

中止基準に達した症例が2例、Hb値が減量基準に達しリバビリンを減量後、併用療法による嘔吐症状または眼底出血のため、主治医が併用療法中止と判断した症例が2例であった。全身倦怠感または貧血症状のため主治医が併用療法中止と判断した症例が、それぞれ7例と2例であった (Table 2)。

合併症に関しては、両群において高血圧症、糖尿病、心疾患、鉄欠乏性貧血、甲状腺機能低下症の合併またはその既往歴を有する患者を認めたが、偏りは認められなかった (Table 3)。中止症例のうち2症例は、心不全 (症例7) または甲状腺機能低下症 (症例11) に対する投薬を有する症例であった。症例7は、ジゴキシン、ワルファリン、ゾピクロンを継続服用していた。投与開始19週後にHb値は13.3g/dLであったが、全身倦怠感のため主治医の判断により併用療法が中止になった。症例11は、ベシル酸アムロジピン、テプレノン、エチゾラム、メコ

バラミン、レボチロキシナトリウムを継続服用していた。投与開始1週後にPLtが $2.4 \times 10^4 / \mu\text{L}$ に減少し、IFNが連日投与から間歇投与に変更となり、リバビリンが200mg/day減量になった。投与開始5週後にPLtが $2.7 \times 10^4 / \mu\text{L}$ に回復しHb値は11.6g/dLであったが、全身倦怠感のため主治医の判断により併用療法が中止になった。投与開始前の甲状腺刺激ホルモン (TSH) 値は2.09  $\mu\text{U}/\text{mL}$ 、遊離トリヨードサイロニン (F-T3) 値は2.38 pg/mL、遊離サイロキシン (F-T4) 値は0.92ng/dLであり、投与開始5週後においては、それぞれ0.53  $\mu\text{U}/\text{mL}$ 、1.98pg/mL、1.08ng/dLに変動しいずれも低値であった。心疾患、甲状腺機能低下症の合併またはその既往歴を有する他の症例において、その疾患に対する投薬治療は認められなかった。

両群におけるHb値の推移は、投与前値と比べ投与開始2週後、4週後は有意に低下した (Fig. 1)。投与開始

Table 2. 併用療法中止症例

症例	性別	投与前Hb値 (g/dL)	中止時期	中止時Hb値 (g/dL)	リバビリン投与量の経緯	主な中止理由
1	M	15.0	6週	10.5	800mg/day継続	全身倦怠感
2	M	12.1	10週	9.3	600mg/dayから6週後400mg/dayに減量	貧血症状
3	M	13.0	6週	7.3	800mg/day継続	中止基準により
4	M	17.5	12週	12.2	800mg/dayから4週後600mg/dayに減量	全身倦怠感
5	M	14.9	12週	9.9	800mg/day継続	貧血症状
6	M	14.6	12週	11.3	600mg/day継続	全身倦怠感
7	M	15.5	19週	13.3	800mg/day継続	全身倦怠感
8	F	12.8	21週	9.2	600mg/day継続	全身倦怠感
9	F	11.5	6週	8.2	600mg/dayから4週後400mg/dayに減量	中止基準により
10	F	13.9	6週	10.4	600mg/day継続	全身倦怠感
11	F	11.5	5週	11.6	600mg/dayから1週後400mg/dayに減量	全身倦怠感
12	F	11.8	16週	9.7	600mg/dayから8週後400mg/dayに減量	嘔吐
13	F	13.5	16週	10.5	600mg/dayから5週後400mg/dayに減量	眼底出血

Table 3. 合併症および既往歴の比較

疾患名	継続終了群 (n=23)	減量・中止群 (n=20)
高血圧症	7例	4例
胃・十二指腸潰瘍	5例	5例
不眠症	5例	5例
2型糖尿病	5例	4例
鉄欠乏性貧血	3例	2例
甲状腺機能低下症	3例	4例
肥大型心筋症	2例	なし
めまい症	なし	4例
心不全	なし	2例
神経症	なし	2例
その他	11例	13例

(重複あり)

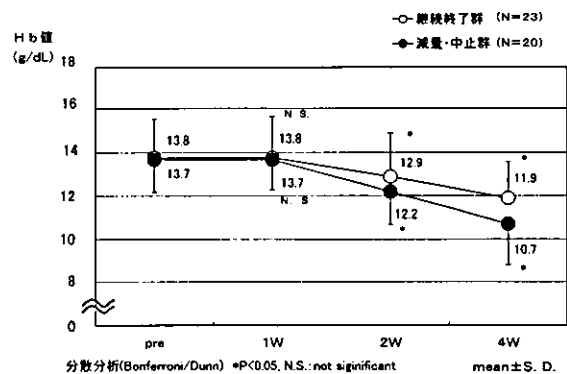


Fig. 1. Hb 値の推移についての比較

4 週後の Hb 減少量は、継続終了群では平均  $1.9 \pm 1.4$ g/dL、減量・中止群では平均  $3.0 \pm 1.6$ g/dL であり、両群間で有意な差を認めた (Fig. 2)。

投与前の Hb 値別では、Hb 値  $\geq 14$ g/dL 群で 19 例中 5 例が併用療法中止、3 例がリバビリン減量、 $12 \text{g/dL} \leq \text{Hb 値} < 14 \text{g/dL}$  群で 17 例中 5 例が併用療法中止、4 例がリバビリン減量であった。Hb 値  $< 12$ g/dL 群で 7 例中 3 例が併用療法中止であった (Fig. 3)。投与開始 4 週後の Hb 減少量別では、 $3.0 \text{g/dL}$  以上の減少が発現した 16 症

例中 8 例が併用療法中止、3 例がリバビリン減量であった。一方、 $3.0 \text{g/dL}$  未満の減少が発現した 27 症例中 5 例が併用療法中止、4 例がリバビリン減量であった (Fig. 4)。

### 考 察

リバビリンは、1972年に合成されたプリンヌクレオシド類似体の抗ウイルス剤で、HCV に対する抗ウイルス効果は認められていない<sup>10,11)</sup>。1998年から海外で行われた C 型慢性肝炎に対する臨床比較試験の結果、IFN とリバビリンを併用することにより、初回治療、および再治療患者において IFN 単独療法より有効性が高く、安全性は変わらないことが確認された<sup>5-7)</sup>。リバビリンは組織細胞内でリン酸化されリバビリン三リン酸となり、細胞内に存在する。細胞外に排泄されるためには脱リン酸化される必要があるが、赤血球内には脱リン酸化酵素が存在しないために蓄積し、溶血性貧血の原因となる<sup>12)</sup>。リバビリン投与開始後、Hb 値は徐々に低下し始め 4 週後に定常状態となり、投与終了後 4 週後から 8 週後に投与前値まで回復することが解っている<sup>9)</sup>。

福原らは、SF-36を用いて IFN 投与中における C 型慢性肝炎患者の Health related quality of life (HRQOL) を検討した結果、投与中は未治療患者に比べ HRQOL が有意に低下したと報告している<sup>13)</sup>。荒瀬らは 65 歳以上の IFN 療法での副作用は、65 歳未満より重篤であり中止率も高いと報告している<sup>14)</sup>。わが国での併用療法と単独療法での効果に関する臨床比較試験では、リバビリン併用に伴う明らかな HRQOL の低下は認められなかったと報告している<sup>8)</sup>。しかし、比較検討された症例の平均年齢は、併用療法で  $50.2 \pm 9.4$  歳、単独療法で  $48.9 \pm 9.7$  歳であり、荒瀬らやわれわれが今回調査した年齢層より、臨床比較試験での年齢層は低いと考えられた。以上のことと今回の調査結果から考えると、リバビリンの減量または併用療法中止において、年齢的な要因は何らか関与することが考えられた。

また、PLt の減少は肝線維化の進行を表し<sup>15)</sup>、減量・中止群の PLt は Stage 3 以上の線維化を表していることが考えられた。肝線維化が進行するほど IFN 単独療法の治療効果が低下することはすでに知られており<sup>15,16)</sup>、肝細胞での IFN レセプター前後での Bloking 因子の存在などが推測されている<sup>15)</sup>。PLt 低値群においてリバビリンの減量または併用療法中止が起こった要因は、肝線維化によりリバビリンの結合レセプターへの影響などが考えられるが、要因を解明するには、今後症例数を集め、治療前後での肝生検結果とともに検討していく必要があると思われた。

合併症に関してリバビリンの添付文書では、心疾患ま

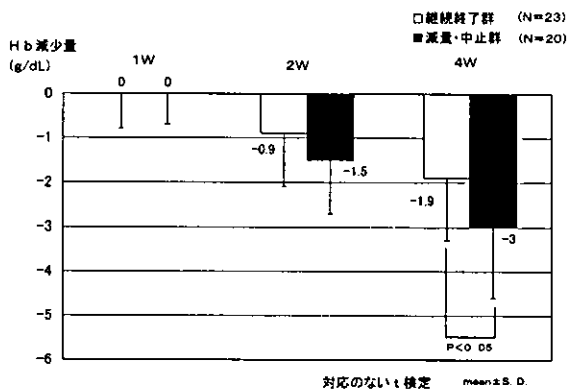


Fig. 2. Hb 減少量についての比較

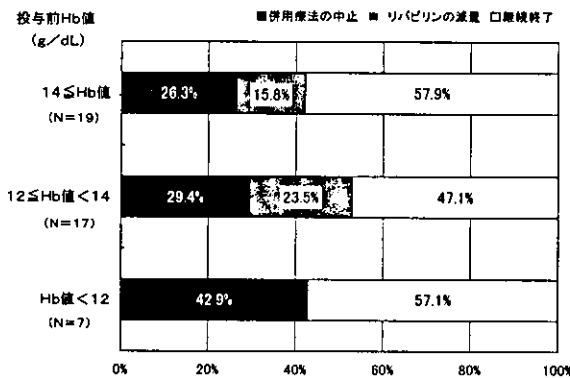


Fig. 3. 投与前 Hb 値別によるリバビリンの減量または併用療法中止の割合

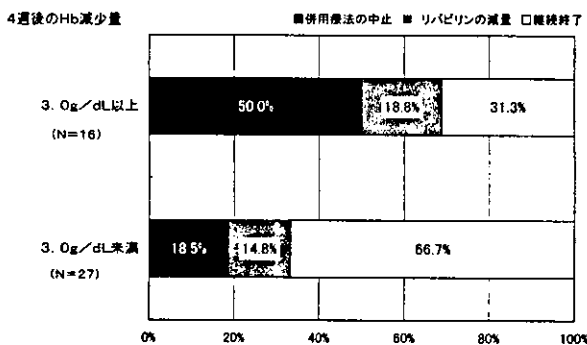


Fig. 4. 4 週後の Hb 減少量別によるリバビリンの減量または併用療法中止の割合

たは既往歴のある症例において、Hb 減少により心疾患の悪化または再燃する可能性があり、慎重投与を促している。症例7において投与開始19週後でのHb値が2.2g/dL減少しており、心不全症状への影響が考えられた。また、IFN $\alpha$ -2b製剤において、自己免疫疾患または素因のある症例において、疾患の悪化または顕性化する可能性があり、慎重投与を促している。症例11において投与開始5週後でのTSH値およびF-T3値は、投与前に比べ低値に変動しており、併用療法により甲状腺機能低下症状への影響が考えられた。しかし、心疾患、甲状腺機能低下症の合併またはその既往歴を有するが、その疾患に対する投薬治療のない症例においては、併用療法を完遂する症例もあった。今回の調査では、合併症または既往歴に関する危険因子の解明には至らず、今後症例数を集め、検討していく必要があると思われる。

