超音波検査においては、正常甲状腺は一様な規則正しい淡いエコー・パターンを示し、限局性のエコーの消失と深部エコーの増強の場合には嚢腫である。甲状腺腫瘍において、エコーに

不規則の濃淡があり、内部に点状の強いエコー反射のある場合には悪性組織および石灰化が強く疑われる。

む す び

甲状腺疾患は注意深い問診、視診、触診、聴診などの理学的診断法により、ある程度、診断は可能であり、各症例に応じて必要な検査を行

ない、そして、適切な治療を行なわなければならない。

バセドウ病

長瀧 重信・掛園布美子

は じ め に

バセドウ病は、甲状腺疾患の中でも中心的な疾患のひとつであり、**toxic diffuse goiter**と言われるように、一般的には、びまん性の甲状腺腫を有する原発性甲状腺機能亢進症を言う¹⁾。甲状腺腫、眼球突出、及び動悸は本疾患

の特徴ある症状で、**Merseburg** の **trias** として有名である。

ここでは、バセドウ病の病因、病態、診断、治療等の現況を述べたい。

病 因

バセドウ病の病因は、時代とともに変遷してきており、現在なお確定的なものはない。現在までに1) 遺伝説、2) 甲状腺原発説、3) 自律神経説、4) 下垂体説、5) 自己免疫説等が病因として唱えられてきた。現在では、1956年 **Adams** らが発見した **LATS (long acting thyroid stimulator)** 以来²⁾、血中に存在する甲状腺刺激物質 (**thyroid stimulator**) を中心とする自己免疫説が最も脚光を浴び、有力視されている。これは、バセドウ病患者血中には、甲状腺細胞の **TSH** 受容体に対する抗体が存在し、それが甲状腺を刺激するという考え方である。現在、種々の **in vitro** の系において、バ

セドウ病患者血中の刺激活性が測定され、検出感度、陽性率も向上し、中には臨床像と極めて相関するものもある。しかしながら、これらの指標間の相関は必ずしも一致せず、バセドウ病患者血中に存在する自己抗体の多様性が示唆される³⁾。また、これらの指標はいずれも、患者血中刺激物質 (としての **IgG**) が甲状腺を刺激して、甲状腺ホルモンの分泌増をみているものではなく、従って、**in vivo** での病態を正しく反映しているとは言い難い。確かに現在では、甲状腺以外の疾患と同様、病因として自己免疫説の考え方が時勢を得ているが、これがバセドウ病の真の病因であるかどうかは疑問であ

り、これまで種々病因説が変遷してきたように、これからもまだ変遷する可能性があります、今

後さらに詳細な研究が期待される。

病 態 生 理

バセドウ病の病態生理としては、甲状腺ホルモン作用に関係したものと、甲状腺ホルモンには直接関係しないものとに分けられる。前者では、甲状腺において、ホルモンの生成分泌の諸過程はすべて亢進し、これらの反応過程で関与している酵素の増加も一部確認されている。また、甲状腺ホルモンの代謝も変化しており、F-T₄、F-T₃、T-T₄、T-T₃濃度はいずれも上昇し、甲状腺結合蛋白は減少する。metabolic clearance rateは増加し、T₃濃度の上昇は、T₃の甲状腺からの分泌、T₄からT₃への転換、いずれも増加している。また、甲状腺ホルモンはβ receptorの親和性も増強させ、β receptorの感受性を高め、これによって交感神経緊張状態として頻脈、動悸などの循環器

症状や、振戦、不安感などの神経症状、Graefé's sign等が引き起こされると考えられている。

甲状腺ホルモンに直接関係していない病変として重要なものに、眼球突出や限局性粘液水腫、甲状腺に対する抗体などがあり、眼球突出の発生には、やはり自己免疫の関与が考えられている。眼窩球後組織へのリンパ球の浸潤が観察され、TSH様物質とその抗体⁴⁾、サイログロブリンとその抗体⁵⁾、あるいは眼筋に対する抗体等の免疫複合体の沈着が認められている。しかし病因説明はまだ今後の課題である。またこれら甲状腺ホルモンと直接関係しない病変は、euthyroid stateとなっても消失しないことが多い。

臨床像及び診断

バセドウ病は女性に多く、発生頻度は男性の3～4倍であり、20～50歳台に好発する⁶⁾。バセドウ病の臨床症状では、自覚的には多汗、易

疲労感、動悸などが多く、他覚的には、甲状腺腫、頻脈などが多い(表1)。甲状腺腫はびまん性で、硬さはteigich weich 米糠様と呼ばれるほど軟らかいものから、比較的硬いものまで種々である。甲状腺腫の認められない患者もないわけではないが、正常の8倍以上大きくなる場合もあり、ほとんどの患者でびまん性腫大が認められる。また甲状腺部にbruitを聴取さ

