

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

大阪南医療センターにおけるB型慢性肝炎患者に対するペグインターフェロン 2a療法

研究分担者 脇岡 泰三 国立病院機構大阪南医療センター 統括診療部長

研究要旨 C型慢性肝炎に対する治療は、DAAs（direct-acting antiviral agents）の開発・承認により大きな進歩が得られ、現在ほとんどのC型肝炎患者においてウイルス排除を達成できることが期待されている。一方、肝細胞核内cccDNAが極めて安定なためHBV排除は困難で、B型慢性肝炎治療の長期的エンドポイントは、HBsAgの陰性化とされている。核酸アナログ療法では副作用は少なく、肝炎の沈静化を維持することは容易であるがHBsAgの陰性化達成は極めてまれとされている。一方、2011年9月に適応拡大されたPeg-interferon 2a（PEG IFN）は、期間限定の治療法ではあるが、多彩な副作用が出現し、その治療効果も不安定である。しかし、治療終了後のHBeAg陰性化やHBsAg量の低下や消失が期待されることから、治療中のHBV DNA量低下という目標を設定せず、一定期間の治療を完遂することが望ましく、慢性肝炎に対する初回治療では、HBe抗原陽性・陰性やHBVゲノタイプにかかわらず、原則としてPEG IFN単独治療を第一に検討するよう推奨されている。当院でPRG IFNを投与されたB型慢性肝炎の投与方法、治療効果を検討し、当院で核酸アナログ製剤で治療継続されている患者の治療成績と比較した。当院でPEG IFN療法が導入されたのは9例（男性3例）のみで、この期間に核酸アナログ製剤（entecavir；ETV）にて新規に治療開始されたのは28例であった。その内一例は治療開始後早期に副作用の為に治療中止になっており、一例は治療開始後まだ10週目であった。一例は拳児希望でETV中止目的で導入したシークエンシャル療法によるものであった。3例でPEG IFN治療開始早期にETVを併用し、PEG IFN終了後もETV内服継続していた。PEG IFN単独で48W投与終了した4例中3例で治療終了後肝炎の再燃が認められた。ETV単独で治療されている症例のHBsAgの年間減少率は $0.10 \pm 0.10 \log\text{IU/ml}$ と推定されたのに対し、PEG IFN投与中のHBsAg減少率は $0.59 \pm 0.53 \log\text{IU/ml}$ であった。特にPEG IFN投与初期にETV内服を併用した症例の減少率は $0.84 \pm 0.26 \log\text{IU/ml}$ と大きかった。B型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法薬として、PEG IFNと核酸アナログ製剤が使用可能であるが、HBsAg量の低下・陰性化を少しでも早期に達成できる治療レジメンの策定が望まれるところである。核酸アナログ製剤投与開始直前から、又は投与途中でPEG IFNを併用するプロトコールが有用ではないかと思われた。

A . 背景・目的

C型慢性肝炎に対する治療は、近年DAAs (direct-acting antiviral agents) の開発・承認により大きな進歩が得られ、特に2015年度に臨床応用可能となったSofosbuvir (SOF) やLedipasvir (LDV) の登場により、ほとんどのC型肝炎患者においてウィルス排除が達成できることが期待されている。

一方、B型慢性肝炎の治療薬として、1985年にインターフェロン療法が認可され、15年前の2000年11月に核酸アナログ製剤のLamivudine (LAM) が保険適応となり導入された。その後、2004年12月にAdefovir (ADV)、2006年9月にEntecavir (ETV)、2014年3月にTenofovir (TDF) が導入された。ETVは、副作用が少なく、薬剤耐性も稀で、非常に高率にHBV DNAの陰性化、ALTの正常値維持が得られることから、B型慢性肝炎患者の予後・QOLは飛躍的に改善してきたといえる。しかし、B型肝炎患者においてウィルス排除を達成するには、感染肝細胞核内に潜むcccDNAに直接作用する治療薬が必要と思われるが、未だ臨床応用できるものはない。

HBs抗原は、HBcr抗原とともに、HBV感染肝細胞核内に存在するcccDNAから作成されるmRNAから合成される産物であり、progenomicRNAから逆転写酵素により作成されることから核酸アナログ製剤の直接の影響を受けるHBV DNA量と違って、肝細胞内のHBVの活動性、cccDNA量を反映すると考えられている。

