

長田 淳一¹⁾ 佐藤 幸一¹⁾ 宮 恵子¹⁾ 猪本 享司¹⁾
 木村 聡¹⁾ 川井 恵子¹⁾ 岡 耕一¹⁾ 藤井 義幸²⁾

1) 小松島赤十字病院内科

2) 同 検査部

IFN-therapy of Chronic hepatitis type C

Junichi NAGATA¹⁾, Kouichi SATOH¹⁾, Keiko MIYA¹⁾, Takashi INOMOTO¹⁾
 Satoshi KIMURA¹⁾, Keiko KAWAI¹⁾, Kouichi OKA¹⁾, Yosiyuki FUJII²⁾

1) Division of Internal Medicine, Komatushima Red Cross Hospital.

2) Division of Pathology, Komatushima Red Cross Hospital.

要 旨

平成4年1月から、5年10月の間に、当科でIFN治療を行った慢性肝炎C型患者は109例であるが、今回、IFN (r- α 2a 9MU, n- α 6MU) 3週連投、後に週3回、計6ヶ月のスケジュールで治療した症例95例のうち、中止、転医、脱落例などをのぞく63例で治療スケジュールを完遂できた。この63例と中止例10例について治療成績を検討した。IFN終了後、1年以上GOT、GPT、 γ -GTPの正常化持続例(A群)は25例(39.7%)、正常化後再燃(B群)20例(31.7%)、非正常化(C群)18例(28.6%)で、うち無反応(D群)6例(9.5%)であった。各群間で、年齢、性、 γ -GTP、血小板数、ADA、HAIScore、IFNの種類別につき、また、A、B群間では正常化までのIFN投与期間についても、統計的に差を検討した。A、C、A、D、B、C、B、D間で γ -GTPに有意差がみられた($p < 0.001$)。A、B間で血小板数($p < 0.01$)、A、C間でHAIScore($P < 0.05$)にも有意差を認めた。 γ -GTPはIFN療法の予後予測因子の1つとして加え得る可能性がある。今後さらに治療効果を上げるためには、IFNと他剤の併用療法を検討する必要がある。

キーワード：C型肝炎、IFN治療、 γ -GTP、シメチジン

はじめに

1989年カイロン社により、非A非B型肝炎患者血清を感染させたチンパンジーから、新しい肝炎ウイルスのRNAが同定され¹⁾、このRNAのcDNAより得られた蛋白から、C100-3抗体²⁾が同社から診断薬として市販された。その後、各種のHCV抗体が開発され、従来、原因不明で、非A非B型と称されていた肝炎の90%以上がHCVを原因とするC型肝炎であることが明らかになった。一方、非A非B型肝炎の治療にIFNが効果があることは知られていた³⁾が、カイロン社の報告以後、各施設でC型肝炎に対するIFN

治療が行われ、本邦では、大学、研究所レベルでC型肝炎のIFN治療の大規模な治験が行われた。その成績は、1991年7月の第27回日本肝臓学会総会においてまとめられ、各種IFN投与方法のうち、連日投与後の間歇投与がもっとも効果的であるとのコンセンサスが得られた。一般診療への適用は、1992年1月の保険認可を待って各施設で治療が始まった。当科でもIFN治療を待望していた患者が殺到することになり、保険認可と同時に、治療を開始した。現在まで約150例を治療しているが、将来の治療法を検討するため、今回、治療終了後1年以上経過した109例についての治療成績をまとめ検討したので報告する。

1. 3週間連日,以後週3回投与(計6ヶ月) 95例	
6ヶ月治療完了	63例
中止	10例
IFN変更	5例
転医	7例
ドロップ	7例
強ミノC併	2例
1ヶ月中断	1例
2. 3週連日,以後週3回投与(計12ヶ月) 12例	
3. 間歇投与(6ヶ月) 2例	

図1 CH(C)IFN治療 109例のまとめ

平成4年1月29日～5年10月22日に治療開始症例					
男性	40例				
女性	23例	組 織			
年齢	27～67歳	20歳代	1例	CPH	1例
平均	52.9歳	30歳代	3例	mild	14例
		40歳代	17例	2A	32例
		50歳代	29例	2B	15例
		60歳代	13例	LC	1例

