



に生彩を失っていった。しかし、冒頭に述べたような状況下で私共は今なお、肝硬変の表す多様な変容に対して“結節の大小”“間質幅の広狭”といった語句を用いざるを得ないのが現状である。

著者はこうした歴史的推移の中で、肝硬変が包摂する諸課題を再考するため、その組織像の実態を調査し、次のように検討した。

1. 肝硬変の組織像の再観察と正常肝からの変容の検討
2. 肝実質量と形態的特徴との関連性
3. 各組織型と臨床像(特に傷害の強さと臨床経過の中での)との相関性の検討

#### 材料と方法

##### 1. 材料

1967～1992年にわたる東京女子医科大学剖検資料より、病理組織診断上「肝硬変」とされた698症例を選出し、そのうち、肝癌合併例330例(47.3%)を除いた368症例を検討の対象とした。肝硬変と線維症との鑑別において組織診断上の意見が分かれる症例は不確定例(gray zone)として後述の基準で再選別し、最終的に観察集団を226例に限定した。

##### 2. 方法

臨床データにおける肝傷害の程度(magnitude)

をみる上でGOT, GPTの最大値(max GOT, max GPT), 全ビリルビン(max T-bil), アルカリフォスファターゼ(max ALP),  $\gamma$ -グロブリン(max  $\gamma$ -glb)の最大値を用いた。

観察方法は、肝実質率および肝細胞総量(THV)を概算するため、2段の作業を行った。第1段は描画装置PD-8(千代田社)を用いて組織標本上、約4cm<sup>2</sup>の範囲について実質-間質境界線をなぞり、間質野を黒く塗り潰して手動二値化画像を作成し、次に自動画像解析装置L-500(PIAS社)にて間質率を測定した。第2段は顕微鏡下400×でpoint counting methodを用いて実質結節辺縁部、中心部の二領域で肝細胞、類洞、Disse腔の区分比を求めた。肝細胞総量は肝重量と実質率(1-間質率)と辺縁部と中心部の平均肝細胞密度(区分比)の積と定義した。図1は上記二値化描図の示す種々のspectrumの全貌である。これらは線維化の殆ど加わっていない改築肝から高度の瘢痕化により肝実質が僅かしか残存していないものまで多様な変化を示している。

組織の観察項目は結節の大きさ(N-size), 結合組織の囲繞度, 実質の傷害退縮分画域(Sequella), 間質幅(Wd), 硬化度(ScI), 炎症細胞浸潤(Inf),

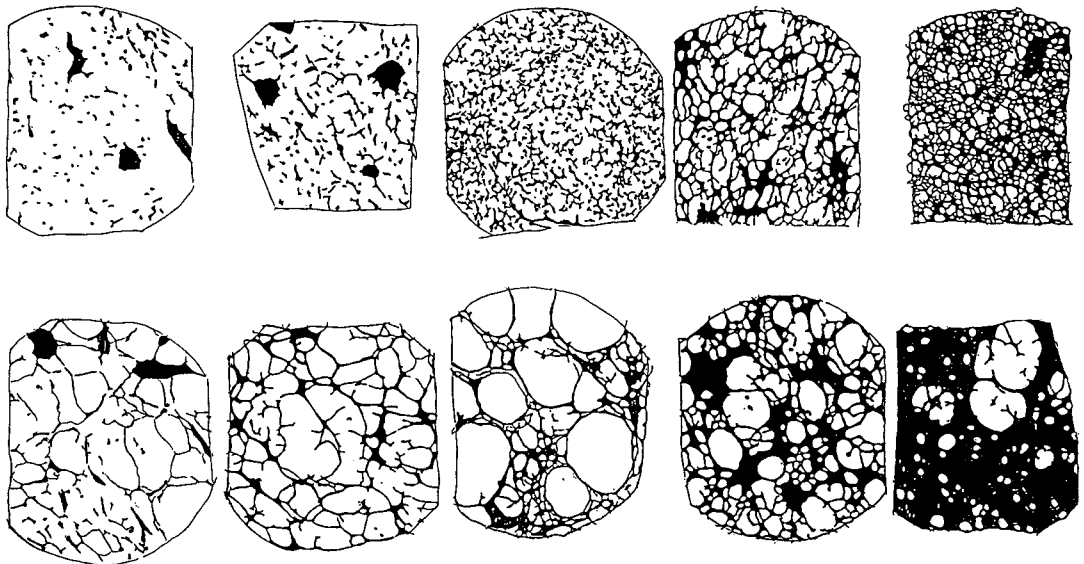


図1 肝硬変における肝実質分画の諸相：弱拡大観察下の手動二値化による実質(白部分)と間質(黒部分)のパターン像

類洞拡張 (Sinus), 脂肪化 (Fat) 等の程度を全症例を通覧したのち同一検者の目で5段階に分け1~5に評点を与えた。それに加え、長与一三宅分類<sup>10)11)</sup>を行った。

3. 症例の内訳

図2は観察症例の内訳である。年齢構成は2カ月~85歳に亙り、35歳以降より急増し、75歳以降は急減する。好発する罹病期は中壮年と言える。また、高齢側に傾く歪度 (skewness) を示す。性比は3:1だが、本学の剖検例の母集団の5:2を考慮すると実効比率は6:5となり、必ずしも男性に有意に多い訳ではない。既往歴では消化管疾患(21.6%)・肺炎患(21.2%)と肝炎(10.4%)・糖尿病(11.7%)の合併頻度が高かった。背景要因として、有意の飲酒歴(日本酒3合/日以上×5

