

性肝炎様で発症する場合と、もともと自己免疫性肝炎で経過をみている人でステロイドホルモンの減量などを契機に突然、急性増悪をきたす場合とがある。劇症化することもある。初診時、自己免疫性肝炎の診断基準を満たさない例がある。

## ⑧ shock liver

hypoxic hepatitis とも呼ばれ、ショックで心拍

出量が低下し急性循環不全障害により肝障害を生ずる疾患である。血清トランスアミナーゼ値の上昇が正常上限の20倍以上となり循環不全の治療後、短期間で正常に戻る。血清トランスアミナーゼ値上昇の1~2日後に一過性のT.Bil上昇、PT延長がみられる。LDHが高値を示す。肝腫大を認める。早期より腎不全の所見を認める。

## Ⅲ

## 管理・治療

### ① 安静

臥床安静にすることで肝血流が増加し、摂取した栄養素が肝臓により多く送り込まれ肝障害の治療を早め、重症化予防にも役立つ。発症後極期にはトイレ、洗面、食事以外はベッド上の清拭のみとする。

### ② 栄養

臥床安静の状態ではエネルギーをあまり消費しないので食事は半分以上摂取できればよい。食欲低下が強いときは糖質を主体とした食事を与える。高タンパク質や高脂質に富んだ食事は肝に負

担となるので好ましくない。半分以上食事が摂取できない場合には10%グルコースによりカロリー補給を行う。この際ブドウ糖代謝、利用効率を上げるためにビタミンB<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、Cなどを加える。

### ③ 薬物療法

通常の急性ウイルス性肝炎ではとくに治療を要しない。安静だけでトランスアミナーゼ値は通常、1週間ごとに半減していく。強力ネオミノファーゲンC®やステロイドホルモンなどの免疫抑制剤を使うとかえって肝炎が遅延することがある。B型急性肝炎で重症化すれば抗ウイルス剤であるラミブジンなどを投与する。

### まとめ

急性肝炎ではまず正しい診断をできるだけ早期につけること。大部分は無治療で良好な経過をとるのでむやみやたらと投薬しない。肝臓が弱っているときに大量の投薬をすとかえって負担にな

り薬剤性肝炎を誘発しかねない。しかし中には初診時全身状態がよくても数日のうちに重症化や劇症化、ほかの臓器の合併症を起こすことがあるので本人と家族に説明しておく。

(参考文献)

- 1) 矢野 右人：散发性急性肝炎における HEV の関与。新興・再興感染症研究事業非 A 非 B 肝炎の臨床的総合研究。平成 12 年度総括・分担研究報告書、106-108, 2001.
- 2) Koff RS, Just M : Risks associated with hepatitis A and hepatitis B in patients with hepatitis C. J Clin Gastroenterol 33 : 20-26, 2001
- 3) Orito E, Ichida T, Sakugawa H, et al : Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. Hepatology, 34 : 590-594, 2001.
- 4) Orito E, Mizokami H, Sakugawa H, et al : A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C. Hepatology, 33 : 218-223, 2001.
- 5) 奥新浩晃, 山田剛太郎, 真鍋康二, 他：HB ウイルスキャリアの妻より夫への配偶者間感染の実態について。肝臓, 27 : 160-164, 1986.
- 6) Yagura M, Fukui H, Murai S, et al : Intrasposal transmission of hepatitis C virus occurring after 42 years of marriage : No relation to HCV RNA titers. Am J Gastroenterology, 97 : 2925-2927, 2002.
- 7) Akahane Y, Kojima M, Sugai Y, et al : Hepatitis C virus infection in a couple of patients with type C chronic liver disease. Ann Intern Med, 220 : 748-52, 1994.
- 8) Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, et al : Acute hepatitis C : High rate of both spontaneous and treatment induced viral clearance. Gastroenterology, 125 : 80-88, 2003.
- 9) 飯野四郎：C 型急性肝炎に対するインターフェロン療法。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、21-22, 2001.

## &lt;症例報告&gt;

## 結婚50年後に感染したHCV夫婦間感染の1例

矢倉 道泰 田中 晃久 時田 元 上司 裕史 原田 英治

**要 旨**：結婚後50年経ってHCVの夫婦間感染が成立した1例を報告した。妻は72歳。1955年出産時に輸血。1989年に初めて肝機能異常を指摘され、1992年より当院へ通院。1992年4月、肝生検はF1/A1, HCV-RNA 8.7 Meq/ml。1992年9月よりIFN- $\alpha$  6 MUを2週連投後、週3回22週投与するも無効。1994年6月、肝生検はF1/A1。同年8月よりIFN- $\alpha$  2b 10 MUを2週連投後、週3回22週投与するも無効。一方、夫は77歳。1981年より糖尿病で近医に通院。1975年より毎年検診を受け、飲酒による肝障害を指摘されていた。2000年3月、HCV Ab(-)。2002年9月の検診でGOT 358 IU/l, GPT 700 IU/lと異常を指摘され当科受診。HBsAg(-), HCV Ab(+), HCV-RNA 31.5 KIU/ml。2003年1月29日の肝生検は軽度の脂肪沈着を認めるalcoholic fibrosis with hemosiderosisの所見であった。2003年2月より、高齢で糖尿病があるためIFN- $\alpha$  3 MUを週2回投与し9月にHCV-RNA陰性となる。夫婦のHCV NS5B領域339塩基を増幅し、PCR産物をダイレクトシーケンスにより塩基配列を決定した結果、夫婦間の配列はともにHCV genotype 1bで99.1%の高い相同性が得られた。系統樹解析でも有意なクラスター(100%)を形成しており夫婦間の感染が強く示唆された。その後、夫のHCV抗体価も上昇したことから妻から夫への初感染と診断した。感染経路は性交渉によるものと推測した。

索引用語： HCV 夫婦間感染 C型急性肝炎

## はじめに

C型肝炎ウイルス(HCV)は主に血液を介して感染し、輸血、血液製剤、刺青、静脈内薬物常習、鍼治療、性交渉、針刺し事故などの感染経路が知られている。性交渉によるHCVの夫婦間感染の頻度はHBVやHIVのそれと比べて低く、1.3~11%と報告されている<sup>1~6)</sup>。今回我々は、結婚50年後に77歳の夫が急性肝炎を発症し、HCVの遺伝子解析を行った結果、72歳のC型慢性肝炎の妻から性交渉で感染したことを確認した1例を報告する。

## 症 例

夫：77歳。

既往歴：甲状腺腫瘍摘出(52歳)、心筋梗塞(68歳)。

飲酒歴：酒1升/日(20~39歳)、断酒(40~44歳)、ビール350 ml×2/日(45歳~)。

現病歴：1975年の検診で肝機能障害を指摘され、以後毎年検診を受け、飲酒による肝障害を指摘されてい

た。1981年より糖尿病で定期的に近医へ通院。2000年3月、HCV Ab(-)。2002年9月の検診でGOT 358 IU/l, GPT 700 IU/lと異常を指摘され当科受診。HCV Ab(+)でC型肝炎と診断。肝生検およびIFN投与のために入院となる。

入院時現症：身長161.3 cm, 体重67.6 kg。貧血、黄疸を認めず。手掌紅斑、クモ状血管腫を認めず。

入院時検査所見(Table 1)：HBsAg(-), HCV-RNA 31.5 KIU/ml, AST 209 U/l, ALT 324 U/l, ZTT 24 K-U, T-ch 155 mg/dl, TG 96 mg/dl, Plt  $7.7 \times 10^4$ , HbA1c 8.6%。

CT, US所見：右葉の萎縮と胆嚢床を中心とした大きな陥凹と軽度の脾腫を認め、過去の大量飲酒の影響が考えられた。

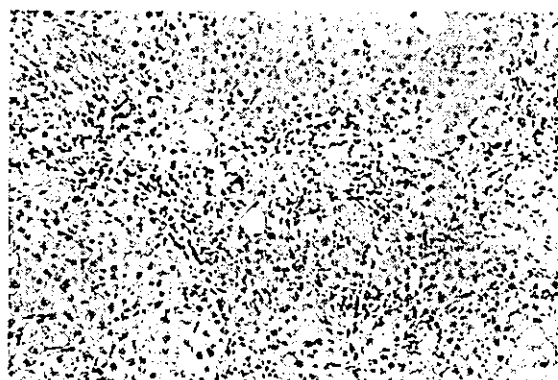
肝生検所見(Fig. 1)：2003年1月29日に施行。軽度の脂肪沈着, pericellular fibrosis, 門脈域の細胞浸潤, Kupffer細胞や肝細胞内に鉄の沈着を認める。piecemeal necrosisはなくalcoholic fibrosis with hemosiderosisの所見であった。

独立行政法人国立病院機構 東京病院消化器科

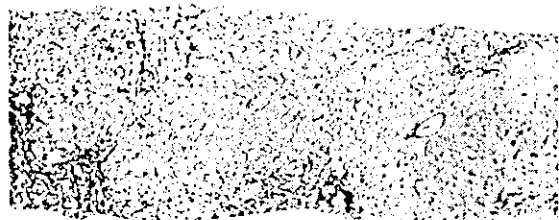
<受付日2004年3月9日> <採択日2004年11月19日>

Table 1 Laboratory data on admission of husband

Peripheral blood		Blood chemistry		Serological test	
WBC	2100/ $\mu$ l	Alb	3.1 g/dl	HBsAg	(-)
RBC	430 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	T. Bil	1.2 mg/dl	HBsAb	(-)
Hb	14.5 g/dl	ZTT	24.0 K-U	HCV Ab	(+)
Ht	40.6%	ALP	234 U/l	HCV-RNA	31.5 KIU/ml
Plt	7.7/ $\mu$ l	AST	209 U/l		
		ALT	324 U/l		
		$\gamma$ GTP	171 U/l		
Coagulation		LDH	385 U/l		
PT	100%	ICGR(15)	25.6%		



H &amp; E



Silver stain

**Fig. 1** Liver histology on admission of husband: There are slight fat deposit, pericellular fibrosis, stellate fibrosis, inflammatory cell infiltration in porttract tract and scattered acidophilic bodies without piecemeal necrosis. Kupffer cell and remarkable intracellular iron deposit are also seen. These findings are compatible with alcoholic fibrosis with hemosiderosis.

