<原 著>

IFN- α が無効であった C 型慢性肝炎に対する IFN- β を用いた再治療の試み

松下 栄紀 金子 周一 河合 博志 寺崎 修一
下田 敦 卜部 健¹⁾ 木谷 恒²⁾ 中川 彦人
鶴浦 雅志³⁾ 樋上 義伸⁴⁾ 野田 八嗣⁵⁾ 小林 健一¹⁾

要 旨：初回 IFN- α 治療に対し、一過性にトランスアミナーゼの正常化を示すも著効に至らなかった C 型慢性肝炎 10 例に対し、IFN- β (フェロン[®], 東レ) による再治療を試みた。いずれも初回治療での IFN- α は 1 回投与量 6MU 以上で 2 週間連日投与後 22 週間の週 3 回間歇投与を受け、総投与量は 480MU 以上であった。C 型肝炎ウイルス (HCV) の genotype は 1b が 9 例、2a が 1 例で、HCV-RNA 量は全例 10^6 copy/ml 以上であった。IFN- β は 1 回投与量 6MU で、8 週連投あるいは 4 週連投後週 3 回 10 週間間歇投与がなされ、総投与量はどちらも 336MU であった。10 例中 5 例 (50%) で著効が得られ、4 例 (40%) で HCV-RNA の持続陰性が得られた。IFN 効果とウイルス量や組織所見、再治療までの期間などに関連は認めなかったが、genotype 1b で高ウイルス量であっても著効例が認められたことより、IFN- α 一過性反応例に対し IFN- β での再治療が有用である可能性が示唆された。

索引用語： C 型慢性肝炎 インターフェロン- β 再治療

はじめに

C 型慢性活動性肝炎に対してインターフェロン (IFN) 治療が一般的に行われるようになり、IFN 治療の有効性とともに関其限界も指摘されるようになった。つまり、厚生省難治性の肝炎治療班で定められた著効率¹⁾は約 30~40% 台に過ぎず、60~70% が無効あるいは再燃例である。さらに、HCV genotype、HCV-RNA 量がその効果規定因子となり、本邦においては、IFN の効きにくいとされる genotype 1b が C 型慢性肝炎例のおよそ 70% ちかくを占めていることも指摘されている²⁾。IFN の長期治療効果は、肝硬変あるいは肝癌への進展がどれだけ阻止し得たかで評価されるものと思われる。その結論はまだ先のことになるが、短期治療効果をトランスアミナーゼの正常化や HCV-RNA の消失で評価するとなると、現時点では効果不十分といえる。これら無効例や再燃例に対する対策が

検討されつつあるが^{3~9)}、我々は、初回 IFN- α 治療でトランスアミナーゼが一旦正常化するも著効には至らなかった症例に対し、IFN- β による再治療を試みたので報告する。

対象と方法

当科および関連病院にて 1991 年から 1993 年に 24 週間の IFN- α 治療が行われ、投与終了後 6 カ月以上の経過観察がなされた症例で、IFN 治療中トランスアミナーゼの正常化が得られるもその後再発を認めた transient response の C 型慢性肝炎 10 例 (男性 9 例、女性 1 例、平均年齢 47.7 ± 11.1 歳) を対象とした。IFN- α 治療は IFN- α 2a が 8 例 (1 回投与量 6MU)、IFN- α 2b が 2 例 (1 回投与量 6MU: 1 例、1 回投与量 10MU: 1 例) で、投与法は 2 週連日投与後、週 3 回間歇投与が 22 週間行われていた。IFN- α の総投与量では、IFN- α 2b の 1 例が 800MU であった以外は全例 480MU で

Eiki MATSUSHITA, Shuichi KANEKO, Hiroshi KAWAI, Shuichi TERASAKI, Atsushi SHIMODA, Takeshi URABE¹⁾, Hisashi KIDANI²⁾, Hikoto NAKAGAWA, Masashi UNOURA³⁾, Yoshinobu HINOUE⁴⁾, Yatsugu NODA⁵⁾ and Kenichi KOBAYASHI¹⁾

¹⁾金沢大学第 1 内科, ²⁾厚生連高岡病院第 1 内科, ³⁾富山県立中央病院内科, ⁴⁾富山市民病院内科, ⁵⁾富山労災病院内科
<受付日 1996 年 2 月 28 日>

Table 1 Background of the cases.

