

C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の治療成績(II)

奈良県立医科大学第3内科学教室

上田重彦, 城井啓, 吉川佳嗣, 安辰一
 鎌田修, 松下和広, 山根佳子, 池中康英
 伯耆徳之, 築瀬公嗣, 山尾純一, 菊池英亮
 栗山茂樹, 福居健一, 植村正人, 松村雅彦
 高谷章, 福井博

奈良県立医科大学病態検査学教室

吉川正英, 中野博

A TRIAL OF INTERFERON TREATMENT FOR CHRONIC HEPATITIS C

SHIGEHICO UEDA, AKIRA SHIROI, YOSHITSUGU YOSHIKAWA, TATSUICHI ANN,
 OSAMU KAMATA, KAZUHIRO MATSUSHITA, YOSHIKO YAMANE, YASUhide IKENAKA,
 NORIYUKI HOUKI, KOUJI YANASE, JUNICHI YAMAO, EIRYOU KIKUCHI,
 SHIGEKI KURIYAMA, KENICHI FUKUI, MASATO UEMURA, MASAHICO MATSUMURA,
 AKIRA TAKAYA and HIROSHI FUKUI

Third Department of Internal Medicine, Nara Medical University

MASAHIDE YOSHIKAWA and HIROSHI NAKANO

Department of Clinico-Diagnostics, Nara Medical University

Received April 16, 1999

Abstract: Interferon (IFN) is the only drug that has been approved by the FDA for therapy of chronic hepatitis C. We conducted a trial of IFN therapy for chronic hepatitis C. Eighty-eight patients with chronic hepatitis C were enrolled for the IFN trial. Either 9 million units (MU) of recombinant IFN α -2a (rIFN) or 6 MU of lymphoblastoid IFN α (nIFN) was administered daily for 4 weeks and then three times a week for 22 weeks. IFN therapy was interrupted in 11 patients due to adverse reaction to IFN. In addition, a course of observation including blood sampling was not enough to analyze IFN response in 21 subjects. Therefore, IFN response was evaluated in the remaining 56 patients. Complete response (CR), defined as sustained normalization of serum transaminase values for more than 6 months after the treatment, was obtained in 18 (32.1%). The CR rate in the present IFN trial did not differ significantly from that (28.4%) in our previous IFN trial which either 9 MU of rIFN or 3 MU of nIFN was administered daily for 2 weeks and then three times a week for 22 weeks, suggesting that an increase in the total dose of interferon failed to yield further benefit in patients with chronic hepatitis C.

(奈医誌. J. Nara Med. Ass. 50, 215~219, 1999)

Key words : interferon, chronic hepatitis C

はじめに

非 A 非 B 型慢性肝炎(C 型慢性肝炎)の治療にインターフェロン(IFN)が有効であることが 1986 年に Hoofnagle¹⁾により初めて報告され、平成 4 年には C 型慢性肝炎の治療に IFN の保険認可もなされた。IFN 治療経験の集積とともに C 型慢性肝炎に対する IFN の有効性は広く知られるようになった。我々も、奈良医大第三内科およびその関連施設において、1992 年 1 月から 1994 年まで C 型慢性肝炎患者 493 例に対し IFN 治療を行う機会を得、その成績を報告した²⁾。すなわち、天然型 IFN ($n\text{-IFN}\alpha$)あるいは遺伝子組み換え型 IFN ($r\text{-IFN}\alpha 2a$)投与を、それぞれ 1 回投与量 300 万単位 (3 MU)あるいは 900 万単位 (9 MU)を 2 週連日投与後週 3 回投与 22 週間の治療計画で IFN 治療を施行したところ、約 28% の症例でウイルス排除に成功した。しかし、なお約 3 分の 2 強の症例ではウイルス排除には不成功であった。そこで、今回われわれは、IFN の投与総量を増加させることで治療成績の向上を期待した。1 回投与量を $n\text{-IFN}\alpha$ は 3 MU より 6 MU に増やし、 $r\text{-IFN}\alpha 2a$ は前計画と同じく保険認可最大量の 9 MU とし、さらに、初期連日投与期間を 2 週より 4 週に延長し、IFN 投与総量の増加をはかった。この改めた IFN 投与計画に基づく C 型慢性肝炎患者に対する IFN 治療の成績を報告する。

