琉球大学学術リポジトリ

[総説] 橋本病での可逆性甲状腺機能低下症

メタデータ	言語: 出版者: 琉球医学会 公開日: 2010-07-02 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 高須, 信行, Takasu, Nobuyuki メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002015912

Ryukyu Med. J., 14 (1) 11 ～ 16, 1994

橋本病での可逆性甲状腺機能低下症

高 須 信 行

琉球大学医学部内科学第２講座

Reversible Hypothyroidism in Autoimmune Thyroiditis

Nobuyuki Takasu

Second Department of Intenal Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus, Nishihara, Okinawa 903-01 Japan

はじめに

甲状腺機能低下症の患者は一般には一生甲状腺ホルモンを服用するものと考えられている。しかし最近自己免疫による慢性甲状腺炎、即ち橋本病による甲状腺機能低下症の患者のなかには甲状腺ホルモンを中止できるものがいることがわかってきた。ここでは橋本病患者での可逆性甲状腺機能低下症についてまとめる。

橋本病は80年前の1912年に九州帝大の橋本策(1881-1934)が報告した疾患である[1]。橋本策は外科医で、後に伊賀上野で開業した。橋本病は自己免疫疾患の代表であり、モデルである。日本人の名前が付いている数少ない疾患の一つである。橋本病は自己免疫性慢性甲状腺炎(autoimmune chronic thyroiditis)と同義である。橋本は巨大な甲状腺腫のある患者４例の甲状腺を分析した。しかし現在では自己免疫による慢性甲状腺炎(autoimmune chronic thyroiditis)には甲状腺腫のあるものと、甲状腺腫のないものがあることが分かっている[2]。前者甲状腺腫のあるものを、橋本病(狭義)[autoimmune goitrous(Hashimoto's)thyroiditis]といい、後者甲状腺腫のないものを、萎縮性甲状腺炎[autoimmune atrophic thyroiditis](原発性粘液水腫[primary myxedema]、特発性粘液水腫[idiopathic myxedema])という。この萎縮性甲状腺炎ではブロッキング抗体が陽性になる頻度が甲状腺腫のある橋本病より多い[3]。

成人の甲状腺機能低下症の原因の大部分は自己免疫による慢性甲状腺炎、即ち橋本病(広義)である。慢性甲状腺炎で甲状腺機能低下症になるのは、甲状腺組織がリンパ球の浸潤をうけ、線維化し、甲状腺濾胞細胞が壊れるためである。従ってその甲状腺機能低下症は永続するものと考えられてきた。しかし、最近自己免疫による慢性甲状腺炎で甲状腺機能低下症になっているものの中には可逆性のものがあることが分かってきた。

表１．甲状腺ホルモン投与からみた甲状腺機能低下症

１．甲状腺ホルモンを投与せずに様子をみていればよい甲状腺機能低下症；一過性可逆性甲状腺機能低下症
　①亜急性甲状腺炎
　②無痛性甲状腺炎
　③産後一過性甲状腺機能低下症
　④クッシング術後一過性甲状腺機能低下症
２．甲状腺ホルモンを長期間服用した後、服用を中止できる甲状腺機能低下症；可逆性甲状腺機能低下症
　①TSHレセプター抗体に関連した自己免疫性甲状腺炎
　　a　ブロッキング抗体消失に伴う可逆性甲状腺機能低下症
　　b　母親から児へのブロッキング抗体移行による新生児一過性甲状腺機能低下症
　　c　ブロッキング抗体(甲状腺機能低下症)と刺激抗体(バセドウ病)とが同時あるいは継時的に出現
　②過剰ヨード摂取による可逆性甲状腺機能低下症：ヨード制限により甲状腺機能低下から回復する
　③原因不明
３．甲状腺ホルモンを一生服用する甲状腺機能低下症；永続性甲状腺機能低下症
　１，２以外のもの.ほとんどの甲状腺機能低下症はこれ

