

甲状腺機能亢進症(セミナー) The Lancet, Feb.24, 2024

「僻地で世界最先端」 西伊豆健育会病院早朝カンファ 仲田和正 2025.4

付けたり:甲状腺のようなオアフ島、真珠湾攻撃経路、航空博物館、大空のサムライ、drill for drill、ホルモン同好会、中国社会の部分集合「幫(ハン)、自己人」、鄧小平と田中角栄、ゼロ戦の秘技捻り込み、貴重体験を聞ける医師、戦艦ミズーリ突入、Gräfe 徴候、Greenstein、藤壺のつわり

Hyperthyroidism (Seminar)

著者

•Layal Chaker , Robin P Peeters

Department of Internal Medicine, Erasmus University Medical Center, Rotterdam

•David S Cooper

Division of Endocrinology, The Jons Hopkins University School of Medicine, Baltimore

•John P Walsh

Department of Endocrinology, Sir Charles Gairdner Hospital, Nedlands, WA, Australia

The Lancet, Feb.24, 2024 に甲状腺機能亢進症のセミナーがありました。

著者はオランダ、米国、オーストラリアの医師達です。

NEJM や the Lancet は何か大きなブレイクスルー(breakthrough)があると数か月後には必ず総説(review article)を組んでくれます。すわっ、なにか大きな進歩があったのかと読んだのですが「バセドウ病の治療は過去 80 年あまり変化していない。抗甲状腺薬(メルカゾールや propylthiouracil)を中止すると再発が多く、放射製ヨウ素治療後は甲状腺機能低下症が多い」とのことでした。そう言えば香港でタクシーの運転手が sure を「すわ」と発音していました。

今回のこの総説では太平洋戦争のエピソードをたくさん盛り込みました。今、私の世代が聞き書きしたことを記録しておかなければ永遠に失われると思いますので敢えて誤解を恐れず記載いたします。ただ何科の医師であろうとも甲状腺機能亢進は避けては通れません。是非お読みください。最重要点の怒涛の反復をして頂ければ十分です。

The Lancet, Feb.24, 2024「甲状腺機能亢進症」最重要点 15 は下記の通りです。

- ① ヨード不足で甲状腺は効率的に取り込もうと肥大化、中毒結節性甲状腺腫おこす。
- ② 濾胞上皮細胞に I⁻ を取り込み TPO で I⁺ とチログロブリンに結合し T4 と T3 にする。
- ③ 甲状腺中毒症はバセドウ・中毒結節性甲状腺腫(ホルモン合成)、甲状腺炎(貯蔵ホルモン放出)の3つ。
- ④ バセドウは IgG 抗体の TSH 受容体刺激でホルモン合成。Skewed X chromosome で女性に多い。
- ⑤ 亜急性甲状腺炎はウイルスで発熱、痛い。橋本、分娩後は TPO/チログロブリン抗体。ICI で甲状腺炎。
- ⑥ バセドウ症状はホルモン過剰と交感神経(β)亢進。眼症状 25-40%(lid lag は下方視で白眼)。
- ⑦ 亢進は顕性で FT4, FT3 上昇, TSH < 0.01。潜在性はホルモン正常, TSH ↓。TRAb, TSAb 確認。

- ⑧ 症状↓にインデラル。中毒症に抗甲状腺薬(メルカゾール,PTU)。放射性ヨウ化物は QOL 低い。手術も。
- ⑨ メルカゾール優先,催奇性あり妊娠初期 PTU を。PTU に肝毒。両者 3 カ月内無顆粒球注意。
- ⑩ 放射性 I は中毒結節で第 1 選択。重度眼症は禁忌。甲状腺↓で TSH ↑し眼症悪化。

- ⑪ バセドウ手術は全摘。中毒結節は部分切除も。ヨウカ K で術中出血↓、術後チラージン投与。
- ⑫ HCG(ヒ絨毛性ゴナドトロピン)は TSH と構造が似て甲状腺 ↑となり妊娠悪阻多い。
- ⑬ 甲状腺炎の中毒症は β 拮抗、NSAID、PSL 使用。抗甲状腺薬無効。ICI で甲状腺 ↓。
- ⑭ Type1 amiodarone-induced thyrotoxicosis はヨードで亢進。Type2 は薬剤による破壊。
- ⑮ 甲状腺中毒症の治療要点:抗甲状腺薬、放射性ヨウ化物、摘出手術。

なお甲状腺機能低下症については下記にまとめてあります。

●[conference_2024_21.pdf](#)

甲状腺機能低下症(セミナー)The Lancet, Oct.5, 2024(西伊豆早朝カンファ)

1. ヨード不足で甲状腺は効率的に取り込もうと肥大化、中毒結節性甲状腺腫おこす。

甲状腺といえばハワイのオアフ島が甲状腺みたいな恰好をしています。

[島図鑑 オアフ島 | ハワイ旅行・ツアー専門店【ファーストワイズ】](#)

以前小生家内と、オアフ、ハワイ島を訪ねました。オアフ島をホノル空港から反時計回りに甲状腺左葉を半周するヘリツアーがあり家内と参加しました。オープンドアと称してヘリコプターにドアがなく安全ベルトは着けていますが、ヘリが傾くと転落するんじゃないかとスリル満点でした。ワイキキビーチはチラッと見ましたが伊豆西海岸の方がよっぽど綺麗なので一切寄り付きませんでした。

甲状腺のようなオアフ島は右葉と左葉に山脈があり、その間の峡部は平野です。峡部の一番下が真珠湾でホノル空港はそのすぐ近くです。ワイキキビーチとダイヤモンドヘッドは甲状腺左葉の一番下にあります。ホノル空港からヘリで東のワイキキビーチ沿いに進み甲状腺左葉を北上して左葉の一番上のカフク岬に達し、ここから甲状腺峡部の平野を南下して真珠湾に戻るツアーです。そしてこのカフク岬から平野部を真珠湾へ南下するコース、これこそは日本海軍航空隊の真珠湾攻撃の経路なのです。小生と家内がツアーに参加したのは 2014 年 12 月 13 日でした。

1941 年 12 月 8 日(現地時間 7 日)未明、オアフ島の北 425 km の地点で航空母艦を飛び立った第 1 次攻撃隊 183 機はホノル放送の電波に針路を合わせて 1 時間程で甲状腺左葉北端のカフク岬に到達します。

水平爆撃隊(高度 3000m から爆弾投下)と雷撃(魚雷)隊が中島飛行機(現スバル)の九七式艦上爆撃機、急降下爆撃隊が愛知航空機(現、日産子会社の愛知時計電機)の九九式艦上爆撃機、そして直掩(直接掩護)が三菱重工のゼロ式艦上戦闘機です。

(海軍航空隊始末記 源田實 文春文庫)

雲の合間にカク岬を確認し「トツレ(突撃準備隊形作れ)」のモールス信号を打ちます。ここで二手に分かれ水平爆撃隊(高度 3000mから爆弾投下)はオアフ島の甲状腺右葉の西海岸沿いに南下、急降下爆撃隊と雷撃隊は甲状腺峡部の平野を南下して真珠湾を目指し攻撃に時間差をつけます。一番重要なのが雷撃隊の魚雷投下でこれを助けるのが戦闘機隊と高高度からの水平爆撃隊です。

オアフ島北海岸はサーフィンのメッカで丁度、眼下の海岸では大会をやっていました。以前、海外にサーフィンによく行くという方にオアフ島北岸に行ったことがあるかお聞きしたところ「あそこは波が高すぎて死にに行くようなものだ」とのことでした。サーフィン映画の傑作「Big Wednesday」はここでロケをしたようです。映画のラストでは水曜日に伝説の big swell(大波)がやってくるのです。

甲状腺峡部に当る平野部は現在、果物会社 Dole のパイナップル畑が広がっています。カク岬から真珠湾までは直線で 40km しかありませんから戦闘機で 5-6 分の距離だったでしょう。攻撃当日の天候はホルル放送から曇り、雲高 1000m、雲量 7、東の風、風力 7.5m、視界良好とわかりました。途中、Wheeler 飛行場があり「ト連送(全軍突撃せよ)・・・」の信号と共に 7時 55 分、急降下爆撃を行います。ここから数分南下するともう真珠湾が見えてきます。

この時点で上空に米軍機は一機もなくここで機動部隊に「トヲトヲ(我奇襲に成功せり)」を打電します。南国の島の緑と青空、海の青が美しく、パイロット達はこういう風景を見ていたのかと胸に迫るものがありました。彼らと同じ空間にいるというのがとても不思議でした。

