

## 原発性胆汁性肝硬変症にみられた 核内封入体について

武田 泰典

岩手医科大学歯学部口腔病理学講座\* (主任: 鈴木鍾美教授)

[受付: 1982年8月30日]

**抄録:** 肝硬変期の原発性胆汁性肝硬変症 (PBC) 剖検例より得られた肝組織を電顕的に観察し、浸潤リンパ球と肝細胞にみられた核内封入体について報告した。リンパ球にみられた核内封入体は紡錘形で限界膜を有さず、層状ないし網目状の規則的な結晶様構造を呈していた。この核内結晶様封入体は multiple myeloma, Waldenström マクログロブリン血症などの高抗体産生能を呈する疾患でみられるものに極めて類似しており、PBCの免疫異常を形態学的にも示唆する所見と考えられた。肝細胞には類円形で膜構造を有する核内封入体のみられた。この肝細胞の核内封入体はPBCに特異的なものとは考えられなかったが、唾液腺分泌細胞で報告されている核内封入体に類似しており、肝細胞の機能の変化を反映しているものとも考えられた。

### 緒 言

原発性胆汁性肝硬変症 (primary biliary cirrhosis, PBC) は中年以降の女性に好発し、多くは皮膚掻痒感で初発し、その数か月後から出現する慢性の肝内胆汁うっ滞が病変の主体となり、5～6年の経過の後に上部消化管出血、肝不全をきたして死亡する稀な疾患である<sup>1)</sup>。PBCの病因に関しては不明な点が少ないが、肝炎ウィルス、胆汁の代謝異常、薬物による胆汁うっ滞性障害、自己免疫現象等が挙げられている<sup>2)</sup>。なかでも本症では多彩な免疫学的異常、とくに抗ミトコンドリア抗体が極めて高率に認められることから、現在ではPBCは自己免疫疾患と考えるのが妥当のようである<sup>3-5)</sup>。PBCの病理組織像は小葉内胆管ならびに小葉間胆管に特徴的な慢性非化膿性破壊性胆管炎 (chronic nonsuppurative destructive cholangitis, CNSDC) である<sup>6,7)</sup>。すなわち、CNSDC

による肝内胆管系の崩壊の結果、胆管樹がびまん性に分節的に分断され、再生がおこらないためにその部を起点として肝内閉塞性黄疸が生ずる。そして肝内の慢性炎症と実質内の黄疸を基盤として肝細胞の崩壊が主として小葉末梢部からはじまるとともに線維化をきたし肝硬変にいたる。従って病変の主座は肝内胆管の崩壊にあり、肝硬変は病変の終末像である。PBCの超微形態変化についても胆管上皮細胞ならびに肝細胞の変性・崩壊過程を中心に論ぜられている。また、いくつかの症例では肝細胞中に結晶様封入体のみられたことも報告されている<sup>8)</sup>が、その本態については未だ明確ではない。本稿ではPBC剖検例より得られたリンパ球と肝細胞に認められた核内封入体について報告する。

### 試料と方法

剖検例は46歳の女性で、PBCとSjögren症候群のoverlapがみられ、かつsclerodactylia

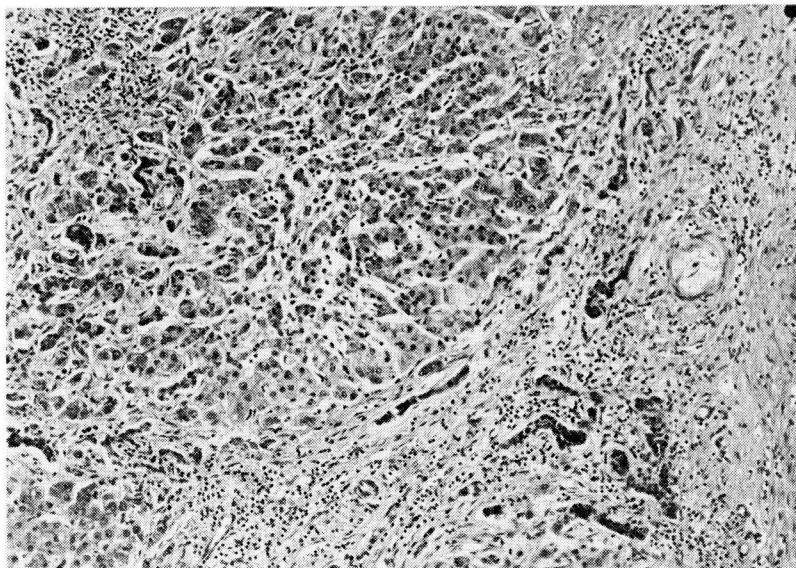
Intranuclear inclusions in primary biliary cirrhosis

