

ウイルス抑制因子(インターフェロン)の臨床応用 —現状と将来展望—

富山県衛生研究所 渡辺正男

最近、インターフェロンが、ウイルス感染症の予防と治療、特に悪性腫瘍に対する治療法として関心が高まってきている。以下にその臨床応用の現状を略説し、将来の展望と問題点を明らかにしたい。

1. 発見と特性

動物がウイルスに感染すると非常に早期に抗ウイルス性を獲得する。これは免疫抗体の産生される時期以前の現象で、ウイルスの干渉現象といわれる。この干渉現象のある部分は、ウイルス抑制因子またはインターフェロン(IFと略す)という一種の蛋白性の物質の作用に帰せられる。すなわち、ウイルス感染を受けた動物の個体または細胞は感染後12時間くらいでIFを体液または細胞外液に分泌するようになり、これにより以後のウイルス感染を阻止する。この抗ウイルス物質は他の動物または細胞にはたらいでウイルス感染に対する抵抗性を与える。このような作用をもつ物質は1954年の長野・小島の論文で報告され、¹⁾ウイルス抑制因子(Interfering Factor:IF)と名付けられたが、1957年英国の Isaacs, Lindenmann²⁾は別の実験系により同じく抗ウイルス物質を見出し、Interferon(IF)と名付けた。現在両者は同一物と考えられている。

IFの化学的自体は糖を含む分子量2万程度の蛋白質で、一般にpH2~11の範囲で、また熱に対してもある程度の安定性を示す(例外もある)。そのウイルス増殖抑制作用は非常に特徴的で、免疫抗体とは対照的である。³⁾ IF

表1 IFの抗ウイルス作用
(免疫抗体との対比)

	IF	抗体
1) ウィルス粒子との結合	-	+
2) 細胞内ウィルスの合成阻害	+	-
3) ウィルス特異性	-	+
4) 宿主細胞種特異性	+	-
5) 分子量	<10万	>16万
6) pHに対する安定性	+	-

は感染ウイルスに結合することなく、宿主細胞内で感染ウイルス粒子の合成を阻害する。

この場合、感染ウイルスに対する特異性はなく、RNA型DNA型いずれのウイルスにも効果があるが、IFによって抵抗性を獲得する細胞は、そのIFの産生母胎となった動物種と同一でなければならない。すなわち人に有効なIFは人の細胞から作らなければならない。(表1)

IFはまた抗ウイルス性の外に、ウイルス以外の微生物の細胞内増殖を抑制することがあり、腫瘍に対する抑制作用や、リンパ球やマクロファージに作用して免疫反応性に影響を与えるなど、その他の各種の多面的生物活性を示すことが知られるようになった。^{4),5),6),7)}しかし、これらの作用が全て同じIF蛋白に属するものかどうかはなお問題がある。

IFの産生を誘導する因子(Inducer)は発見の時点ではウイルス感染であったが、その後種々の因子が明らかにされた(表2)。⁸⁾すなわち、不活化ウイルス、ウイルスRNA、合成核酸ポリI:C、細菌のエンドトキシン、リンパ球の抗原刺激などである。実験的にはマウ

スL細胞とニューカッスル病ウイルス(NDV)系が最も高率にIFを産生する。産生IFの力価は、攻撃ウイルスの増殖を50%抑制する稀釈度を以って測定し、国際標準品と比較して一単位を定める。

2. 人体用IFの製法と精製

現在使用されている人体用IFは主として人の白血球(血液銀行の保存血)を集め、HVJ⁹⁾またはNDVを接種し産生させたものである。

細胞としてはこの外、人胎児2倍体線維芽細胞、類リンパ球などもあるがまだ実用化されていない。人白血球を用い大量生産しているのがノルウェーのCantell¹⁰⁾らであるが、その精製の程度は $10^8 \sim 10^7$ IU/mg蛋白(IU:国際単位)である。現在の方法では1人の供血者の白血球から約 10^6 IUのIFが得られる。

3. 臨床応用の症例

1)呼吸器感染症:1960年代おそくに、ソビエト連邦において人白血球IFがインフルエンザの子防および治療に有効であると報告されたが、しかしこの成績は他の研究者からは確認されていない。¹¹⁾

