

●症 例

慢性 C 型肝炎に対するインターフェロン/リバビリン療法後に発症した
サルコイドーシス

伊東 友好

要旨：症例は 58 歳，男性．慢性 C 型肝炎に対しペグインターフェロン α -2b とリバビリン併用療法を施行された．治療開始 1 年 4 ヶ月後に胸部リンパ節腫大を指摘され泉大津市立病院呼吸器内科紹介．眼科受診にてぶどう膜炎を診断，縦隔鏡下リンパ節生検にて非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めたため，サルコイドーシスと診断した．プレドニゾロン内服にて症状は改善していった．サルコイドーシスでは，Th1 優位の免疫反応が発症に関与しているが，投与されたインターフェロン α が個々のサイトカインバランスに影響しサルコイドーシス発症を惹起した可能性が示唆された．

キーワード：サルコイドーシス，慢性 C 型肝炎，ペグインターフェロン α ，リバビリン

Sarcoidosis, Chronic hepatitis C, Peglated Interferon α , Ribavirin

緒 言

インターフェロン (interferon: IFN) は抗ウイルス作用・腫瘍細胞増殖抑制作用を含めた幅広い生理活性を有するサイトカインであり，B 型肝炎・C 型肝炎・一部の悪性腫瘍などでの有効性が確立されている．一方，近年 IFN 療法の普及で治療に伴うサルコイドーシス (サ症) の増悪ないし発症の報告が散見されるようになってきた．今回，インターフェロン/リバビリン療法後に発症したサルコイドーシスを経験したので文献的考察を加え報告する．

症 例

患者：58 歳，男性．

主訴：全身倦怠感，労作時呼吸困難．

既往歴：47 歳時に慢性 C 型肝炎と診断される．

生活歴：喫煙歴は 20 歳～10 本/日を 38 年間．

現病歴：慢性 C 型肝炎で 2009 年 2 月よりペグインターフェロン α -2b (pegylated interferon α -2b: PEG IFN α -2b) 600 万単位/日とリバビリン 800 mg/日による治療を泉大津市立病院消化器内科で開始された．2010 年 6 月末で治療は終了となったが，同時期より全身倦怠感と

Table 1 Laboratory findings

Hematology		Cr	0.6 mg/dl
RBC	316×10 ⁴ / μ l	Na	141 mEq/L
Ht	32.0%	K	3.4 mEq/L
Hb	10.8 g/dl	Ca	8.9 mg/dl
WBC	3,600/ μ l	FBS	97 mg/dl
Neu	54.6%	Serology	
Eos	8.6%	CRP	0.02 mg/dl
Mono	10.7%	ACE	13.8 U/L
Lymph	25.6%	sIL-2R	1310 U/ml
PLT	14.7×10 ⁴ / μ l	QFT-2 G	(+)
Biochemistry		IgG	1,833 mg/dl
AST	18 IU/L	IgA	149 mg/dl
ALT	18 IU/L	IgM	52 mg/dl
LDH	349 IU/L	PPD test	2×3/11×12 mm
ALP	226 IU/L		
BUN	8.3 mg/dl		

労作時呼吸困難を自覚，胸部 CT を施行したところ胸部リンパ節腫大を指摘され，精査依頼で呼吸器内科紹介となった．

入院時現症：身長 172.5 cm，体重 62.5 kg，体温 36.7°C，血圧 132/80 mmHg，脈拍 90/min・整，呼吸数 15 回/min，SpO₂ 96%，黄疸・貧血を認めず．表在リンパ節触知せず．呼吸音・心音異常なし．肝臓を二横指触知．皮膚所見・神経学的所見は異常なし．

初診時検査所見 (Table 1)：血算では白血球の若干の低下と貧血を認めた．生化学検査は血清 Ca も含め正常であった．血清学的検査では，ACE は正常，可溶性 IL-2 レセプターは 1,310 U/ml と増加していた．ツベル

連絡先：伊東 友好

〒595-0027 大阪府泉大津市下条町 16-1

泉大津市立病院呼吸器内科

(E-mail: 010010d8596@iris.eonet.ne.jp)

(Received 9 Nov 2011/Accepted 3 Feb 2012)



Fig. 1 Chest X-ray showing enlarged bilateral lymph node adenopathy.

