<症例報告>

ペグインターフェロン・リバビリン療法中に無痛性甲状腺炎を発症後、
連続してバセドウ病を発症した C 型慢性肝炎の 1 例

森田 茂樹* 本田 琢也 馬渡 文弘 鶴田正太郎 古河 隆二

要旨：症例は 68 歳，女性．2007 年 4 月より 2008 年 4 月まで，C 型慢性肝炎に対してペグインターフェロン $\alpha 2b$ とリバビリンの併用療法を行い，SVR となった．IFN 加療前の甲状腺機能は正常であったが，加療開始 7 カ月後に一過性の thyrotoxicosis となった．無治療にて経過観察したところ，甲状腺機能低下症となり，無痛性甲状腺炎と診断した．IFN 終了時に再度甲状腺ホルモン値の増加をみたが今回は減少傾向をみないまま thyrotoxicosis が続いた．2008 年 8 月の TSH 受容体抗体は陽性であり，甲状腺エコーでは血流の増加を認め，甲状腺シンチでは甲状腺全体への取り込みが亢進していたため，バセドウ病と診断した．IFN 療法によって，破壊性病変である無痛性甲状腺炎と刺激性病変であるバセドウ病が連続して同じ症例で起こることは極めてまれであり，貴重な症例と思われる．

索引用語： ペグインターフェロン リバビリン 無痛性甲状腺炎 バセドウ病
C 型慢性肝炎

はじめに

インターフェロン (IFN) 誘発性の甲状腺異常として，抗サイログロブリン (Tg) 抗体・抗甲状腺ペルオキシダーゼ (TPO) 抗体などの甲状腺自己抗体が出現する例や，甲状腺機能低下症および無痛性甲状腺炎を発症する例は知られているが，バセドウ病はまれと考えられている^{1)~3)}．一方，近年，C 型肝炎の IFN 治療として，ペグ製剤が用いられ，投与期間も長くなり，またリバビリンとの併用療法が主流となってきており，ペグ IFN・リバビリン療法の甲状腺に与える影響が注目されている^{2)~4)}．

今回われわれは，ペグ IFN $\alpha 2b$ とリバビリン併用療法中に無痛性甲状腺炎を発症し，その後連続してバセドウ病を発症した C 型慢性肝炎の 1 例を経験した．IFN 療法によって，破壊性病変である無痛性甲状腺炎と刺激性病変であるバセドウ病が連続して同じ症例で起こることは極めてまれであり，貴重な症例と考えられたので報告する．

症 例

症例：68 歳，女性．

主訴：四肢振戦．

家族歴：特記事項なし (甲状腺疾患の家族歴なし)．

既往歴：機会飲酒家，常用薬剤なし．15 歳時に単径ヘルニアおよび 20 歳時に副鼻腔炎の手術を受けたが，輸血歴なし．

現病歴：2001 年 10 月，本院初診時の肝機能は，Alb = 3.8 g/dl，TB = 1.1 mg/dl，AST = 27 IU/l，ALT = 22 IU/l (WBC = 5700/ μ l，Hb = 13.9 g/dl，Plt = 21.6 万/ μ l) であり，HBsAg 陰性，HCV 抗体陽性，HCV 核酸定量 (PCR 法) は 850 KIU/ml 以上・ジェノタイプ 1b 型であった．同年 11 月のエコー下肝生検では A1/F1 であった．2006 年 12 月の検査では，Alb = 3.8 g/dl，TB = 1.3 mg/dl，AST = 48 IU/l，ALT = 38 IU/l (WBC = 6000/ μ l，Hb = 13.6 g/dl，Plt = 26.9 万/ μ l) であり，再度施行したエコー下肝生検では A1/F1-2 (前回よりグリソン鞘の拡大が進行し，小葉内に線維化が伸びていた) であった．2007 年 2 月の HCV RNA 定量 (ハイレンジ法) は 2200 KIU/ml で，2007 年 3 月の HCV 抗原 (コア蛋白質) は 12200 FMOL/l であった．

2007 年 4 月 (146.5 cm，61.0 Kg) より，ペグ IFN $\alpha 2b$ 80 μ g 皮下注射 (1 回/週) とリバビリン 600 mg/日の併

日本赤十字社長崎原爆病院内科

*Corresponding author:

morita@nagasaki-med.jrc.or.jp

<受付日 2009 年 12 月 21 日><採択日 2010 年 3 月 26 日>

Fig. 1 Clinical course.

IFN-α; duration of the combined therapy with pegylated interferon α 2b and ribavirin, MMI; doses of thiamazole.

