



日本甲状腺学会50周年記念随想集

21世紀の 甲状腺診療・研究への展望



編集 日本甲状腺学会理事会・広報委員会

序 文

甲状腺の診療・研究は常にScienceの先端を牽引してきた実績と自負がありますが、学会の形式が整ったのは比較的最近です。その日本甲状腺学会の歴史を振り返ってみますと、1958年三宅 儀先生が第1回甲状腺研究会を京都で開催されて、学会形式がスタートし、1980年内分泌学会甲状腺分科会（第23回鎮目和夫会長）の形態を経て、1996年（第39回下田新一会長）から現在の学会形態となっており、2007年には記念すべき第50回の開催（宮内 昭会長）を迎えます。日本甲状腺学会50年の歩みとその節目を記念して、記念随想集を編纂することになりました。テーマは過去の実績に立脚し、21世紀に本学会が飛躍することを願って「21世紀の甲状腺診療・研究の展望」としました。

50年と言う事で、日本甲状腺学会の発展に大きく貢献され、甲状腺の診療研究に携わる国内50名の執筆者を学会理事会と広報委員会が中心となり選出しました。その基準は (1)日本甲状腺学会の会員 (2)甲状腺の診療・研究・学会活動において優れた成績を有する者 (3)現役の評議員を優先する（名誉会員・功労評議員 対 現役評議員＝約10対40） (4)現理事または広報委員、専門医制度委員の者 (5)日本甲状腺学会関連賞（七条賞、三宅賞、基礎医学研究奨励賞、医学応用賞）受賞者（過去10年以内対象）で現在日本甲状腺学会において活躍している者です。

ここに掲載しています50名以外にも勿論、ご執筆を依頼したい多くの方々が日本甲状腺学会で活躍しているのは理事会・広報委員会は認識していますが、スペースの都合上その方々へのご依頼はかなわず、断念しました。皆様のご理解を宜しくお願いします。

本記念随想集を基本として、甲状腺の診療研究が21世紀においてさらに展開し飛躍することを祈念しています。

日本甲状腺学会理事会
日本甲状腺学会広報委員会

21世紀の甲状腺診療・研究への展望

目次

* : 学会名誉会員・功労会員

** : 学会理事・評議員

*** : 学会賞受賞者

序文	日本甲状腺学会理事会／日本甲状腺学会広報委員会	3
日本甲状腺学会の将来的課題	紫芝 良昌	6
日本甲状腺学会の歴史と現状と未来へ	森 昌朋	10
バセドウ病の治療について思う	伊藤 國彦	14 *
甲状腺疾患の診療・研究の将来展望	越智 幸男	17 *
グローバルな甲状腺学者に	女屋 敏正	20 *
甲状腺研究から学んだこと、AOTAのこと	小西 淳二	22 *
若い世代へ：甲状腺学発展のために	小林 功	25 *
甲状腺・甲状腺ホルモンとは何か—基礎甲状腺学への期待—	近藤 洋一	28 *
21世紀の甲状腺診療・研究への展望—2.3の提言—	内村 英正	30 *
甲状腺研究の歴史をめぐって	對馬 敏夫	32 *
追いつけ追いこせそして世界のリーダーに	長瀧 重信	34 *
Histone Deacetylases Inhibitorsと癌について	野口 志郎	36 *
21世紀の甲状腺診療・研究への展望	森 徹	38 *
甲状腺学を学んで50年	山田 隆司	40 *
甲状腺とのおつきあい30年	家入蒼生夫	44 ***
小児の甲状腺診療・研究の歩みとこれから	佐々木 望	46 ***
21世紀の甲状腺診療・研究への展望	重政 千秋	48 ***
受容体を介した甲状腺ホルモンのnongenomic action	妹尾 久雄	52 ***
甲状腺外科の過去・現在・未来	高見 博	55 ***
21世紀の甲状腺診療・研究への展望	西川 光重	57 ***
私が甲状腺学を選び、続けてきた理由、そしてこれから	村田 善晴	59 ***

多元的な甲状腺診療と幅広い基礎研究の連携	山下 俊一	61	**
日本甲状腺学会専門医制度の立ち上げと将来への展望	伊藤 光泰	63	**
甲状腺学と私、個人的雑感	中村 浩淑	65	**
過去は幕開けに過ぎない—甲状腺学の発展を祈念して—	赤水 尚史	68	***
世界に貢献する我が国の甲状腺学	網野 信行	70	***
先進医療をリードする甲状腺疾患	岩谷 良則	72	***
甲状腺診療・研究についての想い	遠藤 登代志	74	***
若手医師の育成	笠井 貴久男	76	***
甲状腺診療と研究34年間の回想と今後の展望	笠木 寛治	78	***
小さな甲状腺クリニックのブレイクスルー	上條 桂一	82	***
研究雑感	神部 福司	84	***
第50回記念随想集に寄せて	佐藤 哲郎	86	***
甲状腺学の楽しさ	志村 浩己	88	***
21世紀の甲状腺学基礎研究への展望	鈴木 幸一	90	***
日本甲状腺学会50周年を記念して	高須 信行	92	***
芽細胞発癌説が予言する癌診療の21世紀	高野 徹	94	***
日本甲状腺学会は、人が人を育てています	高松 順太	96	***
21世紀の甲状腺学—振り返れば見えてくる!?	田上 哲也	98	***
甲状腺学に魅せられて	田尻 淳一	101	***
臨床上の疑問は捨てずに	坪井 久美子	103	***
甲状腺学雑感	永山 雄二	105	***
若い甲状腺専門医・研究者へ—今後の研究について—	浜田 昇	107	***
二十世紀末から二十一世紀へ：研究環境の変化と			
これからの研究に向けて	林 良敬	109	***
バセドウ病雑感	伴 良雄	111	***
21世紀の甲状腺疾患診療・研究への展望	廣松 雄治	113	***
甲状腺診療に貢献できたことと現在の課題	宮内 昭	116	***
21世紀の甲状腺研究への展望—努力と運と情報力—	門傳 剛	118	***
21世紀の甲状腺診療・研究への展望	山田 正信	120	***
21世紀の甲状腺診療・研究への展望	吉村 弘	122	***

日本甲状腺学会の将来的課題

[略歴]

1959年3月 東京大学医学部医学科卒業
1964年10月 東京大学大学院生物系研究科第1臨床専攻博士課程修了
1965年7月～1968年6月 UCLA Medical Center 勤務
1968年8月 虎の門病院内分泌代謝科
1992年4月～2001年3月 虎の門病院分院長・副院長
1997年6月 第70回日本内分泌学会会長
1999年11月～2003年10月 日本甲状腺学会理事



紫芝 良昌
日本甲状腺学会
初代理事長

1999年11月、それまで日本内分泌学会甲状腺分科会として活動していた学会が日本甲状腺学会として形の上で独立することになりました。それまで約10年に亘って、この独立構想は論議されてきましたが1998年には、日本甲状腺学会規約案が作られ、また、日本内分泌学会との間で、甲状腺分科会との呼称を止めて日本甲状腺学会と称すること、会費の徴収などの事務についても独自で行うことなどを中心とした綿密な協議が重ねられた結果でした。このような経緯と新たな学会としての規約をもって日本甲状腺学会が発足し、今年第1回の甲状腺分科会の会合が行われてから50年目の節目を迎えることになりました。私は第6回の分科会から参加しましたから、44年この学会のお世話になったことになります。そして、1999年11月、日本甲状腺学会としての初めての理事会で初代理事長の大役を仰せつかり、2期4年をつとめさせていただきました。当面の課題としては、①学会としての独立にともない、日本内分泌学会との間で両者の関係を明確にすること、②会費徴収の実務を日本内分泌学会から引き継ぎ、徴収率を上げて学会としての財政を健全化すること、③ホームページを立ち上げ、会員内外の情報連絡に資すること、④会員のアンケートで最も要望の多かった専門医制度の発足を準備すること等でありました。学会に長くお世話になったものとしての役割は、「少しでも将来の会員のために学会としての良い環境を整えること」それが「将来への展望」に確実に繋がっていくものであると認識しております。そこで、この場を借りて日本甲状腺学会の構造と問題点について皆様の認識を深めていただき、学会をより発展させる契機としていただきたいというのがこの小文の目的です。

①日本甲状腺学会と日本内分泌学会の関係について、日本□□学会と称する学

会の多くは「日本医学会」に加盟登録して、学会としての格付け承認と特典（例えば資金集めの税法上の特典や、機関誌の郵送など）を得て活動しています。日本内科学会、日本内分泌学会、日本糖尿学会等、我々の身近の学会はすべてこのような学会です。日本医学会に加盟登録するには、学会が学術機関誌を発行していること、会員数がおおよそ1,000名を超えていることが条件とされています。日本甲状腺学会は会員数では問題はないのですが、学術機関誌を独自に発行できるところにまでは達していません。内分泌学会雑誌の甲状腺分科会の抄録を抜刷して、機関誌ということにしたら、との意見もありましたが、そのようなものが機関誌として承認されるはずもなく、現在まで日本医学会への加盟登録が実現していません（このことは専門医制度にも、後述するように大きな影響を及ぼしています）。したがって、法人格的構造としては、学術団体としての法人格をまだ有しておらず、日本内分泌学会の分科会の一つであり、呼称として「日本甲状腺学会」と称していることとなります。このことから本来的には日本甲状腺学会の会員のすべては日本内分泌学会の会員でなくてはならないはずですが、主に外科系の会員の方の便宜もあり100%にはなりきれないところで現実には動いているのが実情です。日本内分泌学会とはこの問題に関して議論を重ね、学会の規約に、この点（法人格構造的には分科会であること）を盛り込むように求められ、「細則の中に記述することでも良い」とされましたが未だに実現されておらず、今後の規約の整備の中で優先的に取り組まねばならない事項と考えます。

- ②会費徴収に関しては、日本内分泌学会から徴収事務を引き継ぎ、事務局（株式会社コングレに委任）に委託しました。督促を重ねることにより会費徴収率は80%割れの状態から90%以上にまで上昇しました。これは理事の努力もさることながら、事務局を担当してくれた森下さんの功績も大きいと思います。
- ③日本甲状腺学会のホームページを作ることに限病院の隈 夏樹さんのお力を借り、umin上にホームページを開設し、2000年11月から運用を開始しました。この原型は現在のホームページにも生かされています。また、ニュースレターもこの年の12月には発行することができ、主として担当各理事に抱負を語っていただきました。このような媒体がどのような実効を果たしたかわかりませんが、将来の役に立つことを願ってのことでした。

④専門医制度に関しては少なくとも現状では、日本甲状腺学会の専門医は、他の学会認定専門医、例えば、日本内科学会、日本内分泌学会、日本糖尿病学会等とは異なる面があることを認識する必要があると思います。現在の日本における学会認定専門医の「認定」は「専門医認定制機構」によって行われており、認定制機構に参加できる学会は日本医学会に加盟登録していることが必要であり、これらの機構を通じて厚生労働大臣に届け出を行って受理された場合に、学会が認定する専門医は「広告を行うことが出来る」と定められています（参考資料参照）。日本甲状腺学会は現状では日本医学会に加盟登録しておらず、したがって認定制機構にも加盟していません。したがって、「甲状腺専門医」であることを不特定多数に対して「広告」することはできません。しかし、甲状腺疾患の多さを考えると「甲状腺を専門とする医師である」ことを知ってもらうことは国民にとって大変意義のあることと考えます。これらのことから、私が理事長を勤めた期間は「専門医」という資格呼称を用いずに「甲状腺臨床を専門とする医師」として広義の解釈呼称にとどめていました。その後、専門医制度は他の学会と同じように整備され、現在では、専門医の認定証も発行されている現状に鑑み、私としては日本甲状腺学会が一日も早く日本医学会および専門医登録機構に加盟申請して、「甲状腺専門医」を厚生労働省に受理してもらい、制度を名実ともに充実・発展させることを願うものです。それまでの過渡期の間、広告が必要な場合、内科領域では、「内分泌専門医（甲状腺）」、外科領域では「外科専門医（甲状腺）」などのように、括弧を付けた形で広告することが現行法に矛盾しないものとして認められるかどうか、各学会相互間、また、専門医認定制機構に対して、協議しておくことも必要ではないかと考えます。

参考資料

広告が出来る「専門医資格」を認定する団体の基準（厚生労働省告示第159号より）

- ①学術団体として法人格を有していること
- ②会員数が1000人以上であり、かつ、その8割以上が医師または歯科医師であること
- ③一定の活動実績を有し、かつ、その内容を公表していること
- ④外部からの問い合わせに対応できる体制が整備されていること
- ⑤医師または歯科医師の専門性に関する資格の取得条件を公表していること
- ⑥資格の認定に際して5年以上の研修の受講を条件としていること
- ⑦資格の認定に際して適正な試験を実施していること
- ⑧資格を定期的に更新する制度をもうけていること
- ⑨会員および資格を認定した医師または歯科医師の名簿が公表されていること

専門医資格を広告出来るのは、専門医資格を認定する団体が上記の基準を満たし、厚生労働大臣に届け出を行って、受理された場合である。

日本甲状腺学会の歴史と 現状と未来へ

[略歴]

- 1972年 群馬大学医学部卒業
- 1972年 群馬大学第一内科入局
- 1980年 米国ルイジアナ州立大学内科学留学
- 1988年 群馬大学内分泌内科講師
- 1991年 群馬大学第一内科教授
- 2003年 群馬大学大学院病態制御内科学（部局化）教授
- 現在に至る



森 昌朋

日本甲状腺学会理事長
群馬大学大学院病態制御
内科学教授

歴史（競争と洗礼）

日本甲状腺学会は甲状腺研究会としてスタートし、2007年には記念すべき第50回の開催を迎える。甲状腺学は常に学問の先端をリードして来ており、国内外の場において厳しい競争に曝されてきた。第1回の本会は三宅 儀先生、第2回は七条小次郎先生が開催されているが、地方性甲状腺腫に関して七条・三宅の熾烈な討議があったと聞く。私が入会したのは1972年であったが、その頃は東京大学 長瀧重信先生と信州大学 山田 隆司先生のグループが隆盛であり、演題発表後にはマイクの後ろに5～6人の質問者が並び、各演者は厳しい質疑の洗礼を受けるのが常であった。新人の私達は恐れと憧憬の入混ざった心境で拝聴していた。私の所属する群馬大学第一内科は小林 功講師が指導しており、他大学に負けないように常に午前2～3時まで実験し、学会発表の前には緊張して準備していた。私が初めて本会で発表したのは入局2年目の時で血中TSHに関する発表で、発表後質問の洗礼を受けた。その中でも大阪大学 宮井 潔先生の厳しい質問に対して、返答できずに立ち往生した記憶がある。当時の学会発表はこのように激しい競争の中にあり、皆切磋琢磨していた。残念ながらNature、Scienceには日本から成績は出なかったが、New Engl J Medには阪大 宮井・網野信行先生のグループ、京大 小西淳二先生のグループ、信大 山田先生のグループからの成績が掲載され、世界の注目を浴びた。私は甲状腺自体よりも、その機能を上位で制御する下垂体TSHおよび視床下部TRHの方に興味をもち、当時ようやくRIAが有用されつつあったので、TRHのRIAを確立すべく、群大内分泌研究所に赴任した若林克己助教授の下で研究を行った。

現状（崩壊の危機）

2000年代になり、学会で名物であった長瀧、山田、森 徹、宮井、近藤洋一等の各先生が相次いで退官してしまうと、学会場は寂しくなり、学会員数も1,000名弱で伸び悩み、若手の新加入者は減少の一途をたどり、学会発表でもかつての活発な討議はなくなっていた。現状と将来を憂慮する甲状腺若手の会が毎年もたれたが、皆学会の無策に対する不満感は募っていたものの、具体的な建設意見はもちあわせず、夜はお酒と共に更けていくばかりであった。このままでは、女屋敏正、小西、網野、妹尾久雄の人々が退官した後の日本甲状腺学会は皆高齢となり、ナイアガラの滝から真っ逆さまに流れ落ちるがごとく、衰退してしまうだろうとの大きな危機感を皆共有していた。

内分泌学会の理事長制導入により、1999年から甲状腺学会にも理事長制が導入され、初代理事長に紫芝良昌先生が就任した。紫芝先生は理事会を良くお纏めになられた。

未来へ（希望の展開）

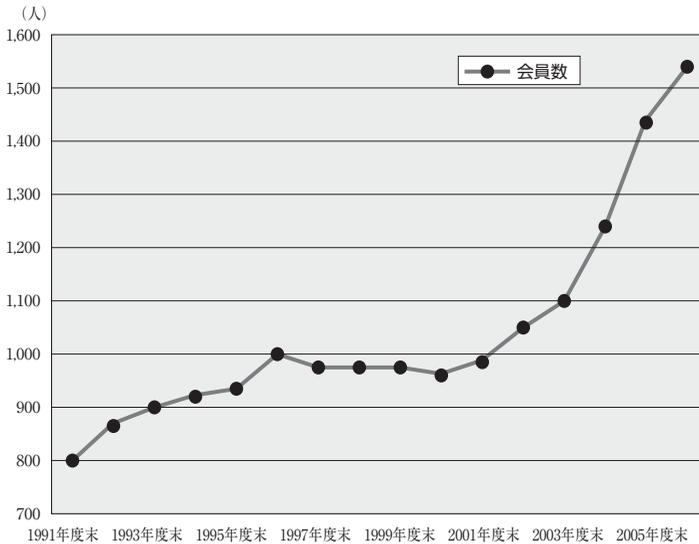
2003年の改選により私が第2代理事長に就任した。その数年前であったと思うが、京都の甲状腺若手の会に呼ばれて、日本甲状腺学会を立て直して欲しいと懇請された。そこで理事長として私は次の3点を中心に据えて改革を進めようと決意した。第1は学会員が誇りと自信をもてる学会にすること。第2は若い人が学会員となり、学会に参加する意義を見いだせること。第3は一般医家（非学会員）に対する甲状腺診療の啓発・啓蒙である。この3点を遂行するために理事会の承認を得て、以下の種々の新方策を打ち出した。(1)日本甲状腺学会専門医制度の導入（評議員の約85%以上が賛成）、(2)学会の専門医教育セミナーの充実、(3)臨床重要課題の設定と情報の共有化、(4)基礎医学研究奨励賞と医学応用賞の設置、(5)若手研究奨励賞の設置、(6)研修医・大学院生トラベルグラントの設置、(7)日本甲状腺学会ニュースレターの定期的発行、(8)バーチャル臨床甲状腺カレッジの開校、(9)Thyroid Clinicの充実（非学会員一般医家向け）、(10)学会あり方委員会・専門医制度委員会等の委員会設置など。

現在、これらのいずれもが施行・運営され軌道に乗りつつあり、今後の更なる大きな発展が期待されている。これらの方策により、学会員数は2006年末でついに1,500名を超すまでに増加した（図）。学会場には大勢の方が参加し、特に若い人が多数参集する学会に成っていることは、理事長として大変嬉しい

限りである。

甲状腺疾患は日常臨床でしばしば遭遇する頻度の高い疾患である。日本甲状腺学会は今後も甲状腺基礎医学研究の展開を基本とし、学会員が臨床専門医として誇りをもてる学会にすべく、絶えず現状をチェックし、改革を怠らずに前進して行きたい。また、今後は日本甲状腺学会の充実を足場にして、特にアジア各国との連携を強化して行く方針である。

図 日本甲状腺学会 会員数の推移
1991～2006年度



バセドウ病の治療について 思う

[略歴]

- 1948年 慶應義塾大学医学部卒業
- 1949年 国立東京第二病院にてインターン修了、
慶應義塾大学医学部外科学教室入局
- 1958年 伊藤病院へ就職
- 1959年 伊藤病院院長
- 1983～1988年 慶應義塾大学医学部外科学教室客員教授
- 1998年1月 伊藤病院名誉院長



伊藤 國彦
伊藤病院名誉院長

伊藤病院は今秋創立70周年を迎える。創業者の初代院長伊藤 尹は野口病院で修業を積み、昭和12年（1937年）、渋谷区穏田で伊藤医院を開設した。現在地より神宮寄りで反対側である。当時は現在の表参道からは想像もつかないような、人影も疎らな淋しい場所であった。そして戦災をはじめ紆余曲折を経て今日に至った。優れた医師等と多くの人達の努力と情熱により、次第にその特異性が認められるようになった。始めの頃は甲状腺の伊藤病院よりもバセドウ病の伊藤病院と言われることが多かった。たしかに主力はバセドウ病であったようだ。ただ「伊藤病院に行くと切られる」と言われたのは、私は荒っぽい病院というイメージが持たれるのではないかと案じたものである。

図は伊藤病院のバセドウ病の治療方針の比率を5年ごとに、未治療症例の初診の時期の方針別で見たものである。昭和30年（1955年）は初代院長の時代である。昭和35年（1960年）は私が継承した翌年である。この図をみると、そう言われても致し方ないことが分かる。もっとも当時はバセドウ病に対する確実な治療法は外科的治療のみであった。抗甲状腺薬治療もアイソトープ治療も戦争中にアメリカで始まったものである。したがって両者とも日本では10年おくれを余儀なくされた。

以下、その後の推移を時系列的に見ていく。これから示す年度は健康保険採用の年度である。アイソトープ治療（RI治療）は昭和30年（1955年）の3例から始まった。昭和34年（1959年）に日本アイソトープ協会が発足し、あらゆる分野で使用されるRIが一括集配されることになった。また医療用の低線源の接触器材は岩手県滝沢村に建設された施設で減容保管されることになった。またRIの製品を製造する会社が次々と発展してきた。一方、RIを取り扱

う医療機関では制約が今一つ明確ではなかった。しかし平成10年（1998年）に厚労省の安全利用研究会において、患者の退出・退院基準が公布され、安心して使用できるようになった。

図に見られるように年を経るごとにRI治療が増加し、昭和45年（1970年）には最も多く施行される治療法になった。これは経験を重ねるに従いその効果が大きくなり、所謂切れ味の良さに魅了されたともいえる。そして何とか機能正常をより長期間維持できる照射線量を求めて、多変量解析を重ねた。しかしRI治療は結局、機能低下に陥る治療法であると認識された。ただし健康保険の制約で如何なる場合でも一回2週間分の投薬しかできなかったが、平成4年（1992年）よりそれが90日まで認められ、さらに平成13年（2001年）からその制限がなくなったことから、治療後機能が低下してもサイロキシンの補充療法をつづけることを前提に、優れた治療法として再認識するようになった。

その後、次第に抗甲薬で治療をする例が増加してきた。次のような要因によるものである。まずバセドウ病で来院する患者さんの症例所見が軽症化してきたことである。頸部腫張すなわち甲状腺腫を自覚している人が少なくなってきた。機能亢進症による諸症状も軽くなり、やせたという人が少なくなってきた。これは多食と安静でカバーしている例が多くなったからでもある。このような傾向は発病早期例が増加したことを物語っている。これは抗甲薬で寛解するバセドウ病は早期例が多いという事実と自ずから一致する。

次にこの間の機能検査、免疫学的検査の進歩である。私はBMR、PBIの時代を長年に亘り経験してきたが、昭和38年（1963年）の T_3U に始まったRIを *in vitro* に使用する検査の登場から新しい時代が始まった。そして現在使用されている FT_4 が昭和57年（1982年）、 FT_3 が昭和60年（1985年）に、そしてTSHは第3世代の超高感度の測定キットが昭和60年（1985年）に発売され、この三者で完成した。そしてこれらは測定法がRIAからnon RIAになり、一層便利になった。また、バセドウ病患者の血中には特異な刺激物質として抗体が存在していることは言われ、多くの研究が次々と展開された。そして昭和63年（1988年）にSmithのTBIIキットが発売され、今日汎用されている。抗甲薬治療の寛解の指標としてきわめて有用である。そして、もう一つの大きな要因は前述した投薬期間の長期化が大きく関与している。これにより社会生活を営みながら治療をつづけられるようになったからである。

それでは外科的治療について考えてみる。以前には、今日であれば抗甲薬で寛解していたような人まで手術を施行していた。しかし、これらの人の大多数が正常機能を維持し良好な社会生活を享受している。確かに手術は有用であるが、外科的治療は主役とは言えなくなった。しかし、次のような人達には適応となる。すなわち甲状腺腫に腫瘍が合併している人、甲状腺腫が100グラム以上等の大きい人、抗甲薬が副作用で使えないか、中々減量できず社会生活上の早期の寛解を期待する人等は手術の適応となる。また、この手術手技を保持することが、私どもの病院の責務であるような思いがある。

平成10年（1998年）に伊藤公一が三代目院長になった。私は以来細々と治療のごく一部を担当している隠居院長のようなものである。それでもあと2年で私の甲状腺疾患の専門医としての経歴も半世紀に及ぶことになる。ここに今日までバセドウ病の経験談を述べた次第である。

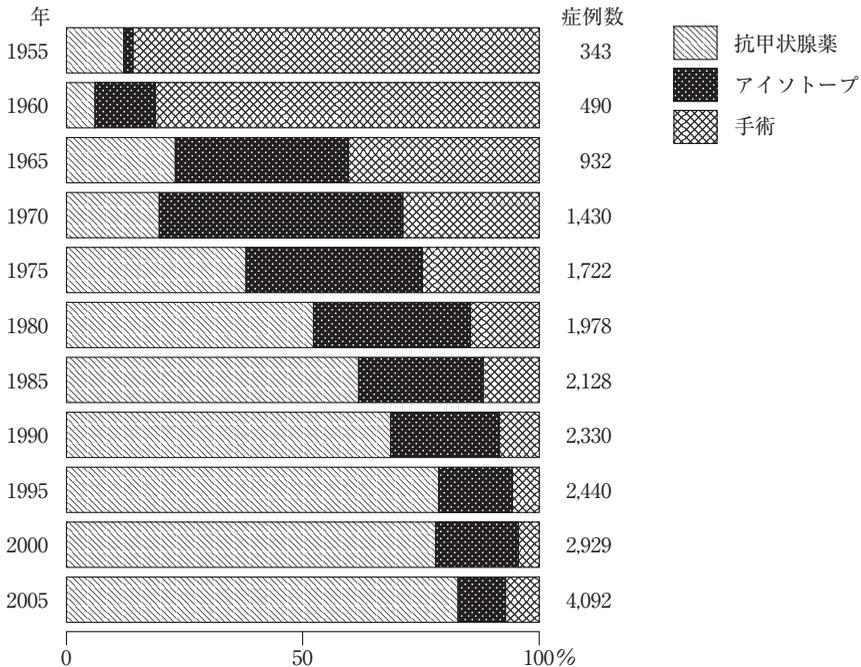


図 伊藤病院におけるバセドウ病治療法の経時的変化

甲状腺疾患の診療・研究の 将来展望

[略歴]

1956年 京都府立医科大学卒業
1961年 同大学院修了
1966～1968年 MIT (Boston) 留学 (Dr.DeGroot Lab)
1973年 京都府立医科大学講師 (第2内科)
1976年 滋賀医科大学助教授 (第2内科)
1982～1997年 滋賀医科大学教授 (臨床検査医学)
1998年より 生産開発科学研究所学術顧問



越智 幸男

滋賀医科大学名誉教授

日本甲状腺学会50周年記念の年と聞き、この50年間の私がかん与してきた研究部門の歴史を振り返り、次の50年先に解決すべき問題点を述べてみたい。

51年前にバセドウ病(バ病)患者血中LATSが発見(Adams、1956)された。LATSがIgGであることから抗体と推定され、臓器刺激性抗体として注目され、対応抗原の検索が始まった。また1952年には T_4 より甲状腺ホルモン活性が強い T_3 が見出されている。私は1966年、DeGroot先生(MIT)の所に留学しLATSの研究を始めた。LATS活性が抗 κ と抗 λ 抗体で中和されることから、LATS-IgGは κ と λ -chainをもつ polyclonal antibodyであることを報告した。帰国後LATS陽性血清から protein A-カラムを用いてLATS-IgGが簡単に精製されることを報告した。しかし現在でもバ病TRAbが polyclonal antibodyか monoclonal antibodyかは未解決である。今後この不明瞭な問題の解明を期待したい。

1985年バ病のTRAbが ^{125}I -bTSHのTSH receptorへの結合を抑制するので、この原理を用いたキット(Smithの第1世代法)が作られ、TBII測定 of 臨床応用が始まった。私達はバ病患者で抗bTSH抗体のためTBII値が異常陰性を示す最初の症例を報告した。この抗体はバ病の0.1～1.0%程度陽性であった。この患者の真のTBII測定は不可能であったが、第2代法のTBII測定キットでは可能となった。私の共同研究者の梶田はこの抗体はbTSH-aに対する特異的抗体であることを報告した。また、この抗体はTRAbの抗idiotypic抗体か、この抗体の抗idiotypic抗体がTRAbである可能性も推定されるが、この抗体の病態生理的意義は今後解決すべき問題点である。

TBII陽性の甲状腺機能低下症のIgGはcAMP産生を惹起しないが、TSHや

TSAbのcAMP産生を抑制するのでblocking antibody (TBAb)として報告されている。TBAb自体は甲状腺に直接障害を与えないので、私はnon-stimulating receptor antibodyの命名法が適切と思っている。

1995年にバ病のTSAbは、ブタ甲状腺を用いるcAMP産生を測定するキットの臨床応用が始まった。私達は被検血清中のIgGを沈殿させるPEG 12.5%法よりもPEG 22.5%法がより高いTSAb活性(2~10倍のcAMP産生)を示すことを報告した。これはPEG 22.5%沈殿分画に巻き込まれたPEGがTSAbのcAMP産生を促進したためであった。しかしPEGはTBAbには無影響であった(1997)。2000年からTSAbアッセイ法のキットはPEG 12.5%沈殿分画法に代わってPEG 22.5%沈殿分画法が使用されている。またTBAbをブタ甲状腺細胞に結合させた後、抗IgG抗体(抗Fab、Fc、 κ 、 λ)を加えて保生するとcAMPが起こるようになる(conversion phenomenon)が、PEGを加えてもcAMP産生は起こらない。またTSAb結合ブタ甲状腺に抗IgG抗体を加えてもcAMP産生は起こらないが、PEGを加えるとcAMP産生促進が認められることを報告した。このようにTSAbのcAMP産生促進にはPEGが特異的であり、TBAbのcAMP産生には抗IgG抗体が特異的である。この機序の解明はTSAbとTBAbの本態解明につながると思われる。

TSAb陽性のバ病からTBAb陽性の甲状腺機能低下症になる症例、この逆の症例も報告されている。これらの症例からTSAbとTBAbの両者が存在しても活性の高い方が陽性となるというBalance theoryが推定されている。臨床的には高値のTSAb陽性例(TSAbが>600%)ではTBAbの測定は不可能である。今後高値のTSAb陽性下でのTBAb特異的測定法を期待したい。

眼突の強いバ病患者はTSAbが高値(一般に>1,000%)である。また眼筋抗体などの免疫機序も眼突の増悪因子であると報告されている。LATSはバ病の10%に陽性であるが、EMO症候群の患者ではLATSが100%陽性である。LATS陽性例ではTBIIおよびTSAbともに高値である。眼突はTSAbが主に関与すると私は推測している。眼突因子の解明やLATS(+)と(-)のTSAbの構造の差異は今後解明すべきと思われる。

バ病のanimal modelがマウスで作成されており、血中 T_4 、 T_3 の高値とTBIIやTSAbも陽性であるが、同時にTBAbの混在も報告されている。しかし眼突の出現は未だ報告されていない。TSAbとTBAbのTSH receptorのepitopeが

明らかになれば、バ病と甲状腺機能低下症のそれぞれの animal model が作成できると思われる。

バ病の治療はチウラジールやメルカゾールの goitrogen 剤が50年以上も使用されている。分子生物学的手法に基づいたバ病や甲状腺機能低下症の病態解明から画期的な新しい診断、治療法が21世紀中に確立されることを期待する。

