慢性肝炎の臨床病理學的知見

(3) 慢性肝炎の肝生檢所見に基づく病型分類とその病理學的検討

大阪大學醫學部第一內科教室(主任 吉田常雄教授)

今 井 良 行

CLINICO-PATHOLOGICAL STUDIES ON CHRONIC HEPATITIS.

3.) STUDIES ON THE HISTOLOGICAL CLASSIFICATION OF THE TYPE OF CHRONIC HEPATITIS AND ITS PATHOLOGICAL CRITICISM.

Yoshiyuki Imai

The 1st Department of Medicine, Osaka University Medical School.

(Director: Prof. T. Yoshida.)

The histological studies on the characterization of chronic hepatitis and its relation between histological features and routine test of liver function have been the subjects of previous investigation.

In this paper the investigation was carried out for the purpose of classifying histologically the type of chronic hepatitis, thereby enabling simplification of diagnosis and treatment of chronic hepatitis.

No attempt is made here to discuss the etiology of this disorder.

Type I was found to be compatible with so-called "Dubin-Johnson's syndrome", and Type II was of the cholangiolitic type previously reported by Watson-Hoffbauer.

Type III showing the interstitial cellularity chiefly was further classified as follows: A: presenting typical interstitial inflammation of the liver, B: presenting atypical inflammation and scarring which has been reported by Shiff et al., C: cases showing remarkable proliferation of fibroblast, where transition to cirrhosis may be expected., and D: presenting fatty metamorphosis of the liver.

A type presenting chiefly degeneration of parenchymal cells was differentiated altogether from the former types and was designated as Type IV. None of these type IV changes were previously considered pathologically to be these of chronic hepatitis. In compliance with the author's opinion of chronic hepatitis so-called posthepatitis neurosis which has been reported by Caravati and Sherlock may fall into the category of Type IV.

The clinical and laboratory findings were studied according to this histological classification of chronic hepatitis.

The percussion tenderness of the liver was elicited most frequently in Type III.

The abnormalities of serum colloidal reactions were found to be prominent in cases with changes of Type II and III.

No clearcut of difference in the abnormality of B.S.P. retention and reduced oxidation (for example in Iodic Acid Value, Pyruvate and Citrate concentration of blood etc.) between the Type III and IV could be observed.

Further discussion may be necessary in considering cases of Type I to be chronic hepatitis.

第1章 緒言

前二編に亘つて慢性肝炎の病理組織所見についての検索と、個々の組織変化と肝機能検査成績との関連性について述べた。

本編においては本症の肝生検所見に基づいて慢性肝炎の病型分類を試みた。

従来慢性肝炎の病型分類については幾多の報告が行われているが、本編の企圖は本症を病原論的に系統づける目的ではなく、唯種々の病因によつて起こつた慢性肝炎の反應様式も幾つかの基本的な型式にしばられてくるものであるから、この反應様式の類型を検討することによつて、本症の診断と治療の連繫を簡易化しようとするのが主な目的である。

第2章 研究方法並びに研究材料

第1編に記述した如くである。

第3章 成績

その1) 病型分類

第1表の如く病型分類を行なつた。

その2) 症例

以下代表的な症例を挙げ、著者の分類について述べる。尙肝機能検査成績は第2表に一括した。

第I型(症例1)

肝穿刺材料は肉眼的に帶緑黒色を呈し、且つ顕微鏡的に特異な所見を得た。即ち肝細胞索の配列は正常で、肝細胞大小不同も殆ど認められないが、肝細胞内に黄褐色顆粒状の色素が微細なものから、かなり粗大な不定形のものまで瀰漫性に認められた。

尤もこの色素顆粒は凡ての肝細胞に一樣に分布しているのではなく、或る細胞には充満し、或る細胞には殆ど痕跡程度のものもある。この色素はホルマリン、アルコール、カルノワ氏液等の固定により消失しなかつた。

一方肝細胞核には異常がみられず、しかも星細胞肥大増殖並びに該色素食食像も認められず、

Table. 1. Histological Ordination

Type I Type	hepatitis, characterized by lipochrome-like pigment in protoplasm of hepatic cells and nonhemolytic persistent jaundice
Type II Type	cholangiolitic hepatitis
Type III Type	hepatitis, the characteristic of which is interstitial inflammatory changes.
Type A	typical cases
Type B	atypical cases
Type C	cases which are developing to liver cirrhosis
Type D	cases with steatosis
Type IV Type	hepatitis, main changes are the degeneration of parenchymal cells of the liver, and the portal cellularity is very mild.

