

B. 医療関係者の皆様へ

1. はじめに

甲状腺機能低下症は、血中甲状腺ホルモン濃度の低下による身体（細胞）のエネルギー代謝低下に基づく臨床所見（臨床症状・検査所見）を伴うが、種々の医薬品により甲状腺機能低下症が惹起されることがある¹⁻⁴⁾。これらの医薬品が甲状腺機能低下症を惹起するメカニズムには、以下の5種類がある。

A) 甲状腺ホルモンの合成・分泌を抑制するもの：

- ①抗甲状腺薬の過量投与はもちろん、ヨウ素含有薬剤（アミオダロン、造影剤、含嗽薬など）、リチウム製剤などによる場合、
- ②インターフェロン製剤および免疫チェックポイント阻害薬などの投与や副腎皮質ステロイド薬の減量・離脱に際して、自己免疫的機序を介して作用する場合

B) 甲状腺刺激ホルモン（thyroid stimulating hormone:TSH）の分泌を抑制する薬剤

C) 甲状腺ホルモンの代謝を促進する薬剤

D) 甲状腺ホルモン製剤服用中の患者で甲状腺ホルモン結合蛋白（thyroxine binding globulin:TBG）を増加させる薬剤

E) 甲状腺ホルモン製剤服用中の患者で甲状腺ホルモンの吸収を阻害する薬剤などにより甲状腺ホルモン補充量を増加する必要がある場合などがある。

薬剤誘発性の甲状腺機能低下症が重篤副作用の中に入っている理由は、必ずしも重篤になり生命に危険を及ぼすからではなく、比較的頻度が高く存在し、見逃されている場合があるからである。したがって、以下に示すように副作用として比較的高頻度に甲状腺機能異常を誘発する医薬品を用いる場合には、投薬前と以降の定期的なホルモン検査や注意深い臨床症状の観察が必要である。

2. 早期発見と早期対応のポイント

臨床症状としては、甲状腺腫、無気力、易疲労感、眼瞼浮腫、寒がり、体重増加、動作緩慢、嗜眠、記憶力低下、便秘、嘔声などの症状が現れる⁵⁾。小児においては、学業成績の不振や身長伸びの鈍化など、また女性においては月経過多などが認められることがある。血液生化学検査でコレステロール値やクレアチンキナーゼ（creatin kinase:CK）値の増加が認められる場合がある。

※ 医薬品によっては、破壊性甲状腺炎を引き起こし、甲状腺ホルモンの過剰症状（頻脈、体重減少、手指振戦、発汗増加など）などに引き続いて、機能低下症症状が認められる場合がある。

(1) 副作用の好発時期

薬剤によって異なる。リファンピシンなどのように比較的早期に出現する場合とスニチニブなどのように長期に服用すればするほど副作用の出現頻度が高くなるものがある。

(2) 患者側・投薬上のリスク因子

過去に甲状腺疾患の既往歴のある人、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体（anti-thyroid peroxidase antibody:TPOAb）や抗サイログロブリン抗体（anti-thyroglobulin antibody:TgAb）が陽性の人、血縁者に甲状腺疾患がある人などでは、副作用が出現しやすいと考えられている。ヨウ素含有製剤の場合には、諸外国のヨウ素摂取不足地域に比較してヨウ素摂取量の多いわが国では、甲状腺機能亢進症よりも甲状腺機能低下症が発症しやすいとされている。ヨウ素含有薬剤（アミオダロン、造影剤、含嗽薬など）、リチウム製剤、インターフェロン製剤および免疫チェックポイント阻害薬などでは、比較的高頻度に甲状腺機能異常が発生する。また、服用量が多いほど、あるいは、服用期間が長いほど、発生しやすいといわれている薬剤もある。甲状腺ホルモン補充中の人では、甲状腺ホルモンの代謝や甲状腺ホルモンとTBGとの結合に影響する薬剤や、甲状腺ホルモン薬の吸収を阻害する医薬品などにより、影響を受けることがある。したがって、定期的な甲状腺機能検査が必要である。

(3) 患者もしくは家族が早期に認識し得る症状

甲状腺腫（前頸部の腫れ）、無気力、易疲労感、眼瞼浮腫、寒がり、体重増加、動作緩慢、嗜眠、記憶力低下、便秘、嘔声など、また、女性では月経過多が認められることがある。小児では、学業成績の不振や身長伸びの鈍化などが認められることがある。多くは非特異的な症状である。

(4) 医療関係者が早期に認識し得る症状

甲状腺腫、動作緩慢、体重増加、眼瞼浮腫、嘔声、皮膚は乾燥、耐寒能低下、徐脈、心電図では低電位、血液生化学所見で総コレステロールやCK値の上昇、また、女性では月経過多などが認められることがある。

(5) 早期発見に必要な検査と実施時期

原発性甲状腺機能低下症：血中 TSH 濃度の増加が最も鋭敏で信頼度の高い検査所見である。ごく軽度の甲状腺機能低下症では、TSH のみが増加して、甲状腺ホルモン（遊離サイロキシン（FT₄）またはサイロキシン（T₄）や遊離トリヨードサイロニン（FT₃）またはトリヨードサイロニン（T₃））は正常である（潜在性甲状腺機能低下症）。さらに甲状腺機能低下症が顕在化してくると、血中甲状腺ホルモンが低下し、TSH はさらに増加する。

中枢性甲状腺機能低下症：下垂体からの TSH 分泌を抑制する医薬品による場合には、FT₄（T₄）、FT₃（T₃）の低下、TSH の低下と臨床症状・所見により判断する。

甲状腺低下症を比較的良好にきたしうる薬剤（ヨウ素含有薬剤、アミオダロン、インターフェロン製剤および免疫チェックポイント阻害薬など）を投与する場合は、投与前に抗甲状腺自己抗体（TgAb や TPOAb）および、TSH、FT₄、FT₃ を測定しておくことが望ましい。その後は、数か月に一度程度定期的に、あるいは疑わしい症状・所見がみられた時に測定する。

3. 副作用の概要

甲状腺機能低下症は下記の2種に大別される。

- ① 原発性甲状腺機能低下症 (primary hypothyroidism) は、薬剤が直接あるいは免疫系を介して甲状腺ホルモンの合成・分泌を抑制する場合に起きる。甲状腺に慢性甲状腺炎（橋本病）などの異常が存在する場合には、機能低下症が起こりやすい。また、甲状腺機能低下症で甲状腺ホルモン（レボチロキシナトリウムなど）を補充中の患者では、甲状腺ホルモンの代謝を促進する薬剤、甲状腺ホルモン結合蛋白 (TBG) を増加させる薬剤、あるいは甲状腺ホルモンの吸収を阻害する薬剤などの投与により甲状腺ホルモン補充量の不足が起こり、機能低下症が起こることがある。
- ② 中枢性甲状腺機能低下症 (central hypothyroidism) は、薬剤が視床下部・下垂体に作用して、TSH の分泌を抑制する場合に起こる。臨床症状としては、無気力、易疲労感、眼瞼浮腫、耐寒能低下、体重増加、動作緩慢、嗜眠、記憶力低下、便秘、嚔声など、また、女性では月経過多などが認められる場合がある。小児では、学業成績の低下、身長伸びの停滞などが認められることがある。しかしながら、甲状腺機能低下症が軽度の場合には、検査によって初めて異常と診断されることが多い。原発性甲状腺機能低下症の場合には、血中甲状腺ホルモン (FT₄) の低下と TSH の上昇により診断されるが、中枢性甲状腺機能低下症の場合には、甲状腺ホルモン (FT₄) の低下と TSH の低下（または正常）により診断される。

(1) 自覚症状

無気力、易疲労感、眼瞼浮腫、耐寒能低下、体重増加、動作緩慢、嗜眠、記憶力低下、便秘、嚔声などが認められる。女性では月経過多、また小児では学業成績の低下、身長伸びの停滞などがみられることがある。これらの症状の多くは非特異的症状であるので、必ずしも甲状腺機能低下症に限らない。

※ 薬品によっては、破壊性甲状腺炎を引き起こし、甲状腺ホルモンの過剰症状（頻脈、体重減少、手指振戦、発汗増加など）などに引き続いて、機能低下症状が認められる場合がある。

