

C 型慢性肝炎に対する Azathioprine の投与効果についての検討

山本晋一郎, 三井 康裕, 島原 将精, 井口 泰孝, 柴田 憲邦,
都築 昌之, 武居 道彦, 国枝 武美, 大野 靖一, 久保木 真,
井手口清治, 大元 謙治

C 型慢性肝炎40例において Azathioprine (Aza) 1 日 50 mg の連日投与を行った。ALT 値による肝機能改善率は著効 6 例 (15%), 有効16例 (40%) で、併せて55% (22/40) であった。副作用は急性膵炎 1 例を含む消化器症状が多く、12例 (30%) 認めた。白血球数や血小板数はやや低下するものもみられたが、投与中止となった例はなかった。最長投与継続例は10年 3 カ月を越えているが発癌は認めていない。IFN 無効 C 型慢性肝炎の後療法として、Aza は ALT 安定化に有用であると思われた。(平成 9 年 6 月 21 日受理)

Azathioprine for Long-term Maintenance of Remission in Chronic Hepatitis C

Shinichiro YAMAMOTO, Yasuhiro MITSUI, Masakiyo SHIMABARA,
Yasutaka IGUCHI, Norikuni SHIBATA, Masayuki TSUZUKI,
Michihiko TAKESUE, Takemi KUNIEDA, Seiichi OHNO,
Makoto KUBOKI, Seiji IDEGUCHI and Kenji OHMOTO

Azathioprine at a dose of 50 mg/day was administered to 40 cases with chronic hepatitis C. Six cases (15%) showed sustained normalization of serum alanine aminotransferase (ALT) and 12 cases (40%) exhibited a near-normal level of ALT. Side effects were observed in 12 cases (30%), from whom gastrointestinal complaints were dominant, but easy recovery from symptoms occurred after cessation of the drug. One case with acute pancreatitis required admission for therapy. Decreases in the leukocyte and platelet counts were mild at this dose. The longest continuity of the drug administration was over 10 years in a 56-year-old female with no development of malignancy. Azathioprine seems to be effective for the remission of ALT in IFN-resistant chronic hepatitis C. (Accepted on June 21, 1997) *Kawasaki Igakkaishi* 23(2):73-80, 1997

Key Words ① Azathioprine ② Chronic hepatitis C ③ ALT control
④ Side effects

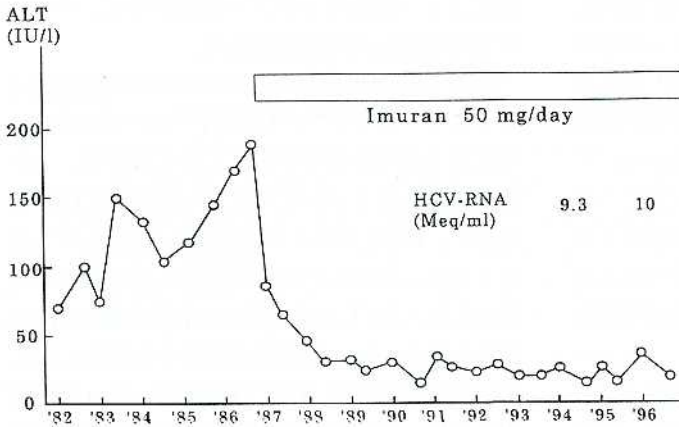


Fig. 4. Clinical course of a 56-year-old female with chronic hepatitis C, showing stable ALT levels over 10 years after administration of azathioprine

g/dl, gIb 3.6 g/dl, ChE 372 IU/dl (正常値180-440), 血小板 $16.8 \times 10^4/\text{mm}^3$ で, 腹部超音波検査による形態上も慢性肝炎の状態にあり, 肝硬変への移行はみられていない. HCV-RNA は95年2月に, 9.3 Meq/ml, 96年2月に10 Meq/ml と変動は認めなかった.