又肝細胞間隙にもこの色素は見出されなかつた。門脈域細胞浸潤も殆ど病的と云い得る程度ではなかつた。

経過を追つて肝穿刺を実施したが、全く變化はなかつた (Plate. 1)。

第Ⅱ型 (症例2)

肝小葉周邊に著明な細胞浸潤、線維化が認められた。特異な点は胆汁鬱滯が著明で、殊にかなり大きな胆汁栓塞を認めると共に、肝細胞内にも胆汁色素がみられ、恰も肝細胞が胆汁によつて浸漬されたように見える (Plate. 2)。

而して肝小葉周邊部に肝細胞壊死及び花冠狀を呈す偽胆管形成、著明な胆管増殖を認めた。更に線維芽球、單核細胞、及び多核白血球等の浸潤を認めた。

所謂 Watson-Hoffbauer 等の細胆管炎性肝炎に當るもので、是を第Ⅱ型とした。

第Ⅲ型 (症例3, 4, 5, 6)。

肝細胞索の配列が不整で、肝細胞膨大、稀薄化、好酸性萎縮、肝細胞大小不同が著明であり、同時に著明な星細胞肥大増殖を伴う。更に肝臓の間質の炎症性細胞浸潤を主な病變とする。

症例. 3は典型例である。しかし胆汁栓塞像はみられない (第1編 Phot. 13, 14, 15参照)。

症例 4は門脈域の細胞浸潤が陳舊化し癭痕形成を示せる非典型例である (第1編 Phot. 21参照)。

症例. 5は肝細胞索の不整が更に著明となり、偽胆管増殖もみられ、肝小葉構築の障害が認められ、線維化と共に肝硬變への移行が推測される例である (第1編 Phot. 16, 17, 18参照)。

症例 6は更に脂肪變性が認められる (第1編 Phot. 9参照)。かゝる間質の炎症性細胞浸潤を主徴とする症例を第Ⅲ型として分類し、症例3をA型、症例4をB型、症例5をC型、症例6をD型とした。

第Ⅳ型 (症例7, 8)

前述のⅢ型に比し、門脈域に見る炎症性細胞浸潤は極めて輕微であり、肝細胞の膨大、稀薄化、

Plate. 1.

Plate. 2.

Plate. 3.

Plate. 4.

Table 2. The Results of Liver Function Tests.

Case	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5	No. 6	No. 7	No. 8
Icteric Index	35	90	15	6	15	5	5	8
Total Protein (g/dl)			8.4		6.2		8.0	
Gros' Reaction (cc)	1.80	1.01	1.11	0.88	0.82	1.04	1.64	1.16
T.T.T. (u.)	1.9	10.1	6.0	2.0	6.7	3.2	3.0	3.0
Kunkel's (u.)	5.4	7.5	12.0	12.0	16.9	6.1	6.0	8.0
Cholesterol (mg/dl)	207	170	167	150			135	128
Ester Cholesterol (mg/dl)	125	56	111	92			78	90
Hepatosulphalein (% 45')	11	18	17		28		0.5	0.6
Urine Urobilinogen	+	++	+	+	++	±	+	±

Table 3. Histological Ordination of 81 cases of Chronic Hepatitis

TYPE	Number of Cases
I	3
II	2
III	47
A	34
B	1
C	7
D	5
IV	29
	81

Table 4. Previous History of Jaundice in 81 cases of Chronic Hepatitis

The Type	I	II	III	IV
within 1 year	2	1	17	9
within 3 years	0	0	8	4
over 3 years	0	0	4	4
without anamnesis, or unknown cases	1	1	16	11
jaundice on cholelithiasis,	0	0	2	1
number of cases	3	2	47	29

及び好酸性萎縮は殆ど同じ程度に著明で、肝細胞大小不同、肝細胞の被染態度の不揃等の所見は却つて印象的な病變である (Plate. 3).

星細胞の肥大増殖は認められないか、又認められても極めて軽度である。

更に症例 8 には所謂 Büchner の Spätknötchen が認められた (Plate. 4).

かゝる肝細胞變性を主徴とする症例を第Ⅳ型とした。

その3) 臨床所見と各病型の關係

A) 各病型別に分類した慢性肝炎患者81例は第3表の如くである。

B) 既往黄疸との關係は第4表の如くである。

C) 自覺症狀との關係

倦怠感、精神神経症狀及び脂肪食後胃部不快感は各病型の間に著しい差は認めなかつた。

しかし腹部膨滿感はⅢ型に著明であつた。又、皮膚黄疸色、濃厚尿等はⅠ、Ⅱ型では全例に、Ⅲ、Ⅳ型では何れも半数以下であつた。Ⅲ型、Ⅳ型の間には差はなかつた。

D) 他覺所見との關係 (第1圖)