(2) 他覚所見

甲状腺腫、体重増加、徐脈、嚔声、浮腫（non-pitting edema）、粘液水腫反射《腱反射弛緩相の遅延反応》、心肥大などがあるが、軽度の場合は無症状の場合もある。

(3) 臨床検査所見

原発性甲状腺機能低下症：血中 TSH 濃度の増加が最も鋭敏で信頼度の高い検査所見である。ごく軽度の甲状腺機能低下症では、TSH のみが増加して甲状腺ホルモン濃度は正常である（潜在性甲状腺機能低下症）。さらに甲状腺機能低下症が顕在化してくると、FT₄ や FT₃ の血中濃度が低下し、TSH はさらに上昇する。甲状腺ホルモン結合蛋白 (TBG) に影響を与える薬剤を服用している場合には、総 T₄ の値は影響を受けやすい TgAb や TPOAb、必要な場合には抗 TSH 受容体抗体 (TSH receptor antibody: TRAb) 測定なども参考にする。

中枢性(下垂体性)甲状腺機能低下症：下垂体からの TSH 分泌を抑制する医薬品による場合には、FT₄、FT₃ の低下、TSH の低下と臨床症状・所見により判断する。

※ その他一般検査として、甲状腺機能低下症では血清総コレステロールや CK の増加、心電図では徐脈・低電位などが認められる。胸部 X 線検査で、心拡大が認められることがある。

(4) 発生機序

血中甲状腺ホルモン濃度が低下することで甲状腺機能低下症が発症する。その機序には、甲状腺におけるホルモン合成・分泌の低下による原発性甲状腺機能低下症と脳下垂体からの TSH の分泌低下による中枢性甲状腺機能低下症がある。原発性は、投与薬剤によって直接あるいは何らかの免疫学的機序の変動がおり、その結果、甲状腺ホルモンの合成・分泌の低下が起こる。中枢性は、投与薬剤により下垂体の TSH 産生・分泌の低下がおり、二次的に甲状腺機能低下症が起こる。また、慢性甲状腺炎（橋本病）などにより甲状腺ホルモン産生予備能があまりない場合や甲状腺ホルモン補充中の患者においては、甲状腺ホルモンの代謝や輸送蛋白 (TBG) の変動あるいは腸管からの甲状腺ホルモン吸収を阻害する薬剤により、ホルモン合成・分泌不足により機能低下症が

起こる場合がある。

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が低下した場合、医薬品による甲状腺機能低下症の可能性がある。しかしながら、多くの重篤な疾患患者（悪性腫瘍、心不全、腎不全など）に投与された場合には、原疾患によるいわゆる Nonthyroidal illness (NTI: 非甲状腺疾患による低 T_3 症候群) による甲状腺機能の変化か否か鑑別が困難な場合もある。従って、できれば甲状腺機能低下症を誘発することが知られている医薬品を使用する場合には、投与前に甲状腺機能 (TSH、 FT_4 、 FT_3)、および抗甲状腺自己抗体 (TgAb や TPOAb) を検査しておくことが望ましい。原疾患、服薬歴と甲状腺機能の関係など、経過・臨床所見によって鑑別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低下をきたす疾患を判別する必要がある。原疾患による NTI との判別が最も難しく、かつ治療の上でも重要である⁶⁻¹¹⁾。

（1）原発性甲状腺機能低下症

一般に、血中 TSH 増加、 FT_4 、 FT_3 低下があれば、原発性甲状腺機能低下症と診断する。薬剤誘発性の原発性甲状腺機能低下症の鑑別は、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。問診で、食品（昆布、ワカメ、ヒジキなどの海藻類）やヨウ素含有含嗽薬の常用などがある場合には、中止させて再検査することも必要である。

（2）中枢性甲状腺機能低下症

血中 FT_4 、 FT_3 低下、TSH 低下があれば、中枢性（下垂体性）甲状腺機能低下症と診断する。薬剤誘発性の中枢性甲状腺機能低下症の鑑別は、発症と服薬の関係など、経過によって診断するしかない。

(3) 無痛性甲状腺炎の甲状腺機能低下症期

無痛性甲状腺炎は慢性甲状腺炎（橋本病）や寛解中バセドウ病を基礎に発症する⁵⁾。一過性の破壊性甲状腺中毒症期（血中 TSH 低下、FT₄、FT₃ 増加）に引き続き、一過性の甲状腺機能低下症期（血中 TSH 増加、FT₄、FT₃ 低下）を経て正常化することが多い。無痛性甲状腺炎の誘因として、出産後、クッシング症候群術後などが挙げられるが、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炎かの鑑別には、服薬歴などの詳細な問診と経過観察が重要である。

(4) NTI⁶⁻¹¹⁾

入院するような疾患を持つ患者においては、いわゆる NTI の検査所見（T₃ 低下、T₄ 正常、TSH 正常）が認められ、より重篤な、たとえば ICU に入院するような患者においては、T₃ 低値のみならず T₄ 低値や TSH 低値を伴うことも多く、中枢性（下垂体性）甲状腺機能低下症との鑑別が困難である。NTI の患者においては、reverse T₃ (rT₃ : 現在測定不能) の値が一般には高いが、腎不全患者や後天性免疫不全症候群（acquired immunodeficiency syndrome: AIDS）患者の一部においては高くないと報告されている。また、NTI の回復期や腎不全では 20 μU/mL 程度までの TSH の上昇が認められる場合があり、原発性甲状腺機能低下症との鑑別が必要となることもあり、慎重な臨床所見の観察と薬歴の検討が望まれる。

6. 全般的な治療方針と治療法

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（「医薬品ごとの特徴」を参照）。インターフェロン、アミオダロン、チロシンキナーゼ阻害薬、免疫チェックポイント阻害薬などによるものは、原疾患治療を優先してこれらの薬剤を中止しないことが多い。原疾患による甲状腺機能の変化（NTI）も考慮に入れて、原発性甲状腺機能低下症を示す場合には、明確な基準は無いが TSH が 10~20 μU/mL を超えるようであれば、慎重にレボチロキシナトリウム（以下レボチロキシンと略）補充を考慮する。TSH は正常範囲（上限くらい）を

目標としてレボチロキシンを補充する。高齢者や心臓疾患などがある患者では、さらに少量(12.5 μ g/日程度)より慎重に投与する。レボチロキシンの吸収を阻害する薬剤を服用する場合には、服薬間隔を空ける。中枢性甲状腺機能低下症を示す場合には、本当に甲状腺機能低下症の臨床所見があるか否か、また投与した医薬品による甲状腺機能低下症か否か、慎重に検討してレボチロキシンを補充する。原因薬剤投与を中止あるいは終了した場合には、一般的には甲状腺機能が回復することが多いが、永続性の場合もある。破壊性甲状腺炎に引き続く甲状腺機能低下症期では、一般的に経過観察を優先する。甲状腺機能の回復がなく永続的と思われる場合には、レボチロキシンを補充する。

7. 医薬品ごとの特徴

A. 甲状腺ホルモンの合成・分泌を抑制するもの

1) 抗甲状腺薬（プロピルチオウラシル (PTU)、チアマゾール (MMI))

バセドウ病（一部の機能性甲状腺腺腫）の治療に用いられる薬剤である。抗甲状腺薬投与開始後は重症度に応じて2~6週間隔で甲状腺機能を確認し、甲状腺機能が十分正常範囲に入ったなら、4~6週間隔にチェックを行い、顆粒球減少症や肝機能障害の有無をチェックする。また甲状腺機能を確認し、甲状腺機能が十分正常範囲に入ったなら4~6週間隔にチェックを行い、減量を考慮することが推奨される¹²⁾

