レトロスペクティブな調査によるインターフェロン＋ リバビリン併用療法における副作用の検討および 患者説明用パンフレットの作成

前田剛司*, 坂田 洋

春日井市民病院薬剤部

Retrospective Study on Adverse Reactions Occurring during Interferon-ribavirin Combination Therapy and Revision of Pamphlet on the Therapy to Give a Fuller Explanation of Adverse Reactions

Tsuyoshi Maeda*, Hiroshi Sakata

Department of Pharmacy, Kasugai Municipal Hospital

[Received November 28, 2003]
[Accepted March 8, 2004]

Interferon-ribavirin combination therapy is the mainstay treatment for chronic hepatitis C today. In view of its very common use, we investigated the adverse drug reactions through a retrospective review of medical records of chronic hepatitis C patients who underwent such therapy. We also determined their current condition by investigating hemoglobin levels, white blood cell counts and platelet counts.

Subjects were 20 chronic hepatitis C patients (7 females and 13 males, mean age 53.6 years) who were hospitalized in the Department of Gastroenterology of Kasugai Municipal Hospital to undergo interferon-ribavirin combination therapy. Ten patients were classified as HCV serotype 1, and 10 as HCV serotype 2. Four patients discontinued the therapy. Blood tests showed that the rate at which hemoglobin levels, white blood cell counts and platelet counts decreased tended to be lower than before treatment.

No notable adverse drug reactions were observed in this study, those that did occur were similar to those seen with interferon monotherapy and with the exception of muscle pain, there were no significant differences. However, many individual differences were seen in terms of severity, time of onset and duration of symptoms. This confirmed the need for guidance to be geared towards individual patients. Based on the results of our investigation, we revised our brochure on interferon-ribavirin combination therapy to give a fuller explanation of the adverse reactions. We feel that it is very important for patients to have a good understanding of the possible adverse reactions beforehand and to make an adequate response when they occur during therapy.

Key words — chronic hepatitis C, interferon therapy, ribavirin, adverse reaction, pamphlet

緒 言

C型慢性肝炎の治療ではC型肝炎ウイルスの駆除を目的とした原因療法が第一に行われる治療法であり、その目的のためにインターフェロン(IFN)療法が試みられるようになり、わが国では平成4年より医療保険適用がなされ、現在広く行われている。最近では新たな展開と

してリバビリン(レベトール®)との併用療法が2001年12月に医療保険の適応が認可された。IFN＋リバビリン併用療法はIFN単独療法と比較して有意に優れているといわれ、今日ではC型慢性肝炎の中心的な治療法となっている。

われわれはIFN単独療法における副作用の検討および患者説明用パンフレットの作成を試みた内容についての報告¹⁾を行った。IFN＋リバビリン併用療法が頻繁に

* 愛知県春日井市鷹来町1-1-1; 1-1-1, Takaki-cho, Kasugai-shi, Aichi, 486-8510 Japan

行われる現状では服薬指導の際、前作成の IFN 単独療法における患者説明用パンフレットでは内容が十分でないため、今回、リバビリンの副作用およびリバビリンとの併用による副作用の発現状況を調査する目的で、新たに IFN+リバビリン併用療法における C 型慢性肝炎患者のカルテをレトロスペクティブに調査して副作用の検討を行い、今回の調査・検討に基づいて患者説明用パンフレットの再作成も試みた。また、Hb 濃度、白血球数および血小板数の 3 項目について現状を把握する目的で 24 週間にわたり経過調査も同時に行った。

対 象

2001年12月に医療保険の適応の認可以降、2003年5月までの間に春日井市民病院消化器科に IFN+リバビリン併用療法目的で入院となった C 型慢性肝炎患者全 20 名の入院カルテを調査した。退院後は外来カルテを調査した。調査対象患者は男性 13 名、女性 7 名の計 20 名であり、平均年齢は 53.6 歳であった。全患者は IFN α -2b (遺伝子組換え) : Intron-A[®] を午前中に投与されていた。投与量について 14 例は 6 MU、2 例は 10 MU、2 例は 10 MU から 6 MU への減量、1 例は 6 MU から 10 MU への増量、1 例は 10 MU で投与開始となり投与後 12 日目に血小板数の減少が認められ、一時休薬後 6 MU で投与再開であった。また、4 例は退院後、他施設にて IFN+リバビリン併用療法をうけることとなり、IFN+リバビリン併用療法を終了したかどうかは不明である。リバビリン投与量は 600mg が 12 例、800mg が 8 例であった。

