

# 橋本病の診断と治療

札幌市 / 上條甲状腺クリニック 院長

かみじょう けいち  
上條 桂一



## はじめに

橋本病あるいは慢性甲状腺炎は病理学的所見により発見された疾患であり、疾患特有の自覚症状を認めないことが橋本病の理解を困難にしている。2018年（平成30年）7月15日（日）北海道難病連北見支部で講演した内容を中心に、橋本病の歴史、診断、予後そして治療について解説し、橋本病という疾患の理解を深めたい。

## 1. 橋本病の歴史

3人の外科医が甲状腺炎を発見した歴史がある。1896年ドイツのリーデル先生が鉄のように固い甲状腺腫を示す慢性のリーデル甲状腺炎を、1904年スイスのフリッツ・ド・ケルバン先生が疼痛のある甲状腺腫と発熱を特徴とする亜急性甲状腺炎を、そして1912年日本の橋本策先生が甲状腺腫を主訴とするリンパ腫性甲状腺腫、橋本病をそれぞれ報告した。橋本先生の論文が、ドイツの臨床外科雑誌<sup>1)</sup>に掲載されたのは30歳の時である。その緒言で「私が新しい概念として掲げるリンパ腫性甲状腺腫とは、リンパ濾胞の形成を伴うリンパ系の増殖および摘出した甲状腺組織に見られる実質と間質の変化を意味する。この所見が私の関心を喚起し、この論文のテーマに取り組むきっかけになった。

当病院で6年間にわたり、リンパ腫性甲状腺腫と呼称する4例の甲状腺疾患を観察した。この疾患については、私の知る限りこれまで報告がなく、

同病態について詳細な記述を行うこととする」と橋本病発見のきっかけを述べている。報告された4人の女性の年齢は45歳から61歳で、主訴は甲状腺腫のみである。以下、秋田八年氏の報告<sup>2)</sup>を中心に橋本先生報告後の歴史について紹介する。1920年代のドイツには橋本病がリーデル甲状腺炎の初期像であるとの考えから、橋本病を独立した疾患単位として認知されなかった時代があったという。1931年米国クリーブランドのGrahamが橋本病をリーデル甲状腺炎とは異なる独立した疾患であることを証明し、Struma lymphomatosa (Hashimoto) と橋本先生の名を冠して報告したことから、漸く橋本病が独立した疾患と認識された。

一方、不思議なことに日本では橋本病が認知されていなかった。秋田八年氏は当時の状況について、「戦時中途絶していた海外の医学書、雑誌の輸入再開が、わが国の医学界に与えた刺激は衝撃に近いものがあつた。この流れに乗って、逆輸入された“Hashimoto's disease”が、わが国の医学界に普及するのにそれ程時間はかからなかった。わたしはここで逆輸入とはいえ、橋本病の登場が終戦で打ちのめされた、わが国の医学徒に一つの自信を取り戻す役割を担ったことを強調しておきたい」。次いで1956年 Roitt、Doniach は橋本病患者血清中に抗サイログロブリン抗体を、1958年に抗甲状腺マイクロゾーム抗体をそれぞれ証明した。1980年代に抗甲状腺マイクロゾーム抗体の抗原が甲状腺ペルオキシダーゼであることが証明された。

一方、橋本病の実験動物における作成は、1956年 Rose、Witebsky はウサギの甲状腺抽出物でウサ

ギを免疫することにより、1971年 Roseらはマウスにサイログロブリンで免疫することにより、1983年 Maronらはマウスにサイログロブリン認識Tリンパ球を移入することにより、そして1990年 Kotaniらはマウスを甲状腺ペルオキシダーゼで免疫あるいは甲状腺ペルオキシダーゼ認識Tリンパ球を移入することにより、それぞれ橋本病の作成に成功し、自己免疫性甲状腺疾患としての橋本病の概念が確立された。

表1 慢性甲状腺炎(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 但しバセドウ病など他の原因が認められないもの
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
付記
1. 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。
2. 甲状腺機能異常も甲状腺腫大も認めないが抗マイクロゾーム抗体およびまたは抗サイログロブリン抗体陽性の場合には慢性甲状腺炎(橋本病)の疑いとする。
3. 自己抗体陽性の甲状腺腫瘍は慢性甲状腺炎(橋本病)の疑いと腫瘍の合併と考える。
4. 甲状腺超音波検査で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)の可能性が高い。

