<原 著>

甲状腺機能異常を伴う 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

岡野 美紀¹⁾ 奥瀬 千晃^{1)*} 四柳 宏²⁾ 島 順子¹⁾ 服部 伸洋¹⁾
重福 隆太¹⁾ 野口 陽平¹⁾ 初谷 守朗¹⁾ 中原 一有¹⁾ 池田 裕喜¹⁾
高橋 秀明¹⁾ 松永光太郎¹⁾ 松本 伸行¹⁾ 石井 俊哉³⁾ 佐藤 明³⁾
福田 安伸⁴⁾ 小池 和彦⁵⁾ 鈴木 通博⁴⁾ 伊東 文生¹⁾

要旨：ペグインターフェロン・リバビリン併用療法（併用療法）開始時に遊離トリヨードサイロニン、遊離サイロキシシンおよび甲状腺刺激ホルモンが測定され、甲状腺機能異常（TD）を認めた C 型慢性肝炎（CHC）12 例を対象に TD を伴う CHC に対する併用療法の詳細を検討した。潜在性甲状腺機能低下症が 4 例、顕性甲状腺機能低下症が 4 例、潜在性甲状腺機能亢進症が 4 例であった。抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体（TPO Ab）が陽性の顕性甲状腺機能低下症の 2 例で併用療法開始後に TD に対しホルモン補充療法が導入されたが、甲状腺機能の悪化はなく併用療法継続が可能であった。一方、TPO Ab が陰性であった 5 例は併用療法開始後の甲状腺機能が正常値で推移した。今回の検討では TD を理由とした併用療法中止例は認めず、TD を伴う CHC においても慎重かつ適切な対応のもと、併用療法が可能であった。

索引用語： C 型慢性肝炎 ペグインターフェロン・リバビリン併用療法
甲状腺機能異常 抗甲状腺抗体 肝外病変

緒 言

C 型慢性肝炎（Chronic hepatitis C：CHC）は全世界で約 1 億 5 千万人が罹患している世界的な疾患であり、約 50% が慢性肝炎患から肝硬変に進展し¹⁾、肝硬変に至った場合は年率約 7% の症例が肝細胞癌を発症する²⁾。インターフェロン（Interferon：IFN）を基盤とした抗ウイルス療法が病態進展を抑制するうえで極めて重要であり、現在、ペグインターフェロン（Pegylated Interferon：PegIFN）、リバビリン（Ribavirin：RBV）併用療法（以下併用療法）さらには、PegIFN、RBV および direct acting antivirals（DAA）併用療法により高い治

癒率が得られるようになった^{3)~10)}。一方、これら IFN、RBV および DAA による治療では、多彩な副作用が報告されており、治療介入時には細心の注意を払う必要がある^{11)~13)}。甲状腺機能異常（Thyroid dysfunction：TD）は HCV 感染の肝外病変の一つとして知られ¹⁴⁾¹⁵⁾、また、IFN 療法の主要な副作用としても知られている¹⁶⁾。現在までの、CHC と TD との検討は、主として IFN 療法導入例に発症する TD を対象に行われてきたが^{17)~30)}、一方で TD を伴う CHC に対する IFN 療法では副作用としての TD の重複による病態悪化が懸念されるが、安全性および治療成績などの実態に関する検討はなされていない。

今回我々は、TD を伴う CHC に対する併用療法の詳細につき検討した。

対象と方法

症例

2004 年 12 月から 2009 年 3 月までに聖マリアンナ医科大学において、239 症例の CHC 患者に対して併用療

1) 聖マリアンナ医科大学消化器肝臓内科
2) 東京大学医学部感染症内科
3) 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院消化器内科
4) 川崎市立多摩病院消化器肝臓内科（指定管理者 聖マリアンナ医科大学）
5) 東京大学医学部消化器内科

*Corresponding author: c2okuse@marianna-u.ac.jp

<受付日2013年7月5日><採択日2013年8月29日>

法が導入された。このうち併用療法開始時に合併症のスクリーニング検査として遊離トリヨードサイロニン (free tri iodothyronine: FT3), 遊離サイロキシニン (free thyroxine: FT4), および甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulation hormone: TSH) による甲状腺機能が測定されていた 164 例のうち, 併用療法開始時に TD を認めた 12 例 (うち 1 例は慢性甲状腺炎の診断にて TD に対する治療介入後) を対象に, この後ろ向き研究が行われた。CHC の診断は, 血清中の HCV RNA 持続陽性に伴う血清 alanine aminotransferase (ALT) の持続的または間欠的な異常値を 6 カ月以上示した場合をもって行った。ALT の正常上限値は 30 IU/L と定義した。また①血清 hepatitis B surface antigen または human immunodeficiency virus に対する抗体陽性の場合, ②肝細胞癌合併の場合は本研究から除外した。肝生検に対するインフォームドコンセントが得られた 9 症例では経皮的肝針生検による組織学的検討がなされた。すべての症例において本研究に対するインフォームドコンセントが得られており, 本研究は聖マリアンナ医科大学病院の生命倫理委員会の承認を得ている (聖マリアンナ医科大学病院 生命倫理委員会承認番号 No. 1932)。

