

C型慢性肝炎患者のインターフェロン／リバビリン併用療法時における発熱傾向の解析

茂木恵理子,^a 植沢芳広,^{*,a} 臺 裕子,^b 石井陽司,^b 毛利公則^a**Relationship between Patient Profile and Feverishness Developed during Interferon-Ribavirin Combination Therapy of Chronic Hepatitis C Patients**Eriko MOTEGI,^a Yoshihiro UESAWA,^{*,a} Yuko DAI,^b Kiyoshi ISHII,^b and Kiminori MOHRI^a^a*Clinical Pharmaceutics Laboratory, Department of Pharmaceutics, Meiji Pharmaceutical University, 2-522-1 Noshio, Kiyose City 204-8588, Japan, ^bPharmaceutical Department, Saitama Social Insurance Hospital, 4-9-3 Kitaurawa, Urawa-ku, Saitama 330-0074, Japan*

(Received April 28, 2008; Accepted September 17, 2008; Published online October 6, 2008)

To investigate the relation between tendency of feverishness and patient profile in pegylated interferon (peginterferon) and ribavirin combination therapy, we performed a retrospective survey of the medical charts of patients with chronic hepatitis C that have been on interferon therapy for the past two years. The sample was 36 patients (18 males, 18 females, aged 30 to 67 years, average of 57.5 years) who were hospitalized for the introduction of peginterferon-alpha 2b and ribavirin combination therapy and did not use NSAIDs before the administration of interferon. We examined body temperature and laboratory values (AST, ALT, WBC, Hb, PLT, BUN, Cr, HCV RNA level, and HCV genotype) for one week from the initiation of peginterferon administration to one week after the administration. Tendency of feverishness was classified into two groups according to the time to reach maximum body temperature. The early fever-developing group reached maximum body temperature within 12 hours of the administration, and the slow fever-developing group reached maximum body temperature after 12 hours post administration. The early fever-developing group had a significantly higher maximum body temperature (early group, 38.5°C±0.55; slow group, 37.8°C±0.55), more persistent fever (early group, 71.0 h±31.3; slow group, 36.5 h±41.8), and a higher percentage of females (early group, 80.0%; slow group, 28.6%). Moreover, females and elderly patients developed significantly higher fever (temperature difference 0.78°C) early (8.5 h) after peginterferon administration. These results indicate the need for careful observation of females and elderly patients in the early stage of an initial treatment of chronic hepatitis C with peginterferon.

Key words—pegylated interferon; feverishness; chronic hepatitis C; sex difference

序 論

現在 I 型インターフェロン (IFN) は、B 型・C 型肝炎ウイルス感染、慢性骨髄性白血病、多発性硬化症などの治療薬として広く使用されている。近年、薬効の持続時間の延長を目的として、IFN をペグ化 (ポリエチレングリコール付加) した製剤 (PEG-IFN) が開発された。¹⁾ 現在、PEG-IFN は慢性 C 型肝炎に対する治療薬として広く使用されており、PEG-IFN と抗ウイルス薬リバビリンとの併用はこの疾患の初期治療における標準的な処方となっている。^{2,3)}

IFN/リバビリン併用療法施行時には種々の副作用が高頻度で認められる。発熱頻度の極めて高い副作用として、発熱、倦怠感、頭痛及びリンパ球減少などが知られており、本邦の PEG-IFN α -2b 添付文書⁴⁾に記載された発現率は各々 95.5%、93.4%、88.6%、及び 96.7%である。頭痛・発熱などのインフルエンザ様症状は、特に IFN 初回投与時の治療において著しいことが知られている。³⁾ これらの副作用の発現は、INF による治療の完遂を妨げる要因となり得ると考えられる。しかし、副作用の頻度や重篤度と患者背景との関連に関する報告例はほとんどない。そこで本研究では、PEG-IFN α -2b/リバビリン併用療法導入目的で入院した慢性 C 型肝炎患者を対象として、発熱傾向と患者背景の関連を検討した。

