

図 2 HCV 関連マーカーの推移

その際の効果予測因子としては、HBVDNA 量が少ないこと、HBe 抗原が陰性であることであった¹³⁾。

Ⅲ. C 型 肝 炎

1. ウイルスの特徴

HCV のゲノムは約9.5kbの線状一本鎖 RNA であることが判明しているが、HAV および HBV と異なり HCV のウイルス粒子は未だ分離されていないため、ウイルス由来の蛋白からおのこの遺伝子をゲノム上に求めることは出来ない。このため、推定アミノ酸配列の解析により、類似ウイルス（フラビウイルス、ペスチウイルス）のそれと比較することにより、構造蛋白・非構造蛋白遺伝子の位置が推定された。その結果、構造蛋白としてコア蛋白、エンベロープ蛋白（糖蛋白）、非構造蛋白としては NS1（糖蛋白）、NS2、NS3、NS4、NS5 の蛋白が推定された。また、HCV のゲノム RNA の塩基配列をウイルス株間で比較すると、かなりの多様性がみられ、現在、主として 1a 型、1b 型、2a 型、2b 型、3 型に分類されている。本邦では 1a 型および 3 型は極めて少なく、HCV 感染者の80%以上が 1b 型である¹⁴⁾。HCV の genotype はインターフェロンの有効性の指標となり臨床的に重要である¹⁵⁾。

2. ウイルスマーカーと臨床経過（図 2）

C 型急性肝炎の症状および経過は他のウイルス肝炎に比べて軽度で、劇症化はまれである。しかし、A 型あるいは E 型肝炎と異なり、HCV 感染には HBV 感染と同様に持続感染と一過性感染がある。さらに、HBV 感染と異なる点としては、免疫能の発達した成人でも、HCV に感染すると高率に持続感染に移行することが知られている。すなわち、急性肝炎の60～80%は慢性肝疾患へ移

行するとされている。

HCV に感染すると、まず HCV RNA が陽性となり、感染後 3 から 6 ヶ月して HCV 抗体が陽性となる。以後、HCV 抗体は陰性化することはない¹⁶⁾。HCV RNA が陽性で HCV 抗体が陰性の場合、HCV の感染初期と考えられる。逆に、HCV 抗体が陽性で HCV RNA が陰性の場合、過去の一過性感染か、あるいはインターフェロン療法を受けた著効例（インターフェロン療法にて、持続的な HCV RNA の陰性化および肝機能の正常化）と考えられる。

HCV RNA の測定には定性と定量があるが、感度が良いのは定性であるため、定量にて感度以下の場合、定性検査を行い陰性かどうかを確認する必要がある。

ウイルスの定量としては、上述した PCR 法による HCV RNA 定量と、最近開発された ELISA 法による HCV コア抗原量がある。HCV RNA 量は短期的にも、長期的にも変動に乏しく¹⁶⁾、肝病態およびその進行とも関連がみられないが¹⁷⁾、インターフェロン療法の有効性を予測する重要な因子としての臨床的意義がある。すなわち、HCV RNA 量が低値の症例はインターフェロン療法によりウイルスが持続的に排除しやすく、著効例となる確率が高い¹⁵⁾。HCV コア抗原量の臨床的意義は未だ確立されていないが、その値は HCV RNA 量と相関がみられることから¹⁸⁾、HCV RNA 量と同等に扱ってよいと考えられ、測定法が簡便で安価であるため HCV RNA 量に置き換わる可能性がある。

セロタイプも HCV RNA 量と同様にインター

フェロン療法の有効性を予測する重要な因子としての臨床的意義がある。セロタイプ1型は genotype 1a, 1b を, 2型は genotype 2a, 2b を含んでいる。

インターフェロン療法とウイルスマーカーの関連についてまとめると, セロタイプ2型は HCVRNA 量に関係なくインターフェロン療法が有効で¹⁹⁾, セロタイプ1型は HCVRNA 量が低値の症例では有効であるが, 高値の症例では無効であることが多い¹⁵⁾。以上のことから, セロタイプ1型で, HCVRNA 量が高値のC型慢性肝炎は難治性C型慢性肝炎と呼ばれている。

Ⅳ. D 型 肝 炎

D型肝炎ウイルス (HDV) は自身では増殖不能な欠陥ウイルスであるため, HBV と常に共存している。すなわち, 直径36nm のHDV粒子の中心にHD抗原が存在し, 粒子の表面はHBs抗原に覆われた形態で感染肝細胞核中に検出される。マーカーとしてHD抗体であるが, 現在ウイルスが存在するかどうかはHDVRNAを検査する必要がある。

HDV感染は急性期には肝炎の重症化, 慢性期には肝病態の増悪を起こす頻度が, HBV単独感染に比較して高いといわれているが, いずれにしてもわが国のHBV感染者における感染率は1%以下と低い²⁰⁾。

Ⅴ. E 型 肝 炎

E型肝炎ウイルス (HEV) は直径約30nmの球形ウイルスで, エンベロープはもたない。遺伝子はプラス鎖, 一本のRNAで, 全長は約7.2kb塩基である。

E型肝炎はわが国ではまれとされていたが, 近年経口感染を主とした肝炎の発症例が報告されている。その具体例としては, 豚の内臓, 猪の肉および肝臓, 鹿の肉の生あるいは生焼けの状態を摂取し感染している。

E型急性肝炎はA型肝炎と症状も似ており, 同様に慢性化することなく治癒する。A型肝炎では発熱が70%以上にみられるが, E型肝炎では40%にしかみられない。しかし, 劇症化はE型では10%とA型に比較して高率にみられる²¹⁾。

ウイルスマーカーとしては, E型肝炎はわが国ではまれなため, 一般的に肝炎症状があり, 血液中のIgG型HEV抗体が陽性であればそれだけで

診断して良いと考えられる。さらに, 急性期の確認にはIgM型HEV抗体を, ウイルス血症の検討にはHEVRNAを測定することも可能である。

お わ り に

A型およびE型は急性肝炎のみであるが, B型 (D型) およびC型は病態として慢性肝炎もあるため, 肝炎ウイルスマーカーの意義を熟知する必要があると考えられる。肝炎ウイルスマーカーは, ウイルス肝炎の病態の把握, さらに治療方針の決定に役立つ重要な臨床検査の一つと考えられる。

文 献

- 1) Hayashi, J., Kajiyama, W., Nakashima, K. et al.: Glycyrrhizin withdrawal followed by human lymphoblastoid interferon in the treatment of chronic hepatitis B. *Gastroenterol Jpn*, 82: 648-654, 1991.
- 2) Furusyo, N., Hayashi, J., Sawayama, Y. et al.: Hepatitis B surface antigen disappearance and hepatitis B surface antigen subtype: a prospective, long-term, follow-up study of Japanese residents of Okinawa, Japan with chronic hepatitis B virus infection. *Am J Trop Med Hyg*, 60: 616-622, 1999.
- 3) Hayashi, J., Kashiwagi, S., Nomura, H., Kajiyama, W., Ikematsu, W.: The control of hepatitis B virus infection with vaccine in Japanese nursery schools. *Am J Epidemiol*, 126: 474-479, 1987.
- 4) Hayashi, J., Noguchi, A., Nakashima, K. et al.: Frequency of concurrence of hepatitis B surface antigen in a large number of carriers in Okinawa, Japan. *Gastroenterol Jpn*, 25: 593-597, 1990.
- 5) Nakashima, H., Furusyo, N., Kubo, N. et al.: Double point mutation in the core promoter region of hepatitis B virus (HBV) genotype C may be related to liver deterioration in patients with chronic HBV infection. *J Gastroenterol Hepatol*, 19: 541-550, 2004.
- 6) Milich, D. R., Chen, M. K., Hughes, J. L. et al.: The selected hepatitis B precore antigen can modulate the immune response to the nucleocapsid: a mechanism for persistence. *J Immunol*, 160: 2013-2021, 1998.
- 7) Omata, M., Ehata, T., Yokosuka, O. et al.: Mutations in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. *N Engl J Med*, 324: 1699-1704, 1991.
- 8) 林 純, 柏木征三郎, 野村幸秀ほか: 沖縄および九州地区におけるHBc抗体の保有状況とその疫学的意義について. *感染症誌*, 57: 512-518, 1983.
- 9) Hayashi, J., Kashiwagi, S., Noguchi, A. et al.: Prevalence of IgM anti-HBc among HBsAg carriers in Okinawa, Japan. *Gastroenterol Jpn*, 25: 36-40, 1990.
- 10) 林 純, 古庄憲浩, 中牟田誠ほか: HBs抗原消失の機序とその後の問題点. *日本臨床*, 62(増刊: ウイルス肝炎): 106-111, 2004.
- 11) Furusyo, N., Nakashima, H., Kashiwagi, K. et al.: Clinical outcomes of hepatitis B virus (HBV) genotypes B and C in Japanese patients with chronic HBV. *Am J Trop Med Hyg*, 67: 170-175, 2002.
- 12) Kubo, N., Furusyo, N., Sawayama, Y. et al.: A patients in whom only hepatitis B virus (HBV) was thought to have been contracted, by kissing, from a

