

症例報告

Polyethylene Glycol Interferon 投与中に
特発性血小板減少性紫斑症を合併した1例

小笹真理子* 鈴木 雅* 中西 満*
 山本 義也* 常松 泉* 片桐 雅樹*
 山敷 宏正* 成瀬 宏仁* 松嶋 喬*
 政氏 伸夫**

A Case of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura-
during Pegylated Interferon Alpha Therapy for
Chronic Hepatitis C

Mariko OZASA, Masaru SUZUKI, Mitsuru NAKANISHI
 Yoshiya YAMAMOTO, Izumi TSUNEMATSU
 Masaki KATAGIRI, Hiromasa YAMASHIKI
 Hirohito NARUSE, Takashi MATSUSHIMA, Nobuo MASAUJI

Key words : PEG-Interferon Chronic Hepatitis C
 Idiopathic thrombocytopenic purpura

はじめに

C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法はウイルスの排除、発癌抑制目的で広く行われており、リバビリンとの併用療法やポリエチレングリコール側鎖（略してPEG）を共有結合させたPEGインターフェロンの登場により有効率の向上が期待されている。一方、骨髄抑制、鬱病、自己免疫疾患の誘発や増悪といった多彩で重篤な副作用も報告され問題となっている。今回我々はPEGインターフェロン療法施行中に特発性血小板減少性紫斑症（ITP）を来した一例を経験したのでここに報告する。

症 例

患者：65歳，女性。

主訴：口腔内出血。

現病歴：高血圧にて当院循環器科通院中，肝機能異常を認めたため平成12年2月18日当科外来初診となり，C型肝炎の指摘を受けた。平成12年5月，肝生検を施行し，F2，A3（新犬山分類）にて慢性活動性肝炎と診断され，

平成12年6月26日よりPEGインターフェロン -2a180 μg 週1回皮下投与を開始した。外来にて投与継続中の平成13年4月21日，唾液中に血液混入を認めたため，4月22日当院救急外来を受診し，血小板 $3000/\mu\text{l}$ と著明な減少を認め，同日入院となった。

既往歴：15年前，卵巣癌で両卵巣・子宮摘出しこの時輸血歴あり。高血圧で内服治療中。

生活歴，家族歴：特記事項なし。

入院時現症：身長154cm，体重66kg，意識清明，血圧102/64mmHg，脈拍66/分，整，体温 36.8°C ，眼球結膜黄疸なし，眼瞼結膜貧血なし，胸部異常なし，腹部軟，肝脾触知せず。口腔内に小指頭大の血腫および両下腿に紫斑を認めた。神経学的異常を認めず。

入院時検査所見（表1）：末梢血は汎血球減少を示し，特に血小板は $2000/\mu\text{l}$ と著明に減少していた。PA-IgGは $3628.6\text{ng}/10^7\text{cell}$ と上昇を認めた。骨髄穿刺所見はNCC6.6万とややhypocellularであったが，M/E比，巨核球数は正常であった。また骨髄生検所見の骨髄はややhypocellular marrowであったが，骨髄中の巨核球数の減少は認めなかった（図1A）。巨核球は核が大きく，胞体が目立たない未熟なものが認められ，血小板産生は

*市立函館病院 消化器科

**市立函館病院 内科

表1 検査成績

	2000/5/23 (IFN 開始前)		2001/4/23 (入院時)	
CBC				
WBC	5900	/ μ l	1700	/ μ l
Neu	59	%	48	%
Lym	29	%	44	%
Mono	10	%	5	%
Eos	1	%	2	%
Baso	1	%	1	%
RBC	513×10^4	/ μ l	358×10^4	/ μ l
Hb	14.9	g/dl	10.5	g/dl
Ht	45.6	%	31.5	%
Plt	15.7×10^4	/ μ l	0.2×10^4	/ μ l
Biochemistry				
TP	8.1	g/dl	8.4	g/dl
ALB	4.7	g/dl	3.8	g/dl
T-Bil	0.4	mg/dl	0.8	mg/dl
GOT	68	IU/l	101	IU/l
GPT	115	IU/l	99	IU/l
ALP	296	IU/l	228	IU/l
LDH	399	IU/l	218	IU/l
-GTP	75	IU/l	117	IU/l
BUN	12	mg/dl	6	mg/dl
Cr	0.4	mg/dl	0.5	mg/dl
UA	6.3	mg/dl	4.9	mg/dl
Na	139	mEq/l	139	mEq/l
K	3.6	mEq/l	4.0	mEq/l
Cl	100	mEq/l	104	mEq/l
Ca	9.5	mg/dl	8.2	mg/dl
Coagulation				
PT	10.4	sec	11.5	sec
APTT	29.7	sec		
Serology				
CRP	0.3	mg/dl	0.1	mg/dl
ANA		(-)		
HBsAg		(-)		
HCVAb		(+)		
HCV-RNA	530	KIU/ml		(-)
Genotype		1b		
PAIgG			3628.6ng/10 ⁷ cells	
抗血小板抗体				(-)
BMA				
NCC			7.5×10^4	/mm ³
M/E				1.85
Megakaryocyte			66	/mm ³

