C型慢性肝炎におけるインターフェロン α -2b・ リバビリン併用療法時における副作用モニタリングと リバビリン血清中濃度測定的重要性

後藤仁和¹, 山本明日香¹, 岩井新治¹, 唯野貢司^{*1}, 高橋保志¹, 永坂 敦²,
樋口晶文², 澤崎里奈子³, 小林道也³, 齊藤浩司³

市立札幌病院薬剤部¹, 同消化器科²

北海道医療大学薬学部薬剤学教室³

Importance of Adverse Effect and Ribavirin Serum Level Monitoring during Interferon Alpha-2b and Ribavirin Combination Therapy in Chronic Hepatitis C

Yoshikazu Gotoh¹, Asuka Yamamoto¹, Shinji Iwai¹, Kohji Tadano^{*1}, Yasushi Takahashi¹,
Atsushi Nagasaka², Akifumi Higuchi², Rinako Sawazaki³,
Michiya Kobayashi³ and Hiroshi Saitoh³

Department of Pharmacy, Sapporo City General Hospital¹

Department of Gastroenterology, Sapporo City General Hospital²

*Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Health Sciences University of Hokkaido³*

[Received October 16, 2003]
[Accepted February 21, 2004]

Interferon monotherapy is less effective against chronic hepatitis C when it is caused by the genotype 1b virus, which is highly prevalent in Japan. For this reason, combination therapy comprising interferon and ribavirin has recently been introduced, but this new therapy often causes serious adverse effects. This study was undertaken to characterize the adverse effects in 25 patients who underwent combination therapy in the Department of Gastroenterology of Sapporo City General Hospital. All the patients complained of pyrexia and malaise in the initial stage (1 to 4 weeks) of the therapy. Adverse effects occurring in the mouth, however, such as dysgeusia, increased saliva viscosity, and stomatitis, occurred preferentially 4 weeks after the start of the therapy. In patients who discontinued the combination therapy, hemoglobin levels decreased significantly, by more than 30%, compared with before treatment, and the incidences of malaise, anorexia and depression were significantly higher than those in patients who completed the therapy. Further, two weeks after the start of the combination therapy, serum ribavirin levels had increased to more than 2000 ng/mL, and levels at this stage tended to be higher than those in patients who completed the therapy. Therefore, to prevent patients from discontinuing such combination therapy, it is necessary to monitor adverse effects as well as hemoglobin and ribavirin levels at the initial stage.

Key words — Ribavirin, interferon α -2b, chronic hepatitis C, adverse effects, pharmaceutical counseling

緒 言

C型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)療法は、約3分の1の患者に根治的な改善効果を示し、肝癌発現の危険性を低減した画期的な治療法である。しかし

その後、C型肝炎ウイルス(HCV)の遺伝子型が1型(genotype 1a, 1b)であり、かつ高ウイルス量症例はIFNに対して抵抗性を示すことが判明した。わが国のC型慢性肝炎患者のHCV genotypeには、1b, 2aならびに2bが存在することが明らかとなり、IFN難治例である genotype 1bは全患者の約70%であるといわれている¹⁾。

^{1,2} 北海道札幌市中央区北11条西13丁目; Nishi-13, Kita-11-jo, Chuo-ku, Sapporo-shi, Hokkaido, 060-8604 Japan

³ 北海道石狩郡当別町金沢1757; 1757, Kanazawa, Tobetsu-cho, Ishikari-gun, Hokkaido, 061-0293 Japan

海外においてC型慢性肝炎の第一選択療法として位置付けられているIFNと抗ウイルス薬リバビリン(Rib)の併用療法は、2001年12月にわが国においても保険適用となった。本併用療法は、日本人に多いHCVのgenotypeが1bであり、かつ高ウイルス量症例に対する有効性がIFN単独療法よりも高いことが報告されている²⁾。一方、IFN単独療法に比べ、副作用が増大するとの報告もあり、新たな副作用などへの注意が必要である²⁻⁵⁾。したがって、本療法施行時における副作用の程度や発現時期に関する詳細な情報は、薬剤師が服薬指導する際の有益なものとなりうる。

そこで今回、市立札幌病院消化器科においてIFN α -2bとRibの併用療法が施行されたC型慢性肝炎患者を対象として、副作用発現状況について調査・検討したのでここに報告する。

方 法

1. 調査対象

2002年1月から2003年4月までに、市立札幌病院消化器科にてIFN α -2bとRibの併用療法を行った症例25例を対象とした。

2. 調査内容

病棟活動を行っている1名の薬剤師により、独自に作成したチェックシート(Fig. 1)を用いて、併用療法開始後に発現した副作用の自覚症状等を患者より聞き取り調査した。副作用の程度については、4段階(症状なし、症状若干あり、症状あり、症状ひどい)に分けて評価した。

