

表 5

アンケート集計 (4)

3 IFN 療法 (併用を含む) 不適・無効例

1) 症療法を行う

賛成 70

保留 1

1)-1 維持すべき目標値

①50 IU/l 以下 41

②50~80 IU/l 27

③80 IU/l 以上 2

1)-2 線維化度・年齢などの条件

条件なし 51

条件あり 19 (病状・年齢)

1)-3 対症療法は何か……従来から行われているもの  
検討が必要なものは何か

(瀉血、IFN 少量長期)

表6 研究班によるC型肝炎の治療に関する recommendation

## 1 C型急性肝炎

慢性肝炎に準じたIFN単独療法

注1：慢性化を確認後（発症3ヶ月が目途）

注2：IFN + Riba 併用の検討が必要かどうか

## 2 C型慢性肝炎のIFN療法

1) IFN + Riba 併用療法。ただし、初回治療の遺伝子型 2a、2b、1b 低 RNA 量の例では IFN 単独でもよい。

注1：躁うつ病例は除外、同既往例は十分経過観察した上で専門医と相談しつつ行う。

注2：自己免疫疾患は既往例を含めて、疾患によって判断する。

注3：一般的には添付文書の除外基準に従って行う。

2) 対象の選択は専門医による臨床検査成績の評価および肝炎の活動度（組織所見の A 値あるいは ALT 活性）、あるいは進展度（組織所見の F 値）などを参考に行う。ただし、ALT 基準値内持続例は除く。

年齢は、全身状態や病態にもよるが、70 歳以下と考える。

3) 投与方法については添付文書に従って行うが、遺伝子型 1b 高 RNA では 12 ヶ月間投与が強く要望される。（ただし、未承認）

## 3 C型慢性肝炎・肝硬変の治療

1) IFN（併用を含む）療法ができない例および IFN が無効に終わった例では、原則として、対症療法を行う。

2) ALT のコントロール目標値は 50 IU/l 以下とし、80 IU/l までを許容範囲とする。

3) 対症療法には、グリチルリチン製剤、胆汁酸製剤、瀉血（未承認）、漢方製剤などが用いられる。

## 表7 検討課題

- 1 遺伝子型 1b 高 RNA 量以外の例での IFN 単独と IFN + Riba 併用の有効性と安全性の比較
- 2 遺伝子型 1b 高 RNA 量例での一年間の IFN + Riba の有効性と安全性
- 3 遺伝子型 1b 高 RNA 量例での併用時の IFN 投与量、10 MIU と 6 MIU の有効性と安全性の比較
- 4 C 型代償性肝硬変例に対する IFN + Riba の有効性と安全性
- 5 対症療法としての瀉血療法、減鉄食の有効性と安全性
- 6 対症療法としての IFN 少量（3MIU など）長期間歇療法の有効性と安全性
- 7 対症療法のための新たな薬剤の探索
- 8 Ribavirin に代わる IFN 効果増強薬の探索

分担研究報告書

C 型肝炎ウイルスの再感染に関する検討

分担研究者 赤羽賢浩 山梨医科大学第1内科助教授

共同研究者 内藤成子、俵 章夫、若宮 稔、岡田俊一<sup>1)</sup>、岡本宏明<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 山梨医科大学第1内科、

<sup>2)</sup> 自治医科大学予防生態・分子ウイルス研究部

研究要旨

チンパンジーを用いた感染実験では、C型肝炎ウイルス(HCV)の再感染の成立が報告されているが、臨床例の報告は少ない。そこで今回、C型肝炎に対してインターフェロン(IFN)治療を行い、virological responder (VR)となった症例につき、HCVの再感染の可能性とその実態を検討した。1987年から1998年の間にIFN治療を行い、VRとなった症例のうち3年以上経過観察し得たC型肝炎80例を対象とした。80例中78例は最終観察時点でもHCV RNAは陰性のままであったが、2例(2.5%)はHCVが再陽性を示した。1例はC型急性肝炎の遷延のためIFNを投与し、VRとなったが、5年6ヶ月後にHCV RNAが再陽性化した。初回、2回目ともgenotype 2aの感染であったが、両者のHCVの超可変領域(HVR)は全く異なり、HCVの再感染と考えられた。初回の感染は静注麻薬が、2回目はgenotype 2aのC型慢性肝炎のsexual partnerからの感染が疑われたが、確認できなかった。他の1例はC型慢性肝炎に対してIFN治療を行い、VRとなったが、6年8ヶ月後にHCV RNAが再陽性化し、肝炎も再燃した。この症例も2回ともgenotype 2aの感染であったが、両者のHVRは全く異なり、HCVの再感染と考えられた。本例は患者の夫がgenotype 2aのHCVキャリアであり、初回の感染は配偶者間の感染が強く示唆されたが、2回目の感染経路は不明であった。以上、IFN治療のVRであっても、HCVの再陽性化例が存在し、再感染の可能性が強く示唆された。しかし今回の再感染例2例がともにgenotype 2aの再感染であり、感染経路も特定し得なかったことから、更なる症例の蓄積と検討が必要であると考えられた。

A 研究目的

チンパンジーを用いたHCVの感染実験では、HCVの再感染の成立が報告されているが、臨床例の報告は少ない。更に、現在のわが国では一般

成人の新規の HCV 感染は極めて稀であることから、C 型肝炎に対して IFN 治療を行い VR となった症例の予後は、一部の発癌例を除いて、極めて良好であると考えられている。そこで今回、VR における HCV の再感染の可能性とその実態を検討した。

## B 対象並びに方法

1987 年から 1998 年の間に IFN 治療を行い、その結果 VR となり、少なくとも 3 年間以上経過観察し得た C 型肝炎 80 例を対象とした。男性 58 例、女性 22 例、年齢分布は 23~67 歳、平均  $44.9 \pm 11.3$  歳。観察期間は 3~9.7 年、平均  $6.3 \pm 1.9$  年である。IFN 投与前の組織像は F1 25 例、F2 37 例、F3 10 例、F4 8 例である。また HCV genotype は 1b 32 例、2a 31 例、2b 13 例、その他 4 例であり、2a が比較的多数を占めていたが、それでも 40 % 以下であった。

