<症例報告>

ペグインターフェロン α -2a 単独投与にて全身性紅斑を認めた
C 型慢性肝炎の 2 症例小宮 朋子¹⁾ 斎藤 明子^{1)*} 米田 有紀¹⁾ Sneha Patel¹⁾
千葉三千代¹⁾ 白鳥 敬子¹⁾ 川島 眞²⁾

要旨：ペグインターフェロン (Peg-IFN) は、通常のインターフェロン (IFN) に比してインフルエンザ様症状や食思不振などの自覚症状が軽く、高齢者にも使用可能である。一方で、皮疹の頻度は高いと報告されている。本稿では、C 型慢性肝炎に対し Peg-IFN α -2a を単独投与、全身性紅斑を生じたが、6-7 週間の休薬にて同一 IFN の再投与が可能であった 2 症例を報告する。1 例は 75 歳男性、抗結核剤による薬剤性肝障害の既往あり、3 カ所の肝細胞癌根治治療後である。他 1 例は 70 歳女性、いずれも高齢者で、45 および 90 μ g の少量投与にて Peg-IFN α -2a は著効した。

索引用語： ペグインターフェロン α -2a C型慢性肝炎 副作用 薬疹
全身性紅斑

はじめに

ペグインターフェロン (Peg-IFN) は、通常のインターフェロン (IFN) に比してインフルエンザ様症状や食思不振などの自覚症状が軽く、高齢者にも使用可能である。一方で、皮疹の頻度は高いと報告されている。本稿では、C 型慢性肝炎に対し Peg-IFN α -2a を投与、全身性紅斑を生じたが、休薬後同一薬剤で再投与が可能であった 2 症例を報告する。

症 例

症例 1：75 歳男性。

主訴：全身性紅斑、痒痒感。

既往歴：結核性リンパ節腫大にて使用した抗結核剤で薬剤性肝障害あり。アトピー疾患なし、酒歴なし、喫煙歴なし。

家族歴：アトピー疾患なし。

現病歴：1960 年より慢性肝炎 (非 A 非 B) にて経過観察されていた。1998 年、3 カ所の肝細胞癌が発見され、2005 年 9 月までに肝動脈塞栓術 (TAE) 3 回 (1998

年 10 月、2003 年 5 月、2005 年 2 月)、エタノール注入療法 (PEI) とラジオ波凝固療法 (RFA) を各 1 回 (2005 年 9 月) 施行し治療を終了した。同年 12 月より Peg-IFN α -2a 45 μ g 週 1 回の投与を行った。投与開始時、AST 100 IU/L, ALT 105 IU/L, ALP 240 IU/L, WBC 3650/ μ l, Plt 9.1×10^4 / μ l, HCV-RNA 350 KIU/ml, genotype は 1b 型であった。開始後 4 週で HCV-RNA は陰性化した (<0.5 KIU/ml)。4 週間より注射部位に紅斑を認め、11 週より軀幹、上肢、大腿に不整形の浸潤を触れる紅斑と表皮剥離を伴う丘疹が多発した。AST 98 IU/L, ALT 102 IU/L, ALP 237 IU/L であり、好酸球は 2.7% から 7.2% と上昇した (Table 1)。この間 IFN 以外に使用した薬剤はない。Peg-IFN α -2a を中止し、抗ヒスタミン剤内服とステロイド軟膏塗布にて約 2 週間で多くの紅斑は消失し、6 週間で浸潤を触れる紅斑はすべて消失した。発熱なく、眼粘膜や口腔粘膜異常など他の副作用や全身性疾患を疑わせる所見を認めず、全身状態は良好、肝胆道系酵素や好酸球数も改善したため、抗ヒスタミン剤内服を継続しつつ、休薬 6 週間後 Peg-IFN α -2a を同量 (45 μ g) にて再開した。以後は注射部位の紅斑のみで経過した。Peg-IFN α -2a は 47 週投与を行い終了した (Fig. 1)。終了 1 年 8 カ月後の現在、HCV-RNA は陰性を持続、肝細胞癌の再発も認めていない。

