

C型肝炎について —外来患者におけるHCV抗体陽性率と治療法の展望—

山本晋一郎, 大元 謙治, 井手口清治, 山本 亮輔, 高取 敬子, 大海 庸世,
日野 一成, 平野 寛

外来患者 147 名について HCV 抗体陽性率を検討した。慢性肝炎 68 例中 43 例 (63.2%), 肝硬変 52 例中 39 例 (75.0%) に HCV 抗体陽性を示したが, アルコール性肝障害や脂肪肝では全例陰性であった。輸血歴のある 29 例中 21 例 (72.4%) で陽性であったが, 輸血歴の明らかでない 110 例中 56 例 (50.9%) も陽性を示しており, 散発性非 A 非 B 型肝炎でも半数は HCV 抗体陽性であった。HCV 抗体陽性慢性肝炎の平均年齢は 53.1 歳であった。肝硬変の平均年齢は 61.3 歳と高く, 49 歳以下の肝硬変は認めなかった。C型肝炎の治療法としてインターフェロン療法が注目されているが, 現在までの報告を渉猟し, その有用性について検討した。インターフェロンによる GPT 改善率はおおむね 50%, 組織学的改善率は 30%にみられ, 投与方法は週 3 回, 投与期間は半年以上で, 1 日投与量は 300 万単位 (3 MU) が望ましいと考えられた。

(平成 2 年 7 月 24 日採用)

Type C Hepatitis-Positive Rate of HCV Antibody in Outpatient —Non-A, Non-B Liver Diseases and Prospect of Interferon Therapy—

Shinichiro Yamamoto, Kenji Ohmoto, Seiji Ideguchi, Ryosuke Yamamoto,
Keiko Takatori, Tsuneyo Ohumi, Kazunari Hino and Yutaka Hirano

Positive rates of HCV (hepatitis C virus) antibody were investigated in 147 outpatient non-A, non-B liver diseases. Forty three out of 68 chronic hepatitis cases (63.2%) and 39 out of 52 liver cirrhosis cases (75.0%) were positive for HCV antibody, while all cases of alcoholic liver disease and fatty liver were negative. Twenty one out of 29 cases (72.4%) who had a history of blood transfusion were positive for HCV antibody. Fifty six out of 110 cases without history of blood transfusion (50.9%) were also positive, which indicated that over half of the sporadic non-A, non-B cases were related with HCV. The mean age of patients with HCV-positive chronic hepatitis was 53.1 ± 9.7 , and in liver cirrhosis it was 61.3 ± 5.3 . No liver cirrhosis was noted under the age of 49 years old. Published reports on interferon therapy for type C hepatitis were reviewed.

Generally, interferon was found to induce improvement of serum GPT in 50% of cases and histological improvement was noted in about 30%. Most promising method of treatment for type C hepatitis is thought to be a regimen of 3×10^6 U

(3 megaunits; 3MU), three times a week for more than 24 weeks. (Accepted on July 24, 1990) *Kawasaki Igakkaishi* 16(2): 135-140, 1990

Key Words ① HCV antibody ② Chiron kit ③ Outpatient
④ Interferon therapy

はじめに

従来非A非B型肝炎といわれていた原因不明の肝炎において、C型肝炎ウイルス(HCV)に対する抗体の測定系が米国カイロン社の研究グループにより確立された。¹⁾ この測定系によりわが国の散発性非A非B型肝炎の35%、輸血後非A非B型肝炎の75.6%にHCV抗体が検出された。²⁾ 今回われわれは外来患者におけるHCV抗体陽性率についてカイロン社のHCV抗体キットによる測定を行ったのでその結果を報告する。また、C型肝炎に対する治療法として、インターフェロン(IFN)療法の有効性について文献的考察を行いたい。

