

活動性肝炎の指標としての星細胞反応の 超微細変化について

岡山大学医学部第一内科教室 (主任: 小坂淳夫教授)

大学 院 生 滝 谷 泰 博

〔昭和 38 年 12 月 28 日受稿〕

緒 言

肝小葉内の静脈洞にみられる星形の細胞 (Sternzellen) は Kupffer¹⁾ によつて報告されて以来形態学的並びに機能的に相次いで研究されている。Pfuhl²⁾ はこの星細胞を内皮細胞の肥厚したものにすぎないと考え、赤崎³⁾⁴⁾ に全身に広く分布し著しい食食能とともに共通した細胞形態を示す、いわゆる網内系を細網細胞乃至組織球と細網内皮の二者に分類し、星細胞は後者群に位置させている。

電子顕微鏡による星細胞の研究は、Braunsteiner⁵⁾ によつてはじめられ、特に類洞内皮と肝細胞間にある Disse 腔を中心に報告されているが、星細胞の食食、排泄等の機能的研究では墨汁⁶⁾⁷⁾、thorotorast⁸⁾、鉄⁹⁾ を投与して電子顕微鏡視野から行なわれている。

Virus 性肝炎における星細胞の病理について、Lücke¹⁰⁾ は Wilder 氏鍍銀法で黒染する lipochrom 顆粒を認め、Siegmund¹¹⁾ は星細胞の増殖と腫脹を認めている。小坂、太田¹²⁾ は慢性肝炎の組織像として単球の浸潤、星細胞の腫脹増殖、結合繊維の増殖をあげ、町井¹³⁾ は慢性肝炎の 60% 以上に星細胞の増殖を認めている。一方 Pfuhl²⁾ は標本の切取方向により星細胞は種々形をとるとしている。

慢性肝炎の一指標として星細胞の反応 (Reaktion der Sternzellen²⁾) 即ちその増殖と腫脹をあげることが出来る。このような星細胞が如何なる超微形態学的変化を示しているかは非常に興味あることと考える。そこで組織学的に星細胞反応を強く認めた慢性肝炎例を中心に、その形態を電子顕微鏡的に観察し星細胞反応を示さない肝疾患、正常例並びに糖尿病例の星細胞と比較検討した。更に実験的に四塩化炭素肝障害ラットの星細胞の鉄摂取及びその処理の形態を電子顕微鏡的に観察し、慢性肝炎時の星細胞反応の意義を検討したので報告する。

なお星細胞は組織化学的観察¹⁶⁾ や実験的研究⁴⁾ から、一種類の細胞より構成されると認められ、電子顕微鏡的¹⁷⁾¹⁸⁾ にも肯定されている。しかし本論文において著者は類洞内皮を便宜的に核を有する膨大部を星細胞 (endothelial cell¹⁴⁾、Kupfferzell¹⁵⁾) 及び薄い板状の部を細網内皮突起 (endothelial lining¹⁴⁾、blattähnlicher Endothelzellfortsätze¹⁵⁾) の二つに分けて筆を進めた。

研究材料

岡山大学医学部小坂内科に入院した患者で臨床所見に併せて腹腔鏡的観察及びその際に肝目標生検を実施し組織学的に星細胞の増殖と腫脹を認めた症例で内訳は

慢性肝炎グリソン鞘炎型	4 例
肝硬変	2 例
の計 6 例で、	
対照として星細胞反応を認めない症例	
健常人	1 例
慢性肝炎実質細胞型	2 例
糖尿病 (腹腔鏡をせず)	1 例

の 4 例である。

動物は市販の体重 200 g~400 g のラットを使用した。

なお慢性肝炎の組織学的分類は小坂、太田¹²⁾ に従った。

研究方法

人体例では朝食絶食後、腹腔鏡下目標生検乃至盲目標生検にて得た肝組織片を pH 7.2~7.4 の Palade 氏固定液 (1cc 中 0.045 g の蔗糖で等張とする) に入れ、4°C の冷蔵庫内で 1 時間 30 分~2 時間固定後 alcohol 系列にて脱水し、methacrylate (n-butyl: methyl=7:3) 合成樹脂包埋をした。超薄切片作成には JUM-5 型 Ultramicrotom を使用し、uranyl acetate 染色後、HU-10 及び HU-11 型電子顕微鏡

Table I Microscopic and Clinical Findings of the Cases Observed in This Study.

	Number of the cases	Histological diagnosis	Histological findings						Laboratorial examination on the function of liver			Electron microscopic findings of the liver cell located near the Kupffer's cell
			Degeneration of the liver cell	Kupffer's cell		Infiltration of the portal tract	Fibrosis in the portal tract	Colloidal reaction	B.S.P. excretion (45 minutes)	Serum protein g/dl	A/G ratio	
				Proliferation	Swelling							
With the reaction of Kupffer's cell	167 T. K.	CH (II A)	+	++	++	+	±	2.5	8.1	0.81	scanty endoplasmic reticulum with Palade's granule	
	232 H. M.	L. C.	++	+++	++	++	+	9.5	7.1	0.81	scanty endoplasmic reticulum	
	246 T. T.	L. C.	++	+++	+++	+++	±	5	7.9	0.85	Provided with fat inclusions, a few endoplasmic reticulum	
	249 T. S.	C. H. (II A)	++	+++	++	+	+	14.5	7.3	0.58	numerous smooth surfaced endoplasmic reticulum	
	309 S. M.	C. H. (II A)	±	++	++	+	±	9.5	6.9	0.83		
	316 Y. H.	C. H. (II A)	±	++	++	+	-	13.5	7.6	0.87	scanty endoplasmic reticulum	
	Control	115 Y. H.	C. H. (I)	±	-	-	-	±	12.5	7.7	0.93	
156 S. I.		C. H. (I)	±	-	-	+	±	2.5	6.5	0.72	swollen mitochondria, scanty endoplasmic reticulum	
240 Y. Y.		normal	-	-	-	-	-	0	8.4	0.98	numerous smooth surfaced endoplasmic reticulum	
300 K. M.		D. M.	±	-	-	-	-				developed glycogen field	

C. H.: chronic hepatitis

(I) provided with liver cell degeneration.

