

原 著

B型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の長期予後と  
precore 変異との関連

東京女子医科大学 消化器内科学

シズマ トオル ハセガワ キヨシ イシカワ カヨ  
静間 徹・長谷川 潔・石川 賀代  
ヤマウチ カツミ ハヤシ ナオアキ  
山内 克巳・林 直諒

(受付 平成9年12月15日)

**Analysis of the Long-term Effectiveness of Interferon Treatment for  
Patients with Chronic Hepatitis B****Toru SHIZUMA, Kiyoshi HASEGAWA, Kayo ISHIKAWA,  
Katsumi YAMAUCHI and Naoaki HAYASHI**Department of Medicine, Institute of Gastroenterology,  
Tokyo Women's Medical College

Twenty-seven patients with hepatitis B (HB) e-antigen positive chronic hepatitis B were treated with interferon and followed up for 36 to 108 months after cessation of interferon treatment. In 20 (74%) of the patients, HBe-antigen was seroconverted to anti-HBe antibody. Among patients seroconverted from HBe-antigen to anti-HBe antibody, the normalization of serum aminotransferase and disappearance of HBV-DNA from sera occurred in 17 (63%) of the patients. Pre-treatment with steroid and the duration and amount of interferon treatment were unrelated with the effectiveness of the treatment. To study the susceptibility of HB-virus strain with precore mutant to interferon treatment, the sequence at nt. 1986 resulting in a stop codon of the precore region was analyzed by mutation site specific assay (MSSA). The precore sequence was precore mutant strain was as sensitive to interferon as the precore wild type strain. However, from the present findings, viral quantity right after interferon treatment was fairly informative for predicting the long-term outcome.

## 緒 言

B型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)療法は、HBe抗原のseroconversion(SC)と肝炎の鎮静化を目的としているが、一旦SCが起こっても、長期の経過観察の後、再びHBe抗原が陽性化し肝炎も再燃する症例や、HBe抗原が陰性のままでもtransaminaseが上下する症例があり、IFNの効果と言及するためには、1年以内の短期の経過で判断することは不十分である。このような症例では、precore領域の点突然変異によって、

HBe抗原の産生が不能になるが、この変異株は、ウイルスの複製に影響を与えない<sup>1)</sup>か、あるいは複製を増加させる<sup>2)</sup>と報告されているために、HBe抗原陰性の活動性肝炎が存在するものと考えられている。

以上のことから我々は、IFNの効果をより正確に判定するために、IFN療法終了後3年以上にわたり経過を観察し得た症例の、transaminaseの動きや、血中ウイルスマーカーの推移、precore領域の変異の有無などについて経時的に検討し、特に

precore 変異の有無が、予後の予測因子となり得るかどうかについても解析した。

### 対象および方法

当院で IFN 療法を施行し、3 年以上(36~106 カ月, 平均72カ月)経過観察し得た HBe 抗原陽性 B 型慢性肝疾患患者27例 (IFN 単独療法18例, steroid 離脱後 IFN 療法 9 例) を対象とした。性別は男22例, 女 5 例で, 年齢は15~50 (平均31.2) 歳であった。また, IFN 療法施行前の GPT 値は 24~1,015 (平均176) IU/l, DNA-polymerase (DNA-p) 値は 0~17,376 (平均1,145) cpm/ml であり, 肝組織像の内訳は, chronic persistent hepatitis(CPH) 1 例, chronic active hepatitis(CAH) (2a) 19例, CAH (2b) 6 例, liver cirrhosis (LC) 1 例であった。IFN の種類は  $\alpha$  が18例,  $\beta$  が 9 例であり, IFN の総投与量は, 84~972MU (84MU が 3 例, 102MU が 3 例, 120MU が 1 例, 138~140 MU が 5 例, 168MU が 9 例で, 216MU・324MU・459MU・477MU・528MU・972MU が各々 1 例で, 平均217MU)であった。なお IFN の投与期間は 7~54週であった。

また IFN 療法の有効性を検討するため, 当院における自然経過の B 型慢性肝疾患患者30例を比較対象とした。経過観察期間は 3 年以上(36~120 カ月, 平均78カ月)の症例とし, 性別は男21例, 女 9 例で, 年齢は19~50 (平均35.9) 歳であった。肝組織像の内訳は CPH 2 例, CAH (2a) 10例, CAH (2b) 6 例, LC 1 例, 不明11例であった。なお自然経過症例においては, 当院初診時を経過観察期間の起点とした。

血清ウイルスマーカーの検出は, HBs 抗原・抗体系, HBe 抗原・抗体系ともに, EIA 法(Abbott, North Chicago, IL) を用いて行った。ウイルス量の測定は, DNA-polymerase の定量<sup>3)</sup>と branched-DNA 法<sup>4)</sup>により行った。また, 野生株と precore 変異株の検出には, mutation site specific assay (MSSA) 法<sup>5)</sup>を用いた。

統計解析は, 対応のない 2 群の平均値の差の比較には unpaired t-test を, IFN 治療群と自然経過群の SC 率, 有効率の比較には chi square test を用い,  $p < 0.05$  を統計学的有意とした。

