<症例報告>

インターフェロン (IFN) 投与により著明なリンパ球減少,
免疫不全を呈した C 型慢性肝炎の 1 例

遠山 裕樹 岩渕 省吾 吉田 秀樹 山下 和哉
小林裕太郎 林 毅 村山 正博* 飯野 四郎**

要 旨: 症例は63歳, 男性。他院にて C 型慢性肝炎活動性と診断され, IFN 療法開始。連日投与終了後, 不眠, 不穏, 興奮状態, 体重減少を認め, HLBI 約 6 週 (総量156MU) にて中止し当科入院となる。入院時, GOT 27, GPT 18と正常値を示すもリンパ球 $623/\mu l$ と低値を示した。その後, 39°C の発熱, 肺炎を併発し呼吸状態も悪化, 人工呼吸管理とした。末梢血では $500/\mu l$ 以下の著明なリンパ球減少が持続し, 抗真菌剤とともに methylprednisolone のパルス療法を施行。それを契機にリンパ球は増加し, 肺炎は改善傾向を示した。後日, ステロイド投与前の抗リンパ球抗体が陽性であり, 投与後陰性化していることが判明した。また, リンパ球減少時は正常であったトランサミナーゼは回復とともに増加した。本例は IFN 投与によりリンパ球抗体が発現し, 著明なリンパ球減少, 免疫不全, 真菌性肺炎を来した稀な例と考えられた。また, トランサミナーゼの経過は C 型肝炎の肝細胞障害機序を考察する上で興味深く, 考察を加えて報告した。

索引用語: C 型慢性肝炎 インターフェロン療法 リンパ球減少 抗リンパ球抗体
免疫不全

緒 言

近年, C 型慢性肝炎に対する IFN 治療が盛んに行われるとともに, その多彩な副作用, 副反応も広く認識されるようになった¹⁾。なかでも白血球減少はよく知られる所見であるが, 通常, 好中球優位の減少であり^{2,3)}, リンパ球の著明な減少を来した症例の報告はない。今回我々は, IFN 投与後に著しいリンパ球減少を来し, 免疫不全状態から難治性真菌性肺炎を合併した症例を経験した。その経過中の肝機能の推移を含め示唆に富む症例と考えられたので報告する。

症 例

症例: 63歳, 男性。

家族歴: 特記すべき事なし。

既往歴: 21歳時, 脊椎カリエス。33歳時, 十二指腸潰瘍にて胃下垂全摘, 胆嚢摘出術。輸血歴なし。56歳時, 慢性肝炎の指摘を受ける。精神疾患の既往はない。

既往歴: 昭和60年より GPT 100前後の肝機能異常を指摘され, 他院にて慢性肝炎として経過観察されていた。平成 4 年, HCV 抗体陽性が判明し, 肝生検の結果, 慢性肝炎活動性と診断された。平成 4 年 6 月11日より天然型 IFN α (HLBI) 6MU, 2週間連日投与。その後同量の週 3 回隔日投与を受けていた。IFN 開始後 7 日目に会社経営上の問題から精神的なショックをうけ, 不穏, 興奮状態が続き, 不眠もみられ, このころから 1 カ月に 7kg の体重減少を認めた。7 月24日再入院, 不穏, 興奮状態が続き, 7 月27日より IFN 中止 (約 6 週: 総投与量156MU), 8 月 6 日当科紹介入院となった。

入院時現症: 身長169cm, 体重43kg, 体温 36.8°C , 血圧130/90mmHg, 脈拍90/分 (整), 意識清明であるが精神状態としては攻撃的。眼瞼結膜は軽度貧血様, 眼球結膜に黄疸なし。表在リンパ節触知せず。呼吸音

Hiroki TOHYAMA, Shougo IWABUCHI, Hideki YOSHIDA, Kazuya YAMASHITA, Yutarou KOBAYASHI, Takeshi HAYASHI, Masahiro MURAYAMA and Shirou INO

*型マリアンナ医科大学第 2 内科, **同 難治研

<受付日1995年 1 月 5 日>

Table Laboratory data on admission.

