

小児肝硬変の二剖検例

昭和30年2月10日受付：特別掲載

信州大学医学部病理学教室（指導 石井善一郎教授，那須教教授）

丸山雄造 浅野正英 木村勇

Two Autopsy Cases of Hepatic Cirrhosis of Children

Yuzo MARUYAMA, Masahide ASANO and Isamu KIMURA

Department of Pathology, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Director: Prof. Z. Ishii and Prof. T. Nasu)

Two autopsy cases of hepatic cirrhosis of boys, 6 and 2 of age, were studied histopathologically and their nature was discussed.

小児肝硬変症は比較的稀な疾患で、天野の萎縮性肝硬変剖検例の集計資料（1937～1951）によつても總計296例中10才未満の小児は僅か8例（2.7%）を数えるに過ぎない。著者等の調査によれば戦后我国に於ける小児肝硬変症の報告は17例あり、その中萎縮性肝硬変症として明かな症例が8例見られる。本教室に於て最近2例の小児萎縮性肝硬変の剖検の機会を得たので此処に報告する。

症 例

第1例（S-143, 1949, 4, 14, 国立松本病院小児科）

臨床的事項：

6才の男児、1954年2月頃より風邪気味にて、軽度の黄疸あり。3月13日に突然咳嗽発作を来し、以後治療をうけたが黄疸は漸次増強し、食欲減退、悪心、嘔吐を伴う様になり、同月29日国立松本病院小児科を訪れ、直ちに入院した。此の間、肝腫大が指摘され、発熱は特に見られない。入院時顔色は亜黄疸色を呈し、腹部は高度に膨満し波動を認め、腹水の為肝脾は触れないが、打診に依り肝濁音界の拡大が認められた。腹壁皮下静脈は怒張し、浮腫が腹壁より両下肢に及んでいる。当時の臨牀検査所見では赤血球数 316×10^4 、血色素量（Sahli）67%、白血球總数11,000、白血球分類には著変なく、Meulengracht 黄疸指数18、Hijmans van den Bergh 法では直接法、間接法共に陽性、Gross 氏反応（卅）、尿中に Urobilin, Urobilinogen 共に陽性に證明せられ、腹水は淡黄色透明、Rivalta 反応陰性で、爾後隔日に300～500cc 宛腹水を排除すると共に種々治療を加えたが、尿量が稍増加し、浮腫が少しく消褪したのみにて、依然食欲なく、全身状態も漸次悪化し、入院後約2週間にして全身の羸瘦甚だしく、不安状態を呈し、嘔吐を頻発、昏睡に陥り4月14日死亡した。

剖 検 所 見：

1) 肝臓は強く萎縮し（重量 340g）、表面は凹凸不

平で、全面に亘つて米粒大より大豆大に及ぶ大小の淡黄白色の小結節が隆起して居る。間質は淡黄綠色を呈し、著しく強靱で、割面に於ても表面に見られたと同様の黄白色の結節が肝全体に亘り一様に多数形成せられ、脆弱で、結節部のみ混濁し割面より僅かに膨隆する。其の形は円形に近いが稍不整で、胆汁の浸淫なく、間質は淡黄綠色を呈し、比較的広く、結節を取囲んでいる。

