トピックス

Ⅲ. 甲状腺

1. 甲状腺ホルモン異常のアプローチ

吉村 弘

要 旨

甲状腺ホルモン異常には甲状腺中毒症と甲状腺機能低下症がある。甲状腺中毒症は甲状腺ホルモン合成が高まる甲状腺機能亢進症と破壊性甲状腺炎に分けられる。鑑別で最も重要なのはBasedow病と無痛性甲状腺炎である。甲状腺機能低下症は本邦で最も多いものは橋本病であり、次にBasedow病¹³¹I内用療法や甲状腺手術後などの医原性が続く。近年、分子標的薬など甲状腺機能に影響する薬物が増加しており注意が必要である。

〔日内会誌 103：855～861, 2014〕

Key words Basedow病, 橋本病, 無痛性甲状腺炎, 中枢性甲状腺機能低下症

はじめに

甲状腺ホルモン異常は、大きく甲状腺中毒症と甲状腺機能低下症の二つに分けられる。甲状腺中毒症は、甲状腺ホルモンの合成が亢進する甲状腺機能亢進症と甲状腺が破壊され甲状腺ホルモンが血液内に流出することによる破壊性甲状腺炎の2種類がある。甲状腺機能低下症は本邦ではほとんどが橋本病（慢性甲状腺炎）であるが、Basedow病に対する¹³¹I内用療法など医原性のものも増加している。また、近年インターフェロンや分子標的薬など甲状腺機能に影響する薬剤が増えており使用されている薬剤にも注意が必要である。今回は甲状腺ホルモン異常のアプローチなので、すでにFT3(free T3)、FT4

(free T4)、TSH(thyroid stimulating hormone)に異常があるとわかっている場合の鑑別方法について述べる(図)。

1. 基準値の問題

普段使用している基準値は20歳から60歳くらいまでの年齢の健常人から作られているものが多い。また、基準値は使用される測定キット、検査施設によって少しずつ異なる。小児では4歳から9歳くらいまではFT3、TSHが成人健常人よりも少し高くなる¹⁾。検査センターでは小児の基準値を提供しておらず、成人の基準値で小児のデータを判断すると不適切TSH分泌症候群と診断してしまうことがある。また、70歳以上ではTSHの基準値の上限が上昇するので、健常

伊藤病院

Endocrine Diseases: Progress in Diagnosis and Treatments. Topics: III. Thyroid Gland; 1. Approach to thyroid hormone abnormality.

Jaeduk Yoshimura Noh: Ito Hospital, Japan.

トピックス

図. TSH, FT3, FT4 から始める甲状腺ホルモン異常の鑑別

人を潜在性甲状腺機能低下症と診断する可能性があるので注意が必要である^{2,3)}。

2. 未治療時FT4基準値内または以上, TSH抑制の場合

甲状腺中毒症をきたす疾患の鑑別が必要となる。甲状腺中毒症を来す疾患は多いが(表1), 患者の頻度から見るとBasedow病, 亜急性甲状腺炎, 無痛性甲状腺炎, 妊娠初期一過性甲状腺機能亢進症, 機能性甲状腺結節(単結節性, 多結節性)ではほぼ99%以上を占める(表2)。

1) 臨床症状からの鑑別

鑑別診断に有用な臨床の情報は, 妊娠の有無, 甲状腺部疼痛, 触診で結節の触知である。妊娠初期であれば, 妊娠初期一過性甲状腺機能亢進症が鑑別診断の対象となる。甲状腺部疼痛を認めた場合はほとんどが亜急性甲状腺炎である。結節をひとつのみ認めた場合は機能性単結節性甲状腺結節(Plummer病)が疑われる。多結節性の場合はBasedow病に腺腫様甲状腺腫の合併か機能性多結節性甲状腺結節が疑われる。

2) TSHリセプター抗体 (TRAb) による鑑別

Basedow病の病因はTRAbと考えられており, 陽性であればBasedow病の可能性が非常に高い。TRAbのカットオフ値を未治療Basedow病と無痛性甲状腺炎患者を対象に作成した場合, 感度97.0%, 特異度99.1%と非常に良好である⁴⁾。しかしながら, 無痛性甲状腺炎, 亜急性甲状腺炎でも稀に陽性になることがあるのでTRAbはあくまで補助診断に用いる。亜急性甲状腺炎は甲状腺部に疼痛, 赤沈, CRP(C-reactive protein)陽性より鑑別は容易である。Basedow病の鑑別診断で最も難しいのは無痛性甲状腺炎である。動悸, 息切れ, 手指振戦など甲状腺中毒症状が3カ月以上続いた場合, または, Basedow病に特有な眼症状である眼球突出, 眼瞼浮腫, 複視を認めた場合はBasedow病と診断して加療開始し

