

## 最終講義

肝臓病理 40年の経験から見えてきたこと  
—病理形態学の限界とパラダイムシフトの必要性—

東京女子医科大学八千代医療センター病理診断科

ナカノ マサユキ  
中野 雅行

(受理 平成22年6月2日)

## Lecture

Some Suggestions from 40 Years of Experience as a Hepatopathologist:  
Limits of Morphology and the Need for a Paradigm Shift

Masayuki NAKANO

Division of Pathology, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center

Looking back at the 40 years I have studied pathology, I have noticed that there are many matters which are difficult to understand based on common sense. It may be due to differences in diagnostic criteria, change in status of the diseases associated with progress in therapy, or limits in histopathology against the early stage of disease.

My conclusion, therefore, is that we should keep in mind the importance of a "paradigm shift".

**Key words:** progression of medicine, limit of morphology, paradigm shift

## はじめに

現代医学、医療の進歩は遺伝子診断から臓器移植など目覚ましいものがある。医学・医療の歴史は感染症や麻酔など試行錯誤の経験の積み重ねで出来上がってきた。現代に生きる我々は、先人が経験した事柄を体系だてて整理して出来上がった医学・医療体系を、真実として受け入れ、理解し自分の知識とする努力をしてきた。教科書で教えられたことからは歴史の篩いにかけて研ぎ澄まされた科学的真実であると信じてきた。先人が決めた基準をもとに毎日の診断・診療を行ってきた。私たちも医学部を卒業して40年の診断・治療を経験し自分なりに病気を考える余裕を持つことが出来るようになってきた。私は肝臓病理という狭い世界であるが、教科書に書かれていることがらと自分の経験から考える病気との間にしっくりこないことがあることに気が付いた。考え方を変えなければつじつまが合わないことがある。そのようなことがいろんな分野で多々あ

るのではないかということをご皆さんに知っていただきたいというのがこの講義の目的である。

ここでは肝炎、肝硬変、肝細胞癌という肝臓病理の基本的疾患において既成の知識ではおさまりにくいことがらがあることを示して、新しい考え方(パラダイムシフト)が必要であることを強調する。

## 1. 肝炎、特にアルコール性肝炎からみた炎症の診断基準に関すること

炎症は病理総論(細胞病理学、形態病理学)で習う重要な基礎的病変である。種々の原因で細胞あるいは組織が障害されて、障害細胞から発せられた化学物質(ケミカルメディエーター)によって引き起こされる組織反応である。障害細胞の変性・壊死、近傍の血管の拡張、透過性の亢進、組織の浮腫、炎症細胞の集簇などが形態学的変化である。組織診断はこれらの変化の総合でつけられる。なかでも炎症細胞浸潤は重要所見である。

アルコール性肝疾患は歴史的に欧米で研究が進め

られ、欧米の診断基準が本邦で流用されてきた。アルコール硝子体と多核好中球浸潤が必須所見とみなされてきた。本邦の患者ではこの所見を満たす症例は5%前後であり欧米の頻度に比べると5~8分の1程度である。本邦の飲酒家では脂肪化と肝細胞周囲の線維化が主な所見であり、金沢医科大学のグループからアルコール性肝線維症などという欧米にない疾患グループが報告された<sup>12)</sup>。日本人は特殊かと考えられたが、アルコールの動物実験による肝硬変の発生で炎症(多核好中球の浸潤があまりない)を経ないで線維化から肝硬変が認められたという論文<sup>3)</sup>が提出され、日本のアルコール性肝線維症もそのような疾患であるとみなされ日本でのアルコール性肝障害、肝線維化の研究が発達した。アルコール性肝炎とアルコール性肝線維症が別々の疾患群と考えられていたが、金沢医科大学の症例をアメリカの病理医が診断した結果、日本での診断と異なりアルコール性肝炎が高い頻度で診断された。この原因を追究する検討会が日米の研究者で行われ、アメリカの病理医(Prof. Galambos)の診断基準が我々の基準と異なっていたことが明らかとなった<sup>4)</sup>。炎症には細胞性の反応による炎症と無細胞性の反応による炎症があり、障害肝細胞の周囲に macromolecule (glycose aminoglycan, など) が沈着するのも一つの炎症であるという考え方があることが示された<sup>5)</sup>。肝細胞周囲の線維化もコラーゲンの沈着であり炎症の所見とするものであった。Prof. Galambos はアメリカのアルコール性肝障害の研究の大家でありこの診断基準を尊重する必要がある。

