

総説

C型肝炎

—インターフェロン療法の現状と問題点—

飯野 四郎*

はじめに

日本にはC型肝炎ウイルス(HCV)キャリアが200万人以上存在し、そのうち160万人以上が現在GOT, GPTの異常を伴うC型慢性肝疾患患者と考えられる。

C型慢性肝疾患は肝炎がごく軽度であっても持続する場合には10~30年を経て、慢性肝炎から肝硬変へ、さらには肝細胞癌へと進展する可能性があり、自然寛解はみられても、自然治癒の可能性はきわめて少ない。

日本では1975年以降、肝細胞癌による死亡者数が増加の一途をたどっており、肝細胞癌による人口10万人当たり9人であったものが、現在は20人を越えており、この増加がHCV関連の例によるものである。

以上のような背景から、今後10年以上は肝細胞癌患者の増加が予測され、その増加を抑制するためには現在のC型慢性肝炎をいかに治癒させるか、治癒させることができない場合には、いかに肝病変の進展を抑え肝硬変、さらには肝細胞癌の移行を遅らせるかが重要である。幸い、インターフェロン(IFN)がC型慢性肝炎を治癒させ得る可能性をもつ薬剤として臨床の場に登場し、慢性の成人病の中で治癒させ得るまれな疾患となったと期待されているが、反面、IFNは使い方によっては期待外れの結果しかもたらさず、加えて重大な結果を引き起こす可能性がある副作用も知られてきた。

ここではC型慢性肝炎のIFN療法について、現

状を紹介するとともに注意点を述べたい。

1. IFN療法の対象

IFNの添付文書によれば、HCV抗体あるいはHCV RNA陽性のC型慢性活動性肝炎とIFN使用対象は規定されている。

しかし、本来は単に慢性肝炎とすべきであったろうと考えられる。慢性活動性肝炎と規定することによって肝生検が必須事項になったことは別にしても、C型慢性肝炎の場合、典型例を除いて、慢性の病変であるとはいっても、部位による差が大であり、また、組織診断を行う病理医によっても差がある活動性と非活動性、あるいは持続性肝炎を別疾患として扱うことは、学問的な議論は別として、あまり意味がないことであり、実用的なものではない。

加えて、症例数はより進展したものから治験に加えられたために結果として非活動性肝炎例は治験例中には少ないものの、得られている結果からは活動性肝炎よりIFNが効果的に作用することが知られている¹⁾ことから、非活動性が除かれていることは不合理である。

肝硬変例については、IFN使用の要望が強いが、現状では効果がみられる確率がきわめて低く、副作用も強くなることを考えると一般的には現状では投与を試むべきではない。

年齢については、IFNが脳および心臓に対して悪影響を及ぼす可能性があることから、また、IFN療法の目的がHCVを排除することを目的とし、60歳以上の例で強い副作用を押してまでHCVを排除する必要があるのか、疑問があり、現状では避けるか、使用するにしてもかなり慎重

*聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

に熟慮の上、投与すべきであろう。

また、小児については十分な成績が得られていないが、低年齢層では一般に肝病変が軽症であることから、できるだけ経過観察にとどめ、積極的にIFNを使用することは現状では避けたほうがよいであろうと思われる。

2. C型慢性肝炎に対するIFNの効果判定

C型慢性肝炎に対するIFNの効果判定は外国ではIFN投与中のGPT値の推移からなされており^{2),3)}、日本でもかつては一部これに追従する向きもあったが、日本では厚生省難治性の肝炎研究班で作成された判定基準(表1)⁴⁾が予後およびウイルスの状態を比較的良好に反映することが実証され、また簡便であることから定着してきている。

一般使用にはこの判定で十分と考えられるが学

問的にいえば、IFNを抗ウイルス剤と考えて投与することから、IFN投与によってHCVがどうなるかは効果判定の上から必要と考えられる。

IFN投与終了時のPCR法で検出される血中HCV RNAは、投与方法・1日投与量に依存するが、これをHCV RNAの陰性化率からみると、約

表1 C型慢性肝炎に対するIFN療法の効果判定基準

1) 著効	: 投与終了後、6カ月以内にGPTが正常化し、その後6カ月以上正常値が持続した例
2) 有効	: 投与終了後、6カ月以内にGPTが正常上限値の2倍以下に改善し、その後6カ月以上正常上限値の2倍以下を持続した例
3) 悪化	: 投与終了後、6カ月間の経過で、投与前に比して、GPTが明らかに増悪した例
4) 不変	: 上記1)～3)に属さない例

