

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	ペグインターフェロン少量間欠投与によりウイルス学的著効をきたした 肝癌合併C型肝炎硬変の一例
別タイトル	Sustained Virological Response in a Patient with Hepatitis C Virus related Cirrhosis with Hepatocellular Carcinoma after Low dose Intermittent Interferon Therapy: a Case Report
作成者（著者）	山田, 康朗 / 青木, 博 / 高田, 伸夫
公開者	東邦大学医学会
発行日	2019.12.01
ISSN	00408670
掲載情報	東邦医学会雑誌. 66(4). p.207-211.
資料種別	学術雑誌論文
内容記述	症例
著者版フラグ	publisher
JaLCDOI	info:doi/10.14994/tohoigaku.2019_036
メタデータのURL	https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD34115438

ペグインターフェロン少量間欠投与によりウイルス学的著効をきたした肝癌合併 C 型肝硬変の一例

山崎 康朗^{1)*} 青木 博²⁾ 高田 伸夫³⁾

¹⁾医療法人社団康雄会 山崎内科

²⁾志津さくら内科クリニック

³⁾東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科

要約：本例は Serotype2 の肝癌合併 C 型肝硬変である。67 歳からインターフェロン (IFN) α 2b, ペグ IFN α 2a 少量間欠投与を 7 年 2 ヶ月, 同少量毎週を 7 ヶ月, ペグ IFN α 2b/リバビリン併用を 6 ヶ月投与したが再燃, 3 ヶ月後ペグ IFN α 2a 少量間欠投与を再開し 3 年 8 ヶ月後にウイルス学的著効 (SVR) が判明した。C 型肝硬変は IFN 少量間欠投与で SVR を得ることは稀であり, 経過が興味深いため報告する。

東邦医学会誌 66(4): 207-211, 2019

索引用語：ペグインターフェロン, 少量間欠投与, C 型肝硬変, SVR, 肝癌

はじめに

C 型肝炎に対する治療は 1992 年からインターフェロン (IFN) 単独療法に始まり, IFN/リバビリン (RBV) 併用療法, ペグインターフェロン (PEG-IFN)/RBV 併用療法, プロテアーゼ阻害剤を加えた 3 剤併用療法と進歩し治療成績は向上した。2014 年には direct acting antivirals (DAAs) による IFN フリー療法が登場し, 今では C 型慢性肝炎のみならず C 型肝硬変も高率に治癒を目指せるようになった。IFN 少量長期投与はウイルス駆除目的ではなく alanine aminotransferase (ALT) 正常化や α フェトプロテイン (AFP) 低下の持続を目指す治療であり¹⁾, ウィルス学的著効 (SVR) が得られた報告例は非常に少なく, 特に肝硬変の報告例は稀である。本例は高齢女性で, serotype2 型, 高ウイルス量の肝癌合併 C 型代償性肝硬変であり, 7 年 9 ヶ月におよぶ IFN および PEG-IFN の少量長期投与に 6 ヶ月間の PEG-IFN/RBV 併用を追加しても再燃したが, その後に再開した PEG-IFN 少量長期投与により SVR を達成したため報告する。

I 症 例

症例：82 歳, 女性

生活歴および家族歴：特記すべきことなし

既往歴：59 歳人間ドックで C 型慢性肝炎を指摘された。60 歳 IFN α 2a を 6 ヶ月投与するも再燃, 60 歳 大腸がん開腹手術, 61 歳 肝癌併発し肝切除術, 63 歳 肝癌再発に経皮的エタノール注入療法, 孤立性胃穹窿部静脈瘤にバルーン下逆行性経静脈的塞栓術施行, 65 歳 食道静脈瘤に内視鏡的食道静脈瘤結紮術 (EVL) 施行, 66 歳 肝癌再発にて経皮的ラジオ波焼灼術 (RFA) 施行している。

臨床経過 (Fig. 1)：門脈圧亢進症を伴う肝硬変であったが, 肝炎活動性が 2002 年頃より強くなり, 肝機能の急速な悪化が危惧された。67 歳 (2003 年時) の高齢女性であり, IFN 療法による根治は困難と考え, 肝炎鎮静化目的で 2003 年 4 月より IFN α 2b6MU 週 2 回の少量間欠投与を開始した。

