

# 慢性肝疾患の経過過程にみられる多様性 肝細胞群に関する検討

岡山大学第一内科(主任：小坂淳夫教授)

前 田 幸 夫

(昭和51年2月28日受稿)

## 緒 言

ウイルス性肝炎急性期の組織像の特徴は、個々の肝細胞の多形性 (pleomorphism) であるが、慢性過程では、これらとは異なる、肝細胞の集団としての染色性の異常がみられる。すなわち、Eosin に濃染する細胞群、あるいは淡染する細胞群が小葉とか偽小葉の一部または全体にみとめられる。これらの出現が慢性化の機序に関与しているのではないかと考え、著者はこれら染色多様性を示す肝細胞群の特徴を細胞学的、細胞化学的ならびに細胞構築の面から求めるとともに、これら細胞群の消長や、これらの出現と肝の病態との関係につき以下の検討を行った。

## 検 索 対 象

昭和48年1月から2年間に岡山大学第一内科に入院し、治療を受けた急性肝炎10例、慢性肝炎122例、肝硬変52例、計184例から腹腔鏡下に行った肝生検により、得られた肝組織片である。

## 方 法

その生検肝組織片を Bouin 液固定後、パラフィン切片とし、それぞれについて Hematoxylin-Eosin, Azan 染色を行って形態学的観察に供し、また一部の症例について Methylgreen-pyronin 染色<sup>1)</sup>による核酸染色と RNAase 消化試験を行った。この際、正常の肝小葉辺縁帯の肝細胞より強い Eosin 染色性を示す場合を Eosin 好染性細胞とし、その程度によりさらに2段階に分類した。また正常肝小葉の中心帯の肝細胞より弱い Eosin 染色性を示す場合を Eosin 淡染性とした。また凍結組織の未固定切片について Glucose 6-phosphatase<sup>2)</sup> (以下 G-6-Pase と略)、Succinate dehydrogenase<sup>3)</sup> (以下 Succ DH と略)、および Glucose 6-phosphate dehydrogenase<sup>4)</sup> (以下 G-6-PDH と略) を、また切片を2.6%グル

タール・アルデヒドにより固定した後 Glutamic oxaloacetic transaminase<sup>5)</sup> (以下 GOT と略) を酵素組織化学的に染色した。また1%酢酸加95%エタノール固定<sup>6)</sup>後パラフィン切片を作り Unlabeled antibody enzyme method<sup>7)</sup> で Albumin 染色を行って一般染色標本と比較検討を加えた。

## 成 績

### 1. 多様性肝細胞群の内容

本研究の対象とした多様性肝細胞群は、主として小葉あるいは偽小葉の一部または全体を占めるところの Eosin に強く染まる細胞群であり、それが同一小葉、偽小葉内、あるいは同一切片内に共存する Eosin 正染性および淡染性細胞群と対比されて生じたものである。

### 2. Eosin 好染性および Eosin 淡染性細胞群の性状について

#### 1) Eosin 好染性細胞群について

##### i) 細胞の配列

1層性配列を保ち、類洞も比較的広く、血流状態の良好なことをうかがわせる所見であった。一部では多層性を示す部位もあった。

ii) 細胞の大きさは、ほぼ中等大で均一であり、核は比較的大きく、核膜、核小体は明瞭であった。

##### iii) 二核細胞の頻度

24症例の平均値では Eosin 好染性細胞の4.2%に認められ、Eosin 正染性細胞の3.2%に比して高頻度であった(表1)。

表1. 2核細胞出現頻度

	Eosin好染性	Eosin正染性	Eosin淡染性
2核細胞	4.2±2.1	3.2±2.1	1.8±0.8※
%	(24)	(24)	(12)

※：平均値±標準偏差

( )：例数

iv) 細胞化学的性状

酵素組織化学的にはG-6-Pase, SuccDH, GOT, G-6-PDHについて検討したが, 表2の如くEosin好染性細胞群の84%においてG-6-Paseの活性は周辺の正染性, ないしは淡染性の部に比して高く, SuccDH, GOTはともに67%において周辺組織より活性の上昇をみたまたG-6-PDHに関してはEosin好染性細胞群の20%に活性上昇を認め, 80%は活性上昇はなかった. ここで1例を提示すると, 図1において, 結節状にEosin好染性細胞群が認められるが, 同一症例の凍結切片において同様の形態を有する細胞群のG-6-Pase活性を酵素組織化学的に検討すると図2の如く周辺の組織に比し高い活性を示した. SuccDHも活性上昇を示したが, 同部のG-6-PDHは活性上昇はなかった(図3). また, このような細胞群の核酸代謝をみる目的でMethylgreen-Pyronin染色を行った. Eosin好染性細胞群の86%がPyroninに濃染し, RNAの豊富なことを示した. その1例を提示すると, 図4の右側にEosin好染性細胞群を認めた. この部はHematoxylin単染色を行うと, Hematoxylinにも他の部に比して濃染し, 塩基性物質も多いことが判明したが, Methylgreen-

表2 Eosin染色性と細胞化学的特性

	G-6-Pase	Succ DH	G O T	G-6-PDH	Pyronin
Eosin好染性細胞群	↑ 84% (1/3)	↑ 67% (1/3)	↑ 67% (2/3)	→ 80% (2/3)	↑ 86% (2/3)
Eosin淡染性細胞群	↓ 63% (2/3)	↓ 83% (2/3)	↓ 80% (2/3)	↑ 71% (2/3)	↓ 100% (2/3)

矢印は傾向を示す. ( )内の分母は全症例数

分子はその傾向を示した症例数

1例を提出すると, 図8の如く, Eosin淡染性で, 細胞, 核共に均一で, 細胞配列は多層性で肥大性の強い結節を形成する細胞群がある. 同部のG-6-Pase(図9)の活性低下を認めた. SuccDH, GOTも同様の低下を認めたが, G-6-PDH(図10)は活性上昇を認めた. RNAについてはMethylgreen-Pyronin染色を行うとEosin淡染性細胞群を有した8例全例において, 同群のPyroninも淡染性であった. またAlbumin産生細胞も少なかった. ここで1

表3. 細胞学的特性のまとめ

	G6Pase	GOT	SuccDH	G6PDH	Pyronin	Albumin	二核細胞	細胞配列	類 洞
Eosin好染性	↑	↑	(↑)	(→)	↑	↑	↑	1~2層性	広 い
Eosin淡染性	↓(→)	↓	↓	↑(→)	↓	↓	↓	多層性	狭 い

Pyronin染色では, 同部の胞体および核小体はPyroninに濃染し(図5), これはRNAase消化試験で陰性化し, RNAの豊富なことを示した. このことから蛋白合成の盛んなことをうかがわせるため, 少数例ではあるがUnlabeled antibody enzyme methodでこのような組織のAlbuminをみるとEosin好染性で核小体も明瞭な細胞群(図6)は, Albumin含有細胞が多数認められた(図7).

2) Eosin淡染性細胞群について

i) 細胞の配列

多層性で不規則な細胞配列を示し, 類洞は狭小化していた.(図18)

ii) 細胞の形態

細胞は中等大均一であるが, 核はやや小さく, 核小体も不明瞭であった.

iii) 二核細胞の頻度

表1の如くEosin正染性細胞群の3.2%に比して1.8%と少ない.

iv) 細胞化学的性状

酵素組織化学的には表2の如く, G-6-Pase, SuccDH, GOT, に活性低下の傾向があり, 逆にG-6-PDHは活性上昇をみた.

例を提示すると, 図11は図6と同一組織片でのEosin淡染性で多層性配列を示す肝細胞群であるが, 同部のAlbumin陽性細胞は図6のEosin好染性部に比して少ない(図12). しかし肥大性の強い結節においてもG-6-Paseが比較的良好な活性を保ち, G-6-PDHの活性上昇を認めない細胞群もあった.

以上の細胞学的, 細胞化学的結果をまとめたものが表3である.