【作用機序・頻度など】抗甲状腺薬は甲状腺ホルモンの合成を抑制するが、適切な期間を超えて過量投与されると、甲状腺機能が低下する(図1)。



図 1

【対応】(1) 抗甲状腺薬を減量してホルモン値を正常化させる、(2) 著しい機能低下がみられる場合は、一時的にレボチロキシンを併用補充する。

*** 胎児・新生児に対する抗甲状腺薬の影響**

妊婦に対する抗甲状腺薬使用の児への影響：PTU、MMI はともに胎盤を通過する。MMI による奇形症候群（新生児の頭皮欠損、臍帯ヘルニア、臍腸管遺残、気管食道瘻、食道閉鎖症、後鼻孔閉鎖症など）が危惧されるため、妊娠を計画している人、妊娠初期（5～9 週）の甲状腺機能亢進症の治療には、PTU の使用が推奨されている⁽¹⁾。妊娠中の抗甲状腺薬の過量投与によって、児に甲状腺機能低下症や甲状腺腫が起こることが報告されている。妊娠中は母体の甲状腺機能を頻回に検査して、甲状腺機能を正常（特に妊娠後半には FT₄ 値を非妊娠時の基準の上限前後を下回らないよう）に調節する。分娩直前の超音波検査は、胎児甲状腺腫による気管の圧迫のチェックに有用である。新生児の甲状腺機能低下症は、通常一過性である。

授乳婦に対する抗甲状腺薬使用の児への影響：PTU、MMI を服用した場合には、乳汁中に移行するが、MMI の移行率のほうが高い（内服量の乳汁分泌率 MMI；0.47%、PTU；0.07%）¹³⁾。授乳婦における抗甲状腺薬は PTU が第一選択薬であるが、MMI 10mg/日以下の内服であれば、乳児の甲状腺機能に影響がみられたとする報告はない⁽¹⁾。

2) ヨウ素、ヨウ素含有食品、ヨウ素含有薬

ヨウ素は甲状腺ホルモンの原料であり、ヨウ素充足地域である我が国は（主な食品のヨウ素含量と日本人におけるヨウ素の食事摂取基準：表 1、2）では、日常生活でヨウ素を摂取しており、ヨウ素過剰摂取でもホルモン過剰となることはほとんどない。

表1 主な食品(可食部 100gあたり)のヨウ素含有量

植物性食品		動物性食品	
食品	ヨウ素(μg/100g)	食品	ヨウ素(μg/100g)
こんぶ(刻み)	230,000	脱脂粉乳	120
干しひじき	45,000	あんこうきも	96
わかめ	10,000	まいわし	41
ところてん	240	まあじ	41
うみぶどう	80	あまだい	41
かんてん	21	ヨーグルト	17
カイワレ大根	12	普通牛乳	16
きくらげ干し	7	チーズ	14

(日本食品成分表 2020年度版 食品成分研究調査会編
参考資料:「医歯薬出版」のデータより引用)

表2 ヨウ素の食事摂取基準(μg/日)

性別	男性				女性			
	推定平均必要量	推奨量	目安量	耐容上限量	推定平均必要量	推奨量	目安量	耐容上限量
年齢等								
0~5(月)	—	—	100	250	—	—	100	250
6~11(月)	—	—	130	250	—	—	130	250
1~2(歳)	35	50	—	300	35	50	—	300
3~5(歳)	45	60	—	400	45	60	—	400
6~7(歳)	55	75	—	550	55	75	—	550
8~9(歳)	65	90	—	700	65	90	—	700
10~11(歳)	80	110	—	900	80	110	—	900
12~14(歳)	95	140	—	2,000	95	140	—	2,000
15~17(歳)	100	140	—	3,000	100	140	—	3,000
18~29(歳)	95	130	—	3,000	95	130	—	3,000
30~49(歳)	95	130	—	3,000	95	130	—	3,000
50~64(歳)	95	130	—	3,000	95	130	—	3,000
65~74(歳)	95	130	—	3,000	95	130	—	3,000
75以上(歳)	95	130	—	3,000	95	130	—	3,000

妊婦 (付加量)	/	+75	+110	—	— ¹
授乳婦 (付加量)		+100	+140	—	— ¹
¹ 妊婦及び授乳婦の耐容上限量は、2,000 µg/日とした。					
推奨量：ある性・年齢階級に属する人々のほとんど(97~98%)が1日の必要量を充たすと推定される1日の摂取量。					
目安量：ある性・年齢階級に属する人々が、良好な栄養状態を維持するのに十分な量。(特定の集団において不足状態を示す人がほとんど観察されない量)。					
耐容上限量：ある性・年齢階級に属するほとんど全ての人々が、過剰摂取による健康障害を起こすことのない栄養摂取量の最大限の量。					
日本人の食事摂取基準(2020年版) 「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書より引用					

【発生機序・頻度など】ヨウ素を急速かつ過剰に摂取すると甲状腺ホルモン分泌の抑制(Wolff-Chaikoff効果)が起こる。正常者では一過性かつ軽度のホルモン濃度低下のみ(2~3週間で正常化(escape)する)で臨床的に問題にはならないが、基礎に慢性甲状腺炎(橋本病)・放射性ヨウ素治療経験などを持つ者では、甲状腺機能低下症になることがある¹⁴⁾。この現象を利用してバセドウ病の治療に無機ヨウ素が使用される場合もあるが、一般には、ヨウ素含有薬は甲状腺疾患とは関係しない疾患領域で使用されているので注意が必要である。特にヨウ素含有造影剤やヨウ素含有うがい薬(イソジンガーグル®など。1mL中ヨウ素7mg含有)は頻度も高く要注意である¹⁵⁾。X線撮影で用いられる陽性造影剤は320-370g/mlのヨウ素を含有し、子宮卵管造影における検討では、血中および尿中のヨウ素値が造影剤投与後4-8週をピークとして上昇しその後6か月間遷延することが報告されている¹⁶⁾。またOTC医薬品(市販薬)(のどぬーるスプレー® 1mL中ヨウ素5mg含有など)や、健康食品であるヨウ素添加卵や海藻類(特に昆布、根昆布、とろろ昆布など)に含まれているヨウ素でもしばしば甲状腺機能異常が見られる。

【治療】ヨウ素摂取量を確認し、ヨウ素過剰摂取をやめる。

周産期における母体や児の過剰ヨウ素曝露の児甲状腺機能への影響：周産期における母体や児の過剰なヨウ素曝露が新生児期の一過性の甲状腺機能低下症の原因となることが報告されている¹⁷⁾。先天性甲状腺機能低下症の新生児マススクリーニングにおける疑陽性の主な原因となることから、周産期に母体、新生児ともにヨウ素含有消毒剤を極力使用しないように勧められる。乳児期の甲状腺機能低下症は児の精神発達に非可逆的影響を及ぼす可能性があり、この時期のヨウ素過剰摂取を防止することが必要である。母体への継続的なヨウ素過剰摂取（バセドウ病の無機ヨウ素治療を含む）があった場合は、たとえ新生児マススクリーニングの初回採血の結果が「異常なし」であっても、改めて児の甲状腺機能の検査を行い、必要であれば甲状腺ホルモン補充療法を行う¹⁴⁾。

シンチグラフィおよび放射性ヨウ素内用療法：MIBG（メタヨードベンジルグアニジン）はノルアドレナリンと構造が類似しているため、交感神経末端で取り込まれる性質があり、¹²³I-MIBG は、褐色細胞腫、傍神経節腫瘍、神経芽腫といった副腎髄質や交感神経由来の腫瘍の診断に用いられる。さらに、¹³¹I-MIBG の全身投与が、手術困難例や多発転移がある悪性褐色細胞腫に対して放射線内照射療法で行われることがある（保険適応外）。¹³¹I-MIBG は甲状腺にも集積し、投与数か月後に甲状腺機能低下症をきたす可能性がある。予防的にヨウ化カリウムを¹²³I-MIBG 投与前に内服することで、甲状腺への取り込みを抑制し、機能低下を防ぐことができる¹⁸⁾。

バセドウ病に対する放射性ヨウ素内用療法では、治療後に甲状腺機能が低下する可能性がある。¹³¹I 投与後 6 か月間は甲状腺機能の変動に注意しつつ 1 か月ごとに機能検査を行い、その後も晩発性の機能低下の可能性に注意する必要がある。甲状腺癌に対する放射性ヨウ素内用療法では、甲状腺全摘後ですでに甲状腺機能低下の状態であることが多い。¹³¹I 投与後は速やかに甲状腺ホルモン補充療法を再開する。

