

原 著

当院における C 型慢性肝炎長期観察例の自然歴
—病理組織学的検討による線維化の推移を中心に—

東京女子医科大学 消化器内科学教室 (主任: 林 直諒教授)

コジマハラノリコ イシグロ ノリコ ハシモト エツコ ハヤシ ナオアキ
小島原典子・石黒 典子・橋本 悦子・林 直諒

(受付 平成7年5月17日)

A Long-Term Study of Chronic Hepatitis C in
Tokyo Women's Medical College

Noriko KOJIMAHARA, Noriko ISHIGURO, Etsuko HASHIMOTO and Naoaki HAYASHI
Department of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical College

To clarify the changes of liver histology during the natural course of chronic hepatitis C, fibrosis index was analyzed in 36 patients with biopsy-proven chronic hepatitis C who underwent liver biopsies more than twice at more than 5-year intervals and were followed up for more than 5 years. The fibrosis index was based on the degree of liver fibrosis determined according to Ludwig.

The fibrosis index was 0.08 ± 0.12 in 19 patients under 50 years old and 0.16 ± 0.22 in 17 patients over 50. The progression of fibrosis was factor in the patients over 50, and was apparently accelerated after 50 years of age probably by lowered immunity or changes of certain cytokines. In the 14 patients followed up for more than 10 years, the fibrosis index was 0.05 for those under 50 years old and 0.13 for those over 50. Progression of fibrosis was delayed in patients under 50 years old followed up for more than 10 years, and it suggests that some predisposing factors differed from those of the patients with rapid progression.

The progression of fibrosis was considered to be an important factor determining response to interferon. It, therefore, seems important to investigate the relationship between the efficiency of interferon therapy and the progression of liver fibrosis.

緒 言

非 A 非 B 型肝炎と呼ばれていた肝炎は、ウイルスが想定されていたにも関わらず、1989年になってようやく C 型肝炎ウイルスの一部がクローニングされ、同時にリコンビナント蛋白 (C100) を用いて HCV 抗体アッセイ系が開発されたが、長期予後は明らかでない。

1986年に Hoofnagle¹⁾が初めて非 A 非 B 慢性肝炎にインターフェロン (IFN) 療法を行って以来、IFN は C 型慢性肝炎に対し抗ウイルス剤として有効性を認められている。一方、C 型肝炎の長

期にわたる自然経過を知ることは、治療の適応、正確な治療効果を判定する上でも極めて重要である。そこで、当院にて非 A 非 B 型肝炎として長期間未治療にて経過観察されていた症例のうち、後日保存血清にて第 2 世代抗体測定系にて陽性を示し、C 型肝炎と診断された症例の自然歴を検討した。本論文では、病理組織像の経時的変化、特に線維化を中心に Ludwig²⁾の慢性肝炎の新しい分類の一部を細分化したものを診断基準として検討した。

対象および方法

当院にて非 A 非 B 型肝炎として長期間未治療（但し、強力ミノファージェン C, グリチルリチン, 小柴胡湯による対症療法例は含む）にて経過観察されていた症例のうち、後日保存血清にて第 2 世代抗体陽性を示し、臨床的にも C 型慢性肝炎と診

断され、かつ、1972年1月から1992年12月までに5年以上の間隔で2回以上肝生検を施行した36症例を対象とした。また、HBs Ag 陽性例、自己免疫性肝炎の診断基準を満たす症例は除外した。表 1 に対象の性別、年齢、病理組織学的所見（線維化）の推移、その間隔(年)、輸血歴の有無を示す。

