

&lt;原 著&gt;

## 第二世代 HCV 抗体陽性肝機能正常者のウイルス学的、 臨床病理学的検討

坂本 真一 岡上 武 伊藤 義人 高見 史朗  
安居幸一郎 香川 恵造 加嶋 敬\*

**要 旨：**第二世代 HCV 抗体 (Ortho 社 ELISA 法) 陽性の肝機能正常者41名に対し、ウイルス学的、臨床病理学的検討を行い、HCV healthy carrier の存在の有無を含めてその実態を明らかにした。41名中、血中 HCV RNA が陽性であったのは26例 (63.4%) で、このうち25例は組織学的に慢性肝炎で、活動性の症例が5例あった。aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) がともに正常であっても、AST/ALT 比が1以下である症例では、その94.1%が血中 HCV RNA が陽性で、88.2%が組織学的に慢性肝炎であったことより、HCV 抗体陽性者において、AST/ALT 比は HCV 血症および肝病変の有無を予測するのに有用と思われた。血中 HCV RNA 量および HCV genotype の分布は、肝機能異常を有する C 型慢性肝炎例と有意な差はなかった。また血中 HCV RNA 陽性例のうち、肝組織所見が non specific change で19か月以上肝機能正常であった症例が1例存在し、いわゆる HCV healthy carrier と思われた。

**索引用語：** 無症候性 HCV キャリア HCV 健康保因者 第二世代 HCV 抗体  
HCV RNA 量 HCV genotype

### 緒 言

1988年、米国 Chiron 社により C 型肝炎ウイルス (HCV) のマーカーとして C100-3抗体が開発され<sup>1)</sup>、その後、より高感度の HCV core 領域、NS-3および NS-4の抗原を用いた第二世代 HCV 抗体が開発された<sup>2)</sup>。第二世代 HCV 抗体の使用が普及するにつれて、HCV 抗体陽性で肝機能が正常である者が多く発見されるようになった。しかし、第二世代 HCV 抗体が陽性であっても必ずしも血中に HCV が存在するとは限らず、一部には HCV の既感染者も含まれており、その実態を解明することは臨床上有用である。今回、我々は第二世代 HCV 抗体陽性肝機能正常者にウイルス学的、臨床病理学的検討を行い、その実態を明らかにした。

### 対象および方法

健康診断、献血、あるいは他科入院中に各種 HCV 抗体陽性を指摘され当科外来を受診した症例のうち、初

診時に Ortho 社の第二世代 HCV 抗体 (enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA 法) が陽性で、血清 aspartate aminotransferase (AST)、および alanine aminotransferase (ALT) ともに正常 ( $\leq 30$  IU/l) で、informed consent のもとに肝生検を施行した41名 (肝機能正常群: 男性15例、女性26例、平均年齢44.5歳) を対象とし、以下の検討を行った。なお対象者は全員肝生検施行前1年以内に肝機能異常は指摘されていない。

#### (1) 血中 HCV RNA の検出

既報<sup>3)</sup>の方法にて血清150 $\mu$ l より RNA を抽出後、5' non-coding region の primer を用いた nested reverse transcription-polymerase chain reaction 法 (nested RT-PCR 法)<sup>4)</sup>で血中 HCV RNA を検出した。primer として、A: 5'-ACTCGCAAGCACCCCTATGAG-3' (276~295)、S1: 5'-CGACACTCCACCATAGA-

Shinichi SAKAMOTO, Takeshi OKANOUE, Yoshito ITOH, Shiro TAKAMI, Koichiro YASUI, Keizo KAGAWA and Kei KASHIMA\*

\*京都府立医科大学第3内科

<受付日1994年3月14日>

TCA-3' (3~22), S2 : 5'-GAGCCATAGTGGTCTG-CGCA-3' (118~137) を合成し, A を用いて cDNA を増幅後, first PCR では A と S1, second PCR では A と S2 をそれぞれ primer に使用した。

(2) 血中 HCV RNA 量および HCV genotype の同定

HCV RNA が陽性であった症例に対し, competitive RT-PCR 法<sup>5)</sup>により血清50 $\mu$ l 中の HCV RNA の copy 数を測定した。competitive RNA として, nucleotide No. 3 から No. 295 の HCV cDNA より 31 base pair を delete させた RNA を作製し使用した。なお HCV RNA 量の検出限界は 10<sup>2</sup>copies/50 $\mu$ l serum から 10<sup>7</sup>copies/50 $\mu$ l serum であった。また, Okamoto らの方法<sup>6)</sup>に準じ, HCV core 領域の type-specific primer を用いた PCR 法にて HCV genotype を決定した。