ユーゴスラビアのザクレブの病院で1972年11月に、A型インフルエンザ(A/Zagreb/43/72)による学童流行118名について人白血球IFの局所投与が試みられた。¹²⁾55名に対し $1 \sim 6 \times 10^6$ IU/ml IF標品5 mlをエロゾルとして1回20~30分間鼻腔から吸入させた。残りの63名は通常の対症療法を施した。IF投与例の成績は表3に示した通り3日までに解熱したが、対照者では43/63(68.2%)は4日以上有熱であった。またIF投与により特異抗体の上昇は影響されず、回復期血清の抗体価にも差はみられなかった。なおIFによる副作用もなかったという。但しこの報告では、二重盲検法はとっておらず、また患者の撰択方法も明らかでない。

ブルガリアの小児病院において、上気道の

表2 いろいろなインデューサのIF誘発能⁸⁾

総称	インデューサー	IF誘発能		
		in vitro		in vivo
		培養細胞	免疫担当細胞	
ウイルス	NDV	+	+	+
ポリヌクレオチド	ポリI:C	+	+	+
カピ抽出物	スタトロニン(RNA)	+	+	+
クラミジア	トラコーマ病原体	+	NT ^{a)}	+
合成高分子	ピラン共重合体	0 ^{b)} または± ^{b)}	+	+
リンパ球活性化物質	抗リンパ球血清	0	+	+
免疫リンパ球活性化物質	ツベルクリン(PPD)	0	+ ^{c)}	+ ^{c)}
細菌	大腸菌	0	+	+
リポ多糖	大腸菌エンドトキシン	0	+	+
原生動物	Toxoplasma gondii	0	NT	+
蛋白質合成阻害剤	シクロヘキシミド	0	NT	+
合成低分子	チロロン	0	NT	+

a) NT, not tested

b) 1つの報告では少量のIFが産生されている。

c) あらかじめツベルクリン感作をしてある。

表3 IF1回吸入による病日別解熱所要時間*

病日	処置患者数	解熱に至るまでの時間		
		<24	48	72
1	11	7	2	2
2	28	18	9	1
3	16	12	4	-
計	55	37	15	3

*文献12)より

ウイルス感染症(インフルエンザ・ウイルス、パラインフルエンザ・ウイルス、RSウイルス、アデノウイルスの単独または混合感染)の小児患者346名、およびその接触者522名に対するIFの治療および予防の効果を検討した。¹³⁾用いたIFはソビエト製の人白血球IFで、鼻孔に滴下3滴(1回のIF量は約160単位)、これを1日5回、3日間行った。予防的には1日3回3日間とし、集団流行のときはさらに10日おいて1日2回追加した。効果の判定には主に合併症の発現頻度をもってした。この結果は、対照の105/187(56.1%)の合併症に対し、IF群では53/346(15.3%)であった。また予

防的に投与した 522名中発病者は77名 (14.7%) で、そのうち81.8%は症状は軽度であった。またIF治療の開始が発病初期になる程症状が軽く病期も短かく合併症の頻度も少なかったという。但し予防的投与の対照はおいていない。

以上の成績で、IFの効果が期待されるためには大量のIFが必要であることが分るが、ボランティアによるライノウィルス感染の予防実験でも 14×10^6 単位を必要とすることが知られた。この理由として、鼻汁に含まれるIFの活性阻止因子による¹¹⁾ことが考えられるが、Greenbergらは鼻孔の局所適用の方法を検討し、綿球として与えるとより効果が期待できるといふ。

2) 眼科感染症：

¹⁵⁾ 流行性角結膜炎：ユーゴスラビアにおける臨床例であるが、入院患者31名のうち3名が同時に結膜炎になり、いずれもアデノウィルス3型が分離され血清学的にも確認された例で、これらの患者とその接触者全員に人白血球IFが投与された。IFは半精製で4,000u/grの油性浮遊液として1日5～6回点眼した。重症者には凍結乾燥した標品を2,000u/0.5mlの水溶液として結膜下に注射した。結果は表4の通りで、治療と予防に効果がみられた。(表4)

また別の症例で、上記疾患70名の98ヶの患眼にIF治療を行った。対照として通常の方法による点眼を行っている。この結果、IF治療を角膜浸潤の発見する以前またはその5日後までに行った群では、患眼の数で53/57(93%)が有効、対照は33/59(56%)が治療効果があり有意の差がみられた($P < 0.01$)。しかし治療開始が遅れた群では有意の差は得られなかった。

