

(案)

# 重篤副作用疾患別対応マニュアル

## 甲状腺機能低下症

平成 2 1 年 月  
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、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。

○社団法人日本内分泌学会マニュアル作成委員会

森 昌朋	群馬大学大学院病態制御内科教授
西川 光重	関西医科大学第2内科教授
笠井 貴久男	独協医科大学内分泌代謝内科教授
佐藤 幹二	東京女子医科大学大学院内科系専攻病態治療学分野教授
吉村 弘	伊藤病院内科内科部長
原田 正平	国立成育医療センター研究所室長
田中 祐司	防衛医科大学校内科・内分泌代謝内科講師
谷山 松雄	昭和大学藤が丘病院内科内分泌代謝科准教授
伊藤 光泰	藤田保健衛生大学医学部内分泌代謝内科教授

(敬称略)

○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部部長補佐
井尻 好雄	大阪薬科大学臨床薬剤学教室准教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学講座准教授
小川 雅史	大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター実践医療薬学講座教授
大浜 修	福山大学薬学部医療薬学総合研究部門教授
笠原 英城	社会福祉法人恩賜財団済生会千葉県済生会習志野病院副薬剤部長
小池 香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
小林 道也	北海道医療大学薬学部実務薬学教育研究講座准教授
後藤 伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
鈴木 義彦	国立病院機構宇都宮病院薬剤科長

高柳	和伸	財団法人倉敷中央病院薬剤部長
濱	敏弘	癌研究会有明病院薬剤部長
林	昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島	正文	昭和大学病院長・医学部皮膚科教授
池田	康夫	慶應義塾大学医学部内科教授
市川	高義	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会委員
犬伏	由利子	消費科学連合会副会長
岩田	誠	東京女子医科大学名誉教授
上田	志朗	千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
笠原	忠	慶應義塾大学薬学部長
栗山	喬之	千葉大学名誉教授
木下	勝之	社団法人日本医師会常任理事
戸田	剛太郎	財団法人船員保険会せんぽ東京高輪病院院長
山地	正克	財団法人日本医薬情報センター理事
林	昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
※松本	和則	獨協医科大学特任教授
森田	寛	お茶の水女子大学保健管理センター所長

※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。

## 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/>

## 甲状腺機能低下症

英語名：Hypothyroidism

同義語：なし

### A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるものではありません。

副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、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、患者さんご自身、または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>甲状腺ホルモン濃度が低くなり、身体の新陳代謝（<sup>しんちんたいしゃ</sup>エネルギー代謝）が悪くなり、体を動かしたり考えたりすることが鈍くなる甲状腺機能低下症が、ヨード含有医薬品、リチウム製剤、インターフェロン製剤などの医薬品によって引き起こされる場合もあります。また、甲状腺ホルモン製剤服用中に他のお薬を服用することで起こる場合もあります。何らかのお薬を服用していて、次のような症状が見られた場合には、放置せずに医師・薬剤師に連絡してください。

「前頸部の腫れ」、「元気がない」、「疲れやすい」、「まぶたが腫れぼったい」、「寒がり」、「体重増加」、「動作がおそい」、「いつも眠たい」、「物覚えが悪い」、「便秘」、「かすれ声」※

※ 医薬品によっては、甲状腺ホルモンの過剰な症状《脈が速い、心臓がドキドキする、体重減少、手のふるえ、汗をかき易いなど》に引き続いて、甲状腺機能低下症が起こる場合があります。

## 1. 甲状腺機能低下症とは？

甲状腺機能低下症とは、身体の新陳代謝（エネルギー代謝）を活発にする甲状腺ホルモンの血中濃度が低下した場合におきます。原因としては、甲状腺からの甲状腺ホルモンの産生と分泌（放出）が低下した場合、下垂体からの甲状腺刺激ホルモンの分泌が抑制された場合、甲状腺ホルモンの代謝（分解）が促進された場合、また甲状腺ホルモン製剤を服用中の患者さんでは、一緒に服用する薬剤によりホルモン補充の必要量が増加する場合などにより甲状腺機能低下症になることがあります。