1) 東京女子医科大学消化器内科

2) 東京女子医科大学皮膚科

*Corresponding author: saito@ige.twmu.ac.jp

<受付日2009年2月6日><採択日2009年8月21日>

Table 1 Biochemical tests performed after the appearance of the lesions

	Case 1	Case 2
WBC (/μl)	2920	3880
Eos (%)	7.2	4.6
Hb (g/dl)	13.5	12.1
Plt ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	5.8	11.6
Alb (g/dl)	3.4	3.8
T-bil (mg/dl)	0.9	0.4
AST (IU/l)	98	36
ALT (IU/l)	102	32
LDH (g/dl)	225	240
ALP (IU/l)	237	248
γ GTP (IU/l)	58	32
BUN (mg/dl)	15.4	16.2
Cr (mg/dl)	0.82	0.49
CRP (mg/dl)		0.14
AFP (ng/ml)	32.6	9.0
CEA (ng/ml)		3.1
HBs Ag	(-)	(-)
HBs Ab	(-)	(-)
HBc Ab	(-)	(-)
HCV Ab	(+)	(+)
HCV-RNA (KIU/ml)	< 0.5	< 0.5
HCV type	1b	1b

症例 2 : 70 歳女性.

主訴 : 全身性紅斑, 痒痒感.

既往歴 : 特記すべきことなし, アトピー疾患なし, 酒歴なし, 喫煙歴なし.

家族歴 : アトピー疾患なし.

現病歴 : 1992 年より当科にて C 型慢性肝炎で経過観察していた. IFN 投与開始時, AST 62 IU/L, ALT 85 IU/L, ALP 302 IU/L, WBC $5310/\mu\text{l}$, Plt $15.2 \times 10^4/\mu\text{l}$, HCV-RNA 430 KIU/ml, genotype は 1b 型であった. 2006 年 2 月より Peg-IFN α -2a を 90 μg 週 1 回で投与開始, 4 週でウイルスは陰性化 (<0.5 KIU/ml) した. 3-4 週頃より注射部位に環状紅斑が出現した. 10 週より両上腕, 背部, 両下肢, 頸部から頬部にかけて, また後頭部にも浮腫性ないし滲出性紅斑が出現した (Fig. 2). 肝機能は不変であったが好酸球は 0.6% から 4.6% と上昇した (Table 1). 皮膚生検では真皮上層で血管周囲性にリンパ球浸潤を認める Inflammatory change の所見であり (Fig. 3), 薬疹が示唆された. 本症例も IFN 以外に併用薬剤はない. Peg-IFN α -2a を中止し, 抗ヒスタミン剤内服とステロイド軟膏にて皮疹は消失した. 他に副作用を認めず全身状態良好にて, 7 週間休薬後 Peg-IFN α -2a を 45 μg で再開, 異常のないことを確認後 90 μg で継続した. 抗ヒスタミン剤内服は終了時まで継続した. 本例も再投与後は注射部位の紅斑のみで

Fig. 1 Clinical course (Case 1)

Fig. 2 Skin lesions (Case 2)

- a. Front of the neck
- b. Dorsal aspect of the trunk
- c. At the injection site
- d. Upper extremity

Fig. 3 Biopsy specimen from the skin lesion (Case 2)

経過, 60 週投与にて終了した. 終了後 1 年 4 カ月経過の現在, HCV-RNA は陰性を持続している.

考 察

Peg-IFN α -2a 単独投与でよくみられる副作用は皮膚症状と血球減少である.

