

症例報告

Interferon β + ribavirin併用療法により sustained virological responseが得られた Charcot-Marie-Tooth病合併C型慢性肝炎の一例

松浦桂司, 日高 勲, 花園忠相, 佐伯一成, 岩本拓也, 石川 剛,
高見太郎, 川井元晴¹⁾, 寺井崇二, 神田 隆¹⁾, 坂井田功

山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学分野(内科学第一) 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

山口大学大学院医学系研究科神経内科学分野(神経内科学)¹⁾ 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words : C型慢性肝炎, インターフェロン, Charcot-Marie-Tooth病

和文抄録

症例は36歳の男性。Charcot-Marie-Tooth (CMT) 病type 1Bと診断され, 当院の神経内科にて通院加療を受けていた。200X年11月にAST 237IU/ml, ALT 496IU/mlと肝障害を認め, 当科紹介となった。精査の結果, C型慢性肝炎 genotype 2a, HCV-RNA 5.4logIU/mlと診断され, Interferon (IFN) 治療開始目的に, 翌年4月に入院となった。IFNには副作用として少数ではあるが末梢神経障害の報告がある。末梢神経障害の機序は不明であるが, 神経筋疾患患者においては, 一般にIFN投与は好ましくないとされている。国内にて使用されるIFN製剤は数種類あるが, IFN α は0.1~5%未満の頻度で末梢神経障害を認めるとされているが, IFN β には末梢神経障害の報告はない。そこで, 今回神経内科医による厳重な経過観察のもと, IFN β を用いてCMT病合併C型慢性肝炎に対しIFN β + Ribavirin (RBV) 併用療法を行った。神経症状の増悪なく治療を完遂することができ, sustained viral response (SVR) が得られた。末梢神経障害を合併するB型・C型慢性肝炎に対してIFN治療を行う際には, IFN β を使用することにより, 神経症状の増悪なく安全に抗ウ

イルス療法を施行できる可能性が示唆された。

はじめに

現在のところ, C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法はInterferon (IFN) を含む治療が中心である。シメプレビルなどのDirect Acting Antivirals (DAA) 製剤の登場により, 治療効果は飛躍的に向上した¹⁾。しかし, IFNの副作用の一つに末梢神経障害があり, 神経筋疾患患者においては, 一般にIFN投与は好ましくないとされている。今回, 遺伝性ニューロパチーであるCharcot-Marie-Tooth (CMT) 病type 1Bを合併した2型高ウイルス量のC型慢性肝炎に対しIFN β + Ribavirin (RBV) 併用療法を施行し, sustained viral response (SVR) が得られた1例を経験したので報告する。

症 例

症 例 : 36歳, 男性。

既往歴 : CMT型type 1Bと診断され, 当院神経内科にて通院加療を受けていた。

家族歴 : 父, 息子がCMT病。

生活歴 : タバコ : 10本/日, アルコール : ビール 1L/日。

輸血歴：なし。

内服薬：なし。

現病歴：2歳頃に歩容の異常を指摘され、近医脳神経外科を受診も原因不明であった。その後も脳神経外科にて経過観察されていたが手袋靴下型の運動感覚障害が慢性進行しており、24歳時に当院神経内科にてCMT病type 1Bと診断された。以降は当院神経内科にて通院加療を受けていた。当初は血液検査で異常は指摘されておらず、以降は血液検査は施行されていなかった。200X年9月にAST 56IU/L, ALT 106IU/Lとはじめて肝障害を指摘され、同年10月にAST 237IU/L, ALT 496IU/Lと肝障害の増悪を認めたため、当科紹介となった。肝障害が出現する一カ月前よりピタバスタチンカルシウムの内服を開始しており、薬物性肝障害が疑われた。まずはピタバスタチンカルシウムの内服を中止し経過観察を行ったところトランスアミナーゼは正常化した。しかし、精査の結果、C型慢性肝炎 genotype 2a, HCV-RNA 5.4logIU/mlと判明し、抗ウイルス療法について説明したところIFN治療を希望され、翌年4月に治療導入目的に当科入院となった。

入院時現症：身長167.0cm, 体重61.0kg, 体温36.9°C, 血圧125/83mmHg, 脈拍81回/分・整。眼球結膜に黄染なし。胸腹部に異常所見なし。四肢末梢優位の筋萎縮があり、両側の下垂足を認める。四肢遠位筋優位の筋力低下、手袋靴下型の感覚障害があり、腱反射は四肢で低下～消失していた。病的反射は認めなかった。

