

甲状腺機能低下症(セミナー) The Lancet, Oct.5, 2024

「僻地で世界最先端」 西伊豆健育会病院早朝カンファ 2024. 11 仲田和正

付けたり: 甲状腺ホルモンはカエル変態に必須、犬の Na 値、ホルモン同好会、橋本病発見者、ドイツの森鷗外、鷗外の下宿とシャリテ病院、ナワリヌイのバチョク中毒、舞姫 Elyse Wiegert、土肥金山の親分子分、心太(ところてん)、藻塩、嵐山、放射線被曝時のヨーカリウム、チラージンは空腹時摂取、枕草子「過ぎにし方、恋しきもの」、二藍の栞、古代の色彩感覚、空蟬、那須与一

Hypothyroidism (Seminar)

•Peter N Taylor, PhD

Thyroid Research Group, Division of Infection and Immunity, Cardiff University, UK

•Marco M Medici, PhD

Department of Internal Medicine, Erasmus Medical Centre, Rotterdam Netherlands

•Alicja Hubalewska Dydejczuk

Department of Endocrinology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

•Kristien Boelaert

Institute of Applied Health Research, University of Birmingham, UK

The Lancet, Oct.5, 2024 に甲状腺機能低下症のセミナーがありました。

外来では頻度の多い疾患ですのでまとめました。筆者は英国、オランダ、ポーランドの医師達です。

甲状腺機能低下症 The Lancet, Oct.5, 2024 最重要点 10 は次の通りです。

- ① 濾胞上皮細胞に I⁻ 取り込み TPO で I⁻ とサイログロブリンに結合し T₄ と T₃ に分解。
- ② 橋本病は TPO-Ab か Tg-Ab、バセドウは TRAb (TSAb) による。両者自己免疫疾患。
- ③ ヨード過剰摂取で甲状腺ホルモン低下起こし Wolff Chaikoff effect という。被爆時 KI 内服。
- ④ TSH 0.4-4.0 mIU/L。老人高く 7.5-8.0 上限。老人の高めの TSH は生存に有利、気にするな。
- ⑤ 甲状腺↓とする薬: アンカロン、リチウム、免疫チェックポイント阻害、マブキャンパス(抗 CD52)、TKI、放射線。
- ⑥ チラージン S は 1.5-1.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 空腹時! 成人は 25-50 μg から。老人は慎重に。TSH フォロー。
- ⑦ 甲状腺機能低下の原因、治療開始前・後の検査解釈一覧。
- ⑧ 機能低下症状: 低体温、寒冷不耐、徐脈、意識変容、疲労感、体重 $\uparrow$ 、嗄声、乾燥肌、Tch $\uparrow$, CK $\uparrow$ 。
- ⑨ 潜在性機能低下(TSH $\uparrow$, FT₄ $\rightarrow$) は TSH $>10 \mu\text{IU}/\text{ml}$ でチラージン S 推奨。アルゴリズム提示。
- ⑩ 甲状腺疾患の遺伝子。甲状腺全切除でチラージン S 補充。部分切除で 1.34 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 位。

驚いたのは甲状腺ホルモンは両生類の変態(オタマジャクシ $\rightarrow$ カエル)、アヒルの繁殖に欠かせないと言うのです。よもやカエルとヒトの甲状腺ホルモンが同じだとは思いませんでした。先祖は同じなのです。そう言えば以前、ダイビング中にクモ膜下出血を起こして昏睡となった方の息子さんが獣医で、病院に来られました。検査データの説明で「Na の正常値が 140 位なんですけど…」と言ったら「へえ! 犬と同じなんですわね」と言うのには驚きました。

そうか、ヒも犬も先祖は同じなのかと感動しました。隣の犬のハナが急に身近に思えてきました。この犬は頭が悪くて、もう 10 年以上にもなるというのに小生いまだに吠えられます。

海の塩分濃度は Na 3.5% です。細胞外液 (Na 0.9%) は数億年前の、今の海の 1/4 の濃さを残しているといわれます。人体が太古の海の組成を保ち続けているのに感動します。

小生手元にアンモナイトの化石を置いています。色々悩む時この古生代中期 (4 億年前) から中生代末期 (6600 万年前) の 1 個体をみると、悩むのがつくづく馬鹿らしくなります。

精神的にとっても良い御守りです。皆さまも是非どうぞ。

1. 濾胞上皮細胞に I⁻ を取り込み TPO で I⁻ とサイログロブリンに結合し T₄ と T₃ に分解。

研修医の時、オーベンがホルモン同好会に行こうと言うので、てっきりビールを飲み連れて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の基本がわかっていないと全く訳がわかりませんのでまずこれを説明します。我慢してお読みください。

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 とは甲状腺刺激ホルモン (TSH: Thyroid Stimulating Hormone) のことです。

TRH により下垂体前葉から分泌された TSH 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 thyroid peroxidase (TPO、甲状腺ペルオキシダーゼ) 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。

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。

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⁻とチログロブリンに結合しこれを脂溶性の T4 と T3 に分解し血中へは TBG と結合して放出します。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。

2. 橋本病は TPO-Ab か Tg-Ab、バセドウは TRAb(TSAb)による。両者自己免疫疾患。

ヨードが十分な国々の甲状腺機能低下で最も多いのは橋本病です。

「橋本病」は自己免疫疾患による甲状腺機能低下ですが、「抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体(TPO-Ab)か抗 thyroglobulin 抗体(TgAb)によります」。つまり甲状腺濾胞内で働くこの二つの抗体で甲状腺ホルモンができなくなるのです。甲状腺にリンパ球浸潤と免疫性破壊が起こります。TPO-Ab は人口のなんと 11%で見られるとのこと。

橋本病の原因はよくわかりませんが遺伝素因と環境因子(ヨード過剰、妊娠、性ホルモン、selenium 欠乏、放射線曝露など)によるかもしれません。ヨード欠乏も DNA のメチル化に影響し甲状腺機能低下につながります。