日本甲状腺学会甲状腺疾患診断ガイドライン(<http://www.japantthyroid.jp/doctor/guideline/japanese.html#manso>)より

## II. 橋本病の診断—甲状腺自己抗体陽性

日本甲状腺学会の橋本病診断基準(表1)の検査所見に1.抗甲状腺マイクロゾーム(またはTPO)抗体(以下TPOAbと略)陽性 2.抗サイログロブリン抗体(以下TgAbと略)陽性の項目がある。したがって、陽性のカットオフ値が重要であるが、ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社および検査センターで使用されているTPOAbのカットオフ値16IU/mLは健常人の15%を橋本病と誤診<sup>3)</sup>するので、早期に正しい基準値に修正すべきである。甲状腺腫瘍の従前の検査値と組織所見のReceiver Operating Characteristic曲線から算出した当クリニックで用いているカットオフ値はTgAb 40IU/mL、TPOAb 52IU/mL<sup>3)</sup>である。それぞれの値の陽性・陰性と術後非腫瘍部の病理学的診断で橋本病の有無とを比較した結果<sup>3)</sup>は、橋本病の99.3%が陽性、正常甲状腺組織の98.9%が陰性を示し、当クリニックの血清診断の妥当性が証明された。

## III. 橋本病発症頻度および受診時の性別年齢分布

札幌市の妊婦スクリーニングで59,997人中4,938例(8.230%)の橋本病が検出された。12人に1人の頻度である。同じ自己免疫性甲状腺疾患のバセドウ病は123例(0.205%)、487人に1人である。次に、橋本病女性6,958例、男性382例(女/男=18.2)の受診時年齢のピークは、男性が40歳から50歳代に、女性が30歳代と50歳代の二相性を示した。

## IV. 橋本病の初診時病状内訳—甲状腺悪性腫瘍併存率が高い

初診時橋本病で甲状腺機能正常・超音波検査で甲状腺悪性腫瘍を認めず、甲状腺腫以外自覚症状がなく、日常生活に支障のない発症前橋本病が81.34%を占めた。この時期にヨウ素を過剰摂取すると、甲状腺機能が低下するリスクがある。Bravermanら<sup>4)</sup>は、発症前橋本病7例にヨード約180mg/日を投与した結果、粘液水腫と呼ばれる重症甲状腺機能低下症が4例(57%)で4から6週以内に発症したが、ヨード中止により甲状腺機能は正常化した。残り3例の甲状腺機能は17から30週間ヨードを投与しても影響を認めない。したがって、発症前橋本病の生活指導はヨウ素の過剰摂取を控えることである。

橋本病7,938例の初診時の病状分布は、先述の発症前橋本病81.34%、甲状腺機能低下症発症1,177例(14.83%)、バセドウ病発症34例(0.43%)および甲状腺悪性腫瘍併存270例(3.40%)である。甲状腺腫瘍ガイドライン<sup>5)</sup>によると検診の甲状腺超音波による甲状腺悪性腫瘍検出率は75,983例中351例(0.46%)で、橋本病が有意( $p<0.0001$ )に高い結果である。初診時甲状腺機能正常の橋本病のみで検討しても、4,748例中225例(4.74%)の甲状腺悪性腫瘍併存率は検診例に比較して有意( $p<0.0001$ )に高い。性別では甲状腺悪性腫瘍検出率は橋本病女性3.42% vs. 検診女性0.66%( $p<0.0001$ )、橋本病男性3.15% vs. 0.26%( $p<0.0001$ )といずれも橋本病で高い。同じ自己免疫性甲状腺疾患であるバセドウ病との比較では、初診時橋本病3.40%の甲状腺悪性

腫瘍併存率はバセドウ病 5,035 例中 48 例 (0.95%) に比較して有意 ( $p < 0.0001$ ) に高い。また、女性例で年齢を一致させて比較した結果、20 歳から 50 歳代で橋本病がバセドウ病より有意に甲状腺悪性腫瘍の併存率が高い。

