

甲状腺眼症診療の手引き Digest 版

編集

日本甲状腺学会・日本内分泌学会

厚生労働省「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」班
臨床重要課題「バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針」作成委員会

日本甲状腺学会・日本内分泌学会
厚生労働省「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」班
臨床重要課題「バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針」作成委員会

『甲状腺眼症診療の手引き』

作成委員一覧

<委員長>

廣松 雄治 久留米大学医療センター／新古賀病院甲状腺センター

<内科系委員>

磯崎 収	若松河田クリニック
岩久 建志	さっぽろ甲状腺診療所
工藤 工	隈病院内科
窪田 純久	くぼたクリニック
谷 淳一	東北医科薬科大学病院 腎臓内分泌内科
西嶋 由衣	野口病院内科
三宅 育代	戸畑共立病院内分泌代謝内科
村上 司	野口病院
渡邊 奈津子	伊藤病院内科
吉村 弘	伊藤病院内科

<眼科系委員>

安積 淳	神戸海星病院眼科・アイセンター
井上 立州	オリンピック眼科病院
柿崎 裕彦	愛知医科大学病院眼形成・眼窩・涙道外科
神前 あい	オリンピック眼科病院
渡邊 志穂	久留米大学眼科学講座
手島 靖夫	手島眼科医院
三村 治	兵庫医科大学眼科学講座

(五十音順)

序文

臨床重要課題「バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針」作成委員会は、2011年9月に日本甲状腺学会および日本内分泌学会のウェブサイト、『バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針(第1次案)』を公開し、さらにそれぞれの学会やシンポジウムでの討論、パブリックコメント、アンケート調査および委員会での審議を重ねて、2018年3月に『バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針2018(第2次案)』を公開いたしました。これらに引き続き、2020年6月に『甲状腺眼症診療の手引き』(メディカルレビュー社)を刊行いたしました。そのDigest版(簡略版)を作成いたしましたので、本学会ホームページにPDFファイルとして公開します。本書が甲状腺眼症の早期診断や適切な治療、重症化の防止に役立つことを期待しています。

日本甲状腺学会・日本内分泌学会
厚生労働省「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」班
臨床重要課題「バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針」作成委員会
委員長 廣松 雄治

目次

1. 甲状腺眼症の定義と診断基準
2. 甲状腺眼症の病因と病態
3. 甲状腺眼症の管理
4. 眼症の専門医療機関での診療
 - 1) 重症度の評価
 - 2) 活動性の評価
 - 3) QOL の評価
 - 4) MRI による評価
5. 甲状腺眼症の治療指針
 - 1) 甲状腺疾患の治療
 - 2) 眼症の治療
 - (1) 最重症例に対する治療
 - (2) 中等症～重症例
 - (3) 軽症例
6. 治療効果の判定
7. Clinical Question から
 - CQ1 甲状腺眼症は喫煙と関係があるか？

1. 甲状腺眼症の定義と診断基準

1) 眼症の定義

甲状腺眼症はバセドウ病や稀に橋本病に伴ってみられる眼窩組織*の自己免疫性炎症性疾患である。その結果、多彩な眼症候**を呈し、重症例では複視や視力障害をきたし、quality of life (QOL)が著しく損なわれる。

*眼瞼や涙腺、球後軟部組織の外眼筋や脂肪組織などをさす。

**眼や眼の周囲の痛み、流涙、眼瞼後退、眼瞼腫脹、結膜の充血や浮腫、涙丘の発赤や腫脹、眼球突出、兔眼、複視、視力低下、視野欠損、Graefe 徴候、眼球運動障害、角膜障害(びらん、潰瘍、混濁、壊死、穿孔)、視神経症、網膜障害など

【除外規定】

眼窩内の炎症(特発性眼窩炎、IgG4 関連眼疾患など)、偽腫瘍、肉芽腫、腫瘍、悪性リンパ腫[MALT リンパ腫(MALT lymphoma)、粘膜関連リンパ組織型節外性濾胞辺縁帯リンパ腫(extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type)]、膿瘍(pyocoele)、粘液嚢胞(mucocele)、頸動脈-海綿静脈洞瘻などの2次性眼球突出症が否定されること。

【診断基準】

- ①自己免疫性甲状腺疾患
- ②眼症候
- ③画像診断にて眼球突出、外眼筋の腫大など

①+②または③を有する場合を甲状腺眼症と診断する。

②または③を有するが①が診断できない場合を甲状腺眼症疑いとする。
但し上記の除外規定を考慮する。

【参考】

本症の発症は甲状腺機能亢進症とほぼ同時期が多いが、甲状腺機能異常を伴わないこともある。したがって本症の診断時にはバセドウ病や橋本病などの自己免疫性甲状腺疾患の存在を証明しえない場合がある。(大部分の症例はバセドウ病または橋本病であるがその合併が明らかでない症例もあり注意を要する。)

2) 名称

甲状腺眼症、バセドウ病眼症、悪性眼球突出症、Graves' ophthalmopathy (GO)、Graves' orbitopathy (GO)、Thyroid-associated ophthalmopathy (TAO)、Thyroid eye disease (TED)、Dysthyroid ophthalmopathy (DO)、Dysthyroid orbitopathy (DO)など、種々の名称で呼ばれているが、同義と考えてよい。

眼症が先行する場合や自己免疫性甲状腺疾患の合併が明らかでない症例があることから本疾患の名称を「甲状腺眼症」に統一する。

3) 分類

良性眼症

甲状腺機能亢進症に伴う交感神経の過緊張の結果、Müller 筋が異常収縮して上眼瞼後退を来したしたもの。上眼瞼後退の約3割を占める。

甲状腺眼症(バセドウ病眼症、悪性眼球突出症)

遺伝因子や環境因子などを背景に、TSH 受容体や外眼筋抗原などを自己抗原とする自己免疫機序により、外眼筋や球後組織に炎症をきたし発症したもの。

Euthyroid Graves' disease と hypothyroid Graves' disease

甲状腺機能亢進症の既往がなく、甲状腺眼症に特徴的な眼症状を有し、眼症発症時に、甲状腺機能が正常または低下症を示すものを、それぞれ、euthyroid Graves' disease、hypothyroid Graves' disease とよぶ。いずれも TRAb または TSAb が陽性のことが多いが陰性のこともある。

Occult thyroid eye disease

自己免疫性甲状腺疾患(主にバセドウ病)患者において、一見、眼症状や眼症候がないようにみえるが、magnetic resonance imaging (MRI) 等で眼窩内を検索すると、炎症所見や外眼筋の肥厚など、甲状腺眼症に特徴的な所見がみられる状態をいう。(ただし、同様の所見は眼窩内の血流障害を伴う疾患でもみられるのでこれらを除外する必要がある。)

