

「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

～推奨版、Q&A～

2016年 4月 23日

### 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)

## 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 (0.1 $\mu$ U/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

2-2. バセドウ病の重症度の判定には、

- ①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 (●○○)

### 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 ( $^{131}\text{I}$  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.  $^{131}\text{I}$  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)

#### 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 2~7.5 mg/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  $\beta$  遮断薬を併用する。2 (コンセンサス)
- 4-5. 治療開始後少なくとも 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 (●●○)

#### 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 値が正常化したら抗甲状腺薬を減量する。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 (●●○)

#### 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（●●○）

## 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）

## 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<sup>131</sup>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。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（●●○）

## 9. バセドウ病の<sup>131</sup>I内用療法

### 【推奨】

9-1. <sup>131</sup>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<sup>131</sup>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（コンセンサス）

9-4. <sup>131</sup>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.  $^{131}\text{I}$  内用療法を行う前に抗甲状腺薬や  $\beta$  遮断薬で甲状腺機能の正常化を図る。1 (●○○)
- 9-6. 1 回の  $^{131}\text{I}$  内用療法で甲状腺機能が低下するように十分量の  $^{131}\text{I}$  を投与すべきである。1 (●○○)
- 9-7.  $^{131}\text{I}$  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.  $^{131}\text{I}$  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 (●○○)

## 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 にて全身管理を行いながら、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、 $\beta$  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)

## Q & A 集

本稿では、小児期発症バセドウ病に関する質問事項を「小児期発症バセドウ病診療のガイドライン 2016」

に従い、Q&A 方式にまとめたものである。

### <質問一覧>

・初診時の確認事項、診断について

- Q1. 初診時にどんな問診をしたらいいのでしょうか？
- Q2. 初診時の診察において、注目すべき所見は何でしょうか？
- Q3. 初診時にどんな検査をしたらいいのでしょうか？
- Q4. 甲状腺摂取率検査、シンチグラフィを行わないと診断できないのでしょうか？
- Q5. 甲状腺機能の基準値について教えてください。
- Q6. 小児期発症バセドウ病の鑑別として、どんな疾患があげられるのでしょうか？

・重症度、予後予測、寛解、再発について

- Q7. 重症度の判定法を教えてください。
- Q8. 初診時の症状、検査結果から予後が予測できるのでしょうか？
- Q9. 小児期発症バセドウ病は緩解しづらく、再発しやすいのでしょうか？

・治療に関する事項

- Q10. 治療方法をどのように選択しますか？
- Q11. 2種類ある抗甲状腺薬をどのように使い分けるのでしょうか？
- Q12. 抗甲状腺薬の投与量について教えてください。
- Q13. 抗甲状腺薬の副作用について教えてください。
- Q14. 抗甲状腺薬の投与期間について教えてください。
- Q15. 抗甲状腺薬の中止方法について教えてください。
- Q16. 小児における<sup>131</sup>I内用療法の適応を教えてください。
- Q17. 甲状腺切除術について教えてください。
- Q18. 気管支喘息を有する患者さんに対してβ遮断薬を使うことができるのでしょうか？
- Q19. 小児でのヨウ化カリウムの使用方法を教えてください。
- Q20. L-thyroxine (LT4) 併用療法について教えてください。
- Q21. 運動制限やヨウ素制限など生活指導について教えてください。

・甲状腺クリーゼに関する事項

- Q22. 初診時にどんな問診をしたらいいのでしょうか？
- Q23. 初診時の診察において、注目すべき所見は何でしょうか？

Q24. 治療について教えてください。

・初診時の確認事項、診断について

**Q1. 初診時にどんな問診をしたらいいのでしょうか？**

小児期発症バセドウ病は女性に多く、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ります。乳幼児では極めて珍しいですが、1～2歳の乳児例も報告されており注意が必要です。

学力低下、筋力低下、不快感、微熱、夜尿、月経異常、下痢などを認めることがあります。これらの非特異的症状は病気との関連性を認識されていないことが多いので、積極的に聴取することが大事です。