対象と方法

対象は、平成2年4月と5月の2カ月間に著者の外来でHCV抗体を測定しえた肝疾患147例である。男性98例、女性49例で男女比は2:1であった。内訳は慢性肝炎68例(46.2%)、肝硬変52例(35.4%)、肝癌7例(4.7%)、その他20例である。HCV抗体は、オーソ社HCVAbs ELISAキットを用いた。このキットはHCV抗原として遺伝子組換え技術を用いて作製したC100-3リコンビナント抗原をマイクロウェル内に固相化したELISA法である。第1段階で血清20 μ lをマイクロウェル内で37°C 1時間インキュベートし固相化した抗原と検体中のHCV関連抗体とを結合させる。第2段階ではペルオキシダーゼ標識抗ヒトIgGモノクローナル抗体(マウス)を添加しこの酵素標識抗体をHCV関連抗体に特異的に結合させる。第3段階では基質試薬(o-フェニレンジアミン二塩酸塩+0.02%過酸化水素水)を添加し酵素標識抗体を発色させ490nmで測定する。カットオフ値は0.400に陰性コントロールの吸光度の平均値を加える。

結果

Table 1は、各種肝疾患におけるHCV抗体陽性率を示す。慢性肝炎では68例中43例(63.2%)、肝硬変では52例中39例(75.0%)と高度の陽性率を示した。肝癌では7例中3例(42.9%)とやや低値を示したが、アルコール性肝障害や脂肪肝においては全例陰性であった。**Table 2**は輸血の有無によりHCV抗体陽性率に差があるかをみたもので輸血のあるものでは29例中21例(72.4%)であったのに対し輸血のないものでは110例中56例(50.9%)であった。すなわち輸血のあるものの約4分の3はHCV抗体陽性であるのに対し、輸血のないものの約2分の1がHCV抗体陽性を示した。HCV抗体陽性者の年齢および性別分布を**Figure 1**に示す。慢性肝炎では平均53.1歳、肝硬変では61.3歳と有意に肝硬変の方が年齢は高く、しかも49歳以下の肝硬変はみ

Table 1. Incidence of HCV antibody in 147 cases of the outpatient

| 対 象 | N | HCV(-) | HCV(+) |
|--------|-----|------------|------------|
| 慢性肝炎 | 68 | 25 (36.8%) | 43 (63.2%) |
| 肝硬変 | 52 | 13 (25.0%) | 39 (75.0%) |
| 肝 癌 | 7 | 4 (57.1%) | 3 (42.9%) |
| アルコール性 | 7 | 7 (100%) | 0 |
| 脂 肪 肝 | 4 | 4 (100%) | 0 |
| そ の 他 | 9 | 9 (100%) | 0 |
| 合 計 | 147 | 62 (42.2%) | 85 (57.8%) |

Table 2. Incidence of HCV antibody in patients with and without blood transfusion

| | HCV(-) | HCV(+) |
|---------|------------|------------|
| 輸 血 (-) | 54 (49.1%) | 56 (50.9%) |
| 輸 血 (+) | 8 (27.6%) | 21 (72.4%) |

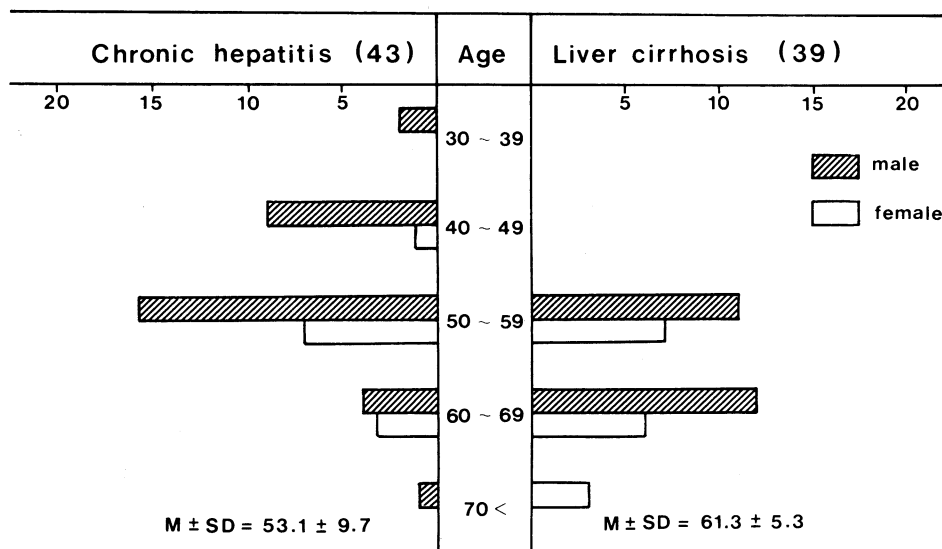


Fig. 1. Distribution of age and sex in HCV-positive chronic hepatitis and liver cirrhosis

