<症例報告>

インターフェロン(IFN)治療中に女性化乳房を認めた
C型慢性肝炎の1例

小林裕太郎 吉田 秀樹 奥瀬 千晃 高橋 泰人
 巴 雅威 武藤 俊哉 遠山 裕樹 林 毅
 鈴木 通博¹⁾ 飯野 四郎²⁾ 前山 史朗 打越 敏之³⁾

要 旨：症例は35歳男性。平成6年11月の検診にて肝機能異常を指摘され当科外来を受診、ALTの高値変動とHCV-RNA陽性を認めた。平成7年4月腹腔鏡下肝生検を施行、C型慢性活動性肝炎(F₂/A₂)と診断した。同年5月20日よりIFN- α (天然型)10 MUの2週連投後3回/週を22週、計24週の治療を開始した。投与開始13週後頃より、両側乳房の腫脹および乳頭の疼痛を自覚、他覚的にも女性化乳房が出現した。投与終了時に自他覚所見は最大となり、以後次第に軽快し10週後に完全消失した。IFN投与中の血中総コレステロールは低値を示し、症状出現時の血中プロゲステロンは1.2 ng/mlと軽度高値を認めたが、卵胞刺激ホルモン(FSH)、黄体化ホルモン(LH)、エストロゲンは、正常範囲内であった。経過中、新たな薬剤の使用はなく、女性化乳房はIFN投与によるものと考えられた。

索引用語： インターフェロン 女性化乳房 C型慢性肝炎

はじめに

C型慢性活動性肝炎に対するインターフェロン(以下IFNと略す)療法が確立され、その著効率は、およそ30~40数%であると報告されている^{1,2)}。さらに治療効果を上げるため、種々の投与法や高用量かつ長期間の投与も数多く行われているが^{2,3)}、一方では様々な副作用が報告されている^{4,5,6,7,8,9,10)}。今回我々は、IFN投与による女性化乳房の1例を経験し、特殊な副作用と考え報告する。

症 例

症例：35歳、男性。

主訴：なし(肝機能障害)。

既往歴：8歳時、鼠径ヘルニア手術。輸血歴、鍼治療、常用薬なし。

家族歴：特記すべきことなし。

飲酒歴：機会飲酒。

現病歴：平成6年11月の検診にて肝機能異常を指摘され、当科外来受診。HCV-RNAの陽性を確認し、平成7年4月腹腔鏡下肝生検を施行。慢性活動性肝炎と診断され、同年5月18日IFN治療目的にて入院となった。

入院時現症：身長170 cm、体重65 kg、血圧130/80 mmHg、体温36.9度、脈拍66/整、意識清明、眼球結膜に黄疸なく、眼瞼結膜に貧血なし。表在リンパ節触

A case of chronic hepatitis C with gynecomastia during interferon therapy

Yutaro KOBAYASHI, Hideki YOSHIDA, Chiaki OKUSE, Yasuhito TAKAHASHI, Masai TOMOE, Toshiya MUTO, Hiroki TOHYAMA, Takeshi HAYASHI, Michihiro SUZUKI¹⁾, Shiro IINO²⁾, Shiro MAEYAMA and Toshiyuki UCHIKOSHI³⁾

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

²⁾Department of Internal Medicine and Clinical Laboratory, St. Marianna University School of Medicine (Kawasaki)

³⁾Second Department of Pathology, St. Marianna University School of Medicine (Kawasaki)

