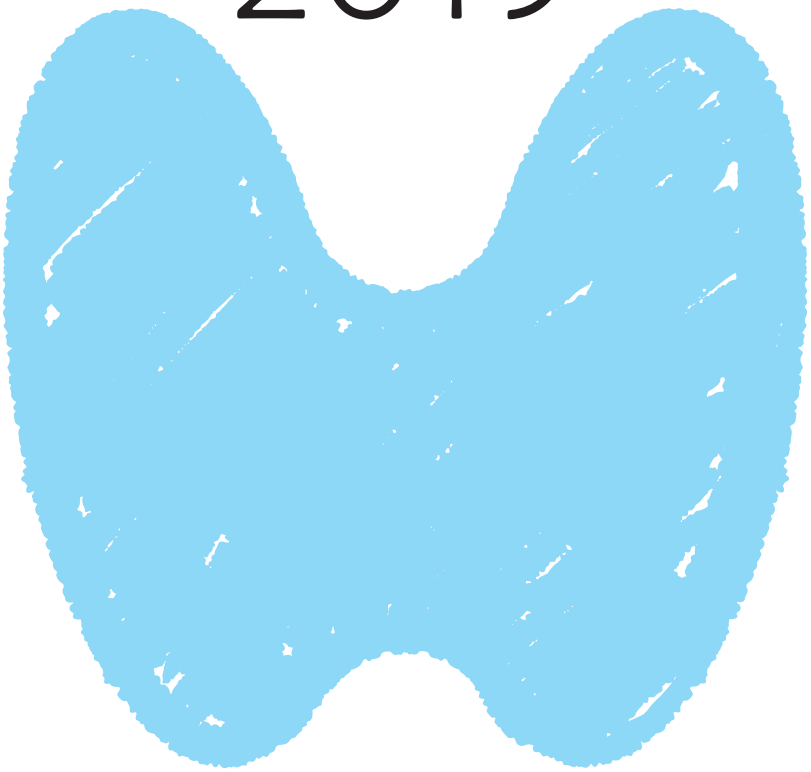
バセドウ病治療ガイドライン 2019

日本甲状腺学会 編集

南江堂

バセドウ病治療ガイドライン 2019



日本甲状腺学会 編集

南江堂

執筆者一覧

[1] 診療ガイドライン作成グループ（50 音順）

荒田　尚子	国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター母性内科
磯崎　　収	若松河田クリニック
岡本　高宏	東京女子医科大学乳腺・内分泌外科
田上　哲也	国立病院機構京都医療センター内分泌・代謝内科
橋本　貢士	獨協医科大学埼玉医療センター糖尿病内分泌・血液内科
御前　　隆	天理よろづ相談所病院放射線部
吉村　　弘※	伊藤病院内科

（※：委員長）

外部委員

医療消費者：2 名
看護師：1 名
薬剤師：1 名
臨床検査技師：1 名

[2] 診療ガイドライン作成委員（50 音順）

荒田　尚子	国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター母性内科
磯崎　　収	若松河田クリニック
今泉　美彩	放射線影響研究所臨床研究部・長崎大学病院内分泌代謝内科
内田　豊義	順天堂大学大学院医学研究科 代謝内分泌内科学
岡本　高宏	東京女子医科大学乳腺・内分泌外科
岡本　泰之	岡本甲状腺クリニック
金本　巨哲	大阪市立総合医療センター内分泌内科
窪田　純久	くぼたクリニック
小林佐紀子	慶應義塾大学医学部腎臓・内分泌・代謝内科
佐藤　哲郎	城南医院
杉野　公則	伊藤病院外科
田上　哲也	国立病院機構京都医療センター内分泌・代謝内科
筒井　英光	東京医科大学呼吸器・甲状腺外科学分野
長崎　啓祐	新潟大学医歯学総合病院小児科
中島　康代	群馬大学大学院医学系研究科内分泌代謝内科学
西原　永潤	隈病院内科
野口　靖志	野口病院
橋本　貢士	獨協医科大学埼玉医療センター糖尿病内分泌・血液内科
日高　　洋	大阪大学大学院医学系研究科病院臨床検査学
御前　　隆	天理よろづ相談所病院放射線部

三橋　知明　　埼玉医科大学総合医療センター臨床検査医学
村上　　司　　野口病院
山下　弘幸　　やました甲状腺病院
吉村　　弘　　伊藤病院内科
渡邊奈津子　　伊藤病院内科

［3］診療ガイドライン作成方法専門家
大田えりか　　聖路加国際大学大学院看護学研究科国際看護学

［4］診療ガイドライン事務局
吉原　　愛　　伊藤病院内科

［5］診療ガイドライン顧問
中村　浩淑　　隈病院内科

［6］外部評価（50 音順）
日本核医学学会
日本産科婦人科学会
日本小児内分泌学会
日本内分泌学会
日本内分泌外科学会
日本泌尿器科学会

刊行にあたって

この度，『バセドウ病治療ガイドライン 2019』が 8 年ぶりに改訂され発行される運びとなり，委員長を務めていただいた吉村弘先生をはじめ，多くの執筆にかかわっていただいた皆様に，非常に短期間で充実したものにまとめていただき，感謝と敬意を表したいと存じます．

このガイドラインは 2006 年に初版の『バセドウ病薬物治療のガイドライン 2006』が中村浩淑委員長を中心に発表され，その後 2007 年に『バセドウ病 ^{131}I 内用療法の手引き』が小西淳二委員長を中心に発刊されました．その後 2011 年の改訂では，これらが合体され『バセドウ病治療ガイドライン 2011』としてより充実したものとなり，大変好評を得ていました．

時代の流れもあり，ガイドラインは次第にオピニオンリーダーによる見解や少数例の治験からの指針ではなく，統計学的にシステマティックレビューに基づいたものが求められるようになってきました．それが今回用いられている Minds や Grade という手法であることはご存知のことと存じます．したがって，本書では，最初に RCT などのあるシステマティックレビューを行った Foreground CQ（FCQ），後半に基礎的事項である Background CQ（BCQ）に対する回答として組まれていて，少し従来のガイドラインとは違った形式をとっています．

バセドウ病は 1,000～2,000 人に 1 人，若い女性ですと約 300 人に 1 人罹患しているといわれており，日常診療のなかでも診療する頻度の高い疾患です．この新たなガイドラインが，甲状腺専門医や内分泌代謝専門医だけでなく，一般のかかりつけ医の先生方や，医師以外の医療従事者にとってもバセドウ病治療のバイブルとなるものと思います．

別書になりますが，『甲状腺クリーゼ診療ガイドライン 2017』（日本甲状腺学会，日本内分泌学会編集）も南江堂から発刊されています．バセドウ病に少しでも意識障害を疑う症例や発熱，下痢などがある症例は甲状腺クリーゼを疑っていただき，ICU 管理などチーム医療が必要となります．本書と同時にお読みいただくことにより，より充実したバセドウ病の治療が修得できることが期待されます．

2019 年 4 月

日本甲状腺学会 理事長

山田正信

序　文

今回の改訂は，『バセドウ病治療ガイドライン 2011』から 8 年ぶりの改訂になります．

この間ガイドライン作成の手引きとなる Minds の方針が大きく変わりました．Minds の最新の方針を理解するために，診療ガイドライン作成方法の専門家に 2 回の勉強会を開いていただきました．私たちもはじめて耳にする方法，概念があり，ガイドラインの作成方法が大きく変わったこと，また，現在進行形で変わりつつあることを理解しました．

記載形式が Clinical Question（CQ）になり，その CQ もすでにコンセンサスが得られている教科書的な内容を記載する Background CQ（BCQ）と，臨床的に重要ではあるがまだ結論の出ていない問題を対象にする Foreground CQ（FCQ）の 2 つに分かれるということで，この方針に沿って記載方法の変更，システマティックレビューを行いました．論文のシステマティックレビューを行うための Keyword 作成は P（Patients，Problem，Population），I（Interventions），C（Comparisons，Control，Comparators），O（Outcomes）の PICO 形式で行い，最も重要な検索式の作成は日本医学図書館協会に依頼し，検索に使用するデータベースは PubMed，Cochrane，Embase，医学中央雑誌を選びました．選択された論文から一次，二次スクリーニングを行い，FCQ 作成に使用する論文を決定しました．この過程は FCQ 毎に掲載しました．また，検索式と選ばれた論文のリストは，日本甲状腺学会ホームページ会員サイトに公開しました．アウトカム毎にエビデンス総体の質の評価を行うわけですが，ランダム化比較試験（RCT）の論文があまり多くなく，この作業は難渋しました．推奨の作成は作成委員が行いましたが，推奨レベルとエビデンスレベルの決定は外部委員（患者 2 名，臨床検査技師，看護師，薬剤師各 1 名）に入っていただき審議と票決を行いました．票決の結果は合意率として掲載しました．

これらの作業過程で感じたのは，可能な限りエビデンスを正確に選んで客観的に評価するという姿勢でした．システマティックレビューを行ったあとは，できるだけ早く作業を進めないとエビデンスが古くなってしまうので，委員の先生方にはかなりご無理をお願いしました．この場を借りてお礼申し上げます．

ガイドラインは，よく言われているように決して個々の患者に対する治療を拘束するものではなく，また，ガイドラインに従って治療すればよいというものでもありません．個々の患者の状態に応じて最も適した治療法が選ばれるべきで，ガイドラインはあくまでひとつの基準を示すものです．バセドウ病の治療においてこのガイドラインがお役に立つことを願います．

2019 年 4 月

「バセドウ病治療ガイドライン」作成委員会委員長
吉村　弘（伊藤病院）

前版序

2006 年 5 月に旧版「バセドウ病薬物治療のガイドライン 2006」を発表した．幸い非常に多くの方々に利用していただくことができ，当初の予想を大きく上回る 5,000 部余が求められた．作成に携わったものとして非常にありがたく思っている．ガイドライン作成の基本方針のひとつに，数年ごとに見直し作業を行い改訂版を出していく，を掲げている．旧版発表から 5 年が経ち，今回全面的な見直しを行い，新しい動向，新しいデータを取り入れた「ガイドライン 2011」を発表することになった．

今回の改訂版の最も大きな特徴は，「バセドウ病 ^{131}I 内用療法の手引き」と合本したことである．「^{131}I 内用療法の手引き」は 11 名からなる作成委員会（委員長：小西淳二）での 2 年余の討議を経て，2007 年 10 月に発表された．当初から将来的な合本を計画し，スタイルを薬物治療のガイドラインに合わせていたが，今回目的を果たすことができた．バセドウ病の中心的な 2 つの治療法が網羅されたことから，書名も「バセドウ病治療ガイドライン 2011」と改めた次第である．利用価値がさらに高まったものと考えている．

改訂にあたって旧版での不備な点の改正はもちろんのこと，この間の進歩も十分取り入れた．薬物治療においては抗甲状腺薬の副作用，中止の目安，無機ヨード治療，妊娠における問題など，いくつもの項目で大幅な加筆がなされた．^{131}I 内用療法のほうも詳細な検討を行い，他院へ治療を依頼する場合の医療連携の項を設けるなど，さらに充実したものとなっている．作成委員は，両ガイドラインともこれまでの先生方に継続してお願いした（新たに薬物治療のほうは隈病院の窪田先生に，^{131}I 内用療法のほうはすみれクリニックの岡本先生に加わっていただいた）．執筆していただいた方，査読をお願いした方，討議していただいた方，コメントを寄せていただいた方，ガイドラインの完成はこれら委員の先生方の献身的な努力によるもので，本当にありがたく深く感謝している．

「ガイドライン 2011」は旧版より内容がさらに充実したと自負している．旧版以上に広く利用されることを願っている．

なお旧版「バセドウ病薬物治療のガイドライン 2006」と「バセドウ病 ^{131}I 内用療法の手引き」の作成経緯については，「バセドウ病治療ガイドライン 2011」作成経緯と基本方針の中に記載されている．

2011 年 4 月

「バセドウ病薬物治療ガイドライン」作成委員会委員長
中村浩淑（浜松医科大学第二内科）
「バセドウ病 ^{131}I 内用療法の手引き」作成委員会委員長
小西淳二（杉田玄白記念公立小浜病院）

「バセドウ病治療ガイドライン 2019」作成経緯と基本方針

[1] 目的

バセドウ病治療に携わる方々に最新のエビデンスに基づいた具体的治療方針を提供することを目的とした．そのために「バセドウ病治療ガイドライン 2011」を改訂した．

[2] 対象

バセドウ病治療に携わる医療従事者．

[3] 作成過程

本ガイドラインの策定にあたり，EBM 普及推進事業 Minds により 2016 年および 2017 年に発行された Minds 診療ガイドライン作成マニュアルを参考とした．形式は Minds が推奨する Clinical Question（CQ）を採用した．臨床重要課題を 6 つ選択し，Foreground Clinical Question（FCQ）として作成した．教科書的な内容は Background Clinical Question（BCQ）として取り扱い，Clinical Question としては不適切だが治療を行ううえで必要な項目はコラムとした．FCQ，BCQ およびコラムの各項目の作成は診療ガイドライン作成委員によって行った．

1．FCQ の作成

使用したデータベースは PubMed，Cochrane，Embase，医学中央雑誌である．Keyword の作成は PICO（Patient，Intervention，Comparison，Outcomes）形式で行い，FCQ 毎に日本語と英語で Keyword を作成した．検索式の作成と文献検索は日本医学図書館協会に依頼した（Embase の検索のみは国立成育医療研究センターで行った）．論文の検索期間は 2000 年から 2017 年で検索日は 2017 年 10 月 2 日であるが，FCQ2 の PubMed では件数が少なく，キーペーパーのいくつかは 2000 年以前のため，全期間で検索を行った．

初回の検索で十分な論文が得られなかった FCQ4 は Keyword を変更して再度行った．同じく初回の検索で十分な論文が得られなかった FCQ5 は 2017 年 11 月に全期間で再検索を行った．

a．システマティックレビュー

（ⅰ）論文の一次スクリーニング

FCQ 毎に 2 名の作成委員が Rayyan（https://rayyan.qcri.org/welcome）を使用し，1 名ずつ独立してタイトルとアブストラクトでスクリーニングした．2 名ともに選択した論文を二次選択に採用した．

（ⅱ）論文の二次スクリーニング

一次スクリーニングで選ばれた論文をフルテキストで適格性を評価し，委員 2 名とも選択した論文を採用した．

（ⅲ）必要に応じてハンドサーチで他のリソースから論文を選択した．

この過程は各々FCQ の解説に記載した．また，検索式と一次スクリーニングで選ばれた論文は日本甲状腺学会ホームページの医師・医療関係の皆さまのページ，診療ガイドライン（http://www. japanthyroid.jp/doctor/guideline/index.html）に掲載する．

b. FCQ 原稿の作成

FCQ として選ばれた 6 項目について，作成委員が解説文，考慮したアウトカム，エビデンス，文献の要約，推奨案を作成した．randomized control trial（RCT）およびメタアナリシスを重視した．外部委員を除く診療ガイドライン作成グループ 7 名で内容を検討したのちに，推奨グレードとエビデンスレベルの決定を，外部委員 5 名を含めた 12 名で審議と票決を行い合意率を求めた．以上の作業はすべてメール会議を用いて行った．

推奨の表現とエビデンスのグレードは

①強く推奨する．②弱く推奨する．③推奨なしの 3 段階で作成し，

推奨決定のための，エビデンス総体の質（確信性）のグレードは，

A（強）：推奨を支持する適切さに強く確信がある

B（中）：推奨を支持する適切さに中程度の確信がある

C（弱）：推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である

D（とても弱い）：推奨を支持する適切さはほとんど確信できない

で示した．

2. BCQ とコラムの作成

BCQ として 39 項目，コラムとして 9 項目が選定された．「バセドウ病治療ガイドライン 2011」の改訂であるので論文検索は PubMed のみで行い，2008 年以降を検索対象とした．必要に応じてハンドサーチで論文を収集した．各々2 名の委員で BCQ の回答，解説文，考慮したアウトカム，エビデンス，文献の要約の作成を行った．その後，外部委員を除く診療ガイドライン作成グループ 7 名で内容の吟味を行った．

3. 作成経過

検討委員会は 2017 年 4 月 21 日［日本内分泌学会（京都市）］，2017 年 10 月 7 日［日本甲状腺学会（別府市）］，2018 年 4 月 27 日［日本内分泌学会（宮崎市）］の 3 回行った．その間，頻回のメール会議を開催した．

[4] 診療ガイドライン作成資金

このガイドラインの作成に要した費用は，日本甲状腺学会から支出した．

[5] ガイドライン改訂の予定

次回は 5 年後の 2024 年を目標に改訂を行う予定である．

[6] 利益相反

次ページに開示する．

利益相反に関して

日本甲状腺学会「バセドウ病治療ガイドライン作成委員会」は，過去 3 年間の利益相反状況について，以下の基準で各委員（2018 年 12 月時点）より申告を得た．

＜利益相反事項開示項目＞　該当する場合，具体的な企業名（団体名）・職名を記載，該当しない場合は“該当なし”を記載する．

1. 医学系研究に関連する企業・法人組織や営利を目的とした団体（以下，企業・組織や団体という）の役員，顧問職については，1 つの企業・組織や団体からの報酬額が年間 100 万円以上とする．
2. 株式の保有については，1 つの企業についての 1 年間の株式による利益（配当，売却額の総和）が 100 万円以上の場合，あるいは当該株式の 5%以上を所有する場合とする．
3. 企業・組織や団体からの特許使用料については，1 つの権利使用料が年間 100 万円以上とする．
4. 企業・組織や団体から，会議の出席（発表）に対し，研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当（講演料など）については，1 つの企業・団体からの年間の講演料が合計 50 万円以上とする．
5. 企業・組織や団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料については 1 つの企業・組織や団体からの年間の原稿料が合計 50 万円以上とする．
6. 企業・組織や団体が提供する研究費については，1 つの企業・団体から医学系研究（治験，受託研究費，共同研究費など）に対して支払われた総額が年間 100 万円以上とする．
7. 企業・組織や団体が提供する奨学（奨励）寄付金については，1 つの企業・組織や団体から申告者個人または申告者が所属する部局（講座・分野）あるいは研究室の代表者に支払われた総額が年間 100 万円以上とする．
8. 企業・組織や団体が提供する寄付講座に申告者が所属している場合，寄付金の総額が年間 100 万円以上とする．
9. 研究とは直接無関係な旅行，贈答品などの提供については，1 つの企業・組織や団体から年間 5 万円以上とする．

＜利益相反状態の開示＞

氏名（所属）	利益相反開示項目				
	開示項目 1	開示項目 2	開示項目 3	開示項目 4	開示項目 5
	開示項目 6	開示項目 7	開示項目 8	開示項目 9	
荒田尚子 （国立成育医療研究センター）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
磯崎　収 （甲状腺のクリニック若松河田）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
今泉美彩 （長崎大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
内田豊義 （順天堂大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
岡本高宏 （東京女子医科大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
岡本泰之 （岡本甲状腺クリニック）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
金本巨哲 （大阪市立総合医療センター）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
窪田純久 （くぼたクリニック）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
小林佐紀子 （慶應義塾大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	該当なし	該当なし	中外製薬，富山化学工業，ニプロ	該当なし	
佐藤哲郎 （城南医院）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
杉野公則 （伊藤病院）	該当なし	該当なし	該当なし	エーザイ	該当なし
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
田上哲也 （国立病院機構京都医療センター）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
筒井英光 （東京医科大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
長崎啓祐 （新潟大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
中島康代 （群馬大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
西原永潤 （隈病院）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
野口靖志 （野口病院）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
橋本貢士 （獨協医科大学埼玉医療センター）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	該当なし	該当なし	田辺三菱製薬，小野薬品工業，テルモ，ジョンソン＆ジョンソン，協和発酵キリン	該当なし	
日高　洋 （大阪大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	該当なし	東ソー	該当なし	該当なし	
御前　隆 （天理よろづ相談所病院）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
三橋知明 （埼玉医科大学）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
村上　司 （野口病院）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
山下弘幸 （やました甲状腺病院）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
吉村　弘 （伊藤病院）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
渡邊奈津子 （伊藤病院）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	

目　次

CQ 一覧 ……xiv
用語解説 ……xxi
診断基準 ……xxv
略語一覧 ……xxix

発展的重要検討課題

FCQ1. 妊娠初期における薬物治療は，第一選択薬として何が推奨されるか？ ……2
FCQ2. 無顆粒球症に G-CSF は推奨されるか？ ……7
FCQ3. 抗甲状腺薬服用中および治療後にヨウ素制限を行うか？ ……10
FCQ4. 18 歳以下のバセドウ病患者に ^{131}I 内用療法は推奨されるか？ ……16
FCQ5. 授乳中のバセドウ病患者に MMI，PTU，無機ヨウ素薬は推奨されるか？ ……23
FCQ6. ^{131}I 内用療法後，挙児計画はいつから許可するか？（男性の場合） ……30

基礎的重要検討課題

第 1 部　抗甲状腺薬による治療

BCQ1. 薬物療法の適応は？ ……36
BCQ2. 抗甲状腺薬治療の第一選択は何か？ ……38
BCQ3. 抗甲状腺薬の投与方法は？ ……43
BCQ4. 未治療時の甲状腺機能に応じて抗甲状腺薬の初期服用量を選択するのか？ ……45
BCQ5. 抗甲状腺薬の減量方法は？ ……47
BCQ6. 抗甲状腺薬中止の目安は？ ……49
BCQ7. 抗甲状腺薬中止後の経過観察の方法は？ ……51
BCQ8. 無機ヨウ素薬単独療法の投与方法は？ ……53
BCQ9. 抗甲状腺薬と無機ヨウ素薬併用療法の有効性は？ ……56
BCQ10. 抗甲状腺薬と L-サイロキシン併用療法の適応は？ ……58
BCQ11. 甲状腺中毒症状のコントロール方法は？ ……61
BCQ12. 炭酸リチウムの適応は？ ……65
BCQ13. 抗甲状腺薬使用中の注意点は？ ……67
コラム 1. バセドウ病の標準治療として副腎皮質ホルモン薬が用いられない理由 ……70

第 2 部　抗甲状腺薬の副作用

BCQ14. 抗甲状腺薬の副作用の特徴と注意点は？ ……74
BCQ15. 抗甲状腺薬にて治療開始前に必要な説明は？ ……77
BCQ16. 抗甲状腺薬による皮膚症状の特徴と対処法は？ ……79
BCQ17. 無顆粒球症の発見方法と対策は？ ……81

BCQ18. 抗甲状腺薬による肝障害の対処法は？ ……84
BCQ19. 抗甲状腺薬による ANCA 関連血管炎の早期発見と対処法は？ ……86
BCQ20. 抗甲状腺薬変更時の注意点は？ ……90

第３部　バセドウ病患者の生活指導
BCQ21. 喫煙のバセドウ病への影響は？ ……94
BCQ22. バセドウ病の増悪因子は？ ……96
コラム 2. ヨウ素を多く含む食品 ……98

第４部　特殊な病態と合併症の治療
BCQ23. バセドウ病の合併症と対処法は？ ……102
BCQ24. 甲状腺中毒性周期性四肢麻痺（TPP）の治療と予防は？ ……105
コラム 3. アミオダロン誘発性甲状腺中毒症の治療 ……109
BCQ25. 潜在性甲状腺機能亢進症の治療方針は？ ……112
コラム 4. 甲状腺クリーゼの治療ガイドライン ……115
コラム 5. 眼症の治療ガイドライン ……118
コラム 6. 小児バセドウ病の診療ガイドライン ……121

第５部　^{131}I 内用療法
BCQ26. ^{131}I 内用療法の適応と禁忌，注意は？ ……124
BCQ27. ^{131}I 内用療法の甲状腺機能に対する目標は？ ……127
BCQ28. ^{131}I 内用療法の前処置はどのようにするか？ ……129
BCQ29. ^{131}I の投与線量はどのように決めるか？ ……131
BCQ30. ^{131}I 内用療法後の経過観察はどのように行うか？ ……134
BCQ31. ^{131}I 内用療法の再治療の適応は？ ……137
BCQ32. ^{131}I 内用療法後，挙児計画はいつから許可するか？（女性の場合） ……140
コラム 7. 妊娠に気づかず ^{131}I 内用療法を行った場合はどうするか？ ……143
BCQ33. 甲状腺眼症を有する場合の ^{131}I 内用療法の注意点は？ ……146

第６部　手術
BCQ34. 外科治療として甲状腺全摘術は推奨されるか？ ……150
BCQ35. 術前の準備は？ ……152

第７部　妊娠・出産
BCQ36. 妊娠を避けるべき状態とは？ ……156
コラム 8. 妊娠中・授乳中の甲状腺中毒症の鑑別診断 ……159
BCQ37. 妊娠中のバセドウ病の治療方針と管理方法は？ ……161
BCQ38. TSH 受容体抗体高値時の留意点は？ ……164
コラム 9. 産科医，新生児科医や小児科医との連携 ……168
BCQ39. 新生児バセドウ病（甲状腺機能亢進症）の治療は？ ……170

CQ 一覧

FCQ1　妊娠初期における薬物治療は，第一選択薬として何が推奨されるか？

●妊娠初期は催奇形性の観点から妊娠 5 週 0 日から 9 週 6 日まではチアマゾール（MMI）を避けるべきである．【強く推奨する】［エビデンスレベル B］（合意率 100%）

●MMI 内服中に妊娠が判明した場合，妊娠 9 週 6 日までであれば MMI を速やかに中止し，患者の状態に応じて休薬またはプロピルチオウラシル（PTU）や無機ヨウ素薬に変更する．【強く推奨する】［エビデンスレベル B］（合意率 100%）

●妊娠初期に抗甲状腺薬が必要な場合には PTU を使用する．【弱く推奨する】［エビデンスレベル C］（合意率 100%）

●妊娠初期の無機ヨウ素薬は，MMI（や PTU）の代替薬として使用が可能である．【弱く推奨する】［エビデンスレベル C］（合意率 100%）

●妊娠初期の無機ヨウ素薬は，PTU の補助薬として使用が可能である．【弱く推奨する】［エビデンスレベル D］（合意率 100%）

FCQ2　無顆粒球症に G-CSF は推奨されるか？

●無症候性で顆粒球数 100/μL 以上の無顆粒球症では低用量（75 あるいは 100 μg）の G-CSF を外来で投与し，4 時間後に顆粒球数の回復が確認できた場合はそのまま外来で経過観察することも可能である．【弱く推奨する】［エビデンスレベル D］（合意率 100%）

●顆粒球数 100/μL 未満の重症の場合は入院のうえ高用量（300 μg/日）の G-CSF を投与することが推奨される．【弱く推奨する】［エビデンスレベル D］（合意率 100%）

FCQ3　抗甲状腺薬服用中および治療後にヨウ素制限を行うか？

●抗甲状腺薬服用中および治療後にヨウ素制限は行わない．【弱く推奨する】［エビデンスレベル B］（合意率 92%）

FCQ4　18 歳以下のバセドウ病患者に ^{131}I 内用療法は推奨されるか？

●6 歳から 18 歳以下のバセドウ病患者において，薬物療法で重篤な副作用が発症した症例や治療抵抗の症例で，外科治療も困難である場合にのみ，^{131}I 内用療法は容認される．【弱く推奨する】［エビデンスレベル C］（合意率 92%）

●5 歳未満は禁忌である．【強く推奨する】［エビデンスレベル C］（合意率 92%）

FCQ5　授乳中のバセドウ病患者に MMI，PTU，無機ヨウ素薬は推奨されるか？

●MMI 10 mg/日または PTU 300 mg/日までは児の甲状腺機能をチェックすることなく投与が可能である．【弱く推奨する】［エビデンスレベル B］（合意率 100%）

●無機ヨウ素薬は乳児の甲状腺機能維持に必須であるが，授乳中のバセドウ病治療量の無機ヨウ素薬の投与は児に甲状腺機能低下症を生じる可能性があり，可能な限り避けることが推奨される．【強く推奨する】［エビデンスレベル C］（合意率 100%）

FCQ6　^{131}I 内用療法後，挙児計画はいつから許可するか？（男性の場合）

●精子への被曝の点から，^{131}I 内用療法後 4 ヵ月過ぎてからの挙児計画が推奨される．

【強く推奨する】［エビデンスレベル C］（合意率 100%）

●甲状腺機能の安定化の点も踏まえ，^{131}I 内用療法後 6 ヵ月過ぎてからの挙児計画が推奨される．

【弱く推奨する】［エビデンスレベル C］（合意率 100%）

BCQ1　薬物療法の適応は？

●薬物療法は未治療の患者では原則としてすべての患者が適応となる．

BCQ2　抗甲状腺薬治療の第一選択は何か？

●抗甲状腺薬の第一選択は，妊娠初期（器官形成期の妊娠 4 週 0 日から 15 週 6 日）を除き，MMI とする．

BCQ3　抗甲状腺薬の投与方法は？

●MMI は単回または分割投与，PTU は分割投与が望ましい．

BCQ4　未治療時の甲状腺機能に応じて抗甲状腺薬の初期服用量を選択するのか？

●バセドウ病の初期治療において，治療効果と副作用発現の観点から，治療開始前の FT_4 値に応じて，抗甲状腺薬の投与量を適切に選択することが必要である．

BCQ5　抗甲状腺薬の減量方法は？

●抗甲状腺薬投与開始後は，重症度に応じて 2〜6 週間隔で甲状腺機能を確認し，甲状腺機能が十分正常範囲に入ったら，4〜6 週間隔にチェックを行い，抗甲状腺薬を漸減していく．

●MMI 投与量が 5 mg/日・隔日あるいは PTU 50 mg/日・隔日まで減量後は，これを維持量として，一定期間継続する．維持療法中は，2〜3 ヵ月ごとに TSH を含めた甲状腺機能が正常範囲内にあることを確認する．

BCQ6　抗甲状腺薬中止の目安は？

●抗甲状腺薬 1 錠隔日投与で，6 ヵ月以上甲状腺機能が正常な場合には，休薬を検討してもよい．

BCQ7　抗甲状腺薬中止後の経過観察の方法は？

●抗甲状腺薬中止後はじめの 6 ヵ月間は甲状腺機能を 2〜3 ヵ月おきに検査し，その後は徐々に間隔を延ばし，1 年以降は 6〜12 ヵ月おきに検査する．

BCQ8　無機ヨウ素薬単独療法の投与方法は？

●重篤な副作用のために抗甲状腺薬が使用不可能な症例で，甲状腺クリーゼなど急速に甲状腺機能を改善させる必要がある場合やバセドウ病手術前，^{131}I 内用療法前後で甲状腺機能をコントロールする場合に単独で用いる．

●無機ヨウ素薬の投与量が低用量でコントロールされる軽症のバセドウ病では，無機ヨウ素薬単独療法を検討してもよい．

BCQ9　抗甲状腺薬と無機ヨウ素薬併用療法の有効性は？

●未治療バセドウ病患者への初期投与量として軽症から中等症（FT_4 値 5ng/dL 未満）のバセドウ病では MMI 15mg で十分であり，安全性の面からも 30mg は控えるべきである．

●重症と考えられる症例（FT_4 値 5ng/dL 以上）では MMI 30mg 単独投与と比較して MMI 15mg＋KI 50mg（無機ヨウ素として 38.2mg）の併用が効果および安全性の面で優れている．

BCQ10　抗甲状腺薬と L-サイロキシン併用療法の適応は？

●抗甲状腺薬の投与量の増減により目標とする甲状腺機能を安定して維持することが困難な場合，あるいは ^{131}I 内用療法実施後の甲状腺機能低下症の予防目的で，L-サイロキシン（LT_4）併用療法を行うことがある．

BCQ11　甲状腺中毒症状のコントロール方法は？

●甲状腺中毒症の改善を図るとともに症状緩和に β 遮断薬を用いる．

BCQ12　炭酸リチウムの適応は？

●国内では炭酸リチウムのバセドウ病に対する保険適用はないが，海外では抗甲状腺薬で重篤な副作用が発現した際の代替薬として，また ^{131}I 内用療法時の併用薬として炭酸リチウムの有用性が報告されている．

BCQ13　抗甲状腺薬使用中の注意点は？

●抗甲状腺薬内服中は定期的な甲状腺機能検査を行う．抗甲状腺薬投与開始後は，重症度に応じて 2〜6 週間隔で甲状腺機能を確認し，甲状腺機能が十分正常範囲に入ったら，4〜6 週間隔にチェックを行う．維持療法中は，2〜3 ヵ月ごとに TSH を含めた甲状腺機能が正常範囲内にあることを確認する．

●抗甲状腺薬の治療開始前は，白血球分画を含めた血算，血中ビリルビン値およびトランスアミナーゼを含む肝機能検査を行う．

●抗甲状腺薬の副作用は治療開始後 3 ヵ月以内に発症することが多い．特に重篤な有害事象である無顆粒球症のモニタリングのため，抗甲状腺薬開始後少なくとも 2 ヵ月間は原則 2 週間隔で白血球分画を含めた血液検査を行う．

●様々な精神的ストレスや喫煙が，バセドウ病の発症，治療に対する反応性，再燃・再発に影響を与える可能性がある．

BCQ14　抗甲状腺薬の副作用の特徴と注意点は？

●内服開始から約 3 ヵ月間は，頻度は低いが生命にかかわる重症の副作用（無顆粒球症，重症肝障害）の発症に十分注意し，発症時はすぐに休薬する必要がある．

BCQ15　抗甲状腺薬にて治療開始前に必要な説明は？

●生命にかかわる重大な副作用である無顆粒球症，重症肝障害，MPO-ANCA 関連血管炎症候群については，症状が出現した際の対処法を含め，必ず説明すべきである．またその他の重大な副作用として多発性関節炎，頻度の高い皮疹についても説明する．

●妊娠可能年齢の女性には，抗甲状腺薬（特に MMI）の催奇形性と甲状腺機能のコントロールの

重要性について説明する.

BCQ16　抗甲状腺薬による皮膚症状の特徴と対処法は？

●抗甲状腺薬による皮膚症状には瘙痒症や皮疹があり，開始後 2〜3 ヵ月以内に起こりやすい.

●瘙痒症や軽度の皮疹は抗甲状腺薬を継続しながら抗ヒスタミン薬を追加することで改善することが多いが，改善しない場合やいずれの抗甲状腺薬でも症状が出現する場合，重度の皮疹では他の治療法に切り替える.

BCQ17　無顆粒球症の発見方法と対策は？

●抗甲状腺薬開始後少なくとも 2 ヵ月間は原則として 2 週間に 1 回の血算検査を行う．無顆粒球症を発症した場合は，直ちに抗甲状腺薬を中止し，無機ヨウ素薬に切り替え，原則として入院下に広域スペクトラムを持つ抗菌薬を投与する.

BCQ18　抗甲状腺薬による肝障害の対処法は？

●抗甲状腺薬による治療前に AST，ALT，γGT，総ビリルビンなどを確認すべきである．抗甲状腺薬の投与開始後少なくとも 2 ヵ月間は原則として 2 週に 1 回，肝機能検査を行う．悪化する場合や重篤な肝障害が疑われたら，抗甲状腺薬を中止する.

BCQ19　抗甲状腺薬による ANCA 関連血管炎の早期発見と対処法は？

●抗甲状腺薬，特に PTU 投与中の患者には，抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎（ANCA-associated vasculitis：AAV）を発症したときに現れる症状について伝えておくことが早期発見に重要である．AAV を疑う症状があり，MPO-ANCA 陽性を認めたときは，抗甲状腺薬の投与を直ちに中止する.

BCQ20　抗甲状腺薬変更時の注意点は？

●軽度な副作用が理由でもう一方の抗甲状腺薬に変更する場合は，一度無機ヨウ素薬に変更して副作用が消失してから変更する.

●MMI 休薬患者の妊娠時・授乳期の再発患者，妊娠希望，効果不十分などの理由で他剤に変更する場合は，変更後 2 ヵ月間は 2 週間ごとに副作用のチェックを行う.

BCQ21　喫煙のバセドウ病への影響は？

●喫煙は，その詳細な機序は明確ではないが，バセドウ病と甲状腺眼症の臨床経過に悪影響を及ぼすことが明らかとなっている.

BCQ22　バセドウ病の増悪因子は？

●精神的および身体的ストレスがバセドウ病の増悪因子になりうるので，ストレス回避や軽減のための生活指導が必要である．また併存疾患に対しては適切な対処や治療を行う.

BCQ23　バセドウ病の合併症と対処法は？

●バセドウ病の合併症として，甲状腺中毒性周期性四肢麻痺や甲状腺中毒性ミオパチー，心房細動や心不全，骨粗鬆症，甲状腺クリーゼなどがある.

●心房細動は甲状腺機能の改善にもかかわらず持続する症例も多いが，抗凝固療法実施の必要性については結論が出ていない．
●骨粗鬆症では抗甲状腺薬治療により骨密度が増加する可能性がある．
●限局性粘液水腫には副腎皮質ホルモン薬による局所治療が行われることがあるが，骨膜肥厚に有効な治療法はない．

BCQ24　甲状腺中毒性周期性四肢麻痺（TPP）の治療と予防は？

●軽度の低カリウム血症では経口，高度の低カリウム血症や重篤な不整脈を伴う場合は経静脈的にカリウム製剤を投与し，補正する．反跳性の高カリウム血症に留意する．
●甲状腺機能亢進症に対して抗甲状腺薬で治療を開始する．
●補助的治療としてプロプラノロール（非選択性 β 遮断薬）を考慮する．
●発症予防のため，誘因となる高炭水化物摂取，アルコール摂取，過度の運動を避けるように指導する．

BCQ25　潜在性甲状腺機能亢進症の治療方針は？

●TSH 値 0.1 mU/L 未満が持続し，65 歳以上であるか，65 歳未満で心血管リスク因子や心疾患，骨粗鬆症，甲状腺機能亢進症状がある場合は治療が望ましい．治療法は，原因疾患に応じた対応を行う．

BCQ26　^{131}I 内用療法の適応と禁忌，注意は？

●^{131}I 内用療法の適応は，患者の年齢，妊娠の可能性，甲状腺の大きさ，合併症などを考慮したうえで，患者と相談して決める．
●妊婦や妊娠している可能性が高い女性，断乳できない授乳婦，甲状腺癌を合併している（もしくは疑われる）場合は禁忌である．
●必ずしも甲状腺機能亢進症が早期に是正されるとは限らないこと，永続性の甲状腺機能低下症に陥り終生にわたる甲状腺ホルモン薬の服用が必要になるかもしれないこと，治療後に甲状腺眼症が悪化するおそれがあることについて考慮と説明が必要である．

BCQ27　^{131}I 内用療法の甲状腺機能に対する目標は？

●^{131}I の投与量は，甲状腺機能の正常化を目指すか，甲状腺機能低下症を目指すかをそれぞれのメリット，デメリットを説明したうえで，患者の意向を優先して決定する．

BCQ28　^{131}I 内用療法の前処置はどのようにするか？

●治療 1 週間以上前からのヨウ素制限，治療 3 日以上前からの抗甲状腺薬中止が望ましいが，まずは甲状腺機能のコントロールを十分に行い，甲状腺機能のコントロールに見合った抗甲状腺薬の中止期間を決めていくことが重要である．

BCQ29　^{131}I の投与線量はどのように決めるか？

●理想的な投与線量は甲状腺機能が短期間で正常になり，その状態が長期間継続することであるが，この目標のための ^{131}I 投与線量の確実な決定方法はまだ確立していない．

BCQ30　^{131}I 内用療法後の経過観察はどのように行うか？
●^{131}I 内用療法後の 6 ヵ月間は甲状腺機能の悪化や変動に注意し，1 ヵ月ごとに甲状腺機能検査を行うことが望ましい．その後は甲状腺機能低下症に注意しながら経過をみていく必要がある．

BCQ31　^{131}I 内用療法の再治療の適応は？
●短期間で甲状腺機能を低下させることを目指した治療を行った場合は，治療後 6 ヵ月～1 年経過しても抗甲状腺薬を中止できない場合に再治療を検討する．
●甲状腺機能正常を目指した治療を行った場合は，治療後 1 年以上経過して抗甲状腺薬を維持量にまで減量できない場合や甲状腺腫の縮小が不十分な場合に再治療を検討する．

BCQ32　^{131}I 内用療法後，挙児計画はいつから許可するか？（女性の場合）
●^{131}I 内用療法後 6 ヵ月過ぎてから挙児計画を許可するのが合理的である．

BCQ33　甲状腺眼症を有する場合の ^{131}I 内用療法の注意点は？
●^{131}I 内用療法によって眼症の新規発症や悪化が認められる．
●活動性や重症度の高い眼症患者では避ける．
●喫煙や ^{131}I 内用療法後の甲状腺機能低下症がリスクとなるため，禁煙を指導し甲状腺ホルモン薬補充などにより甲状腺機能低下症を可能な限り避ける．
●軽症の活動性眼症患者でやむを得ず ^{131}I 内用療法を行う場合は，グルココルチコイドの予防的投与を行う．

BCQ34　外科治療として甲状腺全摘術は推奨されるか？
●手術適応と考えられるバセドウ病に対して甲状腺全摘術が推奨される．

BCQ35　術前の準備は？
●甲状腺クリーゼの発生予防に，可能な限り術前に甲状腺機能を正常にコントロールする．
●手術 7～10 日前から無機ヨウ素薬を投与すると，甲状腺腫の血流が減少し術中の出血量の減少が期待できる．
●巨大甲状腺腫などで出血のリスクの高い症例では，術前の自己貯血を検討する．

BCQ36　妊娠を避けるべき状態とは？
●甲状腺ホルモン過剰状態および甲状腺ホルモン欠乏状態では妊娠を避けることが望ましい．
●^{131}I 内用療法後 6 ヵ月間は妊娠を避けるべきである．

BCQ37　妊娠中のバセドウ病の治療方針と管理方法は？
●妊娠中のバセドウ病の治療は抗甲状腺薬が第一選択薬である．
●甲状腺機能のコントロールにより妊娠転帰を改善させること，抗甲状腺薬の副作用のリスクを最小限にすること，TRAb による胎児・新生児への影響を考慮することが重要である．
●妊娠初期の器官形成期には，催奇形性のあるチアマゾールの使用を避け，妊娠後半は，抗甲状腺薬や TRAb の胎盤経由の児への移行による胎児甲状腺腫や胎児甲状腺機能異常に留意す

る．

●バセドウ病合併妊娠を診療する甲状腺専門医は，普段から産科医や新生児科医（小児科医）と連携しておく必要がある．

BCQ38　TSH 受容体抗体高値時の留意点は？

●妊娠 20 週以降に TSH 受容体抗体（TRAb）が 5 IU/L 以上の場合，胎児の甲状腺機能亢進症や新生児の甲状腺機能亢進症が生じる可能性があり，甲状腺刺激抗体（thyroid stimulating antibody：TSAb）を測定してそれらのリスクを評価することが推奨される．

BCQ39　新生児バセドウ病（甲状腺機能亢進症）の治療は？

●甲状腺中毒症状を伴う場合は治療を開始する．薬物療法として，抗甲状腺薬（MMI を第一選択薬とする）か無機ヨウ素薬のいずれかまたはその両方を選択し，頻脈・心不全に対しては β 遮断薬を併用する．

用語解説

わが国で用いられる抗甲状腺薬

○チアマゾール thiamazole：米国ではメチマゾール methimazole と呼ばれる．化学的には 1-methyl-2-mercaptoimidazole であり，MMI と略される．商品名はメルカゾール錠（5 mg）である．

○プロピルチオウラシル 6-propylthiouracil：PTU と略される．商品名ではチウラジール錠（50 mg）やプロパジール錠（50 mg）となる．

○この他，ヨーロッパではカルビマゾール carbimazole（CMZ）が広く用いられている．カルビマゾールは肝臓で 100％チアマゾールに変換されるが，カルビマゾールの側鎖がはずれて分子量が約 60％になるため，効果はチアマゾールの約 6 割に相当すると考えられる．

TSH 受容体抗体と TRAb，TSAb の定義

バセドウ病による甲状腺機能亢進症は TSH（thyroid stimulating hormone）受容体に対する刺激型の TSH 受容体抗体により生じると考えられている．TSH 受容体抗体には刺激型抗体のほかに機能低下症を生じる阻害型抗体や生物学的作用を有しないニュートラル抗体が存在するが[1]，バセドウ病患者において検出される抗体の 99％は刺激型であり，バセドウ病の診断，活動性の評価，治療中止時の予後判定指標や，バセドウ病妊婦の胎児および新生児甲状腺機能亢進症の判定指標などに応用される．TSH 受容体抗体の測定方法には TSH と TSH 受容体結合阻害率を測定する方法と，TSH 受容体刺激による cAMP 産生を指標とするバイオアッセイ法がある．

結合阻害率測定法は測定キットが TRAb と命名され，①患者血清が TSH と TSH 受容体との結合阻害率を測定する方法と，②TSH の代わりに甲状腺刺激モノクローナル抗体 M22 と TSH 受容体と結合阻害活性でみる方法とがある．①には TRAb 第 1 世代法および TRAb 第 2 世代法がある．②は TRAb 第 3 世代法と呼ばれ，近年，全自動電気化学発光免疫測定法（ECLIA）と全自動酵素免疫測定法（EIA）[2,3] が開発されて 27～35 分で結果が得られるため広く用いられている．しかし，まれに第 3 世代のみ陽性で，第 2 世代では陰性の例もあり注意が必要である．

TSH 受容体抗体のバイオアッセイ法には，ブタ甲状腺細胞を用いた方法が使用されているが，血清中の TSH や hCG などの刺激物質を除去後に測定する改良型が用いられている．海外では，阻害型抗体の影響を受けにくいキメラ TSH 受容体 Mc4 を用いた方法が開発され，使用されている[4]．日本においても新規の高感度測定法（イクオリン TSAb）が開発され，今後採用される可能性がある．なお，TRAb は，本来は TSH 受容体抗体の略語であるが，本ガイドラインでは，検査の名称として用いられるようになった①の TSH と TSH 受容体との結合阻害活性を指標とする TSH binding inhibitory immunoglobulin（TBII）および，②の M22 と TSH 受容体の結合阻害率測定に限定して用いることにした．また，cAMP 産生を指標とするバイオアッセイ法での測定値は甲状腺刺激抗体（thyroid stimulating antibody：TSAb）と呼ぶことにした．

TRAb 第 1 世代法，TRAb 第 2 世代法および TRAb 第 3 世代法の測定原理および特徴については表 1 に示した．cAMP を指標としたバイオアッセイについては以下に概説する．

表 1　TRAb 測定法の種類と特徴

	TRAb 第 1 世代法	TRAb 第 2 世代法	TRAb 第 3 世代法
特徴	• Bernard Rees Smith [8] が開発し，日本では 1986 年に保険適用となった.	• 第 1 世代はすべての試薬と血清分画を同時に反応させ BF 分離を PEG による沈降で行ったが，第 2 世代では試験管に TSH 受容体を抗体にて固定させ血清と受容体との反応後に液を除去し標識 TSH を加えてその結合を測定する 2 ステップ法であり，2 ステップと洗浄により干渉因子を除外し，測定感度を向上させた.	• 第 2 世代の測定に用いられた TSH の代わりとしてバセドウ病患者由来の甲状腺刺激型モノクローナル抗体 M22 を用いた測定法である. • また，1 時間以内に測定可能な電気化学発光物質を用いた全自動測定法も利用されている.
測定原理	• 可溶化した TSH 受容体と標識 TSH を液相中で一定時間反応させると，両者は結合する．これに患者血清を混合すると，血清中に TRAb が多く含まれているほど，標識 TSH と TSH 受容体との結合は阻害される. • この原理を利用し，可溶化したブタ甲状腺細胞膜 TSH 受容体に ^{125}I で標識したウシ TSH（bTSH）と被検血清を加えて反応させ，ポリエチレングリコール（PEG）で沈殿させた結合反応物の ^{125}I を測定し，阻害率から TRAb 値を算出する.	• ヒトリコンビナント TSH 受容体を固相化した試験管に，被検血清を反応させる．洗浄後，標識 TSH と競合反応させる(2 ステップアッセイ法). • TSH 受容体への標識 TSH 結合阻害を WHO スタンダードに準拠した標準曲線から血清 TRAb 濃度（IU/L）として表す.	• ELISA 法は第 2 世代と同様に固相化されたブタ TSH 受容体と TSH の代わりにビオチン標識された M22 抗体との結合阻害により TRAb を測定する. • ELCIA 法は第 2 世代や第 3 世代の ELISA 法とは異なり液状状態ですべての測定反応を行う．まず患者血清と TSH 受容体との結合を行う．TSH 受容体は固相法に用いたのと同様にビオチン化した TSH 受容体抗体を用いて標識する．次にルテニウム標識 M22 抗体を添加して反応を行う．反応後に未反応の M22 抗体を磁力により引き付けトリプロピルアミンが塗布されているプロセルを吸引して除去し未反応物を除去する．さらに荷電による酸化とトリプロピルアミンによる還元反応により惹起発光させ TSH 受容体に結合している M22 を化学的に定量し，TRAb 力価を測定する.
感度	• 未治療バセドウ病の陽性率は 90%と報告されている.	• 未治療バセドウ病における陽性率は 98%. • 第 2 世代で陰性の場合はバセドウ病がほぼ除外できると考えてよい.	• 甲状腺中毒症で TRAb-ECLIA 値が 3IU/L 以上の場合は無痛性甲状腺の可能性はなくバセドウ病と診断できる．0.8IU/L 以下の場合はほぼ無痛性甲状腺と診断できる [2, 3].
問題点	• ワンステップアッセイ法で患者血清に抗 bTSH 抗体が存在すると抗体と結合した標識 TSH は沈降するため TSH の結合阻害は低くなり，場合によっては負の測定値となる.		• 甲状腺機能低下症を呈する患者の阻害型抗体 TSBAb では陽性や高値を示す. • また甲状腺機能が正常患者で第二世代の測定では陰性だが陽性を呈する不活性型抗体も陽性としてとなることがあり注意が必要である.
用いられているキットと基準値	• TRAb「コスミック」（放射性，(株) コスミックコーポレーション）：基準値 <10%	• DYNOtest TRAb Human キット「ヤマサ」（放射性，ヤマサ醤油）：基準値：正常 <1.0IU/L，偽陽性 1.0IU/L ～ 1.5IU/L，陽性 >1.5IU/L	• TRAb 第 3 世代法「コスミック」：基準値 <1.0IU/L；cobas（ロッシュ・ダイアノスティックス株式会社）：基準値 ≦ 2.0IU/L [3]．E テスト「TOSOH」Ⅱ（TRAb）：基準値 <2.0IU/L

■ TSAb（甲状腺刺激抗体）

1）ブタ甲状腺細胞液を用いたバイオアッセイ

ブタ甲状腺細胞の産生する cyclic AMP 量を指標に，刺激型 TSH 受容体抗体を生物学的測定法で検出する．日本では Kasagi ら[5] により RIA 法が応用され，その後 EIA 法に改良された．

①測定原理：血清をチャコール処理することにより内因性の cAMP を除去した血清にブタ甲状腺細胞を添加し，産生される cAMP の増加率を測定する．反応系に添加された TSH 抗体により TSH および hCG の影響がブロックされる．

②感度：改良法での未治療バセドウ病の陽性率は，97.3%（219 例中 213 例）と報告されている[6]．TRAb 第 2 世代法および TRAb 第 3 世代法に比較して有意差はない．

③問題点：未治療バセドウ病において，TSAb と FT_3 あるいは FT_4 との間にあまりきれいな相関が認められないが，血中甲状腺ホルモン濃度は甲状腺組織の大きさや反応性などに影響される．また，機能正常の甲状腺眼症患者でも陽性を呈することがあり，機能低下を呈する TRAb 陽性患者では陰性となる．

④用いられているキット：TSAb キット「ヤマサ」EIA で基準値は 120%未満（以前の TSAb キット「ヤマサ」では基準値は 180%未満）

■ 補足事項

^{131}I 内用療法の項で胎児ないし新生児甲状腺機能亢進症のリスク因子として TRAb 第 1 世代法が 50%以上と記載されているが，これは TRAb 第 2 世代法では 10 IU/L 以上[7]，TRAb 第 3 世代法では 10 IU/L 以上[3] に相当する．

● 本書で用いられる放射線，放射能の単位とその解説

■ 吸収線量

放射線の種類にかかわらず，物質が放射線によってどれほどのエネルギーを与えられたかを示す物理的な量が吸収線量である．長さを m（メートル），重さを kg（キログラム），時間を sec（秒）で表し，各単位の頭文字を取って MKS 系と呼ばれる国際標準単位表記において，放射線が 1 kg の物質に 1 J（ジュール）のエネルギーを与えるとき，吸収線量が 1 Gy（グレイ）と定義される．1 J の定義は 1 kg の物質を，1 N（ニュートン）すなわち 1 kg の物質に 1 m/sec^2 の加速度を与えるような力で，力の方向に 1 m 移動させるのに要するエネルギーである．また，栄養学などで熱エネルギーの単位として使われる cal（カロリー）に換算すると，1 J ≒ 0.24 cal，1 cal ≒ 4.2 J となる．以前使われていた CGS 単位では 1 g の物質に 1 erg（エルグ）のエネルギーを与える吸収線量が 1 rad（ラド）と定義されており，1 rad = 10 mGy，1 Gy = 100 rad の関係にある．

■ 等価線量

放射線が生体に及ぼす作用の大きさは放射線の種類によって異なるため，効果や影響を評価する際には線質に応じた補正を加える必要がある．1 粒子あたりの影響が大きい α 線，陽子線，中性子線などが照射された場合には，それぞれに応じた放射線荷重計数を吸収線量に掛け合わせたものが等価線量と呼ばれ，被曝の程度の指標となる．MKS 表記の標準単位は Sv（シーベルト）である．しかし，通常の医療現場で使用される放射線である β 線，γ 線，X 線においては，放射線荷重計数は 1 であり，1 Sv は 1 Gy に等しい．すなわち，吸収線量と等価線量は同じ数値をとる．放射性ヨウ素に関する被曝防護関連の論文や文書において，両方の単位が混同されたり，互換性をもって使われたりしているのはこのためである．

■ 放射能

従来は 1 g のラジウムが持つ放射能を定義とする Ci（キュリー）という単位が使用され，現在でも北米などでは日常的に使われている．しかし，いろいろな物理単位をなるべく基本的な物理量だけで定義しようとする国際標準単位表記（MKS 単位）の趣旨に則り，現在では Bq（ベクレル）が正式な単位で，Ci は慣習上残された特別単位（旧単位）という扱いである．1 Bq は 1 秒間に 1 個の原子が崩壊する放射能を表し，1 dps（degradation per sec）と同じことである．1 Ci は約 3.7×10^{10} Bq に相当する．指数表記は煩雑なため，臨床でよく用いられる量は Bq に適宜接頭語をつけて表わされていることが多い．たとえば，10 μCi ≒ 370 kBq，1 mCi ≒ 37 MBq，30 mCi ≒ 1.11 GBq である．逆に 100 MBq は約 2.7 mCi に相当する．

■ ^{131}I の投与量と吸収線量の関係

英語では放射性医薬品を含めた薬剤の投与量と放射線の線量がともに dose という語で呼ばれるので紛らわしいことがある．内用療法に即した例をあげると，administered dose（投与量）が 370 MBq であるとか，absorbed dose（吸収線量）80〜100 Gy を目指して投与した，などという表現がされる．しかし，上記の単位の定義からも明らかなように両者は当然まったく別のものであって，「投与された総放射能」が同じでも，甲状腺「組織単位重量あたりに吸収される放射線のエネルギー量」は甲状腺摂取率，有効半減期，甲状腺重量によって違ってくる．^{131}I の投与量を決定する際に頻用される Marinelli-Quimby の式によれば，

甲状腺の吸収線量の推定値は

Dose（Gy）＝係数×有効半減期（day）×24 時間甲状腺摂取率（%）×Dose（MBq）/（甲状腺推定重量（g）×3.7×100）

で与えられる．係数としては 14.7 や 16.9 など，治療施設間で異なる出典に基づく値が採用されている．これは吸収線量の推定値が ^{131}I の実効エネルギー推算値の違いや β 線だけでなく γ 線の寄与も考慮するかどうかにより変わり，厳密には対象となる臓器（この場合は甲状腺）の重量によっても変化しうるからである．

文献

1）Morshed SA, Ando T, Latif R, et al. Neutral antibodies to the TSH receptor are present in Graves' disease and regulate selective signaling cascades. Endocrinology 2010; **151**: 5537-5549
2）Kamijo K. Study on cutoff value setting for differential diagnosis between Graves' disease and painless thyroiditis using the TRAb (Elecsys TRAb) measurement via the fully automated electrochemiluminescence system. Endocr J 2010; **57**: 895-902
3）上條桂一，富樫和美．ECLIA TRAb（全自動電気化学発光免疫測定法）および Mc4-TSAb（Thyretain bioreporter assay 法）について．日本甲状腺学会雑誌 2011; **2**: 106-110
4）Kamijo K, Murayama H, Uzu T, et al. A novel bioreporter assay for thyrotropin receptor antibodies using a chimeric thyrotropin receptor (mc4) is more useful in differentiation of Graves' disease from painless thyroiditis than conventional thyrotropin stimulating antibody assay using porcine thyroid cells. Thyroid 2010; **20**: 851-856
5）Kasagi K, Konishi J, Arai K, et al. A sensitive and practical assay for thyroid-stimulating antibodies using crude immunoglobulin fractions precipitated with polyethylene glycol. J Clin Endocrinol Metab 1986; **62**: 855-862
6）上條桂一．TSAb（EIA）測定の臨床応用．日本甲状腺学会誌 2018; **9**: 166-171
7）Kamijo K. TSH-receptor antibodies determined by the first, second and third generation assays and thyroid-stimulating antibody in pregnant patients with Graves' disease. Endocr J 2007; **54**: 619-624
8）Southgate K, Creagh F, Teece M, et al. A receptor assay for the measurement of TSH receptor antibodies in unextracted serum. Clin Endocrinol (Oxf) 1984; **20**: 539-548

診断基準

1．診断基準作成までの経緯

『甲状腺疾患診断ガイドライン』は日本甲状腺学会において最も早く作成されたガイドラインである．第 41 回日本甲状腺学会（1998 年）シンポジウム『甲状腺疾患診療のガイドライン』，さらに第 42 回日本甲状腺学会（1999 年）前夜シンポジウム『甲状腺疾患診断ガイドライン』が開催され，このときの素案が活字として記録された[1]．これを契機に日本甲状腺学会として一般臨床医家向けの診断ガイドライン作成のために，28 人によるワーキンググループが 2000 年にできあがった[2]．日常よく遭遇するバセドウ病・甲状腺機能低下症・無痛性甲状腺炎・慢性甲状腺炎（橋本病）・亜急性甲状腺炎の 5 つの疾患を対象に，2 年近くにわたり検討を加え 4 回の改定を行い，さらに第 5 次案ができ，この案を日本甲状腺学会の評議員に 2001 年 5 月に配布し，すべての意見をまとめ第 6 次案ができあがった．雑誌「ホルモンと臨床」2002 年 7 月号に掲載され[2]，日本甲状腺学会ホームページ（http://www.japanthyroid.jp）にも公開された．バセドウ病診断に関しては，第 6 次案に，遊離 T_3 測定項目が追加され 7 次案にと改訂された．

さらに最近，甲状腺血流測定がバセドウ病と無痛性甲状腺炎との鑑別に有用であることが明らかにされ[3]，バセドウ病診断ガイドラインの付記に追加された．これまで 1～7 次案として報告されていたが，案というよりその時点での実際の診断ガイドラインであることから，案という表現を削除し決定した年を表記することとなった．また，2013 年付記の 7 が「甲状腺血流測定・尿中ヨウ素の測定が無痛性甲状腺炎との鑑別に有用である．」と変更され，現在は『甲状腺疾患診断ガイドライン 2013』となっている．以下バセドウ病の診断ガイドラインを中心に鑑別すべき亜急性甲状腺炎および無痛性甲状腺炎の診断ガイドラインにつき述べる．

2．診断基準

このガイドラインは米国リウマチ学会の診断クライテリア[4]に準じて，a）臨床所見，b）検査所見，除外規定および付記事項からなっており，さらに一見してわかるように診断フローチャートもつけている．

バセドウ病は TSH 受容体に対する自己抗体によって甲状腺が過剰刺激され，甲状腺中毒症が発生する疾患である．本症の診断は，まず本症が存在することを疑うところから始まる．表 1 にバセドウ病診断ガイドラインを示した．臨床所見として甲状腺ホルモン過剰による甲状腺中毒症状，甲状腺腫大，および眼球突出または特有の眼症状をあげている．

検査所見では遊離型 T_4（free thyroxine：FT_4）および遊離型 T_3（free triiodothyronine：FT_3）の高値と TSH の抑制で，甲状腺中毒症の診断がなされる．さらに本症の原因物質である血中の TSH 受容体抗体（TRAb, TBII）が陽性であることから診断される．TRAb が陰性の場合にはバイオアッセイで，生物活性としての甲状腺刺激抗体（TSAb）を測定し確認するが，第 3 世代 TRAb 測定法を用いると，このような必要性はほとんどない[5]．ただし，わが国で利用されている TSAb も第 3 世代となり，その感度はさらによくなっており，TRAb が陰性の場合だけでなく，治療中に TRAb 弱陽性が持続してなかなか抗甲状腺薬の中止に踏み切れない場合に，その抗体がニュートラル TRAb[6]かどうかの判断材料として利用可能である．表 1 の a），b）すべてが揃うとバセドウ病と診断できるが，甲状腺摂取率検査は一般診療施設では施行することが困難であ

表 1　バセドウ病の診断ガイドライン（甲状腺疾患診断ガイドライン 2013）

a）臨床所見

1. 頻脈，体重減少，手指振戦，発汗増加などの甲状腺中毒症所見
2. びまん性甲状腺腫大
3. 眼球突出または特有の眼症状

b）検査所見

1. FT_4，FT_3 のどちらかまたは両方高値
2. TSH 低値（0.1 μU/mL 以下）
3. TSH 受容体抗体（TRAb，TBII）陽性，または甲状腺刺激抗体（TSAb）陽性
4. 放射性ヨード（またはテクネシウム）甲状腺摂取率高値，シンチグラフィでびまん性

【診断】

1）バセドウ病：a）の 1 つ以上に加えて，b）の 4 つを有するもの
2）確からしいバセドウ病：a）の 1 つ以上に加えて，b）の 1，2，3 を有するもの
3）バセドウ病の疑い：a）の 1 つ以上に加えて，b）の 1 と 2 を有し，FT_4，FT_3 高値が 3 ヵ月以上続くもの

【付記】

1. コレステロール低値，アルカリホスファターゼ高値を示すことが多い．
2. FT_4 正常で FT_3 のみが高値の場合がまれにある．
3. 眼症状があり TRAb または TSAb 陽性であるが，FT_4 および TSH が正常の例は euthyroid Graves' disease または euthyroid ophthalmopathy といわれる．
4. 高齢者の場合，臨床症状が乏しく，甲状腺腫が明らかでないことが多いので注意をする．
5. 小児では学力低下，身長促進，落ち着きのなさなどを認める．
6. FT_3（pg/mL）/FT_4（ng/dL）比は無痛性甲状腺炎の除外に有用な指標である．
7. 甲状腺血流測定・尿中ヨウ素の測定が無痛性甲状腺炎との鑑別に有用である．

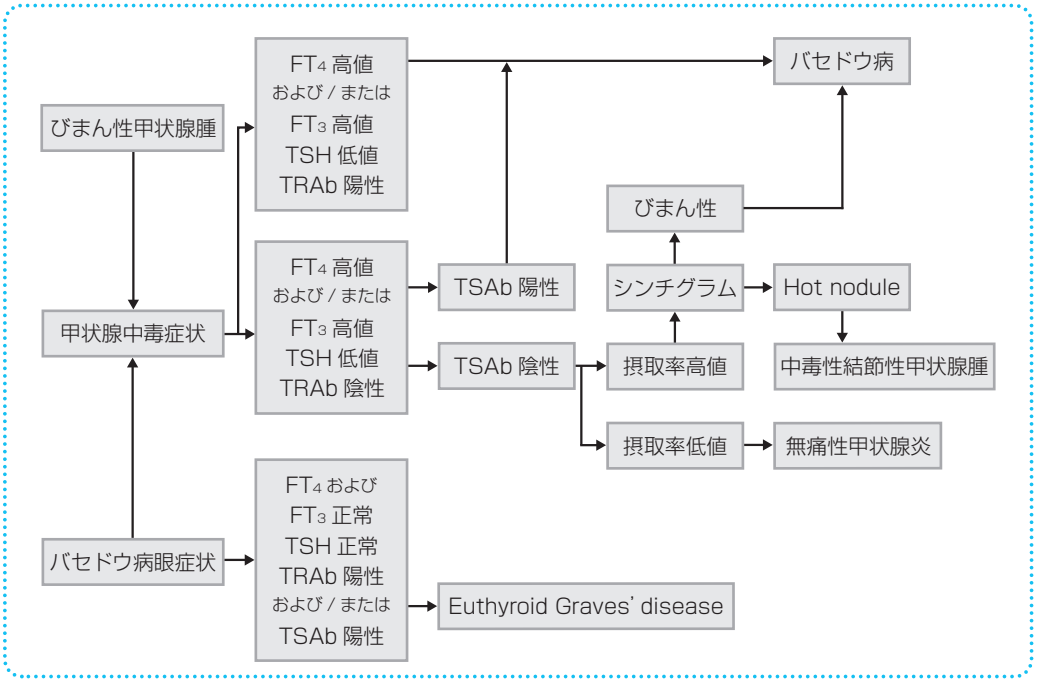


図 1　バセドウ病診断フローチャート（甲状腺疾患診断ガイドライン 2013）

ることが多いため，これがなくても確からしいバセドウ病として治療を開始してもよいことになっている．その他の臨床的特徴を付記事項としてまとめてある．さらに診断のためのフローチャートを図 1 に示した．

3. 鑑別診断

バセドウ病の診断に際しては，血中甲状腺ホルモンが高値を示し，同様に甲状腺中毒症状を示す少なくとも他の2つの疾患，無痛性甲状腺炎と亜急性甲状腺炎を除外する必要がある．これらの大体の出現頻度はバセドウ病70%，無痛性甲状腺炎20%および亜急性甲状腺炎10%である．これらの疾患より頻度は少ないが中毒性多結節性甲状腺腫も鑑別の対象となる．また妊娠初期にhCG刺激により発生する妊娠甲状腺中毒症も，正常妊娠の3%に存在するのでバセドウ病との鑑別が必要となる[7]．表2にその要点をまとめて示した．このうち亜急性甲状腺炎は，特有の発熱，前頸部痛などがあり，臨床症状からも比較的簡単に診断がつけられる．表3に亜急性甲状腺炎の診断ガイドラインを示した．問題となるのは，無痛性甲状腺炎との鑑別である．その診断ガイドラインを表4に示した．無痛性甲状腺炎は橋本病の経過中あるいはバセドウ病の寛解期に，自己免疫性炎症が甲状腺内で急速に起き，甲状腺破壊により血中に甲状腺ホルモンが漏出するため起こる一過性の破壊性甲状腺中毒症である[8]．したがって，通常バセドウ病では甲状腺中毒症の持続期間が3ヵ月以上になるのに対し，無痛性甲状腺炎では中毒症の期間は原則として3ヵ月以内である．またバセドウ病とは異なり，TSH受容体抗体はほとんどの場合陰性である．放射性甲状腺ヨウ素摂取率またはテクネシウム摂取率検査を行うと確実に鑑別が

表2　甲状腺中毒症の鑑別診断

	バセドウ病	無痛性甲状腺炎	亜急性甲状腺炎
中毒症持続期間	3ヵ月以上	3ヵ月以内	3ヵ月以内
前頸部痛，発熱	なし	なし	あり
赤沈，CRP	正常	正常	高値
TSH受容体抗体	陽性	陰性	陰性
放射性ヨード摂取率	高値	低値	低値
甲状腺血流	高値	低値	低値

表3　亜急性甲状腺炎（急性期）の診断ガイドライン
（甲状腺疾患診断ガイドライン2013）

a）臨床所見
　有痛性甲状腺腫
b）検査所見
　1．CRPまたは赤沈高値
　2．FT_4高値，TSH低値（0.1 μU/mL以下）
　3．甲状腺超音波検査で疼痛部に一致した低エコー域

【診断】
1）亜急性甲状腺炎
　a）およびb）のすべてを有するもの
2）亜急性甲状腺炎の疑い
　a）とb）の1および2を有するもの

【除外規定】
　橋本病の急性増悪，嚢胞への出血，急性化膿性甲状腺炎，未分化癌

【付記】
1．上気道感染症状の前駆症状をしばしば伴い，高熱をみることもまれではない．
2．甲状腺の疼痛はしばしば反対側にも移動する．
3．抗甲状腺自己抗体は高感度法で測定すると未治療時から陽性になることもある．
4．細胞診で多核巨細胞を認めるが，腫瘍細胞や橋本病に特異的な所見を認めない．
5．急性期は放射性ヨード（またはテクネシウム）甲状腺摂取率の低下を認める．

表 4　無痛性甲状腺炎の診断ガイドライン（甲状腺疾患診断ガイドライン 2013）

a）臨床所見
1. 甲状腺痛を伴わない甲状腺中毒症状
2. 甲状腺中毒症の自然改善（通常 3 ヵ月以内）

b）検査所見
1. FT_4 高値
2. TSH 低値（0.1 μU/mL 以下）
3. TSH 受容体抗体陰性
4. 放射性ヨード（またはテクネシウム）甲状腺摂取率低値

