

潜在性甲状腺機能低下症の 原因と治療

練馬光が丘病院 後期研修医 齊木 好美

監修 練馬光が丘病院

指導医 小坂鎮太郎、濱田治、北村浩一

症例



92歳男性

慢性心不全増悪、甲状腺腫瘍、食思不振

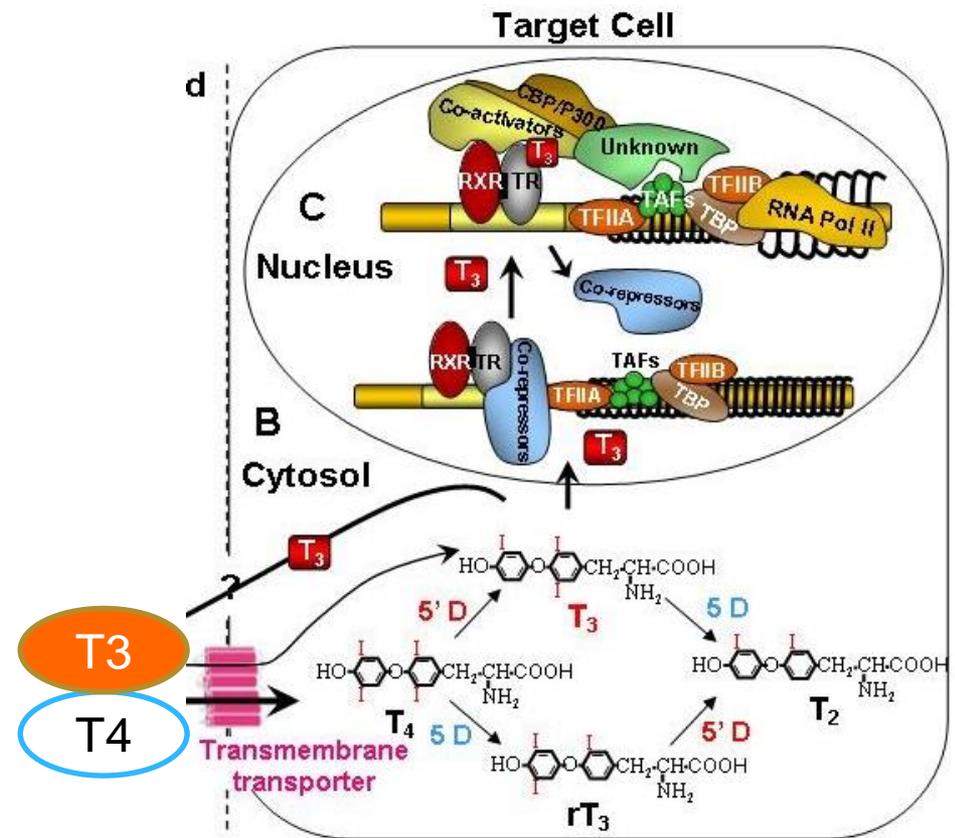
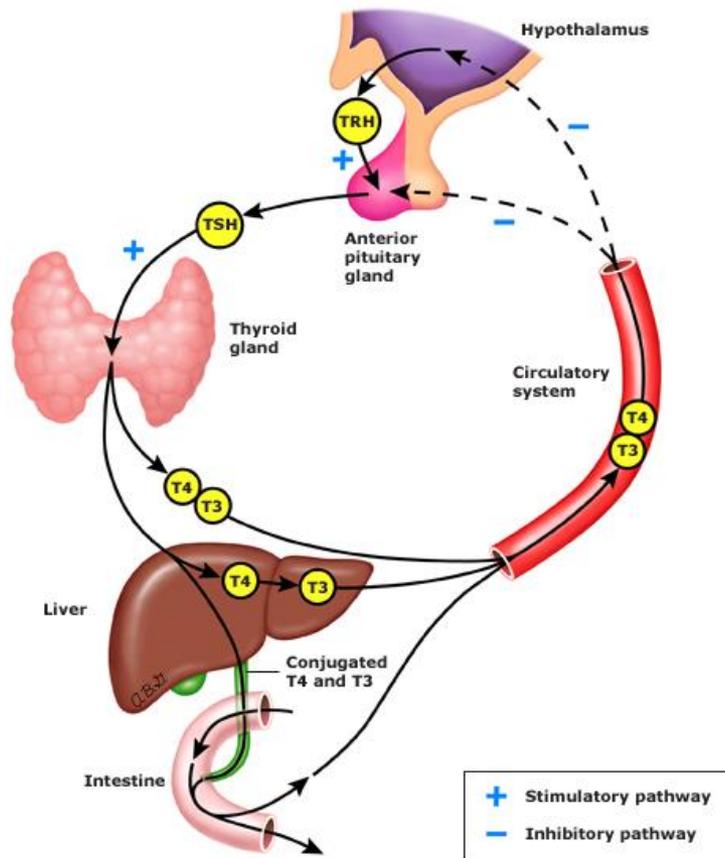
入院時、TSH 4.41mU/L、FT4 1.33mU/Lの結果となり、潜在性甲状腺機能低下症と診断した。

