肝疾患の病理

——非B型慢性肝疾患の病理学的研究を中心として——

Pathological Studies on Liver Disease

—Pathological Studies on non-B Chronic Liver Diseases—

松 本 俊 治^{*1} 福 田 芳 郎^{*2}

TOSHIHARU MATSUMOTO, M.D. & YOSHIRO FUKUDA, M.D.

慢性肝疾患について、外科的生検材料と剖検材料を用いて病理学的に検討した結果、次の所見が得られた。①. 非B型輸血後肝炎はB型肝炎に比べて、病変が軽度であり、肝線維症になり易い傾向を示した。②. 肝細胞癌の転移率は肉眼的には塊状型で高く、組織学的には低分化型肝細胞癌群の全ての症例に、広範囲に転移が見られた。

索引用語：B型肝炎，非B型輸血後肝炎，非A非B型肝炎，肝細胞癌。

Key words : type B hepatitis, non-B post-transfusion hepatitis, non-A, non-B hepatitis, hepatocellular carcinoma

緒 言

肝疾患の研究を歴史的に振り返ると、本邦では山極勝三郎教授が初めてヘパトーマの名をつけられたという研究(1911年)¹⁾、長与又郎教授の肝硬変の甲、乙分類(1914年)²⁾、その後三宅仁教授の時間的推移を考慮に入れての甲、甲'、乙'、乙、F分類が、実験病理学を参考にしてなされた(1960年)³⁾。第2次世界大戦中には、Roholm, Iuersonらによるウィルス性肝炎⁴⁾、天野教授によるウィルス性肝炎より肝硬変に至る経過の追求がある(1952年)⁵⁾。肝臓の発癌実験については吉田富三教授のortho-amido-azo-toloulを使用してのマウス実験研究がある(1942年)⁶⁾。

ウィルス性肝炎についての研究は、1965年のBlumbergのオーストラリア抗原の発見を契機と

して、B型肝炎ウィルスを中心として急速な進歩を遂げた。現在、B型肝炎ウィルスの抗原・抗体系として、HBs抗原・抗体、HBc抗体、e抗原・抗体が測定される様になり、輸血用血液についてのB型肝炎ウィルスマーカーのスクリーニングによって輸血後のB型肝炎は激減した。しかしながら、わが国では現在なお10%内外の輸血後肝炎が存在し、しかもそのうちの90%以上が非A非B型肝炎である事が除外診断によって確かめられている。

Princeらは1974年に未知の肝炎ウィルスの存在を予測し⁷⁾、現在では非A非B型肝炎ウィルスと呼ばれる様になった。非A非B型肝炎ウィルスは少なくとも2種類ある事はわかっているが、抗原・抗体系は確立されておらず、また非A非B型肝炎の転帰もあきらかではない。

本研究の目的は肝線維症、肝硬変症、肝細胞癌について、retrospectiveにB型肝炎ウィルス感染例と非B型例とを比較検討し、非B型慢性肝疾患、とくに非A非B型肝炎の転帰について何らか

* 順天堂大学医学部病理学(I)教室 *¹ 講師 *² 教授
Department of Pathology(I), Juntendo
University, School of Medicine.

**第226回順天堂医学会学術集会 (Sept. 22, 1983)
(Oct. 29, 1983 受付)

	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	TOTAL
剖検総数(A)	333	294	307	330	275	293	282	291	271	322	2998
腫瘍数(B)	164	143	164	185	159	151	167	195	171	184	1682
B/A (%)	49.2	48.6	53.4	56.0	57.8	51.5	59.2	67.0	63.0	57.1	56.1
♂	92	78	93	118	85	98	110	137	118	129	
♀	72	65	71	67	74	53	57	58	53	55	
脳	11	9	10	9	8	4	6	12	2	2	73
肺	18	15	24	27	14	25	19	23	23	26	214
胃	39	30	41	38	38	33	34	44	44	43	384
大腸	9	5	8	9	9	9	9	11	5	10	84
肝	7	8	10	16	16	13	11	15	18	24	138
胆のう・胆管	6	5	9	8	8	10	11	12	6	10	85
子宮	5	6	5	3	1	2	2	4	1	1	30
悪性リンパ腫	4	3	5	2	6	4	4	3	4	5	40
白血病	11	5	6	7	4	7	6	14	6	11	77

