

Genotype からみた C 型慢性肝炎に対する インターフェロンの治療効果

山本晋一郎, 井手口清治, 大元 謙治, 三井 康裕, 島原 将精,
井口 泰孝, 大海 庸世, 日野 一成, 高取 敬子, 平野 寛

C 型肝炎ウイルスの genotype とインターフェロン (IFN) 治療効果との関連を検討するため 60 例の C 型慢性肝炎に IFN 投与を行い, その治療効果のみた. HCV genotype は RT-PCR 法により HCV ウイルスの core 領域の塩基配列の違いから I-IV 型に分類する方法を用いた. HCV-RNA の定量は nested PCR 法により測定した. II 型の著効は 43 例中 8 例 (18.6%) であったのに対し, III 型では 11 例中 8 例 (72.7%) であった. IV 型は 4 例中 1 例 (25%) に著効を認めた. HCV-RNA は $10^{3.5} \sim 10^7$ copy/ml と各型にわたり, その分布には一定の傾向を示していなかった. IFN 治療効果は HCV-RNA 量の低いものに多くみられる傾向はあったが, III 型では HCV-RNA 量の多いものでも有効であった. HCV-RNA 量が高値を示す II 型で IFN 投与中 GPT の改善を認めず投与終了後 GPT は低下し, HCV-RNA の陰性化を認める例があり, IFN 治療効果の予測が困難な例のあることが注目される.

(平成 5 年 11 月 13 日採用)

Therapeutic Effects of Interferon in Type C Chronic Hepatitis : Relationship to Genotypes of Hepatitis C Virus

Shinichiro Yamamoto, Seiji Ideguchi, Kenji Ohmoto, Yasuhiro Mitsui,
Masakiyo Shimabara, Yasutaka Iguchi, Tsuneyo Ohumi,
Kazunari Hino, Keiko Takatori and Yutaka Hirano

To investigate the relationship between the genotypes of hepatitis C virus and the response to interferon (IFN) therapy, 60 patients with type C chronic hepatitis treated with IFN were examined for its efficacy. HCV genotypes were determined by RT-PCR methods based on variation in the nucleotide sequence within the putative core (C) region of the hepatitis C virus. HCV-RNA were measured quantitatively by the nested PCR method. The complete response rates of type II and type III were 8/43 (18.6%) and 8/11 (72.7%), respectively. Among four patients with type IV, only one responder was noted. HCV-RNA concentrations ranged from $10^{3.5} \sim 10^7$ copy/ml, the distribution of which was uniform in every genotype. Although good responses to IFN therapy were generally noted in lower concentrations of HCV-

RNA in every genotype, the amount of HCV-RNA and the response to IFN had no connection with each other in type III. It is noteworthy that in a few cases of genotype II with high HCV-RNA the serum GPT level remained elevated during IFN therapy, but after IFN therapy GPT gradually decreased with diminishment of HCV-RNA. (Accepted on November 13, 1993) *Kawasaki Igakkaishi* 20 (1): 1-5, 1994

Key Words ① Type C chronic hepatitis ② HCV genotype
③ IFN therapy ④ HCV RNA

はじめに

C型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)治療が1992年4月から保険診療に組みこまれて以来、急速に普及してきた。しかしながら有効率が30%程度にとどまること、また副作用が多彩であることから適応症例の選択が見直されている。HCV-RNAの量やサブタイプによりIFNの治療効果に大きな差があることが近年明らかとなった。今回われわれはHCVサブタイプおよびHCV-RNAの定量を60例のIFN投与例について行い、IFNの治療効果について対比検討したので報告する。

対象と方法

1992年4月から1993年4月までの一年間にIFN治療を行ったC型慢性肝炎60例を対象とした(Table 1)。男性51例、女性9例で平均年齢

Table 1. Patients and method of IFN therapy

対象	C型慢性活動性肝炎 60例	
	男性 51例	女性 9例
	年齢 21-68歳 (平均50.7歳)	
IFN投与方法		
	IFN α -2b	総量 456 MU
	A. 10 MU 連日	2週
	6 MU 週3回	12週
	6 MU 週2回	10週
	B. 10 MU 連日	1週
	6 MU 週3回	22週
検索項目	HCV genotype RT-PCR法	
	HCV-RNA定量 nested PCR法	
効果判定	難治性の肝炎治療分科会基準による	
	終了6カ月後にHCV-RNA(-)も含む	

