

# 重篤副作用疾患別対応マニュアル

## 甲状腺中毒症

平成 21 年 5 月

(令和 4 年 2 月改定)

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、一般社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

#### ○社団法人日本甲状腺学会マニュアル作成委員会

委員長： 山田 正信

日本甲状腺学会理事長、群馬大学大学院内分泌代謝内科学 教授)

副委員長：橋本 貢士

獨協医科大学埼玉医療センター糖尿病内分泌・血液内科 教授

委員：

伊藤 充 隈病院内科部長

田上 哲也 国立病院機構京都医療センター内分泌・代謝内科 診療部長

豊田 長興 関西医科大学内科学第二講座 教授

古屋 文彦 山梨大学医学部内科学第三教室 准教授

楨田 紀子 東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 准教授

南谷 幹史 帝京大学ちば総合医療センター小児科 教授

事務局：

中島 康代 群馬大学医学部附属病院内分泌糖尿病内科 講師

(敬称略)

#### ○一般社団法人日本病院薬剤師会

林 昌洋 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役

新井 さやか 千葉大学医学部附属病院薬剤部

飯久保 尚 東邦大学医療センター大森病院薬剤部長補佐

小原 拓 東北大学病院薬剤部准教授

萱野 勇一郎 大阪府済生会中津病院薬剤部長

後藤 伸之 福井大学医学部附属病院薬剤部教授・薬剤部長

谷藤 亜希子 神戸大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任

濱 敏弘 がん研有明病院院長補佐・薬剤部長

舟越 亮寛 医療法人鉄蕉会 亀田総合病院薬剤管理部長

矢野 良一 大阪医科薬科大学薬学部臨床薬学教育研究センター教授

若林 進 杏林大学医学部付属病院薬剤部

(敬称略)

○ 重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文

昭和大学名誉教授

新百合ヶ丘総合病院 皮膚疾患研究所所長

※五十嵐 隆

国立成育医療研究センター理事長

犬伏 由利子

一般財団法人消費科学センター理事

薄井 紀子

東京慈恵会医科大学教授

笠原 忠

自治医科大学客員教授・慶應義塾大学名誉教授

川名 三知代

公益社団法人日本薬剤師会理事

木村 健二郎

独立行政法人地域医療機能推進機構東京高輪病院院長

城守 国斗

公益社団法人日本医師会 常任理事

黒岩 義之

財務省診療所健康管理医／横浜市大名誉教授

齋藤 嘉朗

国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部部長

多賀谷 悦子

東京女子医科大学内科学呼吸器内科学分野

教授・基幹分野長

滝川 一

帝京大学医療技術学部学部長

西谷 敏彦

日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PV 部会副部会長

林 昌洋

国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役

森田 寛

お茶の水女子大学名誉教授／堀野医院副院長

※座長 (敬称略)

## 本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（4年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。今般、一層の活用を推進するため、関係学会の協力を得つつ、最新の知見を踏まえた改定・更新等を実施したものである。

医薬品を適正に使用したにもかかわらず副作用が発生し、それによる疾病、障害等の健康被害を受けた方を迅速に救済することを目的として、医薬品副作用健康被害救済制度が創設されている。医療関係者におかれては、医薬品副作用被害救済制度を患者又は家族等に紹介していただくとともに、請求に必要な診断書等の作成に協力していただくようお願いする。制度の概要及び請求に必要な資料、その他の関連情報は、参考3、4を参照のこと。

## 記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

### 患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

## 医療関係者の皆様へ

### 【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

### 【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

### 【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

### 【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

### 【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。  
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

### 【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

### 【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

## 甲状腺中毒症

英語名 : Thyrotoxicosis

同義語 : 甲状腺機能亢進症 (Hyperthyroidism)、バセドウ病 (Graves' disease)、破壊性甲状腺中毒症 (Destructive thyrotoxicosis)、詐病性 (作為的) 甲状腺中毒症・甲状腺剤甲状腺中毒症 (Factitious thyrotoxicosis)

### A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は必ず起こるものではありません。しかし気づかずに放置していると重くなって健康に影響を及ぼすことがありますので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考にして、患者さんご自身やご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師又は薬剤師に連絡してください。

血液中の<sup>こうじょうせん</sup>甲状腺ホルモンが過剰に多くなることで起きる「甲状腺中毒症」は、医薬品によって引き起こされる場合もあります。何らかの医薬品を服用していて、次のような症状がみられた場合には、放置せずに、ただちに医師・薬剤師に連絡して下さい。

「<sup>どうまき</sup>動悸（胸がドキドキする）」、「頻脈（脈が速くなる）」、「手指のふるえ」、「食欲があるのに体重が減少する」、「汗が多い・暑がり」、「全身倦怠感（体がだるい）」、「疲労感（疲れやすい）」、「神経質で気分がイライラする」、「微熱」

※医薬品によっては、上記の症状が自然に軽快した後に、甲状腺ホルモン不足の症状《元気がない、まぶたが腫れる、寒がり、体重増加、動作がおそい、いつも眠い、など》があらわれることがあります。このような時は、重篤副作用疾患別対応マニュアル「甲状腺機能低下症」を参照して下さい。

## 1. 甲状腺中毒症とは？

甲状腺中毒症とは、血液中の甲状腺ホルモンが過剰に多くなることにより、甲状腺ホルモンの作用が過度に強くなった病態です。甲状腺ホルモンは、生体の様々な代謝反応（体を構成している物質の分解と合成）を活発にして、エネルギー産生を増やす作用があり、その作用は全身におよびます。

軽度の場合は明らかな症状がないこともあります。心臓や循環器系の異常として「動悸（胸がドキドキする）」や「頻脈（脈が速くなる）」がおこります。神経系では「手指のふるえ」や「神経質で気分がイライラする」などの症状があります。消化器系では「下痢」がおこります。また「体重減少」がよくみられます。「食欲があるのに体重が減少する」ことは甲状腺中毒症に特徴的な症状です。比較的高齢の男性では体重減少が初発症状のことがよくあります。「暑がり」、「汗が多い」があり、「全身倦怠感（体がだるい）」、「疲労感（疲れやすい）」などの症状もみられます。その他、微熱、月経不順がみられたり、お子さんでは落ち着きがなくなり、学業成績の低下をきたしたりすることもあります。

甲状腺中毒症には、甲状腺での甲状腺ホルモン合成が亢進するも

のと、甲状腺濾胞細胞が破壊されて甲状腺ホルモンが血中に漏れ出すためにおこるもの、さらに甲状腺ホルモンの過剰服用によるものがあり、これらによってその後の対応が異なります。

## 2. 早期発見と早期対応のポイント

「動悸（胸がドキドキする）」、「頻脈（脈が速くなる）」、「手指のふるえ」、「食欲がある（食事はよく食べている）のに体重が減少する」、「汗が多い・暑がり」、「倦怠感（体がだるい）、疲労感がある（疲れやすい）」、「神経質で気分がイライラする」、「微熱がある」、「下痢しやすい」といった症状がみられた場合で医薬品＊を服用している場合には、放置せずに、ただちに医師・薬剤師に連絡して下さい。何となくだるい、といったはっきりしない症状しかない場合や症状がない場合に甲状腺機能検査をして初めて発見されることもあります。

医薬品による甲状腺中毒症は、もともと甲状腺疾患にかかっていたり、かかったことのある人や、家族や血縁者に甲状腺の病気のある人に起こりやすい傾向があります。

医療機関を受診する場合は、服用している医薬品の種類、期間、量などを医師・薬剤師に知らせて下さい。甲状腺ホルモンが、いわゆる「やせ薬」や「健康食品」に違法に含まれている場合がありますので、医薬品以外の常用薬・食品などについても伝えて下さい。





\* 該当する代表的な医薬品として

甲状腺ホルモン製剤（チラーヂン S<sup>®</sup>、チロナミン<sup>®</sup>など）、

B 型、C 型肝炎や一部のがんの治療に用いられるインターフェロン製剤（ペガシス<sup>®</sup>、フェロン<sup>®</sup>、スミフェロン<sup>®</sup>など）、

C 型肝炎の治療に用いられるリバビリン（レベトール<sup>®</sup>、コペガス<sup>®</sup>など）、

不整脈の治療に用いられるアミオダロン（アンカロン<sup>®</sup>など）、

子宮内膜症、子宮筋腫および前立腺がんの治療に用いられるゴナドトロピン放出ホルモン誘導体（GnRH アナログ：ゾラデックス<sup>®</sup>、リュープリン<sup>®</sup>など）、

抗ヒト免疫不全ウイルス（HIV）薬（ストックリン<sup>®</sup>、エピビル<sup>®</sup>、ビリアード<sup>®</sup>、カレトラ<sup>®</sup>など）、

肺高血圧症の治療に用いられるエポプロステノールナトリウム（フローラン<sup>®</sup>など）、

がんの治療に用いられるチロシンキナーゼ阻害薬（スーテント<sup>®</sup>、レンビマ<sup>®</sup>など）や

免疫チェックポイント阻害薬（オプジーボ<sup>®</sup>、ヤーボイ<sup>®</sup>、キイトルーダなど<sup>®</sup>）

などが挙げられます。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

※ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく公的制度として、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用により入院治療が必要な程度の疾病等の健康被害について、医療費、医療手当、障害年金、遺族年金などの救済給付が行われる医薬品副作用被害救済制度があります。

（お問い合わせ先）

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 救済制度相談窓口

[https://www.pmda.go.jp/kenkouhigai\\_camp/index.html](https://www.pmda.go.jp/kenkouhigai_camp/index.html)

電話：0120-149-931（フリーダイヤル）[月～金] 9時～17時（祝日・年末年始を除く）

## B. 医療関係者の皆様へ

### 1. はじめに

甲状腺中毒症と甲状腺機能亢進症は同義語のように用いられることもあるが、厳密には両者には若干の相違がある。内分泌や甲状腺の専門医でなくともこの違いを把握しておいた方が、本マニュアルに記載する副作用の病態と治療が理解しやすいと考えられるので、両者の相違を最初に述べておく。生理的には、血中の甲状腺ホルモン濃度は下垂体の甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulating hormone : TSH) によって厳密に調整されている。すなわち、なんらかの理由で血中の甲状腺ホルモン濃度が上下すると、TSHは低下または上昇し、甲状腺の働きは抑制または刺激されて、血中甲状腺ホルモン濃度は正常に維持される。甲状腺中毒症とは、その制御範囲を超えて血中甲状腺ホルモン濃度が上昇した結果、動悸などの甲状腺ホルモン作用が過剰に出現した病態である。一方、(狭義の) 甲状腺機能亢進症は、甲状腺での甲状腺ホルモンの合成と分泌が病的に亢進した状態であり、その結果、甲状腺中毒症となる。