また、治療期間をA期(投与開始から4週間未満)、B期(4週間以上12週間未満)、C期(12週間以上24週間未満)と、治療期間終了後(24週間)のD期に分け、各期における副作用の症状と発現状況について検討した。

Rib血清中濃度は、朝の服薬直前における血液を試料とし、株式会社エスアールエルに依頼し、HPLC法⁶⁾により測定した。

統計解析は、Rib血清中濃度ならびにヘモグロビン(Hb)値の比較にはStudentのt検定を、また副作用発現頻度に関する比較は χ^2 検定もしくはFisherの直接確率法を用いた。

結 果

1. 対象患者と治療中止例

対象患者は男性10名、女性15名の計25名であり、本治療開始時の平均年齢は56歳であった。HCVの遺伝子型については、1b 18名、2a 5名、2b 2名であった。

治療の経過については、25名中17名はFig. 2に示し

た治療スケジュールを完了したが、8名は副作用の出現などによって治療を途中で中止した。治療完了群ならびに治療中止群の患者背景(性別、年齢、体重、Rib投与量、IFN療法の経験、治療開始前のALT値ならびにHb値、HCV量およびgenotype)についてTable 1に示したが、いずれの項目も両群間で有意な差は認められなかった。

2. 副作用の症状と発現状況

1) 治療完了症例における副作用の発現状況

治療が完了した17症例を対象として、主な副作用の発現時期ならびに症状の程度を解析することとした。Fig. 3に示したように、併用療法開始初期に50%以上の患者において発現した副作用は、発熱、食欲不振、全身倦怠感および頭痛であった。特に、発熱の発症頻度ならびに重度の発熱を呈した症例数は、B・C期に比べA期においていずれも有意に多いことが認められた。なお、IFNは単独投与であっても高頻度で発熱が生じることが知られており、当院ではIFN投与日にはロキソプロフェンナトリウム錠(80mg, 2×朝夕食後)を治療初日から予防投薬しており、それでも37度を超える場合を発熱と定義した。一方、全身倦怠感はC期において重度の症例が多い傾向にあった。A期に比べB・C期に発現頻度が高かった副作用としては、うつ・イライラ感、脱毛および口腔内異常(味覚障害、唾液の粘度上昇、口内炎等)であった。うつ・イライラ感と脱毛は、発現頻度とともに重度の症状を呈する症例数がA期に比べB・C期では有意に多いことが認められた。また口腔内異常は、特にC期において症状が重度となり、このことが食欲不振を増悪させる要因の一つになっているものと考えられた。また、治療終了後のD期においても口腔内異常を訴える患者は多かった。関節・筋肉痛、発疹・かゆみならびに眼の異常については、併用療法中にほぼ同じ頻度で出現することが示された。

2) 治療中止症例における副作用の発現状況

治療を中止した8例における主な副作用の発現状況をFig. 4に示した。中止に至った主な理由は重度の全身倦怠感が6例であり、その他にIFN網膜症と流行性耳下腺炎がそれぞれ1例であった。なお中止した時期は、投与開始後5から8週目が4例と最も多く、2週目、9週目、12週目、20週目がそれぞれ1例であった。

中止となった症例におけるうつ・イライラ感の発生頻度は、A期において治療完了群に比べて有意に高かった。また、全身倦怠感、食欲不振ならびにうつ・イライラ感は、治療完了群に比べて中止群では併用療法初期に重度の副作用が高頻度で生じていたことが明らかとなった。

インターフェロン（レベトール併用療法）副作用チェックシート

氏名：_____ T. S. H. _____ 年 月 日 歳 M・F _____

治療開始日：H. _____ 年 月 日 IFN初回治療（ _____ ）
 IFN：イントロンA（1000万、600万）単位、 _____ 万単位
 レベトール（200）：3カプセル、4カプセル IFN 6回→3回/週（ _____ / _____ ）

腎機能	: N. P (_____)	眼	: N. P (_____)
心疾患	: N. P (_____)	糖尿病	: N. P (_____)
甲状腺機能	: N. P (_____)	精神的疾患	: N. P (_____)
皮膚疾患	: N. P (_____)	その他	: _____