皮膚症状の発現頻度は, 従来型 IFN で 0.02%-7% と報告され^{1)~3)}, 注射部位の皮疹以外に, 紅斑, 乾癬, 色素沈着, 天疱瘡, 脱毛などが挙げられている. IFN

は臨床応用の進んだサイトカインの 1 つで, 皮疹の発生機序については免疫学的機序の関与が考えられているが, まだ不明な点も多いとされる. 一方, C 型肝炎ウイルスの持続感染は同様の皮膚症状の原因でもある. したがって C 型肝炎の IFN 治療にて, 粘液水腫性苔癬⁴⁾ クリオグロブリン血症性紫斑病⁵⁾ サルコイドーシス⁶⁾ の報告例やわれわれの経験した 2 例の扁平苔癬のごとく, 併存皮膚病変は軽快すると考えられる. 一方でアトピー性皮膚炎⁷⁾ や扁平苔癬⁸⁾ の増悪例が報告され, IFN の作用も症例の病態に左右されることが考えられる. Peg-IFN は従来型に比して皮膚症状の出現頻度は高率である²⁾⁹⁾. さらに, 抗ウイルス剤の併用例では従来型, Peg-IFN を問わず, 皮疹の頻度は単独療法 6-13% に比して 17-21% と高く³⁾¹⁰⁾¹¹⁾, 相乗効果も考えられる. いずれの報告も全身性皮疹としての記載はない.

Peg-IFN α -2a 単独投与に関しては, 海外の報告で Dermatitis が 90 μ g (n=20) で 0%, 180 μ g (n=45) で 13%³⁾, 本邦では 90 μ g (n=57) と 180 μ g (n=121) に対し, 皮膚炎が各々 14.0%, 注射部位紅斑 22.8% と 9.9%, 湿疹 10.5% と 2.5% に認められる²⁾. やはり全身性皮疹の記載はなく, その頻度は低いものとする. 製品情報

報概要¹²⁾から詳細を収集すると、投与量 180 μg ($n=222$) で全身性皮疹が 0.5%、蕁麻疹が 0.9% と報告されているが、90 μg では認めていない。当施設では単独投与 54 例中全身性紅斑 2 例 3.7% の発生頻度であり、45 μg と 90 μg の少量投与で生じている。前述の報告の平均年齢が 42.4~48.5 歳であるのに比し、われわれの平均年齢は 64.3 歳、本 2 症例も 75 歳と 70 歳であり、より高齢者に Peg-IFN α -2a が投与されているために副作用の発生頻度も高くなっていることが考えられる。当施設の副作用発現率 (投与中断または中止例) は 70 歳以上の高齢者で 38.1% であり、70 歳未満の 20.7% に比して高い傾向がみられる。

Peg-IFN による全身性皮疹は、主に Peg-IFN α -2b とリバビリンの併用療法で報告されている^{13)~19)}。湿疹型薬疹の 2 例¹⁸⁾¹⁹⁾を除く 6 例は播種状紅斑丘疹型であり、その出現時期は投与後 1-3 カ月と遅く、消失も中止後 1-6 週間と遅延することが多い。また、注射部位の紅斑が先行し、生検所見などに共通点を認めると報告されている¹⁷⁾。このような臨床所見は Peg-IFN α -2a 単独投与の自験例 (播種状紅斑丘疹型) と類似している。Peg-IFN α -2a 単独投与による全身性紅斑は、他に 1 例の報告²⁰⁾を認める。

Peg-IFN α -2a と α -2b は、結合している PEG の分子量が分枝型 40-kd と直鎖型 12-kd である点で異なり、有効血中濃度の持続時間は Peg-IFN α -2a の方が長い。したがって副作用もいくつか異なる点があるが、併用療法による全身性紅斑の報告は、現時点では Peg-IFN α -2b のみである。広汎な薬疹出現例は再投与で増悪することが懸念され、同一薬剤で再開することは通常困難と考えられる。前述の Peg-IFN α -2b による併用療法の報告 6 例のうち、播種状紅斑丘疹型の 3 例は投与中止、2 例は従来型の IFN に変更して再開継続、1 例は Peg-IFN α -2a に変更しリバビリン併用でプレドニンを投与しつつ治療を再開したが、途中で中止している。湿疹型の 2 例は同一薬剤で継続投与可能であったと報告されている。播種状紅斑丘疹型では Peg-IFN α -2a 単独投与の 1 例のみが皮疹消失後 Peg-IFN α -2a で投与を再開し、継続されている²⁰⁾。高齢者 (75 歳) であり、5 週で注射部位、9 週で全身性に紅斑が出現し、皮疹消失後同一薬剤で投与再開した点は自験例とほぼ同様である。また、好酸球増多は認めず、Peg-IFN の薬剤性リンパ球刺激試験 (DLST) も陰性であったと記載されている。自験例も僅かな好酸球増多のみで、他にアレルギー性の機序を疑わせる所見は認めず、アトピーの素因もない。