図2 IFN治療6ヶ月完了症例(63例)の性・年齢・肝生検組織のまとめ

対象症例

図1は治療症例109例の一覧である。HCV抗体陽性で、肝生検にて活動性肝炎と診断され、平成4年1月29日より5年10月22日の間にIFN治療を開始した109例のうち、後記の治療法を完了した63例(図1、図2)について成績を検討した。また、63例以外で中止症例が10例あり、これらについても成績を示した。

治療方法：1991年第27回日本肝臓学会総会でコンセンサスが得られた2～4週連投、以後間歇の

投与法に準じ、3週間連投、次いで週3回、計6ヶ月投与とした。IFN量はrIFN α -2a 9MU/日、nIFN α 6MU/日で投与総量は各々約770MU、520MUとなる。IFN投与終了後、小柴胡湯7.5G/日、シメチジン800mg/日を投与した。

治療効果判定：図3に示すようにGOT、GPT、 γ -GTP3者が持続的に1年以上、正常化が続いている症例を正常化持続例とし、以下、再燃例、非正常化例とした。また、非正常化例のうち、全くGPTなどに変化の見られない例は無反応例とした。

結 果

(1) 治療効果

表1、2、3は治療効果別に分けた症例の一覧である。

正常化持続群(以下A群)25例、39.7%、再燃群(B群)20例、31.7%、非正常化群(C群)18例、28.7%であった。C群の○印をつけた症例は無反応群(D群)である。A群のうち症例1はすでに膵臓癌で死亡している。IFN終了時、RNA陽性が2例あるが、症例2は1年11ヶ月の経過で再燃、症例24は現在1年8ヶ月正常化がつづいている。本例は、IFN終了後1年の肝生検組織像はCAH2AからCPHに改善している。症例6は本年5月、2年4ヶ月の正常化持続の後、再燃した。IFN投与終了後1年目、2年目の肝生検で、改善を認めなかった症例である。

(2) 各群間の臨床パラメーターの比較

効果予測に関与する因子があるかどうかみるため、年齢、性別、ADA、 γ -GTP、血小板数、HAI score、IFN別について、A B C間、A B D間、また正常化時期についてはA B間で統計学的に有意差があるかどうかをMann-WhitneyのU検定、2x2分割表法にて検討した。表4は、統

- 正常化持続例：GOT, GPT, γ -GTP 3者の持続的正常化(1年以上)
- 再燃例：3者が正常化した後に、再び持続的に異常値
- 非正常化例：持続的な正常化に至らない
- 無反応例：非正常化のうちで、全くGOT, GPT, γ -GTPが改善しない

図3 治療効果判定

表1 IFN 3週連投 CH(C) 正常化持続例

症例	歳	性	正常持続 年 月	RNA	正常化 組織	HAI	PI	ADA	γ -GTP	INF
								($\times 10^4$)		
1.M.K.	57	M	>1	died (-)	6M mild	1131	17.2	38.7	81	r
2.N.H.	59	F	1Y11M	(+)	8M 2A	3331	10.2	53	21	r
3.A.S.	46	M	2Y 8M	(-)	2M 2A	3331	14.8	(31.4)	59	r
4.O.H.	59	M	2Y 8M	(-)	2M 2A	3133	16.9	27.3	26	r
5.N.Y.	52	M	2Y 6M	(-)	1M 2A	1331	20.0	32.5	25	r
6.N.S.	49	M	2Y 2M	(-)	1M mild	1331	18.8	36.9	32	n
7.I.T.	55	M	>1Y 8M	(-)	5M mild	1331	15.0	18.5	21	n
8.T.M.	52	F	2Y 2M	(-)	4M 2A	3331	18.8	36.9	47	n
9.S.Y.	58	F	2Y 2M	(-)	7M mild	1331	14.5	21.5	17	n
10.Y.T.	27	M	2Y 3M	(-)	1M mild	1131	26.8	11.8	78	n
11.I.T.	50	M	>1Y 8M	(-)	3W 2A	1331	15.2	45.1	62	n
12.S.T.	49	M	2Y 4M	(-)	5M 2A	3131	14.7	22.0	51	r
13.M.T.	44	F	2Y 2M	(-)	3W 2A	3331	15.6	48.5	46	r
14.N.S.	49	M	2Y 6M	(-)	4M mild	1311	15.4	(29.8)	29	n
15.M.T.	57	M	2Y 8M	(-)	8M 2A	3331	13.9	41.7	60	r
16.A.M.	52	F	2Y 3M	(-)	1M 2A	3341	9.3	32.1	23	n
17.S.S.	43	F	1Y 7M	(-)	2W 2A	3331	10.1	30.7	71	r
18.K.H.	52	F	1Y11M	(-)	2W 2B	5431	19.6	31.2	38	n
19.F.M.	55	M	1Y 9M	(-)	1W 2A	1311	14.7	26.0	19	r
20.O.Y.	62	M	1Y10M	(-)	2M 2B	4333	10.6	64.6	62	n
21.K.H.	55	F	2Y	(-)	1W 2A	3433	16.6	42.2	8	n
22.Y.K.	44	M	1Y 3M	(-)	1M 2A	4341	16.6	40.1	26	r
23.K.K.	49	F	1Y 2M	(-)	7M 2B	4331	24.1	32.5	59	r
24.I.T.	54	M	1Y	(+)	2M 2A	3333	20.8	26.0	71	r
25.Y.F.	53	F	1Y 3M	(-)	1M 2B	6331	24.1	(50.3)	18	r