対象および方法

1. 対象

平成 6 年 11 月～平成 9 年 9 月に奈良医大第三内科および関連施設を受診し、肝生検により C 型慢性活動性肝炎と診断され、HCV 抗体または HCV-RNA 陽性の患者を対象とした。本試験の実施に先立って、本試験の目的および方法、予想される効果および副作用等について文書および口頭で十分説明し、試験参加の自由意志による同意を得ている。ただし、Table 1 に該当する患者は本試験から除外した。

2. IFN 投与方法と投与中止用件

天然型 IFN としてスミフェロン(SF)6 MU/日または遺伝子組み換え型 IFN としてキャンフェロン(CF)9 MU/日を原則として 4 週間連日投与後、22 週間週 3 回筋肉内投与した。小柴胡湯、他の IFN 製剤、免疫療法剤、およびグリチルリチン、システイン、グリシンを含む注射用製剤(強力ネオミノファーゲン C 等)との併用は禁止した。また、副作用が発現し投与継続が困難

であると判断された場合、病勢の明らかな進行が認められた場合、患者が投与中止を希望した場合、うつ状態等の精神症状が発現した場合には投与を中止した。

3. 調査項目

合併症、既往歴、アレルギーの有無について調査するとともに、IFN 投与に先立ち、原則として針生検により肝組織採取を行った。血液採取は、可能な限り経時的に行い、一般末梢血液、肝機能、HCV-RNA 定量(DNA probe 法もしくは competitive RT-PCR 法)等を測定した。

4. 評価項目

有効性の評価は、肝機能改善度に基づき、IFN 投与終了後 6 ヶ月以内に GPT が正常化し、その後 6 ヶ月以上正常値が持続した例を著効例とし、これ以外を非著効例とし 2 群に大別した。さらに、ウイルス学的効果は、IFN 投与終了後の RT-PCR 法にて陰性をもって、ウイルス排除例と評価した。

なお、安全性は、副作用の出現の有無にくわえ、臨床検査値の異常変動の有無および程度を勘案し総合的に評価した。

Table 1. Criteria of Exclusion for Registration as Participants in the Present Study

Patients under the following conditions were excluded
1. Pregnant or possibly pregnant, and on breast-feeding
2. Hypersensitive or allergic against biologically manufactured vaccines
3. Having episodes of hypersensitive or allergic reaction against interferons in the past
4. Having liver diseases including autoimmune hepatitis, alcoholic hepatitis and other liver diseases based on alcohol consumption, liver cirrhosis and hepatic failure
5. Treated with <i>Shosaikoto</i>
6. Diagnosed as interstitial pneumonia
7. Diagnosed as depression
8. Leukocytopenia ($<3000/\mu\text{l}$), thrombocytopenia ($<70000/\mu\text{l}$)
9. Accompanied with severe complications or complicated by dysfunction of bone marrow, kidneys, heart or lungs
10. Had treated with anti-viral agents (Ara-A, Ara-AMP, interferon), glucocorticoid, immunosuppressive agents in the past 3 months
11. Had treated with <i>Shosaikoto</i> or <i>Strong Neomino-phagen C</i> within a month before the present trial

成 績

1. 対象症例の内訳および背景

本試験のIFN投与の登録症例は88例(SF46例, CF42例)であった。88例中副作用で中止11例(SF4例, CF7例), 途中転院5例(SF3例, CF2例), データ取載不十分な16例(SF3例, CF13例)をのぞいた56例(SF36例, CF20例)を有効性評価対象とした。有効性評価対象56例の背景をTable 2に示す。内訳は, 男性45例, 女性11例で, 平均年齢は43.1歳であった。組織像は, CAH2Aが最も多く40例あった。CAH2Bが6例, CPHが6例であった。なお, 血友病患者4例では肝生検は施行していない。HCVセロタイプは40例で検索され, タイプI 20例, タイプII 12例, 判定不能8例であった。またIFN治療前HCV-RNA量は32例で測定され 10^4 copies/ $50 \mu\text{l}$ 未満が3例, $10^4 \sim 10^5$ copies/ $50 \mu\text{l}$ が4例, $10^5 \sim 10^6$ copies/ $50 \mu\text{l}$ が20例, 10^6 copies/ $50 \mu\text{l}$ 以上が5例であった。HCV遺伝子E2領域内の核酸変異率の高いHCV-HVRI領域の検討は10例でなされ, 変異クローン数5未満3例, 5以上10未満4例, 10以上3例であった。また有合併症例が12例あり, その内訳は血友病患者4例, 高血圧3例, 糖尿病2例で, 副腎腫瘍1例, 心室中隔欠損症術後1例, 痛風1例である。

