

## C型肝炎のインターフェロン療法

山本晋一郎, 大元 謙治\*, 井手口清治, 山本 亮輔, 高取 敬子,  
三井 康裕, 近藤 佳典, 島原 将精, 大海 庸世, 日野 一成,  
平野 寛

23例のC型肝炎に対してインターフェロン (IFN) 療法を行い, その有用性について検討した. GPT改善率からみた有効率は著効4例 (21.1%), 有効1例 (5.2%), 不変14例 (73.7%) であった. 著効例2例と無効例2例の臨床経過を呈示した. 著効例ではGPTの持続的正常化とHCV-RNAの陰性化を認めた. 無効例ではIFN投与終了後GPTの再上昇がみられHCV-RNAは陽性のままであった. 副作用は4例 (21.7%) にみられ, 脱毛, 知覚異常, うつ状態等であったが, 投与中止により寛解した. IFN有効性はHCV-RNA量, HCVサブタイプ等により違いのあることが明らかとなっており, 今後HCV-RNAの定量法の普及が重要であると思われる. (平成4年7月11日採用)

### Interferon Therapy for Type C Hepatitis

Shinichiro Yamamoto, Kenji Ohmoto, Seiji Ideguchi,  
Ryosuke Yamamoto, Keiko Takatori, Yasuhiro Mitsui,  
Yoshinori Kondo, Masakiyo Shimabara, Tsuneyo Ohumi,  
Kazunari Hino and Yutaka Hirano

Interferon (IFN) therapy was performed on 23 patients with type C hepatitis and its efficacy was examined. The effectiveness of IFN therapy was excellent in 21.4 % (4 cases), moderate in 5.2 % (1 case) and poor in 73.7 % (14 cases). The clinical features of two cases in which the effect was excellent and two in which there was no effect were presented. In the cases with excellent results, normalization of GPT and disappearance of HCV-RNA were noted. In the non-effective cases, rebound of GPT and persistence of HCV-RNA continued after IFN therapy. Side effects, including three cases of depilation, one case of paresthesia, and one case of depression were noted. These were relieved spontaneously after cessation of IFN therapy. The effectiveness of IFN therapy is said to depend on quantity of HCV-RNA and subtypes of HCV. Therefore, quantification of HCV-RNA is essential. (Accepted on July 11, 1992) *Kawasaki Igakkaishi* 18(3):151-156, 1992

**Key Words** ① Type C hepatitis ② Interferon therapy ③ Responder  
④ Non-responder ⑤ HCV-RNA

川崎医科大学 内科消化器部門 I  
〒701-01 倉敷市松島577

Division of Gastroenterology I, Department of Medicine,  
Kawasaki Medical School: 577 Matsushima, Kurashiki,  
Okayama, 701-01 Japan  
Department of Family Practice

\* 同 地域医療学

はじめに

C型肝炎に対するインターフェロン(IFN)療法は、わが国では1987年より治療研究として開始され、その有効性について多くの報告がなされている段階である。今回われわれは慢性肝炎を主とするC型肝炎に対しIFN投与を行い、その有用性を23例について検討したのでその結果を示すとともに今後のIFN治療の適応について若干の考察を行った。

対象と方法

対象は1989年から1991年の3年間にIFN治療を行った肝疾患患者23例である。男性19例、女性4例で年齢は16歳から69歳(平均38.2歳)であった。疾患の内訳は全例肝生検により診断したが、急性肝炎4例、慢性肝炎18例(活動性CAH:12例、非活動性CPH:6例)、および肝硬変1例である。

使用したIFNは天然型IFN- $\alpha$ (HLBI, OPC-18)で、投与量は100万(1M)uから600万(6M)uで投与期間は4~24週であった。治療効果の判定は「難治性の肝炎調査研究班」の新しい判定基準(Table 1)に基づいた。

結果

1. IFN治療効果 (Table 2)

Table 1. New criteria for judging the effectiveness of IFN therapy for type C hepatitis

- 1) 著効: 投与終了後、6カ月以内にGPTが正常化し、その後6カ月以上、正常値が持続した症例
- 2) 有効: 投与終了後、6カ月以内にGPTが正常上限値の2倍以下に改善し、その後6カ月以上正常上限値の2倍以下を持続した例
- 3) 悪化: 投与終了後、6カ月間の経過で、投与前に比して、GPTが明らかに増悪した例
- 4) 不変: 上記1)~3)に属さない症例

