

1. 序説

肝臓病の歴史は古く、すでにヒポクラテス伝記 *Yppocratis genus, vita, dogma*, Rheinisches Museum L.VIII.¹⁾に「肝臓病について」、「黄疸について」という表題で記述されているが、それが今日のように病理学的に体系づけられたのは比較的近年のことである。すなわち、Láennecによって肝硬変 *cirrhosis* が命名されたのが1819年²⁾、Virchowによって急性肝炎がカタル性黄疸 *icterus catarrhalis* と記載されたのが19世紀後半であった³⁾。

慢性肝炎の記載はさらに新しく、1937年、Polack⁴⁾が、1938年、Bloomfieldら⁵⁾が相次いで急性肝炎の遷延例を報告し、このような症例に対してBakerら⁶⁾が1945年、慢性肝炎という概念を提唱したのが始まりであるといわれている。彼らは軍人の伝染性肝炎を多数診療し、その中に数カ月経過しても軽快しない症例が存在することを突き止め、そのような症例に対して、急性肝炎でも肝硬変でもない慢性に経過する肝疾患として慢性肝炎 (*chronic hepatitis*) という新しい臨床概念を導入することの必要性を強調した。その後、1947年、Kunkelら⁷⁾、1950年、Waldenströmら⁸⁾も同様の症例を報告し、この概念を支持した。

当時、肝炎の検査に用いられた項目は血清ビリルビン、T T T、Z T T、B S P、コレステロールエステル比などであり、遷延例の病態を把握する上で有用なものはほとんどなかった。このような状況のもとで、慢性肝炎の概念の普及に大きく貢献したのは1939年にIversen & Roholm⁹⁾によって開発された肝針生検法、1947年にKalk¹⁰⁾によって実用化された腹腔鏡検査法、及び1955年にKarmenら¹¹⁾

によって考案された血清トランスアミナーゼ (GOT, GPT) 測定法であった。

その後、オーストラリア抗原の存在が1965年、Blumbergら¹²⁾によって発見され、1968年、Okochi & Murakami¹³⁾及びPrinceら¹⁴⁾によりこの抗原がB型肝炎と関連する抗原であると確認された。1973年にはFeinstoneら¹⁵⁾の電子顕微鏡免疫組織化学の手法によってA型肝炎ウイルスの実体も把握された。そののち、1974年にPrinceら¹⁶⁾によりA型でもB型でもない、いわゆる非A非B型肝炎の存在がクローズアップされた¹⁷⁾。

非A非B型肝炎ウイルスには、主に輸血で伝播し、米国人の約1.6%¹⁸⁾、日本人の約5%¹⁹⁾²⁰⁾にキャリアが存在すると考えられるB型肝炎ウイルス類似の型、インド、ビルマなどでみられ、散发性に流行するA型肝炎ウイルス類似の型²¹⁾など少なくとも2種類以上の型の存在することが推測されている¹⁹⁾。従来、非A非B型肝炎の診断はA型肝炎、B型肝炎の除外診断に頼らざるをえなかった²²⁾が最近、米国カイロン社の開発した免疫学的検査法により、輸血後非A非B型肝炎の診断の精度がかなり向上した²³⁾⁻²⁵⁾。また、A型肝炎類似の非A非B型肝炎ウイルスに対しても、感染したカニクイザルの糞便から直径27-30nmの球形のウイルスが電子顕微鏡で証明されており、近い将来、この型の非A非B型肝炎ウイルスの適確な診断も可能になると考えられている²⁶⁾。

肝炎ウイルスの中にはB型肝炎研究の過程に見出された δ 肝炎ウイルス²⁷⁾もあるが、そのアッセイ系はすでに確立されており、広く利用されている。 δ 肝炎ウイルスは単独ではヒトに感染せず、B型肝炎ウイルスをヘルパーウイルスとして感染し、肝炎を重症化さ

せるウイルスであり、イタリアや南アメリカに多く、日本にはわずかな症例しか見出されていない²⁸⁾。

1) 慢性肝炎の病理組織学

A) 慢性肝炎の病理組織像

慢性肝炎の病理組織所見は、肝細胞の変性、壊死、再生・炎症細胞浸潤・線維化に細分される²⁹⁾。そこで、これらの項目に沿って、慢性肝炎の病理組織像について記載する。

i) 肝細胞の変性、壊死

慢性肝炎における肝細胞の壊死はウイルスに感染した肝細胞を生体が免疫機構によって排除しようとした結果、もたらされる細胞の死であり、これは壊死炎症反応と呼ばれる³⁰⁾。

肝細胞が肝炎ウイルスの感染により障害を被るとまず変性が生じる。細胞質は腫張し、空虚に見える。これは水腫性肝細胞 (hydropic hepatocyte) と呼ばれ、その程度が強い場合は風船化 (ballooning degeneration) と呼ばれている³¹⁾。また、炎症の程度が強いと水腫性肝細胞が数個集まって腺房を作り acinar transformation と呼ばれる。慢性肝炎でみられる変性には慢性 B 型肝炎でみられるスリガラス様肝細胞も含まれる。これは、細胞質がスリガラスのように見える肝細胞のことで、HBs 抗原を盛んに合成し、

滑面小胞体が増加したためにこのような形態を示す³²⁾。

変性が強くなると肝細胞は壊死に陥る。肝細胞壊死が1個の単位で見られる場合をspotty necrosis、数個の単位をfocal necrosis、十数個の単位がconfluent necrosis、肝細胞壊死が中心静脈周囲域、門脈周囲域、中心帯に限局した場合をsubmassive necrosis、小葉の大半の肝細胞が壊死に陥った場合をmassive necrosis、門脈域を囲む一層の肝細胞の一部が壊死に陥っている場合をpiecemeal necrosis、門脈域と門脈域、門脈域と中心静脈、中心静脈と中心静脈を結んで肝細胞の壊死がみられる場合はbridging necrosisと呼ばれている³¹⁾。

