

琉球大学学術リポジトリ

[原著] C型慢性肝炎におけるリコンビナント,インターフェロン α -2bの用量別の治療効果

メタデータ

言語:

出版者: 琉球医学会

公開日: 2010-07-02

キーワード (Ja):

キーワード (En): chronic hepatitis, hepatitis C virus, interferon al fa

作成者: 佐久川, 廣, 仲宗根, 啓樹, 仲吉, 朝史, 川上, 祐子, 諸喜田, 林, 新村, 政昇, 照屋, 寛, 前原, 信人, 金城, 渚, 外間, 昭, 大城, 淳一, 金城, 福則, 斎藤, 厚, 山城, 章裕, 上地, 博之, 親泊, 康朝, 石原, 昌清, 嘉手納, 啓三, 大湾, 朝二, 宮平, 守博, 池間, 稔, 仲吉, 朝邦, 与儀, 裕, 小波津, 寛, 中村, 博, 城間, 健治, 比嘉, 昌文, 平山, 良克, 上原, 剛, Sakugawa, Hiroshi, Nakasone, Hiroki, Nakayoshi, Tomofumi, Kawakami, Yuko, Shokita, Hayashi, Niimura, Seisho, Teruya, Hiroshi, Maehara, Nobuto, Kinjo, Nagisa, Hokama, Akira, Ohshiro, Junichi, Kinjo, Fukunori, Saito, Atsushi, Yamashiro, Akihiro, Uechi, Hiroyuki, Oyadomari, Yasutomo, Ishihara, Masakiyo, Kadena, Keizo, Ohwan, Choji, Miyahira, Morihiro, Ikema, Minoru, Nakayoshi, Tomokuni, Yogi, Yutaka, Kohatsu, Hiroshi, Nakamura, Hiroshi, Shiroma, Kenji, Higa, Masafumi, Hirayama, Yoshikatsu, Uehara, Takeshi

メールアドレス:

所属:

C型慢性肝炎におけるリコンビナント・インターフェロン α -2bの用量別の治療効果

佐久川廣、仲宗根啓樹、仲吉朝史、川上祐子、諸喜田林、新村政昇、照屋 寛、前原信人
 金城 渚、外間 昭、大城淳一、金城福則、斎藤 厚、山城章裕¹、上地博之¹、親泊康朝²
 石原昌清²、嘉手納啓三³、大湾朝二⁴、宮平守博⁴、池間 稔⁵、仲吉朝邦⁶、与儀 裕⁶
 小波津寛⁷、中村 博⁸、城間健治⁸、比嘉昌文⁹、平山良克¹⁰、上原 剛¹⁰

琉球大学医学部第一内科、¹北部地区医師会立病院、²中頭病院、³浦添総合病院
⁴那覇市立病院、⁵大浜第一病院、⁶与那原中央病院、⁷沖縄赤十字病院
⁸泉崎病院、⁹沖縄県総合保健協会、¹⁰豊見城中央病院

(1996年4月15日受付、1996年6月25日受理)

Efficacy of different regimens of recombinant interferon alfa-2b treatment in chronic hepatitis C

Hiroshi Sakugawa, Hiroki Nakasone, Tomofumi Nakayoshi, Yuko Kawakami, Hayashi Shokita,
 Seisho Niimura, Hiroshi Teruya, Nobuto Maehara, Nagisa Kinjo, Akira Hokama, Junichi Ohshiro,
 Fukunori Kinjo, Atsushi Saito, Akihiro Yamashiro¹, Hiroyuki Uechi¹, Yasutomo Oyadomari²,
 Masakiyo Ishihara², Keizo Kadena³, Choji Ohwan⁴, Morihiro Miyahira⁴, Minoru Ikema⁵,
 Tomokuni Nakayoshi⁶, Yutaka Yogi⁶, Hiroshi Kohatsu⁷, Hiroshi Nakamura⁸,
 Kenji Shiroma⁸, Masafumi Higa⁹, Yoshikatsu Hirayama¹⁰, Takeshi Uehara¹⁰