甲状腺機能低下症の患者の大部分は生涯にわたって甲状腺ホルモンを服用する。甲状腺ホルモン服用を中止できない甲状腺機能低下症である(表1-3)。すなわち永続性(非可逆性)甲状腺機能低下症である。しかし中には甲状腺ホルモン服用を中止できる患者がいる(表1-1,2)。表１に甲状腺ホルモン投与という点から甲状腺機能低下症を分類した。１、２は可逆性甲状腺機能低下症である。１の甲状腺ホルモンを投与せずに様子をみていればよい甲状腺機能低下症；一過性可逆

表２．自己免疫性慢性甲状腺炎での可逆性甲状腺機能低下症

１．甲状腺ホルモンを投与せずに様子をみていればよい甲状腺機能低下症：一過性可逆性甲状腺機能低下症
　①無痛性甲状腺炎
　②産後一過性甲状腺機能低下症
　③クッシング術後一過性甲状腺機能低下症
２．甲状腺ホルモンを長期間服用した後，服用を中止できる甲状腺機能低下症；可逆性甲状腺機能低下症
　①ＴＳＨレセプター抗体に関連した自己免疫性甲状腺炎
　　a　ブロッキング抗体消失に伴う可逆性甲状腺機能低下症
　　b　母親から児へのブロッキング抗体移行による新生児一過性甲状腺機能低下症
　　c　ブロッキング抗体（甲状腺機能低下症）と刺激抗体（バセドウ病）とが関連したもの
　②過剰ヨード摂取による可逆性甲状腺機能低下症：ヨード制限により甲状腺機能低下症から回復する
　③原因不明

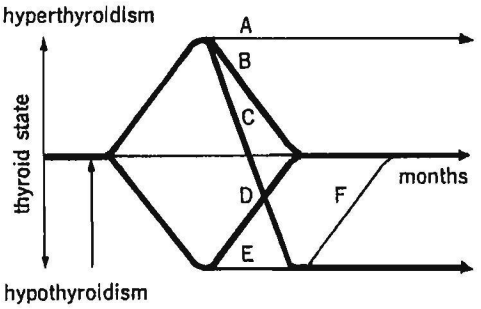

図１．クッシング術後甲状腺機能異常症[5]
↑はクッシング手術、太線Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅはすでに報告されている。細線はＡ、Ｆは今後、こういう症例もあると考えられる。

性甲状腺機能低下症で、よく知られているのは①亜急性甲状腺炎（subacute thyroiditis）である。亜急性甲状腺炎では最初に甲状腺が破壊され、甲状腺機能亢進症になり、ついで甲状腺機能低下症になる。②無痛性甲状腺炎（painless thyroiditis）では、自己免疫性甲状腺炎で一過性の甲状腺組織破壊を生じ、甲状腺機能亢進症になり、ついで甲状腺機能低下症になる。このように甲状腺の破壊が起こることから、①亜急性甲状腺炎と②無痛性甲状腺炎を破壊性甲状腺炎（destructive thyroiditis）という。２の甲状腺ホルモンを長期間服用した後服用を中止できる甲状腺機能低下症；可逆性甲状腺機能低下症には、①TSHレセプター抗体に関連した自己免疫性甲状腺炎、②過剰ヨード摂取による可逆性甲状腺機能低下症、と③原因不明のものがある。１、

表３．萎縮性甲状腺炎 autoimmune atrophic thyroiditis,橋本病 autoimmune goitrous thyroiditis患者でのTBII, TSII出現頻度[7]

test result	autoimmune goitrous thyroiditis (N=172)	autoimmune atrophic thyroiditis (N=64)	χ^2　P value
TBII			
positive	14例 (８％)	16例 (25％)	
negative	158例 (92％)	48例 (75％)	12.0 ＜0.01
TSII			
positive	17例 (９％)	16例 (25％)	
negative	155例 (91％)	48例 (75％)	8.9 ＜0.01

ブロッキング抗体（TSBAb: TSH-stimulation blocking antibodies）はTSH刺激によるcAMP増加、ヨード代謝増加、甲状腺細胞増殖を抑制する。この抑制抗体は、何を測定するかにより、いろいろな名前がついている。この抗体がTSHの受容体への結合を抑制するのをみるTBII（TSH binding inhibitory IgG），TSHによるcAMP増加を抑制するのをみるTSII（TSH stimulated cAMP response inhibitory IgG），TSHによる細胞増殖を抑制するのをみるTGII（TSH stimulated thyroid growth inhibitory IgG）などがある。これらのTBII, TSII, TGIIの間には強い相関がある。