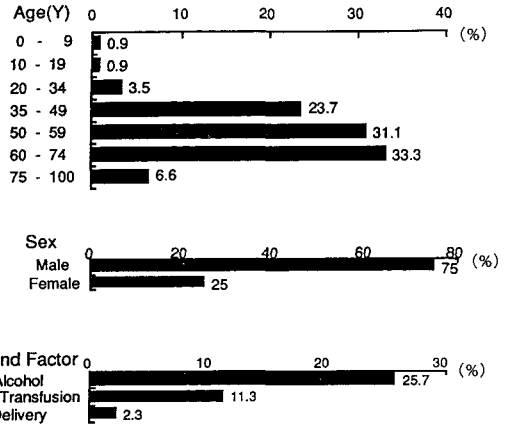


図2 症例の背景因子

a: 年齢構成, b: 性比, c: 背景要因の頻度図: 1人で複数の背景要因をもつ者は、個別にかぞえた。

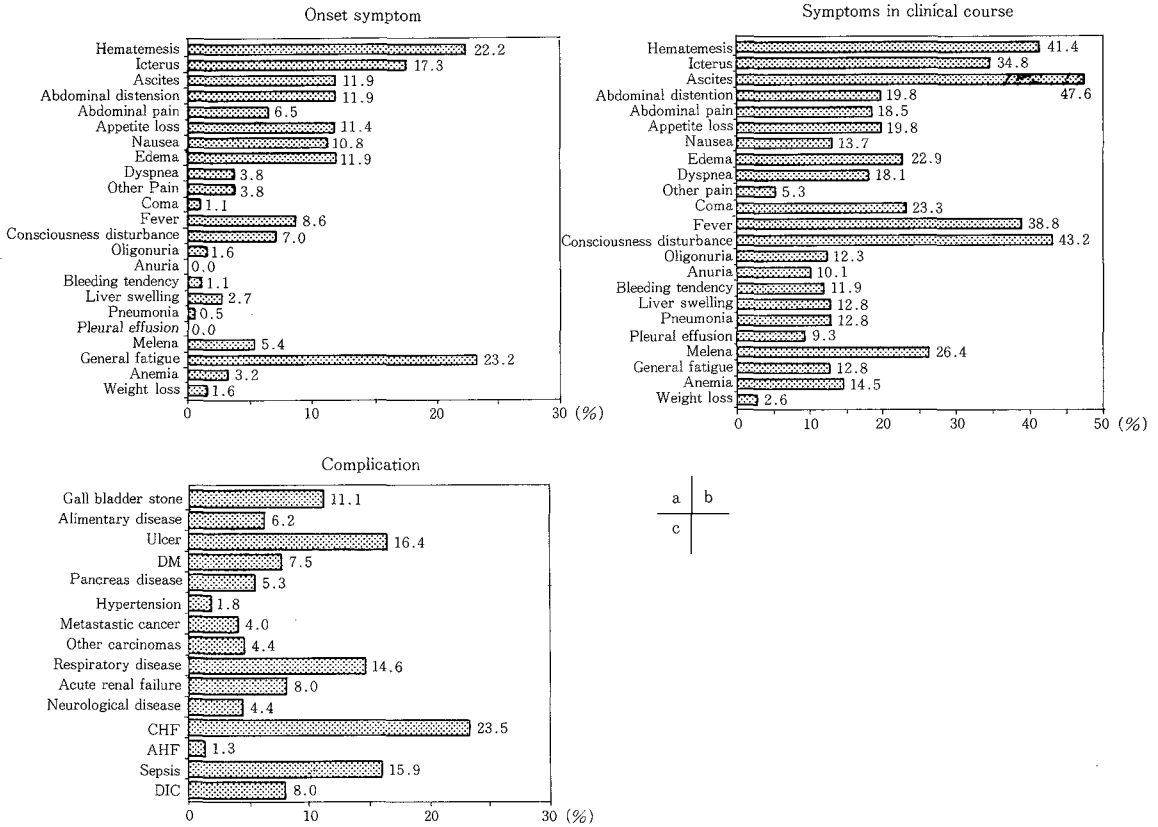


図3 本学剖検例における臨床症状および合併症の頻度

a: 初発症状の頻度, b: 中間期症状の頻度, c: 合併症の頻度。合併症では CHF (congestive heart failure) (23.5%), ulcer (16.4%), sepsis (15.9%) が多い。

年以上)のあるもの (Alc) 25.7%と輸血歴のあるもの11.3%であった。また、胃(20.3%), 食道を含む消化管 (30.2%) および脾 (12.3%) の手術既往歴を有する者が多かった。

臨床経過は、発症から診断までの期間 (pre-clinical term) は6カ月以内が81.4%を占め、他方5年以上は2%に満たない。診断から死亡までの期間 (clinical term) は、6カ月以内が48.9%で5年以上は10%に満たない。また全罹病期間は、少数の長期例 (5年以上が10.6%) を除けば、83.1%が40カ月 (3.3年) 未満に集約していた。なお、肝疾患の診断は腹腔鏡・肝生検法によるものを最優先し、以下腹部超音波検査またはCT等の臨床診断によった。

図3は初発、中間期の臨床症状および合併症の頻度である。初発症状では吐血 (22.2%) と黄疸 (17.3%) が頻度が高く、腹水、腹部膨満感、浮腫、食欲不振、吐気の順で各々10%以上の頻度であるのに対し、中間期の症状は多彩で、かつ各々初発時の倍近くの頻度を有している。主なものは腹水 (47.6%), 意識障害 (43.2%), 吐血 (41.4%), 発熱 (38.8%), 黄疸 (34.8%) である。

症例の主要な病因としては、Alc (25.4%), 慢性うっ血性心不全 (CHF) (7%) が挙げられる。手術歴 (operation) も単に輸血だけでなく、手術時の門脈循環低下による肝傷害の影響が無視できないため病因に含めた。また、胆道疾患や膵頭部癌が原因の胆汁うっ滞性肝硬変も4.4%含まれていた。古い症例では肝炎ウイルスの抗原、抗体の未確定例が多く、潜行例 (cryptogenic) (26.3%) を初めとし、それらの中にウイルス性肝炎からの改変例が多数含まれると推測される。日本住血吸虫症 (Schisto) や原発性胆汁性肝硬変 (PBC) も各2例含まれていた。これら特異的肝硬変は解析の種類に応じて別グループとした。

## 結 果

### 1. 組織パターンとその再編成

多数の組織パターンを観察し、二値化画像で類別すると、実質分画とその囲繞度が基準となり、図4のように分類された。これら類型を展望するには多層同心円の中央を正常肝とし、次層に gray

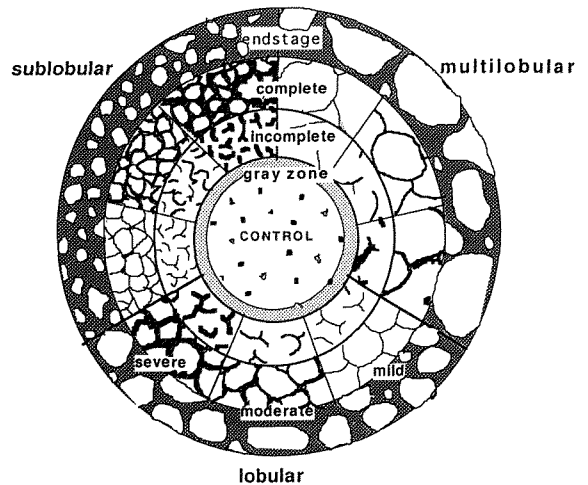


図4 実質分画と結合繊囲繞度による肝硬変の組織型分類 (W/B-pattern)

