

B型慢性肝炎に対するインターフェロンβ治療後の長期経過

内科 奥新 浩晃・山本 岳玄・中村進一郎・森井 和彦

キーワード：B型肝炎，HBs抗原，インターフェロンβ，長期予後

要旨

【目的】B型慢性肝炎の治療目標はHBs抗原陰性化であり，達成すれば肝不全や肝細胞癌は抑止される．今回，インターフェロンβ 1日複数回4週間連日投与の長期成績を検討した．

【方法】2002年11月以前に投与し，10年以上の経過が判明している25例をレトロスペクティブ検討した．投与法は28日間，1日2～3回投与し計77回，総投与量は102百万単位であった．

【成績】患者25例中，男性18例（72%），投与時年齢 34.3 ± 8.9 歳，HBe抗原陽性は19例（76%）であった．観察期間は 152 ± 37 ヶ月，8例（32%）でHBs抗原が陰性化し，年率は2.51%であった．2例（8%）において肝細胞癌が発生し，現在HBs抗原陽性で，過去3回治療を要した難治例であった．HBe抗原陰性の6例中5例でHBs抗原が陰性化したが，HBe抗原陽性19例では3例にとどまった（ $P=0.0055$ ，カイ二乗検定）．

【考察】本投与法は，自然経過（年率1%）と比べ，HBs抗原陰性化を促進したと考えられる．一方難治例では，肝炎が沈静化できていても肝細胞癌のリスクが高いことが示唆された．

【結語】インターフェロンβ 1日複数回4週間投与法は，患者の長期的予後を改善すると考えられる．

I. 緒言

免疫応答期のB型慢性肝炎の治療に，インターフェロン（IFN）が用いられる．治療の短

期的な評価は，HBe抗原陰性化とHBe抗体陽性化（HBe抗原セロコンバージョン），HBV-DNAの低下，血清ALT値正常化によってなされる．そして最終的には臨床的寛解，すなわちHBs抗原の陰性化と中和抗体たるHBs抗体を獲得することが目標であり，これを達成すれば肝不全や肝細胞癌は抑止される．

ペグインターフェロン（PegIFN）は持続製剤であり，週1回48週間投与法の治療成績は，投与終了後24週間後において，HBV-DNA陰性率14%，HBe抗原セロコンバージョン率24～36%，ALT正常化率37～52%であり，結果としてHBs抗原陰性化が促進される¹⁻³．持続感染者の自然経過におけるHBs抗原陰性化率が年率1%程度であるのに対して，PegIFNによる治療介入後3年間のHBs抗原陰性化率は11%と報告されている⁴．

一方で我々は静脈内投与製剤であるインターフェロンβ（IFNβ）の1日複数回投与を検討していて，C型肝炎に対して投与頻度を1日1回ではなく2回に分けて投与することで抗ウイルス効果が向上することを示した⁵⁻⁷．そしてB型肝炎に対しては，1日複数回4週間投与法を考案した．治療成績は良好で，投与終了後24週間後において，HBV-DNA陰性率50.0%（13/26），HBe抗原陰性率34.6%（9/26），HBe抗体陽性率38.5%（10/26），HBe抗原セロコンバージョン率30.8%（8/26），ALT値正常化率は42.0%（11/26）であった⁸．

一般的にIFN治療を開始すべきタイミングは，HBVに対する生体の免疫反応が活性化している時期とされている．即ち肝酵素の値がピークアウトし，増殖能を表すDNAポリメ

ラーゼとHBe抗原が低下，結果としてHBV-DNA量が減少する時期である⁹⁻¹¹⁾。IFN β の特徴は，静脈内投与するため短時間高濃度に作用する点であり¹²⁾，治療すべき時に集中的に投与できる。ただしIFN β について，HBs抗原陰性化に関する長期成績の報告はない。

今回我々は，IFN β 4週間投与法を実施した症例のHBs抗原の長期経過について，調査集計したので報告する。なお本稿は，第49回日本肝臓学会総会（2013年6月）にて発表した内容を含む。

II. 対象と方法

2002年11月以前に当院にてIFN β 投与を受けたことのあるB型慢性肝炎患者のうち，10年以上の経過が判明している25例について，HBs抗原を測定し集計した。HBs抗原測定(CLEIA法)は，2010年1月～2012年2月に当院受診時に実施した。