２以外のものは3の甲状腺ホルモンを一生服用する甲状腺機能低下症；永続性甲状腺機能低下症であり、ほとんどの甲状腺機能低下症はこれに属する。

Ａ．可逆性甲状腺機能低下症、Ｂ．可逆性甲状腺機能低下症の発見と甲状腺ホルモン投与の中止、Ｃ．甲状腺機能低下症の診断と治療の要点についてまとめる。

Ａ．自己免疫性慢性甲状腺炎での可逆性甲状腺機能低下症（表２）

１．甲状腺ホルモンを投与せずに様子をみていればよい甲状腺機能低下症；一過性可逆性甲状腺機能低下症（表２-1）

①無痛性甲状腺炎　自己免疫性甲状腺炎で一過性の甲状腺組織破壊を生じ、一過性可逆性甲状腺機能低下症になる。②産後一過性甲状腺機能低下症と③クッシング術後一過性甲状腺機能低下症は無痛性甲状腺炎の特殊型である。

②産後一過性甲状腺機能低下症　可逆性甲状腺機能低下症には、産後一過性甲状腺機能低下症がある。網野らは産後に甲状腺機能異常が起こることを報告した[4]。産後甲状腺機能異常症の中でも産後一過性甲状腺機能低下症は最も頻度が多い。妊娠により一時的にステロイド過剰になり、分娩によりステロイド過剰から解放され、免疫異常が起こるものと思われる。産後甲状腺機能異常症の発症機序を次に示すクッシング術後甲状

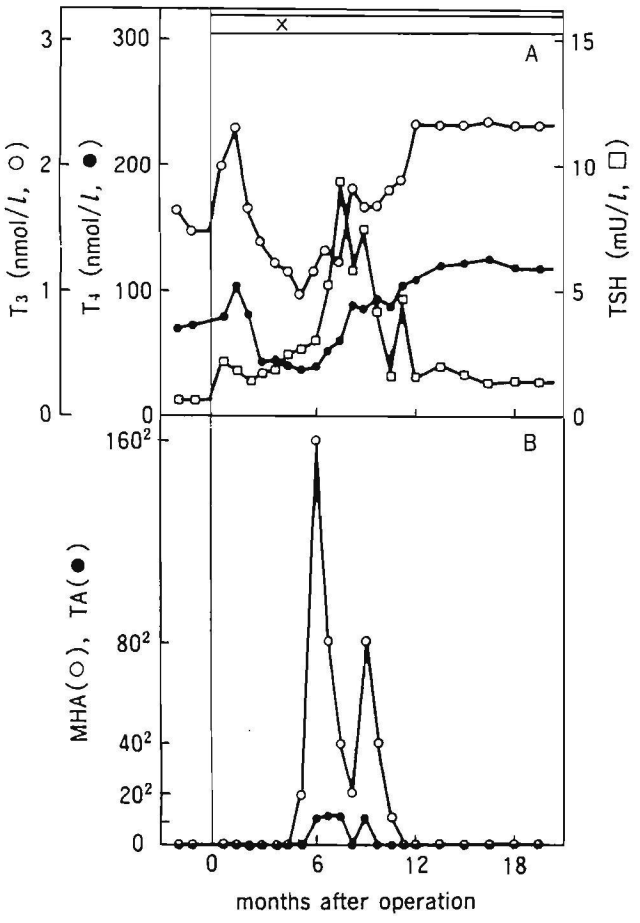

図２．クッシング術後一過性甲状腺機能低下症[6]
27歳のCarny's complex男性、横軸０はクッシング手術でbilateral adrenalectomyをした時を表す。×は副腎皮質ホルモンを投与中であることを示す。図１のDに対応する。

