

# インターフェロン治療後のC型慢性肝炎 —再燃例、非正常化例の長期予後—

長田 淳一      佐藤 幸一      宮 恵子      木村 聡      市原 寿江

小松島赤十字病院 内科

## 要 旨

C型慢性肝炎のインターフェロン治療が始まり、7年足らずが経過した。この間の症例の蓄積で治療後のGPTとRNAの関係が明らかになってきた。治療後RNA陽性の再燃、非正常化例ではインターフェロン治療後はGPTのコントロールは容易になり殆どの症例が従来薬投与により正常か正常の2倍以下に改善した。その生検組織では治療前に比べ顕著な改善がみられた。インターフェロンに加える効果的な併用薬や新しい薬剤が直ちに使用できない今、インターフェロン治療後RNA陽性が持続する症例に対しては、従来薬の併用によりGPTを正常化させる努力が重要と考えた。

キーワード：C型慢性肝炎、インターフェロン治療後RNA陽性、GPT

## はじめに

C型慢性肝炎のインターフェロン治療が保険診療として開始され、約7年が経過した。治療開始当初は除ウイルスが治療効果に必須と考えられていたが、インターフェロン投与後長期の経過を経た症例が集積されるにつれ、RNA陽性であっても肝炎の沈静化と進行阻止、発癌の抑止に効果があり、具体的にはGPTの正常化、低値化により肝炎の改善、肝細胞癌の発症を抑さえるとの成績が報告されるようになった。今回、当科で治療、経過観察中のインターフェロン治療後RNA持続陽性である再燃例、非正常化例について今後の治療、肝細胞癌スクリーニングの目安を考えるためGPTの経過をまとめ検討した。

## 対象及び方法

平成4年1月から6年10月の間にインターフェロン治療（ロフェロン900万単位/日またはスミフェロン600万単位/日を3週間連日投与、ついで週3回間歇投与、計6ヶ月投与）を行ったC型慢性肝炎症例は63例であり、現在までの経過観察の推移はフローチャート（図1）のとおりである。正常化例を除いて経過観察中の再燃14例、非正常化10例の計24例につきインターフェロン投与終了前後のGPTの平均値を算

INF療法終了後1年から現在に至る転帰

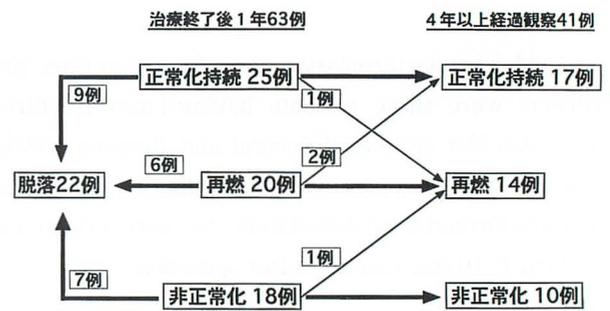


図1

## 成 績

出した。更に、治療後の肝生検が可能だった症例については肝組織を治療前後で比較検討した。

表1のGPT値はインターフェロン治療前と治療後の各々の全検査値の総和を検査回数で割った平均値である。再燃No1, 非正常化No9の2症例以外は治療前に比べGPTは低値化し、再燃No2, 非正常化No6を除いて正常値の2倍未満になっている。図2は再燃、非正常化24例の各々の平均GPT値をグラフで分類したものである。殆どが80以下に沈静化している。24例、個々の症例毎にGPTの経過を正常（青）、80IU

表1 再燃、非正常化例の成績

ID	氏名	性	年齢	組織	HAI	血小板	GTP		現在のGPT
							IFN前	IFN後	
非正常化例									
1	O.T	M	64	2A	4341	14.1	187	17	正常化持続
2	O.A	F	47	2A	5133	7.3	74	170	80~100
3	Y.H	M	64	mild	1131	15.9	84	35	<50
4	H.K	M	41	mild	1331	21.4	69	36	正常化持続
5	F.T	M	61	mild	1111	7.5	83	48	35~100
6	I.M	F	60	2A	3333	13.3	109	76	正常化持続
7	I.Y	F	58	mild	1311	18.6	81	28	50~160
8	N.S	M	64	2A	3311	13	139	40	<80
9	H.K	M	47	2B	5333	12.8	97	20	正常化持続
10	Y.T	F	44	2B	6333	8	97	19	<70
11	Y.T	M	61	2A	3121	10.4	102	28	正常化持続
12	O.G	M	59	2B	6333	8.4	242	73	60~110
13	I.T	F	58	2B	4331	16.3	83	29	40~110
14	N.H	F	59	2A	3331	10.2	94	15	正常化持続
再燃例									
1	F.T	M	63	2A	1133	7.9	121	49	正常化持続
2	I.T	M	46	mild	1111	19.1	81	51	100~160
3	K.K	F	59	2A	1133	6.1	128	37	40~80
4	E.M	M	59	2B	3333	20.3	122	72	130~150
5	K.N	F	57	2A	3311	9.1	75	49	<50
6	Y.M	F	56	LC	6433	9.4	268	84	60~120
7	K.M	F	54	2A	3133	9.7	94	55	60~140
8	T.M	M	55	OPH	1111	8.6	66	29	40~60
9	M.K	M	49	2A	3331	18.6	51	141	正常化持続
10	Y.K	M	63	mild	1131	12.8	268	19	正常化持続