日本肝臓病学会のB型肝炎治療ガイドラインにおいて、B型慢性肝炎治療の長期的エンドポイントは、HBsAgの陰性化とされているが、核酸アナログ製剤を長期投与しても、HBsAgの陰性化を達成できる症例は少なく、当院で核酸アナログ療法を導入され長期観察可能であったB型慢性肝炎患者108例中わ

ずか7例(6.5%)に過ぎない。

一方、Peg-interferon 2a(PEG IFN)が、2011年9月にB型慢性肝炎にも適応拡大された。週1回の投与で治療できるようになっただけでなく、48週間の治療が可能となり、また、HBeAg陰性のB型慢性肝炎患者にまで治療対象が広がった。

B型慢性肝炎に対するPEG IFN療法は、核酸アナログ療法と比べて、期間限定で薬剤耐性はないものの、副作用は、高頻度でかつ多彩であるにもかかわらず、その治療反応例の頻度は高くなく、予後予測も困難とされている。B型肝炎治療ガイドラインでは、PEG IFN治療では、治療終了後のHBeAg陰性化やHBsAg量の低下や消失が期待されることから、治療中のHBV DNA量低下という目標を設定せず、一定期間の治療を完遂することが望ましく、慢性肝炎に対する初回治療では、HBe抗原陽性・陰性やHBVゲノタイプにかかわらず、原則としてPEG IFN単独治療を第一に検討するよう推奨されている。

B型慢性肝炎に対する抗ウィルス療法薬として、PEG IFNと核酸アナログ製剤が使用されているが、HBsAg量の低下・陰性化を少しでも早期に達成できる治療レジメンの策定が望まれるところであるが、現在のところ推奨されるレジメンは存在しない(図1)。

PegIFN 又は核酸アナログを用いたB型慢性肝炎に対する治療プロトコル例



図1 .

今回は、当院にてPEG IFNを用いて治療を受けたB型慢性肝炎患者の治療効果、特にHBsAg量に対する影響を核酸アナログ単独療法で治療された患者と比較し、PEG IFNの臨床的意義につき評価することとした。

B. 研究方法

大阪南医療センター消化器科においてPEG IFNを投与されたB型慢性肝炎患者を対象に、性別、HBV genotype、PEG IFN開始年齢、その投与期間及び、ALT、HBe抗原、HBV DNA量、HBs抗原量の変動につき検討した。HBs抗原量は、シスメックス社製のHISCL HBsAg (HISCL)を用いて測定した。また、ETV単独にて治療中のB型慢性肝炎患者のHBsAg量の変化についても検討した。

C. 研究結果

PEG IFNがB型慢性肝炎にも適応拡大された2011年9月以降に大阪南医療センター消化器科において、PEG IFN又は核酸アナログ製剤にて新規に治療開始されたのは36例であり、その内28例(77.8%)はENT単独で治療開始されていた。一方、PEG IFNを投与されたB型慢性肝炎患者は9例であり、男性が3例(33.3%)であった。HBeAg陽性は6例、HBV genotypeは全例Cであった(表1、図2-9)。

当院にて PEG-IFN 2aを投与したB型慢性肝炎症例(2011/9~)

症例	1	2	3	4	5	6	7	8	9
年齢	33	39	31	32	46	59	45	32	41
性別	女	女	男	男	女	女	女	女	男
肝臓病	F1A2	F1A2	F2A2	F1A1	F2A2	F1A1	F1A1	F3A2	F2A2
genotype	C	C	C	C	C	C	C	C	C
HBeAg	-/+	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	-/-	+/-
投与方法	2step	2step	IFN単独	IFN単独	add on	add on	add on	Seq	IFN単独
PEG IFN 投与量	90 μ g \times 8+180 μ g \times 40	90 μ g \times 8+180 μ g \times 40	180 μ g \times 5(中止)	90 μ g \times 3+180 μ g \times 45	90 μ g \times 24+180 μ g \times 24	90 μ g \times 16+180 μ g \times 26(中止)	90 μ g \times 28+180 μ g \times 20	90 μ g \times 4+180 μ g \times 44	90 μ g \times 10(投与中)
経過	BIFN治療後に一過性急性増悪、HBeAg陰性化するもALT上昇見られ、PEGIFN導入。PEGIFN終了後15Mで急性増悪し、ALT変動みられるためETV開始。	PEGIFN終了後急性増悪しETV開始	IFN24W投与後に急性増悪し入院加療。PEGIFN導入も全身倦怠感等強いため5Wで中止。	肝炎治療後急性増悪し入院加療。PEGIFN開始後ETV追加し経過観察中	PEGIFN投与開始後2W目よりETV追加し継続中	PEGIFN投与開始後7W目よりETV追加し継続中	PEGIFN投与開始後5W目よりETV追加し継続中	IFNTx後に急性増悪しETV2009年開始。拳児希望でシーケインシャルTx開始。PEGIFN投与終了後4WでHBV DNA再陽性化、ALT上昇、11WよりTDF	肝炎治療後急性増悪し、ETV開始。PEGIFN終了後4WでHBV DNA再陽性化、ALT上昇、11WよりTDF

