

【退任記念講義】

## 病理形態学を学んで，考えたこと

羽 野 寛

東京慈恵会医科大学病理学講座

### WHAT I HAVE LEARNED THROUGH STUDYING PATHOMORPHOLOGY

Hiroshi HANO

*Department of Pathology, The Jikei University School of Medicine*

The main theme of my research was to clarify the structural organization of liver cirrhosis and the formal pathogenesis regarding the transition process from chronic hepatitis to liver cirrhosis. Results of research with a 3-dimensional method for reconstructing histologic sections and focusing on the angioarchitecture have been presented at congresses and published in many papers.

Distinctive cirrhosis is characterized by the complete or nearly complete loss of the lobular angioarchitecture. Regenerative nodules replacing the liver parenchyma are maintained by the remaining portal branches, which are an inflow front that is point-like instead of being surface-like in the normal liver. As lobules reconstruct in chronic viral hepatitis, the damage and loss of portal veins due to severe parenchymal necrosis or persistent portal inflammation are believed to cause portal-central bridging fibrosis, which strongly affects the lobular structure. In contrast, portal-portal bridging fibrosis causes less distortion of the lobular structure because it develops mainly in the bifurcation portion of the portal tracts. As portal veins become more damaged with the disappearance and associated loss of the surface-like inflow front, the lesions with bridging fibrosis combine and become more complicated. Thus, severe distortion of the lobular angioarchitecture is thought to lead to the change to liver cirrhosis through liver fibrosis. In advanced lesions of chronic hepatitis, the strikingly disordered angioarchitecture closely resembles that of liver cirrhosis.

In nonalcoholic steatohepatitis, on the other hand, centrilobular fibrosis develops during the early stage and progresses during the next stage to central-central bridging fibrosis. The angioarchitecture of the portal vein tends to be maintained until these stages. However, portal veins are thought to be gradually damaged after the middle stage. Although a liver with nonalcoholic steatohepatitis is known to progress through liver fibrosis to reach liver cirrhosis, this process must be studied and solved from an angioarchitectural point of view.

That persistent injury to the liver always leads to liver cirrhosis, despite various causes, including viral hepatitis and nonalcoholic hepatitis, indicates that a law of the nature, for example a law of physics, is present behind it. A theory proposed by Ilya Prigogine provides a clue to approach this issue. According to this theory, structures naturally developing in nonequilibrium thermodynamics (open system) are formed by self-organization and are called dissipative structures. This theory suggests that chronic hepatitis is a condition with structural instability of the liver lobule and increased entropy. This fluctuating condition directs the liver irreversibly to liver cirrhosis because the regenerative nodules of liver cirrhosis are thought to be in a more structurally stable state with lower entropy production. The morphologic changes from chronic hepatitis to liver cirrhosis are presumed to occur through the process of self-organization. The time is only enough to suggest that self-organization theory might explain our issue.

During the last several years in college I have thought about how valuable our human lives are and how they might be more deeply understood through my lectures. I am sure that the importance of the inquiry has been expanding especially in today's society, with its highly developed science and technology.

When I was in college, the student movements of the 1960s were arising throughout Japan but gradually settled down. When I graduated I chose pathology because I was interested in research that clarified the causes

of diseases. I have been studying and learning pathology mainly in Department of Pathology, The Jikei University School of Medicine, under the professors Takeshiro Matsumoto and, Eisei Ishikawa and their successors. I had the good fortune to receive so many lessons and so much stimulation from my teachers and colleagues. I also appreciate chances I had to investigate pathomorphology and to continue my research. I would like to thank the many people who helped me so much to perform my duties.

I have kept in touch with our students for a long time through my educational activities. They have a great future ahead of them, and I am hoping for their success.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2016;131:59-70)

Key words; pathomorphology, chronic viral hepatitis, liver cirrhosis, lobular restructuring, self-organization

## I. 学生時代、臨床研修時代

私の学生時代に重なる1960年代の後半から1970年代の前半にかけては、当時の医学部のインターン制度の改革に端を発する学生運動の波が、全国の大学に押しよせ、キャンパスには立て看板が林立し、異様な雰囲気漂っていた時代であった。それもそれぞれの学生の心に何らかの思いを残しつつ、やがて終息に向かっていった。そのような時代背景の中で病理学に興味を持った動機は、研究への道への憧れのようなものであったように思う。母校の弘前大学に付設されていた脳卒中研究センターで研究する先輩に刺激された事もあり、とりわけ脳出血の原因となる血管壊死の成因に興味を持ち、病理学的に解明できないものかと幼い考えを巡らせていた。一方臨床医学にも興味はあったので1973年に卒業したあと、2年間は内科で臨床研修をした。研修後も病理学に対する思いが消えないならば、それは本当であろうと自分を試す魂胆でもあった。この研修の間に内科をローテートして臨床の基本的な事を学んだが、その後私が進んだ道にとっても貴重な経験となった。その当時使っていた聴診器は主なままに、押入れの中に眠っている。

## II. 病理学への道へ—東京女子医科大学から東京慈恵会医科大学

内科研修終了後は、血管病理を見据えてまずは循環器病理の門を叩くことにした。当時日本心臓血圧研究所でよく知られていた東京女子医科大学の病理学教室を紹介され、梶田昭教授のご指導を受ける事になった(1975年)。当時は全国的にも病理解剖の多い時代だったので、病理解剖例の診

断をつけることがもっぱらの仕事であったが、色々な疾患を目の当たりにしてひどく感動した事を覚えている。梶田先生には病理学の基本を教えて頂いたばかりでなく、並外れた読書家であった先生は医学史にも造詣が深く、先生のお書きになったものから色々と恩恵を受けた。少しずつ経験を積むにつれ私の関心の対象も血管を離れて拡がっていくとともに、人体でおきているさまざまな病的現象に、解決の糸口さえつかめないもどかしさが蓄積してくるのを感じていた。そんな折だったと思うが、出会ったのが、「病理学講本呼吸器」(現在絶版)<sup>1)</sup>という本であった。この本を読んだときには、言い知れぬ衝動が私を襲った。肺の正常構造を深く追究する一方で、病変が何故そのような形をとらなければならないのか、いわばものの道理を丁寧の説明するように臓器構造と病変の成り立ちを有機的に交叉させ洞察をしていることに、心が共鳴したといつていい。