投与開始時の採血データを Table 1 に示す。少量間欠投与開始後 ALT は正常化し維持されたが, 2004 年 3 月と 12

1) 〒276-0034 千葉県八千代市八千代台西 1-61-1 扇屋ビル 2F

2) 〒285-8741 千葉県佐倉市上志津 1786-1

3) 〒285-0846 千葉県佐倉市下志津 564-168

*Corresponding Author: tel: 047-480-2722

e-mail: yamazakinaika_yachiyodai@ybb.ne.jp

DOI: 10.14994/tohoigaku.2019-036

受付：2019 年 4 月 22 日, 受理：2019 年 7 月 10 日

東邦医学会雑誌 第 66 巻第 4 号, 2019 年 12 月 1 日

ISSN 0040-8670, CODEN: TOIZAG

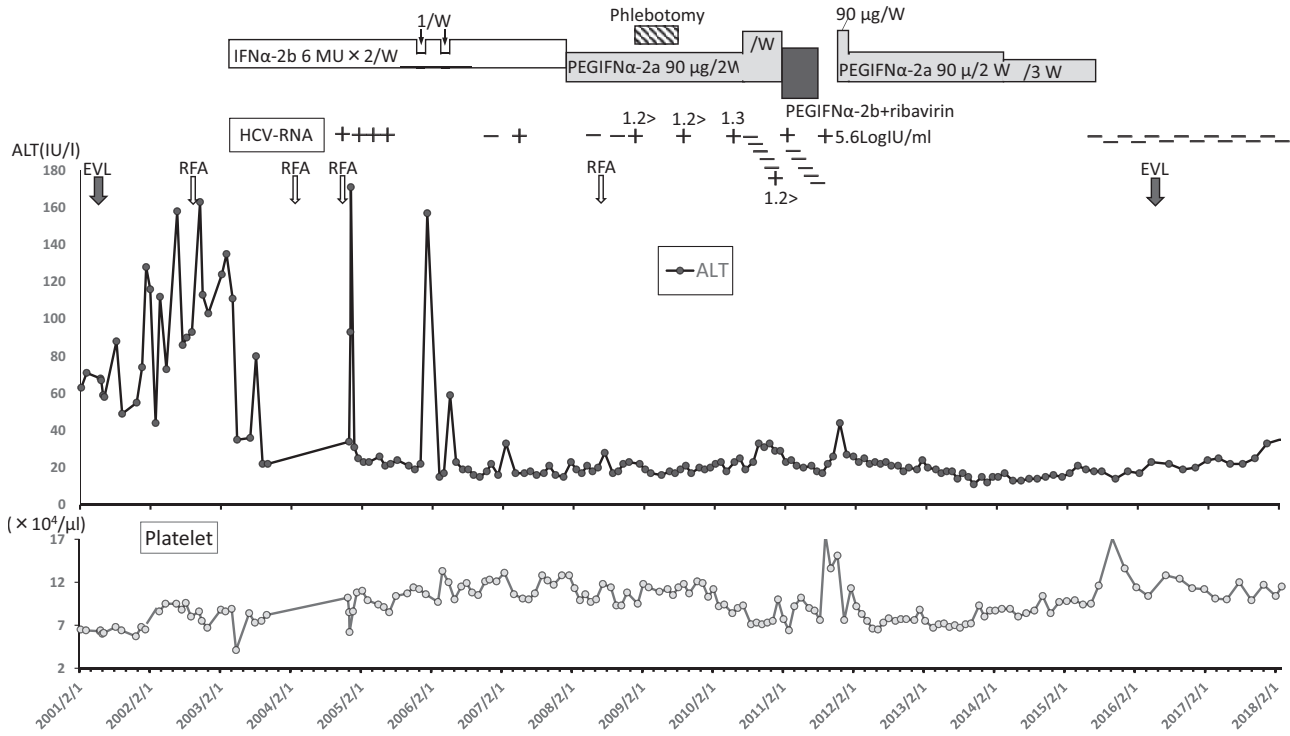


Fig. 1 Clinical course

経過中の HCV-RNA・ALT 値・血小板数の推移を示す。前半 4 年 8 ヶ月の IFNα2b600 MU 週 2 回投与に続き、PEG-IFNα2a90 μg 隔週投与を 2 年 6 ヶ月、毎週投与を 7 ヶ月、さらに PEG-IFNα2b/リバビリン併用療法を 6 ヶ月行ない、ALT 値は正常化を維持したが再燃した。3 ヶ月後に PEG-IFNα2a90 μg を再開し、5 週投与後に隔週で 2 年 2 ヶ月、1 回/3 週で 1 年 5 ヶ月投与し終了したところウイルス学的著効が得られていた。