7組織型の症例数は M-i 10例, L-i 47例, S-i 13例, M-c 38例, L-c 12例, S-c 17例, E 89例であった。

zone を配し、その外層から複小葉性 (M), 小葉性 (L), 亜小葉性 (S) の3扇群に分け、更に囲繞度を不完全 (i), 完全 (c) の2層に分けるのが最適と思われた。またそれぞれを軽度 (mild), 中等度 (moderate), 高度 (severe) に区分し、更に第4層に結合繊増量例 (endstage: E) を配すと、正常肝と gray zone に21パターンを加え、合計23型が概観できる。ここで最内層の gray zone の症例については、静脈とグリソン鞘 (グ鞘) との結合を指標として、選別した。肝線維症や癆痕肝はこの基準を満たさないものが多く、逆に線維化は少なくとも小葉構造の構制が大幅に崩れているものは肝硬変とした。前者は21例でショックや大手術の既往を有するものが大半であるのに比し、後者は26例で、主に輸血後肝炎が示唆される例が少なかった。

こうして得られた組織パターンは、余りに数が多く煩雑でもあるため、線維化の程度を度外視して、M, L, Sの結節規模と i, cの結節囲繞度の組合せの6群にEを加え、M-i, L-i, S-i, M-c, L-c, S-c, Eの合計7カテゴリーに再編成し分類するのが実用的と思われた。これらの各カテゴリー中の症例数は全226例中 M-i 10例 (4.4%), L-i 47例 (20.8%), S-i 13例 (5.8%), M-c 38例 (16.8%),

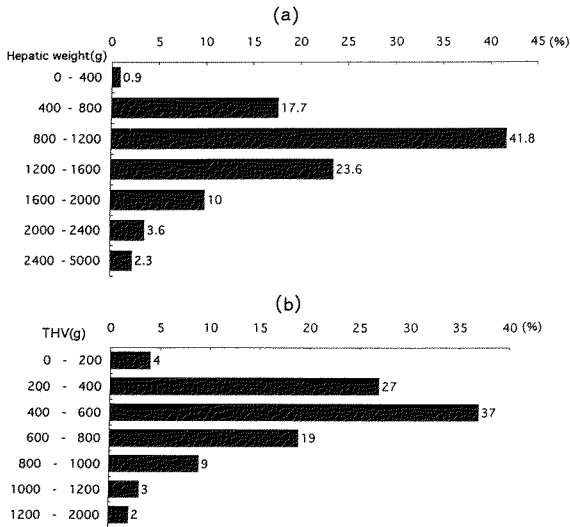


図5 肝重量と肝細胞総量 (THV) の分布. 両因子の年齢による補正は行っていない.  
 a: 肝重量の分布, 0-400gは0g以上400g未満を意味する. 以下同様. b: 肝細胞総量 (THV) の分布. 0-200は0g以上200g未満を意味する. 以下同様.

L-c 12例 (5.3%), S-c 17例 (7.5%), E 89例 (39.4%)であった. なお, 同一症例群の長与一三宅分類では, 甲型59例 (26.2%), 乙型128例 (56.6%), 乙'型24例 (10.4%)で残り15例 (6.8%)は fibrosis 例であった.

2. 剖検肝の組織内容の検討

傷害による肝実質の減少の程度と, 残余実質の生体の需要への対応の仕方を肝実質量からみることにする.

図5a, bは肝重量およびTHVの頻度図である. 肝重量は低値側への skewness を示し, 中央値は1,250gであるが生理的重量の範囲に納まる例が23%以上, 1,600gを超えるものが15%以上であり, 正常肝重量 (1,200g 前後)と比較しても傷害に対する肝実質の増生能の高さを示している. また, 800g未満が20%近くを占め, これらは殆ど終末期症例であった. THVは基本的に肝重量と同様の分布パターンを示した. 中央値は500gであっ

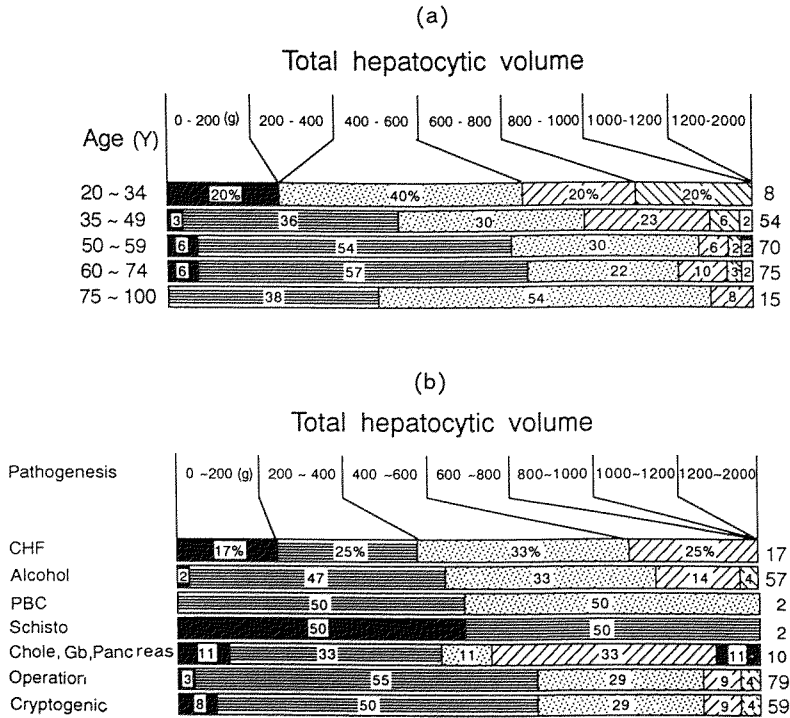


図6 肝細胞総量 (THV) の年齢層別および病因別クロス表  
 右端の数字は各段の症例数である.

a: 肝細胞総量 (THV) の年齢層別クロス表. b: 肝細胞総量 (THV) の病因別クロス表.