投与方法について，IFN β は静脈内投与し，その投与量は；初日朝1百万国際単位(MIU)，夕2MIU；2～7日目朝3MIU，夕3MIU；8～28日目は8時間毎各1MIUとした。病棟看護師の交代時間に合わせたパスを作成し，投与時刻は6時，14時，22時とした。投与期間は28日間，投与量は計102MIU，投与回数は計77回であった。

一方，IFN β 投与前後でインターフェロンアルファ(IFN α)も使用した症例が少数あり，集計に含めた。IFN- α は筋肉内注射し，1回あたり3MIUを週3回，24週間投与した。投与量は計216MIU，投与回数は計72回である。

IFN β 投与後は6ヶ月間以上経過観察し，肝炎が沈静化しない場合はIFNの再投与，あるいは核酸アナログ製剤(ラミブジン1日1回200mg)の投与を開始した。

III. 結果

1. 患者背景

初回IFN治療開始時の25例の背景は，男性18例(72%)，年齢 34.3 ± 8.9 歳，HBe抗原陽性19例(76%)，HBe抗原陰性6例(24%)，ALT値は 290.8 ± 201.6 IU/L，HBVDNAポリメラーゼは 1298 ± 2135 cpm，HBVDNA(レンジ)3.2～3300 MEQ/mL，4.1～8.7 LGE/mLであった。

2. 治療経過

初回IFN投与開始時の年齢，今回HBs抗原を測定するまでの観察期間ならびに測定時年齢を表1に示した。IFNが奏効せず肝酵素が高値の症例には，IFNの再投与あるいは核酸アナログの投与を行った。結果的に25例に対して，IFNをのべ38コース(IFN β 34コース，IFN α 4コース)，その後6例にラミブジンを投与開始した。IFN β 投与後6ヶ月間の治療成績を表2に示した。

表1. 初回IFN治療時の年齢と観察期間 (N=25)

| | 平均値, SD | 中央値, レンジ |
|----------|----------------|----------------|
| 治療時年齢, 歳 | 34.9 \pm 8.9 | 33, 22-58 |
| 観察期間, 年 | 12.8 \pm 3.1 | 12.3, 9.1-19.7 |
| 観察時年齢, 歳 | 47.6 \pm 8.7 | 47, 32-68 |

表2. IFN β の治療成績 (投与後6ヶ月)

| 評価項目 | 結果 |
|--------------------------------|--------------------------|
| 症例数, 例 | 25 |
| のべ施行数, 回 | 34 |
| 開始時年齢, 平均, SD | 35.9 \pm 8.2 |
| 開始時HBeAg陽性, 例 (%) | 27/34 (79) |
| 開始時HBeAg陰性, 例 (%) | 7/34 (21) |
| HBe抗原陰性化, 例 (%) | 14/27 (52) |
| HBe抗体陽性化, 例 (%) | 12/27 (44) |
| HBVDNA低下 ^{a)} , 例 (%) | 16/31 (52) ^{c)} |
| ALT正常化, 例 (%) | 18/34 (53) |
| 著効率 ^{b)} , 例 (%) | 12/31 (39) ^{c)} |

a) 分岐DNAプローブ法で0.7 Meq/mL未満

b) HBe抗原陰性化, HBVDNA低下, ALT正常化

c) 3例欠測

3. 長期成績

図1-1に患者毎の抗ウイルス療法施行状況、図1-2に長期成績としてHBs抗原、HBe抗原、HBV-DNAの状態を示した。HBs抗原測定時の状態は、図1-2に示したように次の四種類に大別され：A) HBs抗原陰性化；8例(32%)はIFN投与(1コース6例、2コース2例)により、ALT値が正常化、HBe抗体が陽性、HBV-DNAが低下、HBs抗原が陰性化した：B) HBV-DNA低下；6例(24%)は、IFN投与1～3コースにより、ALT値が正常化、HBe抗体が陽性、HBV-DNAが5.0LGE/mL未満に低下した：C) ALT低下；5例(20%)はIFN投与1～3コースにより、ALT値が正常化、HBe抗体が陽性、ただしHBV-DNAは5.0LGE/mL以上であった：D) 核酸アナログ投与；6例(24%)はIFN1～3コース後肝酵素が正常化せず、その後核酸アナログ製剤を投与してHBV-DNAが5.0LGE/mL未満、HBe抗体は陽性4例陰性2例であった。HBs抗原陰性化年率は、初回IFN投与開始時から起算すると2.51%/年であった。

