

原 著

慢性甲状腺炎合併・C型慢性肝炎に関する臨床的検討

三 谷 裕 昭

三谷内科

(平成9年9月26日受付)

C型慢性肝炎に自己免疫疾患の合併が報告されているため、著者は慢性甲状腺炎との関連性を検討した。44例のC型肝炎において抗甲状腺抗体を測定し、その陽性率は20.2% (9例, $P < 0.01$) で有意の増加を示した。また、陽性群のHCV-RNAレベルは7例, 77.8%が0.5 Meq/ml以上を示し、抗体陰性群より有意の高値 ($P < 0.05$) を認めた。しかし、GOR抗体には明らかな変化は認められず、HCV-RNAレベルとも相関を示さなかった。抗甲状腺抗体陽性群5例において、抗マイクロゾーム抗体とGOR抗体の間に有意の正相関 ($r = +0.891$, $P < 0.05$) が認められた。

以上のことより、C型慢性肝炎に慢性甲状腺炎が合併することの成因にHCVの関与が考えられ、抗マイクロゾーム抗体とGOR抗体は免疫学的反応系においてリンクしていることが推察された。

近年、C型慢性肝炎およびそのインターフェロン療法後の甲状腺機能異常に関する報告⁽¹⁻⁵⁾が多く認められ、また、サイトカインの甲状腺に及ぼす影響⁽⁶⁾も研究されている。これらC型慢性肝炎に種々の自己抗体の存在⁽⁷⁾も認められているが、HCV-RNAおよびGOR抗体との関係に関する検討は十分なされていない。そこで、著者は44例のC型肝炎において、抗甲状腺抗体、HCV-RNAおよびGOR抗体を測定し、相互の免疫学的関連性につき臨床的検討を行い、2-3の知見をえたので報告する。

対象および方法

対象はインターフェロン投与未施行HBs抗原陰性・HCV抗体陽性肝炎44例 (男性20例, 女性24例), 平均年齢61.1才 (28~82才) である。

これらの対象において、慢性甲状腺炎の合併率を検討するため、抗甲状腺抗体はゼラチン凝集法(富士レビオ)によるサイロイド・テスト (ATA) およびマイクロゾーム・テスト (AMA) で測定した。

HBs抗原はEIA サンドイッチ法(ダイナボット), HCV抗体はC100-3抗体を用いたPHA法 (ダイナボット), HCV-RNAは分岐鎖DNAプローブ法(中外)で、HCVと慢性甲状腺炎との関係のみるため、抗甲状腺抗体陽性群9例全例, 陰性群35例中24例を定量した。

また、GOR抗体はEIA法(特殊免疫研)にて、抗甲状腺抗体陽性群5例, 陰性群19例につき測定し、免疫学的関連性を検討した。

なお、有意差検定は χ^2 test, Wilcoxon testおよびStudent's t testにて行った。

結 果

C型肝炎44例中、抗甲状腺抗体 (ATAまたはAMA) 陽性者は9例, 20.2% (男性3例, 女性6例, 平均年齢63.1才。表1) で、徳島県での健常者の陽性率6.3%⁽⁸⁾と比較すると明らかな高値 (χ^2 test, $P < 0.01$) を示し、その男女比は1:2であった。なお、抗甲状腺抗体陰性群35例 (表2) は男性17例, 女性18例, 平均年齢60.1才である。

プローブ法によるHCV-RNAレベルは抗甲状腺抗体陽性群では9例中7例, 77.8%が0.5 Meq/ml以上を示し、同抗体陰性群では24例中6例, 25.0%で、前者が後者に比べ有意の高値 (Wilcoxon test, $P < 0.05$) であった (図1)。

次に、抗甲状腺抗体の有無につき、GOR抗体レベル

表1. Chronic Hepatitis C with Chronic Thyroiditis

No	age	sex	HBs	HCV	HCV-RNA	GOT	GPT	ATA	AMA	GOR
1	70	F	(-)	(+)	2.6	72	51	(-)	12800	5.4
2	52	M	(-)	(+)	5.4	107	109	12800	25600	8.6
3	70	F	(-)	(+)	2.9	30	26	(-)	400	2.8
4	63	M	(-)	(+)	9.7	102	60	(-)	1600	
5	73	F	(-)	(+)	2.9	42	42	200	(-)	1.0
6	35	F	(-)	(+)	5.8	29	26	(-)	800	
7	67	F	(-)	(+)	0.5	21	16	(-)	100	
8	57	F	(-)	(+)	0.5	27	30	25600	12800	
9	81	M	(-)	(+)	1.2	174	149	(-)	800	4.2