た。

図 6a, b は THV を年齢と病因種別で展開したクロス表である。20歳以下は症例数が少ないため省いてある。50歳未満と50～74歳層では THV に

関して対照的で、後者の方に退縮例が多いが、75歳以上ではむしろ等頻度性である。病因別では手術後例、膵胆道疾患例、潜行例において他に比し退縮例が軽度に少ないが大差はないと言える。

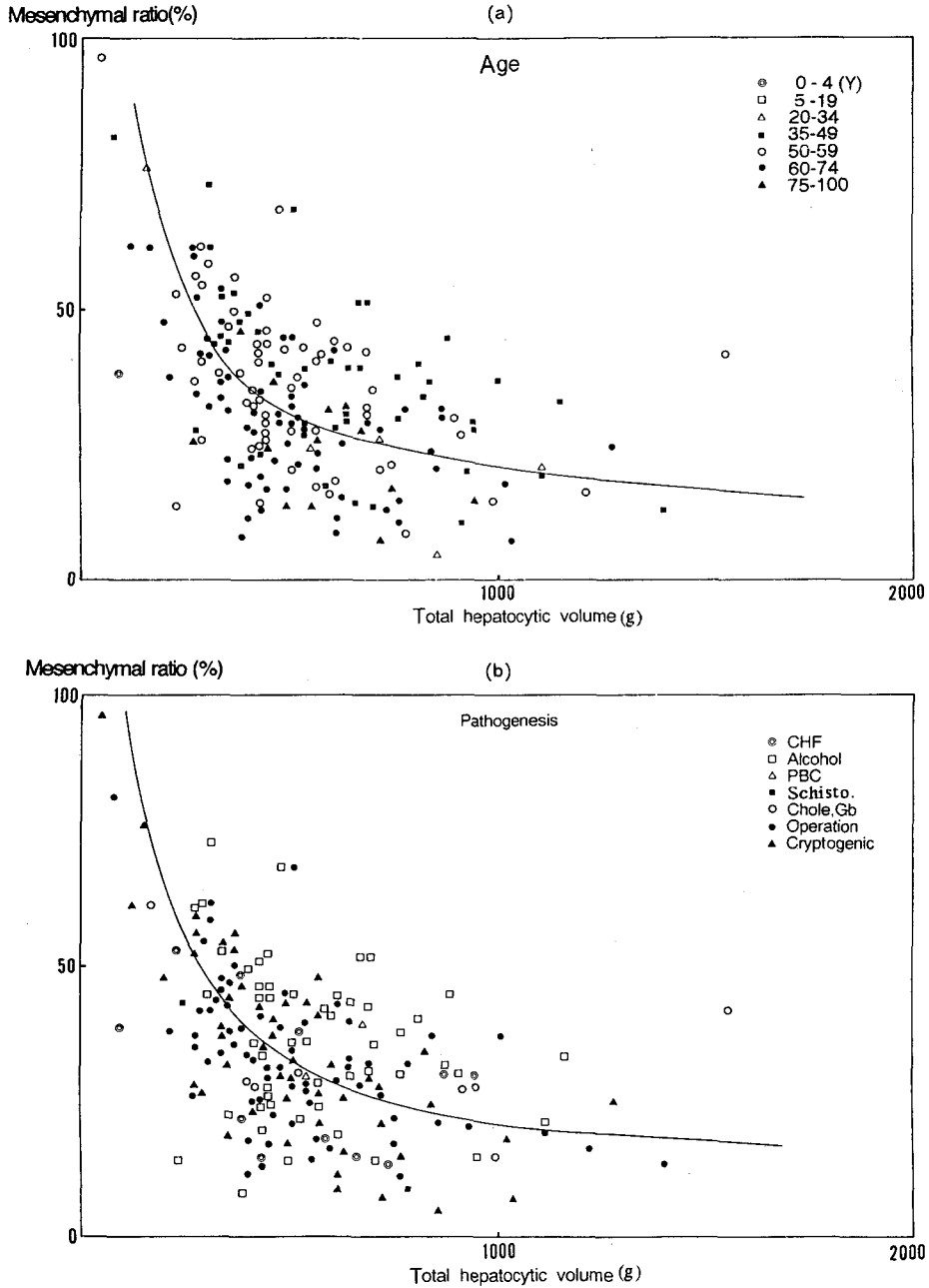


図7 肝細胞総量 (THV) と間質率の散布図

a: 年齢層の分布, b: 病因の分布.

図 7a, b はこの肝細胞総量-間質率相関図において年齢と病因種を層別したものである。THV と間質率は逆関数の関係にあり、THV が約 850g (生理値) より減少するとグ翰域間質率が増加する。年齢では高齢者程間質率が低値傾向を示す。病因別では Alc の方が手術後例や潜行例に比し、概して collagenosis が強い傾向を示した。

次に組織内容の一般動向を知るため、各項目間の相関性を調べたが、他の要因を排するためここでは、偏相関係数を求めた (表 1)。

加齢により THV が減少しても、間質率はむしろ減少する。THV は間質率と比較的高い負の相関を示し、結節辺縁部の肝細胞密度と軽い正の相関性を呈している。代償性肥大という意味局面の中での事象であろう。他方、間質率は結節の大きさと正相関を示すが、囲繞度とは無相関である。囲繞度はむしろ結節間隔膜の炎症活動の持続 (Inf-S) と軽く相関し、グ翰での炎症とは更に相関性が高い。隔膜結合織の硬化は逆に Inf-S とは負の相関を示し、他の要因との依存性は低い。ただ両者は胆汁うっ滞に関して相反する動向を示す。胆汁うっ滞は結節中央型、辺縁型、ductule 型の 3 様態が区別されたがここでは辺縁型が優位であった。今回の観察では Fat は高齢者に少なく、また

間質率の少ないケースで目立つ傾向があり、このことは表 1 の相関係数にも反映されている。

### 3. 臨床像と臨床データからみた変容肝

最初に傷害の magnitude (max GPT) と duration (clinical term) によって張られる空間上の各症例の分布をみるが、残念ながら clinical term を正しく確定し得ない例が少なく、確定例のみを呈示した (図 8a, b, c, d)。年齢図では基本的には magnitude もさほど高くなく、種々の経過を示す例が団塊を成し、青壮年側は左上へ、60 歳以降は右下へシフトする傾向がある。病因では手術後例、潜行例が比較的一領域に納まるのに対し、Alc は分布幅が大きい。CHF に合併した肝硬変は終末期に黄疸を伴う亜急性傷害を合併し易いため、ここでは団塊から逸脱した部位に散布されている。THV は magnitude の大きい領域では end stage 例が多かった。軽度上昇例でも経過と共に減少する例が 40% 近くみられる。また相応の THV を持ちながら死亡する例が多いのも事実である。組織パターン (W/B-pattern) でみると、最も振幅の大きいのは E である。

