<症例報告>

初回 IFN 治療著効後に急性肝炎を発症し
IFN 再治療を行った C 型肝炎の 1 例小野 雅美 成田 竜一 阿部慎太郎
田原 章成 大槻 眞

要 旨：症例は50歳の女性。夫がC型肝炎。1997年4月肝機能異常にて入院。HCV 抗体低力価陽性でC型急性肝炎と考えられた。HCV-RNA は一旦陰性化したが一ヵ月後に再陽性化し肝機能異常にて再入院。HCV 抗体高力価陽性で慢性化が疑われ、インターフェロン(IFN)治療を受け HCV-RNA は持続陰性化した。10ヵ月後の1999年1月再び肝機能異常を来し HCV-RNA は再陽性化した。IFN の再投与が行われ HCV-RNA は持続陰性化し、現在まで ALT 値正常で経過している。本例は初回 IFN 治療にて著効が得られたが、10ヵ月目に HCV-RNA の再陽性化と急性肝炎様の肝機能異常を来した。HCV の再感染が疑われたが持続感染からの増悪か、断定は困難であった。IFN 治療後のC型肝炎の診療上注意を要すると考えられ報告する。

索引用語： C型肝炎 IFN 著効後再発 HCV 再感染

はじめに

1986年にC型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)治療の報告¹⁾がなされ、我が国では1992年より保険診療が開始された。以来臨床成績が集積され IFN には抗ウイルス作用以外に免疫賦活作用、線維化の改善²⁾や発癌抑制作用もあることが確認されている^{3~6)}。一方で IFN 著効後の肝癌発生例など診療上注意を促すような報告も散見される。

今回我々は初回 IFN 治療にて著効⁷⁾が得られたにもかかわらず、治療終了から10ヵ月目に急性肝炎様に再発したC型肝炎の症例を経験した。HCV の感染経路、感染防御機構、キャリアへの再感染の可能性などC型肝炎の自然経過を考慮する上で興味ある症例であり、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：50歳、女性。

主訴：全身倦怠感、食欲低下。

既往歴：輸血歴なし。鍼治療歴なし。

家族歴：夫がC型慢性肝炎(genotype 1b, DNA-probe 4.0 Meq/ml)

生活歴：飲酒；機会飲酒、喫煙；なし、アレルギー；なし。

現病歴：1997年3月下旬より全身倦怠感、食欲低下、褐色尿を自覚し4月上旬に眼球黄染を指摘され4月11日当科初診。T-Bil 6.8 mg/dl, AST 866 IU/l, ALT 1119 IU/l と黄疸、肝機能障害を認められ第1回目の入院となった。HCV 抗体低力価陽性(2¹²未満)、HCV-RNA 759 kcopies/ml でありC型急性肝炎と診断された。肝底療法にて軽快し5月11日に退院となった。以後 aminotransferase は正常範囲内で推移していた。同年7月に HCV-RNA は一旦陰性化したが一ヵ月には再陽性化し、8月22日 AST 377 IU/l

A case of chronic hepatitis C relapsed after sustained response to initial interferon therapy and retreat with IFN

