

# Histopathology of Cryptogenic Cirrhosis

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Sasaki, Motoko, Nakanuma, Yasuni メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/34260">http://hdl.handle.net/2297/34260</a>

特集 非 B 非 C 型肝炎

5

## 非 B 非 C 型肝炎 (cryptogenic cirrhosis) の病理学

佐々木素子\* 中沼 安二\*

**Key words** : 非 B 非 C 型肝炎, cryptogenic cirrhosis, 非アルコール性脂肪性肝炎

### 要旨

非 B 非 C 型肝炎 (cryptogenic cirrhosis) は、肝炎ウイルス感染などの明白な原因を特定できない肝硬変であり、臨床的・病理組織学的検索による他疾患除外によって診断される。最近、cryptogenic cirrhosis の主因は非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) と推測されている。cryptogenic cirrhosis 剖検症例を筆者らが再検討した結果も、この推察を支持した。NASH では、病期とともに肝細胞の脂肪性変化が減弱、消失する (burnt-out NASH)。今後、burnt-out NASH の臨床病理学的診断基準を確立することが、より正確な肝硬変の成因診断につながるであろう。

(HCV)] が約 80%、アルコール性が約 10%、その他の原因 (原発性胆汁性肝硬変 (PBC) や自己免疫性肝炎、など) が約 3.5% 程度を占めるが、原因不明の肝硬変も約 6% 存在する (第 2 回肝臓学会集計, 1998 年)。最近、この原因不明の cryptogenic cirrhosis ; いわゆる非 B 非 C 型肝炎の主因として、非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis ; NASH) の関与が注目されている<sup>2)~4)</sup>。本稿では、NASH との関連を中心に cryptogenic cirrhosis の病理学を概説する。

### はじめに

肝硬変は慢性に経過した肝疾患の終末像で、病理形態学的には、肝臓全体が線維性隔壁に区分された再生結節により置換される病変と定義される<sup>1)</sup>。肝硬変は、ウイルス性肝炎、アルコール性、慢性の胆汁うっ滞、代謝性肝疾患などさまざまな原因によって生じる (表 1)<sup>1)</sup>。わが国の肝硬変の成因としてはウイルス性 [B 型肝炎ウイルス (HBV)、C 型肝炎ウイルス

### I. Cryptogenic cirrhosis とは

#### この項のポイント

- cryptogenic cirrhosis は臨床的、病理組織学的検索によって他疾患を除外してはじめて診断される。

cryptogenic cirrhosis は臨床的に肝炎ウイルスマーカーやアルコールなどの明らかな原因 (表 1) を特定できない肝硬変である<sup>1)</sup>。これまでの cryptogenic cirrhosis は潜在性 HBV 感染を含む未知のウイルス感染、burnt-out NASH, burnt-out AIH (自己免疫性肝炎)、飲酒隠蔽例などと推測されてきた。未知のウイルス感染としては、G 型肝炎ウイルス (HGV)、

\*金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学講座  
(〒920-8640 石川県金沢市宝町13-1)

表1 肝硬変のおもな原因

- ・ウイルス性肝炎(B, C, D)
- ・アルコール多飲
- ・肥満, インスリン抵抗性/メタボリック症候群
- ・胆道系疾患
- ・代謝性疾患
  - ヘモクロマトーシス, ウイルソン病,  $\alpha$ 1アンチトリプシン欠損症, など
- ・肝静脈流出路閉塞
  - 静脈閉塞性疾患, Budd-Chiari 症候群, など
- ・薬剤, 毒物
- ・自己免疫性疾患

[Scheuer, P. J. and Lefkowitz, J. H. : Liver Biopsy Interpretation (7th ed.)<sup>1)</sup>より作成]

TTウイルス(TTV)などが報告されている。潜在性HBV感染とはHBsAg陰性であるにもかかわらずPCR法においてHBV-DNAが組織から検出される状態である。現在のところ、HGV, TTVや潜在性HBV感染が肝硬変の発生、進行にどれだけ影響するかについては意見の一致は得られていない。