グローバルな甲状腺学者に

〔略歴〕

1962年3月 群馬大学医学部卒業
1963年3月 在日米陸軍病院（座間）にてインターン修了
同 4月 群馬大学大学院医学研究科入学（第一内科）
1965年11月 米国留学（UC Berkeley, Univ. of Iowa, UCLA）
1973年6月 信州大学内分沁内科助教授
1983年4月 山梨医科大学内科学講座第三教室教授
2001年4月 山梨医科大学名誉教授、塩山市民病院名誉院長、現在に至る。



女屋 敏正

山梨医科大学名誉教授
塩山市民病院名誉院長

日本甲状腺学会も50年になるとは早いものです。American Thyroid Association（ATA）の年次集会が今年で78回、European Thyroid Association（ETA）の年次集会が32回ですから、日本甲状腺学会も古くなったものです。このうち、私が大学院の新生として甲状腺の研究を始めてから、数えてみると何と44年にもなるのですから驚きです。甲状腺学がまだ若かったせいもあり、当時の甲状腺学会は大変に活発で、楽しいものでした。若い研究者達の丁々発止の討論は今でも忘れられません。この50年の間に甲状腺学も、他の学問と同様に大きく進歩したことは言うまでもありませんが、最近の甲状腺学会、特に日本甲状腺学会は余り面白くなく感じているのは私だけでしょうか。細胞でも人間でも成熟すると確かに活力を失います。

さて、人生50年ではありませんが、日本甲状腺学会も50年で活力を失わないようにするためにはどうしたらよいのでしょうか。

甲状腺研究の中心をなしていた大学の若手研究者達は一体どうしてしまったのでしょうか。大学の独立法人化のためか、研修医制度の変化のためか。こんな口実が聞こえてきます。30年位前のことですが、実験動物やアイソトープの代金をポケットマネーで支払っていたことを思い出します。甲状腺を専門にしていたら、教授にはなれないと言われた時代もありましたが、そんなことはありませんでした。ただ現在、日本の大学での国際的な研究業績が激減しているという論文を読みました。最近の日本では経済的な格差が問題になっていますが、グローバルな目で見ると大学間の格差も生じているのではないのでしょうか。教育情報誌として知られる英国「タイムズ」誌の別冊THESがまとめた「世界大学ランキング2006」で、1位はハーバード大学（米国）、2位はケンブリッジ大

学、3位はオックスフォード大学など上位13位までは米国または英国の大学が選ばれました。日本の大学では東京大学が19位（日本1位）、京都大学が29位、大阪大学が70位など、500位に入ったのは33校のみでした。このランキングをどのように判断するかは別としても、最も重要視されているのは大学の研究力（研究者の評価40%、教員一人当たりの論文被引用数20%）などです。余談になりますが、私個人のを停年退官時にまとめたものを、すこし紹介してみます。2001年1月19日現在で、被引用論文213編の被引用回数は2,892でした。これはWeb of Science (ISI) によるもので、自分の論文が約3,000編もの論文に引用されたことを知って少々驚きました。日本の若手研究者はもっともっと世界に目を向けてもらいたいものです。十数年前にNIHのDr L.D.Kohnと私とでInternational Symposium on Molecular Thyroidologyを立ち上げましたが、私も停年になり、日本甲状腺学会に細々と引き継いでもらっています。具体的にはATAやETAの年次集會に出席することをお勧めします。航空運賃も格安になり、何事にもグローバルな時代です。年に一回アメリカやヨーロッパの友人に会うのも楽しいものです。学問的にも刺激を得るのが何よりです。写真は昨年ATA (Phoenix) のレセプションの時のものです。向かって右が、“Thyroid”のチーフエディターのDr. Terry F. Daviesで、左がDr. Inder Chopraです。二人とも米国への移民で世界を股にかけて活躍した人たちです。特にユダヤの血を引く研究者達は素晴らしく、私にとっては忘れられない友人が多いのは何故でしょう。最後に、甲状腺学を愛する皆様、我々はグローバルな家族です。甲状腺と共にグローバルに生きましょう。

私の好きな言葉：

“Scienceほど美しく、
楽しいものはない”



甲状腺研究から学んだこと、 AOTA のこと

〔略歴〕

1964年 京都大学医学部卒業
1969年 京都大学大学院医学研究科博士課程修了
1970年 米国ロチェスター総合病院内科に留学
1971年 スタンフォード大学核医学科に留学
1974年 京都大学医学部附属病院放射線部助手に採用
以後核医学講座講師、助教授を経て
1987年 京都大学医学部核医学講座教授に就任
2003年 京都大学名誉教授、公立小浜病院長に就任 現在に至る。



小西 淳二

京都大学名誉教授
杉田玄白記念公立小浜病院院長

日本甲状腺学会の50周年にあたり、甲状腺研究の日々を振り返り、感じていることを二、三述べて、今後の展望に代えたい。

私が甲状腺の診療と研究に携わるようになったのは、京都大学第2内科の大学院（三宅 儀教授）に入学した昭和40年（1965年）で、学会には翌年（1966年）東大病院で開かれた第9回甲状腺研究会から出席している。そのときのテーマの一つは「LATS、EPSについて」であった。

当時の京大第2内科の甲状腺グループは鳥塚莞爾先生をトップに総勢13名を数える最大のチームであった。三宅教授よりいただいたテーマは、「バセドウ病のアイソトープ治療に関する研究」で、その頃問題になっていた晩発性機能低下症の発症機序を探るという臨床研究であった。毎週のようにI-131治療をしながら、実験室では、わが国におけるLATS研究の草分けの一人、森 徹先生に手ほどきを受けLATS測定に没頭していた。臨床では晩発性機能低下症を防ぐ試みとして、森先生の指示で、4 mCiの減量法を試みていた。

研究では、常に新しい測定法、分析法の開発が新しい世界を開いてきたが、大学院では放射能基礎医学教室（菅原 努教授）での仕事も含め、いろいろな実験手技を身につけることができ、のちのち役立った。

大学の研究室が封鎖された1970年から、NY州Rochester のRochester General HospitalでStraight Medical Internを1年勤め、その後、森 徹先生の後を継いで、Stanford大学のKriss教授の下で、研究を再開した。Kriss教授はLATSの仕事で世界をリードしてきただけに、ユニークなアイデアで研究をしていた。臨床観察から得たいろいろな新しいアイデアをぶつけて、常に周りの専門家からそれを解析する手段を学ぶ姿勢には感心した。周りにはノーベル

賞級の学者と昼食をしながら討論できるのが、Stanfordの強みだと感じた。ここではKriss教授の甲状腺眼症の「サイログロブリン自己免疫説」を支持するデータの一つとして、外眼筋の膜とサイログロブリンの親和性を見出した。また、Dr. Payneとの共同研究を通じて笹月健彦先生と出会い、その後のHLAの研究につながった。何よりも、アルバイトをしないで研究に専念できる時間をもつことが、研究の進め方の基本を学ぼうと、重要だと感じた。

このように多くの指導者に恵まれ、いよいよ帰国後は鳥塚教授の創設された核医学教室で、自ら仕事を進めることになった。70年代はテクノロジー的にはRIAに続いてRadio-receptor assay (RRA) の開発が焦点となった時代で、我々はTSHのRRAの開発にまず取り組んだ。RRAは感度が十分ではなかったが、レセプター抗体測定に有用であることが判った。Smithらは、TSHのRRAを利用して、バセドウ病の甲状腺刺激抗体がTSHレセプター抗体であることを示し、この活性をThyroid stimulating immunoglobulins (TSI) と呼んだ。ところが、TSIの測定を重ねていた我々は思いがけず、非常に強いTSI活性をもつ機能低下症の女子高校生に遭遇した。当時、遠藤啓吾先生によるレセプターアッセイと、笠木寛治先生による生物活性の測定系（当時はHTACS）の両者をもっていた我々は、これがTSIではなく、刺激活性のないブロッキング抗体であることを直ちに明らかにすることができた（1978年）。以後、RRAで検出される抗体には、我々の提唱したTSH-binding inhibitor immunoglobulins (TBII) という呼称が使われるようになった。その後の松浦信夫先生による新生児一過性甲状腺機能低下症の発見など、多くの方々との共同研究により、ブロッキング抗体の病因的意義が解明され、1985年に「ブロッキング抗体による甲状腺機能低下症」の疾患概念を初めて提唱することができた。例外的な症例、予想に反するデータが、隠れている真実に光を当てる契機となることを体験し、臨床の場に埋もれている宝をいかにして見つけ出すか、そのための測定系の開発と、偶然出会った幸運を見逃さないSerendipityの重要性をつくづく感じた次第である。

最後に甲状腺領域の国際学会について触れたい。5年に一度の国際甲状腺学会 (ITC) は2010年にパリで第14回目を迎えようとしている。これを組織する4つの地域甲状腺学会のうち、最も古いAmerican Thyroid Associationは、1923年の創設である。これに対し最も若いのがAsia & Oceania Thyroid

Association (AOTA) である。AOTAはITCをアジア・オセアニア地域に誘致するために、オーストラリアの提唱で1978年にシンガポールで発足した。私は第一回より出席しているが、1985年に長瀧重信先生が会長に就任された時から、事務局長を担当することになった。2000年の京都でのITC開催で、その職責を終え、韓国へ事務局を渡した。しかし、2005年には再び日本に事務局が帰ってくることになり、色んないきさつから私が会長を引き受けさせて頂いた。事務局長は村田善晴先生にお願いしている。日本甲状腺学会は従来の北東アジア地域での日韓や日中の国際会議をすべて、AOTAの活動に一本化する方針を決め、全面的にAOTAを支援していただいている。アジア・オセアニア地域は広く、かつ発展途上国がほとんどであるため、学会の運営は容易ではないが、アジア地域のリーダーとして日本への期待は大きい。その役割を果たすためには、若い方々のアジアへの関心を高めていかなければならない。大切なのは定期的に地域の人々と顔を合わせ、コミュニケーションできる場をもつことである。同じく広い地域を抱え、途上国ばかりのLatin American Thyroid Societyも2年ごとに学会を開催している。これに対し、AOTAはITCの間に一回しか開かれていなかった。そこで、2月にマニラで開かれたAOTA学会にて、もっと回数を増やし定期開催とすることを提案した。その結果、今後はITCの2年後に当地域内の途上国で、4年後に先進国で、それぞれ定期的に開催することになった。すなわち、2005年と2010年のITCの間に、1回は既に今年マニラで開かれたが、もう一度2009年に名古屋で開くことになった。21世紀はアジアの時代と言われている。今後は定期開催することで、会員の皆さんがAOTA学会に多数参加して下さることを期待している。

若い世代へ： 甲状腺学発展のために

〔略歴〕

1966年 群馬大学大学院医学研究科修了
1968～1971年 米国オレゴン州立医科大学留学
1976年 群馬大学講師医学部付属病院（内分泌内科）
1989年 群馬大学教授（検査部、翌年臨床検査医学）
1997～2001年 群馬大学医学部付属病院院長
2001年 群馬大学名誉教授・宏愛会第一病院院長
2005年 群馬バース大学学長



小林 功
群馬大学名誉教授

日本甲状腺学会50年の記念に際し、寄稿させて頂くことは誠に光栄であります。

私の拙い過去を振り返り、若い世代への伝言を贈りたいと思います。

1. 人との出会い

私は昭和36年群馬大学を卒業し、インターン終了後、母校の第一内科（教授：七條小次郎先生）に入りました。インターン時代のアルバイト先で山田隆司先生（信州大学名誉教授）に会ったのが運のツキでした。甲状腺ホルモンは脳下垂体前葉以外に、視床下部にも作用することを発見し、先生は米国甲状腺学会バン・メーター賞を受賞し帰国間もない頃でした。当時、山田先生は長身で蝶ネクタイがよく似合いました。研究室では下田新一先生（獨協医科大学名誉教授）は留学中で、同級生に竹村喜弘君（獨協医科大学名誉教授）ら、一級下に女屋敏正先生（山梨医科大学名誉教授）も参加します。

当時の甲状腺外来では甲状腺の大きさを皮膚鉛筆で輪郭を描き、薬包紙を上のにせて写しとり、カルテに糊で貼っていました（私は今でも実行しています）。過剰のメルカゾールで甲状腺機能低下に陥ると、甲状腺は大きくなるというわけです。今では血液中のTSHの測定で簡単ですね。甲状腺ホルモンはPBIで代行し、甲状腺¹³¹I摂取率とシンチグラム、それに太い針による生検による組織像。臨床症状と甲状腺の触診が頼りでした。

研究室では山田先生の取り出したネズミの甲状腺重量を天秤で読み取ることやネズミの心穿刺による採血がし易いように介助する役ばかり。学位の仕事は当時の内分泌研究所の山本清先生（後に鈴木光雄教授）のところで、甲状腺脱ヨードの仕事をして頂きました。

昭和43年9月、先輩達の留学先である米国オレゴン州立医科大学（現オレゴン健康科学大学）内分泌部門のモンテ・A・グリア教授の下へ。グリア先生は、当方の言葉がよく通じないせいもあってか、実に優しく、「イサオくん、おげんきですか」と励ましてくれました。

昭和46年4月帰国。この時、恩師山田先生は信州大学へ。やがて女屋先生も赴任。下田先生は新設の獨協医科大学へ。竹村君も同行する。母校に残った私は学園紛争後の若手数名と一緒に悪戦苦闘が始まる。昭和51年、第一内科講師から新設の内分泌内科講師に。この頃から、 T_3 抑制試験などバセドウ病の寛解指標をめぐる学会の臨床研究の発表も活況でした。「出産後甲状腺症候群」、「無痛性甲状腺炎」「 T_3 優位型バセドウ病」など新しい疾患概念も提唱されました。

平成元年5月。私は母校の検査部へ移ることになりました。大学では聴診器を捨てることになります。検査部では検体の自動測定化が進み、 FT_4 や FT_3 、TSHなどのキットの検討などもやりました。やがて遺伝子診断の時代に入っていきます。平成13年3月母校を退職。民間の病院で4年間院長も経験し、17年4月から医療系大学に移り、次世代の医療を背負う人材育成に当たっている昨今です。しかし、今でも甲状腺疾患の患者さんは何時でも何処でも診察しております。

2. 伝統を作るといふこと

私は医師になりたての頃、実のところ、甲状腺（クビ）の医者で一生終るかどうが不安に思ったことがあります。ところが、偉い先生たちとの邂逅によって、人間にとって一番大切なことは「人との出会いではないか」と思うようになりました。私にとって雲の上の存在ながら数々の七條語録を残した七條先生、今でも厳しく近寄り難い恩師山田先生、魔法にかけられたように研究の面白さを教えてくれたグリア先生。

私の後任にはグリア教室出身の後輩村上正巳君が就任。グリア門下の最後の弟子犬飼敏彦君も竹村君の後任に。そして、同門から、山田先生の甲状腺ホルモンの視床下部への関与を遺伝子レベルで追究してきた森 昌朋教授は昨年度日本内分泌学会賞に輝く。ここに至る道程は約半紀の時日を要したことになります。

3. 若い世代へのメッセージ

「ルーツを大切に」。これは私の好きな言葉の一つであります。誰でも貧しかったあの時代の木造の地方大学の研究室で「研究する者は救われる」と説いたのは山田先生でした。「甲状腺」という小さな内分泌臓器には炎症・腫瘍・自己免疫等多彩な疾患モデルが存在しています。診断も治療も進歩しましたが、まだまだ患者さんは多数います。自信をもって診療に研究に励み、「新しい病態」を発見して、21世紀の医学に寄与して欲しいと期待しています。

甲状腺・甲状腺ホルモンとは何か —基礎甲状腺学への期待—

〔略歴〕

1957年	東京大学理学部化学科卒業
1985～1996年	群馬大学内分泌研究所教授
1991～1995年	日本内分泌学会甲状腺分科会幹事
1992～1994年	群馬大学内分泌研究所所長
1992～1996年	日本内分泌学会理事
1996年	群馬大学定年退職



近藤 洋一

理学博士
群馬大学名誉教授

三宅賞（1992年）、アジア・オセアニア甲状腺学会 第一賞（1995年）

20世紀後半は生命科学、特に遺伝子科学の発展により、代謝系と蛋白質化学の時代、ゲノムの時代を駆け足で通過した。甲状腺の研究もその範疇に入る。周知のように、甲状腺細胞の増殖、ホルモンの合成と調節および標的細胞での甲状腺ホルモンによる調節機構、さらに自己抗体の精密な解析が行われた。その成果はバセドウ病、橋本病、甲状腺ホルモン不応症の診断に確固たる基盤を作った。残された問題も多いが、新しい世紀には新しい視点から、改めて甲状腺とは何かを問う研究も期待したい。

残された問題

Jamshed Tataが今年の始め、甲状腺ホルモン作用機構研究に残された問題を4つあげた。①細胞膜やミトコンドリアを起点とする情報伝達系と核受容体の関係、②300に及ぶ核タンパク質中の未知cofactor、③non-genomic作用の実態、④進化における甲状腺ホルモン受容体構造の安定性の意義、である。現実的な短期目標のように見える。同じような見かたで①corticotrophで発現する新甲状腺受容体アゴニスト thyrostimulinのthyroid axisへの影響、②thyroglobulinの細胞制御機能の意義、③ヨード化によるthyroglobulinエピトープの変化と自己免疫の関係、など甲状腺研究の課題も例示しておく。

新しい視点1：甲状腺組織の特性と種差を生物の歴史に位置づける。

50年前、ホルモンと言えば古典的ホルモンだけだったが、今では、endocrine、paracrine、autocrineを問わず、神経伝達物質、増殖因子、サイトカイン、その他、細胞外から細胞内反応を制御するほとんど全ての分子が古典的ホルモンと同じカテゴリーの機能分子と認識されている。いずれも受容体を介して細胞内反応系を動かし、因子の化学的性質とは無関係な反応を誘導するからである。

実は、cAMPによる粘菌アメーバの集合、接合因子による酵母菌の接合も同一様式で起こる。このカテゴリーは種差も反映しない。生物は自然淘汰を含む複数の方法で既存機構の変異で生じた異質性を新種生物に生かしてきた。それが種の起源である。同一性と異質性は生物史の裏と表といえよう。したがって、同一性による分類にも一理ある。だが、異質性も明らかにしないと生命は理解できない。

最下等の脊索動物ホヤには濾胞構造がなく、ホルモン作用も未確認であるが、甲状腺特異転写因子の相同分子と peroxidase を持ち、thyroxin 合成細胞もある。Amphioxus、hagfish、lamprey などホヤと脊椎動物の間に位置する動物ではホルモン合成系、濾胞構造、thyroid axis が中間的な様相を示す。魚類でも thyroid axis は移行型と考えられる。ホヤのゲノム解析は終了し、その他の下等生物の解析も進んでいる。これらの素材を利用すれば、甲状腺機能の一部に関する実験モデル作成も可能であろうし、免疫機構と同時期に成立した内分泌系、さらに thyroid axis 成立の生物学的位置づけも可能であろう。

新しい視点2：Thyroid axis と細胞内制御系をシステムとして解析する。

甲状腺細胞内の各種制御システムの流れ図は甲状腺とそのホルモンのある平均的条件での行動の一瞬を描いた静止画のようにも思える。たとえば、甲状腺細胞の増殖機構はTSHのほかEGF、HGF、などにも反応し、情報伝達カスケードは複雑に重なり合った流れ図で説明される。だが、その図からは、環境変化があればもちろん、変化がなくても各カスケードがどのような量的・時間的関係で動くのかは見えてこない。21世紀にはダイナミックな生命活動における甲状腺の活躍を知りたいではないか。

変化する環境条件の中で、甲状腺をめぐる制御系システム構成要素の時系列に従った量的変動からシステムの動的特性を捉えることは不可能ではない。哺乳類の時計遺伝子の実態とネットワークの作動も明らかになりつつある。いずれ、システムの時間生物学的検討も織り込めるだろう。無細胞系から *in vivo* にいたる多種の実験系を使ったシステム生物学といった仕事が期待される。そのため必須のデータの一つは、大規模な臨床研究から得られるヒトの病理-生理の移行像ではないか。新たな視点からの基礎・臨床共同作業も期待したい。

21世紀の甲状腺診療・研究への 展望— 2, 3 の提言—

[略歴]

1965年 東京大学医学部卒業
1975～1976年 米国ハーバード大学ソーナイク研究所研究員
1987年 東京大学医学部助教授
1995年 杏林大学医学部教授
2001年 杏林大学医学部退職後、現職
第41回日本甲状腺学会会長



内村 英正
鎮目記念クリニック
内分泌部長

今回の執筆のテーマが上記のごときのものでありますが、遠大なこのテーマにそぐわない内容かも知れませんが常日頃感じていることを述べることに致します。すでに読んだ方もいるかと思いますが昨年のATAのOfficial JournalのThyroidの12月号にEditor in ChiefのDr. Terry F. DaviesがEditorialで述べているのですが「ATAの発展のためには活発な臨床的および基礎的研究が無ければならない」と、そのためには「会員の会へのDonation（寄付）が強く望まれる」ということです。近年のupdateの基礎的な研究内容については我々の世代には難解な部分が多いのですが、臨床的研究にしても基礎的研究にしても多額の研究費を必要とすることは誰もが認めるところです。私もATAのcorresponding memberとして年会費の送金の時に同時に些少なからず寄付金を送金しております（年会費のinvoiceに前年度に行った寄付金の額が書き込まれており、変更しなければ寄付としてとられます）。ATAの例に倣わなくても、甲状腺の診療は臨床的、基礎的研究の裏付けがされてこそ展望がひらけるものと思われまます。そのようなことから、これからの甲状腺診療、研究を担っていく人たちのためにその能力を十分に発揮してもらうための環境を作ることが我々世代の責務ではないかと考えます。

日本甲状腺学会の担当者に教えていただきたいのは、わが国の年間の医学関連研究費（文部科学省、厚生労働省、その他の多くの財団からの）が甲状腺関連の研究費にどのくらい分配されているか、他の研究分野の癌、循環器疾患、脳血管関連疾患などへの割合と比較してどうなっているのか、知りたいところです。おそらくかなり割合は少ないのではと推測されます。

研究費の潤沢さは、どの分野の研究にも活性化の刺激になることは間違いあ

りません。そこで、このことに関して日本甲状腺学会に2、3の提案をしたいと思えます。

- ①毎年の年会費の納入通知時に、各会員に任意に些少な額でも会への寄付金を募る。(振込み用紙にその欄を設ける)
- ②これらの寄付行為に対応するために、日本甲状腺学会は免税対象の特殊法人でないので、その法人化への運動を行う。
- ③基金の集まりに従い、全国に散在していると思われる比較的甲状腺に特化している研究会を支部会として取り込み、資金的に援助して活性化を促進する。
- ④若手の研究者および学会での演題発表者に会への参加費用を負担する。

その他、学会そのもののあり方については

- ⑤電子版学会誌を出す。
 - ⑥学会HPを立ち上げ、そこに質問箱を設け一般の人たちからの質問を受け、回答にあたってはその分野の専門医師を宛てる。
 - ⑦会員名簿を作り各人の専門分野を記載し会員相互の情報交換に資する。
- などであります。多少雑駁な話になりましたが、日本甲状腺学会、甲状腺の診療、研究に何らかの足しになればと思ひ述べました。

甲状腺研究の歴史をめぐって

〔略歴〕

- 1963年 東京大学医学部卒業
- 1964年 6月 東京大学医学部第3内科入局
- 1972年 7月 カナダ マギル大学内科研究員
- 1973年 9月 カナダ マニトバ大学生理学教室研究員
- 1978年 9月 東京女子医科大学内科2助教授
- 1981年 10月 東京女子医科大学内科2教授
- 2002年 5月 東京女子医科大学名誉教授



對馬 敏夫

東京女子医科大学名誉教授

今年の甲状腺学会は丁度50年という節目を迎えるとのことである。半世紀にわたって日本の甲状腺学に大きく寄与してきた本学会の発展に努力されてきた多くの先達に敬意を表する次第である。私がいつから甲状腺学会に参加するようになったかは記憶が定かではないが、1970年代にはまだ学会ではなく甲状腺研究会として活動しており、1980年の内分泌学会分科会を経て学会となったのは1996年であるから学会としてはまだ11年である。私が臨床研修を終えて研究室へ配属されたのは1966年頃である。研究課題は下垂体ホルモン、特に成長ホルモンやTSHの分泌調節機構であった。当時はラジオインムノアッセイ(RIA)の黎明期で、インスリンに続いてGHのRIAがほぼ確立された時期である。しかし当時はRIAに必須な抗体の作成、ホルモンの標識などは自ら行う必要があった。また測定には数日を要したものである。TSHのRIAも試みたが測定感度は低く、正常人とバセドウ病患者の血中TSH濃度に差が認められないような状態であった。また甲状腺ホルモンの測定も確立されておらず、PBI (protein bound iodine) の測定や T_3 レジン摂取率 (T_3 -RSU) の測定など間接的に甲状腺ホルモン濃度を推定する状態であった。甲状腺機能の判定に基礎代謝率の測定も一般的であった。バセドウ病クリーゼが疑われる症例でも甲状腺ホルモンの迅速測定が不可能であったため診断や治療効果の判定に苦勞したものである。現在ではTSHや甲状腺ホルモンの測定が迅速かつ正確になり、核医学や超音波技術の進歩も加わって甲状腺疾患の診療がはるかに容易になったことは喜ばしいことである。

甲状腺学の歴史を辿ると紀元前までさかのぼることができる。甲状腺腫に関するもっとも古い記載は中国紀元前28世紀ころの神農帝による本草経とされ

ており、驚くべきことに甲状腺腫に海草が有効であると記載されているとのことである。中国ではその後、傷寒論（BC 770）や葛洪（AD 317～419）や沈氏方（420～512）による記載、16世紀明代になると李時珍による有名な本草綱目などに甲状腺腫の記載があり、更に甲状腺腫に対して海草やブタヤヒツジ甲状腺が有効である旨が記されている。ヨーロッパでもアルプス地方を中心に甲状腺腫は早くから人々に注目されていたようでギリシャのプリニウスやヒポクラテス（BC 470～399）による甲状腺腫の記載がある。クレオパトラといわれているエジプトのレリーフ像には頸部に甲状腺腫と思われる腫脹が認められ、ガンダーラで発見された釈迦のフリーズの一部に巨大な甲状腺腫をもつ人物がある。このように甲状腺腫自体はひろく知られていたものの甲状腺自体の機能については長い間不明だった。古代ギリシャでは甲状腺の役割は気管や咽頭部への分泌液の供給であるとされ（ガレノス；132～200）、気管の付属物とみなされていたと思われる。17世紀に入っても Thomas Wharton は甲状腺の機能は頸部前方の空間を満たし、丸みと美しさを与える器官であると記述している。1800年代の前半になって Basedow などにより甲状腺機能亢進症患者の臨床像が初めて詳細に記載され、甲状腺機能低下症（粘液水腫）は19世紀後半になって記述された。しかし当初はこれらの疾患が甲状腺の障害とは考えられていなかった。心臓や皮膚あるいは神経系の疾患と考えられたらしい。ちなみに Kendall によりサイロキシン（ T_4 ）が同定されたのは1915年である。このような長い歴史を考えると近年の甲状腺学の進歩は目覚ましいものであり、これには我が国の研究者が多大の貢献をしている。しかしながら最近では内分泌の臨床や研究に従事する研究者が減少しつつあると聞く。自分自身の経験でも甲状腺疾患に対する一般医の理解はまだ充分とはいえない状態である。既に甲状腺学会では各種疾患の診断基準や治療ガイドライン作成などに精力的に取り組まれている。今後も若い研究者を取り込んで、日本甲状腺学会がますます発展することを期待するものである。

追いつけ追いこせそして 世界のリーダーに

【略歴】

1956年東京大学医学部卒業。沖中重雄教授、鎮目和男講師に師事。大学院修了後Harvard UniversityのIngbar研究室に留学。東京大学講師を経て、1980年から長崎大学第一内科教授、1997年から放射線影響研究所理事、2002年から日本アイソトープ協会常務理事。

1980年～1985年アジア大洋州甲状腺学会（AOTA）事務局長、1985年～2000年AOTA会長、2000年以降、同名誉会長。2000年に国際甲状腺学会をAOTA会長として主宰。



長瀧 重信

長崎大学名誉教授
日本アイソトープ協会
常務理事

私が医学部を卒業したのが1956年、インターン終了後沖中内科の大学院に入学したのが1957年、日本甲状腺学会（当時は研究会）が設立された年である。当時は大学院入学も研究のテーマもすべて教授のご指命事項であり、「鎮目先生（当時助手）の指導のもとに甲状腺の自律神経支配を研究するように」との教授のご命令が甲状腺との出会いである。

50年前は第二次世界大戦中の医学の遅れを取り戻し、世界に追いつけ、そして追い越せという非常な熱意に溢れた時代であり、先輩のご指導のもと（鎮目グループは、入江、飯野、石井、松田先生）私の最初のfirst authorの英語の論文は藤田拓男先生の卓越した英語のご指導により大学院3年生の1959年に出版され、卒業論文は1961年にEndocrinologyに掲載された。特に前者は、WilliamsのTextbook of Endocrinologyに引用され、世界に追いつけという熱意を持続しながら、Ingbar研究室に留学した次第である。

その後も世界に追いつけ追い越せというテーマが私の、そして我々の世代の熱意であり、この随想を書いている現在まで、日韓、日中、アジア大洋州、そして世界の甲状腺学会における活動を中心に頑張ってきたつもりである。その気持ちで日本が世界に対してリーダーシップを持って貢献できる分野について21世紀の展望を述べることにする。

第一に、わが国の特徴は甲状腺専門の病院が非常に活発なことである。1922年に設立された別府の野口病院のお弟子さんが、神戸の隈病院、東京の伊藤病院を開設され、さらに孫弟子の病院、特殊な甲状腺眼症の病院も加えて膨大な甲状腺疾患患者の集積がある。臨床、また臨床研究、基礎研究においても、この日本の状況はわが国全体として世界的な視野で真剣に考慮すべきである。近未来的には、甲状腺癌患者については世界の動きも考慮しつつ、我が国におけ

る治療のあり方の研究、バセドウ病の治療（内科、外科、放射線科、眼科を含め）の総合的な考え方などが挙げられる。一方、わが国では、新生児スクリーニングが全国的に行われているが、自治体別に集計されている。日本として世界に発表できる体制が望まれる。

第二に、橋本病を発見した日本として、甲状腺自己免疫疾患の分野における活躍が期待される。紙数の関係で紹介できないが、既に世界に認められているわが国の優秀な多くの研究がある。最初の自己抗体として発見されたサイログロブリン抗体、バセドウ病の病因にとって重大な発見である long-acting thyroid stimulator (LATS) の原著は、いずれも 1956 年に発表され、まさに日本甲状腺学会の黎明期から甲状腺自己免疫疾患の研究が始まっている。なお、ここで強調したいことは、甲状腺の研究がすべての自己免疫性疾患の解明につながるという意気込み、甲状腺分野のみに止まらず、常に広く医学全体に興味を持つことが肝要である。

第三は、ヨウ素摂取と甲状腺の関係である。現在でも単一の疾患として世界で一番患者数が多いのは、ヨウ素欠乏症、Iodine Deficiency Disorder (IDD) であろう。わが国では IDD は存在しないが、甲状腺に関係する医師として研究者としては絶対に無視できない疾患である。一方、わが国はヨウ素摂取が多い国として知られている。ヨウ素摂取が多いという特徴からヨウ素摂取と甲状腺の研究に積極的に取り組むことが可能である。早急な問題として各国のヨウ素摂取量は WHO はじめ国際機関に登録されているが、日本は未だに白紙である。国際的な視野で日本甲状腺学会が責任を持って対処することを希望する。

第四に、日本の特徴として放射線の影響がある。世界で唯一の原爆被爆国として、甲状腺に対する放射線の影響の研究は世界をリードできる立場にある。事実私自身の経験として、チェルノブイリ事故の調査で現地を訪れたとき、「原爆症の日本の専門家が来てくれてありがたい」と、現地住民に頼りにされ感謝されたことは忘れられない。その後、チェルノブイリ事故による明らかな疾患は小児甲状腺癌のみということになり、日本の貢献は高く評価されている。今後も世界的に日本の貢献が最も期待されている分野である。

