<原 著>

C 型慢性肝炎に対する IFN- α 及び IFN- β の コンビネーション療法の効果

瀬嵐 康之* 茶山 一彰 小林 正宏 坪田 昭人
鈴木 義之 鯉田 勲 齊藤 聡 荒瀬 康司
村島 直哉 池田 健次 熊田 博光**

要 旨：C 型慢性肝炎のインターフェロン (IFN) 無効例すなわち治療抵抗例の背景としては、Genotype 1b の症例、HCV-RNA 量の多い症例などがあげられる。今回、我々はこのような症例、すなわち genotype 1b で HCV-RNA 量が branched DNA probe assay にて、1Meq/ml 以上の C 型慢性肝炎 8 症例に対し、IFN- α と IFN- β を交互に投与し、その有効性につき検討した。IFN の投与方法は IFN- β 600 万 IU を 2 週間連日投与後 IFN- α 1,000 万 IU を 4 週間、週 3 回投与した。投与期間は、この 6 週間を 1 クールとし 2 クール群 (12 週) と 4 クール群 (24 週) とした。IFN 投与期間中に、4 例では HCV-RNA が陰性化した。投与終了後、全例とも再び HCV-RNA が陽性化した。HCV-RNA が陰性化した時期は 4 例とも、IFN 投与開始して 6 週間以降であった。HCV-RNA 陰性化後に陽性化してくる Break-through 症例は認めなかった。今回の我々の検討では、通常の IFN 6 カ月投与法と比較して優位な効果は得られなかった。

索引用語： C 型肝炎 α -IFN β -IFN コンビネーション療法

はじめに

近年、C 型慢性肝炎に対するインターフェロン (IFN) 療法の有用性が確認され、通常の 6 カ月間の IFN 治療での著効率がおよそ 30~40% であることが報告されている¹⁻³⁾。IFN 治療の効果を左右する因子の中で、ウイルス側の要因としてはウイルス量や HCV genotype⁴⁻⁷⁾があげられ、ウイルス以外の要因としては、IFN の総投与量、投与期間、投与方法などが報告されている⁸⁻¹⁰⁾。しかし、どの報告でも、HCV-RNA 量の多い例、HCV-genotype が 1b の例では、著効率は低い⁴⁻⁷⁾。そのためこの IFN 抵抗性を示す genotype 1b で RNA 量が DNA-probe 法にて 1Meq/ml 以上の症例に対する有効な治療法が模索されている。今回我々は、IFN 治療に抵抗性を示す genotype 1b でウイルス量の多い症例に対し、IFN- α ・IFN- β のコンビネーション療法を施行し、その有効性を検討したので報告する。

対象および方法

対象は、Table に示すごとく当科にて診断された genotype 1b でウイルス量が DNA-probe 法にて 1 Meq/ml 以上を示す C 型慢性肝炎 8 例 (平均年齢 54 歳、男性 4 例、女性 4 例) である。肝組織所見は新犬山分類¹¹⁾にて判定し、Stage F2 が 5 例、F3 が 3 例である。IFN の投与方法は、IFN- β 600 万 IU を 2 週間・連日投与後、IFN- α 1,000 万 IU を 4 週間・週 3 回投与した。投与期間は、この 6 週間を 1 クールとし、2 クー

Table Demographic characteristics of 8 patients with genotype 1b chronic hepatitis C.

Age : median (range)	54 (38—63)
Sex (male/female)	4/4
HCV-RNA : median (range) (DNA-probe : Meq/ml)	9.7 (2.5—37)
Stage	F2
	F3
	5
	3

Yasuyuki SEARASHI*, Kazuaki CHAYAMA, Masahiro KOBAYASHI, Akihito TSUBOTA, Yoshiyuki SUZUKI, Isao KOIDA, Satoshi SAITOH, Yasuji ARASE, Naoya MURASHIMA, Kenji IKEDA and Hiromitsu KUMADA**

*虎の門病院消化器科 (現東京慈恵会医科大学内科学講座第 1), **虎の門病院消化器科

<受付日 1996 年 9 月 2 日>

ル群 (計12週) 6例と4クール群 (計24週) 2例である。尚, genotypeはNS5領域に設定したmixed primer setを使用したpolymerase chain reactionにより決定した¹²⁾。また治療中および治療終了後のHCV-RNAはAmplicor法¹³⁾にて測定した。IFN療法の効果はIFN投与終了後6カ月以上, 血清トランスアミナーゼが正常かつHCV-RNAが持続的に陰性である場合を著効例として判定した。

