症例報告

慢性C型肝炎に対してインターフェロン治療を行った 腹膜透析患者の1例

篠原 正彦 前嶋 明人 雨宮 賢一 阿部 由紀子
土田 晃靖 矢野 新太郎* 成清 卓二*
三思会東邦病院腎臓血液センター 群馬大学第3内科*

key words: 腹膜透析, 慢性C型肝炎, インターフェロン治療

〈要旨〉

症例は、32歳男性。当院で腹膜透析を受けていたが、HCV抗体陽性であり、肝機能の悪化および改善を繰り返していた。インターフェロン（IFN）治療の希望があり入院となった。一時的に血液透析に移行し、肝生検施行後、IFN α -2a 600万単位を2週連日投与後、週2回投与で行った。しかし、尿量の減少、不随運動、鬱症状が見られるようになったため、合計35回投与後中止とした。同時に測定していたIFNの血中濃度では、最高血中濃度の上昇、連日投与中には、蓄積も認められた。HCV-RNA定量は、IFN投与前、 10^5 コピー/ $50\mu\text{l}$ であったものが、投与2か月後には、陰性化し、中止6か月後も陰性化を継続している。IFN治療は、投与量を減量し、副作用に注意して行えば、腹膜透析患者の慢性C型肝炎に対しても有用な治療法であると思われた。

A peritoneal dialysis patient with chronic hepatitis C treated by interferon alpha

Masahiko Shinohara, Akito Maeshima, Kenichi Amamiya, Yukiko Abe, Akiyasu Tsuchida, Shintarou Yano*, Takuji Naruse*

The Center of Kidney and Hematological Diseases, Toho Hospital; Third Department of Internal Medicine, Gunma University School of Medicine*

A 32-year-old man, complicated with chronic hepatitis C, had been on peritoneal dialysis since Feb. 1995. He was admitted to our hospital for treatment of chronic hepatitis C by interferon. After several treatments with hemodialysis, we carried out a liver biopsy and administered interferon alpha-2a. The primary dosage was 6MU per day for the first 14 days, followed by 2 doses per week for 6 months. After 35 administrations of interferon, we stopped the treatment because of side effects including renal dysfunction, involuntary movement and depression. The maximum serum concentration of interferon had risen due to accumulation from continuous administration. Though the pretreatment titer of serum HCV-RNA was 10^5 copies/ $50\mu\text{l}$, it became negative after two months of administration of interferon, and remained negative for six months after discontinuance. It was concluded that interferon therapy was an effective treatment for this peritoneal dialysis patient with chronic hepatitis C, if the dosage is reduced to minimize side effects.

緒言

近年、慢性C型肝炎に対してIFN治療が行われるようになり、その有効性が報告されている。日本透析療

法学会感染症対策委員会の全国調査によれば¹⁾、HCV抗体陽性率は、血液透析患者群で24%、腹膜透析患者群で11%と報告されている。しかし、透析患者に対するIFN治療は、まだ一般的なものとはなっていない。その理由として透析患者にIFNを投与した際の最高

表 Laboratory findings on admission

Blood chemistry		BUN	60.6 mg/dl ↑
TP	6.3 g/dl	Cr	15.6 mg/dl ↑
Alb	3.5 g/dl	UA	6.7 mg/dl
T-Bil	0.18 mg/dl	Na	138 mEq/l
D-Bil	0.08 mg/dl	K	5.0 mEq/l
GOT	7 IU/l	Cl	104 mEq/l
GPT	15 IU/l	P	6.1 mg/dl ↑
AlP	106 IU/l	Ca	5.4 mEq/l
LDH	277 IU/l	CRP	0.0 mg/dl
T-Chol	168 mg/dl		
Peripheral blood		HCV 抗体	(+)
Hb	9.2 g/dl ↓	HCV-RNA 定量	
Ht	27.8% ↓		10 ⁵ コピー/50 μl
WBC	8980/μl	HCV サブタイプ	3 型
Plt	22.7×10 ⁴ /μl	HBs 抗原	(-)

