



# ウイルス感染の化学療法 3

- アビガン、インターフェロン -

<https://l-hospitalier.github.io>

2021.2

## 感染対策の基礎知識

#276

抗菌薬（抗生物質）と違い抗ウイルス薬は狭スペクトラムで専用薬が多いが【作用機序不明の抗ウイルス薬】の**リバビリン**は広域。**Respiratory Syncytial Virus** 感染にエアロゾル投与やC型肝炎の適応があるがインフル、麻疹肺炎、ラッサ熱にも有効（国内承認 HCV のみ）。リバビリンはグアノシンアナログでリン酸化により活性化、グアノシン 3 リン酸（GTP）を枯渇させる。短鎖アルコール **n-docosanol** も HSV やエンベロープウイルスに有効。【**ファビピラビル**（**アビガン**®）】は富山化学（親会社は富士フィルム）開発の RNA ポリメラーゼ阻害剤。適応は「再興型インフルの他剤無効の場合」（**再興型インフルエンザ**（←厚労省の造語、意味不明？））かつて世界的規模で流行したインフルエンザであって、その後流行することなく長期間が経過しているものとして**厚生労働大臣が定めるもの**が再興したものであって、一般に現在の国民の大部分が免疫を獲得していないことから、当該感染症の全国的かつ急速なまん延により国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがあると認められるものをいう。）で国外未承認。日本政府は 2014 年承認 200 万人分を備蓄。2020 年中国から COVID-19 に有効との on-line report が 2 報あったが対照実験がなく論文は拒否。中国は COVID-19 に承認？ NY タイムスは安倍氏と富士フィルム古森会長の親密な関係を報道。薬理書には記載無し。マッシー池田の「**薬害アビガン事件**」\*1によると COVID-19 軽症の死亡率 0.4% に対しアビガン群 5.1%（右図）。ヌクレオチドアナログの【**レムデシビル**】（ベクルリー®）は#245 参照。【**免疫**】ウイルス感染初期に発動する**先天性自然免疫**は ①インターフェロン（INF）②NK 細胞 ③マクロファージ。**後天性獲得免疫**は ①抗体 ②補体 ③CD8<sup>+</sup>細胞障害性 T cell（**Cytotoxic T-Lymphocyte**、MHC I に結合）。③はウイルス感染細胞を破壊、CD4<sup>+</sup>ヘルパー T 細胞（#141 参照）は MHC II を認識し CD4<sup>+</sup> T-cell の Th0（ナイーブ T 細胞）は Th1 と Th2 に分化、B 細胞の IgE や IgG 産生を制御する（下図）。Th1（**helper T cell type 1**）はサイトカインの INF  $\gamma$  やインターロイキン 2（IL2）を産生。**インターフェロン（INF）**\*2は非感染細胞に作用して ①ウイルス **RNA 分解酵素**を誘導 ②**免疫系を賦活**して間接的に防御、また上述のように B-cell に作用する。**Type I** の INF- $\alpha$  と INF- $\beta$  は酸に安定で、白血球が INF- $\alpha$ 、繊維芽細胞や上皮細胞が INF- $\beta$  を産生する。**Type II** は酸不安定の INF- $\gamma$  で NF- $\alpha$ ,  $\beta$  とは標的細胞の別の受容体に作用し通常は活性化 T-cell が産生。INF- $\gamma$  は免疫賦活（マクロファージ、B 細胞、T 細胞、NK 細胞活性化）が主でその他の効力は Type I が強い。INF は全て細胞表面の MHC I（**major histocompatibility complex**、#3 参照）分子発現を増加させるが、INF- $\gamma$  は MHC II 分子発現も増加。INF- $\gamma$  が宿主細胞の受容体に結合すると一連のシグナル伝達を開始、抗ウイルス蛋白（サイトカイン）が産生される。抗ウイルス蛋白で研究が進んでいるのは **protein kinase R（PKR）** で protein kinase RNA-activated、interferon-induced double-stranded RNA-activated protein kinase や **eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 2, EIF2AK2** の別名を持つ。PKR はウイルス感染により宿主細胞内に持ち込まれる 2 本鎖 RNA（dsRNA, **double stranded RNA**）で活性化されるストレス惹起性サイトカイン反応の 1 つ。INF- $\alpha$  のサブクラス  $\alpha$ -2a、 $\alpha$ -2b、 $\alpha$ -N1 はポリエチレングリコール（PEG）と結合させ、分解しにくくして B、C 型肝炎に**リバビリン**と併用することが多い（PEG-INF は週 1 回投与）。副作用は多く、可逆的だがインフル様症状、疲労、鬱状態\*3、骨髄抑制、痙攣など。【**イミキモド**（ベセルナ®）】は尖圭コンジローマなどヒトパピローマウイルス HPV に使用される外用薬で 1 本鎖 RNA（ssRNA）に反応する細胞膜上の自然免疫受容体蛋白（**Toll-like Receptor**、#182 参照）TLR7 と TLR8 に作用して自然免疫系を賦活、細胞内へシグナルを送ってインターフェロン分泌を起こす点で特異な抗ウイルス薬。詳細はまだ不明。

\*1 [https://square.umin.ac.jp/~massie-tmd/akitacovid19dema.html#yakugai\\_avigan](https://square.umin.ac.jp/~massie-tmd/akitacovid19dema.html#yakugai_avigan)

\*2 INF は遺伝子組み換え技術で細菌や細胞培養により量産可能。\*3 榊原 杆先生の後任、今野草二教授は HCV を INF で治療中？鬱のため教授室で自死。

(c) 入院約 1 か月後までの転帰 アビガン観察研究

	死亡退院	転院（増悪）
軽症	42 (5.1%)	55 (4.2%)
中等症	110 (12.7%)	66 (7.6%)
重症	71 (31.7%)	10 (4.5%)

レジストリ研究報告

	死亡退院	転院	介護施設
すべて	7.5% (197)	16.6% (437)	1.
軽症	0.4% (7)	11.4% (185)	1.
中等症	14.7% (115)	23% (180)	2.
重症	33.8% (75)	32.4% (72)	0

サイトカインと B 細胞分化