この中で慢性肝炎の予後を推測する因子として重要なのはpiecemeal necrosis、bridging necrosis、submassive necrosis、massive necrosisで前二者は肝硬変への進展の可能性を、後二者は肝不全への進展の可能性を示唆する。

肝細胞壊死には二通りの形態がみられ、融解壊死と凝固壊死と呼ばれる。融解壊死では肝細胞は既に消失しており、肝組織で見られるのは融解した肝細胞に浸潤してきた炎症細胞と銀染色で見られる肝細胞索の断裂像である。これに対して、凝固壊死では肝細胞は円形の好酸性を示す小体として観察され、これはacidophilic body、またはeosinophilic body、Councilman bodyなどと呼ばれる³¹⁾。

ii) 再生

肝細胞が壊死に陥ると通常、線維化または肝細胞の再生またはその両者が起こる。再生した肝細胞は正常の肝細胞よりもひとまわり

小さく、細胞質は水腫状で、通常は多くの再生肝細胞が集合して、敷石状配列(cobble stone appearance)を呈し、類洞は観察されない。変性によるhydropic hepatocyteもその細胞質は水腫状であるが、正常肝細胞よりもやや腫大していることから再生肝細胞と鑑別される³¹⁾。

iii) 炎症細胞浸潤

慢性肝炎の組織像において炎症細胞は門脈域、類洞、及び壊死した肝細胞の跡に浸潤している。このうち、門脈域の炎症細胞浸潤は慢性肝炎の肝組織像の特徴の一つで、程度が強い時にはリンパ濾胞を形成することもある。慢性肝炎の炎症の主座は肝細胞であり、なぜ門脈域に炎症細胞が集合するのかは、まだ明らかではない。内田は異物である肝炎ウイルスの侵襲に伴う非特異的な炎症反応ととらえるべきなのかもしれないと推測している³¹⁾。炎症細胞は通常主にリンパ球よりなり、形質細胞、好酸球、好中球、単球などもみられることが多い。慢性肝炎では類洞にも多少の炎症細胞がみられるが、その浸潤が強い場合には伝染性単核球症との鑑別が必要となる。壊死した肝細胞の跡には通常リンパ球が浸潤している。

iv) 線維化

慢性肝炎の壊死炎症反応に伴う線維化には passive fibrosisと active fibrosisの2種類がある。Passive fibrosisとは肝細胞の壊死によって細網線維からなる肝細胞索が凝集した状態を指し、厳

密には線維化ではない。一方、壊死炎症反応により、新たに線維が合成され沈着した場合は active fibrosis と呼ばれる。Passive fibrosis は銀染色で黒色に染色される reticulin fiber のみから構成され、active fibrosis では reticulin fiber と銀染色で褐色に染まる collagen fiber、志方染色で褐色に染色される elastic fiber から構成されるので、これらの染色法により、両者の鑑別は容易である。また、線維化にはその部位により、門脈域から門脈周囲域へ線維が伸びだしている periportal fibrosis、門脈域と門脈域、中心静脈と中心静脈、門脈域と中心静脈を結ぶ bridging fibrosis、肝細胞周囲を取り囲むように線維化が起こる pericellular fibrosis と呼ばれる。

v) 犬山シンポジウムの慢性肝炎の肝組織診断基準

慢性肝炎の肝組織像を最も正確に、そして端的に表現している文章は我が国の犬山シンポジウムの慢性肝炎の肝組織診断基準³³⁾であろう。その全文を以下に記載する。

慢性肝炎とは、6か月以上肝臓に炎症が持続、あるいは持続していると思われる病態である。

組織学的には門脈域を中心とした持続性の炎症があり、円形細胞浸潤と線維の増生により、門脈域の拡大がみられ、活動性 active と非活動性 inactive に区別される。活動性では、piecemeal necrosis が著明で、小葉内細胞浸潤と、肝細胞の変性ならびに壊死 (spotty necrosis, bridging necrosis など) を伴う。

非活動性では、上記の変化はいずれも軽微である。

[付則]

1. ここにいう慢性肝炎とは、主としてウイルス肝炎と想定されるものを対象としている。

2. 著明なbridging necrosis (門脈域相互間または門脈域・中心静脈間)を伴う慢性肝炎は急速に肝硬変に移行する頻度が高い。

3. 慢性肝炎の中には、門脈域細胞浸潤があるが、線維増生を伴わないものがあり、組織病変の進展がみられない場合はpersistent hepatitisとする。

4. 活動性の一部は非活動性に移行するものもあり、またこの逆もありうる。

B) 歴史

慢性肝炎の病理組織学的診断名は、Bakerら⁸⁾が慢性肝炎の概念を提唱してから2年後の1947年、Mallory³⁴⁾によって初めて記載された。MalloryはIversen & Roholm⁹⁾によって開発された肝針生検法を用いて肝炎兵士たちの肝組織像を検索し、慢性肝炎の病理組織学的特徴を詳細に記述した。しかし、この時期には慢性肝炎の明確な定義はなく、研究者によりその病理組織学的概念が異なっていたため、慢性肝炎を急性肝炎、肝硬変、自己免疫性肝炎その他の肝疾患から明確に分離させる必要が生じ、慢性肝炎の形態学的診断基準を作成する動きが世界各地でみられるようになった。

C) 慢性肝炎診断基準の歴史

最初に慢性肝炎の定義を発表したのは、わが国の犬山シンポジウム³⁵⁾であった。1967年のことである。この分類には3つの意義があった。まず、世界で初めて慢性肝炎の診断基準を作成したこと、第二に慢性肝炎を1つの独立疾患と見なしたこと、第三に慢性肝炎を主に限界板の破壊の有無により活動性と非活動性に分けたことである³⁶⁾。