^a明治薬科大学臨床薬剤学教室、^b埼玉社会保険病院薬剤部

*e-mail: Uesawa@my-pharm.ac.jp

方 法

埼玉社会保険病院において平成 17 年 2 月より平成 19 年 8 月までの間に PEG-IFN α -2b/リバビリン療法の初回導入のために入院となった患者を対象として、レトロスペクティブに診療録を調査した。このとき、PEG-IFN の初回投与と同時に解熱剤を投与された患者は調査対象から除外した。発熱に関する調査項目として治療開始前の体温、最高体温、最高体温到達時間、発熱持続期間を、患者背景に関する調査項目として性別、年齢、C 型肝炎ウイルス RNA 量 (HCV-RNA)、ウイルス型 (genotype)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値 (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ値 (ALT)、血中尿素窒素 (BUN)、血清クレアチニン (Cr)、体重当たりの投薬量、体重、白血球数 (WBC)、ヘモグロビン値 (Hb)、血小板数 (PLT) を解析に使用した。また、クレアチニン・クリアランス (Ccr) は Cockcroft & Gault 式を用いて推算した。調査期間は PEG-IFN α -2b 初回投与時直前より 2 回目投与前日までの 1 週間とした。AST, ALT, WBC, Hb, PLT に関しては治療開始前及び治療開始後より 1 週間以内の検査値を調査した。体温は、特に患者からの訴えがない限り 1 日 3 回 (6 時, 14 時, 19 時) 測定された。治療開始前の体温は、PEG-IFN α -2b 投与前直前の計測値を用いた。解熱剤は、患者からの要請時に頓用された (16 例)。解熱剤には、ジクロフェナクナトリウム坐剤が使用された。また、頭痛の訴えに対しロキソプロフェンナトリウム錠剤が処方された (1 例)。最高体温に到達するまでの時間は、PEG-IFN α -2b 投与前時から、最高体温が計測されるまでの時間とした。PEG-IFN α -2b 投与前時刻は原則として午前 10 時から午前 11 時の間であったため、今回の解析では午前 10 時 30 分を投与前時刻として定義した。投与前時刻に関して別途記載のある場合はその時刻を解析に用いた。発熱持続期間は、投与前開始後始めて 37°C 以上の体温が計測された時刻より 37°C 以上の体温が計測された最後の時刻までの時間とした。

患者背景の解析には Pearson の相関分析、分散分析、Student の t 検定、 χ^2 検定を用い、有意水準を 5% とした。重篤な発熱患者群の抽出には、パーティション分析を用いた。以上の統計解析には、

JMP ver5.0.1a (SAS Institute Inc, U.S.A.) を使用した。

なお、本研究は埼玉社会保険病院における倫理委員会の承認を得て遂行した。

結 果

1. 全患者における発熱傾向の解析 調査期間における対象患者は 36 名 (男性 18 名, 女性 18 名)、年齢は 30–67 歳 (平均 53.5 歳) であった。最高体温は $38.1 \pm 0.7^\circ\text{C}$ (平均 \pm SD)、発熱持続時間は 50.9 ± 41.1 時間であった。最高体温に到達するまでの時間は PEG-IFN 投与前 3.5 時間–32.5 時間 (平均 17.7 時間) であった。解熱剤を頓用したすべての患者において、頓用直前が最高体温であった。最高体温、発熱持続時間、及び最高体温到達時間に関してそれぞれの相関を解析したところ、最高体温と最高体温到達時間、及び最高体温と発熱持続時間に各々有意な相関が認められた ($p < 0.005$, $R = -0.495$, Fig. 1., and $p < 0.001$, $R = 0.656$, Fig. 2, respectively)。すなわち、短い最高体温到達時間、及び長い発熱持続時間を示す患者ほど、高熱を生じる傾向が認められた。

2. 重篤な発熱患者群の抽出 最高体温はパーティション分析により 12 時間の最高体温到達時間において 2 分割された。そこで、最高体温到達時間が 12 時間未満の群を早期発熱群 (15 名)、12 時間以上の群を遅延発熱群 (21 名) として定義した。

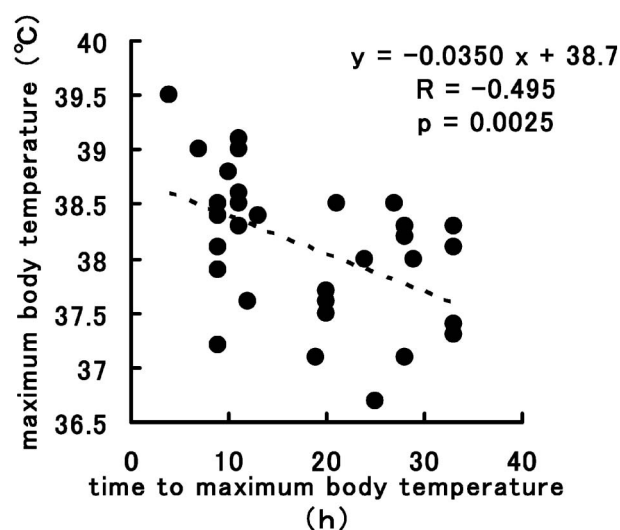


Fig. 1. Correlation between Time-to-maximum Body Temperature and Maximum Body Temperature

