



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	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39307
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていない ため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利 用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文につい てをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

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 10 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
(主査)	
論 文 審 査 委 員	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しすすめ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の意味を解明し、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。