2. 治療成績

IFNの有効性評価対象56例のなかで, 著効は18例(18/56; 32.1%)で, このうち16例(16/56; 28.6%)はIFN終了後6ヶ月を経過しても血中HCV陰性であった。背景諸因子を著効群と著効以外の症例群(非著効群)に分けて検討すると(Table 3), 性別, 年齢, 肝組織型, HCVセロタイプ, IFN前HCVウイルス量のいずれに

おいても統計的有意差は得られなかったが, 男性より女性に, セロタイプIよりセロタイプIIで幾分著効率が高い傾向にあった。

3. 安全性

安全性評価は全IFN投与症例88例を対象とした。発熱, 全身倦怠感, 頭痛, めまい, 咳, 皮疹, 帯状疱疹, 脱毛, 甲状腺機能異常, 肝機能悪化, 血小板減少, 白血球減少など種々の副作用出現を認めた。特に, 発熱は高頻度に認めた。しかし, 副作用出現のためIFN投与中止に至ったのは11例であった(Table 4)。膝炎例³⁾ではIFN投与中止に加え適切な処置を要したが, 他症例はIFN投与を中止することだけで回復している。

Table 2. Profiles of Patients treated with Interferons (n=56)

Profiles	Total	CR group	Non-CR Group	
Sex	Male	45	12	33
	Female	11	6	5
Age	~39	23	6	17
	49~49	13	5	8
	50~59	15	5	10
	60~	5	2	3
Histology	CAH2A	40	13	27
	CAH2B	6	2	4
	CPH	6	3	3
Serotype	I	20	4	16
	II	12	4	8
HCV-RNA quantity (10^6 copies/ $50 \mu\text{l}$)	n<4	3	2	1
	$4 \leq n < 5$	4	1	3
	$5 \leq n < 6$	20	5	15
	$6 \leq n$	5	1	4

CR: Complete Response

Table 3. Profiles of Patients Failed in Fulfilling IFN Therapy due to Adverse Actions

Symptom	Age	Sex	IFN	Appeared at
thrombocytopenia	20	Male	r-IFN α 2a	8W
appetite loss	62	Female	r-IFN α 2a	16W
general malaise	27	Male	r-IFN α 2a	8W
eruption	17	Male	n-IFN α	12W
cough	51	Male	n-IFN α	12W
pancreatitis	61	Male	r-IFN α 2a	2W
worsening of liver function	44	Female	r-IFN α 2a	4W
hypothyroidism	44	Male	n-IFN α	4W
depression	55	Female	r-IFN α 2a	2W
suicidal intention	17	Male	n-IFN α	8W
atrial fibrillation	24	Male	r-IFN α 2a	4W