Urinalysis		Coagulation system		GOT	27 mU/ml
protein	(±)	PT	92.0 %	GPT	18 mU/ml
sugar	(-)	APTT (cont. 31.1)	37.0 sec	LDH	246 mU/ml
occult	(-)	HPT	89.0 %	ALP	141 mU/ml
urobilinogen	(-)	TT	72.0 %	ChE	7.5 IU/dl
bilirubin	(-)	Fbg	325 mg/dl	LAP	25 mU/ml
sediment	n.p	Serological Exam.		γ-GTP	12 mU/ml
Feces		CRP	<0.5 mg/dl	T.Chol	116 mg/dl
occult	(-)	HBsAg	(-)	TG	52 mg/dl
Hematological Exam.		抗 HCV 抗体	(+)	Cr	1.1 mg/dl
RBC (×10 ⁶)	3.58 /mm ³	抗 HIV 抗体	(-)	BUN	26 mg/dl
Hb	10.9 g/dl	IgG	1,933 mg/dl	UA	6.3 mg/dl
Ht	31.8 %	IgA	592 mg/dl	Na	139 mEq/l
WBC (×10 ³)	8.9 /mm ³	IgM	127 mg/dl	K	4.1 mEq/l
stab	30.0 %	Biochemical Exam.		Cl	100 mEq/l
seg	53.0 %	T.P	6.6 g/dl	Ca	9.0 mg/dl
eosino	0.0 %	Alb	55.2 %	Amy	123 IU/L
baso	0.0 %	α ₁ -gl	3.2 %	OSM	291 mosmo/l
mono	10.0 %	α ₂ -gl	9.1 %	CPK	88 IU/l
lymph	7.0 %	β-gl	11.5 %	TTT	6.1 U
PLT (×10 ⁴)	15.5 /mm ³	γ-gl	21.0 %	ZTT	14.1 U
ESR (1hr/2hr)	26/56/mm	T.Bil	0.7 mg/dl	s-Alb	3.6 g/dl
		D.Bil	0.3 mg/dl	TBA	7.1 nmol/ml

清, 心雑音なし。腹部は平滑軟で圧痛なく, 肝を右季肋下に 1 横指触知する。四肢に浮腫なし。

入院時検査成績 (Table): 末梢血では Hb 10.9g/dl と軽度の貧血を認め, また白血球 8,900/ μ l のうちリンパ球 7.0% (623/ μ l) と低値を示していた。血沈は 26 mm/h と軽度亢進, 生化学では GOT 27, GPT 18 とトランサミナーゼは正常値を示した。

入院後経過 (Fig. 1): 入院時, 精神症状が問題となり, 精神的には意識障害の状態と考えられた。当初, 脳代謝賦活剤にて経過観察していたが, 症状の改善なく, 8 月 10 日より躁病の診断となり向精神薬 (炭酸リチウム, zotepine, biperiden) の内服を開始, その後安定傾向を示した。13 日 39°C の発熱がみられたが, 胸部 X 線に異常所見なく (Fig. 2), 喀痰からは *Candida albicans* が検出されたが, 感冒と考え投薬にて 16 日には解熱した。しかし 25 日より全身倦怠感, 咽頭痛, 食欲低下, 39°C の発熱が出現, 胸部 X 線にて右肺に肺炎像を認めた (Fig. 3)。この時, 喀痰からはやはり *Candida albicans* が検出された。抗生剤 (CZX) 投与にて自覚症状, 炎症所見は速やかに改善したが, 自覚症状のわりに X 線所見の改善は乏しかった。またこの頃から更にリンパ球減少を示した。悪性疾患や HIV virus 感染の検索を行ったが陽性所見は認められず, この時

点での CD4/8 は 0.29 と低値を示した。

9 月 3 日より再度 39°C の発熱を認め, 抗生剤を変更するも高熱が続き, 8 日より抗真菌剤およびグロブリン製剤の投与を開始。しかし, 喀痰の自己喀出が困難となり呼吸状態が悪化, 人工呼吸管理とした。13 日に施行した骨髓穿刺では異常所見は認めなかったが, 依然として 500/ μ l 以下の著明なリンパ球の低下がみられたため, 抗真菌剤とともにステロイドパルス療法 (methylprednisolone 500mg/days × 3 日) を施行した。ステロイド投与によりリンパ球は増加し, それとともに肺炎は徐々に改善傾向を示し人工呼吸器を離脱した (Fig. 4)。

一方, リンパ球減少時には正常化していたトランサミナーゼはリンパ球の回復とともに上昇傾向を示した。その経過中の HCV RNA 量を保存血清を用い, Branched DNA probe 法にて検索したところ, HCV RNA はリンパ球減少時は 14Meq, リンパ球が回復しトランスアミナーゼが上昇した時期には 34Meq, 18Meq, 16Meq と軽度の上昇を認めたものの, ほぼ同レベルにて経過した。後日, ステロイド投与前の抗リンパ球抗体が陽性であり, 1 カ月後には陰性化していることが判明した。第 210 病日, リンパ球数も安定し退院となった。

Fig. 1 Clinical course.

