＜原 著＞

B 型慢性肝炎に対する IFN 24週間投与

金井 弘一¹⁾ 賀古 眞²⁾ 相川 達也³⁾ 日野 邦彦⁴⁾
 坪内 博仁⁵⁾ 竹平 安則⁶⁾ 岩淵 省吾⁷⁾ 河崎 恒久⁸⁾
 津田 文男⁹⁾ 岡本 宏明¹⁰⁾ 真弓 忠¹⁰⁾

要 旨：B 型慢性肝炎100例（HBe 抗原陽性58例，HBe 抗原陰性42例）に対し，遺伝子組換え型インターフェロン- α 2a，1 回900万単位をはじめの2 週間は連日，つぎの22週間は週3 回，合計24週間投与した．HBe 抗原陽性例のe 抗原陰性化率は治療終了時44%（23/52），終了後24週で52%（27/52）であった．治療中血中 HBVDNA 量は低下し2 例で消失したが，IFN 終了後は全例で陽性となった．血清 ALT の正常化は治療終了時46%（24/52），終了後24週48%（25/52）にみられた．

HBe 抗原陰性例の ALT 正常化率は，IFN 投与終了時，終了後24週でそれぞれ62%（24/39），59%（23/39）であった．血中 HBVDNA の陰性化は投与終了時9 例（23%）にみられたが，2 例を除きいずれも治療終了後に再出現した．

IFN 24週投与は B 型慢性肝炎の有効な治療法と考えられる．

索引用語： B 型慢性肝炎 インターフェロン 長期投与 HBe 抗原

はじめに

インターフェロン（IFN）が B 型慢性肝炎（CH-B）の治療に使用されてから二十年が経過した．この間，IFN は主として HBe 抗原陽性の CH-B に投与され，諸外国では3～6 カ月間の投与で20%程度の有効率が報告されてきた¹⁻³⁾．また，HBe 抗原陰性の CH-B に対する IFN 治療も欧米諸国では積極的に試みられている^{4,5)}．一方わが国では，CH-B の IFN 治療は保険適用となっていないが，対象は HBe 抗原陽性例に限定され，しかも IFN の投与期間（回数）が4 週間（28回）ときびしく制限されている．このような制約の下では IFN の効果もあまり期待できないのは当然で，事実わが国における CH-B に対する IFN の有効性はきわめて低い⁶⁾のが現状である．

HB ワクチンによって新しい HB キャリアの発生は激減したとはいえ，CH-B の患者は依然として数多く，これらの患者の中から肝硬変，さらには肝がんの発症もしばしば見られていることから，CH-B に対す

るより効果的な治療法の確立が望まれている．

今回われわれは CH-B 患者に IFN 24週間投与を試み，その臨床効果について検討を加えた．

対象と方法

1. 対象

肝生検によって診断された HBs 抗原および HBV-DNA 陽性の慢性肝炎100例である．試験参加にさいし全例から書面によるインフォームドコンセントが取得されている．

治療前6 カ月間のトランスアミナーゼは正常値の2 倍以上であった．C 型肝炎，D 型肝炎，自己免疫性肝炎，アルコール性肝障害など，HBV 以外の原因による肝疾患はいずれも除外された．IFN 治療前，治療中，および治療後24週まで経時的に肝機能検査と HBV マーカーの測定を行った．

2. IFN 投与方法

IFN- α 2a（IFN）（日本ロシュ，武田薬品）を24週間投与した．一回量は900万単位（MU）で，最初の2 週

Koichi KANAI¹⁾, Makoto KAKO²⁾, Tatsuya AIKAWA³⁾, Kunihiko HINO⁵⁾, Hirohito TSUBOUCHI⁵⁾, Yasunori TAKEHIRA⁶⁾, Shogo IWABUCHI⁷⁾, Tsunehisa KAWASAKI⁸⁾, Fumio TSUDA⁹⁾, Hiroaki OKAMOTO¹⁰⁾ and Makoto MAYUMI¹⁰⁾

¹⁾東芝病院消化器内科，²⁾帝京大学第四内科，³⁾相川内科病院，⁴⁾防衛医大第二内科，⁵⁾宮崎医大第二内科，⁶⁾県西部浜松医療センター消化器科，⁷⁾聖マリアンナ医大第二内科，⁸⁾浜松医大第二内科，⁹⁾東芝病院研究部，¹⁰⁾自治医大予防生態

＜受付日1997年7月29日＞

Table 1 Demographic and clinical features of patients with or without HBe-antigen who received IFN.

