

いまさら聞けない！ ～インターフェロン療法 (もう一度おさらいしましょう)～

下田 哲也¹⁾
Tetsuya SHIMODA

協賛：共立製薬株式会社

インターフェロン (IFN) には、 α 、 β 、 γ の3種類がある。 α と β は非常に似た性格を有し、それに対して γ は α 、 β に比べ免疫調節作用や抗腫瘍効果、種特異性などが高く、異なった性格を有している。 ε は α に近いものであるが、 γ の性格も有していると言われている。

獣医学領域では、ネコインターフェロン ω (rFeIFN- ω) とイヌインターフェロン γ (rCaIFN- γ) が開発され臨床応用されている。現在までにエビデンスとしては成立していないものの様々な使い方と成績が報告されている。

今回は、小動物臨床におけるインターフェロン療法の実際について紹介する。

インターフェロンの生物学的作用

IFN には抗腫瘍作用、抗ウイルス作用、免疫調節作用の3つが知られている。抗腫瘍作用は直接的な IFN の細胞増殖抑制作用と間接的な IFN の免疫増強作用によるものである。抗ウイルス作用は抗ウイルス効果蛋白合成誘導効果によるものと間接的な免疫増強作用によるものである。免疫調節作用は、リンパ球やマクロファージ、好中球などに作用してそれらの細胞の機能を亢進または抑制することによるものである。

インターフェロンの臨床応用

抗ウイルス剤として、人ではウイルス性肝炎に対して IFN α や β が用いられている。抗腫瘍剤とし

ては基底細胞癌や扁平上皮癌、悪性黒色腫、腎癌などに主に IFN α が投与されている。造血器疾患に対しては慢性骨髄性白血病、真性赤血球増加症、本態性血小板増加症等の慢性骨髄増殖性疾患や多発性骨髄腫、特発性血小板減少性紫斑病などに IFN α が応用されている。小動物においては、ネコインターフェロン ω (rFeIFN- ω) が猫カリシウイルス感染症と犬パルボウイルス感染症の治療薬として認可され、さらに抗ウイルス剤や抗腫瘍剤、免疫調節剤として多方面に臨床応用されて、またイヌインターフェロン γ (rCaIFN- γ) が犬のアトピー性皮膚炎の治療薬として認可され応用されている。

遺伝子組換え型ネコインターフェロン (rFeIFN- ω)；インターキャット

1. インターキャットの FVR, FCI に対する治療

猫カリシウイルス感染症 (FCI) に対して当初 2.5～5.0 MU/kg での有効率が認められ、認可されたが、実際の臨床の現場では 0.5～1.0 MU/kg 連日で投与され、十分な効果がみられていることが多いようである。FVR に対しては、感染初期での有効率はかなり高いが、時間の経過したものや重症例では効果が低い。点眼や点鼻投与の併用も有効である。ヘルペス性角膜炎では、インターキャット 0.5 MU/ml 添加の生理食塩水を 1 日 3～5 回点眼することによる有効性が報告されている。

われわれの病院では、猫が入院する際必ずインターキャット 1 MU/kg を皮下投与して入院中の感染予防、特に FVR の予防を実施している。

¹⁾ 山陽動物医療センター：〒709-0821 岡山県赤磐市河本 357-1

2. インターキャットのパルボウイルス感染症に対する治療

犬および猫のパルボウイルス感染症ではインターキャットの併用療法により死亡率の低下、白血球増加の促進作用が認められている。1MU/kg 3日連日投与。われわれの過去の研究ではインターキャットを、初診日から1日1回、連続3日間の静脈内投与を行った。死亡率は、1MU投与群が19.0%、2.5MU投与群が21.2%、対照群が61.9%であり、インターキャット投与による有意な救命効果が認められた。7日目までの臨床症状と白血球数 (WBC) の改善に基づく治療効果判定によると、有効率は1MU投与群で65.5%、2.5MU投与群で71.4%であり、対照群の33.3%との間に有意な差が認められた。

3. インターキャットのFeLV感染症に対する治療

発熱や白血球減少、血小板減少、リンパ節腫大などがみられ、FeLVの初期感染期と思われた症例に対してインターキャット1MU/kgを3~5回連続投与したところ、好中球数と血小板数の著明な改善がみられ、さらに持続感染をまぬがれ、FeLV抗原が陰転化したケースをいくつか経験している。持続感染になる確率は年齢とともに低下し、1歳以上では20%程度と言われているが、初期感染期に発熱や白血球減少、血小板減少など重度の臨床症状が見られるものは持続感染になりやすいといわれている。従ってこれらの症例がIFNの投与により陰転化したものか、自然になったものか断言はできないが、インターキャットが陰転化に寄与した可能性は否定できない。

FeLV感染猫にみられる好中球減少や血小板減少に対して、特に貧血を伴わない症例ではrFeIFNは非常に有効であり、好中球減少症では9/12例(75%)、血小板減少症に対しては5/6例(83.3%)に有効であった。現在我々は、FeLV陽性猫で貧血が認められず、好中球減少や血小板減少が見られた場合まずインターキャットで治療を行い、反応がない場合、ステロイドにより治療している。