2. 病因と病態

1) 病因

TSH 受容体、insulin like growth factor 1 (IGF-1)受容体などに対する自己免疫機序が想定されている。遺伝因子としては、TSH 受容体遺伝子多型や CTLA-4、PTPN22、CD40、制御性 T 細胞 regulatory T cells (Treg)、Forkhead box P3 (FOXP3)などの免疫調節分子の遺伝子多型などが、環境因子としては喫煙が報告されている。CD34⁺眼窩線維芽細胞は TSH 受容体を強発現、抗 TSH 受容体抗体の刺激で interleukin (IL)-6、IL-8、tumor necrosis factor (TNF)- α 、ヒアルロン酸などを産生する。CD34⁺眼窩線維芽細胞は IGF-1 受容体を強発現し、抗 IGF-1 受容体抗体の作用を受けて、IL-16、RANTES、IL-1 α 、prostaglandin E2、長鎖のヒアルロン酸を産生し、T 細胞の眼窩組織への遊走を促す。CD90⁺眼窩線維芽細胞は transforming growth factor(TGF)- β の作用で myofibroblast へ分化し、外眼筋の線維化に寄与する。

2) 病態

Müller 筋の攣縮や上眼瞼挙筋、外眼筋、脂肪組織、涙腺にリンパ球やマクロファージの浸潤がみられる。眼窩の線維芽細胞が活性化し、グルコサミノグリカンの産生や脂肪組織の増生、外眼筋腫大をきたす。その結果、上眼瞼後退、眼瞼腫脹、眼球突出、涙液分泌低下、結膜・角膜障害、重症例では眼球運動障害や視力低下をきたして、QOL が著しく損なわれる。

3. 甲状腺眼症の管理

眼症の発症は甲状腺機能亢進症の発症とほぼ同時期のことが多いが、甲状腺機能異常と無関係に発症することもあるので、一般眼科医や内科医を受診する機会も多い(図1)。そこでまず眼症の専門医への紹介の基準を示す。

1) 一般医のための甲状腺眼症専門医療機関への紹介基準

① 至急紹介すべき症例

症状	☐ 急激な視力低下	☐ 色覚異常	☐ 急激な眼球突出
所見	☐ 角膜混濁	☐ 眼瞼を閉じてても角膜が見える(兎眼)	☐ 視神経乳頭の浮腫

② 緊急でないが紹介すべき症例

- | | |
|-----|---|
| 症状 | ☐ 眼の過剰な違和感 (1週間以上の加療で改善しない場合) |
| | ☐ 眼の中または奥の痛み (1-2ヶ月持続または悪化する場合) |
| | ☐ 羞明 (1-2ヶ月持続または悪化する場合) |
| | ☐ 眼瞼の発赤・腫脹 (1-2ヶ月持続または悪化する場合) |
| | ☐ 眼球突出 |
| | ☐ 眼の所見の変化に対する不安感 |
| | ☐ 複視 |
| 所見 | ☐ 眼瞼後退 |
| | ☐ 眼瞼または結膜の発赤や浮腫 |
| | ☐ 眼球運動障害や明らかな斜視 |
| | ☐ 複視を避けるための頭位の傾斜 |
| その他 | ☐ 片眼性 ☐ euthyroid Graves' disease |
| | ☐ hypothyroid Graves' disease |

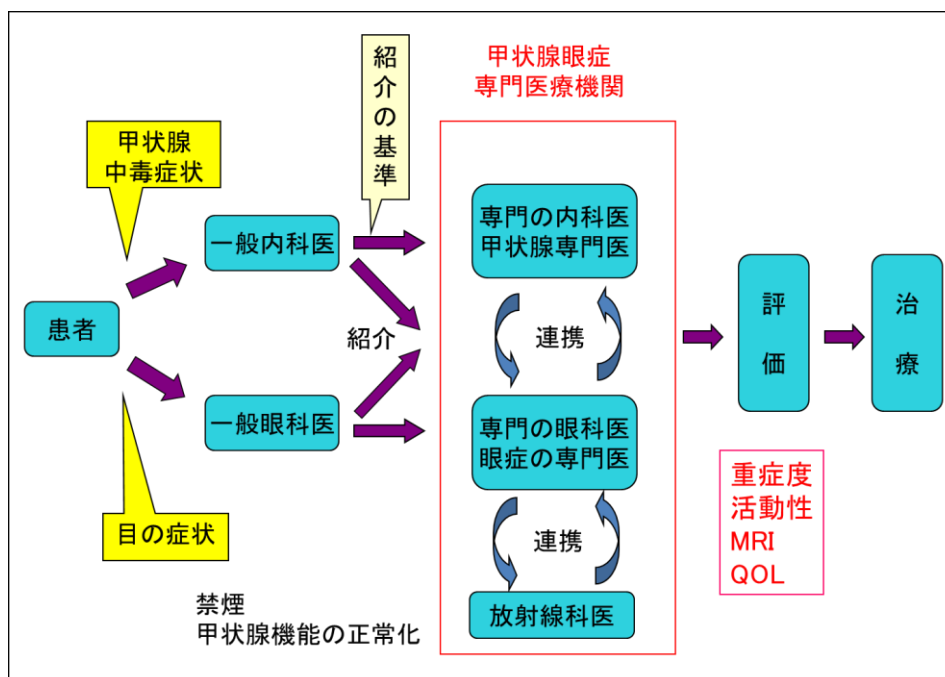


図1 甲状腺眼症の管理チャート①

出典「甲状腺眼症診療の手引き」(メディカルレビュー社)

4. 眼症の専門医療機関での診療

- 甲状腺専門医・眼科専門医・放射線科医の連携が重要である。
- 甲状腺眼症の診断には、甲状腺疾患の診断および眼症の診断が必要である。治療の観点から合併する全身性疾患および眼疾患のチェックも必要となる。従って治療前に必要な検査としては、血液像、肝機能、腎機能、脂質、血糖、HbA1c、75gOGTT、感染症免疫検査[結核菌特異的 IFN- γ 検査(T-spot、QFT-3G)、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体など]、胸部 X 線、心電図、骨密度、胃内視鏡検査などを行う。BMI>25 の患者には腹部エコー検査を行う。必要に応じて肝臓専門医や循環器科へコンサルトする。