バセドウ病は遺伝的要因に環境的要因が加わって発症します。わが国では小児期発症バセドウ病の40%が家族歴を持っています。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、セレンウム、薬剤、ダイオキシン類、被曝があげられます。家族歴、環境因子の聴取も重要です。

**Q2. 初診時の診察において、注目すべき所見は何でしょうか？**

小児期発症バセドウ病の臨床症状としては甲状腺腫、多汗、易疲労感、落ち着きの無さ、手指振戦が多くみられます。メルゼブルク三徴として有名な、甲状腺腫、眼球突出、頻脈の3つの症状のうちの眼球突出、頻脈は1/3程度と多くはありません。

学童では落ち着きのなさや成長促進が目立ち、中学生では易疲労感が目立ちます。また、成人とは異なり、体重減少はあまり認めません。身長が伸びるにもかかわらず体重が増加しないということは、有意な所見です。成長曲線を作成することが重要です。

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6～12ヶ月間見過ごされることが多く、初診時のデータも重症化し、骨年齢の促進、成長加速を認めることがあります。

心房細動は稀ですが、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ります。

**Q3. 初診時にどんな検査をしたらいいのでしょうか？**

血算、肝機能を含めた生化学検査、検尿、甲状腺機能検査（FT4、FT3、TSH）、TSH受容体抗体（TRAb、TBII、TSAb）測定を行います。

甲状腺超音波により形態を評価することに加えて、甲状腺血流速度、血流量を可能な限り客観的に評価することはバセドウ病の診断の参考になります。

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ため、尿中ヨウ素の測定はバセドウ病の診断の参考になります。

診断に苦慮する場合は核医学検査を行います。

**Q4. 甲状腺摂取率検査、シンチグラフィを行わないと診断できないのでしょうか？**

臨床所見に検査所見（FT4 あるいは FT3 の高値と TSH の抑制、TRAb が陽性）、核医学による甲状腺摂取率高値により確定診断します。核医学検査は実施できる施設に限られること、小児では被曝を可能な限り減らすことが求められていることから、診断に苦慮する場合のみに限って行い、必須ではありません。従って、実際には「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ります。ただし、TRAb が陽性であるからといって、必ずしも無痛性甲状腺炎を否定できるわけではないので注意が必要です。

**Q5. 甲状腺機能の基準値について教えてください。**

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当てはめることは適切ではありません。現在、甲状腺機能の測定には、化学発光酵素免疫測定法（chemiluminescent enzyme immunoassay: CLEIA）や化学発光免疫測定法（chemiluminescent immunoassay: CLIA）が広く用いられています。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）を用いた年齢層別の基準値が作成されています（表 3）。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して下さい。

**Q6. 小児期発症バセドウ病の鑑別として、どんな疾患があげられるのでしょうか？**

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います。

甲状腺機能亢進症の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、中毒性甲状腺腺腫、先天性非自己免疫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ます。

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ます。

実際には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す。

**・重症度、予後予測、寛解、再発について**

**Q7. 重症度の判定法を教えてください。**

抗甲状腺薬の初期治療量を決定する際に、重症度判定を行います。治療前 FT4 値が 7ng/dL 以上を重症、FT4 値が 5ng/dL 以下を軽症とすることが一般的です。他に、甲状腺中毒症状の強さ、甲状腺腫大の程度、超音波による甲状腺動脈最大血流速度も参考にします。重症



度と寛解しやすさとは必ずしも一致しません。

#### Q8. 初診時の症状、検査結果から予後が予測できるのでしょうか？

治療開始前の血清 FT4、FT3 値が高いもの、甲状腺腫が大きいもの、低年齢、超音波による甲状腺動脈最大血流速度が速いもの、T3 優位型バセドウ病では寛解しづらいとされています。治療開始前 TRAb 値から予後を予測することはできませんが、治療開始後に TRAb 値が低下しづらいものは寛解しづらいとされています。