真珠湾には航空博物館があり当時の世界状況、真珠湾攻撃の詳細が解説され飛行可能なゼロ戦が展示されていました。ゼロ戦の性能はスピード(533km/h)、航続距離(3350km)、操作性(manueverability)ともに当時世界一でした。米国側は日本に航空母艦、航空機を運用できる能力があるとは夢にも思わず攻撃当初、日本・ドイツ連合軍と思ひ込みドイツ軍機の有無を現場に確認していたのです。

また冬、大荒れの北太平洋をよもや連合艦隊が横断してくるとは思わず、南方ばかり警戒していました。一応、迎撃訓練はしていたけど「訓練のための訓練(Drill for drill)」になっていたというのです。当、西伊豆健育会病院の災害訓練も drill for drill になっていないだろうかと、ひどくギリとしました。

また真珠湾は水深 12m しかなく普通、魚雷は水深数十メートルまで沈下したあと浮上するので魚雷使用は困難と思われていました。これに対し日本海軍の魚雷には木製のフィンが付けられて深く沈下しないように工夫され(九一式魚雷改二)博物館に展示されていました。

日本側は宣戦布告のきっかり 30 分後に攻撃を開始する予定でした。ところが日曜日で大使館には米国人スタッフがいません。日本からの長文の極秘暗号を解読して宣戦布告をポチポチとタイプしたため時間がかかり過ぎ開戦後の宣戦布告となってしまいました。

日本人大使館員がタイプに慣れておらず片手打ちだったことが原因になったのです。

何事も技能は真剣に取り組むべきだなあと思いました。

小生、学生の時 typewriter は真剣に学びました。米国をだまし討ちにしたことを日本人は大変心苦しく思っていますが驚いたことにこの辺のことは航空博物館には一切書かれていませんでした。

米国がナショナリズムに捉われず、客観的に真珠湾攻撃を分析し、当時の日本に同情さえ寄せているのに、懐の深さを感じるとともに恐ろしささえ感じました。

「失敗からいかに主観に捉われず最大限の教訓を引き出すか」、これこそ私達も日々の診療で心がけるべきことだなあと思いました。

そして米国が得た最大の教訓は「常に最悪に備えよ！ Prepare for the worst！」でした。真珠湾から 13 km の地点に Tripler Army Medical Center があるのですが、将来の戦争に備えて軍事施設と思われぬようピンク色に塗装されています。

博物館の売店には、米軍機 64 機を撃墜したゼロ戦パイロット坂井三郎の「SAMURAI！」も売られていました。これは 8 か国語に翻訳され全世界数百万部のベストセラーです。

小生も買ってきて読んでみましたが、坂井三郎の「大空のサムライ」の直訳ではなく、Martin Caiden、Fred Saito が坂井三郎に徹底的なインタビューを行い、坂井三郎の生い立ちからパイロットになるまでの経過、そして彼が経験した数多くの空中戦を米軍の記録と突き合わせて丹念に検証したものでした。これから米軍パイロットによる誇大報告、嘘も明らかになったのです。タミヤのゼロ戦の模型も売店ではよく売れているようでした。

「大空のサムライ 坂井三郎 光人社」は小生、外科系医師の手技習得の必読書だと確信しております。以前、坂井三郎氏にファンターを送ったところ年賀状を下さいました。大事にとってあります。

甲状腺疾患の疫学はその地域のヨードの状態に強く関連します。

「ヨードが充足している地域では顕性/潜在性甲状腺機能亢進はいずれも人口の 0.5%」でバセドウ病 (Graves' disease) 発生は 10 万人あたり 20-30 例、30 代から 40 代にピークがあり女性対男性比は 5-6 対 1 です。

ヨード不足地域ではなんと甲状腺機能亢進症は多いのだそうです。

ちっとも知らなかった！小生今までヨード不足だと甲状腺機能低下になるとばかり思っていました。ヨード不足地域では、甲状腺がヨードを効率的に取り込もうとして肥大化し、結節が形成されることがあるのです。そしてこれらの結節が自律的にホルモンを過剰に産生することで、機能亢進症を引き起こすようす。

「ヨード不足地域で顕性/潜在性甲状腺機能亢進はなんと10-15%と多く(ヨード充足地域では0.5%)」、バセドウ病(Graves' disease)よりも中毒性結節性甲状腺腫(toxic nodular goitre)が多いようです。

「中毒性結節性甲状腺腫のヨード充足地域での発生率は10万人当り3-6例、ヨード不足地域では20-40例/10万人」であり50歳以上の女性に多いそうです。

行政によりヨード不足が改善されると一過性に甲状腺機能亢進症が増加し次いで徐々に減少に転じヨード充足地域並みになります。国によってはヨード不足に対し食塩にヨードを混入していますが日本国内では海苔などによるヨード過剰の方が問題なので、食塩にヨードは添加されていません。

まとめますとヨード不足で甲状腺は効率的に取り込もうと肥大化、バセドウ病(Graves' disease)よりも中毒結節性甲状腺腫を起こしやすくなります。

2. 濾胞上皮細胞にI⁻を取り込み TPO でI⁺としサイログロブリンに結合し T4 と T3 にする。

研修医の時、内科のオーベンが「ホルモン同好会」に行こうと言うので小生てっきりビールを飲みに連れていってくれるのかと思ったら内分泌の勉強会だったのには期待が大きかっただけに心の底からがっかりしました。甲状腺疾患は甲状腺ホルモン合成を理解していないと全く訳がわかりませんので、まずは甲状腺ホルモン合成を説明します。我慢してお付き合いください。

視床下部から TRH (Thyrotropin Releasing Hormone) が分泌され下垂体前葉を刺激します。Thyrotropin とは TSH (甲状腺刺激ホルモン) のことで TRH は TSH を放出させるホルモンです。視床下部からの TRH により下垂体前葉から分泌された TSH (Thyroid Stimulating Hormone) は甲状腺の濾胞上皮細胞の受容体に接着し サイログロブリン (thyroglobulin: 濾胞上皮細胞で合成される糖蛋白で濾胞内に分泌) を合成します。

この時、甲状腺ホルモン合成にはサイログロブリンの他に I (ヨード) の取り込みが必要です。I⁻ (マイナスのヨードイオン) を甲状腺濾胞上皮細胞内に取り込み、更にその内側にある濾胞内腔 (甲状腺ホルモンを蓄積するところ) に I⁻ が入ります。濾胞内腔で TPO (Time 時間, Place 場所, Occasion 場合ではなく甲状腺ペルオキシダーゼ, thyroid peroxidase) を介して I⁻ に H₂O₂ が結びついて酸化され I⁺ となります。これにより初めて I⁺ は thyroglobulin と結合可能となり MIT (マサチューセッツ工科大学ではなく、I が1つの monoiodotyrosine、)、DIT (I が2つの diiodotyrosine) になります。そして MIT と DIT が縮合して T3 に、DIT 二つ縮合すると T4 となり濾胞内腔で thyroglobulin と結合して貯蔵されます。

甲状腺機能低下症を起こす「橋本病」は自己免疫疾患であり抗サイログロブリン抗体(TgAb)か抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体(TPOAb)により甲状腺濾胞内で甲状腺ホルモンができなくなることによります。甲状腺にリンパ球浸潤と免疫性破壊が起こります。橋本病はなんと100年以上前の1911年に九州大学医学部1期生の橋本策(はかる)がArchiv für Klinische Chirurgie (Archive for Clinical Surgery)に報告した「甲状腺リンパ腫様変化ニ関スル組織的並びニ臨床的知見ニ就キテ」により名付けられました。

甲状腺ホルモンは thyroxine(T4:ヨウ素4つ)と triiodothyronine(T3:ヨウ素3つ)の二つあります。T4は prohormone であり、その生理的活性は低く、標的組織の細胞内でI(ヨード)が1つ除かれて活性のあるT3に変換されます。

Thyroglobulin と結合した T3、T4 が血中に出る時は加水分解で thyroglobulin から切り離されますが、T3、T4は脂溶性ホルモンなので、血中では肝臓でできる thyroxine binding protein(TBG) と結合して T3、T4 を血中で運びます。生理活性を持つ甲状腺ホルモンは TBG が離れた遊離型の FT3(Free T3)と FT4(Free T4)といい、これが測定されます。