- same-sex partner coinfecting with HBV and human immunodeficiency virus-1. *J Infect Chemother*, 9: 260-264, 2003.
- 13) Furusyo, N., Takeoka, H., Toyoda, K. et al.: Long-term lamivudine treatment of chronic hepatitis B in Japanese patients: A project of the Kyushu University Liver Disease Study. *World J Gastroenterol* (in press).
 - 14) Hayashi, J., Kishihara, Y., Yamaji, K. et al.: Transmission of hepatitis C virus by health care workers in a rural area of Japan. *Am J Gastroenterol*, 90: 794-799, 1995.
 - 15) Hayashi, J., Ohmiya, M., Kishihara, Y. et al.: A statistical analysis of predictive factors of response to human lymphoblastoid interferon in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*, 89: 2151-2156, 1994.
 - 16) Hayashi, J., Furusyo, N., Ariyama, I. et al.: A relationship between the evolution of hepatitis C virus variants, liver damage, and hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C viremia. *J Infect Dis*, 181: 1523-1527, 2000.
 - 17) Hayashi, J., Kishihara, Y., Tani, Y. et al.: Relationship of genotype to level of hepatitis C viraemia determined by competitive polymerase chain reaction. *J Infect*, 30: 235-239, 1995.
 - 18) 片山恵子, 熊谷純子, 小宮裕ほか: HCV コア抗原定量試験の基礎的検討. *医学と薬学*, 46: 1023-1029, 2001.
 - 19) Furusyo, N., Katoh, M., Tanabe, Y. et al.: Interferon alpha plus ribavirin combination treatment of Japanese chronic hepatitis C patients with HCV genotype 2: A project of the Kyushu University Liver Disease Study. *World J Gastroenterol* (in press).
 - 20) 矢野右人, 井上長三: δ型肝炎の臨床と日本における現況. *日本臨床*, 47: 715-720, 1989.
 - 21) Okamoto, H., Takahashi, M., Nishizawa, T. et al.: Feature of hepatitis E virus infection in Japan. *Intern Med*, 42: 1065-1071, 2003.
-

C 型慢性肝炎に対する インターフェロン β の意義

林 純 古庄 憲浩 村田 昌之

はじめに

1989年にC型肝炎ウイルス(HCV)に対する抗体が測定可能となり、1992年にはこの抗体測定系が改良され、第二世代HCV抗体として、一般医療機関でも測定されるようになった。その結果、わが国は世界的にみてもHCVの感染の高浸淫国であることが判明した¹⁾。HCVの感染経路としては母子感染²⁾、性行為感染³⁾、薬物乱用のための注射器の共用、あるいは刺青などもあるが、わが国では輸血やデイスポーザブルではなかった注射器による医療行為も重要であり、HCVの感染を拡大したものと考えられた⁴⁾。さらに、HCVに感染すると60~80%が持続感染に移行し、慢性肝炎、肝硬変をへて、肝癌を高率に発症することから⁵⁾、このウイルスの感染はB型肝炎ウイルスにも増して重要な肝炎ウイルスと考えられる。衛生教育・環境の整ってきている現在では、新たなHCV感染はほとんど無くなっているが、既に感染しているものが癌年齢になり、肝癌による年間死亡者数は1970年頃の約10,000人から、この30年間に3倍に増加し、現在では34,000人に達し、悪性新生物の中では胃癌、肺癌とほぼ肩を並べている。

以上のことから、現在、肝癌発症抑制を目的として、C型慢性肝炎に対するinterferon(IFN)療法が推進されているところである。IFN療法は1992年から始まっており、当初はIFN単独療法で α 型は24週、 β 型は6~8週投与であった。治療終了後もウイルスが持続して血中から消失し、肝機能が正常となる著効率は全体の約25%であった。しかし、genotype 1b型で、高ウイルス量の例における著効率は5%と低率で⁶⁾、そのため、

これらの例は難治性C型慢性肝炎と呼ばれるようになった。2002年からはribavirin(RIB)とIFN α -2bの併用投与が行われ、これら難治性C型慢性肝炎の著効率は、著者ら九州大学関連病院肝疾患研究会の成績では413例中95例、23.0%と上昇した。2004年末からは週1回の投与で効果が得られるpegIFN α -2bとRIBとの併用療法(1年間)が保険適応となった。難治性C型慢性肝炎に対する著効率が50~60%と高いため⁷⁾、現在、最も行われているIFN療法と考えられる。

また、従来のIFNの単独長期投与、さらにはIFN α の少量長期の自己注射も認可され、C型慢性肝炎からの肝癌発症の予防に対するテーラーメイドのIFN療法が、今後ますます盛んになると考えられる。以上のことを踏まえて、C型慢性肝炎に対するIFN β 投与の意義について述べたい。

I. C型慢性肝炎に対するIFN β (8週)とIFN α (24週)との 比較

欧米ではIFN β はIFN α に比較してC型慢性肝炎に対しては、わが国と異なりあまり使用されていない。しかし、IFN α で効果がみられなかった例に対するIFN β の再投与効果の報告⁸⁾⁹⁾や、また、IFN β では抗ウイルス効果が早期にみられることが報告され¹⁰⁾、近年、C型慢性肝炎に対してはその強い抗ウイルス効果が注目されるようになった。

C型慢性肝炎に対するIFN β と α の効果を比較するために、著者らは120例の症例のうち40例(genotype 1b型30例)にはIFN β 、600万単位を1日1回、静脈内投与8週間行い(β -1群)、20例(genotype 1b型14例)には投与開始2週間は300万単位を1日2回静脈内投与し、その後600万

九州大学大学院感染環境医学分野
九州大学病院総合診療部

表 1 インターフェロン (IFN) β の 8 週投与と天然型 IFN α の 24 週投与による HCV RNA 陰性化

IFN 療法	症例数	HCV RNA 陰性化			
		2 週目 例数 (%)	4 週目 例数 (%)	終了時 例数 (%)	終了後 6 ヶ月 例数 (%)
β 600万 \times 1 回/日	40	11 (27.5)	12 (30.0)	32 (80.0)	12 (30.0)
β 300万 \times 2 回/日	20	16 (80.0)	16 (80.0)	17 (85.0)	3 (15.0)
α 600万 \times 1 回/日	60	25 (41.6)	34 (56.6)	44 (73.3)	19 (31.6)

単位を 1 日 1 回、静脈内投与 6 週間行った (β -2 群)。60 例 (genotype 1b 型 39 例) には α , 600 万単位を 2 週間毎日筋肉内投与し、その後、週 3 日、22 週間筋肉内投与した (α 群) (表 1)。著効率は β -1 群で 30%、 β -2 群で 15% と、 α 群の 31% と有意な差はみられなかった¹¹⁾。ここで注目されたのは治療開始後 2 週目の HCV RNA 陰性化率で、 β -2 群では 80% と β -1 群の 27.5% および α 群の 41.6% に比較して有意に高率であった。一般に HCV RNA が早期に陰性化する例は著効例が多く、著者らも IFN α 単独療法では治療開始後 2 週間以内に HCV RNA が陰性化した 34 例中 17 例、50% が著効例となったことを報告した¹²⁾。

IFN β , 600 万単位の 2 回分割投与は薬物動態的および血中ウイルス動態的にみて、1 回投与に比較してウイルスを早期に血中から排除することが証明されたが¹³⁾¹⁴⁾、副作用として高度な蛋白尿がみられることも同時に報告された¹³⁾。また、IFN β 投与中では IFN α 投与中に比較して、血清アミノトランスフェラーゼの上昇がみられ、IFN β , 2 回分割投与ではより著明に上昇した (図 1a)。この上昇と一致して、IFN β 投与群では血清中の interleukin (IL)-6 の上昇がみられた (図 1b)。IFN β は IL-6 を誘導することにより強い抗ウイルス作用を現しているのではないかと考えられた¹¹⁾。IFN β の初期の強い抗ウイルス作用を利用して、難治性 C 型慢性肝炎に対して IFN β を先行投与し、その後 IFN α による維持療法を行うことも¹⁵⁾、IFN β の利用の一つと考えられる。

II. C 型慢性肝炎に対する IFN β の 6 ヶ月投与

C 型慢性肝炎 57 例 (1b 型 32 例) に IFN β 600 万単位を 2 週間連日、その後週 3 日、22 週間静脈内投与し (β 長期群)、74 例 (1b 型 65 例) に IFN α -2b 600 万単位を 2 週間連日、その後週 3 日、22 週

間筋肉内投与し、同時にリバビリン 600~800mg を連日経口投与した (α +リバビリン群)。治療が完遂できた例についてその著効率を検討すると、genotype 1b 型で、高ウイルス量のいわゆる難治性 C 型慢性肝炎例では、 β 長期群は 36 例中 2.8% で、 α +リバビリン群の 53 例中 22.6% に比較し有意に低い成績であった。しかし、それ以外の症例に対しては、 β 群は 16 例中 75% で、 α +リバビリン群の 10 例中 70% と同等であった (表 2)。以上のことから、IFN β 長期投与は難治性 C 型肝炎に対しては有効でないが、それ以外の C 型肝炎には有効と考えられた。

IFN 療法の副作用として、血小板数の減少は必発で、しばしば治療の休止あるいは中断となる。この血小板数の変化率について検討すると、 α +リバビリン群では治療開始後 2 週で -33.3%、1 ヶ月で -29.9%、2 ヶ月で -21.8% であったが、 β 群では 2 週では -19.9% であったが、1 ヶ月では -2.4% となり、2 ヶ月では +5.9% と増加傾向がみられた。さらに、治療終了後の β 群では +14.9% と血小板数の増加がみられた (図 2a)。特に血小板数が少ない症例でその傾向が著しく、IFN 投与中にもかかわらず血小板数の増加傾向がみられた (図 2b)。したがって、病態が進行した慢性肝炎や肝硬変などのように血小板が少ない症例にも、比較的 safely に投与できるのではないかと考えられた。特に最近、難治性 C 型慢性肝炎でウイルスの排除が望めない症例に対し、肝癌発症抑制を目的とした IFN の少量長期投与が推奨されているが、この点からも使用しやすい薬剤と考えられた。

