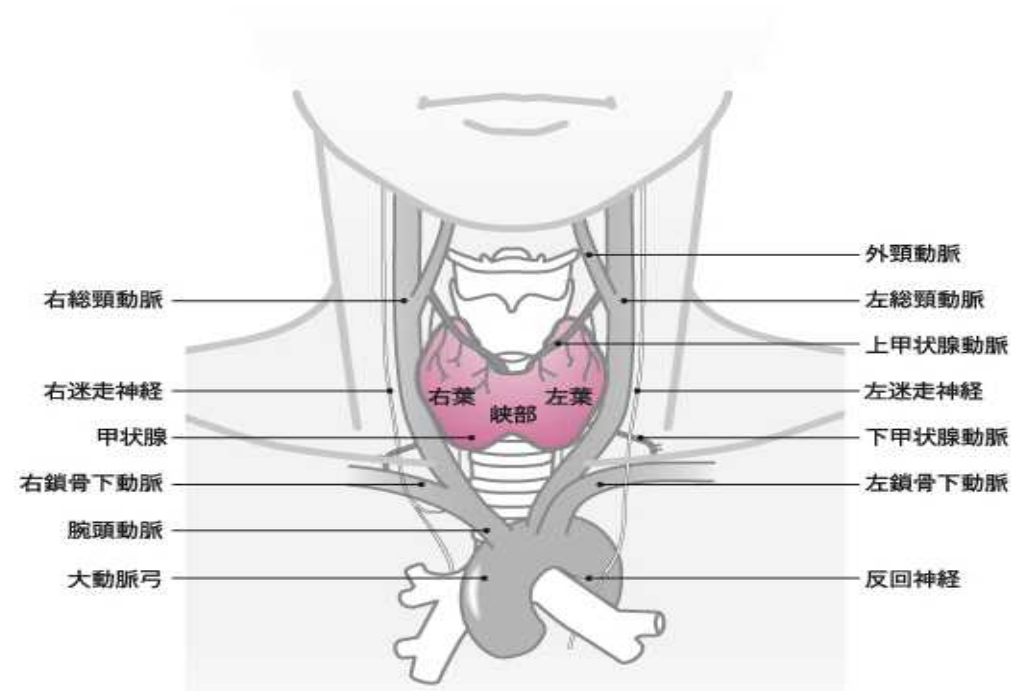


症例解析

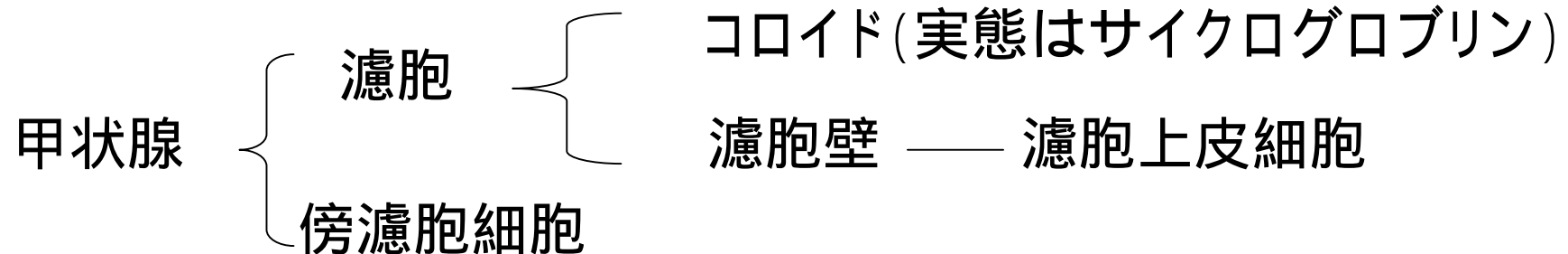
甲状腺機能亢進症

臨床薬物情報学研究室
M1 平井 佑季

甲状腺

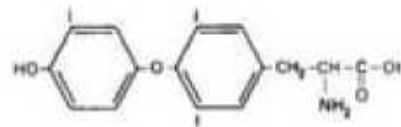


甲状腺は前頸部に存在する内分泌器官である。

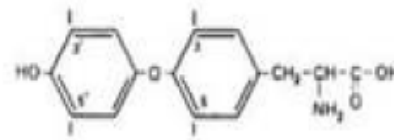


甲状腺ホルモン

- 甲状腺刺激ホルモン (TSH) の刺激により甲状腺の濾胞上皮細胞から分泌される。トリヨードチロニン (T_3) とチロキシン (T_4) の2種類があるが、生理作用は T_3 の方が強い。



トリヨードチロニン



チロキシン

- 生理作用としては基礎代謝の亢進、カテコールアミンの感受性亢進、消化管での糖吸収促進などがある。

甲状腺機能亢進症