表1 順天堂大学医学部病理学教室における悪性腫瘍剖検例の頻度

の傾向をえる事にある。肝細胞癌については癌腫の状態と転移との関係についても検討する。

検索対象及び方法

検索は外科的生検例と病理解剖例について行った。外科的生検例の検索は、本院第2外科で、門脈圧亢進症の手術を受けた症例を対象とした。臨床所見のまとめが病理へ提出された89例のうち、原発性胆汁性肝硬変例、HBs抗原・抗体陰性で輸血歴のない症例を除き、49例について検討した。症例は男性35例、女性14例で、年齢は32歳から67歳まで分布し、平均年齢は52歳であった。検索材料は術中 wedge biopsy された肝小片で、組織標本を作製し、光顕的に検討した。

病理解剖例の検討は肝細胞癌例について行った。順天堂大学医学部病理学教室における1971年より1980年まで10年間の病理解剖例は表1に示す通りで、毎年約300体の解剖例があり、その半数以上が悪性腫瘍であった。胃癌が最も頻度が高く約1/4を占めているが、その次が肺癌、次いで肝癌が約8%、さらに胆のう、胆管および大腸の癌が同数位を占めている。肝癌は増加の傾向にあり、その殆どに肝硬変症が合併している。

今回対象とした症例は、1979年9月から、1981

年8月まで順天堂大学医学部病理学教室で剖検された26例と、その後第一病理学教室で剖検された20例の計46例の肝細胞癌例である。症例は男性40例、女性6例で、年齢は40歳から83歳まで分布し、平均年齢は59歳であった。病理学的には、肝臓の肉眼所見を把握した後に、多数の組織標本を作製し、光顕的に検討した。

検索結果

1. 外科的生検例の検討

全例肝硬変症または肝線維症であった。肝硬変症は長与・三宅の分類に従った²⁾⁸⁾。検索した49例の肝変化は甲'型肝硬変症；5例、乙型肝硬変症；36例、乙'型肝硬変症；3例、肝線維症；5例で、乙型肝硬変症が最も多く73%を占めた。

血清中HBs抗原・抗体の陽性、陰性で全例を4群に分けた(表2)。A、B群はB型肝炎ウィルス持続感染例、C群はB型肝炎ウィルス感染の既往例、D群は非B型輸血後肝炎例である。各群の臨床所見は表3のごとくで、C群が最も多く26例で、平均年齢はC、D群がA、B群に比べ多少高かった。肝臓の病理組織所見は表4のごとくで、A群は甲'または乙型の肝硬変症、B群は乙型の肝硬変症だけであったが、C、D群には乙'型肝硬変

A群
HBs 抗原 (+), HBs 抗体 (-)
B群
HBs 抗原 (+), HBs 抗体 (+)
C群
HBs 抗原 (-), HBs 抗体 (+)
D群
HBs 抗原, 抗体 (-), 輸血歴 (+)

表2 生検例の区分

	症例数	性 (男:女)	年齢 (平均)
A	7	7:0	48
B	4	3:1	47
C	26	17:9	53
D	12	8:4	52

表3 生検例の性, 年齢

	肝 硬 変 症			肝線維症
	甲'	乙	乙'	
A	2	5		
B		4		
C	3	19	2	2
D		8	1	3

表4 生検各群の肝の病理変化

症, 肝線維症も含まれた。A, B, D群では, 乙型肝硬変症に肝細胞癌の合併した症例が1例ずつあった。脾重量平均はA, B, C群ではほぼ同様であったが, D群は他群に比べて明らかに重かった (表5)。

血清中 HBs 抗原陽性であるA, B群をB型肝炎群とし, HBs 抗原・抗体陰性, 輸血歴のあるD群を非B型輸血後肝炎群として比較検討した (表6)。B型肝炎群は甲' または乙型肝硬変症だけであったが, 非B型輸血後肝炎群には乙' 型肝硬変症, 肝線維症も含まれ, 肝線維症の頻度は12例中3例, 25%であった。脾重量平均は非B型輸血後肝炎群の方がB型肝炎群に比べて重かった。肝細

