

## インターフェロン投与中に各種自己抗体が陽性となり間質性肺炎を合併したC型慢性肝炎の1例

植村一幸<sup>1)\*</sup> 小林正和<sup>1)3)</sup> 坂戸政彦<sup>1)</sup>  
宮原秀仁<sup>1)</sup> 武井 学<sup>1)</sup> 伊藤俊朗<sup>1)</sup>  
片桐有一<sup>1)</sup> 津金永二<sup>1)</sup> 早川操子<sup>1)</sup>  
富田 威<sup>1)</sup> 川口哲男<sup>1)</sup> 三浦正澄<sup>2)</sup>  
清沢研道<sup>3)</sup>

- 1) 市立甲府病院内科  
2) 三浦内科消化器科医院  
3) 信州大学医学部第2内科学教室

### A Case of Interstitial Pneumonitis with Autoantibodies Induced by Interferon Therapy for Chronic Hepatitis C

Kazuyuki UEMURA<sup>1)</sup>, Masakazu KOBAYASHI<sup>1)3)</sup>, Masahiko SAKATO<sup>1)</sup>  
Hidehito MIYAHARA<sup>1)</sup>, Manabu TAKEI<sup>1)</sup>, Toshiaki ITOU<sup>1)</sup>  
Yuuichi KATAGIRI<sup>1)</sup>, Eiji TSUGANE<sup>1)</sup>, Misako HAYAKAWA<sup>1)</sup>  
Takeshi TOMITA<sup>1)</sup>, Tetsuo KAWAGUCHI<sup>1)</sup>, Masazumi MIURA<sup>2)</sup>  
and Kendo KIYOSAWA<sup>3)</sup>

- 1) *Department of Internal Medicine, Kofu City Hospital*  
2) *Miura Gastroenterological Clinic*  
3) *Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine*

The patient was a 44-year-old male. In July 1992, a diagnosis of chronic hepatitis (CAH2A) was made and administration of interferon (IFN) alpha-2b 10MU/day was begun in the same month with concomitant oral administration of Shō-saiko-tō. Serum transaminase levels normalized rapidly. However, 12 weeks after the start of IFN therapy, the patient complained of dyspnea and dry cough. Chest X-ray examination revealed reticulo-nodular shadows in the bilateral lower lung fields, and blood gas analysis showed hypoxia. Laboratory examinations showed elevation of serum LDH levels, and LE test and antinuclear antibody (ANA) were positive. A diagnosis of interstitial pneumonitis was made. IFN was stopped and high dose intravenous bolus infusions of methyl-prednisolone was given. His complaints, X-ray findings and abnormal laboratory data then improved dramatically. Three months later, the ANA and LE tests were negative. In view of the clinical course of this case, we suspect that IFN may be one of the causative agents of interstitial pneumonitis, and strongly suggest that abnormality of auto-antibodies may be correlated with the clinical course of the interstitial pneumonitis. *Shinshu Med J* 43 : 112-120, 1995

(Received for publication July 18, 1994)

**Key words:** chronic hepatitis C, interstitial pneumonitis, interferon, auto-antibody, sho-saiko-to  
C型慢性肝炎, 間質性肺炎, インターフェロン, 自己抗体, 小柴胡湯

\* 別刷請求先: 植村 一幸  
〒400 甲府市幸町14-6 市立甲府病院内科

## はじめに

インターフェロン (IFN) が C 型慢性活動性肝炎に対して広く一般に使用されるようになるとともに、それまで予想されなかった副作用が数多く報告されるようになった。間質性肺炎は中でも最も重要かつ重篤なもの 1 つであり<sup>1)</sup>、最近報告例が増加している<sup>2)</sup>が、発症機序については十分解明されていない。今回われわれは、C 型慢性活動性肝炎に対し IFN 治療をおこなったところ間質性肺炎を発症し、同時に各種自己抗体が陽性化した症例を経験したので報告する。

