

「肝臓内科レター第64号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

先生方にはいつも大変お世話になっております。緑が深く気候は気持ちよくなりました。今月からは、C型肝炎に対するインターフェロン療法について述べます。

## ＜初期のインターフェロン治療－通常型インターフェロン単独療法＞

1986年に米国で、非A非B肝炎10例に対して遺伝子組み換え型インターフェロン $\alpha$ 2bを投与するとトランスアミナーゼの正常化や組織像の改善が得られた、というパイロット研究が報告されました（NEJM 315:1575-8:1986）。

1989年にC型肝炎ウイルスが同定され、ウイルス除去判定ができるPCR検査も可能になり、欧米では1991年、日本では1992年から一般臨床でのインターフェロン治療が始まりました。

### C型肝炎治療に使用された各種インターフェロン製剤

種類	産生細胞	商品名	投与経路	製剤の力価(万単位)もしくは容量	投与	単独療法and/or リビリン併用
天然型 インターフェロン $\beta$	線維芽細胞	フェロン IFN $\beta$ モチダ	静注 点滴	300・600	4週連日 後週3回	単独療法(24-48週) リビリン併用(48-72週)
天然型 インターフェロン $\alpha$	リンパ芽球	スミフェロン IFN $\alpha$ モチダ オーアイエフ	皮下注 筋注	300・600 250・500・1000 250・500・1000	2週連日 後週3回	単独療法(24週)のみ
遺伝子組み換え型 インターフェロン $\alpha$ 2a	大腸菌	キャンフェロンA ロフェロンA	筋注	300・600・900 300・600・900	2週連日 後週3回	単独療法(24週)のみ
遺伝子組み換え型 インターフェロン $\alpha$ 2b	大腸菌	イントロンA	皮下注 筋注	300・600・1000	2週連日 後週3回	単独療法(24週) リビリン併用(24週)
遺伝子組み換え型 コンセンサス $\alpha$	大腸菌	アドバフェロン	皮下注	900・1200・ 1800	2週連日 後週3回	単独療法(24週)のみ
遺伝子組み換え型 ペグインターフェロン $\alpha$ 2a	大腸菌	ペガシス	皮下注	90・180 $\mu$ g	週1回	単独療法(24-48週) リビリン併用(48-72週)
遺伝子組み換え型 ペグインターフェロン $\alpha$ 2b	大腸菌	ペグイントロン	皮下注	50・100・150 $\mu$ g	週1回	リビリン併用のみ (48-72週)

各薬剤の添付文書を参考に作成

日本で使用されたインターフェロン製剤は表のように10種類以上あります。初期の10年間で一般的だったのはインターフェロン $\alpha$ 製剤で、悪性リンパ腫や白血病由来のリンパ芽球細胞株(NAMALWA、BALL-1)を培養して作られる天然型(多数のサブタイプが混ざっている)3製品と、インターフェロン $\alpha$ のサブタイプの中の $\alpha$ 2aや $\alpha$ 2bなど1種類の遺伝子を大腸菌に導入して作らせる、より廉価な遺伝子組み換え型3製品が競合していました。一方のインターフェロン $\beta$ は、線維芽細胞を培養して作られる天然型の製剤のみで、高価だったので滅多に使用するものではありませんでしたが、副作用が穏やかなので、インターフェロン $\alpha$ が使用できない「うつ」や肝硬変などの人に使用されていました。2001年には、より強力な抗ウイルス効果を狙ったコンセンサスインターフェロンも登場しました。インターフェロン $\alpha$ の10数種のサブタイプのアミノ酸配列はもともと85%

## インターフェロンの副作用

### 頻繁にみられる副作用

- ①発熱、頭痛、関節痛(インフルエンザ様症状)
- ②全身倦怠感、食欲不振
- ③脱毛、皮疹、掻痒

### まれだがやや重篤な副作用

- ①甲状腺機能障害
- ②白血球、血小板減少(リバビリン併用では貧血)
- ③抑うつ、不眠、精神神経症状

### まれだが死に至る可能性がある副作用

- ①うつ病(希死念慮)
- ②間質性肺炎
- ③脳卒中

以上が共通ですが、コンセンサスインターフェロンは、配列の違いがある部分のアミノ酸を、最も頻繁に見られるもの(コンセンサス配列)に置き換えた遺伝子を作成して大腸菌に導入したものです。意欲作でしたが、実臨床での効果は他の通常型と差がなく、徐放化製剤も開発されず短命に終わりました。

ここまでの初期の「通常型インターフェロン単独療法」で、発熱・関節痛・全身倦怠・食欲不振・うつなどの副作用が多い割に、ウイルス除去成功率は30%程度でした。

初期のインターフェロン治療でウイルス除去成功例が少なかった主な原因は、インターフェロン抵抗性のゲノタイプ(遺伝子型)1bのウイルスを持つ人が多かったことでした。また、ゲノ

