

# HCV genotype 1b, 1Meq/ml以上のC型慢性肝炎に対するIFN $\alpha$ -2bとSch 18908(Ribavirin)併用群、非併用群の比較 —preliminary-

虎の門病院消化器科 熊田 博光

## はじめに

C型慢性肝炎に対するインターフェロンの完全著効率は30%~40%で停滞している。こうしたC型慢性肝炎の治療の著効率を上げるため、インターフェロンとリバビリンの併用療法が行われている。今回HCV-genotype 1bで1Meq/ml以上の症例に対して、インターフェロンとリバビリンとの併用についてpreliminaryではあるが報告する。

## 対 象

対象はHCV-genotype 1bで1Meq/ml以上のC型慢性肝炎患者17例である。男性 15例、女性 2例、年齢は35歳~64歳(中央値49歳)、肝生検でF1,A1 14例、F2,A1 2例、F2,A2 1例である。

まず現在までの状況では、17例中で投与を終了した症例が9例、投与中に副作用で投与を中止した症例が3例、投与中の症例が5例である。このインターフェロンとリバビリンはDouble blind control studyのため、どの症例にリバビリンが入っているのかわからない。しかしリバビリン投与群はほとんどの症例のHbが2~3mg/dlと低下することから、この17例のHbの推移を示した。(Table 1)症例1~12まではいずれもHbが2~3mg/dlの低下を示し、症例13~17はHbの低下は認められなかった。またこのHbの低下した症例と低下しない症例との割合は、割り付けにおいてリバビリン併用群2に対して非併用群1であり、この割り付けの率とも一致する。そこでHbが2~3mg/dl低下した症例をリバビリン投与群と仮定すると、リバビリン併用群は12例となる。

そこで現在までに投与終了し判定の可能な10例についてみると、リバビリン併用群は6例、非併用群は4例

であった。このうち副作用にて投与を中止した症例は、リバビリン併用群に3例(50%)みられ、残りの3例中2例(66.7%)がHCV RNA陰性化した。一方、非併用群は4例あり、副作用中止例はなく、4例中1例(25.0%)がHCV RNA陰性化した。

## 症例呈示

症例を2例呈示する。

まず1症例はW.H.46歳、男性である。(症例①)インターフェロン(IFN $\alpha$ 2b)とリバビリン併用群と思われる。インターフェロン投与前のウイルス量はb-DNA probe法により15Meq/mlであった。投与後速やかにHCV RNAは陰性化し、その後も陰性化が持続している。

さらにもう1症例はM.M.49歳、男性でやはりインターフェロン(IFN $\alpha$ 2b)とリバビリン併用群と思われる。(症例②)インターフェロン投与前のウイルス量はb-DNA probe法により11Meq/mlであった。投与3週間後にHCV RNAは陰性化し、その後も陰性化が持続している。

Table 2. IFN $\alpha$ -2bとSch 18908 (Ribavirin)併用群、非併用群の比較

併用群は、Hbが投与前後で2.0 mg/dl以上の低下例と仮定する。				
Name.Age	投与前RNA量(Meq/ml)	Hb(mg/dl)の推移		Ribavirin併用
1.W.H 45y	15	15→12	低下	あり
2.S.Y 50y	12	15→12.6	低下	あり
3.A.N 44y	3.0	12→9	低下	あり
4.M.M 49y	11	15→10	低下	あり
5.K.K 60y	19	15→10	低下	あり
6.N.M 64y	18	15→11	低下	あり
7.A.S 58y	12	15.5→13.5	低下	あり
8.T.S 55y	5.3	14→10	低下	あり
9.A.M 60y	24	15→9	低下	あり
10.K.T 35y	9.6	15→11.7	低下	あり
11.M.H 64y	7.7	15→11	低下	あり
12.N.K 39y	10	13.4→11.2	低下	あり
13.M.N 42y	40	14→13	不変	なし
14.K.M 51y	7.3	15→15	不変	なし
15.A 42y	40	14→14	不変	なし
16.K.N 42y	9.2	15→16	不変	なし
17.T.T 57y	34	15→17	不変	なし

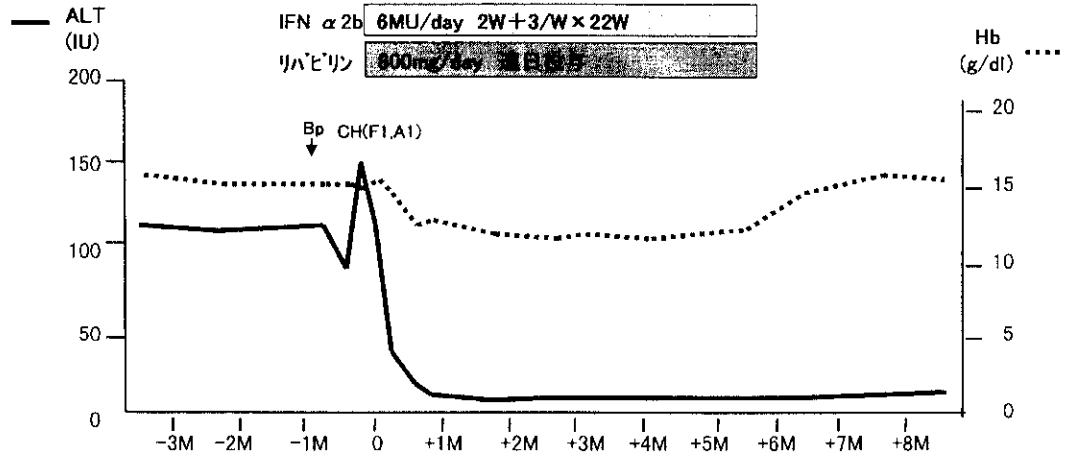
Table 1 HCV genotype 1b, 1Meq/ml以上のC型慢性肝炎に対するIFN $\alpha$ -2bとSch 18908(Ribavirin)併用群、非併用群の比較

	副作用にて中止	終了後HCV RNA陰性化率
Ribavirin 併用群 n=6	3/6 (50.0%)	2/3 (66.7%)
非併用群 n=4	0/4 (0%)	1/4 (25.0%)

症例 W.H. 46才 M 620-335-3 HCV serological group 1

HCV-RNA

b-DNA probe 27 18 15 <0.5  
Amplicor

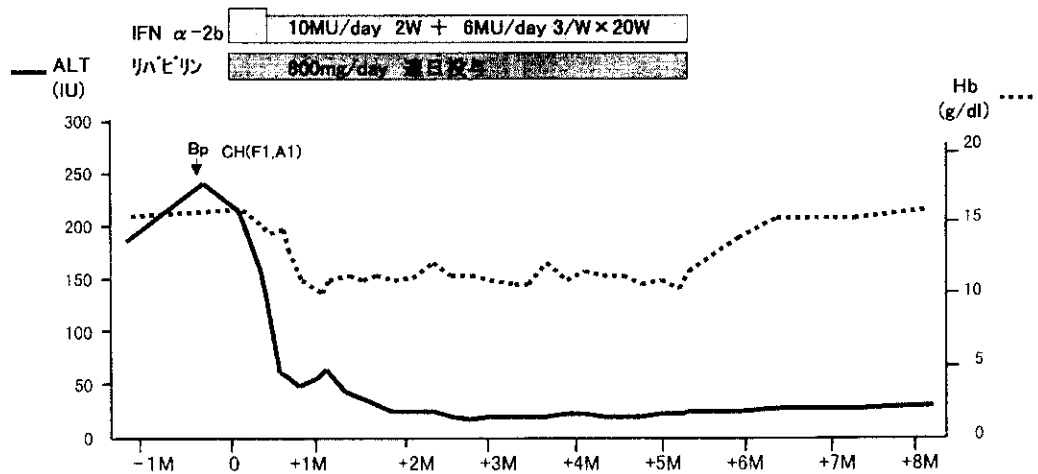


IFN+リバビリン併用療法にて著効を示した症例①

症例 M.M. 49才 M 564-615-4 HCV serological group 1

HCV-RNA

b-DNA probe 14 11 <0.5 <0.5  
Amplicor



IFN+リバビリン併用療法にて著効を示した症例②

おわりに

呈示した症例のようにインターフェロンとリバビリンの併用群は現在までのところ良好な治療成績を修めており、今後のC型慢性肝炎治療のスタンダードになる可能性が示唆された。

# C型慢性肝炎に対するIFNとRibavirin併用療法時のHCV dynamics

京都府立医科大学第三内科 岡上 武  
共同研究者：安居 幸一郎

## はじめに

C型慢性肝炎に対するインターフェロン (IFN) 6 カ月間治療では、ウイルスが排除され完治する例は30%前後である。我々はIFN治療後のC型慢性肝炎長期フォローの成績から、著効例 (SR)のみならず一過性有効例 (TR) でも無効例 (NR) に比して有意に発癌が抑制される事を報告した<sup>1)</sup>。しかし、TR例での発癌抑制効果は5年以内で、また、F3やF4のような線維化に進展した例ではTRでは有意に発癌が抑制されない<sup>2)</sup>。