橋本病の発見は小生、最近の話かと思っていたのですが京都帝国大学福岡医科大学(現九州大学医学部)

1 期生の橋本策(はかる)が 100 年以上前の 1911 年に「甲状腺ノリンパ腫様変化ニ関スル組織的並ビニ臨床的知見ニ就キテ」を発表、翌年 Archiv für klinische Chirurgie に掲載したのだそうです。橋本は 1912 年にはドイツのゲッチンゲン大学に 3 年間留学しています。九州大学近くには橋本策を記念して橋本通りがあるそうです。

福岡 橋本通り

2017 年に小生、医師、森鷗外の足跡を訪ねて家内とベルリンに行きました。

明治初期、東京帝大医学部では医学の授業はドイツ人がドイツ語で行いましたから、鷗外はドイツ語会話は全く困らなかったようです。鷗外は明治 6 年に医学部に入学し明治 14 年に卒業しました。島根県津和野には鷗外の生家と森鷗外記念館がありそこに明治 14 年の東京帝国大学医学部の講師陣一覧表がありました。驚いたのはこの時点で医学部教師 36 名の内、ドイツ人は既に 6 名だけでした。内科、外科、生理学、解剖学、薬剤学、ドイツ・ラテン語学の 6 名です。

外国人を雇うのは非常に金がかかりましたから急速に日本人教師に交代していったのだなあと思いました。

鷗外はマルセイユに到着して汽車でドイツに入ってから言葉が急に分るようになり元気になっています。それどころか、ナウマン象命名者のナウマンが日本を貶める講演をしたのに対し、その晩餐会の場で堂々の反論を述べ新聞紙上でも反撃をしています。

鷗外の「舞姫」に次のような下りがあります。誠に美文です。明治維新からわずか 17 年後、明治 17 年(1884)10 月 11 日に鷗外がベルリンに到着した時の感激がよくわかります。「遙々と家を離れてベルリンの都に來ぬ。余は模糊たる功名の念と檢束に慣れたる勉強力とを持ちて忽ちこの欧羅巴(ヨーロッパ)の新大都の中央に立てり。何等の光彩ぞ、我が目を射むとするは。何等の色沢ぞ我が心を迷わさむとするは。菩提樹下と訳するときは幽静なる境なるべく思はるれど、この大道髪(カミ)の如きウンテルテンリンデン(Unter den Linden)に來て両辺なる石だたみの人道を行く隊々(くみぐみ)の士女を見よ」

更に「遠く望めばブランデンブルグ門を隔てて緑樹枝をさし交はしたる中より半に浮かび出でたる凱旋塔(Siegesseule、ジークスゾイル)の神女の像」とあり、小生まさにその景色を見て感動しました。ブランデンブルグ門の横に Kaffee Krebs(カニ、癌)があり明治時代、LINE なんてなかった時代、日本人留學生の溜まり場で「蟹屋」と呼ばれました。現在はスターバックスになっていました。留學生たちが見えるような気がして感動しました。

森鷗外の下宿が現在も残っていて今はフンボルト大学が管理する博物館になっています。外壁にデカデカと「鷗外」と書いてありました。鷗外の部屋にはベッドが残っていて下宿の娘がよくこのベッドに座って話し込んでいったそうで鷗外が迷惑がって下宿を変えています。このすぐ近くに鷗外や北里柴三郎が通ったシャリテ病院(Charite Krankenhaus)が今もあります。プーチンに敵対して 2020 年、神経剤(ビチョク)で暗殺されかけたナワリヌイ氏はここで治療されています。下記は the Lancet に掲載されたシャリテ病院発、世界初のビチョク中毒症例報告です。凄まじい迫力です。

[conference_2021_03.pdf](#)

(神経剤(ビチョク)中毒 Case Report, The Lancet, Jan16, 2021)

シャリテ病院には Virchow 転移(左鎖骨上窩の胸管が静脈に合流するリンパ節転移)の Virchow が講義した教室も保存されていました。病院入り口の広場には Virchow の銅像があり構内の通りは Virchow 通り、病院裏の広場は Koch(コッホ)広場でした。北里柴三郎もシャリテ病院でコッホに師事しました。

橋本病は自己免疫疾患で甲状腺機能低下を起こします。他の自己免疫疾患、例えば関節リウマチ、1 型糖尿病、アジソン病、セリアック病でも甲状腺機能低下は多いのだそうです。Down、Turner でも見られます。

へーと思ったのは、喫煙者では潜在性甲状腺機能低下は非喫煙者に比して 50%すくなく、顕性甲状腺機能低下は 40%少なく、喫煙は防護的のようです。

ヨードが十分な国々では甲状腺機能低下の罹患率は 1-2%で男性より女性に 10 倍多く、85-89 歳になると罹患率は 7%にもなります。

甲状腺機能低下の罹患率はヨーロッパでは 0.2-5.3%、米国で 0.3-3.7%。アフリカ系カブ人では 1.7%です

一方 Graves' disease(バセドウ病)はやはり自己免疫疾患で甲状腺機能亢進症です。

濾胞上皮細胞表面の TSH 受容体に対する抗 TSH 受容体抗体 (TRAb: Thyroid Stimulating Hormone Receptor Antibodies) は、「TSH 受容体を刺激する場合とブロックする場合があります」がバセドウ病の場合は刺激により T3、T4 を過剰産生し TRAb でバセドウが活動しているか寛解しているかを判断します。

「甲状腺刺激抗体 (TSAb : Thyroid Stimulating Antibodies) は上記の TRAb の subset (子分) で甲状腺を刺激する場合の抗体」です。TSAb が受容体をブロックするのではなく、なんと TSH を真似て甲状腺を刺激し続けるのです。つまり TSAb が TSH と同様に甲状腺を刺激して甲状腺機能亢進を起こすのです。