最後に、日本としての特別の優位性を持たない研究についても日本甲状腺学会は多大に貢献してきた。今後アジアにおいて、そして世界において、リーダーシップを発揮されることを請い願うものである。

Histone Deacetylases Inhibitors と癌について

[略歴]

1962年 3月 九州大学医学部卒業
1987年 4月 野口病院 院長就任
1988年 6月～1998年 アジア内分秘外科学会事務局長
2001年 8月 国際内分秘外科学会会長
2001年 11月 ドイツ内分秘外科Theodor Kocher 賞受賞
2002年 11月 日本甲状腺学会より三宅賞受賞
2005年 11月 日本臨床外科学会学術賞受賞



野口 志郎

野口病院院長

甲状腺分化癌の遠隔転移、特に肺転移は放射性ヨード治療が唯一の治療法である。しかし、高齢者ではしばしば治療に充分な量の放射性ヨードを取り込まない場合が多い。また骨転移について言えば、かなりの大きさになるまで転移に気付かない場合も多く、外照射や化学療法の効果も不十分である。未分化癌では放射性ヨードを取り込まないので放射性ヨード療法は不可能であるが、最近では頻度が少ないので日常の臨床で苦慮することも比較的少ない。問題は分化癌の遠隔転移である。患者は血清サイログロブリンが放射性ヨード治療後に少しも下がらないのに神経質になり、医師や看護師に理由を尋ねたり、放射性ヨードの与え方が悪かったと苦情を述べたりして、医療関係者を困らせる。医師も患者さんの気持ちを考えると何とかしてあげたいと考えているのに、放射性ヨードの取り込みがないと、大変残念な気持ちと、何とかならないかという、自分の無力に絶望感を感じる時もある。1997年アカブルコでの国際内分秘外科学会で、Dr. SimonらのRetinoidによる甲状腺癌の分化誘導 (Simon Det al : World J Surg 22 : 569-574, 2002) の講演を聴き大変感激した。しかし、彼らの使ったRetinoidは13cis retinoic acidであり、我が国では医薬品として使用できない物であることがすぐに分かり大変失望した。その後「必ずしも13cis retinoic acidでなくても良い」、という文献も現れ、一方では「retinoic acidはほとんど効果がない」という論文も発表されたりして私の期待は外れてしまった。

Histone acetylases と histone deacetylases (HDACs) とは共に histone のアセチル化の程度を決定する。このアセチル化の程度は遺伝子の発現に影響を与えると共に、HDACの阻害剤は少数の遺伝子の転写に変化を与えて多くの腫瘍

細胞の成長を阻害し、分化やアポトーシスを起こさせる。腫瘍ができるということは不適切な細胞の増殖あるいは細胞死の様相の変化を意味しているが、細胞が分化したり死亡したりする場合には、必ずしも生存の条件が完全に破壊されているわけではない。多くの化学物質は変異した腫瘍細胞を正常にもどす作用をもっている。癌研究者はこのような物質を使って癌治療の新しい方向を探している。多くのHDAC阻害剤は副作用が出ない程度の量で *in vitro* 及び *in vivo* で悪性腫瘍の増殖を抑制する。Histone deacetylases 阻害剤はBenzene環をもつ有機化合物が多いがかなり多彩な構造のものもある。現在知られている主な化合物を列挙すると: Apicidin、Butyrates、Depsipeptide (FR901228、FK-228)、Depudecin、m-Carboxycinamic acid bishydroxamic acid (CBHA)、MS-275、CI-994 (N-acetyl dinaline)、Oxamoflatin、Pyroxamide、Scriptaid、Suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA)、TPX-HA analogue (CHAP)、Trapoxin、Tricostatin A (TSA)、Valproic acid などである。HDAC阻害剤は担癌動物の癌の増殖を阻害する。Butyrate analogの一つであるphenylbutylateは *in vivo* で癌の増殖を抑制する。しかし、比較的多量のphenylbutylateを使用しなければならないので深刻な毒性がある。しかし、HDAC阻害剤の中にはTSA、CHAP1、CHAP3、SAHA、Pyroxamide、CBHA、Oxamoflatin等のように、静脈注射または腹腔内注射で実験動物の乳癌、前立腺癌、肺癌、白血病、胃癌、神経芽腫などにほとんど副作用がなく増殖を抑えるものもある。

Histone deacetylases inhibitorは、今後の癌治療に非常に大きな影響を与えるものと考えられる。

21世紀の甲状腺診療・研究への展望

[略歴]

1958年 京都大学医学部医学科卒業
1966年 「TSHとLATSに関する臨床的研究」で学位取得
1968～1971年 米国スタンフォード大学留学 (Prof. JP Kriss)
1990年 京都大学医学部教授 (臨床検査医学講座)
1993年 第36回日本内分泌学会甲状腺分科会会長、
第3回日中甲状腺会議会長
2000年 日本たばこ産業株式会社京都専売病院院長
2005年 東山武田病院院長
2007年より同総長
現在に至る



森 徹

医療法人財団康生会
東山武田病院総長

日本甲状腺学会が設立50周年を迎えたことを、心からお慶び申し上げます。

50年前といえば、甲状腺に関する自己免疫の概念が確立され、またバセドウ病患者血中にLATS (現今のTSH receptor抗体)が発見されたところである。この頃を契機として、甲状腺に関する研究や検査法が急速に進歩した。

検査では、*in vivo*の甲状腺摂取率検査、シンチグラム、超音波検査、穿刺吸引細胞診が普及し、*in vitro*では各種ホルモン濃度、各種自己抗体、サイログロブリンなどの測定がかなり正確に行えるようになり、的確な診断が可能になった。研究面の進歩は一層顕著で、すでに甲状腺に関連する各種遺伝子の解明も進み、甲状腺の構造や機能、さらに各種疾患概念の理解が深まった。

今日までの甲状腺学に関する日本人研究者の貢献を振り返ってみると、橋本策博士によるStruma lymphomatosa (昨今の橋本病)の記載を嚆矢として、まさに枚挙の暇もないほどである。ことにこの50年間においては、バセドウ病関連ではHuman Thyroid Stimulatorの発見、blocking type TSH receptor抗体による甲状腺機能低下症の報告、TSAb測定法の開発・改良、バセドウ病の遺伝性素因、ことにHLA-DPの関与、ひいては自己免疫性TSH receptor病の概念の確立、ヒトTSH receptor遺伝子の解明、バセドウ病モデル動物の作成など、橋本病関連ではThyroid Peroxidaseの発見、出産後一過性甲状腺機能障害およびヨード過剰による一過性機能低下症の報告など、さらにヒトTSH遺伝子の解明とTSH単独欠損症の解析、Pit-1遺伝子異常の解明、TRH遺伝子の解明とTRH単独欠損症の解析、ヒトThyroglobulin遺伝子の解明とその異常に基づく遺伝性機能障害の解析等々、まさに赫々たる成果をもたらした。

残念なことに、これらはほとんどが今から10年以上前のものであり、最近

は学会に出てもあまり目新しい知見が出てこないと感じているが、すでにやり尽くされたのだろうか？

欧米の甲状腺学会は、かなり早い時期から臨床重視の方向性をもっていた。一方、日本においては、大学が学会の中心であることもあって、研究重視で来た。最近になって専門医制度が取り入れられ、その効果で学会員も急増し、臨床重視の方向性が色濃くなってきた。若い医師は学位よりも専門医を志向しており、また、入局者が減少している大学では、研究が進んだため一層甲状腺に関する研究テーマが出しにくくなってきた。必然的に、近い将来大学は甲状腺に関する教育・指導を十分に行えなくなると思われる。日本には大学よりもはるかに多くの患者を持つ甲状腺専門病院が少なくない。甲状腺に関する臨床研修を大学ではなくて専門病院で行うようにするのが良いのではないかと思っている。

21世紀の研究はどうなるのか？ かなり悲観的な展望しかないが、こんなことが分かればと思っている項目を羅列する。①なぜヨードの少ない陸上生活を行う動物に甲状腺が必要なのか？ ②バセドウ病および眼症の画期的な治療法、③抗甲状腺剤の薬物感受性の解明、④バセドウ病の寛解の指標、⑤クレチン症の成因と予知・予防法、⑥甲状腺未分化がんの治療法、⑦濾胞がんの診断法、⑧腺腫様甲状腺腫の成因解明などが、私としてはぜひ究明してほしいと思っていることである。いくら臨床重視といっても、厚労省のお先棒かつぎで抗甲状腺剤の投与量のガイドライン設定に明け暮れていては致し方ない。せめてSNPs分析で薬剤感受性素因を解明することくらいは、抗甲状腺剤を多用する本邦の甲状腺研究者の使命ではなからうか？

甲状腺疾患は患者数の多い病気である。したがって、今後も臨床のニーズは減らないと思われる。検査などが一層普及し、風邪や高血圧のように一般の医師がガイドラインに添って日常の診療を行えるようになるのか（そうなれば外科医以外には専門医は必要なくなる）、専門医がより必要になるのかは、学会が今後どのような方向性をもって進むのか、また、どれだけの指導力を発揮していけるかに懸かっているように思う。一層のご発展を期待する。

甲状腺学を学んで50年

〔略歴〕

1954年3月 前橋医科大学卒業
1957年8月～1959年12月 アメリカ合衆国オレゴン大学医学部研究留学
1961年3月 群馬大学医学部第一内科講師
1966年7月～1967年8月 アメリカ合衆国タフト大学医学部留学
1971年5月 信州大学医学部付属順応医学研究施設内科教授
1983年5月 信州大学医学部老年科教授
1992年9月 柏市立柏病院院長
1999年3月 同上退職 名誉院長
現在に至る



山田 隆司

柏市立病院内科・
名誉院長

1. 50年の経歴—リラックスして、しかし懸命に

私は昭和29年（1954年）に前橋医科大学を卒業し、昭和32年（1957年）アメリカのオレゴン大学に留学し、Dr. Greerの元で2年間勉強しました。更に10年後（1967年）1年間ボストンのタフト大学ニューイングランド、メディカルセンターでDr. Astwoodの元で勉強しました。甲状腺の臨床の場としては、昭和46年（1971年）までは群馬大学、一内の一研で、昭和46年からは定年の平成4年（1992年）まで教授として信州大学で甲状腺の勉強をしました。新設医大（前橋医大）の3回生で誰一人甲状腺を研究する先輩のいない中で、外国留学を考えた私の度胸に皆様方はびっくりしませんでしたか？ 従ってアメリカでは夜半まで、毎日実験し、時には朝方まで研究し、守衛が毎晩私の所に来て「家族が待っているよ。帰りなさい」と言われたり、「この機械はどう動かすの？」と言われたりして、守衛との間に友情ができました。また2度目の留学時には、隣室のフェローと「東京の花うり娘」を歌いながら実験をしたり、あるいはクリスマスの夜実験をして皆を驚かしたりと楽しみながら、勉強しました。こうした国境をはなれ、宗教をはなれて、助け合い、励まし合う事が大切です。学問を通じ世界人になって下さい。

2. 実験の途中で投げ出してはなりません

私達は人間ですから、必ず間違いがあります。しかしその間違いに早く気がつき、突き抜ける勇気を持たねばなりません。私の3つの大失敗は次のごときであります。

①脱ヨード酵素の問題：アメリカから帰国後、 T_4 の脱ヨードが甲状腺ホルモン作用発現に必要と考え、殊にPTU治療中に忘れてはならないと考え、実験し

ましたが、仲々うまくいきませんでした^{1,2)}。何の事はない、2つある脱ヨード酵素を一つの酵素系で考えようとした単純な間違いによるものでした。

- ②TRH 研究中の間違い：私は1957年、Van Meter Prize^{3,4,5)}を受けました。更に進んでTRHの抽出を考え、実験を行っていましたが、仲々うまくいきませんでした。失敗したり、うまくいきそうに見えたりと⁶⁾一定の価が得られませんでしたが。結局これは抽出物のpHによる簡単な間違いによるものでした。
- ③blocking antibodyについて：ここ数年blocking antibodyに関する発表が増加してきました。偶然私達も血中TSHに反応しない症例を経験しました⁷⁾。論文として提出しましたが、色々問題があり、再提出が遅れました。すると「この大事な発表なのに再提出がどうしてこんなに遅れるのか」と言っており、御叱りがEditorからありました。例え1例であっても、2例であっても、正しいと思ったら勇気を出して発表すべきであると思います⁸⁾。

3. 内科領域の勉強と甲状腺の勉強

甲状腺を学ぶ人にとって、一番の問題は、内科系ですと、甲状腺と一般内科とをどう両立させるかということであります。私はNew Engl J MedのCPCを利用し毎週1回学生、若い医師と一緒に勉強しました(表1)。それを統一的にみますと、516回行っておりましたが、内でも消化器の問題が最も多く、82回、15.89%でありました。次いで呼吸器の病気の症例が多く、79回行われて多く、15.31%を占めています。これに比べて甲状腺の症例は僅か3例で、0.58%にしかすぎませんでした^{9,10,11)}。

第2に日常診療時に出会う症例についてみますと、第2表のごとく、消化器系の病気が多くなっています(20.10%)。これに次いで、循環器系の患者が多くなっています。これに比べ内分泌系は2.7%を占め、ここに問題にしている甲状腺についてみますと、僅かに0.3%にしかすぎません。以上のような事実から、甲状腺のみで外来を行おうとした場合、多少、経済的に困難を生ずるかも知れません。しかし私の知っている古い友人についてみると、皆立派にやっています。もしEndocrine hypertensionを加えますと、忙しい外来が出来上がることでしょう。

4. メルカゾールに代わる抗甲状腺剤を

メルカゾールの使用法は：あらゆる疾患の分野において夥しい治療薬が次か

ら次にと案出され、また実用化されて治療成績が著しい変り方を示しています。これに比べますと、バセドウ病の分野には全く変化がありません。残念至極であります。

バセドウ病患者の37%にIgGの上昇がみられます^{8,9,10)}。このため抗ヒスタミン剤につきその作用を調べましたが、今までのところ、有意の効果はありませんでした。

5. 必ず論文にすること

私の恩師Dr.Greerの最後まで残っています言葉に「自分が大事だと思った論文は何回rejectされてもどこかの雑誌で論文にきなさい」があります¹²⁾。また、ノーベル賞をもらった始めの論文がrejectされたDr.Yelowの論文については誰でも良く知っている事です。

<文献>

- 1) Kobayashi I, Yamada T, Shichijo K : Effects of epinephrine and chemically related compounds on enzymatic deiodination of thyroxine, triiodothyronine, monoiodotyrosine and diiodotyrosine in vitro. *Metabolism* 15 : 694-706, 1966
- 2) Kobayashi T, Yamada T, Shichijo K : Nonenzymatic deiodination of thyroxine in vitro. *Metabolism* 15 : 1140-1148, 1966
- 3) Yamada T, Greer MA : Studies on the mechanism of hypothalamic control of thyrotropin secretion : Effect of thyroxine injection into the hypothalamus or the pituitary on thyroid hormone release. *Endocr* 64 : 559-566, 1959
- 4) Yamada T : Studies on the mechanism of hypothalamic control of thyrotropin secretion : effect of intra hypothalamic thyroxine injection on thyroid hypertrophy induced propylthiouracil in the rat. *Endocr* 65 : 216-224, 1959
- 5) Yamada T : Studies on the mechanism of hypothalamic control of thyrotropin secretion : comparison of the sensitivity of the hypothalamas and of the pituitary to local changes of thyroid hormone concentration. *Endocrinol* 65 : 920-924, 1959
- 6) Greer MA, Yamada T, Iino S : The participation of the nerous system in the control of thyroid function. *Ann NYA cad Sci* 86 : 667-675, 1960
- 7) Yamada T, Ikejiri K, Kotani M, Kusakabe T : An increase of plasma triiodothyronine and thyroxine after administration of dexamethasone to hypothyroid patients with Hashimoto's thyroiditis. *J clin Endocr Metab* 46 : 784-790, 1978
- 8) Matsuura N, Yamada Y, Nohara Y et al : Familial neonatal transient hypothyroidism due to maternal TSH-binding inhibitor immunoglobulines. *N Engel J med* 303 : 738-741, 1980
- 9) Sato A, Takemura Y, Yamada T et al : A possible role of immunoglobulin E in patients with hyperthyroid Groves' disease. *J clin Endocr metab* 84 : 3602-3605, 1999
- 10) Yamada T, Sato A, Komiya I et al An elevation of serum Immunoglobulin E provides a new aspect of hyperthyroid Graves' disease. *J clin Encloc met* 85 : 2775-2778, 2000
- 11) Komiya T, Yamada I, Kouki T et al : Remission and recurrence of hyperthyroid Graves' disease during and after methimazole treatment when assessed by IgE and interleukin 13. *J clin End Metab* 86 : 3540-3544, 2001
- 12) 必ず論文にすること, 出会い, そして医学と Science. 信州医師 6 : 363-364, 2005

表 1. 老年科における CPC の回数及び内容

疾患	回数	%	疾患	回数	%
① 消化器	82	15.89	⑮ 副甲状腺疾患	8	1.55
② 呼吸器	79	15.31	⑯ 副腎疾患	8	1.55
③ 心臓	45	8.72	⑰ アミロイドーシス	8	1.55
④ 神経、筋	43	8.33	⑱ 虫垂疾患	8	1.55
⑤ 腎臓	39	7.56	⑲ ウェージナ腫瘍	7	1.36
⑥ 血液	28	5.43	⑳ 乳癌	5	0.97
⑦ 血管	27	5.23	㉑ 甲状腺疾患	3	0.58
⑧ 膠原病	25	4.84	㉒ 糖尿病	2	0.39
⑨ 感染症	24	4.65	㉓ 前立腺癌	2	0.39
⑩ 淋 沍 腫	18	3.49	㉔ 下垂体疾患	2	0.39
⑪ サルコイドーシス	15	2.91	㉕ 寄生虫	2	0.39
⑫ 性殖器	13	2.52	㉖ インスリノーマ	1	0.19
⑬ 骨髄腫	12	2.33	㉗ 高脂血症	1	0.19
⑭ 骨疾患	10	1.94	計	516	100.00

表 2. 病気の頻度

病気の種類	%	病気の種類	%
① 感染症	2.68	⑧ 呼吸器	12.22
② 新生物	2.80	⑨ 消化器	20.10
③ 内分泌代謝	2.76	⑩ 泌尿器	2.87
甲状腺	0.30	⑪ 妊娠	0.68
糖尿病	1.94	⑫ 皮膚	3.34
その他	0.52	⑬ 結合織	10.18
④ 血液疾患	2.48	⑭ 先天異常	0.40
⑤ 精神、神経	5.13	⑮ 新生児	0.09
⑥ 感覚器	8.00	⑯ その他	10.48
⑦ 循環器	15.79		

甲状腺とのおつきあい30年

[略歴]

1969年 群馬大学医学部卒業

1974年 医学博士

1974年 獨協医科大学内科学（内分泌）

1977～1979年 米国ミシガン州立大学生理学

1989～1990年 ベルギー王国ブリュッセル自由大学学際研究所

1993年 獨協医科大学臨床病理学（現 臨床検査医学）教授

現在に至る。



家入 蒼生夫

獨協医科大学
臨床検査医学教授

このたび日本甲状腺学会が発足50周年を迎え、記念すべき第50回学術集会を開催するのを記念して記念随想集を発刊することになったと聞きました。この晴れがましい随想集に寄稿できることは、小生にとって大変名誉なことであると関係者ご一同ならびに学会員の皆様のご配慮に感謝する次第です。とはいえ、もとより浅学非才であり、更に“未熟”であるなら今後“熟す”可能性が残されていると思われませんが、齢六十を越えなお“不熟”である身では表題のテーマに応えられるメッセージを書き記すことは不可能であります。したがって、これまで歩んできた道を単に回想し、綴ることにいたしますが、回想し綴るには、いささか若すぎ、内心忸怩たる気分でありますことをお許し下さい。

小生が医学部を卒業したのは1969年、母校群馬大学医学部の当時、基礎・臨床を問わず“内分泌”を診療・研究のテーマにしていた講座が他の大学より多かったと記憶しています。生理学実習の余韻で、内分泌研究所（現生体調節研究所）生理学教室に出入りし、「ヒトへの寒冷曝露の甲状腺に与える影響」“冬の巻”に立ち会う機会に恵まれ、尿中電解質測定や血中蛋白結合ヨード（PBI）の測定を経験したのが、内分泌現象との馴れ初めでした。そこでの抄読会が当時、七条内科と呼ばれていた医局の先生方と知り合う機会となり、現在の立場と大きく関わってくることになりました。当時、コルチゾールやヒスタミンの定量は、現在のようなイムノアッセイやHPLCのように正確に効率よく測定することは不可能でしたが、喘息を研究している小児科の先生がこれらを測りたいとの希望で研究室におみえになりました。ちょうどその頃ラット血中コルチコステロンを蛍光光度計での測定をしていた小生と、試みることになりましたが、結果的には物にならず、その先生に無駄な時間と大なる失望をさしあげてしまい、残念に思っています。

甲状腺との付き合いは、学位取得のための研究テーマ「甲状腺ホルモンによる下垂体ホルモン、GHおよびプロラクチンの調節機構」がはじまりでした。その後小生の個人的な興味は、しばらく「下垂体前葉機能の神経内分泌的調節機構」に向いていました。この頃の甲状腺研究の事情は、恩師である故山本清の総説、“甲状腺研究の18年”（日本生理学雑誌 33(3), 153-168, 1971）および“甲状腺研究前史略”（「甲状腺学 その生理と病態」鈴木光雄，松崎 茂（編），共立出版，1980，pp475-485）にまとめられています。

大学院生としての4年間の内分泌生理学の研究生活の後、縁あっていわゆる新設私立医科大学の一つである現大学の内分泌・代謝疾患を扱う内科に赴任することになり、臨床甲状腺学との付き合いが始まることになりました。週2回の外来と入院患者のケアに忙殺され、基礎的な研究からは次第に遠ざかっていくのは仕方ありませんでしたが、1例1例の症例検討の重要さと楽しみに気づいたのは良かったと思っております。そんな中、1985年頃、病室に巨大な甲状腺腫をもつ患者さんが入院し、手術に回ったことを主治医から告げられました。やがて、その摘出甲状腺の大部分が凍結保存されていることも知らされました。臨床診断は、家族性・先天性の甲状腺機能低下症ということで、不勉強であった小生にはそれ以上のことは分かりませんでしたが、“何かしなければ、この甲状腺組織は無駄死にしてしまう”と直感的に思い、まずは古巣の内分泌研究所に相談に出向きました。組織のゲルろ過をしてもらったり、昔とった杵柄、今となっては昔話であるテクニコン社のオートアナライザーを用いてゲルろ過分画のヨード含量を測定したり、 T_4 、 T_3 を測ったりしました。この作業により何かわからないけど正常ではないTgがこの患者さんにはあり、甲状腺機能低下症であるのに T_3 はむしろ合成亢進で高値であることが分かりました。4～5年後にアフリカ水牛のTg遺伝子異常の論文を目にすると同時に共同研究の仲間に加えていただけることになり、登山用のキスリングにドライアイス漬の甲状腺組織を背負ってサベナ航空に乗り込むことになりました。ベルギーの研究室でも当時としては非常に高価についたPCRプライマーの何組もの合成を快くしていただき、ヒトのTg遺伝子異常の1例目を報告することになったしだいです。

振り返ると、物になるかならないのかははっきりしないような仕事を始めるにあたって、快く時間を与えてくれた周囲の皆様がいたから、今日の自分があると思っています。このような環境を今後とも大事に思うつもりでいます。

小児の甲状腺診療・研究の 歩みとこれから



佐々木 望

埼玉医科大学小児科教授

[略歴]

1966年3月 千葉大学医学部卒業
1989年4月 千葉こども病院診療部長
1993年4月 埼玉医科大学小児科教授

今後の展望にふれる前に、小児の甲状腺診療と研究をまず振り返ってみたい。小児の領域では昭和30年代から千葉大学小児科の故中島博徳教授を中心として小児・思春期の甲状腺疾患、特に慢性甲状腺炎が我が国の小児にも頻度が高いことを明らかにした。本症に関しては千葉県と石川県で学校を中心とした疫学調査がなされ、思春期に発症が多くなることも明らかとなり、小児期に重要な疾患であることが確認された。また、臨床検査ではTBPAを用いたサイロキシン測定法を開発し、小児甲状腺疾患の臨床がスタートしたと言っても過言ではないであろう。当時は先天性甲状腺機能低下症の小児の多くが著明な精神発達遅滞と成長障害が生じてから病院を受診している状況にあり、その症例で¹³¹I放射線を用い異所性甲状腺や甲状腺合成障害等の甲状腺機能低下症の原因の検索がなされていた。しかし、甲状腺ホルモンによる治療は治療開始があまりにも遅いがために精神発達遅滞を改善するにはほど遠かった。それを改善すべく先天性甲状腺機能低下症のスクリーニングが入江 実、成瀬 浩、中島博徳、宮井 潔先生らの力により開始された。カナダのJ. Dussaultらは乾燥血液中のT₄をRIAで測定することに成功し、1973年に予備的なスクリーニングを開始した。成瀬、入江らは1975年に濾紙中TSH測定法を開発し、予備的なスクリーニングを開始した。1979年からは全国的なスクリーニングが公費負担で開始された。スクリーニング以前には、先天性甲状腺機能低下症は著明な精神発達遅滞が伴っていたが、スクリーニング開始後には早期から治療を開始した子ども達は正常な精神発達を遂げていることが明らかとなり、その成果には目を見張るものがある。私も1967年に千葉大学小児科に入局してすぐ小児内分泌の勉強を開始したが、先天性甲状腺機能低下症の典型的な症状を有する症例を見る

のがほとんどであった。1972年ごろに出張先の病院で入院している生後13日の子どもが甲状腺機能低下であることを診断し、 T_3 で治療を開始した症例の思い出が深い。しかし、残念ながら、甲状腺機能低下症以外の原因のために知能発達、身体発達が著明に悪く、早期治療効果の成果は得られなかった。その後、検査センターの充実と相まって甲状腺の臨床が特定の施設に限らず、多くの施設に拡大したことは地域の甲状腺疾患罹患児にとって素晴らしいこととなった。また、先天性甲状腺機能低下症の治療ガイドラインも作成され、多くの医師が十分に一定の医療ができるようになった。

甲状腺発生などのThyroid transcription factor (TTF) 1、TTF2とPAX8、TSH受容体異常、sodium-iodide symporterからはじまる甲状腺ホルモン合成過程、さらには末梢での甲状腺ホルモン作用異常に至るまで、先天性甲状腺機能低下の治療を中断することなく、遺伝子検索によってすべての症例の原因検索がなされていくことが期待される。

近年明らかになった甲状腺関連病態としてはConsumptive hypothyroidismとNeurological cretinismとがある。前者は血管内皮細胞type 3 iodothyronine deiodinaseの活性が強く、 T_4 から $rT3$ への代謝が促進し、 T_3 低値、高TSHを来すものである。小児では代表的には血管腫の症例でみられ、臨床的に小児では重要な病態である。また後者は、細胞膜のMonocarboxylate transporter 8 (MCT8)が特異的な甲状腺ホルモン輸送蛋白であることが明らかにされ、この異常により全身的な甲状腺ホルモン欠乏症状を示さず、神経細胞内の甲状腺ホルモン機能低下を示す特異的な病態の存在が明らかにされた。今後、この病態の解明やさらに新たな甲状腺機能異常の病態の存在が明らかにされていくことが期待される。

その他、小児期での甲状腺機能亢進症の治療指針が示され、よりよい治療法が示されていくものと考えられる。遺伝子検索などは先人の詳細な臨床的観察から分類された病態の存在があったからこそ、大きな力となっている。今後も小児科医の臨床的観察の重要性は言うまでもなく、小児について新たな病態の発見は子どもの福祉に寄与することになる。

21世紀の甲状腺診療・研究への展望

[略歴]

- 1971年3月 鳥取大学医学部卒業
- 1995年8月 鳥取大学医学部教授に就任
- 2001年12月 鳥取大学医学部附属病院副院長に就任
- 2003年4月 鳥取大学大学院機能再生医科学専攻教授を兼任
- 2005年12月 鳥取大学医学部附属病院院長特別補佐に就任



重政 千秋

鳥取大学医学部
病態情報内科学教授

医学的研究は、臨床を基盤としてなされる必要があると常日頃から教室員に語ってきた。その意味からすると、我が国において患者に大きく還元してきた甲状腺学の研究の歴史は、まさに「患者から学ぶ」ことを基本としていたように思われる。我が国にバセドウ病の疾患概念が導入されたのはいつの頃であったろうか？ なかなかその文献を見出すことは難しいが、どうも19世紀の半ばから後半にかけてなされたようである。一方、甲状腺疾患の中で最も頻度の高い慢性甲状腺炎は、1912年に橋本 策博士によって、慢性リンパ球性甲状腺炎として報告され、以後「橋本病」として呼称されていることはあまりにも有名である。

1956年にDoniachらにより、血中抗サイログロブリン抗体が発見され、橋本病が代表的な臓器特異的自己免疫疾患であることが示され、また同じ1956年AdamsとPurvesによりバセドウ病患者血中に異常甲状腺刺激物質 (long-acting thyroid stimulator ; LATS) が存在することが発見された。その後、その活性がIgG分画に存在することが示され、筆者が大学医学部を卒業した1971年頃は多くの臨床免疫学者が甲状腺自己免疫機序に関する研究に精力的に取り組み始めた時期でもあった。その後の甲状腺研究の発展の歴史が極めて顕著なものであったことは周知のところであり、加えて分子生物学や遺伝子工学の発展によるサイログロブリン、甲状腺ペルオキシターゼ (TPO)、TSH受容体、 T_3 受容体、NIS、ペンドリンなどのcDNAのクローニングなどを通して甲状腺疾患の病態解明に大きく貢献したことはいうまでもない。因みに、この30～40年間にバセドウ病の原因が刺激型TSH受容体抗体 (甲状腺刺激抗体 ; TSA_b) であること、特発性粘液水腫の一部の患者は阻害型TSH受容体抗体 (TSB_{Ab}) が

原因であること、さらに同一患者に両抗体が存在し、TSAb優位のバセドウ病からTSBAb優位の粘液水腫に移行（その逆の現象も然り）し得ることなどが解明され、また、無痛性甲状腺炎、hCGによる妊娠一過性甲状腺機能亢進症、出産後自己免疫症候群などの新たな発見、さらに甲状腺ホルモン不応症、橋本病急性増悪、可逆性甲状腺機能低下症、機能性甲状腺結節、バセドウ病眼症、限局性粘液水腫などの病態解明、甲状腺細胞機能に与えるサイトカインや成長因子の役割解明など、数えると枚挙にいとまがない。

甲状腺疾患の診断をめぐるても、高感度TSH、遊離 T_3 、 T_4 などの測定法の進歩、サイログロブリン、TBG、カルシトニン測定法の確立、抗サイログロブリン抗体や抗TPO抗体の定量的測定、TSH受容体抗体（thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulin：TBII、TSAb、TSBAb）測定とその高感度測定法の開発、甲状腺超音波検査（カラードプラ法を含む）の進歩や甲状腺穿刺細胞診の導入などがなされ、甲状腺機能の評価、甲状腺疾患の病因的診断や結節性甲状腺疾患の質的診断などに対して、一段とまた容易に実施されるようになってきた。

