

- 6) 渡辺俊明, 上村朝輝: 第46回日本消化器内視鏡学会総会シンポジウム「ウイルス学的観点よりみた慢性肝疾患の腹腔鏡」, C型慢性肝炎の臨床病理学的検討. *Gastroenterol Endosc* (in press). 1993.
- 7) 上村朝輝, 樋口庄市, 渡辺俊明, 他: 非A非B型慢性肝炎の転帰に関する検討—B型慢性肝炎との比較—. 犬山シンポジウム記録刊行会編, 第15回 犬山シンポジウム ウイルス肝炎のトピックス, p 75~81, 中外医学社, 東京, 1988.
- 8) 市田文弘, 尾崎俊彦, 渡辺俊明, 他: 肝, 胆道, 脾疾患の画像診断と病理形態. 6. 肝硬変. *日本医事新報*, 3238: 37~40, 1986.
- 9) 井上長三, 松村暢之, 山口道行, 他: 腹腔鏡的にみたC型慢性肝炎から肝硬変への進展. *消化器内視鏡*, 2: 869~874, 1990.
- 10) 西岡久壽彌: 肝細胞癌, 肝胆膵, 24: 73~81, 1992.
- 11) 岩波栄逸, 松村暢之, 山口道行, 他: HCV 陽性肝細胞癌発症時における肝表面像の腹腔鏡的検討. *Gastroenterol Endoscopy*, 33: 1461, 1991.

4) C型肝炎の治療

—— C型慢性肝炎のインターフェロン療法 ——

新潟大学医学部第三内科 上村 朝輝・俵谷 博信
渡辺 雅史・桑名 謙治
大越 章吾・朝倉 均

Interferon Therapy for Chronic Hepatitis C

Tomoteru KAMIMURA, Hironobu TAWARAYA, Masashi WATANABE,
Kenji KUWANA, Shougo OHKOSHI and Hitoshi ASAKURA

*Third Department of Internal Medicine,
Niigata University School of Medicine*

High incidence of the progression to liver cirrhosis and the development of hepatocellular carcinoma from chronic hepatitis C indicate the requirement causative antiviral therapy by interferon. In this paper, the therapy for chronic hepatitis C was described with reference to the natural course of chronic hepatitis C, regimens and efficacy of interferon therapy, the factors affecting effect and the changes of HCV markers during interferon therapy.

Key words: Hepatitis C, Hepatitis C virus, HCV antibody HCV-RNA, Interferon
C型慢性肝炎, C型肝炎ウイルス, HCV 抗体, インターフェロン

HCV 抗体の測定系が開発されC型肝炎の確診が可能となった。C型肝炎は成人における初感染でも高率に慢性化することが、B型肝炎と大きく異なる点である。さらにC型肝炎例を長期に経過観察すると40%前後に

肝硬変への移行が認められる。慢性肝炎から肝硬変への進展を阻止することは、肝硬変を基盤として発生する肝細胞癌の抑制にも結びつく。したがって、C型肝炎ウイルス(HCV)の持続感染に基づくC型肝炎に対し

Reprints requests to: Tomoteru KAMIMURA,
Third Department of Internal Medicine,
Niigata University School of Medicine,
Asahimachi-Dori 1, Niigata 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部第三内科 上村朝輝

て、ウイルス増殖を抑制して病変の改善を図ることが必要となる根拠はここにあると考えられる。

I. C型慢性肝炎の自然経過

当科において5年以上の経過を観察し、かつ反復肝炎検にて組織学的転帰を確認しえたC型慢性肝炎26例では、11例(42.3%)に肝硬変への進展が認められ、この11例を含む12例(46.2%)に肝細胞癌が発生している(表1)。経過良好であるために経過観察がなされていない例が背景に存在することを考えると、この頻度が必ずしも実態を正確に反映しているとはいえないが、肝硬変や肝細胞癌の発生が少なくないことは事実と思われる。

II. インターフェロン療法

(a) インターフェロンの抗ウイルス作用

抗ウイルス剤としてのインターフェロン(IFN)を投与すると、これはウイルス感染細胞の膜に存在するIFNリセプターに結合する。その結果、細胞内に抗ウイルス蛋白と呼ばれる3種類の酵素、プロテインキナーゼ、2', 5'オリゴアデニレート合成酵素(2-5AS), 2'ホスホジエステラーゼが誘導される。これらの酵素の作用により、それぞれ、ウイルス蛋白合成開始の阻害、ウイルスmRNAの分解、ウイルス蛋白合成阻害が行われ、ウイルス増殖が抑制される。

