

急性および亜急性肝萎縮の肉眼分類

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/4623

急性および亜急性肝萎縮の肉眼分類

金沢大学医学部病理学第二講座 (指導 太田五六教授)

西 野 広

(昭和50年7月5日)

本論文の要旨の一部は1969年7月第5回日本肝臓学会、および1972年4月第61回日本病理学会総会において発表した。

Rokitansky (1842)¹⁾ は、種々の病因で、重篤な肝障害を起こし短期間に死亡した肝臓の病理解剖的变化を急性黄色肝萎縮 *Akute gelbe Leberatrophie* と命名し、肝の肉眼像には *gelbe* と *rote* の2種があるとした。その後 Lucké and Mallory (1944,²⁾ 1946³⁾ は、この疾患の原因が病因論的にウイルスであると主張し、ウイルス性肝炎の死亡例のうち発病後10日以内の経過で死亡するものを急性型、3週以上の経過で死亡するものを亜急性型と呼んで、この両者の病理組織学的所見の相違を指摘し、病理学的にはこの分類が今日広く用いられている。しかし、肝の肉眼像については、Rokitansky の分類についての記載以外にほとんどみられるべき報告がない。

著者は、この点にかんがみて、肝萎縮 (肝壊死) の肉眼像を分析し、型分類を試みた。昭和34年から47年にかけて、金沢大学医学部剖検例から急性肝萎縮5例、亜急性肝萎縮18例をえらび、まず残存実質像に主眼を置いて、肉眼分類を行い、つぎに肝臓の残存実質面積を計測して、肝面積全体との比を求め、その値を基にして、分類相互の比較を行い、同時に組織学的にも分類相互の特色を見出そうとつとめ、また重要な臨床所見、肝機能、剖検所見などについても、分類相互の比較を試み、またこの疾患の周辺にある肝疾患とも対比し、この分類の病理形態学的意義と臨床病理学的意義とを追求した。

検索材料および方法

最近14年間の金沢大学医学部の剖検肝から亜急性肝萎縮18例、急性肝萎縮5例を選んだ。このなかにはつぎのような症例を研究対象から除外した。すなわち既応に慢性肝炎や薬剤性肝炎の罹患があり、その経過中に突然広い肝壊死が起って、死亡した症例⁴⁾ やそ

の疑いがもたれる症例、また経過中閉塞性黄疸と誤診され、開腹手術をうけてから間もなく死亡したような症例を除外した。何故かといえば、急性肝萎縮と亜急性肝萎縮の両方とも、はじめの発症から死亡まで継続的に重篤な臨床症状を起こし続けて進行したと思われる比較的クリアな症例に限定する方が、この研究の意図に忠実だと思われたからである。しかし臨床症状の発現の前に、長い無症候の期間があったのではないかということを考えてみると、この限定も正確を期すことは困難である。

つぎに急性および亜急性肝萎縮の診断基準をのべると、急性肝萎縮では、1) 組織学的に肝細胞はほとんどすべて脱落し、まったく肝細胞を認めないか、ときに小葉末梢部から一部中間層にかけて少数の肝細胞の集まりが見られる程度のもの。2) 門脈周囲三角の相互の接近あるいは癒合がなくて、三角が規則的に分散しているもの。3) 細胆管の再生が小葉末梢部に中等度から軽度のみられるが、肝細胞の再生がまったくないかあってもごく軽度なもの。4) 線維芽細胞や間葉系細胞の反応が弱く、拡大していない門脈周囲三角にこれらの反応が軽くみられる程度のものの4つを基準とし、これらのすべてがおおむねみたまされている症例を急性肝萎縮とし、その臨床経過を参照して決定した。

これに対し、亜急性肝萎縮では、1) 残存肝細胞になんらかの再生像がみられること。すなわち肝細胞の *two cell thick* や大小不同の状態を示す肝からはじまって、一部結節性の再生像を示す肝に至るまで、さまざまな再生像がみられる。2) このような崩壊と再生の混合像は多くの場合肝一様ではなくて、ある部では多少葉性の *massive necrosis* を示し、他の部では実質が豊富に残存していて、*Portal-Central*、*P-P*、*C-C* 結合があり、さらに部分的結節性再生の

Macroscopical classification of the livers from patients with fulminant hepatitis. Hiroshi Nishino, 2nd Department of Pathology, (Director: Prof. Goroku Ohta), School of Medicine, Kanazawa University.

状態に至るまでの各段階の像がみられる。3) 門脈領域の細胞浸潤, 細胆管増生, 線維性拡大が急性型に比べてかなり著しく, 門脈領域相互の接近・癒合があって, 急性型のように規則的な配列ではない。

このようなクライテリアで選びだした症例を, 肝の中央額面断のホルマリン固定標本あるいは新鮮標本で観察した。結果的には, 萎縮肝を斑状肝, 顆粒状肝, 網状肝に分類し, それらを組織学的に検討した。

肝断面の残存実質と肝断面全体との面積比の算出: 肝細胞脱落の程度を客観的に表現するために, 残存実質面積を測定し, それが肝断面全体に占める割合つまり実質面積比を求めて, 各分類型の比較を行った。その方法は以下のものである。

肝のホルマリン固定断面にビニールセロハン紙を置いて, 残存していると思われる実質部分を細かく模写する。実質の内部に見られる狭い脱落巣を実質のなかに含めて, これを実質とみて模写するが, 模写可能な太い間質は実質から除外する。図1の上は斑状肝の残

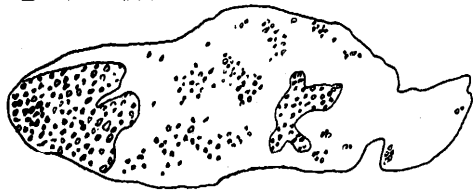
斑 状 肝 図 1

斜線の部が残存実質であり, 斑状を呈している。その輪隔を模写する。



顆 粒 状 肝

実質が顆粒状を呈している肝である。実質顆粒の分布が不規則な場合には, 顆粒密部と疎部とを色わけして模写する。



網 状 肝

間質が網状を呈している肝である。(網目は記入せず) 平等に分布しているので, 太い間質だけを模写する。



存実質模写であり, 中は顆粒状肝, 下は網状肝の模写である。斑状肝は残存実質部が広く, 脱落部との境界も明瞭なので, その模写が容易であるけれども, 顆粒状肝(図1の中)は顆粒の密な部分はおおよその輪郭を画き, 顆粒の粗な部分は顆粒の密度に応じて区画別に色わけして地図を画く。しかしほぼ均等な密度で顆粒状を呈する顆粒状肝では, 逆に太い間質だけを模写して, 断面全体の面積から太い間質をさし引いた値を見掛け上の実質面積として求めておく。同様にびまん性変化を示す網状肝(図1の下)も同じである。網状肝と顆粒状肝は肝の断面を変えて観察し, 模写しても, 著しい差がないが, 斑状肝では, 肝の断面の表と裏とで, すでに実質残存率がかなり違うことがあるので, 異なった断面2つまたは3つを模写し, その平均値を求めて, 見掛け上の実質面積を示すことにした。肝の断面をビニールセロハン紙に模写したものを, 方眼紙の上において, 残存実質のます目をかぞえて見掛け上の面積を測り, 肝断面全体との比率を求める。顆粒の分布密度の異なった顆粒状肝では, 色分けした輪郭を別々に計測し, 別々に合計する。つぎに実質残存部と実質の消失した間質と実質・間質とが入りまじっている部分の3つの箇所からそれぞれ2個の切片をとる。非びまん性の顆粒状肝の場合には, 別々に色分けした部分からそれぞれ2個の切片をとり, 切片の大きさをおおよそ3×2.5 cmとする。肝からの切片は一つ一つ, あらかじめ模写したセロハン紙の肝の肉眼像内に記入しておく。その組織標本にH. E. と Azan 染色を行なう。50倍の拡大で6ヶ所の視野を無作為に選びだし, その視野内での残存実質面積を計測して, 各切片内での実質残存率を求める。細胆管をできるだけ実質の中へ加えない。そのさい Azan 染色標本を50倍拡大で, カラー写真にとり, それを一定度に拡大して映写し, 残存実質面積を組織学的に計測すると, 比較的容易にできる。

