



甲状腺トピックス 2025

■ Basedow 病の寛解と再発

宮村慧太郎，赤水尚史（隈病院内科）

■ 甲状腺機能検査の各社間の差異 — 一般医家が知っておくべきポイント —

吉村 弘（伊藤病院内科）

■ 甲状腺眼症（TED）

渡邊奈津子（伊藤病院内科）

世界甲状腺DAY 5月25日

日本甲状腺学会 日本甲状腺協会

Basedow 病の寛解と再発

宮村慧太郎, 赤水尚史 (隈病院内科)

Basedow 病の疫学

Basedow 病は甲状腺中毒症の主な原因であり、一般人口における発生率は、地域やヨウ素摂取量によりばらつきがあるが、約 20~50/10 万人年と報告されている¹⁾。また生涯累積発症リスクは男性が 0.9%、女性が 3.8%と性差が知られている²⁾。

抗甲状腺薬治療と再発リスク

Basedow 病の治療は、抗甲状腺薬による薬物療法が主な選択肢となるが、寛解の判断が難しく、抗甲状腺薬を休薬した後の再発率が比較的高い。抗甲状腺薬治療を開始してから 2 年で約 30%の患者が抗甲状腺薬を中止できる一方、投薬中止後の長期フォローでは 30~70%の患者で再発することが報告されている。よって再発が多い疾患であることを念頭におき、Basedow 病の再発に関連する要因を把握することが重要である。1960 年以降、6 か月の治療期間よりも 18~24 か月の治療期間をおいたほうが寛解率が高いことが報告され、ランダム化比較試験を経て、各国のガイドラインにおいて 12~24 か月程度の治療期間が推奨されてきた。しかし、近年より長期にわたる抗甲状腺薬投与により累積的に寛解率が上昇することが報告された。長期投与が抗 TSH 受容体抗体 (TSH receptor antibody : TRAb) の持続的な陰性化に寄与し、60 か月を超える治療期間で寛解率が 85%まで上昇することが示されている³⁾。

抗甲状腺薬休薬の判断と休薬後のフォロー

抗甲状腺薬の休薬方法に関しては、2019 年の日本甲状腺学会による「バセドウ病治療ガイドライン 2019」⁴⁾で、チアマゾール (メルカゾール[®]

〈MMI〉) 投与量が 5 mg/日・隔日またはプロピルチオウラシル (プロバジール[®]・チウラジール[®]) 50 mg/日・隔日まで減量後、これを最小維持量とし、6 か月以上、甲状腺機能が正常な場合には休薬が検討可能としている。Konishi ら⁵⁾の解析結果では、最小量維持期間が 6 か月以下の群と 19 か月以上の群で寛解率に有意差があることが示された。近年の長期投与に関するエビデンスと合わせると、最小量維持期間を十分におくことで寛解率が上昇する可能性がある。

抗甲状腺薬中止後の再発は 1 年以内に起こることが多いため、この期間は 2~3 か月おきに甲状腺機能を確認し、その後も 6~12 か月おきに定期検査を継続することが推奨されている。患者に対しては通院継続の必要性や再発時にみられる甲状腺機能亢進症状について説明しておく必要がある。また、抗甲状腺薬休薬後の甲状腺中毒状態が一過性であることはまれではなく、すぐに再発と拙速な判断をすべきでない場合があることにも留意する必要がある⁶⁾。

再発を減らすための留意点

Basedow 病の再発に関連する要因として、前述の治療期間や最小量維持期間以外に、まず TRAb の陰性化があげられる。抗甲状腺薬休薬時点で TRAb が陰性のほうが寛解率は高くなるが、最小量維持期間が 6 か月以上であれば、休薬時に TRAb が陰性か陽性かで寛解率に有意差がなかったというデータもあり、ガイドライン⁴⁾では個々の患者の再発を予測するには十分ではないとしている。一方、甲状腺刺激抗体 (thyroid stimulating antibody : TSAb) が TRAb よりも再発を予測する因子として優れている可能性がある⁷⁾。TRAb は甲状腺を刺激する抗体 (刺激型抗体) だけでなく、受容体機能を阻害する抗体 (阻害型抗