用療法を開始した。開始 4 週後には HCV 抗原(コア蛋白)が 20 FMOL/l 以下となり, 6 週後には HCV RNA 定性 (RT-PCR) が陰性化した。同年 11 月 (Hb=10.6 g/dl) より, リバビリンを 400 mg/日に減量したが, 52 週後の 2008 年 4 月まで継続治療を行った。終了時の HCV RNA は検出されず, 以後も陰性を続けており, SVR となった (2009 年 4 月も検出せず)。

IFN 加療前の甲状腺機能は正常 (FT4=0.89 ng/dl, FT3=2.77 pg/ml, TSH=1.17 μIU/ml) であり, 甲状腺腫大はみられなかった。加療開始 7 カ月後の 2007 年 11 月に約 1 カ月ほど続く四肢振戦が出現した際の FT4=2.03 ng/dl, FT3=7.34 pg/ml は高値を示し, TSH は測定感度以下 (thyrotoxicosis) であった。以後無治療にて経過観察したところ, 2008 年 2 月には FT4=0.38 ng/dl, TSH=30.3 μIU/ml と機能低下症となったため, 無痛性甲状腺炎と診断した (機能低下症を疑わせる自覚症状・他覚所見はみられなかった。また, 一過性の機能低下症の可能性を考えて T4 補充を行わず経過観察した)。

IFN 終了時の 4 月には FT4=1.36 ng/dl, TSH=0.02 μIU/ml となった。その後, 再度甲状腺ホルモン値は増加し, 2008 年 6 月からは再び四肢振戦が出現したが, 今回は減少傾向をみないまま thyrotoxicosis が続いた。8 月の FT4=2.93 ng/dl, FT3=14.1 pg/ml, TSH=0.01 μIU/ml 以下であり, 各種自己抗体は, 抗 Tg 抗体=219 IU/ml, 抗 TPO 抗体=184 IU/ml, TSH 受容体抗体 (TRAb) =3.4 IU/l, 甲状腺刺激抗体 (TSAb) =504% と陽性であった。甲状腺エコーでは血流の増加を認め, Tc-99m 甲状腺シンチでは甲状腺全体への取り込みが充

進していたため, バセドウ病と診断し, チアマゾール 15 mg/日を開始したところ, 四肢振戦は消失した (Fig. 1)。同年 10 月には FT4=0.57 ng/dl, FT3=1.82 pg/ml となったため, 同剤を 5 mg/日に減量した (2009 年 12 月現在, 5 mg/日の隔日投与中である)。なお, 2009 年 2 月の TRAb=1.1 IU/l および TSAb=401% は陽性ながら値が減少し, 同年 6 月には TRAb および TSAb ともに陰性化した。

考 察

自己免疫性甲状腺疾患である無痛性甲状腺炎やバセドウ病は, 抗原側である甲状腺に変化が起こる時または応答側である免疫系が変化する時期に, 発症や増悪をきたしやすい。Nontoxic goiter の ¹³¹I 治療後や産後などに, 甲状腺自己抗体, 甲状腺炎, バセドウ病のいずれも出現しやすいと報告されている⁵⁾⁶⁾。IFN 投与時も甲状腺異常が誘発されやすく, 甲状腺自己抗体が出現しやすくなるが, 一部の例では甲状腺機能 (甲状腺ホルモン値) の異常を示す例が見られ, 甲状腺機能低下症および無痛性甲状腺炎を発症する例も知られているが, バセドウ病はまれと考えられている^{1)~3)}。

IFN 誘発性の甲状腺機能異常の発症要因に関する報告がみられる。IFN の種類と同症発症に関連がないとする報告と, 従来型の IFN 単独よりもベグ IFN・リバビリンの方が発症例が多いとする報告がある²⁾³⁾⁷⁾。2009 年の Jamil らの報告では, 511 例の C 型肝炎治療のうち 45 例に甲状腺機能異常が出現しているが, 以前の標準的な IFN 治療での発症 (6.0%) に比し, ベグ IFN・リバビリンでの発症 (14.1%) の方が, 有意に甲状腺機能異常を起こしやすいと報告している³⁾。また, Kabbaj らの 625 例の報告でも従来法 (3.4%) より, ベグ IFN・リバビリン (14.7%) の方が甲状腺機能異常を起こしやすいと報告している²⁾が, ベグ IFN・リバビリンと従来法との発症率の比較やその発症機序についてのさらなる検討が必要と思われる。一方, いずれも, その甲状腺機能異常は機能低下症や無痛性甲状腺炎が多く, バセドウ病はまれである。また, 女性およびアジア人に甲状腺機能異常は起こりやすいこと, IFN 加療前の甲状腺自己抗体が陽性の方が甲状腺機能異常を起こしやすいことも報告されている。Gelu-Simeon らは線維化の軽い例で, より甲状腺機能異常が起こしやすいと報告している⁸⁾が, 肝炎の線維化の程度やウイルスのジェノタイプとの関連を否定する報告もみられる²⁾³⁾。