られなかった。男女別では慢性肝炎では43例中11例(25.6%)に対し、肝硬変では39例中13例(33.3%)と肝硬変の方にやや女性が多くみられた。

考 察

現在わが国における非A非B型肝炎は年間110~120万人といわれており、散発性急性肝炎35万人中14万人(40%)、輸血後急性肝炎20万人中19万人(95%)、慢性肝炎120万人中72万人(60%)、肝硬変25万人中10万人(40%)、肝細胞癌1.8万人中0.7万人(40%)と報告されている。³⁾ さらにHCV抗体陽性率に関しては慢性肝炎79%(494/625)、肝硬変64.2%(194/302)、肝細胞癌73.6%(159/216)であるといわれている。³⁾ 今回のわれわれの検討でも慢性肝炎や肝硬変は70%前後の陽性率で、ほぼ他の報告^{2),3)}とも一致している。肝細胞癌においては症例数が少ないため42.9%と低かった。しかし入院患者における肝細胞癌のHCV抗体陽性率は極めて高い傾向を示すという印象があり、おそらく80%近くの陽性率でないかと思われる。肝細胞癌についてはさらに多数例で検討する予定である。C型肝炎の年齢分布に

については今回の結果で慢性肝炎53.1歳、肝硬変61.3歳という結果を得た。古田らの報告⁴⁾ではB型と非A非B型の比較で慢性肝炎においてはB型35.5歳、非A非B型47.1歳と報告している。また肝硬変ではB型45.7歳、非A非B型56.3歳と、B型よりC型が10歳ぐらい高齢であると報告している。われわれは今回B型との比較は行っていないが、肝硬変において49歳以下の患者がC型においてみられなかったことはB型と異なっている点と思われた。

C型肝炎ウイルス粒子は、輸血後肝炎患者血清から電顕的に証明されている。³⁾ すなわち50~60nmの球形ウイルスでエンベロープをもち、表面にスパイクも観察され、フラビウイルスに類似している。核酸は1本鎖RNAで約10,000塩基からなるといわれている、今回使用したHCV抗体キットは、第Ⅷ因子製剤の注射により発症した患者血清をチンパンジーに接種し、NANB型肝炎を発症したチンパンジーの血漿中よりC型肝炎ウイルスのクローニングを行い、さらにバイオテクノロジーによって得られた遺伝子産物の蛋白を用いたHCVに対するanti HCVの測定系である。HCV抗体は中和抗体でなく、HCV抗体持続陽性を示している

場合は肝内で HCV の増殖が続いていることを示すと解されている。⁴⁾

C型肝炎の治療法としてはB型肝炎と同様にインターフェロン (IFN) 療法が1986年の Hoofnagleら⁵⁾の報告以来臨床試験が行われている。^{6)~11)} われわれも8例の非A非B型輸血後肝炎に対し α 型IFN 1日6MU, 4週連続投与を臨床試験として行った。具体的な成績を本論文で示すことには制約があるため発表できないが半数以上の例で投与後GPTの低下がみられた。しかし投与終了後にGPTの再上昇がみられた。副作用としては発熱のほか、血小板、白血球減少は全例に認めたと一過性であった。脱毛も少数例でみられた。投与前後の肝生検像では少数に改善傾向を示したがHCV抗体が陰性化したものは認めなかった。Table 3は海外の雑誌に報告されたC型肝炎に対するIFN療法の成績である。IFNの投与量や投与期間が一定でないため有効率の対比は困難である。90~100%の有効率を示したとする報告もある^{8), 11)}が、GPT改善率は28~80%(平均50.3%)、組織学的改善は29~52%(平均37%)が妥当なところと考えられる。これらの報告のうちもっとも多くの症例での治験を行った

Davisら⁷⁾の成績では α 型IFN, 週3回, 6カ月投与を1回300万単位と100万単位に分けて検討している。

300万U (3MU) 投与群ではGPT改善率は46%, 100万U (1MU) では26%と報告している。また、投与終了後6カ月以内の再発率は3MU群で51%, 1MU群では44%と述べている。大西ら¹¹⁾は β 型IFNを週3回3MU 4週間投与の成績を発表しているが、再発は慢性活動性肝炎では全例にみられたが急性肝炎の場合には全例GPTの正常化を認めたと報告している。また藤岡ら¹²⁾は β 型IFNを連日8週間投与した成績を示し、1MU/日, 3MU/日の低用量群ではGPTは投与終了後再上昇を認めたと6MU/日群ではGPTの再燃は5カ月後にもほとんどみられなかったと述べている。

