

## (5) 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こり、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・分泌の低下がおこり、二次的に甲状腺機能低下症がおこる。また、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はある。しかしながら、多くの重篤な疾患（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 (非甲状腺疾患による低 T3 症候)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、FT4、FT3、抗 TgAb、抗 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。原疾患による甲状腺機能の変化による nonthyroidal illness (非甲状腺疾患による低 T3 症候群)との判別が最も難しく、かつ治療の上でも重要である<sup>6-11)</sup>。

### (1) 原発性甲状腺機能低下症

一般に、血中 TSH 増加、FT4、FT3 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）やヨード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 FT4、FT3 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

服薬歴との関係など、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や寛解中バセドウ病を基礎に発症する<sup>5)</sup>。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) Nonthyroidal illness (非甲状腺疾患における低 T3 症候群)<sup>6-11)</sup>

入院するような疾患を持つ患者においては、いわゆる nonthyroidal illness (非甲状腺疾患における低 T3 症候群)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。Nonthyroidal illness (非甲状腺疾患における低 T3 症候群)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、nonthyroidal illness (非甲状腺疾患における低 T3 症候群)の回復期や腎不全では $\sim 20 \mu\text{U}/\text{mL}$  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(「薬剤毎の特徴」を参照)。インターフェロン、アミオダロンなどによるものは、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(nonthyroidal illness: 非甲状腺疾患における低 T3 症候群)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  $10\sim 20 \mu\text{U}/\text{mL}$  を超えるようであれば、慎重にレボチロキシナトリウム(サイロキシン:  $l\text{-T}_4$ )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ナトリウムを補充する。高齢者や心臓疾患などがある患者では、さらに少量( $12.5 \mu\text{g}/\text{日}$ 程度)より慎重に投与する。レボチロキシナトリウム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ナトリウムを補充する。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、レボチロキシナトリウムを補充する。

## 7. 医薬品ごとの特徴

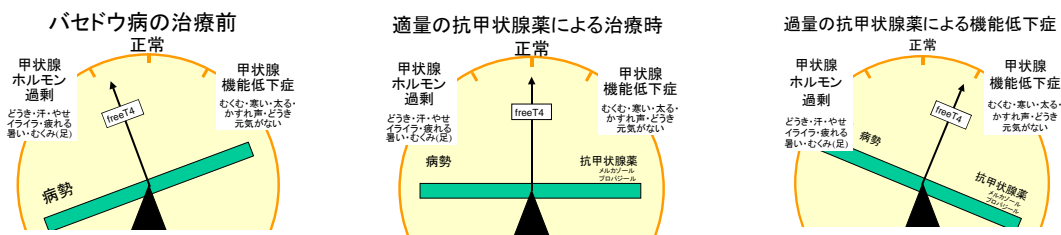
医薬品によって甲状腺機能低下症の発生機序・発生時期などは異なる。

### 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（プロピルチオウラシル（PTU）、チアマゾール（MMI））

バセドウ病（一部でプラマー病（機能性甲状腺腺腫））の治療に用いられる薬剤である。

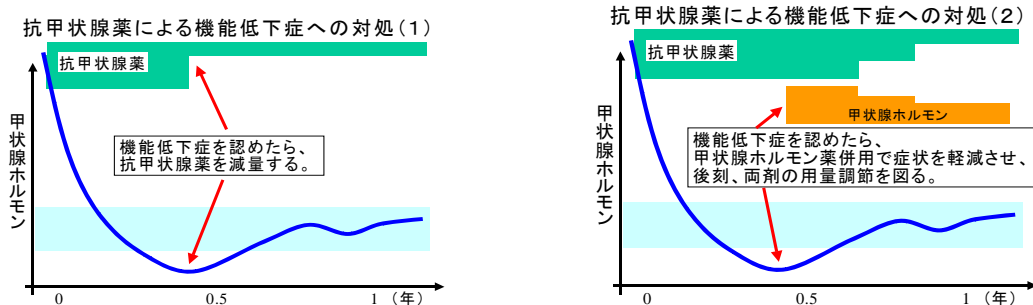
【発生機序・頻度など】ホルモン合成抑制が薬理機作なのでホルモン低下は作用そのものだが、病勢に応じた適量×適切な期間を超えて投与されると、甲状腺機能低下症となる（参考図1）。またバセドウ病治療開始初期には、甲状腺ホルモン測定値が正常値、あるいは高値でも、甲状腺機能低下症の症状（むくむ、手足がつる、CK上昇）が出現することがある。



参考図1

【治療】(1) 抗甲状腺薬を減量してホルモン値を正常に復させる、(2) 一時的にレボチロキシナトリウムを併用補充する、などが勧められる（参考図2）。

なお、甲状腺機能低下症発症予防のために、バセドウ病治療ガイドライン（日本甲状腺学会 南江堂）によると、軽症バセドウ病患者ではチアマゾールの添付文書記載（30mg/日）より少量（15mg/日）より開始し、検査値を見ながら用量調節することが推奨されている<sup>12)</sup>。



参考図2

### **\* 胎児・新生児に対する抗甲状腺剤の影響**

**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。妊娠を計画している人、妊娠初期（～8 週）の甲状腺機能亢進症の治療には、MMI よりも PTU の使用が推奨されている<sup>12)</sup>。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（乳汁中濃度/血漿中濃度≒1）。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することはほとんどない<sup>12)</sup>。

**妊婦・授乳婦甲状腺機能低下症に対するサイロキシン治療の児への影響**：妊娠、授乳中の母体へのサイロキシンの補充は、胎児、新生児への影響は無いと考えられている。母体の甲状腺ホルモンが不足していると間接的に（胎盤の発育が悪くなるために）胎児に影響し得る。妊娠中は TBG の増加により甲状腺ホルモンの必要量が増すために、頻回に母体の甲状腺機能をチェックして補充量を調節する。妊娠中は、潜在性甲状腺機能低下症であっても、サイロキシンを補充して正常機能に維持する<sup>13)</sup>。

### **2) ヨードあるいはヨード含有医薬品：**

ヨードは甲状腺ホルモンの重要な原料だが、もともとヨード充足地域である我が国（主な食品のヨード（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）ではヨード摂取で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( $\mu\text{g}/100\text{g}$ ) | 食品    | ヨウ素( $\mu\text{g}/100\text{g}$ ) |
| こんぶ       | 131000                           | いわし   | 268                              |
| わかめ       | 7790                             | さば    | 248                              |
| あまのり      | 6100                             | かつお   | 198                              |
| 大豆、国産     | 79                               | バター   | 62                               |
| あずき       | 54                               | 鶏肉    | 49.9                             |
| こめ、精白米    | 39                               | 鶏卵、卵黄 | 48                               |
| グリーンピース、生 | 20                               | あじ    | 31.2                             |
| 食パン       | 17                               | 牛肉    | 16.4                             |
| さつまいも     | 9.3                              | 豚肉    | 17.8                             |
| たまねぎ      | 8.4                              | 普通牛乳  | 6                                |

