<症例報告>

インターフェロン α -2b 投与中に
Stevens-Johnson 症候群を発症し、10 週間投与にて
著効が得られた常習飲酒家 C 型肝硬変の 1 例

佐藤 悦久 徳植 秀樹 矢島佐江子 川村 直弘
齋藤 光浩 中島 洋 石田 均 高橋 信一

要 旨: 症例は45歳, 男性. 常習飲酒家. 肝障害にて初診し, HCV-RNA 陽性を認めた. genotype 1b, ウイルス量 270 KIU/ml, 肝生検にて staging は F4 であった. C 型およびアルコール性肝硬変と診断したが, 禁酒および肝庇護剤の投与でも ALT 高値が持続するため, 2000年 9 月インターフェロン (IFN) α -2b 投与を開始した. 投与約10週後全身皮膚, 口唇を中心とした紅斑, 粘膜疹が出現, IFN の投与を中止するも急激な増悪を示した. Stevens-Johnson 症候群と診断, プレドニゾロン 60 mg の投与開始し, 病変は徐々に改善した. 原因として解熱鎮痛剤や IFN の関与を考えたが, リンパ球刺激試験は陰性であった. IFN α -2b による皮疹は頻度が高いが重症例の報告はなく, 肝硬変でかつ IFN 抵抗性と考えられるウイルス因子であったにもかかわらず10週間投与で著効が得られた点も含め, 興味ある症例と考え報告した.

索引用語: インターフェロン療法 インターフェロン抵抗性肝疾患 薬剤副作用
肝硬変 Stevens-Johnson 症候群

はじめに

C 型慢性肝炎に対するインターフェロン (IFN) 治療は, 6 カ月間投与が一般的で, その効果予測因子や副作用なども明らかとされている^{1~3)}. また肝硬変に対する IFN 治療はウイルス排除のみでなく発癌の抑制効果などから有用とする報告もある^{4~6)}. 今回 IFN 治療中に Stevens-Johnson 症候群 (SJS) を来し, 10 週間の投与にもかかわらず著効を示した常習飲酒家 C 型肝硬変の 1 例を経験したので報告する.

症 例

患者: 45歳, 男性.

主訴: 特記事項なし.

家族歴: 特記事項なし.

既往歴: 5 歳頭蓋骨骨折, 手術時輸血あり. 薬剤アレルギー歴なし.

嗜好: 飲酒ビール 1000 ml/日・週 2~3 回×24年. 喫煙20本/日×20年.

現病歴: 1999年 7 月肝障害の精査のため当院初診. HCV-RNA 陽性と同時に心房細動, 心室性期外収縮を認めた. 同年11月腹腔鏡下肝生検では staging は F4 で, C 型およびアルコール性肝硬変と診断した. 以後禁酒と肝庇護剤投与を行ったが, ALT の高値が続くため, 2000年 9 月18日 IFN 治療の目的で入院となった.

A Case of Liver Cirrhosis with Stevens-Johnson Syndrome Who Showed Complete Response After Short Term Interferon Therapy

Yoshihisa SATO, Hideki TOKUUE, Saeko YAJIMA, Naohiro KAWAMURA, Mitsuhiro SAITO, Hiroshi NAKAJIMA, Hitoshi ISHIDA, Shin-ichi TAKAHASHI

The Third Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine

杏林大学第3内科

<受付日2001年 7 月18日>

入院時現症：身長171 cm, 体重69.5 kg, 体温35.5°C, 脈拍64/分・不整, 血圧138/80 mmHg. 意識清明. 結膜に貧血, 黄染なし. クモ状血管腫, 手掌紅斑なし. 胸部は呼吸音に異常なし, 心雑音なし. 腹部は平坦, 軟で肝を正中に2横指触知, 脾は触知せず. 下腿浮腫なし.

肝生検所見(1999年11月9日, 鍍銀染色, 図1): 偽小葉の形成と肝細胞索の乱れを認め, 肝硬変と診断した. びまん性の脂肪沈着と肝細胞周囲の線維化も伴っており, 肝硬変の原因としてHCVおよびアルコール

図1 肝組織所見(鍍銀染色, ×40): 偽小葉の形成と肝細胞索の乱れを認め, またびまん性の脂肪沈着を伴っており, 肝硬変と診断した.

の因子が混在していた.

