

Virus性肝炎の慢性化に関する臨床的 並びに病理組織学的研究

第 2 編

肝線維化過程の組織化学的検討

岡山大学医学部第一内科教室（主任：小坂淳夫教授）

清 藤 一 郎

〔昭和35年12月20日受稿〕

I. 緒 言

第1編においてvirus性肝炎の遠隔成績を検討し、本症の慢性化、遷延化の意外に多い事を指摘し、その完全治癒が可成り困難であることを強調した。

この際病理組織学的には、肝臓の結合繊維増殖が重要で、その発生過程の検索には剖検例並びに実験例を中心とした研究が主で、肝生検組織につき逐一検索した報告は極めて少ない。そこで著者は教室の豊富な肝生検材料につきvirus性肝炎の各病期における肝臓の結合繊維増殖状態を組織学的に詳細検討し、その発生過程を解析して慢性化の機序をもうかがいえられたので報告する。

II. 検索対象並びに方法

1. 検索対象

昭和33年7月より昭和35年6月迄に岡山大学医学部附属病院第一内科に入院し、肝生検によりvirus性肝炎乃至肝炎後肝硬変と診断された患者のうち、初発時期及びその経過が明瞭であつたもの164例を検索対象として、主として肝組織像により以下の病型に分類した。

1. 急性肝炎

2. 慢性肝炎

A. 実質細胞型

B. グリソン氏鞘（以下グ鞘と略）炎型

C. グ鞘瘢痕型

D. いわゆる前硬変

3. 細胆管炎性肝炎（Watson-Hoffbauer）

4. 肝炎後肝硬変

以上の分類基準は第1編においてのべたので省略し、対象例数を表1の如く分けることが出来た。

表1 検索対象

病型	検索例数
急性肝炎	38
慢性肝炎実質細胞型	27
慢性肝炎グ鞘炎型	32
慢性肝炎グ鞘瘢痕型	36
前硬変型	9
肝炎後肝硬変	21
細胆管炎性肝炎	1
合計	164

2. 検索方法

Vim-Silverman氏針により穿刺し、採取肝片は10% formalin水又はCarnoy氏液で固定し、Paraffin包埋ののち、厚さ3μの切片として作製した。

染色はHematoxylin-Eosin染色の他に、以下の結合繊維染色法を用いた。即ち鍍銀染色はBiel-schowsky鍍銀Pap氏変法を用い、鍍銀染色陽性線維を一括して嗜銀線維として観察し、主としてその形態学的性状により新生線維から老成線維の順に、1. 膨化肥厚、2. 瓢状密集、3. 銀粒子雲絮状出現、4. 銀顆粒点状沈着、5. 増殖密集、6. 膜原化線維、と区別して記載した。

膠原線維の染色は、van Gieson氏染色、Azan染色、過ヨード酸Schiff反応（以下P.A.S反応と略記）を用い、van Gieson氏染色のfuchusin好性的程度によって、F₁、F₂、F₃、F₄の4段階に分類し、新生線維と老成線維を識別した。

弾力線維染色は、Weigert法を用い、新生線維の細弾力線維、老成線維の太弾力線維、および両者の混在しているものに区別した。

又弾力線維と膠原線維の相互の関係を検索するた

めに、弾力線維・膠原線維同時染色法 (Elastica-van Gieson 染色法) も一部に実施した。

尚肝臓の病理組織学諸変化および結合織線維増殖の程度は、-、±、+、++の記号を以て表わし、十以上を陽性とした。

3. 副腎皮質ホルモン投与並びに蛋白同化ホルモン併用法

副腎皮質ホルモンは、プレドニゾロン約 500 mg を 1 ケ月漸減法により、又はデキサメサゾン 35~50 mg を 1 ケ月漸減法により使用し、蛋白同化ホルモン併用例は、Androstane-17 β -ol-3-one (藤沢製薬のApetone) を 1 回量 25 mg 1 日 3 回連用し、副腎皮質ホルモン使用期間中併用した。

III. 検索成績

1. 急性肝炎

表 2 の如く小葉内に於いては virus 性肝炎罹患後 1 ケ月のもの 80% 以上に、嗜銀線維の膨化肥厚、籠状密集、銀粒子雲絮状出現等の異常所見がみられ、

又 2 ケ月のもの 72% に籠状密集が認められた。一方 4 ケ月以後の例ではこれら嗜銀線維の変化が 40% 前後であった。グ鞘結合織内における嗜銀線維の膨化肥厚は、1 ケ月、2 ケ月のものではそれぞれ 30% 前後で 4 ケ月のものに比して多い。

次にこれらの新生嗜銀線維出現部位を詳細にみると、滲出現象のつよい類静脈洞壁ないしは Disse 氏腔、肝細胞壞死部、小葉けずり取り現象にみられる境界等において先ず嗜銀線維の膨化肥厚が現われ、生理的な正常の肝網状構造を形ち造る嗜銀線維より明らかに太く、柔らかく膨化した線維が、ほぐれた毛の様になつて認められる。色は新鮮な黒色である。

また肝細胞壞死部の周囲、類静脈洞の嗜銀線維の増殖の著明な場所では、その類静脈洞を周辺にし、1~数ヶの肝細胞を包む様に籠の目の如く増殖する嗜銀線維の籠状密集がみられる。したがつてこの変化は間質には見られない。