(五訂 日本食品成分表 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( $\mu\text{g}/\text{日}$ )**

| 性別<br>年齢 | 男性           |             |             | 女性           |             |             |
|----------|--------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|
|          | 推奨量<br>(RDA) | 目安量<br>(AI) | 上限量<br>(UL) | 推奨量<br>(RDA) | 目安量<br>(AI) | 上限量<br>(UL) |
| 0~5(月)   | -            | 130         | -           | -            | 130         | -           |
| 6~11(月)  | -            | 170         | -           | -            | 170         | -           |
| 1~2(歳)   | 60           | -           | -           | 60           | -           | -           |
| 3~5(歳)   | 70           | -           | -           | 70           | -           | -           |
| 6~7(歳)   | 80           | -           | -           | 80           | -           | -           |
| 8~9(歳)   | 100          | -           | -           | 100          | -           | -           |
| 10~11(歳) | 120          | -           | -           | 120          | -           | -           |
| 12~14(歳) | 140          | -           | -           | 140          | -           | -           |
| 15~17(歳) | 140          | -           | -           | 140          | -           | -           |
| 18~29(歳) | 150          | -           | 3000        | 150          | -           | 3000        |
| 30~49(歳) | 150          | -           | 3000        | 150          | -           | 3000        |
| 50~69(歳) | 150          | -           | 3000        | 150          | -           | 3000        |
| 70以上(歳)  | 150          | -           | 3000        | 150          | -           | 3000        |
| 妊婦(付加量)  |              |             |             | +110         | -           | -           |
| 授乳婦(付加量) |              |             |             | +190         | -           | -           |

- ・推奨量(RDA, Recommended Dietary Allowance):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(AI, Adequate Intake):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)。
- ・上限量(UL, Tolerable Upper Intake Level) :ある性・年齢階級に属するほとんど全ての人が、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。

【発生機序・頻度など】ヨード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、基礎に橋本病・放射性ヨード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<sup>14)</sup>。この現象を利用してバセドウ病の治療に意図的に大量無機ヨードが使用される場合もあるほどだが、一般には、ヨード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。特にヨード含有造影剤やヨード含有うがい薬（イソジンガーグル®など。1mL 中ヨード 7mg 含有）は頻度も高く要注意である<sup>15)</sup>。また OTC 医薬品（市販薬）（のどぬーるスプレー® 1mL 中ヨード 5mg 含有など）や、健康食品であるヨード添加卵や海藻類（特に昆布、根昆布、とろろ昆布など）に含まれているヨードでもしばしば甲状腺機能異常が見られる。アミオダロンについては別項で詳述する。

【治療】ヨード過剰摂取をやめるのが最善であるが、これが不可避の場合や機能低下の症状が強い場合は、一時的にレボチロキシナトリウムを併用する。

#### \* 新生児・乳児に対する影響

周産期における母体や児の過剰ヨード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ード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<sup>16)</sup>。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っていることから、周産期に母体、新生児ともにヨード含有消毒剤を極力使用しないように勧められているが、我が国では臍処置時に半数近くの施設で使用されており、注意が必要である。母体のヨード過剰摂取に伴い母乳を介して新生児、乳児の甲状腺機能低下症を引き起こしたという報告も、近年増加している。その多くは未熟児からの報告であり、新生児マススクリーニングのための採血が生後 5 日前後と 2～4 週間後の 2 回行われた事で、その間の母体へのヨード含有消毒剤使用によるヨード過剰が原因となった一過性甲状腺機能低下症が発見されている。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ので、この時期のヨード過剰摂取を防止することが必要であり、母体への継続的なヨード過剰摂取があった場合は、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をチェックし、母体のヨード摂取を制限するとともに、必要があれば甲状腺ホルモン補充療法を行う<sup>13)</sup>。

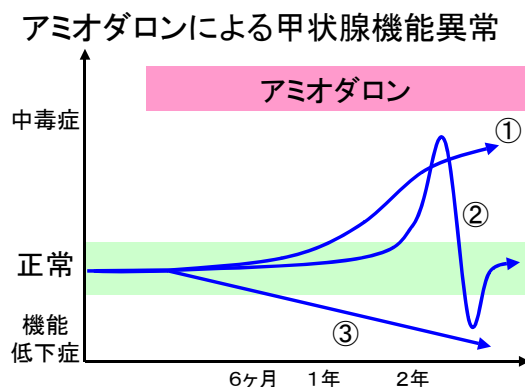
### 3) アミオダロン

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。

【発生機序・頻度など】ヨードを多く含有する為（本剤一錠（100mg）中にヨード（37mg））、甲状腺の面では、ホルモン過剰（中毒症の項参照）と機能低下の両極の障害が起こる（参考図3）<sup>17,18)</sup>。

甲状腺機能低下症（参考図の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。日本ではアミオダロン長期服用者 2 割程度に甲状腺機能低下症が発症するが、基礎に慢性甲状腺炎（橋本病）を持つ人や女性は特になり易いと言われている。

【治療】他の甲状腺機能低下症の治療に準じ、サイロキシンの補充が行われるが、通常の補充量よりも 2 倍程度の大量を要するとされる。なお、アミオダロン自体が致死性・難治性不整脈に使われること、休止してもすぐに甲状腺への影響がなくなるわけではないこと等より、継続使用されるのが通常である。



参考図 3

### 4) 炭酸リチウム

躁病・双極性障害の治療に用いられる薬剤だが内分泌系への副作用も種々知られている。

【発生機序・頻度など】リチウムが甲状腺に取り込まれホルモン分泌過程を阻害するのがその機序で、甲状腺機能低下症も約 10%の患者で見られる<sup>19)</sup>。甲状腺専門家の間では難治性甲状腺機能亢進症・甲状腺手術前・アイソトープ治療後に治療（甲状腺ホルモン低下）の目的で、意図的に使用される場合もあるほどである。またアミオダロンにも多少似て、その他の甲状腺機能障害も起こすことがある。

【治療】原病に鑑みてリチウムの継続が必要な場合が多いので、これは継続しながらレボチロキシンナトリウムを併用投与する事が多い。



## 5) インターフェロン製剤 (IFN)

临床上使用されている IFN には  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  の 3 種類があり、多くのサブタイプが存在する。生体内で IFN は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。IFN の作用としては、抗ウイルス作用をはじめ MHC class II や natural killer cell の活性化などさまざまな作用がある。人体において IFN はウイルス感染後速やかに分泌され 12 時間くらいでピークになり約 2 週間で消失する。これに対して B 型肝炎、C 型肝炎などの治療にはある特定のインターフェロン製剤が長期間大量投与されている。IFN 投与の人体における影響というのは、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。