Case	Age	Sex	Histology	Genotype	1st IFN- α therapy	Interval (M)	2nd IFN- β therapy				Response ²⁾
					IFN dose (MU)		Therapy	HCV-RNA ¹⁾ (copy/ml)	Anti-IFN- α ¹⁾	ALT ¹⁾ (IU/L)	
1	57	M	CPH	1b	IFN- α 2a(480)	17	A	10 ⁹	—	65	CR*
2	54	M	CAH2B	2a	IFN- α 2a(480)	14	A	10 ⁷	—	89	CR*
3	61	M	CAH2B	1b	IFN- α 2a(480)	30	A	10 ⁸	ND	77	CR*
4	28	M	CAH2A	1b	IFN- α 2b(480)	7	B	10 ⁷	ND	41	CR*
5	53	F	CAH2A	1b	IFN- α 2a(480)	16	B	10 ⁹	+	123	CR**
6	31	M	CAH2A	1b	IFN- α 2b(800)	14	A	10 ⁹	—	47	NC
7	56	M	CAH2A	1b	IFN- α 2a(480)	15	B	10 ⁷	+	89	NC
8	44	M	CPH	1b	IFN- α 2a(480)	28	A	10 ⁸	—	55	NC
9	43	M	CAH2A	1b	IFN- α 2a(480)	14	A	10 ⁹	ND	73	NC
10	50	M	CAH2B	1b	IFN- α 2a(480)	14	B	10 ⁹	ND	170	NC

1) before the 2nd interferon- β therapy

2) *HCV-RNA (—), **HCV-RNA (+) more than 6 months after treatment

あった。

再治療には IFN- β (フェロン[®], 東レ) を用い, その投与法は 6MU 8 週連投 (Therapy A) と 6MU 4 週連投後, 週 3 回 10 週間間歇投与 (Therapy B) で行った。IFN 総投与量はともに 336MU であった。再治療開始前に, 全例に肝生検を行い, 血清中の HCV-RNA 量を 5'-noncoding region を primer とした multicyclic RT-PCR 法¹⁰⁾で測定, また, HCV-genotype を岡本らの方法¹¹⁾で測定した。さらに一部の症例では初回治療の IFN- α に対する抗 IFN 抗体価を中和価測定法により評価した。なお, HCV-RNA は IFN- β 投与終了時, 終了 6 カ月以後にも測定した。

効果判定は厚生省難治性の肝炎調査研究班治療分科会による判定基準¹²⁾に準じ, IFN 治療 6 カ月以内にトランスアミナーゼが正常化し, 6 カ月以上正常を維持したものを著効 (Complete response: CR) とし, それ以外の症例は無効 (No response: NR) と判定した。

統計学的解析には t 検定および χ^2 検定を用いた。

結 果

対象の背景では (Table 1), 組織学的には CPH 2 例, CAH2A 5 例, CAH2B 3 例で, genotype 1b が 9 例, 2a が 1 例, ウイルス量は 10⁶copy/ml が 1 例, 10⁷copy/ml が 3 例, 10⁸copy/ml が 1 例, 10⁹copy/ml が 5 例であった。また, 抗 IFN- α 抗体を検索しえた 6 例中 2 例, 33.3% に認めた。IFN- β の投与法では Therapy A が 6 例, Therapy B が 4 例であった。IFN- α 投与終了後, 再治療開始までの期間は 7~30 カ月 (平均 16.9 $\pm$ 6.9 カ月) であった。

全対象例における著効率は 5 例, 50% であった。そ

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

Genotype	Complete response		
	HCV-RNA (—)	HCV-RNA (+)	Total
1b (n=9)	3 (33.3%)	1 (11.1%)	4 (44.4%)
2a (n=1)	1 (100%)	0	1 (100%)

Table 3 Relationship between response to interferon retreatment and titer of HCV-RNA.

HCV-RNA (copy/ml)	Complete response		
	HCV-RNA (—)	HCV-RNA (+)	Total
10 ⁶ (n=1)	0	0	0
10 ⁷ (n=3)	2 (66.7%)	0	2 (66.7%)
10 ⁸ (n=1)	1 (100%)	0	1 (100%)
10 ⁹ (n=5)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	2 (40.0%)

の内, 投与終了 6 カ月以後にも HCV-RNA が陰性であったものは 4 例, 40% で, 他の 1 例は HCV-RNA 陽性であった。Genotype 別では (Table 2), genotype 2a の 1 例は著効で HCV-RNA も陰性化していたが, genotype 1b での著効率は 4 例, 44.4% で, うち 3 例 (33.3%) は HCV-RNA も陰性化していた。HCV-RNA 量別では, Table 3 に示すように, 著効率とウイルス量に明らかな相関は認められなかった。また, 組織診断と IFN の効果との間にも (Table 4) 明らかな相関は認められなかった。再治療開始前の抗 IFN- α 抗体の有無では, 陰性例 4 例中 2 例 (50%) が著効で HCV-RNA も陰性化していたが, 陽性例 2 例において

Table 4 Relationship between response to interferon retreatment and histological diagnosis of the liver.

