

## 病理診断アトラス (9)

## 肝・胆道系 2: 肝疾患の病理診断

東京女子医科大学消化器病センター内科

ハシモト エツコ  
橋本 悦子

(受理 平成 18 年 9 月 4 日)

Atlas of Diagnostic Pathology (9)  
Hepatobiliary System 2: Liver Biopsy Interpretation

Etsuko HASHIMOTO

Department of Internal Medicine, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University

Liver biopsy is the basic tool to diagnose and evaluate the severity of liver disease. For chronic liver diseases, knowing the stage of liver fibrosis is essential to determine the prognosis and make appropriate treatment decisions. Liver biopsy is currently the gold standard for assessing liver fibrosis; however, the method is invasive. The interpretation of a liver biopsy demands an experienced liver pathologist, and even clinicians are required to understand the reports of liver biopsies. To avoid preconceptions, pathologists should study liver slides before any clinical information is obtained. In all instances, a morphologic diagnosis should be made first. By definition, a diagnosis should not be changed because of subsequent biochemical, clinical, or other non-morphologic information. Proper morphological assessment of liver biopsy specimens must include the following individually examined features: portal tract which includes portal vein, hepatic arteriole, intra-lobular bile duct, inflammatory cells, fibrosis, limiting plate and parenchyma which includes hepatocytes, inflammatory cells, necroses, fibrosis, sinusoids, and central veins. The final morphological diagnosis is made after the evaluation of these morphological assessments.

**Key words:** pathology of the liver, chronic hepatitis, cholangitis, steatohepatitis, cirrhosis

## はじめに

肝疾患の病理診断は、肝疾患の診断と重症度判断の gold standard となる。特に、肝移植後の拒絶反応、graft-versus-host disease (GVHD) 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) などは、病理診断のみで診断可能である。また、慢性肝疾患の予後や治療法は、線維化の重症度で規定されるが、肝線維化を最も正確に診断できる検査法は、肝病理診断である。肝病理診断は、肝生検によって得られた組織によって診断される。肝生検は、侵襲のある検査であるので、臨床医は、肝生検を安全に施行するため、その適応や禁忌を判断し、合併症を理解することが重要である。本稿では、肝病理診断に関して概説する。

## 1. 肝病理診断

肝病理診断は、まず、臨床データを伏せて肝組織の病理診断を行い、次に臨床データを加味して総合診断を行う<sup>1)~6)</sup>。臨床所見より最終診断が病理診断と一致しなくても、病理診断を変更する必要はない。肝病理診断、臨床診断を併記し、その後、最終診断を記載する。

一般に行われている肝組織の染色法は施設によって異なるが、ヘマトキシリン・エオジン染色が基本で、さらに線維染色の鍍銀染色(細網線維染色)あるいはマロリー染色(膠原線維染色)を行う。そして、必要に応じて、鉄染色、銅染色、消化PAS染色、弾性線維染色などの特殊染色や免疫染色を追加する。

肝組織の観察は、まず、対物レンズを2~4倍の弱拡大として、肝組織の小葉構造を観察する。肝小葉は、規則性をもって門脈域と中心静脈が配列している。門脈域は、門脈、胆管、肝動脈で構成され、肝実質は、肝細胞、中心静脈、類洞で構成されている。門脈域から、肝細胞は1層の索状配列をして、伴走する類洞が中心静脈に注ぐ。類洞は、Disse腔、Kupffer細胞、血管内皮細胞、伊東細胞などから構成される。

弱拡大では、門脈域と中心静脈を確認し(図1-A)、分布が規則的であるか、線維化の有無、類洞拡大、肝細胞の壊死、炎症性細胞浸潤、肝細胞素を検討する。そして、次第に倍率を上げて、線維化、肝細胞の変化、炎症性細胞浸潤、胆管の微細な変化を診断する(図1-B)。なお、肝実質の変化では、壊死・炎症性変化、肝細胞の封入体や沈着(脂肪や銅や鉄など)に関して、その部位を〔門脈の周囲(zone 1)、その外側(zone 2)、中心静脈域(zone 3)]確認し記載する。

## 2. 肝病理所見

### 1) 線維化

肝線維化は、線維染色の鍍銀染色やマロリー染色で診断する。正常肝では、門脈域にわずかな線維を認めるのみである。

弱拡大で、門脈域の線維性拡大、bridging fibrosis(門脈域-門脈域、門脈域-中心静脈域、中心静脈域-中心静脈域)、中心静脈域周囲の線維化、広範な線維化、pericellular fibrosis、肝硬変などを診断する。ウイルス性慢性肝炎や自己免疫性肝炎では門脈域からの線維の拡大伸張が特徴である(図2)。

