慢性肝炎の臨床病理學的知見

1. 慢性肝炎の肝生検による病理像

大阪大學醫學部第一内科教室(主任 吉田常雄教授)

今 井 良 行

CLINICO-PATHOLOGICAL STUDIES ON CHRONIC HEPATITIS.

1.) HISTOLOGICAL FINDINGS OF THE LIVER OBTAINED BY NEEDLE BIOPSY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS.

BY

Yoshiyuki Imai.

The First Department of Medicine, Osaka University Medical School.(Director, Prof. T. Yoshida.)

Recently, a great deal of attention has been paid to the fact that various residual symptoms has been observed in many cases as a sequel of infectious hepatitis, and in some cases without such clinical symptoms, abnormalities in routine liver function tests have been demonstrated to persist long after disappearance of jaundice.

On the other hand, the possibility of transition of chronic hepatitis to liver cirrhosis has been discussed by many investigators.

Consequently, importance is stressed in clarifying the pathological features of chronic hepatitis and its relation to diagnosis, prognosis and treatment of this disease. But hitherto, there have been many discrepancies concerning the definition of chronic hepatitis.

Therefore, with special attention to various liver function, investigation was carried out on the histological features of biopsy specimens obtained with Turkel's trephine needle on 112 cases with chronic hepatitis. Diagnosis was made on basis of clinical and laboratory findings.

Analysis and classification of the pathological changes were made according to criteria set by the author in regards to cytological findings.

The most common changes characteristic of chronic hepatitis were found to be persistent interstitial inflammation. But the severity of the pathological condition may not be definitely diagnosed merely on evidence of the portal cellularity observed on such minute material obtained by means of needle biopsy, due to the fact that these changes do not occur eqally in all portal canals.

However, emphasis should be made on the changes in hepatic cells. Especially, in cases of chronic inactive hepatitis and those of post-hepatitis neurosis where no consistent pathological changes have been demonstrated, abnormalities such as swelling, as celled "*Tache claire*" and acidophilic shrinkage of parenchymal cells, enlargement of nuclei, and

increase in the ratio of the diameter of nucleoli to that of nuclei were noted.

Scarring of portal canals was frequently seen in cases with antecedant history of hepatitis, but this was also demonstrated in *sine ictero* cases without apparent history of hepatitis.

Suspicious evidence of the transition of chronic hepatitis to liver cirrhosis could also be demonstrated in serial studies on several cases.

Remarkable protoplasmic changes similar to Dubin Johnson's syndrome were also recognized in three cases.

In speculation to the results obtained in this investigation, the value of liver biopsy in the diagnosis of chronic hepatitis should be emphasized to a great extent.

第1章 緒 言

近時流行性肝炎が各地に發生し疫學的見地から大いに注目されて來たのであるが、之等の患者が黄疸消褪後も長く易疲勞、胃部膨滿感等の愁訴を訴えることが少なくない。そこで肝炎回復の判定、慢性化の問題、更に肝硬變への移行等の点に種々議論があり、本症の實態を把握することは非常に重要な意義を有する。肝炎に関する研究は1939年 Roholm and Iversen 以來急速に發展し、多數の報告をみる様になつたが、慢性肝炎の病態に就いては尙不明の点が尠くない。從來慢性肝炎なる名稱のもとに抱括される疾患に関しては未だ適確なる定義がなく、病理學的にも非常に雑多なものを含み、その病變は決して單一な過程によるものでなく、いくつかの基本的な動向が複合したものと云えよう。事實、肝實質細胞の退行性變性乃至壞死と、間質の細胞浸潤その他の炎症性反應が普遍的反應形式であり、この變性(所謂 Hepatosis)と炎症(Hepatitis)とが種々の比率で混在して、慢性肝炎の複雑な病理像を示すわけである。勿論 Beckmann¹⁾, Lichtman²⁾ 等により、指摘された如く Virus 以外の Noxe による肝炎の存在をも考慮せねばならず、又、感染の強さや、個体の抵抗力、更に日常生活、食餌や嗜好といった要素等も介入する。

