

# 慢性ウイルス性肝炎の早期における門脈血管構築傷害の3次元的観察 - 肝小葉構造改築の観点から

小池 裕人<sup>1</sup> 羽野 寛<sup>2,3</sup> 池上 雅博<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 板橋中央総合病院

<sup>2</sup> 東京慈恵会医科大学病理学講座

<sup>3</sup> 慈恵看護専門学校

(受付 平成 30 年 10 月 18 日)

## THREE-DIMENSIONAL OBSERVATION OF PORTAL ANGIOARCHITECTURAL DAMAGE IN THE EARLY STAGE OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS: PERSPECTIVE OF THE LIVER REMODELING PROCESS

Yujin KOIKE<sup>1</sup>, Hiroshi HANO<sup>2,3</sup> and Masahiro IKEGAMI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Itabashi Chuo Medical Center

<sup>2</sup>Department of Pathology, The Jikei University School of Medicine

<sup>3</sup>Jikei Nursing School

Transformation from chronic hepatitis to cirrhosis necessitates liver lobule restructuring. From the angioarchitectural perspective, this process involves the breaking up of the lobular vascular skeleton that is formed by the parenchymal portion of the portal veins. Although the features of angioarchitectural damage in liver cirrhosis have been investigated in detail, those of chronic viral hepatitis, particularly the early phase, remain unclear. We investigated the liver angioarchitecture of 5 cases of chronic viral hepatitis cases using a histologic method and histologic serial sections. We found that portal vein damage began with the most distal branches, namely the third-step branches of the parenchymal portion, which were involved in inflammation and fibrosis in the portal tracts. The damage included stenosis, disruption, an abnormal running course, and multiple ramification. Furthermore, the damage subsequently spread to the second-step branches of the portal veins and caused stenosis and an abnormal running course. These findings suggest that the extent and intensity of portal damage increases with time, with concomitant break up and rebuilding of the liver lobule.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2019;134:27-36)

Key words : chronic viral hepatitis, histologic reconstruction, angioarchitecture, lobular distortion, three-dimensional observation

### I. 緒 言

正常の肝小葉構造は実質区間門脈枝（後述，松本ら）によってその骨格が与えられており，小葉内の肝細胞はこの門脈性骨格の末梢枝から流入する門脈血により維持されている．慢性ウイルス性肝炎がその代表であるが，慢性肝炎から肝硬変に

至る小葉の改築過程には，門脈枝の傷害が重要な役割を果たすことは，今までの組織形態学的研究によって明らかにされてきている<sup>1)2)</sup>．

すなわち門脈域の持続する慢性炎症を背景に，この実質区間門脈枝の傷害が生じ，小葉の門脈骨格が徐々に崩壊し，その結果門脈枝の支配を失った肝細胞は消失し，一方では偶々残存する門脈枝

に依存し肝細胞は再生する。

このように血管構築や肝細胞の変化を内包しながら、肝は長期にわたる小葉改築の過程を辿り、再生結節に特徴づけられる肝硬変に至ると考えられる。

しかしこの様な門脈枝の変化は、ウイルス性慢性肝炎の経過の中でどのような時期にどのような変化として始まり、またどのような経過をとるのかについては、まだ十分に明らかにされていない。そこで我々は、今回、とくに門脈枝の早期ないしは比較的早期の傷害像の解明を目的として、ウイルス性慢性肝炎症例の血管構築の変化を、組織立体再構成法を用いて3次元的に解析した。

## II. 材料と方法

今回の研究の対象症例は、線維化のあまり進展していない（新犬山分類F2程度まで）、比較的早期の慢性ウイルス性肝炎症例で、かつ連続切片作成可能な十分な量の検体であることを条件とした。その条件をもとに検索した結果、立体構築用肝生検例4例（2010年～2012年：総肝生検数427件）、参考例1例（2017年：総肝生検数143件）、立体構築用手術例1例（2004年：総肝臓手術件数不明）を選んだ。また正常対照として剖検例1例（1974年：総剖検数290件）を採用した。

対象症例には、HE染色、マッソントリクローム染色、PAS染色、Diastase-PAS染色、鍍銀染色を施し、一般的観察を行った。また5症例において立体再構成のため、厚さ4 $\mu$ の連続組織標本を作製した。なお参考例として1例を用いた。

組織再構成に関して、まず、連続標本の対象部位を、Nikon Digital Sight DS-Fis camera およびNIS Elements4.00 (Nikon, Japan) を用いて連続的に写真撮影、それをプリントして原画とした。これを元に肝臓の門脈、動脈、胆管、門脈域、中心静脈の輪郭をトレーシングペーパーに連続的に書き取り、これらを段階的に重ね合わせることを繰り返して、最終的に1枚の組織再構成図を作成した<sup>3)</sup>。

なお、組織再構成にあたっては門脈枝、動脈枝を主体とし、胆管については、主なものに限った。慢性肝炎の線維化の程度 (staging)、炎症の程度 (grading) は、新犬山分類の scoring に従った<sup>4)</sup>。

