<短 報>

C型肝炎に対する ofloxacin の効果

高田 昭 高瀬修二郎 堤 幹宏 澤田 信*

はじめに：近年，慢性C型肝炎の治療として interferon (IFN) が広く使用されるようになってきたが，その効果はかなり限定されており，完全な効果が得られるのは約半分の症例にすぎず，特に，K1型のHCVの感染例での効果は明らかに低い¹⁾。さらに，IFNの最終効果には，HCVと生体の免疫反応との関係が複雑に関与しており²⁾，IFNの投与のみでは十分な効果が期待できない症例も多いと推定される。これについては，IFNにはHCVの増殖抑制効果があるが，殺ウイルス効果のないことが関係していると考えられ，C型肝炎に対するIFNの効果を飛躍的に増加させるためには，殺ウイルス作用を有する薬剤の併用が必須と考えられる。AIDSウイルスとHCVはともにRNAウイルスであるが，最近，AIDSに効果のあるとされている azidothymidine (AZT) はHCVに対しても効果のあることが報告されてきている^{2,3)}。一方，抗細菌剤である ofloxacin (OFLX) もAIDSに対して有効である可能性が報告されてきているので⁴⁾，HCVに対する OFLX の効果を検討することとした。

対象・方法：まず，諸種の量の OFLX を9例の慢性

のC型肝炎患者に単独投与し，HCVに対する影響を分析した。つぎに，C型の慢性肝炎，および肝硬変の各1例にIFNとOFLXの併用療法を試みた。各種の OFLX は，毎食後3回に分けて投与した。HCV抗体の検出は第二世代抗体測定キットを用い，HCV-RNAはNS5領域 (HCV-NS5)，および5'-noncoding 領域のRNA (HCV-5'NC) をRT-PCR法で検出した^{5,6)}。HCV-NS5陽性の血清については，型特異的なcDNA probeを用いて型分析を行った⁷⁾。陰性の血清では，HCV-5'NCを検出し，5'NCが陰性の場合に，HCV-RNAは陰性と判定した。HCV-titerは石山らの方法⁸⁾に準じ，multicyclic PCR法で測定した。

成績：OFLXを単独投与した症例の中には，血清 transaminase (ALT) 活性の明らかに低下を示し，これに対応して，HCV-NS5は陰性化し，HCV-titerも明らかに低下を示す症例が認められた。OFLXを単独投与した9例の成績を一括すると，表のごとくであるが，400mg以下の投与量では，明らかな効果を認める例はなかった。しかし，600mgを投与した3例のうちの2例と900mgを投与した1例では，ALT活性の低下と

表 HCVに対する ofloxacin (OFLX) の効果。

診 断	HCV 型	*OFLX		HCV-titer		ALT**		効 果
		量	期間	前	後	前	後	
CAH	K2b	200	7	4×10 ³	3×10 ⁴	363	433	—
CAH	K1	200	7	4×10 ⁵	5×10 ⁴	95	101	—
CAH	K2a	300	7	2×10 ³	4×10 ³	64	108	—
HCC	K1	400	28	<10 ³	<10 ³	45	37	—
LC	K1	400	48	4×10 ³	2×10 ³	112	139	—
CAH	K2a	600	6	4×10 ³	1×10 ⁵	968	999	—
LC	K2a	600	67	4×10 ³	<10 ³	111	45	+
CAH	K1	600	45	2×10 ⁶	3×10 ³	892	435	+
CAH	K1	900	28	2×10 ⁵	<10 ³	1,059	793	+

*：投与量(mg/日)，投与期間(日)

**：HCV-titer および ALT の両者が明らかに低下したものを有効(+)とし，その他は無効(-)とした。

CAH：慢性肝炎活動型，LC：肝硬変，HCC：肝癌

・金沢医科大学消化器内科

<受付日1993年5月26日>

図 IFN と OFLX の併用投与例(肝硬変: K1型)の臨床経過. OFLX 投与約1カ月で HCV-5'NC は陰性化した。

HCV-titer の明らかな低下が認められた。効果の認められなかった1例の投与期間は6日間と短かった。なお、OFLX の効果は HCV の型には関係がなかった。600mg を投与した例では明らかな副作用はなかったが、900mg 投与例では消化器症状を主とした副作用が強く、投与を試みた4例中、OFLX の効果を分析し得たのは1例のみであった。

K2b 型の HCV による慢性肝炎活動型の1例と K1 型による初期肝硬変の1例に、IFN と OFLX の併用療法を試みた。いずれの例においても、天然型 IFN- α 2b の投与により、血清 ALT 活性はほぼ正常化した。HCV-5'NC は陽性を持続したので、600mg の OFLX を併用投与したところ、HCV-5'NC は陰性化した。図は K1 型の HCV による初期肝硬変の1例の経過であるが、OFLX の併用投与後約1カ月で HCV-5'NC は陰性化している。

考察: OFLX の抗ウイルス作用についてはまだ不明な点が多く、AIDS に対する効果が期待されているにすぎない⁴⁾。AIDS に有効とされている AZT の単独投与によって、血清の ALT 活性の低下と、HCV-titer の低下が認められるので³⁾、OFLX も同じように HCV

に対して効果を示す可能性が期待される。今回の検討では、600mg 以上の OFLX の投与例では、血清 ALT の明らかな低下とともに、HCV-titer の明らかな低下が認められた。これらのことは、OFLX は HCV に対して抗ウイルス作用を有することを示していると考えられた。また、IFN との併用療法を試みた2例についてみると、いずれの例でも HCV-RNA は陰性化したのであるが、特に、K1 型の初期肝硬変でも HCV-RNA の陰性化した点が注目される。IFN の効果は肝硬変では期待が薄く、特に K1 型での効果の悪いことはよく知られてきているが、このような例の中にも、IFN と OFLX の併用によって、HCV-RNA の陰性化する例のあることは、IFN と OFLX の併用療法の有効性を強く示唆しており、今後多数例についての検討が必要であると考えられた。なお、今回の成績では、OFLX の効果は HCV の型には関係なく、また、肝硬変患者であっても有効である可能性が示唆されており、K1 型の圧倒的に多いわが国では、特に期待の大きい療法であると推察される。

むすび: 少数例での検討ではあるが、OFLX の投与により、血清 ALT の低下と、HCV-titer の低下が認められ、OFLX は C 型肝炎患者の治療に有効である可能性が強く示唆された。

索引用語: C 型肝炎ウイルス, Ofloxacin (OFLX), OFLX と Interferon の併用療法。

- 文献: 1) 高田伸夫, 高田 昭: 医学のあゆみ 161: 382—388, 1992 2) Vento S, et al: AIDS 5: 776, 1991 3) Takada A, et al: Int Hepatol Commun 1: 209—214, 1993 4) Nozaki-Renard J, et al: AIDS 4: 1283, 1990 5) Enomoto N, et al: Biochem Biophys Res Commun 170: 1021—1025, 1990 6) Okamoto H, et al: Jpn J Exp Med 60: 215—222, 1990 7) 高田伸夫, 他: 肝臓 33: 121—126, 1992 8) 石山業弘, 他: 肝臓 33: 506—507, 1992