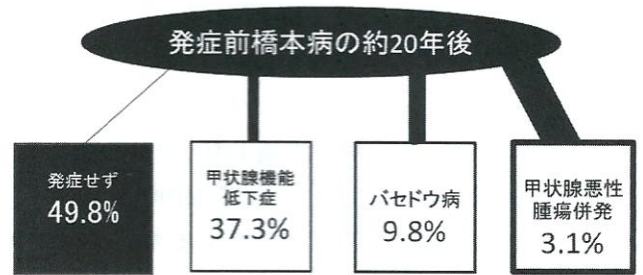


図 1 発症前橋本病の約 20 年後の予後

## V. 発症前橋本病の長期予後

### 1. 甲状腺機能低下症発症率

発症前橋本病の症例を約 20 年以上経過観察した結果、甲状腺機能低下症発症率は 5 年以内 13.9%、10 年以内 21.8%、20 年以内 31.5%、20 年以上で 37.3%( 図 1) である。

### 2. 橋本病からバセドウ病発症率

初診時発症前橋本病患者のバセドウ病発症率は 5 年以内 4.1%、10 年以内 5.8%、20 年以内 7.9%、20 年以上で 9.8% と発症前橋本病の約 10 人に 1 人がバセドウ病を発症 ( 図 1) する。

橋本病とバセドウ病との関係について笹月先生<sup>9)</sup>はバセドウ病と橋本病の共通の感受性遺伝子が 4 個存在する。橋本病特異的感受性遺伝子は存在しないが、バセドウ病特異的感受性遺伝子を 2 個同定した。バセドウ病と橋本病の発症メカニズムに関して、次の疾患モデルを提唱した。両方に共通の 4 個の感受性遺伝子により、甲状腺に軽い自己免疫応答が起き、甲状腺細胞の傷害とその結果溶出した抗原に対して TgAb、TPOAb が産生される。これらの抗体は抗体依存性細胞媒介性細胞障害により甲状腺に軽微の傷害が起こる。このとき、バセドウ病特異的感

性遺伝子が寄与して、TSH 受容体抗体 (以下 TRAb と略) が産生され、甲状腺機能亢進症を発症する仕組みである。そこで未治療バセドウ病および寛解中バセドウ病の TPOAb、TgAb のいずれかあるいは両者陽性が橋本病 99.3%、未治療バセドウ病および寛解中バセドウ病 75.5% および 76.0% である。模式的に示す ( 図 2) と橋本病からバセドウ病を発症した時点では TRAb が陽性となる。抗甲状腺薬で治療後寛解すると TRAb は陰性になるが、TgAb ないし TPOAb のいずれかは陽性を継続する。

### 3. 甲状腺悪性腫瘍発症率

初診時発症前橋本病の 20 年未満の経過観察中、3.1% で乳頭癌の併存 ( 図 1) を示した。

## VI. 甲状腺機能低下症について

### ① 症状・所見

甲状腺ホルモンは発生・発育に重要かつ決定的役割をしている。また、成人ではすべての臓器の機能と代謝調節の重要な役割を担っている。子供の甲状腺機能低下症は治療しなければ低身長が出現する。成人の自験例における甲状腺機能低下症の症状は頻度順に、易疲労感 83%、寒がり 80%、顔の浮腫 74%、体重増加 73%、乾燥皮膚 71%、記憶障害 68%、不眠 68%、動作緩慢 68%、眼瞼浮腫 66%、意欲低下 65%、集中力低下 65%、筋力低下 65%、下肢の浮腫 60%、声が嘎れる 59%、皮膚が冷える 59%、便秘 58%、息切れ 54%、筋肉痛 49%、聴力減退 49%、しびれ 48%、発汗減少 44%、食欲低下 42%、関節痛 38%、生理不順