表4. 染色多様性の出現頻度と病型

	例数	Eosin	Eosin	Eosin好染性			
		淡染性	正染性のみ	(+)	(#)		
急性肝炎(回復期)	10	0%	50%	50%	0%		
慢性肝炎	FN	58	0	74	26	0	
	SN	軽度	33	6(0)	52	42	6(0)
		高度	31	29(0)	7	46	45(0)
肝硬変	結節形成(+)	38	37(5)	13	34	53(1)	
	結節形成(#)	14	79(0)	14	72	14(0)	
	計	184					

FN: 巣状壊死巣にとどまる病型

SN: 亜小葉の大規模壊死を伴う病型

( ): 小葉(偽小葉)の一部を占めるもの

### 3. 染色多様性の出現頻度

種々の染色性の病型別の出現頻度は表4の如くであった。その結果は、急性肝炎、(多くは回復期)および巣状壊死にとどまる病変をもつ慢性肝炎では、Eosin好染性高度の細胞群は認められず、小葉変形の大い、亜小葉性肝壊死を伴う慢性肝炎と結節形成傾向の軽い肝硬変にはそれぞれ45%、53%と高頻度に認められた。しかし結節が完成すると、強いEosin好性細胞群は14%にしか認められず、逆にEosin淡染性細胞群を79%に認めた。すなわちEosin淡染性細胞群は全例においてEosin好性細胞群と共存した。

### 4. 肝細胞壊死と染色多様性との関係

入院中に施行した腹腔鏡下目標肝生検または盲生検によって3回以上5回まで組織学的に経過を追求できた12例中、第1回目の生検組織で、すでに完成した結節を認めた1例を除く11例について、実質の相対的面積と染色多様性の程度をみると、表5の如くであった。すなわちEosin好染性細胞群は実質面積が相対的に小さい例、換言すれば間質の大きい例の方がEosin好性の強い細胞群の出現をみており、また壊死巣新鮮期よりも壊死巣吸収期のものにより強いEosin好染性を示す細胞群を認める傾向があった。Eosin淡染性細胞群については壊死巣吸収期の時期のみ認められ、これは相対的実質面積とは一定の傾向はみとめられなかった。

### 5. Eosin好染性細胞の消長

上記11例について、その後の経過中、新しい壊死が加わらなかった期間のみにおいてEosin好染性細胞群の消長と期間の関係をみると、表6の如くであった。新しい壊死像を認めたときから、さらに4な

表5 相対的実質面積と染色多様性

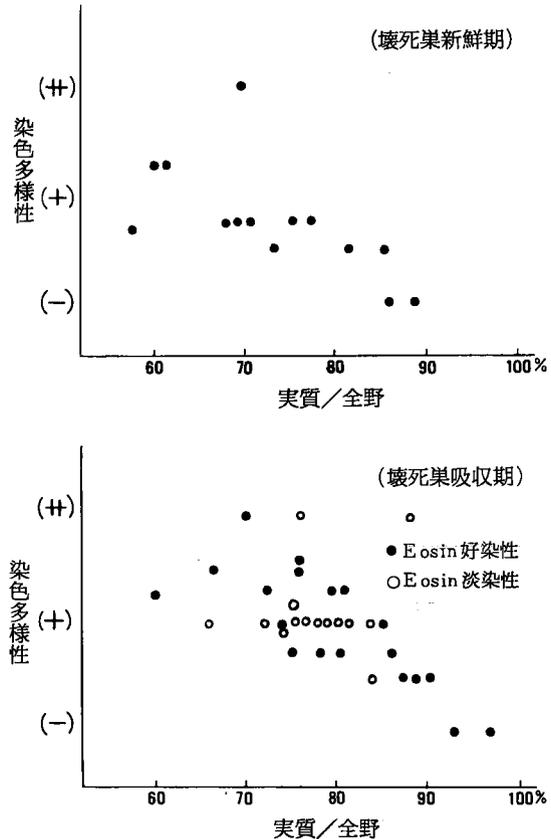
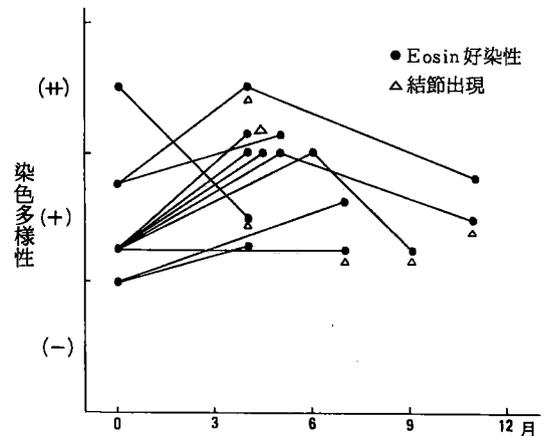


表6 結節形成と染色多様性の変動



いし7ヶ月後の組織像においては壊死は吸収されつつあり、前回よりEosin好染性の強い細胞群を認めた。さらに3ないし7ヶ月後の組織像においては、Eosin好染性細胞群は減少していた。また6例において経過中に結節形成を認めた。

症例提示

この様な肝壊死出現から結節形成への過程を追跡出来た1例を示すことにする。

40才 男性

主訴：腹部膨隆

現病歴：昭和46年12月頃から食欲不振・嘔気あり、昭和47年5月黄疸に気づき某院に急性肝炎として入表7. M. S. 40y. M.

院した。入院後黄疸は消失したが、血清トランスアミナーゼ値の異常は同年12月退院時まで持続していた。退院の1週間後軽度の黄疸に気づき、腹水を指摘され、同院に再入院した。しかし腹水は消失せず、48年1月上旬当科に転院した。

入院後の経過(表7)：

	① ↑ 腹腔鏡 肝生検 食道静脈瘤 (-)			② ↑ (+)			③ ↑ (++)	
	S. 48 1	4	6	8	10	12	S. 49 2	4
G O T ku	192	207	49	103	144		67	86
G P T ku	54	79	30	120	160		69	101
S-Bil(T)(mg/dl)	1.97	0.95	0.60	0.80	0.74		0.83	
ChE (ΔPH)	0.20	0.36	0.79	0.81	0.90		0.92	0.95
S-Alb (g/dl)	1.7	3.5	3.6	4.1	4.4		4.2	4.5
S-γ-Gl (g/dl)	1.6	1.1	1.2	1.3	1.6		1.4	1.1
K icg	0.042	0.062	0.11			0.15		0.19
A F P (ng/ml)	10	10	3				57	
HB Ag (IEP)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		(-)	(-)
Ab	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		(-)	(-)

入院時肝機能検査では血清ビリルビン値の軽度増加と血清アルブミン量、コリンエステラーゼ活性、K icgの低下を認めた。入院後腹水再静注法、利尿剤などを併用し、20日後には腹水は消失し、肝機能も改善したが、入院1年後には食道静脈瘤を認めるようになった。1年5ヶ月後に退院するまでに、入院後1.5ヶ月、6ヶ月、1年2ヶ月の3回腹腔鏡下目標肝生検を行い、組織学的に経過を追跡したが、この例は亜広範性肝壊死後に形成された肝硬変の経過を示すものと理解された。まず図13は第1回目の生検組織像であるが広範な新しい壊死像を認めた。図14はその強拡大であるが、肝実質細胞は大小不同著明で、胞体が淡く膨化した細胞とか、散在した萎縮性の細胞を認めた。また一部には比較的小型で円型または紡錘形を呈したEosin好性細胞群を認めた。図15は入院6ヶ月後の組織像であるが、壊死部は吸収されて間質は狭くなり実質は結節が形成されている

が肥大性は軽度である。これらの結節にはEosin好性細胞群からなるものが多く、その細胞は正常大かやや大きい、ほぼ一定の大きさを示していた。核はやや大きく、核小体も明瞭であり、二核細胞も比較的多く認めたが、一部に空胞核を認める群もあった(図16)。入院1年2ヶ月後の第3回目の生検像は、間質はさらに狭く、結節は完成し、Eosin好性細胞群は減少し(図17)、逆にEosin淡染性で核の大きさの整った多層性の配列を示す細胞群(図18)を認めた。この細胞群の周辺の細胞は扁平で圧排された所見を呈した。

6. 染色多様性細胞群の分布様式

1) Eosin好染性細胞群について

小葉、偽小葉の一部を占める場合には、門脈周辺性局在が明らかな症例が2例あり、ともにRappaportのZone 1<sup>1)</sup>から末梢に向かう傾向がうかがわれた。また、2例とも多層性のEosin淡染性の細胞群に接

続していたが、両細胞群の間に線維性隔壁を認めず、このうち1例では境界部に類洞の血管化を疑う所見を得た。第3の例でもEosin好染性細胞群とEosin正染性細胞群の間に接続を認めたが、この場合は連続切片の追求により門脈血管を含む線維性隔壁が出現し、その一侧にEosin好染性細胞群を認め、血流との関係が示唆された。

偽小葉、結節全体をこの細胞群が占める場合には、周囲を膠原線維が取り巻き、肥大性を示す例もみられた。しかし細胞の配列は、1ないし2層であった。1例においては、小葉の一部が壊死後の虚脱野をなして、残存肝細胞がEosin好染性と再生・増殖による結節傾向を示し、Eosin好染性結節の出現機構の1つと示唆された。

