<原 著>

C型慢性肝炎に対するインターフェロン再治療例の検討

石井 透 小松 眞史 小野 剛 船岡 正人
星野 孝男 加藤 純司 倉光 智之 正宗 研*

要 旨: 初回 IFN 治療が無効と判定された C 型慢性活動性肝炎患者 20 例に IFN 再治療を行い、その治療効果を検討した。C 型肝炎ウイルス (HCV) の genotype は II 型 17 例, III 型 2 例, IV 型 1 例, HCV-RNA 量は $10^3 \sim 10^{10}$ (copy/ml) であった。IFN 製剤としては、17 例に IFN α を 24 週間で 468~660 MU, 一方 3 例には IFN β を 12 週間で 252 MU 投与した。20 例中 3 例 (15%) が著効で、治療終了後も ALT は正常値を維持し、HCV-RNA も 6 カ月以上検出されなかった。著効 3 例中 1 例は genotype III 型, 残りの 2 例は genotype II 型であったが、HCV-RNA 量は低値 ($\leq 10^5$ copy/ml) であった。以上から初回治療が無効でも genotype III 型や genotype II 型で HCV-RNA 量が低値の症例は再治療の適応と考えられた。

索引用語: C 型慢性肝炎 インターフェロン再治療

はじめに

C 型慢性肝炎に対するインターフェロン (IFN) 治療は、1986 年 Hoofnagle ら¹⁾による非 A 非 B 型肝炎を対象とした報告以来、わが国でも多くの検討がなされ、その有用性が確認されている²⁻⁴⁾。しかし、IFN 治療後トランスアミナーゼの正常化とともに C 型肝炎ウイルス (HCV)-RNA の陰性化が持続する臨床的治癒例は 30~40% 程度であり、多くは治療終了後肝炎が再燃する。C 型慢性肝炎の自然治癒の可能性はほとんどないことから、これらの症例に対する対策が極めて重要である。我々は、治癒には至らなかったが、初回 IFN 治療中に血清 Alanine aminotransferase (ALT) や HCV-RNA 量の低下などから IFN に対する反応性をもつと考えられた症例に IFN 再治療を行い、その治療効果を検討した。

対象と方法

初回 IFN 治療後 ALT の変動や HCV-RNA の陽性化などから無効と判定され、その後再治療を行い治療終了後 6 カ月以上経過観察できた 20 例を対象とした (Table 1)。その内訳は男性 17 例, 女性 3 例, 平均年齢は 46.5 歳であった。全例腹腔鏡下肝生検を行い、初回 IFN 治療前の肝組織像はヨーロッパ分類⁵⁾により

CAH2A が 14 例 (70%), CAH2B が 6 例 (30%) で再治療前の肝組織像も同様であった。HCV-genotype は RT-PCR 法 (岡本らの方法⁶⁾) で測定し、II 型 17 例 (85%), III 型 2 例 (10%), IV 型 1 例 (5%) であった。HCV-RNA 量は 5'-noncoding region を primer とした multicyclic RT-PCR 法⁷⁾で検討した。使用した IFN 製剤は遺伝子組換え型 IFN α -2a (r-IFN α -2a) 2 例, 遺伝子組換え型 IFN α -2b (r-IFN α -2b) 4 例, 天然型 IFN α (n-IFN α) 11 例, 天然型 IFN β (n-IFN β) 3 例であった。投与方法として IFN α は 6~10 Megaunit (MU) を 2~8 週間連日投与後、週 3 回間欠投与を 16~22 週間の合計 24 週間、一方 IFN β は 6 MU を 2 週連日後、週 3 回間欠投与を 10 週間行った。r-IFN α -2a, α -2b の総投与量は初回治療時 360~504 (平均 471) MU, 再治療時 468~660 (平均 525) MU, n-IFN α は初回治療時 240~504 (平均 356) MU, 再治療時 468~576 (平均 514) MU, n-IFN β は初回, 再治療時とも 252 MU であった。2~4 週毎に肝機能検査を施行、3~6 カ月毎に HCV-RNA 量を測定した。治療効果は厚生省難治性の肝炎研究班の判定基準⁸⁾に従った。

Tohru ISHII, Masafumi KOMATSU, Tsuyoshi ONO, Masato FUNAOKA, Takao HOSHINO, Junji KATO, Tomoyuki KURAMITSU and Osamu MASAMUNE*

*秋田大学第 1 内科

<受付日 1994 年 8 月 8 日>

Table 1 Summary of the 1st and 2nd interferon therapy.

