「小児期発症バセドウ病診療のガイドライン 2016」
日本小児内分泌学会薬事委員会
日本甲状腺学会小児甲状腺疾患診療委員会

2016 年 4 月 23 日

【ガイドライン作成の目的】

バセドウ病は頻度の高い疾患であり、甲状腺専門医、内分泌専門医以外の一般実地医家が診断、治療に携わる機会が多い。そのような現状を背景に、客観的エビデンスに基づいた、バセドウ病に対するスタンダードな薬物治療法として、「バセドウ病薬物治療のガイドライン 2006（日本甲状腺学会）」(1)が作成された。小児に関してこのガイドラインでは、「小児のバセドウ病患者は、抗甲状腺薬での寛解率が低く、治療に難渋することが多い。成長期にあり、不十分な治療が与える影響が大きいので、原則として専門医に紹介すべきである」と記載されるのみである。それゆえ、「小児期発症バセドウ病薬物治療のガイドライン 2008（日本小児内分泌学会、日本甲状腺学会）」(2)が作成された。

その後、「バセドウ病薬物治療のガイドライン 2006」は新たなエビデンスに基づき、「バセドウ病 ^{131}I 内用療法の手引き 2007（日本甲状腺学会）」(3)との合本として改訂版「バセドウ病治療ガイドライン 2011（日本甲状腺学会）」(4)が公表された。

小児領域においても新しい知見が次々と報告されてきている。代表的な問題として、プロピルチオウラシル（propylthiouracil: PTU）による重篤肝障害の発症が小児で多く(5-12)、米国のガイドライン「Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists」(13)では原則小児での PTU の使用を控えるように記載されたこと、「バセドウ病治療ガイドライン 2011」(4)では ^{131}I 内用療法が小児においても原則禁忌でなくなり、「慎重投与」となったことなどである。この現状に基づき小児期発症バセドウ病診療ガイドラインの改訂が検討された。

【対象とする疾患・病態】

小児期発症バセドウ病（自己免疫性甲状腺機能亢進症）

【ガイドラインの利用者】

内分泌専門医、甲状腺専門医、小児科専門医、小児科を標榜する医師、医師全般、患者

はじめに

バセドウ病は甲状腺のびまん性腫大を有する後天性自己免疫性甲状腺機能亢進症であり、

成人での頻度は高く、成人の有病率は 0.5～1%である(14, 15)。小児期に発症する甲状腺機能亢進症の大部分はバセドウ病であるが、小児例はバセドウ病全体 5%以下、有病率は 0.02%と少ないため(16, 17)、エビデンスとなるべき大規模コホートを対象とした臨床研究は少ない。診断は「バセドウ病の診断ガイドライン」(18)に基づき行うが、治療に関しては「バセドウ病治療ガイドライン」では「小児のバセドウ病患者は、抗甲状腺薬での寛解率が低く、治療に難渋することが多い。成長期にあり、不十分な治療が与える影響が大きいので、原則として専門医に紹介すべきである」と記載されるのみであった(1)。このような状況下で小児内分泌学会薬事委員会と日本甲状腺学会小児甲状腺疾患診療委員会が中心となり、アンケート調査(19)や後方視的臨床研究を実施したうえで、小児を対象とした網羅的文献検索を行い、「小児期発症バセドウ病薬物治療のガイドライン 2008」が作成された(2)。

その後、小児バセドウ病に関する新しい知見が次々と報告されてきている。最も重要な問題は、PTU による重篤肝障害の発症が小児で多く(5-12)、米国のガイドラインで原則小児では PTU の使用が限定されたことである(13)。また、「バセドウ病治療ガイドライン 2011」では ^{131}I 内用療法が小児で原則禁忌ではなくなり「慎重投与」となり治療の選択の幅が広まった(4)。更に、米国のガイドラインではメチマゾール（methimazole：MMI、わが国ではチアマゾール thiamazole）の初期治療量が従来よりも低く設定された(13)。一方、わが国からも小児での MMI と PTU の治療効果と副作用の検討(20)、MMI 初期治療量と治療効果(21)、副作用の関係(22)、MMI の長期内服継続療法は従来の報告よりも高い寛解率が得られること(23)などが報告されている。

今回これらの新知見、諸外国の知見を考慮して、小児期発症バセドウ病についての診断・治療のガイドラインの改訂を行った。

ガイドラインにはステートメントを記載し、それぞれ「グレード」と「エビデンスレベル」を記載した。グレードは推奨度の強さを示し、エビデンスレベルはその根拠となる研究の水準を示した。グレードによる推奨度については論文化された所見に基づくことを基本としたが、十分な論文化された所見が存在しない場合や適当と思われる場合エキスパートオピニオンを記載した。

グレードレベル

1. 強い推奨「殆どの患者に利益を生み出す」
2. 弱い推奨「患者にとって利益をもたらすことが多いため、考慮すべきである。当然患者の状況によって最良の選択を行う」

エビデンスレベル

●○○ 低 コントロールを伴わない症例集積
●●○ 中 コントロールを伴わないコホート研究
●●● 高 コントロールを伴うコホート研究、非ランダム化比較試験
さらに研究はないものの、広く認知されるものは「コンセンサス」と表示した。

1. バセドウ病の定義・診断

【推奨】

1-1. バセドウ病とは TSH（thyroid stimulating hormone, thyrotropin）受容体抗体（TRAb：thyrotropin receptor antibody）が TSH 受容体を刺激して甲状腺ホルモンの産生と分泌を増加させ、びまん性中毒性甲状腺腫をきたす自己免疫疾患である。1（コンセンサス）

1-2. 甲状腺ホルモン産生、分泌が亢進する甲状腺機能亢進症と甲状腺ホルモン産生亢進を伴わない甲状腺ホルモン過剰状態を併せて甲状腺中毒症という。1（コンセンサス）

【解説】

甲状腺中毒症とは「過剰な甲状腺ホルモンによって代謝と活動性が亢進し、その結果引き起こされる臨床症状」をさし、甲状腺機能亢進症と同意語ではない。甲状腺ホルモン産生と分泌が亢進する甲状腺機能亢進症と甲状腺ホルモン産生亢進を伴わない甲状腺ホルモン過剰状態（甲状腺ホルモン過剰摂取や甲状腺濾胞の炎症性破壊により甲状腺ホルモンが漏出する破壊性甲状腺炎）を併せて、甲状腺中毒症という(14, 15)。

甲状腺機能亢進症は甲状腺ホルモン分泌が過剰となる疾患である。原因としてバセドウ病のほかに、TSH 産生腫瘍、絨毛がん、卵巣甲状腺腫、中毒性多結節性甲状腺腫（toxic multinodular goiter: TMNG）、中毒性甲状腺腺腫（toxic adenoma: TA）、先天性甲状腺機能亢進症（TSH 受容体またはG蛋白の機能獲得型変異）、ヨウ素過剰などが挙げられる。

破壊性甲状腺炎の原因としては、無痛性甲状腺炎、亜急性甲状腺炎、急性化膿性甲状腺炎、放射線性甲状腺炎、薬剤性甲状腺中毒症などが挙げられる。アミオダロン、GnRH 誘導体、炭酸リチウム、インターフェロンαではバセドウ病や破壊性甲状腺炎が起こることがある。

小児期の甲状腺中毒症の大部分は甲状腺機能亢進症であり、その大部分はバセドウ病である(16, 17)。亜急性甲状腺炎は非常に稀である。

バセドウとはこの病気を研究報告したドイツ人医師であり、非英語圏で称され、グレーブスはアイルランド人医師であり、英語圏ではグレーブス病と称される。

2. バセドウ病の診断

【推奨】

2-1. 日本甲状腺学会が作成し、学会ホームページ上に公表している「バセドウ病の診断ガイドライン（2013 年 6 月 24 日　改定）」（表 1）に基づき診断する。1（コンセンサス）

a）臨床所見

1. 頻脈、体重減少、手指振戦、発汗増加等の甲状腺中毒症所見

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. 遊離サイロキシン(FT4)、遊離トリヨウ素サイロニン(FT3)のいずれか一方または両方高値

2. TSH 低値（0.1μU/ml 以下）

3. 抗 TSH 受容体抗体（TRAb, TBII）陽性、または刺激抗体（TSAb）陽性

4. 放射性ヨウ素（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

【診断】

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 と 2 を有し、FT4、FT3 高値が 3 ヶ月以上続くもの

2-2.　バセドウ病の重症度の判定には、

②　甲状腺中毒症状の臨床的評価（甲状腺腫の大きさ）

②治療前血清 FT4 レベル(参考例:重度 7 ng/dL 以上、中等度 5～7 ng/dL 未満、軽度 5 ng/dL 未満)（FT4 値は測定キットによりバラツキがあるため、ここに記載した値はひとつの目安である。）

③甲状腺超音波検査所見

これらの①から③の項目より総合的に判断する。1（●○○）

【解説】

1. 診断について

「バセドウ病の診断ガイドライン」(18)は主に成人を対象として作成されたが、小児においても、このガイドラインに沿って診断する。臨床所見として、①頻脈などの甲状腺中毒症状、②びまん性甲状腺腫、③特有の眼症状に、検査所見として、甲状腺中毒症所見（FT4 あるいは FT3 の高値と TSH の抑制）、原因物質である TSH 受容体抗体（TRAb、TBII、TSAb）が陽性であること、核医学による甲状腺摂取率高値により確定診断する。しかし、甲状腺摂取率検査、シンチグラフィは実施できる施設が限られるため成人領域でも必ずしも行われず、「確からしいバセドウ病」として治療を開始してよいことになっている。小児では被曝を可能な限り減らすことが求められており、診断に苦慮する場合のみに限定される。従って、実際には「バセドウ病」と確定診断されるものよりは「確からしいバセドウ病」として治療開始されるものが多くなる。近年、超音波ドプラ法による甲状腺血流評価がバセドウ病診断の参考にされることが多くなっている。

発症年齢は 5 歳以下のバセドウ病は極めて珍しく、11～15 歳で年齢とともに増加し、高校生で発症がピークとなる(15, 16)。わが国の小児バセドウ病の集計では 5 歳以下発症例は 15 歳以下発症バセドウ病 132 例中 4 例と報告されている(24)。ただし、1～2 歳の乳児発症例も報告されており、留意が必要である。男女比は 1：3～6 と女性に多い(15, 16)。

小児バセドウ病の臨床症状としては甲状腺腫（68.4%）、多汗（53.4%）、易疲労感（50.4%）、

落ち着きの無さ（47.4%）、手指振戦（45.1%）が多く、眼球突出（38.3%）、体重減少（36.1%）、頻脈（33.8%）はそれに次ぐ(24)（表 2）。成人で頻度の多い臨床症状は甲状腺腫(69%)、眼症状(63%)、体重減少(61%)、暑がり(55%)、手指振戦(54%)、動悸(51%)である(25)。小児では成人と異なり、体重減少は多くない。また、思春期では体重増加が生理的な変化であり、体重が増加しないというだけでも有意な所見と考える。学童では手指振戦は把握しづらく、落ち着きのなさに代表される活動性亢進や過剰な成長促進が目立つ。成長曲線を作成することにより、発症時期を推察することができることもある。中学生では易疲労感が目立つ。頻度は多くないが、ほかに非特異的症状として学力低下、微熱、夜尿、月経異常、下痢などが挙げられる。筋線維の異化の亢進による甲状腺中毒性ミオパチー（筋力低下）を 2/3 に認め、甲状腺中毒症状に先行するという報告もある(26)。他に甲状腺中毒性低カリウム性周期性四肢麻痺や、甲状腺クリーゼにおける脳症を伴うことがある。

頻脈、動悸、呼吸困難、心拡大と心機能不全により不快を感じることがある。心房細動は小児ではまれである。乳頭筋機能不全による僧房弁閉鎖不全によって心尖部収縮期逆流性雑音を聴取することがある(16)。

思春期前のバセドウ病は非特異的で多彩な精神的症状が中心となるため、気づかないまま見過ごされることも多く、発症から診断までに 6～12 ヶ月要することが多い。そのため学童では初診時のデータも重症化し、骨年齢の促進を伴う成長加速を認めることがあるが、最終身長には影響しない(27-29)。

眼球突出の頻度は成人と変わらないとされているが、症状は軽微で、眼球運動障害や視神経障害のような活動性の高い眼症は極めてまれである(30, 31)。

発端者の同胞発症率は一般集団に比して 11.6 倍であり(32)、一卵性双生児におけるバセドウ病の発病一致率は 35%と二卵性双生児の発病一致率（3%）より有意に高く、遺伝因子でバセドウ病の発症機序の 79%を説明できるとされている(33)。一方、わが国では小児バセドウ病の 40%が家族歴を有し(24)、家族性バセドウ病の頻度は 2～3%と言われている(16)。バセドウ病はこのような複数の遺伝的要因に環境的要因が加わり、甲状腺に対する免疫寛容機構が破綻し発症する。遺伝要因としてはこれまでに候補遺伝子解析や網羅的なゲノムワイド関連解析などにより HLA (human leukocyte antigen)-DR3、HLA-DR β 1-Arg74、サイログロブリン、TSH 受容体、CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4)、CD40、PTPN22 (protein tyrosine phosphatase-22)、ZAFT (zinc-finger gene in AITD susceptibility region)、FCRL3 (Fc receptor-like 3)、IL-23R (interleukin-23)、IFIH1 (interferon-induced helicase 1)、FOXP3 (Forkhead box P3)、IL-2RA (interleukin-2 receptor-α ; CD25)などが疾患感受性遺伝子として判明している(34, 35)。バセドウ病における遺伝子素因の 20%程度に HLA 領域が寄与しており、他にオッズ比が 2 を超えるものは CTLA-4 と TSH 受容体の SNP のみである(36, 37)。環境因子としては感染症、ヨウ素、喫煙、アルコール、ストレス、妊娠・出産、セレニウム、薬剤、ダイオキシン類―ポリ塩化ビフェニル（PCBs: Poly Chlorinated Biphenyl）、放射線被曝などが発症の誘因として報告

されている(38)。

甲状腺機能は年齢、性別、二次性徴により変動し、成人の基準値を小児に適応することは適切でない。これまで小児の基準値は小児基準値研究班による「日本人小児の臨床検査基準値（日本公衆衛生協会、1996 年発行)」に示されている RIA（固相法）によるものが使用されてきた。その後 non-RIA 法の測定技術が発展し、現在では放射性物質を用いない酵素免疫測定法（enzyme immunoassay, EIA）や高感度な発光免疫測定法（luminescent immunoassay, LIA）に移行している。特に化学発光酵素免疫測定法（chemiluminescent enzyme immunosaasay: CLEIA）や化学発光免疫測定法（chemiluminescent immunoassay: CLIA）は全自動測定機器が開発され、広く用いられている。小児の基準値は設定されていなかったが、甲状腺専門病院が、甲状腺疾患のない 4～15 歳児を対象として電気化学発光免疫測定法（electrochemiluminescent immunoassay: ECLIA）の測定キット ECLusys®（Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany）を用いて年齢層別の基準値を作成した(39)（表 3)。それによると FT3 基準値の最高値は 5.10pg/mL（7～8 歳)、FT4 基準値の最高値は 1.67ng/dL（4～6 歳）である。但し、測定キットにより測定値にバラツキがあるため、一つの目安として参考にするべきである。

