

肝線維化のメカニズム 病理検査から

◎河原 明彦¹⁾、安倍 秀幸²⁾、秋葉 純²⁾、水島 靖子³⁾、川野 祐幸³⁾、内藤 嘉紀³⁾、鹿毛 政義⁴⁾
久留米大学病院¹⁾、久留米大学病院 病理診断科・病理部²⁾、久留米大学病院 臨床検査部³⁾、久留米大学 先端癌治療研究センター⁴⁾

肝臓に形成される線維化は、いわゆる肝臓の硬度に影響しており、この肝線維化に対する非侵襲的評価方法の開発・研究が進んでいる。肝線維化のメカニズムは、創傷治癒の生体反応に基づいており、コラーゲンの合成と分解とのバランスの上に成り立っている。肝線維化の進展において、肝実質内の星細胞はビタミンAを貯蔵している重要な細胞として知られているが、この星細胞は線維化促進因子である transforming growth factor (TGF- β) や PDGF の刺激により活性化星細胞（筋線維芽細胞）に形質転換して、コラーゲンをはじめとする細胞外マトリックス産生を亢進する。その結果、原因が除去されない場合、肝組織の癒着化・線維化を生じ、肝機能が著しく低下する肝硬変へと進展する。病態の進展に伴い門脈圧亢進症や肝細胞癌などのさまざまな合併症が出現することになる。

肝線維症は、肝炎ウイルスの持続感染やアルコールの過剰摂取、非アルコール性脂肪肝炎の他にも、肝内胆汁うっ滞、薬剤性、代謝異常やうっ血肝などさまざまな病因により引き起こされる病態であり、線維化進展を伴った終末像が肝硬変である。肝硬変の病理組織像は、びまん性に再生結節が形成され、この再生結節を線維性隔壁が取り囲む病変であるが、上述するような病因それぞれに形態学的特徴が異なっていることを理解しておく必要がある。例えば、HCV 持続感染の組織像は門脈域におけるリンパ球を中心とした炎症細胞浸潤と線維化を特徴とするのに対し、非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis: NASH) においては中心静脈域におけるリンパ球や好中球浸潤をみるなど炎症の所見が異なっている。このように、慢性肝炎から肝硬変に加えて発癌を含めた病因別の病理形態と発生機序の特徴を把握しておくことが肝要である。

肝線維化の評価は、マッソントリクローム染色による膠原線維の多寡により行われることが一般的である。本邦における慢性肝炎の組織診断基準として、線維化 (staging) と活動性 (grading) の各段階に分け表記する新犬山分類が広く用いられている。この新犬山分類における肝線維化の程度は F0 (線維化なし) ~ F4 (肝硬変) の 5 段階で評価されており、壊死・炎症所見はその程度により A0 (活動性なし) ~ A3 (高度活動性) の 4 段階で評価されている。慢性肝疾患の病態把握に肝生検が果たしてきた役割は大きく、gold standard として世界的に施行されてきた。一方で肝生検は人体最大の臓器である肝臓の 5 万分の 1 程度の組織量をみているに過ぎず、常に sampling error による過小評価にあることを念頭に置くべきである。

近年、治療の進歩により多くの C 型慢性肝疾患の患者が直接作用型抗ウイルス薬 (direct anti-viral agent: DAA) のみの治療で、高率に C 型肝炎ウイルス排除 (sustained virological response: SVR) が可能となり、慢性肝炎から肝硬変・肝癌へ進行する症例が減少している。一方、メタボリックシンドロームを背景に発症する肝線維化を伴う NASH が増加している。肝疾患の予後は肝線維化に依存することが知られているが、上述する新犬山分類における肝線維化の評価方法は、基本的に慢性肝炎の線維化の程度を評価する方法であり、治療による変化を加味した分類ではない。そのため、肝臓の線維化マーカーや肝臓の硬さが分かる超音波検査 (超音波エラストグラフィ) を用いた非侵襲的な検査方法は、肝生検に代わる肝線維化を評価する有効な手段となる可能性がある。

本シンポジウムでは、病理技師の目線から線維化のメカニズムと共に病理組織における肝線維化の視覚的变化と組織像について述べたい。

連絡先：久留米大学病院 病理診断科・病理部 0942-31-7651