	HBeAg	
	(+)	(-)
No of patients	58	42
male/female	45/13	35/7
Age(mean±SD)	36±11	37±9
HBsAg titer (2 ^N)	10.9±2.8	9.2±2.7
ALT (IU/L)	197±144	162±140
HVDNA +ve(%)	100	100
Anti HBe+ve(%)	0	86(36/42)
HAI score	9.5±4.7	9.0±4.5
Histology		
CPH	7	4
CAH2A	25	20
CAH2B	26	18

間は連日、次の22週間は週3回筋注した。投与総量は702MUであった。

3. 肝炎ウイルスマーカー

各種肝炎ウイルスマーカーは市販のキットを用い、それぞれ以下のように測定した。

HBs 抗原、: MyCell, (特殊免疫研究所, 東京,) HBe 抗原, HBe 抗体: HBeAg, AbEIA, (特殊免疫研究所, 東京)。抗 HDV 抗体: ANTI-DELTA RIA (Abbott Lab. Chicago, Ill.)。抗 HCV 抗体: EIA-II (Ortho Diagnostic Systems, 東京)。HBe 抗原の定量と HBV-DNA 量の測定は既報⁷⁾の方法で行った。組織学的検討はヨーロッパ分類を用いて行った。

統計学的解析は、検定および経時的変動は paired t-test を、群間比較は Wilcoxon 順位と検定、経時的群間比較は分散分析をそれぞれ用いた。効果予測因子の検討は多変量解析によった。本研究が行われた期間は1993年6月より1995年3月までである。

成 績

1) 背景因子

100例の平均年齢は37±10歳で、男性80例、女性20例であった。HBe 抗原陽性58例、HBe 抗原陰性42例である。Table 1に背景因子を示した。IFN 投与を開始した100例のうち8例が中止となった。内訳は副作用6例(精神症状4, 間質性肺炎1, 眼底出血1), 肝機能悪化1例、肝がん合併1例である。脱落は1例であった。この9例を除く91例(HBe 抗原陽性52例、HBe 抗原陰性39例)について、有効性の検討を行った。

Fig. 1 Changes in serum ALT, HBeAg and HBV-DNA in HBeAg-positive patients treated with IFN (n=46).

2) HBe 抗原陽性例

治療開始後血中 ALT 値は低下し、IFN 投与中は低値を保ったが、IFN 終了後一過性の上昇を示した。HBe 抗原価も ALT と同様に明らかな低下を示した。血中 HBVDNA も IFN 投与中は有意に減少したが、終了とともに増加した (Fig. 1)。

治療後の ALT 正常化率は終了時、24週後、でそれぞれ46% (24/52), 48% (25/52) であった (Table 2)。HBe 抗原陰性化率は終了時、24週で、それぞれ44% (23/52), 52% (27/52) にみられた。HBe 抗原陰性化群の ALT 正常化率は、非陰性化群に比べ有意に高率であった (Table 3)。治療後24週の時点で ALT の正常化と HBe 抗原陰性化がともにえられたのは20例で、ALT が正常で HBe 抗原陽性が5例、ALT が異常値で HBe 抗原陰性が5例存在した。

血中 HBVDNA は治療終了時2例で陰性化していたが、6カ月後には再び陽性となった (Table 2)。

Table 2 HBV markers and response to IFN in HBeAg-positive patients(n=52).

