

## 慢性肝炎・肝硬変から肝細胞癌に至る発癌過程の 肝実質細胞の病理形態

瀬戸口 智彦

長崎大学熱帯医学研究所病理学部門

Histopathology of Liver Parenchymal Lesions Associated with Liver Cell Carcinoma in the Course of Chronic Viral Hepatitis

Tomohiko SETOGUCHI (Department of Pathology, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University)

**Abstract** : Biopsy and autopsy specimens of the liver of chronic hepatitis, cirrhosis of the liver and liver cell carcinoma in the course of viral hepatitis were examined histopathologically to observe parenchymal lesions associated with liver cell carcinoma. Seventeen patients who had been initially diagnosed as chronic active hepatitis or cirrhosis of the liver by liver biopsy and finally diagnosed as liver cell carcinoma by surgical operation or post-mortem examination were studied. Several characteristic lesions of parenchymal cells of the liver were observed in chronic hepatitis and cirrhosis of the liver. The lesions were as follows: 1) liver cells showing pavement pattern, 2) atypical structural cells, 3) Anthony's liver cell dysplasia, and 4) small basophilic cells. Among the lesions, "small basophilic cells" were characteristic especially in precancerous stage of liver cell carcinoma. The size of liver cells of the lesion is relatively small, and the cytoplasm is moderately basophilic. These cells appeared, focally or in zonal pattern, at late stage of cirrhosis or chronic active hepatitis in which liver cell carcinoma eventually arised. However, it remains unclear whether "small basophilic cells" are precancerous lesion or not. Under electron microscopy, aggregation of mitochondria in perinuclear regions and proliferation of rough endoplasmic reticulum were noted. It seems that "small basophilic cells" are proliferative or regenerative cells.

Tropical Medicine, 22(4), 245-253, December, 1980

### はじめに

熱帯地域においては肝臓疾患とくに肝炎・肝硬変・肝癌が多いことが知られている。本邦においても西日本に肝臓疾患が多いといわれている。長崎県五島地方でも肝臓疾患患者が多いことが注目され、長期にわたって調査研究が進められてきた(高岡ら, 1977)。また熱帯地域では肝硬変に伴う肝癌の

発生率が高いといわれているが、その原因についてもさまざまな環境因子が考えられ興味のあるところである。

一方、慢性肝炎から肝硬変へと進展し、さらに肝癌(本論文では肝細胞癌に限定し、以下肝細胞癌という)発生への経過における肝臓の病理組織学的検索は数多くなされているが、それらの多くは間葉系

の組織の変化, すなわち炎症像についてのものがほとんどである。

本研究は慢性肝炎・肝硬変から肝細胞癌に至るまでの肝実質細胞(以下肝細胞という)の病理形態学的動きに着目し, 肝細胞の前癌性的変化あるいは肝細胞癌の発生に関連した肝細胞の病変について検討した。同方面の研究で少なからず影響を与えたのは Anthony *et al.* (1972, 1973 a, 1973 b) の liver cell dysplasia があるが人体材料に関するそのほかの研究(Sakurai, 1978; Altmann, 1978)は比較的少ない。肝細胞の病理形態学的動きとは, 細胞の大きさ, 核の大小不同性, 細胞質の染色性と変性や増殖性的変化, 肝細胞索の乱れ, 再生結節のあり方などについての推移を意味する。そしてウイルス性, アルコール性, 胆汁性など肝臓疾患の原因によって肝細胞の形態学的変化に差異があるものと考えられる。

本研究では慢性肝炎, 肝硬変から肝細胞癌発生に至ったウイルス肝炎と思われる症例の長期追跡例を中心に, 肝生検および最終的には手術または剖検によって経時的におこなった人体肝材料について, 肝細胞癌発生前期における肝細胞の病理形態学的変化の二三の特徴を把握した。

## 対象と方法

長崎大学医学部第一内科学教室において, 慢性肝炎・肝硬変から肝細胞癌に至った症例で, 経時的に肝生検,  $\alpha$ -Fetoprotein (AFP) その他各種臨床検査, Hepatitis B surface Antigen (HBsAg) および Antibody (Anti-HBs) などの検索が可能であった17症例の肝生検, 手術および剖検材料を対象とした。これらの症例のほとんどはウイルス肝炎によるものと思われた。また参考材料として, 慢性ウイルス肝炎, 肝炎性肝硬変, 肝細胞癌, アルコール性肝炎, 脂肪肝, 胆汁性肝硬変などの肝生検および剖検例合わせて350例を検索した。そのほか病変が軽度な肝生検材料や剖検材料を正常肝組織として対照した。HBsAg は Immunoaderent hemagglutination method (IAHA) で Anti-HBs は Passive hemagglutination method (PHA) によって患者血清について測定した。病理学的にはホルマリン固定, パラフィン切片によるヘマトキシリン・エオジン染色, 各種結合組織染色, 銀染色, オルセイン染