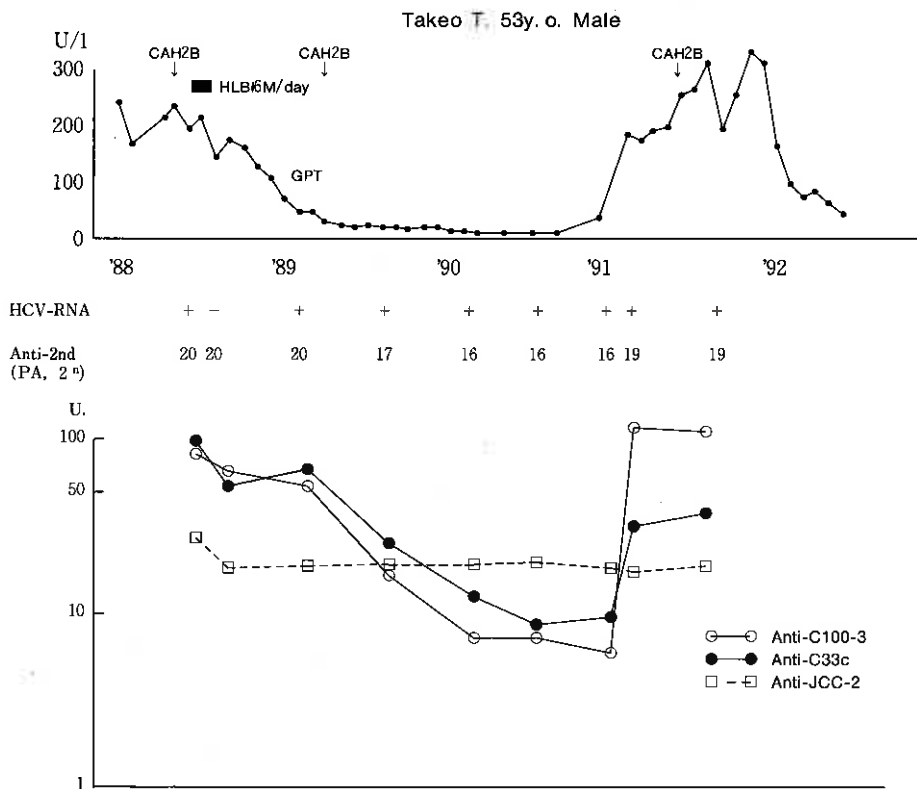


図1 IFNによって一旦正常化したGPTが再燃したC型慢性肝炎の症例

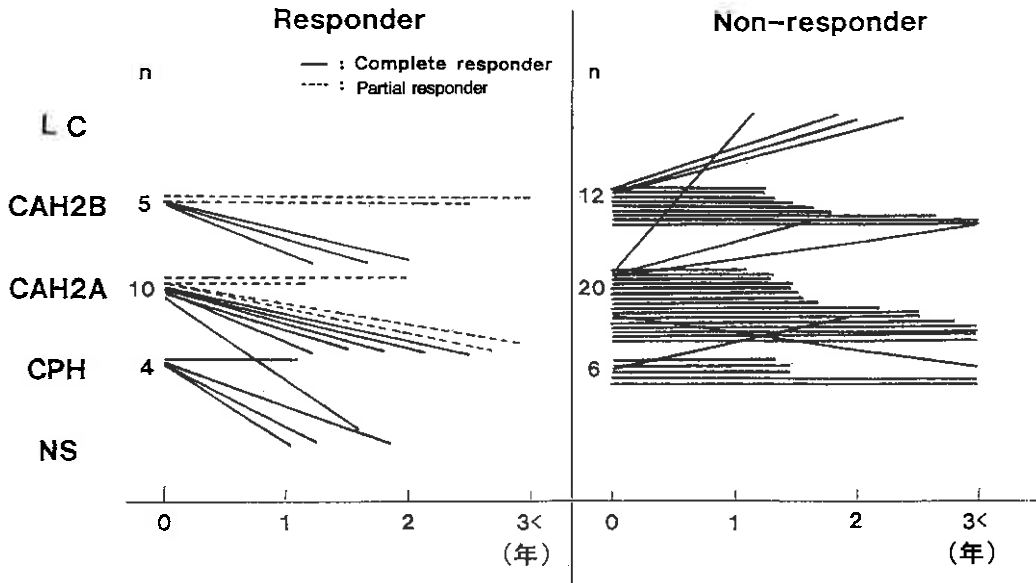


図2 Responderとnon-responderでの肝組織病型の推移

30%から95%の間にわたっている。前述の responderでみると、IFN投与終了6カ月後で80~90%の陰性化率であり⁶⁾、これも1日投与量・投与方法に依存している。一方、同時点で、non-responderではHCVによるGPT異常例では原則として全例HCV RNAは陽性である⁵⁾。

“著効”例でもHCV RNAの再出現が問題になるのは、図1に示したように、その後に肝炎の再燃をみる可能性が高いことである。この例では1年半を過ぎて肝炎が再発しているが、その時期を予測することはできない。

肝炎の再燃に加えて、IFN投与後の肝組織病型の改善という観点からも、“著効”をHCV RNAが陰性のままで続く例と再出現をみる例とに分けることが意味があると考えられる。前者を“完全著効(complete response)”、後者を“部分著効(partial response)”と定義する。

図2にIFN投与後の肝組織病型の変化を示した。“完全著効”例の場合、短い期間で病型の改善がほとんどの例でみられているが、“部分著効”例では一部で改善しているが不変例が多い。一方、

“著効”以外の無効例では、自然経過のままで不変ないしは悪化である。

このことから、肝組織病型の改善まで期待するのであれば“完全著効”であることが望ましいと考えられる。

しかし、血中HCV RNAの検出はPCR法で行われているが、高価で煩雑であり、また、信頼性に欠ける点がある。