HCV の HVR の検索は Okada らの報告に準じ<sup>1)</sup>、各血清より各 5 クローンづつ、HVR を含む 534 塩基の塩基配列を決定し、塩基配列の相同性を検討した。

(倫理面への配慮)

VR の経過観察にあたっては、その必要性を患者に十分説明し、通院回数も可能な限り少なくした。また、感染源と疑われた HCV キャリアからの採血は同意を得た上で実施した。

## C 研究結果

対象の 80 例中 78 例は最終観察時

点でも HCV RNA は検出されなかったが、2 例 (2.5 %) は HCV RNA が再陽性を示した。

症例 1 (図 1) は 34 歳、女性。C 型急性肝炎の遷延のため、1995 年 10 月から 6 ヶ月間 IFN 治療を行い、VR となった。5 年 6 ヶ月間 HCV RNA は陰性で、HCV 抗体も  $2^5$  以下に低下した。2001 年 9 月突然 HCV RNA が陽性化し、同時に ALT、Bil も上昇を示した。本例では、初回も再陽性時も HCV genotype は 2a であった。この症例の初回の HVR の検索では、2 群のクローンが検出されたが、両者は極めて類似していた。再陽性時は全く均一のクローンであったが、初回のクローンとは全く異なっており、HCV の再感染と考えられた (図 2)。本例の最初の感染は静注麻薬によるものと考えられ、2 回目は genotype 2a の C 型慢性患者の sexual partner からの感染が疑われたが、患者の再陽性時のクローンと sexual partner のクローンの HVR は異なっており (塩基配列は省略)、再陽性時の感染経路は特定し得なかった。

症例 2 (図 1) は昨年<sup>2)</sup>の報告書に記載した症例と同一である<sup>2)</sup>。59 歳、女性。1992 年 10 月より C 型慢性肝炎に対して IFN を 6 ヶ月間投与し、その結果 VR となり、HCV 抗体も徐々に低下し、肝機能検査も正常値を示していたが、6 年 8 ヶ月後の 1999 年 12 月突然 HCV RNA が再陽性化し、肝炎も再燃した。本例でも初回、再陽性時も HCV genotype は 2a であ

った。しかし、初回、再陽性時の HVR はともに 5 クロオンが全く均一であったが、両者の塩基配列は全く異なり、HCV 感染の再燃ではなく、再感染が示唆された (図 2)。本例では、患者の夫が genotype 2a の HCV キャリアであり、初回の患者の HVR と極めて類似したクロオンが夫の HCV にも認められることから、初回の感染では配偶者間の感染が示唆されたが、再陽性時の HVR は夫の HCV クロオンとは異なっており、再陽性時の感染経路は不明であった (夫の HVR の塩基配列は省略)。

#### D 考察並びに結論

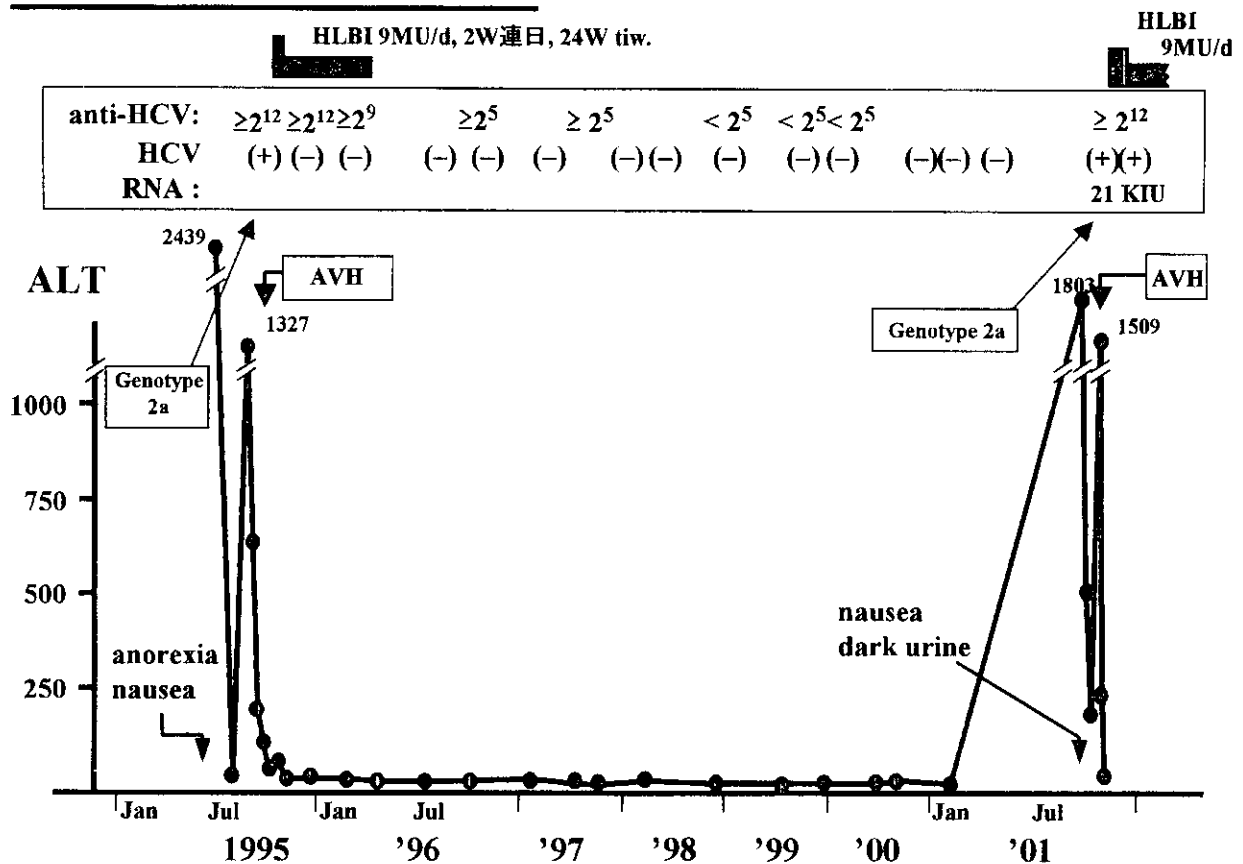
C 型慢性肝炎に対する IFN 治療の VR であっても、HCV RNA の再陽性化例が存在し、それは HCV の再感染である可能性が示唆された。この事実は、チンパンジーのみならずヒトにおいても HCV の再感染例が存在する可能性を推測させ、臨床的には重要な知見と考えられる。