ここで分かることは診断基準が変わればある所見の診断が変わるということで、「診断基準」が重要であるが、これが国あるいは病理医によって異なるということである。もちろん、診断基準がその病変の理解あるいは解釈に納得できるものでなければならぬが、そのような重要なことがらでもまだ基準が一般化されていないところがあるということである。

**2. 肝硬変, 甲型肝炎とされているものの中に真の肝硬変でない再生途中段階の変化が肝硬変と誤診されている**

甲型肝炎とといっても、ある年代から下の若い人たちに通用しないことがあるようで、この診断名も過去のものとなってしまっているのが現状のようである。とりあえず古い病理の教科書では肝硬変を甲型、乙型(長与の分類)あるいは甲型、甲'型、乙型、

乙'型(長与・三宅の分類)<sup>6)</sup>があり、その甲型肝炎硬変である。肝硬変は種々の肝疾患の終末像と考えられ、肝細胞の再生結節(偽小葉)とそれを取り巻く線維隔壁からなる組織像である。甲型は壊死後性肝硬変で偽小葉が小さく、幅の広い線維隔壁が特徴的であり、乙型は炎症後性肝硬変で偽小葉が大きく、隔壁が狭いのが特徴である。線維隔壁に弾性線維が甲型ではほとんどなく、乙型では多いという差があると教科書には記載されている。終末病変の肝硬変で、線維隔壁に古い線維化であることを示す弾性線維がないことに疑問を持たなかったことが不思議であるが、あの時代には弾性線維の意味が良く理解されていなかったということであろう。

昭和大学藤が丘病院の与芝先生との共同研究で劇症肝炎からの回復途中で肝生検が行われた症例でみると(図1)、劇症肝炎の広汎壊死に肝細胞の再生が生じると、この再生結節が幅の広い間質に点在すると甲型肝炎硬変と言われている組織像と同じ状態である。治療がうまく行くと再生結節は融合し、間質は結節の間に存在するが経過に伴って消失し、完全に回復すると跡形もなく肝細胞の実質だけの組織像となる。過去ではウイルスの排除が不完全で回復途中で死亡し、解剖すると先述の塊状壊死の中の再生結節の状態の肝臓をみることになる(図2,3)。甲型肝炎硬変と診断されていたものである。肝硬変は肝疾患の終末像という定義から、回復途中の再生結節が広汎壊死の中に存在するものを肝硬変と呼ぶのは間違っている。壊死後性再生結節肝というのがふさわしい診断名と考える。

肝疾患の治療の進歩により疾患の全貌が見えるようになり診断名の対応、変更が必要となったものである。

**3. 肝細胞癌, 早期肝細胞癌の診断: 特に超早期肝細胞癌の診断に関する, 既往の形態学の限界について**

肝細胞癌の研究・病理組織診断は1970年代には剖検例が主であった。腫瘍は大きな結節で被膜を有し周囲の肝組織を圧迫する。組織像は核も細胞も大きく、細胞異型、構造異型が著しいというのが特徴であった。1980年代には肝臓外科の発達に伴って手術症例が対象となり、腫瘍も小形化した。腫瘍が小形であるということで肝癌の早期と考えられた。しかし、組織像にはそれほどの変化はなく同様の細胞異型、構造異型が認められた。それが、1980年代後半になると直径が2cm前後となり、結節の境界が