表1 バセドウ病の臨床症状
a) バセドウ病患者の自覚症状

	著者ら	Ingbar
汗が多い	93%	91%
疲れやすい	88	88
動悸がする	83	89
振 戦	75	—
甲状腺腫	75	—
暑さに弱い	74	89
やせた	72	85
息切れがする	70	75
いらいらする	67	99
食欲亢進	53	65
排便回数が増加	46	33
眼の具合が悪い	35	54

b) バセドウ病患者の理学所見

	著者ら	Ingbar
Goiter	96%	100%
Tachycardia (100/min 1)	95	100
Skin changes	92	97
Tremor	90	97
Bruit over thyroid	70	77
Eye signs (Exophthalmos)	52	71
Atrial fibrillation	4	10

れることも多い。頻脈や動悸はほとんどの患者で認められ、ECGでも頻脈と high voltage, また心房細動や期外収縮があることが多い。心

表2 老人のバセドウ病の特徴

- 1) 甲状腺腫はあまり大きくなく、触知しないこともある
- 2) 眼症状を示す例が少ない
- 3) 心房細動などの循環器症状が著明で、しばしば心不全を伴う
- 4) 全体的に無欲、非活動的で高齢者のうつ病に似るなど若年者の逆のことがある
- 5) 体重減少が著明で、明らかな四肢近位筋群のミオパチーを伴うことが多い
- 6) 罹病期間が長い人が多い

表3 検査項目

1. Total T_4
血清中のサイロキシン濃度
2. Total T_3
血清中のトリヨードサイロニン濃度
3. T_3 RSU
血清中のサイロキシン結合タンパクの結合能を利用して、血中サイロキシン濃度を間接的に表現する方法である。
4. Free T_4
血清中の遊離サイロキシン濃度
5. TSH
血清中甲状腺刺激ホルモン
6. 甲状腺 ^{123}I or ^{131}I 摂取率, 甲状腺 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 摂取率
7. 抗甲状腺抗体測定
8. TRH テスト
合成 TRH を静注して血中 TSH 濃度の変化を測定する下垂体の反応性の検査
9. BMR
基礎代謝率
10. T_3 抑制試験
トリヨードサイロニンを一定期間投与し、その前後、あるいは投与後の甲状腺 ^{131}I 摂取率を測定し抑制の有無を判定する検査

不全時、ジギタリスが動きにくいことも特徴的である。

その他、振戦や nervousness, irritability, restless 等と表現される精神神経症状も多く、神経過敏で、いらいらして落ち着きがない。

一方、老人のバセドウ病は、特徴的症状を欠くことが多く、従って見逃されたり、他疾患と誤診され易い。むしろ甲状腺機能低下症やうつ病のような症状を示すこともあり、このような患者をみた時、バセドウ病も鑑別に挙げ得ることが大切である(表2)⁷⁾。

検査項目としては表3に示すものがあり、検査所見は表4のごとくである。軽症のバセドウ病やバセドウ病初期には血中 T_3 のみ上昇していることがある。また甲状腺ホルモン上昇が明らかでない場合は、TRHテストを行なう。TRHを静注し、下垂体からのTSH分泌を刺激し血中TSHの上昇をみる検査であるが、血中甲状腺ホルモンがわずかに上昇していても、このTSH上昇は抑制され、もしこのテストでTSHの上昇が認められなければ、血中 T_4 、 T_3 は上昇していると判断する。甲状腺 ^{123}I 摂取率はヨード含有含食摂取状況に多分に影響される

表4 バセドウ病の検査所見

- 1) 血清甲状腺ホルモン高値
血清 T_3 、 T_4 濃度上昇, 血清 free T_3 、 T_4 濃度上昇, T_3 レンジ摂取率増加
- 2) 甲状腺 ^{123}I 摂取率上昇
- 3) 血中 TSH 低値
TRH テストでは TSH 無反応
- 4) T_3 抑制試験で非抑制
- 5) 抗 TSH 受容体抗体陽性
- 6) 異常甲状腺刺激物質の証明
- 7) 甲状腺自己抗体陽性
マイクロゾームテスト陽性
サイロイドテスト陽性
- 8) 甲状腺中毒症による検査所見
BMR 高値, 血清コレステロール低値, 血清 Al-P, CPK などの上昇

ので、この結果の判断には注意を要する。T₃抑制試験は、現在でもなお最も確実な診断基準であり、治療後の治癒、予後等の判定にも欠かせない⁸⁾。

TBG異常時は検査結果の解釈に注意を要し、TBG異常症にバセドウ病を合併した場合、血中F-T₄の上昇が診断に役立つ。

鑑別診断

バセドウ病以外の甲状腺機能亢進を示す疾患は表のごとくである(表5)。ここに上げられてはいないが注意すべき疾患に *hasitoxicosis* と呼ばれている橋本病(慢性甲状腺炎)とバセドウ病の両方の所見を有するものがある。その他心疾患、消化器疾患、糖尿病、精神病との鑑別も大切である。