Masami ONO, Ryoichi NARITA, Shintaro ABE, Akinari TABARU, Makoto OTSUKI

Third Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan, School of Medicine

産業医科大学第3内科

<受付日2000年7月26日>

Table 1 入院時検査成績

	第 1 回目入院時 (1997 年 4 月 11 日)	第 2 回目入院時 (1997 年 9 月 10 日)	第 3 回目入院時 (1999 年 1 月 14 日)
Hematology			
WBC (/μg)	5100	6100	5700
RBC (×10 ⁴ /μl)	445	433	427
Hb (g/dl)	14.1	13.4	11.7
Hct (%)	41.9	39.5	35.4
Plt (×10 ⁴ /μl)	27.0	25.4	22.1
Blood chemistry			
T-Bil (g/dl)	6.8	0.6	2.2
D-Bil (g/dl)	4.8	0.1	1.4
AST (IU/l)	866	59	736
ALT (IU/l)	1119	95	1022
LDH (IU/l)	437	192	488
ALP (IU/l)	420	251	502
Ch-E (IU/l)	164	189	145
γ-GTP (IU/l)	197	34	160
TP (g/dl)	7.3	6.3	6.9
Alb (g/dl)	4.4	4.0	3.9
TTT (KU)	0.8	3.7	0.8
ZTT (KU)	3.0	7.8	4.7
T-Chol (mg/dl)	229	156	187
TG (mg/dl)	152	113	193
ICG R15 (%)		13	6
Serology			
CRP (mg/dl)	0.0	0.0	0.0
IgG (mg/dl)	1640	1610	1650
IgM (mg/dl)	164	150	150
IgA (mg/dl)	321	264	310
ANA (倍)	—	—	—
Coagulation			
PT (%)	100	100	100
Virus 関連検査			
HBsAg	—	—	—
HCVAb	<2 ¹²	2 ¹² ≤	38.1≤
HCVAb (C100-3)	16.7		
HCV-RNA 定性	+	+	+
HCV-RNA 定量 (Kcopy/ml)	759	136	検出感度以下
HCV genotype	1b	—	
Tumor marker			
AFP (ng/ml)	5.3	3.1	2.4
肝線維化マーカー			
IV型コラーゲン7S (ng/ml)		5.30	5.6
P-III-P (ng/ml)		0.65	0.62
2-5AS (pmol/dl)		26.0	42.0

l, ALT 437 IU/l と aminotransferase の再上昇がみられたため 9 月 10 日当科第 2 回目の入院となった。HCV 抗体は高力価陽性, HCV-RNA 定量 136 kcopies/ml (genotype 1b) であり組織学的に慢性活動

性肝炎と診断され, 9 月 22 日より IFN 治療を受けた (IFN α-2b, 総投与量 836 MU)。1998 年 3 月 13 日に投与を終了したが, 以降同年 10 月 7 日まで約 7 か月間 HCV-RNA 定性は Amplicor Monitor 定性法で陰性,

また9カ月目の保存血清で competitive RT-PCR 法でも陰性であった。また aminotransferase 値も正常範囲であり著効と判定された。しかし1999年1月10日全身倦怠感、食欲低下を自覚し1月13日当科外来を受診、T-Bil 2.8 mg/dl, AST 827 IU/l, ALT 1138 IU/l と再び肝機能障害を認められ第3回目の入院となった。

入院時現症：身長156 cm, 体重64.3 kg, 体温36.4°C, 血圧120/76 mmHg, 脈拍72/分, 整。眼瞼結膜に貧血なく, 眼球結膜に黄疸を認めなかった。表在リンパ節を触知せず。胸部理学所見では異常を認めず。腹部は平坦, 軟で圧痛なし。肝・脾は触知せず。四肢に浮腫なし。

検査成績：第1回, 第2回目入院時および今回入院時の検査成績を Table 1 に示した。今回3回目入院時の肝機能検査で直接型優位のビリルビンの上昇と肝

胆道系酵素の高度上昇を認めた。HCV-RNA は Amplicor Monitor 定性法で陽性であったが定量では検出感度以下, serotype は group 1 であった。HAV, HBV, EB ウイルス, サイトメガロウイルスの抗体価の上昇はなく抗核抗体は陰性であった。線維化マーカー, 腫瘍マーカーは正常範囲であった。

入院後経過 (Fig. 1)：入院後安静のみで aminotransferase 値は正常化した。HCV-RNA 持続陽性であり IFN 著効後の再発と考え, 2月23日より IFN の再投与を行った (IFN α -2b, 総投与836 MU)。投与2週目で HCV-RNA は Amplicor Monitor 法で陰性化し, 投与終了から12カ月目の現在, competitive RT-PCR 法で陰性, aminotransferase も正常値で経過している。

肝生検組織像：1997年4月の第1回目入院時は急性肝炎として合致する所見であった (Fig. 2-a) が, 同年

Fig. 1 入院後経過

Fig. 2 肝生検組織所見(HE染色×80) a: 1997年4月第1回目入院時。門脈域に中等度の炎症細胞浸潤を認めるが、線維性拡大はなく小葉構造は保たれている。実質には比較的高度の肝細胞壊死を認め、pigmented histiocyteがみられる。b: 1997年9月第2回目入院時。門脈域に中等度の炎症細胞浸潤と軽度の線維化、実質には肝細胞壊死を認めるが、小葉の基本構築は保たれている。c: 1999年1月第3回目入院時。門脈域には軽度の炎症細胞浸潤がみられ、実質には軽度の肝細胞壊死を認める。

