

総合内科モーニングレクチャー

2025年7月7日

甲状腺

糖尿病・内分泌内科

澤部史一

本日の予定

- ① 甲状腺ホルモンについて
- ② 甲状腺中毒症
- ③ 甲状腺機能低下症
- ④ 妊娠と甲状腺

甲状腺ホルモンについて

視床下部 – 下垂体 – 甲状腺 軸

視床下部

TRH (pGlu-His-Pro-NH₂)



下垂体

TSH → 甲状腺濾胞細胞のTSH受容体へ結合し、
ヨウ素の取り込みを促進する。

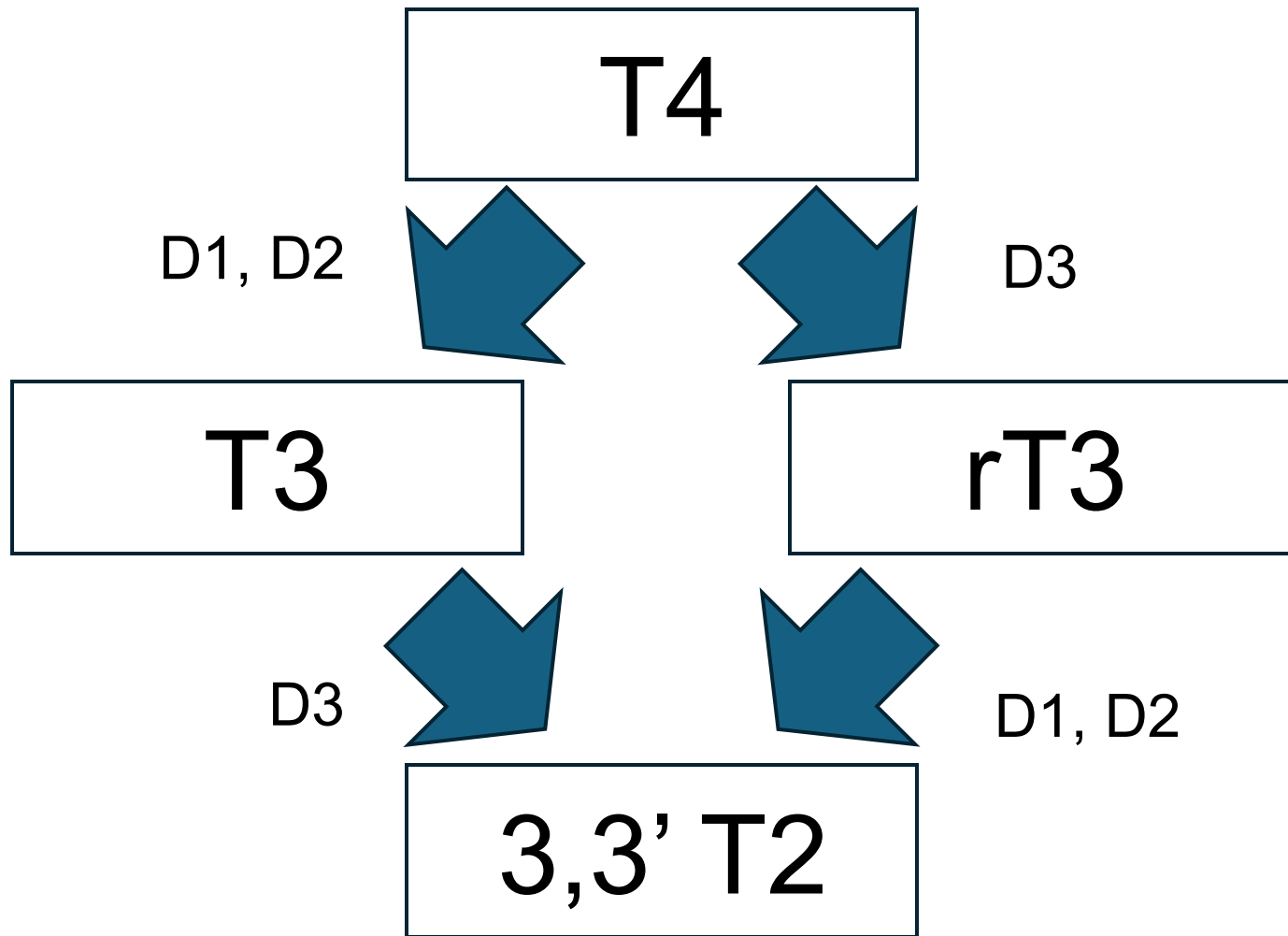


甲状腺

T₃、T₄ → 数字はヨウ素の結合数

甲状腺ペルオキシダーゼ (TPO) とH₂O₂の働きで
Tgのヨウ素化が生じ、甲状腺ホルモンが産生される。

