<症例報告>

著明な好中球減少に対し G-CSF を併用した IFN 療法を行ない 著効を得た C 型慢性肝炎の 1 例

本間 定* 穂苅 厚史* 河辺 朋信*
 小井戸薫雄* 戸田剛太郎** 鈴木 正章***

要 旨：症例は26歳，女性，昭和51年，7歳時交通事故のため大量輸血を受け，輸血後肝炎を発症。その後肝障害が持続し，平成3年，HCV 抗体陽性の C 型慢性肝炎と診断された。平成4年10月，IFN- α による治療を受けるも，治療開始数日で好中球数が100/mm³台まで減少し，治療を中止した。HCV-RNA は残存し肝障害も持続したため，平成7年10月，G-CSF を併用した IFN- β による治療を開始した。100/mm³台まで低下した好中球数は G-CSF の投与により翌日には4,000～8,000/mm³まで上昇し，4～5日で前値に復した。このため，8週間の IFN- β の治療期間に7回の G-CSF の投与を行なった。治療により血清 GPT 値の持続正常化と血中 HCV-RNA の持続陰性化が得られ，IFN 治療は著効と判断された。C 型慢性肝炎の IFN 治療において，IFN の副作用により著明な好中球減少を併発する例は，IFN と G-CSF の併用療法が有効であることを示唆する症例と考えられた。

索引用語： C 型慢性肝炎 インターフェロン 好中球減少症 G-CSF

はじめに

C 型慢性肝炎 (以下 CH (C)) に対するインターフェロン (以下 IFN) 療法は副作用への対策が臨床上重要な問題であり，副作用が強く生じた場合は IFN の治療継続が不可能となることも少なくない。IFN は種々の副作用を有しているが，好中球減少症は IFN の代表的な副作用の一つである¹⁾。今回，われわれは，IFN 治療で著明な好中球減少症を生じ，治療中止となった既往を有する CH (C) 症例に，顆粒球コロニー刺激因子 (以下 G-CSF) を併用した IFN 療法を施行したので報告する。

症 例

患者：26歳，女性，無職

主訴：全身倦怠感

家族歴：特記すべきものなし。

既往歴：7歳時，交通事故のため脾破裂を生じ，脾摘を受けた。この時大量輸血施行。その後，輸血後肝炎を発症。

飲酒歴なし常用薬剤なし。

現病歴：輸血後肝炎発症後より肝障害が持続し，当科へ通院していた。平成3年6月，HCV 抗体陽性と判明し，C 型慢性肝炎と診断された。平成4年10月，IFN 治療目的で当科へ入院。10月16日より IFN- α -2a，9 MU/日の治療を開始した。しかし，図1に示すように，治療前1,056/mm³あった好中球数は5日後には123/mm³まで減少したため IFN 治療を中止した。その後好中球数は速やかに回復したため，6日間の休薬の後，IFN- α -2a，3MU/日の治療を再開した。しかし，再び好中球数は著しく減少したため，IFN 治療を中止した。血清 GPT 値は低下する傾向がみられたが，血中 HCV-RNA は治療後も陽性で，やがて血清 GPT 値は高値となった。平成7年10月，患者とその家族の informed consent を得て，好中球減少対策として G-CSF を併用した IFN 治療を施行する目的で当科へ入院した。

入院時現症：身長148cm，体重48.5kg，体温37°C，血圧110/70，意識清明，胸部に異常所見認めず。腹部では正中に手術瘢痕あり，肝触知せず。下肢に浮腫を

Sadamu HOMMA*, Atushi HOKARI*, Tomonobu KAWABE*, Shigeo KOIDO*, Gotara TODA**, Masaaki SUZUKI***