表 1. 甲状腺中毒症の原因疾患による分類

- [1] 甲状腺でホルモン産生が高まる場合(甲状腺機能亢進症)
 - (1) Basedow病
 - (2) TSH産生下垂体腫瘍
 - (3) ヒト絨毛性ゴナドトロピン(Human chorionic gonadotropin: hCG)による
 - (a) 妊娠初期の一過性甲状腺機能亢進症
 - (b) 胎状奇胎
 - (c) 悪性絨毛上皮腫
 - (4) 甲状腺機能結節
 - (a) 機能性単結節性甲状腺腫(Plummer病)
 - (b) 機能性多結節性甲状腺腫
 - (c) 機能性甲状腺癌
 - (5) TSHリセプター活性化型異常によるもの
 - (6) G蛋白質異常による(McCune-Albright症候群)
- [2] 甲状腺の破壊による甲状腺ホルモンの漏出
 - (1) 亜急性甲状腺炎
 - (2) 無痛性甲状腺炎
 - (3) 橋本病の急性増悪
 - (4) 急性化膿性甲状腺炎
 - (5) 放射線による甲状腺炎
- [3] 外部からの甲状腺ホルモンの摂取
 - (1) 甲状腺ホルモン薬の過剰摂取
 - (2) やせ薬, 漢方薬中に甲状腺ホルモン剤
 - (3) 食肉に甲状腺の混入(ハンバーガー甲状腺中毒症)
- [4] 他臓器での甲状腺ホルモン産生
 - (1) 卵巣甲状腺腫(類皮嚢胞腫)
 - (2) 濾胞癌の転移先でのホルモン産生

雑誌「内科」2010年Vol. 105, No. 6, p1514-1518. 「甲状腺中毒症」より引用

表 2. 2012年初診の未治療甲状腺中毒症の疾患別患者数

疾患	患者数	(%)
Basedow病	1,090	80.3
Basedow病+亜急性甲状腺炎	1	0.1
亜急性甲状腺炎	129	9.5
無痛性甲状腺炎	108	8.0
妊娠初期一過性甲状腺機能亢進症	13	1.0
機能性単結節性甲状腺腫	9	0.7
機能性多結節性甲状腺腫	6	0.4
アミオダロン誘発性甲状腺中毒症	1	0.1
計	1,357	

トピックス

て良い。抗甲状腺薬治療後2～3カ月で急激に甲状腺機能低下症におちいり、抗甲状腺薬中止後もFT3、FT4が基準値以上にならない場合は、無痛性甲状腺炎だった可能性がある。最近、無痛性甲状腺炎とBasedow病の鑑別に尿中ヨウ素の測定が保険適応になった。この方法はFT3、FT4、TRAbと尿中ヨウ素との比を求めて両疾患を鑑別する方法で無痛性甲状腺炎の85%以上の症例に対して95～98%の確率で診断可能である⁵⁾。

機能性甲状腺結節は、単結節の場合は比較的容易に推測できる。Basedow病、橋本病のようなびまん性甲状腺腫を特徴とする疾患でも腺腫様甲状腺腫、甲状腺癌を合併することがあり⁶⁾、このような場合は機能性多結節性甲状腺結節との鑑別がやや難しい。TRAb陽性の場合にはBasedow病に結節が合併したと診断してよいが、機能性甲状腺結節の甲状腺機能異常は軽度であり、FT3、FT4が測定範囲を超えることはまずない。診断確定には¹²³I甲状腺シンチグラフィ検査が必要となる。

頻度はそれほど多くはないが、外部からの甲状腺ホルモンの摂取による甲状腺中毒症がある。やせ薬や漢方薬に混入している場合があり問診が重要である。TRAbは陰性で甲状腺疾患の合併がなければ甲状腺腫は触知しない。血液中Tg(thyroglobulin)低値がこれを疑う参考になる。

TgAb(thyroglobulin antibody)、TPOAb(thyroperoxidase antibody)は自己免疫性甲状腺疾患の存在を示す。Basedow病でも陽性になることがあるが、慢性甲状腺炎の診断に意義がある。無痛性甲状腺炎は慢性甲状腺炎と寛解中のBasedow病で発症することがほとんどであるので、基礎疾患を知るという意味で1度は測定する意義がある。

