

生涯教育コーナーを読んで単位取得を！

日本医師会生涯教育制度ハガキによる申告（5単位）

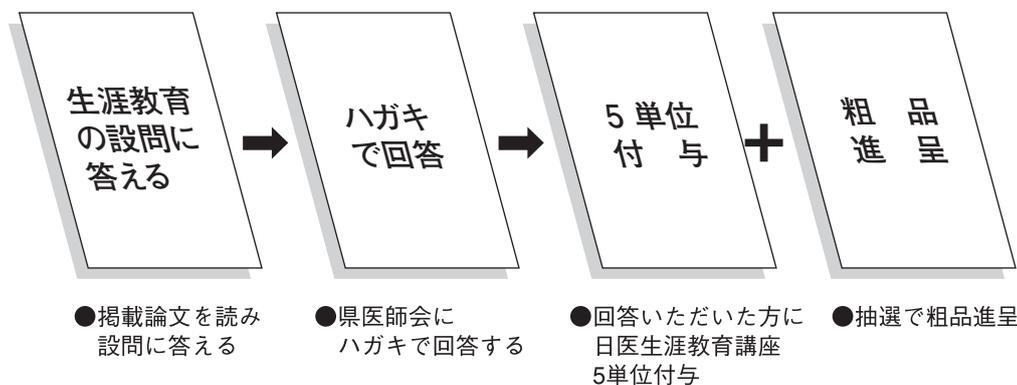
日本医師会生涯教育制度は、昭和62年度に医師の自己教育・研修が幅広く効率的に行われるための支援体制を整備することを目的に発足し、年間の学習成果を年度末に申告することになっております。

沖縄県医師会では、自己学習の重要性に鑑み、本誌を活用することにより、当制度のさらなる充実を図り、生涯教育制度への参加機会の拡大と申告率の向上を目的に、新たな試みとして、当生涯教育コーナーの掲載論文をお読みいただき、各論文の末尾の設問に対しハガキで回答（ハガキは本巻末にとじてあります）された方には日医生涯教育講座5単位を付与することに致しております。

つきましては、会員の先生方より一層のご理解をいただき、是非ハガキ回答による申告にご参加くださるようお願い申し上げます。

なお、申告回数が多い会員、正解率が高い会員につきましては、粗品を進呈いたします。ただし、該当者多数の場合は、抽選とさせていただきますので予めご了承ください。

広報委員会



バセドウ病

琉球大学医学部内分泌代謝内科（第二内科） 教授 高須 信行

【要 旨】

①び慢性の甲状腺腫があり、②甲状腺ホルモン増加による症状（甲状腺中毒症状、甲状腺機能亢進症状）、③眼球突出のあるものをバセドウ病という。バセドウ病病因物質はTRAb（TSH受容体抗体）である。TRAb（TSAb）により甲状腺が刺激され、①甲状腺腫ができる。刺激された甲状腺は甲状腺ホルモンを過剰に分泌し、血中甲状腺ホルモンが上昇し、頻脈などの②甲状腺中毒症状がでる。これとは別に、③眼球突出、限局性粘液水腫などのバセドウ病特有の症状がある。

検査；血中甲状腺ホルモンは高値。血中TSHは低値。TRAbは96%で陽性。

診断；甲状腺腫、頻脈、眼球突出。血中甲状腺ホルモン高値。TSH低値。TRAb陽性。

治療；甲状腺ホルモン産生抑制

1. バセドウ病

バセドウ病は甲状腺の自己免疫疾患である。甲状腺自己免疫疾患にはバセドウ病と橋本病がある。バセドウ病では甲状腺機能亢進症、橋本病では甲状腺機能低下症になる。甲状腺中毒症は血中甲状腺ホルモンの増加である。甲状腺中毒症には甲状腺機能が亢進するものと、低下するものがある。甲状腺機能が亢進し、甲状腺中毒症になるものの代表がバセドウ病である。①び慢性の甲状腺腫があり、②甲状腺ホルモン増加による症状（甲状腺中毒症状、甲状腺機能亢進症状）、③眼球突出のあるものをバセドウ病という（図1）。①甲状腺腫、②頻脈、③眼球突出をメルセブルグ（Merseburg）の三徴という。