梶田先生に紹介されて、1977年4月、先の本の著者である松本武四郎教授のおられた東京慈恵会医科大学に移った。その当時第1病理学講座は松



Fig. 1. Professors Takeshiro Matsumoto (left) and Eisei Ishikawa (right)

本教授が、第2病理学講座は日本における外科病理学の草創期からの第1人者である石川栄世教授が主宰されていた (Fig. 1)。教室員も多く何をすするにも賑やかで、そして和やかな雰囲気が漂っていた。緊張して松本先生に剖検例を見て頂いた事を思いですが、松本先生は日頃「個体」という観点を強調されており、そのことの意味を教えて頂く機会となったのも多くはこの剖検診断を通してであった。私もこれに倣って個体が疾病を得て死にいたるまでの過程つまり「個体の破綻」の過程を、「的確に病理解剖診断として臨床に伝える事」を課題として多くの病理解剖をしてきたが、今でもなおこれはそう簡単でない事を痛感している。己の力不足は今一旦措くとして、その理由の一つはまだ解明されていない多くの問題が眼前に立ちだかるためなのである。

### III. 研究の第1歩から学位論文へ—形態学へのこだわりの芽生え

松本教授の率いる研究班にも入れて頂いた。研究は臓器病理学で、正常構造と疾患の構造的変容を追及することに主眼が置かれていた。組織構造を出来るだけありのままに捉えるために、その手法として組織の立体的観察を行っていた。連続組織切片をもとに、それを暗室の中で1枚1枚顕微鏡で拡大投影して紙にトレースし、それを重ね合わせて立体再構成図を作るという時間のかかる作業であった。私もアルコール性肝硬変の構造的成り立ちというテーマを戴き、諸先生のご指導を戴きながら再構成図の作成に取り組んだ。初めての研究にとっても充実した日々であった。

この成果が「アルコール性肝硬変における血管構築の3次元的考察」と題された私の学位論文<sup>2)</sup>となったわけだが、これは元より私一人の力で出来るものでなく共同研究者のご協力の賜物であった。30年以上も前の事ではあるが、これがその後の研究の土台となっているので、内容の一部を紹介する。周知のように、肝硬変は慢性の傷害により正常の小葉構造が失われて、新たに形成された再生結節(偽小葉)により肝臓全体が置換された状態である。この再生結節が実際にどのような形態的成り立ちをしているのかを追究したのが本

論文である。肝臓には、しばしばシェーマとして六角形で表される基本的組織単位としての「小葉」という構造があり、この小葉が肝臓全体にほぼ均等に詰め込まれた形になっている。この小葉構造を支える主役が門脈枝と中心静脈であり、その血管構築から見た立体構造をFig. 2右に示した。右上図のように肝細胞の塊があって、その表面をもっとも細い門脈の枝(実質区間第3段階枝)が葉脈状に走って面状の流入フロントを形成し、これより門脈血が類洞に流れ中心静脈に注いでいる。とくに面状の流入フロントは連続して肝内に分布することになり、門脈血流の均等性を保証している大事な構造である。実はこの第3段階枝というのは、門脈枝を導管区間と小葉形成に直接与る実質区間を分けたとき後者に属するものであり、分岐の順に第1段階枝、第2段階枝、第3段階枝と命名されたものである。これは松本教授が1979年にJikeikai Medical Journalに発表され<sup>3)</sup>、今日ではMacSween's pathology of the liver<sup>4)</sup>にも取り上げられている肝小葉のconceptである。本日はこれ以上深く立ち入らないが、原著を参照され形態学の奥深さを味わってもらいたい。なお右下の中拡大の血管立体再構成図において、小葉の現れる様をより具体的に示した。一方肝硬変であるが左上の組織像のように正常小葉構造がすっかり消失して、再生結節によって置換されている。この再生結節が形成される過程は「小葉の改築過程」と呼ばれている。Fig. 2左下の再構成図は再

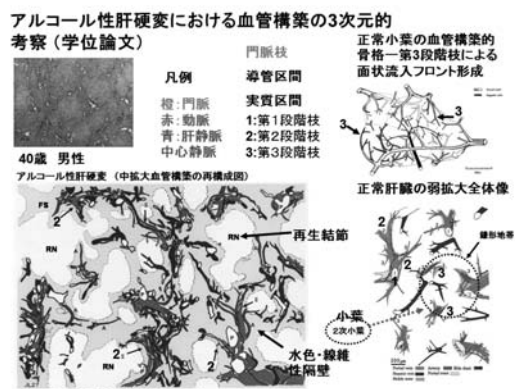


Fig. 2. Histology and three-dimensional reconstruction of an angioarchitecture of alcoholic liver cirrhosis at moderate magnification (left). The lobular angioarchitecture is completely lost. Compare to the normal lobular angioarchitecture (upper and lower right)<sup>2)</sup>.

生結節の構造的変化を血管構築の変化を軸に、それに伴う線維化の状況と重ねて表したものである。右図の正常構造と対比すると、門脈枝は末梢のある次序（太さ）までは正常と対応させることは可能であるが、先ほどの第3段階枝のオーダーになると殆ど正常の分岐パターンが失われていることがわかる。つまり面状の流入フロントを保証する正常小葉の血管構築が失われているという事を示唆している。再生結節を囲む線維性隔壁には門脈、動脈、更には肝静脈ないし中心静脈までもが一束となって走行するという、正常の空間配置を完全に失った雑然とした異常な血管構築が出来している。

一方再生結節の栄養のための血管支配と導出はどうなっているかという点、Fig. 3左上の2枚の再構成図に矢印で示しているように、残存している門脈枝が肝細胞の再生結節内に入ってこれを維持しているということが示されている。Fig. 3右下には他の症例の肝硬変の再生結節の再構成図を示した（これはトレース紙がまだ重なっており最終的仕上図の前段階のもので、その分却って深みが感ぜられる）。先の再生結節に比して8倍ほどの体積のある再生結節である。再生結節内には門脈域が梁のように走行しており、矢印で示すように3～4ヵ所で再生結節を栄養する門脈枝を出ている。流入する門脈枝の数が多きほど、大きな再生結節が形成されるという事を示している。ここ