Table 2. Profiles of 23 cases of type C hepatitis treated by IFN and the effectiveness and side effects of IFN therapy

対象	: 23例	男性 19例	年齢 16-69歳 (平均38.2歳)
		女性 4例	
組織診断	: AH 4		
	CH 18 (CAH 12, CPH 6)		
	LC 1		
IFN製剤	: HLBI 1, 3, 6 Mu	4週~24週	
	OPC-18 5 Mu	24週	
有効性	: 著効 4 (21.1%)		
	有効 1 (5.2%)		
	不変 14 (73.7%)		
	悪化 0		
	判定不能 4 (中止 2例, 追跡なし 2例)		
副作用	: 脱毛 3例	} 5例 (21.7%)	
	知覚異常 1例		
	うつ状態 1例		

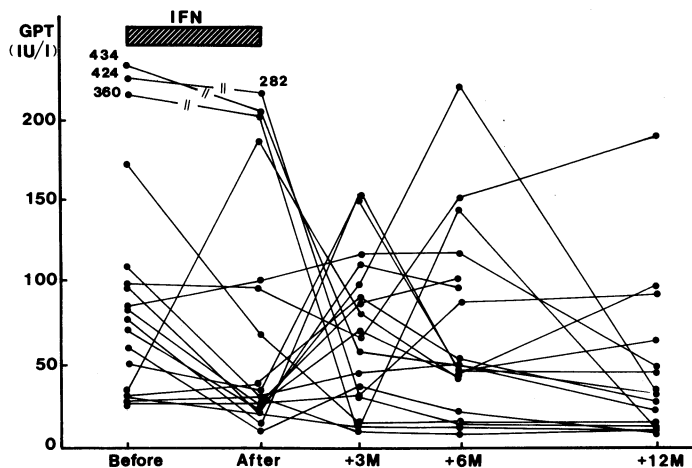


Fig. 1. Serial changes in serum GPT following IFN therapy

判定不能の4例を除き、著効4例、有効1例両者あわせて19例中5例(26.3%)、無効(不変)例は14例(73.7%)であった。副作用は23例中5例(21.7%)にみられた。内訳は脱毛3例、知覚異常1例、うつ状態1例であったが投与終了あるいは中止により軽快した。IFN投与後のGPTの変動をFigure 1に示す。GPTは投与中低下するものが大部分であるが投与後再上昇を来すものも多くみられた。一方投与中GPTの変動はみられないが投与終了後、GPTの正常化のみられる例もあった。

2. IFN 有効例

IFN投与によりGPTの正常化がみられた2例の経過を示す。

症例1 21歳、男性 (Fig. 2). 輸血(+)

1989年10月16日仕事中の事故により内臓破裂を来し、輸血を受けた。1カ月後にGPTの上昇がみられ、12月22日よりHLBI 6 Mu, 連日4週間投与され肝機能は正常化した。しかしながらGPTはその後変動を続け、Clou-3抗体およびHCV-RNAは陽性となったため肝生検を施行した。慢性活動性肝炎と診断されたため、1991年4月10日よりHLBI 6 Mu 4週連日投与をくりかえし行った。GPTはその後完全に正常化し、HCV-RNAも陽性化を認めた。1年以上経過した現在もGPTは正常値でHCV-RNAも持続陰性化が認められる。

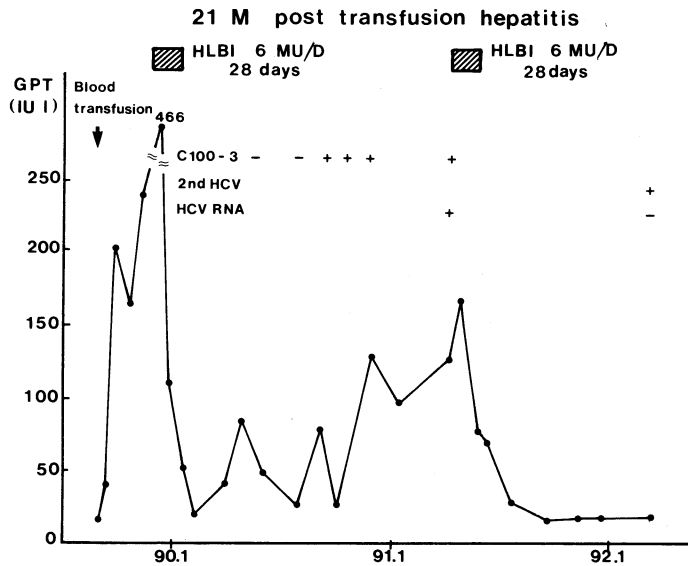


Fig. 2. A case with good response as indicated by normalization of GPT and disappearance of HCV-RNA by repeated IFN therapy