治療方法

本研究では PegIFN・ $\alpha 2b$ (ペグイントロン[®], MSD 株式会社, 東京) と RBV (レベトール[®], MSD 株式会社, 東京) が全症例に投与された。薬剤投与量, 減量および中止基準は添付文書に従い行った。治療期間は, HCV serotype 1 の 8 例では, Ikeda H により報告された response-guided therapy (RGT) が行われた³¹⁾。このプロトコールでは, 併用療法開始後 8 週以内に血清 HCV RNA が陰性化した症例では 48 週, 8 週で陰性化した症例では 60 週, 12 週以降 24 週以前で陰性化した症例では 72 週の治療が行われた。24 週時点で HCV RNA が陰性化しなかった症例は 24 週から 48 週で治療終了とした。HCV serotype 2 の 4 症例では 24 週の治療が行われた³²⁾。

治療効果判定

治療効果は, 併用療法終了 24 週後の HCV RNA が陰性であった症例を Sustained virological response: SVR, 併用療法終了時に HCV RNA が陰性で併用療法終了後に再燃した症例を Relapse, 併用療法終了時に HCV RNA が陽性であった症例を No response: NR とそれぞれ定義した。

HCV markers

HCV RNA 量は COBAS TaqMan HCV test[®] (ロ

シュ・ダイアグノスティックス株式会社, 東京) を用いて測定した。同方法のダイナミックレンジは 1.2-7.8 logIU/mL である。HCV serotype はイムチェック・F-HCV Gr「コクサイ」[®] (シスメックス株式会社, 兵庫) を用いて決定した。

Interleukin 28 B

HCV serotype 1 の全 8 症例で, Interleukin 28 B (IL28B) の rs8099917 に関する一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism: SNPs)³³⁾ の測定に関するインフォームドコンセントが得られ, インバーダープラス法 (株式会社エスアールエル, 東京) にて測定した (聖マリアンナ医科大学病院 生命倫理委員会承認番号 No. 1700)。

病理組織学的検討

併用療法に先立ち, 承諾の得られた 9 症例に対して経皮的肝針生検が施行された。肝標本の組織学的病期診断は, 新犬山分類を用いて評価した³⁴⁾。

甲状腺機能関連検査

TSH, FT3, FT4, 抗サイログロブリン抗体 (anti-thyroglobulin antibodies: Tg Ab) および抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体 (anti-thyroid peroxidase antibodies: TPO Ab) が併用療法開始時に, TSH, FT3, FT4, および TPO Ab が併用療法開始後 4, 12, 24, 36, 48 週に加え, 48 週を越える治療期間延長症例では 48 週以降の併用療法終了時において測定された。なお, 一部症例では一点のみではあるが, 併用療法開始前 12 週から 24 週時点においても TSH, FT3 および FT4 の測定が行われていた。TSH は chemiluminescence immunoassay (CLIA) (アーキテクト・TSH[®], アボットジャパン株式会社, 東京) を用いて測定した (基準値 0.436~3.78 μ IU/mL)。FT3 と FT4 は CLIA (ケミルミ ACS-FT 3 II kit[®], ケミルミ ACS-FT 4 kit[®], シーメンスジャパン株式会社, 東京) を用いて測定した。FT3 と FT4 の基準値は, それぞれ 2.1~4.1 pg/mL と 1.0~1.7 ng/dL である。Tg Ab と TPO Ab は radio immunoassay (Tg Ab コズミック II[®], TPO Ab コズミック II[®], 株式会社コズミックコーポレーション, 東京) を用いて測定した。Tg Ab と TPO Ab の基準値はともに 0.3 U/mL 未満である。

甲状腺機能異常の定義

本検討では併用療法開始時のスクリーニング検査において, 血清 TSH が異常値であった場合を TD と定義した。すなわち, 併用療法開始時の TSH 値が基準値を上回る症例を甲状腺機能低下症, 基準値を下回る症例

Table 1 Characteristics of studied patients at the start of PegIFN and RBV combination therapy

Pt.	Age (Year)	Sex	HCV sero- type	Viral load (log IU/ mL)	Histopathol- ogy		History of IFN treat- ment	ALT (IU/ L)	γ GTP (IU/ L)	ALP (IU/ L)	LDH (IU/ L)	TPO Ab (U/ mL)	Tg Ab (U/ mL)	TSH (μ IU/ mL)	FT3 (pg/ mL)	FT4 (ng/ dL)	Type of TD	Treatment of TD before the start of IFN treatment
					Ac- tivity	Fibro- sis												
1	64	F	1	5.9	2	4	-	65	35	296	217	11.4	<0.3	9.53	2.6	0.8	O-Hypo	No
2	58	F	1	6.6	2	3	-	41	37	328	177	60.1	496	6.191	3.0	0.9	O-Hypo	No
3	44	F	2	5.0	2	2	-	44	193	367	186	<0.3	<0.3	4.08	2.2	0.7	O-Hypo	No
4	63	F	2	5.1	1	1	-	52	26	234	266	>30.0	>30.0	2.35	1.8	1.2	O-Hypo	Yes
5	49	F	1	6.0	1	2	-	63	73	713	165	6.4	141	6.37	3.3	1.2	S-Hypo	No
6	55	F	1	6.7	2	1	-	42	26	155	280	0.3	<0.3	4.51	2.8	1.1	S-Hypo	No
7	55	M	1	6.4	ND	ND	+	31	50	257	173	0.5	0.5	4.27	3.0	1.0	S-Hypo	No
8	56	F	1	6.2	1	1	+	54	55	234	197	<0.3	<0.3	5.26	3.1	1.0	S-Hypo	No
9	47	F	1	6.2	1	1	-	52	9	136	152	<0.3	<0.3	0.358	3.1	1.2	S-Hyper	No
10	31	M	2	6.4	ND	ND	-	38	15	189	165	<0.3	<0.3	0.423	3.5	1.4	S-Hyper	No
11	57	M	2	6.3	1	1	-	120	182	252	164	<0.3	<0.3	0.408	3.7	1.4	S-Hyper	No
12	38	M	1	5.9	ND	ND	+	118	66	226	339	0.3	<0.3	0.404	3.0	1.3	S-Hyper	No