【診断】
1）無痛性甲状腺炎
　a）および b）のすべてを有するもの
2）無痛性甲状腺炎の疑い
　a）のすべてと b）の 1～3 を有するもの

【除外規定】
甲状腺ホルモンの過剰摂取例を除く．

【付記】
1. 慢性甲状腺炎（橋本病）や寛解バセドウ病の経過中発症するものである．
2. 出産後数ヵ月でしばしば発症する．
3. 甲状腺中毒症状は軽度の場合が多い．
4. 病初期の甲状腺中毒症が見逃され，その後，一過性の甲状腺機能低下症で気づかれることがある．
5. TSH 受容体抗体陽性例がまれにある．

できるが，実地医家ではこの検査は困難なので表 2 に掲げた各項目を参考にしながら経過をみていく必要がある．中毒性多結節性甲状腺腫は，腫大の性状が結節状であり，TSH 受容体抗体が陰性であることから鑑別される．さらにかなりまれではあるが非自己免疫性甲状腺機能亢進症も鑑別の対象となることがある[9]．

文献

1）網野信行．甲状腺疾患のガイドライン．診療と新薬 2000; **37**: 1120-1122
2）診断ガイドライン作成ワーキンググループ．甲状腺疾患診断ガイドライン―バセドウ病・甲状腺機能低下症・無痛性甲状腺炎・慢性甲状腺炎（橋本病）・亜急性甲状腺炎．ホルモンと臨床 2002; **50**: 643-653
3）Ota H, Amino N, Morita S, et al. Quantitative measurement of thyroid blood flow for differentiation of painless thyroiditis from Graves' disease. Clin Endocrinol 2007; **67**: 41-45
4）Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988; **31**: 315-324
5）網野信行，藤原真子．TSH 受容体抗体（TRAb，TBII，TSAb）．日本臨床 2010; **68**（増刊号）: 305-308
6）Morshed SA, Ando T, Latif R, et al. Neutral antibodies to the TSH receptor are present in Graves' disease and regulate selective signaling cascades. Endocrinology 2010; **151**: 5537-5549
7）Orito Y, Oku H, Kubota S, et al. Thyroid function in early pregnancy in Japanese healthy women: Relation to urinary iodine excretion, emesis, and fetal and child development. J Clin Endocrinol Metab 2009; **94**: 1683-1688
8）網野信行．無痛性甲状腺炎．日本医師会雑誌 2002; **127**: S184-S185
9）Nishihara E, Nagayama Y, Amino N, et al. A novel thyrotropin receptor germline mutation (Asp617Tyr) causing hereditary hyperthyroidism. Endocr J 2007; **54**: 927-934

略語一覧

AAV	ANCA associated vasculitis	抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎
AIT	amiodarone-induced thyrotoxicosis	アミオダロン誘発性甲状腺中毒症
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノ基転移酵素
AMD	amiodarone	アミオダロン
ANCA	antineutrophil cytoplasmic antibody	抗好中球細胞質抗体
ARSAC	Administration of Radioactive Substances Advisory Committee	放射性物質諮問委員会管理局
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノ基転移酵素
ATA	American Thyroid Association	米国甲状腺学会
c-ANCA	cytoplasmic-ANCA	細胞質型抗好中球細胞質抗体
CAS	clinical activity score	（甲状腺眼症の）臨床活動性指標
CBZ	carbamazepine	カルバマゼピン
CI	confidence interval	信頼区間
CMZ	carbimazole	カルビマゾール
ETA	European Thyroid Association	欧州甲状腺学会
EUGOGO	European Group on Graves' Orbitopathy	甲状腺眼症に関する欧州検討委員会
FSH	follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
FT_3	free triiodothyronine	遊離トリヨードサイロニン
FT_4	free thyroxine	遊離サイロキシン
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
hCG	human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HR	hazard ratio	ハザード比
HTLV	human T-cell leukemia virus	ヒトＴ細胞白血病ウイルス
ICRP	International Commission on Radioactive Protection	国際放射線防護委員会
ISA	intrinsic sympathomimetic activity	内因性交感神経刺激作用
IUGR	intrauterine growth restriction	子宮内発育遅延
KI	potassium Iodide	ヨウ化カリウム
LH	luteinizing hormone	黄体刺激ホルモン
LT_4	levothyroxine	レボチロキシン /L- サイロキシン
MMI	thiamazole，methimazole（米国）	チアマゾール，メチマゾール
MPO	myeloperoxidase	ミエロペルオキシダーゼ
OR	odds ratio	オッズ比
p-ANCA	perinuclear-ANCA	核周囲（周辺）型抗好中球細胞質抗体
PTU	propylthiouracil	プロピルチオウラシル
RID	relative infant dose	相対的乳児（薬物）投与量
SMR	standardized mortality ratio	標準化死亡比
TBG	thyroxine binding globulin	サイロキシン結合グロブリン
TBII	TSH binding inhibitory immunoglobulin	TSH 結合阻害免疫グロブリン
TPP	thyrotoxic periodic paralysis	甲状腺中毒性周期性四肢麻痺
TSAb	thyroid stimulating antibody	甲状腺刺激抗体
TSH	thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン

発展的重要検討課題

FCQ1

妊娠初期における薬物治療は，第一選択薬として何が推奨されるか？

推 奨

ステートメント	エビデンスレベル	合意率
● 妊娠初期は催奇形性の観点から妊娠 5 週 0 日から 9 週 6 日まではチアマゾール（MMI）を避けるべきである． 【強く推奨する】	B	100%
● MMI 内服中に妊娠が判明した場合，妊娠 9 週 6 日までであれば MMI を速やかに中止し，患者の状態に応じて休薬またはプロピルチオウラシル（PTU）や無機ヨウ素薬に変更する． 【強く推奨する】	B	100%
● 妊娠初期に抗甲状腺薬が必要な場合には PTU を使用する． 【弱く推奨する】	C	100%
● 妊娠初期の無機ヨウ素薬は，MMI（や PTU）の代替薬として使用が可能である． 【弱く推奨する】	C	100%
● 妊娠初期の無機ヨウ素薬は，PTU の補助薬として使用が可能である． 【弱く推奨する】	D	100%

解 説

適切な治療が行われず，妊娠中に甲状腺機能亢進症が増悪すると，妊娠高血圧症候群，低出生体重児，流産，早産，死産，新生児甲状腺機能異常の発生リスクが高まる．妊娠前に甲状腺機能がコントロールされていることが重要であることはいうまでもないが，明らかな甲状腺機能亢進症を呈するバセドウ病では妊娠中にも適切な薬物治療が行われることが必要である．

妊娠初期に MMI を使用した患者に MMI-related embryopathy（頭皮欠損，臍帯ヘルニア，臍腸管遺残，気管食道瘻，食道閉鎖症，後鼻孔閉鎖症などを生じる）といわれる特有の先天異常の発生が報告されていた．発生頻度が低いため，PTU に比較して MMI による先天異常の頻度が有意に高いのかどうかが明確にならず，長年にわたって MMI 使用の是非が議論されてきた．最近になりコホート研究の集積と日本における研究により，妊娠初期の MMI 使用は PTU を使用した場合に比較して有意に先天異常の頻度が高いことがわかってきた[1~4]．2013 年には PTU の使用においても抗甲状腺薬を使用しない群と比べるとわずかであるが先天異常の確率が高まるという報告がデンマークからなされたが[5]，日本からそれを示唆する報告はいまだ存在せず[4]，現時点で，器官形成期である妊娠初期に抗甲状腺薬が必要な場合には PTU を使用することにした．

また，妊娠第 6～10 週（妊娠 5 週 0 日から妊娠 9 週 6 日を意味していると考えられる）の MMI 曝露と頭皮欠損以外の MMI-related embryopathy 発生との関連が示されており[7]，MMI 内服を最も避ける時期と考えられる．

非妊娠時は，バセドウ病の薬物療法として，PTU の重症肝障害などの重篤な副作用や効果発現，コンプライアンスの面で MMI が第一選択薬である．妊娠前はこれらの MMI の利益と MMI の催奇形性という害とのバランスで個々の患者の背景を考慮して薬物選択を行うことになる．MMI を内服しながら妊娠を計画する患者に対しては妊娠が判明した際の対処法が重要となる．妊娠の可能性が高い場合は，妊娠をなるべく早期（可能であれば妊娠 5 週 0 日以前）に確認したうえで MMI を速やかに中止し，PTU に変更する．MMI に比較すると PTU には副作用が多く，特に重症肝障害の頻度が高いこと，および海外では催奇形性も疑われていることから，1 日 MMI 5 mg 以下でコントロールできているような TSAb，TRAb が低力価の妊婦では MMI の中止または無機ヨウ素薬（経験的に 1 日ヨウ化カリウム 10～50 mg）への変更も可能である．催奇形性に関しては無機ヨウ素薬の使用による報告はない[6]．事前に薬物の使用方法は，患者と担当医の間で確認しておく必要がある．もし，中止時期が妊娠 5 週 0 日から妊娠 9 週 6 日にかかった場合は，患者には先天異常の発生頻度が数％であること，ほとんどの場合が治療可能であること，妊娠と薬情報センターの相談外来でカウンセリングが受けられることを説明する（www.ncchd.go.jp/kusuri/）．産婦人科には出産時に起こりうる異常に対する準備について情報提供を行う．

妊娠前より無機ヨウ素薬でコントロール良好であった患者では，妊娠初期の無機ヨウ素薬の継続は可能である．妊娠初期に hCG の刺激またはエスケープ現象により増悪が認められた場合は必要に応じて PTU への変更や併用を行う．

器官形成期のほぼ終了となる妊娠 15 週 6 日を過ぎても，PTU や無機ヨウ素薬で甲状腺機能がコントロールできない場合，副作用などで MMI を使用できない場合を除いて MMI への変更を推奨する．無機ヨウ素薬から MMI に変更する場合，無機ヨウ素薬を中止すると機能がかなり亢進することがあり，併用後に経過をみて無機ヨウ素薬を中止する．

考慮したアウトカム

- 薬剤の催奇形性
- 薬剤の母体および胎児に対する効果（コントロールのしやすさ）

エビデンス

- MMI には MMI-related embryopathy といわれる特有の先天異常があり日本の大規模研究における発生率は 1.6％であった．
- 妊娠 4 週目までに MMI を中止した患者には MMI-related embryopathy の発生はみられていない．
- PTU でもわずかであるが先天異常の確率が高まる．妊娠早期に無機ヨウ素薬への変更により MMI-related embryopathy の発生を減らすことができる．
- MMI-related embryopathy 発生は妊娠 5 週 0 日から妊娠 9 週 6 日までの MMI 曝露と関連がある．

文献の要約

1．MMI の催奇形性

MMI の服用により先天異常が増加する可能性については古くから議論されてきた．日本では 2012 年に Yoshihara らによって大規模な後ろ向き研究が行われ，MMI 群では 4.1％（50/1,231），PTU 群では 1.9％（21/1,399），コントロール群では 2.1％（40/1,906）に先天異常が発生し，MMI 群においてのみ有意に発生率が高かったことが報告された[4]．同様に他国からも比較的大規模の後ろ向きコホート研究が複数発表されたことを受け，2015 年から 2017 年にかけて 3 つのメタアナリシス論文が相次いで発表された．

Xiang Li らは MMI が使用されたバセドウ病妊婦に先天異常の子供が生まれるオッズ比（odds ratio：OR）を 7 研究を用いて解析した．健康妊婦の比較では OR 1.76，95％CI（confidential interval；信頼区間）1.47～2.10，$p<0.00001$ であり，抗甲状腺薬を使用していない甲状腺機能亢進症の妊婦との比較では OR 1.71，95％CI 1.39～2.10，$p<0.00001$ であったことを示した．PTU が使用されたバセドウ病妊婦と健康妊婦の比較では OR 1.29，95％CI 1.07～1.55，$p=0.008$ であり，抗甲状腺薬を使用していない甲状腺機能亢進症の妊婦との比較では OR 1.18，95％CI 0.97～1.42，$p=0.09$ であったことを示した[2]．

Huixia Li らのメタアナリシスには 8 研究が用いられ，MMI または carbimazole（CMZ）が使用されたバセドウ病妊婦と健康妊婦の比較では OR 1.64，95％CI 1.39～1.92，$p<0.00001$ であり，PTU が使用されたバセドウ病妊婦と健康妊婦の比較では OR 1.20，95％CI 1.02～1.42，$p=0.03$ であったことが示された[3]．

Song らも 10 研究を用いて同様の解析を行い，MMI または CMZ が使用されたバセドウ病妊婦と抗甲状腺薬を使用していない甲状腺機能亢進症の妊婦との比較では OR 1.88，95％CI 1.33～2.65，$p=0.0004$ であり，PTU が使用されたバセドウ病妊婦と抗甲状腺薬を使用していない甲状腺機能亢進症の妊婦との比較では OR 0.81，95％CI 0.58～1.15，$p=0.24$ であったことを示した．PTU が使用されたバセドウ病妊婦と抗甲状腺薬を使用していない甲状腺機能亢進症の妊婦との比較における催奇形性の OR が Xiang Li らのメタアナリシスでは 1.18 であり，Song らのメタアナリシスでは 0.81 と異なっている．Song らのメタアナリシスでは妊娠前に抗甲状腺薬が使われた研究を除外していることが影響していると思われる．除外前のメタアナリシスは OR 1.10，95％CI 0.92～1.32，$p=0.30$ と記載されており，両者はほぼ等しい．また MMI または CMZ が使用されたバセドウ病妊婦と PTU が使用されたバセドウ病妊婦の比較では OR 1.90，95％CI 1.30～2.78，$p=0.001$ であったことを示した[1]．

2014 年のデンマークのグループから抗甲状腺薬の妊娠初期の詳細な曝露時期と催奇形性との関連に関するレビューが報告された．妊娠初期に MMI を中止あるいは開始され，その時期が詳細に記された報告例と自験例を合わせた 24 症例を併せて検討し，頭皮欠損以外の MMI 奇形症候群の薬剤曝露時期は妊娠第 6～10 週（妊娠 5 週 0 日から妊娠 9 週 6 日を意味していると考えられる）であることが示された[7]．

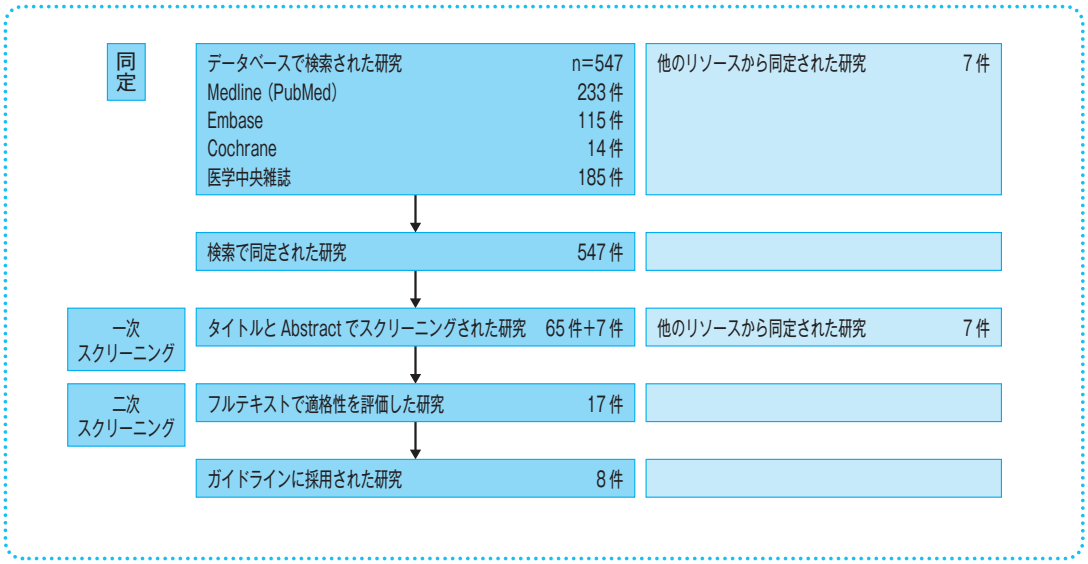
2．PTU の催奇形性

上述したように Xiang Li らのメタアナリシスにおいて PTU が使用されたバセドウ病妊婦の先天異常の発生は健康妊婦と比較すると OR 1.29，95％CI 1.07～1.55，$p=0.008$ と有意に高い傾向が示された[2]．そのメタアナリスでも用いられた 2013 年のデンマークから報告された後ろ向き

のコホート研究に関して，2014 年にその重症度についての報告があった[5]．妊娠初期に PTU のみ用いた妊婦における先天異常発生のハザード比（hazard ratio：HR）は，顔面，頸部領域では 4.92（95%CI 2.04～11.86），尿路系では 2.73（1.22～6.07）であった．PTU にも先天異常発生の可能性があり，多くの児に手術療法が必要であったが，MMI による先天異常よりも軽度ではあったと述べられている．2017 年の米国甲状腺学会の妊娠に関するガイドラインにも PTU による先天奇形は出生時ではなく，のちに明らかになると記載されている[8]．また，前に記載した薬剤曝露時期と催奇形性に関するレビューによると，PTU に関連した奇形に関する最も危険な曝露時期も MMI と同じ妊娠第 6～10 週（妊娠 5 週 0 日から妊娠 9 週 6 日を意味していると考えられる）と報告された[7]．

3．無機ヨウ素薬の催奇形性

Yoshihara らは妊娠初期に MMI から無機ヨウ素薬（ヨウ素量として初期投与量 10～38 mg/日，その後 FT_4 値を参考にして増減）に変更した 283 人のバセドウ病妊婦について先天異常の頻度を報告した[6]．85.9%の妊婦で無機ヨウ素薬への変更は妊娠 8 週以内であった．先天異常の発生は無機ヨウ素薬変更群の 1.53%（4/260）に生じ，MMI を継続した群 4.14%（47/1,134）と比較すると有意に低値であった．MMI-related embryopathy に限ると異常は無機ヨウ素薬変更群の 0.8%（2/260）に生じ，1 例は頭皮欠損（MMI を妊娠 4 週まで内服），もう 1 例は臍帯ヘルニア（MMI を妊娠 7 週まで内服）であった．一方，MMI を継続した群では MMI-related embryopathy が 1.6%（18/1,134）に生じた．



文　献

1）Song R, Lin H, Chen Y, et al. Effects of methimazole and propylthiouracil exposure during pregnancy on the risk of neonatal congenital malformations: a meta-analysis. PLoS One 2017; **12** (7)
2）Li X, Liu GY, Ma JL, et al. Risk of congenital anomalies associated with antithyroid treatment during pregnancy: a meta-analysis. Clinics (Sao Paulo) 2015; **70**: 453-459
3）Li H, Zheng J, Luo J, et al. Congenital anomalies in children exposed to antithyroid drugs in-utero: a meta-

analysis of cohort studies. PLoS One 2015; **10** (5): e0126610
4) Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T, et al. Treatment of graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. J Clin Endocrinol Metab 2012; **97**: 2396-2403
5) Andersen SL, Olsen J, Wu CS, et al. Severity of birth defects after propylthiouracil exposure in early pregnancy. Thyroid 2014; **24**: 1533-1540
6) Yoshihara A, Noh JY, Watanabe N, et al. Substituting potassium iodide for methimazole as the treatment for Graves' disease during the first trimester may reduce the incidence of congenital anomalies: a retrospective study at a single medical institution in Japan. Thyroid 2015; **25**: 1155-1161
7) Laurberg P, Andersen SL. Therapy of endocrine disease: antithyroid drug use in early pregnancy and birth defects: time windows of relative safety and high risk? Eur J Endocrinol 2014; **171**: R13-R20
8) Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. Thyroid 2017; **27**: 315-389

発展的重要検討課題

FCQ2

無顆粒球症に G-CSF は推奨されるか？

推　奨

ステートメント	エビデンスレベル	合意率
● 無症候性で顆粒球数 100/μL 以上の無顆粒球症では低用量（75 あるいは 100 μg）の G-CSF を外来で投与し，4 時間後に顆粒球数の回復が確認できた場合はそのまま外来で経過観察することも可能である．【弱く推奨する】	D	100%
● 顆粒球数 100/μL 未満の重症の場合は入院のうえ高用量（300 μg/日）の G-CSF を投与することが推奨される．【弱く推奨する】	D	100%

解　説

無顆粒球症の最も重要な対応は感染対策であり，G-CSF 投与は補助的な役割に過ぎない．G-CSF 投与の目的は，①無症候性の場合には顆粒球数回復の有無を確認し入院加療必要性を判断できる可能性がある（来院・検査および投与のタイミング，全身状態や合併症などにより外来治療が可能となるか慎重に判断すべきである），②顆粒球数 100/μL 未満の重症例では罹病期間を短縮させる，という 2 つに大別される（保険未収載）．

考慮したアウトカム

- 死亡
- 罹病期間とその短縮効果
- 医療費

エビデンス

- 無症候性の無顆粒球症の場合，G-CSF 75 μg 投与後，4 時間で顆粒球数が回復する場合には，入院不要であり医療費の軽減になる．
- 重症無顆粒球症の場合，G-CSF 投与を行っても顆粒球数の回復には 7 日前後かかるため（表 1）[1~9]，すでに発症した感染症の改善や新規発症の防止は認められず，感染の軽減と死亡リスク低下は期待できない．
- 重症無顆粒球症に対しては，G-CSF 300 μg/日程度の高用量にて罹病期間短縮効果を見込める．

文献の要約

抗甲状腺薬による無顆粒球症の発症頻度は 0.3% 程度であり，治療として G-CSF 製剤が 1990 年頃より一般的に用いられるようになってきた．発症頻度が低く症例数が限られるため，無顆

表 1

文献	デザイン	対象患者（名）	年齢（歳）	男女比	抗甲状腺薬	無顆粒球症基準（/μL）	回復基準値（/μL）	G-CSF 投与群				G-CSF 非投与群			
								症例数（名）	投与量（μg）	死亡数（名）	回復期間（日）	症例数（名）	死亡数（名）	回復期間（日）	罹病期間短縮効果
1	観察	34	16～68	7：27	MMI	＜500	＞1,000	12	75	0	6.8	22	0	10.1	あり
2	観察	37	15～64	1：36	MMI, PTU	＜1,000（好中球減少）	＞1,000	37	75	0	?	なし	—	—	?
3	介入	24	14～76	3：21	MMI, PTU	＜500	＞500	14	100～250	0	6.9	10	0	7.6	なし
4	観察	20	34～87	1：19	CBZ, PTU	＜500	＞1,500	10	300	0	6.8	10	0	11.6	あり
5	観察	18	24～58	5：13	MMI, PTU	＜500	＞1,500	5	150～300	0	9.6	13	2	16.2	あり
6	観察	109	8～72	6：103	MMI, PTU	＜500	＞2,000	38	75（1 例 300）	0	5.5（有症状），2.3（無症状）	71	0	9.2（有症状），5.4（無症状）	あり
7	観察	55	12～74	3：52	MMI, PTU	＜500	?	37	?	0	7	18	1	9	あり
8	観察	28	18～64	5：23	MMI, CBZ, PTU	＜500	＞500	14	300	0	4	14	0	7	あり
9	観察	114	13～67	10：104	MMI, PTU	＜500	＞1,000	93	?	0	13	21	0	16	なし

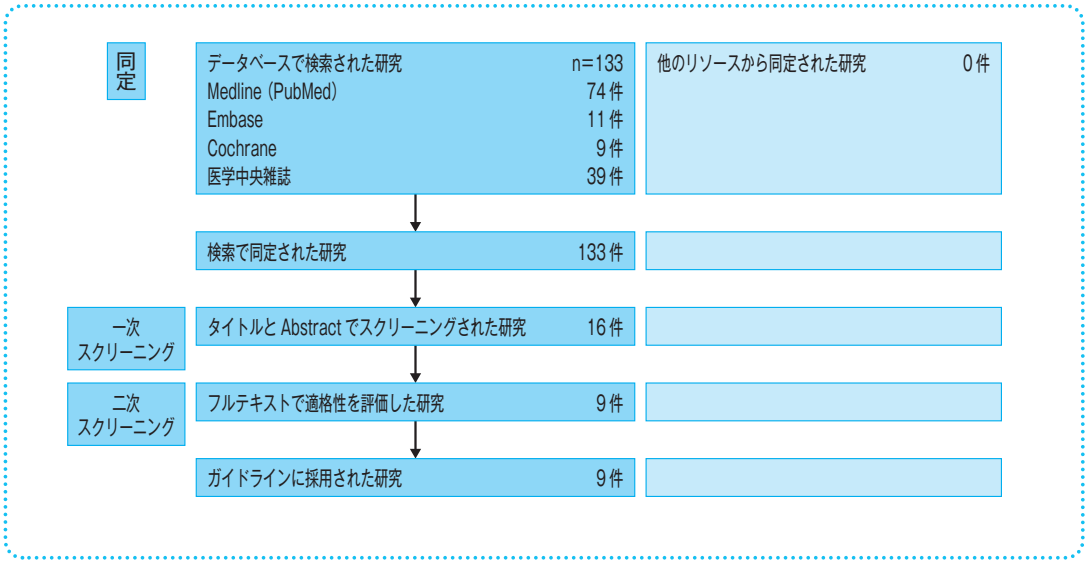
粒球症に対する G-CSF の有用性に関する報告は，現在までほとんどが症例報告や観察的研究である．ランダム化比較試験は，Fukata ら[3] が 24 例を対象に行っている報告のみである．Tajiri ら[6] の報告では，G-CSF 治療導入前後の時期の 2 群間比較を行っている．

今回対象となった文献の症例（合計 439 例）中，無顆粒球症後に根治術として RI 治療施行者の研究[9] の 114 例は除外され，325 例中の死亡例は 3 名であった．その 3 例は，いずれも G-CSF が投与されていない症例で，1 例は汎血球減少症状態で 102 日目に肺炎で死亡．他の 2 例は無顆粒球症発症後 4 日目と 5 日目に肺炎で死亡している．なお，G-CSF 自体による副作用は報告されていない[1,4,6,7]．

無顆粒球症の定義は，500/μL 未満で統一されている．一方，顆粒球数回復レベルの判断基準は報告ごとに多様（500～2,000/μL）であるため，一律に回復に要する罹病期間を比較するのは困難である．各報告内で比較された G-CSF による罹病期間短縮の検討では，効果あり[1,4~8] と効果なし[3,9] の双方の報告がある．更に，G-CSF 投与群においても，条件によって治療効果の差が指摘されている．たとえば，骨髄穿刺で顆粒球数/赤芽球数が 0.5 未満のとき，あるいは，末梢血の顆粒球数 100/μL 未満の重症無顆粒球症では，短縮効果なしとする報告[1,6] がある．一方で，重症無顆粒球症で G-CSF 投与例が多いにもかかわらず，G-CSF 群が有意に期間短縮している報告では，いずれも G-CSF 300 μg/日と高用量が投与されている[4,8]．しかしいずれにせよ，重症無顆粒球症に対しての G-CSF の速やかな効果は期待できず，回復までの期間の感染予防と対策が最も重要である．G-CSF 投与群とステロイド投与群の比較では，G-CSF 投与群のほうが有意に顆粒球数改善効果を認める[1,5,7]．一方，性差，年齢，抗甲状腺薬内服期間などは治療効果に影響しない[1]．

G-CSF 投与により入院期間の短縮効果がある場合は，投薬費用よりは入院費用のほうが高額のため，医療費軽減効果があると指摘している[4]．一方で，無症候性の無顆粒球症患者に対して G-CSF を低用量（75 μg）投与し 4 時間後に顆粒球数の回復を認める場合は，外来加療可能で頻回

の G-CSF 投与も不要である．このような G-CSF の試験投与は，入院費および投薬に対する医療費の削減効果を指摘している[6]．



文 献

1) Tamai H, Mukuta T, Matsubayashi S, et al. Treatment of methimazole-induced agranulocytosis using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF). J Clin Endocrinol Metab 1993; **77**: 1356-1360
2) Tajiri J, Noguchi S, Murakami N. Usefulness of granulocyte count measurement four hours after injection of granulocyte colony-stimulating factor for detecting recovery from antithyroid drug-induced granulocytopenia. Thyroid 1997; **7**: 575-578
3) Fukata S, Kuma K, Sugawara M. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) does not improve recovery from antithyroid drug-induced agranulocytosis: a prospective study. Thyroid 1999; **9**: 29-31
4) Andrès E, Kurtz JE, Perrin AE, et al. Haematopoietic growth factor in antithyroid-drug-induced agranulocytosis. QJM 2001; **94**: 423-428
5) Dai WX, Zhang JD, Zhan SW, et al. Retrospective analysis of 18 cases of antithyroid drug (ATD)-induced agranulocytosis. Endocr J 2002; **49**: 29-33
6) Tajiri J, Noguchi S. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: how has granulocyte colony-stimulating factor changed therapy? Thyroid 2005; **15**: 292-297
7) Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY, et al. Antithyroid drug-induced hematopoietic damage: a retrospective cohort study of agranulocytosis and pancytopenia involving 50,385 patients with Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 2012; **97**: E49-E53
8) Clauna-Lumanta MM, Yao C, Bolinao JF. The Effects of GCSF on the Recovery time and duration of hospitalization in patients with anti-thyroid drug-induced agranulocytosis in a tertiary hospital. JAFES 2016; **31**: 131-136
9) Yang J, Zhu YJ, Zhong JJ, et al. Characteristics of antithyroid drug-induced agranulocytosis in patients with hyperthyroidism: a retrospective analysis of 114 cases in a single institution in China involving 9690 patients referred for radioiodine treatment over 15 years. Thyroid 2016; **26**: 627-633

FCQ3

抗甲状腺薬服用中および治療後にヨウ素制限を行うか？

推 奨

ステートメント	エビデンスレベル	合意率
● 抗甲状腺薬服用中および治療後にヨウ素制限は行わない．【弱く推奨する】	B	92%

解 説

バセドウ病患者の抗甲状腺薬に対する反応性には人種もしくはヨウ素摂取量を規定する環境因子が大きくかかわる．ゆえに欧米のデータを東アジアのデータにあてはめることは難しい．東アジアのバセドウ病患者ではヨウ素摂取量と甲状腺機能正常化や再発率，TSH 受容体抗体価への影響は認められていないため，ヨウ素摂取制限は推奨しない（しかし過剰摂取は避けるべきである）．

考慮したアウトカム

- 甲状腺機能正常化率・正常化までに要する期間
- 再発率
- TSH 受容体抗体価

エビデンス

- 東アジア 3 ヵ国（日本・中国・韓国）においてヨウ素摂取制限によるバセドウ病治療予後は改善しない．

文献の要約

以下の解説では，各研究背景のヨウ素摂取状況および「ヨウ素制限」の定義が様々であることを加味した結果として捉える必要がある（表 1）．

抗甲状腺薬服用中および服用後のヨウ素摂取制限の有無におけるバセドウ病治療予後を表 2 および図 1 にまとめた．

1．抗甲状腺薬服用中のヨウ素制限に関して

中等度のヨウ素欠乏地域である欧州 15 都市における未治療バセドウ病を対象に無作為に 2 群のチアマゾール（MMI）治療（10 mg もしくは 40 mg/日）の 3 週間にわたり有効性・安全性を検討している[1]．サブ解析で尿中ヨウ素排泄量ごと（＜100，≧100 μg/g*Cr）の 319 例の甲状腺機能正常化率を検討しており，ヨウ素欠乏の可能性がある尿中ヨウ素排泄量が少ない群でいずれの

表 1　各研究におけるヨウ素摂取状況と「ヨウ素制限」の定義

著者	出版年	雑誌名	研究デザイン	実施国	人種	研究ベースライン ヨウ素摂取状況 注 1)	ヨウ素摂取に関する介入	研究期間中のヨウ素摂取状況	
								制限群（R）	非制限群（non-R）
Benker G ら	1995	CE	RCT	欧州 15 都市	N/A	60.8%：UIE＜100 26.3%： 100＜UIE＜250 12.9%：UIE＞250	なし	UIE ＜ 100	UIE ＞ 100
Hiraiwa T ら	2006	JEI	RCT	日本	アジア人	充足 ※「試験前」（右記）UIE 参照	外来主治医からパンフレットを用いてヨウ素含有量が多い食品や薬品に関する説明を受ける	試験前：UIE 220（142～440） 4 週：UIE 207（127～317） 8 週：UIE 150（101～213）	試験前：UIE 195（122～581） 4 週：UIE 299（170～671） 8 週：UIE 339（143～968）
Huang H ら	2018	CE	RCT	中国 福建省	アジア人	不足 ※「試験前」（右記）UIE 参照	non-R にはヨウ素負荷（200 μg/ 日）	試験前：UIE 58（42～87） 12 ヵ月：UIE 34（22～52）	試験前：UIE 60（44～81） 12 ヵ月：UIE 160（135～185）
Alexander WD ら	1965	Lancet	介入	英国	N/A	不足 注 2 UIE 70～90μg/ 日	non-R にはヨウ素負荷（200 μg/ 日）	N/A	N/A
Park SM ら	2015	ETJ	前向きコホート	韓国	アジア人	充足 寛解群：UIE 309（146～948） 再発群：UIE 320（145～1,079）	なし	UIE ＜ 300	UIE ＞ 300

各研究におけるヨウ素摂取の充足度の判定は，Zimmerman らの報告 [11]，WHO（http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43010/1/9241592001.pdf）および Iodine global network（旧ヨウ素欠乏症国際対策機構：The International Council for Control of Iodine Deficiency Disorder（ICCIDD）（http://www.ign.org/）の調査データを参考にヨウ素摂取量の推奨値を 150μg/ 日以上とし，「不足」の定義を「1 日ヨウ素摂取量＝尿中ヨウ素濃度（μg/L）× 0.0235 ×体重（kg）」[11] から尿中ヨウ素排泄量（UIE）100μg/g*Cr 未満として判定した．
注 1）表中の尿中ヨウ素排泄量（UIE）の単位はμg/g*Cr
注 2）文献 5, 6 より引用

MMI 投与量においても甲状腺機能正常化率が有意に高い結果であった．しかし，甲状腺機能正常化に及ぼす因子をロジスティック回帰分析で検討してみると治療前 T_3 値，MMI 治療量，甲状腺腫の程度が抽出されるが，尿中ヨウ素排泄量から推定されるヨウ素摂取量の影響は有意ではないという結果であった．

この結果を受け，ヨウ素充足地域である日本において，未治療バセドウ病患者 68 例を対象に MMI 15 mg/ 日の治療に加え，ヨウ素制限のメリットを伝えたうえで，ヨウ素非制限（non-R）群と制限（R）群の 2 群に分け，8 週間にわたり尿中ヨウ素濃度をモニターしながら甲状腺機能と TBII（TSH binding inhibitory immunoglobulin）価を比較検討している [2]．結果は，MMI 治療およびヨウ素摂取介入 4 週間後，8 週間後の甲状腺機能は non-R 群と R 群は同等に改善しており，TBII 価も同等に低下していた．

また，本来はヨウ素欠乏地域であるが補充により充足地域である中国福建省において，未治療バセドウ病患者 405 例を対象に MMI 30 mg/ 日の治療に加え，無作為にほぼ推奨摂取量に維持されたヨウ素添加塩［10 g/ 日（ヨウ素として約 200 μg/ 日）］によるヨウ素負荷（non-R）群と通常食にてヨウ素欠乏である制限（R）群との 2 群に分け，1 年間にわたり尿中ヨウ素濃度をモニターしながら甲状腺機能正常化や再発率，TSH 受容体抗体（TRAb）価を比較検討している [3]．結果は，MMI 治療およびヨウ素摂取介入後の甲状腺機能は non-R 群と R 群は同じ時系列で同等に改善しており，TRAb 値は 9 ヵ月の時点で non-R 群は R 群に比較して有意に低下し，1 年間の治療終了後も 1 年間にわたり有意かつ持続的に低下していた．治療終了後の 1 年間の観察期間内の再発も non-R 群は R 群に比較して有意に抑制されていた．

表２　Abstract Table

研究概要				甲状腺機能正常化			
著者	検討数	期間	治療		non-R	R	*p*
Benker G ら	319	3 週間	MMI 10mg	正常化率	0.294	0.519	< 0.001
			MMI 40mg		0.389	0.753	< 0.001
Hiraiwa T ら	70	8 週間	MMI 15mg	FT_3	3.0 (2.3～4.3)	3.1 (2.2～4.4)	1
				FT_4	1.10 (0.81～1.67)	0.91 (0.69～1.76)	0.64
Huang H ら	405	1 年間	MMI 30mg	FT_3	3.4 (2.7～4.1)	3.0 (1.5～4.1)	0.726
				FT_4	1.20 (1.02～1.44)	1.31 (1.02～1.62)	0.903
				TSH	2.73 (1.39～3.85)	2.51 (1.65～3.74)	0.685
Alexander WD ら	57	6 ヵ月間	ATD 中止後 200μgKI	N/A			
Park SM ら	142	平均 4.5 年間	ATD 中止後 無治療	N/A			

著者	再発率			TSH 受容体抗体価（IU/L）/TBII（%）			特記
	non-R	R	*p*	non-R	R	*p*	
Benker G ら	N/A			N/A			3 週間では差を認めたが 1 年間で検討するとヨウ素の影響は認めなかった
Hiraiwa T ら	N/A			38.0 (19.4～52.1) %	35.0 (20.5～54.2) %	0.74	
Huang H ら	0.355	0.455	0.04 (Log rank test)	7.3 (4.9～13.1) IU/L	3.2 (2.6～8.8) IU/L	< 0.001	Cox regression test : HR = 1.381 (95% CI 1.014～1.880)
Alexander WD ら	0.56	0.27	< 0.05	N/A			
Park SM ら	0.3	0.212	0.2	N/A			

一方，補充により充足地域である米国における経年的な国民栄養調査に基づくヨウ素摂取量と疫学データに基づくバセドウ病の寛解率の関連を検討した報告[4]では，推定ヨウ素摂取量 300～800 μg/日と過剰状態のヨウ素摂取量と寛解率は間接的に負の相関を認めていた．

2．抗甲状腺薬による治療後のヨウ素制限に関して

1965 年当時の調査によるとヨウ素欠乏地域[5,6]である英国（グラスゴー）において，主治医の裁量による抗甲状腺薬治療にて甲状腺機能正常化にいたったバセドウ病患者 57 例を対象にヨウ化カリウム 200 μg/日によるヨウ素負荷（non-R）群と通常食（R）群との 2 群における抗甲状腺薬中止後 6 ヵ月にわたり再発率を比較検討する介入研究が行われている[7]．結果は，抗甲状腺薬中止後の non-R 群の再発率は R 群に比較して有意に増加していた．通常摂取量がヨウ素欠乏の可能性が高く，ヨウ素摂取にて再発が誘発された可能性も示唆される．

また，日本と同様にヨウ素充足地域である韓国（ソウル）において抗甲状腺薬により甲状腺機能正常化にいたったバセドウ病患者 142 例を対象に適正摂取量の約倍以上のヨウ素非制限（non-R）群と適正摂取量を保っていた制限（R）群の 2 群に分け，抗甲状腺薬中止後約 4.5 年間にわたり再発率を比較検討する前向きコホート研究が行われている[8]．結果は，抗甲状腺薬中止後の non-R 群の再発率は R 群と同等であった．

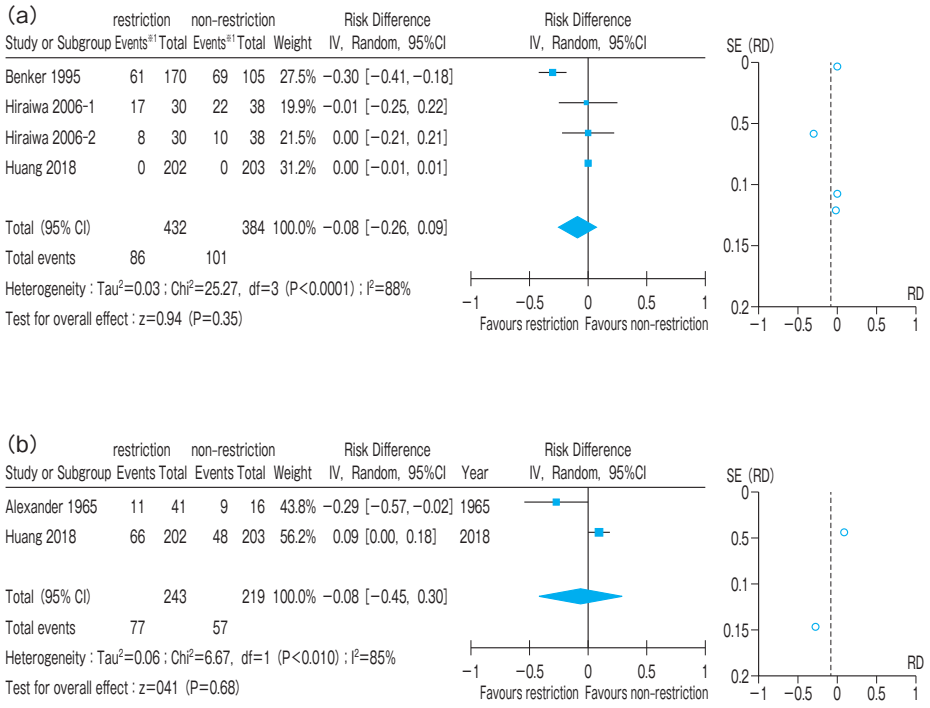


図 1　Forest Plot

a：抗甲状腺薬服用中のヨウ素制限が甲状腺機能正常化に及ぼす効果

各研究結果は以下の抗甲状腺薬服用開始後期間におけるデータをもとに算出した．Benker 1995：3 週間後，Hiraiwa 2006-1：4 週間後※2，Hiraiwa 2006-2：8 週間後※2，Huang 2018：8 週間後※2.

※1：“Events”は Forest Plot の特性から「非正常化数」にて解析した.

※2：Hiraiwa 2006 および Huang 2018 の対象患者数に関するデータは，ひらいわクリニック 平岩哲也先生，福建医科大学 黄惠斌先生のご厚意により提供いただいた.

検討研究数は少ないが，Forest Plot（左図）をみる限り，抗甲状腺薬服用中のヨウ素制限が甲状腺機能正常化に及ぼす効果は統計学的に有意な差異を認めておらず，Funnel Plot（右図）から明らかな出版バイアスは否定的である.

b：抗甲状腺薬服用後のヨウ素制限が再発率抑制に及ぼす効果

Alexander 1965 と Huang 2018 はともに抗甲状腺薬服用中止 6 ヵ月後におけるデータをもとに算出した.

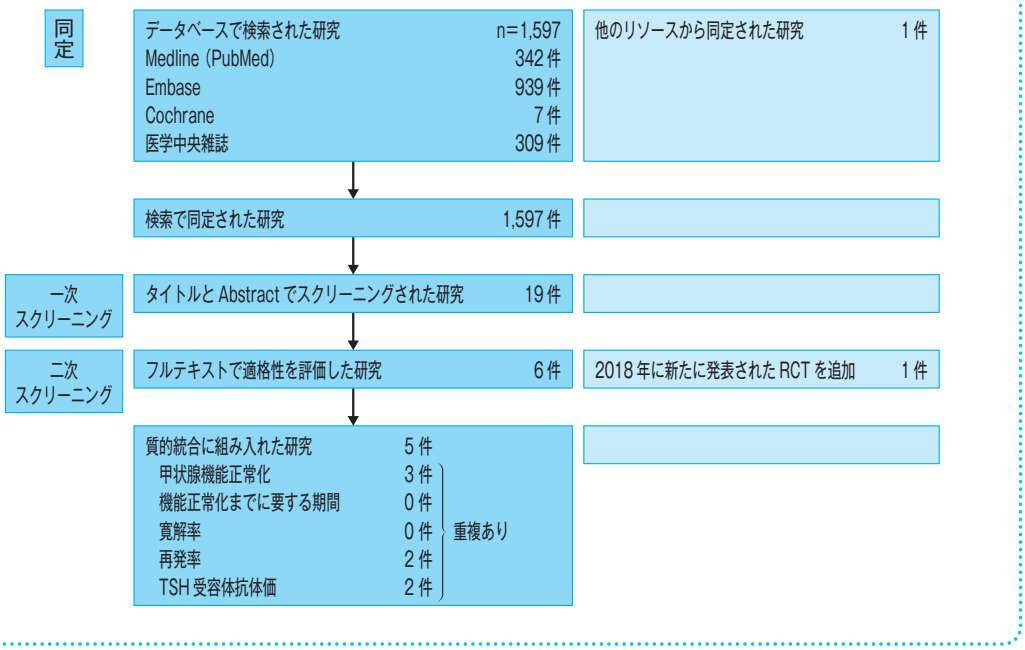
検討研究数は少ないが，Forest Plot（左図）をみる限り，抗甲状腺薬服用後のヨウ素制限が再発率抑制に及ぼす効果は統計学的に有意な差異を認めておらず，Funnel Plot（右図）から明らかな出版バイアスは否定的である.

以上より，東アジアからの報告[2,3,8]で適正摂取量を維持していた患者ではヨウ素摂取制限による軽度のヨウ素欠乏による甲状腺機能正常化率や再発率の改善は得られず，寛解後のヨウ素過剰摂取と再発率悪化の関連も認められなかった．欧米からの報告[1,7]では，ヨウ素摂取制限によるバセドウ病治療予後は改善する可能性が示唆された．しかし，前述のヨウ素欠乏者の混入の可能性がある欧州の前向き研究[1]では，尿中ヨウ素排泄量と治療反応性に統計学的解析における関係性は見い出せなかったとしている．このことは，同じ欧州におけるバセドウ病患者を対象にした研究[9,10]では，ヨウ素摂取量が多い患者に甲状腺ホルモン値が高値である傾向が認められていることから，尿中ヨウ素排泄量と甲状腺ホルモン値との関係において十分な交絡因子の調整がなされていない可能性がある．確かにアフリカを含めたヨウ素欠乏地域では，甲状腺ホ

ルモンは低下傾向を示し，ヨウ素摂取量の適正化により甲状腺ホルモンが上昇し，甲状腺機能亢進症の発症率が増加したことが判明している．しかし，元来ヨウ素欠乏地域で長期的にヨウ素摂取量が推奨量に適正化された地域でのヨウ素摂取量の制限による甲状腺機能正常化率や再発率の改善は得られず，その影響は認められないことが示唆される．

本 CQ に関するエビデンスの限界として，各研究間で対象患者の元来のヨウ素摂取量の違いやヨウ素制限者と非制限者のヨウ素摂取量の違いが大きいことがあげられる．ヨウ素制限（尿中ヨウ素排泄量）の基準が国際保健機関の定める「ヨウ素欠乏」（http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43010/1/9241592001.pdf）に合致する前向き研究は社会的背景から施行は困難である．

以上より，ヨウ素充足地域である日本においてヨウ素摂取制限が抗甲状腺薬の治療効果の改善や再燃率の改善の可能性は低い．



文 献

1) Benker G, Vitti P, Kahaly G, et al. Response to methimazole in Graves' disease: The European Multicenter Study Group. Clin Endocrinol (Oxf) 1995; **43**: 257-263
2) Hiraiwa T, Ito M, Imagawa A, et al. Restriction of dietary Iodine does not ameliorate the early effect of antithyroid drug therapy for Graves' disease in an area of excessive iodine intake. J Endocrinol Invest 2006; **29**: 380-384
3) Huang H, Shi Y, Liang B, et al. Optimal iodine supplementation during antithyroid drug therapy for Graves' disease is associated with lower recurrence rates than iodine restriction. Clin Endocrinol (Oxf) 2018; **88**: 473-478
4) Solomon BL, Evaul JE, Burman KD, et al. Remission rates with antithyroid drug therapy: continuing influence of iodine intake? Ann Intern Med 1987; **107**: 510-512
5) Harrison MT, Harden RM, Alexander WD, et al. Iodine balance studies in patients with normal and abnormal thyroid function. J Clin Endocrinol Metab 1965; **25**: 1077-1084

6）Nelson M, Quayle A, Phillips DI. Iodine intake and excretion in two British towns: aspects of questionnaire validation. Hum Nutr Appl Nutr 1987; **41**: 187-192
7）Alexander WD, Harden RM, Koutras DA, et al. Influence of iodine intake after treatment with antithyroid drugs. Lancet 1965; **2**: 866-868
8）Park SM, Cho YY, Joung JY, et al. Excessive iodine intake does not increase the recurrence rate of graves' disease after withdrawal of the antithyroid drug in an iodine-replete area. Eur Thyroid J 2015; **4**: 36-42
9）Reinwein D, Benker G, Konig MP, et al. Hyperthyroidism in Europe: clinical and laboratory data of a prospective multicentric survey. J Endocrinol Invest 1986; **9** (Suppl 2): 1-36
10）Reinwein D, Benker G, Konig MP, et al. The different types of hyperthyroidism in Europe: results of a prospective survey of 924 patients. J Endocrinol Invest 1988; **11**: 193-200
11）Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. Lancet 2008; **372**: 1251-1262

FCQ4

18 歳以下のバセドウ病患者に ^{131}I 内用療法は推奨されるか？

推 奨

ステートメント	エビデンスレベル	合意率
● 6 歳から 18 歳以下のバセドウ病患者において，薬物療法で重篤な副作用が発症した症例や治療抵抗の症例で，外科治療も困難である場合にのみ，^{131}I 内用療法は容認される． 【弱く推奨する】	C	92%
● 5 歳未満は禁忌である． 【強く推奨する】	C	92%

解 説

18 歳以下のバセドウ病患者に ^{131}I 内用療法を行うにあたって最も懸念されているのは，甲状腺癌，および甲状腺以外の悪性腫瘍発症リスク増加の有無である．^{131}I 内用療法を受けた 18 歳以下のバセドウ病患者において，甲状腺癌，甲状腺以外の悪性腫瘍について十分な対象者数で検討した研究はない．成人において ^{131}I 内用療法を受けた甲状腺機能亢進症患者と，主に一般人口を比較した研究のメタアナリシスでは，甲状腺癌の有意なリスク上昇を認めたものの，個々の研究結果には一貫性がない．また他の癌を含めた発癌率や死亡率の有意な上昇は認めないが，甲状腺以外の特定臓器の発癌率については更なる検討の必要性が示唆されている．各臓器の吸収線量から推定すると，理論的には年齢が低いほど発癌リスク上昇が否定できないため，^{131}I 内用療法は低年齢患者のバセドウ病治療としては避けるべきである．このような発癌リスクに加え，小児においては，^{131}I 内用療法時の被曝に対する安全性対策の管理を確実に施行できるとはいいがたく，5 歳未満の患者では禁忌となり，6 歳から 18 歳以下の小児ではあくまでも他の治療を優先すべきである．しかしながら，^{131}I 内用療法は寛解率が高く他の合併症が少ないことから，薬物療法で重篤な副作用が発生した症例や治療抵抗の症例，外科治療も困難である場合にのみ，容認される．

考慮したアウトカム

- 甲状腺癌の発症
- 甲状腺以外の悪性腫瘍の発症
- 悪性腫瘍以外の疾患の発症
- 死亡率
- 寛解率
- 甲状腺機能低下症の発症

上記のアウトカムのほか，^{131}I 内用療法時の被曝管理について考慮した．

エビデンス

- 18 歳以下のバセドウ病の ^{131}I 内用療法における甲状腺癌の発症について，十分な対象数で検討した報告はない．^{131}I 内用療法が行われた成人甲状腺機能亢進症患者のメタアナリシスでは，一般人口に比べ甲状腺癌の有意な発症率上昇を認めたものの，個々の研究結果に一貫性がない．
- 18 歳以下のバセドウ病の ^{131}I 内用療法における甲状腺以外の悪性腫瘍の発症について，十分な対象数で検討した報告はない．^{131}I 内用療法が行われた成人甲状腺機能亢進症患者のメタアナリシスでは，一般人口に比べ全癌発症頻度に有意な上昇はないものの，腎癌，胃癌についてはリスク上昇が否定できない．
- 18 歳以下のバセドウ病の ^{131}I 内用療法における悪性腫瘍以外の合併症について，十分な対象数で他の治療法と比較検討した報告はない．18 歳未満のバセドウ病患者の小規模な非ランダム化比較試験のメタアナリシスでは，^{131}I 内用療法は抗甲状腺薬と比べ，甲状腺眼症の新規発症および増悪頻度の有意な上昇はなかったが，成人における研究のメタアナリシスでは，有意な上昇を認める．
- 18 歳以下のバセドウ病の ^{131}I 内用療法における死亡率について検討した報告はない．成人における検討では，総死亡率，および非甲状腺癌を含めた癌死亡率の上昇は認めない．
- 18 歳以下のバセドウ病の ^{131}I 内用療法による寛解率について，十分な対象数で他の治療法と比較した報告はない．18 歳未満のバセドウ病患者の小規模な非ランダム化比較試験のメタアナリシス，および成人を中心としたランダム化比較試験のメタアナリシスでは，^{131}I 内用療法は抗甲状腺薬と比べ寛解率が有意に高い．
- 18 歳以下のバセドウ病の ^{131}I 内用療法において，甲状腺機能低下症の発生について十分な対象数で他の治療法と比較した報告はない．18 歳未満のバセドウ病患者の小規模な非ランダム化比較試験のメタアナリシス，および成人を中心としたランダム化比較試験のメタアナリシスでは，^{131}I 内用療法は抗甲状腺薬と比べ甲状腺機能低下症のリスクが有意に高い．
- 小児においては被曝管理の観点から，^{131}I カプセルの内服が困難な場合，可能な限り他の治療法の選択を考慮すべきである．

文献の要約

1．18 歳以下のバセドウ病の ^{131}I 内用療法における甲状腺癌の発生について

十分な対象数で検討した報告はない．20 歳未満で ^{131}I 内用療法を受けたバセドウ病患者 116 人を 36 年間経過観察した米国の報告によると甲状腺癌の発生はなかったが[1]，本研究は小規模で対照群の設定もなく，甲状腺癌のリスク評価はできない．成人では，Hieu らが英国[2]，米国[3]，スウェーデン[4]，フィンランド[5] の 4 研究，21,422 人の ^{131}I 内用療法を受けた甲状腺機能亢進症患者（バセドウ病および中毒性甲状腺腫）のメタアナリシスを行ったところ，甲状腺癌の発症率の有意な上昇を認め（相対リスク 1.99，95%CI 1.22～3.26），更なる検討の必要性を指摘している[6]．しかしながら個々の研究結果をみてみると，各コホートの甲状腺癌発症数が少ないうえ，英国[2] と米国[3] の研究では有意なリスク上昇を認めるものの，スウェーデン[4] とフィンランド[5] の研究では有意なリスク上昇はなく，結果に一貫性がないことに注意が必要である．更に米国以外の研究では対照群が一般人口であるため，疾患自体やその危険因子が甲状腺癌リスクに関与している可能性もあり，この研究から ^{131}I 内用療法による放射線の影響の有無を結論づけることは

できない．チェルノブイリ原発事故後の研究や原爆被爆者の疫学研究から，年齢が低いほど放射線被曝による甲状腺癌リスクは高いことが知られている[7,8]．若年者における放射線被曝と甲状腺癌関連を詳細に調べた代表的な報告として，12 コホートのプール解析がある[9]．対象者は，20 歳未満で胸腺腫や血管腫などの良性疾患や癌に対し頸部外照射を受けた患者，および原爆被爆者で，甲状腺癌の相対リスクは，2～3 Gy で直線的に増加し，10～30 Gy で 30～40 程度となり，40 Gy 以上では徐々に減少した．このように若年者では放射線被曝による甲状腺癌のリスクは高いが，^{131}I 内用療法の際の甲状腺吸収線量は，数十 Gy から 100 Gy を超える高線量であり，理論的には高線量照射により濾胞細胞が完全に死滅すれば甲状腺癌リスクは 0 になる．しかしながら次項に述べるように，投与量が多くなればなるほど他臓器の吸収線量が増加することにも留意が必要である．

2．18 歳以下のバセドウ病の ^{131}I 内用療法における甲状腺以外の癌発生について

十分な対象数で検討した報告はない．^{131}I は甲状腺に集積するが，いくつかの臓器，たとえば胃，腎臓，膀胱は無視できない線量を被曝する．米国における 20 歳未満で ^{131}I 内用療法を受けたバセドウ病患者 116 人を 36 年間経過観察した報告によると，大腸癌 1 例，乳癌 1 例が認められたが[1]，本研究は小規模で対照群の設定もなく，癌のリスク評価はできない．成人について，前述の Hieu らによる英国[2]，米国[3,10]，スウェーデン[4]，フィンランド[5] からの 5 報告のメタアナリシスでは[6]，癌全体の有意なリスク上昇は認めなかった（相対リスク 1.06，95％CI 0.94～1.19）．しかしながら個々の研究結果をみてみると，英国[2] と米国[3,10] の研究では有意なリスク上昇はないものの，スウェーデン[4] とフィンランド[5] の研究では有意なリスク上昇を認め，結果に一貫性がないことに注意が必要である．臓器別の検討では，腎癌の有意なリスク上昇を認め（相対リスク 1.99，95％CI 1.22～3.26），胃癌リスクは有意ではなかったが（相対リスク 1.11，95％CI 0.92～1.33），検討されていた 4 研究[2~5] のうち 3 研究[3~5] で有意なリスク上昇を認めており，腎癌，胃癌については，更に検討の必要があることを指摘している[6]．一般人口との比較によって癌のリスクを検討する場合，それが甲状腺機能亢進症そのものやそのリスク因子によるものか，^{131}I 内用療法によるものかは解明できない．そこで Ryodi らは，甲状腺機能亢進症患者（^{131}I 内用療法 1,814 人，手術 4,334 人）と一般対照群との比較を経過観察期間で補正を行う人年法による累積率比（incidence-rate ratio）にて検討したところ，非甲状腺癌を含む発癌率の有意な上昇を認めず（累積率比 1.05，95％CI 0.96～1.15），更に治療法（^{131}I 内用療法と甲状腺切除術）による影響も認めなかった（累積率比 1.03，95％CI 0.86～1.23）[11]．臓器別の解析では，甲状腺機能亢進症患者は一般対照群と比較して，胃癌（累積率比 1.64，95％CI 1.01～2.68）と呼吸器癌（累積率比 1.46，95％CI 1.05～2.02）の有意なリスク上昇を認めたが，甲状腺機能亢進症自体とリスク因子の共有が関与している可能性が示唆されている．以上のように現状では，成人においても ^{131}I 内用療法と発癌リスクの関連について，線量依存性を含め十分な検討がなされているとはいえない．ましてや若年者の ^{131}I 内用療法を受けたバセドウ病患者において，十分な規模で癌リスクを評価することは実際には今後も困難であり，理論的に推測するしかない．原爆被爆者の疫学研究では，全癌発症おいても放射線被曝線量増加に従って癌リスクは直線的に増加し，年齢が下がるほど癌リスクが上昇することが報告されており[12]，甲状腺以外の臓器の癌についても放射線被曝による発症リスクの上昇が報告されている[13]．若年バセドウ病患者の ^{131}I 内用療法時の臓器の吸収線量を推定した報告はないが，ひとつの目安として，国際放射線防護委員会（ICRP）publication128[14] において，high uptake（24 時間摂取率 36％），経口摂取と仮定した場合，比較的吸収

線量の高い臓器として，胃壁の 1 MBq 投与あたりの吸収線量（mGy/MBq）は，成人 6.6E－01，15 歳 8.8E－01，10 歳 1.3E＋00，5 歳 2.2E＋00，1 歳 4.7E＋00 であり，370 MBq（10 mCi）投与した際の吸収線量は成人でおおよそ 240 mGy，年齢が下がると増加し，5 歳で 810 mGy，1 歳で 1740 mGy と推定される．また腎臓の 1 MBq 投与あたりの吸収線量（mGy/MBq）は，成人 2.7E－01，15 歳 3.5E－01，10 歳 5.5E－01，5 歳 1.0E＋00，1 歳 2.4E＋00 であり，370 MBq（10 mCi）投与した際の吸収線量は，成人でおおよそ 100 mGy，年齢が下がると増加し，5 歳で 370 mGy，1 歳で 890 mGy と推定される．このように同じ投与量でも年齢が下がるほど臓器線量が高くなり，また線量あたりの癌リスクも上昇することから[12]，^{131}I 内用療法においても，理論的には年齢が下がるほど癌リスクの増加が懸念される．2016 米国甲状腺学会ガイドライン内では，Biological Effects of Ionizing Radiation Committee に基づいた ^{131}I 内用療法の際の癌全体のリスク推定が行われており，15 mCi 投与時の相対的な生涯癌リスクが，20 歳 1.03，15 歳 1.04，10 歳 1.08，5 歳 1.16，1 歳 1.40，0 歳 1.96 と，特に低年齢でのリスク上昇が示唆されることから，5 歳未満では ^{131}I 内用療法を避けることが推奨されている[15]．

3．18 歳以下のバセドウ病の ^{131}I 内用療法における悪性腫瘍以外の合併症について

十分な対象数で検討した報告はない．Ma らによる 2 つの小規模な非ランダム化比較試験のメタアナリシス（^{131}I 内用療法群 79 人，抗甲状腺薬群 88 人）では，18 歳未満のバセドウ病では 2 年以上のフォローアップにおいて，^{131}I 内用療法群は抗甲状腺薬群と比べ，バセドウ病眼症の新規発生および増悪の有意なリスク上昇はなかった（リスク比 1.30，95％CI 0.56～3.00）[16]．Cohen らによる 20 歳未満のバセドウ病患者の後ろ向き検討（^{131}I 内用療法群 51 人，手術群 30 人）では，平均 2.3 年のフォローアップにおいて ^{131}I 内用療法群では長期合併症は認められず，手術群では 6 例の永続性副甲状腺機能低下症と 1 例のケロイド瘢痕を認めた[17]．米国における 20 歳未満で ^{131}I 内用療法を受けたバセドウ病患者 116 人を 36 年間経過観察した報告によると，副甲状腺機能亢進症 1 例が認められたが，本研究は小規模で対照群の設定もなく，リスク評価はできない[1]．Wang らによる成人を中心としたランダム化比較試験 9 研究のメタアナリシスでは，抗甲状腺薬群に比べ ^{131}I 内用療法群では，バセドウ病眼症の新規発生（リスク比 1.36，95％CI 1.04～1.77，p＝0.024），および増悪（リスク比 1.76，95％CI 1.30～2.38，p＜0.001）の有意なリスク上昇を認めたが，他の合併症（白血球減少，肝炎，血管炎，発疹）は，6 研究のメタアナリシスにおいて有意に低かった（リスク比 0.22，95％CI 0.10～0.49，p＜0.001）[18]．

4．18 歳以下のバセドウ病の ^{131}I 内用療法における死亡率について

検討した報告はない．成人においては，フィンランドの検討[19]によると，^{131}I 内用療法を受けた甲状腺機能亢進症患者（バセドウ病および中毒性甲状腺腫）2,793 人と性，年齢をマッチさせた一般対照群の比較では，全体の死亡リスクが有意に高かったが（累積率比 1.12，95％CI 1.03～1.20），バセドウ病と中毒性甲状腺腫に分けた解析では，バセドウ病の死亡リスクは有意ではなかった．フィンランドではその後，癌死亡について更に検討されている[11]．それによると，甲状腺機能亢進症群（^{131}I 内用療法群 1,814 人，手術群 4,334 人）と性，年齢をマッチさせた一般対照群の比較では，癌全体の死亡リスクは，有意差を認めず（累積率比 1.08，95％CI 0.94～1.25），^{131}I 内用療法群と手術群の比較においても有意差を認めなかった（累積率比 1.04，95％CI 0.91～1.21）．英国の報告では[2]，甲状腺機能亢進症に対し ^{131}I 内用療法が行われた 7,417 人と一般人口を比較した検討において，癌死亡は患者群で有意に低かったが（標準化死亡率 SMR 0.90，95％CI

0.82～0.98），臓器別検討では，小腸癌（標準化死亡率 SMR 7.03，95%CI 3.16～15.66）と甲状腺癌（標準化死亡率 SMR 2.78，95%CI 1.16～6.67）による死亡リスクが有意に高かった．

5．18 歳以下のバセドウ病の ^{131}I 内用療法による寛解率について

十分な対象数で検討した報告はない．前述の Ma らによる 2 つの小規模な非ランダム化比較試験のメタアナリシスでは，18 歳未満のバセドウ病では，2 年以上のフォローアップにおいて ^{131}I 内用療法は抗甲状腺薬と比べ寛解率が有意に高く（頻度比 1.70，95%CI 1.29～2.24）[16]，Cohen らによる 20 歳未満のバセドウ病患者の後ろ向き検討（^{131}I 内用療法群 51 人，手術群 30 人）では，手術群と比べて再発率に有意差はなかった（^{131}I 内用療法群 12.1%，手術群 0%，$p=0.28$）[17]．Wang らによる成人を中心としたランダム化比較試験 9 研究のメタアナリシスでは，^{131}I 内用療法群と抗甲状腺薬群の寛解率はそれぞれ 77.8%と 45.6%で，^{131}I 内用療法で有意に高かった（頻度比 1.66，95%CI 1.49～1.86，$p<0.001$）[18]．

6．小児バセドウ病の ^{131}I 内用療法における甲状腺機能低下症のリスクについて

十分な対象数で検討した報告はない．前述の Ma らによる 2 つの小規模な非ランダム化比較試験のメタアナリシスでは，18 歳未満のバセドウ病では，2 年以上のフォローアップにおいて ^{131}I 内用療法は抗甲状腺薬と比べ甲状腺機能低下症のリスクが有意に高かった（リスク比 6.46，95%CI 1.16～35.18）[16]．米国における 20 歳未満で ^{131}I 内用療法を受けたバセドウ病患者 116 人を 36 年間経過観察した報告によると，1 年目に 34 人（32%），その後 2.9%/年で甲状腺機能低下症となった[1]．Wang らによる成人を中心としたランダム化比較試験 10 研究のメタアナリシスでは，^{131}I 内用療法群と抗甲状腺薬群ではそれぞれ 19.7%と 9.3%が甲状腺機能低下症となり，^{131}I 内用療法で有意に高かった（リスク比 1.99，95%CI 1.34～2.98，$p=0.001$）[18]．

また小児において ^{131}I 内用療法を検討する際は，被曝管理に関する以下の 2 点を考慮する必要がある．

①放射性ヨウ素カプセルの内服が困難な場合，可能な限り他の治療法の選択を考慮すべきである．

根拠：本邦において放射性ヨウ素カプセルは，製造・販売元より用法としてはカプセルのまま内服することが推奨されている．したがって，原則的にはカプセル以外の形態（脱カプセル，粉砕，溶解など）での投与はできうる限り避けるべきである．放射性ヨウ素カプセルの脱カプセルや粉砕，あるいは溶解したものを投与すると，無駄な被曝（手指，口唇，口腔内，食道など）を生じる可能性もあり，被曝管理の面からも放射性ヨウ素は可能な限りカプセルとして内服投与することが推奨される[20]．万が一，カプセルの内服が困難と判断された場合には，まず他の治療法の可能性を模索することが肝要である．

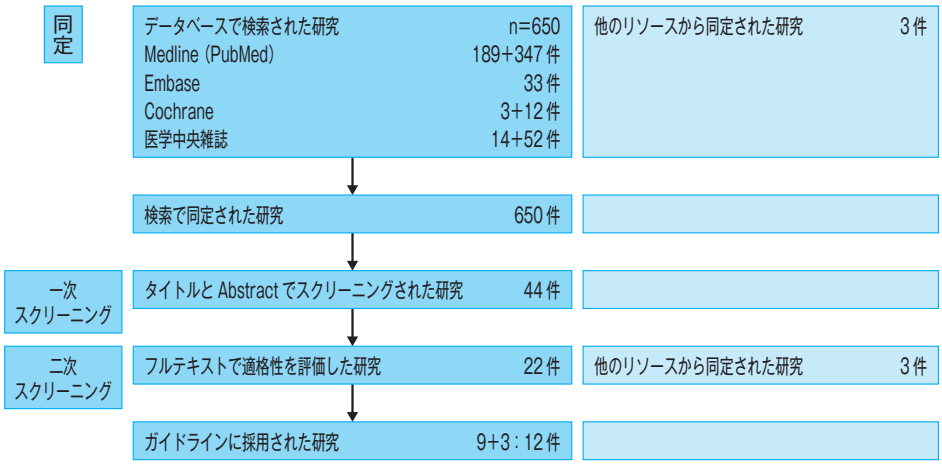
②放射性ヨウ素カプセルの内服後の患児の管理は原則として入院で実施しなければならない．入院治療にあたっては，投与量，摂取率，想定される有効半減期などを考慮し，放射線治療室または一般病床における個室管理のいずれかを適切に選択する．一般病床の入院の場合には，状況に応じて，当該患者のいる室を管理区域とし，当該区域に立ち入る者の線量測定を行うなどの配慮が必要である．

根拠：被曝管理の面から，成人の場合であっても，^{131}I を投与されてから 3 日間は以下の事柄の実施が求められている[21]．

・水分を多く摂取すること
・排泄後は 2 度水洗を流すこと
・男性でも便座に座り排尿すること
・他の人と同じベッドや布団で寝ることは避けること
・衣類は他の人と別に洗濯すること
・お風呂は最後に入ること

小児においては，医療者がこれらの注意事項の確認の義務を負う．また，やむを得ず帰宅する際には保護者に十分な説明を行い，管理をお願いしなければならない[20, 22]．

また，成人の場合「小児や妊婦と接する機会のある職業の方は，職場を 1 週間休職すること」が求められている[21]．したがって，小児においては家族内に乳幼児あるいは同年代の兄弟姉妹がいる場合には帰宅は勧められず，同様に学校への登校も避けなければならない．



文 献

1) Read CH Jr, Tansey MJ, Menda Y. A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. J Clin Endocrinol Metab 2004; **89**: 4229-4233
2) Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard MC, et al. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. N Engl J Med 1998; **338**: 712-718
3) Hoffman DA, McConahey WM, Fraumeni JF Jr, et al. Cancer incidence following treatment of hyperthyroidism. Int J Epidemiol 1982; **11**: 218-224
4) Holm LE, Hall P, Wiklund K, et al. Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. J Natl Cancer Inst 1991; **83**: 1072-1077
5) Metso S, Auvinen A, Huhtala H, et al. Increased cancer incidence after radioiodine treatment for hyperthyroidism. Cancer 2007; **109**: 1972-1979
6) Hieu TT, Russell AW, Cuneo R, et al. Cancer risk after medical exposure to radioactive iodine in benign thyroid diseases: a meta-analysis. Endocr Relat Cancer 2012; **19**: 645-655
7) Brenner AV, Tronko MD, Hatch M, et al. I-131 dose response for incident thyroid cancers in Ukraine related to the Chornobyl accident. Environ Health Perspect 2011; **119**: 933-939
8) Furukawa K, Preston D, Funamoto S, et al. Long-term trend of thyroid cancer risk among Japanese atomic-bomb survivors: 60 years after exposure. Int J Cancer 2013; **132**: 1222-1226
9) Veiga LH, Holmberg E, Anderson H, et al. Thyroid cancer after childhood exposure to external radiation: an

updated pooled analysis of 12 studies. Radiat Res 2016; **185**: 473-484
10) Goldman MB, Maloof F, Monson RR, et al. Radioactive iodine therapy and breast cancer: a follow-up study of hyperthyroid women. Am J Epidemiol 1988; **127**: 969-980
11) Ryodi E, Metso S, Jaatinen P, et al. Cancer incidence and mortality in patients treated either with RAI or thyroidectomy for hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2015; **100**: 3710-3717
12) Grant EJ, Brenner A, Sugiyama H, et al. Solid cancer incidence among the life span study of atomic bomb survivors: 1958-2009. Radiat Res 2017; **187**: 513-537
13) Preston DL, Ron E, Tokuoka S, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. Radiat Res 2007; **168**: 1-64
14) Mattsson S, Johansson L, Leide Svegborn S, et al; ICRP Publication 128. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals: a compendium of current information related to frequently used substances. Ann ICRP 2015; **44** (2 Suppl): 7-321
15) Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid 2016; **26**: 1343-1421
16) Ma C, Kuang A, Xie J, et al. Radioiodine treatment for pediactric Graves' disease. Cochrane Database Syst Rev 2008; **3**: CD006294
17) Cohen R, Felner E, Heiss K, et al. Outcomes analysis of radioactive iodine and total thyroidectomy for pediatric Graves' disease. J Pediatr Endocrinol Metab 2016; **29**: 319-325
18) Wang J, Qin L. Radioiodine therapy versus antithyroid drugs in Graves' disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Radiol 2016; **89**: 20160418
19) Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, et al. Increased cardiovascular and cancer mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2007; **92**: 2190-2196
20) ICRP Publication 52. Protection of the patient in nuclear medicine (and Statement from the 1987 Como Meeting of ICRP). Ann ICRP 1987; **17** (4): 1-37
21) 日本核医学会分科会腫瘍・免疫核医学研究会．放射性ヨウ素内用療法に関するガイドライン第 6 版，2018
22) ICRP Publication 105. Radiological protection in medicine. Ann ICRP 2007; **37** (6): 1-63

発展的重要検討課題

FCQ5

授乳中のバセドウ病患者に MMI，PTU，無機ヨウ素薬は推奨されるか？

推 奨

ステートメント	エビデンスレベル	合意率
● MMI 10mg/日または PTU 300mg/日までは児の甲状腺機能をチェックすることなく投与が可能である．【弱く推奨する】	B	100％
● 無機ヨウ素薬は乳児の甲状腺機能維持に必須であるが，授乳中のバセドウ病治療量の無機ヨウ素薬の投与は児に甲状腺機能低下症を生じる可能性があり，可能な限り避けることが推奨される．【強く推奨する】	C	100％

解 説

授乳中のバセドウ病患者に抗甲状腺薬や無機ヨウ素薬を投与するかどうかは，これらの薬剤の母乳からの移行による児への悪影響と授乳中止による母児への不利益の兼ね合いで決定されるべきである．

安全面を重視するならば児の甲状腺機能から，MMI 10 mg/日以下，または PTU 300 mg/日以下では授乳中であっても投与可能と考える．実際の母乳を介する乳児の薬剤曝露の指標のひとつとして，相対的乳児投与量（relative infant dose：RID）が使われる[1]．RID は，乳児が母乳を介して摂取する薬の用量（mg/kg/日）/乳児の治療量（mg/kg/日）（母親の体重あたりの治療量で代用できる）×100％で示される．その値は，MMI が 2.5～13.7％，PTU では～1.3％である．母体に MMI 10 mg/日を投与した場合，母乳を介して児へ曝露される MMI 量は，母体体重に換算して 0.25～1.37 mg/日に相当し，母体に PTU 300 mg/日を投与した場合の母乳を介して児へ曝露される PTU 量は，母体体重に換算すると～3.9mg/日相当となり，甲状腺機能への影響は低いと推定される．それより多量を投与する場合は児の甲状腺機能を調べるか，母乳中の濃度が高い服薬後の数時間（4～6 時間程度）を人工栄養とすることが勧められる．しかしながら，母体への MMI 20～30mg/日までの投与 88 例（ただし MMI 20～30 mg/日投与は 1 ヵ月間のみ）で授乳による抗甲状腺薬の移行が原因と考えられる児の甲状腺機能低下症や成長障害，精神神経発達障害が報告されていないこと，PTU 300～750 mg/日の投与 11 例（中央値 450 mg/日）で授乳による抗甲状腺薬の移行が原因と考えられる児の甲状腺機能低下症が報告されていないことを考慮すると，MMI 20 mg/日，PTU 450 mg/日までは授乳中も継続的な内服は可能と考える．

新生児の甲状腺機能維持にヨウ素は重要であり乳腺 Na^+/I^- symporter（NIS）にて無機ヨウ素は乳汁中に濃縮されて分泌される．韓国人，韓国系米国人・豪州人において産後の母親の海藻からの無機ヨウ素多量摂取に起因する母乳経由のヨウ素過剰による新生児甲状腺機能低下症例が複数報告されている[2～5]．Hamada らの 26 例の母体が無機ヨウ素中央値 37.5 mg（7.5～75 mg）/

日（ヨウ化カリウム量で中央値 50 mg（10～100 mg）/日）で加療された授乳中の児の甲状腺機能の報告では[6]，母乳中の無機ヨウ素濃度は中央値 15,050 μg/L と多量の無機ヨウ素が母乳中に分泌され，26 児中 1 児に TSH 12.3 IU/L の潜在性甲状腺機能低下症を認めた．授乳中のバセドウ病治療量の無機ヨウ素薬の投与は，児に甲状腺機能低下症を生じる可能性があり，可能な限り避けることが強く推奨される．母体に抗甲状腺薬が使用できず母親が母乳哺育を希望している場合などで，やむを得ず無機ヨウ素薬を使用し，患者が授乳を強く希望する場合には，最小必要量の無機ヨウ素薬で母体の治療を行う．必ず児の甲状腺機能のチェックを定期的に行う．児に甲状腺機能低下症を認めた場合は，直ちに断乳するなどの対策を講じる必要がある．

考慮したアウトカム

- 母乳中の抗甲状腺薬や無機ヨウ素薬の分泌量
- 児の甲状腺機能異常
- 乳児の抗甲状腺薬による副作用

エビデンス

- 母体に投与した MMI, PTU は乳汁中に分泌される．MMI の母体血漿から乳汁への移行は PTU の乳汁への移行に比較し高く，MMI の乳汁濃度/血清濃度比（M/P 比）は約 1[7～11]，PTU は約 0.1 とされる[7,12,13]．
- 実際の母乳を介する乳児の薬剤曝露の指標のひとつとして，相対的乳児投与量（relative infant dose：RID）が使われる．RID は，母乳を介する薬の用量（mg/kg/日）/乳児の治療量（mg/kg/日）（母親の体重あたりの治療量で代用できる）×100％で示される．その値は，MMI が 2.5～13.7％[7～11]，PTU では～1.3％[12] と既報より計算される．
- 1 日 5～15 mg の MMI 投与された授乳婦の血中 MMI 濃度の頂値は 2～4 時間であり[14]，MMI の血中半減期は平均 4.9 時間であった[9]．
- 母体に無機ヨウ素を投与すると乳汁中に高濃度の無機ヨウ素が分泌される[2]．
- 母体に MMI 10 mg を 1 日 2～3 回投与（1 日量 20～30 mg）しながら授乳を行い，MMI 投与の 2 時間後に授乳をし，授乳の 2 時間後に児の MMI 血中濃度を測定した場合，児の MMI 濃度は治療域の下限よりも低かった[15]．
- 母体に MMI 投与をしながら授乳を行った場合に児の甲状腺機能低下が認められたとの報告は見当らない．
- バセドウ病に対し，治療量の無機ヨウ素薬を投与しながら授乳を行った場合，児の甲状腺機能は多くが正常ではあるが，潜在性甲状腺機能低下症を生じた症例[6] がある．
- 母体の無機ヨウ素薬内服を中止することにより短期間で改善している．
- 出産後の母親の海藻スープ摂取に起因する母乳経由の無機ヨウ素過剰摂取による新生児甲状腺機能低下症が報告されている[2～5]．
- 母体に 1 ヵ月間 MMI 10～30 mg/日，次の 1 ヵ月間は 10 mg/日，その後 10 ヵ月間 5～10 mg/日投与をしながら授乳を行った場合，授乳開始後 12 ヵ月以内[15～17]，48～86 ヵ月の児[18] の甲状腺機能はいずれも正常であった．
- 上記スケジュールで母体に MMI 投与を行いながら授乳を行った場合，生後 48～86 ヵ月の児の mean IQ, verbal IQ, performance IQ, 身長, 体重ともにコントロール群と差がなかった[16,18]．
- 授乳による抗甲状腺薬の移行による乳児の副作用の報告として，PTU では重症肝障害[19] の症

例報告がある.