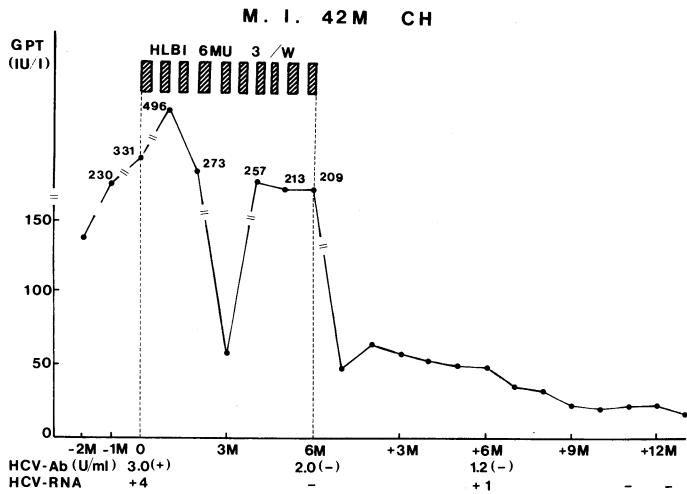


Fig. 3. A case with good response as indicated by normalization of GPT and disappearance of HCV-Ab and HCV-RNA

症例2 42歳、男性 (Fig. 3). 輸血(-)

1986年職場検診で肝機能異常を指摘され、それ以来GPTの変動が持続していた。1990年3月5日より6月29日まで当科に入院し、慢性活動性肝炎と診断され、以後外来治療を続けていた。1990年9月にはGPT 525 IU/l, GOT 219

IU/ℓと上昇がみられたため9月5日入院し、HLBI 6 Mu週3回投与を6カ月行った。IFN治療中のGPTは変動がみられ終了時においてGPT 209 IU/ℓとなお高値であった。しかしIFN終了時にはHCV-RNAは陰性化しており、HCV抗体も陰性となっていた。GPTはIFN終了後徐々に正常化がみられ、投与終了6カ月以降正常化が持続している。本症例はHCV抗体およびHCV-RNAの陰性化が現在も認められ完全な寛解と思われた。

3. IFN無効例

IFN投与後もGPTの変動を示し、十分な効果を見えなかった2例の経過を示す。

症例3 69歳、男性 (Fig. 4), 輸血 (+)

1987年1月膀胱癌の手術をした。この時輸血を受けた。その後肝機能異常が持続するため1990年9月10日入院した。肝生検により慢性活動性肝炎と診断されたため、HLBI 3 Mu週3回、6カ月の投与を受けた。投与中GPTは速やかに正常化し投与終了時にはHCV-RNAも陰性化がみられた。しかしながら終了後1カ月目からGPTは100 IU/ℓ以上に上昇し、現在まで変動が認められる。終了後6カ月の時点ではHCV-RNAは再び陽性となりHCV抗体価も投与前のレベルにもどっていた。

症例4 52歳、男性 (Fig. 5), 輸血 (+)  
1960年交通事故に遭い、この時大量輸血を受

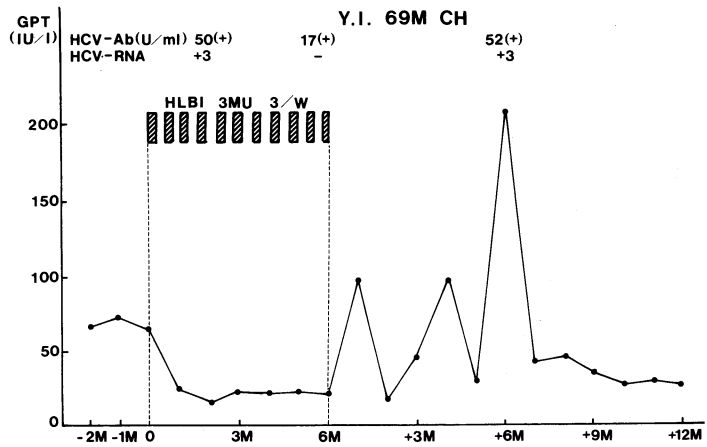


Fig. 4. A case with no response. Transient disappearance of HCV-RNA was noted at the end of IFN therapy. Rebound of GPT and reappearance of HCV-RNA was noted after IFN therapy.