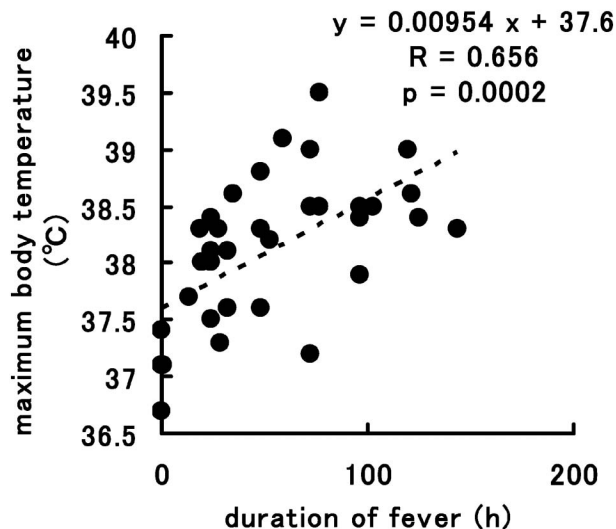


Fig. 2. Correlation between Duration of Fever and Maximum Body Temperature.

このとき、最高体温の平均値は早期発熱群及び遅延発熱群において各々 38.5°C 及び 37.8°C (中央値: 38.5°C 及び 37.9°C) であり、両群間に有意な相違が認められた ($p < 0.001$)。また発熱持続時間の平均値は早期発熱群及び遅延発熱群において各々 71.0 時間及び 36.5 時間 (中央値: 72.0 時間及び 24.0 時間) であり、早期発熱群は遅延発熱群と比較して有意に持続時間が長かった ($p = 0.011$)。最高体温到達時間の平均値は、早期発熱群において 8.9 時間、遅延発熱群において 24.0 時間 (中央値: 8.5 時間及び 26.5 時間) であり、遅延発熱群において有意に長かった ($p < 0.001$)。最高体温到達直後における解熱剤 (ジクロフェナクナトリウム坐剤) の使用例は、早期発熱群において 73% (11 人)、遅延発熱群において 23.8% (5 人) であり、早期発