なお、肝臓小葉の概念については、今回松本らの考えにしたがったので、その血管構築の概要と名称をここに記載しておく<sup>3)</sup>。門脈枝は血液を運ぶことを主目的とする導管区間と肝小葉の形成に与る実質区間に分けられる。実質区間門脈枝は順次第1段階枝、第2段階枝、第3段階枝と分岐する。第2段階枝は第1段階枝から直角に分岐する枝で、模式図で表される六角形の肝小葉の門脈域の門脈枝に相当する枝である。第3段階枝は第2段階枝から直角に分岐する枝で、門脈域からほぼ単独で肝細胞領域に走行し、これを栄養する。この第3段階枝については、小葉表面を包む様に分布しており、それらが協同して面状流入フロントを形成し、これより中心静脈に向かって門脈血が流れることになる。

この項の最後に今回の研究に際して用いた組織立体再構成法について、簡単に触れておきたい。組織立体再構成法は、3次元的存在である対象を、できるだけ“あるがまま”に観察するための方法である。組織は一般的に、その機能を果たすために、種々の組織要素により3次元的に組み上げられた独自の構造を持っている。病的状態においてはこの構造は変容することになる。組織再構成法を行うことによって、これらの正常状態の“あるがまま”の構造、あるいは病的状態における“歪んだ”構造を描出し、それをもとにその構造的意味内容を問う解析を行うことが可能となるのである。肝臓に即して言えば、たとえば実質区間門脈枝の各段階枝を同定し、その意義を見いだすことが出来るのは、この方法に依らざるを得ないのである。病理形態学の一分野である。通常の組織学的観察は1枚の組織切片で行われており、2次元的情報が主である。これに比較すると組織立体再構成により得られる情報は遙かに多いことは言うまでもない。組織立体再構成法はtime-consumingという欠点もあるが、有用性の高い方法である。因みに最近では、対象が単純なものであれば工次第では利用できるコンピュータープログラムも開発されてきている。

本研究は東京慈恵会医科大学倫理委員会の承認を受けている (30-078)。

### III. 結 果

慢性ウイルス性肝炎の組織像は、門脈域のリンパ球を主体とする炎症細胞浸潤を伴う線維性拡大と巣状壊死やinterface hepatitisなどの実質炎が代表像である。その像は症例間では勿論のこと、同一組織内でも一様でないことは日常よく経験される事である。とくに門脈枝に焦点を当てれば、既存の門脈枝を含めて正常より多い門脈枝の断面がみられるものから、逆に既存の門脈枝を同定するのさえ困難なほどに、門脈枝の減少を示すものまで、多様である。Fig. 1に参考例としてその1例(62歳男性, B型慢性ウイルス性肝炎A2F2)を示した。何れも門脈枝の傷害と考えられる像であるが、この両極のうち、前者は門脈血路の複雑化、後者は単純化を示唆している。以下は対照正常および慢性ウイルス性肝炎症例について、立体再構成を元

に3次的観察を行った結果である。

それぞれの症例の臨床的データのsummaryはTable 1に示した。

#### 1. 正常対照肝

正常対象例として用いた症例は、くも膜下出血で死亡した39歳の男性で、肝臓に際立つ構造的変化のないことを確認し、正常対象例として用いた。弱拡大組織像とその再構成図をFig. 2aおよびFig. 2bに、中拡大組織像とその再構成図をFig. 2cおよびFig. 2dに示す。弱拡大再構成図は厚さ800  $\mu\text{m}$  (200組織切片)で、実質区間門脈枝、特にその第2, 第3段階枝を中心として分布している。またこの次序の門脈枝に対応して中心静脈が小葉内に分布している。第2段階枝は「材料と方法」の項でも述べたが、模式図で描かれる古典的小葉の角に位置する門脈枝に相当するものであり、この枝からほぼ直角に、規則的に派出してい

Table 1. Clinical data and histological scoring following the new Inuyama classification

Case	Patient age (years)	Patient sex	Diagnosis	Aspartate aminotransferase (IU/L)	Alanine aminotransferase (IU/L)	Score
normal case	39	male	normal liver	—	—	—
1	37	female	chronic hepatitis B	25	27	A1F1
2	30	female	chronic hepatitis B	251	372	A2F2
3	54	female	chronic hepatitis C	168	185	A1F2
4	73	male	chronic hepatitis C	54	48	A2F2
5	74	male	chronic hepatitis C	60	30	A2F2

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase (IU/L)  
 CD, clinical diagnosis, CH-B, Chronic hepatitis B  
 CH-C, chronic hepatitis C; HCC, hepatocellular carcinoma  
 SAH, subarachnoid hemorrhage  
 Scoring; a scoring system for inflammation and fibrosis according to new Inuyama classification.