車(甲状腺)にガソリン(TSH)を入れようとしていたら変な奴(TRAbの子分のTSAb、甲状腺刺激抗体)が出て来て給油口を閉じるのではなく、ノズルを取り上げられてずっとガソリンを入れ続けるようなものです。

西伊豆土肥金山を見学したら古文書があつて坑道のリーダーは親分、部下は子分と書いてありました。病院でも使えそうです。

以前、当西伊豆健育会病院の駐車場で「親分、こんなところで透析やってますぜ」

「おう、そりゃ助かるなあ」という会話を聞いてしまい思わず身震いしました。

TSAb (TRAb の子分) の測定は 1995 年になんとヤマサ醤油により開発されたそうです。

まとめますと橋本病は甲状腺「濾胞内」で働いて thyroglobulin と甲状腺ペルオキシダーゼ(TPO)を攻撃します。バセドウ病は甲状腺の「濾胞上皮細胞膜の TSH 受容体」に対する「刺激」抗体が原因です。

3. ヨード過剰摂取で甲状腺ホルモン低下起こし Wolff Chaikoff effect という。被爆時 KI 内服。

甲状腺ホルモンはヨード(I)が必要ですからヨードの重度欠乏は甲状腺機能低下を起こします。

歴史的には甲状腺機能低下では重症ヨード欠乏症が最も多かったようです。

日本では普通に海藻を食べますからヨード欠乏は稀です。国内では欠乏より過剰摂取が問題のようです。ヨウ素はとくに昆布、わかめに多く、とりわけ根昆布(昆布の葉の上部と茎の上部の間)に大量のヨードが含まれます。昨年パリに行ったときラーメン専門店だけでなく、おにぎり専門店もあったのには驚きました。アニメでおにぎりは世界に知られるようになったようです。

西伊豆では海藻の天草(てんぐさ)を採集してコンクリートの上で干し、長野県諏訪に送って寒天が作られます。以前、ホームステイした米国人 2 人と自転車で町内を回り干している天草を見せました。欧米ではゼリーはゼラチン(動物の皮、骨、結合織)から作りますから珍しがって写真を撮っていました。そのあと家内が家で天草から心太(「ところてん」と読む)を作りました。

我が家では塩は藻塩(もしお)をよく使います。古代、日本では海藻のホンダワラを焼いて藻塩を作りました。源氏物語の明石の巻でも源氏が明石の君に向かって「このたびは立ちわかる

とも藻塩やく煙は同じかたになびかむ(今度はたとえお別れすることになっても、あの藻塩を焼く煙が同じ方向になびくようにいずれは必ず一緒になりましょう)」と歌を詠んでいます。当時の製塩法はホンダワラに海水を何回もかけながら天日で乾かして塩分を多くして焼き、残滓を水に溶かしその上澄みを釜に入れて煮詰めたようです。

明石の君は源氏の招きに応じて京都嵐山に屋敷を造り転居します。明石の景色と嵐山の河畔の景色と似ていると言うのです。小生、嵐山に行く度に千年前に思いを馳せて感動します。就中(なかんづく)、大河内山荘は必ず寄っています。

ヨーロッパではヨードは牛乳や乳製品から摂取するようです。

いったいどんな国々で欠乏が起こるのだろうと調べたところヨーロッパ諸国(ベルギー、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、イタリア、アイルランド、ルーマニア、スロベニア、スペイン、トルコ、モンテネグロ)に多いようでした。

下記の記事によると、WHO が危惧しているのは、ヨーロッパで牛乳、乳製品、魚などの主要ヨウ素源に代わる植物由来の代替品の人気の高まりです。ヨウ素欠乏を起こす可能性があるというのです。ベジタリアンだとヨード欠乏が起こり得るようです。

[People in the WHO European Region at greater risk of iodine deficiency due to changing diets](#)

1990 年代初期からヨード欠乏は世界的に減少しました。世界人口の 88%はヨード添加塩を使用しているというので日本国内の食塩を調べてみましたが国内ではヨードは添加していません。国内はヨード欠乏よりヨード過剰の方が問題です。なお妊婦は甲状腺ホルモン需要増加のためヨード欠乏をおこしやすくなります。ヨード欠乏は小児の予防可能な知的障害の原因です。

しかし驚いたのは塩のヨード化(iodisation)は甲状腺自己疾患を起こすことがあるというのです。

デンマークの研究ではヨード化により橋本病の TPO-Ab(Thyroid Peroxidase Antibodies, 甲状腺ペルオキシダーゼ抗体)は 14.3%から 23.8%に増加したというのです。

ただし甲状腺自己疾患は一時的で中国での過去 20 年の研究では、ヨード不足にヨード添加による甲状腺自己抗体の発生頻度は年月とともに減少し、一過性だとのことでした。

デンマークでも甲状腺機能亢進はヨード添加の最初の 7-8 年でありその後は添加前のレベルに落ち着きました。

しかし突然の大量ヨード摂取は甲状腺のヨード取り込みを阻害し甲状腺ホルモン合成、放出が減少し、これを Wolff-Chaikoff effect (ヨウ素過剰摂取で甲状腺内にヨウ素が蓄積されホルモン産生が 2-3 週間低下して回復(escape)する)と言います。特に multinodular goiter で注意が必要です。

この Wolff-Chaikoff effect を利用して甲状腺機能亢進患者の手術時に正常化させるためにヨウ素を摂取させることがあります。

また国内では放射線被爆時(100 ミシーベルト以上)に KI(ヨウ化カリウム、50 mg/丸、16.3 mg/包、32.5 mg/包)を1回だけ内服(13 歳以上 100 mg、3-13 歳 50 mg、1 か月-3 歳未満 32.5 mg、新生児 16.3 mg)して甲状腺を飽和させ甲状腺機能を抑えて放射性ヨウ素を取り込まないようにして後の甲状腺癌発生を防ぎます。1 回内服で 24 時間十分に保護できるようです。

