616.36-002-036.11:616.342-076

急性肝炎時の胃幽門部、十二指腸における機能的

ならびに器質的変化に関する研究

第 2 編

急性肝炎時の十二指腸粘膜生検組織像について

岡山大学医学部第一内科教室(主任:小坂淳夫教授)

上 田 健 治

[昭和40年6月26日受稿]

1. 緒 言

急性肝炎における十二指腸粘膜の病態については, 主としてレ線学的な病態について粘膜の浮腫,分泌 過多,運動失調が記載され十二指腸炎として報告さ れている¹⁾⁻⁶⁾. 一方,病理学的には,電撃性肝炎 や,重症急性肝炎症例の剖検報告に⁷⁾,十二指腸粘 膜の組織学的な変化についての記載がみられる. し かしながら剖検例の十二指腸粘膜は死後変化即ち, 粘膜上皮,腸上皮の剝離や自家融解が起り,絨毛や 粘膜の病変を組織学的に検討するには問題が多い. また,従来,急性肝炎における十二指腸炎としてレ 線学的に記載されて来た十二指腸粘膜の病態が組 織学的にいかなる変化を生じているかについての 検討は未だ行なわれておらず,空腸粘膜について Astaldi, G. ら⁸⁾ Sheehy, T. W.⁹⁾の報告があるの みである.

そこで著者は、Crosby, W. H. の考案した Intestinal Biopsy Capsule を利用し十二指腸粘膜の生検 を行ない,急性肝炎における十二指腸粘膜の組織像 の変化を臨床経過と共に追求したので報告する.

Ⅱ 検索対象

正常例として21才より45才迄の健康な男子5名を 選び、これを対照とし、岡山大学第一内科に入院し、 病歴、諸種肝機能検査、腹腔鏡所見並びに肝目標生 検を行ない病理組織学的検索により診断を決定した Virus 性急性肝炎の患者、男子9例、女子3例合計 12例について検索した.うち、5例は黄疸期と恢復 期に粘膜生検を行ない得た.(TABLE2-1, 2-2)

Ⅲ 検査方法

 Intestinal Biopsy Capsule およびその挿入法¹⁰ Crosby, W. H. らが考案した Intestinal Biopsy Capsule は直径 11mm,長さ 20mm の金属円柱で 内部にメスのついたシリンダーがスプリングの力で 回転するしくみになつており,直径 3mm のポリ エチレン管を介して空気陰圧 15cm 水柱で引金が はずれ直径4mm の窓から陰圧により吸引された小 腸粘膜が切断される.

Capsule の挿入法は十二指腸 / ンデを嚥下させる 方法と同じ要領で,早朝空腹時,門歯より40 cm ま で Capsule を嚥下させ,その後右側臥位,次いで背 臥位をとらせ十二指腸液の流出を認めたならば被検 者に自由な体位をとらせな がら徐々に門歯より 90 cm まで嚥下させた.生検部位の決定はレ線透視下 で行ない,十二指腸第三部起始部の粘膜の生検を行 なつた.

2) 生検後の処置

生検後は約4時間ベットに臥床,安静,絶食させ, 24時間体温,脈拍,血圧,局所の所見,疼痛の有無 に注意し,昼食はパン,牛乳,軟菜を与え,夕食は 普通食とした.重篤な偶発症は全例に認めなかつた が,生検後の屎潜血反応を Pyramidon 法により検 討すると生検後2日目に35.7%陽性化したが,3日 目にはすべて陰性化した.

3) 人工的産物 (Artifact) に関する検討

Intestinal Biopsy Capsule を用いる小腸粘膜生 検は 15 cm 水柱陰圧による吸引生検法なので,陰圧 による絨毛形態の変化,絨毛上皮細胞成分の変化, 固有層における細胞成分の変化などが考えられる.

そこで成犬をラボナール麻酔下に開腹し、十二指

Group	Average Villous Height and Range	Average Villous Width and Range	Average Mucosal Thickness and Range	Average Number of Goblet Cell per Epithelial Cells %
Surgical Biopsies Suction Biopsies by Negative Pressure	645±57(720 to 490)	168±12(180 to 150)	185±21(245 to 120)	3.8
15 cm Water	$667 \pm 62(728 \text{ to } 490)$	172±11(185 to 150)	174±17(225 to 120)	4.2
20 cm Water	654±64(710 to 440)	106±14(190 to 160)	182±14(225 to 140)	3.9
30 cm Water	$660 \pm 55(735 \text{ to } 495)$	$165 \pm 10(180 \text{ to } 150)$	$170 \pm 15(225 \text{ to } 135)$	4.1

TABLE 1 Average Measurement of Mucosal Elements in Duodenal Biopsies of Dogs by Various Negative Pressure

1. Symptoms and Acute Liver Function Test at the Time of Intestinal Biopsy

Case No	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Age	41	29	36	20	23	23	18	31	50
Sex	м	м	М	м	м	м	м	F	F
Days after Onset	15	90	66	27	10	19	20	25	13
Symptoms	1								
Malaise & Fatigue	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Jaundice	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Vomiting & Nausea	+	+		+	+	-	+	+	+
Abdominal Discomfort	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Anorexia	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Liver Function Test									
Urinary Urobilinogen	+	+	+	+	÷	+	+	+	+
Serum Bilirubin mg/dl									
Total	2.24	13.52	3.48	15.24	2.85	5.28	10.36	7.56	5.64
Direct	1.66	9.84	2.24	13.28	1.85	3.78	7.68	5.64	4.28
B.S.P. Retention % at 45	7.5			7.5					
Serum Protein g/dl	6.5	7.0	6.7	10.0	6.9	6.6	7.4	7.2	6.7
Gamma Globulin <i>%</i>	32.3	34.0	16.3	24.8	25.3	22 . 0	26.5	32.7	31.5
A/G ratio	0.79	0.71	0.86	0.63	0.67	1.2	0.90	0.68	0.64
Nonspecific Serum Protein									
Reaction									
Takata Test	+	—	-	+	±	±	+	+	+
T. T. Test	5.2	4.3	4.0	9.0	4.8	5.6	7.8	9.5	6.5
C. C. F. Test	+	-	-	.+	±	+	+	+	+
CoR Test	R7	R4	R4	R8	R6	R6	R7 [′]	R7	R4
Zinc Sulfate									
Turbidity Test	16.6	8.5	9.2	14.8	9.2	13.1	16.0	10.8	
S-GOT Gamma/cc	29	18	57	38	48	62	96	42	54
S-GPT Gamma/cc	22	12	46	96	80	74	31	39	98
Serum Alkaline Phosphatase									
Bodansky Units	6.5	12.1	7.6	12.5	7.2	7.0	10.6	7.5	6.7