Abbreviations

ALP, Alkaline phosphatase; ALT, Alanine aminotransferase; F, Female; FT3, Free tri iodothyronine; FT4, Free thyroxine; γ GTP, γ Glutamyl transpeptidase; IFN, Interferon; LDH, Lactate dehydrogenase; M, Male; ND, Not determined; O-Hyper, Overt hyperthyroidism; O-Hypo, Overt hypothyroidism; PegIFN, Pegylated Interferon; Pt, Patient; RBV, Ribavirin; S-Hyper, Subclinical hyperthyroidism; S-Hypo, Subclinical hypothyroidism; TD, Thyroid dysfunction; Tg Ab, Anti-thyroglobulin antibodies; TPO Ab, Anti-thyroid peroxidase antibodies; TSH, Thyroid stimulation hormone.

を甲状腺機能亢進症とした。また甲状腺機能低下症のなかで併用療法開始時の FT4 が基準値以内の症例を潜在性甲状腺機能低下症 (Subclinical Hypothyroidism : S-Hypo), FT4 が基準値を下回る症例を顕性甲状腺機能低下症 (Overt Hypothyroidism : O-Hypo) と定義した。同様に、甲状腺機能亢進症のなかで併用療法開始時の FT4 が基準値以内の症例を潜在性甲状腺機能亢進症 (Subclinical Hyperthyroidism : S-Hyper), FT4 が基準値を上回る症例を顕性甲状腺機能亢進症 (Overt Hyperthyroidism : O-Hyper) と定義した。12 例中 1 例 (Case 7) では、併用療法開始前 12 から 24 週時点では O-Hypo, 開始時には S-Hypo の所見を呈していたが、上記定義に従い S-Hypo と診断している。なお、TSH 値の異常を伴わない FT3 値または FT4 値の異常は、TD とみなさなかった。

統計学的解析

IFN 治療歴の有無と TD の発生頻度に関する有意差検定は Fisher's exact test を用い、両側検定にて $P < 0.05$ をもって有意差とした。

結 果

1. 患者背景

対象 12 例の併用療法開始時患者背景を Table 1 に示す。男性 4 例、女性 8 例で年齢の中央値は 55 歳 (31 ~ 64 歳) であった。HCV serotype は全例が決定可能であり、Serotype 1 が 8 例、Serotype 2 が 4 例であった。IFN 初回治療例は 9 例 (case 1 ~ 6, 9 ~ 11) で IFN 再治療例は 3 例 (case 7, 8, 12) であった。今回、併用療法導入前に甲状腺機能が測定された 164 例における IFN 初回治療例および再治療例での TD の発症頻度は、それぞれ 7.6% (9/118) および 6.5% (3/46) で、明らかな差異は認めなかった (Fisher's exact test)。併存した TD の病態は、S-Hypo が 4 例、O-Hypo が 4 例、S-Hyper が 4 例であった。O-Hypo のうち 1 例 (Case 4) は併用療法開始前より慢性甲状腺炎の確定診断によりレボチロキシン ナトリウム (チラーヂン S[®], あすか製薬株式会社、東京) が導入されており、この 1 例を除く 11 例で TSH が異常値を示していた。12 例の TPO Ab および Tg Ab の陽性率は、それぞれ 58.3% (7/12) および 33.3% (4/12) であった。さらに TD の病態別

TPO Ab および Tg Ab の陽性率は、O-Hypo ではそれぞれ 75.0% (3/4) および 50.0% (2/4)、S-Hypo ではそれぞれ 75.0% (3/4) および 50.0% (2/4) であった。一方、S-Hyper ではそれぞれ 25.0% (1/4) および 0.0% (0/4) あり、抗甲状腺抗体陽性率は甲状腺機能亢進症に比して低下症にて高率であった。なお、TPO Ab が陽性で Tg Ab が陰性の症例を 3 例認めたが、一方 TPO Ab が陰性で Tg Ab が陽性の症例は認めなかった。

2. 治療成績

12 例中 HCV serotype 1 の 2 例で HCV RNA の非陰性化 (Case 2) および副作用による鬱症状 (Case 8) により、それぞれ開始後 24 週および 36 週で併用療法が中止された。なお、TD を理由とした併用療法中止例は認めなかった。治療期間は 24 週が 5 例、36 週が 1 例、48 週が 4 例、72 週が 2 例であった。これら 12 例の治療成績は SVR 7 例 (58.3%)、Relapse 2 例 (16.7%) および NR 3 例 (25.0%) であった。また、HCV serotype 1 と HCV serotype 2 の SVR 率はそれぞれ、37.5% (3/8) と 100% (4/4) であった。HCV serotype 1 の 8 症例における IL28B プロモーター領域の遺伝子多型 (rs8099917) は TT が 5 例、TG が 3 例であった (Table 2)。

3. 併用療法開始前から併用療法終了までの甲状腺機能の推移

今回対象とした 12 例中 8 例で併用療法開始前 12 週から 24 週時点の甲状腺機能の確認が一点の測定のみではあるが可能であった (Case 1, 2, 6~10, 12)。8 例中 5 例 (Case 1, 2, 6, 7, 12) で併用療法開始時の TPO Ab が陽性であった。これら 5 例中 3 例 (Case 1, 2, 7) では併用療法開始前 12 週から 24 週時点においても TD を認めており、持続的な TD が確認されたが、残る 2 例 (Case 6, 12) では併用療法開始前 12 週から 24 週時点の甲状腺機能は正常値であった。一方、併用療法開始時の TPO Ab が陰性であった 3 例 (Case 8~10) は、併用療法開始前 12 週から 24 週時点の甲状腺機能は正常値を示していた (Table 2)。