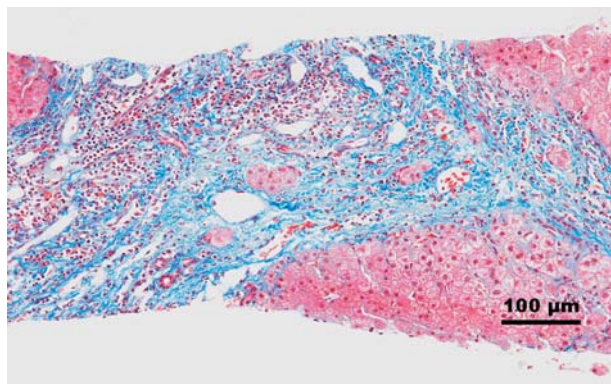


Fig. 1. The complicated appearance of the liver portal tract vascular bed in chronic viral hepatitis. Many cross sections of the blood vessels, which are suggested to be portal veins, are distributed randomly in the fibrously enlarged portal tract. The features of blood vessel indicates the complexity of the blood circulation (Masson-trichrome).

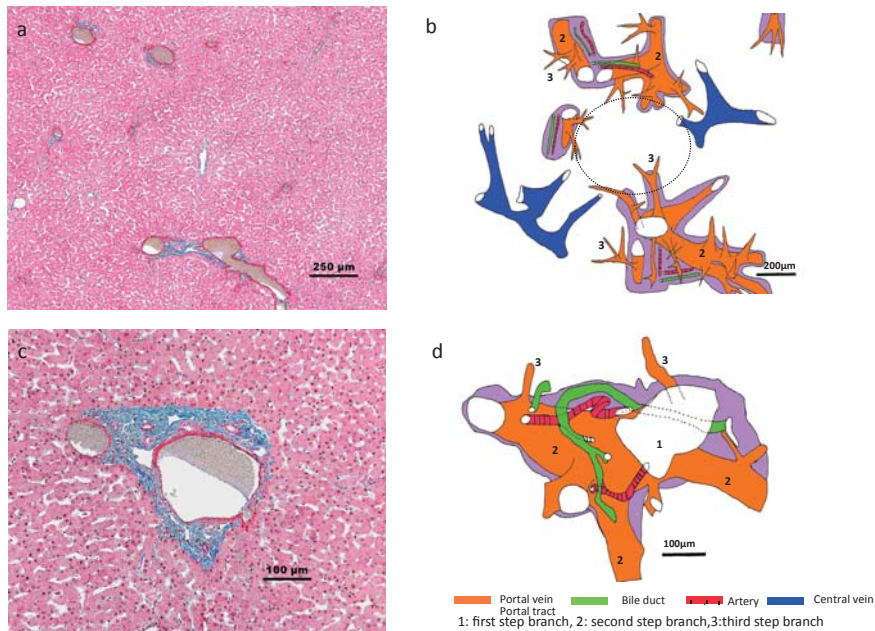


Fig .2. Portal angioarchitecture of the normal liver.

a. Low-magnification histologic photomicrograph.

The portal tract and central veins are arranged in an orderly manner (Masson-trichrome). (The lumens of the portal veins are filled with radiopaque medium.)

b. Low-magnification diagram. The second- and third- step branches of the parenchymal portion of the portal veins are distributed in the portal tracts. The third- step branches were given off from the second- step branches at regular intervals at about a right angle. The central veins are located in the lobule.

The dotted line indicates the approximate outline of the liver lobule.

c. Moderate-magnification histologic photomicrograph.

Note the occupying ratio of the portal vein in the portal tract.

The boundary is sharp between the portal tract and parenchyma (Masson-trichrome).

d. Moderate-magnification diagram.

The third- step branches of the parenchymal portion simply ramify from the second- step branches and enter the parenchyma alone without accompanying the artery and bile duct.

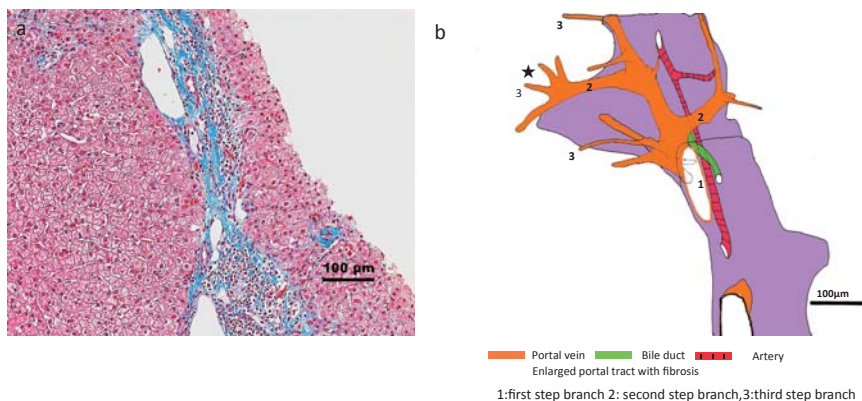


Fig. 3. Portal angioarchitecture of case 1 of chronic viral hepatitis

a. Histologic photomicrograph.

The portal tract is mildly enlarged with moderate lymphocytic infiltration.

Interface hepatitis is not seen in this field (Masson-trichrome).

b. Diagram.

The second- and third- step branches of the portal veins are mainly expanded.

Their spatial branching pattern is essentially maintained, but mild multiple ramification is seen (★) in part. Most third- step branches reach into the parenchyma.