最近、NASHの原因として注目されている肥満、インスリン抵抗性/メタボリック症候群は肝硬変に進展する病態であることが広く知られるようになってきた(表1)<sup>1),4)</sup>。そして、cryptogenic cirrhosisの主因はNASHではないかと推測されている<sup>2)~4)</sup>。しかし、初診時にすでに肝硬変であり、病理組織学的にもNASHの特徴所見に乏しい、いわゆる burnt-out NASHは、cryptogenic cirrhosisと診断せざるをえないことが多く、診断基準の確立が望まれる(後述)。また、一部の cryptogenic cirrhosisはケラチンの一種の遺伝子変異により生じるとされる<sup>5)</sup>。

## II. Cryptogenic cirrhosisの病理組織像

### この項のポイント

- cryptogenic cirrhosisの病理組織像は他疾患を示唆する特徴に乏しい。

臨床所見に加えて、肝生検で病理学的に検討を行い、肝硬変の原因を推察するいくつかの病理組織学的特徴像(表2)<sup>1)</sup>が得られない場合にはじめて、cryptogenic cirrhosisと診断されるべきである。原因を推察する病理組織像の代表例を図1に示した。通常、これらの疾患の場合には臨床的にも血清学的マーカーなどで診断がついていることが多い。

門脈域からの線維の伸び出しと架橋形成にリンパ球、形質細胞の浸潤や interface hepatitisを伴う場合には、ウイルス性など種々の原因による慢性肝炎より進展した肝硬変が示唆される(図1A)。また、肝細胞の細胞質にスリガラス様変化あるいは封入体様構造を認め、オルセイン染色陽性であれば、HBs抗原の存在が確認される(図1B)。

胆管消失は、PBC、原発性硬化性胆管炎(PSC)などの胆管系疾患を示唆する重要な所

表2 肝硬変の成因：病理学的検討項目

- ・再生結節と線維化のパターン
- ・胆管  
胆管消失, 胆管病変
- ・血管  
血管の狭窄, 閉塞, 再疎通像, 血栓塞栓, など
- ・脂肪性肝炎 (steatohepatitis)
- ・ウイルス感染の確証  
interface hepatitis, スリガラス様封入体(オルセイン染色陽性), など
- ・異常沈着物  
鉄, 銅, 銅関連蛋白,  $\alpha$ 1アンチトリプシン体, など

[Scheuer, P. J. and Lefkowitz, J. H. : Liver Biopsy Interpretation (7th ed.)<sup>1)</sup>より作成]