2) 脾臓は軽く腫大（重量 60g）、軽度の線維症を呈し硬度は稍大である。割面では血容量は中等度で、濾胞は明瞭に認められる。

3) 胆嚢には著変なく、胆管の通過障碍はない。

4) 胃の粘膜面は肥厚して、粘液に依り覆われ、肥厚性カタル性胃炎の像を呈し、特に幽門部の筋層の肥厚が注意される。

5) 肝門部より臍頭部にかけて淋巴節は稍充血性で、小豆大乃至指頭大に腫大。

6) 淡黄色透明の腹水約 1,000cc。

7) 心左室内膜下小出血斑。

8) 左肺（右肺は検索し得ず）の多発性の小溢血斑の散在。

尚剖検時皮膚は亜黄疸色にて、球結膜も僅かに黄染して居たが、浮腫は死亡直前頃より消褪した為顕著でなく、外表よりは波動を伴う腹部の高度の膨満が注意せられた。

病理組織学的所見：

肝臓は肉眼所見と一致して間質が高度に増生し、肝小葉は不規則に分割されて、多数の偽小葉乃至は肝細胞結節を形成する。その為中心静脈は偏位し、又間質結合織より偏位せる中心静脈に向い、又之とは無関係に結合織線維の侵入が見られる。肝細胞は小葉乃至は結節の周辺部を除いて比較的大きい脂肪球を含み、屢々中心部では細胞の解離を来し、之に接し小部分の壞死に陥つて居るのが観察せられる。結節内の肝細胞に

は胆汁色素の浸淫もなく、血鉄素の沈着も見られない。同所の淋巴隙は全般に拡張しているが、星細胞には著変を見ない。間質結合織内には偽胆管、肝細胞芽の再生増殖が極めて旺盛で、一部に胆汁栓子が形成され、其の周囲には淋巴球を主体とし僅か形質細胞を混じた細胞反応が起つている。尙微細な弾力線維も軽度増生し、血管壁等に於ける既存の弾力線維の染色不良乃至は吸収像なく、又好銀線維の増生肥厚も見られるが、結節中心部ではむしろ好銀線維網の崩壊が起つている。

胆嚢粘膜には極めて軽度のカタル性炎を起し、充血、円形細胞浸潤等が見出される。

肝門部より臍頭部に於ける小豆大乃至示指頭大に腫大せる淋巴節は、臍中心は萎縮で、淋巴洞には細網細胞の軽い増生を来し、屢々赤血球を貪食、中には形質細胞を混ざる淋巴球が多数充満している。又何れも膠原線維の僅かな増生を伴い、線維症の像を呈している。

脾臓は血容乏しく、線維症の像を呈し、濾胞は比較的萎縮で、臍中心の形成を欠き、洞内には淋巴球が多数見られるが、形質細胞は殆んど無く、細網細胞の反応も弱い。

第2例 (S-113, 1953, 10, 8 信大附病小児科)

臨牀的事項：

2才の男児、生後3~4日目に黄疸が現れ2ヶ月半歳き全く消失した。然し腹部膨満を認め、半ヶ月后球結膜は再び重黄疸色を呈し、口喝を訴え、腹部に静脈怒張を認める様になつたが、治療に依り黄疸は3ヶ月後消褪し、腹部も正常化した。然し黄疸は其の後も一進一退の状態を示し、一年後(1953年4月)再度黄疸が現れ、顔面浮腫、38~39°Cの発熱、腹部膨満、便は一過性に無胆汁性となつた。之等の症状は約3ヶ月の後消褪した。8月8日高熱、嘔吐を来し麻疹の診断を受け、10日で軽快したが、やがて腹部膨満、黄疸顯著となり、37~38°Cの高熱、顔面及び四肢の浮腫高度となり、9月29日、本学附属病院小児科に入院した。入院時肝硬変症の診断を受け、当時の臨牀検査所見では、赤血球 397×10^4 、血色素量 (Sahli) 80%、血色素係数1.0、白血球總数14,200、白血球分調：骨髓細胞1%、後骨髓細胞1%、桿状核白血球5%、分葉核白血球53%、大単核細胞5%、淋巴球35%。血清蛋白4.71%、Meulengracht 黄疸係数20、Hijmans van den Bergh 法は直接遅延反応、Bromsulphalein 法20分で40%、便は黄褐色、酸性、尿のUrobilin, Urobilinogen共に陽性である。10月7日外科に於いて、胆嚢胃吻合術及び Talma 氏法を施行した。手術時の特異所見として、肝は4横指季肋下に触れ、表面顆粒状で硬く、脾も又1.5横指触れ、淡黄色の軽度に濁濁せる腹水を多量に認めた。術後麻酔の醒める事なく、間もなく死亡し