福島原発事故では国からヨードカリ内服指示が出たのは住民が避難した後だったため、ほとんど内服しなかったようです。

ヨウ素造影剤曝露で予期せぬ甲状腺機能低下を起こすことがあります。

また橋本病でヨード過剰摂取により一時的に甲状腺機能低下を起こすので過剰摂取がないか確認が必要です。

まとめますとヨード過剰摂取で甲状腺ホルモン低下を起こし Wolff Chaikoff effect と言います。

この作用を利用して放射線被爆時 KI(ヨードカリウム)丸を内服して放射性ヨウ素取り込みを防ぎ、後の甲状腺がん発生を防ぎます。

4.TSH0.4-4.0mIU/L。老人高く 7.5-8.0 上限。老人の高めの TSH は生存に有利、気にするな。

TSH は甲状腺状態のマーカーです。正常値 0.4-4.0mIU/L であり、もし TSH が増加していれば甲状腺機能検査を繰り返します。正常値近くの TSH 高値の 50%は自然に正常値に落ち着きます。Levothyroxine(チラーヂン S, S は sodium のこと)を開始すると TSH は着実に低下し中央値 7.0mIU/L 程度になります。levothyroxine 開始により TSH は正常値上限か 1-2mIU/L 程度上回ります。

TSH は日内変動があり夕方に高く、季節変動もあって冬から春に高いそうです。

5 歳未満で TSH は高めで 5 歳以上から 15-18 歳にかけて TSH は低下していきます。

また 4 歳から FT3 低値、FT4 高値となります。

注意すべきは、ヨードが足りていて甲状腺疾患のない老人たちでは TSH 濃度が高いことが多い

というのです。MHANESIII の報告では老人で TSH の 97.5%タイルは 7.5mIU/L です。80 代以上で TSH 値の 95%タイルは 7.0mIU/L を越えます。従って 80 歳以上老人の TSH 上限は 8.0mIU/L にすべきとされます。

このため老人で不適切に levothyroxine が開始されることがあります。

老人では FT4 がどんな値であれ TSH は高めでありこれは正常の老化で生存に利益があるのかもしれないと言うのです。

老人の FT4 が正常値の下方、TSH が正常値上限か超える場合、不必要に levothyroxine を投与されている可能性があると言うのです。

老人ではわずかに levothyroxine が増加するだけで心血管リスクが増加します。

これは甲状腺機能低下により setpoint が低下しているためと思われるとのことです。

なんと TSH が正常上限値であると脳卒中リスクが低く、FT4 値の 20－40%タイル、TSH の 60－80%タイルであることは心血管リスク、死亡率が低く理想的であると言うのです。
一方、若人で TSH<0.1mIU/L の場合、全死亡率、心房細動、脳卒中リスクが増加します。

TSH が正常化しても甲状腺機能低下症状が持続することがあり 10－15%の患者は levothyroxine により TSH 正常化しても不満を訴え「うつ」が最も多い症状です。

患者の不満の原因に次の 4 つがあります。

- i) 組織での T3 濃度の低下
- ii) 甲状腺機能低下による身体症状:傾眠、記憶障害、体重増加
- iii) 甲状腺の自己免疫疾患進行
- iv) 精神的症状(うつ)

症状に対しては否定するより受け入れた方がよいとのこと。

まず TSH 濃度を保つよう levothyroxine の用量調節を行ないます。

視床下部-下垂体-甲状腺 axis の設定値(set point)は正常人に比して甲状腺低機能の場合、人によって異なります。

また自己免疫疾患、例えば関節リウマチ、coeliac disease、アジソン病などの非甲状腺疾患を合併しているかもしれません。

甲状腺機能低下で TPO-Ab 高値の 150 例で甲状腺切除で QOL が 5 年に亘り改善したという報告もあります。

まとめますと TSH 正常値は 0.4-4.0mIU/L です。しかし老人は高めで 7.5-8.0 が上限です。老人の高めの TSH は生存に有利なので気にしなくて良さそうです。

5. 甲状腺↓とする薬:アンカロン,リチウム,免疫チェックポイント阻害,マブキャンパス(抗 CD52),TKI,放射線。

甲状腺機能低下を起こす薬剤は amiodarone (アンカロン、ヨウ素を含む)とリチウムが最も多く、また近年免疫チェックポイント阻害剤も注目されています。

アミオダロンによる甲状腺機能低下はふつう軽症で管理しやすいですが、中止で心血管に影響がありますから、アミオダロンは継続してチラージンを継続します。

アミオダロン誘発性甲状腺低機能症で TSH ↑,FT4 ↓そして特に FT3 ↓の場合、重症心疾患や非甲状腺疾患等、甲状腺以外の疾患を反映しているのかもしれないと診断が難しいそうです。

更にアミオダロンは FT4(thyroxine)から FT3(triiodothyronine)への転換を阻害して FT4 ↑, FT3 ↓となりチラージンの用量調節が難しいと言うのです。

primary hypothyroidism でチラージンで治療する場合、治療ゴールは TSH の正常化です。

リチウム治療で 5－15%で甲状腺機能低下を起こします。リチウム使用により甲状腺機能低下のリスクは 2 倍以上 (OR2.31;95%CI 2.05-2.60; p,0.0001)となります。

alemtuzumab(マブキャンパス,抗 CD52 抗体,慢性リンパ性白血病治療)は多発性硬化症に使用されるようになっていましたが甲状腺機能低下を起こします。

TKI(tyrosine kinase inhibitor)も低甲状腺機能低下のリスクが高く、27%で levothyroxine 投与を要します。治療は普通の低甲状腺機能低下と同じでよいです。

ICI(免疫チェックポイント阻害剤)は自己免疫の副作用を起こし視床下部-下垂体-甲状腺の軸(axis)を障害します。抗 PD-1、抗 PD-L1 monoclonal antibodies で一次性甲状腺機能低下(甲状腺自体の病変)を起こします。CTLA4 抗体(ipilimumab ヤーボイ, tremelimumab イジメト)の場合は二次性甲状腺機能低下(下垂体や視床下部病変による)です。

