

臨床重要課題

「バセドウ病悪性眼球突出症(甲状腺眼症)の診断基準と治療指針」 (第1次案)

2007 年度に日本甲状腺学会、日本内分泌学会、厚生労働省の「ホルモン受容機構異常に関する調査研究班」の臨床重要議題に「バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針の作成」が指定され、公募による委員会にて検討を重ねてきました。その結果、下記のように magnetic resonance imaging (MRI)を組み入れた眼症の診断基準と治療指針を提案いたします。

「バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針」作成委員会

<委員長>

廣松 雄治 久留米大学内分泌代謝内科

<内科系委員>

磯崎 収	東京女子医科大学 第2内科
宇佐 俊郎	長崎大学病院 第1内科
窪田 純久	隈病院
谷 淳一	久留米大学 内分泌代謝内科
三宅 育代	戸畑共立病院
村上 司	野口病院
森 弘毅	JR仙台病院 健康管理センター
吉村 弘	伊藤病院

<眼科系委員>

安積 淳	神戸大学医学部眼科
井上 立州	オリンピック眼科病院
井上 洋一	オリンピック眼科病院
柿崎 裕彦	愛知医科大学 眼科
手島 靖夫	久留米大学 眼科
笠岡 政孝	久留米大学 眼科
三村 治	兵庫医科大学 眼科

<放射線科委員>

野口 靖志 野口病院

<事務局>

久留米大学医学部内科学講座内分泌代謝内科部門 廣松 雄治

Tel 0942-31-7563 Fax 0942-35-8943

E-mail: yuji@med.kurume-u.ac.jp

甲状腺眼症の定義と分類

眼症の定義

甲状腺眼症はバセドウ病や稀に橋本病に伴ってみられる眼窩組織*の自己免疫性炎症性疾患である。その結果、多彩な症状を呈し、重症例では複視や視力障害をきたし、quality of life (QOL)が著しく損なわれる。 *眼瞼や涙腺、球後軟部組織の外眼筋や脂肪組織などをさす。

【除外規定】

眼窩内の炎症(特発性眼窩炎、IgG4 関連疾患など)、偽腫瘍、肉芽腫、腫瘍、悪性リンパ腫 MALToma、pyoceale、mucocele、頸動脈-海綿静脈洞瘻などの2次性眼球突出が否定されること。

【参考】

本症の発症は甲状腺機能亢進症とほぼ同時期が多いが、甲状腺機能異常を伴わないこともある。したがって本症の診断時にはバセドウ病や橋本病などの自己免疫性甲状腺疾患の存在を証明しえない場合がある。(大部分の症例はバセドウ病または橋本病であるがその合併が明らかでない症例もあり注意を要する。)

名称

甲状腺眼症、バセドウ病眼症、悪性眼球突出症、Graves' ophthalmopathy (GO)、Graves' orbitopathy (GO)、Thyroid-associated ophthalmopathy (TAO)、Thyroid eye disease (TED)、Dysthyroid ophthalmopathy (DO)、Dysthyroid orbitopathy (DO)など、種々の名称で呼ばれているが、同義と考えてよい。

委員会自体の名称は「バセドウ病悪性眼球突出症」となっていますが、眼症が先行する場合や自己免疫性甲状腺疾患の合併が明らかでない症例があることから本疾患の名称を「甲状腺眼症」に統一する。

分類

良性眼症

甲状腺機能亢進症に伴う交感神経の過緊張の結果、Müller 筋が異常収縮して上眼瞼後退を来したものの。上眼瞼後退の約3割を占める。

甲状腺眼症(バセドウ病眼症、悪性眼球突出症)

遺伝因子や環境因子などを背景に、TSH 受容体や外眼筋抗原などを自己抗原とする自己免疫機序により、外眼筋や球後組織に炎症をきたし発症したもの。

附) 悪性眼球突出症

20世紀の初めのまだ医療環境の悪かった頃には、眼球突出による兎眼性眼障害は角膜の感染から眼内炎を起こし、上行性に感染が進展し、眼窩蜂窩織炎、頭蓋内感染を来たして、多くの患者が死亡していたことから、バセドウ病眼症は悪性眼球突出症と呼ばれていた。このなかで角膜潰瘍、壊死、穿孔又は視力低下や視野欠損を呈するに至ったものを重症悪性眼球突出症と定義されていた(今回の重症度分類では最重症にあたる)。

euthyroid Graves' disease と hypothyroid Graves' disease

甲状腺機能亢進症の既往がなく、眼症発症時に、甲状腺機能が正常または低下症を示すものを、それぞれ、euthyroid Graves' disease、hypothyroid Graves' disease とよぶ。いずれも TRAbまたは TSAbが陽性のことが多いが陰性のこともある。

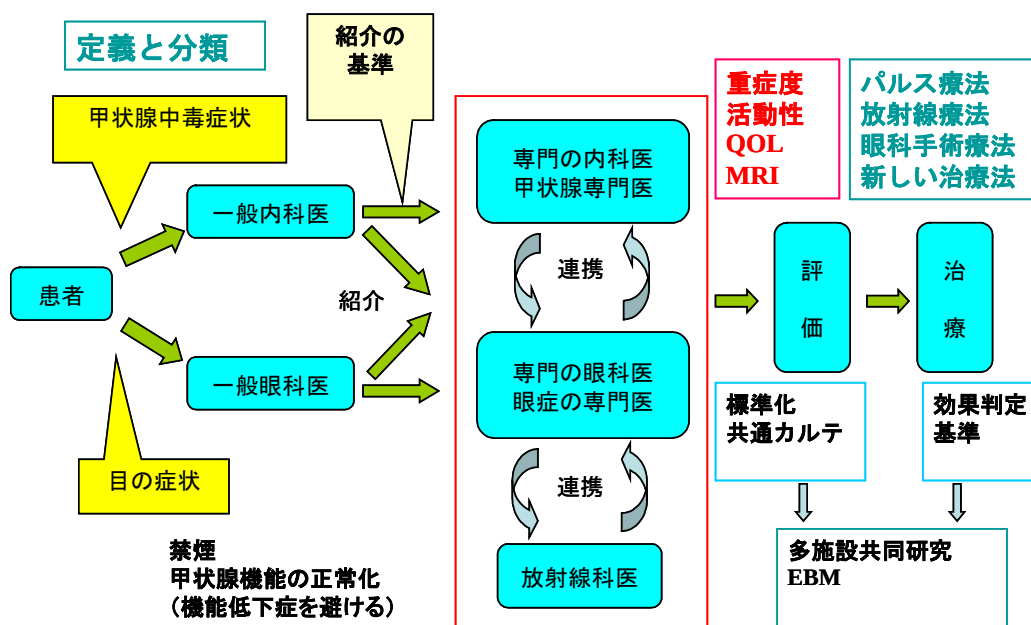
Occult thyroid eye disease

自己免疫性甲状腺疾患(主にバセドウ病)患者において、一見、眼症状や眼症候がないようにみえるが、MRI等で眼窩内を検索すると、炎症所見や外眼筋の肥厚など、甲状腺眼症に特徴的な所見がみられる状態をいう。(ただし、同様の所見は眼窩内の血流障害を伴う疾患でもみられるのでこれらを除外する必要がある。)

