

琉球大学学術リポジトリ

[原著] C型慢性肝炎に対する β - β -インターフェロンの使用経験

メタデータ	<p>言語:</p> <p>出版者: 琉球医学会</p> <p>公開日: 2010-07-02</p> <p>キーワード (Ja):</p> <p>キーワード (En): chronic hepatitis, hepatitis C virus, β- β-interferon</p> <p>作成者: 佐久川 廣, 金城, 福則, 斎藤, 厚, 城間, 盛光, 平良, 健康, 長堂, 朝圭, 仲宗根, 和則, 石川, 清和, 真喜志, 金造, 湧田, 森明, Sakugawa, Hiroshi, Kinjo, Fukunori, Saito, Atsushi, Shiroma, Seiko, Taira, Kenko, Nagado, Chokey, Nakasone, Kazunori, Ishikawa, Kiyokazu, Makishi, Kinzo, Wakuta, Moriaki</p> <p>メールアドレス:</p> <p>所属:</p>
URL	<p>http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002015988</p>

C型慢性肝炎に対する β -インターフェロンの使用経験

佐久川 廣、金城福則、斎藤 厚、城間盛光*、平良健康*、長堂朝圭**
仲宗根和則***、石川清和†、真喜志金造††、湧田森明†††

琉球大学医学部第一内科、*沖縄県立南部病院内科

沖縄協同病院内科、*琉生病院内科、†沖縄県立北部病院内科

††国立療養所沖縄病院内科、†††博愛病院内科

(1995年6月19日受付、1995年11月28日受理)

Treatment of chronic hepatitis C with beta interferon

Hiroshi Sakugawa, Fukunori Kinjo, Atsushi Saito, Seiko Shiroma*, Kenko Taira*,
Chokei Nagado**, Kazunori Nakasone***, Kiyokazu Ishikawa†,
Kinzo Makishi†† and Moriaki Wakuta†††

First Department of Internal Medicine, Faculty of medicine, University of the Ryukyus,

*Okinawa Prefectural Nanbu Hospital, **Okinawa Kyodo Hospital,

***Ryusei Hospital, †Okinawa Prefectural Hokubu Hospital,

††National Okinawa Hospital, †††Hakuai Hospital

ABSTRACT

Thirteen patients with histologically proven chronic hepatitis type C were treated with natural beta interferon (IFN). Most of the patients were administered intravenously, 6 million units (MU) of the IFN daily for about 6 to 8 weeks, with a total dose of 192-375 MU. Of the 13 patients, 3 (23.1%) achieved a complete response, defined as a normalization of alanine aminotransferase (ALT) levels for longer than six months after treatment was discontinued, and one patient (7.7%) showed a partial response, defined as a decrease of ALT to levels within twice the normal range for longer than six months after withdrawal. In the remaining 9 patients, 4 had a significant decrease of serum ALT during the therapy, but relapsed after the therapy. The remaining 5 patients showed no significant change in ALT during and after the IFN treatment. Side effects (flu-like syndrome, anorexia, proteinurea, etc.) were observed in 11 patients during the IFN therapy but not seen after the therapy. The treatment was well tolerated in all but one patients who suffered from granulocytopenia during the therapy resulting in dropout. *Ryukyu Med. J.*, 15(4)199~202, 1995

Key words: chronic hepatitis, hepatitis C virus, β -interferon

はじめに

C型肝炎ウイルス(HCV)に対する抗体検査の開発により、これまで非A非Bと診断されていた多くの症例がHCVによることが明らかとなった^{1,2)}。このウイルスは輸血等で感染し、肝炎を発症させ、大部分が慢性化する³⁾。しかも一旦慢性化すると自然治癒は希で、肝硬変、肝細胞癌へと進行する症例も多い⁴⁾。

C型慢性肝炎の場合、B型と比較してウイルス量が少なく、抗ウイルス療法の効果が期待できると言われる⁵⁾。実際、活動性のC型慢性肝炎に対してインターフェロン療法が試みられ、有効であったという報告も多い^{6,7)}。しかし、これまで α 型インターフェロンの有効性に関する報告は多数みられるが、 β 型インターフェロンに関する報告は少ない。今回

我々はC型慢性肝炎に対して β 型インターフェロンを投与し、その安全性ならびに有効性について若干の成績を得たので報告する。

対象と方法

対象は沖縄県内の7施設の病院を受診したC型慢性肝炎13例で、男性5例、女性8例、年齢は27才から60才(平均48.7才)に分布していた。全ての症例がHCV抗体陽性であった。また、1例を除く12例にHCV-RNAが測定されたが、投与前は全て陽性であった。これらの症例はすべて組織学的に検討され、組織診断はヨーロッパ分類にしたがった。その内訳は; chronic persistent hepatitis: 6例、chronic active hepatitis mild: 2例、chronic active hepatitis moderate