諸家³⁾⁴⁾⁵⁾の報告によれば急性肝炎に比し、肝實質細胞の障害がかなり輕微であり、間質の持續性炎症反應、時には線維化癭痕形成が慢性肝炎の主

たる病理像とされている様である。

著者は臨床的に慢性肝炎と診斷される疾患で、就中所謂肝炎後神經症候群といわれるものが如何なる組織所見を呈するか、同時に既往の黄疸がどの程度組織所見に影響を残すものか、更に又、肝硬變への移行、といった点を考慮して、本症の病態を吟味し、逆に長期に亘つて訴えられる複雑な臨床症狀が果して肝障害に由來するものかどうかを検討し、本症の診斷の手懸りを求める必要を痛感して肝生検材料について組織像の特徴に應じ分類整理を行なつてみた。

その結果、肝生検に基づく慢性肝炎の病理像について、2, 3の知見を得、肝穿刺の臨床診斷學的價值についても1, 2の考察を行い得たので先ず本編に報告する。

第2章 研究材料並びに方法

昭和27年以降昭和30年5月迄大阪大學醫學部附屬病院第一内科を訪れた本症患者 112例を対象とした。

方法：可及的食餌の影響を除く爲に、患者は検査前日の夕食はパン半斤、鶏卵1個、野菜、果物は任意として略一定にし、検査当日は朝は絶食の上空腹時に一般肝機能検査を行うと共に、肝穿刺を施行した。

i) 組織學的檢索

組織所見を比較検討するにあつて必要となる基準は、既に Weinbren, Popper 等により試みられているが著者も Table 1 の如く基準を作つ

Table I. The criterion of the histological findings.

1. swelling of hepatic cells.
2. so called "Tache claire" of hepatic cells. (subliteration of hepatic cells).
3. acidophilic shrunken cells.
4. acidophilic body.
5. loss of hepatic cells.
6. fatty infiltration.
7. lipofuscin.
8. disarrangement of trabecular pattern of hepatic cells.
9. irregularity in cell size.
10. opening of sinusoid.
11. congestion.
12. pyknosis of nuclei.
13. karyolysis.
14. swelling of nuclei.
15. vacuolization of nuclei.
16. mitotic phase.
17. binucleate hepatic cells.
18. inequality in size of nuclei.
19. intralobular cellularity.
20. interlobular cellularity.
21. portal cellularity.
22. proliferation of fibroblasts.
23. fibrosis.
24. stimulation of Kupffer cells.
25. bile duct proliferation.
26. bile stasis.

た。各項の變化については同一の符號で多寡、輕重を論ずることは勿論無理もあるが、Waldstein等の規定にならい、0度から3度迄を夫々(一)、(十)、(廿)、(卅)の符號であらわした。

ii) 細胞學的檢索

生檢材料が微小である爲、補助的な觀察として細胞學的檢索の要あることを考慮し、移動測微計を用い、肝細胞、肝細胞核及び核小体の夫々直径を測定し、正常肝を對照として比較した。

先づ、肝細胞については、原形質の變化、即ち被染態度別に細胞徑(通算肝細胞2000コについて測定)を比較した。(Fig. 1)(Fig. 2)

肝細胞核徑は、通算肝細胞200個について測定、比較した(Fig. 3)。

肝細胞核と共に核小体の變動を檢索し、兩者の直径を測定、通算肝細胞200個について核小体徑

/核徑の比を算出、比較した(Fig. 4)

これ等は全て、中心靜脈を目標として、それより直角二方向に夫々測定した。この際最大徑を選んで直径と見做したことは、矛盾もあるが、パラフィン切片を對象とした爲である。

第3章 成 績

その1) 症例一覽

本症例について各基準の變化を一括表示し成績判定の參考とした(Table II)。

その2) 組織學的檢索

A) 肝實質細胞の變化

1) 膨大、稀薄化

慢性肝炎では肝實質細胞は膨大し、時に正常の2倍の直径を示す程になる(Fig. 2)(Phot. 1)。

又無核の細胞も多く見られるが、之は肝細胞の膨大を間接的に示す。かゝる細胞はH.E染色でエオジンに淡染するものが多い(Phot. 2)。

かゝる肝細胞原形質の好塩基性物質の減少は、慢性肝炎では印象的な所見である。又細胞膜、核膜の周圍に沿つて好塩基性物質の偏在して分布せる様な肝細胞が多くみられる。この際その核は肥大し、核小体も膨大している事が多い(Phot. 1, 6)。