表 Basedow 病の再発に関連する要因と対応・備考

再発に関連する要因	対応・備考
治療期間	・ 12～24 か月程度は継続 ・ より長期間の投与が再発リスクを減らせる可能性
最小量維持期間	・ 6 か月以上継続 ・ より長期間の投与が再発リスクを減らせる可能性
TRAb・TSAb	・ まずは TRAb のフォローにより陰性化するかどうかを確認 ・ TSAb 測定の有用性に注目
喫煙	・ 禁煙指導
性別・年齢	・ 男性・小児のほうが再発リスクが高い

体)や、影響を与えない不活性型抗体も測定している。TSAb は刺激型抗体を測定しているため、TRAb が陽性であっても刺激型抗体が含まれず、TSAb が陰性となる症例が存在する。このような場合には、他の寛解指標を考慮したうえで抗甲状腺薬の休薬が検討可能である。

また甲状腺重量が 80 g を超える場合には寛解率が低く、休薬後の再発率が高い。喫煙も再発リスクと関連し、女性よりも男性、成人よりも小児で再発リスクが高い。甲状腺重量が大きい場合や禁煙が困難な場合など、再発リスクが高いと考えられる患者には、休薬後の再発の可能性を十分に説明したうえで治療方針を決定する必要がある。再発に関連する要因について表にまとめた。

今後の課題

これまでの Basedow 病再発に関する研究の多くは、再発率の比較や関連要因の探索研究が中心であり、因果推論のフレームワークを用いた研究は少ない。予測モデルに関する研究に関しては臨床現場で活用できる段階には至っていない。治療期間の長期化や、それに伴う患者ごとの治療の異質性の大きさからランダム化比較試験の実施には困難が伴う。今後は前向きコホート研究や、観察研究においても因果推論の手法を用いて大規模データを解析し、再発リスクに関するより質の高いエビデンスが得られることが期待される。ま

た、2021 年に MMI 2.5 mg 錠が登場したことで MMI 1.25 mg/日 (2.5 mg/日の隔日投与) まで減量が容易となった点が、最小維持量をめぐる新たな研究課題としてあげられる。

おわりに

現時点での抗甲状腺薬の休薬に関しては、抗甲状腺薬を最小量で 6 か月以上維持し、TRAb が陰性化している場合や、陰性化していない場合でも TSAb が陰性であれば休薬を検討することが妥当と考えられる。

TRAb や TSAb が陰性化しない場合は、最小維持量を長期に継続する選択肢も検討する。

ガイドライン⁴⁾は集団における平均的な効果を評価したエビデンスをもとに策定されているため、実臨床では患者個々の背景を考慮しつつ治療戦略を立てる必要がある。休薬時には患者への再発リスクに関する周知や迅速な受診行動の指導も重要である。

文献

- 1) McGrogan A, et al.: The incidence of autoimmune thyroid disease: a systematic review of the literature. Clin Endocrinol (Oxf) 69: 687-696, 2008
- 2) Carlé A, et al.: Epidemiology of subtypes of hyperthyroidism in Denmark: a population-based study. Eur J Endocrinol 164: 801-809, 2011
- 3) Azizi F, et al.: Appropriate duration of antithyroid drug treatment as a predictor for relapse of Graves' disease: a systematic scoping review. J Endocrinol Invest 45: 1139-1150, 2022
- 4) 日本甲状腺学会: バセドウ病治療ガイドライン 2019. 南江堂, 49-50, 2019
- 5) Konishi T, et al.: Drug discontinuation after treatment with minimum maintenance dose of an antithyroid drug in Graves' disease: a retrospective study on effects of treatment duration with minimum maintenance dose on lasting remission. Endocr J 58: 95-100, 2011
- 6) Kubota S, et al.: The prevalence of transient thyrotoxicosis after antithyroid drug therapy in patients with Graves' disease. Thyroid 18: 63-66, 2008
- 7) Giuliani C, et al.: A TSHR-LH/CGR chimera that measures functional thyroid-stimulating autoantibodies (TSAb) can predict remission or recurrence in Graves' patients undergoing antithyroid drug (ATD) treatment. J Clin Endocrinol Metab 97: E1080-1087, 2012