3) アミオダロン

内服で頻拍性不整脈の治療と予防に用いられる薬剤であるが、副作用の問題などから難治性・致死性不整脈に限って使用されることが多い。

【頻度・診断】

アミオダロンによる甲状腺機能異常には、アミオダロン誘発性甲状腺中毒症 (amiodarone-induced thyrotoxicosis:AIT) とアミオダロン誘発性甲状腺機能低下症 (amiodarone-induced hypothyroidism:AIH) がある。このうち AIT には、自律性に甲状腺合成・分泌が亢進する AIT 1 型と、傷害された甲状腺濾胞からの甲状腺ホルモンの漏出による AIT 2 型があるが、わが国のようにヨウ素充足地域では、AIT のほとんどは 2 型である^{19,20)}。

アミオダロン服用患者では、TSH 及び FT₄ が上昇する。すなわち 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、臨床的に甲状腺機能が正常と判断される基準値がアミオダロン投与前と異なる²¹⁻²³⁾。したがってアミオダロン服用患者の甲状腺機能は、非服用者と同一の TSH および FT₄ の基準値では判定できない。

わが国における検討によるアミオダロン投与前および、投与開始後 3 ヶ月以上での TSH および FT₄ の基準範囲を表 3 に示す。

表 3. アミオダロン服用患者における TSH および FT₄ の基準範囲

	FT ₄ (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

(文献 21 から引用)。

この基準に基づくと、TSH 値が 20 μU/ml 以上で甲状腺機能低下症と診断され、わが国では AIH の頻度は約 10% となる。また我が国における AIH の発症頻度に男女差を認めなかった^{23,24)}。確実な AIH にて TPO 抗体、Tg 抗体が全例陰性であった報告もある²¹⁾。

【発生機序】

アミオダロン 1 錠 (100mg) には、約 37mg の大量のヨウ素を含む。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モノ-N-デスエチルアミオダロン(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¹⁹⁾。したがって維持量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。しかし、必ずしも機能低下症とはならない。

- 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²⁵⁾。さらに、アミオダロンは、 T_4 の細胞内への転送、 T_3 受容体への結合および 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、血中 T_3 および FT_3 低値となる。TSHは、TSH産生細胞内で2型脱ヨウ素酵素により産生された T_3 により抑制される。アミオダロンは、下垂体TSH産生細胞での2型脱ヨウ素酵素活性を抑制する結果、血中 T_4 および FT_4 高値、TSH高値を呈する。
- 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る。このため破壊性甲状腺機能低下症を生じることがあり、破壊性甲状腺中毒症を生じることがある。

アミオダロンがAIHを惹起する機序としては、ヨウ素過剰による有機化抑制による甲状腺ホルモン合成・分泌低下(Wolff-Chaikoff効果)からのescape不全や、 T_3 作用の抑制およびアミオダロンによる甲状腺に対する細胞毒性などが原因と考えられている^{22, 26, 27)}。

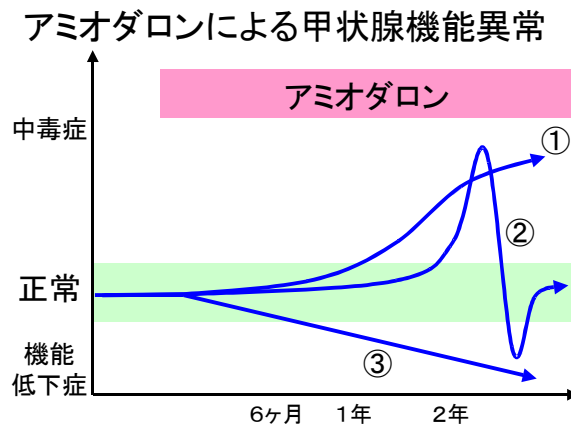
甲状腺機能低下症(図2の②、③)として問題になるのは、③のパターンが主だが、②も破壊性変化による中毒症状後に一時機能低下になる。

【治療】

アミオダロン服用中のTSHの基準範囲を考慮しTSH値が $20\mu\text{IU/ml}$ 以上である場合に、AIHと診断する。AIHではアミオダロンを中止する必要はない。

甲状腺機能低下症状を認めた場合は、レボチロキシンの投与を行う。1型脱ヨウ素酵素活性が抑制されており、 T_4 から T_3 への転換が抑制されているため、比較的多量の投与が必要になることがある。服用中 TSH の基準値を指標として治療をおこなう。

図 2



- ①バセドウ病タイプの甲状腺中毒症
- ②破壊性甲状腺炎タイプの甲状腺中毒症に引き続き一過性の甲状腺機能低下症期を経て正常化
- ③甲状腺機能低下症

4) 炭酸リチウム

炭酸リチウムは躁病・双極性障害の治療に用いられる薬剤だが甲状腺機能への影響もよく知られている。

【発生機序・頻度など】炭酸リチウムは甲状腺に取り込まれ、甲状腺ホルモンの合成と分泌を減少させる。また1型脱ヨウ素酵素（5' DI）の活性を低下させ末梢での $T_4 \rightarrow T_3$ 変換効率を減弱させる。双極性障害で炭酸リチウムを用いられている患者の約 10%に甲状腺機能低下症が見られる^{28,29)}。発症は50歳以上の女性に多く³⁰⁾、抗甲状腺自己抗体(TgAb や TPOAb)を持っているものに多い。投与開始数カ月でも、15年後でも認められうる³¹⁾。一方で、バセドウ病に対する保険適応はないが、この甲状腺機能低下作用を用いて抗甲状腺薬で肝機能障害や白血球減少などの副作用が生じた際に、抗甲状腺薬の代替薬として用いられることがある。また炭酸リチウムはヨウ素の甲状腺への取り込みを減少させず、むしろ甲状腺内のヨウ素保持を延長するため、放射性ヨウ

素内用療法の補助薬として用いられることもある。また炭酸リチウムによる甲状腺中毒症も稀に起こりうる（頻度 0.1~1.7%）。発症機序に関して不明である³¹⁾。

【治療】炭酸リチウムによる甲状腺機能低下症が生じた際には、25~75 μ g/日のレボチロキシンを併用すれば、炭酸リチウムの投与を継続できる事が多い³¹⁾。

5) インターフェロン(interferon: IFN)製剤

临床上使用されている IFN 製剤には α 、 β 、 γ 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) などの治療にはある特定の 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- α 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- α 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- α 治療に伴う臨床的に問題となるような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- α 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- α 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³²⁾。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³³⁾。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 製剤の抗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て行われた 10 の前向きコホート研究³⁴⁻⁴³⁾でメタ解析を行ったところ、IFN- α 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。

【甲状腺機能低下症の発症機序】 IFN は、*in vitro*において TSH で刺激された甲状腺内のヨウ素の取り込みとサイロキシンの分泌を抑制し⁴⁴⁾、また、*in vivo*ではヨウ素の有機化を抑制する³⁶⁾。これ以外に Th1、Th2 細胞の比を変化させるという報告があるが⁴⁵⁾、免疫に対する詳しい発症機序は不明である。

【発症頻度、時期、及び予後】

甲状腺機能低下症は 52 例 (4.3%)、潜在性甲状腺機能低下症は 19 例 (1.6%) に認められ、その発症時期は、IFN 治療開始後 12~48 週間後であった。予後としては、IFN 治療終了後 27 例 (38%) で回復しなかった。

【甲状腺機能低下症の予知と IFN 治療中の経過観察】

甲状腺機能低下症では、軽症の場合はほとんど無症状であり、また、中等度以上の機能低下症でも患者が気づくか否かは個人差が大きい。TgAb や TPOAb が陽性の患者では 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

機能検査と 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】

IFN 治療を中止する必要はない。甲状腺機能低下症に対してはレボチロキシン投与で対処するが、将来中止可能の場合が多いことを念頭に置く。

6) その他のサイトカイン

① インターロイキン(IL)-2 は免疫応答に関与するサイトカインで、NK 細胞や抗原特異的 T 細胞、自己反応性リンパ球を活性化して腫瘍細胞を破壊する。一方で、IL-1、TNF- α 、IFN- γ といった他の炎症性サイトカインの強力な刺激因子でもある。IL-2 製剤誘発性甲状腺機能障害の患者では、TNF α や IFN- γ の血中濃度が増加しており、これらサイトカインが甲状腺細胞に HLA-II や関連自己抗原を提示して、自己免疫性甲状腺炎を引き起こすと考えられている。抗甲状腺自己抗体レベルの上昇や甲状腺へのリンパ球浸潤が認められ、IFN- α 製剤同様、使用前に抗甲状腺自己抗体価の高いものは甲状腺機能低下症になるリスクも高い。