入院時検査所見(2000年9月18日, 表1): 血小板は $11.8 \times 10^4/\text{mm}^3$ と低下し, AST 115 IU/l, ALT 159 IU/lと高値を示していた. HCV-RNAはRT-PCR法にて270 KIU/ml, bDNAプローブ法で3.8 Meq/ml, genotypeは1b, NS5A領域のアミノ酸変異は変異数2のintermediate typeであった.

臨床経過(図2): 飲酒については当科初診後も数回少量のビール摂取があったが, IFN治療の方針を伝えた2000年7月以降は完全に断酒した. 同年9月13日までで強力ネオミノファーゲンC(SNMC)の投与を漸減終了し, 9月19日よりIFN α -2b 10 MUを4週間連日投与後週3回20週間の予定で治療を開始した. 投与開始後ALT高値が持続したが, 開始2週目に測定したHCV-RNAは陰性であった. 投与初期には軽度の発熱を認め, 投与開始22日目に咽頭炎と口腔内アフタが出現. 5日間の投与中断にて症状改善し, 投与再開後も増悪傾向はなかった. IFN投与開始約10週後に発熱とともに全身皮膚, 口唇を中心とした紅斑, 粘膜疹が出現. IFN投与中止後も急激に増悪した. SJSの診断で当院皮膚科へ再入院となり, プレドニゾン60 mgより投与開始し病変は徐々に改善した. 併用薬剤は多岐におよんだが(表2), リンパ球刺激試験はすべて陰性であった. IFN中止後6カ月まで

表1 入院時検査所見

Hematological exam.		Blood chemistry		Others	
Hb	16.4 g/dl	TP	8.2 g/dl	Hyarulonate	315 ng/ml
Ht	49.0%	Alb	4.1 g/dl	IV collagen 7S	9.7 ng/ml
RBC	$493 \times 10^4/\text{mm}^3$	γ -Glb	1.96 g/dl	ICGR ₁₅	19.6%
Plt	$11.8 \times 10^4/\text{mm}^3$	ZTT	16 U	HBsAg	(-)
WBC	$4300/\text{mm}^3$	TTT	22 U	HCV-RNA	270 KIU/ml
Se.	39.7%	T-Bil	1.9 mg/dl		3.8 Meq/ml
Eo.	2.6%	ALP	313 IU/l	HCV genotype	1b
Ba.	0.6%	γ -GTP	82 IU/l	ジゴキシシン	0.64 ng/ml
Mo.	6.6%	ChEase	3879 IU/l		
Ly.	50.5%	AST	115 IU/l	Urinalysis	
		ALT	159 IU/l	Prot.	(-)
		LDH	389 IU/l	Glu.	(-)
		BUN	7.6 mg/dl	Occ.	(-)
		Cr	1.0 mg/dl		
		Na	142 mEq/l		
		K	3.6 mEq/l		
		Cl	102 mEq/l		
		TC	164 mg/dl		
		TG	152 mg/dl		
Coagulation study					
PT	87.0%				
APTT	42.9 sec				
Fbg	209 mg/dl				
HPT	61.0%

図 2 臨床経過

表 2 インターフェロンとの併用薬剤

薬剤名	投与量/日	投与期間
ウルソデオキシコール酸	600 mg	1999年7月2日～2000年11月28日
ジゴキシン	0.5 mg	1999年7月2日～投与継続
塩酸メキシレチン	300 mg	1999年12月3日～2000年11月28日
シメチジン	800 mg	1999年9月3日～2000年11月28日
トリアゾラム	0.125 mg	2000年9月20日～2000年11月28日
ジクロフェナクナトリウム	50 mg (坐剤)	2000年9月19日～9月24日
インドメタシン	25 mg (坐剤)	2000年11月24日
セフジニル	300 mg	2000年10月5日～10月10日
セラペプターゼ	30 mg	2000年10月10日

HCV-RNA 陰性と ALT 正常が維持され、著効であった。

皮膚肉眼所見(2000年11月29日, 図3): 顔面・頭部を含め、略全身に浮腫状の紅斑が広がっていた。粘膜面では口唇の著明な腫張、口腔内の発赤、亀頭部の紅斑を認めた。

皮膚生検所見(2000年11月29日): 表皮表面部および表皮層内に水疱を認め、真皮浅層の血管周囲および皮膚付属器周囲には高度のリンパ球が浸潤していた。

考 察

C 型肝炎に対する IFN 治療は、本邦では一般に 6 カ月間投与が行われ、ウイルス排除に対する効果

予測因子や治療に伴う副作用なども明らかにされている。また、ウイルスが排除されなくても線維化の進展抑制や発癌防止効果を有するとされ、肝硬変に対しても有効な治療法と報告されている。