血中では甲状腺ホルモンの80%がT4、20%がT3です。重要なのはFT3の方がFT4の4倍活性が強いことです。正常の甲状腺ではT3の直接分泌は日々のT3生産量の20%に過ぎず、残りは末梢でのT4→T3変換によります。

まとめますと甲状腺ホルモン合成は、濾胞上皮細胞にI-を取り込み甲状腺ペルオキシダーゼ(TPO)でI+としサイログロブリンに結合しこれを脂溶性のT4とT3にして血中へはTBGと結合して放出します。橋本病はTPO抗体かサイログロブリン抗体が出来てホルモンが作れなくなります。生理活性を持つのは遊離型のFT3とFT4で、活性はFT3がFT4の4倍です。

3. 甲状腺中毒症はバセドウ・中毒結節性甲状腺腫(ホルモン合成)、甲状腺炎(貯蔵ホルモン放出)の3つ。

臨床では甲状腺中毒症の原因は、バセドウ病(Graves' disease)、中毒結節性甲状腺腫(toxic nodular goitre)、甲状腺炎(thyroiditis)の3つが多くその他は稀です。

甲状腺中毒症の原因は「甲状腺機能亢進症すなわち甲状腺ホルモン合成・分泌増加」に依る場合と、そうでない場合、つまり「貯蔵甲状腺ホルモンの甲状腺または甲状腺外からの放出」の場合があります。この辺を区別することは、小生目からうろこでした。

そうか、甲状腺機能亢進症というのは甲状腺ホルモンの「合成・分泌増加」の時「のみ」そう言うのかあ。つまり、甲状腺中毒症と言う大きな集合があって、その中に甲状腺機能亢進(バセドウ病、中毒結節性甲状腺腫)の「部分集合」があるのです。

そして甲状腺中毒症の「中」にもう一つ別に「部分集合(甲状腺炎)」があってそれは「貯蔵」ホルモンの放出・漏出、つまり甲状腺炎で甲状腺が破壊されてホルモンが漏れ出す場合だと言うのです。

甲状腺炎(自己免疫疾患、ウイルス性、薬剤性)は甲状腺中毒症(thyrototoxicosis)を起こしますが甲状腺機能亢進ではなく別の「部分集合」なのです。治療は甲状腺機能亢進症では抗甲状腺薬、radioactive iodine、甲状腺摘出ですが、甲状腺炎の場合の治療は対症療法か glucocorticoid であって「抗甲状腺薬は無効」です。抗甲状腺薬の機序はホルモン合成阻害ですが甲状腺炎ではホルモンは既に完成しているからです。

「部分集合」と言えば以前、東大の地質学教授の紹介で、香港大学の先生に招待されて家内、次男と3人で香港ジオパークを見に行きました。驚いたのはこちらが恐縮するほど大金をかけて全力で接待してくれたのです。教室員の女性を一日案内に付けてくれたり、モーターボートを借り切って島を巡ったり、ホテルで向こうのご家族との晚餐会を開いてくれた上、ホテル代も全て払ってくれたのです。

中国の人間関係は変わっていて同業、同族からなる「幫(ハン、ほう)」の部分集合があり、この中では死なばもろともという人間関係があります。ちょうど三国志の桃園結義で劉備玄德、関羽、張飛が桃の木の下で義兄弟の契りを結んだ関係です。この部分集合の外側に、情誼(チンイー)を結んだ「自己人(ツーチーレン)」の集合があり、更にその外側に「外人」の集合があります。

(数学嫌いな人のための数学 小室直樹 東洋経済新報社)

外人に対しては大変敵対的ですが、ひとたび情誼を深めた知人の部分集合に入ると極めて友好的なのです。いくら借金したって証文なんかとても考えられません。以前ハルビン医科大学の先生から聞いたのですが、突然今日、自己人の友人が来ることになったら「それじゃしょうがないね」と予定手術を抜けても許されるというのです。

田中角栄が日中平和友好条約を結び、その後ロッキード事件で失脚していた時に、鄧小平が副総理として来日しました。その時、鄧小平が田中角栄の私邸を訪問したことに角栄を犯罪者扱いしていたマスコミは大変驚きました。しかし角栄を自己人と考えていた鄧小平にとっては当然のことだったのでしょ。

全世界で中国人街が発達したのはこの部分集合の世界があるからに違いありません。戦前に満州(中国東北部)にいた母に聞いたのですが、終戦になり母の友人が中国人と親しくしていたのですが、「中国人達が今夜日本人を襲おうとしているからすぐ逃げろ」と前もって教えてくれたと言うのです。

甲状腺中毒性結節は特にヨウ素欠乏で起こります。「ヨウ素欠乏は甲状腺に対して慢性的刺激があり、びまん性または特に結節性甲状腺腫を起こし最終的には甲状腺自動能を生じます」。

女性であること、喫煙もリスクになります。甲状腺結節の 5%で機能的自動能が生じ孤発性、多発性結節を起こします。

また TSH 受容体 (TSHR) 遺伝子変異が、自動能を持つ結節の 70%に見られます。

また Gs protein α subunit (GNAS) も 30%で見られ cyclic AMP や protein kinase A signalling の活性化を起こします。

EZH1 遺伝子の second hit mutation も 25%で起こります。即ち腫瘍抑制遺伝子の二つのアリル(対立遺伝子)のうち一つが不活化されても (first hit) 片方のアリルが機能するので発症しませんが、もう一つのアリルも不活化 (second hit) すると発症に至ります。

まとめますと甲状腺中毒症の原因は、ホルモン合成分泌によるバセドウ病と中毒結節性甲状腺腫、そして甲状腺破壊で貯蔵ホルモン放出する甲状腺炎の3つです。

4. バセドウは IgG 抗体の TSH 受容体刺激でホルモン合成。Skewed X chromosome で女性に多い。

バセドウ病は「TSH 受容体が IgG 抗体により攻撃されて刺激され甲状腺ホルモンが放出」されます。「攻撃」と言えば以前、患者さんで西伊豆土肥(とい)に、天草海軍航空隊でゼロ戦の指導教官だった方がいました(たとえ方が強引過ぎるかなあ)。終戦時には操縦優秀者を集めたロケット特攻機「桜花」の神雷部隊隊員でした。以前、西伊豆にいた ALT (Assistant Language Teacher) にこのことを話したところ、是非話を聞きたいとのことで通訳を兼ねて一緒にご自宅を訪ねたことがありました。「本物のカカゼパイロットに会えた」と大興奮していました。

ゼロ戦パイロットの撃墜王、坂井三郎の得意技が「捻り込み」だということで、一体どんな技なのかこの方(ゼロ戦教官)に聞いてみました。捻り込みは日本海軍独特の戦技です。戦闘機同士のドッグファイトで巴戦となり後方に付かれた時、宙返りの頂点でエンジンを切り、右か左にわずかに操縦桿を倒すのだそうです。そのまま宙返りを 2 回繰り返すと敵機の後尾に付けることができると言うのです。これを右捻り込み、または左捻り込みといいます。

これが相手から一体どのように見えるのか想像がつかなかったのですが、映画「永遠のゼロ」で再現されていました。前方にいたゼロ戦(岡田准一)がゆっくり右斜め上方に浮かび上がりそのままゆっくり後退して、後尾に付けられてしまうのです。つまり回転半径を最小限にすることにより敵機の後方に付けるのです。小生確認したことはないのですが「紅の豚」にも捻り込みが出てくるようです。これはジェット戦闘機ではできないとのこと。

現在 2025 年となり太平洋戦争で戦闘経験のある老人は 97 歳以上(招集されたのは 17 歳以上)ですから、ほぼ皆無となりました。「その事を問わんと欲して遺老尽く(貴重な経験をその

うち聞こうと思っているうちに老人たちが皆亡くなってしまった) 欧陽修」と言います。
小生、以前から戦争経験のある方々から経験を教えて頂きカルテに詳細に記載しておりました。

戦艦武蔵の生き残り、餓島ガダルカナルや白骨街道インパールの生き残り、ミッドウェイ海戦の空母蒼龍通信兵、シベリア抑留で北極圏マガダンにいた方、帝都防衛厚木航空隊の通信兵、父島の特攻モーターボート震洋の小隊長、人間機雷伏龍の兵士など、今となっては二度と聞けない貴重な体験ばかりでした。医師は色んな方々の貴重な体験をお聞きできる稀有な職業なのです。