表 2 は臨床事項の偏相関係数表である。ここでは max GPT とは対照的に max GOT が THV や間質率に対し相関性が高い。一方、max T-bil は

表 1 肝硬変患者の組織像の事項に関する偏相関係数

	Age	HW	Paren	Mes	THV	N-size	Circ	Scler	Inf-S	Cholest	Fat
Age	1.00	-0.11	-0.09	-0.02	0.03	0.08	-0.02	-0.06	-0.01	-0.02	-0.13
HW	-0.11	1.00	-0.63	0.76	0.95	0.03	-0.07	-0.17	-0.14	-0.04	-0.03
Paren	-0.09	-0.63	1.00	0.44	0.65	-0.08	-0.04	-0.23	-0.13	0.01	0.07
Mes	-0.02	0.75	0.44	1.00	-0.78	0.10	-0.02	0.06	0.16	0.11	-0.07
THV	0.03	0.95	0.65	-0.78	1.00	0.01	0.04	0.18	0.13	0.02	-0.00
N-size	0.08	0.03	-0.08	0.10	0.01	1.00	-0.01	-0.01	0.06	0.06	0.02
Circ	-0.02	-0.07	-0.04	-0.03	0.04	-0.01	1.00	0.02	0.16	0.05	-0.03
Scl	-0.06	-0.17	-0.23	0.06	0.18	-0.01	0.02	1.00	-0.46	-0.07	-0.10
Inf-S	-0.01	-0.14	-0.13	0.16	0.13	0.06	0.16	-0.46	1.00	-0.03	-0.11
Cholest	-0.02	-0.04	0.01	0.11	0.02	0.06	0.05	-0.07	-0.03	1.00	-0.05
Fat	-0.13	-0.03	0.07	-0.07	-0.00	0.02	-0.03	-0.10	-0.11	-0.05	1.00

HW: Hepatic weight, Paren: Parenchymal ratio, Mes: Mesenchymal ratio, THV: Total hepatocytic volume, N-size: Nodular size, Circ: Degree of collagenous enclosuring around the nodule, Scl: Degree of mesenchymal sclerosis, Inf-S: Degree of septal inflammatory activity, Cholest: Cholestasis, Fat: Parenchymal fatty change.

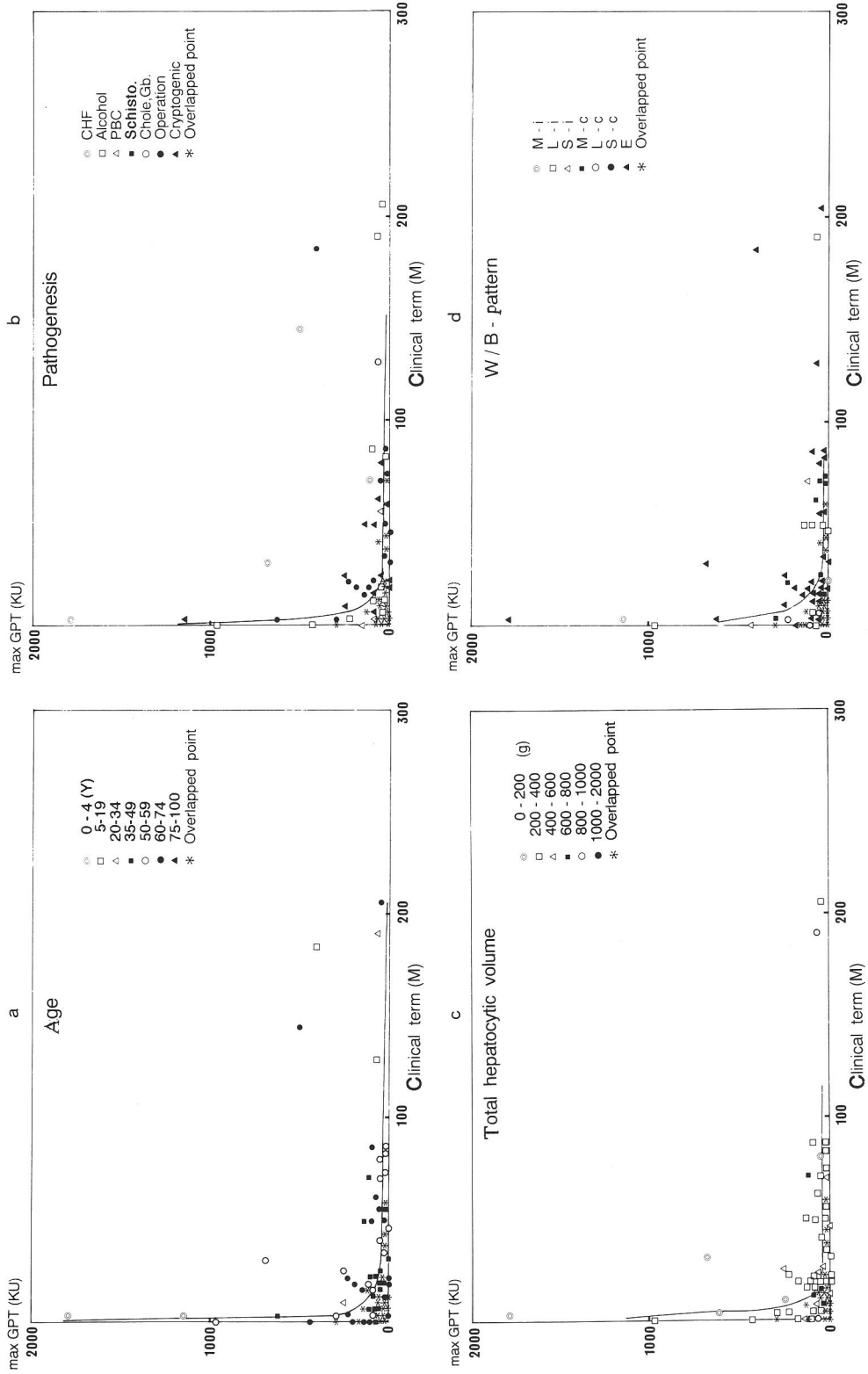


図8 Clinical termとmax GPTの散布図  
 a: 年齢層の分布, b: 病因の分布, c: 肝細胞総量 (THV) の分布, 0~200は0g以上  
 200g未満を表す, 以下同様, d: 組織型の分布.