考 察

C型慢性肝炎に対するIFN投与は、本疾病の原因療法、すなわちウイルス排除を目指す治療として重要である。平成4年に本疾患に対するIFN使用が健康保険適用の認可をうけ数多くの治療経験も集積され、今日IFN治療の有効性は広く認知されている。我々も、平成4年1月から平成6年4月の間に約500名のC型慢性肝炎に対し、n-IFN α (SF)あるいはr-IFN α 2a(CF)投与を、それぞれ1回投与量300万単位(3MU)あるいは900万単位(9MU)を2週連日投与後週3回投与で22週間の治療計画でIFN治療を行い、その約3分の1弱の症例で著効を得た²⁾。しかし、一方で、約3分の2強の症例では、永続的ウイルス排除は得られないことも判明した。この我々の治療成績は、他施設のそれとはほぼ同じ成績であり、これらの成績はC型慢性肝炎に対するIFN治療の有用性を示す一方で、その限界も明示しているといえる。現在のところ、IFN治療効果に関与する要因として、ウイルス側の因子としてはHCV genotypeおよびウイルス量が主因子と考えられ、最近ではとりわけHCV genotype I b感染においては、そのNS5A領域がIFN治療感受性に強く関与することが判明している⁴⁾。また、宿主側の因子としては年齢、性別、感染後の期間(罹病期間)、肝線維化の程度などが知られている。我々も前試験においてウイルス量では低ウイルス量の患者に著効が多く、肝組織型ではCAH2bなど肝線維化の進展した患者の著効に至る割合は非常に低いことを確認している。今回の試験においては、性別では女性で、肝組織ではCPHで、セロタイプ別ではタイプII型で、ウイルス量では10⁵ copies/50 μ l未満でそれぞれCR率が高い傾向を示したが、いずれも有意差は認められなかった。しかし、これらのIFN治療効果に影響すると考えられる諸因子はいずれも、臨床家がC型慢性肝炎患者に対しIFN治療を施行するに際し、既定事項である。換言すると、IFN治療の効果予知には有用であるが、医療提供者が変えることのできない要因である。そこで、我々は、まず、素朴な発想からIFN治療におけるIFN投与量を増すことにより治療成績の向上が得られないかと考え、前回試験(実施期間：平成4年1月～平成6年4月)の終了後に今回の試験(平成6年11月～平成9年9月)を行った。

今回の試験ではIFN投与量の増加により副作用の頻度も増し重篤な症状の出現も懸念したが、IFN投与中止に至ったのは88例中11例であった。肝炎例ではIFN中止にくわえて適切な処置を要したが、他の10例ではIFN投与を中止することにより速やかに回復している。

IFN治療効果では、有効性評価対象56例中18例が著効例で著効率32.1%であった。本試験に比し投与IFN量の少なかった前回試験では、342症例を対象とした中間解析時の著効率は28.4%(97/342)、最終解析時の著効率はほぼ同様で28.0%(132/470)であった。IFN投与総量を増すように改めた本試験では、著効率の上昇は有意ではなかったが、わずかに増加傾向をみとめた。なお、両試験の対象症例の背景因子を比較すると、セロタイプおよびウイルス量(DNAプローブ法)測定は前回試験当時はまだ導入されておらず検討できないが、性・年齢・肝組織像には差は認めなかった。すなわち、IFN投与総量が2倍程度に増しても、著効率の著しい向上は望めず、向上してもその程度はごくわずかにすぎないと考えられた。IFNの増量がHCV排除の成功率を上昇させるに有効な手段ではないことは、他の研究者のC型慢性肝炎に対する成績でも最近明らかになった⁵⁻⁷⁾。

ところで、今回IFN治療前に、セロタイプおよびウイルス量のいずれもが測定されている症例の中で1 Meq/mlもしくは10⁵コピー/50 μ l以上でセロタイプIでは15例あった。いわゆる難治性(高IFN抵抗性)をしめすと考えられる症例である。著効はわずかに1例(1/15:6.7%)にすぎなかった。あいにく我が国では、genotype I bのHCV感染例がC型慢性肝炎患者全体の7割を占めるため、このような難治例が大半となっている。しかし、この事実はC型慢性肝炎に対するIFN治療そのものを否定するものではなく、むしろ、次のようなC型慢性肝炎の治療の指針を提示しているものと考えられる。すなわち、IFN治療の有効性に関与する諸因子を勘案し、セロタイプII感染例あるいはセロタイプIでも低ウイルス量で良好なIFN治療反応性が期待できる例では積極的にIFN治療を導入し、まず、ウイルス排除を目指す。つぎに、難治例では、さらに高用量のIFN投与、1日2回のIFN β 投与、IFNとリバビリンなどの抗ウイルス剤の併用投与などの工夫を施しウイルス排除を試みたり、あるいはIFNとともにグリチルリチン静脈投与やウルソデオキシコール酸など肝庇護作用を有する薬剤を積極的に併用しウイルス排除が可能でなくても極力トランスアミナーゼの上昇を抑え肝硬変への進展および肝癌発生の抑止をはかる。現在我々は、このような方針でC型慢性肝炎患者に対しIFN治療を行っている。

IFN治療によってHCVウイルスの排除を目指すのが治療上の第一の目標である。しかし、現実にはこの理想的な目標の達成は大半の症例で困難であるため、他の治療手段も合わせIFN治療の第二目標として、トランスアミナーゼの安定化、肝硬変への移行および肝癌発生の