HCV-RNA: Meq/ml, ATA: Antithyroglobulin antibody, AMA: Antimicrosomal antibody, GOR antibody: Index

表2. Antithyroid Antibody Negative Chronic Hepatitis C

No	age	sex	HBs	HCV	HCV-RNA	GOT	GPT	ATA	AMA	GOR
1	60	M	(-)	(+)	0.5>	49	49	(-)	(-)	5.9
2	45	M	(-)	(+)	0.5>	23	46	(-)	(-)	1.0>
3	55	M	(-)	(+)	4.3	73	74	(-)	(-)	1.0>
4	54	M	(-)	(+)	6.4	45	59	(-)	(-)	1.0>
5	62	M	(-)	(+)	0.5>	39	71	(-)	(-)	1.0>
6	62	F	(-)	(+)	0.5>	20	9	(-)	(-)	9.0
7	74	F	(-)	(+)		32	34	(-)	(-)	
8	82	F	(-)	(+)	0.5>	60	95	(-)	(-)	1.0>
9	66	F	(-)	(+)	0.5>	26	27	(-)	(-)	
10	54	F	(-)	(+)		97	76	(-)	(-)	
11	61	F	(-)	(+)	0.5>	75	47	(-)	(-)	3.1
12	82	F	(-)	(+)	2.9	164	102	(-)	(-)	9.1
13	70	F	(-)	(+)	0.5>	22	13	(-)	(-)	1.0>
14	62	F	(-)	(+)	0.5>	14	12	(-)	(-)	1.0>
15	50	F	(-)	(+)		33	18	(-)	(-)	
16	48	M	(-)	(+)	3.6	24	35	(-)	(-)	1.0>
17	67	M	(-)	(+)		45	39	(-)	(-)	
18	29	M	(-)	(+)		52	75	(-)	(-)	
19	73	M	(-)	(+)	0.5>	42	51	(-)	(-)	7.2
20	64	F	(-)	(+)	0.5>	89	88	(-)	(-)	
21	48	M	(-)	(+)		61	47	(-)	(-)	
22	64	M	(-)	(+)		70	130	(-)	(-)	
23	78	M	(-)	(+)		21	16	(-)	(-)	
24	58	F	(-)	(+)		100	100	(-)	(-)	
25	59	M	(-)	(+)	0.5>	120	134	(-)	(-)	5.3
26	61	F	(-)	(+)	0.5>	16	10	(-)	(-)	1.1
27	59	F	(-)	(+)		33	28	(-)	(-)	
28	47	M	(-)	(+)		98	152	(-)	(-)	
29	56	M	(-)	(+)	0.5>	69	60	(-)	(-)	1.0>
30	73	F	(-)	(+)	7.4	42	41	(-)	(-)	1.0>
31	61	F	(-)	(+)	1.0	35	36	(-)	(-)	
32	71	M	(-)	(+)	0.5>	81	49	(-)	(-)	
33	61	M	(-)	(+)	0.5>	50	89	(-)	(-)	
34	48	F	(-)	(+)	0.5>	25	25	(-)	(-)	1.0>
35	59	F	(-)	(+)	0.5>	19	16	(-)	(-)	6.9

HCV-RNA : Meq/ml, ATA : Antithyroglobulin antibody, AMA : Antimicrosomal antibody, GOR antibody : Index

(図2)を検討したが、その陽性率(抗甲状腺抗体陽性群44.4%, 陰性群17.1%)は高いものの両群間に明らかな差は認められなかった。さらに、HCV-RNA レベルとGOR抗体値との間にも有意の相関(図3)はみられなかった。しかし、図4に抗マイクロゾーム抗体とGOR抗体の相関を検討したところ、抗甲状腺抗体陽性群5例で、 $r=+0.891$ の有意($P<0.05$)の正相関を認めた。

合併症等として、抗甲状腺抗体陽性群No2は慢性関節リウマチ、乾癬を認め、No7はHTLV-1抗体陽性でその関与^(8,9)も否定できない。No8はインターフェロン投与前 euthyroidであったが、投与後甲状腺機能低下症を併発している。また、全44例中8例、18.2%に糖尿病の合併を認めた。

