

解説

日常臨床における甲状腺疾患の診断と治療

三浦 義孝*

はじめに

甲状腺疾患は頻度の高い疾患で、全人口の約10%に何らかの甲状腺の異常があるとされている。糖尿病に並ぶ高頻度の疾患であるが、多くの甲状腺疾患が看過されているのが現状である。よりの確な診断を行い、個々の患者のQOLを向上させる治療が求められている。本稿では比較的頻度の高いと考えられる甲状腺疾患について、日常臨床においてどのように診断し、治療するかについて述べる。

1. 甲状腺機能亢進症(Graves病、Basedow病)

甲状腺が自己免疫機序によって生じた自己抗体により甲状腺が刺激され過剰のホルモンを分泌する疾患で、甲状腺腫、動悸、眼球突出を特徴とする。日本人の場合眼球突出は必ずしも著明ではなく、甲状腺腫も男性や高齢者などで触知しにくい例もあるので注意を要する。他に頰脈、手指振戦、体重減少、微熱、下痢、脱毛、脱力感、色素沈着などの症状がある。体重減少は悪性腫瘍や糖尿病と誤診され不要な検査を行うことになるので注意を要する。食欲は亢進しているが代謝亢進がそれを上回り体重減少を来す。また、未治療の機能亢進の患者の多くは活動的で落ち着きのない様子が伺われる。女性では無月経となることもある。

典型的な症状を有する患者の診断は容易で、甲状腺刺激ホルモン (TSH) が抑制され、甲状腺

ホルモン (遊離T3、遊離T4) の高値を証明し、甲状腺刺激ホルモン受容体抗体 (TRAb) あるいは甲状腺刺激抗体 (TSAb) の存在が示されれば確定できる。

典型的な症状があれば診断に疑問はないが、日常臨床で甲状腺機能亢進症を疑う所見として、コレステロール低値、アルカリフォスファターゼ高値がある。肝硬変など基礎疾患がないのにコレステロールが低値を示す場合本疾患を考える必要がある。アルカリフォスファターゼの上昇は胆道系の異常ではなく甲状腺ホルモンの骨に対する作用として上昇しているものである。心房細動や原因不明の心不全を認めたら特に他の症状がなくても一度は甲状腺機能をスクリーニングする必要があると考えられる。特に、高齢者の場合、ApathicthyrotoxicosisやMasked hyperthyroidismと呼ばれるように、甲状腺腫を欠いたり、逆に食欲低下、抑うつのような症状を呈することがあり注意を要する。

治療は抗甲状腺薬の投与である。動悸、手指振戦などの症状が強い場合はβ遮断薬を併用する。一般的に効果の確実なメルカゾール (MMI) を第一選択とする。抗甲状腺薬は服用してもすぐには症状の改善を認めないのでそのことを十分説明しておく必要がある。また、副作用として搔痒感、関節痛などを時々認める。注意が必要なのは、ごく稀ではあるが無顆粒球症で、激しい咽頭痛、高熱を伴い放置すると敗血症に至ることがある。多くは内服開始2週から3カ月に出現するのでこの間は十分注意し、そのような症状が現れたら速やかに医療機関を受診するよう話しておく。初期量

*名古屋大学大学院医学研究科病態内科学講座分子細胞内科学 (旧第一内科) (みうら よしたか)

としてはMMIならば30mg、プロピオチオウラシル (PTU、プロパジール、チウラジール) ならば300mgを用いる事が多い。内服の減量は甲状腺機能を正常に保つように行い、TRAb、TSAbなどの自己抗体が陰性化するまで維持することが望ましい。内服治療中に抗甲状腺薬の作用で甲状腺機能低下症になっても、自己抗体が陽性の場合にはあわてて抗甲状腺薬を中止するのではなく、減量あるいは甲状腺ホルモン剤の併用で甲状腺機能を正常に保ちながら抗体の陰性化を待つことが重要である。内服薬の中止の指標としては維持量と言われる1～2錠で甲状腺機能が正常に保たれ、自己抗体の陰性化、甲状腺腫の縮小、サイログロブリンの低下などがあるがいずれも絶対的なものではない。再発する症例も多いのでその点も話しておく必要がある。副作用などで内服治療が受けられない例などに対して、内科的治療以外に放射線内照射療法や手術療法がある。いずれも一長一短があり適応については専門医によく相談するのが望ましいと考えられる。

