<症例報告>

急性C型肝炎に対しインターフェロン・リバビリン
併用療法を行い完全著効に至った1症例山浦 高裕¹⁾ 六波羅明紀²⁾ 松本 晶博²⁾
吉澤 要²⁾ 清澤 研道²⁾

要 旨：症例は30歳、女性。妊娠12週目の産科検診にてAST/ALT値正常、HCV抗体陰性であった。妊娠37週目に全身倦怠感が出現。その際の血液検査にて肝機能障害を認めた。出産後も肝機能障害が持続し、HCV抗体が陽性であったため、臨床経過より急性C型肝炎と診断した。経過観察を行ったが慢性C型肝炎への移行が疑われたため、インターフェロン(IFN)・リバビリン(RBV)併用療法を行い完全著効に至った。

索引用語： 急性C型肝炎 インターフェロン・リバビリン併用療法

はじめに

急性C型肝炎から慢性C型肝炎への移行が疑われる際に、IFN療法を行うことによりHCV排除の有効性は既に認められている^{1~5)}。しかし、IFN療法を行っても完全な慢性化の阻止には限界がある⁶⁾。近年、慢性C型肝炎の高ウイルス症例に対するIFN・RBV併用療法の有効性が報告されており^{7,8)}、今回、急性C型肝炎(高ウイルス症例)に対しIFN・RBV併用療法を行い完全著効に至った1症例を経験したので報告する。

症 例

症例：30歳、女性、主婦。

主訴：肝機能障害。

家族歴：肝疾患なし。

既往歴：輸血歴(ー)、飲酒歴(ー)、違法薬物注射歴(ー)。

現病歴：2001年6月に妊娠(妊娠12週目)にて近医産科の定期検診でHCV抗体陰性であった。同年8月

～11月まで梨状筋症候群にて同院麻酔科で神経ブロックを計4回行った。同年12月9日に全身倦怠感が出現し、血液検査(妊娠37週目)にて肝機能障害(T. Bil 1.1 mg/dl, AST 362 IU/l, ALT 357 IU/l)を認めた。12月23日に男児出産。出産後も肝機能障害が持続し2002年1月8日の血液検査でHCV抗体陽性(C.O.I.: 9.4), HCV-RNA量はアンプリコアモニター法にて350 KIU/mlであったため、2002年1月25日に当院紹介受診となった。

来院時現症：身長149 cm, 体重43 kg, 体温36.2°C, 意識は清明, 血圧116/68 mmHg, 心拍数74/分, 手掌紅斑およびクモ状血管腫はなく, 眼球結膜に黄疸を認めず, 腹部は平坦・軟, 胸骨下に弾性軟, 辺縁鈍, 表面平滑な肝臓を1横指触知した。脾臓は触知しなかった。

来院時検査成績(Table 1): 生化学検査でトランスアミナーゼは高値を示し, HCV抗体陽性(C.O.I.: 20.4), HCV-RNA量230 KIU/ml, HCV遺伝子型

Sustained and complete response to treatment of acute hepatitis C virus infection with interferon-alpha 2b and ribavirin therapy

Takahiro YAMAURA¹⁾, Akinori ROKUHARA²⁾, Akihiro MATSUMOTO²⁾, Kaname YOSHIKAWA²⁾, Kendo KIYOSAWA²⁾

¹⁾Department of Hepato-gastroenterology, Showa Inan General hospital

²⁾Second Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

¹⁾昭和伊南総合病院肝臓・消化器内科

²⁾信州大学医学部第2内科

<受付日 2003年7月24日>

Table 1 来院時検査所見(2002年1月25日)

Hematology		D. Bil	0.4 mg/dl	Serology	
WBC	4360/ μ l	AST	593 IU/l	CRP	0.12 mg/dl
RBC	402×10^4 / μ l	ALT	706 IU/l	IgG	1016 mg/dl
Hb	12.2 g/dl	LDH	340 U/l	IgA	282 mg/dl
Hct	37.6%	ALP	585 U/l	IgM	145 mg/dl
MCV	93.6 fl	γ -GTP	62 U/l	Viral marker	
MCH	30.4 pg	ChE	218 U/l	HBs-Ag	(-)
MCHC	32.5%	ZTT	6.3 KU	anti-HBc	(-)
Plt	27.9×10^4 / μ l	TTT	2.1 KU	Ig-M HBc Ab	(-)
Hemostatic tests		T. Chol	210 mg/dl	anti-HCV	(+) (C.O.I.: 20.4)
PT%	100.6%	TG	73 mg/dl	HCV-RNA 定量	230 KIU/ml
Hepaplastin test	127.6%	BUN	16 mg/dl	HCV-genotype	1b
Blood chemistry		Cr	0.5 mg/dl	Anti-IgM HA	(-)
TP	7.5 g/dl	Na	145 mEq/l		
Alb	4.5 g/dl	K	4.7 mEq/l		
T. Bil	0.9 mg/dl	Cl	109 mEq/l