50.7歳である。使用したIFNはIFN- α -2bで投与方法は2通りに分けて行ったが総投与量はいずれも456 MUであった。HCV genotypeはRT-PCR法でまたHCV-RNAの定量はnested PCR法により測定した。治療効果の判定は「難治性の肝炎」調査研究班の基準により「著効」、「有効」、「悪化」、「不変」の4段階に分けて評価した。「著効」例には投与終了6カ月目でGPTが正常でHCV-RNAが陰性のもも含めた。

結 果

1. HCV genotype と HCV-RNA 量

HCVサブタイプはI型0例、II型43例(71.7%)、III型11例(18.3%)、IV型4例(6.7%)、IFN投与後に測定したため、HCV-RNA量が低下したため型分類が不能であったもの2例(3.3%)であった。またHCV-RNA量はIFN投与後測定した3例を除き $10^{3.5} \sim 10^{7.0}$ copy/mlとウィルス量は幅広い変動がみられた。 10^5 copy/ml以上のものは60例中44例(73.3%)を占めていた。

Table 2. Genotypic subtyping of patients and their response to IFN therapy

	著効	有効	不変	悪化	計
II型	8 (18.6%)	7 (16.3%)	25 (58.1%)	3 (7.0%)	43
III型	8 (72.7%)	1 (9.1%)	1 (9.1%)	1 (9.1%)	11
IV型	1 (25.0%)	1 (25.0%)	2 (50.0%)		4
不明	2 (100.0%)				2

2. IFN 治療効果

「著効」は19例 (31.7%)，「有効」は9例 (15.0%)，「不変」28例 (46.6%)，「悪化」4例 (6.6%) であった。HCV-RNA 量を検討した結果「著効」例および「不変」例いずれも 10^5 copy/ml 以上のものがあり両者の間に HCV-RNA 量の差はみられなかった。genotype 別の有効率について Table 2 に示す。II型43例中「著効」は8例 (18.6%) に対し、III型では11例中8例 (72.7%) と両者の有効性には明らかな違いが認められた。IV型では対象例が少ないが4例中1例 (25%) に「著効」を示した。Figure 1 は有効例と無効例の各々の genotype における HCV-RNA 量を示したものである。II型では、有効例は 10^5 copy/ml 以下の HCV-RNA 量のものに

多いが、 10^6 copy/ml のものも4例に著効を示したものが認められた。一方、III型は HCV-RNA 量の多寡にかかわらず著効を示すものが多かった。

3. 症例

IFN 投与により「著効」と判定した2例を呈示する。

症例1 61歳 男性 (Fig. 2) genotype III型

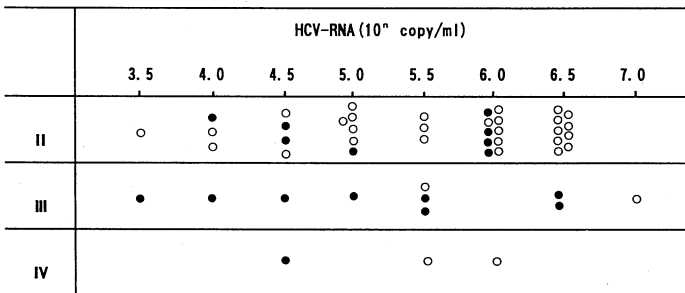
1985年、熱射病のため血漿の輸血を受け肝機能異常が出現した。1992年9月に入院。肝生検で CAH 2 A と診断され IFN 投与を開始した。GPT は投与1カ月余りで正常化し、終始 GPT の変動を認めなかった。投与終了後も GPT の正常値は持続し HCV-RNA も6カ月後も陰性化が持続していた。

症例2 55歳 男性 (Fig. 3) genotype II型

20歳の頃、肺結核で手術を受けこの時輸血を受けた。1977年以来肝機能異常が持続していた。1992年7月に入院。肝生検にて CAH 2 B と診断され、IFN 治療を開始した。Figure 3 に示すように GPT は IFN 投与中も変動がみられ、投与終了後 GPT は改善を示した。HCV-RNA は、投与終了後、3カ月後、6カ月後いずれも陰性化を認め8月以降肝機能の正常化が持続している。

考 察

C型肝炎のIFN治療効果はHCVのサブタイプにより異なることが報告されてきた^{1)~3)}。今回のわれわれの成績でも genotype II型における著効率は18.6%に対しIII型では72.7%と明らかに差が認



● 有効 (著効のみ)
○ 無効 (不変+悪化)

Fig. 1. HCV-RNA concentrations in each subtypes. In type III complete responders are noted in all HCV-RNA concentrations, while in type II and IV responders are noted in low concentrations of HCV-RNA.

