

## 肝臓の病理形態学：「小葉構造の改築」を中心に

羽 野 寛

東京慈恵会医科大学病理学講座

### MORPHOGENESIS OF LIVER CIRRHOSIS

Hiroshi HANO

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

The pathologic changes in the angioarchitecture of the liver in the transition from chronic hepatitis to liver cirrhosis (remodeling process of the liver lobule) were studied and reviewed. In the cirrhotic liver the following angioarchitectural changes were recognized: 1) the complete disintegration of normal lobular angioarchitecture due to severe damage of the portal branches of the parenchymal portion; 2) the inevitable change from surface-like to point-like inflow sources, which depend on the remaining portal branches; 3) regenerative nodules composed of parenchymal masses maintained by point-like inflow sources and corresponding draining veins; and 4) diverse blood supply patterns, which vary from a simple pattern, such as a paired portal vein and draining vein, to a complicated pattern, as in regenerative nodules. On the other hand, the pathologic angioarchitectural changes of chronic hepatitis were found and gradually became more severe: 1) the damage and disappearance of the third-step branches of the portal vein and the compensation by the remaining corresponding branches to maintain a surface-like inflow source at an early stage; 2) the formation of portal-to-portal fibrous bridging following the progressive destruction of liver cells around the portal tract by inflammation; 3) the formation of portal-to-central fibrous bridging following the inflammatory destruction of the primary lobule; 4) an increase in the complexity of angioarchitectural distortion in areas containing portal-to-portal or portal-to-central fibrous bridging; 5) complete destruction of the lobular angioarchitecture with intermingling of portal and venous veins, arteries, and bile ducts in the same area; and 6) early signs of the formation of regenerative nodules supplied by the remaining portal veins in advanced chronic hepatitis. As mentioned above, the distortion of the lobular angioarchitecture in the various stages of chronic hepatitis and the complete loss of the lobular angioarchitecture in cirrhosis were apparent to some extent. These changes indicate the continuing building of a new angioarchitectural system to maintain the liver parenchyma. These histologic features do not support the morphogenesis of liver cirrhosis proposed by Rappaport. The remodeling process of the liver lobule suggests a change from structural instability to structural stability. In other words, liver cirrhosis may imply self-organization of the liver according to the nonequilibrium thermodynamics of living systems.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2009; 124: 49-62)

Key words: chronic hepatitis, liver cirrhosis, remodeling of the liver lobule, regenerative nodule, angioarchitecture

#### I. はじめに

「小葉構造の改築」が、最も際だった形で具現化されたものが肝硬変である。周知のように肝硬変

とは肝全体が、線維性隔壁に圍繞された再生結節によって置換された病的状態の肝を指している (Fig. 1)。多くの進行性慢性肝疾患の終末像である。この様に肝臓が長期にわたって傷害を受け続

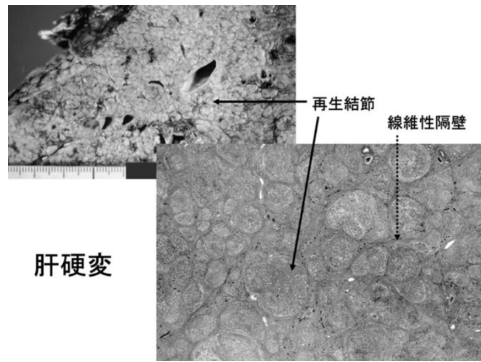


Fig. 1. Macroscopic and microscopic pictures of liver cirrhosis.

ける結果、固有の小葉構造が失われ、再生結節からなる硬変肝へと至ることになるが、この道筋を「小葉構造の改築過程」と呼んでいる。

「小葉構造の改築過程」における改築 Umbau, remodeling とは、小葉構造の解体 Abbau, disorganization と、固有の小葉に代わる新たな肝実質の単位的纏まりとなる栄養圏の構築、つまり再建 Anbau, rebuilding という2つの事象を内容としている。この分析は古くから言われてきているところだが、その見事さは今なおその輝きを失っていないし、それ故に改築を考える上で我々に最も基本的なヒントを与えてくれる。実際、20世紀初頭からこの考えに沿って硬変肝の形態の変容について研究が進められてきているが、診断、治療などにおける臨床医学の進歩とは裏腹に、未だ十分に納得のいく形態的記述がなされていないのが実情である。なるほど、再生結節の肉眼的および2次元の組織観察とそれによる記述(分類、病期など)については言い尽くされた感がないわけではないが、元来構造は3次元的であり、この次元に一歩足を踏み入れて硬変肝の構造、更には硬変肝に至る経時的構造変容 morphogenesis を追究してみると、事はそう簡単でないことが如実に分かってくる。先に「未だ十分納得のいく記載がない」としたのはこの意味である。

以下、肝硬変の morphogenesis 解明へのアプローチを念頭において、内容的には次の順で話を進める。

肝硬変の研究史抄

肝臓の正常構造

肝硬変における小葉血管構築の変容

慢性ウイルス性肝炎における小葉血管構築の変容—血管構築から見た硬変肝への移行形態 Rappaport の提唱する肝硬変の pathogenesis に対する批判

まとめ

分子生物学隆盛の現代にあっても、細胞より上位の組織構造(構築)に関する扱いについては、現在のところ方法論的には形態学を用いる以外にないということを、ここにおいて改めて強調しておきたい。

## II. 肝硬変の命名者 Laennec とその当時の病理学の時代背景<sup>1)–3)</sup> (Fig. 2)

肝硬変の命名は、聴診器の発明、結核の病理学的研究でも有名な Rene Laennec (1781–1826) によるとされおり、Laennec 肝硬変という術語も残っている (Fig. 2 右)。その当時の医師、学生たちは診療、教育に従事し、そして深夜遅くまで病理解剖を行ったという凄まじいまでの生活が記載されているが、そのような研究に対する情熱の高まりの中に、Rene Laennec は登場した。この時代は病理解剖学の時代でもあり、Laennec に先立つ100年前には、Fig. 2 左に見られるイタリアの Morgagni が生まれており、60年にわたって行われた膨大な数の剖検例を基に、「解剖学的に研究した、病気の座と原因」を、80歳近くになって著わしている。剖検所見と臨床症状とを詳細に対比し、「病気の座は器官にある」と喝破したことはよく知られている事であり、病気の解剖学的把握という方法論を確立した現代病理学創設の一人である。この病理解剖による病気解明の手法が、Laennec 時代のフランスに受け継がれたのである。この時代のフランスには、Laennec にも影響を与え、組織学の父といわれたやはり現代病理学創設者の一人に数えられる、30歳で世を去った天才ビシャーがいる (Fig. 2 中央)。研究に明け暮れた生活の中から生まれ出た、彼の有名な言葉が、「解剖学では割け、生理学では実験せよ、臨床では病気を観察し、剖検を行え。これが3つの道であり、これなくしては解剖学者も、生理学者も、臨床家もない。」という「一般病理学」の中で記載されているのものである。短い中にも鬼気迫るものを感じ



ジョバンニ・パティスタ・モルガーニ (1682-1771) 「解剖学的に研究した病気の産と原因」  
 マリー＝フランソワ＝ゲザ ヴイエ＝ビシャール (1771-1802) 「解剖学では割け、生理学では実験せよ。臨床では病気を観察し、剖検を行え。これなくしては、解剖学者も、生理学者も、臨床家もない！」  
 ルネ・ラエンネック (1781-1826) 聴診器の発明 結核の病理 肝硬変の命名 (ラエンネック肝硬変)

Fig. 2. Historical background on liver cirrhosis. Giovanni Battista Morgani (1682-1771), Marie Francois Xavier Bichat (1771-1802) and Rene Laennec (1781-1826) (from reference 2).