このようにして, 肉眼上の残存実質部, 実質の消失した間質部, 実質と間質の入りまじった部分などのそれぞれの部分の組織学的レベルでの実質残存率がわかるので, 肝の肉眼模写図にそれを還元してみると, 肝断面全体のなかで, どれだけの実質が残っているか, 換言すれば, 残存実質面積比が求められる。

これを数式で示すと,

$$\text{肉眼上残存実質部面積} \div \text{肝断面全体面積} \times \text{その部の組織学的実質残存率} \textcircled{A} + \frac{\text{実質消失した間質部面積} \times \text{その部の組織学的実質残存率} \textcircled{B}}{\text{肝断面全体面積}} + \frac{\text{実質と間質のいりまじった部面積} \times \text{その部の組織学的実質残存率} \textcircled{C}}{\text{肝断面全体面積}}$$

その部の組織学的実質残存率 $\textcircled{B}$ =残存実質面積比。

すなわち $A \times B + A' \times B' + A'' \times B'' \dots$ = 残存実質面積比。
A, A', A'' は肝ごとに違っており、びまん性変化を示す肝では A だけで値を出すことができる。

結 果

肝の肉眼的形態分類

試みた型分類は、以下のように3つである。

斑状肝: 肉眼上、大小の残存肝実質塊が壊死巣を背形として明瞭な境界で、地図状に浮き上ってみられる肝である(写真1)。

肉眼上残存実質以外の壊死部は主として多小葉性の脱落巣であり、それらが癒合して、massive、あるいは submassive な壊死脱落巣を形成している。脱落巣の一部では、圧縮された間質が多少灰白色をおびて、肉眼上網状に見える。斑状の残存実質内部にも、脱落がおこっていて、網状あるいは索状に間質が走り、斑状の残存実質部をさらに細かく細分しているのが常であるが、全体としてみると、実質部は massive な脱落巣から浮立って大きな斑として残っているという印象が強い。

組織学的にみると、実質残存部にはすべての小葉の中心に带状壊死があり(中心性壊死)、拡大した門脈域には細胞浸潤と細胆管増殖が中等度から高度にあって、その周辺の小葉末梢部の実質も広く脱落している(末梢性壊死)(写真6)。中心性壊死には通常炎症性細胞反応や星細胞の反応に乏しく、門脈域周辺に細胞反応が比較的多いのとよく対照している。多分末期の乏血性の変化によって中心性带状壊死が生じたと考えられる。また中心性壊死が相互に連絡し、隣の小葉の中心性壊死と C-C 結合を示したり、門脈周辺の壊死と連結して P-C 結合(写真7, 8)を示したり、門脈域の末梢性壊死相互に連結して P-P 結合を形成している。この中心性壊死と末梢性壊死(写真9)およびそれらの相互の結合が斑状肝の残存実質内での基本的壊死脱落像だと思われる。そして小葉中間層あるいは末梢部に残った肝細胞をみると、two cell thick がしばしば明瞭であり、軽い再生の状態にあることを示しているが(写真10)、nodular hyperplasia は認められない。

肉眼上の壊死脱落巣を組織学的にみると、完全に脱落した小葉や、小葉末梢に肝細胞を残した小葉からなっていて、斑状部に比べてどの小葉もはるかに脱落が著しい。このように斑状肝は submassive あるいは massive の脱落部と実質残存部とが明瞭に区別され、しかも残存肝細胞には軽い再生がある。斑状肝は3例

あり、すべて亜急性肝萎縮と診断された。

網状肝: 肉眼上細い間質が網状を呈して肝内にびまん性に存在している肝である(写真2, 3)。この網状構造は固定後の方がはっきりする症例がある。自己融解の強い肝では、むしろ無構造に見え、網状の構造がはっきりしない。肝の実質はこの網目のなかにはまりこんだ形で認められ、淡い緑色から赤褐色、赤黄色を呈し、網そのものは灰白色に近い色のことが多い。肝の表面が微細顆粒状で、しかもしわのあるもの、表面比較的平滑なものなどがある。

組織学的にみると、5例の網状肝は、前述の急性肝萎縮の組織学的クライテリアの通りであった。うち2例には、小葉末梢部から一部中間帯にかけて少数の肝細胞の残存があり、他の2例には、門脈周辺や小葉内に円形細胞の浸潤と多数の腫大した星細胞がみられ、洞は拡張して赤血球が充満していた(写真11)。他の1例は、細胞浸潤がなく、肝細胞のすべてが壊死に陥っており(写真12)、halotane 中毒によるものであった。

亜急性肝萎縮に属する網状肝が6例みられた。うち5例の実質には、組織学的に斑状肝にみられたと同様の無細胞反応性の小葉中心性壊死と細胞反応を伴った小葉末梢性の壊死とが認められ、その間の残存実質が two cell thick を示していた(写真13)。斑状肝との相違点は、すべての小葉に均等にこれらの壊死と末梢性の実質残存とがみられ、斑状肝のように、広汎なやけ野原に実質が地図状に残るという像を示さない点にあった。網状を呈する理由は、脱落して圧縮された間質が白っぽい網を形成し、それが各小葉にくまなく起っていて、小葉をさらに細分化しているからである。そして急性と亜急性の網状肝の相違は、実質再生と門脈域の細胞性・細胆管性の反応の度合にある。亜急性肝萎縮網状肝の1例には、spotty 再生像があって、強い小葉のひずみを伴っていた。これをとくに再生型網状肝と呼んだが(写真14, 15)、この型は、次に述べる顆粒状肝への移行型と考えられた。網状肝は原則として斑状肝と同じように、高度の肝細胞壊死の状態にあるが、肝の各小葉内に均等に壊死がおこっている肝である。そして前述のように、斑状肝の広い脱落巣も網状を呈していることが多い。

顆粒状肝: 肉眼上残存肝実質が粟粒大から米粒大までの顆粒状を呈し、一定大の顆粒が肝内にびまん性に均等に分布しているものと(写真4)、大小の顆粒が密在あるいはまばらに分布している部分とにわかれていたもの(写真5)とがあった。均等なものが3例、不均等なものが6例あった。また顆粒と間質との境界が

肉眼上明瞭なものとやや不明瞭なものがあつた。その明瞭な肝は、再生がより進行したものであつた。顆粒の色は固定肝切片上黄色、あるいは深緑色であつた。顆粒状肝はすべて亜急性肝萎縮に属し、9例みとめられた。

顆粒状肝の組織像は、残存実質が結節傾向を示し、nodular hyperplasia が明瞭で、かなり進んだ再生像(写真16)を示すのが特徴であり、肝硬変にみるような regenerative nodule を一部に混在することも珍しくない(写真16)。小葉中心性の壊死と小葉末梢性の壊死はともに高度であり(写真17)、残存実質からの再生が進むほど、小葉の改築が著しくなつて、小葉は高度のひずみを呈してくる。結節の膨張性はまた不十分であり、間質との境界がすどなく、再生よりも崩壊の方が優位であるとの印象がつよい(写真18)。したがって肝硬変にもっとも近い位置にある肝萎縮と考えられた。

実 質 面 積 比

表1はそれぞれの肝の残存実質対肝割面面積の比(実質面積比)である。正常肝の実質は平均 $98.3 \pm 0.2\%$ であるのに、急性肝萎縮(網状肝)では 0% から 8.5%

$\%$ の間にあつて、その平均は $3.4 \pm 3.6\%$ であり、実質の残存がもっとも乏しい。亜急性肝萎縮は 16.3% から 61.9% の間にあつて平均 $39.8 \pm 3.4\%$ であり、いずれの型においても、急性肝萎縮に比べてより多くの実質面積比すなわち残存率を示していた。そのなかの斑状肝の実質面積比は平均 $28.5 \pm 6.1\%$ ($16.3 \sim 34.8\%$)であつて、亜急性肝萎縮のなかではもっとも実質に乏しく、顆粒状肝の平均は $35.6 \pm 4.5\%$ ($18.3 \sim 61.6\%$)、網状肝の平均は $51.6 \pm 4.2\%$ ($34.2 \sim 61.9\%$)で、亜急性型のなかではもっとも実質にとんでいた。このように型別による差がかなり明らかなである。ここで指摘しておきたいのは、網状肝のなかで、急性型と亜急性型とで実質面積比に著しい差が見られた点である。

