

C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン＋リバビリン併用療法における副作用としての皮膚症状

遠城寺, 宗近
九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科

大日, 輝記
九州大学大学院医学研究院皮膚科学

権藤, 寿喜
九州大学大学院医学研究院皮膚科学

占部, 和敬
九州大学大学院医学研究院皮膚科学

<https://doi.org/10.15017/8081>

出版情報：福岡醫學雜誌. 98 (9), pp.353-356, 2007-09-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

症 例

C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン+リバビリン
併用療法における副作用としての皮膚症状¹⁾九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科²⁾九州大学大学院医学研究院 皮膚科学遠城寺 宗 近¹⁾, 大 日 輝 記²⁾, 権 藤 寿 喜²⁾, 占 部 和 敬²⁾Cutaneous Reactions Induced by Pegylated-Interferon plus Ribavirin
Combination Therapy in a Patient with Chronic Hepatitis CMunechika ENJOJI¹⁾, Teruki DAINICHI²⁾, Hisaki GONDO²⁾ and Kazunori URABE²⁾¹⁾ Department of Hepatology and Pancreatology, Kyushu University Hospital²⁾ Department of Dermatology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Abstract A 67 years old woman with chronic hepatitis C was treated with pegylated-interferon plus ribavirin combination therapy. Three weeks after starting the therapy, severe cutaneous adverse reaction occurred on her. Specific treatment successfully suppressed the symptom and pegylated-interferon plus ribavirin combination therapy was completely done. Cutaneous reactions induced by pegylated-interferon plus ribavirin combination therapy was reviewed.

Key words : chronic hepatitis C, pegylated-interferon, ribavirin, cutaneous reaction

はじめに

C型慢性肝炎に対するインターフェロン (IFN) 療法は年々改良され, 平成16年からは, 週1回の皮下注射で有効血中濃度を持続できるペグインターフェロン (PEG-IFN) と, 内服の抗ウイルス剤である核酸アナログ: リバビリン (RBV) を併用できるようになり, これによってC型肝炎ウイルスの消失率も飛躍的に改善され, この治療を受ける患者さんの数は増加している。しかしIFN療法が進歩する一方で, 副作用として特に皮膚症状を示す患者が増えているため, この副反応に対する認識を深め, 対応を考える必要がある。今回はPEG-IFN+RBV併用療法の副作用として重症の皮膚反応を呈した一例を提示し, この問題について, 主に内科的立場から現状をまとめてみた。

症 例

症例: 67歳, 女性

主訴: 全身皮膚搔痒症

生活歴, 家族歴: 特記事項なし

既往歴: 41歳時, 子宮筋腫に対して子宮及び左付属器切除

現病歴: 平成3年にC型肝炎と診断され, 平成5年8月から平成6年1月までIFN- α 単独療法を受けるも無効であった(投与中もウイルス消失せず)。以後ウルソデオキシコール酸による肝庇護療法にてトランスアミナーゼは40台で安定していたが, 新規治療法であるPEG-IFN+RBV併用療法導入を希望され, 平成18年6月22日より同療法を開始した(PEG-IFN α 2b: 80 μ g/week, RBV: 600mg/day)。治療開始前主要検査成績: WBC 4150/ μ l, Hb 12.7g/dl, Plt 123,000/ μ l, Alb 4.3g/dl, BUN 14mg/dl, Creat 0.36mg/dl, UA 3.1mg/dl, T.Bil 0.4mg/dl, AST 40U/l, ALT 33U/l, ALP 314U/l, γ -GTP 9U/l, TC 156mg/dl, TG 74mg/dl, HCV-RNA 570KIU/ml, HCV genotype 1b。経過: Peg-IFN α 2b+RBV併用療法開始後3週目より注射部局所の発赤, 痒みを訴え, 4週目より紅斑を伴う湿疹様病変が全身に広がり, 搔痒感も

増強してきたため、アレルギー用薬：塩酸フェキソフェナジン 60 mg (内服)，抗ヒスタミン軟膏：ジフェンヒドラミン (塗布) を投与した。しかしその後も全身に広がる皮疹，掻痒感が増悪したため(図1)，皮膚科医と相談して薬剤を次のように変更した。アレルギー用薬：フマル酸ケトチフェン 2 mg (内服)，副腎皮質ホルモン製剤：吉草酸ジフルコルトロン及びヒドロコルチゾン酪酸エステル(塗布)。その結果，皮疹は外見上も徐々に改善し，痒みの自覚もしだいに薄れていった。皮膚症状に対する投薬は継続されたが，12週目からは経口剤のみで症状は抑えられた。本患者においては，PEG-IFN や RBV の投与量の減量が必要となるようなその他の副作用は発現せず，規定量を維持したまま 48 週の治療期間を完遂した。最終的には，残念ながら HCV の陰性化は得られなかった。

