<症例報告>

IFN β と麻黄湯の併用による
インターフェロンリバウンド療法を行った1例貝沼茂三郎¹⁾ 酒井 伸也²⁾ 嶋田 豊¹⁾ 寺澤 捷年³⁾

要 旨：IFN と麻黄湯の併用による IFN リバウンド療法を施行し、その前後でリンパ球サブセットの変化について検討したので報告する。症例は63歳、女性。genotype は2a, HCV RNA 量は410 KIU/ml。1回目は2週でHCV RNA 陰性となったが、治療終了1カ月後に再陽性となった。しかしALTの急上昇とそれに続くウイルスの減少よりリバウンドが起きたと考え、1回目と同じ方法で再治療を施行。2回目は1週でHCV RNA が陰性となり、完全著効となった。またフローサイトメトリー解析では、2回目の治療開始前のCD19 陽性細胞が21%と高値だった。また2回の治療を比較すると、2回目の方がHLADR⁺CD8⁺ 陽性細胞の上昇率が高かった。これらの結果よりリバウンドには液性免疫が賦活化された可能性が示唆され、ウイルスの排除には細胞障害性T細胞の活性化が重要ではないかと考えられた。

索引用語： C型慢性肝炎 麻黄湯 IFN リバウンド療法 リンパ球サブセット

はじめに

C型慢性肝炎に対して、インターフェロン(以下IFN)リバウンド療法の有用性が報告されている^{1,2)}。しかし、リバウンド療法前後での免疫学的機序について検討された報告は少なく、1回目のIFN治療前後でNK活性の比が少ない方が、有意にリバウンドを起こすという報告があるのみである¹⁾。我々はこれまでC型慢性肝炎に対するIFN治療において、麻黄湯併用の有用性について報告してきた^{3,4)}。今回我々は、IFNと麻黄湯の併用療法を行った症例で、IFNリバウンド療法を施行し、その治療前後でのリンパ球サブセットの変化についてフローサイトメトリー解析を行った症例を経験したので報告する。

症 例

症例：63歳、女性。

入院目的：IFNと麻黄湯の併用療法。

既往歴：18歳、肺結核で右肺上葉切除術で輸血歴あり。40歳、子宮筋腫で手術。

家族歴：母・妹、乳癌。

生活歴：飲酒(-)、喫煙(-)。

現病歴：2000年7月住民健診で初めて肝機能障害を指摘され、C型慢性肝炎と診断された。以降強力ネオミノファーゲンCの注射およびウルソデオキシコール酸の内服にて加療されていた。2002年漢方薬併用によるIFN治療を希望し、当科を初診。同年12月2日併用療法目的のため入院となった。

現症：身長160cm、体重54kg、体温36.6°C、血圧138/80mmHg、脈拍70/分・整、眼瞼球結膜；貧血(-)、黄疸(-)、心肺異常なし、腹部平坦および軟、肝腎脾触知せず、下肢浮腫(-)、神経学的異常所

A case of interferon rebound therapy treated with combination of IFN β and Mao-to

Mosaburo KAINUMA¹⁾, Shinya SAKAI²⁾, Yutaka SHIMADA¹⁾, Katsutoshi TERASAWA³⁾

¹⁾Department of Japanese Oriental Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University

²⁾Department of Kampo Diagnostics, Institute of Natural medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University

³⁾Toyama Medical and Pharmaceutical University

¹⁾富山医科薬科大学医学部和漢診療学講座

²⁾富山医科薬科大学和漢薬研究所漢方診断学部門

³⁾富山医科薬科大学

<受付日 2003年12月26日>

見なし、手掌紅斑(－)、くも状血管腫(－)。

入院時検査成績(表1)：血液一般検査では、白血球数が $3210/\mu\text{l}$ とやや低下している以外、異常は見られなかった。胸部X線、CT検査では間質性陰影を示唆する所見もみられず、尿所見、心電図でも異常は認められなかった。血液生化学検査では、AST 112 IU/l, ALT 169 IU/lと肝機能障害を認め、ZTT 23.1 U, TTT 13.3 Uと上昇していた。HCV RNAは410 KIU/ml, HCV genotypeは2aであった。

リンパ球サブセットの測定：既述の方法⁵⁾を用いて、治療開始前、4週後、治療終了時(8週)に末梢血リンパ球サブセットを測定した。すなわち肘静脈より10.0 mlへパリン加採血を行い、lymphoprep (Nycomed Pharmaas, Oslo, Norway)を用いて、リンパ球を単離した。その後PBSにて 1×10^6 個/mlに調節されたリンパ球を各種表面抗原(CD3, CD19, CD4, CD8, CD16, CD56, HLADR)に対してFITC (fluorescein isothiocyanate), PE(phycoerythrin)で標識したモノクローナル抗体を用いて染色を行い、フローサイトメトリー(EPICS XL, ベックマンコールター社)にて10万個のリンパ球について、各陽性細胞(CD3, CD19, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD16+CD56+, HLADR+CD8+)の発現頻度を検討した。なおCD3, CD16, HLADRはFITCで標識したものを、CD19, CD4, CD8, CD56はPEで標識したものをを用いた。

