

◎総説

膵炎とインターフェロン

越智 浩二, 松村 直樹, 水島 孝明, 蓮岡 英明¹⁾,
光延 文裕²⁾, 谷崎 勝朗²⁾

岡山大学臨床検査医学

¹⁾ 勝山病院

²⁾ 岡山大学三朝分院内科

要旨：インターフェロンは慢性肝炎や悪性腫瘍の治療など、広く臨床の場に用いられるようになった。その副作用の一つとして、膵炎があり、その多くは急性膵炎である、慢性膵炎の報告もあり、膵炎はインターフェロンを用いる場合に知っておくべき副作用である。そこで、膵炎とインターフェロンの関係について現在までに知られている知見について概説する。

索引用語：インターフェロン，急性膵炎，慢性膵炎

Key words: interferon, acute pancreatitis, chronic pancreatitis

はじめに

インターフェロンは近年慢性肝炎や悪性腫瘍の治療など、広く臨床に用いられているが、その副作用の一つとして、膵炎が文献的に報告されているが、その頻度や機序については不明な点が多い。そこで、本稿では膵炎とインターフェロンの関連性について、文献を中心に概説する。

急性膵炎

インターフェロンの副作用としての膵炎では急性膵炎が圧倒的に多い¹⁾⁹⁾。Shearerら²⁾は19例の小児HIV症例にIFN- γ を24週間投与し、1例(5.3%)急性膵炎例を報告している。Kovacsら³⁾はHIV症例に対して、34週間のdidanosineとIFN- α の併用により、35例中6例(17.1%)にclinicalあるいはchemicalな膵炎を認め、それはdose-limitingな副作用としている。

インターフェロンが急性膵炎を惹起する機序は

不明である。しかし、IFN- α の投与によって高カリモクロン血症や高中性脂肪血症⁸⁾を来すことがある。これらの脂質代謝異常は急性膵炎の成因として知られている⁷⁾。Onoら⁸⁾は成人T細胞白血病(ATL)に対するIFN- α 治療中に急性膵炎を報告し、本例では高カルシウム血症を伴っていたため、ATL関連の高カルシウム血症によるものとしている。しかし、IFN- α は二次性の副甲状腺機能亢進症を引き起こすことがあり⁹⁾、IFNの副作用である可能性は否定できない。また、IFN- α は甲状腺をはじめとする種々の自己免疫疾患の増悪、発症を引き起こすことが知られている^{9,10)}。急性膵炎の一部には自己免疫の関与も示唆されており¹¹⁾、自己免疫の機序を介した急性膵炎の発症も機序の一つとして挙げられる。

慢性膵炎

IFNの慢性膵炎の副作用として、検索した範囲ではわれわれの経験した1例¹²⁾のみである。急性

膵炎の反復が慢性膵炎になるとする necrosis-fibrosis hypothesis¹³⁾があるが、本例では急性膵炎を起こさずに、膵石の増大を認めた症例である。経過中の慢性膵炎の合併も否定は出来ないが、本例では飲酒歴がなく、非アルコール性では経過中に膵石が出現、増大する頻度は少ないため、IFNの関与が示唆される。

副作用としての慢性膵炎の発症機序は不明である。IFNの副作用としての急性膵炎の反復によって慢性膵炎が惹起される necrosis-fibrosis hypothesis¹³⁾によるものやIFN- γ を過剰に発現するトランスジェニックマウスでは膵に慢性膵炎類似の病変が出現し¹⁴⁾、これらの変化は抗IFN- γ の投与によって改善する^{14, 15)}。また、急性膵炎の項で述べたように、IFNには種々の自己免疫疾患の増悪、発症が報告されており、慢性膵炎の病因の一つとして自己免疫があり^{11, 16-18)}、その発症に自己免疫の関与の可能性も考えられる。

IFNは一般的には臓器の線維化に対して抑制作用を有するとされており、慢性肝炎の進行を抑制する目的で使用されている。しかし、一方で線維化作用も報告されており、Awadら¹⁹⁾はIFN- γ は肺でも線維化を誘導することが報告されている。

最後に

IFNの副作用としての膵炎、IFNの膵に及ぼす影響について概説したが、膵炎はIFNの副作用として比較的多い。また、IFNの膵に対する作用を明らかにすることは急性膵炎、慢性膵炎の病態を明らかにするものと考えられた。

