



## Various scoring systems evaluating histologic features of chronic hepatitis C treated with interferon

猪川, 弘嗣

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2003-10-08

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙2713

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2002713>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。

【 159 】

氏 名・(本 籍) 猪川 弘嗣 (愛媛県)

博士の専攻分野の名称 博士(医学)

学 位 記 番 号 博ろ第1890号

学位授与の 要 件 学位規則第4条第2項該当

学位授与の 日 付 平成15年10月8日

【 学位論文題目 】

Various Scoring Systems Evaluating Histologic Features  
of Chronic Hepatitis C Treated With Interferon

(C型慢性肝炎のインターフェロン療法における  
組織像の各種スコア法の評価)

審 査 委 員

主 査 教 授 横崎 宏

教 授 前田 盛

教 授 堀田 博

近年、慢性肝炎の組織像を数値化する診断スコアーシステムが相次いで考案されてきている。しかし、先進国で最も深刻な慢性肝炎であるC型慢性肝炎の評価のためには、どのスコアーシステムが最も有効であるかという点に関しての考案は未だなされていない。そこで申請者は、インターフェロン療法を受けたC型慢性肝炎患者の治療前後の肝生検組織像を、下記の3通りのスコアーシステムを用いて数値化し、どのスコアーシステムがC型慢性肝炎インターフェロン治療の際に最も有効であるかを検討した。

検討したスコアーシステムは、(1) 現在最も普及している Histological Activity Index (以下 HAI スコア) (2) HAI スコアから派生した modified HAI スコア (3) 簡略化したスコアーシステムである Scheuer スコアの3システムである。いずれのスコアーシステムも、炎症の程度を表す grade と線維化の程度を表す stage から成っている。スコアーシステムの評価の基準は、(1)インターフェロン療法著効例において、治療後の組織像の改善をスコアで表現できるか、(2)治療前の組織像のスコアからインターフェロン治療の効果予測ができるか、の2点とした。

他の肝障害因子を有さないC型慢性肝炎患者47人にインターフェロン $\alpha$ を6ヶ月間投与した。この内1名は治療後の肝生検組織が小さかったため検討から除外し、46人（男性29人、女性17人）の治療前後の肝生検組織像を検討した。46人のうち15人が著効例、24人が有効例、7人が無効例であった。

インターフェロン治療前後のスコアの変化に関しては、有効例および無効例ではいずれのスコアーシステムでも grade、stage 共に有意な変化を認めなかった。著効例においては、grade はいずれのスコアーシステムでも有意に減少した。著効例の stage は、HAI スコアでは有意な変化は認められなかったが、modified HAI スコアでは有意に減少し、Scheuer スコアでは有意差は認められないが減少する傾向にあった。

stage スコアにおける Modified HAI、Scheuer 分類と HAI の本質的な差異は、前2者が portal-central(P-C) bridging fibrosis を portal-portal(P-P) bridging fibrosis より高いスコアとしているのに対し、後者では P-C bridging fibrosis と P-P bridging fibrosis を区別していない点にある。インターフェロン治療により P-C bridging fibrosis が改善されたような微細な、しかし重要な変化を、前2者ではスコアの上で表現されているが、後者では表現されていない。

次に、インターフェロン治療の効果予測に関しては、どのスコアーシステムのいかなる項目においても著効例の予測はできなかった。近年の研究により、インターフェロンが著効ではなくとも有効例では、無効例および非治療例に比

して予後が改善されることが明らかになりつつある。そこで、(著効または有効) 例を予測できないか検討した。3つの全てのスコアーシステムにおいて、 piecemeal necrosis に関する項目は(著効または有効) 例を予測するのに有用であった。この項目の有用性に関して3つのシステムの間に差は無かった。線維化の程度を表す stage スコアの(著効または有効) 例予測の有用性に関しては、3つのシステム間で差が認められた。Scheuer スコアの stage が最も有用であり、次に modified HAI の stage が有用であり、HAI の stage が最も予測に適さなかった。HAI の stage が最も適さなかったのは、P-C bridging fibrosis と P-P bridging fibrosis を区別していないためと考えられた。Scheuer の stage スコア-3点をカットオフ値とすると、true-positive rate 0.57、false-positive rate 0.15 で無効例を予測できた。Scheuer スコアは modified HAI や HAI スコアに比して単純であるが、インターフェロン治療の効果予測において十分有用であると考えられた。

