<症例報告>

天然型インターフェロン β が著効を示した
房室ブロック合併C型慢性肝炎の1例杉本 元信 岩佐 玲子 笹本 牧子
池原 孝 竹内 靖雄

要 旨：症例は48歳女性。C型急性肝炎に罹患後6か月以上血清GPT値の上昇とHCV-RNA陽性が持続し、慢性肝炎への移行が確認された。低ウイルス量のためインターフェロン(IFN)の効果が期待され、9か月目IFN療法の目的で入院した。心電図上1度～2度(Wenckebach型)房室ブロックを認めたが、心臓の器質的疾患は否定された。天然型IFN- β を用い、心電図変化に注意しながら連日6MUの点滴静注を行った。3週後にブロックの増悪を認めたものの、3度ブロックには至らず、6週間のIFN療法(総量252MU)が完遂された。その後ブロックの増悪はなく、血清GPT値正常、HCV-RNA陰性で、IFN療法の著効を得た。たとえ房室ブロックを有する例でも、注意深い入院管理を行えばIFN療法の完遂は可能である。

索引用語： C型慢性肝炎 房室ブロック 天然型インターフェロン β

はじめに

インターフェロン(IFN)はわが国では1992年C型慢性肝炎に認可され、今日まで多数例に用いられている。その副作用は、厚生省難治性の肝炎調査研究班の8,810例を対象とした初期の調査¹⁾によると、精神症状(1.28%)が最多で、甲状腺機能異常(0.85%)、眼疾患(0.34%)と続き、心疾患は11例(0.12%)に過ぎなかった。それだけに循環器系副作用に対する関心は薄い。しかし、フランスでは以前に癌の臨床試験で4例が急性心筋梗塞で死亡し、試験が中止されたことが1982年Dickson²⁾により報告されている。1991年Sonnenblick³⁾は癌患者で心障害を来した44例を集計、内訳は不整脈25例、虚血性心疾患9例、心筋症5例、突然死2例、房室ブロック2例、うっ血性心不全1例であった。使用されたIFNは α が36例、 γ が8例で、 β は1例もなかった。最近では、わが国の肝炎治療例においても後述するように種々の循環器系副作用が報告されるようになった。用いられたIFNは、記載のあるものはすべて α である。

最近われわれは1度ないし2度房室ブロックを示すC型慢性肝炎患者に天然型IFN- β を用いた。3週後にブロックの増悪を認めたが、3度ブロックには至らず、6週間のIFN療法が継続された。その後もブロックの増悪はなく、血清GPT値正常、HCV-RNA陰性で、IFN療法の著効が得られたのでここに報告する。

症 例

患者：48歳、女性。

入院契機：IFN療法目的(自覚症状なし)。

既往歴・家族歴：特記事項なし。輸血歴なし。

嗜好品：ビール1日2本、約2年間(平成9年7月まで)飲酒。

現病歴：平成9年8月全身倦怠感を主訴に当科入院。臨床経過および肝生検組織像からC型急性肝炎(感染経路不明)と診断された。その際心電図上1度房室ブロックを指摘された(図1-a)。約2カ月の経過で肝炎は軽快し、退院後は自覚症状なく、経過順調であったが、6か月以上血清GPT軽度上昇、血中HCV-

A case of chronic hepatitis C with atrioventricular block completely responded to natural interferon- β

Motonobu SUGIMOTO, Reiko IWASA, Makiko SASAMOTO, Takashi IKEHARA, Yasuo TAKEUCHI

Second Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine

東邦大学医学部第2内科

<受付日2000年4月3日>

図1 a: 初回入院時心電図(第II誘導), 1度房室ブロックを示す。b: 再入院時心電図(第II誘導), 2度房室ブロック(Wenckebach型)を示す。c: 房室ブロック増悪時のホルター心電図, 2:1の高度ブロックで、ポーズ最大値2.6秒, 心拍数29/分。