日常的に測定されているPCR法によるHCV RNAの検出成績を表2に示した。

そこで、PCR法による血中HCV RNAの検出を行うことなく、血中HCVの変化を知る方法がないかということでHCV抗体量の変化を検討すると、図3のようにHCV core抗体量の変化がその代役を十分に果たし、HCV RNAの検出よりより安定し、容易であることがわかる⁷⁾。

responderの中でもHCV RNAが陰性化している例では、HCV core抗体がIFN投与前値の50%以下にIFN投与終了1年以内に低下している。responderでもHCV RNAの再出現をみた例、あるいはnon-responderではHCV core抗体量は原則

表2 HCV-RNA検査の施設間による差

検体No.	防医大	A施設	B施設	C施設	D施設	E施設
1	+(10 ⁸)	+	+	+	+	+
2	+(10 ⁸)	+	+	+	+	+
3	+(10 ⁷)	+	+	+	+	+
4	+(10 ⁷)	☐	+	+	+	+
5	+(10 ⁶)	+	+	+	+	+
6	+(10 ⁶)	☐	+	+	+	+
7	+(10 ⁵)	+	+	+	+	+
8	+(10 ⁵)	☐	+	☐	+	+
9	+(10 ⁴)	☐	+	+	+	☐
10	+(10 ⁴)	☐	+	☐	+	☐
11	-	-	+	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-

☐：不一致例

的には低下せず、もし低下しても一時的な低下である。

なお、図3中で1年目の点でHCV RNAが陽性で、HCV core抗体が50%以下の例が1例みられるが、この例はこれ以後、4年以上HCV RNAは陰性化し、持続している。