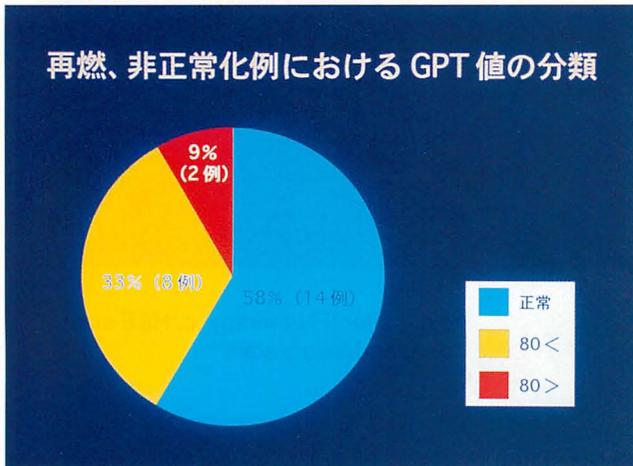


図2

以下(黄)、80IU超(赤)に分け、シェーマで示したものが図3である。一見して、再燃群ではGPTは安定し正常値の2倍以下で経過し、おおた正常値をとっている。これに反し、非正常化群では経過の半分以上で80を超える症例が4例みられた。

症例：再燃、非正常化例でインターフェロン治療終了後に肝生検を行ない得た症例を提示する。

症例1(図4)；インターフェロン治療後もGPTが正常値を続けRNA測定まで

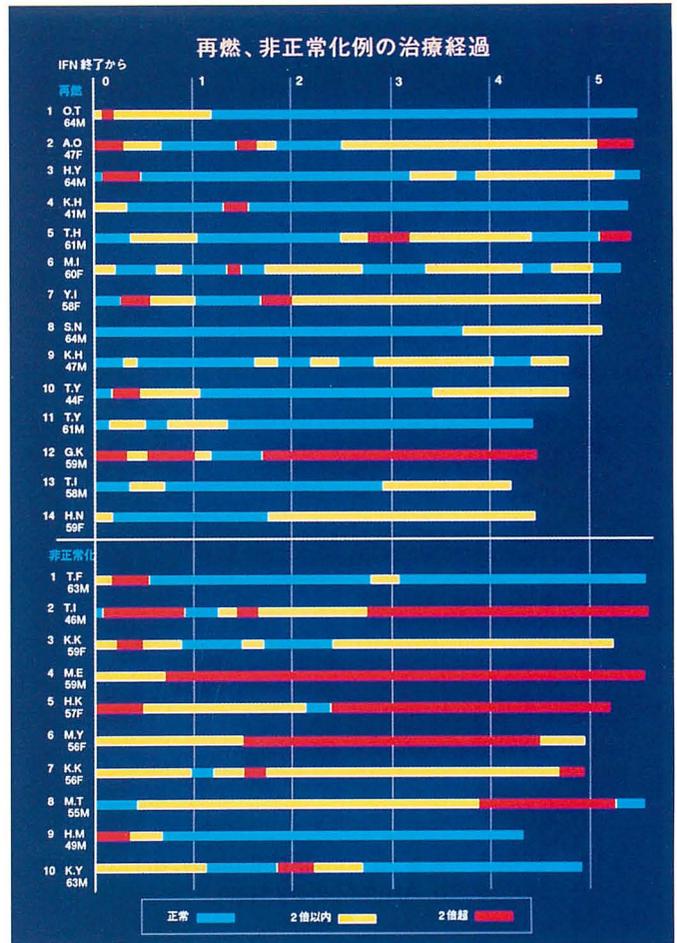


図3

I.T.54.MC-CH経過図

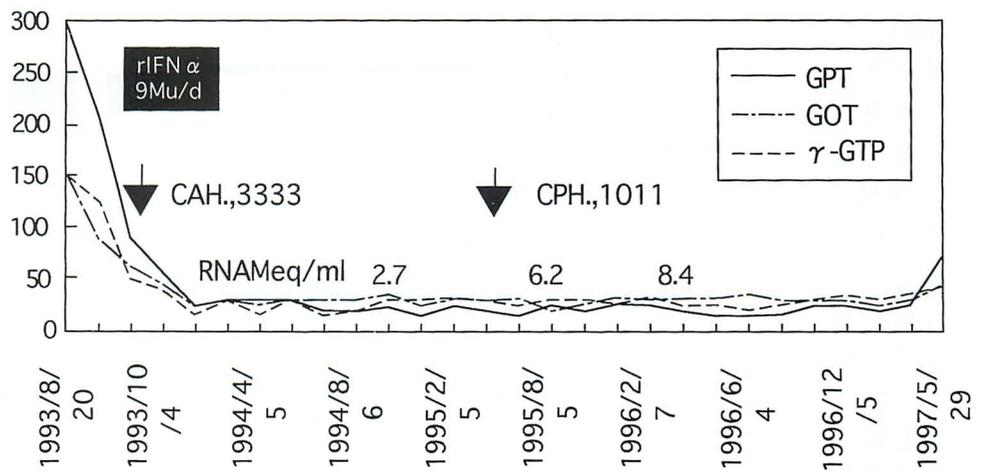


図4

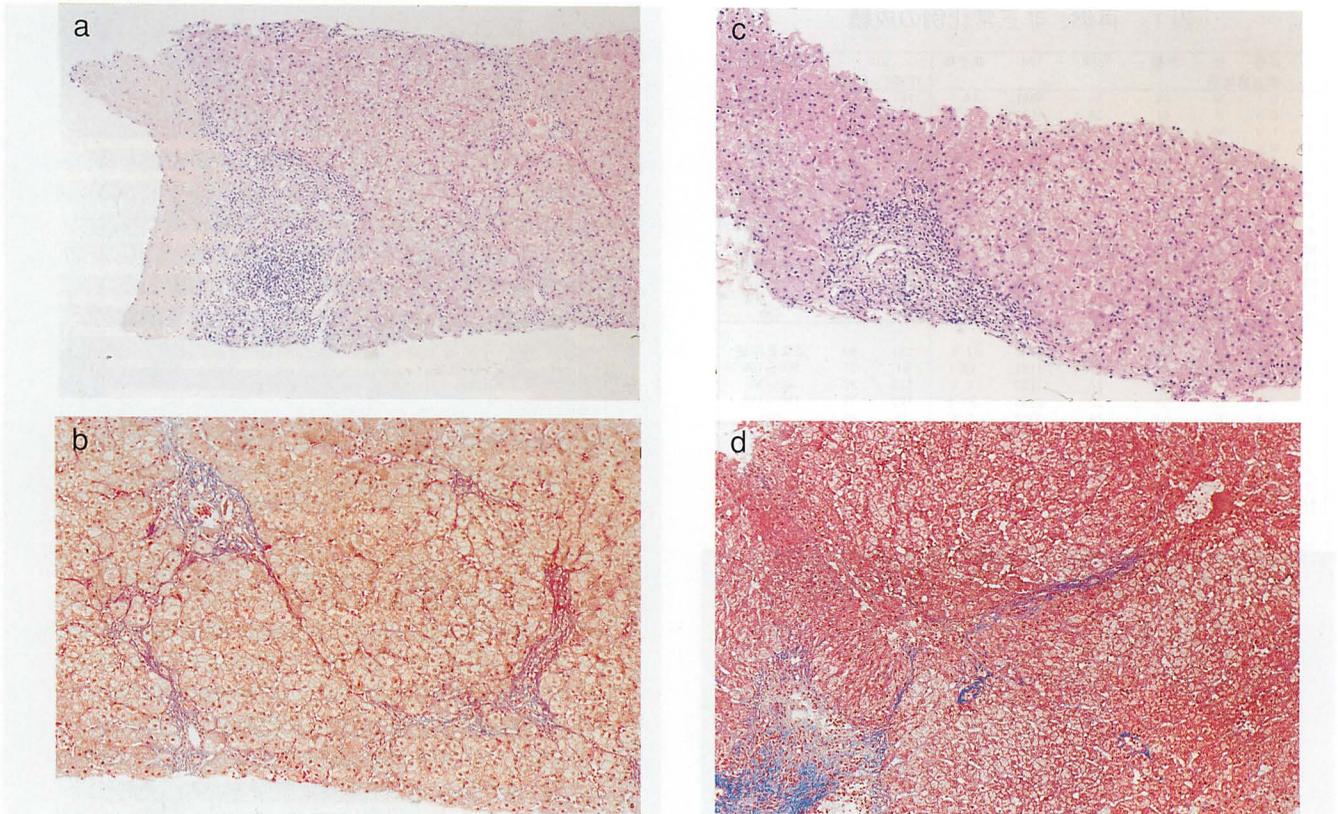


図5 症例1 a. b ; before IFN-therapy, a. H&E stain  
b. Azan-Mallory stain

c.d. ; after IFN-therapy, c. H&E stain  
d. Azan-Mallory stain

complete responder と誤認していた。治療後1年の肝生検（図5）でRNA陽性に関わらず activity は著明に改善，fibrosis も改善傾向を認めた。

投与で GPT は正常に改善し、組織でも activity は著明に改善した。しかし、その後に再燃した。

症例2（図6）；治療前 GPT は強ミノ C 大量投与にも関わらず200～500IU と高値が続いたがインターフェロン終了後再燃した際、通常量の強ミノ C 投与で GPT は容易に正常値に改善、現在に至るまで持続している。5年4ヶ月後の肝生検（図7）では正常組織に改善していた。