方 法

患者の背景(年齢、性別、IFN 投与量、リバビリン投与量)、副作用の有無、程度、対処療法の有無、発現時

間、持続時間、入院前の服用薬の有無、HCV のウイルス量と遺伝子型についてカルテ調査を行った。なお、調査内容のうち、副作用は担当医師の医学的判断に基づいてカルテに副作用と明記されているものとした。Hb 濃度、白血球数および血小板数の 3 項目については投与前、投与 2、4、8、12、16、20、24 週目における経過調査も行った。なお、経過調査は他院での継続治療の 4 例と IFN 投与中止の 4 例の計 8 例を除外した。

副作用の発現頻度の比較は χ^2 検定もしくは Fisher 直接確率法を用い、危険率 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

Hb 濃度、白血球数および血小板数の投与前との比較には Bonferroni の多重比較検定を行い、危険率 $p < 0.01$ を有意差ありとした。

結 果

1. 治療中止例

IFN 投与中止は 4 例であった。その内訳は血小板数の減少が 2 例、うつ状態が 1 例、激しい全身倦怠感が 1 例であった。

2. 使用薬剤

入院前は 20 例すべてが何らかの服薬をうけていた。その内訳(表 1)は、肝水解物、グリチルリチン製剤、ウルソデオキシコール酸製剤(UDCA)などの肝保護薬の服薬が主であった。糖尿病の既往歴が 3 例、高血圧の既往歴も 3 例あり、血糖降下薬や血圧降下薬を服薬していたが、糖尿病および高血圧症の両疾患の合併症例はなかった。

3. HCV のウイルス量と遺伝子型

HCV のウイルス量と遺伝子型は表 2 に示した。肝の繊維化の程度について、肝生検は未実施であり、繊維化

表 1. 入院前の服薬歴の内訳

服 用 薬	服用数
肝保護薬(ウルソデオキシコール酸、肝臓加水分解物、グリチルリチンなど)	19
血糖降下薬(SU薬、インスリンなど)	3
血圧降下薬(Ca拮抗薬)	3
消化性潰瘍用薬(H ₂ 遮断薬、消化薬など)	3
その他(鎮痛薬、筋弛緩薬、止血薬、抗アレルギー薬など)	3

(複数の服用薬あり)

表 2. HCV のウイルス量および遺伝子型

ウイルス量	(kcopies/mL)	200未満	200~500未満	500以上	total
遺伝子型 (セロタイプ)	1群	1例	3例	6例	10例
	2群		2例	8例	10例

ウイルス量(AmpliCor-M法)

の程度は不明である。HCV セロタイプ 1 が 10 例、セロタイプ 2 が 10 例であった。なお、Genotype 測定率は 50% であり、セロタイプ別に分類した。

4. 副作用発現

1) インフルエンザ様症状

発熱は全例にみられ、最高体温が 39°C 以上に達したのは 25%， 38°C 台が 60%， 37°C 台が 10%， 36°C 台が 5% であった。関節痛は約 50%，頭痛は約 30% の症例でみられ、その程度は関節痛では自製内であったが、頭痛時はロキソプロフェンナトリウムが使用されていた。筋肉痛、背部痛、頭重感などもみられ、その程度は自製内であった。発熱において全例にジクロフェナクナトリウムの坐薬が使用され、発熱はコントロール可能であった。1 例はジクロフェナクナトリウムとの同時使用のために発熱がみられず、最高体温が 36°C 台であった。発熱の症状のピークは IFN 投与後 1～2 日目で、微熱が長期間続く症例もみられた。ジクロフェナクナトリウムの使用期間は平均 7 日間であった。全身倦怠感は発熱にともない高頻度であった。発熱や倦怠感が消失した後、微熱や倦怠感が再現し、その症状が持続する症例もみられた。

2) 消化器症状

食欲不振は 15 例に IFN 投与後 3～11 日目にみられ、2～3 週間で軽減する症例が多数であったが、1 カ月以上継続する症例もみられた。胃部不快感は 2 例に IFN 投与後 6 日目にみられたが数日後、他の副作用が原因で IFN 投与が中止となり持続期間は不明である。嘔気は 4 例に IFN 投与後 6～11 日目にみられ、その程度には個人差が認められ、2 例ではドンペリドンなどの胃腸機能調整薬が投与された。

3) 皮膚症状

発疹は 6 例でみられた。IFN 投与後 3～85 日目に出現し、6 例のうち 3 例で掻痒感を訴えたが、抗ヒスタミン薬の投与はされていない。出現部位は顔面、下肢部に目立った。

4) 精神神経症状

不眠は 2 例でみられた。IFN 投与後 30～120 日目に出現し、投与終了まで持続し、エスタゾラムやプロチゾラムなどの睡眠薬が投与された。抑うつ状態は 2 例でみられた。抑うつ状態は IFN 投与後 14～120 日目に出現し、2 例はともに IFN 投与中止となったが、専門医のもとで治療は行われていない。