表 1 対象36例の内訳と病理組織学的肝線維化(Stage)の推移

症例	初回肝生検		線維化(Stage)の推移				観察期間 (年)	線維化指数	輸血歴
	性	年齢	Stage	10年		20年			
1m	24	II		II			5	0	+
2m	31	III			IV		8	0.125	+
3m	35	III					V 21	0.095	•
4m	35	VI	VI		III		9	-0.111	•
5 f	37	II				III	18	0	?
6 f	37	II			I		8	-0.125	?
7 f	38	II					18	0.056	+
8m	40	III			III		10	0	none
9m	41	III		VI			7	0.143	none
10m	41	III				II HCC	14	0.071	none
11m	42	III		IV			5	0.2	+
12 f	45	II			III		6	0.167	+
13m	46	II			V	HCC	10	0.3	•
14m	46	IV	IV	IV		IV	14	0	+
15m	46	II				IV IV	15	0.133	•
16 f	47	II			III		8	0.125	none
17m	47	III		III			5	0	•
18 f	48	III			V		7	0.286	+
19m	49	III		III			5	0	+
20m	50	I			V		6	0.667	none
21m	51	II	III	IV	IV	HCC	8	0.25	none
22m	51	III		IV	V		10	0.2	•
23m	52	IV			IV	HCC	8	0	+
24 f	52	IV			II		8	-0.25	none
25m	52	IV			V		8	0.125	+
26 f	52	II		III			5	0.2	+
27m	53	II		III			15	0.067	?
28m	53	IV		V		V	15	0.067	none
29 f	53	III			IV	HCC	8	0.125	none
30m	54	III			IV	HCC	7	0.143	none
31 f	54	II			IV		10	0.2	+
32m	55	II	III				V HCC 18	0.167	+
33m	56	IV				V	11	0.091	none
34m	57	IV			IV HCC		7	0	+
35 f	59	IV			IV HCC		6	0	+
36m	61	I			V		6	0.667	+
平均	46.9±8.6						9.5±4.21	0.10±0.18	

• : 鍼治療歴, 覚醒剤歴を有するもの,

HCC: hepatocellular carcinoma,

線維化進行指数: (最終肝生検の Stage-初回肝生検の Stage)/観察期間(年)。但し、観察期間は、線維化の推移のみで、HCC は含まない。

表2 病理組織学的診断基準(Ludwig²⁾の診断基準の肝線維化(Stage)の一部を細分化)

Grade of inflammatory activity			Stage/degree of fibrosis		
Grade	Lobular	Portal	Ludwig の Stage		著者らの Stage
			Stage	Degree of fibrosis	
0	None or minimal	None	1	No fibrosis or fibrosis confined to enlarged portal tracts	I
1	Portal inflammation (CPH)	Inflammation but no necrosis	2	Periportal fibrosis or portal-to-portal septa but intact architecture	〈ごく軽度のもの； 中等度以上のもの；
2	Mild limiting plate necrosis(mild CAH)	Focal necrosis or acidophilic bodies	3	Septal fibrosis with architectural distortion; no obvious cirrhosis	
3	Moderate limiting plate necrosis(moderate CAH)	Severe focal cell damage	4	Probable or define cirrhosis	III
4	Severe limiting plate necrosis(severe CAH)	Damage includes bridging necrosis			IV
					V