更に光学顕微鏡で可視限界と考えられる最も纖細な銀粒子が雲絮状に集合して見られ、類静脈洞内に

表 2 ピールス性肝炎の経過と結合織線維増殖

経過年月	症例数	嗜銀線維												膠原線維						弾力線維												
		小葉内				グ鞘結合織				中心静脈周囲				小葉内			グ鞘結合織			中心静脈周囲			間質									
		膨化	籠状	銀粒子雲絮状出現	密着	銀顆粒	銀線維	増殖	膠原化	膨化	銀粒子雲絮状出現	銀顆粒	増殖	膠原化	F1	F2	F3	F4	F1	F2	F3	F4	F1	F2	F3	F4						
1 ケ月	18	16	15	15	4	6	0	6	9	8	11	3	2	4	9	8	1	2	2	0	0	4	12	8	4	2	0	0	0	12	6	0
		3	1	2																								3				
2 ケ月	21	9	15	12	7	4	0	6	5	8	13	10	2	1	5	6	2	0	3	0	0	3	11	11	2	2	2	0	0	3	4	0
		2	2	4	1				1	3	2																		1			
4 ケ月	17	7	9	9	4	3	0	2	5	9	10	7	0	1	3	3	1	1	10	2	0	0	9	15	1	2	1	1	0	1	9	0
		1	2	2					1																				1			
1 年	38	23	18	20	16	15	0	4	10	28	30	26	5	3	12	14	5	2	7	2	0	2	14	29	16	4	6	3	1	13	5	5
		1	3	5	1	4			1	3	2	2					1											6	1			
3 年	31	15	19	19	11	15	0	4	8	10	9	25	2	3	7	6	2	3	5	0	0	2	10	22	12	1	2	3	2	10	5	2
		1	3	1	3																							1				
3年以上	39	22	24	24	12	16	1	8	11	23	32	28	1	2	6	10	2	3	6	1	0	9	15	28	15	1	1	3	3	10	8	0
		4	3	5	1	2		1	3	5	5																3	3				
合計	164	92	100	99	54	61	1	30	48	86	105	99	12	14	43	47	13	11	33	5	0	20	71	113	50	12	12	10	6	49	37	7
		8	10	16	4	13	0	1	2	7	11	11																14	5	0		

(下段は特に著明なもの)

とどまらず瀰漫性に隣接肝細胞の部迄広がっているものを認める。

更には、銀粒子よりやや大きい銀顆粒とも言うべき明らかな点、ないし棍棒状に増殖した変化がみら

れ、これらは小葉の辺縁帯の肝細胞虚脱部位や、グ鞘の延長部位等に表われ、中には融合を示すものも見られる。

又嗜銀線維が線状ないし糸状になつたものが集合

表 3 年令と線維増殖との関係

年 令	性 別	経 過 年 月	検 索 例 数	嗜銀線維								膠原線維								弾力線維															
				小葉内				グ鞘結合織				中心靜脈周				小葉内				グ鞘結合織				間質											
				膨化	銀 顆 粒 化	銀 粒 化	銀 顆 粒 化	膠化	銀 顆 粒 化	銀 顆 粒 化	膠化	膠化	銀 顆 粒 化	銀 顆 粒 化	銀 顆 粒 化	膠化	F ₁	F ₂	F ₃	F ₄	F ₁	F ₂	F ₃	F ₄	細 線 維	細 線 維	太 線 維								
15 ~ 19	♂	4ヶ月	4	2	4	3	0	4	0	0	1	1	2	2	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0				
		1年	3	2	2	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0				
20 ~ 29	♂	4ヶ月	10	6	7	4	2	2	0	2	4	5	5	3	1	0	4	4	2	1	2	0	0	0	6	5	0	2	0	0	0	0			
		1年	7	3	2	4	3	2	0	1	5	6	6	0	1	5	4	0	1	0	0	0	0	0	0	4	3	2	0	0	1	0			
		1年以上	15	7	12	9	6	7	0	7	5	6	15	13	0	2	2	7	2	0	0	0	0	2	2	12	7	1	1	0	7	2	1		
29	♀	4ヶ月	4	0	2	3	1	2	0	0	1	1	3	2	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	3	2	0	0	0	0	2	0	0	
		1年	1	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0		
		1年以上	3	1	3	3	0	2	0	1	1	3	3	3	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	3	3	0	0	0	1	1	0	1		
30 ~ 39	♂	4ヶ月	14	7	11	9	4	2	0	3	4	8	9	5	0	0	6	5	0	0	3	0	0	1	3	7	0	1	1	0	0	2	0	0	
		1年	12	6	4	6	7	3	0	2	3	9	9	7	1	0	2	4	3	0	1	0	0	0	4	8	2	1	4	2	0	3	0	3	
		1年以上	17	8	7	10	8	9	0	1	2	11	14	12	0	0	6	3	2	1	5	1	0	1	4	12	7	1	0	1	1	5	0	0	
39	♀	4ヶ月	2	2	1	2	0	1	0	1	1	2	1	0	1	2	2	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	
		1年	5	4	5	4	2	3	0	1	3	3	3	3	0	0	0	2	1	1	3	0	0	1	2	3	1	0	1	1	0	0	1		
		1年以上	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
40 ~ 49	♂	4ヶ月	4	1	3	2	2	1	0	1	1	2	3	2	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	2	2	0	0	1	0	0	0	1	0	
		1年	2	2	1	1	1	1	0	0	0	2	2	2	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1	2	1	0	1	0	0	2	0	0		
		1年以上	15	9	9	9	7	4	0	1	3	9	13	13	2	2	4	4	1	1	4	0	0	5	9	12	7	0	1	2	1	6	2	1	
49	♀	4ヶ月	5	4	4	5	3	1	0	2	3	1	3	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1	2	2	2	0	0	0	1	0	0	0	0	
		1年	1	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		1年以上	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
50 ~ 59	♂	4ヶ月	7	5	2	3	0	0	0	2	1	1	3	2	0	1	1	0	0	1	0	0	2	3	3	0	1	1	0	0	1	0	1	0	
		1年	4	3	1	1	2	3	0	1	2	4	4	4	2	2	3	2	0	1	2	2	0	0	1	3	4	2	0	0	1	2	1	0	
		1年以上	14	10	11	10	4	5	1	4	6	8	12	9	1	1	2	2	0	3	3	0	0	1	8	11	7	0	0	1	2	1	2	1	
59	♀	4ヶ月	4	3	3	3	0	2	0	3	2	1	3	2	1	1	2	2	0	0	0	0	1	3	2	2	0	0	0	2	0	0	0	0	
		1年	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		1年以上	1	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
60 ~	♂	1年	2	1	1	2	2	1	0	0	1	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		1年以上	3	1	2	3	0	3	0	0	2	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0	1	0	0	0	0	
~	♀	4ヶ月	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

