

臨床医のために

Basedow 病の診断と治療

江本 直也

日本医科大学付属千葉北総病院内科

Practical diagnosis and treatment of graves' disease

Naoya Emoto

Department of Medicine, Nippon Medical School, Chiba-Hokusoh Hospital

はじめに

Basedow 病は内分泌疾患の中では最も日常的に遭遇する疾患である。しかし、簡単な病気だと侮ると、治療中に失明や最悪の場合死に至ることすらある疾患である。この稿では、一般外来での Basedow 病の診断と治療について、できるだけ具体的に実践的に話をすすめることにする。

1 診断

(1) Basedow 病を疑う

Basedow 病診断の第1歩はもちろん疑うことである。疑うきっかけは、体重減少、疲れやすい、動悸、手指振戦、微熱、頻脈、低コレステロール血症など何らかの代謝亢進を思わせる症状である。眼球突出は特徴的な症状であるが、眼症状が軽いケースに気づくにはかなり経験が必要である。びまん性甲状腺腫もわかりにくいケースも多い。

(2) 診断のための検査

1) TSH と甲状腺ホルモン：甲状腺機能亢進症(甲状腺中毒症)の診断は血液検査だけでよい。スクリーニングとして測定するのは TSH と遊離 T₄ の2つでよい。この2つが正常であれば甲状腺疾患は現在の症状には関係していないと言い切れる。甲状腺疾患による甲状腺機能亢進症であれば TSH は 0.01 μU/ml 以下に抑制され、遊離 T₄ が上昇している。遊離 T₄ が上昇しているにもかかわらず TSH が抑制されていないのは、TSH 産生下垂体腫瘍や甲状腺ホルモン抵抗症の他、HAMA(human anti-mouse antibody)などの自己抗体が測定値に干渉していることが多い。遊離 T₄ が正常であるにもかかわらず、TSH が抑制されているのは甲状腺機能亢進症と考えるべきである。

2) TSH 受容体抗体：TSH 受容体抗体が陽性の甲状

腺機能亢進症は Basedow 病と診断してまず間違いはない。TSH 受容体抗体には2種類ある。それぞれの測定法を図1に示す。最も多く使われているのは TBII (TSH binding inhibiting immunoglobulins)である。検査項目で単に TSH レセプター抗体 TRAb (TSH receptor antibody) と記されているのは実際には TBII のことである。TRAb には実はいろいろな種類の抗体が混じっており、実際に甲状腺機能亢進症の原因になるのはその中の TSH 様の刺激活性を示す TSI (Thyroid stimulating immunoglobulin), あるいは TSAb (Thyroid stimulating antibody) であるとされている²⁻⁵。TRAb も TSAb も未治療の Basedow 病の 80~90% に認められるが、どちらも陰性の Basedow 病が存在する。TRAb と TSAb を同じ月に両方測定することは保険では認められていない。一般には TRAb の測定のみで診断と治療の経過観察には十分で、TRAb が陰性のケースには TSAb を測定している。

(3) TRAb 陰性の甲状腺機能亢進症の鑑別診断

1) 眼症状があれば Basedow 病：甲状腺機能亢進症

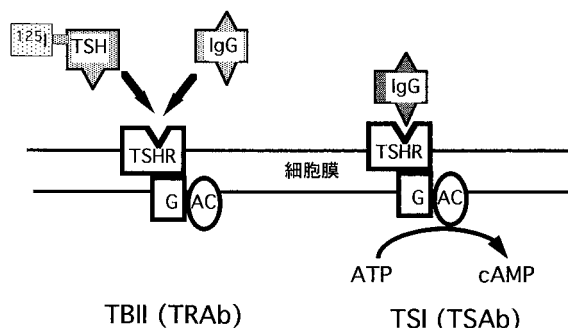


図1 抗 TSH レセプター抗体の測定法。TBII (TRAb) はラベルされた TSH の抗体による結合阻害度を測定。TSI (TSAb) は抗体刺激による cAMP 産生を測定。IgG: 抗 TSH レセプター抗体, TSHR: TSH レセプター, G: G protein, AC: adenylate cyclase

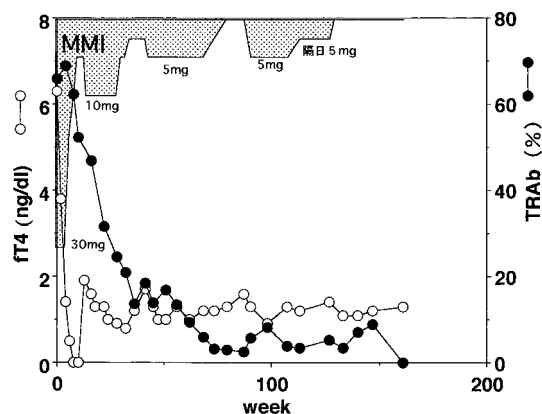


図2 Basedow 病治療経過の1例。2年近く治療した後、MMI を中止したが、その後経過観察中に遊離 T_4 が正常上限で TSH が感度以下となったため、MMI を再開した。その後1年治療を続けたのち中止したが、その後は再発していない。