5) 脱毛

脱毛は 4 例でみられ、IFN 投与後 100～150 日目に出現した。脱毛の程度および持続時間はカルテ記載がなく、不明である。

6) 血液検査所見

好中球減少は 2 例でみられ、IFN 投与後 8～11 日目に

出現したが、1 例は G-CSF を 3 日間投与した後、投与継続となった。1 例は 3 日間の休薬の後、投与再開となった。

7) その他の症状

易出血性は 3 例でみられ、その内容は歯肉出血 2 例、鼻血 1 例であった。また、口内炎は 1 例で、味覚異常は 1 例でみられた。口内炎は IFN 投与後 120 日目に出現したが、口内炎の程度および経過はカルテ記載がなく、不明である。味覚異常は IFN 投与後 30 日目に出現し、味覚異常の程度および経過は不明である。

5. Hb 濃度、白血球数および血小板数の経過

Hb 濃度、白血球数および血小板数の低下率を図 1、図 2、図 3 に示した。Hb 濃度は徐々に低下傾向を示し、4～24 週目において有意な低下を認めた ($p < 0.01$)。白血球数および血小板数は 2 週目と 20 週目において有意な低下を認めた ($p < 0.01$)。

考 察

IFN はウイルス性慢性肝炎の治療では IFN- α と IFN- β が用いられるが、今回、全患者は IFN- α 2b 製剤が使用された。HCV の遺伝子型は、日本ではセロタイプ 1

図 1. Hb 濃度の低下率

Bonferroni の多重比較検定 ($n=12$) * $p < 0.01$ (対投与前)

図 2. 白血球数の低下率

Bonferroni の多重比較検定 ($n=12$) * $p < 0.01$ (対投与前)

図3. 血小板数の低下率

Bonferroniの多重比較検定 (n=12) *p<0.01(対投与前)

が約70%, セロタイプ2が約30%といわれている。今回の調査対象ではセロタイプ1が約40%少なかったが、ウイルス量が200KIU/mL以上の患者への投与は19例(95%)であり、高ウイルス量群への投与であったことが推察できる。入院前の服薬歴について、肝底護薬が中心に服薬されており、肝機能改善目的で処方されている現状が確認できた。一方、服薬歴から推察できる疾患では糖尿病および高血圧症があるが、両疾患を合併する症例は脳出血のリスクが高まる恐れがあると添付文書にも記載があり、より一層の注意が必要であると考えられる。

IFN単独療法はIFNのみの投与による治療法であり、本調査とIFN単独療法での報告¹⁾における副作用の発現頻度の比較を表3に示した。今回の調査から筋肉痛においてのみ有意差が認められたが、その他の副作用の発現において有意差は認められなかった。筋肉痛の発現頻度が低い結果が得られた理由は不明である。他の副作用に

おいてIFN+リバビリン併用療法では食欲不振や発疹がIFN単独療法と比較して高頻度に副作用が発現するという報告²⁾があり、今回の調査から推察できることは、IFN単独療法により発現する可能性のある副作用はIFN+リバビリン併用療法においても筋肉痛を除いて有意差が認められないものの、IFN単独療法と同様に副作用が発現する可能性があるということである。Hb濃度、白血球数、血小板数の低下率も有意な低下が認められることから、IFN+リバビリン併用療法ではIFNによる副作用とともにリバビリンにより発現する副作用について投与前の副作用の十分な説明と投与中の副作用への十分な対応がますます重要となってくることが判明した。Hb濃度、白血球数、血小板数の低下率について、Hb濃度は4週目以降24週目にかけて有意な低下を示し、長期間にわたる検査の実施の必要性を示唆しており、めまいやふらつきなどの貧血症状の発現に対する患者への十分な説明の必要性が確認できた。また、白血球数や血小板数においても2週目と20週目に有意な低下が認められ、定期的に検査を実施する必要性が確認できた。今回の調査からは特筆すべき副作用が認められなかったが、症状の程度、発現時期や持続時間でかなりの個人差もみられることから、患者個々に対応した指導が必要であることを改めて確認できた。これまでの報告から十分に推察でき、しかも症例数が少ないが、今回の調査より、実態に即した内容の把握ができたと考えられる。

今回の調査内容に基づいて、新たに副作用説明用パンフレットの再作成を行った。従来の問題点と今回の結果により工夫した点について表4に示した。従来の情報の入手は添付文書やインタビューフォーム等の製薬企業に