Hepatitis in Icteric Stage

TABLE	2
-------	---

2. Symptoms and Liver Function Test at the Time of Intestinal Biopsy

Case No	7	8	9	12	13	15	16	17
Age	29	36	20	18	31	30	25	31
Sex	М	м	М	М	F	м	м	м
Days after Onset	130	91	90	105	60	240	128	120
Symptoms								
Malaise & Fatigue	-	-	—	_	—	+	+	+
Jaundice	-		_	—	—	—	-	
Vomiting & Nausea	-			-	-	—	-	
Abdominal Discomfort	-	—	-	+	_	+	- 1	+
Anorexia	+	-	-	—	_	-	-	—
Liver Function Test								
Urinary Urobilinogen	-	_	-	—	—	-		+
Serum Bilirubin mg/dl								
Total	1.85	0.90	0.85	0.90	1.09	0.71	0.90	0.71
Direct	1.09	0.33	0.33	0.33	0.53	0.14	0.14	0.33
B.S.P. Retention% at 45	2.5	0	0	2.5	0	2.5	2.5	2.5
Serum Protein g/dl	7.2	6.4	7.4	7.0	7.7	7.4	7.6	7.5
Gamma Globulin %	28.0	15.9	24.3	29.3	31.0	24.0	25 .5	30.4
A/G ratio	0.71	1.24	1.0	0.90	0.80	1.0	0.87	0.68
Nonspecific Serum Protein								
Reaction								
Takata Test	-	_	-	-	-		-	_
T. T. Test	4.6	3.8	4.1	4.2	4.3	3.5	3.7	4.3
C. C. F. Test	-	-	_	-	-	_	-	-
CoR Test	R5	R4	R4	R4	R5	R4	R5	R4
Zinc Sulfate		[
Turbidity Test	7.0	7.2	7.8	8.5	8.5	8.8	7.5	9.5
S-GOT Gamma/cc	33	13	11	32	15	27	30	38
S-CPT Gamma/cc	21	8	5	33	4	19	28	26
Serum Alkaline Phosphatase								
Bodansky Units	4.8	5.4	4.6	4.0	4.2	4.1	4.4	4.0

Acute Hepatitis during Recovery

腸粘膜を外科的に切除した対照例と,胃大弯を切開 し Biopsy Capsule を十二指腸に挿入し 15 cm 水柱, 20 cm 水柱, 30 cm 水柱陰圧でそれぞれ粘膜生検を行 ない,絨毛の形態,絨毛の高さ,絨毛の巾,腺層の 厚さ,さらに絨毛上皮細胞1000個中の杯細胞数につ いて検討を加えた.(TABLE1)この結果,絨毛の 形態を除いて他の因子は陰圧による影響を考慮する 必要はない.一方絨毛の形態についてみると,生検 片の辺縁では絨毛内,固有層内の充血,固有層血管 の破綻による形態の変化が高度に認められた.従つ て病理組織学的検索には生検片の辺縁は使用せず, 陰圧による影響を認めなかつた中央部を選んだ. 4) 生検材料の取り扱い方と病理組織学的検査

生検切除した粘膜は,生検組織の収縮を出来るだけ防ぐため,直ちに生理食塩水にしたした濾紙上に粘膜層を上にし伸長し過ぎないようにはりつけ 4°C 10%フォルマリン生理食塩水に固定した.

染色は Haematoxylin-Eosin 染色, Azan 染色, Bielschowsky 鍍銀 Pap 氏変法, Van Gieson 氏染色, 過沃度酸 Schiff 反応を行なつた. 絨毛の形態の検 索には連続切片による立体観察を行ない,連続切片 作成は粘膜筋層に垂直にミクロトームの刄を入れて 行なつた. 絨毛形態の変化が人工産物と判断される 標本は観察から除外した¹¹⁰. 5) 十二指腸粘膜生検組織の検討項目

次の項目について各染色方法につき検討した.

- A. 絨毛に関する項目
 - 1. 高さ並びに巾の計測
 - 2. 絨毛上皮細胞の配列,形態
 - 3. 絨毛上皮細胞の核の配列,核の異常
 - 4. 絨毛上皮細胞内空胞中にみられるリンパ球数
 - 5. 絨毛上皮細胞間にある杯細胞数
 - 6. 絨毛基底膜の断裂
- 7. 間質におけるリンパ球,形質細胞の浸潤
- B. 腺層に関する項目
 - 1. 腺層の厚さの計測
 - 2. 細胞分裂指数
 - 3. 陰窩上皮細胞の配列,形態
 - 4. 陰窩上皮細胞内空胞中にみられるリンパ球の 数
 - 5. 陰窩上皮細胞間にある杯細胞数
 - 6. 陰窩頸部および絨毛間における滲出性病変
 - 7. 陰窩における粘液の潴溜

これらの変化を表記しA−7, B−6, B−7については、これを正常、軽度の変化、中等度の変化、 高度の変化に分け、それぞれ(−)、(±)、(+)、 (+)の符号で表現した。

6) 絨毛の高さ,巾,腺層の厚さの測定方法および形態の観察

正確に粘膜筋層に垂直に切った厚さ 15µ の連続 切片100枚を作製し Haematoxylin-Eosin 染色を行 ない,粘膜の形態を Abbe 氏描画装置で一枚一枚 タイプライター用紙上に長さ100倍に拡大描写した ものについて計測し,形態を連続的に観察した.絨 毛の高さは粘膜筋板上面より絨毛の尖端までとし, 連続切片における最高値を絨毛の高さとし,絨毛の 巾はその最も巾の広い部分を測定した.腺窩の厚さ は粘膜筋板上面より絨毛を除いた固有層の厚さを計 測し,それぞれ100で除して数値を求めた.