なお, 経過観察期間の最終時点において, SC を起こし, かつ transaminase の正常化と DNA-p の陰性化を認めた症例を有効例とし, SC を起こさなかった症例と, SC を起こしたものの, transaminase 高値や DNA-p 陽性を認めた症例を無効例と定義した。また, SC 後に再び HBe 抗原が陽性化したり, transaminase が変動することを relapse と定義した。

## 結 果

### 1. 自然経過症例の転帰

対象30症例中, 最終的に SC を起こした症例は 14例で, SC 率は47% (14/30例) であった。また有効例は12例であり, 有効率は40% (12/30例) であった。なお対象とした30例は経過観察期間が一定していないことより, 自然経過症例における SC, 有効率の年次推移を表 1 に示した。その結果, SC 率は 1 年後13%, 3 年後27%であった。4 年以降は患者が継続して来院しなくなることもあり, SC 率が増減している。

### 2. IFN 療法後の転帰

27症例中, 最終的に SC を起こした症例は20例, SC を起こさなかった症例は 7 例であり, SC 率は 74% (20/27例) であった (図 1)。また SC を起こ

表 1 自然経過症例の SC 率・有効率の年次推移

観察期間 (年)	SC 率 %(例)	有効率 %(例)
1	13(4/30)	10(3/30)
2	23(7/30)	20(6/30)
3	27(8/30)	23(7/30)
4	30(6/20)	25(5/20)
5	20(3/15)	20(3/15)
6	40(6/15)	33(5/15)
7	55(5/9)	44(4/9)
8	75(3/4)	75(3/4)

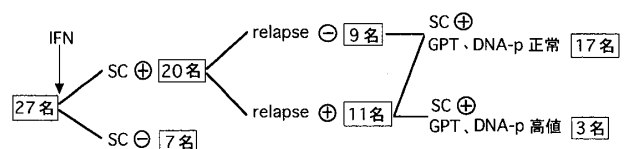


図 1 IFN 療法後の転帰

SC: seroconversion, IFN: interferon, GPT: glutamic-pyruvic transaminase, DNA-p: DNA-polymerase.

した20例のうち、relapseを起こした症例が11例認められた。最終的に有効例は、SCを起こしrelapseを起こさなかった9例と、SC後にrelapseを起こした11例中8例の計17例であり、有効率は63% (17/27例)であった。自然経過例と比較し、最終的なSC率はIFN治療群で有意に高く (p 0.035)、最終的な有効率はIFN治療群で高い傾向 (p 0.083) にあった。また対象とした27症例は、IFN療法後の観察期間が一定していないことより、IFN療法後のSC率、有効率の年次推移を表2に示した。自然経過例 (表1) と比較し、経過観察3年後、5年後のSC率はIFN治療群で

有意に高く (3年後 p 0.006, 5年後 p 0.001)、有効率も同様にIFN治療群で有意に高かった (3

表2 IFN療法後のSC率・有効率の年次推移

IFN療法後 観察期間(年)	SC率 %(例)	有効率 %(例)
1	22( 6/27)	19( 5/27)
2	37(10/27)	33( 9/27)
3	63(17/27)	48(13/27)
4	78(14/18)	72(13/18)
5	85(11/13)	77(10/13)
6	86( 6/ 7)	71( 5/ 7)
7	80( 4/ 5)	60( 3/ 5)
8	100( 4/ 4)	100( 4/ 4)

