

ウィルス肝炎に対するインターフェロン α -2b療法

— 日米欧間の比較 —

日野 一成, 井手口清治, 大海 庸世, 近藤 佳典, 島原 将精,
高取 敬子, 三井 康裕, 山本 亮輔, 山本晋一郎, 平野 寛

カンヌ国際 viral hepatitis Management シンポジウムに出席し, 以下の結論を得た.

- 1) 急性 B 型肝炎は自然治癒率が高いためインターフェロン (IFN) 治療は不用である.
- 2) 慢性 B 型肝炎に対しては総量144~1120MU の IFN 投与で seroconversion (SC) 率 30~56.5 % が得られるが諸国間の比較では総量と SC 率は必ずしも相関しない.
- 3) 急性 C 型肝炎に IFN 投与はあまり有効でなく, 自然治癒率との差は乏しい.
- 4) 慢性 C 型肝炎に対して IFN は有効であり, 1 回量 3 MU かそれ以上を 6 カ月から 1 年間使うと投与終了時~6 カ月後で約 50 % の GPT 正常化が得られる. 日本は大量短期間投与, 欧米は中等量長期間投与の傾向がみられた. (平成 4 年 7 月 24 日採用)

Results with Recombinant Interferon α -2b in International Trials for Viral Hepatitis

Kazunari Hino, Seiji Ideguchi, Tsuneyo Ohumi, Yoshinori Kondo,
Masakiyo Shimabara, Keiko Takatori, Yasuhiro Mitsui,
Ryosuke Yamamoto, Shinichiro Yamamoto and Yutaka Hirano

Herein are reported the results of the International Viral Hepatitis Management Symposium held in Cannes, France, on, 1992.

- 1) Clinical data does not support the use of IFN α -2b as a therapeutic agent for typical acute hepatitis B, because it is a self-limiting disease.
- 2) Although a total dose of 144 to 1120 MU of IFN α -2b has induced seroconversion (SC) in 30 to 56.5 % of chronic hepatitis B cases, there is no clear correlation between the dose and the SC rate.
- 3) IFN is no benefit in the treatment of acute hepatitis C, since no difference between the GPT normalization rate of treated patients and controls has been observed.
- 4) At the end of treatment or six months later of the end of treatment, GPT normalization in chronic hepatitis C induced by IFN α -2b was obtained in about 50 % of patients treated with 3 MU or more TIW for six months or one year. The tend is to use comparatively, high doses are used over a short term in Japan and

medium doses are employed a long term in Europe and the United States. (Accepted on July 24, 1992) *Kawasaki Igakkaishi* 18(3): 157-161, 1992

Key Words ① **Viral hepatitis** ② **Interferon therapy**
③ **International trial**

はじめに

今回、1992年5月22、23日の2日間にわたりフランス、カンヌで開催された国際 viral hepatitis Management シンポジウムに出席したのでその内容につき、ウィルス肝炎に対するインターフェロン(以下IFN)療法の日米欧間比較を中心に報告する。シンポジウムの構成は1):ウィルス肝炎の現状, 2):疫学, 3):診断とスクリーニング, 4):B型ウィルス肝炎に対するIFN療法, 5):C型ウィルス肝炎に対するIFN療法である。

IFNの概要および対象と方法

1. IFNの概要

IFNは生物の細胞がウィルスの感染や腫瘍の発生に対して、それらに干渉、抑制するために作る防御物質であり、ウィルス感染抑制の作用機序は以下のように考えられている。まずIFNがウィルス感染細胞の膜レセプターに結合するとシグナルが核へと発射され、抗ウィルス効果に関係する酵素、2'-5'-oligoadenylate synthetase (2-5AS) や protein Kinase などが誘導される。2-5ASにより作り出される2'-5'-oligoadenylate(2-5A)が endonuclease を活性化し、ウィルスのRNAを破壊する。一方、protein Kinase はウィルス蛋白の合成開始を阻害し、2-5Aとの相乗作用でウィルスの増殖を防ぐとされている。¹⁾

IFNは作り方によって天然型(natural; n-IFN)と遺伝子組み換え型(recombinant; r-IFN)に別けられる。前者は大量培養したヒト細胞に弱いウィルスを作用させ、細胞が出すIFN

を集めるもので、後者はヒト白血球IFN遺伝子を有する組み換えプラスミドを作り、大腸菌等の他種細胞の遺伝子内に組み込ませてヒトIFNを作らせ集めるものである。両者の作用はほぼ同等であるが、組み換え型はサブタイプが均一で安定性が少しよいとされている。なお、それぞれ産生細胞によって白血球、リンパ芽球が作る α 型、線維芽細胞がつくる β 型、Tリンパ球など免疫関連細胞が作る γ 型の3種に別けられる。実際に本邦でB、C両ウィルス肝炎に使用可能なものは α 型天然(スミフェロン[®])、 α 型組換え α -2a(キャンフェロン[®]、ロフェロン[®])、 α -2b(イントロンA[®])、 β 型天然(フェロン[®])の4剤である。

2. 対象 (Tables 1, 2, 3)

