

2. 本研究の目的

慢性 B 型肝炎と慢性非 A 非 B 型肝炎の間には組織学上基本的な差異はないといわれてきたが^{28) 45)}、肝炎における壊死炎症反応の強さと広がりの違いは患者の予後を左右する因子として重要であり、近年、この観点から B 型肝炎と非 A 非 B 型肝炎の組織学上の差異についての報告が散見されるようになった^{77) -81)}。しかし、これらの報告の多くは少数の急性肝炎に関するものであり、慢性肝炎についての検討はわずかである^{82) -84)}。そこで、本研究では、慢性非 A 非 B 型並びに B 型肝炎の多数例について、線維化の程度をもとに病期を分類し、同一病期の肝炎間で壊死炎症反応に差異があるか否かを病理組織学的に検討するとともに、小児例と成人例との間の差異についても同様に検討した。次に、最近慢性肝炎で壊死炎症反応との因果関係が注目されている肝細胞膜上の H L A 抗原の発現について、免疫組織学的に検索し、その意義を検討した。

1) 成人慢性肝炎における非 A 非 B 型と B 型の組織学的相違点

Thorneら⁸²⁾は成人慢性肝炎62例について検討し、非 A 非 B 型と B 型の間に組織学的相違点は認められなかったと報告した。その後、堀内⁸³⁾は慢性活動性肝炎113例を対象として肝組織像を検索し、慢性非 A 非 B 型肝炎では、慢性 B 型肝炎に比し、肝細胞の敷石状配列、門脈域の蜘蛛膜状線維化、傍肝細胞性線維化、結節化傾向が弱く、壊死部と再生部の境界の不明瞭なことがめだつたと報告した。しか

し、現在までのところ、慢性非 A 非 B 型肝炎の肝組織像の特徴、特に慢性 B 型肝炎との組織像の相違点については結論がでていない²⁸⁾。

ところで、慢性肝炎とは初期のものから肝硬変と鑑別が難しいものまで、種々の線維化の段階のもの総称である。しかし、組織像において慢性肝炎と肝硬変とでは大きな相違があり、今までの報告では、これらの種々の線維化の段階の肝組織像をまとめて非 A 非 B 型と B 型で比較している。実際には、線維化の程度によりかなり組織像は異なると考えられる。対象も Thorne⁸²⁾ の 62 例、堀内⁸³⁾ の 113 例は決して十分な数とは思われない。

そこで、筆者は成人慢性肝炎並びに肝硬変、計 264 例を対象として、線維化の程度により 5 段階に分類し、各線維化の段階ごとに非 A 非 B 型と B 型の組織像の相違点を検討する。

2) 小児慢性肝炎における非 A 非 B 型と B 型の組織学的相違点 並びに小児と成人との比較

小児は免疫能が未熟なため、種々の感染に対して成人と異なった病像を呈する。B 型肝炎ウイルスの感染では、4 歳以下の小児においては慢性化する率が高く⁸⁸⁾、その組織像も成人と異なることが推測されている⁵⁵⁾。Kadas & Pieleley⁶⁷⁾ は 1981 年、慢性持続性肝炎 9 例と慢性活動性肝炎 14 例の組織像を報告し、小児慢性肝炎の組織像の特徴として、1) 形質細胞がほとんどみられない、2) 線維化の傾向が弱く可逆性である、3) 慢性 B 型肝炎では肝細胞のすりガ

ラス様変化をみることが少ない、の3点をあげている。また、小児慢性肝炎では小葉内の炎症所見、限界板の破壊などの組織学的活動性が成人に比し弱い傾向があることが指摘されている⁵⁵⁾。しかし、小児慢性肝炎の組織像を多症例で系統的に検討し、その活動性を客観的に評価した報告はみられず、臨床の場において小児慢性肝炎の組織像の解釈は至難であるのが現状である。また、犬山分類³³⁾の小児例に対する適要について検討した報告もみられない。そこで筆者はKnodellらのHistology Activity Index¹⁰⁸⁾を一部改変して使用し、小児と成人、非A非B型とB型慢性肝炎における組織学的活動性の差を検討する。

3) 慢性肝炎の壊死炎症反応におけるHLA抗原の役割

慢性肝炎は非A非B型、B型ともにウイルスの直接の肝細胞障害ではなく、細胞性免疫を介した免疫学的機序によって起こると考えられている⁸⁵⁾⁸⁶⁾。従って、慢性非A非B型肝炎と慢性B型肝炎の組織像の相違は、免疫学的機序の差によるものと推測される。この両者はその伝播形式、臨床像、検査所見、臨床経過、肝組織像が非常に酷似している¹⁰⁹⁾。しかし、以下の点で両者間に相違もみられる。すなわち、1) オクタクロニー法によるウイルス抗原の同定結果から、慢性非A非B型肝炎では血中ウイルス抗原量が慢性B型肝炎に比しかなり低いことが推測される²⁶⁾、2) インターフェロン療法が慢性B型肝炎では著効を示すのに対し、慢性非A非B型肝炎では一時的効果しかみられない⁸⁹⁾¹⁷⁰⁾、3) HLA class I 抗原

の構成蛋白である β_2 -MGの血中濃度が、慢性非A非B型肝炎では慢性B型肝炎に比較して有意に高値を示す¹⁷¹⁾、4)成人では、HBウイルス感染はほとんど慢性化しないが、非A非B型ウイルス感染では4割以上が慢性化する¹⁷²⁾、などである。これらの知見は両型の慢性肝炎の間で免疫学的機序に相違が存在することを示唆している。肝炎の壊死炎症反応の中心的役割を果たすと考えられているウイルス抗原、細胞障害性T細胞、HLA抗原において、非A非B型とB型では細胞障害性T細胞は共通している¹⁷³⁾が、ウイルス抗原とHLA class I抗原の肝細胞膜上の発現の強さに相違がみられる可能性が考えられる。しかし、肝細胞膜上HLA class I抗原の検索はB型では多数の報告が認められるが、非A非B型肝炎ではほとんどみられず、わずかに田原ら¹²⁴⁾が5例、各務¹⁷⁴⁾が10例、Dienesら¹⁷⁵⁾が13例の慢性非A非B型肝炎例で検索しているのみである。そこで筆者は、非A非B型とB型、そして小児と成人の慢性肝炎の組織像、特にその活動性の相違の成因を追求するため、両者のHLA class I抗原の肝細胞膜上の発現の程度並びにその分布を、抗HLA class I抗原抗体よりもHLA抗原に対する感度の高い抗 β_2 -MG抗体⁷⁵⁾を用いて検索する。なお、慢性肝炎において壊死炎症反応を惹起する免疫機構の構成要素は現在のところ、HLA class I抗原以外にHLA-D R抗原をあげている報告¹²⁸⁾¹⁸⁰⁾もあるので、HLA-D R抗原についても同時に検索し、比較検討する。