翌1968年、欧米の肝病理学者によるいわゆるヨーロッパ分類³⁷⁾が発表された。この分類では慢性肝炎が小葉の変化の強さ、限界板の破壊の強さ、小葉構造の乱れの強弱から、肝硬変へ移行する可能性の低い慢性持続性肝炎 (chronic persistent hepatitis) と移行する可能性の高い慢性活動性肝炎 (chronic aggressive hepatitis) に分けられ、慢性活動性肝炎はさらに比較的活動性の弱い型(2A)と、強く、時に架橋壊死の見られる型(2B)に分けられた。また、これらのカテゴリーは別の疾患単位ではなく、単一疾患の一連の経過であるとした。わが国の犬山分類との大きな相違点は、犬山分類では慢性肝炎の診断に門脈域の線維化が必須事項であるのに対して、ヨーロッパ分類では必須事項でない点と、慢性肝炎の成因を犬山分類では肝炎ウイルスに起因すると推定されるものとしているのに対し、ヨーロッパ分類では自己免疫性肝炎や薬剤性肝炎をも含んでいる点の2点である。

1971年、Popperら³⁸⁾によりヨーロッパ分類を踏まえた新しい分類が発表された。この分類では"chronic"という用語は臨床的に3カ月以上病像が持続した場合に用いられ、急性肝炎の所見が3カ月以上持続したものに対しても"chronic lobular hepatitis"という病名が使用されている。彼らの分類による"chronic peri-

portal hepatitis”はヨーロッパ分類のchronic aggressive hepatitisと同義語であるとしており、その組織像は周囲の肝実質に障害を起こす門脈域の炎症と小葉周辺部の単細胞壊死に特徴づけられるとしている。また、“chronic portal hepatitis”はヨーロッパ分類のchronic persistent hepatitisと同義語であり、広範囲のspotty necrosisを欠き、門脈域に限局した炎症性細胞浸潤と時にみられる細胆管増生、門脈域と肝実質との境界の保持などによって特徴づけられるとしている。

8年後の1976年にはForgaty国際分類³⁹⁾、及びBoyer分類⁴⁰⁾が発表された。このForgaty国際分類は基本的にはヨーロッパ分類とほぼ同じであるが、慢性肝炎と肝硬変との境界が不明瞭である点がヨーロッパ分類とは異なっていた。翌1977年に第2回ヨーロッパ分類の試案⁴¹⁾が発表され、前述のPopperらが提唱したchronic lobular hepatitisという概念が付加された。この病型は炎症が肝小葉内に限局されて、門脈域における炎症反応がほとんど認められない組織像を指し、犬山分類では慢性肝炎と正常肝の中間に位置して定義されている非特異性反応性肝炎の範疇に入るもの²⁹⁾である。

Forgaty国際分類が発表された1976年、Sherlock⁴²⁾もその著書Gastroenterologyで、“慢性肝炎とは6カ月以上存在する肝の慢性の炎症反応で肝機能検査及び肝組織所見により明らかにされ、形態学的には慢性持続性肝炎と慢性活動性肝炎の2型に分けられる”と慢性肝炎を定義している。1979年、1983年には犬山分類の改定案が報告された³³⁾⁴³⁾。この改定案における慢性非活動性肝炎と慢性活動性肝炎は、Forgaty分類及びヨーロッパ分類でそれぞれchronic persistent hepatitis、chronic aggressive hepatitisと呼ばれて

いるものにはほぼ一致していた⁴⁴⁾。

組織診断名はこれらの診断基準の間で正確に1対1の対応をしてはいない。しかし、どの診断基準においても、一定期間の肝機能異常の持続、門脈域の炎症細胞浸潤、及び小葉内の肝細胞の壊死炎症反応が慢性肝炎の診断の根拠とされ、また、肝細胞壊死の程度、特に限界板の破壊、架橋壊死が活動性の根拠とされている点で、これらの診断基準は基本的に同一のものであると考えられる⁴⁵⁾。

D) 慢性肝炎診断基準の問題点

犬山分類では慢性肝炎を肝炎ウイルスに起因すると推定されるものに限定しているが、ヨーロッパ分類では肝炎ウイルスに起因するものの他に自己免疫性肝炎や薬剤性肝炎をも慢性肝炎に含めている⁴⁵⁾。また、肝機能異常の持続期間は多くの基準³⁹⁾⁴²⁾⁴⁶⁾では6カ月以上であるが、なかには3カ月以上とするもの³⁸⁾⁴⁷⁾、1年以上とするもの⁴⁸⁾もあり、完全な統一はみられていない。さらに、ヨーロッパ分類やForgaty国際分類では肝硬変も慢性肝炎の範疇に入れているし、Hoofnagelら⁴⁹⁾の定義では無症候性キャリアも慢性肝炎として扱われており⁵⁰⁾、慢性肝炎とは何かという基本的問題で混乱がみられる。

一方、活動性、非活動性という分類は、予後を予測する因子として十分に価値があるという報告⁵¹⁾もあるが、この両者は互いに移行し⁵²⁾、慢性肝炎の病期を示すに過ぎないのであり、予後を推定する因子とはなりえないとする意見³⁰⁾や、活動性を指標とするよりも線維化の程度、つまり小葉の改築の程度により分類するほうが

予後を推定する上で有用であるという意見もある^{53) 54)}。活動性は肝硬変への進展の速度を示し、また、線維化の程度は肝硬変へ到達するまでの距離を示すと考えられ、慢性肝炎の病理診断にはこの両者が含まれるべきであると思われる。

小児慢性肝炎はその活動性が成人と比較して弱く、慢性肝炎と診断できない症例が多い⁵⁵⁾。したがって、小児慢性肝炎に対して成人と同じ診断基準を適用してもよいかは問題である。

このように慢性肝炎の診断基準にはまだ種々の問題点があり、今後更に検討される必要があると思われる。

E) 慢性肝炎における肝病理組織診断の必要性

慢性肝炎の診断と治療において肝病理組織診断が大きな意義を持つ⁵⁶⁾理由は以下の3つである。

第一に慢性肝炎と似た血液検査所見を呈する疾患は他に数多く存在する。HBs抗原陽性の肝障害でもHBウイルスのキャリアが他の肝疾患を合併している可能性は否定できないし、まして慢性非A非B型肝炎が疑われる場合に、血清学的診断マーカーが一般に普及していない現在、肝生検を施行して他の慢性肝障害を呈する疾患を除外することが望ましいと思われる。この傾向は代謝疾患などで種々の肝障害を生じうる小児の場合にはより強くなる⁵⁷⁾。

