<症例報告>

小柴胡湯を長期服用中、インターフェロン α -2b を併用投与後に 間質性肺炎を呈した C 型慢性肝炎の 1 例

萩原 健英 大西 真 三浦 英明 喜多 宏人
中村 郁夫 松橋 信行 児玉 龍彦* 井廻 道夫**
矢崎 義雄* 岡 輝明 町並 陸生***

要 旨：小柴胡湯を10年間服用中、インターフェロン (IFN) α -2b 併用投与後に間質性肺炎を呈した C 型慢性肝炎の 1 例を報告した。症例は57歳男性。10年前より肝機能障害のため、近医にて小柴胡湯と強力ネオミノファーゲン C を投与されていた。その投与中、慢性 C 型肝炎の診断にて IFN α -2b 900万単位を計48回併用投与された。IFN 投与終了 3 カ月後頃より歩行時の息切れが出現。胸部 X 線上両側下肺野に、IFN 投与開始前には見られていなかった著明な間質性陰影が認められ当科入院となった。入院後は薬剤中止のみで症状は軽快した。IFN α -2b に対するリンパ球刺激試験の結果は陰性であったが、臨床経過から IFN α による薬剤誘起性の間質性肺炎が強く疑われた症例であった。最近、小柴胡湯と IFN α の併用による間質性肺炎の副作用が報告されており、過去の文献例も含め臨床上留意すべき点を考察した。

索引用語： C 型慢性肝炎 インターフェロン 小柴胡湯 副作用 間質性肺炎

はじめに

現在、C 型慢性肝炎に対してインターフェロン (IFN) 療法が広く行われているが、強力な生理活性物質であり遺伝子工学的に産生された製剤である IFN には、開発当初より様々な副作用が報告されてきた。しかも、肝機能障害を有する患者に比較的長期に一定量を投与すること、他の薬物との併用が行われることが多いことなどからも、その副作用に関しては十分な注意が必要と考えられている。副作用として比較的多くみられるのは発熱などのインフルエンザ様症状・白血球、血小板減少・脱毛¹⁾などであるが、他にも、甲状腺機能異常²⁾、尿蛋白の出現³⁾・精神症状⁴⁾・心筋障害⁵⁾などが報告されている。

今回我々は、長期に小柴胡湯を服用していた C 型慢性肝炎患者に対して IFN α -2b を投与したことによって薬剤誘起性の間質性肺炎を呈した症例を経験した。起因薬剤の検討のため施行したリンパ球刺激試験では IFN α -2b に対して陰性であったが、臨床経過から

IFN α -2b が起因薬剤として強く疑われた。IFN α と小柴胡湯の併用による薬剤誘起性の間質性肺炎は最近問題となっており、1993年1月の厚生省の医薬品副作用情報でも、31例の報告があったことを契機に間質性肺炎の副作用に対する注意が喚起された。本例は間質性肺炎が副作用として認識されるに至った31例の中の1例であり、他の文献例の検討を含め臨床上留意すべき点を考察したい。

症 例

症例：K.T. 57歳，男性，会社役員。

主訴：歩行時の息切れ。

既往歴：42歳，胃潰瘍，48歳よりインスリン非依存性糖尿病。

家族歴：母に肺結核。

生活歴：事務職員。家の中で犬を飼っている。タバコ，30～40本/日を30年。

輸血歴：なし。

現病歴：1982年，肝機能障害を指摘。1983年より全

Takehide OGIHARA, Shin OONISHI, Hideaki MIURA, Hiroto KITA, Ikuo NAKAMURA, Nobuyuki MATSUHASHI, Tatsuhiko KODAMA,¹⁾ Michio IMAWARI²⁾, Yoshio YAZAKI¹⁾, Teruaki OKA, Rikuo MACHINAMI³⁾

*東京大学医学部第3内科，**自治医科大学消化器内科，***東京大学医学部第1病棟

<受付日1993年10月20日>

身倦怠感出現し、近医にて慢性肝炎の診断で小柴胡湯 (5g/日)・強力ネオミノファーゲン C (40ml/回を週 2, 3 回) を投与されていた。1990年に HCV 抗体陽性と診断。1992年 4 月、肝生検にて C 型慢性活動性肝炎 (Fig. 1) と診断され、インターフェロン療法目的で当科入院。

4 月 28 日より遺伝子組換え型 IFN α -2b 900 万単位を連日投与。入院中は、大きな副作用はなかった。5 月 8 日退院し、その後は近医にて週 2 ~ 3 回 IFN 筋注を受けていた。5 月 11 日、通勤途上悪寒がし目の前が暗くなり座り込んでしまう症状があった。6 月 25 日、短時間の意識消失発作があり救急病院受診し、血糖などを検査したが特に異常所見は認められなかった。7 月 20 日より IFN 投与後の熱の下がりが悪くなり、歩くと息切れが出現するようになった。9 月 8 日歩行時の息切れが続くため、近医にて胸部 X 線を撮影したところ、両側下肺野に著明な間質性陰影が見られた。

4 月 24 日の IFN 投与前には胸部 X 線上異常が見ら

Fig. 1 Histological findings of the liver.