た。Wasserman 反応及び Tuberkulin 反応は俱に陰性である。

剖検所見：

1) 肝臓は萎縮甚だしく、殊に左葉の萎縮が高度である。表面は米粒大乃至粟粒大の円形微細顆粒状で、方形葉も亦同様の構造を示し、顆粒は濃緑色を呈するもの、黄緑色を呈するものが大半を占めるが、極く少数黄白色を呈するものも混在している。硬度は強靱で割面も同様の構造を呈する。胆嚢床部は水腫状であるが、胆道には通過障碍其他の異常を認めない。

2) 脾は腫大し(110g)、赤紫色で、稍々弾性靱、被膜は緊張している。割面に於ても同様色調を呈し、脾材、濾胞著明である。

3) 肝門部淋巴腺は急性出血性淋巴節炎の像を呈して米粒大に、又腸間膜淋巴腺は急性非出血性淋巴節炎の像を呈し、半米粒大乃至米粒大に数個、夫々腫大している。

4) 淡赤色の腹水、約30cc。

5) 皮膚及び球結膜の重黄疸性着染。

6) 胆嚢胃吻合術及び Talma 氏手術施行。

7) 胸腺萎縮。

8) 副腎の軽度の萎縮。

9) 小腸の浮腫。

10) 肺氣腫及び急性気管支周囲炎。

病理組織学的所見：

肝は大小のある、而も一部は実質内に結合織の幾分複雑に入り込んでいる非定型的な輪状構造を呈し、グ氏鞘内の門脈枝は甚だしく拡張充血し、肝動脈壁は軽度の硝子化を示している。小淋巴管は軽度の拡張を示し、小胆管は空虚であつて、かなりの新生小胆管を認める。間質には多数の淋巴球、及び少数の好中性白血球の浸潤を認めるが、形質細胞、単球形細胞の出現は認められない。中心静脈も軽度の拡張充血を示しているが、グ氏鞘内の門脈枝、肝動脈に沿う結合織増生に比し、其の周辺の結合織の増殖は軽度であり、周囲の細胞浸潤もグ氏鞘の夫に比し軽微である。増殖した結合織内の静脈は拡張、鬱血が著明である。Sinusoid は拡張しているが、只僅かに淋巴球、好中性白血球の散在を認めるのみで、偽小葉周辺の Sinusoid の一部に充血を認める。偽小葉内の肝細胞は大小不同の脂肪滴を有し、ニール青染色に依り中性及び酸性の脂肪の存在が明らかにされ、同時に胆汁色素の浸淫が見られる。又間質内の再生肝小島には微細な酸性脂肪顆粒を認めるが、偽小葉内の夫に比すると量が少ない。鍍銀染色標本に依ると上記偽胆管型肝小島は細胞質、核に銀粒子の沈着が見られる。偽小葉内肝細胞には核の濃縮像を認めるが、壊死像はない。肝毛細管の破壊、固有内皮細胞、星細胞、の変性像も認められないが、或る

星細胞は中等大の脂肪滴及び胆汁色素, Lillie 氏法 (PAS) 陽性物質を含有している。胆汁栓子は偽小葉内に小散在しているが、本来の間質内小胆管及び新生小胆管内には存在していない。増殖した結合組織はかなり線維芽細胞に富んだ疎な構造を示し、微細な弾力線維の新生が認められる。然し弾力線維の脂肪変性像は被膜及び間質共に認められない。

脾臓にては胚種中心は腫大、疎鬆化し、脾材動脈周辺には少数の好中性白血球、多数の淋巴球の浸潤を認め、且脾材の弾力線維は軽度の脂肪変性に随つて居る。

肝門部及び腸間膜淋巴腺は共に胚種中心は疎鬆化し、洞の拡張及び髓索内の淋巴球、好中性白血球、好酸性白血球の浸潤を認める。その他の所見として副腎の束状層の Sudan 顆粒の減少、胸腺の萎縮及び脳下垂体の塩基性細胞の増加。肺の急性小気管支周囲炎。左冠状動脈、腸間膜動脈、甲状腺間質内の動脈の中膜に斑状の石灰化像を認める。