IFN 誘発性の thyrotoxicosis の報告では, その多くは

Table 1 Graves' disease following painless thyroiditis in patients of chronic hepatitis C with IFN therapy.

age	s	IFN	dur	P	G	ref
1) 52	F	HLBI	6 mo	3 mo	6 mo	9)
2) 43	M	$\beta + \alpha 2a$	6 mo	4 mo	8 mo	10)
3) 41	M	PI + RBV	12 mo	4 mo	9 mo	11)
4) 39	M	PI + RBV	12 mo	4 mo	8 mo	11)
5) 47	M	PI + RBV	8 mo	6 mo	11 mo	11)
6) 68	F	PI + RBV	12 mo	7 mo	12 mo	our

(dur; duration of IFN therapy, P; months from the start of IFN to the onset of painless thyroiditis, G; months from the start of INF to the onset of Graves' disease, HLBI; natural interferon α , PI; pegylated IFN α , RBV; ribavirin)

無痛性甲状腺炎による一過性のホルモン上昇である。また、破壊性の病変である無痛性甲状腺炎は IFN 開始早期に発症しやすいのに比べ、甲状腺刺激性の病変であるバセドウ病の発症には時間がかかる例が多いようである¹⁾。産後の報告などでも無痛性甲状腺炎は短期間で発症するのに比し、バセドウ病の発症には時間がかかると考えられている。本例は、IFN 投与開始後 7 カ月後に thyrotoxicosis を発症したが、無治療にて機能低下症となっており、無痛性甲状腺炎と診断された。その後、IFN 開始から 1 年経過した (IFN 終了時) 頃に再度 thyrotoxicosis を起こしたが、こちらはバセドウ病であった。IFN 治療中に無痛性甲状腺炎とバセドウ病が連続して起こった報告は、PubMed 及び医学中央雑誌 (1983-2009 年) で検索した結果、5 例のみであった^{9)~11)} (Table 1)。我々の例を含め 5 例はいずれも甲状腺機能が正・高・低・高と変化し、Koizumi の症例は正・高・正・高と変化していた。いずれの症例も先行するバセドウ病はなく、バセドウ病に無痛性甲状腺炎が合併した症例ではなかった。なお、6 例中 4 例はペグ IFN・リバビリン療法の症例であった。

無痛性甲状腺炎に連続してバセドウ病が発症する原因としては、単なる合併である可能性も否定できないが、無痛性甲状腺炎は破壊性の自己免疫性病変であるのに対して、バセドウ病は甲状腺刺激性の自己免疫性病変であるため、表現型としては真反対の病変であり、通常同一症例に同時もしくは連続して発症することは極まれである。ただし、両者は同じ自己免疫疾患の範疇に入るため、免疫応答が大きく変化する状態では、両者が連続して起こる可能性は考えられる。無痛性甲状腺炎に連続してバセドウ病を発症した報告としては、

産後発症例が報告されているが、その成因として、免疫環境が急激に変化する産後において、無痛性甲状腺炎の甲状腺組織破壊が刺激性 TSH 受容体抗体産生を誘導しバセドウ病を発症させる可能性が考えられている⁶⁾。IFN の場合も免疫応答に影響を与え、各種自己免疫疾患を誘導・増悪させることは知られており、同様の機序が考えられるのではないと思われる。

甲状腺ホルモンが正常で甲状腺自己抗体を有する人は多く、日本でも 2-3 割の人が抗 Tg 抗体もしくは抗 TPO 抗体を有している¹²⁾。このため、C 型慢性肝炎で IFN 治療を受ける例の 2 割程度は甲状腺自己抗体を有するものと考えられる。前出の報告のように、甲状腺自己抗体を有する例は甲状腺機能が変動しやすいグループであり、その様な例を事前に把握しておくことは臨床上有用である。しかしながら、事前に自己抗体のない例からも甲状腺機能異常は発症するため、自己抗体が陰性であっても、IFN 加療中の定期的な甲状腺機能検査が必要と思われる (本例では、IFN 治療前の甲状腺自己抗体測定は行っていなかった)。

もし、甲状腺機能異常の例を見た場合は、TSH 受容体抗体及び甲状腺シンチを行うべきである。通常のバセドウ病は thyrotoxicosis に加え、TSH 受容体抗体もしくは特徴的な甲状腺シンチ像を有する場合に診断される。しかしながら、破壊性甲状腺炎や IFN 投与時にバセドウ病とは関連なく TSH 受容体抗体が出現する例があるため、IFN 加療時のバセドウ病と無痛性甲状腺炎の鑑別に苦慮する場合は甲状腺シンチが有用とされている¹⁾¹³⁾。また、IFN による甲状腺機能異常の中には、本例のように通常の無痛性甲状腺炎やバセドウ病とは異なる経過で発症する例も存在するため、IFN 治療時