IL-2 製剤単独治療により、35%に甲状腺機能低下症が起こったが、治療が必要なものは 9%であった。甲状腺機能低下症は治療期間と関係したが、治療効果とは相関しなかった。一方、甲状腺中毒症の出現頻度は 7%であった。全体として、甲状腺機能異常の発現頻度は IL-2 製剤の高用量と低用量で差はなかった⁴⁶⁾。その他、他剤との併用も含めると、甲状腺機能異常や抗甲状腺自己抗体の出現頻度は 10~60%である⁴⁷⁻⁵⁴⁾。破壊性甲状腺中毒症や^{51, 55-57)}、抗甲状腺自己抗体と関連した甲状腺機能低下症が IL-2 製剤の投与開始 4~17 週後に見られ^{47, 48)}、IL-2 製剤の中止によって回復する^{48, 55)}。使用前と、使用中には 2~3 か月ごとの TSH 測定が推奨される。

なお、我が国では IL-2 製剤は、現時点においてテセロイキン（商品名：イムネース注 35）が製造販売されており、血管肉腫と腎癌等に適応がある。イムネース注における甲状腺機能低下症の副作用は、現時点では報告されていない。

② 顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）製剤

GM-CSF 製剤投与によっても自己免疫性甲状腺機能低下症が発症した報告がある^{58, 59)}。

7) エチオナミド、パラアミノサリチル酸（PAS）

ともにヨウ素の有機化や取り込みを阻害することによって甲状腺機能低下症を生じうる^{60, 61)}。

8) サリドマイド

妊婦服用時の短肢症や難聴、内臓欠損などの催奇形性（サリドマイド胎芽症）から社会的に大きな問題となり、発売中止となった過去を持つ鎮静・催眠薬である（つわりの軽減にも使用された）。その後、サリドマイドや、その誘導体であるレナリドミドやポマリドミドが、一部の悪性腫瘍や感染症に有効であることが判明し、最近再び承認（適応は多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、成人 T 細胞白血病、らい性結節性紅斑など）され、慎重に使用が再開されている。抗腫瘍作用は血管新生抑制作用、増殖抑制作用、免疫調整作用などによる。サリドマイド^{62, 63)}やその誘導体であるレナリドミドには高頻度に甲状腺機能異常の発症が報告されている。

【発生機序・頻度など】副作用として、好中球減少、便秘、発疹、末梢神経障害に加え、甲状腺機能異常が（多くは甲状腺機能低下症であるが、破壊性甲状腺中毒症も）報告されている。発生機序として、低下症ではヨウ素の取り込み阻害や甲状腺ホルモンの分泌抑制、サリドマイドの血管新生抑制作用による虚血による破壊性甲状腺炎の可能性が考えられている。また、患者では抗甲状腺自己抗体の出現や TNF- α の上昇が確認されており、サイトカインを介した T 細胞への作用が甲状腺に対する自己免疫応答を惹起する可能性も指摘されているが、詳しい機序は不明である。多発性骨髄腫に対するサリドマイドによる甲状腺機能低下症の発症頻度は半年以内で 7%、潜在性のそれは 20%にのぼる⁶⁴⁾。レナリドミドによる甲状腺機能低下症の添付文書上の頻度は 0.9%であるが、多発性骨髄腫に対する使用によって 3.5%に甲状腺機能低下症が、2.4%

に甲状腺中毒症がみられたという報告がある⁶⁵⁾。また、別の報告では、レナリドミドによる甲状腺機能低下症の頻度は5~26%であった⁶⁶⁻⁶⁸⁾。一方、ポマリドミドでも甲状腺機能低下症の症例報告がなされている。

【治療】本剤投与の必要性和本症の発症を天秤にかけた場合、本剤を継続したままレボチロキシンを併用することが妥当と思われる。また、使用前と、使用中には2~3か月ごとのTSH測定が推奨される。

9) 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ーゼ阻害薬(TKI)であり、甲状腺機能低下症を生じることが報告されている。発生機序や頻度は、TKIの種類によって多様である。

【発生機序・頻度など】

① 新規発症

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、虚血に陥ることで甲状腺ホルモン合成・分泌が低下すると考えられている。TKI投与後に甲状腺の体積の縮小および血流の減少が観察されている⁶⁹⁾。スニチニブやソラフェニブ、アキシチニブなどで認められる。頻度は欧米に比べて日本では高く、半数以上に上る⁷⁰⁻⁷²⁾。

② 甲状腺ホルモンの代謝への作用

甲状腺機能低下症で治療中の患者においてレボチロキシンの増量が必要になることがある。その機序は3型脱ヨウ素酵素の発現増加と考えられている⁷³⁾。イマチニブやソラフェニブなどで認められる。

【治療】

- ・TKI投与前に少なくとも血清TSH、FT₄の測定が必要である。
- ・甲状腺機能低下症となった場合の甲状腺ホルモン補充療法は、通常の甲状腺機能低下症に準ずる。ただし、一部の症例で、FT₄が基準範囲に入ってもTSH

が高いままの状態であることがあり、注意を要する。

・TKI 投与中の患者で、倦怠感や食思不振など症状が出現した場合、TKI の副作用、甲状腺機能異常、原疾患の悪化の可能性があり、鑑別のためにも、甲状腺機能評価が必要である。

・甲状腺機能低下症は十分コントロール可能なため、TKI の減量や休薬をする必要はない。

10) 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。一方、正常の組織に対する過剰な免疫応答を引き起こし、全身の臓器障害を引き起こす免疫関連有害事象 (immune-related adverse events: irAE) (甲状腺中毒症の項参照)。その中でも甲状腺と下垂体は高頻度に irAE をおこすが⁷⁴⁾、その詳細なメカニズムは未だ不明である。1つの可能性として、正常の下垂体に CTLA-4 が発現しており、抗 CTLA-4 抗体は古典的補体活性化により下垂体炎をおこすことが示唆されている⁷⁵⁾。

【発症時期と頻度、甲状腺機能の予後】

irAE による甲状腺機能低下症には、原発性と中枢性がある。

① 原発性甲状腺機能低下症

原発性甲状腺機能低下症は、破壊性甲状腺炎による甲状腺中毒症からの移行により発症することもあるが、甲状腺中毒症を経ないで発症することもある。甲状腺機能低下症の頻度は報告によってかなり幅があるが、2018年に報告されたランダム化比較試験のメタ解析では、抗 CTLA-4 抗体で 3.8%、抗 PD-1 抗体で 7.0%、両者の併用で 13.2%となっている⁷⁶⁾。(Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) に基づく甲状腺機能低下症は、顕在性のもの、すなわち TSH の上昇に加えて FT₄、FT₃ が基準範囲下限を下回るものか、TSH の上昇のみでも症状があり治療を要するものを差す)。ICI による甲状腺中毒症と甲状腺機能低下症は、同一の機序で発生する病態

という意味で、近年では「甲状腺 irAE」と一括りで報告されるようになってきた。その頻度は、101 の臨床治験（2017 年 8 月までの第 1～第 3 相）のメタ解析によると、抗 PD-1 抗体や PD-L1 抗体の方が抗 CTLA-4 抗体よりも高く、同じカテゴリー内の薬でも薬剤間に差がある（表 4）⁷⁷⁾。甲状腺機能低下症の発症時期は、中毒症の好発時期より少し遅れる。

顕在性の甲状腺 irAE（TSH に加えて FT₄ あるいは FT₃ 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⁷⁸⁻⁸⁰⁾。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⁸⁰⁻⁸¹⁾、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、背景に程度の強い慢性甲状腺炎（橋本病）があること、甲状腺 irAE 発症時の TPOAb が陽性であることなどが、甲状腺機能低下症の顕在化、重症化（永続的に甲状腺ホルモン補充が必要）のリスクになる可能性が示唆されている^{81, 82)}。