表2 肝硬変患者における臨床的事項などの偏相関係数

	Age	Sex	Prec-lin-T	Clin-T	Adm-T	m-GOT	m-GPT	m-γ glb	m-T-bil	Stature	HW	Mes	THV
Age	1.00	0.27	0.14	0.13	0.08	0.07	0.01	-0.05	0.07	-0.16	0.08	0.35	-0.13
Sex	0.27	1.00	0.01	-0.22	-0.09	0.02	-0.18	-0.07	0.11	0.06	-0.13	-0.05	0.05
Preclin-T	0.14	0.01	1.00	0.06	-0.02	-0.09	0.02	0.04	-0.17	0.08	-0.13	0.18	0.13
Clin-T	0.13	-0.22	0.06	1.00	-0.08	0.02	-0.14	-0.07	0.01	0.11	-0.19	0.10	0.11
Adm-T	0.08	-0.08	-0.02	-0.08	1.00	-0.08	0.05	-0.05	-0.13	0.19	-0.01	-0.13	-0.03
m-GOT	0.07	0.02	-0.09	0.02	-0.08	1.00	0.64	0.29	-0.19	0.01	-0.16	0.15	0.17
m-GPT	0.01	-0.18	0.02	-0.14	0.05	0.64	1.00	-0.19	0.12	0.04	0.10	0.07	-0.15
m-γ glb	-0.05	-0.07	0.04	-0.07	-0.05	0.29	-0.19	1.00	0.10	0.01	0.17	-0.28	-0.25
m-Tbil	0.07	0.11	-0.17	0.01	-0.13	-0.19	0.12	0.10	1.00	-0.02	0.08	0.24	0.01
Stature	-0.16	0.06	0.08	0.11	0.19	0.01	0.04	0.01	-0.02	1.00	0.02	-0.14	-0.03
HW	0.08	-0.13	-0.13	-0.19	-0.01	-0.16	0.10	0.17	0.01	0.02	1.00	0.55	0.95
Mes	-0.35	-0.05	0.18	0.10	-0.13	0.15	0.07	-0.28	0.24	-0.14	0.55	1.00	-0.62
THV	-0.13	0.05	0.13	0.11	-0.03	0.17	-0.15	-0.25	0.01	-0.03	0.95	-0.62	1.00

Preclin-T : Duration between onset and diagnosis, Clin-T : Duration between diagnosis and death, Adm-T : Duration of admission, Statur : Degree of alimmentation calculated with height and weight, HW : Hepatic weight, Mes : Mesenchymal ratio, THV : Total hepatocytic volume

むしろ実質の脱落域や萎縮などの肝重量減少と軽度の相関を持っている。また、体格 stature(体重と身長より体表面積を求めるときに用いるノモグラム上で、2者を結ぶ直線の傾きを角度で表した。値が小さい程肥満度が進む)と負の相関を示し、肥満体格の肝硬変患者に催黄疸性があることが示唆される。

4. 各組織パターンと各要因の関係

ここで前述の7つの組織パターンのもつプロフィールを平均値グラフで通覧する(図9)。このグラフの縦線は標準偏差(1/2SD)を示す。第1段は各群の平均年齢でL-c, S-cやEは概して若年者に多い。それに対してiは、M→L→Sと結節規模が小さくなるにつれ高齢化傾向が窺える。第2段は体格との相関でL-i, M-c, S-c, Eは肥満度が高く、逆にM-i, S-i, L-cは痩せ型にシフトしている。臨床経過(第3段)では、L-i, M-c, Eは長期例であり、L-c, S-cは短期の傾向を示した。第4段のmax GOT, max GPTはL-iにおいて共にバラツキが大きくかつ高値を示す。第5段のmax T-bilはM-i, S-iでは低値だがL-i, M-cで高値であり、Eでは終末期max T-bilの上昇を反

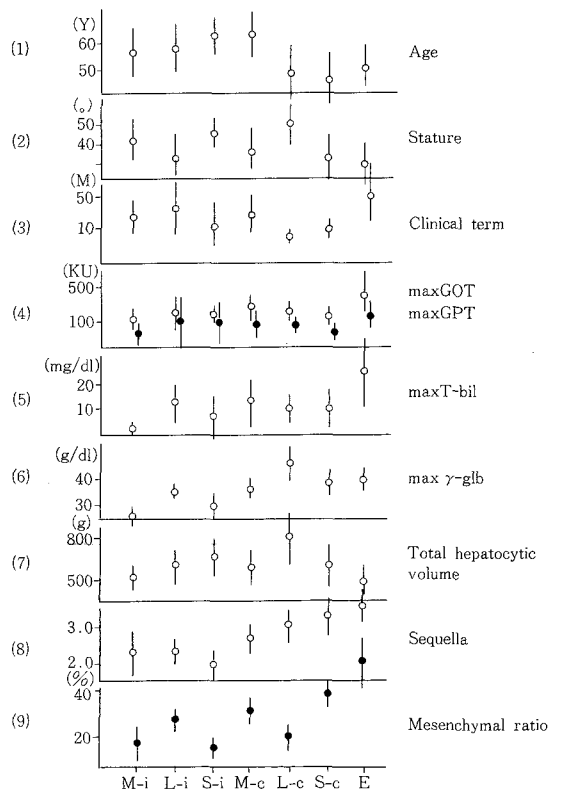


図9 諸項目の組織型別平均値比較図  
 図中のポイントについての縦線は標準偏差(1/2SD)を表す。

映して著増例が多い。第6段の max  $\gamma$ -glb は逸脱酵素より更に組織パターンの差を際立たせている。この値は間質率の増大とともに上昇を辿るが M-i, S-i では低値を示す傾向がみられた。これを直下の第7段の肝細胞総量と比較すると予想以上に解離がみられた。また S-i, M-c, E で鏡像的逆位を示しながらも、L-i, L-c で同相性を示す点は下段(8)の肝細胞脱落と合わせ、絶対的実質減少が膠原線維組織のあり方に最も効いているためであろう。事実第8段の sequella では、M-i, S-c で THV の増大とは対照的な動向が観取される。第9段の間質率が M-i, S-i, L-c で少ないことは max T-bil, max  $\gamma$ -glb の場合と類似するが、ただ max  $\gamma$ -glb では L-c において反対の動向を示した。

## 考 察

### 1. 肝の基本構制について

門脈血に一樣に浴する肝実質の特有な機能構造、特に血管構築については、既に門脈樹の基本的構造特性に関する松本・河上の詳細な研究がある<sup>13)</sup>。その概略を摘記する。