	脾 重 量 (平均)
A	660
B	708
C	694
D	875

表5 生検例の平均脾重量

	肝 硬 変 症			肝線維症	脾 重 量 (平均)
	甲'	乙	乙'		
B型肝炎	2	9			677
非B型輸血 後肝炎		8	1	3	875

表6 B型肝炎例と非B型輸血後肝炎例との比較

肝 硬 変 症		
甲 型		6例
甲' 型		1例
乙 型		36例
乙' 型		2例
肝 線 維 症		1例

表7 肝細胞癌剖検例の肝臓の組織変化

胞癌の合併がB型肝炎群では2例, 非B型輸血後肝炎群では1例に見られ, 肝細胞癌が合併した症例における非癌部の変化は全例乙型肝炎症であった。

2. 肝細胞癌剖検例の検討

全例において肝臓は肝硬変症または肝線維症の組織変化を示し, 乙型肝炎症が最も多く, 78%を占めた (表7)。

肝細胞癌の肉眼分類は日本肝癌研究会編の「原発性肝癌取扱い規約」⁹⁾に準じ, 結節型, 塊状型, びまん型にわけた (表8)。結節型は1つあるいは大小種々の大きさの数ヶまたは多数の結節状の癌腫が存在するもの (図1)。塊状型は1葉あるいは1葉の大部分を占めるような1つの大きな癌腫が存在するもの (図2)。びまん型は肝臓全体が, 無数の小さい腫瘍結節により置換された状態をいう (図3, 4)。

結節型 nodular type

1つあるいは大小種々の大きさの数個または多数の結節状の癌腫が存在するもので、一般に癌結節は周囲肝組織とは明確に分界されている。

塊状型 massive type

1葉あるいは1葉の大部分を占めるような1つの大きな癌腫で、周囲肝組織に不規則に浸潤し、しばしば転移性の小結節を伴う。

びまん型 diffuse type

肝臓全体が、結合組織でとりかこまれた無数の小さい癌腫結節により置換された形態を示し、肉眼的に肝硬変と鑑別することが困難であることが多い。

表8 肝細胞癌の肉眼分類⁹⁾

結 節 型	29例
塊 状 型	8例
び ま ん 型	9例

表9 肝細胞癌の肉眼所見

高 分 化 型	38例
低 分 化 型	6例
混 在 型	2例
(高分化型+低分化型)	

表10 肝細胞癌の組織所見

肉眼 組織	結 節	塊 状	びまん
高 分 化	25	5	8
低 分 化	3	2	1
混 在	1	1	

表11 肝細胞癌の病理所見

肝細胞癌を組織学的には高分化型と低分化型にわけた。高分化型肝細胞癌では、肝細胞に類似する、異型性を伴う腫瘍細胞が索状構造を取り配列し、胆栓も見られる(図5)。高分化型では図6の様な腺腔様構造がしばしば見られる。低分化型肝細胞癌では、索状構造は乱れ、高分化型に比べて腫瘍細胞の核は大きくなり、クロマチンに富む(図7)。症例によっては、腫瘍細胞が著明な異型性を示す場合もある(図8)。

検討した症例における肝細胞癌の肉眼所見は表9のごとくで、結節型が最も多く、63%を占め

	(-)	(+)
結 節 型	16	13
塊 状 型	1	7
び ま ん 型	6	3

表12 肝細胞癌の肉眼像と転移との関係

	(-)	(+)
高 分 化 型	23	15
低 分 化 型	0	6
混 在 型	0	2

表13 肝細胞癌の組織像と転移との関係

転移部位 肉眼	肺	副腎	骨	リンパ節	その他
結 節 型	12	3	2	4	3
塊 状 型	5	1		3	3
び ま ん 型	2		2	1	1

表14 肝細胞癌の肉眼像と転移部位との関係

	症例数	男：女	年齢(平均)
HBs抗原 (+)	12	11：1	40～83 (56)
HBs抗原 } HBs抗体 (-)	16	12：4	45～75 (63)

表15 臨床所見

た。組織所見では、高分化型が多く、ごく少数であったが、高分化型と低分化型が混在した症例も見られた(表10)。肝細胞癌の肉眼形態と組織学的分化度との関連性を調べて見たが、明らかな関連性はなかった(表11)。

肝細胞癌の転移は23例、47%の頻度で見られた。肉眼所見と転移との関係では、塊状型が最も多く転移を示し(転移率：88%)、次いで結節型(45%)、びまん型(33%)の順であった(表12)。組織所見と転移との関係では、高分化型では38例中15例、39%の頻度で転移が起こり、低分化型、

	肝硬変症			肝線維症
	甲	乙	乙'	
HBs抗原 (+)	2	1	0	
HBs抗原 } HBs抗体 } (-)	2	1	1	2
				1

表16 肝臓の組織変化

	結 節	塊 状	びまん
HBs抗原 (+)	8	2	2
HBs抗原 } HBs抗体 } (-)	1	0	4
			2

表17 肝細胞癌の肉眼所見

	高分化	低分化	混 在
HBs抗原 (+)	1	1	
HBs抗原 } HBs抗体 } (-)	1	2	3
			1

表18 肝細胞癌の組織所見

混在型では全例に転移が見られた(表13). 混在型では低分化の部分が転移した.