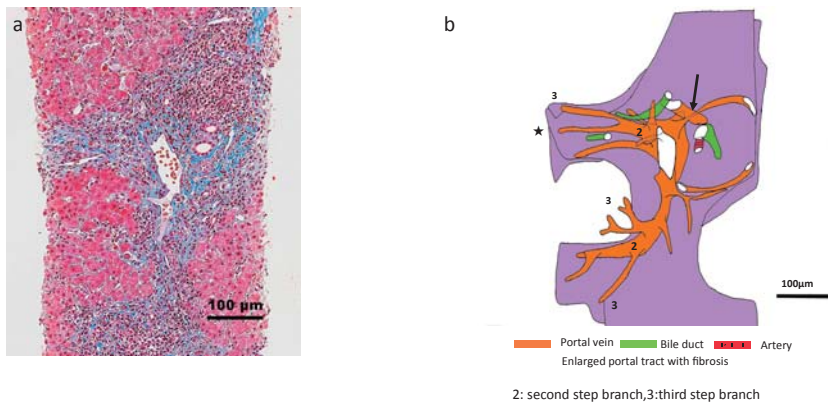


Fig. 4. Portal angioarchitecture of case 2 of chronic viral hepatitis

a. Photomicrograph

The portal tract is moderately enlarged with severe lymphocytic infiltration and interface hepatitis. Bridging fibrosis is seen from the portal to the portal tract. However, the mature collagen fiber has not greatly increased (Masson-trichrome).

b. Diagram.

In the lower part of the portal tract, the second-step branch shows a gentle curvature and a mild irregularity of the thickness. However, the branching pattern of the third-step branch is preserved.

In the upper part of the portal tract, the third-step branches show an abnormal running course including partial parallelization (★) and stenosis (→).

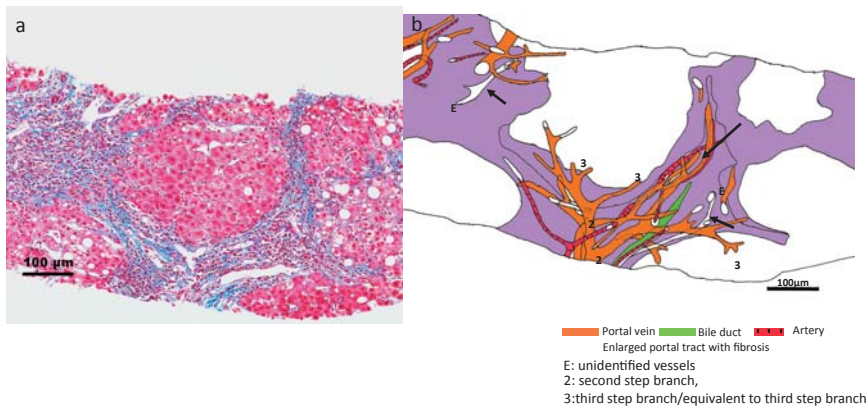


Fig. 5. Portal angioarchitecture of case 3 of chronic viral hepatitis

a. Photomicrograph of the reconstructed area shown in b.

The portal tracts are moderately enlarged with portal-to-portal bridging fibrosis. Lymphocytic infiltration is severe, but mature collagen fibers are not greatly increased in the portal tract (Masson-trichrome).

b. Diagram. In the left upper part, remaining second- and third-step branches show a near-normal branching pattern.

In contrast, small branches which are supposed to be equivalent to third step branches occur with a dendritic pattern in center. Most of them run into the sinusoid, but a few are buried in the connective tissue (long arrow →).

The branching pattern as a whole is extremely different from that of normal tissue. Empty vessels (E) are unidentified vessels (short arrows →).

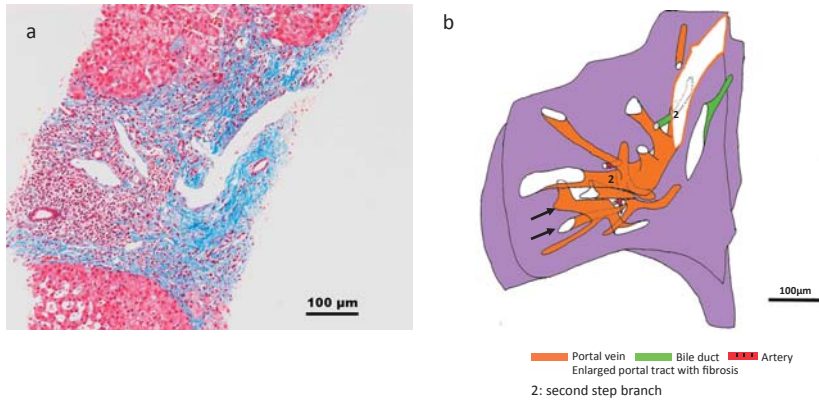


Fig. 6. Portal angioarchitecture of case 4 of chronic hepatitis

a. Photomicrograph.

The portal tract is enlarged with moderate lymphocytic infiltration.

The increase in mature collagen fiber density suggests fibrosis progression. (Masson-trichrome).

b. Diagram. The portal branch that was supposed to be the second-step branch takes a reversed "L" course and gives off a few branches that are difficult to discriminate between pre-existing and newly formed branches.