取られる。

### III. 肝硬変の血管構築的変容を基盤とした形態学的研究史抄

20世紀初頭には、Fig. 3に示すように、血管構築の面から肝硬変のmorphologyを詳細に記述したKretzの論文<sup>4)</sup>がWiener Klinische Wochenschriftに発表されており、その後の肝硬変の形態学を扱う病理学者にとって、道標となる重要な文献の1つになっている。血管構築変容の追及を基礎とした肝硬変のmorphogenesisに関する研究に限れば、20世紀の中葉から後半にかけて、McIndoe<sup>5)</sup>, Popper et al.<sup>6)</sup>, Mann et al.<sup>7)</sup>, Nakamura et al.<sup>8)</sup>, Rappaport et al.<sup>9)</sup>, 松本を中心とする研究グループ<sup>10)-12)</sup>などにより精力的に行われてきている。しかし周知のとおり20世紀中葉

における分子生物学の勃興、さらには隆盛期を迎えるのとは対照的に病理形態学への関心が低くなるにつれて「肝小葉の改築」の問題は冒頭述べたように、解決されないまま推移してきている。

### IV. 材料および方法について

用いた肝はすべて人体材料で、剖検例および手術例である。

これから提示する肝疾患のmorphogenesisについての研究は、肝臓の、とくに血管の3次元的観察が主体となっているので、この方法を簡単に紹介しておきたい。パラフィンブロックから連続組織切片を作製し、染色を施して標本とし、これを使用して、投影描画装置の付いた顕微鏡を用いて投影、描画して原図を作成する。これを重ねることによって組織立体再構成を行い観察する(Fig. 4)。これは甚だ時間のかかる仕事であるが、2次元的観察をはるかにしのぐ情報を得ることができるという大きな長所があり、形態学にとっては大変貴重な方法である。なお最近では、コンピュータ支援による組織再構成や、原図の作成に写真を用いることなども行われているので付記しておきたい。

### V. 血管構築からみた正常肝小葉の構造

一般に実質臓器は単位的まとまりの繰り返しによって成り立っていることが多い。例えば腎臓のネフロンであり、肺における小葉ないしは細葉というものである。肝臓については小葉がそれに相当する。一般的に我々が教科書の知識から小葉として2次元的に表象するのが、六角形の形をした小葉で、小葉の辺縁には門脈域が位置し、中心に中心静脈が位置するという馴染みのパターンである。実はこの見方は、いくつかの実質の単位的まとまりを示す概念のうちの一つである古典的小葉といわれるものなのである。しかし実際問題としてこのようなschematicな図柄が出てくることは稀であり、多くは不正4角形ないしは5角形として現れている(Fig. 5)。これは本来3次元的存在である小葉を、平面で切り取り2次元に還元してみているので、そこに多様性が出てくるためで



Fig. 3. The paper on liver cirrhosis by Kretz in Wiener Klinische Wochenschrift (1900).

ある。この概念の祖とされるのは Kiernan (1833)<sup>13)</sup> である (Fig. 6<sup>14)</sup> 上段左)。他に代表的な肝の単位的概念として挙げられるのは Mall<sup>15)</sup> により提唱された Portal unit で、胆汁分泌の流出系を考え小葉間胆管を中心とする unit を考えている (Fig. 6 上段右)。そして Elias et al. (1949)<sup>16)</sup> の研究を経て、近年最も流布しているのが Rappaport et al.<sup>17)</sup> の細葉説である (Fig. 6 下段)。細葉説は実質内流入門脈枝 (これは後で述べる古典的小葉の実質区間第 3 段階枝に相当) を軸とする肝実質の単位的纏まりを考える。更に血流ポテンシャルの勾配によって Zone 1, 2, 3 と領域的区分を行っているのが特徴である。しかしこの Rappaport の細葉説の弱点は、循環障害時の解剖学的傷害パターンあるいは解剖学的酵素分布パターンなど<sup>18)19)</sup> 現実の事象との間に矛盾があるということである。

## VI. 古典的小葉の血管構築について

ここからは、東京慈恵会医科大学元第 1 病理学講座教授松本武四郎先生が改めて光を投げかけ、その正当性を実証した古典的小葉について、その研究成果<sup>20)21)</sup> を踏まえてとくに今回の発表に関係のある部分に焦点を絞ってその要点を簡単に説明しておきたい。古典的小葉の概念の特徴は小葉構造は血管、とくに門脈の構築によって規定されるということである。松本によれば門脈は導管区間と実質区間に区別され、小葉はこのうち実質区間の厳密な空間配置によってその場が与えられることになる。実質区間門脈枝は第 1 段階枝、第 2 段階枝、第 3 段階枝と区別され、図では第 1 段階枝を橙に色づけしてある (Fig. 7)。その先の第 2 段階枝で数が増加、大体 6 本の門脈枝が、1 本の中心静脈を囲むという小葉の形を可能にしている。そして門脈域を出る第 3 段階枝からの血液が実質に流入することによって、肝細胞が栄養される。

Fig. 8 の左は 1 個の小葉 (古典的小葉あるいは 2 次小葉) についての血管構築である。図に示すように実質の門脈第 2 段階枝が辺縁に位置し、それぞれから出る第 3 段階枝 (一部橙で色づけ) が、小葉をバスケット状に囲むという形になっている。この骨組みを形成している第 3 段階枝の数が、意

外と多く見られるのが印象的であり、多少の障害でも他の枝がそれを補完できる構築ではないかと考えられる。さらにここにおいて、古典的小葉 (2 次小葉) をさらに分解してみれば、要素的単位である 1 次小葉の複合から成り立っているということがわかる。Fig. 8 右はこの 1 次小葉を抽出したものであり、鎌形の高ポテンシャル地帯と、これに対応する導出系 (中心静脈の末梢枝) をもって形成されている。この一次小葉は松本教授によって初めて指摘されたものである。この鎌形地帯が複数合わさることによって閉じた面状流入フロントが小葉内に限なく形成される。この面状流入フロントは小葉表面すなわち隣接する小葉の境界面に形成されることになり、肝全体としてみれば、連続した 1 系統をなす (Fig. 9)。この記載の中に個体の有機性を重んずる形態学者の優れた目を感じざるを得ない。