しかし、今回の再陽性化例 2 例がともに初回、再陽性時とも genotype 2a の感染である点、わが国の HCV キャリアの分布を考えると不自然であり、再燃の可能性を含め検討の余地がある。更なる症例の蓄積も必要であると考えられた。

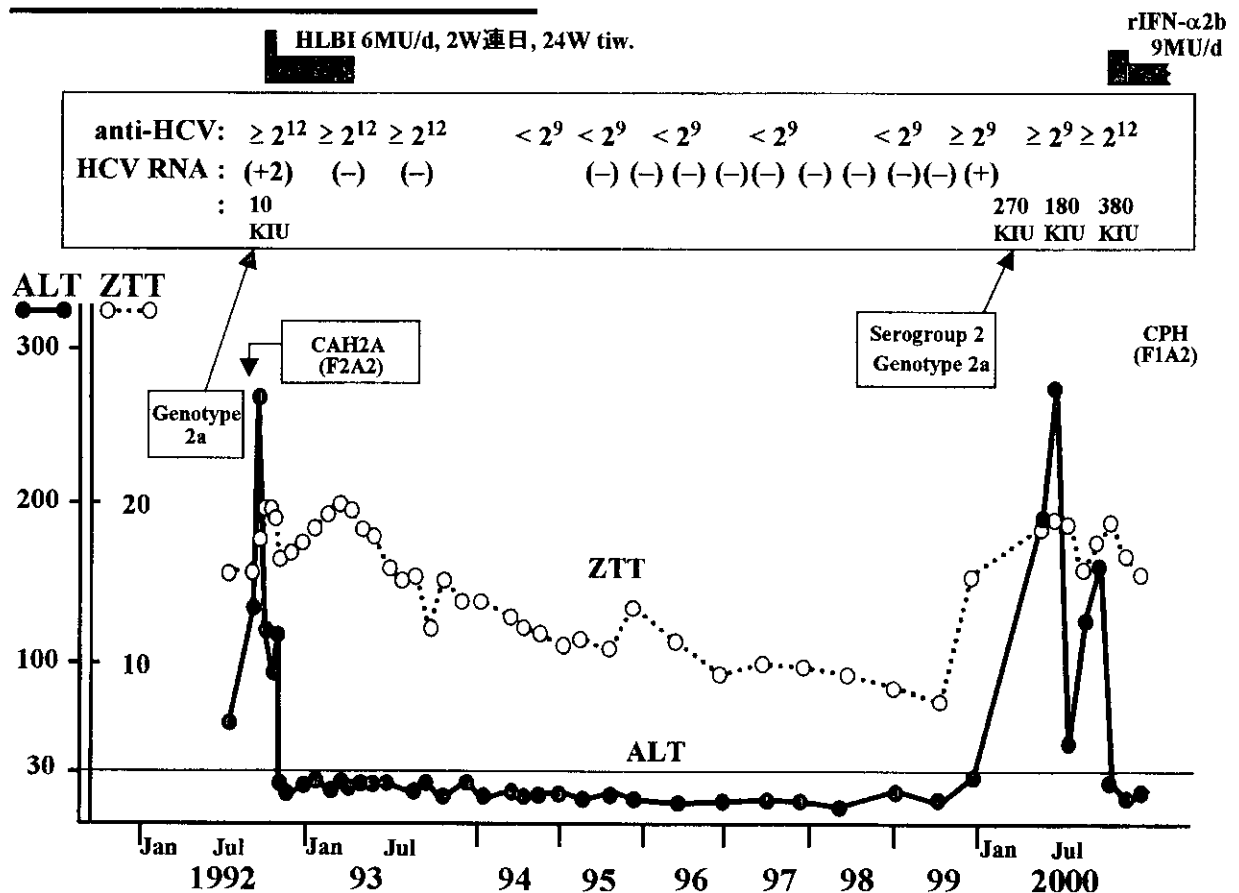
#### E 参考文献

- 1) Okada S et al : The degree of variability in the amino terminal region of the E2 / NS1 protein of hepatitis C virus correlates with responsiveness to interferon therapy in viremic patients. *Hepatology* 1992, 16 ; 619-624.
- 2) 赤羽賢浩ほか : 5 年以上経過した、C 型慢性肝炎に対する IFN 治療の virological reoponder の長期予後  
厚生科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業 非 A 非 B 型肝炎の臨床的総合研究 平成 12 年度総括・分担研究報告書 p42-46.

### 症例1: HC 女性 34~40歳



### 症例2: AH 女性 59~67歳







厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

C 型急性肝炎の感染経路と治療に関する研究

分担研究者 佐田通夫、久留米大学第二内科 教授  
共同研究者 井出達也、久留米大学第二内科 助手

研究要旨

当科および関連施設における C 型急性肝炎の感染経路と治療に関する研究を行った。対象症例は 35 例であった。感染経路としては、医療原性 11 例（31%）、針刺し事故 9 例（26%）、覚醒剤乱用 4 例（11%）、性交渉 3 例（9%）、不明 8 例（23%）であった。

医療原性と針刺し事故で半数以上を占め、さらなる予防対策の必要性が考えられた。治療に関しては、インターフェロン治療例では 95.8%（23 例/24 例）の例で HCV の駆除が得られたが、インターフェロン未治療例では 71.4%（5 例/7 例）の例で慢性化した。よって慢性化が懸念される例ではインターフェロン治療が必要で、高い治療効果が得られることが判明した。

分担研究者 佐田通夫、  
久留米大学第二内科教授、  
共同研究者 井出達也  
同助手

全体像を調査した。

IFN 治療効果の判定は、IFN 投与終了後 6 ヶ月目の血中 HCV RNA が陰性及び ALT 値正常例を著効（complete responder;CR）、HCV RNA 陽性例を無効（non responder;NR）とした。