こういった歴史の中で、内分泌代謝疾患、循環器疾患の診療と研究に携わっていた私共の教室は、1985年頃から研究室内に分子生物学的研究手法を導入し、合わせて従来から循環器領域で行われていた心臓電気生理学的研究手法を応用し、甲状腺細胞機能解明に分子生物学、電気生理学両面から、独自の研究成果を前世紀終わり頃から21世紀に入って上げることができた¹⁾。今でこそ学際領域としての心血管内分泌代謝学が一つの学問領域として発展しているが、私共が甲状腺学研究に導入した分子生物学手法は、同じ教室内の循環器学研究にも広く応用され、21世紀に入って再生医療の展開をめざした新たな薬物治療開発研究やES細胞から心筋細胞への分化誘導における一連の段階の中で、電気生理学的手法と分子生物学手法の両方を駆使し、大きな成果を挙げることができている。

前世紀において筆者らは臨床的研究の中で、バセドウ病、無痛性甲状腺炎、亜急性甲状腺炎、橋本病急性増悪、TBG完全欠損の遺伝子異常等において、いくつか新知見を報告してきた²⁾。

21世紀に入って筆者らはバセドウ病や橋本病に亜急性甲状腺炎を合併した症例を経験し、集積しつつある。また、急性化膿性甲状腺炎においても破壊性

(炎症性) 甲状腺中毒症を示す症例も経験しつつあり、バセドウ病と破壊性(炎症性) 甲状腺中毒症の鑑別や破壊性(炎症性) 甲状腺中毒症の病態解明に新しい観点から迫りたいと考えている。亜急性甲状腺炎や無痛性甲状腺炎による甲状腺中毒症について、従来から“破壊性甲状腺中毒症”と称されているが、筆者はこれを“破壊性(炎症性) 甲状腺中毒症”として「炎症性」を加えるようにしているのは、甲状腺ホルモンの甲状腺からの分泌はサイログロブリンの水解が必要であり、単なる破壊によってのみ発症する、とするには少し無理があると考えている³⁾ からである。今後、これらの破壊性(炎症性) 甲状腺中毒症の甲状腺内におけるサイログロブリンの水解機序について検討していきたいと考えている。

特発性粘液水腫の15～20%が前述したようにTSBAbによるとされ、残りは一般的には萎縮性慢性甲状腺炎であると考えられる。しかし、後者における病態は必ずしも明確ではない。筆者らは後者における甲状腺萎縮の病態について、急性増悪後に急速に移行する例、急性増悪型を繰り返しながら緩徐に移行する例、そして10～20年の長期間の観察の中で極めて緩徐に萎縮する例等を経験しており、今後、その病態を明確にしたいと考えている。

前世紀の後半に、NIHのKohn教授のもとに私共の教室から3名が留学の機会を得、Kohn教授の指導でなされたいくつかの研究に貢献することができた⁴⁾。また、2002年4月には、Kohn教授と山梨医科大学 女屋敏正教授を中心として設立された国際分子甲状腺学シンポジウムの第9回目を私共の教室が主宰し、国内外から数多くの研究者が集い、その研究成果が発表され、熱心に討論する機会も得ることもできた。そして、これらの経験が21世紀に入って、谷口晋一を中心にして、細胞内蛋白代謝で重要な役割を果たすユビキチン/プロテアソーム系に着目し、甲状腺自己免疫疾患の自己抗原発現との関連や甲状腺癌におけるproteasome activator- γ の異常高発現等について報告してきた⁵⁾。一方、バセドウ病眼症の発症機序については、脂肪細胞や線維芽細胞表面にTSH受容体が存在することが発見されてから、TSH受容体を抗原とするIV型アレルギーによる眼窩内の炎症が注目されているが、諸種の自己抗体の関与も報告されている。その中で、私共の教室では、抗UACA抗体に着目し、バセドウ病眼症との関連を検討し、新知見を得た⁶⁾。こういった新知見をもとに自己免疫性甲状腺疾患の自己抗原発現機序、甲状腺悪性腫瘍の進展度や新たな治

療法の開発、バセドウ病眼症発症病態等に対して、更なる研究を展開していく予定である。

筆者は、これまで大学病院を中心に甲状腺診療に携わってきている。そのためか、甲状腺疾患における誤診例、見逃し例が以前ほどではないにしても依然として数多く存在すると実感している。端的な例には亜急性甲状腺炎の誤診、見逃しが挙げられる。その意味で日本甲状腺学会から、バセドウ病、慢性甲状腺炎、亜急性甲状腺炎、無痛性甲状腺炎の診断ガイドライン、更にEBMに基づくバセドウ病治療指針が次々と公表されていることは、一般臨床医にとって極めて喜ばしいことと考えられ、更に、森 昌朋理事長のもとで、甲状腺専門医制度が確立され、そして臨床重要課題として、「潜在性甲状腺機能低下症」、「Isotope 治療」、「バセドウ病クリーゼ」が取り上げられ、近いうちにその指針が提示されることは、我が国の21世紀における甲状腺診療を語る上で大きな礎となることを確信している。

<文献>

- 1) Yoshida A et al : Pendrin is an iodide-specific apical porter responsible for iodide efflux from thyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 86 : 3356-3361,2002
- 2) Shigemasa C et al : Chronic thyroiditis with painful tender thyroid enlargement and transient thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 70 : 385-390,1990
- 3) Shigemasa C et al : Sequential changes in serum thyroglobulin, triiodothyronine and thyroxine following partial thyroidectomy for nontoxic nodular goiter. *Metabolism* 37 : 566-569,1988
- 4) Suzuki K et al : Autoregulation of thyroid-specific gene transcription by thyroglobulin. *Proc Natl Acad Sci USA* 95 : 8251-8256,1998
- 5) Okamura T et al : Abnormally high expression of proteasome-activator gamma in thyroid neoplasm. *J Clin Endocrinol Metab* 88 : 1374-1383, 2003
- 6) Okura T et al : Detection of the novel autoantibody(anti-UACA antibody) in patients with Graves' disease. *Biochem Biophys Res Commun* 321 : 432-440,2004

受容体を介した甲状腺ホルモンの nongenomic action

[略歴]

1969年3月 名古屋大学医学部卒業
1969年4月 厚生連遠州総合病院内科医師
1973年4月 名古屋大学環境医学研究所副手
1974年8月 シカゴ大学医学部助手及び助教授
1980年6月 名古屋大学環境医学研究所助手
1982年1月 名古屋大学環境医学研究所助教授
1991年11月 名古屋大学環境医学研究所教授



妹尾 久雄

名古屋大学環境医学研究所
内分泌系分野教授

甲状腺ホルモン (T_3) の作用は、一般的には核内受容体 (TR) を介して標的遺伝子の発現を調節する genomic action と考えられてきた。しかしながら、最近転写調節によらない T_3 の作用 (nongenomic action) が報告された。21世紀の甲状腺研究への展望として、受容体を介した甲状腺ホルモンの nongenomic action につき略述する。

我々は、ヒト皮膚線維芽細胞から T_3 応答性 ZAKI-4 cDNA をクローニングした。

ZAKI-4 遺伝子からは、3種類の mRNA が生成し、 α 、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ と名付けられた。 $\beta 1$ と $\beta 2$ mRNAs は同一の蛋白産物、ZAKI-4 β を生成し、 α mRNA は、 β と同一の C 端をもつが N 端が全く異なるアイソフォーム α を生成する。 T_3 に応答するのは α アイソフォームのみで、 T_3 により増加する。

近年、ZAKI-4 に相同性を有する一群の遺伝子が同定され RCAN (Regulator of calcineurin) と命名された。これらの遺伝子産物はよく保存された C 端を介して蛋白脱燐酸化酵素カルシニューリン (CN) と結合し、CN 活性を抑制することから命名された。我々も ZAKI-4 遺伝子産物 α (RCAN2-4) β (RCAN2-3) が CN 活性を抑制することを明らかにした。 T_3 が ZAKI-4 α の増加を介して CN を抑制することも明らかにした。

最近、RCAN1 の発現が CN の活性化により増加することが報告された。そこで我々は、 T_3 による ZAKI-4 α アイソフォームの増加に CN の活性化が関わっているか否かを検討するため、CN の抑制剤 FK506 とそのアナログ rapamycin を用いて検討した。その結果、 T_3 による ZAKI-4 α の発現増加は rapamycin によってのみ抑制されることが明らかになった。Rapamycin はセリ

ン・スレオニンキナーゼである mTOR の特異的阻害剤のため、 T_3 は mTOR の活性化を介して ZAKI-4 α の発現を増加させることが示された。mTOR の活性化には 2 つのセリン残基、S2481 と S2448 の磷酸化が重要とされている。S2481 の磷酸化は、mTOR 自身による自己磷酸化によるとされている。そこで、 T_3 が S2448 の磷酸化を介して mTOR を活性化するか否かを検討した。 T_3 は mTOR の S2488 の磷酸化を誘導した。この磷酸化は、その基質 p70^{S6K} の磷酸化 (T389) を伴い、mTOR が T_3 により活性化されることが示された。 T_3 による mTOR の磷酸化は、CHX の添加により抑制されなかった。以上の結果は T_3 が転写を介することなく、mTOR を活性化することを示し、 T_3 の nongenomic action が示された。

甲状腺ホルモン不応症 (RTH) 患者からの皮膚線維芽細胞では、 T_3 による ZAKI-4 α mRNA の増加、mTOR の活性化が認められないため、mTOR の活性化には正常 TR β 存在の必要性が示唆された。そこで T_3 依存性の mTOR の活性化に TR が必要とされるか否か、ドミナントネガティブ変異 TR (G345R) を発現するアデノウィルスを用いて検討した。皮膚線維芽細胞にコントロール GFP アデノウィルス、正常 TR 発現ウィルス、変異 TR 発現ウィルス (G345R) を感染し 2 日後、 T_3 を添加し 30 分後に mTOR の活性化を検討した。GFP と正常 TR 発現アデノウィルスの感染では、 T_3 による mTOR の活性化が認められたが、TRG345R の発現により T_3 依存性の mTOR の S2448 の磷酸化は著しく抑制された。したがって、mTOR の活性化に T_3 と結合した TR が必要とされることが示された。

mTOR の活性化は PI3K の活性化と、それに続く Akt/PKB の活性化によることが知られている。そこで T_3 が PI3K の調節サブユニット p85 α と会合することにより PI3K を活性化し、次いで Akt/PKB を活性化するか否かを検討した。 T_3 は p85 α と会合し、PI3K を活性化し、次いで Akt/PKB \rightarrow mTOR \rightarrow p70^{S6K} を活性化することが、種々の阻害剤を用いた実験により証明された。一方、p85 α は、正常 TR β あるいは変異 TR β (G345R) と結合することが示され、この結合は T_3 非依存性であった。したがって、PI3K の活性化には TR と T_3 の結合が必要であることが推測された。事実、正常 TR β あるいは変異 TR β (G345R) を過剰発現後、 T_3 を添加し、PI3K 活性を測定すると、変異 TR β を過剰発現した場合には T_3 の添加により PI3K の活性化は認められず、正常 TR

β の過剰発現あるいはGFAP 過剰発現細胞では、 T_3 の添加によりPI3K 活性が誘導された。したがって、TR と p85 α との結合は T_3 を必要としないが、PI3K の活性化にはTR- T_3 複合体の形成が必要であることが示された。

近年、 T_3 の nongenomic action が注目されつつある。しかしながらTR を介した T_3 の nongenomic action の報告はほとんど認められない。PI3K \rightarrow Akt/PKB \rightarrow mTOR の磷酸化シグナリングカスケードの活性化は、細胞増殖、神経細胞の生存、心筋・骨格筋の肥大、グルコースの取り込みなど多彩な細胞機能に重要な役割を果たしている。またCN も免疫、神経機能の調節に重要な役割を果たしている。したがってTR を介した T_3 の nongenomic action は、genomic action と協調して多彩な細胞機能を調節していると考えられる。今後 nongenomic action の破綻と疾患との関係が更に明らかにされると考えられる。

この研究は当教室の大学院生、教員、シカゴ大学レフェツフ教授との共同研究であり、ここに感謝の意を表したい。

甲状腺外科の過去・現在・未来

〔略歴〕

1970年 慶應義塾大学医学部卒業
 1970年 慶應義塾大学外科学教室助手
 1977年～1978年 Research Associate, Department of Pharmacology (Prof. Harris Busch) Baylor College of Medicine, Houston, Texas, U.S.A.
 1979年 Visiting Assistant Professor, Department of Surgery, The University of Texas System Cancer Center, M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute, Houston, Texas, U.S.A.
 1979年～1984年 慶應義塾大学医学部外科学教室に勤務（助手・医長補佐）
 1986年 帝京大学医学部外科に勤務
 1991年 同上（教授）
 2007年～現在 同上（主任教授）



高見 博

帝京大学医学部外科教授

日本甲状腺学会は近年飛躍的に発展してきた。その会員数、発表演題数は目覚ましい増加である。その主因は「専門医制度」の確立であるが、そこには森昌朋理事長の卓越した企画力・実行力に依存していると考えられる。

本学会は内科主体の学会であるが、甲状腺の診療に内科も外科もその境界はない。

本題にふれる前に、甲状腺外科の歴史を検証してみたい。甲状腺外科の夜明けは他の外科のそれと同じく18世紀後半である。表在性の臓器であり、欧米ではヨード摂取不足のため慢性甲状腺腫が多く発生し、数多くの甲状腺手術が行われた。特に、機能を有している場合が多いので多くの外科医の目についたと考えられる。甲状腺外科は、外科学の「夜明け」を築いた両巨頭 Billroth、Kocherらにより行われた。当初は術後の甲状腺・副甲状腺機能低下症に悩まされ、手術成績は悲惨であったが、いくつかの手術手技上の工夫でその問題点を乗り越えてきた。その後、アメリカの3大クリニックの創始者である Mayo、Lahey、Crileや Halsted、Dunhill、さらに施設ではMGH、ウィーン大学らのスタッフの努力によりさらに進歩してきた。一方、甲状腺ホルモン剤の合成、甲状腺機能検査法などが確立し、現在の甲状腺外科の基盤が築かれた。第二次世界大戦後は一般外科学の発展に追従し甲状腺外科も進歩してきた。甲状腺特有のヨード治療などが進歩し、現在に至っている。

本学会については、内科主体の学会であるため発表はどうしても「研究」が主体となる。しかし、真髓を極めた研究は基礎学者に任せたい。臨床との接点は“translational research/medicine”がその主役となり、臨床家とクロストークを行う。臨床家による研究は、一部の目的をもった臨床家によって行われる

べきであろう。学位のみを目的とした研究は学会の閉塞感を招く。

また、本学会は基礎医学、検査法・治療薬などの報告が多く、その対象はバセドウ病、橋本病などが中心である。問題なのは、腫瘍が少ないことである。もっと腫瘍に力を入れてもらいたい。私が2002年11月に第35回甲状腺外科研究会を開催するに当たり、浜松で第45回日本甲状腺学会と合同開催した。その結果の賛否は参加者の判断によるが、主催者としてはお互いの学会の特徴を相補的に補い、意義のあったものと考えている。参加された方はそのときのことを思い出して頂きたい。特に、学会・研究会が増加してきている現状では合同開催は検討すべき点である。

さて、視点を世界に向けると、甲状腺の診断・治療で日本と日本以外の国とでは大きな違いがある。その一例を挙げると、甲状腺癌の治療方法について、3年前に甲状腺外科研究会（現在、日本甲状腺外科学会）と国際内分泌外科学会の会員にメールによるアンケート調査をした（回答率、共に約30%）。日本以外の国（アフリカは非対象）では、腫瘍径約2cm以上であれば、たとえ低危険群でも甲状腺全摘を行っている。その後、多くはヒトリコンビナントTSH(rhTSH)を用いた後、131I大量療法を行っている。この治療方針の適否は別にして、日本では前者は保険未認可であり、後者は法的規制が厳しく施行が極めて困難である。明らかに、どうしてもこの治療を行いたい患者がいるが現状では満足に行えない。少なくとも患者のQOLを高めるrhTSHは使用不可である。すでに、ハワイ、韓国に依頼しているが、患者さんからはさらにその治療の希望が多い。

今後は厚労省の認可した専門医制度の確立、新しい技術・検査薬・薬剤の早期保険認可、保険外診療が行われる混合診療の確立など、各分野で利害関係があるにせよ、これらは真面目に良い診療をしようと思えば避けて通れない。また、研究費に関しては、日本では増加しているが、研究終了後の成果の判定が無いに等しく、有力大学への「ばらまき」感がある。ちなみに、副甲状腺の臨床は世界の中でも低い方である。甲状腺においては、世界の中で異常な国「日本」と思われなくようにする必要がある。それは私自身を含め、甲状腺の臨床に携わるものの義務であろう。

21世紀の甲状腺診療・研究への展望

〔略歴〕

- 1974年 京都大学医学部卒業
- 1975年 天理よろづ相談所病院医員（内科）
- 1982年 京都大学医学部大学院修了、医学博士
- 1984年 関西医科大学講師（内科学第二講座）
- 1993年 カナダ・トロント市 トロント大学医学部内分泌研究部に留学
- 1994年 関西医科大学助教授（内科学第二講座）
- 2000年 関西医科大学教授（内科学第二講座）



西川 光重

関西医科大学第2内科
教授

日本甲状腺学会創立50年の節目にあたり、今後の甲状腺診療と研究についての考えや、若い甲状腺専門医・研究者へのメッセージを、筆者と甲状腺との関わりに基づいて述べる。

筆者の日本甲状腺学会入会歴は約30年であるので、甲状腺学会の歴史と発展の半分強を共にすごしてきたことになる。筆者が入会した当時は、甲状腺ホルモンの測定自体が未開発な時代であった。甲状腺ホルモンが分子中にヨードを含む唯一のホルモンであることを利用して、血中の蛋白に結合したヨード（蛋白結合ヨード：PBI）を、代表的な甲状腺ホルモンであるサイロキシニン（ T_4 ）の濃度の指標としていた。1959年にインスリンの測定法として、Berson SAとYalow RSにより初めて報告された、抗原抗体反応を用いた検査法であるラジオイムノアッセイが多くのホルモン測定法に応用されつつあった時であった。筆者の最初の研究は、稲田満夫先生（現・関西医科大学名誉教授）のご指導のもと、種々の甲状腺ホルモンのRIAを作成したことであった。そして、それらを用いて甲状腺から分泌された T_4 の連続的脱ヨードによる甲状腺ホルモン代謝の研究を行った。その後、この甲状腺ホルモン代謝の第1段階を触媒する酵素である1型脱ヨード酵素が、 T_3 によってその遺伝子発現が上向き調節されることが明らかにされ、バセドウ病による甲状腺中毒症増悪にこの酵素が関与していることを明らかにすることに繋がった。更に、遺伝子科学の応用により、現在この酵素の遺伝子発現やその調節機序を種々の臓器・条件で研究している。甲状腺ホルモン代謝機構の解明は、甲状腺ホルモンの作用機序や作用効果、および種々病態での治療の応用など幅広い可能性があり、これらの研究は甲状腺学の中で非常に重要な分野である。

バセドウ病は代表的な臓器特異的自己免疫性疾患であり、これまで甲状腺を舞台として起こる自己免疫現象の解明を目的として種々の研究が行われてきた。しかし、甲状腺の臨床では、治療に直結するような大きな進歩がなかったというのも事実である。バセドウ病の治療は、筆者が入会したときからほとんど変わっていない。抗甲状腺薬による内科的治療、 ^{131}I による放射線治療、あるいは外科的切除術という、治療の3本柱には変化がない。また、抗甲状腺薬であるチアマゾールやプロピオチオウラシルは副作用が比較的多く、特に、無顆粒球症などの重篤な副作用がある。しかし、いまだにこれらが使用されているのは他により有効で安全な内服薬がないためである。 ^{131}I による放射線治療も、適切な投与量の指標がまだなく、甲状腺の大きさなどから経験的に投与されているのが実状である。

基礎研究から応用分野におよぶ研究をトランスレーショナル・リサーチと呼ぶ。特に、新薬開発を中心として、基礎研究の成果を疾患の診断や治療に応用する研究が最近注目されている。甲状腺学に関して、今後このようなトランスレーショナル・リサーチが大いに進歩することを期待したい。薬剤以外にも、甲状腺に関しての細胞治療、再生医療、遺伝子治療など新たな分野の開発が必要である。遺伝子科学が進歩し、ゲノムの膨大な情報が蓄積された現在はポストゲノム時代であり、甲状腺疾患の今後の病因の研究が進むことが期待される。例えば、バセドウ病の病因に直接関与する新しい薬の開発が望まれる。また、個人の遺伝素因が、薬物応答や副作用の発現、あるいは寛解へのなりやすさやバセドウ病眼症発症にどのように影響するか、なども大事なテーマであろう。

近年、日本甲状腺学会に専門医制度が導入され、学会の会員数が飛躍的に多くなっていることは非常にうれしいことである。社会の動き、科学の進歩がますます速くなってきているので、これまでの50年の進歩を、若い甲状腺研究者・臨床医の奮闘によって、今後の10年ないし20年で大きく超越して、本学会が更に飛躍することを願っている。

私が甲状腺学を選び、続けてきた理由、そしてこれから

〔略歴〕

- 1976年 金沢大学医学部卒業
- 1976年～ 臨床研修および内科医員
- 1979年～ 浜松医科大学内科医員
- 1981年～ シカゴ大学留学
- 1984年～ 名古屋大学環境医学研究所助手
- 1992年～ 名古屋大学環境医学研究所助教授
- 1997年～現在 名古屋大学環境医学研究所教授



村田 善晴

名古屋大学環境医学研究所
発生・遺伝分野教授

私は、日本全国で沖縄県以外では最も雪が降らない静岡県榛原郡南部（^{はいなん}榛南地区）に生まれました。高校を卒業するまで雪を見たことは一度しかなく、雪にあこがれて金沢大学に入学しましたが、実際に経験した北陸の冬は想像していたものとは大違い。南木佳士が書いた小説「医学生」そのものでした。だから、一年生の冬には早くも「卒業したら絶対地元に戻るぞ」と強く決心し、卒業前に、故郷で開業されている加藤康二先生に相談して紹介して頂いたのが、当時浜松医科大学助教授の仁瓶禮之先生^{にへいのりゆき}でした。その仁瓶先生の専門がたまたま甲状腺だったというのが「私が甲状腺学を選んだ理由」です。でも、このようなきっかけは特別なことではないでしょうし、その後、他の専門分野に乗り換えるという選択肢もあったわけですから、肝心なのは「どうして今まで甲状腺の研究を続けてきたか」ということになるかもしれません。その点で、第一に挙げられるのが「^{もと}レフェトフの下に留学した」ということになるでしょう。この留学の機会も多くの人のように、「自分の興味のある分野でトップを行く研究者の所にアプリケーションを出して、運良くアクセプトされたら留学する」といったステップを踏んで得たわけではなく、「妹尾久雄先生の後で行く予定の人が急に断ってきたので誰か探している」という状況で巡ってきた機会でした。そもそも、それまでは臨床しかやったことはなく、研究は「学位を取るために何時かはやらなければならない関門」くらいにしか考えていませんでしたが、「海外生活」という言葉に惹かれて、何も考えずに「行かせて頂きます」と即答してしまいました。ですから、往きの飛行機の中でも、シカゴに着いてからもしばらくは「そのうち日本に帰れと言われるだろうな」とビクビクしていたと言うのが本当のところでした。ところが、それどころか、半年後レフェ

トフから「今度サバティカルでベルギーに一年行くけど、一緒に行かないか」と声を掛けられ、これまた「あこがれのヨーロッパで生活できる」と一発回答。一年間、ベルギー自由大学にいる^{ヴァッサール}Vassartの研究室で、当時はまだ内分泌学分野では普及していなかった分子生物学を学ぶことになりました。不思議なもので、臨床しか能がないと思っていた自分でも、一年以上も臨床から完全に離れて研究を続けていると、「こう考えたらいい。それを証明するにはこんな実験をすればいい」ということが次第に頭に浮かぶようになります。それで、実際自分が思っていたような実験結果が出ると、もうこれは麻薬のようなもので、そう簡単に研究生活からおさらばという訳には行かなくなります。でも、当時名古屋大学環境医学研究所（環研）の松井信夫教授から「環研に来ませんか」と言われた時は一か月ほど迷いました。後にも先にもこの時ほど選択に迷ったことはなかったように記憶しています。そして、ここで「環研を選択した」ということが、まさに今でも甲状腺学を続けている結果となっていると思っています。

環研へはいきなり助手で赴任しましたから、ポジションを得るのに苦勞したわけでもなく、その後助教授、そして教授へと、言わばとんとん拍子に階段を駆け上がってきたように思います。多分、私の周りにはいる人からは「恐ろしく運の良い人物」と思われているに違いありません。自分でもそれはよく分かっていて、特にレフェトフ、松井、妹尾両先生という良き指導者に恵まれてきたことは、幸運以外の何物でもないと思っています。

さて、問題はこれからです。研究は、研究費を獲得する苦勞を除けば、毎日毎日が新鮮で、研究を通じて人とのつながりはできるし、外国人とも親しくなれるなど「究極の贅沢」と思っています。でも、一方で医師免許を持っていると、「何かをやり忘れてきた」という後ろめたさのようなものを感じているというのも偽りのないところです。でも、それは大学を辞めてからの課題。定年まで約7年、林 良敬准教授という「高性能エンジン」を得た今、「ガス欠やバンク」に気を付けながら、甲状腺学という道を軽快に走って行きたいと思っています。

多元的な甲状腺診療と 幅広い基礎研究の連携

〔略歴〕

1978年3月 長崎大学医学部卒業
1990年10月 長崎大学医学部教授
2003年4月 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科教授、
大学付属病院永井隆記念国際ヒバクシャ医療センター長



山下 俊一

長崎大学大学院医歯薬学
総合研究科分子診断学
教授

日本における本格的な甲状腺学の歴史は、1857年オランダ海軍軍医ポンペの西洋医学の系統講義に端を発します。もちろんその前も出島南蛮医学が翻訳され、解剖学では甲状腺の存在は知られ、ドイツ医学の影響から炎症としての甲状腺疾患が幕末頃から長崎の地で教えられています。特に、松本良順、佐藤尚中、関 寛齋らのポンペの高弟から西洋医学は国内に伝播されました。その流れで、九州大学の橋本 策博士は、1912年橋本病となる特徴的な病理組織所見の第一報を世界に先駆けてドイツ医学誌に報告しています。1945年原爆被災により潰滅した医学伝習所・旧長崎医科大学の系譜は、戦前戦後と東京大学から教授を迎え、内分泌・代謝学の隆盛が特筆事項の一つです。1981年以降15年間は、長瀧重信教授を迎えバセドウ病を中心とする自己免疫性甲状腺疾患研究が推進されました。その後教授の代替わりと共に、臓器別診療科再編、社会的ニーズの変化に合わせて、甲状腺学の日常臨床と基礎研究の内容も変遷しつつあります。

21世紀初頭今日の長崎大学では、私のグループが甲状腺癌を、永山雄二教授が自己免疫の基礎研究を推進しています。これも今後10年から15年で教授の交代により様変わりするでしょう。私自身は、臨床と基礎の架け橋に加え、地域と国際保健に関する社会医学から放射線被ばく医療に深くかかわり、必然的に甲状腺診療と基礎研究との縁が切れなくなりました。

一方、甲状腺も臓器としては内分泌臓器の一つであり、ホルモンとしても全身のバランスを調節する因子の一部を構成する脇役であることは自明です。この場合主役は人間そのものです。そこで、この脇役の役目が日常診療や研究の世界でいかなる展望をもつのかを考えてみます。先鋭的な甲状腺学の研究推進は常に意義あることです。しかし、世界の保健医療情勢を鑑みると、発展途上

国における爆発的な人口増加、貧富の格差拡大、地球規模の感染症や環境問題など人類が取り組まなければならない優先課題の中で、甲状腺の位置づけは、ヨウ素欠乏や先天性甲状腺機能低下症、発育異常、母子保健などが大きな社会問題です。欧米ではすでに保険診療の制限や、基礎研究費の重点傾斜配分政策により、甲状腺研究の予算規模は国家レベルで減少しています。一方、日本でも、少子高齢化とメタボリックシンドロームの社会的ニーズの高まりが重要課題です。

今後、グローバル化の渦中における日本の医療システムの変革が甲状腺診療にも多彩な影響を与え、少子高齢化と医療費削減が続く中で、真に必要で意義ある良き診療と正しい治療が望まれます。この点では、50周年を迎えて1,500名を越す会員を擁する日本甲状腺学会の活動と一致団結した対応がひとつの鍵となりそうです。たとえば、医師過剰と過疎という矛盾した時代の到来の中で、専門認定医制度における甲状腺診療の棲み分けなどが問題になりますし、甲状腺を場とするがん研究や免疫研究も他の分野との緊密な連携が不可欠となります。これら複雑化する問題を臨床医や研究者のサイドからだけでなく、医療政策、医療経済、さらには生命倫理や患者の権利などから総合的に議論し、「甲状腺学も、生命科学の一部であり、そして人間学の一部である」という立場で生き残り戦略が展開される必要があります。診療面では甲状腺内科、外科、核医学科、臨床検査診断科、小児科、産婦人科などの有機的な連携と多元的診療の拡充にその活路が見出せるのではないのでしょうか。

最後に甲状腺疾患に限らず、インフォームド・コンセントの原則による日常診療や研究のあり方が変革しつつあります。特に多遺伝子疾患に関するヒトゲノム研究の進展による大量の人間の遺伝情報と、大量の個人の医療情報を同時に扱うことが不可欠となる時代の到来や、電子カルテ導入による個人情報管理と共有化は、甲状腺学にも大きな影響を与えることになるでしょう。すなわち、母子保健から学校保健、職場保健、高齢者保健など生涯にわたる個人レベルにおける健康情報の管理に基づく診療体制の整備は、その診断や治療はもとより、予知・予防的、さらには介入的な治療などの分子疫学的調査研究とEBMを必要とします。その意味でも甲状腺に基盤を置く臨床と研究は、人の生涯を通じて人々の健康増進に貢献すると共に、甲状腺の一病息災という脇役の重要性を明らかにするものと確信されます。

日本甲状腺学会専門医制度の 立ち上げと将来への展望

〔略歴〕

- 1974年 名古屋大学医学部卒業
- 1978年 米国ミネソタ州 Mayo Clinic 研究員
- 1981年 浜松医科大学医学部附属病院文部教官助手
- 1991年 浜松医科大学医学部第三内科講師
- 1994年 藤田保健衛生大学医学部内分泌代謝内科助教授
- 2001年 藤田保健衛生大学医学部内分泌代謝内科教授
- 2006年 藤田保健衛生大学病院副院長併任



伊藤 光泰

藤田保健衛生大学医学部
内分泌代謝内科教授

日本甲状腺学会は「甲状腺学の進歩に即する優れた甲状腺診療の専門医の認定とその継続的な教育をはかり、疾病の克服に貢献するために（日本甲状腺学会専門医の認定規定（細則）第1条より）」、甲状腺学会専門医の認定制度を開始しました。当初、森 昌朋理事長が委員長で、私が副委員長を勤め、その後委員長となり現在に至っています。2004年4月8日、東京で第1回の専門医制度委員会が開催され、154名の先生方を専門医候補者として理事会に報告し、理事会により最初の専門医が認定されました。最初に認定された専門医の多くの方は主として臨床系の評議員であり、当初は評議員の基準を中心に運用したため業績がかなり重視された感がありました。制度が順調に推移する課程で様々な問題点が浮き彫りになり、また会員の方々からも意見が寄せられました。そのような問題点を一つひとつ解決していくことで、次第に甲状腺専門医のあるべき姿も描かれてきたように思います。専門医は過去の実績ばかりでなく、日々進歩し膨大な情報を産み出している医学・医療について、常に最新の知識を生涯にわたり習得する姿勢が求められます。甲状腺専門医制度が開始された理由の一つに、甲状腺疾患を患われた患者さまからの問い合わせが学会事務局に寄せられたことがあります。さらに専門医制度を後押しするものとして、最近の医療の流れがあり、診療情報は国民に広く開示していこうとする規制緩和があります。一方で、これまでの専門医制度は各学会が準備した制度であり、診療経験よりはむしろ研究実績などに重点がおかれる場合もあるなど、医療の需給者側からの視点に欠けるといった批判も存在するのは事実です。近年、第三者機構による評価が求められ、日本専門医制度機構による専門医制度の評価と見直しが行われつつあります。また、医療経済の問題、質の担保から専門医