甲状腺機能検査の各社間の差異

— 一般医家が知っておくべきポイント —

吉村 弘（伊藤病院内科）

背景と目的

甲状腺機能は大きく、甲状腺機能亢進症、潜在性亢進症、正常、潜在性低下症、甲状腺機能低下症の5段階に分類され、FT₃、FT₄、TSHの測定値に基づいて評価が行われる。ところが、同一の血清検体を異なる会社の試薬で測定すると、結果が食い違うケースがまれでない。たとえば、ある試薬では「基準範囲内」と判定された血清が、別の試薬では「基準範囲以上」とみなされるなど、どの試薬が“一番正しい”と一概に判定するのは困難である。その背景には、各社が採用する測定系や校正値の違い、さらにゴールドスタンダード試薬が未確立であることがあげられる。

本稿では、日本国内で広く用いられている4社（A、B、C、D社）の検査試薬を比較・検証した内容を報告する。一般医家の先生方が日常臨床で役立てられるよう、測定値の特徴や臨床上の注意点を示すことを目的としている。

研究方法と対象

1. 基準範囲の作成

まず、健常人血清200例を使用し、各社試薬で測定したFT₃およびFT₄について「平均±2SD」による基準範囲を作成した。TSHに関しては、日本甲状腺学会が提唱している範囲（0.61~4.23 μIU/mL）を適用した。

2. 患者血清の選択

当院で使用しているFT₄試薬で1.8 ng/dL以下と判定された患者血清1,000例を収集した。ここには軽度の甲状腺中毒症から甲状腺機能低下症まで、基準範囲付近の“グレーゾーン”が多く含まれる。これらの症例を対象とすることで、試薬間の違いが臨床にどの程度影響を及ぼすかを明確に評価できるようにした。

3. 測定および9分画法

4社（A、B、C、D社）の試薬を用いて同一血清のFT₃、FT₄、TSHを測定し、以下の9分画法により分類した。

a) 縦軸：FT₄またはFT₃

Below（基準範囲より低値）、Normal（基準範囲内）、Above（基準範囲より高値）。

b) 横軸：TSH

Below（基準範囲より低値）、Normal（基準範囲内）、Above（基準範囲より高値）。

各分画に分類された割合を比較することで、試薬ごとの測定傾向と特徴を把握した。

測定結果の概要

1. FT₄基準範囲以上の割合

本研究で同一の血清検体をA社（2抗体法）、B社（1抗体法）、C社（1抗体法）、D社（2抗体法）の試薬で測定した場合、FT₄が基準範囲を上回る割合はA社37%、B社43.9%、C社51.3%、D社52.6%であった（図1）。A社とB社では低め、C社とD社では高めに判定される傾向が認められた。FT₄の解釈には、使用する試薬の特性を踏まえる必要があることが示唆される。

2. FT₃基準範囲以上の割合

同様にFT₃を測定したところ、基準範囲以上と判定された割合はA社24.2%、B社20.7%、C社19.9%、D社22.4%であった（図2）。FT₄ほどの差はないものの、A社がやや高く、C社がやや低く出る傾向が示唆された。FT₃の軽微な上昇を正確に把握したい場合、こうした試薬間の違いに留意しながら評価することが望ましい。

ユークリッド距離による解析

測定結果のパターン類似度を数値化するため、ユークリッド距離を用いて各社間の差異を比較し

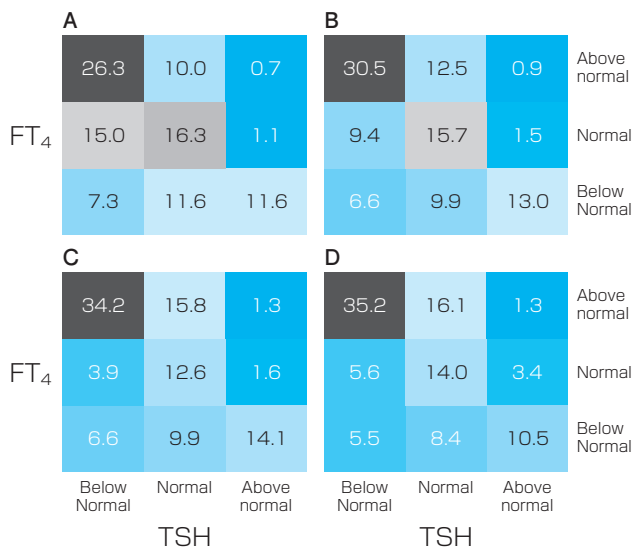


図1 FT₄
A：A社. B：B社. C：C社. D：D社.

