インターフェロン療法後に甲状腺機能低下症を 来した腎細胞癌の1例

¹⁾国立横浜病院泌尿器科, ²⁾北里大学医学部泌尿器科

藤田 哲夫^{1)*} 本田 直康¹⁾ 馬場 志郎²⁾

A CASE OF HYPOTHYROIDISM INDUCED BY INTERFERON THERAPY FOR RENAL CELL CARCINOMA

Tetsuo Fujita^{1)*}, Naoyasu Honda¹⁾ and Shiro Baba²⁾

¹⁾Department of Urology, National Yokohama Hospital

²⁾Department of Urology, Kitasato University School of Medicine

A 54-year-old man, who had undergone left radical nephrectomy due to a renal cell carcinoma 2 years previously, had received adjuvant interferon (IFN) therapy for 2 years. One month has passed after IFN therapy, when he started to complain of muscle pain. The serum FT3 and FT4 levels were lower than normal range. We diagnosed for hypothyroidism induced by IFN therapy, and he was treated with thyroxine. His serum FT3 and FT4 levels were increased after the initiation of the thyroxine therapy.

Many reports of hypothyroidism induced by IFN therapy have been found during the treatment for chronic hepatitis. The hypothyroidism induced after IFN therapy of renal cell carcinoma is very rare. It should be brought to attention that IFN therapy induces hypothyroidism not only during treatment period, but also after the treatment. Careful examination after the therapy is mandatory.

Key words: renal cell carcinoma, interferon therapy, hypothyroidism

要旨: 症例は, 54歳男性. 左腎細胞癌にて根治的左腎摘除術を施行後, 約2年間のIFN療法を施行した. 治療終了後, IFN療法の副作用と考えられる甲状腺機能低下症を発症し, レボチロキシナトリウムの投与を開始した.

IFN療法による甲状腺機能低下症は, 各種肝炎治療時の副作用としての報告が散見され, それらの殆どが治療中に発症しているが, 治療後に発症した腎細胞癌に対する報告は極めて稀である. IFN療法による甲状腺機能低下症は一過性であり, 甲状腺ホルモン剤補充療法により比較的速やかに正常化するものとされている. しかし, 甲状腺機能低下症は放置すれば重症化する疾患でもある. 腎細胞癌に対するIFN療法においても, 治療中及び治療後に甲状腺機能低下症を発症する可能性を念頭におき治療すべきであると考えられた.

キーワード: 腎細胞癌, インターフェロン療法, 甲状腺機能低下症

緒 言

インターフェロン (以下, IFN と略す) 療法による甲状腺機能低下症は, 1985年のFentimanら¹⁾の報告に始まる. 以後, 各種肝炎治療時の副作用としての報

告が散見され, 報告例の殆どがIFN療法中に発症しているが, IFN療法後に甲状腺機能低下症を来した報告は極めて稀である. 今回我々は, 腎細胞癌術後に施行したIFN療法終了後に甲状腺機能低下症を発症した

*現 北里大学医学部泌尿器科

1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：54歳，男性。

主訴：下肢近位筋，臀部，腹部筋肉痛。

既往歴：高血圧，高脂血症，糖尿病。40歳時，虫垂切除術。51歳時，狭心症にて経皮経管的冠動脈形成術。

家族歴：父親がくも膜下出血にて死亡。

現病歴：1996年8月，狭心症にて当院循環器科に入院。スクリーニングのための腹部超音波検査にて左腎に腫瘤を認め，1996年9月当科依頼となった。IVP，腹部CT検査にて左腎細胞癌の診断を得て，手術目的にて同年10月当科転科，術前臨床病期T2N0M0の診断にて，根治的左腎摘除術を施行した。術後病理組織診断は，Renal cell carcinoma pT2N0M0であった。そのため，IFN α -2a製剤300万国単位/週の3回筋肉内投与による術後IFN療法を開始した。退院後は自己注射による治療を継続した。IFNによる重大な副作用は特に認めず，約2年間のIFN療法を施行した。IFN療法終了後，約1カ月経過した1998年11月上旬より下肢近位筋，臀部，腹部の筋肉痛が出現し，血中CPK値の異常を認めたため，精査加療目的に1999年2月入院となった。