A. 研究目的

- 1) 輸血による HCV の感染がほとんど認められなくなった現在でも、C 型急性肝炎を散発的に経験する。よってその原因を明らかにする。
- 2) C 型急性肝炎の治療にインターフェロン(IFN)が有効であることはすでに報告されており、その効果を検証する。

B. 研究方法

当科および関連施設 4 病院の計 5 病院における 1990 年以降の C 型急性肝炎を集計し、各病院の特徴、及び

C. 研究結果

1) 久留米大学第二内科(表 1)  
14 例中 7 例が針刺し事故であった。なお医師 4 例は当大学職員であるが、看護婦は全員他病院からの紹介である。また 26 才女性手術室勤務中の例は発症 1 ヶ月前に HCV 陽性患者の手術に 3 回入りその時手指に傷があった。性交渉の 1 例は、不特定多数の女性と性交渉歴があった。25 才男性例は、発症 1 ヶ月前に交通事故によるむちうち症で入院歴があり、またピアスの穴をあけるためのピンを

他人と共有した経歴があった。治療に関しては、IFNにて、CRが10例、NR 1例、判定不能（来院なしのため）が3例であった。

#### 2) 久留米I病院（表2）

10例中4例で近医にて静脈注射を発症1ヶ月前に受けていた。うち2例はおなじ近医で短期間の間隔で静脈注射を受けており、医療原性のものが強く疑われた。ほか、性交渉が疑われる例が2例、針刺し事故1例、静注による覚醒剤乱用1例が認められた。治療および予後に関しては、IFN治療例は全例CRで、IFN治療を行わなかった6例中2例で自然治癒が認められたが、3例は慢性化した。

#### 3) S病院（表3）

5例中4例が医療原性のものが疑われた。すなわち2例で整形外科的手術、2例で内視鏡検査が行われており、いずれも発症時期が1年以内であり、感染経路として強く疑われた。治療および予後に関しては、IFN治療例は全例CRで、IFN治療を行わなかった2例は慢性化した。

#### 4) 県立Y病院（表4）

表4の症例1と2が急性肝炎例である。8症例全例が顔見知りで覚醒剤の回し打ちを行っていた。覚醒剤乱用によるC型肝炎の多発が認められた。治療および予後に関しては、2例ともIFN治療を行い、全例CRであった。

#### 5) 社会保険T病院（表5）

内視鏡検査が感染経路として疑われた1例があった。また感染経路として不確定ではあるが、歯科治療を行っていた例があった。治療および予後に関しては、4例ともIFN治療を行い、全例CRであった。

#### 6) 感染経路のまとめ

計35例の感染経路をまとめると、医療原性 11例(31%)、針刺し事故 9例(26%)、覚醒剤乱用 4例(11%)、性交渉 3例(9%)、不明 8例(23%)であった。

#### 7) 治療および予後のまとめ

IFN治療を行い効果が判定できた24例中23例(95.8%)でCRが得られた。この24例のまとめを表6に示す。IFN治療を行わなかった7例では、2例(28.6%)が自然治癒したが、5例(71.4%)が慢性化した。

#### D. 考察

供血者スクリーニングが行われるようになり、輸血後の急性肝炎はほとんど見られなくなったが、今回の報告のように散発的にC型肝炎の発生が認められる。今回の研究からは、感染経路として医療原性や針刺し事故が半数以上を占めた。これらはHCV感染の危険性の啓蒙、観血的治療に用いる医療器具の完全な消毒、医師や看護婦の針刺し事故予防のための教育などにより、改善可能な事柄であり、さらなる予防対策の必要性が考えられた。また覚醒剤乱用によりHCVが多発している集団があり、覚醒剤の薬害に加え、ウイルス感染の危険性も社会で広く認知される必要がある。

治療に関しては、IFNが有効であるとの報告がなされ、今回の検討でも95.8%という高い治療効果が認められた。治療時期については、急性期に慢性化が懸念される多峰性のALT値の変動が観察されたら速やかにIFNの投与を行うべきであろう。慢性化率が70%と高いことからIFN治療をためらうべきではないと考えられる。

IFN 量や期間については、今回の検討では通常の慢性肝炎の治療の約半分程度であった。IFN 投与量が少ないと治療効果が悪いとする報告もあることから、IFN $\alpha$ で有れば4ヶ月、IFN $\beta$ であれば8週間の投与が現状では推奨される。またウイルスの genotype や HCV RNA 量は治療効果に関連性が見られず、これらの情報は治療法の選択に加味する必要はないと考えられる。

#### E. 結論

1) 急性C型肝炎の感染経路は、医療原性と針刺し事故で半数以上を占め、さらなる予防対策の必要性が考えられた。

2) IFN 未治療例では、71.4% (5/7) で慢性化した。IFN 治療例では、95.8% (23/24) の例でHCVの駆除が得られた。

#### F.

#### G. 研究発表

1) Masaru Harada, Shotaro Sakisaka, Kunihiko Terada, Rina Kimura, Takumi Kawaguchi, Hironori Koga, Motoaki Kin, Eitaro Taniguchi, Shinichiro Hanada, Tatsuo Suganuma, Koh Furuta, Toshihiro Sugiyama, Michio Sata. A mutation of Wilson disease protein, ATP7B, is degraded in the proteasomes and forms protein aggregates. *Gastroenterology* 120: 967-974, 2001

2) Takumi Kawaguchi, Masatoshi Tanaka, Satoshi Itano, Naofumi Ono, Yoshihiro Shimauchi, Hiroaki Nagamatsu, Shotaro Sakisaka, Michael D. Dake, Kyuichi Tanikawa, Michio Sata. Successful treatment for bronchial bleeding from invasive pulmonary metastasis of hepatocellular carcinoma: a case report.

