維持血液透析患者の慢性C型肝炎に対する インターフェロン療法—15例の経験

林 春 幸 入 江 康 文 横 関 一 雄 近 藤 智 子
鹿 島 孝 奥 田 邦 雄*
三愛記念クリニック 千葉大学内科*

key words : 慢性C型肝炎, 血液透析, インターフェロン

〈要旨〉

維持血液透析患者中に慢性C型肝炎が多発していることは、多くの報告からも明らかである。その予後は現在明確にされていないが、非透析患者の慢性肝炎に比し、軽症で進行しないという証拠のない現時点ではインターフェロン療法の対象となると考え、15症例にインターフェロン α -2a を投与し、その効果を調べた。6 MU 14日間毎日、その後週3回6か月を予定投与量としたが副作用が強く、予定投与量の全量に耐えたのは3例に過ぎなかった。治療終了後5か月以上経過した13例につき効果を血清ALT値、ウィルスRNAから判定すると、有効8例無効5例で、ウィルスのgenotypeやRNAの定量は調べていないが、非透析慢性C型肝炎についての従来の成績にくらべ、むしろ有効率は高いという印象がもたれた。しかし副作用などを勘案すると治療対象の選択に十分留意し、また投与量を減らす必要があると考えられた。

Interferon treatment for chronic hepatitis C among chronic hemodialysis patients—Experience in 15 cases

Haruyuki Hayashi, Yasubumi Irie, Kazuo Yokozeki, Tomoko Kondo, Takashi Kashima, Kunio Okuda*
Sanai Memorial Clinic ; Department of Internal Medicine, Chiba University School of Medicine*

It is now established, throughout the world, that chronic hepatitis is very common among chronic hemodialysis patients. The prognosis of chronic hepatitis C among hemodialysis patients has not yet been determined, but in the absence of any evidence against the progressive nature of this disease, interferon is clearly indicated.

We treated 15 patients on chronic hemodialysis who showed elevated ALT levels, due to chronic hepatitis C, with interferon α -2a. The primary target dosage was 6 MU per day for the first 14 days followed by 3 doses per week for 6 months. The side effects were so severe that IFN was withdrawn early in one patient, the dosage reduced in 10 and only 3 tolerated the scheduled dosage. Excluding one patient who just completed therapy, 13 were evaluable for therapeutic efficacy which was assessed from serum ALT and virus RNA levels. The overall results showed that the IFN therapy was effective in 8 of 13 patients. This efficacy rate is higher than the reported figures in this country. It was concluded that IFN therapy is indicated in hemodialysis patients who have active chronic hepatitis C, but the dosage should be reduced in order to minimize untoward side effects.

緒言

維持血液透析患者にC型肝炎ウィルス (HCV) 感染が多いことは、国の内外を問わず今日よく知

られた事実である¹⁻⁷⁾。しかしHCV感染の診断が可能となってからまだ5年余りを経過したにすぎず、透析患者の慢性C型肝炎の経過、予後が一般

表 1 IFN 療法の副作用 (総数 15 例)

	症例数	投与中止*	減量*
てんかん様意識消失発作	1 例 (6.7%)	1 例	—
意識レベルの低下 (うつ状態)	2 例 (13.3%)	2 例	—
全身けんたい感	15 例 (100%)	2 例	10 例
発熱	15 例 (100%)	—	—
食欲減退 (体重減少)	15 例 (100%)	—	—
貧血	15 例 (100%)	—	—
血小板減少 ($<40,000/\mu l$)	2 例 (13.3%)	—	2 例
脱毛	15 例 (100%)	—	—
皮疹	3 例 (20.0%)	—	—

*副作用が原因で IFN の投与を中止あるいは減量した例数

の慢性C型肝炎患者のそれと同じなのか、異なるのかは現在明らかでない。透析患者のC型肝炎は軽いとの報告も見られるが⁸⁾、しかし本邦ではそのような患者からの肝癌発生の報告が少なくなく⁹⁻¹²⁾、一部の患者では肝硬変肝癌へと進行することが考えられる。したがってそれを防ぐためにインターフェロン (IFN) 投与が当然考えられるべきである。森河ら¹³⁾が行った 1987～1991 年の期間の維持透析患者 2,313 死亡例の死因調査では、肝疾患によるもの 78 名 (3.5%) で、その約 4 割が肝硬変、25%が肝癌であった。我々は血清 ALT (GPT) が高値で、生検が進行性慢性肝炎所見を示した 15 例に IFN 療法を行い、副作用により治療を継続できなかった 1 例を除いた 14 例でその効果を調べたのでその成績を述べる。