色などをはじめとする通常の病理組織学的検索のほか, グルタルアルデヒド, オスミウム固定による通常の電顕的検索をおこなった。

なお, AFP および各種臨床検査成績を含めた本対象例の臨床病理学的解析の詳細は別に報告がなされる予定である。

## 結 果

各症例の経時的な肝臓の病理組織像は Table に示す如くである。全症例が初診時には慢性肝炎もしくは肝硬変であり, 最終的には肝細胞癌を併発していた。肝細胞癌は Edmondson 分類 (Edmondson *et al.*, 1954) の Grade II ~ IV に属し, その多くは III および IV であった。HBsAg または Anti-HBs について測定可能であった13例中10例が陽性であったことから, これら対象となった症例のほとんどは B 型肝炎ウイルスに関連した疾患であると思われた。また数例ではあるが肝生検で HBsAg の染色が可能であった (Fig. 8)。

肝臓における間葉系の炎症性変化は一般に強度であるが, 肝細胞癌が発生した後では軽度になるようである。肝硬変の再生結節は一般に粗大で大きさも不規則である。間質の幅は薄いところと広いところがある。結節は一般によく発達し, 再生力が旺盛であるかのような印象を受ける。

非癌部の肝細胞について下記の如くに観察した。細胞の大きさを検討するに, 大型細胞と中等度ないし小型の細胞に大きく分けることが出来る。染色性をみると, 比較的好酸性の細胞質を有するもの, 好塩基性の細胞質を持つもの, その中間色を示すもの, さらに細胞質が空胞状になったり, 水腫状に明るく透けてみえるものなどが観察される。肝細胞のこれらの所見をみると, 変性および壊死に至る変化と, 増殖性的変化と, その何れとも判定し難いどちらかといえば恒常性の細胞と思われる細胞もみられる。核の大きさ, 形, 染色性なども細胞によって異なった性状を呈する。これらのことを考慮に入れて, 肝細胞の癌化に至る組織学的変化についての所見をいくつか拾い上げることが出来た。

第1は, 腫大して細胞質の明るい肝細胞が肝小葉全体にわたってみられ, 類洞は圧迫されて敷石状に配列しているもので, 慢性肝炎経過中, 比較的初期にみられる変化である。

Table. Seventeen follow-up cases during the course of hepatitis

No.	Age/Sex	Examinations			2nd Examination	3rd Examination	4th Examination	Period between 1st and last examinations (years & months)
		1st Examination	2nd Examination	3rd Examination				
1.	31/M	Pathology HBSAg/Anti-HBs ?/?	CHA ?/?	CHA, (sc) ?/?	PLC (III)+LC ?/?	PLC (III)+LC ?/?	3Y 3M	
2.	43/M	Pathology HBSAg/Anti-HBs ?/?	CHA, (sc) ?/?	PLC (II)+LC, (sc) ?/?	PLC (III)+LC, (sc) (+)/(-)	PLC (III)+LC, (sc) (+)/(-)	3Y 10M	
3.	75/M	Pathology HBSAg/Anti-HBs ?/?	CHA ?/?	PLC (IV)+LC, (sc) ?/?	PLC (IV)+LC ?/?	PLC (IV)+LC ?/?	4Y 3M	
4.	47/M	Pathology HBSAg/Anti-HBs ?/?	LC ?/?	PLC (IV)+LC ?/?	PLC (IV)+LC ?/?	PLC (IV)+LC ?/?	3Y 1M	
5.	63/M	Pathology HBSAg/Anti-HBs ?/?	LC ?/?	PLC (III)+LC ?/?	PLC (III)+LC ?/?	PLC (III)+LC ?/?	6Y 4M	
6.	45/M	Pathology HBSAg/Anti-HBs ?/?	CHA, (sc) (-)/(-)	PLC (II)+LC, (sc) (-)/(-)	PLC (II)+LC, (sc) (-)/(-)	PLC (II)+LC, (sc) (-)/(-)	2Y	
7.	48/M	Pathology HBSAg/Anti-HBs ?/?	CHA ?/?	PLC (III)+LC, (sc) ?/?	PLC (III)+LC, (sc) ?/?	PLC (III)+LC, (sc) ?/?	6Y 3M	
8.	64/M	Pathology HBSAg/Anti-HBs ?/?	LC, (sc) (+)/(-)	PLC (III)+LC ?/?	PLC (III)+LC ?/?	PLC (III)+LC ?/?	3Y 9M	
9.	63/M	Pathology HBSAg/Anti-HBs ?/?	LC ?/?	PLC (III)+LC ?/?	PLC (III)+LC ?/?	PLC (III)+LC ?/?	10Y	
10.	56/M	Pathology HBSAg/Anti-HBs ?/?	LC, (sc) (-)/(-)	PLC (III)+LC ?/?	PLC (III)+LC ?/?	PLC (III)+LC ?/?	2Y 4M	
11.	66/M	Pathology HBSAg/Anti-HBs ?/?	LC, (sc) ?/?	PLC (IV)+LC ?/?	PLC (IV)+LC ?/?	PLC (IV)+LC ?/?	2Y 4M	
12.	59/M	Pathology HBSAg/Anti-HBs ?/?	LC, (sc) (+)/(-)	PLC (III)+LC ?/?	PLC (III)+LC ?/?	PLC (III)+LC ?/?	3Y 9M	
13.	50/M	Pathology HBSAg/Anti-HBs ?/?	LC, (sc) ?/?	LC, (sc) ?/?	LC, (sc) ?/?	LC, (sc) ?/?	8Y 11M	
14.	44/M	Pathology HBSAg/Anti-HBs ?/?	LC ?/?	PLC (III)+LC, (sc) ?/?	PLC (III)+LC, (sc) ?/?	PLC (III)+LC, (sc) ?/?	11Y 1M	
15.	61/F	Pathology HBSAg/Anti-HBs ?/?	LC ?/?	PLC (IV)+LC ?/?	PLC (IV)+LC ?/?	PLC (IV)+LC ?/?	13Y 2M	
16.	52/F	Pathology HBSAg/Anti-HBs ?/?	LC, (sc) ?/?	PLC (II)+LC ?/?	PLC (II)+LC ?/?	PLC (II)+LC ?/?	3Y 1M	
17.	46/F	Pathology HBSAg/Anti-HBs ?/?	LC, (sc) ?/?	PLC (II)+LC, (sc) ?/?	PLC (II)+LC, (sc) ?/?	PLC (II)+LC, (sc) ?/?	10Y 6M	