L. C.: liver cirrhosis

(II A) with inflammation of portal tract.

D. M.: diabetes mellitus

にて観察した。超薄切片に続く部から1~2 μ の切片を作り toluidin-blue 染色¹⁹⁾をして光学顕微鏡にて観察し、電子顕微鏡所見と比較した。肝穿刺標本の一部は10% formalin 液乃至 Bouin 氏液にて固定し、hematoxylineosin 染色, Azan 染色, PAP 鍍銀染色, Berliner blau 反応鉄染色²⁰⁾ 標本として組織学的観察を行った。

動物実験はオリエンタル固型試料 (MF)* で飼育したラットを使用した。Popper²¹⁾ に従い (表II) 20% 四塩化炭素 olive 油を腹腔並びに皮下に注射し、急性及び慢性四塩化炭素肝障害ラットを作り、体重 100g の割に Saccharated ferric oxide (以後 S. F. O. と省略す) 1mg 乃至 5mg を股静脈から注入し、24時間と1ヶ月後に屠殺し、肝の組織片につき人体例同様に固定、包埋、染色を行ない電子顕微鏡的及び光学顕微鏡的観察をした。対照として四塩化炭素非投与ラットに同様の操作をして観察した。

なお組織学的に星細胞反応を認める慢性肝炎2例に S. F. O. 80mg を静注し24時間後盲目生検を実施し、その肝組織片を電子顕微鏡的並びに光学顕微鏡的に観察した。

実験成績

1. 組織学的に星細胞反応に欠ける症例

a. 健常例

星細胞膜は比較的平滑で静脈洞側に数コの軽い凹部がある。核は末端で軽くくびれ類円形、核膜は比較的平滑で、核質は濃淡部が混在し、一部にやや円形の顆粒を見る。小胞体は粗面小胞体と滑面小胞体が混在するが、その発達は劣り Palade 氏顆粒も少ない。また滑面小胞体の一部は空胞化している。一層の限界膜をもち電子濃度が高度と中等度の混在する顆粒が認められる。糸粒体は小型のものが僅か存在し、Golgi 装置は不明瞭である。(Fig. 1)

細網内皮突起は巾 0.5~0.1 μ で小型の糸粒体と空胞を容している。また細網内皮突起は間隙を有し、Disse 腔と静脈洞が交通している。(Fig. 2)。細胞基質の顆粒構造は星細胞及び細網内皮突起いずれも非常に疎である。

b. 糖尿病

星細胞の静脈洞に面する細胞膜は Disse 腔側よ

* オリエンタル酵母工場 K. K. (東京)

り凹凸に富んでいるが、肝細胞側は比較的平滑である。その核は類楕円形で、核質は均等である。小胞体は滑面小胞体が多く一部は空胞化している。一層の限界膜をもついわゆる Novikoff の lysosome と考えられる顆粒もある。また空胞の一部は彌漫性顆粒を容している。(Fig. 3)

肝細胞と細網内皮突起の間にはさまれて、三角形様の核をもち、原形質内に脂肪滴を多くもつ、いわゆる脂肪貯蔵細胞(伊東²²⁾²³⁾がある。この細胞膜は比較的平滑であるが、これに接する肝細胞の microvilli は数を増している。(Fig. 4)

c. 星細胞反応に欠ける慢性肝炎実質細胞型

細網内皮突起は 0.2μ の薄い部と 1μ の巾をもつ部があるが、細胞内小器管に乏しい。しかし各突起の間隙は 1μ 以上も認められる。Disse 腔に面する肝細胞は microvilli の発達が著明でなく、糸粒体は膨化し、小胞体の数は少ない。(Fig. 5)

2. 星細胞の増殖と腫脹の著明な Virus 性肝炎

a. 再燃性慢性肝炎

星細胞の一部に一層の限界膜を有する脂肪滴を有し、膨化した糸粒体並びに突胞状となり膜の一部に破損が認められる粗面小胞体もある。星細胞に続く細網内皮突起は、やや腫脹し滑面小胞体と糸粒体を認める。細網内皮突起への移行部で、細胞膜の一部が静脈洞に突出しその中に空胞が認められる。Disse 腔側の細胞膜は静脈洞側に比らべ凹凸が著しい。

(Fig. 6)

b. 星細胞反応が著明な慢性肝炎

星細胞膜は静脈洞側では比較的平滑であるが、Disse 腔側は凹凸が著しく、時に肝細胞 microvilli と密に接している。核は杆形をしているが、その膜は凹凸に富みまた核小体の認められる細胞もある。小胞体は滑面小胞体が殆んどを占め一部は空胞化している。一層の限界膜を有し中等度の電子密度をもつ彌漫性物質を容する空胞があり、そのまわりを糸粒体や Golgi 装置が取りかこむ像がある。(Fig. 7) 時に細網内皮突起と星細胞が腫脹し、静脈洞が非常に狭窄されることがある。この腫脹した細網内皮突起は多くの滑面小胞体と電子濃染の $0.1\mu\sim 0.3\mu$ の顆粒を容している。(Fig. 8)

また腫脹した細網内皮突起内に、 1μ 大の糸粒体と粗面小胞体が認められる。更に Disse 腔に一層の限界膜を有す中等度電子密度の空胞があり、同時に細網内皮突起内にも存在する。特に Disse 腔の空胞は細網内皮突起に取りかこまれようとしている。

(Fig. 9)

組織学的に肝硬変の例で、細網内皮突起はやや腫脹し、多くの滑面小胞体や、 $0.3\sim 0.7\mu$ の電子濃度が増し不透明の円形顆粒を認める。Disse 腔に面する細胞膜の陥入が著明で、偽足による湾入を作つたり、また細胞膜に接して、細網内皮原形質に空胞がある。(Fig. 10)

