

インターフェロン治療によって 甲状腺機能亢進症を認めた腎癌の2例

梅本 晋, 泉 浩司, 菅野ひとみ
東芝林間病院泌尿器科

TWO CASES OF HYPERTHYROIDISM INDUCED BY INTERFERON-ALPHA THERAPY FOR RENAL CELL CARCINOMA

Susumu UMEMOTO, Koji IZUMI and Hitomi KANNO
The Department of Urology, Toshiba-Rinkann Hospital

Autoimmune thyroid disease is the result of a common side-effect of interferon-alpha (IFN- α) used to treat viral hepatitis C ; but there have been few reports on thyroid disorders induced by IFN- α that was used to treat renal cell carcinoma. IFN- α therapy was conducted on two male patients, 75 and 44 years old, after radical nephrectomy. Six and five months, respectively, after this therapy, they complained of weight loss. Laboratory evaluation revealed hyperthyroidism ; the thyroid stimulating hormone (TSH) level fell below normal ; and the serum free T3 and T4 levels increased above normal values. Two months after the termination of IFN- α therapy, their thyroid hormone levels returned to normal without the help of antithyroid agents. In observational studies, thyroid dysfunction has been reported in 0.6 to 30% of the patients who had been treated with IFN- α . Careful observation is necessary to watch for the possible development of thyroid disorder during IFN- α therapy for renal cell carcinoma.

(Hinyokika Kiyo 53 : 225-229, 2007)

Key words : Renal cell carcinoma, Interferon-alpha, Hyperthyroidism, Autoimmunity, Side-effect

緒 言

1987年にインターフェロン (IFN) が腎癌に, 1992年にC型慢性肝炎に保険適応となって以来多施設でIFN療法が施行され, それに伴いIFNに伴う様々な副作用が報告されている. IFN治療による晩期の副作用として, 自己免疫を介した異常が知られており, その中でも自己免疫性甲状腺機能異常は比較的頻度が高いとされる. 肝炎に対するIFN治療で甲状腺機能異常を認めた症例は本邦, 欧米で多数報告されているが¹⁻⁵⁾, 腎癌に対するIFN治療で甲状腺機能異常をきたした報告例は本邦では少ない. 今回, 腎癌症例に対し, IFN- α 治療中に甲状腺機能異常を認めた2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

症例 1

患者 : 75歳, 男性

既往歴 : 74歳時, 前立腺肥大症にてTUR-P施行 (他院), 腎機能障害・高コレステロール血症・高血圧症にて降圧薬内服 (当院腎臓内科通院)

家族歴・生活歴 : 特記すべきことなし

臨床経過 : 当院内科受診時の定期腹部超音波検査にて左腎腫瘍指摘され, 2003年11月18日に当科紹介受

診. 精査の結果, 左腎細胞癌 Stage I の診断にて同年12月8日当科入院. 入院時現症では明らかな異常所見を認めず, 入院時の血算・血液生化学一般検査では血清クレアチニン (Cr) 1.22 mg/dl, 総コレステロール (T-chol) が 240 mg/dl と軽度高値を認めるものの, その他の異常所見を認めなかった. 12月10日に根治的左腎摘除術施行. 病理学的診断は腎細胞癌 (granular > clear cell carcinoma), G2, INF α , V (+), pT1b pN0 であった. 退院後, 術後補助免疫療法の有効性は否定されている旨を説明したが, 患者の希望により2004年1月6日より天然型 IFN- α 製剤 (スミフェロン[®]) 300万単位週1回の投与を開始した. 投与開始約6カ月後頃より著明な体重減少 (6 kg/月) を認めた. 血算・血液生化学一般検査では血清 Cr 1.37 mg/dl と軽度腎機能障害を認めるほかに明らかな異常所見を認めなかった. T-chol は 138 mg/dl と正常範囲内に低下していた. IFN- α 製剤による薬剤性甲状腺機能亢進症を疑い, 甲状腺機能検査を施行した. その結果, 遊離トリヨードサイロニン (fT3) は 9.34 pg/ml (基準値 2.3~4.3 pg/ml), 遊離サイロキシニン (fT4) は 4.17 ng/dl (基準値 0.9~1.7 ng/dl) と上昇, 甲状腺刺激ホルモン (TSH) は 0.005 μ IU/ml 未満 (基準値 0.5~5.0 μ IU/ml) と低下, TSH 受容体抗体である甲状腺刺激抗体 thyroid stimulating antibody (TSAb)