通常は甲状腺機能亢進症により甲状腺中毒症が生じる。バセドウ病は甲状腺機能亢進症の代表的な疾患で、患者の血中に刺激性の抗 TSH 受容体抗体 (TSH receptor antibody: TRAb または thyroid stimulating antibody: TSAb) が出現し、甲状腺が過剰な刺激を受けることで、甲状腺機能は亢進し、甲状腺中毒症となる。この時、TSHは抑制されている。一方、たとえば、甲状腺ホルモン製剤を大量に摂取した場合では、血中の甲状腺ホルモン濃度が高くなって甲状腺中毒症となるのは同じであるが、TSHは抑制されており、甲状腺自体の働きは抑えられている(つまり厳密には甲状腺の機能は亢進していない)。同様に、破壊性甲状腺中毒症では、炎症による甲状腺濾胞の破壊により、蓄えられていた甲状腺ホルモンが血中に漏出した結果、甲状腺中毒症となる。すなわち、甲状腺中毒症には、バセドウ病のように甲状腺機能

亢進症を伴うものと、甲状腺ホルモン製剤の過剰摂取や破壊性甲状腺炎のように甲状腺機能亢進症を伴わないものがあり、対処方法が異なるという観点からその区別は重要である。

ただし、冒頭で述べたように、甲状腺中毒症と甲状腺機能亢進症はしばしば同義語のように用いられているのも事実である。特に、甲状腺中毒症は英語の thyrotoxicosis の訳語であり、以前から日本語として分かりにくいという意見があった。甲状腺機能低下症においても同様で、甲状腺ホルモン製剤の過剰摂取による甲状腺中毒症では、血中甲状腺ホルモン過剰の結果、患者の甲状腺の働きは抑えられているので、患者の甲状腺については機能低下状態にあるとも言える。このため、日本甲状腺学会では語句の見直しを検討しているところではあるが（例えば、「甲状腺ホルモン過剰症」や「甲状腺ホルモン欠乏症」などへの言い換え）、定着した甲状腺機能低下症を甲状腺ホルモン欠乏症に変えるには、他学会も含めた調整が必要であり、容易ではない。

本マニュアルでは、薬剤によって血中甲状腺ホルモンが上昇して甲状腺中毒症をおこす病態について記載する。これらには、甲状腺機能亢進症を伴うバセドウ病タイプと、甲状腺機能亢進症を伴わない、破壊性甲状腺中毒症タイプや甲状腺ホルモン製剤の過剰摂取の場合がある。バセドウ病タイプであればチアマゾールなどの抗甲状腺薬による治療が必要になるが、そうでなければ抗甲状腺薬は無効である。

## 2. 早期発見と早期対応のポイント

### (1) 副作用の好発時期

発症時期は薬剤によって異なる（「主な薬剤毎の特徴」を参照）。投与開始数週間後に発症する場合や数年後に発症する場合がある。一般には、破壊性甲状腺中毒症タイプのは投与開始後数か月（2～4か月程度）以内に発症

することが多く、バセドウ病タイプのもものは数か月以降に発症することが多い。しかし、破壊性甲状腺中毒症タイプであっても投与開始後 2～3 年以上経過してから発症することもある。

## (2) 患者側のリスク因子

多くは、基礎疾患として慢性甲状腺炎や寛解バセドウ病などの自己免疫性甲状腺疾患を有する患者に発症する。甲状腺疾患の家族歴のある患者にも発症しやすい。しかし、甲状腺に特段の病変が認められない患者に発症することもある。

## (3) 患者もしくは家族などが早期に認識しうる症状

最もよくみられるものは循環器症状で、患者はしばしば動悸や頻脈、息切れを訴える。手指のふるえもよくみられる症状である。食欲が保たれ（あるいは、亢進し）ているにもかかわらず体重が減ることが典型的であるが、高齢者では逆に、食欲不振となる（当然、体重も減る）こともある。暑がり、汗かきとなる。神経質で気分がイライラし、気が短くなったり、落ち着きがなくなったりする。全身倦怠感や疲労感、筋力低下を訴える。消化器症状として軟便や下痢がみられる。小児では学業が低下して気づかれることがある。その他、微熱や、女性では月経不順がみられる。

## (4) 医療関係者が早期に認識しうる所見

安静時にも頻脈がみられる。不整脈、特に心房細動がみられることがある。発汗過多があり、皮膚は湿潤で温かい。血圧は、一般に収縮期血圧は上がり、拡張期血圧は下がって、脈圧が大きくなる。

### (5) 早期発見に必要な検査と実施時期

血中 TSH 濃度の低下が最も鋭敏で信頼度の高い検査所見である。ごく軽度の甲状腺中毒症では、TSH のみが低下し、甲状腺ホルモン濃度は正常である（潜在性甲状腺中毒症）。さらに、甲状腺中毒症が顕在化してくると、サイロキシン（thyroxine:  $T_4$ ）や遊離サイロキシン（free thyroxine:  $FT_4$ ）、および、トリヨードサイロニン（triiodothyronine:  $T_3$ ）や遊離トリヨードサイロニン（free triiodothyronine:  $FT_3$ ）の血中濃度が上昇する。

甲状腺中毒症を比較的きたしやすい薬剤（インターフェロン製剤、アミオダロン塩酸塩など）を投与する場合は、投与前に抗甲状腺自己抗体（抗サイログロブリン抗体 anti-thyroglobulin antibody: TgAb と抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体 anti-thyroid peroxidase antibody: TPOAb）や、TSH、 $FT_4$ 、 $FT_3$  を測定しておくことが望ましい。それ以外でも、甲状腺基礎疾患のある患者にはあらかじめ甲状腺機能検査を施行しておく。その後は、定期的に数か月に一度、あるいは疑わしい症状・所見がみられた時に適宜、甲状腺機能検査を実施する。

## 3. 副作用の概要

甲状腺中毒症は、血中甲状腺ホルモンが高値になることにより、甲状腺ホルモンの作用が過剰に出現した病態である。薬剤によって、甲状腺機能亢進症が生じるバセドウ病タイプのもものと、甲状腺濾胞が破壊されて甲状腺ホルモンが血中に漏れ出すためにおこる破壊性甲状腺中毒症タイプのもの、および、甲状腺ホルモン製剤の過剰摂取によるものがある（表 1）。

表 1. 薬剤による甲状腺中毒症の発症機序による分類

- |  |
|--|
| 1. 甲状腺機能亢進症を伴うもの（バセドウ病タイプ）<br>2. 甲状腺機能亢進症を伴わないもの<br>(1) 甲状腺から甲状腺ホルモンが漏出するもの（破壊性甲状腺中毒症タイプ）<br>(2) 甲状腺ホルモン製剤を過剰に服用したもの |
|--|

タイプによって臨床経過は異なり（図 1）、治療方針も異なる。バセドウ病タイプでは甲状腺中毒症が持続し、悪化するので抗甲状腺薬の投与が必要である。それに対して、破壊性甲状腺中毒症タイプでは甲状腺中毒症は一過性であり、甲状腺機能は数か月の経過で自然に回復する。回復する前に、一旦、甲状腺機能低下症の時期を経るものがある（図 1 の②'）。バセドウ病タイプ・破壊性甲状腺中毒症タイプのいずれの場合も、甲状腺中毒症の強いときはβ遮断薬を投与するが、破壊性甲状腺中毒症タイプで、症状が軽い場合は経過観察のみでもよい。

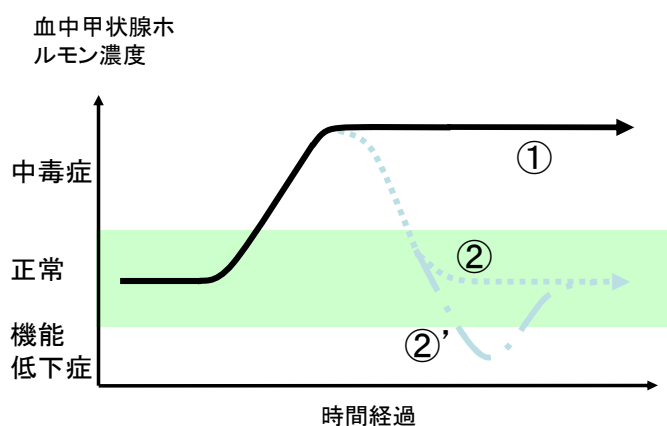


図 1. バセドウ病タイプと破壊性甲状腺中毒症タイプの甲状腺機能の変動  
（模式図）

- ① バセドウ病タイプ、②破壊性甲状腺中毒症タイプ（②' 一過性甲状腺機能低下症をきたすもの）

### （1）自覚症状

動悸や頻脈、息切れなどの循環器症状を訴えることが多い。また、書字

の際などに手指のふるえが生じる。食欲が亢進しているのに体重が減少することは、甲状腺中毒症に特徴的である。全身倦怠感や疲労感、筋力低下を訴える。暑がりや発汗過多となる。神経質となり、気分がイライラし、気が短くなったり落ち着きがなくなったりする。消化器症状として軟便や下痢がみられる。その他、微熱や、女性では月経不順がみられる。

## (2) 他覚所見

安静時にも頻脈がみられる。不整脈、特に心房細動がみられることがある。手指の振戦は細かく、規則正しい。発汗があり、皮膚は湿潤で温かい。血圧は、収縮期血圧が高く拡張期血圧が下がって、脈圧が大きくなるのが特徴である。

甲状腺腫は、副作用の発現機序によって、認められる場合と認められない場合がある。バセドウ病タイプではびまん性の甲状腺腫大がみられる。一方、破壊性甲状腺中毒症タイプでは甲状腺腫大は認められないこともある。甲状腺ホルモン製剤の過剰摂取によるものでは甲状腺腫はみられないことが多い。

## (3) 臨床検査値

甲状腺中毒症の診断には、血中 TSH 濃度の低下が重要である。血中 FT<sub>4</sub> や FT<sub>3</sub> 濃度は上昇する。血中 T<sub>4</sub> 濃度や T<sub>3</sub> 濃度（単に T<sub>4</sub>、T<sub>3</sub> といえば総濃度をさす）も、通常は FT<sub>4</sub>、FT<sub>3</sub> 値と平行して上昇する。しかし、サイロキシン結合グロブリン（thyroxine binding globulin: TBG）異常などの結合蛋白の増減を伴う場合は、T<sub>4</sub>、T<sub>3</sub> 値は甲状腺機能を反映しないことがあるので注意する（TBG を測定する）。

TgAb と TPOAb は自己免疫性甲状腺疾患（慢性甲状腺炎（橋本病）やバセドウ病）の診断マーカーとして知られている。同じ目的で使われるサイロ

イドテストやマイクロゾームテストよりも、免疫学的測定法による TgAb や TPOAb 測定法の方が、感度が高い。

バセドウ病タイプの甲状腺中毒症では抗 TSH 受容体抗体 (TRAb または TAb) が陽性となる。一方、破壊性甲状腺中毒症タイプや甲状腺ホルモン製剤の過剰摂取例では、抗 TSH 受容体抗体は原則として陰性である。