## 症 例

症 例：44歳、男性。

主 訴：労作時呼吸困難。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：1992年3月、検診で肝機能障害を指摘され近医受診、C型慢性肝炎と診断され、3月30日より強力ネオミノファーゲンC、4月20日より小柴胡湯の投与をうけ、同年7月精査加療のため当科紹介、第1回入院となった。入院時検査 (Table 1) では血清トランスアミナーゼ値の軽度上昇を認め、HCV-RNA は陽性であり、腹腔鏡下肝生検にて、肝小葉内においては肝細胞壊死および炎症細胞の浸潤がみられ、門脈域においては限界板の破壊および piecemeal necrosis がみられたため慢性活動性肝炎と診断された (Fig. 1a, b)。胸部 X 線写真 (Fig. 2a) および、各種自己抗体に異常を認めなかった。7月29日より IFN $\alpha$ -2b を 1,000万単位/日、2週連日投与を開始したのち外来にて週3回投与を継続した。同年10月18日より労作時呼吸困難および発熱が出現し、胸部 X 線写真にて両下肺野に網状粒状影を認めたため (Fig. 2b) 間質性肺炎を疑い第2回入院となった。なお、期間中の IFN の総投与量は 440MU であり、小柴胡湯の投与は継続していた。

入院時検査成績 (Table 2)：血沈の軽度亢進、LDH の上昇を認め、抗核抗体、抗 DNA 抗体、LE テストは陽性化していた。血清トランスアミナーゼ値は正常化しており、HCV-RNA は陰性であった。動脈血ガス分析では PaO<sub>2</sub> は低下しており、呼吸機能検査では拘束性障害を認めた。小柴胡湯に対するリンパ球刺激試験 (LST) では弱陽性、IFN $\alpha$ -2b では陰性であった。胸部 CT (Fig. 3a)：両下肺野を中心に

Broncho-Vascular Sheath に沿った斑状の淡い陰影を認めた。

入院後経過 (Fig. 4)：以上より間質性肺炎と診断し、メチルプレドニゾロンを 1,000mg/日/3日間投与したところ自覚症状は消失し、LDH、胸部 X 線所見 (Fig. 2c)、胸部 CT (Fig. 3b)、動脈血ガス分析、呼吸機能検査は全て正常化した。約3週間で軽快退院したが、外来にて経過観察中再度 PaO<sub>2</sub> の軽度低下、LDH の上昇傾向がみられたため、メチルプレドニゾロンを 1,000mg/日、3日間の再投与を2回施行したところ再び正常化し、現在経過観察中である。

## 考 案

IFN 治療中に間質性肺炎を発症した症例は厚生省薬務局による医薬品副作用情報によると、31例が同省に届けられており、うち28例が C 型慢性活動性肝炎であったとされている<sup>3)</sup>。しかし、肝疾患に対する IFN 投与中の間質性肺炎の発症頻度は 0.25~1.41% と低く<sup>3)</sup>、その病態について比較検討可能な報告例は少ない<sup>2,4)-10)</sup>。慢性活動性肝炎の治療薬としては、現在 IFN $\alpha$  および IFN $\beta$  が認可され、広く一般に使用されているが、間質性肺炎の報告例は、本例も含め全例が IFN $\alpha$  の使用により発症しており、IFN $\beta$  における発症例は著者らの検索し得た範囲ではなかった。

発症機序については解明されていないが、これまでの報告例によると、肺胞気管支洗浄液でのリンパ球の増加<sup>5)-7,11,16)</sup>や肺生検組織像で好酸球性肺臓炎を疑わせる所見がみられ<sup>9)</sup>、かつ IFN<sup>5,6,8)</sup>や併用薬である小柴胡湯<sup>9)</sup>に対するリンパ球刺激試験で陽性例がみられることおよび副腎皮質ホルモン製剤が著効すること<sup>2)</sup>より、何らかの免疫学的異常の関与が推定されている。

一般に、本疾患の特徴として、小柴胡湯の併用例が多いことが指摘されている<sup>2,9)</sup>。小柴胡湯による間質性肺炎は、1989年築山ら<sup>17)</sup>により報告されて以来、1992年7月までに11例が報告されている<sup>18)</sup>。これらは、いずれも発熱、呼吸困難、乾性咳嗽で発症し、胸部 X 線上間質性肺炎を呈している。また、全例で対象となった漢方製剤に対する LST あるいはチャレンジテストで陽性であることからアレルギー性肺炎と考えられている<sup>18)</sup>。小柴胡湯は、7種類の生薬から製造されているが、特に黄芩<sup>17,19)</sup>、大棗<sup>17)</sup>、半夏<sup>19)</sup>、柴胡<sup>19)</sup>に対する LST が陽性と報告されている。IFN 投与中の間質性肺炎例においても、小柴胡湯に対する LST で陽性