	IFN therapy		
	start	end	+24wks
ALT (IU/L)	193±146	80±89	75±96
Normal ALT (%)	0	46	48
HBeAg-ve (%)	0	44	52
HBVDNA-ve	0	2	0

Table 3 Correlation between normalization of ALT and clearance of HBeAg in CH-B patients treated with IFN.

		ALT		
		normal	abnormal	P value
HBeAg	(-)	20	5	0.001
	(+)	5	22	

Chi-square test

Fig. 2 Changes in serum ALT, HBV DNA and HBsAg titers in HBeAg-negative patients treated with IFN (n=29).

Table 4 HBV markers and response to IFN in HBeAg-negative patients(n=39).

	IFN		
	start	end	+24wks
ALT (IU/L, mean+SD)	166±134	61±82	67±78
Normal ALT (%)	5	62	59
HBVDNA-ve (%)	0	23	5
HBsAg titer (2 ^N)	9.2±2.7	8.0±3.5	8.4±3.1

3) HBe 抗原陰性例

HBe 抗原陰性例においても、IFN 投与開始後血中 ALT は時間とともに改善し、投与終了後も著明な増悪はみられなかった。

血中 HBVDNA 値も有意の低下を示し、IFN 終了時には23% (9/39) で陰性化した。しかし、終了後7例で HBVDNA が再出現し、HBVDNA の持続陰性化が見られたのは2例のみであった。HBs 抗原価にも低下傾向が認められた (Fig. 2)。

治療による ALT 正常化率は、投与終了時62% (24/39)、24週後59% (23/39) と高率であった (Table 4)。

4) IFN の効果予測因子

HBe 抗原陽性例では、治療後24週で ALT 正常かつ HBe 抗原陰性を有効とし、それ以外を無効とした。また、HBe 抗原陰性群では、治療後24週で ALT 正常、HBVDNA が投与前の1/100以下に減少したものを有効とし、それ以外を無効とした。

症例のうちで HBe 抗原および HBVDNA が定量されている75例 (HBe 抗原陽性46例、HBe 抗原陰性29例) について IFN の効果予測因子を Logistic regression 法によって検討したが、HBe 抗原陰性群で治療前の血中 HBVDNA 量のみが効果予測に有用であった。HBe 抗原、組織所見は予測因子とならなかった (Table 5)。また、家族歴と有効性との相関も認められなかった。

5) 副作用

発熱、倦怠感など IFN 投与に伴う副作用は大多数の例で出現したが、前記の6例を除き投与中止にいたるような重大な副作用は見られなかった。また副作用の内容はC型慢性肝炎に対する IFN 24週投与のさいと同様であった。

考 案

CH-B の経過中に HBe 抗原から HBe 抗体へのセロコンバージョンが生じると、肝炎が沈静化するの は良く知られた事実である^{8,9)}。したがって、CH-B の

Table 5 Analysis of factors useful in predicting response to IFN.

	HBeAg (+)		P value	HBeAg (-)		P value
	Responder (n = 24)	Non-responder (n = 22)		Responder (n = 17)	Non-responder (n = 12)	
Age (yr)	35 ± 11	37 ± 10	0.548	37 ± 12	39 ± 7	0.953
ALT (IU/L)	213 ± 178	186 ± 127	0.882	156 ± 146	171 ± 92	0.514
HAI score	10.0 ± 4.6	8.6 ± 4.7	0.323	8.5 ± 4.8	8.8 ± 3.7	0.363
HBeAg (LogN)	4.5 ± 0.8	4.6 ± 1.1	0.867			
HBVDNA (10 ⁸ /ml)	7.8 ± 0.8	7.8 ± 1.0	0.987	6.4 ± 1.3	7.3 ± 0.8	0.025

Logistic regression method.