#### (4) 画像検査所見

甲状腺超音波検査 (エコー) では、バセドウ病タイプでは甲状腺のびまん性腫大を認める。破壊性甲状腺中毒症タイプでは甲状腺の腫大はないことがある。

$^{123}\text{I}$  (または  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) 甲状腺シンチグラフィ・摂取率検査は、バセドウ病タイプか、破壊性甲状腺中毒症タイプや甲状腺ホルモン製剤の過剰摂取によるものかの鑑別に有用である。すなわち、バセドウ病タイプでは甲状腺はびまん性に放射線の集積を認め、摂取率は高値となる。一方、破壊性甲状腺中毒症タイプや甲状腺ホルモン製剤の過剰摂取によるものでは甲状腺摂取率は低値となり、シンチグラムは描出不良となる。

#### (5) 発生機序

血中甲状腺ホルモン濃度が上昇することで甲状腺中毒症が発症する。前述のように、甲状腺機能亢進症を伴うバセドウ病タイプの甲状腺中毒症と、甲状腺機能亢進症を伴わない甲状腺中毒症がある。

バセドウ病タイプでは、投与薬剤によって何らかの免疫学的機序の変動がおこり、その結果、抗 TSH 受容体抗体 (TRAb または TAb) が産生される。これが甲状腺濾胞細胞膜に存在する TSH 受容体と結合し、甲状腺細胞を刺激することにより、甲状腺機能亢進症が発症する。

甲状腺機能亢進症を伴わない場合の、一つめは破壊性甲状腺中毒症タイプ



であり、甲状腺濾胞細胞が破壊されて甲状腺ホルモンが血中に漏出することによって甲状腺中毒症が発症する。これには投与薬剤による免疫学的機序の変動が関与する（インターフェロン製剤、ゴナドトロピン誘導体などによる）場合と薬剤自体の甲状腺細胞障害作用（アミオダロン塩酸塩など）による場合がある。甲状腺機能亢進症を伴わずに甲状腺中毒症となる二つめは、甲状腺ホルモン製剤を過剰に摂取した場合である。

#### 4. 副作用の判別基準（判別方法）

薬剤服用中に血中甲状腺ホルモン濃度が上昇した場合、医薬品の副作用による甲状腺中毒症の可能性がある。自然発症の甲状腺中毒症との鑑別には、服薬歴と甲状腺機能変化の関係など、経過によって判断することが重要である。

#### 5. 判別が必要な疾患と判別方法

血中甲状腺ホルモン上昇をきたす疾患を判別する必要がある。図2に甲状腺中毒症をきたす主な疾患の鑑別診断のためのフローチャートを示す。

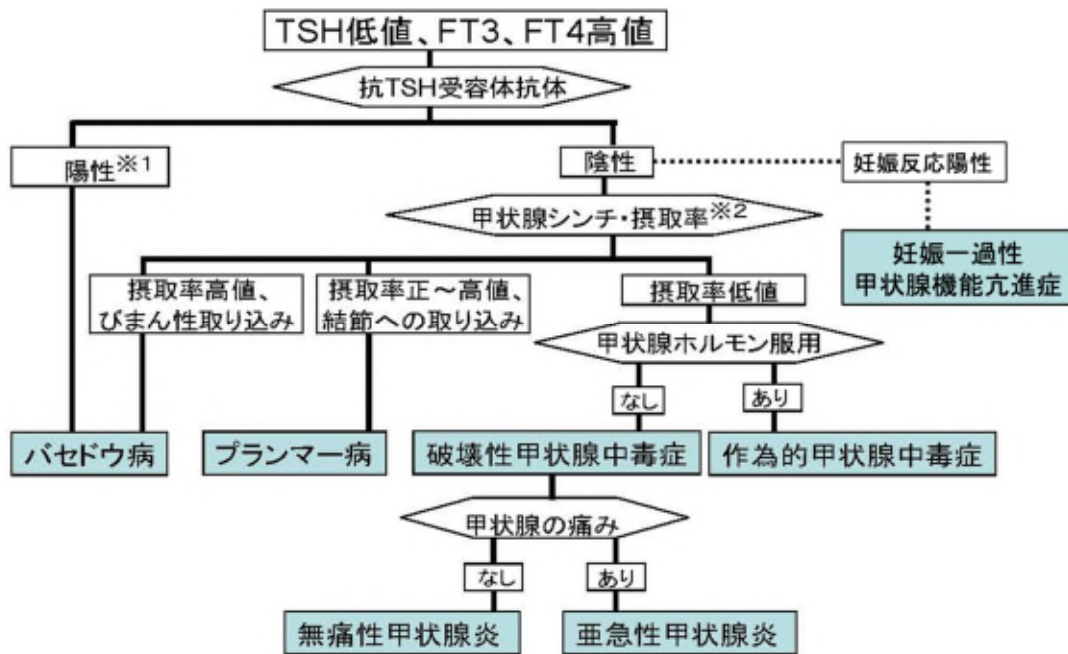


図2. 主な甲状腺中毒症の鑑別診断のためのフローチャート

※1：抗TSH受容体抗体が陽性でも、まれに無痛性甲状腺炎などの場合がある。

※2：シンチグラフィ・摂取率測定の代用として、甲状腺超音波検査による血流量測定でもよい。

### (1) バセドウ病

血中TSHが低値で、FT<sub>3</sub>かFT<sub>4</sub>が高値であれば、抗TSH受容体抗体（TBIIIまたはTSAb）を測定し、必要に応じて<sup>123</sup>I（または<sup>99m</sup>Tc）甲状腺シンチグラフィ・摂取率測定を行う（妊婦・小児には原則禁忌）。抗TSH受容体抗体が陽性で放射線摂取率が高値であればバセドウ病と診断できる。抗TSH受容体抗体が陽性でも、稀に破壊性甲状腺中毒症のことがあるため、判断に迷う場合は甲状腺シンチグラフィ・摂取率測定を追加する。あるいは、軽症の場合は一過性かどうか、経過をみてもよい。自然発症のバセドウ病か、薬剤誘発性のバセドウ病タイプの甲状腺中毒症かの鑑別は、発症と服薬歴との関係など、経過によって診断するしかない。

## (2) 無痛性甲状腺炎

慢性甲状腺炎や寛解バセドウ病を基礎に発症することが多い。一過性の破壊性甲状腺中毒症となる。代表的な誘因として、出産後やクッシング症候群の術後などが挙げられるが、誘因不明の症例も多い。自然発症の無痛性甲状腺炎か、薬剤の副作用による破壊性甲状腺中毒症かの鑑別には、服薬歴などの詳細な問診が重要である。医原性の破壊性甲状腺炎といえる病態として、バセドウ病に対する放射性ヨウ素 ( $^{131}\text{I}$ ) 内用療法後にみられる甲状腺中毒症の一時的な増悪がある。

## (3) 亜急性甲状腺炎

甲状腺の自発痛と圧痛を伴う甲状腺中毒症を呈する。発熱をきたし、CRP陽性などの炎症所見がある。破壊性甲状腺中毒症の形をとり、中毒症は一過性である。亜急性甲状腺炎はウイルス感染によって発症すると考えられている。また、同様に痛みや発熱といった炎症所見を伴うものとして、慢性甲状腺炎（橋本病）の急性増悪がある。

## (4) プランマー病

結節性甲状腺腫があり、その自律性の甲状腺ホルモン産生による甲状腺中毒症をきたす。シンチグラムで、結節に一致して放射線の取り込みが認められる。

## (5) 妊娠一過性甲状腺機能亢進症

一般に、妊娠初期では、胎盤から大量に分泌されるヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) の甲状腺刺激により、母体血中 TSH は軽度低下する。TSH と

hCG との構造類似性による TSH 受容体への交差刺激による。特に、多胎妊娠や絨毛性腫瘍など、hCG 濃度が特に高い場合には顕在性の甲状腺機能亢進症となることがある。バセドウ病合併妊娠との鑑別が重要であり、TRAb の測定が有用である。

## (6) ダイエット用健康食品などの服用

日本で医薬品として認可されている漢方薬には甲状腺末や甲状腺ホルモンを含有したものはない。しかし、違法な健康食品・やせ薬などに甲状腺ホルモンを含有したものがあある。甲状腺中毒症があれば、問診により医薬品以外のいわゆる健康食品などの服用状況についても聴取することが重要である。

## 6. 一般的治療方法

原因薬剤を中止するかどうかは個々の症例で異なる。薬剤による治療効果と、中止による悪影響を慎重に勘案して決定する（「主な薬剤毎の特徴」を参照）。インターフェロン製剤、アミオダロン、抗 HIV 薬および免疫チェックポイント阻害薬によるものなどは、原疾患治療を優先し、これらの薬剤を中止しないことが多い。

バセドウ病タイプの場合はチアマゾールなどの抗甲状腺薬を用いる。動悸、息切れなどの甲状腺中毒症状に対しては $\beta$ 遮断薬を併用投与する。手術療法や放射線内用療法については、通常のバセドウ病に準じて選択する。破壊性甲状腺中毒症タイプで、症状が無いかごく軽度の場合は特に治療の必要はない。甲状腺中毒症は一過性であって自然に軽快することを患者に説明して経過を観察する。通常、2~3 か月（長い場合は6 か月以上を要することもある）で、甲状腺機能は正常に回復する。動悸、息切れが強い場合は $\beta$ 遮断薬を投与する。血中甲状腺ホルモン濃度が非常に高値となった

場合などには、副腎皮質ステロイド薬などの投与を考慮する（図3）。

## 7. 主な薬剤毎の特徴

### (1) インターフェロン（interferon: IFN）製剤、リバビリン

临床上使用されている IFN 製剤には  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  の3種類があり、さらに多くのサブタイプが存在する。内因性の IFN は生体内で種々の細胞と相互に作用し、ネットワークを形成しているサイトカインである。IFN の作用としては、抗ウイルス作用をはじめ MHC class II や NK 細胞（natural killer cell）の活性化など様々な作用がある。人体において IFN はウイルス感染後速やかに分泌され、約 12 時間でピークとなり、約 2 週間で消失する。

B 型肝炎（HBV）や C 型肝炎（HCV）などの治療には特定の IFN 製剤が長期間大量投与される。IFN 製剤投与の影響とは、元来生理的物質である一つのサブタイプの IFN を、長期間大量投与した場合に人体にどのような変化が起こるのかという問題である。このうち、IFN- $\alpha$  は HCV や一部の悪性腫瘍（我が国での適応は腎癌、多発性骨髄腫、有毛細胞白血病、慢性骨髄性白血病、悪性黒色腫）に用いられてきた。直接的な抗腫瘍作用のほか、腫瘍細胞における MHC-1 や腫瘍抗原、細胞接着因子などの発現誘導による免疫反応を介した間接的な破壊効果を発揮する。IFN- $\alpha$  による甲状腺機能障害の詳細は不明であるが、細胞表面における MHC-1 抗原の発現により細胞傷害性 T 細胞を活性化し、細胞破壊を引き起こすと考えられている。甲状腺内に既にリンパ球浸潤があれば、細胞傷害の確率は高まる。したがって、抗甲状腺自己抗体を有する患者ではより高率に甲状腺機能障害が生じるということになる。HCV 感染者に対する IFN- $\alpha$  治療に伴う臨床的に問題となる甲状腺機能障害の頻度は 15~20%で、抗甲状腺自己抗体保有者ではそれが約 40%に達する。機能障害の内訳では、自己免疫性甲状腺機能低下症