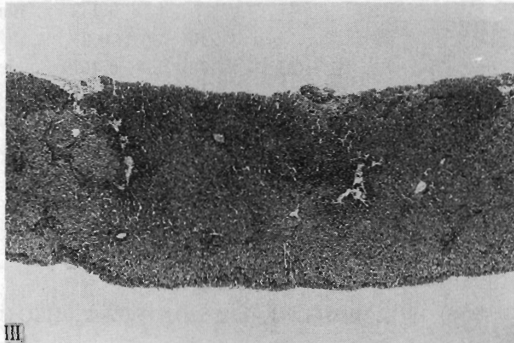
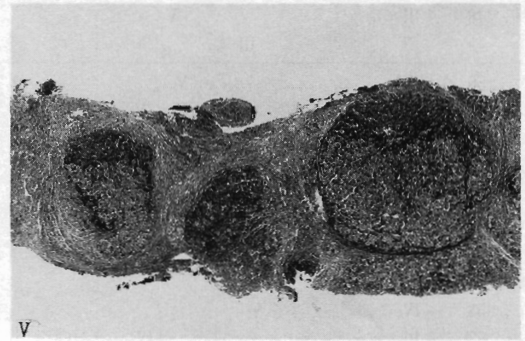
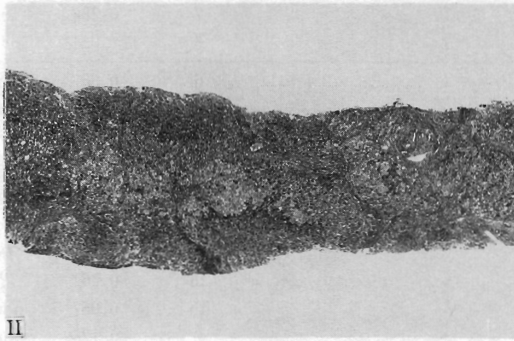
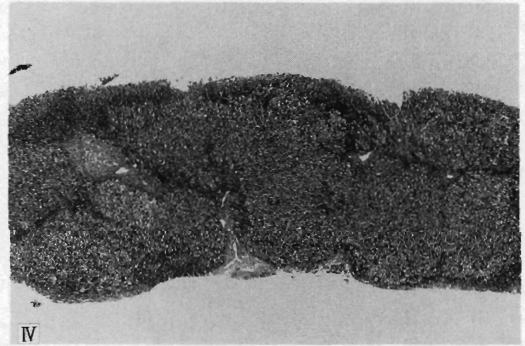
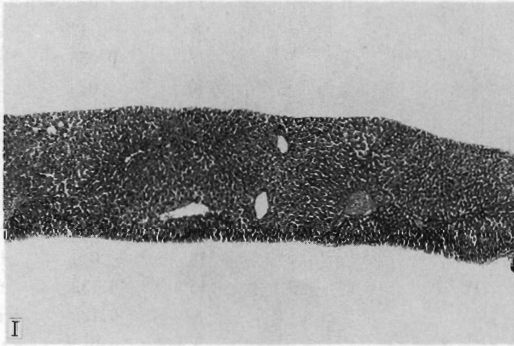


図1 著者らの線維化の分類の典型的病理組織像 (Mallory 染色, ×10)

I : 線維化を認めないもの, II : ごく軽度門脈周囲線維化を認めるもの, III : 中等度以上門脈周囲線維化を認めるもの, IV : 帯状線維化, V : 肝硬変。

また、線維化の進行した Stage を間隔 (年) で除した値を線維化進行指数とし、病変進行の指標とした。

針生検は、インフォームドコンセントをとって施行された。採取された肝組織は、ホルマリン固定後、4 μ m の連続切片とし、hematoxylin-eosin 染色のほか、Mallory, 鍍銀, 鉄, Victolia blue 染色を施行した。病理組織学的所見は、Ludwig の慢性肝炎の診断基準 (表 2) のうち線維化 (Stage) に基づき検討した。Stage 1 は線維化のないもの、Stage 2 は門脈周囲に線維化を認めるもの、Stage 3 は帯状線維化を認めるが小葉構築は保たれているもの、Stage 4 は肝硬変である。今回、Stage 2 の門脈周囲線維化に相当する症例が多く、線維化の程度をごく軽度のものと中等度以上のものの二つに大別し、線維化の進行をより反映するものとした。著者らの Stage I~V の 5 段階の典型的病理組織所見を図 1 に示す。

対象は男性 25 例、女性 11 例で、年齢は 24 歳から 61 歳 (平均 46.9 ± 8.6 歳)、50 歳未満 19 例、50 歳以上 17 例であった。平均観察期間は 9.5 ± 4.2 年で、線維化進行指数の平均は 0.10 ± 0.18 であった。また、明らかな輸血歴を有するものは 16 例 (44%) であり、鍼治療歴、覚醒剤歴を有するものを合わせると 22 例 (61%) に及んだ。