- 眼科診察では、眼症の重症度、活動性、鑑別診断、合併する眼科疾患の診断を行う。
- 画像診断としては、眼窩部 MRI(または CT)を施行し、眼症の重症度、活動性の評価および鑑別診断を行う。
- 眼症の重症度と活動性の自然経過は時間的にズレがみられるので、どの時期に治療するかで、治療効果は大きく異なる。したがって治療法の選択や治療のタイミングに大きく影響する。

1) 甲状腺眼症の重症度の評価

治療との関連より3段階に分類する

①最重症の(失明の危険性がある)眼症: 重症悪性眼球突出症

甲状腺性視神経症 dysthyroid optic neuropathy(DON) 及び/または
角膜の潰瘍、穿孔、壊死

⇒早急な治療介入が必要

②中等症から重症の眼症:

失明の危険性はないが、視機能障害、眼症状により、QOLの低下がみられ、治療を考慮すべき症例。以下の症状のうち1つないしそれ以上を呈する。

☐ 2mm以上の眼瞼後退(眼裂開大>10mm)

☐ 中等度ないし高度の軟部組織所見(顔貌の変化をきたす程度)

☐ 18mm以上の眼球突出

☐ 周辺視や正面視での複視(恒常的な複視)

⇒活動性があれば免疫抑制療法

⇒非活動性であれば機能回復手術

③軽症の眼症:

視機能障害、眼症による日常生活への障害がわずかであり、免疫抑制療法や手術療法の治療によるリスクがベネフィットを上回ると考えられる場合。

☐ 2mm未満の軽度眼瞼後退(眼裂開大8~10mm)

☐ 軽度の軟部組織所見

☐ 15~18mm未満の眼球突出

⇒MRIを推奨 ⇒ 経過観察または病態に応じた治療

表1 甲状腺眼症の重症度分類

アメリカ甲状腺学会の (NOSPECS) 分類				障害なし(0)	軽度の障害(a)	中等度の障害(b)	高度の障害(c)
0 No physical signs or symptoms							
I	Only signs, no symptoms (lid retraction, lid lag)	眼瞼後退	眼瞼開大 8mm未満	8～10mm未満	10～12mm未満	12mm以上	
II	Soft tissue involvement (sandy sensation, lacrimation, photophobia, lid fullness, conjunctival injection, chemosis, lid edema)	眼瞼腫脹	なし	軽度	中等度	高度	眼瞼睫毛内反 兎眼
		結膜	所見なし	うっ血、充血、浮腫	上方輪部角結膜炎	上強膜血管怒張	
III	Proptosis	眼球突出度	15mm未満	15～18mm未満	18～21mm未満	21mm以上	
IV	Extraocular muscle involvement	外眼筋	所見なし	周辺視で複視	第1眼位以外での複視	第1眼位で複視	
V	Corneal involvement	角膜	所見なし	兎眼性浸潤 角膜全体におよぶ浸潤	潰瘍	穿孔、壊死	
VI	Sight loss (optic nerve involvement)	視神経・網膜	所見なし	乳頭発赤・浮腫 視力: 0.3～1.0未満	球後視神経症 0.1～0.3未満	うっ血乳頭、乳頭周辺網膜のびまん性混濁、網脈絡膜皺襞 0.1未満	
				軽症の眼症	中等症～重症の眼症	最重症の眼症	

それぞれの項目について、なし、軽度、中等度、高度の障害と評価し、その結果に基づき、眼症の重症度を軽症、中等症～重症、最重症と分類する。

出典「甲状腺眼症診療の手引き」（メディカルレビュー社）

2) Clinical activity score (CAS)

- 炎症の古典的な特色に基づく活動性評価であり、CAS は上記の項目を各 1 点として合計点で表す。
- CAS が 10 項目中 4 点以上、前半の7項目中3点以上は活動性眼症を示唆する。
- 日本人では、CAS 1～2点でもMRIを撮ると炎症所見を認める場合がある。

表2 Clinical activity score (CAS)

- ☐ 眼球や球後の痛み・圧迫感や違和感*
- ☐ 眼球運動時(上方視、下方視、側方視)の痛み
- ☐ 眼瞼の発赤
- ☐ 眼瞼の腫脹
- ☐ 結膜の充血
- ☐ 結膜の浮腫
- ☐ 涙丘の腫脹

- ☐ 1～3ヶ月間に2mm 以上の眼球突出の進行
- ☐ 1～3ヶ月間に 8 度以上の眼球運動障害
- ☐ 1～3ヶ月間に視力の低下

* Mourits らの原著では痛みや圧迫感とされているが、日本人では違和感の自覚程度のことも多い。

出典「甲状腺眼症診療の手引き」（メディカルレビュー社）

3) 甲状腺眼症の quality of life (QOL)

表3 甲状腺眼症の quality of life (QOL)

視機能に関する質問		1 点	2 点	3 点
1. 自転車	☐ 運転しない	☐ ひどく制限	☐ 少し制限	☐ 制限なし
2. 車の運転	☐ 運転しない	☐ ひどく制限	☐ 少し制限	☐ 制限なし
3. 仕事や家事		☐ ひどく制限	☐ 少し制限	☐ 制限なし
4. 戸外の散歩		☐ ひどく制限	☐ 少し制限	☐ 制限なし
5. 読書		☐ ひどく制限	☐ 少し制限	☐ 制限なし
6. テレビ鑑賞		☐ ひどく制限	☐ 少し制限	☐ 制限なし
7. 趣味や娯楽		☐ ひどく制限	☐ 少し制限	☐ 制限なし
8. したいことができない		☐ とても	☐ 少し	☐ いいえ
_____点 (%)				
社会心理面に関する質問				
眼症のために、				
9. 顔貌の変化が気になる		☐ とても	☐ 少し	☐ いいえ
10. 他人の視線が気になる		☐ とても	☐ 少し	☐ いいえ
11. 他人の振る舞いが気になる		☐ とても	☐ 少し	☐ いいえ
12. 自信がもてない		☐ とても	☐ 少し	☐ いいえ
13. 他人と接したくない		☐ とても	☐ 少し	☐ いいえ
14. 友達が出来にくい		☐ とても	☐ 少し	☐ いいえ
15. 写真に写りたくない		☐ とても	☐ 少し	☐ いいえ
16. 顔貌の変化を隠したい		☐ とても	☐ 少し	☐ いいえ
_____点 (%)				

計算方法: それぞれの項目(1~8)(9~16)について

$\{(\text{合計点}-\text{評価項目数})/2 \times \text{評価項目数}\} \times 100 = \square\square\square\%$ (0~100%で表す)