表2 IFN 3週連投 CH(C) 再燃症例

症例	年齢	性	正常化	再燃	組織	HAI	血小板($\times 10^4$)	ADA	γ -GTP	INF
1. H.T.	39	M	2M	10 d.	mild	1131	15.8	13.9	19	r
2. O.T.	64	M	1M	1M	2A	4341	14.1	46.1	49	r
3. O.A.	47	F	2W	2W	2A	5113	7.3	36.4	22	n
4. Y.H.	64	M	2M	<1W	mild	1131	15.9	31.2	32	n
5. H.K.	41	M	2M	<1W	mild	1331	21.4	16.3	46	n
6. F.T.	61	M	3W	3M	mild	1113	7.5	26.1	33	n
7. I.M.	60	F	1M	<1W	2A	3331	13.3	34.8	32	n
8. I.Y.	58	F	3M	2M	mild	1311	18.6	31.5	15	n
9. T.M.	51	F	2M	1M	2A	3331	13.6	40.4	37	n
10. I.K.	60	F	4M	1M	2A	3331	11.1	32.1	27	n
11. T.S.	65	F	2M	4M	2B	3333	13.2	56.9	35	n
12. N.S.	64	M	1M	4M	2A	3311	13.0	26.8	19	n
13. H.K.	47	M	2M	1M	2B	5333	12.8	47.2	24	r
14. Y.T.	44	F	2W	2M	2B	6333	8.0	21.5	31	n
15. Y.T.	61	M	2M	1M	2A	3121	10.4	NT	43	r
16. K.G.	59	M	4M	2M	2B	6333	8.4	27.8	81	r
17. I.C.	58	F	3W	4M	2B	4331	16.3	22.4	41	n
18. O.T.	51	M	1M	2M	2B	5333	13.0	49.0	87	n
19. K.N.	54	M	1W ^a	4M	2B	4331	10.6	29.5	18	r
20. O.I.	54	M	1M	3W	2B	6343	11.6	31.3	46	n

表3 IFN 3週連投CH(C) 非正常化例

症例	歳 性	組織	HAI	γ -GTP	ADA	PI	IFN
①	F.C. 63M	2A	1133	92	44.3	7.9	r
②	Y.K. 63M	mild	1131	63	59.3	12.8	r
3.	I.T. 46M	mild	1111	70	35.7	19.1	r
4.	K.K. 59F	2A	1133	35	34.4	6.1	n
⑤	N.M. 64F	mild	1133	23	34.0	15.9	n
6.	N.H. 67M	2A	3131	98	37.0	28.8	r
7.	E.M. 59M	2B	3333	69	62.9	20.3	n
⑧	T.K. 59M	2A	3411	112	27.1	15.9	n
⑨	Y.S. 44M	2B	4333	214	34.3	12.8	n
⑩	K.N. 57F	2A	3311	262	35.1	9.1	n
11.	Y.M. 56F	LC	6433	174	48.1	9.4	r
12.	K.K. 54F	2A	3133	43	50.2	9.7	n
13.	O.S. 34M	2B	5333	192	42.1	9.0	r
14.	S.S. 40M	2A	3121	42	24.6	22.2	n
15.	T.M. 55M	CPH	1111	200	39.9	8.6	n
16.	M.T. 49M	2A	3331	95	26.7	18.6	r
17.	I.T. 45M	2A	1111	24	21.0	18.8	r
18.	H.T. 32M	2A	1311	86	13.7	21.7	n