リバビリンの添付文書では、併用療法開始の際、投与前のHb値が12g/dL以上であることと、リバビリンの体重あたり1日投与量が13mg/kg未満であることを推奨している。今回の調査では、両群とも体重あたり1日投与量は13mg/kg未満であり、投与前Hb値が12g/dL以上ある36例中10例が併用療法中止、7例がリバビリン減量であった。投与前Hb値は、6カ月間の併用療法を完結できるか否かに関する要因にならないことが考えられた。

一方、McHutchisonらは併用療法施行時、投与開始2週後、4週後でのHb値の測定を促している<sup>9)</sup>ことから、両群において投与開始2週後、4週後でのHb値の推移、およびHb減少量の調査を行った。リバビリンの血中濃度がほぼ定常状態に到達する投与開始4週後において<sup>17)</sup>、投与前よりHb減少が3.0g/dL発現した症例は、併用療法を継続することにより、Hb値が併用療法中止基準に達しない場合においても、4週後のHb減少量が要因となり、貧血症状や全身倦怠感などの自覚症状が増悪することにより、併用療法を完結できなくなる可能性があることが考えられた。

C型慢性肝炎に対するIFN療法は、HCVの排除が第一目標であることは言うまでもないが、排除できない症例においてもIFN療法の肝癌発生抑制効果が報告されている<sup>18,19)</sup>。APASLのC型慢性肝炎治療ガイドラインによれば、初回治療、および再治療ともにIFNとリバビリン併用療法を第一選択治療とし、70歳以上の高齢者に対する投与について注意を促している<sup>20)</sup>。今後、HCVの排除、または肝癌発生抑制目的で併用療法が幅広く用いられる可能性がある。併用療法におけるHb減少の発現頻度は、IFN単独療法に比べ高いことは知られており、リバビリンの減量基準を遵守すれば併用療法を完遂できると考えられている<sup>8,9)</sup>。しかし、今回の調査結果より、併用療法を完遂するためにはHb値によるリバビ

リンの減量基準のみならず、投与前の年齢によるリバビリンの投与量設定基準や、投与開始4週後においてHb減少量が3.0g/dL発現した症例に対する減量基準の設定なども、今後、必要と考えられた。

## 引用文献

- 1) 林紀夫, 笠原彰紀, 尾下正秀, 脇岡泰三, 萩原秀紀, 片山和宏, 加藤道夫, 益澤学, 内藤雅文, 岸田隆, 柏木徹, 浅井晃, 吉原治正, 井上敦雄, 房本英之, 鎌田武信, C型慢性肝炎に対するインターフェロン $\beta$ (IFN- $\beta$ )長期投与の検討—多施設共同研究一, 医学と薬学, **39**, 577-584(1998).
- 2) 加藤道夫, 結城暢一, 金子晃, 山本佳司, 益澤学, 林紀夫, 難治性C型慢性肝炎に対するTwo-step Interferon Rebound Therapy, 消化器科, **33**, 158-163(2001).
- 3) 奥新浩見, 森井和彦, 貴志文俊, 湯浅志郎, C型慢性肝炎に対するIFN- $\beta$ 1日2回投与およびIFN $\alpha$ -2b併用療法の有効性, 肝臓, **38**, 11-18(1997).
- 4) 瀬嵐康之, 茶山一彰, 小林正宏, 坪田昭人, 鈴木義之, 鯉田勲, 斎藤聡, 荒瀬康司, 村島直哉, 池田健次, 熊田博光, C型慢性肝炎に対するIFN- $\alpha$ 及びIFN- $\beta$ のコンビネーション療法の効果, 肝臓, **38**, 287-291(1997).
- 5) J.G. McHutchison, S.C. Gordon, E.R. Schiff, M.L. Shiffman, W.M. Lee, V.K. Rustgi, Z.D. Goodman, M. H. Ling, S. Cort, J.K. Albrecht, Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C, *N. Engl. J. Med.*, **339**, 1485-1492(1998).
- 6) T. Poynard, P. Marcellin, S.S. Lee, C. Niederau, G.S. Minuk, G. Ideo, V. Bain, J. Heathcote, S. Zeuzem, C. Trepo, J. Albrecht, Randomised trial of interferon  $\alpha$ 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon  $\alpha$ 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus, *Lancet*, **352**, 1426-1432(1998).
- 7) G.L. Davis, R. Esteban-Mur, V. Rustgi, J. Hoefs, S.C. Gordon, C. Trepo, M.L. Shiffman, S. Zeuzem, A. Craxi, M.H. Ling, J. Albrecht, Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C, *N. Engl. J. Med.*, **339**, 1493-1499(1998).
- 8) 豊田成司, 妻神重彦, 安田清美, 泉並木, 大田裕彦, 佐藤譲, 廣瀬雄一, 市田隆文, 富田栄一, 西口修平, 向坂彰太郎, 楠正, インターフェロン無効又は再燃したC型慢性肝炎に対するインターフェロン $\alpha$ -2bとSCH 18908(リバビリン)の併用投与とインターフェロン $\alpha$ -2b単独投与との比較—二重盲検群間試験法を用いた併用効果の検討—, 臨床医薬, **18**, 539-563(2002).
- 9) 飯野四郎, 松嶋喬, 熊田博光, 清澤研道, 各務伸一, 溝上雅史, 林紀夫, 佐田通夫, 溝口秀昭, 楠正, Genotype 1 b かつ高ウイルス量のC型慢性肝炎に対する

- インターフェロン $\alpha$ -2bとSCH 18908(リバビリン)の併用投与とインターフェロン $\alpha$ -2b単独投与との比較—二重盲検群間試験法を用いた用法・用量の検討—, 臨床医薬, **18**, 565-591(2002).
- 10) O. Reichard, J. Andersson, R. Schvarcz, O. Weiland, ribavirin treatment for chronic hepatitis C, *Lancet*, **337**, 1058-1061(1991).
  - 11) A.M.Di Bisceglie, H.S. Conjeevaram, M.W. Fried, R. Sallie, Y. Park, C. Yurdydin, M. Swain, D.E. Kleiner, K. Mahaney, J.H. Hoo-fnagle, Ribavirin as therapy for chronic hepattis C, A random-ized, Double-blind, Placebo-controlled trial, *Annals of Internal Medicine*, **123**, 897-903(1995).
  - 12) 飯野四郎, リバビリン, 日病薬誌, **38**, 451-456(2002).
  - 13) 福原俊一, 日野邦彦, 加藤孝治, 畠田栄一, 湯浅志郎, 奥新浩晃, C型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患の Health Related QOLの測定, 肝臓, **38**, 587-595(1997).
  - 14) 荒瀬康司, 65歳以上のC型慢性肝疾患の予後と治療の必要性, 消化器科, **33**, 175-180(2001).
  - 15) 八橋弘, 井上長三, 古賀満明, 矢野右人, C型慢性肝炎難治例の組織学的特徴, 肝臓, **30**, 279-283(1995).
  - 16) 荒瀬康司, 茶山一彰, 坪田昭人, 鯉田勲, 斎藤聡, 池田健次, 熊田博光, 松本豊海, 酒井洋子, 小林万利子, HCV-RNA陽性のC型慢性肝炎に対するインターフェロン投与の有効性に関する検討, 肝臓, **34**, 1-7(1993).
  - 17) 熊田博光, 泉並木, 廣瀬雄一, Genotype 1bかつ高ウイルス量のC型慢性肝炎に対するSCH 18908(リバビリン)とインターフェロン $\alpha$ -2b併用投与時の薬物動態の検討, 臨床医薬, **18**, 593-614(2002).
  - 18) 赤松雅俊, 加藤直也, 椎名秀一郎, 白鳥康史, 小俣政男, インターフェロンによる肝癌の予防, 肝胆脾, **35**, 509-513(1997).
  - 19) 林紀夫, 笠原彰紀, C型肝炎のインターフェロン治療の再評価, 総合臨床, **45**, 2551-2556(1996).
  - 20) Core working party for asia-pacific consensus on hepatitis B and C, Consensus statements on the prevention and management of hepatitis B and hepatitis C in the Asia-Pacific region, *Gastroenterology and Hepatology*, **15**, 825-841(2000).