#### Q9. 小児期発症バセドウ病は寛解しづらく、再発しやすいのでしょうか？

年少ほど比較的大量の MMI 初期投与量を必要とし、甲状腺機能正常化に時間がかかります。また、治療開始後も TRAb の低下が緩徐で、陰性化に期間を要します。

小児での寛解率は成人より明らかに低く、30%程度です。新学期、進学など環境が変化する時期には再発しやすいので注意が必要です。

治療を開始して半年経過しても甲状腺機能が改善しない場合、あるいは治療初期は治療効果が得られてもしばらくして悪化する場合は、怠薬を考えます。Jameson & De Groot の教科書「Endocrinology: adult and pediatric」には「小児は服薬コンプライアンスが低く、長期にわたる抗甲状腺薬治療が必要となり、3~4年間治療し、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」と記載されています。

#### ・治療に関する事項

#### Q10. 治療方法をどのように選択しますか？

治療法として、1)薬物療法、2)外科治療、3)<sup>131</sup>I 内用療法があります。

1) 薬物療法は外来で行うことが可能で、ほとんど全ての患者に受け入れられることから、抗甲状腺薬による薬物療法が第一選択となります。

2) 手術治療は入院の必要性、手術痕、術後合併症の点から、治療の第一選択にはなりません。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ます。

3) <sup>131</sup>I 内用療法はわが国では18歳以下は原則的に慎重に選択すべきとされています。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ります。

#### Q11. 2種類ある抗甲状腺薬をどのように使い分けるのでしょうか？

抗甲状腺薬には Propylthiouracil (PTU)と Thiamazole (Methimazole : MMI)の2種類あります。PTU と MMI はともに有機化阻害作用、サイログロブリン合成阻害作用、縮合阻害作用、甲状腺ホルモンの分泌阻害作用を持っています。

PTU は超大量（PTU 1,000mg 程度）に投与した場合、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 への変換抑制作用を持ちます。

MMI の力価は PTU の 10～100 倍あります。血清半減期は MMI 6～8 時間、PTU 0.5 時間であることから、MMI は 1 日 1 回投与が可能ですが、PTU は 1 日 3 回の投与が必要となります。

PTU は MMI に比べて重篤な副作用の発現率が高く、特に小児では重症肝障害、肝不全と ANCA 関連血管炎症候群の報告例が多くみられます。

一方、MMI を妊娠第 1 三半期に投与した場合、新生児の奇形（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、後鼻孔閉鎖症等）を生じることがあります。

以上のことから、通常は投与回数が少なく、効果が強く、副作用が比較的少ない MMI を第 1 選択とします。妊娠可能年齢では肝機能に注意を払いながら、PTU を慎重に投与することもあります。

（参考）PTU による重症肝機能障害や妊娠第 1 三半期の MMI embryopathy を考慮して、米国では抗甲状腺薬治療は原則的に MMI を用いることとし、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<sup>131</sup>I 内療法や外科治療を拒んだ場合に限定しています。

#### Q12. 抗甲状腺薬の投与量について教えてください。

副作用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ます。重症例に大量の MMI を使用しても効果は上がりず、副作用が増えるのみです。

MMI 初期投与量は 0.2～0.5mg/kg/日とし、0.1～1.0mg/kg/日の範囲内で使用し、上限は 30mg/日です。MMI 0.5mg/kg/日を標準として重症度に応じて増減する方法が实际的です。

具体的な初期量は乳幼児で 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/日です。

PTU 初期投与量は 2～7.5mg/kg/日、上限は 300mg/日です。

推奨量の抗甲状腺薬でコントロールがつかない症例は小児内分泌専門医、甲状腺専門医に相談して下さい。

#### Q13. 抗甲状腺薬の副作用について教えてください。

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、治療開始後は原則として 2～3 週ごとに診察し、副作用のチェック、血算、白血球分画、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、T-Bil、CK、尿一般などの検査を行います。維持療法中にも副作用が出現する可能性があるため注意が必要です。