肝腫、肝圧痛はⅢ型とⅣ型の間に差違はなかつたが、肝叩打痛を認めた症例はⅢ型に遙かに多かつた。

尿ウロビリノーゲン反應もⅢ型に多く増強を認めたが、Ⅳ型との間に明瞭な差違はなかつた。

E) 肝機能検査成績との關係 (第2圖)

血清蛋白量については、各型の間に差異はないが、膠質反應殊にチモール混濁反應、クンケル硫酸亞鉛反應の成績では、Ⅱ、Ⅲ型とⅠ、Ⅳ型の間に顯著な差が認められた。

その他の一般肝機能検査成績においても各型の間に差異は見出されず、殊に体内酸化機轉不全を窺う諸検査成績についてもⅢ型とⅣ型とを區別す

Fig. 1. The Clinical Finding of the Liver.

Fig. 2.

る明確な相違はなかつた。

第4章 総括並びに考按

その1)各病型に対する組織學的批判

1) 第I型に対する批判

著者はかゝる症例を3例経験したが、何れも临床上黄疸指數30~60の黄疸が遷延持續し、軽度の胃腸症状を伴ない、且つ肝機能検査ではB.S.P., 黄疸指數を除いて正常値を示している。是は Nelson, Spring⁹⁾等の報告せる Dubin-Johnson氏症候群と一致する症例と考えられる。即ちこの色素は肝内ビリルビン代謝過程の異常から生じたものではないかと思われる。

植田氏はこれについてビリフスチン様物質として詳細な検討を加えている。

3例の中、1例は明らかに急性肝炎と診断された既往を有し、その後永く黄疸の持續した例で、赤血球抵抗、出血凝固時間にも異常は認めなかつ

た。

勿論本型が肝炎殊に流行性肝炎の後遺症であるとは即断し得ないが、临床上慢性肝炎と診断された症例中の一つの特異な病型である。

この症例が果して如何なる機轉により起こるものか明らかではない。

2) 第II型に対する批判

第II型に屬する症例の主要變化は胆管系にある。慢性肝炎が临床上肝外閉塞性黄疸の所見を呈する場合もあることは、既に Eppinger, Watson Hoffbauer¹⁰⁾等も述べており、著者も1例経験した。

更にかゝる細胆管炎性肝炎が viral hepatitis

の一つの型としてみられることは原氏⁵⁾ Gall¹¹⁾等によつて報告されており、殊に Gall & Braunstein¹¹⁾の報告では臨床所見及び組織變化に程度の差はあつても、本質的には viral hepatitis と差異はないと結論されている。

しかも Watson 等によれば本型より Hanot型肝硬變への移行が指摘されている。

病原論的には Eppinger のカタル性黄疸に対する再吟味も必要となるが、彼の所謂第二型が本型に相當する。

又原氏はかゝる症例を临床上肝内閉塞性黄疸と細胆管炎性硬變前階段の2型に分けているが、この兩者の間に病理像において質的相違はないと思考される。

3) 第III型に対する批判

従来慢性肝炎の普遍的な特徴として擧げられている變化は、間質の持續的な炎症性反應である。

Loeper 等は急性肝炎において periportal lymphangitis という語を用いており、Oertel もその報告にリンパ腔擴張と、リンパ腔内に血漿、白血球及び組織球の充満せる所見を述べ、このリンパ系の炎症性反應とリンパ管の流通障害とを慢性化の原因としている。

慢性肝炎の組織像として Barker, Capps¹⁾, Neefe²⁾ 等は門脈域の細胞浸潤を、Roholm 等は門脈域の結合組織増殖の所見を挙げ、Axenfeld 等もかゝる所見を指摘して、未回復性肝炎と呼稱した。

この際門脈域にみられる浸潤細胞は主としてリンパ球、組織球、更に線維芽球であり、形質細胞、好酸球等は急性肝炎と異なり殆どみられない。

又急性肝炎に比して本症では肝實質細胞障害がかなり輕微になつている。これらの点については第1編に述べた。

就中症例3)は定型的な症例であり、かゝる間質の變化が非定型的なものとなつたのが症例4)である。即ち陳舊化して均質性の結合組織に置き換えられた癒痕形成を示し、星細胞の肥大増殖もなく、肝實質細胞の障害も比較的輕微である。急性肝炎と診斷された症例において、一定期間經過した後このような像が見出されたことについては Schiff¹⁵⁾等も報告している。

更に症例5)の如く、間質における細胞浸潤が著明で、しかも線維化がかなり著明にみられ、肝硬變への移行が推測される例を數例経験した。但し肝生檢材料のような微小な標本ではこれによつて直ちに間質の變化の全貌を把握することは困難であるので、肝生檢による肝硬變症の判定には慎重を要する。