考 察

C型慢性肝炎に種々の自己抗体⁽⁷⁾および自己免疫疾患の合併⁽¹⁰⁾が報告されている。そこで、著者はインターフェロン投与未施行のHCV抗体陽性肝炎患者において、慢性甲状腺炎の合併頻度とHCV-RNAレベルおよびその一部の症例でGOR抗体との関連を検討した。

まず、健常者におけるHCV抗体陽性率は1.15~1.40%^(11,12)で加齢と共に増加し、高令者では西高東低

図1 Serm HCV-RNA level in chronic hepatitis C with antithyroid antibody positive and negative

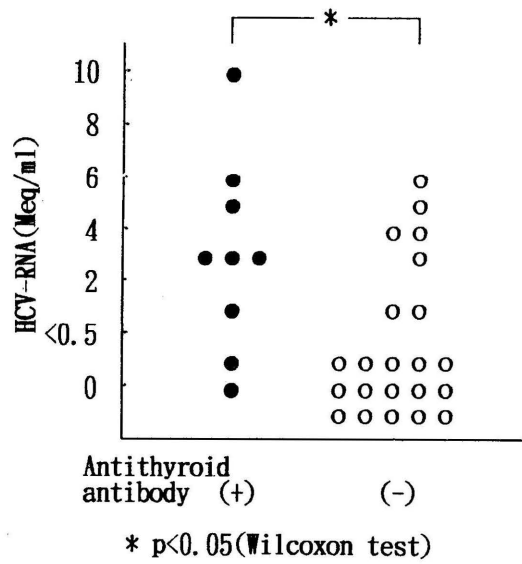
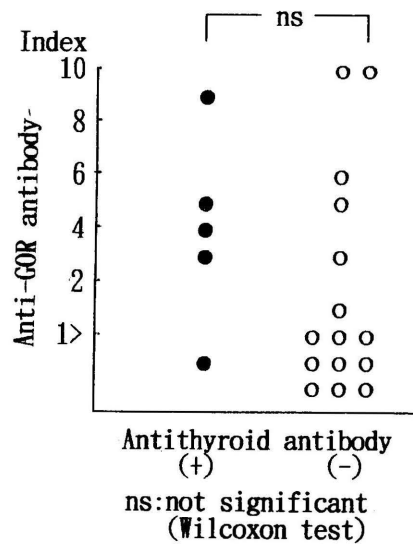


図2 Anti-GOR antibody in chronic hepatitis C with antithyroid antibody positive and negative



型を示し、徳島県におけるその頻度は男性1.21%, 女性1.79%⁽¹¹⁾である。一方、慢性甲状腺炎の頻度に関する全国集計はないようであるが、健常者における抗甲状腺抗体陽性率は3~8%^(13,14)前後に分布しており、Tg ab⁽¹⁵⁾ではもう少し高値で、組織学的陽性率⁽¹⁶⁾はさらに高いようである。また、HCV抗体同様、中~高令者の女性に頻度が高く、徳島血液センターにおける抗甲状腺抗体陽性率は6.3%⁽⁸⁾であるが、著者のC型肝炎患者でのその頻度は20.2%と高値を示し、男女比は1:2で