甲状腺ホルモン



T4: 100% 甲状腺で産生される。

T3: 20% が甲状腺で産生され、
80% は組織中でT4から変換される。

生物活性はT3がT4の4-5倍。

rT3は活性を持たない。

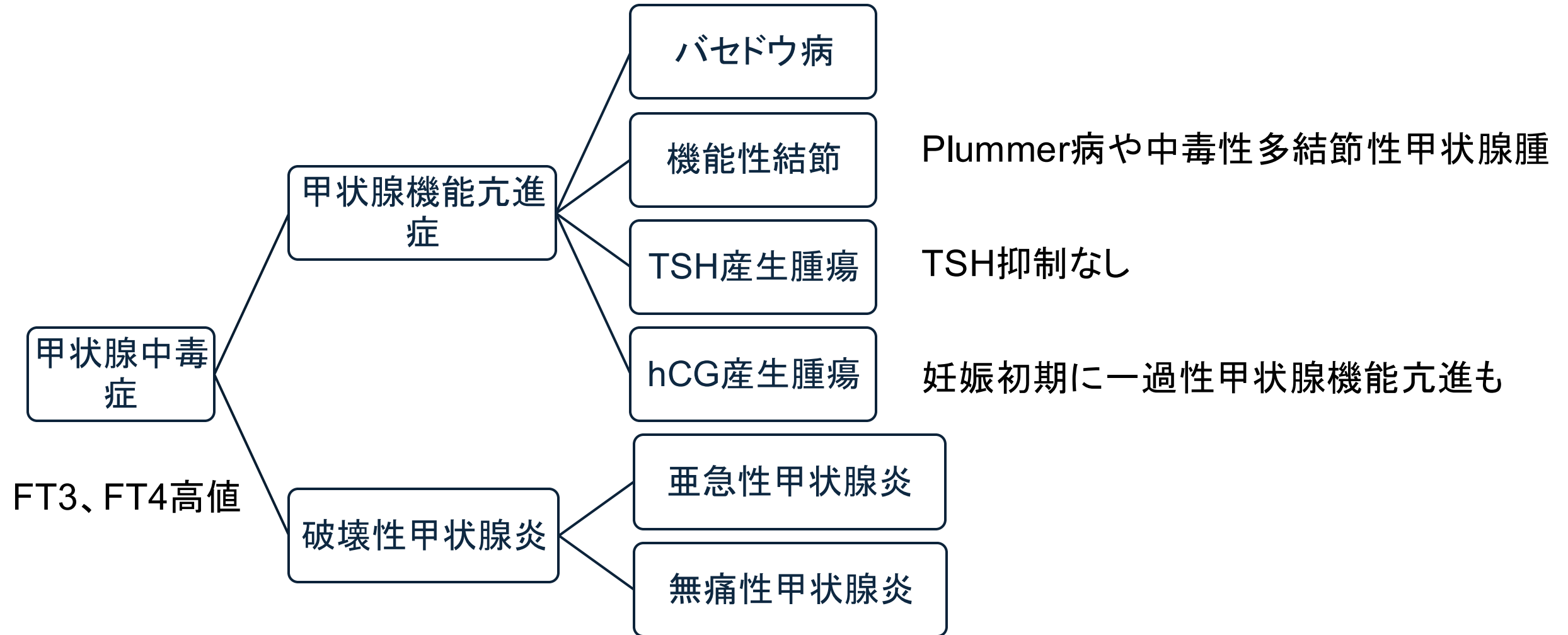
T3、T4の99%以上はタンパク質と結合し、
活性を持たない。

甲状腺ホルモン

- 各標的臓器における、甲状腺ホルモン受容体 (TR) に結合して生理活性を発揮する。
- T3は直接細胞内で作用し、T4は細胞内へ取り込み後にT3とrT3へ変換されることで作用する。
- 中枢神経系では血中のT3はそのまま、T4は細胞内でT3に変換され、negative feedbackに寄与する。