入院時現症：下肢近位筋，臀部，腹部を中心とした全身の筋肉痛を認め，構語違和感を認めた。胸部異常所見なく，腹部に手術痕を認めた。

入院時検査所見：尿検査にて蛋白300mg/dl以上，尿沈渣にてRBC5~9/hpfと高値を示した。血液一般検査上，明らかな異常は認めなかった。血液生化学検査上，GOT 179IU/l，GPT 96IU/l，LDH 1,299IU/l，AMY 339IU/l，T-cho 443mg/dl，TG 329mg/dl，CPK 7,995IU/l，Cr 1.8mg/dl，Glu 144mg/dlと高値を認めた。免疫血清では，IgA 573mg/dl，IgE 814IU/lと異常を認めた。甲状腺機能検査上，TSH 295 μ U/ml，抗サイログロブリン抗体1.4U/ml，抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体6.2U/mlと上昇し，遊離トリヨードサイロニン（以下，FT3と略す）1.6pg/ml，遊離サイロキシニン（以下，FT4と略す）0.2ng/dl未満と低下していた。

以上より，甲状腺機能低下症の診断のもと，甲状腺ホルモン剤であるレボチロキシンナトリウム50 μ g/日の内服治療を開始した。

臨床経過(図)：レボチロキシンナトリウム内服開始後，CPKは第11病日に553IU/l，第25病日に175IU/l，第61病日に117IU/lへと低下，TSHは94.4 μ U/ml，41.1 μ U/ml，8.2 μ U/mlへと低下した。また，FT3は同病日に2.5pg/ml，3.7pg/ml，3.7pg/mlへと上

図 臨床経過

昇，FT4は0.7ng/dl，0.9ng/dl，1.1ng/dlへと上昇した。

検査所見の改善とともに身体症状も改善し，現在外来にて投薬を継続し経過観察中である。

考 察

IFNは1957年にウイルス抑制因子として発見された生体内蛋白であり²⁾，細胞内における遺伝子の発現を調節する形で，抗ウイルス作用，細胞増殖抑制作用，免疫調節作用を示す多機能サイトカインである³⁾。腎細胞癌に対するIFN療法は，IFNの腫瘍細胞増殖抑制作用を利用した治療法であり，近年，多症例に治療が施行されている。IFNはその他，抗ウイルス治療などにも広く臨床応用されているが，長期高用量投与の施行に伴い各種副作用の出現も報告されるようになった³⁾。

IFN療法の副作用は，急性期副作用と長期投与中の副作用とに大別される。急性期副作用としては，インフルエンザ様症状，消化器症状，白血球減少，血小板減少などがあげられ，長期投与中の副作用としては，神経症状，皮膚症状，自己免疫異常などがあげられている⁴⁾。中でも，自己免疫異常では，慢性関節リウマチ，溶血性貧血，特発性血小板減少症，無顆粒球症，リンパ球減少症，レイノー症候群，血管炎，全身性エリテマトーデス，多発性筋炎，潰瘍性大腸炎，糖尿病，自己免疫性肝炎，甲状腺機能異常など多彩な病態の報告がみられる⁴⁾。

IFN療法による血清レベルでの甲状腺機能異常は5~30%の頻度と報告されている⁵⁾。臨床症状を呈したものは，ウイルス性肝炎に対する報告で5⁶⁾~12%⁷⁾の頻度でみられるが，抗腫瘍効果目的にIFNを使用した報告では，カルチノイド腫瘍，血液疾患，乳癌に対しての長期高用量投与において14~30%の高頻度で報告されている³⁾。甲状腺機能異常の中では，甲状腺機能

低下症、無痛性甲状腺炎の報告が多い⁴⁾。

IFN療法による甲状腺機能低下症は、1985年のFentimanら¹⁾の乳癌に対する報告に始まる。以後、各種肝炎に対するIFN療法の副作用としての報告が散見され、報告例の殆どがIFN療法中に甲状腺機能低下症を発症しているが、IFN療法後に発症した報告は極めて稀である。本症例では、IFN療法終了後約1カ月の時点にて甲状腺機能低下症を発症しており、治療終了後偶然に甲状腺機能低下症を合併した可能性も否定できないが、甲状腺機能障害の既往歴、家族歴がともに認められないこと、血清IgEの高値を認めたことより、IFN療法により甲状腺機能低下症を来したものと考えられた。なお、IFN療法による甲状腺機能異常は、治療中でも特に治療後期に発症し易いこと⁸⁾、治療開始3カ月後に各種自己抗体が高率に陽転化すること³⁾が示されており、そのため、本症例では治療終了後に発症したものと考えられた。

IFN療法による甲状腺機能異常発症のメカニズムとしては、IFN- α に誘導されたIFN- γ による甲状腺組織表面の主要組織適合抗原(以下、MHCと略す)Class II分子の発現と、それに伴うT細胞の活性化、または、IFN- α によるMHC Class I分子のup-regulationに伴う甲状腺自己抗原の異常認識と、それに対する細胞障害性T細胞の活性化が報告されている⁶⁾。