Histological diagnosis	Complete response		
	HCV-RNA (-)	HCV-RNA (+)	Total
CPH (n=2)	1(50.0%)	0	1(50.0%)
CAH2A (n=5)	1(20.0%)	1(20.0%)	2(40.0%)
CAH2B (n=3)	2(66.7%)	0	2(66.7%)

は1例(50%)が著効を呈したが、HCV-RNAは陽性であった。さらに、初回治療における IFN- α の種類別では、IFN- α 2a 使用8例中著効は4例(50%)で、うち3例(37.5%)では HCV-RNA も陰性であった。IFN- α 2b 使用例は2例であったが、1回投与量6MUの1例(50%)で著効を認め、HCV-RNA も消失していたが、1回投与量10MUの1例は無効であった。IFN- β の投与方法別では (Table 5), Therapy A の6MUを8週連日投与群では著効が3例(50%)で HCV-RNA も陰性であったのに対し、Therapy B の6MUを4週連投後週3回10週間歇投与では著効が2例(50%)で、うち1例で HCV-RNA の消失を認めた。

著効例と無効例の背景を比較すると (Table 6), 著効例で年齢の平均値が高いものの有意差はなく、再治療までの期間やウイルス量、組織診断などにも有意差は認められなかった。

考 察

今回我々は IFN- α 治療に対し transient response

Table 5 Relationship between response to interferon retreatment and schedule of IFN- β retreatment.

IFN- β	Complete response		
	HCV-RNA (-)	HCV-RNA (+)	Total
Therapy A (n=6)	3(50%)	0	3(50%)
Therapy B (n=4)	1(25%)	1(25%)	2(50%)

に終わった C 型慢性肝炎例に対する IFN- β での再治療の有用性について検討を行った。IFN 再治療に関する検討は既にいくつか報告されている³⁻⁹⁾が、IFN- α 治療での非著効例に対する IFN- β による再治療成績をまとめたものはない。いずれの報告でも再治療における著効率は15~35%程度であり、良好な成績は得られていないが、再治療に効果が期待できる症例として、初回治療における IFN 投与量が不十分であった例、初回 IFN に対し少なくとも一過性の反応を示した例、再治療開始時のウイルス量が少ない例、genotype 2a あるいは2b の例、組織学的に線維化の軽度な例、初回治療からの期間が短い例などがあげられている。特に初回治療により一過性であっても ALT が正常化または血中 HCV-RNA が陰性化した群での再治療成績では、著効率約50%の成績が得られたとの報告³⁾や、初回治療で ALT 正常化かつ投与終了時 HCV-RNA 陰性例での再治療著効率72.7%との報告もなされている⁸⁾。

今回の検討は少数例での検討ではあるが、再治療に

Table 6 Comparison of the background with the response to the 2nd treatment.

	CR			NR (n=5)
	HCV-RNA (-) (n=4)	HCV-RNA (+) (n=1)	Total (n=5)	
Age (yrs)	50.0 $\pm$ 14.9	53	50.6 $\pm$ 13.0	44.8 $\pm$ 9.3
Male : Female	4 : 0	0 : 1	4 : 1	5 : 0
Schedule of 2nd treat.				
Therapy A : Therapy B	3 : 1	0 : 1	3 : 2	3 : 2
anti-IFN α (+ : -)	0 : 2	1 : 0	1 : 2	1 : 2
1st treatment				
IFN- α 2a : IFN- α 2b	3 : 1	1 : 0	4 : 1	4 : 1
Interval from 1st treatment to 2nd treatment (months)	17.0 $\pm$ 9.6	16	16.8 $\pm$ 8.3	17.0 $\pm$ 6.2
Histological diagnosis				
CPH : CAH2A : CAH2B	1 : 1 : 2	0 : 1 : 0	1 : 2 : 2	1 : 3 : 1
Genotype (1b : 2a)	3 : 1	1 : 0	4 : 1	5 : 0
HCV-RNA (log(copy/ml))	7.8 $\pm$ 1.0	9	8.0 $\pm$ 1.0	8.0 $\pm$ 1.4

おける著効率は50%であり、さらに投与終了6カ月以後の時点でも HCV-RNA が持続陰性であった症例でも40%とほぼ良好な成績が得られた。その背景として初回 IFN 治療に対し一過性ながら反応のみられた症例を選択していることが大きな理由と考えられる。当然のことながら、初回治療の IFN 投与量が十分であったかが問題となってくるが、検討した症例は全例1回投与量が6MU以上で投与期間も24週と長期投与がなされたものであり(総投与量480MU以上)、ある程度十分な IFN が投与されたものと考えている。