(1) グ鞅内門脈枝は導管区間と実質区間に区別される。実質区間は、3段階のステップを経て古典的小葉の形成に関与するが上位の複合小葉と下位の亜小葉が区別され、基本的単位である古典的小葉はその中に10個内外の亜小葉(一次小葉)を包蔵する。

(2) 正常肝ではグ鞅第三枝 inlet venule によって張られた血管性隔壁(vascular septum)が、そこから中心静脈に向かって門脈血の等ポテンシャル面が収束する出発面となる。この構造は“目に見えない隔膜”という意味で Debeyere<sup>14)</sup>は“cloison vasculaire á claire vois”と称した。

### 2. 肝の構造変容と上記小葉観との関係

上記 vascular septum が肝細胞と門脈血の一樣の接触を保証する構造であるために、肝炎その他の要因によってこれが傷害されると、実質構制の維持基盤に歪みが生ずると考えられる。一般に慢性うっ血や胆汁うっ滞では、inlet venule は保存され、肝硬変に転落しにくいがある程度以上の肝細胞脱落や inlet venule の消失が加わると肝実

質の改変がおこる。これまでの欧米の成書<sup>7,8)</sup>に載っている肝硬変成立の理解の仕方は既存の実質の脱落域を除いた残存構造の組合せで改築肝の諸型を述べている。今回の観察ではそれに相応する像はショック後の線維症や癒痕肝でみられ、通常肝硬変では各結節は大・小、囲繞度の如何を問わず等しく特有の改変を受けており上記の通念とは根本的に異なっている。

傷害に対してみられる残存肝実質の対応は肝細胞の肥大とその結節的増生である。実際に変容肝を通覧すると三つの規模の結節が大別され、それは正常肝での栄養基盤を成す三つの構造的分節(S, L, M)に相応する。これらの結節の血液還流の観察については林<sup>15)</sup>、河上<sup>16)</sup>の詳細な研究がある。とくに林は残存結節への流入について門脈血：混合血：動脈血=75：21：4という平均比率を算出している。

このように肝硬変では、その再生に関しては領域間の高血流ポテンシャルの拡がりと同断性が結節の大小を決定する要因となる。結節再生過程で互いに隣合う結節間の界面には非活性な collagen の隔壁が形成され、この隔壁は完全、不完全、広狭様々である。隔壁の特に目立つ肝硬変に隔膜性肝硬変(septal cirrhosis)という別称が与えられたこともあるが、それ自体は特例的事象ではなく、肝硬変成立に普遍的な過程の一側面の表れであろう。また、炎症の持続する例で隔壁が肥厚し易いことは既にみた。

一方結節の大きさ(N-size)を決定する要因は、一樣に張られた血管性隔壁の損傷度と結合織内に容易に埋没、圧迫されやすい導出路のあり方である。後者は極めて潜行的に小葉中心域を傷害するアルコール性肝傷害において導出障害が生じ、再生実質が一樣に細結節に分画され易いのみでなく collagenosis が顕著となることに端的に表れている。前者は中心静脈より枝数や区間長において空間的な拡がり大きい門脈枝域だけに、自由度が大きく、その分、傷害規模に依存した肝炎後性肝硬変の再生結節の多様性も大きい。こうして M から S へと広く表現に差を生ずることとなる。S の成立は primary に生じることもあるが慢性化に

伴う上位規模の結節の再分断によることが大半であろう。事実、どのような肝硬変でも、最小単位として直径600 $\mu$ m前後の細結節が間質内に残存しており、この値は最低の門脈—中心静脈間のflow bedで賄える臨界実質量に相当する。また、相関係数表にみるように、臨床経過が長い程、また実質脱落規模の一指標となるmax  $\gamma$ -glbの高いもの程結節は小規模化している。経過が遷延するにつれ、結節が大型化するという報告<sup>17)</sup>もあるが、著者の観察集団での結果はむしろ逆で、clinical termとN-sizeとの偏相関係数を新たに計算すると-0.33であった。軽度に正の相関を示すのは年齢(+0.13)、間質率(+0.10)、体型(+0.11)程度で、他は殆ど無相関であった。

以上肝硬変の組織内容を正常肝の基本的構造原則に照らして考察した。

冒頭に述べた諸分類はいずれも二次元のパターン像によって分類されており、それらの間に大きな差異はないと考えられる。最近、千場、高橋<sup>17)</sup>は幾何確率を用いて三次元的に結節の平均半径、間質の平均厚さ、粗大性、分離・癒合度のパラメーターを算出し、その値をもとに肝硬変を5群に分け、更にそれらを長与—三宅分類に対応させ、後者の分離度の良さを高く評価している。臨床像との対応検討が不十分な面もあるが、肝硬変分類学の純形態学的手法を援用した積極的試論として評価できる。

### 3. 肝硬変分類と臨床像

肝硬変一般についての予後因子の検討を試みた報告は既に幾つかあるが<sup>18)</sup>、多変量解析手法によるものが多い。しかしそれらは年齢、 $\gamma$ -glb、Ch-Eといった規定因子の抽出に終り、実際にその因子を有意としている組織内容は観察の外に置かれて

いることが多い。私共の今回の検討結果を摘記すると(図9参照)。

(1) Lの分画における囲繞度は低年齢、短い臨床経過、高max  $\gamma$ -glbほど強まり、組織像の側からは、高THV、低間質率ほど強まる。

(2) Mの分画のi・cはmax T-bil、max  $\gamma$ -glbの低・高、間質率の少・多とにそれぞれ対応している。

(3) Sの分画のi、cは年齢層の高・低、max  $\gamma$ -glb、sequellaと間質率の少・多と顕著な対応を示している。

(4) Eは若年寄り、肥満者、max GOT、max GPT、max T-bilの高値例で、かつ臨床経過にバラツキはあるが長期例が多い。

以上のことから第一に年齢層の低いもの程実質脱落性が高いが、Lの分画では代償性過形成の許容度が他の二つの分画に比し高いこと、第二にM-iは臨床データの異常値は少ないが、その分、過形成による実質増量分が乏しいこと、第三にSの脱落は必ずしもTHVの減少を前提としていないことが指摘できる。このうちiの中には線維症から肝硬変に転落したケースの比率が多い反面、cは肝硬変の進行例が少なくない。

### 4. 分類法の比較

ここでは現在、本邦で行われている“結節の大小”、“間質幅”を基準にした長与—三宅分類(NM)と、実質・間質の二値化画像から「実質分画」と「結合織囲繞度」を基準にした著者の分類(W/B-pattern)を比較する(表3)。まず単項目毎の相関性をみるとNMは囲繞度、N-sizeにおいてW/B-patternより有意な差を示す。年齢、max  $\gamma$ -glb、間質率に関しては逆に相関性がやや劣る。さらに両分類の優劣を比較するためにWard法による

