

原

著

## HBe 抗原陽性慢性肝炎の抗ウイルス療法に関する研究

新潟大学医学部第三内科学教室（主任：市田文弘教授）

川 口 秀 輝

Clinical and Virological Study on The Antiviral Treatment of  
Chronic Type B Hepatitis Positive for  
HBe Antigen

Hideki KAWAGUCHI

*The 3rd Department of Internal Medicine, Niigata University  
School of Medicine*

*(Director: Prof. Fumihiko ICHIDA)*

Forty three patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B were treated with Ara-A or IFN alone and in combination to evaluate their efficacy and indication. Combination therapy was more effective than treatment of Ara-A or IFN alone in lowering DNAP activity and cut off index of HBeAg during the treatment and 12 months after cessation of the therapy. HBeAg turned negative in six of 9 patients (66.7%) treated with combination therapy, while 2 of 11 patients (19.2%) with Ara-A alone and 6 of 23 patients (26.1%) with IFN alone turned negative within 12 months after stopping of therapy.

The fall of DNAP activity and cut off index of HBeAg in combination therapy were more remarkable than treatment of IFN alone, even though the levels of 2',5' oligoadenylate synthetase activity in peripheral blood mononuclear cells were same in patients undergoing these two regimens. This might suggest that the suppression of DNAP activity by Ara-A induce favorable antiviral effect by the following combination therapy with IFN.

To obtain higher clearance rate of HBeAg, antiviral therapy should be indicated in patients younger than 35 y.o. with histologically chronic active hepatitis and GPT levels higher than 150 IU/L. The indication of antiviral agent alone or combination

Reprint requests to: Hideki Kawaguchi,  
The 3rd Department of Internal Medicine,  
Niigata University School of Medicine, 1,  
Asahimachi, Niigata City, 951 JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町  
新潟大学医学部第三内科学教室

川口秀輝

should be selected by the levels of HBV replication represented by DNAP and HBeAg at pretreatment.

Key words: Adenine arabinoside (Ara-A) Interferon (IFN) Combination therapy  
HBeAg/anti-HBe system 2',5' oligoadenylate synthetase (2,5 AS).  
アデニシアラビノシド, インターフェロン, 併用療法, HBe 抗原抗体系,  
2',5' オリゴアデニル酸合成酵素.

要旨: 肝生検にて確診した DNAP 活性, HBe 抗原陽性慢性肝炎43例に Ara-A, IFN 単独および Ara-A と IFN の併用投与を行い, 全例1年以上経過観察し, HBV 関連マーカーの動態から, その有用性と適応について比較検討した. 治療直後および終了12カ月での DNAP 活性の低下は Ara-A, IFN 単独に比し Ara-A, IFN の併用投与で著明であった. 終了12カ月での HBe 抗原の陰性化は Ara-A 単独で11例中2例 (19.2%), IFN 単独で23例中6例 (26.1%) にみられ, 対照群に比しわずかながら高率であった. 一方, Ara-A, IFN の併用では, 同時期で9例中6例 (66.7%) に HBe 抗原の消失を認め, 対照群, 単独投与に比し明らかに高率であった. 末梢血単核球中 2,5 AS 活性の変動は IFN 単独, 併用投与共に有意の上昇を呈したが, DNAP 活性, HBe 抗原の cut off 値の低下は単独に比し併用投与で著明であり, 両薬剤の相乗する抗ウイルス効果が示唆された. また, HBe 抗原の陰性化をうるには35歳未満, 組織学的に慢性肝炎 (活動性), GPT が 150IU/L 以上の病態でかつ DNAP 活性, HBe 抗原の cut off 値の多寡によって併用または単独投与の選択をすべきであると考える.

## 諸 言

B型肝炎ウイルス (HBV) の持続感染による慢性肝炎はその病態の進展に HBV の活発な増殖が不可欠であり<sup>1)</sup>, また本疾患の長期予後を示す指標として HBe 抗原抗体系の重要性が明らかとなった<sup>2)</sup>. かかる背景から, HBV 増殖の持続的抑制による病態の改善を目的に Interferon (IFN), Adenine arabinoside (Ara-A), Adenine arabinoside 5'-monophosphate (Ara-AMP) の単独<sup>3)4)5)</sup>あるいは併用投与<sup>6)7)</sup>が試みられている. しかし, 併用療法については単独療法に比し良好な成績を得ているものの, 未だ報告は少なく, 抗ウイルス剤の投与量, 投与方法あるいは適応については一定の見解はない.

In vitro で IFN は 2', 5' oligoadenylate synthetase

(2,5 AS), Protein kinase などの誘導により<sup>8)</sup>, また Ara-A は HBV-DNA Polymerase (DNAP) 活性の阻害により<sup>9)</sup>抗ウイルス効果を発現することが知られており, IFN については末梢血単核球中 2,5 AS 活性の動態の面から抗ウイルス状態の成立が検討されている<sup>10)</sup>.

本研究では, HBe 抗原陽性慢性肝炎患者に Ara-A, IFN 単独および Ara-A, IFN 併用投与を行い, HBV 関連マーカー, 末梢血単核球中 2,5 AS 活性の動態を経時的に検索し, その有用性と適応について検討したので報告する.