肝硬変の症例246, 慢性肝炎の症例167, 309, 316 において、細網内皮突起と肝細胞にはさまれた脂肪貯蔵細胞(伊東²²⁾²³⁾を認めた。

d. 星細胞反応の著明な慢性肝炎に S. F. O. を注射した時の星細胞

80mg S. F. O. を静注し、24時間後に肝盲目生検を実施した。

負荷鉄は星細胞の核の近くに長径 1μ 一層の限界膜を有する顆粒中に電子濃度の増した粒子として認められる。(Fig. 8). 星細胞はこの顆粒を容するものと、そうでないものがあり、容していても1コ乃至2コにすぎない。(Fig. 8)

3. 正常ラツテ並びに四塩化炭素肝障害ラツテの星細胞及び S. F. O. 負荷後の星細胞

正常ラツテと急性並びに慢性四塩化炭素肝障害ラツテ体重 100g 当り 1mg の S. F. O. を静注負荷して24時間後に、また体重 100g 当り 5mg の S. F. O. を正常ラツテ及び慢性四塩化炭素肝障害ラツテに静注負荷し約1カ月後に屠殺し観察した。

体重 100g 当り 1mg の S. F. O. を静注負荷すると24時間後に、負荷鉄は確実に星細胞に貪食され、しかも肝細胞には殆んど認められないことを光学顕微鏡的に確認した。

a. 正常ラツテ

星細胞の細胞膜は比較的平滑であるが、Disse 腔側ではやや不整である。小胞体は滑面小胞体が大部分を占め、粗面小胞体は僅かにすぎない。またその一部は空胞化している。Golgi 装置や糸粒体をみる、その発達は低い。(Fig. 11)

正常ラツテに体重 100g 当り 1mg S. F. O. を静注し24時間後に観察した。負荷鉄は一層の限界膜を有し、電子密度の高い顆粒の中に粒子として存在している。体重 100g 当り 5mg の S. F. O. を静注負荷し一カ月後屠殺して観察すると、静注した負荷鉄は星細胞中に殆んど認められず、Disse 腔にある偽足や細網内皮突起内に電子濃度の増した ferritin 粒子として認められる。(Fig. 13). 鉄負荷24時間後の星細胞では滑面小胞体が多く認められる。(Fig. 12)

Table II The Schedules of the Intoxication by Carbon Tetrachloride, the Injection of Saccharated Ferric Oxide and Sacrifice.

No. of animals	Intoxication by Carbontetrachloride	Injection of S. F. O. (mg/100 g b. w.)	Time sacrificed after the S. F. O. injection	Histological finding of the Kupffercell's Reaction
2				
6		1 mg.	24 hours	—
8		5 mg.	1 month	±
11	Subcutaneous injection of 20 % CCl ₄ 0.5 ml twice a week for 1 month.	5 mg.	1 month	++
21	Intraperitoneal injection of 20 % CCl ₄ 0.5 ml.	1 mg.	24 hours	+++
24	Intraperitoneal injection of 20 % CCl ₄ 0.33 ml.	1 mg.	24 hours	+
34	Subcutaneous injection of 20 % CCl ₄ 1ml. twice a week for a month.	1 mg.	24 hours	++

b. 急性四塩化炭素肝障害ラット

20%四塩化炭素0.5cc を腹腔内に注射して3日後体重 100g 当り 1mg の S. F. O. を静注し、24時間後に屠殺して観察した。

星細胞は腫脹して静脈洞一杯に拡がる例もあり、一部の細網内皮突起と重なり二重にみられる時もある。また細網内皮突起の間隙は大きい。星細胞の細胞膜は起伏に富み小胞体は粗面小胞体と滑面小胞体が混在し、Golgi 装置や糸粒体もある。

静注負荷鉄は一層の膜を有する円形乃至長円形の顆粒の中に、また空胞の膜面に附着する電子濃度の高い粒子として認められる。しかし細胞質内には殆んど認められない。(Fig. 14)

c. 慢性四塩化炭素肝障害ラット

20%四塩化炭素を体重 100g 当り 0.25cc 皮下に週 2回ずつ 1カ月注射し、この肝障害ラットに体重 100g 当り 1mg の S. F. O. を静注負荷し24時間後に屠殺して観察した。静注による負荷鉄は一層の限界膜を有する空胞中に顆粒状乃至粒子状にあり、その一部は細胞質に細胞内小器官と関係なく散在している。また多数の糸粒体や粗面小胞体が認められる。星細胞は静脈洞一杯に腫脹したのもあり、その細胞膜はやや円形を呈している。発達した Golgi 装置もある。

慢性四塩化炭素肝障害ラットに体重 100g 当り 5mg の S. F. O. を静注負荷して一カ月後屠殺して観察すると、静注した S. F. O. は電子濃度が増し一層の限界膜を有する棒状乃至円形の顆粒の中に、ferritin と考えられる粒子として存在し、同時に細胞質中にも細胞内小器官と関係なく散在している。

(Fig. 15)

総括並びに考案

Virus 性肝炎における星細胞の病態はその増殖と腫脹であり、特に慢性肝炎の病理組織像では星細胞反応はその病変が活動性か否かを決定する一つの指標ともなり得るといわれている。そこで著者はかかる慢性肝炎における星細胞の形態を電子顕微鏡的に観察し、更に此れと比較考察する目的で、四塩化炭素肝障害ラットに S. F. O. を静注負荷してその貪食及び処理を電子顕微鏡下に観察し、星細胞の機能状態を追求した。