IFN 治療にさいして、トランスアミナーゼの改善とともに、HBe 抗原の陰性化が効果の重要な指標とされるのも当然といえる。

欧米では 3～6 カ月の IFN 投与が標準となっているが、その成績を見ると治療後の HBe 抗原陰性化率は約 20% である¹⁻³⁾。

一方、わが国では現行の 28 回投与という使用制限の下ではあまり効果が上がっていないのが実状である⁶⁾。IFN 24 週投与も報告^{10,11)}されているが、いずれも少数例であり、明確な結論にはいたっていない。

今回われわれは CH-B 100 例に対して、IFN 24 週投与を試みたが、HBe 抗原陽性例では、終了 24 週後の時点で HBe 抗原陰性化および ALT 正常化が約半数の症例で認められた。これは自然経過におけるセロコンバージョン率¹²⁾はもちろんのこと、従来諸外国から報告されている IFN の治療成績に比しても、明らかに優れた成績である。また、母子感染によるキャリアの多い東洋人には IFN が効きにくいといわれてきた¹³⁻¹⁴⁾が、十分量の IFN が投与されれば、日本人でも良い治療効果がえられることを示唆している。われわれは HBe 抗原陽性の CH-B 患者の中で、HBV 遺伝子の core promoter に変異の多い例は IFN に対する感受性が高いことを見出した⁷⁾が、今回の症例でもこのような変異株の存在が有効率に寄与している可能性も考えられる。一方、血中 HBe 抗原陰性 (HBe 抗体陽性) にもかかわらず肝炎が活動性の CH-B が存在し¹⁵⁻¹⁸⁾、HBV 遺伝子のプレコア領域に変異を持ち、HBe 抗原を分泌できない変異株による感染と考えられている^{19,20)}。Brunetto ら²¹⁾は、野生株に比べプレコア変異株の IFN 感受性が低いことを報告し、変異株の比率が 20% 以上になると IFN に対する反応が低下するとのべている。プレコア変異株の IFN 感受性に関しては他に、低いという成績^{22,23)}と、野生株と変わらないという成績^{24,25)}がある。われわれは、プレコア変異株の

IFN に対する反応性が野生株よりむしろ良好なことを認めている²⁶⁾が、今回も IFN 投与によって HBe 抗原陰性例の約半数に ALT の長期正常化が見られ、HBVDNA の減少も HBe 抗原陽性例に比べ著明であった。したがって、HBe 抗原陰性であっても肝炎が活動性の CH-B 患者は今後 IFN 治療の対象になると思われる。

IFN の効果を予測する因子としては、従来 HBV-DNA 量、ALT 値、組織学的活動性などが挙げられている²⁷⁻²⁹⁾が、今回の成績でも HBe 抗原陰性例で、HBVDNA の関与が示唆された。

IFN 24 週投与は、HBe 抗原の有無にかかわらず CH-B の有効な治療法と考えられる。しかし、この投与方法においても約半数の症例には IFN が無効であり、また有効例であっても HBVDNA が消失した例はごく少数であった。したがって、IFN 24 週投与が CH-B の最良の治療法とは考えにくく、今後はより長期の IFN 投与を含め、投与法のさらなる検討が必要であろう。

結 論

1. CH-B 100 例に対し IFN- α 2a 1 回 9MU を 2 週連続投与後、22 週 3 回合計 24 週間投与した。

2. HBe 抗原陽性 52 例では、投与終了後 24 週の時点で 27 例 (52%) で HBe 抗原が陰性化し、ALT も 25 例 (48%) が正常化した。HBVDNA は IFN 終了時 2 例で陰性化したが、終了後すみやかに再出現した。