Yasunori TAKEDA

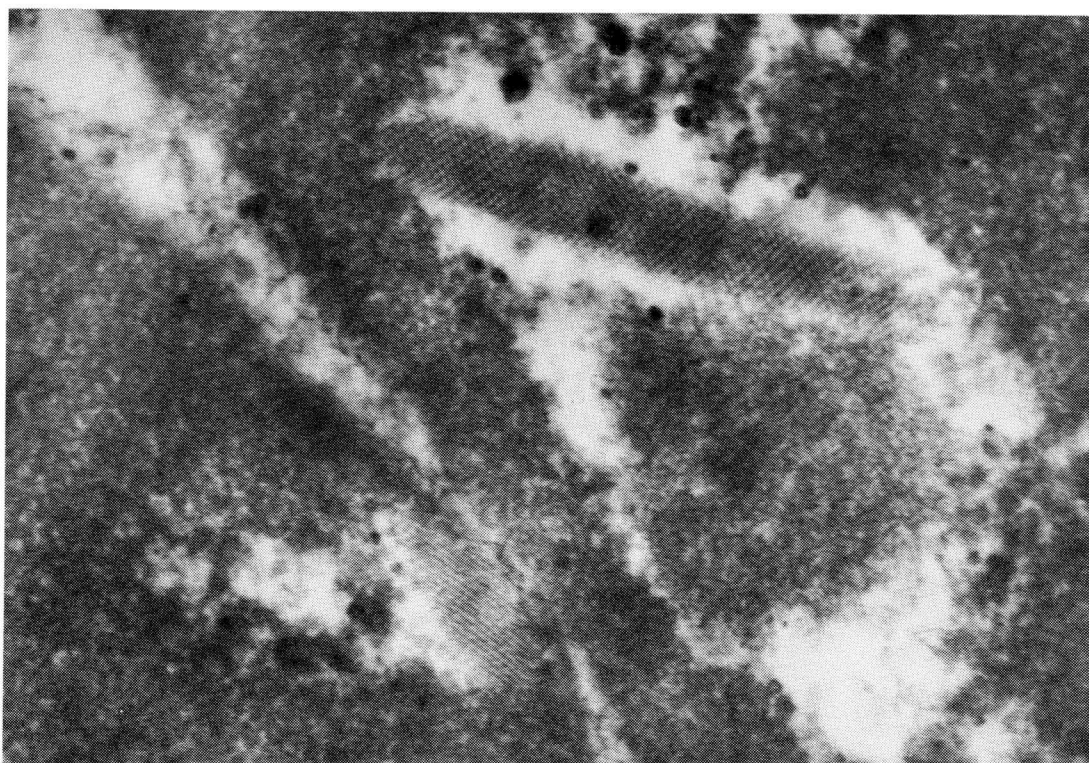
(Department of Oral Pathology, School of Dentistry, Iwate Medical University, Morioka, Iwate 020)

\*岩手県盛岡市内丸19-1 1 (020)