副作用は投与量に比例して増加し、軽微なものも含めると 20～50%程度に認めます。

皮疹や軽度肝機能障害などの軽度の副作用を認めた場合、必要に応じて抗ヒスタミン剤

を併用します。軽快しない場合にはもう一剤の抗甲状腺剤に変更します。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があります。

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%程度に出現します。出現時は直ちに抗甲状腺薬を中止します。もう一方の抗甲状腺薬に変更することなく、無機ヨウ素剤を使用し、外科的治療やアイソトープ治療を選択します。

無顆粒球症の発現頻度は 0.35%程度です。投与期間と関連はなく、MMI 投与量 20mg/日以上で発症率が上昇します。

MPO-ANCA 関連血管炎症候群は、治療開始後 1 年以上経過した後に起こることが多く、特に PTU は MMI より約 40 倍起こしやすいと言われています。

若年者で PTU 誘発性肝不全が多くみられたことから、米国では小児に対して PTU の使用は原則禁忌となっています。本邦では 2 例の重症肝炎の小児例が報告されている (うち 1 名は死亡) のみですが、米国の状況を考慮して、わが国でも小児に PTU を使用する場合は、十分な説明と同意の後、慎重になされる必要があります。

MMI を妊娠第 1 三半期に投与した場合、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、後鼻孔閉鎖症などが有意に増加します。

#### **Q14. 抗甲状腺薬の投与期間について教えてください。**

治療開始後通常 2~3 ヶ月で甲状腺機能は安定します。FT4 が十分正常化したら抗甲状腺薬を徐々に減量し (titration 法)、維持量を MMI で 5mg/隔日~5mg/日、PTU で 50mg/日とし、3~4 ヶ月毎の検査で、機能正常を確認します。

抗甲状腺薬の治療は少なくとも 18~24 ヶ月行い、TSH が正常ならば減量し、TRAb が陰性化していれば中止を検討します。

従来は、2 年で寛解しない場合は、<sup>131</sup>I 内用療法や外科的治療を考慮するべきとされてきました。最近、小児で抗甲状腺薬治療により寛解を得るには少なくとも 2~4 年の治療継続が必要で、5~10 年の継続治療により寛解率が 50%程度に上昇するという報告が多くなされています。1~2 年の短期治療で寛解しないからといって、直ちに他の治療法を選択する必要はないと考えます。

治療開始の際、服薬期間についてよく説明しておくことが治療継続への協力を得るために重要です。小児は一般的に病識が低い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ります。治療期間の指標として TRAb の陽性度も参考になり、小児では治療経過中 TRAb 値が成人に比して低下しづらく、陰性化するまでに長期間を要することがあります。バセドウ病は長期に服薬を継続する必要があり、服薬の継続には患児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ります。

#### **Q15. 抗甲状腺薬の中止方法について教えてください。**

バセドウ病が寛解しているかどうかを正確に判断する方法は確立していません。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場合は、寛解しづらく、再発する危険性が高いと言われています。TRAb が陰性化している場合は寛解している可能性が高いですが、約 30%は再発します。一方、TRAb が陽性でも約 30%は寛解します。

現状では抗甲状腺薬を 18 ヶ月～2 年続けた時点で、寛解しない場合はさらに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（最少量持続量）で 6 ヶ月間以上甲状腺機能が正常に保たれれば中止を検討します。ただし、最少量持続量期間は長い方（ $4.3 \pm 1.5$  年）が寛解率は高くなります。

#### Q16. 小児における $^{131}\text{I}$ 内用療法の適応を教えてください。

$^{131}\text{I}$  内用療法は有効性、安全性が確立し、米国では 5 歳以上で実施されています。10 歳未満の小児で  $^{131}\text{I}$  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ありません。

「放射線」に非常に敏感なわが国では、 $^{131}\text{I}$  内用療法の選択は慎重になされるべきです。

18 歳以下の症例に対して  $^{131}\text{I}$  内用療法を行う場合は、他の治療法が選択できないときに限って、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慎重になされるべきです。