表1 抗甲状腺剤による副作用

1. 発疹
2. 掻痒
3. 関節痛
4. 無顆粒球症
5. 白血球減少
6. 肝機能障害

で眼症状があるのは Basedow 病だけだと考えてまず間違いない。眼症状には典型的な眼球突出の他に眼裂の開大、眼瞼浮腫、眼球運動障害による複視、斜視などがある。必ずしも両側性ではなく、片眼のこともある。一般に患者はキラキラした輝くような目つきという印象がある。

2) 妊娠甲状腺機能亢進症：妊娠時胎盤で産生される hCG は TSH と構造が非常に似ており時に hCG による甲状腺機能亢進症を呈することがある。その頻度は東洋人では特に多いようで、悪阻の症状が強いケースに見られる^{6,7}。妊婦の甲状腺機能亢進症については専門医に相談すべきである。

3) 無痛性甲状腺炎：TRAb も TSAb も陰性で眼症もない甲状腺機能亢進症は無痛性甲状腺炎を考える必要がある。これは破壊性甲状腺炎の一種であるが痛みがほとんどない。診断は放射性ヨードの取り込みが完全に抑制されていることである。一過性で自然に軽快するので、疑った場合はしばらく経過を追ってみてもよい。

4) その他の甲状腺機能亢進症：甲状腺の触診で結節があれば Autonomously functioning thyroid nodule (AFTN) いわゆる Plummer 病を考える必要がある。

抗甲状腺剤を服用される方へ

ご注意

あなたが服用される薬(メルカゾール, プロパジール)は、指示どおりに服用すれば非常によく効く薬ですが、時に副作用として発疹が出ることがあります。また、まれですが重大な副作用に無顆粒球血症があります。これは白血球が著しく減ってしまう状態で、細菌に対する抵抗力がなくなり放置すると危険です。のどが痛んだり、リンパ節が腫れたり、熱が出ましたら、薬を止めて内科外来を受診してください。

日本医科大学付属千葉北総病院
内科(内分泌・代謝)
江本, 石井
TEL 0476-99-1111

図3 抗甲状腺剤投与時に患者さんに渡す注意書き

これは甲状腺シンチグラフィーをやって診断をつける以外に方法はない。診断がつけば手術する。亜急性甲状腺炎は疼痛と圧痛が強く、まず見間違うことはない。

2 治療

(1) 治療法の選択

治療は(1)薬物療法、(2)手術療法、(3)放射性ヨード療法の3種類がある。我が国では、一般的にはまず抗甲状腺剤による薬物療法を開始し、副作用で薬物療法が続けられない場合、あるいは長期の薬物療法で寛解が得られない場合に手術療法とする場合が多い。何らかの理由で手術が困難な場合は放射性ヨード療法を行う。

(2) 薬物療法

抗甲状腺剤としては我が国では 1 methyl 2 mercaptoimidazole (MMI: 商品名メルカゾール 5 mg 錠) または propylthiuracil (PTU: 商品名プロパジールまたはチウラジール 50 mg 錠) が用いられている。この両者の違いはほとんどないが、PTU は乳汁中への分泌が少ないので授乳中は PTU が好んで用いられる。通常は MMI 1 日 30 mg で開始し、必要に応じて増減する(図2)。副作用を表に示す(表1)。最も多い副作用は発疹と掻痒感である。軽いものであれば抗ヒスタミン剤や少量の副腎皮質ステロイドで対応する。最も危険な副作用は無顆粒球症および白血球減少症である。これには突然無顆粒球症となる場合と徐々に白血球が減少していく場合がある。発見が遅れ薬の服用を続けていると G-CSF などでも治療しても回復せず死亡することがある。そこで我々は図3のような注意書きを治療開始時に患者さんに渡している。肝機能障害が問題になることはほとんどないが、肝不全に移行した報告が世界で二十数例ある⁸。血液中の甲状腺ホルモンの値を見ながら投与量を調節する。甲状腺機能が正常化

するまで1~2カ月を要する。それまではβ遮断剤を併用して対症的に症状を抑える。Basedow病では交感神経系の過敏状態にあるのでプロプラノロール1日30~40mg(分3~分4)程度で十分効果が得られる。寛解を得るには抗甲状腺剤の投与量を調節しながら、遊離T4が正常でTSHが測定感度以上の状態を維持する。最終的にMMIまたはPTUで1錠になってから、TRAbが正常化するまで投与を続ける。甲状腺機能が正常でもTRAbが正常化していなければ、抗甲状腺剤を中止すると再発する。すべてのデータが正常でも中止後再発することがある。