*社会保険桜ヶ丘総合病院内科，**東京慈恵会医科大学内科学講座第一，***東京慈恵会医科大学病理

<受付日1997年1月14日>

図1 IFN- α 単独治療時における好中球数と血清 GPT 値の変化。

表1 入院時検査成績。

Hematology		Chemistry		T.Chol.	
RBC	452 $\times$ 104 /mm ³	GOT	81 IU/L	BUN	13 mg/dl
Hb	13.2 g/dl	GPT	96 IU/L	CRN	0.4 mg/dl
Ht	40.2 %	ALP	97 IU/L	Na	141 mEq/dl
WBC	4,100 /mm ³	LAP	67 IU/L	K	4.5 mEq/dl
neutro.	677 /mm ³	LDH	264 IU/L	Cl	105 mEq/dl
lymp.	2,751 /mm ³	CHE	6.1 IU/L	FBS	95 mg/dl
mono.	533 /mm ³	γ -GTP	27 IU/L	ESR	18 mm/h
eosion.	98 /mm ³	T.Bil.	0.3 mg/dl	CRP	>0.25 mg/dl
baso	41 /mm ³	D.Bil.	0.1 mg/dl	STS	(-)
Plt	21.1 $\times$ 104 /mm ³	TTT	1.3 U	HBsAg	(-)
Coagulation test		ZTT	15.1 U	HCVAb	(+)
PT	61.3 %	TP	8.9 g/dl	HCV-RNA	10 ⁶ /ml
TT	71.2 %	Alb	55.2 %	genotype	Ib/II
HPT	82.1 %	α_1 -gl.	2.1 %	Urinalysis	WNL
		α_2 -gl.	7 %		
		β -gl.	11.8 %		
		γ -gl.	23.9 %		

認めず。

入院時検査所見：血算では好中球の減少があるが、赤血球、血小板数は正常であった。血清 GOT, GPT, ZTT, γ -グロブリン値の上昇を認めた。HCV-RNA 量は 10⁶/ml (RT-PCR 法による)、遺伝子型は Ib/II 型であった (表 1)。

臨床経過：治療前に施行した肝生検では F1A2 の所見であった (図 2)。また、骨髓穿刺では、細胞数は 3.6 $\times$ 10⁴/mm³ と減少し、顆粒球/赤芽球比は 1.9 と低下して

いたが、細胞の異型性は認めなかった。骨髓巨核球数は正常範囲内であった。骨髓生検所見では、過分葉した neutrophil と幼若な promyelocyte が目立ち、成熟障害の存在が示唆された。患者は骨髓抑制の原因となるような薬剤の使用、化学薬品の被爆もなく、この骨髓抑制の原因は不明であった。

10月17日より IFN- β 6MU/日の投与を開始した。治療開始前 540/mm³ あった好中球は 10月23日には 120/mm³ まで低下した。この時点で施行した骨髓穿刺では

骨髓細胞数, 骨髓像とも IFN 治療開始前と著変を認めなかった(表 2)。そこで, 10月26日と27日に rhG-CSF (ナルトグラスチム, 以下 G-CSF), 50ug/日の投与を行

図 2 肝生検所見。門脈域の拡大と著明な炎症細胞浸潤が認められる。

表 2 IFN 治療前と治療中における血液像と骨髓像(G-CSF 併用前)

	Before IFN	After IFN
WBC	4500/mm ³	4800/mm ³
Hemogram(%)		
Neutrophil	12	3
Monocyte	7	4
Lymphocyte	81	93
NCC	$3.6 \times 10^4/\text{mm}^3$	$3.7 \times 10^4/\text{mm}^3$
Myelogram(%)		
Myeloblast	0.4	0
Neutrophilic		
promyelocytes	4.6	1.4
myelocytes	4.8	4.6
metamyelocytes	3.8	7
band cells	5.4	7.4
segmented cells	7	5.4
Eosinophilic	2.4	1.4
Basophilic	0	0.2
Granulo. Total(%)	28.4	27.4

図 3 IFN-β と G-CSF 併用治療時における好中球数の変化。

表 3 IFN-β と G-CSF 併用療法における白血球(WBC), 好中球(Neutr.), リンパ球(Lymph.), 血小板(Plate)数の変化。

	26-Ocr	27-Ocr	28-Ocr	30-Ocr	1-Nov	2-Nov	13-Nov	14-Nov	20-Nov
	G-CSF	G-CSF			G-CSF		G-CSF		G-CSF
WBC	4,900	9,500	14,800	5,500	5,400	8,700	4,100	7,300	5,400
Neutr.	352	4,218	10,004	462	194	3,671	262	3,942	345
Lymph.	4,302	4,940	4,321	4,554	4,762	4,593	3,567	2,993	4,752
Plate	16.9	17.2	17.8	18.1	18.3	17.2	15.9	16.5	18.5

