

(60)

氏名(生年月日)	ヤマ 山	グチ 口	ナオ 尚	コ 子
本籍				
学位の種類	博士(医学)			
学位授与の番号	乙第 2203 号			
学位授与の日付	平成 15 年 3 月 14 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	Humoral immune response in Japanese acute hepatitis patients with hepatitis C infection (日本の C 型急性肝炎患者における液性免疫応答について)			
論文審査委員	(主査) 教授 林 直諒 (副査) 教授 山口 直人, 丸 義朗			

論文内容の要旨

〔目的〕

ウイルス性疾患においては、通常、感染初期に IgM 抗体が出現し、その後 IgG 抗体へのクラススイッチを認めるが、C 型肝炎についてはまだ不明な点が多い。

そこで、我々は C 型急性肝炎・劇症肝炎・C 型慢性肝炎患者の血清中の IgM 型 HCV 抗体の出現率、経時的検討を行い、その対応抗原も明らかにするため検討した。

〔対象と方法〕

C 型急性肝炎患者 22 例、C 型劇症肝炎患者 4 例、C 型慢性肝炎患者 48 例を対象とした。方法は、血清中の IgM 型 HCV 抗体と IgG 型 HCV 抗体を第三世代の EIA 法で測定し、急性肝炎患者については、経時的にその抗体価を検討した。また、HCV 蛋白のうち core, non-structure 領域など各部分の反応性に関しては、HCVRIBA test III で測定した。

〔結果〕

1) 抗体の出現時期については、C 型急性肝炎では IgM 型 HCV 抗体は症状出現から平均 24 日で、IgG 型 HCV 抗体は 43 日で検出された。IgM 型 HCV 抗体の陽性率は、C 型急性肝炎患者では 54.5%、C 型劇症肝炎患者では 100%、C 型慢性肝炎患者では 83.3% であり、劇症肝炎患者において最も高率でかつ高力価に陽性であった。

2) 経時的検討では、C 型急性肝炎において 46.7% (7/15 例) に IgM から IgG 抗体へのクラススイッチを

認めた。

3) C 型急性肝炎において、IgM 型抗体の各々の HCV 蛋白に対する反応性は、81.8% (9/11 例) が HCV core 蛋白に反応し、残り 2 例のうち 1 例は NS3 蛋白、もう 1 例は NS4 蛋白に反応した。一方、IgG 型抗体では、18 例全てが core あるいは NS3 蛋白に反応し、その中の 44.4% (8/18 例) が core と NS3 蛋白両方に反応を示した。

〔考察〕

ウイルス性疾患では、通常 IgM 型抗体から IgG 型抗体へのクラススイッチを認めるが、C 型急性肝炎では、IgM 型抗体は症状出現から平均 24 日で、IgG 型抗体は 43 日で検出された。特に、4 例の C 型劇症肝炎では高力価かつ高率に IgM 型および IgG 型 HCV 抗体が陽性となった。C 型慢性肝炎患者でも、IgM 型抗体の出現率は 83.3% と高率であり、A 型や B 型肝炎と異なり、急性肝炎との鑑別は困難であった。

対応抗原は、C 型急性肝炎での IgM 型抗体は約 8 割が core 蛋白に反応したのに対し、IgG 型抗体は、22.2% (4/18 例) が core 蛋白にのみ反応、33.3% (6/18 例) は NS3 蛋白のみに反応、44.4% (8/18 例) は core と NS3 蛋白両方に反応を示した。

ただし、急性肝炎発症時期の決定が困難であった症例もあり、測定時期によっては、結果の解釈を難しくさせている可能性も考えられた。

論文審査の要旨

ウイルス肝炎の診断で、急性、慢性の病期診断は重要である。A型、B型肝炎では、IgM抗体の測定がこの鑑別診断で臨床的に応用されている。C型肝炎ではIgM抗体の臨床的意義、実態は不明である。この研究ではC型急性肝炎(AH)、劇症肝炎(FH)、C型慢性肝炎(CH)を対象とし、血清IgM抗体の経時的变化、出現率、対応抗原についても検討を行った。

結果：急性肝炎におけるIgM抗体は平均で発症24日目、IgM抗体は43日目に出現した。IgM型抗体出現率はAH 54.5%、FH 100%、CH 83.3%であった。AHにおけるIgMからIgG抗体へのスイッチは46.7%であった。AHにみられるIgM抗体の対応抗原は81.1%がcore蛋白、IgGで22.2%がcore蛋白のみ、33.3%がNS3蛋白のみ、coreとNS3双方に反応したのは44.4%であった。以上AHでのIgM抗体陽性はCHより低率であった。IgM抗体の対応抗原は約8割がNS3単独あるいはcoreと重複していた。

以上、HCVに対するIgM抗体の臨床的意義、対応抗原など明確にした論文で価値ある論文である。

主論文公表誌

Humoral immune response in Japanese acute hepatitis patients with hepatitis C infection (日本のC型急性肝炎患者における液性免疫応答について)

Canadian Journal of Gastroenterology Vol 14 No7 593-598頁 (2000年8月発行) 山口尚子, 徳重克年, 山内克巳, 林直諒

副論文公表誌

- 1) Analysis of adhesion molecules in patients with idiopathic portal hypertension (特発性門脈亢進症における接着分子の解析). J Gastroenterol Hepatol 14: 364-369 (1999) 山口尚子, 徳重克年, 春田郁子, 山内克巳, 林直諒
- 2) 特発性門脈亢進症患者のスーパー抗原に対する反応性について. 厚生省特定疾患研, 8年度研報 門脈血行異常班調査研究班 (1997) 徳重克年, 山口尚子, 山内克巳, 林直諒
- 3) IPHの病因に関する免疫学的検討. 肝胆膵 38(1): 27-33 (1999) 徳重克年, 山口尚子, 佐々木美奈, 鈴木智彦, 山内克巳, 林直諒
- 4) 特発性門脈圧亢進症の病因に関する免疫学的検討. 肝胆膵 33 (6): 973-979 (1996) 徳重克年, 山内克巳, 山口尚子, 宮園祐子, 清水健, 木村知, 林直諒
- 5) Discrimination of two different clinical entities, acute-type and subacute-type, human fulminant hepatitis by peripheral blood lymphocyte subsets (劇症肝炎患者の末梢血リンパ球サブセットの解析—急性型と亜急性型の比較検討—) J Gastroenterol Hepatol 14: 274-280 (1999) 清水健, 徳重克年, 山口尚子, 石川賀代, 長谷川潔, 山内克巳, 林直諒
- 6) Decrease in prevalence of IL-4-producing CD4+ T cells in patients with advanced stage of primary biliary cirrhosis (原発性胆汁性肝硬変の進行例におけるIL-4産生CD4陽性T細胞の有意な減少). Am J Gastroenterol 94 (12): 3589-3594 (1999) 関谷ひとみ, 小松達司, 磯野悦子, 古川みどり, 松島昭三, 山口尚子, 山内克巳, 林直諒