臨床経過(図1)：第2病日に肝生検を施行し、chronic hepatitis C(A2/F1)と診断され、第5病日より、IFNと麻黄湯の併用療法を開始した。なお治療プロトコールは、図2に示した。HCV RNAは2週後に定性で陰性となり、8週間で治療を終了した時点でもHCV RNAは陰性であった(2003年1月30日)。しかし治療終了1カ月後、HCV RNAが再陽性となり、定量では27 KIU/mlであった。また治療終了時ALTが43 IU/lと低下していたが、1カ月後には97 IU/lと再上昇していた。しかしその2週間後HCV RNA量が4.7 KIU/mlまで低下し、さらにALTも38 IU/lと減少傾向が見られたため、リバウンドが起きたものと推測し、3月20日より1回目と同様のプロトコールで再治療を開始した。なお2回目の治療開始前のHCV RNA量は2.2 KIU/mlであったが、他の血液生化学的検査成績は、肝機能以外1回目の治療開始前のデータとほぼ変化がみられなかった(表1)。2回目の治療では、治療開始1週後にHCV

表1 入院時検査成績

	1 st (2001. 12. 2)	2 nd (2002. 3. 18)
Hematology		
RBC($\times 10^4/\mu\text{l}$)	411	397
Hb(g/dl)	13.5	13.9
Ht(%)	39.1	39.5
WBC($/\mu\text{l}$)	3210	3420
neut(%)	51.1	51.0
lymph(%)	40.2	38.3
mono(%)	5.6	6.4
Plt($\times 10^4/\mu\text{l}$)	16.7	19.8
Coagration		
PT(%)	89	89
Biochemistry		
TP(g/dl)	7.8	7.8
Alb(g/dl)	4.3	4.5
LDH(IU/l)	242	220
AST(IU/l)	112	23
ALT(IU/l)	169	26
γ -GTP(IU/l)	49	26
Alp(IU/l)	264	227
ChE(ΔPH)	0.92	1.04
ZTT(U)	23.4	
TTT(U)	13.3	
T-Bil(mg/dl)	0.7	0.5
T-cho(mg/dl)	147	163
TG(mg/dl)	99	126
BUN(mg/dl)	16	17
Cre(mg/dl)	0.6	0.5
Na(mEq/ml)	149	139
K(mEq/ml)	3.9	4.2
Cl(mEq/ml)	107	102
Glu(mg/dl)	97	101
Serology		
CRP(mg/dl)	0.2	0.2
TSH($\mu\text{IU/ml}$)	2.2	1.5
fT ₄ (ng/dl)	1.2	1.2
KL-6(U/ml)	326	282
HBs Ag	(－)	
HCV genotype	2a	
HCV RNA 定量(KIU/ml)	410	2.2
抗核抗体	(－)	

RNAが陰性となった。8週間で治療を終了したが、治療終了6カ月の時点でALT正常、HCV RNA陰性となり、完全著効が得られた。

リンパ球サブセットの経時的変化：CD3陽性リンパ球数のpopulationは、1回目と2回目の治療で大きな変化は認められなかった。一方でCD19陽性リンパ球数のpopulationについては、2回目の開始時点

図1 臨床経過

図2 治療プロトコル：IFN は、IFN β 600 万単位を1日1回朝9時から30分かけて点滴静注し、8週間連日投与とする。麻黄湯(麻黄 8g, 杏仁 8g, 桂皮 5.4g, 炙甘草 2.7g)を水 700 ml に入れ、600 W の電熱器 40 分で 400 ml まで煎じたものを、1日4回 100 ml ずつ IFN を投与する直前直後、1時間後、5時間後(14時)に、8週間連続温服。

で21%と非常に高値となっていた(図3)。また HLADR⁺CD8⁺リンパ球数の population は、1回目と2回目を比較すると、1回目と比較して2回目で上昇率が高い傾向がみられた(図4)。なお CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD16⁺CD56⁺リンパ球数、それぞれの population について2回の治療で変化は見られなかった。

考 察

我々はこれまでにC型慢性肝炎に対するIFN治療において、麻黄湯を併用することにより、副作用の軽減および生化学著効率を向上させる可能性があることを報告してきた^{3,4)}。また安全性の面では、C型慢性肝炎に対して小柴胡湯の投与による間質性肺炎の副作

用報告はあるが⁶⁾、麻黄湯による間質性肺炎の副作用報告はない。しかし我々は治療開始前に胸部CTで肺線維症などの肺疾患を併発している症例を除外している。その結果、これまで麻黄湯とIFN β の併用療法を行った70例で間質性肺炎を発症した症例はない(データ未発表)。さらに麻黄湯併用による interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) の有意な上昇がその作用機序のひとつであることも報告した⁷⁾。これらの研究結果より麻黄湯が免疫系に作用していると考え、併用療法前後でのリンパ球サブセットの変化についてフローサイトメトリー解析を行った。