《副作用チェック》

悪寒・発熱	_____	_____	_____	_____	_____	_____
全身倦怠感	_____	_____	_____	_____	_____	_____
頭痛	_____	_____	_____	_____	_____	_____
関節痛	_____	_____	_____	_____	_____	_____
筋肉痛	_____	_____	_____	_____	_____	_____
悪心・嘔吐	_____	_____	_____	_____	_____	_____
食欲不振	_____	_____	_____	_____	_____	_____
下痢	_____	_____	_____	_____	_____	_____
便秘	_____	_____	_____	_____	_____	_____
発疹	_____	_____	_____	_____	_____	_____
かゆみ	_____	_____	_____	_____	_____	_____
脱毛	_____	_____	_____	_____	_____	_____
不眠	_____	_____	_____	_____	_____	_____
不安・抑うつ	_____	_____	_____	_____	_____	_____
眼痛	_____	_____	_____	_____	_____	_____
目がチカチカ	_____	_____	_____	_____	_____	_____
動悸	_____	_____	_____	_____	_____	_____
発汗	_____	_____	_____	_____	_____	_____
むくみ	_____	_____	_____	_____	_____	_____
息苦しさ	_____	_____	_____	_____	_____	_____
咳	_____	_____	_____	_____	_____	_____
	_____	_____	_____	_____	_____	_____
	_____	_____	_____	_____	_____	_____

0 : 症状なし 1 : 症状若干あり 2 : 症状あり 3 : 症状ひどい

《検査値チェック》

AST (GOT)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
ALT (GPT)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
γ-GTP	_____	_____	_____	_____	_____	_____
WBC	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Hgb	_____	_____	_____	_____	_____	_____
PLT	_____	_____	_____	_____	_____	_____
HCV-RNA	+	-	+	-	+	-

Fig. 1. IFN α -2b+Rib 併用療法時の副作用チェックシート Fig. 2. IFN α -2b+Rib 併用療法の治療スケジュール

3. Ribの血清中濃度と安全性の関係

1) Ribの血清中濃度推移

Ribの血清中濃度は、C型肝炎の治療効果に影響するとともに、溶血性貧血などの副作用発現にも関与する治療側因子の一つであるといわれている⁷⁾。そこで次に、Rib血清中濃度の推移と副作用との関係について検討した。

24週間の併用療法が完了した17症例と全身倦怠感により中止した5例(投与後2週目で併用療法を中止した1例は除外した)について、治療開始2週目と4週目の血清中濃度を比較した(Fig. 5)。中止症例における2週目の血清中濃度は治療完了群に比べて高い傾向が見られ

Table 1. 治療完了群および中止群の患者背景

	治療完了群 (17例)	治療中止群 (8例)	p 値
性別 (男/女)	7/10	3/5	0.333
年齢	57.1±7.2	54.6±10.1	0.491
体重 (kg)	63.5±15.1	60.6±12.4	0.652
リバビリン投与量 (mg)	647.1±84.8	700.0±106.9	0.201
過去にIFN療法を経験	64.7%	25.0%	0.067
治療開始前のALT値 (IU/L)	101.4±66.2	137.9±46.3	0.175
治療開始前のHb値 (g/dL)	13.7±1.3	14.2±1.2	0.384
治療開始前のHCV量 (10 ⁵ IU/mL)	8.0±10.1	5.8±6.9	0.582
HCVのgenotype (1b/2a, 2b)	12/5	6/2	0.360

た。また4週目におけるRibの血清中濃度は、各群ともほぼ同じであった。一方、各群における体重kgあたりのIFN α -2bならびにRib投与量については、治療完了群ではそれぞれ10.96±2.00(×10⁴unit/kg), 10.52±1.71(mg/kg), 全身倦怠感による投与中止群では10.70±1.61(×10⁴unit/kg), 11.30±1.56(mg/kg)であり、有意な差は認められなかった。

2) ヘモグロビン値との関係

次に、治療完了群17症例と、全身倦怠感により中止した5症例におけるHb値の変動を調査した。中止群においては、併用療法開始によりHb値の急速な低下が観察され、6週目では治療開始直前値に比べ31.7%の減少を示した(Fig. 6)。治療完了群においても併用療法開始とともにHb値の低下が認められたが、治療開始直前値に比べて最大18.2%の減少(24週目)にとどまった。なお、治療開始直前におけるHb値は、両群とも14g/dL前後であり、有意な差は認められなかった。また、中止群では12週目よりHb値の増加が認められたが、これは併用療法を中止したことによる回復と考えられる。

最後に、治療完了群17症例と中止群5症例における、併用療法開始後2週目におけるRib血清中濃度と、4週目におけるHb値との関係について解析した。Fig. 7より、2週目のRib血清中濃度が2000ng/mLを超えた4例中3例は全身倦怠感により治療が中止となった。一方、Rib血清中濃度が2000ng/mLを下回った18症例中、治療中止となったのは2例にとどまり、中止となった頻度に有意な差が認められた(p=0.023)。