表1.

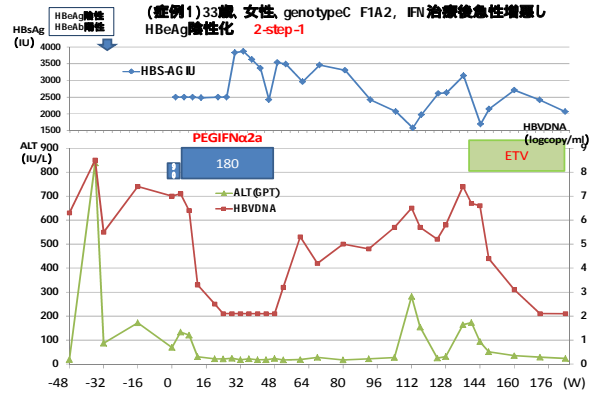


図2.

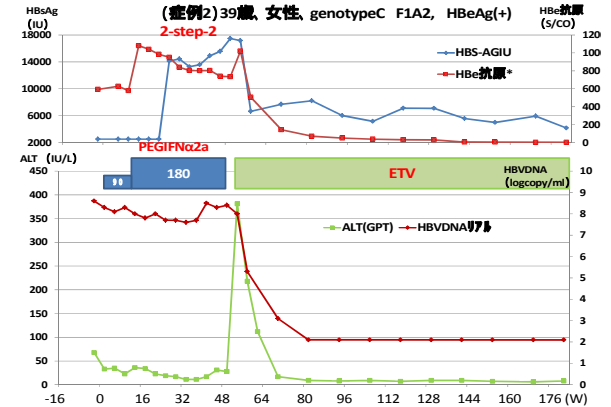


図3.

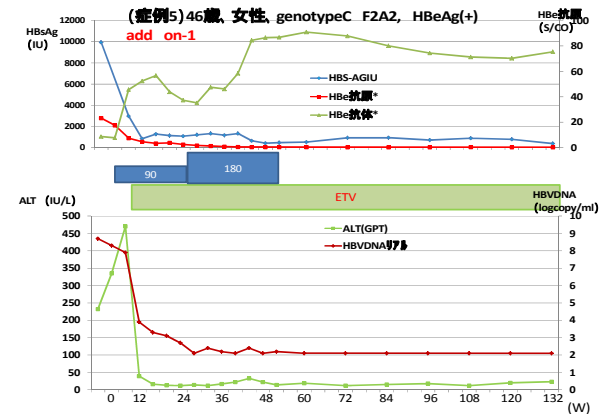


図4.

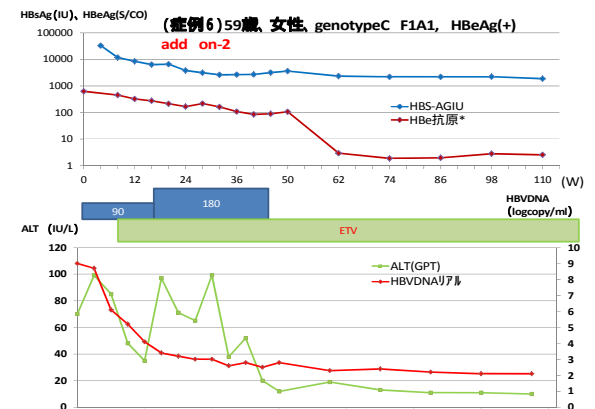


図5.