付記 1 の「アルカリフォスファターゼ高値」については、小児では年齢依存性に基準値の変動幅が大きく参考にはなりにくい。

付記 7 の「甲状腺血流測定」は上甲状腺動脈のドプラ血流速度波形解析を行い、最高血流速度を測定する方法であり、45cm/秒以上であればバセドウ病の可能性が高いとされている(40)。他に血流増加を客観的に評価する試みとして、甲状腺断面像で region of interest (ROI)を設定し、血流ピクセル/総ピクセルを計算する半定量的方法があり、50%以上が血流増加とされている(41)。

付記 7 の「尿中ヨウ素の測定」はバセドウ病では甲状腺内へのヨウ素の取り込みが亢進し、尿中ヨウ素排泄量が減少するのに対し、無痛性甲状腺炎では甲状腺内へのヨウ素の取り込みの低下と甲状腺破壊によるヨウ素の漏出により、尿中ヨウ素排泄量が増加することを利用する。100×TRAb/尿中総ヨウ素比が 3 以上の場合バセドウ病の可能性が高いとする報告もある(42)。

2. 重症度について

治療開始時の血清 FT4、FT3 値が高いもの、甲状腺腫が大きいもの、小児、T3 優位型バセドウ病では寛解しづらい(14, 15, 43)。

「バセドウ病の診断ガイドライン」では重症度に応じて抗甲状腺薬の初期投与量を変更することを推奨している(4)。米国のガイドラインでは FT4 が基準値上限の 2～3 倍以上を重症としている(13)。MMI で治療開始された小児バセドウ病を対象とした、わが国の後方視的検討では高用量 MMI で治療開始されたものの治療前 FT4 値は 6.1±2.0ng/dL であったのに対し、低用量 MMI で治療開始されたものの治療前 FT4 値は 4.6±2.6ng/dL であった(21)。治療効果を反映した重症度の目安として、治療前 FT4 値を用いることを推奨する。

TRAb はバセドウ病の直接の原因であり、診断、管理指標としてきわめて有用であるが、治療開始前 TRAb 値で予後を予測することはできない(4, 44)。

発症時の下甲状腺動脈最大血流速度が 100cm/s 以上では治療開始 1 年後の MMI 必要量が多く、超音波による最大流速測定が抗甲状腺薬への反応性を予測しうるという報告もある(45)。

3. バセドウ病の初期治療方法

【推奨】

3-1. 未治療バセドウ病患者には、治療開始前に、治療法として抗甲状腺薬による薬物治療、手術による外科治療、アイソトープ治療（^{131}I 内用療法）があることを説明する。各治療法の長所と短所、適応と禁忌を十分に説明し、患者家族の同意を得たうえで治療法を選択する。1（コンセンサス）

3-2. 抗甲状腺薬による薬物治療の長所は外来治療が可能なこと、短所は成人に比較し寛解率が低く、治療に難渋し、治療期間が長いこと、副作用の頻度が高いことである。1（コンセンサス）

3-3. 外科治療は早くて確実性が高い治療法である。侵襲があり、術後は甲状腺薬の補充療法が必要となる。再発を避けるため、残置甲状腺量を少なくした甲状腺全摘術、甲状腺準全摘術が選択される。熟練した甲状腺外科専門医によってなされるべきである。1（コンセンサス）

3-4. ^{131}I 内用療法は安全で確実性が高い治療法である。将来甲状腺機能低下症になる可能性が高い。わが国では放射線被曝による甲状腺がん発症や性腺系への障害の危惧から、18 歳以下は「慎重投与」となっている。1（コンセンサス）

3-5. 小児では抗甲状腺薬による薬物治療が第一選択である。1（コンセンサス）

【解説】

バセドウ病の治療法として、薬物療法、外科治療、^{131}I 内用療法がある(46, 47)。薬物療法は外来で治療を行うことが可能で、ほとんど全ての患者に受け入れられ施行できることから、わが国においては未治療患者の約 9 割が抗甲状腺薬により治療を開始されている。わが国のほかに欧州（約 8 割）、アジア・オセアニア、南米では抗甲状腺薬による長期治療を選択する傾向にある(48)。米国ではこれまで 7 割以上の未治療患者が ^{131}I 内用療法で治療されていたが、近年は 4 割が抗甲状腺薬で治療を開始されるようになり、^{131}I 内用療法の割合が減ってきている(48, 49)。

手術療法の適応は早期の寛解が望まれる場合、巨大甲状腺腫の場合、甲状腺がんを合併した場合、抗甲状腺薬治療を望まない場合、抗甲状腺薬が使用できない場合などに限られる(4, 13-15)。甲状腺中毒症状の強い場合には抗甲状腺薬治療により一旦甲状腺機能を正常化した後に手術療法が選択される。

^{131}I 内用療法はわが国では 18 歳以下は原則的に慎重投与すべきであるとされているが、

エビデンスはない。抗甲状腺薬治療や手術療法を希望しない場合、他の治療法が選択できない場合に限り適応となる(4)。ただし、米国のガイドラインでは 5 歳以上の小児において、薬物療法で寛解が難しいと想定される重症バセドウ病や 1～2 年間の薬物療法で寛解しない場合は、^{131}I 内用療法も早期に考慮されるべきとしている(13)。甲状腺中毒症状の強い場合には抗甲状腺薬治療とβ遮断薬により全身状態を回復させた後に ^{131}I 内用療法を行ったほうが安全に施行できる。

以上より、小児では抗甲状腺薬による薬物治療が第一選択である(2, 4, 50-52)。

４．バセドウ病の薬物療法

【推奨】

4-1. 抗甲状腺薬による薬物治療を原則とする。1（コンセンサス）

4-2. 抗甲状腺薬には Thiamazole［Methimazole (MMI)、商品名：メルカゾール錠 5mg、チアマゾール錠 5mg］と Propylthiouracil (PTU)［商品名：チウラジール錠 50mg、プロパジール錠 50mg］がある。MMI を第一選択薬とする。小児バセドウ病に PTU を投与する場合、副作用として重篤な肝機能障害をきたす可能性を十分に説明し、同意を得たうえで慎重に投与する。1（●●○）

4-3. 初期投与量は MMI で 0.2～0.5mg/kg/日、分 1～2、PTU で 2～7.5mg/kg/日、分 3 とし、体重換算で成人の投与量を超える場合は原則として成人量（MMI 15mg/日、PTU 300mg/日)とする。但し、重症例ではこの倍量を最大量とする。1（●●○）

4-4. 甲状腺中毒症状が強い症例ではβ遮断薬を併用する。2（コンセンサス）

4-5. 治療開始後少なくても 2～3 ヶ月間は 2～3 週毎に副作用をチェックし、甲状腺機能検査に加えて血液、尿検査を行う。1（●●○）

【解説】

1．抗甲状腺薬の選択

抗甲状腺薬には Propylthiouracil (PTU)と Thiamazole の 2 種類ある。Thiamazole には Methimazole (MMI)と Carbimazole(CBZ)の 2 種類ある。わが国や米国では MMI が使用され、欧州では CBZ が使われている。CBZ は肝臓で速やかに MMI に完全に代謝されるが、側鎖が外れるため、CBZ 10mg は MMI 6mg に相当する。PTU と MMI はともに甲状腺ペルオキシダーゼを阻害し、サイログロブリンのチロシン残基へのヨウ素の取り込みを抑制する（有機化阻害作用)。また、サイログロブリン合成阻害作用、ヨウ素チロシンの T3、T4 への縮合阻害作用、甲状腺ホルモンの分泌阻害作用も持つ(53)。PTU は肝臓や末梢組織において、1 型脱ヨウ素酵素を阻害し、T4 から T3 への変換を抑制することから、甲状腺クリーゼの際に考慮されるが、大量（PTU 1,000mg 程度）でないと臨床効果は弱い(54)。MMI は PTU の 10～100 倍の力価があるとされている(55)。血清半減期は MMI は 6～8 時間、PTU は 0.5 時間であり、MMI は 1 日 1 回投与が可能であるが、PTU は 1 日 3 回の投与が必要となる(56)。MMI と PTU では胎盤通過性に差はない。MMI は蛋白との結合度が

低く、母乳/血漿濃度比（M/P 比）は約 1 であるが、PTU は血清蛋白への結合度が強く母乳中への分泌は比較的少ない（M/P 比は約 0.1）(4)。

わが国や欧州では、MMI は 1 日 1 回の投与でよく、PTU よりも早く甲状腺機能を正常化でき(57)、副作用が少ないことから、以前より MMI の方が好んで用いられている（日本：約 85%、欧州：約 95%）(19, 49)。米国では PTU の方が安価であったことから、1980 年代には PTU の方が用いられていたが（約 85%）(49)、1990 年代後半に MMI のジェネリック製剤が発売され、MMI が用いられるようになってきている(58)。

PTU は MMI に比べて重篤な副作用の発現率が高く(59-62)、特に小児では重症肝障害、肝不全(5-12)と ANCA 関連血管炎症候群(63-66)の報告例が多い。米国では PTU による重篤な肝機能障害が 17 歳未満の小児で多く報告されている。一方、妊娠初期の MMI 投与は新生児の催奇形性（MMI embryopathy）との関連性が示唆されている(53, 67, 68)。以上より、米国のガイドラインでは抗甲状腺薬治療は原則的に MMI を用い、例外的に PTU を用いるのは、①妊娠第 1 三半期、②甲状腺クリーゼ、③MMI に軽度な副作用が出て ^{131}I 内用療法や外科治療を拒んだ場合に限定している(4, 13)。我が国では小児バセドウ病における PTU による重症肝障害の報告は極めてまれであるが、米国の状況を考慮し、PTU を用いる場合は十分な説明と同意が必要とした。

15 歳以下発症バセドウ病を対象とした初期投与薬や投与量の違いによる甲状腺機能正常化までの期間や副作用出現頻度を後ろ向きに検討した研究では、抗甲状腺薬開始後 1 年以上経過を観察できたバセドウ病 133 名を、MMI 低用量群（低 MMI 群：MMI を 0.75mg/kg 未満で開始、34 名）、MMI 高用量群（高 MMI 群：MMI≧0.75mg/kg、30 名）、PTU 低用量群（低 PTU 群：PTU＜7.5mg/kg、24 名）、PTU 高用量群（高 PTU 群：PTU≧7.5mg/kg、45 名）の 4 群に分類して比較した結果、甲状腺機能正常化までの平均期間は低 MMI 群 1.9 ヶ月、高 MMI 群 1.4 ヶ月、低 PTU 群 3.1 ヶ月、高 PTU 群 1.7 ヶ月で、低 PTU 群のみ有意に長かったが、各群間での治療前 FT4 値と機能正常化までの期間には有意な関係を認めていない(20)。

2. 抗甲状腺薬の初期投与量、投与方法

抗甲状腺薬による副作用発現を可能な限り減らすことを最優先に、抗甲状腺薬の投与量を以前より減らす傾向にあり、教科書的には MMI 初期投与量は 0.25～1.0mg/kg/日(15, 16)、PTU 初期投与量は 2～6mg/kg/日(17)と記載されている。この量は成人で MMI 5～15mg/日に相当すると考えられる。

「バセドウ病治療ガイドライン 2011」では MMI 初期投与量を軽度、中等度の症例では 15mg/日、重症例では 30mg/日、PTU 初期投与量は 300mg/日とすることを推奨している。

米国のガイドライン(13)では MMI 初期投与量を 0.2～0.5mg/kg/日とし、0.1～1.0mg/kg/日の範囲内で使用するとしている(27, 44, 50, 69-72)。具体的に、乳幼児では 1.25mg/日、1~5 歳で 2.5～5.0mg/日、5～10 歳で 5～10mg/日、10～18 歳では成人量 10～20mg/日と提案し、重症例では倍量まで増量も可能としている。ブラジルのガイドライン(73)では、MMI

0.2～0.5mg/kg/日を使用し、0.1～1.0mg/kg/日の範囲内で使用し、上限は 30mg/日、PTU 4.7～8.6mg/kg/日としている。Kaguelidou の総説(74)では、MMI 0.5～1.0mg/kg/日、上限は 30mg/日、PTU 5～10mg/kg/日、上限は 300mg/日としている。後方視的検討ではあるが、7 歳以前では MMI 0.7mg/kg/日、7 歳以降では MMI 0.5mg/kg/日の初期投与量を要し、7 歳以前では甲状腺機能正常化に平均 6 か月を要したという報告もある(75)。軽症例では低用量で十分効果はあり、重症例では大量に MMI を使用しても副作用の頻度が上昇するのみで、効果には差がみられなかったことから、MMI 0.5mg/kg/日を標準として重症度に応じて増減し、具体的には 4 歳未満では 2.5～10mg/日、 4～10 歳では 10～20mg/日、10 歳以上では成人量 15～30mg/日とする考えもある(21)。

小児期発症例で重症度により投与量を増減するか否かについての専門医の意見は分かれていたが、甲状腺専門医（内科系）のほうが小児内分泌科医（小児科系）より投与量が少ない傾向にあった(19)。成人では、副作用の出現をできるだけ少なくすることを最優先に、MMI を以前より少ない投与量で開始する方向にある(13)。また、無機ヨウ素を併用することにより、MMI 投与量を減ずることも検討されている。

初診時の予後不良（寛解率低下）の予測因子として、低年齢、大きな甲状腺腫、治療前 FT4 高値、TRAb 値が低下しづらい、などが挙げられている(76-79)。これらを参考にしながら、心不全症状を呈する重症例では、亢進した甲状腺機能の成長に及ぼす影響も考慮してできるだけ速やかに甲状腺機能を正常化させるために MMI 1mg/kg/日で開始し、軽症例や中等症例、特に年長例では MMI 0.5mg/kg/日程度から開始するのが妥当と考えられる。低用量で開始して FT4 値の低下が思わしくなければ投与量を増量することも可能である。

体重換算をすると、計算上成人投与量を超えてしまう場合があるが、大量に MMI を使用しても副作用の頻度が上昇するのみで、効果には相違がないため、ガイドラインでの推奨投与量は成人量を超えないとした。推奨量の抗甲状腺薬でコントロールできない症例は小児内分泌専門医、甲状腺専門医へ紹介すべきである。