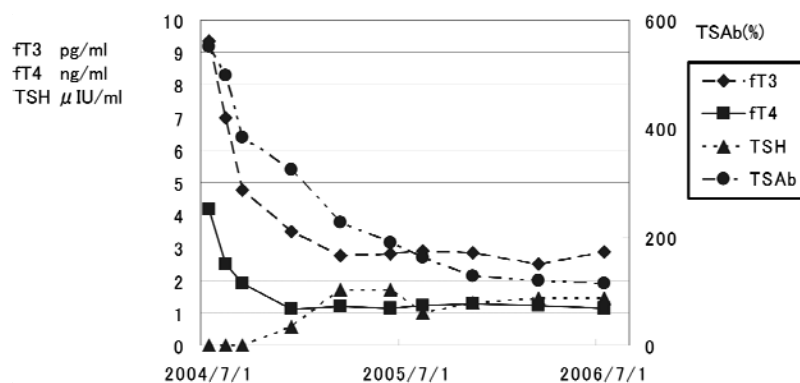


Fig. 1. Clinical course of case 1.

は551%（基準値180%未満）と陽性，甲状腺自己抗体である抗サイログロブリン抗体は14.6 U/ml（基準値0.3未満），抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体は2.9 U/ml（基準値0.3 U/ml 未満）とどちらも陽性であった。IFN- α の投与中止後約2週間で自覚症状は改善傾向を示し，約2カ月後にはfT3，fT4が正常化したため，抗甲状腺薬は使用しなかった。その後も無治療にて約5カ月後にはTSHが正常化し，約13カ月後にはTSAAbが陰転化した（Fig. 1）。その後2006年9月現在まで，甲状腺機能異常を認めず，明らかな腎癌の再発・転移も認めていない。

症例 2

患者：44歳，男性

既往歴：特記すべきことなし

家族歴・生活歴：特記すべきことなし

臨床経過：10日前からの無症候性肉眼的血尿を認めたため2005年7月5日当科初診。精査の結果，左腎細胞癌 Stage II の診断にて同年8月11日当科入院。入院時現症，血算・血液生化学一般検査では異常所見を認めなかった。8月15日に根治的左腎摘除術施行。病理学的診断は腎細胞癌（clear cell carcinoma），G2>1，INF β ，V（-），pT2pN0であった。退院後，症例1と同様に患者の希望により2006年1月17日よりIFN- α （スミフェロン[®]）300万単位×2回/週の投与を開始した。投与開始約5カ月後に動悸，著明な体重減少（5

kg/月），全身倦怠感を認めた。血算・血液生化学一般検査では明らかな異常所見を認めず，薬剤性甲状腺機能亢進症を疑い甲状腺機能検査を施行した。その結果，fT3は10.3 pg/dl，fT4は4.58 ng/dlと上昇，TSHは0.005 μ IU/ml 未満と低下，TSAAbは130%と陰性であった。抗サイログロブリン抗体は14.6 U/ml，抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体は0.8 U/mlとどちらも陽性であった。症例1と同様にIFN- α の投与を中止し，無治療にて2週間後には自覚症状は改善し，約2カ月後にはfT3，fT4が正常化した。一方TSHは2カ月後には逆に10.8 μ IU/mlと高値になり，以降高値を持続している（Fig. 2）。2006年9月現在，明らかな腎癌の再発・転移を認めていない。

考 察

IFNには免疫系に作用を及ぼすことから自己免疫疾患との関連性が報告されており，甲状腺機能異常，慢性関節リウマチ，全身性エリテマトーデス，多発性筋炎，溶血性貧血，特発性血小板減少症，糖尿病，乾癬などの増悪，誘発から，各種自己抗体の出現，抗体価の上昇が報告されている⁶⁾。その中でも甲状腺機能異常の発現率は高く，0.6～30.0%と様々な報告がなされている¹⁻⁵⁾。本邦では厚生省難治性肝炎調査研究班により，8,810例の慢性肝炎に対するIFN治療症例が検討され，0.85%に甲状腺機能異常を認めたと報