の必要数なども議論されるようになりました。今後、日本甲状腺学会専門医制度が取り組まなければならない課題だと思います。

専門医に求められる条件として、その分野について十分な、最新の知識と技能を有し、最適な医療を最適な時間、費用で施行しうる能力を有する医師像が挙げられます。そのためには、これまでの診療実績の点検・管理と評価、常に新しい知識の習得に研鑽する真摯な姿勢が必要であります。専門医制度が開始され、そのお手伝いをして感じたのは、甲状腺疾患のような頻度の高い疾患のデータベース管理が施設、医師により大きく異なることです。しかし、それがまたその医療の質を担保していることに深く気づかされました。森理事長は専門医の認定もさることながら、その維持にあたって研鑽を続けることの重要性を強調されました。そのため、学会の最初と最後の時間を戴いて生涯教育・専門医教育のコーナーを各学会長に設けていただき、かつ出席しやすい曜日・時間に設定いただきました。このコーナーは若い医師の専門医指向に合致したようで、参加者の増加を招き結果的に学会員の増加と学会の活性化という副次的効果ももたらしました。しかし、なかなか毎回は学会に出席できないことも想定されるため、委員会としてIT・ウェブの活用も検討しています。一つには、赤水尚史先生らが中心となり開設されたバーチャル臨床甲状腺カレッジの利用です。

専門医制度が軌道に乗りますと、今後求められるのは、より客観性の高い試験制度の導入と研修制度の確立です。そのためにも、これまでに認定された、あるいは今後申請されます施設におけるデータ管理をしっかりとお願いしたいと思います。それが延いては、甲状腺疾患の診断・治療における標準化と質の担保、さらにその解析を通して我が国からの、世界に向けてのエビデンス発信にも繋がるものと確信しています。さらに、今後一層求められるものとしてチーム医療を取り上げたいと思います。他科間の連携・情報共有は勿論、検査データの精度管理、画像診断とその処理など多職種による緻密な連携が必要です。甲状腺疾患はコモンディゼーズであり、地域医療機関の連携も重要です。そうであるならば一層効率のよい適切で迅速な治療がなされるべきであり、情報の共有と多職種による生活指導を含めた管理治療は必須となり、専門性をもった多職種によるチーム医療がより安全で効率的かつ先端的な医療を担うことになるでまいしょう。今後の専門医制度の進むべき方向性と取り組まなければならない課題と考えます。

甲状腺学と私、個人的雑感

〔略歴〕

1971年 京都大学医学部卒業
1979年 京都大学大学院修了
1979～1982年 アメリカ合衆国シカゴ大学医学部内科学教室 研究員
1983年 京都大学医学部内科学第二講座助手
1993年 浜松医科大学内科学第二講座講師
1997年 浜松医科大学内科学第二講座教授
2002年 日本甲状腺学会 会長



中村 浩淑

浜松医科大学内科学
第二講座教授

「21世紀の甲状腺学」と大上段に振りかざすのは面はゆく、個人的雑感でご容赦願います。

甲状腺を専攻して30年を超えました。あれこれ手を上げられない不器用さのため、この30余年、研究面では「甲状腺ホルモンの作用機序」一本。まさにナントカの一つ覚えです。昨年でしたか、留学時のボス (Dr. DeGroot) に“まだT₃の作用機序やってるのか”と半ば感心、半ばあきれられました。このテーマもヒョンなきっかけでした。ステロイドホルモンをやるはずで京都大学の大学院に入ったら、教えてくれるはずの先生が居ない！ 行くところがなくてウロウロしていたら、「閑ならワシの実験でも手伝わんか」と声をかけてくれたのが、故浜田 哲先生。生化学の実験を手伝っているうちに、甲状腺屋でもまあいいかという気になり、やることになったテーマが核内T₃結合蛋白。ウサギやラットの肝臓をすりつぶし、あれこれ生化学的手法で結合蛋白の性状を調べることからこのテーマとの付き合いが始まりました。

留学先でもT₃作用。帰国してからもやはりT₃受容体 (TR) とT₃作用。現在の浜松医科大学でもこれが甲状腺グループのメインテーマになっています。この分野は従来からアメリカが圧倒的に強く、とくに1986年にTR遺伝子がクローニングされてからは、甲状腺とは縁もゆかりもなかった分子生物学屋が大挙して参入、恐ろしい勢いで研究が進展し、どんどん難しくなってネをあげました。転写制御研究の格好の実験モデルだそうで、むべなるかな。それなら他があまり手を出していないところでもということで、TRによるTSH遺伝子の転写抑制機構をテーマにしたのですが、どこもまともにやってなかったのは難しすぎるためのようで、何とも大変でした。私の方はテンデ頭が回らなくなり、とても研究の進展についていけなくなったのですが、幸い佐々木茂和先生がよ

く研究をひっばってくれて、最近ようやく少しまとまってきました。

TRの基礎的研究と相伴って、その臨床編である甲状腺ホルモン不応症は患者さん探しを楽しんできました。いくつかの遺伝子異常を見つけ、下垂体型も全身型と同じ病因であることを明らかにし、いまでも遺伝子検索の依頼が来ると喜んでます。

甲状腺ホルモン受容体の分野で「21世紀の甲状腺学」を展望するとすれば、一つはTRを基にした創薬でしょう。甲状腺中毒症に対しては、まずTRアンタゴニストを投与して症状を改善するのが当たり前となり、次世代の抗高脂血症薬は選択的TRアゴニストかもしれません。その他、TR異常のない甲状腺ホルモン不応症の病因は遠からず解明されるでしょうし、脳の発育と甲状腺ホルモン、局所組織における T_3 作用、甲状腺ホルモンのnon-genomic作用なども進展する分野と思います。個人的には、TRによるTSH遺伝子転写抑制の解明が、TSH産生腫瘍ではなぜTSHが抑制されないのか、そもそも不適切TSH分泌状態の機序は何か、に発展しないかと期待しています。

臨床の方では患者さんを診ることを楽しんできました。4年近くかけ昨年まとめあげた「バセドウ病薬物治療のガイドライン2006」作成では、ずいぶん勉強させてもらいました。WGのいろいろな先生方とお付き合いさせてもらう中で、臨床のできる先生のもの考え方、問題点のとらえ方、文献の読み方を学ばせてもらいました。アメリカに行っているいつも感心するのは、むこうの人は文献的エビデンスをきれいに自分のものに行っていることで、ディスカッションをエビデンスで常に裏打ちしています。ガイドライン作成ではことさらエビデンスにこだわりました。エビデンスなしでどうして他人様に「これが良い」と勧められるのか、という思いでした。ただ、そこで嫌になるほど痛感したのが、甲状腺分野における臨床的エビデンスの乏しさ。古い疾患で患者数も多いのに、高血圧や糖尿病、高脂血症とは雲泥の差。情けなくなりました。で、臨床分野での「21世紀の展望」です。ぜひ日本から優れた臨床的エビデンスを発信しましょう。幸い日本にはすごい患者数をほこる立派な専門病院がいくつかあります。これらの病院が加わって一つのプロジェクトで動けば、そしてプロトコルがカッチリしていれば、素晴らしいデータはすぐ出ます。ガイドライン作成にあたり、伊藤病院、隈病院、浜松医大、すみれ病院で共同臨床試験を行い得たことは大いなる自信になりました（この成果はJCEMに載せました）。日本甲状腺学会がオーガナイズし、多くの施設が参加して、立派な臨床データを次々発表していく……そんなことを心から期待しています。

過去は幕開けに過ぎない —甲状腺学の発展を祈念して—

〔略歴〕

1980年 京都大学医学部卒業
1983年 京都大学大学院博士課程修了
1987年 米国NIH客員研究員
1991年 京都大学医学研究科、助手
2000年 同上、講師
2001年 同上、助教授
2007年 同上、教授



赤水 尚史

京都大学医学研究科
探索医療センター教授

温故知新の言葉に従って、まず私自身の過去を振り返りながら、甲状腺学の今後のあり方や展望を述べてみたいと思います。

私は23年前に甲状腺学の研究を始めました。その当時、抗TSHレセプター抗体測定法がキットされ、新しい臨床検査として登場しようとしていました。しかしながら、自己抗原であるTSHレセプターの分子レベルでの構造と機能は全く不明であり、「TSHレセプターの精製と構造解明」が私の研究テーマとなりました。このテーマに対して大学院4年間と留学先（米国NIH）で2年間の計6年間、様々な方法で取り組みましたが、全く歯が立ちませんでした。論文としてまとめることもできず、留学を延長するかどうか迷っていた時、TSHレセプターと同じファミリーに属するLH/CGレセプター遺伝子がクローニングされたというニュースが入ってきました。その遺伝子との相同性を利用し、それまでに培った技術で5ヶ月足らずでTSHレセプターcDNAをクローニングすることができました。このことから学んだことは、方法論（この場合、分子生物学）と情報収集の重要性です。そして、あきらめずに追い求めることで幸運をつかむことができ、それまでの努力の積み重ねが決して無駄にはならないということです。クローニングの途中からは数人の研究室メンバーとの共同作業になりました。全長のTSHレセプターcDNAを同定したのがクリスマスの日、その遺伝子を細胞に発現させてTSHレセプターであることを確認したのが元旦でした。これらの祝日に研究室のメンバーと研究成功の祝杯を挙げた時のことは最高の思い出となっています。甲状腺研究に携わっている若い方にも是非同様な経験を味わっていただきたいと思います。

甲状腺診療に関しても、約20年間携わってきました。甲状腺疾患は致命的

なもの少ないのですが、患者自身は病んでいるということだけで非常な重荷になっていることを忘れてはいけないと思います。少量の甲状腺ホルモンで長年補償療法を行っている橋本病の患者さんから、「私は治らないのですか？薬が不要になるように治してほしい」と強い口調で言われた時は、やはり医師は病気（または病人）を治してこそ初めて感謝されるのだと再認識しました。通常の診療に流されず、より良い医療を目指すことが重要と思います。

さて、将来の展望について述べたいと思います。

研究面ではゲノム医学が着実に進展しており、疾患感受性遺伝子の同定、薬剤感受性、疾患予防などの面からの貢献が期待されます。ゲノム解析そのものは基礎的技術ですが、研究全体からみると患者サンプルや臨床情報が必須であり、臨床医の協力の必要性は極めて高いと考えられます。その他の重要な点としては、現在治療に難渋しているバセドウ病眼症や未分化癌の治療法の開拓が望まれます。免疫学や腫瘍学の進展によってブレイクスルーが起こることを願っています。

次に診療面ですが、現在私は甲状腺クリーゼの診断基準作成と全国疫学調査に携わっています。その仕事を通じて感じたことは、日常診療で見逃されている重要なことが多々あるのではないかと、ということです。甲状腺クリーゼは教科書に必ず記載がある、古くからよく知られている疾患ですが、その本態はおろか診断基準さえも曖昧なまま放置されています。さらに驚いたのは、意外と多くの甲状腺専門医がその重要性を看過していることでした。救急の場で問題となることは少なからずあり、その致死率の高さから甲状腺クリーゼを取り上げて検討を深めることは意義あることと考えます。

最後に、教育面について触れたいと思います。私は現在、日本甲状腺学会で立ち上げられた「バーチャル臨床甲状腺カレッジ」の作成・維持に携わっています。また、最近では英文の類似のサイト「Thyroid Disease Manager」にもかかわることになりました。今後、インターネットを通じての患者さんや一般医家への情報伝達や啓蒙がさらに重要になってくると思います。そこには新たな問題も生じてくると思いますが、うまく活用すればその効用は甚大だと思います。「温故知新」に類似のことわざとして、アメリカでは「過去は幕開けに過ぎない」という言葉があるそうです。この言葉通り、甲状腺学が益々発展していくことを願っています。

世界に貢献する 我が国の甲状腺学

[略歴]

- 1965年3月 大阪大学医学部卒業
- 1966年4月 大阪大学医学部第一内科副手
- 1971年5月 米国シカゴ大学医学部留学
- 1980年4月 大阪大学医学部臨床検査診断学講座講師
- 1989年5月 大阪大学医学部臨床検査診断学講座助教授
- 1992年12月 大阪大学医学部臨床検査診断学講座教授
- 1998年4月 大阪大学大学院医学系研究科生体情報医学講座教授
- 2004年4月 医療法人神甲会 隈病院 学術顧問



網野 信行

医療法人神甲会 隈病院
学術顧問

甲状腺診療・研究を始めて40年、日本甲状腺学会の発展とともにこれまで自分も歩んできた気がします。甲状腺一筋に打ち込んできた我が身を振り返り、今後の若い甲状腺専門医・研究者に少しでも有益なメッセージを送ることができれば幸せであります。

世界に貢献した我が国の甲状腺学と言えば、まず橋本 策先生の橋本病発見です。第40回日本甲状腺学会で私が年会長の時に、策先生に敬意を表してお顔を入れさせていただき、学会のロゴマークを作らせていただきました。これで日本甲状腺学会会員が国際的にも誇りを持って仕事を続けられるように思います。

さらに世界の甲状腺学に役立つものに、甲状腺マイクロゾーム抗体の凝集測定法をあげることができます。それまでの蛍光抗体法に代わって我が国で開発されたことを知る人は最近少なくなってきたように思います。富士臓器の山田 昇氏が開発し、私どもと共同でその臨床的意義付けを行い、剖検例での甲状腺リンパ球浸潤と抗体陽性が良く一致すること、蛍光抗体とも陽性陰性が合致することから、明らかな臨床症状がなくても、マイクロゾーム抗体陽性の人は潜在性自己免疫性甲状腺炎といっても良いことが確立されました。成人女性の10%の高頻度に出現することから、当初海外からかなり厳しい批判を浴びましたが、現在ではどの国でもそれが常識となっています。

さらに我田引水となり恐縮ですが、筆者らによる出産後甲状腺機能異常症の発見も、世界に貢献をしたものの一つであると思います。第一症例は、私がまだ甲状腺全般のことはほとんど分かっていない、甲状腺診療を始めて2年目に経験しました。新しい事実には、経験年数など全く関係がないことが分かります。何も知らなかったからこそ、不思議な症例だと感じたのかも分

かりません。その後4症例を出産後の一過性甲状腺機能低下症としてまとめ、N Engl J MedやLancetに投稿しましたが、けんもほろろにrejectされました。常識を越える新発見は、すぐには認められないことなのかもしれません。現在とは異なり、当時の我が国の医療・医学の水準は欧米に比べかなり差がありました。まだ名もない日本人がいきなり世界のメジャー医学雑誌に投稿しても駄目なことが分かりましたので、まずはoriginalityを確保するためEndocrinol Japon（現在のEndocrine J）に最初の例を報告しました。その論文のタイトルには、海外の研究者が気付いて先に報告されないように、意識して出産後という言葉は入れずに、マイクロゾーム抗体の上昇と共に甲状腺機能低下症が発生した症例として報告しました。もちろん本文の中には出産後発症したことを詳細に記述しました。その後症例数を増やしながらJCEM、Ann Intern Med、さらに少しずつ新しい知見を入れながらN Engl J Medに発表してゆきました。一度国際的に認めてもらえると、投稿する論文はすべて簡単にacceptされるようになりました。

以上、私自身が経験してきた甲状腺診療・研究の一端を述べましたが、物事の発見には経験年数は余り関係がないように思います。むしろ若い時のほうが事実を真摯にとらえ、またエネルギーが多いので、発見の機会が多くなるように思います。特に30歳代前半は大変貴重な時期だと思います。橋本病の発見、出産後甲状腺機能異常症の発見はともに30歳代前半になされています。ノーベル医学賞を受賞した多くの研究もやはり30～35歳で発見されています。さらに目を広げますと、絵画では印象派の開祖モネは有名な「印象、日の出」を33歳で、音楽家チャイコフスキーもピアノ協奏曲第一番を35歳で創作し、いずれも後世に残る大きな仕事となっています。

もう一つ大事なことは、どんな小さなことでも、自分が見出した新しい知見に関しては、愛着をもってこつこつと仕事を継続することです。一人の人間ができることには限度がありますので、あれこれと手を広げず集中して一つのことを続けることが大切だと思います。

今後日本甲状腺学会の若手研究者により、バセドウ病の新しい治療法の開発、その発症予測と予防ができ、世界の甲状腺学に大きく貢献する日が来ることを期待しています。さらに橋本病の発症機作解明が日本人の手でなされることを望んでいます。

先進医療をリードする 甲状腺疾患

〔略歴〕

1979年3月 九州大学医学部卒業
1983年3月 大阪大学大学院医学研究科内科系専攻修了
1992年12月 大阪大学医学部附属病院臨床検査部副部長
1993年2月 大阪大学医学部臨床検査診断学講座助教授
1994年4月 大阪大学医学部保健学科病態生体情報学講座教授
2003年4月 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻
生体情報科学講座教授



岩谷 良則

大阪大学大学院医学系研究科
保健学専攻生体情報科学講座
教授

約30年前、私が大学を卒業した頃の甲状腺機能検査は判読が難しく、甲状腺専門の臨床医でないと正確な診療ができないように思われた。しかし、その後の甲状腺疾患の検査診断法の発展は著しく、一連の検査をオーダーすれば、甲状腺疾患の多くは容易に診断できるようになった。

例えば、「TSH高感度測定法」と「フリーT₄測定法」、「フリーT₃測定法」の開発により、この3つの検査を実施するだけで、ほとんどすべての人の甲状腺機能を正確に判定できるようになった。フリーのホルモンが測定できるようになったのは、甲状腺ホルモンが最初である。

また、「抗サイログロブリン抗体」、「抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体」、「TSHレセプター抗体」、「甲状腺刺激抗体」と多くの甲状腺自己抗体が測定できるようになり、慢性甲状腺炎（橋本病）とバセドウ病も容易に診断できるようになった。他の自己免疫疾患では、未だ自己抗原が明らかでないものが多いのに対して、甲状腺では多くの自己抗原が解明され、しかも自己抗体の機能までも測定できるようになってきているのを考えると、他の自己免疫疾患とは病態解明に雲泥の差がある。

さらに、「甲状腺エコー検査」と「穿刺吸引細胞診」は、結節性甲状腺疾患の診断を容易にし、術前に良性・悪性の診断をほぼ確実にに行えるようにした。

一方、治療法に関しては、甲状腺疾患には、とても優れた治療法がすでにいくつも存在していた。さらに30年経った今でも、他の臓器では、それらに匹敵する治療法は未だ開発されていない。

例えば、「抗甲状腺剤」は単なる甲状腺ホルモン合成阻害薬ではない。非常に優れた臓器特異的な免疫抑制剤でもある。バセドウ病を抗甲状腺剤で治療すると、甲状腺機能は正常化し、TSH受容体抗体も低下して多くは陰性化する。

そして、約3分の1の患者さんは寛解する。一般の薬は少量から増量するが、抗甲状腺剤は、免疫抑制剤と同様に、最初に大量投与し漸減していく。そして甲状腺機能を抑制すると同時に、免疫能も甲状腺特異的に抑制して甲状腺自己抗体を低下させる。しかし甲状腺以外の機能や免疫能には影響しない。もし無顆粒球症という比較的頻度の高い重篤な副作用がなければ、こんなに優れた免疫抑制剤は他には存在しない。

「放射性ヨード治療」も傑出した治療法である。おそらく今後も含めて最も中率の高い効果的なミサイル療法であろう。患者さんに投与した放射性ヨードは甲状腺にのみ集積して他の臓器には取り込まれない。余分な放射性ヨードはすべて尿中へ速やかに排泄される。そして甲状腺に取り込まれた放射線ヨード (^{131}I) は、 β 線を出して近傍の甲状腺組織を破壊するが他の臓器は破壊しない。したがって、パセドウ病や甲状腺分化癌の治療のために投与された放射線ヨードは、甲状腺のみを破壊する。通常、転移した癌の治療は極めて困難であるが、甲状腺分化癌の場合は放射性ヨードで癌を効果的に縮小させることができるので、大きな延命効果を期待できる。

「甲状腺ホルモン補充療法」もある意味では先進の治療法である。多くの自己免疫疾患では、標的臓器の破壊による重篤な障害のため、難病に指定されているものが多い。現在、多くの臓器には代替物がなく再生医療の実用化が待たれる段階であるが、甲状腺の場合は、甲状腺ホルモンを補充すれば甲状腺がなくても問題がない。しかも甲状腺ホルモンは内服可能なので患者さんの負担が少ない。

今年のScientific Americanの3月号で、NIHのAbner Louis Notkins博士が、「自己抗体が様々な自己免疫疾患の発症前から出現していることより、発症の予測に将来使われるようになるだろう」と紹介している。しかし、このようなことは甲状腺領域では30年も前から周知の事実で、今ではさらに一歩進んで、その自己抗体が陽性の患者さんの中で、実際に発症する人とならない人を確実に鑑別するための検査診断法の研究開発が進んでいる。

今後、甲状腺領域で求められる最も重要な研究テーマは、やはり半世紀に亘って進展のない新しい治療法の開発ではないだろうか。それは、甲状腺特異的免疫学的自己寛容誘導法であり、甲状腺癌の根本的治療法であろう。少なくともヒトの自己免疫疾患では甲状腺の病態解明が突出している。日本人が発見した代表的臓器特異的自己免疫疾患である橋本病の根本的治療法・予防法は、是非とも日本人が開発したいものである。

甲状腺診療・研究についての 想い

[略歴]

- 1978年 信州大学医学部卒業
- 1982年 三重大学大学院修了
- 2003年 山梨医科大学大学院医学工学総合研究部准教授（第3内科）
- 1992年 日本甲状腺学会七条賞
- 1996年 日本内分泌学会研究奨励賞



遠藤 登代志
山梨大学
医学工学総合研究部
准教授

日常甲状腺診療をしているとバセドウ病や橋本病などの自己免疫性甲状腺疾患が圧倒的に多く、患者数の面からもこれら疾患群が甲状腺学の本幹であり続けたことは容易に理解できる。他方、成人女性の10～20人に一人が甲状腺を非自己とみなし、サイログロブリンやTSHレセプターに対する自己抗体を産生している事実は驚愕的であり、このために多くの研究者がこの分野に参じたのであろう。その結果はバセドウ病のTSHレセプター抗体の発見とその測定系の確立であり、日本人甲状腺研究者の貢献度が大きかったこの分野の進歩のためにバセドウ病の診断は極めて容易になった。また、その後のTSHレセプターcDNAのクローニングはこの学説を科学的に裏付けることになった。

一方、この段階で一段落の感が出たのであろうか。バセドウ病の病因や自己免疫性甲状腺疾患の成因に関する研究は急速に収縮しつつあるように思える。原因は色々考えられるが、その1つは分子生物学的手法の手詰まり感かも知れない。手技・手法はほとんどキット化され誰でもできるようになり、cDNAを細胞へ導入したり、遺伝子をマウスに導入したりして得られるデータは粗方出尽くした。ヒトゲノムの解読も終了し、点変異や転座で生じるような疾患の解析もほぼ終息傾向である。今やクローニング前に戻ったかのように蛋白の発現や機能の解析へ移りつつある。しかし、これは地味で時間と費用を必要とし、要するに大変なのだ。他の原因としては、自己免疫機構の複雑さであろう。このような多因子が関与し、バランスで成り立つ系では分子生物学は比較的無力であり、遺伝性疾患のように点変異と症候が1：1に対応するといった単純な関係が成立しないことは明らかなのだ。粛々と甲状腺特異蛋白のcDNAや遺伝子をクローニングしても、極めて複雑な免疫機構の前で立ち尽くしている感じ

もする。

しかし、ここで終わっては何も解決しない。事実、バセドウ病治療は何十年来メルカゾール／チウラジール、橋本病による機能低下症はチラーヂンSと、私が大学を卒業した時点と何ら変わらない。そもそも、何故甲状腺がこれほど高率に自己免疫の標的になるかとの最初の命題も手つかずである。サイログロブリン、甲状腺ペルオキシダーゼ、TSHレセプター、NISなど甲状腺特異蛋白のみが自己抗体の標的になるのは何故なのだ。これらの蛋白の構造に問題があるのか、甲状腺上皮細胞の性質なのか。そもそも何がtriggerとなり、抗原提示は甲状腺上皮がしたのか、マクロファージなのか。刺激抗体と阻害抗体のエピトープはどういう関係なのだ。阻害抗体が刺激抗体に変換するというのはどういうことなのだ。疑問はあげれば枚挙にいとまがないが、その多くは未解決のままである。

だが、TSHR cDNAのクローニング後にも下条モデルのようにバセドウ病の病因にせまるかのような優れた進歩もあった。TSHRに対するモノクローナル抗体も産生されつつある。元々、甲状腺は容易に入手可能な組織であり、抗原・抗体もすでに同定され、しかも自己抗体が機能を有しているなど、これらの疾患群は自己免疫の研究には優れたadvantageがある。我々は結構いい線にきているようにも思える。もう少し進むことができれば大きく展開できるかも知れない。それは自己免疫性疾患全体にも思わぬ貢献をもたらす可能性もある。しかし、それには目の前の疑問を1つ1つ解決していかなければならない。やはり学問には王道はないのだろう。

若手医師の育成

[略歴]

- 1972年3月 群馬大学医学部卒業
- 1974年5月 獨協医科大学内分泌内科助手
- 1978年4月 獨協医科大学内分泌内科講師
- 1979年9月 米国ベイラー医科大学内分泌代謝科留学
- 1993年4月 獨協医科大学内分泌代謝内科助教授
- 1997年4月 獨協医科大学内分泌代謝内科教授
- 2002年6月 中国ハルビン医科大学客員教授



笠井 貴久男
獨協医科大学医学部
内分泌代謝内科教授

私が大学医学部を卒業した昭和47年を挟んだ19世紀後半は、甲状腺を含む内分泌代謝領域において、急速な進歩があった。視床下部ホルモンの発見・臨床応用、ホルモンや自己抗体測定法の開発・臨床応用、さらに、分子生物学の進歩により、甲状腺ホルモン受容体、TSH受容体、サイログロブリン、甲状腺ペルオキシダーゼ、Na/Iシンポーターなどの塩基配列の決定と遺伝子・蛋白発現調節機構の解明や多発性内分泌腺腫症の原因遺伝子の解明など分子生物学の立場からの新しい疾患概念の確立などが行われた。また、甲状腺ホルモン(遊離ホルモン)、TSH、TSH受容体抗体測定法、穿刺吸引細胞診、超音波診断機器の発展などによる診断上の進歩、無痛性甲状腺炎、妊娠時一過性甲状腺中毒症などの新しい病態の発見、アミオダロンやサイトカインなどの臨床応用による薬剤誘発性の甲状腺機能異常などの臨床面の進歩も認められた。社会的にはチェルノブイリ原発事故の発生と長崎大学を中心とした日本の貢献など、甲状腺の研究・診療上で大変素晴らしい時代を経験したとすることができる。

しかし、残念なことには学問の進歩、診断上の進歩に比較して、治療法上の進歩が少ないことも事実であった。

現在、内分泌代謝領域においては、糖尿病、肥満、高脂血症、高血圧症などメタボリックシンドロームの急増における社会的関心の高まり、深刻な合併症の増加、それに伴う医療費の増大などを背景に、多くの医師、特に若手医師の関心が糖尿病・代謝領域に集中している。甲状腺疾患は糖尿病・代謝領域の疾患について、多くの患者さんが存在し的確な診断・治療を必要としていることは言うまでもない。したがって、甲状腺領域に関心をもつ医師の数が減少していくことは大きな問題である。教育・診療・研究の三つの機能を有する大学医

学部に勤務するものの使命として、この領域に関心をもつ学生・若手の育成に十分な時間を割かなければならないと考えている。

現在、森 昌朋甲状腺学会理事長を中心にして、甲状腺学会会員数の増加、日常臨床を担当する地域における先生方への甲状腺疾患の啓蒙活動、甲状腺専門医、教育施設の認定などの策がとられ、ある程度の成果は上がっていると思われる。甲状腺疾患に関する正確な診断・治療を行うためにも、少なくとも1県に、甲状腺の専門医が複数人いる必要があるだろう。また、他科疾患で使用される薬剤により、甲状腺機能異常が誘発されることが知られていたが、古くはヨード、リチウムから近年のサイトカイン、アミオダロンやチロシンキナーゼ阻害薬など、おそらく今後ますます増加するものと思われる。したがって、これらの知識・経験を他科の先生方に普及し、十分な観察を行うとともに適切な治療が行われるように、サポートあるいはコンサルテーションを行うことも今後の大きな役割になるものと思われる。これらの薬剤の甲状腺機能異常を誘発する作用機序に関しては不明の点も多く、この面から逆に甲状腺の調節機構が解明される可能性もあり、期待したい。

最後に、何とんでも患者さんの視点に立って医療を行えるような人材の育成に心がけたい。新医師臨床研修制度の導入により大学病院にマッチングする研修医の数は減少したが、一方多くの研修医が内分泌代謝領域の診療を短い期間であっても経験するようになり、結果としては内分泌代謝領域の医師を目指し、当科に入局するレジデントの人数が増加していることは嬉しいかぎりである。糖尿病代謝領域と平行して、甲状腺診療を日常的に行える医師を育てることができ意義は将来的に大きいものと考えている。

甲状腺診療と研究34年間の 回想と今後の展望

〔略歴〕

- 1971年9月 京都大学医学部卒業
- 1971年12月 天理よろづ相談所病院内内分泌内科医員
- 1976年1月 京都大学核医学科入局
- 1981年1月 アメリカ合衆国ハーバード大学医学部留学（3年間）
- 1991年6月 京都大学医学部助教授（核医学講座）
- 2000年9月 高松赤十字病院赴任
- 2005年5月 高松赤十字病院副院長



笠木 寛治
高松赤十字病院副院長

私が京都大学を卒業したのは昭和46（1971）年であり、そのまま2年間大学で研修医として、内科・放射線科をローテートした。その後、天理よろづ相談所病院内内分泌内科で当時の稲田満夫部長に指導を仰いだころから、甲状腺疾患に興味を持ち始め、その後京都大学核医学教室に入局し現在に至るまで、すなわち1973年より2007年までずっと34年間、甲状腺疾患の臨床に携わってきたことになる。教授は当時鳥塚莞爾先生であり、直接臨床と研究を指導して下さったのは小西淳二先生だった。時代をさかのぼると、研修医時代に第二内科をローテートしていた時に、森 徹先生に出会った。先生はちょうど米国留学から帰ってきたところであり、お話がとてもはげよく、LATSの研究成果を熱心に私に語ってくれた。そのときの先生の熱い語りに魅せられて、「甲状腺学って面白いな」と思ったことが思い出される。

この34年間、甲状腺の臨床はめざましい進歩をとげた。無痛性甲状腺炎という疾患の概念ができたのが1975年ごろであり、バセドウ病との鑑別診断として重要なTSH受容体抗体の測定法が発表され始めたのが1975年頃であった。その後、阻害型TSH受容体抗体の存在を当教室が世界に先駆けて発表し、刺激型と阻害型を鑑別するインビトロバイオアッセイも開発した。TSH受容体抗体がバセドウ病としての病気の活動性を反映することは周知の事実であり、バセドウ病の診断のみならず、新生児一過性甲状腺機能亢進症および低下症の発症予測、バセドウ病治療法の選択、抗甲状腺剤の減量や投薬中止決定の指標としても広く臨床応用されている。1989年にはTSH受容体の構造が決定され、刺激型抗体と阻害型抗体の結合する部位が異なることが明らかにされ、それぞれを分離して測定する方法の開発が期待されているが、現在までに一般臨床レ

