

4. 総括

慢性肝炎は現在 B 型と非 A 非 B 型とに分けられている。これら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、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。しかし、これらの報告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。組織学的に慢性肝炎は、線維化の殆どない例から肝硬変との鑑別が難しい例まで線維化の様々な段階のものが含まれる。線維化の殆どみられない症例とかなり進行した症例ではその組織像は大きく異なることが推測される。従って、慢性肝炎の組織像を検討するうえでは線維化の段階による staging を考慮する必要があると考えられる。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。

[対象及び方法] 1) 成人の慢性非 A 非 B 型肝炎 147 例 (肝硬変 17 例を含む) 及び慢性 B 型肝炎 117 例 (肝硬変 18 例を含む) を対象としてその肝生検標本を病理組織学的に検索した。両型とも線維化の程度をもとに、無線維化、門脈周囲域に限局した線維化、架橋線維化、前肝硬変病変、肝硬変の 5 段階に分類し、各段階における門

脈域、門脈周囲域、小葉内の壊死炎症反応の程度を比較した。2) 小児の慢性非A非B型肝炎12例と慢性B型肝炎9例を対象としてその肝生検標本を比較検討すると共に、成人例との相違点についても検討した。3) 成人慢性肝炎155例と小児慢性肝炎28例を対象として、H L A class I 及びII抗原並びにH B c 抗原に対する抗体を用いて、免疫組織学的手法を用いて検索し、炎症との関連性を検討した。

〔結果〕1) 慢性非A非B型肝炎では、門脈域の炎症細胞はびまん性または中心性に浸潤し、門脈周囲域の壊死炎症反応は軽度で、門脈域は円形に拡大するものが多かった。一方、慢性B型肝炎では、門脈域の炎症細胞は門脈域の辺縁部に浸潤し、門脈周囲域の壊死炎症反応が強く、門脈域は星状に拡大する傾向がみられた。この様な両者の差異は線維化が進行していない症例ほど著明であった。2) 小児の慢性肝炎では、肝細胞の水腫様変性がめだつが、壊死巣や炎症細胞浸潤は軽度で、全体に壊死炎症反応が弱い傾向がみられた。成人例にみられた非A非B型肝炎とB型肝炎との間の差異は認められなかった。3) H L A class I 抗原は壊死巣とは特に関連性が無くびまん性に肝細胞膜に発現されている症例と、piecemeal necrosis やspotty necrosis の病巣に一致して発現されている症例とがみられた。前者は非A非B型肝炎に多く、後者はB型肝炎に多くみられた。このH L A class I 抗原の発現は乳児例ではみられず、加齢とともに強くなる傾向がみられた。H L A class I 抗原の発現の分布とH B c 抗原の分布との間には相関性が無く、またH B c 抗原は肝細胞壊死巣とは無関係に観察された。H L A - D R 抗原についての検索では、陽性細胞をみることができなかった。

[考察及び結論] 成人慢性肝炎を線維化の進展度から分類し、非 A 非 B 型肝炎と B 型肝炎との壊死炎症反応を比較すると、両者の間にはある程度の差異が認められた。すなわち、非 A 非 B 型慢性肝炎では炎症が門脈域に限局する傾向がみられたのに対し、B 型肝炎では炎症が門脈域より小葉内へと進展する傾向が強く、この組織所見上の差異は、線維化の初期の症例で著明であった。このことは、非 A 非 B 型肝炎の症例の中には B 型肝炎と同様に piecemeal necrosis が生じ、線維化が進行する症例もあるが、多くの非 A 非 B 型肝炎例は壊死炎症反応が門脈域に限局する傾向が強く、線維化の進展が軽いことを表わしている。したがって、両型の肝炎に生じる壊死炎症反応自身には基本的な差異はないが、相対的に B 型肝炎より非 A 非 B 型肝炎の方が反応が軽く、線維化の進行する症例の頻度も低いことを示している。

小児慢性肝炎は成人と比較して炎症所見が軽く、非 A 非 B 型肝炎と B 型肝炎との差異は明らかではなかった。このことは小児期の免疫系の未発達なことと関連があるように思われた。事実、小児例でも年齢が増すに従って、壊死炎症反応が強くなる傾向がみられた。

肝細胞の H L A class I 抗原が、piecemeal necrosis や、spotty necrosis のごとくリンパ球の浸潤部位に一致して強く認められたことは、慢性肝炎の肝細胞壊死には免疫機構が強く関与しているとする仮説を支持する所見であった。この H L A class I 抗原と壊死巣との関係は B 型肝炎ではみられたが、非 A 非 B 型肝炎では両者の間に一定の傾向はみられなかった。したがって、非 A 非 B 型肝炎と B 型肝炎との壊死炎症反応では、異なった免疫機構が働いている可能性が推測された。

本研究の一部は、

第13回日本小児消化器病学会（1986, 熊本）

第4回大山小児肝臓病ワークショップ（1987, 大山）

第14回日本小児消化器病学会（1987, 東京）

第77回日本病理学会総会（1988, 札幌）

First Pan Pacific Congress of Pediatric Gastroenterology
and Nutrition(1987, Gold Coast, Australia)

第78回日本病理学会総会(1989, 京都)

第92回日本小児科学会総会（1989, 新潟）

第1回つくば肝臓病セミナー（1989, 筑波）

において発表した。

謝

辞

稿を終えるにあたり、御指導並びに御校閲を賜りました筑波大学臨床医学系小児科教授滝田 齊教授及び筑波大学基礎医学系教授小形岳三郎教授に深甚なる謝意を表します。また、終始御熱心なる御指導と御鞭撻を頂いた筑波大学臨床医学系永井庸次講師及び基礎医学系菅間 博助手、成人肝疾患の肝生検標本を御提供頂いた消化器内科グループ（主任 大菅俊明教授）、相川内科医院院長相川達也先生に感謝いたします。