点数が高いほど QOL は高い。

但し、運転しないに該当した場合は、評価項目に入れない。

出典「甲状腺眼症診療の手引き」(メディカルレビュー社)

4) MRI による眼症の病態・活動性の評価

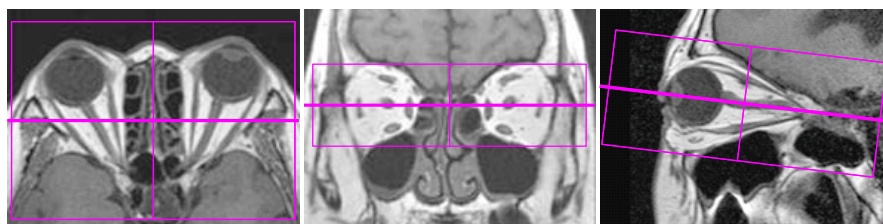
- わが国では MRI が普及しており、眼症の病態の把握や免疫抑制療法の効果予測に有用である。専門の医療施設では放射線科の協力を得て、MRI 検査を推奨する。
- T1 強調画像: 眼瞼の状態、眼球突出度、後眼窩容積、外眼筋腫大度などを定量的に評価する。視神経症の診断にも有用である。
- T2 強調画像: 外眼筋 T2 緩和時間延長(信号強度の増強)の有無を観察する。T2 緩和時間の測定が可能であれば更に病態把握の参考となる。

- 信号強度比(Signal intensity ratio)は T2 強調画像や short TI inversion recovery (STIR) 画像で用いることが可能である。手法としては、各外眼筋の信号強度/大脳白質の信号強度比で表す。
- 外眼筋の炎症の活動性が高い場合には T2 緩和時間の延長や信号強度比が高値となる。しかし他の病態でも同様の所見がみられることがあるため慎重に判断する。

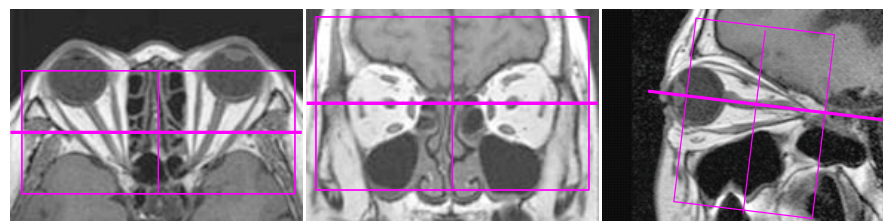
撮像法 T1 強調画像に加えて、T2 強調画像または STIR 画像を撮像する。T2 緩和時間や STIR 画像における外眼筋の信号強度比は炎症(活動性)の指標となる。水平断、冠状断、矢状断で撮像する。

T1 強調画像

水平断撮影法



冠状断撮影法



矢状断撮影法

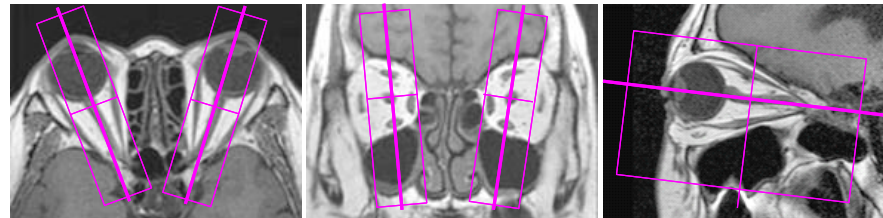


図2 MRI 撮影法

出典「甲状腺眼症診療の手引き」(メディカルレビュー社)

眼球突出度の測定

水平断で水晶体、視神経、内直筋、外直筋が最もよく描出されているスライスを使用し、両眼窩外縁(頬骨縁)を結ぶ線を引き、角膜頂点よりこの線へ下ろした垂線の長さを計測し、眼球突出度とする(図3)。