表 4. 第 1～第 3 相の臨床治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 77 から作成

② 中枢性甲状腺機能低下症

中枢性甲状腺機能低下症は、下垂体 irAE としての下垂体炎に伴って発症

し、通常は中枢性副腎皮質機能低下症を合併する。下垂体 irAE の頻度は、甲状腺 irAE とは逆に抗 CTLA-4 抗体で高く、CTLA-4 が正常下垂体にも発現していることと関連している可能性が考えられている。イピリムマブによる下垂体炎の頻度は、後ろ向きコホート研究で 9~17% と報告されているが⁸³⁻⁸⁶⁾、我が国からの前向きコホート研究では、イピリムマブで 24%、ニボルマブあるいはペムブロリズマブで 6% というデータもでて⁸⁷⁾いる。研究の精密度の違いに加えて、人種差の存在も示唆される。発症時期は、ICI 開始数 2~3 か月が多いが⁸⁸⁾、1 年以上して発症したという報告もある。

甲状腺機能予後として、下垂体炎に伴う甲状腺機能低下症は、経過中回復することが多いとされている（副腎皮質機能は回復しない）⁸⁵⁾。

【治療】

下垂体炎に対する高用量のプレドニゾン治療は、低用量の治療よりも全生存期間を短縮させる可能性が示唆されており⁸⁹⁾、通常は不足したホルモンの補充のみを行う。具体的には、原発性でも中枢性でも甲状腺機能低下症に対してはレボチロキシン補充を行うが、中枢性甲状腺機能低下症には、通常中枢性副腎皮質機能低下症が合併しており、ヒドロコルチゾン補充を先行させる（少なくともレボチロキシンを先行させない）ことが重要である。なお、がんの治療に伴う甲状腺機能低下症の特徴として、悪液質に伴う腸管浮腫によるレボチロキシンの吸収低下や、がんの腸管浸潤等に伴うレボチロキシンの内服不能という状況が発生しうるが、その場合にレボチロキシンの静注製剤が使用可能である。原疾患に対する ICI 治療の継続の可否については、甲状腺 irAE も下垂体 irAE も、合併した方が全生存期間は長いというデータがでてきており、基本的に ICI を中止する必要はない。

B. TSH の合成・分泌を抑制する薬剤

副腎皮質ステロイド薬（プレドニゾンで 30mg/日以上、デキサメサゾンで 0.5mg/日以上）⁹⁰⁾、高用量のドブタミン、ドパミン（1 μ g/kg/分以上）、オクトレオチド（100 μ g/日以上）は、TSH の分泌を抑制する^{91,92)}。しかし一般的には、TSH の範囲は 0.08~0.4 μ IU/mL 程度となり、中枢性甲状腺機能低下症（典型例では TSH 0.01 μ IU/mL 以下）までには陥らない⁹³⁾。

1) ドパミン塩酸塩

ドパミンは約 50%のヒトにおいて TSH の分泌を抑制する⁹⁴⁻⁹⁷⁾。下垂体においてドパミンとブロモクリプチンなどのアゴニストはドパミン D2 受容体を介して、TSH の分泌を抑制する⁹⁸⁾。

ドパミンは視床下部では D2 受容体を介して TRH の分泌を促進するが、ドパミン投与によって血中 TSH は低下するので、この視床下部での TRH 分泌促進作用は、下垂体における TSH 分泌抑制を代償できない。一方で例えばプロラクチノーマに対する長期的なブロモクリプチン投与は中枢性甲状腺機能低下症を惹起しない。

ICU に入院中の重篤な患者においてドパミンあるいは副腎皮質ステロイド薬が投与されていた場合に TSH が抑制された中枢性甲状腺機能低下症がみられ、遷延した場合は予後不良であったという報告がある⁹⁴⁾。

先天性原発性甲状腺機能低下症患者にドパミンが使用され TSH 抑制が起きたために、新生児スクリーニングで偽陰性となった例が報告されている⁹⁹⁾。

NTI を呈する重篤な状態の患者に対するドパミンの持続静注は、さらなる視床下部-下垂体-甲状腺系の抑制を助長し、医原性の中枢性甲状腺機能低下症を引き起こす事がある^{100, 101)}。

逆に、ドパミン受容体拮抗剤であるメトクロプラミドあるいはドンペリドンの投与は原発性甲状腺機能低下症の TSH を増加させる¹⁰²⁻¹⁰⁴⁾。

甲状腺ホルモンが正常に存在すれば TSH 上昇が抑制されるが、甲状腺機能低下症ではこの抑制が効かないために増加反応を認める。

2) ドブタミン塩酸塩

ドブタミンの急性投与により TSH の分泌が抑制された報告がある¹⁰⁵⁾。

3) 副腎皮質ステロイド薬

大量の副腎皮質ステロイド薬は視床下部における TRH 遺伝子発現を抑制することで TSH の分泌を抑制する¹⁰⁶⁾。しかし長期にわたって大量の副腎皮質ステロイド薬が投与されても甲状腺機能低下症にはならない。例えば慢性的に血中コルチゾールが過剰となるクッシング症候群では、レボチロキシンの補

充を必要とするような中枢性甲状腺機能低下症を呈さない。その理由として T_4 、 T_3 の低下による TSH 上昇が副腎皮質ステロイドによる TSH 分泌抑制よりも強力であるためと考えられている⁹¹⁾。

4) ソマトスタチン誘導体

オクトレオチド酢酸塩などのソマトスタチン誘導体は下垂体腫瘍（先端巨大症や TSH 産生腫瘍など）の内科的治療に用いられるが、下垂体からの TSH 分泌および TRH に対する反応を血中甲状腺ホルモン値に影響を与えることなく抑制する^{107, 108)}。

ソマトスタチン誘導体による治療を受ける先端巨大症の患者では、約 2% に中枢性甲状腺機能低下症が起こるという報告がある¹⁰⁹⁾。

しかしながらソマトスタチン誘導体による TSH 分泌抑制は一時的なものであり、一般的には中枢性甲状腺機能低下症を引き起こさないとされている¹¹⁰⁾。

5) ベキサロテン

ベキサロテンはレチノイド X 受容体 (retinoid X receptor: RXR) の選択的リガンドであり、皮膚 T 細胞リンパ腫の治療に用いられるが、TSH 産生を抑制して中枢性甲状腺機能低下症を引き起こす。その頻度は服用中の患者のおよそ 90% に起こる¹¹¹⁾。ベキサロテン開始後、数日から 1 週間で FT_4 と TSH の低下を認める。ベキサロテンは細胞実験では、TSH β サブユニット遺伝子プロモーター活性を約 50% に抑制する。また甲状腺ホルモンのクリアランスも促進するため、中枢性甲状腺機能低下症を増悪させる。クリアランス増加のメカニズムは不明だが、脱ヨウ素酵素とは無関係で、肝臓における酸化、グルクロン酸化、硫酸化が関与していることが示唆されている¹¹²⁾。このためベキサロテンによる中枢性甲状腺機能低下症では通常約 2 倍のレボチロキシンの補充が必要となる¹¹³⁾。

ベキサロテンによる中枢性甲状腺機能低下症は、ベキサロテン投与量が 96 - 320 mg/m²/日の範囲では用量依存性はない。ベキサロテン投与前のレボチロキシンの投与が、中枢性甲状腺機能低下症を予防するのに有効である¹¹⁴⁾。一方でベキサロテン投与を中止すれば甲状腺機能は正常化する。また、汎レチ

ノイド受容体 (retinoic acid receptor:RAR および RXR) アゴニストである 9-cis-レチノイン酸でも、中枢性甲状腺機能低下症が起こり得る¹¹⁵⁾。しかし重症の瘡癩に用いられる 13-cis-レチノイン酸では中枢性甲状腺機能低下症は認められていない¹¹⁶⁾。

6) オクスカルバゼピン

カルバマゼピン (後述) と構造は似ているものの、カルバマゼピンより、肝臓における薬物代謝酵素の誘導が少ないとされているが、視床下部・下垂体系に作用して TSH 分泌を抑制し、血中の T_4 の減少と正常域の TSH 値を示す¹¹⁷⁾。この結果、中枢性甲状腺機能低下症をきたした症例報告もあるので、TSH が正常でも甲状腺機能低下症の臨床所見に注意する必要がある¹¹⁸⁾。一般的にオクスカルバゼピンの投与を中止すれば血中 T_4 は正常化する¹¹⁹⁾。

【治療上の注意と治療法】 中枢性甲状腺機能低下症を示すので、NTI との鑑別が必要となる。原疾患による甲状腺ホルモンの変化に対し、一般的にはレボチロキシンを補充しない。薬剤による甲状腺機能低下症が強く疑われる場合には、これら薬剤を中止する。本剤の中止不可能な場合で、補充が必要と判断した場合には慎重にレボチロキシンを投与する。

