

氏名(生年月日)	石 黒 典 子
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第1356号
学位授与の日付	平成5年2月19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	Clinical evaluation of a newly established anti-HCV assay for the diagnosis of hepatitis C in Japan (C型肝炎の診断に対し、新たに確立されたHCV抗体測定法の、日本における臨床的評価について)
論文審査委員	(主査) 教授 小幡 裕 (副査) 教授 羽生富士夫, 伊藤 達雄

論 文 内 容 の 要 旨

目的

C型肝炎ウイルス(HCV)の診断法として、今回新たに開発された第2世代HCV抗体測定法の有用性を、第1世代HCV抗体測定法及びHCV-RNAの検出結果とあわせ、比較検討した。

対象及び方法

対象は、1986年から1991年に非A非B型肝炎と診断された644例で、その内訳は急性肝炎(AH)33、慢性肝炎(CH)273、肝硬変(LC)156、肝細胞癌(HCC)182例である。第1世代及び第2世代HCV抗体測定キットを用い、各臨床病期別のHCV抗体陽性率をもとめた。またAH例については、希釈法によるHCV抗体価の測定、RIBA2テストによるHCV関連抗体(C22-3, C33C, 5-1-1, C100-3抗体)の検出、並びにnested-PCR法によるHCV-RNAの検索を行った。

結果と考察

1) 各臨床病期別のHCV抗体陽性率

第1世代HCV抗体測定法による陽性率はAH 55, CH 72, LC 77, HCC 86%であるが、第2世代HCV抗体測定法による陽性率はAH 82, CH 96, LC 96, HCC 97%と著明に上昇し、その有用性が明らかにされた。

2) HCV感染初期での検出率

AH発症5週以内では、第1世代HCV抗体は18例全例陰性であったが、第2世代HCV抗体は10例が陽

性であり、感染初期での有用性が示された。陽性例についてRIBA2テストを行うと、主にコア抗体であるC22-3抗体が発現しており、宿主のHCVに対する免疫応答がコア抗体の出現から開始されると考えられた。

また発症後1週以内に限定すると、HCV-RNAは9例中7例で検出されたが、第2世代HCV抗体はわずか1例のみで陽性だった。HCV-RNAはより初期から検出されるものの、経過中一時的に血中から消失する場合もあり、AHの早期診断には第2世代HCV抗体測定とHCV-RNA検出の併用が望ましいと考えられた。

3) HCV抗体とAHの予後

AHを血清トランスアミナーゼ値(ALT)の正常化の有無により治癒例と慢性化例の2群に分類した。発症後4~8カ月では、2群のHCV抗体価に差はみられないが、治癒例ではその後経過とともに抗体価は低下した。3例の治癒例では、第1世代HCV抗体とHCV-RNAは陰性化した。第2世代HCV抗体はごく低力価ながら残存し、RIBA2テストでC22-3抗体のみが発現していた。この結果よりコア抗体はHCVが消失した後も長く陽性を示すものと考えられた。またALT正常化後もHCV-RNA抗体高力価が持続する症例が1例みられた。AHの予後及び治療法を的確に知るためには、ALTのみでなく、ウイルスマーカー及びHCV-RNAの推移が重要であると考えられた。

結語

第2世代 HCV 抗体測定法は、従来の測定法に比べ検出感度にすぐれ、特に HCV-RNA 検出と補い合っ

て AH の早期診断さらに予後を決定する上で重要と思われた。

論文審査の要旨

C型肝炎の診断は、主にウイルス RNA の種々の領域における peptide 断片を抗原とした抗体検出法によって、血清学的に行われている。

本論文は従来の非 A・非 B 型肝炎多数例を対象に、第一世代、第二世代の HCV 抗体測定法、さらに HCV-RNA 検出法 (nested-PCR 法) による検索を行い、各病期におけるこれらの診断的意義を解析し、とくに現在重視されている急性 C 型肝炎の早期診断、予後さらに治療法の指標に関連して、これら診断手技の意義づけを明らかにしたものである。

学術的とくに臨床的に価値ある論文と認める。

主論文公表誌

Clinical evaluation of a newly established anti-HCV assay for the diagnosis of hepatitis C in Japan

(C型肝炎の診断に対し、新たに確立された HCV 抗体測定法の、日本における臨床的評価について)

Journal of Gastroenterology and Hepatology
第7巻 第6号 602-607頁 (1992年12月発行)
Ishiguro N, Tomimatsu M, Nagahara H, Obata H

副論文公表誌

- 1) 粘膜下腫瘍様の内視鏡像を示し、巨大生検で診断した多発性異所性胃粘膜の1例, Prog Digest Endosc 30:258-261 (1987) 石黒典子, 橋本洋, 丸山正隆, 足立ヒトミ, 廣瀬はるみ, 黒川きみえ, 前田 淳, 重本六男, 山下克子, 横山泉
- 2) 胃生検で *Treponema pallidum* が確認された胃梅毒の1例, Endosc Forum Digesti Dis 5 (2): 218-222 (1989) 石黒典子, 田辺 誠, 大原 昇, 大澤一仁, 中澤幸弘, 小沢みや子, 井口孝伯, 飯田龍一, 小沢俊経, 小俣好作, 川村雅枝, 前田 淳, 長谷川みちよ

- 3) IPH 患者における肝炎ウイルスマーカーの再検討, 厚生省特定疾患門脈血行異常症調査研究班平成元年度研究報告書: 53-54 (1990) 山内克巳, 大図亨子, 石黒典子, 孫 野青, 鈴木義之, 春田郁子, 中村哲夫, 小幡 裕
- 4) 遷延感作マウスを用いた IPH モデル作製実験, 厚生省特定疾患門脈血行異常症調査研究班平成元年度研究報告書: 55-56 (1990) 山内克巳, 大図亨子, 孫 野青, 春田郁子, 鈴木義之, 中村哲夫, 石黒典子, 小幡 裕
- 5) EB ウイルス肝炎患者の末梢血リンパ球サブセットの解析, 日消病会誌 87 (10): 2379-2384 (1990) 徳重克年, 大図亨子, 春田郁子, 鈴木義之, 孫 野青, 酒井かがり, 安部康二, 菅原典子, 中村哲夫, 石黒典子, 小松達司, 林 直諒, 山内克巳, 小幡 裕
- 6) Immunological features in patients with idiopathic portal hypertension (特発性門脈圧亢進症患者の免疫学的特徴), Front Mucosal Immunol 2: 261-264 (1991) Yamauchi K, Tokushige K, Qing S-Y, Ishiguro N, Ohzu K, Obata H