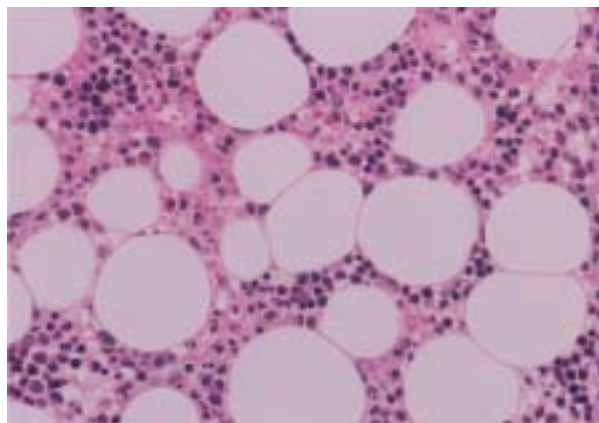


図1A 骨髓生検所見(1)

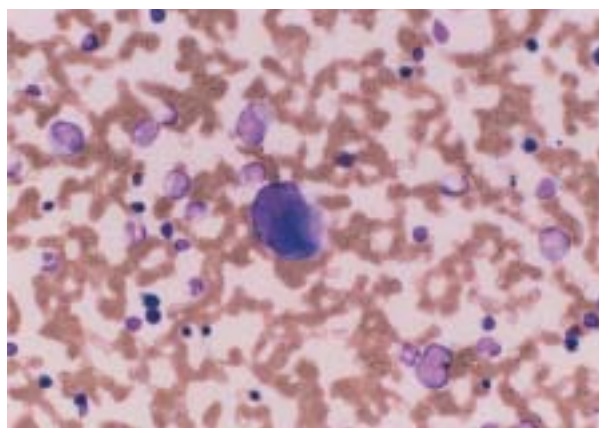


図1B 骨髓生検所見(2)

ほとんど認められなかった(図1B)。

臨床経過(図2): 4月27日より20g/dayの免疫グロブリン大量療法, 並びにプレドニン50mg内服を開始したが, 血小板回復は遅れ, 5月14日よりセファランチン60mg内服も併用した。5月21日にはPAIgGは373ng/10⁷cellまで低下し, この頃より血小板の増加が見られるようになった。その後プレドニンを20mgまで漸減し, 6月30日退院となった。退院前の血小板は14.6万/ μ lまで回復が見られた。

本症例における血液データの推移を示す(図3)。インターフェロン投与開始後より血小板は8-9万台, 白血球も2000台に低下が見られたが, 赤血球数はインターフェロン開始後もそれほど変化なかった。また血小板数は入院1週間前には7.4万/ μ lであり, 急激な発症であった。平成12年6月よりPEGインターフェロンの投与を開始したが, HCV-RNA定性は投与27週目の平成12年12月25日に陰性となり, その後陰性今回入院時まで陰性を維持していた。HCV-RNA陽転化はPEGインターフェ

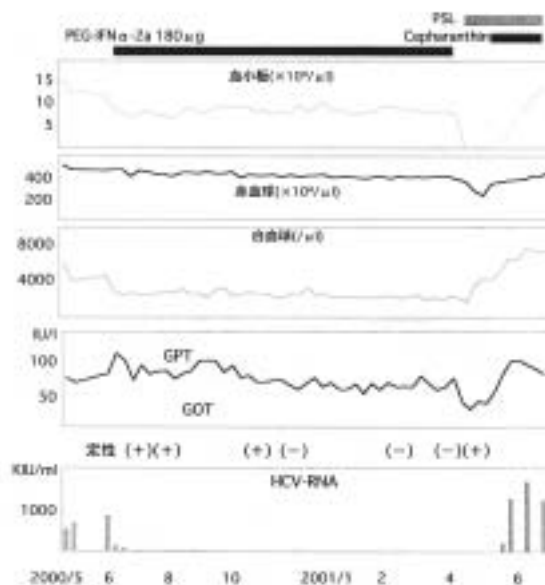


図2 経過(1)