In addition, other branches (→) are close to second-step branch.

The whole angioarchitecture appears to be conspicuously complicated.

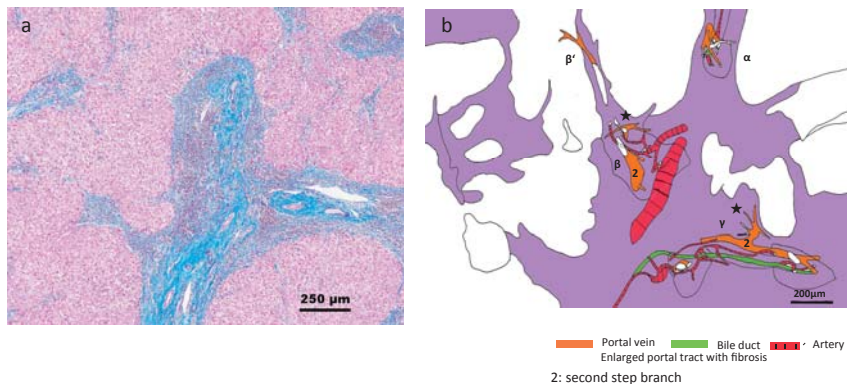


Fig. 7. Portal angioarchitecture of case 5 of chronic viral hepatitis

a. Photomicrograph of the reconstructed area shown in **b**.

The portal tracts are inflamed with relatively severe lymphocytic infiltration and are fibrously enlarged with portal-to-portal bridging fibrosis. Mature collagen fibers of the portal tracts in this case are almost as dense as those in the fourth case 4. Stenosis of the portal veins is apparent (Masson-trichrome).

b. Diagram.

Bridging fibrosis occurs among 3 portal tracts, namely  $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$ .

The second- and third-step branches are distributed in these areas.

The branching patterns of the second- and third-step branches nearly normal branching in the  $\alpha$  and  $\beta$  areas, where small branches equivalent to third-step branches run in an extremely random fashion in the  $\beta$  area (★).

The transversely coursing second-step branch shows irregular thickness and multiple ramification (★) in the  $\gamma$  area.

るのが、第3段階枝である。この第3段階枝が門脈域からでて小葉内に注ぐ枝である。(第3段階枝の先端で複数の細枝に分かれているが、これはすでに類洞である)。第3段階枝は近隣の他の多数の第3段階枝と協同して、小葉を包むように、面状の流入フロントを形成する。強拡大構成図は

400  $\mu$ m (100組織切片)の厚さである。第2段階枝から第3段階枝の分布の様子が示されているが、第3段階枝は極めて単純な分岐を示しており、動脈や胆管の伴走はなく、単独で走行している。これらの正常の実質区間門脈枝の分枝状態と次項以下の慢性肝炎の門脈の分枝状態を比較対照し、

検討を行った。

## 2. 慢性ウイルス性肝炎

症例1は37歳女性で、HBVキャリアーが疑われた。会社の検診で肝機能異常を指摘され、肝生検を施行された症例である。生検組織像においては、門脈域は軽度のリンパ球浸潤がみられるものの、線維性拡大は軽度である。interface hepatitisや巣状壊死が散見され、一部で偽胆管の増生が見られる。新犬山分類A1F1である。Fig. 3aに組織再構成域の組織像を示すが、門脈域の炎症および、線維化は比較的軽度である。

組織再構成図は厚さ400  $\mu\text{m}$  (100組織切片) である (Fig. 3b)。第2段階枝から第3段階枝が展開しているが、第2段階枝から第3段階枝への分岐はほぼ直角で正常に近い分岐パターンを示している。その一方で第2段階枝に太さの軽度の動揺、一部の第3段階枝相当最末梢枝の多分岐傾向 (★) などの軽度門脈傷害像があるが、末梢枝の多くは実質へ注いでいる。

症例2は30歳女性である。HBVキャリアーで、近医にて経過観察中、子宮内膜症にて婦人科を受診したところ、採血データで肝機能異常を指摘され、肝生検を施行された症例である。生検組織所見では、門脈域は高度のリンパ球浸潤を伴って、軽度～中等度に拡大、所々で門脈域相互、門脈域～中心静脈の線維性架橋がみられる。偽胆管の増生も伴っている。interface hepatitisが目立ち、巣状壊死も散見される。新犬山分類A2F2である。再構成領域の組織像をFig. 4aに示す。上述したのと同様で、門脈域炎は高度であり、門脈域の狭窄も伴っている。膠原線維の増加の程度は弱い。

再構成図は厚さ400  $\mu\text{m}$  (100組織切片) である (Fig. 4b)。第2段階枝から第3段階枝が展開しており、その同定は比較的容易である。下方に向かう第2段階枝には異常な弯曲走行と太さ (径) の軽度不規則性がみられるが、しかし第3段階枝の分枝パターンは保たれており、第2段階枝よりほぼ直角に出て、実質に向かっていく。図中の★の領域では、第3段階枝は密度を増し異常な平行走行を示し、多くは線維化域に巻き込まれている。また一部に狭窄も認められる (→)。