して認められる増殖密集は、実質中の虚脱後の線維化や、間質の延長部位に見られ、色は黒である。一部離断、融解の像もみられる。

中心静脈周囲の嗜銀線維増殖率は、グ鞘のそれより低率であるが、経過1ヶ月で銀顆粒点状沈着および増殖密集が、すでに半数に認められた。

更に年令別に分けて検討すると表3の如く全般に線維増殖の状態は年令に関係なく発病よりの経過月数により各年代共極めて近似した増殖を示している。

次に膠原線維に就いてみると、表2の如く幼弱線維(F₁, F₂)がすでに発病1ヶ月において実質中に認められる。元来膠原線維は Azan 染色で淡青色に、PAS 反応陽性に、しかも老成線維ほど陽性が強く、鍍銀染色で褐色ないし淡紫色にそまり、van Gieson 染色で fuchusin 好性となり紅く染まる。しかもこの紅色は新生線維では淡紅色に、老成線維では濃紅色に染まり、かなり明瞭に区別することが出来る。そして膠原線維はその一端がほぐれて細線維の集合となり、更にこれが疎散している像が多く、鍍銀染色によつても細い新生嗜銀線維と膠原化線維が連らなつてゐるのが認められ、van Gieson 染色では順次 fuchusin の色が淡くなつてかなり末

端迄染まる場合が多く見られた。又実質中の老成嗜銀線維の増殖の著明な部位にも、fuchusin に染まる部位をみる場合があつた。そこで、F₂の中にはいわゆる膠原化に至る嗜銀線維も含まれていると考えられる。

次に弾力線維の増殖もまた早期にすでにグ鞘の粗鬆結合織中に認められた。即ち細弾力線維の増殖は発病後1ヶ月のものの2/3に認められ、細～太弾力線維の増殖は発病後4ヶ月迄のものに多く認められた。細弾力線維は多く煙状、せんまい状ないし捲縮状の細い線維で、新生線維と考えられ、太弾力線維は線ないし棒状となつた太い線維で、融合も認められる老成線維である。細～太弾力線維はこの両者が混在しているもので、太弾力線維の端がほぐれて細弾力線維になつてゐるものが多い。

2. 慢性肝炎実質細胞型

臨床経過が3ヶ月以上遅延し、組織学的には肝細胞の変性像と小数の単細胞壊死を認めるが、間質には変化が極めて乏しい軽症型につき検討すると、先ず注目すべきは、壊死がなく、肝細胞の変性所見のみみられる例に線維化が認められた(表4)。即ち先ず好酸性変性では、銀粒子雲状出現が91%に認め

表 4 肝細胞壊死なく肝細胞変性像のみ認められる症例の線維

症 例 数	嗜 銀 線 維	膠原線維						弾力線維						
		膨 化 肥 厚	籠 状 密 集	銀 粒 子 状 出 現	銀 点 類 状 粒 沈 着	增 殖 密 集	膠 原 化 線 維	F ₁	F ₂	F ₃	F ₄	細 弾 力 線 維	細 い 太 弾 力 線 維	太 弾 力 線 維
肝細胞好酸性変性	11	6	10	5	5	5	0	0	1	0	0	3	1	0
肝細胞水腫性腫脹	11	6	9	6	4	4	0	0	1	0	0	3	0	0
肝細胞脂肪変性	11	4	7	6	4	3	0	0	0	0	0	5	1	0

られ(表4)、ある程度相関性があることが考えられる(表5)。又嗜銀線維籠状密集、銀粒子雲状出現と肝細胞の水腫性変性との間には密接な関係がみとめられた(表4, 5)。又脂肪変性と嗜銀線維の増殖、膠原線維のF₂の増殖等との間にも関係が認められた(表5)。

3. 慢性肝炎グ鞘炎型

急性肝炎に類似した肝小葉内変化が残つていて、グ鞘には著明な細胞浸潤と浮腫が遷延している型で、グ鞘は小葉辺縁の肝細胞を削りとることによつて肥厚しつつ延長している。これが更に進行すればいわゆる前硬変型に移行するが、ここでは表6の如く、進行性慢性肝炎としてグ鞘炎型と前硬変型を、停止

性慢性肝炎としてのグ鞘瘢痕型と対比して考察した。

進行性慢性肝炎において、先ず実質中では嗜銀線維の膨化肥厚、籠状密集、銀粒子雲状出現等の新生嗜銀線維が各々3/4に認められ、グ鞘では嗜銀線維の膨化肥厚が1/4に認められた。

類静脈洞壁滲出液を認めたものは、14例で、その全例に銀粒子雲状出現を認め、嗜銀線維の膨化肥厚、籠状密集も多数例に認め、又膠原線維の出現も一部に認められた(表5)。