## 対象および方法

対象は新潟大学第3内科に入院し, 肝生検にて確診した HBe 抗原陽性慢性肝炎58例 (治療群43例, 対象群15例) であり, 治療群の内訳は Ara-A 単独投与 (A群) 11例, IFN 単独投与 (I群) 23例, Ara-A, IFN 併用投与 (A+I群) 9例である. 年齢は20代, 30代が多く, 性別は男性36例, 女性7例で, 組織像は持続性肝炎 (CPH) 12例, 慢性肝炎 (活動性) (CAH) 31例と男性, CAH が過半数を占めた. DNAP 活性は全例陽性で, A, I, A+I群でそれぞれ平均  $1968 \pm 584$ cpm (標準誤差),  $2234 \pm 580$ cpm,  $2583 \pm 701$ cpm で HBe 抗原 cut off 値 (C.I.) は, それぞれ  $18.3 \pm 2.0$ ,  $17.1 \pm 1.2$ ,  $17.0 \pm 1.3$ であり, A群の1例, I群の3例で HBe 抗原 C.I. が10以下であった. GPT 値はA, I, A+I群でそれぞれ  $337 \pm 861$ U/L,  $256 \pm 421$ U/L,  $340 \pm 741$ U/L と中等度上昇を認める例が多かった. 治療群間での各種背景因子の差はなかった. HBe 抗原抗体系の長期的推移を比較検討するため, 未治療で2年以上経過観察しえた15例を対照群とした. 対照群の4例で DNAP 活性が陰性であり, 年齢が治療群に比し若年であることの他は, 治療群との差は認めなかった (表1). A+I群の2例で17カ月以上前に IFN 単独投与の治療歴を有していた. 治療群では全例終了12カ月以上の観察を行った.

薬剤の投与方法は, I群は各種 IFN を1日300-1800万Uを原則として4週間連日の総量  $84-504 \times 10^6$  U

表 1 治療群、対照群における背景因子

	Ara-A (n=11)	IFN (n=23)	Ara-A+IFN (n=9)	Control (n=15)
Age (yr)	31.3±2.1 <sup>d</sup>	33.4±2.2	30.3±2.2	25.5±1.4
Sex (M:F)	10:1	17:6	9:0	12:3
Hx CPH	4	6	2	6
CAH	7	17	7	9
DNAP <sup>a</sup>	1968±584	2234±580	2584±701	2010±1396
HBeAg <sup>b</sup>	18.3±2.0	17.1±1.2	17.0±1.3	17.0±1.8
G P T <sup>c</sup>	337±86	256±42	340±74	292±62

CPH: Chronic persistent hepatitis CAH: Chronic active hepatitis

<sup>a</sup> cpm/ml <sup>b</sup> Cut off index <sup>c</sup> IU/L <sup>d</sup> Mean±SEM

(平均  $196 \times 10^6$  U) を筋注または静注した。A 群は Ara-A 1 日 300-600mg を 5 日投与, 7 日休薬を 4-6 クールまたは 1 日 300-600mg を 4-8 週の総量 7.8-20.0 gr (平均 14.0gr) を経口または静注した。A+I 群は, 初め Ara-A 1 日 600mg を 1 週間, 続いて IFN- $\beta$  1 日 600 万 U の 3 週間を 1 クールとして, 原則として 2 クールいずれも静注した。

HBV 関連マーカーは HBs 抗原は RPHA, HBe 抗原抗体は EIA にて, DNAP 活性は Kaplan ら<sup>11)</sup>の方法にて測定し 100cpm 以上を陽性とした。IFN 投与例では抗ウイルス状態の monitoring として末梢単核球中の 2,5 AS 活性を既報のごとく経時的に測定した<sup>10)</sup>。治療前肝組織中の HBe 抗原を酵素抗体間接法 (PAP) にて検索し, 陽性細胞核, 細胞質で ++, +, +, +, + の 4 段階に分類した。統計学的解析は t-test, chi-square test にて行った。

## 成 績

### 1. 治療前, 直後の DNAP 活性の変動

A, I, A+I 群における治療前, 直後の短期の DNAP 活性の変動を図 1 に示した。すなわち, A 群では, DNAP 活性は投与前 1968±574cpm から終了直後 216±63cpm へと著明に低下し ( $P<0.01$ ), 直後に 11 例中 5 例 (46%) に陰性化がみられたが, 1 例を除き投与前本活性はいずれも 1000cpm 以下であった。I 群では, 投与前, 直後でそれぞれ 2234±580cpm から 558±200cpm に有意に低下 ( $P<0.01$ ) し, その陰性化も 23 例中 9 例 (39%) に認めた。しかし, 投与前 1000cpm 以上は 4 例であった。一方, A+I 群では, 治療前, 直後に 2584±701cpm から 52±16cpm に有意な低下 ( $P<0.01$ )

がみられ, 陰性化も弱陽性の 1 例を除いて全例に認めた。DNAP 活性の低下および陰性化は A, I 群に比し A+I 群で明らかに高率であった。

### 2. 治療前, 直後の HBe 抗原 C.I. の変動

A, I, A+I 群での短期効果を HBe 抗原 C.I. の面から検討した (図 2)。A 群では, 治療前, 直後で C.I. の減少を 11 例中 8 例 (73%) に認めたが, その低下は  $18.3 \pm 2.0$  から  $16.0 \pm 1.8$  と軽度にとどまり, 投与直後の HBe 抗原の陰性化例はなかった。I 群では HBe 抗原 C.I. の低下が 23 例中 13 例 (61%) にみられ, そのうち 4 例 (17.4%) で HBe 抗原の消失を認めた。しかし, HBe 抗原陰性化 4 例中 3 例では C.I. が 10 未満の症例であり, 平均 C.I. の減少も  $17.2 \pm 1.2$  から  $15.0 \pm 2.0$  と軽度であり, A 群の変動と著明な差異は認めなかった。また, A, I 群共に DNAP 活性の低下に比し HBe 抗原 C.I. の減少は軽度であり両者に解離がみられた。これに対し A+I 群では HBe 抗原 C.I. が全例 10 以上であったが, 終了時 9 例中 7 例 (78%) に C.I. の減少がみられ, 平均 C.I. も  $17.0 \pm 1.3$  から  $5.5 \pm 2.5$  へ有意に低下した ( $P<0.05$ )。また終了時 5 例 (56%) に HBe 抗原の消失がみられた。HBe 抗原 C.I. の減少, 陰性化は単独群に比し A+I 群で明らかに高率であった。