れなかったが、9 月 8 日までに IFN α -2b 900 万単位を 48 回投与されていたことから、IFN による薬剤誘発性間質性肺炎が疑われ、9 月 9 日当科緊急入院となった。

入院時現症：身長 167.0cm、体重 53.0kg、脈拍 60/min 整、血圧 140/80mmHg、体温 36.0℃、意識清明で貧血・黄疸なし。胸部では心雑音は聴取されなかったが、両側背面下肺野に吸気時終末 fine crackle が著明であった。腹部は特に異常なく、肝臓は触知しなかった。神経学的にも特に異常は認められなかった。

入院時検査所見 (Table 1)：血算・凝固系に異常なく、生化学では γ GTP の上昇のほか、肝機能障害は認められなかった。また、血沈の亢進・CRP の上昇はなく、IgG の軽度上昇が見られた。抗マイコプラズマ抗体、抗レジオネラ抗体は陰性であり、サルコイドーシス鑑別のため測定したアンギオテンシン変換酵素も正常値であった。room air での動脈血液ガスは、 PO_2 : 82.5, PCO_2 : 42.2 と大きな異常を認めなかった。

間質性肺炎関連検査：

① 胸部 X 線 (Fig. 2)：4/24 (IFN α -2b 投与前) 異常なし。

9/9 (今回入院時) 両肺野にびまん性散在性の間質性陰影 (網状・多発輪状) が著明。4 月に比べて肺野の縮小が見られる。

9/22 肺野の間質影に変化ないが、肺の拡張が見られる。9/29 さらに肺の拡張が見られる。間質影変化なし。

② 胸部 CT (9/16)：肺野条件ではほぼ一様に胸膜面の不整。胸膜下の肺野には線状～網状の high density。一部には小嚢胞が集合しいわゆる蜂窩肺様の部位もある。中枢側の肺野 density の変化や気管支・血管影の不整は末梢ほど強くない。

③ 呼吸機能検査 (9/11)：%VC : 34%, FEV

Table 1 Laboratory data on admission.

<Hematology> WBC : $4.5 \times 10^3 / \mu l$ (neu : 49.0% eos : 1.1% baso : 0.7% mono : 8.9% lymph : 40.3%) RBC : $506 \times 10^4 / \mu l$ Hb : 14.6 g/dl Ht : 42.8% Plt : $19.8 \times 10^4 / \mu l$ ESR : 15 mm/1h
<Coagulation> PT : 95.4% aPTT : 32.9 sec fib : 264 mg/dl
<Blood chemistry> TP : 7.6 g/dl Alb : 3.7 g/dl LDH : 158 IU/l GOT : 33 IU/l GPT : 38 IU/l γ GTP : 112 IU/l ALP : 198 IU/l TB : 0.5 mg/dl DB : 0.3 mg/dl Na : 142 mEq/l K : 4.4 mEq/l Cl : 104 mEq/l T. Cho : 185 mg/dl TG : 176 mg/dl BUN : 13 mg/dl Cre : 0.8 mg/dl Glu : 161 mg/dl Hb _{A1c} : 7.9% AFP : 9 ng/ml
<Serological exam.> CRP : 0.3 mg/dl STS : (–) TPHA : (–) HBs-Ag : (–) HBs-Ab : (–) HCV : (3+) IgG : 2,120 mg/dl IgA : 309 mg/dl IgM : 114 mg/dl C3 : 67 mg/dl C4 : 30 mg/dl RAPA : (–) RA test : (–) Angiotensin Converting Enzyme : 12.3 IU/l anti-mycoplasma Ab : (–) anti-legionella Ab : (–)
immune complex : C1q : 27.0 mg/dl C3d : 17.6 mg/dl RF : 3.2 mg/dl

Fig. 2 Chest X-ray films on the first admission and the second admission (after administration of IFN α -2b).

Fig. 3 Clinical course.