総括及び考案

肝硬変は成人に於ては稀な疾患ではないが、其の原因、生成機転に就いては、不明な点が尠くなく、肝の間質性増殖性炎、或種の栄養素の不足、胆管炎、諸種原因に由来する胆汁の鬱滞、中毒、鬱血、寄生虫等多くの原因が考えられ、之に伴つて其の病像も一様でない。小児の肝硬変は比較的稀である事は冒頭に述べたが、其の病像も成人の夫とは必ずしも一致せるものではなく、Schminke は急速なる経過と粗大顆粒状の硬変が小児肝硬変に於ける特異像であるとし、又内藤は小児肝硬変例に於ては胆汁性原因のものゝ多い事を述べている。更に一部に家族性発来の証明される事は Büssle, 石橋, 高木等の記載する所である。且其の原因に就いては一部の胆管の先天性欠損又は疎通不全、

第1表 臨 牀 的 事 項

	年齢	性別	全経過	黄 疸	発熱	腹水	浮腫
第1例	6年	男	約2ヶ月	黄疸指数 16	+	卅	卅
第2例	2年	男	約1年	黄疸指数 20	卅	卅	卅

第2表 病 理 解 剖 学 的 所 見

	肝細胞 壊 死	同脂肪 変 性	胆汁浸淫	ヘモジ デリン	浸 潤 細 胞	弾性線 維増生	好銀線維増生	脾腫
第1例	+	卅	±	-	卅 主として淋巴 球形質細胞少数	+	+	+
第2例	-	卅	卅	-	+	+	+	卅 110g

先天性梅毒例を除く時、成人の夫に比し更に明かでない。

吾々の経験せる2例は第1表並びに第2表の如くに要約せられ、共に家族性の発現は注意されていない。何れも結合織性間質が豊富で、肝細胞は結節状をなし、間質内の肝細胞芽、偽胆管の形成傾向が著しい。只胆汁の浸淫が第1例では瓶状部、結節周辺の極く僅かな部位にのみ見られるのに対して、第2例では瓶状部、結節周辺には却つて少く、寧ろ偽小葉内部肝細胞に比較的強く見られる。又肝細胞自体は第1例に於ては中等度の脂肪変性、解離を示し、極く小部分ではあるが壊死巣を認め得るが、第2例に於ては壊死巣を全く欠き、全体に互り強い脂肪変性に随つて居り、肝毛細管内皮の破壊も第1例には極小範囲に亘つて見られるが、第2例に於ては全く認められない。

長与は1914年萎縮性肝硬変を急性黄色肝萎縮より移行せる続発性萎縮肝(甲型)と、肝の遷延性間質炎に由来すると考えられる、輪状肝硬変(乙型)とに分ち、此の分類は久しく本邦に於て採用されていたが、久保は之を否定し、又三田村は部位に依つて甲型並びに乙型の夫々の像を示す移行型のある事を指摘した。長与に依れば甲型は間質の反応強く、形質細胞が出現し、脾腫が著明でなく、乙型では定型的な輪状構造と、脾腫の顕著なる事を記載しているが、久保、三田村の述べる如く両型を本質的に差異あるものとして区別すべきか否かは未だ考慮の余地を有し、更に其の原因に就いても長与の夫をそのまま承認する事には躊躇せざるを得ない。近時安保は諸種の実験的研究に基き、之等両型の原因として肝内脂肪代謝を調整する Cholin, Cystin 其の他の栄養素の欠乏を重視し、又一方天野は地理病理学的研究並びに諸剖検例の検討よりして流行性肝炎、急性黄色肝萎縮及び萎縮性肝硬変を一連の疾患と考え、その間の関係に就いて模式図的記載を試みた。天野は更にウイルス性炎の特徴として形質細胞の出現に就いても論及している。翻つて我々の2例を考えて見ると、第1例は其の組織学的性格から、長与甲型に可成近似性を示すと言えるが、肝細胞の壊死に乏しく、形質細胞の出現も亦顕著でない。然し本所見を大根田の報告せる肝細胞壊死の乏しい流行性肝炎例