バセドウ病の病因は自己免疫により甲状腺刺激物質ができることである。この異常甲状腺刺激物質はBリンパ球がつくる抗体で、TSH受容体に対する抗体（TSH受容体抗体：TSH receptor Ab：TRAb）である。このTRAbは甲状腺刺激抗体（thyroid stimulating Ab：TSAb）である。この甲状腺刺激物質TRAb

（TSAb）は甲状腺を刺激し、甲状腺ホルモン生成・分泌を促し、血中甲状腺ホルモンを増加する。血中甲状腺ホルモンが増加すると、各臓器・組織に影響を及ぼし、頻脈、下痢、発汗過多などの症状がでる。甲状腺中毒症、甲状腺機能亢進症である。

亜急性甲状腺炎と無痛性甲状腺炎で甲状腺中毒症になることがある。両者を破壊性甲状腺炎という。甲状腺が破壊され、甲状腺ホルモンが血中に漏出するため甲状腺中毒症になる。甲状腺機能は低下している。バセドウ病と破壊性甲状腺炎を鑑別することが大切である。バセドウ病ではTRAbが陽性である。バセドウ病では甲状腺機能は亢進している。

【病態生理】

①甲状腺腫、②頻脈（甲状腺中毒症状）、③眼球突出をメルセブルグの三徴という（図1）。TRAb（TSAb）は甲状腺を刺激し、①甲状腺腫を作る。刺激された甲状腺は甲状腺ホルモンを過剰に産生・分泌する。血中甲状腺ホルモン

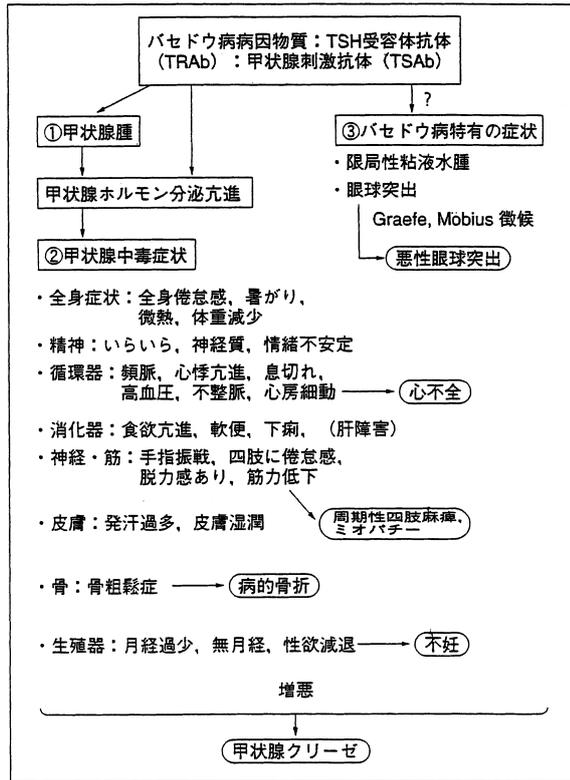


図1 バセドウ病の病態生理

が上昇し、頻脈などの②甲状腺中毒症状がでる。これとは別に、③眼球突出、限局性粘液水腫などのバセドウ病特有の症状がある。

バセドウ病の病因は「Bリンパ球が異常甲状腺刺激物質、TSH受容体抗体（TSH receptor Ab: TRAb）を産生する」ことである。このTRAbは甲状腺を刺激する甲状腺刺激抗体TSAbである。TRAbは甲状腺を刺激し、血中甲状腺ホルモン濃度を高め、甲状腺中毒症・甲状腺機能亢進症を引き起こす。TRAb産生は血中甲状腺ホルモンにより抑制されない。バセドウ病ではTRAb（TSAb）が甲状腺を刺激し、血中甲状腺ホルモン産生を無制限に増加し、甲状腺中毒症を引き起こす。

[臨床症状]

①甲状腺腫、②頻脈（甲状腺中毒症状）、③眼球突出をメルセブルグの三徴という（図1）。もっとも影響が大きいのは甲状腺中毒症状である。

①び慢性甲状腺腫

ほとんどの例で見られる。甲状腺腫はび慢

性で、一般には左右対称である。右葉が大きいこともある。表面は平滑で、硬さは単純甲状腺腫よりも硬く、橋本病よりも柔らかい。聴診によりしばしば雑音を聴取する。猫喘を触れることもある。