1.0% : 89%, DLCO : 28%であり, 高度拘束性障害・拡張機能低下が見られる。

④ Ga シンチグラム (9/22) : 両肺野に abnormal uptake があり, 活動性の間質性肺炎があると考えられた。

入院後経過 (Fig. 3) : 9月17日, 気管支鏡施行し, 気管支肺胞洗浄 (BAL) 液採取・経気管支肺生検 (TBLB) 施行した。BAL 液では, リンパ球増加 (総細胞数の19.7%), CD4/CD8比の低下 (0.50) が見られた。TBLB (Fig. 4) では一部に硝子膜の形成が認めら

Fig. 4 Histological findings of the lung.
← hyaline membrane, ← swelling of type II alveolar cells

れ、II型肺胞細胞の腫大が見られたが、類上皮細胞や肉芽腫は見られなかった。また、末梢血およびBAL液でIFN α -2bと小柴胡湯に対するリンパ球刺激試験を行ったところ、末梢血ではどちらも陰性、BAL液では、IFN α -2bで陰性、小柴胡湯で陰性であった。ただし、PHAに対するリンパ球刺激試験の結果、末梢血16,674cpm、BAL液170cpmと、BAL液のリンパ球機能が非常に低値であった。入院後、IFNおよび併用薬剤をすべて中止したところ、自覚症状・胸部X線・動脈血ガス・呼吸機能検査で著明な改善が見られた。薬剤中止のみで改善がみられたため、ステロイド療法は行わない方針とし、10月12日退院となった。

考 察

本例は、C型慢性活動性肝炎に対し小柴胡湯を10年にわたって服用中、IFN α -2bを併用投与後に間質性肺炎が発症し、IFN投与の中止とともに自然軽快を見た1例である。一般に、ある症状を薬剤の副作用として同定するためには、その症状が薬剤の使用と 관련된経過を示していること、薬剤投与中止によって症状が軽減していること、同薬剤の再投与によって同様の症状が再発することなどの条件を満たす必要がある。本例ではIFN α -2b投与前後で比較して、IFN投与前には見られていなかった間質性肺炎の症状が投与後に見られたこと、IFN投与中止によって症状の速やかな改善が見られていることから、IFNによる薬剤誘起性の間質性肺炎が強く疑われた。ただし、症状の増悪によっては危険な転帰をとりうるため本例では薬剤の再投与は行わなかった。また、併用薬剤である小柴胡湯単独でも間質性肺炎が出現することがある^{6,7)}が、本例では

IFN投与以前は小柴胡湯服用中、呼吸器症状・胸部X線上異常は認められておらず、小柴胡湯の直接の作用と言うよりは小柴胡湯とIFNの併用による発症が疑われた。

1993年1月22日に発刊された厚生省「医薬品副作用情報 No. 118」(以下「副作用情報」)によるとIFN α 投与により間質性肺炎が発症した症例は本例を含む31例が報告されており、特徴として、①年齢・性別については特異的な要素はない、②IFN α が8例、 α -2aが16例、 α -2bが7例、③原疾患はC型慢性肝炎が28例と最も多い、④投与開始から症状発現までの総投与量は100以上300未満($\times 10^6$ 国際単位)が14例と多かった。⑤投与開始から症状発現までの期間はさまざまで、1カ月未満3例、1カ月以上2カ月未満9例、2カ月以上3カ月未満7例、3カ月以上4カ月未満5例、4カ月以上6カ月未満7例であった。⑥併用薬のうち間質性肺炎の発症に関与していると考えられる薬剤は小柴胡湯が最も多く、20例(65%)あり、類似の漢方処方製剤である柴苓湯・大柴胡湯を含めると23例(75%)となる、などが報告されている。

現在までにIFN α 投与により間質性肺炎を来したC型慢性肝炎の文献報告をTable 2に示す。これに厚生省の「副作用情報」のデータを加えて特徴を分析してみると、発症年齢については、57歳の本例を初めほとんどが50~60歳台である。「副作用情報」では年齢に特異的な要素はないとされているが、IFN治療が70歳台以上の高齢者にはほとんど行われていないという現状を考えると、中高年層に多い副作用と考えられる。

併用薬については、やはり小柴胡湯との併用が多くみられている。「副作用情報」では小柴胡湯を併用していた23例のうち、11例がIFN α 投与1年以上前から小柴胡湯を投与していたが症状が出現せず、これらの例では小柴胡湯単独で間質性肺炎の発現に関与しているとは考えにくい。また、別の3例は間質性肺炎が発現しIFN α 投与中止後、小柴胡湯投与を継続していたにも関わらず症状が軽快しており、これらの例では小柴胡湯単独の作用はほとんど否定的と考えられている。本例も10年にわたる小柴胡湯の服用後、IFN α 投与で間質性肺炎が出現しており、相互作用によって副作用が起こった可能性が高いと考えられた。上司ら⁸⁾の報告例では、小柴胡湯中止後にIFN α を投与し、間質性肺炎の発症を見ている。これらから考えて、小柴胡湯とIFN α の併用による間質性肺炎の発症のメカニズムは不明であるが、安全性の面からIFN α と小柴胡湯

Table 2 Case reports of chronic hepatitis C with interstitial pneumonitis (IP) during interferon (IFN) α administration.