腺機能異常症[5]はきれいに説明している。こういった患者は基礎に軽い橋本病があるものと思われる。

③クッシング術後一過性甲状腺機能低下症　我々はクッシング術後甲状腺機能異常症を報告した[5]。クッシング術後に一過性の甲状腺機能亢進症になるもの、永続性の甲状腺機能低下症になるものがある(図１)。クッシングでステロイド過剰になり、免疫反応が抑制され、そして手術によりステロイド過剰から解放されると、免疫異常が起こるものと思われる。最近クッシング術後一過性甲状腺機能低下症を経験した(図２)[6]。クッシング術後一過性甲状腺機能低下症は丁寧に患者も観察すれば、思ったより症例は多い。

２．甲状腺ホルモンを長期間服用した後服用中止できる甲状腺機能低下症；可逆性甲状腺機能低下症

①TSHレセプター抗体に関連した自己免疫性甲状腺炎

a　ブロッキング抗体消失に伴う可逆性甲状腺機能低下症

自己免疫による慢性甲状腺炎には甲状腺腫のあるものと、甲状腺腫のないものがある。前者甲状腺腫のあるものを、橋本病(狭義)といい、後者甲状腺腫のないものを、萎縮性甲状腺炎という。この萎縮性甲状腺炎ではブロッキング抗体が陽性になるもののがある。しかし、甲状腺腫のある橋本病患者でもこのブロッキング抗体が陽性になることがある[2]。もっとも萎縮性甲状腺炎ではブロッキング抗体陽性になるものの頻度が甲状腺腫のある橋本病患者よりも多い(表３)[7]。

いずれにしろ、自己免疫による甲状腺機能低下症の原因の一部は甲状腺抑制抗体、ブロッキング抗体による[2,3,7]。だとすれば、ブロッキング抗体の消失に伴い甲状腺機能低下症から回復する症例があるはずである[7]。確かにそういう症例がある。21例の甲状腺抑制抗体、ブロッキング抗体陽性の甲状腺機能低下症患者を長期にわたって観察をしたところ(図３)、21例中15例でブロッキング抗体が消失した。このブロッキング抗体が消失した15例の中６例でこのブロッキング抗体消失に伴い甲状腺機能低下症から回復した。こういった症例は「抑制(ブロッキング)抗体消失に伴う可逆性甲状腺機能低下症」とよんでもよい疾患である。

b　母親から児へのブロッキング抗体移行による新生児一過性甲状腺機能低下症

ブロッキング抗体強陽性母親から生まれた新生児では一過性甲状腺機能低下症がみられることがある[8,9]。これはブロッキング抗体が母親から児に移行したためである。

c　ブロッキング抗体(甲状腺機能低下症)と刺激抗体(バセドウ病)とが関連したもの

甲状腺ブロッキング抗体が消失し、甲状腺刺激抗体がでてくるものがある。こういった例では甲状腺機能低下症から甲状腺機能亢進症(バセドウ病)になる。また甲状腺ブロッキング抗体があり、甲状腺機能低下症になっている患者血中に甲状腺刺激抗体が現れ、甲状腺機能亢進症あるいは甲状腺機能正常ということもありうる。

②過剰ヨード摂取による可逆性甲状腺機能低下症

可逆性甲状腺機能低下症には、過剰ヨード摂取によるものがある。こういった症例では甲状腺のヨード摂取率が高い。ヨード摂取制限をすれば甲状腺機能は正常になる。こういった患者は基礎に軽い橋本病があるものと思われる。

③原因不明；原因不明の可逆性甲状腺機能低下

自己免疫による慢性甲状腺炎すなわち橋本病による甲状腺機能低下症のなかには甲状腺ホルモン投与を中止することができる患者がいる[10]。こういった患者ではどういう機構で甲状腺機能低下症から回復するかは分かっていない。回復の機構が分かっているのは表２-1①②③、２①②であり、２③原因不明のものの中か