外眼筋腫大

T1 冠状断で各外眼筋の肥大が最もよく描出されているスライスを使用し、MRI 装置上で外眼筋面積の ROI 計測を行う(図4)。

冠状断で外眼筋の厚みが視神経径より大きい場合または5mm 以上の場合を腫大ありと判定する。

T2 緩和時間(T2-relaxation time)の計測法

同じ TR で異なった複数の TE プロトコルを使用し、MRI 装置上で計測する(図5)。

信号強度比の計測法

STIR 冠状断において、腫大した外眼筋の信号強度と大脳白質の信号強度の比を計測し、信号強度比で表す(図 6)。

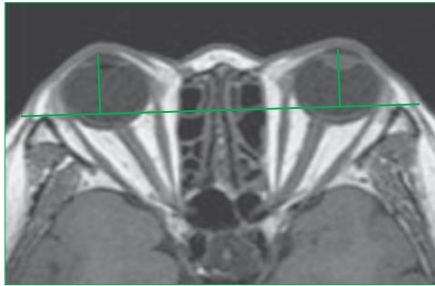


図3 眼球突出度の計測法

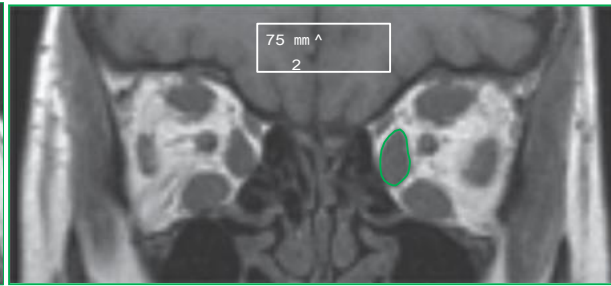


図4 外眼筋面積の計測法

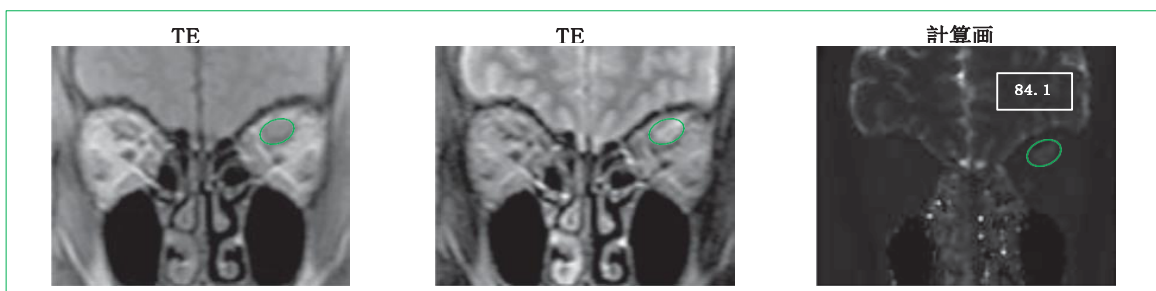


図 5 T2 緩和時間 (T2-relaxation time) の計測法

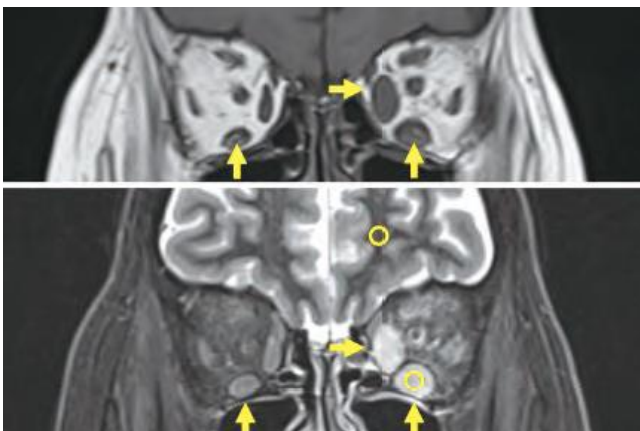


図 6 外眼筋の信号強度比の計測法

上段:T1 強調画像(冠状断)左内直筋, 下直筋の腫大と右下直筋の腫大を認める(→)。

下段:STIR 画像(冠状断)腫大した下直筋と大脳白質の信号強度(O)を測定し、比を求める。

炎症があると白く均一に撮像される。不均一な場合は線維化が示唆される。

出典「甲状腺眼症診療の手引き」(メディカルレビュー社)

5. 眼症の治療指針

全例、禁煙を勧める。甲状腺機能の正常化をはかる。重症度、活動性、QOLを評価し、病態に応じた治療法を選択する。最重症例は眼症の治療を優先する。中等症～重症例は活動性があれば免疫抑制療法や放射線照射療法、非活動性であれば眼科的な機能回復手術の適応となる。軽症例では経過観察、可能であればMRIを施行し、病態に応じた適切

な治療を行う。

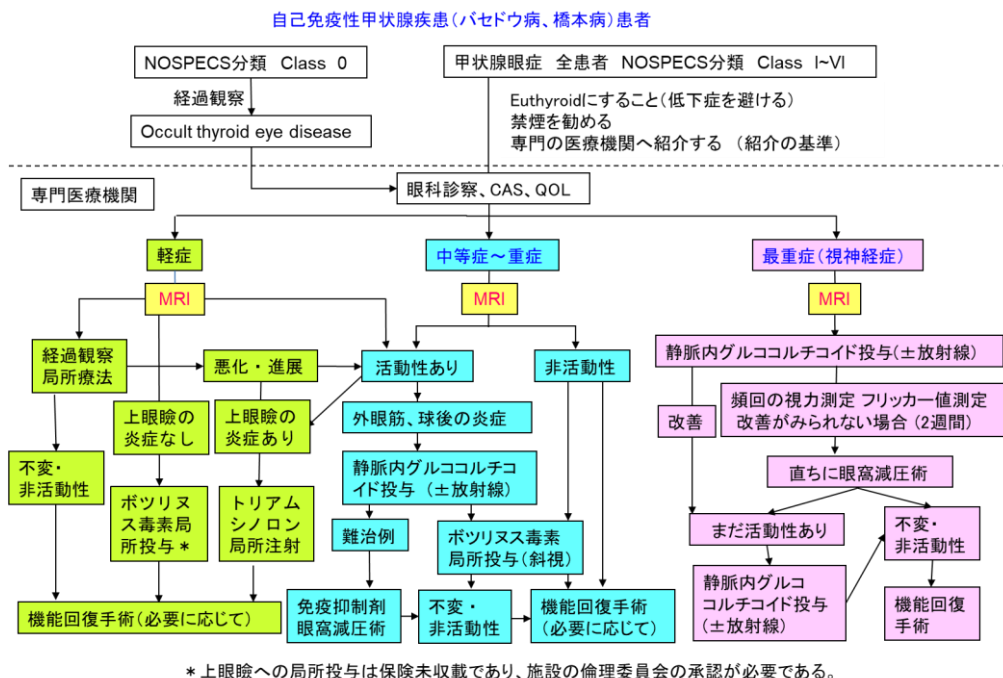


図 7 甲状腺眼症の管理チャート(2)

出典「甲状腺眼症診療の手引き」(メディカルレビュー社)

A. 全例、禁煙を勧める。

B. 眼症患者における甲状腺機能亢進症の治療

甲状腺機能亢進症の改善手段として、抗甲状腺剤による治療、¹³¹I内用療法、手術療法がある。¹³¹I内用療法を行う場合は、10-15%に眼症の発症や増悪がみられる。したがって、¹³¹I内用療法を選択する場合は、眼症の活動性、重症度、リスク因子(甲状腺ホルモン高値、TRAbまたはTSAb高値、喫煙)などを考慮して、糖質コルチコイド薬の予防投与について決定する。

表5 甲状腺機能亢進症の治療

A. 眼症の活動性(+): 抗甲状腺剤、甲状腺(亜)全摘術	
1) 視神経症、中等症～重症、軽症	リスク因子(+): 放射性ヨウ素内用療法は行わない。やむをえず、放射性ヨウ素内用療法を選択する場合は経口糖質コルチコイド薬の予防的投与を推奨する。
2) 軽症	リスク因子(-): 抗甲状腺剤、甲状腺(亜)全摘術、放射性ヨウ素内用療法のいずれでもよい。放射性ヨウ素内用療法を選択する場合、経口糖質コルチコイド薬の予防的投与を考慮する。
B. 眼症の活動性(-): 抗甲状腺剤、放射性ヨウ素内用療法、甲状腺(亜)全摘術	
放射性ヨウ素内用療法を選択する場合、糖質コルチコイド薬の予防的投与は行わない。	
C. 眼症なし: 抗甲状腺剤、甲状腺(亜)全摘術、放射性ヨウ素内用療法のいずれでもよい。	
放射性ヨウ素内用療法時の経口糖質コルチコイド薬の予防的投与	
リスク因子(+): エビデンス不十分	
リスク因子(-): 行わない	

眼症のリスク因子: 喫煙、TRAb または TSAb 高値、T3、T4高値
いずれの治療法を選択しても低下症を避ける。

出典「甲状腺眼症診療の手引き」(メディカルレビュー社)