②甲状腺中毒症状（甲状腺ホルモン過剰による症状）

頻脈、発汗、体重減少などがあり、これらの症状は夏季に増悪する。

○全身症状 全身倦怠感、暑がり、微熱がある。食欲が亢進しているのに体重減少がある。しかし最近では食料事情がよいためか、食欲亢進にともない体重増加を認めることもある。患者はいらいらし、神経質になり、落ち着きがなくなる。

○循環器症状 心悸亢進を訴え、頻脈がみられる。血圧は収縮期血圧が高く、拡張期血圧が低くなり、脈圧が増大する。不整脈、心房細動がみられる。心不全になることもある。心房細動は高齢者で多い。

○消化器症状 食欲亢進、軟便、下痢がみられる。

○神経・筋症状 手指振戦がみられ、四肢に倦怠、脱力感あり、筋力が低下する。周期性四肢麻痺、ミオパチーがみられることもある。周期性四肢麻痺は20～30歳代アジア系男性にみられる。血清K値は低値（2.5～3.5 mEq/L）。炭水化物過剰摂取後、運動後、睡眠後、起床時に下肢の麻痺がおこることが多い。

○皮膚 発汗過多になり、湿潤になる。

○骨 脱灰し、骨粗鬆症になり、病的骨折をおこす。

○性腺 月経過少、無月経となり、性欲は減退する。不妊となる。

③眼球突出、限局性粘液水腫などのバセドウ病特有の症状

眼症状はバセドウ病に特徴的である。眼球突出、眼裂拡大があり、眼光は鋭くなる。眼球突出は10～30%にみられる。Hertel眼突計で眼突度18mm以上を眼球突出という。両



側性であることが多い。また Graefe (眼球を下方に移動させると眼裂が拡大し、上眼瞼の移動が遅れる)、Möbius (輻輳不全) などの徴候がみられる。

病歴、問診では、患者はいらいらし、神経質で、落ち着きがない。せっかち。「汗をかく」、「暑さに弱い」、「寒さに強い」、「軟便、下痢」などがある。食欲は亢進しているのに、体重は減少する。

視診では、皮膚が甲状腺ホルモン過剰に敏感に反応する。皮膚は湿潤。汗ばみ、しっとりとしている。バセドウ病様顔貌になる。バセドウ病では顔と眼に特徴がある。甲状腺腫と眼球突出があればバセドウ病を考える。

自覚症状としては、いらいら感、暑がり、易疲労感、体重減少など。

他覚的には、甲状腺腫と眼球突出。皮膚湿潤。手指振戦。限局性粘液水腫。アキレス腱反射亢進は診断的価値がある。

[頻度・性別]

女性に多い。男女比は 1:3 ~ 7。20 ~ 40 歳台に多いが、どの年齢でもみられる。頻度は不明であるが、本邦での有病率は 0.1 ~ 1.0 % であろう。一般外来でみる甲状腺中毒症の頻度は女性 150 人に一人、男性 600 人に一人であるという¹⁾。橋本病による甲状腺機能低下症と同じくらいの頻度であろう。

[バセドウ病発症]

遺伝的背景がある。HLA が関係する。CTLA-4 の遺伝子多型が発症に関与する。遺伝と環境は自己免疫性甲状腺疾患バセドウ病発症、経過、寛解に重要な役割を果たす。バセドウ病を親子、兄弟姉妹でみる。バセドウ病にかかりやすさが遺伝する。バセドウ病にかかりやすい遺伝的体質としてはある種の human leukocyte antigen (HLA)、cytotoxic T-lymphocyte associated molecule-4 (CTLA-4)、PD-L1 などが注目されている²⁾。

[検査]

一般検査では、血清 Chol の低下、Alk-Phos の上昇がみられる。周期性四肢麻痺がみられる時には血清 K は低下する。耐糖能異常がしばしばみられる。

甲状腺の検査では、基礎代謝の上昇、甲状腺ヨード摂取率の増加がみられ、甲状腺シンチではび慢性の甲状腺腫大が認められる。血中甲状腺ホルモン (T3、T4、遊離 T3、遊離 T4) は高値を示す。血中 TSH は低値あるいは測定感度以下になる。下垂体 TSH 分泌は低下し、TRH に反応しない。バセドウ病原因物質 TRAb は 96 % で陽性になる。

[診断]