甲状腺眼症の管理

眼症の発症は甲状腺機能亢進症の発症とほぼ同時期のことが多いが、甲状腺機能異常と無関係に発症することもあるので、一般眼科医や内科医を受診する機会も多い。そこでまず眼症の専門医への紹介の基準を示す。

図1 甲状腺眼症の管理チャート(1)



一般医のための甲状腺眼症専門機関への紹介基準

1) 至急紹介すべき症例

- | | |
|----|---|
| 症状 | ☐ 急激な視力低下 |
| | ☐ 色覚異常 |
| | ☐ 急激な眼球突出 |
| 所見 | ☐ 角膜混濁 |
| | ☐ 眼瞼を閉じてても角膜が見える(兔眼) |
| | ☐ 視神経乳頭の浮腫 |

2) 緊急でないが紹介すべき症例

- | | | |
|-----|--|--------------------|
| 症状 | ☐ 眼の過剰な違和感 | (1週間以上の加療で改善しない場合) |
| | ☐ 眼の中または奥の痛み | (1-2ヶ月持続または悪化する場合) |
| | ☐ 羞明 | (1-2ヶ月持続または悪化する場合) |
| | ☐ 眼瞼の発赤・腫脹 | (1-2ヶ月持続または悪化する場合) |
| | ☐ 眼球突出 | |
| | ☐ 眼の所見の変化に対する不安感 | |
| | ☐ 複視 | |
| 所見 | ☐ 眼瞼後退 | |
| | ☐ 眼瞼または結膜の発赤や浮腫 | |
| | ☐ 眼球運動障害や明らかな斜視 | |
| | ☐ 複視を避けるための頭位の傾斜 | |
| その他 | ☐ 片眼性 | |
| | ☐ euthyroid Graves' disease | |
| | ☐ hypothyroid Graves' disease | |

眼症の専門医療機関での診療

甲状腺専門医・眼科専門医・放射線科医の連携の確立が重要である。日本では甲状腺専門医と眼科専門医は別々の施設で働いていることが多く、しっかりと連携をとって診療にあたるのが大切である。

専門医療施設のリスト: 工事中

眼症の重症度、活動性、QOL の評価

眼症の重症度と活動性の自然経過は時間的にズレがみられるので、どの時期に治療するかで、治療効果は大きく異なる。したがって治療法の選択や治療のタイミングに大きく影響する。

1) 甲状腺眼症の重症度の評価 治療との関連より3段階に分類する

①最重症の(失明の危険性がある)眼症: 重症悪性眼球突出症

甲状腺性視神経症(DON)及び/または角膜の潰瘍、穿孔、壊死

⇒早急な治療介入が必要

②中等症から重症の眼症:

失明の危険性はないが、視機能障害、眼症状により、QOLの低下がみられ、治療を考慮すべき症例。以下の症状のうち1つないしそれ以上を呈する。

□2mm以上の眼瞼後退(眼裂開大>10mm)

□中等度ないし高度の軟部組織所見(顔貌の変化をきたす程度)

□18mm以上の眼球突出

□周辺視や正面視での複視(恒常的な複視)

⇒活動性があれば免疫抑制療法

⇒非活動性であれば機能回復手術

③軽症の眼症:

視機能障害、眼症による日常生活への障害がわずかであり、免疫抑制療法や手術療法の治療によるリスクがベネフィットを上回ると考えられる場合。

□2mm未満の軽度眼瞼後退(眼裂開大8~10mm)

□軽度の軟部組織所見

□15~18mm未満の眼球突出

⇒MRIを推奨 ⇒経過観察または病態に応じた治療

表1 眼症の重症度分類

	なし	軽症	中等症	重症	最重症
眼裂開大	<8mm	8~10mm	10~12mm	12mm以上	↔
眼瞼腫脹	なし	軽度	中等度	高度	↔
結膜	所見なし	うっ血、充血、浮腫	上方輪部角結膜炎	上強膜血管怒張	↔
眼球突出	<15mm	15~18mm	18~21mm	21mm以上	↔
外眼筋	所見なし	なし~間欠性複視	周辺視での複視	第1眼位で複視	↔
角膜	所見なし	所見なし	兔眼性浸潤~角膜全体に及ぶ浸潤		潰瘍、穿孔、壊死
視神経・網膜	所見なし	所見なし	所見なし	所見なし	視神経症

2) 甲状腺眼症の活動性の評価

Clinical activity score (CAS):

- ☐ 後眼窩の自発痛や違和感
- ☐ 上方視、下方視時の痛み
- ☐ 眼瞼の発赤
- ☐ 眼瞼の腫脹
- ☐ 結膜の充血
- ☐ 結膜の浮腫
- ☐ 涙丘の発赤・腫脹

European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO)は、眼症の活動性の評価を7点満点で評価(上記の項目を各1点として合計点で評価)、CAS $\geq$ 3以上は活動性の眼症としている。

* 日本人では、CAS 1～2点でもMRIを撮ると炎症所見を認める場合がある。

- ☐ 3ヶ月間に進行する眼球突出(>2 mm)
- ☐ 3ヶ月間に進行する眼球運動障害(>8°)
- ☐ 3ヶ月間に進行する視力障害(>1 Snellen line)

オリジナルの Mourits の論文では上記3項目を含めて10点満点で評価している。前回の評価があれば10点満点での評価を American Thyroid Association (ATA)も推奨している。

- ☐ 日内変動(朝方に強い)
- ☐ 高度な眼瞼の腫脹
- ☐ 高度な結膜浮腫

International Thyroid Eye Disease Study group (ITEDS)では上記の3項目を追加して10点満点(EUGOGOのCAS 7点 + 3点)で Inflammatory Index として評価している。

3) 甲状腺眼症の quality of life (QOL)

視機能に関する質問

		1 点	2 点	3 点
1. 自転車	☐ 運転しない	☐ ひどく制限	☐ 少し制限	☐ 制限なし
2. 車の運転	☐ 運転しない	☐ ひどく制限	☐ 少し制限	☐ 制限なし
3. 家事		☐ ひどく制限	☐ 少し制限	☐ 制限なし
4. 戸外の散歩		☐ ひどく制限	☐ 少し制限	☐ 制限なし
5. 読書		☐ ひどく制限	☐ 少し制限	☐ 制限なし
6. テレビ鑑賞		☐ ひどく制限	☐ 少し制限	☐ 制限なし
7. 趣味・娯楽		☐ ひどく制限	☐ 少し制限	☐ 制限なし
8. したいことができない		☐ とても	☐ 少し	☐ いいえ