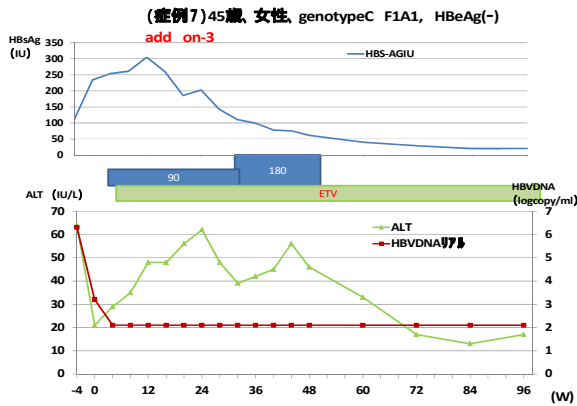


図6 .

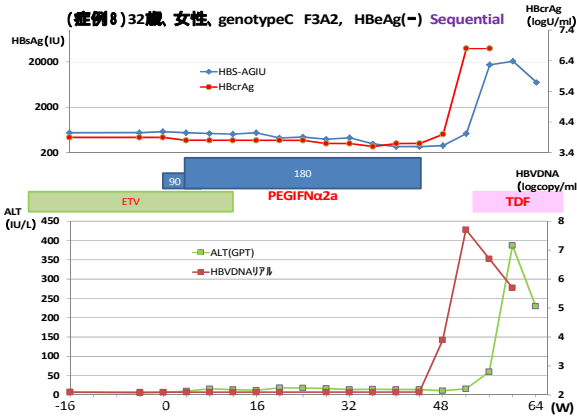


図7 .

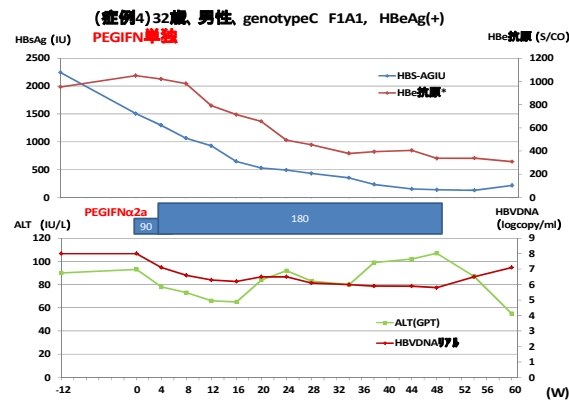


図8 .

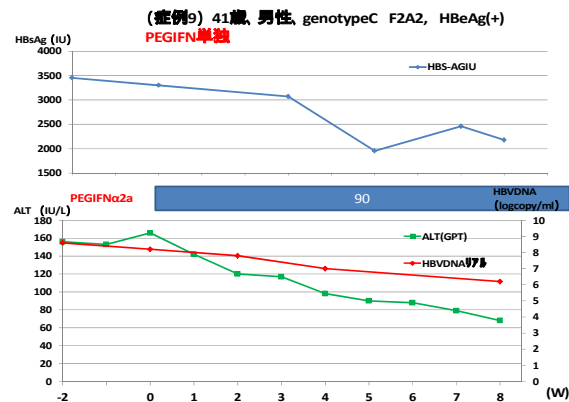


図9 .

治療開始年齢は30代が5例、40代3例、50代1例で 39.8 ± 9.2 才であった。PEG IFN量は、9例中8例において90 μ gで治療開始され、その内7例において、治療途中から180 μ gに増量されていた。一方、180 μ gで治療開始された1例(症例3)では、副作用の為、治療導入初期に中止となっていた。

9例中2例(症例1,2)でPEG IFN療法終了後に急性増悪をきたし、この際にETV療法が導入されていた。また、3例(症例5,6,7)でPEG IFN導入開始後早期(2,5,7週目)からETVが併用され、PEG IFN終了後もETVが継続されていた。1例(症例8)は、ETV療法中であったが拳児希望の為シーケンシャル療法を実施した症例で、ETV終了後もIFN投与中は陰性持続していたHBV DNAが投与終了後4週目に再陽性化し、10週目にALT上昇の為TDF導入となっていた。