Fig. 10 は正常肝臓の中拡大再構成図であり、この中で小葉がどのように見えるかを示したものである。図中、影付けしたところが第 3 段階枝よりなる鎌形地帯あり、それは 2 次小葉を囲み、その中央に中心静脈が位置することになる。慢性肝疾患においては、この小葉の骨格を形成する基本構造 (血管構築) がどのような形態変容を示すかに焦点が当てられることになる。

## VII. 肝硬変における小葉血管構築の変容について

肝硬変の原因はウイルス性、アルコール、PBC、胆汁うっ滞、など多様であり、完成した再生結節にも原因を反映して、ある程度特徴のある肉眼、組織形態が見られることになる。これを小葉骨格を形成する血管構築の面から見れば、取りもなおさず、その血管構築原則の破綻であると同時に、再生結節を形成維持する血管支配の再構築 (再建) である。この再構築の多様性が再生結節の多様な形態表現となるわけだが、しかしその一方で、この表現形の違いにもかかわらずこれらの再生結節に共通した構築の原則も存在するはずである。それを抽出することによって肝細胞が存在できる形態学的原則を審らかにすることができる可能性がある。これらを念頭において最初に肝硬変の血管構

築を提示する。

症例1 40歳 男性 アルコール性肝硬変<sup>10)</sup>

アルコール性肝硬変に特徴的な1mm大の再生結節を主体とする細結節性肝硬変で、Mallory bodyが多発しており、肝細胞の脂肪化、傍細胞性線維化などアルコール性肝障害の特徴的像が見られる (Fig. 11)。

Fig. 12は中拡大の血管構築の再構成図である。ここでは提示していないが弱拡大再構成図において門脈導管区間から第1段階枝までは保たれる傾向にあること、また静脈路に著しい異常のあることが、確認されている。この中拡大の再構成図では、再生結節(破線で囲んだRN)には大きさ、形にバラつきがあり、とくに形が不正であるのが特徴である。この再生結節を囲む線維性隔壁(灰色)内では門脈(橙P)、動脈(横縞のある赤A)、および静脈(青)が一体となって走行しているという、正常とは著しくかけ離れた異常な脈管走行が直ちに看取できる。

門脈系血管について見れば、矢印で示すように第2段階枝で潰れるものが目立ち、全体として実質区間第2段階枝以降の枝の数が目立って減少している。つまり小葉の骨格の根幹をなす血管の消失であり、小葉の血管骨格の崩壊を意味している。動脈は基本的に門脈に伴走しつつ走行する傾向は見られるが、その太さは太く、数も多い。また、単独で走行する異常なものも少なくない。量的多寡はともかくとして、この動脈の増加は硬変肝に共通して見られる所見で、活発な線維化との関連、門脈血量減少の補填などが考えられている。静脈は、門脈第1段階枝との空間的配置の対応から、正常に近い位置を取っていると推定されるものもあるが、多くは、門脈や動脈に絡みつきながら、あるいは間質内に不規則に走行している。太さも一定せず、内腔の動揺の著しいのが目立つ。この静脈の異常走行は、中心静脈を含む静脈系の狭窄ないしは閉塞(アルコールによる傷害)に引き続き発達してきた新生静脈に起因するものであり、アルコール性肝傷害に特徴的である。

Fig. 13は強拡大でみた再生結節の血管構築である。線維性隔壁(灰色)をなす間質には先ほどと同様に、3つの脈管系が複雑に併走している。門脈枝の数は少なく、門脈枝の消失を反映している

ものと思われる。再生結節には、当然ではあるが、正常小葉の血管構築は見い出せず、つまり面状の流入フロントを失って、それに代わる肝細胞を維持する流入源として第3段階枝相当の枝が辛うじて再生結節に入っているのが分かる。この流入系に対して、静脈によって導出系が形成されているが、新生したものと考えられる。動脈も発達しているが、しかし間質内で終わるものが殆どで、実質を栄養するものは見出せない。ここに肝実質の強い門脈依存性が看取できる。

症例2 77歳 男性 細結節性肝硬変

これはアルコール性肝硬変として診断されていた症例であり、再生結節が明瞭に形成されている点は、前症例と異なる点である (Fig. 14)。

Fig. 15は中拡大の再構成図であるが、弱拡大の再構成図においては、実質区間門脈枝の顕著な血管構築の変容が認められており、すでに小葉の血管構築的基盤の消失が示されている。この図では、再生結節全体の血管構築を示している(この図は最終的に1枚に纏める前の複数の再構成図を重ねてあるものである)。Fig. 15左は再生結節の中央部分から深部、右はその中央部分から浅い部分である。左の再生結節内には、残存した門脈域(門脈枝)が梁のように走行しており、そこから派出する第3段階枝相当の枝(矢印)が実質内に展開している。右図でも、同様に第3段階枝相当の枝(破線丸)が、線維化域を出て実質内を還流している。つまりこの末梢門脈枝を流入源として再生結節は維持されることになるが、一方、これら残存門脈枝には連続性のある面状流入フロントを張るだけの有機的立体的展開はすでにない。この結果、前例でも同様だが流入源は面状から点状に変わり、この流入源に依存する複数の肝細胞の栄養圏(まとまり)が混在するという異常な事態が出来している。もちろんこれに対応する導出系も形成されている。前例に比較すると門脈の傷害が少なく残存する門脈が多い分だけ再生結節の血管支配は複雑化しているが、門脈血の流入―導出という基本関係は維持されており、ここでも実質は門脈血に強く依存するという構図が維持されているのが分る。

症例3 67歳 男性 混合型肝硬変<sup>12)</sup>

これは、非アルコール性肝硬変の症例で、旧研

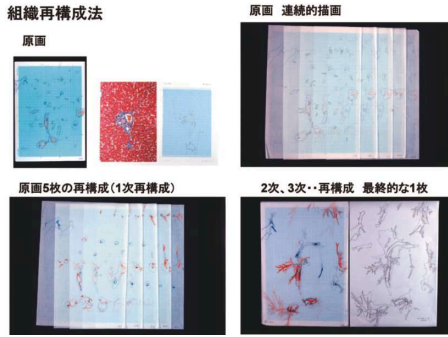


Fig. 4. The method of histologic reconstruction using serial histologic sections.

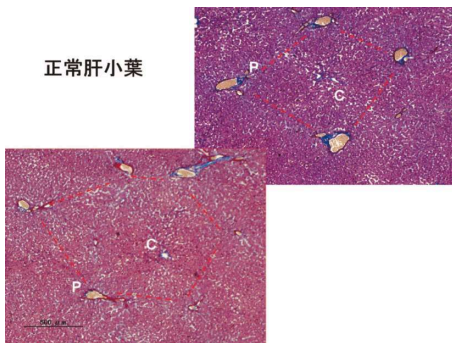


Fig. 5. Histology of a normal liver with a special reference to a liver lobule.