# くり返し Two-step Interferon Rebound Therapy が奏功した難治性 C 型慢性肝炎の 1 例

加藤道夫

C 型慢性肝炎はインターフェロン・リバビリン併用治療の登場により、HCV-RNA 完全排除率が格段に向上した。しかし、同治療によってもウイルスが消失しない「超難治例」に対してはさらなる対策が求められている。two-step interferon rebound therapy (TIRT) はそれらの超難治症例に対しても有用な手段と考えられる。

## はじめに

C 型慢性肝炎に対するインターフェロン (IFN) 治療の進歩は急速であり、pegylated (PEG)-IFN・リバビリン併用療法の登場により、セログループ 1、高ウイルスの難治性 C 型慢性肝炎例のおよそ 50% に HCV-RNA 完全排除 (SVR) が得られるといわれている。しかし、残りの約半数は依然キャリアとして発癌のリスクを背負っていかねばならず、SVR 率向上にはさらなる対策が必要と考えられる。TIRT は IFN 単独治療時代に難治群に対する治療法として考案され<sup>1~3)</sup>、これまでにきわめて高ウイルス量の症例に対しても SVR を得てきた。IFN $\alpha$ -2b・リバビリン併用、PEG-IFN $\alpha$ -2a 単独、そして PEG-IFN $\alpha$ -2b・リバビリン併用などの新しい治療が施行できる状況下で、TIRT の有用性はさらに増加すると考えられる。本稿では IFN 単独治療、IFN $\alpha$ -2b・リバビリン併用そして IFN 単独治療と TIRT をくり返して、SVR となった 1 例を紹介する。

## 症 例

患 者：61 歳女性，主婦。

現病歴：昭和 54 (1979) 年夏に肝機能検査異常を指摘され，9 月に当院を受診した。平成 13 (2001) 年 4 月頃よりトランスアミナーゼ値の上昇を認め，平成 14 (2002) 年 2 月 12 日 IFN 治療目的で入院と

なった。

入院時検査成績：AST 109 IU/L，ALT 124 IU/L， $\gamma$ -GTP 80 IU/L，ALP 229 IU/L，T. Bil 0.9 mg/dL，Alb. 4.0 g/dL，ChE 155 IU/L，HPT 81%，WBC 5600/ $\mu$ L，RBC  $447 \times 10^4/\mu$ L，Hb 14.1 g/dL，Ht 41.8%，PLT  $14.0 \times 10^4/\mu$ L，HCV-RNA 11.0 Meq/mL，セログループ 1，組織学的検査：肝生検 HAI score 12 点 (3,3,3,3)。

入院後経過 (図 1)：平成 14 (2002) 年 2 月 15 日より IFN $\beta$  3 MU 1 日 2 回 2 週間連投後，IFN $\alpha$  con1 18 MU 週 3 回 22 週投与 (計 1272MU) を行った。投与開始 8 週目に HCV-RNA (-) となったが，投与終了後 1 ヶ月目に再陽性化 (820 kIU/mL) した。その 1 ヶ月後 ALT が 323 IU/L に上昇し，さらに 1 ヶ月後 (投与終了後 3 ヶ月目) HCV-RNA 量が 130 kIU/mL まで低下したので，この時点より IFN $\alpha$ -2b・リバビリン併用治療を開始した。IFN $\alpha$ -2b は 6 MU を 2 週間連投後，週 3 回 22 週投与 (計 480 MU)，リバビリンは 600 mg/日 24 週連日投与した。この 2 回目は，1 回目投与時よりも早期の投与開始後 4 週目に HCV-RNA が陰性化した，投与終了後 2 ヶ月目に再陽性化 (190 kIU/mL) した。その後 1 ヶ月目に ALT が 105 IU/L に上昇し，さらに 1 ヶ月後 (投与終了後 4 ヶ月目) に HCV-RNA 量が 0.5 kIU/mL 未満まで低下したため，この時点より IFN $\alpha$ -2b 10 MU 2 週間 週 6 回投与後，IFN $\alpha$ -2b 6

かとう みちお：独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター消化器科

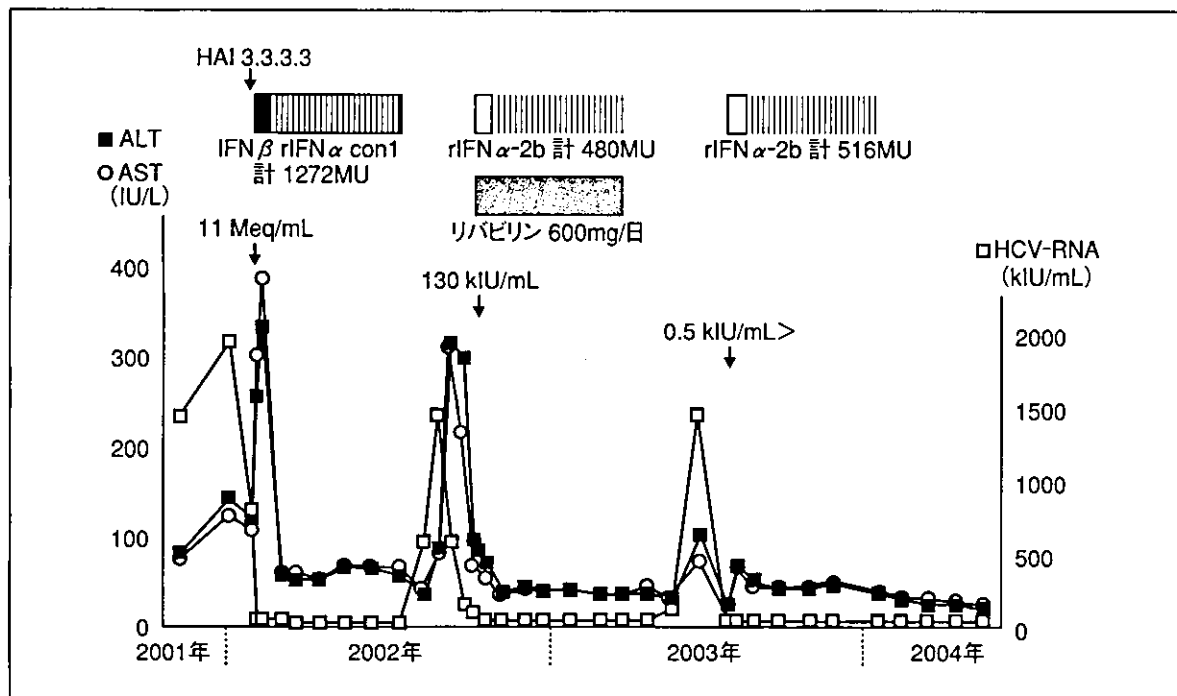


図 1 治療経過

MU 週 3 回 22 週投与 (計 516 MU) を行った。この 3 回目は、2 回目投与時よりもさらに早期の投与開始後 1 週目に HCV-RNA が陰性化し、IFN 単独 24 週投与で HCV-RNA 完全排除が得られた。

### 考 察

TIRT は初回投与 (1st step) 終了後、HCV-RNA 量の急増加後のトランスアミナーゼのリバウンド時、HCV-RNA 量が急激に低下した時点より再度 IFN を施行 (2nd step) する治療法である。IFN 単独治療によって 1 例も SVR が得られなかった投与前 HCV-RNA 量 10.0 Meq/mL 以上の難治性 C 型慢性肝炎に対して、リバウンド後の HCV-RNA 量低下後 2nd step まで施行した 5 例中 4 例 (80.0%) が SVR となった。リバウンド後の低下時期を逸すればその後 HCV-RNA 量が 1.0 Meq/mL 未満に低下することはきわめてまれで、難治群に対しては、現在、この TIRT の形でのみ HCV-RNA 量低値からの再投与が可能と考えられる。IFN・リバビリン併用療法の大きな特徴として、投与前の HCV-RNA 量と SVR 率は関係しないことがあげられる<sup>4)</sup>が、これは高ウイルス群の間でのことであり、1 Meq/mL 未満の低ウイルス群では 1 Meq/mL 以上の高ウイルス群に比し、明らかに高率に SVR が得られている。

DNA プローブ法の 1 Meq/mL がアンプリコアモニター (PCR) 法のどれくらいにあたるのか議論のあるところであるが、本症例における 2 回目投与前の 130 kIU/mL は低ウイルス群としてもよい値と考えられる。この時点より IFNα-2b・リバビリン併用治療を開始することができたため、通常の 24 週投与でも十分 SVR が期待され、24 週目で投与を終了したが、予想に反して投与終了後 2 ヶ月目に HCV-RNA の再陽性化が認められた。3 回目の治療は HCV-RNA 量 0.5 kIU/mL 未満ときわめて低ウイルス量の状態からのスタートであったため、IFN 単独 6 ヶ月投与でも SVR が得られた。セログループ 1、低ウイルス群の当院での SVR 率は、初回投与で 53.8%、再投与で 57.9%となっている<sup>5)</sup>が、再投与でも TIRT 施行例では 80.0%ときわめて高率で、これは当院における IFNα-2b・リバビリン併用の 66.7%を大きく上回っている。昨今、SVR を予知する因子として投与開始から HCV-RNA 陰性化までの期間が重要で、早期に陰性化するほうが SVR になりやすいといわれている<sup>6)</sup>。本症例では 1st step では 8 週後、2nd step で 4 週後、そして 3rd step では 1 週後に HCV-RNA が陰性化した。投与前の HCV-RNA 量と明らかに相関しているが、10 kIU/mL 未満であれば IFN 単独でも十分、早期の陰性化が期待で

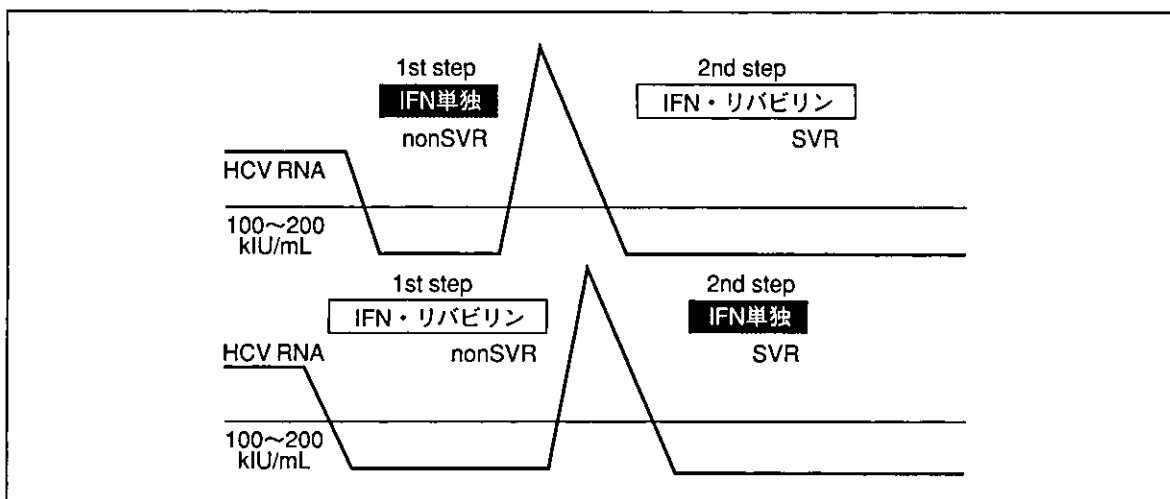


図 2 IFN・リバビリン併用治療と TIRT

きると考えている。この 1st step 終了後の HCV-RNA 量の follow up であるが、HCV-RNA 量の低値確認後、投与開始までに増加してしまう場合があり、できるだけリアルタイムに結果が出ることを望まれる。当院は院内で HCV-RNA の測定を行っているため、最短 1 日、最長でも 5 日で結果が判明するが、検査会社に依頼すると、1 週以上かかることが予想される。このような場合、HCV-RNA と相関の高い HCV コア抗原検査（測定時間は 2 時間以内）の導入によって短期間でリアルタイムの follow up が可能となり、HCV-RNA 量の低値を確認後速やかに 2nd step に入ることができると考えられる。HCV-RNA 量のリアルタイムの follow up が困難な状況では、ALT をモニターして、投与終了後 1~2 ヶ月目に 100 IU/L 以上に上昇した場合、その約 1 ヶ月後に HCV-RNA 量が低値になる可能性があるため、その時点で HCV-RNA 量の測定をすればよいと考える。これまでの検討で、HCV-RNA 量低下例における投与終了時より HCV-RNA 量が 1.0 Meq/mL (100~200 kIU/mL) 未満まで低下するまでの期間と、1.0 Meq/mL 未満が持続する期間は、それぞれ 2~5 ヶ月 (平均 3.5 ヶ月)、1~4 ヶ月 (平均 1.8 ヶ月) であり、投与終了後 6 ヶ月目にはほとんどの症例で HCV-RNA 量は高値に復する<sup>2)</sup>。