III. IFN β 療法による肝癌発症抑制効果

IFN α が投与された C 型慢性肝炎患者では、IFN の投与を受けていない患者に比較して、肝癌

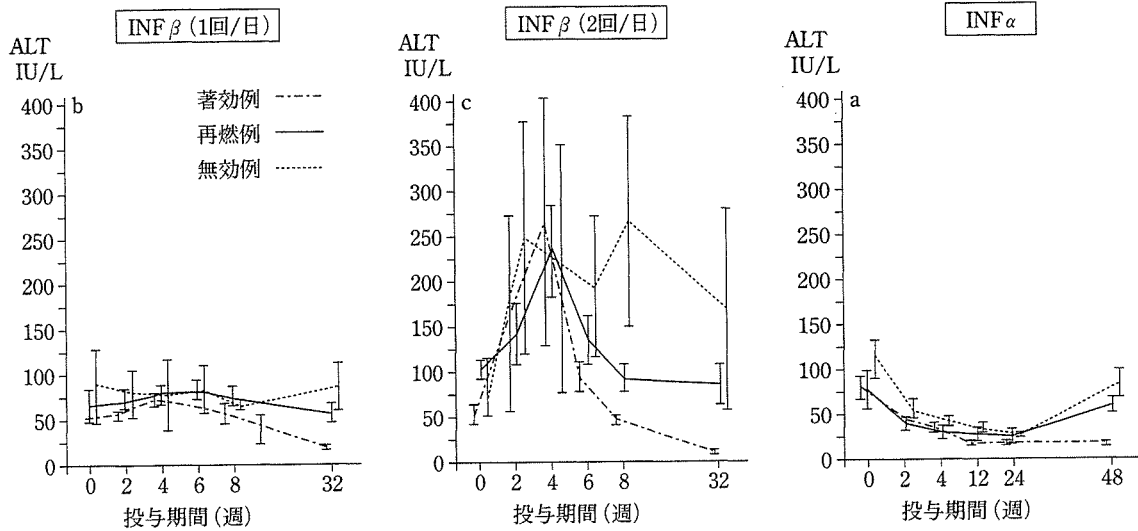


図 1 a インターフェロン (IFN) β (1回/日および2回/日) および天然型 IFN α による血清アミノトランスフェラーゼ (ALT) の推移

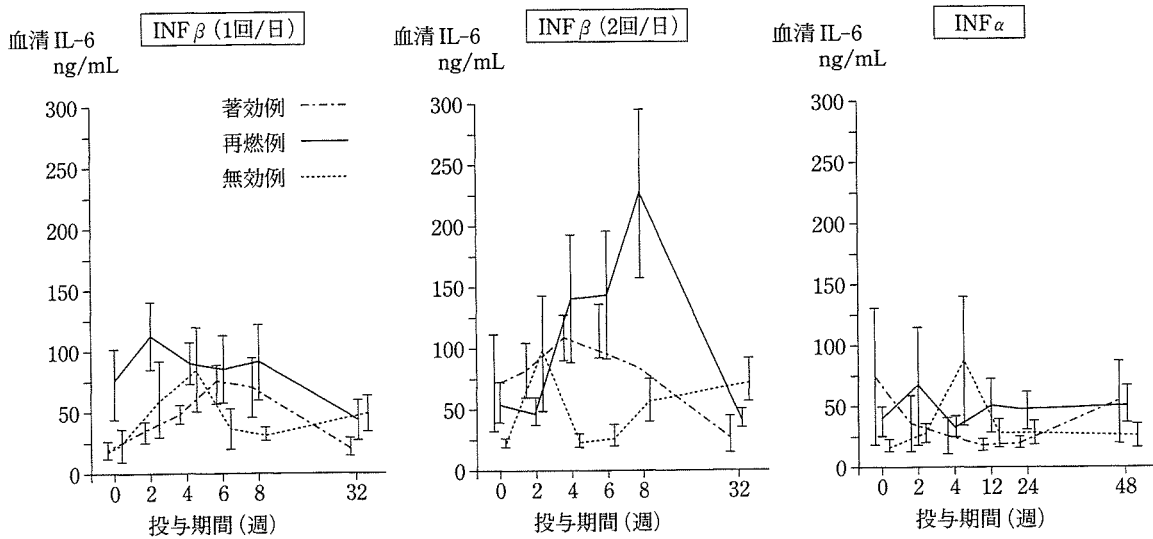


図 1 b インターフェロン (IFN) β (1回/日および2回/日) および天然型 IFN α による血清インターロイキン (IL)-6 の推移

表 2 インターフェロン (IFN) β および IFN α -2b+リバビリン (RIB) 併用24週投与による終了6ヵ月の HCV RNA 陰性化

IFN療法	ウイルス学的背景	例数	HCV RNA 陰性化 (%)
β	Genotype 1b かつ 100kIU/mL 以上	36	1 (2.8) ^a
	上記以外	16	12 (75.0)
α -2b+ リバビリン	Genotype 1b かつ 100kIU/mL 以上	53	12 (22.6) ^b
	上記以外	10	7 (70.0)

a Vs b ; P<0.05

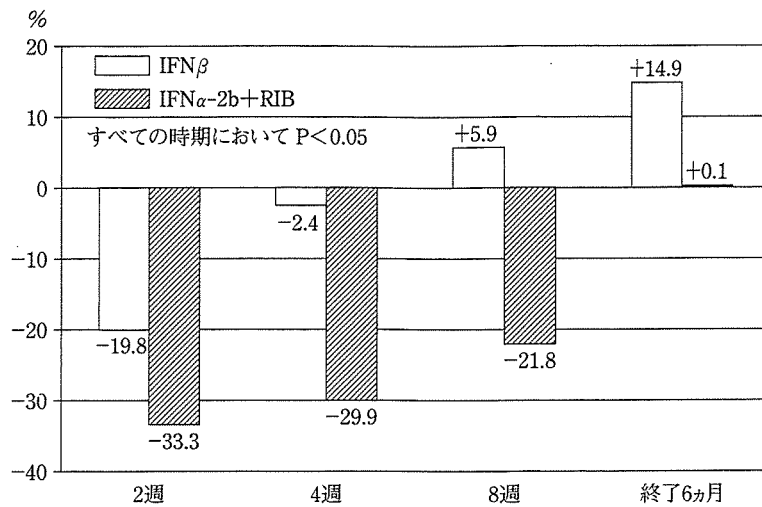


図 2a インターフェロン (IFN) β および IFN α -2b+リバビリン (RIB) 併用24週投与による血小板数の変化率の推移

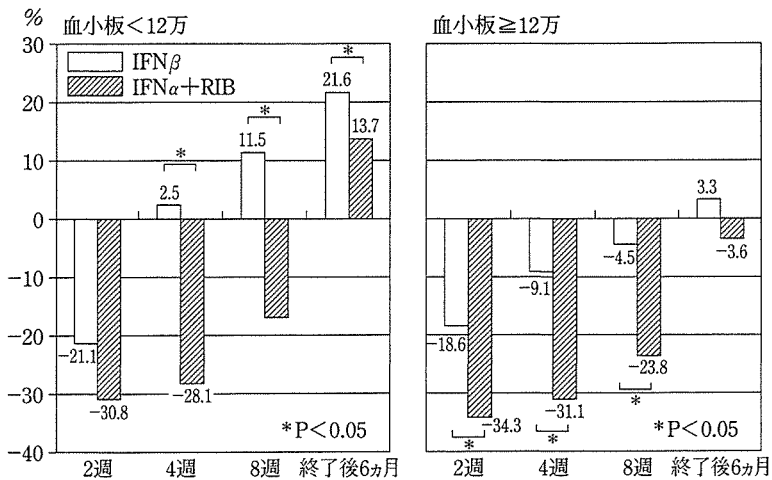


図 2b インターフェロン (IFN) β および IFN α -2b+リバビリン (RIB) 併用24週投与による血小板数の変化率の推移 (治療前血小板数別)

の発症が有意に減少していることが報告されている¹⁶⁾。著者らは、IFN β (6~8週) および α (24週) の単独療法を受けたC型慢性肝炎患者、それぞれ91例と260例について、3~11年 (平均 5.7 ± 2.6 年) 間、経過観察を行い、肝癌の発症について比較検討した。 β 投与群では4例、4.4% (1.1%/人年)、 α 投与群では17例、6.5% (1.5%/人年) の肝癌発症率であった (図 3a)¹⁷⁾。これは福岡県日村におけるC型慢性肝炎患者の5年間の肝癌発症率16.9% (3.4%/人年)¹⁸⁾ に比較しても低いものと考えられ、IFN β も α 同様に肝癌発症抑制効果があるものと考えられた。

IFN療法の効果別に肝癌発症を検討すると、著効例と非著効例では β 群ではいずれも1.1%/人年と差がなかったが、 α 群ではそれぞれ0.4%/人年、1.8%/人年と著効例で有意な減少がみられた (図 3b)。

また、ウイルスの消失に関係なく、血清アミノトランスフェラーゼ値の持続正常化例と非正常化例との比較でも、 β 群ではそれぞれ0.7%/人年、1.3%/人年と差がなかったが、 α 群ではそれぞれ0.2%/人年、2.4%/人年と正常化例で有意な減少がみられた ($p < 0.01$) (図 3c)¹²⁾。すなわち、IFN β の投与を受けたC型慢性肝炎患者は、その効果

累積肝癌発症率 (%)