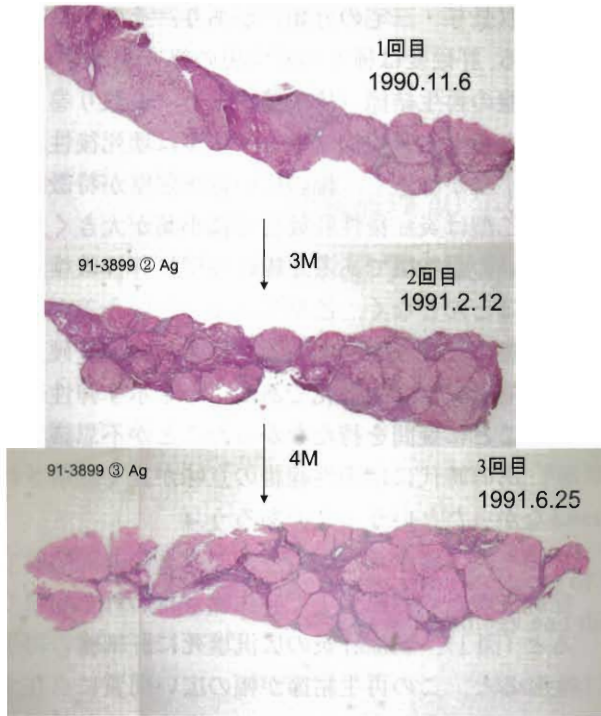


図 1

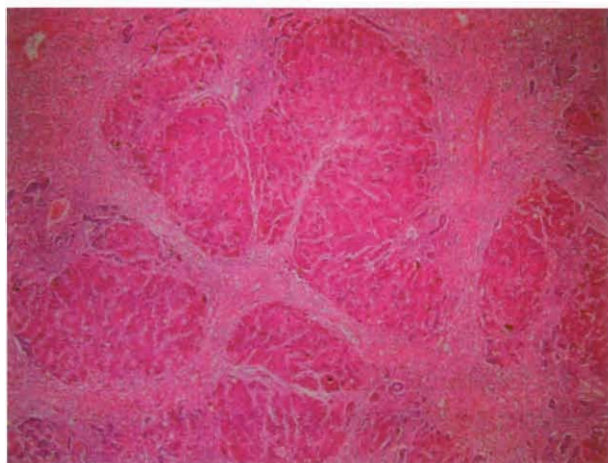


図 2



図 3

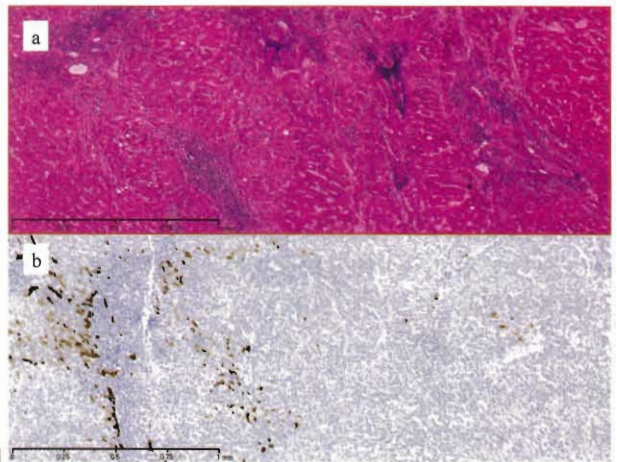


図 4

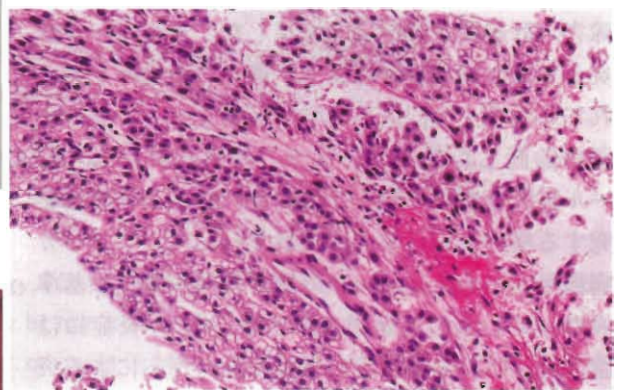


図 5

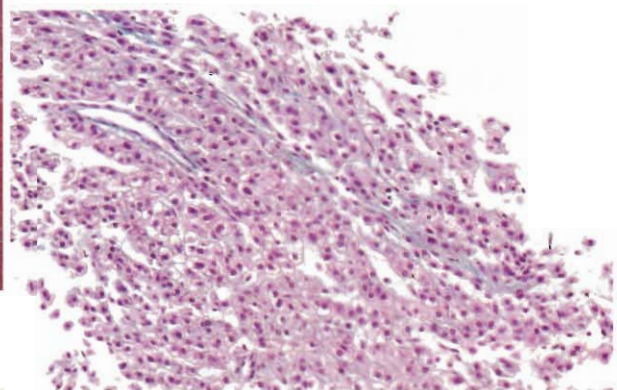


図 6

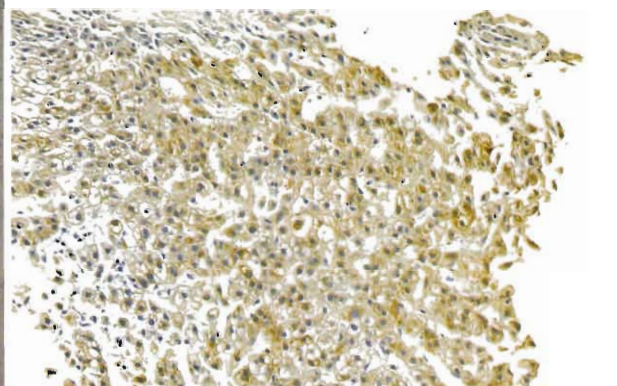


図 7



不明瞭である今までとは異なった結節が手術されるようになった。この結節は被膜がなく細胞異型が乏しいので組織診断が施設、病理医によりまちまちで腺腫様過形成、異型腺腫様過形成結節と診断されたり<sup>7)</sup>、門脈域や肝硬変隔壁への浸潤を認め早期肝細胞癌と診断された<sup>8)9)</sup>。結節内に既存の肝組織構造が残存し、門脈域(間質)浸潤が早期肝細胞癌の診断基準とみなされるようになって、早期肝細胞癌の診断が安定した<sup>10)~12)</sup>。このころの臨床画像診断は門脈、肝動脈の血流の変化(乏血)を基に行われた。Dysplasiaを経て早期肝細胞癌が発生するという多段階発癌のモデルとされた<sup>13)</sup>。近年は、肝細胞の取り込みが癌細胞になると欠如するという造影剤MRIの診断法(EOB)が開発され、直径5mm前後の結節が診断され、生検あるいは切除標本として病理に提出されるようになった。門脈域浸潤も不明瞭、細胞異型も不明瞭で今までの組織診断基準では“肝細胞癌”と診断できない組織像が癌かどうか問題とされるようになった。韓国の病理医から慢性肝障害のときに認められる ductular reaction という門脈域周囲の細胆管の増生が癌で減少、消失するのでそれを目標に早期肝細胞癌と診断する方法が報告された<sup>14)</sup>。EOB-MRI でみとめられた病変でこの ductu-

lar reaction 減少の所見から早期肝細胞癌の可能性があると診断される症例も経験されるようになった(図4)。我々は、早期肝細胞癌における癌細胞の間質浸潤に matrix-mettaroproteinase-1 (MMP-1) が関与していることを報告した<sup>15)</sup>。この酵素の免疫染色をすれば細胞異型が乏しかったり、ductular reactionの所見が認められなくとも早期肝細胞癌の診断ができることを経験している(図5~7)。

これは、今までの病理組織診断で癌は細胞異型(CAT)、構造異型(SAT)が重要所見としてきたが、この診断基準にも限界があること、今後は形態以外の何らかの癌の診断根拠を開発する必要があることを意味している。

#### おわりに

肝疾患の炎症、肝硬変、肝細胞癌で病理組織診断の不確定さ、治療の進歩に伴う病態の理解の進歩、それにあう診断名の必要性、癌の組織診断における形態学の限界について述べた。現代医学は確立・不動の状態ではないということを常に念頭において診断、研究を進めることが大切であることを理解していただきたい。

