<症例報告>

インターフェロン療法中に心室性頻拍を起こした
C型慢性活動性肝炎の1例柿崎 暁 小島 明 山田 俊彦 阿部 毅彦*
伊藤 秀明** 高木 均 長嶺 竹明***

要 旨：インターフェロン (IFN) 療法中に心室性頻拍を起こした C 型慢性活動性肝炎の 1 例を報告した。症例は 51 歳，女性。輸血歴有り。心疾患の既往はない。健康診断で肝機能異常を指摘され，C 型肝炎の診断で，IFN 療法目的に当院へ紹介された。HCV RNA サブタイプ II 型，ウイルス量 10^6 コピー/ml，肝生検組織は慢性活動性肝炎 (CAH, 2A) で IFN 療法を開始した。HLBI を 600 万 IU/日で，6 週間連日投与の後，週 3 回の間歇投与を行っていた。投与開始後約 12 週間目頃より，立ちくらみ，動悸，胸部圧迫感等の症状が出現し，精査加療目的に入院となった。トレッドミルテストにて症状に一致して心室性頻拍が誘発された。心室性頻拍は，IFN 投与中止，リドカイン投与にて消失した。IFN 投与前の心電図は異常なく，心疾患の既往もない。IFN の副作用で心室性頻拍を起こした可能性も示唆され，IFN 療法を行う上での留意点と考え報告した。

索引用語： C 型慢性肝炎 インターフェロン療法 心室性頻拍

はじめに

1986 年に，Hoofnagle ら¹⁾が報告して以来，C 型慢性肝炎に対するインターフェロン (IFN) の有効性が認められるようになり，最近ではその治療として広く用いられるようになってきている。しかしそれに伴って，多彩な副作用も数多く報告されるようになってきた。今回我々は，C 型慢性活動性肝炎に対する IFN 療法中に心室性頻拍を起こした症例を経験した。IFN の心臓，血管系への副作用としては，不整脈，心筋症，心筋梗塞などの報告²⁾がある。不整脈は，上室性で治療を要さないことが多いが，稀に房室ブロックや心室性不整脈をおこし，心室性頻拍や心室細動による死亡例の報告もある²⁾。しかしいずれも悪性疾患への使用例であり，本邦において慢性肝炎例での報告はない³⁾。C 型慢性肝炎に対する IFN 療法の普及に伴い，今後注意すべきものと考え，若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：51 歳，女性。

主訴：立ちくらみ，動悸，胸部圧迫感。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：妊娠中絶手術で輸血 (42 歳)。

現病歴：1993 年 7 月，健康診断にて肝機能異常を指摘され，近医に C 型肝炎として通院していたが，肝機能異常が改善しないため，同年 9 月，IFN 療法目的に当科に紹介された。肝生検組織は，慢性活動性肝炎 (Fig. 1) で，ウイルス学的には，HCV RNA サブタイプ II 型で，ウイルス量は， 10^6 コピー/ml であったため，C 型慢性活動性肝炎の診断で，同年 11 月 8 日より，IFN 療法を開始した。HLBI を 600 万 IU/日で，6 週間連日投与の後，週 3 回の間歇投与を行っていたところ，1994 年 2 月中旬より，立ちくらみ，動悸，胸部圧迫感等の症状が出現し，精査加療目的に入院となった。

入院時現症：身長 165cm，体重 59kg，脈拍 84/分・不整あり，血圧 136/84mmHg，体温 36.4℃，意識清明，眼瞼・眼球結膜に貧血，黄疸はなく，胸部理学的所見では，心雑音は聴取しなかったが，心拍の不整を認め

Satoru KAKIZAKI, Akira KOJIMA, Toshihiko YAMADA, Takehiko ABE*, Hideaki ITOH**, Hitoshi TAKAGI and Takeaki NAGAMINE***

*前橋赤十字病院消化器科，**同 病理部，***群馬大学第一内科

<受付日 1995 年 2 月 24 日>

Fig. 1 Histological findings of liver specimen showed chronic active hepatitis (H.E. ×100)

た。腹部では、右鎖骨中線上に、弾性軟の肝を約1横指触知したが、脾、腎は触れず、下腿浮腫は認められなかった。

入院時検査成績 (Table) : 軽度の白血球、血小板の減少を認め、この時点では、IFN 投与後でもあり、トランスアミナーゼは正常範囲内にあった。CPK、電解

Table Laboratory data on admission.