ALT : alanine aminotransferase, EVL : endoscopic variceal ligation, RFA : radio-frequency ablation.

Table 1 Laboratory data at the start of low-dose intermittent IFN therapy

WBC	2880 /μl	T-P	7.9 g/dl	HBsAg	(-)
RBC	381 × 10 ⁴ /μl	Alb	3.8 g/dl	HCV-Ab	(+)
Hb	12.9 g/dl	T-Bil	0.8 mg/dl	HCV-RNA	2.1 Meq/ml
Ht	36.7 %	D-Bil	0.2 mg/dl	HCV serotype	Type 2
PLT	8.6 × 10 ⁴ /μl	AST	139 IU/L		
		ALT	135 IU/L		
Hepaplastin test	89 %	LDH	215 IU/L		
		ALP	245 IU/L		
		γ-GTP	31 IU/L		
		Ch-E	2853 IU/L		
		BUN	17 mg/dl		
		Cre	0.9 mg/dl		
		Na	138 mEq/L		
		K	3.9 mEq/L		
		CRP	0.0 mg/dl		

WBC: white blood cell, RBC: red blood cell, Hb: hemoglobin, Ht: hematocrit, PLT: platelet, T-P: total protein, Alb: albumin, T-Bil: total bilirubin, D-Bil: direct bilirubin, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, LDH: lactate dehydrogenase, ALP: alkaline phosphatase, γ-GTP: γ-glutamyltransferase, Ch-E: cholinesterase, BUN: blood urea nitrogen, Cre: creatinine, CRP: C-reactive protein

月に肝癌が再発し RFA を施行した。少量間欠投与開始から 2 年 8 ヶ月経過した 2005 年 12 月と 2006 年 4 月に IFN を週 1 回に減量したがすぐに ALT の上昇を認め週 2 回に戻し継続することで ALT は正常化を維持した。この間 HCV-RNA は一度陰性化した。他の検査時はすべて陽性であった。2008 年 1 月より PEG-IFN α 2a90 μ g の隔週投与に変更したが、ALT は正常値に維持された。同年 7 月に肝癌再発し RFA 施行、この時の血清フェリチンは 174 ng/ml であり、肝炎鎮静化および発がん抑制効果促進のため 2009 年 1 月から 6 月まで毎月 300 ml の瀉血を行い、フェリチンを 10 ng/ml 台まで低下させた。PEG-IFN α 2a90 μ g の隔週投与に変更後 6 ヶ月後と 9 ヶ月後の HCV-RNA は陰性であったが、その後は 2 年半後までに測定した 3 回では 1.2 未満～1.3 LogIU/ml と低値陽性を示した。

2010 年 7 月より PEG-IFN α 2a90 μ g の毎週投与に変更し 7 ヶ月継続、その間 HCV-RNA は 6 ヶ月まで陰性化を維持していたが 7 ヶ月目に陽性化(1.2 未満 LogIU/ml)し、2011 年 2 月より PEG-IFN α 2b80 μ g/RBV600 mg の併用療法に変更した。PEG-IFN α 2b は血小板減少により 3W 以後 60 μ g に減量し、RBV は貧血により減量を余儀なくされ、目標投与量の 69% にとどまったが、ヘモグロビン 9.0 g/dl 前後で推移し、何とか 6 ヶ月継続し終了とした。RBV 併用療法中に C 型肝炎に対する PEG-IFN α 2a/RBV 併用 48 週投与が認可されたが、貧血のため 6 ヶ月以上の継続は困難であった。