一方、IFN連日投与時のHCV dynamicsの研究から、血中HCVはbiphasicに減少する事 (first phase, second phase) を明らかにした<sup>3)</sup>。first phaseは主としてIFNの抗ウイルス効果を、second phaseは抗ウイルス効果と感染肝細胞排除に働く細胞性免疫を反映していると考えられている<sup>3)</sup>。

今回、C型慢性肝炎にIFNと核酸誘導体のribavirinを投与した際のHCV dynamicsを検討し、IFN monotherapyの際のHCV dynamicsと比較検討した。

## 対 象

IFNとribavirinの併用療法を行った11例 (表 1) の内、HCV dynamicsの検討に関して同意が得られた患者8例を対象とした (表 2)。患者背景は表 1 に示すごとくで、遺伝子型は前例グループ1で、症例 11以外、投与開始当日の血中ウイルス量は全例200KC/ml以上の高ウイルス量例で

ある。HCV dynamicsは症例1,3, 6, 7, 8, 9, 10, 11に施行した。なお、症例 1 以外は以前に十分量のIFN治療を受け、かつ無効であった例である。

## 結 果

first phaseにおけるHCV RNAの半減期は5-14時間 (平均8時間) で、second phaseに関しては投与4-7日後に一過性に血中ウイルス量が増加する例が4例あり、このような例ではsecond phaseの半減期を計算出来なかった。他の3例の内1例は24時間後にHCV RNA量は感度以下となり、2例はfirst phaseに比して約4-8倍の長さであった (表 2)。

治療終了6カ月間以上のフォローで、ウイルスが排除され治癒した例は10例中 (1例は副作用で中止) 症例1のみであった。完治例の投与開始時の血中ウイルス量は496KC/mlであった。また、症例2, 3, 4の血中ウイルス量はそれぞれ699, 1545, 2147KC/mlと極めて高値であったが、投与開始2週後のHCV RNAは陰性化していた。

## 考案および結語

今回C型慢性肝炎に対するIFNとribavirin併用時のHCV dynamicsについて検討した。対象はわずか8例で、結論めいた事は言えないが、IFN monotherapyとは少し異なる動態であった。すなわち、IFN monotherapyに比して投与4-7日後に血中ウイルス量が一過性に増加する例が存在する事や、second phaseがやや短くなる傾向にある事である。

ribavirinはTh2系を抑制し、相対的にTh1優位の状態になり、細胞性免疫の増強をもたらすとされていた<sup>4)</sup>。最近、さらに種々の動物実験から直接Th1系を活性化させたり、抗ウイルス効果も発揮するとの報告がなされている<sup>5)</sup>。従来IFNとribavirin併用時のHCV dynamicsはIFN mono-

表 1 Rib, IFN併用療法の際のC型慢性肝炎患者の背景因子

症例	年齢	性	効果	肝組織	AST/ALT	HCV RNA (KC/ml)	2週後のHCV RNA
1.T.M.	47	M	SR(-)	A2/F2	35/44	496	陰性
2.N.T.	58	M	TR(-)	A2/F2	119/227	699	陰性
3.M.Y.	48	M	TR(-)	A2/F2	43/59	1545	陰性
4.K.K.	56	M	TR(-)	A1/F2	73/90	2147	陰性
5.Y.T.	52	F	TR(-)	A2/F2	71/87	621	陽性
6.T.J.	56	F	TR(+)	A1/F2	42/43	222	陽性
7.M.H.	43	M	NR(+)	A3/F3	181/165	211	陽性
8.T.M.	52	M	NR(+)	A1/F2	77/107	515	陽性
9.N.M.	51	M	NR(+)	A2/F2	40/77	474	陽性
10.Y.M.	48	M	NR(+)	A2/F3	77/91	522	陽性
11.N.M.	55	F	中止	A2/F2	50/99	54	陰性

( )は終了時HCV RNA

表2 C型慢性肝炎に対するIFNとRib併用療法  
 -HCV dynamicsと治療効果-

症例	1st phase (hrs)	2nd phase (hrs)	効果	2週間後のHCV RNA
1	6	1週間後に増加	SR(-)	陰性
3	9	41	TR(-)	陰性
6	9	4日後に増加	TR(+)	陽性
7	8	58	NR(+)	陽性
8	14	7日後に増加	NR(+)	陽性
9	減少せず	減少せず	NR(+)	陽性
10	5	4日後に増加	NR(+)	陽性
11	6	感度以下	中止	陰性

( )は終了時HCV RNA

therapyと同じと言われている<sup>7)</sup>。しかし、上述のような ribavirinの作用機序がC型慢性肝炎患者への治療に際しても作用するとすると、我々の成績はそれを裏付けるものといえる。今後症例を追加して詳細に検討する必要がある。

#### 参考文献

1. Okanoue T, et al. Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage: a retrospective study in 1148 patients. *J Hepatol* 30: 653-659,1999
2. Yasui K, et al. Dynamics of hepatitis C viremia following interferon- $\alpha$  administration. *J Infect Dis* 177: 1475-1479, 1998
3. Neumann AU, et al. Hepatitis C virus dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon- $\alpha$  therapy. *Science* 282: 103-107,1998
4. Ning Q, et al. Ribavirin inhibits viral-induced macrophage production of TNF, IL-1, the procoagulant fgl2 prothrombinase and preserves Th1 cytokine production but inhibits Th2 cytokine response. *J Immunol* 160: 3487-3493, 1998
5. Fujii N, et al. Suppression of interferon response gene expression in cells persistently infected with mumps virus, and restoration from its suppression by treatment with ribavirin. *Virus Res* 65: 175-185, 1999
6. Tam RC, et al. Ribavirin polarizes human T cell responses towards a type 1 cytokine profile. *J Hepatol* 30: 376-382, 1999
7. Zeuzem S, et al. Hepatitis C virus dynamics in vivo: effect of ribavirin and interferon alfa on viral turnover. *Hepatology* 28: 245-252, 1998

# C型慢性肝炎へのインターフェロン治療による肝発癌抑制と問題点

— 100例発癌例の解析から —

京都府立医科大学第三内科 岡上 武

共同研究者：坂本雅史、伊藤義人

## はじめに

IFN治療を受けたC型慢性肝炎1148例の平均3年半のフォロー中に52例に肝細胞癌(肝癌)が発見された成績を昨年発表した<sup>1)</sup>。その中で、著効例(SR)のみならず一過性有効例(TR)でも無効例(NR)に比して有意に発癌が抑制されるが、F3, F4のように病期(stage)の進展した例ではTRとNRに有意差のないことを報告した。その後フォローの例数が1324例に増加し、平均フォロー期間も約5年となり、平成11年11月末までに100例に肝癌が発見された。今回はその解析結果から、発癌抑制を主とした今後の治療戦略について考察する。

## 対 象

対象はIFN投与前に肝生検にて組織学的検索のなされたC型慢性肝炎で、IFN投与終了後1年以上フォロー出来た1324例である。病期別、性別の症例数の内分けは、F1が195例(M/F; 117/78), F2が695例(M/F; 452/243), F3が388例(M/F; 247/141), F4が46例(M/F; 23/23)で、F4以外は女性に比して男性が1.4から1.8倍の症例数である。平均フォロー期間は各病期とも約5年である。

IFN治療効果は表1に示すように、ALT $\leq$ 30IU/Lを正常値として著効(SR)、一過性有効(TR)、無効(NR)の3群に分類した。

## 結 果

治療効果は表1に示すごとくで、病期の進展に比例してSR率は有意に低下し、TR率も同様であった。各病期別、治療効果別、性別の発癌例の成績は表2に示すごとくで、F1からはTRの1例のみ(女性)であったが、F2からは19例(TR; 3, NR; 16), F3から65例(SR; 4, TR; 9, NR; 52), F4から15例(TR; 3, NR; 12)の合計100例に肝癌が発見された。肝癌発見時の平均年齢は62-64歳である。

各病期別の年率発癌率は表3に示すごとくで、全体の年率発癌率はF1; 0.1%, F2; 0.5%, F3; 3.9%, F4; 6.1%でF3になると急に発癌率が高くなり、またF4以外は男性が女性よりはるかに高かった。

治療効果別では、症例数の最も多いF2では、SRはもちろんTRでもNRに比して有意に発癌抑制が見られたが、F3, F4ではTRとNRの間に有意差はなかった。

全例を対象に累積肝癌発生率を検討すると、SRはもとよりTRでもNRに比して有意に肝発癌が抑制された(図1)。ただし、TRでの発癌抑制効果は治療終了後5年までで、それ以降はNRと同様の発癌率を示した。