Peripheral blood		TTT	8.6 U
WBC	3,200 /mm ³	GOT	30 IU
RBC	410×10 ⁴ /mm ³	GPT	17 IU
Hb	12.0 g/dl	LDH	358 IU
Ht	37.7 %	ALP	6.7 KAU
Plt	11.5×10 ⁴ /mm ³	γ-GTP	11 mU/ml
Urinalysis		chE	366 IU
prot	(-)	T-cho	166 mg/dl
sugar	(-)	CPK	19 mU/ml
O.B.	(-)	Na	143 mEq/l
Blood chemistry		K	4.3 mEq/l
TP	7.5 g/dl	Cl	102 mEq/l
Alb	4.7 g/dl (62.7 %)	Ca	4.9 mEq/l
γ-glob	1.5 g/dl (20.0 %)	Free T3	4.0 pg/ml
T-Bil	0.4 mg/dl	Free T4	1.35 ng/ml
ZTT	10.6 U	TSH	0.09 μU/ml

質も異常はなく、甲状腺ホルモン値も正常範囲内だった。

入院後の経過

入院時の胸部X線、心電図 (Fig. 2) では、特に異常は認めず、トレッドミルテスト (Bruce のプロトコ

Fig. 2 Electrocardiogram on admission was within normal limit

Fig. 3 The treadmill test evoked the ventricular tachycardia and patient felt the symptoms like faintness and palpitation.

ル, Fig. 3)で, 約2分20秒負荷をかけた時点で, 心室性頻拍が誘発され, 主訴と同様の症状を認めた. IFN投与を中止し, 直ちにリドカインを点滴投与(約1,000 mg/日で5日間)し心室性頻拍は消失した. 心臓カテテル検査では, 冠動脈に器質的な病変は認められなかった. IFN投与はその後中止し, 心室性頻拍の再発はなかった.

考 察

IFNは, 抗ウイルス作用と共に, 腫瘍細胞増殖抑制作用や免疫調節作用を有する⁴⁾ことが知られ, 広く臨床応用されてきた. C型慢性肝炎に対するIFNの効果については, 1986年, Hoofnagleら¹¹⁾によって, 非A非B型慢性肝炎に対する有効性が報告され, IFN投与によって, トランスアミナーゼが低下し, 組織学的にも改善することが示された. また, IFN投与を中止すると肝炎の再燃をみるために長期投与が必要であることが示唆された.

IFNは当初, 腎癌, 悪性黒色腫, 多発性骨髄腫等に適応となっていたが, C型慢性活動性肝炎には, 1992年1月より健康保険の適応となった. しかし, それに伴い, IFNの投与症例数, 投与量の増加, 投与期間の長期化などにより, 多彩な副作用も数多く報告されるようになり, 副作用対策も重要な課題となってきた. 間質性肺炎, 眼底出血, 甲状腺機能異常, うつ病など, いろいろな臓器に多種多様な副作用が報告されている.

特に, 心臓, 血管系への副作用としては, 不整脈, 心筋症, 心筋梗塞などの報告がある²⁾. IFNの心毒性については, 我が国では報告が少ないが, Kirkwoodら⁶⁾

は, IFN投与患者の5%, Spiegel¹⁰⁾は, 同じく12%に何らかの心臓, 血管系の副作用がみられたとしている. しかし, その大部分は投与初期における一過性の頻脈, 血圧低下又は上昇, 不整脈などであり, 重篤なものは稀とされている⁷⁾. その中で, 不整脈の頻度は比較的高い. 治療を要さない上室性不整脈のことが多いが, 房室ブロックや心室性不整脈もみられ, 心室性頻拍や心室細動による死亡例の報告もある²⁾. その他に, 心筋症⁸⁾や心筋梗塞⁹⁾による死亡例の報告もある. しかし, いずれも悪性疾患の治療にIFNを用いた例であり, 慢性肝炎例での心室性頻拍の報告は我々の検索し得た範囲ではみつからない^{2,3)}. 重篤な副作用の報告は, 悪性腫瘍などの予後不良な基礎疾患を有する症例にIFNを投与した例に多い. しかも, 全身状態が不良であったり, 基礎に心疾患を有していたり, doxorubicinなどの心毒性を有する薬剤を併用していることが多い⁷⁻¹⁰⁾. 慢性肝炎例では, 基礎疾患を有することが少なく, 心毒性のある薬物を併用することもなく, 心臓, 血管系への重篤な副作用の報告は少ない. 重篤なものとしては, わずかに, IFN療法中に心不全を来した症例の報告¹¹⁾が1例あるが, その例もIFN中止とその後の治療で回復している.

発生機序としては, 発熱による酸素要求の増大, IFNの冠動脈攣縮作用²⁾, IFNにより誘発された自己免疫現象としての心筋障害¹⁰⁾などがあげられている. IFNの心筋におよぼす作用については, Lampidisら¹²⁾が, in vitroでIFNが心筋線維の応答性を変化させたが細胞形態に変化はみられなかったと報告している. また, Zbindenら¹³⁾は, ratに対する大量の α -IFNの投与が様々なタイプの不整脈を引き起こしたが, 時間経過などから考えて, IFNの心筋への直接作用ではなく, 免疫応答の可能性が強いとしている. 一方, Blalockら¹⁴⁾は, in vitroで, rat心筋細胞の拍動がIFNのdose-dependentで増加したとし, IFNの直接心毒性の可能性を示唆している. しかし, 実際の臨床IFNが心筋にいかなる作用をおよぼすかについては, はっきりとしたことは判っていない.