絨毛の形態は連続的に観察し次の5つの形態に分類 した。

1. 成書¹²⁾¹³⁾ に正常像と記載されている円柱状 絨毛--normal formed Villi

絨毛下端あるいは絨毛中央より分枝せるもの
 -branching Villi

3. 絨毛がアーチ状で左右の絨毛が融合した如き 形態のもの-fus.d Villi (bridging Villi¹⁴))

4. 絨毛の先端が大きく, 頸部が細く, 高さの減 少したもの—club-shaped Villi 5. きのこ状の絨毛-mushroom-shaped Villi

7) 細胞分裂指数の計算は Leblond, C. P. ら15 の方法に従つた.上皮細胞,杯細胞の核2000個を観察し,その間にみられる分裂細胞の数を数え,その 割合を分裂指数とした.

Ⅳ 検査方法

1) 正常対象の十二指腸粘膜生検像

5 例の正常対照群の絨毛 131 個について観察した 結果 (TABLE 3) normal formed Villi (Fig. 4) が 88.5%を占め、branching Villi が 8.4%, fused Villi が3.0%であつた. 高さ、巾、腺窩の厚さにつ いてみると (TABLE 4) (Fig1.2.3.)正常対照群の 絨毛の高さの分布範囲は 26E~610µ で、その平均 値は 487±57µ (標準 偏差) である. 巾の分布域は 59~260µ で、その平均値は 140±41µ である. 腺 層の厚さの分布域は 60~225µ で平均値は 142± 28µ である.

組織学的に検討すると(Fig.4) は粘膜,粘膜筋 板を含み生検された像を示す.組織所見は成書^{11,112)} の記載に等しいが,絨毛上皮には自家融解,象離は 認められない.絨毛は長軸に平行に,粘膜筋板に垂 直に切断され,長円柱状で,上皮細胞は連続した基 底膜の上面にあり,上皮細胞核はその下部にある. これらはいずれも規則正しく配列している.杯細胞 は絨毛の下部に多く認められ,粘膜固有層に平滑筋 細胞,毛細血管があり,リンバ球,好中球,好酸球, 形質細胞を認める.絨毛上皮細胞内にはリンバ球を 散見するが,好酸球は全く認めない.下部に Lieberkühn 氏腸腺を認める.

2) 急性肝炎黄疸期の十二指腸粘膜生検像

定型的な急性肝炎の経過をたどつた9例の症例 についてその黄疸期の絨毛の形態を観察すると,

(TABLE 3) 正常形態を示すものは減少し、(68.0 %) branching Villi 9.4%, (Fig. 5) fused Villi0.8 %, (Fig. 6) Club-shaped Villi (Fig. 7) が13.5%, mushroom-shaped Villi (Fig. 8) が8.6%と増加し, 形態的な変化を多く認める.

絨毛の高さ, 巾, 腺層の厚さについてみると, (TABLE 4)(Fig. 1. 2. 3.)絨毛の高さの分布域は225 ~572μ で, その平均値は413±53μ と正常群に比較 して低くなつている. 巾の分布域は65~270μ で, その平均値は168±37μ である. 腺層の厚さの分布 域は70~230μ で平均値は135±30μ である.

組織学的に検討すると,各症例の組織学的変化は

1002

Group and Case	No.	measured No. of Villi	Normal Formed Villi	Branching Villi	Fused Villi	Club-shaped Villi	Mushroom- shaped Villi
Control 5 Cases	1	35	31	3	1	0	0
Control 5 Cases	2	33	31	2	0	0	o
	3	13	12	1	0	0	0
	4	25	22	2	1	0	0
	5	25	20	3	2	0	0
		131	116	11	4	0	0
		(100%)	(88.5%)	(8.4%)	(3.0%)	(0%)	(0%)
Acute Hepatitis	6	25	15	3	1	4	2
	7	28	14	3	1	6	4
in leteric Stage	8	23	18	2	0	2	1
9 Cases	9	32	25	3	0	2	2
	10	30	26	2	0	2	0
	11	28	16	2	0	6	4
	12	30	22	2	0	4	2
	13	30	20	3	0	• 4	3
	14	18	10	2	0	3	3
		244	166	22	2	33	21
		(100%)	(68.0%)	(9.4%)	(0.8%)	(13.5%)	(8.6%)
Acute Hepatitis	7	25	18	6	2	0	0
- 	8	30	23	6	1	0	0
during Recovery	9	33	21	6	1	0	1
8 Cases	12	31	26	3	1	1	0
	13	28	20	6	2	0	0
	15	25	20	3	2	1	1
	16	23	20	3	1	0	0
	17	20	16	3	0	1	0
		215	164	36	10	3	2
		(100%)	(76.3%)	(16.7%)	(4.6%)	(1.4%)	(0.9%)

TABLE 3 Various Duodenal Villous Shapes in 5 Control Subjects compared with Hepatitic Patients

TABLE 4

Average Measurements of Various Mucosal Elements in the Duodenal Biopsies of

Controls and Acute Hepatitis

Group and Case No.		Average Vi &.	llous Height Range	Averag Width	e Villous &. Range	Average Mucosal Thickness &. Range		
		measured No.		measured No.		measured No.		
Control 5 Cases	1	35	400~500	35	59~208	68	60~200	
	2	33	412~610	33	82~260	66	90~225	
	3	13	416~562	13	102~211	26	120~215	
	4	25	265~610	24	79~216	47	91~220	
	5	25	285~530	25	60~230	47	68~215	
		131	265~610	130	59~260	254	60~225	
		M±s=4	$M \pm s = 487 \pm 57$		$M \pm s = 140 \pm 41$		$M \pm s = 142 \pm 28$	

上田健治

Acuto Hopatitia	6	25	340~410	25	80~270	51	70~105	
Acute nepatitis	7	28	360~516	28	90~265	56	95~208	
in Icteric Stage	8	23	290~520	23	80~260	47	$120 \sim 225$	
9 Cases	9	32	267~572	32	85~255	64	9 1~22 0	
	10	30	260~557	30	6 5~270	61	104~210	
	11	28	250~557	28	65~215	56	120~230	
	12	30	255~510	30	89~250	6 0	94~215	
	13	30	270~535	30	85~270	60	100~220	
	14	18	225~ 525	18	103~270	36	85~213	
		244	225~5 72	244	65~270	419	70~230	
		M±s=4	$M \pm s = 413 \pm 53$		68±37	$M \pm s = 135 \pm 30$		
Acuto Honstitis	7	25	400~561	25	95~245	50	100~168	
Acute nepatitis	8	30	385~645	30	89~220	61	72~230	
during Recovery	9	33	388~602	33	88~249	65	84~213	
8 Cases	12	31	483~5 6 4	31	99~240	62	122~230	
	13	28	430~581	28	108~240	46	102~219	
	15	25	510~619	25	108~245	51	92~230	
	16	23	310~645	23	133~240	46	108~225	
	17	20	310~640	20	109~210	40	122~230	
		215	310~645	215	88~249	421	72~230	
		M L = 5	97	M + n - 1	150 -+ 30	M+a-1	65 + 32	