加藤ら¹⁾が報告したIFNリバウンド療法(Two-step interferon rebound therapy)とは、1回目の治療

図3 CD3, CD19 陽性リンパ球数の比率の経時的変化

図4 HLADR⁺CD8⁺ 陽性リンパ球数の比率の経時的変化

終了1~2ヵ月後に HCV RNA 量が急上昇し、それに速やかに反応し ALT がリバウンドを起こし、その結果として HCV RNA 量が急低下した時点で、2回目の治療を追加すると良好な結果が得られるとするものである。本症例では、1回目の治療終了1ヵ月後の時点では、ALT が 97 IU/ml と再上昇していたものの、HCV RNA 量は 27 KIU/ml と急上昇は認められなかった。しかし2週間後の採血で、HCV RNA 量が 4.7 KIU/ml とさらに減少していたことより、治療終了後1ヵ月間の間に、HCV RNA 量の急上昇が起こり、それに反応して ALT のリバウンドが起きたものと推測した。そこで2回目の治療直前のリンパ球サブセットの population はリバウンドが起こった時

の免疫状態を反映しているものと考えた。本症例では、1回目の治療終了後、ALT がリバウンドを起こしていた時点でウイルス量が減少していた。この結果より、この時点で生体内では、ウイルス特異的な抗体が出現し、ウイルスが感染している肝細胞が抗体と補体によって破壊され、ALT が上昇していたのではないかと推測した。一方、本症例では2回の治療前後での CD19 陽性リンパ球数の population は、2回目の治療開始直前のみが 21% と非常に高値となっていた。CD19 陽性リンパ球数は一般的に B 細胞の表面抗原として用いられているが、これらの結果を考え合わせると、リバウンドによるウイルスの減少には液性免疫の賦活化が関与している可能性が考えられた。

さらに本症例でもうひとつ興味深い点は、2回目の治療の方が1回目より、治療前後でのHLADR⁺CD8⁺陽性リンパ球数のpopulationの上昇率が高いことである。HLADR⁺CD8⁺陽性リンパ球は、一般的に活性化した細胞障害性T細胞を表現しているが、1回目の治療の方が治療開始前のウイルス量が多かったにもかかわらず、HLADR⁺CD8⁺陽性リンパ球数の上昇率が低かった。C型肝炎ウイルスの排除には細胞障害性T細胞が重要であると報告されている^{8,9)}。HLADR⁺CD8⁺陽性リンパ球数は必ずしもHCV特異的な細胞障害性T細胞を表しているわけではないが、細胞障害性T細胞の活性化が不十分であったことが、1回の治療で完全にウイルスを排除できなかった要因のひとつであったのではないかと推測した。

今回の症例は、麻黄湯を併用した場合での検討であり、IFN単独の場合、同様の結果が得られるかどうかは現在のところ不明である。またリバウンドの有無により、リンパ球サブセットに違いが出るのかなども含めて、今後さらに症例を蓄積して検討したいと考えている。

本論文の要旨は、第35回日本肝臓病学会西部会(2003年11月、岡山)において発表した。

文 献

- 1) 加藤道夫, 結城暢一, 伊与田賢也, 他: 難治性C型慢性肝炎に対するTwo-step interferon rebound therapyの有効性について. 肝臓 41: 396-402, 2000
- 2) Arase Y, Ikeda K, Chayama K, et al: Increased response rate to interferon therapy after the second course in hepatitis C patients who show relapse after the initial course. J Gastroenterol 35: 607-612, 2000
- 3) Kainuma M, Hayashi J, Sakai S, et al: The efficacy of herbal medicine (Kampo) in reducing the adverse effects of IFN- α in chronic hepatitis C. Am J Chin Med 30: 355-367, 2002
- 4) Kainuma M, Ogata N, Kogure T, et al: The efficacy of a herbal medicine (Mao-to) in combination with intravenous natural interferon- β for patients with chronic hepatitis C, genotype 1b and high viral load: a pilot study. Phytomedicine 9: 365-372, 2002
- 5) Wacholtz MC, Patel SS, Lipsky PE: Leukocyte function-associated antigen 1 is an activation molecule for human T cells. J Exp Med 170: 431-448, 1989
- 6) Suzuki H, Kumada H, Sato A, et al: Guidelines of Sho-saiko-to/Xiao-Chaihu-Tang treatment in patients with chronic hepatitis C. J Trad Med 17: 95-100, 2000
- 7) Kainuma M, Sakai S, Sekiya N, et al: The effects of a herbal medicine (Mao-to) in patients with chronic hepatitis C after injection of IFN- β . Phytomedicine 11: 5-10, 2004
- 8) Lohr HF, Schmitz D, Arenz M, et al: The viral clearance in interferon-treated chronic hepatitis C is associated with increased cytotoxic T cell frequencies. J Hepatol 31: 407-415, 1999
- 9) Nelson DR, Marousis CG, Ohno T, et al: Intrahepatic hepatitis C virus-specific cytotoxic T lymphocyte activity and response to interferon alpha therapy in chronic hepatitis C. Hepatology 28: 225-230, 1998