甲状腺腫、特徴的な甲状腺中毒症状、眼球突出があれば診断は容易である。甲状腺機能検査から診断する。血中甲状腺ホルモン (T4、T3) は高値を示し、TSH は低値あるいは測定感度以下になる。TSH 受容体抗体 (TRAb) は 96 % で陽性になる。TRAb は甲状腺刺激抗体 TSAb であり、甲状腺を刺激し、バセドウ病の原因になる。血清 Chol の低下、Alk-Phos の上昇がみられる。周期性四肢麻痺では血清 K は低下する。耐糖能異常をみる。バセドウ病診断基準が提出されている³⁾。

[治療]

甲状腺での甲状腺ホルモンの産生を抑制する。治療の目標は薬を服用しないで正常状態 euthyroid を保つことである。これを寛解という。薬物療法、放射性ヨード療法、手術療法がある。抗甲状腺剤にはメチルメルカプトイミダゾール (MMI) とプロピルチオウラシル (PTU) がある。いずれも甲状腺内でのヨード有機化を阻害し、甲状腺ホルモン合成を抑制する。TRAb を陰性化する。寛解をえる。

1. 治療方針

A. 治療の目的

「寛解をえる」のが目的である。寛解とは「薬を服用しないで甲状腺機能正常を保つ」



ことである。

B. 治療法の選択

バセドウ病治療法には抗甲状腺薬 (ATD) 薬物療法、放射性ヨード療法、手術療法がある。薬物療法から開始する。ATD が使えない例、寛解しにくい例では放射性ヨード療法・手術療法で治療する。

1) 抗甲状腺薬

甲状腺での甲状腺ホルモン産生を抑制する。目標は服薬しないで甲状腺機能正常を保つことである。これを寛解という。抗甲状腺剤 (ATD) にはメルカゾール (メチルメルカプトイミダゾール (MMI) [チアマゾール (thiamazole) ・メチマゾール (methimazole)]) とプロパジール (プロピルチオウラシル (propylthiouracil: PTU)) がある。いずれも甲状腺内でのヨード有機化を阻害し、甲状腺ホルモン産生を抑制する。TRAb を陰性化する。治療効果は MMI が優れる。MMI、PTU ともに副作用がある。PTU には ANCA 関連血管炎がある。

(1) 抗甲状腺薬の初期投与量

重症で甲状腺ホルモンレベルを速やかに正常化したときは MMI 30mg で開始する。軽症では MMI 15~20mg で始める。

(2) 抗甲状腺薬の使いかた

副作用は開始後3か月以内に起こる。この期間は、原則として2~3週ごとにみる。甲状腺ホルモンを測定し、血中甲状腺ホルモンが正常になったら、MMI を減量する。30mg なら 20mg に、15~20mg なら 10mg にする。ホルモンレベルを正常に保ちつつ 5mg ずつ漸減し、5mg/日を維持量とする。

(3) 抗甲状腺薬の副作用

重篤な副作用は無顆粒球症である。頻度は 500 人に 1 人。患者に副作用を説明し、高熱、原因不明の咽頭痛が生じたら直ちに来院するよう指示する。直ちに入院させ、感染症対策と G-CSF を使用して白血球回復をはかる。また副作用には多発性関節炎、重症肝障害、ANCA 関連血管炎があ

る。PTU に多い。尿検査で血尿をみる。蕁麻疹を 5% でみる。抗ヒスタミン薬で対処する。程度が強い場合は他剤にする。肝障害も多い。甲状腺中毒症のために GOT、GPT が上昇することがある。

2) 投薬中止の目安

薬物療法による寛解率は2年間の服薬で 10~20%。寛解の確実な指標はない。TRAb 陰性を指標にする。TRAb 陰性は必ずしも寛解ではない。

3) 特殊な病態の治療

(1) 妊娠合併 抗甲状腺薬 (ATD) で治療すれば妊娠の継続は可能である。妊娠を計画している患者には PTU を勧める。授乳の場合は、乳汁への移行の低い PTU が望ましい。

(2) 甲状腺クリーゼ 甲状腺中毒症の劇症型。致死率が高い。未治療、コントロール不良の重症患者が感染などのストレスに曝されると発症する。高熱、流れるような汗、頻脈、興奮・せん妄などの精神不安、循環不全-ショック状態になる。大量の ATD と無機ヨード、β受容体遮断薬を投与する。脱水・循環不全-ショックの改善。解熱処置。副腎皮質ホルモン投与。