第二に現在の線維化の状況が肝硬変に近い状態か否かを識別することも肝生検を行う意義の一つである。血液検査でGOT/GPT比、BSP 45分値、ICG 15分値、コリンエステラーゼ値、 γ グロブリン値などが慢性肝炎と肝硬変の鑑別に役立つという報告がある^{58) 59)}が、実

際には血液検査で全く徴候のなかった症例が完成された肝硬変であったということは数多く経験されることである。

第三に慢性肝炎の活動性の評価である。血清トランスアミナーゼと肝組織の活動性は相関しない場合がしばしばみられるからである。

これら3点を生化学検査や画像診断のみで解決しようとすることはほとんど不可能であり、特に小児においては慢性肝炎類似の肝障害の発生頻度が高いので、肝生検は必須の検査項目と考えられる。

2) 小児慢性肝炎の病理組織学

A) 総論

慢性肝炎の概念を初めて小児に採用したのは1956年、Good⁶⁰⁾であるといわれている。しかし、彼の報告した症例はγグロブリンが高値を示しており自己免疫性肝炎を取り上げた可能性が強い⁵⁵⁾。その後、Grossmanらの8例⁶¹⁾、Allagileらの35例⁶²⁾の小児慢性肝炎の報告がみられるが、やはりウイルス肝炎と自己免疫性肝炎が混在していると思われる⁵⁵⁾。このように欧米における小児慢性肝炎の報告の多くは、その病因を肝炎ウイルスのみに限定していないので、その解釈には注意が必要である。本邦では自己免疫性肝炎が少なく、ウイルス肝炎が大部分であり⁶³⁾、また、慢性肝炎の定義に自己免疫性肝炎が含まれていないのでそのような混乱は少ない。しかし小児では症状が軽く、発見される機会が少ないためにまとまった報告⁶⁴⁾⁻⁶⁶⁾が少なく、その知見は十分とはいえない⁶³⁾。ましてその組織像を検討した報告は少ない⁵⁷⁾。

B) 小児慢性肝炎の病理組織像

前述のように小児慢性肝炎の病理組織像の報告は限られているが、今までに指摘されている小児慢性肝炎の組織像の特徴をあげれば、

- 1) 線維化の傾向が弱い⁶⁷⁾
- 2) 形質細胞の浸潤が少ない⁶⁷⁾
- 3) 慢性 B 型肝炎におけるすりガラス様肝細胞がみられない⁶⁷⁾
- 4) 組織学的活動性が弱い⁵⁵⁾

などがある。また、小児の H B ウイルスキャリアの肝組織像は全く異常がないか、非特異性反応性肝炎に分類されるものが多い⁶⁸⁾と報告されている。しかし、実際に小児慢性肝炎の病理組織像を慢性非 A 非 B 型肝炎と慢性 B 型肝炎に分け、成人と比較して系統的に検討した報告はみられない。

C) 小児期免疫能の特殊性と肝炎の活動性

乳幼児期は免疫系とくに免疫応答面の発達が不十分である⁶⁹⁾。細胞性免疫の発達をみると、新生児のツベルクリン反応陽性率は一般に低く、出生後 4 年くらいまでは 35% 前後であり、リンパ球のサプレッサー機能が成人より亢進し、ヘルパー機能が未熟である⁷⁰⁾。胎生期後半からの免疫系の発達は比較的強く、かなりの免疫力を獲得してはいるが、細胞障害性 T 細胞、Natural Killer 細胞 (NK 細胞)、Antibody-dependent cell mediated cytotoxicity (ADCC) 活性は成人に比して未熟である⁶⁹⁾。幼若小児の H B ウイルスに対する易感染性にもそのことは現われている。免疫能が正常な成人が H B ウイルスに感染するとほとんどの症例が一過性感

染をおこすが、4歳ころまでの幼若小児の場合には通常、キャリア状態となってしまう⁶⁹⁾。

一方、母親がHBe抗体陽性のHBウイルスキャリアの場合には、まれに児が急性または劇症肝炎を発症する⁷¹⁾⁷²⁾。その機序については、HBウイルスの感染量が少ないためとする説⁷³⁾、IgG分画のHBc抗体によって肝細胞表面のHBc抗原が修飾を受けるかHBc抗原に対する免疫応答が修飾を受けるためとする説⁷⁴⁾、及びHBe抗体が免疫応答能を増強するためとする説⁷⁵⁾がある。

3) 慢性非A非B型肝炎と慢性B型肝炎の病理組織像の相違点

1977年、Knodellら⁷⁶⁾は10例の成人輸血後慢性非A非B型肝炎に肝生検を施行し、その組織像を初めて記述した。その後、主に成人急性肝炎について、B型肝炎と対比して非A非B型肝炎の組織像が相次いで報告された⁷⁷⁾⁻⁸¹⁾。慢性肝炎については1982年、Thorneら⁸²⁾によって成人における同様の研究結果が報告されたが、結論的には慢性非A非B型肝炎と慢性B型肝炎とを光顕によって区別することはできないという内容であった。

一方、1985年、堀内ら⁸³⁾は成人慢性非A非B型肝炎の特徴として、1) 門脈域のくも膜状線維化および傍肝細胞性線維化がめだつ、2) 肝細胞の結節化傾向が弱く、壊死部と再生部との境界が不明瞭である、3) 壊死炎症反応の極めて強い活動型や、逆に鎮静型の症例は少なく、常に軽～中等度の壊死炎症反応が認められる、の3点をあげた。翌1986年にも堀内らは、ピクトリアブルー染色で成人慢