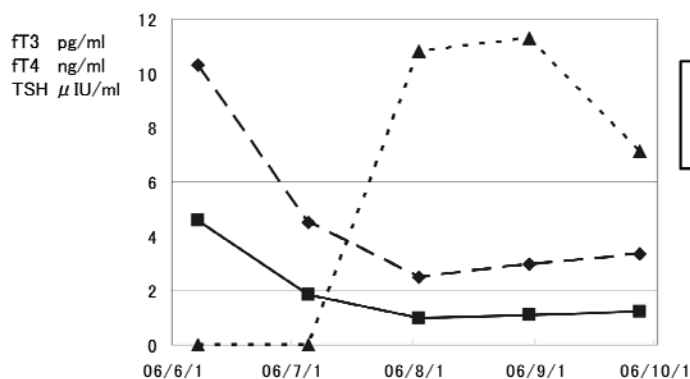


Fig. 2. Clinical course of case 2.

告⁷⁾されており, スミフェロン®の医薬品インタビューフォーム (IF) では0.1~5%未満と記載されている. IFN- α には天然型, 遺伝子組み換え型の2種類あるが, Fattovich ら¹⁾は11,241例の慢性ウイルス性肝炎に対する副作用の検討の結果, 薬剤間での副作用の発症の差を認めなかったと報告している. 欧米では悪性腫瘍に対する投与では肝炎に比べ甲状腺機能異常の頻度はやや高い傾向にある⁵⁾とされるが, 本邦での悪性腫瘍に対するスミフェロン®の使用成績1,257例の検討では1例も甲状腺機能異常を指摘されておらず, 腎癌に対する IFN 使用例での甲状腺機能異常の報告例も少ない. その理由としては, 甲状腺機能異常の自覚症状が非特異的であるため見落とされがちであることが一因として考えられる. その他, 腎癌患者にとって免疫療法は重要な治療として位置づけられており, 患者からの副作用の報告が他の疾患に比べて少ない傾向にあるとも考えられる.

IFN による甲状腺機能障害の機序としては主に IFN による免疫修飾作用で, IFN- α は cytotoxic T 細胞, NK 細胞, マクロファージの活性化などをきたし, また IFN- γ や腫瘍壊死因子 TNF- α も上昇させるため, 生体内のサイトカインネットワークの異常が生じ, 自己免疫機序が働いて甲状腺機能異常が生じるものと考えられている^{5,7)}. 一方で, 甲状腺自己抗体陰性の甲状腺機能異常も報告されていることから, IFN が直接甲状腺ホルモンに影響を与えることや, IL-6 を介して甲状腺ホルモンの末梢代謝に及ぼす影響も報告されており⁸⁾, 現在まで完全な機序は明らかにされていない²⁾.

IFNによる甲状腺機能異常の割合では, 機能亢進症, 低下症がほぼ同等かやや低下症のほうが多いとされている^{1,3)}. 発現時期は IFN 投与開始から3カ月以降が多く²⁾, 自験例も5カ月後と6カ月後に発症した. IFN 投与終了後数カ月経過してからの発症例も報告されており⁹⁾, 長期間の注意深い経過観察が重要である. 総投与量との因果関係は意見が分かれており^{1,2)}, 自験例のように少量投与でも発症する可能性がある. むしろ投与期間に比例して出現頻度が増加する傾向があるとされる²⁾. 自覚症状としては, 亢進症では体重減少が主で, その他頻脈, 手指振戦, 易疲労感, 口渴などがあげられる. 一方, 低下症は顔面浮腫, 体重増加, 食欲低下, 皮膚乾燥, 悪心など多彩な症状が発現する. 治療としては, バセドウ病ならチアマゾールなどの抗甲状腺薬が必要なことが多く, 無痛性甲状腺炎なら無治療か, または中毒症状が強ければ β ブロッカーを投与して経過観察するのが一般的である. 甲状腺機能低下症では甲状腺ホルモンの補充が必要である²⁾.