肝小葉に関する諸説

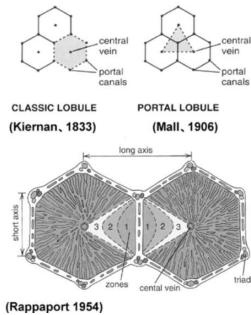


Fig. 6. A diagram of three concepts of hepatic parenchymal unit. Classic lobule, portal lobule and liver acinus (cited from reference 14).

究グループの林博隆氏の研究成果の一部である (Fig. 16)。アルコール性肝硬変との比較のために提示したい。これは再生結節に作られた新生静脈を主眼にかかれたものであるが、線維性隔壁には門脈、静脈、動脈が複雑に走行しており、さらには新生静脈の発達が見られる。前2症例の間質と

古典的小葉(2次小葉)の血管構築

門脈枝  
導管区間  
実質区間  
実質区間門脈枝  
第1段階枝... I (図中橙)  
第2段階枝... II  
第3段階枝... III

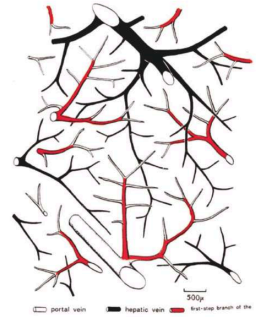


Fig. 7. A diagram of angioarchitecture of the liver. Reconstruction under a magnification adjusted for the first-step ramification of the parenchymal portion (adapted from reference 20).

2次小葉と1次小葉(松本)

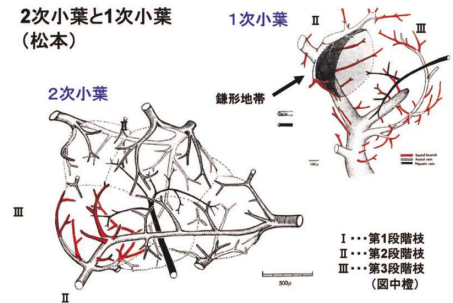


Fig. 8. A diagram of the angioarchitecture of the secondary and primary lobule (adapted from reference 20).

連続した一系統をなす面状流入フロント

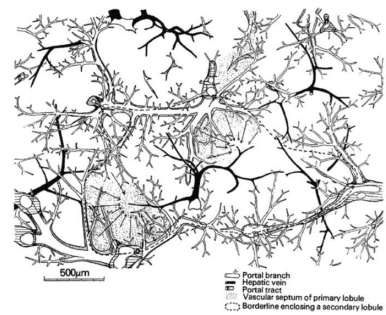


Fig. 9. A diagram of the angioarchitecture of the liver. Reconstruction shows the systemic continuity of the inflow front (from reference 20).

質的に同様の変化と考えられる。また結節内には流入源として数本の門脈枝を認めることができる。ここにおいても、面状流入フロントを失って、残存する門脈枝が主たる流入源となることが示されており、門脈—静脈の流入、導出の基本的関係

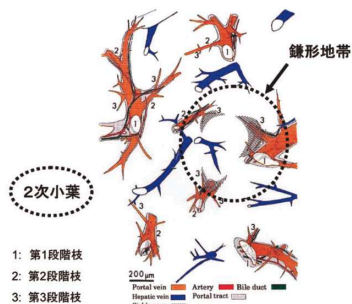


Fig. 10. A diagram of the angioarchitecture. Histologic reconstruction shows secondary lobule with sickle zones (shadow) (from reference 22).

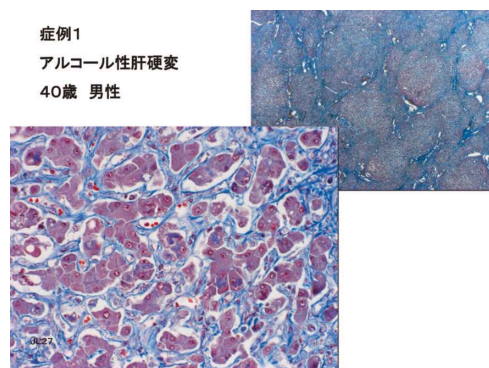


Fig. 11. Histologic appearance of the first case with alcoholic liver cirrhosis.

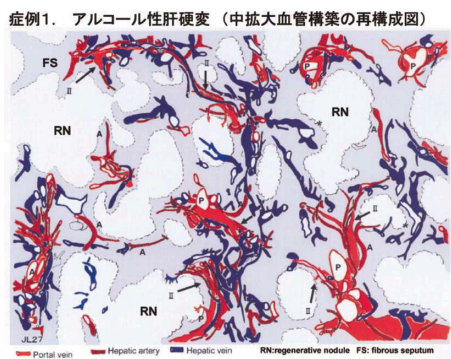


Fig. 12. A diagram of the angioarchitecture of the first case. Reconstruction at moderate magnification shows the complete loss of lobular angioarchitecture (adapted from reference 10).

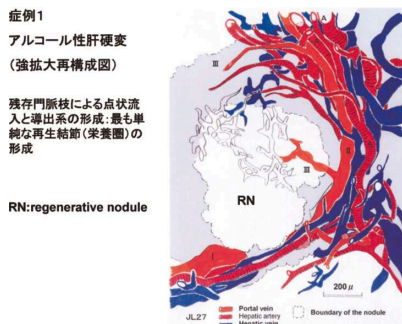


Fig. 13. A diagram of the angioarchitecture of regenerative nodule. Reconstruction at high magnification shows a pair of portal inflow and venous drainage in regenerative nodule (adapted from reference 10).

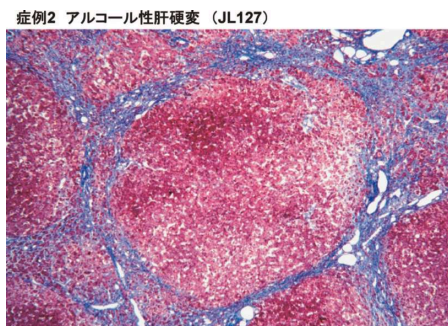


Fig. 14. Histologic appearance of the second case with alcoholic liver cirrhosis.

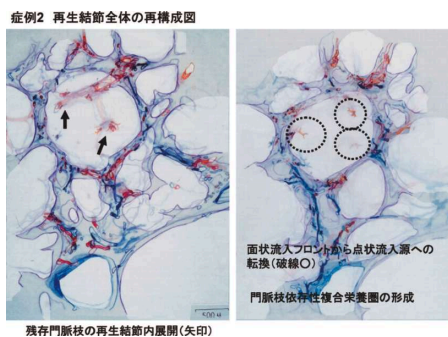


Fig. 15. A diagram of angioarchitecture of whole regenerative nodule of the second case. Reconstruction shows that nodule is composed of multiple nutritional areas which depend on the remaining peripheral portal branches.