実質面積比と臨床病理所見との相関

表2は黄疸発症から死亡までの経過日数を示したものである。亜急性肝萎縮の経過日数を型別にみると、斑状肝では45日から61日まで平均55.3日、顆粒状肝では13日から170日まで平均70.2日、網状肝では41日から157日まで平均75.0日、亜急性肝萎縮全体では、平均69.6日であつた。経過平均日数は、実質面積比に比例した値を示した。これに対して、急性肝萎縮では、2日から11日迄

表 1

	実 質 面 積 比					平 均 値
	20	40	60	80	100%	
急性網状肝	○ ○					$3.4 \pm 3.6\%$
亜斑状肝	△	△				$28.5 \pm 6.1\%$
急性顆粒状肝	● ● ● ● ●	● ● ●				$35.6 \pm 4.5\%$
急性網状肝		x x x x x				$51.6 \pm 4.2\%$
正常肝					○ ○ ○	$98.3 \pm 0.2\%$

表 2

	黄 疸 発 生 後 経 過 日 数				平 均 値
	40	80	120	160日	
急性網状肝	○ ○				6.0日
亜斑状肝	△	△			55.3日
急性顆粒状肝	● ● ● ● ●	●		● ●	70.2日
急性網状肝	x x	x x		x	75.0日
					69.6日

平均6日であった。

表3は実質面積比と経過日数との相関を示したもので、相関係数 $\gamma = -0.109$ であり、有意な相関はない。

表4は肝重量と経過日数との相関を示したもので、相関係数 $\gamma = -0.047$ であり、有意な相関はなく、表5は脾重量と経過日数との相関を示したもので、相関係数 $\gamma = 0.260$ であり、有意な相関はない。この3つの表のなかで、型別の特徴を見出すことはできなかった。

表6は肝重量と実質面積比との相関を求めたものであるが、相関係数 $\gamma = 0.432$ で有意な相関は認められなかった。また型別の肝重量に特色なく、型別による肝重量と実質面積比との間にも相関はみられなかった。亜急性肝萎縮の網状肝のなかには1100gr. を越える肝が3例あった。

表7は脾重量と実質面積比との相関を示したもので、相関係数 $\gamma = -0.565$ で負の相関が認められ、肝実質の減少にともなって、脾腫⁵⁾が増強することを示している。型別による脾重量の特色は、顆粒状肝、斑状肝では重く、平均はそれぞれ144gr.、145gr.であり、網状肝の脾重量は正常値に近く、98gr.であった。すなわち、門脈圧亢進は顆粒状肝と斑状肝にあり、網状肝にはないという所見であった。

腹水は亜急性肝萎縮の1例が不明のほかは、全例にみられ、急性型で5例中2例にみられた。消化器出血は急性型になく、亜急性肝萎縮では、顆粒状肝の9例中7例に、網状肝の6例中5例に、斑状肝のすべてにみられた。

表8は最高値黄疸指数と実質面積比との相関を示したもので、相関係数 $\gamma = 0.320$ であり、有意な相関はない。急性肝萎縮では黄疸指数60~110の間にあり、亜急性肝萎縮は2例を除いて120~279であり、型別の平均は網状肝の171から斑状肝の185までで、大差はなかった。⁶⁾

表9、10は経過中最高のGOT、GPTの値と実質面積比との相関を示したものである。GOT、GPT

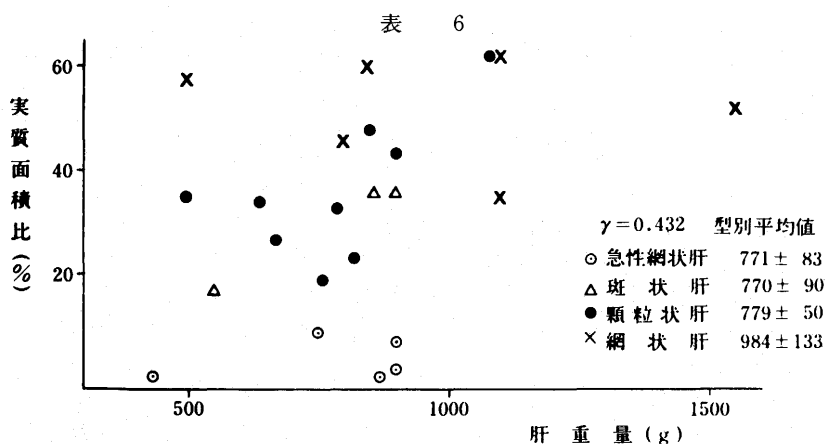
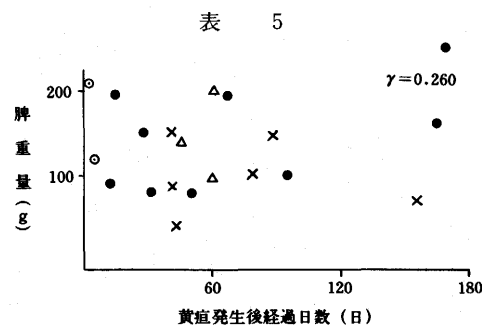
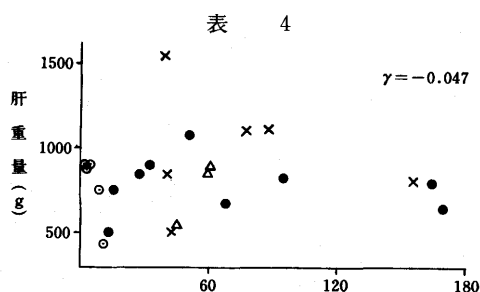
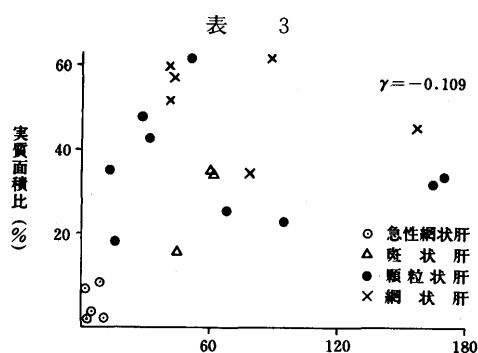


表 7

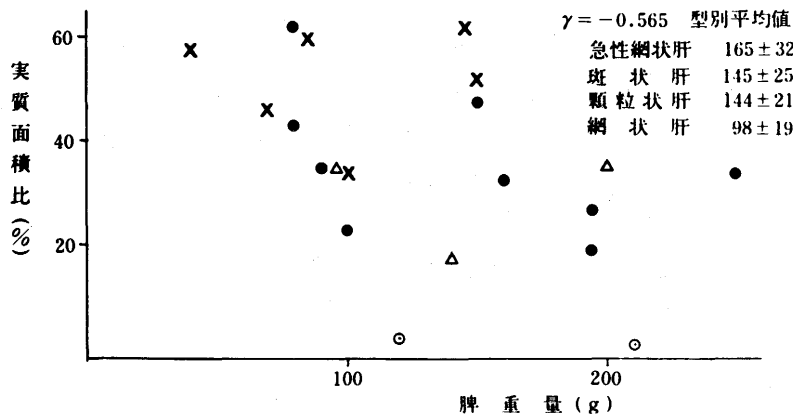


表 8

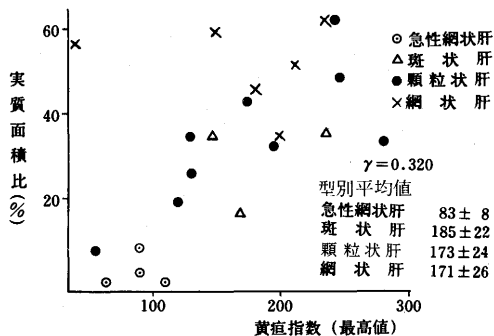


表 10

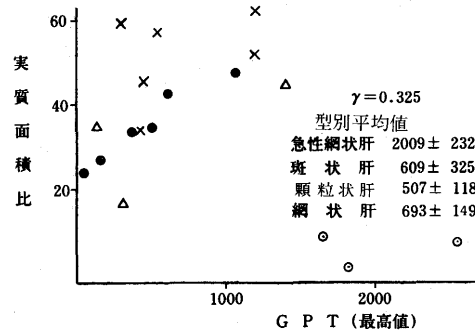


表 9

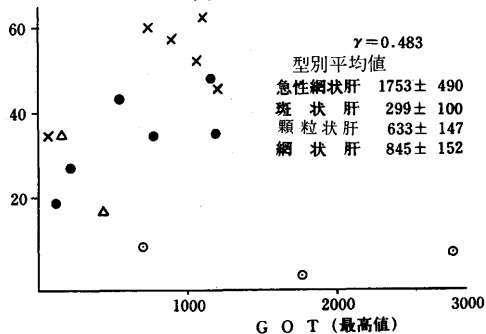
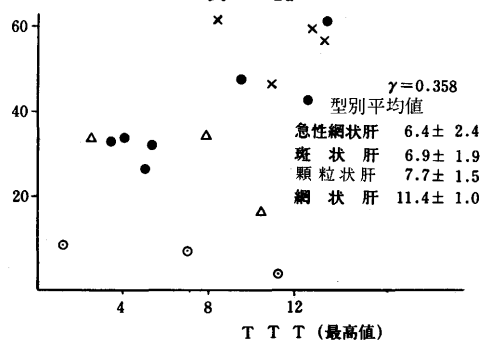