対象 12 例における併用療法開始時の TPO Ab の有無と TD の関係は、TPO Ab 陽性 TD が 7 例 (Case 1, 2, 4~7, 12)、TPO Ab 陰性 TD が 5 例 (Case 3, 8~11) であった。これら 12 例の併用療法開始後の TPO Ab および甲状腺機能の推移を観察した。併用療法開始前から TD に対する治療介入がなされていた 1 例 (Case 4) は、併用療法開始後も明らかな TD の増悪なく同量のレボチロキシン ナトリウム投与継続にて治療完遂は可能であり、最終的に SVR に至った。併用療法開始後

に TD に対する治療介入がなされたのは、O-Hypo を有していた 2 例 (16.7% ; 2/12 ; Case 1, 2) であり、TD に伴う明らかな自覚症状は有さなかったものの、併用療法による TD の増悪を懸念した内分泌疾患専門医の判断にて併用療法開始後 2 週の時点でレボチロキシン ナトリウムの投与が開始された。これら 2 例は、いずれも以後の甲状腺機能は安定化傾向を示し、併用療法継続が可能であったが NR に終わった。これら 3 例はいずれも併用療法開始時の TPO Ab が陽性であった。併用療法開始時に TPO Ab が陽性であった他の 4 例中 2 例 (Case 5, 7) は併用療法施行中も TD が持続し、1 例 (Case 6) は併用療法施行中に一時的な甲状腺機能の正常化を認めたが、後に TD が再燃した。これら 3 例は TD に対する治療介入なく併用療法の完遂が可能であったが、治療成績は 1 例 (Case 6) が SVR を得たものの、2 例は Relapse および NR に終わった。残る 1 例 (Case 12) は、併用療法開始後も TPO Ab は陽性で推移したが、甲状腺機能は正常化し TD の再燃はなく SVR に至った。一方、併用療法開始時の TPO Ab が陰性であった 5 例 (Case 3, 8~11) では、併用療法施行中に TPO Ab が陽転化する症例を 2 例 (Case 8, 9) 認めたが、甲状腺機能は 5 例全例が正常値で推移した。これら 5 例のうち、併用療法開始後に甲状腺機能は正常化したものの、鬱症状の出現にて併用療法が中断となった 1 例 (Case 8) を除く 4 例が併用療法を完遂し SVR に至った (Table 2, Fig. 1)。

考 察

HCV 感染が甲状腺機能に影響を及ぼすことは多数の検討から明らかになっている¹⁴⁾¹⁵⁾。Antonelli A らはヨード欠乏地域からの 389 例、ヨード充足地域からの 268 例および 40 歳以上の B 型慢性肝疾患 86 例を対照として、肝硬変および肝細胞癌は除く IFN 治療歴のない CHC 630 例における TD の頻度を検討した³⁵⁾。その結果、CHC では対照群に比して有意に TSH 高値、FT4 および FT3 低値を示し、甲状腺機能低下症の発症頻度は対照群では 3~5% であったのに対し、CHC では 13% と明らかな差異を認めた。加えて、Tg Ab と TPO Ab の陽性率は対照群では、いずれも概ね 10% 程度であるのに対し、CHC ではそれぞれ 17% と 21% と対照群と比較して高率であったことから、HCV 感染と TD との関連を示唆している。一方、本邦での CHC における TD の発症頻度や病態に関する検討は十分になされておらず、その詳細はいまだ明らかになってはいない。今回の検討で

Table 2 Changes of thyroid function during treatment and summary of course of treatment