考 察

1. 発現頻度

IFN がポリエチレングリコール (PEG) 化される以前から，副作用としての皮膚反応は報告されてきたが，その頻度は報告によって十数%から 50%以上まで様々である^{1)~8)}。ただ言えることは，IFN 単独療法の時よりも RBV 併用によって頻度は明らかに増加していることであり，さらに PEG-IFN を使用するようになって発生率はさらに増加しているようである^{6)~8)}。当院肝臓・脾臓・胆道内科での経験では，症状の程度に差はあるが，大多数の患者が痒みを中心とした何らかの皮膚症状を訴えている。

2. 症状

本症例では，全身に広がる湿疹様病変が中心であり，強い痒みによる掻破痕を伴った(図1)。内科医では皮膚科領域の正確な診断は難しいが，外見上は注射部局所に留まる発赤，硬化，潰瘍(図2)から，本患者のように四肢ないし全身に広がる様々な形態の皮膚炎，湿疹様皮疹，さらに播種状紅斑丘疹様，多形紅斑様，アトピー様，蕁麻疹様，乾皮症様，乾癬様あるいは扁平苔癬様発疹，水疱，びらん，光線過敏症などに至るまで，患者によって多様に富んでいる^{8)~16)}。全身性のものでは，四肢伸側や摩擦部に病変が強い傾向がみら



図1 67歳，女性
強い痒みによる掻破痕を伴う湿疹様病変。



図2 64歳，男性
右上腕；痒み，痛みを伴う注射部皮膚潰瘍。

れるようである¹⁶⁾。ほとんどの場合強い痒みを伴うので，掻破痕や表皮剝離等を交える。病理組織的にも様々であるが，海綿状態(表皮間浮腫)と錯角化(角質に核が残る異常角化)を伴う真皮浅層の血管周囲の炎症は共通してみられる。赤血球の血管外遊出，表皮細胞の個細胞角化，真皮深層までの炎症細胞の浸潤がみられることもある¹⁶⁾。

発症の時期も個人差があるが，2-3週間目から明らかになってくることが多いようである。治療開始後2ヶ月目頃にピークを迎える印象であるが，その後自然経過で軽快する例は少ないと認識している。本症例でもそのような経過をたどった。

3. 発症要因

素因としてアトピー性湿疹を有する人は要注意とも言われるが¹⁷⁾¹⁸⁾、確かなエビデンスはなく否定的意見も多い¹⁶⁾。一般的には IFN (PEG-IFN) と RBV の相乗効果と考えられており、遅延型皮膚過敏症の関与や IFN による免疫修飾の結果として TH1/TH2 バランスが TH1 優位へシフトすることなどが想定されている¹⁹⁾。PEG は局所用薬剤や化粧品にも添加されているが、その副作用としての皮膚症状の報告も多いことから、PEG の皮膚に与える病的作用は考慮せねばならない²⁰⁾。本症例では、特筆すべき素因は指摘できなかった。

4. 治療

対症療法によって症状を軽減することはできるが、先に述べたように PEG-IFN+RBV の治療期間中に症状が消失することはほとんどないので、症状のコントロールには対症的治療の継続が必要である。PEG-IFN+RBV 療法が終了すれば、時間的に個人差はみられるが、いずれ皮膚症状は消失する。局所用にステロイド系の塗布薬および経口薬として抗ヒスタミン薬を中心とした抗アレルギー薬による治療が一般的に行われる。大体はこういった対応によって PEG-IFN+RBV の治療は完遂できるが、重症例ではステロイド系経口剤を使用する場合もある。水疱を中心とした発赤が色素沈着を伴って全身に広がり、びらんや皮膚潰瘍が出現する場合は重症であり、各種の対応によっても改善しない場合は PEG-IFN+RBV 療法の中止を余儀なくされる。本症例では急速に皮膚症状が進行し、C 型肝炎に対する治療継続も困難かと思われたが、早期からの皮膚治療開始、薬剤の変更によって、PEG-IFN+RBV 併用療法の後半には外見上も、痒みの訴えも沈静化した。

症状の程度や種類によっては、本症例のように早めに皮膚科医に相談することが大事である。非薬剤性(例えば HCV 感染に関連する扁平苔癬, サルコイドーシスや膠原病)との鑑別が必要となる場合もあり、この場合は皮膚生検による組織診断が必要となる。またステロイド治療では、PEG-IFN+RBV 療法の効果に悪影響を及ぼす可能性も危惧されるが、今まで報告されたデータからは、これらステロイド治療は抗ウイルス療法に対する反応性に影響しないとされている⁶⁾。

おわりに

以上、C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN+RBV 併用療法において、頻発する副作用としての皮膚症状について、症例を提示するとともに、ごく表面的ではあるがその発生頻度、機所、症状、治療法について簡単に紹介した。