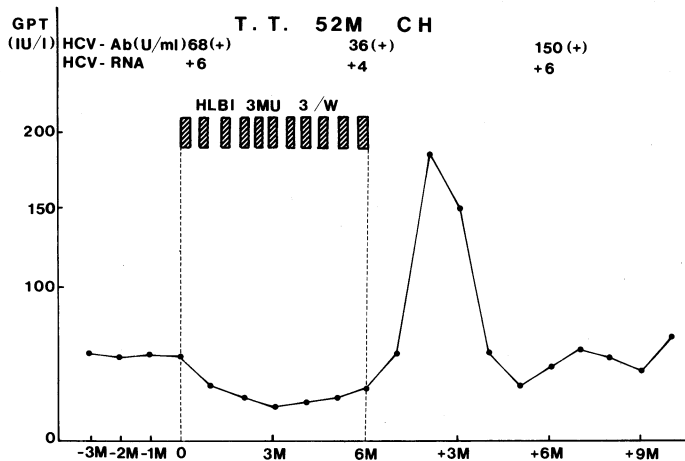


Fig. 5. A case with no response. A slight decrease in GPT was noted during IFN therapy, but moderate rebound of GPT was seen after IFN therapy.

けた。1986年集団検診でGPT 93 u, GOT 48 uと異常値を指摘され7月24日入院した。入院時GPT 53 IU/ℓ, GOT 27 IU/ℓ, γGTP 18 IU/ℓ, R<sub>15</sub>ICG 9.5%で、肝生検では慢性非活動性肝炎と診断された。8月13日退院後外来にて経過観察していたが、GPTの変動が続くため、1990年9月3日よりHLBI 3 Mu週3回、6カ

月間投与を行った。GPTはゆるやかに低下を示したが投与終了前にGPTはわずかに再上昇傾向を示した。終了後2カ月目にはGPTは200 IU/ℓ近くまで上昇し以後もGPTの変動が持続している。本症例ではHCV-RNAはIFN投与によりわずかに低下傾向を示したが、投与終了後は再び投与前のレベルにもどった。

### 考 察

C型肝炎に対するIFN治療は、1992年4月よりわが国で健保による診療が認められて以来、現在広く行われている。今回当科で経験したIFN治療の成績を示したのが有効率26.2%という結果を得た。Table 3は1992年6月に開かれた日本肝臓学会で全国主要施設より発表されたIFNの治療成績を示したものである。IFN投与終了後2年以上GPTの正常化を示したものは施設により大きな差があり、17.6%から70.5% (平均37.8%) までのひらきがある。この差は対象症例の肝炎進行度の違いや使用したIFNの量および期間の違いなどにより生じたものと思われるが、多数例を対象とした施設では26.5%から32%でおおむね30%前後の著効率と考えるのが妥当であると思われる。またGPT正常化例でのHCV-RNA陰性化は平均79%、C100-3抗体陰性化率は平均24.5%であった。今回のわれわれの検討では2回投与により著効を示したもの(症例1)、投与中GPTは変動したが投与終了後、GPTの正常化、HCV-RNAおよびHCV抗体の陰性化と顕著な効果を示したもの(症例2)が認められた。一方、無効例ではIFN投与中には肝機能は正常化したものの投与終了後には再びGPTの上昇を認めるもの(症例3, 4)がみられた。IFNの投与方法の違いによる治療効果の比較試験の成績<sup>1),2)</sup>

**Table 3.** Results of IFN therapy in various laboratories in Japan, which were presented at the 28th Annual Meeting of The Japan Society of Hepatology in June, 1992