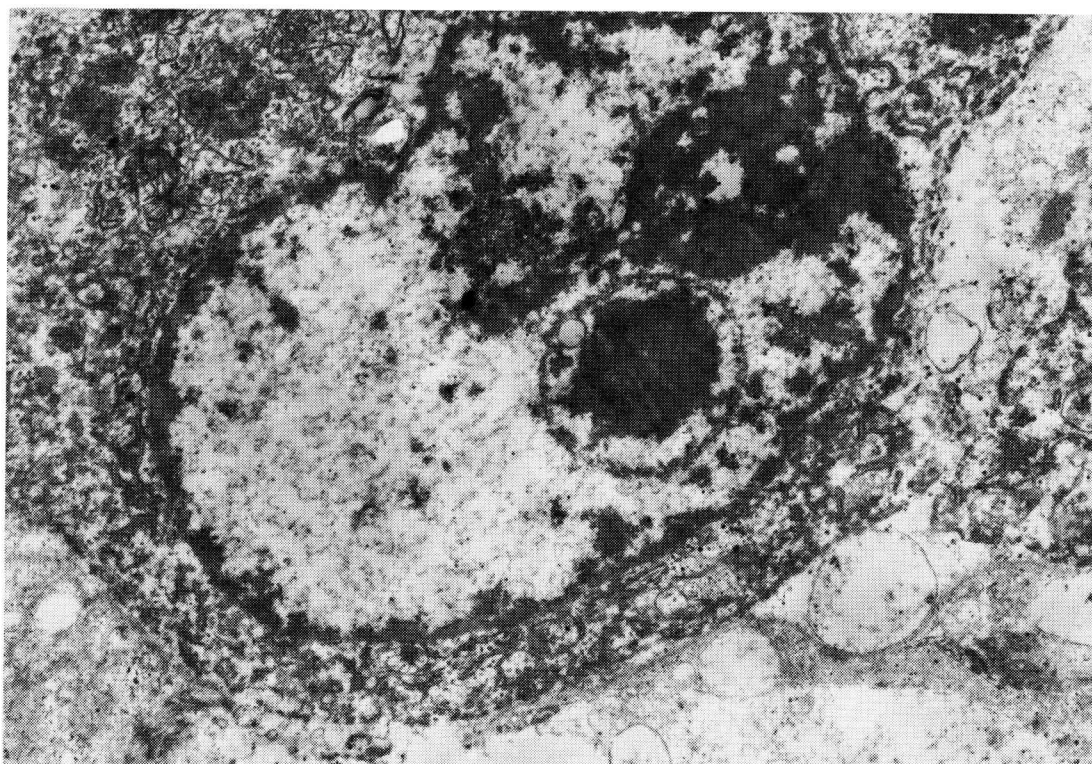
Dent. J. Iwate Med. Univ. 7:188-193, 1982



**Fig. 1.** Light photomicrograph of primary biliary cirrhosis (PBC), in cirrhotic stage. Fibrous tissue encroaches extensively on the hepatic parenchyma and nodular regeneration develops. (HE stain,  $\times 120$ )



**Fig. 2.** Electron microphotograph of intranuclear crystalline inclusions showing regular periodicities found in infiltrated mature lymphocyte. Upper right crystalline inclusion has mesh-like structure, and lower left one has lamellar structure. ( $\times 70,000$ )



**Fig. 3.** Electron microphotograph of intranuclear inclusion found in hepatocyte. This inclusion has double-layered limiting membrane. ( $\times 11,600$ )

を合併していた。なお、症例の詳細については武田らの報告<sup>9,10)</sup>を参照されたい。剖検は死後9時間でなされた。今回の検索にあたっては、10%ホルマリン固定肝組織を0.1M中性磷酸緩衝液にて洗浄後、4.0%グルタルアルデヒド、1%オスミック酸にて再固定し、通法にしたがい電顕用標本とし、日立HU12型電子顕微鏡にて浸潤リンパ球ならびに肝細胞を中心に観察した。

## 結 果

光顕的にはFig. 1に示す如くmicronodularな再生結節とその周囲の線維組織の著明な増生がみられ、ScheuerのPBCの病期分類<sup>6)</sup>ではⅣ期に相当した。また、増生した線維組織内には著明なびまん性のリンパ性細胞浸潤と異型細胞胆管の増生がみられた。

浸潤リンパ球の多くは中型から小型のリンパ

球であり、電顕的に一部のリンパ球の核内に結晶様封入体が認められた(Fig. 2)。この結晶様封入体は紡錘形を呈し、大きいもので長さ約 $1.14\mu$ 、巾約 $0.19\mu$ であった。また、結晶様封入体は層状ならびに網目状の構造を呈していた。層状の構造を呈するものでは約30nmの太さの線状物が約120nmの間隔で平行に走り、また、網目状の構造を呈するものでは層状構造を呈するものが互いに $70^\circ$ の角度をもって重なった所見として観察された。結晶様封入体の周囲には膜様構造はなく、また、周囲のchromatinとの関連は明らかではなかった。なお、リンパ球の細胞質内ならびに小器官内には結晶様封入体は認められなかった。

一方、再生結節内の肝細胞胞体内には粗面小胞体をはじめとする小器官が豊富にみられ、また、胆汁色素顆粒、myelin様構造物、dense bodyなどの存在も顕著であった。核にはほと

んど著変はみられなかったものの、一部において核内に類円形で直径約 $2.5\mu$ の大きさの封入体がみられた (Fig. 3)。この封入体は二重構造を呈する限界膜を有し、中央部は **chromatin** と同程度の電子密度であった。また、封入体の一部には約 $0.3\mu$ の大きさで低電子密度、円形の脂肪顆粒様小体が観察された。なお、細胞質内ならびに小器官内には封入体は認められなかった。