No	case	type of IFN	sho-saikoto	period of IFN administration	case report	reporter
1	51y.o. female	IFN α	not mentioned	2 days	She had a history of asthma. 2 days after IFN administration, respiratory failure appeared. It was reduced by steroid pulse therapy.	Ando, et al. The Japanese Journal of Thoracic Disease 29 : 766, 1991
2	60y.o. female	rIFN α -2b	(-)	8 weeks	Lymphocytes in BAL fluid increased. LST for IFN α -2b was positive. 6 weeks after discontinuing IFN, IP disappeared.	Kamihazama, et al. Japanese Journal of Gastroenterology 89 : 1,851, 1992
3	59y.o. female	IFN α	(-)	not mentioned	Lymphocytes in BAL fluid responded to LST for IFN. IP disappeared spontaneously.	Chihara, et al. Japanese Journal of Allergy 41 : 339, 1992
4	48y.o. female	IFN α	(-)	10 weeks	Lymphocytes in BAL fluid increased. IP was reduced by prednisolone therapy.	Moriya, et al. Acta Hepatologica Japonica 33 (supple. 3) : 66, 1992
5	19y.o. male	rIFN α -2b	(-)	7 days	IFN was administered for hepatitis C due to allo bone marrow transplantation. In spite of steroid pulse therapy, he died with IP.	Kurokawa, et al. The Japanese Journal of Clinical Hematology 33 : 1,514, 1992
6	67y.o. female	IFN α -2a	(+)	3 months	IP disappeared after high-dose corticosteroid therapy.	Kamitsukasa, et al. Acta Hepatologica Japonica 34 : 478-483, 1993
	66y.o. male	HLBI	(+)	1~2 weeks	He had cirrhosis and IP. In spite of high-dose corticosteroid therapy, he died with IP.	

の併用は避けることが望ましいと考えられる。

原疾患に関しては、大部分がC型慢性肝炎であるが、他の疾患(腎癌など)に対して投与したIFN α によっても間質性肺炎の副作用が見られたという報告がある。その中で成人T細胞白血病に対して小柴胡湯とIFN α -2bを投与した症例⁹⁾では、同様の間質性肺炎の副作用が見られており、小柴胡湯中止とステロイドパルス療法で軽快している。

治療に関しては、本例のように薬剤中止のみで症状の改善しているものがあるが、多くはステロイドパルス療法で改善している。

本例の副作用の発症機序について考察すると、一般に薬剤誘起性の間質性肺炎の発症機序は大きく分けてtoxicな機序とallergicな機序の2つが考えられている¹⁰⁾。toxicな機序は、薬剤の薬理作用自体の毒性により肺実質に障害が起こるもので、投与量と発生に量的な関係が認められる。また、allergicな機序では投与量と症状の発現の間に量的な直線関係は認められず、リンパ球刺激試験に対し陽性を示すことが多い。組織像の特徴からどちらの機序かを判断することは困難だが、主にtoxicな機序の場合II型肺胞細胞の腫大が見

られ¹¹⁾、主にallergicな機序の場合は、好酸球浸潤・血管炎および肉芽腫が見られる。

本例の特徴的な点として、まずIFN α -2bに対するLSTが陰性であった。allergicな機序の場合LSTが陽性を示すことが多く、本例ではtoxicな機序が示唆される。また、肺の組織像では一部の硝子膜の形成やII型肺胞細胞の腫大が見られたが、好酸球浸潤や血管炎・肉芽腫などallergicな機序を示唆する像は見られなかった。さらに、他の種類のIFN(天然型IFN α など)でも間質性肺炎が起こっているの、IFN自体の生理活性による肺障害が考えやすい。以上のことから、本例はtoxicな機序によることが示唆された。