表 11



の測定方法は Reitman-Frankel 法変法によって行なったものである。最高 GOT と実質面積比との相関係数は $\gamma = 0.483$ で、最高 GPT との相関係数は $\gamma = 0.325$ で、有意な相関はなく、GOT、GPT は経過とともに減少するが、⁷⁾⁸⁾ GOT、GPT が低値のものは実質面積比は小で、上昇した例に実質面積比の大きなものも多く、とくに GOT ではこの傾向が強かった。型別の特徴をみると、網状肝の GOT は 800 から 1200 を示すものが多く、斑状肝では 158 から 440 まで

で、顆粒状肝では 100 から 1200 までに分布している。急性型では、最高 GPT が 1700 ~ 2800 と非常に高値を示して、亜急性型より高いが、型別の特徴がない。

表 11 は TTT と実質面積比との相関を示したもので、相関係数 $\gamma = 0.358$ で、有意な相関がなく、顆粒状肝で 3.5 から 5.3 が 4 例、9.6 から 13.6 が 3 例と低いものも多く、網状肝はすべて 8.4 から 13.4 まで高値を示し、斑状肝は 2.5 から 10.4 まで、急性肝萎縮は 1.1 から 11.2 まで平等に分布していた。経過を追跡できた 11

例のうち、TTTの上昇する例は3例で残りは減少していた。

表12は最高ZTTの値と実質面積比との相関を示したもので、相関係数 $\gamma = -0.121$ であり、有意な相関はない。

表13は最低血清蛋白と実質面積比との相関を示したもので、相関係数 $\gamma = 0.035$ であり、有意な相関はない。斑状肝が5.7までと低いほかは型別に差がなかった。

表14は最低A/Gと実質面積比との相関を示したもので、相関係数 $\gamma = -0.081$ であり、有意な相関はない。型別に特徴はなかった。

表15はアルブミン最低値と実質面積比との相関を示したもので、相関係数 $\gamma = -0.302$ であり、有意な相関はない。型別に急性肝萎縮1例が4.7 g/dlと高いほかは差がなかった。

表16は γ -グロブリン最高値と実質面積比との相関を示したもので、相関係数 $\gamma = -0.167$ であり、有意な相関はない。

表17はコレステロール最高値と実質面積比との相関を示したもので、相関係数 $\gamma = 0.102$ であり、有意な

表 12

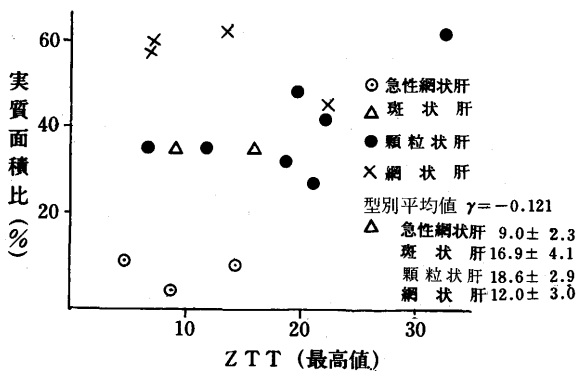


表 13

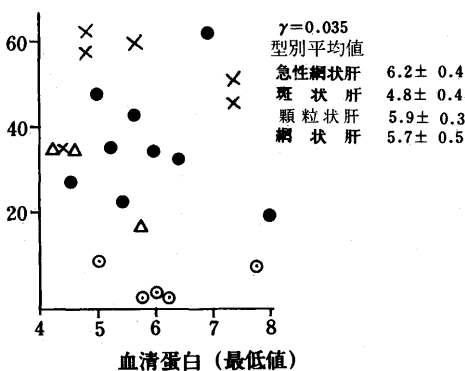


表 14

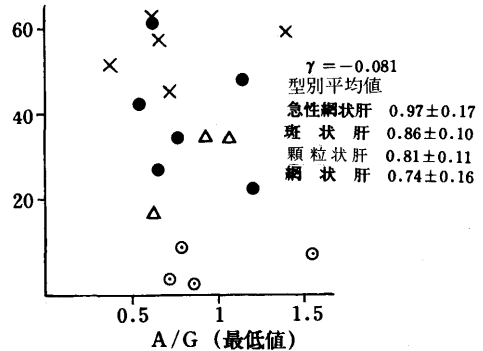


表 15

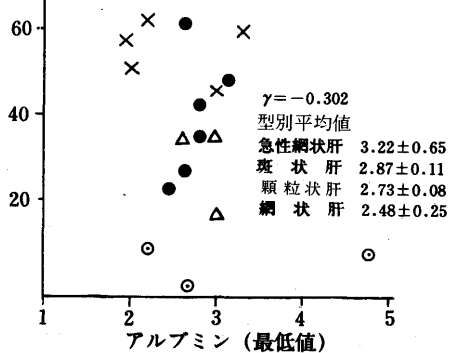


表 16

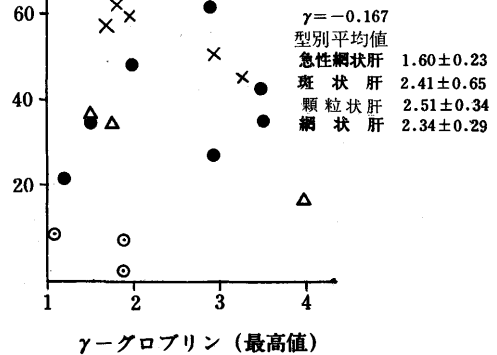
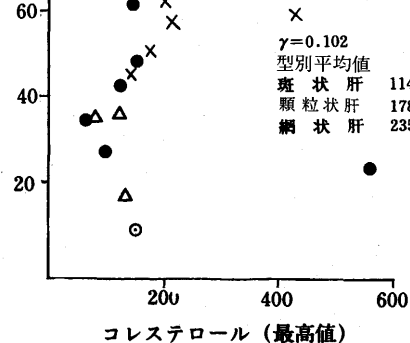


表 17



相関はない。

病因として推定できるものは、急性肝萎縮の1例が halotane 中毒で、他の3例に輸血の既応があり、1例に Ilosone, Mapharsol, Bis. の駆梅療法がほどこされていた。亜急性肝萎縮の網状肝の1例、顆粒状肝の1例に輸血がみられた。そして顆粒状肝の1例には、駆梅療法がみられた。一般的には、急性肝萎縮では、病因として推定できる因子が明らかなものが多いのに対して、亜急性肝萎縮では、不明瞭なものが大部分をしめていた。なお、オーストラリア抗原の有無については、大多数例が同抗原検索可能な時期以前の症例なので、詳らかではない。

年齢別、性別にみると、表18のように、15才から26

表 18

年 令	♂				♀			
	急性 網 状 肝	斑 状 肝	顆 粒 状 肝	網 状 肝	急性 網 状 肝	斑 状 肝	顆 粒 状 肝	網 状 肝
10~20				1	1			
21~30		1			1	1	2	
31~40			1			1	1	
41~50			1				1	
51以上	3		1	2			2	3
合 計	3	1	3	3	2	2	6	3

才の間の比較的若い年代^{9)~13)}と39才以上の壮老年期^{14)~16)}に集中してみられ、とくに女子にこの傾向が強く、また男子よりも女子に多いことは、今までによく指摘されてきたところである。⁵⁾⁽¹¹⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾