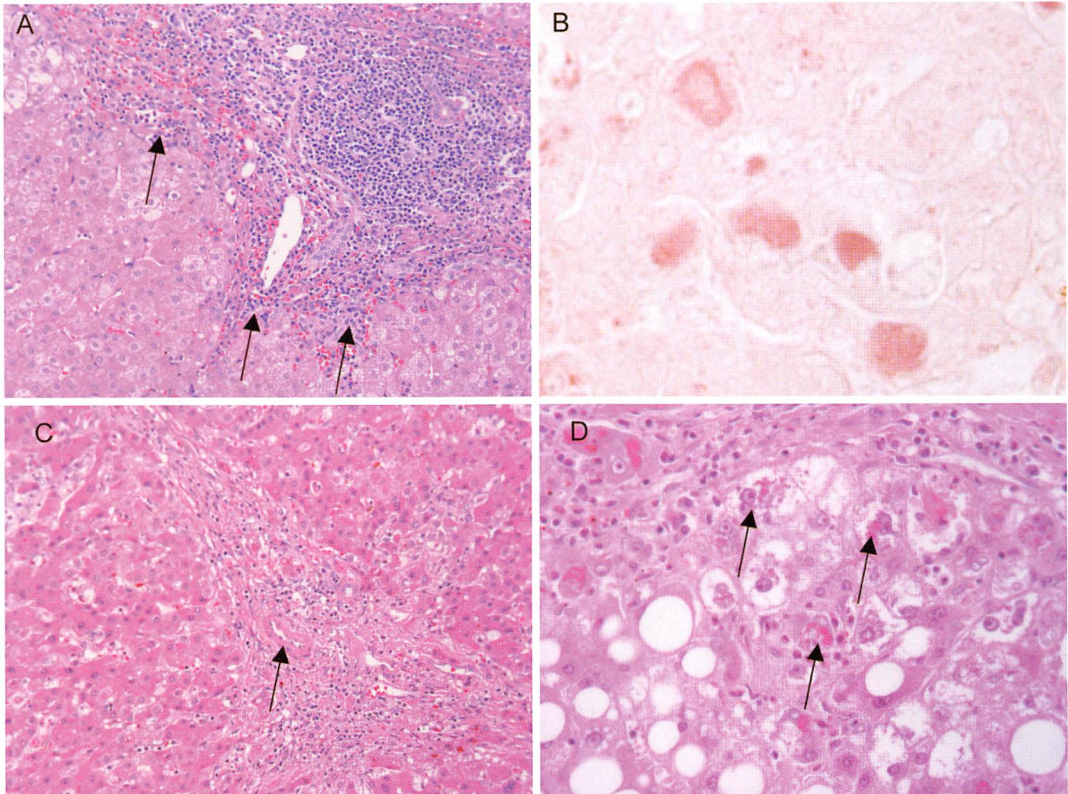


図1 肝硬変の成因を示唆する病理学的所見

- A : interface hepatitis (矢印), C型肝硬変,  
B : オルセイン陽性封入体, B型肝硬変,  
C : 胆管消失, 矢印: 肝動脈枝, PBC,  
D : 肝細胞の風船状腫大 (cell ballooning) とマロリ体 (矢印), NASH.