以上から、C型慢性肝炎のIFN療法の効果を判定するための指標は、①GPT値、②HCV core抗体量、③血中HCV RNA、ということになる。

3. IFN投与方法と効果

外国では、B型慢性肝炎で効果がみられた1日300万~600万単位で週3回の数カ月投与がもっぱらC型肝炎に対しても行われている²⁾³⁾。しかしながら、この投与方法では6~12カ月間の投与を行っても、IFN投与期間中は50%以上の例でGPTの正常化をみるものの、IFNの投与を中止すると、高率にGPTの再上昇を認めることから投与方法の検討の必要があるといわれている。

日本では、一時期、欧米と同じ投与方法で長期投与を行えばよいといわれたことがあるが⁸⁾、今では、前述の判定基準の“著効”を目標に行われた比較試験で¹⁾⁹⁾¹⁰⁾、外国に比してはるかに優れた成績が得られているために、日本独自の投与方法が行われている。

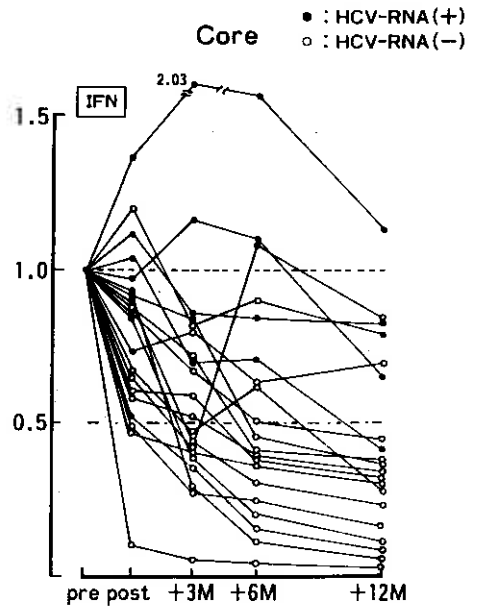


図3 著効例のHCV core抗体価の変化率とHCV RNAとの関係

後期第Ⅱ相試験として行われた数社の比較試験の成績から¹⁾⁹⁾¹⁰⁾、ある程度の完成度をもったIFN投与方法が導き出せる。

まず、IFN-βについては“著効”率を40~50%にするには、1日600万単位として連日8週間の投与が必要と考えられる。“著効”率をさらに上昇させるには、連日投与期間を4週間くらいとして、その後週3回投与として2~3カ月間投与することによって達成される可能性があるが、実証はされていない。

次にIFN-αについては、IFNの投与総量を一定にした場合、連日8週間投与よりも、2~4週間連日投与として、残りの分は週3回投与としたほうがより効果的であることが示されている。また、1日投与量が300万単位と600万単位の場合の比較では、600万単位のほうが“著効”率は高く、1日投与量を600万単位から900万単位の増量すると投与期間を短縮しうることも明らかとなっている。

表3 肝組織診断別HCV genotypeとIFN治療効果

	n	I	II	III	IV	(-)	II/III
GPH	10	0	7(4)	3(3)	0	0	0
CAH2A	38	1(1)	21(5)	14(7)	0	1(1)	1(0)
CAH2B	45	0	38(2)	5(3)	1(1)	0	1(1)
LC	18	0	17	1(0)	0	0	0
Total	111	1(1)	83(7)	23(8)	1(1)	1(1)	2(1)

(著効例数)

8週間連日投与で効果があがらないのはIFN投与時の体内諸変化からみて、IFNの連日投与ではIFNの分解がある期間を過ぎると促進され、有効に働かないIFNの量が増すためと推定される¹¹⁾。

以上のようなことから、現在勧め得るIFN投与方法としては、IFN-βでは1日600万単位8週間連日投与か、4週間連日投与後、週3回として8~12週間投与であろうと考えられ、IFN-αについては1日900~1000万単位で2~4週間連日投与後に週3回として16~20週間投与であろうと考えられる。