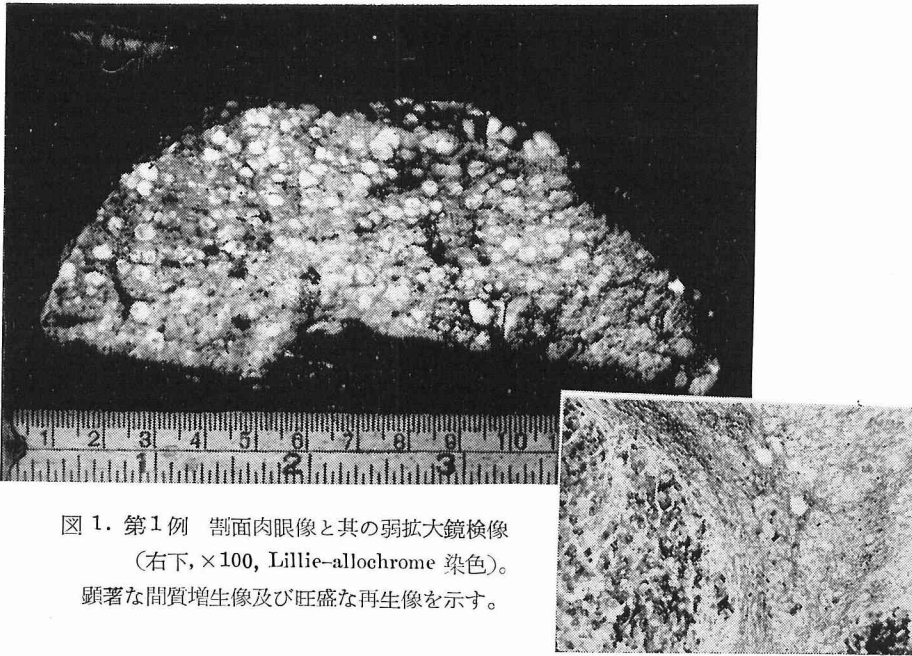


図 1. 第 1 例 剖面肉眼像と其の弱拡大鏡検像
 (右下, $\times 100$, Lillie-allochrome 染色)。
 顕著な間質増生像及び旺盛な再生像を示す。



図 2. 第 2 例 剖面肉眼像と其の弱拡大鏡検像
 (右下, $\times 100$, Nile-blue 染色)。
 著明な間質結合織の増生及び偽胆管型の肝細胞
 再生を示す。

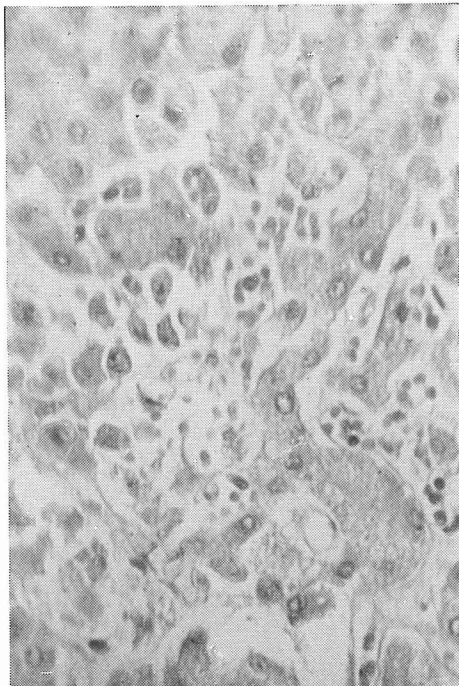


図 3. 第1例 肝細胞結節内の小壊死巣に
続く肝細胞の解離及び毛細管の破壊。
(×400, H. E.)