経過: 2003年1月より, 高齢で糖尿病があるため IFN- $\alpha$  3 MUを週2回投与し, 9月に HCV-RNA (-)となる。HCV抗体価は2003年3月, 86 S/CO, 同年6月, 141 S/COと上昇している。

妻: 72歳。

既往歴: 1955年出産時に輸血。

現病歴: 1989年腎盂炎で入院の際に初めて肝機能異常を指摘され, その後の検診でも異常であった。1992年より慢性肝炎で当院へ通院。1992年4月, 肝生検では F1/A1。1992年9月より IFN- $\alpha$  6 MUを2週連投後, 週3回22週投与するも無効。1994年6月, IFNの再投与のために入院。肝生検では F1/A1。HCV-RNA 8.7 Meq/ml。8月より IFN- $\alpha$  2b 10 MUを2週連投後, 週3回22週投与するも無効。

遺伝子解析: 夫の2002年12月, 妻の2002年11月の保存血清を用いて既報の方法(Tanaka Y<sup>7)</sup>)により HCV NS5B領域339塩基を増幅し, PCR産物をダイレクトシーケンスにより塩基配列を決定した。Hepatitis Virus Database Server (<http://s2as02.gene.nig.ac.jp/>)内の解析ソフトを用いて系統樹を作成した。具体的には6-パラメーター法に基づいて遺伝子距離を推定し, アライメントを作成後, 近隣結合法により系統樹を作成した。また, Bootstrap法を用いてその確からしさを検討した。

結果: HCV NS5B領域339塩基の検討で, 夫婦間の配列はともに HCV genotype 1bで99.1%の高い相同性が得られた(Fig. 2)。系統樹解析でも有意なクラスター(100%)を形成しており, 夫婦間の感染が強く示唆された(Fig. 3)。

感染経路についての検討: 1952年に結婚して50年経過。この10年間は毎月1~2回の性交渉があり, またお互いに夫婦以外の性交渉の相手はなかった。感染成

```

T30570 1:AACGGTCACCGAGAGTGACATCCGTGTCGAGGAGTCAATCTACCAATGTTGTGACTTGGC 60
T30865 1:.....C..... 60
*****

T30570 61:CCCCGAAGCTAGACAGGCCATAAGGTCGCTCACAGAGCGGCTTTACATCGGGGGCCCCCT 120
T30865 61:.....C..... 120
*****

T30570 121:GACTAACTCAAAGGGGCAGAACTGCGGTTATCGCCGGTGCCGCGGAGCGGTGTGCTGAC 180
T30865 121:.....A..... 180
*****

T30570 181:GACTAGCTGCGGTAATACCCTCACATGTTACTTGAAAGCCTCTGCGGCCTGTCGAGCTGC 240
T30865 181:..... 240
*****

T30570 241:GAAGCTCCAGGACTGCACGATGCTCGTGTGCGGAGACGACCTTGTCGTTATCTGTGAGAG 300
T30865 241:..... 300
*****

T30570 301:CGCGGGGACCCAAGAGGACGCGGCGAGCCTACGAGTCTT 339
T30865 301:..... 339
*****

```

Fig. 2 Nucleotide sequence analysis of the 339 bases in the HCV NS5B gene by using serum from husband and wife demonstrated that both HCV was genotype 1b and 99.1% homology between them.

立の少なくとも 5 年以内に同じ施設での鍼や歯科治療歴、手術歴、輸血歴はなく、また静脈内薬物常習、刺青、出血を伴う傷もなかった。その他歯ブラシやカミソリの共用もなかった。

#### 考 案

C 型肝炎ウイルス (HCV) は主に血液を介して感染し、輸血、血液製剤、刺青、静脈内薬物常習、鍼治療、性交渉、針刺し事故などの感染経路が知られている。わが国で 1970 年以降に発症した C 型急性肝炎例を対象とした感染経路の検討では医療原性 33 例 (30%)、針刺し事故 23 例 (21%)、性交渉 8 例 (7%)、覚醒剤乱用 6 例 (5%)、刺青 4 例 (4%)、不明 35 例 (32%) となっており、医療原性と針刺し事故で半数以上を占めている<sup>8)</sup>。

これまで急性肝炎を発症した症例の HCV の遺伝子解析から、sexual partner と同一ウイルスによる性交渉感染であった報告は 4 例ある<sup>9-12)</sup>。しかし、いずれも夫婦ではなく 21 歳から 40 歳の若年で、男性から他に感染の risk factor を持たない女性に感染している。本例も HCV の遺伝子解析により結婚後 50 年経過して急性肝炎を発症し夫婦同一ウイルスの可能性が高いと判明。夫の 2000 年 3 月の HCV Ab 陰性で、HCV 抗体

価が 2003 年 3 月 86 S/CO、同年 6 月 141 S/CO と上昇していることから初感染と考えられた。また感染経路は他の risk factor が否定されたことから性交渉による夫婦間感染と診断した。

性交渉による夫婦間 HCV 感染の頻度に関しては、これまで cross-sectional study で HCV 抗体陽性率<sup>1, 2, 4, 6)</sup> や genotype 一致率<sup>3, 5)</sup> により検討され、その結果 1.3~11% と報告されている。しかし HCV 抗体陽性や genotype の一致だけでは必ずしも同一 virus による感染とはいええず、実際の感染率はもう少し低いものと考えられるが HBV の 30%、HIV の 10~15%<sup>13)</sup> と比べると明らかに低い。Taketa ら<sup>14)</sup> はタイにおける intravenous drug user (IVDU) 98 人、commercial sex worker (CSW) 100 人、他に sexual transmitted disease (STD) を有する 50 人の 3 群における HCV、HBV、HIV 感染率を比較した結果、HCV 抗体陽性率は IVDU 85%、CSW 2%、STD 0% でほとんどが血液を介した感染であった。一方、HBc 抗体高力価陽性率は IVDU 77%、CSW 69%、STD 64% と血液と性交渉の両方が、HIV 陽性率は IVDU 46%、CSW 11%、STD 14% で血液が主な感染経路であった。

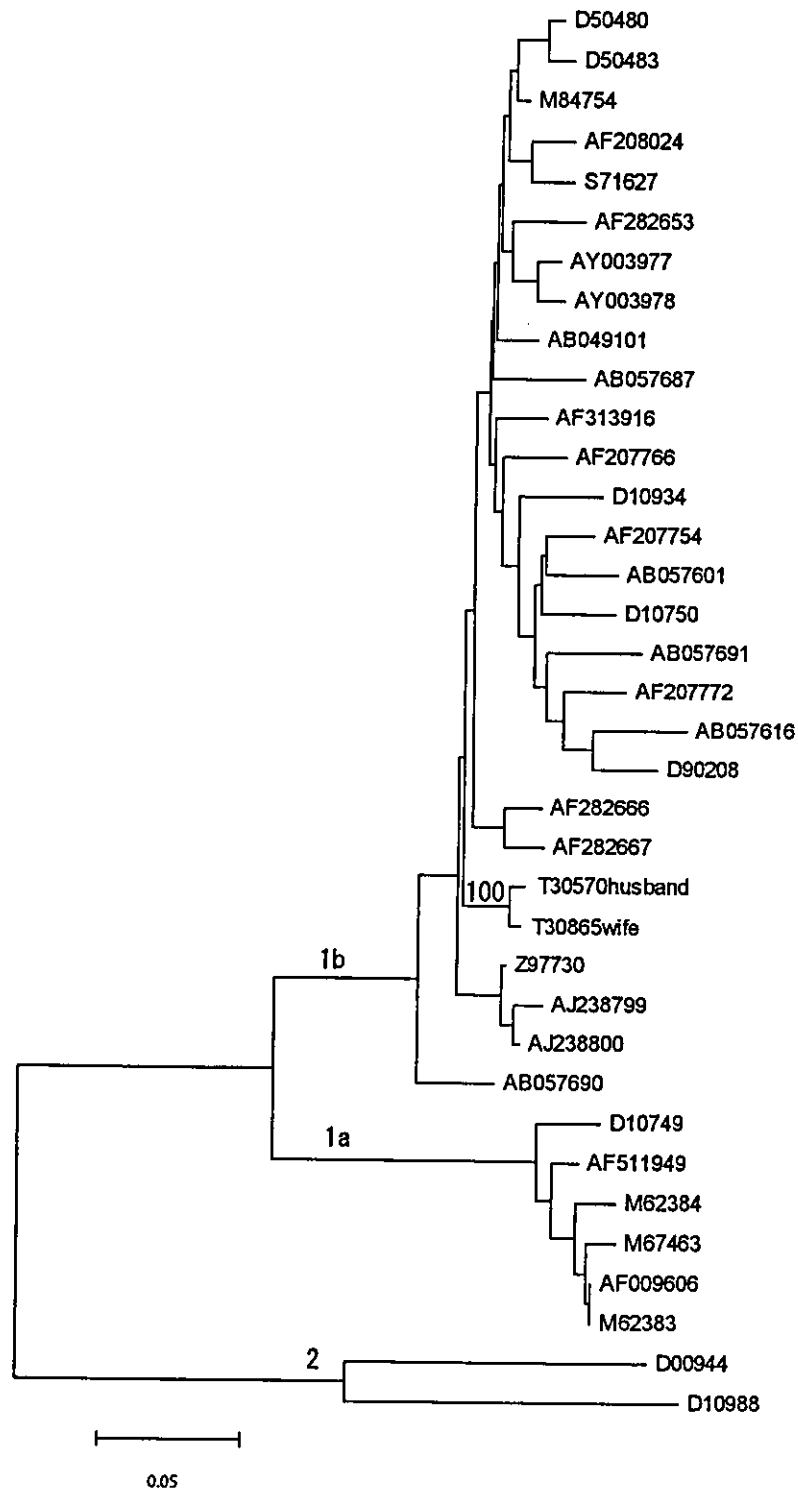


Fig. 3 Phylogenetic tree of HCV constructed by the neighbor-joining method analyzing nucleotide sequences of the NS5B region isolated from serum of husband and wife. The spouses formed a significant cluster.