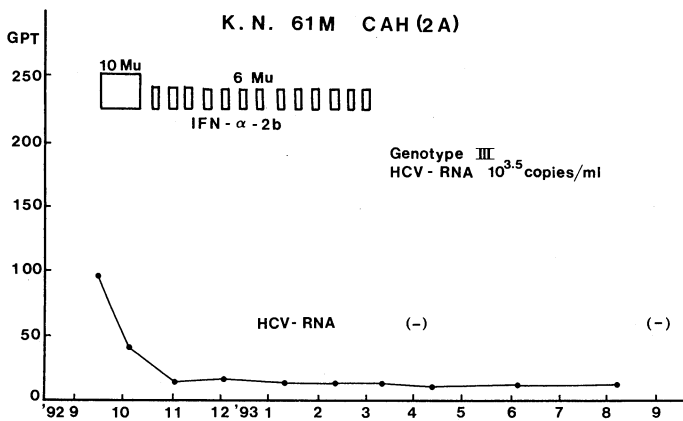


Fig. 2. A case with excellent response in type III hepatitis

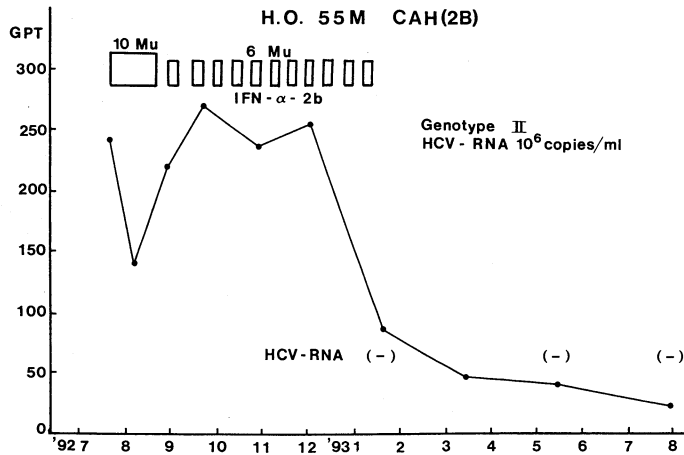


Fig. 3. A case of good response by IFN therapy in type II hepatitis with high concentrations of HCV-RNA.

Table 3. Reported results of IFN therapy in each genotypes.

施設	対象	II	III	IV
1. 大垣市民	256	25.4	51.9	37.5
2. 佐賀医大	242	18.3	60.0	25.0
3. 久大	48	33.3	69.2	0
4. 阪大一内	135	24.0	75.0	67.0
5. 福岡大	147	26.0	79.0	50.0
6. 聖マ大	95	13.0	73.0	50.0
7. 千大一内	215	30.0	40.0	86.0
8. 日大三内	60	27.2	40.0	40.0
9. 帝京大	150	46.7	80.0	90.9
10. 川崎医大	60	18.6	72.7	25.0
平均		26.2	64.1	44.8(%)

Table 4. Reported results of IFN therapy by serotype grouping. Group I corresponds to genotype I and II and group II is compatible with genotype III and IV.

施設	対象	I	II
1. 長崎中央	351	27.0	43.0
2. 三浦	52	15.5	88.8
3. 岡大一内	99	29.9	61.5
4. 大野	62	16.7	62.5
5. 久大一内	29	12.5	50.0
平均		20.3	61.1(%)

(第28回西部会抄録)

められた。Table 3は1993年11月の第28回肝臓学会西部会、および東部会で発表された抄録から施設別の成績をまとめたものである。II型に関しては18.3%から46.7%の有効率と多少の違いはあるが、平均26.2%であった。III型につい