文 献

- Motoo Y: A case of acute pancreatitis induced by interferon therapy for chronic hepatitis C. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 94: 572, 1997.
- Shearer WT, Kline MW, Abramson SL, Fenton T, Starr SE, Douglas SD: Recombinant human gamma interferon in human immunodeficiency virus-infected children: safety, CD4(+)-lymphocyte count, viral load, and neutrophil function. *Clin Diagn Lab Immunol* 6:311-5, 1999.
- Ishii Y, Yoshikawa M, Matsumoto M, Kikuchi E, Masui K, Mizumoto Y, Umemoto N, Tsujinoue H, Tamagawa T, Kawata M, Kawamoto H, Ueda S, Orihashi T, Mitoro A, Fukui H: A case of acute pancreatitis induced by interferon therapy for chronic hepatitis C. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 94: 148-52, 1997.
- Kovacs JA; Bechtel C; Davey RT Jr; Falloon J; Polis MA; Walker RE; Metcalf JA; Davey V; Piscitelli SC; Baseler M; Dewar R; Salzman NP; Masur H; Lane HC: Combination therapy with didanosine and interferon-alpha in human immunodeficiency virus-infected patients: results of a phase I/II trial. *J Infect Dis*, 173: 840-8, 1996.
- Sotomatsu M; Shimoda M; Ogawa C; Morikawa A: Acute pancreatitis associated with interferon-alpha therapy for chronic myelogenous leukemia. *Am J Hematol*, 48: 211-2, 1995.
- Fernandez-Miranda C, Castellano G, Guisjarro C, Fernandez I, Schoebel N, Larumbe S, Gomez-Izquierdo T, del Palacio A: Lipoprotein changes in patients with chronic hepatitis C treated with interferon-alpha. *Am J Gastroenterol* 93: 1901-4, 1998.
- Mizushima T, Ochi K, Matsumura N, Ichimura M, Ishibashi T, Tsuboi K, Harada H: Prevention of hyperlipidemic acute pancreatitis during pregnancy with medium-chain triglyceride nutritional support. *Int J Pancreatol* 23: 187-92, 1998.
- Ono Y, Kimura T, Nakano I, Furukawa M, Ito T, Sakamoto S, Konomi K, Nawata H: Acute pancreatitis induced by hypercalcaemia associated with adult T-cell leukaemia: a case report. *J Gastroenterol*

- Hepatol 11:193-5, 1996.
9. Calvino J, Romero R, Suarez-Pe52naranda JM, Arcocha V, Lens XM, Mardaras J, Novoa D, Sanchez-Guisande D: Secondary hyperparathyroidism exacerbation: a rare side-effect of interferon-alpha? Clin Nephrol 51: 248-51, 1999.
 10. Schmitt K, Hompesch BC, Oeland K, von Staehr WG, Thurmann PA: Autoimmune thyroiditis and myelosuppression following treatment with interferon-alpha for hepatitis C. Int J Clin Pharmacol Ther 37: 165-7, 1999.
 11. Furukawa N, Muranaka T, Yasumori K, Matsubayashi R, Hayashida K, Arita Y: Autoimmune pancreatitis: radiologic findings in three histologically proven cases. J Comput Assist Tomogr 22: 880-3, 1998.
 12. 越智浩二, 蓮岡英明, 松村直樹, 水島孝明, 原田英雄: 腎細胞癌に対するインターフェロン治療中に膵石が出現した非アルコール性慢性膵炎の1例.94 (臨増): 414, 1997.
 13. Ammann RW, Muellhaupt B: Progression of alcoholic acute to chronic pancreatitis. Gut 35: 552-6, 1994.
 14. Wogensen L, Molony L, Gu D, Krahl T, Zhu S, Sarvetnick N: Postnatal anti-interferon-gamma treatment prevents pancreatic inflammation in transgenic mice with beta-cell expression of interferon-gamma. J Interferon Res 14: 111-6, 1994.
 15. Gu D, Molony L, Krahl T, Sarvetnick N: Treatment of IFN-gamma transgenic mice with anti-IFN-gamma reveals the remodeling capacity of the adult pancreas. Diabetes 44: 1161-4, 1995.
 16. Hastier P, Buckley MJ, Le Gall P, Bellon S, Dumas R, Delmont J: First report of association of chronic pancreatitis, primary biliary cirrhosis, and systemic sclerosis. Dig Dis Sci 43: 2426-8, 1998.
 17. Irie H, Honda H, Baba S, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Tajima T, Jimi M, Sumii T, Masuda K: Autoimmune pancreatitis: CT and MR characteristics. AJR Am J Roentgenol 170: 1323-7, 1998.
 18. Horiuchi A, Kawa S, Akamatsu T, Aoki Y, Mukawa K, Furuya N, Ochi Y, Kiyosawa K: Characteristic pancreatic duct appearance in autoimmune chronic pancreatitis: a case report and review of the Japanese literature. Am J Gastroenterol 93: 260-3, 1998.
 19. Awad M, Pravica V, Perrey C, El Gamel A, Yonan N, Sinnott PJ, Hutchinson IV: CA repeat allele polymorphism in the first intron of the human interferon-gamma gene is associated with lung allograft fibrosis. Hum Immunol 60: 343-6, 1999.

Interferon and pancreatitis

Koji Ochi, Naoki Matsumura,
Takaaki Mizushima, Hideaki Hasuoka¹⁾,
Fumihiro Mitsunobu²⁾, Yoshiro Tanizaki²⁾

Department of Laboratory Medicine,
Okayama University Medical School

¹⁾Katsuyama Hospital

²⁾Division of Medicine, Misasa Medical
Branch, Okayama University Medical School

Pancreatitis is known to be one of the adverse effects of interferon, which has been widely used for treatment of chronic hepatitis and malignant diseases. In this paper, we reviewed pancreatitis as adverse effects of interferon and effect of interferon on the pancreas.