以上の結果より、併用療法中止群では治療完了群と比較して重度の全身倦怠感、食欲不振ならびにうつ・イライラ感が投与初期に現れやすく、またこれに合わせてHb値の急激な低下が認められた。また、投与開始2週目のRib血清中濃度が2000ng/mLを超えた患者では、治療中

止となる頻度が有意に高かった。したがって、投与初期における自覚症状のモニタリングと2週目のRib血清中濃度測定を行うことにより、併用療法中止の可能性を予測できることが強く示唆された。

考 察

Ribは、抗ウイルス剤のひとつで、構造的にはグアノシンに類似した合成プリンヌクレオシドアナログである。C型慢性肝炎に対する臨床研究は1990年代に入ってから開始されたが、IFN α -2bとの併用療法は1995年頃より欧米を中心に実施され、その有効性が確認されている²⁻⁴⁾。一方、本併用療法はIFN単独療法に比べ副作用発現頻度が高いとされているが²⁾、これはRibとIFN α -2bの相加的あるいは相乗的な副作用であると考えられる。副作用の主なものとして、発熱、白血球減少、全身倦怠感、顆粒球減少、頭痛、食欲不振、血小板減少、貧血、関節痛、鉄代謝障害などが添付文書に記載されているが、なかでも貧血、白血球減少、鉄代謝障害、搔痒が単独投与に比べ発現率が高いといわれている¹⁾。併用療法においては、Ribの血清中濃度をある一定以上に高く保つことにより、ウイルスの排除効果が上がることが明らかとなっている^{3,4)}。しかし、Rib血清中濃度が高値を示すほどHb値の低下率が大きくなるといわれており、併用療法を有効かつ安全に施行していくためには貧血のコントロールが非常に重要であることや、IFN α -2bとRibの併用療法において慎重な観察が必要なリスク患者情報などが「安全使用の手引き」*に記載されている。

*併用療法検討委員会、C型慢性肝炎に対するイントロンA・レベトール併用療法「安全使用の手引き」(2003.4), シェリング・プラウ株式会社。

Fig.3. 治療完了群における副作用の発現時期と程度

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

一方, IFN α -2b と Rib の併用療法時における副作用発現の程度や時期に関して詳細に検討した報告はほとんどない。また, Rib の血清中濃度と Hb 値の減少との関係についても, 投与後何週目における血清中濃度を指標とすればよいかについてはほとんど報告されていない。そこで今回, 市立札幌病院消化器科において本併用療法が

施行された C 型慢性肝炎患者を対象として, 併用療法開始後の副作用の発現状況(頻度と程度)について, 治療完了群と中止群における比較を行った。さらに, 各患者の Rib 投与後 2 週および 4 週間後における Rib 血清中濃度を測定し, 治療開始前の Hb に対する減少率との関連性について検討した。

Fig. 4. 中止症例における副作用状況

Fig. 5. 治療開始後2, 4週目におけるリバビリン血清中濃度と治療継続の有無

まずはじめに、治療を完了した症例における各時期の副作用発現状況について調査したところ、発熱はA期に重度の症例が多く、うつ・イライラ感と脱毛はB・C期に重度の症状を呈し、口腔内異常はC期に重症となるなど、副作用症状の程度には発現時期による違いがみ

Fig. 6. 治療完了群および全身倦怠感による治療中止群におけるヘモグロビン値の変動

*: $p<0.05$, **: $p<0.01$

られた (Fig. 3). 今回得られたこれら副作用の発現時期や程度、ならびに消失時期についての情報は、患者の副作用モニタリングとともに、服薬指導の際に非常に有用であると思われる。また、併用療法を中止した症例についてその理由を調査したところ、大部分が重度の全身倦怠感であった。このような重度の全身倦怠感

Fig. 7. 治療完了群および全身倦怠感による治療中止群における2週目のリバビリン濃度と4週目におけるヘモグロビン値との関係

群とは異なり治療開始初期から出現しており (Fig. 4), その程度をいかに軽減させるかが治療の継続に重要であると思われた。また, 副作用による中止例の多い投与開始後8週目までは, 特に副作用のモニタリングを十分に行う必要性のあることが示唆された。