Fig.	1	Height	Distri	oution	of	Duodenal	Villi
		in	Acute	Hepat	iti	3	

Control	5 Cases (C
Acute Hepatitis in Icteric Stage	9 Cases >	K
Acute Hepatitis during Recovery	8 Cases	



Villous Height

Fig. 2 Width Distristibution of Duodenal Villi in Acute Hepatitis

Control	5 Cases	0
Acute Hepatitis in Icteric Stage	9 Cases	х
Acute Hebatitis duriug Recovery	8 Cases	•



Fig. 3 Thickness Distribution of Duodenal Mucosa in Acute Hepatitis



Mucosal Thickness

Control	5 Cases	0
Acute Hepatitis in Icteric Stage	9 Cases	×
Acute Hepatitis during Recovery	8 Cases	•

TABLE 5-1, 5-2 に表記した。絨毛上皮細胞 の配列は不規則で、(Fig.7)細胞は短小化している。 上皮細胞核の配列も上皮細胞の下端に配列せず、不 正で,核の大小不同,核濃縮を認め,核小体の不明 なものもある。絨毛上皮細胞内にある空胞中に認め られるリンパ球の数は増加し,核下部,核上部など に不規則に認められる。(Fig.9)一部の症例では (No.7, No.9) 絨毛間質に好酸球が増加し, さら に基底膜をこえ、上皮細胞間に好酸球が認められる. (Fig. 10) 杯細胞は増加し, 絨毛の尖端部 (Fig. 7) にも認められ、粘液分泌の像が強く認められる、基 底膜は一部に破綻を認め,その部分にはリンパ球, 好中球が増加している.間質にはリンパ球,形質細 胞の浸潤増加を認める、これらの変化は一般に急性 期ほど高度に認められ,また,形態的に変化の強い 絨毛ほど変化が高度である. fused Villi では絨毛の 変形により, 陰窩が長く深くなつている. (Fig. 11) 陰窩上皮細胞にも絨毛上皮細胞と同様に配列の不正, 細胞の短少化を認める、核の配列は細胞底に不規則 に認められ、大小不同を伴う、これらの変化も形態 の変化の著しい絨毛下の陰窩に高度に認められる. 陰窩上皮細胞内のリンパ球は増加し、杯細胞も著明 に増加している。陰窩には粘膜の潴溜を認め、(Fig. 12) 陰窩頸部より絨毛間に滲出性の炎症性変化を認

Group and Case No		Epithelial Cell of Villi		Nuclei of Epithelial Céll			Number of Lymphocyte Nuclei lytng	Numbér of	Basement	Cellular Infiltration in villous Stroma and
	o	O	derly Size	Arragement Basal Orperly		Size	in Vacuoles within Epithelium	in Villi	Membrane	Propria (Lymphocyte & plasmacytic Cell)
	6	No	reduced to low	No	No	Vary, pycnotic Vary, pycnotic	increased	increased	damaged in places damaged in places	++
Acute	7	No	reduced to low	No	No		increased	increased		++
Hepa-	8	Yes	N	No	No	N	increased	increased	N	- 1
titis :	9	No	N	No	No	N	increased	increased	N	++
in Icteric	10	No	reduced to low	No	No	Vary,	increased	increased	damaged in places	+
Stage 9 Cases	11	No	reduced to low	No	No	pycnotic Vary, Vary. pycnotic	increased	increased	damaged in placfs damaged in places	+
	12	No	reduced to low	No	No		increased	increased		++
	13	Yes	N	Yes	Yes	N	increased	N	N	- 1
	14	No	reduced to low	No	No	Vary, pycnotic	increased	increased	damaged in places	++

TABLE 5

上田健治

Acute	7	Yes	N	No	No	N	N	N	N	
Hone.	8	Yes	Ν	No	No	N	N	N	N	-
titis	9	Yes	Ν	Yes	Yes	N	Ν	N	N	-
during	12	Yes	N	Yes	Yes	N	N	N	N	-
Reco-	13	Yes	N	Yes	Yes	N	N	N	N	-
very	15	Yes	N	Yes	Yes	N	N	N	N	_
8	16	Yes	Ν	Yes	Yes	N	N	N	N	-
Cases	17	Yes	N	Yes	Yes	N	N	N	N	

N = normal

TABLE 5

2. Summary of Histrogic Observationsn of Duodenal Biopsies of Acute Hepatitis

Group and Case No	-	Epithelial Cell of Crypt Orderly Size		Nucl C Arra Basal	lei of Epi Cell of Cry gement Orderly	tbelial ypt Size	Numbers of Lymphocyte Nuclei lying in Vacuoles within Epithelium	Nnmbers of Goblet Cell in Crypt	In Crypt full of Mucous	Exsudate in Necks of Crypt
	6	No	reduced to low	Yes	No	Vary	increased	increased	+	++
. .	7	No	reduced to low	Yes	No	Vary	increased	increased	+	++
Acute	8	Yes	N	Yes	Yes	N	N	N	-	_
Hepa- titis in Icteric Stage 9 Cases	9	No	reduced to low	Yes	No	Vary	increased	increased	+	+
	10	No	reduced to low	Yes	No	Vary	increased	increased	+	+
	11	No	reduced to low	Yes	No	Vary	increased	increased	+	+
	12	No	reduced to low	Yes	No	Vary	increased	increased	+	++
	13	Yes	N	Yes	Yes	N	N	N	_	_
	14	No	reduced to low	Yes	No	Vary	increased	increased	+	++
Acuto	7	Yes	N	Yes	Yes	N	N	N	_	_
Hepa-	8	Yes	N	Yes	Yes	N	N	N	-	-
titis	9	Yes	N	Yes	Yes	N	N	N	-	-
during	12	Yes	N	Yes	Yes	N	N	N	-	-
Reco-	13	Yes	N	Yes	Yes	N	N	N	· _	-
very	15	Yes	N	Yes	Yes	N	N	N	-	
8	16	Yes	N	Yes	Yes	Ν	N	N	-	-
Cases	17	Yes	N	Yes	Yes	N	N	N	-	-