(3) バセドウ病心房細動 甲状腺機能亢進症をまず治療する。甲状腺機能を正常にするだけで心房細動が消失することがある。

[予後]

予後は良好である。しかし寛解をえるのはむつかしい。

眼球突出が悪化して失明することがある。

診断・治療をせずに、放置しておくと甲状腺クリーゼになり、死亡することがある。心房細動で心不全になる。

2. TSH 受容体抗体 (TSH-receptor antibody: TRAb) ; TBII ・ TSAb ・ TSBAb

TRAb 測定法には TBII (TSH-binding inhibitory IgG)、TSAb (thyroid stimulating Ab) と TSBAb (TSH-stimulation blocking

表1

TSH 受容体抗体 (TSH receptor Ab: TRAb)	
A. TSH 受容体への結合阻害 (受容体レベルでみる)	
1. TSH 結合阻害IgG	TSH binding inhibitory IgG: TBII
B. 生物活性; cAMP 産生 (TRAb の機能を見る)	
1. 甲状腺刺激抗体	Thyroid stimulating Ab: TSAb
2. 甲状腺抑制抗体・ブロッキング抗体	TSH-stimulation blocking Ab: TSBAb

Ab) の三つがある (表1)。TBIIは radioreceptor assay である (表1A)。TSH 受容体を用い、TSH 結合阻害性 IgG として測定する。TBIIは radioreceptor assay であり、細胞活性をみるものではない。TSAb と TSBAb は TRAb の機能をみたものである (表1B)。TRAb には刺激抗体 TSAb と抑制抗体 TSBAb がある。TSAb は甲状腺細胞を用い、cAMP 産生を指標に甲状腺細胞刺激活性をみる。甲状腺細胞刺激抗体 (TSAb) として測定する。また TRAb には TSH による cAMP 産生増加を抑制する TSBAb がある。

TRAb には刺激抗体 TSAb と抑制抗体 TSBAb の二つがある (表1B)^{4,5,6,7,8}。TSAb は甲状腺刺激抗体として働き、バセドウ病の原因になる。TSAb は甲状腺細胞内 cAMP を増加し、甲状腺ホルモンの産生・分泌を亢進する。TSBAb はブロッキング抗体・甲状腺抑制抗体として働き、甲状腺機能低下症の原因になる。TSBAb は TSH の作用を抑制し、cAMP 反応を低下させ、甲状腺ホルモンの産生・分泌を抑制する。TSBAb はブロッキング抗体・甲状腺抑制抗体として働き、甲状腺機能低下症の原因になる。TRAb には TSAb と TSBAb があり、TSAb はバセドウ病、TSBAb は甲状腺機

能低下症の原因である。バセドウ病では TRAb が甲状腺刺激抗体 (TSAb) として働く。これを刺激抗体 TSAb という。また TRAb はブロッキング抗体 (TSBAb) として働き、TSH の作用をブロックし、甲状腺機能低下症の原因になる。これをブロッキング抗体 TSBAb という。ブロッキング抗体 TSBAb による甲状腺機能低下症では甲状腺は萎縮している。これを自己免疫性萎縮性甲状腺炎という。慢性甲状腺炎 (autoimmune chronic thyroiditis) には甲状腺腫のある橋本病 (autoimmune chronic goitrous Hashimoto's thyroiditis) と甲状腺腫のない萎縮性甲状腺炎 (autoimmune chronic atrophic thyroiditis) がある^{4,5,6}。

TRAb 測定法には TBII、TSAb と TSBAb の三つがある (表1)。TRAb はバセドウ病の原因である。バセドウ病では、この TRAb を TBII (表1A) あるいは TSAb (表1B1) として測定する。TBIIは radioreceptor assay を用いる TSH 結合阻害性 IgG として測定する。TSAb は甲状腺細胞を用い、cAMP を指標に刺