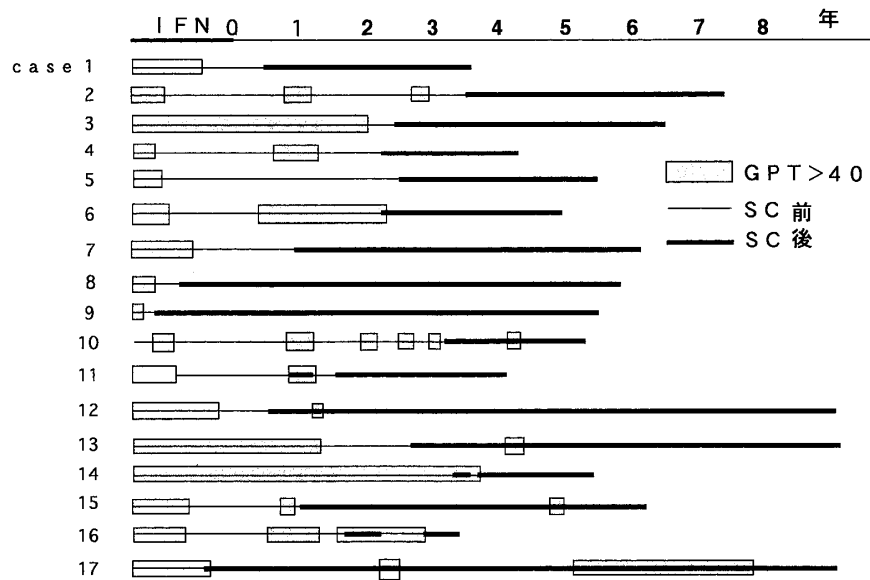


図2 有効群における臨床経過

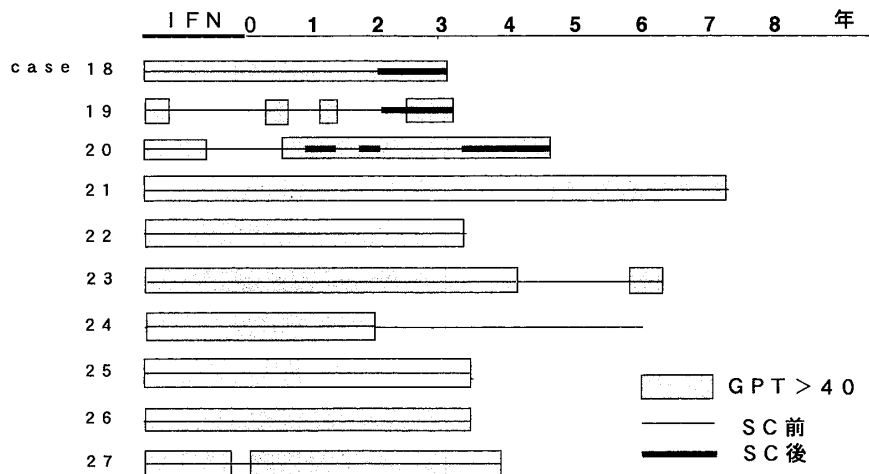


図3 無効群における臨床経過

年後 p 0.050, 5 年後 p 0.003). なお IFN 治療群 27 例で, HBs 抗原の消失例は認めなかった。

### 3. IFN 療法後の臨床経過

対象 27 例の臨床経過を図 2 (有効群), 図 3 (無効群) に示した。有効群において, case 1~9 が SC 後に relapse を起こさず, SC と肝機能の正常化を認めた症例, case 10~17 が SC 後に少なくとも 1 回は relapse を起こしたが, 最終的には有効例であった症例である。有効群 17 例中 5 例 (case 1, 5, 7, 8, 9) では, IFN 投与中からすでに transaminase が正常化し, その後増悪することなく SC を起こした。IFN 療法後 1 年以内に, 一時的にでも transaminase が正常化した症例は, 有効群

で 14/17 例 (82%) であったのに対し, 無効群では 3/10 例 (30%) と少なかった。

### 4. IFN 療法の長期予後を規定する因子

①性別, ②年齢, ③ IFN 投与前 GPT 値, ④ IFN 投与前 DNA-p 値, ⑤肝組織像, ⑥ steroid 離脱療法の有無 (IFN 単独療法, steroid 離脱後 IFN 療法), ⑦ IFN の総投与量について, 有効群と無効群で比較した (表 3)。その結果, 有効群では, 無効群より有意に年齢が低く, また女性においては全例有効例であった。

### 5. 野生株, precore 変異株における IFN に対する感受性

MSSA 法による, IFN 療法の前後における野生株と precore 変異株のウイルス量の推移を示した (表 4, 5)。有効群, 無効群あわせて 3 例を除いて, 野生株と precore 変異株が混在していた。有効群では 1 例 (case 14) を除き, IFN 投与直後には野生株, 変異株とも同様のウイルス量の減少を認め, 無効群でも, 変異株のみ消失した case 26 を除き, 野生株, 変異株とも同様の推移を示した。

### 6. IFN 投与前後の野生株, precore 変異株の推移と予後との関連

有効群で 2 例, 無効群で 1 例変異株が存在せず, 野生株のみの症例がみられたほかは, この 2 種の株が同量存在しており, 過去に報告<sup>6)</sup>されているような, 変異株の存在から IFN の感受性を予測す

表 3 IFN 療法の長期予後を規定する因子

		有効群 (17例)	無効群 (10例)	p value
性別	男	12例	10例	
	女	5例	0例	
年齢(平均, 歳)		28.1	36.4	0.031
GPT(平均, IU//l)		186.6	159.2	0.756
DNA-p(平均, cpm/ml)		1,639	305	0.351
肝組織像	CPH	1例	0例	
	CAH(2a)	13例	6例	
	CAH(2b)	3例	3例	
	LC	0例	1例	
ステロイド離脱療法	有り	(6/17例)	(3/9例)	
	無し	(11/17例)	(6/9例)	
IFN 総投与量(平均, MU)		240	179	0.436

表 4 有効群における IFN 投与前後の野生株/precure 変異株の推移

	野生株/precure 変異株	
	IFN 投与前	IFN 投与後
case 1		+/+
case 2	+/ -	
case 4	+/+	+/+
case 5	+/+	+/+
case 6	+/+	+/+
case 7		+/+
case 11	+/+	+/+
case 14	+/+	+/+
case 15		+/+
case 16	+/ -	

++ :  $10^5$  copies/ml~,  
+ :  $10^2 \sim 10^5$  copies/ml,  
- :  $\sim 10^2$  copies/ml (MSSA 法).