性非 A 非 B 型肝炎に特徴的にみられる肝細胞質内封入体を報告している⁸⁴⁾。しかし、現在までのところ、成人の急性並びに慢性非 A 非 B 型肝炎においては B 型と明らかに異なる組織学的特徴は報告されていない^{28) 45)}。また、小児においては同様の検索はまったく行われていない。

4) 慢性肝炎の免疫学

慢性 B 型肝炎では HB ウイルスは直接肝細胞を破壊するのではなく、細胞性免疫を介して肝細胞の破壊を生じさせると考えられている^{85) - 87)}。免疫複合体が関与していると考えられた時期もあったが、現在は否定的である。肝細胞膜表面に存在するある種の抗原がウイルス感染肝細胞を識別するための標的となり、その抗原に対する抗体が作用することによって細胞性免疫が働く可能性が高いと考えられている。このように抗体を介する細胞性免疫性細胞破壊は ADC C と呼ばれている⁸⁸⁾。ADC C は標的となる細胞とその細胞膜抗原に対する抗体、そしてリンパ球の 3 つの因子が作用し、リンパ球の Fc レセプターが、細胞膜抗原と結合した特異抗体の Fc 部位を認識し、その標的細胞を破壊する⁸⁸⁾。慢性肝炎においてもこれらの因子についての知見が積み重ねられつつある。以下にその詳細を免疫複合体、リンパ球、そして抗体の対象となる肝細胞膜抗原に分けて記述する。

A) 免疫複合体

免疫複合体は、最近では、肝外症状の原因となることを除いて、肝細胞自体の障害に直接関与するという報告はほとんどみられなくなった⁸⁸⁾。病因論的には免疫学的細胞壊死の際に免疫複合体がA D C C反応を阻止するという成績から、むしろ、細胞壊死の進展を止める免疫調節に加担していると考えられている⁸⁹⁾。なお、肝疾患に際してしばしば認められる血中補体の低下は免疫複合体形成による消費とされてきた時代もあったが、最近では肝における補体の合成低下に基づくとする意見⁹⁰⁾が主流となってきている。

B) リンパ球

肝細胞障害に関与するリンパ球がTリンパ球かBリンパ球か、あるいはnull cell系かは報告者によって異なり、まだ結論が出ていない。電顕による観察からNK/K細胞が類洞に存在し、肝細胞との接触がみられること²⁹⁾、慢性非A非B型並びにB型肝炎の肝組織内リンパ球のcytotoxic/suppressor T cellを認識するとされているマウスモノクローナル抗CD8 (OKT8)抗体による染色から、CD8陽性細胞がfocal necrosis及び破壊された限界板の部位に浸潤していることが知られている⁹¹⁾。また、肝組織内のCD8陽性細胞の大多数は細胞障害性T細胞であると考えられ⁷⁵⁾、

⁹¹⁾-⁹⁵⁾している。NK/K細胞はその数が少なく²⁹⁾、Eddlestoneら⁸⁷⁾の肝炎発症機構についての仮説はこの点で肝細胞障害に関与す

るリンパ球 (effector cell) をK細胞から細胞障害性T細胞に変更する必要を生じたことになる³⁶⁾。但し、慢性非A非B型並びにB型肝炎で非T細胞にも肝細胞障害性が認められているので、ある程度の非T細胞の関与も存在するものと思われる³⁶⁾。また、肝細胞壊死の部位との関係では、focal necrosisはCD8陽性細胞の関与のみで説明されているが、限界板の破壊はCD4陽性細胞 (helper/inducer T細胞) の関与も考えられている³⁶⁾。亜小葉性壊死や亜広範性肝壊死ではCD8陽性細胞がなんらかの役割を果たしているのは確かであるが³⁷⁾、その活性と数のみでこの種の壊死を証明することには無理がある³⁶⁾という考え方もある。これまでの報告を総合すると、肝細胞壊死に主な役割を演じているのは細胞障害性T細胞であろうと考えられるが、同時にある程度の helper/inducer T細胞、非T細胞も関与している可能性がある。今後、リンパ球の数のみではなくその活性度の測定が可能となればより一層の知見が得られるものと考えられる³⁸⁾。

急性肝炎症例の末梢血中のリンパ球の分画は非A非B型並びにB型ともにCD8陽性細胞の増加が認められている³⁹⁾が、慢性肝炎においてはCD8陽性細胞が減少するという報告もあり²⁹⁾その解釈は一定していない。

C) 肝細胞膜抗原

i) L S P (liver specific protein)

リンパ球が感染肝細胞を認識するには、肝細胞膜上になんらかの新しい抗原が発現しなければならない。このような抗原の最初の報告は1972年、Meyer zum Büschenfelde¹⁰⁰⁾らにより報告された肝細胞膜特異抗原 (liver specific protein: L S P) である。彼らはこのヒト L S P をアジュバントとともに rabbit に長期間免疫することによってこの rabbit の肝に、ヒト慢性活動性肝炎に類似した組織像を作成することに成功した。L S P には非水溶性の L P - 1 と水溶性の L P - 2 があり、L P - 1 のみではその作用は弱く、L P - 1 と L P - 2 を同時に免疫すると効果的であったと報告されている¹⁰¹⁾。しかし、L S P は主に自己免疫性肝炎にみられ、ウイルス肝炎にはあまり出現しないこと¹⁰²⁾からウイルス肝炎の壊死炎症反応の中心的役割を果たしてはいないだろうと考えられるようになった³⁶⁾。

ii) L M - A g (liver membrane antigen)