で重要な2つの事を指摘できる。一つは流入源が正常の面状流入フロントから点状流入源に変わっていること、他は肝実質はあくまでも門脈血に依存している事実である。なお共同研究者林は再生結節の維持は、門脈血が主であるものの一部は動脈血の関与のあることを明らかにしている<sup>5)</sup>。

松本先生は「ゲートの形態学」に造詣が深く、その話もたびたびされていた。この影響もあり、私も「形態学」という言葉の意味するところにこだわりを持つようになった。正直なところ「ゲートの形態学」を理解しているというわけではないが、ゲートの「形態学序説」の中の一節「生命ある存在を分解していけば、確かに諸要素には到達できる。だが、その諸要素を集めてみたところで、元の生命ある存在を再構成したり、息吹を与えることができない（中略）、それは生命ある形成物があるがままに認識し、目に見え手で触れられるその外なる部分部分を、不可分のまとまりとして把握し、この外なる諸部分を内なるものの暗示として受け止め、こうしてその全体を幾分なりとも、直感において我が物にしようという衝動である。（後略）」<sup>6)</sup>という文章に、命ある個体の全体と部分の関係に鋭く切り込んだ、詩人としての鋭い感覚に共感を覚えるとともに、形態学とは何か、形態学実践を通してこれをどのように表現できるか、現在も続く課題である。

#### IV. 青戸病院(現葛飾医療センター)から富士 市立中央病院臨床検科へ—診断病理学

1979年4月から私は、当時の青戸病院に開設された病理科に河上牧夫先生と一緒にその輩下として異動した。この年松本教授は定年退職され、藍沢茂雄先生が第2病理学講座の教授になられている。その後田中貢先生も教授に昇任された。青戸病院時代は、河上先生にご指導を受け刺激を受けながら、生検や手術材料の診断あるいは病理解剖に、時には深夜の病理解剖にと忙しく動き回っていたことが思い出される。内科学講座は永野允教授が主宰されていたが、何時も全国トップレベルの剖検率を上げておられた。今でもお会いするとこの話になることがあるが、大変多くの事を学ばせて戴いたと思っている。

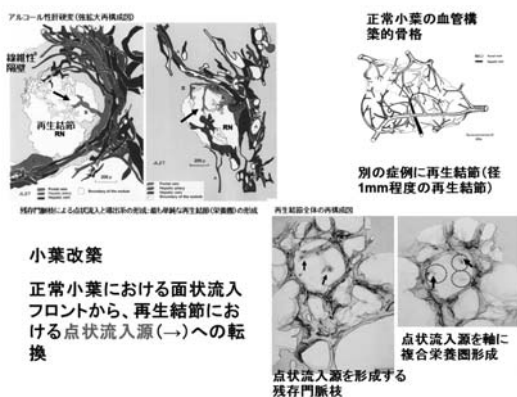


Fig. 3. Three-dimensional reconstruction of an angioarchitecture of regenerative modules in two cases with alcoholic liver cirrhosis. Left figures are at high magnification (the same case as Fig. 2) and right ones are at low magnification. Each case shows that regenerative nodules are maintained by remaining portal branches<sup>5)</sup>.



5年の青戸病院勤務を経て、1984年4月、37歳のときに富士市立中央病院臨床検査科に派遣され、1992年1月に大学に戻るまでの7年8ヵ月の間、臨床検査科部長兼病理医として勤務した。この間大学では第1病理学講座は石川教授から牛込新一郎教授に引き継がれている。新築になった富士市立中央病院に課せられていたのは臨床研修指定病院の認定取得であり、そのため剖検率20%をクリアしなければならないという難題が立ちだかっていた。当時の荻原正雄病院長は率先して医局員に号令をかけ、私自身も多いうきに年間70体ほど病理解剖をした記憶がある。勿論生検や外科材料の診断にも随分携わった。一人病理医で困るのは身近に相談相手のいないことだった。診断困難な症例では、牛込先生、山下宏先生、山口裕先生を始め、いろいろな人にお世話になった。今私に多少なりとも診断する力があるとするならば、その土台は少なからずこの時期に作られたものと考えている。

ここで少し病院病理業務について触れておきたい。Fig. 4は東京慈恵会医科大学附属病院本院の病理検体数の統計である。現在、生検、手術材料数は微増の状態であり、細胞診は横ばいしないしやや減少となっていることを示している。病理学が臨床医学に貢献している重要な分野であり、今なお病理診断の重要性は変わらないばかりでなく、医療の高度化に伴い今まで以上の精度の高い病理診断が求められてきている所でもある。伝統ある

外科病理学の継承、発展を強く願っている。病理解剖は、年間300体以上あったピーク時から、現在では50体前後に落ち込んでいる。減るべき理由は多々挙げられるが、しかし医療の質の向上を期待するならば実践された医療を検証するに如くはない。その強力な手段の一つは剖検であるという事を、とくに若手を指導する立場にある臨床の先生方に改めて認識して戴きたい。

### V. 再び研究の話

青戸病院、富士市立中央病院の時代は、なかなか研究に時間のさけない時期だったが、幸いなことに私の中から「形態学」の3文字は消えることはなかった。このことが可能だったのは、とくに旧研究グループ、とくに真柄直郎先生、徳田忠昭先生、高崎健先生の有形無形のご支援によることが大きかった。

ここで再び肝臓の研究の話にもどる。肝硬変の研究は、その後「小葉の改築過程」そのものに移った。小葉改築過程の組織変化は原因によってある程度異なるが、その中からその病変の局在から改築過程が大きく異なるであろうと予想される2つの疾患、ウイルス肝炎と非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)について検討した。最初にウイルス慢性肝炎であるが、この症例は比較的早期のC型慢性肝炎である<sup>7)</sup>。Fig. 5左上の1枚の組織像で

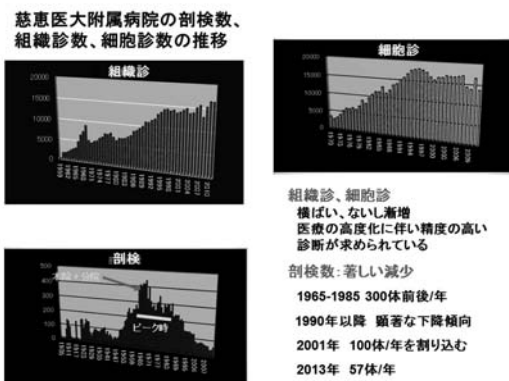


Fig. 4. Annual changes in the number of autopsy, surgical and cytologic specimens in the Jikei University Hospital. Upper left, lower, right and lower left charts are surgical specimens, cytologic specimens and autopsy respectively. Note a rapid decrease in the number of autopsy.