ベルで利用可能にはなっていない。現在バセドウ病治療に用いられているチアマゾール（MMI）やプロピルチオウラシル（PTU）は時に重篤な副作用を起こすことから、TSH受容体抗体研究の進歩が、これらに代わる治療薬の開発につながることも期待されたが、現在成功するには至っていない。最近の進歩といえば、TSH結合阻害抗体（TRAb）アッセイが第一世代液相法から第二世代固相法を経て、さらにTSHでなく、TSH受容体モノクローナル抗体を標識して用いる第3世代アッセイが、利用可能となったことである。確かに特異性を保ちながら、感度が上昇することはよいことであり、今後は第3世代に移行する可能性は十分考えられるが、果たしてこれ以上感度がよくなることが望まれるかどうか？ 抗甲状腺剤中止後の再発、寛解指標としての有用性には限界があり、陰性例における寛解率が増加することも考えられるが、その分陰性化する症例も減ってくるだろうし、その時点では治療していても休薬後に活動化して再発に至る症例もある。最近バセドウ病で維持量の抗甲状腺剤治療中や寛解中の症例で無痛性甲状腺による中毒症を発症する症例をしばしば経験する。このような症例でTSH受容体抗体の測定が役立つかどうか、期待される。つまり、陰性例に対しては、抗甲状腺剤の再投与や増量をせずに様子を見ることができるかどうかである。いずれにせよ今後はTSH受容体抗体の迅速（TRAb）測定の普及が望まれる。

バセドウ病の診療で気がつくことは、抗甲状腺剤に対する反応性にかなりの個人差があることである。TSH受容体抗体の活性が低く、かつ甲状腺腫の小さい症例は、一般に予後は良好だと考えられている。しかし、このような症例の中にも、抗甲状腺剤を減量しにくい難治例に出くわすことがある。おそらく薬に抵抗するような遺伝的背景があるように思われる。抗甲状腺剤に対して副作用を生じる症例など、あらかじめ遺伝子検査で判明すれば、はじめから手術やアイソトープ治療を選択するなどの、いわゆるテーラーメイド治療がバセドウ病においても将来行われる可能性がある。

超音波技術の進歩も甲状腺疾患の診断に大きく貢献してきた。甲状腺乳頭癌などは典型例では画像だけで診断が可能であり、結節性病変においてはエコー下の吸引細胞診の組み合わせで、大半のケースで手術の適応を決定できるようになった。腺腫様甲状腺腫の診断には超音波検査は不可欠である。橋本病も、その重症度を含めて、抗甲状腺抗体の測定の高感度化（TgAb、TPOAb）と

超音波所見の組み合わせにより、正確に診断されるようになった。さらに、甲状腺中毒症の鑑別に役立つ甲状腺シンチグラムを組み合わせることにより、ほとんどすべての甲状腺疾患は甲状腺専門医により、ほぼ正確に診断されるようになった。いかにいえば、この四半世紀における臨床甲状腺学の診断・検査部門の進歩は著しく、現在もっとも誤診の少ない分野の一つといえる。

近年は医師の専門家志向が目立ち、したがって甲状腺非専門医が診察した場合の誤診をしばしば経験する。たとえば無痛性甲状腺炎患者に対する抗甲状腺剤の投薬、TSH正常で、free T_4 やfree T_3 低値例を容易に甲状腺機能低下症と診断し、甲状腺ホルモン剤を投与したり、遠隔転移がはっきりしている分化型甲状腺癌症例に対して甲状腺部分切除を行ったりなどは、筆者が個人的に経験したことである。我々甲状腺専門医は、このような間違っただ診療が行われぬようにもっと啓蒙に努めなければならない。

現在市販されているアッセイでは、free T_4 やfree T_3 測定値が真の遊離ホルモン濃度を示さないことが、しばしば起こりうる。これらのホルモンをラジオアッセイにて測定していた頃に比べて、non-RIアッセイが自動化された頃から、測定法に対する評価があまくなり、例えば血清蛋白や抗体の測定値に及ぼす影響などを詳しく調べた論文が減ったのは残念なことである。そこでTSH値をもっと頼りにすることになるが、脳下垂体や視床下部の疾患やTSH値に影響を及ぼす病態となると、やはり真の甲状腺機能を反映する信頼すべき指標が必要となってくる。

乳頭癌に比べて濾胞癌の診断は難しいといわれている。濾胞性腫瘍の場合には細胞診による良性・悪性の鑑別には限界があり、そのため大きな充実性腫瘍では手術を薦めることが多い。Tl-201シンチグラムが有用であると報告されたことがあったが、否定的な報告もあり、臨床的に有用なマーカーの開発が望まれる。高野らの核酸診断の研究成果が期待される。

最近、人間ドックなどで、頸動脈エコーの検査の際に、ついでに甲状腺を調べて、結節性病変が見つかったということで、甲状腺外来に紹介されてくる患者が増加している。超音波検査で見つかる甲状腺の異常は非常に頻度が高く(約3分の1)、小さな結節は吸引細胞診でも失敗することもあり、また微小癌は手術を行わずに、経過観察を行っている施設もある。一方、原発巣の非常に小さな転移性甲状腺癌の症例もしばしば経験する。米国ではほとんどすべての

分化型甲状腺癌に対して、全摘出術とそれに引き続いてI-131治療を行っているが、我が国では部分切除だけで十分な悪性度の低い分化癌がほとんどである。今後は転移しやすいような悪性度の高い癌をいかに見つけて、早めに全摘出とI-131治療を行うかが重要な課題である。

一昨年アルゼンチンで国際甲状腺学会に出席して驚いたことは、会員の興味は甲状腺癌に集中し、免疫関係の発表の聴衆が非常に少なかったことである。確かに甲状腺癌で死ぬことはあっても、甲状腺自己免疫異常で命を落とすことは極めて稀である。昔、長瀧重信先生が言われたことを思い出す。「確かに自己免疫性甲状腺疾患の予後は良好だが、予後の悪い自己免疫疾患は他にもいっぱいある。幸い甲状腺組織は手術などで容易に入手可能であり、甲状腺自己免疫の研究が他の疾患における自己免疫異常の解明につながれば幸いである」。現在はバセドウ病実験モデルを用いた研究も可能となっている。自己免疫甲状腺疾患の遺伝子探索を含めて、さらなる発展が期待される。

小さな甲状腺クリニックの ブレイクスルー

[略歴]

1991年 札幌医科大学第1内科助教授
1994年2月 上條内科クリニック開業
2007年10月19日、20日 第11回日本内分泌病理学会会長
留学：トロント大学 Kovacs 教授



上條 桂一

上條甲状腺研究所 所長
上條内科クリニック院長

今年の札幌は雨のために、アッという間に雪が溶け路面が露出し、春到来かと思うと、翌日には大雪に見舞われ、ハラハラした冬でしたが、結局endingは例年通りになりそうで、ホッとしているところです。ちょうど13年前の雪の降る同じ時期に、当時「甲状腺だけでは生計がたたない」との風評？をブレイクスルーすべく、札幌での開業をスタートしました。その、小さな甲状腺クリニックの平成19年3月から4月上旬にかけての生活の一コマを原稿にまとめてみました。「21世紀に向けて」というような、迫力のある内容ではありませんが、毎日文献読みに明け暮れ、研究に没頭している皆様方のチョットしたcoffee breakになればと筆をとりました。

私は甲状腺の臨床家ですので、医はサイエンス、思いやり、熟練した技術、そして経験を生かしつつも、経験に縛られることなく常に目の前の患者を自然体で診ることを4本柱と考え、毎日甲状腺患者の診療をしております。先日「タイ・カップ」という生涯打率3割6分7厘、4割を超えたのが5回、首位打者12回とメジャーリーグ最高の打者と言われ、殿堂入り第一号となった野球選手の映画をテレビで何気なくみていましたら、最後に“Learn the fundamental. Game is a science.”とのトミー・リー・ジョーンズの台詞を耳にしました。一定のルールに基づき、熟練した技術を必要とするプロフェッショナルなヒトの行為にはどうしても非科学的な要素が含まれており、天性の素質を別にすれば科学的であろうと努力する点では野球も医学も同じであると感心しました。タイ・カップのような天才とは違い、平凡な数字ですが、映画に触発されましたので敢えて上條内科クリニックの診療統計の一部を紹介しますと、現在23,135人の患者登録数で、昨年1年間での新患数は2,110人、1日平

均再来81人、新患8人、計89人の患者を診療しております。問題は土曜日で、ほぼ同じような患者数が来院することが多く、職員全員に活気と緊迫感が満ちております。今の楽しみは「上條内科クリニックの甲状腺疾患ガイド」という本が間もなく完成することです。1冊3,500円ですので、購入希望者がいましたらご連絡下さい。(追記：5月に出版しました)

今、最も重要な仕事は今年10月19日、20日に、ロイトン札幌で私が会長として開催する第11回日本内分泌病理学会学術総会の準備です。ようやく学会のポスターが完成いたしました。ポスターはジャンプの選手が大倉山90m級ジャンプ台を蹴って足の跳び上がった瞬間の写真を採用しました。大倉山のジャンプ台は選手が札幌市内へ飛び込んでいくような錯覚を覚えると聞いております。札幌市内が真下に一望できる風景が気に入りました。私は一度だけ実際にジャンプを見たことがあります。とにかく寒くて、歯はカチカチと音を立て、体はブルブル震え、眉毛も鼻水も凍ってしまい、目も痛く、誰もが絶えず小刻みに体を動かさずにはいられない体験をいたしました。一流の選手のジャンプをみると、着地寸前に再びファーと浮き上がり、落ちそうで中々落ちません。印刷屋さんにごお願いしたところ、ポスターを半分に折りたたむ機械があるとのこと、早速御願いました。また、学会のプログラムの表紙は橋本 策先生のご息子の橋本和夫先生にご協力いただき、橋本 策先生の写真を掲載させていただきました。学会を開催するについて、多くの地元の先生や企業の方にご協賛いただきましたが、この場を借りてお礼を申し上げます。生まれて初めて寄付される側になり、何となく面映ゆく、申し訳ない気持ちで一杯です。また、来る第50回日本甲状腺学会で甲状腺機能低下症と妊娠のシンポジウムについてのお話がありましたので、文献の山と格闘中です。妊娠初期の母親の甲状腺ホルモンが胎児の脳の発育に間違いなく関与している、という証拠が蓄積されているのはご存知の通りです。母親の潜在性甲状腺機能低下症あるいは甲状腺機能低下症と流産および早産との関係、国際ガイドラインと自験例における成績との比較、妊婦の甲状腺スクリーニングに関するガイドラインなどを論じてみようと思っております。この分野は最終的には内科・産婦人科・小児科の合同によるrandomized controlled trial (RCT) が必要です。ひょっとすると21世紀は学会の枠を超えた共同研究が必要になる時代かも知れません。

研究雑感

[略歴]

- 1983年 名古屋大学医学部卒業
- 1989年 名古屋大学大学院医学研究科修了
日本学術振興会特別研究員
- 1993年 名古屋大学環境医学研究所助手
- 1996年 第25回日本甲状腺学会七条賞
- 1997年 名古屋大学環境医学研究所助教授
- 2007年 名古屋大学環境医学研究所准教授



神部 福司

名古屋大学環境医学研究所
内分泌系分野准教授

私は医学部を卒業後、現在中部国際空港がある常滑市の市民病院で卒後研修と内科診療を3年間行い医学研究科に入学し、その後海外留学をすることもなく名古屋大学環境医学研究所で研究生活を送ってきました。大学時代や研修医時代は学問や研究とは無縁の生活を送っていましたが、研究生活に入って自分は研究に向いているとは言わないまでも、研究は自分に向いていると思うようになりました。その理由はまず研究は一見気楽だからです。僅か3年間でしたが臨床に携わって痛感したことは、医師は患者という超複雑系に対峙して結果を出さなければならない辛い職業だということです。問診、理学的所見、検査所見から得られる生体情報は限られており、病態を的確に把握するためには高いレベルの知識・経験・判断力が必要。しかも病態は時空間的に変化していく。一方で、診断に至っても治療法には限界がある。さらに、医学的見地のみならず患者の社会的背景も考慮しなければならない……等々。こうした多くの困難を解決し医師は目の前の患者を治すという使命と責任を負っています。妙手回春。人間という複雑系と混じり合うことに比べたら、細胞や実験動物と過ごすことは簡単です。細胞は動かないし、動物は文句を言わない？ しかも失敗しても強く責任は問われない。病棟回診に比べたら大腸菌や甲状腺細胞の回診は何と気楽なことか。プラスミドを精製したり、細胞を回収していると、時として世俗を忘れてしまいます。明鏡止水。しかし、対象を患者から細胞に代えても、実は細胞一つが十分な複雑系でした。そして、当然のことながら研究も厳しいものでした。まず、日々勉強しなければならない。インターネットで得られる膨大な情報を処理し、世界のレベルに通用する大局観を身に着けなければならない。円木警枕。昔は1つのCellの論文を読むのに何日も掛かった。基礎

英語は忘れてるし、専門用語も不明。序文を読んでもそれを理解するのに幾つもの生物学、生化学の教科書をひっくり返さなければならない。研究方法の原理が判らないから結果が理解できない。そこでまず研究手法の解説書を……等々。たった1つのCellの論文を読み終えただけで自分の実力が向上した気になりました。考えてみれば、それも当然のことかと思います。Cellといえば世界で最も権威ある(?)科学誌の1つ。最高レベルの知性が最大限の努力のうえで得た知見が僅か十数頁にまとめられている訳ですから、新参者が簡単に読めるはずはありません。誰かが言っていた、人生の幸福は何回新しい感動をしたかによると。新しい感動は何も海外旅行だけではありません。新しい科学の発見に接するたびに純粋な感動があると思います。苦尽甘来。しかし、何時までも拱手傍観ではいられない。自らの結果を出さなくてはいけない。新しい発見をしなくてはいけない。しかし、発見に決まった道筋があるわけではありません。私が入らせていただいた教室のテーマに従って、とりあえず甲状腺の研究を始め、結局今日までずっと続けてきました。その結果、発見と言うには程遠いですが、TBG異常症の発症機序、Pax-8の活性化機序、 T_3 による心筋電位依存性Kチャネル発現制御、TSHによるNF- κ Bの制御、 T_3 の核外作用について新しい知見を報告することができました。甲状腺の分野には自己免疫や癌など挑戦すべき領域がたくさん残されていると思います。若い人の甲状腺研究への参加をお願いします。私はこれまで通りコツコツと進めて行きたいと思います。下学上達？

第50回記念随想集に寄せて

【略歴】

- 1987年 群馬大学医学部卒業、同年群馬大学医学部第一内科入会
- 1991年 アメリカ合衆国メリーランド州立大学医学部内分泌科研究員
- 1994年 群馬大学医学部第一内科医員
- 1997年 群馬大学医学部第一内科助手（現 病態制御内科学助教）
- 2004年 日本甲状腺学会七條賞受賞



佐藤 哲郎

群馬大学大学院医学系
研究科病態制御内科学助教

伝統ある日本甲状腺学会が今年で50周年の節目を迎えるとのこと、誠にありがとうございます。記念随想集の刊行にあたり寄稿依頼を承りましたので、これまで甲状腺学の発展に寄与されてこられた諸先輩方ならびに臨床・研究において直接多大なご指導をいただいた先生方に感謝の意を表し、拙筆ではありますが今後の甲状腺診療・研究に関する私見を述べさせていただきます。

大学卒業後医師になって今年で21年目になります。振り返ってみますと甲状腺疾患診療に関しては、疾患概念の確立、甲状腺ホルモンや各種甲状腺自己抗体測定法および画像診断法の進歩、ならびに最近の明確な甲状腺疾患診断基準の確立等により、卒業当時に比べてより容易に確実な甲状腺疾患診断が可能になった感があります。一方で甲状腺疾患治療に関しては、すばらしいバセドウ病薬物治療のガイドラインができましたが、糖尿病、脂質異常症を含む代謝学領域などと比較するとあまり劇的な変化がなかったような気がします。新たな治療法が生まれてこなかった経緯として、現在までに実践されてきた甲状腺疾患治療がある程度満足できるレベルに確立されていることや、メタボリック症候群などとは異なり甲状腺疾患患者数が将来劇的に増加する可能性が少ないことなどが要因になっているのでしょうか。また甲状腺基礎研究面においては、自己免疫性甲状腺疾患、甲状腺悪性腫瘍の発症メカニズム、中枢性甲状腺機能低下症や単一遺伝子異常による甲状腺機能異常の病態あるいは甲状腺ホルモン作用の分子機構などの理解が飛躍的に進歩してきました。近年ヒトゲノム全塩基配列が解読され、また様々な研究技術革新もあり、従来に比べて格段のスピードで研究を進めることが可能な基盤は確立されてきています。トランスレーショナルリサーチの成果が臨床应用到に結びついた分子標的薬などが他の臨床分

野では続々と登場しており、一部の難治性疾患の根本的治療が実践されるようになってきています。また、糖尿病のテーラーメイド治療に代表されるように患者個々の病態に即した治療法も確立されつつあります。

古くから『必要は発明の母』と言われるように、甲状腺診療の現状に満足して日々漠然と臨床を行っていても新たな科学の進歩は生まれてきません。日頃診る機会の多いバセドウ病一つをとってみても、TSH受容体抗体が産生される免疫機構異常、QOLを損なう甲状腺眼症の発症機序あるいは致死性的甲状腺クリーゼの発症メカニズムの解明や、それらに対する根本的治療の開発や根拠に基づいた治療の確立が十分でない臨床課題は、甲状腺学において他にも多く残されていると思います。また甲状腺ホルモンの全身的な生理作用が惹起される分子機構の解明やその標的遺伝子群の同定など基礎的な課題も、まだ完全に理解されている訳ではありません。過去の研究成績について習熟し、現状において何がわかっていないかを明確にして焦点をしぼり、日々進歩する臨床・研究技術や最新の知見に乗り遅れることなく臨床・基礎研究を推進し続けることが重要と思います。今後の研究成果に基づいて、永続的合併症をきたさずに短時間で寛解導入可能なバセドウ病の治療薬や、選択的甲状腺ホルモン受容体作動薬による生活習慣病、心不全あるいは骨粗鬆症の治療などが開発され、より質の高い医療が実践できるようになる日が来ることが期待されます。

研修医必修化の影響もあるのか若手医師の研究離れが心配されており、最近私達も実感するようになってきました。学生時代から研究にも興味をもてるような医学部カリキュラムの改変や若手研究者を支援する制度の更なる確立が望まれます。若手医師、研究者にとってこれからも魅力ある甲状腺学であり続けましよう、日本甲状腺学会の今後の更なる御発展を祈念いたします。

甲状腺学の楽しさ

[略歴]

1986年3月 山梨医科大学医学部卒業
1990年3月 山梨医科大学大学院修了
1991年10月～ 米国 NIH Visiting Fellow
1994年10月～ 山梨医科大学第三内科医員
2002年4月～ 山梨医科大学第三内科助手
2007年4月～ 現職

現在、甲状腺特異的転写因子と甲状腺疾患について、また甲状腺超音波診断について研究を行っている。



志村 浩己

山梨大学医学部第三内科
助教

先日、寄稿依頼を頂いた際には、私のような「ヒヨッコ」が本記念随想集に名を連ねることなどはおこがましいにも程があると考えていたのですが、元来の何でも安請け合いをする性格が災いし、思わず「執筆可能」に丸を付け、返送してしまいました。今になって後悔している始末ですが、今さらじたばたしても仕方がないので、思い切って甲状腺学の研究、臨床、後輩の指導をする中で現在感じていることを書いてみようと思います。

話は私が大学生の時にさかのぼります。私は、当時の新設医科大学の一つである山梨医科大学の一期生として入学しました。入学後4年が過ぎ、いよいよ臨床の講義を受ける段階になりましたが、内分泌学に対する多少の興味は持ち合わせていたものの、その時にはあくまでいくつかの興味のある臨床医学の一つに過ぎませんでした。当時は大学病院が開院する、まさにその時であったため、臨床医学の講義はその多くを各講座の教授が担当していました。わずかながら好奇心と使命感を抱きつつ各講義を聴講したが、生意気にも幻滅を感じた講義も少なくなかったと記憶しています。

しかし、その中で一風変わった教授がいました。それが、後に師事することになった女屋敏正教授（現名誉教授）でした。先生はスライドも使わずチョークを一本握りしめ、独特のイラストを黒板に書きながら、いかに内分泌学、甲状腺学が面白いかを何とも楽しそうに我々に説いていました（ように記憶している）。良くも悪くも教授の影響もあってか、約100名の同期のなかで、唯一甲状腺研究グループに入ることとなりました。

入局後5年が過ぎ、女屋教授に勧められアメリカ NIH の Dr. Leonard D. Kohn に博士論文とともに手紙を送ったところ、運良く受け入れていただき、

留学することになりました。当時はKohn先生の研究室には我々の教室からは誰も留学したことはなく、実は私もKohn先生の顔を良く知らなかったのです。恐る恐るアメリカに渡航し、研究を始めたのですが、Kohn先生も実に面白そうに甲状腺学の研究について話をし、ディスカッションを本当に楽しんでいました。実験結果が少し貯まり、Kohn先生に結果の説明をする時には、必ずそこから長いディスカッションが始まり、時には1日中ディスカッションが続くこともありました。昼食のためブレイクをもらおうとすると、非常に不満そうな顔をしていたのが印象的でした。

こうして、なぜこれまで私が甲状腺学の研究や臨床を続けてきたかを考えてみますと、二人の先生方から影響された面も少なからずあると思います。両先生に共通していることは、甲状腺学の領域に身を置き、研究や教育を行うことを心から楽しみ、その楽しさが我々に直接伝わってくることです。ひるがえって私自身のことを考えてみますと、後輩の指導をしなければならない年齢になってきておりますが、甲状腺学の楽しさや奥深さを十分に伝えられているかと考えてみますと、自信があるとは言えません。

本稿を良い機会として、明日からの研究や診療において、内分泌・甲状腺学により真剣に向き合い、自分自身もっと楽しむとともに、学生や研修医、研究を志す後輩に、その楽しさを伝えられる人間を私なりに目指してみようと思います。

21世紀の甲状腺学基礎研究への展望

〔略歴〕

- 1988～1991年 山梨医科大学病理学第2講座助手（川生 明教授）
1992～1993年 東京大学医科学研究所細胞遺伝学研究部
（渋谷正史教授）
1994～1999年 米国NIH、NIID（Leonard D. Kohn博士）
1999～2000年 米国メッドスター研究所（P.I.）
2001年～ 国立感染症研究所ハンセン病研究センター
生体防御部室長



鈴木 幸一

国立感染症研究所
ハンセン病研究センター
生体防御部室長

甲状腺という臓器に関する基礎研究は停滞しているだろうか？

数十年前に盛んに行われたサイログロブリンの生化学やヨードの有機化機構などの研究を、私は論文や教科書でしか知らない。発癌の病理学的研究から甲状腺に足を踏み入れたとき、TSH受容体の抗原エピトープや受容体の転写調節機構が研究の中心のように思えたのは、たまたまそれらの成果を目にする機会が多かったからだけかも知れない。

NISというヨードトランスポーターがクローニングされたときには、米国NIHで甲状腺に発現する遺伝子や濾胞機能の分子生物学研究に完全に浸っていた。サイログロブリンがもつ新たなネガティブフィードバック自己調節機構や、感染やアポトーシスなどで放出される2本鎖構造を持つDNAの自然免疫・獲得免疫活性化機構の研究に夢中になり、これでバセドウ病や橋本病の病態に迫れるのではないかと息巻いて（錯覚して）いた。その数年後にペンドレッド症候群の原因遺伝子をクローニングしたというグループから共同研究をもちかけられた。そのようなminorな疾患に関わっている余裕などないと余り相手にしなかったが、その遺伝子の発現にサイログロブリンが強く関与することがわかり、これが運命かとその後は流れに身を任せた。

甲状腺は極めて合理的で美しい形をした濾胞構造を有しているが、病理組織学的にこれほど形を乱されやすい臓器は他に類をみない。ホルモンや過形成など生理的範囲内の変化や自己抗体など、通常はその影響を組織学的に証明するのに苦労するような変化に対して非常に敏感で傷つきやすく、それらの影響をダイナミックに反映してその形をbizarreに変えてしまう。

最近の研究成果を見回すとどうであろうか。

濾胞構造をもたない海棲生物ではサイログロブリンを使わずにヨード化チロシンを作っているらしいことがわかってきた。TSHやその受容体がなくても甲状腺濾胞は形成された。サイログロブリンを欠損しても濾胞の浸透圧は維持されるらしい。自己ゲノムDNAの断片が消化されないで多く残存することがリウマチ様関節炎の原因であることがわかった。多発性硬化症患者に抗CD52モノクローナル抗体Campath-1Hを投与すると高率にバセドウ病を発症し、リウマチ患者に抗TNF- α 抗体であるインフリキシマブを使うと肺結核を発症、抗CD28アゴニスト抗体TGN1412投与はサイトカインストームを引き起こしphase Iの6例全例がICUに搬送された。

ヒントはあちこちに転がっているが、それらを組み合わせる作業が進んでいない。しかしながら、機は熟してきたように思われる。そろそろ次のステップに踏み出す頃合いかも知れない。

21世紀の甲状腺基礎研究のテーマとして、サイログロブリンの巨大分子中の生理活性部位の同定と、甲状腺自己免疫発症を誘発するための因子の複合的関与の全体像の解明の2つを掲げたい。

甲状腺研究から発信される知見が、他の多くの疾患の病態生理の理解にも応用されるような研究を目指さなくてはならない。

日本甲状腺学会 50 周年を 記念して

【略歴】

1969 年 東京医科歯科大学医学部卒業／附属病院研修医
1971 年 米国シカゴ大学附属マイケル・リース病院レジデント
1974 年 信州大学医学部講師
1976 年 フランス国立衛生研究所研究主任（マルセイユ大学医学部教室）
1985 年 信州大学医学部助教授
1993 年 琉球大学医学部教授（第二内科学講座）

1982 年 第 11 回七條賞受賞
2006 年 第 26 回三宅賞受賞



高須 信行

琉球大学医学部第二内科
教授

日本甲状腺学会ができたのは 50 年前である。50 年前の話題は何か？

甲状腺自己免疫疾患にはバセドウ病と橋本病がある。

50 年前、バセドウ病患者血中には甲状腺刺激物質があることが分かった。1956 年に New Zealand の Adams は long acting thyroid stimulator (LATS) を発見した。

1836 年に Graves はグレイブス病を、1840 年に Basedow はバセドウ病を報告した。バセドウ病の歴史の始まりである。甲状腺腫、頰脈、眼球突出を Merseburg の三徴という。Merseburg で Basedow は開業していた。バセドウ病の原因は不明であった。時代の流れに従い、バセドウ病の病因は神経異常、感染症が原因といった説が登場した。そして下垂体から甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulating hormone : TSH) が出るのが分かり、下垂体説が出てきた。しかし、実際に TSH を測定すると、TSH は低値であった。1956 年に New Zealand の Adams は long acting thyroid stimulator (LATS) を発見した。バセドウ病患者血中に LATS があり、これが甲状腺を刺激すると報告した。この LATS が IgG であることが分かり、バセドウ病は自己免疫疾患であると考えられるようになった。しかし、この LATS が陽性になるのはバセドウ病患者の 10% 程度であった。その後、HTS、HTACS、TSI などの甲状腺刺激物質が報告された。これらは IgG であり、甲状腺刺激抗体である。1974 年、英国の Smith は標識ウシ TSH と可溶性ブタ甲状腺細胞膜を用い、TBII (TSH-binding inhibitory immunoglobulin)-assay を確立した。TSH receptor assay である。この TBII ではバセドウ病患者の 90% 以上で陽性になる。1982 年に kit 化された。この TBII が一般に測定されている。TSH receptor antibody (TRAb) がバセドウ病の原因である。TBII は TSH-binding inhibitory immunoglobulin-assay (TSH receptor assay) であり、甲状腺刺激活性を測定しているのではない。甲状腺刺激活性を測定するため、遊離ブタ甲状腺細胞を用い、TSAb (thyroid stimulating antibody)-assay を確立した。現在 TSAb として測定され

ている。TRAbはTBII、TSAbとして測定されている。TBIIはTSH receptor assayであり、TSAbは甲状腺刺激活性をcAMP産生でみる。

一方、TRAbには甲状腺刺激抗体（TSAb）とブロッキング抗体（TSBAb：TSH-stimulation blocking antibody）がある。甲状腺刺激抗体TSAbは甲状腺を刺激し、バセドウ病の原因になり、ブロッキング抗体TSBAbは甲状腺の機能を抑制し、甲状腺機能低下症の原因になる。

50年前、橋本病患者の血中には抗甲状腺抗体があることが分かった。1956年には英国のDoniachが「橋本病患者血中にはヒトサイログロブリンを抗原とする自己抗体がある」ことを明らかにした。同じところに抗マイクロゾーム抗体が発見された。この抗マイクロゾーム抗体は後に抗TPO抗体であることが分かった。TPOは甲状腺ペルオキシダーゼである。TPOは甲状腺でヨードの有機化、甲状腺ホルモン産生を促進する酵素である。

1921年に橋本 策は四例の甲状腺腫を解析し、報告した。1956年に抗サイログロブリン抗体が見つかり、ついで抗TPO抗体が見つかった。橋本病の患者は甲状腺機能低下症になる。甲状腺機能低下症になったら、一生甲状腺ホルモンを服用するものと考えられていた。しかし、そうではなく、甲状腺ホルモン服用を中止することができる橋本病患者がいることが分かってきた。

甲状腺自己免疫疾患発症には遺伝と環境が大きな役割を果たす。CTLA4、PD-1などの遺伝子多型が甲状腺自己免疫疾患発症に重要である。またクッシング術後甲状腺機能異常症がある。クッシングはステロイド過剰である。クッシング術後でステロイド過剰が消失すると、甲状腺機能異常症になる。甲状腺機能異常症、これは環境が甲状腺自己免疫疾患発症に重要であることを示したものである。

この50年間で、甲状腺自己免疫疾患ではいろいろなことが分かってきた。Rifampicinが甲状腺機能低下症を誘発する。こういったことは患者の注意深い観察から得られたものである。

250例の甲状腺ホルモン投与中の、橋本病による甲状腺機能低下症の患者のうち50例、5人に一人は必要もないのに甲状腺ホルモンを投与されていた。この50例は「どのような機序で」甲状腺機能低下症から回復したかは不明であった。こういった症例には新しい何かが含まれている。

患者をみることにより医学は進歩する。甲状腺は単純な系である。体表から触診できる唯一の内分泌腺である。自己免疫疾患の中で臓器特異性自己抗体が見つかったのは甲状腺である。刺激抗体が見つかったのも甲状腺である。レセプター抗体が見つかったのも甲状腺である。甲状腺自己免疫疾患は自己免疫疾患のモデルである。このモデルを使い、甲状腺学が医学の進歩・発展に寄与することを期待する。

芽細胞発癌説が予言する 癌診療の21世紀

〔略歴〕

1986年 東京大学理学部天文学科卒業、大阪大学医学部編入学
1990年 大阪大学医学部卒業、大阪大学医学部臨床検査診断学入局
1994年 大阪大学医学系大学院博士課程修了、医学博士、同年大阪大学医学部助手
1999年より現職
2006年より大阪大学病院臨床検査部副部长
大阪大学病院において甲状腺専門外来、バセドウ病・甲状腺癌のRI治療および核医学検査、甲状腺超音波検査と穿刺吸引細胞診を担当。専門は甲状腺癌の発癌機序解明と新規診断法の開発。



高野 徹

大阪大学大学院医学系研究科
内科系臨床医学専攻
臨床検査診断学講師

1964年にアメリカのケネディ大統領が暗殺された後、「暗殺を予言した」という自称予言者なるものがマスコミに取り上げられ、さらに色々な予言をしたことが報じられた。たいていは20世紀中に世界は滅びるといった類の、後は野となれ山となれの的なものであったが、中には「ソ連は共産主義国家でなくなる」と予言した者もいて予言というのも馬鹿にできないものである。ちなみにこの予言者は日本という国はなくなるという予言もしているらしい。かく言う私も予言者のはしくれである。