バセドウ病(Graves' disease)の病態の鍵となるのは Th2 免疫応答(ヘルパー T 細胞のサブセットの Th2 細胞、つまりアレルギーが関与する免疫)であり IgG 抗体ができて甲状腺細胞(thyocytes)の TSH 受容体を刺激し甲状腺ホルモン合成、分泌、濾胞肥大、甲状腺腫を起こします。

なお TSH 受容体抗体には「2 種類」あり、ただ「ブロックするだけの抗体」と、「甲状腺ホルモンを出させる抗体」(TSAb : Thyroid Stimulating Antibody)があります。

セルフのガソリンスタンドで給油していたら変な奴が出て来て給油口に蓋をする場合(ブロック)と、ノズルを取り上げられて際限なくガソリンを入れようとする場合(TSAb)があるのです。

TRAb(Thyrotropin Receptor Antibody)はブロックするだけの抗体と TSAb(Thyroid Stimulating Antibody)の「両者」を測定しています。TRAb で甲状腺機能低下を起こす場合があります。TSAb は甲状腺ホルモンを出させる抗体を測定します。

この 5 年で automated bridge-based binding assay で 甲状腺刺激抗体が計測できるようになりました。これは抗体が2つの抗原に同時にブリッジ型に結合することで検出が行われます。

免疫制御遺伝子(HLA-B, HLA-DR3, CD40, CTLA4, FCRL3, IL2RA, PTPN22)などが甲状腺自己抗原(Tg, TSHR)を暗号化しています。

バセドウ病が女性に多いのは「skewed X chromosome(偏った X 染色体)」によると思われる。女性には X 染色体が 2 本あるので 1 本は無駄なので不活化されます。

普通これは 50:50 の割合でランダムに起こります。ところがなんらかの影響で一方の X 染色体の不活化率が大きくなり例えば 75%以上の細胞で X 染色体が不活化される場合、これを「X-inactivation skewing」と言います。バセドウが女性で多いのはこのためだと言うのです。

まとめますと、バセドウは IgG 抗体の TSH 受容体刺激でホルモン合成分泌します。Skewed X chromosome で女性に多くなります。

5. 亜急性甲状腺炎はウイルスで発熱, 痛い。橋本, 分娩後は TPO/サイログロブリン抗体。ICI で甲状腺炎。

前述の西伊豆土肥のゼロ戦指導教官の方が「親友が戦艦ミズーリに体当たりした」とおっしゃって 1 冊の本(戦艦ミズーリに突入した零戦 可知晃 光人社 2005)を下さいました。

戦艦ミズーリは 1999 年引退して真珠湾に展示されています。

小生、家内と真珠湾に行った時、ミズーリ記念艦を訪ねました。艦尾の星条旗のところでは入隊水兵の宣誓式が行われていました。ミズーリは 1945 年、東京湾で日本が降伏文書に調印した舞台でもあります。日本側が降伏文書に調印した場所は円形の金属板でマーキングされています。

記念艦のガイトに特攻機のことを尋ねたところすぐにわかりました。

ミズーリの右舷中央あたりにわずか凹んだところがありここが体当たりした所で説明板もあります。

1945 年 4 月 11 日 12 時 15 分、鹿児島鹿屋(かのや)を第五建武隊 13 機のゼロ戦が飛び立ちました。建武隊はロケット特攻機桜花の訓練を受けた部隊です。

その中の 1 人、石野節雄二等飛行兵曹(岡山県和気郡出身 19 歳)が奄美大島南方でミズーリ後方から体当たりし舷側で爆発したのです。

彼が鹿屋から家族に最期に送った遺書には「今日あるはかねて覚悟のあずさ弓敵の母艦に真一文字」とあります。

下記にこの時の特攻機の突入直前の写真と、凹んだミズーリ舷側の写真があります。

[Battleship Missouri Memorial](#)

戦艦ミズーリの説明板によると 1945 年 4 月 11 日、ミズーリのレーダーは艦から 7km 後方の地点に複数の未確認機(bogey、ボギー)を捉え対空防衛(air defense)のアラームと同時に対空砲で猛射撃を行います。鹿屋の本部では同時刻に 7 機から「敵機動部隊見ユ」の打電の後、次々と「突入」の無線が入りました。小生が高校生の時、化学の先生が戦時中、特攻隊の無線を受信していました。突入の瞬間になるとツ————と、連続音となり途切れた時が体当たりの瞬間だったとのこと。いくつものツ————が鳴り響き、次々に消えていくのです。

米側は、未確認機はゼロ戦、つまり Zeke(ジーク)、Mitsubishi A6M Zero と確認しました。ゼロ戦は被弾し煙を吐いて高度を落としましたが持ち直し接近、14 時 43 分左翼が戦艦右舷に接触、戦闘機の先頭部分が衝突、爆発し火災を起こしました。しかし直ちに消火され大きな被害はありませんでした。

残骸の中から上半身の遺体が発見されました。

艦長 William M. Callaghan は、乗組員が大反発したものの「このパイロットは祖国日本の為に義務を尽くしたのだ」として遺体を棺に納め、カンバスに日の丸を縫い付けて棺に被せ空砲を撃って栄誉礼の儀式を行い従軍牧師が「We commit his body to the deep(彼を海の深みにゆだねる)」と海中に葬りました。

甲状腺の炎症には多くの「攻撃」原因があります。感染、自己免疫、薬剤、全身疾患、環境因子、分娩後などです。炎症や損傷により甲状腺濾胞に貯蔵された甲状腺ホルモンが放出されます。

亜急性甲状腺炎は甲状腺の痛みに先行または同時の発熱、全身炎症症状が特徴です。これは甲状腺のウイルス感染またはウイルス感染後に起こり HLA-B35 と HLA-B67 の場合にリスクが高くなります。甲状腺の肉芽形成、巨細胞形成、濾胞間に単球、リンパ球浸潤が起こります。罹患率は 2-5 例/10 万人/年で女性対男性は 3-7:1 です。

亜急性甲状腺炎を起こすウイルスには mumps, echovirus, coxsackie virus, SARS-CoV-2 があります。なお COVID-19「ワクチン接種」の際、亜急性甲状腺炎の報告がありました。しかし 230 万人の COVID ワクチン接種後 56 日間で曝露前と比べてリスク増加がなかったことから ワクチン接種とは関係なく偶発発生だったと思われます。

一方、リンパ球性甲状腺炎 (Lymphocytic thyroiditis) は自己免疫性炎症で橋本病や無痛性甲状腺炎を含みます。Graves' disease はアレルギーの Th2 免疫反応が主体ですが、リンパ球性甲状腺炎はこれと異なり Th1 や Th17 免疫反応が主体で甲状腺のリンパ球浸潤、lymphoid follicle, thyroid follicle atrophy を起こします。その多くに TPO (thyroid peroxidase enzyme) や thyroglobulin に対する自己抗体があります。
「分娩後 1 年目に 5% の女性で分娩後甲状腺炎がありリンパ球性甲状腺炎の亜型でありその半数が thyrotoxicosis」を起こします。

なお免疫チェックポイント阻害剤により 10% で甲状腺炎が起こり甲状腺自己疾患がもともとある人に多いようです。PD-L1 阻害薬や CTLA (cytotoxic T lymphocyte antigen)-4 阻害薬よりも特に PD-1 阻害薬使用時に多いそうです。
また interferon α 治療の 3-5% で thyrotoxicosis が起こります。

まとめますと亜急性甲状腺炎はウイルスが原因で発熱し痛くて炎症があります。リンパ性甲状腺炎は橋本や分娩後甲状腺炎であり TPO 抗体やサイログロブリン抗体があります。
免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) で甲状腺炎が起こることがあります。

6. バセドウ症状はホルモン過剰と交感神経 (β) 亢進。眼症状 25-40% (lid lag は下方視で白眼)。

甲状腺機能亢進症の臨床症状は細胞レベルでの 甲状腺ホルモン過剰効果と β -adrenergic 作用です。へーと思ったのは、原因は不明ですがなんと症状と甲状腺ホルモン濃度との関連はあまりないのだそうです。ホルモンがさほど高くなくても強い症状のこともあれば高濃度にも関わらず症状が乏しいこともあります。

高齢者では症状が少ないことが多く、体重減少、心房細動、心房粗動、動悸、気分変調 (altered mood)、非特異的症状の時に甲状腺機能亢進を疑います。

小生、以前外来で心房細動のお婆さんに「先生、もしかして私、甲状腺が悪くないでしょうか？」と聞かれて「おお、そうだそうだ。」と調べてみたら果たしてバセドウ病でした。