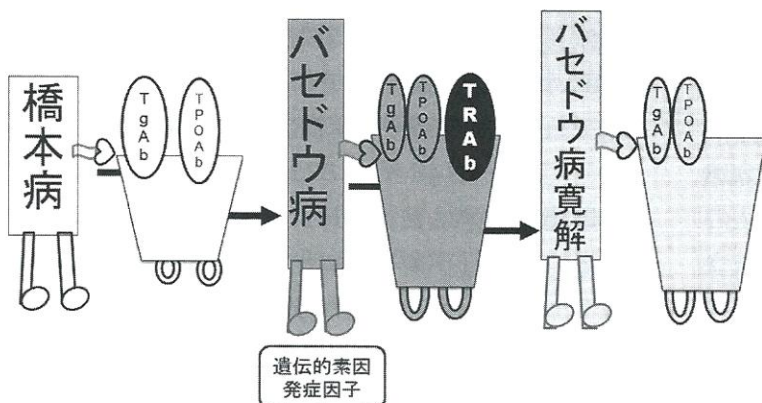


図 2 橋本病からバセドウ病発症の臨床的モデル

30%、舌の肥大 28%、皮膚蒼白 28%、脱毛 27%、味覚異常 21%、過多月経 17% である。重症例ではグリコサミノグリカンが皮下に沈着して粘液水腫を呈する。

## ②甲状腺機能低下症の診断

TSH 高値・FT3 および FT4 正常は潜在性甲状腺機能低下症、TSH 高値 FT4 低値は顕在性甲状腺機能低下症、そのうち FT3 値正常は中等度、FT3 値低値は重症甲状腺機能低下症である。

## ③生化学検査—甲状腺機能低下症ではコレステロールが高値

TSH 値が  $100 \mu\text{U/mL}$  を超える重症甲状腺機能低下症での生化学検査異常高値出現頻度は AST 19.8%、ALT 11.9%、 $\gamma$ -GTP 9.6%、CK(CPK) 38% である。さらに、総コレステロール高値は 86.6% および LDL コレステロールは 76.4% である。甲状腺機能低下症における高コレステロール血症の原因はコレステロール代謝の低下・LDL-受容体数の減少および活性の低下・リパーゼ活性の低下が考えられている。また、甲状腺機能低下症による高コレステロール血症はレボチロキシナトリウム (以下 LT4 と略：商品名チラーヂン S 錠) 投与 4 から 6 週間後に正常化する。

## ④治療

以下、大部分は米国甲状腺学会のガイドライン<sup>7)</sup> から引用して LT4 の用法について解説する。

### a. 甲状腺機能低下症の治療開始の適応

TSH 値が  $10.0 \mu\text{U/mL}$  を超えた時点で LT4 を開始する。TSH 値が  $10.0 \mu\text{U/mL}$  を超えると心疾患の死亡率・罹患率のリスクを高めるメタアナリシスが根拠の 1 つである。子供の場合は潜在性甲状腺機能低下症で TSH  $5.0$ - $10.0 \mu\text{U/mL}$  は、一般的に治療の適応はない。TSH  $>10.0 \mu\text{U/mL}$  で甲状腺疾患に一致した徴候と症状あるいは発育に関係のリスク因子のある場合は、LT4 投与の適応がある。

### b. 治療薬

甲状腺機能低下症の治療薬として自覚症状・他覚所見を改善する有効性、利便性の長期経験、好ましい副作用プロファイル、投与の容易性、小腸からの

吸収の良さ、長い半減期、低価格の点から、LT4 の単独投与が推奨されている。ガイドラインでは 13 の無作為化臨床試験、4 つの系統的レビュー・メタアナリシスから LT4 単独療法に比較して LT4・リオチロニンナトリウム (以下 LT3 と略) 併用療法が LT4 単独療法より有意に優れているという一貫した強力なエビデンスがないので LT4・LT3 併用療法を用いるのは推奨しない、としている。

### c. LT4 の作用機序

治療に使用される T4 はプロホルモン (前駆体) であり、活性物質の T3 に変化して作用する。したがって T4 を投与すると T3 へと変換された後に治療効果が発現される。T4 の 1 日産生量は  $85 \mu\text{g}$  で、産生部位は甲状腺である。T3 の 1 日産生量は  $33 \mu\text{g}$  で、その 80% の約  $26 \mu\text{g}$  は甲状腺以外の組織で T4 から T3 へと脱ヨードにより産生され、残り 20% の約  $6.5 \mu\text{g}$  が甲状腺で産生される。主に肝・腎に、少量甲状腺に存在する 1 型脱ヨウ素酵素 (D1) は、血液中 T3 の約 24% を T4 から変換して供給することと T3 と T4 の非活性代謝産物からヨードを除去し、ヨードを保存する二つの役割を有する。また、色々な組織、特に中枢神経系・下垂体・甲状腺・骨格筋・褐色脂肪細胞に存在する 2 型脱ヨウ素酵素 (D2) の役割は血液中 T3 の約 60% を T4 から変換して供給することである。なお、脳・皮膚に存在する 3 型脱ヨウ素酵素 (D3) は T3 を T2 に、T4 を rT3 に触媒しクリアランスを行っている。ある疾患、特に低酸素状態では D3 が多くの組織で異所性に発現し、T3 のクリアランスが増加し、T3 が低下する低 T3 症候群、非甲状腺疾患 (nonthyroidal illness) を呈することがある。