4. IFNの効果に関与する因子

IFNの効果に関与する因子として、先述のIFNの投与方法(投与スケジュール、1日投与量、投与期間)をはじめとして重要因子はほぼ明らかとなっている。

最も大きな影響を持つものはHCVの遺伝子型である。自験例の成績を表3に示したが、治験例で全例に効果的なIFN投与が行われたとは限らないが、それであっても遺伝子型による効果の差は明らかである。日本人の患者の70~80%を占めるII型¹²⁾はIFN抵抗性であり、十分量のIFNを効果的に投与しない限り“著効”となる可能性は低い。一方、日本人で10~20%を占めるIII型は感受性があり、十分とは思われないIFN投与、たとえばIFN-β 100万単位6週連日投与などでも“著効”となる可能性がある。日本では頻度が少ないI型およびIV型は両者の中間の感受性をもっている。

また、血中HCV RNA量も大いに効果に関係する。図4に示したように、遺伝子型とはかかわり

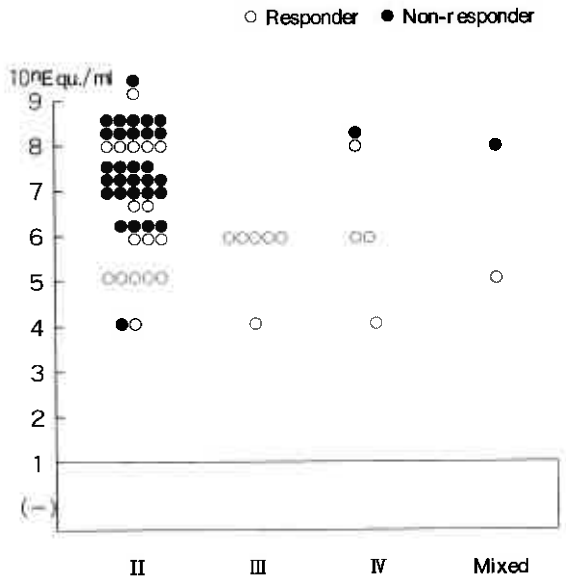


図4 血HCV RNA量・genotypeとIFN効果の関係

なくHCV RNA量が少ない例では“著効”となる可能性が高い。さらに、単一個体内でHCVクローン数が多くなると“著効”となりにくいことが示されている¹³⁾。

個体側での影響する因子としては肝の組織病型がある。ヨーロッパ分類でCAH2Aと判定される例までは“著効”となる確率が高いが¹⁾、CAH2Bまで進展するとその確率は低下し、さらに肝硬変まで進めば、その確率は10%以下となる(図5)。

この肝組織病型と同様な意味をもつと考えられる因子として、罹病期間、輸血からの期間、年齢、血小板数などをあげることができる。

以上から、効果に関与する因子はIFN投与方法、HCV遺伝子型、血中HCV量、HCVの多様性、それに肝組織病型の進展度となり、これらはIFN効果予測因子ということにもなる。

また、効果予測因子ということではIFN投与初期の血中HCV RNAの減少度を加えることができる。投与開始初期にHCV RNAが陰性化する例では“著効”となる可能性が高い¹⁴⁾。しかし、逆に、