考 察

慢性肝炎に対する治療として, ステロイドやAzaのような免疫抑制剤を使用することは, 1970年代から80年初めまで試みられていた. Solowayら¹⁾は63例の慢性肝炎に対し, 無作為の二重盲検法により, 免疫抑制薬の比較試験を行った. その結果, ステロイド単独あるいはステロイドとAzaの併用が生化学的, 組織学的改善をもたらすこと, Aza単独投与では悪化例がみられることを報告した. しかしながら, ステロイドでは20%に副作用を生じると述べている. その後, HBs抗原陽性例は陰性例に比して, 免疫抑制剤の効果があるという報告²⁾や, 逆に, ウイルス性肝炎例では有効でないとの報告³⁾がみられた. また, Azaの長期投与例は, ステロイド単独投与群より発癌の危険性が高いとの報告もみられた⁴⁾. HBe抗原からHBe抗体へのseroconversionは免疫抑制剤の離脱療法により28.7%と自然経過

によるseroconversion率1.1%より高くなるが, 副作用が多い⁵⁾, また肝組織上は非A非B慢性肝炎ではむしろ悪化する⁶⁾との報告もみられる. Aza単独投与によるALT改善率については19例中6例(31.6%)²⁾, 25例中9例(36%)¹²⁾, またわれわれが1991年に報告した例では, 27例のうち10例(37.0%)¹³⁾であった. この時の検討ではC型肝炎のみについていえば, 21例中6例(28.6%)¹³⁾であった. 今回の検討では, C型肝炎40例中22例(55.0%)とALT改善率

は良好な結果であった. Azaは末梢血への影響や副作用がその長期投与を妨げている面がある. 今回の検討では副作用は40例中12例(30%)と高い頻度であったが, これらの中にはごく軽微なものやAza投与と直接因果関係が乏しいと思われるものも含まれている. これらのうちAza投与と直接的な関連を示唆させる臨床症状を示したものは発熱(2例), 急性膵炎(1例), 脱毛(1例)の4例で, これらのみに限れば副作用の頻度は10%(4/40)となる. Aza投与でよく問題とされる白血球数や血小板数の減少はAza 100 mg/日投与の場合, 17人中9人(52.9%)¹⁾, 43人中4人(9.3%)²⁾にみられたとされる. 今回われわれは投与量を1日50 mgとした. 白血球, 血小板数が軽度低下する例もあったがこのためにAza投与中止となった例はなかった. 以前, 23例についてAza投与前後の末梢血の変化を検討した結果, 白血球数は $4,847 \pm 1,053/\text{mm}^3$ から投与後 $4,408 \pm 1,562/\text{mm}^3$ へ, また血小板数は $15.7 \pm 6.7 \times 10^4/\text{mm}^3$ から $14.8 \pm 6.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ へと軽度の低下がみられた. しかし, いずれも投与中止に至った例はなかった¹³⁾. 副作用のうち, 消化器症状が12例中6例(50%)と最も多くみられたが, 投薬中止により軽快した. Aza投与後2週目から急性膵炎を発症した例があり注目される.

副作用は概ね投与開始後3カ月以内に出現しており、この間は末梢血、血清アミラーゼ等の検査を行うべきであると思われた。またAzaについて、長期使用により悪性腫瘍の合併が増加する危険性が指摘されている⁴⁾¹⁴⁾。Johnsonら⁷⁾は自己免疫性肝炎にAzaを投与した72例のうち4例が悪性腫瘍の合併があったことを報告しているが、Azaによる発癌増強効果は少ないと述べている。Aza長期投与と発癌の関係は今後の検討課題であると考えられる。