(b) 投与方法と効果

現在C型慢性肝炎に用いられているIFNには、ヒト

リンパ芽球様細胞や白血球由来の天然型αインターフェロン(IFN-α)やヒト線維芽細胞由来の天然型βインターフェロン(IFN-β)などがあり、さらにIFN-αには遺伝子組換えによって作成した製剤もある。

現在行われている一般的投与方法は表2のようである。このようなIFNの種類と投与方法で治療を実施した場合の効果判定するパラメーターを何にするが問題となる。HCVのウイルスマーカーは、抗原測定系がなく、HCV抗体とHCV-RNAであるが、通常の測定ではHCV抗体(第二世代)はIFN治療によっても変動が少なく、HCV-RNAは一般的ではない。このためGPT値を中心とした表3に示すような効果判定基準が設けられている。

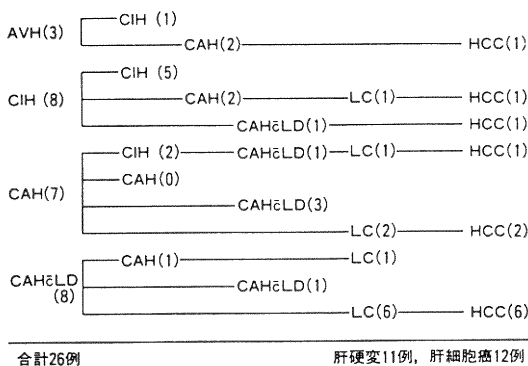
C型慢性肝炎に対するIFN療法を行うにあたっては、治療終了後も長期にGPT値の正常化が続くことが重要である。その意味で、効果判定基準にある「著効」率が問題となるが、一般的投与方法ではおよそ30~35%が著効を示す。

(c) IFN治療の効果に影響する因子

ウイルス側の因子としてはHCV-RNAのgenotypeおよびHCV-RNA量が重要であり、genotypeではtypeⅢが有効率が高く、同一のgenotypeにおいてはHCV-RNA量の少ない方が有効率が高い。本邦でのHCVキャリアのgenotypeはtypeⅡが多く、慢性肝炎患者でのtypeⅢは20~25%とされている。一方、著者らが著効を得た自験5例中3例(60%)はtypeⅢであった。

また同一のIFNを用い、同一の投与方法で実施した検討では¹⁾、genotypeを明らかにできた14例が全てtypeⅡであり、このうちHCV-RNA量が10⁶/ml未満の例はIFNの有効例が多く、10⁶/ml以上では無効例が多かった。

表1 C型慢性肝炎の組織学的転帰



AVH:Acute Viral Hepatitis
 CIH:Chronic Inactive Hepatitis
 CAH:Chronic Active Hepatitis
 LD:Lobular Disorganization
 LC:Liver Cirrhosis
 HCC:Hepatocellular Carcinoma

表2 C型慢性肝炎に対するIFNの標準的投与方法(例)

IFNの種類		投与方法
α型	天然型	HLBI 600万IU, 1日1回 連日×2週+週3回×14週
	遺伝子組換え型	α-2a 300~900万IU, 1日1回 連日×2週+週3回×12週
		α-2b 1000万IU, 1日1回 週6回×2週+週3回×12週
β型	天然型 600万IU 連日×6週	

表 3 C型慢性肝炎に対する IFN 療法の効果判定基準 (1992)
「難治性の肝炎」調査研究班

1) 著効：投与終了後、6ヶ月以内に GPT が正常化し、その後6ヶ月間以上、正常値が持続した例
2) 有効：投与終了後、6ヶ月以内に GPT が正常上限値の2倍以下に改善し、その後6ヶ月間以上、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ヶ月間の経過で、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) に属さない例

一方、組織学的には慢性活動性肝炎に比し慢性非活動性肝炎の方が有効率が高く²⁾、これも治療効果に影響する因子と考えられる。

(d) 治療と HCV マーカー

IFN 治療による HCV のマーカーの変化を検索する目的には、HCV-RNA の測定が最も適している。IFN 治療により HCV-RNA が長期陰性化する場合は良好な効果が得られることが多い。

ただ HCV-RNA の測定がまだ一般化されていない点に今後の課題が残されており、HCV 抗体の測定系によりある程度ウイルスの変化を推定できないか否かも現時点での問題である。

そこで著者らは IFN 治療例における C100 抗体および HCV-core 抗体について、希釈系列での抗体価の変動を検討した。その結果、C100 抗体、HCV-core 抗体いずれも、著効例では多くが低下し、不変例では一過性低下ないし不変が多いことが明らかとなり²⁾、これらの抗体価を測定することにより、ある程度のウイルス側の変化を推測できるものと考えられた。