性交渉によるHCV感染率をcross-sectional studyで検討する場合、HCV抗体陽性で検討したかgenotypeの一致率まで検討したかによって多少違ってくる。また被感染者のsexual partnerが発端者のみか不特定多数か、年齢、地域差やその他覚醒剤乱用、刺青、血友病、透析、鍼や歯科治療歴などのrisk factorを持っているかどうかによっても陽性率が異なってくる。Rallら<sup>15)</sup>は、C型慢性肝炎例のsexual partnerのHCV抗体陽性率は0~27%で、そのうち不特定多数のpartnerを持つものや静脈内薬物常習者などのhigh risk群では11~27%、riskのない群では0~7%であったと報告している。Tahanら<sup>6)</sup>は感染のrisk factorのうち性交渉の回数のみが有意であったとしている(配偶者がHCV抗体陽性例、平均434±295回 vs. 陰性例307±333回;  $p=0.035$ )。性交渉による夫婦間感染かどうかは、急性肝炎を発症した時にHCVの遺伝子解析で夫婦同一ウイルスであることを証明し、その時の感染経路を検討するのが最も確実な方法である。

Thomasら<sup>16)</sup>は、女性partnerに感染させた男性の平均HCV-RNA量は女性partnerに感染させていない男性のそれよりも多いと報告し、partnerの血清HCV-RNA量が感染に関係するとした。しかし本症例では妻のHCV-RNA量は長年にわたって高ウイルス量で推移したにもかかわらず、その間に感染は成立しなかった。以前我々が報告した夫婦間感染例も同様に、配偶者のHCV-RNA量は高ウイルス量で推移していた<sup>17)</sup>。

Kaoら<sup>2)</sup>は、100組の夫婦のうち11組(11%)にgenotypeの一致を認め、結婚期間が20年以下では6%、20年以上では22%で、結婚期間が長いほど感染率が高かった( $p<0.05$ )。Okushinら<sup>18)</sup>は、50人のC型慢性肝炎例の配偶者を調べ、第二世代HCV抗体陽性者は結婚期間が0~10年では0/8例、11~20年では0/7例、21~30年では5/16例(31.3%)、31~40年では8/15例(53.3%)、41~50年では2/3例(66.7%)、51~60年では1/1例と、全例40歳以上で結婚期間は20年以上経過していた。Akahaneら<sup>19)</sup>もHCV-RNA陽性者は結婚期間が0~10年では0/7例、11~20年では1/18例(5.6%)、21~30年では6/42例(14.3%)、31~40年では14/59例(33.3%)、41~50年では5/23例(21.7%)、51~60年では3/5例(60%)であり、結婚期間が30年以上では21/87例(24%)、30年未満では6/67例(9%) ( $p<0.05$ )と長くなればなるほど感染率は有意に増加すると報告している。西岡や吉澤<sup>20, 21)</sup>は、国内の一般献血者を対象としてC100-3抗体陽性率を調

べ、10~20歳代が1%以下であったのに対して30~40歳代は1~2%、50~60歳代は2~4%となり高齢になるほど高率であったが、同年代の献血者と比較してもOkushinやAkahaneらの報告は明らかに高い。一方、Hondaら<sup>22)</sup>は、配偶者の第二世代HCV抗体陽性者は0~10年では3/9例(33.3%)、11~20年では2/8例(25%)、21~30年では2/13例(15.4%)、31~40年では0/7例、41~50年では1/5例(20%)と結婚期間と感染率は関係なかったとしている。

性交渉によるHCV感染成立の機序に関して、Zhaoら<sup>23)</sup>はC型慢性肝炎患者の精液、陰分泌液中にHCV-RNAを検出していること、Guinaidyら<sup>24)</sup>もC型肝炎患者40例中10例(25%)に精液中HCV-RNAを検出し、精液中HCV-RNAの陽性例は陰性例よりも血清HCV-RNA量が多かったと報告していることから、性交渉で感染する可能性は十分に考えられるが実際は少ない。ましてや結婚初期の方が性活動は活発で感染する確率は高いはずであるが、むしろ結婚期間が長くなればなるほど感染する率は高くなるという報告が多い。Debonoら<sup>25)</sup>は、HCVを含む精液から感染するよりはむしろ性交中の粘膜の擦過により血液中のHCVが感染するものと推測している。本例に関しても高齢化に伴う免疫力の低下や性器粘膜の萎縮などが感染成立に関与しているかもしれない。

## 結 語

結婚50年後に72歳のC型慢性肝炎の妻から77歳の夫に性交渉により感染したことを、HCVの遺伝子解析で証明し得た1例を報告した。なぜ結婚50年後に初感染したかその成因は不明だが、高齢に伴う免疫力の低下や性器粘膜の萎縮などが考えられる。

稿を終えるにあたり、HCVの遺伝子解析を行っていただきました名古屋市立大学臨床分子情報医学の田中靖人先生、溝上雅史先生に深謝致します。

## 文 献

- 1) Diago M, Zapater R, Tuset C, et al. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: sexual and non-sexual contacts. *J Hepatol* 1996; 25: 125-8
- 2) Kao JH, Hwang YT, Chen PJ, et al. Transmission of hepatitis C virus between a couple. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2087-90
- 3) Tanaka K, Stuver SO, Ikematsu H, et al. Heterosexual transmission of hepatitis C virus

- among married couples in southwestern Japan. *Int J Cancer* 1997 ; 72 : 50—5
- 4) Saltoglu N, Tasva Y, Burgut R, et al. Sexual and non-sexual intrafamilial spread of hepatitis C virus: intrafamilial transmission of HCV. *Eur J Epidemiol* 1998 ; 14 : 225—8
  - 5) Neumayr G, Propst A, Schwaighofer H, et al. Lack of evidence for the heterosexual transmission of hepatitis C. *QJM* 1999 ; 92 : 505—8
  - 6) Tahan V, Karaca C, Yildirim B, et al. Sexual transmission of HCV between spouses. *J Hepatol* 2003 ; 38 suppl. 2 : 176
  - 7) Tanaka Y, Hanada K, Mizokami M, et al. A comparison of molecular clock of hepatitis C virus in the United State and Japan predicts that hepatocellular carcinoma incidence in the US will increase over the next two decades. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 15584—9
  - 8) 緒方 啓, 井出達也, 神代龍吉, 他. C型急性肝炎の感染経路および治療に関する全国調査. *肝臓* 2003 ; 44 : A384
  - 9) Healey CJ, Smith DB, Walker JL, et al. Acute hepatitis C infection after sexual exposure. *Gut* 1995 ; 36 : 148—50
  - 10) Komine F, Yamaguchi T, Moriyama M, et al. A case of sexually transmitted acute hepatitis C: confirmed by analysis of viral genome. *Hepatol Res* 1999 ; 14 : 84—91
  - 11) Ross RS, Viazov S, Varenholz C, et al. Inquiries on intraspousal transmission of hepatitis C virus: Benefits and limitation of genome sequencing and phylogenetic analysis. *Forensic Sci Int* 1999 ; 100 : 69—76
  - 12) Halfon P, Riflet H, Renou C, et al. Molecular evidence of male-to-female sexual transmission of hepatitis C virus after vaginal and anal intercourse. *J Clin Microbiol* 2001 ; 39 : 1204—6
  - 13) Eyster ME, Alter HJ, Aledort LM, et al. Heterosexual co-transmission of hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Ann Intern Med* 1991 ; 115 : 764—8
  - 14) Taketa K, Ikeda S, Suganuma N, et al. Differential seroprevalences of hepatitis C virus, hepatitis B virus and human immunodeficiency virus among intravenous drug users, commercial sex workers and patients with sexually transmitted diseases in Chiang Mai, Thailand. *Hepatol Res* 2003 ; 27 : 6—12
  - 15) Rall CJN, Dienstag JL. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *Semin Gastrointest Dis* 1995 ; 6 : 3—12
  - 16) Thomas DL, Zenilman JM, Alter HJ, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among patients attending sexually transmitted disease hospitals in Baltimore—an analysis of 309 sex partnerships. *J Infect Dis* 1995 ; 171 : 768—75
  - 17) Yagura M, Fukui H, Murai S, et al. Intrasposal transmission of hepatitis C virus occurring after 42 years of marriage: No relation to HCV-RNA titers. *Am J Gastroenterol* 2002 ; 97 : 2925—7
  - 18) 奥新浩晃, 上田久志, 藪下和久, 他. C型肝炎ウイルスの配偶者感染の実態について. *肝臓* 1992 ; 33 : 667—76
  - 19) Akahane Y, Kojima M, Sugai Y, et al. Hepatitis C virus infection in a couple of patients with type C chronic liver disease. *Ann Intern Med* 1994 ; 220 : 748—52
  - 20) 西岡久壽弥. HCV抗体の疫学的・臨床的意義と問題点. *日本臨床* 1991 ; 49 : 267—72
  - 21) 吉澤浩司, 田中純子, 大堀兼男, 他. 供血者におけるHCV関連抗体(C100-3抗体, GOR抗体)からみたC型肝炎ウイルスキャリアー. *日本臨床* 1991 ; 49 : 357—65
  - 22) Honda M, Kaneko S, Unoura M, et al. Risk of hepatitis C virus infections through household contact with chronic carriers: Analysis of nucleotide sequences. *Hepatology* 1993 ; 17 : 971—6
  - 23) Zhao XP, Yang DL, Tang ZY, et al. Infectivity and risk factors of hepatitis C virus transmission through sexual contact. *J Tongji Med Univ* 1995 ; 15 : 147—50
  - 24) Guinaidy M.A. El, Abdellatif M.F, Amin H. M, et al. A study of the presence of HCV RNA in semen of patients with chronic HCV infection. *J Hepatol* 2003 ; 38 suppl. 2 : 137
  - 25) Debono E., P. Halfon, M. Bourliere, et al. Absence of hepatitis C genome in semen of infected men by polymerase chain reaction, branched DNA and in situ hybridization. *Liver* 2000 ; 20 : 257—61



## A case of intraspousal transmission of HCV occurring after 50 years of marriage

Michiyasu YAGURA, Akihisa TANAKA, Hajime TOKITA,  
Hiroshi KAMITSUKASA, Hideharu HARADA

We reported a case of intraspousal transmission of HCV occurring after 50 years of marriage. A 72-year-old wife who had blood transfusion on delivery in 1955 was pointed out liver dysfunction in 1989 and had been followed up at our hospital since 1992. She was treated with interferon- $\alpha$  for 24 weeks in 1992 and 1994 with no response. On the other hand, a 77-year-old husband had been followed up at the near doctor because of diabetes mellitus and alcoholic liver disease since 1981. HCV Ab was negative on March 2000. On regular check-up, remarkable elevation of GOT 358 IU/l and GPT 700 IU/l was pointed out in September 2002 and referred to our hospital. Liver histology on admission was alcoholic fibrosis with hemosiderosis without piecemeal necrosis. Small amount of 3MU of interferon- $\alpha$  was administered b.i.w because of aging and diabetes mellitus since February 2003. HCV-RNA became negative after 7 months. Nucleotide sequence analysis of the 339 bases in the HCV NS5B gene by using serum from husband and wife demonstrated that both HCV was genotype 1b and 99.1% homology between them. Phylogenetic tree of HCV constructed by the neighbor-joining method showed that the spouses formed a significant cluster (100%). All possible routes of transmission were excluded by anamnestic evaluation except for sexual contact. From above findings, intraspousal transmission from wife to husband after 50 years of marriage was strongly suggested.