次に, Rib の血清中濃度と副作用の関係について検討したところ, 投与2週目における Rib 血清中濃度は中止症例では高い傾向が認められた (Fig. 5)。中止症例において血清中濃度が高くなった原因として, 吸収, 排泄あるいは代謝過程における患者間の違いが考えられる。吸収過程では食事の影響が考えられるが, 今回検討した症例においては治療開始後4週間までは入院中であり, 血清中濃度の個体間変動に影響を与えるとは考えにくい。また, 患者は肝疾患であるため腎機能検査値については定期的に測定していないが, 今回の症例において腎機能が低下していた患者は特に見受けられなかった。さらに, 加齢とともに腎機能等が低下し, Rib の血清中濃度を上昇させる恐れがあると添付文書に記載されているが, 治療完了群と中止群との間に年齢の差はなかった (Table 1) ことから, 加齢による影響も考えにくい。また, Rib の代謝はさまざまな細胞におけるリン酸化であるため, Rib の代謝能に関する個体差を評価することは困難である。したがって, 治療中止群において Rib の血清中濃度が高い傾向を示したことについては, その原因は未だ不明であるが, おそらく各患者の吸収, 代謝, 分布, 排泄の個体差が複雑に絡み合った結果として血清中濃度に反映されたのではないかとと思われる。

また, 治療完了群において Hb 値は, 併用療法開始とともに緩やかに低下し, 8週目以降はほとんど変動が認められなかった (Fig. 6)。したがって, Hb 値が安定する投与後8週目までは検査値モニタリングを継続すべきであると考えられる。一方, 全身倦怠感により治療を中

止した5例においては, 4および6週目における Hb 値が治療前値より約30%低下していることが認められた。また, 投与2週目における Rib 血清中濃度が2000ng/mLを超えた症例では治療が中止となる可能性の高いことが示された (Fig. 7)。このことは, 2週目における Rib の血清中濃度をモニタリングすることで, Hb 値の異常低下を予測できることを示唆している。さらに, A 期における全身倦怠感やうつ・イライラ感をモニタリングすることにより, 併用療法からの脱落の可能性を判断でき, 治療継続への対応を検討できるものと思われた。

以上, 今回の検討における治療中止としては, 投与開始後8週目までに著明に Hb 値が減少し, 強い倦怠感を訴え治療を断念する症例が多く認められた。このことから, 特に8週目までは副作用のモニタリングを頻回に行う必要性のあることが示唆された。C 型慢性肝炎の IFN 単独療法は, わが国で最も多い genotype 1b の高ウイルス量症例に対しては有効率が低く, IFN α -2b と Rib の併用療法の有効性が期待されている。今後, 本療法を安全かつ有効に実施するためには, 薬剤師による十分な服薬指導^{8,9)}と初期段階からの副作用モニタリングが重要な課題であり, 副作用チェック強化のために「患者説明用パンフレット」や各種チェックリストを新たに作成し, 業務に有効活用していきたい。

引用文献

- 1) 熊田博光, C 型肝炎をめぐる最近の話題, 日薬誌, **54**, 1467-1472(2002).
- 2) 飯野四郎, 松嶋喬, 熊田博光, 清澤研道, 各務伸一, 溝上雅史, 林紀夫, 佐田通夫, 溝口秀昭, 楠正, Genotype 1b かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対するインターフェロン α -2b と SCH 18908(リバビリン)の併用投与とインターフェロン α -2b 単独投与との

- 比較-二重盲検群間比較法を用いた用法・用量の検討-，臨床医薬，**18**, 565-591(2002).
- 3) 飯野四郎，インターフェロン α -2b とリバビリンの併用療法 C 型慢性肝炎の新しい治療，メディカル朝日，**31**, 26-31(2002).
- 4) 林紀夫，佐々木裕，平松直樹，C 型慢性肝炎に対するインターフェロン・リバビリン併用療法，化学療法の領域，**18**, 853-859(2002).
- 5) 飯野四郎，抗ウイルス薬リバビリンの薬理と副作用，化学療法の領域，**18**, 843-849(2002).
- 6) 権藤一美，榎佐和子，坪田昭人，熊田博光，カラムスイッチング-高速液体クロマトグラフィーによるリバビリン血清中濃度測定法の検討，医学と薬学，**47**, 317-320(2002).
- 7) 熊田博光，イントロン A とリバビリン併用療法の実際，日経メディカル，2月号，163-166(2002).
- 8) 前田剛司，坂田洋，インターフェロン療法をうけた C 型慢性肝炎患者のカルテ調査から見た副作用の検討および患者説明用パンフレットの作成，医療薬学，**29**, 40-46(2003).
- 9) 今西孝至，南畑智代，崎田裕子，大石輝樹，宇野敬，栗原克宣，杉本欣司，角田圭雄，インターフェロン α -2b+リバビリン併用療法に対する服薬指導，日病薬誌，**39**, 447-450(2003).