IFN・リバビリン併用治療における再燃例においては、投与終了後の HCV-RNA 再出現までの期間が延長し、リバウンド出現の時期を推定するのがやや難しいが、リバウンド出現から HCV-RNA 量が低下する経過は IFN 単独治療後と同様であるので、

HCV-RNA 再出現後の慎重な経過観察がきわめて重要と考えられる。また、一度リバウンド後の HCV-RNA 量低下が認められた症例は、再度同様の経過をたどり、しかも 2 回目のほうがその程度が強い傾向を認めている。それらの症例には本症例のようなくり返し TIRT が有用と考えられる。

IFN・リバビリン併用治療によってもウイルスの消失が困難と考えられる超難治群に対しては、1st step に IFN 単独治療を行い、終了後に ALT リバウンドと HCV-RNA 量の低下がみられたら、2nd step として IFN・リバビリン併用治療を用いるか、1st step に IFN 併用治療を行い、2nd step として IFN 単独治療を施行するか、あるいは、その両者を併せ行うこと (図 2) が SVR 率向上に寄与すると考える。

#### 文献

- 1) 加藤道夫, 結城暢一, 伊与田賢也, 杉安保宣, 津田南都子, 岡成光ほか. 肝臓 2000; 41: 396-402.
- 2) 加藤道夫, 林紀夫, 朝倉均, 中澤三郎編. ミレニアム消化器 2000 日本消化器病学会; 2001, p.89-91.
- 3) 加藤道夫, 結城暢一, 金子晃, 山本佳司, 笠原彰紀, 益澤学ほか. 肝胆膵 2001; 43: 897-903.
- 4) 加藤道夫, 平松直樹, 林紀夫, 林紀夫, 岡上武, 熊田博光編. C 型慢性肝炎治療の新たなストラテジー—インターフェロン治療の今後—. 先端医学社; 2004, p.184-91.
- 5) 加藤道夫, 結城暢一, 山本佳司, 金子晃, 笠原彰紀, 益澤学ほか. Progress in Medicine 2003; 23: 1095-101.
- 6) 平松直樹, 林紀夫. In: 熊田博光編. 消化器病セミナー 91 —ウイルス肝炎の治療はどのように変わったか—. へるす出版; 2003, p.111-23.

## I. C型肝炎ウイルス(HCV)

### C型慢性肝炎の治療

## Two-step interferon rebound therapy とその適応

Two-step interferon rebound therapy

加藤道夫<sup>1</sup> 結城暢一<sup>1</sup> 伊与田賢也<sup>1</sup> 山本佳司<sup>1</sup> 林 紀夫<sup>2</sup>

**Key words** : 難治性C型慢性肝炎, IFN治療, TIRT, リバウンド療法

### はじめに

我が国のセログループ1, 高ウイルスのいわゆる難治性C型慢性肝炎(難治群)に対するinterferon(IFN)治療におけるHCV-RNA持続消失(SVR)率は, IFN単独製剤治療の7%(当院)から, IFN $\alpha$ 2b, リバビリン併用治療(24週)の20%(国内治験)まで上昇し, 更にpegylated(PEG) IFN, リバビリン併用治療(48週)によって50%近くまでの向上が期待されている。しかし, それでも約半数の難治例はキャリアー状態からの脱却は困難で, 更なる新たな治療法の展開が必要と考えられる。

本稿ではこれらの難治性C型慢性肝炎に対する治療手段として有用と考えられるtwo-step interferon rebound therapy(TIRT)について述べる。

### 1. Two-step interferon rebound therapy (TIRT)

TIRTは著者らによって発案された治療法<sup>1)</sup>で, 初回IFN(1st step IFN)投与終了後, HCV-RNA量の急増加の後のALTリバウンド時, HCV-RNA量が急激に低下した時点より再度IFN(2nd step IFN)を投与する治療法である。

これまでの検討よりIFN投与終了後にALT

リバウンド(投与終了時より100以上上昇)がみられた例は約50%, HCV-RNA量が急増加後1.0Meq/mlまで低下した例(低下例)は, 約35%であった。低下例はTR例およびALTリバウンド出現例に有意に高率であり, 投与前のHCV-RNA量が低値であるほど<sup>2)</sup>, また投与終了時にHCV-RNAの陰性化が認められた例ほど<sup>3)</sup>低下例の割合が高くなる傾向が認められた。また, 低下例における投与終了時よりHCV-RNA量が1.0Meq/ml未満まで低下するまでの期間と1.0Meq/ml未満が持続する期間は, それぞれ2-5カ月(平均3.5カ月), 1-4カ月(平均1.8カ月)であり, 投与終了後6カ月目にはほとんどの症例でHCV-RNA量は高値に復することが判明している<sup>4)</sup>。

難治群のSVR率を向上させるためには投与前のHCV-RNA量を低下させること, 免疫を賦活させること, IFN総投与量を増加させることなどがあげられるが, TIRTは前2者の機序により高いSVR率を獲得できるものと考察している。HCV-RNA量の自然経過での急激な低下は極めてまれ<sup>5)</sup>で, 現在のところTIRTの形のみHCV-RNA量を低下させることが可能と考えられる。

<sup>1</sup>Michio Kato, Nobukazu Yuki, Kenya Iyoda, Keiji Yamamoto: Department of Gastroenterology, Osaka National Hospital 国立病院大阪医療センター消化器科 <sup>2</sup>Norio Hayashi: Department of Molecular Therapeutics, Osaka University School of Medicine 大阪大学大学院医学系研究科分子制御治療学



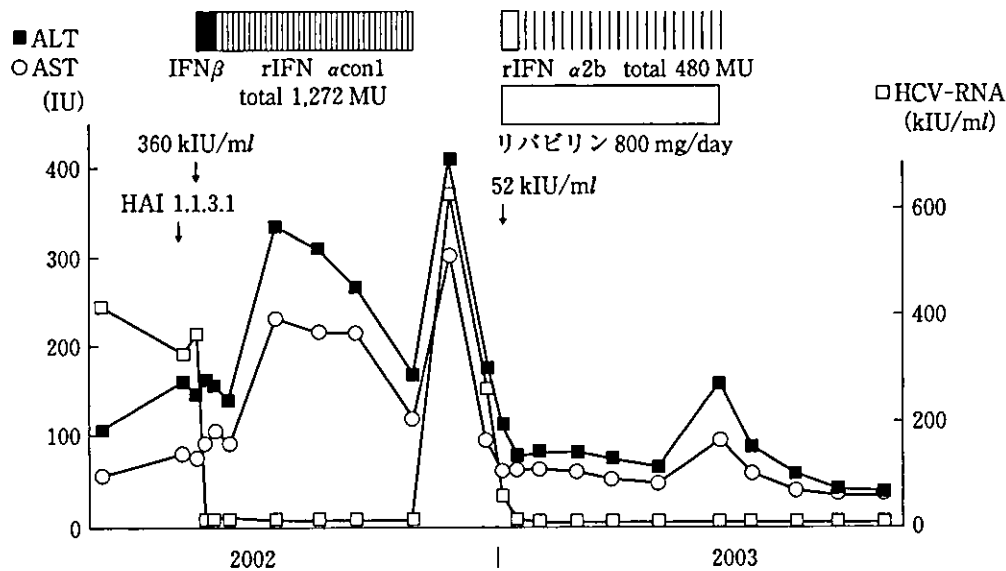


図1 2nd stepにIFN $\alpha$ 2b, リバビリン併用治療を用いたTIRTによってSVRとなった34歳男性, セログループ1

## 2. 2nd stepにIFN $\alpha$ 2b, リバビリン併用治療を用いたTIRT

現在, 全国的にIFN $\alpha$ 2b, リバビリン併用治療が行われているが, 各施設における難治群に対するSVR率は国内治験と同様の20%前後という報告が多い。

当院では1st stepをIFN $\beta$ (1日2回投与), コンセンサスIFN併用とし, このIFN $\alpha$ 2b, リバビリン併用治療を2nd stepに用いるトライアルを行っている。TIRTによるSVR率は, 1st stepのSVR率, 1st step終了後のHCV-RNA急増加後1.0 Meq/ml未満まで低下する割合(RNA低下率)および2nd stepのSVR率によって規定され, 1st stepのSVR率を'a', RNA低下率を'b', 2nd step投与前1.0 Meq/ml未満群に対する2nd step治療によるSVR率を'c', 2nd step投与前1.0 Meq/ml以上群に対する2nd step治療によるSVR率を'd'とすると,

$$a + (100 - a) \times b / 100 \times c / 100 + (100 - a) \times (100 - b) / 100 \times d / 100 (\%)$$

と表される。'a'および'b'は投与前HCV-RNA量と1st stepに使用する製剤によって規定されるが, 'c'は現在行われている治療法でも約

80%のSVR率があり, 'd'をリバビリン, IFN併用再投与例の1.0 Meq/ml以上群に対する国内治験でのSVR率とすると, a, b, c, dはそれぞれ10-20%, 30-60%, 70-80%および15-20%となり, 難治群に対するSVR率は, このTIRTプロトコルで38.4-64.8%と極めて高率になることが予測される。現在までの途中経過では1st step後のRNA低下率は43.5%, 投与完了例でのSVR率が44.4%と治療効果の向上が認められている。

1例を呈示する。34歳男性, セログループ1, 2002年5月13日より1st stepを開始, 2カ月後にHCV-RNA(-)となり終了時まで持続したが, 終了後1カ月目にHCV-RNA 630 kIU/mlに上昇, ALTも416 IUとリバウンドを認めた。その1.5カ月後にHCV-RNA 52 kIU/mlまで低下したためIFN $\alpha$ 2b, リバビリン併用の2nd stepを施行しSVRが得られた(図1)。

## 3. PEG-IFN治療再燃例に対するTIRT

2003年12月よりPEG-IFN $\alpha$ 2aが保険適用となった。国内治験の成績では難治群に対するSVR率は16%とそれほど高くはないが, 週1回投与という利便性のメリットは大きく, 当面は需要が大きいことが予測される。このPEG-