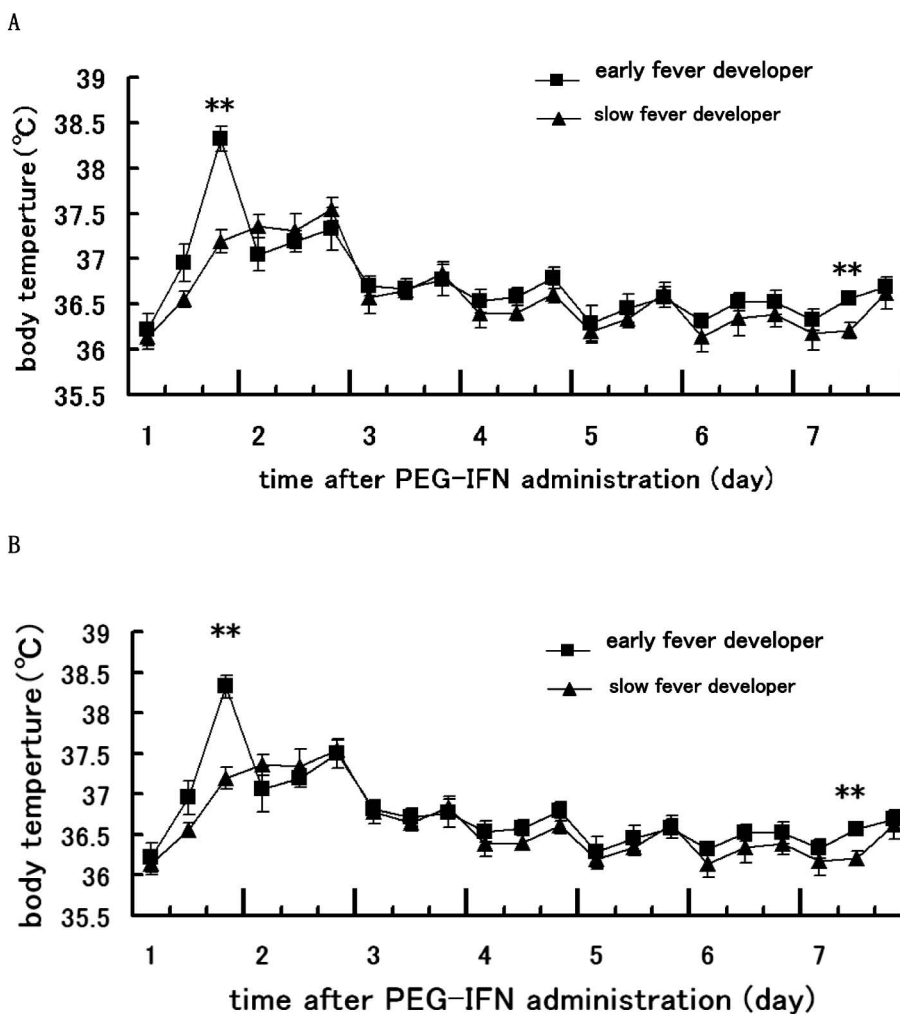


Fig. 3. Changes in Body Temperature after Peginterferon Administration in the Early (■) and Slow (▲) Fever-developing Groups
 Each point and vertical bar represents the mean and S.E. Body temperature data were acquired from patients including (A) and not including (B) antipyretic treatment. * $p < 0.05$ compared with the values in the slow group. ** $p < 0.01$ compared with the values in the slow group.

熱群において有意に高い割合を示した ($p < 0.001$). Figure 3 に観察期間における両群の平均体温の推移を示す. なお, Fig. 3 は定時の測定時刻 (6 時, 14 時, 19 時) における体温を基に作成したため, PEG-IFN 投与時刻が変則であった患者 2 例 (ともに遅延群) を除く 34 例を採用した. Figure 3(A) には全採用患者から得た全測定値を用いた平均体温推移を示した. 一方, ジクロフェナクナトリウム及びロキソプロフェンナトリウムの影響を排除する目的で両 NSAIDs 投与直後の測定値を削除した場合の体温推移を Fig. 3(B) に示した. また, 両図における測定時間毎の患者数を Table 3 に示した. 早期発熱群と遅延発熱群の平均体温は PEG-IFN/リバビリン投与後早期において顕著な相違を示し, 1 日目 19 時 (投与 8.5 時間後) の体温に有意差を認めた ($p <$

0.001).

3. 早期発熱群及び遅延発熱群における患者背景の比較 各調査項目に関する両群間の比較検定の結果を Table 1 に示した. 発熱に関する項目以外では, 両群の男女比について有意差が認められた ($p < 0.005$). すなわち, 早期発熱群では男性 3 人, 女性 12 人と女性の割合が 80.0% を占めるのに対し, 遅延発熱群では男性 15 人, 女性 6 人と, 女性の割合は 28.6% であり, 女性は男性と比較して早期に重篤な発熱を生じやすい傾向が認められた. さらに, 平均年齢は, 早期発熱群で 57.1 歳, 遅延発熱群 51.0 歳 (中央値: 59 歳及び 53 歳) であり, 早期発熱群において有意に高齢であった ($p = 0.036$). 早期発熱群は遅延発熱群と比較して有意に低い予測 Ccr 値を示した ($p = 0.020$). 体重当たりの PEG-

Table 1. Patient Profiles and Laboratory Data in the Early and Slow Fever-developing Groups

		Early fever-developing group (n=15)	Slow fever-developing group (n=21)
Physical findings	Female (%)	80.0	28.6**
	Age (yrs)	57.1±6.52	51.0±9.34*
	Weight (kg)	58.7±10.79	67.2±13.48
	HCV RNA level (KIU/ml)	2827±2141	2125±1499
Genotype	1 (%)	57.1	73.3
	2 (%)	38.1	26.7
	Other type (%)	4.8	0.0
Dosage	PEG-IFN (µg/kg)	1.44±0.11	1.42±0.14
	Ribavirin (mg/kg)	11.3±1.96	11.2±1.43
Fever	Initial body temperature (°C)	36.4±0.23	36.3±0.29
	Maximum body temperature (°C)	38.5±0.55	37.8±0.55***
	Time to maximum body temperature (h)	8.90±1.92	24.0±6.80***
	Duration of fever (h)	71.0±31.4	36.5±41.8*
Initial laboratory test values	AST (IU/l)	61.0±45.4	55.0±40.0
	ALT (IU/l)	86.7±95.1	77.9±78.1
	WBC (×10 ³ /µl)	4.78±1.05	5.68±1.56
	Hb (g/dl)	13.6±1.31	14.4±1.42
	PLT (×10 ⁴ /µl)	16.2±4.81	19.2±5.85
	BUN (mg/dl)	13.8±4.46	13.5±2.09
	Cr (mg/dl)	0.67±0.10	0.70±0.12
Ccr (ml/min)	90.3±20.5	118.5±41.1*	
Change in laboratory test values (1 week)	AST (%)	0.901±0.242	0.961±0.476
	ALT (%)	0.853±0.219	1.07±0.571
	WBC (%)	0.765±0.195	0.771±0.168
	Hb (%)	0.999±0.051	0.953±0.230
	PLT (%)	0.723±0.089	0.727±0.203