C. 甲状腺ホルモンの代謝を促進するもの

これらの薬剤は甲状腺ホルモン (T_4 、 T_3) の代謝を促進する。慢性甲状腺炎 (橋本病) などにより甲状腺ホルモン産生予備能があまりない場合やレボチロキシリン補充中の患者において、これらの薬剤を投与した場合には、甲状腺機能低下症が発症することがあり、レボチロキシリンの補充やその補充量の増量調節が必要となる場合がある。

1) 抗てんかん薬 (フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン、レベチラセタム、バルプロ酸)

フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピンは、肝臓における薬物代謝酵素系 (cytochrome p450 complex : CYP3A など) を誘導して、抱合による T_4 代謝を促進する²⁰⁾。正常者では、negative feed back 機構を介

して TSH 増加による甲状腺ホルモン合成・分泌が高まり代償され正常化する。しかし、甲状腺に機能障害（慢性甲状腺炎（橋本病）、潜在性あるいは顕在性甲状腺機能低下症など）があると、甲状腺ホルモンの合成・分泌能の低下のため、代償できずに機能低下症が顕在化（TSH が上昇）する²⁰⁾。甲状腺機能低下症でレボチロキシンを補充中の患者では、投与量を増やす必要がある。

バルプロ酸¹²⁰⁻¹²²⁾、レベチラセタム¹²³⁾も、同様な機序で甲状腺機能低下症を惹起する可能性が報告されている。

フェニトイン・カルバマゼピンは、上記の薬物代謝系を誘導するとともに、結合蛋白(TBG)と甲状腺ホルモンの結合を阻害するため、血中総 T₄ は 40%程度減少、総 T₃ はそれより軽度減少する。FT₄ は多くのキットでは、artifact として低く測定されるが、血中 TSH の値は正常域にとどまる²⁰⁾。機能低下症か否かは TSH の値で判断する。

【治療上の注意と治療法】

起因薬剤を中止する。中止できない場合はレボチロキシンを補充する。

2) 抗結核薬

リファンピシンは、上記フェニトインなどと同様に肝臓における薬物代謝酵素系(CYP3A など)を誘導して、抱合による T₄ 代謝を促進する²⁰⁾。甲状腺に機能障害（慢性甲状腺炎（橋本病）、潜在性あるいは顕在性甲状腺機能低下症など）があると、甲状腺ホルモンの合成・分泌能の低下のため、代償できずに機能低下症が顕在化（TSH が上昇）する²⁰⁾。

D. 甲状腺ホルモン結合蛋白(TBG)を増加させるもの

1) エストロゲン、フルオロウラシル

エストロゲン製剤や選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM : selective estrogen receptor modulator）であるラロキシフェンやバゼドキシフェン（骨粗鬆症治療薬）、タモキシフェン（乳がん治療薬）、そしてフルオロウラシル（核酸代謝拮抗薬）は、TBG のシアル化促進による半減期の延長により血中 TBG を増加させ、総 T₄ を上昇させる。総 T₃ に対する影響は軽微である

124-134)。またエストロゲンは肝臓における TBG の合成を促進するという報告もある¹³⁵⁾。

【治療】レボチロキシン補充中の患者で、エストロゲン製剤を服用している場合には、その補充必要量が 30~50%増加するが、SERM では一般にその影響は軽度とされている。起因薬剤が中止できない場合は、レボチロキシンの補充あるいはその補充量を調節する¹³⁰⁾。

E. 腸管からの甲状腺ホルモン（レボチロキシン）の吸収を阻害する薬剤

レボチロキシンが以下の薬剤と一緒に投与されると、腸管での吸収が阻害され甲状腺機能低下症が顕在化する可能性が考えられる。

1) コレスチラミン、コレスチミド(陰イオン交換樹脂)

レボチロキシンが投与されている場合、腸管での吸収を阻害する可能性が考えられる^{136, 137)}。 *In vitro* では 50mg のコレスチラミンが 3mg のレボチロキシンを吸着する能力があるとされる。ラット腸を用いた実験でもコレスチラミンがないと 73.9%通過するレボチロキシンがコレスチラミン存在下では 2.3%しか通過しなかったと報告されている。両薬剤を投与する場合には少なくとも 6 時間以上の間隔を空けるのが望ましいとされる。甲状腺機能低下症に高脂血症を合併した場合には後者の治療薬として HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン系薬）などを使用したほうが望ましい。特殊なケースとして、術後甲状腺機能低下症に対して外因性に投与されたレボチロキシンにより甲状腺中毒症状を呈した症例にコレスチラミンが投与されて、血中甲状腺ホルモン値が低下した報告がある¹³⁵⁾。我が国では使用されていないが、コレスチポール (colestipol) もレボチロキシンの吸収を阻害する可能性がある¹³⁹⁾。

2) 水酸化アルミニウム

水酸化アルミニウムは多くの制酸剤の成分として用いられており、様々な薬剤と相互作用することが知られている¹⁴⁰⁾。水酸化アルミニウムはレボチロキシンを非特異的に吸着することでその吸収を妨げると考えられている。*In vitro* の研究で水酸化アルミニウムはレボチロキシンを濃度依存性に吸着す

る。水酸化アルミニウムをレボチロキシンとともに投与すると2週間後には血清TSHの増加がみられ、4週間後にはさらに増加する¹⁴¹⁾。水酸化アルミニウムを含む制酸剤が投与されている場合にはTSHをモニターし、TSHが上昇した場合にはレボチロキシンの投与量の調整もしくは水酸化アルミニウムの中止が必要となる。

3) 炭酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、ポリカルボフィルカルシウム

カルシウム製剤は骨粗鬆症の治療などに用いられるが、レボチロキシンと一緒に投与されるとレボチロキシンを吸着することでその吸収を妨げると考えられている¹⁴²⁾。4時間空けて投与すればこの障害は避けられるとされる。

4) 硫酸鉄、スクラルファート、活性炭、塩酸セベラマー、ポラプレジンク

硫酸鉄は鉄イオンがレボチロキシンと複合体を形成することで、その吸収を妨げると考えられている^{143, 144)}。両薬剤を同時に投与すると、TSH上昇と一部症例でfree T₄ indexの低下と臨床的な症状スコアの悪化がみられた。鉄剤とレボチロキシンは広く使用されている薬剤でしばしば併用して用いられることが多いので注意を要する。複合体を作るのを避けるには2剤の投与間隔を2時間以上空ける必要がある。

スクラルファートは胃・十二指腸潰瘍の治療薬として用いられ、最近では市販のOTC医薬品にも配合されているが、レボチロキシンをスクラルファート投与2時間半に服用させるとTSHの上昇がみられたとの報告がある¹⁴⁵⁾。*In vitro*の実験でもスクラルファートはレボチロキシンを強く結合することが明らかにされている¹⁴⁶⁾。

動物実験では活性炭もレボチロキシン吸収を抑える作用があることが報告されている¹⁴⁶⁾。炭酸カルシウムがレボチロキシンの吸収を妨げることから^{142, 148)}、同じ様に燐酸を結合する作用により透析患者で使用されている塩酸セベラマーもレボチロキシンを吸着することで、レボチロキシンの吸収を抑える可能性がある¹⁴⁸⁾。レボチロキシン内服中の透析患者を調べたところ炭酸カルシウムと塩酸セベラマーを内服していた患者は酢酸カルシウム内服中の患者よりTSHが高かったと報告されている。我が国でも平成17年度に1例副作用報告がなされている。ポラプレジンクはレボチロキシンと併用されるとキ

レートを形成し、その吸収を低下させる可能性がある。

5) オメプラゾール

オメプラゾールの投与による胃酸分泌の低下により、甲状腺機能低下症患者におけるレボチロキシンの補充量の増加が必要であったという報告がある¹⁴⁹⁾。従って、他の類薬でも同様の影響が考えられる。