2) 好酸性萎縮

核は濃縮し、胞質は一樣にエオジンに濃染する萎縮細胞が慢性肝炎に最も屢とみられる(附圖3)。

3) 肝細胞大小不同

肝炎では肝細胞の膨大、稀薄化と、萎縮及び消失が入り亂れ、殊に急性肝炎に著明である。慢性肝炎ではこれ等の變化は夫々輕微となり、その爲却つて肝細胞の大小不同、被染態度の不揃いが印象的になる(Phot. 4, 5)。

時に膨大せる肝細胞が好酸性に一樣にエオジンに濃染し、核も肥大したまゝ濃縮し、核内構造不明な像を示す場合がある(Phot. 7)。

4) 肝細胞壞死及び消失

慢性肝炎では肝細胞小壞死は種々の程度にみられるが、勿論急性肝炎にみられる様な廣汎な壞死はない。

Table. II

[illegible]

本症に於いては限局性小壊死巣に圓形細胞の小浸潤を伴ない、所謂 Büchner の “Spätknötchen” と呼ばれる所見を呈する。

一方門脈域に於いては線維化の進行により、肝細胞が圧排され間質組織に置換されて行く像がみられる (Phot. 16, 17)。

5) 偽胆管増殖

残存肝細胞が花冠状に散見される場合がある (Phot. 19)。

6) 色素含有肝細胞

肝細胞内に消耗色素がみられ、星細胞も又貪食している所見を示す症例がある。

次に消耗色素と同じ様な色調を示す顆粒状の黄褐色の色素が肝細胞内に廣汎にみられた3例を経験した。これ等の症例は例外なく年余に亘つてかなり高度の黄疸 (黄疸指數30~50) を訴え、而も膠質反應等のその他の一般肝機能検査には何等異常なく、肝生検によつても肝細胞及び間質組織には特記すべき病變はなく、唯上記の黄褐色色素が肝細胞原形質内に充満してみられた。廣汎に認められるが肝小葉中心部にかけて著明な様で、肝細胞内の分布も一樣でなく、或る細胞は充満し、或る細胞では粗少であつた。この病因は不明というより外はない。

B) 間質組織の變化

慢性肝炎ではグリソン氏鞘炎の持続的な存在が主要な所見である。

グリソン氏鞘に、組織球、リンパ球、多核白血球、單球及び線維芽球の浸潤が、種々雑多な程度に認められる (Phot. 12, 13, 14)。更に肝小葉内にもかゝる炎症反應がみられる例もある (Phot. 15)。形質細胞、好酸球等の浸潤は本症ではあまりみられない。

更に線維化がみられる。肝小葉周邊部に線維芽球の増殖が認められ (Phot. 16)、肝硬變症への移行が推測される様な像を呈せる症例も得た。

かゝる線維化や又、癭痕形成は再發例に特に多くみられたが、肝炎の既往歴のない、無黄疸型のものにも認められた。

グリソン氏鞘炎及び線維化、癭痕形成等の間質の變化は、凡てのグリソン氏鞘に同程度に起こるものではない。

C) その他の變化

1) 星細胞の肥大増殖

星細胞の肥大増殖がみられる (Phot. 11)。急性肝炎に比して遙かに發現頻度は少ないが、かなり病狀を良く表現するものである。

再發例乃至活動型例では著明にみられる場合が多く、所謂病狀の不安定な状態を示す如く見える (Phot. 11)。しかし活動型と考えられる症例にも左程顯著な所見を示さぬ場合もある。

2) 脂肪變性

本症で時に脂肪浸潤がみられるが (Phot. 9)、H.E 染色で空胞として認められる程度は、ズダン染色と必ずしも平行しない。

活動型例で10%、非活動型例で5%の脂肪變性を見た。何れも酒精飲料を賞用せる患者であつた。しかし賞用せし者に、脂肪變性を認めなかつた例もかなり含まれる。

3) 胆汁栓塞

一般に慢性肝炎の多數例には、明らかな胆汁栓塞の所見は認められなかつた。明らかに胆汁栓塞の所見を認め得た例は約22%であつた (Phot. 10)。

胆汁湖といえる所見を呈せるもの二例を得たが1例は剖検で小胆管炎性の肝内閉塞性黄疸と判明した。

その3) 細胞學的檢索

A) 直徑よりみたる肝細胞分布

i) 正常所見を呈する肝細胞

被染態度が略正常と認められる肝實質細胞について細胞徑を測定し、正常肝 (N) を對照として比較した (Fig. 1)。正常肝では概ねその直徑は16~20 μ に集つた。

ii) 異常所見を呈する肝細胞

好酸性萎縮、水腫性稀薄化を示す肝細胞について、直徑を測定し比較した (Fig. 2)。

本症では明らかに之等の變化の著明なことが認められた。

B) 核の變動

Fig. 1. The diameter of hepatic cells. (a).