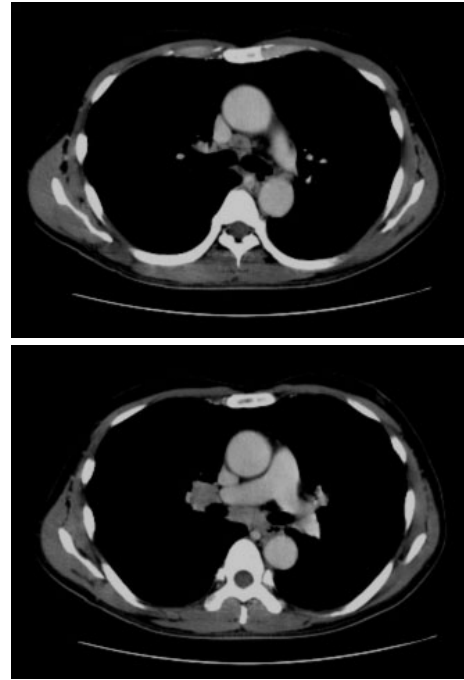


Fig. 2 Chest CT scan showing enlarged mediastinal and bilateral hilar lymph nodes.

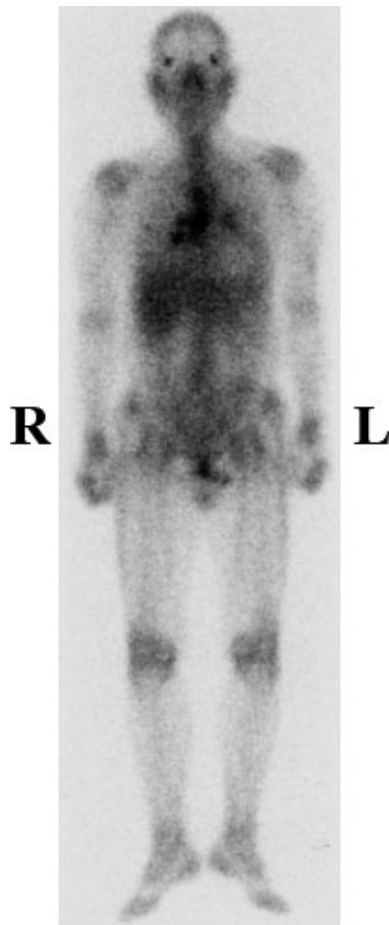


Fig. 3 A ⁶⁷Ga-citrate scintigram showing abnormal uptake in mediastinal and bilateral hilar lymph nodes.

クリン反応と血清クオンティフェロン-2Gは陽性であった。

当科初診時胸部X線写真 (Fig. 1) では、両側肺門のリンパ節腫脹を認めた。胸部CT (Fig. 2) では、肺野に異常陰影は認めず、両側肺門および縦隔のリンパ節腫脹を認めた。なお、肝生検施行時の胸部X線写真や、1年前に施行した癌検診での胸部CTでは有意所見は認めない。

また、⁶⁷Ga シンチグラフィーを施行したところ、胸部CTで指摘された胸部縦隔および両側肺門リンパ節に集積を認めた (Fig. 3)。心電図や心臓超音波検査では有意所見は認めなかった。