における甲状腺異常の把握のために、より繊細な甲状腺機能検査が必要と思われる。

おわりに

C 型肝炎に対する IFN 治療は日々改良が加えられている。IFN のペグ化、1 年を超える投与、リバビリンやプロテアーゼ阻害剤の併用などの多様化する投与方法によって、IFN 誘発性甲状腺異常の発症様式や頻度が従来の報告と異なる可能性がある。このため、今後も IFN 加療時には、甲状腺シンチを含め、注意深い甲状腺機能検査が必要と思われる。

文 献

- 1) 森田茂樹, 矢野公士, 中川祐一, 他. インターフェロン α 投与後にバセドウ病を発症した C 型慢性肝炎の 1 例. 肝臓 2002 ; 43 : 199—202
- 2) Kabbaj N, Guedira MM, El Atmani H, et al. Thyroid disorders during interferon alpha therapy in 625 patients with chronic hepatitis C: a prospective cohort study. *Ann Endocrinol* 2006; 67: 343—347
- 3) Jamil KM, Leedman PJ, Kontorinis N, et al. Interferon-induced thyroid dysfunction in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2009 ; 24 : 1017—1023
- 4) 三浦英明, 山田春木. ペグインターフェロン α -2b + リバビリン併用療法終了後に甲状腺中毒症状を呈した慢性 C 型肝炎の 1 例. 臨床消化器内科 2008 ; 23 : 1719—1724
- 5) Nygaard B, Knudsen JH, Hegedus L, et al. Thyrotropin receptor antibodies and Graves' disease, a side-effect of ^{131}I treatment in patients with non-toxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2926—2930
- 6) Sarlis NJ, Brucker-Davis F, Swift JP, et al. Graves' disease following thyrotoxic painless thyroiditis.

Analysis of antibody activities against the thyrotropin receptor in two cases. *Thyroid* 1997; 7: 829—836

- 7) Tran HA, Attia JR, Jones TL, et al. Pegylated interferon-alpha2beta in combination with ribavirin does not aggravate thyroid dysfunction in comparison to regular interferon-alpha2beta in a hepatitis C population: meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 472—476
- 8) Gelu-Simeon M, Burlaud A, Young J, et al. Evolution and predictive factors of thyroid disorder due to interferon alpha in the treatment of hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 328—333
- 9) Koizumi S, Mashio Y, Mizuo H, et al. Graves' hyperthyroidism following transient thyrotoxicosis during interferon therapy for chronic hepatitis type C. *Intern Med* 1995; 34: 58—60
- 10) Inoue A, Koizumi S, Matsuda A, et al. Graves' hyperthyroidism showing transient hypothyroidism during interferon therapy for chronic hepatitis type C. *Endocr J* 2005; 52: 293—298
- 11) Bohbot NL, Young J, Orgiazzi J, et al. Interferon- α -induced hyperthyroidism: a three-stage evolution from silent thyroiditis towards Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 367—372
- 12) Imaizumi M, Usa T, Tominaga T, et al. Radiation dose-response relationships for thyroid nodules and autoimmune thyroid diseases in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors 55-58 years after radiation exposure. *JAMA* 2006; 295: 1011—1022
- 13) Morita T, Tamai H, Oshima A, et al. The occurrence of thyrotropin binding-inhibiting immunoglobulins and thyroid-stimulating antibodies in patients with silent thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1051—1055

A case of Graves' disease following painless thyroiditis induced by pegylated-interferon and ribavirin therapy to a patient with chronic hepatitis C

Shigeki Morita*, Takuya Honda, Fumihiro Mawatari,
Shotaro Tsuruta, Ryuji Furukawa

68 years old female with chronic hepatitis C had been treated by pegylated interferon alpha2b and ribavirin from April in 2007 to April in 2008. Her serum HCV had turned negative (SVR). Although her thyroid function had been normal before IFN-ribavirin therapy, it had changed to transient thyrotoxicosis 7 months after starting therapy. As her thyroid function turned hypothyroidism without any treatment for the thyroid, she was diagnosed as painless thyroiditis. Her thyroid function turned again thyrotoxicosis at the end of IFN therapy, and this thyrotoxicosis had continued. At August in 2008, anti-TSH receptor antibodies were positive, increasing blood flow of the thyroid echogram and diffuse high uptake of thyroid scintigram showed Graves' disease. Our patient is a rare case of Graves' disease (thyroid stimulated disease) immediately following painless thyroiditis (thyroid destructive disease) treated by pegylated interferon and ribavirin.

Key words: pegylated interferon ribavirin painless thyroiditis Graves' disease
chronic hepatitis C

Kanzo 2010; 51: 300—304

Department of Internal Medicine, Japanese Red Cross-Nagasaki Genbaku Hospital, Nagasaki, Japan

*Corresponding author: morita@nagasaki-med.jrc.or.jp