肝細胞膜抗原として L S P だけでなく、liver membrane antigen (L M - A g) に対する抗体も H B s 抗原陰性慢性活動性肝疾患で高率に出現し、その病態と良く相関することが知られており¹⁰³⁾、明らかな疾患特異性が存在する¹⁰⁴⁾。しかし、肝切片を用いる蛍光抗体法あるいは可溶化肝細胞膜を用いる enzyme linked immunosorbent assay (E L I Z A) では疾患特異性ははっきりしない³⁶⁾。今後 L S P, L M - A g やこれらに対する自己抗体の肝疾患における意義が更に明らかにされていくものと考えられる。

iii) H B c 抗原及び H B e 抗原

L S P、L M - A g 以外の H B ウイルス感染症における肝細胞膜抗原として H B ウイルス関連抗原があげられる。H B ウイルス関連抗原には H B ウイルス粒子の外皮が持つ抗原性、すなわち H B s 抗原、その H B s 抗原に包まれたコアと呼ばれる内部構造の表面抗原である H B c 抗原、そしてコアを破壊すると出現する H B e 抗原の 3 種の抗原が確認されている¹⁰⁵⁾。そのうち H B c 抗原¹⁰⁶⁾⁻¹⁰⁹⁾と H B e 抗原¹¹⁰⁾¹¹¹⁾が autologous cytotoxicity test で肝炎ウイルスの排除に関与する可能性が示唆されており¹¹²⁾、H B s 抗原は H B ウイルスの排除にはほとんど関与しないと考えられている¹¹³⁾。慢性 B 型肝炎患者の生検肝より分離した肝細胞に対して末梢血中の T 細胞が障害性を示すが、この障害性は肝細胞を H B c 抗体と予め反応させた場合は減少する¹⁰⁷⁾。また、慢性 B 型肝炎において血中 H B e 抗原陽性例では肝内 H B c 抗原が主に核内に、血中 H B e 抗体陽性例では主に細胞質に存在¹¹³⁾⁻¹¹⁵⁾していることや、血中 H B e 抗原が陰性化し、代わりに血中 H B e 抗体が出現する、いわゆる seroconversion によって H B c 抗原陽性細胞が著明に減少すること¹¹⁶⁾¹¹⁷⁾から H B c 抗原が肝細胞の核内から細胞質へ移動すると seroconversion が起こりやすくなると考えられている¹¹⁵⁾。In situ hybridization 法で肝細胞壊死部に一致して H B ウイルス増殖が顕著なこと¹¹⁸⁾、肝炎の増悪期には H B ウイルスが増殖することが確認されている¹¹⁹⁾。以上の知見から慢性 B 型肝炎における肝細胞膜上の標的抗原は H B c 抗原が最も可能性が高いと考えられる³⁶⁾¹²⁰⁾。但し、生体内では常に H B c 抗原は H B c 抗体に被覆

された状況下であり、in vivoにおいてリンパ球の標的抗原とは考えにくいという意見¹²¹⁾もある。

慢性B型肝炎例のHB_e抗原の肝細胞内の分布は核内¹²²⁾または細胞質¹²³⁾と報告されている。両者ともにHB_c抗体も含んでいる血中HB_e抗体陽性ヒト血清を用いて肝組織上のHB_e抗原の検索が行われたので同時にHB_c抗原も染色されてしまった可能性がある¹²⁴⁾。HB_e抗原のモノクローナル抗体を用いた検索¹²⁵⁾では、25例中13例に陽性で、うち10例が核と細胞質の両方に染色されたと報告されているが、この結果は特に肝細胞壊死における標的抗原である可能性を示唆してはいない。

In situ hybridization法で肝細胞膜にHBV-DNAは証明されなかったので、肝細胞膜上でHBV自体が抗原になっている可能性は否定的である¹²⁶⁾。以上の知見を総合すると肝細胞膜上に発現し、細胞障害性T細胞の標的となっているHBウイルス関連抗原はHB_c抗原がもっとも可能性が高いと考えられる。非A非B型肝炎については現在のところ、その発症機構はまったく不明である。

iv) H L A 抗原

HBウイルスキャリアは肝細胞内にHBウイルスが存在しているにもかかわらず、肝細胞の破壊の程度が症例によって大きく異なり、ほぼ正常の肝組織像を呈するものから架橋壊死を伴うものまで様々な肝炎の活動性を呈する。肝細胞膜上になんらかのウイルス抗原が発現しているにもかかわらず、細胞障害性T細胞による肝細胞の破

壊がみられない説明として、同 T 細胞が H B ウイルス感染肝細胞を認識するには H B c 抗原のみでは不足で、同時に H L A class I¹²⁷⁾ または II¹²⁸⁾ 抗原の肝細胞膜上の発現を必要とするのではないかと最近推測されている。

ヒトの主要組織適合性複合体 (major histocompatibility complex; M H C) である H L A 遺伝子の染色体上の領域は第 6 番染色体短腕上に存在し (M H C 領域)、染色体末端から H L A - A, - C, - B, 及び - D 抗原を規定する遺伝子座の順に並んでいる。このうち H L A - A, C, B 座はクラス I 抗原を、H L A - D 領域では class II 抗原をコードしている¹²⁹⁾。H L A class I 抗原は、分子量 44,000 の α 鎖と、12,000 の β 鎖 (β_2 -microglobulin; β_2 -M G) からなる糖蛋白で、細胞外に突き出している部分と、細胞膜を貫く疎水性の基部、そして細胞質内に存在する短い親水性の部分からなる¹³⁰⁾。これまで、ほとんどの真核細胞と血小板に表現されている^{131) 132)}とされてきた。このうち α 鎖が M H C 領域により指令され、H L A - A, B, C 抗原などのアロ特異性、すなわち多形性を有するが、 β_2 -M G は第 15 番染色体の遺伝子に指令され、多形性を有しない。H L A - D 領域は D R, D Q, D P 亜領域に細分され、約 1,000 キロ塩基対 (kb) の範囲に及んでいる¹³³⁾。

実験動物モデルによる研究で細胞障害性 T 細胞がウイルス感染細胞の排除を効果的に行うには H L A class I 抗原を認識することが必要である¹³⁴⁾。また、H L A class I および II 抗原の細胞膜での発現は interferon (I F N) により強調されることが知られている^{135) 136)}。

a) 肝組織における H L A 抗原の発現

前述のように H L A class I 抗原はほとんどの真核細胞と血小板に存在するとされてきたが、正常肝の肝細胞膜上に H L A class I 抗原が存在するか否かは数多くの報告があり¹³²⁾¹³⁶⁾⁻¹⁴²⁾、まだ意見の統一はみられない。慢性肝疾患では H L A class I 抗原は肝細胞と胆管細胞により合成され、細胞膜に表出される¹⁴³⁾ことが判明している。