HCV-RNA は 2M 後から 6M 後の終了時まで陰性化を維持したが、終了 1 ヶ月後には 5.6 LogIU/ml と再陽性化した。終了 3 ヶ月後に ALT の上昇を認め Peg-IFN α 2a90 μ g 投与を再開、毎週 \times 5 回投与後、隔週投与に減量継続し ALT は正常化した。それまでの経過からこの治療での SVR は期待できないと思われ、投与中 HCV-RNA の測定はしなかった。DAAs であるソホスブピルの認可を前に、PEG-IFN α 2a90 μ g 少量間欠投与から離脱すべく、再開 3 年 3 ヶ月後の 2015 年 2 月より 3 週間に 1 回に減量し 1 年 5 ヶ月間継続し中止したが、以後も HCV-RNA 陰性化が維持され SVR が判明した。なお、HCC に関しては 2008 年を最後に再発しておらず、2016 年 6 月に食道静脈瘤破裂を認め EVL を施行したが、現在も健在である。

II 考 察

本例は 7 年 2 ヶ月に及ぶ IFN および PEG-IFN の少量間欠投与に 7 ヶ月の少量毎週投与と 6 ヶ月の IFN α 2b/RBV 併用療法を追加したが SVR は得られず、3 ヶ月後に PEG-IFN α 2a の少量投与を再開し 3 年 8 ヶ月後に SVR が判明した。

C 型肝炎に対する IFN 少量長期投与は、高齢者、肝線維化進展例、PEG-IFN/RBV 併用療法無効例や不耐例

などを対象に、ウイルス駆除目的ではなく肝線維化進展抑制、発癌抑制を目的として ALT 正常化や AFP 低下の持続を目指す治療である¹⁾。その投与方法に関する明確な規定はなく、患者の状態に応じて従来型 IFN の場合は通常投与の 1/2 から 1/4 を週 2-3 回投与、PEG-IFN α 2a では通常量の半量の 90 μ g 以下を 2~4 週に 1 回投与することで副作用を少なく安全に長期間継続する治療で¹⁾、ウイルス駆除を目指す治療ではないが SVR の報告例もある。医学中央雑誌にて『IFN 少量投与/IFN 少量間欠投与』と『C 型肝炎/C 型肝炎硬変』と『ウイルス学的著効』で、Pubmed で『hepatitis C virus』と『low-dose interferon therapy』と『SVR』で検索したところ、本例と同様に IFN 少量を通常投与の間隔より減らした少量間欠投与による SVR の論文は慢性肝炎に関して 3 件²⁻⁴⁾、肝硬変に関して 2 件^{5,6)}を認めた。

C 型肝炎症例においては、PEG-IFN α 2a45 μ g を 3 週おきに投与した serotype 2 型・高ウイルス量症例²⁾、と PEG-IFN α 2a90 μ g を 2~6 週毎週投与後、45~90 μ g を 2~4 週おきに投与した serotype 2 型・高ウイルス量症例 2 例と serotype 不明・高ウイルス量症例³⁾の SVR 達成の報告がある。河合らは RBV 併用療法導入困難あるいは再燃例の C 型肝炎 84 例に PEG-IFN α 2a90 μ g を隔週投与し、11 例 (13%) の SVR 達成を報告している。この内容を見ると genotype1 型症例からは 7 例 (11.5%) で 5 例は高ウイルス量、genotype1 型以外からは 4 例 (17.4%) で 2 例が高ウイルス量であり、HCV-RNA 陰性化期間は 7 例が 36~52 週で、3 例は 24 週以下であった。genotype1・高ウイルス量、高齢、女性といった難治要因を持つ症例からも SVR が得られており、HCV-RNA 陰性期間を長期持続することによる SVR の可能性を述べている⁴⁾。

一方、C 型肝炎硬変における IFN 少量間欠投与による SVR 例の報告は極めて少なく、天然型 IFN α 3 MU を週 1 回投与し、投与半年後から 2 年間 HCV-RNA 陰性化を維持した genotype1b・高ウイルス量症例⁵⁾と IFN α 2b1.5 MU を週 2 回投与し 4 ヶ月後から 1 年 8 ヶ月間 HCV-RNA 陰性化を維持した genotype1b・高ウイルス量症例⁶⁾の 2 例のみである。