複視や著明な眼球突出を伴う例などは後眼窩への放射線外照射、ステロイドが奏功する例があるので早めに内分泌専門医受診を勧める。

この疾患は20～30代の女性に好発することから妊娠、出産などの問題が生じるが、たとえ抗甲状腺薬を内服中でも甲状腺機能が正常に維持されていれば妊娠経過は正常者と変わらない。妊娠初期に母体が甲状腺機能亢進症にあった場合、児に問題が生じることがあるので、患者にはあらかじめ正常化するまでは避妊するよう指導することが大切である。一般に妊娠の経過に伴い自己抗体は低下し内服中の患者も妊娠中期、後期には内服が不要になることが多い。

甲状腺ホルモンが上昇した場合でもGraves病と間違えて抗甲状腺薬による治療してはいけない場合がある。表の症例1の場合であるが、これはいわゆる慢性甲状腺炎に伴った無痛性甲状腺炎の例である。甲状腺ホルモンは上昇しているが、これは甲状腺が刺激された結果ではなく、破壊に伴って一時的に甲状腺内のホルモンが放出されたこ

とによる。従って経過を追うと甲状腺ホルモンは正常化し、一時機能低下になり、元の状態に戻る。症状、ホルモン値の上昇は一般的にGraves病より軽度のことが多く、眼球突出は伴わない。鑑別は甲状腺刺激ホルモン受容体抗体 (TRAb)、甲状腺刺激抗体 (TSAb) が陰性であることや、T3に比べてT4の上昇が高い、サイログロブリン高値などがある。本症例でもTRAbは陰性でFT4が正常上限の3倍に上昇しているのに対し、FT3は1.5倍の上昇である。TPO抗体は慢性甲状腺炎の存在を反映して陽性である。このような症例の治療は一般的に経過観察で十分なことが多いが、動悸などの症状が強い場合はβ遮断薬を使う。Graves病でも5%程度はTRAb、TSAbが陽性を示さない例があり鑑別を要するが、甲状腺ホルモンの比や、眼球突出などの臨床所見から診断してから抗甲状腺剤を投与開始して頂きたい。診断が確定しない際はアイソトープ検査を行うことも一助になる。抗甲状腺薬の副作用を考えると診断が確定しない場合はβ遮断薬で経過をみたほうがよい。無痛性甲状腺炎では2～3カ月で軽快していくことが多い。

表

症例1

48才 女性
主訴：動悸
1カ月前から動悸を自覚、甲状腺腫あり。眼球突出無し。
TSH 測定感度以下 (0.50-6.00)
FT3 6.54p g/ml (2.47-4.34)
FT4 5.48n g/dl (0.97-1.79)
TPO-Ab 4.2μU/ml (0.3未満)
TRAb 陰性

症例2

25才 女性
主訴：体重減少、続発性無月経
2年間で10kgの体重減少、それに伴い無月経となる。
末梢は冷たく、下腿に軽度浮腫あり。
活動性は亢進している。
TSH 2.85μU/ml (0.50-6.00)
FT3 2.02p g/ml (2.47-4.34)
FT4 1.76n g/dl (0.97-1.79)