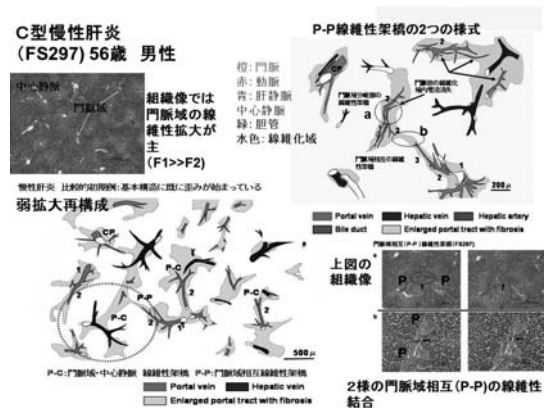


Fig. 5. Histology and three-dimensional reconstruction of an angioarchitecture in relatively early stage of chronic viral hepatitis. Lower left is holistic view at low magnification showing bridging fibrosis developing in places. Upper right is the lesions with portal-portal bridging fibrosis. The angioarchitecture is generally maintained<sup>7)</sup>.

見ると基本構造はほぼ保たれているように見え、門脈域の線維性拡大も軽度である。左下の弱拡大再構成図で観察すると、おおまかな血管構築はほぼ保たれているが一部では門脈域相互の架橋性線維化 (P-P 架橋性線維化)、門脈域と中心静脈の架橋性線維化 (P-C 架橋性線維化) が始まっているのが分る。このP-P、P-C架橋性線維化は古くから、小葉構造の歪みの所見として重視されてきたものである。Fig. 5 右上はP-P架橋性線維化領域的に絞って見た中拡大再構成図である。それには2通りの変化、つまり1つはaと附してある門脈域が分岐する部分にできるものであり、もう一つはbと附してある異なる門脈域に属する末梢門脈域同士が線維性に結合するものである。その組織像はFig. 5 右下に示してある。これをシエマで表したのがFig. 6である。aは門脈枝の分岐

にできていることを示している。bは最末梢門脈枝の線維化を示しており、この図では書入っていないが、他の同様変化を示す門脈域と結合する事により、P-P架橋線維化が起きる。何れもこの段階では門脈枝の変化は少なく、小葉構造に与える影響は少ないと考えている。

つぎにP-C架橋線維化部分に焦点を当てた再構成図を示す。Fig. 7左図は中拡大、右図は強拡大の再構成図である。丸で示しているPC線維性架橋領域においては何れも、第3段階枝を主体とする門脈枝が著しく減少しているのがわかる。これは、他の部位をみると第3段階枝が豊かに展開しているのとは対照的な像である。これをシエマで表したのがFig. 8で影付けしてある部分がP-C架橋線維化領域であり、第3段階枝の著名な減少

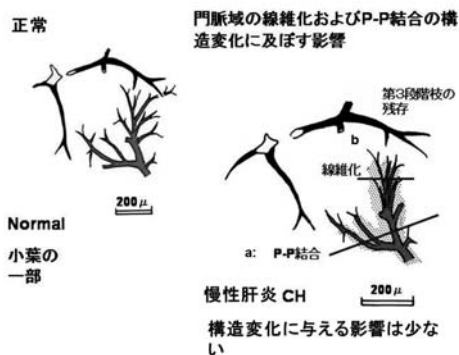


Fig. 6. Schematic diagram on the right shows less angioarchitectural influence on a normal lobular structure in portal-portal bridging fibrosis.

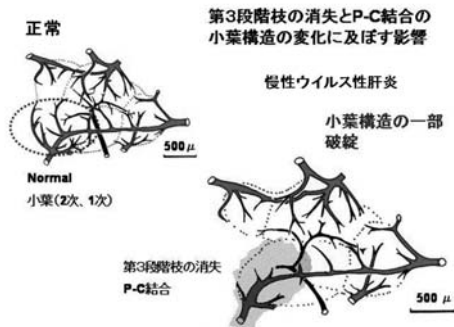


Fig. 8. Schematic diagram on the right shows the angioarchitectural influence on a normal lobular architecture in portal-central bridging fibrosis. Lobular architecture is partially distorted.

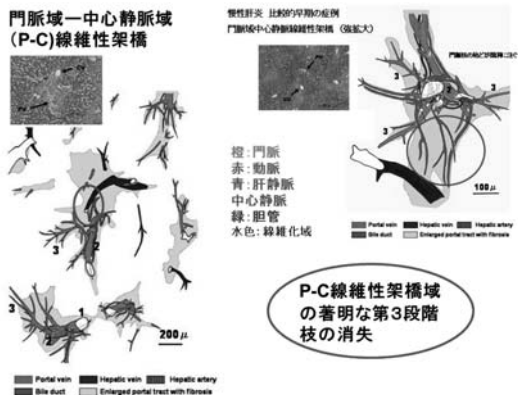


Fig. 7. Histology and three-dimensional reconstructions of an angioarchitecture of the lesions with portal-central bridging fibrosis (the same case as Fig. 5). Note the partial defect of third-step portal branches in the lesions<sup>7)</sup>.

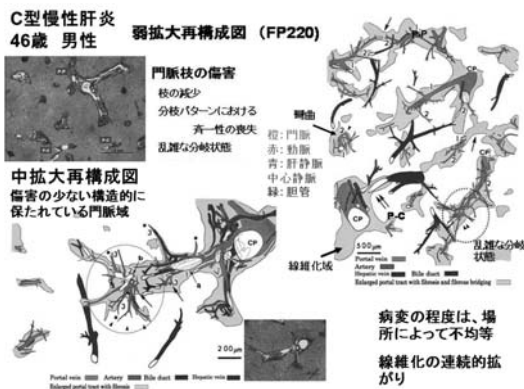


Fig. 9. Histology and three-dimensional reconstruction of an angioarchitecture of chronic hepatitis in an advanced stage. Right holistic view at low magnification shows the general disarray of the angioarchitecture. Relatively well preserved portal tracts are occasionally found (lower left)<sup>9)</sup>.

