

氏名(生年月日)	中 島 博 子
本 籍	
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与の番号	乙第1828号
学位授与の日付	平成10年2月20日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当 (博士の学位論文提出者)
学位論文題目	C型慢性肝炎のインターフェロン療法と長期予後
論文審査委員	(主査) 教授 林 直諒 (副査) 教授 村木 篁, 鈴木 英弘

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

C型慢性肝炎に対するIFN治療の長期予後について、IFNの効果とウイルス量、genotype、および組織所見との相関、さらに組織所見の推移を検討した。

〔対象および方法〕

対象はIFN治療後1年以上経過した肝硬変(LC)を含む94例(男性65例,女性29例,平均年齢 45.8 ± 11.4 歳)である。効果判定は治療終了6カ月以上血清HCV-RNAの陰性化が持続するものを著効, HCV-RNAが陰性化しないものや再陽性化する例で治療終了後6カ月以降1年以上にわたり血清alanine aminotransferase (ALT)の変動範囲が正常値の2.5倍以内の症例を有効, それ以外を無効とした。血清HCV-RNAはcompetitive RT-PCR法により定量的に測定し, HCV genotypeはOkamotoらの方法により分類した。

〔結果〕

著効は34例, 有効30例, 無効30例で著効率は36.2%であった。投与前のHCV-RNA量は著効例で少なく, 有効例, 無効例との間にはそれぞれ有意差を認めた。またII型にウイルス量が多く, III型, IV型に少ない傾向がみられ, それらの間にも有意差が認められた。さらに, III型, IV型では著効例が半数以上(64.7, 53.8%)を占めたが, II型では無効例が50.9%を占めていた。治療後のALTの経過では, 著効例の85.3%に正常化を認め, また著効以外でも16.7%にALTの正常化を認め, 安定化を合わせると50%を占めた。IFN投与前の組織型別でのIFN有効率では, 有意の差はみられなかった。著効群の経過をみると, 82%に組織像の改善

がみられ, 線維化の改善も他の群より高率であった。肝細胞癌(HCC)の発生は3例(3.2%)でこの内2例は著効例であり, いずれも治療前の組織像はCAH-2B~LCの病期の進展した症例に癌発生がみられた。

〔考察〕

IFN治療は, 明らかにHCV-RNA量が少ない方が効果的であることが判ったが, ウイルス量低値でも無効となる例もあり, そのうちの1例にはHCCを発症していた。またウイルスのgenotypeの検討ではII型には無効例が多く, 特に高ウイルス量の場合, 著効率は10%以下とIII, IV型に比べ極端に低下していた。一方, ウイルスの完全駆逐がみられなくても, その半数にALTの正常化, 安定化が認められ, IFN治療の臨床的意義が示された。

発癌に関しては, 著効例では5.9%, 無効例では3.3%の発生率で, 短期的にはIFNの抗ウイルス効果と発癌予防に相関は認められなかった。これらのことより発癌には, ウイルスの有無よりも肝硬変の存在がより重要である可能性も考えられる。

〔結論〕

IFNの著効例はALTの正常化と組織像の改善は十分に期待できるが, 発癌の面からは治療後も画像診断を含めた長期の経過観察が必要である。

論文審査の要旨

1992年、我が国でC型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)療法が保険適応となった。現在C型慢性肝炎に対するIFN療法の短期的な有効性の検討から長期的な影響を検討すべき時期となった。本研究では治療後1年以上経過観察例94例につき、組織学的、ウイルス学的(血清HCV-RNA量はcompetitive PCR法、HCV genotypeはOkamotoらの方法により検討した)および臨床的にその実態について検討した。成績：全症例での著効率(ウイルス陰性化)は36.2%であった。治療前の所見としては、ウイルス量低値、ウイルス型はIII、IV型がII型に比し、著効例が多かった。著効例では82%に組織学的改善がみられた。肝細胞癌の発生は3/94例(3.2%)に認めたが、このうち2例は著効例であった。以上から著効例では肝機能、組織所見の改善が得られるが、発癌に関しては慎重な経過観察の重要性が認識された。

本論文は臨床的にも意義深いものと判断した。

主論文公表誌

C型慢性肝炎のインターフェロン療法と長期予後

東京女子医科大学雑誌 第67巻 第9・10号
821-828頁(平成9年10月25日発行)中島博子,
富松昌彦, 高橋春樹, 岡野 晃, 森 治樹

副論文公表誌

- 1) C型慢性肝炎における肝組織内HCV-RNA量とインターフェロン治療効果について。東女医大誌 67(6)：414-419(1997)中島博子, 富松昌彦, 玉井紀男, 伊賀大二郎, 遠藤 仁, 他4名
- 2) Negative strand of hepatitis C virus RNA in the liver of patients with chronic hepatitis C after interferon treatment (C型慢性肝炎患者のインターフェロン治療後肝内マイナス鎖HCV-RNAの検討)。J Gastroenterol Hepatol 12(9)：629-632(1997)富松昌彦, 遠藤 仁, 高橋春樹, 伊賀大二郎, 加藤義和, 玉井紀男, 中島博子, 岡野 晃, 森 治樹, 久富 寿
- 3) Felty症候群や肝硬変との鑑別を要した特発性門脈圧亢進症の1例。東女医大誌 66(12)：1191-1196(1996)小笠原壽恵, 富松昌彦, 藤野智子, 玉井紀男, 伊賀大二郎, 遠藤 仁, 中島博子, 高橋春樹, 岡野 晃, 他6名
- 4) 末梢血単核球におけるプラス鎖およびマイナス鎖HCV-RNAの検討。肝臓 37(9)：528-529(1996)富松昌彦, 遠藤 仁, 高橋春樹, 玉井紀男, 中島博子, 他4名
- 5) A case of chronic hepatitis C with a clearance of serum HCV-RNA and a significant improvement of hepatocyte injury by treatment with prednisolone and interferon (Prednisoloneとインターフェロン療法によりHCV-RNA陰性化と肝組織の著明な改善がみられたC型慢性肝炎の1例)。東女医大誌 65(10)：850-854(1995)富松昌彦, 玉井紀男, 高橋春樹, 遠藤 仁, 中島博子, 他3名
- 6) 高齢者におけるC型肝炎の検討。老年消化器病 5(1)：39-43(1993)高橋春樹, 富松昌彦, 中島博子, 岡野 晃, 他5名
- 7) ミトコンドリア脳筋症児の麻酔経験。東女医大誌 58(11)：1132-1134(1988)清水博子, 鈴木英弘, 藤田昌雄, 北野慎一郎, 他2名