文献の要約

1．母乳中の抗甲状腺薬や無機ヨウ素薬の分泌

a．MMI

Low らは ^{35}S 標識された carbimazole 10 mg を母体に投与し，24 時間にわたって母体血清中と母乳中の ^{35}S 線量を継時的に測定し，乳汁濃度/血清濃度が 1.05 であり，内服量の 0.47％が乳汁中に分泌されたと報告した[7]．母体 70 kg，児の体重 4 kg で計算した RID は 8.2％であった．Tegler らは 3 例の母体に 12 時間ごとに MMI 2.5 mg を投与し，12 時間にわたって母体の血清と乳汁中の MMI 濃度を継時的に測定し，MMI の乳汁濃度/血清濃度が 1.16 ± 0.12（SEM）であり，MMI の 1 日あたりの乳汁中の分泌量を 16～39 μg/日と計算した．RID は 5.6～13.7％であり，同著者らは母体が MMI 20 mg/日を内服した場合には乳児が乳汁を介して最大で 3 mg/日（体重 60 kg の成人投与量として）の MMI を与えられることとなり，児の甲状腺機能に影響を与えうるのではないかと考察した[8]．Johansen らは 5 例の母体に carbimazole 40 mg を内服させ，4 時間にわたって母体の血清と乳汁中の MMI 濃度を測定し，乳汁濃度/血清濃度が 0.98 で，内服後 8 時間で 34 μg が排泄され，摂取量の 0.14％が乳汁中に分泌されたと報告した[9]．RID は 2.5％であった．Cooper らは MMI 40 mg を 4 例の授乳婦に投与し，4 時間にわたって母体の血清と乳汁中の MMI 濃度を測定し，MMI の乳汁・血清比が 1.03 ± 0.16 で，8 時間で 70 ± 6 μg の MMI が乳汁中に排泄されると報告し，RID は 3.1％であった[10]．Rylance らは母体に carbimazole を 30 mg/日から開始して甲状腺機能に合わせて減量しながら投与し，授乳を継続した状況で，内服開始後 2 週から 16 週の間で随時に母体の血清と乳汁中の MMI 濃度を測定し（同時測定は 3 回，乳汁中の MMI 濃度のみ測定は 7 回），MMI の乳汁・血清比が 0.3～0.7 であった．児の血漿中の MMI 濃度の最高値は carbimazole 30 mg/日投与時の 156 ng/mL であり，児の血漿濃度の平均値は成人の甲状腺機能亢進症の治療域の下限（50～100 ng/mL）に相当したが，児の甲状腺機能は正常であった．母体血中の MMI 濃度は内服後 2～4 時間が最も高く，6 時間以降で最低となるため，carbimazole 内服後 2～4 時間は母乳を破棄すべきとした[11]．村瀬らは 6 例の母体に MMI を 1 日 1 回 5～15 mg/日投与し，投与前，投与 1, 2, 4, 12 時間後に継時的に血清および乳汁中の MMI 濃度を測定し，MMI の乳汁中の濃度のピークは投与 2 時間後に生じ，投与 12 時間後にはピーク濃度の約 1/4 程度まで低下したことを示した[14]．

b．PTU

Low らはバセドウ病女性に ^{35}S 標識された PTU 100 mg を投与し，24 時間にわたって継時的に母体血清中と母乳中の放射線線量を測定し，乳汁・血清比が 0.55，内服量の 0.077％の PTU が乳汁中に分泌されたと報告し，RID は 1.3％であった[7]．Kampmann らは 9 例の母体に PTU 400 mg を投与し，4 時間にわたって血清と乳汁中の PTU 濃度を継時的に測定し，乳汁濃度/血清濃度が 0.1，内服量の 0.007～0.077％の PTU が乳汁中に排泄され，RID は 0.12～1.3％で治療量よりも十分に少ないと報告した[12]．水本らは 3 例の母体に PTU 50～100 mg を投与し，最長 6 時間にわたって血清と乳汁中の PTU 濃度を継時的に測定し，乳汁濃度/血清濃度比が約 0.05 であることを示した．また症例中の乳汁最高濃度は 0.089 μg/mL であり，仮に 1,000 cc の授乳を行っても最大 89 μg/日となることから，PTU 内服による乳児への影響は考えにくいと結論した[13]．

c．無機ヨウ素薬

Leung らは機能正常授乳婦 16 例にヨウ化カリウム 600 μg（ヨウ素として 456 μg）を内服させ，

8時間にわたり乳汁中のヨウ素濃度を継時的に測定し，乳汁中のヨウ素濃度の増加量の中央値は280.5 μg/Lであり，乳汁中のヨウ素濃度のピークは354 μg/Lで，内服後6時間で生じたことを報告した[20]．Hamadaら中央値50 mg/日（10～100 mg/日）のヨウ化カリウムを投与しながら授乳を継続した23例のバセドウ病母体において，母乳中のヨウ素濃度が中央値15,050 μg/L（831～72,000 μg/L）と高値であったと報告している[6]．

2．乳児の血中の抗甲状腺薬や無機ヨウ素薬の濃度

a．MMI

Aziziらは母体にMMI 10 mgを1日2～3回投与（1日量20～30 mg）投与し，MMI内服の2時間後に授乳をし，授乳の2時間後に児のMMI濃度を測定している．母体にMMI 10 mgを1日2回投与（1日量20 mg）投与し，児の血清中MMI濃度は6例全例で0.03 μg/mL未満であること[16]，母体にMMI 10 mgを1日2～3回投与（1日量20～30 mg）投与し，児の血清中MMI濃度は7例で0.03 μg/mL未満，他の3例は0.03, 0.034, 0.035 μg/mLであることを報告した[15, 17]．村瀬らは，母親がMMI 10～15 mgを夜に服用後，12時間経過してから3時間ごとに授乳を受けた児6名の血中MMI濃度は検出限界以下であったと報告した[14]．

b．PTU

報告なし

c．無機ヨウ素薬

Hamadaらは中央値50 mg/日（10～100 mg/日）のヨウ化カリウムを投与しながら授乳を継続した23例のバセドウ病母体と27例の児について，母乳中のヨウ素濃度が中央値15,050 μg/L（831～72,000 μg/L），児の尿中ヨウ素濃度が中央値15,650 μg/L（157～250,000 μg/L）とともに高値であり，母乳経由で児にヨウ素が大量に移行していることを報告した[6]．通常，授乳中の乳腺NISは甲状腺NISより活性が高く，乳児の甲状腺機能を保つためヨウ素の唯一の供給源としての機能も有している[21]．

3．乳児の甲状腺機能低下症

a．MMI

Rylanceらは母体へのcarbimazole投与を30 mg/日から開始し，甲状腺機能に合わせて減量しながら行い，授乳を継続した状況で，4ヵ月間にわたって定期的に児の診察および甲状腺機能の測定を行ったところ，児に甲状腺機能低下を示唆する診察所見はなく，甲状腺機能低下も生じなかったと報告した[11]．Lambergらは11例のバセドウ病母体へcarbimazoleを5～15 mg/日投与しながら授乳を行った場合，生後21日目まで児の甲状腺機能は正常であったと報告している[22]．Verdらは母体に50 mg/週のcarbimazole投与しながら授乳を行った場合，生後84日目まで甲状腺機能，身長体重増加，精神神経発達に異常がなかったと報告した[23]．Aziziらは6例の母体に1ヵ月間MMI 20 mg/日，次の1ヵ月間は10 mg/日，その後4ヵ月間5 mg/日投与をしながら授乳を行い児の甲状腺機能を継時的に検査したところ，児の甲状腺機能は正常だったと報告している[24]．同著者らは2000年に88例の産後に発症または再燃したバセドウ病女性に最初の1ヵ月は10～20 mg/日，2ヵ月目に10 mg/日，その後5～10 mg/日でMMIを投与しながら授乳を行い，児の甲状腺機能を継時的に検査し，授乳開始後1年まで児の甲状腺機能低下症は認められなかったと報告した[16]．2002年には88例の産後に発症または再燃したバセドウ病女性に最初の1ヵ月は20～30 mg/日，2ヵ月目に10 mg/日，その後10ヵ月間5～10 mg/日

でMMIを投与しながら授乳を行い，児の甲状腺機能を継時的に検査し，授乳開始後1年まで児の甲状腺機能低下症は認められなかったと報告した[17]．また2003年に最初の1ヵ月は10～30mg/日，2ヵ月目以降1年目まで5～10mg/日でMMIを投与しながら授乳を行い，甲状腺機能低下症になった母体から授乳を受けた児16例と甲状腺機能低下症にならなかった母体から授乳を受けた児18例に対し，児の甲状腺機能を継時的に検査し，授乳開始後1年まで両群で児の甲状腺機能低下症は認められなかったと報告した[15]．

以上のように少なくとも母体に10mg/日以下のMMI投与をしながら授乳を行った場合に児の甲状腺機能低下が認められたとの報告はない．10mgを超える量のMMIを投与しながら授乳を行った場合の児の甲状腺機能への影響については，Aziziらの報告ではMMI 20mg/日以上の量のMMIの投与期間は1ヵ月間と短く，MMI 20mg/日以上の量のMMI内服中の授乳の児の甲状腺機能への影響について結論を出すのは難しい．

b. PTU

Kampmannらは，2例のバセドウ病女性に200～300mg/日のPTUを投与しながら授乳を行い5ヵ月後まで経過観察をしたが，児に甲状腺機能異常は認められなかったと報告している[12]．Lambergらは125mg/日のPTUを投与しながら授乳を行った1症例につき，出生後5日目にFT_4が軽度低値だったが，出生後21日目に正常化したと報告した[22]．水本らは母体にPTUを投与しながら授乳を行った8例の児を長いもので12ヵ月甲状腺機能を含め経過を追い，児の甲状腺機能は出生直後を除くとほぼ正常であったことを報告した[13]．百渓らは妊娠中母体にPTUを投与し，出生時に臍帯血で児の甲状腺機能低下が認められた児8名につき，産後母体に50～300mg/日のPTUを投与しながら授乳したところ，生後18日から8ヵ月の間の採血で児の甲状腺機能は全例で正常を示したことを報告した[25]．更に，百渓らは母体がPTUを300～750mg/日（中央値450mg/日）内服しながら授乳を受けた6日齢から9ヵ月齢の児11例について，2例で生後7日目にTSH高値が認められたが，PTUの胎盤よりの移行の影響が疑われ，その後母体に妊娠中と同量もしくはそれ以上のPTUを投与したにもかかわらず甲状腺機能が正常化した．他の9例はほぼ甲状腺機能は正常であり，母体のPTU内服量とFT_4は児のTSHと相関がなかったことを示した[26]．以上より，複数の報告でPTU 300mg/日までの内服をしながらの授乳では児の甲状腺機能は一過性の低下が認められたとしてもPTUの内服や授乳を中止することなく自然に回復しており，この量でのPTUは母乳を介した児の甲状腺機能低下を生じる可能性は低いと考えられる．

c. 無機ヨウ素薬

Hamadaらは中央値50mg/日（10～100mg/日）のヨウ化カリウムを投与しながら授乳を継続した，中央値生後3ヵ月（生後0～10ヵ月）の児について甲状腺機能の検査を行い，児26例中25例の甲状腺機能は正常であり，1例は授乳開始後1ヵ月目にTSH 12.3μIU/mLと潜在性甲状腺期の低下症を認めたが，KI中止により更に1ヵ月後の採血でTSHは正常化したことを報告している[6]．韓国人，韓国系米国人・豪州人において出産後の母親の海藻スープ摂取に起因する母乳経由の無機ヨウ素過剰摂取による新生児甲状腺機能低下症が報告されている[2～5]．

4. 児の長期的な甲状腺機能異常

a. MMI

Aziziらは最初の1ヵ月は10～20mg/日，2ヵ月目に10mg/日，その後12ヵ月目まで5～10mg/日でMMIを投与しながら授乳を行った場合，生後48～74ヵ月で14児の甲状腺機能が

MMI 曝露のないコントロール 17 例と差がなかったと報告した[16]．更に，最初の 1 ヵ月は 20〜30 mg/日，2 ヵ月目に 10 mg/日，その後 12 ヵ月目まで 5〜10 mg/日で MMI を投与しながら授乳を行った場合においても，生後 48〜86 ヵ月で 42 児の甲状腺機能はコントロール 40 児と差がなかったと報告している[18]．

b. PTU

報告なし

c. 無機ヨウ素薬

報告なし

5. 児の発達異常

a. MMI

Azizi らは最初の 1 ヵ月は 10〜20 mg/日，2 ヵ月目に 10 mg/日，その後 12 ヵ月目まで 5〜10 mg/日で MMI を投与しながら授乳を行った場合，生後 48〜74 ヵ月で 14 児の身長，体重，次の 2 項目の総得点である mean IQ，verbal IQ，performance IQ とその構成項目がすべて MMI 曝露のないコントロール 17 児と差がなかったと報告している[16]．同著者らは最初の 1 ヵ月は 20〜30 mg/日，2 ヵ月目に 10 mg/日，その後 12 ヵ月目まで 5〜10 mg/日で MMI を投与しながら授乳を行った場合においても，生後 48〜86 ヵ月で 42 児の身長，体重，mean IQ，verbal IQ，performance IQ とその構成項目がすべてコントロール 40 児と差がなかったと報告している[18]．

b. PTU

報告なし

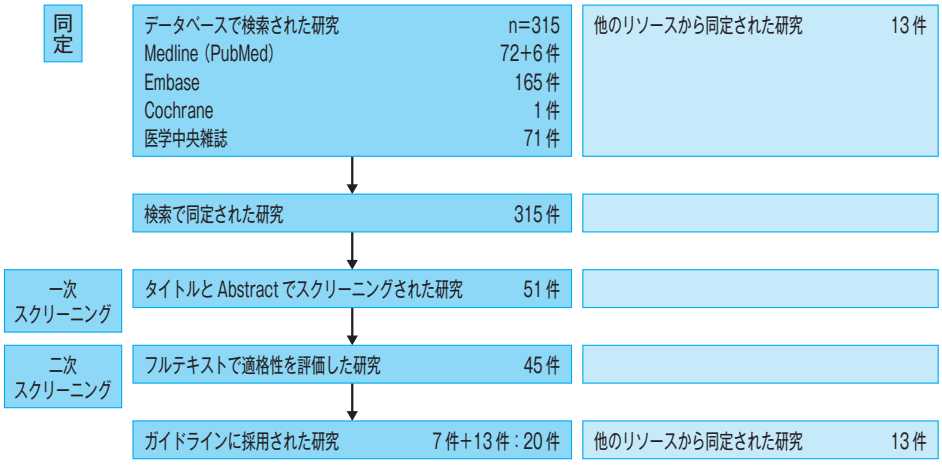
c. 無機ヨウ素薬

報告なし

6. 乳児の抗甲状腺薬による副作用

a. PTU

Hayashida らは妊娠中に PTU 250 mg/日を投与された母体から出生し，出生時に肝腫大を認め，生後 4 日目で黄疸が生じ，生後 6〜8 日の間のみ PTU 200 mg/日投与を受ける母から授乳を受



け，生後 7 日目の採血で著明な肝機能障害が認められた症例の報告をしている[19]．PTU の母乳を介した児への移行を否定はできないが，PTU の胎盤よりの移行の影響が大きかったと考えられる．

文 献

1）伊藤真也，村島温子．妊娠と授乳，第 2 版，南江堂，東京，2010
2）Chung HR, Shin CH, Yang SW, et. al. Subclinical hypothyroidism in Korean preterm infants associated with high levels of iodine in breast milk. J Clin Endocrinol Metab 2009; **94**: 4444-4447
3）Emder PJ, Jack MM. Iodine-induced neonatal hypothyroidism secondary to maternal seaweed consumption: a common practice in some Asian cultures to promote breast milk supply. J Paediatr Child Health 2011; **47**: 750-752
4）Shumer DE, Mehringer JE, Braverman LE, et. al. Acquired hypothyroidism in an infant related to excessive maternal iodine intake: food for thought. Endocr Pract 2013; **19**: 729-731
5）Hamby T, Kunnel N, Dallas JS, et.al. Maternal iodine excess: an uncommon cause of acquired neonatal hypothyroidism. J Pediatr Endocrinol Metab 2018; **31**: 1061-1064
6）Hamada K, Mizokami T, Maruta T, et al. Effects of inorganic iodine therapy administered to lactating mothers with Graves disease on infant thyroid function. J Endocr Soc 2017; **1**: 1293-1300
7）Low LC, Lang J, Alexander WD. Excretion of carbimazole and propylthiouracil in breast milk. Lancet 1979; **2**: 1011
8）Tegler L, Lindstrom B. Antithyroid drugs in milk. Lancet 1980; **2**: 591
9）Johansen K, Andersen AN, Kampmann JP, et al. Excretion of methimazole in human milk. Eur J Clin Pharmacol 1982; **23**: 339-341
10）Cooper DS, Bode HH, Nath B, et al. Methimazole pharmacology in man: studies using a newly developed radioimmunoassay for methimazole. J Clin Endocrinol Metab 1984; **58**: 473-479
11）Rylance GW, Woods CG, Donnelly MC, et al. Carbimazole and breastfeeding. Lancet 1987; **1**: 928
12）Kampmann JP, Johansen K, Hansen JM, et al. Propylthiouracil in human milk: revision of a dogma. Lancet 1980; **1**: 736-737
13）水本博章，紅粉睦男，伊古田明美ほか．バセドウ病患者の妊娠,授乳に関する検討．北海道勤労者医療協会医学雑誌 1986; **1-2**: 25-30
14）村瀬勢津子，佐藤　透，国分秀也ほか．授乳期のバセドウ病患者への Thiamazole 投与に関する研究．臨床薬理 1999; **30**: 775-782
15）Azizi F. Thyroid function in breast-fed infants is not affected by methimazole-induced maternal hypothyroidism: results of a retrospective study. J Endocrinol Invest 2003; **26**: 301-304
16）Azizi F, Khoshniat M, Bahrainian M, et al. Thyroid function and intellectual development of infants nursed by mothers taking methimazole. J Clin Endocrinol Metab 2000; **85**: 3233-3238
17）Azizi F, Hedayati M. Thyroid function in breast-fed infants whose mothers take high doses of methimazole. J Endocrinol Invest 2002; **25**: 493-496
18）Azizi F, Bahrainian M, Khamseh ME, et al. Intellectual development and thyroid function in children who were breast-fed by thyrotoxic mothers taking methimazole. J Pediatr Endocrinol Metab 2003; **16**: 1239-1243
19）Hayashida CY, Duarte AJ, Sato AE, et al. Neonatal hepatitis and lymphocyte sensitization by placental transfer of propylthiouracil. J Endocrinol Invest 1990; **13**: 937-941
20）Leung AM, Braverman LE, He X, et al. Breastmilk iodine concentrations following acute dietary iodine intake. Thyroid 2012; **22**: 1176-1180
21）Portulano C, Paroder-Belenitsky M, Carrasco N. The Na+/I- symporter (NIS): mechanism and medical impact. Endocr Rev 2014; **35**: 106-149
22）Lamberg BA, Ikonen E, Osterlund K, et al. Antithyroid treatment of maternal hyperthyroidism during lactation. Clin Endocrinol (Oxf) 1984; **21**: 81-87
23）Verd S, Cardo E. Well-being of a baby breast fed by her mother on carbimazol treatment. J Hum Lact 1998; **14**: 206-207
24）Azizi F. Effect of methimazole treatment of maternal thyrotoxicosis on thyroid function in breast-feeding infants. J Pediatr 1996; **128**: 855-858
25）Momotani N, Yamashita R, Yoshimoto M, et al. Recovery from foetal hypothyroidism: evidence for the safety of breast-feeding while taking propylthiouracil. Clin Endocrinol (Oxf) 1989; **31**: 591-595
26）Momotani N, Yamashita R, Makino F, et al. Thyroid function in wholly breast-feeding infants whose mothers take high doses of propylthiouracil. Clin Endocrinol (Oxf) 2000; **53**: 177-181

FCQ6

^{131}I 内用療法後，挙児計画はいつから許可するか？（男性の場合）

推 奨

ステートメント	エビデンスレベル	合意率
● 精子への被曝の点から，^{131}I 内用療法後 4 ヵ月過ぎてからの挙児計画が推奨される． 【強く推奨する】	C	100%
● 甲状腺機能の安定化の点も踏まえ，^{131}I 内用療法後 6 ヵ月過ぎてからの挙児計画が推奨される． 【弱く推奨する】	C	100%

解 説

バセドウ病男性において ^{131}I 内用療法後に，その後の不妊や流早産，児の先天奇形，悪性腫瘍誘発，遺伝子異常などのリスクが増加したとのエビデンスはない．

精子形成の過程である約 3〜4 ヵ月以上期間をおけば被曝した精子が置換され新たな精子の成熟が進み，被曝の影響は無視できると考えられる．精子自体では解析はないがバセドウ病に対する ^{131}I 内用療法において白血球での遺伝子異常が直後より認められること，精子は精母細胞から放射線に対する影響が大きく遺伝子異常を生じやすい減数分裂を含む細胞分裂を経て形成されること，精子への影響は形成から死滅までの 4 ヵ月以内に完全に消失することを根拠にしたうえで，影響の重要性により強い推奨とした．

甲状腺機能亢進症では精子の運動能低下や下垂体–精巣ホルモンの異常を呈し，これらは甲状腺機能正常化によって回復することが示されている．^{131}I 内用療法後の甲状腺機能が安定するまでの期間は 6 ヵ月間とされており，甲状腺機能安定化の点も踏まえ 6 ヵ月の避妊が推奨される．ただし，精子の運動能低下や下垂体–精巣ホルモン異常の回復を待つ必要性は明らかではないため弱い推奨とした．

考慮したアウトカム

- 妊孕性
- 流早産・胎児喪失
- 児の奇形・悪性腫瘍誘発・遺伝子異常
- 甲状腺機能安定

エビデンス

- バセドウ病男性に対する ^{131}I 内用療法後の妊孕性や児の予後を検討した報告は限られている．20 歳未満で ^{131}I 内用療法を受けたバセドウ病男児 27 例の 26〜36 年後の追跡調査による後方視的研究では，不妊 5%，流産 8%，先天奇形 0%であり明らかな増加は認められなかった [1]．

- バセドウ病男性への ^{131}I 内用療法に比しより高用量が用いられる甲状腺癌に対する ^{131}I 内用療法後の妊孕性と児の予後に関するシステマティックレビューにおいて不妊 8%，流早産 0～14%，先天奇形 0% と明らかな増加は認めなかった [2]．
- 甲状腺機能亢進症に対する ^{131}I 投与量は，通常，放射性障害による永久不妊の閾値を下回っている [3]．
- 甲状腺機能亢進症に対する ^{131}I 内用療法では精巣への被曝により精原細胞・精母細胞と Leydig 細胞に軽度の放射線の影響が起こりうる．しかし，精子は常に形成されていることから精子形成の過程が約 3～4 ヵ月であることを考慮し 4 ヵ月以上期間をおけば被曝した精子が死滅し新たに精母細胞より成熟して形成された精子に置換され，被曝の影響は無視できるとする考えが一般的である [4～6]．
- 少数例の前向き比較研究において，甲状腺機能亢進症に対する ^{131}I 内用療法は，甲状腺機能亢進症で低下している精子機能や下垂体-性腺系の性腺ホルモン低下を甲状腺機能正常化により改善することが示されている [7,8]．甲状腺機能亢進症に対する ^{131}I 内用療法後にテストステロン（T）と T/黄体刺激ホルモン（LH）比は，一過性に低下するが 12 ヵ月後に回復すること [7]，精子の運動性は ^{131}I 内用療法 12 ヵ月後 [7] あるいは ^{131}I 内用療法後 6～7 ヵ月後（5 ヵ月後に甲状腺機能が正常化し 1～2 ヵ月経過後）の時点に改善すること [8]，MMI 単独と ^{131}I 内用療法併用群に差を認めないこと [8] が示されている．甲状腺機能亢進症では男性生殖機能が障害されるが，^{131}I 内用療法により甲状腺機能が正常化したあとには，^{131}I 内用療法の悪影響は明らかではない．
- ^{131}I 内用療法後の甲状腺機能が安定するまでの期間を米国甲状腺学会のガイドラインでは 4～6 ヵ月後 [9]，Werner & Ingbar's The Thyroid 10th edition では 6 ヵ月間 [10]，Kaplan らの review article では 3～6 ヵ月としている [11]．

文献の要約

1．妊孕性および妊娠経過・児の予後への影響

バセドウ病男性に対する ^{131}I 内用療法後の妊孕性や児の予後を検討した報告は限られている．Read らは 20 歳未満でバセドウ病の ^{131}I 内用療法を受けた男児の 26 年後および 36 年後の追跡調査を行った [1]．27 例中 18 例の男性で 36 例の挙児があり，33 例が正常（92%）で 3 例（8%）の自然流産を認め，先天奇形は認めなかった（0%）．9 例の男性には児はなかったが，このうち 5 例は未婚，1 例は閉経後女性との結婚，2 例は不妊女性との結婚であり，1 例のみ妊娠可能女性との結婚であったが妊娠しなかった．妊娠可能女性と結婚した男性 19 例のうちの不妊は 1 例（5%）であった．先天奇形や流産の明らかな増加はないとした．

甲状腺分化癌においては，^{131}I 内用療法後の男性生殖機能への影響に関するシステマティックレビューのなかで，妊孕性と児の予後について 3 論文を引用し報告されている [2]．これらの研究は小規模な研究という限界はあるものの不妊の頻度や胎児喪失，児の先天奇形の上昇は認めていない．Einhorn らは 8 例の男性甲状腺癌において，^{131}I 内用療法前後の出産，流産を比較し ^{131}I 内用療法前 9 児の出産，^{131}I 内用療法後の 4 児の出産，^{131}I 内用療法前の 3 回の流産，^{131}I 内用療法後の 0 回の流産があり先天奇形を認めなかったとした [12]．Hyer らは 59 例の男性甲状腺癌において ^{131}I 内用療法後 3.5 年から 18 年後に出生した 106 人の児を報告し，先天奇形はなく一般的先天奇形の頻度 2% に及ばなかったことを報告した [13]．また Sarkar らは，甲状腺癌に対し 20 歳以下で治療を行った男性 13 例を解析した [14]．15.4%（2/13）で自然の挙児はなかった．ただし 1 例は精神疾患が背景にあり，これを除くと不妊は 8% で一般的不妊の頻度 12% に及ばなかっ

た．11 人の男性のパートナーに 1〜5 回の妊娠があった．10 人の男性は 29 人の出生児を得た．早産は 13.8%（4/29 出生，1 組の双生児を含む）で一般の頻度 7〜14%に相当した．1 例の早産児は 24 時間以内に死亡した．10 人の男性の 29 人の出生児において奇形は認めず，一般の頻度 1〜2%に相当したとした．小児や青年期に ^{131}I 内用療法を受けた場合の遺伝子異常を認めなかったとした．

2．推定被曝線量と不妊

治療時の生殖腺線量は資料により幅はあるものの推定生殖腺線量は ^{131}I 370 MBq（10 mCi）あたり 9.25〜107 mGy 程度である．

試算 1：ICRP publication 128 [15] よれば ^{131}I の投与量 1 MBq あたりの精巣での吸収線量は 0.025 mGy で 370 MBq（10 mCi）あたり 0.025×370＝9.25 mGy となる．

試算 2：Robertson and Gorman の論文では ^{131}I 370 MBq（10 mCi）の投与では生殖腺（卵巣あるいは精巣）への線量は 30 mGy を超えないとされている [16]．

試算 3：日本で販売されている放射性医薬品「ヨウ化ナトリウムカプセル」の添付文書には，生殖腺 10.7mGy/37 MBq との記載がある．

試算 4：Ceccarelli らは甲状腺機能亢進症患者 6 例の検討において ^{131}I の投与量 1 MBq あたりの精巣の総被曝線量は平均 0.039 mGy で 370 M Bq（10 mCi）あたり 0.039×370＝14.4 mGy と報告している [4]．

これは男性の永久的不妊を起こすしきい値 3.5〜6 Gy，一過性不妊を起こすしきい値 0.15 Gy [3] を下回っている．

3．甲状腺機能亢進症および ^{131}I 内用療法に伴う生殖機能への影響

甲状腺癌への ^{131}I 内用療法では，線量依存性に男性の性上皮へ障害を生じ卵胞刺激ホルモン（FSH）が治療 2〜6 ヵ月後に上昇し 12 ヵ月後に前値に復すること [13,17〜20]，複数回 ^{131}I 内用療法を行った高線量治療例においては恒常的な FSH の上昇 [18] や総精子数減少 [17,18,20] が報告されている．

甲状腺癌への ^{131}I 内用療法に対し，甲状腺機能亢進症に対する ^{131}I 内用療法では甲状腺機能亢進症自体が男性生殖機能に悪影響しうる点が異なる [21]．FSH や精子解析で評価される精液の状態や，黄体刺激ホルモン（LH）やテストステロン（T）で評価される男性機能が，甲状腺機能亢進症において障害されることが示されている [22〜24]．Ceccarelli らは 13 例の甲状腺機能亢進症に対する ^{131}I 内用療法例を検討し T と T/LH は治療 45 日後に有意に低下し 12 ヵ月後に前値に復すること，甲状腺機能亢進症の 15 例中 10 例では治療前に精子の運動性が低下していたが，^{131}I 内用療法後に明らかな前方運動性の改善を認め，甲状腺機能改善後に精子の運動能が正常化することを示した [7]．Krassas らは前向き比較研究［n＝38（甲状腺機能亢進症男性：n＝23，健常男性：n＝15）］において甲状腺機能亢進症が精子の質や形態に与える影響を検討した [8]．MMI 単独（n＝14）と MMI と ^{131}I 内用療法の併用治療（n＝9）後，6〜7 ヵ月後かつ甲状腺機能正常化 5 ヵ月後の時点で精液検査を施行した．有意差はないが甲状腺機能亢進症患者で精子濃度が低く治療後に精子濃度は改善した．また，精子の運動能は有意に甲状腺機能亢進症患者で低く，治療後に有意に精子運動能は改善し，MMI 内服単独と ^{131}I 内用療法併用群とも同様であった．この検討により甲状腺機能亢進症自体が精子産生に悪影響を及ぼす要因であり，治療により甲状腺機能が正常化すると精子産生も回復すること，少数例の検討ながら MMI 単独群と ^{131}I 内用療法併用群で差がなかったことが報告された．甲状腺機能亢進症では男性生殖機能が障害されるが，^{131}I

内用療法により甲状腺機能が正常化したあとには，^{131}I 内用療法の悪影響は明らかではなくこの点で甲状腺機能が安定化するまで，男性も避妊が望ましいと考えられる．

男性の減数分裂前の精原細胞や精母細胞は女性の成人が有する減数分裂後の卵母細胞より放射線感受性が高い．精子自体では解析はないがバセドウ病に対する ^{131}I 内用療法において白血球での遺伝子異常が直後より認められる[25,26]．精子は常に形成されていることから精子形成の過程が約 3〜4 ヵ月[5,6]であることを考慮し 4 ヵ月以上期間をおけば被曝した精子が死滅し新たな精子の成熟が進み，被曝の影響は無視できるとする考えが一般的である．

4．甲状腺機能の安定

甲状腺機能の安定について米国甲状腺学会のガイドラインでは 4〜6 ヵ月後[9]，Werner & Ingbar's The Thyroid 10th edition では ^{131}I 内用療法後の甲状腺機能が安定するまでの期間を 6 ヵ月間[10]，Kaplan らの review article では治療後甲状腺機能の安定化までの期間を 3〜6 ヵ月としている[11]．この期間で改善しない場合には再治療を行うが，再度避妊は推奨される．

文 献

1) Read CH Jr, Tansey MJ, Menda Y. A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. J Clin Endocrinol Metab 2004; **89**: 4229-4233
2) Sawka AM, Lea J, Alshehri B, et al. A systematic review of the gonadal effects of therapeutic radioactive iodine in male thyroid cancer survivors. Clin Endocrinol (Oxf) 2008; **68**: 610-617
3) The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. Ann ICRP 2007; **37** (2-4): 1-332
4) 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Ann ICRP 1991; **21** (1-3): 1-201
5) Forster P, Hohoff C, Dunkelmann B, et al. Elevated germline mutation rate in teenage fathers. Proc Biol Sci 2015; **282** (1803): 20142898
6) Amann RP. The cycle of the seminiferous epithelium in humans: a need to revisit? J Androl 2008; 29: 469-487
7) Ceccarelli C, Canale D, Battisti P, et al. Testicular function after ^{131}I therapy for hyperthyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 2006; **65**: 446-452
8) Krassas GE, Pontikides N, Deligianni V, et al. A prospective controlled study of the impact of hyperthy-

roidism on reproductive function in males. J Clin Endocrinol Metab 2002; **87**: 3667-3671
9) Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid 2016; **26**: 1343-1421
10) Cooper DS. Treatment of Thyrotoxicosis. Werner & Ingbar's The Thyroid, 10th Ed, Braverman LE, Cooper DS (eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2013: p.492-515
11) Kaplan MM, Meier DA, Dworkin HJ. Treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. Endocrinol Metab Clin North Am 1998; **27**: 205-223
12) Einhorn J, Hulten M, Lindsten J, et al. Clinical and cytogenetic investigation in children of parents treated with radioiodine. Acta Radiol Ther Phys Biol 1972; **11**: 193-208
13) Hyer S, Vini L, O'Connell M, et al. Testicular dose and fertility in men following I(^{131}) therapy for thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf) 2002; **56**: 755-758
14) Sarkar SD, Beierwaltes WH, Gill SP, et al. Subsequent fertility and birth histories of children and adolescents treated with ^{131}I for thyroid cancer. J Nucl Med 1976; **17**: 460-464
15) Mattsson S, Johansson L, Leide Svegborn S, et al; ICRP Publication 128. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals: a compendium of current information related to frequently used substances. Ann ICRP 2015; **44** (2 Suppl): 7-321
16) Robertson JS, Gorman CA. Gonadal radiation dose and its genetic significance in radioiodine therapy of hyperthyroidism. J Nucl Med 1976; **17**: 826-835
17) Handelsman DJ, Turtle JR. Testicular damage after radioactive iodine (I-^{131}) therapy for thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf) 1983; **18**: 465-472
18) Pacini F, Gasperi M, Fugazzola L, et al. Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. J Nucl Med 1994; **35**: 1418-1422
19) Wichers M, Benz E, Palmedo H, et al. Testicular function after radioiodine therapy for thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med 2000; **27**: 503-507
20) Rosario PW, Barroso AL, Rezende LL, et al. Testicular function after radioiodine therapy in patients with thyroid cancer. Thyroid 2006; **16**: 667-670
21) Ceccarelli C, Canale D, Vitti P. Radioactive iodine (^{131}I) effects on male fertility. Curr Opin Urol 2008; **18**: 598-601
22) Abalovich M, Levalle O, Hermes R, et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis and seminal parameters in hyperthyroid males. Thyroid 1999; **9**: 857-863
23) Zahringer S, Tomova A, von Werder K, et al. The influence of hyperthyroidism on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2000; **108**: 282-289
24) Kidd GS, Glass AR, Vigersky RA. The hypothalamic-pituitary-testicular axis in thyrotoxicosis. J Clin Endocrinol Metab 1979; **48**: 798-802
25) Gutierrez S, Carbonell E, Galofre P, et al. Cytogenetic damage after 131-iodine treatment for hyperthyroidism and thyroid cancer. A study using the micronucleus test. Eur J Nucl Med 1999; **26**: 1589-1596
26) Parida GK, Bal C, Dada R, et al. Study of cytogenetic toxicity of low-dose radioiodine therapy in hyperthyroid patients using a micronuclei assay. Nucl Med Commun 2016; **37**: 800-804

基礎的重要検討課題

第１部
抗甲状腺薬による治療

BCQ1

薬物療法の適応は？

回　答

● 薬物療法は未治療の患者では原則としてすべての患者が適応となる．

解　説

バセドウ病の治療法として，抗甲状腺薬による薬物治療，手術による外科的治療，^{131}I 内用療法がある．バセドウ病の確定診断後，主治医は本疾患の特徴や療養における生活上の注意および予後について患者に十分説明したうえで，これらの治療法についてその特徴，長所と短所，適応と禁忌について説明すべきである．そのうえで患者と相談し，十分な納得と同意を得たうえで，治療法を選択する．

考慮したアウトカム

- 安全性
- 治療効果
- 治療期間

エビデンス

- 抗甲状腺薬による薬物治療は外来での治療が可能であり，ほとんどすべての患者に施行できる．
- 手術による外科的治療や ^{131}I 内用療法と異なり，不可逆的な甲状腺機能低下症に陥ることがほとんどない．
- 他の治療法と比較して，寛解率が低く，治療期間が長い．また副作用の頻度が高い．
- 服薬中止や中止後の再発を予測する確実な指標がない
- 抗甲状腺薬による薬物治療を 18 ヵ月（1 年半）以上継続しても寛解にいたらない場合は手術による外科的治療や ^{131}I 内用療法も考慮する

文献の要約

薬物治療は外来で治療を行うことが可能で，ほとんどすべての患者に受け入れられ施行できることから，日本においては未治療患者の約 9 割が抗甲状腺薬により治療を開始されている[1]．日本のほかに欧州（約 85%），アジア・オセアニア（約 71%），南米（約 74%）および中東（約 67%）では抗甲状腺薬による薬物治療を第一に選択する傾向にある[2]．米国ではこれまで 7 割以上の未治療患者が ^{131}I 内用療法で治療されていたが，近年は約 4 割が抗甲状腺薬で治療を開始されるようになり，^{131}I 内用療法の割合が減ってきている[2~4]．

薬物治療の短所は，他の治療法と比較して，寛解率が低いこと，また寛解にいたるまでに長

期間を要することがあげられる．また，どの時点で薬物治療を中止してよいかの確固たる基準がない．抗甲状腺薬を 18 ヵ月（1 年半）継続しても寛解にいたらない場合は，それ以上継続しても寛解は望めない可能性があり[5~9]，手術による外科的治療や ^{131}I 内用療法も考慮する．しかし，患者が希望すれば，低用量の MMI を継続することもある[10]．

抗甲状腺薬の副作用の出現頻度が高いことも大きな短所である．軽度な副作用として，皮膚症状（紅斑や蕁麻疹など），軽度の肝機能障害，筋肉痛，発熱などがある．特に皮膚症状の頻度は高く 5～6%でみられる．重大な副作用としては，無顆粒球症，多発性関節炎，重症肝機能障害，MPO-ANCA 関連血管炎症候群などがあるが，特に無顆粒球症は生命にかかわる危険性を持つ（「BCQ14．抗甲状腺薬の副作用の特徴と注意点は？」の項参照）．

一方，未治療バセドウ病患者に重症の眼症が伴った場合は，薬物治療を第一選択とする割合は世界的に減り，手術による外科的治療が増える傾向にある[2]．また，半年から 1 年後に妊娠を希望する場合は，手術による外科的治療が選択される割合が増加する[2]．

未治療バセドウ病患者では，抗甲状腺薬治療の適応とならない症例はほとんどない．適応とならないバセドウ病患者は，以前に抗甲状腺薬（MMI もしくは PTU）で重大な副作用（皮膚症状，肝機能障害，無顆粒球症など）をきたしたものや，著しく服薬アドヒアランスが悪かったものである．妊婦や授乳婦であっても抗甲状腺薬治療の適応とならない症例はほとんどなく，胎児や乳児に影響を及ぼさない安全な服用方法がある（第 7 部「妊娠・出産」の項参照）．

文　献

1）Nagayama Y, Izumi M, Nagataki S. The management of hyperthyroidism due to Graves' disease in Japan in 1988. The Japan Thyroid Association. Endocrinol Jpn 1989; **36**: 299-314
2）Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 2012; **97**: 4549-4558
3）Wartofsky L, Glinoer D, Solomon B, et al. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. Thyroid 1991; **1**: 129-135
4）Sundaresh V, Brito JP, Thapa P, et al. Comparative effectiveness of treatment choices for Graves' hyperthyroidism: a historical cohort study. Thyroid 2017; **27**: 497-505
5）Allannic H, Fauchet R, Orgiazzi J, et al. Antithyroid drugs and Graves' disease: a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. J Clin Endocrinol Metab 1990; **70**: 675-679
6）García-Mayor RV, Páramo C, Luna Cano R, et al. Antithyroid drug and Graves' hyperthyroidism. Significance of treatment duration and TRAb determination on lasting remission. J Endocrinol Invest 1992; **15**: 815-820
7）Weetman AP, Pickerill AP, Watson P, et al. Treatment of Graves' disease with the block-replace regimen of antithyroid drugs: the effect of treatment duration and immunogenetic susceptibility on relapse. Q J Med 1994; **87**: 337-341
8）Maugendre D, Gatel A, Campion L, et al. Antithyroid drugs and Graves' disease—prospective randomized assessment of long-term treatment. Clin Endocrinol (Oxf) 1999; **50**: 127-132
9）Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, et al. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. Cochrane Database Syst Rev 2010; **20**: CD003420
10）Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid 2016; **26**: 1343-1421

BCQ2

抗甲状腺薬治療の第一選択は何か？

回 答

● 抗甲状腺薬の第一選択は，妊娠初期（器官形成期の妊娠 4 週 0 日から 15 週 6 日）を除き，MMI とする．

解 説

バセドウ病の内服薬治療における抗甲状腺薬の第一選択は，妊娠初期（器官形成期の妊娠 4 週 0 日から 15 週 6 日）を除き，MMI とする．避妊をしていない挙児希望の女性患者においては，MMI と PTU との間の効果および副作用の頻度の差，服用のしやすさ，および MMI に関連した催奇形性のリスクについて説明したうえで，MMI と PTU のいずれを選択するかのインフォームド・チョイスが必要である．無機ヨウ素薬単独での治療は，一部の患者（軽症例など）では抗甲状腺薬に代わる内服治療薬として選択可能である．

考慮したアウトカム

- 治療効果
- 副作用
- 服薬アドヒアランス
- 催奇形性

エビデンス

- 最終的な治療効果は MMI と PTU の間には明確な差はないが，MMI のほうが PTU より早く甲状腺ホルモンを正常化できる [4]．
- PTU は MMI と比べ，重篤な副作用も軽度の副作用も発現頻度が高い [4, 5, 8, 9, 13, 14]．
- MMI は 1 日 1 回の投与で有効であるが，PTU は分割投与が必要なため，服薬アドヒアランスの点で MMI が優れている [16]．
- 妊娠初期の MMI 服用は，MMI 関連奇形発生のリスクを伴う [17]．
- 無機ヨウ素薬単独治療によりエスケープ現象が起こらず寛解にいたる症例が存在する [21, 22]．

文献の要約

1．抗甲状腺薬の治療効果

MMI と PTU の治療効果を治療開始 3 ヵ月後の甲状腺機能で比較した 3 つの前向き RCT では，MMI が優れているとするものが 1 つ [1]，MMI と PTU は同等とするものが 2 つ [2, 3] であった．それぞれの RCT では投与量，用法が異なり，MMI と PTU のいずれが治療効果の面で優れているか結論を得るのは難しいため，日本甲状腺学会「バセドウ病薬物治療のガイドライン 2006」ワー

キンググループの 4 施設が RCT「薬物治療の比較検討試験」[4] を行った．この RCT では治療前の FT_4 が測定範囲上限値を超える重症例では，MMI 30 mg/日のほうが MMI 15 mg/日や PTU 300 mg/日より早く正常化できた．一方，軽度から中等度の症例では，治療開始 8 週後の FT_4 正常化率においては MMI 15 mg/日，MMI 30 mg/日，PTU 300 mg/日のいずれでも同等の効果が得られた．したがって，初期治療効果の面では軽度から中等度の症例では MMI 15 mg/日と PTU 300 mg/日は同等で，重症例では MMI 30 mg/日が優れていると考えられる．寛解率を指標としたとき，PTU と MMI のどちらを使用すべきかを十分な症例数で検討した RCT はないが，最終的な治療効果に関しては MMI と PTU の間で明確な差はないとされている．

2．抗甲状腺薬の副作用

軽度な副作用としては，皮疹，軽度の肝障害などがある．前述の RCT [4] では，軽度な副作用全体の頻度は，MMI 30 mg/日投与群（30%）に比べて MMI 15 mg/日投与群（13.9%）で有意に低く，PTU 300 mg/日投与群（51.9%）では MMI 群より有意に高かった．薬剤変更が必要となった副作用の頻度は，MMI 15 mg/日が 7.3%であり，MMI 30 mg/日（21.5%）や PTU 300 mg/日（37.5%）に比べて有意に低かった．PTU 300 mg/日では特に肝障害の発現頻度が高く，MMI 30 mg/日，MMI 15 mg/日の 4 倍に達した（26.9% vs. 6.9%，6.6%）．Otsuka ら [5] は，薬剤変更を要する副作用の頻度が MMI 15 mg/日 16.5%，MMI 30 mg/日 29.2%，PTU 300 mg/日 34.2%と，MMI 15 mg/日で有意に低かったとする同様の結果を報告している．

重大な副作用には無顆粒球症，重篤な肝障害，ANCA 関連血管炎などがある．無顆粒球症はその頻度が 0.1～0.5%と報告されているまれな副作用であるが [6,7]，臨床的に特に注意を要する．抗甲状腺薬を処方された 28,998 人を対象としたデンマークからの報告では，無顆粒球症の頻度は MMI 0.11%，PTU 0.27%と，PTU で有意に高かった [8]．一方，MMI のほうが PTU に比べて無顆粒球症の頻度が高いとする報告はない．MMI による無顆粒球症の発症頻度には用量依存性があり，MMI 30 mg/日投与例の発症頻度は 15 mg/日投与例に比べて有意に高く [9]，CMZ（血中で MMI に変換される）20 mg/日以上投与例のほうが 5～15 mg/日投与例より発症しやすいと報告されている [10]．一方，PTU による無顆粒球症の発症頻度は投与量と関係ないと報告されている [11]．したがって，MMI，特に 5～15 mg/日の少量投与では，無顆粒球症の発症頻度は PTU より低いと考えられる．

PTU では肝移植を要したり死亡にいたる急性肝不全の発生が報告され，成人より小児の発症頻度が高く，特に小児では PTU は MMI でアレルギーまたは過敏症がある患者以外は使用しないように FDA は勧告している [12]．急性肝不全は PTU における重篤な副作用と捉えられていたが，MMI においても PTU と同様の肝細胞傷害性の急性肝不全を起こすことが報告された．台湾からの報告では，急性肝不全の発症頻度は PTU 0.048%，MMI 0.026%と，PTU のほうが高い傾向にあったが，調整 HR 0.54，95%CI 0.24～1.22 と統計学的には有意ではなかった [13]．また，デンマークからの報告でも PTU 0.05%，MMI 0.03%と有意差はなかった [8]．このように，最近の報告では MMI での肝不全の報告もあり，MMI にも注意が必要である．

抗甲状腺薬投与による副作用のほとんどは投与開始後 3 ヵ月以内に起こるが，投与期間に関連なく発症する重篤な副作用として，ANCA 関連血管炎が知られている．抗甲状腺薬による ANCA 関連血管炎の日本における発症例をまとめた Yoshimura らの報告では [14]，年間の発症頻度はバセドウ病患者 1 万人あたり 0.53～0.79 人で，発症までの期間は平均 42 ヵ月（範囲 1～372 ヵ月）であった．PTU による ANCA 関連血管炎の発症頻度は MMI の 39.2 倍と極めて高率

であり，明らかに PTU で高い．

以上，軽度の副作用，重大な副作用ともに MMI のほうが PTU より低リスクであり，特に MMI 15 mg/日以下の初期投与量のほうが安全であるといえる．

3．服薬アドヒアランス

MMI の血中半減期は 4〜6 時間，作用持続時間は 24 時間と長いため，1 日 1 回の投与で有効である．一方，PTU は血中半減期が 0.5〜1 時間と短く，500 mg を投与しても 6〜8 時間で効果がなくなるため，複数錠の服薬では分割投与が必要である[15]．未治療バセドウ病患者をランダムに 2 群に分け，一方は MMI 1 回 30 mg を 1 日 1 回投与，もう一方は PTU 1 回 100 mg を 8 時間ごとに 1 日 3 回投与したところ，12 週間の観察期間中の服薬アドヒアランスは MMI で 83.3%，PTU で 53.3%であり，MMI のほうが有意に優れていた[16]．したがって，服薬アドヒアランスは MMI 単回投与のほうがよいと考えられる．

4．抗甲状腺薬の催奇形性

妊娠中の MMI（CMZ 含む）服用は，抗甲状腺薬を服用していない対照群と比較して，新生児先天奇形の発症リスクは有意に増加する（OR 1.88，95%CI 1.33〜2.65，$p=0.0004$）[17]．一方，妊娠中における PTU の服用は，抗甲状腺薬を服用していない対照群と比較して発症リスクに差はない（OR 0.81，95%CI 0.58〜1.15，$p=0.24$）．また，妊娠中における MMI（CMZ 含む）の服用では，PTU 服用群と比較して，新生児先天奇形の発症リスクが有意に増加する（OR 1.90，95%CI 1.30〜2.78，$p=0.001$）．以上より，妊娠初期（器官形成期の妊娠 4 週 0 日から 15 週 6 日）では PTU を第一選択とすべきであると考えられる．

コントロール不良の甲状腺機能亢進症は流産，妊娠高血圧症，早産，低出生体重，子宮内胎児発育遅延，死産，甲状腺クリーゼ，母体のうっ血性心不全と関連する[18]．したがって，避妊をしていない挙児希望の女性患者においては，甲状腺機能正常化までの期間は避妊の必要がある旨を説明する．そのうえで，MMI および PTU の効果および副作用の頻度の差，服用のしやすさ，および MMI に関連した催奇形性のリスクについて説明し，MMI と PTU のいずれを選択するかのインフォームド・チョイスが必要である．

5．無機ヨウ素薬

未治療バセドウ病患者に大量の無機ヨウ素薬を投与すると約 2 週間で多くの患者の FT_4 値は正常化する[19]．バセドウ病患者に対する大量の無機ヨウ素薬投与の主な作用機序は甲状腺ホルモン分泌の抑制であり[20]，効果の発現は抗甲状腺薬よりも早い．また，重篤な副作用もこれまで報告されていない．しかし，無機ヨウ素薬による治療には，無効例や投与継続中に治療効果がなくなるというエスケープ現象による甲状腺機能亢進症の再燃例が，高い頻度でみられるという欠点がある．このような効果の不確実性のため，無機ヨウ素薬は抗甲状腺薬の補助的な薬剤という位置づけとなっている．一方，一部の患者ではこのエスケープ現象が起こらず，寛解にいたる患者がいることも知られている[20]．Okamura らは抗甲状腺薬に対して副作用がみられた 44 人のバセドウ病患者に対して無機ヨウ素薬を投与し，29 人（66%）で良好なコントロールが得られ，そのうち 17 人（全体の 39%）は平均 7 年の服薬により寛解したと報告している[21]．ただし，性別，年齢，治療開始時の FT_4 値，甲状腺推定重量，甲状腺ヨウ素摂取率，TRAb 値，TSAb 値は，無機ヨウ素薬の有効性とは無関係であった．Uchida らは，未治療バセドウ病の初期

治療として MMI 単独で治療した 227 人と KI 単独で治療した 30 人のうち，統計学的手法により背景因子を一致させた各 20 例を後ろ向き研究として比較した．治療開始 1 年後の甲状腺機能正常化率に両薬剤間で有意差を認めず，MMI 治療群は 20 例中 19 例，KI 治療群では 20 例中 17 例が甲状腺機能正常化を達成したと報告している[22]．ただし，対象は軽度の甲状腺機能亢進症患者であった（MMI 治療前 FT_3 7.16±2.30 pg/mL，FT_4 2.57±0.79 ng/dL，KI 治療前 FT_3 6.57±1.85 pg/mL，FT_4 2.49±0.70 ng/dL）．以上のように，一部の患者では無機ヨウ素薬単独治療により良好な治療成績を得ることが可能である．軽度の甲状腺機能亢進症の患者のほうが有効である可能性は高いが，無機ヨウ素薬単独治療が有効であるか無効であるかを治療前に予測する方法はない．

文　献

1）Homsanit M, Sriussadaporn S, Vannasaeng S, et al. Efficacy of single daily dosage of methimazole vs. propylthiouracil in the induction of euthyroidism. Cin Endocrinol (Oxf) 2001; **54**: 385-339
2）Kallner G, Vitols S, Ljunggren JG. Comparison of standardized initial doses of two antithyroid drugs in the treatment of Graves' disease. J Intern Med 1996; **239**: 525-529
3）Nicholas WC, Fischer RG, Stevenson RA, et al. Single daily dose of methimazole compared to every 8 hours propylthiouracil in the treatment of hyperthyroidism. South Med J 1995; **88**: 973-976
4）Nakamura H, Noh JY, Itoh K, et al. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 2007; **92**: 2157-2162
5）Otsuka F, Noh JY, Chino T, et al. Hepatotoxicity and cutaneous reactions after antithyroid drug administration. Clin Endocrinol (Oxf) 2012; **77**: 310-315
6）Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY, et al. antithyroid drug-induced hematopoietic damage: a retrospective cohort study of agranulocytosis and pancytopenia involving 50,385 patients with Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 2012; **97**: E49-E53
7）Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N, et al. Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan. J Clin Endocrinol Metab 2013; **98**: 4776-4783
8）Andersen SL, Olsen J, Laurberg P. Antithyroid Drug Side Effects in the Population and in Pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 2016; **101**: 1606-1614
9）Takata K, Kubota S, Fukata S, et al. Methimazole-induced agranulocytosis in patients with Graves' disease is more frequent with an initial dose of 30mg daily than with 15mg daily. Thyroid 2009; **19**: 559-563
10）van Staa TP, Boulton F, Cooper C, et al. Neutropenia and agranulocytosis in England and Wales: incidence and risk factors. Am J Hematol 2003; 72: 248-254
11）Cooper DS, Goldminz D, Levin AA, et al. Agranulocytosis associated with antithyroid drugs. Effects of patient age and drug dose. Ann Intern Med 1983; **98**: 26-29
12）Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, et al. The Role of Propylthiouracil in the Management of Graves' Disease in Adults: Report of a Meeting Jointly Sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. Thyroid 2009; **19**: 673-674
13）Wang MT, Lee WJ, Huang TY, et al. Antithyroid drug-related hepatotoxicity in hyperthyroidism patients: a population-based cohort study. Br J Clin Pharmacol 2014; **78**: 619-629
14）Noh JY, Yasuda S, Sato S, et al. Clinical characteristics of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis caused by antithyroid drugs. J Clin Endocrinol Metab 2009; **94**: 2806-2811
15）Franklyn JA. The management of hyperthyroidism. N Engl J Med 1994; **330**: 1731-1738
16）Nicholas WC, Fischer RG, Stevenson RA, et al. Single daily dose of methimazole compared to every 8 hours propylthiouracil in the treatment of hyperthyroidism. South Med J 1995; **88**: 973-976
17）Song R, Lin H, Chen Y, et al. Effects of methimazole and propylthiouracil exposure during pregnancy on the risk of neonatal congenital malformations: a meta-analysis. PLoS One 2017; **12**: e0180108
18）Millar LK, Wing DA, Leung AS, et al. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. Obstet Gynecol 1994; **84**: 946-949
19）Philippou G, Koutras DA, Piperingos G, et al. The effect of iodide on serum thyroid hormone levels in normal persons, in hyperthyroid patients, and in hypothyroid patients on thyroxine replacement. Clin Endocrinol (Oxf) 1992; **36**: 573-578
20）Nagataki S, Shizume K, Nakao K. Effect of iodide on thyroidal iodine turnover in hyperthyroid subjects. J Clin Endocrinol Metab 1970; **30**: 469-478

21) Okamura K, Sato K, Fujikawa M, et al. Remission after potassium iodide therapy in patients with Graves' hyperthyroidism exhibiting thionamide-associated side effects. J Clin Endocrinol Metab 2014; **99**: 3995-4002
22) Uchida T, Goto H, Kasai T, et al. Therapeutic effectiveness of potassium iodine in drug-naïve patients with Graves' disease: a single-center experience. Endocrine 2014; **47**: 506-511

基礎的重要検討課題―第 1 部　抗甲状腺薬による治療

BCQ3

抗甲状腺薬の投与方法は？

回　答

● MMI は単回または分割投与，PTU は分割投与が望ましい．

解　説

抗甲状腺薬［チアマゾール（MMI），プロピルチオウラシル（PTU）］は，薬理作用の違いから十分な効果を得るために投与方法（回数）を考慮すべきである．

考慮したアウトカム

●投与法の違いによる有効性

エビデンス

●薬物動態の観点から MMI は単回～分割投与，PTU は分割投与にて臨床的な有効性が得られる．

文献の要約

薬理学的に MMI は血漿蛋白結合をせず，血中半減期は約 4～6 時間であり，組織移行性が高く，また甲状腺組織における MMI 代謝は緩徐なため甲状腺内 MMI 濃度は内服 3 時間後から 20 時間ほど保たれる[1]．一方，PTU は血漿蛋白結合率が高く（80～90％），血中半減期が 1～2 時間であり[2]，組織移行性が低く，単回投与では甲状腺内 PTU 濃度が十分に上がらないことが想定される．以上の薬理学的背景から実臨床において MMI は単回投与で十分な抗甲状腺作用が得られる[3]が，PTU は分割投与のほうが単回投与に比較して良好な抗甲状腺作用が得られる[4]．MMI と PTU で投与方法による臨床的効果を比較した研究がある．MMI と PTU 単回投与の比較では MMI が甲状腺機能改善効果の面で PTU に比して優れており[5]，PTU を分割投与にするとその効果は MMI と同等であった[6,7]．いずれの研究も両薬剤間の力価は MMI：PTU＝1：10 で設定されており，Nakamura らの報告[8]における MMI：PTU＝1：20 を考慮すると PTU の甲状腺機能改善効果が過小評価されている可能性もあるが，MMI は単回～分割投与，PTU は分割投与が望ましい．また，アドヒアランスは単回投与で分割投与に比して優れていた[7]．しかし，日本および海外の添付文書上，MMI を初期治療として 30 mg/日（国内），15 mg/日（海外）以上用いる場合は分割投与が推奨されている[9,10]．

文　献

1）Jansson R, Dahlberg PA, Johansson H, et al. Intrathyroidal concentrations of methimazole in patients with Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 1983; **57**: 129-132
2）Cooper DS, Saxe VC, Meskell M, et al. Acute effects of propylthiouracil (PTU) on thyroidal iodide organifica-

tion and peripheral iodothyronine deiodination: correlation with serum PTU levels measured by radioimmunoassay. J Clin Endocrinol Metab 1982; **54**: 101-107
3) Roti E, Gardini E, Minelli R, et al. Methimazole and serum thyroid hormone concentrations in hyperthyroid patients: effects of single and multiple daily doses. Ann Intern Med 1989; **111**: 181-182
4) Gwinup G. Prospective randomized comparison of propylthiouracil. JAMA 1978; **239**: 2457-2459
5) Homsanit M, Sriussadaporn S, Vannasaeng S, et al. Efficacy of single daily dosage of methimazole vs. propylthiouracil in the induction of euthyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 2001; **54**: 385-390
6) Kallner G, Vitols S, Ljunggren JG. Comparison of standardized initial doses of two antithyroid drugs in the treatment of Graves' disease. J Intern Med 1996; **239**: 525-529
7) Nicholas WC, Fischer RG, Stevenson RA, et al. Single daily dose of methimazole compared to every 8 hours propylthiouracil in the treatment of hyperthyroidism. South Med J 1995; **88**: 973-976
8) Nakamura H, Noh JY, Itoh K, et al. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 2007; **92**: 2157-2162
9) 日本薬局方 チアマゾール錠「メルカゾール®錠 5mg」 添付文書，あすか製薬
10) Tapazole® (Methimazole Tablets)　http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=702