次にこれらの主な症例を提示する。

i) 門脈枝に沿って認められる群

症例1. 53才 女性 肝硬変症

結節内に侵入した門脈枝に沿ってEosin好性細胞群が認められる(図19)、細胞は1ないし2層性であり、周辺の肝細胞は多層性配列を示している(図20)。

ii) 小葉辺縁部から中心静脈に向かって分布する群

症例2. 52才 男性 慢性肝炎(SN型)

小葉辺縁部から中心静脈に向かって、やや肥大性をもってEosin好染細胞群を認めた。これは、RappaportのZone 1から2<sup>11)</sup>に相当しているが、この部の細胞は中等大からやや大きく、核も同様で、核小体は明瞭であった。肝索は1~2層性で一部多層性のところもあるが、類洞はやや拡大していた。左右に隣接する細胞群はEosin淡染性で、細胞の大きさは一様で、多層性配列を示していた。この部を連続切片で追求したが、これらの細胞群の境界には線維隔壁はなく、ただ類洞の血管化がうかがわれた(図21)。

iii) 境界部に隔壁を形成し、中に門脈枝を含む群  
症例3. 46才 男性 肝硬変(甲'型)

図22の左側にEosin好性細胞群を認め、細胞形態は、前2例と同様であったが、連続切片で追求すると、この境界部は線維で隔壁を形成しており中に血管が走行し、両側の血流状態の差が考えられた(図23)。

iv) 空胞核を有する群

症例4. 41才 男性 慢性肝炎(SN型)

図24の如く、左のグリソン氏鞘から扇状にEosin好性細胞群の分布がみられたが、同部の類洞は前3例よりもさらに広く、肝細胞は中等大であるが、空胞核を多く有していた。その周辺は多層性配列を示

すEosin淡染性細胞にとり囲まれていた。

v) 境界部に類洞の血管化を認める群

症例5. 51才 女性 慢性肝炎(SN型)

小葉の右側にEosin好性細胞群が認められ、同部の核はやや大きく核小体も明瞭であるが左側に多層性配列を示すEosin正染性細胞を認めるが、その境界部は類洞の血管化を認めるのみである(図25)。

vi) 偽小葉、結節全体を占める群

このような形をとる場合の細胞の性状は前項と同一でありまた細胞の配列においても1ないし2層性のものが主体を占め類洞の幅も広く、基本的には前項のものと同じものと考えられる。この結節は線維によりとり囲まれているが、次にしるすEosin淡染性の結節に比べると、肥大性に乏しい傾向が認められる。なお、このような結節の発生機序を示唆するものとして、次のような症例が観察された。

症例6. 21才 男性 慢性肝炎(SN型)

小葉が中心静脈周辺からグリソン氏鞘にかけて部分的に壊死、虚脱が起こった後に残存した肝細胞がEosin好性および、軽度の肥大性をもつにいたっている。(図26)

2) Eosin淡染性細胞群

i) 亜小葉性の分布を呈するもの

小葉・偽小葉の辺縁部から周囲を圧迫する如くに占居している例(図27)を、連続切片で追求すると境界部に線維性隔壁とか類洞の血管化を認める場合がある。

ii) 結節形成を示すもの

多層性の細胞配列を示す細胞よりなり、肥大傾向はEosin好性細胞群のそれに比してさらに強い。

## 考 察

一般に好酸性の強い肝細胞は変性所見としてとらえられており、<sup>11)12)</sup>好酸性細胞を再生と関連づけている報告は少ない。<sup>13)</sup>好酸性変性からさらに進んだ変性所見としてのacidophilic body<sup>13)</sup>とか、mallory body<sup>14)</sup>も知られている。また特異な変性像として、著者らも報告したBiava<sup>15)</sup>、Wills<sup>16)</sup>らのいう、Oncocyte like liver cellなどがあるが、これらはいずれも胞体の塩基性物質が失われている。今回著者が注目している細胞群は胞体は中等大ないしは、やや大型で均一、核もやや大きく、核小体も明瞭なEosin好染性細胞群であり、この核小体の明瞭なことからRNAが豊富なことが予想される<sup>17)</sup>が実際Pyroninに胞体・核小体は濃染し、これはRNAase消

化試験で陰性化し、RNA が豊富なことが証明された。しかしRNA が豊富な細胞は好塩基性といわれており、<sup>1819)</sup>ここで著者の結果と矛盾するようであるが、この細胞群はHematoxylin 単染色ではやはり他の部に比して濃染し、好塩基性物質を多く含んでいた。また同部にAlbumin 陽性細胞も多く認められ、RNA と蛋白合成との関係も一致した。酵素組織化学的には、G-6-Pase においてはEosin 好染性細胞群中の84%の群に周辺の正常ないし淡染性の部に比して濃染し、正常またはそれ以上の活性を有することが明らかであって、またSuccDH およびGOT においても、ともに67%に同様の所見を認めたが、一方G-6-PDH では、80%の群において活性は変わらなかった。またEosin 淡染性細胞群は細胞の大きさは中等度で、均一であるが核はやや小さく、核小体も不明瞭であった。またPyronin に淡染性で、Albumin 陽性細胞も少なく、酵素組織化学的にはG-6-Pase ではEosin 淡染性細胞群の63%に周囲のEosin 正染性の部に比して低下を示しSuccDH とGOT も低下の傾向を認めたが、G-6-PDH では71%に活性上昇をみとめた。

ところで諸家の報告をみるとG-6-Pase に関しては、組織化学的にはWachstein<sup>20)</sup>はラット肝切除後再生肝で一定の傾向なしとしており、山中<sup>21)</sup>はヒト偽小葉で正常と同程度に染色されるとしているが定量的にはNotarbartolo<sup>22)</sup>は活性低下を認めている。またSDH に関しては不変<sup>23)</sup>・増加<sup>24)</sup>・減少<sup>25)</sup>と一定していない。GOT に関してはSomerville<sup>26)</sup>らの変化ない、との報告に対して、低下する<sup>27)</sup>との報告もある。G-6-PDH に関してはMorrison<sup>27)</sup>はラットの四塩化炭素急性障害肝でG-6-PDHの定量を行い、障害部で活性上昇をみたが、再生部では不変でありまたヒトの亜急性肝壊死後の偽小葉でも正常の活性を示したと報告<sup>28)</sup>している。しかし定量的にはヒト肝硬変において、武田<sup>29)</sup>およびSchmidt<sup>30)</sup>は活性が上昇するとしている。このように諸家の報告では一致をみていない。この理由の1つとして、著者がこれまで述べた如く、結節内の細胞は組織の歪みとそれによる血流の良否などによって、組織学的に変化が起り、そのために細胞は形態学的にも局所的に種々の像を呈し、これらは機能的にも異なっているためと考えられる。ところで著者の注目しているEosin 好染性細胞群はRNA、Albumin、二核細胞が多いこと、また酵素学的にも良好な機能状態にあることなどから再生とも関連していると思われ

る。これらの細胞群を形態学的にみると細胞配列は一層性を程しているものが多い。しかし一層性でありながら肥大傾向を有しているものもあり、これは肝細胞索の方向に一致して分裂したことも考えられる。またEosin 淡染性細胞群は多層性でその細胞よりなる結節はさらに肥大傾向が強い。しかしRNA、二核細胞、Albumin あるいはG-6-Pase 活性などの減少およびG-6-PDH 活性の上昇していることから考えると、その結節を形成している個々の細胞は活潑な機能を営んでいるとは考えられない。この機序としては、この細胞群を形成している個々の細胞の分裂、増殖の結果、周囲に結節状に肥大し、その周辺への圧迫による血管系の閉塞、狭小化、および内部では、類洞の狭小不整化がおこるための血流障害の結果機能低下したとも考えられる。一方、武田<sup>31)</sup>らは、肝組織中の酵素活性を測定し、それらの酵素のpattern 分析を行い肝硬変、および急性肝炎ではG-6-Pase をはじめとするadult type の酵素活性の低下と、G-6-PDH およびPyruvate kinase などのfetal type の酵素活性の上昇を認め、これは正常の酵素パターンから大きく偏位し、肝癌のそれに近いと報告している。