表4 臨床パラメーターの成績(1)

		正常(A)	再燃(B)	非正常(C)	無反応(D)
n		25	20	18	6
年齢	Mean	51.3	55.1	52.6	58.3
	SD	7.1	8.1	10.4	7.5
Sex	M	60	60	72	67
	F	40	40	28	33
ADA	Mean	35.2	32.4	37.1	39.0
	SD	12.0	11.1	12.8	11.4
γ -GTP	Mean	42.0	36.8	105.2	127.7
	SD	21.9	19.0	72.3	91.8
PI $\times 10^4$	Mean	16.3	12.8	14.8	12.4
	SD	4.5	3.7	6.3	3.4
HAI(A)	Mean	8.3	8.6	6.7	6.7
	SD	2.1	2.8	2.8	2.1
HAI(F)	1	84	60	56	50
	3	16	40	44	50
IFN	N	44	70	56	67
	R	56	30	44	33
正常化時期	Mean	2.8	1.6		
	SD	2.7	1.1		

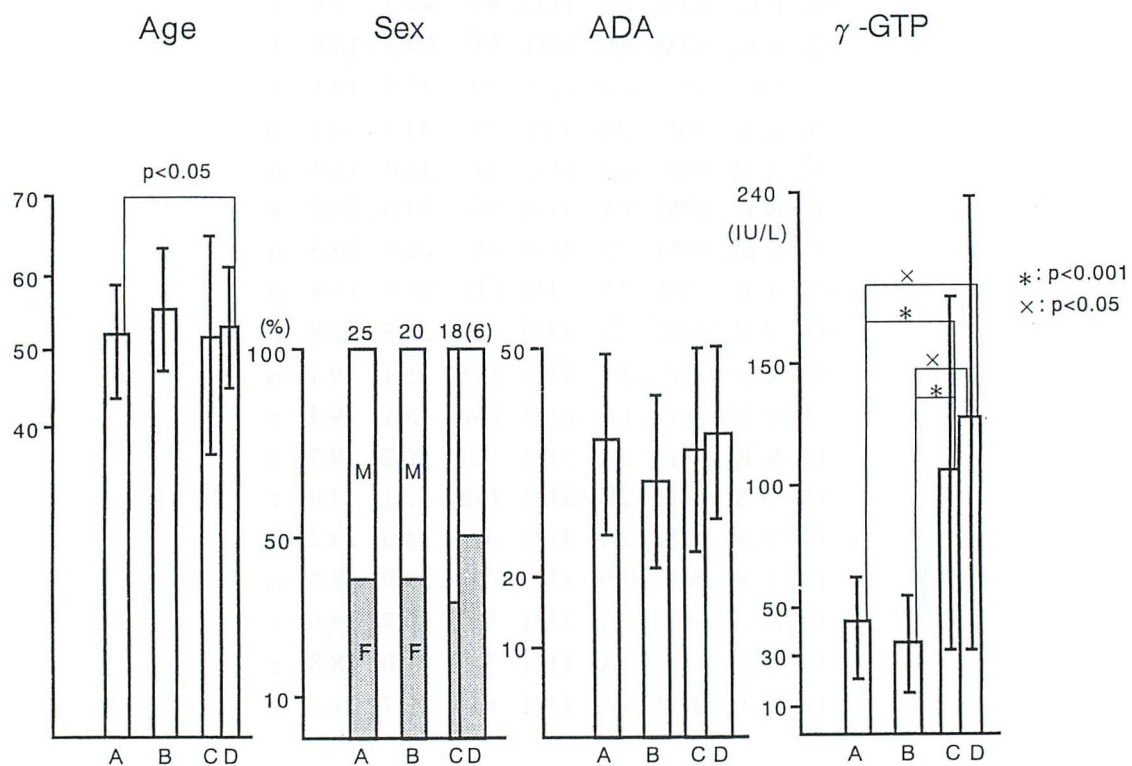


図4 臨床パラメーターの成績 (2)