IFN は強力なヒトサイトカインのひとつで抗ウイルス作用以外に細胞増殖抑制作用や免疫調節作用などを有することが明らかとなり、特に近年はその生物活性として NK 細胞活性の増強、マクロファージ賦活化などとともに他のサイトカイン産生を誘導・促進したり、逆にサイトカインにより誘導されるなどのサイトカインネットワークが存在することが知られている⁷⁻⁹⁾。α 型 IFN は白血球にウイルスを感染させた

図3 皮膚肉眼所見：a；口唇部をはじめ粘膜面で著明な腫張，発赤を認めた。b；両側大腿部を含め，略全身に浮腫状の紅斑が広がっていた。

ときに産生され，およそ20種のサブタイプが存在するとされる。IFN α -2b 製剤はモノクローナルな遺伝子組換え型製剤で⁹⁾，複数のサブタイプを有する天然型 α 製剤との差異があり，作用としては顕著ではないものの副作用には若干の相違が見られる^{3,10,11)}。本症例はC型およびアルコール性の肝硬変と診断され，禁酒と肝庇護療法を行ったもののALTの高値が続くためIFN投与を行った。しかし投与10週にて略全身皮膚の発疹が生じ，IFNを含むすべての薬剤を中止してもさらに増悪し，SJSと診断された。SJSは特徴的な紅斑を呈する多形滲出性紅斑のなかで，角結膜，口唇などの粘膜疹を併発し，発熱などの全身症状を伴う重症型と定義される¹²⁾。大部分が薬剤性とされるが，感染症の関与とされるものも存在する。いずれにしてもT細胞免疫反応が重要な役割を示していると考えられ¹³⁾，ステロイド剤の投与が必要となる症例がほとんどである。原因薬剤としては特定のものはなく，解熱鎮痛剤や抗生剤が多くを占めているが，その理由としては臨床的な使用頻度が高いことが最も影響して

いると推察されている^{12,14)}。本症例では使用薬剤が多く，リンパ球刺激試験でも原因薬剤の特定はできなかった。

IFN α -2b による副作用として，皮疹は比較的頻度が高く，報告例も多数見られる^{10,15)}。しかし投与を継続しても軽快した例や他剤への変更により速やかに改善した例など一過性のものが大部分で，我々が調べ得た限りでは重症例はなく，IFNの治療効果に影響を及ぼしたとの報告も見られない。一方IFN β 製剤の添付文書には「重大な副作用(頻度不明)」としてSJSの記載があるが，因果関係は明確ではない。

また本症例ではIFN中止後にステロイド剤の投与を開始したが，HCVに対する明らかな影響は認めなかった。これまでステロイド剤使用を契機にウイルスの再増殖を見たとの報告¹⁶⁾や，逆にIFN治療の副作用の軽減の目的で少量の使用は有効との報告¹¹⁾もある。C型慢性肝炎患者に対するステロイドの使用に関してはどちらかといえば前者への注意が必要と思われるものの，一定の見解は明確でない。

さらに本症例で注目すべきことは，IFN抵抗性と考えられる genotype 1b かつ高ウイルス量というウイルス因子と組織学的にもアルコールの要因を兼ね備えた肝硬変という宿主因子を有しながら，IFNの10週のための短期間投与(総投与量 400 MU)でウイルス学的著効が得られたことである。NS 5A 領域のアミノ酸変異数についても野生型ではないにせよこれが著効であった最大の因子とは考えにくい。これまでに短期間でのIFN投与は，効果予測因子を用い，症例を選択されて行われていた^{17,18)}が，IFN抵抗性とされる症例での短期間投与は当然効果には乏しいものと考えられる。この点から本症例では他の何らかの要因が加わったための結果であったと考えられ，強い細胞性免疫活性の誘導に由来したSJSの発症が本症例の治療効果に良い影響を与えたと推察できよう。その他IFNの投与開始前にSNMCを中止したこともその影響のひとつと考えられる。ウイルス性肝炎では歴史的にも患者自身の強い免疫賦活化作用が抗ウイルス作用に関連するとの知見は多く，特にB型肝炎ではステロイド離脱療法などで治療に利用されている。C型肝炎におけるIFN療法でもその投与法の工夫がさかんに行われ¹⁹⁾，抗ウイルス因子としての2-5 ASや二本鎖RNA依存プロテインキナーゼ(PKR)などのIFN誘導蛋白の重要性とともに，細胞性免疫活性の増強がウイルスの排除に寄与するとの検討も進められ