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, School of Medicine, University of the Ryukyus,
¹Hokubu-Chiku-Ishikai Hospital, ²Nakagami Hospital, ³Urasoe General Hospital, ⁴Naha Municipal Hospital,
⁵Ohama-Daiichi Hospital, ⁶Yonabaru Central Hospital, ⁷Okinawan Red Cross Hospital, ⁸Izumizaki Hospital,
⁹Okinawa Prevention and Detection Center for Adult Disease, ¹⁰Tomishiro Central Hospital

ABSTRACT

Five different dosage regimens of recombinant interferon (rIFN) alfa-2b were compared in patients with chronic hepatitis C. Ninety-four patients were assigned to one of five groups: group 1, 2 and 3 were given 3, 6 and 10 million units (MU), respectively, of rIFN alfa-2b daily for 2 weeks, followed by thrice weekly for 22 weeks (total dose: 240, 480 and 800 MU), respectively. Group 4 and 5 were given 10 MU of rIFN alfa-2b daily for 2 weeks, followed by 10 MU thrice weekly for 12 weeks (group 4) or 6 MU thrice weekly for 22 weeks (group 5), with a total dose of 480 and 536 MU, respectively. Sustained response to rIFN was seen in 7.7% (1/13) of patients in group 1. The rate was significantly lower than that of either group 2 or 3 ($p < 0.05$ in each comparison). There was no difference in the sustained response rate between group 2 and 3 (38.0% vs 44.0%). Comparison of the efficacy of group 4 or 5 with those of the other groups was not appropriate because of the small number of patients assigned in group 4 or 5. When the sustained response rate of patients infected with genotype 1b, which was known to be resistant to IFN treatment, is compared between group 2 and 3, higher response rate was seen in group 3 (26.3% in group 2 vs 42.1% in group 3), although not significantly. *Ryukyu Med. J.*, 16(2)71~74, 1996

Key words: chronic hepatitis, hepatitis C virus, interferon alfa

はじめに

C型慢性肝炎は自然治癒がまれで、ゆっくりと確実に進行する疾患であり、高率に肝硬変、肝細胞癌に進展する¹⁾。本邦の肝細胞癌症例の7割以上はC型肝炎ウイルス(HCV)の持続感染が原因となっており²⁾、その対策は臨床的に重要

な課題となっている。

Hoofnagleら³⁾がC型慢性肝炎患者に対してインターフェロン(IFN)療法を開始して以来、多くの治療成績の報告がある⁴⁻⁵⁾。これらの成績によりIFNはC型慢性肝炎患者の半数以上にトランスアミナーゼの改善をもたらすことが判った³⁻⁵⁾。しかしながら、投与終了後多くの症例で再発がみら

れ、より効果的な治療方法の検討が多くの施設でなされている⁶⁻⁸⁾。今回筆者らは、C型慢性肝炎患者に対してリコンビナント・インターフェロン α -2b (rIFN α -2b、イントロンA、シェリング・プラウ社)を投与し、用量別に治療効果を検討した。その成績について若干の文献的考察を加えて報告する。

対象と方法

対象は、1992年8月から1994年10月の期間内に琉球大学第一内科とその関連施設を受診したC型慢性肝炎および肝硬変患者の中でrIFN α -2b製剤による治療を受けた94例で、これらの症例は全て、投与前のHCV抗体及びHCV-RNAが陽性で、また、投与終了後6カ月以上経過観察可能であった。1例(血友病患者)を除く全ての症例に対して投与前に肝生検が施行され、その組織学的評価はヨーロッパ分類⁹⁾に従った。各投与方法別の患者背景をTable 1に示す。

インターフェロンの投与スケジュールは5通りのスケジュール (Fig.1)の中から任意に選択し、患者の同意を得て投与した。投与方法はFig.1に示すように最初の2週間は連日筋注投与し、その後22週間、週3回投与を行った (Group 4のみ12週間)。総投与量は2億4千から8億国際単位 (IU)であった。

HCV抗体の測定は第2世代のenzyme immunoassay、radio-immunoassay (ダイナボット、東京、あるいはオルソ、東京)にて行った。IFN投与前、投与終了時さらに投与終了後6カ月の血清についてHCV-RNAの測定をnested reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR)法にて行った。また、HCVジェノタイプは岡本ら¹⁰⁾の方法に従って、type-specific primerを用いてPCR法にて測定し、さらに投与前の血中HCV-RNA量をmulticyclic RT-PCR法¹¹⁾で測定した。