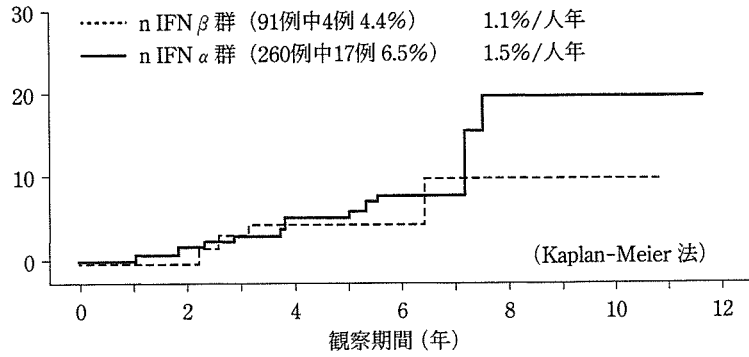


図 3a インターフェロン (IFN) 治療後の肝臓癌発症率

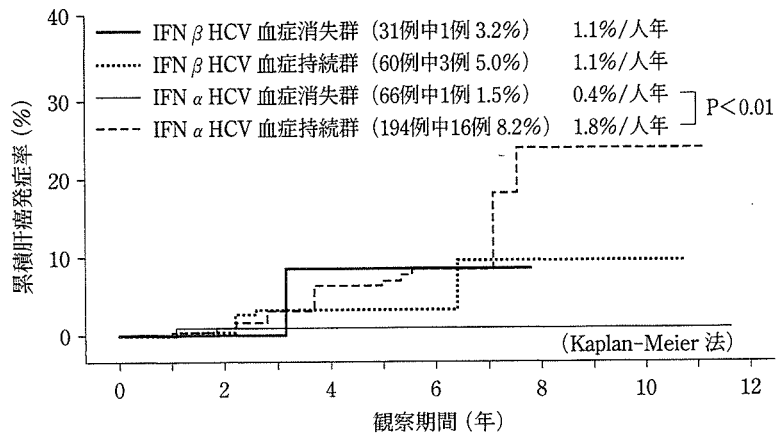


図 3b インターフェロン (IFN) 治療後の肝臓癌発症率
- ウイルス血症消失別 -

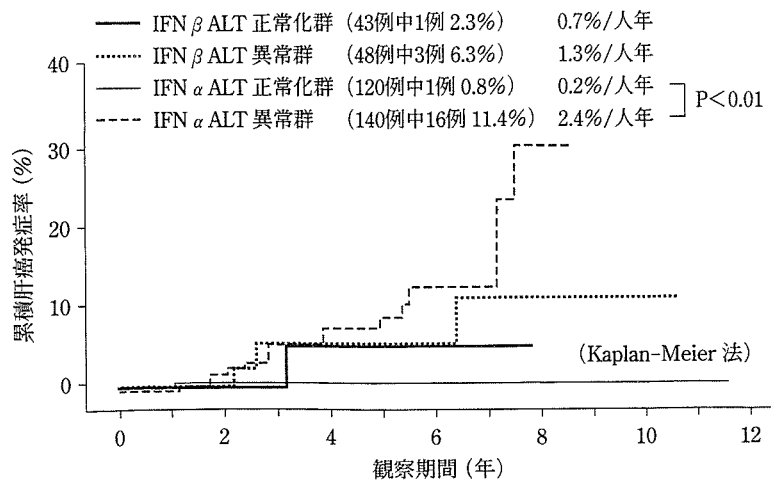


図 3c インターフェロン (IFN) 治療後の肝臓癌発症率
- ALT 正常化別 -

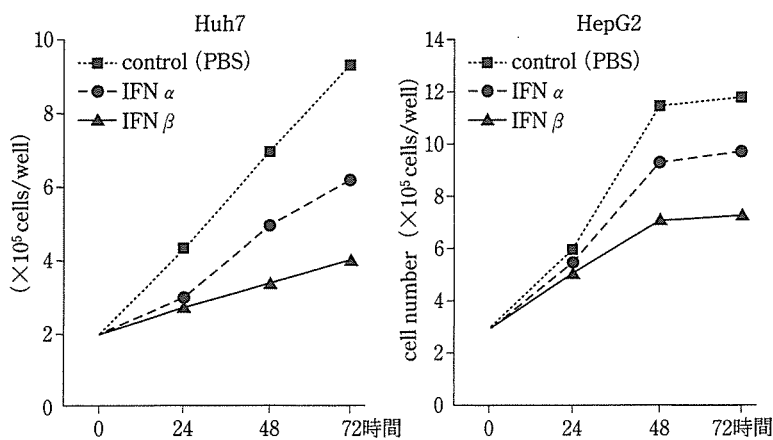


図 4 インターフェロン (IFN) α および β による肝癌細胞株の細胞増殖抑制効果

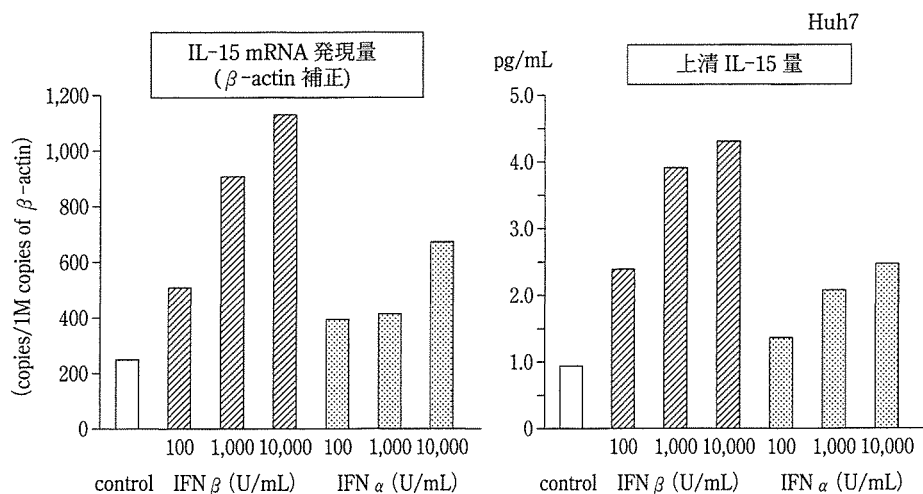


図 5 インターフェロン (IFN) β と天然型 IFN α による IL-15 発現量の比較

に関係なく肝癌発症率が減少しており、IFN β の肝癌抑制効果は α に比較して強いことが推測された。外科的切除など肝癌に対する治療を受けた HCV 感染による肝硬変患者に対して、IFN β を長期に投与し肝癌の再発を抑制したとの報告もある¹⁹⁾。以上のことから、IFN β は肝癌発症抑制を目的とした投与にも適していることが考えられる。

IV. IFN β の抗腫瘍作用の基礎的検討

I 型 IFN である IFN β と α は、2-5AS, Mx protein, PKR protein kinase, HLA-class I を介した抗ウイルス作用があるため²⁰⁾、C 型慢性肝炎に対して HCV の排除を目的として使用されている。また、I 型 IFN は悪性黒色腫、腎臓癌、慢

性骨髄性白血病に対しての抗腫瘍効果が報告されている²¹⁾。著者らは IFN β および α の抗腫瘍効果をみるために、IFN β あるいは α が添加されている培養液の中で、肝癌細胞株 HepG2, Huh7, JHH4 を 96 時間培養し、その増殖抑制効果を検討した。IFN β および α は時間依存的に、有意に肝癌細胞の増殖を抑制し、さらにその効果は β の方が α よりも強かった。また、 β の方が α に比較して濃度依存的に、有意に肝癌細胞の増殖を抑制していた (図 4)²²⁾。

抗腫瘍効果の機序として、IFN の細胞周期への影響、アポトーシスの誘導、細胞性免疫の不活化などがあるが、最近 IFN β による IL-15 の誘導が注目されている。I 型 IFN は樹状細胞から IL-15 の産生を増加させ²³⁾、NK 細胞や CD8 陽性

T細胞を活性化させる²⁴⁾。すなわち、IL-15は防御免疫の中心的役割を果たすものと考えられている。著者らは非免疫担当細胞である肝癌細胞株Huh7にIFN β および α を添加し、IL-15の発現をmRNA濃度および蛋白量で検討した。IFN添加により時間依存的に、肝癌細胞株のIL-15産生が増加していたが、 β の方が α に比較して有意に高値を示した(図5)。以上のことから、IFN β が α よりIL-15産生能が強く²⁵⁾、細胞性免疫を介した抗腫瘍作用の強さを示唆するものと考えられた。

お わ り に

IFN β は難治性C型慢性肝炎以外、すなわちgenotype 2型あるいは低ウイルス量のC型慢性肝炎に対するウイルス除去を目的とした投与、さらには病態が進行したC型慢性肝炎あるいは肝硬変で血小板が減少した症例などに対する投与も有用と考えられる。また、抗腫瘍作用も強いことから、肝癌発症抑制を目的とした長期投与にも適しており、肝癌に対する動注化学療法にも使用する価値があると考えられた。

