

TOPICS: 肝生検

■ はじめに

先日、病理診断医向けのセミナーを受講する機会がありました。複数のトピックが取り上げられる中、特に印象に残ったのが、肝生検を中心とした肝臓病理に関する講義です。その内容は病理診断医だけでなく、実際に肝疾患の診療にあたる臨床の先生方にとっても有用なものではないかと感じました。そこで今回のセルコバニュースでは、「肝生検」をテーマに取り上げます。肝生検の手技と適応をはじめ、肝生検によって評価できる炎症、線維化、銅沈着について、実際の組織像を交えながら解説します。さらに、その他の肝生検で比較的良好に遭遇する病変についても簡単にご紹介します。なお、今回の内容は、世界小動物獣医師会 (WSAVA) が公開している「Liver Standards」を主な参考資料としています。Liver Standardsは無料で公開されていますので、より詳しく知りたい方は、ぜひ併せてご参照ください。



高橋 圭
DVM, DJCVP, Ph.D

● 肝臓の生検手技について

臨床の現場では血液生化学検査における肝数値の異常や画像検査で形態学的異常を認めた際に肝生検が実施されます。その手技としてはtru-cut生検および外科的生検（楔状生検）の2種類があります（図1）が、これらは目的により使い分ける必要があります。Tru-cut生検は肝細胞の変化（変性）やびまん性病変（腫瘍性病変、アミロイド症など）の評価は可能ですが、採取組織量が少ない場合が多く、組織構築の評価は困難です。一方、外科的生検では比較的大型の組織に複数の肝小葉が含まれるため、組織構造を踏まえた炎症や線維化、銅沈着等の評価や結節状病変の評価に対して有効です。外科的生検を実施する際に注意する点としては下記の3点が挙げられます。

外科的生検の注意点

- ・ 辺縁部からの採取を避ける（被膜と線維化の混同を回避）
- ・ 2葉以上から採取する
- ・ 結節部のみ/外観が異なる領域のみから採取しない（周囲の肝組織も含めて採材）

なお、肝細胞由来の増殖性病変（結節性過形成、肝細胞腺腫、肝細胞癌）の生検についてですが、結節性過形成と肝細胞腺腫については組織構築（肝三つ組等の正常構造の有無）が鑑別のポイントとなることから、小さな生検組織では鑑別が困難です。肝細胞癌についても低分化型（細胞異型性が高度）の腫瘍の場合には診断が可能な場合がありますが、高分化型（細胞異型性が低度）の腫瘍では前者の2病変との区別が難しくなります。腫瘍の大きさや稟告等も踏まえた総合的な評価を行います。確定診断にはやはり病変全体の組織検査が必要となります。

● 炎症、線維化の評価

肝炎とは肝実質の炎症性病変で、炎症細胞浸潤に加えて、さまざまな程度の肝細胞の壊死やアポトーシスを伴うことが特徴的です。肝炎は大きく急性肝炎と慢性肝炎に分けられます。前者では炎症細胞は好中球、好酸球等の顆粒球を主体とした炎症細胞浸潤が認められる一方、後者ではリンパ球や形質細胞といった単核細胞の浸潤が主体となり、再生や線維化をとともなう点が特徴です。ここでは肝生検で評価することの多い慢性肝炎を中心に、炎症の活動性と線維化の評価について紹介します。

イヌの慢性肝炎ではヒトの慢性肝炎の評価に用いられる組織学的評価法を応用し、壊死・炎症活性（グレード）と線維化の程度（ステージ）をそれぞれ評価する方法が報告されています。壊死/炎症活性のグレーディングはA0～A5、線維化のステージングはF0～F4に分類され、例えば「A2/F4」のように表記します（図2）。グレードとステージはそれぞれ独立して評価され、

- ・ 壊死・炎症活性のグレード：現在どの程度活発に肝細胞の傷害や炎症が起こっているか
- ・ 線維化のステージ：これまでの肝傷害の結果として、どの程度線維化が進行しているか

を示す指標と考えると理解しやすいでしょう。例えば高グレード・低ステージ（例：A4/F1）は炎症・壊死の活動性は高いものの、線維化は比較的軽度であることが示されます。一方、低グレード・高ステージ（例：A2/F4）では炎症の活動性は比較的低いものの、過去の炎症などに関連した線維化が進行していることを示し、高度な構造変化が生じていることを示します。

このようなスコアリングは、病変の程度を共通の尺度で表現し、症例間の比較や経時的な評価を行う上で有用です。一方、6名の病理専門医による検討では、線維化のステージングについては比較的良好な評価者間一致が得られたものの、壊死・炎症活性のグレーディングについては一致度が低かったことが報告されています (Lidbury et al., 2017)。したがって、スコアの数値のみで病態を判断するのではなく、個々の組織所見や臨床検査所見などと併せて総合的に評価することが重要です。