甲状腺機能低下症の診断は、血中TSH値、FT3値、FT4値、抗甲状腺自己抗体によってなされるが、Baudinら⁷⁾によると、IFN投与前の抗甲状腺自己抗体のスクリーニングによって甲状腺機能異常の発症を予測することは困難であり、IFN投与前の抗甲状腺自己抗体の存在は必ずしも取り上げる必要はないとされている。一方岡村ら⁴⁾は、IFN治療前に抗甲状腺自己抗体が陽性であった場合、甲状腺機能異常の発症は62%の高頻度と報告しており、それゆえ、IFN療法による甲状腺機能異常に対しては、IFN投与前に血中TSH値、FT3値、FT4値、抗甲状腺自己抗体を測定し、投与中期及び後期に血中TSH値、FT3値、FT4値を測定することが望ましいとされている³⁾。

甲状腺機能低下症は、我々泌尿器科医にとってはなじみの薄い疾患であるが、本症例では、内科医との連携により比較的早期での治療が可能であった。IFN療法による甲状腺機能低下症は一過性であり、甲状腺ホルモン剤補充療法により比較的速やかに正常化し、甲状腺機能異常の出現自体はIFN療法の治療効果に影響を及ぼさないものとの報告もあるが⁵⁾、甲状腺機能異常の出現とIFN療法の治療効果との間に相関を認めるとの報告もみられる⁹⁾。なお、腎細胞癌に対する

IFN療法による甲状腺機能低下症の報告は、今回我々が検索し得た限りでは、本邦報告例は見い出せなかった。肝炎治療に対する報告例は散見されるが、腎細胞癌治療に対する報告例が見い出せなかった理由の1つとして、IFN療法による甲状腺機能低下症はその治療の中止とともに自然軽快することがあり⁶⁾、そのため我々泌尿器科医が見逃していた可能性が考えられた。甲状腺機能低下症は放置すれば重症化しうる疾患でもあり、泌尿器科医は腎細胞癌の治療としてIFNを使用する立場にいる限り、IFN療法中及び治療後も甲状腺機能低下症を発症する可能性を念頭におき、注意深い観察のもとに診療すべきであると考えられた。

(なお、本論文の要旨は第64回日本泌尿器科学会東部総会に於て発表した。)

文 献

- 1) Fentiman, I.S., Thomas, B.S., Balkwill, F.R., Rubens, R.D. and Hayward, J.L.: Primary hypothyroidism associated with interferon therapy of breast cancer. *Lancet*, **1**, 1166, 1985.
- 2) Isaacs, A. and Lindenmann, J.: Virus interference, I. The interferon. *Proc. Royal. Soc. B.*, **147**, 258—267, 1957.
- 3) 佐藤慎二郎, 近沢秀人, 伊津野清徳, 藤山重俊: インターフェロン投与により甲状腺機能異常を呈した2例. 臨と研, **71**, 3127—3131, 1994.
- 4) 岡村 建, 佐藤 薫, 藤島正敏: インターフェロン α 治療と甲状腺機能異常. 日内会誌, **86**, 1175—1179, 1997.
- 5) 今津和彦, 鶴木秀明, 田原章成, 阿部慎太郎, 荒木英俊, 廣畑佳秀, 遠藤匡亮, 大槻 眞: C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法により顕在化した甲状腺機能低下症の2症例. 肝胆臓, **29**, 1055—1061, 1994.
- 6) Berris, B. and Feinman, S.V.: Thyroid dysfunction and liver injury following alpha-interferon treatment of chronic viral hepatitis. *Dig. Dis. Sci.*, **36**, 1657—1660, 1991.
- 7) Baudin, E., Marcellin, P., Pouteau, M., Linhart, N.C., Floch, J.P.L., Lemmonier, C., Benhamou, J.P. and Bok, B.: Reversibility of thyroid dysfunction induced by recombinant alpha interferon in chronic hepatitis C. *Clin. Endocrinol.*, **39**, 657—661, 1993.
- 8) Yamakawa, Y., Sata, M., Nakano, H., Ide, T., Noguchi, S., Tokeshi, S. and Tanikawa, K.: Thyroid dysfunction induced by interferon therapy for the treatment of hepatitis type C. A report of 4 cases. *Kurume med. J.*, **42**, 313—319, 1995.
- 9) Tsuboi, K., Katayama, M., Yuasa, R., Matoba, H., Nagayama, T., Ihara, F., Ooya, T., Matsuo, K., Otsuba, S. and Miyachi, Y.: Interferon-alpha-induced thyroid dysfunction in patients with chronic active hepatitis C: A transient, reversible and self-limited dysfunction. *Int. Med.*, **37**, 27—31, 1998.

(2000年10月16日受付, 2001年1月14日受理)