C 型肝炎硬変における PEG-IFN 少量間欠投与による SVR 率の検討報告はなかったが、通常量の IFN 療法による SVR 率が、PEG-IFN 単独では 9.8%⁷⁾、15%⁸⁾、PEG-IFN α 2b/RBV 併用 52 週投与で 21.6%⁷⁾、PEG-IFN α 2a180 μ g/RBV 併用 48 週投与で 23%⁹⁾など低率であることを考えれば、河合ら⁴⁾による C 型肝炎における PEG-IFN 少量投与による SVR 率 13% よりかなり低いことが容易に推測される。また、C 型肝炎硬変でも serotype1 型低ウイルス量症例ないしは 2 型症例では SVR が期待できるとされ¹⁰⁾、genotype2 と 3 に対する PEG-IFN α 2a180 μ g/RBV 併用 24

週投与で57%¹¹⁾という報告もあるが、本例ではRBV併用療法6ヵ月でも再燃しており治療抵抗性であった。

本例のHCV-RNA陰性化は後半の毎週から隔週投与した2年3ヵ月の間に維持されたものと推測されるが、RBV併用療法の追加でもSVRを達成できなかった本例が、前半と同じPEG-IFN α 2aの少量投与のみで期せずしてSVRを達成した経過は、単にHCV-RNA陰性化をある期間維持できた後にSVRを達成している過去の報告例²⁻⁶⁾とは異なり非常に興味深い。では、何が後半の少量投与でのSVRの達成に寄与したのであろうか。前半の治療で途中5回の瀉血療法を併用したが、その後2年2ヵ月にわたりPEG-IFN α 2a少量間欠投与、少量毎週投与、PEG-IFN α 2b/RBV併用をしたにもかかわらずSVRは得られておらず、瀉血療法が後半の治療によるSVR達成に寄与したとは考えにくい。

前半のPEG-IFN α 2a少量間欠投与中のHCV-RNAは一旦陰性化後に再陽性化するもかなり低ウイルス量で維持され、前半最後のRBV併用療法中も2ヵ月以降HCV-RNAは陰性化を維持されており、本例におけるこれらの治療の抗ウイルス作用が悪くはなかったことがわかる。RBVは経口投与後肝を通過して循環血中に入り、神経・骨を除いた全身の組織細胞に広く分布し、特に肝組織には長時間高濃度で残り、長期間投与されたRBVは完全に体外に排泄されるためには6ヵ月を要するとされる¹²⁾。本例ではRBV併用療法終了3ヵ月後にPEG-IFN少量投与を再開しているが、この時にはまだ肝組織にRBVが残存していた可能性があり、もともと反応が悪くなかったPEG-IFN少量間欠投与の抗ウイルス効果が増強され、さらに長期投与したことでHCV-RNA陰性化が維持されSVRが得られたのかもしれない。

また、IFN少量長期投与は肝硬変における肝発癌抑制効果がありSVRが得られなくてもALTやAFP値が低下する場合には肝発癌予防に有用とされている¹³⁾。本例は肝癌の手術歴がありIFN少量投与中3回の肝癌再発を認めているが、最終治療後10年以上経過した現在まで再発を認めず、長年にわたるIFN少量投与と最終的にSVRを達成したことによる効果と考える。

結 語

本例はserotype 2型ではあるものの、高ウイルス量の

肝癌合併肝硬変で、門脈圧亢進症があり高齢女性とIFNに抵抗性の症例^{7,10)}にもかかわらず、IFN少量長期投与でSVRを達成した極めて興味深い症例であり報告した。