施設名	対象	GPT正常化 (2年以上)	HCV-RNA 陰性化	C100-3抗体 陰性化
1.長崎中央	83	26.5%	11/11(100%)	2/11(18.2%)
2.虎ノ門	81	27.2%	21/22(95.5%)	4/22(27.3%)
3.防衛医大	68	32.0%		2/22(9.1%)
4.大阪市大	38	26.0%	5/8(63.0%)	
5.岡山大	30	30.0%	7/8(87.5%)	
6.三重大	24	29.1%		
7.日大	20	25.0%	2/5(40.0%)	
8.福島県立医大	17	17.6%		
9.帝京大	17	70.5%	4/6(67.0%)	6/12(43.0%)
10.熊本大	17	47.1%		
11.筑波大	16	56.2%		
12.愛媛大	12	67.0%	8/8(100%)	2/8(25.0%)
平均	35	37.8%	79.0%	24.5%

からは、1日投与量が多いほど、また投与期間の長いほど有効性は高いという成績がえられた。またGPT正常化は連日投与<反復投与<間欠投与<連日後間欠投与の順に高率であり、1日投与量も6 Mu以上にもっとも高い有効率が認められたと報告されている。HCVウイルスは最近の研究の進歩により4つのサブタイプに分かれることが知られており<sup>3)</sup>わが国ではII型が80%近くを占め、III型は15%、あとIV型とI型がごくわずかを占めていることが明らかとなってきた。ただIFN治療効果はIII型が良好でII型はあまりよくないことが知られている。したがってわが国のC型肝炎の大部分を占めるII型がIFN抵抗性であることは、今後IFN治療の有効率を高めることに大きな問題となることが予測される。さらにIFN治療効果を予想する上にHCV-RNA量を定量的に測定する方法が開発され<sup>4)</sup>ウイルス感染から時間がたてばたつほどウイルス量は増えることが知られている。C型肝炎感染初期には $10^1$ - $10^2$  copiesのウイルスは、肝硬変、肝癌では $10^6$ - $10^7$  copiesと増えることからウイルス量の少ない感染初期にIFNを使用すればC型肝炎の慢性化を阻止することがより容易である<sup>5)</sup>とされている。以上現在までに慢性C型肝炎についてのIFN治療について明らかとなった点は1.

感染初期の急性期ほど IFN 治療効果がよい。  
2. HCV-RNA のタイターの低いものは有効率が高い。3. HCV ウイルスサブタイプでは III 型の方が II 型より IFN は効きやすい。4. IFN の投与量は 1 日 6 Mu 以上で投与期間は長期にわたるほど有効率が高い。5.  $\alpha$  型 IFN と  $\beta$  型 IFN の治療効果には大差がないが、脱毛やうつ状態の誘発は  $\alpha$  型 IFN の方に多い傾向がある、などである。IFN は C 型肝炎に著効を示す例のあることは全国的な治験成績からも疑いのない事実であるがその著効率は 30 % 程度であることから多くの無効例が存在する<sup>9)</sup>ことも又事実であ

る。これら無効例に対して IFN 再投与あるいは他の治療薬との併用など今後の検討課題は多い。

## 結 語

当科で経験した C 型肝炎に対する IFN 治療を行った 23 例について、その有効率は 26.3 % という結果を得た。また著効例と無効例の各々の代表的症例を呈示し、HCV 抗体および HCV-RNA の消長との関連について検討し若干の考察を加えた。

## 文 献

- 1) 飯野四郎, 日野邦彦: 慢性肝炎. 肝・胆・膵 24: 107-116, 1992
- 2) 黒木哲夫, 武田 正, 西口修平, 仲島信也, 塩見 進, 小林絢三: C 型慢性肝炎のインターフェロン療法. Medical Practice 9: 797-801, 1992
- 3) 岡本宏明: HCV ゲノムとその型分類. 肝・胆・膵 24: 7-14, 1992
- 4) 加藤直也, 横須賀収, 小俣政男, 細田和彦, 今関文夫, 田川まさみ, 大藤正雄: Competitive RT-PCR (CRT-PCR) 法による C 型肝炎ウイルス量の測定とインターフェロン治療効果. 肝臓 32: 750-751, 1991
- 5) 小俣政男, 横須賀収: C 型急性肝炎の治療—慢性化の阻止を目指して—. Medical Practice 9: 803-808, 1992
- 6) 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: 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—. 川崎医学会誌 16: 135-140, 1990