C型慢性肝炎に対する IFN- α 2a での成績については、当科で行った1回投与量6MUを2週連投後週3回22週間歇投与、総投与量480MUでの初回治療における著効率は51例中19例(37.3%)であった¹²⁾。報告されている IFN- α 2a の成績は、9MU 2週連日後、週3回間歇22週(総投与量720MU)での著効率は48.7%¹³⁾、45.5%¹⁴⁾、36.7%¹⁵⁾であり、9MU 2週連日後、6MU 週3回22週(総投与量522MU)での著効率は、40%¹⁴⁾、18.8%¹⁵⁾である。さらに、竹原らは IFN- α 2a の治療成績について総投与量で比較しており、総投与量700MU以上、500MU以上700MU未満、300MU以上500MU未満での著効率はそれぞれ58.1%、57.1%、41.7%で、総投与量が多いほど著効率も高かったと報告している¹⁶⁾。施設により成績に多少の差はあるものの、1回投与量が多いほど良好な成績が得られている。一方、当科および関連病院にて行った IFN- α 2a (1回投与量6MU、2週連投後14週間歇投与、総投与量336MU)での著効率は86例中40例(46.5%)であった。また、IFN- α 2b の成績に関しては、坂本ら¹⁷⁾は、10MUを8週連日後、16週間歇投与での著効率は47.8%、飯野ら¹⁸⁾は10MU 2週連日後週3回12週間投与での著効率は54.5%と報告している。

今回の対象例での初回治療においては、IFN- α 2a 例では全例1回投与量が6MUであったこと、また、IFN- α 2b 例では再治療で著効を示した1例は1回投与量が6MU(総投与量480MU)であったのに対し、1回投与量10MU(総投与量800MU)の1例は無効であったことから考察すると、初回治療での IFN 投与が24週の長期投与とはいえ、1回投与量(総投与量)が少なかった可能性は否定しえない。このことを明らかにするには IFN 用量別のコントロールスタディーを行う必要がある。

さらに、抗 IFN- α 抗体の有無を検討しえた6例中2例、33.3%が陽性であり、Antonelli ら¹⁹⁾の報告による

IFN- α 2a での20.0%、IFN- α 2b での6.9%に比し高率であった。しかし、IFN- β 再投与効果に関連は認められず、初回治療の効果に抗 IFN- α 抗体が影響していたとは考えられなかった。

今回の検討では、初回治療として IFN- α が使用され、transient response を示した症例を選択し、再治療には IFN- β を使用した。現時点では、IFN- α と IFN- β は細胞上の同一の IFN レセプターに結合してその作用を発揮すると考えられている。とすると、今回の成績に異なる種類の IFN を用いたことが影響しているとは考えがたい。しかし、IFN- α と β とで投与方法が異なるものの、投与中のトランスアミナーゼの変動や副作用に多少の違いがあることも知られている。今後さらに、IFN レセプターを含めた IFN の作用機序の解明が必要であろう。

今回対象となった症例は全例 10^6 copy/ml 以上と高ウイルス量とされる症例ばかりであり、また1例を除く9例が genotype 1b であった。このような高ウイルス量かつ genotype 1b 例においても著効率が44.4%得られ、初回 IFN 治療に対し著効が得られなかった症例に対し、再治療を行う意義があると考えられた。

結 語

初回 IFN- α 治療に対し、一過性反応を示すも著効には至らなかった C 型慢性肝炎例に対し、IFN- β による再治療を試みた。その結果、genotype 1b で高ウイルス量であっても著効例が認められたことより、IFN- α 一過性反応例に対し、IFN- β での再治療が有用である可能性が示唆された。

文 献

- 1) 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
- 2) 岡本宏明：型特異的 core 領域プライマーを用いる HCV 遺伝子型分類と IFN 治療反応性。日本臨牀 52: 1699-1706, 1994
- 3) 黒木哲夫、西口修平、武田 正、他：C 型慢性肝炎に対するインターフェロン再治療例の治療成績。MG Gastro 3: 57-64, 1993
- 4) 熊田博光：C 型慢性肝炎。インターフェロン非奏効例への対策—再投与例での治療効果。内科 72: 864-869, 1993
- 5) 松嶋 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: 671-679, 1994

