<短 報>

HBe 抗原陽性慢性活動性肝炎に対する
インターフェロン- β の急速静注法の有効性鈴木 宏¹⁾ 飯野 四郎²⁾ 三田村圭二³⁾
日野 邦彦⁴⁾ 金井 弘一⁵⁾ 熊田 博光⁶⁾

インターフェロン- β (東レ HuIFN- β) が日本で最初に B 型慢性肝炎の治療剤として試みられた当時は、全身的に投与した場合に人体に対して HuIFN- β がどのような作用を及ぼすか十分には知られていなかったために、十分な討論を行った上で、投与中何らかの好ましくない不測の状態が生じた場合、いつでも中止できるようにということから、投与方法として点滴静注法が選択された¹⁾。その後は点滴静注法によって B 型慢性肝炎の治療が進められ、多数例で HuIFN- β の点滴静注法の有効性および安全性が確認されている²⁾。すでに、健康人に対する急速静注法の安全性および生体反応性の確認はなされている³⁾が、今回、B 型慢性肝炎に対する急速静注法の有効性および安全性を点滴静注法と対比の上で検討したので報告する。

対象と方法：HBe 抗原陽性の慢性活動性肝炎例 16 例を無作為的に急速静注群 (静注群) と点滴静注群 (点滴群) に割り付けた。試験薬剤は東レ製のヒト線維芽細胞インターフェロン (HuIFN- β ：比活性 2×10^7 IU/mg 蛋白以上) を用いた。点滴群に関しては従来から行われている投与方法に従い²⁾、静注群は同量の HuIFN- β を 5% ブドウ糖 20ml と共に 5 分間かけて投与した。投与例については血液学的検査、肝機能検査、HBV 関連 DNA ポリメラーゼ (DNA-P) 活性を含む HBV マーカー活性および 2', 5'-oligoadenylate synthetase (2-5AS) 活性を毎週測定すると共に、投与期間中の副作用について詳細に観察した。なお、DNA-P 活性は財相互生物医学研究所で、血清中 2-5AS 活性は栄研 RIA キットを使用して財トウクリ・ラボラトリーにて、それぞれ一括して測定した。解析は、 χ^2 検定、Wilcoxon の順位と検定、t 検定を用いた。有意水準は 5% とした。

成績：1. 患者背景：静注群は男性 6 例、女性 2 例、点滴群は男性 7 例、女性 1 例であり、平均年齢 (Mean $\pm$ SD) は静注群 32.8 ± 9.7 歳、点滴群 34.1 ± 5.8 歳で群間に有意の差はみられなかった。検査値では

GOT, GPT の対数変換平均値は静注群 69.2 および 103.8, 点滴群のそれは 105.7 および 165.2 であり群間に有意の差はなかった。DNA-P 活性は静注群で 8 例中 3 例が投与前から陰性であったので、残り 5 例につき検討した。5 例の対数変換平均値は 1816cpm, 点滴群 8 例のそれは 914cpm で群間に有意の差はなかった。その他の検査値でも群間に有意の差はみられなかった。

2. HuIFN- β 投与による DNA-P 値の変動；Fig. a に投与 1 週間目の DNA-P 活性の変動を示した。低下率はそれぞれ 93.8%, 91.6% であり、群間に有意の差を認めなかった。一週毎の DNA-P 活性は静注群では Fig. a に示した 1816cpm, 112cpm に引き続き、2 週目 136cpm, 3 週目 116cpm, 4 週目 37cpm であり、点滴群では同様に 914cpm, 77cpm, 87cpm, 44cpm, 22cpm と群間に差はなく、共によく低下した (Table)。DNA-P 著明改善率⁴⁾は、静注群 5 例中 4 例 (80.0%), 点滴群 8 例中 5 例 (62.5%) であった。3. HuIFN- β に投与による 2-5AS 活性の変化；Fig. b に投与 1 週間目の 2-5AS 活性の変化を示した。点滴群の方が静注群より上昇率は良好であったが群間に有意の差は認められなかった。投与中 2, 3, 4 週の値をみると、静注群では 213.8, 134.9, 104.7pmol/dl, 点滴群では 363.1, 323.6, 398.1pmol/dl であり、いずれの点においても点滴群が高値であった (Table)。なお、静注群の 1 例で 3 週目から急激に低下がみられた。4. HuIFN- β 投与による副作用；副作用については、発熱は全例で認めたが、静注群で軽度の傾向があり、その他の症状の出現については差を認めなかった。また、血液学的検査についても差を認めなかった。5. その他の検査値の変化；群間で差を認めたものはなかった。