#### 文 献

- 1) Popper H, Lieber CS: Histogenesis of alcoholic fibrosis and cirrhosis in the baboon. *Am J Pathol* **98**: 695-716, 1980
- 2) 根井仁一, 高田 昭: アルコール性肝障害の臨床病理学的検討. *臨と研* **54**: 3973-3980, 1977
- 3) Takada A, Nei J, Matsuda Y et al: Clinicopathological study of alcoholic fibrosis. *Am J Gastroenterology* **77**: 660-666, 1982
- 4) Takada A, Galambos JT: Diagnosis of alcoholic liver diseases: An international conference. *Gastroenterologia Japonica* **25** (Supl 1): 1-53, 1990
- 5) Galambos JT, Shapira R: Natural history of alcoholic hepatitis. IV Glycosaminoglycans and collagen in the hepatic connective tissue. *J Clinical Investigation* **52**: 2952-2962, 1973
- 6) 三宅 仁: 肝臓の病理—肝硬変症を中心として—. *日病会誌* **42**: 589-632, 1960
- 7) Sakamoto M, Hirohashi S: Natural history and prognosis of adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma: multi-institutional analysis of 53 nodules followed up for more than 6 months and 141 patients with single early hepatocellular carcinoma treated by surgical resection or percutaneous ethanol injection. *Jpn J Clin Oncol* **28**: 604-608, 1998
- 8) 中野雅行, 斎藤明子, 高崎 健ほか: 初期肝細胞癌の発育・進展の病理. *肝臓* **31**: 754-762, 1990
- 9) Nakano M, Saito A, Yamamoto M et al: Stromal and blood vessel wall invasion in well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Liver* **17**: 41-46, 1997
- 10) 中野雅行: 早期肝細胞癌. 『腫瘍病理鑑別診断アト