RNA陽性が持続した。慢性肝炎への移行が確認されたため、平成10年5月26日IFN療法目的にて再入院となった。

初回入院から再入院までの血清GPTとHCVマーカー(図2): 血清GPTは初回入院時最高値741 IU/lで、以後低下したが、退院後も完全には正常化せず、40~50 IU/l前後が続いた。HCVコア抗体は当初1 Uであったが、その後漸次上昇し、再入院前は160 Uであった。HCV-RNA定量は当初160 kcopy/mlで、退院時には1 kcopy/ml未満に減少したが、定性では陰性化することなく、その後も低ウイルス量が持続していた。

入院時身体所見: 身長154.5cm, 体重51.0kg, 体格中等度, 栄養状態良好。意識清明, 眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄染なし。血圧116-60 mmHg, 脈拍72/分 不整。胸部: 心音 純, 心雑音なし, 呼吸音清。腹部: 平坦 軟, 肝脾触知せず。浮腫なし。神経学的異常所見なし。

入院時検査成績(表1): 末梢血, 凝固系, 尿では異常所見なし。生化学検査ではTTT高値, GOT, GPT, LDHの軽度上昇, TG高値を認めた。免疫グロブリンは正常であったが, HCV抗体陽性で, HCV-RNAは2 kcopy/mlと低ウイルス量ながら陽性, HCVセロタイプは1であった。

入院時心電図(図1-b): PQ間隔が次第に延長し, その後P波にQRSが連続しないWenckebach型の2度房室ブロックを呈していた。

図2 初回入院から再入院までの血清GPT値とHCVマーカーの推移。

入院後の臨床経過(図3): IFN療法の可否を決める目的で, 不整脈に対する評価を行った。心臓超音波検査および心筋シンチグラムにて器質的疾患は否定された。ホルター心電図(1回目)では1度ないし2度(Wenckebach型)房室ブロックで, 最小心拍数34/分, 平均心拍数62/分, 2秒以上のポーズ検出回数2,874, ポーズ最大値2.3秒であった。基礎疾患がなく, 重篤な不整脈がないため, 本人の希望もあり, 入院のまま慎重にIFN療法を行うこととした。比較的副作用の少ない天然型IFN- β を使用し, 1日6 MUの点滴静注を6週間連日行うスケジュールで開始した。適時, 心電図モニターで観察を行った。

表 1 再入院時検査成績

〈末梢血〉		〈生化学〉		〈蛋白分画〉	
RBC	369×10 ⁴ /mm ³	TTT	7.9SH-U	T-P	7.1g/dl
Hb	12.0g/dl	ZTT	5.4K-U	Alb	64.1%
Hct	34.3%	T-Bil	0.3mg/dl	γ-Gl	15.9%
WBC	4,200/mm ³	D-Bil	0.1mg/dl	〈免疫グロブリン〉	
Plt	23.7×10 ⁴ /mm ³	GOT	37 IU/l	lgG	1,401mg/dl
〈凝固系〉		GPT	55 IU/l	lgA	210mg/dl
PT	111%	LDH	435 IU/l	lgM	133mg/dl
HPT	128%	ALP	148 IU/l	〈ウイルスマーカー〉	
〈尿〉		γ-GTP	14 IU/l	HBsAg	(-)
Sugar	(-)	ChE	399 IU/l	Anti-HCV	(+)
Protein	(-)	Amy	82 IU/l	HCV-RNA	2 kcopy/ml
Urobilinogen	(±)	BS	100mg/dl	HCV-serotype	1
Occult blood	(-)	TC	186mg/dl	〈自己抗体〉	
Sediment	(-)	TG	639mg/dl	ANA	(-)

図 3 再入院後の臨床経過。

しかし、3 週後胸部不快感が出現、徐脈の増強を認め、ただちにホルター心電図(2 回目)と臨床電気生理検査を行った。ホルター心電図では、6 月28日深夜就寝中に2：1の高度の房室ブロックが記録された(図1-c)。最小心拍数26/分、平均心拍数54/分、2 秒以上のポーズ検出回数5,686、ポーズ最大値2.6秒であった。ただし、3 度房室ブロックは認めず、臨床電気生理検査では比較的予後の良い心房ヒス束ブロックと診断され、ペースメーカーの適応はないと判断された。心電図モニターで観察しながら IFN 療法を継続したところ、その後は症状なく、ブロックの増悪を認めず、継続は可能であった。