考察：HuIFN- β を点滴静注法から急速静注法に変更することにより生じると考えられる問題点は、抗ウイルス効果が減弱するのではないかとという点と副作用がどうかという点である。まず抗ウイルス効果については点滴静注法である第 III 相試験時²⁾および比較試験時⁴⁾の初め 1 週間での DNA-P 低下率はそれぞれ 91.2%, 91.4% であり、今回の静注群、点滴群での低下率と差は認められなかった。また著明改善率⁴⁾についても、今回の成績は、第 III 相、比較試験時のそれぞ

- 1) 山梨医科大学第 1 内科, 2) 東京大学第 1 内科
- 3) 東京大学医科学研究所感染症研究部
- 4) 防衛医科大学校第 2 内科, 5) 東芝中央病院
- 6) 虎の門病院消化器科

<受付日 63 年 6 月 15 日>

Fig. Changes in the serum DNA polymerase and 2-5AS activity during HuIFN- β administration.

Table Changes in serum DNA-P and 2-5AS activity during HuIFN- β Therapy(4W).

		Bolus [Mean $\pm$ SE]	Infusion [Mean $\pm$ SE]	t-test (Bolus/Infusion)
Log(DNA-P) [cpm]	before	3.259 $\pm$ 0.458(5)	2.961 $\pm$ 0.320(8)	N.S.
	after	1.572 $\pm$ 0.542(5)	1.347 $\pm$ 0.292(8)	N.S.
Log(2-5AS activity) [pmol/dl]	before	1.69 $\pm$ 0.116(8)	1.77 $\pm$ 0.266(8)	N.S.
	after	2.02 $\pm$ 0.305(8)	2.600 $\pm$ 0.172(8)	N.S.

れ58.0%および70.4%と、ほぼ同様の結果であった。このことから静注することによる不利益はDNA-Pに対する効果に関する限りないものと考えられる。さらに抗ウイルス状態の指標とされる2-5AS活性の上昇率に関しては点滴群が優っていたが、DNA-Pが点滴群で有意の差はないものの低値であったことおよび陰性例が3例含まれていたことから、黒木らの成績にもある⁵⁾ように静注群で2-5AS活性が上昇しにくい条件にあった可能性がある。この点に関してはさらに症例を追加して検討する必要がある。しかし健康人での第I相試験では、血中IFN濃度が点滴群に比べて高いことおよび2-5AS活性の上昇も点滴群と静注群で明らかな差は認められていない³⁾。

次に、副作用の点では発熱を初めとして群間にほとんど差はみられなかった。

以上のことから、HuIFN- β は急速静注法で投与しても、点滴静注法に相当する効果が得られ、安全性に関しても問題はないと考えられる。

索引用語：HuIFN- β 、B型慢性肝炎、急速静注

文献：1) 鈴木 宏，他：厚生省特定疾患「難治性の肝炎」調査研究班，昭和55年度研究報告，1981，18—24
2) 鈴木 宏，他：肝胆膵 9：611—631，1984 3) 日野邦彦，飯野四郎，鈴木 宏：臨床薬理 19：625—635，1988 4) 鈴木 宏，他：肝胆膵 12：809—822，1986 5) 黒木哲夫，他：「B型肝炎とインターフェロン」フォーラム肝炎と免疫記録刊行会編，中外医学社，東京，1987，48—52

Comparison of intravenous bolus and drip infusion administration of human interferon- β (HuIFN- β) —Antiviral effects on patients with HBeAg-positive chronic active hepatitis—

Hiroshi SUZUKI¹⁾, Shiro INO²⁾, Keiji MITAMURA³⁾, Kunihiro HINO⁴⁾, Koichi KANAI⁵⁾ and Hiromitsu KUMADA⁶⁾

¹⁾ First Department of Medicine, Yamanashi Medical College (Yamanashi), ²⁾ First Department of Medicine, Tokyo University (Tokyo), ³⁾ Department of Infectious Diseases, Institute of Medical Science, University of Tokyo (Tokyo), ⁴⁾ Second Department of Medicine, National Defense Medical College (Saitama), ⁵⁾ Toshiba Central Hospital (Tokyo), ⁶⁾ Department of Gastroenterology, Toranomon Hospital (Tokyo)