#### 図1 劇症肝炎からの回復過程

3回の肝生検(鍍銀染色): 初回の生検では広汎な壊死を認める。2回目の生検では小結節性肝硬変のように見えるが3回目の生検では結節が大きくなり部分的に癒合し結節性が失われかなり回復している。

図2 劇症肝炎の広汎壊死の中の再生結節, 剖検例(HE染色)  
この再生結節が肝硬変の偽小葉のようにみえる。

図3 図2のビクトリアブルー染色

再生結節の間には古い線維隔壁(弾性線維を伴う線維隔壁)はない。既存の線維組織が再生結節に圧迫されて隔壁様に見えるだけである。

図4

a: 早期肝細胞癌のビクトリアブルー・HE染色。図の右側が癌の部分で間質浸潤が認められる。

b: 図aのCK7免疫染色。図右側の癌部は胆管および門脈域周囲の増生細胆管が消失し、左の非癌部には胆管と増生細胆管(ductular reaction)が認められる。

図5 早期肝細胞癌の生検組織片(HE染色)

HE染色標本では実質細胞のみの組織片で癌の確定診断困難である。

図6 図5のビクトリアブルー染色

細胞の間に弾性線維を少量認め間質浸潤らしい所見があり、早期肝細胞癌が考えられるが、確定は困難である。

図7 図5のMMP-1免疫染色

細胞の胞体が陽性で早期肝細胞癌が強く示唆される。

- ラス 肝癌」(中沼安二, 坂元亨字編), pp30-35, 文光堂, 東京 (2010)
- 11) 中野雅行: 間質浸潤. 病理と臨 28 (臨増号): 164-165, 2010
- 12) **International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia**: Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 49: 658-664, 2009
- 13) **Matsui O**: Imaging of multistep human hepatocarcinogenesis by CT during intra-arterial contrast injection. *Interviology* 47: 271-276, 2004
- 14) **Park YN, Kojiro M, Di Tommaso L et al**: Ductular reaction is helpful in defining early stromal invasion, small hepatocellular carcinomas, and dysplastic nodules. *Cancer* 109: 915-923, 2007
- 15) **Okazaki I, Wada N, Nakano M et al**: Difference in gene expression for matrix metalloproteinase-1 between early and advanced hepatocellular carcinomas. *Hepatology* 25: 580-584, 1997

### 中野 雅行 教授 略 歴

1970年3月31日 千葉大学医学部卒業  
 1970年4月1日 千葉大学大学院医学研究科博士課程(病理系)入学  
 1974年3月25日 千葉大学大学院医学研究科博士課程(病理系)修了  
 1974年4月1日 国立習志野病院研究検査科  
 1975年4月1日 千葉大学医学部(病理学第一講座)助手  
 1977年2月1日 筑波大学講師基礎医学系(病理)  
 1979年4月1日 マウントサイナイ医科大学病理, Alcohol Research & Treatment Center  
 1982年9月1日 信州大学医学部(病理学第一講座)助教授  
 1987年6月1日 東京都立衛生研究所(毒性部病理研究科長)  
 1989年6月1日 千葉大学真核微生物研究セン

ター(形態応答分野)助教授  
 1996年4月1日 千葉大学医学部附属病院病理部長  
 2000年4月1日 国立水戸病院研究検査科長  
 2001年7月1日 国立千葉病院研究検査科長  
 2004年4月1日 独立行政法人国立病院機構 千葉医療センター研究検査科長  
 2008年4月1日 東京女子医大八千代医療センター教授(病理診断科長)  
 2010年4月1日 大船中央病院 病理科  
 現在にいたる。

### 学会活動等

日本病理学会評議員, 日本肝癌研究会幹事, 日本肝臓学会評議員, 日本肝臓学会東部会評議員, アルコール医学生物学会研究会運営委員, 肝癌症例検討会運営委員, 肝臓フォーラム(東部)運営委員  
 編集委員  
 Liver Cancer (肝癌症例検討会雑誌)