

Title	C型肝炎ウイルスジェノタイプと血中ウイルス量よりみたC型慢性肝病変進展とインターフェロン治療効果に関する検討
Author(s)	三田, 英治
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/39307
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏 名	三 田 英 治
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 1 5 6 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 6 年 1 0 月 5 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 名	C 型 肝 炎 ウ イ ル ス ジェノタイプと血中ウイルス量よりみた C 型慢性 肝 病 変 進 展 と インターフェロン治療効果に関する検討
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 鎌 田 武 信 (副査) 教 授 松 沢 佑 次 教 授 山 西 弘 一

論 文 内 容 の 要 旨

[目 的]

C型肝炎ウイルス (HCV) は変異に富むウイルスであり、アミノ酸配列の相同性よりいくつかのジェノタイプに分類される。異なるジェノタイプ間では RNA ポリメラーゼなどのアミノ酸配列も異なり、そのためウイルス増殖、ひいては病態にも差を生じると考えられる。そこで今回、血中ウイルス量を増殖の指標として、C型肝炎病変の進展とインターフェロン治療効果にジェノタイプが及ぼす影響を検討した。

[方 法]

- (1) 対象：HCV 抗体陽性かつ HCV RNA 陽性の C 型慢性肝疾患患者 148 例を対象とした。内訳は慢性持続性肝炎 (CPH) 30 例、慢性活動性肝炎 (CAH) 43 例、肝硬変 (LC) 40 例、肝癌 (HCC) 35 例である。うち慢性肝炎患者 53 例に対してはインターフェロン治療を行った。すなわち天然型インターフェロン α を 2 週間連日投与の後、週 3 回を 24 週間投与した。1 回の投与量は 26 例が 300 万単位、27 例 600 万単位である。治療効果は、血中の ALT 値の変動によって、長期有効群・短期有効群・無効群の 3 群に分類した。
- (2) HCV ジェノタイプの決定：患者血清より核酸分画を抽出したのちジェノタイプ特異的なプライマーを用いて RT-PCR を行い、増幅産物の長さの違いをもってジェノタイプを決定した。すなわちアガロースゲル上で II 型由来の増幅産物は 144bp、III 型は 174bp、IV 型は 123bp のバンドとして認められた。
- (3) HCV RNA 量の測定：5'-非翻訳領域は異なるジェノタイプ間でも塩基配列が保存されている。まず 5'-非翻訳領域を含む 807bp をクローニングし、点変異導入法によって増幅予定領域の中に EcoRI 切断部位をつくった。in vitro で転写した変異 RNA をコンペティターとして患者血清から抽出した核酸成分とともに増幅し、PCR 産物を EcoRI で切断した。その結果アガロースゲル上で血清由来のシグナルは 306bp の産物として認められるが、コンペティター由来のシグナルは 198bp と 108bp の 2 つに分かれて観察した。両シグナルが一致する濃度をもって血中の HCV RNA 量とし、血清 1ml 中の RNA 量を常用対数変換したものを RNA titer と表示した。

[成績]

- (1) C型慢性肝疾患患者148例のジェノタイプの検討では、Ⅱ型がCPHで30例中23例(76.7%)、CAHで43例中34例(79.1%)、LCで40例中29例(72.5%)、HCCで35例中30例(85.7%)と全体の約80%を占め、各病型で有意な差はなかった。他のジェノタイプについても同様に差を認めなかった。
- (2) これら148例のHCV RNA titerを測定したところ、CAHのtiter (8.0 ± 0.8)はCPHのtiter (7.0 ± 1.0) ($p < 0.001$)、LCのtiter (7.6 ± 0.8) ($p < 0.05$)やHCCのtiter (7.7 ± 0.8) ($p < 0.05$)に比し有意に高値であった。また、LCのtiterとHCCのtiterはCPHのtiterに対して有意に($p < 0.05$, $p < 0.01$)高値であった。
- (3) Ⅱ型とⅢ型のHCV RNA titerを各病型で比較すると、CPHで 7.2 ± 1.0 vs. 6.7 ± 0.8 CAHで 8.1 ± 0.7 vs. 7.8 ± 1.0 、LCで 7.7 ± 0.8 vs. 7.8 ± 0.7 、HCCで 7.7 ± 0.8 vs. 7.8 ± 0.5 と両ジェノタイプ間で差を認めなかった。
- (4) インターフェロン治療を行った53例では、12例(22.6%)が長期有効群、18例(34.0%)が短期有効群、12例(43.4%)が無効群であった。ジェノタイプ別に治療成績を検討するとⅡ型では43例中4例(9.3%)、Ⅲ型では5例中4例(80.0%)、Ⅳ型では3例中2例(66.7%)が長期有効群で、Ⅲ型の長期有効率はⅡ型の長期有効率に比べ有意に($p < 0.05$)高値であった。
- (5) これら53例のHCV RNA titerを検討したが、Ⅱ型とⅢ型との間には有意な差を認めなかった。インターフェロン治療効果との関係を検討したところ、Ⅱ型の場合titerが7.5以下のウイルス量の少ない4症例だけが長期有効群に属していた。またインターフェロン投与終了時と終了6ヶ月後にHCV RNAが陰性化した症例は長期有効群の中でもウイルス量の低い3症例だけであった。一方、Ⅲ型の場合titerが9.0、8.0といった高い症例も長期有効群に属していた。多変量解析による検討でもジェノタイプが最もインターフェロン治療効果を的確に予測できる因子であった。

[総括]

C型慢性肝病変の進展は異なるジェノタイプ間で差はなかった。一方、インターフェロン α での治療効果をジェノタイプ別に検討するとⅢ型はⅡ型に比し有効性が高く、ジェノタイプに関係する因子がインターフェロン治療効果を規定しているものと考えられた。インターフェロン治療で約17%の症例でHCVが排除されていたが、副作用を考慮するとその適応は慎重に決定される必要がある。これらの治療効果予測因子がその決定に有用であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

C型肝炎ウイルスは塩基配列の相同性によって、いくつかのジェノタイプに分類できることが知られていたが、その意義は不明であった。今回の検討で、インターフェロン治療によってジェノタイプⅢ型・Ⅳ型では半数以上の症例でC型肝炎ウイルスが血中から排除されていたが、ジェノタイプⅡ型では1割にも満たず、ウイルス量の少ない症例に限られていた。一方、C型慢性肝病変進展に対するジェノタイプの意義は、インターフェロン治療効果において認められた程の顕著な差はなかった。このことより、ジェノタイプⅡ型患者でもウイルス量の少ない症例やジェノタイプⅢ型患者については、肝癌へ進行するリスクを平均的な確率でおっているが、インターフェロン治療によってウイルスが排除される可能性が高いため、より積極的に治療をおすすめしていく必要性が明らかとなった。

本研究はC型慢性肝疾患患者におけるジェノタイプのもつ意味を解明し、特にインターフェロン治療効果予測因子としてのジェノタイプとウイルス量の有効性を明かにした点で独創的であり、学位に値すると判断する。