の頻度が最も高く、約 20%にみられる。次いで、破壊性甲状腺炎が 2~3%であり、バセドウ病の発症は稀である。ただし、HCV 感染自体も甲状腺機能障害を引き起こすので、たとえば腫瘍に対する IFN- $\alpha$  治療における甲状腺機能障害の頻度は HCV 感染に対するそれよりも低い (2.4~31%)。いずれにせよ、IFN- $\alpha$  治療前には TSH と抗甲状腺自己抗体をスクリーニングしておくことが推奨される。フォローアップでは、抗甲状腺自己抗体陽性者では 2 か月ごとに、陰性者では半年ごとに TSH を測定する<sup>1)</sup>。

HCV 治療薬であるリバビリンは IFN 製剤に併用して使用される。併用療法は IFN 単独療法にくらべて甲状腺機能異常が高頻度に起こるとの報告がある<sup>2)</sup>。リバビリン単独で使用されることはないので、リバビリン単独の甲状腺への影響は不明である。

### 【IFN 製剤の甲状腺自己抗体への影響】

欧米の症例を中心に慢性ウイルス性肝炎を対象とした行われた 10 の前向きコホート研究<sup>3-12)</sup>でメタ解析を行ったところ、IFN- $\alpha$  製剤投与により TgAb や TPOAb が 10.3% (1220 例中 126 例) の患者で陽性化した。また、治療前から陽性の患者ではその値が上昇した。

### 【甲状腺中毒症の発症機序】

これまでに報告されている IFN 製剤による甲状腺機能異常の機序はおもに甲状腺機能低下症のものであり、破壊性甲状腺中毒症やバセドウ病発症のメカニズムの詳細については不明である。

### 【発症頻度、時期、および予後】

メタ解析によると、甲状腺中毒症は 36 例 (2.9%) に認められた。抗 TSH 受容体抗体または <sup>123</sup>I 甲状腺摂取率から診断されたバセドウ病タイプは 3

例(0.2%)、破壊性甲状腺中毒症タイプは12例(1.0%)、タイプ不明の患者は21例(1.7%)であった。発症時期は、タイプ診断が確実なものはIFN製剤開始後12週以内で、タイプ不明のものは12~72週間後であった。予後は、記載されている24例中4例で、IFN製剤投与終了後も甲状腺中毒症が持続していた。

### 【甲状腺中毒症の予知とIFN治療中の経過観察】

甲状腺中毒症では、軽症の場合はほとんど無症状であり、また、中等度以上の甲状腺中毒症でも患者が気づくか否かは個人差が大きい。TgAbやTPOAbが陽性患者ではIFN製剤の作用を受けやすい。また、TgAbやTPOAbが陰性の患者でもIFN治療後陽性化することがあるので、IFN治療前に全例、甲状腺機能と抗甲状腺自己抗体(TgAbやTPOAb)を測定することが望ましい。IFN治療開始後は、抗甲状腺自己抗体陽性者では2か月ごとに、陰性者では半年ごとにTSHを測定する。

### 【治療】

通常、IFN治療を中止する必要はない。バセドウ病タイプと診断された場合はチアマゾールなどの抗甲状腺薬を用いる。動悸、息切れに対しては $\beta$ 遮断薬を投与する。破壊性甲状腺中毒症タイプで動悸、息切れが強い場合は $\beta$ 遮断薬を投与する。このタイプでは甲状腺中毒症を経て機能低下症になることがあるが、ほとんどの症例では一過性で2~3か月間で正常化する。

### (2) アミオダロン

アミオダロンは心室性頻拍や肥大型心筋症に伴う心房細動など、生命に危険のある再発性不整脈に用いられる不整脈治療薬である。本剤1錠

(100mg) 中には大量のヨウ素 (37mg) が含まれている。本剤により甲状腺中毒症を惹起することがある一方、ヨウ素誘発性の甲状腺機能低下症をきたすこともある (重篤副作用疾患別対応マニュアル「甲状腺機能低下症」を参照)。

## 【甲状腺中毒症の型と機序 (表 2)】

バセドウ病タイプの甲状腺中毒症をアミオダロン誘発性甲状腺中毒症 (amiodarone-induced thyrotoxicosis: AIT) 1 型と称する<sup>13, 14)</sup>。本来はヨウ素欠乏により生じた endemic goiter (地方性甲状腺腫) にヨウ素誘発性甲状腺機能亢進症が発症したものである (Jod Basedow 現象)。わが国ではヨウ素欠乏でないためバセドウ病が偶発的に併発したと考えられる。これに対して、破壊性甲状腺中毒症タイプを AIT 2 型という<sup>13, 14)</sup>。これは、甲状腺に基礎疾患のなかったものが、アミオダロンを内服中に急性あるいは亜急性に甲状腺が破壊され、甲状腺ホルモンが大量に漏出するものである。アミオダロンやその代謝産物であるモノ-N-デスエチルアミオダロン (DEA) に甲状腺細胞傷害性があるためと推測されている。

表 2. アミオダロンによる甲状腺中毒症

	AIT 1 型	AIT 2 型
病因	ヨウ素過剰	アミオダロンと DEA による甲状腺細胞障害
病態	甲状腺ホルモン合成・分泌亢進	破壊性甲状腺中毒症
基礎疾患	バセドウ病、腺腫様甲状腺腫	なし
甲状腺機能検査	FT <sub>4</sub> 上昇、TSH 低下	FT <sub>4</sub> 上昇、TSH 低下
TSH 受容体抗体	陽性	陰性
甲状腺内血流	正常～豊富	低下
放射性ヨウ素摂取率	低値～高値	低値
日本での頻度	まれ	約 10%



治療	抗甲状腺薬、手術	経過観察、副腎皮質ステロイド薬
アミオダロン投与継続の可否	循環器医と個々に検討	循環器医と個々に検討

### 【発症頻度】

アミオダロンによる AIT の頻度は国際的にはばらつきが大きい<sup>14-18)</sup>。これは、ヨウ素摂取量など、地域による違いが大きいことと、後述のようにアミオダロン服用中に FT<sub>4</sub> 高値、TSH 高値となり TSH 不適切分泌症候群 (Syndrome of inappropriate secretion of thyroid stimulating hormone (TSH)) に類似した病態を呈するため、報告者が、アミオダロン服用中の FT<sub>4</sub> 及び TSH の基準範囲 (表 3) を考慮するか否かによる<sup>18-20)</sup>。

表 3. アミオダロン服用患者における TSH および FT<sub>4</sub> の基準範囲

	FT <sub>4</sub> (ng/dL)	TSH (μU/mL)
投与前	0.81 以上 1.58 未満	0.4 以上 4.2 未満
投与後	1.0 以上 2.4 未満	1.0 以上 20 未満

投与後は少なくとも 3 か月以上アミオダロンを服用し、臨床的に正常と判定された患者の値 (文献 18 から引用)。

ヨウ素摂取量の多い我が国では、中毒性の腺腫様甲状腺腫は稀なので、欧州と異なり、結節を伴った AIT 1 型は非常に稀である<sup>13,14)</sup>。しかし、我が国でもバセドウ病に合併した AIT 1 型症例が散発的に報告されるようになってきている。これに対して、AIT 2 型は本剤内服後 2~3 年ほど経過してから生じることが多い。我が国での発生率は約 10% と推測される<sup>13,14)</sup>。

### 【AIT の病態】

アミオダロンの甲状腺機能への影響には a. ヨウ素過剰、b. 甲状腺ホルモンとの構造類似、c. 細胞毒性の 3 つの要素が考えられる。

- a. ヨウ素過剰：アミオダロンの通常の投与量は、導入期は 1 日 400mg、維持量は 1 日 200mg である。本剤は大部分が肝臓で代謝を受ける。主たる

代謝経路は CYP3A4 による N-脱アルキル化であり、活性代謝産物である DEA に代謝される。一部は脱ヨウ素化され、ヨウ素放出率は 1 日約 10% である<sup>17)</sup>。従って、維持量 200mg 内服中は、1 日約 7.4mg のヨウ素を長期間継続して摂取していることになる。これは、ヨウ素の日本人耐容上限量 3.0mg と比較して非常に多い量である。このため、ヨウ素過剰による甲状腺中毒症を引き起こすことがある。

- b. 甲状腺ホルモンとの構造類似：アミオダロンは、その分子構造が甲状腺ホルモンであるサイロキシン ( $T_4$ ) やトリヨードサイロニン ( $T_3$ ) に類似している。アミオダロンが甲状腺ホルモンと似た構造を有していることから、1 型および 2 型脱ヨウ素酵素活性を抑制する<sup>21-23)</sup>。さらに、アミオダロンは、 $T_4$  の細胞内への転送、 $T_3$  受容体への結合、 $T_3$  受容体を介した遺伝子発現などを抑制する。1 型脱ヨウ素酵素活性を抑制する結果、甲状腺機能が正常であっても、約半数の患者では血中  $FT_3$  が低値となる<sup>18)</sup>。TSH は、TSH 産生細胞内で 2 型脱ヨウ素酵素により  $T_4$  より転換された  $T_3$  により抑制される。アミオダロンは、TSH 産生細胞での 2 型脱ヨウ素酵素を阻害するため、TSH が十分に抑制されず、血中  $FT_4$  高値、TSH 高値を呈する<sup>18)</sup>。
- c. 細胞毒性：アミオダロンと主な代謝産物である DEA には甲状腺細胞障害作用があり、これが破壊性甲状腺中毒症である AIT 2 型の原因となる。

### 【診断と鑑別診断】

AIT 1 型と 2 型の鑑別は治療法を考える上で重要である。抗 TSH 受容体抗体は AIT 1 型のバセドウ病タイプでは陽性になるが、2 型では陰性である (AIT 1 型の自律性甲状腺結節タイプでは陰性)。エコーでの甲状腺血流量は 1 型で高く、2 型では正常か低くなるなどが参考になる。ヨウ素欠乏のないわが国では 2 型がほとんどで、1 型はまれである。実際、アミオ

ダロンが自己免疫機構を直接活性化することでバセドウ病が発症する可能性は極めて少なく、またわが国においては欧米で見られるようなヨウ素誘発性の甲状腺機能亢進症患者は認められていないことから、わが国でのAIT 1型は偶発的にバセドウ病が合併したものと考えられる<sup>24)</sup>。本薬剤とその活性代謝産物であるDEAの半減期はそれぞれ31日、46日(19~53日)と長い。また脂溶性で臓器蓄積性があることから、内服中止後に発症することもある。