IFN 療法は6 週間総量252 MU をもって完了した。血清 GPT は治療中50～70 IU/l で推移したが、終了後正常化した。HCV-RNA は2 週後には陰性化、終了後も陰性化したままであった。なお、終了直後および終了2 週後にそれぞれ3 回目および4 回目のホルター心

電図検査を行った。患者は8 月5 日軽快退院した。

経過中のホルター心電図の変化(図4)：合計4 回のホルター心電図を比較すると、最小心拍数と平均心拍数はいずれも IFN 開始3 週後(2 回目)に減少し、終了直後と2 週後(3 回目と4 回目)には IFN 開始前(1 回目)の値に回復した。2 秒以上のポーズ検出回数は2 回目には1 回目の約2 倍に増加したが、3 回目、4 回目には著減した。ポーズ最大値は1 回目から2 回目には延長したが、3 回目、4 回目は1 回目より短縮した。

退院後の経過：IFN 療法後血清 GPT 正常化、HCV-RNA 陰性化が持続し、1 年半以上経過した。心電図上は変化なく、時に1 度、時に2 度房室ブロックを認め、経過観察中である。

考 察

IFN は種々の副反応を有する。発熱はほとんどの例にみられ、頭痛、倦怠感、食欲不振、体重減少なども高頻度である。一方、間質性肺炎や不整脈などの呼吸器循環器系合併症は稀ではあるが、IFN 療法の中断を余儀なくする重篤な副作用である。心電図異常は必ずしも自覚症状を伴わないため、見逃されることが多く、十分に注意する必要がある。

高野ら⁴⁾は643例に対する IFN の副反応をまとめ、治療中止を余儀なくされた例が20例(3.1%)あり、うち循環器系は4 例(0.6%)で、その内訳は2 度房室ブロック2 例、心筋炎と洞性徐脈各1 例であったと報告している。この4 例はいずれも IFN 中止で軽快した。

Teragawa ら⁵⁾は295例に対する312回の IFN 療法で、治療中および終了1 年以内に循環器系副作用が計10例(3.2%)にみられたと報告している。副作用を生じた

図4 経過中のホルター心電図の変化。(1)IFN 開始前,(2)IFN 開始3週後,(3)IFN 終了直後,(4)IFN 終了2週後。

IFN は全例 α 型であった。IFN 療法中に生じた6例中5例は治療中止を余儀なくされた。内訳は不整脈(3度房室ブロック1例を含む)4例, 虚血性心疾患4例, 心筋症(3度房室ブロック1例を含む)2例であった。房室ブロックの1例はペースメーカーを必要としたが, いずれの副作用も IFN 中止か加療により改善した。

伊藤ら⁶⁾は123例における IFN 療法の循環器系副反応を検討し, 心電図変化として不整脈, ST 変化, PQ 間隔延長, 完全右脚ブロックを含め, 18例(14.6%)に認めた。この中には IFN の中止例はなかった。増谷ら⁷⁾は心疾患の既往のない C 型慢性肝炎患者23例に対して IFN- α 療法を行い, 治療前と治療中のホルター心電図を比較し, 心室性期外収縮2例, 間欠性 WPW 症候群1例, ST 変化4例の合計7例(30%)に異常を認めた。このうち自覚症状を現わしたのは動悸の1例のみであった。このように報告者によって副作用の頻度が異なるが, ホルター心電図による長時間観察では心電図変化の頻度が高まるものと考えられる。

IFN による循環器系副作用の発現機序は解明されていない。心臓障害の機序には種々の仮説がある。発熱による酸素消費量の増加に伴う心筋虚血^{3,8)}, 心筋細胞への直接毒性^{9,10)}, 自己免疫機序による心筋障害^{11,12)}, 自律神経を介する心筋障害¹³⁾, サイトカインを介する心筋障害^{14,15)}などである。これらのいずれかが単一に, または複合的に障害を惹起するか, 基礎病変を悪化させるものと思われる。