抗甲状腺薬による副作用は、投与開始後 3 ヶ月までに出現することが多いので(59-61)、治療開始後少なくとも 3 か月間は原則として 2～3 週ごとに診察し、副作用のチェックを行う。特に最初の 2 ヶ月間は 2 週間ごとに診察することが望ましい。維持療法中にも副作用が出現する可能性があるので、定期的に検査する必要がある。血算、白血球分画、AST、ALT、γ-GTP、T-Bil などの検査項目を調べる(80-82)。MMI による副作用発現頻度は投与量に関連する(21, 62, 83-85)。

3. 併用療法

甲状腺ホルモンはカテコラミン作用を増強し、頻脈、発汗過多、落ち着きのなさに代表される甲状腺中毒症状をきたす。中毒症状が強い症例を管理する際にはβ遮断薬を併用すると有用である。米国のガイドラインでは脈拍数が 100/分以上の時に使用することを強く推奨している(13)。プロプラノロール 0.5～2.0mg/kg/日 分 3、アテノロール 1～2mg/kg/日 分 1、メトプロロール 1.0～2.0mg/kg/日 分 3、ナドロール、エスモロールを経口投与す

る。気管支喘息を有する場合でもモニタリングしつつ使用することができるが(86)、わが国ではβ1非選択性のβ遮断薬（プロプラノロール、ナドロール）は気管支喘息には禁忌となっている。

4．その他の薬物療法、併用療法

抗甲状腺薬が使用できない場合、無機ヨウ素を使用する。初期投与量は幼児～学童でヨウ化カリウム液（12.5mg/mL ヨウ素含有に調整）10～20mg 分 1/日、またはルゴール液 3～4 滴/日（ルゴール液 1 滴＝ヨウ素 6.3mg)、中学生ではヨウ化カリウム丸（無機ヨウ素 38.2mg/丸）1～2 丸/日とする。ただし、ヨウ化カリウム投与を開始する場合、なるべく早く甲状腺専門医に紹介すべきである。

大量の無機ヨウ素はヨウ素有機化の阻害、甲状腺ホルモンの放出抑制により甲状腺機能を速やかに抑制する（Wolff-Chaikoff 効果)。甲状腺クリーゼ、バセドウ病術前処置、^{131}I 内用療法前後の甲状腺機能のコントロール、副作用のため抗甲状腺薬が使用できない場合、無機ヨウ素療法が適応となる(87)。エスケープ現象が起こりうること、中止後に急速に甲状腺中毒症が再燃することがあることに留意すべきである。成人を対象とした検討では、甲状腺腫が比較的小さく、FT4 2.5ng/dL 以下、TRAb 比較的低値の軽症例に無機ヨウ素単独療法を行った場合、約 2/3 の症例で長期にエスケープすることなく、甲状腺機能を正常に維持することができ、そのうち約 6 割が平均 7.4 年の治療により寛解したという報告もある(88, 89)。また、成人バセドウ病では MMI 投与量を減ずる目的に MMI と無機ヨウ素の併用療法が試みられている(83, 90, 91)。併用療法は甲状腺の血流を減らし手術時の出血を減らすとしているが、甲状腺腫大が増悪するとする報告もある。小児での報告例は少なく、慎重に行われるべきである(87)。

MMI 投与量の増減によって甲状腺機能が容易に変動しやすく、再燃しやすい症例に対し、甲状腺機能の安定化を目的として、甲状腺機能を抑え込むことのできる量の MMI（15mg/日）に甲状腺機能を正常に保つのに必要な L-thyroxine（LT4）最少量を併用する Block & Replacement Therapy はしばしば行われる。MMI に免疫抑制作用があることから、寛解率を高めることを目的とした、大量固定 MMI に LT4 を長期併用する Block & Replacement Therapy は寛解率を高めるというエビデンスは否定され、副作用の頻度が有意に増加するため、推奨しない(92-96)。

その他の薬物療法として、炭酸リチウム、パークロレイト、副腎皮質ステロイド薬、コレスチラミン、免疫調整療法（リツキシマブ）があげられる。

炭酸リチウムは Sodium/iodide symporter (NIS)を介して能動輸送により甲状腺に取り込まれ、甲状腺ホルモン合成と分泌を抑制するが、エスケープ現象があり、MMI より効果は弱く副作用が多い。保険適応はない。

パークロレイト（Perchloracap®）も NIS を介して能動輸送により甲状腺濾胞細胞に取り込まれ、甲状腺内のヨードを放出し、また NIS を抑制して甲状腺ホルモン合成を抑制する。先天性甲状腺機能低下症の病型の診断に用いられるが、厚生労働省の未承認薬である。副

作用として発熱、発疹、リンパ節腫脹、腎障害、無顆粒球症に加え、重大な再生不良性貧血が報告されており、近年はバセドウ病の治療として長期に用いられることはない。

副腎皮質ステロイド薬は大量投与により甲状腺からの T4 分泌や末梢での T4 から T3 への変換を抑制する。長期投与による重大な副作用のため、甲状腺クリーゼや、重症バセドウ病の甲状腺切除術前コントロール、バセドウ眼症、限局性脛骨前粘液水腫の治療に限られる。

陰イオン交換樹脂であるコレスチラミンは T3、T4 に結合し腸肝循環を抑制するため、甲状腺中毒症において MMI と併用することにより T3、T4 を早期に低下させる可能性がある(97)が、保険適応はない。

リツキシマブは抗 CD20 モノクローナル抗体であり、抗体依存性細胞障害、補体依存性細胞障害、アポトーシス誘導により、CD20 陽性 B リンパ球を特異的に傷害する。非ホジキンリンパ腫、多発血管炎性肉芽腫症、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、小児難治性ネフローゼ症候群、特発性血小板減少性紫斑病、1 型糖尿病などで有効とされている。バセドウ病でも TRAb を低下させるなど、効果が検討されている(98)。

5. 抗甲状腺薬の減量方法、維持療法、治療継続期間

【推奨】

5-1. 血清 FT4 値、FT3 値が正常化した後、抗甲状腺薬減量を開始する。1（コンセンサス）

5-2. 通常 2～3 ヶ月で甲状腺機能は安定し、維持量は MMI で通常 5mg/隔日～5mg/日程度である。1（●○○）

5-3. 少なくとも 3～4 ヶ月に一度の検査で甲状腺機能、一般血液検査を確認する。PTU 投与中は MPO-ANCA 関連血管炎症候群を見逃さないために、尿検査と年一回の MPO-ANCA 測定が必要である。1（●●○）

5-4. 機能安定化を目的に少量の MMI に LT4 を併用することもある。2（コンセンサス）

5-5. 少なくとも 18～24 ヶ月間は抗甲状腺薬による治療を継続し、寛解を維持する。2（●○○）

5-6. 抗甲状腺薬による治療を長期継続（5～10 年間）することにより寛解が得られることがある。1（●●○）

【解説】

1. 治療中の管理

バセドウ病自体で造血系、免疫系(79)、肝機能(80, 81)に異常をきたすことがある。

抗甲状腺薬による副作用は、投与開始後 3 ヶ月までに出現することが多いので、治療開始後少なくとも 3 か月間は原則として 2～3 週ごとに診察し、副作用のチェックを行う。特に最初の 2 ヶ月間は 2 週間ごとに診察することが望ましい。抗甲状腺薬による副作用出現頻度は少なくない。MMI の副作用出現頻度は投与量に関連する(21, 62, 83-85)。MMI と PTU には交差反応性があるため、薬剤を変更しても副作用が出現する可能性はある(53)。

副作用は治療開始当初に発現することが多いが、維持療法中にも出現することがあるので、定期的に検査する必要がある。血算、白血球分画、AST、ALT、γ-GTP、T-Bil、CK、検尿などの検査項目を調べる。

2. 抗甲状腺薬の減量方法、維持療法

治療開始後通常 2〜3 ヶ月で甲状腺機能は安定する。FT3 値 は FT4 値より正常化が遅れる。TSH 値の正常化は更に遅れる。血清 FT4 値、FT3 値が十分正常化後、最初は FT4 値を目安に減量し、TSH 値が測定されるようになったら TSH 値が正常範囲にあることを目標に抗甲状腺薬を徐々に減量していく（titration 法）。維持量を MMI 5mg/隔日〜5mg/日程度、PTU 50mg/日とし、3〜4 ヶ月毎の検査で、機能正常を確認する。米国のガイドラインでは MMI 維持量は 5〜10mg/日、PTU 維持量は 100〜150mg/日、ブラジルのガイドラインでは MMI 維持量は 5〜10mg/日、PTU 維持量は 50〜100mg/日としている。小児での維持量は初期投与量の 1/4 程度を目安とする。

維持量は MMI であれば 5mg/隔日〜10mg/日程度となるが個人差は大きい。以後 3〜4 ヶ月毎の検査で機能正常を確認する。甲状腺機能安定化を目的として LT4 を併用することもある。

治療を開始して半年を経過しても甲状腺機能が改善しない場合、あるいは始めは治療効果が得られてもしばらくして悪化する場合は怠薬を考える。甲状腺阻害型抗体の出現により、TRAb と TSH が急に高値となることがまれにある。

3. 治療継続期間

治療開始の際、服薬期間についてよく説明しておくことは、治療継続への協力を得るために重要である。小児は一般的に病識が低いため服薬アドヒアランスが弱く、自覚症状がなくなると怠薬することがある。治療期間の指標の一つとして TRAb の陽性度が参考になることもある(99)。小児では治療経過による TRAb の低下が成人に比して少ないという報告もあり(72)、陰性化するまでに長期間を要する症例もある。バセドウ病は長期に服薬を継続する必要があり、服薬の継続には自身の病気への理解や治療への参加意識に加えてソーシャルサポートが必要となる。

バセドウ病の寛解を正確に判断する方法はまだ確立していないため、明確な治療中止基準は存在しない。ただし、最少量持続期間は長い方が寛解率は高くなる傾向にあるとされている(4, 71, 100, 101)。抗甲状腺薬による治療継続期間に関して、Jameson, De Groot の「Endocrinology: adult and pediatric」(14)には小児は服薬コンプライアンスが低く、長期にわたる治療が必要となり、3〜4 年間抗甲状腺薬で治療し、寛解しなければ 18〜20 歳に達した時点で他の治療法を試みると記載されている。米国のガイドライン(13)では抗甲状腺薬の治療期間を 12〜18 ヶ月とし、TSH が正常ならば減量、中止を推奨し、抗 TSH 受容体抗体の測定が参考になるとしている。寛解していなければ、患者が望む場合以外は ^{131}I 内用療法や外科的治療を考慮するとしている(102, 103)。ブラジルのガイドライン(44)では抗甲状腺薬による治療期間は 12〜24 ヶ月としている。18 ヶ月以上抗甲状腺薬を継続しても

寛解率は上がらないとするものや(43, 104)、小児で抗甲状腺薬治療により寛解を得るには、少なくても 2～4 年は必要で、2 年で寛解しない場合は、^{131}I 内用療法や外科的治療を考慮するべきとするものもある(73, 105, 106)。

一方、フランスからの多施設前方視的研究では、小児バセドウ病症例の約 50%は CBZ の 8～10 年の長期継続投与により寛解し、過去の報告例より高かったこと、また 10 年以上治療を継続しても寛解率は上がらないことを報告している(107)。前述のわが国の 15 歳以下発症バセドウ病の検討では 10 年以上経過した症例の寛解，非寛解，治療法変更の割合は，それぞれ PTU で 50%，43%，8%，MMI で 35%，45%，20%としている(20)。この研究は後方視的検討のため，PTU は比較的古い症例で長期に薬剤治療を継続する傾向が強く，MMI は最近の症例で早めに他の治療へ変更する傾向が強かったことを考慮に入れると、MMI と PTU の非寛解率はほぼ同じであることから、MMI を継続していれば寛解に入った可能性を示唆している。また、わが国の 18 歳以下発症のバセドウ病 1,138 例の研究では治療期間中央値 3.8 年での抗甲状腺薬による寛解率は 46.2%、治療期間 5 年くらいまでは寛解率は上がることから、長期抗甲状腺薬治療で寛解率が上がる可能性を指摘している(23)。以上より、抗甲状腺薬は種類にかかわらず長期に使用すればほぼ半数が寛解に入る可能性があり、10 年以上治療を要することもしばしば経験されることから、1~2 年の短期治療で寛解しない場合、必ずしも他の治療法を推奨する必要はないと思われる。

中学生や高校生で受験を控えている場合などは、甲状腺機能が安定していても、学生生活の安定を考慮して治療を継続することがしばしば行われる。また、新学期、進学など環境が変化する時期での治療中止は再発しやすいので、配慮が必要である。

4．生活指導

中学生などの体育の授業や運動部の活動についての指導も大切である。治療中の運動への指導に関するエビデンスはないが、甲状腺機能が正常化するまでは体育の授業や運動部の活動は控え、正常化した後は激しい運動部の活動以外は特に制限する必要はない。また、甲状腺機能が正常で長く経過した場合は激しい運動も問題ない。

わが国では海藻類の摂取習慣により諸外国に比べ食事からのヨウ素摂取量が多い。大量のヨウ素摂取は甲状腺機能に影響を及ぼし、ヨウ素摂取量の少ない国々からはヨウ素摂取量が多いと抗甲状腺薬の効果が減弱すると報告されている。ヨウ素充足地域ではバセドウ病の初期治療においてヨウ素制限は治療成績を向上させず(108)、また、再発にも影響しないと報告されている(109)。以上より、わが国ではバセドウ病の管理に際し、食事性ヨウ素摂取制限を奨励する必要はない。

甲状腺学会ガイドラインでは、「未治療、治療中、あるいは寛解中にかかわらず、バセドウ病患者は禁煙すべきである」と記載されている。喫煙によりバセドウ病発症の危険が高まり、抗甲状腺薬による治療効果が減弱し、再発率が高まる。喫煙の開始時期は中高生が多いと言われ、バセドウ病の発症年齢とも一致するので、この年齢では患児のみならず家族にも喫煙しないことを強く勧めることが大切である(2, 4)。

6. 抗甲状腺薬の副作用

【推奨】

6-1. 軽度な副作用（皮疹、軽度肝障害、発熱、関節痛、筋肉痛等）出現時は治療をしばらく継続し、軽快しない場合薬剤を変更する。2（コンセンサス）

6-2. 重篤な副作用（無顆粒球症、重症肝障害、MPO-ANCA 関連血管炎症候群等）出現時は直ちに薬剤を中止し、甲状腺機能を悪化させないために無機ヨウ素剤を投与する。外科的治療、場合によりアイソトープ治療に変更する。1（●○○）

6-3. 妊娠第 1 三半期の MMI 投与は新生児の MMI embryopathy（頭皮欠損、臍帯ヘルニア、臍腸管遺残、気管食道瘻、食道閉鎖症、後鼻孔閉鎖症など）との関連性が示唆され、この時期は MMI 投与を避ける。1（●●○）

