

氏名(本籍)	まつばらたかこ 松原香子(栃木県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第1,415号
学位授与年月日	平成7年3月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	小児C型肝炎の基礎的および臨床的研究
主査	筑波大学教授 保健学博士 加納克己
副査	筑波大学教授 医学博士 久保武士
副査	筑波大学教授 医学博士 林英生
副査	筑波大学教授 医学博士 福富久之
副査	筑波大学助教授 医学博士 石川詔雄

論文の要旨

〈目的〉

1988年, Choo らによって分子遺伝子学的手法を用いて同定されたC型肝炎ウイルス(HCV)は, 全長約9.5kbの一本鎖(+鎖)RNAウイルスで, きわめて変異しやすく, 数種類の遺伝子型に分類されている。また, 発見と同時に, 特異抗体測定系やPCR法によるウイルスゲノムの検出法の開発によって診断が可能となった。成人領域では, 非A非B型慢性肝疾患の大部分がHCV感染に起因していることがわかり, その実態が次第に明らかにされつつある。感染経路としては輸血, 医療行為, 配偶者間および家族内感染, 母児感染などが示唆されている反面, 成人感染者の約半数の感染源は特定されていない。C型肝炎の慢性化率は約60%で, 一端慢性化すると病変の進展は緩徐であるが, 自然経路で治癒することはほとんどなく, 感染後20~30年を経て, 肝硬変, 肝細胞癌へ進展すると考えられている。健康小児および非A非B型肝炎小児におけるHCV抗体陽性率は, 成人に比べて低いことがいくつかのグループから報告されているが, 小児では, その免疫機能の未熟性あるいは基礎疾患に伴う免疫不全状態によって, HCVに感染しても抗体が産生されない可能性のあることが推測されている。従って, 小児における真のHCV感染率を明らかにするためには, PCRによるHCV-RNAの検索が必要である。しかし, この検索はこれまではほとんど行われていない。また, 小児C型肝炎の臨床病理学的知見に関する報告は限られており, その特徴は未だ明らかにされていない。さらに, HCVの母児感染に関しては, その存在は確実視されているものの, まだ研究が始まった段階であり, 頻度, 感染機序あるいは自然歴について詳しいことはわかっておらず, その実態の解明が望まれている。

よって, 本研究は以下の3点を目的とした。1) 小児におけるHCV感染の診断法の適用とその限

界を明らかにする。2) 小児C型肝炎の感染経路, 生検肝組織所見, 臨床経過およびHCV遺伝子型を究明し, その特徴を明らかにする。3) 母児感染の実態, 臨床像を明らかにする。

〈対象〉

1) 各種肝疾患小児90例およびHCV抗体陽性健康小児8例, 2) C型肝炎小児27例, および3) HCV抗体陽性妊婦29例およびその児31例

〈方法〉

1) HCV特異マーカーとして, 第1世代(ELISA-1), 第2世代抗体(ELISA-2), および確認テストとしてイムノブロット法による第2世代抗体の測定(RIBA-2), PCR法による5'末端非翻訳領域の血清中HCV-RNAの検出を行った。

2) 詳細な病歴聴取, 経皮的肝針生検, 肝機能およびHCV特異マーカーの経時的測定, 型特異的プライマーを用いたPCR法によるHCV遺伝子型の同定を行った。

3) 母児について肝機能およびHCV特異マーカーの経時的測定を行った。

〈結果および考察〉

1) 小児各種肝疾患において, ELISA法による第1世代抗体の感度は低く, 第2世代抗体陽性小児の約半数にしか検出されなかったこと, 第2世代抗体の検出結果はHCV-RNAのそれとよく一致したが, 抗体価が低いときには非特異的反応の可能性が高く, イムノブロット法による特異性の確認が必要であったことが明らかになった。結局, 非A非B型肝炎64例中27例(42%)がC型肝炎と診断された。

2) C型肝炎27例中26例(96%)で輸血あるいは凝固因子製剤を介しての感染が認められた。肝生検の施行された19例中8例で慢性非活動性肝炎, 11例で慢性活動性肝炎の所見が得られ, 1例を除く全例が中等度以下の組織学的活動度を示した。25例では肝機能生涯の慢性化が認められた。肝機能の正常化にもかかわらずウイルス血症が持続していた症例もあり, 治癒の判定には注意を要すると考えられた。遺伝子型が同定された25例中4例(16%)で, 複数の遺伝子型が検出された。3) 追跡調査が行われた31例中3例(9.7%)で, 母児感染の成立が判明し, 感染は分娩時に成立した可能性が高いと考えられた。血清中にHCV-RNAが検出された母19例中6例の唾液中から血清の1万~10万分の1のHCV-RNAが検出されたが, 母乳からは全く検出されず, 母乳の感染性については否定的な結果が得られた。母児感染例は全例持続性のウイルス血症を伴った慢性肝機能生涯を呈した。

審 査 の 要 旨

本論文は, 小児におけるC型肝炎の診断法を確立し, その臨床病理像の特徴を明らかにすると共に, 重要な感染経路の一つと考えられる母児感染について検討を加えて, いくつかの新しい知見を得ている。特にC型肝炎に感染している母から出生した児の追跡調査をPCR法によるHCV-RNAの検出を併用して行い, 31例中3例(9.7%)で, 母児感染の成立を認め, その感染は分娩時に成立した可能性が高いこと, さらに母乳の感染性は低いことを明らかにしたことは, C型肝炎感染の予防のため有意義な研究であると考えられた。

よって, 著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。