バセドウ病 (Graves' disease) の最も特異的で診断の助けとなるのは眼症状であり Graves' ophthalmopathy とか orbitopathy と呼ばれ罹患率は 25-40% です。
「甲状腺眼症は、甲状腺と眼窩組織 (眼窩線維芽細胞や脂肪組織) が共通の TSH 受容体抗原を有する自己免疫疾患」です。ですから TSH ↑ だけで眼症状は悪化するのです。

Von Graefe 徴候は 19 世紀に眼科医 Alfred Graefe が報告したバセドウ病での眼球運動障害です。患者が下方視した時、上まぶたが眼球の動きに追従せず白目 (強膜) が露出する現象で、lid lag といひ眼瞼挙筋の過緊張によります。また上方視、側方視で眼球の動きが制限されて複視を起こします。MRI では外眼筋の腫大が見られます。

[甲状腺眼症で見られる上まぶたの異常 - 目医者情報](#)

Graefe はドイツ語では Gräfe と書きます。Ä (アーウムラウト) は「あ」の口で「え」と発音しますので英語表記では ae となります。
なお Ö (オーウムラウト) は「お」の口で「え」と発音し英語表記は oe です。
ゲーテは Göthe と書き日本語で表せません。「ギョエテとは俺のことかとゲーテ言い」という川柳があります。

Ü (ウーウムラウト) は「う」の口で「い」と発音し英語は ue です。以前、新幹線でドイツ系アメリカ人の方と相席でした。お名前を伺ったところ「Greenstein」と言うので「本当は Grünstein (greenstone)」ではないのかとお聞きしたら英語に Ü の発音がないのでこんな英語+ドイツ語の名前になったとのことでした。重箱読み (音読みと訓読みのちゃんぽん) みたいで面白いなと思いました。

その他の症状の頻度は低いですが thyroid dermopathy (pretibial myxedema、前脛骨粘液水腫)、thyroid acropachy (甲状腺末端肥大症、手の軟部組織の腫れと指のばち指)やその他の自己免疫疾患 (胸腺肥大、脾腫、alopecia, 白斑、悪性貧血、蕁麻疹) などがあります。

[Thyroid Dermopathy and Acropachy - Mayo Clinic Proceedings](#)

甲状腺クライゼ (thyroid storm) は甲状腺機能亢進の急性悪化であり甲状腺中毒症 (thyrotoxicosis) の 0.2% で見られ 60 歳以上では死亡率 10-17% です。
症状は発熱、意識変容、消化器障害、肝障害、頻脈、心房性不整脈、心不全などでありしばしば感染、手術、小児死亡を起こします。甲状腺機能亢進症の最初の症状であることは稀なようです。

甲状腺機能亢進の徴候、症状を以下に掲げます。小生、医師になってから幾星霜、恥ずかしながら今まで症状 (symptom) と徴候 (sign) をごっちゃにしておりました。
症状 (symptom) は患者が主観的に感ずるものであり、徴候 (sign) は医師が客観的に確認できるものです。

【甲状腺機能亢進の症状、徴候】

- ・皮膚 症状(symptom): 緊張(nervousness)、不眠、疲労、
徴候(sign): 不安(anxiety)、落ち着きのなさ(restlessness)
- ・眼 症状: 乾燥、眼球突出(protrusion)、複視、羞明(photophobia)
徴候: 眼球突出(proptosis)、結膜充血、結膜浮腫(chemosis)、視力低下、瞼遅延(lid lag)
- ・頸部 症状: 前頸部腫脹、嚥下障害
徴候: goitre(甲状腺腫)
- ・心血管 症状: 動悸、運動時呼吸困難、胸痛
徴候: 頻脈、不整脈、鬱血性心不全
- ・消化器 症状: 頻回排便(hyperdefecation)、下痢(diarrhea)
徴候: 肝機能異常
- ・代謝 症状: 過食(hyperphagia)、体重減少、熱過敏(heat sensitivity)
徴候: 悪液質(cachexia)、発熱
- ・神経筋 症状: 筋力低下(muscle weakness)、麻痺(稀)
徴候: 反射亢進、近位筋力低下、低K性周期麻痺
- ・骨格 症状: なし
徴候: 骨量減少、骨折、高Ca、高尿Ca
- ・神経 症状: 振戦
徴候: 振戦、昏迷(stupor)、昏睡(coma)、舞蹈様アテトーゼ(choreoathetosis)
- ・生殖器 症状: 無月経(oligoamenorrhea)、受胎能低下、男性で性欲低下
徴候: 女性化乳房(gynecomastia)
- ・血液 症状: なし
徴候: 白血球減少、正球性正色素性貧血、脾腫、胸腺腫
- ・精神 症状: 情緒不安定(emotional lability)、集中力低下(poor concentration)、
徴候: うつ、精神症状、易怒性

まとめますと、ハセドウ症状はホルモン過剰と交感神経(β)亢進によります。眼症状は特異的で25-40%にみられ lid lag(von Graefe 徴候)は下方視で白眼が見えます。

7. 亢進は顕性で FT4, FT3 上昇, TSH < 0.01。潜在性はホルモン正常, TSH ↓。TRAb, TSAb 確認。

顕性(overt)甲状腺中毒症は FT4、FT3 の上昇と TSH 低下(普通 0.01mU/L 未満)が特徴です。ただし患者によっては FT4 正常で FT3 のみ上昇するいわゆる T3 thyrotoxicosis のことがあります。これは軽症患者や疾患初期の場合によく見られます。

Total T4 よりも freeT4 測定が好まれます。FT4 は蛋白と結合しないフリーのホルモンで容易に組織に取り込まれます。

潜在性甲状腺機能亢進症 (subclinical hyperthyroidism) では甲状腺ホルモンは正常内ですが TSH が抑制されています。

潜在性甲状腺機能亢進患者の 1/3 から 1/4 は血清 TSH<0.1mU/L で、潜在性の中ではより重症であり持続あるいは悪化して甲状腺機能亢進となります。

一方、潜在性甲状腺機能亢進症の中でも TSH 0.1-0.4mU/L は軽症で 4.5-5 年フォローで 20-30%は正常化します。しかし特に老人で心血管疾患(心房細動、心不全、冠動脈疾患、脳卒中)のリスクが高くなります。

このため、65 歳以上の重症および軽症潜在性甲状腺機能亢進の場合、治療を行うことが多いですが明らかなエビデンスはありません。治療を開始したらゴールは TSH の正常化です。

老人では潜在的甲状腺機能亢進は顕在甲状腺機能亢進より多く、股関節骨折、その他の骨折、骨粗鬆症、心血管イベントリスクが高くなります。しかし TSH0.1-0.4mU/L の潜在的甲状腺機能亢進の患者に対する治療のコンセンサスがありません。

Graves' disease で眼症状が無い場合 TSH 受容体抗体 (TRAb) 測定が鍵となります。

TRAb には 2 種類あり thyroid stimulating antibody (TSAb) と thyroid blocking antibody です。

両者が併存することがあります。この 5 年で automated bridge-based binding assay で甲状腺刺激抗体が計測できるようになりました。これは抗体が 2 つの抗原に同時にブリッジ型に結合することで検出が行われます。

甲状腺中毒症の原因がはっきりしない場合、scintigraphy や radioisotope uptake が有用で Iodine (^{123}I , ^{131}I) や $^{99\text{Tc}}$ Technetium が使われます。

Graves' disease ではびまん性に取り込まれますが甲状腺炎では取り込みが低くなります。

Iodine-induced hyperthyroidism では I の取り込みがラジオトレーサーと競合するため取り込みが低く、Toxic nodular goiter では甲状腺内で uptake の多いところと低いところがあります。

センターによってはシンチの代わりにカラドップラーが使われます。Graves' disease では甲状腺血流が亢進していますが甲状腺炎 (silent and post-partum thyroiditis, amiodarone -induced thyroiditis) では低下しています。小生は甲状腺疾患を疑ったら必ずエコーを当てています。

下記の甲状腺エコー(ユーチューブ)によると「甲状腺左葉、右葉の前後の厚さ 2 cm 以上、峡部 (isthmus) の厚さ 4 mm 以上は甲状腺肥大」だそうです。

[Thyroid Ultrasound Normal Vs Abnormal Image Appearances Comparison | Thyroid Pathologies USG \(ユーチューブ\)](#)

[Basics of Thyroid Ultrasound \(ユーチューブ\)](#)