あるいは消失による面状流入フロントの部分的崩壊と、肝実質消失が相俟って中心静脈との間に線維性結合が生じたと考えられる。これは小葉構造に大きな影響を与えている変化で、構造破綻の萌芽と言っていると思う。

つぎの症例は Fig. 9 左上の組織像で示すように、更に線維化の進行したC型肝炎の症例である<sup>7) 8)</sup>。Fig. 9 右の弱拡大再構成図で見ると線維化は連続して起きており、P-Pや、P-C架橋性線維化が比較的頻繁に生じているが、しかし再生結節を形成するには至っていない。この弱拡大再構成図では、門脈枝は導管区間から実質区間の近位部まではある程度保たれる傾向にあるが、病変の程度は一樣ではない。Fig. 9 左下の中拡大再構成部分をもっとも保たれている領域で、とくに第3段階枝においても少数の枝の消失があるのみで、この範囲の面状の流入フロントは維持されていると考えられる。Fig. 10 左の再構成図は、P-P、P-C架橋線維化が同時に見られた領域で丸で示す中央の門脈域においては、その上方の左右の門脈枝と比較すれば、実質区間門脈枝の消失、ランダムな走行、線維化域内埋没など高度の傷害が一目瞭然である。この結果は流入フロントの傷害による実質の消失であり、P-C架橋線維化に帰結している。Fig. 10 右の再構成図はさらに病変の進行している領域

で、導管区間相当の大きな肝静脈と複数の門脈域の線維性結合を示している。ここでは点線丸で示しているように門脈、動脈、静脈が蕪の如く絡みながら雑然と走行しており、正常血管構築は全く消失している。\*印で示すように一部門脈枝が辛うじて実質に入っているが、点状流入源を想起させ印象的である。局所的な複数の小葉構造の崩壊であり、血管の走行状況は硬変肝の萌芽を示唆している。

慢性肝炎における小葉改築過程の血管構築の変化を小括してみると、1) 門脈域の持続性炎症あるいは実質壊死などに起因するとくに第3段階枝の傷害、消失、これに続くP-PあるいはP-C架橋性線維化、2) 1) の範囲の拡大および繰り返し、さらに太いレベルの実質区間門脈枝への傷害の波及、3) 架橋性線維化領域の複合化及び複雑化、4) 病変進展に伴う局所的小葉血管構築の破綻領域の出現、となる。再生結節の血管構築との間にはまだ詰めなければならないギャップは多々あるけれども、小葉改築のある程度の過程は示されたと思う。

非アルコール性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis (NASH)) ではどうであろうか<sup>9)</sup>。NASHも肝硬変に移行する事の知られている疾患で、Fig. 11 右上の組織像のようにアルコール性肝炎と類似する組織像を示すのが特徴である。Fig. 11 の下の2つの再構成図が示すように、NASHの初

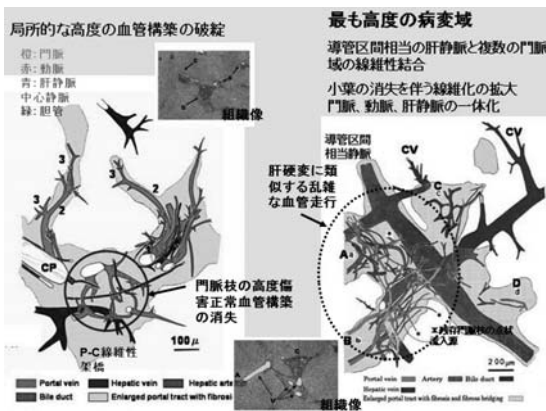


Fig. 10. Histology and three-dimensional reconstruction of an angioarchitecture of the lesions with bridging fibrosis (the same case as Fig. 9). The central portal tract with portal-central bridging fibrosis in lower left figure shows the severely disordered fashion of the portal vein branching. Right figure demonstrates the complicated portal-central bridging fibrosis with complete loss of the normal lobular angioarchitecture. The disordered angioarchitecture resembles that of liver cirrhosis<sup>7)8)</sup>.

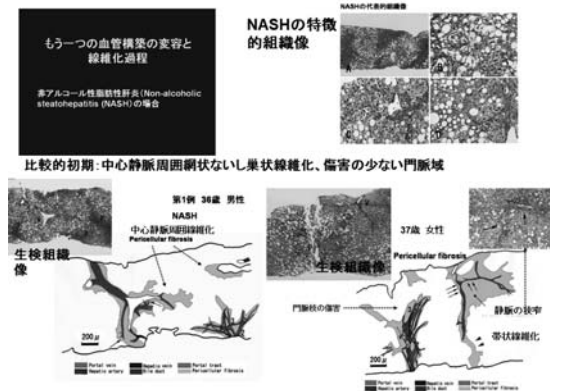


Fig. 11. Histology and three-dimensional reconstruction of angioarchitecture in nonalcoholic steatohepatitis in relatively early stage. Right panel shows characteristic histologic features of the disease. Note fibrosis developing around the central vein in both lower figures. The portal veins are preserved in this stage<sup>9)</sup>.