*Kanzo* 2005 ; 46 : 19—25

---

Department of Gastroenterology, National Hospital Organization, Tokyo Hospital

---

&lt;原 著&gt;

## C型肝炎に対するIFN治療後10年経過観察例についての検討

矢倉 道泰 福井 秀雄 時田 元  
 上司 裕史 原田 英治

**要 旨:** IFN治療後10年経過観察した148例を対象にretrospective検討した結果, CRではHCV RNAは全例10年間持続陰性であった。CRやICRでは組織学的, 生化学的にも明らかな改善を認め生命予後も良かったがPR, NRでは有意に累積発癌率は高く累積生存率は低かった。NRやPRでもIFN再投与を繰り返すことによって組織学的な改善や発癌率の抑制が期待でき生命予後の改善に繋がると考えられた。

索引用語: C型慢性肝炎 長期的予後 インターフェロン 肝組織像 肝細胞癌

## はじめに

1992年にC型慢性肝炎に対するIFN治療が保険適応になってから10年が経過し, 投与方法や判定基準について一定のコンセンサスは得られているもののgenotype 1b, 高ウイルス量では依然として満足のいく結果ではない。これまでC型慢性肝炎に対するIFN治療後の長期予後を検討した報告はいくつかあるが<sup>1-11)</sup>10年以上経過観察した報告は2つしかない<sup>4-5)</sup>。今回, われわれはIFN治療が始まって10年経ったひとつの区切りとしてIFN治療の効果とその後の組織学的な変化, 発癌率, 生命予後との関係などについてretrospectiveに検討した。

## 対象と方法

対象は当院で1987年から1992年の間にIFN単独で治療を行ったC型肝炎148例(男77例, 女71例, 年齢25~72歳, 平均57±9.4歳)を対象としてretrospectiveに検討を行った。観察期間は脱落例, 死亡例を含め0.3~10年(平均6.8±3.3年)である。HBs抗原陽性, 自己免疫性肝炎, 原発性胆汁性肝硬変, アルコール性肝硬変の合併例は除外した。投与方法はrecombinant IFN- $\alpha$ 2b 1回量10 MUを4週間連日投与後, 週3回20週間投与し総投与量880 MU(18例), 同量を2週間連日投与後, 週3回22週間投与し総投与量800 MU(5例), 1回量9 MUを4週間連日投与後, 週3回20週間投与し総投与量792 MU(7例), 同量を2週間投与後, 週3回22週間投与し総投

与量720 MU(3例), 1回量6 MUを4週間連日投与後, 週3回20週間投与し総投与量528 MU(31例), 同量を2週間連日投与後, 週3回22週間投与し総投与量480 MU(5例), natural IFN- $\alpha$  1回量3 MUを4週間連日投与後, 週3回20週間投与し総投与量264 MU(71例), 同量を週3回24週間投与し総投与量216 MU(8例)である。効果判定は以下によった。IFN投与後6カ月間ALT正常かつ投与終了後6カ月後のHCV RNAが陰性であるcomplete responder (CR) (32例, 男18例女14例, 平均年齢54±12歳), IFN投与後6カ月間ALT正常かつ投与終了6カ月後のHCV RNAが陽性であるincomplete responder (ICR) (12例, 男10例女2例, 平均年齢56±8歳), HCV RNA陽性かつ投与後6カ月以内にALTが正常上限値の2倍以下に改善したpartial responder (PR) (19例, 男13例女6例, 平均年齢58±6歳), 上記以外のnon responder (NR) (85例, 男36例女49例, 平均年齢58±9歳)。genotype 1bの占める割合はそれぞれ60%, 46%, 89%, 90%であった(Table 1)。肝組織は新犬山分類<sup>12)</sup>に基づいて評価し, IFN投与前組織は, 生検を行っていない2例を除きF1 13例, F2 41例, F3 67例, F4 25例であった。うち74例では2回以上肝生検を行い組織学的変化を検討した。統計学的検定には治療前後の血液生化学検査の変化はWilcoxon test(両側検定), 発癌率, 生存率はKaplan-Meier法で求めグループ間の比較はlog rank testを用いた。検定の結果は平均値±標準偏差(m±SD)で表示しp<0.05を有意差ありとした。

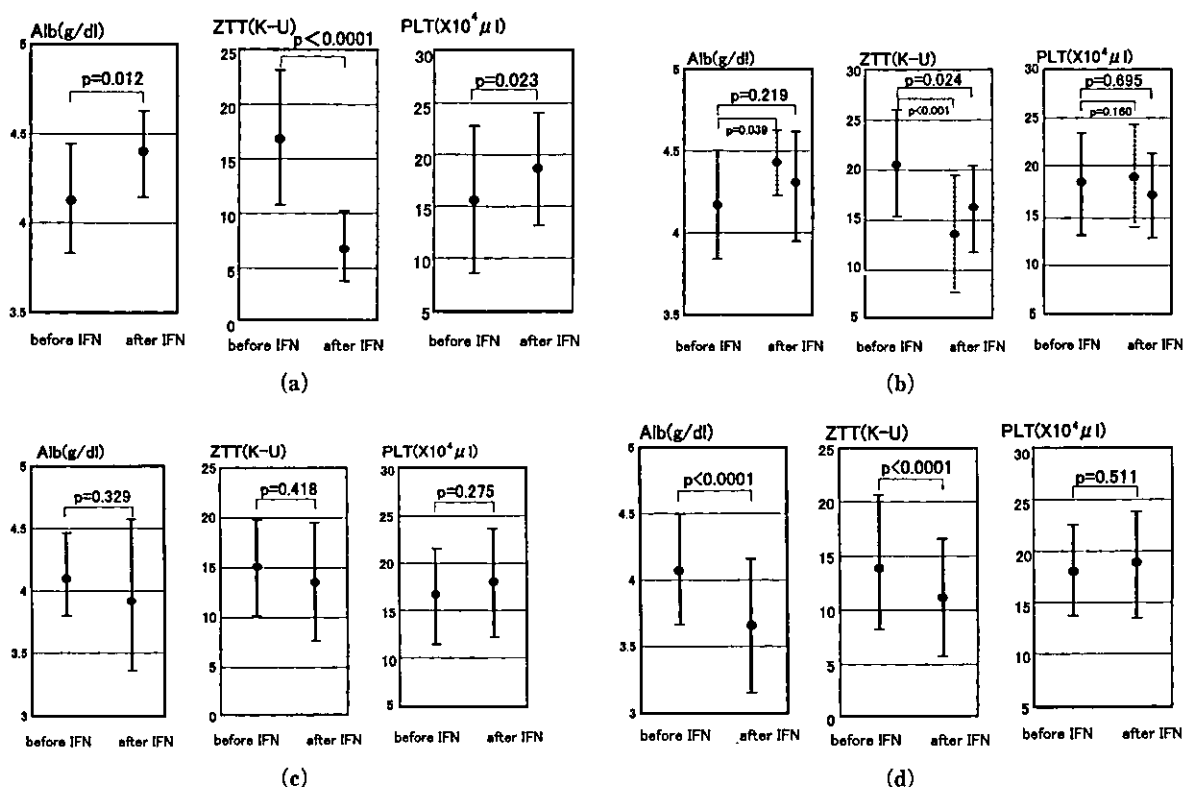
国立療養所東京病院消化器科

<受付日2003年7月30日>

**Table 1** Characteristics of chronic hepatitis C patients treated with interferon

	CR	ICR	PR	NR
n	32	12	19	85
Age	54±12	56±8	58±6	58±9
M/F	18/14	10/2	13/6	36/49
HCV genotype				
1b(%)	60	46	89	90
Stage before IFN	2.5±0.6	2.1±0.7	2.8±1.0	2.9±0.9

CR: complete responder, ICR: incomplete responder, PR: partial responder, NR: nonresponder. Values are expressed as mean±S.D.



**Fig. 1** Comparison of laboratory data between before and after interferon treatment. (a) Complete responder. Test interval is 2.5~10 years (ave. 8.0±2.7 years). (b) Incomplete responder. Test interval is 5.1~10 years (ave. 8.7±2.0 years). Dotted lines show mean values during normalization of ALT after IFN treatment. Test interval is 1.1~10 years (ave. 5.8±3.5 years). (c) Partial responder. Test interval is 2.1~10 years (ave. 5.9±3.0 years). (d) Nonresponder. Test interval is 0.6~10 years (ave. 7.0±3.2 years).