一方, Matsumori ら^{16,17)}は拡張型や肥大型心筋症患者の約20%に HCV 抗体が陽性に検出されると報告した。これらの疾患では HCV が心筋内で慢性的に増殖する可能性があり, HCV 由来の心筋障害もあり得ると考え

られる。本例は急性肝炎発症時すでに房室ブロックを示しており, 時期的に HCV 由来の心筋障害は考え難い。また, 本例では心筋症は否定的であった。しかし, HCV 感染者の心電図変化が健常者と比較して特徴があるのか, 興味もたれる。

IFN 療法と房室ブロックの関連性が示された報告を文献的に検索すると, わが国だけで14例を数える^{13,18-26)}。内訳は1度1例, 2度7例, 3度6例で, 使用された IFN はすべて α 型である。本例のように房室ブロックを有する例に IFN 療法が行われたのは1例のみで, 1度ブロック(IFN 開始4週後 PQ 間隔0.24秒から0.34秒に延長)の症例²³⁾であった。精神症状を合併したため IFN が中止され, その後ともに改善した。3度ブロックを来した例のほとんどに体外式か埋め込み式ペースメーカーが装着されている^{20-22,26)}。急性心筋炎に続発した例が2例ある^{21,26)}。IFN 終了後に3度ブロックが生じ, ペースメーカーが埋め込まれた例²⁰⁾もある。

したがって, 治療前から房室ブロックを有し, 治療が完遂されたのは本例が初例である。本例は慢性肝炎に移行してから日が浅く, 低ウイルス量で, IFN 療法の著効が期待された。このため, 心臓の評価を行った後, 患者本人の希望も取り入れ, 入院のまま慎重に IFN 療法を行うことになった。IFN は比較的副作用の少ない β 型を使用した。一過性にブロックの増悪を認めたが, 3度ブロックに移行することはなかった。注意深い監視体制のもとに治療を継続し, 終了後も2週間は入院のまま観察を続けた。こうして IFN 療法が完遂され, しかも IFN 療法の著効が得られた。

これまで天然型 IFN- β には房室ブロックを来したと

の報告がないため、本例のようなケースに β 型を用いるのは正しい選択と考えられる。IFN療法中に洞性頻脈を来し、 α から β に変更して治療を完遂したとの報告がある²⁷⁾。しかし、房室ブロック、不整脈、虚血性心疾患などを有する例では、たとえ β を用いるにしても、ブロックの増悪や他の心臓合併症発現の危険性を念頭において十分なインフォームドコンセントを行う必要がある。また、IFN療法の開始に際しては、循環動態の変化に迅速に対応できる体制を準備するなど、慎重に構える必要があると思われる。

結 語

房室ブロックを有するC型慢性肝炎例に天然型IFN- β を用い、房室ブロックの一時的増悪を認めたが、6週間の治療を継続し、著効を得ることができた。たとえ房室ブロックを有する例でも、注意深い入院管理を行えば、IFN療法を完遂することが可能である。