H L A class II 抗原のうち H L A - D R 抗原は人体内では B リンパ球、大食細胞、体腔の内面を覆う上皮細胞、そして活性化 T 細胞に陽性であり、I F N - γ は H L A - D R 抗原を発現していない臓器にもそれを発現させる働きを持っている¹⁴⁴⁾。また、Basedow 病や橋本甲状腺炎における甲状腺腺細胞¹⁴⁵⁾¹⁴⁶⁾、若年型糖尿病における膵 β 細胞¹⁴⁷⁾、原発性胆汁性肝硬変における胆管上皮細胞¹⁴⁸⁾¹⁴⁹⁾などの自己免疫性疾患における標的細胞や若年の甲状腺癌における癌細胞¹⁵⁰⁾などにも発現して発病に関与したり、病像を修飾していることが推測されている。H L A - D R 抗原は正常な肝臓の類洞細胞では陽性であるが、肝細胞や胆管上皮では陰性である¹⁵¹⁾。H L A - D Q 抗原はより限られた部位でしか発現しておらず、橋本甲状腺炎の甲状腺腺細胞における H L A - D Q 抗原の発現が知られている程度である¹⁴⁸⁾。H L A - D P 抗原に関する報告はみられていない。

肝細胞に H L A class I 抗原を発現させる因子としては I F N¹⁵²⁾、interleukin-1 (I L - 1) , tumor necrosis factor

(TNF)が知られているが⁹⁹⁾、肝臓において確認されているのはIFNのみである¹⁵³⁾。実際IFNを投与するとHLA class I抗原の構成要素である β_2 -MGが血中並びに尿中で上昇することが判明している¹⁵⁴⁾。感染肝細胞内でHBウイルスが増殖すると肝細胞で産生されるIFN- α 、 β ¹⁵⁵⁾がHLA class I抗原の肝細胞膜への表出を促進し³⁶⁾、一方、ウイルス感染により活性化された細胞障害性T細胞はIFN- γ を産生し¹⁵⁶⁾、IFN- α 、 β よりも強力に肝細胞膜のHLA class I抗原を発現させると考えられている³⁶⁾。また、IFN- β がヘルパー細胞を刺激してIFN- γ を産生させることも判明している¹⁵⁷⁾。慢性肝炎の肝組織内にIL-1陽性細胞の浸潤も認められており³⁶⁾、IFN- α 、 β 、 γ の他にIL-1も肝細胞膜上のHLA class I抗原発現に重要な役割を果たしている可能性が示唆されている。更に、末梢血T細胞のIL-2産生能は肝炎の増悪期に増大し¹⁵⁸⁾、血中可溶性IL-2レセプターも増加している¹⁵⁹⁾ことから、肝炎増悪期におけるT細胞のIL-2産生能は十分に保たれており、細胞障害性T細胞の増殖分化を促進していると考えられている³⁶⁾。

HLA-DR抗原の慢性肝炎における発現は報告により異なり、陰性であるとする報告³⁶⁾と炎症巣に一致して発現していたとする報告¹²⁸⁾¹⁶⁰⁾がみられ、これらの違いはHLA class I抗原の場合と同様に染色法の感度によるものと考えられる。HLA-DQ抗原は各種肝疾患で全く発現がみられない¹³²⁾。

b) 慢性肝炎の壊死炎症反応におけるHLA抗原の役割

白血球 H L A 抗原と慢性 B 型肝炎の予後の関連を検討した報告はこれまでも散見される¹⁶¹⁾¹⁶²⁾が、肝細胞膜上 H L A class I 抗原が直接肝細胞壊死に関与している可能性が示唆されたのは最近である。1973年、Kaplanら¹⁶³⁾が慢性 B 型肝炎患者の培養肝細胞表面に表出されている H L A 抗原を抗 H L A 抗体で処理すると、添加した T 細胞分画の細胞障害能が未処理時と比較して低下していたと報告して以来、肝炎における H L A 抗原の役割について興味を持たれていた。その後、McMichaelら¹⁶⁴⁾がインフルエンザにおいて細胞障害性 T 細胞がウイルス抗原と H L A class I 抗原を同時に認識してウイルスを排除すると報告し、また、前述のように慢性肝炎における肝細胞壊死担当細胞が細胞障害性 T 細胞と推定された⁷⁵⁾⁹¹⁾⁻⁹⁵⁾ことにより、にわかに肝炎における肝細胞壊死と肝細胞膜上の H L A 抗原との関連が注目されるようになった。