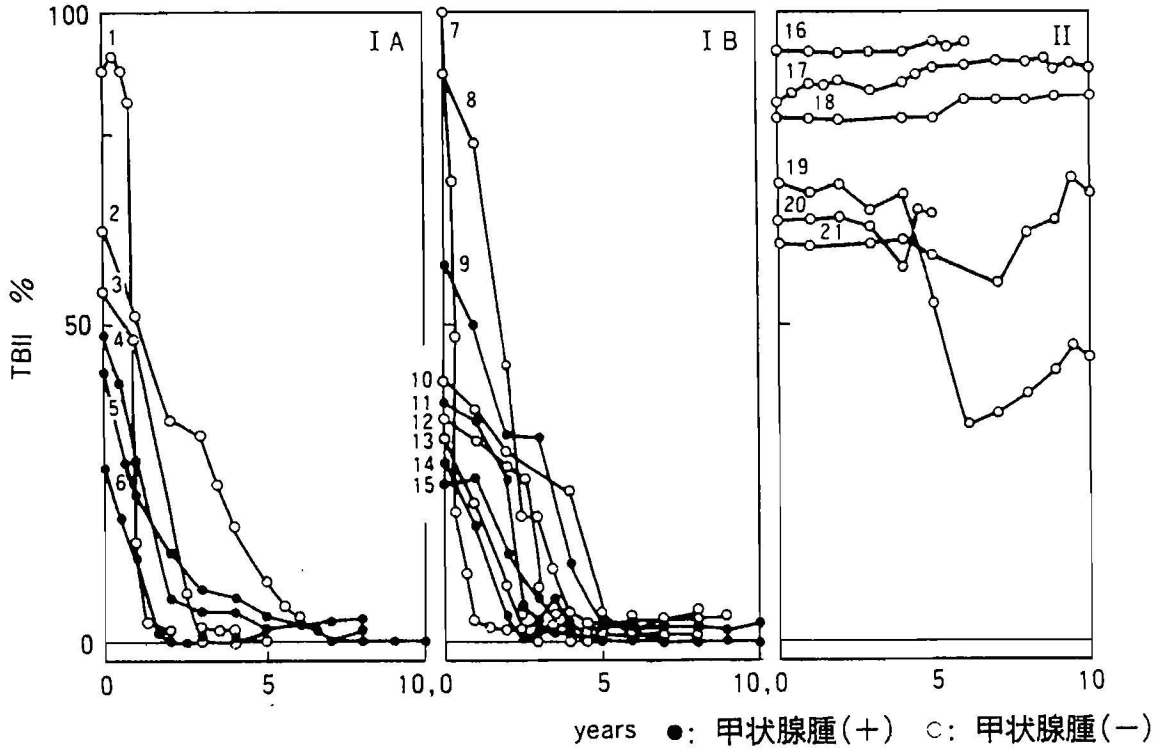

図3．ブロッキング抗体消失に伴う可逆性甲状腺機能低下症[7]
ブロッキング抗体(TSBAb)陽性の自己免疫による甲状腺機能低下症患者21例の10年にわたる観察。21例中症例1～15(IA,IB)の15例でTSBAb(ここではTBII)は消失したが、症例16～21の6例ではTBIIは高値のままであった。症例1～6 (IA)はTBII消失に伴い、甲状腺機能低下症から回復した可逆性甲状腺機能低下症であった。症例7～21(IB,II)は甲状腺機能低下症のままであった。IIは萎縮性甲状腺炎で甲状腺機能低下症のままである。

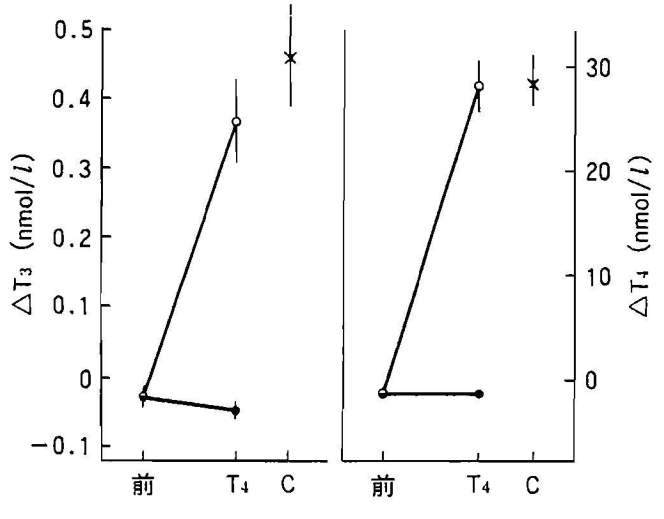

図4．500 μgTRH筋注前と120分後のT3(左)、T4(右)の増加量(△T3、△T4)の変化[10]
前：T4治療前、T4：T4治療中、C：正常コントロール、○：A群(22例)、●：B群(70例)、×：正常コントロール(70例)。バーは標準誤差を示す。