BCQ4

未治療時の甲状腺機能に応じて抗甲状腺薬の初期服用量を選択するのか？

回　答

● バセドウ病の初期治療において，治療効果と副作用発現の観点から，治療開始前の FT_4 値に応じて，抗甲状腺薬の投与量を適切に選択することが必要である．

解　説

抗甲状腺薬によるバセドウ病の初期治療の目標は，甲状腺中毒症状を安全かつ早期に改善させることである．MMI の効果は用量依存性があり，甲状腺機能亢進症の程度により増減することが必要であるが，薬疹などの副作用も用量依存性があるので効果と副作用の両面から投与量を選択する必要がある．

また，近年，MMI 30 mg 単独投与と比較して，重症の甲状腺中毒症に対する MMI 15 mg＋KI 50 mg（無機ヨウ素として 38.2 mg）併用療法の有効性と安全性が報告されている（BCQ9「抗甲状腺薬と無機ヨウ素薬併用療法の有効性は？」参照）．

考慮したアウトカム

- 安全性
- 有効性

エビデンス

- 重度の甲状腺機能亢進症では MMI 30 mg/日のほうが MMI 15 mg/日，PTU 300 mg/日よりも早期に FT_4 が正常化するが，軽度から中等度では 3 群で正常化までに有意差はなかった．しかし，薬疹が MMI 30 mg/日では 15 mg/日の約 2～3 倍で，軽度な肝機能異常は PTU 300 mg/日が MMI 15 mg/日，30 mg/日よりも有意に多いと報告されている [1,2]．
- 米国甲状腺学会による「甲状腺機能亢進症と他の原因による甲状腺中毒症の診断とマネージメントガイドライン 2016」でも，治療開始前の FT_4 値に基づいて MMI 投与量を調節することが記載されている [3]．
- 近年，バセドウ病の初期治療として，MMI 単独投与と MMI に KI を併用した際の有効性と安全性を比較検証した前向き研究において，MMI＋KI 群では，MMI 単独投与群に比較して，統計学的に有意な甲状腺機能の早期正常化と，副作用発現率の低下が報告されている．

文献の要約

日本国内で実施されたバセドウ病の抗甲状腺薬治療に関する多施設共同前向きランダム化試験において，軽度から中等度（FT_4 7 ng/dL 未満）のバセドウ病では MMI 30 mg/日，MMI 15 mg/日，PTU 300 mg/日のいずれも効果は同等であり，軽度の肝機能異常の発現頻度は PTU

群で MMI 群に比較して明らかに高く，薬疹は MMI 15 mg 群では 30 mg 群に比べて明らかに低かった．なお，この軽度の肝機能異常が一過性かどうかは記載されていない．一方，重度のバセドウ病（FT_4 7 ng/dL 以上）では，MMI 15 mg 群と PTU 300 mg 群の甲状腺機能正常化率は，MMI 30 mg 群に比較して明らかに低かった[1]．米国甲状腺学会の 2016 年に発表されたガイドラインでは治療効果と副作用の観点から，ガイドライン作成委員会による MMI 初期投与量の大体の目安として，FT_4 値が正常上限の 1～1.5 倍では MMI 5～10 mg/日，1.5～2 倍では MMI 10～20 mg/日，2～3 倍では MMI 30～40 mg/日が推奨され，患者の症状，甲状腺サイズ，および総 T_3 値などの情報も参考にして個別に決定すべきであるとされている．また PTU は，甲状腺機能亢進症の重症度に応じて通常 1 回 50～150 mg，1 日 2～3 回で投与すると記載されている[3]．

また近年 Tanaka らは，未治療バセドウ病を MMI 30 mg 単独投与，MMI 30 mg＋KI 50 mg 併用，MMI 15 mg 単独投与，および MMI 15 mg＋KI 50 mg 併用投与の 4 群に分けて治療し，それらの有効性と安全性について前向き比較試験を行った[4]．その結果，KI 併用群では，MMI 単独投与群に比較して寛解率に有意差はつかなかったものの，統計学的に有意な甲状腺機能の早期改善が得られ，KI 投与によって甲状腺機能が悪化した例は 1 例もなかったと報告されている．また Sato らは，MMI 30 mg 単独投与と MMI 15 mg＋KI 50 mg 併用群において有効性と安全性について前向き比較試験を実施し，併用群においてより早期に FT_4 値の正常化が得られ，MMI の中止を必要とする副作用の発現頻度がより少なかったと報告している[5]．

文 献

1) Nakamura H, Noh JY, Itoh K, et al. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 2007; **92**: 2157-2162
2) Otsuka F, Noh JY, Chino T, et al. Hepatotoxicity and cutaneous reactions after antithyroid drug administration. Clin Endocrinol (Oxf) 2012; **77**: 310-315
3) Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid 2016; **26**: 1343-1421
4) Takata K, Amino N, Kubota S, et al. Benefit of short-term iodide supplementation to antityroid drug treatment of thyrotoxicosis due to Graves' disease. Clin Endocrinol 2010; **71**: 845-850
5) Sato S, Noh JY, Sato S, et al. Comparison of efficacy and adverse effects between methimazole 15mg + inorganic iodine 38mg/day and methimazole 30mg/day as initial therapy for Graves'disease patients with moderate to severe hyperthyroidism. Thyroid 2015; **25**: 43-50

BCQ5

抗甲状腺薬の減量方法は？

回　答

- 抗甲状腺薬投与開始後は，重症度に応じて 2〜6 週間隔で甲状腺機能を確認し，甲状腺機能が十分正常範囲に入ったら，4〜6 週間隔にチェックを行い，抗甲状腺薬を漸減していく．
- MMI 投与量が 5mg/日・隔日あるいは PTU 50mg/日・隔日まで減量後は，これを維持量として，一定期間継続する．維持療法中は，2〜3 ヵ月ごとに TSH を含めた甲状腺機能が正常範囲内にあることを確認する．

解　説

抗甲状腺薬の減量方法は，副作用出現率，寛解率を考慮し，甲状腺機能の正常化を目標に抗甲状腺薬を漸減していく漸減法を使用する．MMI 投与量が 5 mg/日・隔日あるいは PTU 50 mg/日・隔日まで減量後は，これを維持量として長期間服用を継続する．

考慮したアウトカム

- 副作用出現頻度
- 寛解率

文献の要約

抗甲状腺薬の減量（使用）方法には，血中 FT_4 値と血中 FT_3 値の正常化とともに抗甲状腺薬を減量していく漸減法と，寛解率向上を目標とした大量の抗甲状腺薬と T_4 製剤を併用する治療法がある．大量の抗甲状腺薬投与は漸減法と比較し，副作用の発現率も高く，更に治療効果も漸減法よりも有効であるエビデンスも十分でないことから，通常は漸減法にて管理を行う [1,2]．

血中 FT_3 値，血中 FT_4 値は，治療開始後は重症度に応じて 2〜6 週間間隔で確認し，甲状腺機能が十分正常範囲に入ったあとは血中 FT_3 値，血中 FT_4 値を 4〜6 週ごとにチェックする [2]．

血中 TSH 値は，治療開始後数ヵ月間は抑制されている可能性がある．そのため，治療開始直後は血中 FT_4 値および FT_3 値をモニターして治療の有効性を評価する必要がある．甲状腺機能正常化までの平均期間は，Okamura らの報告では，MMI（10 mg，1 日 3 回），PTU（100 mg，1 日 3 回）投与の比較で，MMI 群で平均 6.7 ± 4.6（± SD）週，PTU 群平均 16.8 ± 13.7 週と，MMI 群で有意に短かった [4]．

甲状腺機能が十分に正常化したら，抗甲状腺薬を減量する．15 mg/日の場合は 10 mg/日に減量する．PTU のときも同様に 150 mg/日であれば，100 mg/日に減量する．その後は 4〜6 週間間隔で血中 FT_4 値と血中 TSH 値を測定し，血中 FT_4 値が十分正常範囲内にあれば，更に抗甲状腺薬を（MMI 5 mg，PTU 50 mg）減量する．血中 FT_3 値は血中 FT_4 値より正常化が遅れる傾向にある．血中 TSH 値が測定されるようになったら，血中 TSH 値が正常範囲にあることを目標に

抗甲状腺薬を減量する．もし経過中に血中 TSH 値が感度以下に抑制された場合は，再度減量前の用量に戻す．MMI 投与量が 5mg/日・隔日（PTU 50mg/日・隔日）になったらこれを維持量とする．維持投与は，2〜3 ヵ月ごとに血中 FT_4 値と血中 TSH 値が正常範囲内にあることを確認しつつ，12〜18 ヵ月かそれ以上の長期間投与を行う [5,6]．

Konishi らは，107 人のバセドウ病患者で，MMI 5mg あるいは PTU 50mg/日・隔日投与の維持療法期間とバセドウ病寛解率の関係を検討したが，寛解率は維持療法期間とともに増加し，維持療法期間が 19 ヵ月以上の患者では 6 ヵ月以下の患者よりも寛解率が有意に高率であった [7]．また，長期（18 ヵ月）と短期（6 ヵ月）のカルビマゾール療法での比較では，治療中止 2 年後でのバセドウ病の寛解率を検討したところ，18 ヵ月治療を受けた患者の寛解率は 61.8%で，6 ヵ月治療を受けた患者の寛解率 41.7%と比較し，18 ヵ月治療を受けた群で有意に寛解率が高率であった [7]．更にギリシャからの報告では，24 ヵ月以上にわたる抗甲状腺薬治療の持続時間のみが，バセドウ病の長期寛解の独立した予測因子であった [8]．

文 献

1) Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, et al. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. Cochrane Database Syst Rev 2010; **1**: CD003420
2) Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, et al. American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Thyroid 2011; **21**: 593-646
3) Nakamura H, Noh JY, Itoh K, et al. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 2007; **92**: 2157-2162
4) Okamura K, Ikenoue H, Shiroozu A, et al. Reevaluation of the effects of methylmercaptoimidazole and propylthiouracil in patients with Graves' hyperthyroidism J Clin Endocrinol Metab 1987; **65**: 719-723
5) Mazza E, Carlini M, Flecchia D, et al. Longterm followup of patients with hyperthyroidism due to Graves' disease treated with methimazole: comparison of usual treatment schedule with drug discontinuation vs continuous treatment with low methimazole doses: a retrospective study. J Endocrinol Invest 2008; **31**: 86672
6) Allannic H, Fauchet R, Orgiazzi J, et al. Antithyroid drugs and Graves' disease: a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. J Clin Endocrinol Metab 1990; **70**: 675-679
7) Konishi T, Okamoto Y, Ueda M, et al. Drug discontinuation after treatment with minimum maintenance dose of an antithyroid drug in Graves' disease: a retrospective study on effects of treatment duration with minimum maintenance dose on lasting remission. Endocr J 2011; **58**: 95-100
8) Anagnostis P, Adamidou F, Polyzos SA, et al. Predictors of long-term remission in patients with Graves' disease: a single center experience. Endocrine 2013; **44**: 448-453

BCQ6

抗甲状腺薬中止の目安は？

回　答

● 抗甲状腺薬 1 錠隔日投与で，6 ヵ月以上甲状腺機能が正常な場合には，休薬を検討してもよい．

解　説

抗甲状腺薬治療中のバセドウ病が寛解状態であるかを，正確に評価できる方法は現在のところ TRAb を含めてないが，抗甲状腺薬 1 錠隔日投与を最小量としたとき，最小量を 6 ヵ月以上内服し，TSH を含めた甲状腺機能が正常を維持していた時点で，休薬を検討してもよい．

考慮したアウトカム

- 抗甲状腺薬の投与量と投与期間
- 寛解率
- TRAb 値

エビデンス

- 抗甲状腺薬内服量にかかわらず一定期間後に休薬する方法と比べ，最小量まで減量したうえで休薬するほうが寛解率は高い．
- 最小量維持期間が長いと寛解率は高くなる．
- 抗甲状腺薬休薬時点で TRAb 陰性のほうが寛解率は高いが，個々の患者の再燃を予測するには十分ではない．

文献の要約

これまでの海外の RCT では，抗甲状腺薬で寛解する場合は 1.5 年以内が多く，それ以上内服継続しても寛解率が改善しないとされていた[1~3]．一方，近年の報告では，2 年間以上の抗甲状腺薬投与が，長期寛解状態の独立した予後因子であることが指摘されている[4]．また，2 年以上の抗甲状腺薬継続した場合のシステマティックレビューでも，1 年間あたりの寛解率では 16%で，累積 57%に達することが報告されている[5]．小児では成人と比較すると抗甲状腺薬による寛解率が低いことが知られている．しかし，18 歳未満を対象にした前向きコホート研究で，抗甲状腺薬投与後の寛解率は 2 年目以後も上昇し，4 年後に 20%，10 年後で 49%に達すると報告されている[6]．

日本からの観察研究では，抗甲状腺薬を一定期間投与後に中止する場合よりも，最小量で 6 ヵ月甲状腺機能正常を確認してから休薬したほうが，寛解率が高いことが示されている[7]．また，寛解しやすい症例のほうが最小量になるまでの期間が短いことに加え，最小量維持期間は長い方が寛解率は更に上昇する[8]．これらを総合すると，抗甲状腺薬の投与期間は 1.5~2 年くらい

で休薬の見通しが立たない状況では，手術による外科的治療や ^{131}I 内用療法への変更も考える時期ではあるが，最小量前後で甲状腺機能コントロール可能レベルな患者に対しては，長期抗甲状腺薬投与も選択肢に入ると考えられる．

抗甲状腺薬で寛解したのちに再燃した場合は，手術による外科的治療や ^{131}I 内用療法を考慮する必要がある[9]．ただし，1 回目の再燃でその後抗甲状腺薬再開した場合の寛解率は初発時投与後の寛解率と差がないが，2 回以上再燃した場合には寛解率が低下するため[10]，特に 2 回目以降の再燃の場合には治療法変更を考えるべきである．また，甲状腺重量 80 g を超えるようなサイズの場合には寛解率が低く，再燃率も高くなるので[9,11]，経過中に甲状腺腫大が進行した場合も手術による外科的治療や ^{131}I 内用療法への変更が望ましい．

バセドウ病の活動性を評価し，寛解状態であるかを判断する検査として，TRH テスト，血中サイログロブリン値，血中 T_3/T_4 比，T_3 抑制試験などが用いられた時期もあったが，いずれも確実な予測をすることは困難であった．TRAb 測定方法の改良に伴い高感度になり，簡便性もあり寛解状態の判断として広く用いられるようになってきた．高感度 TRAb 陰性群は，陽性群よりも寛解率が高くその後の再燃率も低い[12]．ただし，TRAb 陰性群でも再発率は 30％前後報告されており，多様な因子（治療期間やヨウ素摂取量など）が寛解維持に影響していると考えられ，TRAb を単独での予後予測因子とするのは難しい．最小量維持期間が 6 ヵ月以上の場合，TRAb 陰性・陽性で寛解率に差は認められないので[8]，このような場合は陰性化を待って休薬する必要はないと考える．

文 献

1) Allannic H, Fauchet R, Orgiazzi J, et al. Antithyroid drugs and Graves' disease: a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. J Clin Endocrinol Metab 1990; **70**: 675-679
2) Garcia-Mayor RV, Paramo C, Luna Cano R, et al. Antithyroid drug and Graves' hyperthyroidism: significance of treatment duration and TRAb determination on lasting remission. J Endocrinol Invest 1992; **15**: 815-820
3) Maugendre D, Gatel A, Campion L, et al. Antithyroid drugs and Graves' disease--prospective randomized assessment of long-term treatment. Clin Endocrinol (Oxf) 1999; **50**: 127-132
4) Anagnostis P, Adamidou F, Polyzos SA, et al. Predictors of long-term remission in patients with Graves' disease: a single center experience. Endocrine 2013; **44**: 448-453
5) Azizi F, Malboosbaf R. Long-term antithyroid drug treatment: a systematic review and meta-analysis. Thyroid 2017; **27**: 1223-1231
6) Leger J, Gelwane G, Kaguelidou F, et al; French Childhood Graves' Disease Study G. Positive impact of long-term antithyroid drug treatment on the outcome of children with Graves' disease: national long-term cohort study. J Clin Endocrinol Metab 2012; **97**: 110-119
7) Kashiwai T, Hidaka Y, Takano T, et al. Practical treatment with minimum maintenance dose of anti-thyroid drugs for prediction of remission in Graves' disease. Endocr J 2003; **50**: 45-49
8) Konishi T, Okamoto Y, Ueda M, et al. Drug discontinuation after treatment with minimum maintenance dose of an antithyroid drug in Graves' disease: a retrospective study on effects of treatment duration with minimum maintenance dose on lasting remission. Endocr J 2011; **58**: 95-100
9) Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid 2016; 26: 1343-1421
10) Kim YA, Cho SW, Choi HS, et al. The second antithyroid drug treatment is effective in relapsed Graves' disease patients: a median 11-year follow-up study. Thyroid 2017; **27**: 491-496
11) Mohlin E, Filipsson Nystrom H, et al. Long-term prognosis after medical treatment of Graves' disease in a northern Swedish population 2000-2010. Eur J Endocrinol 2014; **170**: 419-427
12) Okamoto Y, Tanigawa S, Ishikawa K, et al. TSH receptor antibody measurements and prediction of remission in Graves' disease patients treated with minimum maintenance doses of antithyroid drugs. Endocr J 2006; **53**: 467-472

基礎的重要検討課題―第 1 部　抗甲状腺薬による治療

BCQ7

抗甲状腺薬中止後の経過観察の方法は？

回　答

● 抗甲状腺薬中止後はじめの 6 ヵ月間は甲状腺機能を 2〜3 ヵ月おきに検査し，その後は徐々に間隔を延ばし，1 年以降は 6〜12 ヵ月おきに検査する．

解　説

抗甲状腺薬中止後の再発は，1 年以内に起こることが多いことから，抗甲状腺薬中止後はじめの 6 ヵ月間は甲状腺機能を 2〜3 ヵ月おきに検査し，その後は徐々に間隔を延ばし，1 年以降は 6〜12 ヵ月おきに検査する．患者には甲状腺機能亢進症状があれば受診するよう説明する．また 1 年以上甲状腺機能正常であっても，数年後に再発することもあれば，甲状腺機能低下症になることもあるため，少なくとも 1 年に 1 回は甲状腺機能検査を行う．

考慮したアウトカム

●抗甲状腺薬中止後の再発

エビデンス

●抗甲状腺薬中止後の再発は，1 年以内に起こることが多いが，それ以降に再発する症例もある．

文献の要約

抗甲状腺薬と ^{131}I 内用療法を比較した RCT 10 研究をメタアナリシスした Wang らの報告では，抗甲状腺薬治療を受けた 1,496 人での再発率は 35.0%であった[1]．日本では Konishi ら[2]が，甲状腺機能正常を目指す量で MMI または PTU を開始し，漸減後に 1 日 1 錠で 6 ヵ月以上，その後 1 錠隔日投与で 3 ヵ月以上，FT_4 および TSH を正常に維持したのちに休薬した 107 症例を後ろ向きに解析した（平均治療期間 48 ヵ月，7〜273 ヵ月）．その結果，寛解維持率は 6 ヵ月で 86.9%，1 年で 73.8%，2 年で 68.2%であった．2 年以内に再発した 34 例のうち，28 例（82.4%）が 1 年以内に再発していたことから，休薬後 1 年間は特に留意が必要であると思われる．また，休薬時の TRAb が陽性である場合は，陰性である場合に比べて再発率が高いことが報告されている[3,4]．更に，休薬後 1 年間甲状腺機能が正常であっても数年後に再発する症例や[3]，甲状腺機能低下症になる症例があることから[5]，少なくとも 1 年に 1 回は甲状腺機能検査を行う．

文　献

1）Wang J, Qin L. Radioiodine therapy versus antithyroid drugs in Graves' disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Radiol 2016; **89** (1064): 20160418

2) Konishi, T, Okamoto, Y, Ueda, M, et al. Drug discontinuation after treatment with minimum maintenance dose of an antithyroid drug in Graves' disease: a retrospective study on effects of treatment duration with minimum maintenance dose on lasting remission. Endocr J 2011; **58**: 95-100
3) Carella C, Mazziotti G, Sorvillo F, et al. Serum thyrotropin receptor antibodies concentrations in patients with Graves' disease before, at the end of methimazole treatment, and after drug withdrawal: evidence that the activity of thyrotropin receptor antibody and/or thyroid response modify during the observation period. Thyroid 2006; **16**: 295-302
4) Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, et al. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. Eur J Endocrinol 2008; **158**: 69-75
5) Wood LC, Ingbar SH. Hypothyroidism as a late sequela in patient with Graves' disease treated with antithyroid agents. J Clin Invest 1979; **64**: 1429-1436

BCQ8

無機ヨウ素薬単独療法の投与方法は？

回　答

- 重篤な副作用のために抗甲状腺薬が使用不可能な症例で，甲状腺クリーゼなど急速に甲状腺機能を改善させる必要がある場合やバセドウ病手術前，^{131}I 内用療法前後で甲状腺機能をコントロールする場合に単独で用いる．
- 無機ヨウ素薬の投与量が低用量でコントロールされる軽症のバセドウ病では，無機ヨウ素薬単独療法を検討してもよい．

解　説

無機ヨウ素薬の併用療法は甲状腺クリーゼ治療やバセドウ病緊急手術の前処置として行われるが，単独療法は重篤な副作用で抗甲状腺薬が使用不可能な患者において手術前や ^{131}I 内用療法前および後の甲状腺機能コントロールに用いられる．軽症のバセドウ病や妊娠初期の妊婦では低用量での無機ヨウ素薬単独治療が選択されることがある．しかし，無機ヨウ素薬は，エスケープ現象が起こりうることを常に念頭に置くべきであり，もしエスケープ現象が生じたときには治療を変更する必要があるため，専門医に相談する．

考慮したアウトカム

- ヨウ素単独治療の有効性
- ヨウ素単独治療の予後

エビデンス

- 一般的なバセドウ病に対する無機ヨウ素薬単独治療に関しては，軽症のバセドウ病では検討してもよい．
- エスケープ現象が起こりうることを常に念頭に置き，エスケープ現象が生じたときには専門医に相談する．

文献の要約

ヨウ素は甲状腺ホルモンの材料として必須の成分であるが，大量の無機ヨウ素が体に入るとヨウ素の有機化が抑制され甲状腺ホルモンの合成が抑制されるとともに分泌も抑制される．この急性抑制効果を Wolff-Chaikoff 効果といい，抗甲状腺薬よりはるかに早く効果が発現する．また，ヨウ素は甲状腺ホルモンの分泌過程も阻害する．Wolff-Chaikoff 効果は正常人やラットでは数日以内に消失し，甲状腺内ヨウ素量も有機化も元のレベルに戻る．これを Wolff-Chaikoff 効果からのエスケープという．橋本病やバセドウ病，抗甲状腺薬や ^{131}I 内用療法後の寛解バセドウ病，亜急性甲状腺炎罹患後などではヨウ素による甲状腺機能の抑制効果が強く，かつより長

期間観察される[1,2]．Wolff-Chaikoff 効果からのエスケープが生じにくいためと考えられているが，急速な血中甲状腺ホルモン低下作用を利用して甲状腺クリーゼなどで急速な甲状腺機能の改善が必要な場合やバセドウ病手術前処置として短期間（1〜2 週間程度）使用されている．また，重篤な副作用のために抗甲状腺薬が使用不可能な場合に手術前や ^{131}I 内用療法前後で甲状腺機能をコントロールするために用いられる．

未治療バセドウ病患者 119 例を対象とし，^{131}I 内用療法単独群と ^{131}I 内用療法後にヨウ化カリウム飽和溶液（SSKI）を投与した群［5.0 ± 1.5 滴（2〜10 滴，〜250 mg）を ^{131}I 内用療法後 1 週間から甲状腺機能亢進症状消失まで（11 ± 6 週間，5〜28 週間）］とを比較した後向き研究[3]では，両群間に年齢，甲状腺重量，甲状腺ヨウ素摂取率，^{131}I 投与量，治療前 T_4 値に差はなく，7 週間後の T_4 値はそれぞれ 12.3 ± 6.1，8.0 ± 3.9 μg/dL と KI 投与群で有意に低下した．^{131}I 内用療法 1 年後に甲状腺機能が正常であった KI 投与群の 60％が一過性の甲状腺機能低下症をきたしたが，^{131}I 内用療法 1 年後の甲状腺機能低下症の頻度は両群とも 58％であったことから，早期に甲状腺ホルモンを低下させるために ^{131}I 内用療法後に無機ヨウ素薬を追加してもよいと思われる．しかし，一般的なバセドウ病に対する無機ヨウ素薬に関しては，甲状腺専門医の間でも意見は必ずしも統一されていない．

抗甲状腺薬で副作用が生じたバセドウ病 44 症例で KI 単独治療へ変更し長期間（8〜28 年）観察し得た症例を比較検討した後向き研究[4]では，29 例（66％）が KI 単独で良好にコントロールされ（A 群），うち 58.6％が平均 7.4 年（2〜23 年）の服薬で寛解した．一方，KI 単独治療のみで機能正常化せず少量の抗甲状腺薬を併用した群［15 例（34％）：B 群］では 46.7％が平均 7.2 年（3〜11 年）の服薬で寛解した．KI 単独治療開始時の投与量は A 群では 50 mg より少量，50〜99 mg，100 mg がそれぞれ 12，7，10 例，B 群では 3，3，9 例で差を認めず，その他の患者背景および寛解率にも差を認めなかったが，KI の最大投与量は A 群では 50 mg より少量，50〜99 mg，100〜199 mg，200〜399 mg，400〜800 mg がそれぞれ 6，4，10，9，0 例であったのに対し，B 群では 0，2，2，3，8 例で有意差を認め，KI が 200 mg/日以上の最大量が必要であった症例では有意に寛解率が低下していた．初期値パラメータで KI に対する反応性や長期予後の予測因子になるものはなく，KI 投与による副作用は認められなかった．

傾向スコアを算出しマッチさせた KI および MMI 単独治療それぞれ 20 例（治療前 FT_4 値はそれぞれ 2.49 ± 0.70，2.57 ± 0.79 ng/dL）を比較検討し，治療効果，安全性を比較した後向き研究がある[5]．治療開始時 KI 投与量は 53.6 ± 11.7 mg/日，2 例でエスケープを起こし，1 例はまったく無効であったため抗甲状腺薬が追加された．残った KI 単独治療群 17 例と MMI 単独治療群 20 例でいずれも 6 ヵ月後，1 年後で甲状腺機能は正常範囲となり，両群で統計学的有意差を認めなかった．更に，KI 単独治療群においても TRAb 値が MMI 単独治療群と同等に減少した．副作用については MMI 群 1 例で皮疹を認めたが，KI 群では認められなかった．KI 無効例に特徴となる患者背景は明らかではなかった．

抗甲状腺薬で副作用を認め KI に切り替えられた 24 例（切り替え時 KI 投与量は 50 もしくは 100 mg/日で以降 12.5〜100 mg/日に調整）において，切り替え後の再燃の有無で群別し検討した後ろ向き研究[6]では，再燃群は非再燃群に比べて切り替え時の甲状腺ホルモン値が高く，KI の効果持続期間が FT_3，FT_4 値と負の相関を認めた．

以上より，軽症のバセドウ病や甲状腺機能のコントロールに必要な無機ヨウ素の量が多くならないような症例では，無機ヨウ素薬単独療法を検討してもよいと考えられる．

バセドウ病手術前処置に対しては，甲状腺機能のコントロールがなされていないバセドウ病

患者 27 例に対する術前ルゴール液投与に関する後向き研究[7]があり，手術 7〜10 日前からルゴール液を開始し（基本的には 100.5 mg，2〜5 日後に甲状腺機能のコントロールができていなければ倍量，一部症例では 20.1 mg から開始，β 遮断薬の併用はあるが，ステロイドやコレスチラミンの併用はなし），治療期間 8.5 日（4〜13 日），無機ヨウ素総投与量 1,005 mg（168〜2,110 mg）で全例 FT_4，FT_3 が低下し，特に FT_4 がより低下した（それぞれ 53→20 pmol/L，20→6.5 pmol/L）．副作用は 4 例に認め（発疹 2 例，発疹＋嘔吐 1 例，手指腫脹 1 例），2 例で減量し，2 例で中止された．手術は問題なく行われたが，術後 7 例で一過性の低カルシウム血症を認めた．

術前処置として抗甲状腺薬と併用される場合は，併用されない場合に比べて手術困難度に関しては有意差を認めないが，出血量が減少する，術後合併症（一過性の副甲状腺機能低下症や嗄声）が減少するという報告が存在する[8,9]一方で，組織学的変化，出血量，手術時間に変化はなかったものの甲状腺重量が有意に増加したことから，甲状腺腫が大きな場合に KI を投与するときは注意すべきとする日本からの報告もある[10]．同様に多量の無機ヨウ素薬を単独で使用した患者では甲状腺腫の増大を認めることがあり，早期に他の治療に変更すべきである．

日本で使用可能な無機ヨウ素薬はヨウ化カリウム丸（1 丸中にヨウ素 38.2 mg 含有）とヨウ化カリウム末がある．ルゴール液は内服用液剤がなく，SSKI とも薬剤部門で調剤する必要があるが，各施設で濃度が異なるため注意が必要となる．

文　献

1）Roti E, Minelli R, Gardini E, et al. Iodine-induced hypothyroidism in euthyroid subjects with a previous episode of subacute thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 1990; **70**: 1581-1585
2）Roti E, Gardini E, Minelli R, et al. Effects of chronic iodine administration on thyroid status in euthyroid subjects previously treated with antithyroid drugs for Graves' hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1993; **76**: 928-932
3）Ross DS, Daniels GH, De Stefano P, et al. Use of adjunctive potassium iodide after radioactive iodine (^{131}I) treatment of Graves' hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1983; **57**: 250-253
4）Okamura K, Sato K, Fujikawa M, et al. Remission after potassium iodide therapy in patients with Graves' hyperthyroidism exhibiting thionamide-associated side effects. J Clin Endocrinol Metab 2014; **99**: 3995-4002
5）Uchida T, Goto H, Kasai T, et al. Therapeutic effectiveness of potassium iodine in drug-naïve patients with Graves' disease: a single-center experience. Endocrine. 2014; **47**: 506-511
6）Honda A, Uchida T, Komiya K, et al. Relationship between the effectiveness of inorganic iodine and the severity of Graves thyrotoxicosis: a retrospective study. Endocr Pract 2017; **23**: 1408-1413
7）Calissendorff J, Falhammar H. Rescue pre-operative treatment with Lugol's solution in uncontrolled Graves' disease. Endocr Connect 2017; **6**: 200-205
8）Randle RW, Bates MF, Long KL, et al. Impact of potassium iodide on thyroidectomy for Graves' disease: Implications for safety and operative difficulty. Surgery 2018; **163**: 68-72
9）Whalen G, Sullivan M, Maranda L, et al. Randomized trial of a short course of preoperative potassium iodide in patients undergoing thyroidectomy for Graves' disease. Am J Surg 2017; **213**: 805-809
10）Yabuta T, Ito Y, Hirokawa M, et al. Preoperative administration of excess iodide increases thyroid volume of patients with Graves' disease. Endocr J 2009; **56**: 371-375

BCQ9

抗甲状腺薬と無機ヨウ素薬併用療法の有効性は？

回　答

- 未治療バセドウ病患者への初期投与量として軽症から中等症（FT_4 値 5ng/dL 未満）のバセドウ病では MMI 15mg で十分であり，安全性の面からも 30mg は控えるべきである．
- 重症と考えられる症例（FT_4 値 5ng/dL 以上）では MMI 30mg 単独投与と比較して MMI 15mg＋KI 50mg（無機ヨウ素として 38.2mg）の併用が効果および安全性の面で優れている．

解　説

抗甲状腺薬に無機ヨウ素薬を併用する治療法は，すでに 1946 年頃から知られており[1,2]，現在では，米国甲状腺学会（American Thyroid Association：ATA）のガイドラインにおいても重篤な甲状腺中毒症の速やかな改善が期待できるとして推奨されている[3]．

考慮したアウトカム

- 投与法の違いによる 30 日以内の甲状腺機能正常化率と寛解率の有効性

エビデンス

- 抗甲状腺薬に無機ヨウ素薬を併用することで，重篤な甲状腺中毒症の早期改善が期待できる．

文献の要約

Roti らは MMI 40 mg 単独と MMI 40 mg＋ヨウ化カリウム（KI）の併用療法を比較し，10 日間の投与では T_3 および T_4 値の改善効果は同等で有意差はみられなかったと報告している[4]が，その後 Takata らは 134 名の未治療バセドウ病患者を，①MMI 30 mg，②MMI 30 mg＋KI 50 mg（無機ヨウ素として 38.2 mg），③MMI 15 mg および④MMI 15 mg＋KI 50 mg の 4 群にランダムに割り付け，前向きに甲状腺ホルモン値および TSH 受容体抗体価の経過を観察した．その結果，KI 併用群では，治療開始後 2 週間（第 2 および 4 群）および 4 週間（第 4 群）において，甲状腺ホルモン値の有意に高い改善効果が認められた．しかし KI 中止後に甲状腺ホルモン値の一時的増悪を少数例に認めた．また長期観察において，KI 併用群では MMI 単独群と比較して寛解率が高い傾向が認められたが，有意差は認めなかった．大量無機ヨウ素薬（38.2 mg/日）併用によって MMI の初期使用量をより減量できることが示唆された[5]．Sato らは FT_4 値が 5 ng/dL を超える未治療バセドウ病患者 310 名を，①MMI 30 mg（149 名），②MMI 15 mg＋KI 50 mg（無機ヨウ素として 38.2 mg）（161 名）にランダムに割り付け，投与後の FT_4 および FT_3 値を前向きに評価した．KI 併用群の KI は血中 FT_4 レベルが基準範囲内に入った時点で中止した．投与後 30 日以内，60 日以内および 90 日以内に FT_4 値が基準範囲内に入った患者の割合は，KI 併用群でそれぞれ，45, 74 および 82%，MMI 30 mg 単独群ではそれぞれ，25, 63 および 75% であり，KI 併用

群において，甲状腺ホルモン値が有意に早期改善することが示唆された．更に MMI の中止を要する副作用（皮膚症状，肝機能障害および顆粒球減少）の出現は MMI 30 mg 単独群のほうが KI 併用群と比較して有意に高率に認められた．また，寛解率は，有意差は認められなかったものの，KI 併用群のほうが MMI 30 mg 単独群より高い傾向を認めた．これらの知見から中等度から重症（FT_4 値 5 ng/dL 以上）の未治療バセドウ病患者への初期治療として MMI 15 mg＋無機ヨウ素薬 38.2 mg の併用が MMI 30 mg 単独投与よりも優れている可能性が示唆されている [6]．

文　献

1）Danowski TS, Man EB, Winkler AW. Additive effects of iodine and thiourea in the treatment of hyperthyroidism. J Clin Invest 1946; **25**: 597-604
2）Winkler AW, Man EB, Danowski TS. Minimum dosage of thiourea, given together with iodine medication, necessary for the production and maintenance of a remission in hyperthyroidism. J Clin Invest 1947; **26**: 446-452
3）Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid 2016; **26**: 1343-1421
4）Roti E, Robuschi G, Gardini E, et al. Comparison of methimazole, methimazole and sodium ipodate, and methimazole and saturated solution of potassium iodide in the early treatment of hyperthyroid Graves' disease. Clin Endocrinol (Oxf) 1988; **28**: 305-314
5）Takata K, Amino N, Kubota S, et al. Benefit of short-term iodide supplementation to antithyroid drug treatment of thyrotoxicosis due to Graves' disease. Clin Endocrinol (Oxf) 2010; **72**: 845-850
6）Sato S, Noh JY, Sato S, et al. Comparison of efficacy and adverse effects between methimazole 15mg+inorganic iodine 38mg/day and methimazole 30mg/day as initial therapy for Graves' disease patients with moderate to severe hyperthyroidism. Thyroid 2015; **25**: 43-50

BCQ10

抗甲状腺薬と L-サイロキシン併用療法の適応は？

回 答

● 抗甲状腺薬の投与量の増減により目標とする甲状腺機能を安定して維持することが困難な場合，あるいは ^{131}I 内用療法実施後の甲状腺機能低下症の予防目的で，L-サイロキシン（LT_4）併用療法を行うことがある．

解 説

抗甲状腺薬と LT_4 を併用する状況としてまずあげられるのは，抗甲状腺薬治療開始後の早期に，医原性甲状腺機能低下症になったときである[1]．バセドウ病の診断が確かであれば，抗甲状腺薬を休薬すると再度甲状腺ホルモン高値の状態まで戻ってしまう可能性がある．抗甲状腺薬を減量したうえで，甲状腺機能低下症の程度が強い場合は，低下の程度に応じて LT_4（50 μg/日前後）を併用すると甲状腺機能を良好な状態にコントロールしやすい．甲状腺機能低下症が解消されれば LT_4 投与は中止する．

次に，T_3 優位型バセドウ病の場合では抗甲状腺薬で FT_4 を基準値内にコントロールしても FT_3 は高値のままで，代謝状態としては甲状腺機能亢進状態が続く[2]．一方，FT_3 が基準値内に入るように投与量を増やすと FT_4 は基準値下限を下回り，TSH 上昇や甲状腺腫の増大をきたすことがある．FT_3 高値を抑えるために十分な量の抗甲状腺薬を投与しながら LT_4 を併用することで，良好な甲状腺機能の維持を目指す．T_3 優位型バセドウ病は難治性であるので，漫然と抗甲状腺薬投与と LT_4 併用を継続するのではなく，^{131}I 内用療法や手術を検討すべきである．

第 3 は，抗甲状腺薬投与中の患者に対する ^{131}I 内用療法実施後の早期に，甲状腺機能低下症の予防目的での LT_4 投与または，甲状腺機能低下症出現時の LT_4 投与である．^{131}I 投与後は抗甲状腺薬を再開しない場合もあるが，^{131}I 効果発現までの間，甲状腺機能亢進症の程度に応じて抗甲状腺薬を再開する場合が多い．抗甲状腺薬再開の有無にかかわらず，^{131}I 内用療法後の甲状腺機能低下症はバセドウ病眼症の発症または既存の眼症の増悪のリスクとなる[3]．そのため，^{131}I を投与した約 2 週後から，甲状腺機能低下症の予防目的で LT_4（50～100 μg/日）を投与することがある[4,5]．予防投与を行わない場合も，^{131}I 投与後のフォローで甲状腺機能低下症を認めたときは，LT_4 を投与して早期にその解消をはかるべきである．

第 4 に，活動性の眼症を有する患者では抗甲状腺薬治療中の TSH 上昇による眼症増悪を防ぐため抗甲状腺薬との併用が行われる．

第 5 として，抗甲状腺薬の維持量への漸減中に，ある量の抗甲状腺薬により甲状腺機能亢進症は十分抑制され，同量を継続していると甲状腺機能低下症になるが，その投与量から減量すると甲状腺ホルモン高値となり，甲状腺機能を安定した正常に保つことが困難なときがある．この場合は，甲状腺機能亢進症を抑えるのに必要な量の抗甲状腺薬を投与し，低下の程度に合わせて LT_4 を併用する．バセドウ病の病勢が沈静化してくれば，抗甲状腺薬を減量しても甲状

腺機能亢進症とはならない時期が来るので，甲状腺腫の大きさや TRAb 値を参考にして，抗甲状腺薬の減量と LT_4 中止を試みる．また，抗甲状腺薬の投与量が 1 日 1 錠で甲状腺機能低下症になってくる場合，通常は隔日 1 錠服用などに減量するが，高齢者などで服薬アドヒアランスに問題が生じる場合は LT_4 を併用して毎日同量投与とすることもある．

その他，投与量を固定した大量の抗甲状腺薬（MMI 30～60 mg/日）を投与し，甲状腺機能低下症にならないように LT_4 を併用する治療法（block-replace regimen）は，抗甲状腺薬の投与量を甲状腺機能に合わせて調整する投与法（漸減法）と比較して，再発率に差はなく，一方，副作用の頻度は有意に増加するため[6]，寛解率を高める目的として行う意味はない．また，block-replace regimen は甲状腺機能の安定化の目的で行うこともあるが，漸減法と甲状腺機能異常の出現頻度に差はないとする報告[7]もある．

考慮したアウトカム

- 甲状腺機能正常の維持
- バセドウ病眼症の発症または既存の眼症増悪の回避
- バセドウ病の寛解
- 副作用

エビデンス

- 抗甲状腺薬治療開始後早期の時期に，医原性甲状腺機能低下症になることがある[1]．
- T_3 優位型バセドウ病は難治性である[2]．
- ^{131}I 内用療法後の甲状腺機能低下症はバセドウ病眼症の発症または既存の眼症の増悪のリスクとなる[3]．したがって，活動性眼症患者では LT_4 を抗甲状腺薬と併用することにより低下症による増悪を阻止する可能性が示唆される．

文献の要約

抗甲状腺薬治療開始後の早期に，甲状腺ホルモンが下がり過ぎて医原性甲状腺機能低下症になることはしばしば経験される．CBZ の初期投与量の違いによる治療効果の差を比較した RCT[1]では，CBZ 20 mg/日（≒MMI 12 mg/日）投与群の投与開始 4 週後の甲状腺機能低下症の頻度は 3%（34 人中 1 人），CBZ 40 mg/日（≒MMI 24 mg/日）投与群では 28%（29 人中 8 人）と報告されている．

Takamatsu らは抗甲状腺薬治療中のバセドウ病患者のうち，血清 T_4 値が基準値内にコントロールされているにもかかわらず血清 T_3 高値が持続し，総 T_3（ng/dL）/総 T_4（μg/dL）比 20 以上が持続するものを T_3 優位型バセドウ病としてその臨床的特徴を報告した[2]．T_3 優位型バセドウ病は，成人バセドウ病の約 10%を占め，若年者に多い．甲状腺腫は大きく，TRAb が強陽性で病勢が強く，抗甲状腺薬治療で寛解にいたる可能性が低い．抗甲状腺薬で FT_3 を正常化すると FT_4 は基準値を下回り，TSH 上昇や甲状腺腫の増大をきたすことがある．T_3 優位型バセドウ病では，T_4 から T_3 への変換酵素である 1 型および 2 型脱ヨウ素酵素の甲状腺組織内の活性が亢進しており，特に 2 型の酵素活性の亢進が血中 T_3 優位と関連している可能性が示されている[8]．

^{131}I 内用療法は，バセドウ病眼症の発症または既存の眼症の増悪のリスクとなる[9]．^{131}I 内用療法後の甲状腺機能低下症は眼症悪化のリスクであり[3]，LT_4 の予防的投与によりそのリスクを軽減できることが示されている[4,5]．Stan ら[3]は，^{131}I 内用療法後の甲状腺機能低下症のバセドウ病

眼症への関与についてのコホート研究で，^{131}I 内用療法後 1 年間の経過が追えた 195 例において，眼症の新規発症あるいは既存眼症の悪化が 12.8％の患者で認められ，^{131}I 内用療法後の初回診察時の甲状腺機能低下症が OR 3.3 で関連していたと報告した．Tallstedt ら[4] は，バセドウ病患者に対する ^{131}I 内用療法において，はじめの 2 年間の患者では ^{131}I 投与後の検査で甲状腺機能低下症を認めた時点で LT_4 投与を開始する治療法（Group A，$n=248$），次の 2 年間は ^{131}I 投与の 2 週後から全例に LT_4 50 μg/日の予防投与を開始し，その 2 週後に LT_4 100 μg/日投与に増量する治療法（Group B，$n=244$）で治療を行った．18 ヵ月の観察期間中に眼症の発症または既存の眼症の悪化を認めた頻度は，Group A の 18％に比較して，Group B は 11％と有意（$p=0.03$）に低かったことより，早期の LT_4 投与による甲状腺機能低下症の予防が眼症出現を減らせる可能性を示した．一方，MMI 30 mg/日投与または推定吸収線量 120 Gy の条件での ^{131}I 内用療法によりバセドウ病治療を行ったあとの眼症悪化について比較した RCT[10] では，両治療法群ともに LT_4 を併用して甲状腺機能低下症の影響を受けない条件にしても，^{131}I 内用療法群の新規の眼症発症率は 38％で，MMI 治療群の 18％に比較して有意（$p<0.001$）に高率であった．したがって，^{131}I 内用療法後の眼症悪化の要因は甲状腺機能低下症だけではない．なお，抗甲状腺薬治療中の甲状腺機能低下症が，バセドウ病眼症の増悪因子であるかどうかについては，その可能性を疑う症例報告[11] はあるが，多数例で検討した報告はない．しかし，甲状腺機能低下症を回避することは必要であり，必要に応じて LT_4 併用が勧められる．

文 献

1) Page SR, Sheard CE, Herbert M, et al. A comparison of 20 or 40mg per day of carbimazole in the initial treatment of hyperthyroidism. Cin Endocrinol (Oxf) 1996; **4**: 511-515
2) Takamatsu J, Sugawara M, Kuma K, et al. Ratio of serum triiodothyronine to thyroxine and the prognosis of triiodothyronine-predominant Graves' disease. Ann Intern Med 1984; **100**: 372-375
3) Stan MN, Durski JM, Brito JP, et al. Cohort study on radioactive iodine-induced hypothyroidism: implications for Graves' ophthalmopathy and optimal timing for thyroid hormone assessment. Thyroid 2013; **23**: 620-625
4) Tallstedt L, Lundell G, Blomgren H, et al. Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment? Eur J Endocrinol 1994; **130**: 494-497
5) Perros P, Kendall-Taylor P, Neoh C, et al. A prospective study of the effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism in patients with minimally active graves' ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab 2005; **90**: 5321-5323
6) Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, et al. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. Cochrane Database Syst Rev 2010; **1**: CD003420
7) Vaidya B, Wright A, Shuttleworth J, et al. Block & replace regime versus titration regime of antithyroid drugs for the treatment of Graves' disease: a retrospective observational study. Clin Endocrinol (Oxf) 2014; **81**: 610-613
8) Ito M, Toyoda N, Nomura E, et al. Type 1 and type 2 iodothyronine deiodinases in the thyroid gland of patients with 3,5,3'-triiodothyronine-predominant Graves' disease. Eur J Endocrinol 2011; **164**: 95-100
9) Ma C, Xie J, Wang H, et al. Radioiodine therapy versus antithyroid medications for Graves' disease. Cochrane Database Syst Rev 2016; 2: CD010094
10) Träisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, et al; Thyroid Study Group of TT 96. Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. J Clin Endocrinol Metab 2009; **94**: 3700-3707
11) Dutta D, Kumar M, Mukhopadhyay S, et al. Graves' orbitopathy precipitated by iatrogenic hypothyroidism secondary to carbimazole for Graves' disease. Indian J Pediatr 2014; **81**: 1244-1245

BCQ11

甲状腺中毒症状のコントロール方法は？

回　答

● 甲状腺中毒症の改善を図るとともに症状緩和に β 遮断薬を用いる．

解　説

甲状腺中毒症状には代謝亢進症状（体重減少），循環器症状（頻脈，心悸亢進），皮膚症状（多汗，瘙痒感），精神症状（気分変容，食欲増進，不眠），消化器症状（下痢），神経筋症状（手指振戦，筋力低下，周期性四肢麻痺）などがある．これらは，各器官における甲状腺ホルモンの甲状腺ホルモン受容体を介した直接作用と β アドレナリン受容体の増強作用によるため，症状コントロールには甲状腺中毒症の改善と β アドレナリン受容体を介する作用の遮断が必要である．使用にあたり β 遮断薬には使用禁忌例が存在するため注意が必要である．

妊婦の場合は胎児毒性を考慮して可能な限り短期的な使用にとどめ，授乳婦の場合は新生児の安全性を配慮し，メトプロロール，プロプラノロールもしくはラベタノールのいずれかを使用する．

考慮したアウトカム

● 症状改善

エビデンス

● 甲状腺中毒症状のコントロールには甲状腺中毒症の改善と β アドレナリン受容体遮断薬による治療が有効である．

文献の要約

甲状腺中毒症状のコントロール方法に関する検討は，未治療バセドウ病患者を対象にしたチアマゾール（MMI）単独治療群と MMI＋β 遮断薬併用治療群による甲状腺中毒症状と SF-36 を用いた健康関連 QOL に関して治療前後 4 週間での変化を比較する無作為化試験が実施されている[1]．結果は併用群における心拍数，易疲労感，体重減少，息切れ，易怒性，集中力欠如などの甲状腺中毒症状および SF-36 による身体機能が単独群に比較して有意な改善を認めた．

このように甲状腺中毒症状は，甲状腺ホルモン過剰に伴う主に核内の甲状腺ホルモン受容体を介する作用に基づくため，甲状腺中毒症の治療は必須である．また，甲状腺中毒症状の多くが交感神経賦活症状と酷似するため[2]，β 遮断薬によるそのシグナル伝達の遮断により手指振戦[3]，近位筋の筋力低下を主とするミオパチー[4]，排便回数増加や脂肪便などの消化器症状[5]，気分変容・不眠[6,7]などが緩和することは古くから知られている．特に循環器症状に関しては，甲状腺中毒症患者において β 遮断薬は，一酸化窒素代謝の是正や心拍数，心拍出量，酸素消費量の低下

表 1　甲状腺中毒症で汎用されるαβ / βアドレナリン受容体遮断薬

一般名	商品名	投与量	β_1 選択性	特記事項
ラベタロール	トランデート	150～450mg・分 3	−	
プロプラノロール	インデラル	30～90mg・分 3	−	
アテノロール	テノーミン	25～50mg・分 1	＋	腎排泄
メトプロロール	ロプレソール，セロケン	60～120mg・分 2～3	＋	
ビソプロロール	メインテート	2.5～5.0mg・分 1	＋	腎排泄

をもたらし[8～10]，心悸亢進（もしくは高拍出性心不全）症状を改善することが知られており，甲状腺クリーゼの予後規定因子のひとつでもある心拍数のコントロールが重要である．β遮断薬を投与するにあたりに投与方法と受容体選択性を考慮すべきである．

実際の治療におけるβ遮断薬投与量に関しては，後述する禁忌がなければ通常投与量を使用し，低左心機能や重症不整脈に対するβ遮断薬の継続投与の必要性がなければ，心拍数を確認しながら漸減していく（表 1）．

β遮断薬における受容体選択性に関しては，甲状腺クリーゼ症例における選択性と予後に関する検討がなされている[11]．日本における甲状腺クリーゼの全国調査によると心拍数の増加とともに有意に死亡と重症度が増加し，心拍数が 150 回/分以上が予後不良因子であることが報告された．ゆえに心拍数上昇に大きく寄与する β_1 アドレナリン受容体活性化を強力に遮断する必要がある．

更に Killip 分類クラスⅢ以上の心不全を合併した甲状腺クリーゼ症例での死亡例のほとんどが β_1 非選択性遮断薬を使用しており，その使用歴は多変量解析でも死亡への有意な寄与因子であった．末梢血管抵抗を負に制御する β_2 アドレナリン受容体を介する作用[12]の観点からも β_1 選択性遮断薬が第一選択薬として推奨されている[13]．しかし，外来治療が可能な甲状腺中毒症を対象とした検討はされておらず，いずれを使用するかについてのエビデンスは十分でない．またβ遮断薬における内因性交感神経刺激作用（intrinsic sympathomimetic activity：ISA）の有無の予後に与える影響についても十分なエビデンスは存在しない．

β遮断薬の使用が原則禁忌である気管支喘息患者や慢性閉塞性肺疾患では β_2 アドレナリン受容体を遮断すると呼吸困難が悪化するリスクがあるため，β_1 選択性遮断薬を用いることは可能と考えられるが，十分に呼吸管理が必要であることはいうまでもない．また，β遮断薬の禁忌例や継続使用が不可能な症例では，ベラパミルやジルチアゼムなどのカルシウム拮抗薬を用いた頻脈のコントロールを行う．心房細動や重症心不全，末梢循環障害を合併する患者に対するβ遮断薬を含む治療方針に関しては循環器専門医と十分相談すべきである．

1．妊婦や授乳婦への対応

甲状腺機能亢進症状を呈している妊婦に対するβ遮断薬または α/β 遮断薬の使用の可否は，患者（母体）にもたらされる症状改善効果と胎盤移行による胎児への有害性のバランスにより決まる．胎児におけるβ遮断薬の有害性として懸念される症候は子宮内発育遅延（IUGR）であり，これらは妊娠期間中の長期使用との関連性が示唆されているが，後方視的検討で因果関係は強く示せていない[14,15]．また α/β 遮断薬であるラベタノールは，妊娠高血圧症候群に対する治療薬として妊娠後期に使用された成績において IUGR や周産期予後に負の影響を与えないことが報告されている[16]．しかし，対象患者が妊娠後期に発症した妊娠高血圧症候群合併妊婦であることに注意すべきである．最近，日本において心疾患合併妊婦におけるメトプロロール（20～

120 mg/日），プロプラノロール（15～60 mg/日），アテノロール（25～50 mg/日），ビソプロロール（5～10 mg/日），カルベジロール（2.5～20 mg/日）の妊娠期間中の使用と IUGR の発生頻度との関連性が検討されている[17]．結果はβ遮断薬が IUGR の危険因子として抽出され，発症群と非発症群ではβ遮断薬の使用期間に有意な差を認めている．β遮断薬間では，投与していた患者数から統計学的に解析可能なメトプロロールとプロプラノロールのみ検討している．その結果，プロプラノロール内服による IUGR の発生の OR は 18.32（95％CI 4.35～77.32）であり，統計学的有意であったが，メトプロロールには有意な結果は得られなかった．しかし，プロプラノロールの短期的な使用による有害性は検討されておらず不明である．

以上より，妊娠中のβ遮断薬およびα/β遮断薬の使用は，可能な限り最小量でかつ 2～6 週間程度の短期的な使用が望ましい．

一方，甲状腺機能亢進症状を呈している授乳婦に対するβ遮断薬またはα/β遮断薬の使用の可否は，患者（母）にもたらされる症状改善効果と乳汁移行性による新生児への有害性のバランスにより決まる．これらに関する海外での検討では，患者（母体）へのβ遮断薬投与量と投与後の乳汁中の薬剤濃度，哺乳をした新生児の血中薬物濃度の測定により，新生児の推定曝露量と児の有害事象との因果関係が比較的明確に示されている．様々なβ遮断薬であるメトプロロール，プロプラノロール，アテノロール，ソタロール（ソタコール®），ベタキソロール（ケルロング®）やα/β遮断薬であるラベタノール，カルベジロール内服時の新生児血中濃度や交感神経遮断症状（徐脈や呼吸抑制）のデータを基に安全性が評価されている[18]．授乳婦においては，メトプロロール 100～200 mg/日やプロプラノロール 40～160 mg/日またはラベタノール 600 mg/日内服下で通常の授乳した新生児の安全性が確認されており，米国小児科学会も授乳婦への治療薬としてこれらの薬剤を推奨している[19]．

ゆえに，甲状腺機能亢進症の症状コントロールを目的とした日常診療で汎用されるメトプロロール 60 mg/日，プロプラノロール 30 mg/日またはラベタノール 150 mg/日程度の授乳婦への投与は問題がないと考えられる．

しかし，添付文書には「母乳中へ移行することが報告されているので授乳中の投与は避け，やむを得ず投与する場合は授乳を中止する．」と記載されているため，授乳婦への投与時には新生児の安全性が確立されていることを説明する必要がある．

また，新生児へのβ遮断薬の曝露を最小限にとどめるために「内服後 3～4 時間の授乳を避ける」と工夫が示されているが，乳汁への蓄積性を考慮して，「内服 3～4 時間後に搾乳・破棄した後に授乳する」ことで母親の懸念を軽減することができると考える．

文　献

1）Tagami T, Yambe Y, Tanaka T, et al. Short-term effects of beta-adrenergic antagonists and methimazole in new-onset thyrotoxicosis caused by Graves' disease. Intern Med 2012; **51**: 2285-2290
2）Ginsberg AM, Clutter WE, Shah SD, et al. Triiodothyronine-induced thyrotoxicosis increases mononuclear leukocyte beta-adrenergic receptor density in man. J Clin Invest 1981; **67**: 1785-1791
3）Klein I, Trzepacz PT, Roberts M, et al. Symptom rating scale for assessing hyperthyroidism. Arch Intern Med 1988; **148**: 387-390
4）Klein I, Ojamaa K. Thyroid (neuro)myopathy. Lancet 2000; **356**: 614
5）Bricker LA, Such F, Loehrke ME, et al. Intractable diarrhea in hyperthyroidism: management with beta-adrenergic blockade. Endocr Pract 2001; **7**: 28-31
6）Ramsay I, Greer S, Bagley C. Propranolol in neurotic and thyrotoxic anxiety. Br J Psychiatry 1973; **122**: 555-560
7）Lee S, Chow CC, Wing YK, et al. Mania secondary to thyrotoxicosis. Br J Psychiatry 1991; **159**: 712-713

8) Georges LP, Santangelo RP, Mackin JF, et al. Metabolic effects of propranolol in thyrotoxicosis. I. Nitrogen, calcium, and hydroxyproline. Metabolism 1975; **24**: 11-21
9) Valcavi R, Menozzi C, Roti E, et al. Sinus node function in hyperthyroid patients. J Clin Endocrinol Metab 1992; **75**: 239-242
10) Saunders J, Hall SE, Crowther A, et al. The effect of propranolol on thyroid hormones and oxygen consumption in thyrotoxicosis. Clin Endocrinol (Oxf) 1978; **9**: 67-72
11) Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, et al. Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. Thyroid 2012; **22**: 661-679
12) Knuepfer MM. Muscarinic cholinergic and beta-adrenergic contribution to hindquarters vasodilation and cardiac responses to cocaine. J Pharmacol Exp Ther 2003; **306**: 515-522
13) Isozaki O, Satoh T, Wakino S, et al. Treatment and management of thyroid storm: analysis of the nationwide surveys: The taskforce committee of the Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society for the establishment of diagnostic criteria and nationwide surveys for thyroid storm. Clin Endocrinol (Oxf) 2016; **84**: 912-918
14) Pruyn SC, Phelan JP, Buchanan GC. Long-term propranolol therapy in pregnancy: maternal and fetal outcome. Am J Obstet Gynecol 1979; **135**: 485-489
15) Rubin PC. Current concepts: beta-blockers in pregnancy. N Engl J Med 1981; **305**: 1323-1326
16) Pickles CJ, Symonds EM, Broughton Pipkin F. The fetal outcome in a randomized double-blind controlled trial of labetalol versus placebo in pregnancy-induced hypertension. Br J Obstetr Gynaecol 1989; **96**: 38-43
17) Tanaka K, Tanaka H, Kamiya C, et al. Beta-Blockers and Fetal Growth Restriction in Pregnant Women With Cardiovascular Disease. Circ J 2016; **80**: 2221-2226
18) Shannon ME, Malecha SE, Cha AJ. Beta blockers and lactation: an update. J Hum Lact 2000; **16**: 240-245
19) American Academy of Pediatrics Committee on Drugs: The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 1994; **93**: 137-150

BCQ12

炭酸リチウムの適応は？

回　答

- 国内では炭酸リチウムのバセドウ病に対する保険適用はないが，海外では抗甲状腺薬で重篤な副作用が発現した際の代替薬として，また ^{131}I 内用療法時の併用薬として炭酸リチウムの有用性が報告されている．

解　説

炭酸リチウムの効能・効果は「躁病および躁鬱病の躁状態」であり，バセドウ病は保険適用外である．海外では，抗甲状腺薬で無顆粒球症や肝機能障害などの副作用が出現した場合の補完薬としての有用性，および，^{131}I 内用療法時の併用薬としての有用性が認められている（保険未収載）．

考慮したアウトカム

- 炭酸リチウムの安全性
- 炭酸リチウムの有効性

エビデンス

- 炭酸リチウムは軽度から中等度の甲状腺機能亢進症の治療に効果があり，特に抗甲状腺薬により肝機能障害や白血球減少を合併した患者における抗甲状腺薬の代替薬として有用である．
- 炭酸リチウムの短期間の投与は安全であり，甲状腺の ^{131}I 保持を延長し，^{131}I 内用療法の効果を高める可能性がある．

文献の要約

炭酸リチウムは甲状腺ホルモンの合成と分泌を減少させ，1 型 5′ 脱ヨウ素酵素の活性を低下させることにより，T_4 の末梢での脱ヨウ素化を減弱させる[1]．海外における前向き観察研究において，抗甲状腺薬により肝機能障害または白血球減少を合併したバセドウ病患者 51 例に 500～750 mg/日の炭酸リチウムが投与され，36 週間の治療後，甲状腺機能亢進症の症状および甲状腺ホルモンレベルが改善され，肝機能および白血球が正常レベルに回復した．炭酸リチウム治療後に 12 例（23.5％）で臨床的寛解が得られ，6 例（11.8％）は退院直後に再発，25 例（49.0％）は ^{131}I 内用療法，8 例（15.7％）は甲状腺手術を受けた．以上より，炭酸リチウムは，バセドウ病による軽度から中等度の甲状腺機能亢進症の治療に効果があり，特に抗甲状腺薬により肝機能障害または白血球減少を生じた症例に適していると結論されている[2]．

一方，リチウムはヨウ素の甲状腺への取り込みを減少させず，むしろ，甲状腺のヨウ素保持を延長して ^{131}I 投与時の甲状腺への放射線量を増加させる．甲状腺機能亢進症に対する ^{131}I 治療

の補助薬としての，炭酸リチウムの安全性と有効性に関するシステマティックレビューとメタアナリシス結果が報告されている．^{131}I 単独と ^{131}I＋炭酸リチウムの効果を比較した 75 件の対照試験のうち 6 件が選択基準を満たしていた．うち 2 件は観察試験，4 件は介入試験であった．後ろ向き観察研究（N＝851）のメタアナリシスでは，炭酸リチウムの補助的使用は主要転帰である治癒率において優位性を示した（OR 1.92，95％CI 1.24～2.96）．介入試験（N＝485）のメタアナリシスでは，治癒率の改善は有意ではなかった（OR 1.28，95％CI 0.85～1.91）．炭酸リチウムの併用は ^{131}I 投与後の甲状腺ホルモンの再上昇を減少させ，治癒時間を短縮した一方，リチウム関連の副作用はまれで軽度であった[3]．また，バセドウ病，機能性腺腫，および中毒性多結節性甲状腺腫の患者において，炭酸リチウム 900 mg/日の投与前と投与 5 日後に FT_4 と ^{131}I 摂取率（2，24，48 時間後）を測定した結果，炭酸リチウム投与によってバセドウ病群で FT_4 の有意な低下が得られ，^{131}I 摂取率の有意な増加が得られた[4]．更に，^{131}I 内用療法＋炭酸リチウム（RI＋Li 群：炭酸リチウム 900 mg/日を ^{131}I 治療前日から 7 日間投与）あるいは ^{131}I 内用療法単独（RI 群）（GD 症例 計 30 例）の治療効果，治療後の甲状腺ホルモンへの影響，および副作用を検討した近年の前向き比較試験では，^{131}I 内用療法 7 日後において RI＋Li 群では total T_4 および FT_4 の上昇や炭酸リチウムの有害事象は認めず，RI＋Li 群ではより早期に甲状腺ホルモンが正常化し，12 ヵ月後の有効率は RI＋Li 群で 90％，RI 群で 73.3％であった（$p<0.01$）[5]．以上より，炭酸リチウムの短期投与は安全であり，おそらく ^{131}I 内用療法の効果を高めることによって治療効果を損なうことなく，投与される ^{131}I の用量を減少させるのに役立ち，コスト削減，放射線安全予防措置，および非標的器官への放射線被曝の影響を減少させる可能性がある．

文 献

1) Kibirige D, Luzinda K, Ssekitoleko R. Spectrum of lithium induced thyroid abnormalities: a current perspective. Thyroid Res 2013; **6**: 3
2) Zheng R, Liu K, Chen K, et al. Lithium carbonate in the treatment of Graves' disease with ATD-induced hepatic injury or leukopenia. Int J Endocrinol 2015; **2015**: 694023
3) Kessler L, Palla J, Baru JS, et al. Lithium as an adjunct to radioactive iodine for the treatment of hyperthyroidism: a systematic review and meta-analysis. Endocr Pract 2014; **20**: 737-745
4) Chouhan A, Abhyankar A, Basu S. The feasibility of low-dose oral lithium therapy and its effect on thyroidal radioiodine uptake, retention, and hormonal parameters in various subcategories of hyperthyroid patients: a pilot study. Nucl Med Commun 2016; **37**: 74-78
5) Sekuli V, Raji M, Vlajkovi M, et al. The effect of short-term treatment with lithium carbonate on the outcome of radioiodine therapy in patients with long-lasting Graves' hyperthyroidism. Ann Nucl Med 2017; **31**: 744-751

BCQ13

抗甲状腺薬使用中の注意点は？

回　答

- 抗甲状腺薬内服中は定期的な甲状腺機能検査を行う．抗甲状腺薬投与開始後は，重症度に応じて 2〜6 週間隔で甲状腺機能を確認し，甲状腺機能が十分正常範囲に入ったら，4〜6 週間隔にチェックを行う．維持療法中は，2〜3 ヵ月ごとに TSH を含めた甲状腺機能が正常範囲内にあることを確認する．
- 抗甲状腺薬の治療開始前は，白血球分画を含めた血算，血中ビリルビン値およびトランスアミナーゼを含む肝機能検査を行う．
- 抗甲状腺薬の副作用は治療開始後 3 ヵ月以内に発症することが多い．特に重篤な有害事象である無顆粒球症のモニタリングのため，抗甲状腺薬開始後少なくとも 2 ヵ月間は原則 2 週間隔で白血球分画を含めた血液検査を行う．
- 様々な精神的ストレスや喫煙が，バセドウ病の発症，治療に対する反応性，再燃・再発に影響を与える可能性がある．

解　説

抗甲状腺薬では 10%以上に副作用を認めることから，抗甲状腺使用前と使用中の副作用確認が必要である[1]．甲状腺機能亢進症のコントロールが安定しない時期では，特に甲状腺クリーゼのリスクの回避に務める．様々な精神的ストレスはバセドウ病の増悪因子であることや，甲状腺機能亢進時の強い運動負荷は心不全などのリスクになることにも留意する．

考慮したアウトカム

- 抗甲状腺薬治療の安全性
- 抗甲状腺薬治療の効果

エビデンス

- 定期的な甲状腺機能検査と副作用の検査が甲状腺機能亢進症のコントロールと患者の安全に有用．
- 様々な精神的ストレスや喫煙が，バセドウ病の発症や再発に影響する可能性がある．

文献の要約

1．抗甲状腺薬使用中の甲状腺機能検査と副作用のモニタリング

抗甲状腺薬内服中は定期的な甲状腺機能検査を行う．血中 TSH 値は，治療開始後数ヵ月間は抑制されている可能性があるため，治療初期の甲状腺機能の評価には適さない．よって治療開始時は，重症度に応じて 2〜6 週間隔で血中 FT_3 値および FT_4 値を評価し，抗甲状腺薬投与量を

調整する．甲状腺機能が正常化したら，血中 FT_4 値と血中 TSH 値などを 4〜6 週間隔で確認する．維持療法に移行後は，甲状腺機能検査は 2〜3 ヵ月の間隔で実施する．抗甲状腺薬治療が 18 ヵ月を超えている場合，この間隔は 6 ヵ月に延長することができる [1]．

抗甲状腺薬の副作用としては，軽度ではあるが頻度が高い皮疹（蕁麻疹）や軽度肝障害がある．軽度の皮疹（蕁麻疹）の頻度は，MMI 内服中の 6%，PTU 内服中の 3%，軽度の肝障害は，MMI 内服中の 0.4%，PTU 内服中の 2.7%とも報告されている．また，抗甲状腺薬治療中の 24%が皮疹（蕁麻疹）を発症し，3.8%は正常より 3 倍以上のトランスアミナーゼ上昇を生じるとの報告もある [2,3]．重大な副作用には，無顆粒球症，ANCA 関連血管炎などがあり，頻度は低いが無顆粒球症は抗甲状腺薬投薬中の 0.7%に発症するとも報告されている [3]．ATA のガイドラインでは，抗甲状腺薬の治療開始前に，白血球数，血中ビリルビン値およびトランスアミナーゼを含む肝機能検査を行うことを推奨している [1]．これらの副作用は通常 3 ヵ月以内に発症することが多いため，日本ではこれまで，投与開始後 3 ヵ月までは 2〜3 週間隔での副作用確認が推奨されていた．日本の MMI の添付文書では，無顆粒球症に対する警告として，少なくとも投与開始後 2 ヵ月間は原則として 2 週に一度，それ以降も定期的に白血球分画を含めた血液検査を指示している（BCQ14「抗甲状腺薬の副作用の特徴と注意点は？」参照）．

2．抗甲状腺薬使用中の生活一般についての注意

a．精神的なストレスを避ける

様々な精神的なストレスが，バセドウ病の発症や再発に影響あることが知られている．バセドウ病発症前に少なくとも 1 つ以上のストレスを経験した 58 例での検討において，バセドウ病治療中に甲状腺機能の悪化を経験した症例あるいは再発した症例では，全例で悪化または再発に先行する少なくとも 1 つ以上のストレスの経験を有していた．特に再発群は，再発回数とストレス経験回数との相関を認め（$r=0.486$，$p<0.0001$），発症年齢が若いほど，ストレス経験からバセドウ病の発症までの時間が短縮していた（$r=0.292$，$p=0.0002$）．更に悪化または再発例は，寛解例よりも多くのストレスを経験していた [4]．