## 考察および結語

IFN治療後のC型慢性肝炎1324例を5年間フォローし、100例に肝癌が発見された。特に、進展した慢性肝炎では従来考えられていた以上に高頻度に肝癌が発生する事が明らかになった。

F3のNR例の年率発癌率は男性で5.1%, 女性で2.9%, 全体で4.3%と極めて高率で、症例数の事もあるが男性ではF3とF4の間に有意差はなかった。また、F3のTR例でも年率3.3%の発癌率を示した。以前報告したように、肝癌のdoubling timeを考慮すると、一個の肝癌細胞が画像検査

表1 C型慢性肝炎1324例に対するIFN治療効果

### 効果判定基準

著効(SR):治療終了時血清ALT $\leq$ 30IU/L以下で持続

一過性有効(TR):治療終了時血清ALT $\leq$ 30IU/L以下でその後再燃

無効(NR):終了時、その後も異常値

### 病期別治療効果

	SR	TR	NR
F1(N=195)	80(41%)	62(32%)	53(27%)
F2(N=695)	211(30%)	183(26%)	301(43%)
F3(N=388)	78(20%)	72(19%)	238(61%)
F4(N=46)	3(7%)	7(15%)	36(78%)
全体(N=1324)	372(28%)	324(24%)	828(47%)

表2 IFN治療後の肝癌症例—1324例の解析

	F1	F2	F3	F4
男/女	0/1	2/17	50/15	8/7
投与開始時年齢	61歳	43-72 57.9±8.4	42-84 59.0±7.5	49-65 59.7±5.4
肝癌時の年齢	63歳	47-78 61.8±8.6	48-87 62.5±6.6	53-72 64.0±5.8
肝癌(SR/TR/NR)	0/1/0	0/3/16	4/9/52	0/3/12
フォロー期間(月)	22カ月	17.9-81.4 50.4±20.0	12.0-86.0 49.3±22.0	14.2-87.7 60.0±23.8
AFP(ng/ml)	314	3-137 36.6±44.3	0-3929 174.3±522	5-245 43.1±59.9
腫瘍径(mm)	25	9-30 22.2±6.4	8-45 20.2±9.2	10-50 24.6±13.7

表3 IFN治療効果別、病期別年率肝癌発生率

		SR	TR	NR	全体
F1	男(n=117)	0/48	0/33	0/36	0/117
	女(n=78)	0/32	1/29(0.7%)	0/17	1/78(0.3%)
	合計(n=195)	0/80	1/62(0.3%)	0/53	1/195(0.1%)
F2	男(n=452)	0/133	2/116(0.3%)	15/203(1.5%)	17/452(0.7%)
	女(n=243)	0/78	1/67(0.3%)	1/98(0.2%)	2/243(0.2%)
	合計(n=695)	0/211	3/183(0.3%)	16/301(1.1%)	19/695(0.5%)
F3	男(n=247)	4/50(1.6%)	7/43(3.3%)	39/154(5.1%)	50/247(4.1%)
	女(n=141)	0/28	3/29(2.1%)	12/84(2.9%)	15/141(2.1%)
	合計(n=388)	4/78(1.2%)	10/72(3.3%)	51/238(4.3%)	65/388(3.9%)
F4	男(n=23)	0/2	2/3(12.5%)	6/18(6.2%)	8/23(6.5%)
	女(n=23)	0/1	0/4	7/18(7.3%)	7/23(5.7%)
	合計(n=46)	0/3	2/7(5.4%)	13/36(6.8%)	15/46(6.1%)
	全体	4/372(0.2%)	16/324(1.0%)	80/628(2.6%)	100/1324(1.5%)

( ):年率 肝癌発生率

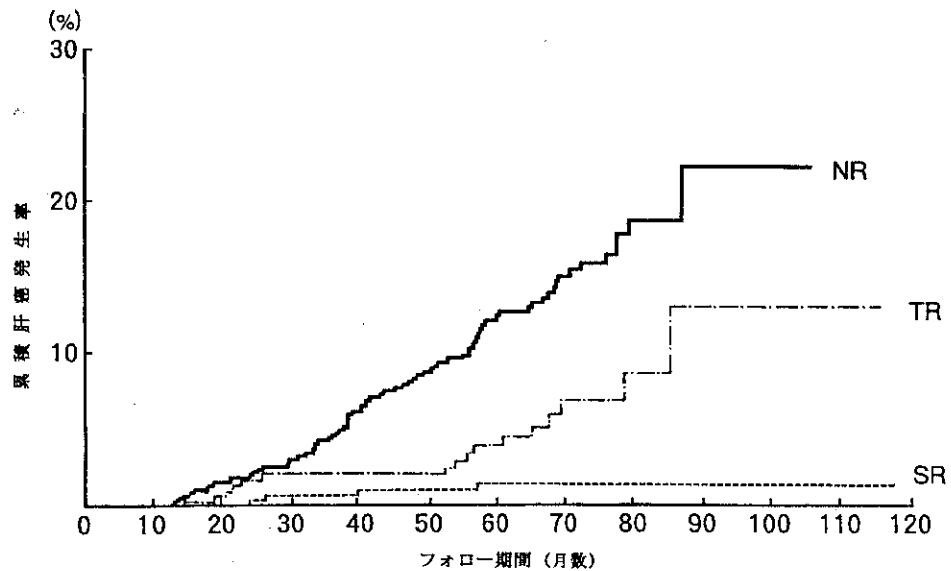


図1 IFN治療後平均5年間フォローを受けた1324例のC型慢性肝炎の累積肝癌発生率(肝癌100例)

で検出する直径1cmの肝癌になるには10年以上要するものと思われる<sup>1)</sup>。この事は、C型肝炎の多くはF3かF2、一部はF1の段階ですでに発癌している可能性が大である。

F3で高頻度に肝癌が発見される事を考慮すると、IFNを主にした今後の発癌抑制治療戦略は、明らかな炎症のある例ではF1あるいは少なくともF2の時点で治療を行う事が重要である。また、F3やF4のような難治性慢性肝炎に対しては、炎症の抑制、線維化の抑制につづく発癌抑制のために、IFNの長期投与やIFNとribavirinの併用による著効率の向上が必須である。また、TR例での発癌抑制は投与終了5年以内である事から、TR例からの発癌を長期に抑制するには、数年に一度のIFN投与(再投与、再々投与)が重要と思われる。

#### 参考文献

1. Okanoue T, et al. : Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage: a retrospective study in 1148 patients.

## 慢性HCV感染と糖尿病との関連について —HBV感染との比較

愛知医科大学第一内科 各務 伸一

共同研究者：石川哲也，多賀谷恒明

福沢嘉孝

#### はじめに

慢性肝疾患と糖尿病との関わりは、以前から指摘されているが、肝炎ウイルス感染と糖尿病発症との関連については、その因果関係は未だ明らかでない。最近、慢性HCV感染が糖尿病発症の危険因子であることを示唆する論文が相次いで発表されている<sup>1-3)</sup>。そこで、今回我々も本邦における慢性HCV感染と糖尿病との関連について、HBV感染と対比し、多施設にて調査したので報告する。

#### 対象と方法

対象は、HCV RNA陽性707例(男413例、女294例、平均60±12才；±SD)、HBsAg陽性159例(男118例、女41例、平均49±14才)、糖尿病(DM)459例(男221例、女238例、平均63±12才)と癌を除く慢性甲状腺疾患(Thy)57例(男14例、女43例、平均55±19才)である(表1、2)。DMは治療中の者、2回以上空腹時血糖126mg/dlまたは随時血糖200mg/dl以上を示した者、あるいは血中HbA1C6.5%以上の者とした。

尚、高血糖を来し易い薬剤を服用中の者など、今回の調査に影響する因子を有すると考えられる者は除外した。

#### 成績

HCV感染713例とHBV感染161例のDM(全例type2)合併率は、それぞれ20.8%と11.8%であり、HCV感染者に有意に多く認めた(p<0.02)(表3)。しかし、年齢層別では60才超者において、HCV感染者のDM合併率13.6%は、HBV感染者の3.1%より高い傾向にあるものの有意差はなかった。

肝硬変(LC)を有する者は、HCV感染者で35.6%、HBV感染者で31.7%と有意差はなかったが、LCを有する者のDM合併率は、HCV感染者(10.9%)がHBV感染者(3.7%)より有意に高かった(p<0.01)(表4)。一方、表には示していないが、HCV感染者とHBV感染者のThy合併率(2.1%対1.2%)には差がなかった。また、HCV、HBV感染者のIFN治療歴は、それぞれ40.4%と34.8%であったが、治療者のDM合併率(7.7%対5.0%)に差はなかった。