CHA: Chronic hepatitis, active  
 PLC(II-IV): Primary liver cell carcinoma (Edmondson classification)  
 LC: Cirrhosis of the liver  
 (sc): Small basophilic cells

HBSAg: Hepatitis B surface Antigen determined by IAHA  
 Anti-HBs: Hepatitis B surface Antibody determined by PHA  
 ?: not examined

Pathological examinations of the liver were performed by biopsy and finally by surgical operation or post-mortem.

第2は、肝細胞索は著しく乱れ、two cell plate もしくはそれ以上の肝細胞索の構造を示すものである。核の異型性もみられ、周囲の肝細胞と明らかに境界されたもので前癌状態と思われる。時期的にも発癌の直前の変化と考えられる。

第3は、肝炎経過の末期で発癌時期にみられる比較的大型の細胞で、好酸性の細胞質と大型で異型性を示す核を持つ前記したいわゆる Anthony の liver cell dysplasia に相当するものである (Fig. 1, 2)。これは17例中ほとんど全例にわたって肝細胞癌合併時期の非癌部の肝組織にみられた。

第4は、肝小葉内とくに門脈周辺部や結節内に带状または巢状に出現する小型細胞群である。細胞質は全体に好塩基性に富み、核・細胞質比は比較的大である。核周囲にはむしろ好酸性の物質を有することもある (Fig. 3~7)。肝炎の経過中、臨床的に肝細胞癌の診断が下される約2~3年前に出現するようである。肝細胞癌が進行した肝臓の非癌部ではこの細胞群はあまり明確にはみられない。本研究ではこの細胞群を仮に「小型好塩基性細胞群」と呼ぶ。電顕像では核周辺に density の高い mitochondria が集中し rough endoplasmic reticulum の増加もこの周辺には著明である (Fig. 9~12)。

## 考 案

ウイルス肝炎では慢性肝炎から肝硬変へと進展する際、形成する再生結節はアルコール性肝硬変や胆汁性肝硬変 (Popper, 1977) などに比べ一般に粗大で再生性の変化が強いようである。肝炎から肝細胞癌に至る長期観察例において、癌化に関連性があると考えられる肝細胞の変化として Anthony の liver cell dysplasia 以外にそのほかの特徴的と思われる病変をみとめることが出来た。本研究では結果の項目で記載した4種類の肝細胞の病変の中で、慢性肝炎・肝硬変の比較的初期の段階でみとめられる「小型好塩基性細胞群」のみに注目して考察する。その理由はこの細胞群が下記の如くの意義を持つと考えられ、しかも従来あまり検討されていないからである。

「小型好塩基性細胞群」の発生時期から考えこの細胞群がみられるようになって3~4年のうちに肝細胞癌が発生する可能性が強いようである。そして

対象症例のうちできわめて高頻度でみられるのでウイルス肝炎にかなり特異的であると考えたい。参考材料として観察したアルコール性肝炎・肝硬変や胆汁性肝硬変などでは典型的なものはほとんどみられないのである。「小型好塩基性細胞群」は肝小葉内または結節内において門脈周辺性に比較的多いようである。また分布様式も带状をとったり小集団を形成したりしているが、肝腺腫や結節性肥大にみられるような明確な境界は示さない。