Case	Age	Sex	Diagnosis	Genotype	1st IFN therapy		Interval (months)	2nd IFN therapy		Response to IFN**
					RNA* (copy/ml)	IFN Dose (MU)		RNA* (copy/ml)	IFN Dose (MU)	
1	40	M	CAH2A	III	10 ⁷	n- α (320)	6	10 ⁷	α -2b (600)	CR
2	64	M	CAH2A	II	10 ⁷	n- α (468)	2	10 ⁴	n- β (252)	CR
3	29	M	CAH2A	II	10 ⁶	α -2b (480)	6	10 ⁵	n- α (468)	CR
4	51	M	CAH2A	II	10 ⁹	n- α (320)	12	10 ¹⁰	α -2b (480)	PR
5	54	M	CAH2B	II	10 ⁷	n- α (280)	9	10 ⁹	n- α (504)	PR
6	35	M	CAH2A	III	10 ⁷	α -2b (480)	6	10 ⁷	n- β (252)	PR
7	44	M	CAH2A	II	10 ⁶	n- α (280)	11	10 ⁹	α -2b (660)	NR
8	47	M	CAH2B	IV	10 ⁸	n- α (240)	11	10 ¹⁰	α -2b (476)	NR
9	63	M	CAH2B	II	10 ⁸	α -2a (468)	7	10 ⁷	n- α (504)	NR
10	64	M	CAH2B	II	10 ⁶	n- β (252)	6	10 ³	α -2a (468)	NR
11	31	F	CAH2A	II	10 ⁸	n- α (320)	6	10 ⁷	n- α (576)	NR
12	38	M	CAH2A	II	10 ⁹	n- α (504)	13	10 ⁹	n- β (252)	NR
13	41	M	CAH2A	II	10 ⁷	α -2b (360)	6	10 ⁵	α -2a (468)	NR
14	49	M	CAH2B	II	10 ⁹	α -2b (480)	6	10 ⁹	n- α (468)	NR
15	31	F	CAH2A	II	10 ⁸	α -2b (480)	19	10 ⁹	n- α (504)	NR
16	70	M	CAH2B	II	10 ⁹	α -2a (504)	7	10 ⁸	n- α (504)	NR
17	44	M	CAH2A	II	10 ¹⁰	α -2b (480)	10	10 ⁹	n- α (504)	NR
18	62	F	CAH2A	II	10 ⁷	α -2a (504)	8	10 ⁸	n- α (468)	NR
19	37	M	CAH2B	II	10 ¹⁰	n- α (468)	6	10 ¹⁰	n- α (576)	NR
20	35	M	CAH2A	II	10 ⁸	α -2b (480)	8	10 ⁷	n- α (576)	NR

*HCV-RNA titers before treatment.

**CR, complete response; PR, partial response; NR, no response.

成 績

IFN 治療後の ALT の推移を初回治療および再治療時と比較すると、再治療においても初回治療と同様ほとんどの症例で ALT は低下し (Fig. 1), 投与終了時の ALT 正常化例は初回治療時は11例 (55%), 一方再治療時には13例 (65%) であった。また、治療終了直後の HCV-RNA の陰性化は初回治療時13例 (65%), 再治療時には14例 (70%) であり、ALT の推移、および IFN 終了直後の HCV-RNA 陰性化率から、再治療時においても IFN に対する反応性は初回治療時と同等かむしろ良好であった。しかし、再治療終了後多くの症例で、ALT の再上昇、HCV-RNA の再出現をきたし、厚生省の判定基準では、著効3例 (15%), 有効3例 (15%), 不変14例 (70%) であった (Table 1)。著効と判定された症例1, 2, 3の HCV-RNA は、再治療終了直後、6カ月後とも陰性であった。有効と判定された症例4, 5, 6の3例では再治療終了直後の HCV-RNA は検出されなかったが、6カ月後には陽性となった。不変と判定された14例では再治療終了時 HCV-RNA は8例が陰性、6例が陽性であったが、6カ月後には全例陽性となった。

IFN 再治療効果と HCV-genotype との関連をみると、著効3例中2例はII型、1例はIII型であった。また、有効3例中2例はII型、1例はIII型であった。不変の14例中13例はII型、1例はIV型であった (Table 2)。