2. 甲状腺機能低下症

甲状腺機能低下症の原因として慢性甲状腺炎、甲状腺機能亢進症に対する手術、放射線療法後などがある。その中では自己免疫機序による甲状腺の破壊を伴う慢性甲状腺炎によるものが最も多い。無気力、易疲労感、眼瞼浮腫、寒がり、体重減少、動作緩慢、記憶力低下、便秘、嗝声などが症状としてあげられる。いびき、睡眠時無呼吸を呈することもある。び慢性の甲状腺腫を触知し、線維化が進むと固い甲状腺腫となることもある。皮膚は乾燥し粗造で、冬季にはカロチン血症による手掌の横染が認められる。頭髮も乾燥、脱毛することがある。筋肉痛、こむら返りなども経験する。遊離T4の低値、TSHの上昇などの上昇、また、慢性甲状腺炎では抗マイクロゾーク抗体（またはTPO抗体）、抗サイログロブリン抗体が確認出来れば確実である。

上記の症状に加えて、一般検査所見でコレステロール値が高値、CPK、LDH等の上昇があれば本疾患を疑うきっかけとなる。高コレステロール血症は2次性高脂血症の重要な原因で、スタチン系薬剤に抵抗性の高脂血症の場合本疾患を疑う必要がある。CPK、LDHは筋肉からの逸脱酵素と考えられる。慢性甲状腺炎によるものでは高ガンマグロブリン血症を反映してZTT、TTTの高値を認める。また、GOT、GPTの上昇を認めることがあり、肝障害を疑われて種々の検査が計画されることがある。症状をみながら緊急性がなければ甲状腺ホルモンを補充して甲状腺機能を正常化してから再検した後に種々の検査を考える。GOT、GPTの上昇の特徴として肝障害に比べてLDH、CPKの上昇の程度が高いという特徴がある。軽度の正球性或いは大球性貧血を呈することがある。また、女性においては月経過多となることがある。

症状の進行は緩徐で、しばしば加齢現象として看過されたり、鬱病、痴呆と似た症状を呈することもあり誤診されることもある。筆者も特殊学級にいれられていた少年の例や、精神病院に入院させられていた症例の経験がある。上記のような症

状があったら甲状腺機能をスクリーニングする必要がある。スクリーニングの目的であればTSHが一番有効と考えられるが、ある程度甲状腺疾患が疑われる場合は病態の正確な把握と治療の経過を追うためにFT4、FT3、TPO抗体なども同時に測定しておく。

治療は甲状腺ホルモンの補充である。一般に緩徐に血中甲状腺ホルモンを上昇させるサイロキシン製剤であるチラージンSが用いられる。T3製剤や乾燥甲状腺末は血液中のT3濃度の変動が大きく非生理的と考えられ、検査、特殊な病態以外には用いられない。一日量としては多くは100 μ g（チラージンSとして2錠）で十分なことが多い。長い病歴が考えられる症例や高齢者の場合少量から漸増する事が必要である。半錠場合によっては4分の1錠から開始し、1～2週毎に増やす。急激に補充をした場合、急激な心筋の酸素需要量の増大と長年にわたる甲状腺機能低下症による高脂血症によってもたらされた動脈硬化の進展などから虚血性心疾患を誘発することがあるので注意を要する。長期的にはTSH値の正常化を目標に維持量を決める。いったん維持量が決まると頻回の甲状腺機能検査は不要で多くは6カ月ないし1年に一回で十分と考えられる。

臨床上問題になるのは軽度TSHが上昇（ $\sim 10\mu$ U/ml）している場合の治療方針であろう。症状がなくても放置せず2～3カ月の間隔をおいて再検する事が必要である。慢性甲状腺炎がありヨード摂取過多（根昆布療法やヨード含有含そう剤）の場合はその摂取を制限する事により正常化することがある¹²⁾。また、出産後や無痛性甲状腺炎の後、一過性に甲状腺機能低下症になることがあるのですぐに補充を開始するのではなく経過を見る必要がある。軽度の甲状腺機能低下症も脂質代謝異常を伴うことがあり長期的にみて心血管疾患のリスクが増えることから、補充療法を行うことが必要とされる。補充療法を開始して甲状腺機能が正常化しても原因となる甲状腺ホルモン産生障害が改善するわけではないので、生涯にわたる補充が必要のため、その旨を説明することが必要である。