何らかの原因で甲状腺ホルモンが過剰になり、その作用が過度に発現した状態を甲状腺中毒症というが、特に甲状腺自体の機能が亢進しているものを甲状腺機能亢進症という。

その発生機序から3つに分類される。

1) 甲状腺刺激物質産生

バセドウ病

2) 甲状腺でのホルモン自律性産生

Plummer病

3) TSH過剰産生

TSH産生腫瘍

抗TSH受容体抗体
(TRAb)

刺激型
(TSAb)

抑制型
(TSAb)

優位

共通にみられる症状

甲状腺ホルモンの過剰

基礎代謝

カテコールアミン感受性

ホルモンバランス
の崩れ

- 自覚症状

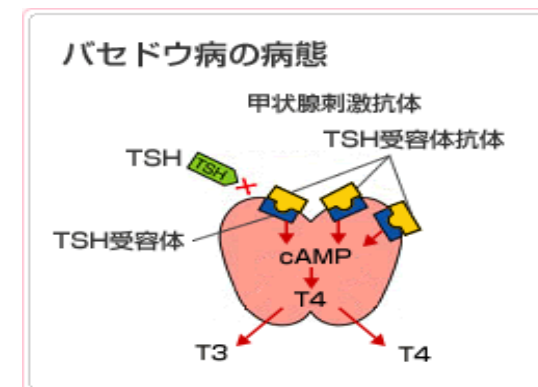
発汗過多、易疲労、全身倦怠感、動悸、手指振戦、
下痢、食欲亢進、体重減少、精神症状(イライラなど)

- 他覚症状

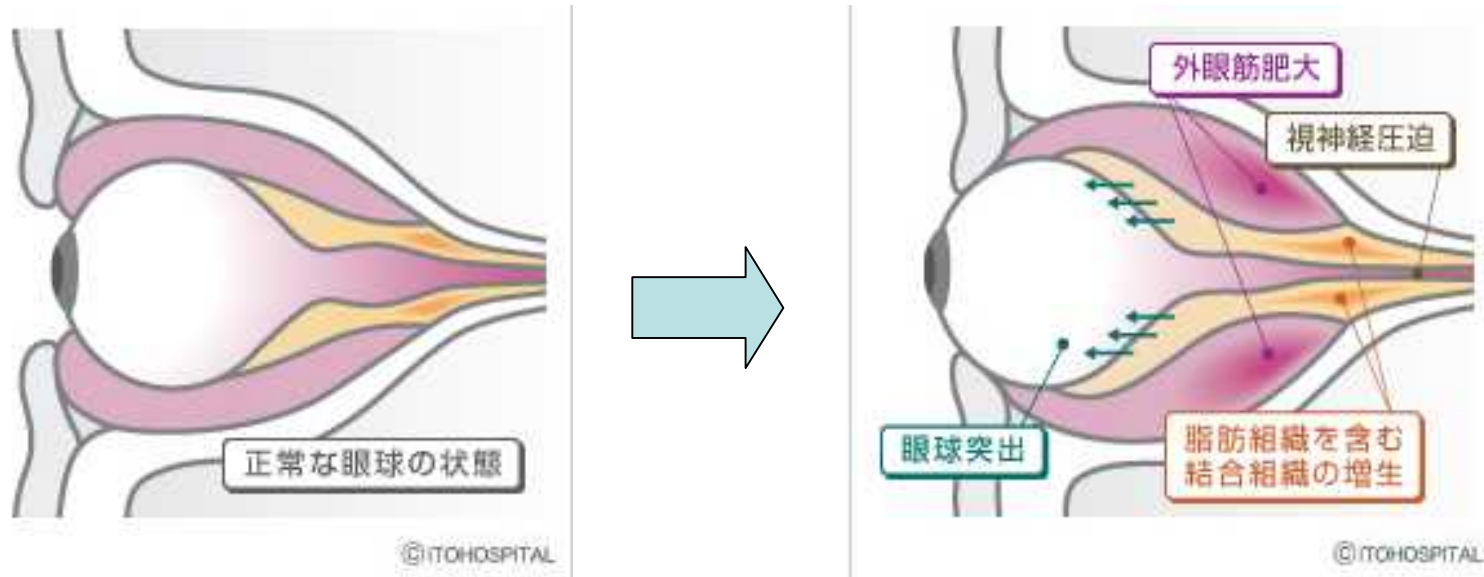
皮膚浸潤、頻脈、心拍数増加による高血圧、高血糖、
コレステロール低下、低K血症、腱反射亢進、無月経

