

氏名(本籍)	新 健 治 (茨城県)
学位の種類	医学博士
学位記番号	博乙第607号
学位授与年月日	平成2年4月30日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	慢性肝炎の病理形態学的並びに免疫組織学的検討 (dissertation形式)
主査	筑波大学教授 医学博士 河野邦雄
副査	筑波大学教授 医学博士 岩崎洋治
副査	筑波大学教授 医学博士 大菅俊明
副査	筑波大学教授 医学博士 田村昇
副査	筑波大学教授 医学博士 中村恭一

論 文 の 要 旨

〈目的〉

慢性B型肝炎と慢性非A非B型肝炎との間には組織学上基本的な差異はないといわれている。まずこの問題を1)肝生検された多数の症例で、2)線維化の程度をもとに病期を分け、3)門脈域への細胞浸潤、限界膜の破壊、小葉内の炎症及び線維化の4項目を進行度に従って数値化(組織活動係数HAL)し、4)門脈域の拡大パターンを類型化することによって再検討を試みた。次に、免疫能が未熟で感染に対して成人とは異った病像を呈すると考えられる小児の慢性肝炎を検索し、成人のそれと比較した。更に、HLA(human leucocyte antigen)抗体を使って免疫組織化学的に染色し、慢性肝炎における肝細胞障害はウィルスの直接作用ではなく、細胞性免疫を介した免疫学的な機序によって起るとされるが、その成因について考察を加えた。

〈対象と方法〉

6ヶ月以上肝機能障害が持続し、肝生検により慢性肝炎または肝硬変と診断された成人264例と小児21例を対象とし、血中HBs抗原陽性もしくは血中HBc抗体強陽性の症例を慢性B型肝炎と診断し、これらのマーカーが陰性の症例を慢性非A非B型肝炎と診断した。これらの肝生検標本は、通常組織学的染色の他に、 β_2 -microglobulin, HLA-DR及びHBc抗原に対する抗体を用いて免疫組織染色を行った。

〈結果〉

成人の慢性非A非B型肝炎には、線維化の進行と共に、門脈域は円形に拡大し、びまん性に浸潤し

た炎症細胞が中心性に集まる傾向が認められた。慢性B型肝炎には、門脈域は星形に、炎症細胞は辺縁に拡がる傾向があるが、必ずしも線維化の進行と同調するものではなかった。小葉内の炎症所見は、線維化のどの段階においてもB型肝炎の方に強い傾向がみられた。

小児の慢性肝炎では、門脈域より小葉内の炎症が目立つことが特徴として挙げられるが、成人に比して組織学的活動性が低く、非A非B型肝炎とB型肝炎の間に明らかな差は認められなかった。

免疫組織化学的検索において、HLAclass I 抗原の発現は非A非B型肝炎の方に強いが、組織学的活動性との相関はなく、むしろB型肝炎の方に強い相関が認められ、抗原の発現も限界板の破壊や小葉内の壊死領域の周囲に強かった。HLA-DR 及び HBc 抗原が関与する所見は得られなかった。

〈考察と結論〉

組織学的に慢性非A非B型肝炎が門脈域に限局する傾向を有するのに対し、慢性B型肝炎は門脈域より小葉内へ拡がる傾向が強く、線維化が進行する頻度も高いことが示唆された。小児の慢性肝炎は成人と比較して炎症所見は軽いですが、年齢が増すにつれて壊死炎症反応も強くなる傾向があり、このことは小児期の免疫系の未発達なことと関連するものと思われた。HLAclass I 抗原と壊死巣との間の関係が、B型肝炎ではみられたが、非A非B型肝炎ではみられてない。このことは二つの慢性肝炎の間に、壊死炎症反応において異った免疫機構が働いている可能性が推測された。

審 査 の 要 旨

診断の確定した多数の慢性肝炎症例の生検標本を用いて、その組織像を、病期毎に数値化し類型化することによって詳細な分析を試み、従来病理組織学的に差がないとされた慢性B型肝炎と慢性非A非B型肝炎の病態の進行の違いを明らかにし、更に小児慢性肝炎との比較及び免疫組織化学的検索によって両肝炎の病因にも違いがあることを示した。以上の成果は慢性肝炎の予後の判定に大きな前進をもたらすものと期待できる。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。