逆に ICI で甲状腺炎を起こす場合、これは ICI が有効で生存率が改善するかもしれません。

ICI による甲状腺機能低下では levothyroxine(チラージン S、S は sodium のことで levothyroxine sodium を意味)治療を開始する前に副腎不全の除外も必要です。ICI は副腎不全も起こし、甲状腺機能低下を補正すると副腎不全が悪化します。

頭頸部癌に対し external-beam radiotherapy を行くと 20-30%で医原性甲状腺機能低下が起こり男性より女性に多いようです。また良性甲状腺結節に対する radiation でも起こります。Ethanol ablation では甲状腺機能低下は稀で 125 例の ethanol ablation で甲状腺機能低下は 1 例も見られませんでした。

放射性ヨード同位元素を使用した場合、甲状腺機能低下に至るまでには時間がかかります。Graves 病では放射性ヨード同位元素で 12 カ月以内に 80.7%が甲状腺機能低下になりました。

中毒性多発結節性甲状腺腫(toxic multinodular goitre)や中毒性単一結節(solitary toxic nodules)では Grave 病に比べて甲状腺機能低下に至る率は少ないようです。

中毒性多発結節性甲状腺腫の患者に 153 人に放射性ヨード同位元素治療を行ったところ、27.4%で甲状腺機能低下が起こり、発症までの期間は 2.7 年でした。

まとめますと、甲状腺↓とする薬、アンカロン、リチウム、免疫チェックポイント阻害、マブキャンパス(抗 CD52),TKI,放射線に注意します。

6. チラージン S は 1.5-1.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 空腹時！成人は 25-50 μg から。老人は慎重に。TSH フォロー。

甲状腺機能低下症に対しては 1970 年代から空腹時の levothyroxine(チラージン S:12.5, 25, 50, 75,100 μg)が推奨治療です。顕性甲状腺機能低下での推奨量は 1.5-1.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で 25 μg 単位に四捨五入(rounded to the nearest 25 μg)します。若年者では full dose から、成人では 25-50 $\mu\text{g}/\text{日}$ から開始しますが「65 歳以上では過剰投与で心血管疾患を起こす」ので慎重に滴定(titrate)していきます。

Levothyroxine(チラージン S)の levo とは光学異性体の左旋性のことです。左旋性であることにより受容体が立体構造を認識します。チラージン S の S は sodium のことでした。

妊娠初期では甲状腺ホルモン需要が高まるので妊婦の甲状腺機能低下では levothyroxine 量を増量します。週 2 回程度チラージン S を追加し 4 週以内にフォローアップします。

The American Thyroid Association では TPO-Ab の状態を考慮し、妊娠時のチラージン S 投与量を変えています。TPO-Ab 陽性の場合 TSH > 2.5mIU/L に(ただしそのはっきりした利益はない)、TPO-Ab 陰性の場合 TSH > 4.0mIU/L とします。

甲状腺機能低下では Levothyroxine (T4, チラージン S、12.5, 25, 50, 75, 100 µg) 単独治療が標準治療であり安全、廉価です。しかし levothyroxine 投与のかかりの患者で TSH が正常範囲外です。その場合、liothyronine (T3, チロナミン, 5, 25 µg) や dessicated thyroid extract (チラージン末) が使用されることがありますが議論が多いとのこと。患者によっては liothyronine (FT3) や dessicated thyroid extract (DTE, 乾燥甲状腺エキス) が使われることがありますが 18 trials のメタ解析ではこれらの追加の利点はありませんでした。
liothyronine (T3、チロナミン) 単独処方 は推奨しません。

levothyroxine (T4、チラージン S) と liothyronine (T3、チロナミン) 併用療法には議論が多く、Levothyroxine 単独に比べて優位性はありません。

現在、英国では levothyroxine 単独で反応しない場合に限って併用を推奨しています。反応しなければ中止します。

国内でもチラージン末 (dessicated thyroid extract: 豚、牛の甲状腺乾燥原末) は販売されていましたが 2014 年に製造中止となりました。

乾燥甲状腺抽出物 (DTE、Dessicated Thyroid Extract) はヨーロッパ、米国では推奨しません。DTE の問題は T3 の濃度が高いことだそうです。

驚いたのはチラージン S の吸収は空腹により増加し多くの食物、飲料、とくにカフェインやミルクと共に摂取すると吸収が減少します。従って内服はビスフォスフォネート剤のように、食事の最低 1 時間前の空腹時に水とともに行えと言うのです。これは南江堂の「今日の治療薬 2024」には書いてありませんでした。しかしこれではコンプライアンス不良となるので就寝時か朝食前 30 分と決めて内服せよとのこと。

チラージン S が始まったら治療目標は TSH の正常化です。2 回の測定値が正常値になるまで 3 カ月毎に TSH を測定し以後 1 年毎測定します。妊娠時は厳格に TSH < 2.5mIU/L とします。

チラージン S を 5 年間投与後、TSH が正常化しないことがよくあり、15% は正常値以下、21% は正常値より上です。これにはつぎのような原因が考えられます。

- チラージン S 内服量の不足、
- 他の薬剤干渉: カルシウム、鉄剤、制酸薬、PPI により levothyroxine 吸収が低下。
- 合併症: 例えば Addison で cortisol が低いと TSH 高値となりステロイド治療で正常化する。
- エストロゲンや tyrosine kinase inhibitors 使用により levothyroxine 必要量が増加する。

- ・TSH ↑かつ FT4 ↑は測定直前に levothyroxine を内服したと考える。
- ・消化管からの吸収不良の場合は経静脈投与することもある。

まとめますとチラージン S は顕性の甲状腺機能低下症で 1.5-1.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、成人は 25-50 μg から開始します。老人は過量で心不全を起こしますから慎重に滴定(titrate)して増量します。TSH をフォローします。