その他の機序としてIFN誘起性の自己免疫疾患が見られており、Mayetら¹²⁾はIFN α 投与中に抗核抗体・抗マイクログロブリン抗体・サイログロブリン抗体・抗平滑筋抗体・抗胃壁細胞抗体などの自己抗体が高率で出現しうることを報告している。さらに、間質性肺炎の発症に自己免疫が関与している可能性を示唆する報告もある。しかし、本例では同様の自己抗体を測定したがすべて陰性であり、本例で自己免疫機序を介する間質性肺炎の発症は否定的であった。

また、IFN は種々の免疫調節作用を持つサイトカインであるが、肺の線維化の過程には様々なサイトカインが関与しており¹⁹⁾、この過程に対して投与された IFN が何らかの働きをすることも十分考えられる。

今後、IFN α の投与に際しては、間質性肺炎の副作用がありうることに注意すべきであり、特に本例のように小柴胡湯を服用している患者への投与には十分な注意が必要であろう。

結 語

小柴胡湯を長期服用中、インターフェロン α -2b 併用投与後に間質性肺炎を呈した C 型慢性肝炎の 1 例を報告した。

文 献

- 1) 飯野四郎：インターフェロン (IFN) 副作用とその対策。肝胆膵 21 : 899—904, 1990
- 2) Burman P, et al: Thyroid autoimmunity in patients on long term therapy with leukocyte-derived interferon. J Clin Endocr Metab 63 : 1086—1090, 1986
- 3) 鈴木 宏, 市田文弘, 藤沢 列, 他：HBe 抗原陽性慢性肝炎に対するインターフェロン療法。肝胆膵 9 : 611—631, 1984
- 4) 近沢秀人, 藤山重俊, 伊津野清徳, 他：インターフェロン投与中、精神症状を呈した C 型活動性慢性肝炎の 2 例。肝臓 1 : 44—48, 1992
- 5) Cohen MC, et al: Recombinant alpha 2

interferon-related cardiomyopathy. Am J Med 85 : 549—551, 1988

- 6) 築山邦規, 田坂佳千, 中島正光, 他：小柴胡湯による薬剤誘起性肝炎の 1 例。日胸疾会誌, 27 : 1556—1560, 1989
- 7) 大坊 中, 吉田順子, 北澤俊一, 他：小柴胡湯により肺臓炎と肝障害を惹起した 1 例。日胸疾会誌 30 : 1583—1588, 1992
- 8) 上司裕史, 大竹真美子, 河島久人, 他：C 型慢性活動性肺炎のインターフェロン療法中に発症した間質性肝炎の 2 例。肝臓 34 : 478—483, 1993
- 9) 竹山英夫, 他：小柴胡湯及び IFN の投与が奏功した成人 T 細胞白血病の 1 例。Biotherapy 5 : 1719—1722, 1991
- 10) 茆原順一：薬剤性肺臓炎。Medicina 23 : 1212—1213, 1986
- 11) 近藤有好, 永井明彦：薬物による肺炎。総合臨床 29 : 2269—2276, 1980
- 12) Mayet WJ, Hess G, Gerken G, et al: Treatment of chronic type B hepatitis with recombinant α interferon induced autoantibodies not specific for autoimmune chronic hepatitis. Hepatology 10 : 24—28, 1989
- 13) 貫和敏博, 本間 栄, 田村尚亮, 他：肺の線維化をめぐる細胞とサイトカイン。最新医学 45 : 1303—1310, 1992

A case of chronic hepatitis C with interstitial pneumonitis after interferon α -2b administration during a long-term administration of sho-saiko-to

Takehide OGIHARA, Shin OONISHI, Hideaki MIURA, Hiroto KITA, Ikuo NAKAMURA,
Nobuyuki MATSUHASHI, Tatsuhiko KODAMA¹⁾, Michio IMAWARI²⁾, Yoshio YAZAKI¹⁾,
Teruaki OKA and Rikuo MACHINAMI³⁾

The patient was a 57-year-old male who had received syo-saiko-to due to liver dysfunction since 1983. He was diagnosed chronic hepatitis C in 1992 and administered interferon (IFN) α -2b 9 MIU for 48 times. After the administration of IFN α -2b, the symptom of interstitial pneumonitis appeared. After the all medications were stopped, the symptoms and radiological findings were improved. The result of lymphocyte stimulation test was negative for IFN α -2b, but IFN-induced pneumonitis was strongly suspected from the clinical course. It should be noticed that IFN α -2b may induce interstitial pneumonitis, especially during the administration of sho-saiko-to like this case.

¹⁾ The Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo (Tokyo)

²⁾ Department of Gastroenterology, Jichi Medical College (Tochigi)

³⁾ The First Department of Pathology, Faculty of Medicine, University of Tokyo (Tokyo)