甲状腺ホルモン製剤は本邦では安価な薬剤で、90日間の長期投与が認められているので治療の中断がないよう指導していただきたい。また、妊娠、出産の可能性のある婦人の場合、妊娠初期に甲状腺機能低下症であると児の精神発達に影響を及ぼすとされるので十分な管理が必要である³⁾。

3. 非甲状腺疾患

(Nonthyroidal Illness, Low T3 syndrome)

Nonthyroidal Illness, Low T3 syndrome, Euthyroid Sick Syndromeなどと称される非甲状腺疾患というのは種々の急性、慢性消耗性疾患、飢餓状態、術後などに伴う甲状腺ホルモン値の異常をいうもので、原則的に甲状腺機能は正常と考えられる。T3が低下しているにもかかわらずTSHは正常、T4も正常の事が多い。重症疾患になればT4も低下してくることもある。機序は未だはっきりとは解明されていないが、T4から生理活性の高いT3への変換が抑えられていると考えられる。一種の生体の防衛機構で決してホルモンが不足している状態ではない。このような症例に対する甲状腺ホルモン補充は効果がなく、また逆に悪影響を及ぼすとされているので注意が必要である⁴⁾。表に示した症例2では甲状腺機能低下症とされて甲状腺ホルモン製剤が投与されていたが、これは神経性食思不振症に伴う本病態である。ホルモン値が低いことから甲状腺機能低下症との鑑別が問題となるが、視床下部～下垂体～甲状腺の調節機構が機能している場合TSH値が重要である。特殊な中枢性甲状腺機能低下症の症例を除いて甲状腺機能低下症ではTSHは上昇する。また、甲状腺機能低下症では少ない甲状腺ホルモンを最大有効に使うために生体では活性のより高いT3に高率に変換されるため、T4は低値を示してもT3は正常値を呈していることが多い。一方、本病態ではT3が初期から低下してくるのが特徴である。補充療法を開始するに当たってはこのことを十分に認識して無用な治療を防いでいただきたい。

まとめ

甲状腺疾患は注意深い理学的診察と一般臨床検査で十分発見することが可能である。甲状腺ホルモン検査は決して安価なものではないので、患者の負担、医療資源から考えてむやみに行うことは慎まなければならない。しかし、多くの患者が看過されている現状を考えると適切に検査を行い、診断、治療に結びつけることが患者のQOL向上に必要である。

一般に視床下部～下垂体～甲状腺の調節機構が機能している場合TSH値が患者の甲状腺機能が一番鋭敏に反映する。すなわち、甲状腺ホルモンが過剰の状態であれば抑制され、不足している場合は上昇している。それに加えて遊離T4を測定しておけば調節機構が破綻している場合に重要な情報をもたらす。甲状腺ホルモンの測定には血液中の種々の結合蛋白の影響を受けない遊離型のホルモンを測定するのが望ましい。また、自己抗体としてはTPO抗体あるいは抗マイクロゾーム抗体を測定すると自己免疫性甲状腺疾患の存在が確認できる。以上の3項目がスクリーニングとして重要と考えられる。

本稿が日頃の臨床で甲状腺疾患を見いだすきっかけになり、患者のQOL向上に寄与すれば幸いである。

【文 献】

- 1) Konno N, Yuri K, Taguchi H, et al: Screening for thyroid disease in an iodine sufficient area with sensitive thyrotropin assays, and serum thyroid autoantibody and urinary iodide determinations. *Clin Endocrinol* 38: 273-276, 1993
- 2) Ytiger RD: Vanishing hypothyroidism. *N Engl J Med.* 326: 562-563, 1992
- 3) Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al: Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 341: 549-555, 1999
- 4) Chopra IJ, et al: Evidence against benefit from replacement doses of thyroid hormone in nonthyroidal illness (NTI): studies using turpentine oil injected rats. *J Endocrinol Invest* 10: 559-562, 1987