### 【発生機序・頻度など】

#### [1] IFN の甲状腺抗体への影響

抗サイログロブリン抗体 (TgAb)、抗ペルオキシダーゼ抗体 (TPOAb) は自己免疫性甲状腺疾患 (橋本病、バセドウ病) のマーカーとして知られている。同じ抗体の検査であるサイロイドテスト (TGPA)、マイクロゾームテスト (MCPA) は TgAb、TPOAb に比べて感度が低く、スクリーニングに用いるには不適切である。TgAb、TPOAb で検討された慢性ウイルス肝炎における 10 のプロスペクティブスタディでメタアナリシスを行ったところ、IFN  $\alpha$  製剤投与により TgAb、TPOAb が 10.3% (1220 例中 126 例) の患者で陽性化し、また、治療前から陽性の患者ではその値が上昇した<sup>20-29)</sup>。

#### [2] 甲状腺機能低下症の発症頻度、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、INF 治療開始後 12 から 48 週間後であった。予後は INF 治療終了後 27 例 (38%) で回復しなかった。

#### [3] 甲状腺機能異常のメカニズム

IFN は、*in vitro* において TSH で刺激された甲状腺内のヨードの取り込みとサイロキシンの分泌を抑制し<sup>30)</sup>、また、*in vivo* ではヨードの有機化を抑制する<sup>22)</sup>。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<sup>31)</sup>、免疫に対する詳しいメカニズムは不明である。

#### [4] 甲状腺機能異常の予知と IFN 治療中の経過観察

甲状腺機能低下症の症状は、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その症状、および患者が機能低下症に気がつくか否かは個人差が大きい。TgAb、TPOAb が陽性患者では IFN の作用を受けやすい、また、TgAb、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、TPOAb を測定することが望ましい。治療開始後は 1~2 ヶ月に 1 度は甲状腺機能検査を行うことが望ましい。

【治療】 INF 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



チロキシナトリウム投与で対処するが、将来中止可能の場合が多いことを念頭に置くべきである。

#### 6) その他のサイトカイン

インターロイキン(IL-2)治療により約20%の患者において、無痛性甲状腺炎が起こり得る<sup>32)</sup>。顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)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<sup>33, 34)</sup>。

7) エチオナミド、パラアミノサリチル酸(PAS)は、ともにヨード有機化を、一部ヨード取り込みを阻害することによって機能低下症を来たし得る<sup>35, 36)</sup>。

#### 8) アミノグルテチミド

ステロイドホルモン合成の諸ステップやアロマターゼを阻害する薬剤で、ごく限られた領域(前立腺がん、乳がん、クッシング症候群、糖尿病神経障害等)で使用されることもあるが我が国では未発売である。

【発生機序・頻度など】詳しい機序は不明である。転移を伴う前立腺がんの治療として用いられたアミノグルテチミドにより31%に血中TSHの上昇がみられ、約7%に臨床的に明らかな甲状腺機能低下症を認めたという報告がある<sup>37)</sup>。

【治療】本剤投与の必要性和本症の発症を天秤にかけて決定する。本剤休止と甲状腺ホルモン補充の二つの方法がありうる。

#### 9) サリドマイド

妊婦服用時の短肢症等の催奇形性から社会的に大問題となり発売中止となった過去を持つ薬剤だが、悪性腫瘍の一部(多発性骨髄腫等)に有効であることが判明し、最近再び承認され、ごく専門施設に限って使用が再開されている。

【発生機序・頻度など】鎮静作用、好中球減少、便秘、発疹、末梢神経障害などが高度に起こることが知られているが、甲状腺機能異常も起きることが報告されている<sup>38, 39)</sup>。詳しい機序は不明である。

【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ナトリウムを併用することが妥当と思われる。

#### 10) スニチニブリンゴ酸塩

消化管間質腫瘍および腎細胞癌治療薬でチロシンキナーゼ阻害薬である。

【発生機序・頻度など】服用患者の62%にTSH異常値が認められ、内訳は36%に持続する原発性甲状腺機能低下症、17%に一過性の軽度のTSH増加、10%に単独のTSH抑制が認められた。甲状腺機能低下症になる前に、40%の患者がTSHの抑制を認めているので、(破壊性)甲状腺炎が起こっているという説もある。副作用としての甲状腺機能低下症が起こる詳しい機序は不明である<sup>40-42)</sup>。最近、ピロピルチオウラシルの約20%程度のTP0活性阻害作用を有すると報告された<sup>42)</sup>。

【治療】本剤投与を中止できる場合は中止するが、中止できない場合には

本剤を継続したままレボチロキシナトリウムを併用する。

## B. TSH の分泌を抑制する薬剤

副腎皮質ステロイド薬（プレドニゾン当量で 20mg/日以上）、高用量のドブタミン、ドパミン（1  $\mu$ g/kg/分以上）、オクトレオチド（100  $\mu$ g/日以上）は、TSH の分泌を抑制する<sup>43, 44)</sup>。一般的には、TSH の範囲は 0.08 ~ 0.4  $\mu$ U/mL 程度となり、機能低下症までには陥らない。

### 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<sup>45-48)</sup>。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。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。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、持続的な場合には予後が悪かったという報告がある<sup>44)</sup>。

\* 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<sup>49)</sup>。

### 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<sup>50)</sup>。

### 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 TSH の分泌を抑制する<sup>51)</sup>。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。その理由として T4、T3 の低下による TSH 上昇がグルココルチコイドによる TSH 分泌抑制よりも強力であるためと考えられている<sup>43)</sup>。

### 4) 酢酸オクトレオチド

ソマトスタチン誘導体であるオクトレオチドも下垂体からの TSH 分泌を抑制する<sup>52)</sup>。長期に亘って投与しても甲状腺機能低下症を生じないのは、甲状腺ホルモンの分泌低下により TSH 分泌の増加がもたらされてその効果が打ち消されるためと考えられている<sup>43)</sup>。但し、先端巨大症患者では、4% 程度にレボチロキシナトリウム補充が必要な機能低下症が起こり得るとされている（海外添付文書による）。

### 5) ベキサロテン (bexarotene: 我が国未承認)

抗腫瘍効果を目的として経口的に使用されるレチノイド X 受容体の選択的リガンドである bexarotane は、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 30~50% に起こる<sup>53)</sup>。また、汎レチノイド受容体 (RAR+RXR) アゴニストである 9-cis-レチノイン酸でも、中枢性の甲状腺機能低下症が起こり得る<sup>54)</sup>。

## 6) オキサカルバマゼピン(oxacarbamazepine : 我が国未承認)

カルマゼピン(後述)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 T4 の減少と正常域の TSH 値を示す。この結果、中枢性の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<sup>55)</sup>。

【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、nonthyroidal illness(非甲状腺疾患による低 T3 症候群)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、一般的にはサイ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おいては慎重にサイ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(T4、T3)の代謝を促進する。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サイロキシニン補充中の患者においては、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、サイロキシニン補充やサイロキシニン補充量の増量調節が必要となる場合がある。