ら新しい型の可逆性甲状腺機能低下症が発見されるものと思われる。自己免疫による慢性甲状腺炎、橋本病の中には自然に軽快するものがあるように思われる。原因不明の可逆性甲状腺機能低下症の中にはこういったものが含まれている。自己免疫による慢性甲状腺炎、橋本病の自然の経過を見ている可能性がある。

原因不明の可逆性甲状腺機能低下症の頻度はかなり多く、現在甲状腺ホルモン服用中の自己免疫による慢性甲状腺炎、橋本病による甲状腺機能低下症患者の5人に1人は甲状腺ホルモン投与を中止することができる。これはかなりの数で5人に1人は甲状腺ホルモンを不必要に投与されていることになる。甲状腺ホルモン投与が心筋梗塞、狭心症、時には骨粗鬆症を引き起こすことを考えると極めて重要である。

B．可逆性甲状腺機能低下症の発見と甲状腺ホルモン投与の中止

Aで可逆性の甲状腺機能低下症があることを詳述した。それでは、甲状腺ホルモン投与中の甲状腺機能低下症患者で甲状腺ホルモン投与を中止することができるかどうか判断できるのだろうか？T4服用中に甲状腺機能が回復したかどうかを判定する方法を開発した[10]。T4服用中にTRH負荷試験を行い、0と120分の血中T3、

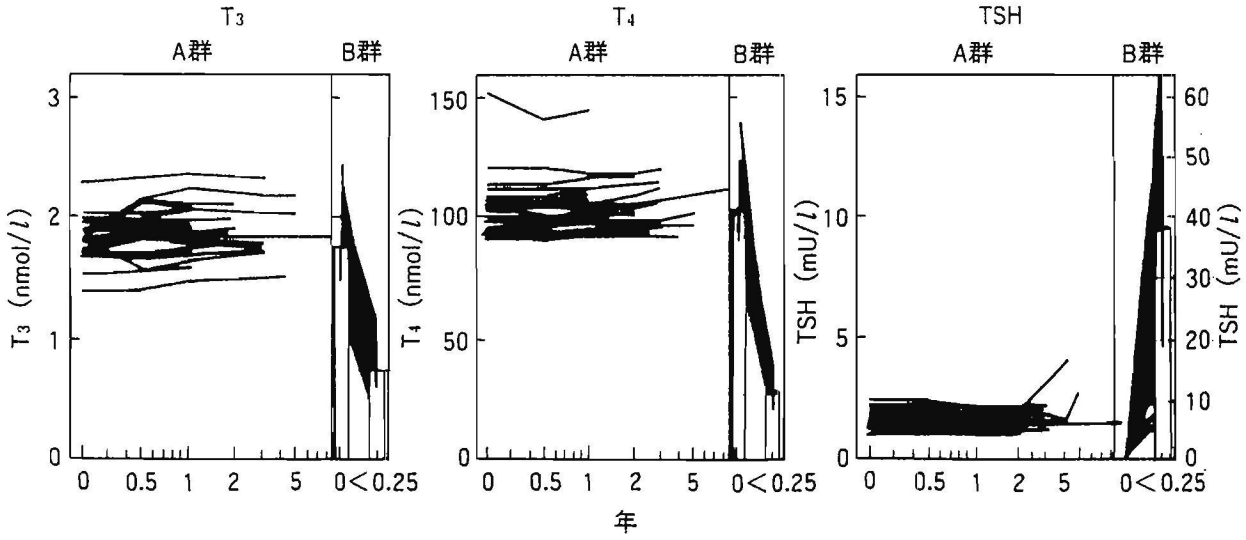

図５．甲状腺ホルモン投与中止後の甲状腺機能[10]