文 献

- Hayashi, J., Nakashima, K., Noguchi, A. et al.: An epidemiologic survey of hepatitis C virus in Japan. *J Epidemiol*, 3: 41-45, 1993.
- Ohto, H., Terazawa, S., Sasaki, N. et al.: Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med*, 330: 744-750, 1991.
- Nakashima, K., Kashiwagi, S., Hayashi, J. et al.: Prevalence of hepatitis C virus infection among female prostitutes in Fukuoka, Japan. *J Gastroenterol*, 31: 664-668, 1996.
- Hayashi, J., Kishihara, Y., Yamaji, K. et al.: Transmission of hepatitis C virus health care workers in a rural area of Japan. *Am J Gastroenterol*, 90: 794-799, 1995.
- Hayashi, J., Hirata, M., Nakashima, K. et al.: Hepatitis C virus is a more likely cause of chronic liver disease in the Japanese population than hepatitis B virus. *Fukuoka Acta Med*, 82: 648-654, 1991.
- Hayashi, J., Ohmiya, M., Kishihara, Y. et al.: A statistical analysis of predictive factors of response to human lymphoblastoid interferon in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*, 89: 2151-2156, 1994.
- Muir, A. J., Bornstein, J. D., Killenberg, P. G. et al.: Peginterferon alfa-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in blacks and non-hispanic whites. *N Engl J Med*, 350: 2265-2271, 2004.
- Kishihara, Y., Hayashi, J., Ohmiya, M. et al.: A preliminary study of retreatment of chronic hepatitis C with interferon. *Fukuoka Acta Med*, 86: 113-120, 1995.
- Nomura, H., Sou, S., Nagahama, T. et al.: Efficacy of early retreatment with interferon β for relapse in patients with genotype 1b chronic hepatitis C. *Hepatol Res*, 28: 36-40, 2004.
- Fukutomi, T., Nakamuta, M., Fukutomi, M. et al.: Decline of hepatitis C virus load in serum during the first 24h after administration of interferon-beta as a predictor of the efficacy of therapy. *J Hepatol*, 34: 100-107, 2001.
- Furusyo, N., Hayashi, J., Ohmiya, M. et al.: Differences between interferon- α and β treatment for patients with chronic hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci*, 44: 618-623, 1999.
- Yamaji, K., Hayashi, J., Kawakami, Y. et al.: Hepatitis C viral RNA status at two weeks of therapy predicts the eventual response. *J Clin Gastroenterol*, 26: 193-199, 1998.
- Shiratori, Y., Perelson, A. S., Weinberger, L. et al.: Different turnover rate of hepatitis C virus clearance by different treatment regimen using interferon-beta. *J Hepatol*, 33: 313-322, 2000.
- Ikeda, F., Shimomura, H., Miyake, M. et al.: Early clearance of circulating hepatitis C virus enhanced by induction therapy with twice-a-day intravenous injection of IFN- β . *J Interf Cytok Res*, 20: 831-836, 2000.
- Watanabe, H., Iwata, K., Sohda, T. et al.: Interferon beta induction/interferon alpha therapy in patients with interferon-resistant chronic hepatitis C. *Hepatol Res*, 24: 355-360, 2002.
- Nishiguchi, S., Kuroki, T., Nakatani, S. et al.: Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet*, 346: 1051-1055, 1995.
- Kashiwagi, K., Furusyo, N., Kubo, N. et al.: A prospective comparison of the effect of interferon-alpha and interferon-beta treatment in patients with chronic hepatitis C on the incidence of hepatocellular carcinoma development. *J Infect Chemother*, 9: 333-340, 2003.
- Hayashi, J., Furusyo, N., Ariyama, I. et al.: A relationship between the evolution of hepatitis C virus variants, liver damage, and hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C viremia. *J Infect Dis*, 181: 1523-1527, 2000.
- Ikeda, K., Arase, Y., Saitoh, S. et al.: Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor—a prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer. *Hepatology*, 32: 228-232, 2000.
- Stark, G. R., Kerr, I. M., Williams, B. R. et al.: How cells respond to interferons. *Annu Rev Biochem*, 67: 227-264, 1998.
- Jonasch, E., Haluska, F. G.: Interferon in oncological practice: review of interferon biology, clinical application, and toxicities. *Oncologist*, 6: 34-55, 2001.
- Murata, M., Nabeshima, S., Kikuchi, K. et al.: A comparison of the antitumor effects of interferon- α and β on human hepatocellular carcinoma cell lines. *Cytokine*, 33: 121-128, 2006.
- Mattei, F., Schavoni, G., Belardelli, F. et al.: IL-15 is expressed by dendritic cells in response to type I IFN, double-stranded RNA, or lipopolysaccharide and promotes dendritic cell activation. *J Immunol*, 167: 1179-1187, 2001.
- Carson, W. E., Giri, J. G., Lindeman, M. J. et al.: Interleukin (IL) 15 is a novel cytokine that activates hu-

- man natural killer cells via components of the IL-2 receptor. *J Exp Med*, 180: 1395-1403, 1994.
- 25) Yamaji, K., Nabeshima, S., Murata, M. et al.: Interferon- α/β upregulate IL-15 expression in vitro and in vivo: analysis in human hepatocellular carcinoma cell lines and in chronic hepatitis C patients during interferon- α/β treatment. *Cancer Immunol Immunother*, 55: 394-403, 2006.

各種薬剤の副作用とその予防対策

インターフェロンの副作用と その対策

林 純^{①②} 古 庄 憲 浩^{①②}
村 田 昌 之^② 貝 沼 茂 三 郎^③

はじめに

わが国は世界的にみてもC型肝炎ウイルス(HCV)の高浸淫地区であり¹⁾,その感染者は150~200万人いると推定されている。その60%以上は程度の差こそあれ慢性肝疾患に罹患していると考えられる。

一方,インターフェロン(IFN)は1992年にC型肝炎に対して保健適応になって以来,売り上げは飛躍的に増加し,1993年には1,900億円となった。その後低下気味ではあるが,年間600億円の市場となっている。IFNはC型肝炎に対する唯一の原因療法の薬剤である。従来IFN単独療法(α 型は6ヵ月, β 型は2ヵ月投与)では,C型肝炎患者の約25%が持続的にHCVが消失し,肝機能の正常化がみられる著効例となった²⁾³⁾。IFNの効果が得られない例はHCVのgenotypeが1b型で,高ウイルス量であることが明らかとなり²⁾⁴⁾,このような例にはIFN単独投与では効果が5%以下であることがわかり,難治性C型肝炎と呼ばれるようになった。このようなことから,経口の抗ウイルス薬であるribavirinとの併用が行われるようになり,この難治性C型肝炎に対する著効率は25%となり⁵⁾,さらに週1回の投与で有効性がみられるpegIFN α との併用では治療期間が12ヵ月となり,著効率は50~60%と高率になった⁶⁾。

また,C型肝炎患者は年間5~6%は肝癌を発症することが判明している⁷⁾。彼らが癌年齢に達してきた現在,わが国における肝癌による年間死亡者数は1970年頃の約10,000人から,この30

年間に3倍に増加し,現在では34,000人に達し,悪性新生物の中では胃癌,肺癌とほぼ肩を並べている。

IFNはC型肝炎を治療させるということだけでなく,IFN療法を受けたC型肝炎患者は,治療を受けていない患者に比べて肝癌の発症が有意に少なく,IFNはC型肝炎に対して肝癌発症抑制効果があるということも報告されている⁸⁾⁹⁾。さらにはin vitroでも肝癌増殖抑制効果が認められている¹⁰⁾。このためC型肝炎患者に対して肝癌発症抑制効果のみを期待したIFNの少量長期投与(一部自己注射)が,昨年より保険適応となった。

現在,IFN療法はウイルスの完全除去を目指す場合,わが国に最も多い難治性C型肝炎に対しては,pegIFN α +ribavirin併用療法が,それ以外のC型肝炎に対してはIFN α および β の単独療法も推奨されている。さらには,上述したように肝癌発症抑制を目指すIFN少量長期投与も始まり,肝臓病専門医だけでなく一般臨床医にもC型肝炎患者に対してIFN療法を行う機会が増加すると思われる。この治療法を安全に長期に続けるためにも,IFNの副作用とその対策を十分に理解することは重要と考えられる。

I. IFN の 副 作 用

IFNの副作用にはインフルエンザ様症状で表される全身症状のほかに,消化器症状,精神神経症状,皮膚症状,眼症状,耳症状,まれに間質性肺炎,甲状腺疾患などさまざまな症状や疾患がある。表1¹¹⁾で示すように症状により発現時期に若干のずれがみられる。

①九州大学大学院感染環境医学分野

②九州大学病院総合診療部 ③麻生飯塚病院漢方診療科

表 1 IFN の 副 作 用

I. 自覚症状	
1.	IFN の初期症状 (1 週間以内)
	• インフルエンザ様症状 発熱・頭痛・関節痛・四肢筋肉痛・腰痛・背部痛・全身倦怠感
2.	IFN の中期症状 (1～8 週間)
	• 全身症状 微熱・軽度倦怠感・疲労感・体重減少
	• 消化器症状 食欲不振・嘔気・下痢・口内炎, 味覚・嗅覚異常
	• 皮膚症状 発疹・尋常性乾癬・口内扁平苔癬
	• 精神神経症状 不眠・眠気・眩暈・抑うつ状態・不安感・意欲低下・自殺念慮
	• 眼症状 眼痛・視力低下・眼底異常 (出血・白斑)・全眼球炎
	• 代謝異常 糖尿病の発症・増悪 (血糖値の上昇)・中性脂肪上昇
	• 循環器症状 不整脈・動悸・息切れ・虚血性心疾患・心不全・心筋症
	• 腎症状 尿蛋白・ネフローゼ症候群・急性腎不全
3.	IFN の後期症状 (2 ヶ月以降)
	• 疲労感・意欲低下
	• 脱毛
	• 自己免疫異常 甲状腺機能異常 (機能低下症・亢進症) 間質性肺炎 自己免疫性肝炎 溶血性貧血 関節リウマチ 潰瘍性大腸炎
II. 検査所見の異常	
	• 末梢血: 白血球減少 (特に好中球減少) 血小板減少 赤血球減少 (軽度)
	• 尿: 蛋白尿

II. IFN の 早 期 症 状

IFN 投与開始後 1 週間以内に現れる症状は、発熱を主徴とするインフルエンザ様症状である。発熱は IFN α では筋注後 4～5 時間後から上昇し始め、6～9 時間後には最高体温 (38～40℃) になり、4～12 時間後解熱する。IFN β では静注後 30 分後から悪寒が始まり、1～3 時間後には最高体温となる。300 万 IU/日以上 IFN 投与では 38℃ 以上の発熱は必発である。IFN の発熱には慣れの現象があり、38℃ 以上の発熱は初めの 3～4 回の IFN 投与後のみであり、その後は 37℃ 台の微熱になる。しかし、IFN β では静注のたびに 38℃ 以上の発熱が出現することが長期間続き、慣れ現象がみられない例も存在する。発熱以外の症状には全身倦怠感、頭痛、四肢の関節痛・筋肉痛、腰痛などがある。ときに、高熱時に嘔吐をみるこ