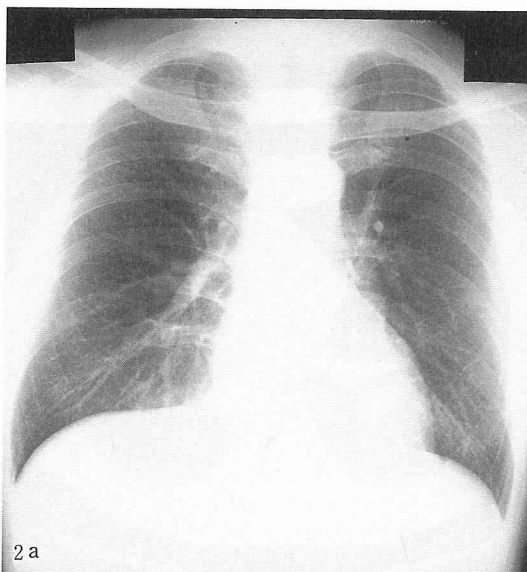
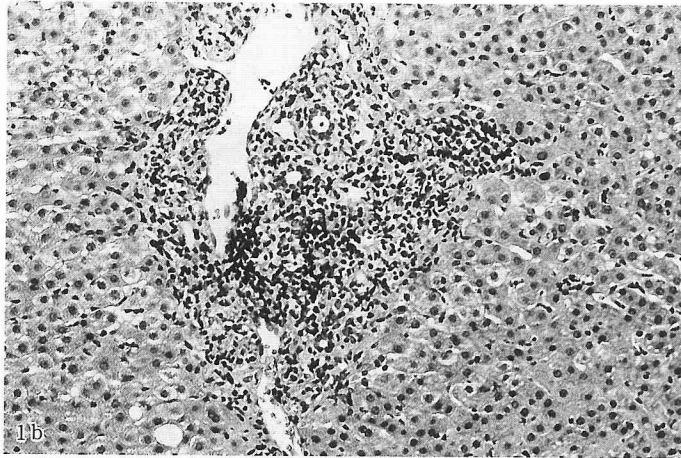
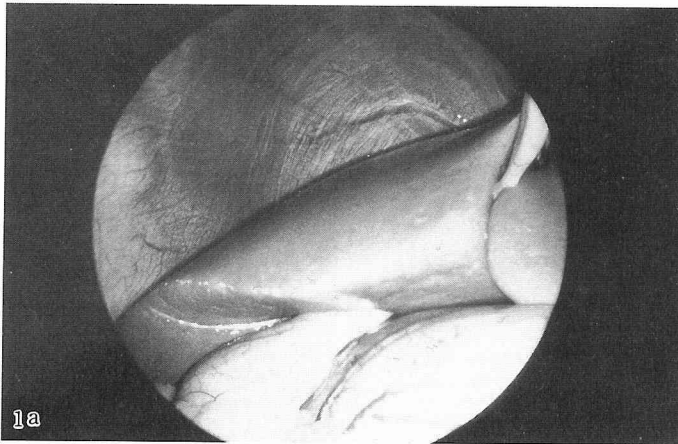
Table 1 Laboratory data on the first admission