ETVを併用しないでIFN単独で投与された4症例(1,2,4,9)において、HBV DNAの低下が明らかであったのは1例(症例1)のみであり、ALTが改善しない症例が1例(症例4)、HBsAg量の低下が見られない症例は2例(症例1,2)見られた。

ETVを途中から併用した3例(症例5,6,7)では、全例でHBV DNA量の速やかな低下と、HBsAg量の減少が観察された。しかし、2例ではALTの正常化は得られなかった。

シーケンシャル療法を実施した症例8では、PEG IFN投与前からHBV DNA陰性、ALT正常、HBcrAg低値、HBsAg低値であったが、PEG IFN投与開始し、IFN開始後12週目にETVを中止してもHBV DNA陰性、ALT正常は持続し、HBsAg、HBcrAgは緩徐に減少した。しかし、PEG IFN終了後間もなくHBV DNA、HBcrAgが急増し、少し遅れてHBsAgが増加、その後ALTの急上昇が観察された。この症例はTDF導入により良好な経過を示している(図7)。

当院でのHBs抗原量の測定には、シスメツ

クス社製のHISCL HBsAg (HISCL) が用いられている。このシステムでは2500 IU/ml以上を示した検体については、自動希釈により、さらに高濃度まで測定することが可能であることから、2012年8月より2500 IU/ml以上の検体についても定量するように測定法が改善され、すべての症例でHBsAg量の経時変化が検討できるようになった。

そこで、ETVで加療されているB型慢性肝炎患者で、2012年8月以降定期的にHBsAgが30ヶ月以上にわたって測定されている患者46例のHBsAg量の経時変化につき検討した。これらの症例では2012年後半期のHBsAg量の平均は 3.08 ± 0.64 logIU/mlであったのに対して30ヶ月後には 2.83 ± 0.70 logIU/mlへ有意に低下 ($p < 0.0001$) していた (図10)。その変化量は -0.25 ± 0.25 logIU/mlであり、年間減少率は 0.10 ± 0.10 logIU/mlと推定された。

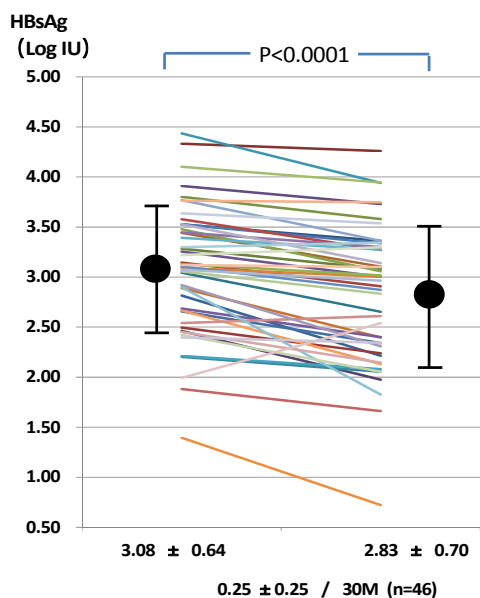


図10 .

一方、PEG IFNを単独で投与され、その後再燃しETVを投与された症例1,2では、PEG IFN投与開始時期が2012年8月以前であり、2500IU/ml以上と高値であったために投与開始時のHBsAg量は定量できていない

(図2,3)。投与開始24週目のHBsAg量はそれぞれ3.58、4.15 logIU/mlであったのに対してPEG IFN投与終了時のHBsAg量は、3.55、4.24 logIU/mlであった。PEG IFN単独投与のみの症例4では、投与開始時3.18 logIU/mlであったのが終了時には2.14 logIU/mlへと低下していた (図8)。

PEG IFN投与初期にETV内服を併用した症例5,6,7では、それぞれ投与開始時3.47、4.51、2.37 logIU/mlであったのが終了時には2.62、3.43、1.79 logIU/mlへとそれぞれ0.85、1.09、0.58 logIU/ml低下した (0.84 ± 0.26 logIU/ml ; $n=3$ 、図4,5,6)。

シークエンシャル療法を導入した症例8でも投与開始時2.76 logIU/mlであったのが終了時には2.43 logIU/mlへと低下していた (図7)。

これらのデータから、PEG IFN投与中のHBsAg年間減少率は 0.59 ± 0.53 logIU/ml ($n=7$ 、3例はETV併用)と推定され、ETV単独療法で得られる 0.10 ± 0.1 に比べると、PEG IFN投与によりHBsAg量はETV単独投与よりもより減少するものと思われた(図11)。