考 察

肝萎縮（壊死）の肉眼分類は Rokitansky¹⁾ によって、前世紀の中頃、1) gelbe Atrophie と 2) rote Atrophie の2つに分けられた。gelbe Atrophie は黄疸と脂肪変性によって肝が着色している状態であり、より早く死亡する肝萎縮であり、rote Atrophie は gelbe よりも長期の経過で死亡し、出血の著しい肝萎縮であるとしている。この肝萎縮の経過をくみ入れた定義づけは、今日からみて正しいとはいえないが、黄疸、脂肪変性、壊死、出血の4つの肉眼像は、肝萎縮をよく特色づけている。その後 Waldeyer¹⁹⁾ は、萎縮肝には残存肝細胞に再生像がみられることを

指摘し、さらに Lucké and Mallory³⁾ が、肝萎縮に再生のない急性型と再生のある亜急性型とに組織像の上から分類し、同時にこれらの肝萎縮が、肝炎ビールスによる急性肝炎と病因的にまったく同一のものであると指摘し、これが今日まで広く受けいられている。ただ用語上の問題として、肝萎縮という表現は、肝重量の減少をさし、広汎な壊死がありながら肝重量の減少をみない例があることから、肝壊死 hepatic necrosis と呼ぶべきだという意見も多い。^{20)~25)}

以上のように、急性及亜急性肝萎縮の肝肉眼分類は、Rokitansky 以来ほとんど試みられていないのであるが、著者は分類に当たっての基本的な態度として、1) 組織像と臨床経過から比較的素直に進行した肝萎縮（壊死）を選び出したこと。2) 型分類は簡単明瞭で使用しやすく、いたずらに用語上の混乱や分類上の混乱をまねかないよう留意したことである。このようにして、肝萎縮（壊死）を、網状肝、斑状肝、顆粒状肝に分けた。

網 状 肝

網状肝は、残存実質よりむしろ間質の像に重点をおいて表現した型であり、強く圧縮した間質が肝全体びまん性に細かな網を形成し、点状の網目内に乏しい残存実質が存在しているが、実質が少量すぎるので、印象としては間質の網状像の方がより強く目に映ずる肝である。死後変化が強く加わっていたり、固定液の十分浸透していない肝断面をみると、均等無構造に見えることもある。急性型5例はすべて網状肝に属し、軽い再生像のある亜急性型6例もこの肝であった。したがって、この肝では急性と亜急性の肉眼的区別は、当然のことながら不可能であった。黄疸発症から死亡までの経過をみると、急性型網状肝はすべて20日以内に死亡しているが、亜急性型網状肝は最長150日近くまで生存しており、残存実質が極度に乏しい網状肝といえどもかなり長期の生存例がある。組織像からみるとこのような例は、急性肝炎で発症し、経過中突然の submassive と massive 壊死が加重して死亡した症例であり、submassive 壊死が最初から間接的、経続的に発生し、死亡した症例ではない。

網状肝の実質面積比は、急性型 $3.4 \pm 3.6\%$ であって完全消失とみてよいが、亜急性型では、 $51.6 \pm 4.2\%$ であり、亜急性型の肝萎縮のなかでも最高値である。この予想外の高い実質面積比がどうしてえられたかを考えてみると、直接の死因が肝不全ではなくて、消化器出血のことが多く、肝実質をかなり残しながら死亡したことによるのだらうと思われる。網状肝はこのように急性と亜急性にまたがっているため、肝重量も最

軽が急性型の 450 g、最重が亜急性型の 1100 g であって、特色がない。

最近本邦で、実質壊死のきわめて乏しい、肝萎縮のまったくない劇症肝炎が記載されているが、²⁶⁾ このような症例は見出せなかった。

さて網状肝は、肝崩壊がすべての小葉に均等に作用した結果生じた肝萎縮であり、急激な死亡をまぬかれた例では、実質再生も加わりうるので、さらに経過が遷延した例では、短期間の甲型肝炎の時期を経て、比較的早期にびまん性の亜小葉性・単小葉性の乙型肝炎硬変 (fine nodular postnecrotic cirrhosis or posthepatic cirrhosis) へ発展しうるという予測が成立つだろう。

斑 状 肝

広い脱落巣を背景にして、残存実質が地図状集団性に浮び上って見えるので、斑状となづけた肝萎縮である。背景の脱落巣をよく見ると網状肝のパターンであるが、多くの例ではその部に実質はほとんどないか、ごく少量小葉末梢に残っている程度である。これに属する肝萎縮はすべて亜急性型であり、残存実質には two cell thick を主とする再生像があるけれども、結節を作る傾向はまだみられない。そして残存実質には無反応性の小葉中心性壊死が著明であり、各種のbridgingが形成されている。実質面積比では、亜急性型の肝萎縮のなかで、もっとも低値であり、 $28.5 \pm 6.1\%$ であった。それに比例して、臨床経過も亜急性型のなかでは最短であり、平均 55.3 日で、あまりばらつきがない。

斑状肝は、肝内に不均等な破壊力が加わって出来上がった肝萎縮であると考えるべきであり、この肝がすべて亜急性の像を示すことから考えると、この不均等な破壊力は、肝の部分部分に作用する力が同一ではなかったのか、あるいは部分的に時間差があって、漸次肝全体に破壊力が及んだのか、いずれかによって急激な死亡をまぬかれて、亜急性型へと進んだものとするのが妥当であろう。これが肝硬変へ進むとなれば、典型的な甲型肝炎硬変となるであろう。

顆 粒 状 肝

残存実質が結節性再生を示して、米粒割面大から粟粒大の顆粒状を呈する肝であり、顆粒の大小不同や分布密度が場所的にかかなりの差を示すものと示さないものがある。この肝は 9 例あり、すべて亜急性型であった。再生結節で置きかわった初期甲型肝炎硬変とは、肉眼上の区別ができず、顕微鏡下で肝硬変だとして除外した例が 3 例あった。その組織学上の鑑別点として、1) 一つ一つの再生結節の膨張性が充分であり、周囲間質を多少とも圧迫している。2) 肝が一様に再生結

節でおきかえられていることという 2 点があれば肝硬変とし、2 点を満足できなければ、亜急性型の顆粒状肝とした。当然のことながら、顆粒状肝は肝硬変にもっとも接近した位置にある。

顆粒状肝のうちほぼ同大顆粒が均等に分布しているものは、おそらく網状肝が再生期に入って均等分布のパターンを示したと考えられ、また大小不同の顆粒が不均等に、ある部では密度が高く、他の部では密度が低いという像を示す顆粒状肝は、おそらく斑状肝から由来したものと思われる。黄疸発症からの経過は最短 16 日、最長 170 日で一定しないが、かなり長期の無黄疸期を経るものがあるので、このばらつきは当然であろう。にもかかわらず脾重量が他の肝萎縮より高いという成績ではなかった。ちなみに脾重量は臨床経過には相関を示さず、肝実質量の減少とともに逆に脾重量が増加して行くという負の相関がみられた。

実質面積比からみた肝萎縮

前述のように、急性肝萎縮 (すべて網状肝) の実質面積比は最低値 $3.4 \pm 3.6\%$ であり、次に亜急性型の斑状肝、亜急性型の顆粒状肝、亜急性型の網状肝の順序で増大し、亜急性型全体の平均が $39.8 \pm 3.4\%$ であった。これを正常肝に比べると、正常肝では $98.3 \pm 0.2\%$ であり、また臨床急性あるいは慢性肝炎と診断された肝の生検像を小林²⁷⁾らがしらべた成績では、急性肝炎 $96.8 \pm 2.1\%$ 、慢性活動性肝炎 $90.5 \pm 1.9\%$ 、慢性非活動性肝炎 $95.8 \pm 1.2\%$ であって、実質面積比からみた肝萎縮の特長は、他の肝炎と比べものにならない程明確に示されている。そこで問題となるのは、つぎの 2 点である。

第 1 点は、顆粒状肝と初期甲型肝炎硬変との間に、実質面積比の値から差違があるだろうかという点である。甲型肝炎硬変の多数例について計測したわけではないけれども、前項でのべたように、顕微鏡像の上で、甲型肝炎硬変として除外した 3 例の実質面積比の平均が、 $41.3 \pm 4.9\%$ であり、顆粒状肝の $35.6 \pm 4.5\%$ との間に大差がみられない。したがって肝硬変と亜急性型顆粒状肝萎縮との間に実質面積比の上からも、一線を画することは出来ない。