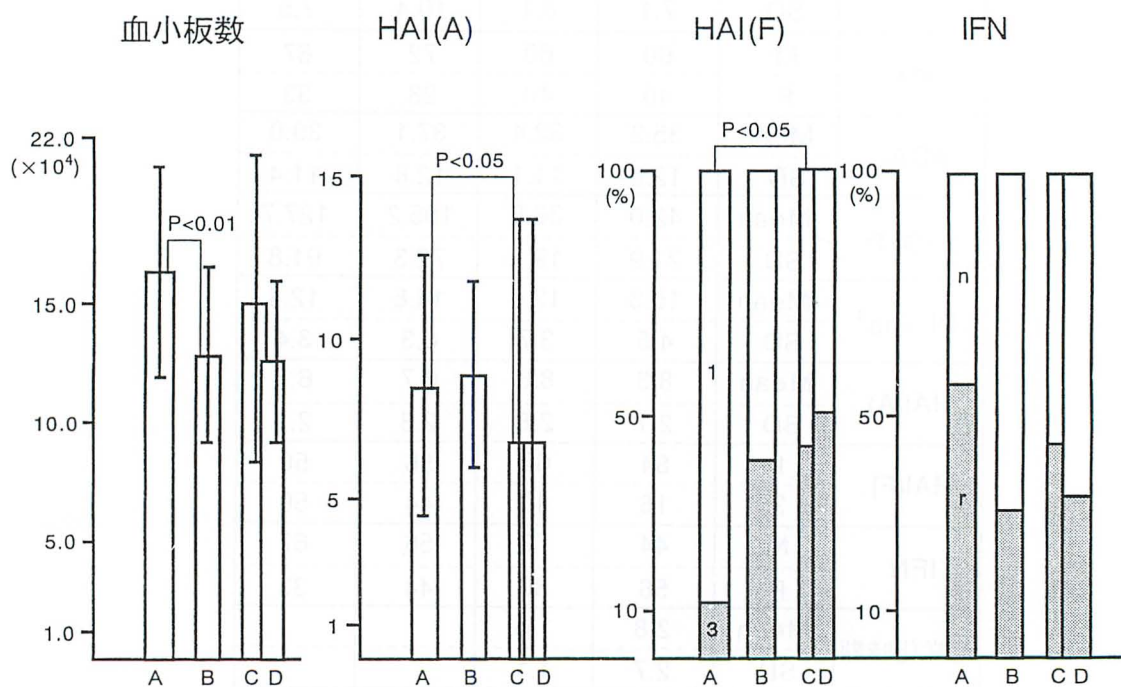


図5 臨床パラメーターの成績 (3)

表5 I F N中止症例

症 例	年齢	組織	IFN	中 止 原 因	
1	M.T.	69M	2A	r	syncope 2回
2	M.K.	40F	2A	n	GPT517以上
3	B.T.	49M	2B	r	GPT (↑) 強ミノCで正常化RNA (-) に
4	N.A.	59M	2B	n	全身湿疹、ANA ×40→×160
5	N.T.	57F	2A	n	severe stomatitis
6	I.T.	53M	2B	n	thrombocytopenia progress
7	T.M.	45F	2A	n	irritability progress
8	Y.A.	61F	2B	r	回転性めまい
9	T.S.	61M	2A	r	治療中HCC (+)
10	S.K.	50F	2B	r	Convulsion Epi を隠していた

計量の Mean、SD をまとめたものである。各項目別に、図4、5にグラフで表し、有意差の認められたものにつきP値で示した。年齢では、AD間(P<0.05)、 γ -GTPはAC, AD(P<0.001, P<0.05) BC, BD (P<0.001, P<0.05)、血小板数はAB(P<0.01)、HAI(A) (periportal, lobular, portal scoreの総計)はAC(P<0.05)、HAI(F) (fibrosis)はAC (P<0.05)に有意差を認めた。性別、ADA、IFN別で各群間に差はなかった。

(3) 治療中止例(表5)

何らかの原因により治療を中止した症例は10例であった。症例1は69歳と高齢で、治療は高い率で危険を伴うことを説明したが、強い希望でやむを得ず治療した。IFN投与後2ヶ月足らずで2回の失神発作が出現した。症例2, 3は、GPT上昇のため中止したが、いずれも強ミノC投与によりGPT正常化。症例3は、その後RNA陰性化し、組織も線維化のみに改善した。