バセドウ病

- 甲状腺機能亢進症で最も多い。
- 女性に多く、男性の5～7倍である。
- 甲状腺細胞のTSH受容体に対する抗体が産生されるために、TSH刺激とは無関係に甲状腺細胞を刺激し、甲状腺ホルモンを過剰に放出する。
- 固有の症状として三大症候(びまん性甲状腺腫、眼球突出、頻脈)がある。
- 精神的ストレスを受けた後に発症する例が多くみられることから、心理的要因との関連が深いとされている。



バセドウ病眼症



Plummer病 (機能性腺腫)

- TSH受容体遺伝子に異常を持った甲状腺ホルモン産生性甲状腺腫(ほとんどが良性)
- 結節性甲状腺腫を呈する。
- 甲状腺自己抗体は陰性
- 甲状腺シンチグラフィーで核種の結節部に一致した集積を認める。(正常部にヨードが入らない)
- 治療は腺腫摘出

TSH産生腫瘍

- 下垂体TSH産生細胞の腫瘍
- TSHを過剰に分泌し、甲状腺ホルモン上昇
- 遊離 T_4 、 T_3 は上昇するが、TSHは高値を示すのが特徴
- 自己抗体などは陰性
- 治療としては腺腫摘出

診断

- 内分泌検査

遊離T₄、T₃

TSH

TSH受容体抗体

低下 バセドウ病 or Plummer病

増加 下垂体腺腫

陽性 バセドウ病

陰性 Plummer病 or 下垂体腺腫

- 一般検査

コレステロール値低下、高血糖、尿糖(+)