Fig. 1 来院後経過

は1bであった。また、他の肝炎ウイルスマーカーおよび抗核抗体は陰性であり、経過よりHCV抗体価の上昇が認められたことなどから急性C型肝炎と診断した。

腹部超音波検査所見：肝は腫大し、辺縁鈍、肝内部エコー像はやや粗雑であり急性肝炎に合致する所見であった。

来院後経過(Fig. 1)：自然治癒を期待し経過観察を

Table 2 入院時検査所見(2002 年 3 月 4 日)

Hematology		D. Bil	0.3 mg/dl	Serology	
WBC	3710/ μ l	AST	168 IU/l	CRP	0.12 mg/dl
RBC	428 $\times$ 10 ⁴ / μ l	ALT	209 IU/l	IgG	1106 mg/dl
Hb	12.2 g/dl	LDH	242 U/l	IgA	261 mg/dl
Hct	37.9%	ALP	333 U/l	IgM	147 mg/dl
MCV	88.6 fl	γ -GTP	18 U/l	ANA	(-)
MCH	28.6 pg	ChE	214 U/l	Thyroid test	(-)
MCHC	32.2%	ZTT	7.1 KU	Microsome test	(-)
Plt	24.7 $\times$ 10 ⁴ / μ l	TTT	2.7 KU	Endocrine	
Hemostatic tests		T. Chol	169 mg/dl	TSH	0.501 μ IU/ml
PT%	111.6%	TG	71 mg/dl	Free-T3	2.6 pg/ml
Hepaplastin test	109.5%	BUN	11 mg/dl	Free-T4	1.0 ng/dl
Blood chemistry		Cr	0.5 mg/dl	Viral marker	
TP	7 g/dl	Na	143 mEq/l	anti-HCV	(+) (C.O.I. : 50.0)
Alb	4.3 g/dl	K	3.9 mEq/l	HCV-RNA 定量	420 KIU/ml
T. Bil	0.8 mg/dl	Cl	107 mEq/l

Fig. 2 超音波下肝生検：新犬山分類でCH (A2/F1)の所見であった。

行ったが、多峰性のトランスアミナーゼの上昇を認め、2002年2月のHCV-RNA量は330 KIU/mlと高値であった。以上より慢性C型肝炎への移行が疑われるため、2002年3月4日に抗ウイルス療法の目的で入院となった。

入院時検査成績 (Table 2)：生化学検査でトランスアミナーゼは持続高値を示し、HCV-RNA量およびHCV抗体価 (C.O.I. : 50.0) の上昇を認めた。

入院後経過：同日超音波下肝生検を行い、新犬山分類でCH (A2/F1)の所見であった (Fig. 2)。臨床経過より慢性C型肝炎への移行が疑われ高ウイルス症例

であったため、2002年3月6日よりIFN・RBV併用療法 (IFN- α 2b 600万単位/日・連日・14日間投与後、IFN- α 2b 600万単位/日・週3日・22週間投与およびRBV 600 mg/日・連日・24週間投与)を開始した。治療開始後2週間でIFNに伴う発熱も自然消退したため、以後外来にて治療を継続した。

退院後経過 (Fig. 1)：IFN・RBV併用療法開始後、速やかにトランスアミナーゼの低下を認め、治療開始後4週目の血液検査にてトランスアミナーゼの正常化および血中HCV-RNAは陰性化した。以後もトランスアミナーゼは正常値が持続し血中HCV-RNAも陰性が持続。IFN・RBV併用療法終了時および治療終了後6カ月目でのトランスアミナーゼは正常値が持続し、血中HCV-RNAは陰性であり完全著効に至った。尚、経過中副作用は認めなかった。

考 察

HCV抗体および核酸増幅検査 (NAT) の導入により、輸血後肝炎がほとんど見られなくなった現在では、急性C型肝炎の感染経路として、覚醒剤注射、医療従事者の針刺し事故、医療ミスによる医原性感染、鍼治療、入れ墨などが挙げられ、稀に性行為感染、母児感染などがある⁹⁻¹²⁾。