血中濃度の上昇、蓄積性の問題^{2,3)}などがある。血液透析患者に対する IFN 治療の報告はいくつか認められている⁴⁻⁶⁾が、腹膜透析患者に対する IFN 治療の報告はほとんど見られていない。今回、我々は、慢性 C 型肝炎の腹膜透析患者に対して IFN 治療を行い、その血中濃度を経時的に測定できたので報告する。

I. 症 例

症例：32 歳，男性。

家族歴：父親が肝疾患で死亡（詳細不明）。

既往歴：アルコール性肝炎（平成 2 年），輸血歴なし。

現病歴：平成 5 年に高血圧症にて某院に入院した。

その際初めて腎機能障害を指摘されたが放置していた。平成 7 年 2 月 18 日，不眠，食欲不振を主訴に某内科クリニックを受診した。血液生化学検査で BUN 62.5 mg/dl，Cr 8.6 mg/dl と高度の腎機能障害を認めたため，2 月 20 日当院に紹介入院となり，2 月 22 日より腹膜透析開始となった。当院入院時より HCV 抗体陽性であり，外来フォロー中も肝機能の悪化と改善を繰り返していた（GPT は，正常範囲から 100 IU/l を越えることもあった）。患者本人の C 型肝炎に対する IFN 治療の希望があるため，平成 8 年 6 月 19 日精査加療目的で入院となった。

入院時現症：身長 170 cm，体重 79.0 kg，血圧 160/90 mmHg，脈拍 90/分 整，眼瞼結膜 貧血なし，眼球結膜 黄疸なし，胸部 心雑音，肺雑音聴取せず，腹部肝 2 横指触知，脾触知せず，圧痛なし，四肢 浮腫なし，神経学的所見 腱反射 左右差なし，病的反射なし。

入院時検査（表）：T-Bil 0.18 mg/dl，GOT 7 IU/l，GPT 15 IU/l と正常範囲内であった。HCV 抗体（+）

図 1 Clinical course

図 2 Liver biopsy showing chronic persistent hepatitis (HE stain, ×100)

であったが，HCV-RNA 定量 10⁵コピー/50 μl，HCV サブタイプ 3 型と比較的 IFN の効果が期待できるものであった。

臨床経過（図 1）：入院後，肝生検を行うために第 6 病日から，腹膜透析より血液透析に一時移行した。第 8 病日に肝生検施行（図 2）し，術後の合併症のないことを確認したうえで，第 22 病日より腹膜透析を再開した。肝生検所見では，門脈域は軽度のリンパ球浸潤（一部ろ胞化）で拡大しているが，piecemeal necrosis, fibrosis は，極めて軽度であった。Bridging necrosis は見られなかった。アルコールの関与については，中心静脈を中心に軽度の脂肪化と細い線維化が見られ，全くないとはいえないがごく軽度の変化であった。以上より病理組織学的には，「chronic persistent hepatitis」と診断した。第 24 病日より IFN α-2a 600 万単位を開始した。投与初日に IFN の血中濃度の測定も同時に行った（図 3）。投与開始後，6 日間ほど，発熱が認められたが，その後は，見られなくなった。自覚症状も

全身倦怠感以外の副作用は見られなかった。2週間連日投与後、週2回600万単位投与に減量し、7月26日(第38病日)退院となった。血小板は、7月26日に $10.4 \times 10^4/\mu\text{l}$ と最低となり、白血球は、8月7日に $2620/\mu\text{l}$ と最低になったが、その後は、徐々に増加していった。外来にて経過観察していたが、8月中旬より徐々に尿量の減少が見られるようになり、夜間の呼吸困難が出現したため、8月30日、再入院となった。入院後、心不全と診断し、腹膜透析液のブドウ糖濃度を高濃度のものに変更し、除水に努めたところ、症状は、改善していった。しかし、IFN投与前は、1000~1500 ml/日出ていた尿量が、500 ml/日前後に減少していた。さらに9月上旬より四肢にバリズム様の不随運動が出現するようになり、鬱症状も見られるようになったため、IFNによる副作用と考え、10月4日を最後に中止とした(合計IFN α -2a 600万単位 $\times$ 35回)。