## 結 果

### 1. CR 例の検討

観察期間中, HCV RNA が再陽性化した例はなかった。1例は $\gamma$ GTP, 他の3例は $\gamma$ GTPとASTが軽度異常で持続しているが前者は糖尿病と脂肪肝, 後

者は常習飲酒家である。発癌や死亡例はなく IFN 投与前後で比較した albumin, ZTT, 血小板数は有意に改善し (Fig. 1-a), 組織的にも stage の年変化率は  $-0.19 \pm 0.34$  (生検間隔 0.2~8.7 年, 平均  $3.9 \pm 2.4$  年) と改善した。

## 2. 前組織 F4 例の予後

前組織 F4 であった 25 例に IFN 投与を行い CR 1 例, PR 4 例, NR 20 例であった。10 例に再投与した結果, NR であった 7 例から CR 2 例, PR 1 例, NR 4 例, PR であった 3 例から CR 1 例, PR 1 例, NR 1 例となった。12 例が発癌した。8 例(初回 PR 3 例, NR 5 例)が IFN 投与から 2.8~8.3 年(平均  $6.1 \pm 1.8$  年)で 4 例が発癌, 4 例が肝不全により死亡した。

## 3. 治療前後の血液生化学検査の変化(Fig. 1)

albumin, ZTT, 血小板数を IFN 投与前後で比較すると CR では 2.5~10 年(平均  $8.0 \pm 2.7$  年)の観察期間でそれぞれ  $4.2 \pm 0.3$  g/dl から  $4.4 \pm 0.3$  g/dl ( $p=0.012$ ),  $16.8 \pm 6.0$  K-U から  $6.9 \pm 2.9$  K-U ( $p < 0.0001$ ),  $15.8 \pm 6.9 \times 10^4/\mu\text{l}$  から  $18.8 \pm 5.4 \times 10^4/\mu\text{l}$  ( $p=0.023$ ) へといずれも有意に改善した(Fig. 1-a)。ICR では 5.1~10 年(平均  $8.7 \pm 2.0$  年)で  $4.2 \pm 0.3$  g/dl から  $4.3 \pm 0.4$  g/dl ( $p=0.219$ ),  $20.7 \pm 5.0$  K-U から  $16.3 \pm 4.5$  K-U ( $p=0.024$ ),  $18.0 \pm 5.4 \times 10^4/\mu\text{l}$  から  $17.1 \pm 4.4 \times 10^4/\mu\text{l}$  ( $p=0.695$ ) と ZTT のみ改善がみられたが, ALT 正常の期間中で比較すると 1.1~10 年(平均  $5.8 \pm 3.5$  年)の観察期間後それぞれ  $4.4 \pm 0.2$  g/dl ( $p=0.039$ ),  $14.2 \pm 5.2$  K-U ( $p < 0.001$ ),  $18.8 \pm 5.6 \times 10^4/\mu\text{l}$  ( $p=0.160$ ) となり albumin と ZTT の改善がみられた(Fig. 1-b)。PR では 2.1~10 年(平均  $5.9 \pm 3.0$  年)で  $4.1 \pm 0.3$  g/dl から  $3.9 \pm 0.7$  g/dl ( $p=0.329$ ),  $15.0 \pm 4.8$  K-U から  $13.4 \pm 5.7$  K-U ( $p=0.418$ ),  $16.9 \pm 5.3 \times 10^4/\mu\text{l}$  から  $17.9 \pm 5.9 \times 10^4/\mu\text{l}$  ( $p=0.275$ ) といずれも有意差はなかった(Fig. 1-c)。NR では 0.6~10 年(平均  $7.0 \pm 3.2$  年)で  $4.1 \pm 0.4$  g/dl から  $3.7 \pm 0.5$  g/dl ( $p < 0.0001$ ),  $14.2 \pm 7.0$  K-U から  $11.6 \pm 5.5$  K-U ( $p < 0.0001$ ),  $17.8 \pm 4.7 \times 10^4/\mu\text{l}$  から  $18.2 \pm 5.7 \times 10^4/\mu\text{l}$  ( $p=0.511$ ) へと albumin の悪化と ZTT の改善がみられた(Fig. 1-d)。

## 4. 治療前後の stage の改善率と年変化率

IFN 治療前後で 2 回以上生検した 74 例における stage の変化は, 改善 18 例(24.3%), 不変 45 例(60.8%), 悪化 11 例(14.9%)であった。(最終生検時 stage-IFN 投与前 stage)/生検間隔(年)で算出した治療前後の stage の年変化率は, CR は  $-0.25 \pm 0.37$  ( $n=9$ , 生検間隔 0.2~7 年, 平均  $3.4 \pm 2.1$  年), ICR は  $-0.07 \pm 0.17$  ( $n=9$ , 生検間隔 1.3~8.7 年, 平均  $5.0 \pm 2.6$  年), PR は  $-0.024 \pm 0.35$  ( $n=11$ , 生

検間隔 0.3~9.1 年, 平均  $3.9 \pm 2.6$  年), NR は  $0.04 \pm 0.24$  ( $n=45$ , 生検間隔 1~10 年, 平均  $4.3 \pm 2.6$  年)であった。

## 5. 発癌(Fig. 2)

- (1) 経過観察中に 32 例が発癌した。Kaplan-Meier 法による累積発癌率は 5 年 14.4%, 10 年 31%であった(Fig. 2-a)。
- (2) CR, ICR, PR+NR の 3 群で累積発癌率を比較すると CR からの発癌はなく, ICR の 1 例(前組織 F3)から 4.3 年後に発癌がみられた(年発癌率 0.8%/人/年)。残りは PR 6 例と NR 25 例から発癌し累積発癌率は 5 年 19.8%, 10 年 44.2%で(年発癌率 3.1%/人/年)で CR, ICR に比して有意に高率であった( $p=0.0025$ , Fig. 2-b)。
- (3) 男女それぞれの CR, ICR, PR+NR 群の累積発癌率を比較すると男女とも CR からの発癌はなく, 男 1 例が ICR から発癌した以外, 全例 PR+NR からの発癌であった( $p=0.0023$ , Fig. 2-c)。しかし PR+NR のみを男女間で比較すると有意差はなかった( $p=0.571$ )。
- (4) 60 歳以下と 60 歳以上での CR, ICR, PR+NR 群の累積発癌率を比較すると 60 歳以下の ICR から 1 例が発癌した以外は両群ともに PR+NR 群から発癌した(Fig. 2-d)。PR+NR のみで比較すると 60 歳以下より 60 歳以上で有意に発癌率が高かった( $p=0.012$ )。さらに 55 歳, 50 歳で分けてもそれぞれ  $p=0.021$ ,  $p=0.016$  と以下群より以上群で高かったが 45 歳で分けると  $p=0.111$  と有意差はなかった。
- (5) F stage 別に比較すると IFN 投与前組織 F1 からの発癌はなく F2 から 4 例, F3 から 17 例, F4 から 11 例と F2, F3, F4 の順に発癌率が高くなった( $p < 0.001$ , Fig. 2-e)。

## 6. 生存率(Fig. 3)

- (1) 脱落例を除き 13 例が死亡し, Kaplan-Meier 法による累積生存率は 5 年 93.7%, 10 年 86.1%であった(Fig. 3-a)。
- (2) CR, ICR, PR+NR の 3 群で累積生存率を比較すると CR, ICR は 5 年, 10 年 100%, NR+PR は 5 年 89%, 10 年 78.1%で有意に NR+PR の方が低率であった( $p=0.001$ , Fig. 3-b)。
- (3) 男女それぞれの CR, ICR, PR+NR 群の累積生存率を比較すると CR, ICR からの死亡はなく, 男女とも PR+NR 群の死亡例が経過とともに増加し

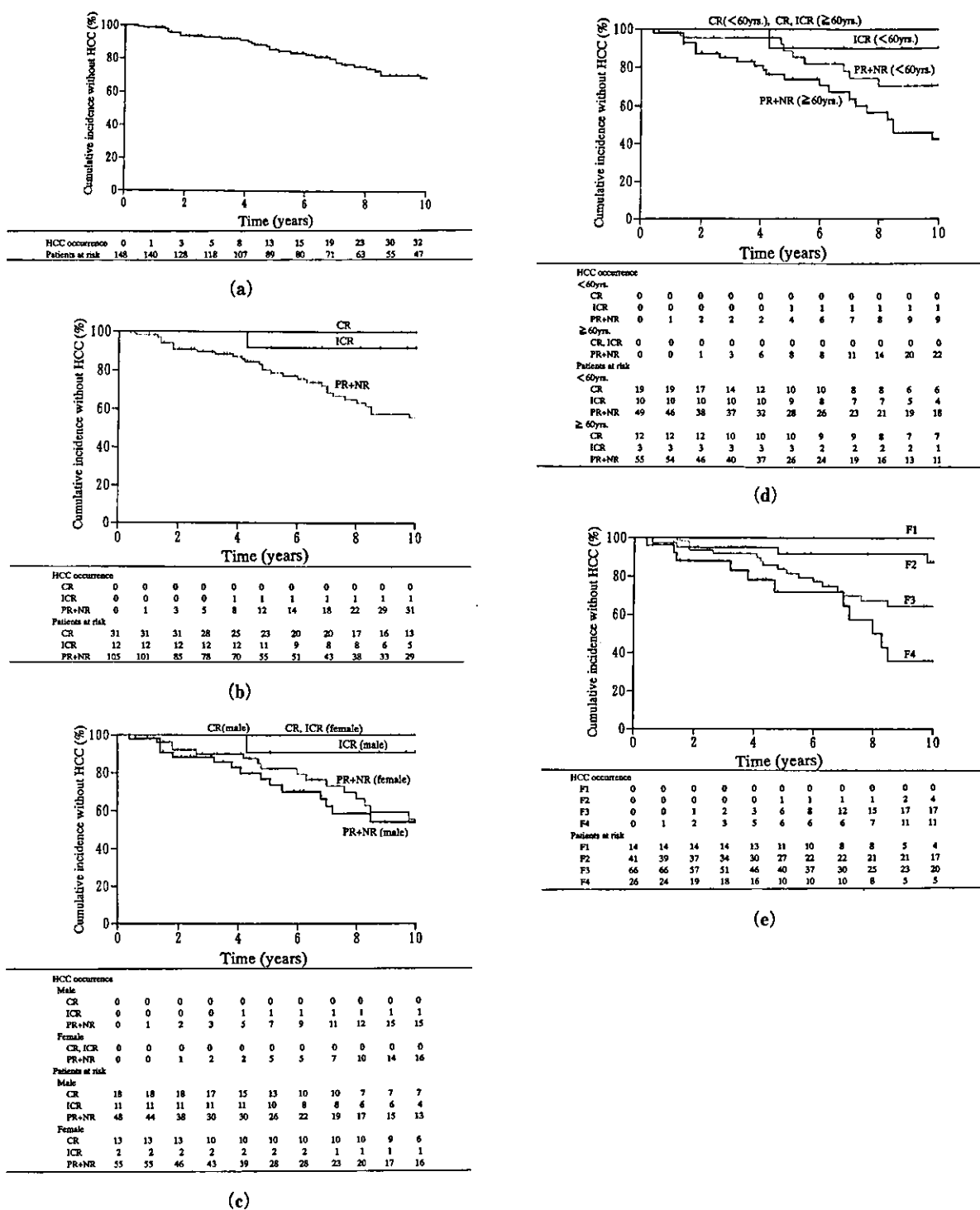


Fig. 2 Comparison of cumulative incidence without hepatocellular carcinoma. (a) All patients. Cumulative incidence at 5 years is 14.4% and at 10 years is 31%. (b) CR, ICR and PR+NR groups. CR : complete responder. ICR : incomplete responder. PR : partial responder. NR : nonresponder. (c) CR, ICR and PR+NR groups in male and female. (d) CR, ICR and PR+NR groups under and over 60 years of age. (e) F1, F2, F3 and F4 groups. Differences among the three groups(b),  $p=0.0025$ , among the six groups(c),  $p=0.0023$ , (d),  $p=0.012$ , among the four groups(e),  $p<0.001$ ; log rank test