HCV感染による急性肝炎の治療において、最も重要なことは慢性化の阻止である。HCV感染後の慢性化率は70%以上と高率であり、慢性化した場合、HCVの自然陰性化は稀であり^{9,13-15)}、HCVが持続

感染することにより肝硬変、肝細胞癌に進展する可能性が高い¹⁶⁾。

急性C型肝炎から慢性C型肝炎への移行のサインとして、多峰性のトランスアミナーゼの上昇を認めること、血中HCV-RNA量の持続高値を認めることが多い¹⁷⁾。発症後3カ月以上経過してもトランスアミナーゼが正常化せず、HCV-RNAが陽性であった場合、IFN療法を行う対象となり、発症後3カ月以降にIFN療法を行うことが望ましいとされている¹⁷⁾。また、本邦における最近の急性C型肝炎に対する治療に関する全国調査において、IFN療法開始のタイミングは発症後24週以内かつALT値が多峰性の変化をたどる前にIFN療法を開始することが望ましいと提言されている¹⁸⁾。また、IFNの投与期間、投与量は慢性C型肝炎に準じて行うべきであるとの指針が示されている¹⁷⁾。急性C型肝炎に対するIFN療法の効果はHCV遺伝子型、HCV-RNA量の影響は少ないとの報告^{17,18)}もあるが、中にはIFNを投与量、期間ともに十分に行っても、高ウイルス症例であったため無効であったと考えられる報告⁶⁾も散見され、完全な慢性化の阻止には限界がある。

近年、慢性C型肝炎の高ウイルス症例に対するIFN・RBV併用療法の有効性が報告されており^{7,8)}、本邦においても遺伝子1b型・高ウイルス血症の慢性C型肝炎患者に対する保険診療内での治療のスタンダードとなっている。

本症例は発症より3カ月以上経過し、多峰性のトランスアミナーゼの上昇および血中HCV-RNA量の持続高値を認めたため、急性C型肝炎から慢性C型肝炎への移行が危惧された。また、発症後13週目ではあったが、多峰性のトランスアミナーゼの上昇を認めた後であったこと、経過観察中HCV-RNA量は230~420 KU/mlと高ウイルス血症であったことよりIFN・RBV併用療法も一つの選択肢と考えた。治療前に患者に急性C型肝炎に対するIFN・RBV併用療法の有効性が未確定であること、および催奇形性の問題も含めて十分説明の上、患者より強い希望があったため、IFN・RBV併用療法を行い完全著効に至った。急性C型肝炎に対するIFN・RBV併用療法の報告は、2002年までの医学中央雑誌と2003年7月までのMEDLINEにて検索したところ、いくつかの報告があり、Santantonioら¹⁹⁾は急性C型肝炎患者6例に対しIFN・RBV併用療法(IFN 300~500万単位/日・週3日・48週間投与およびRBV 800~1000 mg/

日・連日・48週間投与)を行い、治療効果は6例中5例が完全著効(著効率83%)に至った。また、急性C型肝炎患者11例に対しIFN単独療法(IFN 300~500万単位/日・週3日・48週間投与)を行い、11例中10例が完全著効(著効率91%)に至った。pilot studyではあったが、現時点ではIFN単独療法との比較において著効率に有意差は認められず、今後更に多数例における検討が必要であると報告している。また、Vegaら²⁰⁾は急性C型肝炎患者9例(内8例は遺伝子型1であり、平均ウイルス量634 KU/ml)に対しIFN・RBV併用療法を12~48週行い、9例中7例(78%)に完全著効が得られたと報告している。Leblebiciogluら²¹⁾は55歳女性の急性C型肝炎に対し、IFN・RBV併用療法を6カ月間継続し、治療開始後2週間目でALT値の正常化、HCV-RNAの持続陰性化を報告している。

しかし、現時点ではIFN単独療法との比較において著効率に有意差は認められておらず、急性C型肝炎に対するIFN単独療法 vs IFN・RBV併用療法のrandomized controlled trialにおいて、その回答が得るはずであるが感染対策の向上により、今後急性C型肝炎発症数は更に減少することが予想され、現実的に実施困難と考えられる¹²⁾。