初回肝生検を施行した年齢順に並べると表 1 のごとく、50 歳を超えると線維化の進行が加速する傾向が認められたため、50 歳未満 (50 歳未満群) と 50 歳以上 (50 歳以上群) の 2 群に分け、線維化の自然経過を比較検討した。

結果は平均値 \pm 標準偏差で示し、有意差検定は Student-t test にて 5% を棄却率とした。

結 果

図 2 に 50 歳未満群 19 例の病理組織学的所見 (線維化) の加齢による推移を示す。内訳は男性 13 例、女性 6 例で、平均観察期間は 10.2 ± 5.0 年であった。初回肝生検における線維化の Stage は、I は 0 例、II は 8 例、III は 9 例、IV は 2 例、と II・III が多かった。

Stage が小さくなったものを改善、変わらないものを不変、大きくなったものを増悪とし、線維

化進行指数の比較を表 3 に示す。改善例は 4 例 (21%) のみで、Stage II から I が 2 例、Stage III から II が 1 例、Stage IV から III が 1 例で、不変と増悪は 32%、47% と大差はなかった。また、Stage V まで進行したのは 2 例のみで、線維化進行指数の平均は 0.08 ± 0.12 と進行は緩徐であった。

それに対し、50 歳以上群 17 例は、男性 12 例、女性 5 例、平均観察期間は 9.2 ± 3.7 年、初回肝生検では、I は 2 例、II は 5 例、III は 3 例、IV は 7 例と既に進行している例が多い。改善例は Stage IV から II の 1 例のみで、3 例 (18%) が不変、13 例 (76%) が増悪し、平均線維化進行指数は 0.16 ± 0.22 であった (図 3)。2 群間で線維化進行指数の差に有意差は認めなかったが、50 歳以上群で観察期間が短いにも関わらず大きい値を示したことより進行傾向の差は顕著と思われた。

10 年以上経過を観察しえた 14 例では、50 歳未満群 8 例、50 歳以上群 6 例で、線維化進行指数はそれぞれ 0.05、0.13 と 50 歳以上群で高い (表 4)。しかし、50 歳未満群で 10 年以上経過している例では線維化の進行はかえって遅かった。

表 5 に肝癌を含めた自然経過を示す。当院では対象 36 例中、病理組織学的に治癒に至った症例はなく、慢性肝炎 (不変) 53%、肝硬変進行例 22%、肝癌合併例 25% であった。50 歳未満群では、肝癌、肝硬変に進行したのはそれぞれ 2 例のみで、78% が慢性肝炎にとどまっていたのに対し、50 歳以上群では、6 例 (35%) が肝硬変、7 例 (41%) が肝癌に進行した。

考 察

C 型慢性肝炎の病理組織分類としては、犬山分類³⁾が一般的であり、chronic persistent hepatitis (CPH) と chronic active hepatitis (CAH) に分類され、更にヨーロッパ分類⁴⁾では、CAH は削り取りの壊死の有無によって 2A と 2B に分けられる。しかし、客観性に乏しく診断医により分類が異なることも多い。また、Knodell らの HAI score⁵⁾も、多項目の程度分類の和で評価されるため、最終的な score が必ずしも病態を反映しないことが指摘されていた。このため、組織診断に客観性を持たせ、炎症活動性と線維化の程度により