C型肝炎はIFN治療により、ウイルスRNAの消失がみられる例は現在30~40%で、なおIFN難治例も多い。今回、IFN無効であった11例(No.1~No.11 Table 1)に対しAza単独投与を行った。3カ月以内に投与を中止した5例(No.7~No.11)を除き、現在使用継続中の6例(No.1~No.6)においては、5例がPR以上のALT低下を示している。これらの詳細については別に報告している¹⁵⁾。また、ALT低下作用は持続的であった。近年Azaを3年以上長期間投与後、Azaを漸減し中止した例(No.31)では現在もALT値は正常値を保っている。C型慢性肝炎に対して、Azaを使用した報告はほとんどなく、ウルソデオキシコール酸(UDCA)にAzaを併用し、有効であったとの発表¹⁶⁾がみられる程度である。Azaを使用し有効であった2例の経過(Fig. 2, Fig. 3)にみられるように、ALT値は持続的に低下したにもかかわらず、2例ともAza投与後HCV-RNA量は増加傾向を示していた。C型肝炎ウイルスによる肝障害発症機序はAIHやB型肝炎と同じように細胞障害性T細胞(CTL)の関与によるもの¹⁷⁾と考えられている。Azaの作用機序としてCTLに対する免疫抑制効果により、肝細胞の壊死が減少するためALT値の低下がみられるとも考えられる。Yoshidaら¹⁸⁾は急性白血病に合併したC型肝炎患者で骨髄移植時に使用されたサイクロスポリン(CsA)投与により、HCV-RNA量の増加がみられたことを報告している。

ALT値の低下にもかかわらず、HCV-RNA量の増加を示したことはAzaによるCTLの抑

制により一種のキャリアー状態が生じ、ウイルス量は増加した可能性はある。

IFN治療無効例に対してはSNMC(強力ネオミノファーゲン)¹⁹⁾やUDCA²⁰⁾が、わが国では現在広く使用されている。しかしながら、これらの薬剤の降トランスアミナーゼ効果はIFNに及ばず、HCV-RNAの低下はみられない²¹⁾とされている。今回われわれが試みたAza投与は症例により、ALTの安定化には有効な例が明らかにみられた。Azaの効果をサポートする所見として、Azaの中断によりALTは増悪し、Aza投与再開により、ALT値の安定化を示した例はすでに報告¹³⁾しており、症例により十分長期間のALT値の安定化に有用であると思われた。ただ今回の成績は対比すべきコントロール群をとっていないオープン試験の成績である。今後Azaの有用性を客観的に評価するためには二重盲検による無作為試験が必要と思われる。さらにAza投与後HCV-RNAが増加することによる肝病変の進展の有無、またAza投与前後の肝組織像の比較検討が今後の課題であると思われる。

結 語

C型慢性肝炎40例に対し、免疫抑制剤Aza-thioprineの投与効果を検討した。ALT値の低下は40例中22例(55%)にみられた。副作用は12例(30%)にみられたが、急性膵炎の1例を除いて重篤なものはみられなかった。Azaは今後IFN無効C型慢性肝炎のALT値のコントロールに有用であることが示唆された。