Fig. 2. The diameter of hepatic cells. (b).

i) 核径の比較

正常肝では略々7 μ 前後の核径を示すものが多数であった。肝炎では明らかに核の膨大するのを認めたが、脂肪變性を伴える症例では却つて核径の小となる成績を得た (Fig.3)。

尙慢性肝炎で、核の空胞變性を示す例がかなり認められたが之の所見は必ずしも爾他の成績と一致せず、病因は不明である。

ii) 核小体径/核径比の變動

核小体が各症例において、種々の態度をとる所見に注目して核小体径と核径の比率を算出し、その分布の變動を検討した (Fig.4)。

Fig. 3. Distribution of the diameter of nuclei.

chronic hepatitis

I: inactive case

II: active case

III: precirrhotic case

N: normal case

F: fatty metamorphosis

A: acute hepatitis

Fig. 4. Distribution of the ratio of diameter of nucleoli to that of nuclei.

chronic hepatitis

I: inactive case (7 cases)

II: active case (6 cases)

III: precirrhotic case (2 cases)

N: normal case (2 cases)

F: fatty metamorphosis (5 cases)

A: acute hepatitis (2 cases)

本症では明らかに比の増大することが確認され、更に活動型例、非活動型例、及び硬變への移行が推測される症例との間にかなり差異が認められた。

急性肝炎例でも比の増大は明瞭であつたが、脂

Table. II. Relation between previous history of hepatitis and histological findings.
(A=% of abnormality.) (3, 2, 1, =degree of the abnormality)
(O=% of normal)