Table 1 Demographic and clinical data, and treatment regimen of patients with chronic type C hepatitis treated with interferon beta

Case	Age, Sex	Histology	Dose (per administration) (Million units)	Duration of therapy (Weeks)	Total dose (Million units)
1	34, M	CAH2A	6	8	360
2	53, F	CAH2B	6	6	252
3	32, F	CAH2A	6	8	336
4	53, M	CAH2B	6	10	375
5	42, F	CPH	6	6	252
6	27, F	CPH	6	2	60
7	51, F	CAH2B	3	10	216
8	42, M	CAH2B	6	6	252
9	56, F	CPH	6	8	252
10	53, F	CPH	6	9	282
11	60, F	CPH	6	8	300
12	34, M	CPH	6	6	252
13	51, F	CAH2B	6-3	8	192

CPH: chronic persistent hepatitis, CAH2A: chronic active hepatitis mild;
CAH2B: chronic active hepatitis moderate or severe

to severe: 5例であった (Table 1)。

なお、次の患者は対象から除外する事とした。

肝硬変患者。妊娠および妊娠の可能性のある患者。

白血球減少 (3000/mm³以下)、血小板減少 (70000/mm³以下) を認める患者。腎障害を伴う患者。アレルギー素因のある患者。投与前6カ月以内にインターフェロンや副腎皮質ステロイドを投与された患者や投与前2週間に以内に肝庇護剤を投与された患者。

これらの症例に対して東レ製のヒト線維芽細胞インターフェロン β (HuIFN- β : BM532) を静注または点滴静注した。その一回投与量、投与期間、総投与量を Table 1 に示す。

治療効果の判定は厚生省の効果判定基準 (厚生省難治性の肝炎調査研究班, 1991) にしたがった。

その他、インターフェロンに対する生体側の反応を検討するために投与前と投与開始後2週目あるいは4週目の血清について2-5AS活性を測定した。

HCV抗体の測定は、HCVのコア領域と非構造領域の抗原蛋白を使用した第2世代の抗体検出試薬を用いて、enzyme immunoassay または radio immunoassay にて行った。また、HCV-RNAの測定は、HCVの5' non-coding region を primer に用いて nested reverse transcription polymerase chain reaction 法にて行った。さらに2-5AS活性の測定は栄研のRIAキットにて行った。

成績

治療効果

13例中、1例は副作用 (白血球減少) のために投与中止を余儀なくされ、1例は当初600万単位を投与予定であったが、300万に減量して投与を継続した。これらの2例も検討の対象に含めた。

13例中、厚生省の効果判定基準での著効は3例 (23.1%) であった。これら3例は、Table 1の症例3, 5, 11に相当し、いずれも女性で、組織学的に肝病変の進展度が軽度の症例で

あった。3例中2例は投与中にGPTが正常化したが、残りの1例は投与中もGPTの変化がなく、終了後に正常化し、ウイルスも陰性化した (Fig.1)。

症例10は投与終了後もGPTが正常上限値の2倍以下の比較的安定な状態が持続し、有効と判定した。他の9例の内4例は投与中GPTの明らかな低下を認めたが、投与終了後再び上昇した。残りの5例は投与中及び終了後も有意なGPTの低下は認められず、無効と判定した (Fig.2)。

2-5AS活性は測定したすべての症例で投与前値に比較して投与中は明らかに上昇したが、その上昇の程度と治療効果との間には関連はなかった。

副作用

インターフェロンによる副作用はすべて投与中に認められ、

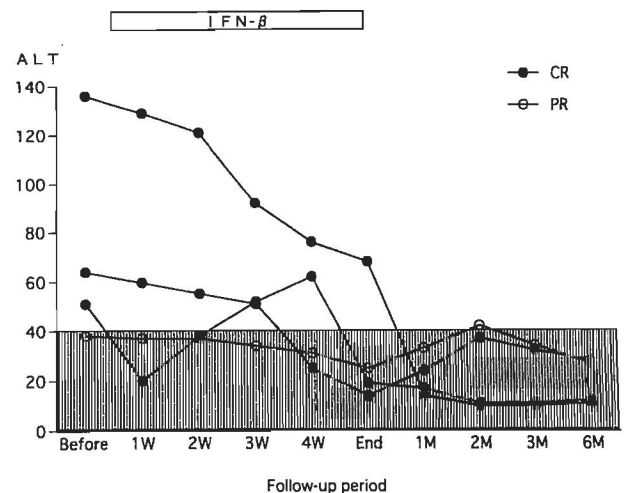


Fig.1 Serial determinations of serum alanine aminotransferase (ALT) activities in patients responding to interferon (IFN). CR: complete response, PR: partial response. Shaded area indicate normal range of serum ALT level