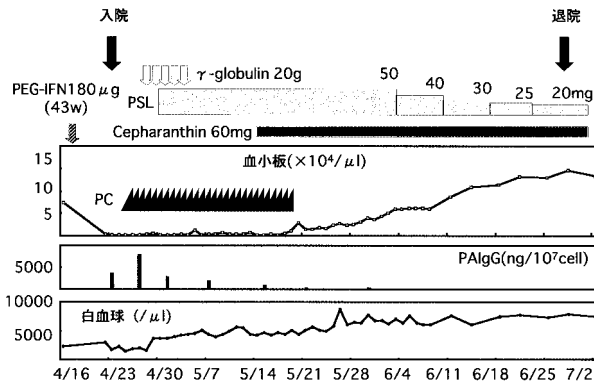


図3 経過(2)

ロン最終投与より5週間後、5月23日に見られ、これと時期をほぼ同じくして、トランスアミナーゼの再上昇が認められるようになった。6月7日にはHCV-RNA 定量で1270KIU/mlとインターフェロン投与前と同様に高値を示すようになり、その後の外来経過観察でも持続高値を示している。

考 察

PEG インターフェロン 2aはインターフェロン 2a (図4A)の遊離アミノ基に分枝PEG 1分子(図4B)を共有結合させたもので、既存のインターフェロンに比べ血中濃度を長時間に渡り維持することが可能なため、従来インターフェロンの効果が不十分だった高ウイルス症例に対する効果や、週1回投与が可能となるため患者負

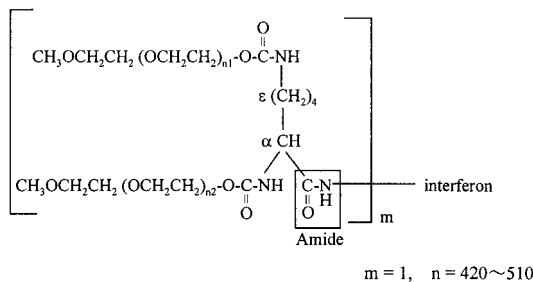
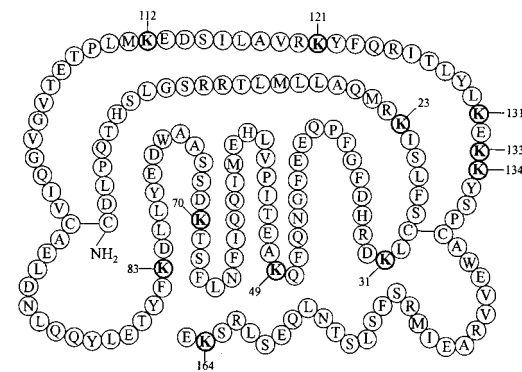


図4

a : IFN- 2aの構造
b : PEGの構造

a
b

担の軽減が期待される薬剤である。今回我々はPEG インターフェロン 2aのC型慢性肝炎に対する第 相臨床試験に登録し、本症例はPEG インターフェロン 2a 180 μgを48週に渡り投与する群に割り付けされた。先に海外で行われた第 相臨床試験では、投与期間終了時のHCV-RNA 陰性化率、投与終了24週後のHCV-RNA 陰性化率およびGPT 正常化率のいずれにおいてもPEG インターフェロンは対照群と比較して高い治療効果が報告されている¹⁾(表2)。

表2 海外での第 相臨床試験成績

	rIFN -2a (300万 IU、週3回48週) n = 30	PEG-IFN -2a (180 μg、週1回48週) n = 45
投与期間終了時 HCV-RNA 陰性化	6 (20.0%)	28 (62.2%)
投与期間終了後24週時 HCV-RNA 陰性化・GPT 正常化	1 (3.3%)	16 (35.6%)