【解説】

抗甲状腺薬による副作用出現頻度は決して少なくない。MMI による副作用出現頻度は投与量に関連する(60)。皮疹や軽度肝機能障害などの軽度の副作用は 5~50%程度に出現するが(20, 23, 62)、自然に軽快することがある。抗ヒスタミン剤を併用することもあるが、軽快しない場合にはもう一方の抗甲状腺薬に変更する。無顆粒球症、重症肝障害、多発関節炎、MPO-ANCA（myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody）関連血管炎症候群などの重篤な副作用は 0.1～1.0%程度に出現する(59)。出現時は直ちに抗甲状腺薬を中止し、専門医に紹介する。MMI と PTU には交差反応性があるため、薬剤を変更しても副作用の出現する可能性があり(53)、もう一方の抗甲状腺薬に変更せずに、無機ヨウ素剤を使用し、薬物療法以外の治療を選択する。

わが国の 15 歳以下発症バセドウ病の報告では、副作用の出現率は低 MMI 群 16.0%、高 MMI 群 29.2%、低 PTU 群 5.6%、高 PTU 群 45.9%で、PTU の低用量群と高用量群の間で有意差を認めている(20)。わが国の 18 歳以下発症のバセドウ病の研究では、MMI の全副作用出現率は 21.4%、PTU では 18.8%、殆どが開始後 3 ヵ月以内に発症し、PTU のほうが late-onset の副作用が多いと報告している(23)。

MPO-ANCA 関連血管炎症候群は、1 年以上治療経過後に起こることが多い重篤な副作用である(63-66)。PTU 服用中の MPO-ANCA 陽性率は小児で高く（64%）、成人を含めた検討で PTU は MMI より約 40 倍 MPO-ANCA 関連血管炎になりやすく、血管炎の重症度は MPO-ANCA 抗体価と関係はない(59, 64)。MPO-ANCA 陽性例の約 20%が血管炎を発症する。PTU 長期間服用例では、年に一度血清 MPO-ANCA を測定し、陽性例では検尿も行う。また経過中に発熱、発疹、関節痛、筋肉痛、風邪症状などの症状が出現した場合、MPO-ANCA 関連血管炎を疑って血清 MPO-ANCA を測定する。腎炎による血尿を見逃さないために尿検査が必要となる。MPO-ANCA 抗体価の高値例では薬剤の変更を考慮する。抗体価が低値で無症状な場合、MPO-ANCA が陽性であることと、MPO-ANCA 関連血管炎症候群を発症する可能性を十分に説明し同意を得た後、PTU を継続してもよい。MPO-ANCA 関連血管

炎症候群の治療は、副腎皮質ホルモン大量療法、免疫抑制剤、血液透析などを重篤度に応じて行う。PTU による薬剤誘発性 MPO-ANCA 関連血管炎はその他の原発性 ANCA 関連血管炎より予後は良好と報告されている(66)。

無顆粒球症、重症肝障害、多発性関節炎などの重篤な副作用は、治療開始 3 か月以内に出現することが多いが(59)、数ヶ月経過後起こることもある(110)。出現時には直ちに抗甲状腺薬を中止し、無機ヨウ素剤に切り替える。無機ヨウ素剤として、ヨウ化カリウム液 10～20mg/日（分 1）またはヨウ化カリウム丸（無機ヨウ素 38.2mg/丸）1～2 丸/日を使用する。無機ヨウ素剤でエスケープし甲状腺機能亢進症が悪化することもあるため、外科治療や ^{131}I 内用療法が可能な専門医のいる医療機関に可能な限り早期に紹介する。

無顆粒球症は抗甲状腺薬の投与量に依存して発症し、頻度は 0.35%と報告されている(85, 111, 112)。無顆粒球症を発症した本邦小児例を集積した検討では、MMI の発症時投与量は 20～45mg/日、投与期間は 15～1,344 日であり、投与期間とは関連はなく MMI 投与量 20mg/日以上で発症していると報告している(22)。無顆粒球症には顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）を重篤度に応じて使用する(113, 114)。

米国の報告(115)では、重篤な肝障害は PTU で治療した 17 歳未満の症例に多く（重症肝障害 76 例中 23 例）、軽微な肝障害は MMI で治療した 61 歳以上の症例に多かった（85 例中 22 例）ことより、米国では小児に対しては PTU の使用は控えることとなっている(5-12, 116)。本邦では、厚生労働科学研究「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」で 1995～2007 年に集計された 15 歳以下の重篤肝障害例に PTU 誘発性肝不全はなく、抗甲状腺薬を取り扱う国内製薬 2 社の副作用情報として、1999 年以降の PTU 誘発性肝不全はなかった(117)。但し、検索上 2 例の重症肝炎の本邦小児例が報告されており、1 名は亡くなっている(118, 119)。本邦では米国に比べ定期的に肝機能を検査し(120)、対処が早いため発症例が少ないとも考えられるが、小児では PTU を慎重に使用しなければならない。

妊娠第 1 三半期の MMI 投与は新生児の頭皮欠損、臍帯ヘルニア、臍腸管遺残、気管食道瘻、食道閉鎖症、後鼻孔閉鎖症などの MMI embryopathy との関連性が示唆され(53, 68)、すべての診療ガイドラインでこの時期は PTU 投与が勧められている。

7. 抗甲状腺薬の投与中止基準

【推奨】

7-1. 治療継続後、維持量（MMI で 5mg/隔日～5mg/日程度）で甲状腺機能正常が維持できていれば治療中止を考慮する。2（●○○）

7-2. 甲状腺腫大が改善し、TRAb 陰性が持続していれば寛解している可能性が高い。2（●○○）

7-3. 抗甲状腺薬隔日 1 錠を 6 ヶ月以上継続し、機能正常であれば中止する方法もある。2（コンセンサス）

7-4. 受験などの学生生活を考慮して治療を継続することもある。2（コンセンサス）

7-5. 再発は治療中止後 1 年以内に多いが、その後も再発する可能性はあり、寛解中も定期的な管理を要する。1（コンセンサス）

【解説】

バセドウ病の寛解を正確に判断する方法は確立していないため、明確な治療中止基準は存在しない。低年齢、甲状腺腫が大きい、血清 T3/T4 比が高い、治療前の機能亢進が強い、TRAb が陰性化していない、などの場合は寛解しづらく、再発する危険性が高い(75-78, 121-127)。小児の寛解率は報告により異なるが（18～65%）、30%程度とするものが多い(100, 122, 128-131)。最少量持続期間は長い方（4.3±1.5 年）が寛解率は高くなる傾向にあるとされている(132)。現状では、抗甲状腺薬を 18～24 ヶ月続けた時点で、寛解しない場合は長期に内服し寛解した時点で、抗甲状腺薬を 1 錠隔日服用で 6 ヶ月間以上 TSH 値を含めて甲状腺機能が正常に維持されていれば中止を検討する(2, 4, 133)。

TRAb が陰性化した場合は寛解している可能性が高いが(134-137)、甲状腺学会ガイドラインによると、TRAb 陰性のものは陽性のものに比べて寛解率が有意に高いが、陰性でも約 30%は再発し、陽性でも約 30%は寛解するので正確に予後の予測はできない、としている(4)。

かつては抗甲状腺薬中止の指標として T3 抑制試験がしばしば用いられた(99)。抗甲状腺薬の内服を継続した状態で、T3（チロナミン錠®5μg，25μg）を 1.5μg/kg/日（最大 75μg/日）分 3 で 7 日間投与する。甲状腺ヨード摂取率で判定する場合は、T3 投与後のヨウ素摂取率（24 時間値）を測定し、ヨウ素摂取率が 30%以下の場合，T3 により抑制され、T3 抑制試験陽性と判定する。血中 T4 値で判定する場合は、T3 投与前後で T4 を測定し，投与前後の減少率を計算し、30%以上減少したとき，T3 抑制試験陽性と判定する。小児バセドウ病を PTU で 2 年以上治療した後、T3 抑制試験を指標に治療を中止した場合の再発率は 22.2%としている。MMI で 2 年以上治療し、TRAb が消失後 6 ヶ月以上経過した成人バセドウ病患者で T3 抑制試験を指標に治療を中止した場合の再発率は 22.0%であったとする報告もある(137)。実際、抗甲状腺薬中止時に T3 抑制試験を行うことは減ってきている(19)。

8. バセドウ病の外科療法

【推奨】

8-1. 外科的甲状腺切除術は有効なバセドウ病の治療法である。2（●●●）

8-2. 手術適応は、①甲状腺癌などの腫瘍を合併している、②副作用のため抗甲状腺薬が使用できず、かつ ^{131}I 内用療法を希望しない、③甲状腺腫が大きく、抗甲状腺薬では難治である、④抗甲状腺薬の服薬が不規則で、甲状腺機能が安定しない、⑤社会生活の上で早期に確実な寛解を希望している、である。1（コンセンサス）

8-3. 手術は熟練した甲状腺外科専門医によってなされるべきである。1（●●○）

8-4. 術式は残置量を極力減らした、全摘、準全摘を推奨する。1（●●○）

8-5. 小児では再発が多く、合併症も多い。1（●○○）

8-6. 機能低下になり補充療法が必要となる。1（●●○）

【解説】

1. 適応

手術治療はバセドウ病の有効な治療法の一つであり、早くて確実性が高いが、手術に伴う入院の必要性、手術瘢痕、術後合併症の点から、治療の第一選択にはならない(2, 4)。薬物治療に反応しない症例、副作用で薬物治療が継続できない症例、長期薬物治療で寛解に入らない症例、早期の寛解を望む症例、甲状腺癌を合併した症例、甲状腺腫が大きい症例、服薬アドヒアランスが悪い症例が適応となる(2, 4)。5 歳以下で確実な寛解が必要な場合も適応となる。実際に手術となる例は、服薬アドヒアランスが悪いなど患者自体の問題によることが多い。

2. 合併症

出血、反回神経麻痺による嗄声、副甲状腺機能低下による低カルシウム血症が知られている。甲状腺腫が大きいほど手術時の出血量が増え、体格が小さい小児では輸血のリスクも増える。小児では反回神経は成人に比して細く、その扱いには注意を要する。また、成長期による骨代謝のためか、術後低カルシウム血症が遷延することもある。

手術成績を①15 歳以下（74 例）、②16～20 歳（345 例）、③21 歳以上（1,478 例）で比較した本邦の報告によると、甲状腺残置量 4g 未満では、術後 5 年の再発率はそれぞれ 18%, 10%, 8%と①群で再発が多く、嗄声などの合併症も①群で多かった(138)。

熟練した甲状腺外科医によって手術がなされた場合、永続性副甲状腺機能低下症の発症率は 2%以下、永続性反回神経麻痺の発症率は 1%以下である(139-142)。

3. 術式

可能な限り、術前に MMI、無機ヨウ素剤、β 遮断薬などにより甲状腺機能を正常にコントロールする。重症なバセドウ病で甲状腺切除術が急がれる場合デキサメサゾンを併用する。

小児のバセドウ病は活動性が高く再発率が高いことから、残置量を極力減らした、甲状腺全摘術、準全摘術（残置量 3g 未満）にすることが推奨される(143-145)。この場合、確実に甲状腺機能低下とするため、甲状腺ホルモンの補充が必要となる(146, 147)。米国のガイドライン(13)では、5 歳未満の幼児で確実に甲状腺機能亢進症を治療したい場合や、甲状腺腫が大きい（80g 以上）場合に、甲状腺全摘術、準全摘術を勧めている。他のガイドライン、総説でも、再発や術中の出血量を考慮し、甲状腺全摘術、準全摘術を勧めている。

手術は熟練した甲状腺外科専門医によってなされるべきである(148, 149)。

9. バセドウ病の ^{131}I 内用療法

【推奨】

9-1. ^{131}I 内用療法はバセドウ病の確実性の高い治療法として、有効性、安全性が確立している。2（●●○）

9-2. 18 歳以下の症例に対する ^{131}I 内用療法は「慎重投与」とし、5 歳以下の幼児は「原則禁忌」とする。1（●○○）

9-3. 十分経験のある専門医が実施すべきである。1（●○○）

9-4. ^{131}I 内用療法を行う場合、十分な説明と同意を得る。1（コンセンサス）

9-5. ^{131}I 内用療法を行う前に抗甲状腺薬やβ遮断薬で甲状腺機能の正常化を図る。1（●○○）

9-6. 1 回の ^{131}I 内用療法で甲状腺機能が低下するように十分量の ^{131}I を投与すべきである。1（●○○）

9-7. ^{131}I 内用療法後に甲状腺中毒症が悪化することがある。2（●○○）

9-8. ^{131}I 内用療法を受けた患者は将来、甲状腺機能低下症になる可能性が高い。1（●○○）

【解説】

1. 適応

^{131}I 内用療法はバセドウ病の確実性の高い治療法として、有効性、安全性が確立している(150, 151)。18 歳以下の症例に対する ^{131}I 内用療法はかつて「原則禁忌」とされていたが、「バセドウ病治療ガイドライン 2011」では「慎重投与」となり、他の治療法が選択できないときに検討すると変更された(4)。小児でも、薬物治療にまったく反応しない、あるいは副作用で薬物治療ができない、その上で外科治療を拒否する症例では ^{131}I 内用療法を考慮せざるを得ない。海外では小児への ^{131}I 内用療法の有用性を示した論文も散見される(152-155)。

絶対的適応は、①抗甲状腺薬治療で重大な副作用が出現して手術治療を希望しないとき、②抗甲状腺薬が 2 剤とも副作用のため使用できないケースで手術治療を希望しないときである(4)。相対的適応は、①他の治療法を希望しない場合、②抗甲状腺薬で寛解せず、薬物治療の継続を希望しない場合、③手術後のバセドウ病の再発、④甲状腺機能亢進症を確実に治したい場合、⑤甲状腺腫を小さくしたい場合、⑥心臓病、糖尿病などの慢性疾患があり、薬物療法によるコントロールが困難な場合、とされている。相対的禁忌は重症バセドウ病眼症を有する場合である。

原則として、①甲状腺癌の合併がないこと、②妊娠中、授乳中、6 ヶ月以内に妊娠の可能性がないこと、③19 歳以上であること、④活動性バセドウ病眼症がないことを確認する。

小児に適応する場合は、他の治療法が選択できないときに限り、医師が ^{131}I 内用療法についてよく説明し、患者家族とよく相談して、本治療法を選択するかどうかを決定すべきである(156)。

2. 実際

^{131}I 内用療法の 1 週間以上前からヨウ素制限、3 日以上前から抗甲状腺薬を中止する。放射性ヨード摂取率を測定し(157)、ヨウ素制限ができていることを確認する。治療後の甲状腺機能正常化を目標とした ^{131}I 投与量決定法は確立していない。

米国のガイドライン(13)では、5 歳未満の小児では避けるべきであり、5〜10 歳では ^{131}I

投与量が 10mCi 未満であれば可能であり、10 歳以上では ^{131}I 投与量が 150 μCi/甲状腺重量（g）以上であれば差支えないとしている(158-161)。