9月の第2回目入院時には慢性活動性肝炎(A1/F1)と考えられた(Fig. 2-b)。1999年1月、IFN投与終了から10ヵ月後の肝障害出現時(第3回目入院)は急性増悪

の所見がみられ急性肝炎としても矛盾しないと考えた(Fig. 2-c)。

考 察

C型肝炎の70～80%は持続感染へと移行し、高率に慢性化し進行性の経過をとる。一般に肝炎発症から6ヵ月以内にHCV抗体(第2世代)が陽性化し、6ヵ月、12ヵ月で抗体価が 2^{12} 以上あれば慢性化する率が非常に高いといわれている。本例は初回肝炎発症時HCV抗体が 2^{12} 未満と低力価でC型肝炎と考えられ、いったんHCV-RNA定性が陰性化したか、その1ヵ月後に再陽性化し、同時に肝機能の増悪を来した。HCV抗体(第2世代)は低力価から高力価(2^{12} 以上)へと推移しており、C型肝炎の慢性化と考えられた。

1992年にIFNの治療効果の判定基準が改訂され(厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班)、ALT値の変動パターンにより著効、有効、悪化、不変の4群に分類して判定が行われている。さらに投与終了後のPCR法によるHCV-RNAの検出結果もあわせ、著効はHCV-RNA陰性化を伴うsustained responderと陰性化を伴わないnonresponderに細分される。一般にALT値に基づく生化学的治療効果と、HCV-RNAに基づくウイルス学的治療効果にはよい相関関係を認めるといわれる⁸⁾。IFN投与終了後3ヵ月の時点でHCV-RNAが陰性の場合、その後にHCV-RNAが再出現する可能性は20%以下、6ヵ月で陰性の場合には5%以下、12ヵ月では1%以下といわれている⁹⁾。現在のIFN治療効果判定基準に従えばIFN投与終了後6ヵ月でHCV-RNAが陰性であれば著効と判定される。本症例は初回IFN投与終了後7ヵ月目までHCV-RNAは陰性であり著効と判定された。Genotype 1bであったがウイルス量は136 Kcopiesと比較的少量であり治療終了9ヵ月後までHCV-RNA定性はcompetitive RT-PCR法で陰性、ALT値の持続正常化が得られHCV-RNAが消失したものと判断した。Urushiharaら¹⁰⁾によるとHCV-RNA消失例ではIFN投与終了6ヵ月後にコア抗体価が治療前の50%以下に低下し効果判定の参考になるとされるが、本症例ではコア抗体を経時的に測定しておらず完全消失が得られたか断定は困難であった。

初回IFN治療でHCV-RNAが消失したとすると再感染があったことになるが、HCVキャリアにHCVの再感染が成立することはチンパンジーを用いた動物実験で証明されている^{11～14)}。またLaiら¹⁵⁾は

頻回に輸血を受けているサラセミア患者に、genotypeの異なるHCVの再感染がみられたことを報告している。さらにKaoら¹⁶⁾は輸血後C型急性肝炎を発症したHCVキャリアにおいてHCVの核酸配列の分析から異なるHCVによる新たな感染が成立することを報告している。これらからC型慢性肝炎患者でもHCVの再感染が起こりうる事が予想される。

HCV感染において頻度は少ないが母子感染、夫婦間感染、家族内感染もあるといわれている^{17~19)}。本症例はIFN著効後の肝障害発症時のHCV-RNA量はAmplicor Monitor法による定量で検出感度以下と少なく、夫も同じgenotype 1bで夫のウイルス量は4.0 Meq/ml、1年後には33 Meq/mlまで増加しており夫婦間の再感染の可能性も考えられた。また肝機能検査上急性肝炎様の発症であり、HCV-RNA量も少量であったことより初回IFN治療著効後の急性C型肝炎と判断した。

一方で血中からHCV-RNAが検出されなかったが、肝組織中にHCVが存在した可能性やHCV-RNAの測定感度や測定系自体に問題があった可能性もある。さらに血清の保存状態や、検査までの時間等によりRNAの分解が生じたり、ウイルスが検出感度以下の量で存在したことも考えられ²⁰⁾、subclinicalなHCVの持続感染も否定できない。