表 1. HCV感染者とHBV感染者の背景因子

症例数	男	女	平均年齢 (±SD)	<40才	40-59才	≥60才	LC (+)	LC (-)
<b>HCV感染者</b>								
707	413	294	60±12	50	236	420	254	451
	(58.4%)	(41.6%)		(7.0%)	(33.1%)	(58.9%)	(35.6%)	(63.3%)
<b>HBV感染者</b>								
159	118	41	49±14	43	74	42	51	107
	(74.2%)	(25.8%)		(26.7%)	(46.0%)	(26.1%)	(31.7%)	(66.5%)

表 2. DM/甲状腺疾患患者のHCV/HBV感染との関連

症例数	男	女	平均年齢 (±SD)	HCV合併	HBV合併	甲状腺合併	DM合併
<b>DM</b>							
459	221	238	63±12	48 <sup>a</sup>	5 <sup>b</sup>	13	
	(48.1%)	(51.9%)		(10.3%)	(1.1%)	(2.8%)	
<b>甲状腺疾患</b>							
57	14	43	56±18	10 <sup>c</sup>	0 <sup>d</sup>		3
	(24.6%)	(75.4%)		(17.2%)	(0.0%)		(5.2%)

ab間：p < 0.0001 (χ<sup>2</sup>検定)

cd間：p = 0.0029 (χ<sup>2</sup>検定)

表 3. HCV感染者とHBV感染者のDM合併の有無についての比較

	DM (+)	DM (-)	DM (+)		
			<40才	40-59才	≥60才
<b>HCV感染者</b>					
	148 <sup>a</sup>	565	8	43	97
	(20.8%)	(79.2%)	(5.4%)	(29.0%)	(65.5%)
<b>HBV感染者</b>					
	51 <sup>b</sup>	142	2	12	5
	(11.8%)	(88.2%)	(10.5%)	(63.1%)	(26.3%)

ab間：p = 0.0124 (χ<sup>2</sup>検定)



表4. HCV感染者とHBV感染者のLC/DM合併の有無およびIFN治療との関連

	LC (+)		LC (-)		IFN (+)	
	DM (+)	DM (-)	DM (+)	DM (-)	DM (+)	DM (-)
HCV感染者	78 <sup>a</sup> (10.9%)	176 (24.7%)	70 (9.8%)	389 (54.6%)	55 (7.7%)	233 (32.7%)
HBV感染者	6 <sup>b</sup> (3.7%)	45 (28.0%)	13 (8.1%)	97 (60.3%)	8 (5.0%)	48 (29.8%)

a b 間 : p= 0.0095 (χ<sup>2</sup>検定)

表5. Type2 DM発症に関連する主な因子の前進的変数増減法による解析

変数	判別係数	オッズ比	有意確立P値
感染 (1:HCV, 2:HBV)	- 0.434	0.648	0.0845
性 (0:M, 1:F)	- 0.427	0.652	0.0242
年齢	0.012	1.012	0.1381
LC (0:無, 1:有)	0.667	1.949	0.0016
IFN治療歴 (0:無, 1:有)	0.115	1.122	0.5597
GOT	0.002	1.002	0.5884
GPT	0.002	1.002	0.3292

次に、DM患者459例のHCV合併率10.3%は、HBV合併率1.1%より有意に多かった (p<0.0001) (表2)。甲状腺疾患57例のHCV合併率17.2%もHBV合併率(0.0%)より有意に高かった (p<0.01)。

最後に、DM発症に関連する主な因子を前進的変数増減法にて解析すると、表5のように、性(男であること)(95%信頼区間; 0.45-0.95)とLC(LCを有すること)(95%信頼区間; 1.29-2.95)が、有意に関与することが分かった。更に、これらの解析より、HBV/HCV感染者のDM発症に関連するオッズ比を計算すると、HCV感染者はHBV感染者の1.54倍、またLCを有することを考慮すると1.95倍DMを発症し易いことを認めた。

#### 結論と考察

今回の調査により、HCV感染とDM合併との直接的な因果関係は明らかに出来なかったが、慢性HCV感染者におけるDM合併率は、HBV感染者におけるそれより高率であり、肝硬変患者でも同様の所見が示された。一方、HCV感染に伴い様々な肝外症状が出現することが知られているが、本研究は、従来より指摘されている肝疾患の進展に伴う糖代謝異常のみならず、HCV感染による糖代謝あるいは臓への影響などを考慮する必要があることを示唆するものと思われた。

本研究にご協力下さった、稲沢市民病院内科荒尾元博先生、中部労災病院内科村瀬賢一先生、名古屋第一赤十字病院内科日下部篤彦先生、名古屋大学第三内科吉岡健太郎先生らに深謝します。

## 文 献

1. Mason AL, Lau JYN, Hoang N, et al: Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 29:328-33, 1999
2. Hadziyannis S, Karamanos B. Diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 29:604-5, 1999
3. Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, et al. Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 30:1059-63, 1999

## C型肝炎ウイルスによる肝外病変 —肝炎ウイルス陰性例との比較—

虎の門病院消化器科 熊田 博光

### はじめに

近年C型肝炎ウイルスに感染すると肝ばかりではなく他の臓器・組織の障害も引き起こされる報告が数多くなされてきた。しかしながら各種臓器における障害の程度・頻度等について総括的に述べられた研究は少ない。そこで今回はC型肝炎ウイルス陽性の剖検例での肝外病変につき肝炎ウイルス陰性群との比較を系統的に行なったので報告する。

### 対 象

対象は1990年より1998年まで当院にて剖検されたC型肝炎ウイルス陽性の慢性肝障害例225例とした。剖検時の肝の組織学的stageはF4すなわち肝硬変例が190例と大部分を占めていた。なおコントロールとして肝炎ウイルス陰性の消化管悪性腫瘍例140例を比較検討した。これらC型肝炎ウイルス陽性群と肝炎ウイルス陰性群での腎・肺・心・甲状腺・唾液腺病変につき比較検討した。なお統計学的にはChi-square test, Fisher's exact testにて両群間の比較を検討した。

腎病変について剖検例での腎糸球体病変につき表1にまとめて示した。C型肝炎ウイルス陽性群ではメサンギウム肥厚がみられたのが58例(25.8%)、メサンギウム増殖性糸球体腎炎が40例(17.8%)、膜性腎症が6例(2.7%)、膜性増殖性糸球体腎炎が25例(11.1%)で全体では225例中129例(57.3%)で糸球体病変がみられた。肝炎ウイルス陰性群においてはこれら糸球体病変は140例中10例(7.1%)であり、C型肝炎ウイルス陽性群では有意に糸球体病変が高率であった。肺病変はC型肝炎ウイルス陽性群では9例(4%)に肺の繊維化蜂窩肺を伴った間質性肺炎がみられた。これに対し肝炎ウイルス陰性群では間質性肺炎は1例(0.7%)であった。(表2)C型肝炎ウイルスの方が間質性肺炎の頻度は高い傾向がみられたが有意差はみられなかった。つぎに拡張型・肥大型心筋症の頻度はC型肝炎ウイルスでは拡張型心筋症が3例、肥大型心筋症が7例にみられ、計10例(4.4%)で心筋症が認められた。一方肝炎ウイルス陰性群では心筋症は1例(0.7%)であった。(表3)C型肝炎ウイルス陽性の方が心筋症は多い傾向がみられた。次に唾液腺炎であるがC型肝炎ウイルス陽性群では38例(16.9%)で唾液腺炎がみられたのに比し肝炎ウイルス陰性群でみられたのは12例(8.6%)であった。(表4)C型肝炎ウイルス陽性群の方が有意に唾液腺炎は多いと判定された。最後に甲状腺病

変であるがC型肝炎ウイルス陽性群では18例(8%)、肝炎ウイルス陰性群では5例(3.6%)であり、有意差はみられなかったが肝炎ウイルス陽性群の方が慢性甲状腺炎の頻度が高い傾向がみられた。(表5)

### 考 案

本研究でC型肝炎ウイルス陽性の剖検例において慢性糸球体腎炎、唾液腺炎等の頻度が高いことが判明した。これら剖検例における肝外病変に関してはその原因がウイルス自体によるものかどうかの確認が重要である。腎臓も糸球体病変においてはIgG,IgMあるいはIgA等の沈着物が認められ、さらに電子顕微鏡における検査では内皮下に沈着物が認められ、ウイルスあるいはウイルスに含まれる抗体等を含む免疫複合体が糸球体に沈着して腎炎を起こしていることが推測される。しかしながらこれら腎臓を含めた各種臓器においてウイルスがそこに存在して

いるか否かはIN situ hybridizationやin site PCRによるC型肝炎ウイルスの組織内での証明が必要である。しかしこれら検査はその感度、あるいは再現性あるいは血清からのウイルスの混入等の問題点があり今後解決されるべきより詳細に研究されるものと考えられる。