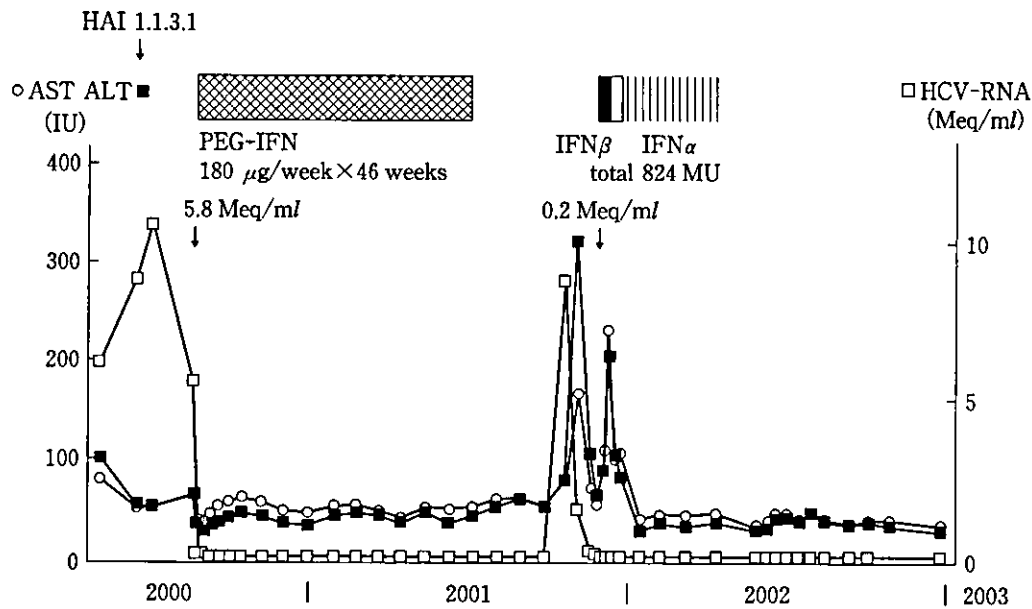


図2 PEG-IFN治療再燃例に対するTIRTによってSVRとなった53歳女性, セログループ1

IFN $\alpha$ 2a単独投与の難治群に対するSVR率を向上させる目的にもTIRT療法は応用可能であり, 再燃例に対するPEG-IFN $\alpha$ 2a単独あるいは現在治験中のPEG-IFN, リバビリン併用治療を2nd stepに用いることによってSVR率を向上させることができると考えられる。

PEG-IFN $\alpha$ 2a単独治療再燃例に対してTIRTが奏効した1例を呈示する。53歳女性, セログループ1, 2000年8月, HCV-RNA 5.8 Meq/mlの時点よりPEG-IFN $\alpha$ 2a 180  $\mu$ g/週46週投与を行ったが, TRに終わった。投与終了後2カ月目まではHCV-RNA陰性であったが, 3カ月目にHCV-RNA陽性となり, その1カ月後にHCV-RNAは9.2 Meq/mlに上昇, その2週後にALTが315 IUにリバウンドした。その3週間後0.2 Meq/ml未満の状態より2nd stepを開始し, 従来のIFN製剤の単独治療24週投与でSVRとなった。この症例はリバビリン併用例にみられるのと同様に, 1st step終了後長期間のHCV-RNA陰性化の後, 再陽性化が認められた(図2)。

#### 4. リバウンド時におけるサイトカインの動態

IFN投与終了後の血中サイトカインの動態を検討すると, Th1系のIFN $\gamma$ は投与終了時に比し終了1カ月後有意( $p < 0.01$ )に増加し, その後もとのレベルに復することがわかった。一方, Th2系のサイトカインであるIL-10についてみると, IFN投与終了後いったん減少した後, ALTのリバウンド上昇時に有意( $p < 0.02$ )に増加した。両者の検討よりTh1/Th2はIFN投与終了後いったんTh1側にシフトし, ALTのリバウンド上昇時にTh2優位の状態になると考えられる(図3)。貝沼ら<sup>6</sup>もリバウンド時にCD19+リンパ球数の著明な増加を認め, 液性免疫の賦活化が示唆されるとしている。また, 武井ら<sup>7</sup>はIFN $\alpha$ 投与終了後3カ月目のIFN $\gamma$ とIL-4を測定し, 終了時と比較してIFN $\gamma$ は有意に増加し, IL-4は無効例で有意に低下したと報告している。投与終了後3カ月目はALTのリバウンド後HCV-RNA量が減少する時期にあたり, Th1系へのシフトが2nd stepの有効性の向上に関与しているとも考えられる成績である。

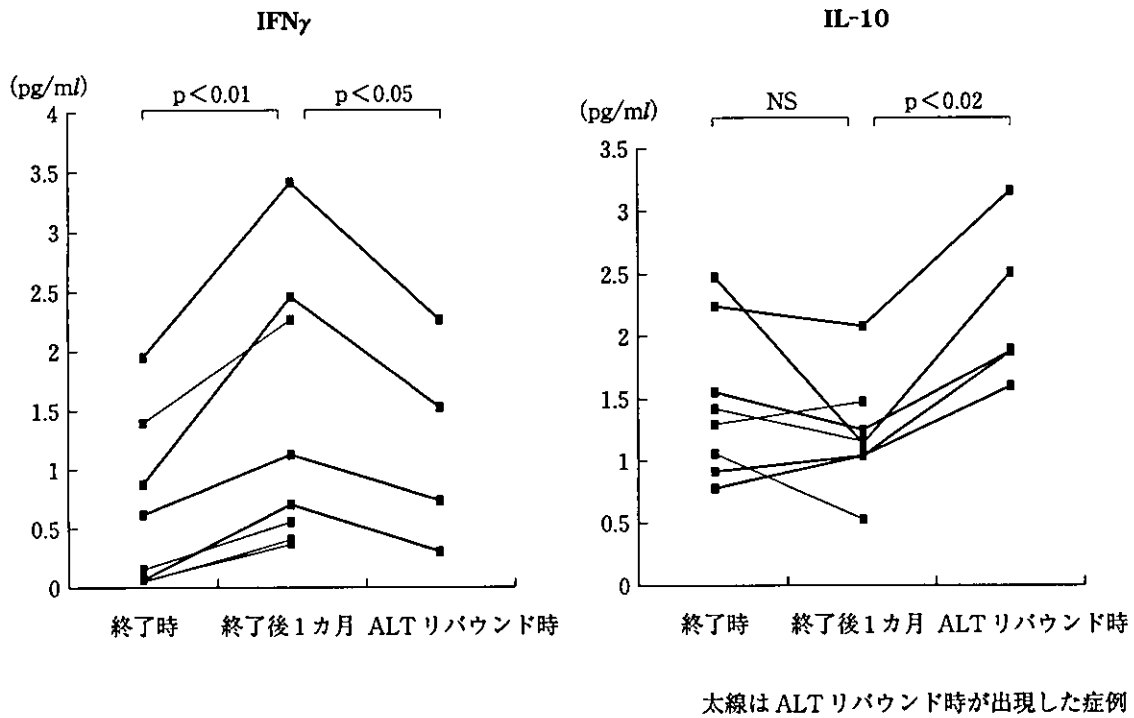


図3 IFN投与終了後の血中Th1およびTh2サイトカインの変動

5. TIRT 治療効果向上のためのポイント

a. 1st step に用いる製剤の選択

1st step に用いる製剤の選択に関しては二通りの考え方がある。一つはその時期に保険診療で使用できる最もSVR率が高い治療法を用いる方法、他の一つは副作用が軽度で6カ月間確実に治療が持続できる製剤を用いる方法である。前者の利点は1st step で高いSVR率を得ることができる点であるが、脱落例や2nd step 導入が困難な例も多くなることが予想され、また、1st step 再燃例に2nd step として1st step と同じ治療が保険適用になるかという問題もある。一方、後者では1st step でのSVR率は低い、再燃後のALTリバウンド発現例ではリバウンド後のHCV-RNA量低下時より、またALTリバウンドが発現しない症例でも2nd step として最もSVR率が高い治療法を用いることができるため、トータルで見ると後者の方がSVR率が高くなるのではないかと推察している。1st step での脱落例と2nd step 導入が困難な例をできるだけ少なくすることがTIRT治療効果を向

上させるうえで大きなポイントになると考える。

b. 1st step 終了後のHCV-RNA量の経時的測定

1st step 終了後のHCV-RNA量の経時的測定は通常1カ月1回の間隔でよいが、終了後2カ月を過ぎALT上昇、HCV-RNA量の低下傾向がみられる時期になると、できるだけ最下降点より2nd step を開始するためにHCV-RNA量の2週や週1回の測定が必要な場合がある。しかし、このような頻回のHCV-RNA定量(PCR法、プローブ法)は保険適用とならないし、結果が判明するまでに時間がかかりすぎる。TIRTにおける最も重要で、かつ最も煩雑な作業はこの1st step 終了後のHCV-RNA量のfollow upであるが、HCV-RNAと相関の高いHCVコア抗原検査の開発により頻回のチェックが可能となった。HCVコア抗原は保険点数が低く、測定時間も2時間以内と極めて短時間であるため、外来にてのリアルタイムのfollow upが可能となり、HCV-RNA量の低値を確認後速やかに2nd step に入ることができると考えられる。

## おわりに

PEG-IFN, リバビリン併用治療の難治群に対するSVR率が極めて高率になることが予測されている。しかし、それでもウイルスの消失しない例も多く、それらの‘超難治群’に対する対策としてTIRTは重要な手段である。PEG-IFN, リバビリン併用治療を1st stepに用い、

再燃例で低ウイルスとなった例にIFN再投与を行うか、侵襲の軽度なIFN製剤を1st stepに用い、HCV-RNA量を低下させた後にPEG-IFN, リバビリン併用治療を2nd stepとして用いることが考えられる。いずれの場合もIFN治療後は常にTIRTを念頭に置いた、慎重な経過観察が必要である。

## ■文 献

- 1) 加藤道夫ほか：難治性C型慢性肝炎に対するtwo-step interferon rebound therapyの有用性について。肝臓 41: 396-402, 2000.
- 2) 加藤道夫, 林 紀夫：難治性C型慢性肝炎に対する再投与プロトコルを組み込んだtwo-step interferon rebound therapyに向けてのインターフェロン治療後のHCV-RNAの変動についての検討。ミレニアム消化器 2000(朝倉 均, 中澤三郎編), p89-91, 日本消化器病学会, 2001.
- 3) 加藤道夫ほか：難治性C型慢性肝炎に対するtwo-step interferon rebound therapy. 消化器科 36: 303-307, 2003.
- 4) 加藤道夫ほか：投与方法の工夫—two-step interferon rebound therapy. 肝胆膵 43: 897-903, 2001.
- 5) Arase Y, et al: Fluctuation patterns of HCV-RNA serum level in patients with chronic hepatitis C. J Gastroenterol 35: 221-225, 2000.
- 6) 貝沼茂三郎ほか：IFN $\beta$ と麻黄湯の併用によるインターフェロンリバウンド療法を行った1例。肝臓 44(Suppl 3): A579, 2003.
- 7) 武井伸之ほか：C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法におけるヘルパーT細胞サイトカイン産生能の検討。東医大誌 57: 457-464, 1999.