3) ¹²³I甲状腺シンチグラフィ検査はいつ必要か

¹²³I甲状腺シンチグラフィ検査を行える施設は限られており、患者も約1週間のヨウ素制限、2日続けての来院、費用など負担が大きい。この

検査がどうしても必要なのはTRAb陰性でエコー上結節を認めた場合、つまり機能性甲状腺結節が疑われる時である。この疾患は抗甲状腺薬での寛解は期待できず、¹³¹I内用療法か手術の適応である。TRAb陰性で無痛性甲状腺炎が疑われる場合も可能であれば行うことが望ましい。

4) ヨウ化カリウム丸を用いたBasedow病と無痛性甲状腺炎の治療的診断

この方法はTRAb陰性であるが、患者の甲状腺中毒症状が非常に強くBasedow病を否定できない場合で、かつ¹²³I甲状腺シンチグラフィ検査を行えない例に限定するべきである。無痛性甲状腺炎の患者に抗甲状腺薬を投与して無顆粒球症など重篤な副作用が起こるのを避けるのが目的である。方法はヨウ化カリウム丸を1錠投与して経過を見る。無痛性甲状腺炎であればほとんどの例が2～3カ月で甲状腺機能正常または低下になる。これに対してBasedow病ではヨウ化カリウム丸1錠で機能低下になることはまれである。ヨウ化カリウム丸投与1～2カ月後にヨウ化カリウム丸を中止し、その後甲状腺機能が正常または低下であれば無痛性甲状腺炎、甲状腺中毒症に戻った場合はBasedow病と診断する。

3. 未治療時FT4基準値内または以下、TSH基準値以上の場合

甲状腺機能低下症をおこす疾患の鑑別を行う。表3は甲状腺機能低下症を引き起こす疾患である。表4は2012年1～2月に当院初診の甲状腺機能低下症患者の疾患とその患者数である。約半数が橋本病であり、甲状腺術後、Basedow病で抗甲状腺薬が過量によるものが続く。当院は専門病院であるので中枢性が7名と多いが実際はまれな疾患である。

橋本病は橋本策博士が1912年にドイツの学術誌に報告した。その診断基準は、リンパ球浸潤、リンパ濾胞、線維化、甲状腺濾胞細胞の好酸性

表 3. 甲状腺機能低下症の原因

[1] 原発性
(1) 慢性甲状腺炎
(2) 先天性甲状腺機能低下症：無形成、異所性、甲状腺ホルモン合成障害（Tg、TPO遺伝子異常など）
(3) 阻害型抗TSHレセプター抗体
(4) 一過性甲状腺機能低下症：無痛性甲状腺炎、亜急性甲状腺炎、産後甲状腺機能低下症
(5) 医源性：甲状腺手術後（Basedow病、甲状腺腫瘍）、Basedow病 ^{131}I 内用療法、頸部への放射線照射後
(6) 甲状腺浸潤性疾患：アミロイドーシス、サルコイドーシス、ヘモジデローシス、悪性リンパ腫
(7) ヨード過剰と欠乏：昆布などのヨウ素を大量に含む食事で起こる。甲状腺ホルモンの材料であるヨウ素の欠乏でも起こる。
[2] 中枢性甲状腺機能低下症：下垂体（TSH分泌不足）または視床下部（TRH分泌不足）が原因の甲状腺機能低下症
(1) 下垂体性：下垂体腫瘍、下垂体の虚血性疾患（Sheehan症候群など）、リンパ球性下垂体炎、結核、トキシプラズマ症、全脳放射線照射など。
(2) 視床下部性：視床下部の腫瘍、血管病変

TRH：thyrotropin-releasing hormone

診断と治療 2012 年, Vol. 100, 第 7 号, p1161-1166, 表 1 より引用（一部改変）

変化の 4 つである。この診断基準より明らかであるが、病理組織が必要となる。全例に生検を行うことは現実的でなく、現在は TgAb, TPOAb の測定で診断されている。すなわち、びまん性甲状腺腫を認め甲状腺機能が正常、もしくは低下しており、TgAb, TPOAb のいずれかが陽性である場合は橋本病と診断できる。まれではあるが抑制型 TRAb による甲状腺機能低下症がある。この抗体は胎盤を通過するので新生児甲状腺機能低下症の原因となることがある。橋本病と診断されていても妊婦では一度は TRAb を測定する必要がある。TgAb, TPOAb が陰性でびまん性甲状腺腫と甲状腺機能低下症を認める場合は、非常にまれではあるがサイログロブリン遺伝子異常などの疾患があるが、ほとんどは橋本病である。