Urine		ZTT	15.0 KU
Protein	(-)	TTT	1.9 KU
Sugar	(-)	T. Bil	1.0 mg/dl
Bilirubin	(-)	D-Bil	0.2 mg/dl
Urobilinogen	(+)	AI-P	8.7 KAU
Sediment	n. p.	GOT	23 KU
		GPT	42 KU
Feces		LDH	358 IU/L
Occult blood	(-)	$\gamma$ -GTP	157 IU/L
		ChE	0.9 $\Delta$ PH
ESR	5 mm/1hr	ICG R <sub>15</sub>	13 %
		Amy	129 SomogyiU
Hematological data		BUN	13 mg/dl
RBC	$473 \times 10^4/\text{mm}^3$	Cr	0.8 mg/dl
Hb	15.4 g/dl	Na	142 mEq/L
Hct	44.7 %	K	4.1 mEq/L
WBC	$3.9 \times 10^3/\text{mm}^3$	Cl	102 mEq/L
St	2 %		
Seg	50 %	Hormonal	
Ly	42 %	T <sub>3</sub>	1.6 ng/ml
Mo	3 %	T <sub>4</sub>	13.7 $\mu$ g/dl
Eo	3 %	TSH	1.8 $\mu$ IU/ml
Platelet	$27.5 \times 10^4/\text{mm}^3$		
		Serological data	
PT	100 %	CRP	(-)
APTT	36"(30")	HBsAg	(-)
TT	63 %	Anti-HBs	(-)
HPT	75 %	Anti-HBc	(-)
Fibrinogen	174 mg/dl	Anti-HCV (PHA)	(+)
		HCV-RNA	(+)
Blood chemistry		RA	(-)
TP	7.7 g/dl	ANA	(-)
Alb	59.3 %	ASMA	(-)
$\alpha_1$	2.9 %	AMA	(-)
$\alpha_2$	6.6 %	Anti-DNA	1.0 IU/ml
$\beta$	9.8 %	LE test	(-)
$\gamma$	21.4 %	LE cell	(-)
T. Chol	209 mg/dl	Thyroid test	(-)
TG	172 mg/dl	Microsome test	(-)
		Anti Cardiolipin	(-)

Fig. 1 Laparoscopic observation revealed swollen right lobe of the liver with dull edge and irregular surface (a). Biopsied liver specimen showed chronic active hepatitis (H-E stain  $\times 100$ )(b).

Fig. 2 Chest X-ray films before IFN therapy (a) and during IFN therapy (b). The interstitial shadows disappeared after intravenous administration of methyl prednisolone (c).

インターフェロン治療に伴う間質性肺炎



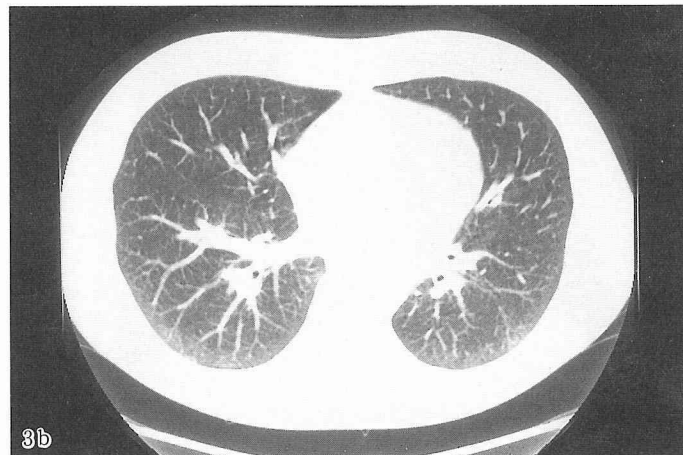
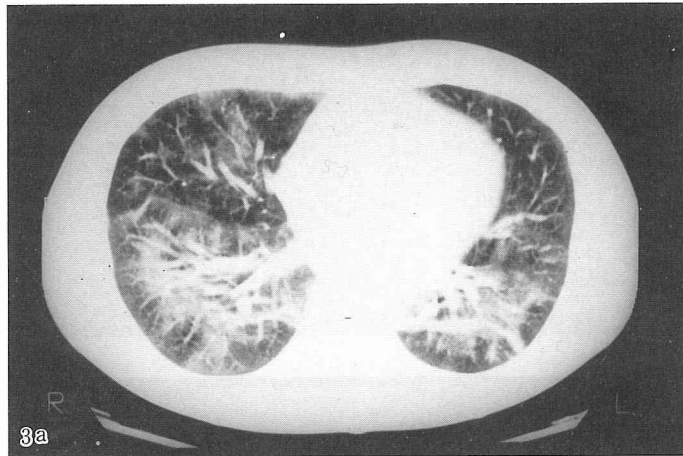
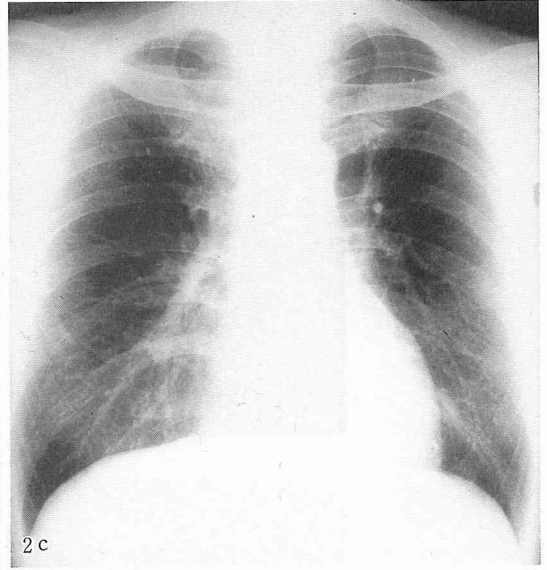
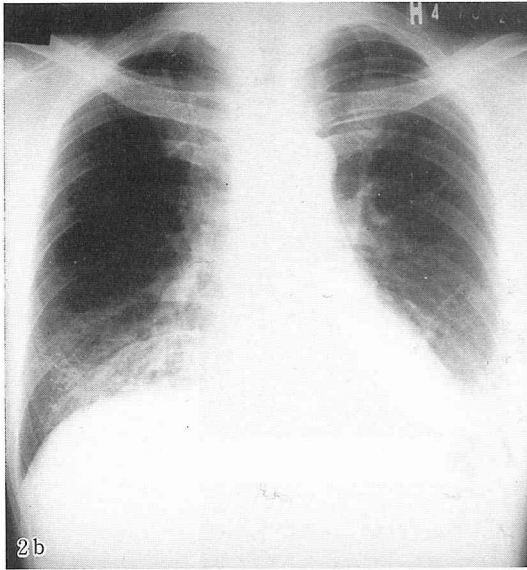