私が芽細胞発癌 (fetal cell carcinogenesis) という発癌理論を初めて発表したのは1997年である。この理論の原則は非常に簡単である。多段階発癌説では正常甲状腺濾胞上皮細胞が分裂を繰り返すうち、腫瘍化、悪性化して未分化癌まで変化するとしていた。これに対して芽細胞発癌説では幹細胞、前駆細胞をはじめとした、元々移動能・浸潤能・増殖能を持つ発生途上の細胞が何らかの原因で分化を止めたものから癌細胞が直接発生するとしている。すなわち、芽細胞発癌説では多段階発癌説とは逆に、未分化な細胞から分化した細胞が発生することで腫瘍が形成される。この簡単な発想の転換が甲状腺癌に関する研究・臨床の多くの疑問をたちどころに解決することに気づいたのである。

その後、この理論を国内外の学会、専門誌に何回も出したが反応はゼロで、学会で演台を石もて追われることは日常茶飯事、「あなたと話していると宇宙人と会話しているみたいでさっぱりわからない」とよく言われたものである。私は予言者であると同時に宇宙人でもあったのだ。思い返せば当時の癌遺伝子研究が花盛りの時代に、日本の保守的な研究風土の中で多段階発癌説に反対するようなことをよくぞ言ったものである。当教室のような新しいものに寛容な職場でなかったら、とっくの昔に研究者生命を絶たれていただろうというのは

私を知る人たちの共通した見解である。

ところが21世紀に入り、予言が的中した。2003年に固形癌で初めて癌幹細胞が発見され、私の理論どおり、未分化な細胞から分化した細胞が発生することで腫瘍が形成されていることがはっきり証明されたのである。この急展開を受けて、8年間もの雌伏の後、芽細胞発癌説は「高野の発癌モデル」としてやっと多数の専門誌に大々的に取り上げてもらえるようになったのである。

このような熱狂の一方で、芽細胞発癌説ほど癌の研究者に嫌がられている理論はないであろう。その最大の理由は、芽細胞発癌説が正しいとすると多段階発癌説に基づいて行われてきた過去数十年にわたる研究の蓄積の大部分を放棄せざるを得なくなるからであり、多くの研究者はこの説に魅力を感じながらもなかなか踏み込めないのである。しかし、私は古典的な多段階発癌説は癌という生命現象の本質からはかなり外れた概念であり、遅かれ早かれ過去のものになってしまうのではないかと思う。

ともあれ、最近の私の講演はとても面白いらしい。内容が面白いというよりも、講演の後で芽細胞発癌説に賛成の研究者と反対の研究者の間で、場合によっては演者そっちのけでの壮絶なバトルが展開されるからである。けんかはいつでも当事者よりも周りで見ている方が面白い。大学で新しい発生学を勉強した若手の研究者は芽細胞発癌説にあまり抵抗がないようで、最近いろいろアドバイスを求められる。ただし、一番多いのが「芽細胞発癌説に興味があって研究したいんだけど、あんなもの信じるなとボスが反対しているが、どうしたらいいですか?」という手のものである。残念ながらさすがの予言者もボスの意向を変えさせるほどの神通力は有していない。

芽細胞発癌説の面白いところは理論を考えるだけで将来の癌の診療、研究がどうなるか予測できることである。詳細は私の論文を参照していただきたいが、50年後、日本甲状腺学会100周年記念誌発行時のこととして次のようなことを予言してみたい。

- ①現在国家プロジェクトとして行われている癌の個性診断、免疫療法、遺伝子治療などはさしたる成果をあげずに終わる。
- ②多くの癌は現在と同様、早期発見、早期切除で治癒に至る。広汎に転移した癌の治療は50年後でも困難である。
- ③甲状腺癌は癌死ゼロを達成する最初の癌となる。

特に③を達成するのが、私の論文を今読んでいただいている日本の若手甲状腺研究者であることに期待したい。

日本甲状腺学会は、人が人を 育てています

【略歴】

- 1972年 大阪医科大学卒業
- 1978年 アメリカ合衆国カリフォルニア大学デイビス校医学部留学
- 1984年 アメリカ合衆国シカゴ大学医学部留学
- 1996年 大阪医科大学第一内科助教授
- 2001年 高松内科・甲状腺クリニック院長



高松 順太

高松内科・甲状腺クリニック
院長

30年前私は、西も東も分からぬよちよち歩きで甲状腺研究を始めました。まずは学会に、と思いき行くと、それまでは医学雑誌の座談会での写真でしか知らなかった有名な先生方の姿を、生で見ました。その後、私が学会に行く目的は、発表や聴講するだけではなく、立派な先生にお目にかかり甲状腺を勉強することになりました。私だけではないでしょう。日本甲状腺学会に参加する人達は、「行けばあの先生に会える。素晴らしい方の生の姿が見れる」という期待で胸を膨らませています。本随想ではこのことを述べたく思い、私自身のささやかな経験を例にして、教育して下さった方々に触れます。感謝の気持ちをこめて書きますので、個人的な内容も多少含まれますが、ご了承ください。

日本列島を北から南下して、真面目で寡黙だった鈴木邦治先生、困ったときいつも頼りにさせて頂く上條桂一先生、レフェクトフ症候群にご興味を頂いた栗原英夫先生、甲状腺の形をご教示下さった佐々木 純先生、ポスターを静かに閲覧される櫻田俊郎先生、日本都市センター1階喫茶室で甲状腺ホルモンによる癌予防についてお話し下さった七條小次郎先生、 T_4 結合蛋白にご興味を頂いた鈴木光雄先生、イタリアの学会での仲睦い近藤洋一先生ご夫妻、 T_3 抑制試験の小林 功先生、真摯な松崎 茂先生、「TRH負荷の結果は……でございました」とユニークで格調高い発表口調だった森 昌朋先生、今はどこにおられるのか入内島徳二先生、感動的七條賞受賞講演の山本邦宏先生、無機ヨード療法の下田新一先生、学者の鏡であられた細谷東一郎先生、エレベーターで私の発表に質問して下さった鎮目和夫先生、TRH-TSHと野球の池田 斉先生、 T_3 優位型バセドウ病を最初に評価して下さった紫芝良昌先生、フロアからのコメントが良い勉強になりました伊藤国彦先生、触診の大切さを身に沁ませて下さった

藤本吉秀先生、ダウン症候群とhypoの石井 淳先生、ユーモアとエスプリあふれる口演の三村 孝先生、妊娠と出産の百溪尚子先生、3日間ホテル同室だった市川陽一先生、「レフェトフの所へ留学したら？」と助言下さった佐藤幹二先生、「これからは友達の関係でゆきましようね」と笑顔の清水多恵子先生、「学会発表よりもペーパーを書くほうが良くてよ」と前田美智子先生、中国で甲状腺を語り合った菅谷 昭先生、臨床研究の素晴らしさを教えて下さった山田隆司先生、口演で重要ポイントをリポートする高須信行先生、「書くなら必ず一流雑誌に」と女屋敏正先生、「学会は自由な立場で質問できる所ですよ」と石垣實弘先生、臨床家の山内一征先生、私の失敗を許して下さいました橋本琢磨先生、T₃自己抗体の坂田茂樹先生、手を挙げて何度も私に質問して下さいました井村裕夫先生、大切なことを簡潔に言われた鳥塚莞爾先生、TRAbを話し始めると止まらない越智幸男先生、眼症とTSAbが勉強になりました小西淳二先生、ニューリーダーの回の八谷 孝先生、筋の通ったコメントの森 徹先生、脱ヨード酵素の稲田満夫先生、紳士の矢倉俊洋先生、「高松先生、これは面白い！」を連発して下さいました宮井 潔先生、内科的外科医であられる高井新一郎先生、アイデアが湧き出て来られ網野信行先生、沢山の患者様を診させて下さった隈 寛二先生、TSAAbと“Yellow Bird”の笠木寛治先生、記憶力抜群の江藤澄哉先生、パワーがあった玉井 一先生、「ほかあ死ぬまで甲状腺を離さないぞ、って唄ったのはだれですか？」と田尻淳一先生、学会会場いつも2列目に座っておられた和泉元衛先生、世界中の学者の耳目と足を長崎に向けさせ、輝いていらっしやう長瀧重信先生……。もっといらっしやいます、字数制限のため、現役の先生方については書けませんでした。

学会は、全国から人々が集まります。その出会いこそ楽しく有意義であり、かけがえのない宝物です。日本甲状腺学会は、その温かい雰囲気から人と人と伝承されていると感じます。これからも元気一杯の若い甲状腺研究者が生まれる場になるよう、望んでおります。

21世紀の甲状腺学 —振り返れば見えてくる!?

[略歴]

- 1984年 京都大学医学部卒業
- 1993年 日本学術振興会特別研究員
- 1994年 京都大学医学部助手
- 1995年 米国ノースウエスタン大学
- 1998年 国立京都病院
- 2003年～ 現職
- 2005年～ 京都大学医学部臨床教授



田上 哲也

国立病院機構 京都医療
センター内科医長・
臨床研究センター室長

日本甲状腺学会50周年記念、おめでとうございます。小論文は苦手ですが、「甲状腺学研究に関し、歴史を振り返れば、今後かなえばいいことが見えてくる!？」というような感じで、少し私見を述べてみたいと思います。

過去：まず、甲状腺研究の変遷をみてみましょう。初めて甲状腺腫が記述されるのは二千年前に遡りますが、最初に甲状腺の存在を確認したのはレオナルド・ダ・ビンチのようです。クレチン症は13世紀には記述されていますが、甲状腺腫との関係がわかるのは16世紀になってから。17世紀に甲状腺腫が甲状腺の腫大によるものであることが判明し、1656年に初めて「thyroid gland」という名前が使われました。ヨードの発見は1812年で、ヨード摂取が甲状腺腫を縮小すると同時に、過剰摂取が甲状腺中毒症状を引き起こすこともわかりました。ご存知のように、バセドウ病は1835年にGravesが、1840年にBasedowが発表していますが、当時は心臓病と考えられていました。粘液水腫が認識されたのは1870年代、甲状腺中毒症は1890年代になってからです。1891年、粘液水腫の治療に甲状腺の抽出物が有効であることが示されました。しかし、「thyroxin(e)」の発見は、1914年まで待たねばなりません。1926年に構造が決定され、翌年には合成されましたが、高価で吸収が悪く、その後も長い間甲状腺末が使われていました。1912年に橋本 策博士が慢性甲状腺炎を報告していますが、世界的に認知されるようになったのは1931年に橋本甲状腺炎として紹介されてからです。1940年代には「thiourea」と「thiouracil」が動物において甲状腺腫を引き起こすことから、甲状腺ホルモン合成を阻害することがわかりました。また、甲状腺機能亢進症に放射性ヨードが初めて使われたのもこの頃です。その後、現在の「Na L-thyroxine」が合成されたのが1949年、

「triiodothyronine」が発見されたのは1952年です。1956年、橋本病患者血清から抗サイログロブリン抗体が、バセドウ病患者血清からLATS（現在の甲状腺刺激性TSH受容体抗体）が発見されました。ちょうど50年前まで来ました。ここで学会の発足です。

ここからは甲状腺関連遺伝子のクローニング時代の到来です。1980年カルシトニン、TSH α & β サブユニット、サイログロブリン、1986年TBG、TTR、甲状腺ペルオキシダーゼ、甲状腺ホルモン受容体（TR）、TRH、1988年PTC、1989年TSH受容体、1990年TTF-1、PAX-8、TRH受容体、1991年脱ヨード酵素、1995年N-CoR/SMRT コリプレッサー、SRC-1 コアアクチベーター、1996年NIS、1997年ペンドリン、1999年甲状腺オキシダーゼ…と続きます。そして、各々のノックアウトマウスが作製されて機能解析も進んできました。

現在：今年の米国内分泌学会の甲状腺に関する主なテーマをみてみましょう。甲状腺自己免疫と妊娠、甲状腺癌における新規遺伝子と分化癌の取り扱い、TRアイソフォームの特異機能、甲状腺ホルモン代謝学の進歩、バセドウ眼症がシンポジウムのタイトルに挙げられています。また、潜在性甲状腺機能低下症や亢進症の意義についての検討が進められています。

未来：では、これからはどんな発見や開発があるのでしょうか。

- ①自己免疫について。バセドウ病や橋本病は多因子遺伝でしようが、その候補遺伝子が判明するでしょう。さらに、発症メカニズムが明らかになれば、親がバセドウ病で子の発症が予想される場合、その発症時期が予測可能になるかもしれません。そして、発症予防薬の開発が望まれます。その前に、バセドウ病の寛解指標や再発予測が先決ですし、何より、副作用が少なくより有効な新薬の開発があるでしょう。眼症の原因究明と治療法の確立も必要です。橋本病については、無痛性甲状腺炎を繰り返す人がいますが、現在は発症の予測や予防ができません。甲状腺機能低下症になるかどうかと合わせて、発症を待たずに予測や予防が可能となるでしょう。橋本病自体の治療もできるようになるかもしれません。
- ②甲状腺癌について。こちらも発症の危険因子の解明と治療法の確立です。ろ胞癌を含め、より確実な診断法と転移の早期診断や予測。ロボット手術や手術以外の根治法、たとえば、限局性のものに対してはレーザーで癌だけを焼灼する方法の確立、浸潤性のものや転移巣に対しては癌細胞のみを標的とし

た治療薬やナノロボットが開発されることと思います。術後甲状腺機能低下症に対して、甲状腺細胞が再生されれば一生の服薬から解放されます。

- ③甲状腺ホルモンについて。まず、採血せずに甲状腺機能がわかるようになるかもしれません。ホルモン作用分子メカニズムが明らかとなり、TR β 異常症（甲状腺ホルモン不応症）に対するアイソフォーム特異的な治療薬剤の開発や遺伝子治療、TR α やコファクター異常症の発見、TR $\alpha 2$ や現在我々が取り組んでいるTR $\beta 4$ などのオープン受容体の機能と疾患との関連の解明が当面の課題です。代謝調節薬として、選択的TR作動薬（STRM）が長寿の薬として活躍するかも…。

21世紀は脳とRNAの時代。甲状腺学にはどんな展開が待ち受けているでしょうか…楽しみですね。学会のますますの発展を祈願して筆を置きます。

甲状腺学に魅せられて

〔略歴〕

1978年 熊本大学医学部卒業
熊本大学医学部第3内科入局
1984年 熊本大学医学部第3内科文部教官助手
1987年 別府野口病院内科勤務
1992年 田尻クリニック開設
現在に至る。



田尻 淳一
田尻クリニック院長

甲状腺専門クリニックを開設して、今年で15年になる。オギャーと産まれた赤ちゃんが中学3年生になった。5年ずつ3つに区切ることができる。最初の5年は、ただ毎日の診療に追われて、学会にも出席しない時期。九州大学心療内科の玉井 一先生から、学会に全然出てこないことを指摘され、「開業したら忙しくて学会に行く暇がないのです」と答えたのを記憶している。患者の数も少なく、今から思うと学会に行く余裕は十分にあった。精神的な余裕がなかったであろう。

次の5年は、柄にもなく、社会に貢献するには何をすべきかを模索した時期。結論から言うと、ホームページ（HP）作成にのめり込んだ時期である。甲状腺を診療することしか能のない私にできることは、何か。当時、Windows 95が世に出て間もない頃で、コンピューターが凄い勢いで進歩していた。巷ではインターネットなるものがあることを知った。「HPで世界中に情報発信できる」という夢のような話が耳に入ってきた。早速、PCショップに行き、HP作成ソフトを購入。日曜日だったので、自分でHPを作ろうとした。1時間もしないうちに、これは医者が患者を診ながら片手間にできることではないことに気づいた。プロとコンタクトを取り、自分がやりたいことを伝えて、HPを作った。1998年3月11日。「田尻クリニックHP」が立ち上がった日である。2003年暮れまで、2週間～1ヵ月のペースで更新を続けた。この5年間は、HPの更新に明け暮れた。更新の原稿を仕上げ、アップするという繰り返しであった。

最近の5年は、内分泌学会と甲状腺学会には欠かさず真面目に出席している。最初は、人の発表に質問ばかりしていた。そのうち、自分でも発表しなくてはと反省して、ここ3年くらいは内分泌学会、甲状腺学会と必ず発表している。若い頃は、学会は発表させられるところであり、ストレスになっていた。今は、

自発的な意志で発表しているから、ストレスはない。発表することも楽しい。学問の本当の楽しさが、遅ればせながら最近分かってきた。55歳にして、学問の何たるかを知ったのは恥ずかしい限りだが、死ぬまで知らないよりはましだと言いつけて聞かせているこの頃である。学問は、競争ではなく、お互いを尊敬し、仲良く協力しながら楽しくやっていくものであると思う。自分の意見は、しっかり言おう。相手の意見もよく聞こう。そこから、相互理解が生まれ、気心も知れてくる。甲状腺診療・研究を志す仲間が集う甲状腺学会になれば、益々の発展が期待できる。

ここから、今後の甲状腺学会のあり方についての私見を述べたいと思う。甲状腺学会は、内科医、基礎学者が中心。甲状腺外科学会は、外科医、耳鼻科医が中心。甲状腺専門医を訪れる、甲状腺疾患に悩む患者は内科、外科の区別はない。内科医であっても、外科的な知識は必要である。最低限、超音波、穿刺吸引細胞診は行って、甲状腺癌の診断はできなければならない。それは、甲状腺学会認定専門医施設の資格として要求されている。内科医が、診療をしていく上で一番、努力すべきことは、甲状腺癌の診断を的確にできるようにすることであると思う。甲状腺癌だけは、見逃してはいけない。では、どうすればいいか。甲状腺外科医とスムーズに情報を交換することである。2002年、浜松で甲状腺学会と甲状腺外科研究会（現・甲状腺外科学会）がジョイントした。あのときは良かった。何故、その後、別々になったか分からない。将来、2つの学会が毎回ジョイントするようになれば、内科医、外科医ともに実力を上げるチャンスが増すと思う。外科医にとっては、内科的な疾患、例えばバセドウ病、橋本病などを診療するときのコツのようなものを学ぶ良い機会になる。甲状腺専門医は、外科医であろうと内科医であろうとオールラウンドな実力を持つべきだと思う。私事になるが、野口病院で研鑽を積んでいたとき、外科も内科もなくチームで診療していた。もちろん、内科医は手術できないが、外科医と常に相談しながら治療をしていた。あれが、理想的な甲状腺診療のあるべき姿と思う。「若い研究者、臨床医に送る言葉は？」と問われれば、次のように答えます。

一つのことを、じっくり腰を落ち着けてやりましょう。そして、それに関する英文論文を5つ以上書きましょう。学問とは何かが見えてくると思います。

臨床上の疑問は捨てずに

【略歴】

- 1975年 東邦大学医学部卒業、東邦大学第一内科入局（入江 實教授）
虎ノ門病院 紫芝良昌先生より甲状腺刺激物質測定法の指導を受ける
伊藤病院にて甲状腺臨床経験を開始する
- 1979年 東京女子医科大学で甲状腺細胞培養を中心とした研究（鎮
目和夫、對馬敏夫両教授）
- 1985年 ハーバード大学留学
- 1994年 東邦大学第一内科講師
- 2005年 東邦大学医療センター大森病院准教授、東邦大学羽田空港クリニック所長



坪井 久美子

東邦大学医学部内科
（糖尿病・代謝・内分泌）
准教授

無痛性甲状腺炎は血中甲状腺ホルモン高値であるが産生は増加していない。TSHが上昇するが甲状腺機能低下症は永続しない。1970年代の教科書には甲状腺機能亢進症の原因はバセドウ病、腫瘍、亜急性甲状腺炎などと書いてあり、橋本病には硬い甲状腺腫と終末像としての甲状腺機能低下症のことが書いてあったが無痛性甲状腺炎の記載はなかった。TSHと甲状腺ホルモン測定がラジオイムノアッセイにより測定されるようになり、明瞭に甲状腺機能亢進症と甲状腺機能低下症が診断できるようになった。TRH試験を組み合わせれば潜在性甲状腺機能異常も診断可能であった。他の分野のように大先生の診断を仰がなくても、若造が偉そうに診断できるのが愉快であった。その頃の無痛性甲状腺炎例はどこに潜り込んでいたのだろう。当時のホルモン測定結果は結果が出るまでに1～2週間を要し、結果をみて放射性ヨード摂取率を測定するのは初回検査の1～2ヵ月後であることもまれではなかった。甲状腺機能はそう簡単に変動しないと言われて摂取率測定時のTSHは測定していない。TRH試験とT₃抑制試験の有用性についてまとめていた時に、3ヵ月程度でTSH 70 μ U/ml以上の甲状腺機能低下症になる症例を発見した。抗甲状腺薬過剰による甲状腺機能低下症にしばしば遭遇していたので、「過剰投与であろう」と言われて「そんなものか」と思った。しかし甲状腺学会（当時は甲状腺研究同好会）で、「本当にバセドウ病か」との質問を受けた。いまから考えると無痛性甲状腺炎の甲状腺中毒症期なのでTRH刺激にTSHは反応せず、遅れて摂取率を測定した時は甲状腺機能低下症であったため摂取率が高値であったかもしれない。学会に参加すると思ってもよらぬ質問をする先生がいて、教科書には書いてないことがたくさん聴けて勉強になった。そこでバセドウ病の甲状腺刺激物質の

勉強をすることにした。

甲状腺機能低下症には永続的な甲状腺ホルモン補償療法が必要であると習っていたので、患者さんには熱心に指導し甲状腺ホルモンを内服していただき、大きな甲状腺腫は速やかに縮小して喜ばれた。しかしTSH値がきわめて高値であっても粘液水腫様の症例もいれば、正常と見紛う症例もいた。TSH高値に見合う甲状腺腫大症例も甲状腺を触知しない症例もいて、摂取率高値を呈する症例も摂取率低値の症例もいた。少なくとも甲状腺腫が大きければ、早期発見できるので重篤な粘液水腫に至らないであろうと考えて、増殖阻害抗体を考えたが単純ではなかった。臨床症例を経験するなかで自分の中では無痛性甲状腺炎像が確立されてきたが、まだまだ甲状腺機能低下症が一過性であるととらえる医師は少なく、「一生涯内服するようにと言われたのに」と患者からの反撃もあり、投与されているサイロキシンを中止するには、超音波で甲状腺内部エコーが正常で甲状腺萎縮がないことを確認しながらであった。その中で微小甲状腺癌を診断できるようになり、多くの甲状腺悪性リンパ腫を経験した。

網野信行先生の、出産後一過性甲状腺機能異常の報告がJCEMに掲載されたのは慢性甲状腺炎が1976年、バセドウ病が1977年であったが、教科書に載るのはもう少しあとであった。教科書になければバセドウ病か甲状腺機能低下症しか選択肢はない。多くの医師に無痛性甲状腺炎という病態を知らせてくて、C型肝炎のIFN治療と無痛性甲状腺炎を発表した。海外では無痛性甲状腺炎はごく一部のまれな病態で、橋本病症例の多い日本にだけあると信じている国もあった。そこで海外の学会では演題のみならず雑談でも無痛性甲状腺炎を話題にしていた。ロシアの先生からは「診たことがないから総説を書いてほしい」と言われ、アイルランドでは小生の「橋本病」の発音が気に入られた。ヨーロッパではヨード過剰で甲状腺機能低下症の話をする、ヨード過剰は甲状腺機能亢進症だろうと怪訝な顔をされた。甲状腺自己免疫研究で有名なオランダでも、自己免疫よりヨード欠乏と言っていた。超音波で強い破壊像を示さない無痛性甲状腺炎とは何か、まだ謎である。教科書にない事象は「何かの間違い、例外」と捨てずによく吟味する必要がある。雑誌に掲載されるのは数年後、教科書に掲載されるのは10年後である。測定できない時代に疾患概念を組み立てた先人達の業績に敬意を表しつつ、21世紀の甲状腺診療が発展するよう祈念している。

甲状腺学雑感



永山 雄二

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
原爆後障害医療研究施設
分子設計学研究分野教授

[略歴]

- 1983年4月 長崎大学医学部第一内科入局
1995年2月 長崎大学医学部薬理学異動
2004年1月 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
原爆後障害医療研究施設分子設計学異動

卒業して早や24年、研修2年を終えて臨床大学院に進み研究を始めたので、22年近く研究に従事していることになる。どこでどう道を間違ったのか（それははっきりしているが、ここでは触れない！）、臨床家になるはずが研究の道に進み、しかも内分泌学、こともあろうに甲状腺学を専攻してしまい、高々15～20グラムの臓器である甲状腺に振り回されてきたこの22年である。何を成し遂げたかと訊かれると、返事に詰まる有様で、思い浮かぶことは全て中途半端なことばかり。研究も臨床も、ついでに私生活も。いつかはこんな分野とはお別れだと思いつけながら、他の分野に移るほどの勇気も度量もなく今日に至っている。文句ばかり言いながら甲状腺にしがみついている。仕方がないので役に立つのか立たないのか分からないマウスの実験をやっている。自信を持って言えることは、今までやった研究で誰一人患者の命を救っていないこと。さらに最近限界という大きな壁が、ただでさえ残り少ない前途を遮っている。自分に限界をつけたくないが、餓鬼でもあるまいし50歳になろうとするオジサンが夢ばかり見ているのも大人気ない気がする。

そんな状況ながら、3年前に自分の研究室を構えてしまった。教授1に助教1の小さな教室。過去3年間、教室の大学院生数「0」。それでも昨年までは臨床医学系や薬学系の大学院生を預かって面倒みていたが、今年はほんとうに「0」。テクニシャンを雇ってごまかしているが、追い討ちをかけるように、科研費不採択の通知。私も助教も。身の程知らずに欲張って基盤Bに出した浅はかさを後悔している。小生はせいぜい基盤Cが妥当な人間なのであろう。なお、大きな声では言えないが、基礎にしながら未だ臨床分野に応募する情けなさである。現在のところ今年の収入はかろうじて某研究財団からの？円のみ。運営

交付金も削られ、金もなければ、ヒトもない状態である。しかし、幸いにも実験のアイデアも枯渇気味なので、よくバランスがとれている。金がないのでやりたい仕事ができないというフラストレーションは幸いにならない。健全な貧乏生活である。この3年間の成果といえば、立場上事務処理能力が格段に進歩したことくらいか。今までそれなりの数の論文を出してきたが、break through的な仕事はせいぜい1989年のxxと2002年の**くらい。その間13年。秀でた能力を持つわけでもない小生には納得いくインターバルである。ということは、できたとしても次のいい仕事は2002 + 13 = 2015年くらいか。これが定年まで残された唯一のチャンスであろうが、あと8年、果たしてそれまで気力がもつかしらん？ その頃お金があるかしらん？

こんな恥さらしのような人生を送ってきた小生に「21世紀の甲状腺診療・研究への展望」に後輩への想いを込めて随想を書けと言われても、高尚な文章を書く能力も資格もなければ、もちろん甲状腺学のあり方や将来の展望に対して確固たる意見もない。自分自身のことで精一杯で今日のことしか頭になく明日さえ見えない。大局が見えない。転ばぬように足元に目を配るのみで行き先まで見通すことができない。最近では老眼で近くもよく見えないが。これはもう原稿を依頼するほうに問題があるとしかいえない。ヒトを見る目がない。しかしさらに悪いことに、こちらに寄稿依頼を断る勇氣もないので始末に負えない。

しかし最後くらいは気の利いた言葉で締めくくろうと思う。

甲状腺学を目指す若い研究者に幸あれ！

若い甲状腺専門医・研究者へ —今後の研究について—

〔略歴〕

1971年 大阪市立大学医学部卒業
1976年4月～1980年6月 伊藤病院内科
1978～1980年 東京大学医学部第三内科研究生
1980年7月 大阪市立大学医学部第二内科助手
1983年10月～1985年6月 米国シカゴ大学内科に海外出張
1989年4月 大阪市立大学医学部第二内科講師
1991年1月 社会福祉法人大阪福祉事業財団すみれ病院院長



浜田 昇
すみれ病院院長

「なぜ研究をするのか？」若い医師によくこのような話しをする。すべての面で発展途上国であった頃のわが国の研究は、欧米の物真似で二番煎じ、追試に似た研究が多かった。そんな中で、多くの研究はポジションを得るための点数稼ぎで行われていたように思う。

研究は、本来病気の診断や治療の進歩につながるものでなければいけない。しかし、診療の仕方を変えるほどの研究成果をあげることは簡単ではない。誰にでもできることではない。若い医師が研究を始めた時に、いきなりこの域に達しているなどということはずありえない。研究の第一歩としての目的は、自分の勉強のためである。ほかの人が書いた論文を正確に理解するために、自分でも論文を書いてみないといけない。さらに甲状腺専門医として生きていくのであれば、新しい発見ができなくても、臨床データをまとめていくことによって、臨床の腕を上げることができる。

しかし、研究者としての道を選ぶのであれば話は別である。今後の研究はプライオリティの高いものでなければほとんど意味がない。研究には、プロセスの研究と新しいものを発見する研究がある。前者は、これまでの論文をしっかりと読み、そこで十分明らかにされていないポイントを見つけ、そこを埋めていく研究である。後者はこれまでの論文だけでなく、物事の成り立ちから問題点を見つけていき、それに対して科学的なアプローチをしていく中で発見していくものである。当然、今後は後者がオリジナリティの高い研究として評価されていくことになる。

それでは、新しいものを発見する、新しい考え方を提唱する研究を成功させるにはどのようにすればいいのであろうか。このことについて私が大切にしてい

いることを書いてみる。まず臨床家であれば、患者からの発想が大事である。患者をみて、何が大事か、何が求められているか、問題点を発見することである。そのためには、多くの患者をみること、さらに一例一例を大切にみなければいけない。患者を診察しながら、常に臨床における重要な疑問点を見つけ出す能力を磨いていくことが大事である。しかし、実のところを言うとこれが難しい。重要な疑問点を見つけ出すには、これまでの常識にとらわれずに、常に基本的なことから物事を考えていく必要がある。疑問点、目的が定まれば、つぎにそれを明らかにできる可能性のあるアプローチを、できる限り科学的に考える。米国留学中に指導を受けたデグルート教授から何度も聞いた言葉“see what happen”を思い出す。考えてみれば当然である、誰も分からないことに挑戦するわけであるから、やってみるしかないわけである。研究計画をたてて、実行していく。

しかし、成功するであろうと思って実験しても、ほとんどの場合、予想した結果は得られない。ここで大切なポイントは、期待どおりの結果が出なくても、その結果は真実を意味している、何かを物語っているということである。常識にとらわれずに、原理、原則からその何かを読み取り次のステップを考える。そしてそれを実行していくことが大事である。この繰り返しが新しい発見につながる。さらにその過程においてセレンディピティに気づき、それを高めていくことができれば最高であろう。すなわち、アプローチが正しければ、得られた結果は自分が予想したものでなくても自然科学上意味のあるものなのである。それが意味しているものを捉える努力、そしてそれを繰り返し行う熱意、探究心が研究を成功させる。思ったとおりの結果がでなかった時に、あきらめずに考えた次のアプローチが効を奏したとき、新しいことに挑戦する過程で偶然の発見に気づいたとき、これこそが研究の醍醐味である。

二十世紀末から二十一世紀へ： 研究環境の変化とこれからの研究に向けて

【略歴】

1987年名古屋大学医学部卒業、名古屋第二赤十字病院において臨床研修の後、1989年より名古屋大学大学院医学研究科（環境医学研究所）、1991年シカゴ大学 Research Associate、1994年同 Research Associate（Assistant Professor）、1995年に帰国・復学・大学院修了、日本学術振興会特別研究員、科学技術振興機構創造科学技術推進事業（ERATO）関口細胞外環境プロジェクトグループリーダーを経て、2005年10月より名古屋大学環境医学研究所発生遺伝分野助教授、2007年4月より准教授。日本甲状腺学会七條賞（2000年）日本内分泌学会研究奨励賞（2000年）



