<症例報告>

インターフェロン投与を契機に急性増悪を来した
C型慢性肝炎の1例

桐山 和雄 姫野 誠一

要 旨：症例は40歳男性。C型慢性肝炎のIFN治療のため受診。GOT 147 IU/l, GPT 238 IU/l, HCV-RNA陽性で肝生検像は慢性活動性肝炎であった。IFN α 2b 10 MIU/日の投与を開始したところ、1週間後GOT 805 IU/l, GPT 1130 IU/lなど肝機能の急性増悪、HCV-RNAの陰性化とIFN投与前陰性であった抗核抗体の陽性化を認めた。IFN投与を中止しSNMCなど投与にて肝機能は一旦改善したが、1カ月後肝炎の再燃を認めた。その後肝炎は沈静化したが、約5カ月後GOT 344 IU/l, GPT 555 IU/lと上昇し、HCV-RNAの再陽性化を認めた。経過観察のみで肝機能異常は徐々に改善し、また抗核抗体は陰性化した。C型慢性肝炎のIFN治療においてウイルスが消失すれば肝機能は通常正常化する。本例ではIFN投与により自己免疫、あるいは細胞性免疫が異常に誘導されたことにより、肝機能の急性増悪が生じたものと推測する。

索引用語： C型慢性肝炎 インターフェロン 急性増悪

はじめに

C型慢性肝炎のインターフェロン(IFN)治療においては、ウイルスが消失すれば多くの場合肝機能も正常化する。我々はC型慢性肝炎の患者にIFN α 2bを投与したところ1週間後ウイルスは消失したにもかかわらず、トランスアミナーゼの急激な上昇を認め、同時に当初陰性であった抗核抗体の陽性化を認めた症例を経験した。病因論的に興味のある症例であり、文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：40歳、男性。

主訴：肝機能異常。

現病歴：平成12年9月近医にてC型慢性肝炎を指摘される。IFN治療の希望があり当科に紹介され、10月4日入院した。

既往歴、家族歴：特記事項なし。

輸血歴、飲酒歴：なし。

職業：学校の用務員。

現症：眼球結膜に黄染なし。腹部は平坦軟で肝脾触知せず。

検査所見(Table 1)：入院時検査ではGOT 147 IU/l, GPT 238 IU/lとトランスアミナーゼの中等度の上昇と、LAP、 γ -GTPの軽度の上昇を認めた。HBsAgは陰性。HCV抗体は陽性、HCV-RNA量はRT-PCR法で $10^{3.5}$ copy/50 μ l, DNAプローブ法では検出できずウイルス量は低値であった。HCV-RNA genotypeは1bであった。抗核抗体は陰性であり、 γ グロブリン値は1.3 g/dlと正常であった。

10月5日USガイド下で肝生検を施行。グラーゼへのリンパ球浸潤とpiecemeal necrosisを中等度に認め、慢性活動性肝炎と診断した(Fig. 1a)。

経過(Fig. 2)：以上の検査所見よりC型慢性肝炎と診断し、10月10日よりIFN α 2b 10 MIU/日の連日投与を開始した。投与開始1週間後の生化学検査で、GOT 805 IU/l, GPT 1130 IU/lなど肝機能の急激な悪化を認めた。この時点でHCV-RNAはすでに陰

Acute exacerbation of liver disease during interferon alfa 2b therapy for chronic hepatitis C

Kazuo KIRIYAMA, Seiiti HIMENO

Department of internal medicine, Ashiya Municipal Hospital, Hyogo, Japan

市立芦屋病院内科

<受付日 2002年2月4日>

Table 1

ESR (1 hr)	5 mm	LAP	79 IU/l
検尿		γ -GTP	117 IU/l
Prot	(-)	T-Bil	1.4 mg/dl
Sug	(-)	AMY	206 IU/l
O. B.	(-)	Na	145 mEq/l
検便		K	3.8 mEq/l
O. B. (G)	(-)	Cl	105 mEq/l
検血		BUN	9.9 mg/dl
WBC	5990/ μ l	Crnn	0.83 mg/dl
RBC	526 $\times 10^4$ / μ l	UA	9.4 mg/dl
HGB	15.9 g/dl	TC	106 mg/dl
PLT	14.9 $\times 10^4$ / μ l	TG	113 mg/dl
生化学		免疫血清学	
T. P	7.2 g/dl	HCV-Ab	(+)
ALB	4.43 g/dl	HCV-RNA	10 ^{3.5} copy/50 μ l
ZTT	12.2 U	(RT-PCR 法)	
TTT	6.1 U	HCV subtype	1 b
GOT	147 IU/l	HCV RNA	<0.5 Mcq/l
GPT	238 IU/l	(DNA probe 法)	
LDH	412 IU/l	HCV-subgroup	1
Ch-E	167 IU/l	抗核抗体	(-)
ALP	231 IU/l