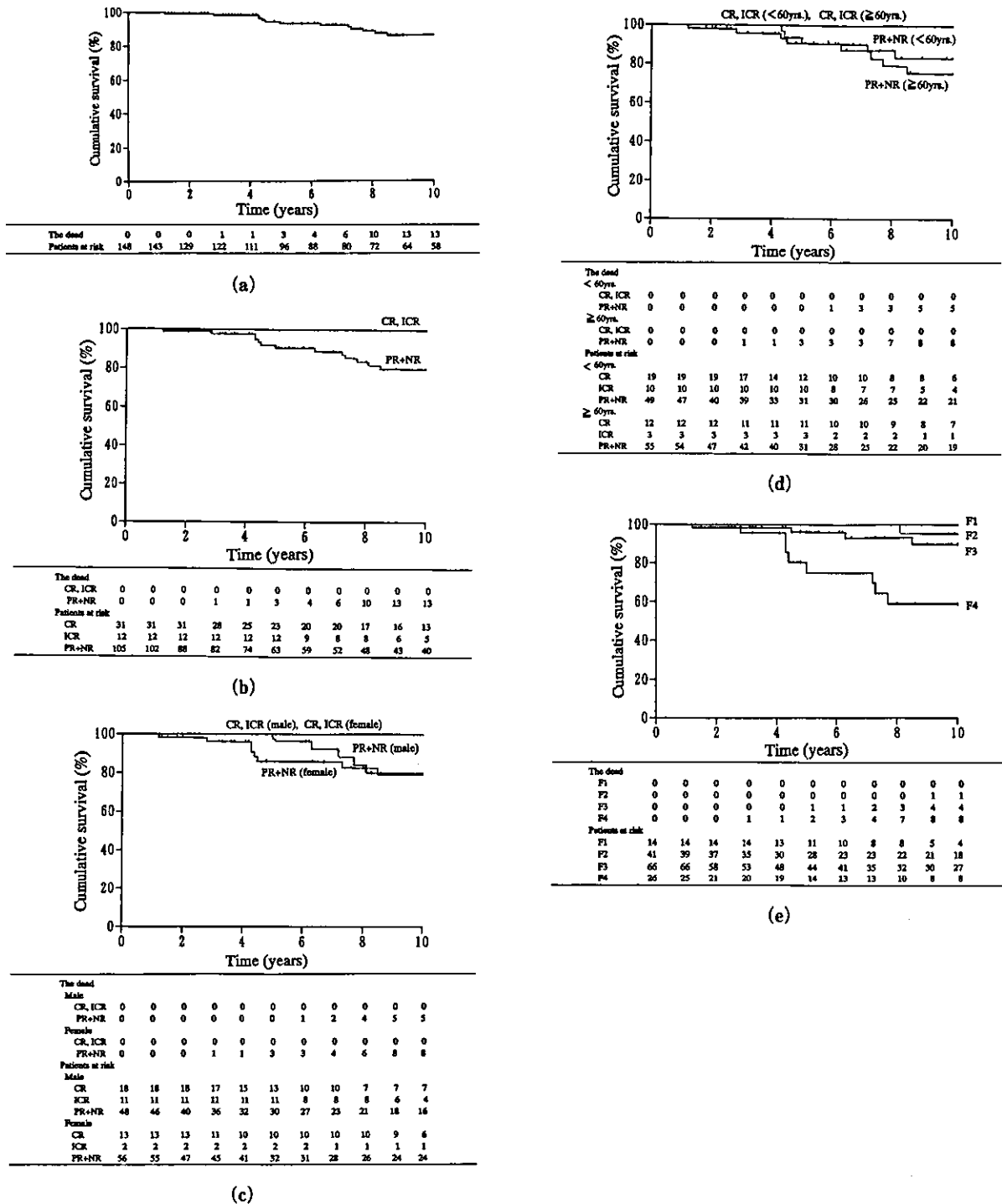


Fig. 3 Cumulative survival. (a) All patients. Cumulative incidence at 5 years is 93.7% and at 10 years is 86.1%. (b) CR, ICR and PR+NR groups. CR : complete responder. ICR : incomplete responder. PR : partial responder. NR : nonresponder. (c) CR, ICR and PR+NR groups in male and female. (d) CR, ICR and PR+NR groups under and over 60 years of age. (e) F1, F2, F3 and F4 groups. Differences among the three groups(b),  $p=0.001$ , among the six groups(c),  $p=0.047$ , (d),  $p=0.021$ , among the four groups(e),  $p<0.001$ ; log rank test

- た( $p=0.047$ , Fig. 3-c). しかしPR+NR群のみで男女間を比較しても有意差はなかった( $p=0.451$ ).
- (4) 60歳以下と60歳以上でのCR, ICR, PR+NR群の累積生存率を比較すると両群ともにPR+NR群のみ死亡がみられた( $p=0.021$ , Fig. 3-d). しかしPR+NR群のみで60歳以下と60歳以上を比較しても有意差はなかった( $p=0.165$ ). さらに55歳, 50歳, 45歳で分けてもそれぞれ $p=0.908$ ,  $p=0.369$ ,  $p=0.227$ と有意差はなかった.
- (5) F stage別に比較するとF1からの死亡例はなくF2, F3, F4の順に生存率が低くなったが, 特にF4の低下が顕著であった( $p<0.001$ , Fig. 3-e).
7. 再投与例(Fig. 4)  
初回IFN投与でNRであった85例中39例, PR

であった19例中6例, ICRであった12例中5例の計50例に初回投与終了後0.1~8.2年(平均 $2.2\pm 2.0$ 年)で再投与を行った. そのうち9例には再投与終了後0.1~9年(平均 $3.3\pm 3.4$ 年)で3回目の投与を, 3例には3回投与終了後0.1~6.1年(平均 $3.2\pm 2.5$ 年)で4回目の投与を行った. 計62回の投与方法はrecombinant IFN- $\alpha 2b$ 1回量10MUを4週間連日投与後, 週3回20週間投与し総投与量880MU(31回), 同量を2週間連日投与後, 週3回22週間投与し総投与量800MU(8回), 1回量9MUを4週間連日投与後, 週3回20週間投与し総投与量792MU(7回), 同量を2週間連日投与週3回22週間投与し総投与量720MU(5回), 1回量6MUを4週間連日投与後, 週3回20週間投与し総投与量528MU(6回), 同量を2週間連日投与後, 週3回22週間投与し総投

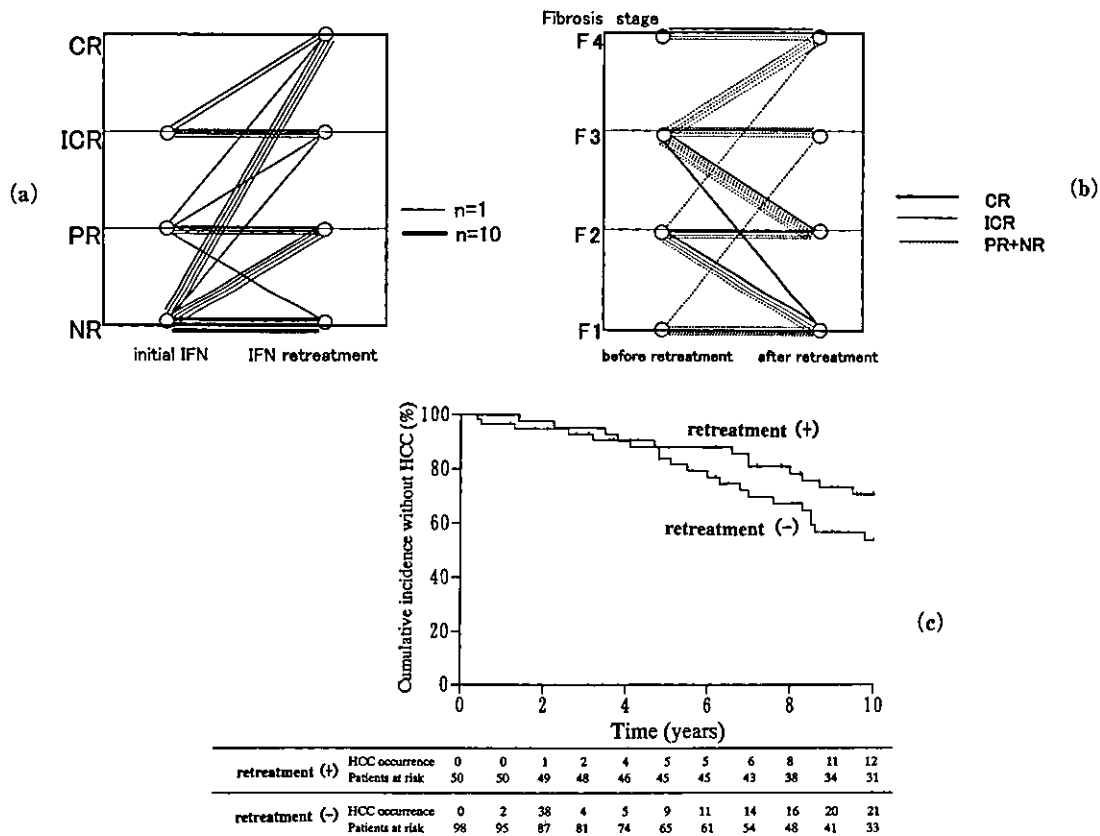


Fig. 4 (a) Response to interferon of initial treatment and retreatment. Time interval between the end of initial treatment and retreatment is 0.1~8.2 years(ave. $2.2\pm 2.0$  years). (b)Fibrosis changes after retreatment with interferon in 31 patients. 11 patients(36%) improved, 14 patients(45%) unchanged and 6 patients(19%) worsened. Biopsy interval is 2.3~9.6 years(ave. $6.1\pm 2.1$  years). (c) Comparison of cumulative incidence without hepatocellular carcinoma between groups with and without retreatment( $p=0.118$ ; log rank test).