本剤は長期間使用される薬剤なので、使用前には甲状腺機能検査と抗甲状腺自己抗体を測定し、投与開始1か月後およびその後は3~6か月間隔で甲状腺機能モニターを行うことが望ましい。また、投与中だけでなく、投与中止数か月後にも甲状腺機能異常が現れることがあるので、中止数か月後にも甲状腺機能検査を行うことが勧められる。

## 【治療と予後】

甲状腺中毒症が強くなると、動悸、頻脈、不整脈など、もともとある循環器疾患を増悪させる状態となるので、AITを発症した場合には、循環器専門医や甲状腺専門医に速やかに紹介すべきである。

循環器医と相談の上、患者個々に、臨床症状と代替抗不整脈薬の有無によってアミオダロン塩酸塩継続・減量・中止を決定する。

AIT 1型では抗甲状腺薬を投与する。AIT 2型は、軽症の場合は自然に改善することもあるので、循環器医とともに経過観察してもよい。症状に応じては $\beta$ 遮断剤を考慮する。中等症から重症では副腎皮質ステロイド薬を使用する。プレドニゾン30mg/日などで開始し、経過により漸減する。改善が認められない場合には増量が必要となる。内科的治療に抵抗する場合や心機能が増悪する場合で、アミオダロン塩酸塩継続が必須の場合などでは、1型・2型いずれでも甲状腺全摘術が考慮されることがあ

る（図3）<sup>13)</sup>。

### （3）抗ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus: HIV）薬

#### 【機序】

HIV 感染症（後天性免疫不全症候群 acquired immunodeficiency syndrome: AIDS、エイズ）の治療はいくつかの異なった作用機序の抗ウイルス薬を組み合わせる「強力な抗レトロウイルス療法（highly active anti-retroviral therapy: HAART）」<sup>25)</sup>がスタンダードとなり、生命予後が改善している。HIV 感染症では、CD4+細胞数が減少するが、HAARTによりCD4+細胞の改善により免疫応答が誘導され「免疫再構築症候群（immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS)）」の状態<sup>26)</sup>となる。IRISでは日和見感染の増悪や自己免疫疾患の発症を惹起することがあり、バセドウ病を含む甲状腺中毒症を発症する可能性がある<sup>27)</sup>。

#### 【発症時期、頻度】

HAART 開始後1～3年後に発症する可能性がある<sup>28)</sup>。

#### 【治療】

HIV 治療を継続しつつ、バセドウ病に対する通常の治療を行う。

### （4）ゴナドトロピン放出ホルモン誘導体（GnRH アナログ）

ゴナドトロピン放出ホルモン（gonadotropin releasing hormone : GnRH）アナログは視床下部から分泌される自然のGnRHの数十倍から数百倍の強い生理活性を有し、アゴニスト（受容体作動薬）とアンタゴニスト（受容体拮抗薬）が子宮内膜症、子宮筋腫、前立腺癌などの性ホルモン依存性疾患の治療に用いられる。

## 【機序】

高濃度のエストロゲンは免疫抑制作用があるが、逆に低濃度になると免疫促進的に働く<sup>29)</sup>。GnRH 誘導体による、ゴナドトロピンと性ホルモンの変動が自己免疫性甲状腺疾患発症の誘因となると考えられている<sup>29, 30)</sup>。

## 【発症時期、頻度】

破壊性甲状腺中毒症は投与開始後数か月以内（2～4 か月）に発症する<sup>31, 32)</sup>。一方、バセドウ病による甲状腺中毒症は投与開始後数か月後から1年程度してから発症する<sup>32, 33)</sup>。

## 【治療】

可能であれば原因薬剤を中止する。破壊性甲状腺中毒症の多くの例では経過観察のみで経過する。バセドウ病による甲状腺中毒症は通常のバセドウ病の治療に準じて治療する。

## （5）甲状腺ホルモン製剤

甲状腺機能低下症の治療薬である甲状腺ホルモン製剤を過剰に服用すると、当然のこととして甲状腺中毒症となる。この時、合成  $T_4$  製剤（一般名：レボチロキシナトリウムなど）服用の場合は血中  $T_4$ 、 $FT_4$ 、 $T_3$ 、 $FT_3$  がいずれも上昇する。しかし、合成  $T_3$  製剤（一般名：リオチロニンナトリウムなど）を服用したり「健康食品」、「サプリメント」や「やせ薬」を摂取している場合は、 $T_4$  や  $FT_4$  は正常ないし低値であっても、 $T_3$  や  $FT_3$  が高値となって甲状腺中毒症がおこる場合があるので注意が必要である。

また、甲状腺ホルモンを、知らずにあるいは他人に隠れて服用して甲状腺中毒症をきたす場合がある。作為的に大量の甲状腺ホルモンを服用することもある。詐病性（作為的）甲状腺中毒症、あるいは甲状腺剤甲状腺中毒

症 (factitious thyrotoxicosis) と呼ばれる。

## 【病態】

甲状腺ホルモンは主に小腸で吸収される。吸収率は、 $T_4$ は70~80%、 $T_3$ は95~100%である。血中半減期は、 $T_4$ は約7日、 $T_3$ は0.8~1日である。 $T_3$ は内服後2~4時間で血中濃度がピーク値をとる。25 $\mu$ gの服用で6~8時間まで血中濃度は高値となる。一方、 $T_4$ を一度に大量(2mg程度)に内服した場合、血中 $T_4$ 濃度が最大を示すのは2日目頃となる<sup>34)</sup>。数mgの過剰 $T_4$ を一度に服用した時、 $T_4$ は正常の数倍まで上昇するのに対して、 $T_3$ 濃度ピーク値はそれ程高くなり、正常高値程度にとどまることが多い<sup>34-38)</sup>。通常の甲状腺中毒症では血中サイログロブリンが高値となるが、合成甲状腺ホルモン製剤を服用した場合は低値となるので鑑別に有用である。

## 【治療】

甲状腺ホルモン内服を中止させ、症状に応じて $\beta$ 遮断薬を用いる。服用が大量であっても $T_4$ 製剤の一度の内服であれば、前述のように $T_3$ はそれ程上昇しないので、通常、症状は軽く、甲状腺中毒症は自然に軽快する<sup>34-37)</sup>。しかし、非常に大量をかつ長期にわたって服用すると、意識障害をきたして重篤な状態となりうる<sup>39)</sup>。このような場合は、胃洗浄を行うことがあり、甲状腺クリーゼとして $\beta$ 遮断薬とともに副腎皮質ステロイド薬を投与する。また、補液、循環管理など集中治療が必要となる。

## 【「健康食品」や「やせ薬」による甲状腺中毒症】

日本で認可されている漢方薬には甲状腺ホルモンを含有したものはない。しかし、違法あるいは外国からの個人輸入などによる、いわゆる「健康食品」あるいは「やせ薬」に甲状腺ホルモンが含まれているものがある

ので注意が必要である<sup>40-43)</sup>。これらは承認を受けた医薬品ではないが、参考のために、甲状腺ホルモンが検出された製品の例を表4に示す（フェンフルラミンまたはその誘導体含有の有無も示した）。

薬剤によるものではないが、アメリカ北西部で1980年代に流行した甲状腺中毒症では、牛肉としてスーパーマーケットで販売されていたミンチ肉に、ウシ甲状腺が混在していることが発見された。甲状腺ホルモンは熱処理で破壊されないため、ハンバーガーに調理して食べた人が甲状腺中毒症を来した（ハンバーガー甲状腺中毒症）<sup>44)</sup>。日本でも、原因は特定できなかったが、外因性甲状腺ホルモン摂取によると考えられた甲状腺中毒症の集団発生が報告されている<sup>45)</sup>。

表4. 甲状腺ホルモンが検出された製品の例

製品	甲状腺ホルモン	フェンフルラミン※、 またはその誘導体
御芝堂減肥こう囊	○	○
せん之素こう囊（ラビータ 2000 スリム1）	○	○
茶素減肥、茶素減肥麗	○	○
思てい消はん健美素（シティング）	○	
美麗瘦身	○	
チャレンジフォーティワン	○	
オロチンチャス（茶素こう囊）	○	○
COMET	○	○
千百潤瘦身	○	
ハイパータイト	○	
新思てい消はん健美素（ニューシティング）	○	○
御芝堂清脂素	○	○
軽身楽減肥こう囊	○	○
美一番	○	○
常駐青免疫（減肥）膠囊	○	
Be Petite	○	○
蜀宝	○	○

エンジェルリンクラビータスリム I	○	○
トリプルAビューティーベスプロ	○	
修姿楽 (DIET PILL Capsule)	○	
簡美消脂素	○	
貴麗菜 (コーリー)	○	

(群馬大学・薬剤部調べ)

※ 中枢性食欲抑制剤としてアメリカで承認されていたが、1997年に重篤な副作用（肺高血圧、心臓弁膜症）のため市場から回収された。

## (6) エポプロステノールナトリウム（プロスタサイクリン製剤）

エポプロステノールナトリウムは、プロスタグランジン I<sub>2</sub> もしくはプロスタサイクリンとも呼ばれ、血管平滑筋および血小板の特異的受容体に結合し、細胞内の cAMP 産生を促進することにより血管拡張作用および血小板凝集抑制作用を発現する。受容体が肺動脈に多く発現、分布しているため特発性肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension : PAH) に有効性を示す。わが国でも 1999 (平成 11) 年にエポプロステノールナトリウムの PAH に対する使用が認可され、2000 (平成 12) 年に在宅持続静注療法が健保適応となった。エポプロステノールナトリウム在宅持続静注療法は PAH の治療に最も効果が期待されている治療法である一方で、約 6.7% に甲状腺機能亢進症を合併する<sup>46, 47)</sup>。

自己免疫性疾患である PAH には甲状腺機能亢進症がしばしば合併することが知られているが<sup>47)</sup>、エポプロステノールナトリウムの静注療法を受けた患者ではその合併率がより高くなることが報告されている<sup>49)</sup>。

### 【機序】

エポプロステノールナトリウムは TSH 非依存性に甲状腺濾胞細胞において、アデニル酸シクラーゼの活性を促進し、cAMP の産生を増加することで非自己免疫性の甲状腺中毒症を誘発する<sup>50, 51)</sup>。また、エポプロステノールナトリウムは naïve T 細胞から Th17 細胞への分化を促進し、IL-17 産生を増加するこ



とで自己免疫性疾患を惹起する。したがって自己免疫性甲状腺中毒症も誘発しうる<sup>52,53)</sup>。一方で PAH の治療に用いられる、エンドセリン受容体拮抗薬（ボセンタン水和物、アンブリセタン、マシテンタン）は Th17-IL-17 系を抑制するため、エンドセリン受容体拮抗薬とエポプロステノールナトリウムを併用すると甲状腺中毒症の発生が少ないという報告がある<sup>49)</sup>。同じくプロスタサイクリン製剤であるトレプロスチニルおよびベラプロストナトリウムでもエポプロステノールナトリウムと同様に甲状腺機能亢進症を認めることがある（頻度不明）。