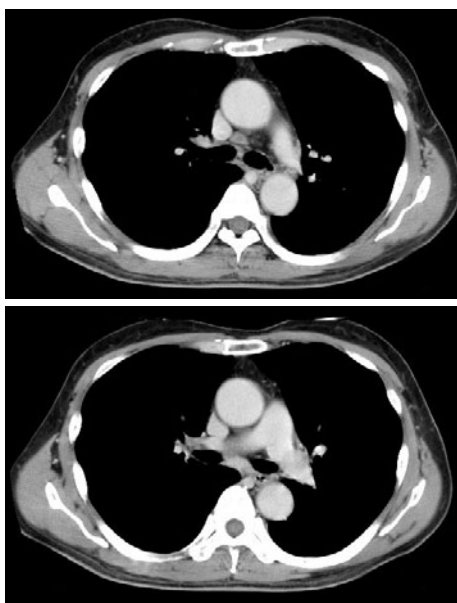
臨床経過：気管支鏡検査を施行、気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : BAL)、経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy : TBLB) を行った。右B³aより行ったBAL液 (Table 2) では、細胞数・分画など有意所見は認めず、TBLBでも確定診断に至る有意所見は得られなかった。このため、確定診断目的で2010年8月縦隔鏡下リンパ節生検を施行、腫大した下部気管傍リンパ節を摘出した。

病理組織学的所見 (Fig. 4)：類上皮細胞とラ氏型巨細胞からなる非乾酪性肉芽腫が大集団をなして結節を形成していた。なお、Ziehl-Neelsen染色を行ったが、結核を含む抗酸菌感染を示唆する所見は認めなかった。

術後経過：患者は外科でのリンパ節生検の1週間前よ

Table 2 BALF analysis (rt. B⁵a)

Recovery	72/150 ml
Total cell counts	0.40×10^6 /ml
Macrophages	90.0%
Lymphocytes	9.0%
Neutrophils	1.0%
Surface markers	
CD4	54.1%
CD8	44.0%
CD4/CD8	1.23
Bacteria	(-)
Mycobacterium	(-)

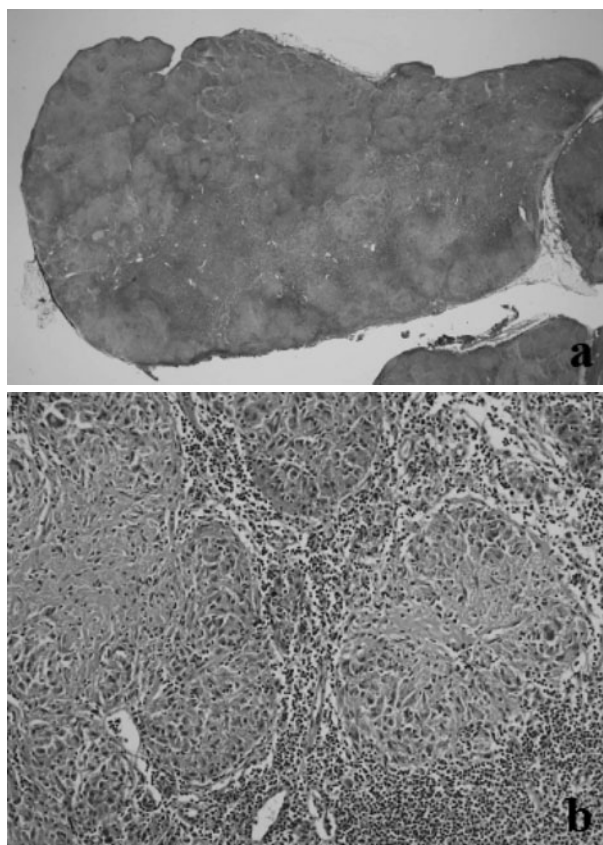
**Fig. 5** Chest CT scan taken three months after corticosteroid therapy. Mediastinal and bilateral lymph nodes were marked decreasing in size.