与量 480 MU(2回), natural IFN- $\alpha$  1回量 3 MU を 4週間連日投与後, 週 3回 20週間投与し総投与量 264 MU(3回)である。その結果 CR 7例, ICR 5例, PR 7例, NR 31例となった(Fig. 4-a)。また再投与前後で肝生検を行った 31例の stage の変化は改善 11例(36%), 不変 14例(45%), 悪化 6例(19%)であり PR, NR でもそれぞれ 3/7例(42.8%), 2/31例(6.5%)に stage の改善を認めた(Fig. 4-b)。再投与前群と非再投与前群の間に平均年齢, IFN 投与前の F4 の占める割合, 初回 IFN 投与前の PR, NR 例の割合に差はなく累積発癌率を比較すると有意差はみられなかったが再投与前群の方が低い傾向にあった( $p=0.118$ , Fig. 4-c)。

### 考 察

これまで C 型慢性肝炎に対する IFN 治療後の組織学的変化や発癌, 生命予後に関する報告はいくつかあるが組織学的な推移を観察した期間は平均約 5 年までである<sup>1-11)</sup>。10 年以上経過観察した Lau ら<sup>4)</sup>と Ajello ら<sup>5)</sup>の報告が最長であるが症例数はそれぞれ 10 例, 31 例と少なく組織学的な推移を検討したのは前者のみである。われわれは IFN 投与後 10 年経過観察した 148 例を対象に組織学的変化や発癌, 生命予後に関して retrospective に検討した。

IFN 治療後の組織学的な改善に関して荒瀬ら<sup>1)</sup>は CR 31 例を検討した結果, stage の改善率は 1~3 年で 17.4%, 3~7 年で 62.5%と stage の改善には長期間かかるとしている。このことから stage の改善の評価には観察期間も考慮する必要がある。Toccaceli ら<sup>11)</sup>は CR 112 例の検討では IFN 投与後 36~76 カ月の観察期間で 44%に組織学的な改善が, Shiratori ら<sup>8)</sup>は sustained responder 183 例 1~10 年(平均 3.7 年)の観察期間で 59%に fibrosis の改善をみた。最も長期間観察した Lau ら<sup>4)</sup>の報告では IFN 投与終了 6 カ月後に HCV RNA が陰性であった 5 例では 5~11 年後も HCV RNA 陰性で組織の activity, fibrosis とともに全例が改善し, 正常あるいは mild な非特異的炎症性変化を残すのみとなった。以上よりわれわれの検討を含め IFN 投与終了 6 カ月後に HCV RNA が陰性の CR ならその後, 少なくとも 10 年は HCV RNA 陰性が持続し組織学的な改善が期待できる。

Shindo ら<sup>10)</sup>は ICR 26 例では 2 年後, stage の有意な改善はみられなかったとしているが, われわれ ICR 13 例の検討では生検間隔 1.3~8.7 年(平均  $5.3 \pm 2.6$  年)で線維化の年変化率は  $-0.07 \pm 0.16$  と改

善していた。ALT 正常のまま 2 回目の生検をした 6 例では生検間隔が 1.3~3.1 年の 4 例は不変, 2.5 年と 5.1 年の 2 例は改善していたので ALT 持続正常例では stage の改善には 2~3 年要すると考えられる。また ALT が再上昇した後に 2 回目の生検をした 5 例でも生検間隔 4.3~8.7 年(平均 7.4 年)-ALT 正常から再上昇までの期間 1.5~5.8 年(平均 2.8 年), 再上昇(ALT が正常の 2 倍以上で持続が 4 例, 2 倍以下で持続が 1 例)から生検までの期間 0.3~5.6 年(平均 2.4 年)-で改善 1 例, 不変 3, 悪化 1 例と比較的長期間, 同じ stage に保たれていた。

IFN と発癌の関係に関して, われわれの肝硬変を含めた検討では累積発癌率は CR では 10 年 0%, ICR では 5 年, 10 年 8.3%, PR+NR では 5 年 19.8%, 10 年 44.2%とこれまでの報告と同様, NR からの発癌率が高かった。Kasahara ら<sup>13)</sup>の C 型慢性肝炎を対象とした retrospective な検討では CR からの発癌は 3 年 1.6%, 5 年 4.3%, 7 年 4.3%。TR ではそれぞれ 3.4%, 4.7%, 4.7%, NR では 6.3%, 21.4%, 26.1%と NR の 5 年発癌率はわれわれとほぼ同じであったが CR からも発癌を認めている。また ALT 異常の biochemical non-responder は ALT 正常の biochemical sustained responder よりも発癌のリスクは 8 倍高かった。Mahmood ら<sup>14)</sup>は NR と PR 83 例の検討で, ALT > 80 IU/l が 2 年以上持続すると有意に発癌率が高いと述べている。以上から NR ではできる限り ALT を低く保つことが発癌の抑制につながるといえる。しかし CR でも IFN 投与後, 最長 8 年 6 カ月後に発癌した報告があり<sup>15)</sup>定期的なエコー検査を怠ることはできない。Nishiguchi<sup>16)</sup>や Valla ら<sup>17)</sup>は randomized controlled study で LC に IFN を投与し有意な発癌抑制効果を認めているので肝硬変でも肝予備能が良い例には試みる価値がある。

累積生存率に関して, われわれの検討では CR, ICR では 10 年まで 100%, NR+PR では 5 年 89%, 10 年 78.1%と有意に後者のほうが低かった( $p=0.001$ : log-rank test)。しかし NR と PR の間では IFN 投与後の観察期間が長い場合か有意差はなかった。Tanaka ら<sup>18)</sup>は biochemical transient responder よりも biochemical sustained responder のほうが累積生存率は良く, これら両群の死亡率は NR や IFN 非投与前群に比べて 1/5 であったと報告している。Ajello ら<sup>5)</sup>も 10 年の経過観察で IFN 投与終了 6 カ月後の HCV RNA 陰性または ALT 正常であった res-



ponder 10例では10年後の死亡例、発癌例はなかったがNR 21例では死亡4例、発癌5例と自然経過を変える程の効果はなかったとしている。

C型肝炎患者の死因のほとんどが肝硬変による肝不全か肝癌である。われわれ10年間の検討でも肝疾患以外の死亡は1例のみであった。肝癌の80%以上は肝硬変から発生するためC型肝炎の予後を改善するにはいかに線維化を抑制し肝硬変へ移行するのを食い止めるかである。IFNには抗線維化作用のあることが示されている<sup>19,20)</sup>。線維化の評価はF stageでは0~4の5段階であるが、線維部分をコンピューターで画像処理し標本全体に占める割合を算出するmorphometryを用いるとわずかな線維幅の変化を比較することができる。われわれはこの方法でNR 76例の6~123カ月(平均34.6カ月)後の改善率をmorphometryで検討した結果、F stageの評価では23.7%であったがmorphometryで検討すると65.8%であった<sup>21)</sup>。Guerretら<sup>7)</sup>も同様な方法によりNR 24例の5年間の観察で、慢性肝炎ではIFN投与期間が1年以上でも以下でも、また投与量に関係なく全例改善し、肝硬変でも1年以下の短期投与では43%に、1年以上の長期投与では全例に改善がみられたとしている。われわれの検討でNRでもZTTの改善がみられたのはこのことを反映しているかもしれない。さらにNRに対してIFNを再投与することでCRやICRになる例があるのみならず、再びNRになってもIFNを繰り返し投与することで線維化が抑制され、延いては発癌や肝不全に至るのを減少させる可能性がある。Reichardら<sup>22)</sup>は繰り返しIFNを投与してNRでも組織の改善を認めている。われわれも初回IFN投与でNRまたはPRであった45例に1~3回再投与を行った結果CR 5例、ICR 2例となりPRやNRでもそれぞれ3/7例(42.8%)、2/31例(6.5%)にstageの改善を認めた。肝硬変25例に対してIFNを投与したところCRは1例であったが、NR 7例に再投与したところ2例がCRになった。そして累積発癌率も再投与群の方が低い傾向にあった。

以上、われわれの10年以上経過例についての検討結果はこれまでの長期観察例の延長線上にあるといえる。そしてIFN投与終了6カ月後にHCV RNAが陰性のCRならばその後も10年はHCV RNA陰性が持続し、組織学的な改善も持続すると考えられた。たとえばNRでもIFNの再投与や他の肝庇護剤でALT値をできるだけ低く抑えることが予後の改善に繋がるも

のと考えられた。

## 結 語

IFN治療後10年経過観察した例を対象にretrospectiveに検討を行った結果、

- 1) IFN終了時および終了6カ月目にHCV RNAが陰性ならばその後も陰性が持続する。
- 2) CRでは組織的、生化学的にも明らかな改善を認め生命予後も良かったがPR、NRでは累積発癌率や累積生存率はCRより有意に悪かった。
- 3) NRやPRでもIFNの再投与を繰り返すことで組織的な改善や発癌率の抑制が期待でき予後の改善にも繋がる。