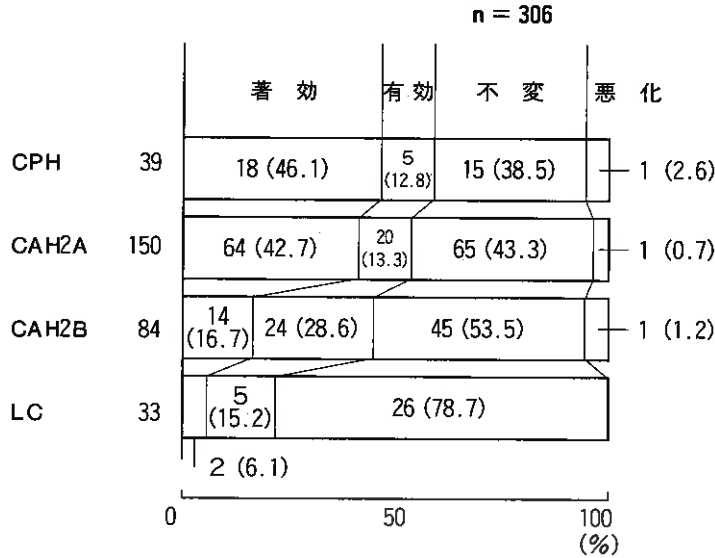


図5 肝組織診断別IFN治療効果

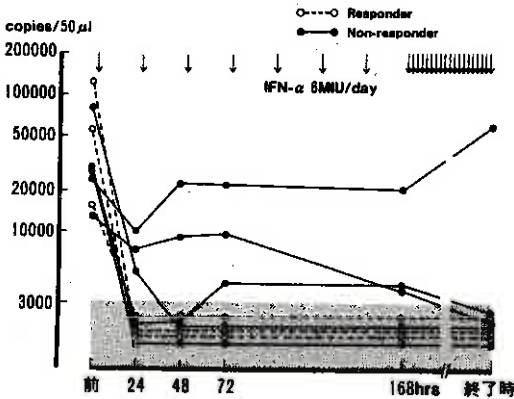


図6 IFN α 投与時のHCV RNA(CHIRON)量の変化

陰性化したからといって“著効”となるとは限らない(図6)。近い将来、HCV RNAをDNA probe法で簡単に測定できるようになれば、初めの2～3日までのHCV RNAの変化をみて、1日投与量の修正、あるいは投与期間の決定、HCV RNAの低下が悪い場合にはIFN療法の断念など、時に応じた対応が可能になると予測される。

5. IFN投与とその副作用¹⁴⁾¹⁵⁾

IFN投与開始初期にみられる副作用は発熱(39～40℃)、悪寒、戦慄、頭痛、関節痛、筋肉痛、全身倦怠感、食欲不振、悪心、嘔吐であり、インフルエンザ様症状としてよく知られている。しかし、これら諸症状はある程度まで鎮痛解熱剤の投与(IFN投与数時間後に投与)によってコントロールが可能であり、また、IFNの投与を続けても7～10日でもかなりまで症状は改善する。なお、週3回投与に切り換えた場合、週の初めの投与時(2日間隔をおいた後の投与時)には上記症状の再出現がみられる。

IFN投与中にみられる検査値の変化として問題にされるものに白血球、特に好中球の減少、血小板の減少があるが、これは特殊な例を除いて、体内分布の変化に基づくものであり、IFN投与中止の原因とはならない。そのほか、IFN- β では蛋白尿をみることがあり、時にはネフローゼ様になることもある。しかし、白血球などと同様にIFN投与が終わると消失する。血清蛋白、アルブミン、コレステロールなどの低下も同様である。

投与開始初期からその1カ月後くらいまでにみ

られる副作用として重要なものに躁うつ病の誘発・増悪がある。症状を固定化させないためには、早期中止と精神科医との協力による治療が必要である。また、幻聴・幻覚を伴い精神分裂症様になることもある。この場合も同様である。そのほかの精神神経症状として、意識喪失発作、各種の知覚異常も知られている。

IFN投与開始から1～2カ月を過ぎてみられる副作用として、免疫異常が関与すると考えられる重大な副作用が知られてきている。

最も重要なものは間質性肺炎であり、対応が遅れると生命にかかわる。初発症状は労作時呼吸困難、乾性咳嗽、時に発熱であるが、症状出現前から胸部単純X線・CT像で明らかな変化が認められる。血沈はよい指標となる。

次が甲状腺炎である。初めは機能亢進、後になり機能低下となる。長期のサイロキシンの補充療法が必要となることがある。

そのほかに、自己免疫性肝炎、溶血性貧血、血小板減少症、SLE、慢性関節リウマチ、血管炎、糖尿病、乾癬などが知られている。

このようなことから、IFN投与前に血沈、胸部X線、TSH、F-T₃、F-T₄、抗甲状腺抗体、抗核抗体などをチェックしておく必要があり、また、多少なりとも疑いがある場合は直ちに検査すべきであろう。

IFNは中枢神経系に対しても広範な作用を示すと考えられ、傾眠傾向、指南力低下、投与量が多くなれば、昏睡、痙攣などの脳炎様症状をみることがあり、脳波上でも除波化がみられる。高齢者ではボケ症状が急速に進展することも知られている。また、視床にも作用すると思われ、その一部と考えられるがACTH分泌促進、結果としての副腎皮質ホルモン分泌増加、耐糖能低下へと影響も大である。