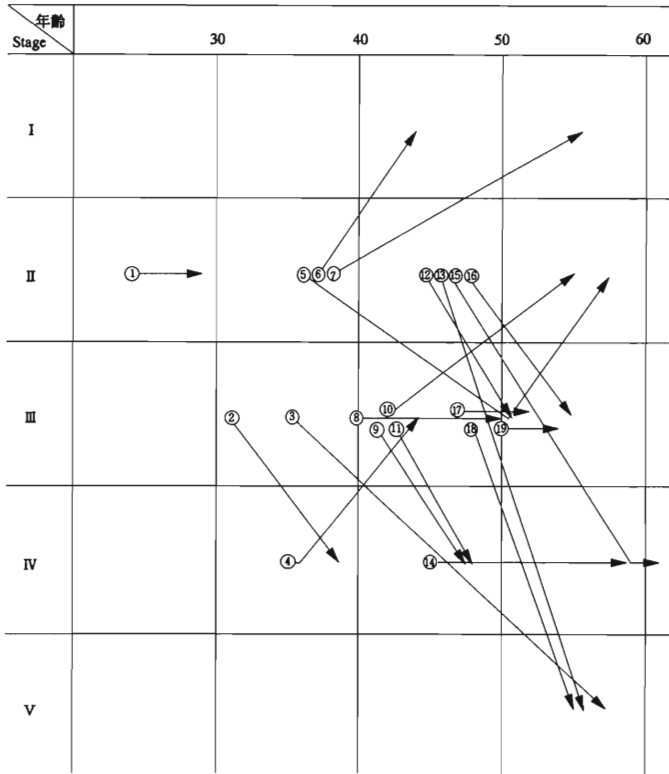


図2 50歳未満群における病理組織学的肝線維化 (Stage) の加齢による推移

表3 50歳未満群, 50歳以上群における病理組織学的肝線維化(Stage)の推移と線維化進行指数

進行	年齢	50歳未満群	50歳以上群	合計
		線維化の推移	線維化の推移	
改善	II→I	2		5 (14%)
	III→II	1	IV→II 1	
	IV→III	1		
不変	II→II	2		9 (25%)
	III→III	3	IV→IV 3	
	IV→IV	1		
		6 (32%)	3 (18%)	
増悪	II→III	2	I→V 2	22 (61%)
	II→IV	1	II→III 2	
	II→V	1	II→IV 2	
	III→IV	3	II→V 1	
	III→V	2	III→IV 2	
		9 (47%)	13 (76%)	
			III→V 1	
		IV→V 3		
線維化進行 指数の平均		0.08±0.12	0.16±0.22	
		NS		

NS: 有意差なし.

評価するために新しい分類が提唱されたわけである⁶⁾⁷⁾。門脈周囲線維化は、削り取り壊死や小葉内の炎症ともよく相関すると言われており⁸⁾、今回は、線維化の程度に着目した。また、線維化の進行をより反映させるために、表2のStage 2を門脈周囲線維化の程度で二つに分ける5段階の分類を試みた。

一般に、C型肝炎の自然経過での病理組織学的所見の推移は、改善例は少なく、90%以上が不変または増悪であるといわれている⁹⁾。Yousufら¹⁰⁾は、ヨーロッパ分類により、CPHでは不変と増悪が同数であり、CAHでは増悪例が多いことを示した。我々の症例ではこれに比し、不変・増悪例が少ないが、36例中24例がIFN療法の適応を決めるために肝生検を施行されており、臨床症状、血液生化学検査、腹部超音波検査により明らかに肝硬変・肝癌が疑われる症例は、予め除外されているためと考えられる。