絶対的適応は、①抗甲状腺薬治療で重大な副作用が出て手術治療を希望しないとき、②抗甲状腺薬が 2 剤とも副作用で使用できないケースで手術治療を希望しないときです。

相対的適応は、①他の治療法を希望しない場合、②抗甲状腺薬で寛解に入らず、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です。

甲状腺がんの合併がないこと、活動性バセドウ病眼症がないことを確認する必要があります。

実際には  $^{131}\text{I}$  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します。治療後の甲状腺機能性正常を目標とした  $^{131}\text{I}$  投与量決定法は確立していません。 $^{131}\text{I}$  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るので注意が必要です。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、再治療を検討します。

治療後、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します。

#### Q17. 小児での甲状腺切除術について教えてください。

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、甲状腺がん合併した症例、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ります。

術前に MMI、無機ヨウ素剤、 $\beta$  遮断薬、デキサメサゾンなどにより甲状腺機能を正常にコントロールします。

合併症として、出血、反回神経麻痺による嘔声、副甲状腺機能低下症があげられます。小児の反回神経は細く、嘔声の頻度は増加します。

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、準全摘術を選択することが推奨されています。

術後には甲状腺ホルモンの補充が必要となります。

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す。

#### **Q18. 気管支喘息を有する患者さんに対して $\beta$ 遮断薬を使うことができるのでしょうか？**

甲状腺ホルモン過剰はカテコラミン作用を増強し、頻脈、発汗過多、落ち着きのなさなどをもたらします。中毒症状が強い症例（脈拍数 100/分以上）には $\beta$  遮断薬を併用します。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、エスマロールを経口投与します。気管支喘息を有する場合は、モニタリングをしつつ、 $\beta_1$  選択性の $\beta$  遮断薬（アテノロール、メトプロロール、エスマロールなど）を使用することができます。

#### **Q19. 小児でのヨウ化カリウムの使用方法を教えてください。**

副作用のため甲状腺薬が使用できない場合、甲状腺クリーゼ、バセドウ病術前処置、 $^{131}\text{I}$  内用療法前後の甲状腺機能のコントロールに際して、ヨウ化カリウムを使用します。

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/日です。

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す。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ので注意が必要です。

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、有効性が確認されつつありますが、小児ではエビデンスはありません。

#### **Q20. L-thyroxine (LT4) 併用療法について教えてください。**

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 を行うことがあります。

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 の有効性は現在否定されています。

#### **Q21. 運動制限や食事性ヨウ素制限など生活指導について教えてください。**

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す。治療中の運動への指導に関するエビデンスはありませんが、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るよう指導します。

ヨウ素充足地域では食事性ヨウ素制限はバセドウ病の治療成績や、再発率には影響しませんので、食事性ヨウ素摂取制限を奨励する必要はありません。

喫煙は抗甲状腺薬による治療効果を弱め、再発率が高めますので、禁煙を強く勧めます。

#### **・甲状腺クリーゼに関する事項**

#### **Q22. 初診時にどんな問診をしたらいいでしょうか？**

甲状腺クリーゼとは、甲状腺中毒症の急性増悪で、コントロール不良の甲状腺基礎疾患に強いストレスが加わり、生体の代償機構が破綻し複数臓器が機能不全に陥った状態です。非常に稀な病態ですが、致死率は 11.0% と高いです。

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する患児は急性脳症と診断されることが多く、甲状腺クリーゼが見逃されている可能性があります。