一方、急性非A非B型肝炎に対して小俣ら¹³⁾は、 β -IFN 30日間投与終了後1年目の時点では11例中4例(36%)に異常, 7例(64%)にはGPTの正常化がみられたと報告し、さらに3例ではHCV抗体の陰性化も認めたとしている。IFN治療によるHCV抗体陰性化例は1年間の長期投与例で5例中2例¹⁴⁾に認めたとの報告以外に61例中4例(6.5%),¹⁵⁾ 30例中3例

Table 3. Reports of interferon therapy for non-A, non-B hepatitis

| reporter | cases | interferon | | period | improvement | |
|------------------|----------------------|------------|----------------|--------|-------------|--------------|
| | | dose (day) | interval | | GPT | histology |
| Hoofnagle (1986) | 10 | 0.5-5 MU | 3 times a week | 2-12 M | 8/10 (80%) | 3/10 (30%) |
| Weiland (1989) | 32 { 21 11 | 3 MU | 3 times a week | 12 W | 14/21 (67%) | |
| | | untreated | | | 0/11 (0%) | |
| Davis (1989) | 166 { 58 57 51 | 3 MU | 3 times a week | 24 W | 27/58 (46%) | 24/46 (52%) |
| | | 1 MU | 3 times a week | 24 W | 16/57 (28%) | 14/28 (29%) |
| | | untreated | | | 4/51 (6.5%) | |
| Jacyna (1989) | 14 { 7 7 | 5 MU | 3 times a week | 16 W | 7/7 (100%) | |
| | | untreated | | | 0/7 (0%) | |
| Omata (1989) | 17 | 0.3-9 MU | every day | 4-28 W | 6/17 (35%) | HAI 10.0/5.4 |
| Kakumu (1989) | 15 | 2 MU | 3 times a week | 16 W | 7/15 (46%) | HAI 10.2/9.2 |
| Ohnishi (1989) | 11 | 3 MU | 3 times a week | 4 W | 10/11 (91%) | 5/8 (62%) |

HAI=histological activity index

(10%)¹⁶⁾などの発表がみられる。これらの成績からC型肝炎に対するIFN治療は肝炎発症の早い時期に行い、できるだけ長期間(半年～1年)にわたって投与することが望ましいと考えられる。従来「肝臓病に効く薬はない」といわれた時代から、インターフェロンの登場によりB型肝炎に対する有効性が実証された。さらに、現在C型肝炎に対するIFNの応用が一般化しつつある。しかし、B型肝炎に対しても、IFNは必ずしも有効例が多いとはいえず、¹⁷⁾まだ決定的な治療法がないのが現実である。今後は慢性肝炎患の3分の2を占めるC型肝炎に対するIFN療法が投与方法の工夫により慢性肝炎の治癒という永年の肝臓病研究者の夢が実現される可能性を秘めており、今後の発展が期待される。

ま と め

外来患者147例についてHCV抗体を測定し、次の結果を得た。(1)慢性肝炎では68例中43例(63.2%)、肝硬変では52例中39例(75.0%)にHCV抗体陽性を示した。(2)輸血歴の明らかな29例中21例(72.4%)にHCV抗体陽性がみられたが輸血歴のないものでも110例中56例(50.9%)に陽性であった。(3)HCV抗体陽性の慢性肝炎の平均年齢は53.1歳に対し、肝硬変では61.3歳と高年齢にみられ49歳以下の肝硬変はみられなかった。さらにC型肝炎に対するインターフェロン療法の現況についても分析した。