### 3. 治療群の DNAP 活性における長期効果

A, I, A+I 群における治療後 1 年までの DNAP 活性の推移を図 3 に示した。すなわち, A 群で, 終了 6 カ月までに DNAP 活性の明らかな再上昇をみたのは, 11 例中 10 例 (91%) で, それは 1 カ月で 11 例中 7 例 (64%), 2, 3, 4 カ月でそれぞれ 1 例であった。平均 DNAP 活性の推移をみると, 終了 1 カ月で  $3775 \pm 1512$ cpm へ急上昇を呈したが, 3 カ月では  $768 \pm 372$ cpm へ低下し,

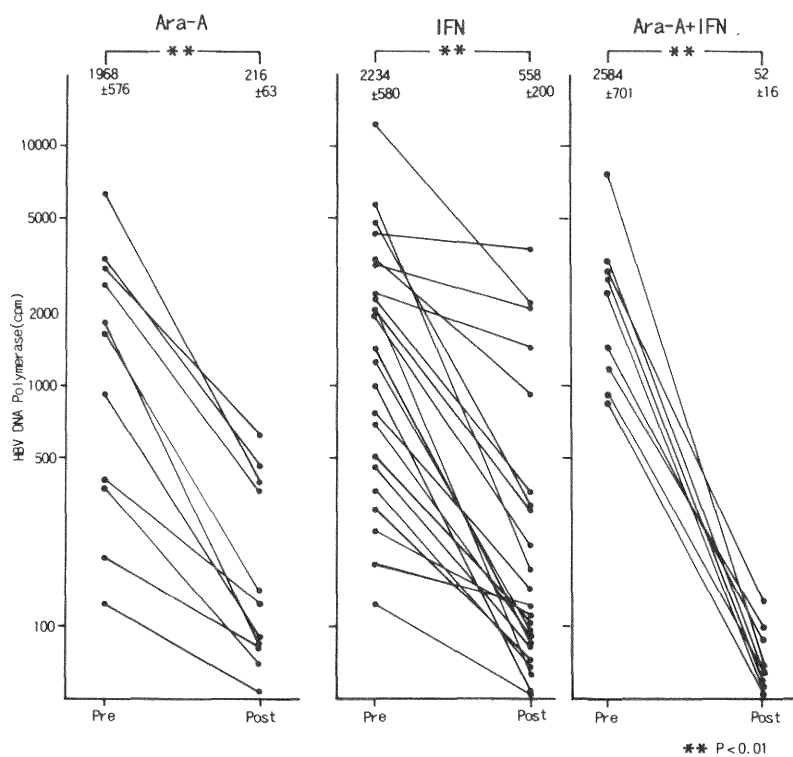


図1 治療前、直後における DNAP 活性の変動

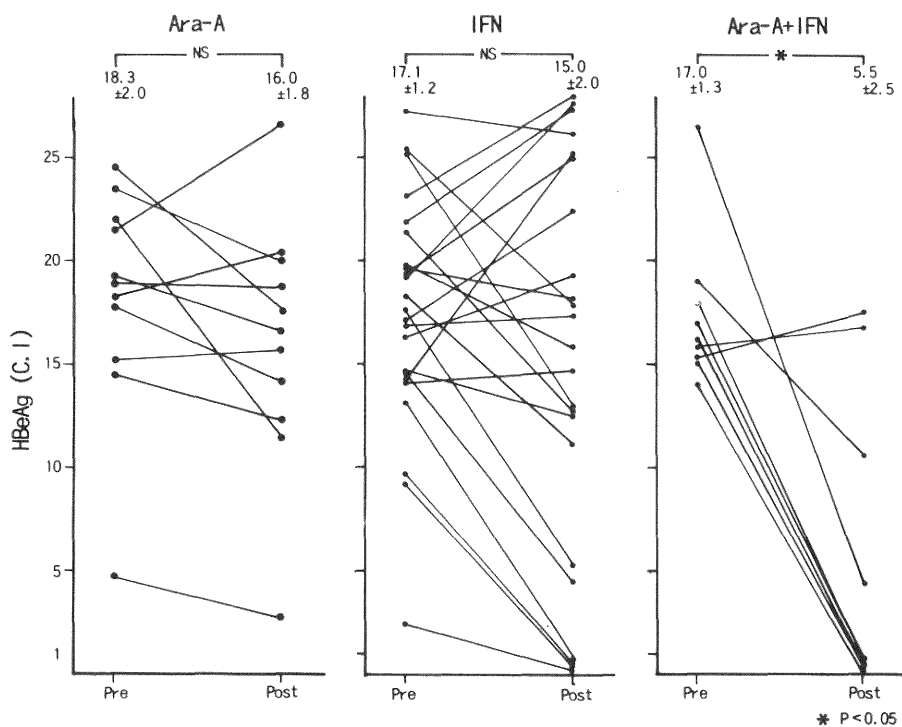


図2 治療前、直後における HBe 抗原カットオフ値の変動

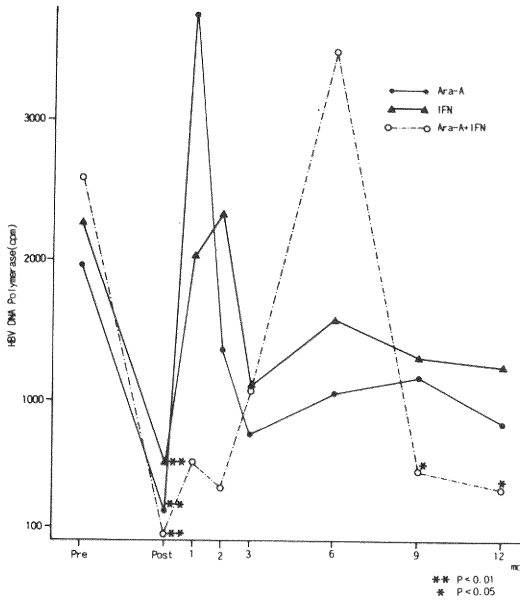


図 3 治療後の DNAP 活性における長期効果

その後やや上昇し 6 カ月で  $1065 \pm 477$  cpm, 9 カ月で  $1176 \pm 572$  cpm となったが, 以後漸減し 12 カ月では  $845 \pm 307$  cpm に低下した. DNAP 活性の陰性化は 6 カ月で 11 例中 2 例 (19%), 12 カ月で 11 例中 5 例 (46%) に認めた. I 群における DNAP 活性の再上昇は 6 カ月までに 23 例中 17 例 (74%) にみられ, その時期は終了 1 カ月で 9 例 (39%), 2 カ月で 5 例 (22%), 3, 4 カ月でそれぞれ 2 例, 1 例であった. 平均値は, 終了後 1, 2 カ月でそれぞれ  $2033 \pm 759$  cpm,  $2335 \pm 949$  cpm とほぼ投与前値に復した. しかし 3 カ月以降低下傾向を示し 6, 12 カ月で  $1590 \pm 704$  cpm,  $1247 \pm 513$  cpm であった. 