中枢神経症状に発熱、頻脈、心不全症状、消化器症状を伴った場合（表 4）、本症も念頭に入れて、家族歴を聴取する必要があります。

#### **Q23. 初診時の診察において、注目すべき所見は何でしょうか？**

発熱を伴う中枢神経症状を呈する患児を診察する際、本症のことも考慮し、脈拍数、甲状腺腫、皮膚の湿潤、眼球突出を評価することが診断につながります。

#### **Q24. 治療について教えてください。**

- 1) ICU にて呼吸管理、蘇生、全身のモニタリングを行います。
- 2) 速やかに大量の輸液、身体の冷却、解熱剤（アセトアミノフェン）による体温管理を行います。
- 3) 大量の抗甲状腺薬（PTU：15～30mg/kg、成人量 800～1,200mg 分 3～4、MMI：1.0～2.0mg/kg、成人量 60～80mg 分 3～4）を投与し、1 時間後に無機ヨウ素剤（125～250mg 分 3～4）を投与します。
- 4)  $\beta$  遮断薬（プロプラノロール静注 10  $\mu$ g/kg で開始）、副腎皮質ホルモン（デキサメサゾン 0.2mg/kg、ハイドロコチゾン 5mg/kg）を使用します。
- 5) 感染症が誘因であれば抗菌薬を併用します。
- 6) 改善がなければ血漿交換を行います。

大量 PTU、副腎皮質ホルモン、無機ヨウ素剤、 $\beta$  遮断薬には T4 から T3 への変換を抑制する作用があります。従来から甲状腺クリーゼには MMI よりも PTU が好ましいとされていますが、明らかなエビデンスはありません。

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 ( $0.1 \mu\text{U/ml}$  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( $\text{pg/ml}$ )/遊離 T4( $\text{ng/dl}$ ) 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

表3 年齢別 FT3、FT4、TSH の基準値 (ECLIA 法)

年齢群	FT3(pg/mL)	FT4(ng/dL)	TSH( $\mu$ U/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.

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 T4 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つて、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つて発熱（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。

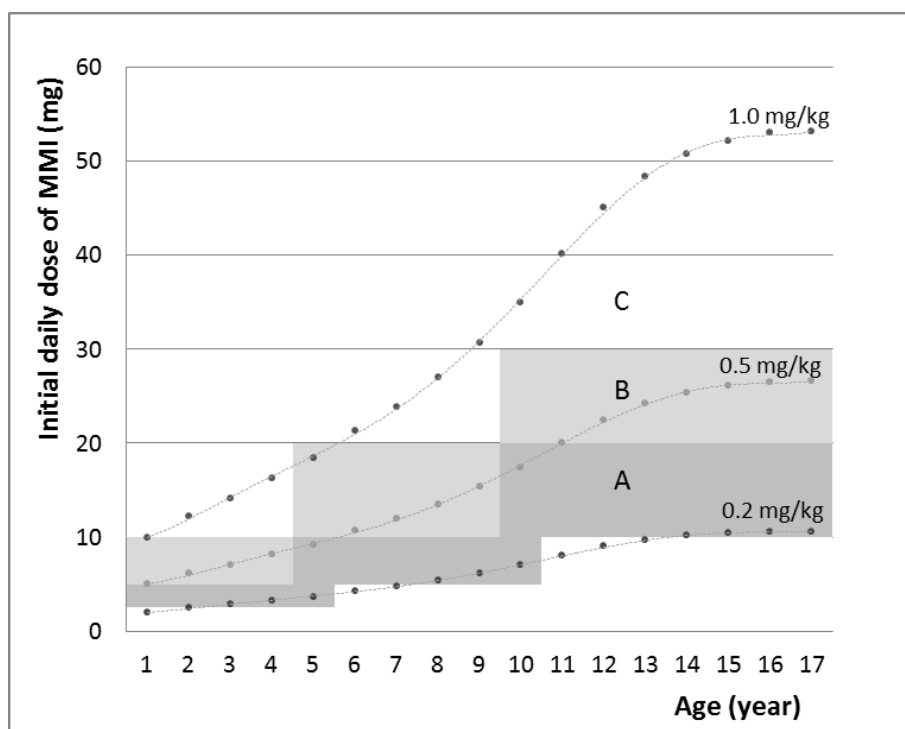
（注3）心房細動などの不整脈では心拍数で評価する。

(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: 863-7)