対象と方法

千葉市三愛記念クリニックおよび市原分院では 1993 年 6 月の時点で 485 名の患者が維持血液透析を受けているが、そのうち第 2 世代 HCV 抗体 (EIA-II, Dainabbot) 陽性患者は 187 名 (38.6%)、そのうち 44 例は過去 1 年間に血清 ALT が高値を示した。その中の 19 例につき肝生検を行い、1 例を除いて Scheuer-Ludwig の stage 2 以上で進行性慢性肝炎の所見 (1 例は肝硬変の所見を合併) を認め、その 15 例に IFN- α -2a (キャンフェロン A[®]) を投与した。投与法は原則として 6 MU 14 日間毎日、その後は週 3 回透析終了時筋注で 6 か月間、総量 516 MU を投与の予定で開始したが、完全に予定量を投与できたのは 3 例にすぎなかった。1 例は早期に意識レベルの低

下およびうつ状態になったため、IFN 投与を中止したので治療効果判定可能であったのは 14 例であった。なおこの 14 例の内訳は、腎不全起因疾患が慢性糸球体腎炎 12 例、糖尿病性腎症 2 例で、維持透析期間は、最短 2.5 年最長 17 年、平均 7 年であった。RNA の定性 (半定量) 試験 (5'non-coding region を用いる PCR 法) は治療終了後に行い、2'-5'オリゴアデニル酸合成酵素 (2-5AS) 活性は IFN 開始時と開始後 1～2 か月に測定、コア抗体 (JCC-2, Ortho)¹⁴⁾ は治療期間後半に 1 回、終了後 3～6 か月の時点で 1 回測定した。血清のトランスアミナーゼ (AST, ALT) はその他の肝機能検査と併行して 4 週間ごとに透析直前の血液 (血清) で測定し、肝により特異的な ALT 値で治療効果を判定した。

結果

1. 副作用

表 1 に示すように 5 例が副作用のため、予定投与期間 (6 か月) 以前に中止せざるを得なかった。32 歳の男性は IFN 投与開始後頭のもやもやする感覚を訴え続けていたが、5 か月後に職場で昏倒し、すぐに意識回復した。ところが 2 週間後同様の発作を起こしたので IFN 投与を中止、以後頭のもやもや感もとれ、意識消失発作も起こしていない。1 例は投与開始後 2 週間で意識レベルが低下し、その時点で投与を中止し、IFN 療法効果判定の脱落症例とした。他の 1 例は 5 か月後意識レベル低下し、うつ状態となり、もう 2 例は高度の全身倦怠感により投与を中止した。倦怠感は治療を行った全員に認められたが、うち 10 例で 6 か月の

図1 インターフェロン投与中の透析患者に発生した皮疹（下腿部）

治療期間中に IFN を減量あるいは中断せざるを得なかった。また、血小板数が 4 万/mm^3 以下になった2例で投与量を減量した。その他の副作用として発熱、食欲減退、貧血、脱毛が全例に認められた。これらの変化に対応してドライウエイトの新たな設定、erythropoietin (rHu EPO) 製剤の投与開始あるいは増量が必要となった。皮疹が3例で認められたが、うち1例は特に全身に顕著に発生し(図1)、IFN 投与終了2年後の今日にも完治していない。非透析患者に比し、全身倦怠感が特に著しいという印象であった。

2. IFN の投与量

図2に示すように予定の 516 MU 全量投与が可能であったのは3例にすぎず、減量あるいはやむを得ず一時投与を中断したのが5例、1例は投与を早期に中止し IFN 療法の脱落症例となった。なお症例12は治療開始時より1回量を半量の 3 MU とし、途中から 6 MU に増量した。症例13は本人の希望により治療開始時の連日投与を行わず、全期間 3 MU で週3回の投与とした。

3. 血清 ALT 値の変化

IFN 投与開始時の14例の ALT 値の平均は $60.5 \pm 27.2 \text{ IU/l}$ 、終了時は $18.3 \pm 12.6 \text{ IU/l}$ であった。図3に示すように、2例を除き IFN 投与中 ALT は低値を示したが、投与終了後3か月以内に反跳的な急上昇を2例に、また3例に4～10か月後の上昇を認め、ALT の変化のみの判定で IFN 療法有効例8例、無効例5例であった。なお