Pt.		12-24W before PR Tx.	Start of PR Tx.	4W	12W	24W	36W	48W	72W	PR Tx. duration (W)	Tx. for TD	Clear- ance of HCV from serum (W)	Out- come of PR Tx.	IL28B geno- type	Adher- ence of PegIFN (%)	Adher- ence of RBV (%)
1	TPO	ND	11.4	ND	16.9	0.5	0.6	0.6	NA	48	2W after the start of PR Tx.	-	NR	TT	75	100
	TSH	8.19	9.53	9.63	2.37	4.18	4.32	6.11	NA							
	FT3	3.0	2.6	2.9	3.0	2.9	2.5	3.0	NA							
	FT4	0.7	0.8	0.9	1.1	1.2	1.1	1.2	NA							
2	TPO	ND	60.1	30.8	41.1	66.6	NA	NA	NA	24	2W after the start of PR Tx.	-	NR	TG	100	100
	TSH	13.5	6.191	18.876	3.84	4.00	NA	NA	NA							
	FT3	3.1	3.0	2.7	2.6	2.7	NA	NA	NA							
	FT4	0.9	0.9	1.1	1.0	0.9	NA	NA	NA							
3	TPO	ND	<0.3	<0.3	<0.3	<0.3	NA	NA	NA	24	-	8	SVR	NA	100	100
	TSH	ND	4.08	3.23	2.38	3.03	NA	NA	NA							
	FT3	ND	2.2	2.7	2.8	2.7	NA	NA	NA							
	FT4	ND	0.7	1.1	1.0	1.0	NA	NA	NA							
4	TPO	ND	>30.0	>30.0	>30.0	>30.0	NA	NA	NA	24	Before the start of PR Tx.	4	SVR	NA	100	67
	TSH	ND	2.35	2.94	<0.03	6.55	NA	NA	NA							
	FT3	ND	1.8	1.3	1.6	1.6	NA	NA	NA							
	FT4	ND	1.2	1.3	1.4	1.0	NA	NA	NA							
5	TPO	ND	6.4	26.1	26.2	24.7	28.4	59.0	NA	48	-	-	NR	TG	67	67
	TSH	ND	6.37	10.6	9.83	9.55	11.7	9.35	NA							
	FT3	ND	3.3	2.9	3.2	3.0	3.0	3.2	NA							
	FT4	ND	1.2	1.0	0.9	0.9	0.9	1.0	NA							
6	TPO	ND	0.3	<0.3	<0.3	<0.3	1.1	3.6	4.7	72	-	16	SVR	TT	100	100
	TSH	2.96	4.51	2.21	3.72	3.55	4.35	4.52	6.63							
	FT3	3.0	2.8	2.5	2.6	2.8	2.7	2.6	3.0							
	FT4	1.1	1.1	1.1	1.0	1.1	1.1	0.8	1.0							
7	TPO	ND	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	NA	48	-	26	Re- lapse	TT	50	100
	TSH	4.14	4.27	4.89	7.32	4.20	3.99	4.78	NA							
	FT3	2.8	3.0	2.9	3.3	3.5	3.0	2.8	NA							
	FT4	0.8	1.0	0.8	0.9	1.0	1.0	0.7	NA							
8	TPO	ND	<0.3	<0.3	<0.3	0.6	1.0	NA	NA	36	-	16	Re- lapse	TG	100	75
	TSH	3.21	5.26	3.57	0.920	2.15	2.18	NA	NA							
	FT3	3.2	3.1	3.0	3.1	2.5	2.9	NA	NA							
	FT4	1.0	1.0	1.1	1.1	0.8	1.0	NA	NA							
9	TPO	ND	<0.3	<0.3	0.4	<0.3	0.4	0.7	<0.3	72	-	16	SVR	TT	100	100
	TSH	0.765	0.358	0.465	0.660	1.50	0.982	1.06	1.51							
	FT3	3.3	3.1	3.1	3.1	2.9	3.2	2.9	3.5							
	FT4	1.1	1.2	1.3	1.0	1.0	1.1	0.9	1.3							
10	TPO	ND	<0.3	<0.3	<0.3	<0.3	NA	NA	NA	24	-	4	SVR	NA	100	100
	TSH	0.701	0.423	0.850	0.841	0.812	NA	NA	NA							
	FT3	3.7	3.5	3.2	3.4	3.5	NA	NA	NA							
	FT4	1.2	1.4	1.3	1.2	1.3	NA	NA	NA							
11	TPO	ND	<0.3	<0.3	<0.3	<0.3	NA	NA	NA	24	-	8	SVR	NA	100	100
	TSH	ND	0.408	0.410	0.292	0.451	NA	NA	NA							
	FT3	ND	3.7	3.3	3.6	3.5	NA	NA	NA							
	FT4	ND	1.4	1.3	1.3	1.3	NA	NA	NA							
12	TPO	ND	0.3	0.3	0.6	0.5	0.5	<0.3	NA	48	-	8	SVR	TT	100	75
	TSH	3.59	0.404	2.85	2.60	2.91	2.58	2.75	NA							
	FT3	4.3	3.0	2.8	3.5	3.1	3.6	4.1	NA							
	FT4	1.3	1.3	1.1	1.3	1.1	1.1	1.4	NA							

Running number of cases is the same as Table 1.

Abbreviations

IL28B, Interleukin 28 B; NA, Not applicable; NR, Non response; PR Tx, PegIFN and RBV combination therapy; SVR, Sustained virological response; Tx, Treatment; W, Weeks.

Other abbreviations are described in Table 1.

Fig. 1 The subject comprised 7 TPO Ab-positive patients and 5 TPO Ab-negative patients. Two TPO Ab-positive patients undertook thyroid hormone replacement after the start of PegIFN and RBV combination therapy. Thyroid function in other 3 TPO Ab-positive patients remained abnormal after the start of PegIFN and RBV combination therapy. On the other hand, thyroid function in 5 TPO Ab-negative patients was normalized after the start of PegIFN and RBV combination therapy.

Abbreviations are described in Table 1 and 2.

は、CHC 164 例中 IFN 治療歴を有する 3 例を含む 12 例に TD を認めており、その発生頻度は 7.3% (12/164) であった。TD は IFN 療法の副作用としても知られている^{17)~30)}。今回、甲状腺機能が測定された 164 例中 IFN 初回治療例は 118 例で、そのうち 9 例に TD を認めており、その発症頻度は 7.6% (9/118) であった。本邦における健康診断受診者 1818 名を対象にした甲状腺機能に関する検討では、TSH 値異常を 9.4% (171/1818) に認めたと報告されている³⁶⁾。無論、直接比較はできないものの、本邦において報告された健康診断受診者と今回対象となった CHC 症例における TD 発症頻度に明らかな差異を認めない要因としては、健康診断チェック項目に肝機能検査は含まれるものの、HCV 抗体に対する記載がなく、健康診断受診者に HCV 感染者が含まれていた可能性や、対象母集団数の差異の関与が推測される。また、CHC における TD 発生頻度は Metavir histological score^{37/38)} による肝病態進展度が Metavir 0~2 の mild fibrosis 症例では 10%、Metavir 3~4 の severe fibrosis では 20% と、肝病態の進展例で高率になる傾向であったと報告されているが³⁹⁾、今回の検討では経皮的肝針生検の施行が可能であった 9 例においては、新犬山分類による評価ではあるものの F1~2 が 7 例、F3~4 が 2 例と肝病態非進展例が多く認められた。今回の検