3. HBe 抗原陰性 39 例では、投与終了後 24 週の時点で 23 例 (59%) に ALT の正常化が見られた。HBVDNA は IFN 終了時 9 例で陰性化したが、終了後 24 週では 2 例のみが陰性であった。

4. 効果予測因子として、HBe 抗原陰性例で治療前の HBVDNA 量と、治療開始 4 週後の HBVDNA 低下率があげられた。

5. 6 例が副作用のために IFN を中止した。その内訳は精神症状 4 例、間質性肺炎 1 例、眼底出血 1 例で

ある。

その他の患者には重大な副作用は見られず、いずれも IFN 治療を終了出来た。

6. IFN 24週投与は CH-B の有効な治療法と考えられる。

文 献

- 1) Tine F, Liberati A, Craxi A, et al: Interferon treatment in patients with chronic hepatitis B; A meta-analysis of the published literature. *J Hepatol* 18: 154—162, 1993
- 2) Ryff JC: To treat or not to treat? The judicious use of interferon-alpha-2a for the treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 17: S42—46, 1993
- 3) Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, et al: Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis Be antigen-positive chronic hepatitis B; A meta-analysis. *Ann Intern Med* 119: 312—323, 1993
- 4) Brunetto MR, Giarin M, Saracco G, et al: Hepatitis B virus unable to secrete e antigen and response to interferon in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 105: 845—850, 1993
- 5) Fattovich G, McIntyre G, Thursz M, et al: Hepatitis B virus Precore/Core variation and interferon therapy. *Hepatology* 22: 1355—1362, 1995
- 6) 河崎恒久, 賀古 真, 中島猛行, 他: B 型慢性肝炎に対する現行のインターフェロン療法の限界. *肝臓* 35: 91—92, 1994
- 7) Kanai K, Kako M, Aikawa T, et al: Core promoter mutations of hepatitis B virus for the response to interferon in e antigen-positive chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 91: 2150—2156, 1996
- 8) Realdi G, Alberti A, Rugge M, et al: Seroconversion from hepatitis B e antigen to anti-HBe in chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 79: 195—199, 1980
- 9) Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seeff LB, et al: Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Ann Intern Med* 94: 744—748, 1981
- 10) 渡邊 洋, 司城博志, 奥村 恂, 他: HBV-DNA 陽性 B 型慢性肝炎に対するインターフェロン長期投与の検討. *肝臓* 37: 400—401, 1996
- 11) 箱崎幸也, 白浜龍興, 加藤雅士, 他: B 型慢性肝炎患者に対するインターフェロン長期, 間歇療法—週 3 回, 24週投与を中心に—. *肝臓* 36: 13—20, 1995
- 12) 鈴木 宏, 市田文弘, 藤沢 洸, 他: HBe 抗原陽性慢性肝炎に対するインターフェロン- β 療法の長期予後. *肝胆脾* 13: 123—133, 1986
- 13) Lok ASF, Chung HT, Liu VWS, et al: Long-term follow-up of chronic hepatitis B patients treated with interferon-alpha. *Gastroenterology* 105: 1833—1838, 1993
- 14) Lok ASF, Wu PC, Lai CL, et al: A controlled trial of interferon with or without prednisone priming for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 102: 2091—2097, 1992
- 15) Brunetto MR, Oliveri F, Rocca G, et al: Natural course and response to interferon of chronic hepatitis B accompanied by antibody to hepatitis B e antigen. *Hepatology* 10: 198—202, 1989
- 16) Hadziyannis SJ, Lieberman HM, Karvountzis GG, et al: Analysis of liver disease, nuclear HBcAg, viral replication and hepatitis B virus DNA in liver and serum of HBeAg Vs. anti-HBe positive carriers of hepatitis B virus. *Hepatology* 3: 656—662, 1983
- 17) Bonino F, Rosina F, Rizzetto M, et al: Chronic hepatitis in HBsAg carriers with serum HBV-DNA and anti-HBe. *Gastroenterology* 90: 1268—1273, 1986
- 18) Fattovich G, Brollo L, Alberti A, et al: Long-term follow-up of anti-HBe-positive chronic active hepatitis B. *Hepatology* 8: 1651—1654, 1988
- 19) Akahane Y, Yamanaka T, Suzuki H, et al: Chronic active hepatitis with hepatitis B virus DNA and antibody against e antigen in the serum. Disturbed synthesis and secretion of e antigen from hepatocytes due to a point mutation in the precore region. *Gastroenterology* 99: 1113—1119, 1990
- 20) Brunetto MR, Stemler M, Bonino F, et al: A new hepatitis B virus strain in patients with severe anti-HBe positive chronic hepatitis B. *J Hepatol* 10: 258—261, 1990
- 21) Brunetto MR, Giarin M, Saracco G, et al: Hepatitis B virus unable to secrete e antigen and response to interferon in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 105: 845—850, 1993