小葉内細胞浸潤と、新生嗜銀線維との間には関係がないが、老成嗜銀線維と膠原線維F₂との間には平行関係がみとめられた。

グ鞘浮腫は、新生嗜銀線維、新生膠原線維と平行

表 5 慢性肝炎の組織変化と増殖線維との関係

(注) 組織所見の重複を避けるため進行性 (A) と停止性 (B) とに分け、各々の組織所見の有無について分類した。

組織所見項目	慢性肝炎の分類	検索例数	嗜銀線維						膠原線維				弾力線維			
			肥厚	瘤状密集	銀粒出現	銀沈積	増殖点状	膠原化線維	F1	F2	F3	F4	細弾力線維	細・太弾力線維	太弾力線維	
肝細胞壊死 (中心部)	A	+	21	15	16	18	8	9	0	4	8	0	0	5	1	2
	A	-	11	8	8	9	4	5	0	1	4	0	0	2	0	2
	B	+	8	4	5	4	5	3	0	0	0	0	0	3	0	1
	B	-	16	6	10	10	3	7	0	0	1	0	0	4	1	1
肝細胞壊死 (辺縁部)	A	+	29	20	23	25	11	14	0	5	12	0	0	7	1	3
	B	+	12	5	8	7	5	6	0	0	1	0	0	4	0	1
	B	-	18	9	9	9	6	5	0	0	1	0	0	5	2	1
	A	+	26	18	22	22	10	12	0	4	12	0	0	6	0	3
肝細胞好酸性変性	B	+	13	7	9	7	6	7	0	0	2	0	0	3	1	2
	B	-	14	6	7	8	4	4	0	0	0	0	0	6	1	0
	A	+	20	15	16	17	6	8	0	4	9	0	0	3	0	1
	A	-	14	8	9	11	6	7	0	1	4	0	0	3	1	3
肝細胞水腫性変性	B	+	11	5	8	7	4	6	0	0	2	0	0	4	0	1
	B	-	18	8	8	8	7	5	0	0	0	0	0	4	2	1
	A	+	13	8	10	12	8	7	0	2	7	0	0	4	0	1
	A	-	17	11	12	14	4	5	0	2	3	0	0	2	0	2
肝細胞脂肪変性	B	+	11	5	6	4	7	5	0	0	1	0	0	2	1	1
	B	-	16	8	9	8	3	5	0	0	1	0	0	6	1	1
	A	+	12	8	7	11	5	5	0	3	7	0	0	4	0	0
	A	-	19	13	15	15	8	10	0	2	5	0	0	3	0	4
肝細胞再生像	B	+	11	4	9	6	4	5	0	0	1	0	0	2	2	0
	B	-	17	9	7	8	6	4	0	0	0	0	0	6	0	2
	A	+	14	11	11	14	5	5	0	4	7	0	0	4	0	1
	A	-	19	12	13	14	7	8	0	1	5	0	0	2	1	2
靜脈洞滲出液	B	-	25	12	14	13	10	8	0	0	2	0	0	8	2	2
	A	+	27	18	20	24	12	11	0	2	10	0	0	5	1	3
	B	+	15	8	7	7	7	6	0	0	2	0	0	5	1	1
	B	-	10	5	6	6	2	2	0	0	0	0	0	4	1	1
靜脈洞細胞浸潤	A	+	20	17	18	17	7	7	0	3	8	0	0	4	1	2
	A	-	14	7	7	11	6	8	0	2	3	0	0	3	0	2
	B	+	7	3	3	5	2	3	0	0	1	0	0	2	0	0
	B	-	19	9	13	10	8	6	0	0	1	0	0	5	2	1
靜脈洞星細胞増殖	A	+	20	17	18	17	7	7	0	3	8	0	0	4	1	2
	A	-	14	7	7	11	6	8	0	2	3	0	0	3	0	2
	B	+	7	3	3	5	2	3	0	0	1	0	0	2	0	0
	B	-	19	9	13	10	8	6	0	0	1	0	0	5	2	1

グリソン氏鞘浮腫	A	+	21	6		7	14	16	16	6	13	18	7	6	1	1
	B	-	13	2		2	8	12	10	2	6	10	5	1	1	3
グリソン氏鞘細胞浸潤	A	+	25	2		5	15	23	24	1	4	18	9	7	2	2
	B	+	34	8		10	22	28	25	8	19	29	11	6	1	4
	A	-	17	2		3	7	15	11	1	5	13	6	4	1	1
	B	-	14	1		3	10	13	11	1	2	10	3	5	1	1

表 6 病変の活動性と結合織線維

症 例 数	嗜 銀 線 維									膠 原 線 維						弾力線維																
	小葉内			グ鞘結合織			中心静脈周			小葉内			グ鞘結合織			中心静脈周			間質													
	膨 化 肥 厚	籠 状 密 集	銀 粒 子 雲 聚 点 状 沈 出 現 着 集	銀 顆 粒 子 雲 聚 点 状 沈 出 現 着 集	銀 顆 粒 子 雲 聚 点 状 沈 出 現 着 集	膠 原 化 肥 厚	銀 粒 子 雲 聚 点 状 沈 出 現 着 集	銀 粒 子 雲 聚 点 状 沈 出 現 着 集	細 線 維 維	細 線 維 維	太 彈 力 線 維 維																					
	41	32	31	32	13	17	1	10	11	30	33	31	2	3	9	11	1	4	12	0	0	8	21	35	14	2	1	0	0	9	5	3
進行性慢性肝炎	36	17	20	19	13	13	0	3	9	19	32	27	4	5	12	14	7	1	4	0	0	4	12	32	12	0	4	5	1	12	6	3
停止性慢性肝炎	22	16	15	16	7	8	0	9	8	10	15	10	2	3	6	7	2	4	7	0	0	3	18	14	7	1	1	0	0	7	9	0

(下段は特に著明なもの)

関係が認められる。老成線維になると関係は認められ難い。

又類静脈洞星細胞増殖と、グ鞘細胞浸潤はほとん

ど関係がない（表5）。老成嗜銀線維とグ鞘細胞浸潤とはかなりの関係がみられるが、新生嗜銀線維とは余り関係がない様である（表7）。

表 7 単一病理組織所見のみ強く認められる症例の線維発生

症 例 数	嗜 銀 線 維						膠 原 線 維				弾 力 線 維				
	膨 化 肥 厚	籠 状 密 集	銀 粒 子 雲 聚 点 状 沈 出 現 着 集	銀 顆 粒 子 雲 聚 点 状 沈 出 現 着 集	銀 顆 粒 子 雲 聚 点 状 沈 出 現 着 集	膠 原 化 肥 厚	F1	F2	F3	F4	細 線 維 維	細 線 維 維	太 彈 力 線 維 維		
類洞壁															
肝細胞壊死(辺縁部)	2	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0
肝細胞好酸性変性	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
肝細胞水腫性腫脹	6	2	3	2	1	0	0	0	0	1	0	0	0	2	1
肝細胞脂肪変性	7	3	4	4	5	2	0	0	0	0	0	0	2	0	2
肝細胞再生像	2	2	1	2	0	2	0	1	1	0	0	0	1	0	0
靜脈洞滲出液	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
靜脈洞細胞浸潤	2	0	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
靜脈洞星細胞増殖	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
グ 鞘															
グ 鞘 内 細 胞 浸 潤	13	4	/	6	6	12	8	3	7	8	4	1	2	4	

