

C型慢性肝炎に対するインターフェロン 治療後に1型糖尿病と原発性甲状腺機能 低下症（橋本病）を発症した1例

の 野 つかず 和 み 巳¹⁾ い とう やす お 男¹⁾
こ 高 げ なる あき 明²⁾ いま おか とも のり 紀²⁾

キーワード：インターフェロン，1型糖尿病，橋本病，C型慢性肝炎

要 旨

C型慢性肝炎に対して、インターフェロン治療が施行されている。その合併症として、1型糖尿病と橋本病をきたした症例を経験した。症例は65歳，主婦。C型肝炎に対してインターフェロン使用後，高血糖をきたした。尿中CPR低値，グルカゴン負荷でのCPR低値，抗GAD抗体陽性で1型糖尿病と診断した。また原発性甲状腺機能低下症も認め，抗甲状腺抗体が陽性であり橋本病と診断した。インターフェロン治療後に複数の自己免疫性内分泌疾患が合併した興味ある症例であった。

はじめに

C型慢性肝炎の治療としてインターフェロン(IFN)が注目されて久しい¹⁾。肝機能障害に対して，顕著な治療効果が認められる反面，その副作用として自己免疫性甲状腺疾患などの合併症が多数報告されている²⁾。今回，隣ランゲルハンス島および甲状腺の両内分泌腺に対して，自己免疫機序による機能障害をきたした症例を経験した。

症例提示

症例は65歳，主婦。主訴は口渇，多飲，多尿。家族に自己免疫性内分泌疾患，糖尿病はない。既往歴に特記すべきものはない。現病歴は，1994年頃から近医で肝機能障害を指摘されていた。最近徐々に悪化するため当院消化器科受診。C型慢性肝炎を指摘され，IFN治療目的で同科に入院した。それまでに糖尿病を指摘されたことはなかった。2002年4月よりIFN α -2b 600万単位を週3回トリパブリン併用療法を6ヶ月間受けた。IFNおよびリパブリン治療後，口渇，多飲などの症状と高血糖が認められ，当科紹介となり入院精査となった。

Kazumi NOTSU et al.

1) 島根県立中央病院内分泌代謝科 2) 同 消化器科
連絡先：〒690-0825 松江市学園2丁目27-17
大学前のつ内科クリニック

入院時現症は、身長151.7 cm、体重45.7 kg で BMIは19.2 kg/m²で軽度のいそががあった。血圧は114/88 mmHg、体温36.8℃、脈拍は58/分で整。頭髪と眉毛が薄く、び慢性甲状腺腫大(七条分類 度)を認めた。胸腹部に異常なし、浮腫なし、深部腱反射正常で左右差なし。

入院時の一般検査成績では、末梢血で白血球数2,600/ μ lで低下(分画は異常なし)、血色素濃度が11.2 g/dlで低下(正球性・正色素性)、血小板数も 11.3×10^4 / μ lで低下し、汎血球減少症を伴っていた。生化学検査では、Albは4.4g/dlで正常、AST/ALTも33/12 Uで正常であった。BUN/Crは8.0/0.7 mg/dlで腎障害も認めなかった。総コレステロールは262 mg/dlで上昇していたが、中性脂肪は正常であった。空腹時血糖は228 mg/dl、HbA1cは9.0%で著明に上昇していた。抗GAD抗体は49 U/mlで陽性であった。電解質は正常。検尿では尿糖が4+であったが、蛋白、ケトン体は陰性であった。炎症反応、抗核抗体、RAなどはいずれも陰性であった。

糖尿病関連検査では、尿中CPRは6.6 μ g/dayで著明に低下し、グルカゴン負荷試験でも血清CPR頂値は0.8 ng/mlで低値を示した。抗GAD抗体が陽性であり、1型糖尿病と診断した。抗インスリン抗体は陰性。HLA classはDRB1*0901, 1405, DQB1*0303, 050301であり、DRB1*0901-DQB1*0303の1型糖尿病疾患感受性の高いハプロタイプを有していた。眼底に糖尿病性変化を認めず、神経伝導速度、24時間Ccrなども正常であり、糖尿病の細小血管合併症は認めなかった。

さらに耐寒性の低下、髪の毛が薄い、び慢性甲状腺腫大などの臨床所見を認めたため、甲状腺関連検査も施行した。血清TSHは201 μ U/mlで著明に上昇し、遊離T3が1.2 pg/ml、遊離T4が

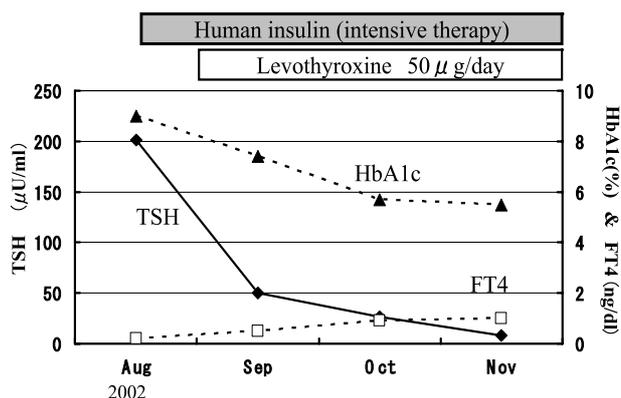


図 臨牀経過

ヒトインスリン強化療法(毎食前速効型および眠前中間型、1日必要量は漸増して30単位/日でコントロール)と甲状腺ホルモン(levothyroxin 1日50 μ g)補償療法により、HbA1c、TSH、遊離T4(FT4)はいずれも徐々に改善した。