討では、検討症例数が少数であったため、今後の症例の蓄積によるさらなる検討が必要ではあるが、本邦においては肝病態進展度と TD 発症率が必ずしも従来の報告と合致しない可能性が示唆された。

HCV 感染が抗甲状腺抗体産生や TD を惹起する機序は、いまだ明らかではないが、現在までに HCV と thyroid tissue antigen との局所的なアミノ酸相同性による分子擬態を通じた免疫応答の関与¹⁸⁾や HCV の甲状腺組織への感染による免疫応答の関与^{40)~42)}が示唆されている。Hsieh MC らは、Jotun-Hein method (Laser gene; DNASTAR, Inc. Madison, WI, USA) を用いて HCV genotype 1, 2 および 3 のアミノ酸配列と thyroglobulin および microsome のアミノ酸配列を比較した。その結果、各 genotype において HCV と thyroglobulin および microsome の間に一部のアミノ酸配列で相同性を有することを見出し、このことが HCV 感染による抗甲状腺抗体産生の一因であることを推測している¹⁸⁾。一方、HCV の甲状腺への感染により惹起される免疫応答に関わる要因としては、①HCV 感染患者の甲状腺組織から in situ hybridization により genomic および antigenomic RNA が検出されたこと⁴⁰⁾、②human thyroid primary cells に HCV の細胞への吸着、侵入に必要な蛋白 (Coreceptor) である CD81 が存在し、HCV の E2 protein

と結合し、IL8 産生を誘導すること⁴¹⁾、③HCV 感染により thyrocytes より T-helper 1 (Th1) を介した免疫応答に関与する chemokine (CXC motif) ligand 10 (CXCL 10) が誘導されること⁴²⁾が挙げられている。これらの事実は HCV 感染により甲状腺炎が惹起され得ることを説明し、その結果として宿主に TD が出現する可能性を裏付けるものと考えられる。

従来の CHC と TD との関連に関する検討は、IFN 療法導入例に発症する TD を対象に行われてきた^{17)~30)}。一方で、治療前より TD を伴う CHC に対する IFN 療法では副作用としての TD の重複による病態悪化が懸念され、IFN 療法導入が躊躇される場合も少なからず存在することが推測される。従って、TD を伴う CHC に対する IFN 療法における安全性および治療成績などの実態を明らかにすることは重要な課題であるが、現在までに検討はなされてこなかった。

今回対象とした 12 例中 8 例で併用療法開始前 12 週から 24 週時点の甲状腺機能の確認が一点の測定のみではあるが可能であった。これら 8 例中、併用療法開始時の TPO Ab が陽性であった 3 例では持続的に TD を有していることが確認されたが、他の 5 例の甲状腺機能は正常値であった。抗甲状腺抗体陽性のみ、または TSH 値異常のみの場合においても、潜在性 TD と診断し得るものの⁴³⁾、これら 5 例では併用療法開始時の TSH 値がいわゆる偽陽性であった可能性も否定はできない。しかし、HCV 感染の甲状腺における主たる肝外病変と考えられている慢性甲状腺炎（自己免疫性甲状腺炎）¹⁴⁾¹⁵⁾との関連が示唆される無痛性甲状腺炎においても観察される一過性 TD の可能性もまた否定はできないことから⁴⁴⁾、今回はこれらの症例も併用療法開始時の甲状腺機能をもって対象として検討を行った。また、IFN 療法による TD の関与も考慮すべきではあるが、これら 5 例のうち 2 例では経過中に TPO Ab が陽性であったことも、TSH の一過性異常に意義を有することを示唆している。残念ながら、今回の検討では併用療法治療前の甲状腺機能の推移を詳細に観察することが困難であったが、CHC においては IFN 療法導入時のみならず、定期的に甲状腺機能を測定し、その病態を正確に把握することが重要であると考えられた。

対象 12 例において併用療法開始時に、TPO Ab 陽性 TD を 7 例、TPO Ab 陰性 TD を 5 例認めた。今回の検討では、併用療法開始後に治療介入した 2 例、TD が持続した 2 例および一時的な甲状腺機能の正常化後に TD が再燃した 1 例は、いずれも併用療法開始時の TPO

Ab が陽性の症例であった。一方、併用療法開始時の TPO Ab が陰性であった 5 例全例が併用療法開始後の甲状腺機能は正常値で推移した。TPO Ab は CHC に対する IFN 療法での TD 発症の危険因子として知られ²⁹⁾、TPO Ab 陽性例での併用療法開始後の TD に IFN が関与した可能性を考慮すべきではあるものの、併用療法開始にあたり TPO Ab 陽性例においては、細心の注意を払い甲状腺機能の経過観察を行う必要がある。

今回、TD に対する治療介入が行われた 2 例は、併用療法開始時に O-Hypo の病態を呈しており、同時点の TSH 値は 9.53 μ IU/mL および 6.191 μ IU/mL であった。顕性 TD のみならず、FT3 および FT4 が正常値を示す潜在性 TD においても TSH 値が S-Hypo では 10 μ IU/mL 以上、S-Hyper では 0.1 μ IU/mL 未満の場合では治療介入を要すると考えられている⁴⁵⁾。今回の 2 例はいずれもこの基準に合致しないものの、IFN 療法による TD の増悪を懸念した内分泌専門医の判断にて TD に対する治療が開始された。TD を合併する CHC に対する IFN 療法においては甲状腺機能の詳細な観察を行い、内分泌疾患専門医との連携により TD に対する適切な対処を適宜行う必要がある。