Fig. 1 肝生検像(US 下生検 HE 染色 $\times 10$): a; (10月5日施行)グ鞘へのリンパ球浸潤と piecemeal necrosis を中等度に認め、軽度の線維化を伴う。小葉内に軽度の変性をみる。慢性活動性肝炎と診断した。b; (10月18日施行)第1回目の肝生検像より強い小葉内の肝細胞壊死像を認めた。

性化し、また当初陰性であった抗核抗体は160倍と陽性化した。IgGの増加は認めなかった(Table 2)。10月18日再度US下肝生検を施行したが、前回の肝生検像より強い小葉内の肝細胞壊死像が認められた(Fig. 1b)。IFN投与を中止し、SNMCの投与を開始したところ、肝機能は改善し退院とした。外来通院で経過観察をしていたが、11月13日にGOT 657 IU/l, GPT 944 IU/lと肝機能の再悪化を認め、同月17

日再入院した。今回はT. Bilが9.5 mg/dlと上昇を認めたが、HCV-RNAは陰性、抗核抗体は160倍、IgGは1580 mg/dlで前回と著変なかった。抗平滑筋抗体、抗LKM抗体は陰性であった(Table 3)。SNMC投与にて肝機能は改善し、12月9日軽快退院した。その後近医で、週1回程度のSNMCの投与を続けていたが、平成13年3月9日GOT 344 IU/l, GPT 555 IU/lと再び上昇した。HCV-RNAは平成

HCV-RNA	+	-	-	-	-	+	+
ANA	<40	160	80	160	40	80	<40
IgG(mg/dl)		1530	1450	1580		1370

Fig. 2 経過表

Table 2

検血	LAP	152 IU/l
WBC	T-Bil	1.3 mg/dl
RBC	免疫血清学	
HGB	HBsAg	0.3 INDEX
PLT	HBsAg	0.4 INDEX
生化学	HBcAb	<1.0 %
T. P	HCV-RNA	(-)
ALB	抗核抗体	160
ZTT	抗 IFN α 2b 抗体	<8
TTT	IgG	1530 mg/dl
GOT	IgA	249 mg/dl
GPT	IgM	93 mg/dl
LDH	IgE	110.2 U/ml
Ch-E	DLST test	114 % (<179)
ALP	(intron A)	

Table 3

検血	ALP	463 IU/l
WBC	LAP	132 IU/l
RBC	γ -GTP	156 IU/l
Hb	T-Bil	3.3 mg/dl
PLT	D-Bil	2.3 mg/dl
生化学	免疫血清学	
T. P	HCV-RNA	(-)
ALB	(amplicore 定性)	
ZTT	抗核抗体	160
TTT	抗平滑筋抗体	20
GOT	抗 LKM 抗体	<35
GPT	IgG	1580 mg/dl
LDH	IgA	302 mg/dl
Ch-E	IgM	82 mg/dl

考 察

12年10月18日陰性化して以来PCR法で数回測定するも陰性であったがこの時点で陽性化を認めた。今回の肝機能異常はC型慢性肝炎の再発によるものと考えられた。外来経過観察としたが肝機能異常は軽快、現在は無投薬で肝機能は安定している。また抗核抗体は平成13年8月7日の時点で陰性化している。

C型慢性肝炎のIFN治療において、血中HCV-RNAが陰性化すれば肝機能は通常改善する。しかし本例では投与開始後1週間で血中HCV-RNAは陰性化したが、短期間に2度の肝機能の急性増悪を来し、さらに投与前は陰性であった抗核抗体の陽性化を認めた。3度目の急性増悪はHCV-RNAが出現したこと

より、C型肝炎の再発と考えられるが、はじめ2度の急性増悪の病態は明らかではなく以下に考察する。

初回の急性増悪と2回目の急性増悪間の期間はわずかに約1カ月であり、この間投薬の変更や新しく感染症に罹患した事実はない。2つの肝機能急性増悪は一定の病因による一連の経過と考えるのが妥当と思われる。2回目の急性増悪ではT. Bilは9.5 mg/dlまで上昇したが、初回の肝障害に加えての肝機能の急性増悪がビリルビン排泄能を悪化させたものと思われ、必ずしも異なる病因を想定する必要はないと考える。

C型慢性肝炎でIFNを投与し、増悪した症例をmedline、医学中央雑誌から検索したところ、数例を検索し得た¹⁻³⁾。いずれの症例においても、本例と同様抗核抗体など自己免疫反応が出現し、自己免疫性肝炎との異同が問題にされている。特に藤田らの症例¹⁾は、肝機能の増悪に伴い抗核抗体の陽性化とHCV-RNAの陰性化を認め、最終的には抗核抗体は陰性化していることから本例の経過と極めて類似している。またB型慢性肝炎のIFN治療において、IFN投与後肝機能がしばしば急性増悪することは周知のことであるが、Cianciara⁴⁾、Silva⁵⁾らは、IFN投与に伴い肝機能上昇と抗核抗体、抗平滑筋抗体の陽性化をみ、HBeのseroconversionを伴った症例を報告している。B型肝炎であることを除けば本例の経過と類似している。