(3) 妊娠中のBasedow病の治療⁹⁻¹²

妊娠中のBasedow病は、甲状腺機能亢進状態が続いていると胎児に先天異常が発生する確率が上がるとされている。薬物療法で甲状腺機能を正常に保っていると正常妊娠とほぼ同じ確率となるのでMMIやPTUなどの薬物は胎児にとって害はないと考えられていた。しかし、まれではあるが抗甲状腺剤によると思われる頭頂部の皮膚欠損や骨欠損をはじめとする異常が報告されている¹³。胎盤の通過に関してはMMIもPTUも同じである。胎児の甲状腺機能をモニターする方法はないが、経験的に母親の甲状腺機能を正常の上限となるよう薬の量を調節するのが妥当だとされている。薬の副作用が出た場合は短期間ヨードを使って甲状腺機能を正常化した上で、妊娠中期に甲状腺全摘を行う。

(4) Basedow眼症の治療

Basedow眼症は最悪の場合、失明する可能性があることを念頭に入れておくべきである。少しでも患者さんが眼や視力に関する訴えがあれば一見眼症がなさそうでも1度は眼科に見せておくべきである。しかし、Basedow眼症の症状は眼窩後部組織からの圧迫によるもので眼球そのものの疾患ではない。そのため一般の眼科医では診断はできても治療はしないことが多い。何らかの眼科的異常が見つかった時点でBasedow眼症を専門とする眼科医に紹介すべきである。なお、喫煙は眼症を悪化させる。

(5) 甲状腺クリーゼ

甲状腺クリーゼは放置されていたBasedow病が感染、外傷、手術などを契機として急速に増悪し、意識障害とともに循環器系の破綻をきたしつつある状態である。治療には輸液、酸素投与を含む全身管理とともに大量の抗甲状腺剤を胃管から投与するか、注射剤を使う。さらに、大量のヨード投与のために造影剤を静注し、副腎皮質ステロイドを用いる。β遮断剤の使用は十分な循環系監視下で慎重に行う。

おわりに

Basedow病の診断と治療について、できるだけ実践的に述べた。この稿で述べたのはあくまでも原則であり、すべての症例がこの通りに診断と治療が進むわけではない。少しでも疑問に思うことがあれば専門医に相談することをお勧めする。

文 献

1. Siminoski K: Does this patient have a goiter? JAMA 1995; 273: 813-817.
2. 越智幸男, 幸喜毅, 乾武弘, 梶田芳弘: TSHレセプター抗体 臨床的意義と限界. Medical Practice 1996; 13: 1691-1695.
3. 吉村弘, 伊藤國彦, 内村英正, 女屋敏正, 高須信行, 笠木寛治, 山下亀次郎, 越智幸男, 横山直方, 長瀧重信: TSAb(thyroid stimulating antibody)測定キット「ヤマサ」を用いた臨床的検討. ホルモンと臨床 1994; 42(2): 81-86.
4. 朝日佳代子, 竹岡啓子, 角崎裕美, 高野徹, 伏見了, 多田尚人, 日高洋, 網野信行: 凍結ブタ甲状腺細胞を用いた甲状腺刺激性自己抗体(TSAb)測定法の評価(1)基礎的および臨床的検討. ホルモンと臨床 1996; 44(4): 67-75.
5. 長田篤雄, 中村武志, 石毛英幸, 佐藤靖, 内村英正: 甲状腺刺激性自己抗体測定キットの開発. ホルモンと臨床 1993; 41(10): 81-88.
6. 百瀬尚子, 村田光範, 松本勝: 甲状腺機能異常を合併する妊婦のスクリーニング 過去13年間の成果と今後の問題. 日本マス・スクリーニング学会誌 1994; 4: 7-17.
7. Price A, Davies R, Heller SR, Milford-Ward A, Weetman AP: Asian women are at increased risk of gestational thyrotoxicosis. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 1160-1163.
8. Ichiki Y, Akahoshi M, Yamashita N, Morita C, Maruyama T, Horiuchi T, Hayashida K, Ishibashi H, Niho Y: Propylthiouracil-induced severe hepatitis: A case report and review of the literature. J Gastroenterol 1998; 33: 747-750.
9. Momotani N, Noh J, Oyanagi H, Ishikawa N, Ito K: Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. N Engl J Med 1986; 315: 24-28.
10. 百瀬尚子: 抗甲状腺薬の妊婦・授乳婦への投与. 日医新報 1993; 3624: 30-34.
11. Momotani N, Noh JY, Ishikawa N, Ito K: Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 3633-3636.
12. Roti E, Minelli R, Salvi M: Management of hyperthyroidism and hypothyroidism in the pregnant woman. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 1679-1682.
13. Clementi M, Di Gianantonio E, Pelo E, Mammì I, Basile RT, Tenconi R: Methimazole embryopathy: Delineation of the phenotype. Am J Med Genet 1999; 83: 43-46.

(受付: 1999年9月27日)

(受理: 1999年10月4日)