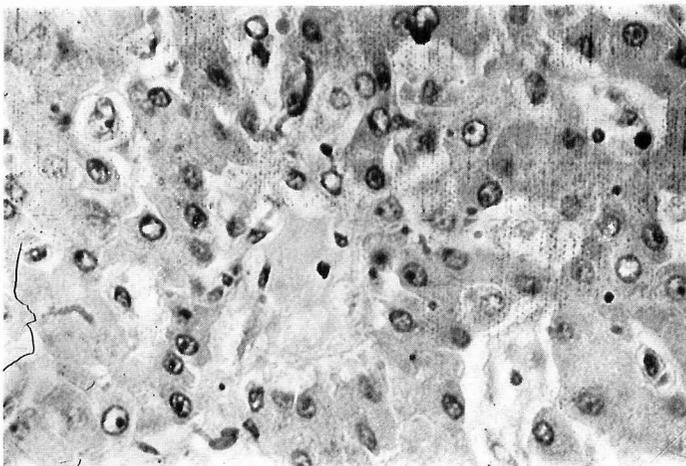
写真 9.

S-1155, I群

類洞の浮腫性変化

400×

H. E. 染色



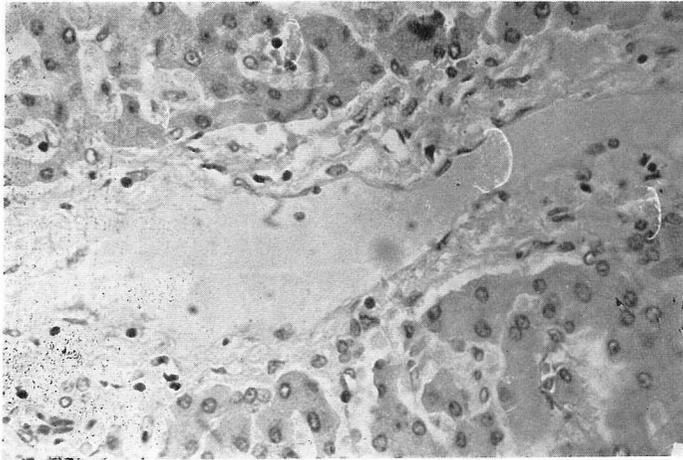


写真 10.
S-1155, I 群
グリソン氏鞘の血管拡張と周囲
の浮腫

250 ×
H. E. 染色

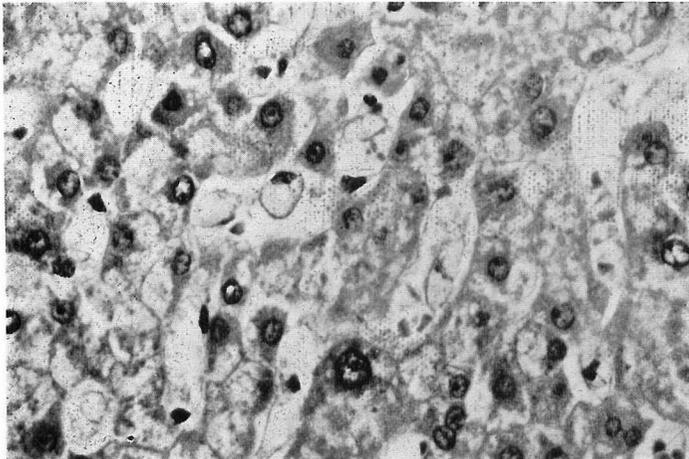


写真 11.
S-1547, I 群
類洞壁細胞の腫大

250 ×
H. E. 染色

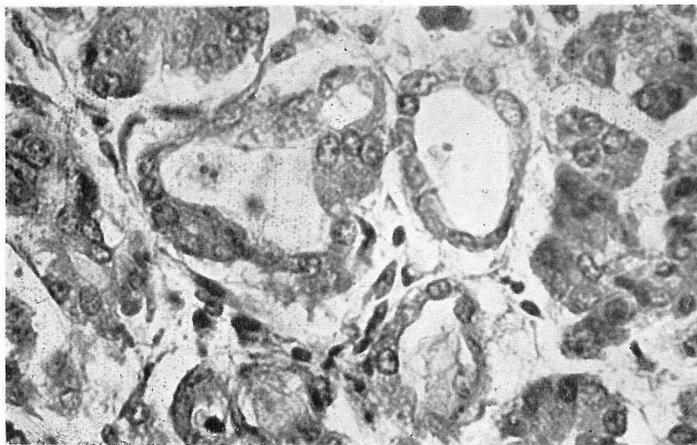


写真 12.
S-1433, I 群
膵臓の腺房拡大像