



各種慢性肝疾患、肝細胞癌とHCV抗体 (C100-3抗体)

—とくにアルコール多飲者の肝疾患とHCV抗体との
関連について—

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 上司, 裕史 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1405

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 128号	学位授与年月日	平成 4年 9月18日
氏名	上 司 裕 史		
論文題目	各種慢性肝疾患、肝細胞癌と HCV 抗体(C100-3 抗体) —とくにアルコール多飲者の肝疾患と HCV 抗体との関連について—		

医学博士 上 司 裕 史

論文題目

各種慢性肝疾患、肝細胞癌と HCV 抗体 (C100-3 抗体) —とくにアルコール多飲者の肝疾患と HIV 抗体との関連について—

論文の内容の要旨

各種慢性肝疾患 (CLD)、肝細胞癌 (HCC) の550例 (B型88例、非A非B型306例、アルコール多飲者101例、非アルコール性脂肪肝31例、自己免疫性肝炎9例、原発性胆汁性肝硬変症15例) について HCV 抗体を EIA 法により測定し、成因別検出頻度をみた。男性356例、女性194例、年齢は11~87才で mean±SD は平均56.1±12.3才である。さらに精神科アルコール病棟入院中のアルコール依存症患者48例 (男性42例、女性6例) を加え、合計598例について検討した。

非A非B型 (NANB) 型では59%に輸血歴をみとめ、B型および多飲者の輸血歴 (14%, 16%) よりもはるかに高率であった。HCV抗体は、NANB型では輸血歴の有無にかかわらず、74%ときわめて高率に検出された。

B型での検出率は9%と低率であったが、輸血歴のある群で42%、無い群で4%であり、両群に高度の有意差 ($\chi^2=17.8, P<0.001$) をみた。HCV抗体が検出された8例のうち5例 (63%) までに輸血歴のあったことは、これらの過半数は HBV キャリア状態の下での輸血によって HCV の重感染がもたらされたものと推考できる。

アルコール多飲者 CLD では、輸血歴のある群で64% (7/11)、無い群で20% (10/51) であり、前者で高率 ($\chi^2=8.814, P<0.005$) であるものの、後者でも比較的高率であった。そこで36例について断酒後の aspartate transaminase (AST=GOT) の推移をみた。HCV 抗体陰性群では AST は断酒後、次第に低下して3週間以内に著明に改善した例が圧倒的に多く92% (23/25)、このような症例の肝障害はアルコールに起因したものと考えられた。一方、HCV 体陽性群では AST の改善をみたものは少なく18% (2/11)、その大多数は、断酒後早期には AST は低下したが、その後再上昇したか、あるいは断酒後もまったく改善傾向がみられなかったものであった。すなわち、これら HCV 抗体陽性の肝障害にはアルコールと HCV 感染の重複したものと、HCV 感染だけに起因したものの存在が示唆された。

さらに多飲者 CLD 例の肝生検で肝線維症および慢性肝炎と診断された21例について HCV 抗体の検出率をみると、HCV 抗体は慢性肝炎の像を呈した群では60% (3/5) に、肝線維症の像を呈した群では6% (1/16) に検出され、前者に高率 ($\chi^2=27.138, P<0.01$) であった。

このように断酒後の AST の推移、肝組織像、および HCV 抗体の有無からみて、多飲者 CLD には真のアルコール性のもののほかに、C型が高率に存在していることが判明した。

多飲者をもつ HCC では輸血歴の有無に関係なく高率59% (20/34) で、NANB 型 HCC 67% (28/42) との間に有意差を認めなかった。この結果から、多飲者 CLD からの発癌の大部分にも HCV 感染の関与していることが示唆された。

このように多飲者の CLD、HCC に高率に HCV 抗体が検出されたことから、多飲と HCV 感染の関連性を検討する必要があると考え、アルコール依存症患者を対象に HCV 抗体を測定した。その検出率は輸血歴

の有無に関係なく8.3% (4/48) であり献血者群に対して高率であった。これよりアルコール多飲者はHCV感染に high risk と考えた。

非アルコール性脂肪肝、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変症の検出率はそれぞれ0%、33%、13%で、自己免疫性肝炎でやや高率であった。