第 2 点は、臨床家のいう生存型亜急性肝炎と肝萎縮との相違である。この肝炎は疾患概念の上でも、はなはだ議論が多いので、次項でのべる。

亜急性肝炎と亜急性肝萎縮

Tisdale²⁸⁾²⁹⁾ が、生検肝の組織像に焦点をおいて、submassive necrosis とそれによる P-C 結合、P-P 結合を特色とする肝炎を subacute hepatitis と呼

ぶべきだと提唱した。一方 Klatskin³⁰⁾らは、無黄疸性に経過する subacute hepatic necrosis とよぶべき肝炎があり、P-C、P-P、C-Cの bridging 形成を特長とし、肝硬変に進みやすいと指摘していることから、この両疾患は、ほぼ同一範疇の肝炎だとされてきた。Tisdale の submassive necrosis は、壊死脱落の広がりにはなほだ漠然としていることと生検の時期によって、脱落巣の大きさが著しく変わるので、この疾患の範囲をきめるのが、大変むづかしく、本邦では、それをめぐる混乱が続いた。結局日消学会が昭和43年に「亜急性肝炎に関する討議会」を開き、死亡型の亜急性肝萎縮に類似の組織変化を有し、急性肝炎の症状にひきついて、重症な臨床症状、精神症状、腹水、消化器出血をししばしば伴う肝炎だと定義し、死の転機をとらない症例もこれに含めた。これによると、亜急性肝炎は死亡型の亜急性肝萎縮と生存型の重症肝炎の両者をふくめているが、問題は生存型の亜急性肝炎にある。この肝炎はその後慢性肝炎に進むものが多く、進んでからは通常の慢性肝炎と同一の経過で、治癒、寛解、悪化、肝硬変へ³¹⁾³²⁾³³⁾³⁴⁾などのさまざまな予後を示すので、疾患としての独立性に乏しくて、単に肝のある一時期の状態をさす表現であるという意見が²⁰⁾³⁰⁾³⁵⁾³⁶⁾多い。ヨーロッパでは、subacute hepatitis の肝組織像に特色がないとして、否定的であり、chronic aggressive hepatitis B³⁷⁾ または lobular³⁸⁾ or necrotizing³⁹⁾ hepatitis にくみ入れている学者が多い。

さて臨床家のいう生存型の亜急性肝炎をできるだけ急性期に肝生検し、著者と同様の方法で実質面積比を求めた小林らの成績では73.2±6.7%であったとしているが、この値は、亜急性肝萎縮（死亡型の亜急性肝炎）の39.8±3.4%の値に比べて、はるかに高値を示している。剖検と生検とのちがいを念頭におかなければならないけれども、この値の差を重視すれば、この両者を臨床上重篤症状が出現するという共通所見だけで、同一の肝疾患だとするのには、抵抗を感じるのである。太田は、臨床診断名として死亡型の亜急性肝炎や急性肝炎を劇症肝炎とよぶならば、生存型の亜急性肝炎を亜劇症肝炎と呼び、死亡型と生存型との亜急性肝炎をそれぞれ分離した方がよいという意見をもっているが（未発表）、著者の成績からすれば、これに同感である。

亜急性肝萎縮と肝硬変との形態発生的つながり

肝萎縮の状態からもし死亡をまねかれたとしたら、その大多数が直接肝硬変に進むだろうと予測するのは当然であり、そのような症例が少くない。

表 19

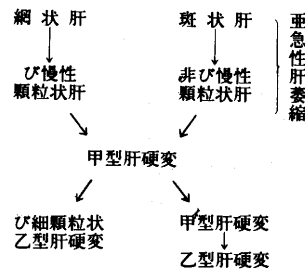


表19は、亜急性肝萎縮の3つの型相互の移行関係を示し、再生の乏しい網状肝または斑状肝から、再生の強い顆粒状肝へ進むのは疑いの余地がない。さらに肝硬変へ発展するとすれば、甲型が最初の肝硬変となるだろうし、やがて甲'から乙型へと進むだろう。これが⁴⁰⁾もっとも確率の高い移行関係だと思われる。一部の学者は、肝生検の追跡から亜急性肝炎から乙型肝炎硬変へ直接移行する経路もまれではあるけれども存在するだろうとしている。一般に乙型肝炎硬変は長期の経過で、しらずしらずのうちに発展するものと考えられており、志方³⁶⁾は、慢性肝炎からくるか、でなければ乙'型肝炎硬変からくるものと理解している。著者の成績から推測すると、網状肝が再生期に入って、び慢性顆粒状肝となり、比較的短期間の甲型肝炎硬変期を経て、び細顆粒状の乙型肝炎硬変へ進む経路がもっとも考えやすい。

結 論

1. 一定のクライテリアにより、急性肝萎縮5例、亜急性肝萎縮18例の剖検肝を選び、肉眼的に網状肝（急性型5例、亜急性型6例）、斑状肝（亜急性型3例）と顆粒状肝（亜急性型9例）とに分類した。

網状肝は、圧縮された間質が肝全体び慢性に細かな網目を形成し、網目内に実質が点状に残存している肝である。斑状肝は広い脱落巣を背景にして残存実質が地図状斑状に浮び上って見える肝である。顆粒状肝は再生力がもっとも強く、実質が顆粒状を呈している肝である。そして急性肝萎縮は、すべて網状肝であったが、亜急性肝萎縮は3つの型ともにみられた。

2. 肝実質の面積を肉眼と顕微鏡で測定し、肝割面面積に対する比率を求めてみると、急性肝萎縮（網状肝）が最低値3.4±3.6%を示し、亜急性肝萎縮では、斑状肝28.5±6.1%、顆粒状肝35.6±4.5%、網状肝51.6±4.2%であり、型別の差がみられた。

3. 型別に、肝重量、脾重量、各種肝機能検査成績などを対比し、また実質面積比とこれらの所見との相

関を示した以外に特記すべきものがなかった。

4. 3種の肝萎縮から肝硬変が発生する場合を想定して、形態発生学的に肝硬変とのつながりを論じた。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜りました恩師太田五六教授に衷心より感謝の意を捧げます。また第二病理学教室の諸先生および技術員諸姉の御協力に対し深く感謝致します。