All data are expressed as mean and S.D. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, and *** $p < 0.001$ compared with the values in the early group.

IFN 及びリバビリンの投与量, 投与前体温には両群に有意差は認められず, また一週間後の臨床検査値の変化にも有意差は認められなかった.

4. 男女間における発熱傾向の比較 男性患者群及び女性患者群間の患者背景を比較したところ (Table 2), 最高体温, 及び発熱持続時間には有意な相違を認めなかった. 一方, 最高体温到達時間の平均値は男性患者群において 21.4 時間, 女性患者群において 14.9 時間 (中央値: 22 時間及び 10.5 時間) であり, 男女間に有意な相違が認められた ($p=0.032$). また, 予測 Ccr 値は男性患者群において平均 123.4 ml/min, 女性患者群において 90.0 ml/min であり, 男女間で有意な相違が認められた ($p=0.0043$). 年齢, 体重当たりの PEG-IFN 及びリバビリン投与量, 投与前体温に有意差は認められなかった.

観察期間における男女別の平均体温の推移を Fig. 4 に示した. Figure 4 は定時の測定体温を基に作成したため, PEG-IFN 投与時間の異なる 2 例 (ともに男性) 以外を採用した. Figure 3 の場合と同様に, 採用患者における全測定値を用いた平均体温推移を Fig. 4(A) に, NSAID 使用直後の測定値を除去した平均体温推移を Fig. 4(B) に示した. また, Fig 4(A) 及び Fig 4(B) における測定時間毎の患者数を Table 3 に示した. 検定の結果, 投与初日 19 時 (投与 8.5 時間後) において, 女性は男性と比較し有意に高い平均体温を示した (男性: 37.3°C, 女性: 38.1°C, $p=0.0041$). 年齢及び性差の二元配置分散分析により, 発熱持続時間及び投与初日 19 時の体温に関して両因子間に交互作用を認めた ($F=6.50$, $p=0.0158$, and $F=7.21$, $p=0.0129$, respectively).

Table 2. Patient Profiles and Laboratory Data in the Male and Female Groups

	Male (n=18)	Female (n=18)
Age (yrs)	51.7±9.35	55.3±7.92
Weight (kg)	70.8±12.24	56.5±9.46***
HCV RNA level (KIU/ml)	2148±1421	2687±1412
Genotype	1 (%)	66.7
	2 (%)	27.8
	Other type (%)	5.6
Dosage	PEG-IFN ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	1.46±0.10
	Ribavirin (mg/kg)	11.6±0.96
Fever	Initial body temperature (°C)	36.3±0.31
	Maximum body temperature (°C)	38.1±0.68
	Time to maximum body temperature (h)	20.9±8.39
	Duration of fever (h)	47.4±43.9
Initial laboratory test values	AST (IU/l)	66.2±51.2
	ALT (IU/l)	106.8±107.9
	WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	5.49±1.60
	Hb (g/dl)	14.9±1.15
	PLT ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	17.7±5.10
	BUN (mg/dl)	13.7±2.43
	Cr (mg/dl)	0.73±0.12
	Ccr (ml/min)	123.4±37.6
Change in laboratory test values (1 week)	AST (%)	0.914±0.548
	ALT (%)	1.036±0.652
	WBC (%)	0.809±0.158
	Hb (%)	0.995±0.078
	PLT (%)	0.766±0.119

All data are expressed as mean and S.D. * $p<0.05$, ** $p<0.01$, and *** $p<0.001$ compared with the values in the male patients.