これらの点、およびEosin 淡染性細胞群には、Eosin 好染性細胞群と同様に、変性・壊死の所見が殆んどみられないこととか、さらには不規則な細胞配列をなしていることなどから、機能低下のみならず、脱分化の傾向があることも考えられる。次にこれらの細胞群の出現頻度と病型をみると、Eosin 好染性細胞群は比較的大型の亜小葉性肝壊死を伴う慢性肝炎に認められはじめるが、これは小坂<sup>32)</sup>、遠藤<sup>33)</sup>らにより肝硬変への進展率の高い症例であることが知られている。すなわち大型の肝壊死によってその後に残存肝細胞が修復、再生の傾向を現わし、それによって組織の歪みがはじまり<sup>34)35)</sup>さらには血流などの局所の変化がおこり、その結果、良好な環境にあるものが、Eosin 好染性細胞群となっているものと思われる<sup>36)</sup>またこのような多様性細胞群の消長をみると、病型別では肥大性の強い完成した肝硬変ではEosin 好染性細胞群は減少し、逆にEosin 淡染性細胞群が多くなる。また個々の症例の経過をみても、広範な壊死を認めてから数ヶ月後には、壊死は吸収されつつあり、その頃強いEosin 好染性細胞群を認めるが、さらに数ヶ月後には間質はさらに狭小化し、結節は肥大性傾向を増し、Eosin 染色性は低下している。これらをみるとEosin 好染性細胞群とEosin 淡染性

細胞群が入れかわったようであり、Eosin 好染性細胞群が再生の結果として、多層性となりEosin 淡染性に移行することも考えられるが、一方では、Eosin 淡染性細胞群は、当初から脱分化の傾向を有していて、そこからEosin 淡染性の結節を形成することも考えられる。しかしそのいずれかの確証はなかった。

### 結 論

1. 慢性肝疾患の経過中にみられるEosin 好性細胞群は、二核細胞が多く、G-6-Pase, SuccDH, GOT 活性が高く、細胞質、核小体のRNA量および、Albumin 含有細胞の数が正常ないし、増加の傾向にあり、G-6-PDH 活性は上昇しないことから、これらの細胞群は機能的には、正常に近い細胞ではあるが、再生期にある細胞と考えられた。

一方、Eosin 淡染性細胞は、機能的に低下ないし、脱分化の傾向がうかがわれた。またEosin 淡染性細胞よりなる結節はより強く肥大性を示した。

2. Eosin 好染性細胞群は亜小葉性壊死を伴う慢性肝炎および結節形成の未熟な肝硬変に高頻度に認められ、一方Eosin 淡染性細胞群は慢性肝炎から完成した肝硬変に進展するにつれて高頻度となり、両

細胞群の間に時相の差を認めた。

3. 肝細胞壊死の大きい程、Eosin 好染性細胞群の出現率は高く、壊死野の吸収時に最も染色性が強く、その後は消退する傾向にあった。一方Eosin 淡染性細胞群は壊死野吸収期以後にみられ、Eosin 好染性細胞群に遅れて出現したが、両者の間に移行が存在するか否かは確定できていない。

4. Eosin 好染性細胞の局在は門脈枝周辺に位置する例が認められ、良好な血流状態の関与を示唆した。またEosin 好染性結節の成因として残存肝細胞からの再生に注目した。(本論文の要旨は、昭和49年9月、日本消化器病学会、中国・四国第23回地方会、および、昭和50年6月、日本肝臓病学会第11回総会において発表した。)

(稿を終るに臨み、終始御指導と御校閲を賜った小坂淳夫教授に心から感謝いたします。また本研究遂行にあたり終始変らぬ直接の御指導、御鞭撻を頂きました太田康幸講師ならびに遠藤浩講師に心より感謝の意を表します。また技術的援助を頂きました糸島達也博士に心より感謝します。)

### 文 献

- 1) Lison, L. : *Histochimie et cytochimie Animales, Principes et Methodes*, Gauthier-Villars, Paris., 1960.
- 2) Wachstein, M., and Meisel, E. : On the histochemical demonstration of glucose-6-phosphatase, *J. Histochem. Cytochem.*, **4** : 592, 1956.
- 3) Nachlas, M.M., Tsou, K.C. ; De Souza, E. Cheng, C.S., and Seligman, A.M. : Cytochemical demonstration of succinic dehydrogenase by the use of a new p-nitrophenyl substituted ditetrazole. *J. Histochem. Cytochem.*, **5** : 420, 1957.
- 4) Pearse, A.G.E. : *Histochemistry, theoretical and applied 3rd Ed.*, Vol 2. J. & A. Churchill, Led., London, 1972.
- 5) Lee, S.H. and Torack, R.M. : Aldehyde as fixative for histochemical study of glutamic oxaloacetic transaminase. *Histochemie.*, **12** : 341, 1968.
- 6) Hamashima, Y., Harter, J.G., and Coon, A.H. : The localization of albumin and fibrinogen in human liver cells. *J. cell Biology.*, **20** : 271, 1964.
- 7) Sternberger, L.A., Hardy, P.H., Cuculis, J.J., and Meyer, H.G. : The unlabeled antibody enzyme method of immunohistochemistry. : *J. Histochem. Cytochem.*, **18** : 315, 1970.
- 8) Rappaport, A.M., Borowy, Z.J., Loughheed, W.M., and Lotto, W.N. : Subdivision of hexagonal liver lobules into a structural and functional unit. : *Anat. Rec.*, **119** : 11, 1954.
- 9) Szanto, P.B., and Popper. : Basophilic cytoplasmic material (Pentose nucleic acid) : A.M.

- A. Arch. Path., 51 : 409, 1951.
- 10) Williams, W.L. : Introvital staining of damaged liver cells. : Anat. Rec., 107 : 1, 1950.
  - 11) 松岡建造 : 人肝における好酸体および肝細胞その他の好酸性変性の形態学的研究. 肝臓, 10, 380, 1969.
  - 12) Spellberg, M.A. : Diseases of the liver, Grune & Stratten, New York, 384, 1954.
  - 13) Councilman, W.T. In : Report on etiology and prevention of yellow fever, Public Health Bulletin, 2 : 151, 1890.
  - 14) Mallory, F.B. Cirrhosis of the liver. Five different types of lesions from which it may arise. : Bull. Johns Hopkins Hosp, 22 : 69, 1911.
  - 15) Biava, C., and Mukhlova-Montiel, M. : Electron microscopic observations on councilman-like acidophilic bodies and other forms of acidophilic changes in human liver cells, Am. J. Path., 46 : 775, 1965.
  - 16) Wills, E.J. : Acute Infective Hepatitis. : Arch. Path., 86 : 184, 1968.
  - 17) Amano, M., and Leblond, C.P. : Comparison of the specific Activity time curves of ribonucleic acid in chromatin, nucleolus and cytoplasm. : Exp. Cell Res., 20 : 250, 1961.
  - 18) Farber, E., Koch-weser, D., Szanto, P.B., and Popper, H. : Correlation between cytoplasmic basophilia and the nucleic acid content of the liver : A.M.A. Arch. Path., 51 : 399, 1951.
  - 19) McKay, D.G. and Farrar, J.T. : Basophilic substances in human liver cells : Cancer, 3 : 106, 1950.
  - 20) Wachstein, M : Enzymatic histochemistry of the liver : Gastroent., 37 : 525, 1959
  - 21) 山中正己, 田岡賢雄 : 肝における線維増生と網内系機能. 日本網内系学会誌. 7 : 131, 1966.
  - 22) Notarbartolo, A., Giglio, F., Dagliaro, L., Migneco, G., and Moli, L. : Attivita enzimatiche microsomiali nel fegato cirrotico umano : Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 40 : 1629, 1964.
  - 23) Pagliaro, L., Notarbartolo, A., Mannino, V., and Migneco, G. : Reduced ability of mitochondria isolated from liver tissue of patients with cirrhosis to synthesize ATP. J. Lab. Clin. Mcd., 62 : 184, 1963.
  - 24) Sessions, J.T. : Wysar, W.G. jr., Qomack, N.A., and Sapp, O.L. : Chemical and enzymatic studies of normal and diseased human liver : Clin. Res., 7 : 153, 1959.
  - 25) Ryser, H., Frei, J., and Vanotti, A. : Enzymatic studies in small amounts of human tissue with the help of microanalytical methods : Clin. Chim. Acta., 3 : 486, 1958.
  - 26) Sommerville, R.L., Fleisher, G.A., Dearing, W.H., Hallenbeck, G.A., and Dockerty, M.B. : Transaminases in hepatic tissue and Serum in hepatic disease : Gastroenterology, 38 : 926, 1960.
  - 27) Morrison, G.R., Brock, F.E., Karl, I.E., and Shank, R.E. : Quantitative Analysis of Regenerating and Degenerating Areas within the lobule of the carbon tetrachloride-injured liver : Arch. Biochem. 111 : 448, 1965.
  - 28) Morrison, G.R., and Shank, R.E. : The quantitative histochemistry of the pseudolobule in human subacute hepatic necrosis : J. Labor. clin. med., 67 : 34, 1966.
  - 29) 武田和久, 肝疾患における糖質代謝異常, 総合臨床. 17 : 1693, 1968.
  - 30) Schmidt, E., and Schmidt, F.W. : Enzyme activities in Human liver : Enzym. biol. clin., 11 : 67, 1970.
  - 31) Taketa, K., Shimamura, J., Takesue, A., Tanaka, A., and Kosaka, K. : Undifferentiated patterns of Key Carbohydrate-Metabolizing Enzymes in Injured Liver. 11. Human Viral hepatitis and Cirrhosis of the Liver : Enzyme, 1975. (in press)
  - 32) 小坂淳夫 : 肝硬変の成立に関する臨床病態学的研究. Annual Rep. of Inst. Adult Dis., Asahi Foundation. p. 1, 1969.