別の日本からの報告では，230 例のバセドウ病症例において，抗甲状腺薬治療効果とストレスの多い生活習慣，日常の煩わしさ，喫煙，飲酒習慣，対処スキル，社会的支援の有無との関連性を検討した．女性症例においては，治療 12 ヵ月後で甲状腺機能亢進であった症例は，日々の悩みのスコアが有意に高率であった．また日々の悩みのスコアが高い女性は，治療 12 ヵ月後に甲状腺機能亢進であるリスクは悩みのスコアが低い女性と比較し 3.9 倍高かったことから，慢性的なストレスが，特に女性のバセドウ病においては抗甲状腺薬治療効果に影響を与える可能性が示唆された [5]．

b．禁煙を勧める

喫煙により，バセドウ病の発症や再発に危険性が高まり，抗甲状腺薬による治療効果が減弱する可能性がある．特にバセドウ眼症合併例は禁煙が強く勧められる（BCQ21「喫煙のバセドウ病への影響は？」参照）．

文　献

1）Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid 2016; **26**: 1343-1421

2）Sundaresh V, Brito JP, Wang Z, et al. Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic re- view and network meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2013; **98**: 3671-3677

3）Otsuka F, Noh JY, Chino T, et al. Hepatotoxicity and cutaneous reactions after antithyroid drug administration. Clin En- docrinol (Oxf) 2012; **77**: 310-315
4）Vita R, Lapa D, Trimarchi F, et al. Stress triggers the onset and the recurrences of hyperthyroidism in patients with Graves' disease. Endocrine 2015; **48**: 254-263
5）Yoshiuchi K, Kumano H, Nomura S, et al. Psychosocial factors influencing the short-term outcome of antithyroid drug therapy in Graves' disease. Psychosom Med 1998; **60**: 592-596

コラム 1

バセドウ病の標準治療として副腎皮質ホルモン薬が用いられない理由

要 旨

甲状腺機能に対する副腎皮質ホルモン薬（以下，ステロイド）の主要な作用は TSH の合成・分泌抑制と T_4 から T_3 への変換抑制である．甲状腺中毒症ではすでに TSH 分泌が抑制されていること，および相対的な副腎不全状態にあることから，甲状腺クリーゼ時のように早急に T_3 を下げたいときに，T_3 への変換抑制と副腎皮質ホルモンの補塡を目的として，抗甲状腺薬にステロイドを短期間併用することがある．また，甲状腺炎や甲状腺眼症などでは抗炎症作用を期待してステロイドが使用される．一方，ステロイドの免疫抑制作用を期待した長期使用については，全身に及ぼす多くの副作用を考慮すると，抗甲状腺薬，^{131}I 内用療法，手術療法のような確立された治療法のあるなかでバセドウ病の標準治療とはならない．

背景・目的

バセドウ病に対し，ステロイドに期待される効果として，T_4 から T_3 への変換の抑制と自己免疫反応の抑制があげられる．一方で，ステロイドは多彩で重篤な副作用をきたしうる．たとえばプレドニゾロンの添付文書[1]では重大な副作用として，誘発感染症，感染症の増悪，B 型肝炎ウイルスの増殖による肝炎，続発性副腎皮質機能不全，糖尿病，消化管潰瘍，消化管穿孔，消化管出血，膵炎，精神変調，うつ状態，痙攣，骨粗鬆症，大腿骨および上腕骨などの骨頭無菌性壊死，ミオパチー，緑内障，後嚢白内障，中心性漿液性網脈絡膜症，多発性後極部網膜色素上皮症，血栓症，心筋梗塞，脳梗塞，動脈瘤，硬膜外脂肪腫，腱断裂があげられている．したがって，バセドウ病におけるステロイドの使用は，主に T_4 から T_3 への変換抑制を期待した短期使用に限られる．

解 説

ステロイドの甲状腺機能に及ぼす主な影響として，①TSH の抑制（デキサメタゾン 8～12 mg/日），②TBG の減少[2]，③脱ヨウ素酵素活性の阻害（デキサメタゾン≧4 mg/日）[3~6]，があげられる．このうち，③による T_4 から T_3 への変換の抑制作用は，活性型ホルモンである T_3 作用の阻害につながることから，甲状腺クリーゼ時など，相対的な副腎不全状態の補塡に加えて[7]，甲状腺中毒症状を急速に改善したいときに用いられる[8,9]．ただし，減量は速やかに行う．また，同様の作用は PTU，ヨウ素系造影剤，β 遮断薬にも認められる．同様に，抗甲状腺薬でコントロールできないときに，^{131}I 内用療法[10]や手術療法[11]の前治療として短期間抗甲状腺薬と併用される．あるいは，バセドウ病の ^{131}I 内用療法後の眼症悪化の予防策としても使用される[12~14]．

ステロイドの一般的な使用目的はその抗炎症作用と免疫抑制作用であり，甲状腺疾患では主に前者の目的で，甲状腺炎（亜急性甲状腺炎，アミオダロン誘発性甲状腺中毒症[15]など遷延する破壊性甲状腺炎，橋本病の急性増悪），Riedel 甲状腺炎[16]，甲状腺眼症[17]，橋本脳症[18]の治療に用いられる．免疫抑制作用を期待して用いられる場合としては PTU 惹起性 ANCA 関連血管炎の治療がある[19]．

一方，ステロイドには，短期的な副作用として，満月様顔貌，痤瘡，皮膚の菲薄化，多毛など，長期的な副作用として，糖尿病，高血圧，骨粗鬆症，日和見感染症などの多彩で重大な副作用があり，バセドウ病に最も関連する合併症である甲状腺眼症においてさえ，ステロイドの全身投与の適応は活動性で中等度から重症の眼症に限られている[20]．また，バセドウ病の別の合併症である限局性粘液水腫やに対してはステロイドの局所治療が行われる．甲状腺以外の自己免疫疾患やアレルギー疾患の治療においても，代替薬がある場合はできるだけそちらに切り替え，止むを得ずステロイドを使用する場合は必要最小限の量を用いることが推奨されている[21]．同様に，リツキシマブもコストと副作用の観点から推奨されない[22]．

文　献

1）www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/340018_2456001F1310_3_18.pdf
2）Gamstedt A, Järnerot G, Kågedal B, et al. Corticosteroids and thyroid function. Different effects on plasma volume, thyroid hormones and thyroid hormone-binding proteins after oral and intravenous administration. Acta Med Scand 1979; **205**: 379-383
3）Duick DS, Warren DW, Nicoloff JT, et al. Effect of single dose dexamethasone on the concentration of serum triiodothyronine in man. J Clin Endocrinol Metab 1974; **39**: 1151-1154
4）Williams DE, Chopra IJ, Orgiazzi J, et al. Acute effects of corticosteroids on thyroid activity in Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 1975; **41**: 354-361
5）Chopra IJ, Williams DE, Orgiazzi J, et al. Opposite effects of dexamethasone on serum concentrations of 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T3) and 3,3'5-triiodothyronine (T3). J Clin Endocrinol Metab 1975; **41**: 911-920
6）LoPresti JS, Eigen A, Kaptein E, et al. Alterations in 3,3'5'-triiodothyronine metabolism in response to propylthiouracil, dexamethasone, and thyroxine administration in man. J Clin Invest 1989; **84**: 1650-1656
7）Tsatsoulis A, Johnson EO, Kalogera CH, et al. The effect of thyrotoxicosis on adrenocortical reserve. Eur J Endocrinol 2000; **142**: 231-235
8）Mazzaferri EL, Skillman TG. Thyroid storm. A review of 22 episodes with special emphasis on the use of guanethidine. Arch Intern Med 1969; **124**: 684-690
9）www.japanthyroid.jp/doctor/img/thyroid_storm_or_crisis.pdf
10）Jude EB, Dale J, Kumar S, et al. Treatment of thyrotoxicosis resistant to carbimazole with corticosteroids. Postgrad Med J 1996; **72**: 489-491
11）Panzer C, Beazley R, Braverman L. Rapid preoperative preparation for severe hyperthyroid Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 2004; **89**: 2142-2144
12）Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, et al. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. N Engl J Med 1989; **321**: 1349-1352
13）Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med 1998; **338**: 73-78
14）Lai A, Sassi L, Compri E, et al. Lower dose prednisone prevents radioiodine-associated exacerbation of initially mild or absent graves' orbitopathy: a retrospective cohort study. J Clin Endocrinol Metab 2010; **95**: 1333-1337
15）Bogazzi F, Tomisti L, Rossi G, et al. Glucocorticoids are preferable to thionamides as first-line treatment for amiodarone-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: a matched retrospective cohort study. J Clin Endocrinol Metab 2009; **94**: 3757-3762
16）Bagnasco M, Passalacqua G, Pronzato C, et al. Fibrous invasive (Riedel's) thyroiditis with critical response to steroid treatment. J Endocrinol Invest 1995; **18**: 305-307
17）www.japanthyroid.jp/doctor/img/basedou02.pdf
18）Castillo P, Woodruff B, Caselli R, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. Arch Neurol 2006; **63**: 197-202
19）Aloush V, Litinsky I, Caspi D, et al. Propylthiouracil-induced autoimmune syndromes: two distinct clinical presentations with different course and management. Semin Arthritis Rheum 2006; **36**: 4-9
20）Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Clinical review: Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. J Clin Endocrinol Metab 2011; **96**: 320-332
21）www.rheuma-net.or.jp/rheuma/rm400/library/pdf/guideline1to4.pdf
22）Fassi D, Nielsen CH, Bonnema SJ, et al. B lymphocyte depletion with the monoclonal antibody rituximab in Graves' disease: a controlled pilot study.　J Clin Endocrinol Metab 2007; **92**: 1769

基礎的重要検討課題

第２部
抗甲状腺薬の副作用

BCQ14

抗甲状腺薬の副作用の特徴と注意点は？

回　答

● 内服開始から約 3 ヵ月間は，頻度は低いが生命にかかわる重症の副作用（無顆粒球症，重症肝障害）の発症に十分注意し，発症時はすぐに休薬する必要がある．

解　説

抗甲状腺薬の副作用には，比較的頻度は高いが症状に留意しながら内服継続が可能な軽症のものと，頻度は低いがすぐに内服を中止しなければならない重症のものに大別される（表 1）．抗甲状腺薬の初期投与量には配慮し，特に内服開始から 3 ヵ月間は，重症副作用の発症を十分注意しながら診察する必要がある．

表 1　抗甲状腺薬の副作用

程度	頻度	種類
軽度	1～6%	皮疹 軽度肝障害 筋肉痛 関節痛
重度	～0.5%	無顆粒球症 重症肝障害 多発性関節炎 ANCA 関連血管炎 インスリン自己免疫症候群 HTLV-1 関連ぶどう膜炎

考慮したアウトカム

- 重症度と頻度
- 発症時期
- モニタリング

エビデンス

- 抗甲状腺薬の副作用の全体頻度は 10%以上であり，軽症のもの（皮疹，軽度肝障害，筋肉痛，関節痛）は各々1～6%，重症のもの（無顆粒球症，重症肝障害，多発関節炎，ANCA 関連血管炎）は 0.1%前後の頻度である．
- 発症時期は，軽症・重症問わず内服開始から 3 ヵ月までにほとんどみられるが，ANCA 関連血管炎は，内服後 1 年以上経てからの発症頻度が高い．
- 米国では，副作用のモニタリングは積極的には推奨されていないが，日本においては，投与開始後少なくとも 2 ヵ月間は白血球数（分画含め）と生化学検査を含め，2 週間ごとに診察す

る必要がある．

文献の要約

近年のシステマティックレビューでは，抗甲状腺薬の副作用の全体頻度は 13%で，最も頻度が高い皮疹は 5〜6%に認められる [1]．軽度の皮疹では，抗ヒスタミン薬を併用し抗甲状腺薬内服継続可能なことが多いが，全身性に蕁麻疹が出現する場合は休薬すべきである．抗甲状腺薬内服 1 ヵ月後にトランスアミナーゼ（AST，ALT）の上昇は 53%の症例で一過性に認め，AST，ALT が 150 IU/L 未満であれば休薬しなくても AST，ALT が正常化することが多い [2]．軽度肝障害と思われているもののなかには，このような甲状腺機能の変化に起因したトランスアミナーゼ代謝変化の可能性もある．抗甲状腺薬の重症副作用のなかで，PTU は ANCA 関連血管炎 [3]，重症肝障害，MMI ではインスリン自己免疫症候群 [4] や HTLV-1 関連ぶどう膜炎 [5] が特異的あるいは比較的多く発症する．

無顆粒球症の頻度は，PTU のほうが MMI よりも頻度が高いとする報告 [6] と，PTU，MMI ともに発症頻度の差はないとする報告がある [7,8]．重症副作用の場合，抗甲状腺薬の交差性を考慮すると，一方で発症した場合は他方の抗甲状腺薬を使うべきではない．また，MMI 初期投与量が高用量（30 mg/日）の場合は，低用量（15 mg/日）より無顆粒球症およびその他の副作用も頻度が高くなることが報告されている [9〜11]．よって，重度の甲状腺機能亢進症の場合でもヨウ化カリウムの併用療法 [10,12] などによって，抗甲状腺薬の初期投与をできるだけ高用量にならないようにする配慮が必要である．また，抗甲状腺薬を一時休薬後に再開するとき，無顆粒球症の発症頻度は初回投与と同程度であるため [13]，再投与後 2〜3 ヵ月間は初回投与と同様の副作用に対する注意が必要である．

抗甲状腺薬内服中に発熱や黄疸などの徴候が認められる患者には，外来での白血球数や肝機能の評価が必須であるが，モニタリングで恩恵を被る症例も少なくないことがわかってきた．それは，抗甲状腺薬投与後 3 ヵ月までに副作用が非常に多く，無症候でみつかる例があることが明らかになってきたためである [8,14〜17]．そのため，米国甲状腺学会のガイドラインも 2011 年から 2016 年に改訂された際に，この時期のモニタリングの有用性が見直され，推奨こそされていないが，無効の記述は改められた [18,19]．

文　献

1）Sundaresh V, Brito JP, Wang Z, et al. Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2013; **98**: 3671-3677
2）Kubota S, Amino N, Matsumoto Y, et al. Serial changes in liver function tests in patients with thyrotoxicosis induced by Graves' disease and painless thyroiditis. Thyroid 2008; **18**: 283-287
3）Noh JY, Asari T, Hamada N, et al. Frequency of appearance of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) in Graves' disease patients treated with propylthiouracil and the relationship between MPO-ANCA and clinical manifestations. Clin Endocrinol (Oxf) 2001; **54**: 651-654
4）Hirata Y, Tominaga M, Ito JI, et al. Spontaneous hypoglycemia with insulin autoimmunity in Graves' disease. Ann Intern Med 1974; **81**: 214-218
5）Mizokami T, Okamura K, Kohno T, et al. Human T-lymphotropic virus type I-associated uveitis in patients with Graves' disease treated with methylmercaptoimidazole. J Clin Endocrinol Metab 1995; **80**: 1904-1907
6）Pearce SH. Spontaneous reporting of adverse reactions to carbimazole and propylthiouracil in the UK. Clin Endocrinol (Oxf) 2004; **61**: 589-594
7）Tajiri J, Noguchi S. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: how has granulocyte colony-stimulating factor changed therapy? Thyroid 2005; **15**: 292-297
8）Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY, et al. Antithyroid drug-induced hematopoietic damage: a retrospective cohort study of agranulocytosis and pancytopenia involving 50,385 patients with Graves' disease. J Clin

Endocrinol Metab 2012; **97**: E49-E53
9) Takata K, Kubota S, Fukata S, et al. Methimazole-induced agranulocytosis in patients with Graves' disease is more frequent with an initial dose of 30mg daily than with 15mg daily. Thyroid 2009; **19**: 559-563
10) Sato S, Noh JY, Sato S, et al. Comparison of efficacy and adverse effects between methimazole 15mg+inorganic iodine 38mg/day and methimazole 30mg/day as initial therapy for Graves' disease patients with moderate to severe hyperthyroidism. Thyroid 2015; **25**: 43-50
11) Nakamura H, Noh JY, Itoh K, et al. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 2007; **92**: 2157-2162
12) Takata K, Amino N, Kubota S, et al. Benefit of short-term iodide supplementation to antithyroid drug treatment of thyrotoxicosis due to Graves' disease. Clin Endocrinol (Oxf) 2010; **72**: 845-850
13) Kobayashi S, Noh JY, Mukasa K, et al. Characteristics of agranulocytosis as an adverse effect of antithyroid drugs in the second or later course of treatment. Thyroid 2014; **24**: 796-801
14) Andersen SL, Olsen J, Laurberg P. Antithyroid Drug Side Effects in the Population and in Pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 2016; **101**: 1606-1614
15) Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N, et al. Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan. J Clin Endocrinol Metab 2013; **98**: 4776-4783
16) Tajiri J, Noguchi S, Murakami T, et al. Antithyroid drug-induced agranulocytosis. The usefulness of routine white blood cell count monitoring. Arch Intern Med 1990; **150**: 621-624
17) Nakamura H, Ide A, Kudo T, et al. Periodic Granulocyte Count Measuring Is Useful for Detecting Asymptomatic Agranulocytosis in Antithyroid Drug-Treated Patients with Graves' Disease. Eur Thyroid J 2016; **5**: 253-260
18) Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al, American Thyroid A, American Association of Clinical E. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Endocr Pract 2011; **17**: 456-520
19) Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid 2016; **26**: 1343-1421

BCQ15

抗甲状腺薬にて治療開始前に必要な説明は？

回 答

- 生命にかかわる重大な副作用である無顆粒球症，重症肝障害，MPO-ANCA 関連血管炎症候群については，症状が出現した際の対処法を含め，必ず説明すべきである．またその他の重大な副作用として多発性関節炎，頻度の高い皮疹についても説明する．
- 妊娠可能年齢の女性には，抗甲状腺薬（特に MMI）の催奇形性と甲状腺機能のコントロールの重要性について説明する（→FCQ1，BCQ37）．

解 説

無顆粒球症，重症肝障害，MPO-ANCA 関連血管炎症候群は生命にかかわる重大な副作用であり，治療開始前または再投与前に必ず説明すべきである．また発熱や咽頭痛など無顆粒球症が疑われる症状や黄疸，血痰，血尿が出現した際は，直ちに医療機関を受診するか電話などで連絡すること，少なくとも服用開始 2 ヵ月間は原則として 2 週間隔で受診し血液検査を受けることも併せて説明する．副作用に関する情報は，書面でわたしておいたほうがよい．そのほか重大な副作用として多発性関節炎，軽度な副作用ではあるが頻度の高い皮疹についても説明する．

考慮したアウトカム

- 副作用の発生
- 副作用による死亡

エビデンス

- 抗甲状腺薬により，皮膚症状，肝機能障害，無顆粒球症，MPO-ANCA 関連血管炎症候群，関節痛などの副作用が発生する．
- 抗甲状腺薬の副作用のうち，無顆粒球症，重症肝障害，MPO-ANCA 関連血管炎症候群では死亡例が認められており，無顆粒球症と重症肝障害ではその多くが治療開始後 3 ヵ月以内に発症する．

文献の要約

1．副作用の頻度

Sundaresh ら[1] が抗甲状腺薬で治療したバセドウ病患者の副作用について報告されている 31 研究，5,136 人を解析したところ，副作用は全体の 13%に認め，MMI は 14.9%，PTU は 6.9%であった．皮疹は MMI の 6%，PTU の 3%に認め，肝障害は MMI の 0.4%，PTU の 2.7%に認めた．その他，瘙痒症，関節痛，悪心，白血球減少などが認められた．日本では，Otsuka ら[2]

による 391 人の抗甲状腺薬治療を受けたバセドウ病患者の検討によると，94 人（24%）に皮膚症状，55 人（14%）に肝機能異常（うち 15 人は基準上限の 3 倍以上のトランスアミナーゼの上昇）が認められ，発生時期は服薬開始後，皮膚症状が中央値 20 日（14～26 日），肝機能障害が中央値 28 日（26～42 日）であった．そのほか 3 人（0.7%）に無顆粒球症（顆粒球数＜500/μL），2 人（0.5%）に顆粒球減少（顆粒球数＜1,000/μL），また MPO-ANCA 陽性関節痛，筋肉痛，発熱，紫斑，好酸球増加を 1 人ずつ認めた．

2．生命にかかわる副作用

無顆粒球症，重症肝障害，MPO-ANCA 関連血管炎症候群があげられる．Nakamura ら[3]の抗甲状腺薬による無顆粒球症 754 人を検討した報告によると，無顆粒球症患者の 84.5%が，抗甲状腺薬開始後 90 日以内に発症しており，無顆粒球症発症前の好中球数が検討できた 211 人のうち，131 人（62%）は発症 2 週間前の好中球数が正常（＞1,000/μL）であった．またこの研究では 30 例の死亡例が認められており，このうち詳細を検討した 23 例中 9 例は，発熱などの症状が出て 3 日以上経過後に無顆粒球症が診断されていたことから，症状が出たらすぐに受診するか電話などで連絡するよう患者に指導しておくことが重要である．重症肝障害については，PTU による重症肝障害で死亡例や肝移植を要する例が報告されている[4,5]．米国の報告では，小児は成人に比べて重症肝障害が多いことから[5]，2010 年，米国食品医薬品局（FDA）は PTU 使用に関し，安全警報を出している．MMI の肝障害は軽度といわれていたが，米国の報告では，成人では PTU，MMI ともに重症肝障害を認められており[5]，台湾の 71,379 人の大規模な検討では[6]，肝不全の頻度は PTU で 0.048%，MMI で 0.026%であった．また中国からの報告では[7]，90 人の抗甲状腺薬による重症肝障害患者を検討したところ，81.1%が抗甲状腺薬開始 12 週以内に発症し，MMI と PTU で重症度に有意な違いはなかった．このように PTU のみならず MMI でも肝不全が認められることに留意が必要である．以上より，治療前に患者に十分な説明を行い，発熱や咽頭痛など無顆粒球症が疑われる症状や黄疸が出た際は，すぐに受診するか電話などで連絡するよう指示しておくこと，少なくとも服用開始 2 ヵ月間は原則として 2 週の間隔で受診し血液検査を受けることについて説明が必要である．MPO-ANCA 関連血管炎症候群は，好発時期はないので血痰，血尿が出現した場合はすぐに病院へ受診をするように説明する．副作用に関する情報は，書面でわたしておいたほうがよく，製薬会社作成の患者用パンフレットの活用を勧める．

文　献

1）Sundaresh V, Brito JP, Wang Z, et al. Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2016; **98**: 3671-3677
2）Otsuka F, Noh JY, Chino T, et al. Hepatotoxicity and cutaneous reactions after antithyroid drug administration. Clin Endocrinol (Oxf) 2012; **77**: 310-315
3）Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N, et al. Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan. J Clin Endocrinol Metab 2013; **98**: 4776-4783
4）Ruiz JK, Rossi GV, Vallejos HA, et al. Fulminant hepatic failure associated with propylthiouracil. Ann Pharmacother 2003; **37**: 224-228
5）Rivkees SA, Szarfman A. Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children. J Clin Endocrinol Metab 2010; **95**: 3260-3267
6）Wang MT, Lee WJ, Huang TY, et al. Antithyroid drug-related hepatotoxicity in hyperthyroidism patients: a population-based cohort study. Br J Clin Pharmacol 2014; **78**: 619-629
7）Yang J, Li LF, Xu Q, et al. Analysis of 90 cases of antithyroid drug-induced severe hepatotoxicity over 13 years in China. Thyroid 2015; **25**: 278-283

BCQ16

抗甲状腺薬による皮膚症状の特徴と対処法は？

回　答

- 抗甲状腺薬による皮膚症状には？ 痒症や皮疹があり，開始後 2〜3 ヵ月以内に起こりやすい．
- ？ 痒症や軽度の皮疹は抗甲状腺薬を継続しながら抗ヒスタミン薬を追加することで改善することが多いが，改善しない場合やいずれの抗甲状腺薬でも症状が出現する場合，重度の皮疹では他の治療法に切り替える．

解　説

抗甲状腺薬による皮膚症状の頻度はおよそ 5%であり，服用開始後 2〜3 ヵ月以内に起こりやすい．MMI 少量投与では頻度はやや低くなる．皮膚症状のうち，瘙痒症や軽度の皮疹は抗甲状腺薬を継続しながら抗ヒスタミン薬を追加する．重度の皮疹では無機ヨウ素薬に変更し，副腎皮質ホルモン薬を投与する．抗ヒスタミン薬の追加で皮疹が改善しない場合は抗ヒスタミン薬を継続し，抗甲状腺薬は休薬または無機ヨウ素薬に変更する．このような処置でも改善が認められない場合には中用量の副腎皮質ステロイド薬を追加投与し，皮膚症状が改善した場合にはもう一方の抗甲状腺薬に変更する．変更しても症状が再燃する場合は抗甲状腺薬を中止し，^{131}I 内用療法など他の治療に切り替える．

考慮したアウトカム

- 抗甲状腺薬の安全性
- 対処法の有効性

エビデンス

- 抗甲状腺薬による皮膚症状の頻度はおよそ 5%であり，服用開始後 2〜3 ヵ月以内に起こりやすい．
- 瘙痒症や軽度の皮疹は抗甲状腺薬を継続しながら抗ヒスタミン薬を追加することにより改善することが多いが，いずれの抗甲状腺薬でも症状が出る場合や全身性の重篤な皮疹を認める場合は甲状腺専門医へ紹介する．

文献の要約

瘙痒性皮疹のような抗甲状腺薬による軽度の副作用はおよそ 5%に認められ，治療開始後平均 1.5 ヵ月で出現する[1]．治療法ごとの効果と副作用を比較したメタアナリシス[2]において，MMI では瘙痒症および皮疹がそれぞれ約 2.5 および 6%，PTU では皮疹が約 3%出現したが，解析の対象となった研究論文の質に問題がある．単一施設において解析された後向き研究[3]では，抗甲状腺薬により皮疹，瘙痒症，蕁麻疹がそれぞれ 2.8, 1.6, 1.2%認められ，抗甲状腺薬の

種類別では MMI ではそれぞれ 5.5, 1.1, 1.8%，PTU では 0.7, 1.5, 0.7%であった．

未治療バセドウ病患者を MMI 15 mg, 30 mg および PTU 300 mg の 3 群に分けて治療効果を判定した日本での RCT では，皮膚症状（発疹，蕁麻疹）の出現頻度は，MMI 30 mg，PTU 300 mg 群で同等（22.3%，22.1%）であったが，MMI 15 mg 群では約 1/3（6.6%）と，有意に少なかった[4]．

日本で行われた別の RCT において，皮膚症状の特徴について詳細に検討している[5]．抗甲状腺薬で治療したバセドウ病患者 391 例中 94 例に皮膚症状を認めた．MMI 30 mg, 15 mg および PTU 300 mg での頻度はそれぞれ 46 例（31.9%），26 例（20.5%）および 22 例（18.3%）であり，MMI 30 mg 群が MMI 15 mg や PTU 300 mg 群より有意に多かった．皮膚症状としては瘙痒症と薬疹が認められ，薬疹（18 日）のほうが瘙痒感（22 日）より早期に出現したが，3 群間では差がなかった．抗甲状腺薬中止により全例 2 週間以内に症状は消失したが，10 例で副腎皮質ホルモン薬による治療を要した．無機ヨウ素薬に変更して症状が消失したあとに別の抗甲状腺薬に切り替えた症例において，切り替え後の皮膚症状の発現頻度は MMI から PTU へ切り替えた場合が 34.2%，PTU から MMI へ切り替えた場合が 30.0%と差は認めず，切り替え後に出現した皮膚症状は切り替え前と同じものが多かった．

文 献

1) Meyer-Gessner M, Benker G, Olbricht T, et al. Side effects of antithyroid therapy of hyperthyroidism: a study of 1256 continuously treated patients. Dtsch Med Wochenschr 1989; **114**: 166-171 [Article in German]
2) Sundaresh V, Brito JP, Wang Z, et al. Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2013; **98**: 3671-3677
3) Sundaresh V, Brito JP, Thapa P, et al. Comparative Effectiveness of Treatment Choices for Graves' Hyperthyroidism: a Historical Cohort Study. Thyroid 2017; **27**: 497-505
4) Nakamura H, Noh JY, Itoh K, et al. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 2007; **92**: 2157-2162
5) Otsuka F, Noh JY, Chino T, et al. Hepatotoxicity and cutaneous reactions after antithyroid drug administration. Clin Endocrinol (Oxf) 2012; **77**: 310-315

BCQ17

無顆粒球症の発見方法と対策は？

回　答

- 抗甲状腺薬開始後少なくとも 2 ヵ月間は原則として 2 週間に 1 回の血算検査を行う．無顆粒球症を発症した場合は，直ちに抗甲状腺薬を中止し，無機ヨウ素に切り替え，原則として入院下に広域スペクトラムを持つ抗菌薬を投与する．

解　説

抗甲状腺薬投与前には，必ず白血球数および好中球数の測定を行っておく（「文献の要約」参照）．抗甲状腺薬開始後少なくとも 2 ヵ月間は原則として 2 週間に 1 回の血算を行う．それ以降も発熱や咽頭炎を発症した場合は直ちに白血球および好中球数を測定する．無顆粒球症を発症した場合は，直ちに抗甲状腺薬を中止し，無機ヨウ素薬に切り替える．他の抗甲状腺薬に切り替えることは禁忌である．無顆粒球症の治療では，好中球数が回復するまで感染症の発症を防止することが最も重要である．

考慮したアウトカム

- 無顆粒球症早期発見のための，ルーチン血算検査の有効性
- 無顆粒球症治療の有効性

エビデンス

- 無顆粒球症の早期発見と早期治療の可能性を高めるために抗甲状腺薬開始後 2 ヵ月間，2 週間に 1 回の血算検査を行う．
- 無顆粒球症を発症した場合は，入院下に広域スペクトラムを持つ抗菌薬を投与し，感染症の発症防止を好中球数 1,000/μL 以上に回復するまで行う．

文献の要約

未治療バセドウ病患者の約 10％では白血球数 4,000/μL 未満を呈するため[1]，抗甲状腺薬開始前には，必ず白血球および好中球数を測定しておく．

無顆粒球症は，好中球数が 500/μL 未満と定義される[1,2]．無顆粒球症は MMI の投与量に依存して発症し[3]，頻度は患者 500 人あたり 1 人と報告されている[4,5]．MMI と PTU で無顆粒球症の発症頻度に差はないという報告があるが[1,6]，PTU のほうが MMI と比較して発症頻度が高いとする報告もある[1,7]．また発症頻度は MMI では用量依存性であるが，PTU では投与量と関係しないという報告がある[3,8～10]．無顆粒球症発症時の平均投与量は，MMI で 25 mg/日，PTU で 217 mg/日であり，発症時の平均年齢は 43.4 ± 15.2 歳と報告されている[5]．無顆粒球症は，投与開始後 3 ヵ月までに出現することが多い[5]が，数ヵ月経過後起こることもある[5,11]．またいった

ん休薬したのち数年後に再開した際に，発症することもあるので注意を要する[12]．

Tajiri らは，抗甲状腺薬治療開始後，2 週間ごとに 2 ヵ月間，定期的に白血球測定を行うことにより，無顆粒球症 55 例中 43 例を無症状期に発見できたとするなど[2]，無顆粒球症を早期発見する目的で，抗甲状腺薬投与開始後 2 ヵ月間は，2 週間に一度の白血球および好中球測定（ルーチン検査）を推奨する報告もあるが，コンセンサスは得られていない．その理由として，無顆粒球症の頻度は極めてまれで（0.2～0.5％）かつ往々にして突然発症することがあげられる[8]．実際，日本における抗甲状腺薬による無顆粒球症を発症した患者の約 50％が発症 2 週間前の検査で白血球数が正常であったと報告されている[5]．しかしながら一部の無顆粒球症を発症した患者では徐々に白血球数が減少することもあるため，ルーチン検査が有用である場合もある[2,5]．このようにルーチン検査によって，無顆粒球症の早期発見や治療の有効性改善が完全に得られることはないが，死亡例も報告されている無顆粒球症に対して可能な限り危険性を低下するため日本においてはルーチン検査が義務化されている（日本薬局方　チアマゾール錠　メルカゾール®錠 5 mg 添付文書　2015 年 10 月改訂）．

無顆粒球症の典型的な症状は 38℃以上の発熱と重篤な咽頭炎であり[4,13]，そのような症状の際には白血球および好中球数測定をすべきである[8]．また抗甲状腺薬内服中の患者にはこのような症状が出現した際には，抗甲状腺薬の服薬を中止し，担当医に直ちに連絡することを指導しておく．実際，抗甲状腺薬内服中のバセドウ病患者の 60％が無顆粒球症を知らないという報告がある[14]．

無顆粒球症の発症時には直ちに抗甲状腺薬を中止し，無機ヨウ素薬に切り替える．無機ヨウ素として，ヨウ化カリウム丸 50 mg（無機ヨウ素として 38.2 mg/丸）1～2 丸/日を使用する．無機ヨウ素薬でエスケープし甲状腺機能亢進症が悪化することもあるため，外科的治療や ^{131}I 内用療法が可能な専門医のいる医療機関に可能な限り早期に紹介する[15]．

MMI もしくは PTU で無顆粒球症を発症した場合，それぞれ PTU もしくは MMI に切り替えることは，双方の薬剤に交差性が存在するため禁忌である[1,8,16]．

無顆粒球症の治療としては白血球（好中球）数の回復（好中球数 1,000/μL 以上）まで，入院下に広域スペクトラムを持つ抗菌薬の投与を行い，感染予防と対策を行う[4,17,18]．

無顆粒球症に対する顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）の使用およびその効果にはまだ一定の見解が得られていない（FCQ2「無顆粒球症に G-CSF は推奨されるか？」参照）．

文　献

1）Roti E, Gardini E, Minelli R, et al. Effects of chronic iodine administration on thyroid status in euthyroid subjects previously treated with antithyroid drugs for Graves' hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1993; **76**: 928-932
2）Tajiri J, Noguchi S, Murakami T, et al. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: the usefulness of routine white blood cell count monitoring. Arch Intern Med 1990; **150**: 621-624
3）Takata K, Kubota S, Fukata S, et al. Methimazole-induced agranulocytosis in patients with Graves' disease is more frequent with an initial dose of 30mg daily than with 15mg daily. Thyroid 2009; **19**: 559-563
4）Burch HB, Cooper DS. Management of Graves Disease: a Review. JAMA 2015; **314**: 2544-2554
5）Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N, et al. Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan. J Clin Endocrinol Metab 2013; **98**: 4776-4783
6）Tajiri J, Noguchi S. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: special reference to normal white blood cell count agranulocytosis. Thyroid 2004; **14**: 459-462
7）Pearce SH. Spontaneous reporting of adverse reactions to carbimazole and propylthiouracil in the UK. Clin Endocrinol (Oxf) 2004; **61**: 589-594
8）Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and

Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid 2016; **26**: 1343-1421
9) Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. Ann Intern Med 2007; **146**: 657-665
10) Meyer-Gessner M, Benker G, Lederbogen S, et al. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: clinical experience with ten patients treated at one institution and review of the literature. J Endocrinol Invest 1994; **17**: 29-36
11) Tamai H, Takaichi Y, Morita T, et al. Methimazole-induced agranulocytosis in Japanese patients with Graves' disease. Clin Endocrinol (Oxf) 1989; **30**: 525-530
12) Kobayashi S, Noh JY, Mukasa K, et al. Characteristics of agranulocytosis as an adverse effect of antithyroid drugs in the second or later course of treatment. Thyroid 2014; **24**: 796-801
13) Sheng WH, Hung CC, Chen YC, et al. Antithyroid-drug-induced agranulocytosis complicated by life-threatening infections. QJM 1999; **92**: 455-461
14) Robinson J, Richardson M, Hickey J, et al. Patient knowledge of antithyroid drug-induced agranulocytosis. Eur Thyroid J 2014; **3**: 245-251
15) Committee on Pharmaceutical Affairs, Japanese Society for Pediatric Endocrinology, and the Pediatric Thyroid Disease Committee, Japan Thyroid Association (Taskforce for the Revision of the Guidelines for the Treatment of Childhood-Onset Graves' Disease), Minamitani K, Sato H, Ohye H, Harada S, Arisaka O. Guidelines for the treatment of childhood-onset Graves' disease in Japan, 2016. Clin Pediatr Endocrinol 2017; **26**: 29-62
16) Ahmed K, Rao S, Simha V. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis in a patient with graves disease: cross-reaction between propylthiouracil and methimazole. Endocr Pract 2010; **16**: 449-451
17) Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. Ann Intern Med 2007; **146**: 657-665
18) Andrès E, Zimmer J, Mecili M, et al. Clinical presentation and management of drug-induced agranulocytosis. Expert Rev Hematol 2011; **4**: 143-151

BCQ18

抗甲状腺薬による肝障害の対処法は？

回　答

● 抗甲状腺薬による治療前に AST，ALT，γGT，総ビリルビンなどを確認すべきである．抗甲状腺薬の投与開始後少なくとも 2 ヵ月間は原則として 2 週に 1 回，肝機能検査を行う．悪化する場合や重篤な肝障害が疑われたら，抗甲状腺薬を中止する．

解　説

重篤な肝毒性は，抗甲状腺薬の重要な副作用のひとつである．MMI による肝毒性は，通常胆汁うっ滞型で，PTU は劇症肝炎を引き起こす可能性があり，肝移植が必要になった症例や死亡例が報告されていた．近年，両薬剤による肝障害の型に大きな差がないことが報告されている．米国では小児に対する PTU 誘発性肝不全の報告例が多く，小児に対して PTU の投与は原則禁忌になっている．バセドウ病では，未治療時に肝逸脱酵素の上昇がみられることがあり，抗甲状腺薬による治療前に必ず AST，ALT，γGT，総ビリルビンなどを確認すべきである．軽度の肝逸脱酵素の上昇は，抗甲状腺薬治療後の数％に認められる．自然軽快する場合もあるが，悪化する場合には抗甲状腺薬を中止する．重篤な肝障害が疑われたら，直ちに抗甲状腺薬を中止し，無機ヨウ素薬や手術，^{131}I 内用療法など他の治療を選択する．

考慮したアウトカム

- 抗甲状腺薬の安全性（交差性反応）
- 抗甲状腺薬の有効性

エビデンス

- エビデンスレベル：中～低い 複数の観察研究：非系統的な臨床観察・症例報告のみである．
- 米国においては，小児に対する PTU 誘発肝不全による死亡例が報告されているが，日本では，PTU 誘発性肝不全の小児例の報告は，1995 年以降はない．
- MMI でも PTU 同様に重篤な肝障害をきたす可能性がある．

文献の要約

抗甲状腺薬による重篤な肝障害の頻度は，0.1～0.2％と報告されていた[1]．近年，台湾およびデンマークにおける国ベースの集団研究から抗甲状腺薬と重篤な肝障害に関する観察研究が発表された[2,3]．台湾の健康保険データベース解析では，71,379 人（観察期間中央値 196 日）の新規抗甲状腺薬使用者のうち，MMI は PTU に比して非感染性肝炎の頻度が高い一方（3.17/1,000 人年 vs. 1.19/1,000 人年），肝不全の頻度は低く（0.32/1,000 人年 vs. 0.68/1,000 人年），量依存性に非感染性肝炎の頻度が増加したが，急性肝不全と胆汁うっ滞の頻度は両者で差がなかったと報告され

ている[2]．デンマークからの報告では，1995～2010 年に 28,998 人に抗甲状腺薬が使用され，10 人（0.03%）に重篤な肝障害をきたし，MMI と PTU で発症率に差がなかった（MMI 0.03% vs. PTU 0.05%，$p=0.4$）[3]．中国の検討でも MMI で胆汁うっ滞型肝障害の頻度が高かったが，PTU に比して有意な差ではなかったと報告されている[4]．また約 80%が治療開始後 3 ヵ月以内で重篤な肝障害を発症している[3,4]．以上の報告から，頻度は低いが MMI と PTU ともに肝障害の型によらず重篤な肝障害をきたす可能性があり，特に治療後 3 ヵ月は肝障害の発生に注意すべきである．

米国においては，小児に対する PTU 誘発肝不全による死亡例が報告されており，小児に対する PTU の使用は原則禁忌となった[5,6]．一方，日本の調査では，厚生労働科学研究「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」で 1995～2007 年に集計された 15 歳以下の重篤肝障害例に PTU 誘発性肝不全はなく，また抗甲状腺薬を取り扱う国内製薬 2 社の副作用情報として，1999 年以降の PTU 誘発性肝不全はなかった[7]．日本の「小児期発症バセドウ病診療のガイドライン 2016」では，MMI を第一選択薬とし，PTU を投与する場合には，副作用として重篤な肝機能障害をきたす可能性を十分に説明し，同意を得たうえで慎重に投与することとしている[8]．

バセドウ病では，未治療時に肝逸脱酵素の上昇が比較的多い[9]ので，抗甲状腺薬による治療前に必ず AST，ALT，γGT，総ビリルビンなどを確認すべきである．抗甲状腺薬による軽度の肝逸脱酵素の上昇は，PTU では 2.7%，MMI では 0.4%に認められている[10]．また日本からの報告でも PTU 300 mg/日投与群は，MMI 30 mg/日および MMI 15 mg/日投与群に比して，有意に軽度の肝障害が多いと報告されている[9,11]．肝逸脱酵素の上昇のみの軽度肝障害の場合，どの程度の上昇まで経過観察できるか明確な基準はない．ウイルス性肝炎，（非）アルコール性脂肪肝炎，自己免疫性肝炎など別な肝障害との鑑別も必要であるが，薬剤性の肝障害が疑われれば，抗甲状腺薬を中止すべきである．AST，ALT が正常上限の 3 倍値程度の上昇でも，抗甲状腺薬を中止することで速やかに正常化する[11]．他の抗甲状腺薬に変更する方法もあるが，MMI と PTU には交差反応性があるため，薬剤を変更しても副作用の出現する可能性があることを十分説明すべきである．重篤な肝障害が疑われたら，直ちに抗甲状腺薬を中止し，無機ヨウ素薬や手術，^{131}I 内用療法など他の治療を選択する．

文　献

1）Cooper DS. Antithyroid drugs. N Engl J Med 2005; **352**: 905-917
2）Wang MT, Lee WJ, Huang TY, et al. Antithyroid drug-related hepatotoxicity in hyperthyroidism patients: a population-based cohort study. Br J Clin Pharmacol 2014; **78**: 619-629
3）Andersen SL, Olsen J, Laurberg P. Antithyroid Drug Side Effects in the Population and in Pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 2016; **101**: 1606-1614
4）Yang J, Li LF, Xu Q, et al. Analysis of 90 cases of antithyroid drug-induced severe hepatotoxicity over 13 years in China. Thyroid 2015; **25**: 278-283
5）FDA. U.S. Food and Drug Administration information for healthcare professionals - propylthiouracil-induced liver failure. 2009　www.fda.gov/Drugs/
6）Rivkees SA, Mattison DR. Ending propylthiouracil-induced liver failure in children. N Engl J Med 2009; **360**: 1574-1575
7）原田正平，有阪　治，横谷　進ほか．抗甲状腺剤による小児期バセドウ病の重篤肝障害に関する日米の対応の違いについて．第 43 回日本小児内分泌学会学術集会抄録集，2009: p.71
8）小児期発症バセドウ病診療のガイドライン 2016　www.japanthyroid.jp/doctor/img/Basedow_gl2016.pdf
9）Nakamura H, Noh JY, Itoh K, et al. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 2007; **92**: 2157-2162
10）Sundaresh V, Brito JP, Wang Z, et al. Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2013; **98**: 3671-3677
11）Otsuka F, Noh JY, Chino T, et al. Hepatotoxicity and cutaneous reactions after antithyroid drug administration. Clin Endocrinol (Oxf) 2012; **77**: 310-315

BCQ19

抗甲状腺薬による ANCA 関連血管炎の早期発見と対処法は？

回　答

● 抗甲状腺薬，特に PTU 投与中の患者には，抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎（ANCA-associated vasculitis：AAV）を発症したときに現れる症状について伝えておくことが早期発見に重要である．AAV を疑う症状があり，MPO-ANCA 陽性を認めたときは，抗甲状腺薬の投与を直ちに中止する．

解　説

薬剤関連 AAV の起因薬として抗甲状腺薬，特に PTU は関与の強い薬剤として知られており，抗甲状腺薬による AAV は投与中の全期間で発症の可能性のある重篤な副作用である．ANCA には間接蛍光抗体法の蛍光染色パターンにより核周囲が染まる perinuclear-ANCA（p-ANCA）と，細胞質が染まる cytoplasmic-ANCA（c-ANCA）がある．p-ANCA の代表的な抗原は myeloperoxidase（MPO），c-ANCA の代表的な抗原は proteinase 3（PR3）であり，ELISA 法によって測定する場合には MPO-ANCA，PR3-ANCA と表記される．薬剤関連 AAV において産生される ANCA は MPO-ANCA 陽性例が PR3-ANCA 陽性例に比べて圧倒的に多い．薬剤関連 AAV は多彩な臓器障害を呈するが，発症早期は発熱，全身倦怠感，食欲不振，体重減少などの非特異的な炎症症状や検尿異常のみのこともある．抗甲状腺薬，特に PTU 投与中の患者には，AAV を発症したときに現れる症状について伝えておくことが早期発見には重要である．AAV を疑う症状があり，MPO-ANCA 陽性を認めたときは，抗甲状腺薬の投与を直ちに中止し，AAV の診療経験あるいは推奨される薬剤の使用経験が少ない医師は，それらの経験が豊富な医師に相談すべきである．薬剤関連 AAV は特発性血管炎と比較して軽症であることが多く，予後は比較的良好とされる．AAV 発症後の甲状腺機能亢進症の治療については，抗甲状腺薬以外の治療法を選択すべきである．

考慮したアウトカム

- 甲状腺機能亢進症の治療効果
- AAV 発症の回避
- AAV 発症時の予後

エビデンス

- PTU による AAV の発症頻度は MMI の 39.2 倍と報告されている [2].
- 抗甲状腺薬投与開始から AAV 発症までの期間は平均 42 ヵ月（範囲 1～372 ヵ月），1 年以内の発症は 8.4％と報告されている [2].
- 抗甲状腺薬投与中の ANCA 陽性患者が AAV を発症する確率は，およそ 15％とされている [4].

- 臓器障害は単一臓器に病変がとどまるものもあるが，しばしば複数臓器に病変が出現する [2].
- 抗甲状腺薬による AAV の予後は良好な場合が多いが，死亡例もある [2,3].

文献の要約

1．抗甲状腺薬による ANCA 関連血管炎とは

抗甲状腺薬による副作用のほとんどは投与開始後 3 ヵ月以内に起こるが，投与期間に関連なく発症する重篤な副作用として AAV が知られている．AAV は，ANCA 陽性を伴う小型血管（細小動静脈，毛細血管）の壊死性血管炎である．国際的に広く用いられている血管炎の分類である 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides のなかで，推定病因を有する血管炎として分類されるなかに薬剤関連 AAV が含まれる [1]．抗甲状腺薬，特に PTU は，薬剤関連 AAV の起因薬として報告のある薬剤群のなかでも関与の強い薬剤のひとつである．

2．頻度と発症時期

届け出られた副作用情報をもとに，抗甲状腺薬による AAV の日本における発症例（92 例）をまとめた Yoshimura らの報告 [2] では，年間の発症頻度はバセドウ病患者 1 万人あたり 0.53～0.79 人で，投与開始から発症までの期間は平均 42 ヵ月（範囲 1～372 ヵ月），1 年以内の発症は 8.4%であり，多くは 1 年を超えてからの発症であった．PTU による AAV の発症頻度は MMI の 39.2 倍であり，PTU のほうが AAV 発症に強く関与する．Yang らは [3]，PTU 投与開始から発症までの期間は中央値 38 ヵ月（範囲 1～193 ヵ月）であったとする同様の結果を報告している．Yoshimura らの報告 [2] に含まれる症例の 85.8%は重症例で，軽度～中等度の症例は副作用情報として届出られていない可能性がある．抗甲状腺薬による AAV の発症頻度に関する過去の 12 論文を集計（抗甲状腺薬投与患者 1,056 人）した検討では，AAV 発症頻度は 3%と報告されている [4]．

3．抗甲状腺薬と AAV との関連性

未治療のバセドウ病患者における ANCA 陽性率については，0～6.7%と報告されている [4]．抗甲状腺薬を投与されている患者の ANCA 陽性率については，PTU 4～64%（中央値 30%），MMI 0～16%（中央値 6%）と，未治療時と比べて PTU 投与患者では明らかに高い [4]．抗甲状腺薬投与期間が長いほうが ANCA 陽性率も高くなるとする報告 [5] がある一方，抗甲状腺薬投与期間と ANCA 陽性率は関連しないとする報告 [6] もある．抗甲状腺薬投与中の ANCA 陽性患者が AAV を発症する確率は，過去の報告をまとめるとおよそ 15%とされており [4]，ANCA 陽性となっても AAV を発症しない患者のほうが多い．

Yoshimura らの報告 [2] では，抗甲状腺薬による AAV 発症患者の MPO-ANCA 抗体価は，中央値 230.5 EU（範囲 33～5,170 EU）で，28.9%は 100 EU 未満の弱陽性であった．また，MPO-ANCA 抗体価は，重症度ならびに障害臓器数とも関連性はなかった．したがって，抗体価から AAV 発症の危険度を推測することは困難である．AAV 発症時の抗甲状腺薬投与量についても，PTU 50～450 mg/日（中央値 200 mg/日），MMI 2.5～45 mg/日（中央値 15 mg/日）と広い範囲の投与量であり，少量の抗甲状腺薬投与量であっても AAV 発症の可能性はある．

表 1　各臓器の罹患頻度とその症状

罹患臓器	延患者数	症状の種類
腎	58（38.2%）	血尿，蛋白尿
呼吸器	29（19.0%）	喀血，呼吸困難
皮膚	21（13.8%）	皮膚潰瘍，紫斑，その他皮疹
関節	20（13.1%）	関節の腫脹，関節痛
眼	9（5.9%）	ぶどう膜炎，強膜炎
筋	8（5.3%）	筋肉痛
消化管	3（2.0%）	心窩部痛，腹痛
脳と神経	3（2.0%）	多発性下部脳神経障害，脳出血，肥厚性硬膜炎
耳	1（0.7%）	難聴
合計	152	

（Noh JY, et al. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 2806-2811 [2] を参考に作成）

4．臨床症状と検査

AAV は非特異的炎症による全身症状と臓器障害による症状を呈する．全身症状としては，発熱，全身倦怠感，食欲不振，体重減少，発熱に伴う関節痛，発熱や末梢神経障害に伴う筋肉痛などがみられる．このような徴候は，CRP 上昇，多くは白血球増多，血小板増多を伴っているため，感染症などとの鑑別を要する．臓器障害は単一臓器に病変がとどまるものもあるが，しばしば複数臓器に病変が出現する．Yoshimura らの報告 [2] では，44.6%は単一臓器障害，34.8%は 2 臓器障害，14.1%は 3 臓器障害，2.2%は 4 臓器障害，不明が 4.3%で，各臓器の罹患頻度とその症状の種類は表 1 のごとくであった．

AAV の腎病変は組織学的には半月体形成性壊死性糸球体腎炎である．患者自身の自覚症状は乏しく，新規に起こった高血圧，蛋白尿，血尿，血清クレアチニンの上昇などの検査異常を認める．血尿は通常肉眼的血尿ではなく，蛋白尿はネフローゼレベルにいたることはまれとされる．肺病変のうちびまん性肺胞出血は血痰・喀血を伴う呼吸困難感が急性～亜急性に発症する．紫斑，皮膚潰瘍などの皮膚病変は四肢末梢，特に下腿～足部にかけてみられる．ぶどう膜炎では霧視や飛蚊症，羞明感などを訴える．強膜炎では疼痛を伴う眼球の充血がみられ，結膜炎と異なり，眼瞼結膜の充血を欠く．肥厚性硬膜炎は，通常頭痛を呈し，脳底部の病変では絞扼性脳神経障害を併発する場合がある．

5．早期発見

AAV は多彩な臓器障害を呈するが，発症早期はしばしば非特異的な炎症症状（発熱，全身倦怠感，食欲不振，体重減少）や検尿異常のみであることも多いため，まず疑うことが大切である．抗甲状腺薬特に PTU 投与中の患者には，AAV を発症したときに現れる可能性のある症状（表 1）について伝えておく．抗甲状腺薬服用中のどの時期であっても AAV 発症の危険性のあることも伝え，該当する症状を認めた場合は直ちに受診するよう指示しておく．AAV を疑った場合は，検尿検査，血清クレアチニンや CRP などの測定に加えて，抗原特異的な定量法である酵素免疫測定法による MPO-ANCA を測定する．

MPO-ANCA のスクリーニング検査や定期的な検尿検査により AAV を早期発見できるかどうかについては，その有効性を示す成績はない．尿潜血や蛋白尿は種々の要因で陽性となること，MPO-ANCA 陽性であっても AAV を発症するのは一部の患者であり，抗体価から AAV 発症の危険度を推測することも困難であること，MPO-ANCA 陽性のバセドウ病患者に PTU を平

均 5.5 年（範囲 1.3～10.2 年）継続投与しても AAV 発症はみられなかったとする報告[7]があることなどからも，モニタリングとして検尿検査や MPO-ANCA 測定を行うべきかどうかについては一定の見解はない．また，AAV を発症していない段階でスクリーニング検査として行った MPO-ANCA 測定が陽性であったときに，抗甲状腺薬を中止すべきかどうかについても一定の見解はない．MMI が副作用で使用できない，あるいは妊娠初期や挙児希望などの明確な理由なく PTU 投与を長期間継続している場合は，PTU による AAV 発症を回避するために MMI への変更も考慮すべきである．

6．発症時の対処法

AAV を疑う症状があり，MPO-ANCA 陽性を認めた場合は，直ちに抗甲状腺薬の投与を中止する．AAV は多臓器病変を伴うことも多く，その場合は各領域の専門医による集学的な治療を要する．AAV の診療経験あるいは推奨される薬剤の使用経験が少ない医師は，それらの経験が豊富な医師に相談すべきである．特に重症な腎障害例は，腎臓専門医の在籍する専門施設で治療すべきである．抗甲状腺薬による AAV の予後は比較的良好とされる．Yang らの報告[3]では，PTU による AAV 患者 16 人のうち，AAV 発症後の経過を追えた 13 人全例が寛解した．内 7 人は PTU 中止のみで寛解し，1 人はグルココルチコイドの投与，5 人はグルココルチコイドとシクロホスファミドなどの免疫抑制薬の投与により寛解した．Yoshimura らの報告[2]では，回復 68%，後遺症あり 23%，死亡 2%，不明 7%であり，予後不良の患者もいる．抗甲状腺薬による AAV 発症後の甲状腺機能亢進症の治療については，PTU による AAV 発症後の MMI 投与により AAV が再発したとする症例報告[8]もあり，抗甲状腺薬以外の治療法を選択すべきである．

文　献

1）Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 2013; **65**: 1-11
2）Noh JY, Yasuda S, Sato S, et al. Clinical characteristics of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis caused by antithyroid drugs. J Clin Endocrinol Metab 2009; **94**: 2806-2811
3）Yang J, Yao LP, Dong MJ, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Propylthiouracil-Induced Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis in Patients with Graves' Disease: a Median 38-Month Retrospective Cohort Study from a Single Institution in China. Thyroid 2017; **27**: 1469-1474
4）Balavoine AS, Glinoer D, Dubucquoi S, et al. Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Positive Small-Vessel Vasculitis Associated with Antithyroid Drug Therapy: How Significant Is the Clinical Problem? Thyroid 2015; **25**: 1273-1281
5）Sera N, Ashizawa K, Ando T, et al. Treatment with propylthiouracil is associated with appearance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in some patients with Graves' disease. Thyroid 2000; **10**: 595-599
6）Wada N, Mukai M, Kohno M, et al. Prevalence of serum anti-myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibodies (MPO-ANCA) in patients with Graves' disease treated with propylthiouracil and thiamazole. Endocr J 2002; **49**: 329-334
7）Ishii R, Imaizumi M, Ide A, et al. A long-term follow-up of serum myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibodies (MPO-ANCA) in patients with Graves disease treated with propylthiouracil. Endocr J 2010; **57**: 73-79
8）Ahmed K, Rao S, Simha V. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis in a patient with graves disease: cross-reaction between propylthiouracil and methimazole. Endocr Pract 2010; **16**: 449-451

BCQ20

抗甲状腺薬変更時の注意点は？

回　答

- 軽度な副作用が理由でもう一方の抗甲状腺薬に変更する場合は，一度無機ヨウ素薬に変更して副作用が消失してから変更する．
- MMI 休薬患者の妊娠時・授乳期の再発患者，妊娠希望，効果不十分などの理由で他剤に変更する場合は，変更後 2 ヵ月間は 2 週間ごとに副作用のチェックを行う．

解　説

抗甲状腺薬［チアマゾール（MMI），プロピルチオウラシル（PTU）］関連の副作用のなかで軽度な副作用とされる皮疹（蕁麻疹）や発熱と関節痛，肝機能障害が合併した場合は，もう一方の抗甲状腺薬へ変更し，重大な副作用とされる無顆粒球症や（遊走性）多発性関節炎，重症肝障害，ANCA 関連血管炎が合併した場合は，抗甲状腺薬間の交差性反応を考慮し，無機ヨウ素薬や手術，^{131}I 内用療法など他の治療を選択する．

考慮したアウトカム

- 安全性（交差性反応）
- 有効性

エビデンス

- 抗甲状腺薬関連の軽度な副作用は他方の抗甲状腺薬へ変更を考慮し，重大な副作用は他の治療を選択する．
- 副作用による抗甲状腺薬中止後の無機ヨウ素薬は臨床的に有用であるが，治療限界がある．

文献の要約

抗甲状腺薬変更時の安全性・交差性反応に関する研究では，バセドウ病に対する抗甲状腺薬にて治療中に軽度な副作用を合併した症例において，いったん無機ヨウ素薬へ変更し，症状消失後に PTU へ切り替えた後の副作用の出現頻度を前向きに検討している[1]．MMI→PTU の場合，PTU での副作用出現頻度は 34.2%であり，PTU→MMI の場合，MMI での副作用出現頻度は 30.0%であった．交差性反応が疑われる患者のなかには，先行薬での肝機能障害が甲状腺中毒症に随伴した異常である可能性[2,3]が否定できず，過大評価をしている可能性も否定できない．以上より軽度な副作用の場合，交差性反応の頻度は低いとはいえないが，約 6 割強の患者では副作用が認められなかったことより抗甲状腺薬の変更は比較的安全性が担保されていると考える．

また，他方の抗甲状腺薬へ変更する際には，変更後に症状が持続した際の先行薬の影響か，後行薬の新たな副作用か，鑑別に苦慮するため，副作用が少ない無機ヨウ素薬を一時的に使用

し，症状回復と先行薬の洗い出しが臨床的に有用であると考える．その際に無機ヨウ素薬の有効性の限界が問題となるが，抗甲状腺薬→無機ヨウ素薬への変更時の血中 FT_3 値もしくは FT_4 値と効果持続時間が負の相関を認めることが報告されている[4]．他方の抗甲状腺薬への変更，もしくは後述する他治療への変更までの時間的猶予を予測するうえで参考となる．

一方，重大な副作用である無顆粒球症や重症肝障害，ANCA 関連血管炎では抗甲状腺薬を速やかに中止する．他方の抗甲状腺薬への変更による再発が報告されており[5~7]，交差性反応の観点から安全性が担保できないため，無機ヨウ素薬や手術，^{131}I 内用療法など他の治療へ変更すべきである．

バセドウ病患者で，抗甲状腺薬に副作用が生じ，無機ヨウ素薬（ヨウ化カリウム：KI）単独治療へ変更し，長期間（8～28 年）観察し得た症例の無機ヨウ素感受性群（無機ヨウ素薬単独治療のみにて機能正常化：S 群）と抵抗性群（無機ヨウ素薬単独治療では機能正常化せず：R 群）の 2 群間における患者背景を後ろ向き検討に比較検討している[8]．治療変更前の患者背景に両群間で有意な差を認めず，KI の服薬平均期間は，S 群 7.4 年（1.9～23.0），R 群 7.2 年（2.8～10.8）で有意差を認めなかった．寛解にいたった症例は S 群 58.6%，少量の抗甲状腺薬を併用した R 群 46.7%であった．また甲状腺機能正常化維持のため KI が 400 mg/日以上必要となる症例は別治療が必要となる可能性が高く，甲状腺機能維持に必要な KI 単剤での投与量が 400 mg/日までであれば，寛解導入できる可能があることが示されている．

文　献

1）Otsuka F, Noh JY, Chino T, et al. Hepatotoxicity and cutaneous reactions after antithyroid drug administration. Clin Endocrinol (Oxf) 2012; **77**: 310-315
2）Huang MJ, Liaw YF. Clinical associations between thyroid and liver diseases. J Gastroenterol Hepatol 1995; **10**: 344-350
3）Biscoveanu M, Hasinski S. Abnormal results of liver function tests in patients with Graves' disease. Endocr Pract 2000; **6**: 367-369
4）Honda A, Uchida T, Komiya K, et al. Relationship between the Effectiveness of Inorganic Iodine and the Severity of Graves Thyrotoxicosis: a Retrospective Study. Endocr Pract 2017; **23**: 1408-1413
5）Chen B, Lang R, Jutrin Y, et al. Recurrent agranulocytosis induced by two different antithyroid agents. Med J Aust 1983; **2**: 38-39
6）Ostlere S, Apthorp GH. Recurrent agranulocytosis following carbimazole and propylthiouracil therapy. Br J Clin Pract 1988; **42**: 474-475
7）Ahmed K, Rao S, Simha V. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis in a patient with graves disease: cross-reaction between propylthiouracil and methimazole. Endocr Pract 2010; **16**: 449-451
8）Okamura K, Sato K, Fujikawa M, et al. Remission after potassium iodide therapy in patients with Graves' hyperthyroidism exhibiting thionamide-associated side effects. J Clin Endocrinol Metab 2014; **99**: 3995-4002

基礎的重要検討課題

第３部
バセドウ病患者の生活指導

BCQ21

喫煙のバセドウ病への影響は？

回 答

● 喫煙は，その詳細な機序は明確ではないが，バセドウ病と甲状腺眼症の臨床経過に悪影響を及ぼすことが明らかとなっている．

解 説

喫煙は，バセドウ病の発症リスクを上昇させ，抗甲状腺薬による治療に対する抵抗性を惹起し，更に寛解後の再発率を上昇させる．また，甲状腺眼症の発症リスクも上昇させ，その治療抵抗性を引き起こす．以上より，すべてのバセドウ病患者に対して禁煙が強く勧められる．

考慮したアウトカム

- バセドウ病の発症リスク
- バセドウ病治療に対する抵抗性
- バセドウ病の再発率
- 甲状腺眼症の発症リスク
- 甲状腺眼症治療に対する抵抗性

エビデンス

- 喫煙がバセドウ病の発症リスクを上昇させ，治療抵抗性を惹起し，更に寛解後の再発率を上昇させることが報告されている．また，甲状腺眼症の発症リスクも上昇させ，その治療抵抗性を引き起こすことが示されている．
- 喫煙中のバセドウ病患者に対して禁煙プログラムに参加するように指導することが推奨されている．能動喫煙，受動喫煙ともに甲状腺眼症のリスクを増加させるため，受動喫煙者を同定し，その不利益について指導すべきであると米国甲状腺学会のガイドライン 2016 において推奨されている（Recommendation 100，Strong recommendation，moderate-quality evidence）[1]．
- European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy による甲状腺眼症マネージメントガイドライン 2016 において，医師は，必要に応じて禁煙プログラムや禁煙外来の助けを借りて，甲状腺眼症の有無にかかわらずすべてのバセドウ病患者に喫煙を慎むように促すことが推奨されている（Strong recommendation，moderate-quality evidence）[2]．

文献の要約

従来から，喫煙がバセドウ病ならびに甲状腺眼症に悪影響を及ぼすことが明らかとなっている[3]．喫煙者では，非喫煙者と比較して，バセドウ病発症リスクが約 3 倍に上昇し[4]，抗甲状腺

薬による治療に対する抵抗性を惹起し[5]，寛解後の再発率を上昇させる[6]．また，喫煙バセドウ病患者では眼症の発症リスクが約 4 倍に上昇し，既存の眼症は重症化しやすい[7,8]．更に，喫煙バセドウ病患者では ^{131}I 内用療法後に甲状腺眼症が新規に発症する比率が高く，既存の眼症は悪化しやすい[9,10]．その他，喫煙が甲状腺眼症に対する副腎皮質ステロイド薬や放射線療法に対する抵抗性を惹起すること[11,12]，および禁煙が甲状腺眼症の予後を改善することが報告されている[13]．

喫煙がバセドウ病や甲状腺眼症を悪化させる詳細なメカニズムは明らかではないが，喫煙による酸化ストレス[14]，眼窩静脈のうっ滞[15]，*in vitro* ではタバコ煙抽出物による眼窩線維芽細胞における活性酸素産生の増加，線維化関連遺伝子，特に結合組織成長因子遺伝子発現の亢進が報告されている[16]．また，喫煙者と健常者の眼窩脂肪細胞における遺伝子発現をマイクロアレイと定量的 PCR で検討した研究において，喫煙者では脂肪細胞分化と炎症に関与する遺伝子発現が有意に増加していたと報告されている[17]．

文　献

1）Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid 2016; **26**: 1343-1421
2）Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al; on behalf of the European Group on Graves'Orbitopathy (EUGOGO). The 2016 European Thyroid Assocoation/European Group on Graves'Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves'Ophtalmopathy. Eur Thyroid J 2016; **5**: 9-26
3）Wiersinga WM. Smoking and thyroid. Clin Endocrinol (Oxf) 2013; **79**: 145-151
4）Vestergaard P. Smoking and thyroid disorders: a meta-analysis. Europ J Endocrinol 2002; **146**: 153-161
5）Unuvar N, Serter R, Aral Y. The effect of smoking on remission and relapse of Graves' disease. Clin Endocrinol (Oxf) 1997; **46**: 377-378
6）Nedrebo BG, Holm PI, Uhlving S, et al. Predictors of outcome and comparison of different drug regimens for the prevention of relapse in patients with Graves' disease. Eur J Endocrinol 2002; **147**: 583-589
7）Bartalena L, Martino E, Marcocci C, et al. More on smoking habits and Graves' ophtalmopathy. J Endocrinol Invest 1989; **12**: 733-737
8）Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. JAMA 1993; **269**: 479-482
9）Bartalena L, Morcocci C, Bogazzi F, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophtalmopathy. N Engl J Med 1998; **338**: 73-78
10）Traisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, et al. Thyroid-associated ophtalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. J Clin Endocriniol Metab 2009; **94**: 3700-3707
11）Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, et al. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves ophtalmopathy. Ann Intern Med 1998; **129**: 632-635
12）Eckstein A, Quadbeck B, Muller G, et al. Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated pphtalmopathy. Br J Ophtalmol 2003; **87**: 773-776
13）Pfeilchifter J, Ziegler R. Smoking and endocrine ophtalmopathy: impact of smoking severitu and current vs lifetime cigarette consumption. Clin Endocrinol (Oxf) 1996; **45**: 477-481
14）Marcocci C, Bartalena L. Role of oxidative stress and selenium in Graves' hyperthyroidism and orbitopathy. J Endocrinol Invest 2013; **36**: 15-20
15）Sadeghi-Tari A, Jamshidian-Tehrani M, Nabavi A, et al. Effect of smoking on retrobulbar blood flow in thyroid eye disease. Eye 2016; **30**: 1573-1578
16）Kau H-C, Wu S-B, Tsai C-C, et al. Cigarette smoke extract-induced oxidative stress and fibrosis-related genes expression in orbital fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy. Oxidative Medicine and Cellular Longevity 2016, ID 4676289, 10 pages
17）Planck T, Shahida B, Parikh H, et al. Smoking induces overexpression of immediate early genes in active Graves' ophtalmopathy. Thyroid 2014; **24**: 1524-1532

BCQ22

バセドウ病の増悪因子は？

回　答

● 精神的および身体的ストレスがバセドウ病の増悪因子になりうるので，ストレス回避や軽減のための生活指導が必要である．また併存疾患に対しては適切な対処や治療を行う．

解　説

精神的および身体的なストレス，感染，外傷，外科手術，抜歯，激しい運動など様々な要因がバセドウ病の増悪に関連する．

バセドウ病は，高い頻度で抑うつ性，神経症的などの心理特性がみられるので，特に精神面に留意した治療が必要である．

考慮したアウトカム

●治療の有効性と増悪や再発の防止

エビデンス

●エビデンスレベル：中～低い 複数の観察研究：非系統的な臨床観察・症例報告のみである．

文献の要約

バセドウ病の発症に様々なストレスが関与していることはいくつかの疫学的な研究により明らかになっている[1~5]．一般的にウイルス感染症は，自己免疫疾患のトリガーになる可能性があるが，バセドウ病を特異的に引き起こす感染症は証明されていない[6]．Epstein-Barr（EB）ウイルスの再活性化と TRAb 産生の関連性が報告されており，一部のバセドウ病患者の病態を修飾している可能性が報告されている[7]．外傷や手術などによる直接的な甲状腺の損傷は，甲状腺の抗原性が増大し，バセドウ病の増悪をきたす可能性がある[8]．そのほか，甲状腺クリーゼの誘因として感染症，甲状腺以外の臓器手術，外傷，妊娠・分娩，副腎皮質機能不全，糖尿病性ケトアシドーシス，ヨウ素造影剤投与，脳血管障害，肺血栓塞栓症，虚血性心疾患，抜歯，強い情動ストレスや激しい運動などがあげられている[9]．甲状腺機能が正常化するまではこのような増悪の誘因となる治療や検査をできるだけ避けるべきである．