1) IFN: 欧米で使用されるIFNは一部を除いて α -2b(イントロンA[®])が主体であるため、今回の報告もすべて α -2bが用いられている。そのため本邦からの報告も α -2bが使用されたものについての発表である。したがって、本論文中でIFNとは α -2bのことである。

2) 症例: 急性B型肝炎(以下HBV-AH)はスペイン、慢性B型肝炎(以下HBV-CH)は、ドイツ、アルゼンチン、アメリカ、ベルギー、急性C型肝炎(以下HCV-AH)はスペイン、慢性C型肝炎(以下HCV-CH)は日本、アメリカ、フランス、イタリア、ベネルクス3国、のそれぞれ表に示した例数が対象であった。この内、HBV-AHの症例数は呈示されておらず、HBV-CHの日本は一般的な統計からとった参考値であって、会場で報告されたものではないことを記述しておく。

3. 方法 (Tables 1, 2, 3)

投与方法、総投与量は表中に示したとおりであって、投与はすべて筋注である。

Table 1. Results with recombinant interferon α -2b (IFN α -2b) in international trials for hepatitis B viral chronic hepatitis

HBV-CH	症例数	投与方法	総投与量	有効率 (HBeAg, HBVDNA 陰性化) %	再発
Müller (ドイツ)	28	3 MU×TIW×16 W	144 MU	32.2	p<0.05 終了後6カ月 2年後再発なし
	27	control	0	11.1	
Perez (アルゼンチン)	26	プレドニン 60mg×2 w	480	61.5	有意差なし // N. D
		↓			
		40mg×2w			
		↓			
20mg×2 w					
↓					
0mg×2 w					
↓					
10×TIW×16					
24	プレドニン 0mg	480	56.5		
		10×TIW×16			
Perrillo (アメリカ)	85	5×6回/W×16	560	37	2-7年後5-10%が eAg(+)化 しか し再IFNでほと んどがeAg(-)化
	47	10×6回/W×16	1120	42	
	?	1×6回/W×16	96	5-7	
	?	control	0		
日 本		3-6 MU 1回	200	30	// N. D
		↓			
		6-10×6回/W×1			
		↓			
		6×6回/W×3			
Sokal (ベルギー)	小児 1.6~17才	9 MU/m ² ×TIW×16	480	40	// N. D
	29				
	25	control	0	5-15	
TIW: 1週3回		N. D: not described	mutant も wild も有効率は同じ: 40-55% (欧米)		

Table 2. Results with IFN α -2b in Spanish trial for hepatitis C viral acute hepatitis

HCV-AH	症例数	投与方法	総投与量	有効率 ALT (GPT) 正常化率% 直後	6~12カ月
Esteban (スペイン)	15	3 MU×TIW×12 W	108 MU	73	差は消失
	13	control	0	38	

TIW: 1週3回

まとめと考察

1: ウィルス肝炎の現状, 2: 疫学, 3: 診断とスクリーニングは諸外国の報告もほぼ本邦の認識と同様であった.^{2), 3)}

4: B型ウィルス肝炎に対するIFN療法

1) HBV-AH に対しては自然治癒率が高いので遷延例(期間は明示されていない)を除き, IFN療法は無用であるとの意見が多く, 本邦の見解

と同様であった.

2) HBV-CH (Table 1) にはIFNが適応となる. Müllerらが少量(3 MU×TIW×16W: 総量144MU) 投与で32.2%, Perezらが大量(10MU×TIW×16W: 総量480MU) で56.5%の投与終了6カ月後 seroconversion (SC) 率を報告し, 大量投与が明らかによい結果であった. 少量投与は本邦でのイントロンA[®] 総量200 MU (対HBV-CH) に近い投与量であるため本邦のSC率30%と類似している. これに加えて Perril-

Table 3. Results with IFN α -2b in international trials for hepatitis C viral chronic hepatitis

HCV-CH	症例数	投与方法	総投与量	有効率		再発率%
				ALT (GPT) 正常化%	再発率%	
Davis ら (アメリカ)	58	3 MU \times TIW \times 24 W	216 MU	38	投与終了時	50
	57	1 \times TIW \times 24	72	16		50
	51	コントロール	0	4		終了後12カ月
Metreau ら (フランス)	53	3 \times TIW \times 24	216	47	投与終了時	60 } 終了 12カ月 p=0.06 33
	58	3 \times TIW \times 24	432	41		
		2 \times TIW \times 12				
		1 \times TIW \times 12				
飯野ら (日本)	35	10 \times 6 回/W \times 8	480	21.2	投与終了後 6 カ月	N. D
	28	10 \times 6 回/W \times 4	480	42.3		
	35	10 \times TIW \times 8	480	54.5		
		10 \times 6 回/W \times 2				
Saracco ら (イタリア)	計80	1 \times TIW \times 24	72	不明	投与終了時 投与終了後 3-4年 (22.5%)	N. D
		3 \times TIW \times 24	216			
		1 \times TIW \times 48	144			
		3 \times TIW \times 48	432			
Brouwer ら (ベネルクス3国)	120	3 \times TIW \times 24	266	53	投与開始後 8 W	N. D
		6 \times TIW \times 8	144	54		
		1 \times TIW \times α				