選択的プロスタサイクリン受容体作動薬であるセレキシパグでも、甲状腺機能異常〔甲状腺機能亢進症（0.5%）、甲状腺機能低下症（0.5%）等〕を呈することがある<sup>54)</sup>。なおイロプロスト吸入液では甲状腺中毒症は報告されていない。

### 【治療と予後】

エポプロステノール持続静注療法による甲状腺機能亢進症は治療開始後、1年以上経って認められることもあり、甲状腺機能亢進症を合併した PAH は予後が不良との報告もある<sup>47)</sup>。治療は適宜抗甲状腺薬を用いるが、放射性ヨウ素内用療法を用いるケースもある。エポプロステノール持続静注療法開始後は定期的に甲状腺機能を評価することが重要で、TSH 抑制などの潜在性甲状腺機能亢進症を示唆する所見を認める際には抗甲状腺薬の併用を勧める報告もある<sup>47)</sup>。

### （7）チロシンキナーゼ阻害薬（tyrosin kinase inhibitor:TKI）

腫瘍の血管新生にかかわる血管内皮増殖因子 (VEGF) や血小板由来成長因子 (PDGF) は、各々の受容体 (VEGFR, PDGFR) への結合を介しチロシンキナーゼを活性化する。このチロシンキナーゼを標的にした分子標的薬がチロシンキナ

一ゼ阻害薬 (TKI) である。

### 【頻度と機序】

本剤により甲状腺機能低下症を呈することが多いが、そのような症例の一部で、先行して一過性の TSH 抑制が認められる。TKI により VEGFR を介するシグナルが阻害されるため、甲状腺の血流が減少し、虚血に陥るが、この虚血の程度が激しいために甲状腺濾胞構造の破壊が急激に起こり、破壊性甲状腺炎に伴う一過性の甲状腺中毒症をきたしていると考えられている。甲状腺機能低下症に先行して破壊性甲状腺炎が生じている頻度は、スニチニブリンゴ酸塩で 40%<sup>55)</sup>、ソラフェニブトシル酸塩で 24%<sup>56)</sup> との報告がある。ソラフェニブトシル酸塩投与後 8 週目に甲状腺クリーゼを起こし死亡した例も報告されている<sup>57)</sup>。

### 【治療】

破壊性甲状腺炎による甲状腺中毒症では、通常は経過観察で十分であるが、動悸などの症状が強い場合には  $\beta$  遮断薬を用いる。さらに、その後に甲状腺機能低下症へ移行するか否かを経過観察して確認する必要がある。

## (8) 免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI)

### 【機序】

免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) は、免疫系にブレーキをかけている分子群 (PD-1, CTLA-4, PD-L1) の作用を阻害することで、免疫系を賦活化し、抗腫瘍効果を発揮する薬剤である。現在、抗 PD-1 抗体、抗 CTLA-4 抗体、抗 PD-L1 抗体が臨床で使用されている。一方で、ICI は、正常の組織に対しては過剰な免疫反応を惹起し、これによる臓器障害は免疫関連有害事象 (immune-related adverse events: irAE) と呼ばれている。甲状腺 irAE と

しての甲状腺中毒症は、破壊性甲状腺炎による一過性の甲状腺ホルモン漏出による<sup>58)</sup>。代表的な自己免疫疾患である慢性甲状腺炎（橋本病）に伴う無痛性甲状腺炎の経過と良く似た経過をとるが、その詳細な機序は未だ不明である。

### 【発症時期と頻度、甲状腺機能の予後】

多くはICI投与開始後3~6週間で発症し、4~6週間持続するといわれているが、中には1年後に発症したとする報告もある<sup>59)</sup>。抗PD-1抗体と抗CTLA-4抗体の併用療法では、より早期に発症しかつ頻度も高くなる。2018年に報告されたランダム化比較試験のメタ解析では、甲状腺中毒症の頻度は抗PD-1抗体で3.2%、抗CTLA-4抗体で1.7%、併用すると8.0%と頻度が高くなり、同じ抗PD-1抗体でもニボルマブ（2.5%）よりもペムブロリズマブ（3.8%）で有意に高頻度となっている<sup>60)</sup>（Common terminology criteria for adverse events (CTCAE)に基づく甲状腺中毒症は、顕在性のもの、すなわちTSHの抑制に加えてFT<sub>4</sub>またはFT<sub>3</sub>が基準範囲上限を超えるものを差す）。一方、我が国からの後ろ向きコホート研究で、顕在性の甲状腺中毒症はニボルマブで8.5%という報告もある<sup>61)</sup>。破壊性甲状腺炎の経過で甲状腺中毒症に続いて甲状腺機能低下症を呈することが多く、最近では甲状腺irAEとしてまとめて報告されるようになっている（表5および甲状腺機能低下症の項参照<sup>59)</sup>）。

顕在性の甲状腺irAE（TSHに加えてFT<sub>4</sub>あるいはFT<sub>3</sub>も基準範囲から逸脱）のリスク因子として、女性に多い慢性甲状腺炎（橋本病）でみられる抗甲状腺自己抗体（TgAbやTPOAb）の存在が示唆されている一方で、顕在性の甲状腺irAEの頻度に有意な性差はない<sup>60-62)</sup>。慢性炎症を示唆する甲状腺超音波所見や、FDG-PETの甲状腺へのびまん性集積の存在が、顕在性の甲状腺irAE発症と関連することが報告されており<sup>61, 64)</sup>、程度の強い慢性甲状腺炎

(橋本病) が背景にあると甲状腺 irAE が顕在化しやすいという可能性が考えられる。甲状腺 irAE のリスク因子に関しては今後のデータ蓄積が待たれる。

甲状腺機能の予後として、発症時の TPOAb の力価が高いこと、ICI 開始後 4 週間以内の発症は、甲状腺中毒症に引き続く甲状腺機能低下症が永続化するリスクとなる可能性が報告されている<sup>65)</sup>。

### 【治療】

慢性甲状腺炎(橋本病)を背景とした無痛性甲状腺炎と同様に、甲状腺中毒症による症状が強ければ $\beta$ 遮断薬を使用し、永続的な甲状腺機能低下症に移行する場合はレボチロキシナトリウムで補充する。甲状腺 irAE をきたした方が全生存期間が長いというデータもでてきており、基本的には ICI を中止する必要はない。ただし、甲状腺 irAE の程度やがん腫によって異なる可能性もあり、今後のデータ蓄積が待たれるところである。

表 5. 第 1～第 3 相の臨床試験のメタ解析による甲状腺 irAE の頻度

	薬剤	対象患者数	甲状腺 irAE (%)
抗 CTLA-4 抗体	イピリムマブ	3863	4.7
抗 PD-1 抗体	ニボルマブ	2566	8.8
	ペムブロリズマブ	4445	15.6
抗 PD-L1 抗体	アテゾリズマブ	1439	22.2
	デュルバルマブ	740	13.5
抗 PD-1 抗体 +抗 CTLA-4 抗体	イピリムマブ +ニボルマブ	1436	16.0
文献 65 から作成			

## (9) トリクロホスナトリウム (triclofos sodium : TC)、抱水クロラール (chloral hydrate:CH)

睡眠脳波検査の目的でトリクロホスナトリウム(TC)および抱水クロラール(CH)を服用した患者の甲状腺ホルモンが高値を示すとの報告がある。CHないしTCを服用した発達障害児(服用群)52人と、薬剤を全く服用していない発達障害児(対照群)9人のTSHおよび甲状腺ホルモン値を比較した。TSHには有意差がなかったが、FT<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>、FT<sub>4</sub>は服用群が有意に高かった。また、ボランティア2人のCH服用前後のFT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>およびT<sub>4</sub>は服用15分後に上昇した。一方、TSHは24時間後に前値の約50%に低下した<sup>66)</sup>。

## 8. 典型的症例概要

### (1) アミオダロン塩酸塩による例 (AIT2型) (図3)

40歳代、男性。拡張型心筋症のためアミオダロン塩酸塩を約3年前から投与されており、約2か月前から甲状腺中毒症を発症。頻脈や振戦の訴えはなく、甲状腺腫大は軽度(七條2度)。甲状腺エコーでも内部エコーはほぼ均一で血流増加も認めなかった。TRAb、TgAbおよびTPOAbも陰性であった。しかしその後、急性心不全のため緊急入院となった。入院時、甲状腺中毒症の増悪を認め、サイログロブリンは著明高値を呈し、破壊性甲状腺中毒症と考えられた。入院時アミオダロン塩酸塩を中止し無機ヨウ素(189mg/日)およびヒドロコルチゾン200mg開始。若干のFT<sub>3</sub>値の改善を認めたが、FT<sub>4</sub>値の改善は認めず、プレドニゾン(PSL)40mgを開始。PSL60mgに増加した時点で、FT<sub>4</sub>値が改善したためPSL漸減。しかしPSL20mgで甲状腺中毒症は増悪した。この時点でTRAb弱陽性(2.1IU/L)となったため、PSL40mgにMMI15mgを併用。その後、MMI30mgに増量し無機ヨウ素(189mg/日)併用としたが甲状腺中毒症は抑えられなかった。この時点で施行した<sup>99m</sup>Tcシンチ

グラフィでは取り込みなく、最終的に AIT2 型と診断した。このため MMI 中止、PSL80mg まで増量。しかし PSL 漸減すると甲状腺機能は増悪するため、入院 79 日後に PSL80mg 内服下で甲状腺全摘術施行。術後、甲状腺中毒症は速やかに軽快した。

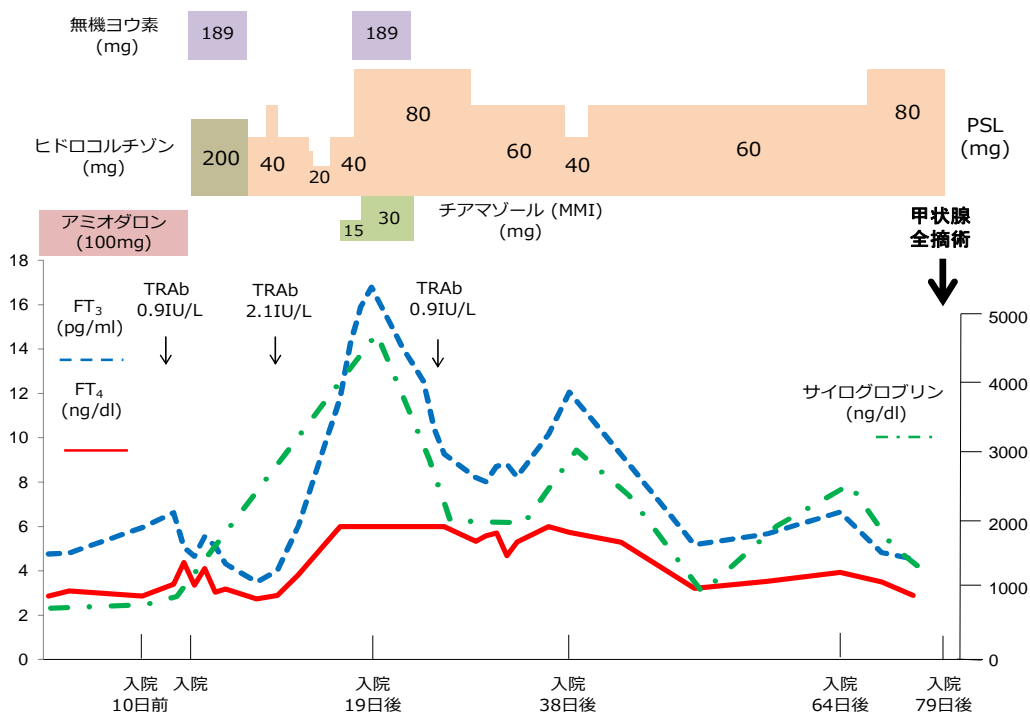


図 3. アミオダロンによる甲状腺中毒症 (文献 67 より、著者改変)