- 33) 遠藤浩：肝生検による肝硬変の診断. 臨床病理, **22** : 481, 1974.
- 34) Popper, H., and Elias, H. : Histogenesis of hepatic cirrhosis studied by the three-dimensional approach : Am. J. Path. **31** : 405, 1955.
- 35) 三宅仁：肝臓の病理—肝硬変症を中心として—. 日病会誌, **49** : 589, 1960.
- 36) 永田耕一：慢性肝疾患における肝実質内鉄沈着と血液循環との関係について. 肝臓, **16** : 670, 1975.

## 写真説明

## 図1

Hematoxylin-Eosin (H-E) 染色, Eosin 好染性の肥大傾向をもつ結節様の細胞群をみる。しかし, 細胞配列は1~2層性で類洞は開いている。

×120

## 図2

図1と同一症例の凍結切片にて行ったG-6-Pase 染色。同様の細胞群が濃染している。

×120

## 図3

G-6-PDH染色。周囲と比べて活性上昇はない。

×120

## 図4

右側がEosin好染性細胞群。細胞は均一, 核はやや大きく核小体は明瞭。H-E染色。

×300

## 図5

Methylgreen-pyronin 染色。左側の細胞群に比して右側の細胞群にpyroninが濃染している。

×300

## 図6

下方に胞体が濃染し, 核が大きく核小体も明瞭な細胞群が認められる。H-E染色。 ×600

## 図7

同一症例のAlbumin染色。下方に多数のAlbumin陽性細胞をみる。 ×600

## 図8

細胞はほぼ均一で, 多層性配列を示すEosin淡染性細胞よりなる結節あり。 ×300

## 図9

G-6-Pase染色。中央部の活性低下。 ×300

## 図10

G-6-PDH染色。中央部に活性上昇をみとめる。

×300

## 図11

図6, 図7と同一切片内のEosin淡染性細胞よりなる結節の一部。H-E染色。 ×300

## 図12

Albumin染色。図7の下方に比して陽性細胞は極めて少ない。 ×300

## 図13

経過追求できた症例の第1回目の肝生検組織像である。広範な新しい壊死を認める。H-E染色。

×120

## 図14

上記の強拡大。細胞の大小不同。膨化したり空胞変性などをみる。(太矢印) 一方, 一部に小型の円型または紡鐘型のEosin好染性細胞を認める(細矢印)。 ×300

## 図15

第2回目の組織像。壊死は吸収されてきている。結節形成傾向ができてきて, Eosin好染性細胞群が多く認められる。 ×120

## 図16

前図の強拡大。 ×300

## 図17

第3回目の生検組織像。結節は完成し, 肥大傾向も強くなった。Eosin好染性細胞群はこの部には認められない。H-E染色。 ×120

## 図18

前図の一部強拡大。Eosin淡染性の多層性を示す細胞群よりなる結節。周辺の細胞は圧排され, 扁平にみられるものもある。H-E染色。 ×300

## 図19

結節内に侵入した門脈枝に沿って認めらるEosin好染性細胞。H-E染色。 ×120

## 図20

前図の強拡大。細胞配列は1~2層性で周辺の肝細胞は多層性である。H-E染色。 ×300

## 図21

グリソン氏鞘(P)の周辺から中心静脈に向かって, やや肥大性をもってEosin好染性細胞群を認める。

H-E染色。 ×120

## 図22

Eosin好染性と正染性の部が接している。H-E染色。 ×300

## 図23

前図と同一例を連続切片で追求すると, 線維性隔壁を形成し, 中に血管が走っている。H-E染色。

×300

## 図24

左のグリソン氏鞘(P)から扇状にEosin好染性細胞群を認める。類洞は, 前2例よりもさらに広い。空胞核を多く認め, 周辺は多層性配列を示すEosin淡染性細胞でとり囲まれている。H-E染色。

×120

## 図25

小葉の右側にEosin好染性細胞群を認める。この境界部は連続切片でみても類洞の血管化を認めるのみ

である。H-E 染色. ×120

図26

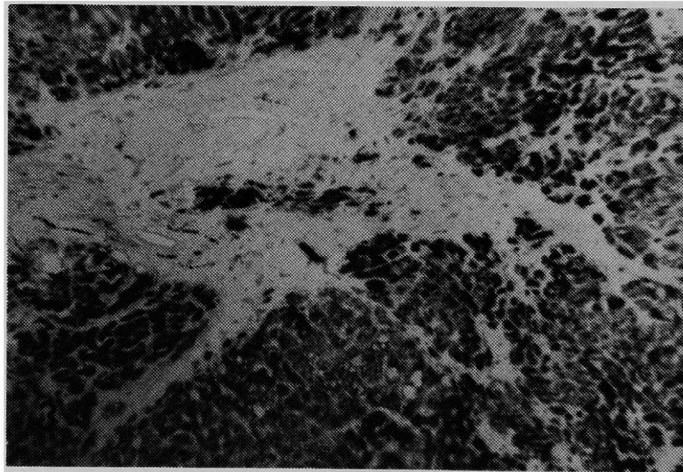
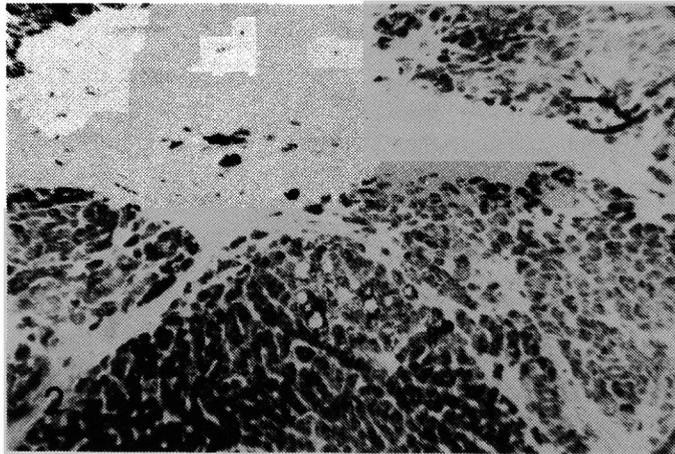
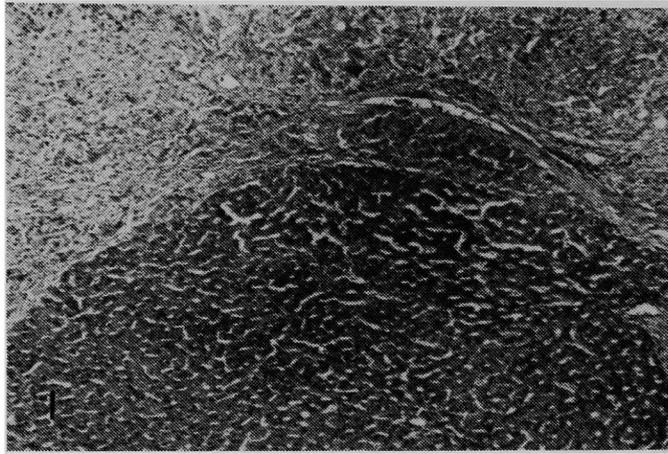
グリソン氏鞘 (P) から中心静脈 (C) にかけて  
壊死が起っており, 残された上方の細胞群は Eosin  
好染性で軽度の肥大性をもっている。H-E 染色. ×120

