

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

服部(岡野) 美紀

専攻分野：内科学

コース：消化器・肝臓内科

指導教授：伊東 文生

主論文の題目：

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

共著者：

奥瀬 千晃、四柳 宏、島 順子、服部 伸洋、  
重福 隆太、野口 陽平、初谷 守朗、中原 一有、  
池田 裕喜、高橋 秀明、松永 光太郎、松本 伸行、  
石井 俊哉、佐藤 明、福田 安伸、小池 和彦、  
鈴木 通博、伊東 文生

緒言

近年、C 型慢性肝炎 (Chronic hepatitis C : CHC) に対する治療成績は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、direct acting antivirals (DAA) 併用療法により飛躍的に進歩したが、一方で多彩な副作用を認めることから治療介入時には細心の注意を払う必要がある。甲状腺機能異常 (Thyroid dysfunction : TD) は CHC の肝外病変および IFN 療法の主要な副作用として知られている。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、現在まで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。そこで本研究では、TD を伴う CHC に対する併用療法の詳細について検討した。

## 方法・対象

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、併用療法開始時に合併症の検査として遊離トリヨードサイロニン(free tri iodothyronine : FT3)、遊離サイロキシン(free thyroxine : FT4)、および甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulating 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)を対象とした。本検討ではPegIFN・ $\alpha$ 2bとRBVが全症例に投与された。治療期間はHCV serotype 1の8例ではresponse-guided therapyとし、HCV serotype 2の4例では24週とし、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) を経時的に測定した。TDの診断は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。

なお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たものである(承認番号No. 1932、No. 1700)。統計はFisher's exact testを用いた( $p < 0.05$ )。

## 結果

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)。また、対象 12 例において併存した TD の病態は、S-Hypo が 4 例、0-Hypo が 4 例、S-Hyper が 4 例であった。併用療法開始前から慢性甲状腺炎に対し治療が介入されていた 0-Hypo の 1 例は、併用療法開始後も TD の増悪なく治療完遂が可能であった。併用療法開始後に 0-Hypo の 2 例で TD に対する治療介入がなされたが、以後の甲状腺機能は安定し、併用療法は完遂された。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。TPO Ab が陽性であった他の 4 例中 3 例は併用療法開始後も TD が継続もしくは寛解再燃を繰り返すも、TD に対する治療介入はなく、併用療法は完遂された。残る 1 例は、併用療法開始後の甲状腺機能が正常値で推移した。一方、併用療法開始時の TPO Ab が陰性であった 5 例は全例が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なかった。

## 考察

本検討により、併用療法中の甲状腺機能の推移は TPO Ab の有無により異なる挙動を示すことが明らかになった。併用療法開始後に TD への治療介入を要した症例または TD が持続した症例はいずれも TPO Ab が陽性であった。一方、併用療法開始時の TPO Ab が陰性であった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、併用療法開始にあたり、特に 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。しかしながら、本検討では TD を理由とした治療中止例は認めなかったことから、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。

## 結論

TD を伴う CHC 患者においても、甲状腺機能の慎重な経過観察のもと、併用療法を施行することが可能であると考えられた。