期ないし早期病変は脂肪肝を背景に中心静脈周囲の網状の線維化から始まる。網状の線維化は徐々に右図に見られるように帯状の線維化に変わる。門脈枝は右側の症例では第3段階枝の平行走行を示し空間的配置に歪みが生じているが、枝そのものは保たれる傾向にある。Fig. 12左のパネルは、さらに線維化の進展した症例であるが、再構成図が示すように中心静脈周囲の帯状の線維化は隣接する小葉の同様の線維化と結合し、C-C架橋線維化を形成するに至っている。またこのステージでは左下の組織像および再構成図でも明らかなように、中心静脈周囲の線維化域に動脈の発達を認めるようになる。門脈枝は再構成図の中央に見られるが、やや空間的に歪みがあるものの概して保たれている。Fig. 12右のパネルは剖検例で、さらに線維化の進展した症例である。上段の弱拡大再構成図で見ると随所でC-C架橋線維化が生じて、門脈域を囲むように網の目状になっているのが印象的である。ウイルス性慢性肝炎がP-P、P-C結合が主体となっていたのとは対照的である。また中段の再構成図では肝静脈周囲に動脈が一段と発達しているのが示されているが、その動脈は既存の門脈域の動脈に由来している事が明らかである(最上段の再構成図の矢印)。一方この状況になっても、最下段の再構成図で示すように門脈域の門脈枝の傷害は少なく、ウイルス性慢性肝炎と際

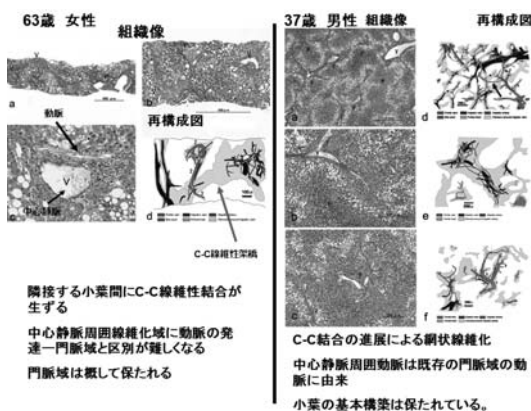


Fig. 12. Histology and three-dimensional reconstruction of an angioarchitecture of nonalcoholic steatohepatitis in relatively advanced stage. A left panel shows central-portal bridging fibrosis with the development of artery. A right panel represents that central-portal bridging fibroses develop frequently and surround the portal tracts. The portal veins tend to be preserved<sup>9)</sup>.

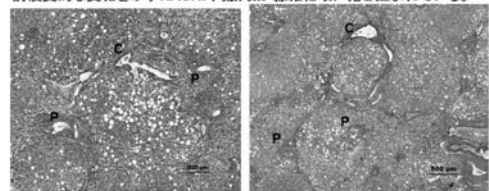
だった対照をなしている。

Fig. 13の2枚の組織像はNASHに起因する肝線維症(前硬変状態)で、今まで見てきたステージではC-C架橋線維化が前景に出ていたのとは異なって、線維化帯に門脈域が巻き込まれてきているのが見て取れる。門脈域にも傷害が加わり、小葉の改築が進行してきていると推察される。しかしNASHにおいて何故そしてどのようにして門脈域ないしは門脈枝が傷害されるのかについては、興味のある所であり、今後解決されるべき大きな課題であると思っている。少なくとも経過途中までは、先に示したウイルス性慢性肝炎とは異なる経路をとっていることは明らかであろう。

## VI. 統合的観察と今後の展望—「自己組織化」という観点から

「分析と統合」という思考方法は、それ自体として完結している「個物」を対象とする場合に、その成り立ちを俯瞰する際にとりわけ有効である。我々は今まで、正常から肝硬変に至る過程を、血管構築という切り口で分析に重きを置いて考察してきた。肝臓は消化管から吸収された物質を、個体内にとり入れる事(内在化)を主眼とする門脈系臓器の一つである。門脈血とこれを運搬する門脈は、重要な構成要素としてののびきならぬ形で肝臓に組み込まれている。正常構造は切り取られた限られた空間のなかで、効率的に機能を遂行するために具現化されたものと考えられる事が出来る。一方、正常構造から著しい変容を示すに至

前硬変的な変化を示すNASH: 門脈域が線維化域に巻き込まれている。



### NASHにおける線維化の進展と構造変容

1. 中心静脈周囲の網状線維化が進展。
2. 網状線維化の緻密な線維化への変化。隣接する小葉の中心静脈周囲の同様の線維化と結合し線維性架橋形成
3. ある時期まで、殆どintactで維持される門脈域
4. 線維化域における、門脈域動脈に由来する動脈の発達
5. 病変の進展に伴って門脈域の傷害が加わって、再生結節形成

Fig. 13. Histology of nonalcoholic steatohepatitis in pre-cirrhotic stage. The portal tracts are gradually involved in the preceding lesions with bridging fibrosis.



た肝硬変もなお、古くからいわれているように構造と機能は「低い水準 (niveau) に」あっても、なお「肝足りえて」いる、という事である。この2つの状態を繋ぐ過程は不可逆過程であり、原因が異なっても慢性肝傷害は時間とともに肝硬変へと進行し、共通して最終的に「再生結節」という明瞭な構造を形成する。何故このような一方向性の構造変化が起きるのだろうか。何らかの自然の法則性が働いているのではないかと、という問いが自ずと生じてくる。2008年に行った成医会総会特別講演には「正常構造の整然とした安定した構造から、傷害という事態によって、組織構造的に不安定な状態に陥る一方で、そこから新たな安定を求めて再生結節という構造に行きついた結果とみる事が出来る。生物という熱力学的非平衡系における組織の自己形成である」<sup>10)</sup>と熱力学を援用して述べたが、この考えは今も変わらない。しかしこれを実証する手立てについては、緒に着いたばかりで多くが今後の課題として残されている。ここでは先の引用を敷衍してその概念について触れてみたい。肝硬変の過程が不可逆的变化であるという点に注目すれば、熱力学第2法則を想起するが、その適応は可能なのだろうか。この法則は周知のように、外界との間に熱のやり取りがない閉じられた系において、エントロピーが増加するというもので、最終的に熱力学的平衡状態に達してエントロピーは最大となり、まったく無秩序化してしまうと教えている (Fig. 14)。これは肝硬変が正常構造から著しく変化しているとしても「肝は肝足りている」、換言すれば再生結節

という構造を持つという事と相容れない事である。つまりこれは、肝臓を閉鎖系と前提した場合に生じた矛盾であり、現実には肝臓は閉鎖系ではなく、生体の中にあつて周囲と物質の交換を行っている。