社会心理面に関する質問

9. 顔貌の変化	☐ とても	☐ 少し	☐ いいえ
10. 街路でジロジロ観られる	☐ とても	☐ 少し	☐ いいえ
11. 他人が不快に振舞う	☐ とても	☐ 少し	☐ いいえ
12. 自信の喪失	☐ とても	☐ 少し	☐ いいえ
13. 社会的に孤立	☐ とても	☐ 少し	☐ いいえ
14. 友達が出来にくい	☐ とても	☐ 少し	☐ いいえ
15. 写真に写りたくない	☐ とても	☐ 少し	☐ いいえ
16. 顔貌の変化を隠したい	☐ とても	☐ 少し	☐ いいえ

計算方法: それぞれの項目(1~8)(9~16)について

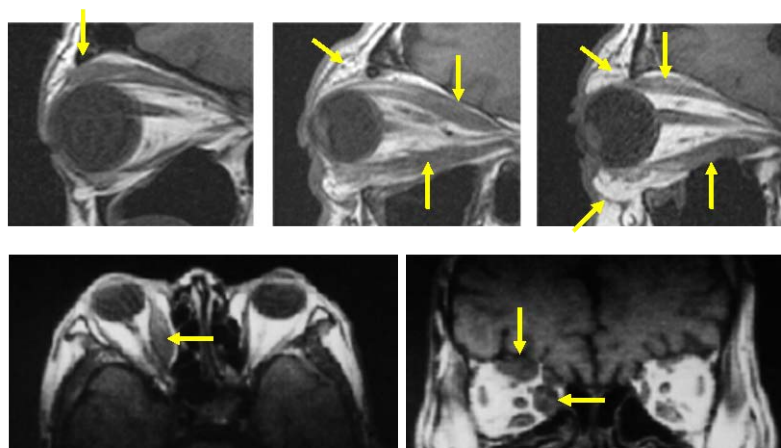
$\{(\text{合計点} - \text{評価項目数}) / \text{評価項目数} \times 2\} \times 100 = \square\square\square\%$ (0~100%で表す)

点数が高いほど QOL は高い。

4) MRIによる眼症の病態・活動性の評価

わが国では MRI が普及しており、眼症の病態の把握や免疫抑制療法の効果予測に有用である。専門の医療施設では放射線科の協力を得て、MRI をとることを推奨する。

- T1 強調画像：眼瞼の状態、眼球突出度、後眼窩容積、外眼筋腫大度などを定量的に評価する。視神経症の診断にも有用である。
- T2 強調画像：外眼筋 T2 緩和時間延長（信号強度の増強）の有無を観察する。T2 緩和時間の測定が可能であれば更に病態把握の参考となる。
- 信号強度比（Signal intensity ratio）は T2 強調画像や STIR 画像で用いることが可能である。手法としては、各外眼筋の信号強度/大脳白質の信号強度で除して比で表したものをを用いる方法が報告されている。
- 外眼筋の炎症の活動性が高い場合には T2 緩和時間の延長や信号強度比高値となる。しかし他の病態でも同様の所見がみられることがあるため慎重に判断する。



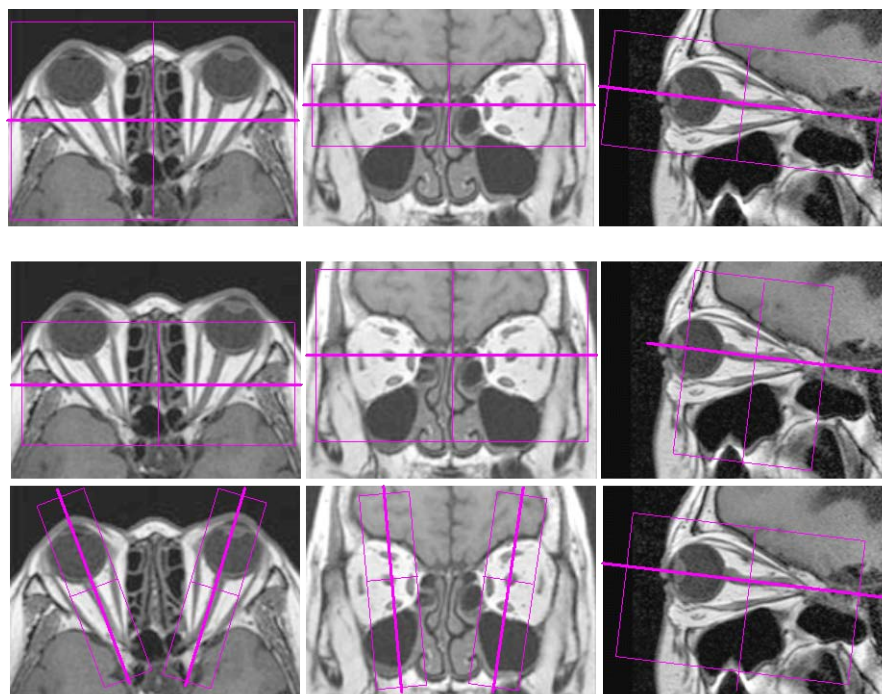
撮像法 T1 強調画像に加えて、T2 強調画像または STIR 画像を撮像する。T2 緩和時間や STIR 信号強度は炎症（活動性）の指標となる。水平断、冠状断、矢状断で撮像する。

T1 強調画像

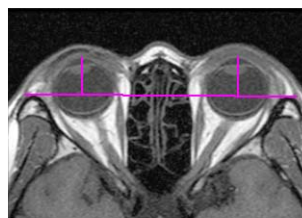
水平断

冠状断

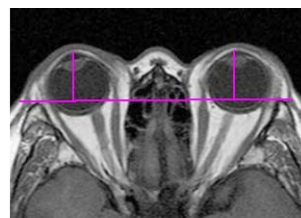
矢状断



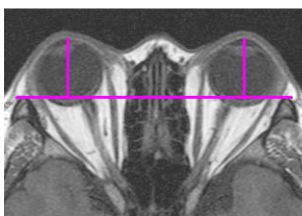
眼球突出



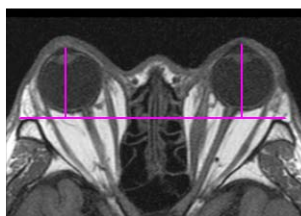
R) 13.0 mm L) 13.0 mm



R) 17.0 mm L) 17.0 mm

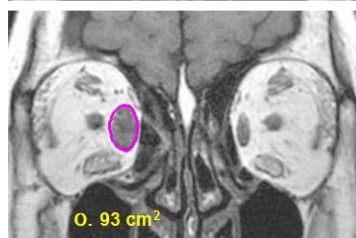
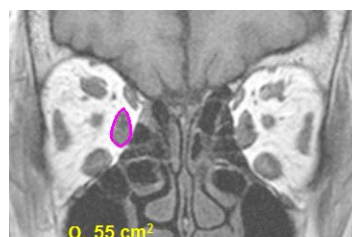
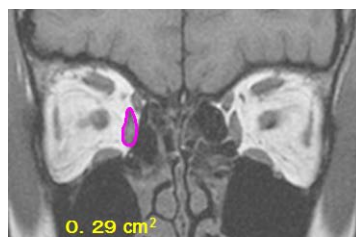