り霧視を自覚し眼科を受診したところ、過去には指摘されたことのない前部ぶどう膜炎(角膜後面沈着物)および塊状硝子体混濁が認められた。その後の胸部リンパ節生検結果と合わせ、本症例をサ症(組織診断群)と診断した。

術後経過: 眼病変に対してステロイドの点眼を行うも効果不十分のためプレドニゾロン(prednisolone)内服を開始(35 mg/日~漸減)したところ徐々に改善、以後再燃なく経過した。なお、プレドニゾロン投与3ヶ月後に胸部CTを施行したところ、腫脹していた両側肺門および縦隔リンパ節の著明な縮小が確認された(Fig. 5)。

考 察

自験例は、慢性C型肝炎治療開始前にはサ症の存在

**Fig. 4** Histological examination of #4R lymph node revealed multiple noncaseating granulomas with Langhans-type giant cells (H.E. stain).

は認めなかったが、治療後に胸部リンパ節腫脹が出現したため、前医より当科紹介となり、サ症を配慮した精査を進めていった。IFN治療に伴うサ症の増悪ないし発症の報告が散見されるようになったが、それらの基礎疾患の大半を慢性C型肝炎が占めている。

詳細な記載がある、慢性C型肝炎に対するIFN治療後に発症・増悪したサ症の本邦報告例は15例認めた(Table 3)¹¹⁻¹⁴⁾。特に2004年に日本で承認され、自験例でも使用された慢性C型肝炎治療の第一選択となっている「PEG IFN α -2bとリバビリン併用療法」後の報告例が近年増加傾向にある。

IFN投与からサ症症状が出現するまでの期間は、治療開始2~10ヶ月後が大半を占めていたが、治療開始8年後に症状が出現した報告も認められる¹⁰⁾。血清ACE値は高値を示すことが多いが、サ症症状出現までの期間との相関は認めなかった。自験例では血清ACE値は基準値内であったが、IFN治療開始1年4ヶ月後にサ症症状が出現した。罹患臓器であるが、一般のサ症と同様に胸部内病変が大半の症例で認められ、胸部外では皮膚病変・眼病変を合併することが多い傾向にある。光井ら¹⁴⁾

Table 3 Previous reports of sarcoidosis induced by IFN treatment for hepatitis C

No.	Age/sex	Therapy	Period of IFN usage	Sarcoid manifestations	Serum ACE (U/L)	Usage of steroids
1 ¹⁾	57/F	IFN- α	2 months	skin, lung	25.3	+
2 ²⁾	67/M	IFN- α	5 months	eye, parotid gland, lung, mediastinal and bilateral hilar adenopathy	30.2	+
3 ³⁾	62/M	IN α -2a	7 months	lung, heart	27.2	+
4 ⁴⁾	60/F	IFN- β	2 months	skin, bilateral hilar adenopathy	High	-
5 ⁵⁾	56/F	IFN- β	several weeks	parotid gland, bilateral hilar adenopathy, nerve	High	+
6 ⁶⁾	26/M	IFN α -2b	7 months	eye, lung, mediastinal and bilateral hilar adenopathy, heart, nerve	31.2	+
7 ⁷⁾	46/M	IFN α -2b	7 months	eye, skin, lung, mediastinal adenopathy	16.0	-
8 ⁸⁾	57/M	IFN α -2a	2 years	eye, lung, mediastinal and bilateral hilar adenopathy, nerve	18.1	-
9 ⁸⁾	52/F	IFN- α	8 months	skin, lung	29.0	-
10 ⁹⁾	62/F	IFN- α	8 years	eye, skin, mediastinal adenopathy, muscle	25.4	-
11 ¹⁰⁾	34/M	PEG IFN α -2b + Rib	10 months	eye, skin, lung, bilateral hilar adenopathy	61.2	+
12 ¹¹⁾	50/F	PEG IFN α -2b + Rib	2 months	skin, lung, mediastinal and bilateral hilar adenopathy	20.0	-
13 ¹²⁾	51/F	PEG IFN α -2b + Rib	5 months	liver	10.8	-
14 ¹³⁾	72/F	PEG IFN α -2b + Rib	10 months	eye, skin, bilateral hilar adenopathy, heart	29.4	+
15 ¹⁴⁾	58/F	IFN- α	2 months	eye, skin, bilateral hilar adenopathy, heart	High	+
This case	58/M	PEG IFN α -2b + Rib	16 months	eye, mediastinal, and bilateral hilar adenopathy	13.8	+