図4 IFN- β とG-CSF併用療法における血清GPT値と血中HCV-RNAの推移。

なった。図3、表3に示すように好中球数は10月27日には4,000/mm³台、28日には約10,000/mm³となり、著しい増加を示し、ほぼ4～5日で前値に復した。好中球数の経過観察を行いつつG-CSFの投与を継続した。IFNの副作用により減少した好中球はG-CSF投与翌日には著増し、4～5日で前値に復する傾向を繰り返した。最終的に8週間のIFN- β 治療期間中7回のG-CSFの投与を行なった(図3)。この間、リンパ球、血小板数には有意の変動は無く(表3)、骨痛の様なG-CSFに由来すると考えられる副作用も認めなかった。また、感染症の存在を示唆する発熱、炎症反応の上昇も認めなかった。血清GPT値は図4に示すごとく、IFN治療開始時より低下し、IFN終了後は完全に持続正常化した。また、血中HCV-RNAはIFN投与開始9日目には陰性化し、IFN終了時、3ヵ月後、6ヵ月後も陰性であった。以上よりCH(C)に対するIFN治療は著効と判断された。

考 察

IFNはCH(C)の治療薬として広く定着しているが、副作用対策は临床上重要な問題として残されている。IFNには種々の副作用の存在が知られているが、好中球減少症も最も一般的に認められる副作用のひとつである¹⁾。周知のごとく高度の好中球減少は重症感染症の合併の危険性を伴い、好中球数が500/mm³以下となると、その危険性は著しく高まると言われている²⁾。IFN治療における白血球減少に関しては未だ不明の点が少なくない。IFN投与中は末梢血の好中球数とリンパ球数が短時間の間に変動することより、血液中のこれらの細胞の減少は骨髓抑制に起因するもので

はなく、生体内分布の変化と考えられているが^{3,4)}、一方、IFN治療による好中球減少が関与した感染症の発生も報告されており⁵⁾、好中球数が500/mm³を割ったらIFN減量または休薬を勧める意見もある⁶⁾。

本症例でのIFN治療における白血球減少においては以下の3点を特に考慮すべきと考えられる。1) 本症例の末梢血の好中球数はIFN治療前より低値で、IFN治療により100/mm³台と著明に減少した。IFN治療前の骨髓像および骨髓生検所見では明確な血液疾患は指摘できないものの、何らかの好中球の成熟障害が存在する可能性が考えられる。2) 本例は7歳時の交通事故により脾臓はすでに摘出されており、かつ、IFN治療による著明な好中球減少時にも、骨髓に好中球の集積は認められなかった。従って、本例においては血液中の好中球減少を生体内分布の変化として理解する確証は得られない。3) IFNによる好中球減少時に、仮に感染症を合併し、反応性の好中球増加が起こったとしても、この時点でIFNは中止または休薬となる可能性が高く、初回のIFN- α 単独治療時のごとく、IFN治療が不十分、不成功となる公算が高い。以上より、この症例にIFN再治療を行なうには好中球減少症に対する何らかの対策が必要と考えられた。

顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)は、G-CSF産生腫瘍の発見を契機に精製と遺伝子クローニングに成功した分子量19,600の糖蛋白サイトカインで⁷⁾、現在各種疾患、治療の副作用による好中球減少症を伴う治療に不可欠な薬剤となっている^{8,9)}。

肝疾患でのIFNとG-CSFの併用療法の報告例は少ない。楨田ら⁵⁾はB型慢性肝炎のIFN治療に際し、IFNの副作用である好中球減少に対しG-CSFを使用したと報告している。また、Wrightら¹⁰⁾は、ウイルス性肝炎症例の肝移植後にG-CSFとIFN- α の併用療法を行なったと報告し、Pardoら¹¹⁾は肝硬変のIFN治療にG-CSFを併用し、好中球減少を防ぐとともに、IFN治療効果の増強についても検討している。

今回、われわれは、IFN- α 治療により著明な好中球減少(100/mm³台)を示し、治療中止となった既往を有する例に、G-CSFを併用したIFN- β 治療を行なった。G-CSFの投与により好中球減少をコントロールし、所定のIFN治療を施行することが可能であった。G-CSFは各種のサイトカインの中でも肝細胞に対する直接的な影響は知られていない¹²⁾。本例においても、肝機能検査値への影響を含めたG-CSFの全身合併症はみられず、また、好中球減少が関与したと考えられ