IFN 再治療効果と再治療直前の HCV-RNA 量との関連では、著効群では3例全例が10⁷copy 以下であった。初回治療開始時に比し、再治療時の HCV-RNA 量は9例が低下、6例が増加、5例が不変であった。著効を示した3例の HCV-RNA 量は初回治療時に比し2例が低下、1例が不変で、増加を示した例はなかった (Fig. 2)。

再治療効果と肝組織像との関連では、著効は全例 CAH2A であった (Table 3)。

考 察

IFN 再治療例に関する詳細な検討は少ないが、いずれの報告も有効率は13~25%で⁹⁻¹²⁾、我々の検討でも15%と低率であった。この結果は対象が IFN 治療抵抗性の症例であることから当然の帰結と考えられるが、一方では再治療により治癒する症例の存在も示唆しており、IFN の安全性や HCV に対する抗ウイルス効果

Fig. 1 Changes of serum ALT levels during the first IFN therapy and the second IFN therapy.

Table 2 Relationship between response to interferon retreatment and HCV-genotype.

Genotype	Response to IFN		
	CR (n=3)	PR (n=3)	NR (n=14)
Type II (n=17)	2	2	13
Type III (n=2)	1	1	0
Type IV (n=1)	0	0	1

Table 3 Relationship between response to interferon retreatment and histological diagnosis of the liver.

Diagnosis	Response to IFN		
	CR (n=3)	PR (n=3)	NR (n=14)
CAH2A (n=14)	3	2	9
CAH2B (n=6)	0	1	5

などから、初回 IFN 治療が無効でもある程度の感受性を有する症例には、適応を慎重に検討した上で再度試みる価値はあるものと考えられる。

IFN 治療効果に影響を与えるウイルス側の要因として、HCV-RNA 量¹³⁾、genotype の違い¹⁴⁾、HCV クローンの多様性¹⁵⁾が、また、宿主側の背景因子として年齢、罹病期間の長短、組織の進展の程度、さらに IFN 投与法や総投与量があげられる¹⁶⁾、今回我々が行った再治療法で HCV-RNA が陰性化し、臨床的治癒が得られた症例の genotype は IFN 感受性の高い III 型が

1 例、II 型が 2 例であった。IFN 治療に抵抗性の II 型の 2 例のウイルス量は 10^5 copy 以下と少ない症例であった。一方、著効以外の II 型 15 例中 13 例は 10^7 copy 以上であった。このことから II 型の再治療ではウイルス量が重要な因子と考えられる。

IFN 無効例のウイルス量の変化に関して、IFN 投与により減少したウイルス量は投与終了 12 週後には投与前と同じレベルにまで増加するという報告がある¹⁶⁾。我々の症例で初回 IFN 治療終了時から再治療までの観察期間におけるウイルス量を比較すると、その期間

Fig. 2 HCV-RNA titers before the 1st and 2nd IFN therapy.

が6カ月以下であった8例中5例(62.5%)でウイルス量は減少し、一方、観察期間が6カ月以上の12例では、ウイルス量は6例(50%)で増加し、減少は4例(33%)にすぎなかった。このことから再治療にあたっては初回治療終了後ウイルス量が増加する前できるだけ早期に開始すべきと考えられた。

現在、IFNの投与期間に関しては保険診療の制約上6カ月を超える長期投与は認められないが、長期投与により著効例が増加したとの報告がある¹⁷⁾。我々の症例でも無効と判定された17例中12例(70.6%)ではIFN治療終了時HCV-RNAは陰性化し、ALTも正常化した。これらの症例に対して治療をさらに継続することにより、著効例を増加させ得る可能性がある。今後IFN治療に当たっては6カ月を超える長期投与さらに他の抗ウイルス剤との併用なども検討されるべきと思われた。

結 論

IFN初回治療無効例20例にIFN再治療を行い、著効は3例(15%)、有効は3例(15%)、不変は14例(70%)であった。初回治療が無効と判定された症例でも

ALTやHCV-RNA量の低下などIFN反応性を有する症例の中で、genotype III型やgenotype II型でもCAH2Aでウイルス量の少ない症例は再治療の良い適応と考えられた。また、IFN再治療の効果を上げるためには初回治療終了後ウイルス量が治療前と同じレベルにまで増加する前に治療を開始することが重要であると考えられた。