入院時血液生化学検査所見(表1)：血球減少は認めず。AST 16 IU/l, ALT 13 IU/lとトランスアミナーゼの上昇は認めなかった。胆道系酵素の上昇もなし。HVCはgenotype 2a, HCV-RNA 5.4logIU/mlであった。

腹部超音波検査(図1)：表面は平滑であったが、辺縁はわずかに鈍化しており、内部エコーもやや不均一であり、軽度の慢性肝障害と診断した。

肝生検病理組織像(図2)：門脈域の線維性拡大と軽度の炎症細胞浸潤を認め、新犬山分類F1/A1であった。

経過：治療開始前のAST/ALTは基準値内ではあるが、腹部エコーや肝生検にて慢性化の所見があり、IFN治療の適応と判断した。末梢神経障害の副作用が少ないとされるIFN β を用いて治療を行う方針と

し、2型高ウイルス量のC型慢性肝炎に対し、IFN β +RBV併用療法24週投与(2週連日+22週3回/週投与)を開始した。治療中、末梢神経障害の臨床症状の増悪の有無に関して神経内科医師による厳重な経過観察を行った。治療開始2週後にはHCV-RNA陰性化を認めた。インターフェロン治療開始翌日に38度台の発熱を、また治療中軽度の白血球減少を認めたが、その他に明らかな副作用の出現はなかった。また、治療中、特に神経学的所見の悪化は

表1 入院時血液生化学検査所見

WBC 4810/ μ l	TP 6.9 g/dl	Glu 89 mg/dl
seg 44.0%	Alb 4.4 g/dl	HbA1c 4.6%
eos 8.7%	T-bil 2.0 mg/dl	TG 258 mg/dl
bas 1.5%	D-bil 0.3 mg/dl	T-Cho 243 mg/dl
lym 38.3%	AST 16 IU/l	LDL-C 165 mg/dl
mono 7.5%	ALT 13 IU/l	HDL-C 37 mg/dl
RBC 519 $\times 10^4$ / μ l	LDH 141 IU/l	
Hb 15.5g/dl	ALP 162 IU/l	HCV-RNA 5.4logIU/ml
Ht 45.6%	γ -GTP 32 IU/l	HCV genotype 2a
Plt 25.8 $\times 10^4$ / μ l	BUN 10 mg/dl	
	Cre 0.71 mg/dl	
	Na 140.0 mEq/l	
	K 4.5 mEq/l	
	Cl 106 mEq/l	
	CRP 0.02 mg/dl	
	CPK 55 IU/l	