ブラジルのガイドラインでは、10 歳以上では ^{131}I 投与量を 160 μCi/甲状腺重量（g）以上とし、小さい甲状腺腫には ^{131}I 投与量 10～15mCi が有効であり、^{131}I 投与量が 150 μCi/甲状腺重量（g）以上であれば、95%の症例で甲状腺機能低下になるとしている(73, 162, 163)。

Kaguelidou は、^{131}I 投与量 220～275 μCi/甲状腺重量（g）を勧めている(74)。

Rivkees は、固定量としては ^{131}I 投与量 15mCi、甲状腺重量別では ^{131}I 投与量 150 μCi/甲状腺重量（g）以上、甲状腺重量が 30～80 g (164)では大量の 200～300 μCi/甲状腺重量（g）としている(106, 165)。

^{131}I 内用療法後に、甲状腺ホルモン過剰状態が増悪することがあり、必要に応じ、抗甲状腺薬、無機ヨウ素剤、グルココルチコイド薬の投与を行う(166, 167)。

^{131}I 内用療法後 6 ヶ月以内は、TSH 受容体抗体が上昇し、甲状腺機能亢進症が著しく変動することがあり(168)、定期的に甲状腺機能を評価し、必要に応じ抗甲状腺薬を投与する。^{131}I 内用療法後にバセドウ病眼症が発症、増悪する例があることに留意する。

早期の機能正常あるいは低下を目的として ^{131}I 内用療法を選択した場合、本療法後 1 年経過しても抗甲状腺薬を中止できなければ、再治療を検討する。

^{131}I 内用療法後長期にわたって甲状腺機能を正常に維持することは困難であり、最終的にはほとんどの患者が機能低下となり、甲状腺ホルモンの補充を必要とする(169, 170)。

3. 悪性腫瘍や催奇形性、遺伝的障害

頭頚部外部照射による甲状腺癌発生相対危険率は、照射年齢が 5 歳未満、5～10 歳、10～15 歳でそれぞれ 9.0、5.4、1.8 と報告されている(150)。海外の ^{131}I 内用療法の報告では、甲状腺癌を含む悪性疾患が増加したとするものはない(152-155, 171-182)。

10 歳未満の小児で ^{131}I 投与量が 10mCi を超えるものと 5 歳以下の幼児を除けば、本治療法により甲状腺がんを含む悪性腫瘍や催奇形性、遺伝的障害などのリスクが増加したというエビデンスはない(13, 73, 74, 106, 183)。

英国の全国調査では 20 歳以下での内用療法を選択するケースが微増している。内用療法に対する抵抗感が軽減し、適応年齢の低年齢化（18 歳から 11 歳）のためと考えられている(184)。

唯一の被ばく国であり、東日本大震災による東京電力福島第一原子力発電所事故も経験した日本では「放射線」に非常に敏感であり、^{131}I 内用療法を選択する場合は、詳細な説明と同意のもと十分な経験のある専門医により実施されることが望ましい(185-187)。

10. 甲状腺クリーゼ

【推奨】

10-1. 甲状腺クリーゼとは、生命を脅かすような激しい症状を呈する甲状腺中毒症である。

1（コンセンサス）

10-2. ICU にて全身管理下、速やかに大量の輸液、体温管理、大量の抗甲状腺薬、無機ヨウ素剤、β遮断薬、副腎皮質ホルモン薬により治療を行う。臨床症状の改善がなければ血漿交換を行う。1（コンセンサス）

【解説】

1．定義、疫学、診断

甲状腺クリーゼとは、甲状腺中毒症の急性増悪であり、甲状腺中毒症の原因となる未治療ないしコントロール不良の甲状腺基礎疾患が存在し、これに感染症、外傷、手術などの強いストレスが加わった時に、甲状腺ホルモン作用過剰に対する生体の代償機構の破綻により複数臓器が機能不全に陥った結果、生命の危機に直面した緊急治療を要する病態をいう(188)。内科的誘因としては感染症が多く、バセドウ病と気付かずに受けた緊急手術後に引き起こされることもある。発症頻度は甲状腺中毒症患者の 1.0%(189)、入院する甲状腺中毒症患者の 1 ～2%、致死率は 10～75%(190)と報告されている。本邦では日本甲状腺学会と日本内分泌学会の「甲状腺クリーゼの診断基準の作成と全国調査」班が 2009 年に疫学調査を実施している。それによると、推定患者数は約 150 人/年、甲状腺中毒症患者の 0.22%を占める非常に稀な病態で、致死率は 11.0%とされている(188)。発症機序は不明で、致死率は高く(188-190)、緊急な治療が要求される。

小児に関しては 10 万人当たり 0.1～3 人の発症率という報告があるが(191)、疫学的データは乏しい(189)。本邦では文献検索上 10 件程度の小児例が論文化されているのみで実態は不明である。学校健康診断や感冒などでの小児科外来受診時にバセドウ病発症を見逃され、救急医療の現場に甲状腺クリーゼ患者が受診している可能性も指摘されている。特に、小児救急医療の現場では甲状腺疾患が鑑別に挙げられることは少なく、発熱を伴う中枢神経症状を呈した患児を診察した場合急性脳症と診断され、甲状腺クリーゼが見逃されている可能性がある(192)。

症状と症候からクリーゼを診断するためのスコアリストがあり(193)、日本甲状腺学会も診断基準を作成し(188)、公表している（表 4)。臨床症状、徴候に基づいて診断する(191)。

2．治療

ICU にて呼吸管理、蘇生、全身のモニタリングを行いながら、速やかに大量の初期輸液（10～20mL/kg/時)、身体の冷却、解熱剤（アセトアミノフェン 10 mg/kg/回、最大量 500mg を 3～4 回/日）による体温管理、大量の抗甲状腺薬（PTU 15～30mg/kg、成人量 800～1,200 mg 分 3～4、MMI 1.0~2.0mg/kg、成人量 60～80mg 分 3～4)、無機ヨウ素剤（125～250mg 分 3～4、ヨウ化カリウム丸 3～6 錠、抗甲状腺薬投与 1 時間後に投与)、β遮断薬（プロプラノロール静注 10μg/kg で開始)、副腎皮質ホルモン（デキサメサゾン 0.2mg/kg、ハイドロコーチゾン 5mg/kg を 3 回/日）を使用する(13, 188-190)。感染症が誘因であれば抗菌薬を併用する。臨床症状の改善がなければ血漿交換を行う。PTU、副腎皮質ホルモン、無機ヨウ素剤、β遮断薬には T4 から T3 への変換を抑制する作用がある。従来、甲状腺クリーゼには MMI よりも PTU が好ましいとされているが明らかなエビデンスはない。また、

抗甲状腺剤投与 1 時間後に無機ヨウ素剤を投与する。

文 献

(1) 日本甲状腺学会編．バセドウ病薬物治療のガイドライン 2006．東京：南江堂，2006.
(2) 佐藤浩一，佐々木望，原田正平，田中敏章，赤須文人，朝山光太郎，荒田尚子，猪股弘明，大江秀美，鬼形和道，神崎晋，杉原茂孝，田尻淳一，田中弘之，西山宗六，長谷川奉延，長谷川行洋，深田修司，百渓尚子，横谷進，吉村弘，森昌朋，藤枝憲二：小児期発症バセドウ病薬物治療のガイドライン 2008．日本小児科学会雑誌 2008; 112: 946-952.
(3) 日本甲状腺学会．バセドウ病 131I 内用療法の手引き．京都：日本甲状腺学会，2007.
(4) 日本甲状腺学会編．バセドウ病治療ガイドライン 2011．東京：南江堂，2011.
(5) Ruiz JK, Rossi GV, Vallejos HA, Brenet RW, Lopez IB, Escribano AA. Fulminant hepatic failure associated with propylthiouracil. Ann Pharmacother 2003; 37: 224-228.
(6) Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, Garber JR, Greenlee CM, Klein IL, Laurberg P, McDougall IR, Rivkees SA, Ross D, Sosa JA, Stan MN. The role of propylthiouracil in the management of Graves' disease in adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. Thyroid 2009; 19: 673-674.
(7) FDA. U.S. Food and Drug Administration information for healthcare professionals - propylthiouracil-induced liver failure. 2009. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm162701.htm.
(8) Up To Date patient information. antithyroid drugs. www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey＝～K7dgOAIby0pAB7&source＝see_link.
(9) Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development 2008 Conference Proceeding. Hepatic Toxicity Following Treatment for Pediatric Graves' Disease Meeting: October 28, 2008. http://bpca.nichd.nih.gov/outreach/index.cfm.
(10) Rivkees SA, Mattison DR. Propylthiouracil (PTU) hepatoxicity in children and recommendations for discontinuation of use. Int J Pediatr Endocrinol 2009:132041.
(11) Cooper DS, Rivkees SA. Putting propylthiouracil in perspective. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 1881-1882.
(12) Rivkees SA, Mattison DR. Ending propylthiouracil-induced liver faikure in children. N Engl J Med 2009; 360: 1574-1575.
(13) Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P,

McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Thyroid 2011; 21: 593-646.
(14) Marino M, Vitti P, Chiovato L. Graves' disease. Jameson Jr, De Groot LJ, eds. Endocrinology: adult and pediatric, 7th Ed. Philadelphia, PA: Saunders and Elsevier, 2016; 1437-1464.
(15) LaFranchi SH, Hanna CE. Hyperthyroidism in the neonatal period and childhood. Braverman LE, Cooper DS, eds. Werner and Ingbar's The thyroid: A Fundamental and Clinical Text, 10th Ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2013; 803-814.
(16) Huang SA, LaFranchi SH. Graves disease. Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme III JW, Schor NF, Behrman RE, eds. Nelson textbook of pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier, Inc. 2016; 2681-2684.
(17) Fisher DA. Hyperthyroidism. Rudolph CD, Rudolph AM, Lister GE, First LR, Gershon AA, eds. Rudolph's Pediatrics. 22nd ed. New York: McGraw-Hill Companies Inc. 2011; 2039-2040.
(18) 日本甲状腺学会. 甲状腺疾患診断ガイドライン 2010. バセドウ病の診断ガイドライン. http://www.japanthyroid.jp/doctor/guideline/japanese.html
(19) Sato H, Harada S, Yokoya S, Tanaka T, Asayama K, Mori M, Sasaki N. Treatment for childhood-onset Graves' disease in Japan: results of a nationwide questionnaire survey of pediatric endocrinologists and thyroidologists. Thyroid 2007; 17: 67-72.
(20) Sato H, Minagawa M, Sasaki N, Sugihara S, Kazukawa I, Minamitani K, Wataki K, Konda S, Inomata H, Sanayama K, Kohno Y. Comparison of methimazole and propylthiouracil in the management of children and adolescents with Graves' disease: efficacy and adverse reactions during initial treatment and long-term outcome. J Pediatr Endocrinol Metab 2011; 24: 257-263.
(21) Sato H, Sasaki N, Minamitani K, Minagawa M, Sugihara S, Kazukawa I, Wataki K, Konda S, Inomata H, Sanayama K, Kohno Y. Higher dose of methimazole causes frequent adverse effects in the management of Graves' disease in children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab 2012; 25: 863-867.
(22) Minamitani K, Oikawa J, Wataki K, Kashima K, Hoshi M, Inomata H, Ota S. A report of three girls with antithyroid drug-induced agranulocytosis; Retrospective analysis of 18 cases aged 15 years or younger reported between 1995 and 2009. Clin Pediatr Endocrinol 2011; 20: 39-46.
(23) Ohye H, Minagawa A, Noh JY, Mukasa K, Kunii Y, Watanabe N, Matsumoto M, Suzuki M, Yoshihara A, Ito K, Ito K. Antithyroid Drug treatment for Graves' disease in

children: a long-term retrospective study at a single institution. Thyroid 2014; 24: 200-207.
(24) Sato H, Minamitani K, Minagawa M, Kazukawa I, Sugihara S, Wataki K, Konda S, Inomata H, Sanayama K, Kohno Y, Sasaki N. Clinical features at diagnosis and responses to antithyroid drugs in younger children with Graves' disease compared with adolescent patients. J Pediatr Endocrinol Metab 2014; 27: 677-683.
(25) Burch HB. Overview of the clinical manifestations of thyrotoxicosis. Braverman LE, Cooper DS, eds. Werner and Ingbar's The thyroid: A Fundamental and Clinical Text, 10th Ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2013; 434-440.
(26) Nandi-Munshi D, Taplin CE. Thyroid-related neurological disorders and complications in children. Pediatr Neurol. 2015; 52: 373-382.
(27) Cassio A, Corrias A, Gualandi S, Tato' L, Cesaretti G, Volta C, Weber G, Bona G, Cappa M, Bal M, Bellone J, Cicognani A. Influence of gender and pubertal stage at diagnosis on growth outcome in childhood thyrotoxicosis: results of a collaborative study. Clin Endocrinol (Oxf) 2006; 64: 53-57.
(28) Takamatsu J, Kobe N, Ito M, Ohsawa N. Body height and weight of patients with childhood onset and adult onset thyrotoxicosis. Endocr J 1999; 46 Suppl: S101-103.
(29) Lazar L, Kalter-Leibovici O, Pertzelan A, Weintrob N, Josefsberg Z, Phillip M. Thyrotoxicosis in prepubertal children compared with pubertal and postpubertal patients. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3678-3682.
(30) Krassas GE, Segni M, Wiersinga WM. Childhood Graves' ophthalmopathy: results of a European questionnaire study. Eur J Endocrinol. 2005; 153: 515-521.
(31) Gogakos AI, Boboridis K, Krassas GE. Pediatric aspects in Graves' orbitopathy. Pediatr Endocrinol Rev 2010, 7(Suppl 2): 234-244.
(32) Villanueva R, Greenberg DA, Davies TF, Tomer Y. Sibling recurrence risk in autoimmune thyroid disease. Thyroid 2003; 13: 761-764.
(33) Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedus L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 930-934.
(34) Simmonds MJ. GWAS in autoimmune thyroid disease: redefining our understanding of pathogenesis. Nat Rev Endocrinol 2013; 9: 277-287.
(35) Ban Y. Genetic factors of autoimmune thyroid diseases in Japanese. Autoimmune Dis. 2012;2012:236981. doi: 10.1155/2012/236981. Epub 2011 Dec 27.
(36) Davies TF, Latif R, Yin X. New genetic insights from autoimmune thyroid disease. J Thyroid Res 2012:623852.
(37) Iwama S, Ikezaki A, Kikuoka N, Kim HS, Matsuoka H, Yanagawa T, Sato H, Hoshi