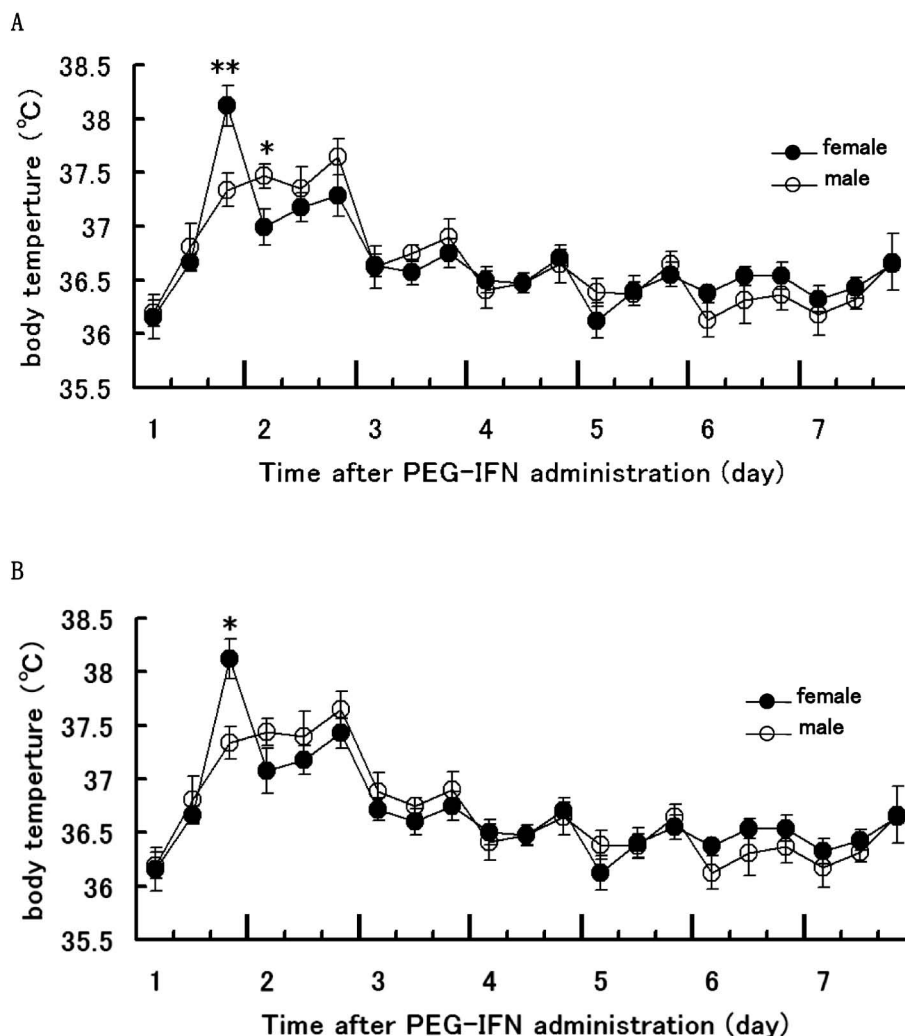


Fig. 4. Changes in Body Temperature after Peginterferon Administration in the Male (○) and Female (●) Groups

Each point and vertical bar represents the mean and S.E. Body temperature data were acquired from patients including (A) and not including (B) antipyretic treatment. * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$ compared with the values in the male patients.

考 察

INF 製剤投与による発熱等のインフルエンザ様症状は、発症頻度が高いことから治療の完遂を妨げる要因になると推察される。さらに、その重篤度は患者間で大きく異なることから、患者背景と副作用の関心の解析は副作用に対応した個別化医療の確立のために重要な意義を持つものと考えられる。非ペグ化 IFN 使用例に対する発熱傾向に関しては、38–40°C の高体温が投与後 6 時間以内より生じ、この発熱が 4 時間から 8 時間継続することが報告されている。⁹⁾ 一方、現在慢性 C 型肝炎の標準療法に使用されている PEG-IFN の発熱傾向に関する研究例はほとんど知られていない。

1. 発熱傾向の特徴付け 本研究において各被験者における種々患者背景を精査した結果、試験期間内最高体温は最高体温到達時間及び発熱持続時間に対して有意な負及び正の相関を示すことが明らかとなった (Fig. 1, Fig. 2)。さらに、最高体温到達時間は最高体温に有意な相違を示す 2 群 (早期発熱群及び遅延発熱群) に分割された。