図27

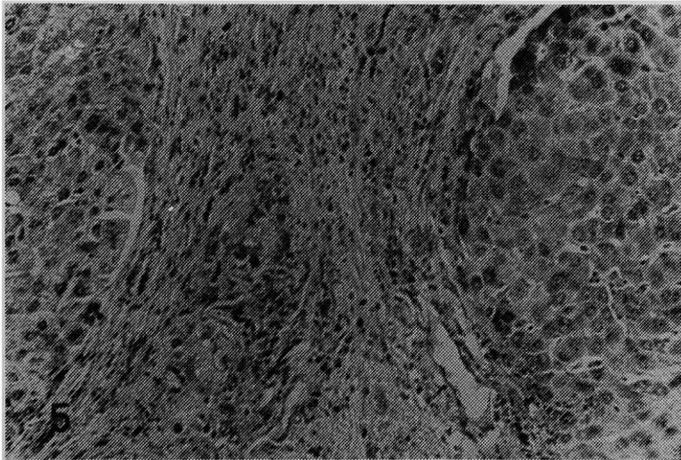
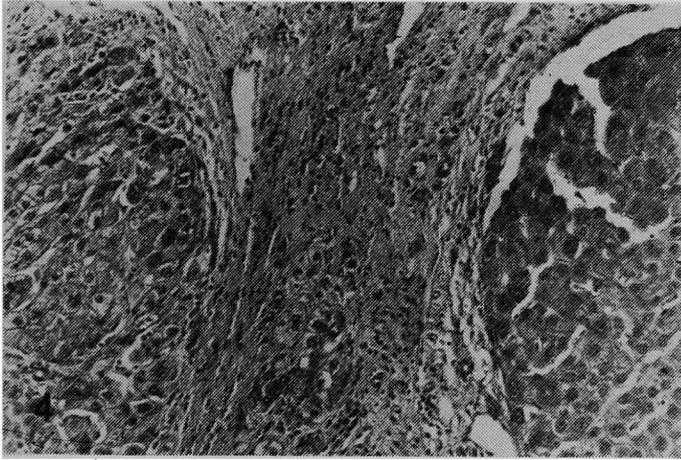
Eosin 淡染性の多層性配列を有する細胞群が周囲  
を圧迫する如くに占居している。H-E 染色.

×300

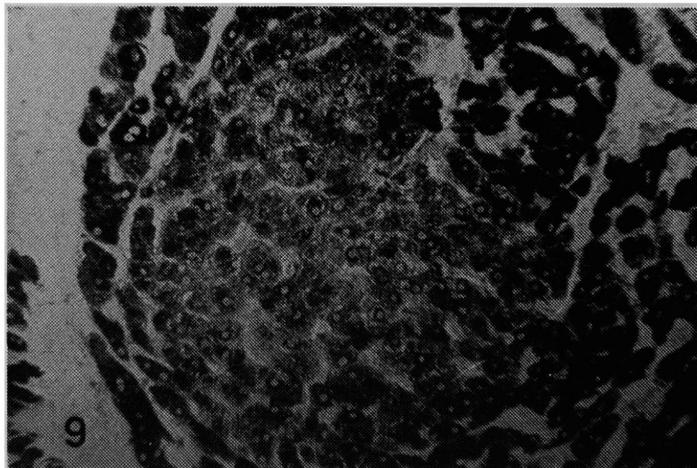
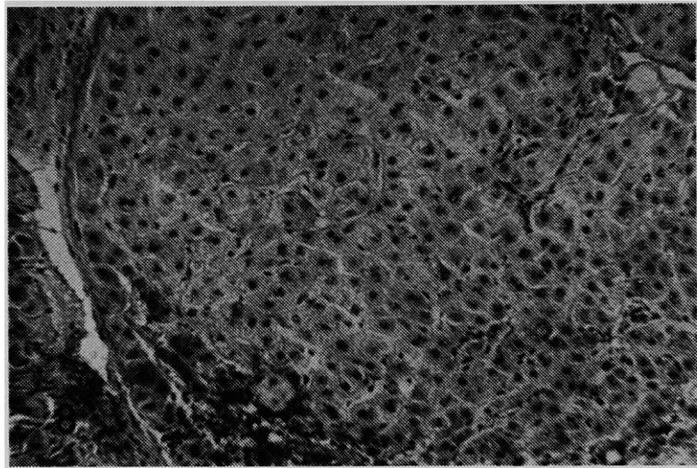
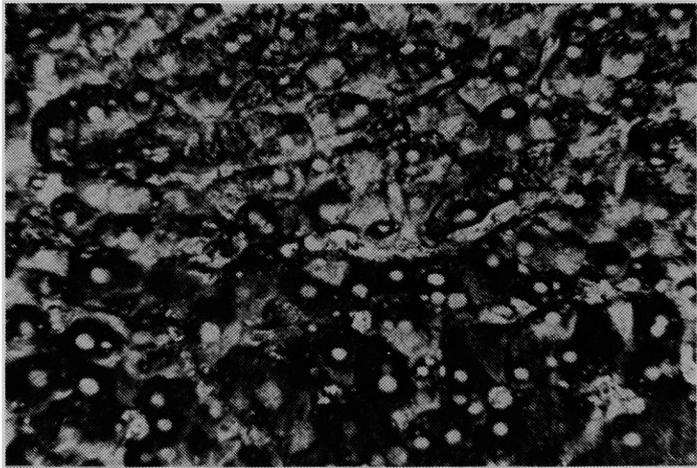
前田幸夫論文附図



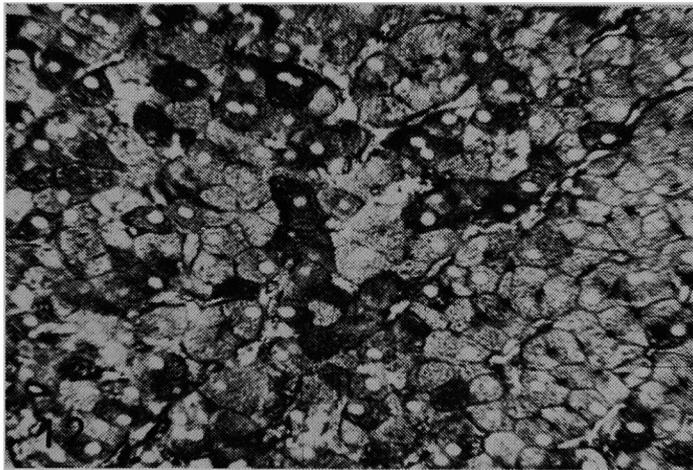
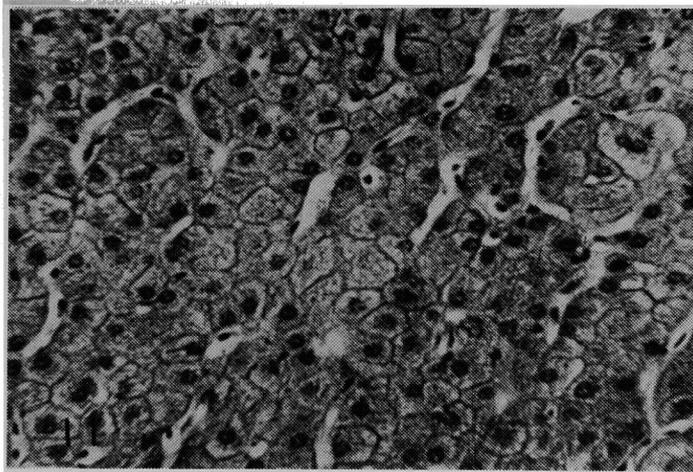
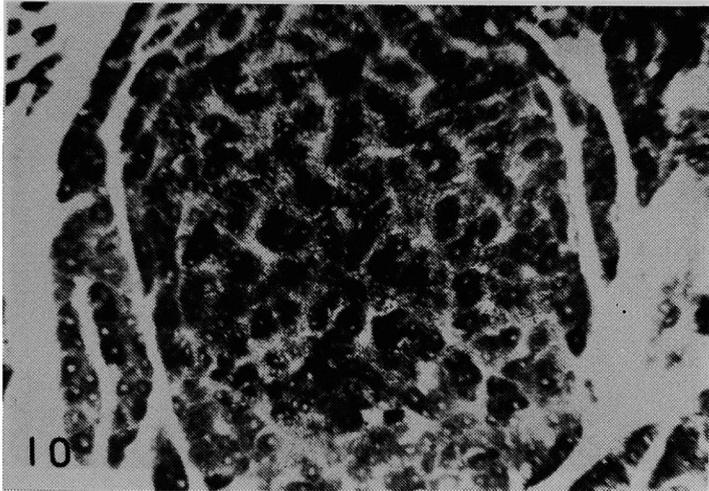
前田幸夫論文附図