図2 各症例に対するインターフェロンの投与量。グラフ内の数字は総投与量を表す。

図3 インターフェロン投与前後における血清 ALT 値の変化。実線は投与中、破線は投与前または投与後の ALT 値を示す。

1例は IFN 投与終了直後のため、判定保留とした。

4. 血中 HCV RNA, 2-5AS, コア抗体

IFN 終了後の RNA 定性試験は、2か月の時点で3例中1例が2+, 4か月で3例中1例が3+, 5か月以降7例中1例が1+, 1例が2+と、計13例中4例が陽性であった。さらに10か月の時点で RNA が検出されなかった1例が18か月目で ALT 75 IU/l に上昇し、この時点で RNA 1+に転じ、これら5例を IFN 療法無効と判定した。一方 RNA 陰性の8例はいずれも ALT 正常値が維持された有効例と判定した(表2)。

2-5AS の値は治療前値 $< 20 \sim 106$ であり、IFN

表 2 IFN 治療前後の 2-5AS 活性, コア抗体, HCV RNA と ALT 値

症例 年齢性	IFN 投与量 (MU)	2-5AS 活性		コア抗体		治療後 観察期間 (月)	観察期間終了時		
		治療前	治療中	治療中	治療後		RNA	ALT	効果判定
		(pmol/dl)						(IU/l)	
1 52 男	516	34	54		8.3	13	3 +	27	無効
2 40 男	516	<20	70	12	2.0	8	—	6	有効
3 45 女	516	106	183		220	5	2 +	53	無効
4 44 男	504	<20	39		<0.5	13	—	6	有効
5 51 男	486	<20	81	11	4.7	6	—	12	有効
6 32 男	420	<20	108		43	14	3 +	34	無効
7 52 女	420	<20	68		8	13	—	6	有効
8 49 男	372	<20	51		<0.5	13	—	8	有効
9 36 女	366	<20	51	210	33	10	—	5	有効
10 54 男	360	<20	94		4.7	16	—	13	有効
11 57 男	336	<20	94	99 74	17	6	—	12	有効
12 43 女	318	29	36	<0.5	<0.5	5	2 +	53	無効
13 55 男	237	<20	207	29	12	1	—	11	判定保留
14 63 男	222	<20	96		120	18	1 +	35	無効

投与中は 36~207 で、いずれの症例においても 2-5AS 活性の上昇を認めた (表 2)。このことより透析患者においても、投与された IFN に生体が反応して抗ウィルス作用が生じることが示唆された。しかし症例 6 のように、2-5AS 活性が著明に上昇した症例が治療効果は無効であり、一方症例 4 のように活性値がわずかしこ上昇しなかった例が IFN 有効例であり、IFN 投与中に 2-5AS 活性の値から治療効果を推測することは不可能と思われた。

コア抗体価は測定した IFN 有効症例でいずれも治療終了後比較的早期に低下した。治療終了後の抗体価は有効例では <0.5~17, 無効例では <0.5~220 と例外はあるものの有効例で低値の傾向にあった。

5. 肝生検の組織

IFN 効果判定した 13 例の肝生検の組織診断は表 3 に示すように旧欧州分類¹⁵⁾では CPH 6 例, CAH2A 2 例, CAH2B 4 例, 初期硬変+CAH2B 1 例, 新しい世界消化器病学会委員会答申の分類 (Scheuer の分類)¹⁶⁾では Final Grade 2 が 3 例, 3 が 2 例, 4 が 1 例, 5 が 3 例, 6 が 3 例, 7 が 1 例, stage 分類では 2 が 9 例, 3 が 3 例, 3.5 が 1 例であった。治療前の組織所見と効果との間に有意な相関は認められなかった。

表 3 肝組織変化

	有効	無効
旧欧州分類		
CPH	3 例	3 例
CAH2A	2	0
CAH2B	3	1
肝硬変+2B	0	1
Scheuer-Ludwig 分類		
Grade 2	1 例	2 例
3	2	0
4	0	1
5	2	1
6	3	0
7	0	1
Stage 2	5	4
3	3	0
3.5	0	1

6. 血液所見

白血球数は 14 例中 6 例で明らかに減少, 3 例では不変, 他の 5 例は変動が大きかった。赤血球数は全例で減少傾向が認められたが erythropoietin (rHu EPO) 製剤の使用開始または増量の結果, 明らかな減少を呈したのは 9 例であった。輸血を必要とした症例は 1 例もなかった。血小板数は全例で投与前値のほぼ半分は減少したが, IFN 終了後速やかに回復した (図 4)。

図4 インターフェロン投与前後における血小板数の変化。実線は投与中、破線は投与前または投与後の値を示す。

考察

慢性C型肝炎に対するIFNの有効率は genotype, 血中ウィルス量, 肝障害の進行度などの要因に左右されるが, それらを考慮しない全体的な有効率は本邦では40%弱であり¹⁷⁾, 今回の我々の成績すなわち13例中8例(62%)という有効率は慢性C型肝炎を有する維持透析患者に希望を与えるものである。他の施設におけるIFN投与の経験でも有効率は高いと報告されている^{18~20)}。緒言に述べたように, 本邦では慢性C型肝炎を有する透析患者の一部が肝硬変, 肝臓に進展することを考慮すると, また患者がIFNによく反応した今回の成績からも, このような患者に注意深く副作用を抑えながらIFN治療を行うことが望ましいと思われる。