IFN中止後は、四肢のバリズム様不随運動、鬱症状も軽快していった。IFN投与開始後、GPTは、10 IU/l以下を推移し、HCV-RNA定量も、投与前、 10^5 コピー/50 μl だったものが、投与開始2か月後には、 $<10^2$ コピー/50 μl と陰性化しており、投与中止6か月後も陰性化を持続していた。

II. 考 察

我々は、慢性C型肝炎に対してIFN治療を行った腹膜透析患者の症例を経験した。

透析患者に対するIFN投与法は、血液透析患者に対しては、いくつか報告^{4~6)}されているが、定まったものはない。また、IFNの体内動態についての報告^{2,3)}では、最高血中濃度の上昇と血中半減期の延長および蓄積が認められている。しかし、腹膜透析患者に対するIFN投与法、体内動態に関する文献的報告はない。今回、自験症例につき若干の文献的考察を加えて報告する。

C型慢性肝炎に対するIFN治療は、C型慢性肝炎が持続し、進行することによって起こってくる可能性のある肝硬変や肝癌を未然に防ぐことにある。IFN治療効果に関与する因子として、重要なものに、HCV-RNA量、HCV genotype、肝組織像^{7~9)}がある。本症例の場合、IFN治療直前のGPT値は、正常範囲であったが、それ以前の外来フォロー時には、100 IU/l以上になることもあり、悪化と改善を繰り返していた。また、HCV-RNA定量 10^5 コピー/50 μl 、HCVサブタイプ3型、肝生検の病理像は、「chronic persistent hepatitis」とIFN治療の効果がかなり期待できるものであった。さらに、患者の年齢、治療の希望を考慮した

図3 Change in serum concentration of IFN α -2a following intramuscular administration of 6MU IFN α -2a

上で、IFN治療を行った。

同時に測定した初回IFN投与時の血中濃度(図3)は、投与開始5時間後27.2 IU/ml、10時間後37.4 IU/ml、24時間後15.1 IU/mlと腎機能正常者に比べ最高血中濃度の上昇および体内への蓄積が認められていた(正常腎機能患者の血中濃度曲線は、武田薬品、日本ロシュの社内資料による)。この症例の場合、腹膜透析は、夜間3サイクルのADPを行い、昼間はバッグ交換をせずに停滞したまましておくconventional CCPD¹⁰⁾を行っていた。排液中IFN濃度を測定したところ12.7 IU/ml(排液6360 ml)であり、計算上は、投与量の約1/75が、腹腔内に排泄されたと推測された。その後のIFNの血中濃度は、連日投与1週間後には、IFN投与前に31.4 IU/mlと蓄積が認められたが、週2回投与とした後は、投与前には、血中濃度は、 <10 IU/ml以下となっており、蓄積はないものと考えられた。辻野ら³⁾の報告と比較すると、腹膜透析患者のIFNの体内動態は、腎機能正常者と血液透析患者の中間の推移を示すと思われた。

C型肝炎に対するIFN治療では、できるだけ多量のIFNを長期間投与した方が、抗ウイルス効果は高いとされている¹¹⁾。当症例もその観点から、IFN α -2a 600万単位を2週間連日投与後、週2回投与としたが、IFNの血中濃度の結果を後から見ると、もっと減量して連日投与後、間歇投与にするか、もしくは、最初から間歇投与にした方が副作用も少なく済んだ可能性もあると思われた。

透析患者に対してIFN治療を行った場合、比較的重篤な副作用が出るという報告^{5,6)}があり、当症例でも、尿量減少、不随運動、鬱症状などの副作用のためIFN治療を中止せざるを得なかった。しかし、投与中止後もHCV-RNA定量では、陰性化が持続しており、今後