タイプに関わらずウイルス量が多いことも治療抵抗性になることがわかりました。さらにゲノタイプ1bではHCVの増殖に関わる蛋白NS5Aにインターフェロンに対する感受性を左右する部位(ISDR)があり、その部位のアミノ酸配列によって治療効果が左右されるという研究結果が東京医科歯科大学から発表されました(NEJM 334:77-81:1996)。また、ゲノタイプ2a・2bにおいてもNS5Aの塩基配列の違いで治療効果に差がでる、という報告がありました(PLOSone 7: e30513)。では、ゲノタイプ1型と2型の違いがどうしてインターフェロン治療の効果の差になるのかという点については、NS5Aが関連する可能性が高そうですが、決定的な機序が明らかになる前に経口抗ウイルス薬(DAAs)の時代が来てしまいました。

## <治療法の進歩ーリバビリンとペグインターフェロンの登場>

インターフェロンの治療効果に関与する要因がわかっていても、ウイルス除去の成功率が上昇するわけではないので、治療法の進歩が必要でした。リバビリンは核酸のヌクレオシド「グアノシン(核酸塩基がグアニン)」のアナログ(類似体)で、RNAウイルス、DNAウイルスに幅広く効果を示す抗ウイルス薬として1970年頃に開発され、錠剤として経口投与もでき、すでにいろいろなウイルス感染症に試されていました(Digestive and Liver Disease 43:425-430:2011)。まず、1991年にスウェーデンで10人のC型肝炎患者にリバビリンを12週間投与すると肝障害が軽減したと報告されました(Lancet 337:1058-61:1991)。1993年には、27人のC型肝炎患者を、リバビリン、インターフェロンβ、両者併用の3群に分けて投与し、ウイルスの持続消失はそれぞれ0/9、2/9、3/9例であり併用療法は有望というパイロット研究の結果が名古屋大学から報告されました(Gastroenterology 105:507-12:1993)。その後大規模な臨床試験でインターフェロンα2bとリバビリン併用療法が比較され、治療終了後24週の時点での血中のC型肝炎ウイルスの持続陰性化(SVR: Sustained Virological Response)がインターフェロンα2b単独は8/172例(5%)、併用療法84/173例(49%)と、併用療法の有用性が確認され(NEJM 339:1493-99:1998)、日本では2001年からリバビリンが、インターフェロンα2b(イントロンA®)と併用できるようになりました。ただ残念ながら、この併用療法には、治療効果と同時に副作用にも相乗効果があり、患者さんにとってはたいへんつらいものでした。

通常型インターフェロンは不安定で血中半減期は3-8時間と短く、24時間後には検出感度以下になるため、少なくとも週3回の投与が必要で、この血中濃度の上昇・下降が発熱・悪寒・頭痛などの副作用の原因の一つとされていました(「C型肝炎治療ガイドライン第2版」)。このため、血中濃度を安定化させるための徐放化が試みられるようになり、液体として普通に皮下注射可能で、インターフェロンが分解されにくくなるように、高分子化合物のポリエチレングリコール(PEG)と結合させたペグインターフェロンが2種類製品化されました。これにより投与が週1回の注射で済むようになり、血中濃度の変動が穏やかになることから、体感される副作用がかなり軽減されました。ペグインターフェロンは単独投与されることもあります。2004年にリバビリンとの併用療法が認可されると10年間以上C型肝炎治療の主力として使用されることになりました。このペグインター

フェロンとリバビリンの併用療法における成功例と失敗例の遺伝子の比較から、ヒトの 19 番染色体の IL28B 遺伝子の近傍の遺伝子多型によって治療効果に大きな差があることがわかりました (Nat. Genet. 41:1105-9:2009)。

次号ではインターフェロンを使用した C 型肝炎治療のさらなる進歩について述べます。

後記：緊急事態宣言下の社会の状態は、悪性腫瘍に対する従来の化学療法や、C 型肝炎のインターフェロン治療を受けている人の状態によく似ています。これらの治療の過程は苦痛を伴うもので、その人の心身のみならず、家庭・社会環境の弱点までがあらわになることもあります。といて、きつくて治療を止めると病気はぶり返してしまいます。

新型コロナウイルス SARS-CoV2 と同じ 1 本鎖 RNA ウイルスによる C 型肝炎も世界中に蔓延していますが、発見から 30 年たった現在では容易に治療できるようになりました。SARS-CoV2 は早々に同定され培養系も確立していて、既存の抗ウイルス薬がスクリーニングされて治験もさかんに行われており、ワクチンの開発や重症肺障害の治療はなかなか困難としても、少なくとも有効な抗ウイルス薬は遠からず出てくるはずなので、そうなるとより早期の診断・治療をすれば重症化しなくて済むようになることが期待できます。

現在は、ご開業の先生方はとくに大変な状況だと思いますが、希望をもってがんばっていただけたらと思います。心よりご健勝をお祈り申し上げます。

	月	火	水	木	金
本村 健太		○/●	○/●	●	
矢田 雅佳		○/●		○/●	●
田中 紘介		●	○/●	●	
栗野 哲史	○		●		●
森田 祐輔	●				○/● (10:30 ~)
増本 陽秀	●				●

□外来スケジュール 受付時間 (○初診・●再診) 8:00~11:00