*Hepato-Gastroenterology* 48: 851-853, 2001

3) Takato Ueno, Tatsuya Ide, Osamu Hashimoto, Yasuyo Uchimura, Takuji Torimura, Ryukichi Kumashiro, Sadataka Inuzuka, Michio Sata. Long-term follow up of interferon-treated chronic hepatitis C and serum hepatic fibrosis markers. *Hepato-Gastroenterology* 48: 1124-1128, 2001

4) Hironori Koga, Shotaro Sakisaka, Masaru Harada, Toshiyuki Takagi, Shinichiro Hanada, Eitaro Taniguchi, Takumi Kawaguchi, Kurumi Sasatomi, Rina Kimura, Osamu Hashimoto, Takato Ueno, Hirohisa Yano, Masamichi Kojiro, Michio Sata. Involvement of p21WAF1/Cip1, p27Kip1, and p18INK4c in troglitazone-induced cell-cycle arrest in human hepatoma cell lines. *Hepatology* 33: 1087-1097, 2001

5) Etsuro Orito, Takafumi Ichida, Hiroshi Sakugawa, Michio Sata, Norio Horiike, Keisuke Hino, Kiwamu Okita, Takeshi Okanoue, Shiro Iino, Eiji Tanaka, Kazuyuki Suzuki, Hisayoshi Watanabe, Shuhei Hige, Masashi Mizokami. Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology* 34: 590-594, 2001

6) Takuji Torimura, Takato Ueno, Motoaki Kin, Riko Harada, Toru Nakamura, Takumi Kawaguchi, Masaru Harada, Ryukichi Kumashiro, Hideomi Watanabe, Raz Avraham, Michio Sata. Autocrine motility factor enhances hepatoma cell invasion across the basement membrane through activation of  $\beta$ 1 integrins. *Hepatology* 34: 62-71,

2001

7) Takumi Kawaguchi, Shotaro Sakisaka, Masaru Harada, Shinichiro Hanada, Eitaro Taniguchi, Hironori Koga, Kurumi Sasatomi, Kyuichi Tanikawa, Michio Sata. Endotoxin increases paracellular permeability of isolated rat hepatocyte couplets. *Hepatology Research* 20: 144-154, 2001

8) Tatsuya Ide, Ryukichi Kumashiro, Teruko Hino, Shiro Murashima, Kei Ogata, Yuriko Koga, Michio Sata. Transcription-mediated amplification is more useful in the follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with lamivudine. *Hepatology Research* 21: 76-84, 2001

9) Michio Sata, Yumiko Nagao. Hepatitis virus and extrahepatic manifestations - skin, mucosa, muscle, and hematopoietic organs -. *Internal Medicine* 40: 185-189, 2001

10) Takato Ueno, Osamu Hashimoto, Rina Kimura, Takuji Torimura, Takumi Kawaguchi, Toru Nakamura, Ryuichiro Sakata, Hironori Koga, and Michio Sata. Relation of type II transforming growth factor- $\beta$  receptor to hepatic fibrosis and hepatocellular carcinoma. *International Journal of Oncology* 18: 49-55, 2001

11) Takamasa Oono, Yoshinori Fukui, Sadahiko Masuko, Osamu Hashimoto, Takato Ueno, Terukazu Sanui, Ayumi Inayoshi, Mayuko Noda, Michio Sata, Takehiko Sasazuki. Organ-specific autoimmunity in mice whose T cell repertoire is shaped by a single antigenic peptide. *Journal of Clinical Investigation* 108: 1589-1596, 2001

12) Satsuki Kobayashi, Tatusya Ide,

Michio Sata. Detection of YMDD motif mutations in some lamivudine-untreated asymptomatic hepatitis B virus carriers. *Journal of Hepatology* 34: 584-586, 2001

13) Msaharu Sakamoto, Takato Ueno, Toru Nakamura, Osamu Hashimoto, Ryuichiro Sakata, Motoaki Kin, Riko Ogata, Takumi Kawaguchi, Takuji Torimura, Michio Sata. Estrogen upregulates nitric oxide synthase expression in cultured rat hepatic sinusoidal endothelial cells. *Journal of Hepatology* 34: 858-864, 2001

14) Takuji Torimura, Takato Ueno, Motoaki Kin, Riko Harada, Toru Nakamura, Masaharu Sakamoto, Ryukichi Kumashiro, Hirohisa Yano, Masamichi Kojiro, Michio Sata. Laminin deposition to type IV collagen enhances haptotaxis, chemokinesis, and adhesion of hepatoma cells through  $\beta$ 1-integrins. *Journal of Hepatology* 35: 245-253, 2001

15) Shigeru Yutani, Shigeki Shichijo, Yoshiko Inoue, Nobutoshi Kawagoe, Kouji Okuda, Toshihiko Kurohiji, Masatoshi Tanaka, Michio Sata, Kyogo Itoh. Expression of the SART1 tumor-rejection antigen in hepatocellular carcinomas. *Oncology Reports* 8: 369-372, 2001

16) Eiji Ando, Masatoshi Tanaka, Fumihiko Yamashita, Ryoko Kuromatsu, Yoshihiro Shimauchi, Kazuta Fukumori, Shigeru Yutani, Shuji Sumie, Koji Okuda, Ryukichi Kumashiro, Michio Sata. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Res. Adv. in Cancer* 1: 129-137, 2001

17) Yumiko Nagao, Michio Sata, Seiji Noguchi, N Tajiri, Naofumi Ono, T

Fukuda, Tadamitsu Kameyama, Takato Ueno. Various extrahepatic manifestations caused by hepatitis C virus infections. Review Series Hepatitis The Schering-Plough Journal of Hepatitis 3: 15-16, 2001

18) Takumi Kawaguchi, Michio Sata, Naofumi Ono, Shotaro Sakisaka, Hironori Koga, Hiroyasu Ijuin, Keiichi Mitsuyama, Takato Ueno, Masayoshi Kage, Kyuichi Tanikawa. Budd-Chiari syndrome complicated by hepatocellular carcinoma with no evidence of hepatitis virus infection. Review Series Hpatitis The Shering-Plough Journal of Hepatitis 3: 13-14, 2001

19) Eitaro Taniguchi, Shotaro Sakisaka,

Katsuhiko Matsuo, Kyuichi Tanikawa, and Michio Sata. Expression and role of vascular endothelial growth factor in liver regeneration after partial hepatectomy in rats. The Journal of Histochemistry and Cytochemistry 49: 121-129, 2001