		without previous history of hepatitis					with in 1 year after previous jaundice					with in 3 years after previous jaundice					over 3 years after previous jaundice				
	histological feature	A	+3	+2	+1	O	A	+3	+2	+1	O	A	+3	+2	+1	O	A	+3	+2	+1	O
1	swelling of hepatic cells	76.2	0	23.8	52.4	23.8	85.7	2.1	35.7	62.7	14.3	83.3	0	33.3	50.0	16.6	100.0	0	40.0	60.0	0
2	"lace-plates" of hepatic cells	71.4	4.8	14.3	52.4	28.6	92.9	0	57.1	35.7	7.1	83.3	0	33.3	50.0	16.6	90.0	0	20.0	70.0	10.0
3	acidophilic granular cells	91.2	0	14.3	76.2	4.8	92.9	0	21.8	71.8	7.1	100.0	0	0	100.0	0	100.0	0	10.0	90.0	0
4	acidophilic body	9.3	0	0	9.5	90.5	19.1	0	0	14.3	85.7	16.6	0	0	16.6	83.3	10.0	0	10.0	90.0	0
5	loss of hepatic cells	19.0	0	0	19.0	81.0	35.7	0	14.3	31.4	69.3	33.3	0	11.6	16.6	66.7	30.0	0	0	30.0	70.0
6	fatty infiltration	19.0	0	9.5	9.5	91.0	0	0	0	100.0	16.6	0	16.6	0	53.3	10.0	0	0	10.0	90.0	0
7	lipofuscin	0	0	0	0	100.0	14.3	0	0	14.3	85.7	0	0	0	100.0	10.0	0	0	10.0	90.0	0
8	disorganization of cell plate	25.7	0	23.8	61.7	14.3	100.0	7.1	14.3	78.6	0	100.0	0	33.3	66.7	0	80.0	0	20.0	60.0	20.0
9	irregularity in cell size	81.0	0	23.8	69.5	19.0	85.7	7.1	28.6	52.0	14.3	100.0	0	16.6	33.3	0	80.0	0	10.0	70.0	10.0
10	appearance of sinusoid	19.0	0	0	19.0	81.0	0	0	0	100.0	0	0	0	0	100.0	30.0	0	0	30.0	70.0	0
11	hyaline of nuclei	85.7	0	9.5	76.2	14.3	85.7	7.1	7.1	71.4	14.3	33.3	0	15.6	66.7	16.6	60.0	0	10.0	50.0	40.0
12	karyolysis	19.0	0	0	19.0	81.0	55.7	0	0	35.7	64.3	16.6	0	0	16.6	83.3	40.0	0	10.0	30.0	60.0
13	swelling of nuclei	90.5	0	23.8	66.7	9.5	85.7	14.3	28.6	42.9	14.3	100.0	0	10.0	50.0	0	80.0	10.0	20.0	50.0	30.0
14	vacuolization of nuclei	19.0	0	9.5	9.5	91.0	19.1	0	0	14.3	85.7	16.6	0	0	16.6	83.3	10.0	0	10.0	90.0	0
15	mitotic phase	0	0	0	0	100.0	0	0	0	100.0	0	0	0	0	100.0	10.0	0	0	10.0	90.0	0
16	binucleate hepatic cells	90.5	0	9.5	81.0	9.5	68.3	0	14.3	50.0	35.7	100.0	0	33.3	66.7	0	100.0	0	10.0	90.0	0
17	irregularity in size of nuclei	71.4	0	19.0	52.4	28.6	71.4	7.1	18.3	50.0	28.6	83.3	0	0	83.3	16.6	90.0	0	20.0	70.0	10.0
18	mitotic cellularity	71.4	0	9.5	61.7	28.6	78.6	0	7.1	71.4	21.4	66.7	0	0	66.7	33.3	60.0	0	10.0	60.0	30.0
19	interlobular cellularity	92.6	0	14.3	33.3	52.4	51.0	0	7.1	62.7	100.0	50.0	0	16.7	33.3	50.0	40.0	0	10.0	10.0	70.0
20	portal cellularity	90.5	4.8	17.0	68.7	9.5	78.6	21.8	7.1	50.0	31.4	100.0	0	16.7	83.3	0	50.0	0	10.0	10.0	80.0
21	proliferation of fibroblast	66.7	0	6.8	61.7	12.3	42.9	0	7.1	35.7	57.1	50.0	0	0	50.0	10.0	50.0	0	10.0	50.0	40.0
22	fibrosis	28.6	0	6.8	21.8	71.4	21.4	0	7.1	14.3	78.6	16.7	0	16.7	83.3	40.0	0	0	40.0	60.0	0
23	binucleation of Kupfer cells	52.4	0	0	52.4	47.6	57.1	0	21.4	35.7	82.9	16.7	0	16.7	0	83.3	10.0	0	10.0	90.0	0
24	bile duct proliferation	6.8	0	0	6.8	93.2	24.1	0	0	21.4	78.6	16.7	0	0	16.7	83.3	10.0	0	10.0	90.0	0
25	bile thrombus	19.0	0	4.8	14.3	81.0	28.6	0	21.4	7.1	71.4	14.3	0	0	14.3	83.3	20.0	0	10.0	10.0	90.0
26	congestion	19.0	0	0	19.0	81.0	35.7	0	7.4	28.6	69.3	33.3	0	0	33.3	66.7	40.0	0	10.0	60.0	30.0
	number of cases	21					14					6					10				

肪變性を伴なえる例及び肝癌の2, 3の症例で癌巢以外の肝組織では却つてこの比の縮小する成績を得た。

その4) 既往黄疸の有無による組織所見の差異
既往黄疸の有無, 及び経過年数の差によつて, どの様に組織所見が異なるかについて検索した (Table. II). その結果, 個々の変化の間に明瞭な相違は見出し得なかつた。

第4章 總括並びに考按

肝實質細胞の変化が, 肝炎において極めて早期より出現することは, Weinbren⁸⁾, Popper⁶⁾, 及び Smetana⁹⁾等多數の人々により述べられているが又最も晩くまで遺される所見でないかと考える。即ち慢性肝炎では肝細胞膨大, 稀薄化 (粗鬆化), 好酸性萎縮及び肝細胞索の不整等の動向が主なる変化で, 更に核の肥大及び核小体の膨大といった所見が強調されるべきであると思う。このような異常所見は, 染色に際して個々の形の上での變化を指すわけであるが, 天野氏¹⁹⁾は"ビオネクローゼ"と云う状態にあると述べているがその本態