(3) 肝組織所見

初診時より 2 カ月以内に肝生検を施行し, 組織学的検討を行った。

また, 肝機能異常を有する C 型慢性肝炎患者 133 例 (肝機能異常群 : 男性 99 例, 女性 34 例, 平均年齢 49.5 歳) についても同様に血中 HCV RNA 量, HCV genotype, 肝組織所見を検討し, 肝機能正常群と比較した。

なお, 両群間の有意差検定は, HCV RNA 量には Wilcoxon's rank-sum test, HCV genotype の分布には  $\chi^2$  検定を用いて行った。

成 績

(1) HCV 血症と肝組織所見

41 例のうち当科初診時に RT-PCR 法にて血中 HCV RNA 陽性と判定されたもの (Table 1A) は 26 例 (63.4%) であり, HCV RNA 陰性例 (Table 1B) は 15 例であった。HCV RNA 陽性群, 陰性群の平均年

Table 1A Clinical, virological and histological data of the 2nd anti-HCV positive asymptomatic individuals with HCV RNA in sera.

No.	Case	Sex	Age	AST/ALT	2nd HCV	HCV RNA	Genotype	CRT-PCR	Histology	Past history
1	K. Y.	M	41	23/27	+	+	II	10 <sup>7</sup>	NSC	Hepatitis
2	K. K.	M	24	21/26	+	+	III	10 <sup>4.5</sup>	CPH	
3	N. F.	F	24	16/12	+	+	IV	10 <sup>5.5</sup>	CPH	
4	Y. Y.	F	24	13/11	+	+	II	10 <sup>4.5</sup>	CPH	
5	M. O.	F	25	19/13	+	+	IV	10 <sup>4.5</sup>	CPH	B.T.
6	R. O.	F	30	22/23	+	+	IV	10 <sup>5</sup>	CPH	
7	M. Y.	F	31	19/20	+	+	II	10 <sup>5</sup>	CPH	
8	K. Y.	M	32	20/21	+	+	II	10 <sup>2</sup>	CPH	
9	M. T.	F	35	18/19	+	+	II	10 <sup>4.5</sup>	CPH	B.T.
10	K. N.	F	36	27/27	+	+	III	10 <sup>5.5</sup>	CPH	B.T.
11	S. K.	M	37	24/11	+	+	IV	10 <sup>5</sup>	CPH	
12	S. M.	F	39	19/18	+	+	II	10 <sup>3</sup>	CPH	
13	Y. I.	F	46	13/14	+	+	II	10 <sup>6</sup>	CPH	
14	S. T.	F	47	23/25	+	+	II	10 <sup>6.5</sup>	CPH	
15	K. T.	F	50	22/30	+	+	I + II	10 <sup>4.5</sup>	CPH	
16	T. N.	M	55	22/25	+	+	II	10 <sup>6</sup>	CPH	
17	K. U.	M	58	25/29	+	+	II	10 <sup>6.5</sup>	CPH	
18	N. U.	F	58	18/14	+	+	II + III	10 <sup>6</sup>	CPH	
19	S. W.	F	59	19/15	+	+	III	10 <sup>6</sup>	CPH	
20	Y. N.	M	62	29/30	+	+	II	10 <sup>4.5</sup>	CPH	B.T.
21	F. S.	F	69	23/15	+	+	II	10 <sup>6.5</sup>	CPH	
22	E. M.	F	43	18/22	+	+	II	10 <sup>3</sup>	CAH	Tattoo
23	M. H.	M	43	23/25	+	+	II	10 <sup>3</sup>	CAH	Hepatitis
24	C. H.	F	45	16/11	+	+	III	10 <sup>5.5</sup>	CAH	
25	Y. K.	M	59	27/30	+	+	II	10 <sup>4.5</sup>	CAH	Hepatitis
26	Y. M.	M	67	27/11	+	+	II	10 <sup>3.5</sup>	CAH	

CRT-PCR : comtettive RT-PCR NSC : non specific change CPH : chronic persistent hepatitis  
CAH : chronic active hepatitis B.T. : blood transfusion

**Table 1B** Clinical, virological and histological data of the 2nd anti-HCV positive asymptomatic individuals with HCV RNA in sera.