本症例はIFN投与開始後, 約12週間目頃より心室性頻拍の症状が発現している. IFN投与前の心電図は正常で, 心疾患の既往も, 心毒性を有する薬剤の併用もなかったこと, IFN投与中止後消失したこと, 心臓カテテル検査などで基礎疾患がみいだせなかったことなどから, IFNの投与を誘因に心室性頻拍を発症したと考えた.

IFNにより起こる心臓、血管系への副作用は、一過性で可逆性のことが多く、治療を要さないことが多いが、IFNの薬理作用については、未だ未解明の部分も多い。本例は、幸い大事には至らなかったが、時には心毒性により不幸な転帰を迎える例もあり^{2,8,9)}、IFNの投与にあたっては、心臓、血管系への副作用にも十分な注意が必要である。

特に、IFNの初回投与直後及び長期大量投与時、心疾患（不整脈、心不全、狭心症など）の既往のある患者や高齢者に投与する時、心毒性のある薬剤（doxorubicinなど）を併用する時には留意すべきである。

結 語

C型慢性活動性肝炎に対するIFN療法中に発症した心室性頻拍の1例を報告した。今後、IFN療法を行う上で、心血管系への副作用にも留意すべきと考え報告した。

稿を終えるにあたり、心室性頻拍の診断及び治療にご協力いただいた当院循環器科若松 秀先生に感謝いたします。

本論文の要旨は、第29回日本肝臓学会東部会（1994年11月10日、東京）において発表した。

文 献

- 1) Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, et al: Treatment of chronic nonA,nonB hepatitis with recombinant human alpha interferon. *New Engl J Med* 315: 1575—1578, 1986
- 2) Sonnenblick M, Rosin A: Cardiotoxicity of interferon. A review of 44 cases. *Chest* 99: 557—561, 1991
- 3) 岩田湧一郎, 中尾國明, 金井弘一: 慢性C型肝炎のIFN療法—副作用: 重篤なもの。臨床医 18: 604—607, 1992
- 4) Peters M, Walling D, Kelly K, et al: Immunologic effects of interferon- α suppresses in vitro immunoglobulin production in patients with chronic type B hepatitis. *J Immunol* 137: 3147—3152, 1986
- 5) Kirkwood JM, Ernstoff MS: Interferon in the treatment of human cancer. *J Clin Oncol* 2: 336—352, 1984
- 6) Spiegel RJ: The alpha interferons: Clinical overview. *Semin Oncol* 14: 1—12, 1987
- 7) Oldham RR: Toxic effects of interferon. *Science* 219: 902, 1983
- 8) Cohen MC, Huberman MS, Nesto RW: Recombinant alpha 2 interferon-related cardiomyopathy. *Am J Med* 85: 549—551, 1988
- 9) Dickson D: Death halt interferon trials in France. *Science* 218: 772, 1982
- 10) Sonnenblick M, Rosenmann D, Rosin A: Reversible cardiomyopathy induced by interferon. *Br Med J* 300: 1174—1175, 1990
- 11) 品川丈太郎, 稲垣恭孝, 鈴木雅人, 他: インターフェロン療法施行中に心不全を来したC型慢性活動性肝炎の1例。日消誌 92: 899—903, 1995
- 12) Lampidis TJ, Brouty-Boye D: Interferon inhibits cardiac cell function in vitro. *Proc Soc Exp Biol Med* 166: 181—185, 1981
- 13) Zbinden G: Effects of recombinant human alpha-interferon in a rodent cardiotoxicity model. *Toxicol Lett* 50: 25—35, 1990
- 14) Blalock JE, Stanton JD: Common pathways of interferon and hormonal action. *Nature* 283: 406—408, 1980

A case of chronic hepatitis type C with ventricular tachycardia during interferon therapy

Satoru KAKIZAKI, Akira KOJIMA, Toshihiko YAMADA, Takehiko ABE*,
Hideaki ITOH**, Hitoshi TAKAGI and Takeaki NAGAMINE***

Fifty-one-year-old female treated with interferon (IFN) for chronic hepatitis type C was reported. She had the history of blood transfusion because of artificial abortion at 42 years old. She had been well until she was pointed out liver function abnormality at the regular physical examination. Liver biopsy proved chronic active hepatitis 2A and she started the treatment of 6 megaunit of IFN (natural alpha) 6 days a week for 6 weeks and then reduced the injection of IFN to every other day for 6 weeks. Twelve weeks after start of IFN injection, the patient complained of faintness, palpitation and chest oppression. EKG was within normal limit at the time but the treadmill test evoked the ventricular tachycardia (VT) and she felt the same symptoms like faintness and palpitation. After the cessation of IFN, lidocaine was given and VT was improved and never occurred. According to the clinical course, VT was supposed to be elicited by IFN.

Although IFN-induced-arrhythmia in the patients with chronic hepatitis type C was rarely reported, special attention should be given to arrhythmia as a side effect of the IFN treatment.

* Department of Gastroenterology, Maebashi Red Cross Hospital (Gunma)

** Department of Pathology, Maebashi Red Cross Hospital (Gunma)

*** The First Department of Internal Medicine, Gunma University School of Medicine (Gunma)