については尙不明の様である。しかし實際, かかる所見は著明な炎症反應を示す例に顯著に認められたことは勿論であるが, グリソン氏鞘の炎症性細胞浸潤が非常に輕微な症例にも確認されたのである。そこで肝炎による變化か, 否かということが問題となつて來よう。しかしながら, 臨床上既往の肝炎から引續き愁訴を訴える症例に, この様な異常所見が常に認められることから, 肝炎に際してみられる變化と考えるのが妥當と思われる。上述の肝細胞の異常は, Streicher¹⁰⁾等によれば病的刺激に對する反應像であるとし, 又肝細胞核の膨大及び, 核小体徑と核徑の比率の増大は炎症機轉によつて認められるものであると述べている。肝細胞核の膨大が通常肝炎でみられることについては, Smetana⁹⁾等も指摘しているが, この機轉の本態は未だ不明である。核小体の態度の變化については, Caspersson, Brachet等の肝細胞のリボ核酸合成機轉の亢進に與るという説もある。事實こういつた観点から, Popper⁷⁾は, Plasmopheresisにより核小体が肥大すると述べ, 吉田氏²⁰⁾

Phot. 1. swelling of hepatic cell, and binucleate hepatic cell.

Phot. 4. disarrangement of trabecular pattern of hepatic cell.

Phot. 2. "Tache claire" of hepatic cell.

Phot. 5. irregularity in size of swollen hepatic cells.

Phot. 3. acidophilic shrunken cell, and acidophilic body.

Phot. 6. irregularity in size of swollen nuclei and nucleoli.

Phot. 7. acidophilic swelling cell.

Phot. 10. bile stasis with focal necrosis of liver cells in upper right of the picture.

Phot. 8. granular gold brown, lipochromlike, pigment in hepatic cell.
(Dubin Johnson's syndrome.)

Phot. 11. Kupffer cell stimulation.

Phot. 9. fatty infiltration.

Phot. 12. slight cellularity in portal space.

Phot. 13. moderate cellularity in portal space.

Phot. 16. increased connective tissue with proliferation of fibrocyte into the adjacent lobules.

Phot. 14. heavy cellularity in portal space,

Phot. 17. increase of connective tissue into the adjacent lobules.

Phot. 15. portal and diffuse inflammatory reaction.

Phot. 18. increase of connective tissue with fatty degeneration.

Phot. 19. abnormal increase in number of bile ducts in the portal canal, and bile stasis.

Phot. 20. pseudoductular proliferation.

Phot. 21. scarring of the portal canal.

等は實驗的障害肝に於いて核及び核小体の膨大するのを指摘した。

Fig. 3, 4 の如く本症で核の膨大及び核小体と核径比の増大を認めたのであるが、この様な比の増大が、肝細胞機能の退行性過程にあるのか、進行性過程にあるのかについては異論がある様である。著者¹⁷⁾等はエクトロメリア・ビールス接種による實驗的肝炎マウスで、接種後48時間にこの比の増大が著明となる知見を得た。

この際、カタラーゼ、琥珀酸脱水素酵素等の2, 3酵素活性の上昇と、脂質の酸化過程の亢進を認め得た成績から、肝の再生機轉を示すものと解釋した。この様な細胞學的觀點から吟味すると、正常肝と思われる2例の平均で比率が0.16に最も多く集積し、肝炎では右方へ遷位し、就中硬變前楷梯にあると思われる2例では0.25に迄増大し、肝炎後神經症と考えられる症例(7例)で、0.20迄増大を示した。處が脂肪變性を伴なえる3例と、肝癌の癌巢以外の組織について測定した2例の平均は、却つて左方へ遷位し0.00~0.03迄に集まつた。この成績から、核の膨大、核小体の肥大は炎症機轉という軌道に沿つた變化と思つてよい。そこで材料が微小な肝生檢に於いては、この様な觀察は診斷に際して一つの補助的な規準となし得ると考える。

一方好酸性萎縮も、その病因は不明であるが屢々みられる變化で、從つて肝細胞の大小不同は殊に慢性肝炎では極めて印象的な所見である。この様に壊死過程を辿る細胞と、再生された細胞とが本症では常にみられる。