Peg-IFN α -2a における薬疹の発症機序は明らかではないが、これらの 3 症例からみるとアレルギー以外のメカニズムが関与している可能性はあると考えられる。

自験例のうち、症例 1 は以前に抗結核薬で肝障害を生じた既往がある。しかし肝細胞癌根治療法後であり、ほとんど自覚症状のない Peg-IFN α -2a 再投与の希望が強かったこと、4 週で HCV-RNA が陰性化し sustained virologic response (SVR) が期待できること、発熱、眼粘膜や口腔粘膜異常など他の全身性疾患や副作用を疑わせる所見が認められなかったこと、食欲低下なく全身状態は極めて良好であったことより、皮疹消失後、肝機能と血液像に留意しつつ同一 IFN にて投与を再開した。抗ヒスタミン剤は Peg-IFN α -2a 投与終了時まで継続した。再投与後は自他覚所見ともに著変なく経過した。この経験を踏まえ、同様の全身性紅斑を生じた症例 2 に対しても休業後再投与を行なうことが可能であった。症例 2 には薬剤過敏の既往は認めない。

自験例は 2 症例ともに、Peg-IFN α -2a 45 μg ないし 90 μg の少量投与 4 週でウイルスは陰性化し、SVR が得られている。当施設の症例では 45 μg で 17.6%、90 μg で 38.5% の著効率である。また、注射部位の皮疹が先行し、好酸球増多を伴った全身性紅斑の発症はほぼ同時期で 10-11 週である。しかしそれ以外に共通した所見はなく、全身性紅斑発症との関連因子は不明である。

おわりに

Peg-IFN α -2a による全身性紅斑の報告は併用療法に比して少なく、他に 1 例の症例報告を認めるのみである。自験例 2 例は、休業後同一薬剤にて同量での再投与が可能であり、アレルギー以外の発生機序も考えられる。少量の IFN が著効したことを含め、臨床上演に富む症例と考える。

文 献

- 1) 飯野四郎. インターフェロンの副作用. 「厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班 平成 5 年度報告書」1993, p7—11
- 2) 堺 隆弘, 小俣政男, 飯野四郎, 他. Ro25-8310 (ペグインターフェロンアルファ-2a) の C 型慢性肝炎に対する第 II 相臨床試験. 医学と薬学 2003; 50 : 655—672
- 3) Reddy R, Wright TL, Pockros PJ, et al. Efficacy and safety of Pegylated (40-kd) interferon α -2a compared with interferon α -2a in noncirrhotic patients