一方, A + I 群での DNAP 活性の再上昇は 9 例中 6 例 (67%) にみられ, 終了 1 カ月で 1 例, 2 カ月で 2 例, 3, 4, 6 カ月でそれぞれ 1 例であった. DNAP 活性は, 2 カ月までは低値を持続したが, 3 カ月より再上昇し 6 カ月で  $3509 \pm 2234$  となり, 以後急速に低下し 9 カ月, 12 カ月でそれぞれ  $505 \pm 179$  cpm,  $383 \pm 153$  cpm と著明な低下をみた ( $P < 0.05$ ). また DNAP 活性の陰性化は 6 カ月で 3 例 (33%), 12 カ月で 5 例 (56%) に認めた. DNAP 活性の反跳現象と HBe 抗原の陰性化との関連では, A 群では 10 例 1 例 (10%) に, I 群では 17 例中 2 例 (12%) に, A + I 群で 6 例中 3 例 (50%) に DNAP 活性の急速な反跳現象後に HBe 抗原の消失を認めた. 反跳現象のピークは, A, I 群では終了 1 - 2 カ月と早期に多く

みたのに対し, A + I ではそれに比し遅延していた. しかしこれは併用投与例で終了時 HBe 抗原が消失した 5 例中 3 例で 3 - 6 カ月後に DNAP 活性と HBe 抗原の再出現がみられたことが影響したものと考えた.

#### 4. HBe 抗原抗体系の長期追跡

治療群における HBe 抗原抗体系の推移を図 4 に示した. すなわち, 対照群 15 例中, 1 年で 1 例, 2 年までに 4 例 (26.7%) に HBe 抗原の陰性化を認めた (年間消失率 13.3%). A 群では, 終了 3, 8 カ月に 1 例ずつ HBe 抗原の消失を認め 1 年で 11 例中 2 例 (19.2%) に陰性化を認めた. I 群では終了時 4 例に HBe 抗原の消失がみられたがそのうち 1 例は 6 カ月で再陽性化した. また, 3, 8, 12 カ月でそれぞれ 1 例に HBe 抗原の陰性化がみられ, 1 年で 23 例中 6 例 (26.1%) の陰性化率であった. 一方, A + I 群では終了時 5 例に HBe 抗原の消失を認めたが, このうち 3 例で HBe 抗原が再陽性化した. しかし, この 3 例中 2 例は, それぞれ 7, 9 カ月に, また新たに 4, 6 カ月に 1 例ずつ HBe 抗原が消失し, 1 年で 9 例中 6 例 (66.7%) に HBe 抗原の陰性化を認めた. 終了 1 年での HBe 抗原の陰性化は A, I 群では対照群に比しわずかに高率であるのに対し, A + I 群では他の 3 群に比し明らかに高率であった.