N = normal

め, 滲出物の中に剝離細胞, 裸核が存在する. これ らの変化は急性期に強く認められる. (Fig. 13)

3) 急性肝炎恢復期の十二指腸粘膜生検像

黄疸が消褪した恢復期における絨毛の形態を観察 すると、(TABLE 3) 正常形態を示すものが増加す る.一方, 絨毛の高さの低い Club-shaped Villi は 1.4%, mushroom-shaped Villi は0.9%と減少し, 長い形態の branching Villi (16.7%) fused Villi (4.6%) (Fig. 14) が増加してくる. 絨毛の高さ, 巾, 腺窩の厚さについてみると, (TABLE 4)(Fig. 1.2.3.) 絨毛の高さの分布域は 310~645µ で, そ の平均値は 537±52µ と高くなつている. 巾の分布 域は 88~249µ で, その平均値は 159±30µ である. 腺層の厚さの分布域は 72~230µ で, その平均値は 165±32µ と増加の傾向を認めた.

各症例の組織学的変化は TABLE 5 - 1, 5 - 2 に表記した. 絨毛上皮細胞の配列,大きさは正常で, 核の変化も認められず,上皮細胞空胞中に認められ るリンパ球は正常範囲内となり,基底膜も連続的で, 間質の細胞浸潤も正常範囲である. 陰窩上皮も全く 正常像となり,陰窩上皮中のリンパ球,陰窩の杯細 胞数も正常で,陰窩に粘液の潴溜もなく陰窩頸部に も滲出性病変を認めない. これらの所見は絨毛の形 態的変化の強い branching Villi においても同様で ある.

同一症例で,黄疸期と,2乃至3ケ月後の恢復期 と2回生検を行ない得た5症例についてみても,黄 疸期にみられた,形態の変化,絨毛上皮細胞の変化, 間質の細胞浸潤,滲出性病変は,恢復期には全例に 認められず,黄疸の消褪と共に急速に変化したもの と考えられる.

4)臨床診断と細胞分裂指数(TABLE 6)
 正常対照群の細胞分裂指数は平均 2.99±0.19%
 (標準誤差)で,3.00~3.23%の間に分布する。

急性肝炎黄疸期の細胞分裂指数は,正常対照群よ り低下し,1.87±0.29%で,分布範囲は広くなり, 1.47~2.30%の間に分布する。とくに,血清ビリル ビン値の高い症例に低下の傾向が著しいのを認めた。

急性肝炎恢復期の細胞分裂指数は平均3.30±0.52 %と増加し,2.55~4.47%の間に分布する。

5) 症例について

No. 7 29才 男

家族歴 実父60才で肝疾患にて死亡

既往歴 特記すべきものはない

現病歴 昭和34年5月下旬,過労の傾向にあつた が次第に食思不振,全身倦怠感を来し,39°Cの発 熱,次いで悪心,嘔吐を伴うようになり肝炎の診断 の下に治療を受けた。しかし1週間後に黄疸を来し, 次第に高度になり,昭和34年6月17日より某病院に 入院し治療を受けたが黄疸は怪快の徴なく,高度黄 疸を主訴として同年8月25日に岡山大学第一内科に 入院した。

入院時所見 体重 62kg,皮下脂肪組織及び筋肉 の発育中等度,顔色及び皮膚は黄疸色高度,全身 皮膚に線状の搔傷を認めた、脈搏は正常,眼瞼結 TABLE 6

Mitotic Index in the Duodenal Biopsies of Controls

and Acute Hepatitis

(established by counting 2,000 Nuculei of Epithelial Cell)

Group and Case	No.	Mitotic Index		
- · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	1	3.23		
	2	3.27		
Control 5 Cases	3	2.36		
	4	3.00		
	5	3.10		
		$M \pm s = 2.99 \pm 0.19$		
	6	2.30		
	7	1.47		
Acute Henesitis	8	1.65		
in Icteric	9	2.18		
Stage	10	2.05		
9 Cases	11	2.10		
U Cabes	12	1.50		
	13	1.73		
	14	1.87		
		$M \pm s = 1.87 \pm 0.29$		
	7	3.07		
	8	3.51		
Acute Hepatitis	9	4.47		
during	12	2.89		
Recovery	13	2.55		
8 Cases	14	2.95		
	16	4.14		
		$M \pm s = 3.30 \pm 0.52$		

膜に貧血を認めないが,眼球結膜は高度黄染,両側 ステノン氏管開口部は浮腫状,頸部諸臓器に著変は 認めない。胸部は打聴診で異常なく,肺肝境界は第 6 肋間,肝は2横指触知,表面平滑で辺縁は鈍,硬 度はやや増加し圧痛がある。脾1横指触知し,脾濁 音界の拡大を認める。腹水,鼓腸,静脈怒張は認め ない。血圧 118~84 mmHg

諸検査成績

血液像 血色素量 94% (Sahli 法),赤血球数 442 万,色素指数1.06,白血球数5400,百分率では好中 球57% (桿状核1.0%),好酸球1.5%,リンパ球39 %,単球2.5%,網状赤血球2%,血小板 178,000 (Fonio 法),出血時間4分,凝固時間の開始3分, 終結10分,ルンペル・レーデ氏現象陽性,Fibrinogen 32 Wohlgemut Unit, Prothronbin 值 18秒, V K 不足度中等度延長,赤血球抵抗正常值

肝機能検査成績 (TABLE 2 - 1) No. 7 に記載 尿所見 黄褐色,透明,酸性,比重1020, Gmelin 反応(壮), Urobilinogen 陽性

屎所見 淡褐色,屎 Urobilinogen 1日量112mg 胃レントゲン検査 発病後3ケ月,黄疽極期の胃 十二指腸所見は,胃緊張度亢進,分泌過多,レリー フの粗大化を認める.十二指腸下行脚では乳頭部を 中心に透視上しばしば,逆蠕動を認め,下行脚より 下水平部にわたり造影剤のうつ滞像を認めた.