治療効果の判定は、厚生省難治性肝炎研究班の効果判定基準を基本とし、投与中にGPTが正常化し、投与終了後6カ月以上正常値が持続する場合を著効 (Table 2のsustained response)、投与中はGPTの正常値が持続するが、投与終了

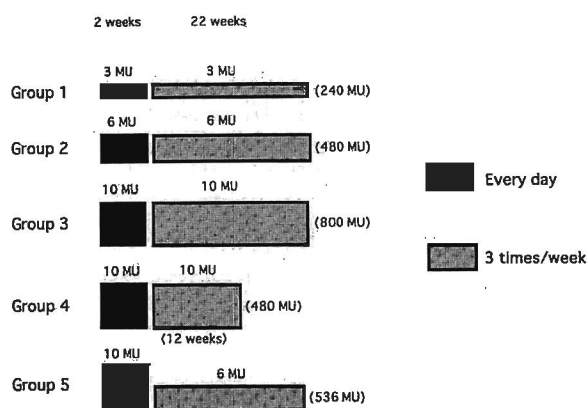


Fig.1 Five different dosage regimens of recombinant interferon alpha-2b
MU : million units
() indicates total dose

後再びGPT値が再上昇する場合を投与後再発 (relapse)、投与中一旦GPTの明らかな改善を認めるが、その後投与中にもかかわらずGPTが再上昇する場合を投与中再上昇 (breakthrough)、投与中あるいは投与終了後も有意なGPTの低下が認められない場合を無効 (no response)とした。また、投与中に副作用が出現し、投与中止を余儀なくされた症例も有効率の解析の対象症例に含めた。

各グループ間の有効率の比較は χ^2 検定あるいはFisherの直接確率法にて行った。各グループ間の平均年齢、ウイルス量の比較はMann-WhitneyのU検定を用いて行った。

結 果

IFN投与後、大多数 (81/94, 86.2%) の症例においてGPTの有意な低下を認め、32例 (34.0%)において投与後もGPTの正常化が持続し、著効と判定した。著効例は、3例を除いてHCV-RNAが投与終了後6カ月以上も陰性のままであった。用量別の有効率の比較では、グループ1の症

Table 1 Demographic and pretreatment clinical data

	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5
No. of patients	13	50	25	3	3
Sex (Male; Female)	(6; 7)	(32; 18)	(20; 5)	(2; 1)	(2; 1)
Age (years, Mean \pm S.D.)	52.9 \pm 3.4	46.6 \pm 11.8	46.2 \pm 12.5	41.3 \pm 7.5	48.3 \pm 13.6
Histology					
CPH~CAH2A	11	33	16	3	2
CAH2B~CAH+LD	2	15	8	0	1
Liver cirrhosis	0	3	0	0	0
Genotype					
Type 1 (1a; 1b)	5 (2; 4)	20 (1; 19)	21 (2; 19)	2 (0; 2)	3 (0; 3)
Type 2 (2a; 2b)	2 (1; 1)	9 (7; 0)	2 (1; 1)	0	0
HCV-RNA titer*					
$\leq 10^7$	1	14	8	0	0
$> 10^7$	1	9	11	2	2

CPH: chronic persistent hepatitis; CAH2A: chronic active hepatitis, mild
CAH2B: chronic active hepatitis, severe; +LD: with lobular disorganization

*measured by multicyclic reverse transcription polymerase chain reaction

Table 2 Response to treatment according to interferon regimens

	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5
No. of patients	13	50	25	3	3
Sustained response	1 (7.7)*	19 (38.0)	11 (44.0)	0	1 (33.3)
Relapse	3 (23.1)	16 (32.0)	10 (40.0)	2 (66.7)	1 (33.3)
Breakthrough	4 (30.8)	11 (22.0)	1 (4.0)	1 (33.3)	0
No response	4 (30.8)	3 (6.0)	2 (8.0)	0	1 (33.3)
Stopped because of side effects	1 (7.7)	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0

() indicates percent

*P<0.05 when compared with either Group 2 or Group 3

Table 3 Sustained response rate in relation to HCV genotype and/or serum HCV-RNA titer