ヨーロッパの報告では、FeLV陽性猫にインターキャット1MU/kg 5日連続投与を3クール(0,14,60day)実施したところ、死亡率の低下と長期にわたる臨床症状の改善がみられた。

4. インターキャットのその他のウイルス性疾患に対する治療

犬ジステンパーに対して発症初期に投与すると有効であると報告されている。有効率は70~90%で、

投与量は1~4MU/kg、1~2MU/頭などであった。

FIPに対して全身投与や腹腔内/胸腔内投与などが試みられているが、十分な効果は得られていない。石田らはインターキャット1MU/kg隔日投与とブレドニゾロンの併用で滲出型FIPの4/12(33.3%)例が寛解したと報告している。また、統計的有意差は認められていないがインターキャット投与群で長期生存例がみられている。現在推奨されているFIPの治療法はインターキャットと免疫抑制量のステロイド剤の併用である。

5. インターキャットの腫瘍に対する治療

乳腺癌、扁平上皮癌、肥満細胞腫、肛門周囲腺腫に対し1~10MU/h局所投与したところ、一部に有効であったとする報告がある。また、猫の消化器型リンパ腫に対して全身投与したところ腫瘍が消失したとの報告がある。しかし、悪性腫瘍に対するIFN療法は十分に確立されておらず、他に選択すべき治療法がない場合や他の治療と併用で補助的に試みるべきである。

6. インターキャットの慢性口内炎に対する治療

猫の慢性口内炎は免疫機能の低下と免疫異常により発症しており、このような疾患にインターキャットは有効と考えられる。FeLVもしくはFIV陽性猫の慢性口内炎に対してインターキャット1MU/kg、5日連続投与したところ60%の症例に改善がみられている。全身投与のほかに1~2MUを局所投与する方法や生理食塩水で0.1MU/0.5mlに調整した溶液を口腔内に噴霧する方法が報告されている。慢性口内炎に対する治療ではインターキャットをステロイドや抗生剤の投与と併用することによりこれらの薬剤の投与量の減少や投与期間の短縮が期待できる。

7. インターキャットの犬の耳血腫に対する治療

犬の耳血腫に対してインターキャットを局所注入する方法で耳血腫貯留液の吸引は全く行わず、インターキャット5~10MU(0.5~1.0ml)を30Gインシュリンシリンジを用いて穿刺注入する。同時にブレドニゾロン1~2mg/kg/日を治療終了まで継続し、その後漸減する。5-7日間隔で注入を実施する。1、2回の投与で耳血腫の内圧が減少し、柔らかくなる。注入は完全に腔がなくなり耳介が接合したと認められるまで行う。白永らの報告では、完治症例は全33症例中28症例で、投与回数は1回から最大で4回であった。この方法では手術や穿刺排液などの治療に比べて耳介の変形が起りにくい。

筆者は、この効果を応用して、耳血腫に類似した

病態が考えられる、肝腫（ハイグローマ）の症例にインターキャットを局所投与したところ、良好な経過がみられた1例を経験している。

遺伝子組換え型イヌインターフェロン (rCaIFN- γ)；インタードッグ

1. インタードッグの免疫介在性皮膚炎に対する治療

IFN γ は α や β に比べて免疫調節作用が強く、アレルギー性皮膚炎や免疫介在性皮膚炎にIFN γ が有効であり、人では応用されている。そのメカニズムは、アレルギーの病態ではTH1<TH2の状態であり、TH2の産生するIL-4やIL-5、IL-10などの作用によりアレルギー反応が増強されている。TH1より産生されるIFN γ はTH2の作用に拮抗するように作用する。したがってIFN γ を投与することによりTH1>TH2の状態にできる可能性がある。

犬のアトピー性皮膚炎に対しては、インタードッグ1万単位/kgを週3回の皮下投与で4週間行うことにより、72%の犬のそう痒の改善が認められている。その後少なくとも4週間は週1回の投与により効果が持続、または更なる改善が認められたと報告がある。また、ステロイド剤が長期投与されている難治性アトピー性皮膚炎の犬に対しインタードッ

クを併用することでステロイド剤の休薬または減量が可能となった症例が報告されている。われわれはインタードッグ1万単位/kg、週1回、8回の皮下投与で週3回投与と同じような効果を得ることができていることを明らかにしている。特に5歳齢未満の初期症例での有効性が明らかで、逆に慢性化した症例では効果は低いようである。

2. インタードッグの悪性腫瘍に対する治療

インタードッグは用量依存性にNK傷害活性を増加させることが*in vitro*でも*in vivo*でも証明されており、抗腫瘍免疫を増強することが示されている。しかし、具体的な抗腫瘍効果を示したエビデンスはなく、散発的に悪性黒色腫やアポクリン腺癌、肥満細胞腫などに投与され、ある程度の再発、転移の抑制効果や延命効果が報告されている。用量としては10,000~20,000U/kg、週1回の投与の報告が多い。皮膚型リンパ腫に対して10,000U/kg、週3回の投与とプレドニゾロンの併用で皮疹や搔痒の改善がみられた報告が有り、他の報告では10,000U/kg、週2回、8週間、その後週1回で臨床症状の改善がみられたとの報告がある。また、免疫療法として杉浦らは、樹状細胞(DC)とインタードッグを併用して腫瘍に直接注入することにより、有効性を認めている。