表 4. 甲状腺機能低下症の原因別頻度

慢性甲状腺炎	104
Basedow 病	25
抗甲状腺薬治療中	22
^{131}I 内用療法後	3
阻害型抗TSHレセプター抗体	2
無痛性甲状腺炎回復後	5
亜急性甲状腺炎回復後	1
甲状腺術後	26
甲状腺原発悪性リンパ腫	1
クレチン症	1
ヨード過剰摂取	4
薬剤性	1
萎縮性甲状腺炎	1
中枢性	7
不明	14
	192

対象は 2011 年 1 月から 2 月初診患者 3032 例。甲状腺機能低下症は 192 例。

診断と治療 2012 年, Vol. 100, 第 7 号, p1161-1166, 表 2 より引用

中枢性甲状腺機能低下症は FT4 基準値以下、TSH が FT4 に比べてあまり上昇しないことで気づかれる。この場合 TSH は低値あるいは $10\ \mu\text{IU}/\text{ml}$ くらいまで上昇することがある。これは、生物活性を有さない TSH が増加しているためである。

4. FT4 高値, TSH 基準値内または基準値以上

健常人では FT4 が上昇すると negative feedback 機構により TSH は低下する。しかしながら、FT4 が基準値以上であっても TSH が抑制されない場合があり不適切 TSH（SITSH）分泌症候群と呼ばれている。この場合はまず 1~2 カ月後に再検して同じ現象が起こるか確認する。多くは測定キットの問題であり、1 抗体法を用いているキットで見られることが多い。キットの問題かどうかを確認するには、1 抗体法のキットであれば 2 抗体法のキットで再検してみる。2 抗体法の

トピックス

表 5. 甲状腺機能異常症を引き起こす薬剤

<p>[1] 甲状腺中毒症</p> <p>A. Basedow病と無痛性甲状腺炎の両方を引き起こすもの</p> <p>(1) インターフェロン製剤 (コペガス, レベトール)</p> <p>(2) アミオダロン (アンカロン)</p> <p>(3) ゴナドトロピン放出ホルモン誘導体</p> <p>B. Basedow病を引き起こすもの</p> <p>(1) 抗ヒト免疫不全ウイルス薬：免疫再構築症候群の一つとして起こす。</p> <p>C. 無痛性甲状腺炎を引き起こすもの</p> <p>(1) 分子標的薬：スニチニブリンゴ塩 (スーテント), ソラフェニブ (ネクサパール), アキシチニブ (インライタ)</p> <p>D. 甲状腺ホルモンが混入している「健康食品」「やせ薬」：承認された医薬品にはない。個人輸入の漢方薬などに甲状腺ホルモンが含まれているものがある。</p> <p>[2] 甲状腺機能低下症</p> <p>A. 甲状腺ホルモンの合成や分泌を抑制するもの。</p> <p>(1) 過剰のヨード摂取：ヨード含有うがい薬や造影剤</p> <p>(2) アミオダロン (アンカロン)</p> <p>(3) 炭酸リチウム (リーマス)</p> <p>(4) インターフェロン製剤 (コペガス, レベトール)</p> <p>(5) インターロイキン-2 (イムネース, セロイク), マクロファージコロニー刺激因子</p> <p>(6) エチオナミド (ツベルミン), パラアミノサリチル酸 (ニッパスカルシウム)</p> <p>(7) サリドマイド (サレド)</p> <p>(8) 分子標的薬：スニチニブリンゴ塩 (スーテント), ソラフェニブ (ネクサパール), アキシチニブ (インライタ)</p> <p>B. TSHの合成, 分泌を抑制する薬剤：一般的にはTSHの範囲は $0.08 \sim 0.4 \mu\text{IU/ml}$ であり機能低下症までには陥らない。</p> <p>(1) ドパミン塩酸塩 (アイロム)</p>	<p>(2) ドブタミン塩酸塩 (ドブトレックス, ドブポン)</p> <p>(3) 副腎皮質ステロイド薬 (プレドニゾン)</p> <p>(4) 酢酸オクトレオチド (サンドスタチン)</p> <p>C. 甲状腺ホルモンの代謝を促進するもの</p> <p>(1) フェノバルビタール (フェノバル)</p> <p>(2) リファンピシン (リファジン)</p> <p>(3) フェニトイン (アレビアチン, ヒダントール)</p> <p>(4) カルバマゼピン (テグレート)</p> <p>D. 甲状腺ホルモン結合蛋白 (TBG) を増加させるもの</p> <p>(1) エストロゲン</p> <p>(2) 選択的エストロゲン受容体モジュレーター (エビスタ, ノルバデックス)</p> <p>(3) フルオロウラシル (5-FU)</p> <p>E. 腸管からの甲状腺ホルモンの吸収を阻害する薬剤</p> <p>(1) コレスチラミン (クエストラン), コレスチミド (コレバイン)</p> <p>(2) 水酸化アルミニウム (アルミゲル)</p> <p>(3) 炭酸カルシウム, グルコン酸カルシウム (カルチコール末), ポリカルボフィルカルシウム (ポリカルボフィルCa)</p> <p>(4) 硫酸鉄 (フェロ・グラデュメット), スクラルフアート (アルサルミン), 活性炭, 塩酸セベラマー (フォスブロック, レナジェル), ポラブレジンク (プロマック)</p> <p>(5) オメプラゾール (オメプラゾール, オメプラゾン)</p> <p>(6) シプロフロキサシン (シプロキサ)</p> <p>F. その他</p> <p>(1) Highly active anti-retroviral therapy (HAART療法)</p> <p>(2) 性腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導体：酢酸ゴセレリン (ゾラデックス)</p> <p>(3) 経腸栄養剤：製剤中に含まれているヨードの不足のためである。</p> <p>(4) メシル酸イマチニブ (グリベック)</p>
--	--