## (2) 免疫チェックポイント阻害薬による甲状腺中毒症→甲状腺機能低下症

### の例 (図 4) (著者による自験例)

80 歳代、男性。肺転移を伴う尿路系のがんに対して、ペムブロリズマブを開始。開始前の甲状腺機能は正常であったが、3クール施行前の採血で、TSH  $0.08 \mu\text{U/mL}$ 、 $\text{FT}_4$   $5.01 \text{ ng/dL}$ 、 $\text{FT}_3$   $8.95 \text{ pg/mL}$  と甲状腺中毒症が判明し、内分泌内科にコンサルト。エコー上血流シグナルに乏しく破壊性甲状腺炎が疑われ、頻脈に対してビソプロロール  $5\text{mg}$  開始。数日後に TRAb  $<0.3 \text{ IU/L}$ 、TPOAb  $995 \text{ IU/mL}$ 、TgAb  $115 \text{ IU/mL}$  と分かり、バセドウ病は否定。3週間後の採血で TSH  $0.006 \mu\text{U/mL}$ 、 $\text{FT}_4$   $1.71 \text{ ng/dL}$ 、 $\text{FT}_3$   $2.99 \text{ pg/mL}$  と甲状腺中毒

症は軽快傾向で、1か月後にはTSH 29.156  $\mu$ U/mL、FT<sub>4</sub> 0.21 ng/dL、FT<sub>3</sub> 1.62 pg/mL と甲状腺機能低下症に移行。自覚症状に乏しかったため、翌月まで経過をみていたところ、TSH 96.415  $\mu$ U/mL、FT<sub>4</sub> 0.1 ng/dL、FT<sub>3</sub> 0.9 pg/mL と甲状腺機能回復の傾向なく、レボチロキシンナトリウム 25 $\mu$ g/日より開始。2週間ごとに25 $\mu$ g ずつ増量し、100 $\mu$ g/日で継続。ペンブロリズマブの投与は、甲状腺中毒期はスキップしたが、その後再開し継続。

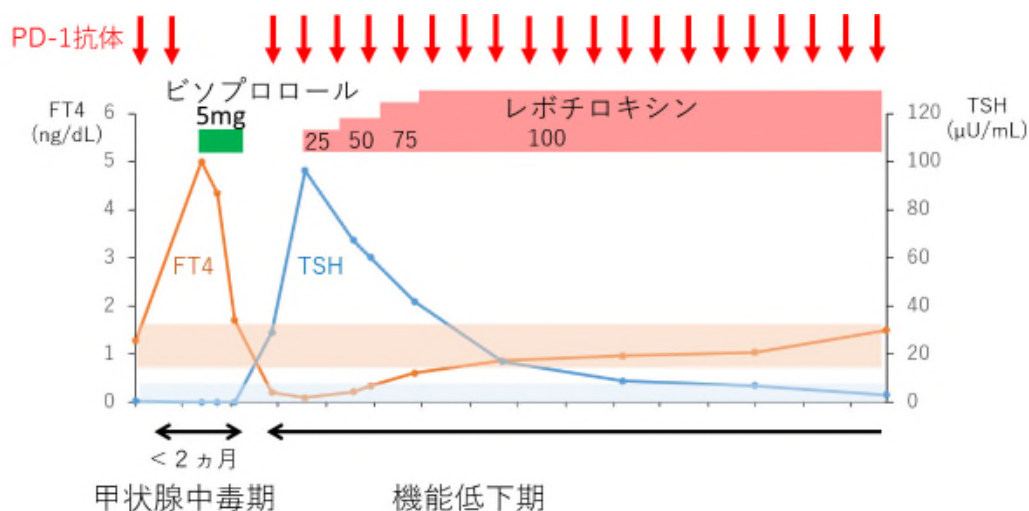


図4. 免疫チェックポイント阻害薬による甲状腺中毒症から甲状腺機能低下症に移行した例

オレンジ帯はFT<sub>4</sub>基準範囲、ライトブルー帯はTSHの基準範囲を示す。

## 9. 引用文献・参考資料

### インターフェロン

- 1) Bhattacharya S, et al. Anticancer Drug-induced Thyroid Dysfunction. *Eur Endocrinol* 16:32-39, 2020
- 2) Bini,EJ, Mehandru S. Thyroid dysfunction in hepatitis C individuals treated with interferon-alpha and ribavirin - A Review. *Braz J Inf Dis* 12:144-148,2008
- 3) Carella C, et al. Longitudinal study of antibodies against thyroid in patients undergoing interferon-alpha therapy for HCV chronic hepatitis. *Horm Res* 44: 110-114,1995
- 4) Matsuda J, et al. High prevalence of anti-phospholipid antibodies and anti-thyroglobulin antibody in patients with hepatitis C virus infection treated with interferon-alpha. *Am J Gastroenterol* 90:1138-1141,1995
- 5) Preziati D, et al. Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon alpha-2a. *Eur J Endocrinol* 132:587-593,1995
- 6) Roti E, et al. Multiple changes in thyroid function in patients with chronic active HCV hepatitis treated with recombinant interferon-alpha. *Am J Med* 101: 482-487,1996
- 7) Morisco F, et al. Interferon-related thyroid autoimmunity and long-term clinical outcome of chronic hepatitis C. *Dig Liver Dis* 33:247-253,2001
- 8) Rocco A, et al. Incidence of autoimmune thyroiditis in interferon-alpha treated and untreated patients with chronic hepatitis C virus infection. *Neuro Endocrinol Lett* 22:39-44,2001
- 9) Dalgard O, et al. Thyroid dysfunction during treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha: no association with either interferon dosage or efficacy of therapy. *J Intern Med* 251:400-406,2002
- 10) Murdolo G, et al. Expression of endocrine autoantibodies in chronic hepatitis C, before and after interferon-alpha therapy. *J Endocrinol Invest* 25: 938-946, 2002
- 11) Bini EJ and Mehandru S. Incidence of thyroid dysfunction during interferon alfa-2b and ribavirin therapy in men with chronic hepatitis C: a prospective cohort study. *Arch Intern Med* 164:2371-2376,2004
- 12) Moncoucy X, et al. Risk factors and long-term course of thyroid dysfunction during antiviral treatments in 221 patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterol Clin Biol* 29:339-345,2005

### アミオダロン

- 13) 日本甲状腺学会編 アミオダロン誘発性甲状腺中毒症の治療.バセドウ病治療ガイドライン 2019.109-111 南江堂 2019
- 14) 西川光重. アミオダロン誘発性甲状腺中毒症. 日本臨床 内分泌症候群第3版、p.296, 2018
- 15) 高田充隆 : アミオダロンと甲状腺機能-薬物血中濃度との関連を中心に-.日本甲状腺学会雑誌 9:22-27.2018.
- 16) Ross DS, et al, 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 26:1343-1421. 2016
- 17) Bartalena L, et al, 2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J* 7:55-66, 2018
- 18) 藤原雄太、ほか : アミオダロン服用中の甲状腺機能に関する検討. 心臓 45:1101-1109, 2013.
- 19) Takeuchi D, et al. Incidence, clinical course, and risk factors of amiodarone-induced thyroid dysfunction in Japanese adults with congenital heart disease. *Cir J* 79:1828-1834, 2015



- 20) Kinoshita D, et al. Risk factors for amiodarone induced thyroid dysfunction in Japan . J Arrhythm 32:473-480, 2016
- 21) 豊田長興、ほか：甲状腺ホルモンの合成・分泌・代謝. 甲状腺疾患診療マニュアル 改訂第3版. 診断と治療社 2020.
- 22) Martino E, et al. The effects of amiodarone on the thyroid. Endocr Rev 22: 240-254,2001.
- 23) Rosene ML, et al. Inhibition of the type 2 iodothyronine deiodinase underlies the elevated plasma TSH associated with amiodarone treatment. Endocrinology 151:5961-5970, 2010.
- 24) 磯崎 収. アミオダロンによる甲状腺機能障害とその対応. 内分泌・糖尿病・代謝内科 49:105-109, 2019

### **抗ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 薬**

- 25) Gilquin J, et al. Delayed occurrence of Graves' disease after immune restoration with HAART, highly active antiretroviral therapy. Lancet 352:1907-1908,1998
- 26) Crum NF, et al. Graves' disease: an increasingly recognized immune reconstitution syndrome. AIDS 20:466-469,2006
- 27) Jubault V, et al. Sequential occurrence of thyroid autoantibodies and Graves' disease after immune restoration in severely immunocompromised human immunodeficiency virus-1-infected patients. J Clin Endocrinol Metab 85: 4254-4257,2000
- 28) Alan A, et al. HIV and thyroid disease. Rev.Endocr Metab Disord 14:127-131,2013

### **ゴナドトロピン放出ホルモン**

- 29)Furr BJA. Pharmacology of the luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) analogues, Zoladex. Horm Res 32 (Suppl):86-92,1989.
- 30)網野信行,窪田純久. 自己免疫性甲状腺疾患の増悪因子. 診断と治療 93:1128-1133, 2005
- 31)Amino N, et al. Possible induction of Graves' disease and painless thyroiditis by gonadotropin-releasing hormone analogues. Thyroid 13:815-818,2003
- 32)Morita S and Ueda Y. Graves' disease associated with goserelin acetate. Acta Med Nagasaki 47:79-80,2002
- 33)Amino N, et al. Postpartum autoimmune thyroid syndrome. Endocr J 47:645-655, 2000.

### **甲状腺ホルモン製剤**

- 34)Ishihara T, et al. Thyroxine (T4) metabolism in an athyreotic patient who had taken a large amount of T4 at one time. Endocr J 45:371-375,1998.
- 35)Wenzel KW and Meinhold H. Evidence of a lower toxicity during suppression after a single 3 mg L-Thyroxine dose. J Clin Endocrinol Metab 38:902-905,1974
- 36)Litovitz TL and White JD. Levothyroxine ingestions in children: an analysis of 78 cases. Am J Emerg Med 3:297-300,1985
- 37)Nystrom E, et al. Minor signs and symptoms of toxicity in a young woman in spite of massive thyroxine ingestion. Acta Med Scand 207:135-6,1980
- 38)Thomas N, et al. Hyperthyroxinaemia with inappropriately elevated thyroid stimulating hormone levels: an unusual case.