Table 2 Laboratory data on the second admission

Urine		$\gamma$ -GTP	20 IU/L
Protein	(-)	ChE	0.8 $\Delta$ PH
Sugar	(-)	Amy	156 SomogyiU
Bilirubin	(-)	BUN	11 mg/dl
Urobilinogen	( $\pm$ )	Cr	0.7 mg/dl
Sediment	n. p.	Na	142 mEq/L
Feces		K	4.4 mEq/L
Occult blood	(-)	Cl	103 mEq/L
ESR	24 mm/1hr	Hormonal	
Hematological data		T3	1.8 ng/ml
RBC	481 $\times 10^4/mm^3$	T4	12.6 $\mu$ g/dl
Hb	14.5 g/dl	TSH	0.8 $\mu$ IU/ml
Hct	44.2 %	Serological data	
WBC	3.9 $\times 10^3/mm^3$	CRP	(-)
St	17 %	HBsAg	(-)
Seg	45 %	Anti-HBs	(-)
Ly	30 %	Anti-HBc	(-)
Mo	4 %	Anti-HCV (PHA)	(+)
Eo	3 %	HCV-RNA	(-)
Ba	1 %	RA	(-)
Platelet	31.6 $\times 10^4/mm^3$	ANA	$\times 40$
PT	100 %	ASMA	(-)
APTT	38" (30")	AMA	(-)
TT	66 %	Anti-DNA	22 IU/ml
HPT	84 %	LE test	(+)
Fibrinogen	284 mg/dl	LE cell	(-)
Blood chemistry		Thyroid test	(-)
TP	7.0 g/dl	Microsome test	(-)
Alb	56.6 %	Anti Cardiolipin	(-)
$\alpha 1$	4.0 %	IgG	1813 mg/dl
$\alpha 2$	10.4 %	IgA	201 mg/dl
$\beta$	9.7 %	IgM	89 mg/dl
$\gamma$	19.3 %	Lymphocyte Stimulation Test	
T. Chol	196 mg/dl	Shō-saiko-tō (SI)	198 %
TG	207 mg/dl	IFN $\alpha$ -2b (SI)	117 %
ZTT	11.5 KU	Blood gas analysis	
TTT	1.0 KU	PH	7.421
T. Bil	0.6 mg/dl	PaCO <sub>2</sub>	38.6 mmHg
D-Bil	0.1 mg/dl	PaO <sub>2</sub>	62.1 mmHg
Al-P	8.4 KAU	BE	1.4 mEq/L
GOT	19 KU	HCO <sub>3</sub>	25.1 mEq/L
GPT	14 KU	TCO <sub>2</sub>	26.3 mEq/L
LDH	614 IU/L	SaO <sub>2</sub>	92.3 %
LDH1	18.9 %	Respiratory Function	
LDH2	46.1 %	% VC	73.1 %
LDH3	27.0 %	FEV <sub>1.0</sub>	119.6 %
LDH4	5.1 %		
LDH5	2.9 %		