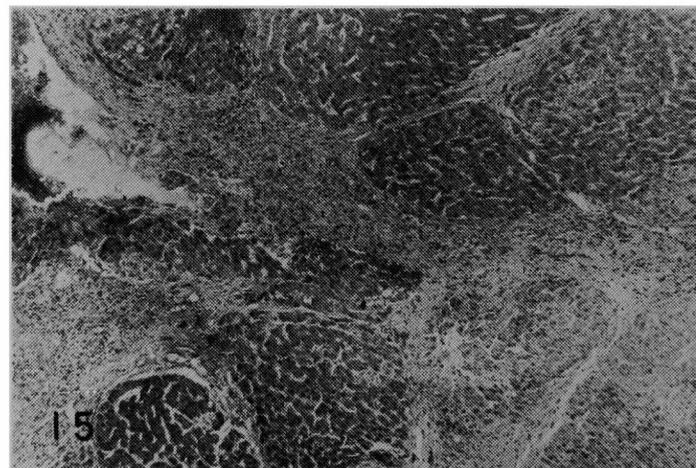
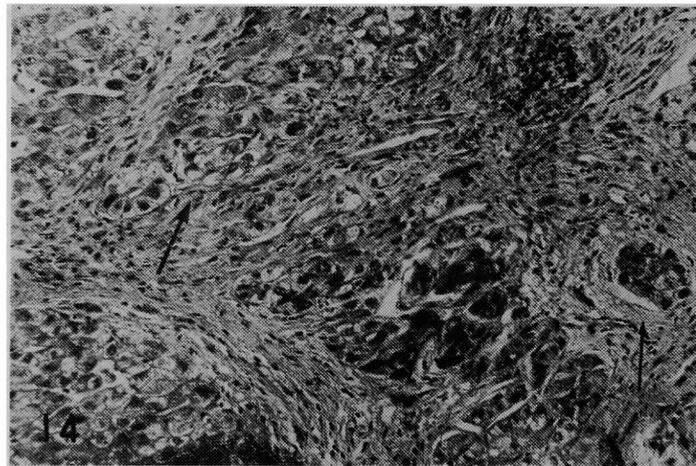
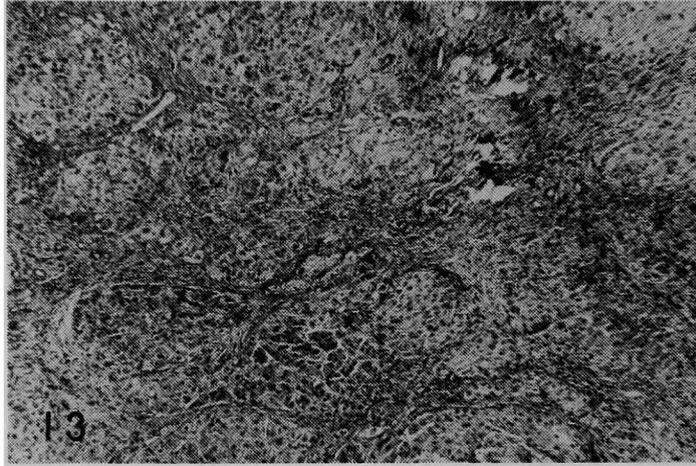
前田幸夫論文附図



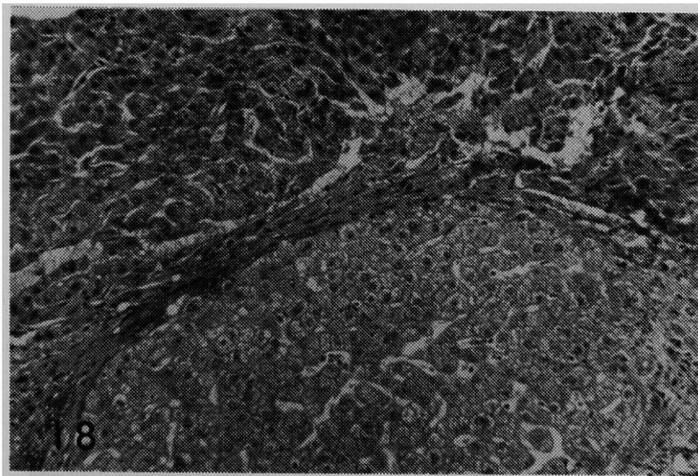
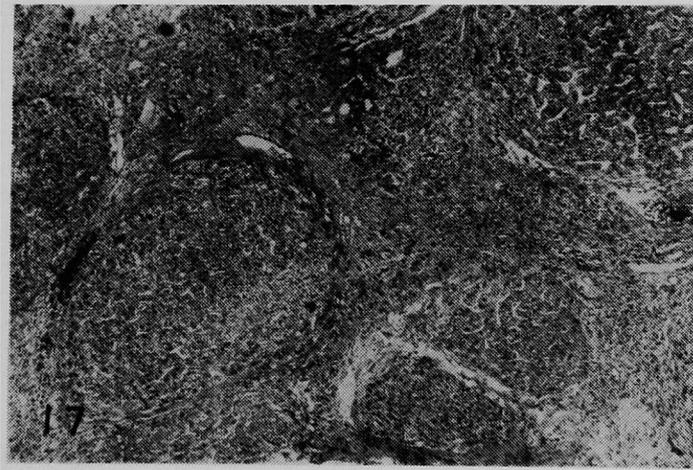
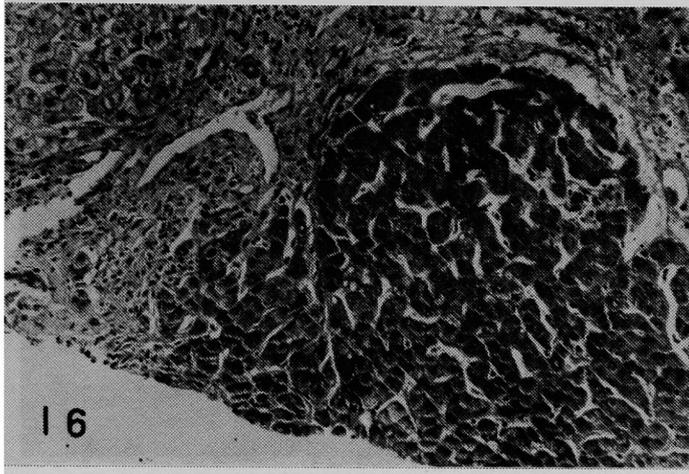
前田幸夫論文附図



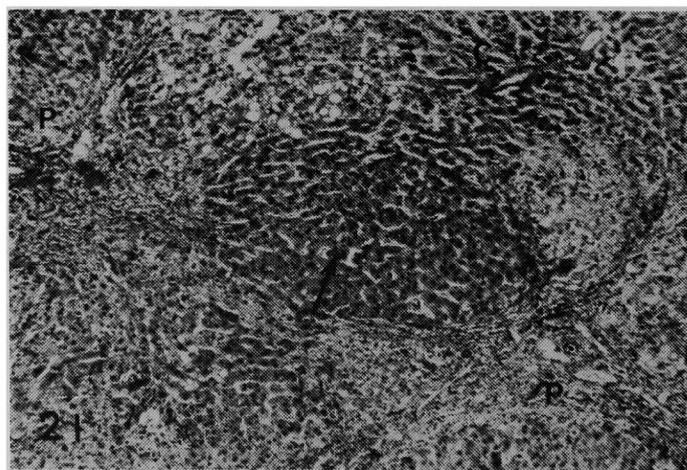
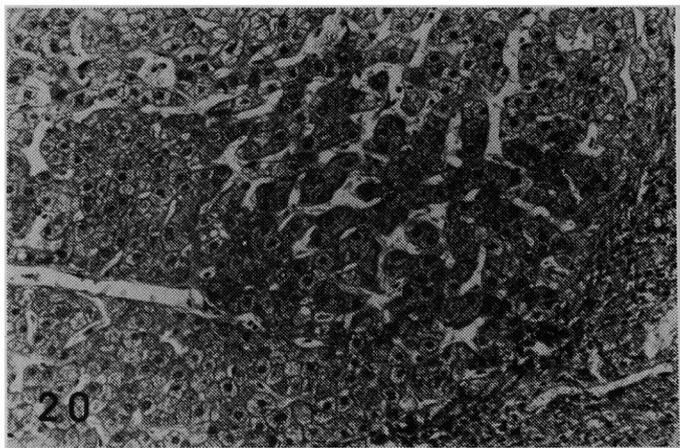
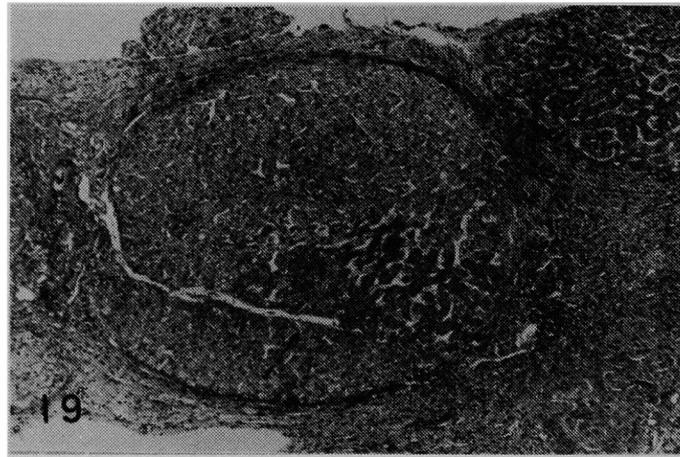
前田幸夫論文附図