4. 慢性肝炎グ鞘瘢痕型

この病型では小葉内の新生嗜銀線維の増殖は少ないが、老成嗜銀線維は進行性慢性肝炎とほぼ同率にみられた。一方グ鞘においてもほぼ同様の傾向がらみれるが、中心静脈周囲の嗜銀線維増殖は進行性のものより著明で、中心静脈周囲に膠原化線維がかなり認められる。

鍍銀染色では膠原化線維は褐色ないし淡紫色を呈する太い線維で、一般に融解、離断等の所見が多く見られる。PAS 反応も陽性であつた。

更に表2において認められるごとく、銀粒子点状沈着、増殖密集、膠原化線維等の変化はむしろ1年以上の経過のものが多く、殊に膠原化線維は1年以上の経過で70%位に認められる。

又グ鞘の老化膠原線維(F₃, F₄)は、1年以上の経過のものはそれ以下のものに比し増殖率が大で、明確に区別されている。

中心静脈周囲の膠原線維は、グ鞘炎型ではほとんど認められないのに対して、グ鞘瘢痕型ではF₂, F₃が11~14%に認められ、経過年数に平行して膠原線維も老化している。

5. 前硬変型

グ鞘炎型が進展したもので、小葉辺縁部及び小葉間結合織が増殖して偽小葉形成の傾向をもつもので、小葉は変形し改築過程がうかがわれるが完全ではなく、再生結節はまだ形成されていない時期である。即ちグ鞘炎型と肝炎後肝硬変との間に位するもので表6では進行性慢性肝炎としてグ鞘炎型と併せて記載した。

ここでは一般に肝細胞壊死から線維化への過程が重視されるが、表5において見る如く中心部壊死と銀顆粒の点状沈着とは相関関係が見られる。辺縁部壊死では、嗜銀線維の纏状密集、銀粒子の雲絮状出現、増殖密集等と明らかな関係が認められた。

6. 血清肝炎

血清肝炎22例について検索すると表6の如くで、経過は1ヶ月: 7例、2ヶ月: 4例、4ヶ月: 3例、6ヶ月: 4例、1年以上: 4例であつた。

小葉内における新生嗜銀線維は発病経過1ヶ月の急性肝炎及び進行性慢性肝炎と類似の増殖率を示し、増殖が著明である。

グ鞘の新生嗜銀線維出現も発病経過1ヶ月の例に類似し、進行性慢性肝炎よりはるかに高率である。しかし一方膠原線維も約半数に認められ、発病経過1ヶ月の例に比しはるかに高率であるのが注目され

た。

膠原線維においては、小葉内のF₁: 20%, F₂: 32%で、慢性肝炎に比し高率で、更にグ鞘内のF₂は82%と高率で、F₃, F₄も経過に比し高率であつた。

弾力線維は、細~太弾力線維が比較的高率に認められた。

7. 肝炎後肝硬変

その結合織の巾、結節の大きさ、中心静脈の位置等の形態が多様であるため、線維の新生も多様で、進行性の部には新生線維が認められ、小葉改築が終り固定された部には老成膠原線維の増殖が認められる。

老成嗜銀線維、膠原線維の増殖は経過年数に比例して増加しているが、肝炎後肝硬変では特に著明な増殖を示している。しかし活動性の肝硬変には、老成線維と共に新生線維があり、老成線維から連らなつた新生線維がほぐれる様に実質の部位に侵入しているのが観察された。停止性肝硬変ではこの様な新生線維はなく、増殖した老成線維と実質との境界は鋭利かつ明瞭である。

再生像と線維増殖との間には何らの関係がみとめられなかつた。

肝炎後肝硬変を小坂、太田に従い表8の如く実質

表8 肝炎後肝硬変の分類と弾力線維増殖(21例中)

肝炎後肝硬変の 生検分類(対象数)	弾力線維分類	細 弾 力 線 維	細 し 太 弾 力 線 維	太 弾 力 線 維
広汎壊死後性(5)		2 1	1 1	0
混合型(11)		3	0	0
隔壁型(5)		2 2	1 1	1

(下段は特に著明なもの)

脱落の範囲と小葉改築の様式から広範壊死後性、混合型および隔壁型の3型に分類し、弾力線維増殖の状態を検討すると、隔壁型では増殖率が極めて高率で、且つ増殖著明なものが多い事が注目された。次いで広汎壊死後性肝硬変がこれにつき、混合型では増殖が最も少なかつた。

7. 副腎皮質ホルモンと嗜銀線維

Virus 性肝炎及び肝炎後肝硬変の活動性の著明なものに副腎皮質ホルモンを使用して、使用前後の嗜銀線維の消長を観察した。この中蛋白同化ホルモンを併用したもの16例と、使用しなかつた17例の群に分けて検討した。その成績は表9の如くである。

表9 副腎皮質ホルモン使用前後の嗜銀線維の消長について (Apeton と併用のもの)
患者 16例中

		小葉内			間質									
嗜銀線維分類		膨化	籠状	銀粒子雲	銀顆粒	点状	増殖	膨化	銀粒子雲	銀顆粒	点状	増殖	膠原化線維	
消長	肥厚	肥厚	密集	出現	雲架	点状	肥厚	肥厚	雲架	点状	雲架	点状	肥厚	
	吸収	13	11	6	4	6	4	4	4	4	2	0		
	不変	2	2	6	2	2	0	1	5	5	12	11		
増加		0	2	2	1	3	0	2	2	2	0	1		

副腎皮質ホルモン使用前後の嗜銀線維の消長について (Apeton と併用しないもの)

患者 17例中

		小葉内			間質									
嗜銀線維分類		膨化	籠状	銀粒子雲	銀顆粒	点状	増殖	膨化	銀粒子雲	銀顆粒	点状	増殖	膠原化線維	
消長	肥厚	肥厚	密集	出現	雲架	点状	沈着	肥厚	雲架	点状	雲架	点状	沈着	
	吸収	7	6	7	5	0	2	3	9	0	0	0	0	
	不変	5	3	2	0	3	2	2	2	2	13	7		
増加		3	5	2	0	0	0	0	0	2	2	1		

