

氏 名	桂 田 哲
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2706 号
学位授与の日付	平 成 16 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学位論文題目	Circulating antibody to hepatitis B core antigen does NOT always reflect the latent hepatitis B virus infection in the liver tissue (血中HBc抗体価測定による肝組織内B型肝炎ウイルス潜伏感染診断についての研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 清 水 章 教 授 今 村 正 之 教 授 千 葉 勉

論 文 内 容 の 要 旨

B型肝炎ウイルスコア抗体 (HBc抗体) 価から見た肝組織内のB型肝炎ウイルス潜伏感染診断についての研究

B型肝炎ウイルス (HBV) 感染の診断は従来HBs抗原の測定によりなされており, HBs抗原陽性者がHBVキャリアとみなされてきた。しかしながら近年の生体肝移植レシピエントにおけるHBV感染成立の経験から, HBs抗原陰性・HBc抗体陽性を示す健常人の大部分が肝組織内にHBV潜伏感染を伴ったウイルスキャリアであるという事実が明らかになってきている。そこで今回, HBV潜伏感染例における血中HBc抗体の意義についての検討を行った。

対象は1994年から1999年までの間, 生体肝移植ドナーとなったHBc抗体陽性を示す肝機能異常のない健常人48例, 非HBV関連疾患により肝移植をうけたレシピエント71例である。加えて, 現在は肝機能異常を認めない急性B型肝炎既往者5例を対象とした。これらHBc抗体陽性3群について, 血清と肝組織からDNAを抽出し, HBVゲノムに特異的なプライマーを用いてnested-PCRを施行し, 肝組織中のHBV-DNAの検出率と血中HBc抗体価の経時的推移の相関についての解析を行った。

肝移植ドナーにおける血清HBc抗体の陽性率は10.9%であり, これは本邦の一般の健常成人における陽性率にはほぼ一致するものであった。各種肝疾患を伴った生体肝移植レシピエントにおける血清HBc抗体陽性率は17.2%と, 一般健常人群と比較して明らかに高率であった。

HBc抗体価の経時的な推移をみると, HBc抗体陽性健常人および急性B型肝炎既往者では, それぞれの平均観察期間13ヶ月および18年の間, HBc抗体価 cut off 値95%以上の持続的な陽性パターン (constantly positive pattern) を認めた。これとは対照的に, HBc抗体陽性レシピエントの25%は健常人ドナーと同様に恒常的な陽性パターンを示したが, 75%の例では肝移植術後に抗体価が低下し, 最終的に平均9ヶ月の期間でHBc抗体が陰性化するという手術時期だけに一致した一過性の陽性パターン (transiently positive pattern) を示していた。

一方, HBc抗体陽性健常人33例の肝組織中のHBV-DNA陽性率は72.7%であったが, これとは対照的に, 同様の血清マーカー像をしめすレシピエント30例においては肝組織中HBV-DNA陽性率は, わずか16.7%であった。HBc抗体化の時間的推移とHBV-DNA検出率との関連をみると, HBc抗体の constantly positive pattern を示したHBc抗体陽性ドナー, 急性B型肝炎既往者レシピエントにおける肝組織内のHBV-DNA検出率は, それぞれ80%, 71.4%, 100%と以上に高率であった。一方, 肝疾患を伴ったHBc抗体陽性レシピエントのうちで, HBc抗体の時間的变化が transiently positive pattern を示すグループにおいては, 肝組織からのHBV-DNAの検出は全例において認められなかった。

以上の検討から, 血清学的なHBc抗体陽性の意義については, 真の肝内HBV潜伏感染を反映している場合と, 他の臨床背景によって規定される一過性の抗体上昇をとらえている, という2つの臨床病像が含まれているものと考えられた。

論文審査の結果の要旨

近年、HBs抗原性かつHBc抗体陽性者におけるHBV潜伏感染の可能性について多くの報告がなされている。しかしながら、HBc抗体陽性者に占めるHBV潜伏感染者の実際の割合については未だ不明であり、血清のHBc抗体陽性の意義は様々な議論されている。

本研究において申請者は、HBc抗体化の経時的推移に着目し、肝組織中のHBV-DNAの検出率との関連について検討を行った結果、血清HBc抗体価が、真の肝内HBV潜伏感染を反映している場合と、他の臨床背景によって規定される一過性の減少をとらえている場合がある事を見出した。対象としてHBs抗原陰性かつHBc抗体（低力価）陽性という血清マーカー像を示す生体肝移植健常人ドナー、生体肝移植レシピエント、そして急性B型肝炎既往者の3群について検討した。血清HBc抗体陽性率は、生体肝移植レシピエントにおいて17.2%と非常に高率であった。経時的な推移をみると、生体肝移植健常人ドナーおよび急性B型肝炎既往者では、HBc抗体は持続的な陽性パターンを示し、肝組織内のHBV-DNAの検出率は非常に高率でHBVの潜伏感染者と確認された。しかし、一過性の陽性を示す生体肝移植レシピエントの場合には肝組織からのHBV-DNAの検出は皆無であった。従って、このHBc抗体の一過性の上昇については、肝臓における潜伏感染ではなく、何らかの治療によりHBc抗体のみが陽性になったものと考えられた。

以上の研究は、病態別の肝組織内におけるB型肝炎ウイルスの感染様式の解析に貢献し、B型肝炎ウイルスの病態解明に寄与するところが大きい。従って、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成16年1月26日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。