肝細胞癌の転移は肺, 副腎, 骨, リンパ節が中心で, その他として, 脳, 心臓, 食道, 胃, 胆のうにも転移が見られた. 肺転移が最も多く19例に見られ, 41%の転移率を示した. 肝細胞癌の肉眼所見と転移部位との間には明らかな関連性はなかった(表14). 組織所見と転移部位との関係では, 高分化型では転移は狭い範囲に起こり, 多くの症例で肺だけに転移が見られた(図9). 低分化型では転移は広範囲に起こり, 混在型では低分化の部分がリンパ節へ転移した(図10).

病理に血清中 HBs抗原・抗体の検査成績が提出された28例について, 血清中 HBs抗原陽性群と血清中 HBs抗原・抗体陰性群にわけて検討した. 臨床的には, HBs抗原・抗体陰性群の方が女性の比率が高く, 年齢も高かった(表5). 肝臓の非癌部の変化は, HBs抗原陽性群は甲または乙型肝硬変

	(-)	(+)
HBs抗原 (+)	7	5
HBs抗原 } HBs抗体 } (-)	8	8

表19 肝細胞癌の転移

HBs抗原 (+)	2 6 3 g
HBs抗原 } HBs抗体 } (-)	2 6 5 g

表20 脾重量(平均)

症であったが, HBs抗原・抗体陰性群には乙'型肝硬変症, 肝線維症も見られた(表16). 肝細胞癌の肉眼形態は両群の間で殆ど差はなかったが(表17), 組織学的には, HBs抗原・抗体陰性群はHBs抗原陽性群に比べて, 低分化型の発生率が高かった(表18). 肝細胞癌の転移率はHBs抗原・抗体陰性群の方が多少高かった(表19). 脾重量平均は両群で殆ど差がなかった(表20).

考 察

非A非B型肝炎は輸血に起因する場合と, A型肝炎の様に流行性肝炎の形をとる場合とがある. 本邦では, 非A非B型肝炎の流行は清水市で見られたが, 感染系路などはよくわかっていない. 非A非B型輸血後肝炎は慢性化傾向が強く, 約1/3の症例が6ヶ月から1年以上炎症が持続する. 慢性化した非A非B型輸血後肝炎の病変の進展については, 組織学的な prospective study で数年のうちに肝硬変症へ進展した症例が Rakela ら⁹⁾, Koretz ら¹⁰⁾, 原田ら¹¹⁾によって報告されている. 肝硬変症, 肝細胞癌の症例についての retrospective study において, 非A非B型輸血後肝炎が肝硬変症を経て肝細胞癌への進展を示唆する症例の報告はなされている¹²⁾.

本研究では, 肝線維症, 肝硬変症を外科的生検材料を用いて, B型肝炎群と非B型輸血後肝炎群で比較検討した. B型肝炎群では甲'または乙型肝硬変症だけであったが, 非B型輸血後肝炎群に

	肺	副腎	骨	リンパ節	その他
1	●				
2	●				
3	●				
4	●				
5	●				
6	●				
7	●				
8	●				
9	●	●			
10	●	●			
11	●			●	
12	●				●
13	●	●			●
14					●
15					●

図9 高分化型肝細胞癌の転移部位
(●：転移⊕)

	肺	副腎	骨	リンパ節	その他
低分化	●				●
	●			●	●
	●			●	●
	●		●	●	●
	●		●	●	●
	●	●		●	●
混在				●	
				●	

図10 低分化型、混在型肝細胞癌の転移部位
(●：転移⊕)

は乙'型肝硬変症、肝線維症も見られ、しかも1/4の症例が肝線維症であった。両群で脾重量も比較したが、非B型輸血後肝炎群ではB型肝炎群に比べて脾重量の増加を見た。脾重量が増加するためには、門脈圧亢進が長期間続く事が必要と考えられるが、今回の検索結果より、非B型輸血後肝炎はB型肝炎に比べて、急速に病変が進行する事なく、徐々に病変が進行し、門脈圧亢進症が長期間続いた可能性が示唆された。

非B型輸血後肝炎群には、アルコールに起因するF型肝硬変症は見られず、A型肝炎感染の既往

を調べるHA抗体価は測定されていないが、A型肝炎は重篤な肝障害を引き起こさない事より、この群の殆どの症例における肝変化は非A非B型輸血後肝炎に起因したと考えられる。以上を総合すると、今回検索した症例は少数例のために断定的には言い難いが、非A非B型輸血後肝炎はB型肝炎に比べて、病変が徐々に進行し、肝線維症になり易い様に思われた。