¹⁾聖マリアンナ医科大学第2内科, ²⁾同内科臨床検査医学, ³⁾同第2病理

<受付日1998年3月23日>

表 入院時および IFN 投与終了時の検査所見

入院時			
1) Hematology		4) Serology	
WBC	5400 / μ l	HBsAg	(-)
RBC	543 $\times 10^4$ / μ l	HBcAb	(-)
PLT	23.8 $\times 10^4$ / μ l	HCVAb(II)	(+)
2) Coagulation		HCV-RNA	15 Meq/ml
PT	62%	HCV-genotype	1b 型
APTT	31.2 sec(Cont 29.0)		
3) Blood Chemistry		IgG	1567 mg/dl
T.Bil	0.8 mg/dl	IgA	186 mg/dl
AST	94 IU/l	IgM	94 mg/dl
ALT	207 IU/l	ANA	(-) <20
LDH	303 IU/l		
ALP	151 IU/l	TSH	0.4 μ U/ml
γ -GTP	48 IU/l	Free T ₃	3.6 pg/ml
ChE	19.9 IU/dl(10.8~24.1)	Free T ₄	1.1 ng/dl
ZTT	10.4 U		
TP	7.6 g/dl		
T.chol	139 mg/dl		
ICG	8%		
FBS	94 mg/dl		
IFN 投与終了時			
1) Hematology		4) Hormones	
WBC	5500 / μ l	Testosterone	9.8 ng/ml(2.7-10.7)
RBC	556 $\times 10^4$ / μ l	Progesterone	1.2 ng/ml(0.4 $\downarrow$)
PLT	20.5 $\times 10^4$ / μ l	Estrone (E ₁)	37 pg/ml(13-71)
2) Coagulation		Estradiol (E ₂)	31 pg/ml(20-60)
PT	50%	Estriol (E ₃)	<10 pg/ml(<10)
APTT	30.7 sec(Cont 28.5)	Free Testosterone	14.8 pg/ml(15.2-43.5)
3) Blood Chemistry		LH	3.0 mIU/ml(0.2-20)
T.Bil	0.6 mg/dl	FSH	2.6 mIU/ml(0.8-22.9)
AST	24 IU/l	Total Estrogen	14.8 μ g/day(2-20)
ALT	31 IU/l		
LDH	254 IU/l		
ALP	120 IU/l		
γ -GTP	11 IU/l		
ChE	22.2 IU/dl		
ZTT	8.7 U		
TP	7.0 g/dl		
T.chol	87 mg/dl		
Alb	4.4 g/dl		

知せず、呼吸音、心音に異常なく、腹部は平坦、軟。右季肋部で肝を1横指触知し、脾は触知せず。神経学的所見に異常を認めなかった。

入院時検査所見(表) : AST 94 IU/l, ALT 207 IU/l とトランスアミナーゼの上昇を認め、胆道系酵素では、LAP が 75 IU/l と上昇を示した。HCV-RNA はプローブ法で 15 Meq/ml と高値で、Genotype は 1b 型であった。血小板は 23.8 万、ICG 15 分停滯率は 8 % と正常で、

総コレステロールや甲状腺機能に異常は認めなかった。

IFN 治療前の腹腔鏡像では、肝は淡褐色平滑。右葉の一部に赤色紋理を認めた。

肝生検組織像(図 1) : HE 染色、弱拡大で、門脈域は中等度に拡大し、一部に P-P, P-C bridging fibrosis を認めるが小葉構造は保たれている。門脈域では、リンパ球の形成と piecemeal necrosis を認め、実質域に spotty necrosis を認めた。新犬山分類では慢性肝炎

図1 IFN 治療前の肝生検組織像 (HE 染色). 門脈域は中等度に拡大し, 一部に P-P, P-C bridging fibrosis を認めるが小葉構造は保たれている. リンパ球形成と piecemeal necrosis を認め, 実質域に spotty necrosis を認める. 新犬山分類では F₂/A₂ である.

図3 IFN 投与終了時の前胸部写真. 女性化乳房を認める.

CH (F₂/A₂) であった.