この動画の中にあつたエコー上の甲状腺腫瘍の良性、悪性の鑑別点を以下に掲げます。
良性、悪性をはっきりと鑑別できる特徴はありません。

【甲状腺の良性結節に多いエコーの特徴】

- anechoic(水に近い)または hyperechoic
- 周辺末梢の石灰化
- Halo sign(結節周辺に halo がある)
- 内容が heterogenous
- 末梢に血管豊富
- <1 cmのサイズ

【甲状腺の悪性結節に多いエコーの特徴】

- hypoechoic (水濃度と hyperechoic の中間)
- 点状石灰化(odds ratio 8.1; 95%CI:3.8-17.3)
- 周囲に halo がない
- 結節全体が solid composition(odds ratio,3.6;95%CI:1.7-7.6)
- 結節内部の血流豊富
- >2 cmサイズ(odds ratio 3.6; 95%CI:1.7-7.6)

まとめますと顕性甲状腺機能亢進の場合 FT4、FT3 上昇、TSH<0.01mU/L です。

ただし FT3 のみ上昇することがあります(T3 toxicosis)。潜在性甲状腺機能亢進症では

FT4とFT3は正常でTSH低値です。TRAb、TSAbを確認します。

カラドップラーは有用でバセドウでは血流亢進、甲状腺炎では低下します。

エコーで甲状腺肥大は左・右葉で前後径>2 cm、峡部で>4 mmです。

8. 症状↓にインデラル。中毒症に抗甲状腺薬(メルカゾール,PTU)。放射性ヨウ化物は QOL 低い。手術も。

甲状腺機能亢進を治療しないと特に老人で様々な副作用を起こします。

標準化死亡比(特定集団の死亡数を標準集団の死亡数と比較した比率)は 1.14(95%CI 1.04-1.24, p=0.002)で特に心房細動から心不全、梗塞を起こします。

甲状腺機能亢進で骨折は閉経後女性に多く、骨の turnover によります。

小生、骨粗鬆症で、これは今まで考えたことがありませんでした。

原因が何であれ甲状腺中毒症状の軽減にはβ拮抗薬を用います。非選択的β拮抗薬の

Propranolol(インデラル)10-40 mg 分3-4/日が長く使用されてきましたが、より長時間作用性で
選択的β拮抗薬の atenolol(テノーミン)や metoprolol(ロプレノール、セロケン)も有効です。

甲状腺中毒症の治療には抗甲状腺薬(antithyroid drugs)、放射性ヨウ化物(radioactive iodine)、
手術が選択肢です。しかしとくに高齢者や放射性ヨウ化物が適さない場合は低用量の抗甲状腺薬
(メルカゾール、PTU)が有用です。バセドウ病(Graves' disease)ではその3者ともに有効です。

しかしバセドウ病 1186 例の 10 年のコホートでは放射性ヨウ化物による治療は抗甲状腺薬に比べて QOL は低かったのです。ヨーロッパ、アジア太平洋地域では抗甲状腺薬が第 1 選択です。

米国も過去 20 年で放射性ヨウ化物から抗甲状腺薬にシフトしています。

COVID-19 流行中、不急の手術や放射性ヨウ化物は多くの国で中止され更に抗甲状腺薬へとシフトしてきました。

まとめますと甲状腺機能亢進症状の軽減にインデラル 10-40mg 分3, 4。中毒症に抗甲状腺薬 (メルカゾール,PTU)、放射性ヨウ化物、手術が選択肢となりますが放射性ヨウ化物は QOL が低くなります。

9. メルカゾール優先,催奇性あり妊娠初期 PTU を。PTU に肝毒。両者 3 カ月内無顆粒球注意。

甲状腺機能亢進治療に使われる抗甲状腺薬 thionamide には propylthiouracil(PTU,チウラジール,プロパジール)と carbimazole、およびその代謝物である thiamazole(MMI,メルカゾール)があります。

なお thiamazole はヨーロッパの言い方で、米国では methimazole と言います。

作用機序はチロシンのヨウ化やチロシンのカップリング阻止により甲状腺ホルモン合成阻害します。

Propylthiouracil は type1 deiodinase 阻害により T4→T3 転換を阻止します。

メルカゾールの方が効果が強く長く、忍容性 (tolerability) が優れ好まれます。

ただし妊娠 5-11 週では「催奇性」がありメルカゾールよりも PTU が好まれます。

またメルカゾールは効果持続が長く 1 日 1 回で良いと言うのですが国内ではメルカゾール (2.5mg, 5mg/錠) は 1 日 30 mg を 3-4 回分服、重症時 1 日 40-60 mg になっています。一方、PTU (チウラジール、プロパジール) は 1 日 2-3 回の分服です。国内は 50 mg/錠を 1 日 300 mg、3-4 回分服、重症時 1 日 400-600 mg です。

バセドウ病 (Graves' hyperthyroidism) の初診患者では米国、ヨーロッパのガイドラインでは carbimazole または methimazole (メルカゾール) を 12-18 カ月使用し、TSH が正常、TRAb 陰性となれば中止します。中止後に TRAb 高値となれば更に 12 カ月 (またはそれ以上) 投与するか放射線ヨード治療や手術を考慮します。

しかし抗甲状腺薬の欠点は最初のコースの後 6 カ月以内の高い再発率 (約 50%) です。
しかし 128 例の長期フォローでは抗甲状腺薬の 2 回目投与により 75% で長期寛解が得られました。
メルカゾールによる 5-10 年、或いは生涯治療は安全、効果的です。
「抗甲状腺薬継続は 1 年毎に寛解率が高まります」。

抗甲状腺薬の初期量は甲状腺機能亢進症の重症度と甲状腺のサイズによります。

1-3 カ月の初期治療後、最小投与量になるように調整 (titrate) します。

コントロールが困難な場合「block and replace regimen」と言って抗甲状腺薬の高用量で甲状腺機能を抑制して、その後、甲状腺機能低下を防ぐため levothyroxine (チラーゼンS) を投与する方法があります。

治療開始したら甲状腺機能は 4-6 週毎チェックします。TSH は数か月抑制されますので FT4、FT3 を見ながら調整します。特に Graves' disease では眼症を悪化することがありますので過剰治療を避け甲状腺機能低下にならぬよう注意します。

甲状腺機能正常 (euthyroidism) になったら 2-4 カ月毎のフォローとします。

抗甲状腺薬の軽度副作用として 5% で搔痒、胃腸症状がありますが重大な副作用は稀です。重大な副作用は用量依存性でメルカゾールで多く、PTU では報告されていません。
抗甲状腺薬でとりわけ 5-11 週で催奇性がありメルカゾールよりも PTU が好まれます。

「無顆粒球症が 0.5% で特に治療最初の 3 カ月に起こり、発熱、咽頭痛に注意」します。

無顆粒球症が発生した場合は抗甲状腺薬は永久停止です。

肝毒性は (cholestatic か hepatocellular) は 0.1% 以下で起こりメルカゾールより PTU で多く小児で投与初期 3 カ月で多ようです。「致死性肝障害」も報告されています。

このため PTU は米国 FDA (Food and Drug Administration) では black box warning (薬の添付文書で黒枠で囲まれた重大警告) を受けており特殊な場合のみの使用となっています。

2020 年、ヨーロッパではメルカゾールで急性膵炎が起こりうる警告が出されましたがはっきりしません (conflicting)。

まとめますと抗甲状腺薬はメルカゾールを優先します。12-18 カ月使用し TSH が正常、TRAb 陰性となれば中止します。「メルカゾールは催奇性があり妊娠初期のみ PTU 使用」します。

PTU は肝毒性で小児で死亡例あり米国では特殊例のみ使用です。「メルカゾール/PTU 両者とも 3 カ月内は無顆粒球症に注意」します。

10. 放射性 I は中毒結節で第 1 選択。重度眼症は禁忌。甲状腺 ↓ で TSH ↑ し眼症悪化。

放射線ヨード治療は中毒結節性甲状腺腫では第 1 選択です。特に合併症の多い老人で手術リスクの高い時適応になります。放射線量は固定線量か、甲状腺サイズと 24 時間放射線ヨード取り込み量を元に計算します。

治療数週間で FT4、FT3 が増加することはありますが最終的に 50-85% で甲状腺機能低下となります。特に高用量では機能低下します。しかし 10% では機能抑制できません。