以上の研究結果より、(1) 日常的な臨床の場におけるC型慢性肝炎のインターフェロン治療には、単純であるが組織像の変化の表現においても治療効果予測においても十分有用な Scheuer スコアを用いる、(2) C型慢性肝炎のインターフェロン治療における肝組織像の評価を目的とした臨床研究では、炎症像の微細な変化まで表現できる modified HAI の grade と、線維化の微細な変化を表現する点では modified HAI より劣っているが治療効果予測に優れている Scheuer スコアの stage とを組み合わせたスコアを用いる、の2点がC型慢性肝炎組織像の数値化に有用であると結論付けられた。

| 論文審査の結果の要旨 |  |         |          |
|------------|--|---------|----------|
| 受付番号       | 乙 第1892号   | 氏名      | 猪川 弘嗣    |
| 論文題目       | Various Scoring Systems Evaluating Histologic Features<br>of Chronic Hepatitis C Treated With Interferon<br>C型慢性肝炎のインターフェロン療法における組織像の<br>各種スコア法の評価 |         |          |
| 審査委員       | 主査 橋野 元  | 副査 朝田 盛 | 副査 佐藤 田博 |
| 審査終了日      | 平成15年9月16日   |         |          |

(要旨は1,000字～2,000字程度)

近年、慢性肝炎の組織像を数値化するスコアシステムが相次いで考案されてきている。しかし、最も深刻な慢性肝炎であるC型慢性肝炎の評価のためには、どのスコアシステムが最適であるかという点に関しての考査は未だなされていない。そこで申請者は、インターフェロン療法を受けたC型慢性肝炎患者46人（男性29人、女性17人）の治療前後の肝生検組織像を、下記の3通りのスコアシステムで数値化し、どのシステムがC型慢性肝炎インターフェロン療法に最も適しているかを検討した。

検討したスコアシステムは、（1）最も普及している Histological Activity Index（以下 HAI スコア）（2）HAI スコアから派生した modified HAI スコア（3）単純なスコアシステムである Scheuer スコアの3システムである。評価の基準は、（1）インターフェロン著効例の組織像の改善をスコアに表現できるか、（2）治療前のスコアからインターフェロンの効果予測ができるか、の2点とした。対象となった46人のうち15人が著効、24人が有効、7人が無効であった。

治療前後のスコアの変化に関しては、有効例および無効例ではいずれのスコアシステムでも、炎症の程度を表す grade、線維化の程度を表す stage 共に変化を認めなかった。一方、著効例においては、grade はいずれのスコアシステムでも有意に減少し、stage は、modified HAI スコアで有意に減少し Scheuer スコアでは有意ではないものの減少傾向にあったが、HAI スコアでは変化を認めなかった。

Modified HAI および Scheuer スコアと HAI の stage スコアの本質的な違いは、前2者が portal-central(P-C) bridging fibrosis を portal-portal(P-P) bridging fibrosis より高いスコアとしているのに対し、HAI では P-C と P-P を区別していない点にある。インターフェロン治療により P-C bridging fibrosis が改善されたような微細な、しかし重要な変化を、前2者ではスコア上に表現できるが、HAI では表現されない。

次に、治療効果の予測に関しては、3システムのどの項目からも著効例の予測はできなかった。近年の研究により、インターフェロンが著効でなくとも有効例では、無効例および非治療例に比して予後が改善されることが明らかになりつつある。そこで、（著効または有効）例を予測できないか検討した。全てのスコアシステムにおいて、piecemeal necrosis に関する項目は（著効または有効）例を予測するのに有用であった。この項目の有用性に関して3システム

間に差は無かった。stage スコアの（著効または有効）例予測の有用性に関しては、3 システム間で差が認められた。Scheuer スコアの stage が最も有用であり、次が modified HAI で、HAI が最も予測に適さなかった。HAI の stage が最も適さなかったのは、P-C bridging fibrosis と P-P bridging fibrosis を区別していないためと考えられた。Scheuer の stage スコア 3 点をカットオフ値とすると、true-positive rate 0.57、false-positive rate 0.15 で無効例の予測ができた。Scheuer スコアは modified HAI や HAI に比して単純であるが、インターフェロン治療の効果予測において十分有用であると考えられた。

本研究は従来ほとんど行われていなかった C 型慢性肝炎組織像を数値化するスコアシステムのインターフェロン治療効果予測の観点から評価し、(1) 日常的な臨床における C 型慢性肝炎のインターフェロン治療には、単純でしかも組織像の変化の表現と治療効果予測に十分有用な Scheuer スコアを用い、(2) C 型慢性肝炎のインターフェロン治療における組織像の評価に関しては、炎症像の微細な変化まで表現できる modified HAI の grade と、線維化の微細な変化を表現する点では modified HAI に劣っているが治療効果予測に優れている Scheuer スコアの stage を組み合わせたシステムを用いる事が最も適していることを見出し、C 型肝炎治療のための重要な指針を提示したものとして臨床病理学的に重要な価値ある集積であると認める。よって本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。