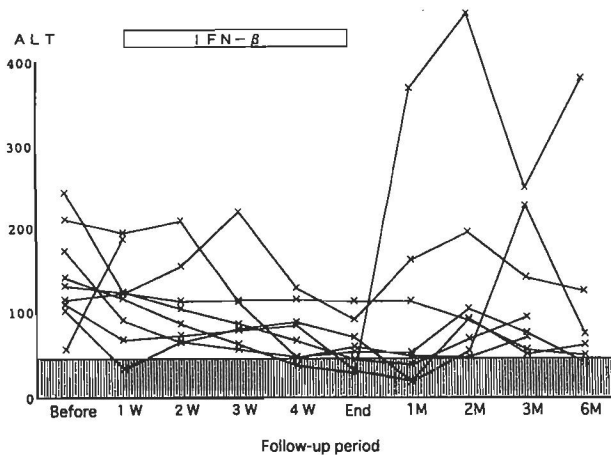


Fig.2 Serial determinations of serum alanine aminotransferase (ALT) activities in patients not responding to interferon (IFN). Shaded area indicated normal range of serum ALT level

投与終了後は速やかに消失した。

症状として発現した副作用としては発熱が最も多く、13例中10例(76.9%)に見られた。ほとんどが投与開始日より出現しており、解熱剤の使用により軽快している。その他の症状として、悪寒が6例(46.2%)、頭痛：5例(38.5%)、倦怠感：4例(30.8%)、食欲不振：3例(23.1%)、蕁麻疹：1例(7.7%)、かゆみ：1例(7.7%)に認められた。

次に臨床検査値の異常としては、蛋白尿が5例(38.5%)に見られた。また、白血球はほとんどの症例で投与中、前値と比較して低下したが2000/mm³以下に低下した症例は1例のみで、継続投与したにもかかわらず投与中より再び上昇した。1例において、白血球数は3000/mm³であったが、好中球が360/mm³と低下し、投与中止を余儀なくされた。血小板値もほとんどの症例で、前値と比較して低下を示したが、7万以下に低下した症例は1例のみで、この場合、投与前値も10.7万と低下しており、ある程度予測可能であった。しかしながら、出血傾向もみられず、予定どおり投与を完了

Table 2 Side effects observed during therapy with interferon beta

Type of side effect	Number of cases
Fever	10 (76.9%)
Chill	6 (46.2%)
Headache	5 (38.5%)
malaise	4 (30.8%)
Anorexia	3 (23.1%)
Urticaria	1 (7.7%)
Itching	1 (7.7%)
Proteinuria	5 (38.5%)
White blood cell count	
<2,000 mm ³	1 (7.7%)
Platlet count	
<70,000 mm ³	1 (7.7%)
Raised serum triglyceride level	1 (7.7%)

できた。その他の検査値の異常として、中性脂肪の上昇を1例に認めた。この症例は53才の男性で、600万単位を6週間連日投与したが、投与前に80mg/dlであった中性脂肪が投与中に316mg/dlまで上昇した。しかし、それに伴う症状の発現はなく、終了後は107mg/dlと正常値に戻った (Table 2)。

考 察

C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の有効性に関しては、これまで主にα型製剤での報告が本邦ならびに欧米諸国からなされている⁵⁻⁷⁾。α型の製剤の場合、通常300万あるいは600万国単位を週3回、6カ月間投与する治療法が基本的である。その治療効果はある程度用量依存性であるが、多くの症例で投与中はGPTの明らかな低下を認める⁵⁻⁷⁾。しかしながら、投与終了後に再上昇する症例も多い^{5,6)}。現在本邦で使用されている標準的投与量では長期有効例(厚生省の効果判定基準の著効例)は約40%と言われている⁸⁾。したがって、治療効果をさらに向上させる必要があり、そのために様々な治療法が試みられている。