さて、組織学的に星細胞反応を認めない健康人の星細胞を電子顕微鏡的に観察すると、細胞膜凹凸が少なく比較的平滑で、小胞体は粗面小胞体と滑面小胞体が混在するが、その数は少なく、糸粒体は小型のものを数コ認める程度である。また Golgi 装置も不明瞭となり、細胞基質の顆粒様構造も非常に疎である。(Fig. 1)。正常ラットでは小胞体は滑面小胞体が大部で、粗面小胞体は少ない。また Golgi 装置や糸粒体は認められるが、その発達は低い。

(Fig. 11)

橋本²⁴⁾、Cossel²⁵⁾ は星細胞を電子顕微鏡的に観察し、核及び糸粒体は肝細胞のに比べて小型で、発達した小胞体を認めている。

健康人の細網内皮突起は 0.5~0.1 μ と小さく、一方星細胞反応に欠ける慢性肝炎では 1 μ 近くのものも認めるが、滑面小胞体や空胞を認めることは稀である。

糖尿病例の星細胞では滑面小胞体が多く、一部に

空胞化が認められた。細胞膜は Disse 腔側より静脈洞側が凹凸に富み、これは星細胞反応を伴う慢性肝炎の星細胞膜ではむしろ Disse 腔側が不整なのと異つている。(Fig. 3, Fig. 7)。

次に星細胞の観察時、糖尿病並びに慢性肝炎の症例において、肝細胞と細網内皮にはさまれ、脂肪滴を有する細胞を認めた。これは伊東の脂肪貯蔵細胞に相当するものと考えられ、電子顕微鏡的に三角形様の核と多くの脂肪滴を認める点から星細胞との鑑別は容易であつた。(Fig. 4)

組織学的に星細胞の増殖と腫脹が著名な慢性肝炎を電子顕微鏡的に観察すると、星細胞や細網内皮突起は腫脹して、静脈洞を狭窄したり、閉塞することがある。(Fig. 8, 9, 10)。また肝細胞に接する星細胞や細網内皮突起の細胞膜は凹凸が著明となり (Fig. 6, 7, 10) 細胞質内に多数の小空胞があり (Fig. 7, 8, 10)、電子密度の淡い顆粒や増した顆粒があり (Fig. 7, 8, 10)、また糸粒体も大きいと数をまし (Fig. 7, 9)、Golgi 装置も発達してくる。(Fig. 7)

細網内皮も健常例や星細胞反応のない慢性肝炎ではみられなかつた糸粒体や貪食顆粒をもつてくる (Fig. 9, 10) これらの所見は貪食機能や細胞全体の著明な活性化を示す超微細形態的变化と考えられる。

綿貫²⁶⁾はチフスワクチンを投与し、網内系機能を賦活した際の、星細胞を電子顕微鏡的に観察して多数の貪食顆粒、粗面小胞体、Golgi 装置の出現に注目している。Cossel²⁷⁾は急性肝炎の星細胞における核の増大、糸粒体の腫脹、顆粒や空胞の増加等は物質代謝の亢進を示し、またかかる時¹⁵⁾²⁷⁾の星細胞や肝細胞は突起を出して各々の細胞膜は不整となり、細網内皮突起の間隙は大きくなるとしている。

一方四塩化炭素肝障害ラットに体重 100g 当り 1 mg の S. F. O. を静注負荷し24時間後に観察すると、星細胞は腫脹して静脈洞を狭窄にしている。小胞体は粗面及び滑面小胞体が混在し、細胞膜は Disse 腔側で凹凸に富んでいる。これらの所見は星細胞反応の著明な慢性肝炎にみられる星細胞の超微細形態と類似している。慢性肝炎の星細胞では四塩化炭素肝障害ラットや綿貫²⁶⁾の報告に比較して粗面小胞体は少なく、空胞化した滑面小胞体が多い。Steiner²⁸⁾は感作家兎の星細胞や細網内皮突起が腫脹して静脈洞を狭窄にし、細胞質中に多くの空胞を認めている。

著者は活動性慢性肝炎における星細胞の超微細形態的变化の観察に加えて、星細胞の貪食機能並びに貪食時における細胞内小器管の形態を観察するために、容易に入手できる市販の S. F. O. を活動性慢性肝炎並びに四塩化炭素肝障害ラットに静注負荷した。

さて、正常ラットに体重 100g 当り 1mg の S. F. O. を静注負荷し24時間後に観察すると、負荷鉄は一層の限界膜を有し電子濃度の高い顆粒中に粒子として存在する。急性四塩化炭素肝障害ラットでは負荷鉄は一層の限界膜を有する顆粒の中や、また空胞の膜面に附着する粒子として存在する (Fig. 14)。慢性四塩化炭素肝障害ラットでは負荷鉄は急性例と同様な所見で認められるが、更に細胞内小器管と関係なく散在する粒子としても認められる (Fig. 15)。特に四塩化炭素肝障害ラットは正常ラットに比らべ、貪食顆粒の数が多く、細胞内小器管の糸粒体空胞も発達しているので、四塩化炭素肝障害ラットの星細胞は負荷鉄の貪食機能において亢進していると考えられる。

しかしながら Moore²⁹⁾の実験に比較して本実験の S. F. O. の投与量が少ないので、負荷鉄の分布区域に差があると考えられるが、ラットの体重 100g 当り 1mg⁻の S. F. O. を投与して24時間後に観察すると、正常ラットと四塩化炭素肝障害ラットにおける星細胞の超微細形態は明らかな差が認められるので、これは星細胞の鉄代謝の一機能面を示すものと考えられる。

一方慢性四塩化炭素肝障害ラットでは星細胞の細胞質中に散在して負荷鉄が認められ、これは Richter⁹⁾が鉄負荷後1時間に観察した所見に一致する。更に慢性四塩化炭素肝障害ラットと正常ラットに体重 100g 当り 5mg の S. F. O. を静注負荷し1カ月後に観察すると、正常ラットと明らかに異なり、慢性四塩化炭素肝障害ラットでは一層の限界膜を有する顆粒の中や細胞質中に ferritin と考えられる粒子として確認される (Fig. 16)。