R) 19.0 mm L) 19.0 mm



R) 28.5 mm L) 30.5 mm

外眼筋の腫大度



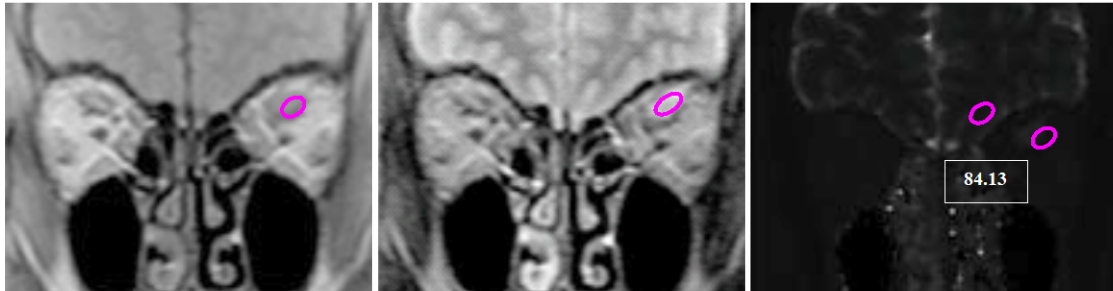
後眼窩容積



T2 緩和時間と STIR 信号強度比

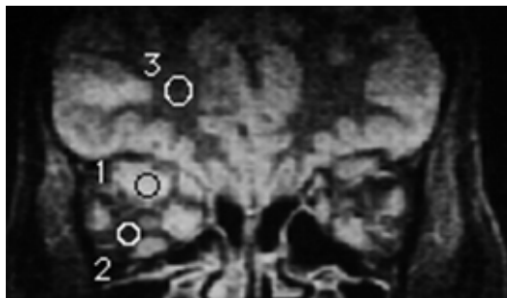
T2強調画像 **T2 緩和時間**

————→ **活動性**



STIR **信号強度比 =** $\frac{\text{外眼筋の信号強度}}{\text{大脳白質の信号強度}}$

活動性



T2緩和時間の延長やSTIR画像で均一に高信号である場合、活動性が高く、免疫抑制療法の効果がみられる。不均一だと抑制療法の効果が悪い。

Hiromatsu et al. Thyroid 2: 299, 1992

Yokoyama et al. Thyroid 12: 223, 2002

診療録の共通化

多施設共同研究の推進のためにも診療録の共通化が望まれる。

ID	名前	甲状腺眼症 初診時カルテ		初診日	20 / /	診察医
1	甲状腺疾患「病歴」 ☐ バセドウ病（亢進） ☐ 橋本病（ ☐ 機能正常 ☐ 低下症） ☐ その他の甲状腺疾患（ ） ☐ なし					
甲状腺疾患推定発症時期		/ /	甲状腺疾患診断日		/ /	
☐ 初発 ☐ 再発		現在の甲状腺機能		FT3	pg/ml; FT4 ng/dl; TSH mU/L	
甲状腺疾患治療歴 ☐ なし ☐ 治療中 ☐ 既治療		現在の治療		TRAb（第1世代）	%	
a.抗甲状腺剤（MMI, PTU, KI） ☐ なし ☐ あり		MMI mg/d		TSAbs	%	
b. ¹³¹ I（ / / ） ☐ なし ☐ あり		PTU mg/d		hTRAb, TRAb (IIIrd)	IU/L	
c.甲状腺切除（ / / ） ☐ なし ☐ あり		KI 錠		TgAb	U/ml	
d. 甲状腺ホルモン剤 ☐ なし ☐ あり		LT4 μg/d		TPOAb	U/ml	
2	合併症 ☐ なし ☐ 前脛骨部粘液水腫 ☐ 妊娠（第 週） ☐ acropachy		既往歴			
薬物治療歴 ☐ なし ☐ アミオダロン ☐ 炭酸リチウム ☐ GnRHアナログ		☐ 糖尿病（1型/2型）				
☐ IFN ☐ ソマトスタチン ☐ 抗体製剤		☐ 自己免疫疾患（ ）				
3	喫煙歴 ☐ 喫煙（ 本/日 × 年間）現在の喫煙量 本/日		☐ 高血圧			
☐ 前喫煙（喫煙歴あり）（ 本/日 × 年間）禁煙の時期 年 月		☐ 出産後1年以内				
☐ 受動喫煙		☐ 頸部悪性腫瘍（ ）				
☐ 非喫煙		（手術、化学療法、放射線照射 Gy）				
4	甲状腺疾患の家族歴 ☐ なし ☐ バセドウ病 ☐ 橋本病 ☐ その他（ ）		☐ ウイルス肝炎（ ）			
5	眼症の病歴		眼症の推定発症時期		/ /	
		眼症発症時の甲状腺機能		☐ 亢進 ☐ 正常 ☐ 低下		
1. 角膜保護薬点眼・軟膏治療 ☐ なし ☐ あり				☐ 糖尿病網膜症		
2. 局所ステロイド投与 ☐ なし ☐ あり				☐ 高血圧性網膜症		
3. 全身ステロイド投与 ☐ なし ☐ あり						
		☐ 投与中 ☐ 過去に投与歴あり 最終投与から： か月				
4. 放射線治療 ☐ なし ☐ あり		照射の時期 / / （ ）Gy				
5. 外科的治療 ☐ なし ☐ あり						
		・眼窩減圧術 / /				
		・眼瞼手術 / /				
		・外眼筋手術 / /				
		・その他 / /				
6.その他の治療 ☐ なし ☐ あり				Inflammatory index		
		☐ 継続中 ☐ 中止		/10		
6	眼症の現在の状態（最近一ヶ月の症状）右眼 いつから		左眼 いつから		CAS score 点	
1. 眼球後部や眼球の痛み ☐ なし ☐ あり（ ）		☐ なし ☐ あり（ ）		☐		
2. 注視時の痛み、違和感 ☐ なし ☐ あり（ ）		☐ なし ☐ あり（ ）		☐		
3. 異物感 ☐ なし ☐ あり（ ）		☐ なし ☐ あり（ ）				
4. 流涙 ☐ なし ☐ あり（ ）		☐ なし ☐ あり（ ）				
5. 羞明 ☐ なし ☐ あり（ ）		☐ なし ☐ あり（ ）				
6. 霧視（眼症による） ☐ なし ☐ あり（ ）		☐ なし ☐ あり（ ）				
7. 複視 Gorman Score ☐ なし ☐ 間欠性 ☐ 不定（注視時） ☐ 絶えず続く ☐ プリズムレンズ装着						
8. 日内変動 ☐ なし ☐ あり（ ）		☐ なし ☐ あり（ ）		☐		
7	眼科検査		右 左			
視力 色覚		()				
☐ なし ☐ あり		☐ なし ☐ あり		☐ 3ヶ月間で1段階以上の視力低下（視神経症）		
8	視神経乳頭評価 ☐ 眼症なし ☐ 萎縮 ☐ 腫脹		☐ 眼症なし ☐ 萎縮 ☐ 腫脹			
9	軟部組織 ☐ 軽症 ☐ 中等症～重症		☐ 軽症 ☐ 中等症～重症			
眼瞼腫脹 上 ☐ なし ☐ あり ☐ 高度		☐ なし ☐ あり ☐ 高度		☐ ☐ 高度		
下 ☐ なし ☐ あり ☐ 高度		☐ なし ☐ あり ☐ 高度				
眼瞼発赤 ☐ なし ☐ あり		☐ なし ☐ あり		☐		
結膜充血 ☐ なし ☐ あり		☐ なし ☐ あり		☐		
結膜浮腫 ☐ なし ☐ あり ☐ 高度		☐ なし ☐ あり ☐ 高度		☐ ☐ 高度		
涙丘発赤・腫脹 ☐ なし ☐ あり		☐ なし ☐ あり		☐		
10	眼瞼位置					
瞼裂幅 mm		mm				
上眼瞼後退（輪部より+/-） mm ☐ 軽 ☐ 高（≥2mm）		mm ☐ 軽 ☐ 高（≥2mm）				
下眼瞼後退（輪部より+/-） mm		mm				
兔眼 ☐ なし ☐ あり		☐ なし ☐ あり				
11	眼球突出（距離 mm）		mm ☐ 高（≥3mm）		☐ 3ヶ月間で2mmの	
12	角膜 ☐ 正常 ☐ 上皮障害 ☐ 潰瘍		☐ 正常 ☐ 上皮障害 ☐ 潰瘍		眼球突出の増悪	
13	眼圧 mmHg / 上方視		mmHg / 上方視			
14	眼球運動障害 単一型 複合型		単一型 複合型		☐ 3ヶ月間で8度以上の	
眼球運動・眼位 頭位異常 ☐ なし ☐ あり		ヘスチャート ☐ なし ☐ あり		眼球運動制限		
☐ 糖尿病網膜症		☐ 最重症 ☐ 視神経症 ☐ 角膜障害				
☐ 高血圧性網膜症		☐ 中等症～重症				
MRI ☐ 未 ☐ 済（ ）		☐ 軽症				
16	NOSPECS N 1 2 3 4 5 6					
備考						
17	次回再来日 / /		視力 眼圧 散瞳（右 左） 眼突 ヘスチャート MRI予定（ / / ）			

