

| | | | | |
|----------|---|-----------|-------------|---------|
| 氏 名 | あめの 雨 | もり 森 | まさ 正 | ひろ 洋 |
| 学位(専攻分野) | 博 士 (医 学) | | | |
| 学位記番号 | 論 医 博 第 1672 号 | | | |
| 学位授与の日付 | 平 成 10 年 11 月 24 日 | | | |
| 学位授与の要件 | 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当 | | | |
| 学位論文題目 | Incidence and Characteristics of Thyroid Dysfunction following Interferon Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C (慢性C型肝炎患者のインターフェロン治療による甲状腺機能障害に関する研究) | | | |
| | (主査) | | | |
| 論文調査委員 | 教 授 下 遠 野 邦 忠 | 教 授 清 野 裕 | 教 授 中 尾 一 和 | |

論 文 内 容 の 要 旨

インターフェロン（以下IFN）はC型慢性肝炎の治療において約3割にウイルスの消失を認める有効な薬剤である反面、種々の副作用が報告されている。それらの副作用のうち、甲状腺機能障害は、C型慢性肝炎に先がけて臨床応用された悪性疾患への投与例においては約2～3割と比較的高率に認められるのに対し、C型慢性肝炎におけるIFN投与例では、従来の報告では1割未満に認められるに過ぎない。一方、その病態に関しては機能亢進症を一律にバセドウ病と分類している報告が多く、またIFN投与後の甲状腺抗体価の上昇を伴い増悪する例が多いため、自己免疫現象の関与が考えられている。しかし、IFN投与後の甲状腺抗体価の変動と甲状腺機能障害の病態や臨床経過との関係を詳細に検討した報告は少ない。そこで、IFN投与による甲状腺機能障害の病態を正確に把握する目的で、IFN投与前に甲状腺ホルモン、甲状腺抗体を測定し何らかの異常を指摘しえた群と、それらの検査値が基準範囲内であった群に分けて甲状腺機能検査と抗体価の推移及び臨床経過を検討した。

HCV抗体陽性で組織学的に慢性活動性肝炎と診断された59症例をIFN投与前に上述の検査を施行し異常群（A群：19例）と基準範囲内（B群：40例）に分け、経時的にこれら検査の推移を検討した。A群では甲状腺抗体陽性3例中2例で抗体価の上昇が認められ、うち1例が甲状腺機能低下症を呈した。甲状腺抗体陰性16例中TSH上昇8例より3例の甲状腺機能低下症（臨床的には無症状）とT3上昇4例より1例の甲状腺機能亢進症（臨床的には無症状のバセドウ病）が認められた。しかし低T3例や低T4例、さらに甲状腺腫瘍切除後補充療法例では甲状腺機能障害の合併は認められなかった。一方、B群では3例の破壊性甲状腺炎と1例の甲状腺機能低下症が認められた。すなわちA群19例中5例（26%）、B群40例中4例（10%）に甲状腺機能障害の合併が認められた。統計的に有意差はなかったものの、A群において甲状腺機能障害が誘発される頻度が高い傾向が認められた。一方、甲状腺機能障害9例中8例までが甲状腺機能低下症もしくは破壊性甲状腺炎であり症状も一過性であった。さらに、それらの症例において甲状腺機能低下極期（TSH最上昇期）の出現時期を検討したところ、A群：投与開始後 4.3 ± 0.8 ヶ月、B群： 6.8 ± 0.8 ヶ月と、A群でより早期に甲状腺機能低下症が出現する事が示された。従来、C型肝炎に対するIFN投与により副作用が発症した際には、治療が中断されている場合が多いが、我々の検討した症例ではほとんどの症例で対症療法や補充療法の併用によりIFN継続投与が、可能であった。

今回の研究によると、C型慢性肝炎におけるIFN誘発性甲状腺機能障害は潜在性機能障害の症例まで含めると従来の報告（約7%）より頻度が高い事（ $9/59=15\%$ ）が示された。その病態は甲状腺機能低下症（多くは一過性）が多く、永続する機能亢進症は稀であることが明らかとなった。さらに、スクリーニング検査で甲状腺機能が正常範囲内の患者からも約1割に甲状腺機能障害をきたし、その病態は破壊性甲状腺炎が多いと考えられた。以上よりIFN投与前甲状腺機能スクリーニング検査は、甲状腺機能障害の副作用の出現や、病態予測に有効である可能性が示唆された。現在までのところ、IFNのみならずインターロイキン2やG-CSF投与例でも甲状腺機能障害の報告がなされている。今後種々の疾患にサイトカイン治

療が行われるものと推測され、甲状腺障害誘発の危険性に対し十分な注意が必要であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

インターフェロン（以下IFN）はC型慢性肝炎の治療に有効な薬剤である反面、多様な副作用が報告されている。IFNをC型慢性肝炎に投与した際の、甲状腺機能障害の出現が報告されているが、その病態や臨床経過との関係を詳細に検討した研究は少ない。本研究では、IFN投与による甲状腺機能障害の病態を正確に把握する目的で、C型慢性肝炎59症例を投与前の甲状腺機能検査あるいは甲状腺関連自己抗体検査で異常がみられたA群（19例）と異常がみられなかったB群（40例）とに分けて検討した。その結果A群19例中5例（26％）に甲状腺機能障害の増悪、B群40例中4例（10％）に甲状腺機能障害の出現が認められた。また、機能障害が認められた9例中8例が機能低下症もしくは破壊性甲状腺炎であり、その低下極期（TSH最上昇期）はA群でより早期に出現した。すなわち、甲状腺機能障害の発症は潜在例まで含めると従来の報告より比較的高頻度（9／59＝15％）であり、その病態は、一過性の低下症が多く、永続する機能亢進症は稀であることが示された。一方、B群からも約1割に機能障害が出現し、その4例中3例は破壊性甲状腺炎であった。以上の研究はIFNによる甲状腺機能異常の発症機序の解明に貢献し、C型慢性肝炎におけるIFNによる甲状腺機能障害の理解に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成10年11月2日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。