本症例では発症より3カ月以上経過しても多峰性のトランスアミナーゼの上昇および血中HCV-RNA量の持続高値(HCV遺伝子型1b)を認めたため、急性C型肝炎から慢性C型肝炎への移行が疑われ、患者よりの強い希望もあったため、発症後13週目よりIFN・RBV併用療法を行い完全著効に至った。

高ウイルス急性C型肝炎の慢性化が疑われた際、IFN・RBV併用療法の有効性を示唆する貴重な症例と考え報告した。

文 献

- 1) Viladomou L, Genesca J, Esteban JI, et al: Interferon- α in acute posttransfusion hepatitis C: A randomized, controlled trial. *Hepatology* 15: 767-769, 1992
- 2) Lampertico P, Rumi M, Romeo R, et al: A multicenter randomized controlled trial of recombinant interferon- α 2b in patient with acute transfusion-associated hepatitis C. *Hepatology* 19: 19-22, 1994
- 3) Hwang SJ, Lee SD, Chan CY, et al: A ran-

- domized controlled trial of recombinant interferon α -2b in the treatment of Chinese patients with acute post-transfusion hepatitis C. *J Hepatol* 21 : 831–836, 1994
- 4) Omata M, Yokosuka O, Takano S, et al : Resolution of acute hepatitis C after therapy with natural beta interferon. *Lancet* 338 : 914–915, 1991
- 5) Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, et al : Treatment of acute hepatitis C with interferon Alfa-2b. *N Engl J Med* 345 : 1452–1457, 2001
- 6) 小西一郎, 堀池典生, 河相恵子, 他 : C 型急性肝炎に対するインターフェロン治療の検討. *肝臓* 44 : 103–108, 2003
- 7) Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, et al : Is an “a la carte” combination interferon Alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 31 : 211–218, 2000
- 8) Pol S, Nalpas B, Bourliere M, et al : Combination of ribavirin and interferon-Alfa surpasses high dose of interferon-Alfa alone in patients with genotype-1b-related chronic hepatitis. *Hepatology* 31 : 1338–1344, 2000
- 9) Tanaka E, Kiyosawa K : Natural history of acute hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 15 : E 97–104, 2000
- 10) Kaldor JM, Dore GJ, Correll PK, et al : Public health challenges in hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 15 : E 83–90, 2000
- 11) Kao JH, Chen DS : Transmission of hepatitis C virus in Asia : past and present perspectives. *J Gastroenterol Hepatol* 15 : E 91–96, 2000
- 12) 沖山 洋, 田中栄司, 清澤研道 : C 型急性肝炎の治療. *消化器病セミナー* 91 : 79–87, 2003
- 13) Koretz RL, Stone O, Mousa M, et al : Non-A, non-B posttransfusion hepatitis : a decade later. *Gastroenterology* 88 : 1251–1254, 1985
- 14) Aach RD, Stevens CE, Hollinger FB, et al : Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis. An analysis with first-and second-generation assays. *N Engl J Med* 325 : 1325–1329, 1991
- 15) Alter MJ, Margolis Hs, Krawczynski K, et al : The natural history of community acquired hepatitis C in the United States. The Sentinel Counties Chronic non-A, non-B Hepatitis Study Team. *N Engl J Med* 327 : 1899–1905, 1992
- 16) Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al : Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma : analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 12 : 671–675, 1990
- 17) 飯野四郎 : C 型急性肝炎に対するインターフェロン療法(集中討議要約). 厚生省科学研究費補助金振興・再興感染症研究事業. 非 A 非 B 型肝炎の臨床的総合研究 平成 12 年度総括・分担研究報告書 : 21–22 項, 2001
- 18) 佐田通夫 : 全国調査に基づく C 型急性肝炎の感染経路および治療に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野). C 型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究 平成 14 年度総括・分担研究報告書(主任研究者 熊田博光)2003 : 24–27 項, 2003
- 19) Santantonio T : Interferon alone versus interferon plus ribavirin in the treatment of patients with acute hepatitis C. *J Hepatol* 36(suppl. 1) : 128, 2002
- 20) Vega Palomares R, Planas Vila R, Durandez Lazaro R, et al : Acute hepatitis C : Response to treatment with interferon-alpha plus ribavirin. *Gastroenterol Hepatol* 25 : 483–486, 2002
- 21) Leblebicioglu H, Bayirli D, Esen S, et al : Treatment of acute hepatitis C virus infection with interferon-alpha 2b and ribavirin : Case report and review of the literature. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 14 : 3, 2002
-