Fig. 3 Chest CT scan revealed diffuse interstitial shadows during IFN therapy (a). They disappeared after treatment with methyl prednisolone (b).

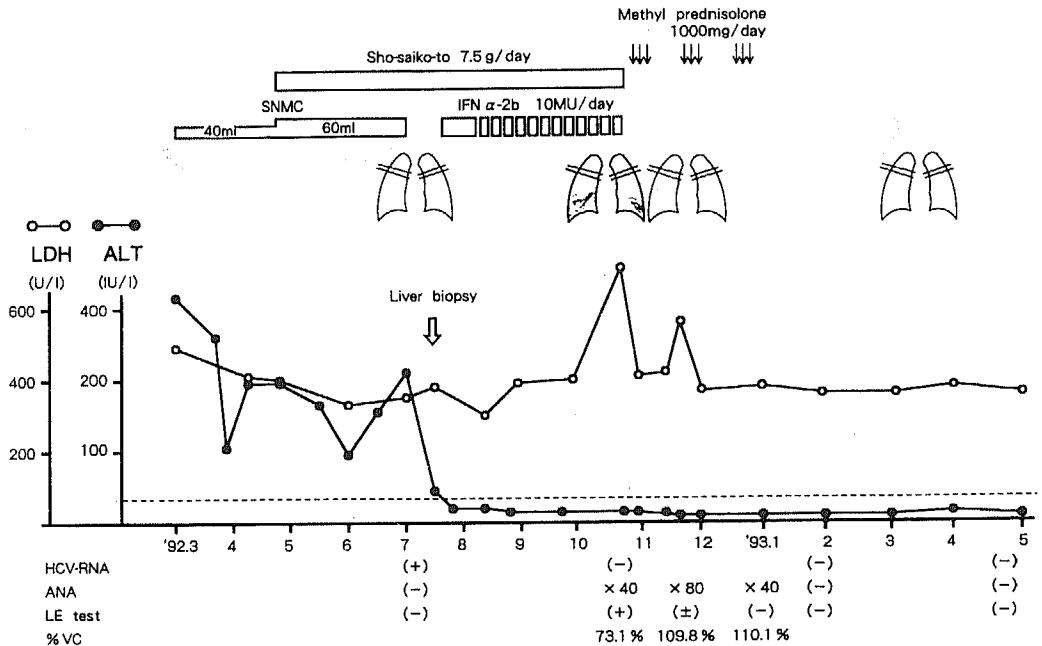


Fig. 4 Clinical course

であった症例がみられる<sup>9)</sup>。本例においても小柴胡湯に対するLSTが198%と弱陽性であり、同剤によるアレルギー性肺炎の可能性が考えられた。一方、IFNに対するLSTのみ陽性であった例や両者とも陰性であったとする報告もみられ<sup>21)12)</sup>、本疾患の免疫異常の多様性が推定される。

また、本例では間質性肺炎発症に伴い自己抗体が陽性化したことが特徴的である。一般にIFNには自己免疫機序に対して促進的な効果を持つ可能性が指摘されている。荳司ら<sup>20)</sup>は、IFN治療後に高率に自己抗体が陽性化し、うち2例に臨床症状の出現がみられたと報告し、Romblomら<sup>21)</sup>は、カルチノイドに対しIFN $\alpha$ を平均9ヵ月使用したのちに19%に自己免疫疾患の発症がみられたと報告している。一方、小柴胡湯には内服により自己抗体が陽性化したという報告例はないが、一般的にはIFN産生促進作用<sup>22)23)</sup>や抗体産生促進作用<sup>23)</sup>のあることが知られており、本例においても小柴胡湯により自己抗体が出現した可能性も否定はできない。しかし、IFN投与開始前より数ヵ月間にわたり小柴胡湯を投与されていたにもかかわらずIFN開始時には自己抗体は陰性であり、IFN開始後にこれらが陽性化しているという臨床経過から、本例における自己抗体の出現にはおもにIFNが関与したと推定