7. 甲状腺機能低下の原因、治療開始前・後の TSH と FT4 解釈一覧。

中枢性甲状腺機能低下症は TSH 低値で FT4 低値の場合です。TSH と FT4 を同時に計測することで中枢性甲状腺機能低下の見逃しが防げます。

TSH と FT4 は甲状腺機能のとても良いマーカーであり、丁度、本の葉(しおり)のようなものです。

葉と言えば枕草子第 30 段に「過ぎにし方、恋しき物」があります。

この中に「二藍(ふたあい:紫)・葡萄染(えび染め:山ぶどうの色)などの裂布(さいで)の押し圧(へ)されて草子の中に有りけるを見つけたる」を見て、清少納言は葉に紫やブドウ色の布を使っていたようです。

昔の人が葉に何色を使っていたかなんて枕草子にしか書いてありません。本の中に何年も前に読んだ時の紫や山ブドウ色の葉を見つけて、過ぎ去った昔が恋しいというのです。なお二藍(紫)というのは藍(あい)に紅花(赤)を掛け合わせたものでそれぞれの染料濃度により様々な紫色が生まれます。藍は染料の総称でもあり、二藍は 2 種類の藍(染料)を掛け合わせるという意味です。

また 189 段「野分(のわけ、台風)のまたの日こそ」も感動です。

「野分のまたの日こそ、いみじうあはれにをかしけれ。格子の壺などに木の葉を、ことさらにしたらむやうに、こまごまと吹き入れたるこそ、荒かりつる風のしわざとはおぼえね」つまり板に格子(こうし)を張ったその中に、色とりどりの木の葉が入っているのが美しいというのです。日常生活の小さなさりげないことに、このように感動できたら人生楽しいよなあと思います。先日、本屋で青や緑の革製の葉をレジで売っていて枕草子を思い出し衝動的に買ってしまいました。

「日本の色辞典 吉岡幸雄 紫紅社」という本があり古代、日本が如何に多彩な色に満ちていたかがよく分かります。紫系統、青系統、黄系統だけでもそれぞれ 20 種類ほど、緑系統は 30 種類近く、赤系統や茶系統、黒白系統はそれぞれ 50 種近くを区別しているのです。

更に驚くのは 2 色を並べた時の襲(かさね)の色もそれぞれ名前が付いているのです(源氏物語図典 小学館)。例えば柳は白と深緑、梅は白と茶、紅梅は赤と茶、山吹はオレンジと黄、卯の花は白と緑、杜若(かきつばた)は紫と青という具合です。現代よりもはるかに色彩豊かな世界であり、その組み合わせを自由自在に楽しんでいたのです。

これが分かってテレビの「光る君」を見ると女性の十二単(ひとえ)の色の組み合わせも深い意味があったのだなあと感動します。

源氏物語の空蝉(うつせみ)では着ている着物の色が細かく描かれています。

「白き羅(うすもの)の単襲(ひとえがさね、裏地のないひとえを2枚着ること)、二藍(紫)の小桂(こうちぎ、婦人の通常礼服)だつもの、ないがしろに着なして紅の腰ひき結(ゆ)へる(袴の紐)・・・」色辞典を見ながら源氏を読むと突然、絢爛豪華な平安の世界が眼前に立ち上がるのです。

また那須与一(飛ぶ鳥の3羽に2羽は弓矢で命中させます)が平家物語、扇の的で登場する時のいで立ちは次の通りです。

「与一その頃は廿(20歳)ばかりの男子なり。かち(群青)に赤字の錦をもっておほくび(首を囲む前襟)、端袖(はたそで、袖の端)いろへたる(彩った)直垂(ひたたれ)に萌黄威(もえぎおどし、黄緑)の鎧着て」登場するのです。

つまり与一は群青の直垂(ひたたれ:相撲の行司の着物)を着ていますが、その襟首と袖の端は赤地の錦になっており、その上に黄緑の鎧を着て颯爽と登場するのです。

そして「弓は強し、浦ひびく程長鳴りして、あやまたず扇のかなめぎは一寸ばかりおいて、ひいふつとぞ射きたる。・・・沖には平家ふなばたをたたいて感じたり。陸(くが)には源氏簀(えびら、矢を入れる箱)をたたいてどよめきけり」となり与一の群青と赤の衣装、その上の黄緑の鎧のカラフルないでたちと、そのパフォーマンスのあまりのカッコ良さに痺れます。

また「ひいふつ」のオノマトペ(表音文字)にも感動です。

小生、サッカー、ワールドカップで手に汗握るPK戦を見る時はいつもこの場面を思い出します。

甲状腺機能が臨床所見と合わない場合、検査アッセイ干渉も考えます。

【甲状腺機能低下の原因】

甲状腺機能低下の原因は次の4つに分けます。

●Primary: 甲状腺からのホルモン産生低下

世界で新生児3000人に1人先天性甲状腺機能低下があり、その65%は甲状腺発達の欠陥(athyreosis, ectopy, hemiagenesis, hypoplasia)です。この場合、その他の臓器にも異常のあることが多いようです。残り35%は甲状腺ホルモン産生のキーステップ、例えばヨード取り込みや合成の欠損です。

●Secondary: 下垂体からのTSH減少(中枢性)

中心性先天性甲状腺機能低下はたいてい下垂体ホルモンの欠損です。

ほとんどの一次性先天性甲状腺機能低下は新生児のTSHスクリーニングで発見できほとんどの国でおこなわれています。TSHとFT4の同時測定で見逃しが防げます。異常値であれば知的発達遅延を最小限にするため即座に治療を開始します。

中枢性は稀であり80,000-120,000人に1人位で男性、女性同率です。

小児の場合は多くは頭蓋咽頭腫か、脳腫瘍に対する放射線照射、血液がん、遺伝性によります。

成人では下垂体腫瘍、下垂体手術、照射、下垂体卒中 (pituitary apoplexy)、Sheehan's syndrome 等によります。薬剤性では glucocorticoid、dopamine agonists、somatostatin analogues、免疫チェックポイント阻害剤、とりわけ CTLA4 阻害剤 (ipilimumab ヤーボイ, tremelimumab イシユト)です。