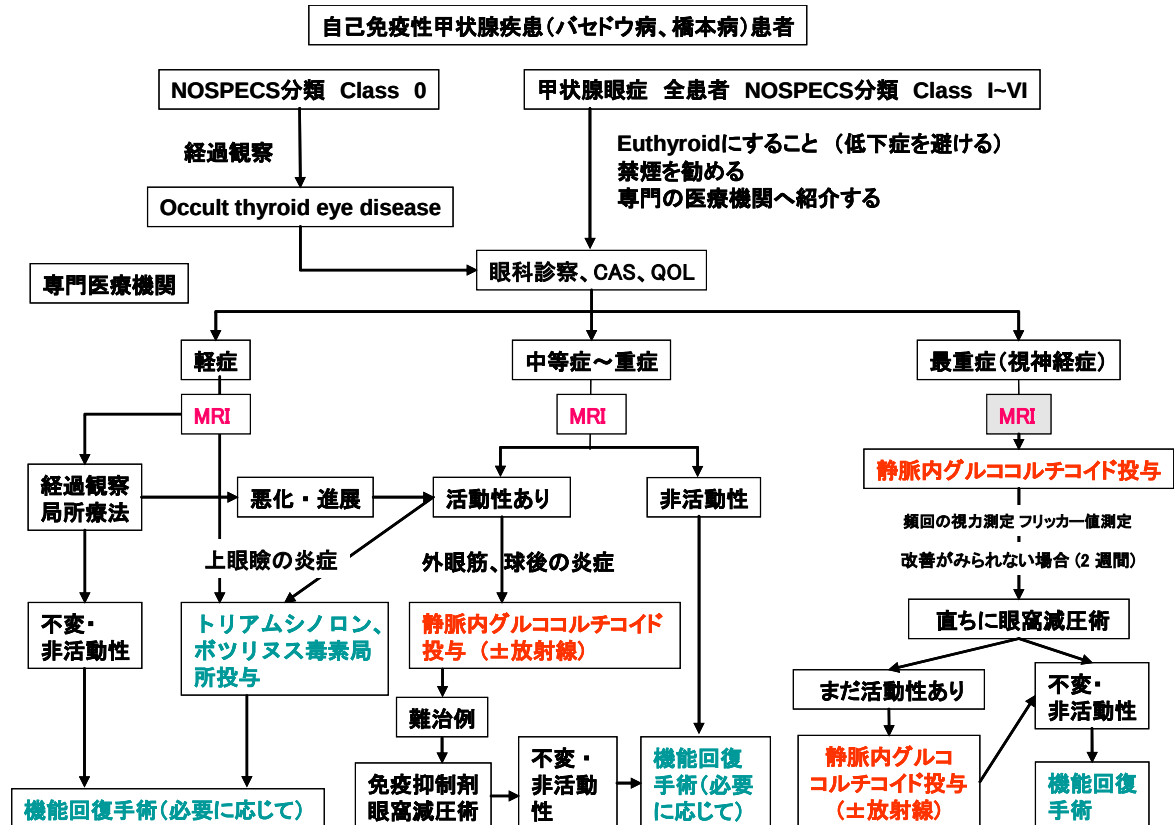
ID	名前		甲状腺眼症 経過カルテ						診察日	201 / /			
1	甲状腺機能		☐ 亢進 ☐ 正常 ☐ 低下										
	甲状腺治療		☐ なし ☐ 抗甲状腺剤（MMI mg/日、PTU mg/日、KI mg/日） ☐ 放射線ヨード後 ☐ 甲状腺切除後 ☐ LT4 μg/日										
	FT3(pg/ml)				TRAb (I) (%)								
	FT4(ng/dl)				TSAbs (%)								
	TSH(mU/L)				hTRAb (IU/L)								
	TPOAb (U/ml)				TRAb (IIIrd) (IU/L)								
	TgAb (U/ml)				TSI (ng/ml)								
					Tg (ng/ml)								
									Inflammatory index: /10				
2	甲状腺眼症の現在の状態（最近一ヶ月の症状）				右眼				左眼				CAS score: /7
	1. 眼球後部や眼球の痛み		☐ なし ☐ あり				☐ なし ☐ あり				☐		
	2. 注視時の痛み、違和感		☐ なし ☐ あり				☐ なし ☐ あり				☐		
	3. 異物感		☐ なし ☐ あり				☐ なし ☐ あり						
	4. 流涙		☐ なし ☐ あり				☐ なし ☐ あり						
	5. 羞明		☐ なし ☐ あり				☐ なし ☐ あり						
	6. 霧視（眼症による）		☐ なし ☐ あり				☐ なし ☐ あり						
	7. 複視 Gorman Score		☐ なし ☐ 間欠性 ☐ 不定(注視時) ☐ 絶えず続く ☐ プリズムレンズ装着										
	8. 日内変動		☐ なし ☐ あり								☐		
眼科検査				右				左				same/better/worse	
3	軟部組織		☐ 軽症 ☐ 中等症～重症				☐ 軽症 ☐ 中等症～重症				s/b/w		
	上眼瞼腫脹		☐ なし ☐ あり ☐ 高度				☐ なし ☐ あり ☐ 高度				☐ ☐ 高度		
	下眼瞼腫脹		☐ なし ☐ あり ☐ 高度				☐ なし ☐ あり ☐ 高度						
	眼瞼発赤		☐ なし ☐ あり				☐ なし ☐ あり				☐		
	結膜充血		☐ なし ☐ あり				☐ なし ☐ あり				☐		
	結膜浮腫		☐ なし ☐ あり ☐ 高度				☐ なし ☐ あり ☐ 高度				☐ ☐ 高度		
	涙丘発赤・腫脹		☐ なし ☐ あり				☐ なし ☐ あり				☐		
4	眼瞼位置										progress:		
	瞼裂幅				mm				mm		s/b/w		
	上眼瞼後退(輪部より+/-)				mm ☐ 軽 ☐ 高				mm ☐ 軽 ☐ 高(≥2mm)				
	下眼瞼後退(輪部より+/-)				mm (≥2mm)				mm				
兔眼		☐ な し ☐ あ り				☐ な し ☐ あ り							