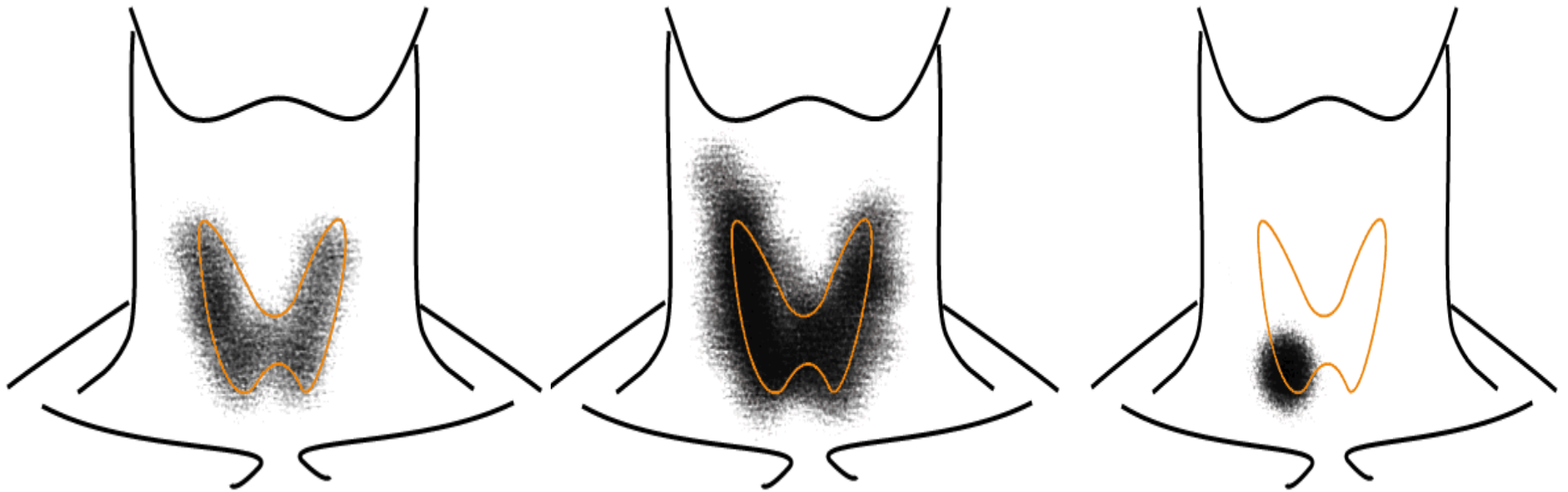
- 甲状腺腫の触診

びまん性(広範囲)? 結節性(部分的)?

- 甲状腺ヨードシンチグラフィ



ヨードシンチグラフィーによる診断



正常

バセドウ病

甲状腺腫

バセドウ病診断ガイドライン

- a) 臨床所見
 1. 頻脈、体重減少、手指振戦、発汗増加等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. 遊離T₄、遊離T₃のいずれか一方または両方高値
 2. TSH低値(0.1 μU/ml以下)
 3. 抗TSH受容体抗体(TRAAb)陽性、または刺激抗体(TSAb)陽性
 4. 放射線ヨード(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
- 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、遊離T₄、遊離T₃高値が3ヶ月以上続くもの

治療

- 内科的治療

最もよく選択される。抗甲状腺薬としてチアマゾール (MMI)、プロピルチオウラシル (PTU) を投与する。妊婦への投与も可能。その他、無機ヨードなど。また、補助的に遮断薬を投与する。

- 外科的手術

抗甲状腺薬が副作用等により服用できない場合や、症状の改善がみられない場合に行う。4～5gの甲状腺を残し、亜全摘出する。

- 放射線ヨード療法

^{131}I による内放射により甲状腺破壊。効果が良い反面、治療後の甲状腺機能低下も多い。
妊婦、授乳婦には禁忌

症例 36歳 女性

診断：甲状腺機能亢進症

- 主訴

易疲労感、下肢の脱力感

- 現病歴

- 生来健康であったが、今年の夏は例年になく暑さに弱く、夏バテがひどいと思っていた。
- 元来それほど汗かきではなかったが、今年は発汗がひどく、飲水量も多かった。
- 食欲はあるが、体重が3kgほど減少。
- 最近いらいらすることが多い。
- また、仕事中に動悸を感じたり、指が震えることがある。
- 生理も止まったので、本院を受診した。

症例 36歳 女性

診断：甲状腺機能亢進症

- 既往歴
特になし
- 家族歴
兄と弟ともに健康。両親も健康である。
- 生活歴
雑誌社の編集者、独身、ストレスは多い。
飲酒は週2回ほど。喫煙(-)
- 服用歴
常用薬(-)

身体所見

- 身長164cm、体重50kg(平常時より3kg減)
- 血圧160/80mmHg、脈拍96拍/分、体温37
- 皮膚浸潤
- 頭頸部:眼球突出なし、甲状腺がびまん性に柔らかく腫大。
- 胸部:異常なし
- 腹部:腸音亢進
- 四肢:筋萎縮、浮腫なし。アキレス腱反射亢進(+)