## I. C型肝炎ウイルス(HCV)

### C型肝炎の治療

## C型肝炎に対するIFN再治療の成績とその適応

Efficacy and indication of IFN retreatment for patients with chronic hepatitis C

伊与田賢也 加藤道夫

**Key words** : C型肝炎, IFN単独再治療, IFN/リバビリン併用再治療, コンセンサスIFN

### はじめに

1992年より, 我が国ではC型肝炎に対して, IFN治療が行われてきたが, 当初, 投与期間は6カ月に限られ, また, 再投与も認められていなかった. 2000年4月にC型肝炎に対するIFN再投与が認可され, 続いて2001年12月には我が国においてもIFNとリバビリンの24週併用療法が認可された. これによって, IFN単独療法で無効または再燃であった患者に新たな再治療の道が開かれた. では, 実際の再治療の効果やその適応はどうかについて, 本稿では述べたい.

### 1. IFN単独再治療の成績

リバビリンの使用が開始されるまでは, 初回, IFN単独治療無効もしくは, 再燃例(初回IFN治療中に血清ALT値が正常化もしくはHCV-RNAが陰性化後, 再燃した症例)に対して, IFN単独再治療を行っていた. 主なIFN単独再治療についての報告を表1にまとめた.

当院で2001年までにIFN単独再治療を行った75例の治療成績では, 著効率(治療終了24週後におけるHCV-RNA陰性化率)は22例で29%であった. このうち, genotype 1bの高ウイルス量例(1 Meq/ml以上, 100 kcopy/ml以上, 300 fmol/l以上)では著効となった症例はなか

った. 一方, genotype 1bの低ウイルス量例に限ると, 著効率は58%であった. また, これらのうち, IFN再治療の前後で肝生検を施行し得た30例中, activityは8例で, fibrosisは5例で改善していた<sup>1)</sup>. IFN再治療によって, 組織が改善するとの報告は海外でもみられる<sup>2)</sup>. 国立病院・療養所肝疾患ネットワーク参加22施設の2000年から2001年のまとめ<sup>3)</sup>によると, IFN単独再治療例を行った76例のうち, 著効例は26例(34%)であった. このうち, genotype 1bの高ウイルス量例では著効例は1例のみ(4%)であった. 熊田<sup>4)</sup>は初回IFN無効316例に対して, IFN単独再治療を行い著効例は70例(22%)であった. このうち, genotype 1bの高ウイルス量例では著効例は11例(6%)であった. また, 海外からの報告<sup>5-7)</sup>をみると, 投与量や投与方法が異なり, 著効率にややばらつきがみられるが, genotype 1以外や低ウイルス量例で著効が認められる. おおむね, 初回時に比べて, IFNの投与期間が長いほど, また投与量が多いほど, 高い著効率が得られている.

以上より, 初回IFN無効または再燃例に対して, 投与時期や期間, 投与量を考慮すれば, IFN再投与により, 著効となる症例が少なからず存在することが考えられる. 一方で, genotype 1bの高ウイルス量例ではIFN単独で著効を得ることは極めて困難である. そこで, 高

Kenya Iyoda, Michio Kato: Department of Gastroenterology, Osaka National Hospital 国立病院大阪医療センター消化器科

0047-1852/04/¥50/頁/JCLS

表1 IFN単独再治療の著効率

	genotype 1b かつ 高ウイルス量	genotype 1b かつ 高ウイルス量以外	全 例
国内 加藤ら(自験例)	0/ 30( 0%)	22/ 45(49%)	22/ 75(29%)
八橋 <sup>3)</sup>	1/ 26( 4%)	25/ 50(50%)	26/ 76(34%)
熊田 <sup>4)</sup>	11/188( 6%)	59/128(46%)	70/316(22%)
海外 Davisら <sup>5)</sup>	0/ 70( 0%)	8/102( 8%)	8/172( 5%)
Cammaら <sup>6)</sup>	30/224(13%)*	35/158(22%)	73/494(15%)**
Payenら <sup>2)</sup>	6/ 83( 7%)*	28/ 81(35%)	41/190(22%)**
Chemelloら <sup>7)</sup>	5/ 61( 8%)*	8/ 31(26%)	13/ 92(14%)

\*低ウイルス量例も含む genotype 1 全例

\*\*ウイルス量および genotype 未測定症例を含む

表2 IFN/リバビリン併用再治療の著効率

	genotype 1b かつ 高ウイルス量	genotype 1b かつ 高ウイルス量以外	全 例
国内 加藤ら(自験例)	5/ 30(17%)	11/ 13(85%)	16/ 43(37%)
八橋 <sup>3)</sup>	22/108(20%)	24/ 35(69%)	46/143(32%)
豊田 <sup>10)</sup>	6/ 41(15%)	16/ 21(76%)	22/ 62(35%)
海外 Davisら <sup>5)</sup>	18/ 73(25%)	66/100(66%)	84/173(49%)
Saraccoら <sup>8)</sup>	64/427(15%)*	43/167(26%)	107/594(18%)
Di Bisceglieら <sup>9)</sup>	16/ 93(17%)*	14/ 23(61%)	38/124(31%)
Cammaら <sup>10)</sup>	43/297(14%)	45/262(17%)	88/559(16%)

\*genotype 4 も含む

ウイルス量例に対する IFN 再投与方法として、two-step interferon rebound therapy が考案された。これは、IFN 初回投与終了後に、HCV-RNA が再上昇した後、急低下した時点を狙って、IFN を再投与方法である。詳細は本誌、加藤の稿を参照いただきたい。

## 2. IFN/リバビリン併用再治療の成績

リバビリンが使用できるようになって以降、IFN/リバビリン併用療法が再治療の主流となっている。主な初回 IFN 再燃または無効例に対する IFN/リバビリン併用再治療についての報告を表2にまとめた。当院において今まで IFN/リバビリン併用療法を行った全55例のうち、再投与症例は43例であった。著効例は16例(37%)であった。更に genotype 1b の高ウイルス量例30例に限ると著効例は5例(17%)であった。国立病院・療養所肝疾患ネットワークにおいて、初回 IFN 治療後に IFN/リバビリン併用療法を再治療として行った症例は143例であ

った<sup>3)</sup>。このうち、著効例は46例(32%)であった。更に genotype 1b の高ウイルス量例108例に限ると著効例は22例(20%)であった。海外では、投与量や投与期間に差があるため、著効率にもばらつきがあるが、同様の報告がみられる<sup>5,8-10)</sup>。Saraccoら<sup>8)</sup>によると、IFN 3MU+ribavirin 1,000mg/d の6カ月投与群と IFN 5MU+ribavirin 1,000mg/d の12カ月投与群では著効率が11%と23%で有意差を認めており、IFN 投与量を多く、ribavirin 投与期間を長くすることで再投与治療の著効率を高めることが示された。

更に、IFN 単独群との比較も行われている。1998年から2000年にかけて、国内11施設で行われた多施設二重盲検試験<sup>11)</sup>において、IFN 初回再燃または無効例に対する IFN 再投与の著効率は IFN 単独群では9%であったが、IFN/リバビリン併用群では35%であった。genotype 1b の高ウイルス量例に限ると、著効率は IFN 単独群では0%であったが、IFN/リバビリン併用群

では 15% であった。Davis ら<sup>9)</sup>は 345 例の初回 IFN 再燃例を対象として、IFN $\alpha$ -2b 3 MU 週 3 回 24 週投与単独群とリバビリン併用群に分けて比較検討を行った。著効率は単独群では 5% であったが、併用群では 49% であった。更に genotype 1b の高ウイルス量例 143 例に限った検討でも、著効率は単独群では 0%、併用群では 25% であった。

また、再治療後の再燃率(治療終了時点で HCV-RNA が陰性化した症例のうち、治療後 24 週以内に再陽性化した症例の割合)についても幾つか報告がみられる。我が国における再投与症例に対する IFN 単独療法と IFN/リバビリン併用療法の 24 週投与での比較試験において、genotype 1b の高ウイルス量例では、IFN 単独群では再燃率は 95%、IFN/リバビリン併用群では 77% であった。それ以外の症例では再燃率は、IFN 単独群では 68% に対して、IFN/リバビリン併用群では 15% で非常に低かった。以上の報告から、IFN 再投与にあたっては、リバビリンを併用することで、その有効性は大幅に改善すると考えられた。

### 3. その他の IFN 再治療の成績

2001 年より我が国でも使用されているコンセンサス IFN も IFN 再治療に用いられる。初回 IFN 再燃、無効例に対して 24 週または 48 週コンセンサス IFN を投与したところ、著効率は 20% であった<sup>12)</sup>。更に IFN/リバビリン併用療法が無効であった症例に対するコンセンサス IFN 投与の報告がある。Barbaro らは IFN/リバビリン併用療法が無効であった genotype 1b の高ウイルス量例 24 例に対し、著効率は 33% であった<sup>13)</sup>。IFN/リバビリン併用療法が無効であった症例にコンセンサス IFN 治療の有効性が示唆されている。

今後は、ポリエチレングリコールを付加し、持続的に吸収されるようにすることで、血中濃度を維持し、週 1 回投与が可能となった Peg-IFN の使用が我が国でも可能となる。Peg-IFN とリバビリンを併用した場合の IFN 再投与に関する著効率は無効例で 34-40%、再燃例で約

60% といわれている<sup>14)</sup>。今後、我が国でも IFN 再治療の選択肢の一つとなることが予想される。

### 4. IFN 再治療の適応

初回 IFN 治療無効、再燃例に対しては、原則的に全例、IFN 再治療の適応があると考えられる。再治療の方法には、現在のところ、大きく分けて IFN 単独と IFN/リバビリン併用療法の 2 つがある。IFN 単独再治療では、初回再燃例で、genotype 1b 以外、かつ低ウイルス量であれば、著効例も認める。