文 献

- 1) Rokitansky, K. : Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Vol.3, p.313, Vienna, Braunmüller u Seidel, 1842.
- 2) Lucké, B. : Amer. J. Path., 20, 471 (1944).
- 3) Lucké, B. & Mallory, T. : Amer. J. Path., 22, 867 (1946).
- 4) Greenberger, N., Jones, W. A. & Isselbacher, K. J. : Arch. Int. Med., 115, 482 (1964).
- 5) Salvesen, H. A. & Lödöen, O. : Acta Med. Scand., 137, 305 (1950).
- 6) Read, A. E., Sherlock, S. & Harrison, C. V. : Gut, 4, 378 (1963).
- 7) 上野幸久・広瀬茂和・芳賀 稔・笹村義一・北村 勇・金子頼雄・小野塚精一・石引 昭・小沢啓邦・安岡正輝 : 臨床内科小児科, 17, 341 (1962).
- 8) 上野幸久(司会) : Medicina, 7, 1036 & 1124 (1970).
- 9) Mackey, I. R. & Wood, I. J. : Autoimmunity in liver disease. In : "Progress in Liver Diseases." Popper, H. & Schaffner, F. (Eds.), Grune and Stratton, New York, Vol. 1, p.39, 1961.
- 10) Sherlock, S. : Diseases of the liver and biliary system, 3rd Ed., Philadelphia., F. A. Davis Co., 1963.
- 11) Willocx, R. G. & Isselbacher, K. J. : Amer. J. Med., 30, 185 (1961).
- 12) Bearn, A. G., Kunkel, H. G. & Slater, R. J. : Amer. J. Med., 21, 3 (1956).
- 13) Cook, G. C. : Therapeutic Agents and Liver, p.71, Blackwell Oxford, Scientific Publications, 1964.
- 14) Jersild, M. : New Engl. J. Med., 237, 8 (1947).
- 15) 井上恭一・林 信行・佐々木博・市田文弘 : 日本老年医学会雑誌, 6, 229 (1969).
- 16) Fenster, L. F. : Gastroenterology, 49, 262 (1965).
- 17) Zollinger, H. U. : Münch. Med. Wchs., 15, 817 (1969).
- 18) Alsted, G. : Amer. J. Med. Sci., 213, 257 (1947).
- 19) Waldeyer, W. : Virchows Arch. Path. Anat., 43, 533 (1868).
- 20) 兼高達式・志方俊夫 : 肝臓, 11, 317 (1970).
- 21) Boyer, J. L. & Klatskin, G. : New Eng. J. Med., 283, 1063 (1970).
- 22) 上野幸久・芳賀 稔・菅井健治 : 日消学誌, 68, 740 (1971).
- 23) 上野幸久 : 日消学誌, 67, 478 (1970).
- 24) Bianchi, L., DeGroote, J., Desmet, V. J., Gedigk, P., Korb, G., Popper, H., Poulsen, H., Scheuer, P. J., Schmid, M., Thaler, H. & Wepler, W. : Lancet, 1, 333 (1971).
- 25) Lawrence, J. S. : Lancet, 1, 40 (1946).
- 26) 岡安 勲・森 亘 : 肝臓, 16, 111 (1975).
- 27) 小林健一・若月寿之助・村井一郎・吉田 弘・津田功雄・梶原光令・高田 昭・武内重五郎・太田五六 : 日消学誌, 67, 99 (1970).
- 28) Tisdale, W. A. : New Engl. J. Med., 268, 85 (1963).
- 29) Tisdale, W. A. : Medicine, 45, 557 (1966).
- 30) Klatskin, G. : Amer. J. Med., 25, 333 (1958).
- 31) Baggenstoss, A. H. : Postnecrotic Cirrhosis. In : "Progress in Liver Diseases". vol. 1, p.14, Popper, H. & Schaffner, F. Eds., 1961.
- 32) Erb, W. & Siede, W. : Dtsch. Arch. Klin. Med., 210, 268 (1965).
- 33) Bergstrand, H. : Acta Med. Scand., 331, Suppl. 331 (1930).
- 34) Perkins, R. F., Baggenstoss, A. H. & Snell, A. M. : Mayo Clin. Proc., 25, 287 (1950).
- 35) 佐々木博・石黒義裕・稲垣威彦・井上恭一・市田文弘 : 日本臨牀, 31, 2886 (1973).
- 36) 志方俊夫 : 日本臨床, 31, 2900 (1973).
- 37) DeGroote, J., Desmet, V. J., Gedigk, P., Korb, G., Popper, H., Poulsen, H., Scheuer, P. J., Schmid, M., Thaler, H., Uehlinger, E. & Wepler, W. : Lancet, 2, 626 (1968).
- 38) Popper, H. & Schaffner, F. : New Engl. J. Med., 284, 1154 (1971).

- 39) Selmair, H., Vido, I., Wildhirt, E. & (1970).
Ortmans, H. : Dtsch. Med. Wschr., 95, 1397 40) 太田康幸 : 肝臓, 9, 84 (1968).

Abstract

A macroscopical classification of the livers of acute or subacute atrophy was made, based on an observation of the appearance of their cut surface. There seemed to be three forms in the atrophic liver examined.

1) The liver with a diffuse fine reticular appearance of condensed stroma where it was extremely difficult to find out macroscopically a remnant of parenchymal tissue was referred to as a reticular liver. There were five such livers with histological diagnosis of acute atrophy and 6 with subacute atrophy.

2) Livers with an island-like appearance of the parenchymal tissue clearly distinct from broadly collapsed stroma were referred to as fleck livers, three of which were seen and were all of a subacute type.

3) Livers with a granular appearance of regenerated parenchyma which was distributed scatteredly and mostly unequally were referred to as granular livers. Nine granular livers were found.

A histological examination of the granular liver revealed consistently predominant regenerative changes. Some granular livers were unable to be differentiated from very early postnecrotic cirrhosis with the naked eye.

A statistical observation of 3 forms of the atrophic liver by means of the measurement of the ratio of the parenchymal tissue area to the whole cut surface area of the liver showed that parenchymal destruction was most severe in the acute form of the reticular liver and moderate in the subacute form of either of 3 forms of the liver.

写真1. 亜急性肝萎縮の斑状肝. 大小の残存実質塊が壊死巣を背景に、地図状に浮き上って見える.

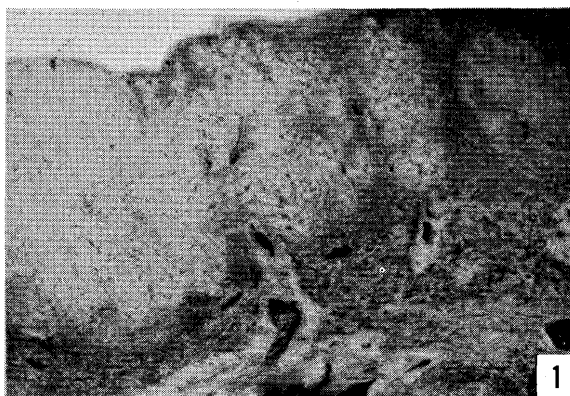


写真2. 急性肝萎縮の網状肝. 細い間質がびまん性に網状を呈している. 一部網状部の消失しているのは、死後変化による.



写真3. 亜急性肝萎縮の網状肝.



写真4. 亜急性肝萎縮のびまん性顆粒状肝. 残存実質が一定大の顆粒状を呈し、びまん性に均等に分布している.



写真5. 亜急性肝萎縮の非びまん性顆粒状肝. 大小の顆粒が密在、あるいはまばらに分布している.



写真6. 亜急性斑状肝. 小葉の中心に带状壊死(太↑印)があり(中心性壊死), 細胞反応に乏しく, 拡大した門脈域には細胞浸潤(↑↑印)と細胆管増殖(細↑印)があり, 末梢性壊死も広い. (×100)

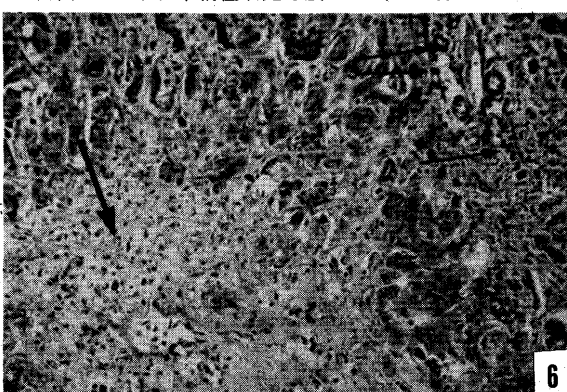


写真7. 写真1亜急性性斑状肝の組織像. 多数のP-C結合(↑印), P-P結合(↑↑印)を示す.

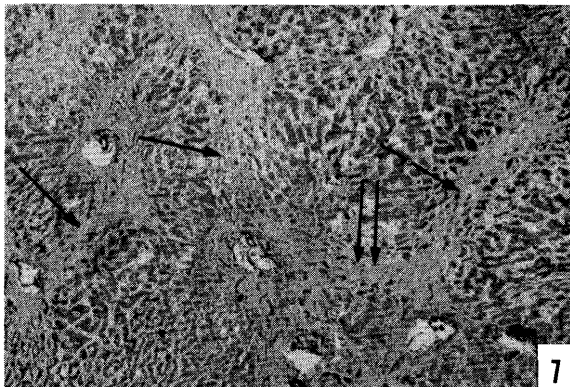


写真8. 亜急性性斑状肝. P-C結合(↑印), P-P結合(↑↑印).

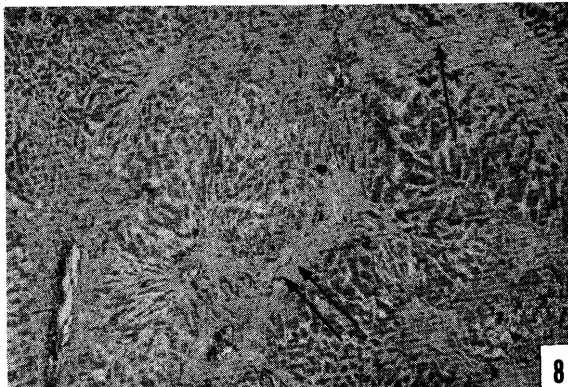


写真9. 亜急性性斑状肝. P-C結合(↑印).