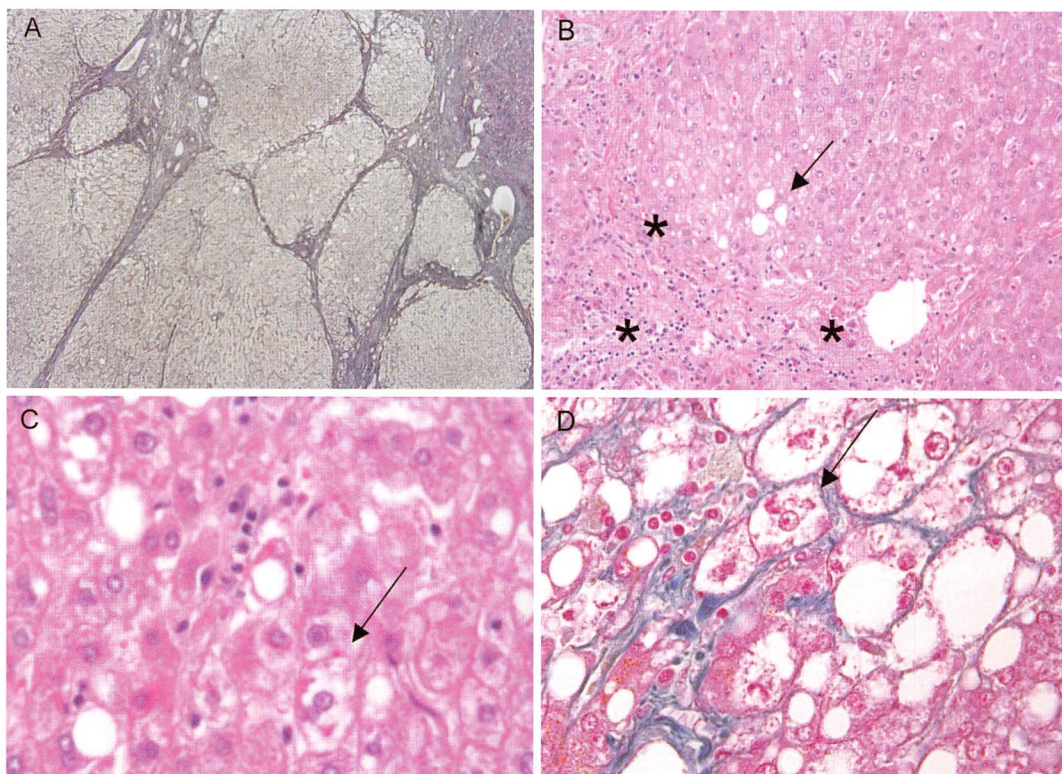


図2 Cryptogenic cirrhosis の病理学的所見

- A：細い線維性隔壁に区分される小型再生結節。鍍銀染色。  
 B：線維性隔壁(\*)の炎症は軽微。ごく一部(<5%)の肝実質に脂肪沈着をみる(矢印)。  
 C：少数の肝細胞に風船状腫大(cell ballooning)を示す(矢印)。  
 D：風船状腫大(cell ballooning)を示す肝細胞(矢印)の周囲に細胞周囲性線維化(青色)をみる。AZAN 染色

見である(図1C)。通常は門脈域内の肝動脈枝と同等の胆管が並走するが、これがみられない(図1C)。また、再生結節が不規則な形で、とくに結節辺縁の浮腫、細胆管反応、慢性胆汁うっ滞を伴う場合にも胆管系疾患による肝硬変が示唆される。

大滴性脂肪化、肝細胞の風船状腫大(cell ballooning)、マロリ体形成、好中球浸潤、細胞周囲性線維化や静脈周囲性線維化などを伴う脂肪性肝炎の所見(図1D)は、NASHあるいはアルコールが原因の肝硬変を示唆する。

病理組織学的に cryptogenic cirrhosis と診

断される場合、肝硬変としての構築：線維性隔壁と再生結節の形成はみられるが、炎症は軽微であることが多い(図2)。また、その他の診断価値のある所見(表2、図1)にも乏しい。図2に代表的な cryptogenic cirrhosis と考えられる症例の病理組織所見を呈示する。

#### 【症 例】70 歳代の女性

糖尿病にて通院加療中、偶然、単発性肝腫瘍を発見された。肥満あり。HBV、HCV 陰性、自己抗体陰性。飲酒歴なし。各種画像検査にて肝細胞癌と診断、部分肝切除術が施行された。

表3 “Cryptogenic/NASH-cirrhosis” の臨床病理学的プロフィール

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5	症例6	症例7
年齢/性別	78歳/女	75歳/女	75歳/女	68歳/男	78歳/男	78歳/女	73歳/男
臨床所見							
糖尿病	あり	あり	なし	なし	あり	あり	あり
肥満	なし	あり	なし	なし	あり	あり	なし
自己抗体	なし	なし	なし	なし	ANA(×80)	ANA(×80)	なし
肝細胞癌合併	あり	あり	なし	あり	あり	なし	あり
病理学的所見							
再生結節パターン	亜～ 単小葉性	亜～ 単小葉性	亜～ 単小葉性	亜～ 単小葉性	亜～ 単小葉性	亜～ 単小葉性	亜～ 単小葉性
門脈域間架橋形成	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり
静脈周囲性線維化	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり
中心静脈間架橋形成	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり
門脈域の炎症	ごく軽度	軽度	軽度	ごく軽度	ごく軽度	軽度	ごく軽度
脂肪沈着	<5%	30%	<5%	<5%	<5%	<5%	<5%
核糖原	あり(多数)	あり	あり	なし	あり	あり	あり
風船状肝細胞腫大	あり	あり(多数)	あり	なし	あり	あり	あり
マロリ体形成	あり	あり(多数)	あり	なし	あり	あり	あり
剖検診断/成因の考察	cryptogenic	NASH	NASH (blind-loop)	HBV 既感染 ?	cryptogenic	自己免疫性 ?	cryptogenic

(対象：最近10年(1996～2005)の当教室の剖検症例)