実験的肝障害³⁰⁾³¹⁾³²⁾動物における血清鉄の増加は、肝実質障害による蛋白合成阻害並びに網内系機能低下による組織鉄のあふれによるとする説³¹⁾がある。しかし肝障害のとき肝臓鉄が血中へ遊離すること³³⁾、負荷鉄の利用度は投与量や骨髓造血機能が関係し、このとき肝臓の鉄放出は他臓器より遅いこと³⁴⁾、更に負荷鉄と血清鉄を星細胞が摂取する機能に差があることも推測されるので、慢性四塩化炭素肝障害ラットにおける負荷鉄の利用性は正常ラッ

テに比らべ低下していると考えらるべきであろう。

小林³⁵⁾は軟結合性鉄コロマイドにより網内系³⁶⁾の機能は貪食と処理合成を併せてはじめて推定出来ると述べている。そうすると正常ラットと四塩化炭素肝障害ラットにおける星細胞が負荷鉄を貪食し処理する超微細変化の差は、形態学的視野から星細胞の機能を探究する一つの手がかりを与えたものとも考えられる。

更に星細胞反応の著名な慢性肝炎に S. F. O. を投与し24時間後観察すると、負荷鉄は一層の限界膜を有する顆粒中に、電子密度の高い粒子として認め、このことはラットにおける急性及び慢性四塩化炭素肝障害ラットのそれと相似する所見であつた。

結 論

星細胞の増殖と腫脹の著明な慢性肝炎を電子顕微鏡的に観察し、星細胞の超微細構造を健常肝並びに糖尿病肝等と比較検討した。さらに容易に入手できる S. F. O. を正常ラット、四塩化炭素肝障害ラット並びに星細胞反応を認めた慢性肝炎例にそれぞれ静注負荷し、星細胞の貪食及び処理を電子顕微鏡下に観察し、星細胞の機能状態を追求した。

1. 健常人の星細胞では、細胞膜の凹凸は少なく、小胞体は滑面及び粗面小胞体が混在するが、その数は少ない。糸粒体は小型のものが数認められる程度で、Golgi 装置も不明瞭である。

2. 糖尿病の星細胞では、滑面小胞体の発達が著明で、細胞膜は静脈洞側で凹凸が多い。

3. 糖尿病と慢性肝炎例で、肝細胞と細網内皮突起にはさまれ、三角形様の核と脂肪滴をもつ、脂肪貯蔵細胞を認めた。この細胞と星細胞の鑑別は容易

であつた。

4. 星細胞反応の認められた星細胞では、細胞膜の凹凸が著明となり、細胞質内に小空胞や滑面小胞体があり、電子密度の低い顆粒やその増加した顆粒があり、糸粒体はその大きさや数を増し、Golgi 装置も発達してくる。細網内皮突起は腫脹し糸粒体や貪食顆粒を持つに至る。

5. 正常ラットの星細胞膜は比較的平滑で、小胞体は滑面小胞体が大部を占め、同時に糸粒体やGolgi 装置を認めるが、これらの発達は低い。

6. 急性並びに慢性四塩化炭素肝障害ラットに S. F. O. を静注負荷すると、星細胞は腫脹して静脈洞一杯に広がる例もある。細胞膜は起伏に富み小胞体も粗面小胞体が認められる。糸粒体も数を増し、Golgi 装置もみられる。静注負荷24時間後の鉄は、星細胞中に一層の膜をもつ円形の顆粒の中に、また空胞の膜面に附着する電子濃度の高い粒子として認められる。特に慢性四塩化炭素肝障害ラットでは細胞内小器管と関係なく細胞質中に散在している。

7. 正常ラット及び慢性四塩化炭素肝障害ラットに S. F. O. を静注負荷し1カ月後観察すると、正常ラットでは殆んど消失しているが、慢性四塩化炭素肝障害ラットでは、円形の顆粒の中、または細胞質中に ferritin と考えられる粒子として存在していた。

稿を終るに当り、御指導と御校閲を賜つた小坂教授、太田講師並びに小林講師に深謝致します。また電子顕微鏡写真撮影に御協力下さつた林並びに岸本の両氏に感謝します。

文 献

- 1) 2より引用
- 2) Pfuhl, W.: in r. Möllendorff's Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Bd. V/2 Julius Springer, Berlin 1932.
- 3) 赤崎兼義: 日網会誌, 1: 7, 1961.
- 4) 赤崎兼義: 最新医学, 17: 1018, 1962.
- 5) Braunsteiner, H. et al: Z. ges. exp. med. 121, 254, 1953.
- 6) 新井俊二等: 電子顕微鏡, 6: 75, 1957.
- 7) 小野江為則等: 最近医学, 17: 1033, 1962.
- 8) Hampton, J. C.: Acta anat. 32: 362, 1958.
- 9) Richter, G. W.: J. Exp. Med. 109: 197, 1959.
- 10) Lücke, B.: Am. J. Path. 20: 471, 1944.
- 11) Siegmond, H.: Klin. Wschr.: 24: 833, 1947.
- 12) 小坂淳夫等: 現代内科学大系, 消化器疾患, 5: 3.
- 13) 町井 彰: 日内会誌, 51: 591, 1962.
- 14) Wassermann, F.: Z. Zellforsch. 49: 13, 1958.
- 15) Cossel, L.: Beit. Path. Anat. & allg. Path. 120: 133, 1959.