IFN による甲状腺機能亢進症をきたした症例のほ

とんどが無痛性甲状腺炎による一過性の甲状腺機能亢進症の症例であるとされ, また, 破壊性病変である無痛性甲状腺炎は IFN 投与開始後比較的早期に発症するのに対し, バセドウ病では投与後約1年での発症が多いと報告されている⁹⁾. 症例1では TSH 受容体刺激抗体である TSAb が強陽性, 経過中に甲状腺機能低下症にならなかったことから臨床的にはバセドウ病が疑われるが, IFN 投与6カ月後と比較的に早期に発症していることや IFN 中止後3カ月以内に fT3, fT4 が自然改善していることから無痛性甲状腺炎も否定できない. TSAb はバセドウ病で高い陽性率を示すが, 無痛性甲状腺炎でも陽性となり得ることが報告されており¹⁰⁾, また IFN 投与によりバセドウ病とは関連なく同抗体が出現しやすいとの報告¹¹⁾もみられるため, TSAb の存在だけではバセドウ病と無痛性甲状腺炎を鑑別することはできないとされている⁹⁾. 正確な鑑別には甲状腺シンチが必要だが, 自験例では施行されておらず不明である. 症例2では, TSAb 陰性, 甲状腺自己抗体である抗サイログロブリン抗体, 抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体が陽性であり, fT3, fT4 が正常化したと同時に TSH が感度以下から異常高値へなり, その後も異常高値が持続していることから, IFN 治療前より TSH が異常高値であった可能性があり, 潜在性の橋本病の存在が示唆された. IFN 投与により自己免疫機序が惹起され, 無痛性甲状腺炎を引き起こした症例と考えられた.

IFN 投与前に甲状腺自己抗体の陽性や TSH の上昇を認める患者を high risk としている報告が多く^{2,3,8)}, その場合の甲状腺機能異常の出現頻度は約60%程度とされている^{3,12)}. 自験例は治療前に測定されておらず不明だが, 治療後の測定で2例とも自己抗体陽性であり, 症例2では TSH の上昇も認めることから, これらの risk factor があつたことが推測された. これらのことから IFN 治療前に甲状腺自己抗体と甲状腺ホルモンの測定が重要であるとされている. しかしながら, 全例に施行するのは日常臨床的・医療経済的にも困難であることが予想される. 木戸ら¹³⁾は T-chol の値が, 甲状腺機能異常で増減するため, ホルモン異常の早期発見に有用である可能性を報告している. 自験例の症例1でも甲状腺機能亢進時には T-chol が低下しており (Fig. 3), 定期診察時に T-chol を測定し, 経時的にモニタリングをすることは有用であると考えられる.

IFN 治療効果と甲状腺機能異常との関係では, Franzke ら¹²⁾がサイトカイン療法で治療された329例の腎癌症例の検討で, 治療前後で甲状腺自己抗体が陽性な60例は, 陰性者と比較して生存率が有意に高率であったと報告している. リウマチ因子, 抗ミトコンドリア抗体, 抗核抗体などの他の自己抗体でも比較検討

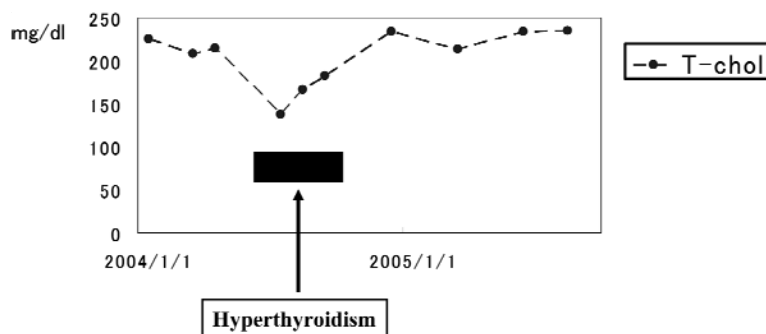


Fig. 3. Clinical course of serum total cholesterol in case 1.