治

治療法としては、薬物療法、放射性ヨード(¹³¹I)療法、及び手術的療法が現在行なわれている。

1) 薬物療法

a) β遮断剤

β-receptorへの感受性が高まっているバセドウ病では理論的な治療法であり、β-遮断剤の禁忌に十分注意すれば、動悸、頻脈などの循環器症状や、振戦、精神的症状等を改善することができる。β-遮断剤は、ホルモン分泌を抑制しないが、末梢でのT₄からT₃への転換を抑制する。このことは末梢でのホルモン作用を軽減させ、特にT₃活性が強いときは効果的であるが、逆にβ-遮断剤使用時の診断には注意を要する。

b) 無機ヨード

ヨードは甲状腺ホルモンの分泌を急速に抑え、甲状腺の血管を退縮させる。しかし無機ヨード単独では、治療中甲状腺抑制効果が消失してくる、いわゆる *escape* 現象をきたすことも多く、現在は主に手術前、甲状腺クリーゼ時に用いられる以外、単独で 사용되는ことは少なくなっている。

表5 バセドウ以外の甲状腺機能亢進症

1. Toxic uninodular goiter (Plummer 病)
2. Toxic multinodular goiter
3. 亜急性甲状腺炎
4. 慢性甲状腺炎
5. Jodobasedow
6. 甲状腺癌
7. TSH 産生腫瘍
8. 奇胎妊娠 (molar pregnancy)
9. 悪性絨毛上皮腫 (choriocarcinoma)
10. Hyperthyroidism factitia
11. Hyperthyroidism medicamentosa
12. Struma ovarii
13. 甲状腺ホルモン不応症 (下垂体型)

療

c) 抗甲状腺剤

現在わが国では、メチマゾール(メルカゾールMMI)とプロピルチオウラシル(プロパゾールチウラジールPTU)が主に使用されている。いずれも甲状腺ホルモンの合成過程を抑制し免疫機構にも作用し、抗体産生を抑制する。さらにPTUは末梢でのT₄からT₃への転換を抑制する。副作用としての無顆粒細胞症の出現には極めて注意を要する。

2) 放射性ヨード(¹³¹I)療法

放射線によって甲状腺組織を破壊し、ホルモン合成の場を減少させる。一回の服薬で治療は完了し、傷も残らず簡単であるが、通常特殊な施設を必要とし、他組織への被爆の問題があり、晩発性甲状腺機能低下症の発生も多い。適応も考慮すべきで、妊娠、授乳者は禁忌であり、若年者や妊娠可能な時期は避けた方がよい。しかし、40才以上で、特に心血管系合併症のある患者等には、よい適応である。

3) 手術的療法

甲状腺亜全剝が行なわれているが、早期に治療効果が得られ、熟練した外科医によると80—90%の患者は一回の手術で永久治療の状態にな

表 6 バセドウ病治療法選択の基準

1. 外科的治療の適応 1) 甲状腺腫が大きく, 中毒症状が著明. 2) 抗甲状腺剤で副作用がある. 3) 若年者で近い将来結婚妊娠が予想される. 4) 短期間で治癒を望む. 5) 甲状腺に結節を合併. 2. ¹³¹I 治療の適応 1) 30歳以上で中毒度以上の症状を有するもの.	2) 20歳代では抗甲状腺剤の効果不良, もしくは副作用のため使用できないもの. 3) 手術後の再発例. 4) 心疾患, 肺機能障害等の合併症のため他の療法が不適当なもの. 5) その他20歳以上で外科的治療の適応であるが, 手術を拒否するもの. 3. 内科的治療の適応 1, 2 の前処置および 1, 2 以外の状況.

る. しかし反面, 術後の甲状腺機能低下症の出現, 再発等も比較的多い. 手術前はできるだけ甲状腺機能を正常にした方がよい.

以上述べた治療法のうち, どれを用いるかは

内科医, 外科医, 及び施設により種々様々である. 当教室で用いているバセドウ病, 治療選択の基準を参考までに表 6 に示した.

お わ り に

以上, バセドウ病の病因, 病態, 診断, 治療等の現況について述べた. 甲状腺腫を有する患

者で, バセドウ病が疑われた場合, 上記のことが参考になれば幸いである.

文 献

- 1) 長瀧重信: バセドウ病. 鎮目と夫編集, 分冊内科学 9, 内分泌疾患, 163, 1979.
- 2) Adams DD and Purnes HD: Abnormal responses in the assay of thyrotropin. Proc Univ Otago Med school, Otago, New Zealand 34: 11, 1956.
- 3) Kuzuya N, Chin SC, Ikeda H, Uchimura H, Ito K and Nagataki S: Correlation between thyroid stimulators and 3, 5, 3'-triiodothyronine suppressibility in patients during treatment for hyperthyroidism with thionamide drugs; Comparison of assays by thyroid stimulating and thyrotropin-displacing activities. J Clin Endocrinol Metab 48: 706, 1979.
- 4) Kries JP, et al: Studies on the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. Rec Prog Harm Res 31: 533, 1975.
- 5) Winand RJ and Kohw LD: Retrobulbar modifications in experimental exophthalmos. Endocrinology 37: 670, 1973.
- 6) 厚生省特定疾患「橋本病」調査研究班, 昭和50年度業績.
- 7) Thomas FB: Apathetic thyrotoxicosis. A distinctive clinical and laboratory entity.
- 8) Nagataki S: Long-term follow-up studies in thyrotoxic patients treated with antithyroid drugs. In Thyroid Disease, Pergamon Press, France, pp. 125~144, 1982.