がある。しかし、近年登場した pegIFN α ではインフルエンザ症状は軽微とされている。

対策としては、一般的には鎮痛解熱剤の投与でコントロール可能であるので、そうでない場合は他の疾患の合併を考慮しなければならない。

III. IFN の 中 期 症 状

IFN の中期 (1～8 週間) の全身症状は初期症状に比べれば一般に軽度となる。体温も微熱か 37℃ 以下となる。軽度の倦怠感や疲労感を伴うことが多い。この時期には食欲不振など消化器症状が高頻度にみられる。食欲不振は程度の差はあるが、70～80% の患者にみられる。嘔気、下痢も伴うことが多い。味覚変化もときにみられる。消化器症状は 2～4 週間以内の早期に軽快することが多い。この時期に体重が減少し、2 ヶ月で 5 kg 以上の減量となることがしばしばある。

対策としては、いわゆる胃腸薬の投与でよいが、軽度のうつ状態が含まれていることもあり、抗うつ剤で食欲増進作用もみられるスルピリドなどの投与が有効な場合が多い。

皮膚症状に関しては、風疹様の赤色の丘疹が下腹部、下肢に出現し、時には紅斑となる。さまざまな中毒疹として観察されるが、軽度の中毒疹であれば、抗ヒスタミンあるいは副腎皮質ホルモンが含まれているクリームおよび軟膏の塗布を行い、通常 IFN は継続する。乾癬が発症したり、顕在化することがある。この場合、IFN 療法は皮膚科にて相談しながら継続となるが、重症化することもあるので、IFN 投与中止も念頭に置かなければならない。

精神神経症状は軽症のものも含めれば、しばしば認められる重大な副作用の一つである。軽い抑うつ症状から、口もきかないほど落ち込んだり、イライラ感や精神的不安状態が強まり、自殺念慮することもある。

軽症の頃からの対応が必要であり、頻回の面談と抗うつ剤投与を行い、IFN の治療効果予測因子 (genotype が 2a あるいは 2b, または低ウイルス量), さらに IFN 投与開始後 4 週間で HCVRNA が陰性化しているかどうかなど¹²⁾, その時点での効果を予測し、全く望めないと判断できる場合は、IFN の投与を中止する。しかし、効果が期待できる場合は、心療内科や精神神経科と相談しながら、できるだけ治療の継続を図る。その際、家族などによる観察も必要となる。

IFN 投与前よりうつ傾向がみられたり、既往歴にうつ病がある患者では IFN 投与により、うつ病の再燃や、顕在化がみられる。IFN 投与前に充分に問診し、人格障害やうつ病の疑いがあれば IFN 療法の選択を避けるべきであるが、IFN β はうつ病に関する副作用が極めて少ないため、本剤による治療も選択の一つである。

傾眠、見当識障害、錯乱、昏睡などの意識障害や四肢・全身の痙攣発作などの中枢神経症状の出現も報告されている¹³⁾。このような症例の脳波では、び慢性 α 波の徐派がみられ、 θ 波から δ 波へと変化する汎性徐波の出現、前頭葉における間欠性 δ 波も出現する¹⁴⁾。いずれにしても、IFN 投与による精神神経症状の出現には充分注意を払う必要がある。

眼症状も IFN の比較的早期に出現する。眼底出血、綿花様白斑、網膜血管閉塞症などがしばしば

みられるが、一過性であるため、IFN 療法を中止する必要はない。しかし、IFN 投与開始後 8 週よりぶどう膜炎を発症し、髄液検査から Vogt-小柳-原田病と診断された例もあるため¹⁵⁾, 眼のかすみなどを訴える場合は注意を要する。

糖尿病患者に IFN を投与しても、投与前に血糖コントロールが充分されていれば IFN 療法は可能であるが、ときに IFN 投与後血糖値が上昇することがある。対策としては、血糖低下剤やインスリンの増量を行うことで充分である。

IFN 投与により末梢血の白血球や血小板が減少する。特に投与開始 2~4 週間に最も減少し、その後やや増加し安定する。血小板数については、5 万/ μ l 以下では出血傾向がなければ経過観察し、3 万/ μ l 以下では IFN の減量や休止を考慮する。漢方薬の十全大補湯は骨髄増殖作用があり、血小板数の回復が速やかにみられるため、その併用投与は有用である¹⁶⁾。白血球減少については特に問題なく治療継続できる場合が多いが、感染症に対する注意が必要であることは当然である。著者らも細菌性肺炎や胆石保有者での胆のう炎発症などを経験した。

IFN β については投与開始後 2 週から 1 ヶ月で蛋白尿が出現することがあるが¹⁷⁾, 重症化しない限り治療継続は可能である。

IV. IFN の後期症状

IFN 投与開始 2 ヶ月以降では、発熱は 38°C 以上のことは少なく、微熱程度である。IFN 投与後の慢性疲労感、仕事をやろうとする意欲の低下、物事に消極的になったり、性格の変化がしばしば生じる。この場合も上述したように、抗うつ剤投与を行い、頻回の面談と、IFN の治療効果を予測し、その時点で効果が全く望めないと判断できる場合は、IFN の投与を中止する。

脱毛は、IFN の投与量が多ければ、1 ヶ月半ぐらいから始まることがあるが、一般には 2~3 ヶ月で始まり、毛髪が多い場合目立つが、禿になることはない。通常、IFN 投与終了後 1~3 ヶ月で毛髪は回復するが、投与継続中でも生えてくる。IFN β では脱毛がほとんどみられない。

C 型慢性肝炎患者には種々の自己抗体が陽性である場合があるが、IFN によりさらに出現頻度が高まる。そのようなことから自己免疫疾患の合併には注意を払わなければならない。甲状腺疾患が最も多く、甲状腺機能亢進症や甲状腺機能低下症

の頻度が高い。IFN 投与前の抗甲状腺抗体やマイクロゾーム抗体がその予測因子として役立つが、甲状腺に対する治療を行いながら、IFN 投与は継続可能と思われる。

間質性肺炎の発症がしばしば報告されており、特に漢方薬の小柴胡湯との併用で多くみられたため、現在、この薬剤との併用は禁忌となっている。間質性肺炎を放置すれば予後が非常に悪いため、IFN 投与中の乾性咳嗽、労作時呼吸困難などの呼吸症状が出現した場合には、本症を念頭に置く必要がある。胸部 X 線で異常陰影みられ KL-6 の上昇があれば、本症を強く疑い、IFN 療法を速やかに中止するべきである¹⁸⁾。関節リウマチや全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎の発症や顕在化がまれに起きることがある。自己免疫性肝炎に IFN 療法を行うと肝炎が重症化することもある。以上のことから、自己免疫が関与していると考えられる疾患が合併している患者に対しては、基本的には IFN 療法を行わない方針が良いと思われる。

その他に、免疫に関することでは IFN 投与開始後 3 ヶ月目より LDH が IgG とリンクし、LDH が上昇することがある。しかし、IFN 投与は続行しても害がない¹⁹⁾。

V. IFN の副作用に対する漢方薬 - 麻黄湯

C 型慢性肝炎のなかには IFN の副作用のために治療が中断されたり、高齢やうつ症状の既往があるため適応とされない症例も多い。そこで、IFN 治療中の患者を詳細に観察すると、悪寒、発熱、頭痛、関節痛など漢方医学的には太陽病期の病態を呈している。

著者らは IFN β 投与後に出現するインフルエンザ様症状は、麻黄湯の適応病態に極めて類似することを発見し、IFN β と麻黄湯の併用療法を検討した。その結果、IFN β と麻黄湯を併用することにより副作用が軽減、生化学的著効率が向上し²⁰⁾、その機序の一つとして麻黄湯併用による interleukin-1 receptor antagonist の上昇が関与する可能性を報告した²¹⁾。一般的には発熱などのインフルエンザ様症状に対して消炎鎮痛剤が使用されている。消炎鎮痛剤の使用により解熱はするが、倦怠感などの症状が残ることが多い。それに対して麻黄湯は温熱産生援助剤であり、生体にとって不必要な悪寒戦慄を伴うことなく、体温を

上昇させ、発汗解熱させる。その結果として倦怠感などの症状が残ることなく、インフルエンザ様症状を軽減させる。

インフルエンザ様症状は IFN 投与中に次第に軽減することが多いものの、治療中止や治療期間の QOL 低下の一因となることから、麻黄湯併用の意義は大きいと考える。さらに著者らは、麻黄湯の併用がうつ症状の発症抑制につながる可能性があり、微小循環障害の改善がその作用機序の一つである可能性を報告した²²⁾。上述したように、同じ漢方薬である小柴胡湯と IFN の併用では副作用として間質性肺炎が多く報告されている。しかし、著者らが行った麻黄湯と IFN β の併用療法では、間質性肺炎を発症した症例は 1 例も認めず、安全で有用な副作用対策の一つと考えられる。

文 献

- 1) Hayashi, J., Kishihara, Y., Yamaji, K. et al.: Transmission of hepatitis C virus by health care workers in a rural area of Japan. *Am J Gastroenterol*, 89: 794-799, 1995.
- 2) Hayashi, J., Kishihara, Y., Ueno, K. et al.: Age-related response to interferon alfa treatment in women vs men with chronic hepatitis C virus infection. *An Intern Med*, 158: 177-181, 1998.
- 3) Furusyo, N., Hayashi, J., Ohmiya, M. et al.: Differences between interferon- α and - β treatment for patients with chronic hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci*, 44: 608-617, 1999.
- 4) Hayashi, J., Ohmiya, M., Kishihara, Y. et al.: A statistical analysis of predictive factors of response to human lymphoblastoid interferon in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*, 89: 2151-2156, 1994.
- 5) 林 純: ぜひ知っておきたいウイルス肝炎から肝臓まで。大道学館出版部, 福岡, p13, 2005.
- 6) Muir, A. J., Bornstein, J. D., Killenberg, P. G. et al.: Peginterferon alfa-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in blacks and non-hispanic whites. *N Engl J Med*, 350: 2265-2271, 2004.
- 7) Hayashi, J., Furusyo, N., Ariyama, I. et al.: A relationship between the evolution of hepatitis C virus variants, liver damage, and hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C viremia. *J Infect Dis*, 181: 1523-1527, 2000.
- 8) Nishiguchi, S., Kuroki, T., Nakatani, S. et al.: Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet*, 346: 1051-1055, 1995.
- 9) Kashiwagi, K., Furusyo, N., Kubo, N. et al.: A prospective comparison of the effect of interferon-alpha and interferon-beta treatment in patients with chronic hepatitis C on the incidence of hepatocellular carcinoma development. *J Infect Chemother*, 9: 333-340, 2003.
- 10) Murata, M., Nabeshima, S., Kikuchi, K. et al.: A comparison of the antitumor effects of interferon- α and