甲状腺中毒症

甲状腺中毒症



甲状腺中毒症

【治療】

- バセドウ病：抗甲状腺薬、ヨウ化カリウムなどの内服薬、手術、RI
- 中毒性結節：手術、RI
- 破壊性甲状腺炎：対症療法（亜急性甲状腺炎ではステロイドも）

⇒治療方法が全く異なるため、鑑別が重要となる。

甲状腺中毒症

- 問題となる点は、抗甲状腺薬：チアマゾール (メルカゾール・MMI)
プロピルチオウラシル (プロパジール・PTU) の副作用

肝障害

皮膚掻痒感

無顆粒球症

(血管炎、インスリン自己抗体・・・)

むやみに抗甲状腺薬を開始すべきではない。

バセドウ病

- 好発年齢 20-30歳代 男女比 1 : 4
- TRAbによるびまん性の甲状腺刺激に伴う甲状腺腫大、血流増加、ホルモン産生。
- TRAbが眼窩脂肪組織や外眼筋を刺激し、眼症を引き起こすことがある。
- FT3がFT4に比して高値であることが多い。FT3/FT4 >3.1が参考になる。

⇒治療中にFT3正常化を目指すと、FT4が基準値以下となる症例が存在する。

甲状腺内のD1が活性化し、T3産生能が増強する。

バセドウ病の診断ガイドライン

a) 臨床所見

1. 頻脈、体重減少、手指振戦、発汗増加などの甲状腺中毒所見
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. FT4、FT3のいずれか一方または両方高値
2. TSH低値 (0.1 μ U/mL以下)
3. TRAb陽性またはTSAAb陽性
4. 放射性ヨード(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、2を有し、
FT4、FT3高値が1か月以上続くもの

亜急性甲状腺炎

- 好発年齢 30-50歳代 男女比 1 : 7
- ウイルス感染が疑われる甲状腺細胞の破壊が生じ、疼痛を伴う。
- 細胞内に貯蔵されたホルモンが血中へ流出し、中毒症を来す。
- 疼痛部位は移動し、エコーでも疼痛部位にLDAを認める。
- 数か月の経過で改善し、NSAIDsや β Bでの対症療法を行う。
- 症状が強い場合はプレドニゾロンを使用する。
- 改善後に甲状腺機能低下症へ至ることがある。
- 急性化膿性甲状腺炎との鑑別が必要 (きわめて稀、小児に多い)。

亜急性甲状腺炎の診断ガイドライン

a) 臨床所見

有痛性甲状腺腫

b) 検査所見

1. CRPまたは赤沈高値
2. FT4高値、TSH低値 (0.1 μ U/mL以下)
3. 甲状腺エコーで疼痛部に一致した

低エコー領域

1) 亜急性甲状腺炎

a)とb)のすべてを有するもの

2) 亜急性甲状腺炎の疑い

a)とb)の1および2を有するもの

除外規定: 橋本病の急性増悪、嚢胞への出血、急性化膿性甲状腺炎、未分化癌

無痛性甲状腺炎

- 本邦の甲状腺中毒症のうち20-30%を占める。
- 約80%で甲状腺自己抗体が陽性。
- 30%程度は繰り返す。
- 一過性に甲状腺中毒症を来し、甲状腺機能低下症を経て改善する。
- Baseに橋本病がある場合は甲状腺機能低下症に移行する。

無痛性甲状腺炎の診断ガイドライン

a) 臨床所見

1. 甲状腺痛を伴わない甲状腺中毒症
2. 甲状腺中毒症の自然軽快 (通常3か月以内)

b) 検査所見

1. FT4高値
2. TSH低値 (0.1 μ U/mL以下)
3. 抗TSH受容体抗体陰性
4. 放射性ヨード (またはテクネシウム)

甲状腺摂取率低値

1) 無痛性甲状腺

a)およびb)の全てを有するもの

2) 無痛性甲状腺炎の疑い

a)の全てとb)の1～3を有するもの

除外規定: 甲状腺ホルモンの過剰摂取例を除く

機能性結節

- 日本における甲状腺機能亢進症全体のうち、0.3%とめずらしい。
- ヨウ素摂取量が少ない地域で発生しやすい。
- TSHRから先の伝達系が活性化し、甲状腺ホルモンの自律分泌を来す。
- 中毒性結節からの甲状腺ホルモン産生は亢進し、それ以外の甲状腺組織ではホルモン産生が低下する。
- バセドウ病ほど機能亢進しないことが多い。潜在性甲状腺機能亢進症であることも。