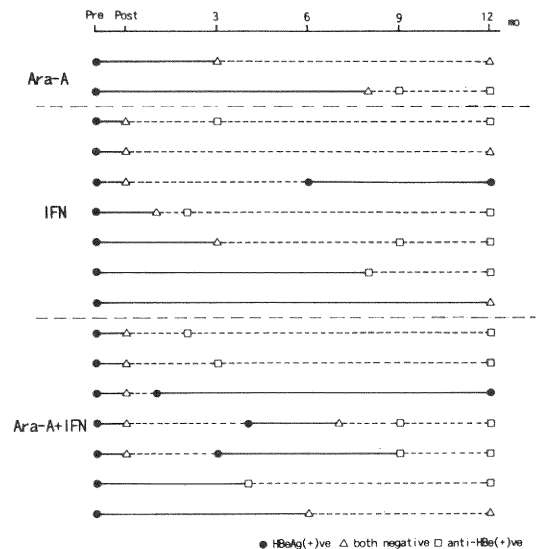


図 4 HBe 抗原抗体系の長期追跡

- HBeAg (+) ve
- △ both negative
- anti-HBe (+) ve

### 5. IFN 投与時の 2,5 AS 活性, DNAP 活性, HBe 抗原 C.I. の動態

抗ウイルス状態と HBV 関連マーカーの変動との関連性を検討した。その結果、図5に示すように、IFN 単独投与の12例では、IFN 投与時末梢血単核球中 2,5 AS 活性は有意の上昇を示し、1週で最高値の $9.3 \pm 0.7\%$ となったが以後その上昇は軽度にとどまった。DNAP 活性は投与前  $1601 \pm 450\text{cpm}$  から1週で  $577 \pm 238\text{cpm}$  へ低下したが、その後鈍化傾向を呈し4週では  $460 \pm 306\text{cpm}$  と陽性であり、HBe 抗原 C.I. も2週で投与前の  $16.8 \pm 1.3$  から  $14.4 \pm 1.9$  と減少したが、DNAP 活性に比し C.I. の低下は軽度であった。一方、A + I 群の7例では 2,5 AS 活性は IFN 単独投与時と同様に有意の上昇を認め、Ara-A1 週投与にて DNAP 活性は  $1817 \pm 355\text{cpm}$  から  $302 \pm 88\text{cpm}$  へと著明な低下を示し、引き続き IFN の投与により1クルールの2週目には  $101 \pm 34\text{cpm}$  とほぼ陰性化し、この陰性化は2クルール終了時まで持続した。HBe 抗原 C.I. の変動をみると、初めの Ara-A1 週投与では軽度の減少にとどまったが、DNAP の陰性化に遅れて IFN 1クルールの3週では C.I. の低下は著明となり、2クルール投与時もその低下は持続し、終了時には  $17.6 \pm 1.5$  から  $7.1 \pm 3.9$  と明らかな低下を認めた。併用投与における DNAP 活性、HBe 抗原 C.I. の著明な低下は初期 Ara-A 投与による DNAP 活性の抑制が引き続く IFN の抗ウイルス効果に相乗的に作用したものと考えた。

### 6. 治療群の背景因子

各種背景因子を HBe 抗原の消失の面から解析した(図2)。すなわち、A、I 群34例では、35歳未満の21例中7例(33%)に HBe 抗原の陰性化をみたのに対し35歳以上ではわずかに13例中1例(8%)であった。組織学的には HBe 抗原の消失は CAH 25例中6例(40%)、CPH 9例中2例(22%)にみられ、CAH 例に有効例を多く認めた。DNAP 活性は  $1000\text{cpm}$  未満の15例中5例(33%)に、 $1000\text{cpm}$  以上の19例中3例(16%)に HBe 抗原の消失をみた。HBe 抗原の C.I. では10未満の4例中4例(100%)に HBe 抗原の陰性化がみられ、10以上の30例中4例(13%)に比し明らかに高率であった( $P < 0.05$ )。GPT 値は  $150\text{IU/L}$  未満の13例中2例(15%)に対して  $150\text{IU}$  以上では21例中6例(29%)に HBe 抗原の消失を認めた。一方、A + I 群では年齢、組織型、GPT 値については A、I 群とほぼ同様の傾向を示したが、DNAP 活性については  $1000\text{cpm}$  以下の2例中2例(100%)に、 $1000\text{cpm}$  以上の7例中4例(57%)に HBe 抗原の消失をみた。また、併用群で HBe 抗原の C.I. が全例10以上にも拘らず、9例中6例(67%)で陰性化した。性別については女性例が少数のため比較は不可能であった。

次に治療前肝組織内 HBe 抗原の態度と治療効果につき検討した(図6)。HBe 抗原量の面からは、A、I 群では HBe 抗原陽性肝細胞数が25%未満の11例中4例(36%)、25-50%の9例中2例(22%)、50-75%の10