剖検例の検討は肝細胞癌を中心にして行った。B型肝炎例と非B型例における肝細胞癌を比較し、非B型例ではB型肝炎例に比べて低分化型肝細胞癌の発生率が高く、興味ある所見と考えられた。今後、外科的生検例と同様に輸血歴の有無も加え検索する事により、非A非B型輸血後肝炎から発生する肝細胞癌についても retrospective に検討し得ると考えられた。

肝細胞癌の転移についての研究は比較的多くなされている。今回の研究では、肉眼的には周囲に浸潤性発育を示す塊状型に、組織学的には低分化型に高率に転移を見、諸家の報告¹³⁾¹⁴⁾に一致する所見を得た。とくに、低分化型肝細胞癌では全例で転移が起こり、しかも広範囲であった事は、低分化型肝細胞癌の予後が非常に悪い事を裏付ける所見であった。

おわりに

非A非B型肝炎の転帰については、今だ明らかにされておらず、臨床的な prospective study は非A非B型肝炎の発見が最近のため不十分である。非A非B型肝炎の抗原・抗体系が確立していない以上、詳細に臨床所見をとらえ、retrospective に非B型慢性肝疾患を病理学的に分析する事は、非A非B型肝炎の転帰について何らかの示唆を与え得ると考える。

文 献

- 1) Yamagiwa, K.: Zur kenntnis des primären parenchymatösen Leberkarzinoms (Hepatoma): Virchows Arch., 206, 437~467, 1911.
- 2) 長与又郎: 肝硬変: 日病会誌, 4, 31~72, 1914.

- 3) 三宅 仁：肝臓の病理——肝硬変症を中心として：日病会誌，**49**，582～632，1960.
- 4) Roholm, K. & Iuersen, P.: Changes in the liver in acute epidemic hepatitis (catarrhal jaundice) based on aspiration biopsies: Acta path. et microbiol. Scandinav., **16**, 427, 1939.
- 5) 天野重安，他：流行性肝炎から肝硬変へ：総合医学，**9**，230～242，1952.
- 6) Yoshida, T.: Über die Histogenese des experimentellen malignen Hepatoms (Leberzellen krebs) durch o-amidoazotoluol, zugleich ein Beitrag zur Frage der formativen Reizung Virchows.: Gann, **36**, 9～38, 1942.
- 7) Prince, A.M., et al.: Long-incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis-B virus.: Lancet, **1**, 241, 1974.
- 8) 臨床・病理，原発性肝癌取扱い規約：日本肝癌研究会，金原出版，1983.
- 9) Rakela, J. & Redeker, A.G.: Chronic liver disease after acute non-A, non-B viral hepatitis.: Gastroenterology, **77**, 1200～1202, 1979.
- 10) Koretz, R.L. Stone, O. & Gitnick, G.L.: The long-term course of non-A, non-B post-transfusion hepatitis.: Gastroenterology, **79**, 893～898, 1980.
- 11) 原田英治，他：非A非B型輸血後肝炎より肝硬変に進展した1例：肝臓，**24**，1026～1031，1983.
- 12) 滝沢研道，他：非A非B型慢性肝疾患における輸血歴の意義について：日消誌，**79**，46～54，1982.
- 13) 森 亘：ヘパトーマの転移に関する研究，特に肝硬変との関係について：日病会誌，**45**，224～236，1956.
- 14) 山口龍介：原発性肝癌の病理形態学的研究——肝細胞癌の転移について：久留米医学会誌，**41**，947～970，1978.

図1 結節型．肝門部直上に結節状の癌腫を見る．

図2 塊状型．1個の癌腫が右葉を広範囲に占居している．

図3 びまん型．小さい腫瘍結節が肝全体に見られる．

図6 高分化型肝細胞癌．腺腔様構造の形成．
(H. E. ×100)

図4 図3の拡大．周囲の偽小葉との区別が難かしい腫瘍結節が多数存在する．

図7 低分化型肝細胞癌．腫瘍細胞の充実性発育を見る．
(H. E. ×200)

図5 高分化型肝細胞癌．腫瘍細胞の索状配列と胆栓（矢印）形成．
(H. E. ×200)

図8 低分化型肝細胞癌．腫瘍細胞は著明な異型性を示す．
(H. E. ×200)