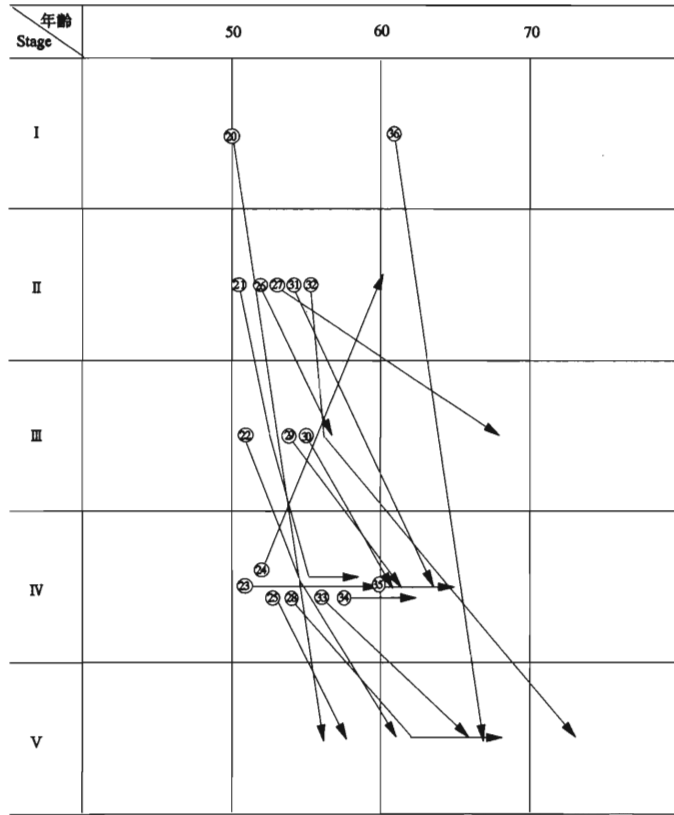


図3 50歳以上群における病理組織学的肝線維化 (Stage) の加齢による推移

表4 10年以上長期経過観察例の線維化進行指数

観察期間	年齢		合計
	50歳未満群	50歳以上群	
5～10年	11例 -0.12 ± 0.21	11例 0.18 ± 0.28	22例
	NS		NS
10年以上	8例 -0.05 ± 0.12	6例 0.13 ± 0.06	
	NS		

NS：有意差なし。

表5 C型慢性肝炎から肝硬変，肝癌進行例の検討

	50歳未満群	50歳以上群	合計
慢性肝炎	15(78%)	4(24%)	19(53%)
肝硬変	2(11%)	6(35%)	8(22%)
肝癌	2(11%)	7(41%)	9(25%)

当院の対象は全体の自然経過の傾向を検討するには不変・増悪が過小評価されているため不適と

考えられるが、年齢で分類することにより興味深い結果を得た。Ludwigの慢性肝炎の新しい分類を一部細分化し、病理組織学的に線維化の推移を検討すると、50歳未満群では、進行は比較的緩徐でも軽快も認めるが、50歳以上群では急速に進行することを示した。

矢野ら¹¹⁾の結果でも、C型慢性肝炎病初期の病理組織学的増悪は緩徐で、ある時期より急速に進行するとあり、当院の成績と同様であった。また、50歳から進行が加速されるのは、老化による免疫力の低下、或いは線維化の進行を抑制する何らかの因子の低下¹²⁾と関連があることが推定される。また、10年以上経過を観察しえた症例の線維化進行指数は50歳以上群で高いが、50歳未満群で10年以上経過している例では線維化の進行はかえって遅く、短期間でも急速に進行する群とは何らかの背景因子が異なると考えられる。今後、RNA量、

HCV サブタイプ等につき検討が必要である。

我が国は、B型、C型肝炎が多く、それには我が国特有の歴史的事情、すなわち、30～40年前の輸血・注射の多用、消毒の不徹底、覚醒剤・入れ墨・鍼の増加に負うところが大きいと言われていた¹³⁾。C型慢性肝炎は、自覚症状に乏しく検診などで偶然に発見されることが多いわけだが、多くの患者が急速に線維化が起こる時期に至っている可能性が高い。

1992年1月、我が国においてIFNが保険適応になって以来、この抗ウイルス作用により修飾され多くのC型慢性肝炎の自然経過は追えなくなっている。また、有効率は30%以下であり、投与計画など課題も多く残されている。IFN療法の治療効果の予測因子としてHCV-RNA量¹⁴⁾・サブタイプ¹⁵⁾が重要であるが、肝組織病変の進行度、特に、線維化の程度との関連を指摘する報告も多い¹⁶⁾¹⁷⁾。加齢によりある時点から肝線維化が加速されることを考慮すると、免疫、生化学的手法を用いてIFN療法の有効性と線維化の進行の程度を検討することは重要であると考えられた。