したが、陽性者での生存率の有意差はなく、甲状腺に対する免疫応答が、腫瘍に対する免疫応答と似ていることが原因と推察されているが詳細は不明である。肝炎でも甲状腺機能異常が出現した症例では IFN 有効例が多かったと報告されており¹⁴⁾、今後詳細な機序の解明が期待される。

IFN によるその他の副作用として、皮疹、抑うつ、網膜症、糖尿病、腸管出血、心血管障害、中枢神経障害などを誘発する可能性もあり²⁾、このような副作用に対する十分な知識と患者への説明が重要であると考えられる。甲状腺機能異常は生命を脅かすことは稀であり、一過性で可逆性のことも多い^{1,2,11)}ことを考えると、原疾患に対する適応さえあれば IFN 治療を必ずしも控える必要はなく、甲状腺治療の併用を考慮すべきと考えられる。一方で長期にわたり甲状腺ホルモンや抗甲状腺剤の投与を必要とする症例¹⁾も存在するので内分泌内科との連携が重要である。

自験例は2例とも、画像上明らかな遠隔転移巣はなく予防的投与であった。現在のところ根治術後の補助免疫療法の有効性是否定的な意見が多く¹⁵⁾、患者の希望とはいえ慎重に対応すべき点であったと考えられた。

結 語

インターフェロン治療によって甲状腺機能亢進症を認めた腎癌の2例を経験したので若干の文献的考察を加え報告した。甲状腺機能異常時の自覚症状は非特異的であり見逃される可能性も否定できない。発生頻度は必ずしも低くなく、常に副作用の可能性を念頭に置き、早期発見に努める必要があると考えられた。

本論文の要旨は第34回日本泌尿器科学会神奈川地方会にて報告した。

文 献

- 1) Fattovich G, Giustina G, Favarato S, et al.: A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. *J Hepatol* **24**: 38-47, 1996
- 2) Sleijfer S, Bannink M, Van Gool AR, et al.: Side effects of interferon-alpha therapy. *Pharm World Sci* **27**: 423-431, 2005
- 3) Nagayama Y, Ohta K, Tsuruta M, et al.: Exacerbation of thyroid autoimmunity by interferon alpha treatment in patients with chronic viral hepatitis: our studies and review of the literature. *Endocr J* **41**: 565-572, 1994
- 4) Carella C, Mazziotti G, Morisco F, et al.: Long-term outcome of interferon-alpha-induced thyroid autoimmunity and prognostic influence of thyroid autoantibody pattern at the end of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* **86**: 1925-1929, 2001
- 5) 宮川めぐみ, 対馬敏夫: インターフェロン治療後の甲状腺機能異常. *臨と研* **71**: 680-684, 1994
- 6) Dusheiko G: Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* **26**: 112S-121S, 1997
- 7) 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
- 8) 村上正巳, 柿崎 暁, 高山 尚, ほか: インターフェロン治療誘発性自己免疫性甲状腺疾患. *日臨* **57**: 1779-1783, 1999
- 9) 森田茂樹, 矢野公士, 中川祐一, ほか: 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* **43**: 199-202, 2002
- 10) 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* **71**: 1051-1055, 1990
- 11) Baudin E, Marcellin P, Pouteau M, et al.: Reversibility of thyroid dysfunction induced by recombinant alpha interferon in chronic hepatitis C. *Clin Endocrinol* **39**: 657-661, 1993
- 12) Franzke A, Peest D, Probst-Kepper M, et al.: Autoimmunity resulting from cytokine treatment predicts long-term survival in patients with metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* **17**: 529-533, 1999
- 13) 城戸美好, 熊谷直樹, 土本寛二, ほか: C型慢性肝炎のインターフェロン治療と甲状腺機能異常—発現因子と早期診断指標の検討—. *臨と研* **77**:

- 1403-1409, 2000
- 14) 深沢 洋, 吉田克己: インターフェロン治療と自己免疫性甲状腺疾患. 内科 **80**: 876-879, 1997
- 15) Messing EM, Manola J, Wilding G, et al.: Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. J Clin Oncol **21**: 1214-1222, 2003

(Received on October 16, 2006)
(Accepted on December 4, 2006)