症例3（図8）；治療終了直後に再燃。強ミノ C、UDCA、小柴胡湯

K.T.59才 男性 C型慢性肝炎

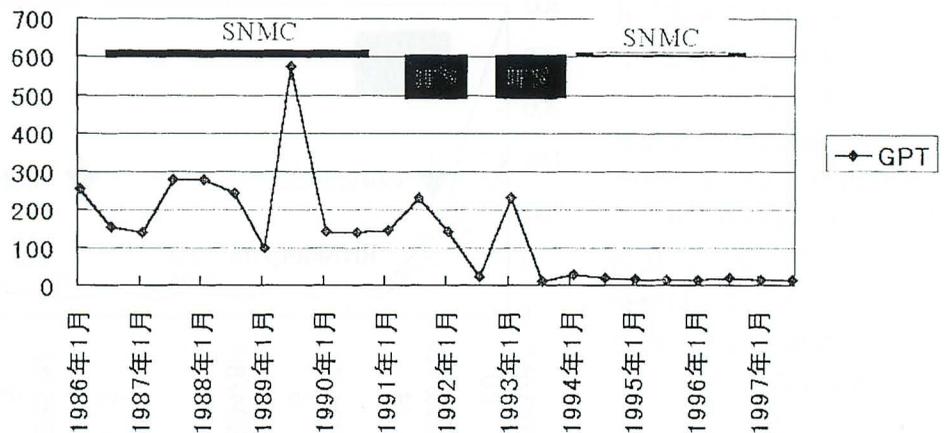


図6

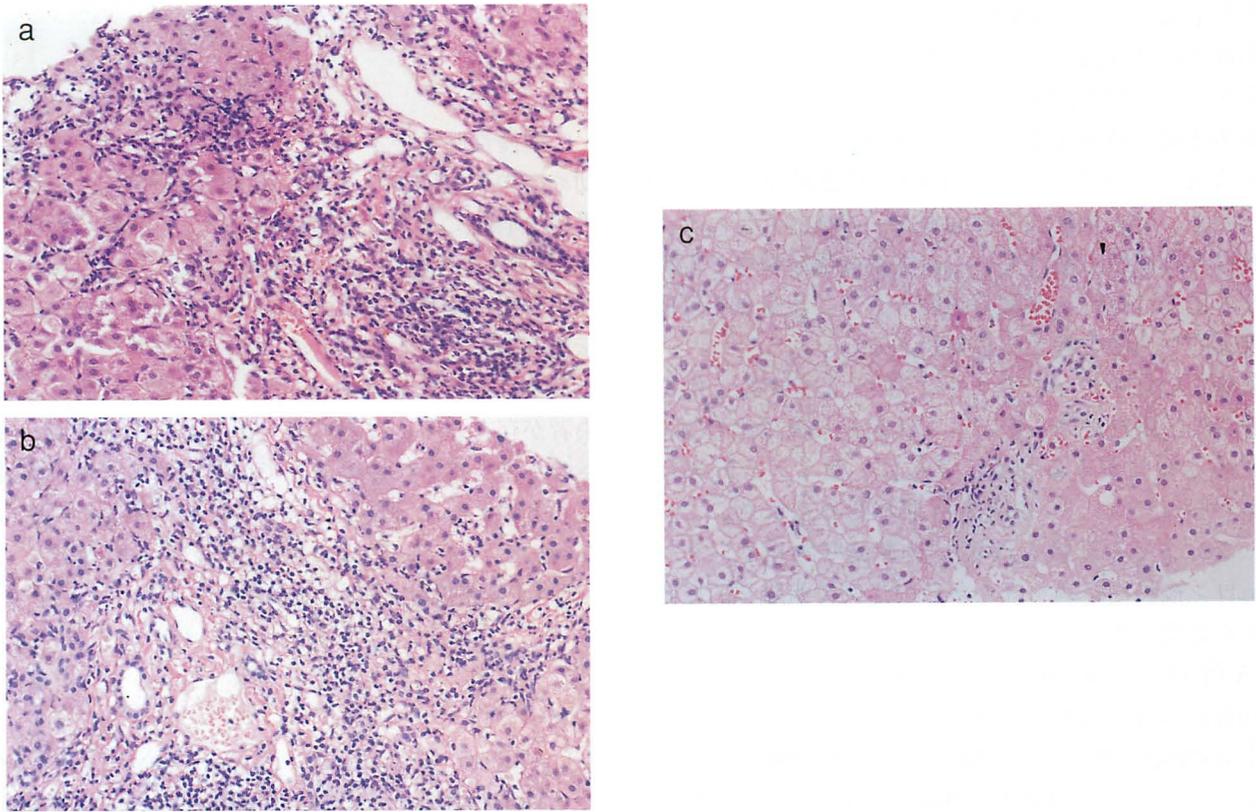


図7 症例2 (H&E stain) a.1992 b.1993 c.1998

考 察

T.Y.,45.F 経過図

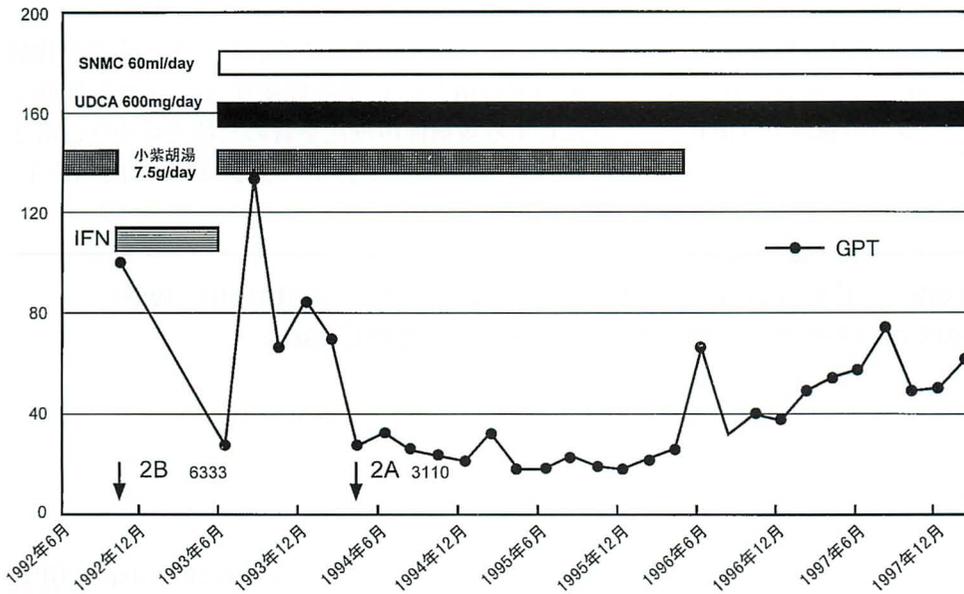


図8

C型慢性肝炎のインターフェロン治療が始まって7年足らずが経過した。多数の治療症例の長期経過が検討可能になった事に加え RNA 測定も保険適用となった事から、治療後の RNA と GPT の関係が明らかになってきた。治療が始まった頃はウイルス排除が肝炎の改善に必須との認識であった。これは B 型肝炎の治療で強ミノ C などにより GPT の長期正常化が続いても肝生検をしてみると肝硬変に進展していた臨床経験を踏