放射線ヨード治療は根治治療 (definitive therapy) として行われますが即効性ではありません。

多結節性甲状腺腫では初期サイズにもよりますが甲状腺容積が 60% 位まで減少します。

治療前にメルカゾールや β 拮抗薬を投与して甲状腺機能亢進を抑え、放射線治療後の再発リスクを減らします。

副作用には頸部圧痛、「甲状腺眼症発生、悪化」があり特に喫煙者が多いようです。

従って「重症眼症のある場合は放射線ヨード治療は禁忌」です。

甲状腺眼症は、甲状腺と眼窩組織(眼窩線維芽細胞や脂肪組織)が共通の TSH 受容体抗原を有する自己免疫疾患です。治療により甲状腺細胞が破壊されると、甲状腺由来の抗原が放出され、これが T 細胞活性化を促進、眼症状の悪化を引き起こす可能性があります。

また、放射性ヨウ素治療後の甲状腺機能低下で「TSH 上昇が眼症を悪化」させる要因になります。

TSH>30 μ IU/ml で眼症悪化リスクが 3 倍になります。ステロイド使用でこのリスクは軽減します。

軽度の眼症のある場合やリスク(喫煙者、重症甲状腺機能亢進、TRAb 高値)のある場合は前もってステロイド投与します。

放射線ヨード治療後の甲状腺機能低下を放置するとこれにより眼症が悪化します。

放射性ヨード治療のその他の禁忌には 6 カ月以内に妊娠を考慮する場合や、授乳があります。

なお放射線治療後の甲状腺癌発症は複数のスタディでは見られていません。

しかし用量依存性に固形がん発生が報告されていますが議論が多いようです。

まとめますと放射性ヨード治療は中毒結節で第 1 選択ですが重度眼症で禁忌です。機能低下で

TSH \uparrow となり眼症が悪化します。放射線治療で甲状腺容量減少で機能低下し眼症悪化します。

11. バセドウ手術は全摘。中毒結節は部分切除も。ヨウカ K で術中出血 \downarrow 、術後チラージン投与。

甲状腺摘出は他の治療で効果が無かった場合や、中毒性結節性甲状腺腫、バセドウ病(Graves' disease)の根治治療です。

バセドウ病では全摘が亜全摘よりも有効であり合併症率は変わりません。従って全摘が好まれます。

手術前に抗甲状腺薬で機能を正常にしておき術後は levothyroxine(チラージン S)で置き換えます。

手術前に Lugol's iodine(ルゴール液)やヨウカ K(ヨウカカリウム、50 mg 丸、16.3 mg/g 内服ゼリー:ヨウ素不足の時は甲状腺機能亢進、甲状腺機能亢進症では抑制します。機能亢進に 1 日 5-50 mg、1-3 回分服)により術中出血が減少します。

中毒結節の場合は、結節の数と分布により甲状腺半切除か、全摘が妥当かもしれません。

手術合併症は 25-50 例/年の甲状腺摘出を行う熟練外科医(high-volume thyroid surgeon)が行えば少ない(1-2%)ですが、術後出血、副甲状腺機能低下による低 Ca 血症、喉頭神経麻痺などがそれぞれ 1%あります。

良性の甲状腺結節に対し経皮的ラジオ波焼灼(radiofrequency ablation)も選択肢です。

2 施設のスタディで「moving-shot technique(プローブを連続的に動かしながら焼灼する)」により半数の患者で TSH 正常化、合併症は少なく、頸部不快感も少なかったのです。

まとめますとパセドウ手術は全摘が好まれます。中毒結節は部分切除も考慮します。
術前に抗甲状腺薬投与したりヨウカKで術中出血を減らします。術後はチラージン投与します。

12. HCG(ヒト絨毛性ゴナドトロピン)はTSHと構造が似て甲状腺↑となり妊娠悪阻多い。

源氏物語で光源氏は桐壺帝と更衣桐壺の子ですが、桐壺は若くして亡くなります。
桐壺帝は新たな妃、美女の藤壺を迎えます。
ところが10代の源氏が新しい母である5歳上の藤壺と密通し妊娠させてしまうのです。

若紫の巻で、藤壺にはついに「つわり(悪阻)」が始まります。
この場面は次のように描かれています。
「まことに御心地例のやうにもおはしまさぬはいかなるにかと、人知れず思ふことも
ありければ心憂いかならむとのみ思し乱る(はたしてご気分が平素と違っていらっしゃる
のは、どうしたわけかと、心ひそかにお思い当たられることもあったので、情けなくただ
これから先どうなることかとばかり思い悩んでいらっしゃる)」

へーと思ったのは妊娠時HCG(human chorionic gonadotropin、ヒト絨毛性ゴナドトロピン)は
甲状腺ホルモン分泌を刺激するためST4高値、TSH低値になるのだそうです。
HCG(ヒト絨毛性ゴナドトロピン)とTSH(甲状腺刺激ホルモン)はなんと構造的に似ており両者
は糖蛋白質ホルモンでαサブユニットがほぼ同一で構造的な類似性があります。しかしβサブユニットは
異なり、これがホルモンの特異性を決定します。
この類似性のため、HCGはTSH受容体に結合し、甲状腺を刺激する作用を持つことがある
というのです。

従って妊娠時にはTSH正常値が異なります。
妊娠時の甲状腺機能亢進は妊婦の1-3%にありますが一過性であり治療不要です。
妊娠時HCG高値による妊娠時甲状腺機能亢進では半数で妊娠悪阻(hyperemesis gravidarum)
を起こすというのです。妊娠悪阻ってそういうことなのかあ！

妊娠中の顕性甲状腺機能亢進により流産、死産、preeclampsia(妊娠高血圧症候群)、
未熟児出産、低体重児を起こすので治療が必要となります。
しかし抗甲状腺薬でとりわけ5-11週では催奇性がありメルカゾールよりもPTUが好まれます。

妊娠時の甲状腺機能亢進では抗甲状腺薬は必要最小量を使用しモニターを頻回にする。
妊娠第1期はメルカゾールでなくPTUとします。

-
妊娠のHCGとTSHが似ていて妊娠悪阻の原因となるとは驚くばかりです。

平安京大内裏は総合診療のメッカ、京都丸太町病院のすぐ東北に広がっていました。現在、ここは全くの市街地ですが、歩くといたるところに清涼殿、承香殿、紫宸殿跡などの説明板があります。興奮するのは淑景舎(しげいしゃ、桐壺)跡です。これこそ源氏の母がいたところでありまた源氏達が宿直の夜に、女性達の「雨夜の品定め」をする場所なのです。

まとめますとHCG(ヒ絨毛性ゴナドトロピン)はTSHと構造が似て甲状腺↑となり妊娠悪阻が多くなります。

13. 甲状腺炎の中毒症はβ拮抗、NSAID、PSL使用。抗甲状腺薬無効。ICIで甲状腺↓。

甲状腺眼症は、甲状腺と眼窩組織(眼窩線維芽細胞や脂肪組織)が共通のTSH受容体抗原を有する自己免疫疾患です。治療により甲状腺細胞が破壊されると、甲状腺由来の抗原が放出され、これがT細胞活性化を促進、眼症状の悪化を引き起こす可能性があります。また、放射性ヨウ素治療後の甲状腺機能低下でTSH上昇が眼症を悪化させる要因になります。TSH>30 μIU/mlで眼症悪化リスクが3倍になります。ステロイド使用でこのリスクは軽減します。

甲状腺炎による甲状腺中毒症はふつう一過性であり自然治癒(self limiting)し原因に関わらず治療不要のことが多いそうです。β拮抗薬で症状が収まり抗甲状腺薬は無効で適応はありません。

亜急性甲状腺炎の第1選択はNSAIDであり症状がひどければステロイド 30-40 mg/日を1-2週後漸減します。初期量15-20 mgでも有効です。

甲状腺中毒症のあとしばしば一過性または永久の甲状腺機能低下症となります。亜急性甲状腺炎ではほとんど正常機能に回復しますがlymphocytic thyroiditis(分娩後を含む)では甲状腺機能低下が慢性化して6-12カ月あるいは永久的なこともあります。ひどければlevothyroxine(チラージンS)投与し6-12カ月後に減量のtrialを行ないます。免疫チェックポイント阻害剤による甲状腺炎は大抵、永久的甲状腺機能低下となります。

まとめますと甲状腺炎の中毒症はβ拮抗薬を使用します。抗甲状腺薬は無効です。NSAID、PSLを使用します。免疫チェックポイント阻害薬による甲状腺炎はたいてい永久的甲状腺機能低下となります。