今回の治療効果の判定は血中RNAの定性試験とともに, 血清ALT値の推移に着目して行った。透析患者の血清ALT値の評価は現在議論の対象となっており, 非透析患者より低値を示すことは認められているが, 正常値の範囲に関しては結論はでていない。今回の対象施設において, 肝胆道系疾患を持たない維持透析患者304例のALT値の平均は 7.4 ± 1.7 IU/lであり, 上限は15 IU/lであった(投稿中)。他施設においても正常ALT値の平均は10 IU/l前後と報告されている^{21,22)}。今回の検討で, 表2に示したようにIFN有効と判定

された8例中5例のALT値が一桁台であり, 最高13 IU/lであった。IFN療法の有効性とともに入透析患者のALT値の正常範囲が低レベルであることがあらためて確認された。

本邦のC型慢性肝炎例におけるIFNの副作用は厚生省難治性肝炎研究班の8,810症例に基づく調査²³⁾によると, インフルエンザ様症状, 脱毛, 血球減少などの通常の副作用以外の重要な副作用の頻度は, 精神症状1.28%, 甲状腺機能異常0.85%, 眼疾患0.34%, 糖尿病あるいはその悪化0.26%, 自己免疫疾患0.25%, 次いで神経症状(意識消失, 知覚異常, マヒなど)0.20%であり, 今回の我々の症例でみられた副作用の頻度は明らかに高いようであった。しかし新たに免疫異常を起こしたような症例は認められなかった。少数の経験例で副作用の頻度を論ずるのは無理であるが, 維持透析患者の多くは免疫不全の状態にあるので²⁴⁾, 新たに甲状腺炎, 関節リウマチなどというような自己免疫疾患を起こすことは少ないのではないかと推測される。

副作用の軽減は当然投与量を減らすことにより可能であるが, 効果を失うまで減らしては意味がなく, したがってどのような投与法でどこまでの量を用いるべきかという問題になる。今回の経験から有効症例の最少投与総量は336 MUであり, このくらいの量が効果を犠牲にしないギリギリの投与量なのかもしれない。今日国際的にもIFNの適量投与法, 投与期間などコンセンサスが得られていないし, また1回量よりも総投与量が効果を決定するという意見もあるが, 現時点の本邦の専門家の多くは1回3 MU以下では効果が落ちるという意見である。一方, 透析患者においてはIFNの血中半減期が延長しており^{19,20)}, 非透析患者より少ない投与量で十分な血中濃度が維持されることが想像される。このような点を勘案すると, はじめから理想1回量を3 MUとし, 週3回で開始し, 副作用が強ければ減量し, 患者が慣れてくれば増量するというきめの細かい投与を行うべきである。今回はIFN半年間の投与を目標としたが, 長期投与が良いという報告も増えており, 維持透析患者の慢性C型肝炎の予後とむすびつな