バセドウ病の治療経過に関するストレスの影響についても古くから認識されている．Yoshiuchi ら[5]は，バセドウ病患者において，抗甲状腺薬治療中のストレスが治療開始 12 ヵ月後の治療成績に及ぼす影響を検討し，女性患者では治療開始 6 ヵ月後のいらだち事スコアが，治療開始 12 ヵ月後の甲状腺機能と有意に関連していたと報告している．男性については症例数が少なく有意差は得られていない．Fukao ら[10,11]は，抗甲状腺薬治療開始後 2～5 年で甲状腺機能が正常化している時点のバセドウ病患者における感情的なストレス，パーソナリティ特性，日常の

いらだち事などを正常対照群と比較した．バセドウ病患者ではいくつかの心理特性（抑うつ性，神経症的など）の頻度が高く，そのような心理特性や日常いらだち事の多さが，甲状腺機能正常化後のバセドウ病の予後（再発）に影響することを報告している．また治療後の抑うつ，神経症傾向と難治化の関連については，４年間の前向き研究[11]によっても確認されている．Vita ら[12]も同様に，再発群において日常のいらだち事の回数が多く，その頻度と再発回数に正の相関があると報告している．

バセドウ病は，高い頻度で抑うつ性，神経症的などの心理特性がみられ，ストレスがバセドウ病の増悪因子になりうるので，その防止のため甲状腺機能亢進期では十分な睡眠をとり，規則的なゆったりとした生活を指導する．特に気分が高揚している患者では生活ペースが乱れないように留意する．ストレスは完全に避けることは困難であるため，ストレスに上手に対処するように指導する．また，抑うつや神経症に対しては必要に応じて専門医に依頼する．

文　献

1）Winsa B, Adami HO, Bergström R, et al. Stressful life events and Graves' disease. Lancet 1991; **338** (8781): 1475-1479
2）Sonino N, Girelli ME, Boscaro M, et al. Life events in the pathogenesis of Graves' disease. A controlled study. Acta Endocrinol (Copenh) 1993; **128**: 293-296
3）Kung AW. Life events, daily stresses and coping in patients with Graves' disease. Clin Endocrinol (Oxf) 1995; **42**: 303-308
4）Radosavljevi VR, Jankovi SM, Marinkovi JM. Stressful life events in the pathogenesis of Graves' disease. Eur J Endocrinol 1996; **134**: 699-701
5）Yoshiuchi K, Kumano H, Nomura S, et al. Stressful life events and smoking were associated with Graves' disease in women, but not in men. Psychosom Med 1998; **60**: 182-185
6）Daves TF. Pathogenesis of Graves' disease. Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text, 10th Ed, Braverman LE, Cooper DS (eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p.364
7）Nagata K, Higaki K, Nakayama Y, et al. Presence of Epstein-Barr virus-infected B lymphocytes with thyrotropin receptor antibodies on their surface in Graves' disease patients and in healthy individuals. Autoimmunity 2014; **47**: 193-200
8）Davies TF. Trauma and pressure explain the clinical presentation of the Graves' disease triad. Thyroid 2000; **10**: 629-630
9）甲状腺クリーゼ診療ガイドライン 2017 Digest 版　www.japanthyroid.jp/doctor/img/thyroid_storm_or_crisis.pdf
10）Fukao A, Takamatsu J, Murakami Y, et al. The relationship of psychological factors to the prognosis of hyperthyroidism in antithyroid drug-treated patients with Graves' disease. Clin Endocrinol (Oxf) 2003; **58**: 550-555
11）Fukao A, Takamatsu J, Kubota S, et al. The thyroid function of Graves' disease patients is aggravated by depressive personality during antithyroid drug treatment. Biopsychosoc Med 2011; **9**: 5-9
12）Vita R, Lapa D, Trimarchi F, et al. Stress triggers the onset and the recurrences of hyperthyroidism in patients with Graves' disease. Endocrine 2015; **48**: 254-263

コラム 2

ヨウ素を多く含む食品

要　旨

甲状腺癌やバセドウ病に対する ^{131}I 内用療法時には厳格な制限を要するが，日常生活では藻類の過剰摂取に注意する程度でよいと考えられる．

背景・目的

ヒトの身体にはおよそ 10～15 mg のヨウ素が含まれている [1~3]．ヨウ素は甲状腺ホルモンの材料であるが，摂取量が過少でも過剰でも甲状腺機能に影響を及ぼす．National Institutes of Health（NIH）は 1 日の平均推奨摂取量を，成人 150 μg，妊婦 220 μg，授乳中の女性では 290 μg，また，安全な上限値を成人では 1,100 μg/日としている [4]．日本では厚生労働省は成人での推定平均必要量を 95 μg/日，推奨量を 130 μg/日，耐容上限量を 3,000 μg/日としている [5]．日本では 2006 年の総務省家計調査と日本昆布協会による昆布の消費量から，海藻からのヨウ素摂取量は NIH の安全域を超える平均 1,200 μg/日と推定されており [6]，母体のヨウ素過剰摂取と児の高 TSH 血症の関連が報告されている [7]．

解　説

食品中のヨウ素量について述べる場合，2 つの見方が必要である．ひとつは ^{131}I 内用療法時のヨウ素制限の観点から，もうひとつは過剰摂取による健康被害の観点からである．

甲状腺疾患に対する ^{131}I 内用療法時において，1 日ヨウ素摂取量を 50 μg 以下 [8] に設定するという条件でヨウ素を多く含む食品を定義すると，1 食分のヨウ素 20 μg 以上のものが「ヨウ素を多く含む食品」と分類される．これは 2015 年版の日本標準食品成分表 [9] の 9 群の藻類と，10 群の魚介類では「いか，たこ，鮭，えび，ホタテ以外」がこれに入る．また 12 群の卵類でも「厚焼きたまご，だし巻きたまご，うずら卵」が入る．15 群の菓子類では「ポテトチップス，醤油せんべい」が入る．17 群の調味類では「昆布を使用している調味料」はほとんどが該当する．18 群の調理加工食品類にはデータがないものが多いが，「レトルトカレーや成分表に昆布が含まれているもの」はほぼ該当する．

もうひとつの基準として，厚生労働省の耐容上限量である成人で 3,000 μg/日を超える可能性があるものとして，1 食あたり 1,000 μg 以上のものがヨウ素を多く含む食品とすると，昆布を使用した食品（昆布だし，昆布の佃煮，とろろ昆布，昆布茶，昆布を含むつゆ，ぽん酢，顆粒風味調味料など），カットわかめ（100 g あたり約 11,130 μg），ひじき（干しひじき 100 g あたり約 50,744 μg）が該当する [10]．

文　献

1）Hays MT. Estimation of total body iodine content in normal young men. Thyroid 2001; **11**: 671-675
2）Parr RM. trace elements in human milk. IAEA BULLETIN 1991; **25**: 7-15
3）Fisher DA, Oddie TH. Thyroid iodine content and turnover in euthyroid subjects: validity of estimation of thyroid iodine accumulation from short-term clearance studies. J Clin Endocrinol Metab 1969; **29**: 721-727

4）ods.od.nih.gov/factsheets/Iodine-HealthProfessional/#h2
5）www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000041824.html
6）Nagataki S. The average of dietary iodine intake due to the ingestion of seaweeds is 1.2mg/day in Japan. Thyroid 2008; **18**: 667-668
7）西山宗六，三ヶ田智弘，木脇弘二ほか.【小児内分泌学の進歩 2003】クレチン症周辺疾患と食品のヨード汚染．妊婦のヨード摂取の検討より．ホルモンと臨床 2003; **51**: 959-966
8）Sawka AM, Straus S, Brierley JD, et al. Decision aid on radioactive iodine treatment for early stage papillary thyroid cancer-a randomized controlled trial. Trials 2010; **11**: 81
9）www.mext.go.jp/a_menu/syokuhinseibun/1365295.htm
10）山口真由，横山次郎，浦川由美子ほか．藻類，藻類を含む食品および摂取頻度の高い食品中のヨウ素含有量．鎌倉女子大学紀要 2017; **24**: 83-90

基礎的重要検討課題

第 4 部
特殊な病態と合併症の治療

BCQ23

バセドウ病の合併症と対処法は？

回 答

- バセドウ病の合併症として，甲状腺中毒性周期性四肢麻痺や甲状腺中毒性ミオパチー，心房細動や心不全，骨粗鬆症，甲状腺クリーゼなどがある．
- 心房細動は甲状腺機能の改善にもかかわらず持続する症例も多いが，抗凝固療法実施の必要性については結論が出ていない．
- 骨粗鬆症では抗甲状腺薬治療により骨密度が増加する可能性がある．
- 限局性粘液水腫には副腎皮質ホルモン薬による局所治療が行われることがあるが，骨膜肥厚に有効な治療法はない．

解 説

バセドウ病の合併症として，甲状腺中毒性周期性四肢麻痺や甲状腺中毒性ミオパチー，心房細動や心不全，骨粗鬆症，甲状腺クリーゼなどがある．心房細動は甲状腺機能亢進症に合併する心血管合併症として最も多い．甲状腺機能の改善にもかかわらず心房細動が持続する症例も多いが，抗凝固療法実施の必要性についてはまだ結論が出ていない．骨粗鬆症では，抗甲状腺薬治療により骨密度が増加する可能性がある．

バセドウ病の甲状腺以外の症状としては，甲状腺眼症が最も多く，約 25%に認められる．甲状腺眼症を認める症例の 4～13%に前頸骨部に限局性粘液水腫（甲状腺デルモパチー）の合併を認め，更にその約 20%に手指骨などの骨膜肥厚（甲状腺アクロパチー）の合併を認める[1]．限局性粘液水腫に対しては副腎皮質ホルモン薬による局所治療が行われることもあるが，骨膜肥厚に有効な治療法はない．

考慮したアウトカム

- バセドウ病の合併症治療に対する安全性
- バセドウ病の合併症治療に対する治療効果

エビデンス

- バセドウ病に合併する心房細動に対する抗凝固薬の必要性についての結論は出ていない．
- バセドウ病に合併する骨粗鬆症では，抗甲状腺薬治療により骨密度の増加が期待できる．
- 限局性粘液水腫では，副腎皮質ホルモン薬による局所治療が行われることもある．

文献の要約

1．心房細動，心不全

高齢者の甲状腺機能亢進症では特に心臓合併症の発症リスクが高く，60 歳以上では甲状腺機

能亢進症患者の心房細動発症リスクは甲状腺機能正常者の 3 倍にのぼった[2]．約 4 万例の甲状腺機能亢進症患者を対象としたデンマークの大規模疫学調査では，甲状腺機能亢進症の診断から 30 日以内に 8.3％が心房細動または心房粗動と診断され，心房細動発症のリスク因子として，男性，年齢，心疾患の合併などがあげられた[3]．また，甲状腺機能正常者を対象としたロッテルダム研究では，正常範囲内であっても FT_4 値が高くなるほど心房細動の発症リスクが増加することを報告している[4]．心房細動は，甲状腺ホルモン値が正常化しても 35～50％の症例で持続する．最近の報告でも，1,918 例の甲状腺機能亢進症患者を対象とした香港の前向き調査において，133 例（6.9％）に心房細動の発症を認め，そのうち 44 例（約 1/3）で心房細動が持続した[5]．日本では，新規に発症した甲状腺機能亢進症の心房細動合併症例のうち，56％以上の症例では甲状腺ホルモン値の正常化により洞調律への改善を認めたが，甲状腺機能亢進症全体の持続性心房細動の合併率は約 1.7％であった[6]．また，平均観察期間 34 ヵ月の日本の検討で，甲状腺機能のみのコントロールにより 163 例中 101 例は同調律に改善したが，62 例（38％）で心房細動が持続した[7]．甲状腺中毒症の存在は，心房細動による脳卒中の発症リスクを高め[8]，高齢かつ持続性の症例では特にそのリスクが高い[5]が，甲状腺中毒症に合併した心房細動に対する抗凝固薬使用の有効性に関するエビデンスはまだ十分とはいえない．しかしながら，甲状腺機能亢進症が血栓塞栓症のリスク因子であると考えるのは合理的であり，禁忌症例でなければ抗凝固薬を使用することは妥当であると考察するレビューもある[9]．また，甲状腺機能亢進症による心房細動は心不全の原因となる．約 56 万人を対象としたデンマークの大規模疫学調査において，甲状腺機能異常に伴う心不全は，心血管関連死亡率増加の主因であった[10]．

2．骨粗鬆症

2003 年のメタアナリシスでは，未治療の甲状腺機能亢進症患者で骨密度が有意に低下しており，抗甲状腺薬による治療によって骨密度は回復（有意に増加）して，診断後 1～4 年以内に正常レベルを一時的に上回って正常レベルに戻ったと報告されている．更に，大腿骨近位部骨折のリスクは年齢と正の相関を認めた[11]．閉経後のバセドウ病女性 85 例を対象とした日本からの報告では，46 例（54.1％）に骨粗鬆症を認め，そのうち 42 例に橈骨遠位端の骨密度の低下を認めた．骨粗鬆症の症例は，有意に高齢で BMI が低く，骨代謝マーカーは高値であった．更に，前向きに観察できた 19 例の骨粗鬆症患者では，抗甲状腺薬による治療によって 26％の症例で骨密度の改善が確認された[12]．

3．前頸骨部限局性粘液水腫（甲状腺デルモパチー）

前頸骨部限局性粘液水腫については，副腎皮質ホルモン薬の局所塗布の報告が散見され，同薬の局所注入，免疫グロブリンの静脈内投与，血漿交換，手術および圧迫療法など，多くの治療法が報告されているが，ほとんどが症例報告であり，確立した治療法はまだない．トリアムシノロンアセトニドなどの外皮用合成副腎皮質ホルモン薬による局所塗布療法は，皮膚症状の発症から数ヵ月以内に開始された場合には非常に有効であるが，慢性期における有効性は乏しい[13]．副腎皮質ホルモン薬の局所注入療法は，結節性病変において有効であると報告されている[14]．重度の前頸骨部粘液水腫において，長期作用性トリアムシノロンアセトニドの局所注入を 25～28 日間隔で 6 ヵ月間（計 7 回）実施し，総投与量 280 mg の治療で完全に消褪したとする症例報告がある[15]．

文 献

1) Fatourechi V. Thyroid dermopathy and acropachy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2012; **26**: 553-565
2) Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. N Engl J Med 1994 **331** 1249-1252
3) Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L, et al. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. Arch Intern Med 2004; **164**: 1675-1678
4) Chaker L, Heeringa J, Dehghan A, et al. Normal Thyroid Function and the Risk of Atrial Fibrillation: the Rotterdam Study. J Clin Endocrinol Metab 2015; **100**: 3718-3724
5) Wong CL, Tam HV, Fok CV, et al. Thyrotoxic Atrial Fibrillation: Factors Associated with Persistence and Risk of Ischemic Stroke. J Thyroid Res 2017; **2017**: 4259183
6) Shimizu T, Koide S, Noh JY, et al. Hyperthyroidism and the management of atrial fibrillation. Thyroid 2002; **12**: 489-493
7) Nakazawa HK, Sakurai K, Hamada N, et al. Management of atrial fibrillation in the post-thyrotoxic state. Am J Med 1982; **72**: 903-906
8) Chen Q, Yan Y, Zhang L, et al. Effect of hyperthyroidism on the hypercoagulable state and thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. Cardiology 2014; **127**: 176-182
9) Traube E, Coplan NL. Embolic Risk in Atrial Fibrillation that Arises from Hyperthyroidism. Tex Heart Inst J 2011; **38**: 225-228
10) Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, et al. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a large population study. J Clin Endocrinol Metab 2014; **99**: 2372-2382
11) Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk--a meta-analysis. Thyroid 2003; **13**: 585-593
12) Yoshihara A, Yoshimura Noh J, et al. The characteristics of osteoporotic patients in Graves' disease patients newly diagnosed after menopause: a prospective observational study. Endocr J 2016; **63**: 1113-1122
13) Takasu N, Higa H, Kinjou Y. Treatment of pretibial myxedema (PTM) with topical steroid ointment application with sealing cover (steroid occlusive dressing technique: steroid ODT) in Graves' patients. Intern Med 2010; **49**: 665-669
14) Senel E, Güleç AT. Euthyroid pretibial myxedema and EMO syndrome. Acta Dermatovenerologica Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat 2009; **18**: 21-23
15) Deng A, Song D. Multipoint subcutaneous injection of long-acting glucocorticid as a cure for pretibial myxedema. Thyroid 2011; **21**: 83-85

BCQ24

甲状腺中毒性周期性四肢麻痺（TPP）の治療と予防は？

回　答

- 軽度の低カリウム血症では経口，高度の低カリウム血症や重篤な不整脈を伴う場合は経静脈的にカリウム製剤を投与し，補正する．反跳性の高カリウム血症に留意する．
- 甲状腺機能亢進症に対して抗甲状腺薬で治療を開始する．
- 補助的治療としてプロプラノロール（非選択性 β 遮断薬）を考慮する．
- 発症予防のため，誘因となる高炭水化物摂取，アルコール摂取，過度の運動を避けるように指導する．

解　説

甲状腺中毒性周期性四肢麻痺（thyrotoxic periodic paralysis：TPP）は甲状腺中毒症患者において細胞内へのカリウムの移動に伴い，体内カリウムは充足しているものの血清カリウムが低下することで細胞膜の極性や筋肉の興奮性に異常をきたし，麻痺を呈する病態である．

初期治療として低カリウム血症の補正を行う．軽度の低カリウム血症であればカリウム製剤の経口投与，高度の低カリウム血症で重篤な不整脈を伴う場合，カリウムの経静脈的投与を行う．反跳性の高カリウム血症をきたさないよう血清カリウム濃度を慎重にモニタリングしながらカリウムの補正を行う．発作回復後のカリウム補充は無効である．

カリウム補充抵抗例でのプロプラノロール（非選択性 β 遮断薬）単独治療の有用性は確立されていないが，補助的治療として甲状腺機能正常化まで継続することは選択肢となる．

甲状腺機能亢進症に対して抗甲状腺薬で治療を開始する．TPP 再発のリスク回避のためには ^{131}I 内用療法や外科治療への変更も検討する．

発症予防のために高炭水化物摂取，アルコール摂取，過度の運動，グルコース負荷を避けるようにする．誘因となる薬剤使用（β_2 アドレナリン作動薬，副腎皮質ホルモン，アセタゾールアミド，過剰な甲状腺ホルモン薬）を避ける．

考慮したアウトカム

- 治療効果（四肢麻痺，低カリウム血症）
- カリウム補充療法による有害事象

エビデンス

- 麻痺の程度は甲状腺機能によらず低カリウム血症の程度による [1]．
- 四肢麻痺が出現した来院時の血清カリウム濃度は平均 2.2 mEq/L と報告されている [2]．
- カリウム補充により麻痺の回復期間が短縮した報告 [3] も，しないとの報告 [4] もある．
- カリウム補正後，反跳性の高カリウム血症が 40～60％で認められる [3~5]．

- プロプラノロール（非選択性β遮断薬）は，単独治療あるいはカリウム補充との併用によって麻痺が回復した症例が示されている[6~10]．
- 誘因は発作を生じた症例の34％に認められる[2]．

文献の要約

TPPは甲状腺中毒症患者において細胞内へのカリウムの移動に伴い，体内カリウムは充足しているものの血清カリウムが低下することで細胞膜の極性や筋肉の興奮性に異常をきたし，麻痺を呈する病態である．甲状腺ホルモンはNa/K ATPase（adenosine-triphosphatase）を直接あるいはβ_2アドレナリン受容体を介して[11,12]活性化する．甲状腺ホルモンに加え，インスリン，アドレナリン，男性ホルモンや運動がNa/K ATPase活性を刺激し[13~15]，細胞内カリウム移動により血清カリウムが低下する．遺伝的背景としてアジア人に多いほか，内向き整流性カリウムチャネル（inward rectifying K^+：Kir channels）に関する遺伝子変化や多型[16~18]などが報告されている．Kirチャネルの障害により細胞外へのカリウム放出が抑制されることも病態に関与していると考えられている．

甲状腺中毒症を伴う低カリウム性周期性四肢麻痺の臨床的特徴は，①20：1で男性優位，②アジア人に好発しバセドウ病の1.9％に認められること[19]，③発症年齢は20～40歳であることである．誘因は発作を生じた症例の34％に認められる[2]．高炭水化物摂取，アルコール摂取，ストレス，感染，過度の運動，薬剤（β_2アドレナリン作動薬など）やグルコース負荷など[2,4,20~22]が誘因となる．夜間から早朝にかけて悪化することが多く[1,2]，四肢麻痺は下肢から上肢へと進展する．呼吸筋が障害されることは極めてまれである．麻痺の程度は甲状腺機能によらず低カリウム血症の程度による[1]．四肢麻痺が出現した来院時の血清カリウム濃度は通常3.0 mEq/L以下で平均約2.2 mEq/Lと報告されている[2]．

TPPの初期治療は不整脈に代表される重要な合併症を防ぐことで，初期治療として低カリウム血症の補正を行う．カリウム補充により麻痺の回復期間が短縮した報告[3]もあるが，しないとの報告[4]もある．TPPのように細胞内カリウム移行によるものでは，体内カリウム量は保持されているため，過度のカリウム補正を行うと，麻痺の回復後に細胞内カリウムが流出して，反跳性の高カリウム血症が40～60％で認められる[3~5]．反跳性の高カリウム血症をきたさないよう血清カリウム濃度を慎重にモニタリングしながらカリウムの補正を行う．重度の心血管系の合併症がなければより緩徐な補充が好ましい[3]．KClの必要量は40～200 mmolと多様である．

カリウム補充療法についての介入研究はない．軽度の低カリウム血症であればカリウムの経口的補充が最も安全である．カリウム2.0～2.5 mEq/L以上で心電図上変化の無いものは経口投与を考慮する．有機酸塩（グルコン酸カリウムやクエン酸カリウム，リン酸2カリウムなど）は細胞内に取り込まれやすいため，細胞外液に分布しやすい塩化カリウム（KCl）を用いる[23]．経口投与法として体重あたりカリウム0.5～1.0 mEqの投与[22]や2時間ごとにKCl 2 gを投与する方法[24]が提案されている．

血清カリウムが1.5～2.5 mEq/L以下の高度低カリウム血症で重篤な不整脈を伴う場合（低カリウム血症は，心室および心房期外収縮，心室性および心房性頻拍性不整脈，ならびに房室ブロックをもたらし，最終的には心室細動を生じうる），心電図モニター監視下にカリウム経静脈的投与が必要となる．ブトウ糖液は低カリウム血症を助長しうるため避ける．末梢からのカリウム投与では静脈炎をきたしやすいため20 mEq/L以下の濃度で使用する．高度の低カリウム血症ではカリウム補正を10～20 mEq/時で開始するのが一般的であるが，TPPは細胞内カリウ

ム移行により体内カリウム量は保持されているため，カリウム補正はより緩徐とする．経静脈的カリウム補充は 10 mEq/時あるいは 10 mEq/時未満で行い[24]，カリウム 10～20 mEq 投与の 30 分後に血清カリウムの測定や心電図によってモニタリングを行う．なお，致死的状況ではより慎重なモニタリングのもと，経中心静脈投与にて，より高濃度・高速度での投与が考慮される場合がある．

プロプラノロール（非選択性 β 遮断薬）は，単独治療あるいはカリウム補充との併用によって麻痺が回復したことが示されている[6～10]．機序としてアドレナリン作用抑制および肝での FT_4 から FT_3 への変換抑制による Na/K ATPase の活性抑制が考えられている．非選択性 β 遮断薬の単独治療は，カリウム補充に比し報告症例が少なく有用性については今後の検討を要している．禁忌がなければ補助的治療として甲状腺機能正常化まで継続することはよいであろう．

甲状腺機能亢進症に対して抗甲状腺薬[25]で治療を開始する．TPP 診断後の 3 ヵ月間に 62％の症例では再発を認める[20]との報告がある．抗甲状腺薬治療では減量による機能亢進の再燃や中止後の甲状腺機能悪化時に TPP 再発を認めうるため TPP 再発のリスク回避のため ^{131}I 内用療法や外科治療への変更も検討する[26]．^{131}I 内用療法後や外科治療後の甲状腺機能低下症では，甲状腺ホルモンの補充が行われるが，過剰投与によって TPP 再発を認めた報告があり注意する[1]．

発症予防のために，高炭水化物摂取，アルコール摂取，過度の運動，グルコース負荷[2, 4, 20, 22]を避けるようにする．薬剤では $β_2$ アドレナリン作動薬[21]，副腎皮質ホルモン，アセタゾールアミド[27]，過剰な甲状腺ホルモン薬[28]は誘因となりうる．発作間欠期のカリウム補充に予防効果は示されていない．果物などでのカリウム補充は糖分摂取に伴うカリウムの細胞内シフトを起こすことに注意が必要である．

文　献

1）McFadzean AJ, Yeung R. Periodic paralysis complicating thyrotoxicosis in Chinese. Br Med J 1967; **1** (5538): 451-455
2）Chang CC, Cheng CJ, Sung CC, et al. A 10-year analysis of thyrotoxic periodic paralysis in 135 patients: focus on symptomatology and precipitants. Eur J Endocrinol 2013; **169**: 529-536
3）Lu KC, Hsu YJ, Chiu JS, et al. Effects of potassium supplementation on the recovery of thyrotoxic periodic paralysis. Am J Emerg Med 2004; **22**: 544-547
4）Manoukian MA, Foote JA, Crapo LM. Clinical and metabolic features of thyrotoxic periodic paralysis in 24 episodes. Arch Intern Med 1999; **159**: 601-606
5）Shiang JC, Cheng CJ, Tsai MK, et al. Therapeutic analysis in Chinese patients with thyrotoxic periodic paralysis over 6 years. Eur J Endocrinol 2009; **161**: 911-916
6）Shayne P, Hart A. Thyrotoxic periodic paralysis terminated with intravenous propranolol. Ann Emerg Med 1994; **24**: 736-740
7）Birkhahn RH, Gaeta TJ, Melniker L. Thyrotoxic periodic paralysis and intravenous propranolol in the emergency setting. J Emerg Med 2000; **18**: 199-202
8）Tassone H, Moulin A, Henderson SO. The pitfalls of potassium replacement in thyrotoxic periodic paralysis: a case report and review of the literature. J Emerg Med 2004; **26**: 157-161
9）Lin SH, Lin YF. Propranolol rapidly reverses paralysis, hypokalemia, and hypophosphatemia in thyrotoxic periodic paralysis. Am J Kidney Dis 2001; **37**: 620-623
10）Yeung RT, Tse TF. Thyrotoxic periodic paralysis. Effect of propranolol. Am J Med 1974; **57**: 584-590
11）Chan A, Shinde R, Chow CC, et al. In vivo and in vitro sodium pump activity in subjects with thyrotoxic periodic paralysis. BMJ 1991; **303** (6810): 1096-1099
12）Harrison AP, Clausen T. Thyroid hormone-induced upregulation of Na+ channels and Na(+)-K+ pumps: implications for contractility. Am J Physiol 1998; **274** (3 Pt 2): R864-R867
13）Chan A, Shinde R, Chow CC, et al. Hyperinsulinaemia and Na+, K(+)-ATPase activity in thyrotoxic periodic paralysis. Clin Endocrinol (Oxf) 1994; **41**: 213-216
14）Lee KO, Taylor EA, Oh VM, et al. Hyperinsulinaemia in thyrotoxic hypokalaemic periodic paralysis. Lancet

1991; **337** (8749): 1063-1064
15) Guerra M, Rodriguez del Castillo A, Battaner E, et al. Androgens stimulate preoptic area Na+,K+-ATPase activity in male rats. Neurosci Lett 1987; **78**: 97-100
16) Ryan DP, da Silva MR, Soong TW, et al. Mutations in potassium channel Kir2.6 cause susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. Cell 2010; **140**: 88-98
17) Cheung CL, Lau KS, Ho AY, et al. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for thyrotoxic periodic paralysis at 17q24.3. Nat Genet 2012; **44**: 1026-1029
18) Chu PY, Cheng CJ, Tseng MH, et al. Genetic variant rs623011 (17q24.3) associates with non-familial thyrotoxic and sporadic hypokalemic paralysis. Clin Chim Acta 2012; **414**: 105-108
19) Okinaka S, Shizume K, Iino S, et al. The association of periodic paralysis and hyperthyroidism in Japan. J Clin Endocrinol Metab 1957; **17**: 1454-1459
20) Hsieh MJ, Lyu RK, Chang WN, et al. Hypokalemic thyrotoxic periodic paralysis: clinical characteristics and predictors of recurrent paralytic attacks. Eur J Neurol 2008; **15**: 559-564
21) Yeh FC, Chiang WF, Wang CC, et al. Thyrotoxic periodic paralysis triggered by beta2-adrenergic bronchodilators. CJEM 2014; **16**: 247-251
22) Chen DY, Schneider PF, Zhang XS, et al. Fatality after cardiac arrest in thyrotoxic periodic paralysis due to profound hypokalemia resulting from intravenous glucose administration and inadequate potassium replacement. Thyroid 2012; **22**: 969-972
23) 柴垣有吾．カリウム代謝異常の診断と治療．体液電解質異常と輸液，第 3 版，中外医学社，東京，2010: p.89-119
24) Kung AW. Clinical review: Thyrotoxic periodic paralysis: a diagnostic challenge. J Clin Endocrinol Metab 2006; **91**: 2490-2495
25) Mori T, Sugawa H, Piraphatdist T, et al. A synthetic oligopeptide derived from human thyrotropin receptor sequence binds to Graves' immunoglobulin and inhibits thyroid stimulating antibody activity but lacks interactions with TSH. Biochem Biophys Res Commun 1991; **178**: 165-172
26) Chang RY, Lang BH, Chan AC, et al. Evaluating the efficacy of primary treatment for graves' disease complicated by thyrotoxic periodic paralysis. Int J Endocrinol 2014; **2014**: 949068
27) Shulkin D, Olson BR, Levey GS. Thyrotoxic periodic paralysis in a Latin-American taking acetazolamide. Am J Med Sci 1989; **297**: 337-338
28) Chen YC, Fang JT, Chang CT, et al. Thyrotoxic periodic paralysis in a patient abusing thyroxine for weight reduction. Ren Fail 2001; **23**: 139-142

コラム 3

アミオダロン誘発性甲状腺中毒症の治療

要　旨

アミオダロン（AMD）は広く用いられている重要な抗不整脈薬であるが，高頻度に甲状腺機能異常を生じる．アミオダロン誘発性甲状腺中毒症（amiodarone-induced thyrotoxicosis：AIT）は不整脈・心機能に悪影響を及ぼすため，甲状腺機能検査による早期発見および循環器医と連携した迅速な対応が求められる．AIT の病態は，甲状腺機能亢進による type 1，甲状腺の破壊による type 2 に分けられるが，日本では type 2 がほとんどであり，type 1 ではバセドウ病以外の報告はない．AMD の休薬は，原疾患増悪リスクがあるため一般的ではない．治療のアルゴリズムはヨウ素摂取量の多い日本とヨウ素摂取量の少ない欧米とでは異なることに留意する必要がある．

背景・目的

AMD は心機能低下を伴わない唯一の抗不整脈薬であり重症心疾患で広く用いられているが，高頻度に甲状腺機能異常を生じる．AIT の発症頻度は既存の甲状腺疾患により異なるが，日本での発症率は 5.2%から 18%と報告されている [1,2]．AIT では主要心血管イベント発症頻度が高く死亡率は，有意差はないが高い傾向があるとの報告 [3]，また，突然死例はあるが死亡率には有意差を認めなかったとの報告がある [1]．いずれにせよ甲状腺中毒症は明らかな不整脈・心機能の増悪因子であり早期発見と迅速かつ適切な対応が必要である．日本における病型は，ほとんどが破壊機序による type 2 であり，機能亢進による type 1 ではバセドウ病によるもの以外は報告されていない．よって，日本において病型診断には TRAb が有用で，甲状腺超音波検査（カラードプラ法）の一定の有用性が報告されている．治療は，type 1 に対してはチアマゾール（MMI）より開始する．治療抵抗性の重症例では甲状腺クリーゼに移行することもあるため，甲状腺クリーゼのガイドラインに準じて MMI の増量と副腎皮質ホルモン薬・β_1 受容体遮断薬などの併用を検討する．再発を防ぐために甲状腺全摘や ^{131}I 内用（RI）療法も考慮する．軽症以外の type 2 に対してはグルココルチコイド（プレドニゾロン 30 mg/日）により治療を開始し反応性により増量する．高用量によっても改善が認められず，心機能が悪化する症例では甲状腺全摘術も考慮する [4,5]．再発を繰り返し，かつ，AMD 休薬が可能な症例では RI 療法の適応がある．AMD の継続により経過の遷延・再発率の上昇が起こりうるが，休薬による原疾患増悪のリスクをより重視すべきである．

解　説

AMD は全身に様々な重篤な副作用を生じるが，甲状腺に対しては，多量にヨウ素を含むこと（100 mg 錠で約 37 mg）・甲状腺濾胞細胞に対する毒性・分子構造類似による甲状腺ホルモンの代謝および作用への影響など，多様で複雑な影響を与える [6]．

1．薬理

AMD は甲状腺ホルモンと分子構造が類似するため，脱ヨウ素酵素阻害による血中 T_3 の低下・

TSH の上昇および核内 T_3 受容体を介した甲状腺ホルモン作用への拮抗がみられる[7]．また，β 遮断効果を有するため甲状腺中毒症状を軽減する．脂溶性であるため，半減期は 1 ヵ月から 3 ヵ月以上と長い．

2．各病型の特徴

type 1 はヨウ素不足地域に多く日本ではまれで，多量のヨウ素負荷による潜在的なバセドウ病・機能性腺腫など既存の甲状腺疾患の顕在化による甲状腺機能亢進である．AMD 投与開始後 type 2 よりも早期に発症することが多く[8]，AMD 再投与による再発率は高い[9]．type 2 はヨウ素充足地域に多く，日本では AIT のほとんどを占める[1]．甲状腺細胞毒性による破壊性中毒症であり，経過は一過性で AMD を継続しても自然軽快することが多い．比較的遅発性であり，投与中止後 1 年以降の発症もあり[8]，AMD 継続により再発を繰り返す症例も存在する[9]．既存の甲状腺疾患の有無にかかわりなく発症する．両病型が混在，または鑑別が困難な場合もある．

3．診断

本症では AMD による甲状腺ホルモン作用への拮抗・β 遮断作用などのため典型的甲状腺中毒症状が現れにくいので，早期診断は甲状腺機能検査（TSH 低値および FT_4・FT_3 高値）によるが，AMD の甲状腺機能への影響を考慮し非投与時とは異なる判断値が提唱されている[1]．T_3 は AMD による脱ヨウ素酵素阻害および nonthyroidal illness により低値傾向を示すことがある．日本では type 2 がほとんどで，type1 ではバセドウ病以外は報告されていないので，抗 TSH 受容体抗体が病型診断に有用である．機能画像診断としては，核医学検査よりも超音波検査（カラードプラ法）の有用性が報告されているが，鑑別困難例もある[10]．

4．治療

type 1 では MMI 30 mg/日など高用量が用いられることが多い．type 2 ではグルココルチコイドが第一選択であり[11]，プレドニゾロン 30 mg/日から開始する．しかし，これらの治療では改善を認めない症例もあり，重症例では手術による外科的治療や ^{131}I 内用療法を含めた対応を検討する[12,13]．

5．AMD の継続/休薬

AMD の継続は type 2 の経過の遷延・再発率の上昇が起こりうる[14]．一方，AMD 休薬は不整脈・心機能への悪影響があるうえ即効性が期待できないため，休薬は慎重に行うべきである．AMD 継続/休薬についてはエビデンスが不十分でコンセンサスが得られていないため，不整脈/心機能の状態・甲状腺中毒症の重症度・治療反応性・病型などを考慮して対応することになるが，致死性不整脈症例・高度心機能低下例などでの継続については，異論はない[12,13,15]．

6．AMD 再開時の対応

甲状腺機能が安定した状態で，不整脈・心機能に対して再開が必要な場合，再発を繰り返す患者・心機能重症例では ^{131}I 内用療法などを考慮する．

7．甲状腺機能検査のタイミング

AMD 投与前，および，投与中は 3〜6 ヵ月ごとに TSH，FT_4，FT_3 の測定を行う．また，急激

な発症・AMD 中止 1 年後以降の発症や甲状腺機能低下もあるため，原疾患の増悪時など必要に応じて検査を行う[16]．

8．特殊な治療

薬物治療にもかかわらず改善が認められない患者においては血漿交換も考慮すべきである．効果は一過性なので，改善後に速やかに甲状腺全摘術を行う．^{131}I 内用療法は AMD に由来する多量のヨウ素負荷のため急性期には無効であるが，type 1 および type 2 で再発を繰り返す症例で AMD 休薬が可能な患者では検討すべきである[17~19]．過塩素酸ナトリウム/カリウムは日本薬局方には未収載だが，甲状腺のヨウ素取り込みを抑制するため抗甲状腺薬の作用の増強が期待できる．

文　献

1）藤原雄太，佐々木　翔，岩倉敏夫ほか．アミオダロン服用中の甲状腺機能に関する検討．心臓 2013; **45**: 1101-1109
2）Takeuchi D, Honda K, Shinohara T, et al. Incidence, clinical course, and risk factors of amiodarone-induced thyroid dysfunction in Japanese adults with congenital heart disease. Circ J 2015; **79**: 1828-1834
3）Yiu KH, Jim MH, Siu CW, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis is a predictor of adverse cardiovascular outcome. J Clin Endocrinol Metab 2009; **94**: 109-114
4）Hashimoto K, Ota M, Irie T, et al. A Case of Type 2 Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis That Underwent Total Thyroidectomy under High-Dose Steroid Administration. Case Rep Endocrinol 2015; **2015**: 416145
5）Kaderli RM, Fahrner R, Christ ER, et al. Total thyroidectomy for amiodarone-induced thyrotoxicosis in the hyperthyroid state. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2016; **124**: 45-48
6）Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, et al. The effects of amiodarone on the thyroid. Endo Rev 2001; **22**: 240-254
7）Batcher EL, Tang XC, Singh BN, et al. SAFE-T Investigators: Thyroid function abnormalities during amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation. Am J Med 2007; **120**: 880-885
8）Tomisti L, Rossi G, Bartalena L, et al. The onset time of amiodarone- induced thyrotoxicosis (AIT) depends on AIT type. Eur J Endocrinol 2014; **171**: 363-368
9）Maqdasy S, Batisse-Lignier M, Auclair C, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis recurrence after amiodarone reintroduction. Am J Cardiol 2016; **117**: 1112-1116
10）Theodoraki A, Vanderpump MPJ. Thyrotoxicosis associated with the use of amiodarone: the utility of ultrasound in patient management. Clin Endocrinol (Oxf) 2016; **84**: 172-176
11）Bogazzi F, Tomisti L, Rossi G, et al. Glucocorticoids are preferable to thionamides as first-line treatment for amiodarone-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: a matched retrospective cohort study. J Clin Endocrinol Metab 2009; **94**: 3757-3762
12）Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid 2016; **26**: 1343-1421
13）Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, et al. European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. Eur Thyroid J 2018; **7**: 55-66
14）Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L, et al. Continuation of amiodarone delays restoration of euthyroidism in patients type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis treated with prednisone; a pilot study. J Clin Endocrinol Metab 2011; **96**: 3374-3380
15）Elnaggar NE, Jbeili K, Nik-Hussin N, et al. Amiodarone-induced thyroid dysfunction: a clinical update. 2018 Exp Clin Endocrinol Diabetes 2018; **126**: 333-341
16）Benjamens S, Dullaart RPF, Sluiter WJ, et al. The clinical value of regular thyroid function tests during amiodarone treatment. Eur J Endocrinol 2017; **177**: 9-14
17）Czarnywojtek A, Czepczynski R, Ruchala M, et al. Radioiodine therapy in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT). NeuroEndocrinol Lett 2009; **30**: 209-214
18）濱野邦久，小西美絵乃，盛田幸司ほか．アミオダロン中止 2 ヵ月後に AIT1・2 型混合病態を発症し，数ヵ月にわたり強い病勢が持続したため集学的診断・治療を要した 1 例．日本甲状腺学会雑誌 2011; **2**: 116-118
19）小杉理英子，岡西大介，米本崇子ほか．放射性ヨウ素治療が有効であったアミオダロン誘発性甲状腺中毒症 1 型の一例．日本甲状腺学会雑誌 2018; **9**: 64-68

BCQ25

潜在性甲状腺機能亢進症の治療方針は？

回 答

● TSH 値 0.1mU/L 未満が持続し，65 歳以上であるか，65 歳未満で心血管リスク因子や心疾患，骨粗鬆症，甲状腺機能亢進症状がある場合は治療が望ましい．治療法は，原因疾患に応じた対応を行う．

解 説

潜在性甲状腺機能亢進症患者では，まず TSH を複数回測定して TSH 低値が 3〜6 ヵ月持続することを確認し，バセドウ病や機能性甲状腺結節，薬剤性など原因疾患の検索を行う．明確な治療の基準はないが，TSH 値 0.1 mU/L 未満が持続する症例では，65 歳以上，または 65 歳未満でも心血管リスク因子や心疾患，骨粗鬆症，亢進症状がある場合は治療が望ましい．それ以外は個別の判断に委ねられるが，TSH 値 0.1 mU/L 以上かつ 65 歳未満で，リスク因子や併存疾患，症状がない場合は経過観察を行う．治療法は，原因疾患に応じた対応を行う．

考慮したアウトカム

- 潜在性甲状腺機能亢進症による疾患リスクの上昇
- 潜在性甲状腺機能亢進症に対する治療による疾患リスクの低下

エビデンス

- 潜在性甲状腺機能亢進症，特に TSH 値 0.1 mU/L 未満では，心房細動，心不全，冠動脈疾患，および骨折リスクが高い．
- 心疾患や骨折をエンドポイントとした介入試験が実施されておらず，潜在性甲状腺機能亢進症に対する治療による疾患リスク低下のエビデンスはない．

文献の要約

潜在性甲状腺機能亢進症では，60 歳以上，または 65 歳以上で心房細動のリスクが高いことが報告されている[1〜3]．Framingham 研究では，65 歳以上，13 年間の追跡研究で，潜在性甲状腺機能亢進症群の心房細動のリスクは，甲状腺機能正常群と比較して有意に高かった（補正 HR 1.98，95％CI 1.29〜3.03）[2]．心疾患の罹患率や死亡率への影響については，2012 年に報告された 17 コホートのメタアナリシスにおいて，潜在性甲状腺機能亢進症群で心血管疾患イベントと死亡，総死亡のリスクが上昇していた[4]．また 2008 年に欧州や米国を中心に立ち上がった Thyroid Studies Collaboration は，世界各国のコホートの個人データを収集し，そのプール解析で潜在性甲状腺機能亢進症と心疾患の関連についての結果を報告している．6 コホート，25,390 人の解析では，潜在性甲状腺機能亢進症群において，年齢，性を補正した心不全イベントリスクは甲状

腺機能正常群と比較し TSH＜0.1 mU/L 群で有意に高かったが（HR 1.94，95%CI 1.01～3.72），TSH 0.10～0.44 mU/L 群では有意ではなかった（HR 1.31，95%CI 0.88～1.95）[5]．年齢に従ってリスクが上昇する傾向はなかったが，80 歳以上では明らかにリスクが高かった（HR 2.34，95%CI 1.27～4.31）．また Thyroid Studies Collaboration からは，総死亡，冠動脈疾患による死亡とイベント，心房細動についても報告されている．10 コホート，52,674 人，中央値 8.8 年追跡の調査で，冠動脈疾患イベントは 6 コホート，心房細動は 5 コホートでデータを有していた．潜在性甲状腺機能亢進症群では，年齢，性を補正した総死亡（HR 1.24，95%CI 1.06～1.46），冠動脈疾患による死亡（HR 1.29，95%CI 1.02～1.62），冠血管イベント（HR 1.21，95%CI 0.99～1.46），心房細動（HR 1.68，95%CI 1.16～2.43）のリスクは有意に高かった．また冠動脈疾患による死亡と心房細動のリスクは TSH 0.10 mU/L 以上より 0.10 mU/L 未満で有意に高く，TSH 0.10 mU/L 未満の冠動脈疾患による死亡は HR 1.84（95%CI 1.12～3.00），心房細動は HR 2.54（95%CI 1.08～5.99）であった．以上のように，潜在性甲状腺機能亢進症では心不全，冠動脈疾患，心房細動のリスクが高く，特に TSH 0.10 mIU/L 未満でよりリスクが高いことが示唆される．また，ロッテルダムスタディでは心突然死のリスクは TSH が正常範囲内であっても FT_4 が正常範囲内で高値を呈したもので高くなることが判明し，甲状腺ホルモン自体が心疾患発症に影響することが示唆された[6]．

一方潜在性甲状腺機能亢進症で懸念されるもうひとつの疾患が骨折である．Thyroid Studies Collaboration の 13 コホート，70,298 人の検討では，年齢，性を補正した甲状腺機能正常群に対する潜在性甲状腺機能亢進症群の HR は，大腿骨近位部骨折で 1.36（95%CI 1.13～1.64），部位を問わない骨折で 1.28（95%CI 1.06～1.53）と有意に高く，非椎体骨折で 1.16（95%CI 0.95～1.41），椎体骨折で 1.51（95%CI 0.93～2.45）と有意ではなかった．また TSH 0.10 mIU/L 未満の HR は，大腿骨近位部骨折で 1.61（95%CI 1.21～2.15），部位を問わない骨折で 1.98（95%CI 1.41～2.78），非椎体骨折で 1.61（95%CI 0.96～2.71），椎体骨折で 3.57（95%CI 1.88～6.78）でより高かった．更に骨密度を評価できた 6 コホートでは，TSH 0.10 mIU/L 未満で，年間骨密度変化率（annualized percentage BMD change）は，大腿骨頸部で －0.59（95%CI －0.99～ －0.19），total hip で －0.46（95%CI －1.05～ －0.13）と有意に低下していた．また 2016 年 7 月までの論文による 19 コホート，79,368 人のメタアナリシスによると[7]，潜在性甲状腺機能亢進症群は，椎体骨折（相対リスク 1.71，95%CI 1.06～2.76），非椎体骨折（相対リスク 1.20，95%CI 1.03～1.39），大腿骨頸部骨折（相対リスク 1.44，95%CI 1.21～1.71），部位を問わない骨折（相対リスク 1.38，95%CI 1.21～1.58）のリスクが有意に高かった．以上のように潜在性甲状腺亢進症では骨折リスクが高く，特に TSH 0.10 mIU/L 未満でよりリスクが高いことが示唆される．

これまで心疾患，骨折といった臨床的に重要なエンドポイントについて，対照が設定された介入試験が実施されていない．これまでの研究は，心臓超音波検査上の形態変化や心機能，心拍数，上室期外収縮，心室期外収縮の頻度，骨密度，筋力，甲状腺機能症状の改善を示した小規模の非対照研究にとどまっている[8～17]．米国甲状腺学会のガイドライン[18]では，観察研究における心血管イベント，心房細動，骨折リスク上昇のエビデンスに基づき，TSH 0.1 mU/L 未満である場合は治療が推奨されており，参考までに表 1 にその目安を示す．

文　献

1）Gammage MD, Parle JV, Holder RL, et al. Association between serum free thyroxine concentration and atrial fibrillation. Arch Intern Med 2007; **167**: 928-934
2）Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults.

表 1　潜在性甲状腺機能亢進症における治療適応

因子	TSH＜0.1mIU/L	TSH 0.10～0.4mIU/L
65 歳以上	治療	治療を考慮
65 歳未満で併存疾患あり		
心疾患	治療	治療を考慮
骨粗鬆症	治療	治療を考慮
エストロゲンまたはビスホスホネート治療を受けていない閉経後女性	治療	治療を考慮
亢進症状	治療	治療を考慮
65 歳未満，無症状	治療を考慮	観察

（Ross DS, et al. Thyroid 2016; 26: 1343-1421 [18] を参考に作成）

JAMA 2006; **295**: 1033-1041

3) Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. N Engl J Med 1994; **331**: 1249-1252

4) Yang LB, Jiang DQ, Qi WB, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of cardiovascular events and all-cause mortality: an updated meta-analysis of cohort studies. Eur J Endocrinol 2012; **167**: 75-84

5) Gencer B, Collet TH, Virgini V, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. Circulation 2012; **126**: 1040-1049

6) Chaker L, van den Berg ME, Niemeijer MN, et al. Thyroid Function and Sudden Cardiac Death: a Prospective Population-Based Cohort Study. Circulation 2016; **134**: 713-722

7) Yang R, Yao L, Fang Y, et al. The relationship between subclinical thyroid dysfunction and the risk of fracture or low bone mineral density: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. J Bone Miner Metab 2018; **36**: 209-220

8) Sgarbi JA, Villaca FG, Garbeline B, et al. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities. J Clin Endocrinol Metab 2003; **88**: 1672-1677

9) Faber J, Wiinberg N, Schifter S, et al. Haemodynamic changes following treatment of subclinical and overt hyperthyroidism. Eur J Endocrinol 2001; **145**: 391-396

10) Abdulrahman RM, Delgado V, Ng AC, et al. Abnormal cardiac contractility in long-term exogenous subclinical hyperthyroid patients as demonstrated by two-dimensional echocardiography speckle tracking imaging. Eur J Endocrinol 2010; **163**: 435-441

11) Brennan MD, Powell C, Kaufman KR, et al. The impact of overt and subclinical hyperthyroidism on skeletal muscle. Thyroid 2006; **16**: 375-380

12) Faber J, Jensen IW, Petersen L, et al. Normalization of serum thyrotrophin by means of radioiodine treatment in subclinical hyperthyroidism: effect on bone loss in postmenopausal women. Clin Endocrinol (Oxf) 1998; **48**: 285-290

13) Greenlund LJ, Nair KS, Brennan MD. Changes in body composition in women following treatment of overt and subclinical hyperthyroidism. Endocr Pract 2008; **14**: 973-978

14) Kaminski G, Makowski K, Michalkiewicz D, et al. The influence of subclinical hyperthyroidism on blood pressure, heart rate variability, and prevalence of arrhythmias. Thyroid 2012; **22**: 454-460

15) Kaminski G, Michalkiewicz D, Makowski K, et al. Prospective echocardiographic evaluation of patients with endogenous subclinical hyperthyroidism and after restoring euthyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 2011; **74**: 501-507

16 Mudde AH, Houben AJ, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. Bone metabolism during anti-thyroid drug treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 1994; **41**: 421-424

17) Rosario PW. Radioiodine therapy in elderly patients with subclinical hyperthyroidism due to non-voluminous nodular goiter and its effect on bone metabolism. Arq Bras Endocrinol Metabol 2013; **57**: 144-147

18) Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid 2016; **26**: 1343-1421

コラム 4

甲状腺クリーゼの治療ガイドライン

要 旨

甲状腺クリーゼに対する治療は全身状態の管理を行うとともに，甲状腺ホルモンを可能な限り迅速に正常化させて多臓器不全に対応することである．甲状腺ホルモンを迅速に低下させるため，抗甲状腺薬，無機ヨウ素薬，副腎皮質ステロイド薬の併用を基本として発熱，頻脈，循環不全，肝機能不全，腎機能不全，呼吸不全に対して解熱薬，抗菌薬，β遮断薬などの投与や血漿交換・持続的透析，人工呼吸，体外循環などの治療を行う．

背景・目的

甲状腺クリーゼとは何らかの誘因によりコントロール不良の甲状腺中毒症が増悪し，それに対する代償不全により意識障害，発熱，心不全，下痢，黄疸などの多臓器不全をきたす病態である．感染症，甲状腺以外の手術や外傷などのストレスが誘因となり発症することもある．またバセドウ病においては服薬の中断や ^{131}I 内用療法（RI 治療）が誘因となることがある．その症状は多様であり，まれな疾患と考えられていたが，日本おける年間発症者は 250 人以上であると推定されている．また，致死率が 10％を超え，予後不良な病態である[1]．このような甲状腺クリーゼに対して早期診断と迅速な治療開始による予後改善を目的として診断基準と全国調査に基づくエビデンスを加味して日本の治療ガイドラインが作成された[1~3]．

甲状腺クリーゼの治療の基本は全身状態の管理を行うとともに，甲状腺ホルモンを可能な限り迅速に正常化させ，臓器不全に対応することである．このために抗甲状腺薬，無機ヨウ素薬，副腎皮質ステロイド薬を基本として解熱薬，抗菌薬，β遮断薬などを病態に合わせて投与する．

解 説

抗甲状腺薬としてプロピルチオウラシル（PTU）が脱ヨウ素酵素を抑制するため好ましいと考えられていたが全国調査ではチアマゾール（MMI）がクリーゼ患者の 86.1％で使用されており，予後は PTU と同等であった[4,5]．推奨される投与量は経口の場合は MMI 60 mg/日，PTU 600 mg/日であり認可されている最大投与量である．重症患者ではその吸収効率を考慮して経静脈的に MMI を 30 mg/日で点滴または注射にて投与する．無痛性甲状腺炎，亜急性甲状腺炎や甲状腺ホルモン薬摂取によるクリーゼでは無効であり，コレスチラミン（12～16 g/日）の投与が勧められる[2,3]．

無機ヨウ素薬は甲状腺よりのホルモン放出を速やかに抑制し，血中甲状腺ホルモンを低下させる唯一の薬剤であり，ヨウ素アレルギー患者以外では速やかに投与すべきである．無機ヨウ素の有機化を阻止するため初回の投与は抗甲状腺薬投与 1 時間以降にすべきとの考え方もあるが[6]，無機ヨウ素自体が有機化を阻害することと日本人ではヨウ素誘発性甲状腺機能亢進症は認めず，バセドウ病の初期治療で抗甲状腺薬と無機ヨウ素薬の併用が有効であったことより[7,8]，特に重症患者ではヨウ素製剤は抗甲状腺薬と同時に速やかに投与することが望ましい[2,3]．ヨウ化カリウムとして 200 mg/日または内服用ルゴールで同等量から開始する．ヨウ素アレルギーの患

者では炭酸リチウムが使用可能であり，過剰投与を避けるために血中濃度を測定しながら使用する．

甲状腺クリーゼにおいては甲状腺ホルモンの過剰により副腎皮質ホルモンの代謝が促進され，相対的副腎皮質機能低下症となり，全身状態が悪化する可能性がある．したがって，その防止のために少なくともストレス量の副腎皮質ホルモン薬を投与する必要がある．また，薬理量の副腎皮質ホルモン薬は末梢における T_4 から T_3 への変換を抑制するとともにデキサメタゾンは甲状腺よりのホルモン分泌自体も抑制することが報告されている[9]．このようにクリーゼ患者においてはその病因にかかわらず副腎皮質ホルモン薬の投与は有用であり，奨励される．全国調査においては副腎皮質ステロイド薬が投与された患者では重症度が高く，死亡率も高いことが判明した．多変量解析では死亡率に寄与する因子は重症度であり，投与自体による予後の悪化ではなかった[5]．また，APACHE Ⅱスコアが 9 以上でありグルココルチコイド作用が十分量と想定されるヒドロコルチゾンに換算して 240 mg/日以上の副腎皮質ステロイド薬を投与された患者とそれ未満の患者の比較解析では，十分量投与された患者では重症度が有意に高かったにもかかわらず，死亡率は同等であり，重症患者では十分量の副腎皮質ホルモン薬の投与により予後が改善する可能性が示唆された．したがって，ヒドロコルチゾンでは 300 mg/日（8 時間ごとに 100 mg 静脈投与），デキサメタゾンでは 8 mg/日を投与することが推奨される．

甲状腺クリーゼにおいては頻脈を伴う心房細動や心不全が多く，頻脈に対する治療が必要である．全国調査では非選択性 β 遮断薬の併用が死亡への寄与因子である可能性が示唆された[5]．このようなことより頻脈に対しては β_1 選択性の遮断薬を第一選択とした．

心不全の程度が Killip 分類 Ⅲ 以下で心拍数が 150 回/分以上の症患者ではランジオロール（オノアクト®）もしくはエスモロール（プレビブロック®）の静注が第一選択であり，心拍数が 150 未満となったら経口薬でビソプロロール（メインテート®）2.5～5 mg に切り替えることも可能である．

Killip 分類 Ⅳ 以上の心不全を伴う患者で心拍数が 150 以上の場合にもランジオロールもしくはエスモロールの使用を考慮するが，これらの薬剤に熟知した医師により集中治療室などでモニタリングしながら投与することが必要である．また患者によっては心機能を Swan-Ganz カテーテルにてモニターし，心拍数が 80 回/分未満，血圧が 80 mmHg 未満，心係数が 2.2 L/分/m^2 以下（Forrester 分類 Ⅲ ないし Ⅳ）となった場合は β 遮断薬を中止する．また，薬剤により気管支喘息が誘発された場合はベラパミル（ワソラン®）またはジルチアゼム（ヘルベッサー®）への切り替えを考慮する．

高度の発熱は中枢神経系，循環器系などの機能を悪化して，クリーゼの病態を進行させるため速やかに対処してすることが必要である．また感染症はクリーゼの誘因としては抗甲状腺薬服用不規則の次に多く，その可能性を考慮すべきである．更に甲状腺クリーゼのような重症患者では感染症を続発する危険性も高い．このように発熱と感染症に対する対応はクリーゼの治療において重要である．

高体温に対してはアイスパックなどにて物理的な冷却を行うとともにアセトアミノフェン（アンヒバ坐剤®，アセリオ注射薬®，カロナール®経口薬）を 1 回 500 mg，1 日 1,500 mg より開始して適宜調節する．サリチル酸などの非ステロイド系解熱鎮痛薬は血中の甲状腺ホルモン結合蛋白に作用して遊離型甲状腺ホルモンを増加させることより，クリーゼを悪化させる可能性があり，その使用は避けるべきである．

感染症に対しては，起因菌の同定を試みるとともに適切な抗菌薬を使用する．重症患者にお

いて肺炎や尿路感染症を発症する危険性が高いため注意深い観察が必要である．

重症患者の予後改善のためには全身管理が必要であり，重症患者では集中治療室においての治療が勧められる．24 から 48 時間経過しても改善傾向が認められない患者においては治療的血漿交換（therapeutic plasma exchange：TPE）や持続的血液濾過透析（continuous hemodiafiltration：CHDF）が考慮すべきであり，これらの治療により血中甲状腺ホルモンの低下や全身状態の改善が報告されている．TPE は急性肝不全で絶対的適応があり，消化器系に対する治療ガイドラインに沿って行う．また，急性腎不全で循環状態が不安定な場合は CHDF の併用も考慮し，透析専門医にコンサルテーションする必要がある．

うっ血性心不全は Swan-Ganz カテーテルによる血行動態の把握を行い，各々の症例に合わせた治療を行う．また，重症心不全患者では多臓器不全が進行すると予後不良となるため体外循環（人工心肺）の導入も考慮すべきである．

文　献

1）Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, et al; Japan Thyroid Association. Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. Thyroid 2012; **22**: 661-679
2）Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, et al. 2016 Guidelines for the management of thyroid storm from The Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (First edition). Endocr J 2016; **63**: 1025-1064
3）日本甲状腺学会・日本内分泌学会（編）．甲状腺クリーゼ診療ガイドライン 2017，南江堂，東京，2017 Digest 版を日本甲状腺学会および日本内分泌学会ホームページより入手可能　www.japanthyroid.jp/doctor/guideline/index.html
square.umin.ac.jp/endocrine/rinsho_juyo/index.html
4）Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid 2016; **26**: 1343-1421
5）Isozaki O, Satoh T, Wakino S, et al. Treatment and management of thyroid storm: analysis of the nationwide surveys: The taskforce committee of the Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society for the establishment of diagnostic criteria and nationwide surveys for thyroid storm. Clin Endocrinol (Oxf) 2016; **84**: 912-918
6）Vydro L, et al. Choice of antithyroid drugs and the outcome of patients with thyroid storm. Program of 15th International Thyroid Congress, Poster 552 (Abstract), 2015
7）Takata K, Amino N, Kubota S, et al. Benefit of short-term iodide supplementation to antithyroid drug treatment of thyrotoxicosis due to Graves' disease. Clin Endocrinol (Oxf) 2010; **72**: 845-850
8）Sato S, Noh JY, Sato S, et al. Comparison of efficacy and adverse events between methimazole 15mg + inorganic iodide 38mg/day as a initial treatment for Graves' patients with moderate and severe hyperthyroidism. Thyroid 2015; **25**: 43-50
9）Chopra IJ, Williams DE, Orgiazzi J, et al. Opposite effects of dexamethasone on serum concentrations of 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T3) and 3,3'5-triiodothyronine (T3). J Clin Endocrinol Metab 1975; **41**: 911-920

コラム 5

眼症の治療ガイドライン

要　旨

バセドウ病に伴う眼症については活動性と重症度を評価する．活動性は clinical activity score（CAS）と眼窩 MR imaging（MRI）とで診断することが推奨される．失明の危険を伴う視神経症と角膜潰瘍は緊急治療を要する最重症の病態である．活動性で中等症から重症の症例にはグルココルチコイド静脈内投与が推奨される．眼症の発症増悪の予防のために禁煙，甲状腺機能の適切な是正，^{131}I 内用療法におけるグルココルチコイドの予防的投与が推奨される．更に欧州では軽症例に対してセレンの補充が推奨されている．

背景・目的

バセドウ病に伴う眼症（バセドウ病眼症，甲状腺眼症）は視機能への影響とコスメティックな問題により QOL を著しく損なう可能性のある病態である．幸いに重篤な病型の頻度はまれであるが，種々の治療によっても十分なコントロールが困難な症例もあり，バセドウ病の診療において解決されるべき問題のひとつである．日本内分泌学会，日本甲状腺学会の臨床重要課題として「バセドウ病悪性眼球突出症（甲状腺眼症）の診断基準と治療指針」が検討され，日本内分泌学会，日本甲状腺学会のホームページに公開されている．諸外国のガイドラインと併せて紹介する．

解　説

1．バセドウ病悪性眼球突出症（甲状腺眼症）の診断基準と治療指針 [1)]

眼症の診断においては活動性と重症度とを分けて評価する必要があるが，活動性の評価に MR imaging（MRI）を取り入れていることがこの指針の大きな特徴である．日本では MRI が普及していることもあり，この指針では MRI による評価が推奨されている．MRI では眼球突出度や眼瞼の状態だけでなく，外眼筋腫大の程度や視神経圧迫の有無なども評価できる．また，外眼筋の炎症の活動性の指標にもなりうる．もうひとつの活動性の評価法は欧米でも用いられる clinical activity score（CAS）である．7 点中 3 点以上の所見があれば活動性眼症と診断される．

重症度においては，失明の危険性があり早急な治療介入を要する視神経症と角膜の潰瘍，穿孔，壊死が最重症に分類される．軽症は 2 mm 未満の眼瞼後退，3 mm 未満の眼球突出，あるいは軽度の軟部組織所見を示すが，複視はなく眼症による日常生活への障害がわずかなものと定義されている．それ以外の眼症は中等症あるいは重症に分類され，治療を考慮すべき症例とされている．

また，眼症に特異的な問診票を用いた QOL の評価が推奨されている．眼症の所見のあるバセドウ病症例は，甲状腺専門内科医，専門の眼科医，また放射線科医によって上記の病態評価を受けることが推奨されている．

治療指針については，まず禁煙と甲状腺機能を正常に維持することが前提である．そのうえで重症度と活動性に基づくフローチャートに従って治療方針が決まることになる．最重症の視

神経症では直ちに静脈内グルココルチコイド投与を開始する．効果が不十分な場合は眼窩減圧術の適応である．中等症から重症の活動性眼症に対しても静脈内グルココルチコイド投与が適応である．非活動性の症例にはグルココルチコイドの適応はなく，必要に応じて手術を検討する．軽症例では経過観察が選択されることもある．

静脈内グルココルチコイド投与の方法としては古典的パルス療法（メチルプレドニゾロン 1 g/日の 3 日連日投与を 1 クールとして 3 クール）を行う施設が多いが，1 回投与量を 0.5 g とする処方，メチルプレドニゾロン 0.5 g を 1 週間おきに 6 回投与，その後 0.25 g を 1 週間おきに 6 回投与する方法が紹介されている．いずれもグルココルチコイドの副作用に十分な注意が必要である．35 歳以上の症例には眼窩部放射線外照射療法も推奨されているが，糖尿病などによる網膜症には禁忌である．

甲状腺機能亢進症に対する治療に関して，活動性の眼症には ^{131}I 内用療法は選択しないことが推奨されている．やむを得ず行う場合はグルココルチコイドの予防的投与を行う．非活動性の眼症には ^{131}I 内用療法を選択してもよいが，甲状腺ホルモン高値，抗 TSH 受容体抗体高値，喫煙者など眼症の危険因子を持つ症例にはグルココルチコイドの予防的投与を考慮する．

2．ETA/EUGOGO のガイドライン [2)]

2016 年に European Thyroid Association（ETA）と European Group on Graves' Orbitopathy（EUGOGO）がガイドラインを提示している．これには診断から治療に関してエビデンスに基づく 17 の推奨が記載されている．日本の指針との違いのひとつは，眼症の危険因子についての記載が多いことである．眼症の有無によらずすべてのバセドウ病患者に禁煙を徹底することが強く推奨されている．また，甲状腺機能を正常に維持することも強く推奨されている．眼症の増悪や発症の危険性のある例に ^{131}I 内用療法を行うときは 0.3～0.5 mg/kg のプレドニゾロンを予防的に投与することが強く推奨されている．

もうひとつの相違点は，軽症で発症からの期間が短い例に対してセレンの補充を推奨している点である．欧州では日本や北米と比べてセレン摂取量が少ないことによるものと思われる．

活動性眼症に対して推奨される第一選択の治療は静脈内グルココルチコイド投与である．メチルプレドニゾロン 0.5 g を 1 週間おきに 6 回投与，その後 0.25 g を 1 週間おきに 6 回投与する方法が推奨されている．視神経症では更に大量の投与が推奨されるが，総投与量が 8.0g を超えないこととしている．

3．ATA のガイドライン [3)]

American Thyroid Association（ATA）の甲状腺中毒症の診断と治療に関するガイドラインのなかに眼症に関する記載がみられる．しかし，ここでは眼症そのものに対する治療の推奨はなく，眼症の予防策と眼症のある症例の甲状腺機能亢進症に対する治療のガイドラインにとどまっている．眼症に対する既存の治療では十分に改善しない症例もあることから，眼症発症の予防がより重要であるとの立場である．

甲状腺機能の正常化を維持することと禁煙が強く推奨されている．中等症以上で活動性の眼症に対する ^{131}I 内用療法は行わないことが推奨されている．軽症で活動性がある例では眼症増悪の危険因子がなければ ^{131}I 内用療法を行ってよいとしているが，グルココルチコイドの予防的投与を考慮するよう推奨している．非活動性の眼症ではグルココルチコイドの予防的投与をせずに ^{131}I 内用療法を行えるが，危険因子がある例では慎重に考慮すべきであると記載されている．

4．英国のガイドライン[4)]

British Thyroid Foundation は甲状腺眼症の早期診断，非専門医による初期対応と専門医への紹介の手順を指針として示している．非専門医による早期の甲状腺眼症の診断，軽症の眼症に対する禁煙，セレンの補充，甲状腺機能の正常化をまず推奨している．内分泌専門医と核医学専門医に対しては，眼症の活動性と重症度とを診断すること，活動性眼症に対しては ^{131}I 内用療法を避けること，あるいはグルココルチコイドの予防的投与を推奨している．また，治療後の甲状腺機能低下症を避けることも推奨している．視神経症，角膜潰瘍，眼球亜脱臼などの緊急性を要する病態の診断アルゴリズムと，高次の専門眼科施設への転送を要する病態が示されている．英国の医療制度を反映した内容であるが，非専門医による眼症の診断，緊急性の有無を判断するアルゴリズムは参考になる内容である．

文 献

1) 日本甲状腺学会．バセドウ病悪性眼球突出症（甲状腺眼症）の診断基準と治療指針　www.japanthyroid.jp/doctor/problem.html#committee02
2) Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European Thyroid Association/ European Group on Graves' Orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. Eur Thyroid J 2016; **5**: 9-26
3) Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid 2016; **26**: 1343-1421
4) Perros P, Dayan CM, Dickinson AJ, et al. Management of patients with Graves' orbitopathy: initial assessment, management outside specialised centres and referral pathways. Clin Med 2015; **15**: 173-178

コラム 6

小児バセドウ病の診療ガイドライン

要 旨

日本小児内分泌学会薬事委員会と日本甲状腺学会小児甲状腺疾患診療委員会が中心となり「小児期発症バセドウ病に対する診療ガイドライン（GL）2008」が作成され，現在「小児期発症バセドウ病診療のガイドライン 2016」が公表されている．

背景・目的

「バセドウ病薬物治療のガイドライン 2006」[1] のなかで，小児のバセドウ病患者は，「抗甲状腺薬での寛解率が低く，治療に難渋することが多い．成長期にあり，不十分な治療が与える影響が大きいので，原則として専門医に紹介すべきである」と記載されている．小児では，エビデンスとなるべき多数例による臨床試験報告がほとんどないため，日本小児内分泌学会薬事委員会と日本甲状腺学会小児甲状腺疾患診療委員会が中心となり，「小児期発症バセドウ病に対する診療ガイドライン 2008」が作成された[2]．その後，小児バセドウ病の治療に関して新知見が報告されたことを受けて改訂され，「小児期発症バセドウ病診療のガイドライン 2016」[3,4] が公表された．このガイドラインは誰もが閲覧でき，英語版も公表されている．