### 1) フェノバルビタール、リファンピシン

フェノバルビタール、リファンピシンは、肝臓における薬物代謝酵素系(cytochrome p450 complex(CYP3A など))を誘導して、T4、T3 のクリアランスを促進する<sup>2, 56, 57)</sup>。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(橋本病、潜在性あるいは顕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<sup>58, 59)</sup>。リファンピシン投与では、橋本病 25 例中 3 例で、2 週間以内に起こったと報告されている<sup>60)</sup>。

### 2) フェニトイン、カルバマゼピン

肝臓における薬物代謝酵素系を誘導するとともに、結合蛋白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。遊離ホルモン(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<sup>2, 61, 62)</sup>。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サイロキシンを補充する。

## D. 甲状腺ホルモンの結合蛋白に関するもの

### 1) エストロゲン、フルオロウラシル

エストロゲンや選択的エストロゲン受容体モジュレーター (selective estrogen receptor modulator (SERM) : ラロキシフェン、タモキシフェン、ドロキシフェン (我が国未承認) など)、フルオロウラシルなどは、thyroxine binding globulin (TBG) のシアル化促進による半減期の延長により血中 TBG が増加し、総 T4 は増加する。総 T3 に対する影響は軽微である<sup>63-73)</sup>。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<sup>74)</sup>。

【治療】サイロキシン補充中の患者で、エストロゲンを服用している場合には、その補充必要量が 30~50% 増加するとされ、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、サイロキシンの補充あるいは補充量を調節する<sup>69)</sup>。

## E. 腸管からの甲状腺ホルモン(サイロキシン: レボチロキシンナトリウム)の吸収を阻害する薬剤

レボチロキシンナトリウム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)

レボチロキシンナトリウム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<sup>75, 76)</sup>。*In vitro* では 50mg のコレスチラミンが 3mg のレボチロキシンナトリウム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ナトリウム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ナトリウム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<sup>77)</sup>。我が国では使用されていないが、コレスチポール (colestipol) もレボチロキシンナトリウムの吸収を阻害する可能性がある<sup>78)</sup>。甲状腺疾患のない高脂血症患者での検討では一部で血清 T3 の低下がみられたが一過性で程度も軽度であった。

### 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<sup>79)</sup>。水酸化アルミニウムはレボチロキシンナトリウム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ナ

トリウム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シンナトリウム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週後にはさらに増加する<sup>80)</sup>。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シンナトリウム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、レボチロキシシンナトリウムと一緒に投与されるとレボチロキシシンナトリウムを吸着することでその吸収を妨げると考えられている<sup>81)</sup>。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（クレメジン等）、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シンナトリウム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<sup>82, 83)</sup>。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。鉄剤と甲状腺剤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 にも配合されているが、レボチロキシシンナトリウム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<sup>84)</sup>。*In vitro*の実験でもスクラルファートはレボチロキシシンナトリウムを強く結合することが明らかにされている<sup>85)</sup>。

動物実験では活性炭もサイロキシシン吸収を抑える作用があることが報告されている<sup>85)</sup>。炭酸カルシウムがレボチロキシシンナトリウムの吸収を妨げることから<sup>81, 87)</sup>、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シンナトリウムの吸収を抑える可能性がある<sup>87)</sup>。レボチロキシシンナトリウム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シンナトリウム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(添付文書より)。

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シンナトリウムの補充量の増加が必要であったという報告がある<sup>88)</sup>。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ナトリウム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<sup>89)</sup>。

## 7) シプロフロキサシン

サイロキシン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<sup>90)</sup>。シプロフロキサシンがレボチロキシンナトリウム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ナトリウム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ける意味で、レボチロキシンナトリウムの就寝前投与なども考慮すべきであろう<sup>91)</sup>。

## F. その他

### 1) Highly active antiretroviral therapy (HAART) 療法

Human immunodeficiency virus (HIV) 感染者においては、種々の内分泌異常が報告されている。甲状腺の異常に関しても、それが HIV 感染そのものによる異常か、全身性の疾患に罹患しているためのものかは、はっきりしない。食欲不振や体重減少を伴う HIV 感染患者においては、T3 あるいは FT3 の低下が認められるが、rT3 が低く（この点が nonthyroidal illness とは異なるとされる）、また TBG は増加していることが多い。後天性免疫不全症候群（AIDS）の治療として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 HAART 療法（核酸系逆転写酵素阻害剤、非核酸系逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤を数種類組み合わせるカクテル療法）においては、しばしば潜在性甲状腺機能低下症を伴う<sup>92, 93)</sup>。また、HAART 療法により、免疫機能の改善にともない甲状腺自己抗体が陽性になることがあり、甲状腺機能異常（バセドウ病や機能低下症）が起こり易いと考えられている（免疫再構築症候群）<sup>94)</sup>。従って、定期的な甲状腺機能の測定が必要である。

### 2) 性腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導体（酢酸ゴセレリンなど）

ゴナドトロピン放出ホルモン (gonadotropin releasing hormone: GnRH) 誘導体である酢酸ゴセレリン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<sup>95)</sup>。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<sup>96-99)</sup>。

### 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、ヨード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<sup>100, 101, 102)</sup>。経腸栄養剤のみの期間は8~11ヶ月<sup>100, 101)</sup>で、いずれも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(9歳、4歳、4歳のいずれも女児例)。1例は120 $\mu$ g/日のヨード補充、1例はレボチロキシナトリウムの短期治療後の50 $\mu$ g/日のヨード補充、1例はレボチロキシナトリウム治療後に育児用粉乳に変更され、甲状腺機能低下症が改善している。最近、後藤ら<sup>102)</sup>は、3年以上経腸栄養剤のみで栄養されている7例(2歳4か月から15歳7ヶ月)で甲状腺機能を検査し、2例(13歳女児、14歳男児)にヨード欠乏症と甲状腺機能低下症を認めたと報告している。これら5症例で用いられた経腸栄養剤中のヨード濃度は、いずれも日本での同年齢のヨード摂取推奨量<sup>103)</sup>を満たすには不十分であった。経腸栄養についてのガイドライン<sup>104)</sup>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、ビタミンおよび微量元素は必要量を投与する」と記載されているが、主要濃厚流動食等の中で医薬品11品目中ヨード濃度の記載があるものは3品目であり(エレンタール、エレンタールP、ヘバンED)、それらでも同年齢のヨード摂取推奨量は満たさない<sup>105)</sup>。長期的に経腸栄養剤のみで栄養する場合は、ヨード摂取推奨量に相当するヨード補充を全例で行う必要があり、補充が不十分と考えられる場合は、少なくとも6ヶ月に1回は甲状腺機能検査が必要である。