は初発症状に注目し、2004年に発表されたサ症の全国疫学調査の結果¹⁵⁾とIFNが誘因となったサ症の本邦報告例(会議録を含む)との比較を行い、前者は視力障害が最多(28.8%)であるのに対し、後者は皮膚症状が最多(35.4%)であり、海外報告51例でも同様の傾向が認めることから、「IFNによって誘発されたサ症では皮膚病変の出現頻度が高く、また初発症状となることが多い」と考察している。PEG IFN自体による副作用の可能性は否定できないが、自験例の初発症状は全身倦怠感と労作時呼吸困難であり、皮膚病変は認めず、胸郭内病変と眼病変からサ症と診断できた。自験例と同様の症例が潜在的に多数存在する可能性が示唆されるが、サ症併発の症例報告がまれであり、正確な合併頻度さえも明らかでない現状では推測の域を越えず、今後のさらなる症例蓄積による検証が待たれる。治療は、約半数で原因と考えられるIFN投与が中止され、約半数でステロイド全身投与が行われていたが、いずれも転帰は良好であった。しかし、急性発症で高度な臓器障害を有する場合には、サ症治療指針に則った適切な対応が必要と思われる。自験例ではIFN療法終了時点で当科に紹介されサ症と診断、眼病変治療のためプレドニゾン内服を行ったところ、胸郭内病変も含め良好な経過が得られた。

サ症では、Th1系免疫反応としてIFN- γ が発症に関与している可能性が以前より指摘されている¹⁶⁾。IFN- α 治療とサ症発症・増悪の機序についてであるが、IFN- α がIL-12とともに働いてIL-18レセプターのmRNA発現を

増強し、さらにIL-18と協同してIFN- γ 産生を相乗的に増加させ、免疫バランスをTh1系にシフトさせることでサ症発症が誘導されるとの報告がある¹⁷⁾。さらに、C型肝炎ウイルス自体がサ症発症のトリガーであるため、慢性C型肝炎治療に関する報告例が多いという考察も認められる¹⁸⁾。過去の報告同様、自験例でも上記機序がサ症発症に関与した可能性が考えられた。

リバビリン療法とサ症発症については、臨床的にリバビリン単独投与でのサ症発症報告は認めていない。しかし、「IFN- α 単独投与では発症せず、リバビリンの併用開始後にサ症が発症した報告例」があり⁸⁾、両薬剤併用がTh1優位の病態を促進し、発症に関与した可能性が示唆されている。今後、慢性C型肝炎に対する「IFN- α とリバビリン併用療法」の増加に伴い、サ症発症例が増加する可能性があり、治療を行う際には、一般的な副作用以外にサ症発症にも留意する必要があると考えられる。