0.2 ng/dlで著明に低下していた。TPOAbが1,710 U/ml、TgAbが45.7 U/mlで抗甲状腺抗体はいずれも陽性であり、甲状腺超音波所見とあわせ、橋本病に伴う原発性甲状腺機能低下症と診断した。なおIFN治療前には甲状腺疾患を指摘されたことはなく、耐寒性の低下などにも気づいていなかった。

インスリン治療と甲状腺ホルモン剤による補償療法を実施した(図1)。インスリン治療は、毎食前速効型インスリン3回と眠前中間型1回のインスリン強化療法を施行した。インスリン量を漸増、調整し、現在1日30単位でHbA1cは5.8 - 6.1%を推移している。血糖自己測定も行い、血糖値をみながらインスリン量を自己調整している。甲状腺ホルモン剤はlevothyroxineを50 μ g/日使用している。現在甲状腺機能は正常に維持されている。なお肝機能は、AST/ALT 18-22/8-11 Uを推移している。また入院時あった汎血球減少症は、現在血小板数が14.1万/ μ lで軽度低下しているが、WBCは3,600/ μ l、Hbは13.6g/dlで改善している。

考 案

IFN 治療に伴う副作用に自己免疫疾患の合併があることがよく知られている。当院でも IFN 治療後にバセドウ病³⁾や関節リウマチを合併した症例を経験した。しかしながら本症例のように 1 型糖尿病と橋本病に伴う原発性甲状腺機能低下症の両内分泌臓器特異的自己免疫疾患を合併した症例は初めてであり、他の報告⁴⁾からも、極めてまれな症例と考えられた。この両疾患の合併は多腺性自己免疫性症候群 型に分類され、われわれの報告例⁵⁾も含めて、その症例は比較的多数認められるが、IFN 治療後の報告はまれと推測される。1993年度厚生省難治性肝炎研究班の報告によると IFN 投与による糖尿病の発症およびその悪化は 8,810 例中 23 例 (0.26%) と報告されている⁶⁾。その発症機序はインスリン抵抗性の増大がある。1 型糖尿病発症機序としては、IFN のマクロファージ活性化作用によりインターロイキン 1 が産生され、膵 細胞に対して障害作用がはたらく機序が推測されている⁷⁾が、その原因がすべて明らかになっているわけではない。本症例の HLA class

について検索したが、1 型糖尿病に疾患感受性の高いハプロタイプ (DRB1*0901-DQB1*0303) が検出された⁸⁾。遺伝的背景として、1 型糖尿病を発症しやすい因子を有していたために、IFN 治療が契機となって 1 型糖尿病を発症した可能性が高いと推測された。

また IFN 治療による甲状腺機能異常症例は、8,810 例の IFN 治療例のうち、75 例 (0.85%) に認められたという報告、また多いものでは 6% に甲状腺異常を認めたとするものもある。当院でもこれまで、2 例の IFN 治療後バセドウ病発症例を認めており、1 型糖尿病と比較して、自己免疫性甲状腺疾患発症頻度はかなり高いものと推測される。

以上、IFN による慢性 C 型肝炎治療後に発症した多腺性自己免疫性症候群 型の 1 例を報告した。IFN 治療時には、このような自己免疫性内分泌疾患の合併があり得ることを銘記すべきであると考えられる。

なお本症例は、第 90 回日本内科学会中国地方会 (2004 年 5 月、倉敷市) で報告した。

文 献

- 1) Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C, Lisker-Melman M, Murray L, Waggoner J, Goodmann Z, Banks SM, Hoofnagle JH (1989) Recombinant interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. *N Eng J Med* 321: 1506-1510
- 2) Fentiman IS, Thomas BS, Balkwill FR, Rubens RD, Hayward JL (1985) Primary hypothyroidism associated with interferon therapy of breast cancer. *Lancet* i: 1166-1167
- 3) 野津和巳, 高木千恵子, 津村弘人, 出川聡, 今岡誠, 高鳥佳昌, 日高光宣, 天野祐二, 伊東康男, 今岡友紀, 原克之 (1995) C 型慢性活動性肝炎におけるインターフェロン治療後に発症した甲状腺機能亢進症の 2 例. 島根県立中央病院医学雑誌 22: 87 - 91
- 4) 岡山悟志, 和田絢子, 吉本宗平, 木村久仁子, 金内雅夫, 齊藤能彦 (2005) 高齢発症の緩徐進行型 1 型糖尿病に慢性甲状腺炎, 萎縮性胃炎, 尋常性白斑を合併した多腺性自己免疫性症候群 型の 1 例. *糖尿病* 48: 491 - 495
- 5) 野津和巳, 伊東康男, 木村清志, 清水史郎, 福田一雄, 矢川京子, 藤本由美子, 新平鎮博 (1999) 橋本病に無月経を合併したインスリン依存型糖尿病 (多腺性自己免疫性内分泌症候群 3 型) の 1 例. *島根医学* 19: 169 -

173

- 6) 飯野史郎 (1993) アンケート調査集計; インターフェロンの副作用. 難治性肝炎調査研究班, 平成5年度治療分科会会長報告, p7
- 7) 笹岡利安 (2002) 糖尿病の病因・発症機序, 二次性糖尿病: インターフェロン治療による耐糖能異常. 日本臨床60 (増7): 760 - 765
- 8) 池上博司, 荻原俊男 (2002) 糖尿病の病因・発症機序: 1型糖尿病の疾患感受性遺伝子 (腫瘍組織適合抗原を含めて). 日本臨床60 (増7): 377 - 382