ヘルペス性角膜炎：Sundmacher¹⁶⁾らは、Cantellの作ったIFを用い、ヘルペス性角膜炎の治療を、無作為二重盲検法で検討した。

表4 アデノウィルス性結膜炎の入院患者31名のIFによる治療および予防成績*

	患 者	
	感 染 源 患 者	接 触 者
	3	28
ウィルス学的見所	アデノウィルス3型の分離 アデノCF抗体上昇	4名、アデノCF抗体上昇
IF処置成績	IF使用後9～10日で治癒	7日間IF使用後臨床症状は発現しない

*文献15)より

22名の患者について、焼灼法による病的上皮の除去 (debridement) を行った後、IF(3×16^u/ml; 蛋白量2.25mg/ml) 標品を2滴ずつ5分間隔で2回点眼し、その後軟膏hematoropinで処置する方法をとった。この方法で1日2回治療するが、欠損上皮の閉鎖、fluorescen陰性化のみられたあとは治療回数1日1回として3日間継続した。対照18名にはIFの代りにアルブミン溶液を用いた。再発により角膜にフォーカス形成がみられたときは、第2回第3回の焼灼を直ちに行った。3日間の治療によりfluorescen陰性化した例はIFでは、21/22(96%)、対照10/18(56%)、再発例はIFで2/22(9%)対照6/18(33%)で、いずれも有意差である。最も著明な差はウィルス排出例の場合で、IFにより、より早くウィルスが陰性となった。使用したIFの総量は5.7×10⁶u.が1例、他は10.5～18×10⁶u.であった。彼らは、IFの効果を期待するためには焼灼による病的組織の機械的除去を前処置として行うことが必要であると述べている。¹⁷⁾

3) 尖圭コンヂローム：

この疾患は、その組織からパピローマウィルスが分離されてこれが原因とも考えられ、一部は癌に移行することがあると云われているので、ユーゴスラビアにおいて、これに対するIF治療が試みられた。¹⁸⁾患者は種々の部位の尖圭コンヂロームの婦人40名で16～60才にわたる。IFは軟膏として4,000u./g.に混合し、1日数回局所に塗布した。治癒までの日数を

比較すると、36/40が2~8日で、治療終了後1年間再発はなかった。しかしこれは良い結果の方で、別に無作為抽出患者40名では、治療したものの20/40でその期間も2~23週にわたった。また対照としてplaceboを用いた二重盲検法で行った女性患者の例では、完全寛解はIFでは10/10、placeboでは3/10であり、寛解したものの治療期間は3~12週であった。

4) B型肝炎¹⁹⁾：

米国スタンフォード大学において、HBs抗原とDane粒子が2ヵ月間継続してみられた慢性活動性肝炎患者に対しIFの治療を試み経過を観察している。IFはNIHから供与された人白血球IF(5×10^5 u./mg 蛋白)で、これを1.2~ 17.0×10^4 u./kg/dayでいくつかのコースにより皮下または筋肉内注射を行った。その結果、3例ともDane粒子に結合するDNA合成酵素が迅速に低下したが一過性であった。その後 $\geq 6 \times 10^3$ u./kg/dayで4~13週間投与を続けると、治療期間中ほとんど粒子の産生が抑えられ、投与中止後も9~15週間は陰性または低レベルに抑制された。またHBs抗原または、HBc抗原も前者程著明ではないが同様の経過を示し、長期投与により2例は連続的低下を示した。このIF投与により血清中のIF濃度が50u./ml以上になると白血球数血漿板数の低下が多少みられたが一過性であった。肝機能に著変はなかった。

5) ヘルペス口内炎、性器ヘルペス²⁰⁾：

これもユーゴスラビアの例であるが、単純ヘルペスウイルスI型およびII型の夫々の感染症としてヘルペス性歯齦口内炎69例と性器ヘルペス68例に対しIFによる局所治療を試みた。IFは人白血球IFを軟膏とし(4,000u./g.)1日数回継続的に局所に塗布した。発病初期のヘルペス性歯齦口内炎44例中14例(31.8%)は胞疹は出現せず、19例(43.2%)は2日間治療で上皮形成治癒した。胞疹形成後の患者ではこれより遅れるが4日間の治療で84%は治癒した。性器ヘルペスでもほぼ同様の傾向

を示した。

6) 小児癌患者の水痘²¹⁾：

白血病その他の悪性腫瘍の小児患者が水痘に罹患すると悪性の経過をとるのは、これらの患者が免疫学的抑制を受けているからと解されているが、これに対し、米国スタンフォード大学St Jude小児科病院で、無作為二重盲検法でIF治療を試みた。人白血球 4.2×10^4 u.又は 2.55×10^5 u./kgの筋注を12時間毎、最高11日(平均日数6.4日)継続した。結果としては、新しく水泡形成をみるまでの日数はplaceboと変りないが、重篤な内臓型合併症の頻度はplaceboで6/9、IFで2/9であった。また治療による重大な副作用はみられなかった。