No.	Case	Sex	Age	AST/ALT	2nd HCV	HCV RNA	Histology	Past history
1	K. M.	M	36	21/20	+	-	normal	Hepatitis
2	M. T.	F	19	15/10	+	-	NSC	
3	Y. H.	F	25	16/10	+	-	NSC	Hepatitis
4	N. N.	M	25	14/9	+	-	NSC	Hepatitis
5	N. N.	F	26	12/6	+	-	NSC	
6	Y. F.	F	29	13/5	+	-	NSC	
7	M. T.	F	33	11/7	+	-	NSC	
8	N. I.	F	38	18/15	+	-	NSC	
9	A. K.	F	51	18/11	+	-	NSC	B.T.
10	K. I.	M	60	20/25	+	-	NSC	Hepatitis
11	S. K.	M	68	26/17	+	-	NSC	
12	K. Y.	F	44	14/13	+	-	CPH	Hepatitis
13	Y. W.	F	44	11/7	+	-	CPH	
14	M. F.	F	57	23/14	+	-	CPH	Hepatitis
15	S. Y.	M	59	14/13	+	-	CPH	

NSC: non specific change CPH: chronic persistent hepatitis  
B.T.: blood transfusion

**Table 2** Liver histology and serum HCV RNA in asymptomatic individuals (AST, ALT  $\leq$  30IU/l) with anti-HCV showing AST > ALT or AST  $\leq$  ALT.

liver histology	positive HCV RNA		negative HCV RNA		
	AST > ALT	AST $\leq$ ALT	AST > ALT	AST $\leq$ ALT	
normal	0	0	1	0	1
NSC	0	1	9	1	11
CPH	8	12	4	0	24
CAH	2	3	0	0	5
	10	16	14	1	41

年齢はそれぞれ43.8 $\pm$ 13.8歳, および40.9 $\pm$ 15.2歳で有意差はないものの, HCV RNA 陽性群でやや高齢の傾向にあった. 肝組織所見は正常1例(2.4%), 非特異的変化(NSC)11例(26.8%), 慢性持続性肝炎(CPH)24例(58.5%), 慢性活動性肝炎(CAH)5例(12.2%)であった. 肝組織所見別の平均年齢は, NSC 37.7 $\pm$ 15.8歳, CPH 43.5 $\pm$ 13.9歳, CAH 51.4 $\pm$ 11.0歳で, 組織学的進展にともない年齢は上昇し, CAH 群ではNSC 群に比べ有意に(p<0.05)高齢であった. Table 2に示すように血中のHCV RNAが陽性であった26例のうち, 25例(96.1%)は慢性肝炎の組織所見を示し, うち5例(19.2%)はCAHの所見を呈した. 慢性肝炎の組織像を示さなかった者はわずか1例(3.8%)であった. 一方, 血中HCV RNA陰性と判定された15

**Table 3** Amounts of serum HCV RNA in asymptomatic and symptomatic HCV carriers. (mean  $\pm$  SD of copy numbers/50 $\mu$ l serum)

ALT $\leq$ 30IU/dl			ALT > 30IU/dl	
NSC	CPH	CAH	CPH	CAH
10 <sup>7</sup> (1)	10 <sup>5.3</sup> $\pm$ 1.2 (20)	10 <sup>3.9</sup> $\pm$ 1.1 (5)	10 <sup>3.9</sup> $\pm$ 1.9 (16)	10 <sup>4.9</sup> $\pm$ 1.3 (117)
10 <sup>4.9</sup> $\pm$ 1.3(26)			10 <sup>4.8</sup> $\pm$ 1.4(133)	

( ) shows the number of cases.

例のうち, 11例(73.3%)は正常あるいはNSCの組織像であり, 残りの4例はCPHであった.