症例3は54歳女性のC型肝炎である。HCVキャリアーで、経過観察中であつた。3年前から、ト

ランスアミナーゼの上昇がみられたため、肝生検を施行した。組織学的に門脈域は中等度のリンパ球浸潤を伴って軽度から中等度に線維性に拡大しており、所々で門脈域相互、一部門脈域—中心静脈の線維性架橋を形成している。本来の門脈枝を同定することが困難なものや、門脈枝の数の増加などがみられる。場所によってはinterface hepatitisがみられる。小葉内のactiveな炎症は軽度である。新犬山分類はA1F2である。

組織再構成領域は門脈域相互の線維性架橋を示す部分で、とくに中央の拡大した門脈域にはまだリンパ球浸潤が目立ち、また膠原線維の密度も疎で、炎症—線維化病変としては進行途上の比較的早期のものと思われる (Fig. 5a)。

再構成図は厚さ128  $\mu\text{m}$  (32組織切片) である (Fig. 5b)。左上、その右半に曲がりなりに正常の分岐パターンを示す実質区間第2段階枝から類洞に注ぐ第3段階枝が見られる。中央の領域には動脈の伴走状態から、おもに第2段階枝以降の門脈枝が分岐を繰り返して、樹枝状の展開を示しているものと思われる。恐らく、第3段階枝相当の枝が多く展開していると考えられるが、この多分岐状態の枝と正常の実質区間門脈枝とを正確に対応させることが困難である。これらの多くの細枝は類洞に流入しているが、一部は線維化域内に埋没消失している (→)。

症例4は73歳男性症例である。50歳時より肝機能障害を指摘された。60歳時にHCVと診断された。その後経過観察中に、腹部超音波検査にて肝細胞癌が疑われたため、焼灼療法が施行された。同時に非腫瘍域の肝生検を施行した症例である。肝生検の組織像は、門脈域は中等度のリンパ球浸潤を伴って比較的高度に線維性拡大を示しており、所々で門脈域相互の線維性架橋を認める。interface hepatitisが散見される。新犬山分類はA2F2である。組織再構成域の組織像をFig. 6aに示す。炎症細胞浸潤を伴い線維性に拡大した門脈域における膠原線維は、比較的密に配列しており、線維化の進展を示唆している。門脈枝の狭窄や、その細枝の分布が目立つ。組織再構成図は厚さ400  $\mu\text{m}$  (100枚) である (Fig. 6b)。症例1、症例2と比較すると、全体に門脈枝は複雑な走行を示しており、それぞれの枝がどの段階枝にあるかの

同定は必ずしも容易ではない。中央の逆L字型の門脈枝は異常な弯曲走行を示している。第2段階枝と考えられるが、それから派出する枝は、分岐状態や太さなど正常との比較が難しく既存の枝か、新生した枝なのか鑑別が困難である。また、この枝に絡みつくように、この範囲では互いに連絡のない2~3の門脈枝(→)が分布しており、高度の門脈傷害を示唆している。

症例5(手術例)は74歳男性で、HCV陽性慢性肝炎に肝細胞癌を併発し、肝部分切除術を受け、術後8年目に再発、動注療法を行うも、効果が無く死亡した例である。肝組織は手術検体の非癌部から採取したものである。その組織像においては、門脈域はリンパ球の結節性浸潤をとともなう、中等度炎症、中等度線維性拡大および、頻繁な門脈域相互の線維性架橋を示している。activeなinterface hepatitisは軽微で、小葉内にはfocal necrosisが散見される。新犬山分類A2F2である。組織再構成域に対応する領域の組織像はFig. 7aに示すが、門脈域にはある程度緻密な膠原線維の配列がみられ、線維化は進行している。門脈枝の狭窄も窺える。組織再構成図は厚さ400  $\mu\text{m}$  (100組織切片)であり、3つの門脈域( $\alpha$ ,  $\beta$ , その末梢の $\beta'$ ,  $\gamma$ )が線維性架橋を示す領域である(Fig. 7b)。因みに1枚の切片では門脈域相互の線維癒着が明瞭でなくても、このように連続切片で再構成してみると門脈域の線維性架橋の明らかになることは、珍しくない。一見して分かるように門脈枝の分岐状態は正常とは可成り異なっており、おもに第2段階枝から第3枝次序が展開していると考えられるものの門脈枝の病的変化が進んで、正常分岐次序との対応が難しくなっている。 $\alpha$ 領域および $\beta'$ 領域においては、第2段階枝から第3段階枝の正常の分岐パターンが認められる。しかし、 $\beta$ 領域においては、第2段階枝から出ている第3段階枝相当の細枝は多分岐を示し、走行はランダムで、肝細胞域に到達するものがある一方、線維化内に埋没消失しているものもある(★)。また動脈枝にも、肥大が認められる。 $\gamma$ 領域においては、第2段階枝が横走しており、その径に軽度の動揺が認められる。第3段階枝相当の細枝が樹枝状に展開している所(★)もみられる。以上の様な変化により $\beta$ 領域、 $\alpha$ 領域においては、門脈、動脈を

