C型慢性肝炎におけるインターフェロン投与 開始24時間後の HCV RNA 測定の意義

狩野 吉康 豊田 成司
佐藤 隆啓¹⁾ 中村 佳代

山崎 克 大村 卓味
菅原 昌章²⁾ 松嶋 喬³⁾

緒言：C型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)の効果はHCV RNA 量^{1,2)}, HCV genotype^{2,3)}, NS5A領域のアミノ酸変異⁴⁾のウイルス側の因子,肝組織の進展度^{2,3)}の患者側の因子によりある程度規定されることが明らかとなり,IFN投与前の効果予測が可能になった。しかしながら良好な条件を備えていながら,十分な効果の得られない症例も経験される。このことは同じウイルス型,同じウイルス量であっても症例によりIFNの反応に差があることを示している。IFN治療中の抗ウイルス効果のモニターとして,HCV RNA (RT-PCR)があり,IFN治療早期(1~4週目)のHCV RNAの陰性化例で高率に著効(SR)が得られることが報告されている^{3,5)}。今回我々は,従来の検討より更に早期のIFN投与開始24時間後のHCV RNAを定量および定性測定し,IFN治療の効果との関連について検討した。

対象および方法：IFN治療を行ったHCV抗体,HCV RNA陽性のC型慢性肝炎51例(男34例,女17例,平均年齢49.0歳,HCV serological group 1 (G-1) ; 28例, serological group 2 (G-2) ; 23例を対象とした。IFN投与前のHCV RNA量はG-1で401.6kilo-copies/ml(K),G-2で80.8Kであり,G-2の4例が0.1K未満であった。肝組織はgradingでA1~A3, stagingでF1~F3であった。HCV RNA定性はAmplicor法,定量はAmplicor Monitor法(日本ロシュ)にて行った。IFNは α または β -IFN600万単位(MU)を2~4週間連日投与,20~22週間週3回投与,計24週間の投与(総投与量480~528MU)を行った。HCV RNAはIFN投与前および投与開始(点滴開始)24時間後に定量測定し,その他のポイントで定性測定した。IFN投与終了後6ヵ月間のHCV RNA (Amplicor法)陰性,

ALT正常例を著効例として,HCV RNAと臨床効果との関連を検討した。

成績：IFN投与24時間後のHCV RNA残存率(24時間後のHCV RNA/HCV RNA前値 $\times 100\%$)は0~52.0%(0.1Kコピー未満への低下は残存率0%と仮定)で,22例(43.1%)(G-1;17.6%,G-2;73.9%)が残存率0%と,IFN投与後,血中のHCV RNA量は急速に減少した。初回(第1目)のIFN投与法別の平均残存率は,G-1では β -IFN 6 MU投与(2例)で8.5%, β -IFN 6 MU 2分割投与(22例)で9.9%, α -IFN 6 MU投与(4例)14.2%と差を認めなかった。G-2では β -IFN 6 MU投与(2例)で1.7%, β -IFN 6 MU 2分割投与(21例)で0.8%と差を認めなかった。臨床効果では51例中著効は26例(51.0%)で,G-1;10例(35.7%)G-2;16例(69.6%)であった。IFN投与前のHCV RNA 100Kコピー以下の症例では著効は20例(74.1%),また残存率が0%の症例では著効は18例(81.8%)であった(図)。IFN治療抵抗性と考えられている100Kコピー以上の症例の検討では,G-1では著効は4例(20%)であり,HCV RNAの残存率は著効例で平均3%,非著効例で平均16%($p<0.05$)であった。G-2では2例(50%)であり,HCV RNAの残存率は著効例で平均2%,非著効例で1.5%であった。今回検討した症例全体の著効例中,投与前HCV RNAの最大は362Kコピー,HCV RNA残存率の最大は8%であった。また24時間後のHCV RNA(定性)陰性は3例で,全例がSRであった。

考案：IFN投与前の治療効果予測因子として,HCV RNA 量^{1,2)},遺伝子型^{2,3)},肝組織の進展度^{2,3)},NS5A領域のアミノ酸変異度⁴⁾が挙げられ,IFN投与中の効果予測因子として,治療早期のHCV RNA(定性)陰性化^{3,5)}が挙げられている。今回の検討でも従来よりIFNの効果が期待されるとされているHCV RNA 100Kコピー以下の症例では著効は74.1%と高率であった。Matsumotoら³⁾は,competitive PCRを用いてIFN投与後

¹⁾札幌厚生病院消化器科

²⁾同臨床検査技術部門

³⁾市立函館病院消化器科

<受付日1998年1月28日>

図 HCV グループ別の IFN 投与前の HCV RNA 量と IFN 投与24時間後の HCV RNA の残存率と臨床効果 *：著効例

経時的に、HCV RNA 量を定量測定し、著効例で急速に HCV RNA 量が減少することを示しているが、我々

の検討でも IFN 投与24時間で血清の HCV RNA 量は急激に減少するが、症例により HCV RNA 残存率が 0～52%と大きく異なることが明らかになった。さらに IFN 投与開始24時間後の HCV RNA 残存率 0% (0.1 K コピー以下) の症例においては 81.8%と高い著効率を示し、一方残存率 9%以上の症例には著効を認めなかった。また IFN 治療抵抗性と考えられる投与前 100 K コピー以上の症例に限定すると、G-1 の著効例では HCV RNA の残存率は平均 3%と非著効例16%比較して有意に低かった ($p < 0.05$)。

今回の検討では、IFN 投与前の HCV RNA 量だけではなく、個々の症例の IFN に対する反応性も IFN の治療効果を規定していると考えられる。IFN 投与24時間後の HCV RNA の動態から治療効果が予測されることから、今後は従来の画一的な IFN の投与方法ではなく、個々の症例の IFN に対する反応性に応じて最適の投与方法が選択されるべきと考える。また 1 日の IFN 投与により効果予測が可能であるため、従来の IFN 投与前の治療効果予測因子に加えて、試験的に IFN を 1 日投与し、IFN 治療の適応の検討も可能である

索引用語：C型慢性肝炎、インターフェロン、HCV RNA (Amplicor Monitor)

文献：1) Yoshioka K, Kakumu S, Wakita T, et al: Hepatology 16: 293-299, 1992 2) 荒瀬康司, 茶山一彰, 坪田昭人, 他: 肝臓 341-7, 1993 3) Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki I, et al: Dig Dis Sci 39: 1273-1280, 1994 4) Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al: N Engl J Med 334: 77-81, 1996. 5) Karino Y, Toyota J, Sugawara M, et al: AJG 92: 61-65, 1997