

# 論文内容要旨

## 論文題目

C型慢性肝炎のインターフェロン・リバビリン併用療法における  
溶血性貧血の発症メカニズムと血中尿酸値の変動による予測

責任分野：消化器病態制御内科 分野

氏名：柄澤 哲

## 【内容要旨】(1,200字以内)

【目的】C型肝炎に対するインターフェロン・リバビリン(IFN・RIB)併用療法では、副作用として溶血性貧血が問題となる。RIBはリン酸化に伴いアデノシン三リン酸(ATP)を消費するが、ATPの代謝産物は尿酸(UA)として血液や尿中で検出可能である。またATPは赤血球内エネルギー代謝に関係しており、赤血球内のATPの消費は溶血の原因となり得る。今回IFN・RIB併用患者における血中ヘモグロビン(Hb)値、血中・尿中UA値、一赤血球あたりのATP(ATP/RBC)濃度の経時的検討を行い、Hbとの相関を検討した。また投与開始早期の血中UAの変動が、後に出現する貧血の程度の予測因子に為り得ないか検討した。さらに赤血球解糖系酵素活性低下が溶血性貧血を来たすことから、解糖系中間体の経時的検討も行った。

【対象・方法】C型肝炎患者でIFN・RIB併用(RIB(+))群16例、IFN単独(RIB(-))群11例でHbと血中UAの経時的変動を検討した。またRIB(+))群でHb、ATP/RBC、血中・尿中UAの経時的(0、4週)検討を行いそれぞれの変動幅の相関を検討した。また男女別での検討も行った。そしてHbの治療前と開始4週の変動幅 $\Delta Hb(4w-pre)$ と血中UAの治療前と開始48時間の変動幅 $\Delta UA(48h-pre)$ の相関を検討した。最後にPEGインターフェロン(PEG-IFN)・RIB併用患者16人で赤血球中の解糖系中間体6種の経時的検討(0、4週)を行った。

【結果】RIB(+))群でHbは徐々に低下し開始4週にほぼ最低値に達した。血中UAも上昇し48時間で最高値を示した。いずれもRIB(-))群と有意差を認めた( $P < 0.001$ : Repeated measures ANOVA)。RIB(+))群で開始4週にATP/RBCは有意に低下した( $P < 0.001$ )。血中・尿中UAはいずれも有意に上昇した( $P < 0.001$ )。 $\Delta Hb(4w-pre)$ とATP/RBCの治療前と開始4週の変動幅 $\Delta ATP/RBC(4w-pre)$ に有意な正の相関を認めた( $r = 0.630$ ,  $P < 0.01$ )。尿中UAの治療前と開始4週の変動幅 $\Delta 尿UA(4w-pre)$ と $\Delta ATP/RBC(4w-pre)$ に有意な負の相関を認めた( $r = -0.673$ ,  $P < 0.01$ )。 $\Delta Hb(4w-pre)$ と $\Delta UA(48h-pre)$ に有意な負の相関を認めた( $r = -0.552$ ,  $P < 0.05$ )。解糖系中間体ではグルコース6-リン酸(G6P)が開始4週後に有意に減少していた( $P < 0.001$ )。

【結論】RIB投与時のUAの上昇は、赤血球内ATPの消費を反映していると考えられた。同様に貧血は赤血球内ATP消費によるenergy crisisにより生じると推察された。RIB投与時には血中UAを早期よりモニターすることで、その後の貧血を予見できる可能性が考えられた。

平成19年 1月30日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

## 学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 柄澤 哲

論文題目： C型慢性肝炎のインターフェロン・リバビリン併用療法における  
溶血性貧血の発症メカニズムと血中尿酸値の変動による予測

審査委員：主審査委員 山崎 健太郎  
副審査委員 本郷 誠治  
副審査委員 高永 真琴

審査終了日：平成 19年 1月 29日

### 【論文審査結果要旨】

C型肝炎は肝硬変や肝癌の原因ともなり、その治療法確立は重要な課題である。一方、C型肝炎治療にはインターフェロン・リバビリン（IFN・RIB）併用療法が成果をあげているが、溶血性貧血などの副作用も多く投与方法に多くの問題点がある。本論文では血中尿酸濃度をIFN・RIB併用療法に伴う溶血性貧血の出現予想の指標として用いることを提唱し、加えて溶血性貧血の出現機序に対しても治療時の臨床データを基に言及している。

本研究ではC型肝炎患者27例について、IFN・RIB併用療法群（併用群）16例とIFN単独療法群（単独群）に分け、血中尿酸（UA）値、ヘモグロビン（Hb）値を測定した。また、併用群については加えて尿中UA濃度、赤血球1個当たりのアデノシン3リン酸（ATP/RBC）濃度、解糖系の中間体であるグルコース6-リン酸（G6P）等の濃度も測定した。これらの測定値を基に考察を試みている。

併用群と単独群との比較では併用群ではHb、血中UA値共に投与開始4週間で有意に変動し、さらに併用群では投与開始後48時間で尿中UA値が有意に上昇をみせHb値に比べて投与後早期の変動が著しいことが判明した。

次に、併用群について血中UA値とHb値の投与開始前と4週間後の男女別変動幅を比較したが有意差はみられなかった。

また、ATP/RBC値と血中G6P値について投与開始4週間後に有意な低下を認めただけで、血中HbとATP/RBC値の投与開始前～4週間後の各変動幅との間に有意な相関を認めた。この事実と既知の溶血性貧血の発生機序から、RIB投与が赤血球のATPを消費し、赤血球内のエネルギー産生や解糖系に影響を与え溶血が生じていると推察している。

さらに、血中UA値の上昇がHb値の低下よりも早期に出現するのは、RIB投与による溶血よりも、赤血球中のATP消費により解糖系障害が生じているためであることを指摘している。

本研究は上記の通り、C型肝炎治療上の問題点について臨床に密着した形で解決を図っている点で、日常の診療においても有用な知見となるものである。加えて、RIB投与による溶血やUA値上昇の機序についても赤血球内のエネルギー消費や解糖系の障害と関連づけ理論的に検討している点で、学術上も価値のある内容と思われる。従って本論文は学位（医学博士）に値するものと判断した。

(1, 200字以内)