文 献

- 1) Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones BD, et al: 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) 古田精市, 鈴木 宏, 藤沢 洵, 他: インターフェロンアルファ2a(遺伝子組換え)の非A非B型慢性肝炎に対する用量間二重盲検比較試験. *肝胆膵* 21: 1197-1213, 1990
- 3) 市田文弘, 鈴木 宏, 藤沢 洵, 他: ヒトリンパ芽球インターフェロン(HLBI)の非A非B型慢性肝炎に対する臨床試験. *肝胆膵* 24: 332-357,

- 1992
- 4) 飯野四郎, 日野邦彦, 黒木哲夫, 他: 非A非B型(C型)慢性肝炎に対するインターフェロナルファ-2b (IFN- α 2b)療法. 基礎と臨床 26: 1149-1177, 1992
 - 5) De Groote J, Desmet VJ, Gedigk P, et al: Classification of chronic hepatitis. Lancet II: 626-628, 1968
 - 6) Okamoto H, Sugiyama Y, Okada S, et al: Typing hepatitis C virus by polymerase chain reaction with two-specific primers: Application to clinical surveys and tracing infectious sources. J Gen Virol 73: 673-679, 1992
 - 7) Ishiyama N, Katayama K, Ishimi N, et al: Quantitative detection of hepatitis C virus RNA by multicyclic RT-PCR. Intern Hepatol Commun 1: 72-79, 1993
 - 8) 飯野四郎: C型慢性肝炎の治療効果判定基準. 厚生省「難治性の肝炎」調査研究班, 平成3年度報告, 1992, p182
 - 9) 古賀満明: 再投与の適応. C型慢性肝炎のインターフェロン療法. へるす出版, 東京, 1993, p122-131
 - 10) 三宅和彦, 山中正巳: C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の問題点. 日内会誌 83: 252-258, 1994
 - 11) 松橋 喬, 髭 修平, 狩野吉康, 他: C型慢性肝炎IFN再投与の適応と結果. 臨床消化器内科 9: 671-678, 1994
 - 12) 黒木哲夫, 西口修平, 武田 正, 他: インターフェロン再投与例の治療成績とその問題点. 臨床成人病 24: 773-777, 1994
 - 13) 加藤直也, 横須賀収, 小俣政男: Competitive RT-PCR (CRT-PCR)法によるC型肝炎ウイルス量の測定とインターフェロン治療効果. 肝臓 32: 750-751, 1991
 - 14) Kanai K, Kato M, Okamoto H: HCV genotypes in chronic hepatitis C and response to interferon. Lancet 339: 1543, 1992
 - 15) Okada S, Akahane Y, Suzuki H, et al: The degree of variability in the amino terminal region of the 32/NS1 protein of hepatitis C virus correlates with responsiveness to interferon therapy in viremic patients. Hepatology 16: 619-624, 1992
 - 16) 荒瀬康司, 茶山一彰, 坪田昭人, 他: HCV-RNA陽性のC型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
 - 17) Weiland O, Zhang YY, Widell A: Serum HCV-RNA levels in patients with chronic hepatitis C given a second course of interferon alpha-2b treatment after relapse following initial treatment. Scand J Infect Dis 25: 25-30, 1993
 - 18) 荘司貞志: C型慢性肝炎における長期インターフェロン治療の臨床的研究—長期予後および治療効果に及ぼす因子の解析—. 帝京医学雑誌 16: 165-177, 1993

Interferon retreatment for chronic hepatitis C

Tohru ISHII, Masafumi KOMATSU, Tsuyoshi ONO, Masato FUNAOKA,
Takao HOSHINO, Junji KATO, Tomoyuki KURAMITSU
and Osamu MASAMUNE*

We studied the efficacy of Interferon (IFN) retreatment in twenty patients with chronic active hepatitis C who had no beneficial response to the initial IFN therapy. Seventeen patients had HCV genotype II, two patients had genotype III and one patient had genotype IV. The concentration of serum HCV-RNA was from 10^3 to 10^{10} copies per ml. Seventeen patients received 468-600 million units (MU) of IFN Alfa for 24 weeks and three patients received 252 MU of IFN Beta for 12 weeks. Three of twenty patients (15%) had complete response; normalization of ALT level and undetectable HCV-RNA for at least 6 months. The factors related to complete response were studied. One had genotype III and two had genotype II with low HCV-RNA titers (less than 10^5 copies per ml). These results suggest that indications of interferon retreatment for chronic hepatitis C are genotype III or genotype II with low HCV-RNA titers, even in patients who had no beneficial response to initial IFN therapy.

* First Department of Internal Medicine, Akita University School of Medicine (Akita)