即ち副腎皮質ホルモン使用後の組織変化は、小葉内およびグ鞘における細胞浸潤の消退、浮腫の減退、膨化結合織の線維間基礎物質の吸収等がみられ、一方肝細胞には脂肪変性の如き副作用と思われる所見がみられるが、使用後の、膨化肥厚線維の吸収は61%、籠状密集線維の吸収は52%を示すのに対し、増加はわずか9%および21%である。

グ鞘では銀顆粒の点状沈着の吸収も39%に見られたが、老成嗜銀線維はほとんど不变である。

即ち新生嗜銀線維の吸収の促進をみとめたが、特に蛋白同化ホルモン使用例に著明であり、却つて増殖の例も少なかつた。

IV. 総括並びに考案

1. 結合織線維の増殖

正常の肝組織内に認められる結合織線維は、類静

脈洞壁にあつていわゆる肝網工構造をつくる小葉内格子線維と、グ鞘にあつて主として膠原線維からなり、少量の弾力線維をも混える小葉間結合織および門脈周囲結合織が挙げられる。ところで結合織線維については光学顕微鏡的範囲においては、今日、膠原線維、嗜銀線維（格子状線維）、及び弾力線維の3者に分けて考察することが妥当であると考えられる。しかしこれら各線維の相互関係、相互移行の問題はなお複雑であり幾多の問題を含んでいる。従つて今回の著者の検索では一応各線維を分けて考察することが至りであると考えられる。

A. 嗜銀線維

嗜銀線維としての最も幼弱なものは光学顕微鏡的に可視限界と考えられる最も纖細な線維で、鍍銀染色によつてのみ認められる。経過より観察して、膨化肥厚、籠状密集、銀粒子雲架状出現迄を幼弱嗜銀線維として分けることが出来、これらは小葉内で早期に多く認められる。次いで銀顆粒の点状沈着、増殖密集となると、PAS 反応弱陽性、van Gieson 氏染色で淡赤色に染色されるものも認められ、老成嗜銀線維と見なされてよく、経過の長いもの程多く認められる傾向にある。

嗜銀線維で van Gieson 氏染色にて染色されるものは膠原化し、染色されないものは膠原化しないとの説もあるが、検索例中では嗜銀線維の膠原化線維よりも、膠原線維の方が全般に多く、発生学的には異つた2種の線維が含まれているものと考える。

大成¹⁸⁾は慢性期にある virus 性肝炎の50%に結合織線維の増殖を認め、再発性肝炎では¹⁹⁾再発回数の増加と共に嗜銀線維の増殖を認めるとしているが、これは経過年数とも関連するもので、著者の検索とも一致する。

更に線維増殖は年令にはほとんど関係がなく、発病よりの経過年数と関係がみられた。

又進行性慢性肝炎は新生嗜銀線維の増殖が小葉の辺縁部において著明であり、これに反し中心静脈周囲の線維増殖は停止性慢性肝炎の方にやや大きい増殖率をみとめた。

血清肝炎では新生嗜銀線維は急性期と同様に増殖率が大きく、又特有なのはグ鞘における老成嗜銀線維が急性期のものに比して著明に多いことで、膠原化も早期に認められた。これらの所見は、血清肝炎の予後の悪い事実²⁰⁾を裏書きする事実と考えられる。

処で嗜銀線維の発生に関する母細胞の問題は不

明な点が多く、これら基礎的な問題を検討することは著者の目的ではないので、ここでは病変の進行性、組織変化との関係を検索することを主眼とした。まず肝細胞壊死とは平行関係が認められ、特に辺縁部壊死と相関関係が強い。肝線維化の問題は、従来壊死後性、虚脱性¹⁾、小葉けずりとり現象²⁾等として表わされるごとく、原因を肝細胞壊死とされているが、検索例でもこの事実を裏付ける事実を認めたが、表4において認めた如く肝細胞壊死のみと関係する許りでなく、肝細胞の好酸性変性、水腫性変性、脂肪変性、グ鞘浮腫等も関与するとの成績を得た。特に類静脈洞壁における漿液滲出と密接な関係があり、これらは肝細胞壊死を認めない場合でも出現する事実は注目すべきである。このことはうつ血性肝硬変において中心静脈壁、類静脈洞の膠原化を認めている宮地等²⁰⁾の報告とも一致している。

グ鞘の老成線維は現在の組織病変に関係しないものと考えられる。

B. 膜原線維

グ鞘では、早期より線維母細胞、線維細胞が増殖して、膜原線維の形として出現し、間質結合織の増殖が認められるものである。

一方嗜銀線維の膜原線維化についてはこれを肯定する説¹²⁾と、別個の発生であるとする説²⁰⁾がある。電子顕微鏡的には両者は明らかに区別されているが、高¹²⁾は実験的結核空洞形成過程において嗜銀線維が膜原線維化する事を認めているし、宮地等²⁰⁾も肝硬変において細網線維の膜原化を認めている。著者の観察した所では、進行性慢性肝炎等で認められる嗜銀線維は、膜原化線維から増殖密集した線維、更に新生線維と端がほぐれて行く状態で連なつて観察された。この状態は宮田¹³⁾、宮地²⁰⁾、高¹²⁾等によつても記述されている所見と一致する。又 van Gieson 氏染色では小葉内の増殖部線維もグ鞘内の変化も、老成膜原線維から周辺の新生線維迄一連に染色されて、fuchusin の色が濃から淡に移つてゐる。この変化は進行性慢性肝炎に多く見られる。又経過の短かい症例の膜原線維の新生は嗜銀線維のそれよりかなり低率で、老成嗜銀線維の増加に比例して膜原線維の増殖も認められる。

以上の事から膜原線維の増殖は、グ鞘の本来の膜原線維の出現による膜原線維増殖のみならず、老成嗜銀線維が次第に膜原化に至るもののがかなり加わるものと考えられる。

C. 弹力線維

弾力線維の増殖率は全例についての統計では膠原線維に比して遙かに低く、太弾力線維が最も低率で4.6%，細弾力線維は29.9%であり、太弾力線維は経過年数に平行して増加し、細、細～太弾力線維は経過に関係ない。但し注目すべきは個々の症例において、例えば細弾力線維は発病後1ヶ月経過のものでは66.7%，細～太弾力線維は発病後4ヶ月の経過のもの53.0%で著しく高値を示し、又血清肝炎では40.9%を示していることであつた。