肝細胞の電顕的観察に関する報告が、本研究の対象症例が得られた長崎県五島地方の住民の肝臓についてなされている (山口市, 1972)。また正常肝細胞や肝細胞癌の超微構造についての研究も多くなされている (小野江, 1968; Yasutake *et al.*, 1962; Toker *et al.*, 1966)。前記の如く、肝細胞の変化は、増殖性あるいは再生性の変化と、変性・壊死・消失に向う変化との何れかの方向へ向うようである。電顕的な所見からも、「小型好塩基性細胞群」は増殖性の変化か再生力の強い細胞であると考えられる。肝小葉内または結節内における分布様式からみると、「小型好塩基性細胞群」は小型動物の実験肝臓の経過中における小型細胞の増殖と類似しているとも考えられる。本研究の対象例だけではこの「小型好塩基性細胞群」それ自身が前癌性の病変であるかどうかは確認することが出来なかった。この細胞群は肝細胞癌を発生させるようなポテンシャルを持った肝炎の経過中にかかなり高率にみられるようである。また、ときには肝細胞癌を何処かに伴っているような肝臓の非癌部にみられるようである。

一般に肝細胞癌が進行した時期では炎症性変化はややおさまるが、それと同時に非癌部の肝細胞の形態学的動きもむしろ落ち着いてくる。そしてそのような場合、「小型好塩基性細胞群」の定型的なものも観察される頻度が少なくなるようである。したがって「小型好塩基性細胞群」出現も炎症性変化の度合いとも関連性があるのかもしれない。

いわゆる Anthony の liver cell dysplasia は肝細胞癌を伴っている全症例にわたって非癌部領域にみられたが、発癌以前の時期にはみとめられなかった。すなわち肝細胞癌合併時期の肝細胞の反応性病変と考えられた。

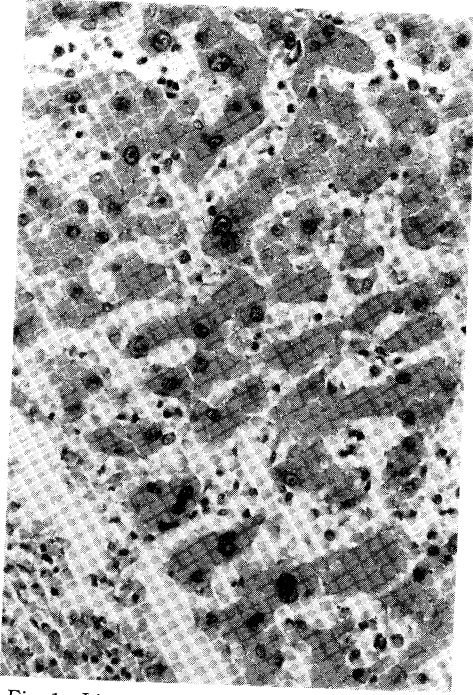


Fig.1. Liver cell dysplasia, Anthony type.  
HE. Original magnification  $\times 200$ .

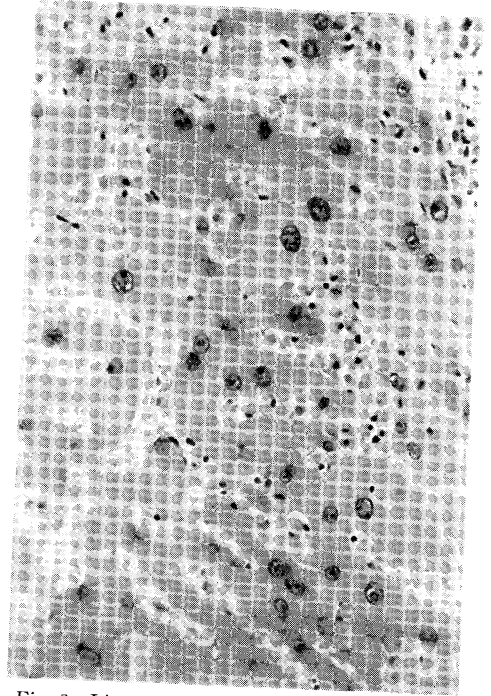


Fig.2. Liver cell dysplasia, Anthony type.  
HE. Original magnification  $\times 200$ .

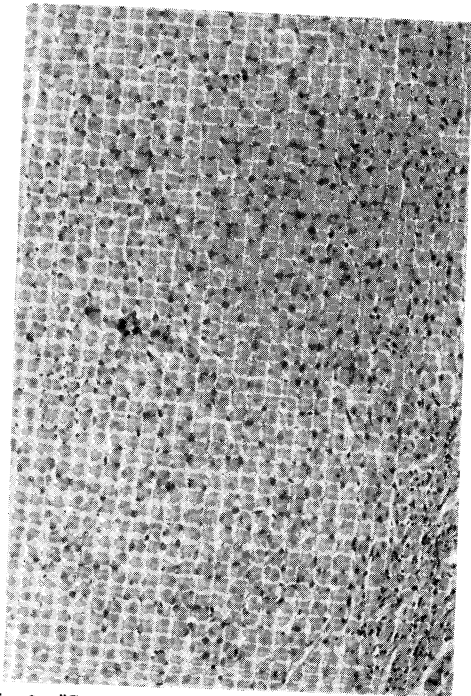


Fig.3. "Small basophilic cells" in zonal pattern.  
HE. Original magnification  $\times 100$ .