参 考 文 献

- 1) 渡辺雅史, 上村朝輝, 朝倉 均, 曾我憲二, 柴崎浩一, 畠山重秋, 渡辺俊明, 斉藤純夫, 畑 耕治郎, 長山正四郎: C型慢性肝炎に対する天然型インターフェロン α (opc-18) の間歇投与法の検討, 日消誌, 89: 1845, 1992.
- 2) 上村朝輝, 小林 匡, 樋口庄市, 宮島 透, 渡辺雅史, 大越章吾, 朝倉 均, 下遠野邦忠: C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の効果とウイルスマーカー, 第17回犬山シンポジウム記録, 137~140, 1992.

司会 はい、どうもありがとうございました。
このシンポジウムを計画しましたときには30分討議する

時間があると思っておりましたが、実際上今終わりますと全く予定時間通りではなくて、もうこのシンポジウム終了時間になってしまいました。したがって、演者間の討議は中止させて戴きまして、会場の中からどの先生でも結構ですから、遠慮なく、こういうことが聞きたいということがありましたらご質問下さい。はい、どうぞ。

手塚 C型の慢性肝炎で、GPT が非常に変動する例がありますけれども、そういった場合活動性と非活動性を繰り返しているのでしょうか。あるいは活動性なのにそういった状態を繰り返すのでしょうか。

司会 この辺をよくやっている先生は上村先生ですね。それから野本先生が組織的な面、ウイルス的なものを大越先生、ご返事お願いいたします。

上村 臨床的には GPT がかなり動いているということが、活動性か非活動性かということの判断に役に立つかどうかということですが、多くは活動性ということでそう大きな間違いはないと思いますが、実際には生検をやってみますと非活動性の例もあります。ですから、必ずしも臨床経過でそれを正確に判断することは難かしいと思います。その1つの因子になっているのは、先程渡辺先生からもお話がありました、生検をやったときにその部位によって、肉眼でも違いがあるように組織像でも違いが出てくる可能性があるわけです。従って組織と臨床像の解離があり得てもよく、逆に言うと、C型の場合は特にそういう例が多いのではないかと考えています。

司会 はい、では次に組織を述べた野本先生、GPT との関係は？

野本 以前にも、 γ -GTP が高いということが非A非Bの特徴ではないかということが、今から8年程前に出てきたんですけども、そのときに形態でみて、胆道系の構造つまり胆管がおかしいのではないかとということで、その頃から胆管変性というのが、nonAnonB、今で言う主にC型なんです、との関連で考えてきました。実

際にそういう症例では胆管の変性所見が多いと思うんですけども、必ずしも1対1の関係にならないという点があって、今の先生のお言葉の活動性云々ではお答えできないと思います。ただC型では高いということは言えると思います。実際上は、胆管系の変化がなくても、あるいは細胆管増生がなくても γ -GTPが高い症例があって、 γ -GTPの由来が胆管に由来するのかどうかということも本当は明確ではありません。

司会 では大越先生、ウイルスの量などの面から。

大越 C型肝炎ウイルスでなぜ肝細胞が破壊されるのか、いわゆる慢性肝炎になるのか、その適当なモデル、はっきりしたものがございませんので、その答になるかどうかわかりませんが、考えられる2つの要因としては、やはりウイルス量がどうなのか、それからウイルスが形を変えていわゆる変異がおこっている。この2つのfactorが複雑に絡み合っていて、GPTの変動を作り出しているのではないかと考えられるかと思いますが。

司会 よろしいでしょうか。今日の発表の中で一番の問題は、生体側とウイルスとのinteractionがどうなるかということですね。その辺の検討の話があまりなかったわけです。B型肝炎ですと、胎児に、生まれたときに体の中に入って免疫反応がないから宿っているとか。そしてそれに対する生体側やウイルス側の反応はどうであるとか。それから最近では、B型の遺伝子を埋え込んだトランスジェニックマウスができるわけですけど、それでも病気はできないけどある操作をしてはじめてリンパ球を壊すとか、その辺の問題があると思うんですけど、その辺全体にウイルスの感染から、小島先生、何かご発言ありませんでしょうか。特にありませんでしょうか。そういうところの研究がウイルスの単なる量で説明がつくのか、それともやはりウイルスと肝細胞、それに対する生体側の反応がどういうふうになるのか。ということですね。今後まだまだ検討しなければならないかと思いますが、まだございますか。

手塚 そうしますとC型慢性肝炎の場合、どういった症例に肝生検をするかということですけども、GPTがずっとかなり低値、例えば数十という範囲でもやはり肝生検をして確認をした方がいいということなんでしょうか。