以上の結果から、NANB型のみならず、これまでアルコール性と考えられていたCLD、HCCにも、成因としてHCV感染が高率に関連していることが立証された。

論文審査の結果の要旨

Kuoらにより、C100-3蛋白を用いたC型肝炎患者のウィルス抗体の検出が報告されて以来、血液関連非A非B (NANB) 肝炎としてのC型肝炎の研究は著しく進展した。申請者は慢性肝疾患 (CLD)、肝細胞癌 (HCC) の550例について、HCV抗体を測定し、成因別に検出頻度を検索し、とくにアルコール多飲者の肝疾患とHCV抗体の関連について新しい知見をえた。

対象としたCLDおよびHCCの内訳は、B型88例、NANB型306例、アルコール多飲者101例、非アルコール性脂肪肝31例、自己免疫性肝炎9例、原発性胆汁性肝硬変症15例であった。性別では、男性356例、女性194例、年齢は11~87才でmean±SDは、平均56.1±12.3才である。さらに精神科アルコール病棟入院中のアルコール依存症患者48例 (男性42例、女性6例) を加え、合計598例について検討した。測定法はC100-3蛋白を用いた酵素免疫測定法 (EIA) である。

輸血歴はNANB型肝炎患者では59%にみとめられ、B型およびアルコール飲者の輸血歴 (14%、16%) よりも有意に高率であった。HCV抗体は、NANB型では輸血歴の有無にかかわらず、74%ときわめて高率に検出された。B型肝炎患者での検出率は9%と低率であったが、輸血歴のある群で42%、無い群で4%であり、両群に高度の有意差 ($P<0.001$) を認めた。

アルコール多飲者のCLDでは、輸血歴のある群で64% (7/11)、無い群で20% (10/51) であり、前者で、有意に高率 ($P<0.005$) であるものの後者でも献血者群に比べ比較的高率であった。断酒後のAspartateaminotransferase (AST=GOT) の推移は、HCV抗体陰性群では、3週間以内に著明に改善した例が92% (23/25) であり、このような症例の肝障害はアルコールに起因したものと考えられた。一方、HCV抗体陽性群ではASTの改善をみたものは18%と少なかった。

さらに多飲者CLD例の肝生検で肝線維症および慢性肝炎と診断された21例についてHCV抗体の検出率をみると、HCV抗体は慢性肝炎の像を呈した群では60% (3/5) に、肝線維症の像を呈した群では6% (1/16) に検出され有意差 ($P<0.01$) が認められた。このように断酒後のASTの推移、肝組織像、およびHCV抗体の有無からみて、多飲者のCLDには真のアルコール性のもののほかに、C型肝炎患者が高率に存在していることが判明した。

多飲歴をもつHCCの症例では輸血歴の有無に関係なく高率 (59%、20/34) にHCV抗体が検出され、NANB型HCCの症例での67%との間に有意差を認めなかった。この結果から、多飲者CLDからの発癌の大部分にもHCV感染の関与していることが示唆された。

このように多飲者のCLD、HCCに高率にHCV抗体が検出されたことから、多飲とHCV感染の関連性を検討する必要があると考え、アルコール依存症患者を対象にHCV抗体を測定した。その検出率は輸血歴

の有無に関係なく8.3% (4/48) と献血者群に比して高率であった。これよりアルコール多飲者は HCV 感染に high risk と考えた。

非アルコール性脂肪肝、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変症の検出率はそれぞれ0%、33%、13%で、自己免疫性肝炎でやや高率であった。

以上のごとく、申請者は、慢性肝疾患、原発性肝癌の成因別に HCV 抗体の検出率を明らかにし、HCV 抗体が NANB 型肝疾患に高率に検出されることを明らかにしたが、NANB 型肝疾患のみならず、これまでアルコール性と考えられていた慢性肝疾患、肝癌にも、成因として HCV 感染が高率に関連していることを立証した。

この発表に対して審査委員から以下のような質疑がなされた。

- 1) 何故、アルコール多飲者で HCV 抗体陽性者が高いのか
- 2) HCV の感染経路について
- 3) 日本における健康人集団の HCV 抗体陽性率について
- 4) アルコール多飲者以外にも高率な陽性者群が存在するか
- 5) その後、第二世代の抗体検出法で新たな知見はえられているか
- 6) HCV 抗体と HBV 抗体陽性者の関係についてが存在するか

これらの質疑に対して申請者の解答は適切であり、残された課題も明らかにされ今後も検討を進める旨の解答がえられた。

以上の質疑の結果、本審査委員会は本論文が博士（医学）の学位を授与するにふさわしい内容を備えているものと全員一致で判定した。

論文審査担当者	主査	教授	菅野剛史			
	副査	教授	金子榮藏	副査	教授	吉田孝人
	副査	教授	吉見輝也	副査	助教授	梶村春彦