### 4) メシル酸イマチニブ (imatinib)

【発生機序・頻度など】甲状腺全摘を受けサイロキシシン補充を行っている患者で、チロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブ投与により軽度のFT4、FT3の低下と著しいTSHの上昇が認められ、補充量の増量が必要であったとの報告がなされた。詳しい機序は不明であるが、レボチロキシナトリウムの吸収を阻害するのではなく、下垂体に対する甲状腺ホルモン作用を阻害する可能性がある<sup>41)</sup>と報告されている。

【治療】本剤投与を中止できる場合は中止するが、中止できない場合には本剤を継続したままレボチロキシナトリウムを併用あるいは増量する。

## 7. 典型的症例概要

(1) インターフェロン製剤(IFN $\alpha$ ) + リバビリンによる甲状腺機能低下症例(図2)

50歳代、女性。C型慢性肝炎に対してインターフェロン製剤(ペグインターフェロン $\alpha$ -2b 200ug)週1回+リバビリン800mg/日の投与を開始された。約5ヶ月後、軽度の甲状腺ホルモン高値に引き続き、翌月以降急速に機能低下症に陥った。インターフェロン製剤投与前には陰性であったTSH受容体抗体(TRAb)が87.8%となりレボチロキシナトリウム(サイロキシ



ン) 補充を開始した。甲状腺ホルモンは正常化した。TRAb 高値は依然として持続している。阻害型の TSH 受容体抗体によるものと考えられる。HCV-RNA 陰性化した。

(2) アミオダロンによる例：70歳代、男性

疾患名：心室頻拍症（非持続型）、慢性心不全、糖尿病

上記疾患にて入院。入院2ヶ月前甲状腺機能(FT4 1.5ng/dL、FT3 2.4pg/mL、TSH 4.0 $\mu$ U/mL、TgAb(-)、TPOAb(-))とTSH やや高値。心室頻拍に対しアミオダロン400mg/日4日間、その後200mg/日に減量内服を開始し、以後維持投与。2ヶ月後FT4 0.6 ng/dL、FT3 1.9 pg/mL、TSH 9.0 $\mu$ U/mL、4ヶ月後FT4 0.6 ng/dL、FT3 1.6 pg/mL、TSH 25.4 $\mu$ U/mL となりレボチロキシナトリウム(ℓ-T4) 25 $\mu$ g/日より投与開始。1ヶ月後FT4 0.6 ng/dL、FT3 1.6 pg/mL、TSH 19.81 $\mu$ U/mLのため、ℓ-T4を50 $\mu$ g/日に増量する。増量2ヶ月後FT4 0.8 ng/dL、FT3 2.5 pg/mL、TSH 27.7 $\mu$ U/mL、4ヵ月後FT4 0.9ng/dL、FT3 2.3 pg/mL、TSH 19.3 $\mu$ U/mLのためℓ-T4を75 $\mu$ g/日に増量する。増量3ヶ月後FT4 1.0 ng/dL、FT3 1.8 pg/mL、TSH 9.4 $\mu$ U/mL、8ヶ月後FT4 1.1 ng/dL、FT3 2.4 pg/mL、TSH 10.6 $\mu$ U/mLである。高齢であることから、現在の量で経過フォロー中である。

## 8. 引用文献

### 全般的なもの

- 1) Surks MI, Sievert R. Drugs and thyroid function. N Engl J Med 333:1688-1694, 1995
- 2) Meier CA, Burger AC. Effects of drugs and other substances on thyroid hormone synthesis and metabolism. In "Werner & Ingbar's The Thyroid" 9<sup>th</sup> Edition, Lippincott Williams & Wilkins, pp229-246, 2005
- 3) Singer P. Primary hypothyroidism due to other causes. In "Werner & Ingbar's The Thyroid" 9<sup>th</sup> Edition, Lippincott Williams & Wilkins, pp745-753, 2005
- 4) 小沢安則 薬剤性甲状腺機能異常 ホルモンと臨床 54巻増刊号：98-103, 2006
- 5) 日本甲状腺学会診療ガイドライン. <http://thyroidumin.ac.jp/flame.html>

### Nonthyroidal illness に関するもの

- 6) Chopra IJ. Euthyroid sick syndrome: Is it misnomer? J Clin Endocrinol Metab 82:329-334, 1997
- 7) Utiger RD. Altered thyroid function in nonthyroidal illness and surgery. To treat or not to treat? N Engl J Med 333:1562-1563, 1995
- 8) Stockigt JR. Guidelines for diagnosis and monitoring of thyroid disease: nonthyroidal illness. Clin Chem 42:188-192, 1996
- 9) Attia J, et al. Diagnosis of thyroid disease in hospitalized patients: A systemic review. Arch Intern Med 159: 658-665, 1999
- 10) Kaptein EM. Thyroid function in renal failure. Contr Nephrol 50:64-72, 1987

- 11) Brent GA, Hershman JM. Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illness and low serum thyroxine concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 63:1-8, 1986

#### 甲状腺ホルモンの合成・分泌抑制に関するもの

- 12) [バセドウ病薬物治療のガイドライン2006]日本甲状腺学会編 南江堂、2006
- 13) 原田正平 ヨード含有消毒剤による新生児甲状腺機能低下症. *小児内科* 39:709-712, 2007
- 14) [ヨード欠乏・過剰をめぐる今日的課題]ホルモンと臨床 55:6(特集号)世界の医学社、2007
- 15) Sato K, Ohmori T, Shiratori K, Yamazaki K, Yamada E, Kimura H, Takano K. Povidone iodine-induced overt hypothyroidism in a patient with prolonged habitual gargling: urinary excretion of iodine after gargling in normal subjects. *Intern Med*. 46:391-395, 2007
- 16) 朝倉由美 新生児甲状腺機能に及ぼす母児へのヨード含有医薬品の影響 *小児科* 44:820-826, 2003
- 17) Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med* 118:706-714, 2005
- 18) 佐藤幹二 薬剤（アミオダロン）誘発性甲状腺疾患 *日本臨床* 63 巻増刊号 10:137-141, 2005
- 19) Johnston AM, Eagles JM. Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. *Br J Psychiatry* 175:336-339, 1999
- 20) Carella G, et al. Longitudinal study of antibodies against thyroid in patients undergoing interferon-alpha therapy for HCV chronic hepatitis. *Horm Res* 44:110-114, 1995
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 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
- 24) Morisco F, et al. Interferon-related thyroid autoimmunity and long-term clinical outcome of chronic hepatitis C. *Dig Liver Dis* 33:247-253, 2001
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 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
- 28) Bini EJ, 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