た. 距離が小さいほど近似度が高いとみなせる.

1. FT₄とFT₃の結果による距離

FT₄はC社とD社の距離が最小(5.06)であり, A社とC社, A社とD社は距離が大きく出た. FT₃はC社とD社の距離が最も小さく(2.59), A社とC社, A社とD社の差が大きくなる結果を示した.

2. FT₃とTSH, FT₄とTSHの解析

FT₃とTSHでは全体的に距離が小さめで, 試薬間のブレが比較的少ない傾向が示唆された. FT₄とTSHではFT₄に起因する変動が大きいため, 距離が大きくなりやすいと考えられる.

考察と臨床的意義

本研究によって, FT₄で試薬間の差が顕著に表れることが改めて確認された. また, FT₃は総じて差が小さいが, A社だけやや高めに値が出るなどの特徴がみられる. 臨床の現場では, 検査結果が患者の自覚症状や他の検査所見と一致しない場合に, 1抗体法と2抗体法など異なる試薬を用いた再測定が有用だと考えられる. 特にFT₄の判定が微妙な例では, FT₃とTSHの動向を確認することで甲状腺機能の評価精度を高めることができる.

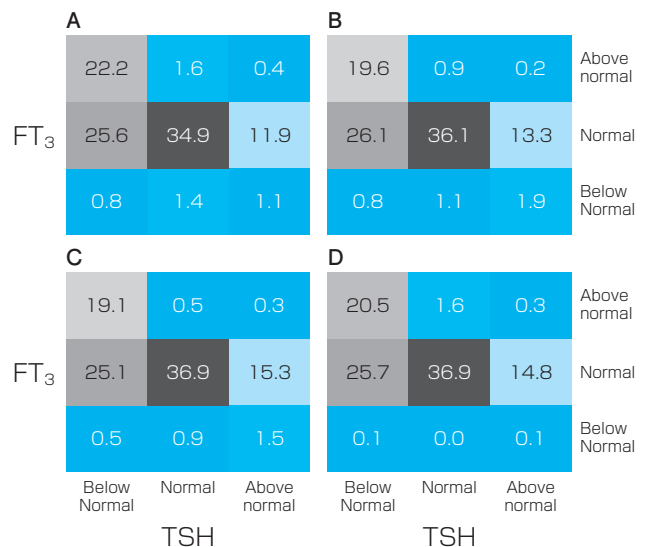


図2 FT₃
A：A社. B：B社. C：C社. D：D社.

結論と提言

1. 絶対的に優れた試薬は存在しない

各社で測定系や校正値が異なるため, 一概にどれか1つが「最も正確」とはいえない状況である. 自院で用いる試薬の特性を把握し, 結果解釈に反映することが求められる.

2. グレーゾーン症例への再測定の意義

基準範囲付近で臨床像と乖離がある場合には, ほかの試薬による再測定が診断精度の向上に寄与すると考えられる.

3. FT₃とTSHの安定度

ユークリッド距離の解析から, FT₃は試薬間で比較的ばらつきが少なく, TSHと合わせて評価することで, より安定した指標を得ることができる.

4. 臨床症状との整合性を最優先

数値が基準範囲外であっても, 症状や他の検査所見と合わない場合は, 再測定や追加検査, 経過観察などを柔軟に組み合わせる必要がある.

以上より, 甲状腺機能検査を適切に解釈するためには, 試薬間の特性や測定のばらつきを理解するだけでなく, 患者の症状や併存疾患を総合的に評価することが重要である. 一般医家の先生方には, 本研究結果を日常臨床に活かし, より的確かつ正確な甲状腺疾患の診断・治療を行うことが望ましい.