考 察

多彩な生物活性をもつ IFN は C 型慢性肝炎への治療効果が注目されて以来多数例に投与され、種々の特殊な副作用が報告されるようになった¹⁾。一方、白血球減少は一般にみられる副作用として従来からよく知られている^{2,3)}。しかしその主体は好中球であり、リンパ

球減少は IFN 投与初期に一過性にみられるものとされている⁴⁾。これまでに本例のように顕著なリンパ球減少を認め、免疫不全に陥った例の報告はみられない。本例は IFN 投与後、約 1 カ月の経過で著明なリンパ球、特に T 細胞系の減少を示したが、HIV virus 感染、悪性腫瘍、その他リンパ球減少をきたす原因は否定的

Fig. 2 Chest x-ray film on 2nd, clinical day.

Fig. 4 Chest x-ray film on 102th clinical day.

Fig. 3 Chest x-ray film on 21th clinical day.

であり, IFN 投与により誘導された抗リンパ球抗体と関連した選択的リンパ球減少と考えられた。

抗リンパ球抗体には T 細胞, B 細胞それぞれに室温, 低温にて反応する抗体が存在し, T-warm, T-cold, B-warm, B-cold 抗体に分けられている⁵⁾。T-warm 抗体は殆どが HLA 特異性を有し, T-cold 抗体は自己免疫疾患に際し自己抗体として出現する場合が多い, B-cold 抗体は HLA-DR 特異性はなく正常健康男子にも 1~2%認められる。またこれらのリンパ球抗体は,

ワクチン接種時あるいは輸血, ウイルス感染の後に形成はされるといわれている^{5,6)}。本例では著明なリンパ球減少のため T, B 細胞別の検討は行っていないが, 室温にて陽性を示したことから, いずれにしろ warm 抗体と考えられ HLA 特異性を有するものと思われる。本症例に輸血歴はないが, HCV 感染あるいは過去のウイルス感染時に感作された抗リンパ球抗体が, IFN 投与により活性化されたとも考えられる。入院後, 向精神薬の投薬が行われているが, いずれの薬にも著明なリンパ球減少の報告はなく, 入院時よりリンパ球減少傾向がみられたこと, また抗リンパ球抗体が陽性であったことから考えても, これらの薬剤が関与したとは考えにくい。

本例の経過でもう一つ興味深いのは, リンパ球数と GPT の関係である。リンパ球減少時には GPT 値はほぼ正常値で推移し, リンパ球数の回復と共に GPT は再上昇し, リンパ球数と GPT は相関傾向がみられた。この間の血中 HCV RNA の推移を保存血清にて検討したところ, リンパ球が著減し GPT が低値の時期が 14Meq と比較的高値を示し, トランサミナーゼ上昇時には 34Meq, 18Meq, 16Meq 軽度の上昇を認めたもののほぼ同レベルにて経過した。すなわち本例の経過をみると, C 型慢性肝炎の肝細胞障害機序には細胞性免疫応答が大きな役割を演じている可能性が推察された。

これまで C 型肝炎の肝細胞障害機序をめぐっては

直接的な証明はなされていないものの、いくつかの臨床的傍証は得られている。例えば、肝障害のない HCV キャリアーが存在すること⁷⁾、HIV 感染者には GPT が正常なキャリアーが多いこと⁸⁾、血中 HCV RNA 量と GPT の変動は解離することがあること^{9,10)}などである。これらの報告は、HCV に直接的肝細胞障害性は乏しく、B 型肝炎と同様に宿主の細胞性免疫系が肝細胞障害に関与することを示唆しており、本症例の経過もこれらを支持するものと考えられた。