が構築されているという点ではアルコール性肝硬変と変わりがなく，そこに再生結節における血管構築の共通性を看取することができる。

以上が肝硬変における血管構築であり，まとめると以下のごとくである。

1. とくに実質区間門脈枝の傷害による小葉の血管骨格の崩壊すなわち小葉の解体

2. 面状流入フロント消失に伴う、残存門脈枝に依存する点状流入源への転換
3. 点状流入源とこれに対応する導出系からなる単位的栄養圏を基盤とする肝細胞維持体制の再構築（肝実質の門脈血液への高度依存性を背景とした、再生結節形成の基盤となる血管構築の再建（小葉の改築））
4. 流入一流出系の単一栄養圏のみからなる再生結節から複合栄養圏を包含する再生結節までの多彩性

### VIII. 慢性肝炎における小葉血管構築の変容について

肝硬変で観察した改築の結果としての血管変容を念頭に、「小葉の改築過程」がどのように進行するのかを、ウイルス性慢性肝炎を対象に、今までと同様の方法で追究した。従来、小葉構造の歪みの指標とされてきたのは線維化であるが、とくに門脈域相互 (P-P)、門脈域—中心静脈 (P-C)、中心静脈相互 (C-C) の架橋線維化が注目されてきたが、改めてこれらの形態学的意味を考えてみたい。

#### 症例 4 56 歳 男性 C 型慢性肝炎

この症例は、炎症性傷害が軽く全般に血管構築が保たれているにもかかわらず、再構成図では P-P、P-C の線維性結合が見られるという初期の慢性肝炎である。

光顕像においては、門脈域は線維性に拡大しており軽度ないしは中等度のリンパ球浸潤を伴っているが、線維性架橋はほとんど見出せない。肝臓の基本構造は全体に保たれているように見える (Fig. 17)。

おもに実質区間第 1 段階枝から第 2 段階枝に相当する枝が展開している弱拡大の組織再構成では、門脈域および中心静脈の空間的關係はほぼ保たれており、門脈枝の展開も良好で、正常の血管構築と大きく変わらない。この段階で門脈による小葉構造の血管骨格の基盤は概して維持されているということが言える。先ほどの肝硬変の血管構築と大きな隔たりのあることが改めて認識される。しかし細部にわたれば、場所によってすでに P-P、P-C 結合が発現している。

Fig. 18 に示すように P-P 結合は近接する門脈

域相互間および門脈域分岐部に生じている。P-P 線維性架橋は、多くの場合組織像で示されるように、門脈域の炎症性拡大による連結であり、小葉の歪みが少ないのが特徴である。これは、解剖学的構造から推定できるように、基本的に小葉の辺縁における炎症性線維化であり、小葉の血管骨格の根幹を容易に崩壊させるまでには至らないためと考えられる。もちろん病変の進展具合によっては、小葉の構造を揺るがすことになると考えられる。

中拡大および強拡大の組織再構成図においては、P-C 結合部を除いては実質区間の扇状の展開はよく保たれており、面状流入フロントは大部分維持されているものと考えられる。P-C 線維性架橋域に注目してみると、この架橋部位において門脈枝の欠如が指摘できる (Fig. 19)。この状況は恐らく炎症による強い傷害によって門脈枝の部分的消失が招来されているものと考えられる。この結果として小葉の血管骨格の一部が崩壊、つまり小葉を構成する一次小葉が潰れ、P-C 線維性架橋が生じたということを示していると思われる。換言すれば、古典的小葉の線維化を伴う部分的崩壊である。

#### 症例 5 59 歳 男性 B 型肝炎

光顕像では、高度慢性炎症細胞浸潤を伴う門脈域の線維性拡大があり、門脈域相互の線維性架橋が散見される (Fig. 20)。前例よりも構造の歪みが進展している症例である。

この症例の中拡大再構成図には、導管区間から実質区間末梢までの門脈が走行しており、導管区間の一部門脈に中等度の狭窄が生じている。実質区間の門脈枝においては、その末梢の第 3 段階枝が、肝細胞領域に出てこれを栄養しているが、しかし一方で、門脈枝の平行走行、第 2 段階枝の扇状の展開不良、第 3 段階枝相当の最末梢枝の数の増加傾向など、前例では見られなかった異常が出現している。血管構築の変容が実質区間全体に出始めていることを示唆している。一部で P-P 線維性架橋が見られるが (Fig. 21)、ここでは大きな小葉構造の歪みが見られない。これはさきほど述べた理由によると思われる。静脈は正常に近い状態で展開しているが、一部は P-C 線維性結合を示している。



本症例の P-C 架橋部分の再構成図においては、門脈は実質区間第 1 段階枝、これに続く実質区間第 2 段階枝が走行するものの、第 2, 第 3 段階枝への分枝が極端にすくなく単純化しており、終には途中線維化域に埋没する。この門脈枝の空白領域において、まさに小葉構造の部分的破綻を示す P-C 結合が生じている。

症例 6 46 歳 男性 C 型慢性肝炎 (手術症例)<sup>22)</sup>

写真は弱拡大の組織像で (Fig. 22), 門脈域は炎症細胞浸潤を伴って線維性に拡大, 場所によって, P-P, P-C 線維性結合が見られる。全般的にはまだ基本構造が保たれているように見える肝臓であるが, しかし今までの慢性肝炎の中では最も構造的変化が進行している症例である。

Fig. 23 は弱拡大の組織再構成である。門脈実質区間の末梢から実質区間第 2 段階枝までをカバーしている。灰色で影付けした線維化領域は連続する部分が多くなっており, 構造的な歪みの進展していることが示唆される。血管構築を見ても先ほどの慢性肝炎に比較すれば, 歪みの進行が見て取れるが, 最初に提示した硬変肝の血管構築に較べれば, まだむしろ正常のものに近い印象がある。つまりこれは, まだ門脈域の位置の同定が末梢まで可能で, 門脈と静脈の空間配置が正常と左程の隔たりがなく, 保たれる傾向にあるからと考えられる。

細部にわたれば, 場所によって P-P, P-C 線維性架橋が観察される。門脈枝はおおよそ第 1 段階枝までは保たれている一方で, 第 2 段階枝以降から傷害が目立ち始める。その傷害は分岐パターンの斉一性の消失, 右下破線で囲んだ部分に見られるような, 乱雑な分岐状態, 枝の相互接近ないしは平行走行, 図左中央矢印で示したような急な湾曲となって現れている。これに対して, 対照的に中心静脈は P-C 結合部を除いて保たれているのが, 印象的である。これらの変化はどこでも同じではなく, 部位的な差が認められており, これについては改めて中拡大再構成図で観察することになる。いずれにしても残存血管による実質維持というのが, この肝臓に課せられた課題である。

Fig. 24 の中拡大再構成図は炎症と線維化を伴って拡大した門脈域であり, 組織像は右下に示

してある。導管区間末梢から実質区間の門脈枝が含まれている。血管構築は一見保たれているように見える。破線で囲んだ枝 b に代表されるように第 3 段階枝の展開はある程度保たれ, 実質内に注ぐ枝がある一方で, 第 3 段階枝の末梢に数の増加などの障害がみられる。また矢印で示すような, 前の例でも見られたような第 3 段階枝の線維化域内の埋没も見られる。部分的な軽度な間引き的の第 3 段階枝の消失は傷害の初期から出る変化と考えられるが, 著しい小葉構造のゆがみとなって現れないところを見ると, これも決定的な小葉骨格の破綻を起こすまでには至らず, 他の多数の第 3 段階枝によって血流の補われている可能性があると思われる。