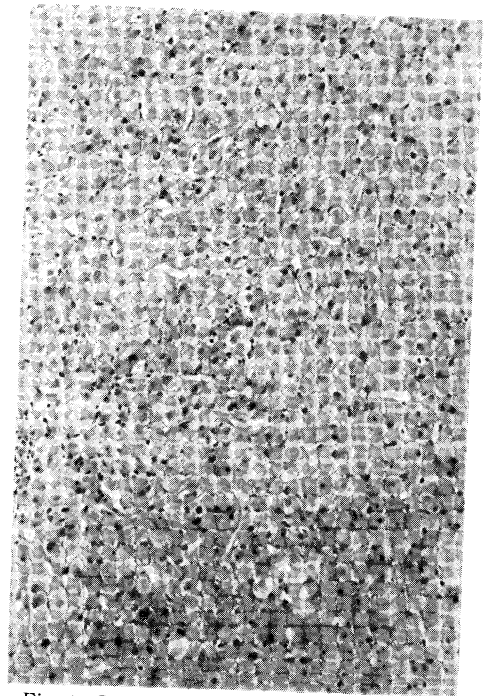


Fig.4. Scattered "small basophilic cells".  
HE. Original magnification  $\times 100$ .

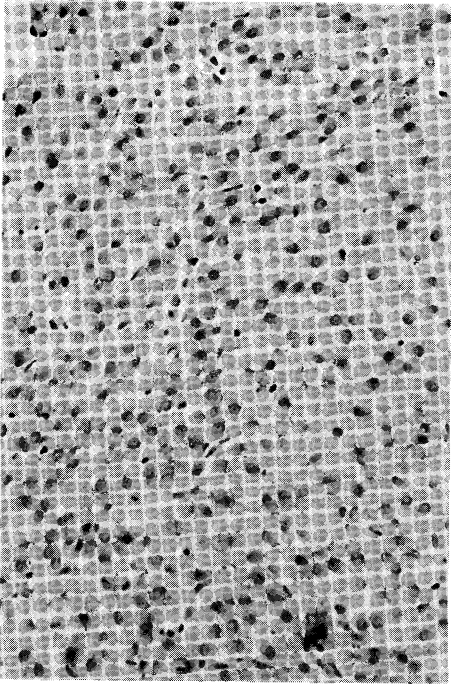


Fig. 5. "Small basophilic cells" in zonal pattern. HE. Original magnification  $\times 200$ .

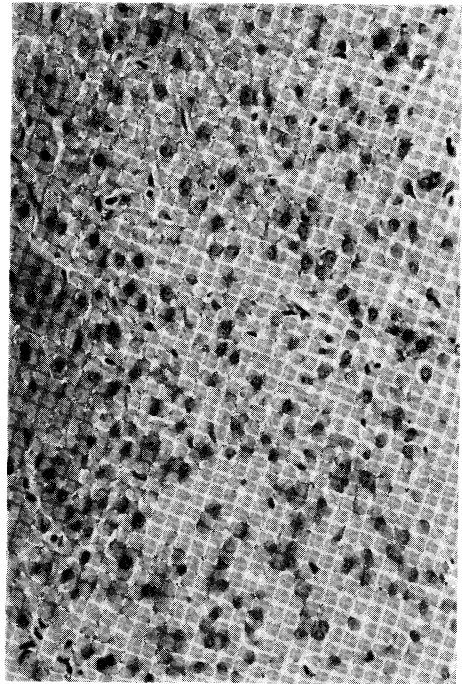


Fig. 6. "Small basophilic cells" in zonal pattern. HE. Original magnification  $\times 200$ .

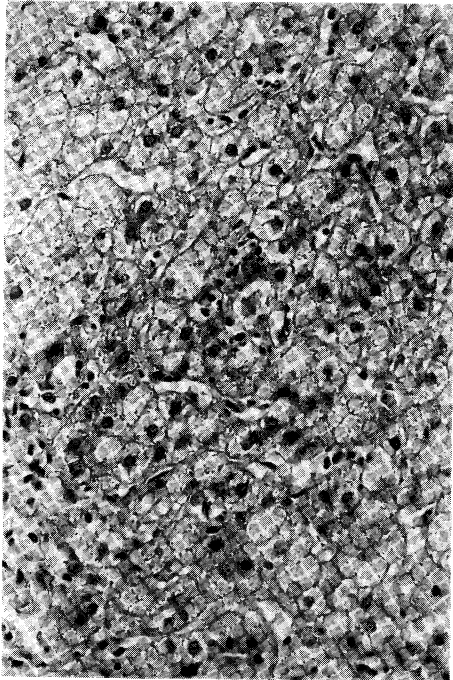


Fig. 7. Focal "small basophilic cells" showing perinuclear basophilic cytoplasm. HE. Original magnification  $\times 200$ .