5	眼球突出(距離 mm)				mm ☐ 高(≥3mm)				mm ☐ 高(≥3mm)				
											□3ヶ月間で2mmの 眼球突出の増悪 progress: s/b/w		
6	角膜		☐ 正常 ☐ 上皮障害 ☐ 潰瘍				☐ 正常 ☐ 上皮障害 ☐ 潰瘍				s/b/w		
7	眼圧		straight		mmHg / up		mmHg		straight		mmHg / up mmHg		
8	眼球運動障害		単一型 複合型				単一型 複合型				□3ヶ月間で8度以上の 眼球運動制限 progress: s/b/w		
	眼球運動・眼位		頭位異常 ☐ なし ☐ あり				ヘスチャート ☐ なし ☐ あり						
9	矯正視力		(.)				(.)						
	RAPD		☐ なし ☐ あり				☐ なし ☐ あり				□3ヵ月間で1段階以上の視力低下 progress: s/b/w		
	視神経乳頭評価		☐ 眼症なし ☐ 萎縮 ☐ 腫脹				☐ 眼症なし ☐ 萎縮 ☐ 腫脹						
				☐ 軽症 ☐ 中等症～重症 ☐ 最重症 (☐ 視神経症 ☐ 角膜炎障害)				NOSPECS N 1 2 3 4 5 6					
13	眼症以外の眼病変		☐ なし ☐ あり		処方								
									Dr.				
14	次回再来日		/ /		視力 眼圧 散瞳（右 左 ） 眼突 ヘスチャート MRI予約（ / / ）								

[illegible]

眼症の治療指針

全例、禁煙を勧める。甲状腺機能の正常化をはかる。重症度、活動性、QOLを評価し、病態に応じた治療法を選択する。最重症例は眼症の治療を優先する。中等症～重症例は活動性があれば免疫抑制療法や放射線照射療法、非活動性であれば眼科的な機能回復手術の適応となる。軽症例では経過観察、可能であればMRIを施行し、病態に応じた適切な治療を行う。

甲状腺眼症の管理チャート(2)



A. 全例、禁煙を勧める。

B. 眼症患者における甲状腺機能亢進症の治療

- 甲状腺機能亢進症の改善手段として、抗甲状腺剤による治療、 ^{131}I 内用療法、手術療法があるが、どの治療法が最も優れているか、日本人でも ^{131}I 内用療法後に眼症の悪化がみられるのか、その場合ステロイド薬の予防投与は必要かなどに関して、日本人でのエビデンスは確立していない。
- 現時点では、活動性の眼症患者には ^{131}I 内用療法は選択しない。やむを得ず選択する場合は予防的にステロイド薬の内服を行う。活動性がなければ、 ^{131}I 内用療法を選択してもよい。しかしハイリスク患者(甲状腺ホルモン高値、抗 TSH 受容体抗体高値、喫煙者)にはステロイド薬の予防投与を考慮する。
- いずれの治療法を選択しても機能低下症を避ける。

C. 眼症の治療方針

1) 最重症例の治療

至急、ステロイド・パルス療法を開始する。頻回の眼科診察（視力測定やフリッカー値などの測定）を行い、2 週間で改善が認められない場合は、眼窩減圧術を考慮する。視神経症の回復に伴い、複視が出現してくるが、活動性があればパルス療法と放射線外照射の併用を行う。残存する機能障害に対しては、非活動期に眼科機能回復手術を行う。