前領域よりは多少障害の進んだ, 1 本の導管区間門脈枝から 2 本の実質区間門脈第 1 段階枝以降が展開している領域 (Fig. 25) の中拡大立体再構成図においては, 比較的単純な P-P 線維性架橋および P-C 線維性架橋域が認められる。門脈枝の傷害に領域的差異が見られ, 実質域門脈枝の走行, 分岐が比較的良く保たれ, 線維化の影響をうけながらも, 第 3 段階枝は豊富に展開し, 実質を栄養している部分から, これと同様の門脈枝の展開が期待される部位でありながら, 門脈枝の展開は著しく不良, 門脈枝の走行は乱雑で規則性はなく, 線維化域内埋没が目立ち, 肝細胞実質を栄養する枝 (第 3 段階枝) はほとんどない領域まで見られる。後者では, 今までの症例から示唆されるように P-C 連結が認められ, 一次小葉の崩壊に伴う構造変容を示すと思われる。P-P 結合は, 隣接する門脈域の炎症拡大による線維性連結であり, 大きな構造の歪みはない。

更に複雑な構築の歪みを示しているのが Fig. 26 に示す再構成図で, 見て分かるとおりに, P-P, P-C の線維性架橋が複雑に現れた部分である。再構成図の光顕標本は右下に示す。

再構成図では, b, c, d, e と付けた複数の門脈域が, 中心静脈と, 相互に線維性架橋を示している。これを分析的に見ると, b 領域が, PC 結合をしている e 領域と線維性連結を示し, ついで e 領域と c 領域の間で線維性架橋が生じ, ついでこの架橋部に中心静脈が線維性に連結するという大変複雑な様相を示している。加えて e, d の間にも連

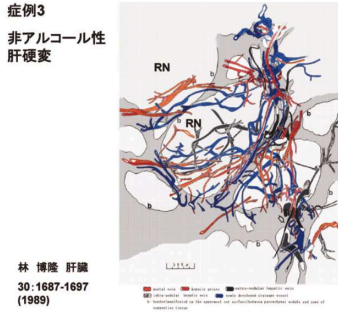


Fig. 16. A diagram of the angioarchitecture of the third case with non-alcoholic liver cirrhosis. Reconstruction at high magnification shows the vascular plexus of portal veins, arteries and hepatic veins in the fibrous septa and a distribution of portal inflow and venous drainage in the regenerative nodule (adapted from reference 12).

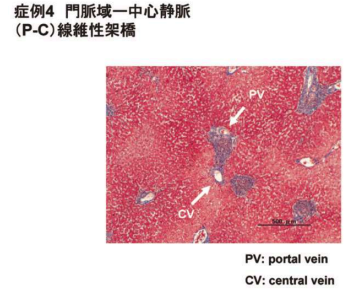


Fig. 19. Portal to central fibrous bridging in the liver of the fourth case.

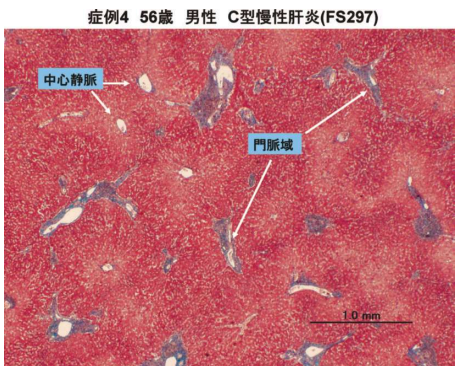


Fig. 17. Histologic appearance of the fourth case with chronic type C viral hepatitis at low magnification. Although the inflamed portal areas are enlarged mildly with fibrosis, lobular architecture is fairly well preserved.

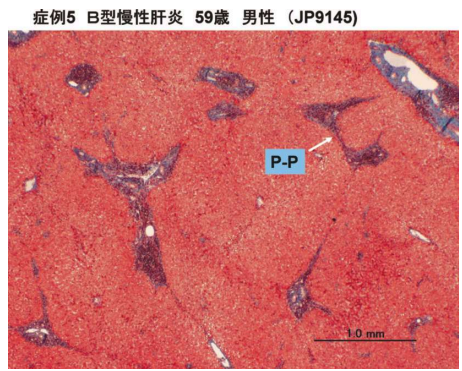


Fig. 20. Histologic appearance of the fifth case with type B chronic hepatitis at low magnification. The inflamed and fibrosing portal areas are enlarged with occasional fibrous bridging. However, lobular architecture is relatively preserved.

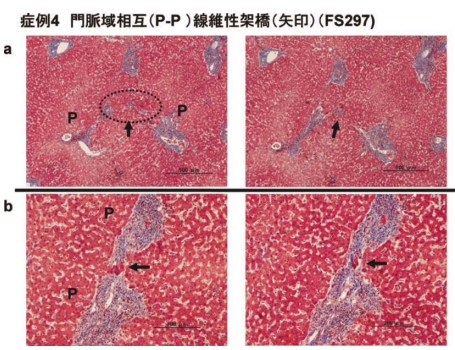


Fig. 18. Two portions (a and b) showing portal to portal fibrous bridging (arrows) in the liver of the fourth case.

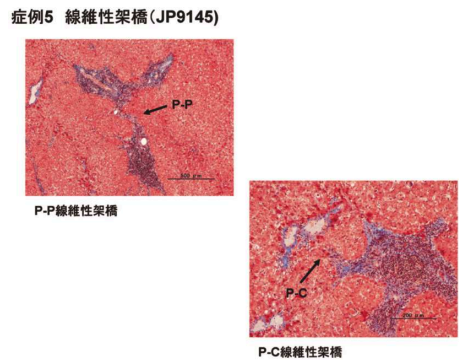


Fig. 21. Portal to portal and portal to central fibrous bridging in the liver of the fifth case.

結が生じている。P-C線維性架橋がおきていることから、今までの所見を踏まえれば、1次小葉の崩壊が随所で起きていることは明らかである。とくにb, cの門脈域を見てみると、門脈枝の減少、乱

症例6 C型慢性肝炎 46歳 男 (FP220)

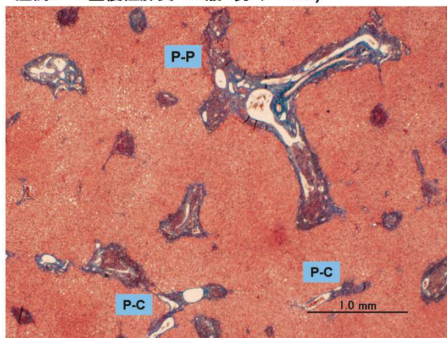


Fig. 22. Histologic appearance of the sixth case with type C chronic hepatitis. The portal areas are enlarged with inflammation and fibrosis and lobular architecture is distorted to some extent.