一方、アルコール性肝障害、NASH、うっ血肝では中心静脈域から線維の進展を認め、pericellular fibrosisが特徴である(図3)。線維化が進行し、再生結節を形成したものを肝硬変と呼び、肝疾患の終末像である(図4)。

### 2) 肝細胞の再生

肝細胞の再生は、肝細胞素の多層化、周囲に対する圧排性の増生、小型肝細胞の集団などで診断される。再生結節とは、肝小葉の規則性の消失した肝細胞の円形の集塊で、周囲に線維を伴う場合には肝硬変と診断される。

### 3) 肝細胞壊死

肝細胞の壊死には、小さいものから広範なものまでである(図5)。それぞれ、肝細胞壊死の種類と部位〔門脈の周囲(zone 1)、その外側(zone 2)、中心静

脈域(zone 3)]を診断する。

Single cell necrosisでは、1個の肝細胞が好酸性に濃染し、核も凝縮する。これが断片化したものをアポプトテイク体と呼ぶ。さらに巣状壊死(spottyあるいはfocal necrosis)は、肝細胞数個の壊死で、リンパ球やマクロファージなどの炎症性細胞浸潤が集簇している。これらの比較的小さな壊死は、肝実質にびまん性に散在することが多い。

Bridging necrosisは門脈域と門脈域、あるいは門脈域と中心静脈域、中心静脈域と中心静脈域を結ぶ壊死で、重症急性肝炎やウイルス性慢性肝炎の急性増悪や自己免疫性肝炎で認める。帯状壊死(zonal necrosis)は、肝小葉の決まったzoneを中心に壊死をみとめるもので、zone 1 necrosisやzone 3 necrosisなどがあるzonal壊死では肝小葉中心部のzone 3の脱落壊死の頻度が高い、さらに壊死が広範になると、癒合性壊死(confluent necrosis)となる。重症の薬剤性肝障害や重症急性肝炎、重症自己免疫性肝炎で認める。劇症肝炎では、亜広範壊死(submassive necrosis)や肝実質のほとんどが脱落壊死する広範性肝壊死(massive necrosis)を呈する。

Piecemeal necrosis(interface hepatitis)は、門脈域周囲の限界板部での浸潤リンパ球による壊死で、ウイルス性慢性肝炎や自己免疫性肝炎の活動性を診断する重要な指標である。

### 4) 炎症性細胞浸潤

炎症性細胞浸潤は、門脈域、肝実質などの細胞浸潤の部位と構成細胞(リンパ球、好中球、好酸球、プラズマ細胞など)を同定する。ウイルス性肝障害ではリンパ球主体の炎症性細胞浸潤が特徴で、急性肝炎では肝実質が主体、また、慢性肝炎では門脈域主

図1 肝の基本構造(正常)