著者も第1回の肝穿刺を施行した際、かなり著明な線維化を示した慢性肝炎例で、所謂肝線維化症と考えられたものが、第2回の肝生檢では前回認められた間質の變化を認めず、唯肝實質細胞障害の像が前回と同程度の所見を得た経験を有する。

そこで肝組織像を検討するに際して細胞學的な

考慮を加え、就中核仁と核の直徑比を測定し、Ⅱ型ではこの比が0.25~0.32、Ⅲ型ではA型が0.20~0.25 B型0.20前後、C型は0.26~0.32 D型は却つて0~0.05なる値を示し、Ⅳ型は0.18~0.21であつた(第1編第3圖参照)。

これらは何れも對照の正常肝との間に明らかに病型による相違を見出し得た。

從つてかゝる細胞學的所見も考慮すべきであることを確認した。

一般に星細胞肥大増殖、肝實質細胞變性及び壊死等の所見は、Ⅱ型、Ⅲ型に著明で、從つて所謂活動性慢性肝炎は概ねⅢ型に包括される。但しⅢ型が凡て活動性肝炎であるとするには異論もある。

4) 第Ⅳ型に對する批判

第Ⅳ型と分類した症例の主要變化は肝實質細胞の“變性”(若しくは異常な形態)で、間質の所謂炎症性細胞浸潤は極めて輕微である。

しかし肝臓の特質からみて、この程度の輕微な門脈域の細胞浸潤は病的所見と云えないかも知れない。又芳我氏の如くグリソン氏鞘炎の消褪したある像とも考えられる。

茲に本型の組織像を吟味するにあつて從來の炎症の觀念を如何様に扱うかに問題が生じてくる。慢性肝炎の病理像に關する著者の見解は諸家の報告と若干相違する点があるが、これは肝炎の觀念についての見解の差異に歸因する。即ち肝炎という表現を用いる際、間質に細胞浸潤とか、浮腫とかの從來の病理學的概念からの「炎症性」の變化が必ずしも明瞭に存在しなければならぬということはないと考える。

本型の肝實質細胞の態度は前述のⅢ型と類似の“變性像”を呈し、しかも臨床上種々の症狀を訴えている点からも慢性肝炎の一病像と解釋されよう。

しかしこの變性という語は病理學的術語の中で疑義多きものゝ一つで、細胞機能の異常を示す形態ではあるが固定した像でなく、可逆的變化と見做すべき場合もあろう。殊に肝細胞については尙

種々の問題を遺していると思われされる。

既に第1編に述べた如く Caravati¹²⁾, Sherlock, Walshe⁸⁾ 及び Ducci 等の報告せる所謂 posthepatitis neurosis に對する解釋も著者の肝生檢所見から考察すれば批判の要がある。實際 posthepatitis neurosis と診斷される症例にもⅣ型に屬するものが多い。

又 Büchner¹⁴⁾ の Spätknötchen は慢性肝炎の病理所見の一つとして挙げられているが、肝穿刺材料を對象とする場合、必ずしも常に証明される所見ではない。事實この小結節を認めた症例⁸⁾と、しからざる症例⁷⁾との間には臨床並びに組織所見において該小結節の存在を決定する本質的な差異は認め得なかつた。

以上の観点から本型は慢性肝炎の一病型であると見做した。

その2) 本分類に對する考察

以上慢性肝炎の病型分類を試み、各型について検討を加えた。

慢性肝炎の分類については從來より幾多の報告をみる。

先ず Post, Gellis¹⁾ の分類は黄疸を指標としているが、これは彼等自身も述べている如く本質的な分類基準でない。即ち本症において黄疸は不定であり、又無黄疸性肝炎も Neefe²⁾, Barker⁴⁾, 原⁵⁾, 小坂³⁾ 氏等により報告されており、これからの移行も考えられる。

一方 Capps¹⁾ 等は運動負荷による症状の増悪や、肝叩打痛の有無で活動型、非活動型慢性肝炎を區別している。しかし圧痛や、叩打痛等はかなり個人差もあつて明瞭でなく、これのみで活動性を判斷する事は危険である。

原⁵⁾ 氏は本症の分類には、黄疸と肝機能障害の様相とを標準として區分するのが臨床上好都合であると述べ、4型に分類している。しかしその裡、Ⅰ型とⅡ型は前項で述べた如く組織變化は本質的に同一のものであり、又Ⅲ型とⅣ型とは臨床所見のみによる判斷である。