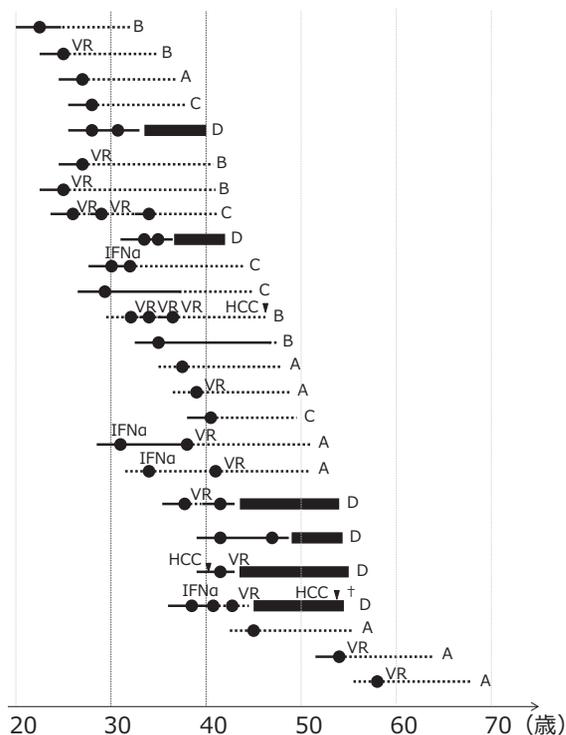


図1-1 患者毎の抗ウイルス療法実施時期と転帰(n=25)

肝細胞癌(HCC)は25例中2例(8%)において発生し、1例はIFN3コース後に核酸アナログ製剤投与、HBe抗体陽性例であり(転帰D.)、他方はIFN3コース後にALT値が低下、HBe抗体陽性、HBV-DNAは5.0LGE/mL未満で推移していた症例であった(転帰B.)。

初回IFN開始時にHBe抗原陰性の6例は、開始時年齢が38歳(中央値、31-58歳)、HBs抗原測定時は51歳(47-68歳)であり、5例(80%)はHBs抗原が陰性であった。一方で初回IFN開始時にHBe抗原陽性の19例は、開始時年齢が30歳(中央値、22-54歳)、HBs抗原測定時は43歳(32-64歳)であり、HBs抗原の陰性化は3例(16%)と低率であった(P=0.0055、カイ二乗検定)。

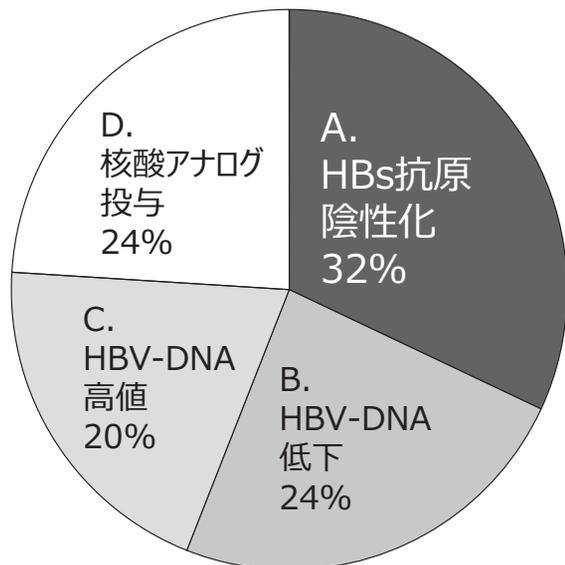


図1-2 抗ウイルス薬投与方法と長期成績 (n=25)

図1. 長期成績 (n=25)

図1-1に患者毎の抗ウイルス療法実施時期と転帰、図1-2に長期成績とその割合を示した。

図1-1において、実線はHBe抗原陽性、破線はHBe抗原陰性の期間を示し、●はインターフェロンβ投与時期、■はIFNαはインターフェロンα投与時期、■は核酸アナログ投与時期である。転帰は次の通り分類された：A、HBs抗原が陰性；B、HBV-DNAが5 LGE/mL未満に低下(ALT値は低下、HBe抗体は陽性)；C、HBV-DNAは5 LGE/mL以上(ALT値は低下、HBe抗体は陽性)；D、核酸アナログ投与。

VR, HBV-DNA低下; HCC, 肝細胞癌

IV. 考察

免疫応答期のB型肝炎にIFN β 1日複数回4週間投与による治療介入の結果、HBs抗原陰性化率は2.51%/人年と、自然経過（1%程度）を超えて陰性化を促進していることが示された。IFN β によってトランスアミナーゼ値の低下、HBeセロコンバージョン、HBV-DNAが低下した症例では、PegIFNの報告⁴⁾と同じように、長期経過でHBsAg陰性化が期待できると考えられる。