M, Sakamaki T, Sugihara S. Association of HLA-DR, -DQ genotype and CTLA-4 gene polymorphism with Graves' disease in Japanese children. Horm Res 2005; 63: 55-60.
(38) Brent GA. Environmental exposures and autoimmune thyroid disease. Thyroid 2010; 20: 755–761.
(39) Iwaku K, Noh JY, Minagawa A, Kosuga Y, Suzuki M, Sekiya K, Matsumoto M, Ohye H, Kunii Y, Yoshihara A, Watanabe N, Mukasa K, Ito K, Ito K. Determination of pediatric reference levels of FT3, FT4 and TSH measured with ECLusys kits. Endocr J 2013; 60: 799-804.
(40) Uchida T, Takeno K, Goto M, Kanno R, Kubo S, Takahashi S, Azuma K, Sakai K, Fujitani Y, Hirose T, Kawamori R, Watada H. Superior thyroid artery mean peak systolic velocity for the diagnosis of thyrotoxicosis in Japanese patients. Endocrine J 2010; 57: 439-443.
(41) Kamijo K. Study on cutoff value setting for differential diagnosis between Graves' disease and painless thyroiditis using the TRAb (Elecsys TRAb) measurement via the fully automated electrochemiluminescence immunoassay system. Endocrine J 2010; 57: 895-902.
(42) 紫芝良昌, 上條桂一, 栗原英夫, 佐々木純, 石川直文, 小澤安則, 清水多恵子, 小西淳二, 御前隆, 網野信行, 高野 徹, 深田修司, 野口志郎, 村上司, 入江實. 甲状腺中毒症患者における尿中ヨウ素測定法を用いたバセドウ病と無痛性甲状腺の鑑別診断. ホルモンと臨床 2002; 50: 629-640.
(43) Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. Lancet 2012; 379: 1155-1166.
(44) Smith J, Brown RS. Persistence of thyrotropin (TSH) receptor antibodies in children and adolescents with Graves' disease treated using antithyroid medication. Thyroid 2007; 17: 1103-1107.
(45) Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, Fujiwara-Ueda M, Hiura Y, Nishizawa Y. Significance of thyroid blood flow as a predictor of methimazole sensitivity in untreated hyperthyroid patients with Graves' disease. Biomed Pharmacother 2007; 61: 472-476.
(46) Cooper DS. Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: An evidence-based approach to therapeutic controversies. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 3474-3481.
(47) Muldoon BT, Mai VQ, Burch HB. Management of Graves' disease: an overview and comparison of clinical practice guidelines with actual practice trends. Endocrinol Metab Clin North Am 2014; 43: 495-516.
(48) Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 4549-4558.
(49) Wartofsky L, Glinoer D, Solomon B, Nagataki S, Lagasse R, Nagayama Y, Izumi

M. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. Thyroid 1991; 1: 129-135.
(50) Perrild H, Grüters-Kieslich A, Feldt-Rasmussen U, Grant D, Martino E, Kayser L, Delange F. Diagnosis and treatment of thyrotoxicosis in childhood. A European questionnaire study. Eur J Endocrinol 1994; 131: 467-473.
(51) Lee HS, Hwang JS. The treatment of Graves' disease in children and adolescents. Ann Pediatr Endocrinol Metab 2014; 19: 122-126.
(52) Léger J, Kaguelidou F, Alberti C, Carel JC. Graves' disease in children. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2014; 28: 233-243.
(53) Cooper DS. Antithyroid drugs. N Engl J Med 2005; 352: 905-917.
(54) Saberi M, Sterling FH, Utiger RD. Reduction in extrathyroidal triiodothyronine production by propylthiouracil in man. J Clin Invest 1975; 55: 218-223.
(55) Stanley MM, Astwood EB. l-methyl-2-mercaptoimidazole: An antithyroid compound highly active in man. Endocrinology 1949; 44, 588-589.
(56) Nicholas WC, Fischer RG, Stevenson RA, Bass JD. Single daily dose of methimazole compared to every 8 hours propylthiouracil in the treatment of hyperthyroidism. South Med J 1995; 88: 973-976.
(57) He CT, Hsieh AT, Pei D, Hung YJ, Wu LY, Yang TC, Lian WC, Huang WS, Kuo SW. Comparison of single daily dose of methimazole and propylthiouracil in the treatment of Graves' hyperthyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 2004; 60: 676-681.
(58) Emiliano AB, Governale L, Parks M, Cooper DS. Shifts in propylthiouracil and methimazole prescribing practices: antithyroid drug use in the United States from 1991 to 2008. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 2227-2233.
(59) Cooper DS. The side effects of antithyoird drugs. Endocrinologist 1999; 9: 457-476.
(60) Rivkees SA, Stephenson K, Dinauer C. Adverse events associated with methimazole therapy of Graves' disease in children. Int J Pediatr Endocrinol 2010: 176970.
(61) Hamburger JI. Management of hyperthyroidism in children and adolescents. J Clin Endocrinol Metab 1985; 60: 1019-1024.
(62) Nakamura H, Noh JY, Itoh K, Fukata S, Miyauchi A, Hamada N, Working Group of the Japan Thyroid Association for the Guideline of the Treatment of Graves' Disease. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 2157–2162.
(63) Gunton JE, Stiel J, Caterson RJ, McElduff A. Anti-thyroid drugs and antineutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis. A case report and review of the literature. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 13-16.

(64) Sato H, Hattori M, Fujieda M, Sugihara S, Inomata H, Hoshi M, Miyamoto S. High prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in childhood onset Graves' disease treated with propylthiouracil. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 4270-4273.
(65) Yoshimura JN, Yasuda S, Sato S, Matsumoto M, Kunii Y, Noguchi Y, Mukasa K, Ito K, Ito K, Sugiyama O, Kobayashi H, Nihojima S, Okazaki M, Yokoyama S. Clinical characteristics of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis caused by antithyroid drugs. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 2806-2811.
(66) Chen YX, Zhang W, Chen XN, Yu HJ, Ni LY, Xu J, Pan XX, Ren H, Chen N. Propylthiouracil-induced antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated renal vasculitis versus primary ANCA associated renal vasculitis: a comparative study. J Rheumatol 2012; 39: 558-563.
(67) Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Review of antithyoid drug use during pregnancy and report of a case of aplasia cutis. Thyroid 1994; 4: 129-133.
(68) Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T, Ohye H, Sato S, Sekiya K, Kosuga Y, Suzuki M, Matsumoto M, Kunii Y, Watanabe N, Mukasa K, Ito K, Ito K. Treatment of Graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 2396-2403.
(69) Dötsch J, Rascher W, Dorr HG. Graves' disease in childhood: a review of the options for diagnosis and treatment. Paediatr Drugs 2003; 5: 95-102.
(70) Dötsch J, Siebler T, Hauffa BP, Doeker B, Andler W, Bettendorf M, Heinrich U, Gohlke B, Albers N, Willgerodt H, Kiess W. Diagnosis and management of juvenile hyperthyroidism in Germany: a retrospective multicenter study. J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13: 879-885.
(71) Mussa GC, Corrias A, Silvestro L, Battan E, Mostert M, Mussa F, Pellegrino D. Factors at onset predictive of lasting remission in pediatric patients with Graves' disease followed for at least three years. J Pediatr Endocrinol Metab 1999; 12: 537-541.
(72) Slyper AH, Wyatt D, Boudreau C. Effective methimazole dose for childhood Graves' disease and use of free triiodothyronine combined with concurrent thyroid-stimulating hormone level to identify mild hyperthyroidismand delayed pituitary recovery. J Pediatr Endocrinol Metab 2005; 18: 597-602.
(73) Maia AL, Scheffel RS, Meyer EL, Mazeto GM, Carvalho GA, Graf H, Vaisman M, Maciel LM, Ramos HE, Tincani AJ, Andrada NC, Ward LS. The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Arq Bras Endocrinol Metab 2013; 57: 205-232.
(74) Kaguelidou F, Carel JC, Leger J. Graves' disease in childhood: Advances in

management with antithyroid drug therapy. Horm Res 2009; 71: 310-317.
(75) Stafford D, Vaidyanathan P, Kaplowitz P. Children with hyperthyroidism younger than age 7 require higher mg/kg doses of methimazole to normalize free T4 compared to older children. J Pediatr Endocrinol Metab. 2015; 28: 1339-1342.
(76) Shulman DI, Muhar I, Jorgensen EV, Diamond FB, Bercu BB, Root AW. Autoimmune hyperthyroidism in prepubertal children and adolescents: comparison of clinical and biochemical features at diagnosis and responses to medical therapy. Thyroid 1997; 7: 755-760.
(77) Vitti P, Rago T, Chiovato L, Pallini S, Santini F, Fiore E, Rocchi R, Martino E, Pinchera A. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. Thyroid 1997; 7: 369-375.
(78) Benker G, Reinwein D, Kahaly G, Tegler L, Alexander WD, Fassbinder J, Hirche H. Is there a methimazole dose effect on remission rate in Graves' disease? Results from a long-term prospective study. Clin Endocrinol (Oxf) 1998; 49: 451-457.
(79) Michelangeli V, Poon C, Taft J, Newnham H, Topliss D, Colman P. The prognostic value of thyrotropin receptor antibody measurement in the early stages of treatment of Graves' disease with antithyroid drugs. Thyroid 1998; 8: 119-124.
(80) Jafarzadeh A, Poorgholami M, Izadi N, Nemati M, Rezayati M. Immunological and hematological changes in patients with hyperthyroidism or hypothyroidism. Clin Invest Med 2010; 33: 271-279.
(81) Kubota S, Amino N, Matsumoto Y, Ikeda N, Morita S, Kudo T, Ohye H, Nishihara E, Ito M, Fukata S, Miyauchi A. Serial changes in liver function tests in patients with thyrotoxicosis induced by Graves' disease and painless thyroiditis. Thyroid 2008; 18: 283-287.
(82) Sarinnapakorn V, Noppavetchwich P, Sunthorntepwarakul T, Deerochanawong C, Ngongamrut S. Abnormal liver function test in Graves' disease: a prospective study of comparison between the hyperthyroid state and the euthyroid state. J Med Assoc Thai 2011; 94(Suppl 2): S11-6.
(83) Sato S, Noh JY, Sato S, Suzuki M, Yasuda S, Matsumoto M, Kunii Y, Mukasa K, Sugino K, Ito K, Nagataki S, Taniyama M. Comparison of efficacy and adverse effects between methimazole 15 mg+inorganic iodine 38 mg/day and methimazole 30 mg/day as initial therapy for Graves' disease patients with moderate to severe hyperthyroidism. Thyroid 2015; 25: 43-50.
(84) Reinwein D, Benker G, Lazarus JH, Alexander WD. A prospective randomized trial of antithyoid drug dose in Graves' disease therapy. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 1516-1521.

(85) Takata K, Kubota S, Fukata S, Kudo T, Nishihara E, Ito M, Amino N, Miyauchi A. Methimazole-induced agranulocytosis in patients with Graves' disease is more frequent with an initial dose of 30 mg daily than with 15 mg daily. Thyroid 2009; 19: 559-563.
(86) Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselectivebeta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. Ann Intern Med 2002; 137: 715-725.
(87) 佐藤真理, 麻生敬子, 中山智孝, 松裏裕行, 小原明, 舘野昭彦, 佐地勉. ヨウ化カリウムによる治療を長期間施行したバセドウ病の 3 例. 日本小児科学会雑誌 2010; 114: 1713-1717.
(88) Okamura K, Sato K, Fujikawa M, Bandai S, Ikenoue H, Kitazono T. Remission after potassium iodide therapy in patients with Graves' hyperthyroidism exhibiting thionamide-associated side effects. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99: 3995-4002.
(89) Uchida T, Goto H, Kasai T, Komiya K, Takeno K, Abe H, Shigihara N, Sato J, Honda A, Mita T, Kanazawa A, Fujitani Y, Watada H. Therapeutic effectiveness of potassium iodine in drug-naïve patients with Graves' disease: a single-center experience. Endocrine 2014; 47: 506-511.
(90) Takata K, Amino N, Kubota S, Sasaki I, Nishihara E, Kudo T, Ito M, Fukata S, Miyauchi A. Benefit of short-term iodide supplementation to antithyroid drug treatment of thyrotoxicosis due to Graves' disease. Clin Endocrinol (Oxf) 2010; 72: 845-850.
(91) Jeong KU, Lee HS, Hwang JS. Effects of short-term potassium iodide treatment for thyrotoxicosis due to Graves' disease in children and adolescents. Ann Pediatr Endocrinol Metab 2014; 19: 197-201.
(92) Raza J, Hindmarsh PC, Brook CG. Thyrotoxicosis in children: thirty years' experience. Acta Paediatr 1999; 88: 937-941.
(93) Abraham P, Avenell A, Park CM, Watson WA, Bevan JS. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. Eur J Endocrinol 2005; 153: 489-498.
(94) Razvi S, Vaidya B, Perros P, Pearce SH. What is the evidence behind the evidence-base? The premature death of block-replace antithyroid drug regimens for Graves' disease. Eur J Endocrinol 2006; 154: 783–786.
(95) Abraham P, Avenell A, Watson WA, Park CM, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. Cochrane Database Syst Rev 2004; (2):CD003420
(96) Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. Cochrane Database Syst Rev 2010; (1):CD003420.
(97) Solomon BL, Wartofsky L, Burman KD. Adjunctive cholestyramine therapy for thyrotoxicosis. Clin Endocrinol (Oxf) 1993; 38: 39-43.
(98) Heemstra KA, Toes RE, Sepers J, Pereira AM, Corssmit EP, Huizinga TW, Romijn

JA, Smit JW. Rituximab in relapsing Graves' disease, a phase II study. Eur J Endocrinol 2008; 159: 609-615.
(99) 露崎俊明．抗甲状腺剤治療による小児バセドウ病の予後．千葉医学誌 1989; 65: 227-234.
(100) Lippe BM, Landaw EM, Kaplan SA. Hyperthyroidism in children treated with long term medical therapy: twenty-five percent remission every two years. J Clin Endocrinol Metab 1987; 64: 1241-1245.
(101) Konishi T, Okamoto Y, Ueda M, Fukuda Y, Harusato I, Tsukamoto Y, Hamada N. 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 2011; 58: 95-100.
(102) Weetman AP. Graves' hyperthyroidism: how long should antithyroid drug therapy be continued to achieve remission? Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2006; 2: 2-3.
(103) Glaser NS, Styne DM. Predictors of early remission of hyperthyroidism in children. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 1719-1726.
(104) Maugendre D, Gatel A, Campion L, Massart C, Guilhem I, Lorcy Y, Lescouarch J, Herry JY, Allannic H. Antithyroid drugs and Graves' disease - prospective randomized assessment of long-term treatment. Clinical Endocrinology 1999; 50: 127-132.
(105) Bauer AJ. Approach to the pediatric patient with Graves' disease: when is definitive therapy warranted? J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 580-588.
(106) Rivkees SA. Pediatric Graves' disease: management in the post-propylthiouracil Era. Int J Pediatr Endocrinol 2014;(1):10 doi: 10.1186/1687-9856-2014-10.
(107) Léger J, Gelwane G, Kaguelidou F, Benmerad M, Alberti C, and the French Childhood Graves' Disease Study Group. Positive impact of long-term antithyroid drug treatment on the outcome of children with Graves' disease: National long-term cohort study. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 110-119.
(108) Hiraiwa T, Ito M, Imagawa A, Takamatsu J, Kuma K, Miyauchi A, Hanafusa T. Restriction of dietary Iodine does not ameliorate the early effect of anti-thyroid drug therapy for Graves' disease in an area of excessive iodine intake. J Endocrinol Invest 2006; 29: 380-384.
(109) Park SM, Cho YY, Joung JY, Sohn SY, Kim SW, Chung JH. Excessive iodine intake does not increase the recurrence rate of Graves' disease after withdrawal of the antithyroid drug in an iodine-replete area. Eur Thyroid J 2015; 4: 36-42.
(110) Tamai H, Takaichi Y, Morita T, et al. Methimazole-induced agranulocytosis in Japanese patients with Graves' disease. Clin Endocrinol (Oxf) 1989; 30: 525-530.