なお、IFN投与中に眼球後部痛がみられることがしばしばあり、これと関係があるかどうかは不明であるが、眼底出血、網膜剝離、眼底亢進、一過性失明などの報告もある。

IFNは心筋に対しても作用し、心筋症による心不全、不整脈の出現なども知られている。

遺伝子組換え型のIFNでは、時に中和抗体が出現して効果を失われることがある。この場合、抗体の検査をしなくても、自覚症状、白血球、血小板、GPTなどの変化の消失から十分に予測し得る。

以上のように、IFN投与中からその後にかけて多くの副作用がみられる可能性があるために、注意深い観察が必要である。なお、IFN- α 投与開始1ヵ月から数ヵ月間にわたって脱毛をみることもあるが、これは回復する。

6. IFN無効例への対策

IFNを行ったが“著効”にならなかった症例や、IFNの対象とならない症例にどう対応するかが問題となる。

前者については初回治療時に十分量のIFNが投与されていない場合には、次回十分量のIFN投与によって“著効”となる可能性がある。IFN抗体産生例ではIFNの種類を変更することによって奏効することが期待できる。しかし、初回十分量のIFNが投与された例では、次回のIFN療法には期待できない。

IFNが効かない、使えない症例に対しては、今のところSNMCの静注を初め毎日から長期間かけて徐々に減少していく方法¹⁶⁾しか期待できる治療はないと考えられる。

〔文 献〕

- 1) 鈴木 宏, 他: C型慢性肝炎に対するインターフェロン- β 療法. 肝胆膵 23: 1065-1079, 1991.
- 2) Davis GL, Balart LA, Schiff ER, et al: Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. N Engl J Med 321: 1501-1506, 1989.
- 3) Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C, et al: Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. N Engl J Med 321: 1506-1510, 1989.
- 4) 厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班. 平成3年度研究報告.
- 5) Iino S, Hino K, Kondo T, et al: Interferon therapy for non-A, non-B chronic hepatitis. Gastroenterol Jpn 26 (suppl. 3): 224-229, 1991.

- 6) Iino S, Hino K, Kuraki T, et al : Treatment of chronic hepatitis C with high-dose interferon α -2b. *Dig Sci* in press.
- 7) 飯野四郎, 日野邦彦 : 治療 : 慢性肝炎. *肝胆膵* 24 : 107-116, 1992.
- 8) 小俣政男, 多田 稔, 細田和彦, 他 : 慢性非A非B型肝炎のインターフェロン治療. *日消誌* 87 : 1430-1435, 1990.
- 9) 飯野四郎, 日野邦彦, 黒木哲夫, 他 : 非A非B型慢性肝炎に対するインターフェロンアルファ-2b療法. *基礎と臨床* 26 : 1149-1177, 1992.
- 10) 市田文弘, 鈴木 宏, 藤沢 洸, 他 : ヒトリンパ芽球インターフェロンの非A非B型慢性肝炎に対する臨床試験. *肝胆膵* 24 : 332-357, 1992.
- 11) 日野邦彦, 梨子田行孝, 近藤寿郎, 他 : インターフェロンの臨床薬理学. *腫瘍と感染* 2 : 839-851, 1989.
- 12) Okamoto H, Sugiyama Y, Okada S, et al : Typing hepatitis C by polymerase chain reaction with type-specific primers. *J Gen Virol* 73 : 673-679, 1992.
- 13) Okada S, Akahane Y, Suzuki H, et al : The degree of the E2/NS1 protein of hepatitis C virus correlates with responsiveness to interferon therapy in viremic patients. *Hepatology* 16 : 619-624, 1992.
- 14) 飯野四郎 : C型慢性肝炎のインターフェロン療法. *カレントセラピー* 10 : 1806-1810, 1992.
- 15) 飯野四郎 : インターフェロン : 副作用と対策. *肝胆膵* 21 : 899-904, 1990.
- 16) 安田清美, 飯野四郎, 日野邦彦 : C型慢性肝炎に対するSNMC治療. *医学のあゆみ* 161 : 347-351, 1992.