抑制を掲げるべきと考える。このような観点から IFN 治療の有効性報告もなされつつある⁸⁻¹²⁾。本試験の成績は、向後の IFN 治療のあり方を考える上で有益であったと考える。

文 献

- 1) Hoofnagle, J. H., Mullen, K. D., Jones, D. B., Rustgi, V., Di Bisceglie, A., Peters, M., Waggoner, J. G., Park, Y. and Jones, E. A. : Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N. Engl. J. Med.* **315** : 1575-1578, 1986.
- 2) Yoshikawa, M., Fukui, H., Takaya, A., Matsumara, M., Uemura, M., Fukui, K., Kuriyama, S., Kikuchi, E., Yamao, J., Matsumoto, M., Matsumura, Y., Tsujii, H., Nakano, H., Tsujii, T. and the Nara Hepatitis Study Group : Efficacy of interferon therapy for chronic hepatitis C. A cooperative study in eleven hospitals. *J. Nara Med. Ass.* **45** : 469-475, 1994.
- 3) 石井禎暢, 吉川正英, 松本昌美, 菊池英亮, 増井一弘, 水本靖士, 梅本典江, 辻之上裕久, 福井博 : C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療中に急性膵炎を来した一例. *日本消化器病学会雑誌* **94** : 148-152, 1997.
- 4) Enomoto, N., Sakuma, I., Asahina, Y., Kurosaki, M., Murakami, T., Yamamoto, C., Ogura, Y., Izumi, N., Marumo, F and Sato, C. : Mutations in the nonstructural protein 5 A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1 b infection. *N. Engl. J. Med.* **334** : 77-81, 1996.
- 5) Kanai, K., Kako, M., Kumada, T., Tsubouchi, H., Aikawa, T., Kojima, M., Harada, H., Kawasaki, T., Nakashima, M., Okamoto, H. and Mishiro, S. : High-dose (9 MU) long-term (60 weeks) alfa-interferon therapy for chronic hepatitis patients infected with HCV genotype 1 b. *Arch. Virol.* **143** : 1545-1554, 1998.
- 6) Yoshioka, K., Yano, M., Kusakabe, A., Hirofujii, H., Fuji, A., Kuriki, J., Arao, M., Murase, K., Kidokoro, R. and Kakumu, S. : Randomized controlled trial of lymphoblastoid interferon alpha for chronic hepatitis C (comparison of 9-MU and 6-MU doses). *Am. J. Gastroenterol.* **94** : 164-168, 1999.
- 7) Castro, F., Torres, E. A., Oharriz, J., Gonzalez-Keelan, C., Perez, C. and Rubio, C. : Chronic hepatitis C treatment comparison between 3 and 5 million units of interferon alpha-2 b. *P. R. Health Sci. J.* **17** : 221-225, 1998.
- 8) Dufour, J. F., DeLellis, R. and Kaplan, M. M. : Regression of hepatic fibrosis in hepatitis C with long-term interferon treatment. *Dig. Dis. Sci.* **43** : 2573-2576, 1998.
- 9) Kasahara, A., Hayashi, N., Mochizuki, K., Takayanagi, M., Yoshioka, K., Kakumu, S., Iijima, A., Urushihara, A., Kiyosawa, K., Okuda, M., Hino, K. and Okita, K. : Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* **27** : 1394-1402, 1998.
- 10) Nishiguchi, S., Kuroki, T., Nakatani, S., Morimoto, H., Takeda, T., Nakajima, S., Shiomi, S., Seki, S., Kobayashi, K. and Otani, S. : Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* **346** : 1051-1055, 1995.
- 11) Mazzella, G., Accogli, E., Sottili, S., Festi, D., Orsini, M., Salzetta, A., Novelli, V., Cipolla, A., Fabbri, C., Pezzoli, A. and Roda, E. : Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. *J. Hepatol.* **24** : 141-147, 1996.
- 12) Ikeda, K., Saitoh, S., Arase, Y., Chayama, K., Suzuki, Y., Kobayashi, M., Tsubota, A., Nakamura, I., Murashima, N., Kumada, H. and Kawanishi, M. : Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C. A long-term observation study of 1, 643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* **29** : 1124-1130, 1999.