文 献

- 1) 飯野四郎：C型慢性肝炎例でのインターフェロンの副作用。医学のあゆみ 171：1017-1022, 1994
- 2) Dickson D：Deaths halt interferon trials in France. Science 218：772, 1982
- 3) Sonnenblick M, Rosin A：Cardiotoxicity of interferon: a review of 44 cases. Chest 99：557-561, 1991
- 4) 高野弘嗣, 相光沙美, 池本吉博, 他：IFN療法の副反応とその対策—循環器系副反応。日本臨床 52：1914-1918, 1994
- 5) Teragawa H, Hondo T, Amano H, et al：Adverse effects of interferon on the cardiovascular system in patients with chronic hepatitis C. Jpn Heart J 37：905-915, 1996
- 6) 伊藤彰彦, 柏木 徹, 長澤昌史, 他：C型慢性肝炎インターフェロン療法における循環器系副反応の検討。肝臓 38：203-206, 1997
- 7) 増谷 学, 鈴木潤一, 松田知己, 他：C型慢性肝炎に対するインターフェロン α 療法中のホルター心電図変化。日消誌 95：1222-1228, 1998
- 8) Quesada JR, Talpaz M, Rios A, et al：Clinical toxicity of interferons in cancer patients. J Clin Oncol 4：234-243, 1986
- 9) Blalock JD, Stanton JD：Common pathways of interferon and hormonal action. Nature 283：406-408, 1980
- 10) Lampidis TJ, Brouty-Bote D：Interferon inhibits cardiac cell function in vitro. Proc Soc Exp Biol Med 166：181-185, 1981
- 11) Deyton LR, Walker RE, Kovacs JA, et al：Reversible cardiac dysfunction associated with interferon alfa therapy in AIDS patients with Kaposi's sarcoma. N Engl J Med 321：1246-1249, 1989
- 12) Zbinden G：Effects of recombinant human alpha-interferon in a rodent cardiotoxicity model. Toxicol Lett 50：25-30, 1990
- 13) 近沢博夫, 青木浩一郎, 池田孝之：インターフェロンによる房室ブロックに対する電気生理的検討。Jpn Circ J 58：918, 1994
- 14) Daniels HM, Meager A, Eddleston ALW, et al：Spontaneous production of tumor necrosis factor α and interleukin-1 β during interferon- α treatment of chronic HBV infection. Lancet 335：875-877, 1990
- 15) Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, et al：Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. Science 257：387-389, 1992
- 16) Matsumori A, Matoba Y, Sasayama S：Dilated cardiomyopathy associated with hepatitis C virus infection. Circulation 92：2519-2525, 1995
- 17) Matsumori A, Ohashi N, Sasayama S：Hepatitis C virus infection and hypertrophic cardiomyopathy. Ann Int Med 129：749-750, 1998
- 18) 中山宏幸, 猪股文岳, 小林千春, 他：インターフェロン治療中に房室ブロックを発症したC型慢性肝炎の一例。日消誌 90：1917, 1993
- 19) 久保田徹, 加世田俊一, 吉田 芽, 他：C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法中に第2度房室ブロックを生じた2例。呼吸と循環 42：983-987, 1994
- 20) Teragawa H, Hondo T, Takahashi K, et al：Sarcoidosis after interferon therapy for chronic active hepatitis C. Intern Med 35：19-23, 1996
- 21) Teragawa H, Hondo T, Amano H, et al：Cardiogenic shock following recombinant alpha-2b interferon therapy for chronic hepatitis C. Jpn Heart J 37：137-142, 1996
- 22) 川田泰伸, 廣 高史, 福田信二, 他：インターフ

- ェロン投与により多彩な心症状を呈した1例. 日内会誌 85:276-278, 1996
- 23) 村田 靖, 西 雅明, 前田裕史, 他: C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法中にPQ時間延長を認めた第I度房室ブロックの1例. 茨城農村医学会誌 9:68-71, 1996
- 24) 塩崎道明, 武田喜信, 中島周三, 他: 医薬品情報提示の新しい試み-インターフェロンアルファ-2b治療1週間後に急性虫垂炎が出現し, 再治療でWenckebach型II度A-V blockの誘発をみた1例. 診断と治療 84, 増刊号 774, 1996
- 25) 大塚 健, 西村真人, 山本 卓, インターフェロンにより2度房室ブロックの誘発を認めた慢性肝炎の1例. Jpn Circ J 61:690, 1997
- 26) 橋詰俊二, 小島章裕, 藤村光則, 他: 慢性C型肝炎に対するインターフェロン治療中に急性心筋炎を発症した1例. 呼吸と循環 46:405-408, 1998
- 27) Sasaki M, Sata M, Suzuki H, et al: A case of chronic hepatitis C with sinus bradycardia during IFN therapy. Kurume Med J 45:161-163, 1998
-