有糸分裂の所見は著明でない。Weinbre⁸⁾によつても有糸分裂は黃疸の第1週に最も著明で、第5週後にはあまりみられないと云い、これは又肝細胞變性に先行するものでもない述べている。一般的にこの mitotic activityは再生機轉の亢進を示すものと考えられているが、Hoffman¹¹⁾等の成績では左程決定的な所見でもない様である。二核細胞が數多く出現することは Weinbre⁸⁾等の報告にみる如く、再生機轉を示すものと思わ

れる。

しかるに (Phot. 7) に示した様な膨大せる細胞は、恐らくは再生機轉に與る機能の低下、栄養補給の不足からくる變化で、この様な所見は屢々線維化の進行に際して圍繞された殘存肝細胞にみられるが、その本態も不明である。

所謂Büchnerの肝炎後小結節は、慢性肝炎の非活動型に特異な所見とされているが、肝生検材料が微小な爲に常に見られる所見とも云い難い。

慢性肝炎の最も普遍的な變化は間質の炎症反應であることは、諸家の既に述べている如くである。しかし凡てのグリソン氏鞘に同程度に一樣に起こるわけではないので、肝生検に於いてはこの所見のみから病勢の差異を強調することは出来ない。勿論再發例、活動型症例ではかかる所見は屢々著明に認められる。

更にこの門脈域より明らかに線維化の進行を示し、肝硬變への移行を推測される2, 3の例を得たが (Phot. 16, 17) この所見は肝炎より肝硬變への移行の可能性を示す論據として注目すべき所見と考える。この移行の可能性については、最近諸家の説は略々肯定的に傾いている様であるが、肝生検によつて窺い得るものである。前述の肝實質細胞の異常所見と共に、慢性肝炎の診斷に於いて肝穿刺の臨床診斷學的價值を一層強める所見と云えよう。

癭痕形成は既往に黃疸を有する例、就中再發例に多く認められた。しかしこの様な間質の線維化、乃至癭痕形成は肝炎の既往歴のない無黃疸型のものにも存したことは、Shiff¹³⁾等の報告と同様で興味ある所見である。

星細胞の肥大増殖はWelin¹²⁾、Weinbren⁸⁾等によれば、黃疸第1週乃至第2週に殆ど全例みられ、慢性化と共に減少すると云われる。

第2表の如く全例を通じ30%に認められたが、病勢をかなり良く表現する組織所見の一つと思われるが、星細胞の肥大を伴わない場合、必ずしも活動型でないとも云い難い。

以上の如く間質の炎症性反應は、前述の肝細胞

變化との間にかなり解離が認められることは芳我氏¹⁸⁾等も既に報告している。之等の事實が慢性肝炎の病像を一層複雑にするのであるが、この複雑さが又本症の特色とも云える。

炎症性細胞浸潤が最も普遍的な組織所見であるが、これが必ずしも肝實質細胞變化を招來するとは云い難い。

兩者はそれぞれ別の態度で反應する筈である。

事實肝の炎症性細胞浸潤が極めて輕微であり、星細胞の肥大増殖もない症例が多數認められ、この際一般肝機能検査成績に於いても黃疸指數、B.S.P. に輕度異常を示す以外變化なく、而も之等の患者で種々の愁訴を長く訴えるものが多い。この様な症例に於いても肝實質細胞の被染態度 (Fig. 2, 3) に異常を認め、更に核小体と核の直徑比の増大も明らかであつた。一方之等の患者について、詳細な代謝様相殊に体内酸化機轉を検索した處、明白な異常の存在することが高岡¹⁶⁾によつて報告された。

Sherlock and Walsche¹⁴⁾ が肝炎後神經症候群と呼稱した症狀の本態を窺う手懸りとなし得よう。

脂肪浸潤を明らかに認めた例は10%前後であつたが、H.E染色とズダンⅢ染色による所見との間に相當距りがあると思われた。

次に胆汁栓塞の所見は急性肝炎に比して極めて少なかつたが、Weinbren⁸⁾も肝炎の初期に多いと述べている。

胆汁栓塞の本態については種々論議され、肝細胞の破壊と門脈域の炎症反應によつて起こるとも云われているが、尙詳細は不明である。

著明な栓塞所見は細胆管炎性の症例にみられたが、その内一例はShiff¹³⁾の強調している胆汁湖と云える所見であつた。これは臨床所見から肝外閉塞性黃疸と考えられたが、剖検で細胆管炎性肝炎と診斷された。