される。

一方、間質性肺炎は種々の膠原病に伴って発症することが報告されており<sup>24)</sup>、これらでは当然抗核抗体を含む各種自己抗体が高率に陽性である。本例では治療前には自己免疫疾患の合併はなかったが、間質性肺炎発症時には小柴胡湯に対するアレルギー機序の関与も推定されることより、発症機序の1つとして、膠原病に伴う間質性肺炎に類似の機序あるいは小柴胡湯に対して潜在的にアレルギーを有していたところにIFNを使用したためその反応が顕性化し、間質性肺炎を発症した可能性も考えられた。

IFNと小柴胡湯等との併用は避けることが望ましいとされて以来<sup>3)</sup>、慢性肝疾患での発症例は減少すると推定される。しかし、IFN単独でも間質性肺炎を発症する可能性があり<sup>3)16)</sup>、また、難治例<sup>6)</sup>や死亡例<sup>2)13)14)</sup>も報告されており、さらに、慢性肝疾患以外にも抗癌剤とIFNの併用療法等での間質性肺炎の発症も報告されている<sup>2)</sup>。したがってIFNの使用にあたっては、間質性肺炎初期の症状や検査成績の変化<sup>2)</sup>に注意するのみならず、自己抗体の定期的検索および併用薬にも注意する必要があると考えられた。