治療成績では、HCV serotype 1 症例の 8 例における SVR 率が 37.5% と我々の RGT における既報の成績に比して低率であったが³¹⁾、併用療法の遂行に TD が影響を与えた症例は認めなかった。従って、SVR 率が低率であった要因としては、50 歳以上の女性が多いこと (62.5% : 5/8)⁴⁶⁾、PegIFN および RBV の双方またはいずれかの adherence が 80% 未満の症例が多いこと (62.5% : 5/8)⁴⁶⁾、および IL28B の SNPs において non major の症例が多いこと (37.5% : 3/8)³³⁾などの関与が示唆された。

今回の検討では、併用療法開始後早期に 2 例に対して内分泌疾患専門医の判断のもと TD に対する治療介入がなされたが、TD に対する治療非介入例を含め、全例で TD を理由とした治療中止例は認めず治療遂行が可能であった。従って、TD を伴う CHC においても慎重な観察および適切な対応のもと、IFN 療法を施行することが可能であると考えられた。CHC に対する治療は DAA 開発の進歩に伴い、DAA のみによる治療も行われ始めているが⁴⁷⁾、IFN を基盤とした抗ウイルス療法が今後も global standard であり、さらなる検討が必要である。

文 献

- 1) Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, et al. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; 332: 1463—1466
- 2) Hu KQ, Tong MJ. The long-term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis and history of parenteral exposure in the United States. *Hepatology* 1999; 29: 1311—1316
- 3) Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *The Lancet* 2001; 358: 958—965
- 4) Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975—982
- 5) McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009; 360: 1827—1838
- 6) Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009; 360: 1839—1850
- 7) McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010; 362: 1292—1303
- 8) Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195—1206
- 9) Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207—1217
- 10) Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405—2416
- 11) Quesada JR, Talpaz M, Rios A, et al. Clinical toxicity of interferons in cancer patients: a review. *J Clin Oncol* 1986; 4: 234—243
- 12) De Franceschi L, Fattovich G, Turrini F, et al. Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. *Hepatology* 2000; 31: 997—1004
- 13) Kumada H, Toyota J, Okanoue T, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol* 2012; 56: 78—84
- 14) Okuse C, Yotsuyanagi H, Koike K. Hepatitis C as a systemic disease: virus and host immunologic responses underlie hepatic and extrahepatic manifestations. *J Gastroenterol* 2007; 42: 857—865
- 15) Antonelli A, Ferri C, Ferrari SM, et al. Endocrine manifestations of hepatitis C virus infection. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009; 5: 26—34
- 16) Tomer Y, Blackard JT, Akeno N. Interferon alpha treatment and thyroid dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36: 1051—1066
- 17) Roti E, Minelli R, Giuberti T, et al. Multiple changes in thyroid function in patients with chronic active HCV hepatitis treated with recombinant interferon-alpha. *Am J Med* 1996; 101: 482—487
- 18) Hsieh MC, Yu ML, Chuang WL, et al. Virologic factors related to interferon-alpha-induced thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 431—437
- 19) Carella C, Mazziotti G, Morisco F, et al. The addition of ribavirin to interferon-alpha therapy in patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis does not modify the thyroid autoantibody pattern but increases the risk of developing hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 743—749
- 20) Mazziotti G, Sorvillo F, Stornaiuolo G, et al. Temporal relationship between the appearance of thyroid autoantibodies and development of destructive thyroiditis in patients undergoing treatment with two different type-I interferons for HCV-related chronic hepatitis: a prospective study. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 624—630
- 21) Villanueva RB, Brau N. Graves' ophthalmopathy associated with interferon-alpha treatment for hepatitis C. *Thyroid* 2002; 12: 737—738
- 22) Bini EJ, Mehandru S. Incidence of thyroid dysfunction during interferon alfa-2b and ribavirin therapy in men with chronic hepatitis C: a prospective cohort study. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2371—2376
- 23) Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 1013—1018
- 24) Kee KM, Lee CM, Wang JH, et al. Thyroid dysfunction