入院後経過 (図2): 平成 7 年 5 月 20 日より IFN 治療を開始, IFN は天然型 α 10 MU を 2 週連続後週 3 回の間欠投与を 22 週, 計 24 週投与とした. 投与開始日より発熱以外の副作用は認めなかったが, 投与開始 13 週後頃より, 両側乳房の腫脹および乳頭の疼痛を自覚, 他覚的にも女性化乳房が出現した (図 3). その後乳房の

腫脹は徐々に増強し, IFN 投与終了の 24 週の時点で疼痛ならびに, 乳房腫脹は最大となった. 以後次第に軽快し, IFN 終了 10 週後に完全消失した. 検査成績では, IFN 投与によりトランスアミナーゼは正常化し, 血中 HCV-RNA は一時陰性化した. 投与終了後トランスアミナーゼは再上昇し, HCV-RNA も陽性となった. なお女性化乳房出現中の血中総コレステロールは 81~99 mg/dl と低値を示した.

IFN 投与終了時の検査所見 (表): 総コレステロールは 87 mg/dl と低値で, 血中プロゲステロンは 1.2 ng/ml と軽度高値を認めたが, FSH, LH, エストロゲンは, 正常範囲内であった.

Clinical course H.T. 35y M

図2 臨床経過

考 察

IFN の副作用には、インフルエンザ様症状、脱毛、白血球（好中球）減少、血小板減少、耐糖能異常、精神神経症状⁹⁾、甲状腺機能異常⁸⁾、眼疾患⁷⁾など種々のものが認められ⁴⁾、また、まれなものとして、心筋症⁸⁾や免疫不全⁹⁾などの重篤な副作用も報告されている。我々が経験した IFN 治療による女性化乳房は、IFN 副作用情報¹⁰⁾においては 1 例の報告を認めるのみである。

女性化乳房症とは、男性の乳腺組織の増大により乳房が病的に腫大した状態であり、乳房の脂肪組織のみが増大する偽性女性化乳房症や腫瘍による乳房の腫大とは区別されている。女性化乳房症は生理的な発症も認められ、多くは思春期に発生し、アンドロゲンとエストロゲンの合成、分泌の成熟時期にずれがあるため、一時的なエストロゲン優位の状態が起こるためと考えられている。さらに、このような性ホルモンの不均衡を誘発する病態として、エストロゲンの増加、アンドロゲンの減少、アンドロゲン受容体の機能異常、エストロゲン感受性の亢進によるものがあげられている¹¹⁾。Braunstein ら¹²⁾の女性化乳房症1936例の検討では、25%が思春期の生理的なものであり、25%が原因不明の特発性、10～20%が薬剤性、8%が肝硬変または栄養障害、8%が原発性性腺機能低下症、3%が睾丸腫瘍、2%が続発性性腺機能低下症、1.5%が甲状腺機能亢進症、1%が腎疾患に伴うものとして報告されている。

肝疾患における女性化乳房の発生は、肝硬変症など高度の肝機能障害により、エストロゲンの不活性化が低下するため、エストロゲンの過剰状態となる可能性があり、女性化乳房の発症に影響すると考えられてきた。一方、Gavanaugh ら¹³⁾は、血中エストロゲンの増加とテストステロンの低下が肝硬変症例の女性化乳房の発生に差のないことを示し、高度の肝機能障害による女性化乳房の原因が必ずしも性ホルモンによる影響でないことを報告している。しかしいづれにせよ、本症例においては、腹腔鏡および肝組織像からも肝硬変の所見は認められず、肝病態自体が女性化乳房の発症に影響したとは考えにくい。

薬剤による女性化乳房の発生の可能性についても、その原因薬剤として、スピロラクトンなどの抗アルドステロン剤、H₂blocker などの抗潰瘍剤、強心配糖体などの循環器系薬剤、抗結核剤、その他アルコールや麻薬など種々の薬剤が報告されている^{12,14)}が、本例においては、薬物の既往および飲酒歴は認められず否定的である。

さらに本例では性腺機能低下、甲状腺機能異常を含め明らかな既往症も認められなかった。以上の所見より本症の女性化乳房の発生は、IFN 投与により出現、増強を認め、終了後消退したことより、IFN による副作用と考えた。