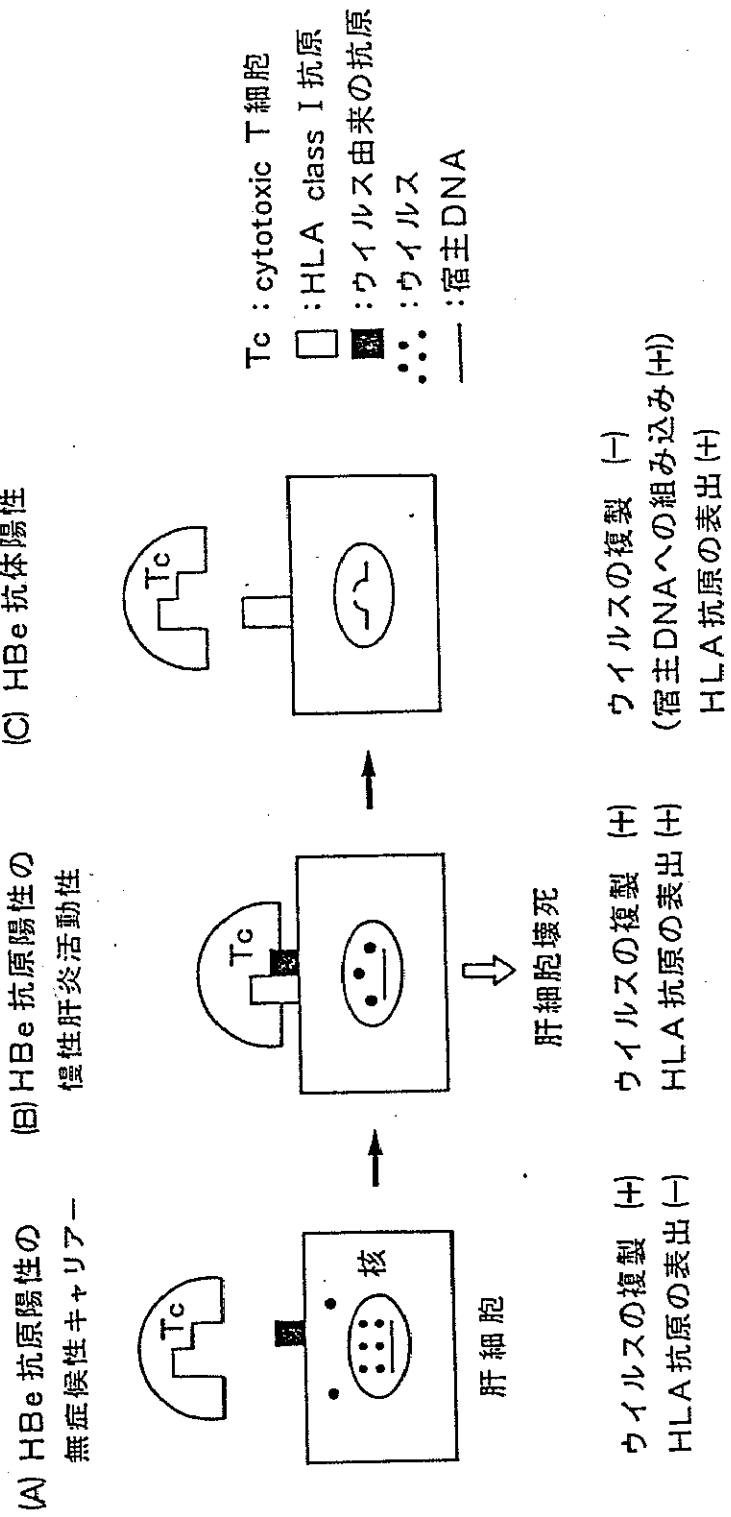
1981年、Barbatisら¹⁶⁹⁾は正常肝の肝細胞膜の H L A class I 抗原表出はみられなかったが、アルコール性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、慢性肝炎ではみられたと報告した。1982年、Montanoら¹⁶⁴⁾も同様の報告をして慢性肝疾患における H L A class I 抗原の意義が注目されるようになった。Nagafuchiら¹⁶⁵⁾は抗 β_2 -M G ポリクローナル抗体を用いた肝生検標本の免疫染色による研究で血中 H B e 抗原陽性のキャリアーでは30%が肝細胞膜上の β_2 -M G が陽性であるのに対し、慢性活動性肝炎では18例中17例(94%)が陽性であり、血中 H B e 抗体陽性例では24例中19例(79%)が陽性であったとしている。Montanoら¹⁶⁴⁾も、血中 H B e 抗体陽性者では44%に肝細胞膜上の H L A class I 抗原が陽性であったのに対し、血中 H B e 抗原

陽性者では15%しか陽性ではなかったと報告している。道堯ら¹⁶⁶⁾はavidin-biotin-complexを用いた検索で血中HBe抗原陽性例は全例、肝細胞膜HLA class I抗原が陽性で、正常対照は全例陰性であったとしており、このように高率に陽性であったのはavidin-biotin-complexを用いた方法は従来の方法と比較して感度が高いためであろうとした。

以上より、慢性肝炎で肝細胞膜上のHLA class I抗原が正常より強く発現されている事実はFig1-1に示すような仮説を示唆しているものと考えられている⁹⁹⁾。すなわちHBウイルスキャリアにおいて、血清トランスアミナーゼが正常の時期にはウイルス由来の抗原が肝細胞膜上に表出しているが、HLA class I抗原が表出していないために細胞障害性T細胞は感染肝細胞を認知できず、肝細胞壊死が生じない。その後、HLA class I抗原が表出されるようになるると肝細胞壊死が生じ、慢性肝炎の状態になる。そしてHBe抗原のseroconversionによりウイルス由来の抗原が表出されなくなると肝細胞壊死もおさまるのであるという仮説である。

肝細胞膜上のHLA class I抗原は自己免疫性肝炎、アルコール性肝線維症などでも陽性であり¹³⁹⁾、CD8陽性細胞も確認されているので慢性ウイルス肝炎以外の肝疾患でも慢性ウイルス肝炎と同様の肝細胞障害機構が働いているものと考えられる。HLA class I抗原の構成要素である β_2 -MGの血中濃度は肝炎の炎症の程度と相関するが⁹⁹⁾、これは肝細胞膜上のHLA class I抗原の表出状況を反映しているものと推測されている。

Fig. 1-1 B型慢性肝炎の肝細胞障害機序 (仮説)



一方、H L A class II 抗原にも同様の作用があるのではないかという報告もみられる^{128) 132) 160) 167)}。しかし、大田ら³⁶⁾は慢性肝炎全例においてH L A class II 抗原の発現はみられなかったと報告しており、まだ結論が出ていない。

小児におけるこのような報告は現在までのところまったくみられていない。小児の免疫能が前述のように成人と比較してかなり異なっており、その肝組織像にも特殊性が存在する可能性がある以上、H L A 抗原の発現に関しても成人と異なる可能性があり、この点を解明することは小児慢性肝炎の肝組織像の特殊性を検討するうえでも、また、治療を検討するうえでも重要なことと考えられる。