表3. IFN単独療用例とIFN+リバビリン併用療法における副作用の発現頻度

副作用	IFN単独療用例(%) *(n=17) ** (n=12)	併用療用例(%) *** (n=20) **** (n=16)	χ^2 -Test(p値)
一般的全身障害			
発熱	*17(100)	***20(100)	N.S.
筋・骨格系障害			
関節痛	*9(52.9)	***11(55.0)	N.S.
筋肉痛	*9(52.9)	***2(20.0)	p=0.010
消化管障害			
食欲不振	*10(58.8)	***15(75.0)	N.S.
嘔気	*4(23.5)	***4(20.0)	N.S.
下痢	*2(11.8)	***0	-
口内炎	*1(8.33)	***1(6.25)	N.S.
皮膚・皮膚附属器障害			
発疹	*4(23.5)	***6(30.0)	N.S.
脱毛	*1(8.33)	***4(25.0)	N.S.
精神障害			
不眠	**3(25.0)	***2(12.5)	N.S.
うつ病	*1(8.33)	***2(12.5)	N.S.
中枢・末梢神経系障害			
めまい感	*1(8.33)	***0	-

単独療法:IFN療法のみ

併用療法:IFN+リバビリン併用療法

*:IFN単独療用例数

** :IFN単独療法のうち、他院での治療を除いた例数

*** :IFN+リバビリン併用療用例数

**** :IFN+リバビリン併用療法のうち、他院での治療を除いた例数

表4. 従来の問題点と今回の工夫した点

従来のパンフレットの問題点

- ◆IFN単独療法よりIFN+リバビリン併用療法が頻繁に行われる
- ◆リバビリンの副作用に対応がなされていない
- ◆リバビリンとの併用による副作用の発現状況が把握できていない

今回の結果により工夫した点

- ◆IFN+リバビリン併用療法に関する新しいパンフレットを再作成した
 - ◆血液成分の減少の発現, 定期的な血液検査実施の必要性についての記載の追加
- 【記載事項】
血液検査
ヘモグロビン、白血球、血小板、好中球などの血液成分の減少が現れます。個人差もあり、経過を観察しながら慎重に投与します。投与量を減量したり、投与中止となることもあります。定期的に血液検査を行う必要があります。
- ヘモグロビンは徐々に減少傾向が認められ、平均20%低下することがあります。白血球は平均40%の低下が認められ、投与終了まで継続することがあります。血小板は平均20%の低下が認められ、投与初期に著しく低下することがあります。
- ◆リバビリンの催奇形性についての記載の追加
- 【記載事項】
リバビリンには、催奇形性作用と精液中への移行があります。妊婦または妊娠している可能性のある女性には投与しません。また、妊娠する可能性のある女性患者およびパートナーが妊娠する可能性のある男性患者は投与中および投与終了後6ヵ月間は妊娠を避けて下さい。精液中への移行の可能性もありますのでパートナーが妊娠している男性患者は投与中および投与終了後6ヵ月間はコンドームを使用して下さい。

よるところが大きく、副作用に関する患者への情報提供は副作用の発現を中心としたものであった。しかも副作用についての添付文書に記載されている情報は発現時間、持続時間、副作用の程度などの情報を得るには十分ではなく、実態調査の実施により得られた情報を客観的に反映させ、個別に対応できる情報を的確に提供する必要があります。その情報提供により医薬品の適正使用によるコンプライアンスの向上、副作用の早期発見、副作用重症化の回避へとつながり、患者の治療効果の向上へと貢献できると考えられる。また、従来の情報は医療者側からの一方的な情報提供であり、あらかじめ患者への副作用情報の提供により患者からの副作用に関する訴えを入手できる状況となり、患者からの訴えを貴重な情報として活用して新たに別の患者にフィードバックでき、より個別化された情報の提供が可能となる。従来のIFN単独療法における副作用説明用パンフレットは患者にとってより安心してIFN療法を受けられ、治療意欲を損なわせない十分な副作用情報となり、副作用の早期発見や

副作用対策の手助けとなりえる情報であった。今回の調査を反映させたIFN+リバビリン併用療法における副作用説明用パンフレットもIFN単独療法と同様に初期症状あるいは典型的な症状を見逃さないための副作用説明となり、患者に対しての積極的な前駆症状の十分な説明により、副作用の早期発見、死亡例や重大な副作用の重症化の減少へとつながり、今後ますます薬剤師として患者への個別化情報を提供するという点で極めて大切となると考えられる。最後に今後症例をかさね、より質の高い指導を積み重ねる必要があると考える。

引用文献

- 1) 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).
- 2) 飯野四郎, リバビリンの副作用, 肝胆膵, **45**, 1079-1085(2002).