甲状腺中毒症の鑑別

- TRAb (3rd) はバセドウ病に対して感度90%
- TRAb (2nd) の方が感度は高い。
- TSAbは活性を測定している。
- 甲状腺エコーでは、TSHRの刺激の程度により甲状腺の血流が増減する。
- シンチグラフィでは甲状腺ホルモンの産生が亢進した部位に、集積が亢進する。

治療

- 甲状腺中毒症一般 β ブロッカー: 頻脈に対して。T4→T3の変換低下。
糖質コルチコイド: T4→T3の変換低下
- バセドウ病 抗甲状腺薬(MMI、PTU)、ヨウ化カリウム
RI、手術
- 無痛性甲状腺 対症療法
- 亜急性甲状腺炎 NSAIDs、プレドニゾロン
- 中毒性結節 手術、RI、PEIT

治療

- バセドウ病治療開始時の注意点

数年単位の治療期間を要する。

内服薬をやめられても、その後再発する可能性は十分ある。

副作用で薬物治療の継続が困難となる可能性がある。

運動やストレスで増悪することがあり、急性期はある程度安静を保つ。

喫煙は増悪因子であり、禁煙をする。

中断や体調不良時の増悪は、命に関わる(甲状腺クリーゼ)。

甲状腺クリーゼの診断基準

・必須項目

甲状腺中毒症の存在

確実例 (必須項目及び以下を満たす)

- a. 中枢神経症状 + 他の症状項目1つ以上
- b. 中枢神経症状以外の症状項目3つ以上

疑い例

- a. 必須項目 + 中枢神経症状以外の症状項目2つ
- b. 必須項目を確認できないが、甲状腺疾患の既往・眼球突出・甲状腺腫の存在があつて、
確実例条件のaまたはbを満たす

・症状

- 1. 中枢神経症状
- 2. 発熱 (38℃以上)
- 3. 頻脈 (130回/分以上)
- 4. 心不全症状
- 5. 消化器症状

甲状腺クリーゼの治療

- 冷却やアセトアミノフェン
- メルカゾール 60 mg/日 or プロパジール 600 mg/日
- ヒドロコルチゾン 100 mg q8hr or デキサメタゾン 8 mg/日
- ヨウ化カリウム 200 mg/日
- 頻脈に対してβブロッカー
- 血漿交換も検討 (甲状腺クリーゼに対しては保険適応なし)

治療その他

- β ブロッカー、プロピルチオウラシル、糖質コルチコイドはT4からT3への変換を阻害する。

⇒クリーゼの際にはไฮドロコトンは相対的副腎不全に対して投与するが、FT3を減らす効果もある。

上記の理由でチアマゾールではなくプロピルチオウラシルが選ばれることも。

β ブロッカーも頻脈を抑えるが、上記の作用もある。

甲状腺機能低下症

慢性甲状腺炎 (橋本病)

- 好発年齢 30-50歳代 男女比 1:10-20
- 慢性甲状腺炎は女性の10%程度、男性の2.5%程度に認めた報告もある。
- 甲状腺機能低下症を呈した橋本病は潜在性を含め2%弱。
- 新たに診断される頻度は、人口1000人当たり0.3-1.5人/年とされる。
- 甲状腺抗体は成人女性の15-25%、成人男性の9-16%程度で陽性とされる。