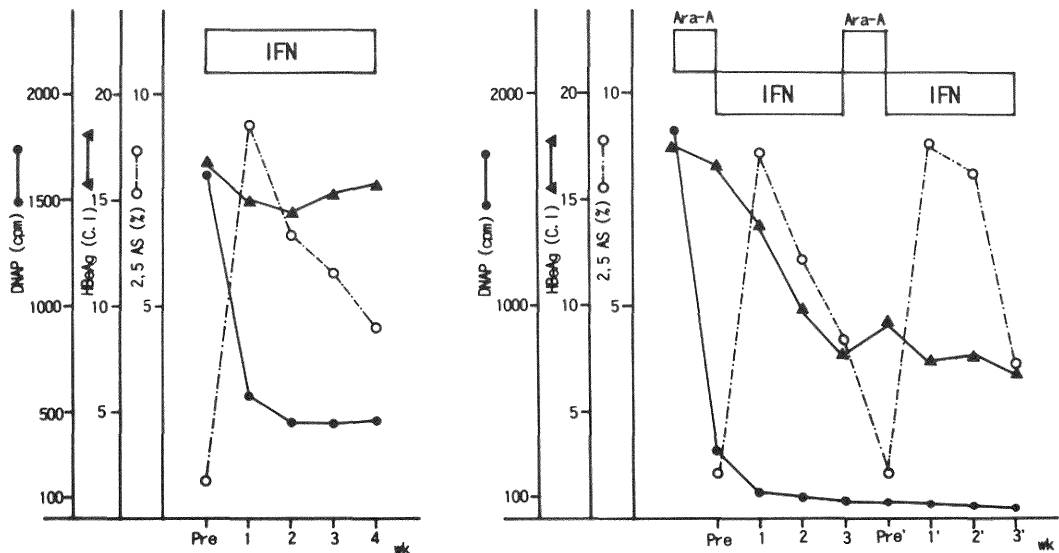


図5 IFN 投与時の 2,5 AS 活性, DNAP 活性, HBe 抗原カットオフ値の動態

表 2 各種背景因子と治療効果の解析  
Ara-A, IFN alone                      Ara-A+IFN

	N	HBeAg (-)		N	HBeAg (-)	
Age ≤35	21	7 (33%)	NS	8	6 (75%)	NS
>35	13	1 (8%)		1	0 (0%)	
Sex M	26	7 (27%)	NS	9	6 (67%)	NS
F	8	1 (13%)		0	0 (0%)	
Hx CAH	25	6 (40%)	NS	7	5 (71%)	NS
CPH	9	2 (22%)		2	1 (50%)	
DNAP ≤1000	15	5 (33%)	NS	2	2 (100%)	NS
>1000	19	3 (16%)		7	4 (57%)	
HBeAg ≤10	4	4 (100%)	P<0.01	0	0 (0%)	NS
>10	30	4 (13%)		9	6 (67%)	
GPT ≤150	13	2 (15%)	NS	2	1 (50%)	NS
>150	21	6 (29%)		7	5 (71%)	

## Ara-A or IFN alone

HBeAg turned negative(n=8)						HBeAg persisted positive(n=26)							
		C							C				
		-	+	++	+++	Z	-	+	++	+++	Z		
Z	-	2					5	1					
	+	2	2	1			2	7	4	3			
	++								2	1			
	+++		1					1					
	+++												

## Ara-A+IFN

HBeAg turned negative(n=6)						HBeAg persisted positive(n=3)							
		C							C				
		-	+	++	+++	Z	-	+	++	+++	Z		
Z	-			1			1						
	+											1	
	++		1				2						
	+++				1								
	+++												
	+++												

N: Nucleus    C: Cytoplasm

図 6 肝内 HBe 抗原量, 局在と HBe 抗原消失との関連

例中2例(20%), 75%以上の4例中0例(0%)すなわち50%未満の20例中6例に対して、50%以上では14例中わずか2例(14%)に HBe 抗原の陰性化がみられ、HBc 抗原量の増加につれ HBe 抗原の陰転率は低下した。一方、A + I 群では HBe 抗原の消失が50%未満の4例中2例に、50%以上の5例中4例(80%)にみられ、A, I 群に比し HBe 抗原陰性化における HBc 抗原量の差は認めなかった。HBc 抗原量と DNAP 活性との間に70%の症例で関連がみられた。また、HBc 抗原の局在についてはA, I 群で細胞質優位型28例中わずか5例(18%)に HBe 抗原の消失がみられたのに対して、A + I 群での HBe 抗原の陰性化は細胞質優位型6例中4例(67%)であり局在における両群の有効性に差異を認めた。

## 考 察

B型慢性肝炎の進展には HBV の活発な増殖とそれに対する宿主の免疫反応の介在が重要であり、本疾患に対する抗ウイルス療法として IFN, Ara-A, Ara-AMP の単独あるいは併用投与が報告され<sup>3)~7)</sup>、主として HBV 関連マーカーの動態からその有用性が検討されている。今回の成績では、Ara-A, IFN 単独投与終了時 DNAP 活性の低下、陰性化がみられたが、HBe 抗原 C.I. の減少は軽度であり、両者の間に解離を認めた。また、DNAP 活性の低下、陰性化は IFN 単独に比して Ara-A 単独に高率にみられた。一方、Ara-A と IFN 併用投与では、DNAP 活性、HBe 抗原 C.I. の著明な減少を認め、終了時の HBe 抗原の陰性化も A, I 群に比し明らかに高率であった。抗ウイルス剤単独投与の長期成績を HBe 抗原の消失の面から検討すると、IFN 単独で Scullard ら<sup>6)</sup>は終了後平均14カ月の観察で、16例中4例(25%)に、Lok ら<sup>12)</sup>は12カ月で16例中5例(31%)に e 抗原の陰性化を認め、自然経過観察例に比して良好であったとしているが、Schalm ら<sup>13)</sup>は2年間観察した controlled study で HBe 抗原の陰転化は IFN 10例中2例(20%)、未治療群10例中4例(40%)であり両者に差を認めなかったと報告している。これらは比較的長期投与の成績であり、今回の4週投与とは異なるが、教室における1年での HBe 抗原の陰性化率は23例中6例(26%)であり、上記の報告とはほぼ同率であった。本邦でも奥野ら<sup>14)</sup>は同様の報告をしている。Ara-A 単独では終了後12-16カ月の観察で15例中5例(33%)に HBe 抗原の消失がみられており<sup>4) 6) 15)</sup>、今回の成績は1年で19%と低率であったが、対象症例の治療前 DNAP 活性、HBe 抗原 C.I.