文 献

- 1) Burman, P., Totterman, T.H., Oberg, K. and Karlsson, F. A. : Thyroid autoimmunity in patients on long term therapy with leukocyte-derived interferon. *J. Clin Endocrinol. Met.*, 63 : 1086-1090, 1986
- 2) Watanabe, U., Hashimoto, E., Hisamitsu, T., Obata, H., et al. : The risk factor for development of thyroid disease during interferon- α therapy for chronic hepatitis C. *Am. J. Gastroenterol.*, 89 : 399-403, 1994
- 3) 塚田勝比古, 埜村智之, 東 克謙, 武内俊彦 : 甲状腺機能異常. *日本臨床*, 52 : 1895-1900, 1994
- 4) Nagayama, Y., Izumi, M., Ashizawa, K., Kiriya, T., et al. : Inhibitory effect of interferon- γ on the response of human thyrocytes to thyrotropin (TSH) stimulation : relationship between the response to TSH and the expression of DR antigen. *J. Clin. Endocrinol. Met.*, 64 : 949-953, 1987
- 5) Yamazaki, K., Kanaji, Y., Shimizu, K., Yamakawa, Y., et al. : Reversible inhibition by interferon alpha and beta of ^{125}I incorporation and thyroid hormone release by human thyroid follicles in vitro. *J. Clin. Endocrinol. Met.*, 77 : 1439-1441, 1993
- 6) 佐藤幹二 : サイトカインと甲状腺機能. *医学のあゆみ*, 178 : 286-289, 1996
- 7) Marazuela, M., Garcia-Buey, L., Gonzalez-Fernandez, B., Garcia-Monzon, C., et al. : Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon- α therapy. *Clin. Endocrinol.*, 44 : 635-642, 1996
- 8) 川井尚臣, 峰 秀樹, 横井健治, 三ツ井貴夫 他 : HTLV-1 感染に関連した自己免疫性甲状腺疾患の存在. *日医新報*, 3716 : 23-27, 1995
- 9) 三谷裕昭 : 甲状腺疾患に HTLV-1 抗体陽性者は多いか. *阿南医報*, 118 : 6-7, 1997
- 10) Haddad, J., Deny, P., Munz-Gotheil, C., Ambrosini, J.C., et al. : Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet*, 339 : 321-323, 1992
- 11) 吉澤浩司, 田中純子, 大堀兼男, 飯塚久雄 他 : 供血者における HCV 関連抗体 (C100-3 抗体, GOR 抗体) からみた C 型肝炎ウイルスキャリア. *日本臨床*, 49 : 357-365, 1991
- 12) 古田精市, 田中栄司, 清澤研道 : C 型肝炎, *日本臨床*, 50 : 613-617, 1992
- 13) 桜美武彦, 長岡研五, 沢田賢三, 知念良教 他 : 坑甲状腺抗体. *臨床免疫*, 12 : 743-750, 1980
- 14) 小西淳二, 笠木寛治 : ミクロソームテスト, サイロイドテスト. *内科*, 71 : 1363-1364, 1993
- 15) 浜田 昇 : 一般外来で見逃してはいけない甲状腺疾患の頻度. *日医新報*, 3740 : 22-26, 1995
- 16) 岡安 勲 : 自己免疫病は加齢とともに増加するか. *病態生理*, 10 : 824-827, 1991
- 17) Tran, A., Quaranta, J.F., Bezaken, S., Thiers, V., et al. : High prevalence of thyroid autoantibodies in a prospective series of patients with chronic hepatitis C before interferon therapy. *Hepatology*, 18 : 253-257, 1993
- 18) Pateron, D., Hartmann, D.J., Duclos-Vallee, J.C., Jouanolle, H., et al. : Latent autoimmune thyroid disease in patients with chronic HCV hepatitis. *J. Hepatology*, 16 : 244-245, 1992
- 19) Boadas, J., Rodriguez-Espinosa, J., Enriquez, J., Miralles, F., et al. : Prevalance of thyroid autoantibodies is not increased in blood donors with hepatitis C virus infection. *J. Hepatology*, 22 : 611-615, 1995
- 20) Wong, S., Mehta, A.E., Faiman, C., Berard, K., et al. : Absence of serologic evidence for hepatitis C virus infection in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Hepato-Gastroenterol.*, 43 : 420-421, 1996
- 21) Pawlotsky, J.M., Yahia, M.B., Andre, C., Voisin, M.C., et al. : Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis : A prospective case-control study. *Hepatology*, 19 : 841-848, 1994
- 22) Huang, M.J., Wu, S.S., Liaw, Y.F. : Thyroid abnormalities in patients with chronic viral hepatitis. *Hepatology*, 20 : 1651, 1994
- 23) 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, 1995
- 24) Carella, C., Amato, G., Biondi, B., Rotondi, M., et al. : Longitudinal study of antibodies against thyroid in patients undergoing interferon- α therapy for HCV chronic hepatitis. *Horm. Res.*, 44 : 110-114, 1995
- 25) Chung, Y.H. and Shong, Y.K. : Development of thyroid autoimmunity after administration of recombinant