### 結 語

剖検例においてC型肝炎ウイルス陽性例の肝外病変を肝炎ウイルス陰性例のそれと比較検討した。その結果次のようなことが判明した。

1. C型肝炎ウイルス陽性群では肝炎ウイルス陰性群に比して慢性糸球体腎炎、唾液腺炎の頻度は有意に高率であった。
2. 間質性肺炎、心筋症および慢性甲状腺炎の頻度はC型肝炎ウイルス陽性群で高い傾向がみられた。

表1. 剖検例での腎糸球体病変

	MT (メサンキウム肥厚)	Mes GN (メサンキウム増殖性糸球体腎炎)	MN (膜性腎症)	MPGN (膜性増殖性糸球体腎炎)	計	
HCV陽性群 (n=225)	58 (25.8%)	40 (17.8%)	6 (2.7%)	25 (11.1%)	129 (57.3%)	P < 0.0001*
肝炎ウイルス陰性群 (n=140)	5 (3.6%)	3 (2.1%)	2 (1.4%)	0 (0%)	10 (7.1%)	

\* : Chi square test and Fisher exact test

表2. 剖検例での肺病変 (間質性肺炎)

	間質性肺炎	
HCV群 (n=225)	9 (4%)	P=0.061* <sup>1</sup> =0.096* <sup>2</sup>
肝炎ウイルス陰性群 (n=140)	1 (0.7%)	

\*<sup>1</sup> : Chi square test, \*<sup>2</sup> : Fisher exact test

表 3. 剖検例での心病変 (心筋症)

	心筋症			
	拡張型	肥大型	計	
HCV 群 (n=225)	3	7	10 (4.4%)	P=0.043 <sup>*1</sup> =0.057 <sup>*2</sup>
肝炎ウイルス 陰性群 (n=140)	1	0	1 (0.7%)	

\*1 : Chi square test, \*2 : Fisher exact test

表 4. 剖検例での唾液腺病変

	唾液腺炎	
HCV 群 (n=225)	38 (16.9%)	P=0.025 <sup>*1</sup> =0.028 <sup>*2</sup>
肝炎ウイルス陰性群 (n=140)	12 (8.6%)	

\*1 : Chi square test, \*2 : Fisher exact test

表 5. 剖検例での甲状腺病変の頻度

	慢性甲状腺炎	
HCV 群 (n=225)	18 (8%)	P=0.090 <sup>*1</sup> =0.120 <sup>*2</sup>
肝炎ウイルス陰性群 (n=140)	5 (3.6%)	

\*1 : Chi square test, \*2 : Fisher exact test

# インターフェロンにより糸球体病変の増悪を認めた慢性C型肝炎例に関する検討

金沢大学第一内科 小林 健一

## はじめに

C型肝炎ウイルス (以下HCV)感染に伴う腎病変としては、HCV関連抗原が関与する免疫複合体やクリオグロブリンによる膜性増殖性腎炎 (membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN) が知られている。こうした病態ではインターフェロン (以下IFN) により蛋白尿の改善が認められる例があることが報告されている。

一方、慢性C型肝炎に対するIFN治療中に、新たに蛋白尿の出現をみたり、増悪を来す例も経験される。血液疾患や腎癌などでIFNが使用された際に、腎機能障害が出現することは以前から指摘されてきたが、慢性C型肝炎症例の、IFN治療による糸球体病変の増悪に関しては、未だ不明な点が多い。

そこで、今回、IFN治療中に蛋白尿の発現あるいは増悪を認めた慢性C型肝炎症例を臨床病理学的に検討した。

## 対象と方法

IFN治療中に新たに蛋白尿が出現、あるいは、増悪を来したC型慢性肝炎もしくは肝硬変症例の計23例を対象とした。各症例の臨床背景と、腎機能や補体、クリオグロブリン、尿蛋白選択率などの臨床検査成績を調査した。尿蛋白選択率は (X1, Y1) = (log[MW of albumin], log [Calb/Ctf]) と (X2, Y2) = (log[MW of IgG], log [CIgG/Ctf]) (MW, molecular weight; Calb, アルブミンのクリアランス; Ctf, トランスフェリンのクリアランス, CIgG; IgGのクリアラン

ス) の2点をグラフ上にプロットし、その傾き "a" を求めて、その指標とした ("a"は選択性が高いとより絶対値の大きな負の値を取る)。さらに、同時期に経験した尿蛋白の選択性が保たれている微小変化群6例と傾き "a" を比較した。また一部の症例では光顕像、免疫蛍光法、電顕像を検討した。また、抗HCVコア2ポリクローナル抗体 (国立癌センター下遠野博士より供与)、抗HCV コアモノクローナル抗体 (Vero Stat Co, Portland, ME) を用いて、間接蛍光抗体法にて、HCV関連抗原の糸球体での局在を検討した。

## 結 果

23例中2例を除きIFN治療前には蛋白尿は認められていなかった。RAテストでは、検索15例中7例が陽性であったが、クリオグロブリン陽性者は認めなかった。また18例中7例で低補体血症が認められ、8例においてIgAが上昇していた (Table 1)。

蛋白尿の出現までの期間は5日から30日で平均は12日であった。最高一日尿蛋白量は、0.5gから5.1gであり、平均で2.1gであった (Table 2)。

腎組織像を検討した11例中5例 (No. 3, 4, 5, 7, 9) がIFN治療中に蛋白尿の出現が認められているが、IFN投与終了後2週間以内に正常化した。この5症例では軽度のメサンギウム細胞の増殖が認められた。また5例 (No. 1, 2, 8, 10, 11) においては、メサンギウム細胞の軽度の増殖とメサンギウム領域にIgA, C3の沈着が認められ、IgA腎症と考えられた。No.6の症例においては、IFN使用前から尿所見を認めていたが、IFN治療中に増悪し、終了後も正常に回復しなかった。本症例の組織像では膜性増殖性腎炎 (タイプ1) が認められた (Table 3)。

Table 1. Clinical Background of Patients Treated with IFN

Patient No.	Age (y)	Sex	Liver Pathology	Type of IFN	Dosage of IFN (MU/d)	HCV genotype	Urinalysis		Serum					Serum Cryoglobulin	
							U-Prot*	U-OB*	Creatinine (mg/dL)	C3† (mg/dL)	C4† (mg/dL)	CH50† (mg/dL)	IgA† (mg/dL)		RA test
1	44	M	CH	α	10	NA	+	+++	1.3	83	22	35	391	+	NA
2	58	F	CH	β	6	2	-	-	0.8	94	29	28	421	-	-
3	60	F	CH	β	6	4	-	-	0.7	68	32	39	223	+	-
4	52	M	CH	β	6	4	-	-	0.9	98	31	<5	397	+	-
5	43	M	CH	β	6	2	-	-	0.8	59	25	<6	249	+	-
6	58	M	LC	α	6	NA	±	±	0.9	65	18	35	408	NA	-
7	61	M	CH	β	6	2	-	-	1.0	79	34	33	285	-	-
8	63	F	CH	α	6	NA	-	-	0.7	75	35	37	316	NA	NA
9	64	M	CH	β	6	4	-	-	0.8	92	35	38	110	NA	-
10	38	F	CH	β	6	2	-	-	0.5	65	25	24	241	+	-
11	52	F	LC	β	6	2	-	-	0.5	68	22	9	426	+	-
12	49	F	CH	β	6	3	-	-	0.6	67	35	31	203	-	-
13	38	M	LC	β	6	NA	-	-	0.9	47	21	24	522	-	-
14	64	F	CH	β	6	2	-	-	0.6	ND	ND	ND	228	NA	NA
15	61	M	CH	β	6	2	-	-	0.7	72	33	36	349	-	NA
16	50	F	CH	β	6	2	-	-	0.4	67	20	35	65	-	NA
17	61	M	CH	β	6	2	-	-	0.6	ND	ND	ND	677	-	NA
18	64	M	CH	β	6	4	-	-	0.8	92	35	38	267	NA	-
19	62	M	CH	β	6	NA	-	-	1.0	ND	ND	ND	ND	+	NA
20	57	F	CH	β	6	2	-	-	0.8	ND	ND	<6	415	NA	-
21	52	M	CH	β	6	2	-	-	0.8	69	18	<6	238	-	-
22	55	M	CH	β	6	NA	-	-	0.8	NA	NA	NA	351	NA	-
23	55	F	CH	β	6	NA	-	-	0.7	NA	NA	NA	ND	-	-

Abbreviations: IFN, interferon; CH, chronic hepatitis; LC, liver cirrhosis; NA, not available; U-Prot, urinary protein; U-OB, urinary occult blood; ND, not done; RA, rheumatoid arthritis (factor).

\*Semi-quantitative values tested by Multi-stics: -, negative; ±, weakly positive; +, 30mg/dL; ++, 100mg/dL of albumin for urinary protein and -, negative; ±, weakly positive; +, mildly positive; ++, moderately positive; +++, strongly positive of urinary occult blood.