の高値例が多かったためと考えられる。この点について Bassendine ら<sup>15)</sup>も DNAP 活性の面から同様の指摘をしている。一方、Ara-A と IFN の併用投与における長期追跡の検討は乏しく、Scullard ら<sup>6)</sup>が併用療法は単独療法に比し良好であると報告しているにすぎない。今回の併用療法における HBe 抗原の陰性化はこれまでの諸家の Ara-A, IFN 単独療法に比して明らかに高率であった。自然経過観察例における HBe 抗原の年間消失率は、約10%といわれており<sup>16)</sup>これまでの諸家および今回の単独投与の成績は十分とは考え難い。今回の成績は薬剤投与後1年でその有効性を評価したが、HBe 抗原消失後の HBV reactivation の問題もあり<sup>5)</sup>、最終的には組織的予後を含めて検討されるべきであろう。

IFN 投与時、Bioassay による血中 IFN 力価と抗ウイルス効果について検討されているが両者の関連は必ずしも明らかではない。近年、invitro の系で IFN の抗ウイルス作用に関する種々の誘導酵素が明らかにされ、その一つである 2,5 AS 活性の動態の面から抗ウイルス状態の成立について論じられている。invivo で IFN 投与時末梢血単核球中と肝組織中の 2,5 AS 活性が連動して推移することから<sup>17)</sup>、末梢血単核球中の 2,5 AS の測定は肝臓内の抗ウイルス状態の把握に重要であると考えられる。そこで IFN 単独投与例における末梢血単核球中の 2,5 AS 活性と血中 DNAP 活性の関連については既に報告したが<sup>10)</sup>、今回は Ara-A との併用における 2,5 AS 活性、DNAP 活性、HBe 抗原 C.I. の変動を IFN 単独のそれと比較検討した。その結果、2,5 AS 活性は両群で有意の上昇と経時的パターンにおいて同様の動態を呈したが、DNAP 活性、HBe 抗原 C.I. との関連では両群に明らかな差異を認めた。すなわち、IFN 単独では、2,5 AS 活性の有意な上昇に伴う DNAP 活性の低下を示したが、DNAP 活性の低下に一定の限界があり、陰性化には至らず、HBe 抗原 C.I. の減少も軽度にとどまった。一方、Ara-A との併用では、初期の Ara-A 投与より DNAP 活性は一定水準以下に抑制され、引き続き IFN 投与により DNAP 活性の早期陰性化及びそれにやや遅れた HBe 抗原 C.I. の明らかな減少を認めた。この機序として、肝細胞内 heterogenous nuclear RNA から抗ウイルス蛋白 mRNA の誘導はウイルス増殖の多寡により規定されると予測されるが、Ara-A による直接的肝内ウイルス DNA の増生抑制により、IFN 投与時そのリセプターを介し細胞内 2,5 AS の mRNA 合成が促進された結果、IFN の抗ウイルス効果がより相乗的に発現しえた可能性が示唆される。



薬剤の投与量および投与方法については、Ara-A では諸家及び今回の成績より持続的ウイルス増殖抑制効果に比し容量依存性の重篤な副作用<sup>18)</sup>と免疫抑制作用<sup>19)</sup>の問題から長期大量投与は困難と考えられ、むしろ本剤の強力な DNAP 活性の抑制効果を期待し他剤との短期併用投与などによりその特性を生かすべきであろう。IFN については、今回の4週単独投与での2,5 AS 活性は1週までスパイク状に上昇するが、3週より本活性は低下傾向を示し、この低下機序については IFN リセプターの減少も想定されており<sup>20)</sup>、DNAP 活性、HBe 抗原 C.I. の動態からウイルス増殖力の活発な病態には抗ウイルス状態の成立および維持は不十分と考えられ、投与量よりは投与方法の工夫が先決であると考えた。本研究での、Ara-A、IFN の併用では、Ara-a の強力な短期 DNAP 抑制効果と IFN の抗ウイルス作用のより効果的な発現を期待して計8週の反復投与を行い、HBe 抗原の陰性化は諸家のこれまでの成績に比し良好であった。

抗ウイルス剤の適応については、慢性肝炎（活動性）、GPT 高値例で HBe 抗原の陰性化が高率であると<sup>6)12)</sup>報告されているが、本研究でも単独、併用投与共にかかる病態では有効例を多く認めた。また DNAP 活性、HBe 抗原 C.I. の検討では、両者の低値例では単独でも有効性が期待されるが、中等度から高値例では単独では抗ウイルス効果は不十分であり、併用療法の適応と考えた。また、肝組織内 HBc 抗原に関しては、HBc 抗原量は血中 DNAP 活性、HBe 抗原 C.I. と概ね相関があることから血中のこれらのマーカーで十分代用しうるものと思われる。肝組織内局在の面からは、細胞質優位型では単独では無効例が多い傾向があり、併用療法の適応と考える。最近、この細胞質 HBc 抗原は HBV の複製中間体の局在と一致するとの報告もあり<sup>21)</sup>、HBc 抗原の局在と治療効果については今後さらに詳細に検討する必要がある。

## 結 語

HBe 抗原陽性慢性肝炎患者43例に Ara-A 単独（A 群）、IFN 単独（I 群）および Ara-A、IFN 併用（A + I 群）投与を行い、HBV 関連マーカーと抗ウイルス状態を経時的に検索することにより、その有用性と適応について検討し、以下の結果を得た。

1. 治療直後、12カ月での DNAP 活性の低下は、A 群、I 群に比し、A + I 群で著明であった。
2. 治療終了後12カ月での HBe 抗原の陰性化は、A 群

で11例中2例（19.2%）、I 群で23例中6例（26.1%）にみられたのに対し、A + I 群で9例中6例（66.7%）にみられ、対照群、A 群、I 群に比して明らかに高率であった。

3. 2,5 AS 活性、DNAP 活性、HBe 抗原 cut off 値の動態から、Ara-A に引き続く IFN の反復投与は、HBV の増殖抑制効果をより効率的に発現しうる可能性が示唆された。