- human interferon- α 2 b for chronic viral hepatitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 88 : 244-247, 1993
- 26) 江口勝美, 松岡直樹, 中島宗敏, 長瀧重信: 甲状腺疾患とサイトカイン. サイトカイン (宮坂信之編) 3版, メジカルビュー社, 東京, 1992, pp. 38-47
- 27) Otsubo, T., Eguchi, K., Shimomura, C., Ueki, Y., et al. : In vitro cellular interaction among thyrocytes, T cells and monocytes from patients with Graves's disease. *Acta. Endocrinol.*, 117 : 282-288, 1988
- 28) Fiszfaren, M.E., Soltani, K., Janiga, A.M., Kawakami, Y., et al. : The regulatory role of human helper T-cell clones on antithyroid antibody production by peripheral B-cells. *J. Clin. Endocrinol. Met.*, 71 : 170-178, 1990
- 29) Bartalena, L., Brogioni, S., Grasso, L., Velluzzi, F., et al. : Relationship of the increased serum interleukin-6 concentration to changes of thyroid function in nonthyroidal illness. *J. Endocrinol. Invest.*, 17 : 269-274, 1994
- 30) Tran, A., Quaranta, J.F., Beusnel, C., Thiers, V., et al. : Hepatitis C virus and Hashimoto's thyroiditis. *Eur. J. Med.*, 1 : 116-118, 1992
- 31) Tran, A., Benzaken, S., Braun, H.B., Frederich, A., et al. : Anti-GOR and antithyroid autoantibodies in patients with chronic hepatitis C. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 77 : 127-130, 1995
- 32) Mishiro, S., Hoshi, Y., Takeda, K., Yoshikawa, A., et al. : Non-A, non-B hepatitis specific antibodies directed at host-derived epitope : implication for an autoimmune process. *Lancet*, 336 : 1400-1403, 1990
- 33) 三代俊治: 非 A 非 B 型肝炎特異エピトープ GOR とその抗体. *日本臨床*, 49 : 335-346, 1991
- 34) Zignero, A.L., Macchia, D., Monti, M., Thiers, V., et al. : Infection of peripheral mononuclear blood cells by hepatitis C virus. *J. Hepatol.*, 15 : 382-386, 1992
- 35) Shimizu, Y. and Purcell, R.H. : Cytoplasmic antigen in hepatocytes of chimpanzees infected with non-A, non-B hepatitis virus or hepatitis delta virus : relationship to interferon. *Hepatol.*, 10 : 764-768, 1989
- 36) Rhodes, J., Jones, D.H. and Bleehen, N.M. : Increased expression of human monocyte HLA-DR antigens and Fc receptors in response to human interferon in vivo. *Clin. Exp. Immunol.*, 53 : 739-743, 1983
- 37) Utiger, R.D. : The pathogenesis of autoimmune thyroid disease. *N. Engl. J. Med.*, 325 : 278-279, 1991

A clinical investigation on chronic hepatitis C with chronic thyroiditis

Hiroaki Mitani

Mitani Clinic, 313-2, Higashinaka, Tomioka-cho, Anan, Tokushima, Japan

SUMMARY

In recent years, the complication with chronic thyroiditis in patients of chronic hepatitis C were reported, and further, induction of thyroid dysfunction by administration of interferon has been shown. Therefore, we tested antithyroid antibody in 44 patients with chronic hepatitis C (24 females and 20 males; 61.1 years old in average), further HCV-RNA and anti-GOR antibody in 33, 24 subjects respectively. As a result, nine patients (20.2%; 6 females and 3 males) were antithyroid antibody positive, which is higher than the positive rate, 6.3% in normal subjects in Tokushima prefecture (χ^2 test, $p < 0.01$).

In the antithyroid antibody positive group, the HCV-RNA level was higher than 0.5 Meq/ml in seven of nine subjects (77.8%), whereas in the antithyroid antibody negative group (35 subjects; 18 females and 17 males), six of 24 subjects (25.0%) tested showed higher level than 0.5 Meq/ml, i.e., significant change in the HCV-RNA level was found in antithyroid antibody positive group (Wilcoxon test, $p < 0.05$). And there was not higher the anti-GOR antibody level of patients with antithyroid antibody positive group in comparison with negative group, however it was significant relationship between antimicrobial antibody and anti-GOR antibody level in five patients with antithyroid antibody positive group ($r = +0.891$, $p < 0.05$).

This study may be indicated that chronic hepatitis C probably complicate chronic thyroiditis by immunologically several cytokines to be related with anti-GOR antibody to be linked antimicrobial antibody and self reactive T cell, to have been expressed class II antigen in thyroid tissue. Accordingly, these results suggest the induction of chronic thyroiditis by high HCVemia.

Key words : HCV, chronic hepatitis C, chronic thyroiditis, antithyroid antibody