- 22) Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, et al : Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 119 : 312—323, 1993
- 23) Alberti A, Fattovich G : Interferon therapy for the anti-HBe positive form of chronic hepatitis B. *Antiviral Res* 24 : 145—153, 1994
- 24) Hadziyannis S, Bramou T, Makris A, et al : Interferon alfa-2b treatment of HBeAg negative/serum HBV DNA positive chronic active hepatitis type B. *J Hepatol* 11 : S33—36, 1990
- 25) Pastore G, Santantonio T, Milella M, et al : Anti-HBe-positive chronic hepatitis B with HBV-DNA in the serum. Response to a 6-month course of lymphoblastoid interferon. *J Hepatol* 14 : 221—225, 1992
- 26) Aikawa T, Kanai K, Kako M, et al : Interferon-2a for chronic hepatitis B with e antigen or antibody : comparable antiviral effects on wild-type virus and precore mutant. *J Viral Hepatitis* 2 : 243—250, 1995
- 27) Thomas HC, Karayiannis P, Brook G : Treatment of hepatitis B virus infection with interferon. Factors predicting response to interferon. *J Hepatol* 13 : S4—7, 1991
- 28) Niederau C, Heintges T, Lange S, et al : Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 334 : 1422—1427, 1996
- 29) Gregorio GV, Jara P, Hierro L, et al : Lymphoblastoid interferon alfa with or without steroid pretreatment in children with chronic hepatitis B : A multi-center controlled trial. *Hepatology* 23 : 700—707, 1996

Twenty-four week administration of recombinant interferon alfa 2a for chronic hepatitis B

Koichi KANAI¹⁾, Makoto KAKO²⁾, Tatsuya AIKAWA³⁾, Kunihiro HINO⁵⁾,
Hirohito TSUBOUCHI⁵⁾, Yasunori TAKEHIRA⁶⁾, Shogo IWABUCHI⁷⁾,
Tsunehisa KAWASAKI⁸⁾, Fumio TSUDA⁹⁾, Hiroaki OKAMOTO¹⁰⁾
and Makoto MAYUMI¹⁰⁾

Efficacy of 24-week administration of recombinant interferon alfa 2a to 100 patients with chronic hepatitis B was investigated. 9 MU of Interferon was injected daily for 2 weeks followed by 22 week of 9 MU interferon thrice weekly. Among 52 HBeAg-positive patients who completed interferon therapy, e antigen became negative in 27 (52%) and ALT turned normal in 25 (48%) at 24 weeks after discontinuation of interferon. Serum HBVDNA decreased in all cases during therapy, although none of the patients persistently cleared serum HBVDNA. Of 39 HBeAg-negative patients, normalization of ALT was retained in 23 (59%) at 24 week after therapy. In this group, serum HBVDNA became negative during interferon therapy in 9 (23%) cases. Twenty four week administration of interferon seems to be an effective therapeutic approach for chronic hepatitis B, with or without serum HBe-antigen.

¹⁾Department of Gastroenterology and ⁹⁾ Department of Medical Sciences, Toshiba General Hospital

²⁾The Fourth Department of Medicine, Teikyo University School of Medicine, ³⁾Department of Medicine, Aikawa Internal Hospital, ⁴⁾The Second Department of Medicine, National Defense College, ⁵⁾The Second Department of Medicine, Miyazaki Medical College, ⁶⁾Department of Gastroenterology, Kennseibu Hamamatsu Medical Center, ⁷⁾The Second Department of Medicine, St. Marianne Medical College, ⁸⁾The Second Department of Medicine, Hamamatsu University School of Medicine, ¹⁰⁾Immunology Division, Jichi Medical School