- 6) 豊田秀徳, 中野 哲, 熊田 卓: C型慢性肝炎に対するIFN 不応再投与例の検討と解析. 日本臨牀 52: 1798—1803, 1994
- 7) 岩渕省吾, 吉田秀樹, 福井祥二: C型慢性肝炎IFN療法における再発例の検討と効果的IFN療法について. 日本臨牀 52: 1810—1816, 1994
- 8) Toyoda H, Nakano S, Takeda I, et al: Retreatment of chronic hepatitis C with interferon. Am J Gastroenterol 89: 1453—1457, 1994
- 9) Arase Y, Kumada H, Chayama K, et al: Interferon retreatment of nonresponders with HCV-RNA-positive chronic hepatitis C. J Gastroenterol 29: 299—304, 1994
- 10) Ishiyama N, Katayama K, Ishimi H, et al: Quantitative detection of hepatitis C virus RNA by multicyclic RT-PCR. Intern Hepatol Commun 1: 72—79, 1993
- 11) 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
- 12) 酒井明人, 柳 昌幸, 鶴浦雅志, 他: Serological grouping(c-14 抗原を用いる抗体検出法)によるC型慢性肝炎IFN治療の効果予測. 日本臨牀 52: 1759—1762, 1994
- 13) 後藤信昭, 篠崎正美, 森本直樹, 他: C型慢性活動性肝炎に対するIFN- α 2a(キャンフェロンA)の有用性の検討. 基礎と臨床 28: 3547—3555, 1994
- 14) 大久保英雄, 島村隆二, 山田真和, 他: C型慢性活動性肝炎に対するrIFN- α 2a(キャンフェロンA)の臨床効果検討(第1報). 臨床と研究 71: 3005—3008, 1994
- 15) 尹 聖哲, 菅野雅彦, 春日雅人, 他: C型慢性活動性肝炎に対するインターフェロン- α 2a(ロフェロンA)6ヵ月投与の臨床検討. 基礎と臨床 29: 3259—3269, 1995
- 16) 竹原 健, 大塚敏之, 柿崎 暁, 他: C型慢性活動性肝炎に対するIFN- α 2a(キャンフェロンA)の臨床効果について. 診療と新薬 31: 1511—1519, 1994
- 17) 坂本和彦, 茶山一彰, 荒瀬康司, 他: C型慢性肝炎に対するIFN- α 2b(1,000万単位)8週間連続投与後16週間歇投与に関する検討. 医学と薬学 32: 463—465, 1994
- 18) 飯野四郎, 日野邦彦, 黒木哲夫, 他: 非A非B(C型)慢性肝炎に対するインターフェロンアルファ-2b(IFN- α -2b)療法. 基礎と臨床 26: 1149—1177, 1992
- 19) Antonelli G, Currenti M, Turriziani O, et al: Neutralizing antibodies to interferon- α : Relative frequency in patients treated with different interferon preparations. J Infect Dis 163: 882—885, 1991

Study of IFN- β retreatment for patients with chronic hepatitis C who had transient response to initial IFN- α treatment

Eiki MATSUSHITA, Shuichi KANEKO, Hiroshi KAWAI, Shuichi TERASAKI,
Atsushi SHIMODA, Takeshi URABE¹⁾, Hisashi KIDANI²⁾,
Hikoto NAKAGAWA, Masashi UNOURA³⁾, Yoshinobu HINOUE⁴⁾,
Yatsugu NODA⁵⁾ and Kenichi KOBAYASHI¹⁾

We studied the efficacy of Interferon (IFN)- β retreatment (total amount: 336 MU) in ten patients with chronic hepatitis C who had transient response to the initial IFN- α therapy (total amount: more than 480 MU). Nine patients had HCV genotype 1b and one patients had genotype 2a. Their concentration of serum HCV-RNA was more than 10^6 copy/ml. Five of ten patients (50%) had complete response (four patients had HCV genotype 1b, one had genotype 2a): normalization of ALT levels lasting six months post treatment, and four of them (three patients had genotype 1b, one had genotype 2a) had undetectable HCV-RNA for at least 6 months. There was no relation between the efficacy of IFN- β retreatment and HCV genotype, concentration of HCV-RNA and histological diagnosis. But some of the patients who had genotype 1b and high concentration of HCV-RNA had sustained response, therefore IFN- β retreatment seems to be useful for patients with chronic hepatitis C responded transiently to initial IFN- α treatment.

¹⁾ First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kanazawa University (Ishikawa)

²⁾ First Department of Internal Medicine, Kouseiren Takaoka Hospital (Toyama)

³⁾ Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Hospital (Toyama)

⁴⁾ Department of Internal Medicine, Toyama Municipal Hospital (Toyama)

⁵⁾ Department of Internal Medicine, Toyama Rosai Hospital (Toyama)