がら、今後投与期間の検討も必要であろう。

文献

- 1) Chan TM, Lok AS, Chen IKP, Chan RT : Prevalence of hepatitis c virus infection in hemodialysis patients : a longitudinal study comparing the results of RNA and antibody. *Hepatology* 17 : 5-8, 1993
- 2) Sakamoto N, Enomoto N, Marumo F, Sato C : Prevalence of hepatitis c virus infection among long-term hemodialysis patients : detection of hepatitis c virus RNA in plasma. *J Virol* 39 : 11-15, 1993
- 3) Irie Y, Hayashi H, Yokozeki K, Kashima T, Okuda K : Hepatitis c infection unrelated to blood transfusion in hemodialysis patients. *J Hepatol* 20 : 557-559, 1994
- 4) 森 忠三, 木村英和, 田口又也, 栗田和夫, 喜田 浩, 緒方浩顕, 白井哲夫, 守尾一昭, 中村一賀, 若林庸道, 竹内正気, 稲田俊雄, 大野丞二, 大越正秋, 須賀孝夫, 松本行夫, 野本保夫, 堺 秀人 : 透析医療におけるC型肝炎ウイルス(HCV)感染症の疫学. *透析会誌* 26 : 557-562, 1993
- 5) Ternel JC, Pascual J, Liano F, Ortuno J : Importance of nosocomial transmission of hepatitis c virus infection in dialysis units. *Clin Nephrol* 38 : 177-178, 1992
- 6) Petrosillo N, Scaccia F, Puro V, Ippolito G : Hepatitis c transmission in dialysis. *Nephron* 63 : 115 (Letter), 1993
- 7) 中島孝哉, 林 純, 平田美樹, 野口晶教, 柏木征三郎, 梶山 渉, 重松 勝, 中村定敏, 小野慶治, 牧野邦司郎, 力武 修, 陣内謙一, 宮城信男 : 透析患者におけるC型およびB型肝炎ウイルスの感染状況. *透析会誌* 26 : 537-542, 1993
- 8) 野田八嗣, 内藤毅郎, 白田里香 : 人工透析と肝炎. *臨牀透析* 4 : 1815-1820, 1988
- 9) 池田謙三, 堀上健幸, 平野章治 : 肝細胞癌合併透析症例の治療経験および発生の背景因子. *透析会誌* 26 (Suppl 1) : 901, 1993
- 10) 杉山 敏, 宇佐美潤, 露木幹夫, 岡崎嘉樹, 山本富雄, 前田憲志 : 肝癌を合併した糖尿病性腎不全の4例. *透析会誌* 26 (Suppl 1) : 901, 1993
- 11) 佐藤千史, 秋葉 隆 : 透析症例のインターフェロン治療. *透析会誌* 27 (Suppl 1) : 550, 1994
- 12) 落合英幸, 上野尚美, 加藤順也, 長友英博, 重平正文, 栗林忠信, 斉田光彦, 藤元昭一, 山本良高, 江藤胤尚 : 肝細胞癌を合併した透析患者に対する肝動脈塞栓療法. *透析会誌* 27 (Suppl 1) : 906, 1994
- 13) 森河 淨, 黒田満彦 : 透析患者のC型肝炎. *医学のあゆみ* 167 : 54-57, 1993
- 14) 飯野四郎, 日野邦彦 : 治療効果判定に用いられる HCV 抗体. *Medical Practice* 5 : 931-934, 1993
- 15) DeGroote J, Desmet V, Gedigk P, Popper H, Thaler N, Korb G, Poulsen H, Schmid M, Vehlinger E, Wepler W : A classification of chronic hepatitis. *Lancet* 2 : 626-628, 1968
- 16) Scheuer PJ : Classification of chronic viral hepatitis : a need for reassessment. *J Hepatol* 13 : 372-374, 1991
- 17) 松嶋 喬, 豊田成司, 狩野吉康, 髭 修平 : 慢性C型肝炎の IFN 療法一投与法. *臨床医* 18 : 592-594, 1992
- 18) Ellis ME, Alfurayh O, Halim MA, Sieck JO, Ali MA, Bernvil SS, Ali H, Barri Y, Ayub A, Al-Fadda M : Chronic non-A, non-B hepatitis complicated by end-stage renal failure treated with recombinant interferon alpha. *J Hepatol* 18 : 210-216, 1993
- 19) 宮田幸雄, 安藤康宏, 草野英二, 手塚俊文, 武藤重明, 浅野 泰, 川本智章, 井戸健一, 木村健, 望月 眞 : インターフェロンが著効を呈した透析患者のC型肝炎の1例. *透析会誌* 25 : 385-389, 1992
- 20) 岩田次郎, 大西孝宏, 菅 孝明, 長谷川陽, 鍋島一雄, 浜田 実, 上野利通, 市川毅彦, 水谷安秀, 藤本昌雄, 村山 卓, 奥田喜朗, 為田鞆彦 : 透析患者のC型慢性肝炎に対するインターフェロン療法. *透析会誌* 28 : 151-157, 1995
- 21) 小野慶治, 小野高志, 久末洋子, 松股 孝 : 透析患者における低 aspartate transaminase (GOT)・低 alanine transferase (GPT) の病因 : ビタミン B₆ 欠乏との関連性について. *透析会誌* 27 : 1319-1323, 1994
- 22) 矢崎国彦, 小口壽夫, 徳永眞一, 小林 衛, 山崎 徹, 林 圭介, 床尾万寿雄, 洞 和彦, 古

- 田精市：腎不全患者の血清トランスアミナーゼ値について。透析会誌 27：1451-1455, 1994
- 23) 飯野四郎：C型慢性肝炎例でのインターフェロンの副作用。医学のあゆみ 171：1017-1022, 1994
- 24) Keane WF, Maddy MF：Host factors and infectious complications in maintenance hemodialysis patients. In "Replacement of Renal Function by Dialysis". ed Maher JF, p 865-880, Dordrecht, Acad Publisher, 1989