治療が期待できると思われた。また、腎移植患者の場合、強力な免疫抑制剤の使用により、C 型肝炎ウイルスの活性化、肝炎の劇症化の報告^{12,13)}もあり、当症例のように、年齢も若く、腎移植の希望のある患者の場合、IFN 治療を積極的に検討した方が良いと思われた。

本論文の要旨は、第 42 回日本透析医学会学術集会・総会 (1997 年 7 月、札幌市) で発表した。

文献

- 1) 秋葉 隆, 川口良人, 黒田満彦, 二瓶 宏, 日台英雄, 山川 眞, 山崎親雄, 丸茂文昭 (日本透析医学会総務委員会感染症対策小委員会): 日本の透析施設における HCV 感染に関する実態調査. 透析会誌 27: 77-82, 1994
- 2) 内原正勝, 泉 並木, 酒井義法, 矢内常人, 前川伸哉, 前田正人, 丸茂文昭, 佐藤千史: 血液透析患者の C 型慢性肝炎に対するインターフェロン (INF) 治療—INF α 2b の体内動態を中心とした検討. 肝臓 36: 175, 1995
- 3) 辻野正隆, 高橋計行, 生間敬博, 田仲紀陽, 武田敏也, 岩本一郎, 今田聰雄: 維持透析症例の C 型肝炎に対するインターフェロン α -2a の投与方法とその効果. 新薬と臨床 44: 1876-1880, 1995
- 4) Ellis ME, Alfurayh O, Halim MA, Sjieck JO, Ali MA, Bernvil SS, Ali H, Barri Y, Ayub A, Al-Fadda M: Chronic non-A, non-B hepatitis complicated by end-stage renal failure treated with recombinant interferon alpha. J Hepatol 18: 210-216, 1993
- 5) 岩田次郎, 大西孝宏, 菅 孝明, 長谷川陽, 鍋島一雄, 浜田 実, 上野利通, 市川毅彦, 水谷安秀, 藤本昌雄, 村山 卓, 奥田喜朗, 為田鞆彦: 透析患者の慢性 C 型肝炎に対するインターフェロン療法. 透析会誌 28: 151-157, 1995
- 6) 林 春幸, 入江康文, 横関一雄, 近藤智子, 鹿島 孝, 奥田邦雄: 維持血液透析患者の慢性 C 型肝炎に対するインターフェロン治療—15 例の経験. 透析会誌 28: 1143-1149, 1995
- 7) Hagiwara K, Hayashi N, Mita E, Takehara T, Kasahara A, Fusamoto H, Kamada T: Quantitative analysis of hepatitis C virus RNA in serum during interferon alfa therapy. Gastroenterology 104: 877-883, 1993
- 8) Kanai K, Kako M, Okamoto H: HCV genotypes in chronic hepatitis C and response to interferon. Lancet 339: 1543, 1992
- 9) 奥野忠雄, 新井 賢, 進藤道子: 肝炎組織進展度と IFN 治療効果. 日本臨牀 53: 975-980, 1995
- 10) Diaz-Buxo JA, Walker PJ, Farmer CD: Continuous cyclic peritoneal dialysis. Trans Am Soc Artif Intern Organs 27: 51-53, 1981
- 11) Kasahara A, Hayashi N, Hiramatsu N, Oshita M, Hagiwara H, Katayama K, Kato M, Masuzawa M, Yoshihara H, Kishida Y, Shimizu Y, Inoue A, Fusamoto H, Kamada T: Ability of prolonged interferon treatment to suppress relapse after cessation of therapy in patients with chronic hepatitis C: A multicenter randomized controlled trial. Hepatology 21: 291-297, 1995
- 12) 秋岡清一, 安村忠樹, 大坂芳夫, 中井一郎, 仲路啓介, 鈴木茂敏, 大森吉弘, 岡 隆宏: 腎移植後における肝不全死亡症例の検討. 今日の移植 8: 551-555, 1993
- 13) 安村忠樹, 濱島高志, 中井一郎, 吉村了勇, 大森吉弘, 岡 隆宏, 中嶋俊彰, 岡上 武: 免疫抑制下における C 型肝炎. 移植 30: 270-277, 1995