甲状腺眼症 (TED)

渡邊奈津子 (伊藤病院内科)

概要

甲状腺眼症 (thyroid eye disease : TED) とは、自己免疫性甲状腺疾患に伴ってみられる眼窩組織の自己免疫性炎症性疾患である。眼瞼の腫脹や眼球突出をきたし、重症になると複視、視力低下など、様々な症状を生じ、QOL を低下しうる。このため、早期診断・治療が重要である。併存する自己免疫性甲状腺疾患は、大部分が甲状腺機能亢進症を伴う Basedow 病であるが、一部で橋本病や甲状腺機能正常あるいは低下症の Basedow 病に伴う場合もある。Basedow 病眼症、Basedow 病眼窩症など様々な呼称があるが、近年は甲状腺眼症 (TED) を用いることが提言されている¹⁾。

Basedow 病では TSH 受容体抗体が、甲状腺の TSH 受容体を刺激し甲状腺ホルモンが過剰に分泌され甲状腺が腫脹する。TED の発症メカニズムのすべては解明されていないが、眼窩にも TSH 受容体が発現し TSH 受容体抗体は TED にも関与していると考えられている。この他、眼窩には IGF-1 受容体も発現しており、IGF-1 受容体は TSH 受容体と下流のシグナルを介しクロストークし TED に関与することなどが想定されている。

海外において TED の発症率は一般人口 10 万人年あたり男性 0.9~2.9 人、女性 3.3~16 人、有病率は 10 万人あたり 90~300 人との報告がある。近年、日本において保険請求データベースをもとに解析が行われた²⁾。この検討では TED の発症率は人口 10 万人年あたり、約 7~11 人 (男性 4~6 人、女性 10~19 人)、2020 年度の有病率は人口 10 万人につき 24.65~37.58 人、有病者数は 25,383~38,697 人と算出された。

診断の留意点

TED では活動性と重症度が時間とともに変化

していく。活動期には眼窩に炎症を生じているが、やがて沈静化し不活動期となり、ゆっくりと回復期へ至る。炎症は線維化に置き換わり、重症度は完全には回復しないと考えられている。ステロイド (glucocorticoid) 治療などの抗炎症治療は活動期に行うと効果が大きく、また、最近承認された甲状腺眼症治療用 IGF-1 受容体阻害薬テプロツムマブ (teprotumumab 〈TEP〉、テッペーザ[®]) は日本において現在のところ活動性 TED が適応である。活動期を逃さずに診断し適切な治療へ導く必要がある。Clinical Activity Score (CAS) は、①球窩部後痛みや違和感、②上方視、下方視時の痛み、③眼瞼の発赤、④眼瞼の腫脹、⑤結膜の充血、⑥結膜の浮腫、⑦涙丘の発赤・腫脹を各 1 点とし、7 点尺度中 3 点以上を活動性とする簡便な指標である。一方で、日本人では CAS が 3 点未満でも MRI で活動性を認めることが多く、軽症、中等症~重症、最重症のいずれの場合も MRI により活動性を評価することが推奨されている¹⁾。

初発 Basedow 病では Basedow 病の診断から中央値 5 か月後、ほとんどが 2 年後までに TED への抗炎症治療が開始されていた³⁾。Basedow 病の内服加療中に内科医が TED を見落とさないことは重要である。眼瞼異常や眼球突出といった頻度の高い所見や視機能 QOL を著しく低下させる複視に注意する。若年者は眼球突出、中高年は複視が主要症状となり、特に高齢者では眼球突出が目立たないことはピットフォールとなる。急激な視力低下・眼球突出、色覚異常などを訴えた場合は、最重症の視神経症の可能性があり、至急、TED を専門とする眼科医へ紹介する。

治療薬が上市したこと

これまで活動性 TED への治療はステロイド治療が主体であったが、眼球突出の改善が乏しいな

表 国内第Ⅲ相臨床試験 OPTIC-J における投与終了時（投与 24 週時）の有効性の結果

	テプロソムマブ群（n=27）	プラセボ群（n=27）	p 値
眼球突出奏効率* ¹	88.9%（24）	11.1%（3）	<0.0001
眼球突出の平均変化量	-2.36 mm（標準誤差 0.302）	-0.37 mm（標準誤差 0.303）	<0.0001
CAS 奏効率* ²	59.3%（16）	22.2%（6）	0.0031
両眼複視奏効率* ³	63.6%（14）（n=22）	45.0%（9）（n=20）	0.243
両眼複視完全奏効率* ³	50.0%（14）（n=22）	20.0%（4）（n=20）	0.043
GO-QoL 変化量* ⁴	17.39（標準誤差 3.355）	6.39（標準誤差 3.351）	0.0109