14. Type1 amiodarone-induced thyrotoxicosis はヨードで亢進。Type2は薬剤による破壊。

ヨード過剰摂取は甲状腺機能亢進を起こし得ます。これは主に甲状腺結節や、潜在的バセドウ病のある患者で多く「Jod-Basedow phenomenon」と言い、Type1 amiodarone-induced thyrotoxicosis と呼ばれ数か月から1年後に起こります。

amiodarone にはヨウ素があることにより脂溶性となり細胞膜を通過しやすくなります。

Type 1 はヨードの多いアミオダロンが甲状腺に過剰なヨードを供給し既存の結節性甲状腺腫などがある患者で甲状腺ホルモンの過剰生産を起こすもので炎症はふつうありません。

エコーで血流増加(+)、TSH 受容体抗体陰性が多く治療は抗甲状腺薬(メチマゾール等)やヨード制限、時にステロイドです。

またヨウ素を含む造影剤の後で iodine-induced hyperthyroidism が起こります。

昆布(kelp)摂取、ヨードを含む局所消毒剤でも起こります。

Type 1 amiodarone-induced thyrotoxicosis は高用量抗甲状腺薬で治療しますが反応しない場合は甲状腺摘出が必要なことがあります。

放射線ヨウ素治療は甲状腺内のアミオダロン由来のヨウ素が高濃度で半減期 100 日であることから効果がありません。

一方、Type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis はヨウ素によるのではなくアミオダロンによる直接的な細胞傷害で甲状腺炎を起こすもので、もともと甲状腺に異常がないことが多く薬剤開始後、数か月から数年後に起こります。「type2→2 次的炎症で破壊」と覚えます。エコーで血流低下、炎症所見があり炎症マーカーが上昇することがあります。治療はステロイドが第 1 選択で甲状腺切除することもあります。

特徴は甲状腺に圧痛や腫大がなく、結節もなくエコーで甲状腺血流に乏しいのです。

両者を臨床所見から区別するのは難しいこともあり両者併存することもあります。

Type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis は他の甲状腺炎と同様、時間と共に軽快しますが、重症でステロイドを要することもあります。

Type1、type 2 両者ともアミオダロン中止で回復は早まりますが、アミオダロンは重症心疾患で使われることが多く、死亡率が高いのです。

15. 甲状腺中毒症の治療要点:抗甲状腺薬、放射性ヨウ化物、摘出手術。

甲状腺中毒症に対する治療を以下にまとめます。

【甲状腺中毒症に対する治療】

●抗甲状腺薬

・作用機序:チロシンのヨウ化やチロシンのカップリング阻止により甲状腺ホルモン合成阻害する。

Propylthiouracil は type1 deiodinase 阻害により T4→T3 転換を阻止する。

・初期量:

*Methimazole(thiamazole、メルカゾール)15-40 mg 1 日 1 回

国内(錠 2.5mg,5 mg,注 10 mg/1ml)1 日 30 mg,3-4 回分服、重症時 40-60 mg/日

*Propylthiouracil(PTU, チウラジール,プロパジール 50 mg/錠)100-400 mg/日, 2-3 回/日

国内(錠 50 mg/錠)1 日 300 mg, 3-4 回分服、重症 400-600 mg/日

- ・禁忌: 抗甲状腺薬で副作用既往の時、重症肝障害、
メルカゾールは開始 2 か月以内に重篤無顆粒球症で死亡例あり
PTU は妊娠第 1 期(3 カ月)ではメルカゾールの代替に。
- ・長所: 放射線曝露がない。眼球症状に影響なし、入院不要、妊娠時、授乳時も投与可能、
続発する甲状腺機能低下症がない、寛解のチャンスがある。
- ・短所: 再発率高く 1クールで 50%、長期内服コンプライアンス良好、長期治療可能
- ・副作用: 痒み < 5%、胃腸障害 < 1%、重篤無顆粒球症 < 0.5%、肝毒性 < 0.1%、
血管炎 < 0.1%、腭炎 (conflicting evidence)

●放射性ヨウ化物 (radioactive iodine)

- Iodine はヨウ素、iodide はヨウ素が電子一つ受け取ったイオンの形 I⁻。
- ・作用機序: 放射線による甲状腺細胞 (thyrocyte) 破壊
 - ・初期量: 放射性ヨウ化物 185 または 370、555MBq (メガベクレル。1Bq は 1 秒間に一つの
原子核が崩壊して出す放射線量で、メガは 10 の 6 乗、つまり 1,000,000Bq)
甲状腺の重量、センチでの percentage uptake で計算する。
 - ・禁忌: 妊婦、授乳期、妊娠可能性あるいは父になる可能性が近い時、重症甲状腺目症。
 - ・利点 (advantage): 高治癒率。手術や麻酔不要。手術に比べて安価 (特に固定線量の時)
 - ・短所 (disadvantage): 甲状腺機能亢進や甲状腺眼症を悪化させるリスクがある。
甲状腺機能コントロールが遅い。治療後妊娠は 6-12 カ月避ける。
前もって抗甲状腺薬を使用する必要がある。
10% の患者で甲状腺機能亢進が改善しない。
 - ・副作用 (adverse events): 15-30% で Graves 眼球症状再発、発症。
放射線甲状腺炎 (radiation thyroiditis)、固形癌死亡リスク上昇。

●甲状腺摘出 (thyroidectomy)

- ・作用機序: 甲状腺除去
- ・手術法: 全切除 (好まれる)、亜全摘 (特殊なケース)
- ・禁忌: フレイルまたは高齢者で重篤合併症のある時。
妊婦 (相反するデータ)
- ・利点: 迅速に甲状腺機能亢進をコントロールできる。重症眼症でも使える。
放射線曝露なし、甲状腺による圧迫症状 (compressive symptom) 解除。
甲状腺癌や副甲状腺機能亢進を解除。
- ・短所: 熟練医師が常には見つからない。手術リスクがある。
抗甲状腺薬、カルウム、Lugol's iodine で前処置が必要。永久に低甲状腺機能となる。
手術痕が残る。高額。
- ・副作用: 出血、血腫。喉頭神経麻痺、副甲状腺機能低下による低 Ca 血症。麻酔合併症。

それでは The Lancet, Feb.24, 2024「甲状腺機能亢進症」最重要点 15 の怒涛の反復です。

- ① ヨード不足で甲状腺は効率的に取り込もうと肥大化、中毒結節性甲状腺腫おこす。
- ② 濾胞上皮細胞に I⁻ を取り込み TPO で I⁻ とチサイグロブリンに結合し T4 と T3 にする。

- ③ 甲状腺中毒症はバセドウ・中毒結節性甲状腺腫(ホルモン合成)、甲状腺炎(貯蔵ホルモン放出)の3つ。
- ④ バセドウはIgG抗体のTSH受容体刺激でホルモン合成。Skewed X chromosomeで女性に多い。
- ⑤ 亜急性甲状腺炎はウイルスで発熱、痛い。橋本、分娩後はTPO/サイログロブリン抗体。ICIで甲状腺炎。

- ⑥ バセドウ症状はホルモン過剰と交感神経(β)亢進。眼症状25-40%(lid lagは下方視で白眼)。
- ⑦ 亢進は顕性でFT4,FT3上昇,TSH<0.01。潜在性はホルモン正常,TSH↓。TRAb, TSAb確認。
- ⑧ 症状↓にインデラル。中毒症に抗甲状腺薬(メルカゾール,PTU)。放射性ヨウ化物はQOL低い。手術も。
- ⑨ メルカゾール優先,催奇性あり妊娠初期PTUを。PTUに肝毒。両者3カ月内無顆粒球注意。
- ⑩ 放射性Iは中毒結節で第1選択。重度眼症は禁忌。甲状腺↓でTSH↑し眼症悪化。
- ⑪ バセドウ手術は全摘。中毒結節は部分切除も。ヨウ化Kで術中出血↓、術後チラーヂン投与。
- ⑫ HCG(ヒト絨毛性ゴナドトロピン)はTSHと構造が似て甲状腺↑となり妊娠悪阻多い。
- ⑬ 甲状腺炎の中毒症は β 拮抗、NSAID、PSL使用。抗甲状腺薬無効。ICIで甲状腺↓。
- ⑭ Type1 amiodarone-induced thyrotoxicosisはヨードで亢進。Type2は薬剤による破壊。
- ⑮ 甲状腺中毒症の治療要点:抗甲状腺薬、放射性ヨウ化物、摘出手術。