心不全、食欲に関与しているとしてチラーヂン12.5 μ g投与開始となった。

一旦の改善を認めたが、1ヶ月後に食欲不振が悪化したため再検したところTSH 14.0mU/L、FT4 1.60mU/Lであった。

Clinical Question: 潜在性甲状腺機能低下症とは何か？

甲状腺ホルモンの代謝

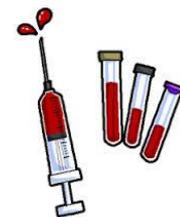


潜在性甲状腺機能低下症(SCH)とは

	甲状腺機能低下症	潜在性 甲状腺機能低下症
TSH	↑	↑
FT4	↓	→

臨床的に診断するのは難しく
TSHが**高値**、FT4が**正常値**である事で診断する。

→**血液検査で診断に至る。**



本当に潜在性甲状腺機能低下症？

＜鑑別診断＞

①生理的・一過性のTSH上昇

- 無痛性・亜急性・分娩後甲状腺炎の回復期
- 全身疾患の回復期
- 変動に伴うもの
- ヨードの過剰摂取
- 加齢に伴う変化**
- 薬剤性**の可能性を検討

②甲状腺機能とは関係ないTSH上昇

- 検査法での偽陽性
- 下垂体TSH産生腫瘍

甲状腺機能に影響する薬剤

こんなにいっぱいある！！

Drugs causing hypothyroidism

Inhibition of thyroid hormone synthesis and/or release - thionamides, lithium, perchlorate, aminoglutethimide, thalidomide, and iodine and iodine-containing drugs including amiodarone, radiographic agents, expectorants (Organidin, Combid), kelp tablets, potassium iodine solutions (SSKI), Betadine douches, topical antiseptics

Decreased absorption of T4 - cholestyramine, colestipol, colesevelam, aluminum hydroxide, calcium carbonate, sucralfate, iron sulfate, raloxifene, omeprazole, lansoprazole, and possibly other medications that impair acid secretion, sevelemer, lanthanum carbonate, and chromium; malabsorption syndromes can also diminish T4 absorption

Immune dysregulation - interferon-alfa, interleukin-2, ipilimumab, alemtuzumab, pembrolizumab

Suppression of TSH - dopamine

Possible destructive thyroiditis - sunitinib

Increased type 3 deiodination - sorafenib

Increased T4 clearance and suppression of TSH - bexarotene

Drugs causing hyperthyroidism

Stimulation of thyroid hormone synthesis and/or release - iodine, amiodarone

Immune dysregulation - interferon-alfa, interleukin-2, ipilimumab, alemtuzumab, pembrolizumab

Drugs causing abnormal thyroid function tests without thyroid dysfunction

Low serum TBG - androgens, danazol, glucocorticoids, slow-release niacin (nicotinic acid), l-asparaginase

High serum TBG - estrogens, tamoxifen, raloxifene, methadone, 5-fluouracil, clofibrate, heroin, mitotane

Decreased T4 binding to TBG - salicylates, salsalate, furosemide, heparin (via free fatty acids), certain NSAIDs

Increased T4 clearance - phenytoin, carbamazepine, rifampin, phenobarbital

Suppression of TSH secretion - dobutamine, glucocorticoids, octreotide

Impaired conversion of T4 to T3 - amiodarone, glucocorticoids, contrast agents for oral cholecystography (eg, iopanoic acid), propylthiouracil, propranolol, nadolol