2) 中等症～重症例【活動期】の治療

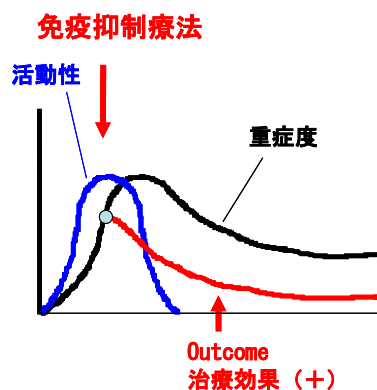
中等症～重症例は活動性があれば免疫抑制療法や放射線照射療法、非活動性であれば眼科的な機能回復手術の適応となる。

活動性がある場合、推奨される治療は、①パルス療法と放射線外照射の併用療法（有効率が併用療法の方が、それぞれの単独療法より高い）、②パルス療法単独（外照射治療が行えない場合：年齢、施設の問題）、③放射線外照射単独（パルス療法が行えない場合：既往歴の問題、全身状態の問題）の順番である。外照射単独療法のみでも治療効果は認められるが、治療中の一過性の症状悪化も考えられるため、可能であればステロイドの内服の併用が推奨される。

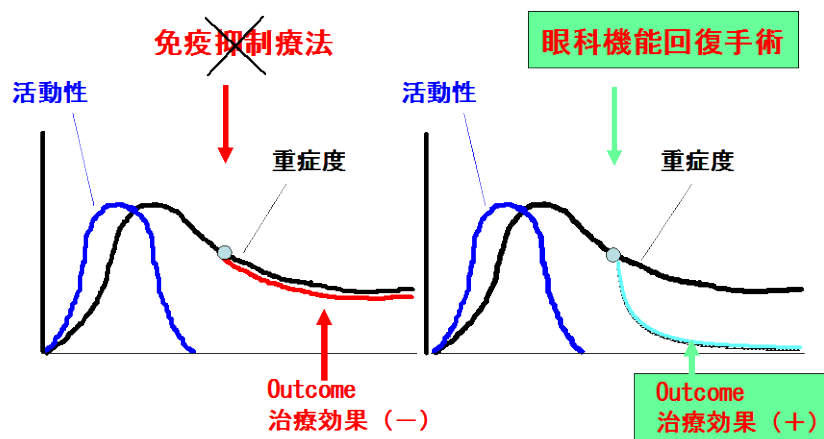
再発例や難治例には、パルス療法と放射線外照射の併用療法に加えて、その他の免疫抑制剤や眼窩減圧術の適応を検討する。

眼症の活動性・重症度と治療法の選択

活動期



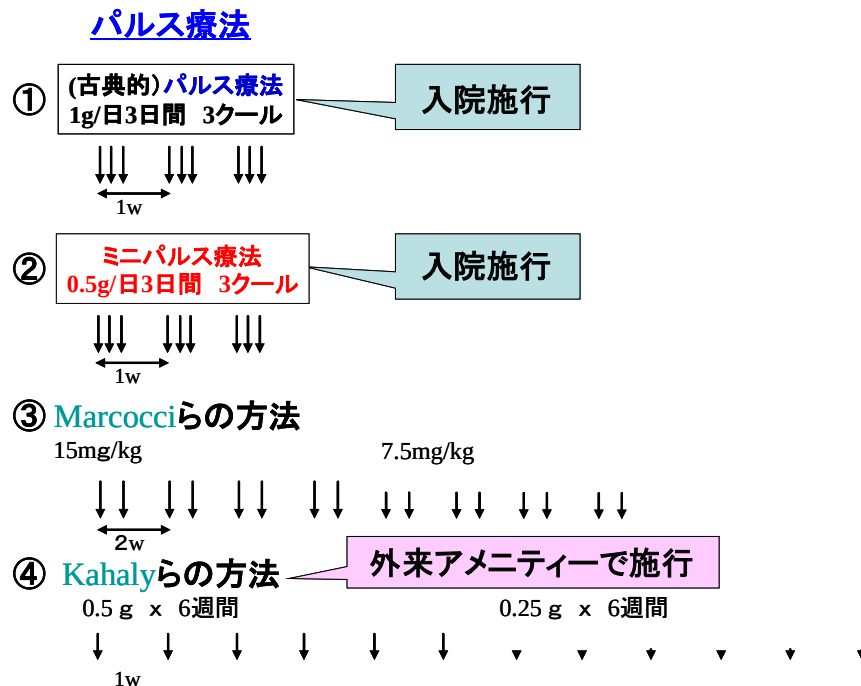
非活動期



(Wiersinga WM: Orbit 15:177, 1996より改変)

1. パルス療法

- わが国では、古典的なパルス療法(メチルプレドニゾン1g/日、3日間連続投与を1クールとして通常3クール)を行っている施設が多い。入院施行が原則。
- 適応: 最重症例(視神経症)と活動性の中等症～重症の眼症患者
- 方法: 古典的なパルス療法(①:メチルプレドニゾン1g/日、3日間連続投与を1クールとして通常3クール)とメチルプレドニゾンの総量を8g未満とする方法(②③④)がある。
- 有効率: 77%
- 副作用: 消化性潰瘍、糖尿病(耐糖能異常)、感染症(結核)、骨粗鬆症の悪化、劇症肝炎、心停止、精神症状などの重篤な副作用をきたすことがあるので、治療前に十分に説明し、同意書を得ておくとともに、治療中、治療後も観察を行う。
- 治療前検査: 血液像、肝機能、腎機能、脂質、血糖、HbA1c、75gOGTT、感染症免疫検査(ツ反、HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HCV抗体、麻疹、HZV、HSV、風疹抗体など)胸部X線、心電図、骨密度、胃内視鏡検査などを行う。



肝不全について

- 古典的なパルス療法では0.8%に肝不全、0.3%に死亡例がみられたことからEUGOGOでは総量8g未満の投与を推奨している。肝障害の原因としてはウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎の誘発、ステロイド薬の直接作用などが考えられているが、原因や誘因が明らかでない場合もある。
- 本委員会での検討では、経静脈的ステロイド薬の大量投与を施行した眼症患者480例中19例(4%)にASTまたはALT>100の肝障害がみられたが、重篤な肝障害や肝障害による死亡例はみられなかった。母数が少なく安全性が確認できたとはいいがたいので、委員会では引き続きメチルプレドニゾンの総投与量については検討を行っている。現時点ではEUGOGOの推奨する8g未満がよいと考えられる。最重症例や難治例で総投与量が8gを越える場合は肝不全に注意が必要である。
- 予めHBs抗原、HBc抗体、HBs抗体をチェックする。いずれかが陽性であれば、HBV-DNA定量を行う。HBVキャリアーやHBV感染既往者ではHBVの再活性化をきたし、重症肝炎を発症するリスクが高いため、核酸アナログ薬の予防投与について肝臓専

門医にコンサルトする。パルス療法終了後に発症することもあるのでパルス療法終了後6ヶ月間は肝機能の検査を行う。8g未満でもHBVの再活性化による重篤な肝障害は起こり得るので、注意が必要である。