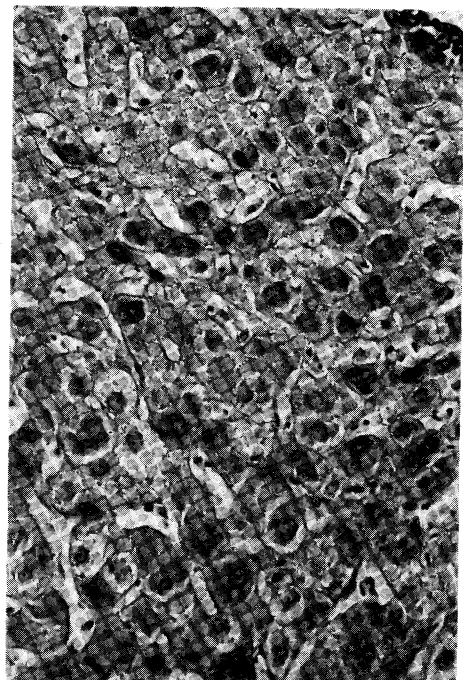


Fig. 8. HBsAg in liver parenchymal cells. Orcein staining. Original magnification  $\times 200$ .

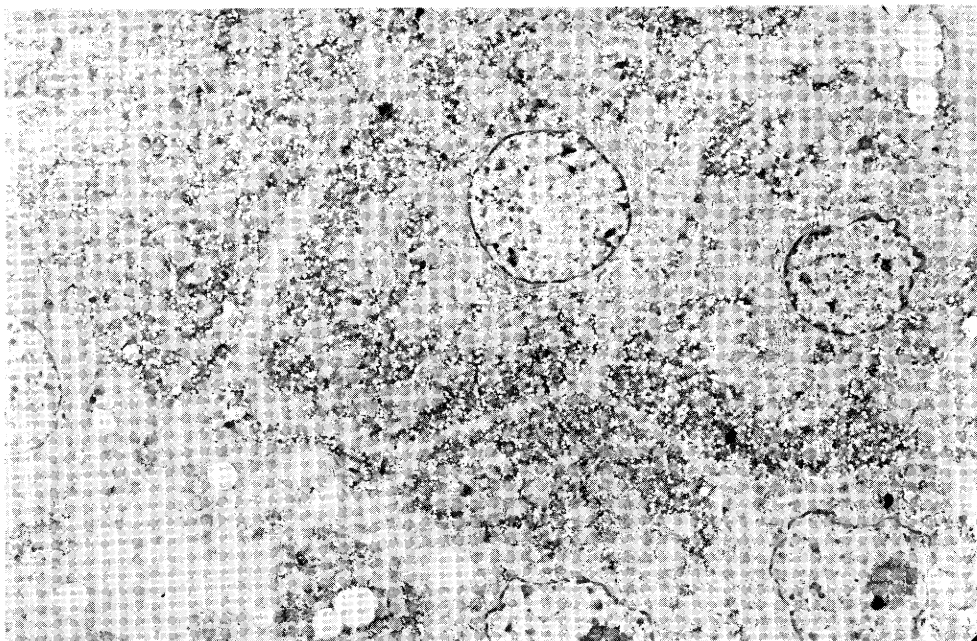


Fig.9. "Small basophilic cells". Numerous mitochondria in cytoplasm. Original magnification  $\times 5400$ .

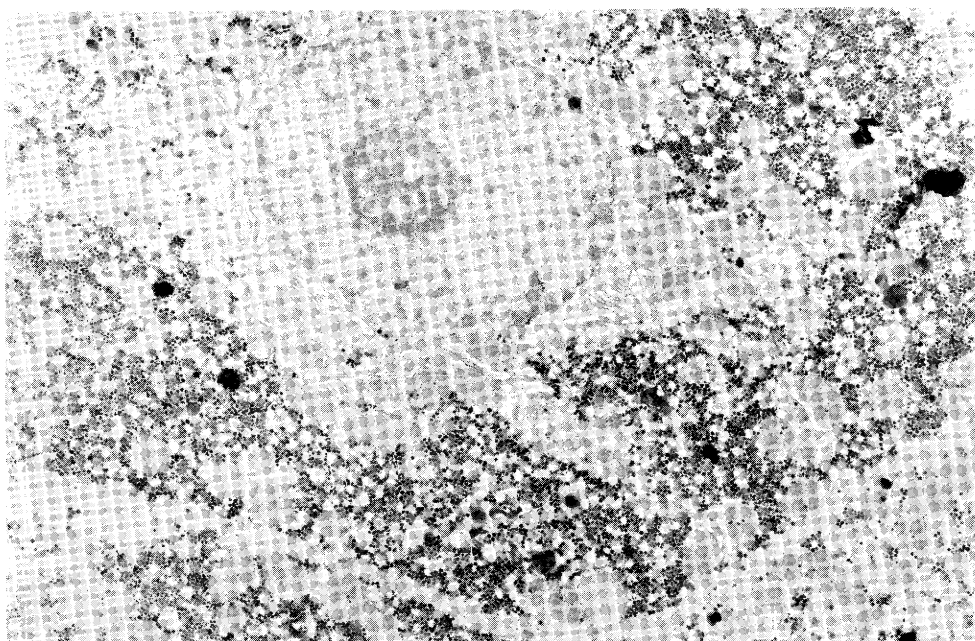


Fig.10. "Small basophilic cells". Numerous mitochondria, rich in glycogen and rough endoplasmic reticulum in perinuclear cytoplasm. Original magnification  $\times 10800$ .