●Tertiary: 視床下部の TRH(thyrotropin-releasing hormone)減少(中枢性)

●Peripheral(extrathyroidal): 甲状腺ホルモン消費、甲状腺ホルモン抵抗性
極めて稀です。

【甲状腺機能低下での治療開始前/後の甲状腺機能検査と解釈】

【A. 治療開始前】

●TSH ↑、FT4 ↓: 顕性甲状腺機能低下

- ・慢性自己免疫性甲状腺炎(橋本病、最多)
- ・医原性(amiodarone など); 甲状腺中毒治療後(放射線ヨード, 甲状腺部分/全切除)
- ・薬剤
- ・甲状腺炎後
- ・甲状腺浸潤

●TSH ↑、FT4 →: 潜在性甲状腺機能低下

- ・慢性自己免疫性甲状腺炎(橋本病、最多)
- ・医原性(amiodarone など); 甲状腺中毒治療後(放射線ヨード, 甲状腺部分/全切除)
- ・甲状腺炎後
- ・非甲状腺疾患の回復期
- ・TSH 抵抗性
- ・薬剤(amiodarone など)
- ・macro TSH の存在(潜在性甲状腺機能低下の 1%。TSH が免疫グロブリンと結合し TSH が高く T3、T4 は正常となり潜在性甲状腺機能低下に似て levothyroxine が投与される)
- ・アジソン病

●TSH ↓、→、FT4 ↓: 中心性甲状腺機能低下 (central hypothyroidism)

- ・視床下部、下垂体機能不全
- ・非甲状腺疾患の早期
- ・検査アッセイ干渉
- ・孤立性 TSH 欠損

【B. levothyroxine(チラージン S)治療開始後】

●TSH ↓、→、FT4 ↓

- ・levothyroxine 不足
- ・吸収不全

- ・コンプライアンス不良
- ・検査アッセイ干渉

●TSH ↓、→、FT4 ↑

- ・コンプライアンス不良(検査日に levothyroxine を内服した)
- ・検査アッセイ干渉
- ・非甲状腺疾患(重症患者や重症性心疾患で FT3 ↓、ひどい時は FT4 ↓。
視床下部-下垂体-甲状腺軸がリセットされて TRH 低下するが levothyroxine 必要か不明。
回復期は TSH ↑)
- ・薬剤(amiodarone, heparin:ヘパリンも FT4 ↑とすることあり)
- ・甲状腺ホルモン抵抗性

まとめますと甲状腺機能低下の原因、治療開始前・後の TSH と FT4 解釈一覧を掲げました。

8. 機能低下症状:低体温,寒冷不耐,徐脈,意識変容,疲労感,体重 ↑,嗄声,乾燥肌,Tch ↑,CK ↑。

甲状腺機能低下の最も一般的症状は疲労感(lethargy)、寒冷不耐症(cold intolerance)、
体重増加、嗄声、乾燥肌ですが非特異的であり、甲状腺機能低下症の 15%で無症状か 1 つ
程度の症状で、診断は普通、甲状腺機能結果によります。

徐脈、心収縮能低下、心拍出量低下、拡張期高血圧、血管抵抗性、Tch や LDL 高値もあります。
Myxedema では低体温、徐脈、意識変容、強い疲労感(lethargy)があります。
低体温、徐脈でなかなか甲状腺機能低下は思いつかないなあと思いました。

この総説に CPK 高値は書かれていませんが、小生の外来で疲労、便秘、CPK1600 で受診
した中年の患者さんがいました。この患者さんにはアキレス腱反射遅延があり、これから
甲状腺機能低下を疑いました。

アキレス腱反射遅延とは、打腱器でアキレス腱を叩くと足が底屈しますが、中間位へゆっくりと
戻ることを言います。

初診時、TSH64.3 (N: 0.61-4.23 μ IU/ml)、FT4 0.48(0.75-1.45ng/dL)、FT3 2.91
(2.30-4.30pg/ml)、抗 TPO 抗体 226 (N:0-16 IU/ml)、抗サイログロブリン抗体 587
(N:0-28 IU/ml)で橋本病でした。チラーゾン使用で便秘も CPK もアキレス腱反射遅延も軽快し
底屈位から迅速に中間位に戻りました。甲状腺機能低下で筋肉へのエネルギー不足で筋肉が
壊れて CPK が上昇するようです。

65 研究のメタ解析からは TSH が正常化した後でも Tch と LDL は上昇したままでスタチン使用が
必要なことが多いそうです。TSH が正常であることは euthyroidism (甲状腺正常)で
あることですが、必ずしも体内全組織で euthyroid ではないようです。

まとめますと甲状腺機能低下症状は低体温,寒冷不耐,徐脈,意識変容,疲労感,体重↑,嚥声,乾燥肌,Tch↑,CK↑などがあります。

9. 潜在性機能低下(TSH↑,FT4→)は TSH>10 μ IU/ml でチラージンS推奨。アルゴリズム提示。

潜在的甲状腺機能低下(subclinical hypothyroidism)は TSH↑、Free T4 は正常範囲内の時を言います。The European Thyroid Association、American Thyroid Association、NICE(英国の National Institute for Health and Care Excellence)は 2 回の検査で TSH>10mIU/L 以上なら levothyroxine(チラージンS)投与を推奨しています。

年齢も重要で 65 歳以上では、「甲状腺機能低下症状があり」3 カ月間隔の 2 回の検査で TSH 高値(ただし<10 μ IU/L)で FT4 正常なら levothyroxine 考慮、TSH 低下したら中止します。