HCV-RNAだけではなく、コア抗体価の推移も経過を追うべきであったと反省させられた。検索し得た範囲でIFN著効後の再発例の報告はなく、今後も症例の経験によりさらなる検討が必要であると考えられた。

結 語

初回IFN投与にて完全著効が得られたが、治療終了後10カ月目にHCV-RNAの再陽性化と急性肝炎様の肝障害を起こしたC型肝炎の1例を経験した。HCVの持続感染であったのか、あるいは再感染によるものか断定は困難であったが、IFN治療後のC型肝炎症例の治療上注意を要すると考えられ、またC型肝炎の自然経過、予後についても示唆に富む症例であり報告した。

文 献

- 1) Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, et al: Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. *N Engl J Med* 315: 1575-1578, 1986
- 2) Sou T, Hosho K, Kishimoto Y, et al: Long term decrease in serum N-terminal propeptide of the type III procollagen in patients with chronic hepatitis C treated with interferon alpha. *Hepatology* 22: 426-431, 1995
- 3) 横須賀収, 小俣政男: C型肝炎IFN治療例における肝細胞癌発生率-IFN著効例, 非著効例の比較. *日本臨床* 693: 805-809, 1995
- 4) Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, et al: Randomised trial of interferon- α on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 346: 1051-1055, 1995
- 5) 林 紀夫: C型肝炎のインターフェロン治療の再評価. *総合臨床* 45: 2551-2556, 1996
- 6) Mazella G, Accogli E, Sottili S, et al: Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. *J Hepatol* 24: 141-147, 1996
- 7) 萩原秀紀, 林 紀夫: C型慢性肝炎のインターフェロン療法. 「C型肝炎」林 紀夫, 清澤研道編, 医学書院, 東京, 1996, p240-247
- 8) Kasahara A, Hayashi N, et al: Ability of prolonged interferon treatment to suppress relapse after cessation of therapy in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 21: 291-297, 1995
- 9) 飯野四郎: インターフェロン療法 その後の進歩. 「C型肝炎最前線」飯野四郎編, 日本医事新報社, 東京, 1997, p113-118
- 10) Urushihara A, Sodeyama T, Matsumoto A, et al: Changes in Antibody Titers to Hepatitis C Virus Following Interferon Therapy for Chronic Infection. *J Med Virol* 42: 348, 1994
- 11) Farci P, Alter HJ, Govindarajan W, et al: Lack of Protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. *Science* 258: 135-140, 1992
- 12) Prince AM, Brotman B, Huima T, et al: Immunity in hepatitis C infection. *J Infect Dis* 165: 438-443, 1992
- 13) 水野喬介: チンパンジーを用いた実験的C型肝炎ウイルス(HCV)感染試験-キャリアー化とHCV感染免疫に関する検討-. *日大医誌* 52: 775-782, 1993

- 14) Okamoto H, Mishiro S, Tokita H, et al : Superinfection of chimpanzees carrying hepatitis C virus of genotype II/1b with that of genotype III/2a or I/1a. *Hepatology* 20 : 1131-1136, 1994
 - 15) Lai ME, Mazzoleni AP, Argioli F, et al : Hepatitis C virus in multiple episodes of acute hepatitis in polytransfused thalassaemic children. *Lancet* 343 : 388-390, 1994
 - 16) Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al : Superinfection by homotypic virus in hepatitis C virus carriers : Studies on patients with post-transfusion hepatitis. *J Med Virol* 50 : 303-308, 1996
 - 17) Hess G, Massing A : Hepatitis C virus and sexual transmission. *Lancet* 338 : 987-990, 1991
 - 18) 熊田博光, 荒瀬康司, 池田健次, 他 : HCV 抗体陽性率からみた非 A 型非 B 型慢性肝炎の夫婦に関する検討. *肝臓* 31 : 357-358, 1990
 - 19) Mizokami M, Gojobori T, Johnson Y, et al : Molecular evolutionary virology. Its application to hepatitis C virus. *Gastroenterology* 107 : 1181-1182, 1994
 - 20) 日野邦彦, 妻神重彦, 下田和美, 他 : C 型急性肝炎の診断と治療. 「C 型肝炎」林 直諒, 金山正明編, 金原出版, 東京, 1994, p30-41
-