#### (2) 血中HCV RNA量と肝組織所見 (Table 3)

RT-PCR法にて血中HCV RNA陽性であった26例のHCV RNA量は, 10<sup>2</sup>copies/50 $\mu$ l serumから10<sup>7</sup>copies/50 $\mu$ l serumまで広範囲に分布し(Table 1A), 平均HCV RNA量は10<sup>4.9</sup> $\pm$ 1.3copies/50 $\mu$ l serumであった. 肝機能異常群133例の平均HCV RNA量は, 10<sup>4.8</sup> $\pm$ 1.4copies/50 $\mu$ l serumであり, 両群のHCV RNA量に有意差はなかった. 肝組織所見とHCV RNA量の関係では, CPH, CAH症例の平均HCV RNA量はそれぞれ肝機能正常群で10<sup>5.3</sup> $\pm$ 1.2copies/50 $\mu$ l serum, 10<sup>3.9</sup> $\pm$ 1.1copies/ $\mu$ l serum, 肝機能異常群で10<sup>3.9</sup> $\pm$ 1.9copies/50 $\mu$ l serum, 10<sup>4.9</sup> $\pm$ 1.3copies/ $\mu$ l serumであり, 肝機能正常群では肝機能異常群とは異なりCPH群の方がCAH群に比べ血中HCV RNA量は有意に(p<

**Table 4** Genotype of HCV in asymptomatic and symptomatic HCV carriers.

	genotype	NSC	CPH	CAH	No. of cases
asymptomatic HCV carriers	II	1	11	4	16/26 (61.5%)
	III	0	3	1	4/26 (15.4%)
	IV	0	4	0	4/26 (15.4%)
	mixed	0	2	0	2/26 (7.7%)
symptomatic HCV carriers	I	0	0	2	2/133 (1.5%)
	II	0	9	89	98/133 (73.5%)
	III	0	5	15	20/133 (15.0%)
	IV	0	2	6	8/133 (6.0%)
	mixed	0	0	4	4/133 (3.0%)
	unclassified	0	0	1	1/133 (0.8%)

0.05)多かった。CPH 症例では肝機能正常群の方が肝機能異常群よりも HCV RNA 量は多い傾向にあったが、CAH 症例では逆に肝機能正常群で有意に ( $p < 0.05$ ) HCV RNA 量は少なかった。

### (3) HCV genotype と肝組織所見 (Table 4)

肝機能正常群41例のうち、血中 HCV RNA 陽性であった26例の HCV genotype の分布は、II 型16例 (61.5%)、III 型4例 (15.4%)、IV 型4例 (15.4%) で I + II 型および II + III 型の重感染例がそれぞれ1例 (3.8%) ずつであった。一方、肝機能異常を有する C 型慢性肝炎133例の検討では、I 型2例 (1.5%)、II 型98例 (73.5%)、III 型20例 (15.0%)、IV 型8例 (6.0%)、混合型4例 (3.0%)、分類不能1例 (0.8%) で、混合型の4例は I + II 型1例、II + III 型2例、III + IV 型1例であった。肝機能正常群と肝機能異常群とで HCV genotype の分布に有意差はなかった。症例数は少ないものの、肝組織所見の進展度と HCV genotype の分布に一定の傾向を認めなかった。

### (4) AST, ALT 値と HCV RNA および肝組織所見

血清 ALT の平均値は、HCV RNA 陽性例では  $20.2 \pm 6.8$  IU/l であり、HCV RNA 陰性例の  $12.1 \pm 5.5$  IU/l に比し有意に ( $p < 0.01$ ) 高かった。肝組織所見別では NSC 群、CPH 群、CAH 群の平均 ALT 値はそれぞれ、 $12.9 \pm 7.4$  IU/l、 $18.5 \pm 6.9$  IU/l、 $19.8 \pm 8.5$  IU/l で、CPH 群では NSC 群に比し有意に ( $p < 0.05$ )、また、CAH 群では有意差はないものの CPH 群より高く、組織学的進展に伴い ALT 値は上昇する傾向にあった。ALT が  $20$  IU/l を越える16例のうち13例 (81.3%) が慢性肝炎の組織所見を呈した。

AST/ALT 比でみると (Table 2)、AST/ALT  $> 1$  の症例24例のうち10例 (41.7%) が血中 HCV RNA 陽

性であったのに対し、AST/ALT  $\leq 1$  の症例17例では16例 (94.1%) が HCV RNA 陽性であった。そして AST/ALT  $\leq 1$  の症例は肝組織所見でも17例中15例 (88.2%) が慢性肝炎の組織所見を示し、高頻度に HCV 血症あるいは肝病変が存在していた。また、血中 HCV RNA 陽性例のうち (Table 1A)、症例1は、血中 HCV RNA が陽性であっても肝組織所見は NSC で、かつ19カ月の経過観察中、肝機能は持続して正常であり、HCV healthy carrier と考えられた。