T_4を測定し、T_3、T_4の増加($\triangle T_3$、$\triangle T_4$)をみた(図４)。

常人では全例$\triangle T_3 > 0$ and $\triangle T_4 > 0$であったが、T_4投与前の甲状腺機能低下症患者では全例$\triangle T_3 \leq 0$ and/or $\triangle T4 \leq 0$であった。T_4服用中$\triangle T_3$、$\triangle T_4$をみると、$\triangle T_3 > 0$ and $\triangle T_4 > 0$になるものと$\triangle T_3 < 0$ and/or $\triangle T_4 \leq 0$になるものとがある。前者$\triangle T_3 > 0$ and $\triangle T_4 > 0$になるものでは患者の甲状腺機能は正常になっていて、T_4を中止することができる(92例中22例)(図５)。しかし後者$\triangle T_3 \leq 0$ and/or $\triangle T_4 \leq 0$になるものでは患者の甲状腺機能は低下したままであり、T_4を引続き投与することになった(92例中70例)。このように、T_4服用中にTRH負荷試験を行い、０と120分の血中T_3、T_4を測定し、T_3、T_4の増加($\triangle T_3$、$\triangle T_4$)をみることにより甲状腺機能が回復しているかどうかを判定することが出来るようになってきた。

T_4服用中にTRH負荷試験を行い、０と120分の血中T_3、T_4を測定し、T_3、T_4の増加($\triangle T_3$、$\triangle T_4$)を見て、甲状腺機能低下症から回復したかどうかを判定することができ、５人に１人は甲状腺ホルモン投与を中止することができる。しかしこの方法は煩雑であり、また経済的ではない。一般には１日のサイロキシン投与量を50μgに減量し、１－２ヵ月観察し、血中TSHが５μU／ml以下であればサイロキシン投与を中止し、血中TSHが５μU／ml以上になれば、もとのサイロキシン投与量に戻すことを勧める。

C．甲状腺機能低下症の診断と治療の要点

甲状腺機能低下症の診断と治療は以前に詳述したので別稿を参考にして頂くことにし[11,12]、要点のみを簡単にまとめる。甲状腺機能低下症は、甲状腺ホルモンの欠乏状態である。症状は多岐にわたる。疑ったら甲状腺機能検査をすることである。診断は甲状腺機能検査による。血中T_3、T_4は低値を示し、TSHは高値を示す。臨床症状が出ていない例でもTSHは高値となり、早期診断に役立つ。視床下部・下垂体性のものではTSHは低値になる。

甲状腺機能低下症は甲状腺ホルモンを投与することにより治療する。甲状腺機能低下症での甲状腺ホルモン投与は甲状腺ホルモンの足りないのを補う補充療法であり、原因療法ではない。甲状腺ホルモン投与は甲状腺機能低下症患者の血中甲状腺ホルモンレベルを一定に保つことを目的とする。

甲状腺ホルモン製剤には乾燥甲状腺末(チラーヂン、チレオイド)、合成T_3(チロナミン、サイロニン、１錠=5.25μg)と合成T_4製剤(チラーヂンＳ、１錠=50μg)の３種がある。甲状腺ホルモンの作用は主としてT_3による。このT_3をアクティブホルモンと呼ぶ。乾燥甲状腺末は有機ヨードの含量が0.3-0.35％になっているが、T_3、T_4含量は一定しない。またT_3製剤は血中半減期が約１日と短いため、血中T_3濃度を安定にするのは困難な事が多い。一方、T_4製剤は投与後に末梢組織でT_3に転換するので、血中T_3、T_4濃度はT_4投与のみで正常化できる。したがって、通常、T_4を用いる。T_3製剤の使用はバセドウ病でのT_3抑制試験とMyxedema Comaに限定される。一般には甲状腺機能低下症の治療はT_4で行なう。体重１kg当り1-2μg／日のT_4を投与する。しかし適正維持量の決定は、臨床症状の改善、血中T_3、T_4値の正常化、原発性甲状腺機能低下症では血中TSH値の正常化、心臓の動きを指標にする。