熊田らがまとめた 2003 年度版の C 型慢性肝炎の治療ガイドラインによれば、genotype とウイルス量によって、その標準的治療を決めている。すなわち、再治療でも治療の難しい genotype 1b で高ウイルス量例では、IFN $\alpha$ -2b とリバビリンの併用療法 24 週投与か、あるいは最大 2 年までの IFN 長期投与となっている。一方、難治例以外の全例(genotype 2a, 2b 全例と 1b の低ウイルス量例)では、以下の 3 つの方法から選択する。一つは IFN $\alpha$ -2b とリバビリンの併用療法 24 週投与、二つめはコンセンサス IFN の 24 週投与、または従来の IFN 単独の 24-48 週投与である。原則として、1 回目と 2 回目の治療で同じ方法を行うのは望ましくないとしている。

一方、平松ら<sup>15)</sup>は初回、IFN 単独治療でウイルス学的著効が得られなかった症例では全例 IFN/リバビリンの併用治療をすべきで、かつ 48 週の長期投与が望ましいとしている。しかし、現在の保険診療では IFN/リバビリンの併用は 24 週しか認められておらず、今後の課題と思われる。また、リバビリンは溶血性貧血や脳出血など、IFN 単独治療ではみられなかった副作用も認めることから、症例ごとの慎重な検討が必要と思われる。

以上、まとめると、現在可能な IFN 再治療としては、① IFN 単独長期(1 年以上)投与、② コンセンサス IFN 投与、③ IFN/リバビリン併用療法の 24 週投与、④ IFN/リバビリン併用療法の 24 週投与後 IFN 単独長期投与の 4 つが考えられる。しかし、初回 IFN 治療の効果(再燃、

無効)などを考えて、適当な治療法を選択すべきである。実際には、(1)初回IFN治療再燃例で genotype 2b かつ低ウイルス量例、および(2)リバビリンの副作用が問題となる症例、以外はIFN/リバビリン併用治療を選択するのがよいと考える。

### おわりに

我が国におけるC型慢性肝炎患者のIFN治療後の再治療としては、現時点ではIFNとリバビリンの併用療法が最も著効率が高い。しかし、リバビリンは保険上、24週しか投与が認めら

れておらず、長期投与への適応が今後の課題である。一方、IFN単独でも再治療によって著効を得られる症例もある。2003年12月からはPeg-IFNの単独使用が保険適応となり、将来的には、Peg-IFNとリバビリンの併用療法が我が国でも行われるようになると考えられる。IFN再治療の著効率を上げるためには、個々の症例にあわせた治療法の選択が重要となる。更に今後は、IFN/リバビリン併用療法でも著効を得られない症例に対して、どのような治療を行っていくかも課題である。

### ■ 文 献

- 1) Iyoda K, et al: Retreatment with interferon for chronic hepatitis C after transient response. *Clin Gastroenterol* 31: 297-301, 2000.
- 2) Payen JL, et al: Better efficacy of a 12-month interferon alfa-2b retreatment in patients with chronic hepatitis C relapsing after a 6-month treatment: a multicenter, controlled, randomized trial. *Le Groupe D'etude et De Traitement du Virus De L'hepatite C. Hepatology* 28: 1680-1686, 1998.
- 3) 八橋 弘: C型慢性肝炎IFN単独治療およびribavirin併用治療の治療成績。B型・C型肝炎の病態と治療, p160-167, 犬山シンポジウム記録刊行会, 2003.
- 4) 熊田博光: C型慢性肝炎のIFN療法 これまでの治療の総括。臨床医 28: 64-65, 2002.
- 5) Davis GL, et al: Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *International Hepatitis Interventional Therapy Group. N Engl J Med* 339: 1493-1499, 1998.
- 6) Camma C, et al: Chronic hepatitis C: interferon retreatment of relapsers. A meta-analysis of individual patient data. *European Concerted Action on Viral Hepatitis. Hepatology* 30: 801-807, 1990.
- 7) Chemello L, et al: Efficacy of a second cycle of interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 113: 1654-1659, 1997.
- 8) Saracco G, et al: A randomized 4-arm multicenter study of interferon alfa-2b plus ribavirin in the treatment of patients with chronic hepatitis C not responding to interferon alone. *Hepatology* 34: 133-138, 2001.
- 9) Di Bisceglie AM, et al: Combination of interferon and ribavirin in chronic hepatitis C: re-treatment of nonresponders to interferon. *Hepatology* 33: 704-707, 2001.
- 10) Camma C, et al: Retreatment with interferon plus ribavirin of chronic hepatitis C non-responders to interferon monotherapy: a meta-analysis of individual patient data. *Gut* 51: 864-869, 2002.
- 11) 豊田成司ほか: インターフェロン無効または再燃したC型慢性肝炎に対するインターフェロン $\alpha$ -2bとSCH 18908(リバビリン)の併用投与とインターフェロン $\alpha$ -2b単独投与との比較。臨床医薬 18: 539-564, 2002.
- 12) Heathcote EJ, et al: Re-treatment of chronic hepatitis C with consensus interferon. *Hepatology* 27: 1136-1143, 1998.
- 13) Barbaro G, Barbarini G: Consensus interferon for chronic hepatitis C patients with genotype 1 who failed to respond to, or relapsed after, interferon alpha-2b and ribavirin in combination: an Italian pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 14: 477-483, 2002.
- 14) Shiffman ML: Retreatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 36: S128-134, 2002.
- 15) 平松直樹, 林 紀夫: 慢性肝炎の治療; IFN/リバビリン併用療法(Peg-IFNまで)。消化器病セミナー 91 6: 111-123, 2003.



## II. B型肝炎ウイルス(HBV)

### HBV関連蛋白

## HBV replication のマーカーとしてのウイルス関連蛋白

HBV-related proteins as a marker of viral replication

結城暢一 加藤道夫

**Key words** : HBe 抗原, Pre-S1 抗原, Pre-S2 抗原, HBc 抗原, HBV ポリメラーゼ

### はじめに

HBV 増殖レベルの評価は, B 型慢性肝炎の活動性を考えるうえで, また, インターフェロンなどの免疫調節剤やラミブジンなどの HBV 逆転写酵素阻害剤を用いた抗ウイルス治療効果を予測・判定するうえで重要である。近年, 種々の血中 HBV DNA 定量系が開発され, 血中ウイルス量を正確に評価することが容易となったが, 本稿では HBV 増殖マーカーとしての臨床的意義が考えられるウイルス関連蛋白について述べる。

### 1. HBe 抗原蛋白

HBe 抗原は HBV のいわゆる accessory protein の一つであり, ウイルス増殖に必要なものではなく, その詳細な機能は現在においても十分に解明されていない。しかし, *in vivo* における HBV 感染の自然経過において HBe 抗原は, 病態と密接に関連を示す重要な蛋白である。すなわち, HBe 抗原陽性者ではウイルス増殖レベルは一般に高く, 感染性, 肝炎活動性や抗ウイルス治療に対する反応性の予測因子として利用されている。このような HBe 抗原と HBV 増殖レベルの関連についての説明としては, HBc 抗原には認めず, 分泌型の HBe 抗原のみが有す

る免疫調節機能の関与が想定されている<sup>1)</sup>。

HBV 母児感染において児の慢性化率は HBe 抗原陽性の母を有する児では高く, HBe 抗原陰性の母の場合は低いことや, HBe 抗原非産生性 HBV による感染と劇症肝炎の関連性など多くの臨床的, 基礎的データが, tolerogen としての HBe 抗原の機能を示唆している。HBe 抗原陽性期においては, HBe 抗原のこのような作用により, 生体が HBV に対し免疫寛容状態に傾くために HBV 増殖レベルは高く, 一方, HBe 抗原が低下消失すると HBV 感染肝細胞に対する免疫応答が惹起され, HBV 増殖レベルも低下する可能性が考えられている。

このように臨床的に重要な意義を有する血中 HBe 抗原量は, precore 変異や core promoter 変異のような HBe 抗原産生に影響を与える HBV 変異株の存在比や血中 HBe 抗体価などで変動する。慢性 HBV 感染で HBe 抗原非産生性変異株が出現し, これが優勢になると, 通常 HBe 抗原価は低下し, HBV 排除機能が作動する immune clearance 期に入ることが示されている<sup>2)</sup>。また, HBe 抗原陽性者の多くは既に過剰の HBe 抗原と同時に HBe 抗体を有していることが高感度の immune complex assay で示されており<sup>3)</sup>, ウイルス側要因により HBe 抗原産生量が低下すると, 抗原と抗体量のバランスにより HBe

Nobukazu Yuki, Michio Kato: Department of Gastroenterology, Osaka National Hospital 国立病院大阪医療センター消化器科

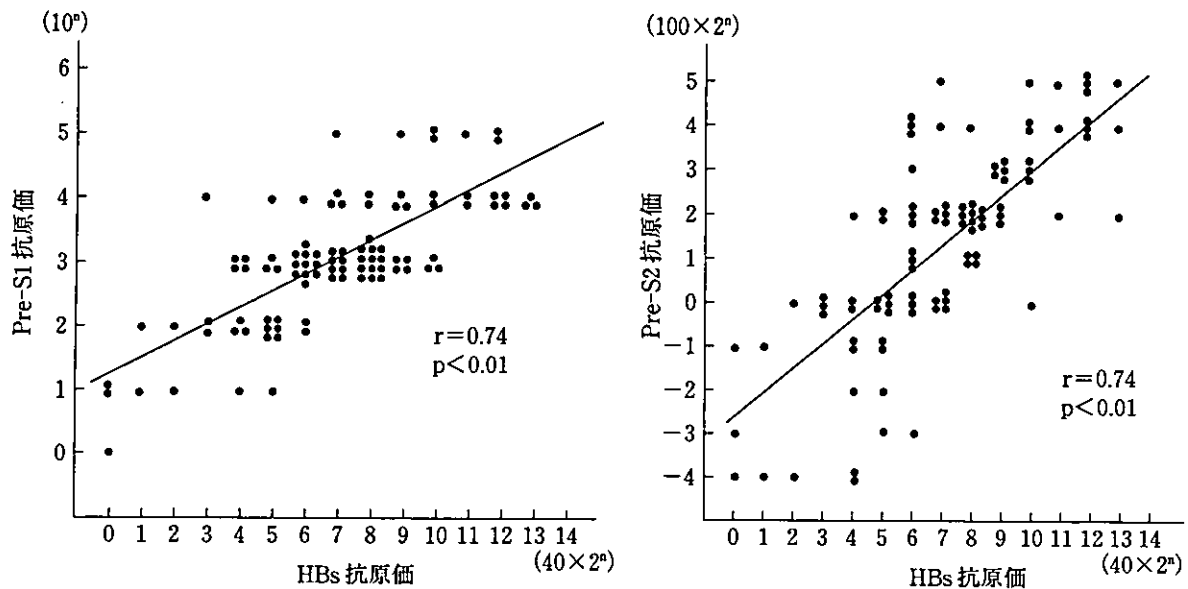


図1 限界希釈法で評価した場合のEIA法におけるPre-S1抗原価およびPre-S2抗原価とreverse passive hemagglutination法におけるHBs抗原価の関係