### (5) 既往歴と HCV RNA および肝組織所見

輸血歴、肝炎既往歴、刺青歴の明らかな症例がそれぞれ5例、8例、2例あったが (Table 1A, B)、これら15例のうち9例 (60.0%) が慢性肝炎の組織所見を示し、8例 (53.3%) に血中 HCV RNA が陽性であった。

## 考 案

第二世代 HCV 抗体が献血あるいは健康診断時に測定されるようになり、HCV 抗体陽性の肝機能正常者が散見されるようになった。1992年より日赤血液センターでの献血血液のスクリーニングが C100-3抗体から第二世代 HCV 抗体に切り換えられたが、第二世代 HCV 抗体陽性者は献血者の約1.4%<sup>7)</sup>で、その約6割が肝機能が正常であると言われている<sup>8)</sup>。しかし、こうした症例のウイルス学的、臨床病理学的検討は不十分で、その実態はまだ明らかでない点が多い。今回、我々はその実態を明らかにするために、第二世代 HCV 抗体陽性肝機能正常者の HCV RNA 量、HCV genotype の分布および肝機能所見を検討し、これらが一般の肝機能異常を有する HCV 抗体陽性者との間に差異を認めるかどうか、また HCV 血症があり肝機能検査および肝組織所見が正常のいわゆる HCV healthy carrier が存在するのかどうかについて検討した。

当科外来受診時、第二世代 HCV 抗体 (Ortho 社 ELISA 法) 陽性で肝機能が正常であった41例のうち、RT-PCR 法にて血中 HCV RNA が陽性であったのは26例 (63.4%) であった。この26例のうち25例 (96.1%) は慢性肝炎の組織像を呈し、そのうち5例 (19.2%) は活動性の組織所見であった。血中 HCV RNA 陽性例のほとんどは組織学的に慢性肝炎で、そのうち約1/5に活動型がみられたことより、血中 HCV RNA 陽性例には肝生検を含めた精査と十分な経過観察が必要と考えた。今後こうした症例をより長期にフォローし、その臨床病理学的経過を明らかにする必要がある。

HCV 血症の有無を明らかにすることは診断および

治療を行う上できわめて重要であるが、第二世代 HCV 抗体陽性であってもその全例が HCV 血症を有するわけではなく、今回の検討でも第二世代 HCV 抗体陽性の肝機能正常者の場合、RT-PCR 法にて HCV RNA 陽性と判定されたのは全体の約2/3 (41例中26例)であった。HCV 血症の有無は第二世代 HCV 抗体 RIA の cut off index あるいは PHA 法での抗体価などにより、ある程度の予測が可能で<sup>9,10)</sup>、さらに four antigen recombinant immunoblot assay (RIBAII) を行えばほぼ明らかになる<sup>11)</sup>。今回の検討では、第二世代 HCV 抗体陽性の場合、AST, ALT がともに正常値であっても AST/ALT 比が1以下である症例は、その94.1% (16例中15例)と高頻度に HCV 血症が存在した。このことより、飲酒歴、脂肪肝の存在の有無に留意すれば、肝機能正常の HCV 抗体陽性者では AST/ALT 比も HCV 血症が存在するかどうかの予測に有用であると考えられた。

Hagiwara ら<sup>12)</sup>は、無症候性 HCV キャリア (ASC) の血中 HCV RNA 量は、肝機能異常を有する C 型慢性肝炎患者よりも有意に少ないと報告しており、Kurosaki ら<sup>13)</sup>は、血中 HCV RNA 量が血清 ALT 値と相関していると述べている。また C 型慢性肝炎患者では CPH に比べ CAH の方が血中 HCV RNA 量が増加しているとの報告も多い<sup>12,14)</sup>。しかし、今回の検討では、ASC の血中 HCV RNA 量は平均  $10^{4.9 \pm 1.3}$  copies/50 $\mu$ l serum で、肝機能異常を有する HCV 抗体陽性者の平均 HCV RNA 量 ( $10^{4.8 \pm 1.4}$  copies/50 $\mu$ l serum) と有意差は認めず、逆に、ASC の中には肝組織所見が NSC で血中 HCV RNA 量が  $10^7$  copies/50 $\mu$ l serum とかなり多い症例も存在していた。また、症候性の C 型慢性肝炎患者の場合と異なり、肝機能正常の HCV 抗体陽性者では CAH に比べ CPH の症例で HCV RNA 量が有意に ( $p < 0.05$ ) 多かった。Lau ら<sup>15)</sup>は、血中 HCV RNA 量は小葉内の炎症とともに門脈域のリンパ濾胞の出現と相関することより、C 型慢性肝炎における肝障害は HCV の直接の肝細胞障害作用と免疫反応を介した機序の両方が関与している可能性があるとして述べている。HCV 遺伝子の hypervariable region の変異がインターフェロン治療への反応性を含めた C 型肝炎の病態修飾に関与していることが明らかになっていること<sup>16,17)</sup>、また、リンパ球の HCV core 蛋白への反応性の違いにより C 型肝炎の臨床経過が異なること<sup>18)</sup>を考えあわせると、無症候性 HCV キャリアでは、ウイルス側の因子として体内に存在す