脂質異常症の治療薬、PPIなどの胃酸分泌抑制薬
アミオダロン、ドパミン、抗癌薬 などなど

本当に潜在性甲状腺機能低下症？

①生理的・一過性のTSH上昇

- 無痛性・亜急性・分娩後甲状腺炎の回復期
- 全身疾患の回復期
- 変動に伴うもの
- ヨードの過剰摂取
- 加齢に伴う変化
- 薬剤性の可能性を検討

②甲状腺機能とは関係ないTSH上昇

- 検査法での偽陽性
- 下垂体TSH産生腫瘍

上記の鑑別に当てはまるものはないか確認する。

一過性でない事を確かめるために

2-3か月程度、海藻類を控えて再検査する。

治療

治療の考え方

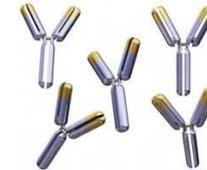
治療推奨

- 1) **TSH > 10mU/L**
- 2) **拳児希望**あり or **妊娠中**



慎重に経過観察

自己抗体陽性



RiskとBenefitを評価

$4.0\text{mU/L} < \text{TSH} < 9.0\text{mU/L}$



TSH > 10mU/L以上

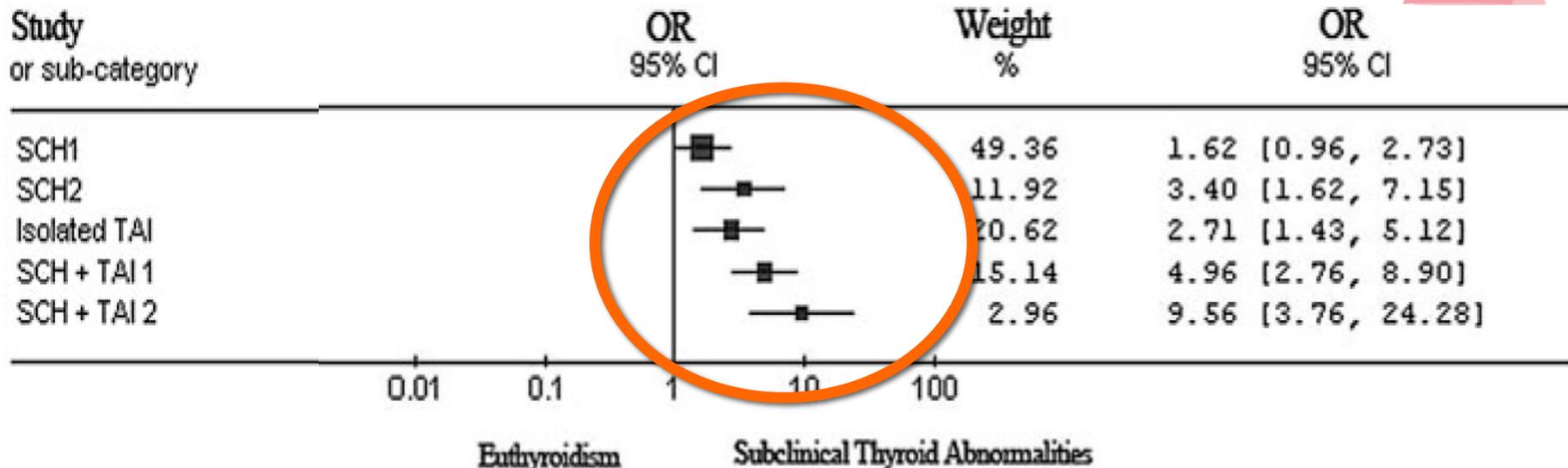
TSH > 10mU/Lの患者では、**心血管イベントを優位に上昇**させる。

	CHD Events ^a			CHD Mortality ^b		
	No. of Events/ Total Participants	HR (95% CI)		No. of Events/ Total Participants	HR (95% CI)	
		Adjusted for Age and Sex	Multivariate Model ^c		Adjusted for Age and Sex	Multivariate Model ^c
4.5–6.9	264/1344	1.00 (0.86–1.18)	1.01 (0.86–1.18)	132/2363	1.09 (0.91–1.30)	1.06 (0.88–1.28)
7.0–9.9	96/441	1.17 (0.96–1.43)	1.22 (0.99–1.49)	50/652	1.42 (1.03–1.95)	1.53 (1.13–2.07)
10.0–19.9	70/235	1.89 (1.28–2.80)	1.86 (1.22–2.82)	28/333	1.58 (1.10–2.27)	1.54 (1.07–2.23)
<i>P</i> for trend		<.001	.002		.005	.005

Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. JAMA. 2010;304(12):1365.