A:小葉構造, B:門脈域(門脈, 肝動脈, 胆管からなる)。

図2 肝線維化

ウイルス性肝炎は門脈域から線維が拡大する(↓:bridging fibrosis)。

図3 脂肪性肝炎では中心静脈域から線維が拡大する(↓:pericellular fibrosis)。

図4 肝硬変

図5 肝細胞壊死

A:広汎壊死, 中心静脈周囲の脱落壊死。

B:single cell necrosis。

図6 脂肪肝

中心静脈域を中心に高度の脂肪沈着を認める。

図7 Mallory小体

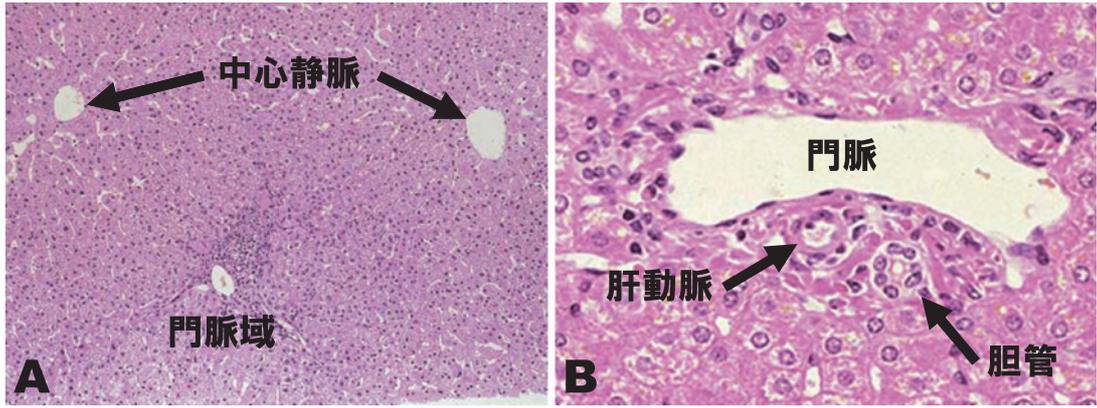


图 1

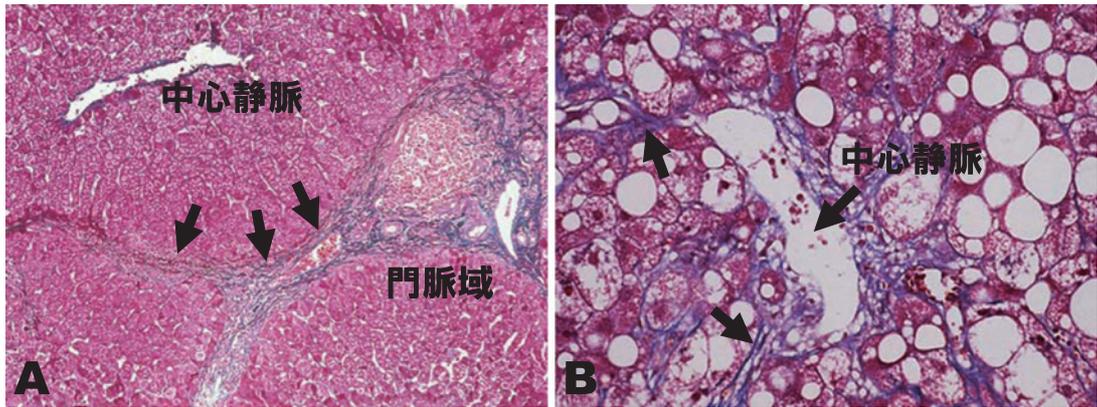


图 2

图 3

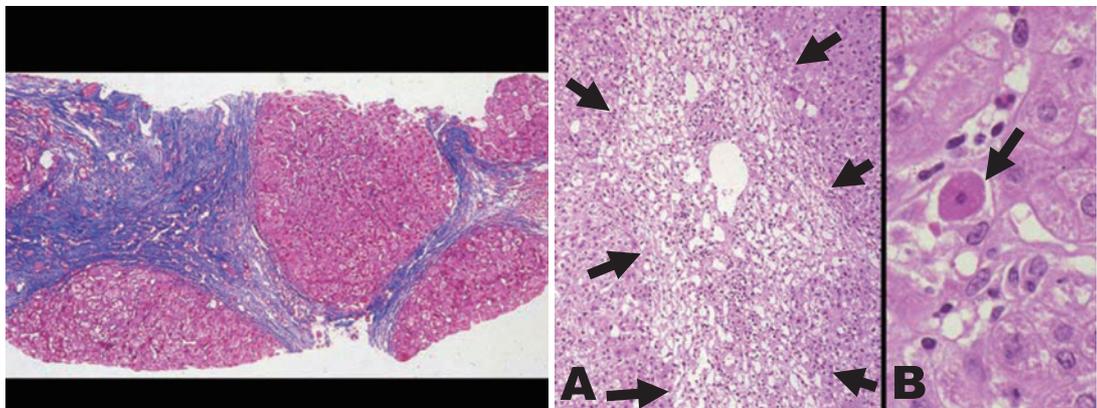


图 4

图 5

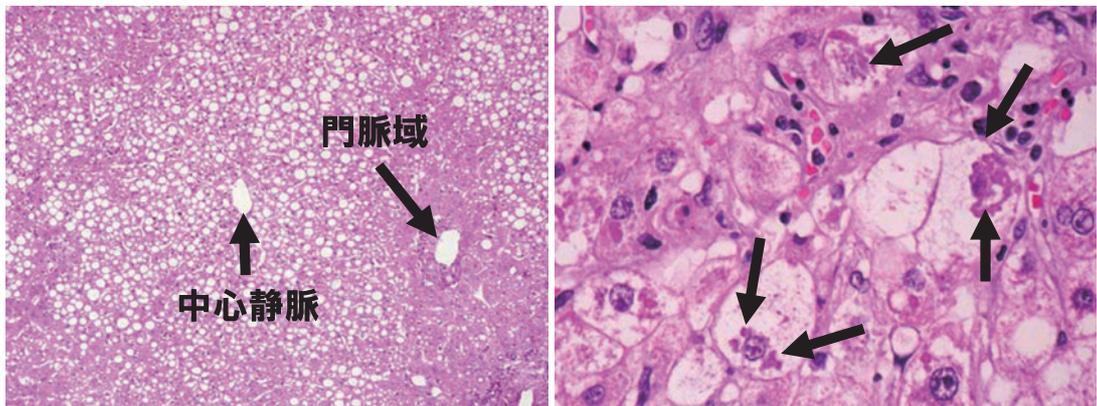


图 6

图 7

体の細胞浸潤を認める。自己免疫性肝炎では、プラズマ細胞が目立つ。一方、アルコール性肝炎やNASHでは、好中球主体の炎症性細胞浸潤が特徴で中心静脈域が炎症の中心である。

#### 5) 胆管障害

胆管障害は、炎症細胞浸潤の種類によって、リンパ球による胆管炎(C型慢性肝炎に特徴的)、肉芽腫による胆管炎(原発性胆汁性肝硬変に特徴的)、胆管周囲に同心円状の線維を伴う胆管炎(原発性硬化性胆管炎に特徴的)がある。胆管が破壊され消失すると胆汁性肝硬変に進行する。

#### 6) 肝細胞変性や沈着物質あるいは封入体

##### (1) 脂肪沈着

大脂肪滴、小脂肪滴が肝細胞質内に認められる(図6)。大脂肪滴は、核を偏在させるほどの大きなものを指し、それ以下の大きさであれば小脂肪滴である。肝細胞に大脂肪沈着をきたす疾患は、大きく、アルコール性肝障害と非アルコール性脂肪性肝障害(NAFLD)(NAFLDは単純脂肪肝とNASHからなる)に分類され、いずれも肝硬変に進行する。小脂肪滴のみを呈する肝疾患は、ミトコンドリアの障害によることが多く重症である。急性妊娠脂肪肝、ライ症候群がある。