本例はステロイド投与によりリンパ球抗体の陰性化ならびにリンパ球の増加を認め、免疫不全状態を脱したが、IFN は種々の自己抗体を誘導することはよく知られている¹¹⁾。なかでも抗核抗体の誘導に伴う自己免疫性肝炎の誘発¹²⁾、抗サイログロブリン抗体、抗ミクロゾーム抗体誘導に伴う甲状腺疾患の出現^{13,14)}などは注目を集めている。その他、抗 DNA 抗体、抗胃壁細胞抗体などの報告もみられるが¹⁴⁾、抗リンパ球抗体による著明なリンパ球減少の報告はない。今回稀な例として報告したが、今後 IFN 投与に際しては留意すべき副作用と考えられた。また、これまで HCV 感染と抗リンパ球抗体との関連は積極的に検索されておらず、今後の検討課題と思われた。

結 語

IFN 投与により抗リンパ球抗体、著明なリンパ球減少、免疫不全を呈し、ステロイド投与により改善した 1 例を経験した。また経過中のリンパ球減少と GPT の推移から、C 型肝炎の肝細胞障害に細胞性免疫が関与することも示唆され、若干の文献的考察を加え報告した。

本症例は第28回日本肝臓学会東部会にて報告した。

文 献

- 1) 厚生省特定疾患、難治性の肝炎、調査研究班：IFN の副作用。アンケート調査。平成 5 年度報告、p7—11, 1994
- 2) 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

- 3) Quesada JR, Talpaz M, Rios A, et al : Clinical toxicity of interferons in cancer patients : A review. J Clin Oncology 4 : 234—243, 1986
- 4) 日野邦彦, 妻神重彦, 他 : 肝炎に対するインターフェロン療法とその問題点 : 白血球・血小板減少。肝胆膵 27 : 225—234, 1993
- 5) 関口 進 : リンパ球抗体の検出。臨床検査 32 : 669—674, 1988
- 6) 関口 進 : 抗リンパ球抗体。日本臨牀 48 : 620—623, 1990
- 7) Stefano B, Mauro F, Stefano G, et al : Persistent hepatitis C viraemia without liver disease. Lancet 341 : 464—465, 1993
- 8) Vento S, Cruciani M, Perri GD, et al : Hepatitis C viraemia with normal liver histology in symptomless HIV-1 infection. Lancet 340 : 1101, 1992
- 9) Kagawa T, Saito H, Tada S, et al : Is hepatitis C virus cytophpic? Lancet 341 : 316—317, 1993
- 10) Lau JY, Mizokami M, Ohno T, et al : Discrepancy between biochemical and virological response to interferon- α in chronic hepatitis C. Lancet 342 : 1208—1209, 1993
- 11) Schattner A : Review, interferons and autoimmunity. Am J Med Sci 295 : 532—544, 1988
- 12) Shindo M, et al : Acute exacerbation of liver disease during interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. Gastroenterology 102 : 1406—1408, 1992
- 13) Lisker-Melman M, et al : Development of thyroid disease during therapy of chronic viral hepatitis with interferon alfa. Gastroenterology 102 : 2155—2160, 1992
- 14) Ronnblom LE, et al : Autoimmunity after alfa-interferon therapy for malignant carcinoid tumors. Ann Intern Med 115 : 178—183, 1991

A case of immunodeficiency with marked lymphocytopenia due to interferon therapy for chronic hepatitis C

Hiroki TOHYAMA, Shougo IWABUCHI, Hideki YOSHIDA,
Kazuya YAMASHITA, Yuutarou KOBAYASHI, Takeshi HAYASHI,
Masahiro MURAYAMA¹⁾ and Shirou IINO²⁾

A 63-year-old man was admitted to our department because of mental disturbance after interferon therapy (6 weeks: total 156 MU) for chronic hepatitis active (HCV). On admission the patient diagnosed to manic state psychoiologically. Two weeks after pneumonia was appeared which attend to high fever. On laboratory data marked lymphocytopenia and positive of anti lymphocyte antibody was noted which was brought to interferon therapy. After steroid pulse therapy lymphocytopenia and pneumonia was improved. On through clinical course these transaminase moved to normal range. There is rare case which immunodeficiency with marked lymphocytopenia due to interferon therapy and these result was intersting to clarify the mechanism of hepatocellular injury.

¹⁾ The Second Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine (Kanagawa)

²⁾ Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine (Kanagawa)