ている²⁰⁾。IFN がサイトカイン動態を変化させることは既に周知の事実であり^{7,8)}、その抗ウイルス作用を増強する免疫機構を明らかにすることが、今後難治性と考えられていた多くの症例においてその治療効果向上のためさらに検討すべき課題となる。

結 語

IFN α -2b 投与中に Stevens-Johnson 症候群を発症し、10週間投与にて著効が得られた常習飲酒家 C 型肝炎の 1 例を経験したので報告した。本症例においては Stevens-Johnson 症候群の発症と IFN 治療効果との関与が示唆された。

文 献

- 1) 飯野四郎：インターフェロン治療：効果判定基準と投与方法。「消化器病セミナー・64」鈴木宏編，へるす出版，東京，1996，p185-195
- 2) Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al : Comparison of full-length sequences of interferon-sensitive and resistant hepatitis C virus 1b. J Clin Invest 96 : 224-230, 1995
- 3) Okanoue T, Sakamoto S, Itoh Y, et al : Side effect of high dose interferon therapy for chronic hepatitis C. J Hepatol 25 : 281-283, 1996
- 4) Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, et al : Randomised trial of effects of interferon- α on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C with cirrhosis. Lancet 346 : 1051-1055, 1995
- 5) International Interferon- α Hepatocellular Carcinoma Study Group : Effect of interferon- α on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma : a retrospective cohort study. Lancet 351 : 1535-1539, 1998
- 6) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, et al : Interferon therapy reduces risk for hepatocellular carcinoma : National surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. Ann Int Med 131 : 174-181, 1999
- 7) 吉田逸朗：ヒト・インターフェロン-抗ウイルス作用発現の分子機構-。日本臨床 53 増刊号：909-922, 1995
- 8) 今西二郎：インターフェロン。臨床免疫 27 (suppl. 16) : 250-258, 1995
- 9) 浜 康雄，高杉益充：遺伝子組換え型インターフェロン α -2b の臨床薬理。化学療法の領域 15 : 868-874, 1999
- 10) 番場圭介，藤岡 彰，川田 暁，他：Interferon- α 投与によると思われた滲出性紅斑の 1 例。皮膚臨床 40 : 103-107, 1998
- 11) 柏木征三郎，藤井俊志，林 純，他：インターフェロン療法の副作用にステロイド製剤が著効を示した 1 例。臨床と研究 68 : 3380-3383, 1991
- 12) 簾持 淳：皮膚粘膜眼症候群型薬疹，中毒性表皮壊死融解型薬疹。医薬ジャーナル 35 : 829-833, 1999
- 13) 真嶋州一，大塚藤男：多形滲出性紅斑。皮膚病診療 19 : 323-324, 1997
- 14) 蔵本伸生，平野真也，野田洋介：ジクロフェナクナトリウム(ボルタレン)による重篤な肝障害を伴った Stevens-Johnson 症候群の 1 例。皮膚臨床 42 : 67-70, 2000
- 15) 藤田 弘，小楠浩二，今泉俊資：インターフェロン α ， α -2a， β の 3 剤で播種状紅斑丘疹型薬疹を生じた 1 例。皮膚 37 : 745-749, 1995
- 16) 内藤雅文，吉川 澄，新橋信一郎，他：インターフェロン治療 6 年 8 カ月後にステロイド使用を契機に再燃を来した C 型慢性肝炎の一例。肝臓 40(suppl. 3) : 120, 1998
- 17) 徳植秀樹，高須政夫，浅葉宣之，他：低ウイルス量の C 型慢性肝炎に対する天然型インターフェロン α 短期投与の検討。日消誌 95 臨時増刊 : 24, 1998
- 18) 小栗 光，荻野英明，里村吉威，他：短期間のインターフェロン投与により著効が得られた C 型慢性肝炎の 2 例。肝臓 40 : 551-561, 1999
- 19) 奥新浩明，森井和彦，貴志文俊，他：C 型慢性肝炎に対する IFN- β 1 日 2 回投与および IFN α -2b 併用療法の有用性。肝臓 38 : 11-18, 1997
- 20) 辻 孝夫：インターフェロン β 1 日 2 回投与における抗ウイルス作用およびサイトカイン誘導能から見た宿主免疫反応の検討。厚生省非 A 非 B 型肝炎研究班平成 9 年度研究報告書 : 22-24, 1998