表 5 無効群における IFN 投与前後の野生株/precure 変異株の推移

	野生株/precure 変異株	
	IFN 投与前	IFN 投与後
case 18	+/+	+/+
case 19	+/+	+/ -
case 20	+/+	+/+
case 21	+/+	+/+
case 22	+/+	+/+
case 24	+/ -	
case 25	+/+	+/+
case 26	+/+	+/ -
case 27	+/+	+/+

++ :  $10^5$  copies/ml~,  
+ :  $10^2 \sim 10^5$  copies/ml,  
- :  $\sim 10^2$  copies/ml (MSSA 法).

表6 IFN 投与前後のウイルス量(branched-DNA 法)の推移

	有 効 群		無 効 群	
	IFN 投与前	IFN 投与後	IFN 投与前	IFN 投与後
case 1		<0.5	case 18	790
case 2	5.4		case 19	550
case 4	110	<0.5	case 20	6.1
case 5	2,600	<0.5	case 21	5,500
case 7		<0.5	case 22	1,100
case 11	1,300	<0.5	case 25	11
case 14	11,000	3.5	case 26	15
case 15	<0.5	<0.5	case 27	100
case 16	4,000	<0.5		

単位 Meq/ml, <0.5: 検出せず.

ることは困難であった。

### 7. IFN 投与前後のウイルス量 (branched-DNA 法) の推移

対象27例中17例につき、branched-DNA 法で IFN 投与前のウイルス量を有効例 (7例) と無効例 (8例) で比較した (表6)。branched-DNA 法で検出感度以下のものは、有効例では1例、無効例では認めなかった。ウイルス量の最高値は、有効例では11,000Meq/ml、無効例では5,500Meq/ml であり、有効群と無効群でウイルス量に有意差はなかった (p 0.291)。また IFN 投与終了時のウイルス量を、有効例 (8例) と無効例 (8例) で

比較した。有効例では、8例中7例が検出感度以下であり、1例では IFN 投与前の前後で11,000 Meq/ml から3.5Meq/ml へと減少していた。無効例では、8例中3例が検出感度以下であったが、他の5例では2.1~3,500Meq/ml であった。

以上のことから、有効例では、ウイルス量が branched-DNA 法で検出不能なほど減少する例が多いのに対し、無効例では IFN 投与終了時に減少はするものの、branched-DNA 法で感知できる量までにしか低下しない例が多いことがわかった。

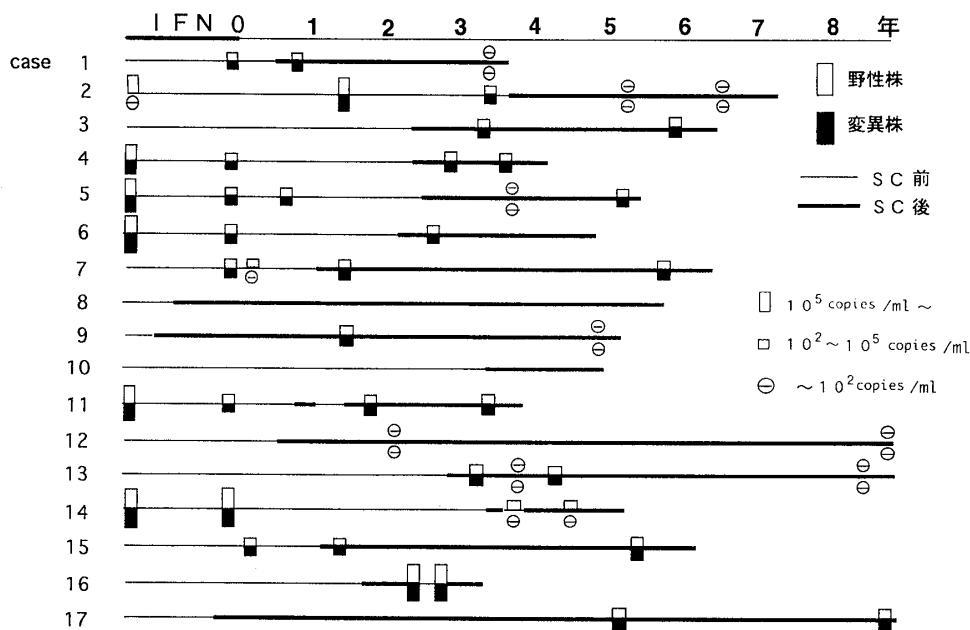


図4 有効群における野生株/precore 変異株の推移

表7 IFN 投与前後におけるウイルス量(DNA-p 値)の推移

	有 効 群		無 効 群		
	IFN 投与前	IFN 投与後	IFN 投与前	IFN 投与後	
case 1	0	0	case 18	1,215	341
case 2	251	4	case 19	984	0
case 3	859		case 20	20	4
case 4	81	0	case 21	184	912
case 5	92	16	case 22	150	251
case 6	106	5	case 23	59	2
case 7	22	0	case 24	61	0
case 8	8	7	case 25	85	41
case 9	10	22	case 26	129	160
case 10	12		case 27	257	0
case 11	1,317	0	平均	305	171
case 12	7,003	680			
case 13	32				
case 14	17,376	22			
case 15	393	0			
case 16	38	11			
case 17	271	4			
平均	1,639	55			