被験者の要請に基づき解熱剤が頓用されたため、すべての解熱剤投与例 (早期発熱群: 11 例, 遅延発熱群: 5 例) において投与直前の測定値が最高体温となった。なお、頭痛の訴えに対して処方されたロキソプロフェンナトリウムは最高体温に影響しなかった。以上の観察より、解熱剤投与は最高体温到達時間を短縮する重要な要因であると考えられる。

Table 3. Number of Patients at Each Measuring Point for Body Temperature in Figs. 3A, 3B, 4A, and 4B

Day	1		2		3		4		5		6		7									
	6:00	14:00	19:00	6:00	14:00	19:00	6:00	14:00	19:00	6:00	14:00	19:00	6:00	14:00	19:00							
Fig. 3(A)	Early fever-developing group		11	15	14	14	13	11	9	11	8	7	10	8	6	10	10	4	12	9		
	Slow fever-developing group		11	19	14	17	17	12	12	16	10	9	13	8	10	11	9	8	13	9		
	Early fever-developing group		11	15	14	5	14	13	11	9	11	8	7	10	8	6	10	10	4	12	9	
	Slow fever-developing group		11	19	14	17	14	13	12	16	10	9	13	8	10	11	9	8	13	9		
Fig. 4(A)	Male	13	16	13	15	13	11	11	12	6	11	12	6	7	12	8	11	10	9	8	11	6
	Female	9	18	15	17	16	17	15	10	15	12	9	11	8	5	11	10	4	14	12		
Fig. 4(B)	Male	13	16	13	13	11	11	14	8	11	12	6	7	12	8	11	10	9	8	11	6	
	Female	9	18	15	9	17	15	13	15	10	15	12	9	11	8	5	11	10	4	14	12	

しかし、今回解熱鎮痛剤として使用されたジクロフェナクとロキソプロフェンの血漿中濃度は投与5時間後においてともに最高血漿中濃度の10%程度に減少することから、^{6,7)} 両群の最高体温到達時間の大きな相違（早期発熱群：平均9.4時間，遅延発熱群：24.5時間， $P < 0.001$ ）を解熱剤投与のみで説明することは難しいと考えられる。

早期発熱群は遅延発熱群と比較して有意に高い最高体温及び長い発熱持続時間を示した。一方、両群における経時的体温推移 [Fig. 3(A)] は、投与初日における早期発熱群の特徴的な体温上昇を示した。以上の観察より、発熱持続時間の両群間差は主に投与初期の体温上昇に起因するものと考えられる。さらに、患者背景を比較することにより、両群間に有意な性差及び年齢差を認めた。すなわち、早期発熱群は遅延発熱群よりも女性の割合が多く、高齢であった。さらに、早期発熱群は有意に低い予測Ccrを示した。非ペグ化IFN療法施行例において、65歳以上の高齢患者が発熱、頭痛などの症状を重篤化し易いとの知見⁵⁾は今回のPEG-IFNにおける結果と一致する。PEG-IFN及びリバビリンのクリアランスはともに腎障害者において減少すること、^{8,9)} 一般的に、女性は男性と比較して、また高齢者は若齢者と比較して低いCcrを示すことから、¹⁰⁾ 早期発熱群に女性と高齢者が多いという観察は、この群が遅延発熱群より低い腎機能の患者群によって構成されている結果である可能性が推察される。すなわち、腎機能が比較的低い女性・高齢者における副作用発現の危険性は男性・若齢者と比較して大きくなると考えられる。投与初日が両群において最大の体温差を与えた [Fig. 3(B)]。低クリアランスは体循環へ速やかに薬剤を蓄積する原因となり、結果として早期発熱群に分類されるような早期の副作用を惹起する原因となった可能性が推察される。

2. 発熱傾向の性差 IFN製剤の副作用傾向に対する性差に関する報告例は認められない。そこで、PEG-IFN/リバビリン療法における男女間の発熱傾向と患者背景を詳細に検討した (Table 2, Fig. 4)。その結果、最高体温に有意な性差は認められない一方、経時的体温変化に両群の明瞭な相違が示された。すなわち、女性患者群の経時的平均体温はPEG-IFN投与後初日の19時において最高値（約38.1°C）を示し、2日目6時には37.3°Cに降下した

[Fig. 4(B)]. 2日目14時以降の体温も、朝低く夜間に上昇するという日内変動を伴いながら投与前測定値に漸近した。一方、男性患者群の平均体温は2日目の19時において最大値を示した。女性患者群の平均体温が最大値を示した投与初日において、男女間に大きな相違が観察された。