この解決にヒントを与えてくれたのが、イリヤ・プリゴジン (1977年ノーベル化学賞を受賞したベルギーの物理化学者) の散逸構造という考え方である<sup>11)</sup>。彼はエントロピー増大の法則に反して、生物を含め自然界には乱雑な状態どころか多くのものが整然とした構造を示し維持されているが、一体何故かと考えた。この解決のために、プリゴジンはFig. 15下の図のように外界とのエネルギーや物質、情報のやり取りのある開放系を考えた。これは同図右の孤立系の内部にある系を考へてもよい。この系は絶えず物質の流れにさらされて非平衡状態にあるが、熱力学的に安定した状態の定常状態から、一方では熱力学的に高度の非平衡状態にある不安定状態までの色々の状態をとり得ると考えられる。プリゴジンはこの熱力学的に不安定な、エントロピー産生の大きな非平衡状態では、ある限界を超えると系の要素による構造が作られ、エントロピーの産生の少ない定常状態に移ると考えた。この例として有名なものはFig. 16左図のベナール対流と呼ばれているものがある。容器に入れた液体を熱し続けると、分子運動が活発になり非平衡状態が増大し、ある時点でこの不安定状態を解消するために、対流が起きて定常状態に移るというものである。このとき容器の表面ではきれいな細胞のような構造が出来、ベナール細

慢性肝傷害から肝硬変への形態変化に関する熱力学的考察

原因の如何に関わらず、慢性肝傷害は、恰も共通の回路があるように肝硬変への道筋へと徐々に集約してくる。しかも再生結節 (偽小葉) という明瞭な構造を形成している。このような不可逆過程には何らかの自然の法則性が作用していないのか。

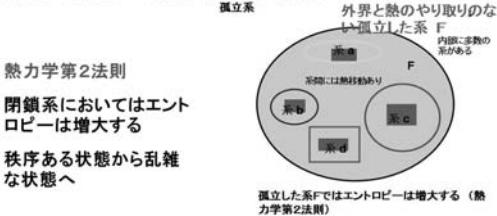


Fig. 14. A thermodynamic consideration of transformation from chronic hepatitis to liver cirrhosis. This irreversible process suggests that there is a law of nature behind it.

イリヤ・プリゴジン

生物、自然界においては整然とした構造を持っている—これはなぜかと、考えた。

これをとく鍵として生物は開かれた系 (外界との間に、エネルギーや物質のやり取りがある) であることが重要な意味を持つ事に気がついた。

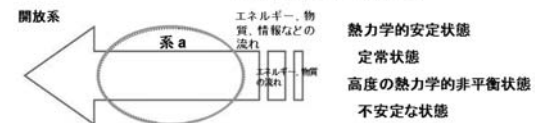


Fig. 15. The theories of dissipative structures: self-organization in thermodynamic nonequilibrium system (Ilya Prigogine)<sup>11)</sup>.

胞とも呼ばれている。同図右のシェーマで示すようにこのエネルギーの散逸を伴う過程で、系の構成要素によりある構造が作られることを、プリゴジンは自己組織化による散逸構造と名づけている。

さて、この考え方を正常肝から肝硬変への構造変容に応用してみると、正常肝はエントロピー産生の少ないもっとも安定した定常状態で、正常の肝構造がこれを保証していると考えられる。ここに持続的に傷害が加われば、正常構造は徐々に失われ、組織は乱雑となりエントロピーが増し、熱力学的非平衡状態が増大して不安定な状態になっていくと推定される。この不安定な状態がある極に達すると、より安定な状態である定常状態に向かう一方向性の組織変化が生じ、組織はこの自己組織化の連続性のうちに、エントロピー産生のより少ない再生結節に行き着いたのではないかと推

察している。つまり再生結節こそが散逸構造ではないかと考えている。形態の一つの見方の可能性を提示した訳だが、本当にこれが成立するかどうかは、先述したように多くの検証が必要である。人間の価値観の中で判断されやすい病変と呼ばれる形態も、こうしてみると自然の道理にしたがっているという可能性を示唆できれば十分であり、また形態のダイナミズム、延いては生体のダイナミズムを感じ取っていただければ幸いであるし、こうした生体理解が多少なりとも臨床医学の参考になればと考えている。

### VII. 「いのち」とは

私はここしばらく「いのち」とは何か、どう表現すればよいのかという事に関心を抱いてきた。それは私が受け持っている講義の組み立てを考えているとき、「いのち」を正確に定義できれば、「いのち」の大切さ、人間存在のより深い理解が可能になるのではないかと思った事が切っ掛けであった。我々は普段、「いのち」という言葉を使うとき、2つの事を特に意識せずに使っているのではないかと思う。一つは物理的存在である「身体」あるいは「生命体」に重きが置かれる「生命」である。この代表は生物学系の教科書見られるような記述で、「生命とは」として細胞の仕組みや働きなど、多くは分子生物学を援用しながら生命現象の記述をもってこの説明としている。これで本当に「いのち」を言い尽くしているのだろうかという疑問をぬぐいきれない。もう一つは情緒に訴えかけるあるいは情動を引き起こすような「いのち」であり、身体と不可分の関係にありながらそこから入り出るもの、「生きている」ということを感じさせる形のないものというようなニュアンスを持つものである。数学者の岡潔氏は「春風夏雨」という随筆の中で「生命というのは、云々」とした後で「冬枯れの野の所々に大根やネギの濃い緑がイキイキとしている。本当に生きているものとは、この大根やネギをいうのではないだろうか」と書いている<sup>12)</sup>。また本学で講演された村上和雄先生も岡氏と同様なことを氏の著書の中で書いておられる<sup>13)</sup>。こうしてみると「生命」とは、生命現象を営む身体を基礎に、その内側から発して来

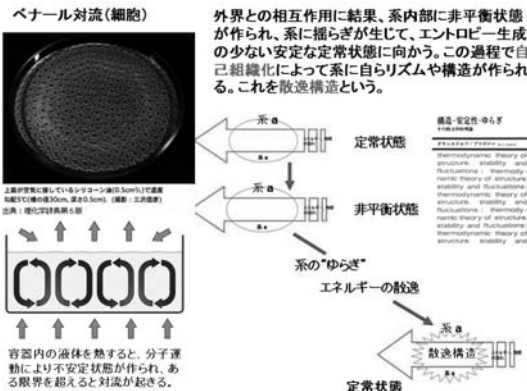


Fig. 16. Benard cells. They are most prominent example of dissipative structure. Benard cells are formed by thermodynamic changes of the open system.