() 内は商品名

キットであれば他社の2抗体法のキットで再検してみる。同じような異常が認められれば測定キットではなく、TSH産生下垂体腫瘍と甲状腺ホルモン不応症の鑑別が必要となる。この場合は専門医に紹介した方がよい。

5. FT3 基準値以下, FT4, TSHは基準値内の場合

low T3 症候群, またはnon thyroidal illness と呼ばれる。神経性食欲不振症, 重症糖尿病, 心筋梗塞, 癌の末期などに見られる。T4 はプロホルモンであり, 真の甲状腺ホルモンはT3 である。T4 は酵素によってT3 とリバースT3 に変換

される。T3はホルモン活性を有するが、リバースT3は有さない。上記のような重篤な状態ではT4は主としてリバースT3に変換されるためFT3は低値となる。この場合は原疾患を治療することによりFT3は正常化する。原疾患が非常に重篤になるとFT4も低下することがある。

6. 薬剤性甲状腺異常

近年インターフェロン、アミオダロン、分子標的薬など甲状腺機能に影響する薬剤が増加している⁷⁾。甲状腺ホルモン異常を見た場合、こちらからのアプローチも必要である。異常のタイプは甲状腺機能低下症、Basedow病、無痛性甲状腺炎の3タイプあり、インターフェロン、アミオダロンなどはいずれのタイプも発症しうる(表5)。このようなホルモン異常が出現した場合に、原因薬剤を中止するか否かは、現病の重症度、他に使用できる薬剤や治療法があるかなどによって決める。サイロキシンの吸収を抑制するアルミゲル[®]、鉄剤などは服用時間をずらすことによりこれらの影響を避けることができる。

原因薬剤を中止することにより甲状腺機能異常は回復することが多いが、永続性の場合もある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Iwaku K, et al: Determination of pediatric reference levels of FT3, FT4 and TSH measured with ECLusys kits. *Endocr J* 60 (6): 799-804, 2013.
- 2) Yoshihara A, et al: Reference limits for serum thyrotropin in a Japanese population. *Endocrine Journal* 58 (7): 585-588, 2011.
- 3) Atzmon G, et al: Extreme longevity is associated with increased serum thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 94 (4): 1251-1254, 2009.
- 4) Yoshimura Noh J, et al: Evaluation of a new rapid and fully automated electrochemiluminescence immunoassay for thyrotropin receptor autoantibodies. *Thyroid* 18 (11): 1157-1164, 2008.
- 5) 紫芝良昌, 他: 甲状腺中毒症患者における尿中ヨウ素測定法を用いたバセドウ病と無痛性甲状腺炎の鑑別診断. *ホルモンと臨床* 50 (6): 629-640, 2002.
- 6) Mukasa K, et al: Prevalence of malignant tumors and adenomatous lesions detected by ultrasonographic screening in patients with autoimmune thyroid diseases. *Thyroid* 21 (1): 37-41, 2011.
- 7) 日本医薬情報センター: 甲状腺機能低下症, 甲状腺中毒症. *重篤副作用疾患別対応マニュアル* 3: 336-395, 2009.