インターフェロン投与中の血小板減少はしばしば認められる副作用の一つであるが、ITPの報告例はまれである。血小板減少をきたす原因としては骨髄抑制および免疫学的な機序が考えられている²⁾が、はっきりとした説明はなされていない。最近の本邦における同様の報告例^{3)~6)}(表3)では、発症時期に関しては決まったものではなく、経過はいずれも軽快している。本症例の特徴としては、他の症例と比較してPAIgGが高値であること、また治療として他の報告例と同様にステロイド、免疫グロブリン製剤に加えセファランチンを使用したが、血小板輸血を不要とするまで約4週に渡り連日の血小板輸血を必要とし、血小板回復の遷延化が認められていたことが挙げられる。この原因としてPEG- インターフェロンは既存のインターフェロンに比べ1回の投与で血中濃度がより長く持続する⁸⁾という特徴を持っており、そのために血小板回復の遷延化をもたらした可能性があると考えられる。PAIgGの上昇は慢性C型肝炎で時に認められる³⁾が、多くは100ng/10⁷ cell以下の非特異的な上昇であるのに対し、著明な血小板減少を来した報告例では高値が認められている。

インターフェロン投与中に自己免疫疾患の増悪が起こることは知られている⁹⁾が、本症例では、インターフェロン投与前にはなんら免疫学的異常を認めなかった。また発症直前まで血小板数は減少傾向を示しておらず、投与前の副作用出現の予測は困難であった。

PEG- インターフェロンは今後の活躍が期待される薬剤であるが、本症例の如く重篤な合併症を引き起こす危険があるため従来型のインターフェロンを使用する時以上にPA-IgGや今後可能となればインターフェロンの血

表3 最近の本邦における IFN 投与中の ITP 合併報告例

報告者	報告年	症例	インターフェロン	発症時期	発症時血小板 (/μl)	PAIgG (ng/10 ⁷ cell)	治療	経過
平山ら	1995	48F	-2a 900MIU 連日 600MIU 週3回	開始後 3 M	2000	178	PSL、脾照射 -Globulin 血小板輸血	軽快
田中ら	1996	61F	-2b1000MIU 連日 週3回	4 W	7000	808	mPSL 血小板輸血	軽快
武藤ら	1997	62F	-2a600MIU 連日 週3回	3 M	2000	291	PSL -Globulin	軽快
谷口ら	1999	57M	600MIU 連日 1000MIU 連日 週3回	8 M	14000	392	PSL	軽快
自験例	2001	65F	PEG- -2a 180 μg1 週1回	10M	2000	3629	PSL -Globulin Cepharanthin 血小板輸血	軽快

中濃度の測定も含めた慎重な経過観察が必要であり、投与中に重篤な血小板減少を認めた際には ITP も念頭においた検索が必要と考えられた。

結 語

PEG インターフェロン療法施行中に著明な血小板減少を来した一例を経験した。インターフェロン投与中の ITP を合併の報告はまれであるが、重篤な合併症の一つとして高度な血小板減少時は、念頭に置くべき合併症と考えられ、PEG インターフェロンは高い奏効率が期待できる一方で、副作用の遷延化の危険があり、施行症例の選択時や副作用発症時には十分な注意が必要と考えた。

文 献

1) Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, et al: Efficacy and safety of pegylated(40-kd)interferon -2 a compared with interferon -2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. Hepatology, 2001 ; 33 : 433-438.
 2) Hoofnagle JH: Thrombocytopenia during interferon alpha therapy. JAMA, 1991 ; 266 : 849.
 3) 田中洋輔, 林田一洋, 池松 渉ほか: 抗血小板抗体

と血小板減少を認めた C 型慢性肝炎のインターフェロン 投与症例. 日臨免疫会誌, 1996 ; 19(2) : 150-156.

4) 谷口 学, 井上純一, 小田健司ほか: インターフェロン投与中に特発性血小板減少性紫斑病を発症した C 型慢性肝炎の 1 例. 広島医, 1999 ; 52(5) : 451-454
 5) 武藤俊哉, 佐々木直, 遠山裕樹ほか: インターフェロン治療中, 急激な血小板減少をきたした C 型慢性肝炎の 1 例. 聖マリアンナ医大誌, 1997 ; 25 : 525-529.
 6) 平山泰生, 幸田久平, 松本修二ほか: インターフェロン投与により重症特発性血小板減少性紫斑病を発症した C 型慢性肝炎の 1 例. 日消病会誌, 1995 ; 92(3) : 251-254.
 7) Shresta R, McKinley C, Bilir BM, et al: Possible idiopathic thrombocytopenic purpura associated with natural alpha interferon therapy for chronic hepatitis C infection. Am J gastroenterol, 1995 ; 90(7) : 1146-7.
 8) Glue P, Fang JWS, Rouzier-Panis R, et al: Pegylated interferon- 2b: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. Clin Pharmacol Ther, 2000 ; 68 : 556-567.