症例6

弱拡大再構成図 (FP220)

門脈枝の傷害

- 枝の減少
- 分枝パターンにおける
- 齊一性の喪失
- 乱雑な分枝状態
- 枝の平行走行、彎曲

多発するP-P,P-C線維性架橋

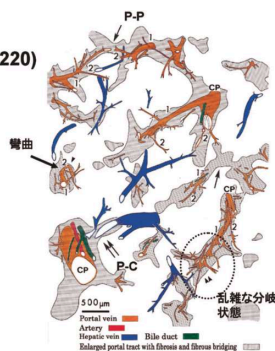


Fig. 23. A diagram of angioarchitecture of sixth case at low magnification. Reconstruction shows multiple P-P and P-C fibrous bridging, loss of the regularity of portal vein branching pattern and abnormal course of blood vessels (adapted from reference 22)

症例6 中拡大再構成図 (FP220)

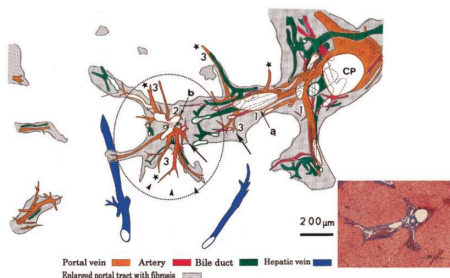
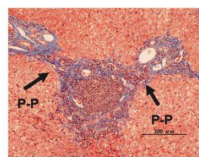
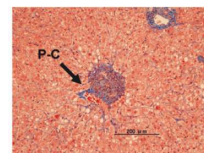


Fig. 24. A diagram of reconstruction at moderate magnification. Angioarchitecture seems to be maintained generally. However, some of the third step corresponding branches run randomly and some are buried and disappear. (from reference 22). Inset: A histology corresponding to reconstruction.

症例6 線維性連結 (FP220)



門脈域相互(P-P)線維性連結



門脈域—中心静脈域線維性連結

Fig. 25. Histology with P-P (left) and P-C (right) fibrous bridging

中拡大再構成図 (FP220): P-P, P-Cの複合的線維性架橋

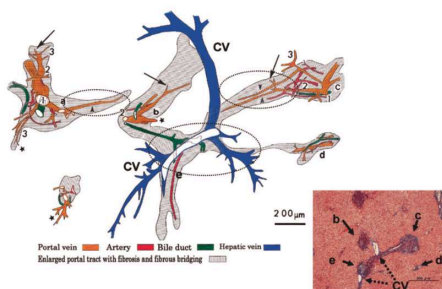


Fig. 26. Reconstruction of the lesion with P-C bridging fibrosis. Portal areas are connected with the hepatic vein. Preservation of the portal tree varies place to place. Portal tree shows loss of normal branching pattern and the branches are decreasing in number. (from reference 22). Inset: A histology corresponding to reconstruction.

中拡大再構成図 (FP220): 小葉血管構築の破綻

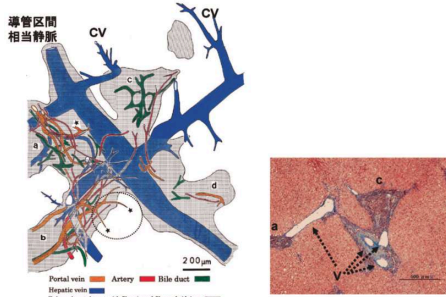


Fig. 27. Reconstruction of the severely damaged lesion with P-C bridging fibrosis. Four fibrosing areas observed to be adherent to the hepatic vein. Complete loss of lobular architecture is indicated in this lesion. The intermingling of the portal veins, arteries and hepatic veins resembles liver cirrhosis (from literature 22). Inset: A histology corresponding to reconstruction.

雑な走行などが示されており、こちらでも小葉の辺縁における切り崩しの障害の進行が窺われるが、小葉骨格の破綻までには至っていない。しかしやがては1次小葉構造の破綻を招くであろうことは想像できることである。

Fig. 27 に示す再構成図は導管区間相当の静脈と複数の門脈域が複合する線維性結合部位である。a, b 領域においては、ほとんど正常小葉の血管構築は認められず、門脈、動脈、中心静脈が同一領域に複雑に絡み合いながら走行している。この部分のみを取り出すと、肝硬変の血管構築に酷似しており、限局性といえ小葉の血管構築が完全に破綻している領域であることが見て取れる。これはP-P, P-C 結合を重ねていくうちに、辛うじて維持していた小葉構造にも崩壊が加わった結果、門脈、動脈、中心静脈が同一領域に走行するようになったと理解される。小葉構造の完全な破綻である。それと同時に破綻で囲んだ領域に注目してみると、その領域に門脈枝が実質に流入しているのが見出せる。これはとりもなおさず、残存した門脈枝に実質が依存するということが示しており、言葉を換えれば、新たな血管支配体制に基づく栄養圏の形成、再生結節の原型であると考えられる。恐らくもう少し進展した状況では、再生結節の形が明らかになってくるものと推定される。このように慢性肝炎の段階では小葉の崩壊が先行しているが、一部ではすでに肝硬変の芽を包含しており、小葉改築の方向へ向かっていると考えることができる。

以下はウイルス性慢性肝炎における、小葉の改築に関わる血管構築の変容の小括である。

1. 早期および早期に続く炎症による門脈域傷害
  - 1) 炎症の帰結による門脈実質区間第3段階枝傷害による散在性線維化内埋没：他の枝あるいは新生枝による補完、これにより小葉構造および面状流入フロントを維持
  - 2) 門脈実質区間第2段階枝以降の傷害（正常樹枝状分岐パターンの喪失）：上述の補完を超える障害となれば、小葉構造辺縁の切り崩しの障害の進行
2. 線維性架橋
  - 1) P-P 線維性架橋：小葉辺縁の切り崩し

的傷害の進行による炎症性線維化による門脈域分岐部および近接する門脈域間の線維性架橋

- 2) P-C 線維性架橋：小葉構造の部分的（1次小葉）破綻、すなわち血管構築の部分崩壊による面状流入フロントの部分的消失（点状流入フロントへの転換）
3. 門脈域相互、門脈域—中心静脈線維性架橋の複合化
  - 1) P-C または P-P の単純結合から、その複合化への進展、それに伴う血管構築変容の高度化
  - 2) 病変進展による小葉血管構築の部分的な完全破綻：硬変肝類似血管構築の変容（肝硬変の萌芽）
4. 新たな血管構築による再生結節形成の基盤形成を示唆する残存門脈枝に依存する栄養圏の出現

## IX. Rappaport の提唱する肝硬変の pathogenesis について

Fig. 28 は1983年のRappaportの論文中<sup>9)</sup>に見られるもので、左上は冒頭にも紹介した正常肝臓の単一細葉とそれの複合した複合性細葉のシェーマであり、図の左下と右が肝硬変のシェーマである。このシェーマが如実に表しているように、彼の考える肝硬変の pathogenesis は基本的に