- 29) 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: 39–345, 2005
- 30) Yamazaki K, et al. Reversible inhibition by interferons alpha and beta of <sup>125</sup>I incorporation and thyroid hormone release by human thyroid follicles in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 77:1439–1441, 1993
- 31) Mazziotti G, et al. Innate and acquired immune system in patients developing interferon-alpha-related autoimmune thyroiditis: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4138–4144, 2005
- 32) Krouse RS, et al. Thyroid dysfunction in 281 patients with metastatic melanoma or renal carcinoma treated with interleukin-2 alone. *J Immunotherapy* 18:272–278, 1995
- 33) Hoekman K, et al. Reversible thyroid dysfunction during treatment with GM-CSF. *Lancet* 31:8766, 1991
- 34) Hansen PB, et al. Autoimmune hypothyroidism and granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *Eur J Haematol* 50:183–184, 1993
- 35) Drucker D, Eggo MC, Salit IE, Burrow GN. Ethionamide-induced goitrous hypothyroidism. *Ann Int Med* 100:837–839, 1984
- 36) 水谷宏, 他 パラアミノサリチル酸 (PAS) による甲状腺機能低下症を来した多剤耐性肺結核症の2例 *結核* 76:667–672, 2001
- 37) Figg WD, et al. Hypothyroidism associated with aminoglutethimide in patients with prostate cancer. *Arch Intern Med* 154:1023–1025, 1994
- 38) Badros AZ, et al. Hypothyroidism in patients with multiple myeloma following treatment with thalidomide. *Am J Med*. 112:412–413, 2002
- 39) Savary ND, et al. Severe hypothyroidism after thalidomide treatment. *J Royal Soc Med*. 97:443, 2004
- 40) Desai J, et al. Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med* 2006;145:660.
- 41) De Groot JW, et al. Tyrosine kinase inhibitors causing hypothyroidism in a patients on levothyroxine. *Ann Oncol* 17:1719–1724, 2006
- 42) Wong E, et al. Sunitinib induces hypothyroidism in advanced cancer patients and may inhibit thyroid peroxidase activity. *Thyroid* 17:351–355, 2007

#### **TSH分泌の抑制に関するもの**

- 43) Cohen RN, Wondisford FE. Factors that control thyroid function, In “Werner & Ingbar’s The Thyroid”, 9<sup>th</sup> Edition, Lippincott Williams & Wilkins, pp159–175, 2005
- 44) Heinen E, et al. Secondary hypothyroidism in severe non thyroidal illness? *Horm Metab Res* 13:284–288, 1981.
- 45) Cooper DS, et al. Dopaminergic modulation of TSH and its subunits: *in vivo* and *in vitro* studies. *Clin Endocrinol* 18:265–275, 1983
- 46) Anger T, et al. Increased dopaminergic activity inhibits basal and metoclopramide-stimulated prolactin and thyrotropin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 62:778–782, 1986
- 47) Boesgaard S, et al. Effect of dopamine and a dopamine D-1 receptor agonist on pulsatile thyrotrophin secretion in normal women. *Clin Endocrinol*

32:423-431, 1990

- 48) Brabant G, et al. Hypothalamic regulation of pulsatile thyrotropin secretion, *J Clin Endocrinol Metab* 72:145-150, 1991
- 49) Fillipi L, et al. Dopamin infusion: a possible cause of undiagnosed congenital hypothyroidism in preterm infants. *Pediatr Crit Care Me.* 7:249-251, 2006
- 50) Lee E, et al. Effect of acute high dose dobutamine administration on serum thyrotrophin (TSH). *Clin Endocrinol* 50:487-492, 1999
- 51) Samuels MH, et al. Effects of hydrocortisone on pulsatile pituitary glycoprotein secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 78:211-215, 1994
- 52) Itoh S, et al. Effect of subcutaneous injection of a long-acting analogue of somatostatin (SMS 201-995) on plasma thyroid-stimulating hormone in normal human subjects. *Life Sci* 42:2691-2699, 1988
- 53) Sherman SI, et al. Central hypothyroidism associated with retinoid X receptor-selective ligands, *N Engl J Med* 340:1075-1079, 1999
- 54) Dabon-Almirante CLM, et al. Related case report: In vivo suppression of thyrotropin by 9-cis retinoic acid, *Cancer J Sci Am* 5:171-173, 1999
- 55) Miller J, Carney P. Central hypothyroidism with oxcarbazepine therapy. *Pediatr Neurol* 34:242, 2006

#### **C. 甲状腺ホルモンの代謝促進に関するもの**

- 56) Oppenheimer JH, et al. Increased thyroxine turnover and thyroidal function after stimulation of hepatocellular binding of thyroxine by phenobarbital. *J Clin Invest* 47:1399-1406, 1968
- 57) Cavlieri RR, et al. Effects of phenobarbital on thyroxine and triiodothyronine kinetics in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 37:308-316, 1973
- 58) Isley, WL. Effect of rifampin therapy on thyroid function tests in a hypothyroid patient on replacement L-thyroxine. *Ann Intern Med* 107:517-518, 1987
- 59) Takasu N, et al. Rifampin-induced hypothyroidism in patients with Hashimoto's thyroiditis. *N Engl J Med* 352:518-519, 2005
- 60) Takasu N, et al. Rifampin-induced hypothyroidism. *J Endocr Inv* 29:645-649, 2006
- 61) Smith, PJ, Surks, MI. Multiple effects of 5, 5'-diphenylhydantoin on the thyroid hormone system. *Endocr Rev* 5:514-524, 1984
- 62) Surks, MI, DeFesi, CR. Normal serum free thyroid hormone concentrations in patients treated with phenytoin or carbamazepine. *JAMA* 275:1495-1498, 1996

#### **D. 甲状腺ホルモンと蛋白との結合に関するもの**

- 63) Bartalena L, Robbins J. Variations in thyroid hormone transport proteins and their clinical implications. *Thyroid* 2:237-245, 1992
- 64) Knopp RH, et al. Clinical chemistry alterations in pregnancy and oral contraceptive use. *Obstet Gynecol* 66:682-690, 1985
- 65) Steingold KA, et al. Comparison of transdermal to oral estradiol administration on hormonal and hepatic parameters in women with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 73:275-280, 1991
- 66) Kuhl H, et al. The effect of a biphasic desogestrel-containing oral contraceptive on carbohydrate metabolism and various hormonal parameters. *Contraception* 47:55-68, 1993

- 67) Geola FL, et al. Biological effects of various doses of conjugated equine estrogens in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 51:620–625, 1980
- 68) Ben-Rafael Z, et al. Changes in thyroid function tests and sex hormone binding globulin associated with treatment by gonadotropin. *Fertil Steril* 48:318–320, 1987
- 69) Mandel SJ, et al. Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Engl J Med* 323:91–96, 1990
- 70) Mamby CC, et al. Thyroid function test changes with adjuvant tamoxifen therapy in postmenopausal women with breast cancer. *J Clin Oncol* 13:854–857, 1995
- 71) Ceresini G, et al. A one-year follow-up on the effects of raloxifene on thyroid function in postmenopausal women. *Menopause* 11:176–179, 2004
- 72) Marqusee E, et al. The effect of droloxifene and estrogen on thyroid function in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4407–4410, 2000
- 73) Beex L, et al. 5-Fluorouracil-induced increase of total serum thyroxine and triiodothyronine. *Cancer Treat Rep* 61:1291–1295, 1977
- 74) Glinoe D, et al. Stimulation of thyroxine-binding globulin synthesis by isolated rhesus monkey hepatocytes after in vivo beta-estradiol administration. *Endocrinol* 100:807–813, 1977