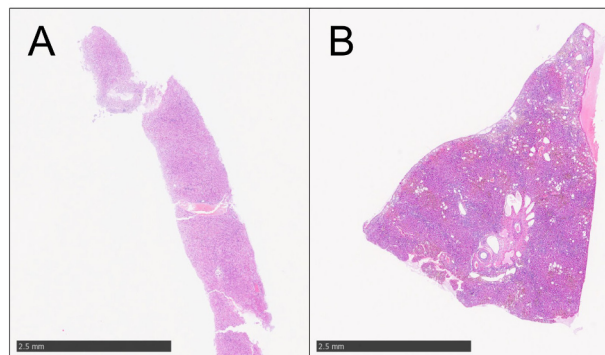


図1. 肝生検組織。A: tru-cut生検、B: 楔状生検。tru-cut生検と比較して、楔状生検の方が肝小葉が多く含まれ、組織構造を踏まえた評価に有効。バー：2.5mm

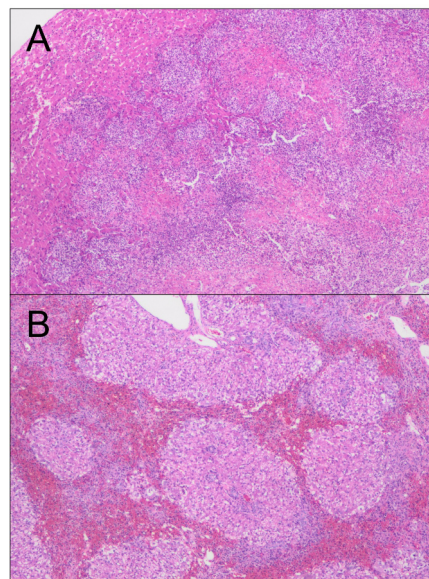


図2. イヌの慢性肝炎のスコアリング。
A: 高グレード、低ステージ (A4/F0)。壊死巣を多見するが、線維化は乏しい。B: 低グレード、高ステージ (A1/F4)。顕著な線維化を認め、再生性結節が形成される。

● 銅沈着の評価

犬の慢性肝炎の原因や病態生理については、いまだに十分に解明されておらず、原因が特定できない症例が少なくありません。一方、銅の過剰な蓄積が関与する慢性肝炎（銅関連肝炎 copper-associated hepatitis）については複数の犬種で報告されています。中でもベトリントン・テリアでは銅代謝に関連する遺伝子（COMMD1）の欠失に起因する銅代謝異常が知られています。このほかドーベルマン・ピンシャー、ウエスト・ハイランド・ホワイト・テリア、ラブラドル・レトリバー、ダルメシアンなどでも銅関連肝炎が報告されています。当センターにおいても、ダルメシアンの肝生検で高度な銅沈着を認め、銅関連肝炎が疑われた症例を経験しています（図3）。

銅は消化管で吸収された後、主に肝臓に取り込まれ、肝細胞から胆汁中へ排泄されます。肝臓に銅が沈着する原因としては、食餌からの過剰摂取、肝細胞における銅代謝・排泄の異常、胆汁うっ滞に伴う排泄障害などが挙げられます。原発性の銅代謝異常に伴う銅蓄積では、中心静脈周囲（小葉中心部、zone 3）を主体とした銅沈着がみられることが多く、進行するとより広範囲に沈着が及ぶことがあります。一方、胆汁うっ滞に伴う二次的な銅蓄積では、肝三つ組周囲（小葉辺縁部、zone 1）の肝細胞を主体とした銅沈着がみられます。そのため、銅沈着の意義を判断する際には、沈着量だけでなく、その分布や、肝炎・胆汁うっ滞などの組織学的変化も併せて評価することが重要です。

また、肝生検標本における銅蓄積の程度を半定量的に評価する方法も報告されています。この方法では、銅蓄積の程度を0～5の6段階でスコア化し、スコア3以上が病的な銅蓄積を疑う一つの目安とされています（Center et al., 2013）。ただし、このスコアリングは原発性の銅蓄積で典型的にみられる小葉中心部（zone3）からの銅沈着をもとに構築された評価法です。そのため、胆汁うっ滞などに伴って小葉辺縁部（zone1）を主体に生じる二次的な銅蓄積の評価の際には注意が必要です。

● その他の肝生検で遭遇する病変

① 胆汁うっ滞に関連した変化

胆汁は肝臓で生成される黄褐色～緑色の液体で、脂質の消化・吸収を助けるほか、ビリルビンやコレステロールなどを体外へ排泄する役割を担っています。肝臓で生成された胆汁は胆管を通して胆嚢に蓄えられ、食事によって消化管へ排出されます。この胆汁の流れが障害された状態を「胆汁うっ滞」といい、肝臓にはさまざまな組織学的変化が生じます。

胆汁うっ滞は肝外胆管の閉塞などに伴ってみられ、当センターでも、胆嚢粘液嚢腫の切除時に採取された肝生検組織で、胆汁うっ滞に関連した病変をしばしば経験します。組織学的には門脈域における小葉間胆管の増生や線維化を認め、毛細胆管内の胆汁栓などが認められます（図4）。また、クッパー細胞やマクロファージによる胆汁色素の貪食像が観察され、これらが集簇して色素肉芽腫を形成することもあります。肝細胞内にも褐色～緑褐色の胆汁色素が沈着することがあります。また、胆汁うっ滞では胆汁への銅排出が障害されることで、上述した二次的な銅沈着の原因となる場合があります。