腫瘍は通常の肝細胞癌であった。

背景肝の病理所見：細い線維性隔壁に区分される比較的小型の再生結節形成をみる(図2A)。門脈域や線維性隔壁におけるリンパ球浸潤はごく軽度で、胆管消失はない。脂肪沈着も肝実質のごく一部(<5%)に限局していた(図2B)。一部に肝細胞の風船状腫大(cell ballooning)や細胞周囲線維化などの脂肪性肝炎類似の所見を認めたが、マロリ体形成や好中球浸潤はなかった(図2C, D)。背景肝はcryptogenic cirrhosis, early stageと病理診断された。

この症例は術後、肝機能低下が持続して約3年後に肝不全にて死亡した。病理解剖が施行され、肝組織は典型的な脂肪性肝炎の所見を示した(表3の症例2)。したがって、この症例の“cryptogenic cirrhosis”は実はburnt-out NASHであり、術後、NASHが再燃して最終

的には肝不全に至った可能性が高いと考えられた。

### III. Cryptogenic cirrhosisの主因はburnt-out NASHか

#### この項のポイント

• cryptogenic cirrhosisでは、比較的高齢女性で肥満や糖尿病を有する症例が多く、NASHの関与が示唆される。

#### 1. Cryptogenic cirrhosisにおけるNASHの関与

最近、cryptogenic cirrhosisの主因はburnt-out NASHではないかと推測されている<sup>2)~4)</sup>。Caldwellら<sup>2)</sup>は70例のcryptogenic cirrhosisについて過去のアルコール歴、自己免疫性肝炎の国際診断基準(IAH score)、肝炎ウイルス感染、NASHのリスクファクターに

ついて再評価した。その結果、cryptogenic cirrhosis の70%は女性であり、73%の症例に2型糖尿病 and/or 肥満が合併、27%に輸血歴があった。cryptogenic cirrhosis 症例では、C型肝炎などによる肝硬変と比較して有意に糖尿病、肥満が高率であった。cryptogenic cirrhosis 症例とNASHの糖尿病、肥満の有病率は同等であったが、年齢はcryptogenic cirrhosis のほうが約20歳高齢であった。

これらの結果から、Caldwellらはcryptogenic cirrhosis の患者、とくに高齢、2型糖尿病、肥満の女性ではNASHの関与がある可能性を示唆している<sup>2)</sup>。また、移植したcryptogenic cirrhosis 症例では、移植後、nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) やNASHの発症率が高いこと<sup>6)</sup>、経過観察で進行したNASHではその病理学的特徴が消失すること<sup>7),8)</sup>、からもcryptogenic cirrhosis の一部はburnt-outしたNASHであろうと推察される。

## 2. Cryptogenic cirrhosis の病理学的検討

今回、筆者らの教室で最近10年(1996~2005)に経験した“非B非C型”肝硬変7症例の臨床病理学的項目の再検討を行った(表3)。アルコール性と考えられる症例は除外した。男性3人、女性4人、年齢68~78歳(平均75±3.7歳)、5例は肝細胞癌合併例であった。糖尿病は5例(71.4%)、肥満は3例(42.9%)と比較的高率にみられた。2例ではANA弱陽性(×80)を認めた。

病理組織学的には、全例、再生結節は垂小葉性~単小葉性の比較的小型の結節が主体であった。また、全例で静脈周囲線維化と中心静脈間架橋形成を認めた。門脈域の炎症はごく軽度~軽度であった。脂肪沈着はほとんどの症例でごく軽度であった。また、ほとんどの症例で

種々の程度の核糖原、肝細胞腫大(cell ballooning)、マロリ体形成を認めた。これらの臨床病理学的所見から、Caldwellらの報告<sup>2)</sup>と同様、筆者らの経験した“非B非C型”肝硬変の多くはNASHあるいはburnt-out NASHである可能性が示唆される。