7) 骨肉腫²²⁾：

ストックホルムのカロリンスカ病院において、1971年より骨肉腫に対しIF治療の臨床試験が始められた。周知の如く骨肉腫は極めて悪性の腫瘍で転移のみられていない時期からの5年生存率は約20%といわれている。この患者に対する同病院の治療法は通常、術前の放射線照射と手術または手術のみの方法をとっている。対象になった患者は1971年以来順次撰択され、28例に達した。これらの患者の30%以上は切断手術の代りに局所的切除にとどめられた。IFはCantellらの作った人白血球IFで 3×10^8 u.を術後から1ヵ月は毎日、その後退院して家庭または学校で週3回筋注を続け、1年半継続した。対照患者として2群とった。1つは同病院の1952年から1971年までの過去の例35例と、IF治療群と同時期の1972年から1974年までのスエーデンの他の病院の治療患者23例をとった。診断は全て組織学的に確認されたもので、その資料は骨肉腫の治療経験のある医師と病理学者からなる研究チームにより詳細に分析され再評価された。これらの作業から、過去の例の対照では予後はより悪いものになることが予測されたが、同期間の対照と治療群とでは、その予後に影響する因子はほぼ同様であると期待された。2年半

の追跡調査の結果を比較すると、その間の転移の発見されない率は同時期の対照が30%、IFでは64%に達した。(過去の例の対照は2年間で15%)。またこの間のIF治療でIFによるみべき副作用はみられなかった。

以上、各種疾患の例をあげたが、この外、サイトメガロウィルス感染症、子宮癌、肺癌²³⁾、肺癌²⁴⁾の肋膜転移²⁵⁾、ホジキン氏病²⁶⁾などに対する臨床試験も試みられ、効果の期待されることが報告されている。

IFの応用の別の方法としてIF誘発剤を使う方法もあるが、最も期待されたポリI:Cは副作用が強くて使用出来なかった。その後、種々の誘発剤が開発されつつある。

4. IF応用の評価と将来の展望

ウィルス学的基礎研究の産物であるIFが医学的応用に向け期待されるのは、ウィルス性感染症や悪性腫瘍の治療の現状から当然といえるであろう。上記の種々の臨床経験の結果とこれらに対する評価を総合し要約すると大体以下の如くである。

第1に、現在吾々の手にし得る人体用のIFの精製の段階はまだ充分とはいえないが、年余にわたる連続投与によっても重篤な副作用はなかったこと。第2に、多くの臨床実験例は一部を除いて厳密な意味での無作為二重盲検法をとったものでないことから、観察された治療的または予防的効果に対しても決定的な評価は下し得ないこと。第3に、適当な対象(特にハイリスクグループ)を選び予防的に与える方法は最も期待される分野である。第4に、IFの治療効果の現在までの成績は、少なくとも今後のIFの臨床応用の研究を推進する価値は充分あることを示す。

以上の考え方に立ってIFの臨床応用における将来の課題をまとめると、以下の問題点が浮び上がってくる。IFの生物学的作用は前述の如く多様性を示すが、なおまだその全ぼう

は明らかになったとはいえず、また抗ウィルス作用については極めて微量で活性を示し、この点ではホルモンに匹敵する高度の活性物質である。従ってその分離精製が非常に困難であり、また多くの生物作用が果して同一物の多面的な性質なのか、あるいはIF標品に混在する他の微量物質の活性なのか、なおまだ十分な証明がなされていない。また臨床応用を現実のものとするためには、それだけの量を確保する必要があり、現在おもに使用されている人白血球由来ではおのずから限度がある。

これらのことから今後の課題としては、人体用のIFの大量生産の方法を開発し、十分な精製を行って化学的構造と作用部位を明らかにし、人工合成にもってゆく。また大量生産の方法としては、白血球以外の人細胞の大量培養または遺伝子工学的手法により微生物に生産させる方法など、夢はつきないが、これらはいづれも、生物学特に分子生物学分野の最先端の課題と深い関連をもつものである。