- with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33: 433—438
- 4) 平嶋海帆, 村田 哲, 大槻マミ太郎. 慢性 C 型肝炎に合併した粘液水腫性苔癬. *皮膚臨床* 2007; 49: 1077—1080
- 5) 佐々木公美, 湊原一哉, 音山和宣, 他. C 型肝炎のインターフェロン療法にて軽快したクリオグロブリン血症性紫斑の 1 例. *日皮会誌* 2000; 110: 2141—2146
- 6) 松田麻由, 鈴木 正, 福代良一, 他. インターフェロン- β 投与後にサルコイドーシスの病変が軽快した症例. *皮膚臨床* 2001; 43: 125—127
- 7) 杉野茂人, 安達 慶. インターフェロンアルファ投与中にアトピー性皮膚炎が増悪した C 型肝炎の 1 例. *診断と治療* 1996; 84: 817
- 8) Protzer U, Ochsendorf FR, Leopolder-Ochsendorf A, et al. Exacerbation of lichen planus during interferon alfa-2a therapy for chronic active hepatitis C. *Gastroenterology* 1993; 104: 903—905
- 9) Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley GE, et al. Peginterferon α -2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1673—1680
- 10) Kuboki M, Iino S, Okuno T, et al. Peginterferon α -2a (40 KD) plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese patients. *J Gastroenterology and Hepatology* 2007; 22: 645—652
- 11) Fried MW, Shiffman ML, Reddy R, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975—982
- 12) 中外製薬株式会社 安全情報部: ペグインターフェロン α -2a 製品情報概要; 項目別副作用発現頻度
- 13) 高井郁美, 勝浦純子, 定平知江子, 他. ペグインターフェロン α -2b およびリバビリン併用療法中に播種状紅斑丘疹型薬疹を生じた 1 例. *臨皮* 2006; 60: 789—792
- 14) 釈迦堂敏, 田中 崇, 猪俣慎二郎, 他. ペグインターフェロンによる皮膚疹のため非ペグ化インターフェロンへの変更で治療継続が可能となった C 型慢性肝炎患者の一例. *臨床と研究* 2007; 84: 412—414
- 15) Veldt BJ, Shalm SW, Janssen HL. Severe allergic eczema due to Pegylated α -Interferon may abate after switching to daily conventional α -Interferon. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 432
- 16) Hashimoto Y, Kanto H, Itoh M. Adverse skin reaction due to pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin combination therapy in a patient with chronic hepatitis C virus. *J Dermatol* 2007; 34: 577—582
- 17) 田中京子, 白樫祐介, 吉田理恵, 他. ペグインターフェロン・リバビリン併用療法による薬疹. *皮膚病診療* 2008; 30: 503—506
- 18) 遠城寺宗近, 大日輝記, 権藤寿喜, 他. C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法における副作用としての皮膚症状. *福岡医誌* 2007; 98: 353—356
- 19) 山根裕美子, 相原道子, 池澤善郎. ポリエチレングリコール付加型インターフェロン α 2b とリバビリン併用療法による薬疹の 1 例. *J Environ Dermatol Cutan, All allagol* 2008; 2: 54—60
- 20) Kawada K, Maeda N, Kobayashi S, et al. Injection site with generalized rash caused by pegylated interferon alpha 2a injection. *Dermatology* 2006; 212: 82—83

Two HCV-related chronic hepatitis patients with Peg-interferon α -2a induced generalized rash

Tomoko Komiya¹⁾, Akiko Saito^{1)*}, Yuki Yoneda¹⁾, Sneha Patel¹⁾,
Michiyo Chiba¹⁾, Keiko Shiratori¹⁾, Makoto Kawashima²⁾

We describe two HCV-related chronic hepatitis patients who developed generalized rashes when treated with Peg-interferon (Peg-IFN) α -2a. Patient 1, a 75 year-old male, had a past history of TB-drug induced hepatitis and was post-TAE/RFA for hepatocellular carcinoma. He was treated with 45 μ g of Peg-IFN α -2a weekly. Patient 2, a 70 year-old female, had no significant past medical history other than her HCV hepatitis. She was given 90 μ g of Peg-IFN α -2a weekly. The HCV-RNA genotype 1b levels of these patients were 350 and 430 KIU/ml, respectively. Both developed erythema at the injection sites during the 3rd to 4th weeks of treatment and generalized erythematous macular/papular lesions during the 10th to 11th weeks. Peg-IFN was stopped and both patients were treated with oral anti-histamines and topical steroid creams. At 6-7 weeks after treatment discontinuation, the original doses of Peg-IFN were restarted and continued for a total of 47 weeks in patient 1 and 60 weeks in patient 2. Despite the low doses of Peg-IFN α -2a used in these elderly patients, we obtained an adequate sustained virologic response. The courses of these two patients suggest that generalized rashes associated with IFN may not be of allergic origin. Retreatment with same IFN is potentially appropriate in such cases.

Key words: Peginterferon α -2a generalized rash adverse event chronic hepatitis C

Kanzo 2009; 50: 565—570

1) Department of Medicine, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University

2) Department of Dermatology, Tokyo Women's Medical University

*Corresponding author: saito@ige.twmu.ac.jp