Aust NZ J Med 27:718,1997

- 39) Yoon SJ, et al. A case of thyroid storm due to thyrotoxicosis factitia. *Yonsei Med J* 44:351-354,2003
- 40) 厚生労働省：医薬品成分（甲状腺末）が検出されたいわゆる健康食品について. <http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/other/040423-1.html>
- 41) 東京都健康局. 医薬品成分を有する健康食品（無承認無許可医薬品）の発見について. 薬事衛生プレスリリース（平成16年4月22日）  
<http://www.metro.tokyo.jp/INET/OSHIRASE/2004/04/20e4n200.htm>
- 42) 広松雄治,他. 「ダイエット用健康食品」により甲状腺中毒症や肝障害をきたした 11 例. *日本内科学会雑誌* 92(suppl):237,2003
- 43) 北濱眞司,他. 健康サプリメントにより誘発された甲状腺中毒症の 1 例. *日本内分泌学会雑誌* 78:259,2002.
- 44) Hedberg CW, et al. An outbreak of thyrotoxicosis caused by the consumption of bovine thyroid gland in ground beef. *N Engl J Med* 316:993-998,1987
- 45) Matsubara S, et al. An outbreak (159 cases) of transient thyrotoxicosis without hyperthyroidism in Japan. *Intern Med* 34:514-519,1995.

#### **エポプロステノール（プロスタサイクリン製剤）**

- 46) Chadha C, et al. Effect of epoprostenol on the thyroid gland: enlargement and secretion of thyroid hormone. *Endocr Pract* 15:116-121, 2009
- 47) Sonoda Y, et al. A Child with Prostaglandin I2-associated Thyrotoxicosis: Case Report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 11:207-210,2019
- 48) Chu JW, et al. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 122:1668-1673,2002
- 49) Satoh M, et al. Effect of treatment with epoprostenol and endothelin receptor antagonists on the development of thyrotoxicosis in patients with pulmonary arterial hypertension. *Endocr J* 64:1173-1180,2017
- 50) Takasu N, et al. An important role of prostacyclin in porcine thyroid cells in culture. Stimulation and refractoriness of cyclic AMP synthesis and iodine metabolism. *FEBS Lett* 129:83-88,1981
- 51) Kasai K, et al. Prostacyclin stimulation of adenylate cyclase activity in human thyroid membranes. *Horm Metab Res* 18:625-629,1986
- 52) Boswell MG, et al. PGI2 as a regulator of CD4+ subset differentiation and function. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 96:21-26,2011
- 53) Liu W, et al. Prostaglandin I2-IP signaling regulates human Th17 and Treg cell differentiation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 89:335-344,2013
- 54) Menon AA, et al. Thyroid Dysfunction in Patients with Pulmonary Artery

Hypertension (PAH): The Effect of Therapies Affecting the Prostanoid Pathway. *Lung* 197:761-768,2019

### **チロシンキナーゼ阻害薬**

- 55)Desai J, et al. Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med* 145:660,2006
- 56)Miyake H,et al. Abnormalities of thyroid function in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib: a prospective evaluation. *Urol Oncol* 28:515,2010
- 57) Haraldsdottir S,et al. Case of sorafenib-induced thyroid storm. *J Clin Oncol* 31:e262,2013

### **免疫チェックポイント阻害薬**

- 58)Chang LS, et al.Endocrine Toxicity of Cancer Immunotherapy Targeting Immune Checkpoints. *Endocr Rev* 40:17-65,2019
- 59)Muir CA, et al. Thyroid Toxicity Following Immune Checkpoint Inhibitor Treatment in Advanced Cancer. *Thyroid* 30:1458-1469,2020
- 60)Barroso-Sousa R, et al.Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA oncology* 4:173-182,2018
- 61)Yamauchi I, et al. Incidence, features, and prognosis of immune related adverse events involving the thyroid gland induced by nivolumab. *PLoS one* 14:e0216954,2019
- 62)Kimbara S, Fujiwara Y, Iwama S, et al. Association of antithyroglobulin antibodies with the development of thyroid dysfunction induced by nivolumab. *Cancer Sci* 109:3583-3590,2018
- 63)Kobayashi T, Iwama S, Yasuda Y, et al. Patients With Antithyroid Antibodies Are Prone To Develop Destructive Thyroiditis by Nivolumab: A Prospective Study. *Journal of the Endocrine Society* 2:241-251,2018
- 64)Okada N, Iwama S, Okuji T, et al. Anti-thyroid antibodies and thyroid echo pattern at baseline as risk factors for thyroid dysfunction induced by anti-programmed cell death-1 antibodies: a prospective study. *British journal of cancer* 122:771-777,2020
- 65)Kotwal A, et al. PD-L1 Inhibitor-Induced Thyroiditis Is Associated with Better Overall Survival in Cancer Patients. *Thyroid* 30:177-184,2020

## **トリクロホスナトリウム、抱水クロラール**

66)宮地 幸, 他. 抱水クロラール及びトリクロラールによる甲状腺ホルモン高値について. 日本小児科学会雑誌 105:88-93,2001

## **典型的症例概要**

67)Hashimoto K, et al. A Case of Type 2 Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis That Underwent Total Thyroidectomy under High-Dose Steroid Administration. Case Rep Endocrinol 2015:416145,2015

参考1 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）第68条の10に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

- 1) 医薬品医療機器等法 第68条の10の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品を列記したもの。  
注)「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。
- 2) 医薬品医療機器等法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。
- 3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。
- 4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 24.0に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
2018年度 (2021年4月集計)	甲状腺機能亢進症	ニボルマブ（遺伝子組換え）	92
		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	62
		イピリムマブ（遺伝子組換え）	28
		アミオダロン塩酸塩	16
		レンバチニブメシル酸塩	7
		スニチニブリンゴ酸塩	6
		アキシチニブ	5
		デュルバルマブ（遺伝子組換え）	4
		パゾパニブ塩酸塩	4
		エポプロステノールナトリウム	3
		スルファメトキサゾール・トリメトプリム	3
		ワルファリンカリウム	3
		その他	50
			合計
	バセドウ病	シタグリプチンリン酸塩水和物	3
		セレキシパグ	2
		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	2
		レボフロキサシン水和物	2
		その他	16

		合 計	25
2019 年度 (2021 年 4 月集 計)	甲状腺機能亢進症	ニボルマブ（遺伝子組換え）	71
		イピリムマブ（遺伝子組換え）	45
		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	24
		アミオダロン塩酸塩	16
		デュルバルマブ（遺伝子組換え）	6
		アキシチニブ	4
		オクトレオチド酢酸塩	4
		スニチニブリンゴ酸塩	4
		チアマゾール	4
		パゾパニブ塩酸塩	4
	その他	40	
		合 計	222
	バセドウ病	ニボルマブ（遺伝子組換え）	6
		イピリムマブ（遺伝子組換え）	4
ドセタキセル		2	
トラスツズマブ（遺伝子組換え）		2	
ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）		2	
その他		16	
	合 計	32	

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

## 参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 24.0 における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状态等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成 16 年 3 月 25 日付薬食安発第 0325001 号・薬食審査発第 0325032 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬機法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

MedDRA では、「甲状腺中毒症」は「甲状腺機能亢進症」の下位の LLT (下層語) で、同義とされていることから PT (基本語) の「甲状腺機能亢進症」と、同じく下位の LLT に「甲状腺中毒性眼球突出症」を持つ PT の「内分泌性眼症」とそれにリンクする LLT を示した。また、MedDRA でコーディングされたデータを検索するために開発された MedDRA 標準検索式 (SMQ) では、「甲状腺機能障害 (SMQ)」があり、その下位のサブ SMQ に「甲状腺機能亢進症 (SMQ)」がある。これを利用すれば、MedDRA でコーディングされたデータから包括的な症例検索が実施することが可能になる。

名称	英語名
OPT : 基本語 (Preferred Term) 甲状腺機能亢進症	Hyperthyroidism
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) ヨード性甲状腺機能亢進症 異所性甲状腺結節による甲状腺中毒症 甲状腺機能亢進症増悪 甲状腺腫を伴わない甲状腺中毒症 甲状腺中毒症 甲状腺中毒症増悪 無症候性甲状腺機能亢進症 潜在性甲状腺機能亢進症	Iodine hyperthyroidism Thyrotoxicosis from ectopic thyroid nodule Hyperthyroidism aggravated Thyrotoxicosis without goitre Thyrotoxicosis Thyrotoxicosis aggravated Subclinical hyperthyroidism Latent hyperthyroidism
OPT : 基本語 (Preferred Term) 新生児甲状腺中毒症	Neonatal thyrotoxicosis
OPT : 基本語 (Preferred Term) 内分泌性眼症	Endocrine ophthalmopathy
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) グレーブス眼症 グレーブス眼症増悪 眼球突出性甲状腺中毒症 甲状腺中毒性眼球突出症 内分泌性眼球突出	Graves' ophthalmopathy Graves' ophthalmopathy worsened Exophthalmic thyrotoxicosis Thyrotoxic exophthalmos Exophthalmos endocrine

### 参考3 医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

#### ○注意事項

- 1) 平成27年度～令和元年度の5年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類（原則として上位5位）を列記したもの。
- 2) 一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価又は比較することはできないことに留意すること。
- 3) 1つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるので、請求事例数とは合致しない。
- 4) 副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J） ver. 23.1 に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。
- 5) 薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品（中分類87）における分類で、3桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による健康被害名	原因医薬品の薬効小分類（分類番号）	件数
平成27年～令和元年度（令和3年1月集計）	●甲状腺機能亢進症	無機質製剤(322)	1
		合計	1

※ 副作用救済給付の決定に関する情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて公表されている。

(<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html>)



## 参考4 医薬品副作用被害救済制度について

### ○「医薬品副作用被害救済制度」とは

病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。

昭和55年5月1日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

### ○救済の対象とならない場合

次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。

- 1) 医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。
- 2) 医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。
- 3) 対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります）。
- 4) 医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。
- 5) 救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。
- 6) 法定予防接種を受けたことによるものである場合（予防接種健康被害救済制度があります）。なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

### ○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成16年4月1日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

○7 種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の7種類があります。

○給付の種類と請求期限

- ・ 疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用（ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分）について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから5年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から5年以内。

- ・ 障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合  
（機構法で定める等級で1級・2級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

- ・ 死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の方が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から5年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡の時から2年以内。

○救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立

行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA） に対して行います。

○必要な書類（医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書 等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入した場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

(<http://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html>)

## 改訂履歴

年月日	改訂理由
平成 21 年 5 月	新規作成
令和 4 年 2 月	改定版公表
令和 4 年 7 月	誤記訂正 (訂正内容) ・表紙 【誤】 令和 2 1 年 5 月 【正】 平成 2 1 年 5 月  ・ 35 ページ 【誤】 62-60) 【正】 60-62)