抗原が陰性化し、HBe抗体が検出されるようになる。HBe抗体陽性期に入るとHBV増殖レベルは一般に低下を示すが、HBVに対する免疫応答の賦活により肝炎の活動性が持続する症例も認める。

## 2. Pre-S1 抗原蛋白, Pre-S2 抗原蛋白

HBVのenvelopeをコードするopen reading frameは、Pre-S1, Pre-S2およびSの3領域よりなり、3領域すべてを含むlarge surface protein, Pre-S2とS領域を含むmiddle surface proteinおよびS領域のみからなるsmall surface proteinの3種類の蛋白が産生される。一方、HBV感染者の血中には完全なウイルスであるDane粒子とHBVのenvelopeのみで構成され、感染性のない管状粒子および小型球形粒子が存在するが、各粒子によりsurface proteinsの組成は異なる。すなわち、Pre-S1, Pre-S2を含むlarge surface proteinは、Dane粒子および管状粒子に多く含まれるが、小型球形粒子にはほとんど含まれない。また、Pre-S2を含むmiddle surface proteinも、Dane粒子、管状粒子およびe抗原陽性者の小型球形粒子に多く含まれることが知られている。このような事実から、Pre-S1およびPre-S2抗原の検出がウイルス増

殖マーカーとして有用である可能性が提唱された<sup>4,5)</sup>。

しかし、immunoblotting methodによるPre-S1, Pre-S2抗原検出法に比べ、感度、定量性に優れたEIA法やRIA法による血中Pre-S1抗原価およびPre-S2抗原価の定量的評価では、その臨床的意義は乏しいとする報告が多い<sup>6,7)</sup>。EIA法によりPre-S抗原価を定量解析すると、Pre-S1抗原価およびPre-S2抗原価はHBV DNA(Pre-S1 vs HBV DNA,  $r=0.50$ ,  $p<0.01$ ; Pre-S2 vs HBV DNA,  $r=0.46$ ,  $p<0.01$ )およびDNA polymerase活性(Pre-S1 vs polymerase活性,  $r=0.51$ ,  $p<0.01$ ; Pre-S2 vs polymerase活性,  $r=0.59$ ,  $p<0.01$ )と相関は示すが、HBs抗原価と最も良好な相関を認める(Pre-S1 vs HBs抗原,  $r=0.74$ ,  $p<0.01$ ; Pre-S2 vs HBs抗原,  $r=0.74$ ,  $p<0.01$ ) (図1)。

B型急性肝炎の自然経過においてもPre-S抗原価の推移は、HBV DNAやHBV DNA polymerase活性の推移よりもHBs抗原価の推移と一致を認める。更に、Pre-S抗原価をHBs抗原価との比で補正すると、HBe抗原陽性者と陰性者の間で認めるPre-S1およびPre-S2抗原価の差は消失し(表1)、Pre-S抗原価/HBs抗原価の比は、HBV DNA, HBV DNA polymerase活

表1 HBe抗原陽性例と陰性例でのPre-S抗原価およびPre-S抗原価/HBs抗原価の比の比較

	Pre-S1 抗原価 ( $\times 10^3$ )	Pre-S1 抗原価/ HBs 抗原価	Pre-S2 抗原価 ( $\times 10^2$ )	Pre-S2 抗原価/ HBs 抗原価
HBe 抗原陽性者 (n=64)	14.2 $\pm$ 30.6	1.30 $\pm$ 4.57	8.9 $\pm$ 9.7	0.11 $\pm$ 0.17
HBe 抗原陰性者 (n=31)	1.5 $\pm$ 2.9	0.45 $\pm$ 0.55	1.7 $\pm$ 2.0	0.15 $\pm$ 0.26

値は平均 $\pm$ SD

NS: not significant

性のいずれとも相関を示さない。

3種の surface proteins の発現調節メカニズムは十分解明されていないが、これらの知見よりPre-S抗原量は、同じ open reading frame より発現するHBs抗原量と密接に関係し、独自の増殖マーカーとしての臨床的意義は乏しいものと考えられる。

### 3. Core 抗原蛋白と polymerase 蛋白

core 抗原と polymerase は HBV の virion 関連蛋白であり、血中におけるこれらの測定は、

HBV DNA 定量にかわるウイルス増殖マーカーとして有用である可能性が考えられる。HCV 感染ではその core 蛋白の定量が確立され臨床応用されているが、HBV の core 蛋白測定系についても開発が進められている<sup>8)</sup>。また、polymerase については、従来血中における polymerase 活性を測定することで、HBV 増殖レベルの評価がなされてきた。しかし、測定値の信頼性の問題もあり、HBV DNA の定量測定が普及した現在、その測定意義は乏しくなった。

### ■ 文 献

- 1) Milich DR, et al: Is a function of the secreted hepatitis B e antigen to induce immunologic tolerance in utero? Proc Natl Acad Sci USA 87: 6599-6603, 1990.
- 2) Chu CM, et al: Precore stop mutant in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B: clinical characteristics and correlation with the course of HBeAg-to-anti-HBe seroconversion. J Clin Microbiol 40: 16-21, 2002.
- 3) Maruyama T, et al: The serology of chronic hepatitis B infection revisited. J Clin Invest 91: 2586-2595, 1993.
- 4) Imai M, et al: A receptor for polymerized human and chimpanzee albumins on hepatitis B virus particles co-occurring with HBeAg. Gastroenterology 76: 242-247, 1979.
- 5) Theilmann L, et al: Detection of Pre-S1 proteins in serum and liver of HBsAg-positive patients: a new marker for hepatitis B virus infection. Hepatology 6: 186-190, 1986.
- 6) Hu P, et al: Quantitative studies of the hepatitis B viral Pre-S proteins: lack of correlation with the HBeAg status. J Virol Methods 16: 97-114, 1987.
- 7) Yuki N, et al: Quantitative analysis of Pre-S1 and Pre-S2 in relation to HBsAg expression. Hepatology 11: 38-43, 1990.
- 8) Rokuhara A, et al: Clinical evaluation of a new enzyme immunoassay for hepatitis B virus core-related antigen: a marker distinct from viral DNA for monitoring lamivudine treatment. J Viral Hepat 10: 324-330, 2003.

## Circulating soluble Fas levels in patients with hepatitis C virus infection and interferon therapy

YOSHIMI KAKIUCHI, NOBUKAZU YUKI, KENYA IYODA, YASUNORI SUGIYASU, AKIRA KANEKO, and MICHIO KATO

Department of Gastroenterology, Osaka National Hospital, 2-1-14 Hoenzaka, Chuo-ku, Osaka 540-0006, Japan

**Background.** The clinical relevance of the circulating soluble form of the Fas-Receptor (sFas) was investigated in patients with hepatitis C receiving type 1 interferon (IFN) therapy. **Methods.** sFas was quantified by enzyme-linked immunosorbent assay in 66 hepatitis C virus (HCV) carriers and 30 HCV-naive or previously infected controls. The levels were then monitored during enhanced treatment with type 1 IFNs in 15 chronic hepatitis C patients. **Results.** The HCV carriers had high levels of sFas compared with controls ( $3.8 \pm 1.3$  vs  $2.7 \pm 0.8$  ng/ml;  $P < 0.001$ ). sFas levels in patients with chronic HCV infection were directly related to serum alanine aminotransferase levels ( $r = 0.440$ ;  $P < 0.001$ ) and the histological grade ( $r = 0.403$ ;  $P = 0.019$ ). Among necroinflammatory reactions, only piecemeal necrosis showed a correlation with sFas levels ( $r = 0.556$ ;  $P = 0.001$ ). Pretreatment sFas levels, however, were not predictive of therapeutic outcomes. A sustained virological response to enhanced IFN therapy showed a relation to only the pretreatment HCV load. Interestingly, circulating sFas was upregulated when IFN- $\beta$  was administered at short intervals (3MU/every 12h). This upregulation was accompanied by parallel aminotransferase elevation, which was observed regardless of a virological response. **Conclusions.** sFas elevation, in parallel with the severity of liver injury, suggests the possible upregulation of hepatic Fas expression and the Fas-mediated pathway in both HCV- and type 1 IFN-induced liver injury. The essential function of sFas to protect hepatocytes against Fas-mediated liver injury was not evident in these clinical settings.

**Key words:** hepatitis C, type 1 interferon, apoptosis, soluble Fas

### Introduction

Fas-Receptor/Fas ligand-mediated apoptosis of liver cells plays a significant role in the pathogenesis of hepatitis C. Hepatic upregulation of Fas was found to be correlated with more severe inflammation caused by ongoing hepatitis C virus (HCV) infection.<sup>1,2</sup> Parallel activation of T lymphocytes expressing Fas ligand was detected in liver-infiltrating mononuclear cells, allowing transduction of the apoptotic death signal to Fas-bearing hepatocytes.<sup>3</sup> Interferon (IFN)- $\alpha$  and IFN- $\beta$ , members of the type 1 IFN family, are currently used for the treatment of chronic hepatitis C. Hepatic injury in patients treated with systemic administration of type 1 IFNs remains an unresolved problem. A recent study showed that apoptosis may also be involved in type 1 IFN-induced hepatotoxicity.<sup>4</sup>

Fas-Receptor (APO-1/CD95) has a single membrane-spanning domain and is expressed in hepatocytes. An alternatively spliced soluble form of the Fas-Receptor (sFas) without the transmembrane-spanning domain is produced by Fas-expressing hepatocytes,<sup>5,6</sup> and upregulation of Fas expression in hepatocytes contributes to the increase in serum sFas levels. It is of interest that sFas may serve to bind Fas ligand on cytotoxic T lymphocytes, thereby minimizing Fas-mediated liver injury.<sup>7-9</sup> However, the clinical relevance of circulating sFas is not yet fully understood in relation to chronic hepatitis C and type 1 IFN therapy. sFas elevation has been reported in chronic HCV infection,<sup>10</sup> but controversy remains. Possible upregulation of sFas during IFN therapy has also been shown, based on sFas levels within 24h after IFN administration,<sup>11</sup> but the data are limited. To further our understanding of sFas, we studied serum sFas levels in patients with HCV infection as compared with HCV-naive subjects or previously infected controls. sFas levels were then monitored in the course of treatment with type 1 IFNs, and the results were examined in relation to liver injury.