

図 3a インターフェロン (IFN) 治療後の肝臓癌発症率

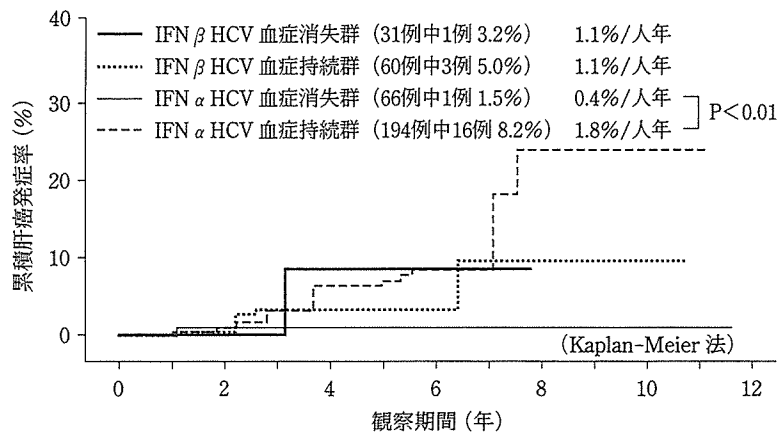


図 3b インターフェロン (IFN) 治療後の肝臓癌発症率
—ウイルス血症消失別—

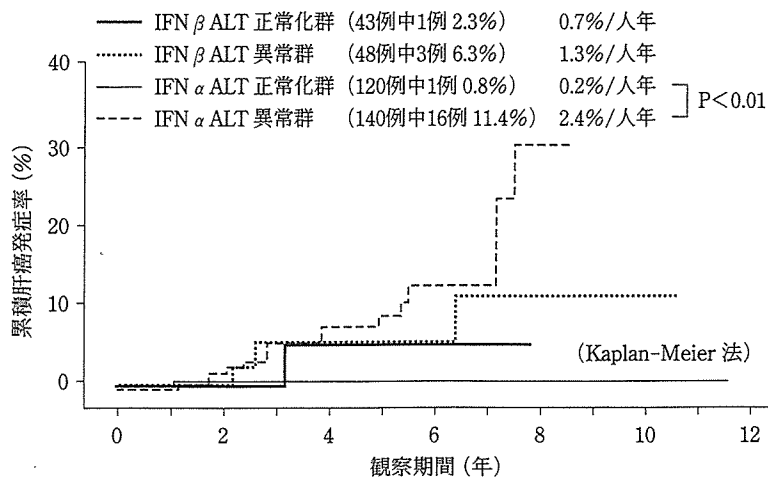


図 3c インターフェロン (IFN) 治療後の肝臓癌発症率
—ALT 正常化別—

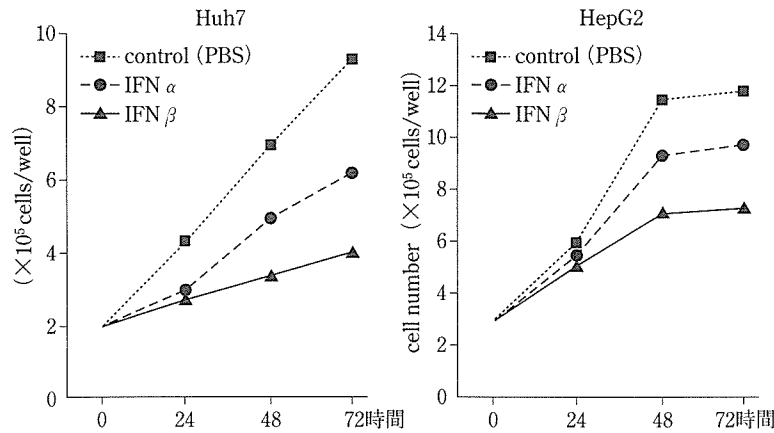


図 4 インターフェロン (IFN) α および β による肝癌細胞株の細胞増殖抑制効果

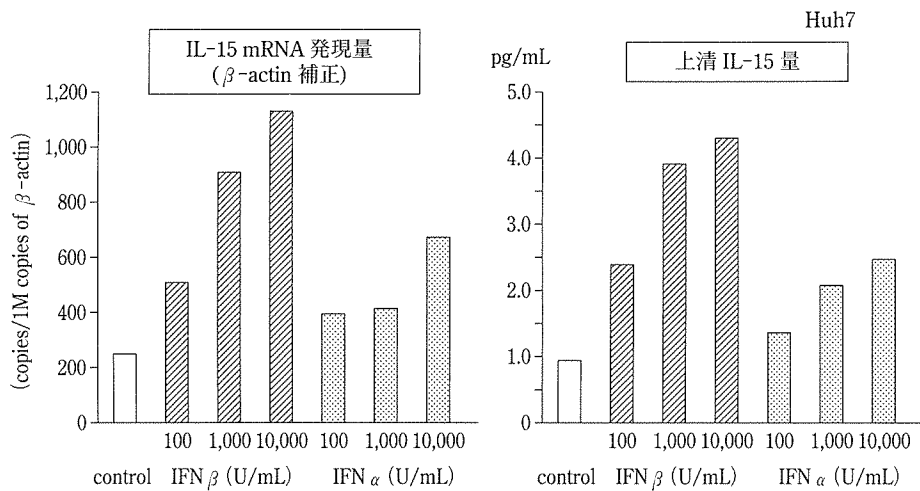


図 5 インターフェロン (IFN) β と天然型 IFN α による IL-15 発現量の比較

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 の抗腫瘍効果を見るために、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. *Hepatology 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. *Hepatology 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 ipregulate 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.
-

特集/病院でよく使われる薬物療法

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。従来の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型肝炎を治癒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代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ヵ月以降）
 - 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ヵ月で5kg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投与前に十分に問診し、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、IFNβ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、び漫性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/μl以下では出血傾向がなければ経過観察し、3万/μl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髓増殖作用があり、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。

IFNβについては投与開始後2週から1ヵ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ヵ月以降では、発熱は38℃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ヵ月半ぐらいから始まることがあるが、一般には2～3ヵ月で始まり、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ヵ月で毛髪は回復するが、投与継続中でも生えてくる。IFNβ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ミクログロブリン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ヵ月目より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すことなく、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. 肝胆臓, 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. 肝胆臓, 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. 肝胆臓, 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., Hikami, 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.