本例の肝機能急性増悪の病態につき、次のような可能性が考えられる。

1) IFNの直接的肝毒性による肝細胞障害。

2) IFNにより肝細胞に対する自己免疫機序が誘導されたことによる肝細胞障害。

3) IFNによりHCV感染肝細胞のHLA class Iの表出が強く誘導され、細胞障害性Tcellが活性化されたことによる肝細胞障害。

各可能性につき検討する。

1) の可能性について。

報告例はあるが⁷⁾、それらのIFN投与量は大量であり本例での可能性は低いものと思われる。

2) の可能性について。

IFNが隠れた自己免疫性肝炎を顕在化し、肝機能の急性増悪を来したとの報告はShindoらの報告³⁾をはじめ数例ある。これらの症例は自己免疫性肝炎の診断基準を満たし、ステロイド治療が著効を示している。本例は抗核抗体の陽性化は認めたがステロイドの投与なく最終的に陰性化し、自己免疫性肝炎の典型像

は示さなかった。しかしながら肝機能の増悪に一致し抗核抗体が出現しており、肝障害に自己免疫機序が関与している可能性は否定できないものと思われる。

3) の可能性について。

阿部らはIFN投与にて肝機能が増悪した症例を検討し、HLA-I抗原の増強がみられていることを報告している⁶⁾。そのような症例では細胞性免疫による肝障害が働いており、IFNにより増悪をみるものと推測している。このような機序を認めれば、本例において以下のような病態が想定される。

本例ではIFN投与前既にウイルス量は少なく、transaminaseは比較的高値であった。投与前から既に細胞性免疫を通しウイルスを排除する機序が強く働いていたものと思われる。IFN投与によりこの機序がさらに増強され、ウイルスに感染した肝細胞の破壊により初回の肝機能の急性増悪を来し、同時にウイルスは減少。その後ウイルスの再増殖が起こったが、増強された細胞性免疫により感染細胞の破壊が起こり2回目の肝機能の急性増悪を来したのではないだろうか。この場合抗核抗体の出現の意義であるが、MayetらがB型慢性肝炎のIFN治療の過程で35%の患者に抗核抗体が出現したと報告⁸⁾しているようにIFN投与に付随した現象に過ぎないことになる。

著者は本例の肝機能急性増悪の機序として、3)あるいは2)の可能性を考えるが確定は困難である。しかしながら本例が藤田らの症例¹⁾と極めて類似していることを考慮すれば、共通した一定の病態が存在するものと考えられた。

まとめ

1. IFN投与を契機として急性増悪を来したC型慢性肝炎を経験した。

2. 発症機序として、i) IFNにより細胞性免疫が増強され、肝細胞障害を来した。あるいは、ii) IFNにより自己免疫機序が誘導され肝細胞障害を来した、などが想定される。

文 献

- 1) 藤田昌明, 高橋泰行: インターフェロン治療を契機に急性増悪し一過性に抗核抗体の陽性化、HCV-RNAの陰性化をきたすなど特徴的な経過をとったC型慢性肝炎の1例。肝臓 35: 235-239, 1994
- 2) 福井祥二, 南家俊彦, 吉田由香他: IFN投与により増悪しルポイド肝炎様所見を呈したC型慢

- 性肝炎の 1 例。肝臓 31(Suppl. 3) : 126, 1990
 - 3) Shindo M, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH :
Acute exacerbation of liver disease during
interferon alfa therapy for chronic hepatitis C.
Gastroenterology 102 : 1406-1408, 1992
 - 4) Cianciara J, Laskus T : Development of tran-
sient autoimmune hepatitis during interferon
treatment of chronic hepatitis B. Dig Dis Sci
40 : 1842-1844, 1995
 - 5) Silva MO, Reddy KR, Jeffers LJ, et al :
Interferon-induced chronic active hepatitis?
Gastroenterology : 101, 840-842, 1991
 - 6) 阿部芳道, 窓岩清治, 道鎮正規, 他 : C 型慢性肝
炎のインターフェロン治療時における肝機能増悪
例の検討。臨床と研究 70 : 2681-2685, 1993
 - 7) Durand JM, Kaplanski G, Portal I, et al :
Liver failure due to recombinant alfa interfer-
on. Lancet 338 : 1268-1269, 1991
 - 8) Mayet WJ, Hess G, Gerken G, et al : Treat-
ment of chronic type B hepatitis with recom-
binant alpha-interferon induces autoantibodies
not specific for autoimmune chronic hepatitis.
Hepatology 10 : 24-28, 1989
-