- β on human hepatocellular carcinoma cell lines. *Cytokine*, 33: 121-128, 2006.
- 11) 三宅和彦: インターフェロン療法: 副作用その対策. *肝胆膵*, 43: 915-922, 2001.
 - 12) Yamaji, K., Hayashi, J., Kawakami, Y. et al.: Hepatitis C viral RNA status at two weeks of therapy predicts the eventual response. *J Clin Gastroenterol*, 26: 193-199, 1998.
 - 13) Hosoda, S., Takimura, H., Shibayama, M. et al.: Psychiatric symptoms related to interferon therapy for chronic hepatitis C: Clinical features and prognosis. *Psychiatry Clin Neurosci*, 54: 565-572, 2000.
 - 14) Rohatiner, A. Z. S., Prior, P. F., Burton, A. C. et al.: central nervous system toxicity of interferon. *Br J Cancer*, 47: 419-422, 1983.
 - 15) 川上康修, 林 純, 中嶋孝哉ほか: 天然型インターフェロン α 投与中に Vogt-小柳-原田病を発症したC型慢性肝炎の1例. *肝臓*, 36: 719-722, 1995.
 - 16) 荻本裕子, 林 純, 山路浩三郎ほか: Interferonの副作用軽減に対する十全大補湯の効果. *漢方診療*, 15: 28-31, 1996.
 - 17) Shiratori, Y., Perelson, A. S., Weinberger, L. et al.: Different turnover rate of hepatitis C virus clearance by different treatment regimen using interferon-beta. *J Hepatol*, 33: 313-322, 2000.
 - 18) 中嶋正光, 河野修興: IFNによる間質性肺炎. *肝胆膵*, 45: 1071-1075.
 - 19) Nabeshima, S., Hayashi, J., Hirata, M. et al.: Increased lactic dehydrogenase (LDH)-linked immunoglobulin associated with interferon- α therapy in a case of chronic hepatitis C. *Intern Med*, 33: 446-449, 1994.
 - 20) Kainuma, M., Hayashi, J., Sakai, S. et al.: The efficacy of herbal medicine (Kampo) in reducing the adverse effects of IFN- β in chronic hepatitis C. *Am J Chin Med*, 30: 355-367, 2002.
 - 21) Kainuma, M., Hikiami, H., Nozaki, K. et al.: The effect of a herbal medicine (Mao-to) for the prevention of interferon-induced psychiatric complications in chronic hepatitis C: a pilot study. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 19: 235-241, 2004.
 - 22) Kainuma, M., Sakai, S., Sekiya, N. et al.: The effects of a herbal medicine (Mao-to) in patients with chronic hepatitis C after injection of IFN- β . *Phytomedicine*, 11: 5-10, 2004.

造血器悪性腫瘍の病態解明と治療の進歩

久留米大学医学部内科学講座血液内科部門

岡 村 孝

はじめに

すべての血液細胞は、骨髄に存在し自己複製能と分化成熟能を有する造血幹細胞から由来する。

この造血幹細胞は、骨髄系前駆細胞とリンパ系前駆細胞に分化し、骨髄微小環境と造血サイトカインの作用によりそれぞれの分化方向が運命づけられ成熟細胞を必要に応じて産生する。一方、造血幹細胞は、骨芽細胞と接着して骨髄ニッチに存在し自己複製能力を有し、生涯にわたり血液細胞の恒常性を保っている。

造血器悪性腫瘍は、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫などが含まれる。

白血病は、これらの造血細胞の各分化段階の細胞に何らかの遺伝子異常をきたし、増殖制御機構から逸脱し増殖シグナルが恒常的に作用する。また、正常分化機構が障害されたり細胞のアポトーシスが抑制されたりすることにより白血病の病態を形成する。最近、これらの白血病の一部ではその白血化メカニズムが明らかになりつつある。このうち、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄増殖性疾患（真性赤血球増加症など）について白血化機構と新規治療について述べる。

1. 急性骨髄性白血病の分子病態解明の進歩

急性骨髄性白血病（AML）は、歴史的に FAB 分類で形態的に M0 から M7 に分類される。M0 から M3 までは白血病細胞の分化度により分類され、M0 は最も未分化な AML であり M1、M2 と芽球の分化度が進み、さらに M3 では前骨髄球

レベルでの白血化である。M4、M5 は単球系、M6 は赤芽球系、M7 は巨核球系形質を持つ AML である。AML は、以前には不治の病として恐れられていた疾患の一つである。多剤併用化学療法が進歩し、total cell kill 理論のもとに積極的強力治療が行われるようになり、明らかに一部の AML では治癒する症例の存在が知られる一方、あらゆる化学療法でも血液学的寛解にも至らず早期に不幸の転帰をたどる症例も存在することが注目され、AML は細胞形態だけでは計り知れないヘテロの疾患単位であり、臨床的にもより単一な疾患単位分類が可能となるような細胞の性格付けが必要であることが認識されてきた。最近 WHO 分類が提唱され染色体異常が重視されるようになった¹⁾。染色体ならびに遺伝子異常に基づく分類において、白血化機序、治療反応性、予後において、形態分類では不可能であった疾患の均一性がみられることから、重視されるようになり、今後も新たな分子論的分類が進歩していくものと考えられる。

白血病の染色体異常は、転座型と欠失や付加など数多くの異常がみられ、まだその遺伝子同定が不十分であり白血化機序と直接繋がりが解明されているのはその一部である。このなかで最も研究が進み臨床的にも薬剤の開発に寄与し、患者診療に大きな福音を与えた二つの染色体異常について述べる。

急性前骨髄球性白血病（APL）は、FAB 分類 M3 に分類され細胞形態的に特徴を有し、細胞質内にアズール顆粒が多く見られ一部にはアウエル小体が束状に集合し Faggot 細胞がみられるのが特徴である。この細胞は、flow cytometry では、CD13、CD33 陽性であり、HLA-DR 陰性の分化

T. Okamura. Progress of pathogenesis and treatment in hematological malignancies.

した骨髓系芽球である。APLは、ほぼ95%以上に染色体異常t(15;17)(q22;q11)がみられ、15q22に存在するPML遺伝子と17q11に存在するレチノイン酸受容体 α 遺伝子とが融合し、PML/RAR α キメラ蛋白が産生されるのがAPLの本態であることが解明された。t(15;17)以外のAPL症例でもRAR α 遺伝子が関与している。PML/RAR α キメラ蛋白は、図1に示すようにホモ2量体を形成し、遺伝子のRARE(retinoic acid response element)に結合し、コレスペッサーであるN-CoRおよびmSin3が会合しヒストンデアセチラーゼ(HDAC)によるヒストンのデアセチル化により転写抑制をきたす²⁾。PML/RAR α はRAR α のドミナントネガティブに作用し、また、正常PMLの作用も抑制する。これにより分化に必要な分子の転写が抑制され分化停止を来し、細胞増殖を来すことがAPL発症に関与すると言われている。しかし、PML/RAR α のトランスジェニックマウスの実験からPML/RAR α は、APL発症に必須ではあるが、他の二次的発症機構が関与していることが示唆されている。APLの治療薬として使用されているATRAは、PML/RAR α に結合することによりコレスペッサーを解離し、ヒストンデアセチル化により転写が進むことから分化停止が解除され、アポトーシスに進むことが治療効果に関与している³⁾。このようにATRAは、APLの治療薬として使用されるようになってからAPLの治療成績が飛躍的に向上した。もともとAPLは抗癌剤と

くにアントラサイクリン系薬剤に感受性が高く治療を望める白血病の一つであったが、抗癌剤治療では細胞崩壊が著明なために播種性血管内血液凝固(DIC)をきたし、出血で治療早期に死亡することも多かったが、ATRAは細胞の急激な崩壊を来さないことと、ATRAによる組織因子発現抑制によりDICの増悪を抑制するため出血による早期死亡例の減少により治療成績の向上に貢献したものと考えられる。図2に日本での代表的白血病治療グループJALSGの年次別APL治療成