- 16) Aterman, K.: *Acta anat.* 32: 193, 1958.
 - 17) Popper, H., et al: *Progress in Liver Diseases*, Grune & Stratton. New York & London. 1961.
 - 18) 家森武夫等: *最新医学*, 17: 1022, 1962.
 - 19) 越智淳三等: *医学のあゆみ*, 46: 65, 1963.
 - 20) 岡本耕造等: *顕微鏡的組織化学第2版*, 医学書院, 東京.
 - 21) Popper, H. et al: *Liver. Structure and Function.* 392頁. McGrawHill Book Company, 1957.
 - 22) 伊東俊夫: *解剖学雑誌*, 26: 42, 1951.
 - 23) " : " , 31, 10, 1956.
 - 24) 橋本正淑等: *電子顕微鏡*, 6: 109, 1957.
 - 25) Cossal, L.: *Klin. Wechr.* 37: 743, 1959.
 - 26) 綿貫 勤: *日網会誌*, 2: 50, 1962.
 - 27) Cossal, L.: *Klin. Wechr.* 37: 1263, 1959.
 - 28) Steiner, J. W.: *Am. J. Path.* 38: 412, 1961.
 - 29) Moore, R. D., *Ultrastr. Research.* 5: 244, 1961.
 - 30) 福井定光: *日消会誌*, 52: 536, 1956.
 - 31) 田辺 茂: *京府医大誌*, 59: 769, 1956.
 - 32) 大野健一: *東北医誌*, 64: 706, 1961.
 - 33) Bessis, M. C. et al: *Blood.* 19: 635, 1962.
 - 34) Noyes, W. D., et al: *Brit. J. Haemat.* 6: 43, 1960.
 - 35) 小林淳一: *日血会雑誌*, 22: 93, 1959.
 - 36) 田中早苗等: *消化器病の臨床*, 4: 571, 1962.
-

Submicroscopic Findings of the Kupffer's cell in Viral Hepatitis

by

Yasuhiro Takitai

The First Department of Internal Medicine Okayama University Medical School

(Director : Prof. Kiyowo Kosaka)

The purpose of this study was to elucidate the submicroscopic pathological findings of the Kupffer's cell observed to be swollen and increased in number on light microscope. In order to accomplish this purpose a small piece of the biopsied specimens was fixed in Palade's cold buffered osmium tetroxide and embedded in methacrylate. The material comprised in this study was such cases as normal, diabetes mellitus, hepatoses, and chronic viral hepatitis.

Further, in order to investigate the function of the Kupffer's cell the correlation with morphological findings such as phagocytosis and subsequent disintegration was studied. Intravenously administration of S. F. O. was carried out in the rats injured by carbon tetrachloride injection in advance. The animals were killed 24 hours or one month after the treatment.

The results are as follows :

1) Normal liver.

Both cytoplasmic and nuclear membranes of the Kupffer's cell were relatively even. The smooth and rough surfaced endoplasmic reticulum were relatively poor in the development. Mitochondria and Golgi apparatus remained small in size.

2) Diabetes mellitus.

The Kupffer's cell was provided with numerous smooth surfaced endoplasmic reticulum. Increased reticular fibers often were found in the space of Disse. The fat-storing cell (Ito) having large fat vacuoles (inclusions) was observed between the liver cells and the endothelial lining. This was clearly differentiated from the Kupffer's cell.

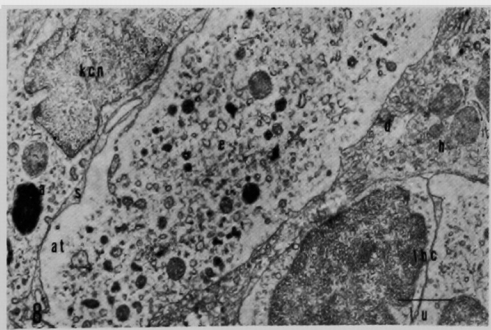
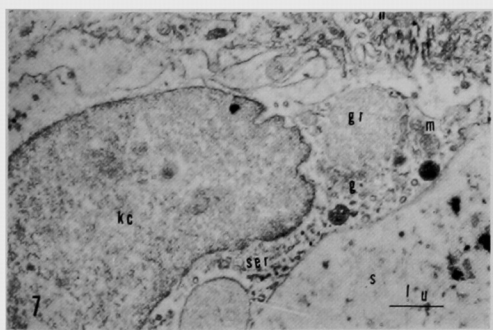
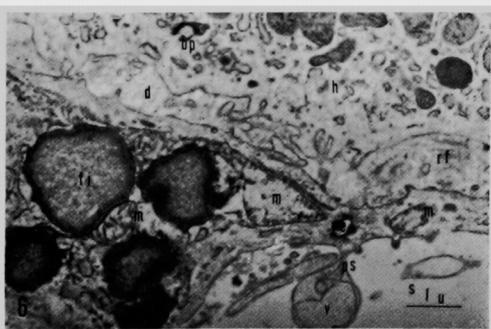
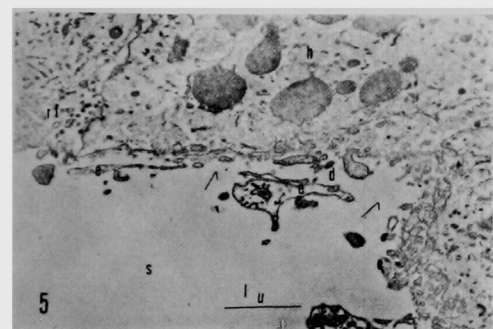
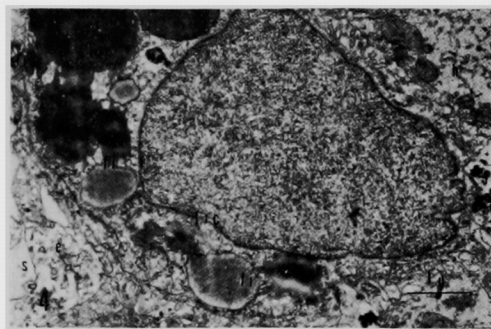
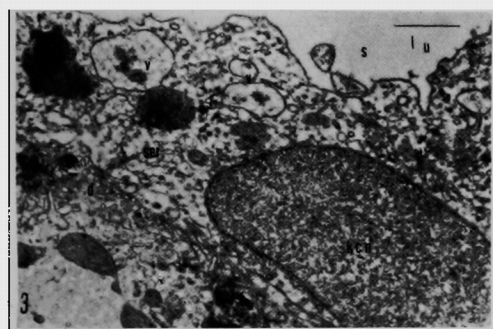
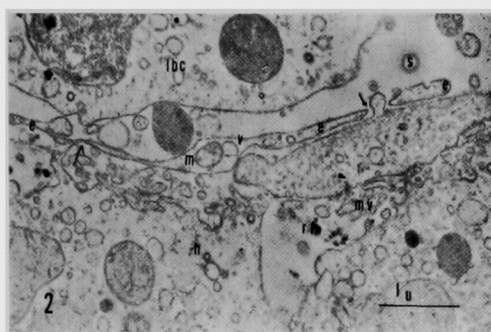
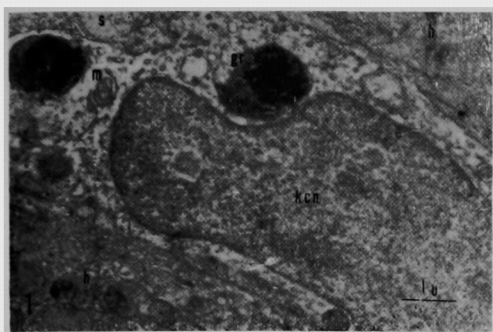
3) Chronic viral hepatitis.