##### (2) Mallory 小体

Mallory 小体は、核を取り巻くリング状の濃染した馬蹄状の小体である(図7)。アルコール性肝炎、NASHでは、中心静脈周囲に特徴的に認められ診断的価値が高い。その他、慢性黄疸(胆汁性肝硬変)では門脈域に接した肝細胞に認められ、肝細胞癌でも認める。

##### (3) ballooning 変性

肝細胞が風船状に膨化変性する。肝細胞壊死の1つの過程で、NASHの診断には重要な所見である。肝細胞質は正常の3~5倍に膨化するが、核は正常大である。

##### (4) 胆汁栓

黄疸は肝細胞質あるいはcanaliculiに胆汁栓として認められる。急性黄疸では中心静脈域、慢性黄疸では門脈域に接した肝細胞で胆汁栓を認める。

##### (5) 鉄・銅の沈着

過剰な鉄・銅は肝に蓄積され、褐色顆粒として認められる。鉄は、プルシアンブルー染色で青色に、銅結合蛋白は、銅染色で赤色に染色される。どちらも、門脈域周囲の肝細胞から徐々に蓄積する。

高度の鉄沈着は、ヘモクロマトーシスの特徴であ

る。アルコール性肝炎や進行した末期肝硬変では、肝細胞に鉄の沈着を認める。なお輸血や過剰の鉄が投与されたときは、Kupffer細胞に鉄が沈着する。

Wilson病では、肝臓に銅が沈着することが特徴であるが、銅染色では陰性例もあり診断に注意する。なお、Wilson病では、銅染色陰性でも肝組織の銅の測定では高値を示す。また、胆汁性肝硬変では、慢性の胆汁うっ滞により銅の排泄が障害をきたし、門脈周囲の肝細胞に銅の沈着を認める。

### 3. 肝疾患と肝組織所見の特徴

#### 1) 急性肝炎・慢性肝炎・肝硬変

急性肝炎では、肝実質の肝細胞の壊死炎症性変化が特徴である。慢性肝炎では門脈域の炎症性細胞浸潤が主体となる。piecemeal necrosis (interface hepatitis)や、focal necrosis, bridging necrosisが活動性を反映し、門脈域からの線維の伸展が病態の進行度を示す。慢性肝炎における線維の進行は、治療法の選択や予後予測の最も重要な指標である。