結 果

対象とした8例で, 著効を示した症例は認められなかった。このうち4例は, 全経過においてHCV-RNA (Amplicor)は陽性だったが, 他の4例は, IFN投与中, HCV-RNA (Amplicor)は陰性化していた (Fig. 1)。Fig. 2に, IFN- β 投与終了時にHCV-RNA (Amplicor)が陰性化した症例 (Fig. 1のCase 5)を示す。

Fig. 1 Virological outcome in patients receiving combined treatment with alpha-interferon and beta-interferon.

Fig. 2 Course of a patient with chronic hepatitis C treated with interferon of 12 weeks. Serum HCV-RNA become undetectable. However, a relapse of disease and reappearance of serum HCV-RNA occurred when treatment was finished.

56歳の男性で, IFNの投与は2クール群であり, 肝組織像はStage F2である。投与前のHCV-RNA (DNA-probe法)は9.2Meq/mlである。HCV-RNA (Amplicor)は8週目のIFN- β 投与終了時には陰性化した。12週目のIFN- α 投与終了時もHCV-RNA (Amplicor)は陰性を持続していたが, IFN投与終了後4週目の時点で再び陽性化した。Fig. 3に, IFN- α 投与終了時にHCV-RNA (Amplicor)が陰性化した症例 (Fig. 1のCase 8)を示す。53歳の男性で, IFNの投与は4クール群であり, 肝組織像はStage F2である。投与前のHCV-RNA量はDNA-probe法で16.1Meq/mlである。HCV-RNA (Amplicor)は6週目のIFN- α 投与終了時に陰性化し, 投与終了時までは陰性を持続していたが, 投与終了後4週目の時点で再び陽性化した。4例のHCV-RNA (Amplicor)持続陽性例と一過性陰性化例とを比較検討すると持続陽性を示した4例は, 2クール群のIFN総投与量の少ない症例であった。投与前のウイルス量は, DNA-probe法にて平均値11.3Meq/mlで高ウイルス量の症例が多かった。一方, IFN投与中, HCV-RNA (Amplicor)が一過性に陰性化していた4症例のうち2例は2クール群, 2例は4クール群であった。3例は, 1クール目のIFN- α 投与終了時にHCV-RNA (Amplicor)が陰性化し, IFN投与終了時まで陰性化が持続した。しかしIFN投与終了後4週以降, 再びHCV-RNA (Amplicor)は陽性化した。投与前のウイルス量は, DNA-probe法にて平均値7.8Meq/mlであった。IFN- β 投与終了時にHCV-RNA (Amplicor)が陰性化した症例は, 2クー

Fig. 3 Course of a patient with chronic hepatitis C treated with interferon of 24 weeks. Serum HCV-RNA become undetectable. However, a relapse of disease and reappearance of serum HCV-RNA occurred when treatment was finished.

ル群の IFN 総投与量の少ない症例であり、2 クール目の IFN- β 投与終了時に HCV-RNA (Amplicor) が陰性化し、IFN 投与終了後 4 週目に、再び陽性化した。投与前のウイルス量は、DNA-probe 法にて、9.2Meq/ml であった。

考 察

1986年の Hoofnagle ら¹⁴⁾による非 A 非 B 型慢性肝炎に対する治療報告に始まり、C 型慢性肝炎の IFN 療法の有用性に関して、多くの報告がなされている¹⁻⁷⁾。我々が C 型慢性肝炎 943 例を対象に IFN を投与したところ、330 例 (35%) が著効を示した。また、著効に寄与する因子には、血中 HCV-RNA 量が少ないこと、HCV-genotype が 2a または 2b であること、肝病変の組織進展度が軽微であることが報告されている⁹⁾。難治が予測される症例の治療成績についてみると、genotype 1b でウイルス量が Amplicor 法で 10^6 コピー/ μ l 以上の高ウイルス量の症例では、通常の IFN 6 カ月間投与での著効率は、わずか 9.7% であり、このような症例に対しては投与方法の工夫が必要である。現段階において、難治例への対策として IFN の総投与量を増やすことが第一に考えられるが、投与期間を 1 年に延長しても、著明な効果は得られず¹⁵⁾、IFN 投与方法を模索しているのが現状である。