本線維の発生場所は、グ鞘に癒着性に増殖するものがほとんどで、膠原線維増殖の著しいものではその周辺が多かつた。

乙型肝硬変では弾力線維の増生を認めるが、甲型肝硬変では膠原線維の増殖が主で弾力線維の増生をみないことは長与²⁶⁾の記載以来知られているが、著者の検索した virus 性肝炎及び肝炎後肝硬変も弾力線維の増殖は膠原線維に比して全般に軽度であつたが、肝炎後肝硬変21例を小坂、太田²⁵⁾の分類に従つて検討すると広汎壊死後性肝硬変および混合型では増殖が比較的少なく、従来乙型肝硬変乃至 Laennee 型肝硬変といわれた組織への移行過程にあると考えられる隔壁型には増殖著明であつた事は比較的結果と解されよう。

片見¹⁴⁾は剖検例の検索結果から肝硬変における弾力線維の発生は肝細胞の再生に基づく一種の誘導作用であるとしているが、著者の検索例中では特にその関係は見出しえなかつた。

2. 副腎皮質ホルモンと線維増殖

進行性の肝炎ないし肝硬変の進行を阻止する目的で副腎皮質ホルモンが使用されているが、その作用として Wildhird¹⁰⁾ Grenzfeld & Kühn¹¹⁾の報告の如く、グ鞘の炎症所見の改善があげられ、又教室小坂等¹⁷⁾や大北等²²⁾の報告の如く線維増殖抑制効果の報告もある。著者の検索例では新生嗜銀線維の吸収効果が著明であり、その他膠原線維の細胞間物質が吸収され、従つて線維が細るような変化が認められた。教室戸川²³⁾²⁴⁾は副腎皮質ホルモン投与により顕著な肝内細胞肥満細胞の数量ならびにメタクロマジー顆粒の破壊、融解等の形態学的変化を認めたことから、本ホルモンの効果を結合織代謝に関与する酸性多糖体代謝への影響を想定している。この際蛋白同化ホルモンの併用は更に効果を強くした。

V. 結 論

Virus 性肝炎及び肝炎後肝硬変と診断された患者 164例の肝生検標本につき、肝臓内の結合繊維増殖の状態を組織化学的に検索し以下の結論を得た。

(1) **Virus** 性肝炎においては早期に小葉内に新生嗜銀線維の増殖を高率に認め、経過と共に老成嗜銀線維を多く認め、これらは次第に膠原化するに至るものと考えられる。

(2) 嗜銀線維増殖は年令にはほとんど関係がなく、**virus** 性肝炎の経過にしたがつて各年代共通の増殖様式を示す。

(3) 進行性慢性肝炎ではグ鞘における新生嗜銀線維の増殖が著明であり、中心静脈周囲の線維化は停止性肝炎の方にやや多い。

(4) 血清肝炎では新生嗜銀線維が高率に認められ、グ鞘における老成嗜銀線維の増殖も著明で、膠原化が早期に高率に認められた。

(5) 嗜銀線維新生の原因は、肝細胞壊死特に辺縁帯壊死に關係する他に、肝細胞の好酸性変性、水

腫性変性、脂肪変性、グ鞘浮腫等と関与し、特に類静脈洞壁における漿液滲出に密接に關係することが認められた。

(6) 膠原線維の新生は嗜銀線維の新生よりも多く、一部は老成嗜銀線維より移行することが証明された。

(7) 弹力線維増殖は膠原線維よりも低率で、グ鞘結合繊維中に瀰漫性に増殖し、急性肝炎の早期から細弾力線維の増殖を示し、慢性化と共に太弾力線維の新生を認めた。又肝炎後肝硬変のなかでも隔壁型の組織像をもつものに増殖が著明であつた。

(8) 副腎皮質ホルモンの使用により新生嗜銀線維の吸収が明らかに認められ、特に蛋白同化ホルモンとの併用が効果が優れ、線維化抑制作用が認められた。

文 献

- 1) Popper, H., Schaffner F. : *Structure and Function*, The Blakiston Division Mc Graw-Hill Book Company, New York, 1957.
- 2) Libian, E. and Ungar, H. : *A. M. A. Arch. Path.* **68**, 3331, 1959.
- 3) Büchner, F. : *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **63**, 155, 1957.
- 4) Silva, L. C., Montenegro, M. R., de Godoy, A., Pontes J. F. : *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **63**, 355, 1957.
- 5) Teltcharaov, L. : *Rev. int. Hepat.* **8**, 195, 1958.
- 6) Thaler, H. : *Beitr. path. Inat.* **118**, 292, 1957.
- 7) Thaler, H. : *Gastroenterology* **33**, 209, 1957.
- 8) Popper, H. : *Rev. int. Hépat.* **8**, 183, 1958.
- 9) Higgison, J. : *Amer. J. Path.* **33**, 29, 1957.
- 10) Wildhird E. : *Med. klin.* **52**, 735, 1957.
- 11) Grentzfeld, W. und Kühn, H. A. : *Dtsch. Med. Woch.* **64**, 455, 1959.
- 12) 高：日血誌, **21**, 714, 1958.
- 13) 宮田：日病誌, **42**, 24, 1953.
- 14) 片見：日病誌, **45**, 513, 1956.
- 15) 小出：日病誌, **43**, 369, 1954.
- 16) 池野他：日病誌, **45**, 492, 1956.
- 17) 小坂他：最新医学, **15**, 1009, 1960.
- 18) 大成：通信医学, **10**, 1156, 1958.
- 19) 大成：通信医学, **11**, 34, 1959.
- 20) 宮地：総合臨床, **8**, 1902, 1959.
- 21) 赤坂：日病誌, **38**, 28, 1949.
- 22) 大北他：肝臓, **1**, 67, 1960.
- 23) 戸川：日内誌, **49**, 622, 1960.
- 24) 戸川：岡山医学会誌, **72**, 1, 1960.
- 25) 小坂・太田：臨消 **8**, 451, 1960
- 26) 長興：日病誌, **4**, 31, 1914.
- 27) 小坂：日本の医学, **V**, 59, 1959.
- 28) 天野：総合医学, **9**, 230, 1952.
- 29) 梶川他：日病誌, **42**, 24, 1953.