4. 各種背景因子の解析より、35歳未満、慢性肝炎（活動性）、GPT150IU/L 以上の病態で、DNAP 活性、HBe 抗原の cut off 値の多寡により、Ara-A、IFN の併用あるいは単独投与を選択することにより、HBe 抗原の消失を高率に期待しうるものとする。

稿を終るに臨み、御指導御校閲を賜った恩師市田文弘教授に深甚なる謝意を表すと共に、御教示御援助を頂いた上村朝輝助教授と御協力頂いた新潟大学第三内科学教室の諸兄に感謝します。

なお、本研究の要旨の一部は第22回日本肝臓学会総会、第23回日本肝臓学会東部会の両パネルディスカッションにて発表した。また本研究は厚生省特定疾患「難治性の肝炎」調査研究班の援助によって行われた。

## 参 考 文 献

- 1) 斉藤純夫、渡辺省三、吉川 明、他：血中 HB-V DNA polymerase 活性と HBe 抗原抗体系との比較検討とその経時的変動について。日消誌、81: 1223~1229, 1984.
- 2) 袖山 健：HBs 抗原陽性の慢性肝炎における HBe 抗原抗体系の臨床的意義。肝臓 25: 731~741, 1982.
- 3) Greenberg H.B., Pollard, R.B., Lutwick, L. I. et al.: Effect of leukocyte interferon on hepatitis B virus infection in patients with chronic active hepatitis. N Eng J Med 295: 517~522, 1976.
- 4) Pollard, R.B., Smith, J.L., Neal, A. et al.: Effects of vidaravine on chronic hepatitis B virus infection. JAMA 239: 1648~1650, 1978.
- 5) Hoofnagle, J.H., Hanson, R.G., Minuk, G.Y. et al: Randomised controlled trial of adenine arabinoside monophosphate for chronic type B hepatitis. Gastroenterology

- 86: 150~157, 1984.
- 6) Scullard, G.H., Pollard, R.B., Smith, J.L. et al.: Antiviral treatment of chronic hepatitis B virus infection. I. Changes in viral markers with interferon combined with adenine arabinoside. *J Inf Dis* 143: 772~783, 1981.
- 7) 川口秀輝, 上村朝輝, 市田文弘: B型慢性肝炎における Ara-A Intefron 併用療法の検討. *肝臓* 27: 1661~1663, 1986.
- 8) Baglioni, C.: Interferon-induced enzymatic activities and their role in the anti-viral state. *Cell* 17: 255~264, 1979.
- 9) Muler, W.E.G., Zahn, R.K., Beyer, R. et al: 9- $\beta$ -D-Arabinofuranosyladenine as a tool to study herpes simplex virus DNA replication in vitro. *Virology* 76: 787~796, 1977.
- 10) 川口秀輝, 上村朝輝, 市田文弘: Interferon 投与時の 2', 5' oligoadenylate synthetase 活性の動態と抗ウイルス効果. *フォーラム肝炎と免疫* 1, B型肝炎とインターフェロン: 68~72, 1987.
- 11) Kaplan, P.M., Greenman, J.L., Gerin, R. et al.: DNA polymerase associated with human hepatitis B antigen. *J virol* 12: 995~1005, 1973.
- 12) Lok, A.S.F., Novick, D.M., Karayannis, P. et al.: A randomised study of the effects of adenine arabinoside 5'-monophosphate (short or long) and lymphoblastoid interferon on hepatitis B virus infection. *Hepatology* 5: 1132~1138, 1985.
- 13) Schalm, S.W. and Heijtkink, R.A.: Spontaneous disappearance of viral replication and liver cell inflammation in HBsAg-positive chronic active hepatitis: results of a placebo vs. interferon trial. *Hepatology* 2: 791~794, 1982.
- 14) 奥野忠男, 中島年和, 阿部芳道, 他: B型慢性肝炎に対するインターフェロン単独療法後の長期経過観察例の検討. *肝臓* 27: 14~21, 1986.
- 15) Bassendine, M.F., Chadwich, R.G., Salmeron, J. et al.: Adenine arabinoside therapy in HBsAg positive chronic liver disease; a controlled study. *Gastroenterology* 80:1016~1022, 1981.
- 16) 市田文弘, 吉川 明, 谷内 昭, 他: ウイルスマーカーの消長からみた HBe 抗原陽性肝炎に対する溶連菌製剤 (OK-432) の効果について. *肝臓* 24: 15~24, 1983.
- 17) 黒木哲夫, 西口修平, 宋 健二, 他: Interferon 投与動物の肝組織における 2', 5' - oligoadenylate synthetase 活性について. *肝臓* 25: 119, 1984.
- 18) Sachs, S.L., Scullard, G.H., Pollard, R.B. et al.: Antiviral treatment of chronic hepatitis B virus infection; pharmacokinetics and side effects of interferon and adenine arabinoside alone and in combination. *Antimicrob Agents Chemother* 21: 93~100, 1982.
- 19) Hafkin, B., Pollard, R.B., Tikku, M.L. et al.: Effects of interferon and adenine arabinoside treatment of hepatitis B virus infection on cellular immune responses. *Antimicrob Agents Chemother* 16: 781~787, 1979.
- 20) 仲島信也, 黒木哲夫, 倉井 修, 他: Interferon 治療による B型慢性肝炎患者末梢血単核細胞の Interferon receptor の動態. *日消誌* 84: 2353~2360, 1987.
- 21) Gowans, E.J., Burrell, A.R., Jilbert, A.R. et al.: Cytoplasmic (but not nuclear) hepatitis B virus (HBV) core antigen reflects HBV DNA synthesis at the level of the infected hepatocyte. *Intervirology* 24: 220~225, 1985.

(昭和63年1月25日受付)