本例における女性化乳房の発症機序としては、IFN 投与終了時の乳房腫大が最大となった時点においても、血中性ホルモンはプロゲステロンの軽度高値以外、明らかな低下は認めず、性ホルモンの不均衡が女性化乳房の発生に関与した可能性は乏しいように思われた。しかし、一方では性ホルモン合成の前駆物質として重要なコレステロールは、女性化乳房出現中は、100 mg/dl 以下の低値にとどまった。この著しい低コレステロール血症の持続は、従来の IFN 投与による総コレステロールの低下が2週間の連日投与にて最低値をとり隔日投与にて上昇を示すという報告^{15,16)}と異なっており、性ホルモンへ何らかの影響を与えたことは否定できず、今後検討を要する課題と思われた。

IFN による女性化乳房の報告は本邦では、わずか 1 例のみであり、その症例も投与71日目に発現し、投与終了後21日目に軽快しており¹⁰⁾、本例と同様可逆的な変化と考えられる。しかし、今後 IFN 治療に抵抗する C 型慢性肝炎に対し、より高用量かつ長期的な IFN 治療が行われる際には、女性化乳房発生は、IFN 後期に発症しうる副作用の 1 つとして注意すべきものであり、貴重な症例と考え報告した。

文 献

- 1) Tsubota A, Chayama K, Ikeda K, et al: Factors predictive of response to interferon- α therapy in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 19: 1088—1094, 1994
- 2) Iino S, Hino K, Kuroki T, et al: Treatment of chronic hepatitis C with high-dose α -2b. *Digestive Diseases and Sciences* 38: 612—618, 1993
- 3) 飯野四郎, 日野邦彦, 黒木哲夫, 他: C 型慢性肝炎に対するインターフェロン アルファ-2b (IFN α -2b) 療法。基礎と臨床 28: 1007—1025, 1994
- 4) 飯野四郎: インターフェロンの副作用。アンケート調査集計。厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班, 平成 5 年度研究報告: 7—11, 1994
- 5) Quesada JR, Talpaz M, Rios A, et al: Clinical toxicity of interferons in cancer patients. *J*

- Clin Oncol 4:234—243, 1986
- 6) Burman P, Totterman TH, Oberg K, et al: Thyroid autoimmunity in patients on long term therapy with leukocyte-derived interferon. J Clin Endocrinol Metab 63:1086—1090, 1986
 - 7) Guyer DR, Tiedeman J, Yannuzzi LA, et al: Interferon-associated retinopathy. Arch Ophthalmol 111:350—356, 1993
 - 8) Sonnenblick M, Rosin A: Cardiotoxicity of interferon. Chest 99:557—561, 1991
 - 9) 遠山裕樹, 岩渕省吾, 吉田秀樹, 他: 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. 肝臓 36:422—427, 1995
 - 10) 古田精市, 市田文弘, 鈴木 宏, 他: C型慢性非活動性(持続性)肝炎に対する遺伝子組換え型インターフェロン α -2a (Ro22-8181) の臨床評価. 肝胆膵 32:271—292, 1996
 - 11) 紅林淳一, 園尾博司, 下妻晃二郎: 女性化乳房症. 乳癌の臨床 9:231—240, 1994
 - 12) Braunstein GD: Gynecomastia. N Engl J Med 328:490—495, 1993
 - 13) Cavanaugh J, Niewoehner CB, Nuttall FQ, et al: Gynecomastia and cirrhosis of the liver. Arch Intern Med 150:563—565, 1990
 - 14) Tuerk M: Medications that cause gynecomastia. Plast Reconstr Surg 92:1411, 1993
 - 15) 武藤俊哉, 福井祥二, 岩渕省吾: C型慢性肝炎男性患者におけるインターフェロン投与の血清性ホルモンにおよぼす影響. 肝臓 38:207—212, 1997
 - 16) 田中 武, 石井晴之, 林 星舟, 他: インターフェロン- α 投与に伴う血中トリグリセリド, 総コレステロールの変動の検討. 臨床消化器内科 11:423—426, 1996
-