The swelling of the Kupffer's cell and the endothelial lining occluded the lumen of the sinusoid. Both cytoplasmic and nuclear membranes had irregular surfaces. Numerous electron dense vacuoles and smooth surfaced endoplasmic reticulum were observed. These findings were thought to represent the state of hyperfunction.

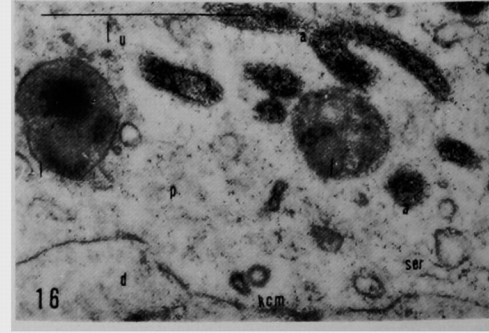
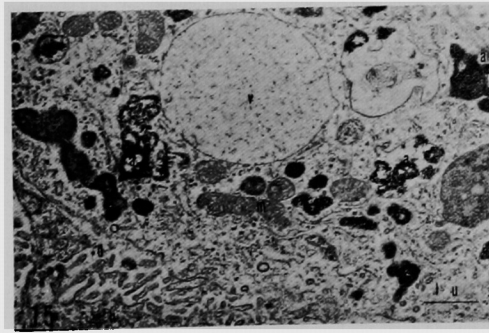
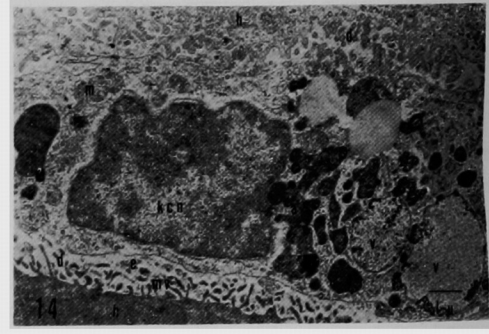
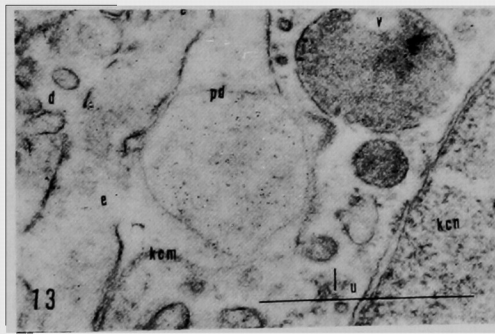
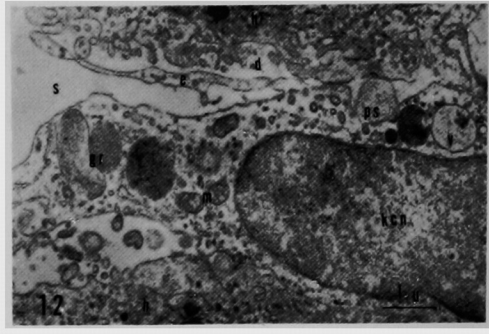
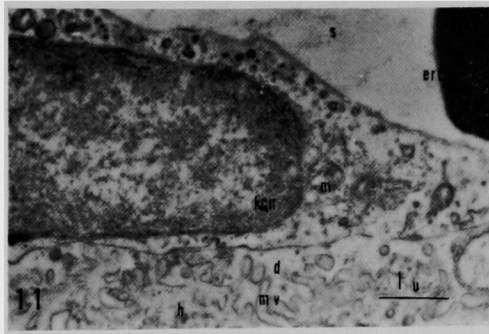
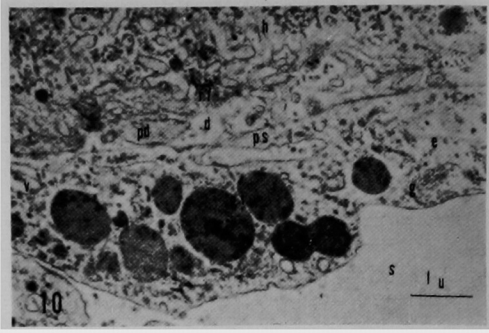
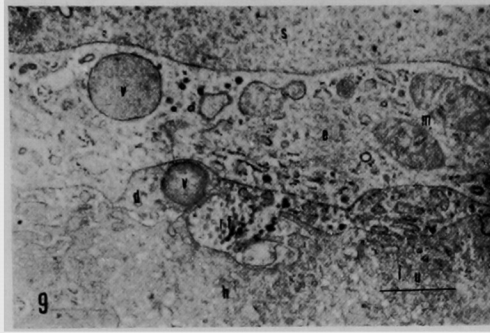
4) The Kupffer's cell intoxicated by carbon tetrachloride and injected of S. F. O. showed increased number of mitochondria, both rough and smooth surfaced endoplasmic reticulum and vacuoles, in comparison with those of normal rat liver. Phagocytosed S. F. O. were found to locate as aggregates with single membrane or as electron dense particles in the vacuoles, in normal rat, besides in the intoxicated cases, S. F. O. were scattered in to the hepatic cellular cytoplasm. The latter was observed to be in the state of hyperfunction in phagocytosis.