また特殊な場合として、破壊性甲状腺炎（甲状腺ホルモンをつくる甲状腺濾胞細胞の破壊が起き、蓄えられていた甲状腺ホルモンが血中に多量に漏れ出し、一過性の甲状腺ホルモン過剰症状に引き続き、甲状腺ホルモンが十分に産生されるまで、一時的に甲状腺ホルモンの不足状態が起きる）により、甲状腺機能低下症が現れることがあります。

## 2. 早期発見と早期対応のポイント

血液中の甲状腺ホルモン濃度が低くなり、身体の新陳（エネルギー）代謝が悪くなる甲状腺機能低下症では、甲状腺腫（前頸部の腫れ）、やる気がおこらない、疲れやすい、まぶたが腫れぼったい、寒がり、体重増加、動作がおそい、いつも眠たい、物覚えが悪い、便秘、かすれ声などの症状が現れたりします。小児では、学業不振（学校の成績が悪くなる）、身長伸びの停滞などが認められることもあります。女性では、月経過多が現れる場合があります。

主に、ヨード剤、ヨード含有薬剤（アミオダロン、ヨード含有造影剤や含嗽剤など）、リチウム製剤、インターフェロン製剤などで起こることがあります。また、甲状腺ホルモン剤と抗てんかん薬などを併用している患者さんにおいては、抗てんかん薬の種類によって、甲状腺ホルモン剤の吸収を悪くしたり、甲状腺ホルモン剤の代謝（分解）を促進したりして、症状が現れる場合があります。

上記のような症状が見られた場合には、放置せずに医師・薬剤師に連絡してください。

医療機関を受診する場合は、服用している医薬品の種類、量、期間など、また、常用している健康食品、サプリメントなどについても知らせてください。

※ 医薬品によっては、甲状腺ホルモンの過剰な症状《脈が速い、心臓がドキドキする、体重減少、手のふるえ、汗をかき易いなど》に引き続いて、甲状腺機能低下症（上記症状）が起こる場合があります。



※ 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/>



## 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<sup>1-4)</sup>。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抗甲状腺剤の過量投与はもちろん、ヨード剤、ヨード含有薬剤（アミオダロン、造影剤、含嗽剤など）、リチウム剤などによる場合、②インターフェロン製剤などの投与や副腎皮質ステロイドホルモン薬の減量・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(別表)。

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。

従って、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、嚙声などの症状が現れる<sup>5)</sup>。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活性(creatin kinase:CK)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 (thyroid peroxidase: TPO) 抗体陽性 [またはマイクロゾームテスト (MCPA) 陽性] あるいは抗サイログロブリン (thyroglobulin: Tg) 抗体陽性 [またはサイロイドテスト (TGPA) 陽性] の人、血縁者に甲状腺疾患がある人などは、副作用が出現し易いと考えられている。ヨード剤、ヨード含有薬剤の場合には、諸外国のヨード摂取不足地域に比較して、ヨード摂取量の多い我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易いとされている。

ヨード剤、ヨード含有薬剤 (アミオダロン、造影剤、含嗽剤など)、リチウム剤、インターフェロン製剤などは、比較的高頻度に副作用としての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。甲状腺ホルモンの代謝や甲状腺ホルモンの TBG との結合に影響する薬剤、あるいは外因性甲状腺ホルモンの吸収を阻害する医薬品などは、甲状腺ホルモン補充中の人では影響を受けることがある。従って、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、嚔声など、また女性の場合には、月経過多が認められることがある。小児においては、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、嚔声、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、また女性の場合には、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)。更に甲状腺機能低下症が顕性化してくると、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好くきたしうる薬剤（ヨード剤、アミオダロン、インターフェロン製剤など）を投与する場合は、投与前に抗甲状腺自己抗体である抗サイログロブリン(Tg)抗体、抗甲状腺ペルオキシダーゼ(TPO)抗体や、TSH、FT4、FT3 を測定しておくことが望ましい。その後は、数ヶ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。②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易い。また、甲状腺機能低下症でサイロキシン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、あるいはサイロキシンの吸収を阻害する薬剤などの投与によりサイロキシ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。

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、甲状腺ホルモンの低下と TSH の低下により診断される。

#### (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。

※医薬品によっては、破壊性甲状腺炎を引き起こし、甲状腺ホルモンの中毒（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。