林 良敬

名古屋大学環境医学研究所
生体適応・防御研究部門
発生・遺伝分野准教授

1991年晩秋、私は名古屋大学大学院医学研究科を中途休学し、妻と6ヵ月になったばかりの娘を連れて、シカゴに到着しました。当時は、1985年の甲状腺ホルモン受容体cDNAクローニングや1989年の甲状腺ホルモン不応症患者における甲状腺ホルモン受容体遺伝子の突然変異の発見、といったニュースの余韻が色濃く感じられる時期でした。Dr. Refetoffの研究室において、甲状腺ホルモン不応症患者の示すホルモン応答性の異常の多様性を、それぞれの患者の持つ変異甲状腺ホルモン受容体遺伝子の機能の差により説明できないかと始めた研究は、1995年の帰国後も甲状腺ホルモンの転写共役因子の研究へと続きました。これ以降、内分泌領域の遺伝性疾患の原因遺伝子の探索とその病態生理の解明という視点は、私が研究を進める上で大きな軸となっています。

私の在米期間はインターネットもe-mailもなく、日本では英文誌は米国より1～2ヶ月遅れてやっと見られるという状況でした。米国でいち早く色々な情報に触れられるという実感は、研究室の活発で自由な雰囲気とあいまって非常に刺激的であり、研究に対するエネルギーをかきたてられた感触が今でも強く残っています。これに対して現在、新しく公開される情報に触れる機会は、インターネットにアクセスできるのであればどこでも大きな差が無くなり、私が留学した頃の日本と比べれば、とても恵まれた状況になっています。逆に、情報の洪水や流行に押し流されないようにすることにエネルギーを費やしている感があるくらいです。

1990年代前半は、ヒトゲノム全配列の決定まではまだ膨大な時間がかかると言われていた時代でしたから、疾患原因遺伝子の探索には未知の大海を探索するような、ある種のロマンが感じられました。しかし、ヒトゲノムの大海は、

それからあつという間に、すべての地点が深さ何センチというところまで記載された海図ができあがってしまったような状態となりました。その結果、疾患原因遺伝子の探索は、以前と比べればはるかに容易となった一方で、上記のロマンがいささか減退してしまったように感じられます。

しかし、精密な海図があれば自然に資源が手に入るわけではないように、研究においても何を捜すかはっきりと目標をさだめて、その目標にアプローチする戦略をきちんと練らなければ何も得ることはできません。目標設定と戦略構築のうち、結局は前者が大事であるということが、遅ればせながら40歳を過ぎた我が身に染みてきました。高いレベルの目標を見出し、戦略を具体化していくためには、臨床領域においても基礎研究領域においても、常に新鮮な気持ちを持って、些細な問題も見逃さず、直面した問題を放り出さない姿勢を保つことが重要です。私がこれまで出会い、お世話になった様々な方々の中で、Dr.Refetoffはこうした姿勢においてトップクラスの手本であり、日本であれば定年を迎える年を優に過ぎた現在も、なお、甲状腺学領域で卓越した研究成果をあげ続けています。

自省のようなことばかり書いてまいりましたが、これからの研究を担っていく若手の先生には是非高い志を持って臨床・研究に邁進していただきたいと願っています。そうした中から、これのためであれば自分の人生を賭しても悔いなし、というような高い目標を、焦らずに時間をかけて設定していただきたいと思います。良い目標が見つかり、それに到達するための努力を怠らなければ、成果は自ずとついてくるはずです。21世紀の甲状腺学の発展に向けて、高い志をもった若手の先生をサポートするためにも最善を尽くして行きたいと思います。また、自分自身、かれこれ20年近く研究と関わってきたものの、老け込むにはあまりに早く、また全く未熟なので、これからも新鮮な気持ちで突き進んでいきたいと考えています。

バセドウ病雑感

〔略歴〕

- 1967年3月 昭和大学医学部卒業
- 1972年3月 昭和大学医学部大学院修了
- 1972年10月 昭和大学助手（第3内科勤務）
- 1974年4月 伊藤病院に外向
- 1977年1月 昭和大学医学部講師（昭和大学藤が丘病院内科、内分泌代謝科勤務）
- 1983年4月 昭和大学助教授（第3内科勤務）
- 1991年1月 昭和大学教授（第3内科勤務、内分泌学担当）



伴 良雄

昭和大学医学部
第3内科教授

小生が甲状腺疾患の診療に携わった頃はLATSが発見され、その本態がIg-Gであることが明らかになり、それまで甲状腺機能亢進症と言われていた疾患が、バセドウ病と言われるようになった。外科医は切除組織の所見より、バセドウ病という診断名を以前から用いていた。

バセドウ病、結節性中毒性甲状腺腫（プランマー病）以外の甲状腺機能亢進症は、1960年代半ばの血中サイロキシン測定法に続く、1970年代始めの血中TSH測定法などの微量物質の測定法の開発と標準品の純化によって、明らかになった。バセドウ病の診断を容易にしたのは、1980年代前半に本邦に導入されたTRAb測定法の開発以後である。

治療面では1940年代に外科手術が行われ、1950年アイソトープ治療が導入された。

抗甲状腺薬が使われはじめたのは1955年以後で、50年以上になる。抗甲状腺薬治療では稀ではあるが、無顆粒球症、劇症肝炎をきたし、死に至ることがあるが、いまだに新薬は開発されない。安価で有効な薬剤であり、市場が小さいためであろう。

バセドウ病の遺伝性に関しては、家族内発症がしばしば見られることより、以前から知られていた。小生が伊藤病院在職中の1974～76年に貴重な経験をした。甲状腺疾患新患800名の1/3に、3等親以内に同一の甲状腺疾患の既往が見られた。また甲状腺機能亢進症夫婦42組の児143名で30歳までに1名を除き発症が見られた。さらに一卵性双生児5組で、各組が相次いで発症したことは遺伝性を物語るものである。この頃、HLA A、B、C抗体が明らかにされ、バセドウ病と橋本病について検討した。

大学に戻った頃にはDNAの抽出の簡便法が確立し、PCR-RFLP法にて、細々と遺伝子多型の検討を開始した。

最近では遺伝子多型解析にて、抗原認識のHLA遺伝子に加え、免疫調節因子であるCTLA-4、CD40遺伝子、甲状腺特異的抗原であるサイログロブリン、TSHR遺伝子が、バセドウ病発症の遺伝的要因であることが明らかにされつつある。

HLA遺伝子多型は白人ではHLA-OR3、日本人ではHLA-DPBi*0501等が示唆され、人種差が見られる。これは置かれた環境に対応した進化であり、世代による隔たりが原因であろうか。

20万年前に誕生した現生人は、10～8万年前におそらく数十～百人単位でアフリカを出発、7～6万年前にユーラシア大陸に分布、6～3万年前にはアジア、アメリカに進出、4万年前にはヨーロッパに広がったと考えられている。日本人は2～1万年前に、氷河期の到来と共に南下、日本列島に分布したと考えられる。食を求めての過酷な旅は進化の旅でもあった。

しかし、最近CTLA-4遺伝子多型のメタ解析が白人、アジア人、アフリカ人で行われ、その一致率に驚かされる。

CTLA-4遺伝子多型はグレートジャーニーの前に起こっていたと考えるより、変異が起りやすいDNA配列をもつ現生人の宿命ではないだろうか。

バセドウ病発症予測は可能であろうか。バセドウ病発症は、いまだ確定していないバセドウ病感受性遺伝子の保持に、感染、妊娠、ヨード摂取などのライフイベントが加わることによると考えられる。バセドウ病遺伝子の保持の解明によってバセドウ病発症予測はいずれ可能になるであろう。

遺伝子レベルでの根本治療は、遺伝子学の全般的な進歩を待たねばならないが、いずれ可能になろう。B細胞における抑制機序の解明は有望なターゲットではなかろうか。TSHRレベルでのブロッカーの創薬の可能性もあるのではないだろうか。

バセドウ病の治療に係って40年、大学を去るにあたり夢を描きながら、発展を後輩に託す。

21世紀の甲状腺疾患診療・研究への展望

〔略歴〕

1978年3月 久留米大学医学部卒業
1982年3月 久留米大学大学院医学研究科修了
2006年12月 久留米大学医学部内科学講座内分泌代謝内科部門 教授
日本内科学会認定医、日本内分泌学会内分泌代謝科専門医、指導医、日本甲状腺学会専門医、日本糖尿病学会専門医、研修指導医



廣松 雄治

久留米大学医学部
内科学講座内分泌代謝
内科部門教授

はじめに

私と甲状腺疾患との出会いは1985年4月、Montreal、McGill大学Wall教授のもとに留学したことに始まる。バセドウ病患者ではなぜ眼が出るの？ 私のテーマは眼症における外眼筋抗体の検索とモノクローナル抗体の作成であった。仮説を立て、実験系を組み、実験を行う。再び仮説を立てて実験と…研究の楽しさ、奥の深さなど体験した。患者血中に甲状腺と外眼筋との共通抗原(64kDa)に対する抗体の存在を発表し、異国での留学体験がその後の診療や研究に大きな影響を与えたと思われる。

帰国後、バセドウ病、眼症、橋本病、甲状腺腫瘍などの甲状腺疾患の診療を始めたが、甲状腺疾患患者の多さに驚くとともに、専門医が少なく、見過ごされていることが多く、個々の診療の大切さを痛感した。

本稿では日常の診療や研究において日頃感じていることを今後の展望として述べる。

バセドウ病

1835年Robert James Graves、1840年Carl von Basedowによるバセドウ病の症例報告以来、多くの研究の結果、バセドウ病はTSH受容体を自己抗原とする自己免疫疾患で、成人女性の200人に1人が発症することが明らかとなった。しかし国により治療法が大きく異なり、国内では内服薬も1956年に発売されたメルカゾール®、1965年に発売されたプロパジール®が、副作用が多いにもかかわらず、未だに使用されている。2006年にバセドウ病薬物治療のガイドラインができたが、やはり新薬の開発は必須である。なぜ製薬メーカーが取り組まないのか不思議である。疾患感受性遺伝子の検索、自己抗体産生や発症

の分子メカニズムの解析、メルカゾール®やプロパジール®の副作用の発現機序の解明などが新薬開発のカギであろう。

バセドウ病眼症

眼症は、今日、バセドウ病診療の最も重要な課題である。患者の後眼窩組織、外眼筋、涙腺に、リンパ球浸潤と脂肪の増生、グルコサミノグリカン (GAG) の沈着がみられる。その結果、上眼瞼、結膜、外眼筋、後眼窩組織、角膜、視神経などに障害をきたし、多彩な症状を呈する。後眼窩組織ではsFRP-1やPPAR γ など adipogenesis 関連分子の発現と共に TSH 受容体の発現も増強し、TSH 受容体に対する自己免疫反応がおこる。そして TNF- α や IL-6 などのサイトカインの発現も増強し、後眼窩組織の線維芽細胞は活性化して GAG の産生が高まり、間質の浮腫をきたす。さらに炎症が強い場合は 2 次的に外眼筋が障害されて重症化すると考えられている。しかしながら、まだ詳細なメカニズムは不明であり、これらに基づく創薬は今後の課題である。

現在、治療としては、ステロイドパルス療法、球後照射、眼科手術（眼瞼手術、外眼筋手術、眼窩減圧手術）が行われているが、個々の患者の病態、特に活動性と重症度を正確に捉え、治療法を選択することが大切である。内分泌医、眼科医、放射線科医、コメディカルスタッフの協力が必要である。したがって専門の治療センターの設立が急務である。

橋本病

九州大学の橋本 策博士によって病理組織像が記載されたことに因んで、慢性甲状腺炎は橋本病と呼ばれている。橋本病は初めて報告された臓器特異的自己免疫疾患である。女性に多く、20 人に 1 人発症する。疾患感受性遺伝子の検索や発症、増悪の誘因（出産、ストレス、花粉症、gonadotropin releasing hormone 誘導体、IFN など）や増悪の分子機構の解明が進むにつれて、その予防薬の登場が期待される。

甲状腺腫瘍

剖検例での 3mm 以上の甲状腺癌の頻度は 3 % 以上であり、今後、頸部超音波検査の普及や PET 検診などで甲状腺癌の発見頻度の増加が予想される。癌の診療には内科、外科、放射線科の密な連携とチーム医療が必要である。また日本では術後の RI 治療を行える施設が極端に少なく、大きな問題である。現在、髄様癌に対する遺伝子診断、血行性転移に対する血中サイログロブリン

mRNA定量、マイクロアレイやプロテオミクス法による濾胞癌のマーカーの開発などが進んでおり、近い将来、診断や治療への応用が期待される。

おわりに

甲状腺の臨床家にとって最も大切なことは、個々の診療を大切にすることである。そしてよりよい診療を提供するには、早急にバセドウ病眼センターや甲状腺癌センターの整備、EBMに基づいた診療のガイドラインの作成、疾患感受性遺伝子の研究の成果を応用したテーラーメイド医療と発症予防、診断キットの開発、発症や病態の分子機構に基づく創薬（新しい抗甲状腺薬の開発）なども必要である。これらに真摯に取り組むのが私どもの使命である。

甲状腺診療に貢献できたこと と現在の課題

[略歴]

1970年 大阪大学医学部卒業
1978年 医学博士
1979年 大阪大学医学部第二外科助手
1979～1980年 Wisconsin 大学留学
1981年 香川医科大学第二外科講師
1986年 同助教授
1998年 隈病院副院長
2001年 同院長

1998～2000年 大阪大学医学部臨床教授

2006年～ 日本医科大学客員教授



宮内 昭

隈病院院長

日本甲状腺学会が創立されてからの50年間に成し遂げられた甲状腺学・甲状腺診療、とくに診断学の進歩は著しく、ほとんど行き着くところまで来ており、もはやできることは何もないかの感がある。振り返ってみると、過去のどの時点においても、もはやできることはあまりないかのように見えていた。しかし、実際にはいろいろと進歩が成し遂げられてきている。

私自身を振り返ってみると、甲状腺外科・内分泌外科の勉強を始めたのは大阪大学病院での1年間の研修、関連病院での2年間の実地修練を終えて阪大に帰った1974年の夏であった。以来、多少とも甲状腺診療に貢献できたことを振り返ってみると、①急性化膿性甲状腺炎に関し、下咽頭梨状窩瘻を発見し、本症の大部分はこれを通じた感染であること（1979年 Takai と）、瘻孔の摘出によって再発がなくなること（1990年）、この瘻孔がC細胞の遊走に関連した遺残物であること（1992年）、破壊性甲状腺中毒症をきたしうること（2002年 Fukata と）などを明らかにした。②扁平上皮癌様の組織像を呈するが比較的予後が良好な腫瘍を甲状腺内胸腺腫として独立疾患であることを提唱（1985年）。これは Rosai らによって追認され CASTLE と名称を変更され、2004年には WHO の甲状腺腫瘍病理組織分類に正式に採用された。この腫瘍が提唱したとおり胸腺関連腫瘍であることを CD5 が陽性であることで示し（1998年 Dorfman と）、我が国の症例 25 例を集め、その生物学的特徴を確認した（2007年 Ito と）。③甲状腺髓様癌に関し、術後カルシトニン値が高値であり、腫瘍が遺残していると思われる患者においては、カルシトニン値のダブリングタイムが強い予後因子であること（1984年）、この値と手術前後のカルシトニン値、摘出腫瘍重量から個々の患者における予後を数量的に予測する方法を報告した

(1988年)。④また、*RET*遺伝子に胚細胞性の変異がない非遺伝性甲状腺髄様癌においては必ずしも甲状腺全摘は必要でないことを提唱し(2000年)、かつこの方針で良好な手術成績を示した(2002年)。⑤反回神経の切除を要する甲状腺癌患者において、反回神経再建、とくに頸神経ワナ・反回神経吻合によって音声回復する(声帯の動きは回復しない)ことを報告した(1993年、1998年、2001年)。本術式は我が国の甲状腺外科医には広く認知されており、世界にも普及しつつある。⑥最近の超音波検査をはじめとする画像診断の進歩と普及によってきわめて多くの甲状腺微小癌が見いだされるようになった。我々はこれら全ての患者に直ちに手術を行うことに疑問を持ち、リスクの低い腫瘍については手術をしないで経過を見ることを提唱し(1995年)、この方針で大過ないことを示すことができた(2003年 Itoと)。⑦甲状腺外科の術後管理に関しては、術後早期のストレッチリハビリテーションが短期的、長期的な術後愁訴を軽減すること(2005年 Takamuraと)、手術当日のカルチコールの予防的投与がテタニーを有効に予防することを見だし(2006年 Urunoと)、現在、これらは隈病院では日常診療のクリニカルパスに組込まれている。⑧穿刺吸引標本に対し、細胞診だけでなく多種類のテクニックを適用して診断成績を高めるアイデアは1983年の日外会誌の報告に始まるが、各種のmRNA(各種甲状腺悪性腫瘍の診断、1999年など、Takanoと)、サイログロブリン(甲状腺分化癌の転移診断、2005年 Urunoと)、カルシトニン(甲状腺髄様癌の診断、2007年 Kudoと)と適応が広まった。

振り返ってみると患者さんの役に立つ、診療に有用ないくつかの仕事ができたのは大変幸せではあるが、これらの多くは一定の構想があって遂行された研究というよりは、実地臨床におけるその場その場での疑問を解決しようと取り組んだ結果である。

現在、私が取り組むべき重点課題と感じているのは、①手術すべき甲状腺微小癌の選別方法、②乳頭癌において予防的頸部郭清を施行するあるいは省略する適切な適応条件、③乳頭癌における甲状腺全摘・片葉切除の適切な適応条件、④濾胞性腫瘍の鑑別診断、⑤甲状腺癌術後疾病管理における内分泌内科医あるいは実地医家との協力体制の構築、および⑥バセドウ病に関して個々の患者における最適治療法の選択の指針作成である。

21世紀の甲状腺研究への展望 —努力と運と情報力—

[略歴]

1988年群馬大学医学部卒業後群馬大学第一内科入局。1994年からHarvard Medical School Beth Israel病院内分泌代謝科でResearch Fellowとして甲状腺受容体の研究に3年間従事する。帰国後群馬大学付属病院勤務。2004年から獨協医科大学内分泌代謝内科に勤務し2006年より現職。



門傳 剛

獨協医科大学内分泌代謝内科
准教授

私が甲状腺学会に入会した当時（平成元年）は甲状腺学会の学術集会は現在と比べるとちんまりとした、今の地方会に近かった印象があります。しかしながら出席されている先生方は内分泌学で有名な先生方が多く、逆に自分くらの同年代の顔を探すのが難しかったくらいです。当時は内分泌学会が2期制だったので秋季学会で臨床発表し、春季学会で基礎研究の発表を行い、そして甲状腺学会で甲状腺の研究結果を発表するというのが私の入った群馬大学のグループの慣わしでした。それだけ甲状腺学会での発表は、研究成果が煮詰まってきたからでなければ発表できない、厳しい学会だった印象をもっておりました。最近の学術集会では演題数も右肩上がりが増えてきており、発表者も私より若い人がほとんどです。甲状腺に興味をもっている若いドクターが増えてきたことは大変喜ばしいことです。

私が甲状腺の研究を続けてきたうでで大切だったのは何かと考えてみたのですが、努力、運、情報力が大きな要因を占めていたのではと所思いました。努力することは当然のことかもしれませんが、なかでも続ける努力です。毎日続ける、夜も日曜日も続ける、ひたすら続けることだと思ひます。“継続は力なり”この言葉に集約されるでしょう。続けることの成果を得られるのはずっと先だと思ひますが、続けていると必ず運が舞い込む時がきます。それをつかむか、見過ごすか、それも運なのかもしれませんが、そういう時期がかならず来ます。私の場合は留学が1つの運だったと考へておひます。留学でアメリカ生活を体験できたことは貴重な経験でした。またアメリカの研究力のすごさを勉強できたのも財産となっております。そしてもう1つの運は、群馬大学病院でオーベンとして内分泌よりも、多くの他の疾患を勉強できたことです。そのお

かげで、甲状腺を1つの臓器としてではなく他の臓器と連動しているものと認識できるようになりました。この2つの運は今では幸運ですが、当時は苦勞のほうが多く不運ではないかと考えていたこともありました。若いうちは苦勞した方がいいというのを体験したということになるのでしょうか。最後に情報力ということですが、私の時代は少ない情報をかき集めて、研究に利用してました。自分の研究と同じことをしているのはどこのグループなのか、学会やコンピューターでよく検索しておりました。情報収集力が必要な時代だったわけです。今ではこの点では違ってきております。情報はいとも簡単に集められますが、あまりにも多く、情報を選別する力が必要になってきております。今の若い人はこの点においては長けているのではないのでしょうか。

私はまだ甲状腺学の研究を19年しかしておりません。努力、運、情報力で19年をのりきってきたわけですが、その間甲状腺学は免疫学、分子生物学手法によりめざましく進化してきました。しかし臨床における甲状腺学は19年前とさほど大きな変化はないと思います。21世紀においては臨床的に甲状腺学を飛躍させることが課題ではないのでしょうか。甲状腺疾患の病因の解明、新たな治療法の開発など題材に事欠かないと思います。そのためには基礎の研究を続けていくことと、もう1つは統計学的な解析に力を入れることが不可欠だと思います。糖尿病学は患者の増加という差し迫った問題もありますが、基礎研究と統計学的解析の融合により完全に息を吹き返しました。甲状腺学はその点で遅れていると思います。しかし患者数は多いです、甲状腺学会はまとまりがありますから学会を通して症例を集めて解析することも可能だと思います。甲状腺の統計学的臨床研究に興味をもつ若い人の育成が必要になってくるのではないのでしょうか。

最後になりましたが、医学の進歩はめざましく、21世紀の中後半のことなどはまったく予想できません。来年のこともわからない世の中ですが、5年スパンで研究の方向性を考えていくのが大切だと思っております。私もまだまだ興味あることがたくさんありますので、勉強し続けるつもりです。そして自分が第一線にいる間、または内科医として診療できる間に甲状腺の一大新事実が日本から発表されることに期待しております。

21世紀の甲状腺診療・研究への展望

[略歴]

- 1983年 群馬大学医学部卒業
- 1986年 ルイジアナ州立大学内科
- 1989年 メリーランド大学内科
- 2000年 群馬大学附属病院内分泌糖尿病内科講師
- 2001年 甲状腺学会七條賞受賞
- 2002年 群馬大学附属病院遺伝子診療部（院内措置）副部長兼任
- 2002年 内分泌学会研究奨励賞受賞



山田 正信

群馬大学大学院
医学系研究科
病態制御内科学講師

甲状腺学会発足50周年おめでとうございます。私のような若輩に執筆の機会を与えていただき大変恐縮しております。創設以来50年にわたる伝統を築いてこられた先生方の御努力に敬意と感謝を表したく存じます。

私の所属します群馬大学病態制御内科学教室（旧第一内科）は、先々代の七條小次郎先生に始まり多くの著名な先生方を輩出しており、そして現在の森昌朋教授は甲状腺学会の理事長と、甲状腺学を研究するには非常に恵まれた環境でした。私が25年余りにわたり甲状腺学の研究に集中できたのは、諸先輩の先生方と同僚そして後輩達が皆甲状腺学に興味を持ち、共通の話題として日頃から取り組むことができたことが一番であったと感じています。ですから今後の甲状腺学の発展には、自分の甲状腺学への興味が皆の興味でもあり感じられる環境を作ることが重要であろうと思います。私もいかに後輩に甲状腺学に興味をもたせ育成していくかを考え、できるだけ公の前で研究成果や症例を発表させ、できれば多くの賞に応募させ、自分のやっている研究や症例がいかに面白いかを他の人にアピールさせることで、自身の研究の意義を再確認し自己啓発にもつながると考えてきました。学問においては遠慮は害になるばかりで、自分の研究結果を堂々と発表し、もし間違いがあれば指摘してもらうことも学会の意義であろうと思います。後輩達には積極的に学会に参加することを期待すると同時に、学会は座長やシンポジストにも若い人達を積極的に採用し活動の場を与えることが重要であろうと思います。

私が初めて甲状腺学会に参加させていただいた1984年当時は、抗TSHレセプター抗体が発見されてまもなくで、学会に非常に活気があったのを覚えています。その後、TSH受容体がクローニングされると、一斉にエピトープ解析

が行われ再び学会に盛り上がりを感じられました。バセドウ病という甲状腺学のメインテーマの一つの原因探索であり、こういった時に学会に参加できたことは幸運でした。しかし、未だ抗TSHレセプター抗体の誘導の原因は明らかでなく、また、抗甲状腺剤でなぜ抗体が低下するかなど誰も不思議がることもなく不明のままです。

私の主な研究テーマである「視床下部-下垂体-甲状腺のホメオスタシスの分子機構」でも解明されていないことが山積みです。血中の甲状腺ホルモン値が上がるとTSHが抑制されることは日常臨床で当たり前ですが、甲状腺ホルモンが甲状腺ホルモン受容体を介していかにTSHやTRHの合成を抑制しているか詳細が解明されていないことは驚きです。ましてや、甲状腺ホルモンがTSHの α と β 鎖の重合や、糖鎖の附加、そしてTSHの分泌をどのように制御しているかまったく明らかではありません。

甲状腺診療では、私が医師になって以来バセドウ病や甲状腺機能低下症などの治療法にはほとんど変化がないことは残念ですが、ある意味治療法が完成しているのかもしれませんが、しかし、オーダーメイド医療が望まれる現在、バセドウ病における抗甲状腺剤の中止の可否や無顆粒球症発症に関する遺伝子診断などまったく手つかずの状態です。一方で、私が関与しています遺伝子診療では、甲状腺髄様癌の発症する多発性内分泌腺腫症2型のRET遺伝子診断は、家族性大腸腺腫症のAPC遺伝子診断と並んで遺伝子診療の最先端にあります。実際にRET遺伝子診断で多くの症例が発見され、治療を受けることができます。しかし、多くの一般臨床家にはこの事実が徹底されず、血縁者の症例が見逃されているのも事実で、甲状腺学会としての啓蒙活動も今後の課題のひとつかと思われまます。

この何年かで社会全体が変化し、評価されることの重要性が増し、医学においては研究も臨床も結果が直接社会貢献に結びつくかが問われ、甲状腺学会もその影響を免れえません。したがって、純粋な甲状腺学の基礎的な研究を最近では進めにくくなって、多くの甲状腺研究者が「メタボ」関連の研究へ移行しているのも事実です。今後の甲状腺学の活性化には、あくまでも症例にもとづいた、足元にある課題を対象とした臨床研究の推進が必須であろうと思います。私も微力ながら今後の甲状腺学会の発展に寄与できればと考えています。

21世紀の甲状腺診療・研究への展望

[略歴]

1980年 大阪市立大学医学部卒業
大阪市立大学医学部第2内科入局
1982年 大阪掖済会病院勤務
1984年 伊藤病院勤務



吉村 弘
伊藤病院内科部長

甲状腺の診療、研究は、同じ内分泌代謝領域である糖尿病に比べてやや元気がないように感じられる。かつては、多くの大学に甲状腺を専門とする教授がおり、基礎的、臨床的研究が活発に進められていたが、現在はそのような勢いはない。このようになった原因はいくつか考えられるが、一つには糖尿病の患者の増加が著しく社会の関心が糖尿病に集まってしまったこと、二つ目には甲状腺疾患の治療の新薬がこの数十年ほとんどないということが挙げられる。実際、甲状腺疾患で用いられている薬はMMI、PTU、ヨード剤、チラーヂンSなど数種類であり、しかも数十年以上前から存在する薬であり、新薬は悪性リンパ腫に対するリツキサンくらいしかない。では、現在ある薬のみで十分かという結論としてそうではない。現在臨床で用いられているMMI、PTUは無顆粒球症など重篤な副作用が多く、毎年副作用による死者が報告されており、MPO-ANCA関連血管炎、横紋筋融解症のように近年明らかになった副作用もある。また、MMIによる催奇形性についても最近疑問が呈されている。これほど使いにくい薬はあまりないが、他にないのでやむを得なく使用しているのが現状である。しかし、どこかの製薬会社が新薬の開発に乗り出したという話は聞かない。製薬業界が新薬の開発に熱心でないのは、患者数が糖尿病、高血圧などに比べて少なく、また開発してもそれほど高い薬価がつかないと考えているためではないかと考えられる。厚生労働省は、重篤副作用疾患別対応マニュアルの作成を開始しているが、より安全な抗甲状腺剤の開発に厚生労働省自らが音頭をとるべき時期にきているのではないかとと思われる。これは、何も甲状腺ホルモン合成を抑制する薬である必要はない。TSHリセプター抗体を産生するリンパ球のみに作用する薬であれば理想的であろう。現在バセドウ病眼

症も TSH リセプター抗体が原因と考えられているので、もし成功すれば眼症に対する治療にもなりうるし、甲状腺腫の縮小効果も期待できよう。現在の医学では、まだそこまで到達できていないが、ある特殊な抗体を産生するリンパ球のみを認識して破壊する技術が開発されればバセドウ病にも応用できるかもしれない。

次に残されている大きな問題は、濾胞癌の診断であろう。良性結節として経過観察中に他臓器への転移から初めて濾胞癌と診断されることもあり、非常に難しい問題である。現在、濾胞癌に特異的な抗原は発見されていない。また、細胞診での診断も感度、特異度とも満足できるレベルではない。現在、濾胞癌の診断は病理学的に血管浸潤または皮膜浸潤が認められた場合になされている。この浸潤が肉眼的に明らかなレベルであれば、現在のエコーでもある程度診断は可能であろうが、実際は顕微鏡レベルでようやく分かる程度である。この問題のブレークスルーの一つは、高解像度の画像診断であろう。具体的には *in vivo* において顕微鏡レベルで甲状腺の組織構造を見ることができるとの技術の開発である。実際、5 μm 以下の分解能での微細組織構造の描出が可能な高解像度 CT が、開発されている。この技術は、まだ研究段階で普及には時間がかかると想像されるが、臨床において強力な武器になる可能性を秘めている。臨床家にとって、このような技術を自分で開発できないもどかしさはあるが、現在の科学技術の進展のスピードは我々の想像を超えるものであり、21 世紀中に十分開発可能かもしれない。

最後に、非常に地味ではあるが甲状腺を専門とする医師たちにとって興味深いのは、無機ヨードの作用であろう。バセドウ病患者に対するヨードの作用は、まだ十分理解されていない。また、橋本病患者に大量の無機ヨードを投与した場合、ある患者は甲状腺機能低下症になるのに、何故ある患者は無痛性甲状腺炎を発症するのか。最近、この分野に関する基礎的研究の報告はあまり見かけない。しかしながら、非常に興味深い現象であるので、そのメカニズムの解明が期待される。

日本甲状腺学会50周年記念随想集
21世紀の甲状腺診療・研究への展望

定価：本体2000円（税別）

2007年10月25日 第1版第1刷発行

編集者／日本甲状腺学会理事会・日本甲状腺学会広報委員会

発行者／松岡 光明

発行所／株式会社 メディカルレビュー社

〒113-0034 東京都文京区湯島3-19-11 イトーピア湯島ビル

☎/03-3835-3041（代） FAX/03-3835-3040

〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町1-5-18 朝日生命道修町ビル

☎/06-6223-1468（代） FAX/06-6223-1245

振替/大阪6-307302

-
- 本書に掲載された著作物（記事・写真・イラスト等）の翻訳・転載・データベースへの取り込み、および送信に関する許諾管理は、メディカルレビュー社が保有します。
 - 本書の無断複写は、著作権法上での例外を除き禁じられています。本書を複写される場合は、事前に許諾を受けてください。
 - 万一、落丁・乱丁などの不良品がございましたら、メディカルレビュー社宛にお送りください。送料小社負担にて良品とお取り替えいたします。

印刷・製本／共立速記印刷株式会社

ISBN978-4-7792-0190-5 C3047 ￥2000E