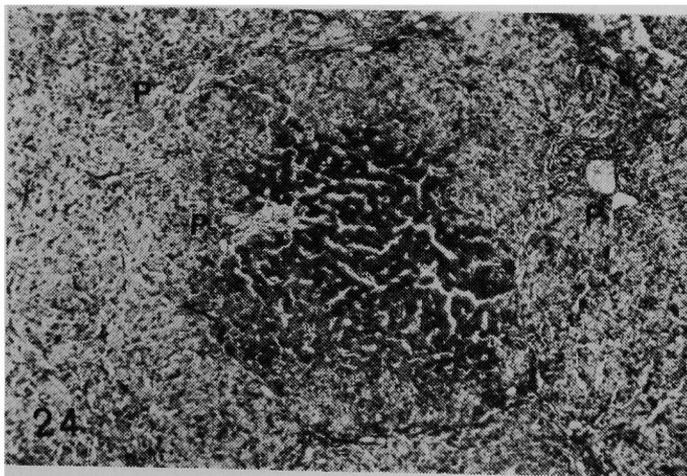
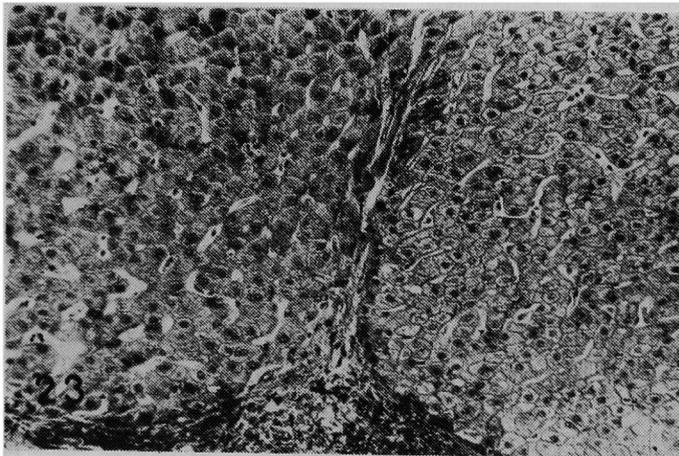
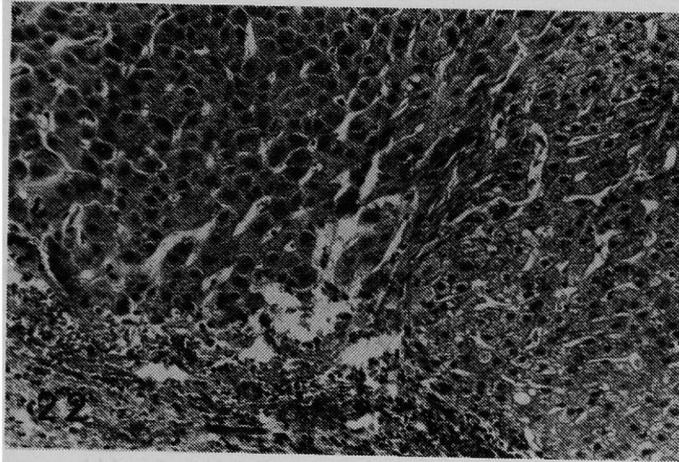
前田幸夫論文附図



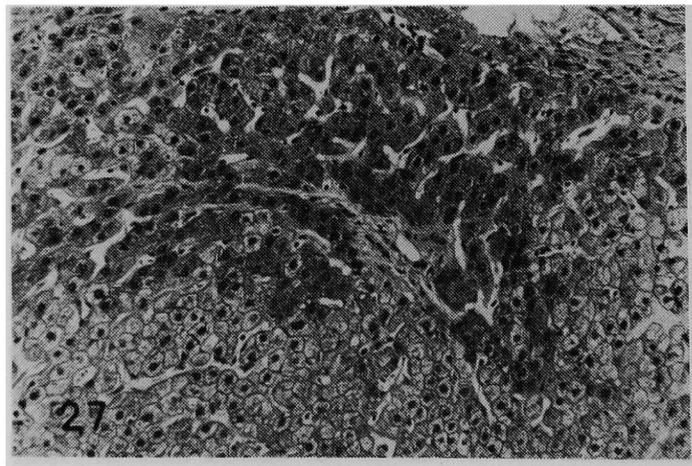
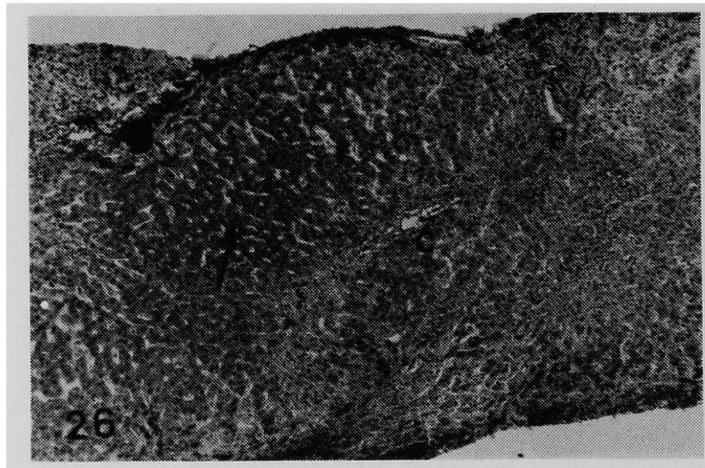
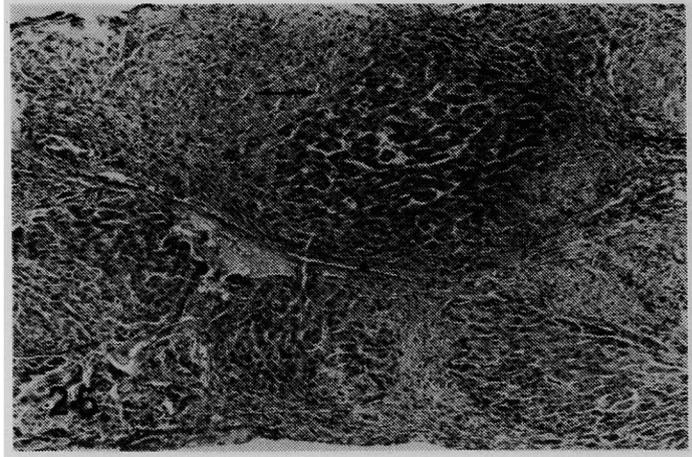
前田幸夫論文附図



前田幸夫論文附図



前田幸夫論文附図



## Heterogeneity of hepatocytes in human chronic liver diseases

by

Yukio MAEDA

The First Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director : Prof. Kiyowo Kosaka)

Heterogeneous groups of hepatocytes with different staining characteristics to eosin are found in patients with various chronic liver diseases. These staining characteristics seem to have some relationship to the progression of chronic liver diseases. To examine this relationship, biopsy specimen from 184 liver disease cases, were examined by routine methods, histochemical methods for enzyme quantitation, RNA staining and immunohistochemical, identification of albumin. The results were as follows.

1) Eosin-intense hepatocytes occupying part of the liver lobule or forming a whole nodule had a high incidence of binucleated cells; normal or elevated levels of glucose 6-phosphatase, succinate dehydrogenase and glutamic-oxaloacetic transaminase; increased nucleolar and cytoplasmic RNA; many albumin containing hepatocytes; and normal glucose 6-phosphate dehydrogenase activity. These eosin-intense hepatocytes seemed to be normal except for the intense staining of eosin and these hepatocytes were probably at the stage of regeneration. Pale hepatocytes with a weak affinity for eosin showed reduced function and to be dedifferentiated. Nodules containing these pale hepatocytes were more expansive.

2) Hepatocytes with different staining characteristics for eosin were found only in patients with chronic hepatitis with sublobular necrosis and liver cirrhosis. The eosin stained group was most frequently observed in the early stage of liver cirrhosis and disappeared at late stages. Eosin staining was weak in hepatocytes with progressively increased, well developed cirrhosis with expansive regenerating nodules.

3) Correlations were present in a large number of cases between the size of the hepatic necrosis and the incidence of eosin-intense hepatocytes. This relationship was most prominent at the stage of resorption after hepatic necrosis.

4) In at least some specimens, eosin-intense hepatocytes were found around the portal vein. An adequate blood supply may thus be important factor for eosin intense staining.