## 文 献

- 1) 荒瀬康司, 茶山一彰, 村島直也, 他: C型慢性肝炎に対する天然型インターフェロン- $\alpha$ 治療後の長期的予後. 肝臓 13: 145-150, 1996
- 2) Tsubota A, Kumada H, Chayama K, et al: Time course of biochemical and biological response to interferon- $\alpha$  therapy for chronic hepatitis C virus infection. J Hepatol 27: 49-55, 1997
- 3) Camma C, Di Marco V, Lo Iacono O, et al: Long-term course of interferon-treated chronic hepatitis C. J Hepatol 28: 531-537, 1998
- 4) Lau DT, Kleiner DE, Ghany MG, et al: 10-year follow-up after interferon- $\alpha$  therapy for chronic hepatitis C. Hepatology 28: 1121-1127, 1998
- 5) Ajello A, Freni MA, Spadaro A, et al: Ten-year follow-up of patients with chronic hepatitis C treated with interferon. Hepato-Gastroenterol 46: 2447-2450, 1999
- 6) Reichard O, Glaumann H, Fryden A, et al: Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to alpha-interferon. J Hepatol 30: 783-787, 1999
- 7) Guerret S, Desmouliere A, Chossegros P, et al: Long-term administration of interferon-alpha in non-responder patients with chronic hepatitis C: follow-up of liver biopsy over 5 years. J Viral Hepatol 6: 125-133, 1999
- 8) Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, et al: Histologic improvement of fibrosis in patients

- with chronic hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 132 : 517-524, 2000
- 9) Bruno S, Battezzati PM, Bellati G, et al : Long-term beneficial effects in sustained responders to interferon- $\alpha$  therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 34 : 748-755, 2001
  - 10) Shindo M, Hamada K, Oda Y, et al : Long-term follow-up study of sustained biochemical responders with interferon therapy. *Hepatology* 33 : 1299-1302, 2001
  - 11) Toccaceli F, Laghi V, Capurso L, et al : Long-term liver histology improvement in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon. *J Viral Hepat* 10 : 126-133, 2003
  - 12) Ichida F, Tsuji T, Omata M, et al : New Inuyama classification ; new criteria for histological assessment of chronic hepatitis. *HEP-COM* 6 : 112-119, 1996
  - 13) Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, et al : Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 27 : 1394-1402, 1998
  - 14) Mahmood S, Niiyama G, Kawanaka M, et al : Long-term follow-up of a group of chronic hepatitis C patients treated with anti-inflammatory drugs following initial interferon therapy. *Hepatol Res* 24 : 213-219, 2002
  - 15) 森 健次, 春名能通 : インターフェロン治療の完全著効後 8 年 6 カ月で肝細胞癌を発症した 1 例. *肝臓* 44 : 296-300, 2003
  - 16) Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, et al : Randomized trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 346 : 1051-1055, 1995
  - 17) Valla DC, Chevallier M, Marcellin P, et al : Treatment of hepatitis C virus-related cirrhosis : a randomized, controlled trial of interferon alfa-2b versus no treatment. *Hepatology* 29 : 1870-1875, 1999
  - 18) Tanaka H, Tsukuma H, Kasahara A, et al : Effect of interferon therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma and mortality of patients with chronic hepatitis C : a retrospective cohort study of 738 patients. *Int J Cancer* 87 : 741-749, 2000
  - 19) Mallat A, Preaux AM, Blazejewski S, et al : Interferon alfa and gamma inhibit proliferation and collagen synthesis of human Ito cells in culture. *Hepatology* 21 : 1103-1110, 1995
  - 20) Castilla A, Prieto J, Faust N : Transforming growth factors  $\beta$ 1 and  $\alpha$  in chronic liver disease : effects of interferon alfa therapy. *New Engl J Med* 324 : 933-940, 1991
  - 21) Yagura M, Murai S, Kojima H, et al : Changes of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients with no response to interferon- $\alpha$  therapy : including quantitative assessment by a morphometric method. *J Gastroenterology* 325 : 105-111, 2000
  - 22) Reichard O, Glaumann H, Weiland O, et al : Long-term histological outcome in patients with chronic hepatitis C treated repeatedly with interferon alfa-2b without sustained response. *Scand J Infect Dis* 26 : 383-389, 1994

## Ten-year follow-up after interferon therapy in hepatitis C patients

Michiyasu YAGURA, Hideo FUKUI, Hajime TOKITA,  
Hiroshi KAMITSUKASA, Hideharu HARADA

We retrospectively conducted ten-year follow-up study in 148 patients with hepatitis C patients treated with interferon(IFN). Complete responder(CR), defined as clearance of HCV RNA and normalization of serum ALT levels at six months after IFN therapy, had remained negative serum HCV RNA levels throughout observation period and albumin, ZTT and platelet counts significantly improved, Cumulative incidence of hepatocellular carcinoma(HCC) was higher and cumulative survival rate was lower in partial responder(PR), defined as no clearance of HCV RNA and decrease in serum ALT levels compared with prestudy levels to a level less than twice the upper normal limit at six months after IFN therapy, and non-responder(NR), defined as no clearance of HCV RNA and or decrease in serum ALT levels compared with the prestudy levels after IFN therapy, than CR. When IFN was repeatedly administered, histological improvement and decrease of cumulative incidence of development of HCC could be expected even in PR and NR after initial IFN therapy, resulting in better life expectancy.

---

Department of Gastroenterology, Tokyo National Hospital(Tokyo)

---

## 慢性 HBV 感染患者の HBV プレコア/コアプロモーター変異の検討

竹崎 英一・津田 敏孝・水野 重樹  
三好 栄司・福原 達磨・横山 聡恵  
岡本 泰治

### I. 緒 言

B 型肝炎ウイルス (HBV) は RNA intermediate の逆転写を介して非相称的に増殖<sup>1)</sup>, これが HBV の変異を生じさせる素地となっている。もっとも代表的な HBV 変異は HBe 抗原産生を阻止する precore stop codon mutation (G<sub>1896</sub>A)<sup>2)</sup> と HBe 抗原産生を down-regulate する core promoter 領域の重複 mutation (A<sub>1762</sub>T, G<sub>1764</sub>A) である<sup>3)</sup>。プレコアとコアプロモーター変異はヨーロッパとアジアの HBe 抗原陰性慢性 B 型肝炎患者の 50~80% に報告されている<sup>4)</sup>。

最近, HBV プレコア/コアプロモーター変異と慢性 HBV 感染の肝疾患進行および血清 HBV DNA 値との間に関連があることが報告された<sup>5), 6)</sup>。今回, われわれはこれらの報告を確認する目的で, 慢性 HBV 感染患者の HBV プレコア/コアプロモーター変異を検討した。

### II. 対象と方法

対象患者は国立病院呉医療センター消化器科で治療を受けている慢性 HBV 感染患者 58 例 (男性 38 例, 女性 20 例) で, 平均年齢は 50.6±14.1 歳であった。肝生検 (46 例), 画像検査 (腹部超音波検査, CT 検査) (12 例) で行った臨床診断は慢性肝炎 27 例, 肝硬変 18 例, 肝細胞癌 13 例であった。

血清 HBe 抗原/抗体は RIA 法, 血清 HBV DNA 値は PCR 法, HBV プレコア/コアプロモーター変異はプレコア/コアプロモーター領域における野生型と変異型を遺伝子増幅法で検出する HBV DNA 検出キット (プレコア/コアプロモーター) を用いて測定した。58 例中 11 例で, HBV ゲノタイプを PCR 法で測定した (国立病院長崎医療センター臨床研究部で測定)。

統計学的解析は  $\chi^2$  検定で有意差を検定した。

### III. 結 果

測定された 11 例の HBV ゲノタイプは全例ゲノタイプ C であった。平均年齢が 50.6 歳であったので, 50 歳未満と 50 歳以上に年齢を分け, HBV プレコア/コアプロモーター変異を検討した。HBV プレコア領域の変異は 50 歳未満で野生株 8/27 (29.6%), 混合型 10/27

(37.0%), 変異株 9/27 (33.3%), 50 歳以上で野生株 9/31 (29.0%), 混合型 5/31 (16.1%), 変異株 17/31 (54.8%) であり, 加齢に伴って変異株の占める割合が高くなった ( $p=0.1402$ )。HBV コアプロモーター領域の変異は 50 歳未満で野生株 7/27 (25.9%), 混合型 3/27 (11.1%), 変異株 17/27 (63.0%), 50 歳以上で野生株 3/28 (10.7%), 混合型 2/28 (7.1%), 変異株 23/28 (82.2%) であり, HBV プレコア領域と同様に, 加齢とともに混合株の占める割合が高くなった ( $p=0.2615$ ) (図 1)。HBV プレコア領域の変異は HBe 抗原/抗体 (-/+ ) で, 野生株 8/39 (20.5%), 混合型 10/39 (25.6%), 変異株 21/39 (53.8%), HBe 抗原/抗体 (+/-) で, 野生株 10/17 (58.8%), 混合型 4/17 (23.5%), 変異株 (17.6%) であり, HBe 抗原/抗体 (-/+ ) で野生株の占める割合が有意に高かった ( $p=0.0109$ )。HBV コアプロモーター領域の変異は HBe 抗原/抗体 (-/+ ) で, 野生株 7/36 (19.4%), 混合型 2/36 (5.6%), 変異株 27/36 (75.0%), HBe 抗原/抗体 (+/-) で野生株 4/17 (23.5%), 混合型 3/17 (17.6%), 変異株 10/17 (58.8%) であり, HBe 抗原/抗体 (-/+ ) で変異株の占める割合が高かった ( $p=0.3142$ ) (図 2)。HBV DNA 値を 5.0 LC/mL 未満と 5.0 LC/mL 以上に分け, HBV プレコア/コアプロモーター変異を検討した。HBV プレコア領域の変異は HBV DNA 値 5.0 LC/mL 未満で野生株 6/21 (28.6%), 混合型 6/21 (28.6%), 変異株 9/21 (42.9%) で, HBV DNA 値 5.0 LC/mL 以上で野生株 11/37 (29.7%), 混合型 9/37 (24.3%), 変異株 17/37 (45.9%) であり, HBV DNA 値で両群間に差は認められなかった ( $p=0.9380$ )。HBV コアプロモーター領域の変異は HBV DNA 値 5.0 LC/mL 未満で野生株 6/20 (30.0%), 混合型 1/20 (5.0%), 変異株 13/20 (65.0%), HBV DNA 値 5.0 LC/mL 以上で野生株 15/35 (42.9%), 混

Eiichi Takezaki, Toshitaka Tsuda, Shigeki Mizuno, Eiji Miyoshi, Tatsuma Fukuhara, Satoe Yokoyama, Taiji Okamoto: Significance of HBV precore/core promoter variants in patients with chronic HBV infection. Department of Gastroenterology, National Kure Medical Center.

国立病院呉医療センター消化器科