(単位：cpm/ml)

8. IFN 投与終了時の GPT, DNA-p 値

IFN 投与終了時の GPT 値は、有効群で 11~186 (平均47.6) IU/l, 無効群で14~98 (平均45.7) IU/lであった。また IFN 投与終了時の DNA-p 値は、有効群では 0~680 (平均55) cpm/ml で、無効群では 0~912 (平均171) cpm/ml であった。IFN 投与終了時の DNA-p 値は有効群と無効群で有意差はなかった (p 0.237) もの、有効群では DNA-p 値が93% (13/14例) で陰性で

あったのに対し、無効群では50% (5/10例) で陰性であった。DNA-p 法は、branched-DNA 法より感度が低下することが報告されているが、表7に示すように IFN 投与終了時に、有効例において DNA-p 値が陰性化する症例が多いことがわかった。

9. IFN 療法後の臨床経過と野生株, precore 変異株の比率の推移

有効群, 無効群における IFN 投与後の野生株,

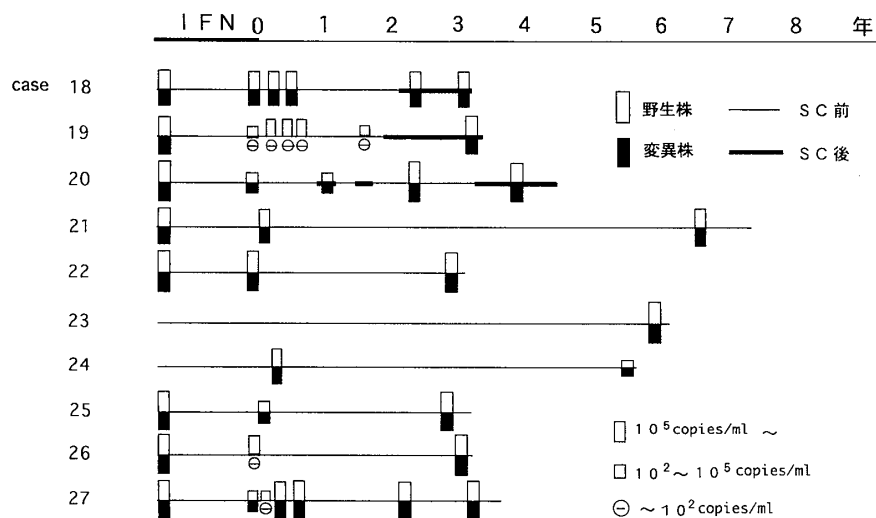


図5 無効群における野生株/precore 変異株の推移

precore 変異株の比率の推移を図 4, 5 に示した (野生株を open square, 変異株を closed square で示し, ウイルス量が  $10^5$  copies/ml 以上を長方形で,  $10^2$  copies/ml 以上  $\sim 10^5$  copies/ml 未満を正方形で,  $10^2$  copies/ml 未満を  $-$  で示した). 有効群においては 2 例, 無効群においても 2 例を除き, 野生株, precore 変異株の比率は, 全体のウイルス量の増減はあっても, どちらか片方が増減するのではなく, 両者が同調して上下することがわかった. 有効群では, HBe 抗原陽性時期には 7 ポイント中 5 ポイント, HBe 抗体陽性時期には 29 ポイント中 28 ポイントにおいて, 野生株, precore 変異株の比率は一定であった. また無効群においても, HBe 抗原陽性時期には 21 ポイント中 16 ポイント, HBe 抗体陽性時期には 5 ポイント全てで, 野生株, precore 変異株の比率は一定であった. なお, 全 62 ポイントで, 野生株と precore 変異株の比率が一定であったのは 54 ポイント (87%) で, 他の 8 ポイントでは野生株のみが検出され, precore 変異株は陰性 ( $10^2$  copies/ml 未満) であった.

すなわち, 今回の検討では有効群, 無効群とも (特に HBe 抗体陽性時期において), 野生株と precore 変異株の増減はほぼ同期している場合が多く, HBe 抗体が陽性の時期でも, precore 変異株が優位と考えられる症例はなかった.

#### 10. SC 後の relapse と precore 変異株との関連

SC 後 relapse を起こした症例について, 経時的に precore 変異株の有無を調べ, SC 後の肝障害の再燃とウイルス変異との関連を調べた. その結果, case 19 では, IFN 投与直後から precore 変異株が消失し, SC 後に再度出現している (図 5). 従って, この症例では precore 変異株の出現が肝障害の再燃に寄与していると考えられたが, そのほかの症例では, 変異株と野生株はその割合が常に一定であり, 変異株の存在の有無で, SC や relapse といった現象を説明することは困難であった.