(111) Cooper DS, Goldminz D, Levin AA, Ladenson PW, Daniels GH, Molitch ME, Ridgway EC. Agranulocytosis associated with antithyroid drugs. Effects of patient age and drug dose. Ann Intern Med 1983; 98: 26-29.
(112) Hamerschlak N, Maluf E, Biasi Cavalcanti A, Avezum Júnior A, Eluf-Neto J, Passeto Falcão R, Lorand-Metze IG, Goldenberg D, Leite Santana C, de Oliveira Werneck Rodriges D, Nascimento da Motta Passos L, Oliveira de Miranda Coelho E, Tostes Pintão MC, Moraes de Souza H, Borbolla JR, Pasquini R. Incidence and risk factors for agranulocytosis in Latin American countries--the Latin Study: a multicenter study. Eur J Clin Pharmacol 2008; 64: 921-929.
(113) Tajiri J, Noguchi S, Murakami N. Usefulness of granulocyte count measurement four hours after injection of granulocyte colony-stimulating factor for detecting recovery from antithyroid drug-induced granulocytopenia. Thyroid 1997; 7: 575-578.
(114) Tajiri J, Noguchi S. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: how has granulocyte colony-stimulating factor changed therapy? Thyroid 2005; 15: 292–297.
(115) Rivkees SA, Szarfman A. Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 3260-3267
(116) Williams KV, Nayak S, Becker D, Reyes J, Burmeister LA. Fifty years of experience with propylthiouracil-associated hepatotoxicity: what have we learned? J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 1727-1733.
(117) 原田正平, 有阪治, 横谷進, 雨宮伸, 田中敏章, 長谷川奉延, 田中弘之, 猪股弘明, 鬼形和道, 佐々木望, 佐藤浩一, 杉原茂孝, 西山宗六, 長谷川行洋, 田尻淳一, 藤枝憲二, 森昌朋. 抗甲状腺剤による小児期バセドウ病の重篤肝障害に関する日米の対応の違いについて. 第 43 回日本小児内分泌学会学術集会抄録集 2009: p71
(118) 高野忠将, 岡崎実, 鍵本聖一, 城宏輔, 大石勉, 甲田直也, 望月弘, 山森浩之, 小島明. プロピルチオウラシル(PTU)による重症肝炎の 1 例. 埼玉県医学会雑誌 2000; 35: 467-470.
(119) Umemoto M, Sawada H, Sugiyama K,Higashigawa M, Sakurai M. Propylthiouracil-induced hepatic failure with fatal outcome. Clin Pediatr Endocrinol 1997; 6: 73-75.
(120) Otsuka F, Noh JY, Chino T, Shimizu T, Mukasa K, Ito K, Taniyama M. Hepatotoxicity and cutaneous reactions after antithyroid drug administration. Clin Endocrinol (Oxf) 2012; 77: 310-315.
(121) Glaser NS, Styne DM. Organization of Pediatric Endocrinologists of Northern California Collaborative Graves' Disease Study Group. Predicting the likelihood of remission in children with Graves' disease: a prospective, multicenter study. Pediatrics 2008; 121: e481-488.
(122) Poyrazoğlu S, Saka N, Bas F, Isguven P, Dogu A, Turan S, et al. Evaluation of

diagnosis and treatment results in children with Graves' disease with emphasis on the pubertal status of patients. J Pediatr Endocrinol Metab 2008; 21: 745-751.
(123) Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, Guitteny MA, Czernichow P, Leger J. French Childhood Graves' Disease Study Group. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 3817-3826.
(124) Takasu N, Yamashiro K, Komiya I, Ochi Y, Sato Y, Nagata A. Remission of Graves' hyperthyroidism predicted by smooth decreases of thyroid-stimulating antibody and thyrotropin-binding inhibitor immunoglobulin during antithyroid drug treatment. Thyroid 2000; 10: 891-896.
(125) Quadbeck B, Hoermann R, Roggenbuck U, Hahn S, Mann K, Janssen OE. Sensitive thyrotropin and thyrotropinreceptor antibody determinations one month after discontinuation of antithyroid drug treatment as predictors of relapse in Graves' disease. Thyroid 2005; 15: 1047-1054.
(126) Bhadada S, Bhansali A, Velayutham P, Masoodi SR. Juvenile hyperthyroidism: an experience. Indian Pediatr 2006; 43: 301-307.
(127) Gastaldi R, Poggi E, Mussa A, Weber G, Vigone MC, Salerno M, Delvecchio M, Peroni E, Pistorio A, Corrias A. Graves disease in children: thyroid-stimulating hormone receptor antibodies as remission markers. J Pediatr 2014; 164: 1189-1194.
(128) Gruñeiro-Papendieck L, Chiesa A, Finkielstain G, Heinrich JJ. Pediatric Graves' disease: outcome and treatment. J Pediatr Endocrinol Metab 2003; 16: 1249-1255.
(129) Lazar L, Kalter-Leibovici O, Pertzelan A, Weintrob N, Josefsberg Z, Phillip M. Thyrotoxicosis in prepubertal children compared with pubertal and postpubertal patients. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3678-3682.
(130) Somnuke PH, Pusuwan P, Likitmaskul S, Santiprabhob J, Sawathiparnich P. Treatment outcome of Graves' disease in Thai children. J Med Assoc Thai 2007; 90: 1815-1820.
(131) Brownlie BE, Hunt PJ, Turner JG. Juvenile thyrotoxicosis - a South Island, New Zealand experience with long-term outcome. N Z Med J 2010; 123: 23-31.
(132) Barrio R, López-Capapé M, Martinez-Badás I, Carrillo A, Moreno JC, Alonso M. Graves' disease in children and adolescents: response to long-term treatment. Acta Paediatr 2005; 94: 1583-1589.
(133) Kashiwai T, Hidaka Y, Takano T, Tatsumi K-I, Izumi Y, Shimaoka Y, Tada H, Takeoka K, Amino N. Practical treatment with minimum maintenance dose of anti-thyroid drugs for prediction of remission in Graves' disease. Endocr J 2003; 50: 45-49.

(134) 原田正平. 小児期バセドウ病における TSH 受容体抗体に関する研究 第 2 編　抗甲状腺剤治療による変動と臨床的意義の検討. 日本小児科学会雑誌 1991; 95: 1751-1757.
(135) Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Torring O. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. Eur J Endocrinol 2008; 158: 69-75.
(136) Okamoto Y, Tanigawa S-i, Ishikawa K, Hamada N. TSH receptor antibody measurements and prediction of remission in Graves' disease patients treated with minimum maintenance doses of antithyroid drugs. Endocr J 2006; 53: 467-472.
(137) Takasu N, Akamine H, Komiya I, Yamada T. Simple and reliable method for predicting the remission of Graves' disease: revised triiodothyronine-suppression test, indexed by serum thyroxine. J Endocrinol Invest 1995; 18: 288-294.
(138) Sugino K, Ito K, Mimura T, Fukunari N, Nagahama M, Ito K. Surgical treatment of Graves' disease in children. Thyroid 2004; 14: 447-52.
(139) Lee JA, Grumbach MM, Clark OH. The optimal treatment for pediatric Graves' disease is surgery. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 801-803.
(140) Sosa JA, Tuggle CT, Wang TS, Thomas DC, Boudourakis L, Rivkees S, Roman SA. Clinical and economic outcomes of thyroid and parathyroid surgery in children. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 3058-3065.
(141) Tuggle CT, Roman SA, Wang TS, Boudourakis L, Thomas D, Udelsman R, Ann Sosa J. Pediatric endocrine surgery: who is operating on our children? Surgery 2008; 144: 869-877.
(142) Sherman J, Thompson GB, Lteif A, Schwenk WF 2nd, van Heerden J, Farley DR, Kumar S, Zimmerman D, Churchward M, Grant CS. Surgical management of Graves disease in childhood and adolescence: an institutional experience. Surgery 2006; 140: 1056-1061; discussion 1061-1062.
(143) Bergman P, Auldist AW, Cameron F. Review of the outcome of management of Graves' disease in children and adolescents. J Paediatr Child Health 2001; 37: 176-182.
(144) Sugino K, Ito K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, Ito K. Surgical management of Graves' disease - 10-year prospective trial at a single institution. Endocr J 2008; 55: 161-167.
(145) Miccoli P, Vitti P, Rago T, Iacconi P, Bartalena L, Bogazzi F, Fiore E, Valeriano R, Chiovato L, Rocchi R, Pinchera A. Surgical treatment of Graves' disease: subtotal or total thyroidectomy? Surgery 1996; 120: 1020-1024; discussion 1024-1025.
(146) Rudberg C, Johansson H, Akerstrom G, Tuvemo T, Karlsson FA. Graves' disease in children and adolescents. Late results of surgical treatment. Eur J Endocrinol 1996;

134: 710-715.
(147) Feliciano DV, Lyons JD. Thyroidectomy is optimal treatment for Graves' disease. J Am Coll Surg 2011; 212: 714-720.
(148) Liu J, Bargren A, Schaefer S, Chen H, Sippel RS. Total thyroidectomy: a safe and effective treatment for Graves' disease. J Surg Res 2011; 168: 1-4.
(149) Cheetham TD, Hughes IA, Barnes ND, Wraight EP. Treatment of hyperthyroidism in young people. Arch Dis Child 1998; 78: 207-209.
(150) Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H. Reduction in thyroid volume after radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: results of a prospective, randomized, multicentre study. Eur J Clin Invest 1996; 26: 59-63.
(151) Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H. Treatment of Graves' hyperthyroidism with radioiodine: results of a prospective randomized study. Thyroid 1997; 7: 247-251.
(152) Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. Clinical review 99: The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3767-3776.
(153) Kraiem Z, Newfield RS. Graves' disease in childhood. J Pediatr Endocrinol Metab 2001; 14: 229-243.
(154) Ma C, Xie JW, Kuang AR, Liu GJ. Radioiodine treatment for pediatric Graves' disease. Cochrane Database Syst Rev 2006; (4):CD006294
(155) Rivkees SA, Dinauer C. An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 797-800.
(156) 小川尚洋，合志和人，田尻淳一. 18 歳以下のバセドウ病に対する放射性ヨード治療. 日本小児科学会雑誌 2008; 112: 15-21.
(157) 大久保忠. シンチグラムによる甲状腺重量測定法に関する研究. 日本医学放射線学会雑誌 1959; 19: 120-128.
(158) Ma C, Kuang A, Xie J, Liu G. Radioiodine treatment for pediatric Graves' disease. Cochrane Database Syst Rev 2008; (16):CD006294.
(159) Levy WJ, Schumacher OP, Gupta M. Treatment of childhood Graves' disease. A review with emphasis on radioiodine treatment. Cleve Clin J Med 1988; 55: 373-382.
(160) Freitas JE, Swanson DP, Gross MD, Sisson JC. Iodine-131: optimal therapy for hyperthyroidism in children and adolescents? J Nucl Med 1979; 20: 847-850.
(161) Kalinyak JE, McDougall IR. How should the dose of iodine-131 be determined in the treatment of Graves' hyperthyroidism? J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 975-977.
(162) Zantut-Wittmann DE, Ramos CD, Santos AO, Lima MM, Panzan AD, Facuri FV, Etchebehere EC, Lima MC, Tambascia MA, Camarqo EE. High pre-therapy

[99mTc]pertechnetate thyroid uptake, thyroid size and thyrostatic drugs: predictive factors of failure in [131I]iodide therapy in Graves' disease. Nucl Med Commun. 2005; 26: 957-63.
(163) Nebesio TD, Siddiqui AR, Pescovitz OH, Eugster EA. Time course to hypothyroidism after fixed-dose radioablation therapy of Graves' disease in children. J Pediatr. 2002; 141: 99-103.
(164) Ueda D. Normal volume of the thyroid gland in children. J Clin Ultrasound 1990; 18: 455-462.
(165) Rivkees SA. Graves' disease therapy in children: truth and inevitable consequences. J Pediatr Endocrinol Metab 2007; 20: 953-955.
(166) Kadmon PM, Noto RB, Boney CM, Goodwin G, Gruppuso PA. Thyroid storm in a child following radioactive iodine (RAI) therapy: a consequence of RAI versus withdrawal of antithyroid medication. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1865-1867.
(167) Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Gram J, Veje A, Marving J, Hegedus L. Resumption of methimazole after ^{131}I therapy of hyperthyroid diseases: effect on thyroid function and volume evaluated by a randomized clinical trial. Eur J Endocrinol 2003; 149: 485-492.
(168) Nakajo M, Tsuchimochi S, Tanabe H, Nakabeppu Y, Jinguji M. Three basic patterns of changes in serum thyroid hormone levels in Graves' disease during the one-year period after radioiodine therapy. Ann Nucl Med 2005; 19: 297-308.
(169) Rivkees SA, Cornelius EA. Influence of iodine-131 dose on the outcome of hyperthyroidism in children. Pediatrics 2003; 111: 745-749.
(170) Cury AN, Meira VT, Monte O, Marone M, Scalissi NM, Kochi C, Calliari LE, Longui CA. Clinical experience with radioactive iodine in the treatment of childhood and adolescent Graves' disease. Endocr Connect. 2012; 2: 32-37.
(171) Freitas JE, Swanson DP, Gross MD, Sisson JC. Iodine-131: optimal therapy for hyperthyroidism in children and adolescents? J Nucl Med 1979; 20: 847-850.
(172) Sheline GE, Lindsay S, McCormack KR, Galante M. Thyroid nodules occurring late after treatment of thryotoxicosis with radioiodine. J Clin Endocrinol Metab 1962; 22: 8-18.
(173) Boice JD Jr. Thyroid disease 60 years after Hiroshima and 20 years after Chernobyl. JAMA 2006; 295: 1060-1062.
(174) Boice JD Jr. Radiation-induced thyroid cancer - what's new? J Natl Cancer Inst 2005; 97: 703-705.
(175) Dobyns BM, Sheline GE, Workman JB, Tompkins EA, McConahey WM, Becker DV. Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for