【国内第Ⅲ相臨床試験（HZNP-TEP-303 試験）の対象患者】

- ・中等症または重症の活動性甲状腺眼症を伴う Basedow 病と臨床的に診断された 20～80 歳の日本人患者
- ・重症度が高い側の眼（試験眼）の CAS（7 点尺度）が 3 点以上である
- ・医師の推定に基づき 3 mm 以上の眼球突出の増加（甲状腺眼症診断前との比較）または 18 mm 以上の眼球突出を呈する
- ・活動性甲状腺眼症の発症後 9 か月未満である

*1：試験眼の眼球突出がベースラインから 2 mm 以上減少し、かつ僚眼の眼球突出の悪化（2 mm 以上の増加）が認められない患者の割合。*2：活動性スコア（Clinical Activity Score: CAS）。*3：ベースライン時に両眼複視が認められた患者。

*4：甲状腺眼症 QoL 総合スコア。Graves' ophthalmopathy quality of life Questionnaire（GO-QoL）。

（文献 4 より抜粋）

どの課題があった。TEP は米国において 2020 年に承認された画期的治療薬であり日本においては 2024 年 9 月の承認を経て 11 月に活動性 TED を適応症として薬価収載された。TEP は、IGF-1 受容体に対するヒト型モノクローナル抗体薬であり、眼窩に発現している IGF-1 受容体を阻害する。ステロイド治療で効果が得られにくかった眼球突出を顕著に改善し、複視や炎症、QOL に対しても効果が示されている（表）⁴。特に中等症から重症の活動性 TED で複視を認めたり、高度な眼球突出を呈したりしている症例で、大きな効果が期待される。聴覚関連障害や高血糖などの副作用や、避妊期間（投与中および最終投与後 5 か月間は妊娠を控える）などに注意が必要となる。最新の添付文書および安全性情報に基づいた適正な使用により、よりよい TED の診療に結び付くことが期待されている。

一般医家と甲状腺専門医との医療連携

TED が疑われる際には、眼科的精査や MRI 検査が必要となる。TED では甲状腺機能を良好に管理する必要があるが、TED を呈する Basedow

病は TSH 受容体抗体（甲状腺刺激抗体〈thyroid stimulating antibody：TSAb〉や抗 TSH 受容体抗体〈TSH receptor antibody：TRAb〉）の価が高く³病勢が強く難治性の場合もある。このため TED の診療では、一般医家（内科および眼科医）、甲状腺専門医、TED を専門とする眼科医が連携して診療にあたる必要がある。

文献

- 1) 日本甲状腺学会・日本内分泌学会 臨床重要課題「バセドウ病悪性性眼球突出症の診断基準と治療指針の作成」委員会：バセドウ病悪性性眼球突出症（甲状腺眼症）の診断基準と治療指針 2023（第 3 次案）。[https://www.japanthyroid.jp/doctor/img/basedou03_2023.pdf] 2025 年 2 月 1 日閲覧
- 2) Watanabe N, et al. : Prevalence, Incidence, and clinical characteristics of thyroid eye disease in Japan. J Endocr Soc 8 : bvad148, 2023
- 3) Watanabe N, et al. : Incidence and risk factors for Graves' orbitopathy in patients who underwent anti-inflammatory and immunosuppressive treatment during medical treatment for Graves' disease : investigation of 1,553 cases with newly diagnosed Graves' disease and proposal of a predictive score. Endocr. 70 : 1087-1096, 2023
- 4) テPPER ザ点滴静注用 500 mg インタビューフォーム 2024 年 10 月作成（第 2 版）

1回の臨床検査で救われる「いのち」がある。



臨床検査事業

臨床検査 / 遺伝子検査 / 予防医学 / 治験検査



医療情報システム事業

電子カルテシステム販売・保守



関連事業

食品衛生検査 / 環境検査 / 歯科検査

臨床検査は健康な未来への道しるべ



バイオとシステムで医療に貢献します
株式会社ビー・エム・エル
<https://www.bml.co.jp/>

本社 〒151-0051 東京都渋谷区千駄ヶ谷5-21-3 TEL.03-3350-0111 (代表) FAX.03-3350-1180
BML総合研究所 〒350-1101 埼玉県川越市の場1361-1 TEL.049-232-3131 (代表) FAX.049-232-3132

企画 MET-SL
製作 株式会社 診断と治療社
提供 株式会社ビー・エム・エル ヤマサ醤油株式会社

定価 500 円 (税込)