**E. 腸管からの甲状腺ホルモン（レボチロキシンナトリウム：サイロキシン）の吸収を阻害する薬剤**

- 75) Northcutt RC, et al. The influence of cholestyramine on thyroxine absorption. *JAMA* 208:1857–1861, 1969
- 76) Harman SM, Seifert CF. Levothyroxine-Cholestyramine interaction reemphasized. *Ann Intern Med* 115: 658–659, 1991
- 77) Shakir KMM, et al. The use of bile acid sequestrants to lower serum thyroid hormones in iatrogenic hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 118:112–113, 1993
- 78) Witzum JL, et al. Thyroid hormone and thyrotropin levels in patients placed on colestipol hydrochloride. *J Clin Endocrinol Metab* 46:838–840, 1978
- 79) Sperber AD, Liel Y. Evidence for interference with the intestinal absorption of levothyroxine sodium by aluminum hydroxide. *Arch Intern Med* 152:183–184, 1992
- 80) Liel Y, et al. Nonspecific intestinal adsorption of levothyroxine by aluminum hydroxide. *Am J Med* 97, 363–365, 1994
- 81) Singh N, et al. Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine. *JAMA* 283:2822–2825, 2000
- 82) Campbell NRC, Hasinoff BB. Iron supplements: a common cause of drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 31:251–255, 1991
- 83) Campbell NRC, et al. Ferrous sulfate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism. *Ann Intern Med* 117:1010–1013, 1992
- 84) Campbell JA, et al. Sucralfate and the absorption of l-thyroxine. *Ann Intern Med* 121, 152, 1994.
- 85) Havrankova J, Lahaie R. Levothyroxine binding by sucralfate. *Ann Intern Med* 117:445–446, 1992
- 86) Bergman F, et al. Increased excretion of thyroxine by feeding activated charcoal to Syrian hamsters. *Acta Endocrinol* 56:521–524, 1967
- 87) Diskin CJ, et al. Effect of phosphate binders upon TSH and l-thyroxine dose in patients on thyroid replacement. *Int Urol Nephrol* 39:599–602, 2007

- 88) Centanni M, et al. Thyroxine in goiter, Helicobacter pylori infection, and chronic gastritis. N Engl J Med 354: 1787-1795, 2006
- 89) Siraj ES, et al. Raloxifene causing malabsorption of levothyroxine. Arch Intern Med 163:1367, 2003.
- 90) Cooper JG, et al. Ciprofloxacin interacts with thyroid replacement therapy. BMJ 330:1002, 2005.
- 91) Bolk N, et al. Effects of evening vs morning thyroxine ingestion on serum thyroid hormone profiles in hypothyroid patients. Clin Endocrinol 65:1-6, 2006

## F. その他

- 92) Madeddu G, et al. Thyroid function in human immunodeficiency virus patients treated with highly active antiretroviral therapy (HAART): a longitudinal study. Clin Endocrinol 64:375-383, 2006
- 93) Viganò A, et al. Thyroid dysfunction in antiretroviral treated children. Pediatr Infect Dis J 23:235-239, 2004
- 94) Vincent J, 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.
- 95) 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
- 96) 松田美登里, 他 Buserelin 使用中に発症した無痛性甲状腺炎 内科 75:363-364, 1995
- 97) 深田修司, 他 Nafarelin(ナサニール<sup>®</sup>) 投与後、無痛性甲状腺炎を発症した一例 ホルモンと臨床 47(増刊号):90-92, 1999
- 98) Kasayama S, et al. Transient thyrotoxicosis and hypothyroidism following administration of the GnRH agonist leuprolide acetate. Endocr J. 47:783-785, 2000
- 99) Amino N, et al. Possible induction of Graves' disease and painless thyroiditis by gonadotropin-releasing hormone analogue. Thyroid 13:815-818, 2003
- 100) 山内秀雄, 他 長期経腸栄養施行中の重度障害児における微量元素欠乏症—特にヨード欠乏症について— 脳と発達 23:208-210, 1991
- 101) 児玉浩子, 他 経腸栄養児のヨード欠乏と甲状腺機能障害、および経腸栄養剤のヨード含有適正化の検討 成長科学協会研究年報 26:211-217, 2003
- 102) 後藤元秀, 他 長期経腸栄養による欠乏の危険性: 経腸栄養剤のみで管理されている重症心身症児の甲状腺機能評価 第41回日本小児内分泌学会学術集会プログラム・抄録集 p.162, 2007
- 103) 布施養善 いま人類はどれくらいの量のヨードを摂取しているか. 日本の場合・世界の場合 ホルモンと臨床 55:519-527, 2007
- 104) 日本静脈経腸栄養学会 小児の栄養管理 静脈経腸栄養ガイドライン(第2版) 南江堂 p.64-76, 2006
- 105) 山東 勤弥 病態別経腸栄養剤(7) 微量元素 経腸栄養バイブル(日本医事新報社) p.64-74, 2007

**別表 甲状腺機能低下症を誘発し得る薬剤**

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| <b>A) 甲状腺ホルモン合成・分泌を阻害する薬剤</b> |   |
|                               | 抗甲状腺薬(プロピルチオウラシル、チアマゾール)  |
|                               | ヨード剤、ヨード含有医薬品   |
|                               | アミオダロン  |
|                               | 炭酸リチウム  |
|                               | インターフェロンアルファ(IFN $\alpha$ )、インターフェロンベータ(IFN $\beta$ )、インターフェロンガンマ(IFN $\gamma$ )                    |
|                               | インターロイキン(IL-2)、顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)  |
|                               | エチオナミド、パラアミノサリチル酸   |
|                               | アミノグルテチミド   |
|                               | サリドマイド  |
|                               | スニチニブ(スータン)   |
| <b>B) TSH の合成・分泌を抑制する薬剤</b>   |   |
|                               | ドーパミン塩酸塩  |
|                               | ドブタミン塩酸塩  |
|                               | 副腎皮質ホルモン(グルココルチコイド)   |
|                               | 酢酸オクトレオチド   |
|                               | ベキサロテン(レチノイン酸受容体アゴニスト)  |
|                               | オキサカルバマゼピン  |
| <b>C) 甲状腺ホルモンの代謝を促進する薬剤</b>   |   |
|                               | フェノバルビタール   |
|                               | リファンピシン   |
|                               | フェニトイン  |
|                               | カルバマゼピン   |
| <b>D) 甲状腺ホルモン結合蛋白を増加させる薬剤</b> |   |
|                               | エストロゲン(卵胞ホルモン)  |
|                               | クエン酸タモキシフェン、酢酸ラロキシフェンなど(selective estrogen receptor modifier)                                       |
|                               | 5-フルオロウラシル  |
| <b>E) 甲状腺ホルモンの吸収を阻害する薬剤</b>   |   |
|                               | コレスチラミン、コレスチミド  |
|                               | 水酸化アルミニウムゲル   |
|                               | 沈降炭酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、ポリカルボフィルカルシウム  |
|                               | 硫酸鉄など   |
|                               | スクラルファート  |
|                               | 活性炭(球形吸着炭・薬用炭)  |
|                               | 塩酸セベラマー   |
|                               | ポラプレジック   |
|                               | 酢酸ラロキシフェン   |
|                               | シプロフロキサシン   |
| <b>F) その他</b>                 |   |
|                               | Highly active antiretroviral therapy(HAART 療法): 核酸系逆転写酵素阻害剤、非核酸系逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤を数種類組み合わせるカクテル療法) |
|                               | 性腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導体(酢酸ブセレリン、酢酸ナファレリン、酢酸リユープロレリン、酢酸ゴセレリン)  |
|                               | 経腸栄養剤   |
|                               | メシル酸イマニチブ   |