	1b	2a or 2b	≤10 ⁷	>10 ⁷	1b and ≤10 ⁷	1b and >10 ⁷
Group 2	5/19 (26.3%)	4/9 (44.4%)	8/14 (57.1%)	2/9 (22.2%)	4/6 (66.7%)	1/8 (12.5%)
Group 3	8/19 (42.1%)	2/2 (100%)	6/8 (75.0%)	4/11 (36.4%)	4/6 (66.7%)	2/7 (28.6%)

例の著効率が7.7%で、グループ2の38.0%及び3の44.0%と比較して有意に低かった(各々p<0.05)。グループ2と3の間には、著効率の比較において差を認めなかった。しかし、有意差はないが、投与中の再上昇はグループ2で多い傾向にあった。グループ4ならびに5は症例数が少なく、有効率の比較はできなかった。

94例中3例が副作用の出現で投与中止となった。2例は甲状腺機能亢進症により中止となり、残りの1例は不眠を訴え中止を余儀なくされた。他にも、発熱、脱毛等の副作用の出現がみられたが、その程度は軽く、予定のスケジュールを履行できた。

グループ2と3の間に著効率の差を認めなかったが、グループ2にIFNに対する有効率が高いとされるジェノタイプ2aおよび2bの症例を多く認めたため(グループ2でジェノタイプを測定できた29例中9例、グループ3で同様に23例中の2例、有意差はない)(Table 1)、ウイルス量、ジェノタイプを考慮したカテゴリー別に分類してIFNに対する成績を比較した(Table 3)。いずれの比較においてもグループ3の著効率が高かったが、有意差はなかった。

考 察

IFNの投与によりC型慢性肝炎の大多数(我々の検討では80%以上)は投与中にGPTの改善を認めるが、約半数において投与終了後あるいは投与中にGPTが再上昇を示す⁵⁾。C型慢性肝炎は20年以上の長期に経過する疾患であり¹⁾、一時的なトランスアミナーゼの改善はその予後にとってあまり意味のないものと思われる。したがって、IFNの治療効果を検討する場合、投与終了後も持続してGPTが正常化する症例

(厚生省の効果判定基準における著効例)の割合が常に問題となる。今回の検討では全体の34.0%が著効を示した。

Davisら⁵⁾の米国における多施設報告以来、rIFN α -2b製剤の300万IUを週3回、24週間投与するregimenが標準的とされてきた。しかし、今回の検討では、300万IUを投与した群(グループ1)の著効率は10%以下で、600万あるいは1,000万を投与した症例と比較して明らかに低かった(各々p<0.05)。確かに300万IU投与の群でも投与中に半数以上において有意なGPTの低下を認めたが、それらの症例の大部分は、投与中あるいは投与終了後にGPTが再上昇した。このように、300万IUの週3回、24週投与は著効を期待するには不十分な投与量と思われた。

IFNは一般に投与期間を長くする程、また、一回投与量および総投与量が多い程、より高い著効率が得られている⁶⁻⁸⁾。しかしながら、副作用の多い薬剤であり、cost-benefitの面からも至適投与量の検討が必要である。今回の検討では、600万IU(グループ2、総投与量:480万IU)と1,000万IU(グループ3、総投与量:800万IU)の投与群で、その著効率に差はなかった。600万投与と1,000万投与で、副作用の出現頻度に差はなかったが、一般に用量が小さいほど患者のコンプライアンスがよく、また、cost-benefitの面からも600万がよりよい選択と思われた。しかしながら、IFN治療に対してより抵抗性を示すとされている¹²⁾ジェノタイプ1bの症例は1,000万投与群に多い傾向があった(有意差はない)。そこで、ジェノタイプ1bの症例のみについて比較したが、1,000万の群でその著効率が42.1%であり、600万の群のジェノタイプ1bの症例の著効率と比較して高い傾向にあった(有意差なし)。

発熱、関節痛、頭痛、脱毛といった副作用がほとんどの症

例でみられた。しかし、これらの副作用はいずれも一過性のものであり、多くの場合投与の継続に何ら支障はなかった。94例中、3例は副作用の出現（甲状腺機能亢進症2例、不眠1例）により投与中止を余儀なくされた。しかし、これらの副作用も投与中止により速やかに改善し、後遺症を残すことはなかった。