② リンパ球性胆管炎

リンパ球性胆管炎は猫でみられる慢性の胆道系炎症性疾患です（図5）。病理組織学的には門脈域を主体とした小型リンパ球の浸潤を認め、しばしば胆管の増生や線維化を伴います。炎症が門脈域を越えて周囲の肝実質に波及することもあります。原因や発症機序については十分に解明されていませんが、免疫介在性の機序や、好中球性胆管炎から移行した慢性病変である可能性などが考えられています。

【参考文献】

- WSAVA Liver Standards <https://comparativehepatology.org/wsava-liver-standards/>
- Lidbury et al., Interobserver Agreement Using Histological Scoring of the Canine Liver. J Vet Intern Med. 2017 May;31(3):778-783.
- Center et al., Digital image analysis of rhodanine-stained liver biopsy specimens for calculation of hepatic copper concentrations in dogs. Am J Vet Res. 2013 Dec;74(12):1474-80.

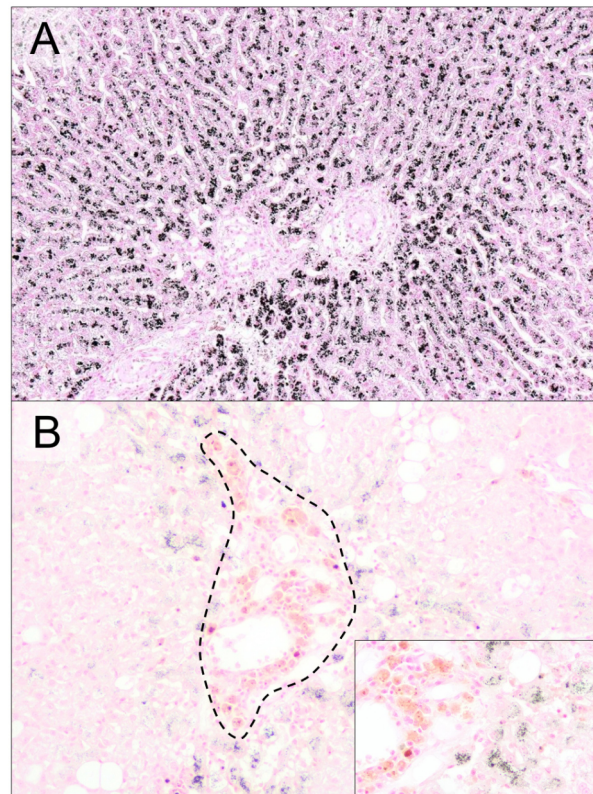


図3. 銅沈着症例（ルベアン酸染色）。A: ダルメシアンの銅関連肝炎を疑った症例。びまん性に重度の銅沈着を認める。B: スタンダードプードルの症例。肝三つ組（点線部）周囲（zone1）の肝細胞に銅沈着を散見する。挿入図:高倍率。

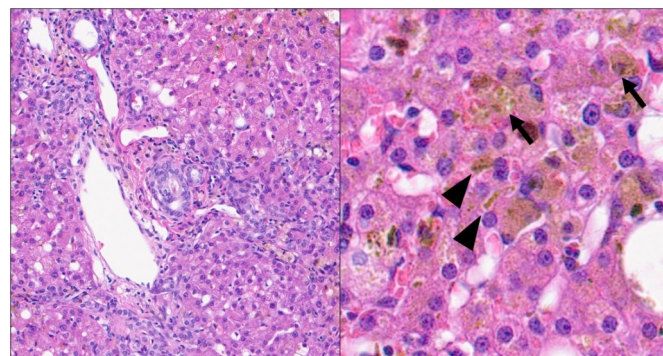


図4. 関内の胆汁うっ滞に関連した組織所見。肝三つ組において小葉間胆管の増生を認める。また、強拡大像において胆汁貪食像（矢印）や胆汁栓（矢頭）が観察される。

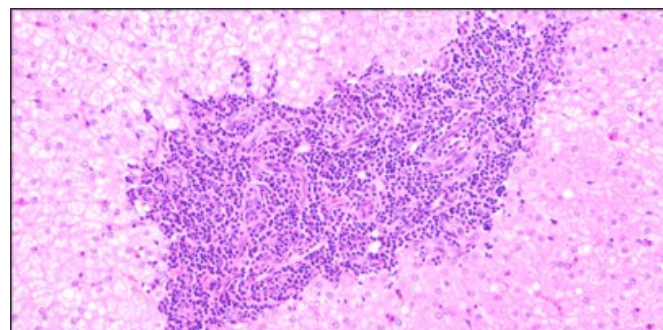


図5. 猫のリンパ球性胆管炎。門脈域周囲に均一な形態の小型リンパ球が多巣性に浸潤している。