## 参考 1 薬事法第 77 条の 4 の 2 に基づく副作用報告件数（医薬品別）

### ○注意事項

- 1) 薬事法第 77 条の 4 の 2 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（原則として上位 10 位）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。また、複数の報告があった場合などでは、重複してカウントしている場合があることから、件数がそのまま症例数にあたらないことに留意。
- 2) 薬事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（MedDR A/J）ver. 10.0 に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

| 年度          | 副作用名     | 医薬品名               | 件数 |
|-------------|----------|--------------------|----|
| 平成18年度      | 甲状腺機能低下症 | ペグインターフェロン アルファ-2b | 6  |
|             |          | 酢酸オクトレオチド          | 4  |
|             |          | ペグインターフェロン アルファ-2a | 4  |
|             |          | 塩酸アミオダロン           | 3  |
|             |          | インターフェロン アルファ-2b   | 3  |
|             |          | プロピルチオウラシル         | 3  |
|             |          | リファンピシン            | 2  |
|             |          | 炭酸リチウム             | 1  |
|             |          | ゾニサミド              | 1  |
|             |          | ソマトロピン             | 1  |
|             |          | フェニトイン             | 1  |
|             |          | フルバスタチンナトリウム       | 1  |
|             |          | プレドニゾロン            | 1  |
|             |          | フロセミド              | 1  |
|             |          | ジクロフェナクナトリウム       | 1  |
|             |          | シクロスポリン            | 1  |
|             |          | アナストロゾール           | 1  |
|             |          | シンバスタチン            | 1  |
|             |          | インフリキシマブ           | 1  |
|             |          | 塩酸セルトラリン           | 1  |
| 塩酸パロキセチン水和物 | 1        |                    |    |

|           |          |                    |     |
|-----------|----------|--------------------|-----|
|           |          | 経腸成分栄養剤            | 1   |
|           |          | 酒石酸エルゴタミン・無水カフェイン  | 1   |
|           |          | イソジンうがい薬           | 1   |
|           |          | 合 計                | 4 2 |
| 平成19年度    | 甲状腺機能低下症 | ペグインターフェロン アルファ-2b | 1 1 |
|           |          | 炭酸リチウム             | 3   |
|           |          | 塩酸アミオダロン           | 3   |
|           |          | ペグインターフェロン アルファ-2a | 3   |
|           |          | チアマゾール             | 3   |
|           |          | エファビレンツ            | 3   |
|           |          | インターフェロン アルファ-2b   | 2   |
|           |          | 酢酸オクトレオチド          | 2   |
|           |          | リバビリン              | 2   |
|           |          | ラミブジン              | 2   |
|           |          | ポビドンヨード            | 2   |
|           |          | ベザフィブラート           | 2   |
|           |          | ソマトロピン             | 1   |
|           |          | イミグルセラゼ            | 1   |
|           |          | エトレチナート            | 1   |
|           |          | メシル酸イマチニブ          | 1   |
|           |          | プラバスタチンナトリウム       | 1   |
|           |          | カルバマゼピン            | 1   |
|           |          | リファンピシン            | 1   |
|           |          | ロサルタンカリウム          | 1   |
|           |          | エキセメスタン            | 1   |
| 塩酸セベラマー   | 1        |                    |     |
| 経腸成分栄養剤   | 1        |                    |     |
| ヨードホルムガーゼ | 1        |                    |     |
|           |          | 合 計                | 5 0 |

※ 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薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

## 参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.11.1 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、医学的状態等) 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、薬事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。

下記に「甲状腺機能低下症」の表現を含む PT (基本語) とそれにリンクする LLT (下層語) を示す。

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ている MedDRA 標準検索式 (SMQ) には、現在関連する SMQ はないが、バージョン 12.0 (2009年3月) のリリース時に「甲状腺機能障害 (SMQ)」の提供が予定されていて、その下位のサブ SMQ に「甲状腺機能低下症 (SMQ)」が存在する。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  |
|---|--|
| ○PT：基本語 (Preferred Term)<br>甲状腺機能低下症  | Hypothyroidism   |
| ○LLT：下層語 (Loerst Level Term)<br>ヨード性甲状腺機能低下症<br>後天性甲状腺機能低下症<br>甲状腺機能低下<br>若年性粘液水腫<br>詳細不明の甲状腺機能低下症<br>潜在性甲状腺機能低下症<br>粘液水腫<br>無症候性甲状腺機能低下症 | Iodine hypothyroidism<br>Acquired hypothyroidism<br>Thyroid function decreased<br>Myxoedema juvenile<br>Unspecified hypothyroidism<br>Latent hypothyroidism<br>Myxoedema<br>Subclinical hypothyroidism |
| ○PT：基本語 (Preferred Term)<br>原発性甲状腺機能低下症   | Primary hypothyroidism   |
| ○PT：基本語 (Preferred Term)<br>三次性甲状腺機能低下症   | Tertiary hypothyroidism  |
| ○PT：基本語 (Preferred Term)<br>処置後甲状腺機能低下症   | Post procedural hypothyroidism   |
| ○LLT：下層語 (Loerst Level Term)<br>術後甲状腺機能低下症<br>切除後甲状腺機能低下症   | Hypothyroidism postoperative<br>Hypothyroidism post ablative   |
| ○PT：基本語 (Preferred Term)<br>先天性甲状腺機能低下症   | Congenital hypothyroidism  |
| ○LLT：下層語 (Loerst Level Term)<br>クレチン病<br>甲状腺低形成   | Cretinism<br>Thyroid hypoplasia  |
| ○PT：基本語 (Preferred Term)<br>続発性甲状腺機能低下症   | Secondary hypothyroidism   |
| ○LLT：下層語 (Loerst Level Term)<br>下垂体性甲状腺機能低下症  | Pituitary hypothyroidism   |