まとめ

1) 300万IUの2週連日、その後週3回22週間（計24週、総投与量：2億4千万IU）投与群の著効率は7.7%で、600万、1,000万IU投与群と比較して有意に低かった。

2) 600万（グループ2）と1,000万（グループ3）の群では、著効率の比較において差はなかった。

3) ジェノタイプ1bの症例の著効率はグループ3で42.1%で、グループ2の26.3%と比較して高い傾向にあったが、有意差はなかった。

文 献

- 1) Kiyosawa, K., Sodeyama, T., Tanaka, E., Gibo, Y., Yoshizawa, K., Nakano, Y., Furuta, S., Akahane, Y., Nishioka, K., Purcell, R.H., and Alter, H.J.: Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 12: 671-675, 1990.
- 2) Nishioka, K., Watanabe, J., Furuta, S., Tanaka, E., Iino, S., Suzuki, H., Tsuji, T., Yano, M., Kuo, J., Choo, Q-L., Houghton, M., and Oda, T.: A high prevalence of antibody to the hepatitis C virus in patients with hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer* 67: 429-433, 1991.
- 3) Hoofnagle, J.H., Mullen, K.D., Jones, D.B., Rustgi, V., DiBisceglie, A.D., Peters, M., Waggoner, J.G., Park, Y., and Jones, E.A.: Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. *N. Engl. J. Med.* 315: 1575-1578, 1986.
- 4) Di Bisceglie, A.M., Martin, P., Kassianides, C., Lisker-Melman, M., Murray, L., Waggoner, J., Goodman, Z., Banks, S.M., and Hoofnagle, J.H.: Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C, A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N. Engl. J. Med.* 321: 1506-1510, 1989.
- 5) Davis, G.L., Balart, L.A., Schiff, E.R., Lindsay, K., Bodenheimer, H.C., Perrillo, R.P., Carey, W., Jacobson, I.M., Payne, J., Dienstag, J.I., Vanthiel, D.H., Tamburro, C., Lefkowitz, J., Albrecht, J., Mesc'hievitz, C., Ortgeo, T.J., Gibas, A., The Hepatitis Interventional Therapy Group: Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial. *N. Engl. J. Med.* 321: 1501-1506, 1989.
- 6) Iino, S., Hino, K., Kuroki, T., Suzuki, H., and Yamamoto, S.: Treatment of chronic hepatitis C with High-Dose interferon α -2b -A multicenter study. *Dig. Dis, Sci.* 38: 612-618, 1993.
- 7) Reichard, O., Foberg, U., Fryden, A., Mattsson, L., Norkrans, G., Sonnerborg, A., Wejstal, R., Yun, Z-B., and Weiland, O.: High sustained response rate and clearance of viremia in chronic hepatitis C after treatment with interferon alfa-2b for 60 weeks. *Hepatology* 19: 280-285, 1994.
- 8) Saracco, G., and Rizzetto, M.: The long-term efficacy of interferon alfa in chronic hepatitis C patients: a critical review. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 10: 668-673, 1995.
- 9) International group: Acute and chronic hepatitis revisited. *Lancet* 2: 914-919, 1977.
- 10) Okamoto, H., Sugiyama, Y., Okada, S., Kurai, K., Akahane, Y., Sugai, Y., Tanaka, T., Sato, K., Tsuda, F., Miyakawa, Y., and Mayumi, M.: Typing hepatitis C virus by polymerase chain reaction with type-specific primers: application to clinical surveys and tracing infectious sources. *J. Gen. Virol.* 73: 673-679, 1992.
- 11) Ishiyama, N., Katayama, K., Ishimi, N., Takahashi, S., Igarashi, H., Nakajima, H., Saito, S., Aoyagi, T., Andoh, T., and Oya, A.: Quantitative detection of hepatitis C virus RNA by multicyclic RT-PCR. *Intern. Hepatol. Commun.* 1: 72-79, 1993.
- 12) Hino, K., Sainokami, S., Shimoda, K., Iino, S., Wang, Y., Okamoto, H., Miyakawa, Y., and Mayumi, M.: Genotypes and titers of hepatitis C virus for predicting response to interferon in patients with chronic hepatitis C. *J. Med. Virol.* 42: 299-305, 1994.