考 察

通常IFN治療の効果判定は、厚生省治療判定

基準⁴⁾によりおこなわれているが、実際には、大学などRNA測定が可能な施設では、RNAをGOT、GPTなどの一般肝機能検査と並行して測定し、経過をみている。RNA測定が自前ではできないため、効果の判定には、 γ -GTPの正常化もくわえ、治療終了後一年の期間をおいて行う、より厳しい条件で効果判定を行った。現在はPCRに近い高感度のアンプリコア法が保険適用となり、RNAも含めた判断が可能になっている。正常化持続例は、当科の治療法では一般の約26%~32%⁵⁾に較べ、約40%と良好であるが、通常は連投期間が2週であるのに、当科では3週と、1週間長い。また、IFN終了後、小柴胡湯に、シメチジン800mg/日を加え投与している。シメチジンはB型肝炎で効果が知られており⁶⁾併用したが、これらのことが、成績を幾分あげているのかもしれない。現在8週間連投による治療を行い50%以上の高い正常化率を出している施設⁷⁾もある。副作用の関連もあり、IFNの1日投与量については、 γ -IFN α -2a, n-IFN α とも、一般的な量であり妥当な量と考えられる。IFNの効果予測因子については多くの報告があるが、組織進展度、ウイルス量、投与IFN量の3つが主要因

子と考えられている。血小板数も組織を反映するものとしてあげられている。ウイルスサブタイプについては、当初、Ib が効き難いと一般的に考えられていたが、ウイルス量の内に集約されて考えられるようになった。当科の成績でも HAI スコアで、activity、fibrosis とともに差 ($P < 0.005$) がでており血小板数でも有意差があった。他の因子では、 γ -GTP が高い程効果が悪い成績であった。これは HAI スコアの activity の個別の検討で portal に差 ($P < 0.01$) があること (今回は報告していない) と合わせ考えると興味深く、今後、検討していく必要があるとおもう。ADA は GPT、 γ -GTP に比べ正常化がおそく治癒判定に利用できる可能性を考えたが1年の短期では各群間に差がなく、抗体以上の有用性はないようである。副作用については、特にリコンビナントで、鬱状態がマスコミでも報道され危惧していたが、投与中止に至るほどのものは経験しなかった。IFN 中止例のなかで、IFN 投与2週間で中止、強ミノC投与で GPT など正常化、IFN 中止9ヶ月後の肝生検で線維化のみに改善した症例 (表5 症例3) があり、治療前のウイルス量は不明だが、少量のものでは、短期 IFN 治療と長期の強ミノC投与で改善する症例もあるのだろう。IFN によるC型慢性肝炎の治療が保険で可能となり、2年9ヶ月が過ぎ、治療の限界がほぼ明らかになってきた。現在用いられている IFN量は極めて大量であり、これ以上、IFN の増量による治療効果の大幅な改善は望めず、今後、他の薬剤との併用療法が検討されることになるが、今回、IFN 治療後に用いたシメチジンも、併用による副作用はなく、検討すべき薬剤と考える。

おわりに

C型肝炎の IFN 治療は1クール6ヶ月という長期に及ぶ治療であり、患者は根気よく注射を受

け続けなければならない。また、IFN は種々の副作用があり中には致命的なものもあって、治療側も常に配慮する必要がある。

当科の治療症例は、連投期間は当科入院で、間歇投与時は県内各地の診療所、医院などに注射をお願いした。個々の施設名はあげないが、これらの医師の協力があって、トラブルもなく治療を完遂できたのであり、誌面を借りて深謝するものである。

文 献

- 1) Choo QL, Kuo G, Weiner, AJ et al : Isolation of cDNA clone derived from a blood borne non-A, non-B hepatitis genome. Science 244 : 359-362, 1989
- 2) Kuo G, Choo QL, Alter HJ, et al : An assay for circulating antibodies to a major etiological virus of non-A, non-B hepatitis. Science 244 : 362-364, 1989
- 3) Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones B, et al : Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. New Engl J Med 315 : 1575-1578, 1986
- 4) 飯野四郎, 日野邦彦 : 慢性肝炎. 肝胆膵 24 : 107-116, 1992
- 5) 金井弘一, 岩田晃一郎, 中尾国明 : インターフェロン治療の長期予後. Mebio 19. 11, 96-100, 1992
- 6) 升田隆雄 : HBe 抗原陽性 B 型肝炎の seroconversion 治療における cimetidine の併用効果. 第24回肝臓学会総会抄録1988
- 7) 熊田博光 : C型慢性肝炎における IFN 療法の経過と長期予後(II). 日本臨床 52 : 1832-1835, 1994