20) 黒松亮子、田中正俊、島内義弘、緒方理子、井出達也、神代龍吉、真島康雄、佐田通夫。HBs 抗原陽性初発肝細胞癌患者から得られた定期観察の現状と問題点について。肝臓 42: 126-132, 2001

21)

大坪維範、釈迦堂敏、宮島一郎、高田晃男、高木美行、米湊 健、宗 篤史、佐田通夫。抗生剤動注が有用であった総胆管結石に起因した化膿性門脈炎の 1 例。肝臓 42: 309-314, 2001

表1 久留米大学第二内科 14例

年齢	性	感染経路	Genotype (Serotype)	HCV RNA量	治療および経過
28	M	針刺し事故(麻酔科医師)	sero2	0.5 Meq未満	IFNにてCR
36	M	針刺し事故(泌尿器科医師)	1b	10x5コピー/ml	IFNにてCR
29	M	針刺し事故(外科医師)	1b	10x6コピー/ml	IFNにてCR
44	F	針刺し事故(看護婦)	1b	0.5 Meq未満	IFNにてCR
25	F	針刺し事故(看護婦)	sero1	19 kcopies/ml	IFNにてCR
35	F	針刺し事故(看護婦)	sero1	450 kcopies/ml	IFNにてCR
24	F	針刺し事故(看護婦)	sero1	37 kcopies/ml	IFN、判定不能
26	F	手術室勤務中?(看護婦)	1b	1.0 kcopy未満	IFNにてCR
21	M	性交渉?	2b	0.5 Meq未満	IFNにてCR
25	M	医療原性?ピアス?	判定不能	2.4 kcopies/ml	IFN、判定不能
65	M	不明(皮膚科医師)	1b	0.5 Meq未満	IFNにてCR
33	F	不明(看護婦)	1b	1718 kcopies/ml	IFN、判定不能
31	M	不明(公務員)	sero1	260 kcopies/ml	IFNにてCR
54	F	不明(教員)	未	未	IFNにてNR

表2 久留米I病院 10例

年齢	性	感染経路	Genotype	HCV RNA量 (Meq/ml)	治療および経過
50	F	医療原性	1b	0.35 未満	IFN未施行、自然治癒
46	F	医療原性			
この2例はおなじ開業医で発症1ヶ月前に注射を受けている。発症は、1994年1月と3月。					
22	M	医療原性?	1b	0.35 未満	IFNにてCR
67	M	医療原性?			IFN未施行、慢性化
上記2例とは別医院で発症1ヶ月前に注射。1995年2月					
上記3例とは別医院で発症1ヶ月前に注射。2000年2月					
20	F	性交渉	1b	0.35 未満	IFN未施行、慢性化
21	F	性交渉	1b	9.2	IFNにてCR
37	F	針刺し事故	1b	0.35	IFNにてCR
46	F	覚醒剤乱用	1b	14.0	IFN未施行、慢性化
80	F	Unknown			IFN未施行、来院なし
49	M	Unknown	1b	0.35未満	IFNにてCR

表3 S病院 5例

年齢	性	感染経路	S病院で行った検査、手術	発症時期	Genotype	HCV RNA量	治療および経過
21	M	医療原性?	1.5ヶ月前に関節鏡 下半月板手術	1997年6月	1b	1600 kIU/ml	IFNにてCR
50	F	医療原性?	1.5ヶ月前に交通外傷 (膝蓋骨骨折)にて手術	1996年8月	1b	3.0 Meq/ml	IFNにてCR
61	M	医療原性?	1ヶ月前に大腸内視鏡 +EMR施行	2000年12月		180 kIU/ml	IFN未施行、慢性化
47	F	医療原性?	1ヶ月前に胃内視鏡検査	2000年10月	1b	0.5未満 kIU/ml	IFNにてCR
53	F	不明	発症前にS病院受診なし	2000年10月		47 kIU/ml	IFN未施行、慢性化

表4 県立Y病院 2例

症例	年齢	性	外来受診日	備考	HCV RNA量 (KIU/ml)	genotype	臨床診断	治療
1	16	F	2000.8.5	症例 2.6.8と同じ注射器	26	2b	急性肝炎	IFNにてCR
2	18	M	2000.8.10	症例 1.6.8と同じ注射器	0.7	2b	急性肝炎	IFNにてCR
3	20	M	2000.8.31		310		慢性肝炎	IFNにてCR
4	17	M	2000.10.12	症例 8と同じ注射器	440	2a	慢性肝炎	
5	17	M	2000.12.6		380	2b	慢性肝炎	
6	16	F	2001.2.7	症例 1.2と同じ注射器	3.6	2a		
7	20	M	2001.3.19	症例 8と同じ注射器	21	2b	慢性肝炎	
8	20	M	2001.6.5	症例 1.2.4.7と同じ注射器	24	2b	慢性肝炎	IFNにてCR

表5 社会保険T病院 4例

年齢	性	感染経路	発症時期	Serotype	HCV RNA量 (kcopies/ml)	治療および経過
55	M	医療原性? 1ヶ月前に胃,大腸 内視鏡検査	2001年6月		850	IFNにてCR
26	M	医療原性? 1ヶ月前に近医 で歯科治療	2000年11月		19	IFNにてCR
16	F	覚醒剤乱用 発症1.5ヶ月前。	2001年2月	2	24	IFNにてCR
19	F	不明	2001年7月	判定不能	2	IFNにてCR

表6 IFN治療24例のまとめ

	発症から IFN治療までの 期間(W)	HCV サブタイプ (1:2)	HCV RNA量 (100K or 1Meq以上)	IFN投与量 (MU)	IFN投与 期間(W)
CR 23例	11.3 ±9.6 (4~43)	16例:3例	9例	411 ±229 (52~960)	12.5 ±6.9 (6~24)
NR 1例	21	-	-	295	17