### Rappaportの提唱による肝硬変のPathogenesis(1983)

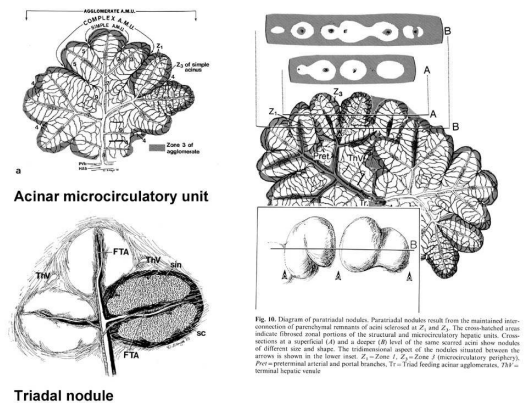


Fig. 28. Morphogenesis of liver cirrhosis proposed by Rappaport (from reference 9)

細葉の zone 1 と 3 の癭痕化が進展することによって再生結節が形成されるということであり、しかも既存の正常の血管構築が温存されており、それに由来する血液に依存して再生結節が維持されていることをも示している。このシェーマは今まで示してきた我々の慢性肝炎から肝硬変にわたって観察してきた血管構築の変容の結果とは異なっているのが、明らかである。これは連続切片で観察はしているものの、その観察は粗く精密さを欠いており、恐らくその不完全な観察結果に基づくものではあろうと推察するが、ここでは Rappaport シェーマは事実とは違うということを指摘するにとどめておきたい。

## X. ま と め

われわれは、今まで小葉の血管構築の崩壊過程と新たな栄養圏(実質のまとまり)の確立、つまり改築についてみてきた。如何に構造が変容しようとも、肝臓が肝足りえているのは、偏に肝細胞の強い門脈血依存性にあるように思われる。整然とした小葉構築を失いながら、残存門脈枝を軸とする再生結節の形成は、それを十分に物語っていると思われる。

古くから指摘されているように肝硬変をある断面で切り取ってみれば、解剖学的、機能的には、正常より低い Niveau で釣り合っているのも事実であろう。換言すれば正常肝臓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着いた結果と見ることも出来る。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。今後この方面から改めて「小葉の改築」というものを考えていきたいと思っている。

註1 Fig. 7, Fig. 8, Fig. 9, Fig. 12, Fig. 13 については東京慈恵会医科大学雑誌編集部から、Fig. 16 については雑誌「肝臓」編集部から、また Fig. 10, Fig. 21, Fig. 22, Fig. 23 および Fig. 24 については雑誌「Virchow archives」より、それぞれ転載許可を得た。

註2 今回の特別講演の原稿執筆にあたり、「VIII. 慢性肝炎における小葉血管構築の変容について」の中で、これか

らの研究計画の都合から、症例 4, 症例 5, および症例 6 の一部の再構成図を割愛した。

このような発表の機会を与えて下さった成医会会長栗原敏学長および運営委員長栗原邦弘教授に御礼申し上げます。また、ご多忙にもかかわらず座長を快くお引き受け下さった前病理学講座教授牛込新一郎先生には心から感謝申し上げます。ここに記載した内容は、恩師松本武四郎元慈恵医大第 1 病理学講座教授のご指導、ご示唆に負うところが大きいです。また旧第 1 病理学講座肝臓研究グループの諸先生にも長い間ご指導とご鞭撻をいただきました。ここに記して心よりお礼申し上げます。また何かと励ましご指導を頂いた石川栄世名誉教授に心からお礼申しあげます。

## 文 献

- 1) カイブル KF 編(酒井シズ 監訳). 疾患別医学史 I. 東京: 朝倉書店; 2005. p. 159-63.
- 2) エズモンド R. ロング(難波紘二 訳). 病理学の歴史. 新潟: 西村書店; 1987. p. 87-127.
- 3) 梶田 昭. 医学の歴史(講談社学術文庫). 東京: 講談社; 2003. p. 199-245.
- 4) Kretz R. Ueber Rebercirrhose. Wien Klin Wochenschr 1900; 13: 271-6.
- 5) McIndoe AH. Vascular lesion of portal cirrhosis. Arch Pathol Lab Med 1946; 5: 23-42.
- 6) Popper H, Elias H, Petty DE. Vascular pattern of the cirrhotic liver. Am J Clin Pathol 1952; 22: 717-29.
- 7) Man JD, Wakim KG, Baggenstoss AH. Alteration in the vasculature of the diseased liver. Gastroenterology 1953; 25: 540-6.
- 8) Nakamura T, Nakamura S, Suzuki T. Study on cirrhosis of the liver: structure of shunted blood vessel in the autopsied cirrhotic liver. Tohoku Exp Med 1961; 75: 1-9.
- 9) Rappaport AM, MacPhee PJ, Phisher MM, Phillips MJ. The scarring of the liver acini (Cirrhosis). Tridimensional and micircirculatory considerations 1983; 402: 107-37.
- 10) 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: 1-12.
- 11) 真柄直郎. 乙' 型肝硬変の三次元的形態特性: 血管構築の復構を中心として. 慈恵医大誌 1986; 101: 579-602.
- 12) 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.
- 13) Kiernan F. The anatomy and physiology of

- the liver. *Philos Trans R Soc Lond [Biol]* 1833; 123: 711-70.
- 14) Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. Digestive system III: Liver, gallbladder, and pancreas. In: *Histology. A text and atlas*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2003. p. 532-67.
  - 15) Mall FP. A study of structural unit of the liver. *Am J Anat* 1906; 5: 227-308.
  - 16) Elias H. A re-examination of the structure of the mammalian liver. II. The hepatic lobule and its relation to the vascular and biliary systems. *Am J Anat* 1949; 85: 379-456.
  - 17) Rappaport AM, Borowy ZJ, Longheed WM, Lotto WN. Subdivision of hexagonal liver lobules into a structural and functional unit. *Anat Rec* 1954; 119: 11-33.
  - 18) Lamers WH, Hilberts A, Furt E, Smith J, Jonges GN, van Noorden CJ, et al. Hepatic enzymic zonation: a re-evaluation of the concept of the liver acinus. *Hepatology* 1989; 10: 72-6.
  - 19) MacSween RNM, Desmet VJ, Roskams T, Scothorne RJ. Developmental anatomy and normal structure. In: MacSween RNM, Burt AD, Portmann BC, Ishak KG, Scheuer PJ, Anthony PP, editors. *Pathology of the liver*. 4<sup>th</sup> ed. London: Churchill Livingstone; 2002. p. 1-66.
  - 20) Matsumoto T, Komori R, Magara T, Ui T, Kawakami M, Tokuda T, et al. A study on the normal structure of the human liver, special reference to angioarchitecture. *Jikeikai Med J* 1979; 26: 1-40.
  - 21) Matsumoto T, Kawakami M. The unit concept of hepatic parenchyma: a re-examination based on angioarchitectural studies. *Acta Pathol Jpn* 1982; 32: 285-314.
  - 22) 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 the liver cirrhosis. *Virchows Arch* 2003; 443: 655-63.