結 論

1) IFN療法施行前に5年以上の間隔で肝生検を施行したC型慢性肝炎患者36例を対象とし、その年齢による線維化の推移を病理組織学的に比較検討した。

2) 50歳未満群の線維化進行指数は0.08に対し、50歳以上群では0.16と高い。C型慢性肝炎の自然歴においては、50歳より肝線維化が急速に進行することが明らかとなった。

3) 10年以上経過を観察した14例の線維化進行指数は、50歳未満群0.05、50歳以上群0.13で、50歳以上群で高い。50歳未満群で10年以上経過している例では線維化の進行はかえって遅く、短期間でも急速に進行する群とは何らかの背景因子が異なると考えられた。

4) 今後、IFN療法の有効性と肝線維化の進行の程度の関連を免疫、生化学的に検討することは重要であると考えられた。

文 献

- 1) Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB et al: Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. *N Engl J Med* 315: 1575-1578, 1986
- 2) Ludwig J: The nomenclature of chronic active hepatitis: An obituary. *Gastroenterology* 105: 274-278, 1993
- 3) 犬山シンポジウム記録刊行会編: 第11回犬山シンポジウム記録 慢性肝炎の新しい診断基準 (付) 肝硬変の分類. 中外医学社, 東京 (1969)
- 4) DeGroot J, Desmet VJ, Gedick P et al: A classification of chronic hepatitis. *Lancet* ii: 914, 1977
- 5) Knodell RG, Ishak KG, Black WC et al: Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1: 431-435, 1981
- 6) Desmet VS, Gerber M, Hoofnagle JH et al: Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 19: 1513-1520, 1994
- 7) 犬山シンポジウム記録刊行会編: 第18回犬山シンポジウム記録 慢性肝炎の新しい肝組織診断基準. pp38-42, 中外医学社, 東京 (1994)
- 8) 熊谷直樹, 倉持 茂: C型慢性肝炎の病理組織学的所見とIFN療法に対する反応性と関係について. *日臨* 52: 85-89, 1994
- 9) Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E et al: Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: Analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 12: 671-675, 1990
- 10) Yousuf M, Nakano Y, Tanaka E et al: Persistence of viremia in patients with type-C hepatitis during long-term follow-up. *Scand J Gastroenterol* 27: 812-816, 1992
- 11) 矢野右人, 井上長三: C型肝炎をめぐる諸問題 自然経過—B型肝炎との対比—慢性肝炎・肝硬変. *肝胆膵* 24: 67-71, 1992
- 12) 村脇義和, 孝田雅彦, 川崎寛中: 肝線維化とサイトカイン 細胞外マトリックスの分解. *Mol Med* 31: 190-198, 1994
- 13) 清澤研道: C型肝炎の疫学, 感染経路, 自然経過—日本の統計を中心に—. *臨成人病* 24: 695-700, 1994
- 14) Lau JYN, Davis GL, Kniffen J et al: Significance of serum hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. *Lancet* 341: 1501-1504, 1993
- 15) Kanai K, Kato M, Okamoto H et al: HCV

genotype in chronic hepatitis C and response to interferon. *Lancet* 339 : 1543, 1992

- 16) Uchida T, Taira M, Shikata T et al: Histological difference of livers of patients with chronic hepatitis C between complete respon-

ders and non-responders to interferon therapy. *Acta Pathol Jpn* 43 : 230-236, 1993

- 17) 高橋美智子, 山田剛太郎, 土井俊彦ほか: 非 A 非 B 型慢性肝炎に対するインターフェロン療法時の肝組織所見からの検討. *肝臓* 33 : 1-7, 1992