本論文の要旨は、第77回日本呼吸器学会近畿地方会(2011年7月23日、大阪市)において発表した。

謝辞：本症例の病理診断に貴重なご教示をいただきました泉大津市立病院病理部の三輪秀明先生と伊藤彰彦先生に感謝申し上げます。

引用文献

- 1) 大畑一郎, 越智規夫, 紅林昌吾. IFN- α 投与中にサルコイド皮下結節が出現したサルコイドーシスの1

- 例. 日胸疾会誌 1994; 32: 996-1000.
- 2) Nakajima M, Kubota Y, Miyashita N, et al. Recurrence of sarcoidosis following interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. *Intern Med* 1996; 35: 376-9.
 - 3) Teragawa H, Hondo T, Takahashi K, et al. Sarcoidosis after interferon therapy for chronic active hepatitis C. *Intern Med* 1996; 35: 19-23.
 - 4) 川口雅一, 安孫子孝宏, 小関 伸, 他. 肝炎に対するインターフェロンβ療法後に再燃したと考えられたサルコイドーシス. *日皮会誌* 1999; 109: 641-4.
 - 5) Miwa H, Furuya T, Tanaka S, et al. Neurosarcoidosis associated with interferon therapy. *Eur Neurol* 2001; 45: 288-9.
 - 6) Noguchi K, Enjoji M, Nakamuta M, et al. Various sarcoid lesions in a patient induced by interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 282-4.
 - 7) 増田敦子, 小西建治, 永吉 優, 他. インターフェロンα・リバビリン併用療法によるC型肝炎治療中にサルコイドーシスを発症した1例. *呼吸* 2004; 23: 734-9.
 - 8) Hirano A, Kataoka M, Nakata Y, et al. Sarcoidosis occurring after interferon-α therapy for chronic hepatitis C: Report of two cases. *Respirology* 2005; 10: 529-34.
 - 9) 菅野朗子, 高木香恵, 立石陸人, 他. 多発性筋内腫瘍を呈したサルコイドーシスの一例. *関東リウマチ* 2006; 39: 200-9.
 - 10) 新山奈々子, 菅谷和江, 山内眞義. pegylated interferon alfa-2b とリバビリン併用療法中のC型肝炎肝炎患者に発症したサルコイドーシス. *日皮会誌* 2007; 117: 159-62.
 - 11) 熊田朗子, 袖本衣代, 西島千博, 他. 慢性C型肝炎に対するPegylated Interferon-α-2b とリバビリン併用療法中にサルコイドーシスを発症した1例. *皮膚臨床* 2009; 51: 1759-63.
 - 12) 大野芳敬, 渡辺崇夫, 竹下英次. PEG-IFNα-2b/Ribavirin 併用療法で肝サルコイドーシスが悪化したC型慢性肝炎の1例. *肝臓* 2009; 50: 280-8.
 - 13) 岩下雅秀, 前田晃男, 田上 真. C型慢性肝炎に対するIFNαとリバビリン併用療法による治療中に心サルコイドーシスを発症した1例. *日消会誌* 2010; 107: 1319-27.
 - 14) 光井千慧, 水野可魚, 岡本祐之. C型肝炎に対するインターフェロン治療後に発症したサルコイドーシス. *皮膚臨床* 2010; 52: 1073-6.
 - 15) 森本泰介, 吾妻安良太, 阿部信二, 他. 2004年サルコイドーシス疫学調査. *日サ会誌* 2007; 27: 103-8.
 - 16) Moller DR, Forman JD, Liu MC, et al. Enhanced expression of IL-12 associated with Th1 cytokine profiles in active pulmonary sarcoidosis. *J Immunol* 1996; 156: 4952-60.
 - 17) Shibuya H, Nagai T, Ishii A, et al. Differential regulation of Th1 responses and CD154 expression in human CD4+ T cells by IFN-alpha. *Clin Exp Immunol* 2003; 132: 216-24.
 - 18) Yamaguchi S, Kubo K, Fujimoto K, et al. Analysis of bronchoalveolar lavage fluid in patients with chronic hepatitis C before and after treatment with interferon alpha. *Thorax* 1997; 52: 33-7.

Abstract

Sarcoidosis induced by IFN and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C

Tomoyoshi Itoh

Department of Respiratory Medicine, Izumiotsu Municipal Hospital

A 58-year-old man received combination therapy with PEG-interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of chronic hepatitis C. Sixteen months later, he complained of general fatigue and dyspnea. Chest CT film revealed mediastinal and bilateral hilar lymphadenopathy, and he was referred to respiratory medicine. An ophthalmologic examination revealed bilateral uveitis. Because the specimens of transbronchial biopsy were not diagnostic, mediastinoscopic surgery was performed. The pathological diagnosis of the resected lymph node was sarcoidosis. After oral prednisolone therapy, the symptoms showed apparent improvement. In sarcoidosis, a predominance of Th1 immune response is well known. It is possible that interferon-alpha may trigger the Th1 reaction that takes place in sarcoidosis.