現在、C 型慢性肝炎に対して、IFN- α 、および IFN- β が用いられているが、ヒト IFN は、構成アミノ酸の数と配列の相違および抗原性の相違によって、 α 型、 β 型、 ω 型、 γ 型の 4 つの型に分類されている。IFN- α 、 β 、 ω は、いずれも構造遺伝子内にイントロンが存在せず、その遺伝子座はヒト第 9 染色体上にあり、主としてウイルス感染により誘発され、共通の細胞表面レセプターに結合するなどその性状に共通点が多いことが確認されている。

1980 年 Aguit¹⁶⁾によって細胞表面の特異的 IFN レセプターの存在が直接証明され、その後の報告¹⁷⁾では、IFN- α と IFN- β のレセプターは共通であるとされている。また 1990 年に Uze ら¹⁸⁾によってヒト IFN- α に対するレセプター遺伝子がリンパ芽球 Daudi cell からクローニングされた。このレセプターを発現させたマウス細胞は、HuIFN- α 8 の抗ウイルス活性に対する感受性を獲得したが、その感受性の程度はヒト細胞の 1/40~1/80 であり、なおかつこのマウス細胞のヒト IFN- β に対する感受性はヒト細胞の 1/1,000 以下であった。これら現象から、IFN の抗ウイルス活性に対する感受性は IFN- α と IFN- β で差があると考え、今

回我々は IFN- α と IFN- β を交互に投与し、難治性 C 型慢性肝炎の治療効果を検討した。

半数の症例で、投与中一過性に HCV-RNA の陰性化を認めたが、陰性化した時期は 6 週目の α ステージ 3 例、8 週目の β ステージ 1 例と極めて遅く、治療終了後いずれの症例も HCV-RNA が陽性化し、今回の検討では著効例は 1 例も認められなかった。また IFN- α 、IFN- β の交互投与において、どちらか一方のステージで HCV-RNA が陰性化し、別のステージで陽性化してくる break-through 症例を予想したが一過性に陰性化した 4 症例では、投与期間中、全例陰性化が持続しており break-through 症例は認めなかった。

通常の IFN 投与にて治療開始後の早期の時期、特に IFN 投与後 1~2 週の時点で HCV-RNA が陰性化しているような例では、3~6 カ月の治療で終了しても再燃してくる症例はほとんどみられないが、IFN 治療開始後 1~2 カ月と遅れて HCV-RNA が陰性化してくる例では投与終了後、再燃を示す症例が多い。今回の検討では、HCV-RNA が陰性化した症例は全て 6 週目以降に陰性化しており、全例 IFN 投与終了後、再燃を示し、今までの投与方法と同様の結果を得たにすぎなかった。通常の IFN 投与における genotype 1b の症例の HCV-RNA の陰性化の時期は、genotype 2a の症例に比べて遅く、著効率も低い傾向にあるが¹⁹⁾、今回も陰性化の時期の遅さが、著効率に影響していると考えられ、IFN- α 、IFN- β の交互投与の有用性は認められなかった。また IFN- α 、IFN- β の交互投与において break-through の現象が予想されたが、我々の施行した症例では 1 例も認められなかった。

結 語

C 型慢性肝炎の genotype 1b で血中ウイルス量の多い例に対して、投与量および投与方法についての検討が重要な課題になっている。今回、我々は、IFN- α と IFN- β の交互投与における有用性を検討したが、通常の 6 カ月投与と比較して良好な結果は得られなかった。今後、さらに IFN の投与方法に対する検討が必要と考えられた。

文 献

- 1) Chayama K, Saitoh S, Arase Y, et al: Effect of interferon administration serum hepatitis C virus RNA in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 13: 1040-1043, 1991
- 2) 山内真義: C 型慢性肝炎に対するインターフェロン投与方法の比較検討. *日本臨牀* 53: 991-996,