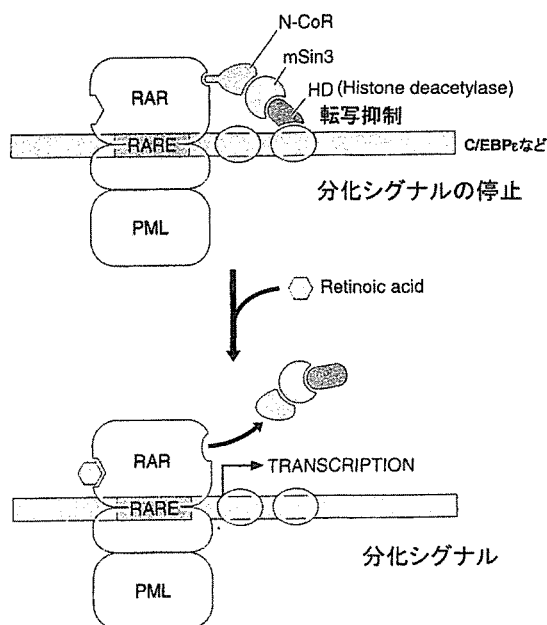


図1 APLにおけるPML/RAR α の分化障害とレチノイン酸の作業機序

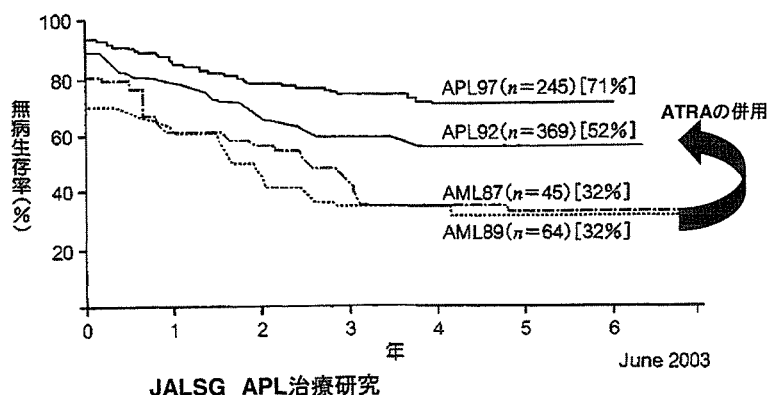


図2 APLの治療成績

績を呈示した⁴⁾。1980年代後半のAPL患者5年無病生存率は30%であったが、ATRA応用後の1990年後半になると70%になった。ATRAに加えてイダルビシンを主とした抗癌化学療法の併用が一般的であるが、治療前白血球数10,000以上の患者は予後不良となる。ATRA投与において、初期に白血球数増加を来し約10%にRA症候群（発熱、浮腫、呼吸不全、心不全、腎不全など）として有名な重篤な合併症を来すことがある。

AMLでは、その他転写因子が関与した転座型染色体異常がみられることもあり、それぞれの遺伝子異常と発症メカニズムおよび臨床的インパクトについて解明が進んでいる。しかし、転座や欠失・付加などといった染色体構造上の大きな変化を来すだけでなく、増殖や分化・アポトーシスに関与した遺伝子の塩基変異が発症と密接な関係を持っていることも明らかになってきた（表1）。FLT-3は、幹細胞レベルで発現している膜受容体型チロシンキナーゼで、FLT-3 ligandとの結合により増殖・分化・自己複製シグナルを伝えることが知られているが、近年、図3に示すようにこのFLT-3の膜貫通部近傍の遺伝子重複（Internal tandem duplication）が発見され（FLT3/ITD）、AMLの約20～30%にみられ、さらにキナーゼドメインのA-loop内D835の領域が変異・欠失する例（FLT3/KDM）がAMLの5～10%にみられることがわかり、これらのFLT-3変異はキナーゼ活性の恒常的活性化をきたし

増殖することが明確になった⁵⁾。FLT-3遺伝子の変異は骨髄系白血病に限定されリンパ系白血病ではほとんどみられない。高齢のAMLでは頻度が高く、小児例では非常に少ない。さらに、これらのFLT-3変異をもつAMLは予後不良であることが示されている。APLではこのFLT3/ITDが多くみられ、APLがPML/RAR α のみでは発症しないので、二次的遺伝子異常の付加が必要であることは前述したが、FLT-3変異も一つの候補になるものと思われる⁶⁾。今後FLT-3特異的チロシンキナーゼ阻害剤やFLT-3への抑制性モノクローナル抗体の開発などが期待される。

AMLの40～50%は正常核型を呈しその発症メカニズムが不明である。2005年に核内に存在するシャペロン蛋白であるNucleophosmin (NPM)が、核内から細胞質内へのdislocationを示すAMLが発見され⁷⁾、この遺伝子解析からNPM遺伝子3'末端に変異がみられるためNPMが細胞質に止まり、核内からリボゾームへの輸送が障害されていることが確認された。このNPM変異は正常核型を示すAMLの約60%にみられ、反対に染色体異常を持つAMLではNPM変異はみられなかった。特にCD34陰性の分化傾向を持つAMLに多く、このNPM異常（細胞質内NPM）を示すAMLは予後が良いことがわかった。正常核型を示すAMLは、予後別分類では、中間型を示し、このようにNPM変異およびFLT-3変異の組み合わせで分類し、予後予測に利用できる。

表1 骨髄系悪性腫瘍の遺伝子異常

• FLT3-ITD, FLT3 D835Y	AML
• N-or K-RAS mutation	AML/MDS
• C-kit mutation	AML/MDS
• P53 mutation	AML/MDS
• NPM mutation	AML(染色体正常)
• JAK-2 mutation	MPD(真性多血症)

白血球発症メカニズムの解明につながるとともに
化学療法反応性および予後を規定する因子となる。

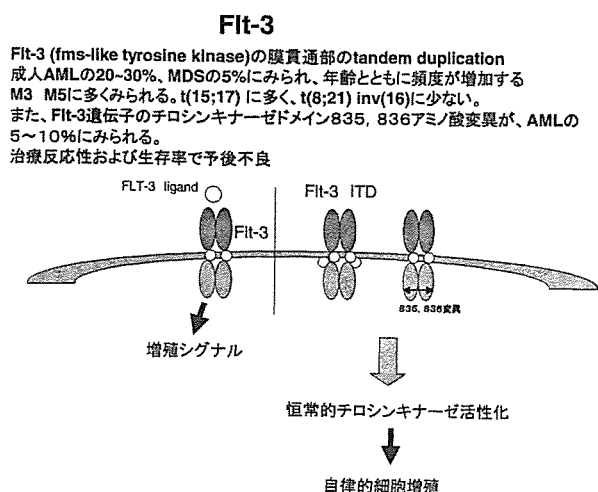


図3

2. 慢性骨髄性白血病の分子標的療法とその治療成績

慢性骨髄性白血病 (CML) は、白血球数が著増し脾腫をきたす疾患であるが、最近健康診断で白血球が軽度増加する程度の初期に発見されることが多くなった。本疾患の自然経過は、慢性期が3~5年持続し、その後移行期を経て急性転化をきたすと治療抵抗性となり約1年、全経過5~8年で死亡する予後不良の疾患であった (図4)。診断には、歴史的に Ph 染色体の検出が最も重要であり、CML のほぼ全例に認められる。Ph 染色体は図5に示すように t(9;22)(q34;q11) である。22q11 に存在する bcr 遺伝子と 9q34 の存在する abl 遺伝子が融合遺伝子を形成し、bcr/abl 融合蛋白が産生される。これが CML 発症の鍵となるものであり、bcr/abl トランスジェニックマウスでも CML を再現できる。Abl 遺伝子は、もともとチロシンキナーゼ活性を有する癌遺伝子であるが通常主な機能はみられないが、bcr 蛋白が上流に融合することにより abl の持つチロシンキナーゼ活性が亢進し、bcr/abl 融合蛋白が細胞質で4量体を形成することによりおもに Ras-MAPK 系を介して恒常的に増殖シグナルを伝達することにより CML は発症する⁸⁾。CML 細胞は、AML 細胞と異なり分化はほぼ正常に保たれ

ていることである。よって、芽球の増加はなく各分化段階のそれぞれの細胞が増加している。

CML に対する治療は、従来ブスルファンやハイドロキシウレアなどの抗腫瘍剤で白血球数を正常化させたり脾腫を改善させることはできても予後を改善させることはできなかった。唯一、治療を望める治療は同種造血幹細胞移植であり、初回慢性期に HLA 完全一致ドナーからの移植では約60%の5年生存率が得られていた。しかし、慢性GVHDなどの合併症による生活の質が低下することが多かった。Interferon- α は、約10%に Ph 染色体の消失がみられ薬剤のみでの治療が期待されたが、毎日自己注射が必要でありコンプライアンスが悪いのが難点であった。

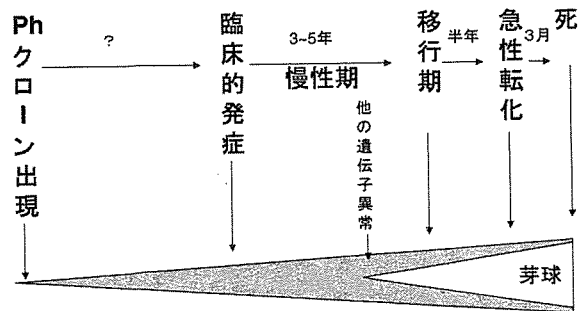
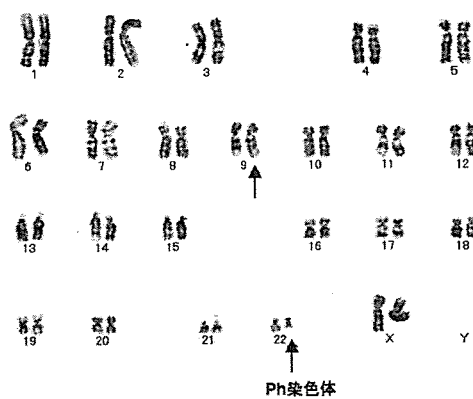
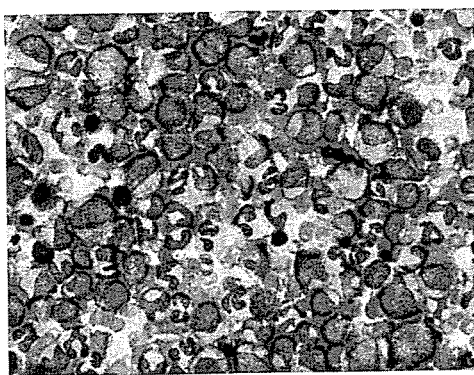


図4 CML の自然経過



Bone Marrow
NCC 641X10⁹/L
M:E ratio 10.1
Meg 110/ul

46, XX, t(9;22)(q34;q11) [20/20]

図5 慢性骨髄性白血病患者における骨髄細胞形態と染色体検査 (初診時)