橋本病の診断ガイドライン

a) 臨床所見

1. びまん性甲状腺腫大

ただしバセドウ病など他の原因を認めないもの

b) 検査所見

1. 抗甲状腺マイクロゾーム (またはTPO) 抗体陽性

2. 抗サイログロブリン抗体陽性

3. 細胞診でリンパ球浸潤を認める

1) 慢性甲状腺炎 (橋本病)

a) および b)の1つ以上を有するもの

他の原因が認められない原発性甲状腺機能低下症は慢性甲状腺炎 (橋本病) の疑いとする

内部エコー低下や不均一を認めるものは慢性甲状腺炎 (橋本病) である可能性が強い

甲状腺機能低下症の治療

- 潜在性であってもTSH > 10 μ IU/mLであれば補充の適応。
- T4製剤 (チラーヂンS) を補充する。
- 少量から増量し、TSHを確認しつつ調整を行う。心疾患がある場合はより慎重に。
- 高齢者ではTSH 6 μ IU/mL程度でも正常。
- TSHが安定するには、チラーヂンSを増減後1か月近く要する。
- チラーヂンSは完全に分泌が枯渇している症例で100 μ g程度となることが多い。
- TSH、FT4基準値内、FT3低値の場合は、自覚症状を確認しつつFT3が基準値内となるようにチラーヂンSを増量してもいいかも。

甲状腺ホルモン製剤について

- T4製剤ではFT4に比してFT3が低下することがある。
- T3製剤はT4製剤と比較して作用時間が短く、濃度の変動もできやすく、T4製剤を使用することがほとんど。
- チラーヂンSは金属類と同時に内服すると吸収が低下する可能性がある。
Ex) 鉄剤、酸化マグネシウム、亜鉛、牛乳など
⇒チラーヂンSの用量はかなり安定するので、内服できているか、および上記の確認。
- ワーファリンの作用を増強する。

粘液水腫性昏睡

- 長期間の甲状腺機能低下症に寒冷暴露や感染症を契機として発症する。
- 2010-2013年の本邦の調査では、149例で平均年齢は77歳、2/3が女性。
- 発症率は人口100万人当たり1.08人/年で、死亡率は30%程度。
- 低体温・肺胞低換気・拒舌による気道狭窄・徐脈・心拍出量低下・麻痺性イレウス・
低ナトリウム血症・意識障害

粘液水腫性昏睡の診断基準

・必須項目

1. 甲状腺機能低下症
2. 中枢神経症状 ($JCS \geq 10$ 、 $GCS \leq 12$)

確実例

必須項目2項目 + 症候・検査項目2点以上

疑い例

- a. 甲状腺機能低下症を疑う所見があり必須項目の1は確認できないが、必須項目の2に加えて症候・検査項目2点以上
- b. 必須項目 (1,2)および症候・検査項目1点
- c. 必須項目の1があり、軽度の中枢神経症状 (JCS で1～3または GCS で13～14) に加え症候・検査項目2点以上

・症候・検査項目

1. 低体温 (35°C 以下 2点、 35.7°C 以下 1点)
2. 低換気 ($\text{PaCO}_2 \leq 48 \text{ mmHg}$ 、 $\text{pH} < 7.35$ 、酸素投与 いずれかで1点)
3. 循環不全 ($\text{mBP} \leq 75 \text{ mmHg}$ 、脈拍 ≤ 60 /分、昇圧剤投与 いずれかで1点)
4. 代謝異常 ($\text{Na} \leq 130 \text{ mmHg}$)

粘液水腫性昏睡の治療

- 確立されていないよう。
- 人工呼吸器管理を含む気道管理。
- 甲状腺ホルモン投与

T3製剤がいいのかはまだ結果が出ていない？

チラーヂンSを初日は50-200 μg 投与。以降は50-100 μg ？

現在は点滴投与も可能。

- 副腎不全が否定できない場合、ヒドロコルチゾン100 mg q8hr
- 電解質補正、体温は上げすぎない。

甲状腺機能低下症

- 橋本病が多いが、そのほかに以下の原因も。

IgG4関連甲状腺炎 (リーデル甲状腺炎)

TSBAbs (甲状腺刺激阻害抗体) による甲状腺機能低下症

破壊性甲状腺炎後

放射線障害

irAE

irAE以外の薬剤性 アミオダロン、レンバチニブ (キナーゼ阻害薬) など

irAE

- 破壊性甲状腺炎および甲状腺機能低下症を来す。
- 破壊性甲状腺炎後に甲状腺機能が正常に戻る症例と、機能低下に至る症例がある。
- 抗TPO抗体、抗Tg抗体陽性例で頻度が高い。
- PET-CTで甲状腺に炎症所見がある場合、発症率が高い。
- Hyperに対しては対症療法、機能低下症になればチラーヂンSを補充する。
- ICIを中止する必要はない。