- 1995
- 3) 飯野史郎：市販各種 IFN による治療成績。日本臨牀 52 : 1784—1788, 1994
- 4) Tsubota A, Chayama A, Ikeda K, et al : Factors predictive of response to interferon- α therapy in hepatitis C virus infection. Hepatology 19 : 1088—1094, 1994
- 5) 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
- 6) Kanai K, Kato M, Okamoto H : HCV genotypes in chronic hepatitis C and response to interferon. Lancet 339 : 1543, 1992
- 7) Yoshioka K, Kakumu S, Wakita T, et al : Detection of hepatitis C virus by polymerase chain reaction and response to interferon- α therapy : Relationship to genotypes of hepatitis C virus. Hepatology 16 : 293—299, 1992
- 8) Casse X, Godinot H, Chevallier M, et al : Comparison of 1 or 3MU of interferon alpha-2b and placebo in patients with chronic non-A, non-B hepatitis. Gastroenterology 101 : 492—502, 1991
- 9) Hoofnagle JH, DiBisceglie AM, Shindo M : Antiviral therapy of hepatitis C-present and future. J Hepatol 17(Suppl 3) : 130—136, 1993
- 10) Reichard O, Foberg U, Fryden A, et al : High sustained response rate and clearance of viremia in chronic hepatitis C after treatment with interferon- α 2b for 60 weeks. Hepatology 19 : 280—285, 1994
- 11) 市田文弘, 辻 孝夫, 小俣政男, 他 : 慢性肝炎の新しい肝組織診断基準。第18回犬山シンポジウム記録「慢性肝炎の組織像・ウイルスマーカー・治療」。
- 中外医学社, 東京, p38—41, 1994
- 12) Chayama K, Tsubota A, Arase Y, et al : Genotypic subtyping of hepatitis C virus. J Gastroenterol Hepatol 8 : 150—156, 1993
- 13) Young K, Resnick R, Myers T : Detection of hepatitis C virus RNA by a combined reverse transcriptase polymerase chain reaction assay. J Clin Microbiol 31 : 882—886, 1993
- 14) Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones B, 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
- 15) 荒瀬康司, 熊田博光 : 慢性肝炎。医学と薬学 34 : 218—225, 1995
- 16) Agut M : High-affinity binding of 125 I-labelled mouse interferon to specific receptor. Nature 284 : 459—461, 1980
- 17) Atrai RJ, Fazlul HS, Sohan LG : Interferon receptors : Cross-linking of human leucocyte interferon α_2 to its receptor on human cells. J Biol Chem 257 : 13884—13887, 1982
- 18) Uze G, Lutfalla G : Genetic transfer of a functional human interferon α receptor into mouse cells : Cloning and expression of its cDNA. Cell 60 : 225—234, 1990
- 19) Chayama K, Tsubota A, Arase Y, et al : Genotype, slow decrease in virus titer during interferon treatment and high degree of sequence variability of hypervariable region are indicative of poor response to interferon treatment in patients with chronic hepatitis type C. J Hepatology 23 : 648—653, 1995

A pilot study of combination therapy with interferon- α and interferon- β for the patients with chronic hepatitis C resistant to interferon therapy

Yasuyuki SEARASHI, Kazuaki CHAYAMA, Masahiro KOBAYASHI, Akihito TUBOTA,
Yoshiyuki SUZUKI, Isao KOIDA, Satoshi SAITOH, Yasuji ARASE,
Naoya MURASHIMA, Kenji IKEDA and Hiromitsu KUMADA*

Patients with chronic hepatitis C who have high serum levels of HCV-RNA and genotype 1b seems to be resistant to interferon (IFN) therapy. To evaluate the efficacy of combination therapy of IFN- α and IFN- β for these patients, eight patients with chronic hepatitis C were assigned to receive IFN- α and IFN- β . All patients have HCV genotype 1b. Their concentration of serum HCV-RNA was more than 1 Meq/ml. They were treated with 600 MU of IFN- β for 2 weeks daily, followed by 1000 MU of IFN- α for 4 weeks, three times weekly, and same treatment was repeated for 12-24 weeks. Serum HCV-RNA disappeared in 4 of 8 patients with IFN therapy. However, serum HCV-RNA become positive in all patients after IFN therapy. These findings suggest that combination therapy of IFN- β and IFN- α is not more effective than a standard IFN therapy.

* Department of Gastroenterology, Toranomon Hospital (Tokyo)