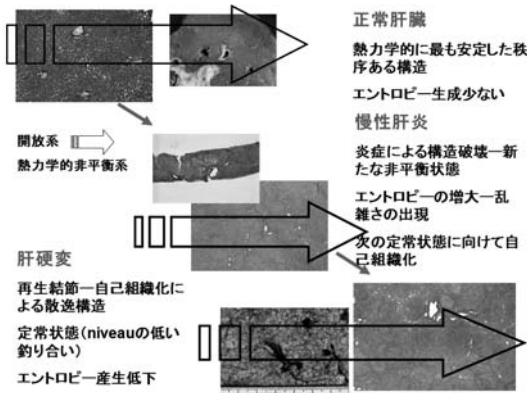


Fig. 17. The formal pathogenesis based on the theory of self-organization as to morphologic changes in transition from chronic hepatitis to liver cirrhosis.

るものを全身全霊で、五感で感じ取らなければいけないものとなるのではないだろうか。目的とした「いのち」の定義は安易に出来るものではなかった。科学、技術の高度に発達した今日の社会においては、また生命倫理が必須の医療にあつては、人にはこういう感性がますます大事になってくるのではないか。

## Ⅶ. おわりに

学生諸君とは、長い間講義や実習はもとより、色々な場面で接してきた。学生諸君の考え方や感性も徐々に変わってきているように思うが、変わらないのは諸君には大きな可能性があるという事である。どうぞこの可能性にかけて、充実した人生を送って頂きたいと思う。活躍を大いに期待している。諸君には何時も3年生のオリエンテーションで紹介する、西郷南洲の言葉「敬天愛人」を送る。

私が東京慈恵会医科大学にお世話になって36年間、教授として13年間の月日が流れているが、曲がりなりにも私が務めを果たせたのは、多くの人のお蔭である。栗原学長を始め、すでに話の中でもご登場いただいた、松本武二郎先生、石川栄世先生、藍沢茂雄先生、田中貢先生ご夫妻、小森亮先生、牛込新一郎先生、旧研究ループの諸先生、講座の諸先輩の先生、そして現在一緒に仕事をしている現役の病理学講座および病院病理部の先生、技師、秘書の方々、大学や病院の事務の方々、学生諸君に、改めて心より感謝申しあげる。

東京慈恵会医科大学のこれからのさらなる発展

### 学生諸君へ

敬天愛人  
道は天地自然のものにして、人はこれを行  
うものなれば、天を敬するを目的とす。天は  
人も我も同一に愛したもう故、我を愛する心  
をもって人を愛するなり。人を相手にせず、  
天を相手にせよ。天を相手にして己を尽し、  
人を咎めず。我が誠の足らざるを尋ぬべし。  
南洲



Fig. 18. Photos from histopathology practice.

を心より願っている。

### 著者の利益相反 (conflict of interest : COI) 開示 :

本論文の研究内容に関連して特に申告なし

### 注

- 注1) 本稿は2013年1月に行われた退任記念講演を元にまとめられたものである。講演内容の一部を、新たに2つの論文にまとめたため、2重投稿を避ける必要が生じ、本誌への原稿の提出が遅れた事をお詫びする。
- 注2) 本稿に使用した図について、東京慈恵会医科大学雑誌編集委員会(慈恵医大誌. 1979; 94: 1097-108. (Figs.5,6 and 7)), Jikeikai Medical Journal編集委員会 (Jikeikai Med J. 1979; 26: 1-40. (Fig.15)), Springer (Virchow Arch. 2003; 443: 655-63. (Figs.1,4,6 and 10)), John Wiley and Sons (Hepatol Res. 2016; 46: E70-8. (Figs.1,2,3 and 6)) よりそれぞれ転載許可を得た。なお Virchow Arch. 2013; 462: 533-540 (Figs.1,2,3 and 4) については、著者自身が著作権を所有している。

### 文 献

- 1) 松本武二郎. 病理学講本呼吸器. 東京: 杏林書院; 1963.
- 2) 羽野寛. アルコール性肝硬変における血管構築の3次元的考察. 慈恵医大誌. 1979; 94: 1097-108.
- 3) Matsumoto T, Komori R, Magara T, Ui T, Kawakami M, Tokuda T, et al. A study on the normal structure of the human liver, with special reference to its angioarchitecture. Jikeikai Med J. 1979; 26: 1-40.
- 4) Hubscher SG, Burt AD, Portmann BC, Ferrell LD. MacSween's pathology of the liver. 6th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2012.
- 5) 林隆博. 混合結節型肝硬変における血管構築. 肝臓. 1989; 30: 1687-97.
- 6) ゲーテ 著. 前田富士男 訳. 形態学序説. ゲーテ全集 14. 東京: 潮出版社; 2003.
- 7) Hano H, Takasaki S, Endo Y, Harada T, Komine K, Koike Y. Histological reassessment of the role of bridging fibrosis in the angioarchitectural features associated with lobular distortion of the liver in chronic viral hepatitis. Hepatol Res. 2016; 46: E70-8.
- 8) Hano H, Takasaki S. Three-dimensional observations on the alterations of lobular architecture in chronic hepatitis with special reference to its angioarchitecture for a better understanding of the formal pathogenesis of liver cirrhosis. Virchows Arch. 2003; 443: 655-63.
- 9) Hano H, Takasaki S, Kobayashi H, Koyama T, Lu T,



- Nagatsuma K. In the non-cirrhotic stage of nonalcoholic steatohepatitis, angioarchitecture of portal veins and lobular architecture are maintained. *Virchows Arch.* 2013 ; 462: 533-40.
- 10) 羽野寛. 肝臓の病理形態学: 「小葉構造の改築」を中心に. *慈恵医大誌.* 2009; 124: 49-62.
- 11) イリヤ・プリゴジン, イザベル・スタンジェール 著. 伏見康治, 伏見譲, 松枝秀明訳. *混沌からの秩序.* 東京: みすず書房; 1987.
- 12) 岡潔. *春風夏雨.* 東京: 毎日新聞社; 1965.
- 13) 村上和雄. *遺伝子からのメッセージ.* 東京: 日新報道; 1996.