6) ラロキシフェン

ラロキシフェンがレボチロキシンのと同時に投与されるとその吸収を妨げる可能性があるが、その機序は不明である¹⁵⁰⁾。

7) シプロフロキサシン（経口投与）

レボチロキシンの補充療法中の甲状腺機能低下症の2例にニューキノロン系抗菌薬であるシプロフロキサシンが経口投与された際、甲状腺機能低下症が増悪してTSHの上昇、FT4値の低下、臨床症状の悪化をみたという報告がある¹⁵¹⁾。シプロフロキサシンがレボチロキシンの吸収を妨げたと考えられるがその機序は不明である。

【治療上の注意と治療法】

これらのレボチロキシンの吸収を阻害する薬剤を服用する場合には、少なくとも数時間以上の間隔をあけて、両剤を服用する。他剤との服用間隔をあげる意味で、レボチロキシンの就寝前投与なども考慮すべきであろう¹⁵²⁾。

F. その他

1) Highly active anti-retroviral therapy (HAART) 療法

Human immunodeficiency virus (HIV) 感染者においては、種々の内分泌異常を合併する可能性が報告されているが、甲状腺機能については非感染者との有意な変化は認められていない¹⁵²⁾。HIV 感染症に伴う低栄養や全身状態の悪化はNTIによりT₃、T₄が低下し甲状腺機能低下の原因となる¹⁵⁴⁾。HIV に対して行われる「強力な抗レトロウイルス療法 (highly active anti-retroviral therapy: HAART) では、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)」の状態となることがある¹⁵⁴⁾。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、定期的な甲状腺機能検査が必要である。

2) 性腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導体（ゴセレリン酢酸塩など）

ゴナドトロピン放出ホルモン(gonadotropin releasing hormone: GnRH)誘導体であるゴセレリン酢酸塩による甲状腺機能低下症の副作用報告が平成16年度になされている。高用量GnRH投与を持続するとGnRH受容体の下向き調節が起こり、ゴナドトロピンの分泌低下によりエストロゲンとプロゲステロンの分泌が抑制される。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を誘発すると考えられている¹⁵⁵⁾。破壊性甲状腺炎により、一過性の甲状腺機能低下症が報告されている¹⁵⁶⁻¹⁵⁹⁾。

3) 経腸栄養剤

長期的に経腸栄養剤のみで栄養されている重症疾患を有する小児において、ヨウ素欠乏により甲状腺機能低下症が惹起されたとの報告がある¹⁶⁰⁻¹⁶²⁾。経腸栄養剤のみの期間は6か月～6年で、大部分は甲状腺腫に気づかれ、その後の検査で甲状腺機能低下症が明らかとなっている。年齢は4～14歳で、基礎疾患は重症心身障害児が多い。いずれもヨウ素補充、レボチロキシナトリウムの治療後のヨウ素補充、レボチロキシナトリウム治療後の育児用粉乳への変更により、甲状腺機能低下症が改善している。これらの症例で用いられた経腸栄養剤中のヨウ素濃度は、いずれも日本での同年齢のヨウ素摂取推奨量を満たすには不十分であった。「日本人の栄養摂取基準（2020年版）」では、成人のヨウ素の推奨摂取量は $130\mu\text{g}/\text{日}$ 、乳児の目安量は $100\sim 130\mu\text{g}/\text{日}$ である(表2)¹⁶²⁾。経腸栄養についてのガイドラインでは、小児の栄養管理において「静脈栄養および経腸栄養施行時には、年齢に合わせた1日必要量のビタミンおよび微量元素を投与する」と記載されているが¹⁶³⁾、主要経腸栄養剤等の中で同年齢のヨウ素摂取推奨量を満たすものは少ない(表5)^{160, 162, 165-167)}。2019年に発売されたイノラス配合経腸用液はヨウ素、セレン、クロム、モリブデン、カルニチン、コリンを配合している。

ヨウ素含有が少ない経腸栄養剤のみで長期栄養管理をする場合は補充が必要

となる。薬品以外の補充方法として、濃厚流動食の併用や、昆布だしや昆布茶などの注入などがある。

表 5 経腸栄養剤のヨウ素含有量

経腸栄養剤	ヨウ素含有量 ($\mu\text{g}/100\text{kcal}$)
エネーボ	-
ニューMA-1	1.7
エレンタール	5.1
エレンタールP	7.9
アイソカルジュニア	10.0
イノラス	14.4

10. 典型的症例概要

●ICI 併用による下垂体炎による下垂体機能低下症（自験例）

40歳代女性。転移性悪性黒色腫に対するICI併用2コース施行後に全身倦怠感と頭痛を自覚。ACTH 15.13 pg/mL, コルチゾール 1 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、TSH 0.33 $\mu\text{U}/\text{mL}$ 、FT₄ 0.56 ng/dL、FT₃ 1.8 pg/mL、と中枢性副腎皮質機能低下症と中枢性甲状腺機能低下症が疑われ、内分泌内科コンサルト。下垂体造影MRIで著明な下垂体腫大を認め、下垂体炎に伴う下垂体機能低下症と診断。治療として補充量のヒドロコルチゾン 10mg/日から開始し、3日後にレボチロキシン 25 μg を追加。1.5か月後には下垂体腫大は消失し（図3）、5か月後にはレボチロキシン中止しても甲状腺機能は正常を維持。一方で、中枢性副腎皮質機能低下症は改善せず、ヒドロコルチゾンは継続。

●TKI による甲状腺機能低下症（自験例）

73 歳・男性

既往歴：11 年前に左腎細胞癌にて摘出術を受けた。

現病歴：20XX 年 11 月、甲状腺左葉に長径 1.5 cm 大の充実性結節を指摘され、精査目的で当院受診。

臨床経過：右腎臓に腎細胞癌の転移を認めたため、ソラフェニブ投与を継続したが、転移巣の治療効果が認められなかったためスニチニブに投与変更された。スニチニブ投与前の甲状腺機能は正常で、抗甲状腺自己抗体 (TgAb や TPOAb) は陰性であった。しかし、投与後 6 か月で甲状腺機能が低下を示し、レボチロキシン 100 μ g/日まで増量を要した。また、甲状腺内の結節は細胞診で濾胞性腫瘍が疑われた。この甲状腺腫瘍および甲状腺全体の体積は経時的に著明な縮小を示したが、併存していた副甲状腺嚢胞の体積変化は認められなかった (図 4)¹⁶⁸⁾。本症例は、スニチニブ投与後に、甲状腺機能低下症進展と甲状腺体積・甲状腺腫瘍の縮小が併行して生じている。

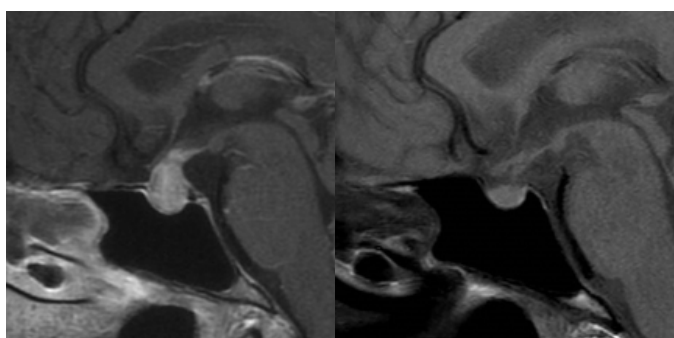


図 3

左：下垂体炎発症時（造影 MRI）

右：ヒドロコルチゾン補充 1.5 か月後（単純 MRI）

図4 TKI 投与と臨床経過

年 月	20XX年		20XX+1年		20XX+2年			20XX+3年
	11月	3月	9月	3月	6月	8月	9月	
FT ₄ (0.7-1.6 ng/dL)	1.0	1.1	0.9	0.9	0.8	1.1	0.9	
FT ₃ (1.7-3.7 pg/mL)					2.3	2.9	2.0	
TSH (0.3-5.0 μIU/mL)	2.3	2.6	2.1	5.5	20.5	9.0	7.3	
Tg (<35 ng/mL)	11.2	10.0	10.6	18.3	44.0	172.6	2.8	
US (体積:mL)	甲状腺腫瘍	1.09	1.16	1.31	0.44	0.25	0.20	0.13
	正常甲状腺	11.2	13.3	17.9	12.1	7.7	4.8	1.2
	副甲状腺嚢胞	3.5	4.2	4.2	2.6	4.0	3.5	4.6

治療	ソラフェニブ	スニチニブ	レボチロキシン
		800mg /日	(1クール: 50mg /日・4週間、休薬2週間)