In the case of chronic carbon tetrachloride intoxication, iron aggregates remained in ferritin as long as one month while disappeared mostly in the case of normal rat liver.

滝谷論文附图



滝谷 論文 附 図



Legends for Figures

a	aggregate	kcm	membrane of Kupffer's cell
at	artificial	ken	nucleus of Kupffer's cell
bt	bile pigment	l	lysosome
d	space of Disse	lbc	leucocyte
e	endothelial lining	m	mitochondrion
ert	erythrocyte	ps	pseudopod
fi	fat inclusion (fat vacuole)	rf	reticular fiber
g	Golgi apparatus	s	sinusoid
gr	granule	ser	smooth surfaced endoplasmic reticulum
h	hepatic cell	v	vacuole
kc	Kupffer's cell		

- Fig. 1** A portion of the Kupffer's cell from normal liver. Both nuclear and cytoplasmic membranes are relatively even. Notice the small mitochondria and granule which have high and middle electron density (lysosome). Endoplasmic reticulum consists of rough and smooth surfaced endoplasmic reticulum, but not so many in number.
- Fig. 2** A portion of endothelial lining from the same material of Fig. 1. The endothelial lining is slightly swollen and has vacuoles and mitochondria. Note the endothelial small gaps (arrow).
- Fig. 3** A part of the Kupffer's cell from Diabetes mellitus. Note the numerous smooth surfaced endoplasmic reticulum. Reticular fibers are cut in the space of Disse.
- Fig. 4** Fat-storing cell (Ito) from same Diabetes mellitus of Fig. 3. Note the nucleus of triangle and many fat vacuoles. This cell lies between the liver cell and the lining.
- Fig. 5** A cross section of the sinusoid with the endothelial lining from hepatoses. Note several large gaps of the lining (arrow).
- Fig. 6** A part of the Kupffer's cell and the endothelial lining from acute viral hepatitis. Note the many fat vacuoles and ballooned mitochondria, one of which is in the thin branching of the lining. Pseudopod with vacuoles of the endothelial lining.
- Fig. 7** Chronic viral hepatitis. A portion of the Kupffer's cell, typically swollen and increased on light microscope. Note the irregular surface of the Kupffer's cell, numerous microvilli of the liver cell and many smooth surfaced endoplasmic reticulum in the Kupffer's cell. In the right side of the picture, a low density granule surrounded with mitochondria and Golgi apparatus is seen. The nuclear membrane is irregular at opposite side to the granule.
- Fig. 8** Chronic viral hepatitis. This picture represents a cross section of a hepatic sinusoid with Kupffer's cells. The material was biopsied 24 hours after injection of 80 mg S. F. O. into the cubital vein. Note the swelling of endothelial lining, the narrow space of sinusoid and an aggregate with many electron dense particles in the Kupffer's cell. The particles are thought to be the injected iron.

Fig. 9 Chronic viral hepatitis

A part of the Kupffer's cell or endothelial lining showing two large mitochondria and a vacuole. Same vacuole as in the Kupffer's cell is seen in the part of the inserted surface of the Kupffer's cell.

Fig. 10 Liver cirrhosis.

A portion of the swollen endothelial lining possessed numerous smooth surfaced endoplasmic reticulum and granules with diffus electron density. Note the pseudopods or vesicle-like projecting of endothelium.

Fig. 11 Normal rat.

A portion of the Kupffer's cell showed scanty smooth and surfaced endoplasmic reticulum. Both nuclear and cytoplasmic membranes of the Kupffer's cell are even

Fig. 12 Normal rat.

A portion of the Kupffer's cell after the injection of (1 mg/100 g) S. F. O. and killed 24 hours later. Note the aggregates, numerous smooth surfaced endoplasmic reticulum and irregular cytoplasmic membrane of Kupffer's cell at the side of Disse's space.

Fig. 13 Normal rat, injected of S. F. O. (5 mg/100g) into the femoral vein and killed 1 month later.

Note the pseudopod, which has many electron dense particles, in the Kupffer's cell and the endothelial lining. The particles are slightly observed in the Kupffer's cell.

Fig. 14 Acute carbon tetrachloride injured rat.

A portion of the Kupffer's cell fixed 24 hours after injection of (1 mg/100 g body weight) S. F. O. Note the many aggregates of electron dense particles and vacuoles. Electron dense particles are attached on the membrane of the vacuoles. The space of Disse is widened.

Fig. 15 Chronic carbon tetrachloride injured rat.

A portion of the Kupffer's cell and a liver cell fixed 24 hours after injection of 1 mg/100 g body weight S. F. O. Many aggregates of injected iron and electron dense particles in the vacuoles are found in the Kupffer's cell. Note the rough surfaced endoplasmic reticulum and many mitochondria in the Kupffer's cell. There is a wide distribution of particles into the cytoplasm of the Kupffer's cell.

Fig. 16 A portion of the Kupffer's cell taken from a chronic carbon tetrachloride injured rat and killed one month after injection of 1 mg/100 g body weight S. F. O. into the femoral vein. Note the aggregates in round or club-like form provided with particles and a wide distribution of electron dense particles into the cytoplasm of the Kupffer's cell. Some particles in the space of Disse may be pulled out while preparing the section. Compare with Fig. 13.