分担研究報告書

高感度 HCV コア抗原測定系による C 型慢性肝炎 IFN 治療効果の予測と  
モニタリングに関する研究

分担研究者：清澤研道 信州大学医学部第二内科教授

研究要旨

[目的]高感度 HCV コア抗原測定系を用い、IFN 治療効果の予測とモニタリングにおけるコア抗原測定の有用性を検討した。[方法]対象は IFN 治療を行った C 型慢性肝炎 29 例であり、完全著効（CR）が 14 例、非 CR が 15 例であった。血清中 HCV コア抗原は高感度 HCV コア抗原測定系で測定した。血清中 HCV RNA の検出は nested RT-PCR 法にて、血清中 HCV RNA の定量は AMPLICOR-M 法により行った。[結果]IFN 治療開始前のコア抗原量および HCV RNA 量は、CR 群で非 CR 群に比較し有意に低値であった。治療効果予測におけるコア抗原量のカットオフ値は約 800 fmol/L に設定することが妥当と考えられた。投与開始 1 週でのコア抗原陽性率は CR 群（0%）で非 CR 群（40%）に比較し有意（ $P=0.017$ ）に低率であった。投与終了後 12 週と 24 週は、CR 群は全例陰性、非 CR 群は全例陽性であった（ $P<0.01$ ）。HCV RNA 陽性率は、投与開始 1 週（14 vs. 53%）、4 週（0 vs. 47%）、8 週（0 vs. 33%）の各ポイントにおいて CR 群で非 CR 群に比較し有意に低率であった。治療終了後 12 と 24 週目では、CR 群は全例陰性、非 CR 群は全例陽性であった（ $P<0.01$ ）。[結論]高感度 HCV コア抗原測定系は、C 型慢性肝炎 IFN 治療の効果予測、モニタリング、効果判定に有用であった。PCR 法による HCV RNA 測定系に比較して優れた点も多く、今後活用される検査方法と考えられる。

共同研究者

田中栄司 信州大学第二内科助教授  
吉沢 要 信州大学第二内科講師  
松本晶博 信州大学第二内科助手

A. 研究目的

IFN 治療は、HCV を排除し C 型慢性肝炎を治癒させることが可能な治療である。しかし、これまでその効果は必ずしも十分ではなく、新しい治療法が開発されてきた。IFN とリバビリンの併用療法はその一つであり、これまで難治とされていた高ウイルス量で 1b 型の症例においても著効例が増加することが期待されている。また、徐放型 IFN である PRG-IFN の開発により、著効率の改善が期待されている。IFN 治療効果は、HCV のウイ

ルス量や遺伝子型により、投与開始前にある程度予測することが可能である。しかし、新しい抗ウイルス療法導入により、投与開始前の予測のみならず、投与療中や投与終了後の効果のモニタリングが重要であることが認識されている。これは、リバビリンの併用例では必ずしもウイルス量と治療効果が相関しないことや、PEG-IFN 中心とした長期投与が計画されていることに起因する。

当教室を中心に開発を行った高感度 HCV コア抗原測定系は、PCR 法による HCV RNA 測定に匹敵する感度を持ち、しかもウイルス量の定量的測定が可能である。このため C 型慢性肝炎の抗ウイルス療法での応用が期待されている。今回、高感度 HCV コア抗原測定系を用い、

IFN 治療効果の予測のみならずモニタリングにおけるコア抗原測定の有用性を検討したので報告する。

## B. 研究方法

対象は IFN 治療を行った C 型慢性肝炎 29 例（男性 19、女性 10、30～68 歳）である。輸血歴は 17 例（59%）にあり、IFN の再治療例は 5 例（17%）である。HCV 遺伝子型は 1b が 17 例、2a が 7 例、2b が 5 例であり、1b 型が 59% を占めた。IFN 治療は、天然型 IFN- $\alpha$  (HLBI) を 9MIU/回で 2 週間連投後、周 3 回で 22 週間投与した。完全著効例 (CR) は 14 例、非 CR 例は 15 例であった。

血清中 HCV コア抗原は高感度 HCV コア抗原測定系で測定し、検出感度は 15 fmol/L に設定した。血清中 HCV RNA の検出は nested RT-PCR 法にて、血清中 HCV RNA の定量は AMPLICOR-M 法（検出感度は 0.5 kcopy/mL）により行った。

血清検体の採取、保存、測定に関しては、全ての患者よりインフォームドコンセントを得た。

## C. 研究結果

IFN 治療開始前の HCV RNA 量は、CR 群 (median = 125 fmol/L, 25% - 75% range = 51-200 fmol/L) で非 CR 群 (median = 250 fmol/L, 25% - 75% range = 143-1030 fmol/L) に比較し有意 ( $P < 0.05$ ) に低値であった。同様にコア抗原量は、CR 群

(median = 207 fmol/L, 25% - 75% range = 170-3495 fmol/L) で非 CR 群 (median = 2418 fmol/L, 25% - 75% range = 1996-7670 fmol/L) に比較し有意 ( $P < 0.05$ ) に低値であった。図 1 に CR 群と非 CR 群でのコア抗原量分布を示したが、治療効果予測におけるコア抗原量のカットオフ値は約 800 fmol/L に設定することが妥当と考えられた。ちなみに、コア抗原量が 800 fmol/L 以下での CR 率は 75%、以上での CR 率は 25% であった。

図 2 に IFN 投与開始直前、投与中、投与終了後の HCV コア抗原陽性率の推

移を示した。CR 群では投与開始 1 週で全例コア抗原陰性となり、以後陰性で持続した。これに対し非 CR 群では全例が陰性となるポイントはなかった。投与開始 1 週での陽性率は CR 群 (0%) で非 CR 群 (40%) に比較し有意 ( $P = 0.017$ ) に低率であったが、4 週、8 週、16 週と終了時には差はなかった。投与終了後 12 週と 24 週は、CR 群は全例陰性、非 CR 群は全例陽性であった ( $P < 0.01$ )。

図 3 は、同様に HCV RNA 陽性率の推移を示したものである。CR 群では投与開始 4 週で全例 HCV RNA 陰性となり、以後陰性で持続した。これに対し非 CR 群では全例が陰性となるポイントはなかった。投与開始 1 週 (14 vs. 53%)、4 週 (0 vs. 47%)、8 週 (0 vs. 33%) の各ポイントにおいて HCV RNA 陽性率は CR 群で非 CR 群に比較し有意に低率であった。治療終了後 12 と 24 週目では、CR 群は全例陰性、非 CR 群は全例陽性であった ( $P < 0.01$ )。