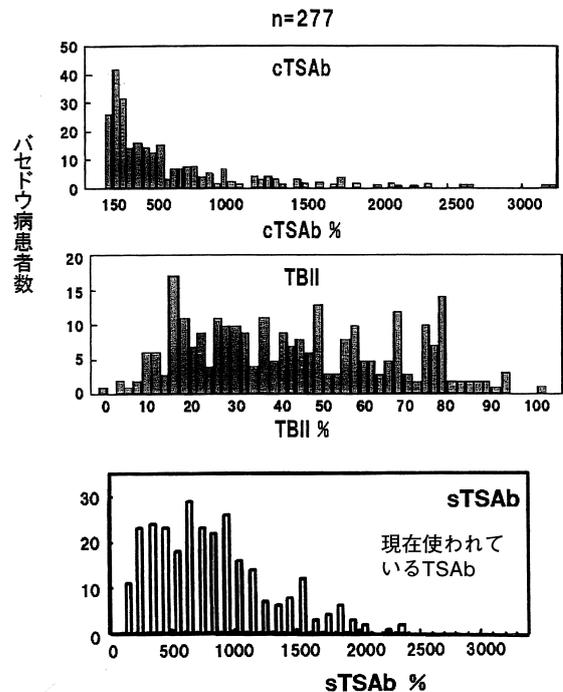


図2 未治療のバセドウ病患者での TSAb (cTSAb : conventional TSAb) (上段)、TBII (中段) と高感度 TSAb (sTSAb : sensitive TSAb) (下段) 活性の分布。現在 TBII と sTSAb (TSAb) が TRAb として用いられている。

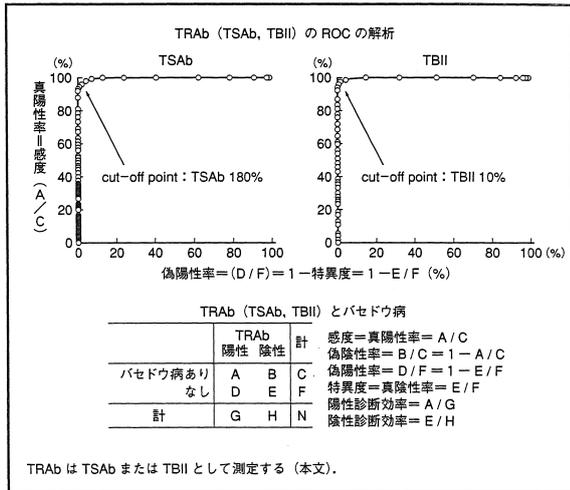


図3 バセドウ病診断のためのTSH受容体抗体 (TRAb) [甲状腺刺激抗体 (TSAb) とTSH結合阻害抗体 (TBII)] のROC曲線 (文献⁷⁾より引用改変)

表2 未治療バセドウ病患者でのcTSAb、sTSAbとTBII (文献^{7,8)}より引用改変)

	cTSAb			sTSAb		
	(+) (%)	(-) (%)	計 (%)	(+) (%)	(-) (%)	計 (%)
TBII (+) (%)	278 (80.3)	18 (5.2)	296 (85.5)	235 (83.0)	12 (4.2)	247 (87.3)
TBII (-) (%)	19 (5.5)	31 (9.0)	50 (14.5)	26 (9.2)	10 (3.5)	36 (12.7)
計 (%)	297 (85.8)	49 (14.2)	346 (100)	261 (92.2)	22 (7.8)	283 (100)

TBII (+) ≥ 10%、cTSAb (+)、sTSAb (+) ≥ 180%、
 sTSAb: 超高感度 TSAb、cTSAb: 従来法による TSAb、TSAb: 甲状腺刺激抗体、
 TBII: TSH 結合阻害抗体 sTSA: 現在使われている TSAb

激活性をみる。TBIIはTSH受容体レベルでTRAbを測定している。TBII (表1A)はTSAb (表1B1)とTSBAb (表1B2)を、甲状腺細胞を刺激するか抑制するかを識別しない。TSAbは甲状腺細胞刺激活性をみる。バセドウ病ではTSAbを測定する。TSBAbはTSHによるcAMP上昇反応をどの程度抑制するかをみる。TSBAbは甲状腺機能低下症の原因である。TRAbはブロッキング抗体TSBAbとなり、甲状腺機能低下症の原因になる。ブロッキング抗体による甲状腺機能低下症 (萎縮性甲状腺炎) ではTSBAbが陽性になる。TSBAbを測定する。しかし、一般には甲状腺機能亢進症ではTBIIはTSAbを反映し、甲状腺機能低下症ではTBIIはTSBAbを反映する。