腹腔鏡検査所見 肝は両葉共に緑黒色に腫大し, 硬度正常,辺縁鈍,胆蜜は正常大で総胆管には異常 所見を認めない。

肝目標による肝組織像 中心静脈周囲に胆栓形成 がつよく,類洞の拡張が高度である。個々の肝細胞 の変性,え死を認め,肝細胞の大小不同が中心帯, 中間帯に著しく,細胞体は好酸性細胞の出現や,水 腫性腫脹を認め,胆汁色素沈着が著しい。グリソン 氏鞘には単球,リンパ球の浸潤が中等度にあり,少 しの多核白血球の浸潤を認めた。これらの結果によ りビールス性細胆管性肝炎と診断した。

黄疸極期の昭和34年9月2日に第1回の十二指腸 粘膜生検を行なつた。(Fig. 7.8.9.12.13.)

連続切片により立体的に28ケの絨毛を観察した結 果,絨毛は正常形態を示すもの50%, Club-shaped Villi 21.4%, (Fig.7) mushroom-shaped Villi 14%, (Fig.8) と短小な絨毛の数が増加している。細胞分 裂指数はこれと並行して1.47と低下が著しい。

絨毛上皮細胞の大きさは大小不同で、多くは短小化し、核の配列も不正で、核濃縮を認め、絨毛上皮細胞間に多数の杯細胞を混じ、分泌像が強く認められる。絨毛上皮細胞内にはリンパ球が認められ、その部の基底膜は破綻、断裂しており、絨毛間質にはリンパ球、形質細胞の浸潤増加が著しい。陰窩上皮細胞にも同様の変化を認める。陰窩には粘液の潴溜、絨毛間には滲出液の潴溜を認め、粘膜の高度の炎症性変化が認められた。

第2回目の十二指腸粘膜生検は黄疸が消失した第 130病日に行なつた。

絨毛28ケについてその形態を観察すると,正常形態を示すものが72%で正常対照例の絨毛の形態に近くなる.他方 branching Villi が20%と分枝した長い絨毛が増加する.細胞分裂指数はこれと平行して3.07と増加する.絨毛上皮細胞,陰窩細胞の形態的変化,間質,絨毛間の炎症性変化は全く認めない.

すなわち,恢復期においては炎症性所見は全く消失 している.

V 総括並びに考按

緒言に述べた如く,急性肝炎における十二指腸粘 膜の病変については、レ線学的に十二指腸炎として 報告されているが¹⁾⁻⁶⁾,未だ組織学的な検査がなさ れていない.一方,急性肝炎における十二指腸粘膜 の病理組織学的研究は剖検例について小橋の報告が ある⁷⁾.しかしながら電撃性肝炎や,重症例の剖検 例であり,粘膜の死後変化も加わり,急性肝炎の十 二指腸粘膜の病理組織像を論ずるには問題が多い.

小腸粘膜の生検組織片については、Astaldi, G. ら⁸⁾ Sheehy, T.W. ら⁹⁾ の報告があり,いずれも 急性肝炎黄疸期の空腸粘膜生検像について報告して いるが,粘膜の形態的な変化を数量的に検討して記 載しておらず,また,急性期の変化を同一症例につ いて経過を追つて検討していない.そこで出来るだ け同一症例について経過を追つて十二指腸粘膜生検 を行ない,病理組織学的に検討し,粘膜の形態的変 化を連続切片により立体的に観察し,形態的な変化 を数量的に記載検討した.

1) 正常対照群の十二指腸粘膜生検像

十二指腸絨毛は解剖学的部位により変化が多いと され¹³⁾, また生検組織についても形態の変化が多い とされている¹⁴⁾. そこで著者は生検部位をレ線的に 確実に決定し得る十二指腸第三部起始部に選び, 連 続切片により1ケ1ケの絨毛の形態を連続的に観察 し絨毛の形態を分類した.また,絨毛は種々の条件 によつてもその高さ,巾,腺層の厚さが変化するの で¹⁶⁾,動物実験により生検の際の陰圧による影響を 検討し,また,生検組織片は4°C 生理食塩水にて 処理後,4°C 10 %フォルマリン生理食塩水中に固 定する事により,絨毛の伸展収縮を防ぐよう努めた.

このように処理した絨毛について連続切片により 立体的に観察すると、成書の記載にある normal formed Villi は 88.5%で、branching Villi 8.4%、 fused Villi 3.0%を混じ、ほぼこの範囲にある十二 指腸の絨毛の形態を正常像と判断した. fused Villi は Shiner, M ら¹⁴) が bridging Villi として記載し たものに相当する.

生検片についての小腸絨毛の高さ、巾、腺窩の厚 さに関する検討は Shiner, M. ら17)の記載がみられ るが、Shiner, M. らは少数の十二指腸,空腸絨毛を 共に測定して小腸粘膜の計測値として記載している

1008

ので.これをもつて十二指腸絨毛の計測値とは見な し得ない.

著者は粘膜筋板より絨毛の尖端までを測定して絨 毛の高さとし、絨毛の巾はその最も広い部分を計測 し、全ての症例毎に100枚の連続切片について検討 した.なほ、小腸絨毛の計測値については Madanagopalan, N.ら¹⁸⁾の空腸絨毛に関する計測値がある が、いずれも比較対照とならないで、著者の値をも つて正常絨毛の計測値とした.

2) 急性肝炎黄疸期の十二指腸粘膜生検像

定型的な経過をたどつた9例の症例について検討 した.弱拡大で観察すると、絨毛は平坦な形を示し、 絨毛の高さは減少する. 形態的には club-shaped Villi, mushroom-shaped Villi などの正常対照群で は認めらない形態の絨毛が増加する、絨毛の高さは 正常対照群に比較して減少しているが、巾、腺層の 厚さは特に有意の変化を認めなかつた。この変化は、 Astaldi, G. ら⁸⁾ や Sheehy, T. W. ら⁹⁾ が空腸粘膜 生検像について mild partial atrophy と記載した像 に一致する、しかしながら彼等の記載は弱拡大の組 織像について, 個々の絨毛を観察し, 絨毛に partial atrophy ありと記載しているが、著者はこれを数量 的に224ケの絨毛について観察した. club-shaped Villi, mushroom-shaped Villi を萎縮した 絨毛と判 断し, これらは54ケで22.1%に相当した。急性肝炎 黄疸期における十二指腸絨毛の形態的変化の特徴は 部分的に絨毛の中に萎縮したものを認める点で非熱 帯性スプルーなどにみられる絨毛全体の萎縮19)20) は認めない。

絨毛上皮細胞では細胞の配列の不規則性,核の大小不同,などが認められるが上皮の剝離,え死などの細菌性赤痢の空腸生検像にみられる如き変化は認めなかつた²¹⁾.