前述のように老人で甲状腺機能正常で TSH 高値(正常範囲で)であることは保護的作用があります。老人で過剰治療すると心房細動や骨粗鬆症の危険があります。

65 歳未満で潜在性甲状腺機能低下は心血管疾患死亡率を上げますが、65 歳以上ではそうではないのです。若人で潜在性甲状腺機能低下治療に利点があるかは十分なデータがありません。

【潜在性甲状腺機能低下(TSH↑、FT4→)の治療】

潜在性甲状腺機能低下の時のアルゴリズムを以下に提示します。

まず 6－12 週で再検し TPO-Ab (Thyroid Peroxidase Antibody)も確認

i) TSH 正常:3－12 カ月で TSH 再確認

ii) TSH 正常上限から<7mIU/L の時。

下記の場合 levothyroxine 投与を考慮。当てはまらねば利益なし。

- ・70 歳未満
- ・甲状腺機能低下症状の存在
- ・妊娠予定の時
- ・虚血性心疾患リスクのあるとき
- ・TPO-Ab 陽性

iii) TSH7－10mIU/L の時。

a) 70 歳未満で下記の場合、levothyroxine 投与

- ・甲状腺機能低下症状がある
- ・妊娠予定している
- ・TPO-Ab 陽性
- ・TSH 更に上昇
- ・FT4 が正常下限
- ・虚血性心疾患リスクがある時

b) 70 歳以上で下記の場合、levothyroxine 投与

- ・甲状腺機能低下症状がある時

- TPO-Ab 陽性の時
- TSH が更に上昇
- FT4 が正常下限
- 虚血性心疾患リスクあるとき。

iv) TSH>10mIU のときは levothyroxine 投与推奨。

まとめますと潜在性甲状腺機能低下(TSH ↑,FT4→)では TSH>10 μ IU/ml でチラージンを推奨します。アルゴリズムを提示します。

10. 甲状腺疾患の遺伝子。甲状腺全切除でチラージン S 補充。部分切除で 1.34 μg/kg/日位。

2019 年に GWAS(genome-wide association studies)はアイスランドと英国の biobank から 30,234 例とコントロール群 725,172 例を登録しました。
これは自己免疫性甲状腺疾患では最大の研究であり 84 の新たな遺伝子 variant を発見しました。

以前、家内とアイスランドを旅行しました。
アイスランドは人口が 34 万人しかなく容易に 8 世代くらいまでは遡れます。
このため遺伝病の研究が盛んで首都レイキャビクでは遺伝センターもバスから見えました。

[deCODE genetics | a global leader in human genetics](#)

レイキャビクの deCODE genetics

アイスランドには family name がなく、first name の後、last name を付けますが last name は父親の名の後に男なら-son、女なら-dottir(英語の daughter に相当)を付けます。
名前から容易に先祖を辿れるのです。

子供に父親の名前を使うのはヨーロッパでは広く行われます。
英語の Harrison は Harris の息子、デンマークの Andersen は Anders の息子、ドイツの Mendelssohn は Mendels の息子です。アイルランドやスコットランドの MacDonald は Donald の息子です。
ロシアでもアレクサンドロヴィッチはアレクサンドルの息子、アレクサンドロフナはアレクサンドルの娘です。

アイスランドは人口が少ないのに出版が盛んなのに驚きました。夏は白夜ですが冬は日照時間が 4 時間程度ですから冬の夜長に読書するのです。アイスランド語には古代ノルウェー語(古ノルド語)が残っています。

甲状腺疾患の遺伝子には HLA class I, II, CTLA4, PTPN22, IL2RA, TSHR, FCRL3 で多いようです。TPO-Ab は TPO, ATXN2, BACH2, MAGI3 遺伝子と関連します。

甲状腺全摘した場合、即座の levothyroxine (チラージン S) 投与が必要です。

部分切除の場合、5 年以内に 1/4 の患者は 1 日 1.34 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の levothyroxine 投与を要しました。

甲状腺機能低下を起こすのは 9–64% でした。

手術前に TSH $\uparrow$ 、FT4 $\downarrow$ の場合、や抗甲状腺抗体陽性の場合、術後甲状腺機能低下のリスクが高く 1 年後に患者の 72%、2 年後に 96% だったそうです。

まとめると甲状腺疾患をおこす遺伝子があります。甲状腺全切除でチラージン S 補充が必要であり、部分切除で 1.34 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 位です。

それでは甲状腺機能低下症 The Lancet, Oct.5, 2024 最重要点 10 の怒涛の反復です。

- ① 濾胞上皮細胞に I⁻ 取り込み TPO で I⁻ とチサイログロブリンに結合し T4 と T3 に分解。
- ② 橋本病は TPO-Ab か Tg-Ab、バセドウは TRAb (TSAb) による。両者自己免疫疾患。
- ③ ヨード過剰摂取で甲状腺ホルモン低下起こし Wolff Chaikoff effect という。被爆時 KI 内服。
- ④ TSH 0.4–4.0 mIU/L。老人高く 7.5–8.0 上限。老人の高めの TSH は生存に有利、気にするな。
- ⑤ 甲状腺 $\downarrow$ とする薬: アンカロン, リチウム, 免疫チェックポイント阻害, マブキャンパス (抗 CD52), TKI, 放射線。
- ⑥ チラージン S は 1.5–1.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 空腹時! 成人は 25–50 μg から。老人は慎重に。TSH フォロー。
- ⑦ 甲状腺機能低下の原因、治療開始前・後の検査解釈一覧。
- ⑧ 機能低下症状: 低体温, 寒冷不耐, 徐脈, 意識変容, 疲労感, 体重 $\uparrow$, 嗄声, 乾燥肌, Tch $\uparrow$, CK $\uparrow$ 。
- ⑨ 潜在性機能低下 (TSH $\uparrow$, FT4 $\rightarrow$) は TSH $>10 \mu\text{IU}/\text{ml}$ でチラージン S 推奨。アルゴリズム提示。
- ⑩ 甲状腺疾患の遺伝子。甲状腺全切除でチラージン S 補充。部分切除で 1.34 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 位。