妊婦・拳児希望ある場合

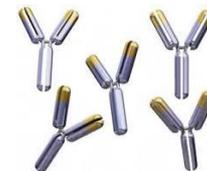
潜在性甲状腺機能低下症・自己抗体陽性が原因で
流産が増加する。



SCH1: $2.5 < TSH < 5.22$, SCH2: $c5.22 < TSH < 10$, TAI 1: TPO or TgAb(+), TAI 2: TPO and TgAb(+)

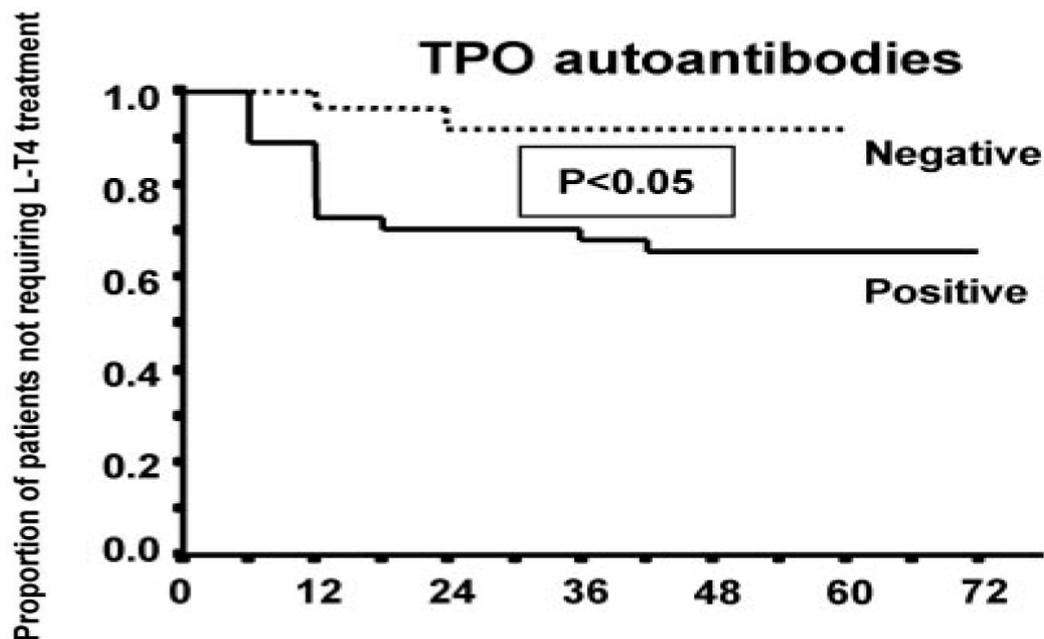
Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Thyroid*. 2014 Nov;24(11):1642-9

自己抗体陽性



TPO抗体陰性の方が、T4製剤による治療が必要ない。

自己抗体陽性だと顕性甲状腺機能低下症に**移行する可能性が高い**。



TPO:甲状腺ペルオキシダーゼ抗体

②Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(10):4890.

慎重に経過観察しながら治療を検討する。

TSH 4-9mU/L ではどうするの？

治療の**明確なエビデンスなし！**

- ①心血管リスクが高い。
- ②甲状腺機能低下症の症状がある。
- (③甲状腺腫瘍がある。)

場合は治療を検討する。

高齢者には要注意！！

非高齢者

甲状腺機能低下症を疑う
症状がある
or
血管リスクが高い
ならば治療を推奨する。



高齢者

不整脈などの副作用
を考慮して治療は
推奨しない。

※ただし80歳未満で心不全があるならば
治療も検討する。



BenefitとRiskをよく考慮する。

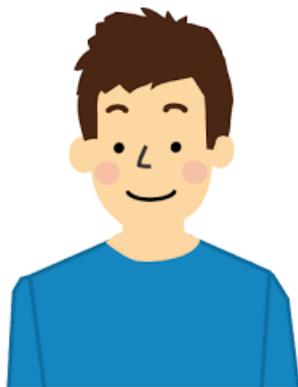
比較的安全な投与量と治療のゴール

<開始量> **25-50 μ g/day**から開始

<ゴール設定>

非高齢者

TSH < 0.5-2.5 mU/L



高齢者（70歳以上）

TSH < **6.0-7.0** mU/L

※80歳以上はTSH < 8.0 mU/L



※妊婦の場合は、妊娠期間によって目標値が異なる。



まとめると

潜在性甲状腺機能低下症

再検査

TSH > 10 mU/L

妊娠中
Or
拳児希望あり

TSH 4-9 mU/L

抗サイログロブリン・TPO抗体測定、(甲状腺エコー)

自己抗体陽性
症状なし

自己抗体陰性
症状あり

自己抗体陰性
症状なし

治療を推奨

慎重に
経過観察
半年に1回程度

心血管リスク
年齢を考慮して
BenefitとRisk評価

経過観察