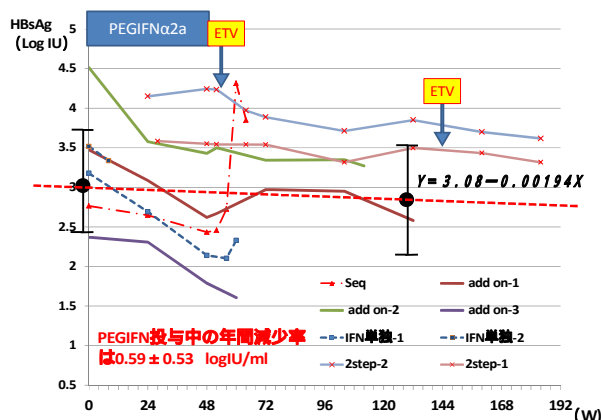


図11 .

D . 考察

DAAsの導入によりC型慢性肝炎患者のほとんどでHCV排除が可能となったが、B型慢性肝炎患者からのHBV排除は未だ困難な状

況が続いており、日本肝臓学会の治療ガイドラインでも、治療のエンドポイントはHBsAgの陰性化にとどまっている。

核酸アナログ製剤のLamivudine (LAM) がB型慢性肝炎の治療薬として保険適応を受けてからはや15年の年月が経過した。その後、ADV、ETV、TDFが認可され、核酸アナログ製剤はB型慢性肝炎患者の予後・QOL改善に多大な貢献をしている。特に急性増悪の心配がなくなることから安心して日常生活を送ることができ社会生活上のストレスも感じることは少なくなった。

一方、インターフェロン製剤は、核酸アナログ療法に先立つこと15年、1985年にHBeAg陽性のB型慢性肝炎のウィルス血症改善を目的として保険適応が認められ、臨床応用された。2011年9月にはPeg-interferon 2a (PEG IFN) が、B型慢性肝炎にも適応拡大され、週1回の投与で治療できるようになっただけでなく、48週間の治療が可能となり、また、HBeAg陰性のB型慢性肝炎患者にまで治療対象が広がった。B型肝炎治療ガイドラインでは、慢性肝炎に対する初回治療では、HBe抗原陽性・陰性やHBVゲノタイプにかかわらず、原則としてPEG IFN単独治療を第一に検討するよう推奨されている。

しかし、B型慢性肝炎に対するPEG IFN療法は、核酸アナログ療法と比べて、期間限定で薬剤耐性はないものの、副作用は、高頻度でかつ多彩であるにもかかわらず、その治療反応例の頻度は高くなく、予後予測も困難なため導入をためらわれがちで、副作用の心配がほとんどなく、安定して良好な治療効果が期待できる核酸アナログ療法を治療法として選択される場合が多い傾向にある。実際、PEG IFNがB型慢性肝炎に対して適応拡大された2011年9月以降に大阪南医療センター消化器科にて抗ウィルス療法が新規に実施されたB型慢性肝炎患者は36例であったが、その約80%にあたる28例において核酸

アナログ (entecavir) のみを用いて治療開始されていた。この間PEG IFN療法が使用されたのはわずか9例に過ぎなかった。

この9例を詳細に検討してみると、1例はその多彩な副作用により早期に治療中止に追い込まれ、2例では、治療終了後の急性増悪でETVの導入を余儀なくされている。

B型慢性肝炎治療においては、副作用の少ない、安定した治療効果が期待できる薬剤により肝炎の進行を予防し、患者のQOLを高く維持する一方で、早期にHBsAgの陰性化を達成することが肝要である。

核酸アナログ療法では、HBV DNA減少・陰性化及びALT正常化はほとんどの症例で達成することが可能であるが、HBsAg陰性化達成は稀であり、当科で核酸アナログ療法継続症例108例中HBsAg陰性化を達成できたのはわずか7例 (6.5%) であった。PEG IFN療法では、HBsAg陰性化は長期経過で約11%にみられるとされている。