解 説

「小児期発症バセドウ病診療のガイドライン 2016」における主なポイントは，下記の通りである．①国内において小児バセドウ病に対する PTU の使用は「禁忌」ではなく「慎重投与」とした．近年，小児バセドウ病に対し PTU を使用した症例で重症肝障害が引き起こされる危険性が高いことが海外で報告され[5]，2010 年 4 月より米国では小児バセドウ病に対する PTU 使用を事実上禁忌としている現状がある．しかし国内において PTU 誘発肝不全の小児例の報告は非常に限られていることから，副作用として重篤な肝機能障害をきたす可能性を十分に説明し，同意を得たうえで慎重に投与することとした．②小児に対する ^{131}I 内用療法を 18 歳以下「慎重投与」とし，5 歳以下の幼児は「原則禁忌」とした．従来 18 歳以下原則禁忌であったが，「バセドウ病治療ガイドライン 2011」において，18 歳以下慎重投与になったこと，特に米国で小児に対する ^{131}I 内用療法が多数例行われている現状[6] を踏まえた．③抗甲状腺薬のうち MMI を第一選択薬とし，初期投与量を 0.2～0.5 mg/kg/日・分 1～2 と減量された．初期治療として PTU と MMI を投与量別に治療効果を比較した検討では，PTU は低用量では効果が劣り，高用量では副作用の出現率が高いことが示された[7]．また「ATA/AACE ガイドライン 2011」[6] をはじめとする海外のガイドラインにおいて，抗甲状腺薬の初期投与量を以前より減らす傾向にある点が考慮された．④MMI の投与期間について，長期継続（5～10 年間）することにより寛解が得られることがあり，1～2 年の短期治療で寛解しなくとも必ずしも他の治療法を推奨する必要はないと明記された．これは，フランスから多施設前方視的研究では，小児バセドウ病の約 50％は carbimazole の 8～10 年の長期継続投与により寛解するが，それ以上治療を継続しても寛解率は上がらないと報告されたことによるものである[8]．

文 献

1) 日本甲状腺学会(編). バセドウ病薬物治療のガイドライン 2006, 南江堂, 東京, 2006
2) 佐藤浩一, 佐々木 望, 原田正平ほか：小児期発症バセドウ病薬物治療のガイドライン 2008. 日本小児科学会雑誌 2008; **112**: 946-952
3) 小児期発症バセドウ病診療のガイドライン 2016 www.japanthyroid.jp/doctor/img/Basedow_gl2016.pdf
4) Committee on Pharmaceutical Affairs, Japanese Society for Pediatric Endocrinology, and the Pediatric Thyroid Disease Committee, Japan Thyroid Association (Taskforce for the Revision of the Guidelines for the Treatment of Childhood-Onset Graves' Disease), Minamitani K, Sato H, Ohye H, Harada S, Arisaka O. Guidelines for the treatment of childhood-onset Graves' disease in Japan, 2016. Clin Pediatr Endocrinol 2017; **26**: 29-62
5) Rivkees SA, Mattison DR. Ending propylthiouracil-induced liver failure in children. N Engl J Med 2009; **360**: 1574-1575
6) Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al; American Thyroid Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Endocr Pract 2011; **17**: 456-520
7) Sato H, Minagawa M, Sasaki N, et al. Comparison of methimazole and propylthiouracil in the management of children and adolescents with Graves' disease: efficacy and adverse reactions during initial treatment and long-term outcome. J Pediatr Endocrinol Metab 2011; **24**: 257-263
8) Léger J, Gelwane G, Kaguelidou F, et al; French Childhood Graves' Disease Study Group. Positive impact of long-term antithyroid drug treatment on the outcome of children with Graves' disease: national long-term cohort study. J Clin Endocrinol Metab 2012; **97**: 110-119

基礎的重要検討課題

第 5 部
^{131}I 内用療法

BCQ26

^{131}I 内用療法の適応と禁忌，注意は？

回 答

- ^{131}I 内用療法の適応は，患者の年齢，妊娠の可能性，甲状腺の大きさ，合併症などを考慮したうえで，患者と相談して決める．
- 妊婦や妊娠している可能性が高い女性，断乳できない授乳婦，甲状腺癌を合併している（もしくは疑われる）場合は禁忌である．
- 必ずしも甲状腺機能亢進症が早期に是正されるとは限らないこと，永続性の甲状腺機能低下症に陥り終生にわたる甲状腺ホルモン薬の服用が必要になるかもしれないこと，治療後に甲状腺眼症が悪化するおそれがあることについて考慮と説明が必要である．

解 説

バセドウ病に対する ^{131}I 内用療法と手術の適応には共通点が多く，両者の長所・短所に加え，患者の年齢，妊娠の可能性，甲状腺腫の大きさ，合併症などを考慮したうえでどちらを選択するか患者と相談して決めることが望ましい．実地医家が ^{131}I 内用療法を考慮した場合，まず甲状腺専門医に相談，または紹介し，^{131}I 内用療法の適応か否かを判断してもらうことが望ましい．そのうえで，その地域で ^{131}I 内用療法を行っている施設に依頼する．

「バセドウ病 ^{131}I 内用療法の手引き」での検討に基づいたコンセンサスとして，^{131}I 内用療法の適応と禁忌を表 1 に示す（詳細は「バセドウ病 ^{131}I 内用療法の手引き」を参照）．妊婦や妊娠の可能性がある女性に ^{131}I 内用療法を行ってはいけない．授乳婦の場合，断乳できれば ^{131}I 内用療法を行うことは可能である．

重症または活動性の甲状腺眼症がある場合は眼症の治療を優先する．

表 1　^{131} 内用療法の適応と禁忌

絶対的適応	• 抗甲状腺薬で重大な副作用が出たとき（重大な副作用とは，無顆粒球症，重症肝障害などをいう） • MMI，PTU がともに副作用で使用できないとき
相対的適応	• 甲状腺薬治療や手術治療を希望しないとき • 抗甲状腺薬で寛解に入らず，薬物療法の継続を希望しないとき • 手術後にバセドウ病が再発したとき • 甲状腺機能亢進症を確実に治したいとき • 甲状腺腫を小さくしたいとき • 心臓病，肝臓病，糖尿病などの慢性疾患を持っているとき
絶対的禁忌	• 妊婦，妊娠している可能性のある女性，近い将来（6 ヵ月以内）妊娠する可能性がある女性 • 授乳婦
相対的禁忌	• 原則として 18 歳以下（6 歳から 18 歳以下：薬物療法や外科治療が困難な場合のみ容認される．5 歳未満：禁忌）（詳細は FCQ4 を参照） • 重症甲状腺眼症

なお，18 歳以下の適応については FCQ 4（p.16）を参照のこと．

考慮したアウトカム

- ^{131}I 内用療法の安全性
- ^{131}I 内用療法の短期有効性
- ^{131}I 内用療法の長期有効性（予後）

エビデンス

- 患者の年齢，妊娠の可能性，甲状腺腫の大きさ，合併症などを考慮して，^{131}I 内用療法を選択するかを患者と相談して決める．
- 妊婦や妊娠の可能性がある女性に ^{131}I 内用療法を行わない．授乳婦の場合は断乳してから行うことは可能である．

文献の要約

^{131}I 内用療法による甲状腺眼症への影響については，以下の報告が存在する．治療法により甲状腺眼症の悪化もしくは新規発症の違いを比較したメタアナリシス[1]では，^{131}I 内用療法が抗甲状腺薬治療と比べて有意に甲状腺眼症の悪化もしくは新規発症の危険性に関連があるとされた（OR 4.23，95％CI 2.04～8.77）が，解析対象となった論文は 2 つで，症例数も ^{131}I 内用療法群と抗甲状腺薬治療群それぞれ 189，186 例と少なかった．しかし，上記の 2 論文に加えて新たに 2 論文を解析対象に加えたメタアナリシス[2]でも，^{131}I 内用療法が抗甲状腺薬治療と比べて有意に甲状腺眼症の悪化もしくは新規発症に影響を及ぼすとされた（OR 2.87，95％CI 1.98～4.35）．ところが，治療前に甲状腺眼症が存在するか否かで層別化すると，^{131}I 内用療法は治療後の新規発症に影響した（OR 4.23，95％CI 2.04～8.77）が，治療前に存在した甲状腺眼症の悪化に関しては，抗甲状腺薬との差は認められなかった（OR 1.37，95％CI 0.78～2.42）．一方，^{131}I 内用療法と手術との比較では，差がないというもの[1]と，^{131}I 内用療法のほうが特に治療後早期（6～12 ヵ月）に有意によい影響を及ぼすというもの[2]に結論が分かれている．

バセドウ病患者を ^{131}I 内用療法群と抗甲状腺薬治療群にランダムに割り振って 4 年間前向きに検討した研究[3]では，甲状腺眼症の悪化もしくは新規発症はそれぞれ 38.7，21.3％で ^{131}I 内用療法群のほうが有意に多く，バセドウ病治療前から眼症を有していた患者では悪化する頻度に差を認めなかったが，新規発症に関しては ^{131}I 内用療法群のほうが有意に多かった．

ATA のガイドライン[4]では，バセドウ病に対する ^{131}I 内用療法の適応は，将来（6 ヵ月を超えて先）に妊娠予定，手術リスクの高い合併症を有する場合，手術もしくは頸部への外照射の既往がある場合，抗甲状腺薬が禁忌もしくは甲状腺機能が改善しない場合とし，低カリウム性周期性四肢麻痺，肺高血圧症で右心不全を伴う場合，うっ血性心不全もよい適応としている．一方，禁忌は妊婦，授乳婦，甲状腺癌の合併（またはその可能性），放射線の安全管理のためのガイドラインを遵守できない場合，6 ヵ月以内に妊娠を計画している場合としている．

^{131}I 内用療法は，甲状腺機能亢進症を確実にコントロールして手術を避けることができることや抗甲状腺薬の副作用の可能性を考えると有用な治療方法である．一方，終生にわたる甲状腺ホルモン薬服用の必要性，甲状腺機能亢進症の早期改善の困難さ，眼症悪化の可能性についての考慮も必要である．

文 献

1) Acharya SH, Avenell A, Philip S, et al. Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review. Clin Endocrinol (Oxf) 2008; **69**: 943-950
2) Li HX, Xiang N, Hu WK, et al. Relation between therapy options for Graves' disease and the course of Graves' ophthalmopathy: a systematic review and meta-analysis. J Endocrinol Invest 2016; **39**: 1225-1233
3) Träisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, et al. Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. J Clin Endocrinol Metab 2009; **94**: 3700-3707
4) Ross DS, Burch HB, Cooper DS et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid 2016; **26**: 1343-1421

基礎的重要検討課題―第 5 部　^{131}I 内用療法

BCQ27

^{131}I 内用療法の甲状腺機能に対する目標は？

回　答

● ^{131}I の投与量は，甲状腺機能の正常化を目指すか，甲状腺機能低下症を目指すかをそれぞれのメリット，デメリットを説明したうえで，患者の意向を優先して決定する．

解　説

理想的な目標は，甲状腺機能が短期間で正常になり，その状態が長時間持続することであるが，そのための確実な ^{131}I 投与量の決定方法はまだ確立しておらず，機能正常を目指すか，早期の機能低下症を目指して治療するかは，それぞれのメリット，デメリット（表 1）を説明したうえで，患者の意向を優先して決定する．

表 1　甲状腺機能の正常化を目指すことと甲状腺機能低下症を目指すことのメリット・デメリット

	メリット	デメリット
甲状腺機能の正常化を目指す	• ^{131}I 投与量がより少量ですむ	• 目標（甲状腺機能正常）にいたるまでの期間が長い • 甲状腺機能亢進症の割合が増えて再治療率が増大する • 最終的にはほとんどの患者が機能低下症になる
甲状腺機能低下症を目指す	• 目標（甲状腺機能低下）にいたるまでの期間が短い • 甲状腺ホルモンで甲状腺機能を調整したほうが甲状腺機能は安定しやすい • 経済的に負担が少なくなる可能性が高い	• ^{131}I 投与量がより多量になる • 治療後早期より終生甲状腺ホルモンを服用しなければならない

考慮したアウトカム

● ^{131}I 内用療法の短期有効性
● ^{131}I 内用療法の長期有効性（予後）

エビデンス

● 甲状腺機能が短期間で正常になり，その状態が長期間持続するための，確実な ^{131}I 投与量の決定方法はまだ確立していない．

文献の要約

甲状腺機能に対する目標は，最終的な甲状腺機能を正常にすることを目指すのか，機能亢進

症を解消することを目指すのかのどちらかになる．甲状腺機能正常を目標とするのであれば，機能低下症は治療の失敗ということになるが，現実には甲状腺機能が正常になっても，その後，年に数％の患者が甲状腺機能低下症に陥るので，治療後数十年にわたって甲状腺機能正常を目指すことには無理がある．また，甲状腺機能正常を目指した場合は ^{131}I 投与量がより少量になることから，甲状腺機能亢進症の割合が増えて再治療率が増大する，甲状腺機能が正常にいたるまでの期間が延長し，なかなか抗甲状腺薬を中止できないなどの問題がある．一方，抗甲状腺薬の副作用などで甲状腺機能亢進症を解消することを目指した場合は，甲状腺機能低下症を目指すため，^{131}I 投与量はより多量になり，目標にいたるまでの期間は短くなる．

^{131}I 内用療法後長期にわたって甲状腺機能を正常に維持することは困難であり，最終的にはほとんどの患者が機能低下症になると考えられている．したがって，最初から甲状腺機能低下症を目指した治療を行い，甲状腺機能低下症になったあとに甲状腺ホルモンで甲状腺機能を調整したほうが甲状腺機能は安定し，経済的にも負担が少なくなる可能性が高い．欧米ではこのように治療しようとする医師が多く，ATA のガイドラインでは，^{131}I 内用療法の治療目標を甲状腺機能低下症にすることが強く推奨されている[1]．しかし，日本では甲状腺機能低下症になり終生甲状腺ホルモンを服用しなければならないことに抵抗を感じる患者が少なからず存在することから，いかに負担少なく甲状腺機能をコントロールするかが重要であることを患者に説明し，納得のうえで，目標を設定することが重要である．

文　献

1）Ross DS, Burch HB, Cooper DS et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid 2016; **26**: 1343-1421

BCQ28

^{131}I 内用療法の前処置はどのようにするか？

回　答

● 治療 1 週間以上前からのヨウ素制限，治療 3 日以上前からの抗甲状腺薬中止が望ましいが，まずは甲状腺機能のコントロールを十分に行い，甲状腺機能のコントロールに見合った抗甲状腺薬の中止期間を決めていくことが重要である．

解　説

治療前の甲状腺機能のコントロールは重要である．体重減少，動悸，息切れ，全身倦怠感などの症状が強く，全身状態の悪い未治療バセドウ病患者に ^{131}I 内用療法を行った場合は，甲状腺クリーゼを誘発する可能性もあり注意が必要である．また，高齢者，特に甲状腺機能亢進症によって原疾患が悪化する可能性のある心疾患（心房細動，心不全，狭心症，心筋梗塞の既往など）や糖尿病（特にインスリン治療中）などを有する場合には，^{131}I 内用療法前に甲状腺機能を正常化し，全身状態を十分回復させてから行うべきであり，可能なら入院して治療する．したがって，抗甲状腺薬などの投与を受けていない未治療患者に ^{131}I 内用療法を行うのは全身状態が良好な若年患者に限定すべきである．

治療の前処置として，治療 1 週間以上前からヨウ素制限を開始し，治療 3 日以上前から抗甲状腺薬を中止することが望ましい．これは，ヨウ素制限が十分でないと ^{131}I 甲状腺摂取率が減少するために，治療効果が減弱，もしくは，^{131}I 必要量が増加するためである．また，抗甲状腺薬を併用することも治療効果減弱の要因になる．

考慮したアウトカム

● 抗甲状腺薬内服中止およびヨウ素制限実施による治療効果

エビデンス

● ヨウ素制限の方法と期間は，一般食より海草類およびその加工品を除いた食事（無機ヨウ素として 250～400 μg/日）を 7 日間続ければ十分である．また，抗甲状腺薬の中止は 3 日間行えば十分である．

文献の要約

鰐部らは，緩やかなヨウ素制限（無機ヨウ素として 250～400 μg/日）のもとで，1 週間後と 2 週間後に甲状腺 ^{131}I 摂取率検査を施行した結果，正常者と甲状腺機能亢進症患者の両者において 1 週間後と 2 週間後の摂取率値に有意差を認めなかったと報告している[1]．Eschman らは ^{131}I 内用療法前に抗甲状腺薬を 3～7 日間中止した群と継続した群で吸収線量，治療の成功率を比較したが，いずれも抗甲状腺薬を中止した群が有意に高かった[2]．^{131}I 甲状腺摂取率，生物学的半減

期についても同様の報告がなされている[3,4]．治療前の抗甲状腺薬の中止期間について，Sabri らは 1〜3 日間，Kubota らは 2 日間中止すれば，^{131}I 内用療法の治療成績には影響しないと報告している[3,5]．

文 献

1) Wanibe S, Nihei N, Kasahara F, et al. Studies on effect of iodine restriction on thyroidal ^{131}I-uptake (author's transl). Kaku Igaku 1980; **17**: 1293-1297
2) Eschmann SM, Thelen MH, Dittmann H, et al. Influence of short-term interruption of antithyroid drugs on the outcome of radioiodine therapy of Graves' disease: results of a prospective study. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2006; **114**: 222-226
3) Sabri O, Zimny M, Schreckenberger M, et al. Radioiodine therapy in Graves' disease patients with large diff use goiters treated with or without carbimazole at the time of radioiodine therapy. Thyroid 1999; **9**: 1181-1188
4) Sabri O, Zimny M, Schulz G, et al. Success rate of radioiodine therapy in Graves' disease: the influence of thyrostatic medication. J Clin Endocrinol Metab 1999; **84**: 1229-1233
5) Kubota S, Ohye H, Yano G, et al. Two-day thionamide withdrawal prior to radioiodine uptake sufficiently increases uptake and does not exacerbate hyperthyroidism compared to 7-day withdrawal in Graves' disease. Endocr J 2006; **53**: 603-607

基礎的重要検討課題―第 5 部　^{131}I 内用療法

BCQ29

^{131}I の投与線量はどのように決めるか？

回　答

● 理想的な投与線量は甲状腺機能が短期間で正常になり，その状態が長期間継続することであるが，この目標のための ^{131}I 投与線量の確実な決定方法はまだ確立していない．

解　説

現在行われている ^{131}I の投与方法は，①患者の甲状腺重量，^{131}I 摂取率，有効半減期から目標の吸収線量になるように投与量を決定する方法，②重量別にグラムあたりの投与量を決める方法，③すべての患者に固定した量の ^{131}I を投与する方法，である．①の方法はきめ細かい方法で，目標の線量を投与することができる．煩雑であるという意見も一部にはあるものの，この方法を用いたデータより，治療の安全性は確立されている．③の方法では面倒な計算が不要で，患者の負担も少ないが，患者に不必要な被曝を強いる可能性が高いうえに，厳密にいえば，この方法での安全性は実証されていない．②は①と③の中庸の方法であり，予後に最も影響すると考えられている甲状腺重量のみを重視するものである．^{131}I 投与量と治療効果の間におおよその相関は得られている．同一線量を投与した場合に ^{131}I 内用療法の予後を決定する最も重要な因子は甲状腺重量であるとされているからである．

治療の理想的な目標は甲状腺機能が短期間で正常になり，その状態が長期間継続することであるが，この目標のための ^{131}I 投与量の確実な決定方法はまだ確立していない．甲状腺機能正常を目指す投与量として現在考えられているものは，患者の甲状腺重量，^{131}I 摂取率，有効半減期を求め，甲状腺重量に応じて吸収線量を変える方法であり，治療後一定期間は抗甲状腺薬を用いることが前提となる．早期に甲状腺機能低下症を目指す場合は，正常を目指す場合よりも投与量が多くなることは当然である．これについても確立されたものはないが，機能低下症を目指すには 120 Gy 以上が必要であるというもの，甲状腺重量が 50 g 以下は 80～120 μCi/g (2.96～4.44 MBq/g)，50～80 g は 150～175 μCi/g (5.55～6.48 MBq/g)，80 g 以上は 200 μCi/g (7.4 MBq/g) が望ましいとする報告がある．

考慮したアウトカム

- 目的線量投与と治療効果
- 甲状腺重量と治療効果
- 高線量投与と治療効果

エビデンス

- 理論的には ^{131}I の効果は吸収線量によると考えられるため，甲状腺単位重量あたりの投与量を変化させることにより ^{131}I 内用療法の効果を甲状腺機能正常から機能低下症に変えることが可

能と推測されるが，厳密には吸収線量を計算して投与量を決めても，必ずしも計算通りの結果を得られるとは限らない．

- ^{131}I 内用療法の予後を決定する最も重要な因子は甲状腺重量である．
- 現実には甲状腺機能を短期間で正常にし，かつ正常を維持することは困難であるため，治療目標を甲状腺機能低下症とし，高線量投与を行うことにより，速やかに甲状腺機能亢進を脱することができる．

文献の要約

1．吸収線量に基づいて甲状腺機能正常を目指す方法

理論的には，^{131}I の効果は吸収線量によると考えられる．甲状腺単位重量あたりの投与量を変化させることにより，^{131}I 内用療法の効果を甲状腺機能正常から機能低下症に変えることが可能と推測されるため，甲状腺重量，^{131}I 甲状腺摂取率，^{131}I の生物学的半減期を求め目的の単位甲状腺重量あたりの吸収線量から ^{131}I の投与量を決める式［Marinelli-Quimby の式：Dose（Gy）= 14.7×有効半減期（日）×24 時間甲状腺摂取率（%）×Dose（MBq）/（甲状腺推定重量（g）×3.7×100）］が一般に用いられている[1]．しかしながら，このように投与量を決めても得られる結果は様々である．浜田らは，Marinelli-Quimby の式を用いて 70 Gy 投与を目標とした患者 1,620 名中 10 年以上経過した 512 例（31.6%）で甲状腺機能検査を行い，その予後を報告している[2]．その結果は甲状腺機能低下症 28.5%，正常 66.4%，亢進 5.1%であった．しかし，甲状腺機能正常としたものには，TSH が 5 μU/mL 以上であったものが（TSH の測定を行った 232 例の）41.4%含まれているため，これらを機能低下とすると，機能低下症は 55.2%となる．このように，同一線量を投与しても結果が様々である原因としていくつかの理由が考えられる．まず，吸収線量の計算に必要な甲状腺重量の正確な測定が難しいことがあるが，その他に，TRAb などのバセドウ病の活動性の問題などが考えられる．しかし，最大の問題は，甲状腺組織の放射線に対する感受性が患者によって異なることであろう．このように，線量が一定になるように計算して投与しても治療効果が一定しないことより，一定量の ^{131}I を投与する固定法でよいのではないかとする考え方もある[3]．

2．甲状腺重量に基づいて甲状腺機能正常を目指す方法

浜田らの報告で，同一線量を投与した場合で甲状腺機能低下症に陥るものの頻度は甲状腺重量が小さいものに多いこと，すなわち治療成績は甲状腺重量に大きく影響されることが示されている．Sridama らは，甲状腺重量によって投与量を変更することにより，少量の吸収線量で甲状腺機能低下症を避ける方法を提唱した[4]．この方法では治療 1 年後の機能低下症を 11.7%にまで減らせたが，その後は 6 年後に 47.8%，9 年に後 54.0%，11 年後には 76.1%が機能低下症となり，やはり 10 年以上になるとかなりの患者が機能低下症になるという結果であった．しかし，治療後 4 年目には約 65%が機能正常であり，その後も期間は個々の患者で様々であるが，数年は内服薬を必要としない時期があった．吉本らは，浜田らの報告を受け，すべての患者に同一の線量を投与するのではなく，甲状腺重量別に期待吸収線量を定める方法での 5 年後の予後をみている．その結果，甲状腺機能正常 34%，亢進症 44%，機能低下症 11%，潜在性甲状腺機能低下症 11%であったと報告している[5]．更に五味らは，吉本らの報告で甲状腺重量 50 g 以上の患者では亢進症が多いことより，50 g 以上の症例で線量を 5～20 Gy 増量した方法で加療した結果，甲状腺機能低下症は 12%と変化はなかったが，亢進症は 29%に減少したと報告している[6]．

3．治療目標を甲状腺機能低下症とする方法

^{131}I 内用療法後長期にわたって甲状腺機能を正常に維持することは困難であり，最終的にはほとんどの患者が機能低下症になると考えられている．そうであれば，最初から甲状腺機能低下症を目指した治療を行い，甲状腺機能低下症になった後，甲状腺ホルモンで機能をコントロールしたほうが甲状腺機能は安定し，経済的にも負担が少なくなるであろう．欧米ではこのようにコントロールしようとする医師が多い．このように ^{131}I を大量に投与すれば早期に機能低下症になることは間違いないが，一方で必要以上の放射線照射は避けたい．Howarth らは，甲状腺容積の平均が 30.2 mL（範囲は 9.5 から 124.2 mL）の患者に 60 Gy, 90 Gy を投与して治療効果を観察した結果，60 Gy と 90 Gy では治療後 6 ヵ月目の予後は両群で差を認めなかったことから，初回量は 60 Gy で十分であるが，より速やかに機能低下症にするためには 120 Gy が必要であると報告している [7]．一方，Grosso らは，150 Gy 以上の吸収線量では投与量と治療結果に相関がなかったと報告している [8]．Kaplan らは，1 回で機能亢進をなくすために甲状腺重量が 50 g 以下は 80～120 μCi/g（2.96～4.44 MBq/g），50～80 g は 150～175 μCi/g（5.55～6.48 MBq/g），80 g 以上は 200 μCi/g（7.4 MBq/g）で治療を行っている．この方法を用いれば，95％の症例で甲状腺機能亢進症はなくなり，2 回以上治療が必要になるのは 1％以下になるが，ほとんどの症例は 3 ヵ月以内に機能低下症となる [9]．固定量での検討では Allahabadia らの報告がある [10]．^{131}I 内用療法後 6 ヵ月に甲状腺機能が正常，または低下した場合を治癒としているが，治癒率は 185 MBq 投与群で 66.6％，370 MBq 投与群で 84.6％と 370 MBq で有意に高かった．

文　献

1）Imseis RE, Vanmiddlesworth L, Massie JD, et al. Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1998; **83**: 685-687
2）Hamada N, Ito K, Mimura T, et al. Longsterm results of ^{131}I treatment of hyperthyroidism — factors influencing the incidence of hypothyroidism (author's transl). Kaku Igaku 1979; **16**: 1343-1353
3）Leslie WD, Ward L, Salamon EA, et al. A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2003; **88**: 978-983
4）Sridama V, McCormick M, Kaplan EL, et al. Long-term follow-up study of compensated low dose ^{131}I therapy for Graves' disease. N Engl J Med 1984; **311**: 426-432
5）Yoshimoto M, Iino S, Yoshimura H, et al. A five-year follow-up of two different ^{131}I treatment methods for Graves' disease and the factors affecting the outcome. Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi 1994; **70**: 995-1006
6）Gomi Y, Hamada N, Yoshimura H, et al. The outcome of adjusted accumulation dose of treatment of Graves' disease. Kaku Igaku 1997; **34**: 1131-1138
7）Howarth D, Epstein M, Lan L, et al. Determination of the optimal minimum radioiodine dose in patients with Graves' disease: a clinical outcome study. Eur J Nucl Med 2001; **28**: 1489-1495
8）Grosso M, Traino A, Boni G, et al. Comparison of different thyroid committed doses in radioiodine therapy for Graves' hyperthyroidism. Cancer Biother Radiopharm 2005; **20**: 218-223
9）Kaplan MM, Meier DA, Dworkin HJ: Treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. Endocrinol Metab Clin North Am 1998; **27**: 205-223
10）Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, et al. Radioiodine treatment of hyperthyroidismprognostic factors for outcome. J Clin Endocrinol Metab 2001; **86**: 3611-3617

BCQ30

^{131}I 内用療法後の経過観察はどのように行うか？

回 答

● ^{131}I 内用療法後の 6 ヵ月間は甲状腺機能の悪化や変動に注意し，1 ヵ月ごとに甲状腺機能検査を行うことが望ましい．その後は甲状腺機能低下症に注意しながら経過をみていく必要がある．

解 説

^{131}I 内用療法後に甲状腺機能亢進症が悪化する例があり，甲状腺機能の亢進が著しい場合は抗甲状腺薬の投与を行う．抗甲状腺薬を併用した場合には機能低下症もよくみられるため甲状腺機能が改善してくれば早めに抗甲状腺薬の減量を進める必要がある．機能低下症の症状が著しい場合は抗甲状腺薬に甲状腺ホルモン薬の併用も考慮してもよい．このため，特に甲状腺機能の変動が著しい時期である ^{131}I 内用療法後の 6 ヵ月間は，1 ヵ月ごとに甲状腺機能検査を行うことが望ましい．

高齢者，心疾患（心房細動，心不全，狭心症，心筋梗塞の既往など），糖尿病（特にインスリン治療中）など，甲状腺機能亢進症によって原疾患が悪化する可能性のある場合は，^{131}I 内用療法後も抗甲状腺薬治療を併用し，できるだけ速やかに甲状腺機能を正常化させることが重要であり，必要に応じて無機ヨウ素薬，副腎皮質ステロイド薬の投与も考慮する．

再治療の時期については，短期間で甲状腺機能正常，または機能低下症を目指す場合，^{131}I 内用療法後 6 ヵ月～1 年経っても抗甲状腺薬を中止できなければ，再治療を検討する．甲状腺機能正常を目指した治療を行った場合は，そのときの抗甲状腺薬の内服量，甲状腺機能，甲状腺腫の大きさを考慮して決定することになるが，治療 1 年以上経過して抗甲状腺薬の内服量が多い場合，甲状腺腫が縮小不十分の場合は再治療を考えたほうがよい．再治療に際しては 1 回目の治療量と治療に対する反応性が参考になる．反応性の目安としては，甲状腺腫がどの程度小さくなったかが重要であり，1 回目の治療であまり甲状腺腫が小さくならなかった場合は投与量を増やすべきである．

^{131}I 内用療法後の甲状腺機能低下症には早期に起こるものと晩発性の 2 つがあり，晩発性は甲状腺機能低下を目標としない場合に多くみられ，甲状腺機能が正常になってからゆっくりと起こってくる．晩発性の低下症の発症時期は患者によって異なるため，終生にわたり注意する必要がある．

考慮したアウトカム

- ^{131}I 内用療法の治療評価時期
- 晩発性甲状腺機能低下症

エビデンス

- ^{131}I 内用療法後 1 ヵ月は，多くの症例で甲状腺機能は亢進し，甲状腺機能の変動は治療後 1 年程度継続する．頻度は少ないが甲状腺クリーゼを発症しうる．
- 特に高齢者では，治療に伴う甲状腺機能亢進により心房細動，心不全を引き起こす．また，甲状腺機能亢進は食後高血糖をきたし，糖尿病の血糖コントロールの悪化要因となり，特にインスリン治療中の患者での血糖コントロールは悪化する．
- 再治療検討は治療後 6 ヵ月から 1 年で行う．
- 晩発性甲状腺機能低下症は，観察期間が長いほど頻度は増加している．

文献の要約

1．^{131}I 内用療法後の甲状腺機能

Burch らは未治療バセドウ病患者で甲状腺重量が 30～60 g に対して 15 mCi（555 MBq）投与した場合，治療後 2 週間以内に多くの患者では FT_3, FT_4 ともに漸減していくと報告している[1]．松岡らも，^{131}I 少量（36 Gy）投与後 10 日間の血中甲状腺ホルモン濃度の変動を調べた結果，20 例中 17 例では血中 T_3, T_4 値は有意に減少するが，残りの 3 例では増加傾向を認めている[2]．Nakajo らは，1～13 mCi（37～481 MBq）（29～162 Gy）の ^{131}I 投与後に抗甲状腺薬を投与せず，1 ヵ月から 1 年間経過を観察した結果，甲状腺ホルモン値の変化は，①治療後減少し，再び上昇していくタイプ（67%），②上昇したあとに減少しその後再上昇するタイプ（17%），③ゆっくり減少していくタイプ（16%）に分かれたと報告している．治療後 1 ヵ月目ではほとんどの患者が亢進状態であったが，その後に基準値以下にまで低下した例がある．いずれにせよ，正常化するまで数ヵ月は要するようである[3]．以上は ^{131}I 内用療法後に抗甲状腺薬を使用しなかった場合の甲状腺機能の変動であり，抗甲状腺薬を併用した場合は，急激に甲状腺機能低下症に陥ることがある．このようなリスクを避けるために，治療後 6 ヵ月は毎月甲状腺機能検査を行うことが望ましい．日本甲状腺学会・日本内分泌学会の全国調査では甲状線クリーゼの 356 症例中 ^{131}I 内用療法後の発症が 6 症例あり 1 例は死亡した[4]．このように甲状腺クリーゼは致死的な病態であり，発症しないように ^{131}I 内用療法前後の甲状腺機能の管理が必要である．

2．再治療の時期

再治療を決める時期は，治療方針によって異なる．6 ヵ月から 1 年の短期間で甲状腺機能の安定を望む場合，すなわち甲状腺機能正常か低下を希望する治療を行った場合は，治療後 6 ヵ月～1 年経っても抗甲状腺薬を中止できなければ，再治療したほうがよい[5]．甲状腺機能正常を目指した少量投与法を行った場合であるが，Sridama らは，治療後抗甲状腺薬を使用しない場合は，甲状腺機能亢進症は 1 年後 33.5%，2 年後 23.3%，3 年後 12.8%，5 年後 3.0%と報告している[6]．再治療すれば甲状腺機能低下症になる可能性があり，甲状腺機能正常を希望する患者では経過をみながら決定する．治療 1 年以上経過しても抗甲状腺薬の内服量が多い場合や甲状腺腫が縮小不十分の場合は再治療を考えたほうがよい．

3．^{131}I 内用療法後の晩発性甲状腺機能低下症

^{131}I 内用療法後の晩発性甲状腺機能低下症の発症率，発症時期は患者の放射線感受性，甲状腺重量，吸収線量によって異なるが，観察期間が長いほど頻度は増加している[6,7]．

文 献

1) Burch HB, Solomon BL, Cooper DS, et al. The effect of antithyroid drug pretreatment on acute changes in thyroid hormone levels after (^{131})I ablation for Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 2001; **86**: 3016-3021
2) 松岡功樹，飯野史郎，浜田　昇ほか．未治療バセドウ病患者を少量の ^{131}I にて治療する際に認められる血中甲状腺ホルモン濃度の早期変動について．昭和医会誌 1989; **49**: 302-308
3) Nakajo M, Tsuchimochi S, Tanabe H, et al. Three basic patterns of changes in serum thyroid hormone levels in Graves' disease during the one-year period after radioiodine therapy. Ann Nucl Med 2005; **19**: 297-308
4) Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, et al. Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. Thyroid 2012 **22**: 661-679
5) Sridama V, McCormick M, Kaplan EL, et al. Long-term follow-up study of compensated low dose ^{131}I therapy for Graves' disease. N Engl J Med 1984; **311**: 426-432
6) Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, et al. Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 2004; **61**: 641-648
7) Howarth D, Epstein M, Lan L, et al. Determination of the optimal minimum radioiodine dose in patients with Graves' disease: a clinical outcome study. Eur J Nucl Med 2001; **28**: 1489-1495

基礎的重要検討課題―第 5 部　^{131}I 内用療法

BCQ31

^{131}I 内用療法の再治療の適応は？

回　答

- 短期間で甲状腺機能を低下させることを目指した治療を行った場合は，治療後 6 ヵ月～1 年経過しても抗甲状腺薬を中止できない場合に再治療を検討する．
- 甲状腺機能正常を目指した治療を行った場合は，治療後 1 年以上経過して抗甲状腺薬を維持量にまで減量できない場合や甲状腺腫の縮小が不十分な場合に再治療を検討する．

解　説

^{131}I 内用療法後の甲状腺機能亢進症再発頻度は，15％程度とされる．^{131}I 内用療法後の治療効果については，おおよそ 6 ヵ月～1 年程度で判定しうると考えられる．再治療の適応については治療方針により異なる．甲状腺機能亢進症を解消することを目指し短期間で甲状腺機能正常または機能低下症を目指した治療を行った場合は，治療後 6 ヵ月～1 年経過しても抗甲状腺薬を中止できない場合は再治療を検討する．一方，甲状腺機能正常を目指した治療を行った場合は，^{131}I 内用療法後，長期的には甲状腺機能は低下傾向となることから，再治療により甲状腺機能低下症になる可能性があり，治療後 1 年以上経過して抗甲状腺薬を維持量にまで減量できない場合や甲状腺腫の縮小が不十分な場合に再治療を検討する．再治療については，再度の ^{131}I 内用療法，手術が選択肢となるが，2 回目の ^{131}I 内用療法によっても甲状腺機能亢進症が持続する可能性があることも考慮して，いずれを選択するか検討する．再度の ^{131}I 内用療法を行う場合，投与量については 1 回目の治療法とそれに対する反応性をみて決定する．

考慮したアウトカム

- ^{131}I 内用療法の有効性
- ^{131}I 内用療法の治療予後

エビデンス

- ^{131}I 内用療法後の甲状腺機能亢進症再発頻度は，15％程度とされる．
- ^{131}I 内用療法後 1 年前後経過すると，それ以降甲状腺機能亢進症が治癒する確率は小さくなる．
- 2 回目の ^{131}I 内用療法後の甲状腺機能亢進症再発頻度は，初回の ^{131}I 内用療法と同等である．

文献の要約

バセドウ病に対する抗甲状腺薬，^{131}I 内用療法，手術の 3 つの治療法による治療効果について再発率（甲状腺機能亢進症が治癒されない頻度）を比較検討したシステマティックレビュー [1] では，^{131}I 内用療法の再発率は 15％と報告されている．

^{131}I 内用療法後も甲状腺機能亢進症が継続する場合は再治療を検討することになるが，その判

断時期について，1～13 mCi（4.3±2.5 mCi）の ^{131}I 投与後，抗甲状腺薬を使用せずに 1 ヵ月～1 年間経過を観察した日本からの報告[2]では，投与 1 ヵ月後に甲状腺機能が低下，変化なし，上昇したのはそれぞれ 77, 11.5, 11.5%であった．その後の変化としてはいったん低下後再上昇する（valley pattern，67%），上昇後に低下しその後に再上昇（mountain pattern，17%），経時的に低下（downhill pattern，16%）に大別され，甲状腺機能の変動をみて治療後の状態が判定可能となった時期は 2.5～6 ヵ月が 57%，6～9 ヵ月が 18%，9 ヵ月～1 年が 25%であった．^{131}I の投与量を 4 群（①350 MBq 固定，②235 MBq 固定，③甲状腺重量 1 g あたり 4.44 MBq，④同 2.96 MBq）にランダムに割り振って経過をみた RCT[3]では，投与量と治療効果との関連はみられず，効果判定できるまでの期間は低用量群では 8±12 ヵ月，高用量群では 10±14 ヵ月であった．

治療不成功の定義を追加治療の実施とし，^{131}I 内用療法が不成功であった割合を検討した研究[4]では 325 例（バセドウ 260 例，機能性結節を 65 例）中 74 例（22.8%）が治療不成功と判断されたが，その 75.7%が観察期間（4 年間）の最初の 1/3 にあたる治療後 1.3 年以内で，再治療までの期間は中央値 10.4 ヵ月であった．著者らは 6 ヵ月以内の寛解を目指したとしているが，6 ヵ月以内に不成功と判断したのは 15 例（20.3%）であった．再治療については，53 例（71.6%）が 2 回目の ^{131}I 内用療法を行い，13 例（17.6%）が 2 回目の ^{131}I 内用療法ののち手術を施行，8 例（10.8%）が手術を施行した．また，バセドウ病患者 272 例に対し ^{131}I を 370 MBq，555 MBq 投与して治療効果（投与 6 ヵ月後に甲状腺機能正常もしくは低下した場合を治療成功と判断）をみた研究[5]では，370 MBq，555 MBq 投与により治療成功はそれぞれ 41.6，68%で，555 MBq 群のほうが成功率は有意に高かった．成功しなかった例の多くは内用療法を 2～4 回繰り返し行っているが，再治療においては 2 回目の ^{131}I 投与量（370 MBq，555 MBq）の違いで治療効果に差は出なかった．

甲状腺重量に応じて ^{131}I 投与量を変更して長期予後みた研究[6]では，治療後に抗甲状腺薬を使用しない場合において甲状腺機能亢進症は 1, 2, 3, 5 年後にそれぞれ 33.5, 23.3, 12.8, 3.0%，甲状腺機能低下症は 1, 6, 9, 11 年後にそれぞれ 11.7, 47.8, 54.0, 76.1%，甲状腺機能正常は 4 年目が約 65%でピークとなり，以後は減少し 11 年目には 23.9%まで低下した．一方，治療後に抗甲状腺薬を使用した場合，甲状腺機能亢進症は 7 年目に 0%となり，11 年目の甲状腺機能低下症が 46.7%，甲状腺機能正常が約 50%であった．これらの結果から，長期的には甲状腺機能は低下傾向となると考えられる．

2 回目の ^{131}I 内用療法の効果を初回の ^{131}I 内用療法と比較した検討では，^{131}I 内用療法後に甲状腺機能亢進症が解消されない頻度は，2 回目も初回と同等の頻度であると報告されている．^{131}I 投与量は初回，2 回目ともに同じ計算式に基づいて算出している．甲状腺機能低下にいたる時期は初回治療が中央値 12 ヵ月（CI 6～18 ヵ月），2 回目が 34 ヵ月（CI 26～42 ヵ月）であり，再治療を要する患者では早期に甲状腺機能低下にいたらすための放射性感受性が低いことが示唆された[7]．

なお，ATA のガイドライン[8]では，^{131}I 内用療法の治療目標として，甲状腺機能低下症にいたらせることにより甲状腺機能亢進症をコントロールすることが強く推奨されており，^{131}I 内用療法後 6 ヵ月経過して甲状腺機能亢進のままであれば再治療を提案することを推奨している．また，治療 3 ヵ月後で反応が乏しい患者においても再治療が考慮されうるとしている．

文　献

1）Sundaresh V, Brito JP, Wang Z, et al. Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2013; **98**: 3671-3677
2）Nakajo M, Tsuchimochi S, Tanabe H, et al. Three basic patterns of changes in serum thyroid hormone levels in Graves' disease during the one-year period after radioiodine therapy. Ann Nucl Med 2005; **19:** 297-308
3）Leslie WD, Ward L, Salamon EA, et al. A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2003; **88**: 978-983
4）Schneider DF, Sonderman PE, Jones MF, et al. Failure of radioactive iodine in the treatment of hyperthyroidism. Ann Surg Oncol 2014; **21**: 4174-4180
5）Husseni MA. The Incidence of Hypothyroidism Following the Radioactive Iodine Treatment of Graves' Disease and the Predictive Factors Influencing its Development. World J Nucl Med 2016; **15**: 30-37
6）Sridama V, McCormick M, Kaplan EL, et al. Long-term follow-up study of compensated low-dose ^{131}I therapy for Graves' disease. N Engl J Med 1984; **311**: 426-432
7）Leslie WD, Peterdy AE, Dupont JO. Radioiodine treatment outcomes in thyroid glands previously irradiated for Graves' hyperthyroidism. J Nucl Med 1998; **39**: 712-716
8）Ross DS, Burch HB, Cooper DS et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid 2016; **26**: 1343-1421

BCQ32

^{131}I 内用療法後，挙児計画はいつから許可するか？（女性の場合）

回 答

● ^{131}I 内用療法後 6 ヵ月過ぎてから挙児計画を許可するのが合理的である．

解 説

生殖可能年齢の女性でも ^{131}I 内用療法後，一定の期間避妊すれば，その後の不妊や妊娠時の流早産，児の先天奇形や悪性腫瘍誘発，遺伝子異常などのリスクは増加しないことが示されている．

^{131}I 内用療法後の母体の甲状腺機能安定と ^{131}I の体内からの排出と十分な減衰をはかり，胎児への影響を避けるためには，6 ヵ月間の避妊期間が必要と考えられる．

治療後 6 ヵ月経過しても甲状腺機能が不安定な場合には，安定するまで妊娠を控えることが望ましい．

考慮したアウトカム

- 妊孕性
- 流早産・胎児喪失
- 児の先天奇形・悪性腫瘍誘発・遺伝子異常
- 甲状腺機能の安定

エビデンス

- 甲状腺機能亢進症の ^{131}I 内用療法後に妊娠を控えるべき期間をどの程度にすればよいかについての RCT は，問題の性質上存在しない．
- ^{131}I 内用療法後の生殖腺被曝による妊娠予後・子孫への影響に関する報告については，甲状腺機能亢進症および甲状腺癌に対して，^{131}I 内用療法を受けた生殖可能年齢の女性がその後に妊娠した場合と，成人となる前に ^{131}I 内用療法を受けた若年女性がその後に妊娠した場合のいずれにおいても，^{131}I 内用療法によって不妊や流早産，死産，異常分娩，児の先天奇形や悪性腫瘍誘発，遺伝子異常のリスクは増加しなかった [1~7]．ただし，投与量の多い甲状腺癌の場合は，治療後 1 年以内に妊娠した場合には流産のリスクが増すとの報告がある [6]．
- 胎児被曝において，胎児甲状腺がヨウ素摂取能を獲得する妊娠 10 週以前の主な問題は，母体の膀胱内にある放射性ヨウ素からの γ 線放射による胎児の全身被曝線量であり，胎児の被曝線量は 1 mGy を超えないように勧告されている．1 mGy という線量は自然被曝線量とほぼ同等という考えからであり，近年の自然放射線による年間線量は日本平均 2.1 mGy，世界平均 2.4 mGy である [8]．1 mGy での胎児における発癌のリスクは 20,000 分の 1 とされている．
- International Commission on Radioactive Protection（ICRP）84 [9] および Administration of

Radioactive Substances Advisory Committee（ARSAC）2006 年[10] では，胎児の甲状腺が妊娠約 10 週頃からヨウ素を蓄積し始めること，この時期の母体内における ^{131}I の放射線量は 0.03 MBq を超えないこと，^{131}I 内用療法後の避妊期間は 6 ヵ月とすることが勧告されている．

- 単純な計算では，外来で使用できる上限の 500 MBq（13.5 mCi）の ^{131}I を投与された場合に，有効半減期を 6 日とすると 15 半減期である 90 日以上を経過すれば母体内の放射能は 0.03 MBq を下回ることになるが，有効半減期は更に長くなる場合もあり，上記の 6 ヵ月が尊重されるべきと考えられる．
- 甲状腺機能の安定について Werner & Ingbar's The Thyroid 10th edition では ^{131}I 内用療法後の甲状腺機能が安定するまでの期間を 6 ヵ月間[11]，Kaplan らの review article では治療後甲状腺機能の安定化までの期間を 3～6 ヵ月としている[12]．ただし北米では ^{131}I 内用療法の 3 ヵ月後には FT_4 が正常ないし低下することを目標とすることが多い．日本では北米に比べて ^{131}I の投与量が少ない傾向にあり，甲状腺機能の安定化には 6 ヵ月以上を要することも多いのが現状と思われる．治療後 6 ヵ月の時点で甲状腺機能が安定していない場合は，安定するまで妊娠は控え，必要に応じて再治療も検討するのが妥当と考えられる．

文献の要約

1．治療時の生殖腺線量と妊孕性・児の奇形・悪性腫瘍誘発，遺伝子異常

推定卵巣線量については，ICRP 128 によれば ^{131}I の投与量 1 MBq あたり卵巣の吸収線量は 0.035 mGy であり，370 MBq（10 mCi）あたりに直すと 13.0 mGy である[13]．Robertson and Gorman の論文では甲状腺中毒症に対する ^{131}I 内用療法で 10 mCi を用いた場合，生殖腺の被曝線量は 30 mGy を超えないとされている[14]．また，放射性医薬品「ヨウ化ナトリウムカプセル」の添付文書では“生殖腺”への被曝は 107 mGy/370 MBq（10 mCi）とされている．元となる論文[15] では，治療量の ^{131}I を投与された実際の症例における外部測定データをもとに体内動態を推定している．この様に資料により推定卵巣線量は ^{131}I 370 MBq（10 mCi）あたり 13～107 mGy 程度で資料により 10 倍ほどの幅がある[14] が，これは永久的不妊を起こすしきい値 2.5～6 Gy[16] を下回っている．

1966 年の ICRP の報告では生殖腺の 10 mGy の被曝による児への遺伝子異常のリスクは 100,000 出生あたり 1.6 人とされている[17]．370 MBq の照射で生殖腺への被曝が 20 mGy と仮定すると約 0.003％であり，通常妊娠での自然発生の遺伝子異常の発生率 0.8％に比較してわずかで影響は有意ではなく，奇形の増加は認められていない[1～6]．

バセドウ病の ^{131}I 内用療法を受けた女児の追跡調査に関して，1953～1973 年に治療を受けた 116 名の女児（治療時年齢 3 歳 7 ヵ月～19 歳 9 ヵ月）のうち，98 名について 2001～2002 年の調査で解析された．癌や白血病はなく自然流産の明らかな増加はなかった．これらの母親から出生した児に先天奇形や何らかの先天異常は 3.2％に認められたが，一般妊娠で予想される頻度（3～4％）と差を認めなかった[4]．

Sarker らは 20 歳以下で ^{131}I 内用療法を受けた甲状腺癌患者 33 症例における 71 妊娠について検討した．不妊 4 例（10％）［一般妊娠で予想される頻度 12％］，流産 1 例（1.4％）［15％］，早産 6 例（8％）［7～14％］，先天奇形 1 例（1.4％）［1～2％］であった．［　］に示した一般の頻度と同等であり小児や青年期に ^{131}I 内用療法を施行した場合の影響を認めなかったとした[3]．

Safa らは小児期に ^{131}I 内用療法を受けた甲状腺機能亢進症の 43 女性を対象とした解析を行い妊孕性や自然流産率は一般人口と同等で，86 児に先天奇形の増加，死産・乳児死亡の増加はな

かったと報告した[2]．

Harbert らの計算によれば甲状腺機能亢進症で平均 5 mCi の ^{131}I 内用療法を受けた人口全体における先天的遺伝子異常の増加率は 0.00028％であり，また，すべての甲状腺機能亢進症患者が ^{131}I で治療をされた場合の先天性奇形は 4％から 4.0003％に増加するとされている．これらの値は極めて小さく，^{131}I 内用療法の安全性を支持するものといえる[7]．

胎児が子宮内で被曝した場合の癌の誘発：2.8×10^{-2}/Gy の割合で重篤な小児癌が発生するとの推定値が報告されている[18]．

注）γ線を対象とする場合，Gy 単位の吸収線量の数値は Sv 単位の等価線量の数値に基本的に等しく，ICRP84 に準じ Sv＝Gy として記載した．なお，1 Gy は 100 rad である．

文 献

1) Hayek A, Chapman EM, Crawford JD. Long-term results of treatment of thyrotoxicosis in children and adolescents with radioactive iodine. N Engl J Med 1970; **283**: 949-953
2) Safa AM, Schumacher OP, Rodriguez-Antunez A. Long-term follow-up results in children and adolescents treated with radioactive iodine (^{131}I) for hyperthyroidism. N Engl J Med 1975; **292**: 167-171
3) Sarkar SD, Beierwaltes WH, Gill SP, Cowley BJ. Subsequent fertility and birth histories of children and adolescents treated with ^{131}I for thyroid cancer. J Nucl Med 1976; **17**: 460-464
4) Einhorn J, Hulten M, Lindsten J, et al. Clinical and cytogenetic investigation in children of parents treated with radioiodine. Acta Radiol Ther Phys Biol 1972; **11**: 193-208
5) Casara D, Rubello D, Saladini G, et al. Pregnancy after high therapeutic doses of iodine-131 in differentiated thyroid cancer: potential risks and recommendations. Eur J Nucl Med 1993; **20**: 192-194
6) Schlumberger M, De Vathaire F, Ceccarelli C, et al. Exposure to radioactive iodine-131 for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients. J Nucl Med 1996; **37**: 606-612
7) Harbert JC, Eckelman WC, Neumann RD. Diagnosis and Therapy, Nuclear Medicine, Thieme Medical Publishers, New York, 1996: p.951-973
8) 放射線による健康影響等に関する統一的な基礎資料（平成 28 年度版），上巻　放射線の基礎知識と健康影響，環境省，p.64，2017
9) International Commission on Radiological P. Pregnancy and medical radiation. Ann ICRP 2000; **30**: iii-viii, 1-43
10) Notes for guidance on the clinical administration of radiopharmaceuticals and use of sealed radioactive sources. Administration of Radioactive Substances Advisory Committee
11) Cooper DS. Treatment of Thyrotoxicosis. Werner & Ingbar's The Thyroid, 10th Ed, Braverman LE, Cooper DS (eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2013: p.492-515
12) Kaplan MM, Meier DA, Dworkin HJ. Treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. Endocrinol Metab Clin North Am 1998; **27**: 205-223
13) Mattsson S, Johansson L, Leide Svegborn S, et al; ICRP Publication 128. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals: a compendium of current information related to frequently used substances. Ann ICRP 2015; **44** (2 Suppl): 7-321
14) Robertson JS, Gorman CA. Gonadal radiation dose and its genetic significance in radioiodine therapy of hyperthyroidism. J Nucl Med 1976; **17**: 826-835
15) 三枝健二．甲状腺機能亢進症患者 ^{131}I 治療量投与後の経時的全身計測と吸収線量の評価．日本医学放射線学会誌 1974; **34**: 404-415
16) The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. Ann ICRP 2007; **37** (2-4): 1-332
17) International Commission on Radiological Protection, Committee I. The evaluation of risks from radiation. Health Phys 1966; **12**: 239-302
18) 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Ann ICRP 1991; **21** (1-3): 1-201

コラム 7

妊娠に気づかず ^{131}I 内用療法を行った場合はどうするか？

要　旨

妊娠に気づかず ^{131}I 内用療法を行った場合，被曝による胎児へのリスクを参考に対応を検討する．

①子宮内の胎児被曝が 100 mGy 以下では，放射線被曝による流産，奇形，知能低下，癌のリスクは明らかではなく，人工妊娠中絶を勧める医学的根拠はない．

②100 mGy を超える場合，個々の事例に即し妊娠の時期と被曝量を考慮して対応を検討する．

③妊娠 10 週以降では胎児甲状腺への ^{131}I の取り込みにより児が永続的甲状腺機能低下症となる可能性も考慮する．

特に胎児に 100 mGy を超える被曝が予想される場合は，妊娠の時期，被曝の性質，胎児の線量について，患者本人や家族に対して適切な説明を行い，希望も十分尊重して最終的な対応を判断する．

妊娠中の女性は ^{131}I 内用療法の禁忌であり，米国甲状腺学会のガイドラインでは，妊娠を除外する既往がない妊娠可能年齢の女性では，^{131}I 内用療法の施行前 48 時間以内に妊娠反応の陰性を確認したうえで ^{131}I 内用療法を施行することを推奨している．

背景・目的

妊娠中の女性は ^{131}I 内用療法の禁忌であり，^{131}I 内用療法後 6 ヵ月間は避妊指示期間である（BCQ32 参照）が，予期しない妊娠などにより妊娠に気づかずに ^{131}I 内用療法が施行されることが起こりうる[1~3]．米国甲状腺学会のガイドラインでは，卵管結紮や子宮全摘など妊娠を除外する既往が無い妊娠可能年齢の女性では，^{131}I 内用療法の施行前 48 時間以内に妊娠反応を調べ，陰性を確認したうえで ^{131}I 内用療法を施行することを推奨している（Strong recommendation, low-quality evidence）[4]．必要に応じ妊娠反応検査を行うことは選択肢である．通常用いられている妊娠反応は尿中 hCG を測定するものであるが，着床後胎盤が hCG を産生し尿中濃度が増加し検出されるまでには，感度の高いアッセイでも 7 日間程度は感度未満となる．市販の妊娠検査薬で陽性判定が可能となるのは最短で妊娠 4～5 週以降であり，妊娠検査薬を用いても妊娠の有無を判定できない期間はある．

解　説

1．妊娠してからの期間と被曝線量

妊娠中の放射線被曝によるリスクは，妊娠してからの期間と被曝線量に関係する．

a．妊娠してからの期間

ICRP84 によれば，被曝によるリスクは，器官が形成される妊娠早期が最も深刻で，妊娠中期には減少し，妊娠後期には極めて低くなる．胎児の被曝が 1 mGy 未満の場合は被曝によるリスクは無視でき，またすでに器官が形成されている妊娠後期に 100～1,000 mGy の大線量を浴びたとしても奇形や胎内死亡が生じる可能性は低い．

子宮内の胎児の被曝が 100 mGy 以下であれば，放射線被曝による流産，奇形，知能低下，癌のリスクは明らかではない．妊娠 10 週以降胎児甲状腺のヨウ素摂取が始まる [3,5,6] ため，妊娠 10 週以降では胎盤を通過し胎児に移行した ^{131}I が胎児甲状腺に取り込まれ，胎児甲状腺が照射されることにより永続的な甲状腺機能低下症の児が生まれる可能性がある．

b．被曝による胎児への影響と線量

（1）影響にしきい値がある確定的影響

感受性が高い時期としきい値が存在すると考えられている．胚の致死的影響は，着床前期において 100 mGy 未満ではまれである．奇形：器官形成期に感受性がたかまり 100 mGy 前後にしきい値が存在し 100 mGy を十分下回る線量では奇形発生リスクは極めて低い．知能低下は，受精後 8～25 週（なかでも 8～15 週）でしきい値は最低 300 mGy で，100 mGy 未満では知能低下の可能性は極めて低い（ICRP103）[1]．なお，日本産婦人科診療ガイドライン 2017 では安全を見込み 50 mGy 未満は安全と記載されている．

（2）胎児が子宮内で被曝した場合の癌の誘発

2.8×10^{-2}/Gy の割合で白血病などの小児癌が発生するとの推定値が報告されている [7]．

2．推定被曝線量

推定被曝線量は ICRP 128 [8] によると子宮では ^{131}I 1 MBq あたり 0.038 mGy で，370 MBq あたり 0.038 mGy/MBq × 370MBq = 14.06 mGy となる．

妊娠 10 週ごろから胎児甲状腺への ^{131}I 摂取が始まる．妊娠している場合への胎児への被曝線量はこれに胎児甲状腺への ^{131}I 摂取による被曝が加わる．

甲状腺機能亢進症の母親に ^{131}I が投与された場合の妊娠中の各段階における胎児の全身および甲状腺を含む主要臓器への吸収線量を計算したモデルによると，胎児の被曝は ^{131}I 1 MBq あたり 0.014～0.083 mGy と推定されている [5]．妊娠期間を通しての胎児の全身被曝線量は，患者への水分補給と頻繁な排尿を励行することによって減らすことができる [9]．

3．放射線被曝後の妊娠中絶の考慮

子宮内の胎児の被曝が 100 mGy 以下であれば，人工妊娠中絶を勧める医学的根拠はない．外来で使用できる上限の 500 MBq（13.5 mCi）を投与した場合の胎児被曝は 7～41.5 mGy 程度と推定される．子宮内の胎児被曝が 500 mGy を超える線量では奇形や知能低下といったリスクは増加するので中絶も選択肢となる．しかし，入院治療で外来治療の上限である 500 MBq を超える大量を投与した場合でもこの線量に達することはない．100～500 mGy の間では個々の事例に即して，妊娠の時期と被曝量を考慮して対応が検討されるべきである．

妊娠 10 週前（胎児の甲状腺がヨウ素を取り込み始める前）ではこの期間に ^{131}I 内用療法をしたとしても児に奇形のリスクが増すという確証はないこと [2,10,11] を患者および，家族に十分説明する．十分に水分を摂取して排尿回数を増やし体内からの ^{131}I 排泄を促すことで，胎児への被曝を軽減しうる．

妊娠 10 週以降では胎児甲状腺への ^{131}I 摂取が始まり ^{131}I は胎盤を通過し胎児に移行し胎児甲状腺が照射され永続的な甲状腺機能低下症の児が生まれる可能性があることを説明する．妊娠 10～11 週に ^{131}I に曝露され，萎縮甲状腺で出生した症例が報告されている [3,12]．胎児に甲状腺機能低下症が生じた場合の対処としては，胎児の血液サンプリングによる TSH 測定や母体あるいは羊水中への甲状腺ホルモンの投与，生下時の迅速な評価と注意深い経過観察が選択肢となる [13]．

水分摂取と排尿に加え，胎児の甲状腺がヨウ素を取り込む可能性がある妊娠 10 週以降に ^{131}I が投与され，投与 12 時間以内に妊娠が判明した場合は母親にヨウ化カリウムを繰り返し投与することで，胎児への被曝を軽減しうる．また，母親に T_4 を投与することで甲状腺機能を代償して児の知能への影響を低くできる [14, 15]．児に甲状腺機能低下症があったが母親の甲状腺機能を正常に保つことで，通常の観察では問題となる児は認められなかったとの調査報告がある [14]．

注）γ 線を対象とする場合，Gy 単位の吸収線量の数値は Sv 単位の等価線量の数値に基本的に等しく，ICRP84 に準じ Sv＝Gy として記載した．なお，1 Gy は 100 rad である．

文 献

1）The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP **publication** 103. Ann ICRP 2007; 37 (2-4): 1-332
2）Graham GD, Burman KD. Radioiodine treatment of Graves' disease. An assessment of its potential risks. Ann Intern Med 1986; **105**: 900-905
3）Berg GE, Nystrom EH, Jacobsson L, et al. Radioiodine treatment of hyperthyroidism in a pregnant women. J Nucl Med 1998; **39**: 357-361
4）Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid 2016; **26**: 1343-1421
5）Stabin MG, Watson EE, Marcus CS, et al. Radiation dosimetry for the adult female and fetus from iodine-131 administration in hyperthyroidism. J Nucl Med 1991; **32**: 808-813
6）American Thyroid Association Taskforce On Radioiodine Safety, Sisson JC, Freitas J, McDougall IR, et al. Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine 131I: practice recommendations of the American Thyroid Association. Thyroid 2011; **21**: 335-346
7）1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Ann ICRP 1991; **21** (1-3): 1-201
8）Mattsson S, Johansson L, Leide Svegborn S, et al; ICRP Publication 128. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals: a compendium of current information related to frequently used substances. Ann ICRP 2015; **44** (2 Suppl): 7-321
9）International Commission on Radiological Protection, Committee I. The evaluation of risks from radiation. Health Phys 1966; **12**: 239-302
10）Robertson JS, Gorman CA. Gonadal radiation dose and its genetic significance in radioiodine therapy of hyperthyroidism. J Nucl Med 1976; **17**: 826-835
11）Stoffer SS, Hamburger JI. Inadvertent ^{131}I therapy for hyperthyroidism in the first trimester of pregnancy. J Nucl Med 1976; **17**: 146-149
12）Fisher WD, Voorhess ML, Gardner LI. Congenital hypothyroidism in infant following maternal I-^{131} therapy with a review of hazards of environmental radioisotope contamination. J Pediatr 1963; **62**: 132-146
13）Cooper DS. Treatment of Thyrotoxicosis. Werner & Ingbar's The Thyroid, 10th Ed, Braverman LE, Cooper DS (eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2013: p.492-515
14）Matsuura N, Konishi J. Transient hypothyroidism in infants born to mothers with chronic thyroiditis--a nationwide study of twenty-three cases. The Transient Hypothyroidism Study Group. Endocrinol Jpn 1990; **37**: 369-379
15）Larsen PR. Maternal thyroxine and congenital hypothyroidism. N Engl J Med 1989; **321**: 44-46

BCQ33

甲状腺眼症を有する場合の ^{131}I 内用療法の注意点は？

回　答

- ^{131}I 内用療法によって眼症の新規発症や悪化が認められる．
- 活動性や重症度の高い眼症患者では避ける．
- 喫煙や ^{131}I 内用療法後の甲状腺機能低下症がリスクとなるため，禁煙を指導し甲状腺ホルモン薬補充などにより甲状腺機能低下症を可能な限り避ける．
- 軽症の活動性眼症患者でやむを得ず ^{131}I 内用療法を行う場合は，グルココルチコイドの予防的投与を行う．

解　説

^{131}I 内用療法によって眼症の新規発症や悪化が認められるため，活動性や重症度の高い眼症患者では避けるべきである．

^{131}I 内用療法後の眼症の新規発症や増悪は喫煙者で有意に高いため，薬物療法を含めた禁煙指導を行うべきである．

^{131}I 内用療法後の甲状腺機能低下症は眼症発症や増悪に関与している可能性が示唆されているため，甲状腺ホルモン薬補充などにより甲状腺機能低下症を可能な限り避けるべきである．

中等度以上の活動性眼症患者では眼症の治療を優先し，^{131}I 内用療法は可能な限り避けるべきである．

軽症の活動性眼症患者でやむを得ず ^{131}I 内用療法を行う場合は，グルココルチコイドの予防的投与を行う．

眼症を認めない患者や非活動性眼症患者では ^{131}I 内用療法は施行可能である．また施行にあたりグルココルチコイドの予防的投与の有用性は明らかでないため必ずしも必要としない．

眼症誘発のリスク因子を有す患者では ^{131}I 内用療法の施行にあたり，グルココルチコイドの予防的投与を考慮する．

考慮したアウトカム

- 眼症の悪化
- グルココルチコイドの予防的投与の有効性
- グルココルチコイドの予防的投与の有害事象

エビデンス

- ^{131}I 内用療法後の眼症悪化は約 10～20％に認められ，抗甲状腺薬治療に比し眼症悪化のリスクが高かったことが報告されている．
- 喫煙，眼症患者，^{131}I 内用療法後の甲状腺機能低下症，TRAb 高値，T_3 高値が主なリスク因子

として報告されている．

- 軽～中等度の活動性の軽症から中等症の眼症を有す症例でグルココルチコイドの予防的投与は ^{131}I 内用療法後の眼症悪化を 25％から 4％と有意に抑制した．一方，眼症を有してなかった症例では，投与されなかった患者での悪化は 6％，投与された患者では 9％と，グルココルチコイドの予防的投与の抑制効果は認められなかった．

文献の要約

バセドウ病に対する ^{131}I 内用療法は，根治治療希望，抗甲状腺薬の副作用や治療後の再発・寛解困難例などで外科治療によらず病勢安定が得られる利点から，抗甲状腺薬に次ぐ治療法として広く用いられている．しかし，バセドウ病に対する ^{131}I 内用療法後は，放射性障害により TSH 受容体をはじめとする甲状腺・眼窩に共通する抗原提示が惹起され眼症悪化を引き起こす可能性があり，^{131}I 内用療法の問題点となりうる．

初期の小規模な RCT により ^{131}I 内用療法後の眼症悪化は 1/3 と非常に高い頻度で報告され[1]，その後，3 つの大規模な RCT において，抗甲状腺薬治療，外科治療に比し ^{131}I 内用療法で高頻度に眼症の新規発症または悪化を認めることが示された[2～4]．2008 年 Acharya らは 10 の RCT を解析し ^{131}I 内用療法後の眼症悪化は約 20％に認め，抗甲状腺薬治療に比し眼症悪化のリスクが高く相対危険度 4.23 倍（95％CI 2.04～8.77）と ^{131}I 内用療法は有意に眼症を引き起こすことを示し，^{131}I 内用療法後のバセドウ病眼症悪化は ^{131}I 内用療法後 6 ヵ月をピークに 1 から 24 ヵ月の間に認められるとしている[5]．眼症には人種差があり日本人は眼球突出が軽度で軽症であるとされているが，日本における ^{131}I 内用療法後の眼症悪化は約 10％との報告があり[6]，日本人においても ^{131}I 内用療法時の配慮が必要である．

喫煙は眼症悪化の非常に強いリスク因子とされている[2,4]．この他，活動性眼症患者や眼症を有する患者[5]，^{131}I 内用療法後の甲状腺機能低下症の遷延[7] が主なリスク因子である．TRAb 高値[8]，T_3 高値[3]，FT_4[4]，TSAb 高値，^{131}I 内用療法後の TRAb 上昇[6] などが増悪因子として報告されているが，研究間の不一致もあり確立されてはいない．リスク管理として，^{131}I 内用療法前に患者に禁煙を指導することは必須である．^{131}I 内用療法前後は可能な限り甲状腺機能を正常化し，^{131}I 内用療法後の甲状腺機能低下症を避けることが必要である．その重要性を示唆する検討として ^{131}I 内用療法後早期の甲状腺ホルモン補充により眼症の悪化が減少したとの報告がある[7,9]．

1989 年 Bartalena らによって ^{131}I 内用療法後の眼症悪化に対するグルココルチコイドの予防的投与の有効性がはじめて示され[1]，以後，2 つのメタアナリシスによって有効性が確認されている[5,10]．近年のメタアナリシスでは既存の眼症の有無に分けグルココルチコイドの予防的投与の有効性を評価し，軽～中等度の活動性を有す軽症から中等症の眼症が存在してもグルココルチコイドの予防的投与により悪化を 25％から 4％と有意に抑制することを示した．一方，眼症が認められなかった患者における悪化はグルココルチコイドの予防的投与なしで 6％，ありで 9％と有意な抑制効果は示されなかった[10]．このことから眼症がない場合，グルココルチコイドの予防的投与は省略しうる．軽症および中等症以上を含めて非活動性眼症では，^{131}I 内用療法が眼症の経過に影響する可能性は少ないと考えられている[6,9]．リスク因子がなければグルココルチコイドの予防的投与は省略できる．眼症がないあるいは非活動性眼症でリスク因子を有す症例でのグルココルチコイドの予防的投与の有効性について十分検討されていない．日本人での眼症なしあるいは非活動性眼症症例では悪化の頻度が低く[6]，活動性を十分除外できればリスク因子がある場合もグルココルチコイドの予防的投与なしでよい可能性がある．活動性がある中等症