近年、自己免疫疾患が女性に高頻度であることや、¹¹⁾ 男性における原虫感染症に対する易感性¹²⁾ が報告されている。さらに、自然免疫遺伝子と獲得免疫遺伝子の発現の性差、¹³⁾ 原虫感染時におけるマウス IFN- γ 関連遺伝子の発現及び IFN- γ の産生量の性差、¹⁴⁾ Toll 様受容体 (TLR) の刺激による IFN- α 産生量の性差¹⁵⁾ など、免疫と性差に関する数多くの知見が報告されている。IFN は発熱サイトカインであることから、¹⁶⁾ 本研究において観察された PEG-IFN 投与時における発熱傾向の性差は免疫応答遺伝子の発現パターンの相違等に依存した免疫応答の性差に起因する可能性が推察される。しかし、本研究では、免疫機能を反映する変動要因に関して未検討である。前述した腎機能の影響とともに、患者背景、検査値等の広範な検討が期待される。

本研究は、PEG-INF/リバビリン併用療法時における発熱傾向を解析し、早期に体温の上昇を示す患者が重篤な発熱の傾向にある可能性を示唆した。さらに、PEG-IFN 投与初日における女性及び高齢患者群の平均体温が男性と比較して有意に高いことを示した。発熱傾向には、性差と年齢の間に女性・高齢による発熱のリスクがより高くなる交互作用を認めた。女性及び高齢者の患者背景には低 Ccr という共通のリスク因子が想定されることから、これらの患者群の PEG-INF 療法における発熱リスクは男性、若齢患者群と比較して高くなるものと推察される。以上の知見は、PEG-IFN/リバビリン併用療法施行時の女性/高齢患者に対する注意深い観察の必要性を示唆している。

REFERENCES

1) Bukowski R., Ernstoff M. S., Gore M. E., Nemunaitis J. J., Amato R., Gupta S. K., Tendler C. L., *J. Clin. Oncol.*, **20**, 3841-3849 (2002).

2) Osaka hepatitis/hepatoma task force, "Guideline on the Management of the Viral Hepatitis C" (2005).

3) National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, <http://digestive.niddk.nih.gov/ddiseases/pubs/chronichepc/>, NIH.

4) Schering-Plough Corporation, Package Insert of PegIntron™ 2007 (2007).

5) Quesada J. R., Talpaz M., Rios A., Kurzrock R., Gutterman J. U., *J Clin. Oncol.*, **4**, 234-243 (1986).

6) Mizushima Y., Tei M., Yahune A., Higashio N., Inagami M., Iwado T., Uno K., *Inflammation*, **8**, 475-482 (1988).

7) Naganuma H., Mochizuki Y., Kawahara Y., *Rinshoiyaku*, **9**, 1219-1237 (1986).

8) Gupta S. K., Swan S. K., Marbury T., Smith W., Schwartz S., Kolz K., Cutler D., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **64**, 726-732 (2007).

9) Jain A. B., Eghtesad B., Venkataramanan R., Fontes P. A., Kashyap R., Dvorchik I., Shakil A. O., Kingery L., Fung J. J., *Liver Transpl.*, **8**, 1007-1013 (2002).

10) James G. D., Sealey J. E., Alderman M., Ljungman S., Mueller F. B., Pecker M. S., Laragh J. H., *Am. J. Hypertens.*, **1**, 124-131 (1988).

11) Lockshin M. D., *Lupus*, **15**, 753-756 (2006).

12) Klein S. L., *Parasite Immunol.*, **26**, 247-264 (2004).

13) Lamason R., Zhao P., Rawat R., Davis A., Hall J. C., Chae J. J., Agarwal R., Cohen P., Rosen A., Hoffman E. P., Nagaraju K., *BMC Immunol.*, **7**, 1-14 (2006).

14) Cernetich A., Garver L. S., Jedlicka A. E., Klein P. W., Kumar N., Scott A. L., Klein S. L., *Infect. Immun.*, **74**, 3190-3203 (2006).

15) Berghöfer B., Frommer T., Haley G., Fink L., Bein G., Hackstein H., *J. Immunol.*, **177**, 2088-2096 (2006).

16) Dinarello C. A., Bernheim H. A., Duff G. W., Le H. V., Nagabhushan T. L., Hamilton N. C., Coceani F., *J. Clin. Invest.*, **74**, 906-913 (1984).