- tion in patients with chronic hepatitis C receiving a combined therapy of interferon and ribavirin: incidence, associated factors and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 319—326
- 25) Huang JF, Chuang WL, Dai CY, et al. The role of thyroid autoantibodies in the development of thyroid dysfunction in Taiwanese chronic hepatitis C patients with interferon-alpha and ribavirin combination therapy. *J Viral Hepat* 2006; 13: 396—401
- 26) Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE, et al. The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification. *Hepatology* 2006; 43: 661—672
- 27) Tran HA, Reeves GE, Jones TL. The natural history of interferon-alpha2b-induced thyroiditis and its exclusivity in a cohort of patients with chronic hepatitis C infection. *QJM* 2009; 102: 117—122
- 28) Friedrich-Rust M, Theobald J, Zeuzem S, et al. Thyroid function and changes in ultrasound morphology during antiviral therapy with pegylated interferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2009; 16: 168—177
- 29) Costelloe SJ, Wassef N, Schulz J, et al. Thyroid dysfunction in a UK hepatitis C population treated with interferon-alpha and ribavirin combination therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 249—256
- 30) Watanabe U, Hashimoto E, Hisamitsu T, et al. The risk factor for development of thyroid disease during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 399—403
- 31) Ikeda H, Suzuki M, Okuse C, et al. Short-term prolongation of pegylated interferon and ribavirin therapy for genotype 1b chronic hepatitis C patients with early viral response. *Hepatol Res* 2009; 39: 753—775
- 32) Kumada H, Okanou T, Onji M, et al. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis C virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatol Res* 2010; 40: 8—13
- 33) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009; 41: 1105—1109
- 34) Ichida F, Tsuji T, Omata M, et al. New Inuyama classification: new criteria for histological assessment of chronic hepatitis. *Int Hepatol Commun* 1996; 6: 112—119
- 35) Antonelli A, Ferri C, Pampana A, et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Am J Med* 2004; 117: 10—13
- 36) Kasagi K, Takahashi N, Inoue G, et al. Thyroid function in Japanese adults as assessed by a general health checkup system in relation with thyroid-related antibodies and other clinical parameters. *Thyroid* 2009; 19: 937—944
- 37) Bedossa P, Poynard T, the French METAVIR co-operative study group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 24: 289—293
- 38) Bedossa P, Bioulac-Sage P, Callard P, et al. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994; 20: 15—20
- 39) Rodríguez-Torres M, Ríos-Bedoya CF, Ortiz-Lasanta G, et al. Thyroid dysfunction (TD) among chronic hepatitis C patients with mild and severe hepatic fibrosis. *Ann Hepatol* 2008; 7: 72—77
- 40) Bartolomé J, Rodríguez-Iñigo E, Quadros P, et al. Detection of hepatitis C virus in thyroid tissue from patients with chronic HCV infection. *J Med Virol* 2008; 80: 1588—1594
- 41) Akeno N, Blackard JT, Tomer Y. HCV E2 protein binds directly to thyroid cells and induces IL-8 production: a new mechanism for HCV induced thyroid autoimmunity. *J Autoimmun* 2008; 31: 339—344
- 42) Apolinario A, Majano PL, Lorente R, et al. Gene expression profile of T-cell-specific chemokines in human hepatocyte-derived cells: evidence for a synergistic inducer effect of cytokines and hepatitis C virus proteins. *J Viral Hepat* 2005; 12: 27—37
- 43) Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7: 481—493
- 44) 笠井貴久男. 甲状腺疾患：診断と治療の進歩 I 診療の進歩 2. 診断ガイドラインの利用と問題点. *日本内科学会雑誌* 2010; 99: 693—699
- 45) 磯崎 収. 甲状腺疾患：診断と治療の進歩 II 診断へのアプローチ 1. 潜在性甲状腺機能異常. *日本内科学会雑誌* 2010; 99: 707—712
- 46) Sezaki H, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Poor response to pegylated interferon and ribavirin in

older women infected with hepatitis C virus of genotype 1b in high viral loads. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1317–1324

- 47) Chayama K, Takahashi S, Toyota J, et al. Dual therapy with the nonstructural protein 5A inhibitor, daclatasvir, and the nonstructural protein 3 protease inhibitor, asunaprevir, in hepatitis C virus

genotype 1b-infected null responders. *Hepatology* 2012; 55: 742–728

本論文内容に関連する著者の利益相反：

小池和彦(グラクソ・スミスクライン(株), MSD(株), 中外製薬(株), 田辺三菱製薬(株))

Pegylated interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C associated with thyroid dysfunction

Miki Okano¹⁾, Chiaki Okuse^{1)*}, Hiroshi Yotsuyanagi²⁾, Junko Shima¹⁾, Nobuhiro Hattori¹⁾, Ryuta Shigefuku¹⁾, Yohei Noguchi¹⁾, Moriaki Hatsugai¹⁾, Kazunari Nakahara¹⁾, Hiroki Ikeda¹⁾, Hideaki Takahashi¹⁾, Kotaro Matsunaga¹⁾, Nobuyuki Matsumoto¹⁾, Toshiya Ishii³⁾, Akira Sato³⁾, Yasunobu Fukuda⁴⁾, Kazuhiko Koike⁵⁾, Michihiro Suzuki⁴⁾, Fumio Itoh¹⁾

Detail of pegylated interferon and ribavirin combination therapy (combination therapy) for 12 patients with chronic hepatitis C associated with thyroid dysfunction (TD) was investigated. All patients were diagnosed as having TD at the start of combination therapy according to measurements of free thyroxine, free tri iodothyronine, and thyroid stimulating hormone. The 12 patients were diagnosed as follows; 4 as subclinical-hypothyroidism, 4 as overt-hypothyroidism, and 4 as subclinical-hyperthyroidism. Two anti-thyroid peroxidase antibodies (TPO Ab)-positive patients with overt-hypothyroidism undertook thyroid hormone replacement after the start of combination therapy, of whom subsequent thyroid function stabilized and combination therapy could be continued. On the other hand, thyroid function in 5 TPO Ab-negative patients was normalized after the start of combination therapy. In this study, no patient was discontinued the combination therapy for the reason of exacerbation of TD.

Key words: chronic hepatitis C pegylated interferon and ribavirin combination therapy
thyroid dysfunction antithyroid antibody extrahepatic manifestation

Kanzo 2013; 54: 731–740

- 1) Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine
- 2) Department of Internal Medicine, Infectious Diseases, Graduate School of Medicine, University of Tokyo
- 3) Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine Yokohama City Seibu Hospital
- 4) Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Kawasaki City Tama Hospital
- 5) Department of Internal Medicine, Gastroenterology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo

*Corresponding author: c2okuse@marianna-u.ac.jp