## 考 察

PBCは肝内小胆管に初発する慢性進行性の病変であり、小胆管の崩壊に因る胆汁性肝硬変に進展する予後不良の疾患である。従来より本症の発症機序に関しては種々論ぜられてきたが、現在では活動性慢性肝炎、ルポイド肝炎と同様に自己免疫性肝疾患と考えられている<sup>3,5)</sup>。すなわち、PBCでは **hyper  $\gamma$ -G** (とくに **IgM, G**) がみられると同時に抗ミトコンドリア抗体が高率に検出される。また、その他の特異抗体として抗核抗体、抗平滑筋抗体、抗細胆管抗体などが検出されることから、対応する抗原は胆管上皮細胞ミトコンドリア内膜に局在する **lipoprotein** と考えられている。したがって、PBCにおける電顕的研究も肝内小胆管ならびに肝細胞の変化を中心に検索されており<sup>8,11-13)</sup>、浸潤細胞に関してはあまり言及されていない。勿論、他疾患と同様にPBCにおいてもその病期により浸潤細胞にも種々の変化がみられるものと考えられるが、今回検索した肝硬変期の症例では浸潤細胞の多くは中型ないし小型のリンパ球であった。これらの浸潤リンパ球には形態学的な著変はみられなかったものの、一部ではリンパ球の核内に結晶様構造物の封入が認められた。この様な結晶様封入体は抗体産生能の顕著な病変、すなわち、**multiple myeloma** における **myeloma cell** あるいは **Waldenström** マクログロブリン血症におけるリンパ球などで認められ<sup>14,16)</sup>、形態学的に多彩な構築を呈する。これら免疫蛋白産生細胞にみられる結晶様封入体は抗体産生機序に関連したものか、あるいはある

種の免疫蛋白の凝集したものと考えられる。さらに **Takeda**<sup>17)</sup> は **hyper  $\gamma$ -G** を呈した **Sjögren** 症候群患者の唾液腺に浸潤したリンパ球にも結晶様封入体が認められたことを報告している。今回報告したPBCにおけるリンパ球にみられた結晶様封入体は前記諸病変に出現するものに類似していた。勿論、この様な結晶様封入体はPBCに特異的なものではないが、PBCが抗体産生能の著明な疾患であることを形態学的にも示唆する興味深い所見と考える。

また、**Chedid** ら<sup>8)</sup> はPBCにおける肝細胞胞体内あるいはミトコンドリア内にも結晶様封入体が観察されることを報告したが、この結晶様封入体はPBCに特異的なものではなく、他の肝疾患あるいは正常肝にも観察されている。今回の検索では肝細胞胞体内ならびにミトコンドリア内には結晶様封入体はみい出せなかったが、核内に二重構造の限界膜を有する封入体が認められた。核内封入体に関しては、従来肝細胞にかぎらず、種々の正常あるいは病的細胞に多種多様な封入体が報告されている<sup>18)</sup>。今回観察された核内封入体は類円形で、中央部が高電子密度を呈し、かつその中に脂肪滴様小顆粒がみられた。これらの所見は **Tandler**<sup>19)</sup> が唾液腺で報告している核内封入体の一つに酷似していた。**Tandler**<sup>19)</sup> はこの様な核内封入体は細胞の分泌機能に何らかの関連をもったものと推察している。今回観察された肝細胞の核内封入体は、勿論、PBCに特異的なものではないが、PBCにおける肝細胞の機能の変化を反映しているのかもしれない。種々の疾患時における核内封入体の出現状態を詳細に検索することがその本態解明の一助となるであろう。

## 結 語

肝硬変期の原発性胆汁性肝硬変症 (PBC) における浸潤リンパ球ならびに肝細胞に電顕的に観察された核内封入体について検討を加え、以下の結果を得た。

1. リンパ球にみられた核内封入体は紡錘形で限界膜を有さず、層状ないし網目状の規則的

な結晶様構築を呈していた。

2. この核内結晶様封入体は高抗体産生能を呈する他疾患にみられるものに類似しており, PBCの免疫異常を形態学的に示唆する所見と考えられた。
3. 肝細胞には類円形で膜構造を有する核内封