結 語

C型慢性肝炎のIFN治療中に間質性肺炎を発症した症例を経験した。発症機序に免疫学的異常が関与し

た可能性が大きいと推定されるため、若干の文献的考察を加え報告した。

本論文の要旨は第12回日本消化器病学会甲信越地方会(1993.5.29.新潟)にて発表した。

文 献

- 1) 飯野四郎：C型肝炎のインターフェロン治療の問題点。日消誌 90：85-90, 1993
- 2) 清沢研道, 植村一幸：間質性肺炎の予知・診断・治療。消化器病セミナー 53. pp 111-119, へるす出版, 東京, 1993
- 3) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報 No. 118. インターフェロン $\alpha$ 製剤および小柴胡湯と間質性肺炎。日本医師会雑誌 109：277-281, 1993
- 4) 安藤正志, 田野正夫, 岩田 勝, 吉岡宣夫, 鈴木章古, 長谷川央, 遠藤征史, 鈴木敏行：インターフェロンによると思われる急性肺障害の1例。日胸疾会誌 29：766, 1991
- 5) 卯原順一, 瀬口光代, 毛利俊子, 倉知 大, 山本高宏, 保川 淳, 野上壽二, 藤田悦生, 上西豊基, 中島重徳, 梶井万里, 榎本雅一, 足立幸彦, 山本俊夫：IFN- $\alpha$ 惹起による薬剤性間質性肺炎の一例。アレルギー 41：339, 1992
- 6) 上裕俊法, 足立幸彦, 梶井万里, 卯原順一, 中島重徳, 山本俊夫：C型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)療法中に発症した間質性肺炎。日消誌 89(臨時増刊)：1851, 1992
- 7) 森屋恭爾, 安田清美, 飯野四郎, 四柳 宏, 小池和彦, 黒川 清, 清川 勉, 市瀬裕一, 遠藤康夫：インターフェロン(IFN)投与により惹起されたと考えられる間質性肺炎の一例。肝臓 33 [Suppl 3]：66, 1992
- 8) 狩野吉康, 佐々木由理, 露口雅子, 髭 修平, 佐賀啓良, 松島 喬, 宮崎 保, 豊田成司, 奥内 豊, 松永崇, 永坂 敦, 菅原 俊：C型慢性肝炎のインターフェロン療法時の副反応の検討—特に間質性肺炎について。肝臓 34 [Suppl 1]：68, 1993
- 9) 仲谷和記, 清水 豊, 金鍋 俊, 宮城邦栄, 酒井泰彦, 森吉靖子, 針原重義, 武田 正, 坂口浩樹, 仲島信也, 塩見 進, 関 守一, 黒木哲夫, 小林絢三：C型慢性肝炎のインターフェロン療法における副作用, 特に間質性肺炎に対する臨床的検討。肝臓 34 [Suppl 1]：69, 1993
- 10) 上司裕史, 大竹真美子, 河島久人, 矢倉道泰, 原田英治, 片山 透：C型慢性活動性肝炎のインターフェロン療法中に発症した間質性肺炎の2例。肝臓 34：478-483, 1993
- 11) 山本晋一郎, 島原将精, 山本亮輔, 井手口清治, 三井康裕, 井口泰孝, 高取敬子, 大海庸世, 日野一成, 平野 寛：IFNによる間質性肺炎を認めたC型慢性肝炎の1例。日消誌 90：2142-2146, 1993
- 12) 大東恭子, 周防武昭, 川崎寛中：インターフェロン療法中に間質性肺炎を発症したC型慢性肝炎の1例。肝臓 34：718-722, 1993
- 13) 山領 豪, 永井英明, 倉島篤行, 宍戸春美, 毛利昌史, 蛇沢 晶：インターフェロン $\alpha$ によると思われる間質性肺炎の2例。日胸 52：819-825, 1993
- 14) 茂木一通, 山田昇司, 猿谷真也, 林 禎, 大谷紀夫：C型慢性活動性肝炎にてインターフェロン投与中に間質性および実質性肺炎を併発し死亡した1剖検例。日消誌 91：350-354, 1994
- 15) 荻原健英, 大西 真, 三浦英明, 喜多宏人, 中村郁夫, 松橋信行, 児玉龍彦, 井廻道夫, 矢崎義雄, 岡 輝明, 町並陸生：小柴胡湯を長期服用中, インターフェロン $\alpha$ -2bを併用投与後に間質性肺炎を呈したC型慢性肝炎の1例。肝臓 35：302-307, 1994
- 16) Chin K, Tabata C, Satake N, Nagai S, Moriyasu F, Kuno K: Pneumonitis associated with natural and recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. Chest 105: 939-941, 1994
- 17) 築山邦規, 田坂佳千, 中島正光, 日野二郎, 中浜 力, 沖元二郎, 矢木 晋, 福島林造：小柴胡湯による薬剤誘起性肺炎の1例。日胸疾会誌 27：1556-1561, 1989
- 18) 富岡洋海：漢方薬による肺病変。最新医学 47：1342-1349, 1992



- 19) 妹川史郎, 佐藤篤彦, 谷口正実, 豊嶋幹生, 中澤浩二, 茂木安平, 甲田賢二, 岩田政敏, 早川啓史, 千田金吾: 小柴胡湯による薬剤性肺炎の1例と, 文献報告例の検討. 日胸 51: 53-58, 1992
- 20) 荘司貞志, 牧田 明, 細井 仁, 宮本直樹, 近藤朝明, 横山喜忠, 永山亮造, 倉田道夫, 花城 実, 寺本民生, 久山 泰, 滝川 一, 大沢 仁, 三宅和彦, 山中正巳: C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療と自己抗体出現に関する検討. 肝臓 33 [Suppl 1]: 61, 1992
- 21) Ronnblom LE, Alm GV, Oberg KE: Autoimmunity after alpha-interferon therapy for malignant carcinoid tumors. Ann Intern Med, 115: 178-183, 1991
- 22) Kawakita T, Nakai S, Kumazawa Y, Miura O, Yumioka E, Nomoto K: Induction of interferon after administration of a traditional Chinese medicine, xiao-chai-hu-tang (shosaiko-to). Int J Immunopharmacol 12: 515-521, 1990
- 23) Kakumu S, Yoshioka K, Wakita T, Ishikawa T: Effects of TJ-9 Sho-saiko-to (kampo medicine) on interferon gamma and antibody production specific for hepatitis B virus antigen in patients with type B chronic hepatitis. Int J Immunopharmacol 13: 141-146, 1991
- 24) 近藤有好: 膠原病-間質性肺炎の病態と治療を中心に. 医学のあゆみ 149: 861-864, 1989

(6. 7. 18 受稿)