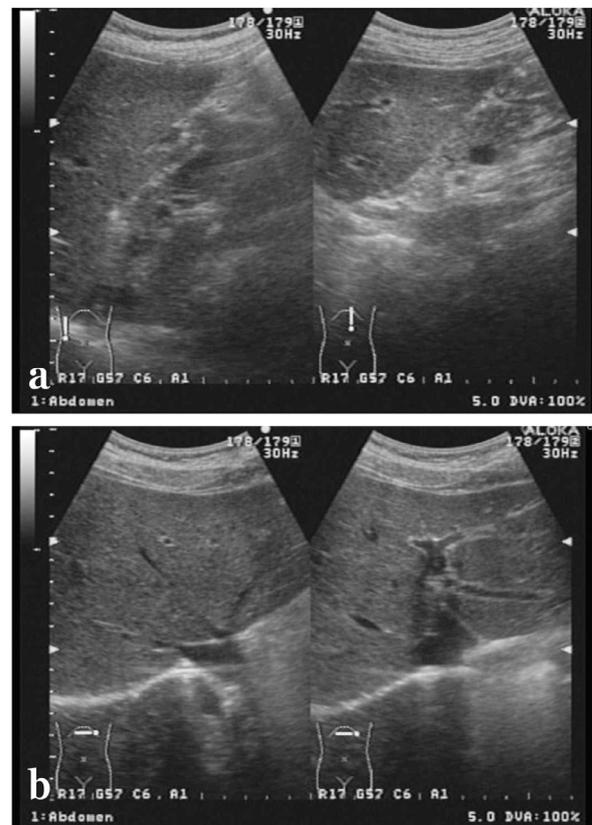


図1

(a, b) 腹部超音波：辺縁は軽度に鈍化、表面は平滑、内部エコーはやや不均一で、軽度の慢性肝障害と診断した。

認めず、24週投与を完遂できた。投与終了6ヵ月後もHCV-RNA陰性であり、SVRと判定した。SVR判定時にも治療前と比較し、神経症状の増悪は認めない(図3)。

考 察

CMT病とは遺伝性ニューロパチーであり、幼少児期以降に発症し、四肢遠位部優位に運動・感覚神経が障害される疾患である。病型としては脱髄型、軸索型、どちらにも分類できない中間型に分類されている。下肢遠位筋の筋萎縮により、逆シャンペンボトル様下腿筋萎縮、凹足、槌状足趾などが認められる。現時点では有効な薬物療法はなく、生命予後は良好である²⁾が、経過とともにADL障害が目立つようになり、進行例では歩行不能となる。本症例は脱髄型運動感覚性ニューロパチーを呈し、優性遺伝形式をとること、電気生理学的検査、遺伝子検査の結果CMT病type 1Bと診断されている。一方、C型慢性肝炎の治療においては現在IFNを中心とした治療が行われ、高い治療効果を認めているが、IFNには副作用として、少数ではあるが末梢神経障害の報告がある³⁻⁵⁾。IFNの神経障害の発症機序は不明であるが、IFNあるいはIFNにより誘導されるサイトカインの神経毒性が考えられており⁶⁾、神経筋疾患患者においては、一般にIFNの投与は好ましくないとされている。国内にて使用されるIFN製剤は数種類あるが、各薬剤の添付文章によると、IFN α にはいずれも0.1~5%未満の頻度で末梢神経障害を認めるとの記載があるが、IFN β には末梢神経障害の記載はない。そこで、今回神経内科医による嚴重な経過観察のもと、IFN β を用いてCMT病合併C型慢性肝炎に対し加療を行った。IFN β +RBV併用療法24週間投与を行い、神経症状の増悪なく治療を完遂することができた。本症例と同様に、CMT病合併C型慢性肝炎に対しIFN β を使用した報告は、検索した範囲では会議録を一例⁷⁾認めるのみであった。同報告でも神経症状の増悪なく、SVRが得られている。一方CMT病合併C型慢性肝炎に対して、IFN α を用いて治療を行った症例の報告⁸⁾もあり、末梢神経症状の増悪なく治療を完遂されている。同報告では、IFN β 使用についての検討はなく、慎重に経過観察を行えばIFN α でも治療は可能と結論づけているが、やはり神経障害の報告のないIFN β を用いた方がより安全に治療を行えるのではないかと推察する。今日、C型慢性肝炎に対しては、IFN freeのDAA製剤による治療も登場するが、末梢神経障害を合併するB型慢性肝炎、C型慢性肝炎に対して

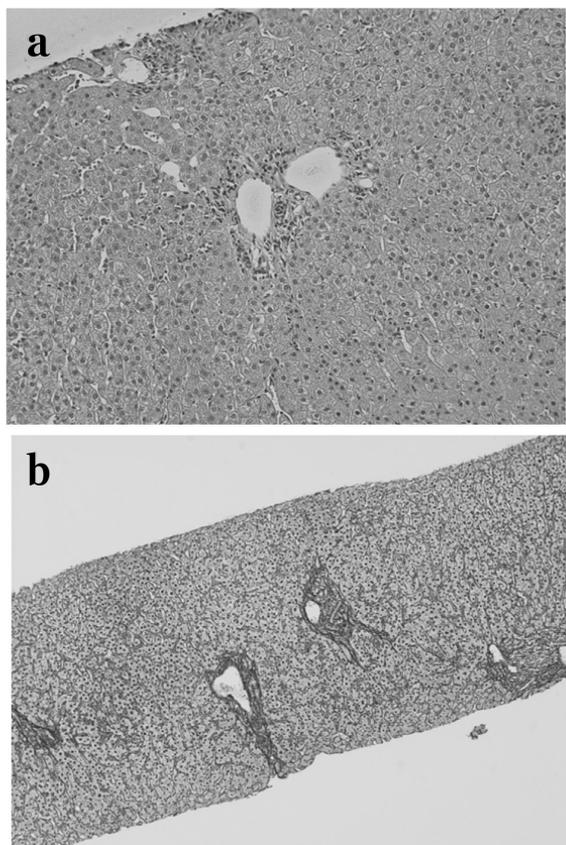


図2

(a) 肝生検病理組織像(HE染色×100)：門脈域に軽度の炎症細胞浸潤を認める。(b) 肝生検病理組織像(Gitter染色×40)：門脈域の線維性拡大を認める。

