

氏 名	三 浦 賢 佑 み うち けん すけ
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	論 医 博 第 837 号
学位授与の日付	昭 和 55 年 5 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	B型肝炎ウイルスキャリアーにおける肝機能と肝組織の相関に 関する臨床的研究

(主 査)
論文調査委員 教授 徳田正夫 教授 村地 孝 教授 内野治人

論 文 内 容 の 要 旨

緒言：1964年に Blumberg が HBsAg を発見して以来B型肝炎ウイルス (HBV) やB型肝炎に関して、多くの事実が明らかにされた。HBV 持続陽性者 (キャリアー) は、その感染性や予後が多様であることや発生頻度が高いことにより医学的社会的注目をひいているが不明な点が多い。従来の研究報告では、キャリアーの肝機能、肝組織について HBsAg 陰性の対照との比較検討が行われていない。今回肝機能検査の結果を性、年齢で対比しうる対照と比較検討し、組織及び感染性や予後の指標になるといわれている e 抗原抗体との相関を明らかにするために研究を行った。この研究で、キャリアーは間接型高ビリルビン血症を呈することが多いことが明らかになったので、その出現機序につき検討し考察を加えた。

研究方法：献血に訪れ、はじめて HBsAg 陽性を指摘され、引き続き3ヶ月以上持続陽性で過去に肝炎や輸血の既往のない308例を研究対象とし、HBsAg 陰性、GPT 正常の健康献血者88例を対照とした。HBsAg はラジオイムノアッセイで測定した。GOT, GPT, LDH, AIP, Ch-E, T. Bil, TTT, ZTT, 蛋白分画の9項目の平均値、異常出現率を比較した。同意の得られた39例につき腹腔鏡下肝生検を行った。76例につき二重免疫拡散法による e 抗原, e 抗体の検索をした。308例のキャリアーのうち185例が T. Bil を考慮に入れない肝機能検査で異常を呈さず、このうち同意の得られた33例をビリルビン代謝研究対象とした。ビリルビンの潜在的代謝異常の有無を調べるために内因性ビリルビン負荷テストとして、ニコチン酸テストを行った。他の色素代謝を検索する目的で、ICG・BSP テストを行った。貧血・溶血の有無、血中アルブミン値を測定した。高ビリルビン血症を呈した者のうち4例の肝組織検索を行い、5例の家族について HBsAg, ビリルビン, 一般肝機能検査, ニコチン酸テストを行った。

成績及び総括：(1) キャリアーでは GPT, ZTT, T. Bil. の異常を呈するものが有意に多いことが判明した。

(2) これらの異常を呈したものの約60%は他の肝機能異常を合併することなく単独で出現し、急性肝炎や慢性肝炎の出現様式とは異なっていた。

(3) 肝組織との相関では GPT 異常を呈した23例中19例 (79.2%) が慢性肝炎であった。肝機能正常、

T. Bil. 異常, ZTT 異常者では, 16例中3例のみが非特異性肝炎で他は変性像のみがほぼ正常像であった。トランスアミナーゼが上昇するキャリアーは嚴重な経過観察が必要と考えた。

(4) 肝機能検査及び組織所見とe抗原, e抗体との間には特別な相関は認められず, 欧米での諸報告と一致しなかった。e抗原陽性よりe抗体陽性に転ずる時期の差がその原因の一つと考えられ今後の経過観察が必要と考える。

(5) キャリアーでは1.0 mg/dl 以上の高ビリルビン血症の出現率は14.3%で対照の1.2%に比し有意に高率であった。潜在性ビリルビン代謝異常をもつと考えられるものが検索対象中19%に認められた。

(6) キャリアーの高ビリルビン血症を呈した者にビリルビン産生過剰, ビリルビンの血中輸送障害は認められなかった。

(7) ICG テストで異常を呈するものが多く BSP テストでは少なかった。ビリルビン値, ICG, BSP テストの結果の間には相関は認められず各色素の処理には各々別の機構が関与している可能性がうかがえた。

(8) キャリアーの高ビリルビン血症者の肝組織所見は, 変性所見が主で, 電顕的にはギルバート症候群の所見に類似していた

(9) キャリアーの高ビリルビン血症の出現に遺伝的素因が関与している可能性は少ないと考えた。

(10) 以上よりキャリアーに認められた高ビリルビン血症は, HBV の肝細胞での持続感染による肝細胞の機能異常に因るものとする。軽度の間接型高ビリルビン血症は主に体質性高ビリルビン血症(ギルバート症候群)や肝炎後に認められるが, その出現機序の一部にHBVが関与している可能性があると考えらる。

論文審査の結果の要旨

B型肝炎ウイルス(HBV)キャリアーは日本において人口の約2%で, 輸血後B型肝炎の感染源となりうる事, 予後が多様である事より, 社会的医学的に注目されているが不明な点が多い。著者はHBVキャリアーを臨床的に経過観察する過程で肝機能異常に特異なパターンがないかを検討した。その結果GPT, 総ビリルビン(T. Bil.), ZnTTに異常を呈することが多く, しかもそれらが単独に出現しやすいことが明らかになった。特にGPT異常を呈するものの80%は慢性肝炎像を示し嚴重な経過観察が必要と考えた。異常の出現率で対象に比し際だって多かったのがT. Bil. で, 全て間接型有意であった。e抗原, 抗体と肝機能肝組織の間には相関は認められなかった。間接型高ビリルビン血症の出現様式を検討した結果遺伝的素因が関与している可能性は少なく, HBVの持続感染により肝細胞が変性し, 機能異常に陥ったため血中間接型高ビリルビンの処理機構不全が生じたためと推察した。

以上の研究はB型肝炎ウイルス性肝炎の病態解明に貢献し, HBVキャリアーの診断予後に寄与するところが多い。

したがって, 本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。