また、絨毛上皮細胞内にある空胞中に認められ るリンパ球が著しく増加している.この事実を Sheehy, T. W. 9) にも著者と同様空腸絨毛上皮細胞 内に認めている.絨毛上皮細胞内に存在するリンパ 球は正常対照群にも認められるがその数は少ない. Shiner, M. ら¹⁴) はこれを intraepithelial Lymphocyte と記載し, Astaldi, G. ら²²) は基底膜を破り上皮内 に進入した wandering Lymphocyte と記載してい る.絨毛上皮細胞内のリンパ球数は粘膜固有層にお けるリンパ球,形質細胞の浸潤増加と相関を示して いる.(TABLE 5 - 1) 絨毛上皮細胞内のリンパ球 の増加は Shiner, M. ら¹⁴) によれば、悪性貧血症の 下痢時にも認めており、同様に粘膜固 (5層における 細胞浸潤と相関すると述べている.従つて、これは 急性肝炎時の十二指腸絨毛における特異的変化とは 考えない.Astaldi, G. ら22) は急性肝炎進行期 (Disease in progress) において上皮細胞の変形、 細胞配列の不規則性を記し、固有層におけるリン パ球、形質細胞の浸潤増加を記載しているが、絨毛 上皮細胞内のリンパ球については言及していない.

その他の病理組織学的変化を総括すると, 基底膜 の部分的断裂, 間質におけるリンパ球, 形質細胞の 増加, 陰窩上皮細胞における粘液の潴溜, 絨毛間の 滲出性炎症性病変である.また, これら萎縮像と並 行して細胞分裂指数が著しく低下している事が注目 される.

黄疸期における十二指腸粘膜生検組織所見は,絨 毛の部分的な萎縮像を伴う滲出性炎症性変化と云い 得る.

3) 急性肝炎恢復期の十二指腸粘膜生検像

黄疸が消褪し,種々肝機能成績が正常化した恢復 期の十二指腸粘膜像は,黄疸期に比較して著しく変 化する.形態的には正常絨毛が増加し,短小な形態 の絨毛は著しく減少し,長い形の branching Villi が増加する.従って,絨毛の高さは正常対照群に比 しても著しく増加し,腺層も厚さを増す.一方,黄 疸期にみられた滲出性炎症性変化は固有層にも,絨 毛間にも認められない.腺層の厚さの増加と共に Lieberkühn 氏陰窩も長くなるが,陰窩の細胞成分 は正常対照群のそれと変らない.

これらの変化は、Astaldi, G. が空腸粘膜生検像 について記載した所見と全く一致する. Astaldi, G. は細胞分裂指数については記載していないが、恢復 期において絨毛の高さが増加し、腺層の厚さも増加 し、細胞分裂指数がこれと並行して増加している. 逆に、前述の如く黄疸期に絨毛の萎縮過程が観察さ れ、細胞分裂指数が低下している事実と考え合せて、 細胞分裂指数が急性肝炎の十二指腸粘膜の形態的変 化に関連するものと考えられる.

VI 結 論

Intestinal Biopsy Capsule を用いて,正常対照例 5例,急性肝炎黄疸期9例,急性肝炎恢復期8例に ついて十二指腸粘膜生検を行ない,連続切片につい て絨毛の高さ,巾,腺層の厚さを計測し,さらに絨 毛の形態を分類すると共に,病理組織学的に黄疸期, 恢復期の組織像を比較検討して次の結果を得た. 1) 正常対照群の絨毛の形態を分類すると, normal formed Villi 88.5%, branching Villi 8.4 %, fused Villi 3.0%であつた.

絨毛の高さは平均 487±57μ, 巾は140±41μ, 腺 窩の厚さは 142±28μ である.

組織所見は成書の記載に等しいが,絨毛上皮細胞 内にリンパ球を散見した.好酸球は全例に絨毛上皮 内に認めなかつた.

十二指腸第三部起始部の粘膜の細胞分裂指数は 2.99±0.19 であつた.

2) 急性肝炎黄疸期の絨毛の形態は、部分的に短小 な絨毛を混じ、club-shaped Villi 13.5%, mushroomshaped Villi 8.6%であつた。

絨毛の高さは 413±53μ と減少の傾向を認め、これと並行して細胞分裂指数の著しい低下を認めた。 絨毛の巾,腺窩の厚さには正常対照例と有意の差を

文

- Havens, W. P. et al; Arch. int. Med. 79: 457 (1947)
- Knight, W. A. & Cogswell, R. C.; J. A. M. A. 128: 803 (1945)
- Bank, J. & Dixon, C. H.; J. A. M. A. 131: 107 (1946)
- Loughead et al; Gastroenterology 20: 471 (1952)
- Rating, B. u. Voegt, H.; Dtsch. Z. Verdgs.
 u Sw. Krht. 11:49 (1951)
- 6) 木原彊ほか; Gastroenterological Endoscopy 2: 79 (1960)
- 7) 小橋楊夫; 岡山医学会誌. 71:8603 (1959)
- Astaldi, G. et al; Am. J. Digest. Dis. 9: 237 (1964)
- 9) Sheehy, T. W. et al; J. A. M. A. 190 : 1023 (1964)
- 10) 小坂淳夫ほか; 内科, 7:1061 (昭36)
- 11) Rubin, C. E. et al; Gastroenterology. 38:28. (1960)
- 12) Maximow, A. A. and Bloom, W.; A Textbook of Histology. Saunders. Philadelhia (1957)

認めなかつた. 組織所見は絨毛上皮細胞の配列の不 正,絨毛上皮細胞内のリンパ球の増加,固有層のリ ンパ球,形質細胞の浸潤増加,絨毛及び陰窩の杯細 胞の増加,絨毛間の滲出性病変などを認め,急性肝 炎黄疸期の十二指腸粘膜に萎縮性,滲出性炎症病変 を認めた.