司会 では上村先生と野本先生、お答えお願いいたします。

上村 C型の慢性肝炎と診断するためには、当然最終的には組織診断が必要なわけですが、GPTの値がもちろん100を越えるようなのであれば、先生方も特に生

検の必要性に関して悩むこともないだろうと思いますが、例えば50~60くらいのところで推移しているものはどうすればいいかということについては、もし長期間細かく観察しても常にそのくらいの値であれば、一つの方法としては画像診断をしまして、進行した慢性の肝病変がないということであれば、ある程度経過をみていかれてもよろしいと思います。

司会 野本先生、生検をたくさん見た経験から。

野本 上村先生とほとんど同じなんですけども、実際C型で肝機能がわりと正常に近くて γ -グロブリンが高いという症例がままあります。そういうのをみますとほとんど慢性肝炎非活動性で、follicleが多いという症例が多いですね。実際上、予後があまり悪くない症例が多いと思います。ただ γ -グロブリンが高いのは肝硬変の場合もありますので、助教授がおっしゃったようにエコーなどで肝硬変がないことを確認しながら、あるいは他のマーカーで肝硬変が進展しているか確認しながらみれば、必ずしも肝生検、治療はいらぬように思うんです。治療といいますが、インターフェロンの適応にならないと思います。

司会 はい、他にありませんでしょうか。どうぞ。

村山 Bについては非常に予防やいろいろな処置ができるようになっていいのですが、Cについてはまだこれからだと思うんです。今一番我々が困っているのは、針刺し事故などがあったときに、患者がCであるというような場合に、その後の処置とfollow upはどうするかということなのですが、その辺が現在どのようにしているか教えて戴きたいのですが。

司会 はい、ではその辺は上村先生と、ウイルス面からみて大越先生、返事お願いします。

上村 いろいろ考え方があると思いますが、私自身の考えとしましては、そういう事故が起こった後は経時的にまず肝機能とHCV抗体をみていく。そしてGOT、GPTがもし上がってくるようでしたら、HCV抗体が陽性であれ陰性であれ、すぐにインターフェロン療法を始めるということが大事だと思います。それから、GOT、GPTが経時的にみても全く動かない、HCV抗体も出てこないということであれば、私はそういう治療を考える必要はないだろうと思っております。それからもう一つは、GOT・GPTは動かないけれどもHCV抗体だけは明らかに出てきたという場合はどうするかということですが、この辺は考えの分かれるところだと思いますが、少なくともRNAなりHCV抗体が出てきているようであれば、そういう治療は早目の方が効果が

ありますし、やった方がいいと思います。それから他の考えを一つ紹介しますと、そういう事故が起こったらすぐに1回インターフェロンを投与するという考え方もありますが、私はその意義は多分ないのではないかと考えております。

司会 では大越先生、ウイルス面からみて。

大越 信州大学の清沢先生のレポートで、いわゆる針刺し事故でその後の経過を follow up したときの HCV 抗体の陽転率、あるいは肝炎の発症率を含めてみますと、だいたい100人中2人、2%ぐらいという報告がでています。ですから、B型肝炎に比べて、感染症に関してはかなり低いだろうと思います。対応の仕方については、基本的には上村先生と同じ考えです。千葉大の小俣先生のグループでは、すぐインターフェロンをやってしまうというようなお話もやはり出ているようですが、はたして感染性の高さ、発症率からみて、そういったことを一般的にするのがいいのかどうか、ちょっとやはり問題があるのではないかなという気がします。

司会 ではもう4時になってしまいました。先生方い

ろいろ質問があるかと思いますが、大変私の方のプランのまずいで十分に討議できなかったことをお詫びいたします。今お聞きしましたように、診断面ではかなりの面で十分にできるわけですが、治療に関しましては今の上村先生の報告のように、やはりまだC型肝炎の治療は今後まだまだ多くの問題を残しております。すなわち、インターフェロンがある程度効くが長期使用時の問題、あるいは現在慢性活動性肝炎に限られておりますけれど、もっと早目の非活動期にもやった方がよいのではないかなど、いろいろな多くの問題点があります。これが早く、十分に検討しないで許可になったのは、ここに厚生省の方もいますけども、いろいろ世の中の力もありまして、早く使いたいという患者側からのニーズに答えたという噂もあります。そういうことで、まだまだ治療に関しては不十分な面がありますので、今後より良き治療法の開発に努めたいと思います。この2時間の長い間、御静聴誠にありがとうございました。これでシンポジウムを終わらせて戴きます。