る HCV が肝機能異常の惹起されにくい変異を起こしているか、また、宿主側の因子として無症候性 HCV キャリアと C 型慢性肝炎例との間には HCV に対する免疫反応の違いがみられる可能性などが考えられる。

今回の検討で血中 HCV RNA が陰性であっても肝組織所見が慢性肝炎であった症例が4例みられたが、これらの症例については HCV 以外の原因による可能性も否定はできない。しかし、通常の primer では RT-PCR 法で検出不能な HCV が存在すること、あるいは、ウイルス量が RT-PCR 法の感度限界以下で陰性と判定されている可能性がある。今回検討した41例のうち、血中の HCV RNA が陽性でかつ肝組織所見が NSC であった症例が1例存在し、19カ月間の経過観察で一度も肝機能異常を認めておらず、HCV healthy carrier と診断した。今後この症例が肝機能正常のまま経過するのか、あるいは急性発症するのか、その経過を追う必要がある。

Silini<sup>19)</sup>らは HCV genotype III 型の症例に肝機能正常例が多く、また組織所見の軽微な症例が多いと報告している。しかし、今回の検討では血中 HCV RNA 陽性肝機能正常者26例では、II型61.5%、III型15.4%、IV型15.4%、II型とIII型、III型とIV型の重感染例がそれぞれ3.8%ずつであり、C 型慢性肝炎患者133例の HCV genotype の分布 (II型73.5%、III型15.0%、IV型6.0%)との間に有意差を認めず、肝機能異常の有無は HCV genotype の違いによるものではないと思われた。また症例数は少ないものの、肝機能正常の CPH 例と CAH 例とで HCV genotype の分布はほぼ同様で、肝組織所見と HCV genotype との関係も明らかでなかった。

今回、第二世代 HCV 抗体陽性肝機能正常者の実態を明らかにするため、その臨床病理学的検討を行った。今後こうした症例の長期観察を行い自然経過を調べるとともに、無症候性 HCV キャリアにおける HCV genome の解析やその増殖形態、および宿主の免疫学的な特徴を明らかにすることが重要と考えた。

## 結 語

第二世代 HCV 抗体陽性肝機能正常者41名に対し、ウイルス学的、臨床病理学的検討を行い以下の成績を得た。

1. 第二世代 HCV 抗体陽性肝機能正常者の約2/3が HCV RNA 陽性で、HCV RNA 陽性例の96.1%に慢性肝炎の組織所見を認めた。

2. 第二世代 HCV 抗体陽性肝機能正常者は AST/ALT 比が 1 以下の場合, 9 割以上の症例が血中 HCV RNA 陽性であり, HCV 血症の有無の予測に AST/ALT 比は有用であった。

3. 第二世代 HCV 抗体陽性肝機能正常者の HCV RNA 量, および HCV genotype の分布は, 肝機能異常を有する HCV 抗体陽性者とはほぼ同様であった。

4. 血中 HCV RNA 陽性者のうちで, 肝組織所見がほぼ正常で 19 カ月以上肝機能検査が正常の 1 例が存在し HCV healthy carrier は稀に存在すると思われた。