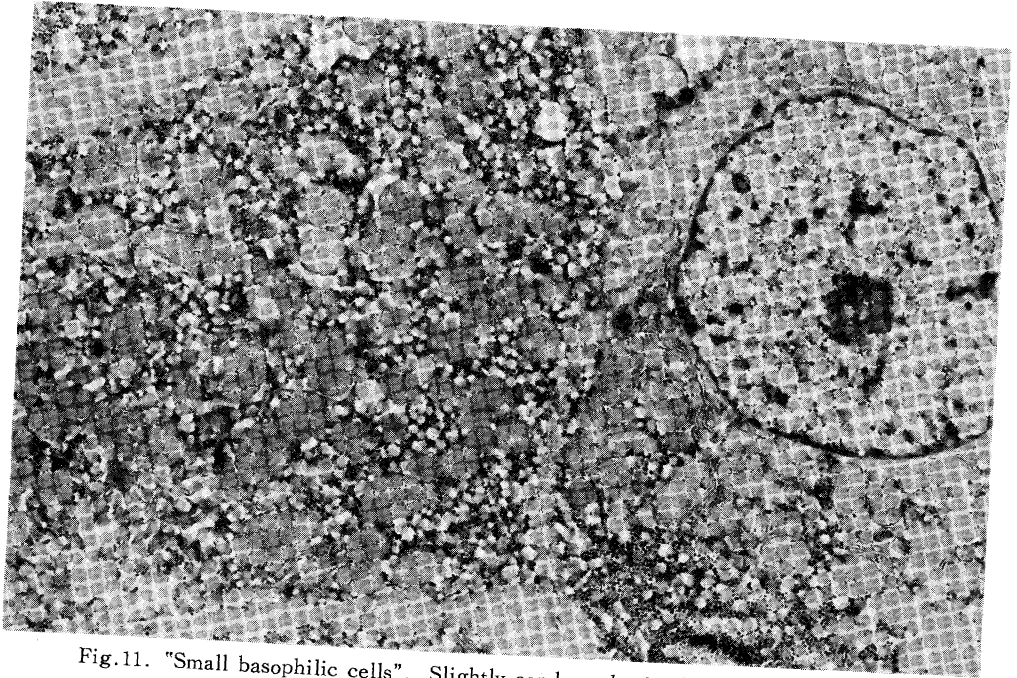


Fig.11. "Small basophilic cells". Slightly condensed mitochondria in perinuclear region and rich in glycogen. Original magnification  $\times 10800$ .