Conflicts of interest : 本稿作成に当たり、開示すべき conflict of interest (COI) は存在しない。

文 献

- 1) 八橋 弘. C型慢性肝炎の抗ウイルス療法, インターフェロン少量長期投与. 臨床消化器内科 2014; 29: 168-72.
- 2) 島 千春, 山田 晃, 壺阪真子, 櫻井元子, 中谷幸次, 木下和郎, ほか. ペグインターフェロンの少量間欠投与によりウイルス学的著効が得られたC型慢性肝炎の1例. 肝臓 2008; 49: 470-5.
- 3) 那須眞示, 石松俊之, 本田浩一. SVRが得られた高齢者のC慢性肝炎に対するPEG-IFN α 2a少量長期療法の3例. 臨床と研究 2016; 93: 1517-22.
- 4) 河合 勉. 標準療法困難C型慢性肝炎症例に対するペグインターフェロン α -2a少量長期療法の経験. 肝臓 2012; 53: 699-706.
- 5) 和栗暢生, 古川浩一, 池田晴夫, 林 雅博, 河久順生, 濱 勇, ほか. 天然型インターフェロン α 週1回長期投与により著効となったC型肝硬変の1例. 肝臓 2010; 51: 6-12.
- 6) Kato H, Nakamura M, Nakamura A, Ueda R. A case of compensated liver cirrhosis with hepatitis C virus of genotype 1b and high viral load in whom sustained virological response was achieved by 2-year administration of very low-dose recombinant interferon alpha-2b. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010; 22: 121-4.
- 7) Di Marco V, Almasio PL, Ferraro D, Calvaruso V, Alaimo G, Peralta S, et al. Peg-interferon alone or combined with ribavirin in HCV cirrhosis with portal hypertension : a randomized control trial. J Hepatol. 2007; 47: 484-91.
- 8) Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. N Engl J Med. 2000; 343: 1673-80.
- 9) 泉 並木, 金子周一, 西口修平, 工藤正俊, 佐田通夫, 小俣政男. C型代償性肝硬変に対するペグインターフェロン α 2a (40KD) とリバビリン併用療法の有効性および安全性の検討—臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験—. 消化器内科 2011; 53: 335-42.
- 10) 山田剛太郎. C型肝硬変例への抗ウイルス療法の工夫. 肝胆膵 2009; 58: 643-53.
- 11) Bruno S, Shiffman ML, Roberts SK, Gane EJ, Messinger D, Hadziyannis SJ, et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a (40 KD) plus ribavirin in hepatitis C patients with advanced fibrosis and cirrhosis. Hepatology. 2010; 51: 388-97.
- 12) 飯野四郎. リバビリンの副作用. 肝胆膵 2004; 45: 1079-85.
- 13) 泉 並木. C型肝炎症例におけるペグインターフェロン α 2a少量長期投与における肝発癌抑制効果. 消化器内科 2012; 54: 499-503.

Sustained Virological Response in a Patient with Hepatitis C Virus-related Cirrhosis with Hepatocellular Carcinoma after Low-dose Intermittent Interferon Therapy: a Case Report

Yasuro Yamazaki¹⁾ Hiroshi Aoki²⁾ and Nobuo Takada³⁾

¹⁾Yamazaki Internal Medicine Clinic

²⁾Sizu Sakura Internal Medicine Clinic

³⁾Department of Gastroenterology, Sakura Medical Center, Toho University School of Medicine

ABSTRACT: An elderly woman with cirrhosis and hepatitis C virus serotype 2 infection with high viral load complicated with hepatocellular carcinoma received interferon (IFN) at 60 years of age; however, hepatitis relapse occurred.

At 67 years of age, hepatitis activity deteriorated. She received IFN- α -2b (6 MU twice weekly) for 56 months; peginterferon (PEG-IFN- α -2a, 90 μ g) was administered biweekly for 26 months and weekly for 7 months. PEG-IFN- α -2b plus ribavirin was administered for 6 months. Normal alanine aminotransferase levels were maintained; however, she did not achieve sustained virological response (SVR). After 3 months, hepatitis relapsed; therefore, low-dose PEG-IFN- α -2a administration was resumed but was discontinued after 44 months. SVR was noted. Currently, at 82 years of age, she is healthy without liver cancer recurrence for >10 years.

Low-dose, long-term IFN therapy does not aim for SVR. This is a rare case of hepatitis C cirrhosis involving SVR after low-dose, intermittent IFN therapy.

J Med Soc Toho 66 (4): 207-211, 2019

KEYWORDS: peginterferon, low-dose, intermittent interferon therapy, hepatitis C virus-related cirrhosis, sustained virological response, hepatocellular carcinoma

1) 1-6-1 Yachiyodainishi, Yachiyo city, Chiba 276-0034

2) 1786-1 Kamishizu, Sakura city, Chiba 285-8741

3) 564-168 Shimoshizu, Sakura city, Chiba 285-0846