Clinical and Pathological Studies on the Chronicity of Viral Hepatitis

2. Histochemical Studies on the Proliferation of Connective tissue fiber

By

Ichiro Seito

The First Department of Internal Medicine Okayama University Medical School
(Director: Prof. Dr. Kiyowo Kosaka)

Histochemical studies of the proliferation of connective tissue fiber of the liver were carried out about 164 liver biopsy specimens who had been diagnosed as having viral hepatitis and post hepatitis livercirrhosis and the following results were obtained:

- (1). In the early stage of virus hepatitis, argenitifile fiber increased remarkably within the liver lobule. As the malady advanced, mature and old fiber increased and these were collagenized gradually.
- (2). The increase of argenitifile fiber was not in proportion to the age of patients but to the aggravation of the disease.
- (3). The patients of chronic progressive hepatitis showed a remarkable increase of argenitifile fiber within Glison's capsul while fibrosis around the central vein was visible in the patients of non-progressive hepatitis.
- (4). In the patients of serum hepatitis, the increase of argenitifile fiber and that of mature and old fibers within Glison's capsul were both remarkable and collagenisation was frequently noted in the early stage.
- (5). The growth of argenitifile fiber was due to the necrosis of liver cell, especially to that of the edge. Also, a close relation was discovered between the growth and the transudation of serous fluid in the wall of sinusoid.
- (6). The growth of collagen fiber was later than that of argenitifile fiber and a part of mature and old fibers also turned into collagen fiber.
- (7). The elastic fiber was lower in the rate of increase than the collagen fiber, and it became spread all over Glison's capsul. The fine elastic fiber began to increase in the early stage of acute hepatitis and as it developed into the chronic stage, the increase of the thick elastic fiber started. The increase of this fiber was especially remarkable among the cases of post hepatitis cirrhosis who had diffuse fibrosis.
- (8). The application of adrenocortical hormon expedited the absorption of argenitifile fiber. The absorption was more stimulated when adrenocortical hormon was applied together with Androstane-17- β ol-3-one, as they had the effect to inhibit fibrosis.

清 藤 論 文 附 図

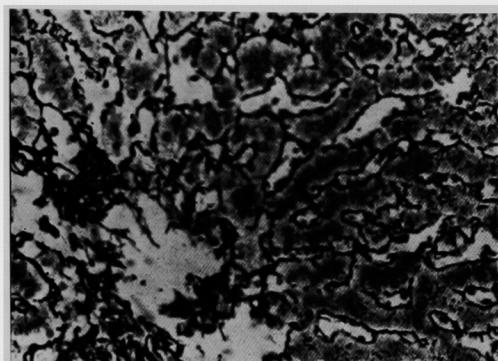


写真 1. 嗜銀線維：膨化肥厚
(Bielschowsky-Pap 染色 $\times 400$)

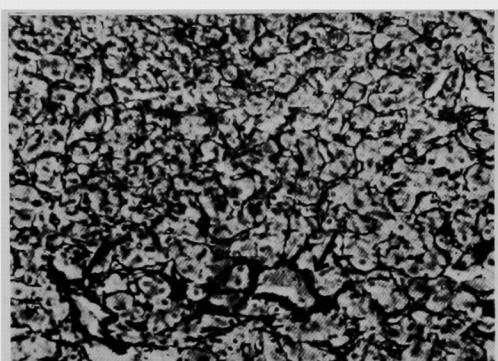


写真 4. 嗜銀線維・銀顆粒点状沈着
(Bielschowsky-Pap 染色 $\times 200$)

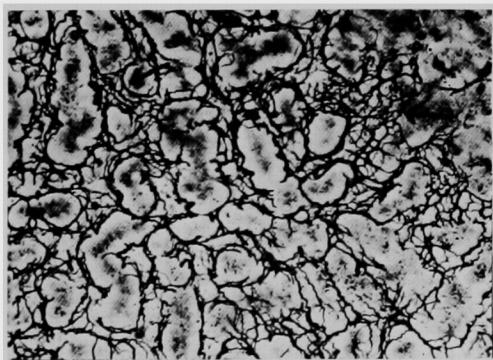


写真 2. 嗜銀線維：籠状密集
(Bielschowsky-Pap 染色 $\times 400$)

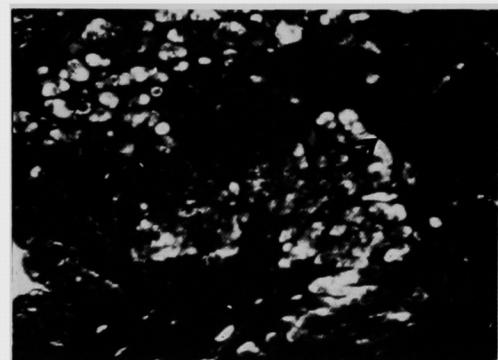


写真 5. 嗜銀線維：増殖密集
(Bielschowsky-Pap 染色 $\times 100$)

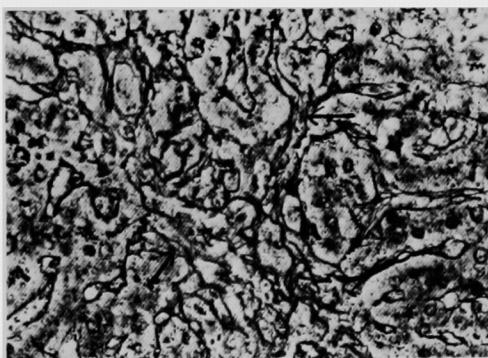


写真 3. 嗜銀線維：銀粒子雲絮状出現
(Bielschowsky-Pap 染色 $\times 200$)



写真 6. 嗜銀線維：膠原化線維
(Bielschowsky-Pap 染色 $\times 200$)