†Normal values of C3, C4, CH50, and IgA are 49 to 119mg/dL, 14 to 41 mg/dL, 32 to 47 U/mL, and 178 to 355 mg/dL, respectively.

Table 2. Alteration of Clinical Findings after IFN Therapy

Patient No.	Onset of Proteinuria † (d)	Urinary Protein* (g/day)						Serum Creatinine (mg/dL)		HCV RNA After IFN Therapy
		Before IFN ‡			During IFN §			Before IFN ‡	During IFN §	
		IFN ‡	IFN §	After IFN	IFN ‡	IFN §	After IFN	IFN ‡	IFN §	
1	NA	+	+	+	+++	+++	+++	1.3	1.9	ND
2	5	-	2.5	-	-	-	-	0.8	0.7	+
3	13	-	1.7	-	-	-	-	0.7	0.7	-
4	12	-	1.9	-	-	-	-	0.9	0.8	-
5	10	-	0.9	-	-	-	-	0.8	1.4	+
6	30	±	1.8	++	±	++	+	0.9	0.9	-
7	10	-	2.5	-	-	-	-	1.0	1.0	+
8	14	-	1.0	-	-	+	-	0.7	0.7	ND
9	9	-	1.9	-	-	-	-	0.8	1.0	-
10	12	-	2.8	-	-	-	-	0.5	0.5	ND
11	9	-	4.4	-	-	-	-	0.6	0.5	+
12	13	-	2.2	-	-	-	-	0.6	0.6	ND
13	30	-	1.0	-	-	-	-	0.9	0.7	-
14	6	-	2.0	-	-	-	-	0.6	0.5	ND
15	4	-	4.9	-	-	-	-	0.7	0.7	+
16	8	-	1.6	-	-	+++	-	0.4	0.4	ND
17	6	-	2.2	-	-	-	-	0.6	0.8	-
18	9	-	1.7	-	-	-	-	0.8	1.0	-
19	14	-	0.5	-	-	-	-	1.0	1.0	-
20	8	-	1.4	-	-	-	-	0.8	0.7	-
21	25	-	0.6	-	-	-	-	0.8	0.9	-
22	10	-	2.0	-	-	-	-	0.8	0.8	NA
23	8	-	5.1	-	-	-	-	0.7	0.7	NA

Abbreviations: NA, not available; IFN, interferon; U-OB, urinary occult blood; ND, not done.  
 \*Semi-quantitative values tested by Multi-stics: -, negative; ±, weakly positive; + 30mg/dL; ++, 100mg/dL of albumin for urinary protein and -, negative; ±, weakly positive; +, mildly positive; ++, moderately positive; +++, strongly positive of urinary occult blood.  
 † Days from the start of IFN therapy to the onset of proteinuria.  
 ‡ Values before IFN therapy.  
 § Peak values during IFN therapy.  
 || Values at 1 month after discontinuation of IFN therapy.

Table 3. Renal Histopathologic Findings of Patients with the Exacerbation of Proteinuria after IFN Therapy

Patient No.	LM Findings			Positivity by IF	Electron Microscopid Findings		HCV Core Antigen ‡	Diagnosis	Time of biopsy (mon)	
	Mes-P	DC	ES		Dense Deposits*	%fusion † (%, x±SD)				
1	Mod	-	-	G, A, C3	Subend~mes	-	44.2±20.3	ND	IgA-GN	7
2	Mild	-	+	A, C3		NA		±	IgA-GN	1
3	Mild	-	-	G, M	Mes	±	72.5±19.0	-	mesPGN	2
4	Mild	-	+	G, M, C1q	Subend~mes	-	24.6±10.0	±	mesPGN	1
5	Mild	-	-	G, M, C2q	Mes	±	43.1±17.0	±	mesPGN	1
6	Mod	+	-	G, A, M, C3	Subend	-	72.4±29.0	-	MPGN(type I)	21
7	Mild	-	+	NA	Mes	-	26.1±8.0	ND	Nephrosclerosis	2
8	Mild	-	-	A, M, C3	Mes	-	ND	-	IgA-GN	4
9	Mild	-	-	G, A, M, C1q	Mes	±	37.8±15.0	-	mesPGN	1
10	Mild	-	+	G, A, M, C3, C1q	Mes~subend	-	20.0±14.0	-	IgA-GN	2
11	Mild	-	-	G, A, M, C3	Mes	-	22.4±9.0	-	IgA-GN	1

Abbreviations: LM, Light microscopy; Mes-p, mesangial proliferation; Mod, moderate; DC, double contour; +, present; -, absent; ES, endothelial swelling; G, IgG; A, IgA; M, IgM; mes, mesangium; subend, subendothelium; fibril, subendothelial fibrillar deposition; ±, weakly positive; ND, not done; IgA-GN, IgA glomerulonephritis; mesPGN, mesangial proliferative glomerulonephritis; MPGN, membranoproliferative glomerulonephritis; NA, not available; %fusion, ratio of foot process effacement.  
 \*Glomerular localisation of electron-dense deposits.  
 † Proportion of the length of capillary wall where foot process is fused to that of the entire capillary wall.  
 ‡ HCV core antigen was detected by the indirect IF methods.  
 § The time from start of IFN therapy to renal biopsy.

HCV関連抗原の検討では9例中3例に、かすかな沈着が認められたが、電顕像での高密度沈着物 (dense deposit) が認められる部分とは異なっていた。

尿蛋白選択性は、選択性のよい微小変化群の4.22±0.16に比較し、IFN増悪例では2.36±0.16であり、有意に選択性が悪いことが示された。

まとめ

IFN治療により新たに出現あるいは増悪を来すC型肝炎

症例の腎病変には、クリオグロブリンが認められず、またHCV関連抗原の免疫複体の関与も低いと考えられ、C型肝炎関連腎症とは異なっていると考えられた。また、尿蛋白選択性が悪く、基礎に腎病変を有している症例が多くを占めていた。腎病変の増悪の機序は不明だが、IFNの直接あるいは間接的作用が、基礎にある腎病変を増悪していると推察される。C型肝炎症例のIFN治療時には狭義のHCV関連腎症と今回指摘した原発性の腎病変を慎重に鑑別する必要があると考えられた。

# C型慢性肝疾患におけるクリオグロブリン血症の検討

聖マリアンナ医科大学消化器・肝臓内科 飯野 四郎  
共同研究者：四柳 宏、奥瀬千晃

## 研究目的

C型慢性肝疾患におけるクリオグロブリン血症は、従来試験管内への析出で検出されていたが、感度・特異性の両面で問題があると考えられている。最近開発されたゲル内拡散法を用いたクリオグロブリンの検出は、こうした欠点を補い、クリオグロブリンの解析を容易にする方法である。本法を用いてC型慢性肝疾患におけるクリオグロブリン血症の検討を行った。

## 対象と方法

聖マリアンナ医科大学消化器・肝臓内科外来を1999年上旬の3ヶ月間に受診したC型慢性肝疾患患者209名（慢性肝炎163名・肝硬変37名・肝細胞癌9名）を対象とした。クリオグロブリンの検出は、試験管法（37℃で分離後の血清を試験管に移した後4℃で試験管内への析出を見る方法。試験管内の析出物が37℃加温後消失した場合にクリオグロブリン陽性と判断する）及びゲル内拡散泳動法（グリシンを含むアガロースゲルの中央に開けた穴内に血清を注入し、ゲル内を4℃で拡散させる。紫外線照射時にリングが観察された場合クリオグロブリンと判定する。）で行った。

## 結 果

C型慢性肝疾患患者209名のクリオグロブリン陽性率は、従来法で36.1%であったのに対し、ゲル内拡散泳動法では84.6%と極めて高率であった。従来法陽性・ゲル内拡散泳動法陰性の検体は1例のみであったのに対し、従来法陰性・ゲル内拡散泳動法陽性の検体は84例であり、ゲル

内拡散泳動法は感受性・特異性ともに優れた方法であると考えられた。

ゲル内拡散泳動法を用いて検出されたクリオグロブリン量をリングの太さで陰性・弱陽性・強陽性の3段階に分類したところ、陰性32例・弱陽性47例・強陽性130例であった。陰性例は1例を除くと肝硬変・肝癌例であったものの、慢性肝炎174例中133例がクリオグロブリン陽性であることもあり、慢性肝炎例と肝硬変・肝癌例でクリオグロブリン陽性率に差異は認められなかった（表1）。また、クリオグロブリン量とHCV serotype、クリオグロブリン量とHCV-RNA量との間にも関連は認められなかった。

次いでクリオグロブリンと各種血清学的検査との関連を調べてみた。抗核抗体（40倍以上）に関してはクリオグロブリンとの間に関連は認められなかった。血清補体価（CH50）に関しては、クリオグロブリン陰性例では21.7%で低下（20未満）が認められたのみであったが、クリオグロブリン強陽性例では53.7%で低下が認められた。リウマトイド因子の陽性率（50以上）に関しては、クリオグロブリン陰性例では1例も認められなかったが、クリオグロブリン強陽性例では13.9%で陽性であった（表2）。