本論文の要旨は第31回日本肝臓学会西部会ワークショップ「肝臓用剤を用いた慢性肝炎の治療」(1996年11月、三重)にて発表した。

文 献

- 1) Soloway RD, Summerskill WHJ, Baggenstoss AH, Geall MG, Gitnick GL, Elveback LR, Schoenfield LJ : Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease : A controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology* 63 : 820—833, 1972
- 2) Giusti G, Ruggiero G, Galanti B, Piccinino F, Russo M, Galante D, Sagnelli E, Utili R, Pasquale G, Nardiello S, Aloisio V : Treatment of chronic active hepatitis (CAH) : a retrospective review of 130 patients. *Hepatogastroenterol* 28 : 245—249, 1981
- 3) Tage-Jensen U, Schlichting P, Alders-Hvile J, Anderson O, Dietrichson O, Hardt F, Mathiesen LR, Nielsen JO, The Copenhagen Study Group for Liver Diseases : Azathioprine versus prednisone in non-alcoholic chronic liver disease (CLD). Relation to a serological classification. *Liver* 2 : 95—103, 1982
- 4) Tage-Jensen U, Schlichting P, Thomsen HF, Hoybye G, Thomsen AC : Malignancies following long-term azathioprine treatment in chronic liver disease. *Liver* 7 : 81—83, 1987
- 5) Tanno H, Fay OH, Rojman JA, Palazzi J, Bessone F : HBeAg/Anti-HBe sero-conversion during and after protracted immunosuppressive treatment in type B chronic hepatitis. *J Med Virol* 25 : 45—51, 1988
- 6) Schoeman MN, Liddle C, Bilous M, Grierson J, Craig PL, Batey RG, Farrell GC : Chronic non-A, non-B hepatitis : lack of correlation between biochemical and morphological activity, and effects of immunosuppressive therapy on disease progression. *Aust N Z J Med* 20 : 56—62, 1990
- 7) Jonson PJ, McFarlane, Williams R : Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Eng J Med* 333 : 958—963, 1995
- 8) 山本晋一郎：慢性肝炎の治療—azathioprine (Imuran) 投与35例の検討. *岡山医誌* 108 : 185—186, 1996
- 9) Urdea MS, Warner BD, Running JA, Stempien M, Clyne J, Horn T : A comparison of non-radioisotopic hybridization assay method using fluorescent, chemiluminescent and enzyme labeled synthetic oligodeoxy-ribonucleotide probes. *Nucleic Acids Res* 16 : 4937—4956, 1988
- 10) Okamoto H, Sugiyama Y, Okada S, Kurai K, Akahane Y, Sugai Y, Tanaka T, Sato K, Tsuda F, Miyakawa Y, Mayumi M : Typing hepatitis C virus by polymerase chain reaction with type-specific primers : application to clinical surveys and tracing infectious sources. *J Gen Virol* 73 : 673—691, 1992
- 11) 小俣政男, 市田文弘：慢性肝炎の肝組織診断基準—新犬山分類. 第19回犬山シンポジウム記録 (1995年8月), 中外医学社, pp183—188
- 12) Thaler H : Medical treatment of chronic hepatitis results of a retrospective study. *Tokai J Exp Clin Med* 5 : 361—366, 1980
- 13) 山本晋一郎, 大元謙治, 井手口清治, 山本亮輔, 高取敬子, 大海庸世, 日野一成, 平野 寛：慢性肝炎患に対する azathioprine (イムラン) 投与の有効性について. *現代医療* 23 : 3483—3488, 1991
- 14) Wang KK, Czaja AJ, Beaver SJ, Go VL : Extrahepatic malignancy following long-term immunosuppressive therapy of severe hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis. *Hepatology* 10 : 39—43, 1989
- 15) 山本晋一郎：IFN 不応C型慢性肝炎に対する azathioprine の投与効果. *肝臓* 38 : 397—398, 1997
- 16) 矢野元義, 竹島弘知, 林 久男：C型慢性肝炎患に対するウルソデオキシコール酸とアザチオプリンの治療効果. *日消誌* 88 (臨増) : 568, 1991
- 17) Koziel MJ, Dudley D, Wong JT, Dienstag J, Houghton M, Kalston R, Walker BD : Intrahepatic cytotoxic T lymphocytes specific for hepatitis C virus in persons with chronic hepatitis. *J Immunol* 149 : 3339—3344, 1992

- 18) Yoshiba M, Sekiyama K, Sugata F, Kanamori H, Kodama F, Okamoto H : Activation of hepatitis C virus following immunosuppressive treatment. *Dig Dis Sci* 37 : 478, 1992
- 19) 鈴木 宏, 太田康幸, 瀧野辰郎, 藤沢洌, 平山千里, 清水直容, 麻生芳郎 : 強力ミノファージェンCの慢性肝炎に対する治療効果について—二重盲検法による検討—. *医学のあゆみ* 102 : 562—578, 1977
- 20) Takano S, Ito Y, Yokosuka O, Ohto M, Uchiumi K, Hirota K, Omata M : A multicenter randomized controlled dose study of ursodeoxycholic acid for chronic hepatitis C. *Hepatology* 20 : 558—564, 1994
- 21) 鈴木義之, 池田健次, 斎藤 聡, 小林正宏, 坪田昭人, 鯛田 勲, 村島直哉, 荒瀬康司, 茶山一彰, 溝下香織, 松田真理恵, 小林万利子, 熊田博光 : C型慢性肝炎に対する β -IFN, SNMC併用療法の有効性に関する検討. *肝臓* 37 : 363—367, 1996