文 献

- 1) Kuo, G., Choo, H. J. and Alter, H. J.: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus to human non-A, non-B hepatitis. *Science* 244: 362-364, 1989
- 2) 古田精市, 清沢研道, 田中栄司, 袖山 健, 清水 聡: 非A非B型肝炎研究の進歩とC型肝炎ウイルス抗体の臨床的意義. *日臨* 48: 39-46, 1990
- 3) オーツ・ダイアグノスティック システム社: オーツ HCV ELISA テストマニュアル. 東京, 1989
- 4) 古田精市, 清沢研道, 田中栄司, 袖山 健, 清水 聡: 慢性肝炎, 肝硬変とC型肝炎. *肝・胆・膵* 20: 35-40, 1990
- 5) Hoofnagle, J. H., Mullen, K. D., Jones, D. B., Rustgi, V., Bisceglie, A. D., Peters, M., Waggoner, J. G., Park, Y. and Jones, E. A.: Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. *N. Engl. J. Med.* 315: 1575-1578, 1986
- 6) Weiland, O., Schvarcz, R., Wejstal, R., Nokkrans, G., Foberg, U. and Fryden, A.: Interferon alpha-2b treatment of chronic posttransfusion non-A, non-B hepatitis: Interim results of a randomized controlled open study. *Scand. J. Infect. Dis.* 21: 127-132, 1989
- 7) Davis, G. L., Balart, L. A., Schiff, E. R., Lindsay, K., Bodenheimer, Jr., H. B., Perrillo, R. P., Carey, W., Jacobson, I. M., Payne, J., Dienstag, J. L., Van Thiel, D. H., Tamburro, C., Lefkowitz, J., Albrecht, J., Meschievitz, C., Ortego, T. J., Gibas, A. and The Hepatitis International Therapy Group: Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial. *N. Engl. J. Med.* 321: 1501-1506, 1989
- 8) Jacyna, M. R., Brooks, M. G., Loke, R. H. T., Main, J., Murray-Lyon, I. M. and Thomas, H. C.: Randomized controlled trial of interferon alfa (lymphoblastoid interferon) in chronic non-A, non-B hepatitis. *Br. Med. J.* 298: 80-82, 1989
- 9) Omata, M., Ito, Y., Yokosuka, O., Imazeki, F., Uchiyama, K., Takano, S., Hosoda, K. and Ohto, M.: Histological changes of the liver by treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant leukocyte interferon alfa. Comparison with histological changes in chronic hepatitis B. *Dig. Dis. Sci.* 34: 330-337, 1989

- 10) Kakumu, S., Arao, M., Yoshioka, K., Ichimiya, H., Murase, K., Aoi, T. and Kusakabe, A.: Pilot study of recombinant human α -interferon for chronic non-A, non-B hepatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 84: 40-45, 1989
- 11) Ohnishi, K., Nomura, F. and Iida, S.: Treatment of posttransfusion non-A, non-B acute and chronic hepatitis with human fibroblast β -interferon: A preliminary report. *Am. J. Gastroenterol.* 84: 596-600, 1989
- 12) 藤岡 悟, 日野邦彦, 福原彰典, 梨子田行孝, 安田清美, 近藤寿郎, 丹羽寛文, 飯野四郎, 鈴木 宏: 非A非B型慢性肝炎に対する human interferon- β 用量別比較試験. *肝臓* 30: 516-521, 1989
- 13) 小俣政男, 多田 稔, 細田和彦, 高野 進, 今関文夫, 横須賀 収, 大藤正雄: 急性非A非B型肝炎のインターフェロン治療: C型ウイルス抗体から見た効果. *肝臓* 31: 500-503, 1990
- 14) 小俣政男, 多田 稔, 細田和彦, 高野 進, 田川まさみ, 今関文夫, 横須賀 収, 伊藤よしみ, 大藤正雄: 慢性非A非B型肝炎のインターフェロン治療—短期および長期投与の対比—. *日消病会誌* 87: 1430-1435, 1990
- 15) 熊田博光, 荒瀬康司: HCV 抗体の力価からみた非A非B型肝炎の感染経路とインターフェロン療法の有効性. *肝臓(抄)* 31 (Suppl.): 186, 1990
- 16) 中野善之, 袖山 健, 田中栄司, 早田卓郎, 吉沢 要, 清沢研道, 古田精市: C型慢性肝炎の interferon 治療における HCV 抗体測定の意義—治療効果と HCV 抗体の変動について—. *肝臓(抄)* 31 (Suppl.): 187, 1990
- 17) 山本晋一郎, 大海庸世, 和田あゆみ, 斉藤逸郎, 高取敬子, 山本亮輔, 井手口清治, 大元謙治, 日野一成, 平野 寛: B型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の治療経験. *川崎医会誌* 14: 471-478, 1988