C. 眼症の治療方針

1) 最重症例の治療

至急、ステロイド・パルス療法を開始する。頻回の眼科診察（視力測定やフリッカー値などの測定）を行い、2週間で改善が認められない場合は、眼窩減圧術を考慮する。視神経症の回復に伴い、複視が出現してくるが、活動性があればパルス療法と放射線外照射療法を併用する。残存する機能障害に対しては、非活動期に眼科機能回復手術を行う。

2) 中等症～重症例（活動期）の治療

中等症～重症例は活動性があれば免疫抑制療法や放射線照射療法、非活動性であれば眼科的な機能回復手術の適応となる。

活動性がある場合、推奨される治療は、①パルス療法と放射線外照射の併用療法（有効率が併用療法の方が、それぞれの単独療法より高い）、②パルス療法単独（外照射治療が行えない場合：年齢、施設の問題）、③放射線外照射単独（パルス療法が行えない場合：既往歴の問題、全身状態の問題）の順番である。外照射単独療法のみでも治療効果は認められるが、治療中の一過性の症状悪化も考えられるため、可能であれば糖質コルチコイド薬の内服の併用が推奨される。

再発例や難治例には、パルス療法と放射線外照射の併用療法に加えて、その他の免疫抑制剤や眼窩減圧術の適応を検討する。

(1) パルス療法

わが国では、古典的なパルス療法（メチルプレドニゾン1g/日、3日間連続投与を1クールとして通常3クール）を行っている施設が多い。入院施行が原則である。心モニター下の施行が推奨される。

適応：最重症例（視神経症）と活動性の中等症～重症の眼症患者

方法：Daily法（①：メチルプレドニゾン1g/日、3日間連続投与を1クールとして3クール行う古典的なパルス療法と②メチルプレドニゾンの1回投与量0.5gまたは総投与量を8g未満に減量する方法）と、weekly法（③メチルプレドニゾン0.5gを週1回、計6回、その後0.25gを週1回6回）がある。1回投与量、総投与量、パルス療法のプロトコールについては議論されているが、有効性と安全性および患者の視点からの評価が必要であり、結論は出ていない。

有効率：77%

副作用：消化性潰瘍、糖尿病（耐糖能異常）、感染症（結核）、骨粗鬆症の悪化、劇症肝炎、心停止、精神症状などの重篤な副作用をきたすことがあるので、治療前に十分に説明し、同意書を得ておくとともに、治療中、治療後も観察を行う。

治療前検査：血液像、肝機能、腎機能、脂質、血糖、HbA1c、75gOGTT、感染症免疫検査〔結核菌特異的IFN- γ 検査（T-spot、QFT-3G）〕、HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HCV抗体、麻疹、HZV、HSV、風疹抗体など）、胸部X線、心電図、骨密度、胃内視鏡検査などを行う。BMI>25の患者にはパルス療法前に腹部エコー検査を行い、肝臓の状態を把握することが推奨される。肝機能異常があれば、自己免疫性肝炎や原発性胆汁性肝硬変も考慮し肝臓専門医へコンサルトする。心房細動、高血圧症を伴う患者は虚血性心疾患の評価を行う。

肝不全について

古典的なパルス療法では0.8%に肝不全、0.3%に死亡例がみられたことからEUGOGOでは総量8g未満の投与を推奨している。肝障害の原因としてはウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎の誘発、糖質コルチコイド薬の直接作用などが考えられているが、原因や誘因が明らかでない場合もある。

本委員会での検討では、経静脈的糖質コルチコイド薬の大量投与を施行した眼症患者

480 例中 19 例(4%)に AST または ALT>100 U/L の肝障害がみられたが、重篤な肝障害や肝障害による死亡例は報告されていない。江口らの 175 例の後ろ向き研究では、軽度の肝障害 35%、中等度(6%)、重度の肝障害(4%)に報告されている。母数が少なく安全性が確認できたとはいいがたいので、委員会では引き続きメチルプレドニゾロンの総投与量については検討している。現時点では EUGOGO の推奨する 8g 未満がよいと考えられる。最重症例や難治例で総投与量が 8g を越える場合は肝不全に注意が必要である。

したがって予め HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体をチェックする。いずれかが陽性であれば、HBV-DNA 定量を行う。HBV キャリアーや HBV 感染既往者では HBV の再活性化をきたし、重症肝炎を発症するリスクが高いため、核酸アナログ薬の予防投与について肝臓専門医にコンサルトする。パルス療法終了後に発症することもあるのでパルス療法終了後 1 年間は肝機能の検査を行う。8g 未満でも HBV の再活性化による重篤な肝障害は起こり得るので、注意が必要である。日本肝臓学会編 B 型肝炎治療ガイドライン(第 3.1 版)2019 年 3 月(http://www.jsh.or.jp/files/uploads/HBV_GL_ver3.1_v1.2-1.pdf)を参照いただきたい。

経口糖質コルチコイド薬による後療法

有効例にはプレドニゾロン 0.4~0.5mg/kg/日を開始し、3~6 ヶ月間の漸減投与を行う。上記の副作用の予防のために、パルス療法中や経口糖質コルチコイド薬による後療法中は、抗潰瘍薬(ヒスタミン H2 受容体拮抗薬またはプロトンポンプ阻害薬)、ビスホスホネート薬の併用を行う。

(2)眼窩部放射線外照射療法

後眼窩組織に浸潤したリンパ球は放射線に感受性が高いため、放射線治療によるリンパ球の破壊を目的に活動性の眼症に行う。

適応:活動期の中等症以上の眼症、35 歳以上。感染症、心疾患、肝不全などで、パルス療法が行えない場合は、放射線照射療法を単独で行う場合もある。

方法:左右 2 門より 1 回 1.5~2.0 Gy、10 回で計 15~20 Gy 照射を 2 週間で行うのが一般的である。再照射を行う場合は、合計で 30 Gy までとする。

累積線量が 10 Gy でも有効であり、忍容性が高いとの報告もある。

有効率:単独療法の有効率は 59%(RCT では 44%)で、効果の発現は緩徐である。眼瞼浮腫、外眼筋腫大、視神経症に対して効果が期待できるが、眼球突出に対する効果は低い。

副作用:一時的な炎症の増悪、白内障、ドライアイ、網膜症の進行、局所の脱毛などがある。頭頸部腫瘍の発生は稀である。治療前に十分に説明し、文書で同意を得る。一時的な炎症の増悪の軽減のために、プレドニゾロン 15~30mg を内服する場合がある。