稿を終えるにあたり, HCV RNA の定量および HCV genotype の決定に協力して頂いた SRL 社に深謝いたします。

なお, 本論文の内容の一部は第 29 回日本肝臓学会総会 (1993 年 7 月, 奈良) にて発表した。

#### 文 献

- 1) Kuo G, Choo QL, Alter HJ, et al: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 244: 362-364, 1989
- 2) Mimms L, Vallari D, Ducharme L, et al: Specificity of anti-HCV ELISA assessed by reactivity to three immunodominant HCV regions. *Lancet* 336: 1590-1591, 1990
- 3) Chomczynski P, Sacchi N, Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal Biochem* 162: 156-159, 1987
- 4) Gason JA, Tedder RS, Briggs M, et al: Detection of hepatitis C viral sequences in blood donations by "nested" polymerase chain reaction and prediction of infectivity. *Lancet* 335: 1419-1422, 1990
- 5) Gunji T, Kato N, Mori S, et al: Correlation between the serum level of hepatitis C virus RNA and disease activities in acute and chronic hepatitis C. *Int J Cancer* 52: 726-730, 1992
- 6) Okamoto H, Sugiyama Y, Okada S, et al: 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
- 7) 吉澤浩司: 供血者のスクリーニングと輸血後 C 型肝炎の発生率の推移. *治療* 75: 125-131, 1993
- 8) Shimoyama R, Sekiguchi S, Suga M, et al: The epidemiology and infection route of asymptomatic HCV carriers detected through blood donations. *Gastroenterol Jpn* 28(Suppl 5): 1-5, 1993
- 9) 矢野右人, 猪口 薫, 八橋 弘: HCV 抗体. *治療* 75: 27-33, 1993
- 10) Watanabe J, Matsumoto C, Fujimura K, et al: Predictive value of screening tests for persistent hepatitis C virus infection evidenced by viraemia. *Vox Sang* 65: 199-203, 1993
- 11) Van der Poel CL, Curpers HT, Reesink HW, et al: Confirmation of hepatitis C virus infection by new four-antigen recombinant immunoblot assay. *Lancet* 337: 317-319, 1991
- 12) Hagiwara H, Hayashi N, Mita E, et al: Quantitation of hepatitis C virus RNA in serum of asymptomatic blood donors and patients with type C chronic liver disease. *Hepatology* 17: 545-550, 1993
- 13) Kurosaki M, Enomoto N, Sato C, et al: Correlation of plasma hepatitis C virus RNA levels with serum alanine aminotransferase in non-A, non-B chronic liver disease. *J Med Virol* 39: 246-250, 1993
- 14) Kato N, Yokosuka O, Hosoda K, et al: Quantification of hepatitis C virus by competitive reverse transcription-polymerase chain reaction: Increase of the virus in advanced liver disease. *Hepatology* 18: 16-20, 1993
- 15) Lau JYN, Davis GL, Kniffen J, et al: Significance of serum hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. *Lancet* 341: 1501-1504, 1993
- 16) Okada S, Akahane Y, Suzuki H, et al: The degree of variability in the amino terminal region of the E2/NS1 protein of hepatitis C virus correlates with responsiveness to interferon therapy in viremic patients. *Hepatology* 16: 619-624, 1992
- 17) Taniguchi S, Okamoto H, Sakamoto M, et al: A structurally flexible and antigenically variable N-terminal domain of the hepatitis C virus E2/NS1 protein: Implication for an escape from antibody. *Virology* 195: 297-301, 1993
- 18) Botarelli P, Brunetto MR, Minutello MA, et al: T-lymphocyte response to hepatitis C virus in different clinical courses of infection. *Gastroenterology* 104: 580-587, 1993
- 19) Silini E, Bone F, Cividini A, et al: High prevalence of hepatitis C virus genotype III infection in patients with normal liver enzymes and mild histological lesions. *Hepatology* 18: 83A, 1993

## Virological and clinico-pathological studies of 2nd anti-HCV positive individuals showing normal liver tests

Shinichi SAKAMOTO, Takeshi OKANOUE, Yoshito ITOH, Shiro TAKAMI, Koichiro YASUI,  
Keizo KAGAWA and Kei KASHIMA\*

Virological and clinico-pathological studies for 41 individuals with 2nd generation anti-HCV but normal liver tests demonstrated that two third of these individuals were positive for HCV RNA in sera and most of their liver histologies were chronic hepatitis. Of the 16 individuals showing  $AST < ALT$  within normal range, 15 cases had hepatitis C viremia. This indicates that  $AST/ALT$  ratio could predict hepatitis C viremia. There were no significant differences in the amounts of serum HCV RNA and the distribution of HCV genotypes between asymptomatic and symptomatic HCV carriers. One asymptomatic HCV carrier with almost normal liver histology showed persistently normal liver tests for 19 months. There were few HCV healthy carriers among asymptomatic HCV carriers.

---

\* The Third Department of Internal Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine (Kyoto)

---