検査所見

- 白血球 : 6200/mm³、血色素 (Hb) : 16g/dL
- CRP : 0.3mg/dL
- Na : 148mEq/L、K : 4.0mEq/L
- 総コレステロール : 120mg/dL
- BUN : 17mg/dL、Cr : 1.0mg/dL
- 総T₄ : 20 μg/dL、遊離T₄ : 8ng/dL
- TSH : 0.1 μU/mL以下、抗TSH受容体抗体陽性
- 血糖 : 110mg/dL 尿検査 : 正常、便検査 : 潜血 (-)
- 心電図 : 洞性頻脈

甲状腺機能亢進症に合致する自覚症状と他覚所見を 拾い上げなさい

- 自覚所見

易疲労感、下肢の脱力感

例年になく暑さに弱く夏バテがひどい、発汗がひどい
仕事中に動機、指が震えることがある。

いらいらすることが多い。生理が止まった。

- 他覚所見

皮膚浸潤、アキレス腱反射亢進、体重減少、腸音亢進

甲状腺がびまん性に腫大

総 T_4 : 20 μ g/dL、遊離 T_4 : 8 ng/dL

TSH: 0.1 μ U/mL以下、抗TSH受容体抗体陽性

血圧: 160/80 mmHg、心電図で洞性頻脈

ガイドラインより、確からしいバセドウ病

この患者の甲状腺ホルモンとTSHの変化について病態生理の観点で説明しなさい。

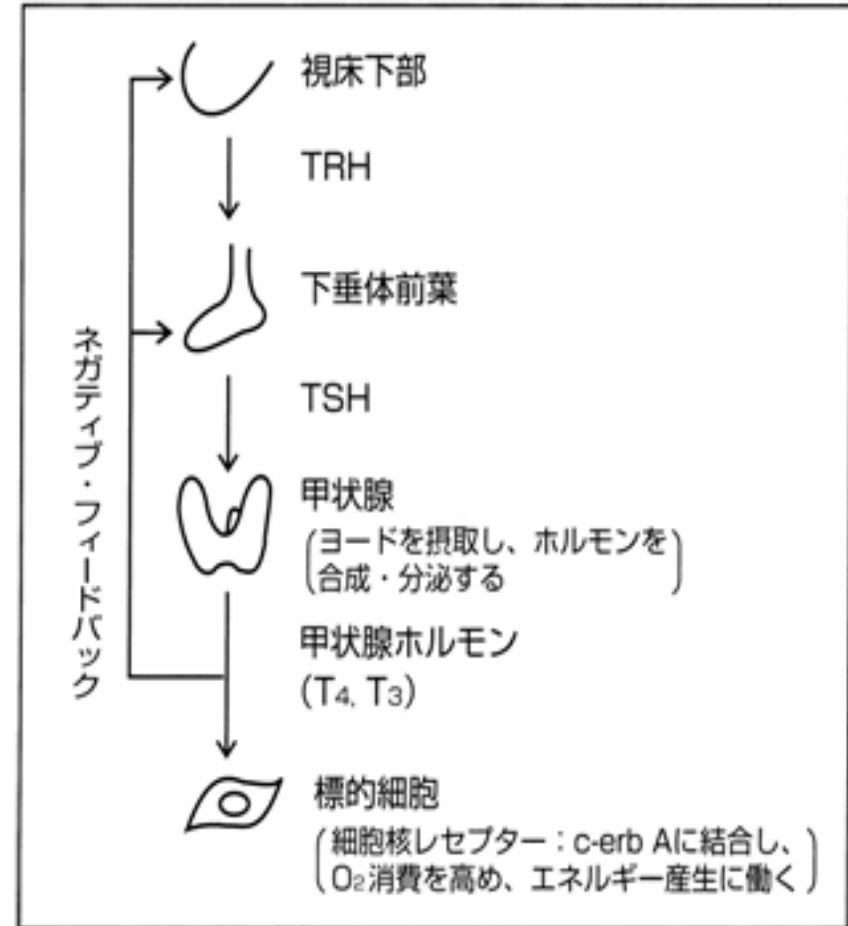
抗TSH受容体抗体により、
 T_3 、 T_4 の分泌が増加



ネガティブフィードバックによりTSHの分泌が低下する。



TSH低値



甲状腺機能亢進症を引き起こす薬剤

- **リチウム**の投与により甲状腺機能亢進症を伴う甲状腺腫が形成されることがある。
- **アミオダロン**は甲状腺ホルモンの生合成と代謝に影響するとされている。
- **ソマトロピン**は成長ホルモン製剤であり、甲状腺機能亢進症を引き起こすことがある。
- **インターフェロン** も甲状腺機能亢進症を引き起こすことが知られている。

その他甲状腺機能亢進症を 引き起こす薬剤

- デフェロキサミン
- オランザピン
- スニチニブリンゴ酸
- ニロチニブ塩酸塩水和物
- アダリムマブ
- ボリコナゾール

処方

- メルカゾール(チアマゾール)30mg
分2 朝・夕食後

通常成人に対しては初期量1日30mgを3～4回に分割経口投与する。症状が重症のときは、1日40～60mgを使用する。機能亢進症状がほぼ消失したなら、1～4週間ごとに漸減し、維持量1日5～10mgを1～2回に分割経口投与する。