#### 考 察

B 型慢性肝炎に対する IFN 療法は, その有効性が認められてはいるものの, 長期予後に関する知

見は少ない. 今回の検討では, IFN 療法終了後 3 年以上経過した症例を対象としたが, 最終的には SC 率が 74%, 有効率が 63% であった. 一方, 自然経過例においては, SC 率が 47%, 有効率が 40% であった. B 型慢性肝疾患患者における自然経過での SC 率は 5~10%/年<sup>7)</sup>といわれており, 長期的な観察においては, IFN 投与例と自然経過例で有効率に大差はないとする報告<sup>8)9)</sup>もみられるが, 今回の成績では, IFN 療法による SC 率, 有効率は自然経過より高率と考えられた. また, IFN 療法終了後, 経過と共に SC 率, 有効率が上昇するという報告<sup>10)~12)</sup>と, SC 率は IFN 療法終了後 1 年以降は, 変化がみられなかったとする報告<sup>13)</sup>があるが, 今回の検討においては, IFN 投与後, 経過と共に SC 率, 有効率は上昇する傾向にあった. 本邦における IFN 療法の有効率は, 一般には西欧に比べて低く, その理由として, IFN の総投与量の差や, 本邦 (およびアジア) においては, 母親からの垂直感染例が多く, ウイルスに対し免疫学的寛容状態にある患者が多い<sup>14)</sup>ことが考えられている.

本邦における IFN 療法終了 1 年後の SC 率は 10~20% とする報告が多いが, 小川ら<sup>15)</sup>は, 平均総投与量 217MU の IFN 療法における治療終了 1 年後の SC 率が 25% (4/16 例) であったと報告し, 我々の成績 (平均総投与量 217MU の IFN 療法における 1 年後の SC 率が 22% (6/27 例)) と類似していた. 熊田ら<sup>16)</sup>は, steroid 離脱療法による治療 5 年後の SC 率を 54%, GPT 正常化率を 70% と報告しているが, 今回の我々の成績では IFN 療法終了 5 年後の SC 率, GPT 正常化率はともに 85% (11/13 例) と良好な成績であった.

ただし長期予後の検討においては, IFN 療法後の自然経過の影響を加味する必要があるが, 今回の成績では IFN 療法終了 1 年後の SC 率, 有効率も高かったことから, IFN 療法の直接的な有効性があると思われた. 今回の検討で IFN 療法の治療成績が良好であった理由として, ひとつには IFN の総投与量が多い (300MU 以上) 例が 5 例あり, うち 4 例が有効例であったことが考えられる. しかしながら, IFN の総投与量が 250MU 以下の症例においても, SC 率・有効率が, いずれも 59%

(13/22例)と高率であり、今回の検討でIFNの有効率が上がった理由としては、他の要因も関与するものと思われた。加藤らの報告<sup>17)</sup>では、IFNの有効性を規定する最大の因子として、年齢(25歳以下)を挙げているが、今回の検討では、12/27例が25歳以下であり、そのうち83%(10/12例)が有効例であったことが、有効率が上がった理由のひとつとも考えられる。なお、対象27例の性比、IFN投与前の平均GPT値およびDNA-p値、肝組織像は、諸家の報告と大差がなく、IFN療法のSC率、有効率が上がった直接の理由としては考えにくいと思われた。

今回の検討では、鈴木らの報告<sup>18)</sup>と同様に若年者、女性においてIFNの有効性が高いことが示唆された。特に女性においては、5例ともIFN投与終了時にはtransaminaseが正常化し、最終的にも全例が有効例であった。しかしながら、有効群のうち65%(11/17例)は、IFN投与終了後1年以上の経過の後にSCを起こしていることや、自然経過例においても若年者、女性はSC率が高いことがいわれており、IFNの直接の効果とは断定できなかった。

また、IFN投与前のGPT高値例、DNA-p低値例、組織学的活動性が高い症例ではIFNの有効性が高い<sup>19)20)</sup>とされ、IFN単独療法よりsteroid離脱後IFN療法で有効性が高い<sup>21)</sup>とする報告もみられるが、今回の検討では、それらの因子はIFN療法の有効群と無効群で有意差を認めなかった。また、IFN投与前のウイルス量が少ない症例において、IFN療法が有効であるとする報告<sup>20)</sup>があるが、IFN投与前のDNA-p値やbranched-DNA法によるウイルス量の検討において、有効群と無効群で有意差を認めず、今回の検討では有効性の予測因子とはならなかった。

ウイルス量やtransaminase値の経時的検討では、IFN投与終了時に血中のウイルスが陰性になったり、transaminase値が正常化した症例では、そのまま正常値が持続し、有効となる症例がほとんどであったが、IFNに反応しない症例では、その後にrelapseを起こしたり、肝機能が悪化し結局無効となった。このことから、IFN投与直