3)急性肝炎恢復期の絨毛の形態は正常像に近づ くが, branching Villi を16.7%に認め,絨毛の高 さの平均は増加の傾向にあり,これと並行して細胞 分裂指数は増加する.組織学的には絨毛及び固有層 に渗出性,炎症性病変は全く認めない.

(稿を終るに当たり,終始御指導をいただいた木 原彊講師に深謝します.)

(本論文の要旨は日本消化機病第46回大会に発表 した.)

献

- Möllendorf, W.; Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Verlag von Springer. Berlin (1936)
- 14) Doniach, I. and Shiner, M; Gastroenterology 33:71 (1957)
- 15) Leblond, C. P. and Stevens, C. E; Anat. Rec 100: 357 (1948)
- 16) Johnson, F. P.; Am. J. Anat., 14: 235 (1912 ~1913)
- 17) Shiner, M. and. Doniach, I; Gastroenterology38: 419 (1960)
- 18) Madanagopalan, N. and Shiner, M.; Am.J. Med. 1:42 (1965)
- 19) Shiner, M.; J. Mt. Sinai Hosp. 24: 273 (1957)
- 20) Rubin, C. E. et al; Gastroenterology 38:28 (1960)
- 21) Sprinz, H.; Federation Proceeding. 21:57 (1962)
- 22) Astaldi, G.; Am. J. Digest. Disease 5: 175 (1960)

Functional and Organic Changes of Antrum Pylori and Duodenum in Acute Hepatitis

2. Biopsy study on the duodenal mucosa in acute hepatitis

By

Kenji Ueda

Department of Internal Medicine Okayama University Medical School Okayama, Japan (Director; Prof. Kiyowo Kosaka)

Author's Abstract

For the purpose to study histopathological conditions of the duolenum in acute hepatitis, biopsy examinations of the mucosa at the third part of duodenum were done under fluoroscopy by the intestinal biopsy capsule after Crosby. The subjects of the present study were 5 cases of normal controls and 12 patients with acute hepatitis admitted to our clinics, and on the latter group similar examinations were given at two stages; one at icteric stage and the other at convalescent stage. Biopsy specimens were stained with hematoxylin-eosin, Azan stain, Pap's method of a modified form of Bielschowsky's silver impregnation. Van Gieson's stain, and PAS-Schiff reaction. Each group of these specimens were prepared into 100 serial sections of 15μ in thickness, and theses were examined according to the following items:

The length and width of villi, the arrangement and morphology of epithelial cells; the abnormality in the array of epithelial cell nuclei; the number of lymphocytes within vacuoles of epithelium; the number of goblet cells among epithelial cells; breakages of basement membrane: the lymphocytes in tunica propria; infiltration of plasmocytes, the thickness of mucosa, mitotic index in lacuna; and arrangement and morphology of epithelial cells in crypt; the number of lymphocytes in epithelial cells, the number of goblet cells among epithelial cells among epithelial cells in crypt; the number of lymphocytes in epithelial cells, the number of goblet cells among epithelial cells; exsdative pathological changes in the neck of crypt and in villi; and accumulation of mucus. As the result the following were obtained.

For computing the mitotic index the method of Leblond was used.

1. Normal controls: The morphology of villi in normal controls may be classified into three; those of normal shape villi (88.5%). those of branching villi (8.4%), and those fused villi (3.0%).

Average length of villi proved to be $487 \pm 57 \mu$, average width of $140 \pm 41\mu$, and average thickness of mucosa $142 \pm 28\mu$.

Histological findings were similar to those reported by other workers, but there could be observed some lymphocytes sparsely scattered in the edithelial cells. In no case, however, there could be detected eosinophils within epithelial cells. Mitotic index was found to be 2.99 ± 0.19 .

2. Acute Hepatitis in icteric stage: As for the morphology of villi at the icteric stage in acute hepatitis, some were mixed with short villi, and there were club-shaped villi (13.5%) and mushroom-shaped ones (8.6%). The length of villi tended to be shortened $(413\pm53\mu)$ and in parallel with this shrinkage the mitotic iudex was markedly decreased (1.87 ± 0.59) . However, there were no significant differences in the width of villi and the mucosal thickness as compared with those in normal controls. Histological findings revealed disarrangement of epithelial cells, and increase in the number of lymphocytes among epithelial cells, infiltration of lymphocytes and plasmocytes in tunica propria, an increase in goblet cells of villi and crypt, exudative pathological changes in between villi, as well as atrophy and exudative inflammatory changes of duodenal mucosa at the icteric stage in acute hepatitis. 3. At the convalescent stage in acute hepatitis: Morphology of villi approaches to that of normal ones, but there could be obsvred long branching villi (16.7%) and average length of villi tended to increase $(537\pm52\mu)$. Paralleling with these changes, mitotic index increased (3.30 ± 0.52) . Histologically, no exudative and inflammatory changes were at all observed in villi and tunica propria. Fig. 4. Longitudinal section of normal duodenal mucosa obtained with the Crosby ccpsule. normal control. H & E: original magnification × 100



Fig. 6. Fused villi (bridging formation) and distended crypts.



Fig. 5. Case No. 10. Branching Villi of duodenal mucosa in icteric stage. Note abnormal gland cells with pycnocis of nuclei in the neck of branching villi.
H & E: original magnification × 100





論

文 附 図

上田

- Fig. 7. Club-shaped villi of case No. 6. There are relatively more goblet cells than normally and clubbed, short villi with cellular infiltration.
 - H & E: origin1 magnification × 100



Fig. 8. Mushroom-shaped villi with cellular infiltration of case No.6 PAS: original magnification×100



- Fig. 9. Epithelium of the villus with basement menbrane with striated border. Showing increased lymphocyts in Epithelium.
 - H & E: original magnification ×400



1014

上田論文附図

Fig. 10. Eosinophylic leucocyte in the epithelium aud stroma of a villus.

H & E: original magnification $\times 200$



Fig. 11. Same biopsy as in Fig. 6. Fused villi. The glands were distended and rich in goblet cells.

Fig.14. Long fused villi of duodenum during the recovery of acute hepatitis. H & E: original magnification ×100





上 田 健 治

上田論文附図

Fig. 12. Cells infiltration in tunica propria in acute hepatitis. H & E: original magnification × 200



Fig. 13. Same biopsy as in Fig. 8. Note the inflammatory exudation in the neck of villi.