禁忌:網膜症(糖尿病網膜症や高血圧性網膜症)の患者には行わない。網膜症がない場合でも糖尿病や高血圧の患者には、より低い線量でも網膜症が出てくる可能性がある。

(3)パルス療法と放射線外照射療法の併用

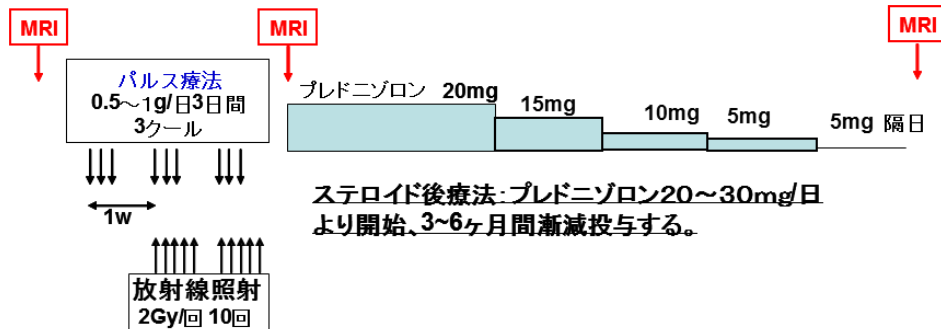
パルス療法と放射線外照射療法の併用は、有効率 88%とそれぞれの単独療法より高いので、放射線外照射が可能な施設では、併用療法が推奨される。パルス療法単独で行った場合でも、パルス療法後の評価で眼症の活動性が高い場合は放射線外照射療法の追加を検討する。パルス療法後の眼症のリバウンドの予防目的で放射線外照射療法を行うこともある。

(4)難治例、再燃・再発例への対処

パルス療法の効果が不十分で、炎症所見残存した場合やプレドニゾロン漸減療法中の再燃や再発例には、プレドニゾロン内服薬の増量、ミニパルス療法の追加、週 1 回パルス療法の追加、放射線外照射療法、ステロイド薬の眼窩内への局所注射やボツリヌス毒素の局所注射などの追加治療を考慮する。難治例にはその他の免疫抑制剤や眼窩減圧術

の適応を検討する。いずれも副作用の出現に注意が必要である。

① ステロイド・パルス療法（Daily法）と放射線照射療法の併用療法例



② ステロイド・パルス療法（Weekly法）

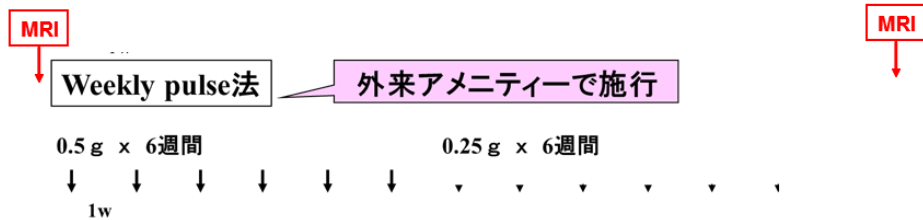


図 8 ステロイド・パルス療法と放射線照射療法の併用

出典「甲状腺眼症診療の手引き」（メディカルレビュー社）

3) 中等症～重症例（非活動期）の治療

視機能の回復と整容性を目的に手術療法が行われている。眼窩減圧術、外眼筋手術、眼瞼手術など、どの治療法を選択するかは個々の症例で検討すべきである。

4) 軽症例の治療

EUGOGO は経過観察を推奨しているが、MRI の普及している日本においては MRI による眼症の評価を行い、眼症の病態を把握する。そして病態に応じた治療法を選択する。

眼瞼腫脹や上眼瞼後退がみられた場合、MRI で眼瞼部の炎症、眼瞼の脂肪組織の腫大や上眼瞼挙筋の肥大・炎症がある場合、トリアムシノロンの局所投与を検討する。ボツリヌス毒素（局所投与）の上眼瞼後退（保険未収載）や軽症～中等症の斜視（保険収載）に対する有用性も報告されている。

5) 新しい治療法の導入

欧米では、重症例に対するソマトスタチン誘導体やリツキシマブ rituximab、トシリズマブ tocilizumab、テプロツムマブ teprotumumab などの抗体薬やセレン欠乏例に対するセレンウムなどの治療薬の有用性が報告されている。2020 年 1 月 21 日米国食品医薬品局（FDA）は甲状腺眼症の治療薬としてテプロツムマブを承認した。わが国でもこれらの新しい薬の導入への取り組みや開発が望まれる。

6. 治療効果の判定基準

表6 治療効果の判定基準

1. 主観的指標	GO-QOL	視機能 社会心理面	6 点以上 6 点以上
2. 客観的指標	CAS	2 点以上	
	O 眼瞼(眼裂開大)	2mm 以上	
	S 軟部組織	眼瞼腫脹、発赤、結膜浮腫、充血の 1 グレード以上	
	P 眼球突出	2mm 以上	
	E 複視	1 グレード以上	
	眼球運動	少なくとも 1 方向で 8° 以上	
	S 視力	視力、視野、眼底検査などで明らかな改善	
3. MRI (施設により撮像条件、効果判定基準を設定する)	眼瞼	上・下眼瞼の腫脹、脂肪沈着	
	後眼窩脂肪組織	後眼窩の容積、眼球突出度	
	外眼筋	腫大度 T2 緩和時間	
	涙腺	STIR、脂肪抑制 T2 強調画像: 信号強度比と均一性 腫大度	

効果判定時期:ステロイド・パルス療法開始1ヵ月後、3ヵ月後、6ヵ月後、1年後。

各項目ならびに全体として、改善、不変、悪化の3段階に評価する。

出典「甲状腺眼症診療の手引き」(メディカルレビュー社)

7. Clinical Question から

CQ1 甲状腺眼症は喫煙と関係があるか？

- 喫煙者では甲状腺眼症の発症率が高い。[エビデンスA]
- 喫煙者では眼症がより重症である。[エビデンスA]
- 喫煙者ではRI 治療後に眼症が発症または悪化しやすい。[エビデンスA]
- 喫煙は眼症の治療への反応性や治療効果を低下させる。[エビデンスA]
- 禁煙により、眼球突出や複視の発症のリスクが軽減するため、禁煙すべきである。
[推奨1, エビデンスA]