PEG IFN又は核酸アナログ療法を用いた治療プロトコールとしては、図1に示すように、プロトコール や のような単独療法以外に、PEG IFN療法の治療反応性を高めるために期間限定で核酸アナログを併用するプロトコール (、)、核酸アナログ長期投与を前提にPEG IFNを期間限定で併用することによりHBsAg陰性化をより高率に達成しようとするプロトコール (add on : 、)、PEG IFN療法を先行し、PEG IFN投与終了後休薬期間をおいてから核酸アナログを開始するプロトコール (2step :)、核酸アナログをより安全に中止しdrug-freeをめざすいわゆるSequential療法 () などが考えられる。

しかし、PEG IFNの保険適応がウィルス血症の改善であることから、核酸アナログにてHBV DNAが陰性化している状況でPEG IFNを投与するプロトコール は保険適応外と言える。

当科では、PEG IFNを投与した9例中3例でプロトコールでの治療を行った。即ちPEG IFN投与開始後2ヶ月以内にETVの内服を開始した。この3例では、PEG IFN終了後もETVを内服しているため、症例1,2のように再燃することなくHBV DNAの陰性化は維持され、ALTも正常化した。

核酸アナログ製剤ETV投与中のHBsAg量は30ヶ月間に有意に減少していたが、その減少量は0.1 logIU/mlに過ぎず(図10)、1/1000に減少するのに30年間内服し続けなければならないことになる。

一方、PEG IFNを投与中のHBsAg量の減少は年率にして 0.59 ± 0.53 logIU/mlであり、ETV単独投与に比して、明らかに速やかに減少するものと思われた(図11)。PEG IFN投与初期にETVを併用開始した群では、HBsAg量は年率にして 0.92 ± 0.28 logIU/ml減少し、その傾向は顕著であった。このことから、PEG IFN療法開始初期からETVを併用し、PEG IFN終了後もETVを継続する(プロトコール)ことによりHBsAg陰性化までに必要な時間をETV単独療法より短縮できる可能性が示唆された。症例数が少ないため症例を重ねて評価する必要がある。

Marc Bourliereらは2015EASLで、HBeAg陰性のB型慢性肝炎で、核酸アナログ製剤により1年以上HBV DNAが陰性化している患者にPEG IFNを48週併用すると、核酸アナログ単独群では48週時のHBsAg陰性化率は0%であったのに対しPEG IFN併用群では8%であったと報告し、HBsAg平均値のベースラインからの低下量をみると48週時において単独群で -0.19 log IU/mlであったのに対してPEG IFN併用群では -0.91 logIU/mlと有意に低下していたとしている。このことは、プロトコールも有用である可能性を示唆している。

HBe抗原陰性かつ低ウイルス量の症例(<2000 IU/mL)においては肝細胞癌の発

症はHBs抗原量に相関している¹⁾という報告や、HBsAg消失により優位に肝細胞癌の発症が低下する²⁾という報告が見られることから、より早期にHBsAgを減少させ、陰性化に導く治療プロトコールがB型慢性肝炎患者の肝発癌予防の点からも有用であると思われる。

B型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法薬として、PEG IFNと核酸アナログ製剤が使用可能であるが、HBsAg量の低下・陰性化を少しでも早期に達成できる治療レジメンの策定が望まれるところである。核酸アナログ製剤投与開始直前から、又は投与途中でPEG IFNを併用するプロトコールが有用ではないかと思われた。

E . 結論

肝細胞核内のHBV cccDNAに直接作用する薬剤が存在しない現状では、HCVと違って慢性ウイルス性肝炎患者からHBVの排除は困難である。現在、HBsAg陰性化が治療の長期目標とされており、HBsAg量の低下や消失が肝細胞癌の発症を抑制するとも考えられていることから、HBsAg量の低下・陰性化を少しでも早期に達成できる治療レジメンの策定が望まれるところである。核酸アナログ製剤の単独長期投与や、PEG IFNの期間限定投与では、HBs抗原量の低下・陰性化が達成できる可能性は低い。核酸アナログ製剤投与開始直前から、又は投与途中でPEG IFNを併用するプロトコールが有用ではないかと思われた。

(文献)

- 1) Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology* 2012;142:1140-49.
- 2) Simonetti J, Bulkow L, McMahon BJ, et

al. Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus. Hepatology 2010;51:1531-7.

F . 研究発表

なし。

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。