今回使用したβ型インターフェロン製剤はヒト線維芽細胞由来のもので、天然型のインターフェロン製剤である。小保らは、急性非A非B型肝炎患者11例に本剤を使用し、10例(91%)で肝機能の正常化がみられたのに対し、コントロール群では14例中3例(21%)のみであったと報告している⁹⁾。慢性C型肝炎に関しては鈴木ら¹⁰⁾の報告があるが、α型の製剤に比較すると有効性に関する報告は少ない。

β製剤の場合は基本的に連日投与が行われており、6週間連日投与と8週間連日投与では差がないと報告されている¹⁰⁾。今回の13例も基本的には連日投与が行われたが、中には連日と間欠投与を組み合わせた投与方法も検討された。13例中、3例が著効を示し、いずれも1回投与量が600万単位で、1例が6週間連日投与、残りの2例が8週間の投与であった。症例が少なく、6週投与と8週投与の比較はできなかった。α型の製剤は十分量(総投与量480million units以上)投与された場合、C型活動性肝炎の約40%に著効を示すと言われている。したがって、今回使用したβ製剤と比較して高い有効率を示すが、総投与量はβ製剤の方が少なく、単純に両製剤の治療効果を比較することは難しいと思われた。

α型の製剤は一般にウイルスの増殖抑制効果が強く、特にC型肝炎では投与後多くの症例でGPTが低下し、著効を示す症例では投与後比較的早い時期(通常1-2カ月以内)にGPTが正常化すると言われている¹¹⁾。β型の製剤は基本的にα型と同様ウイルスの増殖抑制効果を示すが、投与中はGPTが速やかに正常化することはまれで、中にはかえって上昇する症例も多い¹⁰⁾。今回の検討で、3例が著効を示したが、インターフェロン投与中のGPTの動きは、2例で投与中に正常化をみたが、残りの1例では投与後に正常化した。また、投与中正常化した症例においても、1例にGPTが投与中正常化し、その後投与中にもかかわらず再上昇し、再び正常化するという動きを示した。

副作用はα型とはほぼ同様で、悪寒をともなった発熱(インフルエンザ様の症状)が大部分の症例で見られた。β型に特徴的な副作用として、蛋白尿が報告されているが⁸⁾、今回の検討でも、13例中5例に蛋白尿を認めた。インターフェロン投与による副作用はすべて一過性で、投与中止後は速やか

に正常化した。13例中1例において、好中球の著大な低下を認め、投与中止を余儀なくされた。

まとめ

13例中3例(23.1%)が著効を示し、1例(7.7%)が有効と判定された。副作用をほとんどの症例に認めたが、多くの場合軽症で、1例のみ白血球の減少で投与中止となった。

α 型の製剤と比較すると投与期間が短いというメリットはあるが、その治療効果は十分な結果が得られず、今後、さらに投与量を増やして検討する必要があると思われる。

文 献

- 1) Choo, Q.-L., Kuo, G., Weiner, A.J., Overby, L.R., Bradley, D.W., and Houghton, M.: Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 224: 359-362, 1989.
- 2) Kuo, G., Choo, Q.-L., Alter, H.J., Gitnick, G.L., Redeker, A.G., Purcell, R.H., Miyamura, T., Dienstag, J.L., Alter, M.J., Stevens, C.E., Tegmeier, G.E., Bonino, F., Colombo, M., Lee, W.-S., Kuo, C., Berger, K., Shuster, J.R., Overby, L.R., Bradley, D.W., and Houghton, M.: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 244: 362-364, 1989.
- 3) Barrera, J.M., Bruguera, M., Ercilla, G., Gil, C., Celis, R., Gil, M.P., Onorato, M.V., Rodes, J., and Ordinas, A.: Persistent hepatitis C viremia after acute self-limiting posttransfusion hepatitis C. *Hepatology* 21: 639-644, 1995.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) DiBisceglie, 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.
- 7) 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.
- 8) 古田精市, 清澤研道: C型慢性肝炎とインターフェロン療法. *内科* 83: 52-56, 1994.
- 9) Omata, M., Yokosuka, O., Takano, S., Kato, N., Hosoda, K., Imazeki, F., Tada, M., Ito, Y., and Ohto, M.: Resolution of acute hepatitis C after therapy with natural beta interferon. *Lancet* 338: 914-915, 1991.
- 10) 鈴木 宏, 西垣 克, 郡司篤晃: C型慢性肝炎に対するインターフェロン β 療法—投与期間別比較試験—. *肝胆膵* 23: 1065-1079, 1991.
- 11) Hoofnagle, J.H., DiBisceglie, A.M., and Shindo, M.: Antiviral therapy of hepatitis C—Present and future. *J. Hepatol.* 17: S130-S136, 1993.