正常人ではTBIIは0%をピークに、TSAbは100%をピークにとも正規分布を示す。未治療バセドウ病患者のTBII、TSAbの分布を

示した (図2)^{7,8)}。ROC (receiver operating characteristic) 解析を行い、TBII、TSAbの感度、特異度を検討した (図3)⁷⁾。TBIIのcut-off値は10%、TSAbは180%である。感度、特異度ともに優れている。TBIIのcut-off値を10%、TSAbを180%と決め、TBII、TSAbの陽性率を比較した (表2)^{7,8)}。未治療バセドウ病患者283例中でTBII陰性そしてTSAb (sTSAb) 陰性であったのは10例 (3.5%)であった。未治療バセドウ病患者283例中273例 (96.5%)でTBIIあるいはTSAb (sTSAb) が陽性であった。未治療バセドウ病患者の96.5%でTRAbが陽性であった。TRAbはバセドウ病の原因である。TBIIのcut-off値は10%、TSAbは180%である。未治療バセドウ病患者96.5%でTBIIまたはTSAbが陽性であった。

TRAb (TBII・TSAb) が早期に消失するものは寛解する⁹⁾。

文献

- 1) 浜田昇 甲状腺疾患パーフェクトガイド pp1-189, 診断と治療社 (東京) 2007
- 2) Kinjo Y, Takasu N, et al. Remission of Graves' hyperthyroidism and A/G polymorphism at position 49 in exon 1 of cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4 gene. J Clin Endocrinol Metab 87: 2593-2596, 2002.
- 3) 日本甲状腺学会 バセドウ病薬物治療のガイドライン 2006 pp1-151, 南江堂 (東京) 2006
- 4) Takasu N, et al. TSBAb (TSH-stimulation blocking antibody) and TSAb (thyroid stimulating antibody) in TSBAb-positive patients with hypothyroidism and Graves' patients with hyperthyroidism. Horm Metab Res 33: 232-337, 2001.
- 5) Takasu N, et al. Evidence for thyrotropin (TSH) - blocking activity in goitrous Hashimoto's thyroiditis with assays measuring inhibition of TSH receptor binding and TSH-stimulated thyroid adenosine 3',5'-monophosphate responses/cell growth by immunoglobulins. J Clin Endocrinol Metab 64, 239-245, 1987.
- 6) Takasu N, et al. Disappearance of thyrotropin-blocking antibodies and spontaneous recovery from hypothyroidism in autoimmune thyroiditis. N Engl J Med 326: 513-518, 1992.



- 7) Takasu N, et al. Thyroid-stimulating antibody and TSH-binding inhibitor immunoglobulin in 277 Graves' patients and in 686 normal subjects. J Endocrinol Invest 20: 452-461, 1997.
- 8) Takasu N, et al. Sensitive thyroid-stimulating antibody assay with high concentrations of polyethylene glycol for the diagnosis of Graves' disease. Clin Exp Pharmacol Physiol 31: 314-319, 2004.
- 9) Takasu N, et al. Remission of Graves' hyperthyroidism predicted by smooth decreases of thyroid-stimulating antibody and thyrotropin-binding inhibitor immunoglobulin during antithyroid drug treatment. Thyroid 10: 891-896, 2000.

著者紹介



琉球大学医学部 第二内科教授
高須 信行

出身地：愛知県
出身大学：東京医科歯科大学

略歴

現在 琉球大学医学部 第二内科教授
東京医科歯科大学卒業、フランス国立衛生研究所
研究主任、信州大学医学部助教授

専攻・診療領域

甲状腺・内分泌・糖尿病・代謝

その他・趣味

山登り、水泳、読書、雑文を書くこと。

QUESTION!

次の問題に対し、ハガキ（本巻末綴じ）でご回答いただいた方に、日医生涯教育講座 5 単位を付与いたします。

問題：Merseburgの三徴は何か。三つ選べ。

- a. 眼球突出
- b. 頻脈
- c. 手指の振るえ
- d. 高血圧
- e. 甲状腺腫

CORRECT ANSWER!

2月号(Vol.44)
の正解

こどもの貧血—よもやま話—

問題：鉄欠乏性貧血について誤っているのはどれか。

- a. 小児では乳児期、思春期に多くみられる。
- b. 小球性低色素性貧血をきたす。
- c. MCV/RBC ($\times 10^6/\mu l$) <13 のときは、サラセミアを疑う。
- d. フェリチンは正常以下に低下している。
- e. 鉄剤補充はヘモグロビン値が正常化した時点で終了する。

正解 e