［別紙 2］

審査の結果の要旨

氏名　三方　崇嗣

本研究は炎症性筋疾患である多発筋炎(polymyositis:PM)／皮膚筋炎(dermatomyositis)、封入体筋炎(inclusion body myositis:IBM)における C 型肝炎ウイルス(hepatitis C virus:HCV)感染の意義を明らかにするために、PM/DM150 例、IBM46 例を用いて種々の検討を行い、下記の結果を得ている。

1. HCV 合併頻度に関して PM/DM では 150 例中 14 例(9.3%)が HCV 陽性であり、性別・年齢を合致させた疾患対照群は 150 例中 7 例(4.7%)が HCV 陽性で χ 二乗検定で p=0.11 と有意差認めなかった。IBM では 46 例中 8 例(17.4%)が HCV 陽性であり、年齢・性別・居住地を合致させた疾患対照である脳血管障害は 92 例中 5 例(5.4%)が陽性であり、χ 二乗検定で p=0.04 と有意差認めた。
2. 臨床チャートを用いて HCV 陽性例と陰性例とを後方視的に比較検討した。HCV 陽性 PM/DM では発症から受診までの期間（受診前期間）が 27.7±67.8 ヶ月で、HCV 陰性 PM/DM の 4.7 ヶ月 ±11.7 ヶ月と比し有意(p=0.002)に長期間で緩徐発症の経過を辿った。筋力低下の分布に関しても上肢遠位に近位筋と同等かそれ以上の筋力低下を有意差を持って認めた。IBM に関して臨床的には明らかな差は認めなかった。
3. 生検筋組織の病理学的検討を行い、HCV 陽性例と陰性例とで比較した。HCV 陽性 PM/DM では 14 例中 5 例(36%)で肥大線維・脂肪浸潤・rimmed vacuole といった慢性の所見を認め、136 例中 5 例(3.7%)の HCV 陰性 PM/DM より有意に高頻度であった。病理学的機序から分類すると PM に特異的な非壊死筋線維へのリンパ球浸潤像を HCV 陽性 PM/DM では 14 例中 4 例(29%)で認め、136 例中 8 例

(5.9%)の HCV 陰性 PM/DM に比し有意に高頻度であった。DM 機序も認め、HCV 陰性 PM/DM と頻度は不変であった。IBM に関しては病理学的に明らかな差は認めなかった。

4. HCV 陽性 PM/DM では加療された例は全例プレドニゾロン又は免疫グロブリン大量静注療法に良好に反応した。一例ではあるが C 型肝炎に対するインターフェロン・リバビリン併用療法で筋力改善した例を認めた。
5. 凍結筋組織より RNA を抽出し、cDNA とした後、HCV の core 領域に設定したプライマーを用いて nasted PCR を行い、サザンブロットで確認した。その結果 HCV 陽性 PM/DM ではプラス鎖を 6 例、マイナス鎖を 3 例で検出した。マイナス鎖を認めた症例は何れも受診前期間の長い症例であった。HCV 陽性 IBM からはプラス鎖を 4 例、マイナス鎖を 4 例認めた。HCV 陰性生検筋からはプラス鎖・マイナス鎖共に検出されなかった。骨格筋組織に HCV が感染・増殖していることを初めて示した。
6. HCVcore 蛋白及び HCVE2 蛋白に対する免疫染色を凍結筋組織を用いて行った。HCV 陽性 PM/DM では 6 例で浸潤炎症細胞の胞体のみに染色性を認め、筋線維には染色性を認めなかった。HCV 陽性 IBM では 3 例で浸潤炎症細胞の胞体のみに染色性を認め、筋線維には染色性を認めなかった。骨格筋における HCV 感染の場が浸潤炎症細胞であることを示した。

以上、本論文は炎症性筋疾患と HCV の関連性を多数例を用いて検討した結果、IBM において HCV 陽性率が有意に高値であることを初めて指摘した。また、HCV 陽性 PM/DM において緩徐発症の経過を取ること、臨床的に上肢遠位筋優位に筋力低下を来しうること、病理的にも慢性所見をとること、治療に良好に反応することを初めて明らかにした。さらに RT-PCR 及び免疫染色で骨格筋組織内で HCV が感染・増殖していること、筋組織にではなく浸潤炎症細胞に感染していることを初めて示した。炎症性筋疾患の緩徐発症化に HCV が関連している可能性を示唆した。このように本論文は炎症性筋疾患の病態解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。