更に本症を組織所見から分類を試みたもの、

中、Lichtman⁶⁾ の記載は主として間質の炎症性反應を指標としている。本症病理所見の組織發生に關する彼の見解には著者も左袒するが、肝生檢材料のみでかゝる區分を行うのはかなり困難である。市田氏も言う如く一片の生檢材料で肝臓の間質の種々の變化、殊に線維化の全貌まで論ずることには無理がある。

しかもこの分類基準では肝實質細胞の所見が見逃されている。

その他、慢性肝炎の病理像として Klatskin⁷⁾ Sherlock⁸⁾ 等の報告に依れば、臨床上種々の愁訴と肝機能異常が永く續く者について行なつた肝生檢でかなりの數に正常像を認めたと述べている。かゝる症例について著者は更に詳細な病理學的吟味を加えるべきであると思ひ、細胞學的檢索を行なつた。この成績の概要は既に前2編に述べた。

著者は前述の如く肝生檢像を主体として病型分類を試みたが、就中肝細胞變性を主徴とするⅣ型の如きは他に報告を見ない。

而してⅣ型に屬する症例が、對象81例中35.8%に達し、しかも3年以内に急性肝炎と推測される黄疸の既往を有するものゝ中、Ⅲ型の60.9%に比し、Ⅳ型は31.7%に認めたことは注目すべきものとする。

かゝる成績から慢性肝炎の一病型として著者はⅣ型の存在を主張するものである。

その3) 本分類の臨床的意義

組織學的分類を行うに當つては、微細な組織變化の特徴をとらえて細かく分析することは勿論重要であるが、一方臨床上慢性肝炎を取扱う上に分類は出来る丈簡單にする事が便利であり、かゝる見地から著者の分類法は適合すると思われる。

又黄疸消退後長期に亘つて易疲労、精神神經症状、胃腸症状を訴える患者の多いことは昨今特に注目されているが¹⁹⁾²⁰⁾、これに對して殊に第Ⅳ型は王子等の慢性肝炎に於ける詳細な代謝様相を檢索した報告と考へ併せ、本症の治療對策を講ずる上に重要な臨床的意義を有するものと思われる。

第5章 結論

肝生検所見に基づいて慢性肝炎の病型分類を試み、第Ⅰ型から第Ⅳ型に分け、各病型について病理學的検討を加えた。

更に本分類に關する考察並びに臨床的意義についても述べ、本症の診斷には肝生検が大きな価値のあることを認めた。

又各病型別に臨床所見、肝機能検査成績を比較検討し、且つ現今の段階においては本分類法の妥當なことを述べた。

(本論文の一部は、第41回消化機病學會總會並びに第42回消化機病學會において發表した。)

文 献

- 1) Post, J., Gellis, S. and Lindenauer, H. J.: *Ann. Int. Med.*, **33**:1378, 1950. —2) Neefe, J.R.: *Gastroenterology*, **7**:1, 1946. —3) 小坂淳夫: 日本傳染病學會誌 **28**:345, 1954. —4) Barker, M. H., Capps, R.B. and Allen, F.W.: *J. A. M. A.*

- 128**:990, 1945. —5) 原享: 日本傳染病學會誌 **28**:372, 1954. —6) Lichtman S.S.: *The Disease of Liver, Gallbladder and Bileduct.* —7) Klat-skin, G., Rappaport, E.M.: *Ann. Int. Med.* **26**: 13, 1947. —8) Sherlock, S., Walshe, V.: *Lancet*. **2**:482, 1946. —9) Spring, H., Nelson, R.S.: *Ann. Int. Med.* **41**:952, 1954. —10) Watson, C.J., Hoffbauer, F.W.: *Ann. Int. Med.* **25**:195, 1946. —11) Gall, E.A., Braunstein, H.: *Amer. J. Clin. Path.* **25**:1113, 1955. —12) Caravati, C.M.: *South. Med. J.* **37**:251, 1944. —13) Lichtman, S. S.: *Practitioner's Conference*. **2**: 1955. —14) Büchner F.: *Klin. Wschr.* **346**, 1944. —15) Schiff, L.: *Liver Injury. 9th Conference.* 1952. —16) 天野重安: 日本臨床(肝炎特集) **12**, **133**, **68**, 1954. —17) Kunkel, H.G., Labby, D.H.: *Ann. Int. Med.* **32**:432, 1950. —18) Müller, von W.: *Deutsche. Med. Wschr.* **23**: 685, 1954. —19) Zieve, L., Hill, E. and Zieve, B.: *Gastroenterology*. **25**:495, 1953. —20) Sborov, V.M., Keller, T.C.: *Gastroenterology*. **19**:424 1950.