今回の7症例のうち、最近の症例(表3の症例2, 3)はNASHと診断されているが、それ以前の症例では、NASHの可能性はまったく挙げられていなかった。たとえば、症例6(表3)は約6年前の症例であり、糖尿病、肥満を伴っていた。肝組織は、軽度の炎症を伴う完成した肝硬変を示し、核糖原、肝細胞腫大(cell ballooning)、マロリ体形成を認めた。当時の考察では、ANA弱陽性(×80)から自己免疫性が疑われている。肝細胞腫大(cell ballooning)とマロリ体形成については薬剤の関与が考えられていた。retrospectiveに考えると、この症例はNASHによる肝硬変であった可能性が高い。

## 3. NASH の病理学的診断

NASHでは病期とともに肝細胞の脂肪性変化が減弱、消失する<sup>7),8)</sup>。したがって、このようなNASH性肝硬変、いわゆるburnt-out NASHの病理組織学的診断基準をどうするかは今後の問題である。一般に、NASHの病理組織診断として、grading(活動度)、staging(病期)によるBrunt分類がよく用いられている<sup>9),10)</sup>。Brunt分類では、病期stagingは線維化の程度によって分類されており、肝硬変はstage 4となる。活動性gradingの指標としては、大滴性脂肪化、核糖原、風船様肝細胞腫大(cell ballooning)、マロリ体の出現、小葉内炎症などの10項目を程度でスコア化し、総合的に軽度活動性(mild)、中等度(moderate)、高度(severe)の3段階で評価される。

筆者らが再検討した cryptogenic cirrhosis 症例(表 3)では、脂肪沈着の程度はいずれもごく軽度であったが、核糖原、風船様肝細胞腫大 (cell ballooning) は一部に認められた。また、ほとんどの症例で比較的小型の垂小葉性～単小葉性再生結節、静脈周囲性線維化や中心静脈間架橋形成が特徴的に認められた。アルコール性、NASH 性肝硬変も小型の再生結節を特徴としており、cryptogenic cirrhosis でみられた再生結節パターンは、脂肪性肝炎から進展した肝硬変のパターンと捉えることができるかもしれない。また、アルコール性肝硬変の場合も、禁酒によって脂肪沈着や脂肪性肝炎の程度が軽減するため、診断に苦慮することがある。

これらのことを考慮すると、burnt-out NASH の病理学的診断は、Brunt 分類の grading (活動度) の項目から脂肪沈着の程度を切り離して評価項目に入れず、核糖原、風船様肝細胞腫大 (cell ballooning)、再生結節パターンや線維化パターンを重視してなされるべきかもしれない。burnt-out NASH の診断基準の確立は今後の課題と考えられる。

緩徐に進行して肝硬変になった burnt-out NASH と考えられる cryptogenic cirrhosis が、ある契機の後、活動性が亢進し、いわゆる flare-up NASH の状態となり、亜急性肝不全を引き起こす症例が報告されている<sup>11),12)</sup>。報告では、高度の肥満、ステロイド治療が契機になった例がある。Caldwell ら<sup>11)</sup>による仮説では、緩徐に肝硬変に進行した NASH (cryptogenic cirrhosis) に肝代謝を亢進させる各種ストレス(ステロイド、虚血など)がかかると、NASH の炎症が亢進して肝機能障害を呈し、肝臓が代償できない場合に肝不全となる。今回呈示した cryptogenic cirrhosis 症例も、肝切除後に肝機能低下から肝不全に陥り、剖検時には典型的な NASH の組織像を示した。

burnt-out NASH と考えられる cryptogenic cirrhosis に対しては、このような NASH の再燃にも注意を払う必要がある。

## おわりに

病理学所見を中心に非 B 非 C 型肝硬変 (cryptogenic cirrhosis) について概説した。最近、cryptogenic cirrhosis の主因は burnt-out NASH と推察されており、私どもの剖検症例再検討の結果もこの推察を支持していた。従来は糖尿病などを背景とする cryptogenic cirrhosis 症例を burnt-out NASH と積極的に診断することはなかった。今後、burnt-out NASH の臨床病理学的診断基準を確立することが、より正確な肝硬変の成因診断につながると思われる。