### d. LT4 投与方法

LT4 は空腸と回腸の小腸から吸収される。空腹時に内服すると 80% 吸収されるが、食事と同時に内服すると 64% に低下する。LT4 吸収障害は内服後 20 分以内に朝食を食べた場合には出現し、LT4 内服 60 分後に摂食した場合には認められない。著者も 14 例の女性で LT4 の食後内服時の TSH 値が  $15.57 \mu\text{U/mL}$  (平均値、基準値  $0.45$ - $4.50 \mu\text{U/mL}$ ) から、LT4 を起床時内服とし、その 30 分以上経過した後コーヒー、牛乳、朝食を摂取するようにして 3 ヶ月後に測定した TSH 値は  $3.16 \mu\text{U/mL}$  と正常

化した。

次に、LT4 初期投与量は若年・中年の症例で他に疾患がなければ、LT4 の必要総量を初回から投与開始し、高齢者や心疾患を有する場合は少量から緩やかに漸増する (start low and go slow) とガイドラインでは指摘している。

#### e. LT4 適量投与量の設定

TSH 値を基準値に維持することが基本である。一方、血液中の FT3 濃度を重要視する意見もある。最大の理由は D2、D3 が細胞内に存在するが、D1 は細胞膜に存在する点にある。すなわち、D2 のない肝臓は T4 から T3 へと変換して自給できないことから、血液中の T3 のみが供給源である。一方、齧歯類のデータでは D2 のある組織でも 50% は血液中の T3 を取り込んで利用している。したがって、血液中の T3 濃度の低下は甲状腺ホルモンの伝達系の低下が予想される。Hoermann R らは約 2,000 人の LT4 単独投与例で、LT4 の増量に相関して TSH 値の抑制効果は認められるが、同時に FT3 値の正常化にはそれほど効果がないことから、TSH 値が甲状腺機能正常と診断する唯一の基準ではなく、T3 値もまた甲状腺機能正常を判断する指標であることを示した。

#### f. LT4 の吸収阻害薬

LT4 の吸収阻害はコーヒー、貧血治療用鉄剤、制酸薬水酸化アルミニウムゲル、炭酸カルシウム (商品名: 沈降炭酸カルシウム)、防御因子増強薬スクラルファート (商品名: アルサルミン)、プロトンポンプ阻害薬ランソプラゾール (商品名: タケプロン)、閉経後骨粗鬆症治療薬ラロキシフェン塩酸塩 (商品名: エビスタ) 等の薬剤が報告されており、一定時間空けて内服することが望ましい。特に炭酸カルシウムおよび硫酸鉄は LT4 内服 4 時間後の摂取が一般的である。

以上、橋本病について概説した。

#### 文 献

1. Hashimoto H: Arch Klin Chirug 1912; 97: 219-248.
2. 秋田八年: 内分泌外科 1985; 2: 378-382.
3. 上條桂一: 医学と薬学 2018; 75: 393-397.
4. Braverman LE, Ingbar SH, Vagenakis AG, Adams L, Maloof F. J Clin Endocr Metab 1971; 32: 515-521.
5. 日本甲状腺学会編: 甲状腺結節取り扱い診療ガイドライン 2013. 診断と治療社. 2016
6. 笹月建彦: 教育講演 自己免疫性疾患と HLA、第 59 回日本甲状腺学会学術集会 (2016, 東京) プログラム・抄録集 p40
7. Jonlaas J, Bianco AC, Bauer Aj, Burman KD, Cappoia AR, Celi FS, Cooper DS, Kim BW, Peeters RP, Rosenthal MS, Sawka AM. Thyroid 2014; 12: 1670-1751