また、各種免疫グロブリン（IgG, IgM, IgA）に対するモノクローナル抗体を血清と隣接する穴に入れ、4℃で拡散させることにより、クリオグロブリンの構成成分を調べてみた。クリオグロブリン強陽性患者ではIgMの作るリングの太さが顕著であり、クリオグロブリンの主構成成分はIgMであると考えられた。

さらに、クリオグロブリン陽性例3例からゲルを切り出して、内部にHCVが含まれるかどうか検討を加えてみた。血清2μl分に相当するクリオグロブリンから抽出されたRNA中には血清20μlから抽出されたRNAと同レベルのHCV-RNAが含まれ、クリオグロブリン中には濃縮されたHCVが含まれることが明らかになった。

表1. クリオグロブリンと臨床病型

CG	0	1	2
CH	31 [IFNCR8例]	32 [IFNCR1例]	101 [IFNCR1例]
LC, HCC	1	15	29

表2. クリオグロブリンと血清学的検査との関連

CG	0	1	2
ANA [>40x]	2/32 [6.3%]	6/47 [12.7%]	16/130 [12.3%]
CH50 [<20]	5/23 [21.7%]	8/33 [24.2%]	50/93 [53.7%]
RA [>50]	0/26	1/34 [2.9%]	15/108 [13.9%]

Dept. of Gastroenterology & Hepatology, St. Marianna Univ. (99.10)

### 考 察

C型慢性肝疾患は様々な肝外症状を合併することが知られている。これらの多くの例では、免疫複合体を形成するクリオグロブリンが関与していると考えられている。

我々の今回の検討ではC型慢性肝疾患の約3分の1の症例で、従来の方法によりクリオグロブリンが検出された。この成績はこれまでの報告と大差はない。しかしながら、ゲル内拡散法を用いたところクリオグロブリンは約6分の5の症例で検出された。しかもクリオプレシビート内にはHCV-RNAが血清中より高濃度で検出され、クリオグロブリン中には濃縮されたHCVが存在することが判明した。これらの成績は、C型慢性肝疾患に合併するクリオグロブリン血症の成立には、HCV自体が重要な役割を果たしていることを強く示唆するものである。

クリオグロブリンの生成は補体のcold activationを介すること、クリオグロブリンを構成するIgMにはリウマトイド因子活性があることがこれまでも報告されている。我々の今回の検討でも、クリオグロブリン陽性例において、血清補体価の低下例及びリウマトイド因子活性陽性例が高率に認められた。

クリオグロブリンはその構成成分によってI型からIII型の3型に分類され、C型慢性肝疾患に合併するのは主にII型（構成成分がポリクローナルIgGとモノクローナルIgMであるもの）及びIII型（構成成分がポリクローナルIgGとポリクローナルIgMであるもの）である。我々の今回の解析でも、クリオグロブリンの構成成分を試みた症例ではIgMが主な構成成分であることが判明した。今後多数のC型慢性肝疾患についてクリオグロブリンの構成成分を明らかにすることがゲル内拡散法を用いることにより可能である。

今回の我々の検討で、クリオグロブリン血症はC型慢性肝疾患に高率に合併し、その成立に免疫学的機序が関与していることが示された。ゲル内拡散法は安価で容易な手法でもあり、今後本法を用いてHCVに関する研究が進むことが期待される。

### 結 論

C型慢性肝疾患に合併するクリオグロブリン血症の成立には、HCV自体が重要な役割を果たしていると思われる。

### 参考文献

Okazaki T, et al: Clin Chem44: 1558-9, 1997



# ベーチェット病における肝炎ウイルスの関与

聖マリアンナ医科大学消化器・肝臓内科 飯野 四郎  
共同研究者：四柳 宏、赤荻 淳

## 研究目的

ベーチェット病は全身の臓器を侵す原因不明・難治性の炎症性疾患である。その病態成立にはウイルス感染の関与している可能性が以前から指摘されているものの、肝炎ウイルスとの関連については検討されていない。そこで今回我々は肝炎ウイルスとベーチェット病の関連について検討を加えた。

## 対象と方法

聖マリアンナ医科大学に1996年5月から1998年10月までの間に通院したベーチェット病患者68名(男性32名・女性36名、年齢43.9±14.0歳)を対象とした。年齢・性を合致させたALT正常の献血者76名を対照群とした。HA抗体(EIA法)、HBs抗原(EIA法)、HBs抗体(EIA法)、HBc抗体(EIA法)、HCV抗体(第二世代/EIA法)はキットを用いて測定した。HBV-DNAはX領域にプライマーを設定したnested PCR法で、HCV-RNAは5'非翻訳領域にプライマーを設定したRT-nested PCR法で、GBV-C-RNAは5'非翻訳領域にプライマーを設定したRT-nested PCR法で、また、TTV-DNAは5'非翻訳領域及びN22領域にプライマーを設定したPCR法でそれぞれ測定した。

## 結 果

各種肝炎ウイルスマーカー陽性率を(表1)に示す。HA抗体はベーチェット病患者群(以下"ベ"群)で陽性率が低かった。HCV及びTTV関連マーカーは"ベ"群と対照群間で陽性率に差は認められなかった。HBV関連マーカーでは、各種抗原・抗体陽性率には両群間で有意差は認められなかったものの、HBV-DNAは"ベ"群で高頻度に検出された。また、GBV-C-RNAはやはり"ベ"群で高頻度に検出された。

HBV-DNA陽性ベーチェット病患者とHBV-DNA陰性ベーチェット病患者を比較したところ、患者背景(性・年齢)、病型(完全型/不全型)、症状(眼症状・皮膚粘膜症状・関節炎・腸管/血管/神経合併症)に関して有意差は認められなかったものの、HBV-DNA陽性ベーチェット病患者は眼症状を合併しにくく、一方腸管症状を合併しやすい傾向が認められた。

HBV-DNA陽性ベーチェット病患者8例を(表2)に提示する。8例中3例がHBVマーカー陽性でうち2例がHBVキャリアであった。また、ステロイドホルモン等免疫抑制剤の投与は3例で認められ、輸血歴は3例(全例1989年以降)、手術歴は2例に認められた。

GBV-C陽性患者はGBV-C陰性患者と比較して患者背景(性・年齢)、病型(完全型/不全型)、症状(眼症状・皮膚粘膜症状・関節炎・腸管/血管/神経合併症)に関して有意差は認められなかった。また、GBV-C陽性患者4例にはいずれも輸血歴はなかった。

表1. Prevalence of Viral Markers

viral markers		Behçet's Disease (n=68)	healthy controls (n=76)	p-Value	
HAV	anti-HAV	25 (36.8%)	53 (69.7%)	0.0001	
HBV	HBsAg	2 (2.9%)	0 (0%)	0.2213	
	anti-HBs	11 (16.2%)	12 (15.8%)	0.5183	
	anti-HBc	12 (17.7%)	15 (19.7%)	0.8321	
	HBV-DNA	8 (11.8%)	2 (2.6%)	0.0466	
HCV	anti-HCV HCV-RNA	1 (1.5%)	0 (0%)	0.4722	
GBV-C	GBV-C-RNA	4 (5.9%)	0 (0%)	0.0474	
TTV	TTV-DNA	5'NCR*	61 (89.7%)	72 (94.7%)	0.3495
		N22**	16 (23.5%)	23 (30.3%)	0.4530

Department of Gastroenterology and Hepatology, St. Marianna Univ. (2000. 2)

表2. Serological markers in BD patients with HBV-DNA

Patients No.*	Onset Year	HBsAg	HBsAb	HBcAb (×200 dilution)	Immunosuppressive Therapy**	Blood Transfusion***
1	1996	-	-	-	none	-
2	1989	-	-	-	none	-
3	1974	+	-	+(+)	prednisolone 10 mg/day (1990~)	+(1990)
4	1983	-	-	-	none	+(1991)
<i>Department of Gastroenterology and Hepatology, St. Marianna Univ. (2000, 2)</i>						
5	1978	-	+	+(-)	none	-
6	1983	+	-	+(+)	prednisolone 5 mg/day (1996~)	-
7	1992	-	-	-	none	+(1993)
8	1981	-	-	-	prednisolone 10 mg/day (1998~)	-

- \*Case 3, 6 and 7 had intestinal symptoms.
- \*None of the patients had been treated with immunosuppressive agents other than prednisolone.
- \*\*All cases were transfused after diagnosis of BD.