後の血中のウイルス量とtransaminase値の正常化は、長期予後を予測する因子になりうると思われた。

一旦SCを起こしても、再びHBe抗原が陽性化したり、HBe抗体が陽性のままでも、transaminaseが上昇して、SCが決して緩解を意味しない症例が存在する。このような症例では、precore変異株の出現のために、HBe抗原が産生されなくなるが、ウイルスの複製やHBe抗原以外の抗原性に変化がないために、HBe抗体陽性であっても肝炎の活動性は保たれているものと考えられている<sup>22)</sup>。今回の検討では、precore変異株の有無を、IFN療法前後において経時的に観察したが、precore変異株の有無は投与前後のどの時点においても予後の予測因子とはならなかった。

また今回の検討では、SC後にrelapseを起こした症例が、20例中11例(55%)に認められ、西欧の報告<sup>23)24)</sup>に比べて高率であったが、浜田ら<sup>12)</sup>は、IFN療法において、SC後に約2/3の症例でGPTの再上昇をきたしたことを報告している。今回の検討では、SC後のrelapseは、そのほとんどが一過性であり、最終的にSCを起こしたもののtransaminaseが変動し、無効例であった症例は3例であった。また前述のように、precore変異株の有無は、SC後のrelapseの予測因子とはならず、relapseの予測は困難と思われた。

現在のところ、HBe抗体陽性例におけるIFNの有効性については、HBe抗原陽性例より有効、あるいは同程度に有効とする報告<sup>25)26)</sup>と、無効とする報告があるが、野生株のウイルス量などにも影響されることが予想される。HBe抗体陽性で野生株とprecore変異株が混在する場合、IFN療法は野生株優位の例で有効性が高いとする報告<sup>6)</sup>とprecore変異株優位の例で有効性が高いとする報告<sup>27)</sup>があり、見解の一致をみていない。我々の検討においても、IFNは野生株、precore変異株に対して同様の感受性があることが示唆され、precore変異株の存在は、必ずしもIFN療法の適応を決定する因子とはならないと考えられた。しかしながら、HBe抗体陽性例においては、IFN投与後いったん肝炎が鎮静化しても、高率にrelapseを起こ



す<sup>28)29)</sup>ことが知られており、HBe 抗体陽性例に対する IFN の有効性については今後の検討が必要と思われた。

本邦において最も多く認められている precore 変異は、precore 領域の28番目の codon が TGG (トリプトファン) から TAG の stop codon に変化する変異であり、その結果として HBe 抗原が分泌されなくなる<sup>30)31)</sup>と考えられている。今回の MSSA 法による検討では、HBe 抗体陽性時期にはほとんどの症例で、precore 変異株が野生株と混在して認められたが、1例では HBe 抗体陽性時期において、野生株のみが認められていた。こうした症例においては、28番目の codon 以外の precore 変異や、core promoter 領域の変異<sup>32)33)</sup>が存在する可能性が考えられた。また HBe 抗体陽性例における relapse の機序も precore 変異以外のウイルス側の要因や、宿主のウイルスに対する反応性に起因するものと思われた。

最後に、今回の検討では、若年者、女性において、IFN に対する感受性が高いことが示唆されたものの、IFN 療法の有効性を投与前に予測することは困難と思われた。しかしながら、IFN 療法終了時のウイルス量の多寡は、長期予後の予測因子となりうることが示唆された。

### 結 語

1. IFN 療法終了後、平均6年における SC 率は74%、有効率は63%であり、自然経過に比べて高率であると考えられた。

2. IFN 療法終了後に、一時的にでも transaminase が正常化した症例においては、その後増悪を繰り返したとしても、SC を起こす可能性が高いことが示唆された。

3. 野生株と precore 変異株は、IFN に対し同様の感受性があることが示唆された。

4. precore 変異株の有無や野生株との比率は、IFN 療法の予後や SC 後の relapse の予測因子とはならなかったが、IFN 投与終了時におけるウイルス量の多寡は、IFN 療法の予後の予測因子となりうる可能性が示唆された。

### 文 献

1) Hasegawa K, Huang J, Rogers SA et al:

- Enhanced replication of a hepatitis B virus mutant associated with an epidemic of fulminant hepatitis. *J Virol* 68: 1651-1659, 1994
- 2) Scaglioni PP, Melegari M, Wands JR et al: Biologic properties of hepatitis B viral genomes with mutation in the precore promoter and open reading frame. *Virology* 233: 374-381, 1997
- 3) 松浦一陽, 戸部和夫, 辻 孝夫ほか: HBV 関連 DNA ポリメラーゼ活性. 日臨 (分子肝炎ウイルス病学下巻): 275-283, 1995
- 4) Zaaijer HL, Borg F, Cuypers HTM et al: Comparison of methods for detection of hepatitis B virus DNA. *J Clin Microbiol* 32: 2088-2091, 1994
- 5) Kinoshita M, Seno T, Fukui T et al: A detection method for point mutation in the precore region of human hepatitis B virus (HBV)—DNA using mutation site specific assay. *Clin Chem Acta* 228: 83-90, 1994
- 6) Brunetto MR, Giarin M, Saracco G et al: Hepatitis B virus unable to secrete e antigen and response to interferon in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 105: 845-850, 1993
- 7) 松尾幹雄: HBe 抗原陽性の慢性肝炎における HBe 抗原, 抗体系の推移に関する臨床的検討. 肝臓 26: 819-821, 1985
- 8) 松村暢之, 井上長三, 矢野右人ほか: B 型肝炎のインターフェロン, 抗ウイルス療法の長期予後. 内科 72: 817-821, 1993
- 9) 八橋 弘, 矢野右人: B 型慢性肝炎の予後. 臨消内科 12: 1561-1572, 1997
- 10) 松田裕之, 柏木 徹: B 型慢性肝炎に対するインターフェロン長期投与療法の効果と問題点. 日臨 (分子肝炎ウイルス病学下巻): 629-634, 1995
- 11) 箱崎幸也, 白浜龍興, 上野幸久ほか: B 型慢性肝炎患者に対するインターフェロン長期・間歇療法. 肝臓 36: 13-20, 1995
- 12) 浜田 実, 伊藤信康, 高瀬幸次郎ほか: B 型慢性肝炎に対するインターフェロンの効果的投与方法. 消化器科 17: 195-203, 1992
- 13) 奥野忠雄, 中島年和, 今西二郎ほか: 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: 1376-1383, 1986
- 14) Thomas HC, Scully LJ: Antiviral therapy in chronic hepatitis B virus infection. *Br Med Bull* 41: 374-380, 1985
- 15) 小川泰史, 堀池典生, 太田康幸: インターフェロン投与時における肝組織内のウイルス, 抗ウイルス状態, 免疫系の変動. 肝臓 27: 1636-1638, 1986
- 16) 熊田博光: インターフェロン療法とステロイド離脱療法の併用. 臨消内科 18: 999-1005, 1993

- 17) 加藤道夫, 益沢 学, 鎌田武信ほか: B型慢性肝炎に対するヒト白血球インターフェロン治療対象の多変量解析による検討. 肝臓 29:1330-1336, 1988
- 18) 鈴木 宏, 市田文弘, 藤沢 冽ほか: HBe抗原陽性慢性肝炎に対するインターフェロン- $\beta$ 療法の長期予後. 肝胆膵 13:123-133, 1986
- 19) Brook NG, Karayiannis P, Thomas HC: Which patients with chronic hepatitis B virus infection will respond to  $\alpha$ -interferon therapy? A statistical analysis of predictive factors. Hepatology 10:761-763, 1989
- 20) 近藤寿郎, 日野邦彦, 丹羽寛文ほか: B型慢性肝炎インターフェロン療法の適応と限界. 治療学 25:917-922, 1991
- 21) Liaw YF, Lin SM, Chen TJ et al: Beneficial effect of prednisolone withdrawal followed by human lymphoblastoid interferon on the treatment of chronic type B hepatitis in Asians: A randomized controlled trial. J Hepatol 20:175-180, 1994
- 22) Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S et al: Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. Lancet 2:588-590, 1989
- 23) Korenman J, Baker B, Waggoner J et al: Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy. Ann Intern Med 114:629-634, 1991
- 24) CarrenoV, Castillo I, Molina JC et al: Long-term follow-up of hepatitis B chronic carriers who responded to interferon therapy. J Hepatol 15:102-106, 1992
- 25) Fattovich G, Farci P, Rugge M et al: A randomized controlled trial of lymphoblastoid interferon- $\alpha$  in patients with chronic hepatitis B lacking HBeAg. Hepatology 15:584-589, 1992
- 26) 佐藤 明, 富永友也, 鈴木 博ほか: トランスアミナーゼ値の正常化とウイルスマーカーの改善を指標としたB型慢性肝炎におけるインターフェロン28回投与の効果. 肝臓 38:361-368, 1997
- 27) 奥野忠雄, 進藤道子: precore mutantとIFN治療. 臨床医 23:1024-1027, 1997
- 28) Brunetto MR, Oliveri F, Rocca G et al: Natural course and response to interferon of chronic hepatitis B accompanied by antibody to hepatitis B e antigen. Hepatology 10:198-202, 1989
- 29) 荒瀬康司, 熊田博光, 斉藤 聡ほか: Transaminase値異常を示すe抗体陽性B型慢性肝疾患に対するインターフェロン投与の有効性に関する検討. 肝臓 31:504-509, 1990
- 30) Okamoto H, Yotsumoto S, Akahane Y et al: Hepatitis B virus with precore region defects prevail in persistently infected hosts along with seroconversion to the antibody against e antigen. J Virol 64:1298-1303, 1990
- 31) Akahane Y, Yamanaka T, Suzuki H, et al: Chronic active hepatitis with hepatitis B virus DNA and antibody against e antigen in the serum. Gastroenterology 99:1113-1119, 1990
- 32) Sato S, Suzuki K, Akahane Y et al: Hepatitis B virus strains with mutations in the core promoter in patients with fulminant hepatitis. Ann Intern Med 122:241-248, 1995
- 33) Kanai K, Kako M, Aikawa T et al: Core promoter mutations of Hepatitis B virus for the response to interferon in e antigen-positive chronic hepatitis B. Am J Gastroenterol 91:2150-2156, 1996