甲状腺ホルモン投与に当り注意すべきことは２つあ

る。まず第1は甲状腺ホルモン投与は狭心症、心筋梗塞を誘発することがあるということと、第2には、下垂体性甲状腺機能低下症あるいは、Schmidt症候群で副腎皮質機能が低下している患者に甲状腺ホルモンを投与すると、Adrenal Crisisをひきおこすことである。このような副腎皮質機能が低下していて、Adrenal Crisisをひきおこしそうな患者では、甲状腺ホルモンを投与する前に、副腎皮質ホルモン、hydrocortisone 20mg／日を1－2週投与し、その後、T_4を投与する。

実際のT_4投与の方法は、患者の状態によって異なる。すなわち、機能低下症の重症度、病期、年齢、心電図変化の有無により初期投与量、増量の速度を変える。T_4は3分割で投与する。

おわりに

可逆性甲状腺機能低下症、可逆性一過性甲状腺機能低下症がある。これ以外のものは永続性(非可逆性)甲状腺機能低下症であり、一生甲状腺ホルモンを服用する。可逆性甲状腺機能低下症として、最近、クッシング術後一過性甲状腺機能低下症、ブロッキング抗体消失に伴う可逆性甲状腺機能低下症、その他の原因不明の可逆性甲状腺機能低下症があることが分かってきた。

いままでは甲状腺機能低下症は一生の病気で、甲状腺機能低下症と診断されたら、患者は一生甲状腺ホルモンを服用するものと考えられてきた。しかし甲状腺機能低下症の患者の5人に1人は甲状腺機能低下症から回復し、甲状腺機能が正常化することが分かってきた。可逆性甲状腺機能低下症があることを知っておくことは臨床医として大切である。

文　献

1) Hashimoto, H.: Zur Kenntniss der lymphomatoser Veranderung der Schildruse (Struma lympjomatosa). Arch. Klin. Chir. 97: 219-252, 1912.

2) Takasu, N., Yamada, T., and Katakura, M: Evidence for thyrotropin (TSH) -blocking activity in goitrous Hashimoto's thyroiditis with assays measuring inhibition of TSH receptor binding and TSH-stimulated thyroid cAMP responses/cell growth by immunoglobulins. J. Clin. Endocrinol. Metab. 64: 239-45, 1987.

3) Endo, K., Kasagi, K., and Konishi J.: Detection and properties of TSH binding inhibitor immunoglobulins in patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 46: 734-739, 1978.

4) Amino, N.: Postpartum autoimmune endocrine syndromes. In: Davies, TF ed. Autoimmune endocrine disease. John Wiley, New York pp247-272, 1983

5) Takasu, N., Komiya, I., and Yamada, T.: Exacerbation of autoimmune thyroid dysfunction after unilateral adrenalectomy in patients with Cushing's syndrome due to an adrenocortical adenoma. New Engl. J. Med. 322: 1708-12, 1990.

6) Takasu, N., Ohara, N., and Komiya, I.: Development of autoimmune thyroid dysfunction after bilateral adrenalectomy in a patient with Carney's complex and after removal of ACTH-producing pituitary adenoma in a patient with Cushing's disease. J. Endocrinol. Invest. 16: 697-702, 1993.

7) Takasu, N., and Yamada, T.: Disappearance of thyrotropin-blocking antibodies and spontaneous recovery from hypothyroidism in autoimmune thyroiditis. New Engl. J. Med. 326: 513-518, 1992.

8) Matuura, N., Yamada, Y., and Nohara, Y.: Familial neonatal transient hypothyroidism due to maternal TSH-binding inhibotor immunoglobulins. New Engl. J. Med. 303: 738-741, 1980.

9) Takasu, N., Mori, T., and Yamada, T.: Transient neonatal hypothyroidism due to maternal immunoglobulins that inhibit thyrotropin-binding and post-receptor processes. J. Clin. Endocrinol. Metab. 59: 142-146, 1984.

10) Takasu, N., and Komiya, I.: Test for recovery from hypothyroidism during thyroxine therapy in Hashimoto's thyroiditis. Lancet 336: 1084-1086, 1990.

11) 高須信行: 甲状腺機能低下症medicina 22: 392-394, 1985.

12) 高須信行: 甲状腺ホルモン剤，抗甲状腺剤の使い方 medicina 28: 1962-1967, 1991.