*Department of Gastroenterology and Hepatology, St. Marianna Univ. (2000, 2)*

## 考 察

膠原病の中にはシェーグレン症候群におけるHCV、多発性結節性動脈炎におけるHBVのように、病態成立に肝炎ウイルスが関与していることが疑われる病気が存在する。また、HAV, HCVは自己免疫性肝炎の成立に関与する可能性があることも知られている。ベーチェット病は好中球の遊走能亢進を特徴とする疾患ではあるが、IL2活性低下、サブレッサーT細胞機能低下などウイルス感染症の際観察される免疫異常の合併が見られることから、肝炎ウイルスが病態に関与している可能性がある。

我々の今回の検討ではHBV-DNAとGBV-C-RNAとが、「ベ」群で高頻度に検出された。HBVに関してはHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体の検出率は、「ベ」群と健常者群間で差異を認めず、HBVが蛋白レベルでベーチェット病の病態に関与している可能性は低いと考えられたが、HBVの感染が宿主の免疫学的環境を攪乱し、ベーチェット病発症に至った可能性が考えられた。症状に関しては、HBV-DNA陽性例では眼症状が少なく、腸管型が多い傾向が認められた。しかしながら統計学的に有意な差は見られず、腸管型の場合、輸血歴が他の病型に比較し、高頻度である点を考えると、HBVとベーチェット病との関連については今後一層の検討を有すると思われた。

また、GBV-Cに関してはGBV-C-RNA陽性例と陰性例で臨床上の差異を認めず、このウイルスとベーチェット病の関連についても一層の検討が必要と考えられた。

## 結 論

1. HBV及びGBV-Cはベーチェット病患者において健常者よりも高率に検出された。
2. ベーチェット病がHBV及びGBV-C感染症に関連している可能性が考えられるが、今後症例数を増やし検討する必要があると思われた。

# HCVと口腔病変

久留米大学第二内科 佐田 通夫

共同研究者：

同 先端癌治療研究センター肝臓部門、口腔外科

長尾由実子

## 1) HCV高感染地区における口腔粘膜疾患の疫学調査

### 研究目的

我々は、以前にHCV高感染地区の住民685名を対象に口腔粘膜病変の疫学調査を行なった<sup>1)</sup>。今回は6年経過後の同住民について、無作為抽出法による口腔粘膜疾患の再調査を行なうと共に、肝外病変の有無をアンケート調査した。

### 対象と方法

無作為抽出法により選ばれたHCV高感染地区の住民190名を対象に、口腔粘膜病変の疫学調査を行なった。粘膜疾患の診断は、口腔外科専門医によって肉眼的臨床診断がなされ、すべての住民について同意の上で口腔写真が撮影された。また対象者全員のHCV抗体並びに血清HCV RNAが調査された。さらに肝外病変（腎疾患、皮膚疾患、甲状腺機能異常症、関節リウマチ、高血圧、糖尿病、心疾患など）の有無についてアンケート調査を行なった。

### 結 果

表1示すように口腔扁平苔癬は6.3%に認められ(12/190人)、HCV抗体陽性率は21.1%(40/190人)、HCV RNA陽性率は16.3%(31/190人)に認められた。HCV RNAが陽性の口腔扁平苔癬を有する住民は、HCV RNAが陰性

の住民に比べて有意に高率であった(P<0.05)。前回(6年前)も今回の調査も受診した住民は28名であったが、口腔扁平苔癬(2名)の増悪あるいは消失は認められず不変であった。なお口腔扁平苔癬以外の肝外病変は、いづれの肝外病変もHCV感染者での合併率が高く、甲状腺機能異常症と関節リウマチについては有意に高率であった。

## 結 論

口腔扁平上皮癌にはHCV感染率が高率であること<sup>2,3)</sup>、HCV高感染地区には口腔前癌病変が多いこと<sup>4)</sup>などを考慮すると、HCV高感染地区における口腔癌の発生率は、HCV感染率の低い地区に比べて高率であることが予想されるため、口腔領域を中心とする検診も重要であると考えられる。またHCV高感染者では肝外病変も高率に有していることがわかったため、我々はHCV感染者の診察の際には、肝外病変の存在にも十分注意を払いながら定期的に経過観察を行う必要があり、患者への啓蒙も必要であると考えられた。

## 2) 輸血と口腔病変の発症との関連

以前に口腔癌や口腔扁平苔癬患者においてHCV抗体保有率が高率であること報告したが<sup>2,4)</sup>、輸血と口腔病変との関連について報告する。

口腔癌100名(一次症例)のうちHCV抗体陽性者は24名(24%)で、このうち輸血歴を有する患者は4人であった(表2)。輸血後平均32.3年後に口腔癌を発症している。一方、口腔扁平苔癬45名のうちHCV抗体陽性者29名(64.4%)で、輸血歴を有する患者は11名であった。このうち肝障害が認められる前に輸血されたことが確認でき、しかも輸血時期が明確に確認できた患者は、4人であった。輸血後平均27.5年後に口腔扁平苔癬を発見された。

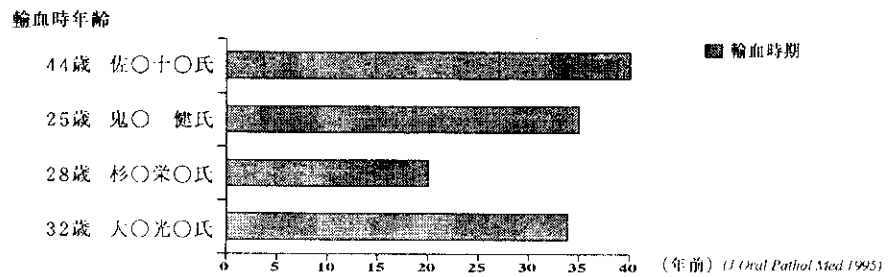
表1. HCV高感染地区の肝外病変

	Total	OLP	Abnormal thyroid function	Rheumatoid arthritis	Hypertension	Heart disease	DM
Subjects (%)	190	12 (6.3)	3 (1.2)	1 (0.5)	26 (13.7)	10 (5.3)	14 (7.4)
Age (y) (mean±SD)	59.3 ± 13.9	60.5 ± 9.1	48.7 ± 6.8	50.0 ± 0	67.7 ± 10.0	71.5 ± 12.0	65.1 ± 9.9
Sex (M/F)	74 / 116	9 / 3	0 / 3	0 / 1	9 / 17	4 / 6	7 / 7
Anti-HCV (+) (%)	40 (21.1)	5/40 (12.5)	2/40 (5.0)	1/40 (2.5)	9/40 (22.5)	3/40 (7.5)	5/40 (12.5)
HCV RNA (+) (%)	31 (16.3)	5/31 (16.1)	2/31 (6.5)	0/31 (0)	6/31 (19.4)	2/31 (6.5)	5/31 (16.1)
Anti-HCV (-) and HCV RNA(-) (%)	150 (78.9)	7/150 (4.7)	1/150 (0.7)	0/150 (0)	17/150 (11.3)	7/150 (4.7)	9/150 (6.0)

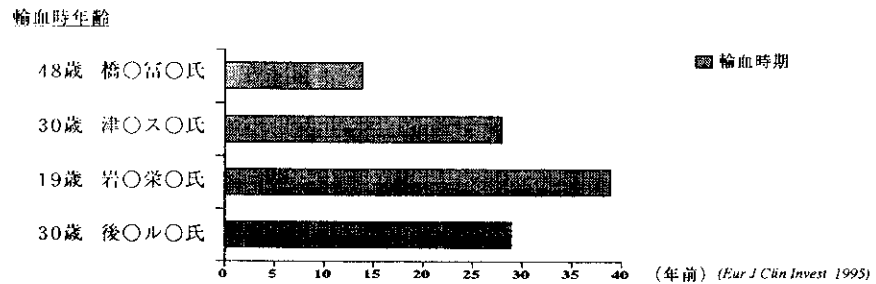
a: p<0.05  
b: p=0.05

表2. 輸血と口腔病変

- 口腔癌：口腔癌患者100例（1次症例）中，HCV抗体陽性者は24例（24%）。このうち輸血歴を有する患者は4例。



- 口腔扁平苔癬：OLP45例中，HCV抗体陽性者は29例（64.4%）で，輸血歴を有する患者は11例。このうち肝障害を認める前の輸血が明確に確認できたのは4例。



引用文献

1. Nagao Y, Sata M, Fukuizumi K, et al: High incidence of oral precancerous lesions in a hyperendemic area of hepatitis C virus infection. Hepatol Res 8:173-177, 1997
2. Nagao Y, Sata M, Tanikawa K, et al: High prevalence of hepatitis C virus antibody and RNA in patients with oral cancer. J Oral Pathol Med 24:354-360, 1995
3. Nagao Y, Sata M, Itoh K, et al: High prevalence of hepatitis C virus antibody and RNA in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Hepatol Res 7:206-212, 1997
4. Nagao Y, Sata M, Tanikawa K, et al: Lichen planus and hepatitis C virus in the Northern Kyushu region of Japan. Eur J Clin Invest 25:910-914, 1995