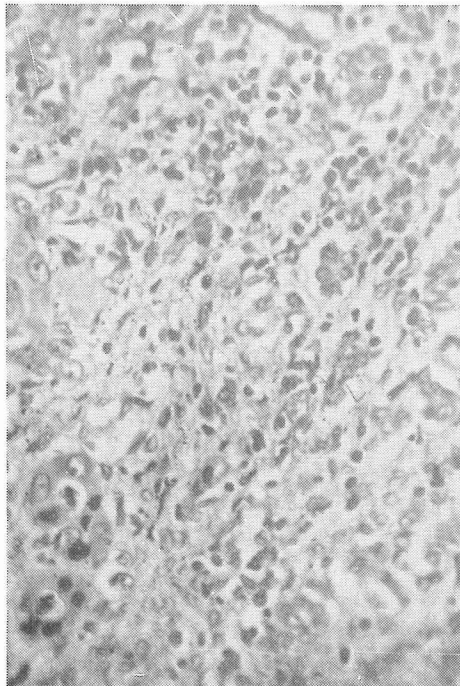


図 4. 第1例 間質内の形質細胞を混ざる
単核性細胞の浸潤, 左下隅は胆汁栓を囲む
再生肝細胞。(×400, H. E.)

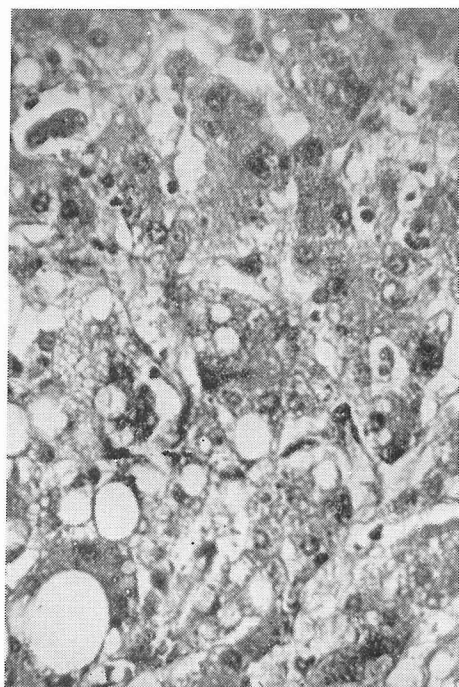


図 5. 第2例 肝偽小葉中心部の肝細胞の
脂肪変性及び胆汁色素の浸淫。壊死, 融解毛
細管の破壊は見られない。(×400, H. E.)

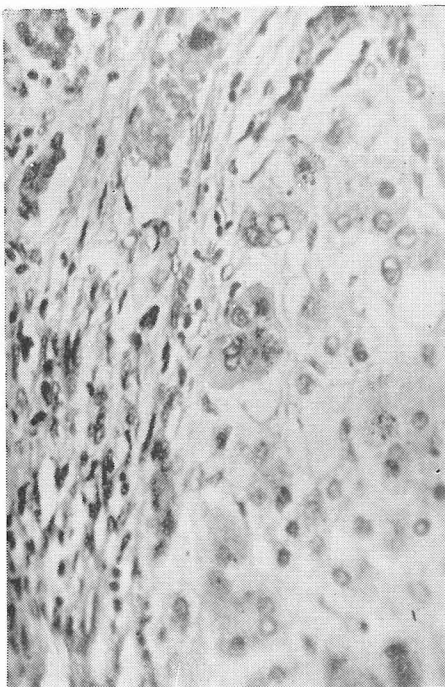


図 6. 第2例 間質内の淋巴球少数の好中
球の浸潤及び血管の充血。偽小葉周辺肝細
胞に胆汁性浸淫が見られる。(×400, H.E.)