肝細胞原形質内に特異な黃褐色顆粒狀の色素が瀰漫性に蓄積された非溶血性黃疸を3例経験した。Nelson¹⁵⁾等の報告と全く同様のもので、そ

の他の病的所見はみられなかつた。所謂 Dubin, Johnson 氏症候群といわれるものに一致する。この病因については不明というよりないが、ビリルビン代謝の異常に基づくものと考える。臨床上慢性肝炎と診断された特異な例である。

第5章 結 論

肝生検材料に基づいて、慢性肝炎の病理像を検索し、次の如き結論を得た。

- 1) 慢性肝炎の診断には肝穿刺が必要である。
- 2) 慢性肝炎の最も普遍的な病理組織學的所見は、肝の間質の持続的な炎症反応である。而してその様式は種々である。
- 3) 慢性肝炎に於いて、肝細胞膨大、稀薄化及び好酸性萎縮等が屢々認められた。更に肝細胞核の膨大、核小体の肥大も注目すべき所見である。
- 4) かゝる肝細胞の變化と炎症反応とはそれぞれ別の態度で反應するもので、兩者の間に往々解離がみられた。即ち炎症性細胞浸潤が極めて輕微で、星細胞肥大も認められないが、肝實質細胞に異常を示す例がかなり多數存する。
- 5) 核小体と核の直徑比は肝炎に於いて認められ、或る程度病勢と平行する知見を得た。
- 6) 所謂肝炎後神經症候群に於いても、核の膨大と、核小体、核徑比の増大を認め、肝實質細胞異常を示した。
- 7) 明らかに線維化の進行が認められ、肝硬變への移行が推測される症例を経験した。
- 8) 線維化、癭痕形成は既往に黄疸を有する

例、就中再發例に著明であつたが、黄疸の既往のない無黄疸型の症例にも癭痕形成を示すものがあつた。

9) 脂肪變性を伴なえる例を少數認めた。

10) 肝細胞原形質内に黄褐色顆粒狀の色素を瀰漫性に蓄積せる極めて特異な病像を呈した3例を得た。

文 献

- 1) Beckmann. K.: Deutsch. Med. Wschr. sept. 1953, Nr. 39, 1315. — 2) Lichtman. S.S.: Disease of the liver, gallbladder. 1949. — 3) Eppinger. H.: Die leberkrankheiten. 1937. — 4) Capps. R.B.: J.A.M.A. 129, 653, 1945. Gastro. 11, 680, 1948. — 5) Neefe. J. R.: J. Clin. Invest. 23:836, 1944. — 6) Popper. H., Waldstein. S.S.: Arch. Int. Med. 87, 844, 1950. — 7) Popper. H.: Liver Injury. 9th. Conference. 1950. — 8) Weinbren. K.: J. Path. Bact. 64:2, 395, 1952. — 9) Smetana. H.F.: Gastro. 26:4, 1954. — 10) Streicher. H.J.: Klinische Zytologie. — 11) Hoffmann. J.: Arch. Path. 60:1, 10, 1955. — 12) Welin, G.: Acta. med. Scand. 246, 260, 1950. — 13) Schiff. L.: Liver Injury. 9th Conference. 1950. — 14) Sherlock. S. Walsche. V.: J. Path. Bact. 59, 615, 1947. Lancet. 482, 2, 1946. — 15) Nelson. R.S., Spring. H.: Ann. Int. Med. 41:2, 952, 1954. — 16) 高岡恒雄: 第27回日本内科学會近畿地方會. 1955. — 17) 福井定光, 今井良行: 第28回日本傳染病學會. 1955. — 18) 芳我泰興: 日本消化機病學會誌. 52, 2, 29, 1955. — 19) 天野重安: 日本臨床(肝炎特集). 12, 133, 68, 1954. — 20) 吉田俊一郎, 伊藤勉: 日本消化機病學會誌. 51, 5, 1, 1954.

[受稿・昭和30年12月24日]