解 説

喫煙は甲状腺にさまざまな影響を与えることが判明している¹⁾。成人では喫煙により TSH が 0.3μU/mL 低下するが、その作用は禁煙により徐々に消失する。また、血中 FT4、FT3 は軽度上昇する。無機ヨウ素の取り込みへの影響は認めないことより、その作用は交感神経系の活性化を介して、甲状腺ホルモンの合成と分泌が増加すると考えられている。また、喫煙は橋本病の発症を減少させ、その作用は用量依存的であり、禁煙により数年で作用が消失する。免疫担当細胞のニコチン受容体を刺激することにより、Th1 と Th17 反応を減弱させることで自己免疫性反応の惹起を抑制する可能性が示唆されている²⁾。また、ヨウ素欠乏地域では甲状腺容積が男性では 3mL、女性では 1mL と喫煙者で大きいことが報告されており、ヨウ素取り込みをチオシアン酸が阻害するためとされている¹⁾。

甲状腺機能亢進症に対する影響として、喫煙者では Basedow 病の罹患率が高い¹⁾。表 7 に示すように、Basedow 病における甲状腺眼症罹患率は非喫煙の Basedow 病患者の甲状腺眼症の罹患率より高く、喫煙者では甲状腺眼症の発症の危険性はより高い³⁾⁻⁵⁾。このように、眼症発症と喫煙は密接に関連している。表 7³⁾⁻¹¹⁾にあるとおり、喫煙者では眼症の発症のリスクが高いばかりでなく重症度は高かった⁵⁾⁶⁾。さらに、放射性ヨウ素内用療法後の眼症発症リスクも高い⁷⁾⁸⁾。また、眼症に対

するステロイド・パルス療法や放射線外照射療法も喫煙者では有効性が低く⁹⁾¹⁰⁾、喫煙者では放射性ヨウ素内用療法による眼症発症予防のための糖質コルチコイド薬併用療法についても有効性が低下した¹²⁾。喫煙歴があっても禁煙後の患者では眼症の発症リスクや重症度が低く、禁煙が強く推奨される¹¹⁾¹²⁾。

喫煙がどのような機序で眼症の発症に関与するかについては、完全には解明されていない。しかし、最近の報告では喫煙による低酸素が眼症病変部でのサイトカインの産生や成長因子の産生を促進するとともに、病変部の炎症反応や細胞増殖、プロテオグリカン産生、脂肪細胞への分化を促進することにより、眼窩内組織の腫大を来すことが示されている¹³⁾⁻¹⁵⁾。その他にも、タバコの煙に含まれる成分によるヒアルロン酸の産生の増加や脂肪産生の促進が報告されている¹⁶⁾。また、タバコの煙成分は眼症患者の後眼窩線維芽細胞に酸化ストレスおよび線維化関連遺伝子の発現を促進することも報告されており、眼症の発症と進展に喫煙が何らかの役割を果たしていることが推測される¹⁷⁾。

このような理由から、眼症のある患者のみならずすべての Basedow 病患者では禁煙が推奨されている。また、禁煙は眼症自体や治療の有効性を改善する有効な手段であることを認識させ、禁煙外来の受診によりニコチン誘導体などの禁煙補助薬で禁煙を成功させることが必要である。

表7 甲状腺眼症と喫煙の関係

1	眼症の発症率が高い	観察研究	文献3, 4, 5
2	眼症がより重症である。		文献5, 6
3	RI 治療後に悪化したり, 発症しやすい。	RCT	文献7, 8
4	眼症の治療の反応性や治療効果を低下させる。	RCT 前向き研究	文献9, 10
5	禁煙すると, 眼球突出や複視の発症のリスクが軽減する	後ろ向き研究	文献11

(文献3～11より改変引用)

文献

- 1) Wiersinga WM. Smoking and thyroid. Clin Endocrinol (Oxf). 2013; 79: 145-51.
- 2) Wang DW, Zhou RB, Yao YM, et al. Stimulation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor by nicotine increases suppressive capacity of naturally occurring CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in mice in vitro. J Pharmacol Exp Ther. 2010; 335: 553-61.
- 3) Hägg E, Asplund K. Is endocrine ophthalmopathy related to smoking? Br Med J (Clin Res Ed). 1987; 295: 634-5.
- 4) Bartalena L, Martino E, Marcocci C, et al. More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy. J Endocrinol Invest. 1989; 12: 733-7.
- 5) Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. JAMA. 1993; 269: 479-82.
- 6) 江口洋幸, 中村由育, 谷 淳一, 他. 喫煙とバセドウ病眼症の関連. 日体質医学会誌. 2018; 80: 13-21.
- 7) Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med. 1998; 338: 73-8.
- 8) Träisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, et al. Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94: 3700-7.
- 9) Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, et al. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves ophthalmopathy. Ann Intern Med. 1998; 129: 632-5.
- 10) Eckstein A, Quadbeck B, Mueller G, et al. Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy. Br J Ophthalmol. 2003; 87: 773-6.
- 11) Pfeilschifter J, Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption. Clin Endocrinol (Oxf). 1996; 45: 477-81.
- 12) Vestergaard P. Smoking and thyroid disorders--a metaanalysis. Eur J Endocrinol. 2002; 146: 153-61.
- 13) Metcalfe RA, Weetman AP. Stimulation of extraocular muscle fibroblasts by cytokines and hypoxia: possible role in thyroid-associated ophthalmopathy. Clin Endocrinol (Oxf). 1994; 40: 67-72.
- 14) Chng CL, Lai OF, Chew CS, et al. Hypoxia increases adipogenesis and affects adipocytokine production in orbital fibroblasts--a possible explanation of the link between smoking and Graves' ophthalmopathy. Int J Ophthalmol. 2014; 7: 403-7.
- 15) Regensburg NI, Wiersinga WM, Berendschot TT, et al. Effect of smoking on orbital fat and muscle volume in Graves' orbitopathy. Thyroid. 2011; 21: 177-81.
- 16) Cawood TJ, Moriarty P, O'Farrelly C, et al. Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: A novel explanation of the biological link. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92: 59-64.
- 17) Kau HC, Wu SB, Tsai CC, et al. Cigarette smoke extract-induced oxidative stress and fibrosis-related genes expression in orbital fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy. Oxid Med Cell Longev. 2016; 2016: 4676289.

おわりに

今回まとめました「甲状腺眼症診療の手引き」を、眼症の専門医療機関だけでなく、一般臨床医、内分泌専門医、眼科専門医にも広く使用していただければ幸甚です。委員会では、日本人における眼症の特徴、診断・治療上の問題点の解決に向けて、引き続き検討しています。

「バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針」の作成委員会

<事務局>

新古賀病院 甲状腺センター 廣松 雄治

〒839-8577 福岡県久留米市天神町 120 番地

TEL 0942-38-22221

Fax 0942-38-2255

E-mail: y-hiromatsu@tenjinkai.or.jp