## 文 献

- 1) Scheuer, P. J. and Lefkowitz, J. H. : Liver Biopsy Interpretation (7th ed.). 2006, Elsevier Saunders, Philadelphia
- 2) Caldwell, S. H., Oelsner, D. H., Iezzoni, J. C., et al. : Cryptogenic cirrhosis : clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 29 ; 664-669, 1999
- 3) Poonawala, A., Nair, S. P. and Thuluvath, P. J. : Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis : a case-control study. *Hepatology* 32 ; 689-692, 2000
- 4) Bugianesi, E., Leone, N., Vanni, E., et al. : Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 123 ; 134-140, 2002
- 5) Ku, N.-O., Gish, R., Wright, T. L., et al. : Keratin 8 mutations in patients with cryptogenic liver disease. *N. Engl. J. Med.* 344 ; 1580-1587, 2001
- 6) Ong, J., Younossi, Z. M., Reddy, V., et al. : Cryptogenic cirrhosis and posttransplantation nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Transpl.*



4 ; 797-801, 2001

- 7) Powell, E. E., Cooksley, W. G., Hanson, R., et al. : The natural history of nonalcoholic steatohepatitis : a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 11 ; 74-80, 1990
- 8) Abclelmalek, M., Hudwig, J. and Hinlor, K. D. : Two cases from the spectrum of nonalcoholic steatohepatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 20 ; 127-130, 1995
- 9) Brunt, E. M., Janney, C. G., Di Bisceglie, A. M., et al. : Nonalcoholic steatohepatitis : a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am. J. Gastroenterol.* 94 ; 2467-2474, 1999
- 10) Brunt, E. M. : Nonalcoholic steatohepatitis : definition and pathology. *Semin. Liver Dis.* 21 ; 3-16, 2001
- 11) Caldwell, S. H. and Hespeneheide, E. E. : Subacute liver failure in obese women. *Am. J. Gastroenterol.* 97 ; 2058-2062, 2002
- 12) Kuwabara, H., Yoshii, Y., Mori, H., et al. : Nonalcoholic steatohepatitis-related cirrhosis with subacute liver failure : an autopsy case. *Dig. Dis. Sci.* 48 ; 1668-1670, 2003

## Summary

### Histopathology of Cryptogenic Cirrhosis

Motoko Sasaki\* and Yasuni Nakanuma\*

Cryptogenic cirrhosis is defined as cirrhosis without certain etiologies (eg, hepatitis viral infection or alcohol intake). A diagnosis of cryptogenic cirrhosis should be made after full clinical and pathological examination to rule out other etiologies. Clinical features associated with NASH, such as obesity and diabetes mellitus, are also common in patients with cryptogenic cirrhosis, suggesting that the latter is frequently the end result of NASH. In our re-evaluation of 7 autopsied cases diagnosed as cryptogenic cirrhosis from 1996 to 2005, diabetes mellitus and obesity were present in 71% and 43% of the patients, respectively. In pathological examination, most cases displayed sub-mono-lobular small cirrhotic nodule, perivenular fibrosis and focal cell ballooning of hepatocytes, although the extent of fatty deposition was very mild (<5% of hepatic parenchyma). These findings also suggested the involvement of NASH in the hidden etiology of cryptogenic cirrhosis. Pathological features such as fatty change and steatohepatitis, often diminish in the end stages of NASH (burnt-out NASH). Therefore, the establishment of clinical and pathological diagnostic criteria for burnt-out NASH is mandatory for an accurate evaluation of the etiology of cirrhosis.

**Key words** : non-B non-C hepatitis, cryptogenic cirrhosis, non-alcoholic steatohepatitis(NASH)

*\*Department of Human Pathology, Kanazawa University Graduate School of Medicine, 13-1 Takaramachi, Kanazawa, Ishikawa 920-8640, Japan*