hyperthyroidism: a report of the Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study. J Clin Endocrinol Metab 1974; 38: 976-998.
(176) Boice JD Jr. Radiation and thyroid cancer: what more can be learned? Acta Oncol 1998; 37: 321-324.
(177) Dolphin GW. The risk of thyroid cancers following irradiation. Health Phys 1968; 15: 219-228.
(178) Sigurdson AJ, Ronckers CM, Mertens AC, Stovall M, Smith SA, Liu Y, Berkow RL, Hammond S, Neglia JP, Meadows AT, Sklar CA, Robison LL, Inskip PD. Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study. Lancet 2005; 365: 2014-2023.
(179) Davis S, Kopecky KJ, Hamilton TE, Onstad L; Hanford Thyroid Disease Study Team. Thyroid neoplasia, autoimmune thyroiditis, and hypothyroidism in persons exposed to iodine 131 from the Hanford nuclear site. JAMA 2004; 292: 2600-2613.
(180) Dickman PW, Holm LE, Lundell G, Boice JD Jr., Hall P. Thyroid cancer risk after thyroid examination with 131I: a population-based cohort study in Sweden. Int J Cancer 2003; 106: 580-587.
(181) Toohey RE, Stabin MG, Watson EE. The AAPM/RSNA physics tutorial for residents: internal radiation dosimetry: principles and applications. Radiographics 2000; 20: 533-546.
(182) Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, Board on Radiation Effects, Research Division on Earth and Life Studies, National Research Council of the National Academies. 2006 Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII-Phase 2. National Academies Press, Washington DC.
(183) Read CH, Jr., Tansey MJ, Menda Y. A 36 year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 4229-4233.
(184) Turner N, Driver I, Salotti JA, Pearce MS, Cheetham T. Increasing use of radioiodine in young people with thyrotoxicosis in Great Britain. Eur J Endocrinol. 2012; 167: 715-718.
(185) Shore RE. Issues and epidemiological evidence regarding radiation-induced thyroid cancer. Radiat Res 1992; 131: 98-111.
(186) Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, Schneider AB, Tucker MA, Boice JD Jr. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. Radiat Res 1995; 141: 259-277.
(187) Imaizumi M, Usa T, Tominaga T, Neriishi K, Akahoshi M, Nakashima E,

Ashizawa K, Hida A, Soda M, Fujiwara S, Yamada M, Ejima E, Yokoyama N, Okubo M, Sugino K, Suzuki G, Meda R, Nagataki S, Eguchi K. Radiation dose-response relationships for thyroid nodules and autoimmune thyroid diseases in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors 55-58 years after radiation exposure. JAMA. 2006; 295: 1011-22.

(188) Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, Monden T, Kouki T, Otani H, Teramukai S, Uehara R, Nakamura Y, Nagai M, Mori M. Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. Thyroid. 2012; 22: 661-79.

(189) Agus MS. Endocrine emergencies. Textbook of Pediatric Emergency Medicine 6th ed. Fleisher GR, Ludwig S eds. 758-782, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2010.

(190) Wartofsky L. Thyrotoxic storm. Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text 10th ed. Braverman LE, Cooper D eds. 481-486, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2012.

(191) Hecht T, Brand J, Vlaho S. Encephalopathy and sinustachycardia in childhood--a possible differential diagnosis. J Pediatr Endocrinol Metab. 2012; 25: 149-51.

(192) 南谷幹史, 荻田純子, 黒崎知道. 急性脳症を疑われ、救命し得なかった、甲状腺クリーゼの 4 歳女児例. 日本甲状腺学会雑誌 2014; 5: 50-52.

(193) Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. Endocrinol Metab Clin North Am 1993; 22: 263-277.

表１　バセドウ病の診断ガイドライン（日本甲状腺学会）

a）臨床所見

1．頻脈、体重減少、手指振戦、発汗増加等の甲状腺中毒症所見

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．遊離 T4、遊離 T3 のいずれか一方または両方高値

2．TSH 低値（0.1μU/ml 以下）

3．抗 TSH 受容体抗体（TRAb, TBII）陽性、または刺激抗体（TSAb）陽性

4．放射性ヨウ素（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

【診断】

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 と 2 を有し、遊離 T4、遊離 T3 高値が 3 ヶ月以上続くもの

【付記】

1．コレステロール低値、アルカリフォスターゼ高値を示すことが多い。

2．遊離 T4 正常で遊離 T3 のみが高値の場合が稀にある。

3．眼症状があり TRAb または TSAb 陽性であるが、遊離 T4 および TSH が正常の例は euthyroid Graves' disease または euthyroid ophthalmopathy といわれる。

4．高齢者の場合、臨床症状が乏しく、甲状腺腫が明らかでないことが多いので注意をする。

5．小児では学力低下、身長促進、落ち着きの無さ等を認める。

6．遊離 T3(pg/ml)/遊離 T4(ng/dl) 比は無痛性甲状腺炎の除外に参考となる。

7．甲状腺血流測定・尿中ヨウ素の測定が無痛性甲状腺炎との鑑別に有用である。

2013 年 6 月 24 日　改定

表 2　小児バセドウ病の臨床症状と発現頻度

甲状腺腫	68.4%	頻脈	33.8%
多汗	53.4%	動悸	24.8%
易疲労感	50.4%	学業成績低下	24.1%
落ち着きのなさ	47.4%	運動能力低下	15.0%
手の震え	45.1%	暑がり	12.0%
眼球突出	38.3%	排便回数増加	11.3%
体重減少	36.1%	微熱	10.5%
食欲亢進	35.3%	そのほか：不眠、口渇、夜尿、無月経	

Sato H. J Pediatr Endocrinol Metab 2014; 27: 677-683 (24)

表 3　年齢別 FT3、FT4、TSH の基準値（ECLIA 法）

年齢群	FT3 (pg/mL)	FT4 (ng/dL)	TSH (μU/mL)
4-6 歳	2.91-4.70	1.12-1.67	0.62-4.90
7-8 歳	3.10-5.10	1.07-1.61	0.53-5.16
9-10 歳	3.10-4.87	0.96-1.60	0.67-4.52
11-12 歳	2.78-4.90	1.02-1.52	0.62-3.36
13-14 歳	2.77-4.59	0.96-1.52	0.54-2.78
15 歳	2.50-4.64	0.85-1.53	0.32-3.00
成人	2.20-4.30	0.80-1.60	0.20-4.50

Iwaku K. Endocr J 2013; 60: 799-804 (38)

表 4　甲状腺クリーゼの診断基準（第 2 版）（日本甲状腺学会）

【定義】

甲状腺クリーゼ（Thyrotoxic storm or crisis）とは、甲状腺中毒症の原因となる未治療ないしコントロール不良の甲状腺基礎疾患が存在し、これに何らかの強いストレスが加わった時に、甲状腺ホルモン作用過剰に対する生体の代償機構の破綻により複数臓器が機能不全に陥った結果、生命の危機に直面した緊急治療を要する病態をいう。

【必須項目】

甲状腺中毒症の存在（遊離 T3 および遊離 T 4 の少なくともいずれか一方が高値）

【症状】（注 1）

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

【確実例】

必須項目および以下を満たす（注 6）。

a. 中枢神経症状+他の症状項目 1 つ以上、または、

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、または

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って、確実例条件の a または b を満たす場合（注 6）。

（注 1）明らかに他の原因疾患があって発熱（肺炎、悪性高熱症など）、意識障害（精神疾患や脳血管障害など）、心不全（急性心筋梗塞など）や肝障害（ウイルス性肝炎や急性肝不全など）を呈する場合は除く。しかし、このような疾患の中にはクリーゼの誘因となるため、クリーゼによる症状か単なる併発症か鑑別が困難な場合は誘因により発症したクリーゼの症状とする。

このようにクリーゼでは誘因を伴うことが多い。甲状腺疾患に直接関連した誘因として、抗甲状腺剤の服用不規則や中断、甲状腺手術、甲状腺アイソトープ治療、過度の甲状腺触診や細胞診、甲状腺ホルモン剤の大量服用などがある。また、甲状腺に直接関連しない誘因として、感染症、甲状腺以外の臓器手術、外傷、妊娠・分娩、副腎皮質機能不全、糖尿病ケトアシドーシス、ヨード造影剤投与、脳血管障害、肺血栓塞栓症、虚血性心疾患、抜歯、強い情動ストレスや激しい運動などがある。

（注 2）不穏、せん妄、精神異常、傾眠、けいれん、昏睡。Japan Coma Scale (JCS)1 以上または Glasgow Coma Scale (GCS)14 以下。

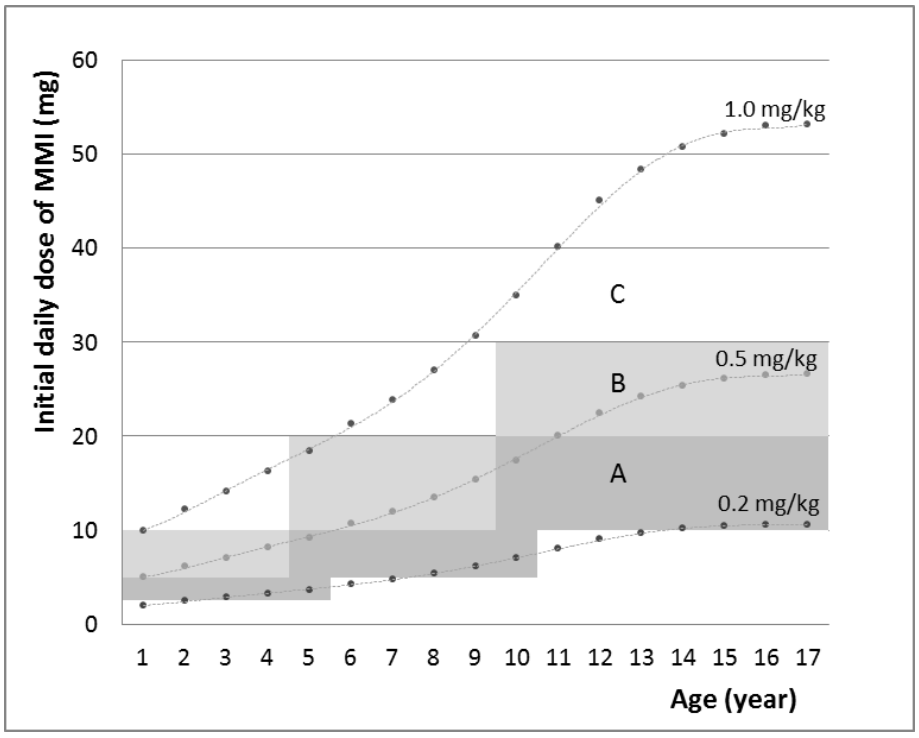
（注 3）心房細動などの不整脈では心拍数で評価する。

（注 4）肺水腫、肺野の 50%以上の湿性ラ音、心原性ショックなど重度な症状。New York Heart Association (NYHA)分類 4 度または Killip 分類 III 度以上。

（注 5）嘔気・嘔吐、下痢、黄疸（血中総ビリルビン >3mg/dl）

（注 6）高齢者は、高熱、多動などの典型的クリーゼ症状を呈さない場合があり(apathetic thyroid storm)、診断の際注意する。

図　年齢別 MMI 初期投与量



曲線は、日本人女児年齢別平均体重より算出された体重あたりの投与量を示す。

低用量群（A 群）: 米国のガイドラインに示された年齢別の投与量. 高用量群（B 群）: A 群より多くかつ 2 倍を超えず、本邦の成人ガイドラインの重症例での投与量 30mg/日以下の量. 超高用量群（C 群）: B 群を超える投与量.（Sato H. J Pediatr Endcr Met 2012; 25: 863-867)

【小児期発症バセドウ病診療のガイドライン改訂作業部会】

日本小児内分泌学会　薬事委員会

有阪　治（委員長）	独協医科大学　小児科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
原田正平	国立成育医療研究センター研究所　マススクリーニング研究室	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医 日本甲状腺学会専門医

日本甲状腺学会　小児甲状腺疾患診療委員会

原田正平（委員長）	国立成育医療研究センター研究所　マススクリーニング研究室	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医 日本甲状腺学会専門医
大江秀美	伊藤病院　内科	内分泌代謝科（内科）専門医 日本甲状腺学会専門医
佐藤浩一	サンライズこどもクリニック	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医 日本甲状腺学会専門医
南谷幹史	帝京大学ちば総合医療センター　小児科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医 日本甲状腺学会専門医

【作成委員の利益相反】

各作成委員に本ガイドライン作成における利益相反について報告を受けたが、それに該当する事実は認められなかった（基準は日本小児内分泌学会の規程により日本小児科学会の示している利益相反基準に従う）。

【作成のための資金源】

このガイドライン作成に要した資金は日本小児内分泌学会および日本甲状腺学会の負担によるものである。

【作成の経過】

1.　現状把握の方法

2013年4月27日の日本甲状腺学会第14回小児甲状腺疾患診療委員会にてガイドラインの改訂が提案され、2013年11月16日の第15回同委員会にてクリニカルクエスチョンの聴取を行った。2013年12月14日に作成委員会を開催してクリニカルクエスチョンを作成し、

2014 年 4 月 26 日、2014 年 11 月 15 日の第 16 回、第 17 回小児甲状腺疾患診療委員会にて意見聴取を行い修正した。

2.　外部評価

外部評価として 2016 年 1 月 1 日～2016 年 1 月 31 日の間に日本小児内分泌学会学会員専用ホームページ上、及び日本甲状腺学会学会員専用ホームページにガイドライン原案を当該学会員向け公開し意見聴取を行った。

その意見をふまえ 2016 年 3 月 10 日に改訂原案を作成した。

改訂原案は診療ガイドラインとしての妥当性および内容の適否について外部委員を含む日本小児内分泌学会ガイドライン委員会において検討され、ガイドライン委員会からの提言（2016 年 3 月 22 日付け）を受けて、再修正を行ったのちに、2016 年 4 月 6 日付け日本小児内分泌学会学会理事会及び、2016 年 4 月 22 日付け日本甲状腺学会理事会の承認を受け公開に至ったものである。

3.　その他関連学会との調整

作成委員会を通じて日本甲状腺学会と連絡を密にし、作業、進捗状況、認識を共有した。

【改訂の時期】

本診療ガイドラインは公開 5 年以内に改訂を行う予定である。改訂に係る作成委員会は日本小児内分泌学会理事会及び日本甲状腺学会理事会の指示により組織する。なお、本診療ガイドラインの内容に重大な影響を与えると考えられるあらたな状況が発生し，日本小児内分泌学会理事会あるいは日本甲状腺学会理事会が緊急を要すると判断した場合には、「提言」として修正を行うことがある。