TIW : 1週3回

N. D : not described

lo らがアメリカでの5 MU 連日 \times 16 W:総量560 MUと10 MU 連日 \times 16 W:総量1120 MUの比較を行った。SC率はそれぞれ37%, 42%と後者は前者の2倍量を投与しているにもかかわらずSC率にあまり差はみられなかったと報告している。Perrilloらの使用量はPerezらのそれよりも明らかに大量であった。これらのことよりIFN大量投与は慢性B型肝炎のSC率を高めると期待されるが、その量についてはさらに検討を要すると思われた。なお、Perezらはステロイド離脱をIFN投与前に行う方法とIFN単独投与との比較も行っているが、SC率はそれぞれ61.5%, 56.5%と差はないと述べている。

小児HBV-CHに対してSokalらは自然SCの前に他人への感染源となる危険を減少させるために9 MU/m² \times TIW \times 16 W:総量480 MUを使用し、6~8カ月後のSC率40%(自然SC率5~15%)と良好な成績を報告しており、本邦の同様な症例に対するIFN療法の一つの指針に

なると思われた。なお、彼らは前記の理由から就学前のIFN投与をすすめていた。

5 : C型ウイルス肝炎に対するIFN療法

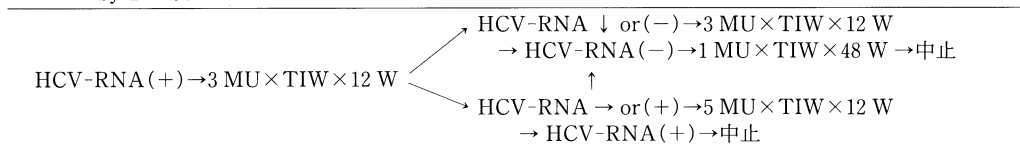
1) HCV-AH (Table 2)では3 MU \times TIW \times 12 W:総量108 MV投与で治療後のALT(GPT)正常化率が非投与群の38%に比べ73%と約2倍良好であったものの、6~12カ月後ではその差はなくなったとの報告がEseebanらから出された。この結果から彼らはHCV-AHにIFNは有効でない可能性が高いが、今後もっと多施設での調査が必要と述べていた。

2) HCV-CHに関する報告をTable 3にまとめた。それらに関する考察を以下に示す。

A. 1 MU 1回投与:総量72-144 MUでは投与期間の長短にかかわらず無効である。

B. 3 MU \times TIW \times 24 W:総量216 MUで有効率は約40%と上昇する。しかし、飯野らが示したように1回10 MU:総量480 MUと大量を使用しても投与期間が8 Wと短かればあまり

Table 4. A standard therapeutic method with IFN α -2b for hepatitis C viral chronic hepatitis by Dr. Schiff



有効ではない。

C. Metreau らの漸減療法と飯野らの10 MU 連日 \times 4 W 後10 MU \times TIW \times 8 W の成績は41~42%と同等で総量も432 MU, 480 MU とそれぞれ類似している。全体的には中間的な有効率である。

D. 飯野らの10 MU 連日 \times 2 W 後10 MU \times TIW \times 12 W と Sarraco らの3 MU \times TIW \times 48 W は総量もほぼ同じ(432~480 MU) 有効率も54.5~57%と全体で最もすぐれた成績である。しかも Sarraco らは投与終了後3~4年と長期 follow の成績で22.5%が存して正常化を維持していると述べている。もし本邦の方法で長期有効率が Sarraco らと同等ならば、治療期間の短縮という意味からはかなり有利であり最もすぐれた方法となりうる可能性があると思われる。

E. ベネルクス3国の data は少量で有効率が高いが follow 期間が短いのもう少し長い目でみる必要があるだろう。

また、表に示した以外のパラメーターでもいくつかの施設から HCV-RNA 量, C100 3 抗体

値の低下, 組織像の改善が IFN によって得られるとの報告があり, Makris らは血友病患者の輸血後 C 型慢性肝炎にも有用であったことを述べている。最後に座長である Dr. Schiff が Table 4 のような HCV-CH に対する IFN 療法のプロトコールをまとめとして示した。

これらのことより, 一般的に IFN は HCV-CH に対して明らかに有効であり, 1回量3 MU かそれ以上を6ヵ月から1年使う方がより有用であると思われる。大量長期投与に伴う副作用は今後, 明らかになるであろう。本邦と欧米の C 型ウイルスのサブタイプの違いが近年, 注目されている。³⁾ それによって今後, 両者の治療法に今以上の差がでてくるか否かは興味のあるところである。

結 語

以上, ウィルス性肝炎に対する IFN 療法の国際間比較を報告した。

文 献

- 1) 飯野四郎: B型肝炎とインターフェロン. Mebio 5:21-25, 1988
- 2) 特集号. 肝炎. 日内会誌 79, 1990
- 3) 特集号. C型肝炎のトピックス. 内科 67, 1991