文 献

- 1) Y. Nagano et Y. Kojima: Pouvoir immunisant du virus vaccinal inactive par des rayons ultraviolets. Société Franco-Japonaise de Biologie, 1700-1702, 1954
- 2) A. Isaacs and J. Lindenmann: Virus interference. I. The Interferon. Proc. Roy. Soc., B., 147, 258-267, 1957
- 3) 岸田綱太郎: インターフェロンの生物学、紀伊国屋書店、1971
- 4) 永田育也: インターフェロンの抗ガン作用、蛋白質核酸酵素、21(4)、271-277、1976
- 5) 鈴木慈郎: インターフェロンのもつ多面的生物活性、蛋白質核酸酵素、21(4)、278-286、1976
- 6) Y. Nagano: Virus-inhibiting Factor, University of Tokyo Press, 17, 1975
- 7) A. Gerald: Effects of interferon on cells, viruses and the immun system, Academic

- Press, London, New York, San Francisco, 347, 1975
- 8)伊藤文昭：インターフェロンの産生機構、蛋白質核酸酵素、21(4)、308-314、1976；鈴木益子：インターフェロン・インデューサーの正体、ibid、301-307、1976
- 9)松尾昭夫：臨床実験に用いられているヒト白血球インターフェロン、蛋白質核酸酵素、21(4)、296-300、1976
- 10)K. Cantell and S. Hirvonen: Preparation of human leukocyte interferon for clinical use, Texas Reports on Biology and Medicine, 35, 138-144, 1977
- 11)K. Cantell: Prospects for the clinical use of exogenous interferon, Med. Biol. 55, 69-73, 1977
- 12)D. Ikić, et al.: Treatment of Influenza with human leukocytic interferon. Proc. Sympos. on Clin. Use of Interferon. 1975, 183-187
- 13)V. Arnaudova, et al.: Treatment and prevention of acute viral respiratory infections in children with leukocytic interferon, Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis, 25, 731, 1977
- 14)S. B. Greenberg, et al: Antiviral activity of intranasally applied human leukocyte interferon, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 14(4)、596-600、1078
- 15)D. Ikić, et al: Therapy and prevention of epidemic Keratoconjunctivitis with human leukocytic interferon, Proc. Sympos. on Clin. Use of Interferon 1975、189-197
- 16)R. Sunbmacher, et al: Successful treatment of dendritic keratitis with human leukocyte interferon. A controlled clinical study. Albrecht v. Graefes Arch. klin. exp. Ophthal. 201, 39-45、1976
- 17)R. Sundmacher, et al: Role of debridement and inteferon in the treatment of dendritic keratitis. Albrecht v. Graefes Arch. klin. exp. Ophthal. 207, 77-82、1978
- 18)D. Ikić et al: Preliminary study of the effect of human leukocytic interferon on condylomata acuminata in women. Proc. Sympos. on Clin. Use of Interferon 1975、223-227; D. Ikić et al: Therapeutical effect of human leukocyte interferon incorporated into ointiment and cream on condylomata acuminata. ibid, 235-238; D. Ikić et al: Double blind clinical study with human leukocyte interferon in the therapy of condylomata acuminata, ibid, 229-233
- 19)H. B. Greenberg et al: Effect of human leukocyte interferon on hepatitis B virus infection in patients with chronic acitve hepatitis, N Engl J Med 295, 517-522、1976
- 20)D. Ikić et al: Therapy of herpetic gingivostomatitis in children with human leukocytic interferon, Proc. Sympos. on Clin. Use of Interferon, 19-75、203-205
- 21)A. M. Arvin et al: Human leukocyte interferon in the treatment of varicella in children with cancer: a Preliminary controlled trial, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 13(4)、605-607、1978
- 22)H. Strander: Interferons: Anti-neoplastic drugs?, Blut, 35、277-288、1977
- 23)R. J. O'Reilly et al: Effects of exogenous interferon in cytomegalovirus infections complicating bone marrow transplantation. Clinical Immunology and Immunopathology, (6)、51-61、1976
- 24)D. Ikić et al: The use of human leukocytic interferon in patients with cervical cancer and baseocellular cancer of the skin, Proc. Sympos. on Clin. Use of Interferon, 1975、239-243.
- 25)B. Jereb, et al: Intrapleural application of human leukocyte interferon(HLI) in breast cancer patients with unilateral pleural

carcinosis, Proc. Sympos. on Preparation, Standardization and Clinical Use of Interferon. 1977 187-196

26) H. Blomgren, et al: Interferon therapy in Hodgkin's disease. A case report, Acta Med. Scand. 199, 527-532, 1976