まえた認識である。RNA が陰性化した正常化例の予後の改善は各施設の成績からも明らかである。一方、インターフェロン治療後の少なくとも60%を占めるウイルス感染が持続する症例の転帰がどうか今後の問題となる。インターフェロンの一日2回投与、 $\alpha$ 、 $\beta$ 交代療法、超大量療法など治療方法の検討も行われ、それなりの成績をあげているが実地の臨床現場で現実的な方法ではない。保険の制約もある。現時点で可能な現実的な方法を考える必要がある。

著者らの症例で示したようにGPT正常が続く例では肝炎の活動性が明らかに低下沈静化し線維化の改善も認める症例がみられる。さらに、強ミノC等の従来薬の投与によっても同じ結果が認められた。これは、これまでの認識とは異なる事実でありインターフェロン後長期経過を経た多数の症例で組織学的に確認する必要がある。予後について、最近の報告の中にRNA陰性のcomplete responderとRNA陽性のchemical responderとで肝細胞癌の積年発癌率に差がなくno responderに比べ優位に低いとの成績が示されている<sup>1)</sup>。また、GPTを80以下に抑えた肝細胞癌症例は手術後の再発が優位に少なく、再発の時期も遅いとの成績も報告されている<sup>2)</sup>。いずれもGPTを正常値ないしは正常に近くすることの意義を示す成績と考えられる。将来、新しいC型肝炎治療薬が、エイズ治療薬や新たな研究の中から生まれることは間違いないが、今治療中の患者はその恩恵に浴す事はない。現実に可能な治療は現在ある薬剤を使ってGPTをできるだけ正常に近づけ、肝炎の沈静化を計り持続させ肝細胞癌の発症を抑える事と考える。同じ考えのもとに治療を行っている施設もある<sup>3)</sup>。多数の施設で、GPTと肝組織の相関と長期のGPT正常化による組織の改善を、多くの症例で検討することが望まれる。

おわりに

C型慢性肝炎のインターフェロン治療は、世界でも初めての大規模のウイルス性疾患治療であり、その効果の全容はこれから評価されていく事柄である。将来、HCVの生物としての理解と共に治療効果とメカニズムなど理解が深まっていくだろうし、最終的には伝染病の一型としてワクチンなどの予防医学によって処理される事と思われる。しかし、現に200万人の感染者が存在し多くは慢性肝炎患者として肝硬変、肝癌への不安を持ちつつ生活している。実地医療の現場に在るものとしては現実にある方法で最善を目指すしかない。その一方法が従来から使われている薬剤を工夫してGPT正常化に努める事である。

文 献

- 1) Akinori Kasahara, Norio Hayashi, Kiyosi, Motizuki, et al: Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. HEPATOLOGY 27:1394-1402, 1998
- 2) 多羅尾和夫, 清水昭男, 武宮昇治: 肝癌多中心発生に及ぼす肝持続炎症壊死と肝細胞増殖能の影響; C型肝炎肝切除後再発を中心に. 第33回日本肝癌研究会抄録集シンポジウム, 1997
- 3) 多羅尾和夫, 大川伸一: 高癌化状態から低癌化状態へを目指したC型肝炎肝硬変症及びC型肝炎に対する多剤併用療法を含めた抗炎症療法. 第2回日本肝臓学会大会ワークショップ1, W-1-7, 1998

## Development of Type-C Chronic Hepatitis after Interferon Treatment : with Emphasis on Recurrence and Non-normalized Cases

Junichi NAGATA, Kooichi SATOO, Keiko MIYA, Satoshi KIMURA, Toshie ICHIHARA

Division of Internal Medicine, Komatsushima Red Cross Hospital

7 years have passed since starting of the interferon-therapy for C-type chronic hepatitis. The relationship of GPT and HCV-RNA has been recognized. In relapsed and non-normalized cases who are RNA-positive, the elevation of GPT was easily down to almost normal range after the IFN-therapy and their histological findings had marked

improvement in any cases. New drug or new combination therapy for C-CH are not soon established. Best treatment for relapsed and nonnormalized cases is combination-therapy of ordinary drugs. And now, we should try normalization of GPT for histological improvement of hepatitis and prevention of HCC.

Key words : Type C chronic hepatitis, biochemical responder, GPT

Komatushima Red Cross Hospital Medical Journal 4 : 106-111, 1999

---