添付文書より

薬剤の選択

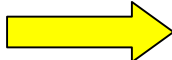
チアマゾール(MMI)

PTUに比べ力価が強く、無顆粒球減少症、肝障害などの副作用は少ない。

プロピルチオウラシル(PTU)

MMIに比べて母乳への移行は少ない。(約10分の1)

一般的な甲状腺機能亢進症  MMIが第一選択

授乳婦、MMIに過敏性のある人  PTUを選択

米FDAは通常PTUを第一選択とすべきでない、としている

FDA Warns About Serious Liver Injury Associated With Anti-Thyroid Drug

(FDA NEWS 2009.06.03)

チアマゾールの投与量を調節する際のモニタリング指標には何を用いるか

- 指標には遊離 T_4 と遊離 T_3 、およびTSHがある。
- 目安として遊離 T_4 は投与後5～6週、遊離 T_3 は10～11週で正常化する。これらが正常化したら投与量を半減し、正常化が持続すればさらに減量する。
- 遊離 T_4 や T_3 が正常化してもTSH低値が続くようであれば増量したままにする。
- 遊離 T_4 や T_3 が減少しすぎた場合は減量させるが、減量しすぎるとリバウンドで再発する恐れがある。

チアマゾールの副作用について述べなさい

- 重大なものとして**無顆粒球症**がある。
無顆粒球症は白血球の顆粒球 好中球 が500個/ μ L以下まで減少した状態。高熱と咽頭痛が主症状で、重度になると肺炎や敗血症を起こす。投与後30日以内に起こりやすい。
- その他に皮膚症状(好発)や肝障害など
- 催奇形性については現在否定されている。ただし、母乳への移行は高い。

抗甲状腺薬の以外の甲状腺機能亢進症の治療法について述べなさい

- 外科手術
永久寛解率高い 短時間
手術の負担 手術痕が残る 入院が必要
- 放射線ヨード治療法
永久寛解率高い 高齢者にも適応可
妊婦、授乳婦には不可 晩発性甲状腺機能低下症になりやすい

服薬指導のポイント

- 甲状腺ホルモンの産生を抑える薬であること
- ヨード含有量の多い食品(昆布など)は控えること
- 服用開始後2～4週間で発熱、咽頭痛が起きたらすぐに服薬を中止し、医師、薬剤師に連絡すること
- 少なくとも投与開始後2ヶ月間は原則として2週に1回、定期的な血液検査を行う必要があるため、通院すること。

