

Title	RETROSPECTIVE STUDY ON THE IMPACT OF HEPATITIS C VIRUS INFECTION ON KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS OVER 20 YEARS
Author(s)	花房, 徹
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43028
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏 名	はな 房 徹 花 房 徹
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 5 0 2 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 1 2 年 1 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	RETROSPECTIVE STUDY ON THE IMPACT OF HEPATITIS C VIRUS INFECTION ON KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS OVER 20 YEARS (C型肝炎ウイルスの腎移植患者に対する20年以上の長期予後に関する遡及的研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 奥 山 明 彦 (副査) 教 授 門 田 守 人 教 授 青 笹 克 之

論 文 内 容 の 要 旨

[目的]

腎移植患者の肝障害は頻度が高く、予後を左右する重要な合併症である。既に、B型肝炎ウイルス (HBV) が腎移植患者の生命予後を悪化させることは知られていた。他方、1989年に同定されたC型肝炎ウイルス (HCV) が腎移植患者に及ぼす影響は臨床研究の途上にあり、10年以内の中期的予後に関する見解も定まらなかった。従って、臨床研究の目的を以下の点に定め、本研究を行った。

1. 腎移植患者における HCV の感染頻度を知る。
2. 腎移植患者における HCV 感染と肝障害の関連性を知る。
3. HCV ウイルス陽性と肝障害の関連性を知る。
4. HCV 感染が腎移植患者の20年以上にわたる長期予後に及ぼす影響を知る。
5. HCV 感染の死亡原因を把握する。
6. 腎移植患者の HCV 感染に対するインターフェロン (IFN) 治療の有効性と問題点を知る。

[対象と方法]

対象は、1973年2月から1996年12月までの兵庫県立西宮病院腎移植患者285名(生体腎235回、死体腎57回、計292回)とした。

方法：HCV 抗体は第2世代のキットを用いて測定し、HBV 抗原はラテックス法で測定した。HCV 抗体陽性の外来患者について HCV-RNA 量を測定した。肝障害は一過性の肝障害、持続性の肝障害と正常に分類し HCV 感染との関連を検討した。患者生存率は1996年12月31日付けでKaplan-Meier 法を用いて算出し、Cox-Mantel 法で有意差検定をして、HCV 感染の長期予後に及ぼす影響を検討した。死亡患者の死因を調査し、肝炎ウイルス感染との因果関係を検討した。

組織学的にC型慢性活動肝炎と診断された10名の患者に対して、IFN 療法を施行した。HCV のサブタイプ、HCV-RNA 量及び肝酵素を測定して治療の有効性を判定し、問題点を検討した。

[結果]

HCV 抗体が測定出来なかった 5 例を除き、280 名 (98.2%) を解析した。HBV 単独感染者は 9 名 (3%)、HBV と HCV 重複感染者は 7 名 (3%)、HCV 単独感染者は 80 名 (29%)、非感染者は 184 名 (65%) であった。ウイルス感染者の肝障害頻度は 59.3% と高く、非感染者 (9.2%) に対して有意に高率であった ($P < 0.01$)。HCV 感染者の持続性肝障害頻度は高率で、非感染者と比較して有意差を認めた ($P < 0.01$)。

HCV 抗体陽性者には HCV-RNA 検出例と感度以下の患者が含まれ、HCV-RNA 検出感度以下の患者 (8 名) に肝障害は見られなかった。また、肝障害例と正常例の観察期間に有意差が認められた ($P < 0.01$)。HCV 感染と肝障害の関連性は、HCV 抗体よりも HCV-RNA と密接に関連することが示唆された。

HBV 感染者の患者生存率が移植後早期に低下することが追認できた。他方、HCV 感染者の生存率は腎移植後 10 年目までは緩徐に低下し非感染者との間に有意差を認めず、10 年目以降患者予後は急速に悪化し、20 年目には有意差を生じることが分かった。HCV 感染者と非感染者の生存率はそれぞれ 10 年目で 83.7%、89.0% ($P = 0.44$)、20 年目で 63.9%、87.9% ($P < 0.05$) となった。

HCV 感染者と非感染者の間の死亡率には差が認められた ($P < 0.01$)。死因のうち肝疾患に起因する死亡例 (5 名) 全例が HCV 感染者で、非感染者には認められなかった。従って、C 型肝炎ウイルス感染者の生存率低下の要因は肝疾患にあることが強く示唆された。

C 型慢性活動肝炎 10 例に IFN 治療を施行した。5 例は治療完了できたが、残る 5 例は糖尿病の増悪、拒絶反応、鬱病により IFN 投与を中止した。肝酵素活性でみると 3 例が正常化し、5 例が著明に改善した。HCV-RNA 量は 3 例で改善したが、残る 7 例には無効であった。他方、4 例に拒絶反応を惹起し、3 例はステロイドパルス療法で、1 例は OKT3 を使用して、いずれも移植腎喪失を免れた。

[総括]

1. 腎移植患者 285 名中 280 名 (98.2%) で HCV 感染頻度と HBV 感染頻度を知りえた。
2. HCV 感染者は 87 名 (31.1%) に達し、腎移植患者において高率であることが分かった。
3. HCV 感染と持続性肝障害の関連は密接に関連し、高率で、非感染者で稀であることが分かった。
4. HCV と肝障害の関連性は、抗体陽性者よりも HCV-RNA 陽性者でより明瞭であることが分かった。
5. HCV の性質上、患者予後への影響は 10 年目までは顕在化せず、10 年目以降に著明になることが分かった。
6. HCV 感染者と非感染者の死亡率の差は、肝疾患に起因する死亡に由来することが強く示唆された。
7. インターフェロン治療は、肝酵素活性でみると 8 割に有効であったが、ウイルス量からみると 3 割にすぎなかった。
8. インターフェロン治療は副作用が多く、4 割に拒絶反応を惹起して、腎移植患者の治療法として再考が必要である。

論文審査の結果の要旨

24 年間に施行した 280 例の生体腎、献腎移植を対象として、移植施行後のウイルス性肝障害の頻度と移植患者生命予後を長期的に検討し、さらに C 型慢性活動肝炎の腎移植患者に対して施行したインターフェロンを用いた治療の有効性と副作用を検証した。

とくに C 型肝炎ウイルス陽性者の頻度は高率で、持続する肝障害、肝硬変によって、移植 10 年後から患者生存率は低下を開始し、20 年後には有意に低値を示した。

腎移植とウイルス性肝障害との関係を長期的に観察した本研究は学位に値すると認められる。