含めた脈管の分布状態が全体に乱雑化して見える。

#### IV. 考 察

慢性肝炎の組織像については、とくに肝生検が本格的に行われる様になった、第2次世界大戦以降、その予後、すなわち肝硬変への移行の問題が考慮されつつ、議論されてきた。1968年に、Groote et al.らが提唱した“ヨーロッパ分類”は慢性肝炎が組織像をもとに整理、分類された嚆矢である<sup>5)</sup>。それによると、慢性肝炎はchronic persistent hepatitisと、chronic aggressive hepatitis (2A, 2B)に分けられ、炎症の活動性の指標として、piecemeal necrosis (現在はinterface hepatitisと呼称)を重要視している。

その後、chronic lobular hepatitisが追加され、1977年にはこのグループによるreviewが出されている<sup>6)</sup>。この分類においては、線維化については考慮されていなかった。piecemeal necrosisに関しては、その程度が強ければ、肝硬変へ進行するリスクが高まるとされ<sup>7)</sup>、その発生機序に、肝細胞のapoptosisが関与しているとする報告もある<sup>8)</sup>。

つぎに大きな節目をなしたのが、1981年Knodell<sup>9)</sup>らによって提示された炎症のみならず、線維化も考慮された組織活動度に関するscoring systemである。それは、壊死炎症における3つのカテゴリーと線維化のカテゴリーを設け、それぞれの重症度(grading)ないしは進展度(staging)に応じて点数をつけ(scoring)、その合計点数をもって慢性肝炎の組織活動度を表わそうという試みである。その後Scheuer(1991)<sup>10)</sup>、Ludwig(1993)<sup>11)</sup>、Desmet(1994)<sup>12)</sup>、Ishak(1995)<sup>13)</sup>らが、類似のscoring systemを発表している。

日本では、慢性ウイルス性肝炎の分類は、日本肝臓学会により、1979年、犬山分類として提唱され、1994年には、新犬山分類が出されている。後者では、炎症の活動度は軽微から高度までを4段階(grading:A1-A4)、線維化は“無”から肝硬変までを5段階(staging:F0-F4)に分けている<sup>4)</sup>。いずれにおいても、慢性肝炎の進行状態を点数により把握することが可能で、実際、臨床で用いられてきている。とくに線維化の程度を示すstaging



は、肝硬変への段階的経過を示しており、換言すれば、内容的には小葉の改築過程を示している。

正常の肝小葉あるいは、細葉の代表的提唱者としては、Kiernan(1833)<sup>14)</sup>、Rappaport(1954)<sup>15)</sup>、松本<sup>3)</sup>らがあげられるが、今回我々の研究では松本らが3次元的に詳細に研究し、古典的小葉を基本とした小葉の考え方を採用、すでに「材料と方法」のところで概要を述べ、「結果」の「正常肝臓」のところで、その実際を示した。ここで1つ補足すると、今まで述べてきた小葉は、古典的小葉で、この小葉はさらに小さな実質単位が集合して形成されることが明らかにされている。この小さい単位を1次小葉と呼ぶのに対して、古典的小葉を2次小葉とも呼ぶ。我々の今回の研究の契機となっているのは、城<sup>16)</sup>、羽野<sup>17)</sup>、真柄<sup>18)</sup>、林<sup>19)</sup>らの肝硬変の再生結節における血管構築の組織立体再構成による3次元的構築である。それに基づく再生結節の血管構築は1) 実質区間門脈枝の高度傷害(消失による、枝の減少、狭窄、異常走行)による小葉骨格の破綻と面状流入フロントの崩壊、2) 再生結節形成は残存する門脈枝と導出系に依存することがその要諦として挙げられる。このような過去の研究を背景に今回我々が明らかにすることを目指したのは、慢性肝炎における、門脈血管構築の比較的早期の傷害像であった。

症例1は新犬山分類A1F1の症例で、門脈域の線維線維化(膠原線維の増生)は軽度の症例であり、実質区間門脈枝の空間的分布patternは、5症例中もっとも保たれていた。

症例2は新犬山分類A2F2の症例で、門脈域は線維性に拡大しているものの膠原線維の増生は軽度にとどまっていた。実質区間門脈枝の走行異常や、消失がみられたが、概して軽度で、全体としてのとくに第3段階枝の分岐は保たれており、正常分岐パターンとの対応が容易であった。

症例3は新犬山分類A1F2の症例であるが、立体再構成図の中央の領域はまだ炎症が目立ち、線維化の程度の弱い部分である。この部の門脈枝の立体再構成図では、第3段階枝相当と思われる枝が樹枝状多分岐を示していた。これは正常血管ではみられない像で、門脈枝の新生の可能性も否定できない。恐らく門脈域周辺で炎症と線維化が広がっていく中で、その中に取り込まれた第3段階