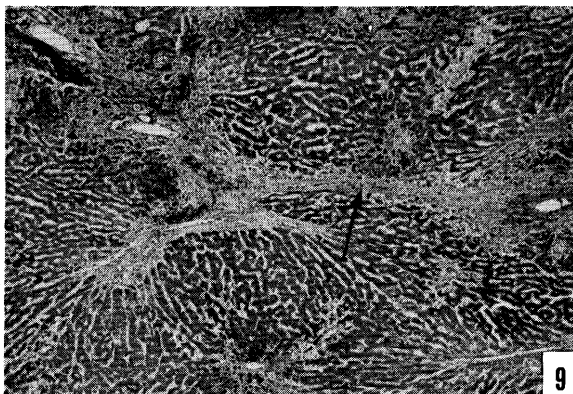


写真10. 写真1亜急性性斑状肝の組織像. 小葉中間層に残った肝細胞に two cell thick (↑印) がみられ, 軽い再生の状態にある.

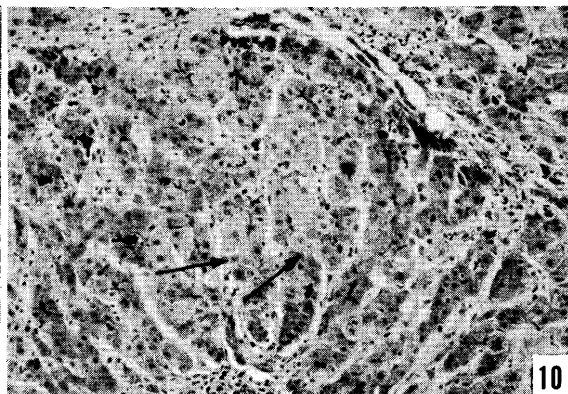


写真11. 写真2急性網状肝の組織像. 小葉内には肝細胞は完全に消失し, 多数の腫大した星細胞(↑↑印)と洞は拡張して赤血球(↑印)が充満している. (×300)

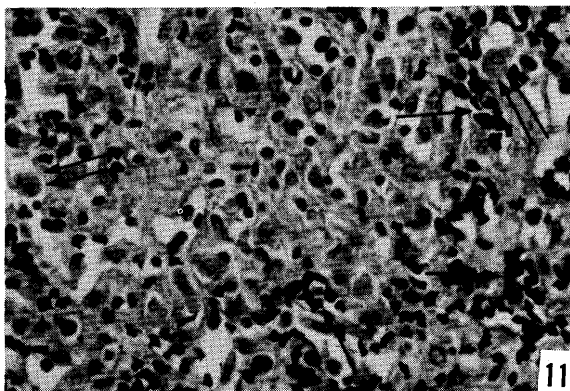


写真12. 急性網状肝. 肝細胞がすべて壊死に陥っており, 細胞浸潤がなく, halotane 中毒による.

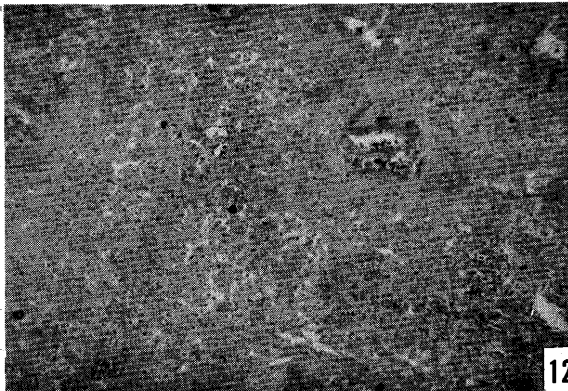


写真13. 亜急性網状肝. 細胞反応を伴った小葉末梢性の壊死(↑印)と, two cell thick (↑↑印) がみられる.

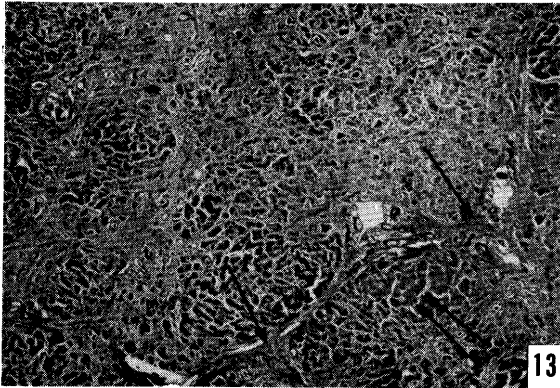


写真14. 亜急性網状肝. 3つの門脈周囲三角の癒合(↑↑印)がみられ, spotty 再生像(↑印)があって, 強い小葉のひずみを伴っている.

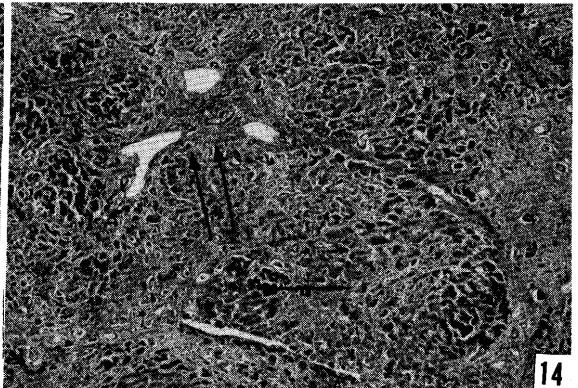


写真15. 亜急性網状肝. 門脈域に細胞性・細胆管性の反応がみられ(↑印), spotty 再生像(↑↑印)があって, 強い小葉のひずみを伴っている.

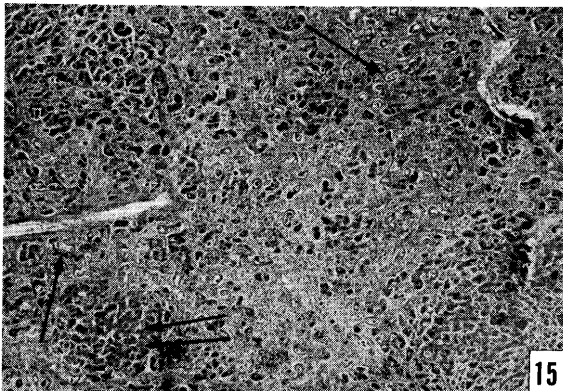


写真16. 写真4び慢性顆粒状肝の組織像. nodular hyperplasia を伴った再生結節が中央にみられる. (×100)

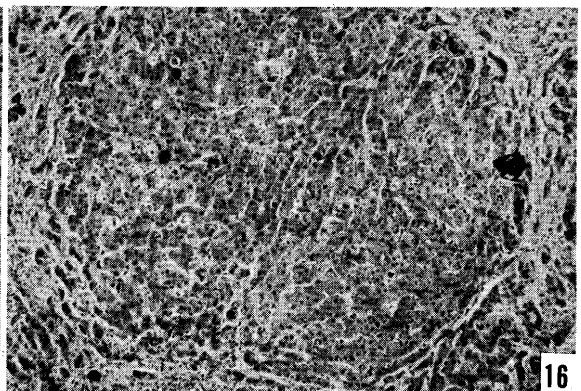


写真17. 写真16の弱拡大組織像. 小葉中心性の壊死(↑印)と小葉末梢性の壊死(↑↑印)はともに高度であり, 結節肥大が明瞭(太↑印)で, 再生が進んでいる.

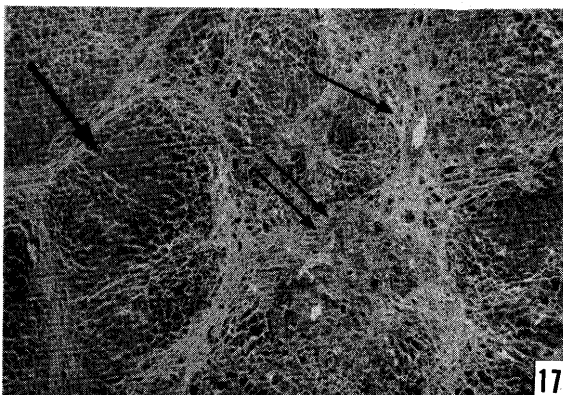


写真18. 写真5顆粒状肝の組織像. 小葉末梢性の壊死(↑印)が高度で, 2つの門脈周囲三角の癒合がみられ(↑↑印), 結節の膨張性は不十分で, 間質との境界がすどくなく, 再生より崩壊の方が優位である.