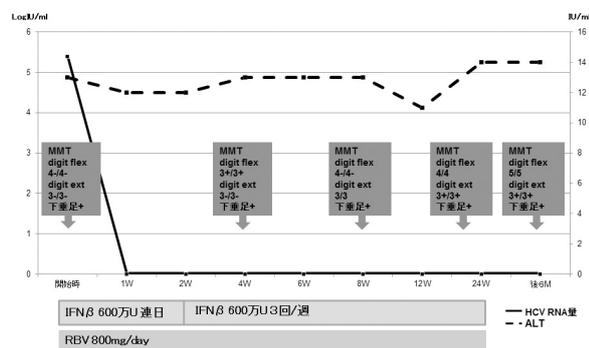


図3 治療経過

IFN β +RBV併用療法24週投与 (IFN β ：2週連日+22週3回/週投与)中および投与後6ヵ月目のHCV-RNA量およびALT値、神経学的症状の推移。実線はHCV-RNA量、点線はALT値。
IFN；Interferon, RBV；Ribavirin, MMT；Manual Muscle Testing.

IFN治療を行う際のIFN製剤の選択を考える上で、示唆に富む症例と考えた。IFN β を使用することにより、神経症状の増悪なく安全に抗ウイルス療法を施行できる可能性がある。

結 語

CMT病を合併したC型慢性肝炎に対しIFN β +RBV併用療法により、安全に治療が施行でき、SVRが得られた症例を経験した。

引用文献

- 1) Izumi N, Hayashi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsushashi H, Kato M, Ki R, Komada Y, Seto C, Goto S. Once daily simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1 infected patients in japan : the DRAGON study. *J Gastroenterol* 2014 ; **49** : 138-147.
- 2) 橋口昭大, 高嶋 博. Charcot-Marie-Tooth病の病態と診断の進歩. *神経治療* 2011 ; **28** : 121-128.
- 3) 福島達臣, 橋本 勲. インターフェロンによる末梢神経障害. *臨床脳波* 1997 ; **39** : 593-597.
- 4) 重松一生, 杉山 博, 今西勝大. インターフェロン投与後に発病したGuillain-Barre症候群. *IRYO* 1995 ; **49** : 179-181.
- 5) 舟川 格, 山田 治, 寺尾 章. インターフェロン- α 2b治療中に末梢神経障害を呈した慢性骨髄性白血病の1例. *神経治療学* 1999 ; **16** : 101-103.
- 6) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル末梢神経障害. 2009.
- 7) 菅野雅彦, 村上啓治, 藤井正俊, 大城 清, 他. インターフェロン β にて治癒したCharcot-Marie-Tooth病合併C型慢性肝炎の1症例. *肝臓* 2000 ; **41** (Sup3) ; A53.
- 8) Guardigni V, Fabbri G, Grilli A, Contini C. Successful antiviral treatment of chronic hepatitis C in patients with rare comorbidities. Two case-reports. *Annals of Hepatology* 2012 ; **11** : 404-408.

A Case of Chronic Hepatitis C with Charcot-Marie-Tooth Disease Successfully Treated with Interferon Beta and Rivabirin Combination Therapy.

Keiji MATSUURA, Isao HIDAKA, Tadasuke HANAZONO, Issei SAEKI, Takuya IWAMOTO, Tsuyoshi ISHIKAWA, Taro TAKAMI, Motoharu KAWAI¹⁾, Shuji TERAJ, Takashi KANDA¹⁾ and Isao SAKAIDA

Gastroenterology and Hepatology (Internal Medicine I), Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan 1) Neurology (Neurology), Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

SUMMARY

A 36-year-old man diagnosed with Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease type 1B was treated in the department of neurology of this hospital. Due to a liver injury (AST 237IU/ml, ALT 496IU/ml) which occurred in November 200X, he was introduced to our department. As a result of scrutiny, we diagnosed him with chronic hepatitis C genotype 2a (HCV-RNA 5.4logIU/ml). He will be admitted to the hospital for Interferon (IFN) therapy in April next year. Although the mechanism is unknown, there are a few reports of peripheral neuropathy related to IFN therapy. Therefore, IFN therapy is generally unfavorable for patients with neuromuscular disorders. There are several IFN preparations used in Japan. IFN alfa associated peripheral neuropathy appears less than 0.1-5% of the time. While there is no report of peripheral neuropathy related to IFN beta, we performed IFN beta and Rivabirin combination therapy with a severe follow-up by a neurologist. We could accomplish treatment without the exacerbation of neurologic symptoms.

He achieved sustained viral response. When IFN therapy was provided for chronic hepatitis B or chronic hepatitis C complicated with peripheral

neuropathy, there is some possibility of performing antiviral therapy safely by using IFN beta.