ても40%から80%と変動はあるが、平均64.1%であった。ただIV型の著効率は0%から90.9%と施設による差が大きく、一定の成績はえられていない。もともとIV型の症例は少ないことから著効率に大きな差がみられたものと思われる。われわれの成績からはIV型はIII型とII型の著効率の中間にあるとの印象であるが、なお多数例についての検討が必要であると考えられる。さらに最近ではC型肝炎ウイルスのNS4抗体によるグループ分類が小原⁴⁾により開発され serotype として知られている。グループIは genotype I型とII型に相当しグループIIは genotype III型とIV型に相当する。Table 4は serotype 別にみた IFN 治療効果の成績を示したものであるが、グループIは20.3%、グループIIは61.1%の著効率を示しており、各々 genotype のII型とIII型

の成績(Table 3)にほぼ一致している。グループIに相当する genotype のうちI型はわが国ではほとんど認められないことから serotype I群は genotype II型とほぼ同じと考えてよい。一方 serotype II群は genotype III型とIV型を含む。 genotype IV型はIII型に比して頻度は少ないとはいえ6~7%の頻度でみられる。したがって従来 genotype III型は IFN 著効例が多い点では各施設の成績は一致しているが、IV型に関して IFN の有効性に各施設の成績に大きなバラツキがあるため serotype II群が genotype III型のように単純に有効性が高いとは決めつけることができない。 serotype に関しては EIA キットが開発されコストや操作の簡便性から genotype にとって代わり一般に広く使われると

思われる。この場合上記の理由により serotype の I 群については genotype とほぼ一致するが、II 群については genotype III 型のみでないため IFN 効果の予測を行うことはやや困難であると思われる。荒瀬ら⁵⁾は IFN の著効の条件としてサブタイプ、HCV-RNA 量、肝組織が重要であることを指摘している。今後の IFN 治療の予測を行う場合 serotype の EIA 法が日常診療に導入され比較的簡便に IFN 有効性を判定することがルチン化されるものと思われる。最近さらに岡本⁶⁾により E2/NSI 領域の N 末端側にある超可変領域 (hypervariable region : HVR) の塩基配列の変異の少ないものは IFN 有効性が高いとの報告がなされている。genotype II 型で著効を示すもの、あるいは III 型で無効例などについては HVR の変異の有無が関係している可

能性も指摘されており、IFN の有効性の予測は必ずしも容易でない状況といえる。

結 論

C 型慢性肝炎 60 例に IFN 治療を行い、次の結果を得た。

- (1) 「著効」は 31.7% であった。
- (2) genotype 別の有効率は II 型で 18.6% の著効率に対し III 型では 72.7% と高率であった。
- (3) HCV-RNA 量は 10^5 copy/ml 以下に有効例が多いが RNA 量と治療効果には一定の相関はみられなかった。

本論文の要旨は第 28 回日本肝臓学会西部会 (平成 5 年 11 月、佐賀) にて発表した。

文 献

- 1) Okamoto H, Sugiyama Y, Okada S, Kurai K, Akahane Y, Sugai Y, Tanaka T, Kato K, Tsuda F, Miyazaki Y, Mayumi M : Typing hepatitis C virus by polymerase chain reaction with type-specific primers : application to clinical surveys and tracing infectious sources. *J Gen Virol* 73 : 673-679, 1992
- 2) Takada N, Takase S, Enomoto N, Takada A, Date T : Clinical backgrounds of the patients having different types of hepatitis C virus genomes. *J Hepatol* 14 : 35-40, 1992
- 3) Yoshioka K, Kakumu S, Wakita T, Ishikawa T, Itoh Y, Takayanagi M, Higashi Y, Shibata M, Morishima T : Detection of hepatitis C virus by polymerase chain reaction and response to interferon- α therapy : relationship to genotypes of hepatitis C virus. *Hepatology* 16 : 293-299, 1992
- 4) 小原道法 : C 型肝炎ウイルスのグループ分類とその生物学的意義. *日本臨床* 51 : 338-343, 1993
- 5) 荒瀬康司, 茶山一彰, 坪田昭人, 鯉田 勲, 斉藤 聡, 池田健次, 熊田博光, 松本豊海, 酒井洋子, 小林万利子 : HCV-RNA 陽性の慢性肝炎に対するインターフェロン投与の有効性に関する検討. *肝臓* 34 : 1-7, 1993
- 6) 岡本宏明 : C 型肝炎ウイルスゲノムの多様性とその臨床的意義. *肝臓* 83 : 574-577, 1993