る感染症の合併も認めなかった。しかし、図 3 に示すように、好中球数は G-CSF の投与前後で著しい変動を繰り返した。今後、G-CSF と IFN の併用療法を行なう際は、投与量、投与期間などになお検討を要すると思われる。また、CH(C) に対する IFN 治療で G-CSF の併用を考慮する際は、現行の保険上の制約も考慮し、本症例の如く IFN 治療による好中球減少が著しく高度で、G-CSF の投与による効果が期待され、かつ、患者本人の十分な informed consent の得られた例が対象となると考えられる。実際の CH(C) の IFN 治療に際しては、G-CSF の投与を必要とするような高度の好中球減少をきたす例は少なく、IFN と G-CSF の併用療法は CH(C) に対する IFN 治療の特殊療法と位置付けられる。

Carreno ら¹³⁾は CH(C) の IFN 治療において、G-CSF が IFN の治療効果を修飾する biological response modifier となりうる可能性について言及している。また、G-CSF は好中球の IFN 産生能を増強させると報告されている¹⁴⁾。G-CSF が IFN と併用された際の HCV に対する抗ウイルス効果については興味深い問題であり、今後の検討が期待される。

結 語

インターフェロン (以下 IFN)- α 治療により著明な好中球減少症を生じ、治療中止となった既往を有する 26 歳、女性の症例に、好中球コロニー刺激因子 (G-CSF) を併用した IFN- β 治療を施行した。G-CSF の投与により減少した好中球数は著しく増加し、好中球減少による感染症を認めず、所定の IFN 治療を完了させることができた。その結果、血清 GPT 値の持続正常化、HCV-RNA の持続陰性化が得られ、IFN 治療は著効と判定された。IFN 治療により高度の好中球減少症を併発する症例に対しては、IFN と G-CSF の併用療法が有効であることを示唆する症例と考えられた。

文 献

- 1) Billiau A: Interferon therapy: Pharmacokinetic and Pharmacological aspects. Arch Virol 67: 121—133, 1981
- 2) Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al: Quantitative relationships between circulating leukocytes and interferon in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 64: 328—340, 1966
- 3) Gutterman JU, Fine S, Quesada J, et al: Recombinant leukocyte A interferon: Pharmacokinetics, single dose tolerance, and bio-

logic effects in cancer patients. Ann Intern Med 96: 549—556, 1982

- 4) 飯野四郎: インターフェロン副作用とその対策。肝胆膵 21: 899, 1990
- 5) 槇田 明, 荘司貞志, 近藤朝明, 他: インターフェロン投与中著明な好中球減少をきたし、G-CSF を併用し、インターフェロンの安全かつ有効な投与を継続できた B 型慢性肝炎の 1 例。治療学 25: 958—962, 1991
- 6) 荒川泰行, 大久保仁, 田中直英, 他: C 型肝炎インターフェロン療法の副作用。治療 11: 107—117, 1993
- 7) Asano S: Human granulocyte colony-stimulating factor: Its basic aspects and clinical applications. Am J Ped Hematol Oncol 13: 400—413, 1991
- 8) Morstyn G, Campbell L, Souza LM, et al: Effects of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia induced by cytotoxic chemotherapy. Lancet 1: 667—672, 1988
- 9) Lieschke GJ, Burgess AW: Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. II. N Engl J Med 327: 99—106, 1992
- 10) Wright HI, Gavalier JS, Van Thiel DH: Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) combined with α -interferon (α -IFN) for treatment of liver allograft recipients with viral hepatitis [Abstract]. Hepatology 14: 48A, 1991
- 11) Pardo M, Castillo I, Navas S, et al: Treatment of chronic hepatitis C with cirrhosis with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor plus recombinant interferon-alpha. J Med Virol 45: 439—444, 1995
- 12) Andus T, Bauer J, Gerok W: Effects of cytokines on the liver. Hepatology 13: 364—375, 1991
- 13) Carreno V, Quiroga A: Biological response modifiers in chronic hepatitis C. J Hepatol 22(Suppl 1): 122—126, 1995
- 14) Shirafuji N, Matsuda S, Ogura H, et al: Granulocyte colony-stimulating factor stimulates human neutrophilic granulocytes to produce Interferon- α . Blood 75: 17—19, 1990