を参照するならば、ウィールス性流行性肝炎の先行も亦否定し難い。再生肝細胞芽の一部及び偽胆管内の胆汁の浸淫乃至鬱滞は経過中に於ける胆汁性の因子の附加も推測せられ、又脂肪変性が肝細胞に中等度に起つて居る事は安保の述べるが如き因子も亦考慮せられよう。又第2例は胆汁の浸淫があり、肝細胞の脂肪変性が顕著で、間質内の細胞反応も形質細胞を欠き、却つて好中性白血球の出現を見ている。之が原因に就いて胆毛細管炎の因子が強く考慮せられるが、其の諸組織学的所見よりして、間質性炎と共に天野の述べるウィールス性炎、安保の栄養障碍説も亦否定し難い。只安保は初期に肝細胞の脂肪化を見るが、硬変時には既に脂肪化は消褪しているとして居り、本例は却か其の所見を異にしている。之等両例を通じて、同一の要因に依るものとは考えられぬにも拘らず、肝細胞小葉は何れも結節状を呈し、間質の増生著しく、再生肝細胞芽の形成、偽胆管増生の顕著なる事は小児の年令的特性として理解し得るのではなからうか。尙又両例共に幾つかの要因が重複して作用して居る事も亦考慮されねばならない点であり、小児肝硬変像を複雑化せしめている所以と考えたい。尙天野の述べる如き流行性肝炎

よりの移行に就いては確証を得る事が出来なかつた。

要 約

6才及び2才の2例の小児萎縮性肝硬変剖検例を報告し、其の病理発生機転に二、三の推測を試みた。

文 献

- ①天野重安他；流行性肝炎から肝硬変へ、最近15年間(1937~1951)の日本病理学者の資料に依る病理解剖学的並に地理病理学的研究、総合医学、9；230~242, 1952. ②安保寿；実験食餌性肝硬変、東京医事新誌、71；3~6, 1949. ③石橋豊彦；小児肝硬症、千葉医学会雑誌、25；4, 1, 1949. ④三宅仁他；流行性肝炎について、日本臨床、7；1952. 別刷。⑤内藤仁；小児胆汁性肝硬変症の2剖検例、日病、41, (總會号)；470~472, 1952. ⑥大根田玄寿他；流行性肝炎の1例と特発性急性黄色肝萎縮の4例の病理組織学的検討、日病、40, (總會号)；53~54, 1951. ⑦Rüssle, R.; Entzündung der Leber. Handb. d. Spez. Path. Anat. u. Hist. Bd. 5, 1930. ⑧高木五洋, 今川玄一；家族性小児肝硬変の1剖検例、日病、41, (地方会号)；216~217, 1953.

胃癌發育時に於ける間質多糖類の態度

昭和30年2月12日受付：特別掲載

信州大学医学部病理学教室（指導 石井善一郎教授）

木 村 勇

Tumor Growth and Stromal Polysaccharides of Gastric Carcinoma

Isamu KIMURA

Department of Pathology, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Director: Prof. Z. Ishii)

34 cases of gastric cancer and the same number of specimens of other diseases (gastritis, ulcer and normal stomach) were compared histochemically in regard to polysaccharides of the ground substance of gastric mucosa. 1) At the advancing margin of cancer tissue, the stromal polysaccharides are intimately correlated with collagenic fibers. Cancer can be divided into the following 4 types: a) Non-reactive, b) Polysaccharide, c) Polysaccharide-fibrous, and d) Fibrous type. 2) In this classification of the stroma in gastric cancer, the hypertrophic type (Imai) at the invading front corresponds to (a), while the elongating and sprouting type (Imai) corresponds to (b) and (c). It was confirmed that some relationships exist between the types of cancer growth (Imai) and the stromal P reactions. 3) Even in one subject the quantity and quality of stromal P. are not the same according to the differences