から重症眼症においては，エビデンスはないものの，軽症眼症においても ^{131}I 内用療法後の悪化を認めることから，眼症の治療を優先し甲状腺機能亢進症に対する治療は外科治療や抗甲状腺薬を選択する．

グルココルチコイドの予防的投与の方法として predonisone（日本で使用される prednisolone と同力価であるグルココルチコイド）0.4～0.5 mg/kg で開始し 3 ヵ月で中止する方法は，相対危険度 0.16（0.06～0.37）と優れた抑制効果が確認されている [10]．軽症から中等症の眼症に対し prednisone 0.2～0.3 mg/kg/日で開始し 6 週間で中止する低用量のグルココルチコイドの予防的投与は有害事象が少なく有効なことが示されている [11,12] が，後方視的研究であるという限界がある．グルココルチコイド投与の至適量や至適タイミングについては不明である．

グルココルチコイドの予防的投与により，クッシング顔貌，体重増加，不安，高血糖，不眠を認めるも，重篤な有害事象は認めず，甲状腺機能亢進症のコントロールに影響しなかったとされている [6,10]．ただし，有害事象は皆無ではなく，予防的に投与するか否かはステロイド関連の有害事象のリスクにも配慮し慎重に決める必要がある．グルココルチコイドの予防的投与が必要と判断されるものの，ステロイド関連の有害事象の高リスク症例（骨粗鬆症，糖尿病，メタボリックシンドローム，精神疾患，感染のリスクを有す場合など）では甲状腺摘出術施行や抗甲状腺薬を継続するか，甲状腺機能亢進症に対する治療方針を再検討する．

文 献

1) Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, et al. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. N Engl J Med 1989; **321**: 1349-1352
2) Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med 1998; **338**: 73-78
3) Tallstedt L, Lundell G, Torring O, et al. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. N Engl J Med 1992; **326**: 1733-1738
4) Traisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, et al. Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. J Clin Endocrinol Metab 2009; **94**: 3700-3707
5) Acharya SH, Avenell A, Philip S, et al. Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review. Clin Endocrinol (Oxf) 2008; **69**: 943-950
6) Watanabe N, Noh JY, Kozaki A, et al. Radioiodine-Associated Exacerbation of Graves' Orbitopathy in the Japanese Population: Randomized Prospective Study. J Clin Endocrinol Metab 2015; **100**: 2700-2708
7) Tallstedt L, Lundell G, Blomgren H, et al. Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment? Eur J Endocrinol 1994; **130**: 494-497
8) Eckstein AK, Plicht M, Lax H, et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. J Clin Endocrinol Metab 2006; **91**: 3464-3470
9) Perros P, Kendall-Taylor P, Neoh C, et al. A prospective study of the effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism in patients with minimally active graves' ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab 2005; **90**: 5321-5323
10) Shiber S, Stiebel-Kalish H, Shimon I, et al. Glucocorticoid regimens for prevention of graves' ophthalmopathy progression following radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis. Thyroid 2014; **24**: 1515-1523
11) Lai A, Sassi L, Compri E, et al. Lower dose prednisone prevents radioiodine-associated exacerbation of initially mild or absent graves' orbitopathy: a retrospective cohort study. J Clin Endocrinol Metab 2010; **95**: 1333-1337
12) Jensen BE, Bonnema SJ, Hegedus L. Glucocorticoids do not influence the effect of radioiodine therapy in Graves' disease. Eur J Endocrinol 2005; **153**: 15-21

基礎的重要検討課題

第 6 部
手　術

BCQ34

外科治療として甲状腺全摘術は推奨されるか？

回　答

● 手術適応と考えられるバセドウ病に対して甲状腺全摘術が推奨される．

解　説

バセドウ病の外科治療における甲状腺切除範囲は大きく分けて，甲状腺全摘術（全摘術）と甲状腺組織の一部を残す甲状腺亜全摘術（亜全摘術）がある．甲状腺機能亢進症の寛解という観点からは，その再燃が完全に回避できる全摘術が優れている．しかし，全摘術では永続的な甲状腺機能低下症が必発であること，手術合併症の頻度がやや高いことが劣る点としてあげられる．

甲状腺眼症に対する影響は全摘術，亜全摘術ともに有意な差はない．

考慮したアウトカム

- 治療効果（甲状腺機能亢進症，甲状腺眼症への影響）
- 手術合併症の頻度
- 患者視点の健康状態

エビデンス

- バセドウ病に対する全摘術は理論上，術後甲状腺機能亢進症の再燃は皆無である．一方，亜全摘術では甲状腺残置量や観察期間によるが，再燃率は 0 から 20％と報告されている [1~3]．
- 手術合併症は副甲状腺機能低下症（一過性，永続性），反回神経麻痺があげられる．全摘術では副甲状腺機能低下症（一過性 25～67.5％，永続性 0～10％），永続性反回神経麻痺 0～2％と報告されている．一方，亜全摘術ではそれぞれ副甲状腺機能低下症（一過性 11～50％，永続性 0～6％），永続性反回神経麻痺 0～5％と全般的に全摘術で多い傾向にある．
- 甲状腺眼症に対する影響は両手術法においても有意な差はない．
- 甲状腺全摘術に関連した患者視点の健康状態についての報告はない．

文献の要約

甲状腺機能亢進症再燃や術後合併症の頻度，眼症への影響について全摘術と亜全摘術を比較した RCT 試験が 4 つ報告されている [4~7]．

そのなかで報告時期が最も新しい Barczynski らの報告 [7] を示す．200 例のバセドウ病症例を全摘術，亜全摘術に 100 例ずつ割り付けし，術後 5 年間経過観察した．最終的にそれぞれ 96 例，95 例において甲状腺機能亢進症の再燃，眼症への影響，術後合併症の頻度（副甲状腺機能低下症，反回神経麻痺）を比較した．甲状腺機能亢進症の再燃では有意に亜全摘術例で多く（$p=0.002$），眼症への影響は両者に有意差はなかった（$p=0.744$）．手術合併症では一過性副甲状腺機

表 1　RCT 試験による全摘術と亜全摘術の比較

全摘術 vs. 亜全摘術	報告	相対危険度	95% CI	*p*
甲状腺機能亢進症再燃	4～7)	0.14	0.05～0.41	< 0.01
眼症の悪化	4, 6, 7)	0.92	0.50～1.71	0.80
副甲状腺機能低下症				
一過性	4, 5, 7)	2.66	1.89～3.73	< 0.001
永続性		2.30	0.78～6.76	0.13
反回神経麻痺				
一過性	4, 5, 7)	1.08	0.47～2.48	0.85
永続性	4～7)	1.54	0.41～5.73	0.52
術後出血	5, 6)	0.32	0.05～1.96	0.22

(Guo Z, et al. Clin Endocrinol 2013; 79: 739-746 [8] を参考に作成)

能低下症が全摘例で有意に多かった(OR 2.10，95%CI 1.01～4.43，$p=0.047$)ものの，永続的副甲状腺機能低下症($p=0.318$)，反回神経麻痺(一過性 $p=0.441$，永続性 $p=0.556$)には両者に有意差は認めなかった．全摘術は甲状腺機能亢進症再燃を避けることができ，合併症も許容される範囲であることからバセドウ病に対する術式として推奨されるが，眼症改善への優位性は示されなかった．

4 つの RCT 試験の報告をメタアナリシスした報告 [8] を表 1 に示す．いずれの項目においても上記報告と同じであった．

文　献

1) Annerbo M, Stalberg P, Hellman P. Management of Graves' disease is improved by total thyroidectomy. World J Surg 2012; **36**: 1943-1946
2) Wilhelm SM, McHenry CR. Total thyroidectomy is superior to subtotal thyroidectomy for management of Graves' disease in the United States. World J Surg 2010; **34**: 1261-1264
3) Feliciano DV, Lyons JD. Thyroidectomy is optimal treatment for Graves' disease. J Am Coll Surg 2011; **212**: 714-721
4) Witte J, Goretzki PE, Dotzenrath C, et al. Surgery for Graves ' disease: total versus subtotal thyroidectomy-results of a prospective randomized trial. World J Surg 2000; **24**: 1303-1311
5) Chi SY, Hsei KC, Sheen-Chen SM, et al. A prospective randomized comparison of bilateral subtotal thyroidectomy versus unilateral total and contralateral subtotal thyroidectomy for Graves' disease. World J Surg 2005; **29**: 160-163
6) Jaehult J, Rudberg C, Larsson E, et al. Graves' disease with moderate-sever endocrine ophthalmopathy-long term results of a prospective, randomized study of total or subtotal thyroid resection. Thyroid 2005; **15**: 1157-1164
7) Barczynski M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, et al. Randomized clinical trial of bilateral subtotal thyroidectomy versus total thyroidectomy for Graves' disease with a 5-year follow-up. Br J Surg 2012; **99**: 515-522
8) Guo Z, Yu P, Liu Z, et al. Total thyroidectomy vs bilateral subtotal thyroidectomy in patients with Graves' disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. Clin Endocrinol 2013; **79**: 739-746

BCQ35

術前の準備は？

回 答

- 甲状腺クリーゼの発生予防に，可能な限り術前に甲状腺機能を正常にコントロールする．
- 手術 7〜10 日前から無機ヨウ素薬を投与すると，甲状腺腫の血流が減少し術中の出血量の減少が期待できる．
- 巨大甲状腺腫などで出血のリスクの高い症例では，術前の自己貯血を検討する．

解 説

甲状腺中毒症では手術や麻酔のストレスにより，甲状腺クリーゼを発生する危険がある．このため，バセドウ病に対して手術療法を選択する場合は，可能な限り術前に甲状腺機能を正常にコントロールする．ここでいう甲状腺機能正常とは，FT_3 と FT_4 の正常化であり，TSH は抑制されたままでもかまわない．ただし，T_3 優位型のバセドウ病では FT_3 の正常範囲を目指すべきであり，その際に FT_4 は正常範囲以下になることがある．甲状腺機能を正常化させるには，抗甲状腺薬，無機ヨウ素薬を使用するが，コントロールがつかない場合には副腎皮質ステロイド薬を追加する．脈拍数の調整には β 遮断薬（喘息では禁忌）を使用する．無機ヨウ素薬としては，過去にはルゴール液が使用されていたが，投与方法が煩雑で苦味のあることより，最近では簡便な KI 丸 1 日 1〜2 錠を 1 週間程度用いる施設がほとんどである．ステロイド薬は，デキサメサゾン 4〜8 mg あるいはプレドニゾロン 30〜60 mg を 3〜5 日間投与する．特に抗甲状腺薬が副作用で使用できない場合には，これらの薬物療法によっても甲状腺機能が完全には正常化しないことも経験する．その場合は個々の症例で検討し，状況によりバセドウ病手術経験の多い施設に紹介することも必要である．

バセドウ病甲状腺腫では，血管増生をきたしており，甲状腺実質の血流も豊富である．このため，手術の際に出血を余儀なくされることがあるが，出血は循環動態に影響を及ぼすだけでなく，反回神経や副甲状腺などの視認性を妨げ，合併症発生のリスクとなる．予想される術中出血への対策として，手術 1 週間あるいは 10 日前から無機ヨウ素薬を投与すると，甲状腺腫の血流が減少し術中の出血量が減少するという報告があり，日本でも採用している施設は多い．無機ヨウ素は 2 週間以上投与すると，エスケープ現象を起こして効果が消失することがあるが，1 週間程休薬してヨウ素制限を行えば，再び効果が発現することが多い．また，巨大甲状腺腫などで出血のリスクの高い症例では，術前の貯血式自己血輸血を検討すべきである．

考慮したアウトカム

- 手術治療予後
- 手術合併症
- 患者視点の健康状態

エビデンス

- 甲状腺中毒症の患者は術前に甲状腺機能を正常化することにより甲状腺クリーゼを予防できる[1,2].
- バセドウ病患者に無機ヨウ素薬を 7～10 日間投与することで，甲状腺動脈の血流が減少し，術中出血量も減少する[3,4].

文献の要約

バセドウ病に対する術前無機ヨウ素薬の効果を甲状腺血流量と微小血管密度によって評価した研究がある[3]. 甲状腺動脈の血流量はカラードプラエコーで測定し，微小血管密度は CD34（血管内皮細胞マーカー）の甲状腺組織内の免疫組織化学的解析，CD34 の発現量はウエスタンブロット解析によって評価した．36 例を無機ヨウ素薬投与群（10 日間，17 例）と非投与群（19 例）とに割り付けて解析を行った．無機ヨウ素薬投与群は非投与群と比較して，平均血流量，微小血管密度，CD34 発現量，術中出血量のいずれもが有意に低値であった．また，無機ヨウ素薬と負の相関がみられ，血流量（r（s）＝－0.629，p＝0.0001），出血量（r（s）＝－0.621，p＝0.0001），微小血管密度（r（s）＝－0.865，p＝0.0001），CD34 発現量（r（s）＝－0.865，p＝0.0001）であった．

近年，短期間の術前無機ヨウ素薬のバセドウ病手術に与える影響を検討した 2 つの RCT が報告されている．Whalen らは，1 週間の無機ヨウ素薬によりヨウ素薬群（18 例）の術中平均出血量は無治療群（15 例）の 35％であった（p＝0.036）と報告した[4]. Randle らは 10 日間の無機ヨウ素薬投与（28 例）を行い，非投与例（31 例）と比較して，術後の一過性副甲状腺機能低下症の頻度が低く（7.1％ vs. 25.9％，p＝0.018），一過性の嗄声も少ない（0％ vs. 16.1％，p＝0.009）と報告している[5].

文　献

1）Langley RW, Burch HB. Perioperative management of the thyrotoxic patient. Endocrinol Metab Clin North Am 2003; **32**: 519-534
2）Piantanida E. Preoperative management in patients with Graves' disease. Gland Surg 2017; **6**: 476-481
3）Erbil Y, Ozluk Y, Giris M, et al. Effect of Lugol solution on thyroid gland blood flow and microvessel density in the patients with Graves'disease. J Clin Endocrinol Metab 2007; **92**: 2182-2189
4）Whalen G, Sullivan M, Maranda L, et al. Randomized trial of a short course of preoperative potassium iodide in patients undergoing thyroidectomy for Graves' disease. Am J Surg 2017; **213**: 805-809
5）Randle RW, Bates MF, Long KL, et al. Impact of potassium iodide on thyroidectomy for Graves' disease: Implications for safety and operative difficulty. Surgery 2018; **163**: 68-72

基礎的重要検討課題

第 7 部
妊娠・出産

BCQ36

妊娠を避けるべき状態とは？

回　答

- 甲状腺ホルモン過剰状態および甲状腺ホルモン欠乏状態では妊娠を避けることが望ましい．
- ^{131}I 内用療法後 6 ヵ月間は妊娠を避けるべきである．

解　説

潜在性も含めて甲状腺ホルモン過剰状態および甲状腺ホルモン欠乏状態では，ともに母体と児にリスクがあるため，正常状態になるまで妊娠を避けることが望ましい．また，^{131}I 内用療法後 6 ヵ月間も胎児の被曝を防止するため，妊娠を避けるべきである．

考慮したアウトカム

- 母体の甲状腺クリーゼ，心不全，妊娠高血圧症候群
- 流産，死産，早産
- 低出生体重児，高出生体重児
- 児の神経認知発達異常

エビデンス

- 甲状腺機能亢進症では，母体の甲状腺クリーゼ，母体の心不全，妊娠高血圧症候群，死産，早産，低出生体重児，児の認知能発達異常のリスクが高くなる．
- 甲状腺機能低下症では，妊娠高血圧症候群，胎盤早期剝離，分娩後出血，胎児切迫仮死による帝王切開，流産，死産，早産，低出生体重児，児の神経認知発達異常のリスクが高くなる．
- 胎児の被曝を防止するためには ^{131}I 内用療法後 6 ヵ月間は妊娠を避けるべきである．

文献の要約

1．甲状腺機能亢進症

David らの既報の 342 例の甲状腺中毒症合併妊娠症例の解析では，妊娠中バセドウ病が治療されなかった場合は，治療された場合に比較して甲状腺クリーゼの発症率が高かった（無治療 21% vs. 治療 2%）[1]．米国およびタイの症例集積研究や症例対照研究で，妊娠中にバセドウ病が治療されないか，治療されても甲状腺機能が正常化しない場合は母体の心不全，妊娠高血圧症候群，死産，早産，低出生体重児の頻度が高いことが示されている [1~3]．デンマークの国全体規模の後ろ向きコホート研究では，母体が妊娠前，妊娠中，出産後に甲状腺機能亢進症と診断された 21,623 例では母体が甲状腺機能異常と診断されなかった 1,605,529 例に比較して，早産（OR 1.22，95%CI 1.15～1.30），低出生体重児（OR 1.15，95%CI 1.10～1.20）のリスクが高かった [4]．同様のデンマークの後ろ向きコホート研究で，母体が出産後に甲状腺機能亢進症と診断され，

妊娠中母体の甲状腺機能亢進状態が継続したと考えられる群では，児の痙攣発作（HR 1.08, 95％CI 1.02～1.15）[5] や注意欠陥多動性障害（HR 1.23, 95％CI 1.05～1.44）[6] のリスクが高かった．

2．甲状腺機能低下症

米国およびアルゼンチンの症例集積研究や症例対照研究で，母体の妊娠中の顕性甲状腺機能低下症では母体の貧血，妊娠高血圧症候群，胎盤早期剝離，分娩後出血，胎児切迫仮死による帝王切開，流産，死産，早産，低出生体重児のリスクが増加することが示されている[7～10]．妊娠中の母体の潜在性甲状腺機能低下症の影響については諸説あるが，van den Boogaard らによる 38 論文を対象としたメタアナリシスでは妊娠初期の潜在性甲状腺機能低下症により妊娠高血圧症候群（OR 1.7，95％CI 1.1～2.6），周産期死亡（OR 2.7，95％CI 1.6～4.7）のリスクが増加し[11]，Maraka らによる 18 のコホート研究およびランダム化比較試験を対象としたメタアナリシスでは妊娠喪失（OR 2.01，95％CI 1.66～2.44），胎盤早期剝離（OR 2.14，95％CI 1.23～3.70），前期破水（OR 1.43, 95％CI 1.04～1.95），新生児死亡（OR 2.58, 95％CI 1.41～4.73）のリスクが増加した[12]．米国の 9,403 例の妊婦を対象とした後ろ向きコホート研究では妊娠第 2・第 3 三半期に TSH が 6 mU/L 以上の群（n＝209）では TSH が 6 mU/L 未満の群（n＝9,194）に比較して胎児死亡が多かった（OR 4.4，95％CI 1.9～9.5）[13]．米国の 25,216 例の妊娠中，甲状腺機能低下症（TSH が 99.7 パーセンタイル以上の 47 例と TSH が 98～99.6 パーセンタイルかつ低サイロキシン血症を認めた 15 例の合計 62 例）の母体から生まれた児の 7～9 歳時の IQ が，母の教育レベル，出産時年齢，TSH を採血された妊娠週数，児の性別でマッチさせた正常コントロール 124 例に比較して低かったことから，母体の甲状腺機能低下症と児の神経認知発達との関連が示唆されたが[14]．甲状腺機能を是正した妊婦より出産した児では認知能の低下を認めず[15,16]，妊婦のヨウ素欠乏について検討した英国の研究では軽度から中等度の欠乏を認めた場合にも児の認知能力の有意な低下を認め[17] たため，米国の検討においてもヨウ素欠乏が関与している可能性もある．デンマークの国全体規模の後ろ向きコホート研究では母体が妊娠前，妊娠中，出産後にはじめて甲状腺機能低下症と診断された 11,186 例では母体が甲状腺機能異常と診断されなかった 1,605,529 例に比較してすべての群で早産（OR 1.17，95％CI 108～1.27），高出生体重児（OR 1.24，95％CI 1.17～1.3）のリスクが高かった[4]．同様のデンマークの後ろ向きコホート研究で，母体が出産後に甲状腺機能低下症と診断され，妊娠中母体の甲状腺機能低下状態が継続したと考えられる群では，児の痙攣発作（HR 1.20，95％CI 1.11～1.32），てんかん（HR 1.26，95％CI 1.09～1.44）[5] や自閉症（HR 1.34，95％CI 1.14～1.59）[6] のリスクが高かった．

3．^{131}I 内用療法後の避妊期間について

International Commission On Radiological Protection（ICRP）84 では，胎児の甲状腺がヨウ素摂取能を獲得するようになる妊娠 12～14 週の時点では，母体内における ^{131}I の放射能量が 0.03 MBq を超えないこと，臓器が形成される以前の胎児の被曝線量は 1 mGy を超えないように勧告されている[18]．Administration of Radioactive Substances Advisory Committee（ARSAC）の 2006 年勧告では ICRP84 を踏まえ，^{131}I 内用療法後の避妊期間を 6 ヵ月としている[19]．詳しくは BCQ32 と FCQ6 の項を参照されたい．

文 献

1) Davis LE, Lucas MJ, Hankins GD, et al. Thyrotoxicosis complicating pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1989; **160**: 63-70
2) Phoojaroenchanachai M, Sriussadaporn S, Peerapatdit T, et al. Effect of maternal hyperthyroidism during late pregnancy on the risk of neonatal low birth weight. Clin Endocrinol (Oxf) 2001; **54**: 365-370
3) Millar LK, Wing DA, Leung AS, et al. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. Obstet Gynecol 1994; **84**: 946-949
4) Andersen SL, Olsen J, Wu CS, et al. Low Birth Weight in Children Born to Mothers with Hyperthyroidism and High Birth Weight in Hypothyroidism, whereas Preterm Birth Is Common in Both Conditions: a Danish National Hospital Register Study. Eur Thyroid J 2013; **2**: 135-144
5) Andersen SL, Laurberg P, Wu CS, et al. Maternal thyroid dysfunction and risk of seizure in the child: a Danish nationwide cohort study. J Pregnancy 2013; **2013**: 636705
6) Andersen SL, Laurberg P, Wu CS, et al. Attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in children born to mothers with thyroid dysfunction: a Danish nationwide cohort study. Bjog 2014; **121**: 1365-1374
7) Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, et al. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. Thyroid 2002; **12**: 63-68
8) Wasserstrum N, Anania CA. Perinatal consequences of maternal hypothyroidism in early pregnancy and inadequate replacement. Clin Endocrinol (Oxf) 1995; **42**: 353-358
9) Leung AS, Millar LK, Koonings PP, et al. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. Obstet Gynecol 1993; **81**: 349-353
10) Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG. Hypothyroidism complicating pregnancy. Obstet Gynecol 1988; **72**: 108-112
11) van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. Hum Reprod Update 2011; **17**: 605-619
12) Maraka S, Ospina NM, O'Keeffe DT, et al. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: a Systematic Review and Meta-Analysis. Thyroid 2016; **26**: 580-590
13) Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. J Med Screen 2000; **7**: 127-130
14) Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N Engl J Med 1999; **341**: 549-555
15) Momotani N, Iwama S, Momotani K. Neurodevelopment in children born to hypothyroid mothers restored to normal thyroxine (T4) concentration by late pregnancy in Japan: no apparent influence of maternal T4 deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2012; **97**: 1104-1108
16) Downing S, Halpern L, Carswell J, et al. Severe maternal hypothyroidism corrected prior to the third trimester is associated with normal cognitive outcome in the offspring. Thyroid 2012; **22**: 625-630
17) Ghassabian A, Steenweg-de Graaff J, Peeters RP, et al. Maternal urinary iodine concentration in pregnancy and children's cognition: results from a population-based birth cohort in an iodine-sufficient area. BMJ Open 2014; **4** (6): e005520
18) ICOR P. Pregnancy in Medical Radiation. ICRP Publication 84. 2001; **30**
19) AoRSA C. Notes for Guidance on the Clinical Administration of Radiopharmaceuticals and Use of Sealed Radioactive Sources, 2006

コラム 8

妊娠中・授乳中の甲状腺中毒症の鑑別診断

要　旨

妊娠初期に発症する甲状腺中毒症では妊娠一過性甲状腺中毒症（gestational transient thyrotoxicosis）が最も多く，出産後に発症する甲状腺中毒症では破壊性甲状腺中毒症（postpartum destructive thyrotoxicosis）が最も多いことに留意し，TRAb を検査してバセドウ病との鑑別診断を行う．

背景・目的

約 5％の妊婦が妊娠初期に妊娠一過性甲状腺中毒症を発症する[1]．一方，出産後は約 5％の女性が破壊性甲状腺中毒症を発症する[2]．それぞれの時期に発症する甲状腺中毒症としてはともにバセドウ病より頻度が高いため，適切に診断する必要がある．

解　説

TSH レセプター刺激作用を有する hCG は妊娠 7～11 週に血中濃度が最高値になり，その後低下することより，妊娠一過性甲状腺中毒症では妊娠 14～18 週までに FT_4 が正常化する[2]．バセドウ病との鑑別診断は TRAb で行い，TRAb が陽性ならバセドウ病と診断し，TRAb が陰性なら妊娠一過性甲状腺中毒症の可能性が高いと判断して FT_4 が自然に正常化するかどうかを経過観察する．血中 hCG 値はバセドウ病より妊娠一過性甲状腺中毒症で高値の症例が多く，150,000 mIU/mL 以上であれば妊娠一過性甲状腺中毒症の可能性が高いが，妊娠一過性甲状腺中毒症のほとんどの症例の血中 hCG 値は 150,000 mIU/mL 以下であるため，鑑別診断にあまり有用とはいえない[3]．なお，バセドウ病に特徴的な症状（甲状腺腫，眼症）がなく，妊娠悪阻の症状を認める場合には妊娠一過性甲状腺中毒症の可能性が高い．当然のことながら放射性ヨウ素（あるいはテクネシウム）甲状腺摂取率を妊娠中に行ってはいけない．

出産後の甲状腺中毒症では，TRAb を検査して陽性ならバセドウ病と診断し，陰性なら破壊性甲状腺中毒症の可能性が高いと判断して経過観察し，3 ヵ月以内に甲状腺機能が正常ないし低下になれば破壊性甲状腺中毒症と診断する．破壊性甲状腺中毒症が主に出産後 2～6 ヵ月に発症するのに対し，バセドウ病は主に出産後 4～10 ヵ月に発症するため，発症時期が鑑別診断の参考になる[4]．また，超音波検査で甲状腺血流が多ければバセドウ病，少なければ破壊性甲状腺中毒症の可能性が高いことも鑑別診断に際して参考にする[4]．どうしても鑑別診断のために甲状腺摂取率検査が必要な場合にはテクネシウム（^{99m}Tc pertechnetate，半減期 6 時間）甲状腺摂取率を行い，検査当日のみ搾乳し廃棄すれば次の日より授乳を再開できる[2]．高値ないし正常でバセドウ病，低値で破壊性甲状腺中毒症と診断する．^{123}I（半減期 13 時間）を用いた放射性ヨウ素摂取率でも 3～4 日間，搾乳し廃棄すればその後授乳を再開できる[2]．しかし，^{131}I（半減期 8 日）を用いる放射性ヨウ素摂取率を授乳中に行ってはいけない．

文 献

1) Orito Y, Oku H, Kubota S, et al. Thyroid function in early pregnancy in Japanese healthy women: Relation to urinary iodine excretion, emesis, and fetal and child development. J Clin Endocrinol Metab 2009; **94**: 1683-1688
2) Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. Thyroid 2017; **27**: 315-389
3) Yoshihara A, Noh JY, Mukasa K, et al. Serum human chorionic gonadotropin levels and thyroid hormone levels in gestational transient thyrotoxicosis: Is the serum hCG level useful for differentiating between active Graves' disease and GTT? Endocr J 2015; **62**: 557-560
4) Ide A, Amino N, Kang S, et al. Differentiation of postpartum Graves' thyrotoxicosis from postpartum destructive thyrotoxicosis using antithyrotropin receptor antibodies and thyroid blood flow. Thyroid 2014; **24**: 1027-1031

BCQ37

妊娠中のバセドウ病の治療方針と管理方法は？

回　答

- 妊娠中のバセドウ病の治療は抗甲状腺薬が第一選択薬である．
- 甲状腺機能のコントロールにより妊娠転帰を改善させること，抗甲状腺薬の副作用のリスクを最小限にすること，TRAb による胎児・新生児への影響を考慮することが重要である．
- 妊娠初期の器官形成期には，催奇形性のあるチアマゾールの使用を避け，妊娠後半は，抗甲状腺薬や TRAb の胎盤経由の児への移行による胎児甲状腺腫や胎児甲状腺機能異常に留意する．
- バセドウ病合併妊娠を診療する甲状腺専門医は，普段から産科医や新生児科医（小児科医）と連携しておく必要がある．

解　説

妊娠前および妊娠中に甲状腺機能が十分にコントロールされていることが重要である[1]．

妊娠中のバセドウ病の治療は抗甲状腺薬が第一選択薬である．器官形成期である妊娠 4 週から妊娠 15 週，特に妊娠 5 週から妊娠 9 週はチアマゾールの使用は避ける[2]．妊娠 16 週以降はチアマゾールを第一選択薬とする．

妊娠中の甲状腺機能のコントロールの指標は，妊娠 20 週までの胎児の甲状腺が十分に機能し始める時期までは，妊娠中の基準値内を目標にする．妊娠後半は，母体に投与された抗甲状腺薬は，母体より児の甲状腺機能を抑制することから，FT_4 値を非妊娠時の基準値の上限あたりにコントロールするのがよいとされている[5]．妊娠後期になっても抗甲状腺薬が漸減中止できない場合には，胎児甲状腺腫に留意する必要がある（コラム 9「産科医，新生児科医や小児科医との連携」参照）．また，妊娠中の甲状腺機能のコントロールが不良の場合には，新生児甲状腺機能異常に留意する[6,7]（コラム 9「産科医，新生児科医や小児科医との連携」参照）．手術療法や ^{131}I 内用療法などの既往のない場合は，妊娠後半の抗甲状腺薬とレボチロキシンの併用は胎児甲状腺腫・胎児甲状腺機能低下症の原因になるので行わない．

胎児・新生児バセドウ病発症リスクの評価のために，初診時に TSH 受容体抗体を測定する．妊娠初期に陽性であった場合は妊娠 18～22 週に再検する．更に陽性であった場合には，妊娠後期に再検する（BCQ38「TSH 受容体抗体高値時の留意点は？」，コラム 9「産科医，新生児科医や小児科医との連携」参照）．

考慮したアウトカム

- 安全性（催奇形性[注]），胎児甲状腺腫，胎児・新生児甲状腺機能異常などの抗甲状腺薬の副作用）
- 有効性（母体甲状腺機能のコントロール，胎児・新生児甲状腺機能のコントロール，その他

の妊娠転帰）

注）催奇形性に関するエビデンスと文献の要約については，FCQ1「妊娠初期における薬物治療は，第一選択薬として何が推奨されるか？」を参照．

エビデンス

- 妊娠前および妊娠中の甲状腺機能亢進症の管理は低出生体重児，早産および妊娠高血圧症候群のリスクを低下させる可能性がある[1]．
- 頭皮欠損以外のチアマゾール奇形症候群の薬剤曝露時期は妊娠 5 週から妊娠 9 週（妊娠第 6〜10 週）であり，同時期がプロピルチオウラシル（PTU）の奇形の薬剤曝露時期にも一致する[2]．
- 妊娠第 1 三半期のチアマゾールからヨウ化カリウムへの変更で先天異常のリスクを低下させることができた[3]．
- 無機ヨウ素薬をバセドウ病治療に使用した場合の胎児の甲状腺機能抑制作用は，抗甲状腺薬に比較して弱い[4]．一方で，母体に対する甲状腺機能抑制作用は確実なものではない[4]．
- 母体に投与された抗甲状腺薬は，母体より児の甲状腺機能を抑制する[5]．
- 妊娠中の甲状腺機能のコントロール不良が新生児甲状腺機能異常[6,7]や small for gestational age（出生時の体重や身長が出生週数や性別，初経産を調整後も 10% 未満）のリスクとなる[6]．

文献の要約

甲状腺機能亢進症女性 181 人の分娩，出産，産後の記録を母体および胎児の転帰について検討した[1]．妊娠前および妊娠中の甲状腺の状態に基づいて 3 つの群に分けられた．妊娠前から甲状腺機能をコントロールされた 34 例，妊娠中にコントロールされた 90 例，分娩までコントロールされなかった 57 例で妊娠転帰を比較した．低出生体重児の OR は，非甲状腺機能亢進の妊婦を基準とした場合，コントロールされた女性は 0.74（95%CI 0.18〜3.08）であったが，妊娠中にコントロールされた女性で 2.36（95%CI 1.36〜4.12），分娩までコントロールされなかった女性で 9.24（95%CI 5.47〜15.6）と，妊娠前および妊娠中の甲状腺機能のコントロールが低出生体重児出産に関連していた．早産の OR は，妊娠前からコントロールされた場合を基準とすると，妊娠中にコントロールされた女性で 2.78（0.33〜23.5），分娩までコントロールされなかった場合は 16.5（95%CI 2.09〜130）と有意に高かった．重度の妊娠高血圧症候群の OR は，妊娠前から妊娠中に管理されていた女性を基準とすると，分娩までコントロールされなかった場合では 4.74（95%CI 1.14〜19.7）と有意に高かった．妊娠前および妊娠中の甲状腺機能亢進症のコントロールの欠如は，低出生体重児出産，早産および重度の妊娠高血圧症候群のリスクを有意に増加させる（後ろ向き研究）．

2014 年にデンマークのグループから抗甲状腺薬の妊娠初期の詳細な曝露時期と奇形発生との関連についての詳細なレビューが報告された[2]．妊娠初期にチアマゾールを中止あるいは開始され，その時期が詳細に記された 24 症例と自験例をレビューし，頭皮欠損以外のチアマゾール奇形症候群の曝露時期は妊娠第 6〜10 週（妊娠 5 週 0 日から妊娠 9 週 6 日を意味していると考えられる）であることが示された．また，PTU に関連した奇形に関する最も危険な曝露時期も同時期と報告された．

妊娠第 1 三半期にチアマゾールからヨウ化カリウムへ治療が変更されたバセドウ病女性の生児 260 例と MMI 単独で治療されたバセドウ病女性の児 1,134 例において，先天異常とチアマゾール奇形症候群の頻度は変更群で 1.53% と 0.8%，チアマゾール単独群で 4.14% と 1.8% と変

更群で有意に先天異常の頻度が低値であった[3]．妊娠第 1 三半期のチアマゾールからヨウ化カリウムへの変更は先天異常の発生率を低下させた[3]．変更群でのチアマゾール奇形症候群発生例は，頭皮欠損（妊娠 4 週に変更）と臍帯ヘルニア（妊娠 7 週に変更）であった[3]（後ろ向き研究）．

重症ではないバセドウ病女性 35 人（1 日ヨウ素 6～40 mg）を妊娠中にヨウ素単独で治療を行い，母体と臍帯血での FT_4 と TSH 値を調べた[4]．治療開始時，母親は妊娠 11～37 週であり，FT_4 値は 2.2～5.1 ng/dL であった．35 例のうち 12 例（34.3%）はヨウ素の甲状腺機能抑制のエスケープがみられ，分娩時に 22 例が正常よりやや高く，13 例（12%）は正常であった．臍帯血で評価した胎児 FT_4 値は，35 例中 2 例のみ正常値を上回り他は正常範囲であった．胎児 TSH 値は 1 例のみ正常値を上回り残りは正常であった．臍帯血と母体の FT_4 レベルには有意な相関があり，母体エスケープ例 12 例を除くと更に相関は強まった．バセドウ病の妊娠中のヨウ素による治療の胎児に対する甲状腺抑制作用は少ない．ヨウ素の抑制効果からのエスケープは母体より胎児で起こりにくい（後ろ向き研究）．

分娩まで抗甲状腺薬治療を必要とした 43 例のバセドウ病妊婦と内服を中止できた 27 例において分娩時の母体の FT_4，TSH 値と臍帯血の FT_4，TSH 値を測定した[5]．母体の FT_4 値は双方のグループともに臍帯血 FT_4 値とよい相関を示したが，内服群において母体より胎児の FT_4 値が低めであった．抗甲状腺薬の量は母体の FT_4 値を正常上限か軽度甲状腺中毒症にしておけば胎児の FT_4 値はほぼ正常に保つことができた（後ろ向き研究）．

妊娠中の甲状腺機能亢進の期間と罹病期間が SGA と新生児甲状腺機能異常といった新生児異常と関連した[6]（後ろ向き研究）．

バセドウ病合併妊娠において新生児甲状腺機能異常を示した 9 例と正常新生児甲状腺機能であった 22 例で，母体 FT_4 の頂値，妊娠後期の TRAb 値，機能亢進の期間，抗甲状腺薬の最高 1 日薬物量，抗甲状腺薬の総投与量のいずれもが，有意に高値であった．多変量ロジスティック回帰分析で，母親の FT_4 の頂値が新生児甲状腺機能異常の発症に関連する最も重要な因子であり（OR 29，95%CI 1.65～503）であった．妊娠前のバセドウ病のコントロールが重要であることを示した[7]（後ろ向き研究）．

文　献

1）Millar LK, Wing DA, Leung AS, et al. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. Obstet Gynecol 1994; **84**: 946-949
2）Laurberg P, Andersen SL. Therapy of endocrine disease: antithyroid drug use in early pregnancy and birth defects: time windows of relative safety and high risk? Eur J Endocrinol 2014; **171**: R13-R20
3）Yoshihara A, Noh JY, Watanabe N, et al. Substituting Potassium Iodide for Methimazole as the Treatment for Graves' Disease During the First Trimester May Reduce the Incidence of Congenital Anomalies: a Retrospective Study at a Single Medical Institution in Japan. Thyroid 2015; **25**: 1155-1161
4）Momotani N, Hisaoka T, Noh J, et al. Effects of iodine on thyroid status of fetus versus mother in treatment of Graves' disease complicated by pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 1992; **75**: 738-744
5）Momotani N, Noh J, Oyanagi H, et al. Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. Optimal regimen for fetal thyroid status. N Engl J Med 1986; **315**: 24-28
6）Mitsuda N, Tamaki H, Amino N, et al. Risk factors for developmental disorders in infants born to women with Graves disease. Obstet Gynecol 1992; **80**: 359
7）Uenaka M, Tanimura K, Tairaku S, et al. Risk factors for neonatal thyroid dysfunction in pregnancies complicated by Graves' disease. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014; **177**: 89-93

BCQ38

TSH 受容体抗体高値時の留意点は？

回　答

● 妊娠 20 週以降に TSH 受容体抗体（TRAb）が 5 IU/L 以上の場合，胎児の甲状腺機能亢進症や新生児の甲状腺機能亢進症が生じる可能性があり，甲状腺刺激抗体（thyroid stimulating antibody：TSAb）を測定してそれらのリスクを評価することが推奨される．

解　説

バセドウ病患者が妊娠した場合，多くの症例で TRAb は妊娠の進行に伴い低下するが，低下を認めない症例や妊娠後期に上昇する症例もある．バセドウ病に対して ^{131}I 内用療法や甲状腺摘出術を行った患者が妊娠した場合，母体が甲状腺機能正常もしくは甲状腺機能低下症であったとしても，TRAb が高値の場合がある．妊娠 20 週前後に TRAb が 5 IU/L 以上，かつ TSAb が高値（確定的な値はいえないが 400％以上を暫定値とする）の場合は甲状腺を刺激する抗体は胎盤から移行するため胎児の甲状腺機能亢進症が生じる可能性がある．特に，TRAb が 10 IU/L を超える場合は，経腹胎児超音波検査による胎児甲状腺機能亢進症の評価を行うために経験のある産科との連携を行う必要がある．^{131}I 内用療法や甲状腺摘出術のないバセドウ病合併妊娠の場合，妊娠末期まで TRAb が高値の場合は出産後，母体の抗甲状腺薬の効果が切れるとともに新生児の一過性甲状腺機能亢進症（新生児バセドウ病）が生じる可能性がある．妊娠第 3 三半期以降に TRAb が 5 IU/L 以上かつ TSAb 高値（暫定値として 400％以上）は，新生児科と連携して必要な場合には治療を行う．更に胎児甲状腺中毒症によって生じる新生児の一過性中枢性甲状腺機能低下症に対しても新生児科や小児科にて必要な治療を継続する．

考慮したアウトカム

- 胎児の甲状腺機能亢進症
- 新生児の一過性甲状腺機能亢進症
- 新生児中枢性甲状腺機能低下症
- 胎児・新生児の甲状腺機能低下症

エビデンス

- 過去にバセドウ病に対して甲状腺摘出術や ^{131}I 内用療法を行った患者が妊娠した場合，母体が甲状腺機能正常もしくは甲状腺機能低下症でも TRAb が高値の場合がある．特に ^{131}I 内用療法後は TRAb が長期間高値となりやすい．妊娠 20 週以降に TRAb が高値の場合，胎児の甲状腺機能亢進症が生じる可能性が高い．
- 妊娠後半に TRAb が高値の場合，新生児の甲状腺機能亢進症が生じる可能性が高い．

文献の要約

多くの症例で妊娠の進行に伴い TRAb は低下するが[1]，まれに TRAb が妊娠中も持続して高い症例がみられる[2]．

バセドウ病に対して過去に ^{131}I 内用療法や甲状腺摘出術を受けた患者は，母体が甲状腺機能正常もしくは甲状腺機能低下であっても TRAb が高値の場合がある．Atkinson らの ^{131}I 内用療法を受けたバセドウ病患者 19 例についての後ろ向きの検討では，^{131}I 投与前の TSAb（thyroid stimulating antibody，甲状腺刺激抗体）陽性率は 84%（16/19），TRAb 陽性率は 68%（13/19）だったが，^{131}I 投与後 3 ヵ月で TSAb，TRAb ともに陽性率は 100%となり，投与 1〜2 年に TSAb 陽性率は 42%（8/19）に低下したが，TRAb 陽性率は 68%（13/19）にとどまった[3]．Teng らの前向きの検討で，^{131}I 内用療法を受けた群では TRAb の陽性率は治療前 81.8%（36/44）に対して治療後 3 ヵ月で 90.5%（38/42）と上昇した．抗甲状腺薬治療後に甲状腺亜全摘出術を受けた群では抗甲状腺薬治療前に TRAb 陽性率が 89.3%（25/28）だったが，抗甲状腺薬治療後に 40%（12/30）に低下し，続いて亜全摘術を施行後 12 ヵ月で TRAb 陽性率が 26%（5/19）に低下した[4]．Laurberg らはバセドウ病患者を抗甲状腺薬治療群，甲状腺摘出術群，^{131}I 内用療法群にランダムに割り当て（^{131}I 内用療法群は 35 歳以上の患者のみ），経過を前向きに検討した．抗甲状腺薬治療群（n＝48）と甲状腺摘出術群（n＝47）では治療後に TRAb が徐々に低下し，治療後 18 ヵ月で 70〜80%が陰性化したが，^{131}I 内用療法群（n＝36）では治療後 TRAb が上昇し，3 ヵ月で最大値となり，その後徐々に低下し治療後 1 年で治療前のレベルまで低下した．その後も徐々に低下するものの他の治療を受けた群と比較して TRAb の陰性率が低かった[5]．このように，特に ^{131}I 内用療法後の患者では TRAb が長期間高値となりやすいことに注意が必要である．

胎児の甲状腺は通常胎生 12 週頃より甲状腺ホルモンの産生を始めるが，同時期から胎盤を通じて移行した母体由来の TRAb/TSAb による胎児の甲状腺機能亢進症が問題となる．母体が内服した抗甲状腺薬も胎盤を通じて児に移行するため，母体のバセドウ病に対する抗甲状腺薬治療によって児の甲状腺機能は影響を受ける．Momotani らはバセドウ病合併妊娠において妊娠後半に抗甲状腺薬治療を行う場合，胎児の甲状腺機能正常を目指すためには FT_4 が非妊娠時の基準値の上限かやや高値となるように投与すべきとしている[6]．ただしこれは抗甲状腺薬治療を行う場合で，^{131}I 内用療法後や甲状腺摘出術後では母体の甲状腺機能を指標に胎児甲状腺機能亢進症を治療することはできないことに注意する必要がある．Luton らはバセドウ病の既往があるか，バセドウ病を合併する母体 72 例について，妊娠判明後，毎月 TRAb 測定および胎児エコー（22 週以降のみ）を施行し，①妊娠中一度も母体の TRAb が陽性とならず，かつ抗甲状腺薬治療を行わなかった 31 例より出生した児は全例で出産時の甲状腺機能が正常だったこと②妊娠中一度でも母体の TRAb が陽性となるか，抗甲状腺薬治療を受けたか，もしくは両方ありの母体 41 例のうち，11 例で胎児エコーにて甲状腺腫大が認められ，臍帯血による児の甲状腺機能の評価で全例に甲状腺機能異常が認められたこと（4 例が甲状腺機能亢進症，7 例が機能低下症），③母体の TRAb が高値の場合に胎児が甲状腺機能亢進症となり，抗甲状腺薬の量が多い場合や TRAb の値が低い場合に胎児が機能低下症となる傾向があったと報告している[7]．

妊娠末期まで TRAb が高値の場合は出産後，母体の抗甲状腺薬の効果が切れるとともに新生児の甲状腺機能亢進症（新生児バセドウ病）が生じ治療を要する場合がある．妊娠中の TRAb と新生児バセドウ病発症に関して Laurberg らは 1998 年にシステマティックレビューを行い，妊娠末期に測定された TRAb 値が高値であることが新生児甲状腺機能亢進症の発症を最もよく予

測すると結論している[8]．これ以後の報告では，Peleg らはバセドウ病合併かつ TSAb 陽性の母体から出生した 35 例の児を対象とした後ろ向きの検討を行い，妊娠第 2・3 三半期の母体の TSAb が 500%以上（基準値：130%以下）であることは感度 100%，特異度 76%，陽性的中率 40%，陰性的中率 100%で新生児バセドウ病の発症を予測したと報告した[9]．Abeillon-du Payrat らのバセドウ病の既往があるか，バセドウ病を合併し，妊娠中に一度でも TRAb 陽性となった母体から出生した 47 例の児を対象とした後ろ向きの検討では，妊娠第 2 三半期の TRAb（第 2 世代の測定法）が 5 IU/L 以上であることが感度 100%，特異度 43%で新生児バセドウ病の発症を予測し，TRAb 5 IU/L 以上に加えて TSAb 400%以上との条件を加えることで特異度が 86%に上昇した（感度は 100%）[10]．ただし現在日本で保険診療にて行っている TSAb とこの論文中の TSAb とは測定方法が異なるため，400%という値は参考にならないが刺激抗体に対する特異度が改善されているため測定は推奨される．Besancon らはバセドウ病の既往があるか，バセドウ病を合併する妊婦 68 例について前向きの検討を行い，①妊娠第 3 三半期の母体の TRAb が陰性の場合に新生児バセドウ病を発症した児がいなかったこと，②妊娠第 3 三半期の母体の TRAb が陽性の 33 例中，出産時の臍帯血で TRAb が陰性の 9 例では新生児バセドウ病を発症した児はおらず，TRAb が陽性だった 24 例のうち 7 例の児に新生児バセドウ病が発症したこと，③新生児の臍帯血で TRAb が陽性であることが新生児バセドウ病の発症を感度 100%，特異度 35%で予測し陽性的中率が 29%だったことを報告した．新生児バセドウ病を発症した 7 例中の臍帯血の TRAb（第 2 世代の測定法）の最低値は 5.2 IU/L であった[11]．しかし，ヘパリン加採血管による採血では第三世代の TRAb 測定は偽陽性となることに注意が必要である[12]．日本の報告では，Kamijo らは新生児バセドウ病が発症する可能性が高いとされる妊娠末期の第 1 世代の測定法での TRAb 50%以上が，第 2 世代の測定法では 10 IU/L 以上に相当することを示している[13]．現在，日本で主に測定されている第 3 世代の測定法での TRAb 値は，第 2 世代の測定法での TRAb 値とほぼ同じ値を示す．

なお，TRAb 測定系は受容体と TSH また甲状腺刺激型単クローン抗体との結合阻害活性を指標測定されている．バセドウ病における甲状腺機能亢進の病因である甲状腺刺激抗体が TRAb 活性として測定されるが，生物活性を持たない抗体や TSH の作用を抑制し甲状腺機能低下症を生じる阻害型抗体も TRAb として測定される．また，甲状腺機能亢進症を伴うバセドウ病患者においてもこのような阻害型抗体も混入していると考えられている．甲状腺機能亢進症を伴うバセドウ病合併妊娠においては刺激型抗体の影響により胎児の甲状腺機能亢進症を生じるが，母体の甲状腺機能にかかわらず阻害型抗体の影響によって胎児および新生児が甲状腺機能低下症となる場合がある．Fort らはバセドウ病の既往がなく慢性甲状腺炎と診断されていた母体から甲状腺機能が異なる 3 名の児（第 1 子機能正常，第 2 子新生児バセドウ病，第 3 子新生児甲状腺機能低下症）が出生した症例を報告し，母体の刺激型抗体と阻害型抗体のバランスで児の甲状腺機能が規定される可能性を示した[14]．また，母体と児の甲状腺機能は反対となることも報告されており，抗体の血中濃度や抗体同士の相互作用により生物学的作用が異なる可能性が示唆されており，抗体陽性者では注意を要する[15]．

文　献

1）Zakarija M, McKenzie JM. Pregnancy-associated changes in the thyroid-stimulating antibody of Graves' disease and the relationship to neonatal hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1983; **57**: 1036-1040

2）Hamada N, Momotani N, Ishikawa N, et al. Persistent high TRAb values during pregnancy predict increased risk of neonatal hyperthyroidism following radioiodine therapy for refractory hyperthyroidism.

Endocr J 2011; **58**: 55-58
3) Atkinson S, McGregor AM, Kendall-Taylor P, et al. Effect of radioiodine on stimulatory activity of Graves' immunoglobulins. Clin Endocrinol (Oxf) 1982; **16**: 537-543
4) Teng CS, Yeung RT, Khoo RK, et al. A prospective study of the changes in thyrotropin binding inhibitory immunoglobulins in Graves' disease treated by subtotal thyroidectomy or radioactive iodine. J Clin Endocrinol Metab 1980; **50**: 1005-1010
5) Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, et al. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. Eur J Endocrinol 2008; **158**: 69-75
6) Momotani N, Noh J, Oyanagi H, et al. Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. Optimal regimen for fetal thyroid status. N Engl J Med 1986; **315**: 24-28
7) Luton D, Le Gac I, Vuillard E, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. J Clin Endocrinol Metab 2005; **90**: 6093-6098
8) Laurberg P, Nygaard B, Glinoer D, et al. Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 1998; **139**: 584-586
9) Peleg D, Cada S, Peleg A, et al. The relationship between maternal serum thyroid-stimulating immunoglobulin and fetal and neonatal thyrotoxicosis. Obstet Gynecol 2002; **99**: 1040-1043
10) Abeillon-du Payrat J, Chikh K, Bossard N, et al. Predictive value of maternal second-generation thyroid-binding inhibitory immunoglobulin assay for neonatal autoimmune hyperthyroidism. Eur J Endocrinol 2014; **171**: 451-460
11) Besancon A, Beltrand J, Le Gac I, et al. Management of neonates born to women with Graves' disease: a cohort study. Eur J Endocrinol 2014; **170**: 855-862
12) Wada M, Kita M, Kawasaki K, et al. False-positive TSH receptor antibody-a pitfall of third-generation TSH receptor antibody measurements in neonates. Endocr J 2018; **65**: 587-592
13) Kamijo K. TSH-receptor antibodies determined by the first, second and third generation assays and thyroid-stimulating antibody in pregnant patients with Graves' disease. Endocr J 2007; **54**: 619-624
14) Fort P, Lifshitz F, Pugliese M, et al. Neonatal thyroid disease: differential expression in three successive offspring. J Clin Endocrinol Metab 1988; **66**: 645-647
15) McLachlan SM, Rapoport B. Thyrotropin-blocking autoantibodies and thyroid-stimulating autoantibodies: potential mechanisms involved in the pendulum swinging from hypothyroidism to hyperthyroidism or vice versa. Thyroid 2013; **23**: 14-24

コラム 9

産科医，新生児科医や小児科医との連携

要　旨

バセドウ病合併妊娠を診療する際には，甲状腺専門医と産科医，新生児科医や小児科医との普段からの連携が重要である．

背景・目的

バセドウ病合併妊娠における胎児・新生児の甲状腺機能への影響を考える際には，胎盤経由の TRAb の移行による甲状腺刺激と抗甲状腺薬の移行による甲状腺機能抑制の双方を考える必要がある．TRAb 陽性のバセドウ病合併妊娠のうち 11％に胎児甲状腺機能異常に伴う甲状腺腫大を認め，5.9％に新生児甲状腺機能異常を合併することが報告されている[1]．胎児甲状腺腫は羊水過多による早産，分娩障害，新生児気管閉塞の原因となることから，産科的にも重大な合併症のひとつであり，胎児バセドウ病も胎児モニタリングと経胎盤的抗甲状腺薬治療が必要な病態である．新生児甲状腺機能異常もまた，一過性であるが適切な新生児管理が必要となる．バセドウ病合併妊娠を扱う甲状腺専門医は，日頃より胎児甲状腺腫のモニタリングおよび新生児甲状腺機能異常の管理が可能な周産期施設と連携しておく必要がある．また，妊娠初期にチアマゾールの内服がある場合は，チアマゾール関連奇形症候群のリスクがあることを産科医に知らせる必要がある．

解　説

1．妊娠中に母体甲状腺機能のコントロールがつかない場合

多くのバセドウ病は妊娠中に軽快し，TSH 受容体抗体の値は減少し，抗甲状腺薬は漸減・中止できる．妊娠中，甲状腺機能のコントロールがつかない，抗甲状腺薬が減量できない，および TRAb の値が下がらない場合（BCQ38「TSH 受容体抗体高値時の留意点は？」参照）は，胎児甲状腺機能異常を伴った胎児甲状腺腫合併のリスクが高い[1]．胎児甲状腺が機能し始める妊娠 20 週前後から，経胎盤移行した抗甲状腺薬の胎児甲状腺機能抑制や TRAb の胎児甲状腺刺激による胎児甲状腺腫の合併に留意する．産科医と連携のうえ，定期的な経腹胎児超音波検査で胎児甲状腺腫，胎児頻拍，心不全徴候，大腿骨遠位端の骨核出現などの胎児モニタリングを行うのが理想的である[2]．母体甲状腺機能のコントロール不良，抗甲状腺薬治療の継続，TRAb 高値の場合には，新生児甲状腺機能異常合併のリスクになる[1]．これらのリスク因子がある場合は，新生児甲状腺異常の診療経験のある新生児科医や小児内分泌専門医と連携のとれる周産期施設への紹介が必要となる．

2．甲状腺摘出術や ^{131}I 内用療法後の TSH 受容体抗体が高値のバセドウ病の場合

甲状腺摘出術や ^{131}I 内用療法後のバセドウ病で TRAb の値が高い場合は，母体の甲状腺機能にかかわらず，胎児バセドウ病を発症することがある[3]．妊娠前半に TSH 受容体抗体の測定を行う．妊娠 20 週前後で同値が高い場合（BCQ38「TSH 受容体抗体高値時の留意点は？」参照）

は，同時期から定期的に経腹胎児超音波検査で胎児成長とともに胎児頻脈や胎児甲状腺腫大，心不全徴候，大腿骨遠位端の早期骨核出現など胎児バセドウ病の徴候をモニタリングする必要がある[2]．したがって，胎児バセドウ病治療に精通した周産期施設への紹介を行うことが重要である．

3．妊娠初期にチアマゾール内服を継続していた場合

何らかの理由で妊娠初期にチアマゾール内服を継続していた場合，妊娠と薬情報センターの相談外来をチアマゾール関連奇形症候群のカウンセリングのために紹介することも可能である（www.ncchd.go.jp/kusuri/）．産科医には同奇形症候群発症のリスクを知らせておく必要がある．

文　献

1）Banige M, Estellat C, Biran V, et al. Study of the Factors Leading to Fetal and Neonatal Dysthyroidism in Children of Patients With Graves Disease. J Endocr Soc 2017; **1**: 751-761

2）Huel C, Guibourdenche J, Vuillard E, et al. Use of ultrasound to distinguish between fetal hyperthyroidism and hypothyroidism on discovery of a goiter. Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2009; **33**: 412-420

3）van der Kaay DC, Wasserman JD, Palmert MR. Management of Neonates Born to Mothers With Graves' Disease. Pediatrics 2016; **137** (4): pii: e20151878

BCQ39

新生児バセドウ病（甲状腺機能亢進症）の治療は？

回　答

● 甲状腺中毒症状を伴う場合は治療を開始する．薬物療法として，抗甲状腺薬（MMI を第一選択薬とする）か無機ヨウ素薬のいずれかまたはその両方を選択し，頻脈・心不全に対してはβ遮断薬を併用する．

解　説

頻脈，易刺激性，体重増加不良などの甲状腺中毒症状を伴い新生児バセドウ病と診断した場合，治療を開始する．無症状の児に対する治療の必要性に関しては，コンセンサスはない．薬物療法として，①抗甲状腺薬（MMI または PTU），②無機ヨウ素薬があり，頻脈・心不全に対してはβ遮断薬（プロプラノロール 2mg/kg/日・分 2）を併用する．MMI を第一選択薬とし，初期投与量は MMI で 0.2～0.5mg/kg/日・分 1～2 で開始する．甲状腺中毒症状が強い症例ではβ遮断薬または無機ヨウ素薬が使用される．無機ヨウ素薬 10～20mg/日・分 3 で治療を開始し，反応をみながら治療量を増減する．甲状腺機能が安定化するまでは，数日ごとに甲状腺機能を評価し，治療量の検討を行う．その後は，母体からの甲状腺刺激抗体が自然に消失する生後 3 ヵ月頃まで，2 週ごとに甲状腺機能の確認を行い，治療量を検討する．胎児甲状腺機能亢進症を認めた患者では新生児バセドウ病に引き続き，一過性の中枢性甲状腺機能低下症の発症リスクが高くなるため注意が必要である．また，頭蓋骨早期癒合症，知的発達の遅れなども報告されており，長期間にわたる経過観察が必要である．

考慮したアウトカム

- 薬物療法の安全性
- 薬物療法の有効性

エビデンス

- エビデンスレベル：中～低い単独の観察研究：非系統的な臨床観察・症例報告のみである．

文献の要約

新生児バセドウ病（甲状腺機能亢進症）は，母体の甲状腺刺激抗体の経胎盤的移行により，児（胎児）の甲状腺ホルモン産生が増加し，甲状腺中毒症状をきたす病態である．バセドウ病母体から出生した児の約 1～2% にみられ，25,000～50,000 出生に 1 人程度の頻度である[1,2]．妊娠後期の母体の TRAb が高値の場合［第 2 世代 10IU/L あるいは 70% 以上，第 3 世代 10IU/L 以上，あるいは正常上限値の 3 倍（通常は 5IU/L 以上）］，更に TSAb も高値の場合に，新生児バセドウ病を発症する可能性がある[3,4]．新生児バセドウ病の発症時期は，母体が未診断のバセドウ病で抗

甲状腺薬を投与されていない場合などは出生直後から甲状腺中毒症状が顕在化するが，一般的には母体由来の抗甲状腺薬や TRAb の力価の影響により，生後 3 日から 7 日程度で発症する[5]．児が甲状腺中毒症状を示しながら，母子ともに甲状腺刺激抗体が陰性である場合には，機能獲得型 TSH 受容体遺伝子変異や McCune Albright 症候群などを考慮する．この場合，一過性ではなく永続的な甲状腺機能亢進症となる．新生児バセドウ病では，早産・低出生体重児が多く，甲状腺中毒症状としては，頻脈，易刺激性，哺乳良好にもかかわらず体重増加不良，排便回数の増加，発汗過多，突出した眼，まれに肝脾腫，血小板減少，心不全，肺高血圧，不整脈，上気道閉塞などをきたし，死亡することもある[2]．

治療については，今までのバセドウ病治療ガイドラインには明記されていなかった．2016 年に米国小児科学会よりコンセンサスガイドラインが発表された[1]．頻脈，易刺激性，哺乳良好にもかかわらず体重増加不良などの症状を伴い新生児バセドウ病と診断されれば，治療を開始する．無症状の児に対する治療の必要性に関しては，コンセンサスはない．薬物療法として，①抗甲状腺薬（MMI または PTU），②無機ヨウ素薬があり，頻脈・心不全に対しては β 遮断薬（プロプラノロール 2 mg/kg/日・分 2）を併用する．必要に応じて，酸素投与，強心薬，プレドニソロン 2 mg/kg/日などを用いることがある．抗甲状腺薬に関しては，初期量や薬剤選択などエビデンスとなる論文がないことから小児期発症バセドウ病診療のガイドライン 2016[6] に準じて行う．MMI を第一選択薬とし，初期投与量は MMI で 0.2〜0.5 mg/kg/日・分 1〜2 または PTU で 2〜7.5 mg/kg/日・分 3 で開始する．抗甲状腺薬による甲状腺ホルモン合成抑制の効果は，数日間要するため，甲状腺中毒症状が強い症例では β 遮断薬または無機ヨウ素薬が使用される．無機ヨウ素薬は，甲状腺からのホルモン放出を急速に抑制する作用があり，即効性がある．ヨウ化カリウム（1 g 中ヨウ化カリウム 1 g を含有），またはルゴール液（各施設の院内製剤の用量を確認）10〜20 mg/日・分 3 程度で治療を開始し，甲状腺機能が安定化するまでは，数日ごとに甲状腺機能を評価しながら，治療量を検討する[6]．無機ヨウ素薬単独でも治療可能な例が報告されている[7]．その後は，母体からの TSH 受容体抗体が自然に消失する生後 3 ヵ月頃まで，2 週ごとに甲状腺機能の確認を行う[1]．

母体が未治療またはコントロール不良なバセドウ病の場合，母体より移行した甲状腺刺激抗体により胎児甲状腺機能亢進症が生じ児の視床下部-下垂体-甲状腺系が抑制され，甲状腺機能亢進症に引き続き一過性中枢性甲状腺機能低下症へ移行することがある[8,9]．特に在胎 22 週以降に 5〜7 週間以上母体が機能亢進状態であれば，胎児甲状腺機能亢進症を生じ，そのため TSH の抑制が生じ，新生児期に一過性の中枢性甲状腺機能低下症をきたしうる[10]．必要に応じて甲状腺ホルモン製剤の内服を行う必要性がある．また頭蓋骨早期癒合症を合併することがあるため，頭囲や頭の形にも注意する[4,11]．胎児・新生児期の甲状腺機能亢進は，注意欠陥障害や認知機能の低下を招く可能性が報告されており[11]，長期にわたる発達のフォローが望ましい．

文　献

1）van der Kaay DC, Wasserman JD, Palmert MR. Management of Neonates Born to Mothers with Graves' Disease. Pediatrics 2016; **137** (4). pii: e20151878
2）Brown RS. Neonatal Hyperthyroidism, Source Endotext [Internet], De Groot LJ, et al (eds), South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2015 Apr 12
3）Kamijo K. TSH-receptor antibodies determined by the first, second and third generation assays and thyroid-stimulating antibody in pregnant patients with Graves' disease. Endocr J 2007; **54**: 619-624
4）Léger J. Management of Fetal and Neonatal Graves' Disease. Horm Res Paediatr 2017; **87**: 1-6
5）Besançon A, Beltrand J, Le Gac I, et al. Management of neonates born to women with Graves' disease: a

cohort study. Eur J Endocrinol 2014; **170**: 855-862
6）小児期発症バセドウ病診療のガイドライン 2016　www.japanthyroid.jp/doctor/img/Basedow_gl2016.pdf
7）Maragliano G, Zuppa AA, Florio MG, et al. Efficacy of oral iodide therapy on neonatal hyperthyroidism caused by maternal Graves' disease. Fetal Diagn Ther 2000; **15**: 122-126
8）Kempers MJ, van Tijn DA, van Trotsenburg AS, et al. Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism: detection where prevention failed. J Clin Endocrinol Metab 2003; **88**: 5851-5857
9）Matsuura N, Konishi J, Fujieda K, et al. TSH-receptor antibodies in mothers with Graves' disease and outcome in their offspring. Lancet 1988; **1**: 14-17
10）Nakano Y, Hasegawa Y. Presumable Suppression of Fetal TSH Lasting Longer than 5-7 Weeks after 22 Weeks Gestation is Associated with Risk of Developing Gestational Graves' Disease-Related Central Hypothyroidism after Birth. International Journal of Pregnancy & Child Birth 2018 **4**: 80-84
11）Daneman D and Howard NJ. Neonatal thyrotoxicosis: intellectual impairment and craniosynostosis in later years. J Pediatr 1980 **97**: 257-259

索　引

数字

^{131}I 内用療法　16, 32, 124
　——禁忌　124
　——経過観察　134
　——再治療　137
　——前処置　129
　——注意　124
　——投与線量　131

欧文

A

amiodarone-induced thyrotoxicosis（AIT）　109
ANCA associated vasculitis（AAV）　86

B

β（アドレナリン受容体）遮断薬　61, 105, 115

C

carbimazole　xxi
CMZ　xxi

G

G-CSF　7
gestational transient thyrotoxicosis　159

L

L-サイロキシン　58

M

methimazole　xxi
MMI　xxi
　——の催奇形性　4
MMI-related embryopathy　2
MPO-ANCA 関連血管炎症候群　77

P

postpartum destructive thyrotoxicosis　159
propylthiouracil　xxi
PTU　xxi
　——の催奇形性　4

T

TBII　xxi
Thiamazole　xxi
thyrotoxic periodic paralysis（TPP）　105
TRAb　xxi
TSAb　xxi
TSH　xxi

和文

あ

アミオダロン誘発性甲状腺中毒症　109

か

合併症　102
カリウム補充　107
カルビマゾール　xxi
眼症　118, 146
肝障害　84

き

喫煙　94
吸収線量　xxiii
挙児計画　30, 140
禁煙　68, 94

こ

抗甲状腺薬　38
　——経過観察　51
　——減量方法　47
　——中止の目安　49
　——投与方法　43
　——副作用　74
甲状腺眼症　118, 146
甲状腺クリーゼ　102, 115
甲状腺刺激抗体　xxi
甲状腺全摘術　150
甲状腺中毒症　61
甲状腺中毒性周期性四肢麻痺　102, 105

甲状腺中毒性ミオパチー　102
甲状腺デルモパチー　103
骨粗鬆症　103

し
術前の準備　152
授乳中　23
小児バセドウ病　16, 121
新生児バセドウ病　170
診断基準　xxv
心不全　102
心房細動　102

す
ステロイド　70
ストレス　68

せ
前頸骨部限局性粘液水腫　103
潜在性甲状腺機能亢進症　112

そ
増悪因子　96
瘙痒性皮疹　79

た
炭酸リチウム　65

ち
チアマゾール　xxi
チウラジール　xxi

と
等価線量　xxiii

に
乳児の甲状腺機能低下症　26
妊娠　2, 143, 156
妊娠一過性甲状腺中毒症　159
妊娠初期　2

は
破壊性甲状腺中毒症　159
バセドウ病眼症　118, 146

ひ
皮膚症状　79

ふ
副腎皮質ホルモン薬　70
プロパジール　xxi
プロピルチオウラシル　xxi

ほ
放射能　xxiv

む
無顆粒球症　7, 81
無機ヨウ素薬単独療法　53
　――投与方法　53
　――の催奇形性　5
無機ヨウ素薬併用療法　56

め
メチマゾール　xxi
メルカゾール　xxi

や
薬物療法　36

よ
ヨウ素制限　10
ヨウ素を多く含む食品　98

バセドウ病治療ガイドライン 2019

2019 年　5 月 15 日　第 1 刷発行
2021 年　2 月　1 日　第 3 刷発行

編集者　日本甲状腺学会
発行者　小立健太
発行所　株式会社 南 江 堂
〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目 42 番 6 号
☎（出版）03-3811-7236 （営業）03-3811-7239
ホームページ https://www.nankodo.co.jp/
印刷・製本 日経印刷
装丁 渡邊真介

Guideline for the Treatment of Graves' Disease in Japan
© Japan Thyroid Association, 2019

定価は表紙に表示してあります．
落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします．
ご意見・お問い合わせはホームページまでお寄せください．

Printed and Bound in Japan
ISBN978-4-524-24622-9

本書の無断複写を禁じます．

JCOPY〈出版者著作権管理機構 委託出版物〉

本書の無断複写は，著作権法上での例外を除き禁じられています．複写される場合は，そのつど事前に，出版者著作権管理機構（TEL 03-5244-5088，FAX 03-5244-5089，e-mail: info@jcopy.or.jp）の許諾を得てください．

本書をスキャン，デジタルデータ化するなどの複製を無許諾で行う行為は，著作権法上での限られた例外（「私的使用のための複製」など）を除き禁じられています．大学，病院，企業などにおいて，内部的に業務上使用する目的で上記の行為を行うことは私的使用には該当せず違法です．また私的使用のためであっても，代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法です．

9784524246229

1923047034007

ISBN978-4-524-24622-9
C3047 ¥3400E

バセドウ病治療ガイドライン2019

NANKODO

定価3,740円（本体3,400円＋税10%）