慢性肝炎の病理診断を定量的に評価するために、Knodell histological activity index が用いられる<sup>7)</sup>。

しかし、近年では、活動性(壊死・炎症性変化)をgrading (inactive : A0, mild : A1, moderate : A2, severe : A3)、線維の進行をstaging (fibrosisなし : F0, 門脈域のfibrosis : F1, bridging fibrosis : F2, 小葉構造の変化を伴うbridging fibrosis : F3, 肝硬変 : F4)として評価することが一般的である。病理診断所見を明記し、慢性肝炎の病因をB型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、自己免疫性などを並記する<sup>8)~12)</sup>。

#### 2) 脂肪性肝障害

脂肪性肝障害は、脂肪肝 (steatosis)、脂肪性肝炎 (steatohepatitis)、肝硬変と進行していく<sup>13)</sup>。疾患はアルコール性肝炎と非アルコール性脂肪性肝障害 (NAFLD)で、中心静脈周囲の肝細胞から障害され、同部位の肝細胞の脂肪沈着、ballooning 変性、Mallory 小体、好中球を主体とした炎症性細胞浸潤、pericellular fibrosisが特徴である。線維化も中心静脈域から進展していく。

#### 3) 原発性胆汁性肝硬変・原発性硬化性胆管炎

免疫学的機序による慢性胆管障害によって、原発性胆汁性肝硬変や原発性硬化性胆管炎では、胆管が破壊消失する。いずれも、胆汁性肝硬変へと進行していく。

原発性胆汁性肝硬変は、慢性非化膿性破壊性胆管炎が特徴で、小葉間胆管以下のレベル(顕微鏡レベ

ルの細い胆管)の胆管のみが障害される。ゆえに、画像診断で確認される太い胆管には異常を認めない。

一方、原発性硬化性胆管炎は、微細な胆管から総胆管まですべてのレベルの胆管が障害され、病理所見では、慢性線維性胆管炎が特徴である。なお、原発性硬化性胆管炎では、太い胆管も障害されるため、直接胆道造影検査で特徴的な所見を呈する。両疾患とも stage 1 (門脈域に病変がとどまるもの)、stage 2 (門脈周囲に病変が拡大)、stage 3 (bridging fibrosis)、stage 4 (肝硬変)と進行していく。stage 4 (肝硬変)では、ほとんどの胆管は消失している。

#### まとめ

肝病理診断、各肝疾患における病理所見の特徴を概説した。臨床医であっても、肝組織を正確に理解し肝疾患の診断治療にあたる必要がある。

#### 文 献

- 1) **Scheuer PJ, Lefkowitz JH**: Liver Biopsy Interpretation 6th ed. Harcourt Health Sciences, London (2000)
- 2) **MacSween RNM, Anthony PP, Burt Portmanm et al**: Pathology of the Liver 4th ed. Churchill Livingstone, London (2002)
- 3) **Ludwig J, Batts KP**: Practical Liver Biopsy Interpretation Diagnostic Algorithms 2nd ed. ASCP Press, USA (1998)
- 4) **Kanel GC, Korula J**: Atlas of Liver Pathology. WB Sanders, USA (1992)
- 5) **Snover DC**: Biopsy Diagnosis of Liver Disease, Williams & Wilkins, USA (1992)
- 6) **橋本悦子**: 5. 腹腔鏡と肝生検. 「肝臓病学」(井廻道夫ほか編), pp121-127, 朝倉書店, 東京 (2006)
- 7) **Knodell RG, Ishak KG, Black WC et al**: Formulation and application of numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* **1**: 431-465, 1981
- 8) **Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH**: Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* **19**: 1513-1520, 1994
- 9) **Ludwig J**: Terminology of chronic hepatitis, hepatic allograft rejection, and nodular lesions of the liver: summary of recommendations developed by an International Working Party, supported by the World Congresses of Gastroenterology, Los Angeles 1994. *Am J Gastroenterol* **89**: S177-S181, 1994
- 10) **International Working Party Report**: Terminology of Chronic hepatitis. *Am J Gastroenterol* **90**: 181-189, 1995
- 11) **市田文弘**: 慢性肝炎の新しい肝組織診断基準. 第18回犬山シンポジウム記録. pp38-41, 中外医学社, 東京 (1994)
- 12) **橋本悦子**: ウイルス性肝炎の肝組織診断. 診断と治療 **92**: 1868-1871, 2004
- 13) **橋本悦子**: NASH. 消化器の臨床 **9**: 233-243, 2006