経口ステロイド薬による後療法:

- 有効例にはプレドニゾロン0.4~0.5mg/kg/日で開始され、3~6ヶ月間の漸減投与が多い。

2. 眼窩部放射線外照射療法

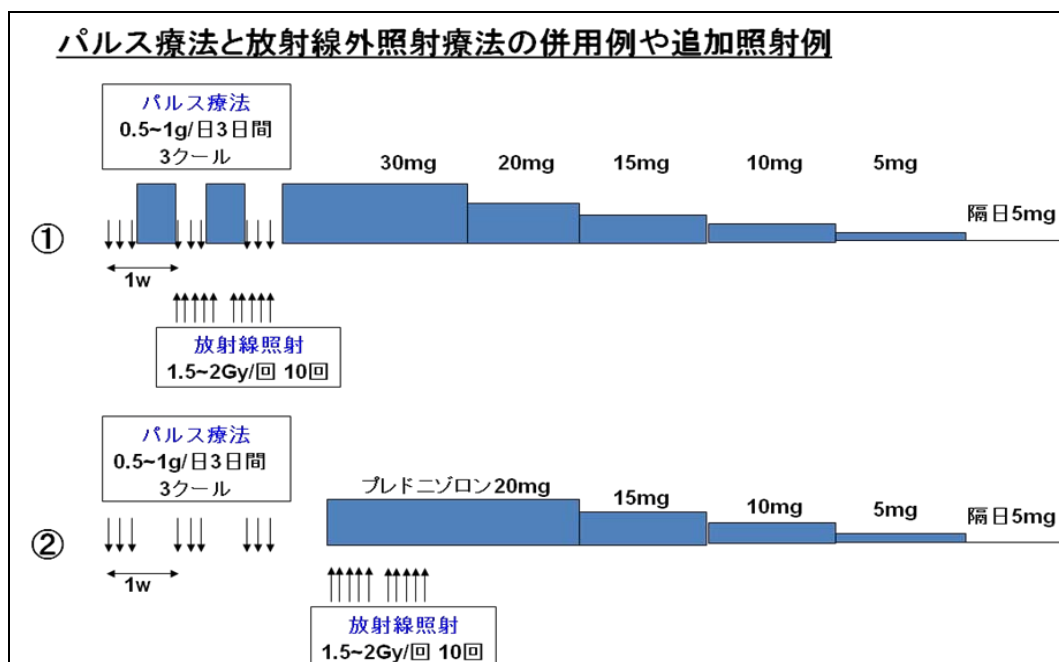
- 適応: 活動期の眼症、35歳以上
- 方法: 左右2門より1回1.5~2.0Gy、10回で計15~20Gy照射を2週間で行うのが一般的である。再照射を行う場合は、合計で30Gyとする。
- 累積線量が10Gyでも有効であり、忍容性が高いとの報告もある。
- 有効率: 単独療法の有効率は59%(RCTでは44%)で、効果の発現は緩徐である。眼瞼浮腫、外眼筋腫大、視神経症に対して効果が期待できるが、眼球突出に対する効果は低い。
- 副作用: 炎症の増悪、白内障、網膜症の進行、局所の脱毛などがある。頭頸部腫瘍の発生は稀である。治療前に十分に説明し、文書で同意を得る。
- 禁忌: 網膜症(糖尿病網膜症や重症高血圧の患者には行わない。)

3. パルス療法と放射線外照射療法の併用

パルス療法と放射線外照射療法の併用は、有効率88%とそれぞれの単独療法より高いので、放射線外照射が可能な施設では、併用療法が推奨される。パルス療法単独で行った場合でも、パルス療法後の活動性が高い場合は放射線外照射が追加されることも多い。

4. 炎症が再燃、再発した場合の対処法:

プレドニゾロン漸減療法中の再燃が多いが、プレドニゾロンの増量、ミニパルス療法の追加、週1回パルス療法の追加などを考慮する。難治例にはその他の免疫抑制剤や眼窩減圧術の適応を検討する。副作用の出現に注意が必要である。



3) 中等症～重症例【非活動期】の治療

- 視機能の回復と整容性を目的に手術療法が行われている。
眼窩減圧術、外眼筋手術、眼瞼手術など、どの治療法を選択するかは個々の症例で検討すべきである。

4) 軽症例の治療

- EUGOGOは経過観察を推奨しているが、MRIの普及している日本においてはMRIによる眼症の評価を行い、眼症の病態を把握する。そして病態に応じた治療法を選択する。
- トリアムシロンアセトニドの局所注射やボツリヌス A 毒素の局所注射やビマトプロスト点眼、ヒアルロン酸点眼などの局所治療などを考慮する。

5) 新しい治療法の導入

- 欧米では、重症例に対するソマトスタチン誘導体や Rituximab(リツキサン)などの分子標的薬や軽症例に対するセレンウムなどの治療薬の有用性が報告されている。わが国でもこれらの新しい薬の導入への取り組みや開発が望まれる。

治療効果判定基準の標準化

主観的指標

GO-QOL	視機能 社会心理面
客観的指標	
CAS	≥2 ポイント
O 眼瞼(眼裂開大)	≥2mm
S 軟部組織	眼瞼腫脹、発赤、結膜浮腫、充血の 1 グレード以上
P 眼球突出	≥2mm
E 複視	1 グレード以上
眼球運動	少なくとも 1 方向で 8° 以上
S 視力	視力、視野、眼底検査などで明らかな改善

MRI

眼瞼	上・下眼瞼の腫脹、脂肪沈着
後眼窩脂肪組織	後眼窩の容積、眼球突出度
外眼筋	腫大度 T2 緩和時間 STIR、脂肪抑制 T2 強調画像：信号強度比と均一性
涙腺	腫大度

* 施設により撮像条件を設定する

多施設共同研究によるエビデンスの蓄積と新しい治療法の確立

今回作製した眼症の診断基準と治療指針を眼症の専門医療機関だけでなく、一般臨床医、内分泌専門医、眼科専門医にも広く使用していただき、日本人における眼症の特徴、診断・治療上の問題点の解決に向けて、今後、多施設共同研究を推進し、日本人でのエビデンスの集積を図る必要がある。

以上、委員会で検討を重ねてきました「バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針」を紹介いたしました。眼症の診断と治療に関しましては、まだまだ未解決の問題が多く、引き続き検討してゆく所存です。

会員の皆様の忌憚のないご意見を賜れば幸いです。

「バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針」の作成委員会

＜事務局＞久留米大学医学部内科学講座内分泌代謝内科部門 廣松 雄治

Tel 0942-31-7563 Fax 0942-35-8943

E-mail: yuji@med.kurume-u.ac.jp