The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Changes in Serum Fibrogenesis Markers During Interferon Therapy for Chronic Hepatitis Type C
Author(s)	石橋, 一伸
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41193
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

【 83 】

氏　　名	石橋一伸（いしばし かずのぶ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　14207　号
学位授与年月日	平成10年12月4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	Changes in Serum Fibrogenesis Markers During Interferon Therapy for Chronic Hepatitis Type C （C型慢性肝炎インターフェロン療法による血清肝線維化マーカーの変動）
論文審査委員	（主査） 教授 堀　正二 （副査） 教授 門田 守人　教授 林　紀夫

論文内容の要旨

【目　的】

C型慢性肝炎に対するインターフェロン（IFN）療法によりその約30-40%に血中HCV-RNA持続消失及び肝機能持続正常化が認められるが，IFN療法による肝線維化マーカーの変動についての知見は少ない。一方，近年血清N-terminal peptide of type III procollagen（PIIINP），7S domain of type IV collagen（IV7S），hyaluronate（HA）が肝の線維化を反映するマーカーとして着目されている。そこで本研究は，肝組織所見と血清肝線維化マーカー値との関連を検討するとともに，C型慢性肝炎に対するIFN療法によるこれらマーカーの変動を解析し，肝病態把握における血清肝線維化マーカー測定の意義を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

1．対象は，血清HCV抗体陽性かつRT-PCR法により血清HCV-RNA陽性のC型慢性肝炎患者121例である。

2．全例に肝生検をIFN療法前1ケ月以内に施行した。肝組織所見は，ヨーロッパ分類により分類し，それぞれ慢性持続性肝炎（CPH）29例，弱い活動性を呈す慢性活動性肝炎2A（CAH2A）61例，強い活動性を呈す慢性活動性肝炎2B（CAH2B）31例であった。また，組織所見はKnodell等のhistology activity index（HAI）に基づき門脈域周囲の壊死，小葉内炎症，門脈域炎症，線維化の4項目に分けてスコア化し評価した。

3．IFN療法はnatural IFNαを用い，1回600万単位を2週間連日投与後22週間週3回間欠投与した。また，IFN療法治療効果は以下の3群に分けた。1）持続有効群(CR-S)：IFN療法終了時に血清ALTが正常化かつ血清HCV-RNAが陰性化し，投与終了後24週間持続した群，2）一過性有効群（CR-R）：IFN療法終了時に血清ALTが正常化かつ血清HCV-RNAが陰性化したが，投与終了後24週において血清ALTが異常値かつ血清HCV-RNAが陽性化した群，3）無効群（NR）：IFN療法終了時血清ALTが異常値かつ血清HCV-RNAが陽性であった群。

4．血清肝線維化マーカーはN-terminal peptide of type III procollagen(PIIINP)，7S domain of type IV collagen（IV7S），hyaluronate（HA）を早朝空腹時に測定した。測定は，IFN療法前，治療開始後3ケ月，投与終了時，投与

終了後3ケ月，投与終了後6ケ月に行い，IFN療法によるこれらマーカーの変動を検討した。

【結　果】

1．IFN療法前の血清肝線維化マーカー値と肝組織所見との関連について

血清肝線維化マーカー値とIFN療法前肝組織所見（HAI）との関連を検討すると，各マーカー値と門脈域周囲の壊死，小葉内炎症，線維化との間に有意な相関が見られた。また，血清肝線維化マーカー値と肝病変との関連を検討すると，肝病変の進展に伴い肝線維化マーカー値は上昇し，特にCAH2Bにおける各血清線維化マーカー値は，CPH，CAH2Aに比し有意に高値であった。

2．IFN療法前の血清肝線維化マーカー値と血清ALT値の関連について

血清肝線維化マーカー値と血清ALT値との関連では血清PIIINP値，IV7S値とALT値の間には有意な相関があったが，血清HA値はALT値と相関はなかった。

3．IFN治療効果とIFN治療前の血清肝線維化マーカー値との関連について

IFN治療効果はCR-S49例（40%），CR-R36例（30%），NR36例（30%）であった。IFN治療前の血清肝線維化マーカー値と治療効果との関連を検討すると，CR-S例，CR-R例における各血清肝線維化マーカー値は，NR例に比し有意に低値であった。一方，CR-S例とCR-R例の間には各血清肝線維化マーカー値に差はなかった。

4．IFN治療効果とIFN治療前の肝組織所見（HAI）との関連について

IFN治療前の肝組織所見（HAI）と治療効果との関連を検討すると，NR例における門脈域周囲の壊死，線維化のスコア及び総スコアはCR-S例，CR-R例に比し有意に高値であった。

5．IFN治療による血清肝線維化マーカー値の変動

IFN治療による血清肝線維化マーカー値の変動を検討すると，血清PIIINP値はCR-S例では有意に低下したが，CR-R例及びNR例では変動が見られなかった。血清IV7S値はCR-S例及びCR-R例では有意に低下したが，NR例では変動が見られなかった。また血清HA値はCR-S例では一過性の上昇の後に治療終了後有意に低下したが，CR-R例及びNR例では変動が見られなかった。

【総　括】

C型慢性肝炎における血清肝線維化マーカー値が，血清ALT値及び肝組織所見の門脈域周囲の壊死，小葉内炎症，線維化との間に有意な相関が見られた事より，同マーカーは肝炎及び肝線維化の重症度の指標になると考えられた。また，同マーカーがCR例においてNR例に比し有意に低値であったことより同マーカーはIFN治療効果予測因子になりえることが示唆された。C型慢性肝炎に対するIFN療法は，その有効例では血清肝線維化マーカー値を低下させ，同療法が炎症の改善を通じて肝線維化を抑制する可能性が示唆された。以上より，C型慢性肝炎とくにインターフェロン治療例において血清肝線維化マーカーの測定が，臨床的に有用であることを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法により，その30-40%の症例に血中HCV-RNA持続消失及び肝機能正常化が認められると報告されているが，インターフェロン療法による血清肝線維化マーカーの変動についての知見は少ない。

本研究は，C型慢性肝炎における血清肝線維化マーカー値と肝組織所見の関連と共に，インターフェロン療法による血清肝線維化マーカー値の変動を検討したものである。その結果，C型慢性肝炎における血清肝線維化マーカー値が，肝組織所見の門脈域周囲壊死，小葉内炎症，線維化との間に有意な相関がみられたことより，同マーカーは肝炎及び線維化の重症度の指標となると考えられた。また，C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法は，その有効例

おいて血清肝線維化マーカー値を低下させたことから，インターフェロン療法が炎症の改善を通じて，肝線維増生を抑制する可能性が示唆され，同マーカーはインターフェロン療法後の肝線維化のマーカーになると考えられた。

以上より，本研究はC型慢性肝炎，特にインターフェロン療法例において血清肝線維化マーカー値の測定が臨床的に有用であることを明らかにした事より，学位に値すると考える。