表3 クラスター化したデータでの長与—三宅分類(NM)と本分類(W/B-pattern)の比較

	年齢	性	臨床経過	max GOT	max GPT	max T-bil	max $\gamma$ -glb	肝重量	間質量	囲繞度	結節サイズ	クラスター分析値
NM	-0.15	0.05	-0.07	0.18	0.08	0.19	0.24	-0.08	0.58	0.52	0.19	-0.05
W/B-pattern	-0.21	-0.09	0.15	0.11	-0.05	0.17	0.31	-0.01	0.71	0.30	0.06	-0.20

臨床経過：診断から死亡までの月数(clinical term)

クラスター分析<sup>19)</sup>を試みた。表右端にこれまでに  
見た肝硬変の基本特性である THV, 間質率に加  
えて年齢の3水準をとり, 7つのクラスターに再  
編成して, そのクラスター群と両分類との相関係  
数を算出した。軽い相関性とは言え W/B-pattern  
の方が4倍以上の値をもつのみでなく, 偏相関係  
数では NM 0.007, W/B-pattern 0.159とその差  
は格段に開く。因みに臨床経過を加えた4水準の  
クラスター群とは NM -0.06, W/B-pattern 0.11  
であった。

### 結 語

1. 肝硬変は肝実質血流を支える三つの規模の  
構造的分節により, 残存肝細胞を栄養とする S,  
M, L 3つの門脈栄養圏が成立する。これと過形成  
結節化過程で生じた結合織の囲繞度(i, c)との組  
合せにより概略7カテゴリーに分類できる。

2. これら7カテゴリーは, 臨床データでは  
clinical term, max GPT, max  $\gamma$ -glt と, また  
THV はいくつかの形態的特徴(隔膜の炎症活動,  
硬化度)と, ある程度の相関を示した。一般に低  
年齢ほど実質脱落が顕著で, 広間質化が促進され  
るが, S-cでその傾向が著しい。また, M-cが高齡  
側, 長期経過性, 少 THV, 広間質性であるのに対  
し, L-cはその逆である。L-i, M-cは間質率が高  
く, T-bilが高い。ただし, 比較的臨床経過は長く,  
且つ肥満体型者に多い。

3. 上記7カテゴリー分類によると, Lでは不完  
全型(i), Mでは完全型(c)が多いことからLで  
はむしろ肝硬変へ移行しにくいと推定され, 残存  
肝実質の栄養圏の安定性に対する構造的分節の差  
異が表れていた。

4. 上記7カテゴリーの肝硬変分類は従来の長  
与一三宅分類に比し, 臨床的にも, 形態的にも肝  
硬変の実態をより明瞭に記載し得ると考えられ  
た。

稿を終えるにあたり, 本研究の御指導と御校閲を賜  
りました消化器病センター内科林 直諒教授に深  
謝致します。研究遂行の上でご高配を賜りました小幡  
裕名誉教授に厚く御礼申し上げます。また, 研究指導  
を頂きました病院病理科河上牧矢教授, 組織標本を御

提示下さいました病理学の笠島 武教授, 小林楨雄教  
授に心より感謝致します。

なお本論文の要旨の一部は, 第28回日本肝臓学会東  
部会(千葉, 1993)において発表した。

### 文 献

- 1) Sandritter W, Thomas C: Makropathologie. (Schattauer FK ed) p11, Verlag, Stuttgart, New York (1977)
- 2) Rössle R: Referat über Entzündung. Cbt Allg Pathol Anat 33: 18-68, 1923
- 3) Popper H, Elias H, Petty DE: Vascular pattern of the cirrhotic liver. Am J Clin Pathol 22: 717-729, 1952
- 4) Tharler H: Leberbiopsie. Beitr Alleg Pathol 112: 173-195, 1969
- 5) Pfuhl W: Die Leber. In Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des Menschen. Band V: Verdauungsapparat Teil 2: Magen, Leber, Gallenwege. (von Möllendorff W ed) pp235-425, Springer, Berlin (1932)
- 6) Rappaport AM, Borowy ZJ, Longheed WM: Subdivision of hexagonal liver lobules into a structural and functional unit. Anat Rec 119: 11-33, 1954
- 7) Scheuer J, Macsween R: Developmental anatomy and normal structure. In Pathology of the Liver, 2nd ed, pp8-26, Churchill Livingstone, New York (1987)
- 8) Schiff J: Physioanatomic considerations and liver cirrhosis. In Diseases of the Liver, 6th ed. pp4-14, pp725-840, Lippincott, Philadelphia (1987)
- 9) Sherlock S, Popper H, Shiff L et al: Report of the board of classification and nomenclature of cirrhosis of the liver. Pan-American Congress of Gastroenterology, La Habana, Cuba Gastroenterology 31: 213-216, 1956
- 10) 長与又郎: Referat über Leberzirrhose. Pathologisch-anatomischer Teil. 日病会誌 4: 5-28, 1914
- 11) 三宅 仁: 肝臓の病理—肝硬変を中心として. 日病会誌 49: 589-632, 1960
- 12) Mori W: Liver cirrhosis in a Japanese institute of pathology. Gastroenterologia 106: 1-12, 1966
- 13) Matsumoto T, Kawakami M: The unitconcept of hepatic parenchyma—A reexamination based on angioarchitectural studies. Acta Pathol Jpn 32(Suppl 2): 285-314, 1982
- 14) Debeyre A: Morphologie du lobule heptique. Bibliogr Anat 19: 249-263, 1910

- 15) 林 博隆：混合結節型肝硬変における血管構築，  
肝臓 30(12)：43-53, 1989
- 16) **Kawakami M**：Vascular architecture of the  
human liver. *In* Digestive Disease Pathology  
Vol II (Watanabe, Marianne Wolff M eds)  
pp103-125, Field & Wood, New York (1989)
- 17) 千場良司, 高橋 徹：肝硬変における形の定量化  
II. 多変量解析による組織分類の再検討, 病理と  
臨床 10(4)：459-468, 1992
- 18) **Schlichting P, Christensen E, Andersen PK  
et al**：Prognostic factors in cirrhosis  
identified by Cox's regression model. *Hepatology* 3：889-892, 1983
- 19) 鷺尾泰瓶, 大橋靖雄：クラスター分析「多次元デー  
タの解析」, pp232-249, 岩波書店, 東京 (1991)
-