図 4 は ALT 値が異常を示す症例の存在率 (ALT 異常率) の推移を示す。図から明らかなように、IFN 投与前と投与中は ALT 異常率で CR 群と非 CR 群を区別することはできなかった。投与終了後は両群間で ALT 異常率の有意の差がみられたが、CR 群で ALT が異常値であったり非 CR 群で ALT が正常であったりする症例が少数みとめられた。

## D. 考察

C 型慢性肝炎の IFN 治療効果の予測に HCV RNA 量の測定が有用であることはこれまでも報告されている。今回の検討では HCV RNA 量のみならず HCV コア抗原量が CR 例で非 CR 例に比較し有意に低値であることが明らかとなり、高感度測定系によるコア抗原の測定が IFN 治療効果の予測に役立つことが確認された。また、CR 例と非 CR 例における治療前のコア抗原量の分布より、おおよそ 800 fmol/L が高ウイルス量と低ウイルス量を分ける基準と考えられる。この基準

を用いると、HCV コア抗原量が 800 fmol/L 以下では 75%が CR となり、800 fmol/L 以上では 75%が非 CR となることより、約 3/4 の症例で IFN 治療効果が正確に予測される計算になる。

IFN とラミブジン併用療法の導入により、これまで難治性とされていた 1b 型で高ウイルス量の症例での CR 率が向上した。この高ウイルス領域の中での治療効果は必ずしもウイルス量とは相関しないことが知られている。このため、高ウイルス量の中での治療効果の予測は必ずしも容易ではない。また、今後 PEG-IFN を中心として IFN の 1 年投与が導入される可能性がある。このような長期投与では、治療途中での難治例の判別が重要な課題である。すなわち、そのままの治療では CR が望めない症例において漫然と IFN を投与するのではなく、治療の方針の転換が勧められる。このような状況の中で、IFN を中心とした抗ウイルス療法効果のモニタリングは益々重要性が増すと予測される。

今回の研究成果より、HCV コア抗原の測定は PCR 法による HCV RNA の測定とほぼ同等に抗ウイルス効果のモニタリングに役立つことが明らかとなった。すなわち、治療開始早期にコア抗原が陰性化しない症例では CR は極めて難しく、他の治療法への転換を考慮すべきである。この判断は、無駄な治療を少なくし、副作用の危険性を軽減させる効果がある。特に、長期に亘る抗ウイルス療法ではより有用な判断となる。今回の検討は IFN 単独療法で 6 ヶ月投与であるため、今後、リバビリン併用例での検討や長期投与例での検討が必要である。しかし、今回の成果はこのような状況においても HCV コア抗原測定が治療効果のモニタリングに有用であることを強く示唆するものである。

C 型慢性肝炎の IFN 治療効果の判定は、通常治療終了後 6 ヶ月の時点までウイルス血症が陰性であることを確認して

行う。しかし、治療終了後 3 ヶ月の時点でも多くの症例では判定が可能である。高感度 HCV コア抗原測定系では、治療終了後の HCV ウイルス血症の有無をほぼ 100%判定可能であり、PCR 法による HCV RNA 測定と同様に治療効果の最終判定にも有用であると考えられた。

高感度 HCV コア抗原測定系は PCR 法による HCV RNA 測定系と比較して優れた点いくつかみられる。第一に操作が簡便であり、結果が比較的早く得られる点である。第二は、高感度の定性測定に加え定量測定が可能な点であり、治療開始後ウイルス血症が陰性化しない症例においては、ウイルス量の定量的な追跡も可能である。第三は、PCR 法に比較し安価である点である。モニタリングには定期的なウイルス血症の測定が必要であり、おのずと測定回数が増える。このため、より安価な検査法を選択することは医療経済上も重要である。

### C. 結論

本研究では高感度 HCV コア抗原測定系の C 型慢性肝炎の IFN 治療における有用性を検討したが、同測定系は、治療効果の予測、モニタリング、治療効果の判定に有用であることが明らかとなった。PCR 法による HCV RNA 測定系に比較して優れた点も多く、今後活用される検査方法と考えられる。

### D. 研究発表

1. Orito E, Mizokami M, Sakugawa H, Kojiro M, Ishikawa K, Ichida T, Okanoue T, Yotsuyanagi H, Iino S, Japan HBV genotype research group: A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotype B and C. **Hepatology** 33: 218-223, 2001
2. Tanaka E, Takeda N, Li TC, Orii K, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Iijima T, Takayama T, Miyamura T, Kiyosawa K: Seroepidemiological study of hepatitis E virus infection in Japan using a newly

- developed antibody assay. **J Gastroenterol** 36: 317-321, 2001
3. Hosaka S, Kawa S, Aoki Y, Tanaka E, Yoshizawa K, Karasawa Y, Hosaka N, Kiyosawa K: Hepatocarcinogenesis inhibition by caffeine in ACI rats treated with 2-acetylaminofluorene. **Food Chem Toxicol** 39: 557-561, 2001
  4. Orito E, Ichida T, Sakugawa H, Sata M, Horiike N, Hino K, Okita K, Okanoue T, Iino S, Tanaka E, Suzuki K, Watanabe H, Hige S, Mizokami M: Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. **Hepatology** 34: 590-594, 2001
  5. Gad A, Tanaka A, Orii K, Rokuhara A, Nooman Z, Serwah AH, Shoair M, Yoshizawa K, Kiyosawa K: Relationship between hepatitis C virus infection and schistosomal liver disease: not simply an additive effect. **J Gastroenterol** 36: 753-758, 2001
  6. Kiyosawa K, Tanaka E: Strategy for lamivudine-resistant YMDD mutant-associated chronic hepatitis B. **J Gastroenterol** 36: 139-141, 2001
  7. Kiyosawa K, Tanaka E: Characteristics of hepatocellular carcinoma in Japan. **Oncology** (in press)