NTI, low T3 症候群

- D2活性の低下により、T4からT3への変換が低下すると考えられている。
- NTIではTSHが20 μ IU/mL以上になるものは3%以下と稀。
- 室傍核において、グルココルチコイドの影響に良いD2活性が増強する。
⇒組織内でのT3は低下せず、TRHのnegative feedbackが一見かからない。

TSH単独で低下する症例は稀であり、他の下垂体ホルモンも参考にする。

アミオダロン

アミオダロン

- アミオダロンは分子中に多くのヨウ素を含み、構造がT3、T4と類似している。
- アミオダロン200 mgあたりヨウ素7.4 mgが含まれ、日本人一日推奨摂取量130 μ g、耐容上限量3 mgと比較してもかなり多い。

⇒ヨウ素誘発性バセドウ病、甲状腺機能低下症 (Wolff-Chaikoff効果)

- T3、T4と構造が類似しており、D1、D2を抑制する。

⇒FT4高値、FT3低値

- 甲状腺細胞障害作用

⇒破壊性甲状腺炎

アミオダロン

- 過剰ヨウ素による甲状腺機能低下症 (T4低下)を来す。TSHは上昇する。
- D1抑制によりT4からT3への変換が抑制され、T4は上昇する。
- Wolff-Chaikoff効果からescapeしてTSHが正常化し、T4は正常高値～高値に。
- アミオダロン開始直後はTSHが上昇するため、平衡状態に達してから評価する。
- TSH > 20 μ IU/mLでチラーヂンSを補充開始し、

妊娠と甲状腺

妊娠とバセドウ病

メルカゾールよりプロピルチオウラシルが推奨される (奇形性のため、特に4-7週)

TRAbは胎盤を通過するため、胎児の甲状腺機能は亢進する (20週以降は注意)

⇒胎児甲状腺機能亢進症、新生児甲状腺機能亢進症

抗甲状腺薬も胎盤を通過するため、母体のFT4を評価して治療。

TRAb高値であれば、より専門的な産科受診が必要。

TRAbは妊娠後に低下傾向となることが多い。バセドウ病も改善することが多い。

妊娠とバセドウ病

RI後はTRAbが一時的に上昇し、その後低下する症例が多い。

手術では術後からTRAbが低下する症例が多い。

いずれの場合でも、治療前の50%未満となるには2年以上を要することが多い。

⇒内服薬継続可能で喫緊の挙児希望がある場合は、プロピルチオウラシルが選択肢。

時間があれば手術もあり。RIはしにくい。

妊娠と甲状腺機能低下症

- 妊婦ではTSH <2.5 $\mu\text{IU/mL}$ を目標とする。
- 妊娠中に判明した場合は、当初より必要量を予測してチラーヂンSを開始する。
- 妊娠前であれば、TSH ≥ 2.5 $\mu\text{IU/mL}$ が持続する場合や抗体陽性であればチラーヂンSを開始する。
- 4.0 $\mu\text{IU/mL}$ をカットオフとするガイドラインもある。
- 妊娠中はチラーヂンSの必要量が1.3-1.5倍に増加するため、妊娠判明後に増量を行う。
- 妊娠中はFT4が低値になる症例が多い。
- 不妊治療に際しても、TSHは改善させるべきという報告あり。

妊娠中一過性甲状腺機能亢進症

- hCGが胎盤から産生され、TSHRに結合することで甲状腺中毒症を来す。
- 妊娠8-12週がhCG産生のピークであり、自然に改善する。
- 妊娠悪阻の強い症例、多胎に多い。
- バセドウ病でないかの評価は必要。
- FT4が高く、症状が強ければヨウ化カリウムも検討。

付記

- TSH、FT3、FT4は同月に1回のみ、2種類まで測定可能 ⇒ 基本はTSHとFT4
- TRAb、TSAAbは同月に1回のみ、一方のみ測定可能
- 甲状腺ホルモン上昇

LDL-C ↓、Cre ↓、eGFR_{Cre} ↑、Cys-C ↑、eGFR_{Cys} ↓

- 甲状腺ホルモン低下

LDL-C ↑、CK ↑、Cre ↑、eGFR ↓、Cys-C ↓、eGFR_{Cys} ↑