参考文献

- 1) McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling MH, Cort S and Albrecht JK: Interferon- α alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N. Engl. J. Med.* 339: 1485-1491, 1998.
- 2) Sookoian S, Neglia V, Castano G, Frider B, Kien MC and Chohuela E: High prevalence of cutaneous reactions to interferon alfa plus ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C virus. *Arch. Dermatol.* 135: 1000-1001, 1999.
- 3) Dereure O, Raison-Peyron N, Larrey D, Blanc F and Guilhou JJ: Diffuse inflammatory lesions in patients treated with interferon alfa and ribavirin for hepatitis C: a series of 20 patients. *Br. J. Dermatol.* 147: 1142-1146, 2002.
- 4) Fried MW: Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 36: S 237-S 244, 2002.
- 5) Kontorinis N, Garas G, Young J, Speers D, Chester BP, MacQuillan GC, De Boer B, Chapman MD, Forster E and Jeffrey GP: Outcome, tolerability and compliance of compassionate use interferon and ribavirin for hepatitis C infection in a shared care hospital clinic. *Intern. Med. J.* 33: 500-504, 2003.
- 6) Kerl K, Negro F and Lubbe J: Cutaneous side-effects of treatment of chronic hepatitis C by interferon alfa and ribavirin. *Br. J. Dermatol.* 149: 656, 2003.
- 7) Chamberlain AJ and Poon E: Cutaneous reactions to interferon and rivabirin. *Intern. Med. J.* 34: 519, 2004.
- 8) Manjon-Haces J, Vazquez-Lopez F and Gomez-Diez S: Adverse cutaneous reactions to interferon-alfa-2b plus ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus. *Acta Derm. Venereol.* 81: 223, 2001.
- 9) Sparsa A, Loustaud-Ratti V, Alain S, Liozon E, Bedane C and Vidal E: Skin necrosis after

- injection of PEG-interferon alpha 2 b in an HCV-infected patient. *Acta Derm. Venereol.* 84 : 415-416, 2004.
- 10) Dalekos GN, Christodoulou D, Kistis KG, Zervou EK, Hatzis J and Tsianos EV : A prospective evaluation of dermatological side-effects during alfa-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 10 : 933-939, 1998.
 - 11) Willems M, Munte K, Vrolijk JM, Den Hollander JC, Bohm M, Kemmeren MH, De Man RA and Brouwer JT : Hyperpigmentation during interferon-alfa therapy for chronic hepatitis C virus infection. *Br. J. Dermatol.* 149 : 390-394, 2003.
 - 12) Stryjek-Kaminska D, Ochsendorf F, Roder C, Wolter M and Zeuzem S : Photoallergic skin reaction to ribavirin. *Am. J. Gastroenterol.* 94 : 1686-1688, 1999.
 - 13) Savk E, Uslu G, Karaoglu AO, Sendur N and Karaman G : Diffuse cutaneous eruption due to interferon alfa and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 19 : 396-398, 2005.
 - 14) Girard C, Bessis D, Blatiere V, Guilhou JJ and Guillot B : Meyerson's phenomenon induced by interferon-alfa plus ribavirin in hepatitis C infection. *Br. J. Dermatol.* 152 : 182-183, 2005.
 - 15) Nagao Y and Sata M : Hepatitis C virus and lichen planus. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 19 : 1101-1113, 2004.
 - 16) Lubbe J, Kerl K, Negro F and Saurat JH : Clinical and immunological features of hepatitis C treatment-associated dermatitis in 36 prospective cases. *Br. J. Dermatol.* 153 : 1088-1090, 2005.
 - 17) Berger L, Descamps V, Marck Y, Dehen L, Grossin M, Crickx B, Marcellin P and Belaich S : Alfa interferon-induced eczema in atopic patients infected by hepatitis C virus : 4 case reports. *Ann. Dermatol. Venereol.* 127 : 51-55, 2000.
 - 18) Ingordo V, D'Andria G and Cannata AT : Reproducibility of the atopy patch test with whole house dust mite bodies in atopic dermatitis. *Contact Dermatitis* 42 : 174-175, 2000.
 - 19) Souvignet C and Zarski JP : Combination treatment for chronic hepatitis C : what is the role of ribavirin? *Fundam. Clin. Pharmacol.* 14 : 321-325, 2000.
 - 20) Cottoni F, Bolognini S, Deplano A, Garrucciu G, Manzoni NE, Careddu GF, Montesu MA, Tocco A, Lissia A and Solinas A : Skin reaction in antiviral therapy for chronic hepatitis C : a role for polyethylene glycol interferon? *Acta Derm. Venereol.* 84 : 120-123, 2004.

(受付 2007-8-17)