枝につづく類洞が門脈枝に変化したものではないかと考えている。

症例4は、新犬山分類A2F2の症例であるが、F2の中でも進行したステージにあり膠原線維の配列も比較的緻密化し、線維化の進行を示唆していた。組織再構成図では、実質区間第2段階枝より末梢は正常との対応の困難な分岐状態や、走行の複雑化など、門脈枝の傷害が進んでいることを示している。とくに実質に有効に還流する第3段階枝の減少は注目される。

症例5は、症例4と類似の組織像を示すA2F2の症例である。再構成による結果も症例4と比肩できるものであり、第2段階枝の狭窄や、第3段階枝相当の細枝の多分岐や乱雑走行、その一部の線維化域内埋没、消失など高度の門脈枝の傷害を示していた。

以上5症例の所見をもとにまとめてみると、門脈枝の早期の傷害については、次の様に考えられた。

- 1) 門脈域の線維性拡大が目立たない程度の早期症例においては、実質区間門脈枝は保たれる傾向にある。
- 2) 門脈域が炎症を伴って拡大していく過程では、第3段階枝もこれに巻き込まれ傷害される一方で、第3段階枝に相当する細枝が新生し、第3段階枝の多分岐状態となる領域も出現する。
- 3) 門脈域の膠原線維が増生し線維化が明らかになるとともに、第3段階枝あるいはその相当枝の線維化域内埋没消失、それらの枝の取捨選択が起こる。また第2あるいは第3段階枝の狭窄や、異常走行が加わってくる。

この様な第3段階枝に始まる実質区間門脈枝の傷害は、取りも直さず肝小葉の門脈骨格の崩壊の始まりである。炎症や線維化の持続、stageの進展により、門脈枝の狭窄、断絶、異常走行などの傷害が実質区間門脈枝全体におよび、小葉骨格の崩壊は一段と明らかになると考えられる<sup>1)</sup>。

## V. 結 語

肝小葉の改築課程における、肝小葉の血管構築に基盤をなす門脈枝の早期傷害像を明らかにするために、組織立体再構成図を用いて、慢性ウイル

ス性肝炎5症例を対象に、門脈枝の状態を詳細に検討し、門脈域における炎症の程度と線維化の進展の影響下に現れる実質区間門脈枝の傷害像を明らかにした。

門脈枝の傷害の原因については、炎症と何らかの関連が示唆されたが、現在のところは不明で、今後に残された課題である。また門脈枝の保護が治療戦略の1つになり得ると考えられた。

**謝辞**：稿を終えるにあたり、標本作製などでご協力頂いた東京慈恵会医科大学病理学講座、病院病理部の諸先生および技師の方に深く感謝を申し上げます。

**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

## 文 献

- 1) 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.
- 2) 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. *Hepatology Res.* 2016;46:E70-8.
- 3) Matsumoto T, Komori R, Magara T, Ui T, Kawakami M, Tokuda T, et al. A study on the normal structure on the human liver, with special reference to its angioarchitecture. *Jikeikai Med J.* 1979;26:1-40.
- 4) Ichida F, Tsuji T, Omata M, Ichida T, Inoue K, Kamimura T, et al. New Inuyama classification; new criteria for histological assessment of chronic hepatitis. *International hepatology communications.* 1996;6:112-9.
- 5) De Groote J, Desmet VJ, Gedigk P, Korb G, Popper H, Poulsen H, Scheuer PJ, Schmid M, Thaler H, Uehlinger E. A classification of chronic hepatitis. *Lancet.* 1968;2:626-8.
- 6) Acute and chronic hepatitis revisited. Review by an international group. *Lancet.* 1977;2:914-9.
- 7) Becker MD, Baptista A, Scheuer PJ, Sherlock S. Prognosis of chronic persistent hepatitis. *Lancet.* 1970;1:53-7.
- 8) Searle J, Harmon BV, Bishop CJ, Kerr JFR. The Significance of cell death by apoptosis in hepatobiliary disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 1987;2:77-96.
- 9) Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, Wollman J. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology.* 1981;1:431-5.
- 10) Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol.* 1991;13:372-4.
- 11) Ludwig J. The nomenclature of chronic active hepatitis: an obituary. *Gastroenterology.* 1993;105:274-8.
- 12) Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology.* 1994;19:1513-20.
- 13) Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, Denk H, Desmet V, Korb G, MacSween RN, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol.* 1995;22:696-9.
- 14) Kiernan F. The anatomy and Physiology of the liver. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London.* 1833;123:711-70.
- 15) Rappaport AM, Borowy ZJ, Loughheed WM, Lotto WN. Subdivision of hexagonal liver lobules into a structural and functional unit; role in hepatic physiology and pathology. *Anat Rec.* 1954;119:11-33.
- 16) 城謙輔. 乙'型肝硬変における改築の3次元的観察. *慈恵医大誌.* 1979;94:530-41.
- 17) 羽野寛. アルコール性硬変肝における血管構築の3次元的考察. *慈恵医大誌.* 1979;94:1097-108.
- 18) 真柄直朗. 乙'型肝硬変の3次元的形態特性：血管構築の復構を中心として. *慈恵医大誌.* 1986;101: 579-602.
- 19) 林博隆. 混合結節型肝硬変における血管構築. *肝臓.* 1989;30: 1687-97.