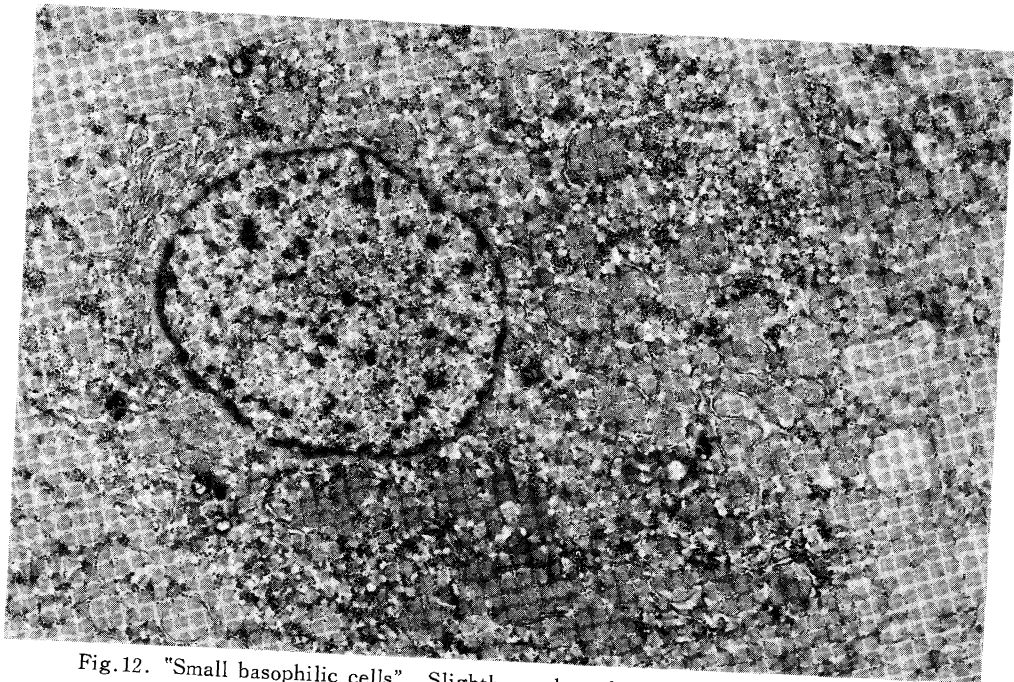


Fig.12. "Small basophilic cells". Slightly condensed mitochondria in perinuclear region, rich in glycogen and slightly dilated endoplasmic reticulum. Original magnification  $\times 10800$ .



## ま と め

慢性肝炎、肝硬変から肝細胞癌に至った症例の肝臓を、肝生検、手術および最後には剖検によって長期にわたって経時的に観察し、肝細胞癌に至る肝細胞の病理形態学的変化を把握した。そして Anthony の liver cell dysplasia 以外にいくつかの肝細胞の変化を観察することが出来た。

その中で、慢性肝炎や比較的初期の段階の肝硬変にみとめられる「小型好塩基性細胞」が興味ある病変であった。すなわちその細胞群は肝小葉内または結節内において帯状または巣状に分布する。電顕的にも核周囲に mitochondria の集中像や rough en-

doplasmic reticulum の増加などがみられ、増殖性または再生力の強い変化を示すものと思われた。この細胞群そのものが前癌性変化であるか否かは不明であるが、最終的に肝細胞癌発生に至った症例において高頻度に見られるので、癌化に至る可能性の強い肝炎や肝硬変においては特徴的な所見であると思われた。

本研究は第6回国際癌・胎児蛋白学会(1978年9月、マールブルク)、第38回日本癌学会総会(1979年9月、東京)、第20回日本消化器病学会秋季大会(1979年10月、岐阜)においてそれぞれ関連部分を発表した。

## 謝

本研究は長崎大学医学部第一内科学教室において長期にわたって観察された症例を研究対象としたものであり、同教室との共同研究の一部である。研究の機会を与えられた長崎大学保健管理センター小路敏彦教授、長崎大学第一内科学教室棟久龍夫助手ほか諸氏に感謝の意を表す。また本研究を遂行するに当り御指導賜った長崎大学熱帯医学研究所病理学部門板倉英世教授に感謝する。材料の検索を通じ同部門の千馬正敬氏、福島登志子嬢、田川美穂嬢をはじめ教室員諸氏の多くの助力を得た。

## 辞

## 文

## 献

- 1) Altmann, H. W. (1978): Pathology of human liver tumors. In H. Remmer, H. M. Bolt, P. Bannasch & H. Popper (eds.). Primary Liver Tumors. 53-71, MTP Press Ltd., Lancaster.
- 2) Anthony, P. P., Vogel, C. L., Sadikali, F., Barker, L. F. & Peterson, M. R. (1972): Hepatitis associated antigen and antibody in Uganda: Correlation of serological testing with histopathology. Br. med. J., 1, 403-406.
- 3) Anthony, P. P., Vogel, C. L. & Barker, L. F. (1973a): Liver cell dysplasia: A premalignant condition. J. clin. Path., 26, 217-223.
- 4) Anthony, P. P. (1973b): Primary carcinoma of the liver: A study of 282 cases in Ugandan Africans. J. Path., 110, 37-48.
- 5) Edmondson, H. A. & Steiner, P. E. (1954): Primary carcinoma of the liver: A study of 100 cases among 48,900 necropsies. Cancer, 7, 462-503.
- 6) 小野江為則 (1968): 肝臓の超微構造病理学. 日病会誌, 57, 3-36.
- 7) Popper, H. (1977): Pathologic aspects of cirrhosis: A review. Am. J. Path., 87(1), 228-264.
- 8) Sakurai, M. (1978): Liver cell dysplasia and hepatitis B surface and core antigens in cirrhosis and hepatocellular carcinoma of autopsy cases. Acta Path. Jap. 28(5), 705-719.
- 9) 高岡善人, 宮地 徹, 斎藤 守, 拭石季枝 (1977): 肝疾患の病因をさぐる: 長崎県五島列島における肝癌・肝硬変症に関する疫学・臨床・病理学的地域調査. 医歯葉出版, 東京.
- 10) Toker, C. & Trevino, N. (1966): Ultrastructure of human primary hepatic carcinoma. Cancer, 19(11), 1954-1606.
- 11) 山口国太郎, 棟久龍夫, 小路敏彦 (1972): 肝硬変, 肝癌多発地区(五島列島富江町)住民の肝の電顕的観察. 日臨電顕会誌, 5(1), 37-41.
- 12) Yasutake, S., Nakao, K. & Matsunaga, Y. (1962): Fine structure of human hepatoma. Kurume med. J., 9(3), 193-204.