HCCが発生した2例は、いずれもIFNを3コース実施した難治例であり、HBVの増殖能が強い症例と考えられる。最終的に1例はHBe抗体陽性でHBV-RNA低下、他方は核酸アナログ投与により、病状としては安定していた2例であった。IFNで肝炎が沈静化しにくい難治例は、その後の経過で沈静化し得たとしても、肝発癌リスクは高いと考えられる。

今回の検討で、HBe抗原陰性例においてHBs抗原陰性化率が高かった。PegIFNに関してもHBe抗原陰性例では成績が良いので¹³⁾、この点もIFN β とPegIFNで相違ないと考えられる。30歳代以降の自然経過でHBeセロコンバージョンしていても、肝炎が沈静化せずに線維化が進行する症例では、積極的にIFN治療をすべきと考えられる。

他の効果予測因子について、過去我々の検討ではDNAポリメラーゼ値が1000cpm以下の症例でIFN β の奏効率が高かった⁸⁾。生体がHBVを抗原として認識して免疫機構が攻撃し、増殖能が低下したタイミングでIFN治療を開始すると、効果が高いということを示していると思われる。逆に生体の免疫機構がHBVに対して寛容な場合では、IFNで免疫を刺激しても有効ではない。

我々の治療方針として、免疫応答期のB型肝炎患者にIFN β を1～2コース実施、結果としてトランスアミナーゼ値の正常化、HBeセロコンバージョン、HBV-DNA低下が得られなければ、40歳前後から核酸アナログ投与を

検討している。PegIFN4週間投与期間中は倦怠感が継続するのとは対照的に、IFN β の副作用は全く問題とならないので¹⁴⁾、退院後すぐに通常生活に復帰できる。また挙児希望も考慮すると、短期間治療に利点が多い。長期成績もPegIFNと遜色ないため、IFN β 1日複数回4週間投与は有用性が高いと思われる。

V. 結語

IFN β 1日複数回4週間投与法は、長期的にHBs抗原陰性化を促進し、患者の予後改善が期待できる。

参考文献

- 1) Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *New Engl J Med.* 2005; 352: 2682-95.
- 2) Liaw YF, Jia JD, Chan HL, et al. Shorter durations and lower doses of peginterferon alfa-2a are associated with inferior hepatitis B e antigen seroconversion rates in hepatitis B virus genotypes B or C. *Hepatology.* 2011; 54: 1591-9.
- 3) 林紀夫, 清澤研道, 坪内博仁, 他. B型慢性肝炎患者に対するペグインターフェロン α -2aの有効性及び安全性の検討. *肝臓.* 2012; 53: 135-46.
- 4) Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b. *Gastroenterology.* 2008; 135: 459-67.
- 5) 奥新浩晃, 森井和彦, 湯浅志郎. C型慢性肝炎に対するIFN- β 1日2回投与の有効性について. *肝臓.* 1995; 36: 735.
- 6) 奥新浩晃, 森井和彦, 貴志文俊, 他. C型慢性肝炎に対するIFN- β 1日2回投与およびIFN α -2b併用療法の有効性. *肝臓.*

- 1997; 38: 11-8.
- 7) Okushin H, Morii K, Uesaka K, et al. Twenty four week peginterferon plus ribavirin after interferon- β induction for genotype 1b chronic hepatitis C. *World J Hepatol.* 2010; 2: 226- 32.
 - 8) Okushin H, Ohnishi T, Morii K, et al. Short-term intravenous interferon therapy for chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 3038-43.
 - 9) Brook MG, Karayiannis P, Thomas HC. Which patients with chronic hepatitis B virus infection will respond to alpha-interferon therapy? A statistical analysis of predictive factors. *Hepatology.* 1989; 10(5): 761-3.
 - 10) Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. The Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med.* 1990; 323(5): 295-301.
 - 11) Lok AS, Wu PC, Lai CL, et al. A controlled trial of interferon with or without prednisone priming for chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 1992; 102(6): 2091-7.
 - 12) Fujimori K, Mochida S, Matsui A, et al. Possible mechanisms of elevation of serum transaminase levels during interferon-beta therapy in chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol.* 2002; 37(1): 40-6.
 - 13) Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1206-17.
 - 14) 奥新 浩晃, 森井 和彦, 上坂 好一, 他. C型慢性肝炎患者に対するインターフェロン- β 先行ペグインターフェロン・リバビリン投与中の自己評価式抑うつ性尺度の検討. *肝臓.* 2011; 52: 229-35.