入体のみられた。

4. この類円形の核内封入体は唾液腺分泌細胞で報告されているものに類似しており, 肝細胞の機能の変化を反映しているものとも考えられた。

**Summary :** Electron microscopic study was made on the liver obtained from an autopsy case with primary biliary cirrhosis (PBC), in cirrhotic stage. In the study, intranuclear inclusions were found in part of infiltrating lymphocyte and hepatocyte, and nature of these inclusions were reported. Intranuclear inclusions, which were found in lymphocyte, had crystalline structure showing regular periodicity. This structure closely resembled the immunoglobulin-crystals which were well known crystalloid inclusion body found in the cases of multiple myeloma and Waldenström's macroglobulinemia. It was worthy of note, because PBC was also associated with hyper-gammaglobulinemia, and frequently showed autoimmune disorders. Intranuclear crystalline inclusion found in the present study suggested morphologically immunological disorder in PBC. Another intranuclear inclusion, which had double-layered limiting membrane, was present in the hepatocyte. Although this intranuclear inclusion was not specific finding in PBC, it was in some way related to the productive processes of the hepatocyte, since it was similar in morphologic characteristics to inclusion found in the secretory cells of the salivary glands.

## 文 献

- 1) Sherlock, S. : Primary biliary cirrhosis (chronic intrahepatic obstructive jaundice). *Gastroenterology* 37 : 574-586, 1959.
- 2) 宮地 徹, 志方俊夫 : 原発性胆汁性肝硬変症, 宮地徹編 : 臨床組織病理学, 第12版, 杏林書院, 東京, p.456, 1978.
- 3) Paronetto, F., et al. : Immunocytochemical and serological observations in primary biliary cirrhosis. *New Engl. J. Med.* 271 : 1123-1128, 1964.
- 4) Donich, D. : The concept of an autoallergic hepatitis. *Proc. R. Soc. Med.* 63 : 527-531, 1970.
- 5) Sherlock, S. : The immunity of liver disease. *Am. J. Med.* 49 : 693-706, 1970.
- 6) Scheuer, P. J. : Primary biliary cirrhosis. *Pro. R. Soc. Med.* 60 : 1257-1260, 1967.
- 7) Ludwig, J., et al. : Staging of chronic non-suppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch. A Path. Anat. Histol.* 379 : 103-112, 1978.
- 8) Chedid, A., et al. : Ultrastructural aspects of primary biliary cirrhosis and other types of cholestatic liver diseases. *Gastroenterology* 67 : 858-869, 1974.
- 9) 武田泰典, 他 : Sjögren 症候群の剖検例, 自験例ならびに日本病理剖検輯報に基づく本邦における剖検の実態, 口病誌, 47 : 11-23, 1980.
- 10) 石川梧朗, 武田泰典 : 最近経験した Sjögren 症候群の 2 剖検例について, 厚生省特定疾患シェーグレン病調査研究班昭和54年度研究業績, p.39-43, 1980.
- 11) Klion, F. M. and Schaffner, F. : Electron microscopic observations in primary biliary cirrhosis. *Arch. Pathol.* 81 : 152-161, 1966.
- 12) Schaffner, F. and Popper, H. : Electron microscopy of small bile ducts in primary biliary cirrhosis. *Am. J. Pathol.* 52 : 14a, 1967.
- 13) Popper, H. and Schaffner, F. : Pathophysiology of cholestasis. *Hum. Pathol.* 1 : 1-23, 1970.
- 14) Brittin G. M., et al. : Intranuclear inclusion in multiple myeloma and macroglobulinemia. *Blood* 21 : 334-351, 1963.
- 15) Argani, I. and Kipkie, G. F. : The cellular origin of macroglobulins, A study of the protein-secreting cells in Waldenström's disease. *Lab. Invest.* 14 : 720-728, 1965.
- 16) 伊藤統一, 他 : K-Bence Jones 蛋白型骨髄腫細胞及び腎内に認められた結晶性封入体の電子顕微鏡的研究, 日血会誌, 33 : 598-617, 1970.
- 17) Takeda, Y. : Histopathological studies of the labial salivary glands in patients with Sjögren's syndrome, Part II : Electron microscopic study. *Bull. Tokyo Med. Dent. Univ.* 27 : 27-42, 1980.

- 18) David, H. : Physiologische und Pathologische Modifikationen der submikroskopischen Kernstruktur, 1. Das Karyoplasma, Kerneinschlüsse. *Z. mikr.-anat. Forsch.* 71 : 412-456, 1964.
- 19) Tandler, B. : Ultrastructure of human labial salivary glands, II. Intranuclear inclusions in the acinar secretory cells. *Z. Zellforsch.* 94 : 555-564, 1969.