

バセドウ病診療に関する最新の知見

獨協医科大学埼玉医療センター 糖尿病内分泌・血液内科

主任教授 橋本 貢士

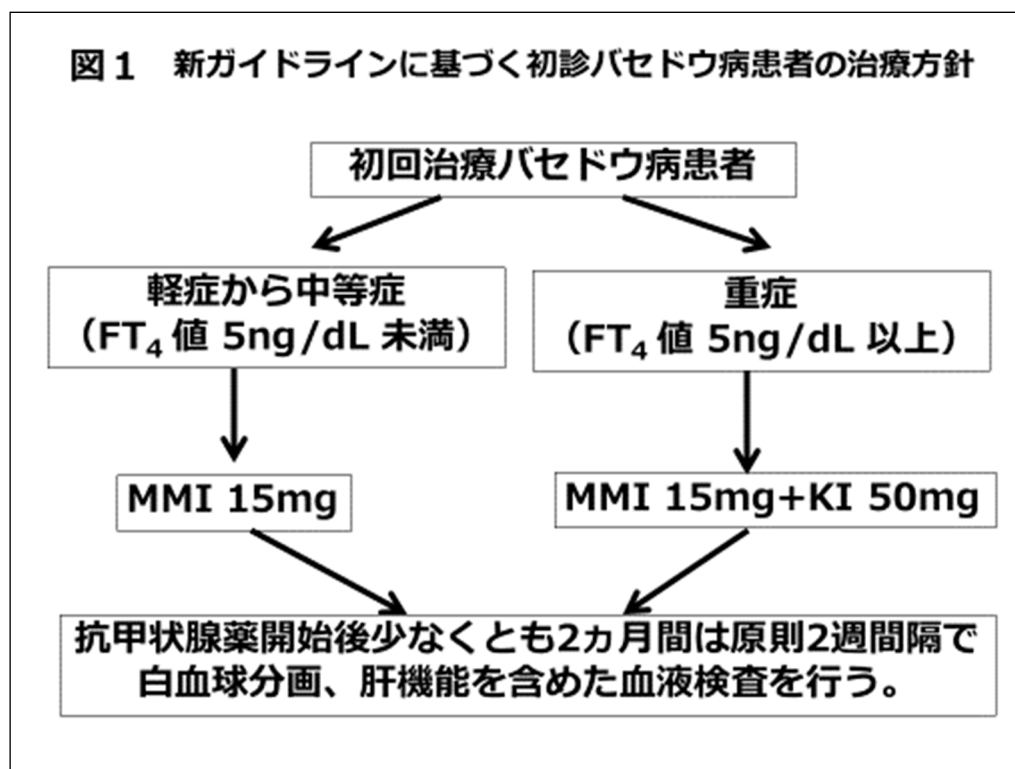
Key words: バセドウ病(Graves' disease, Basedow's disease), 薬物治療、再燃、再発, Siglec1

1) 新ガイドラインに基づくバセドウ病の薬物治療

バセドウ病(Basedow's disease, Graves' disease)は甲状腺刺激ホルモン(Thyroid-stimulating hormone : TSH, thyrotropin)受容体抗体(TRAbs)による自己免疫性甲状腺疾患であり最も頻度の多い甲状腺中毒症である。バセドウ病の治療法としては、チアマゾール(MMI)やプロピルチオウラシル(PTU)などの抗甲状腺薬によって甲状腺ホルモンの産生と分泌を抑制する薬物療法、甲状腺を切除する外科手術療法および放射性ヨウ素 (^{131}I) 内用療法があるが、我が国では外来で比較的安全に施行でき、治療効果も高い薬物療法が、未治療バセドウ病患者への初期治療として最も多く用いられている。

2019年4月に8年ぶりにバセドウ病治療ガイドラインが改訂され、日本甲状腺学会から「バセドウ病治療ガイドライン2019」が刊行された¹⁾。その中で薬物治療についても変更が加えられた。まず薬物治療は原則、全ての未治療バセドウ病患者に適応となることを明記し、妊娠初期(器官形成期の妊娠4週0日~15週6日)を除き、MMIを

第一選択薬とすることを推奨した。また軽症および中等症（遊離サイロキシン(FT_4)値 5ng/dL 未満)、重症（ FT_4 値 5ng/dL 以上）に関わらず、MMI の初期投与量は 15mg までとしたことが新規変更点として挙げられる。その上で重症例には無機ヨウ素（ヨウ化カリウム：KI 50mg ）の併用を推奨している（図 1）。これは MMI 30mg 投与と比較して MMI 15mg と KI 50mg の併用が効果および安全性の面で優れているエビデンスがあるからである¹⁾。また抗甲状腺薬の副作用は治療開始後 3 ヶ月以内に発症することが多い。さらに無顆粒球症や肝機能障害などの重篤な有害事象をモニタリングするため、抗甲状腺薬初回開始後少なくとも 2 ヶ月間は原則 2 週間隔で白血球分画、肝機能を含めた血液検査を行うことを推奨している（図 1）。



2) バセドウ病の寛解と薬物療法中止基準

薬物療法の短所としては、手術による外科的治療や¹³¹I内用療法と比較して、1) 寛解率が低い、2) 寛解に到るまでの期間が長い、3) 確固たる治療の中止基準がない、4) 副作用の出現頻度が高いなどが挙げられ、今回改訂された「バセドウ病治療ガイドライン 2019」では、抗甲状腺薬による薬物療法を18ヶ月（1年半）継続しても寛解に至らない場合は、手術による外科的治療や¹³¹I内用療法などの根治治療を検討するとしている¹⁾。実際、薬物治療中の再燃および治療後の再発率は20~75%と高く、臨床上大きな問題となっている^{2,3)}。

「バセドウ病治療ガイドライン 2019」では、「抗甲状腺薬 1錠隔日服用（最少維持量）で6ヶ月間以上、TSH値を含めて甲状腺機能が正常に保たれていれば中止を検討しても良い」としており、「バセドウ病治療ガイドライン 2011」⁴⁾を踏襲している。しかしその基準に則って抗甲状腺薬を中止した場合、寛解率は67.2~80.7%であり約20~30%は再発している⁴⁾。現在、バセドウ病の活動性を表す指標として主にTRAb（第3世代法）が用いられている。実際、抗甲状腺薬投与が最少維持量になって6ヶ月以内の症例では抗甲状腺薬中止時にTRAbが陽性であると、その後再発する可能性が高い⁴⁾。一方でTRAbが陰性でも約3割は再発し、陽性でも約3割は寛解するため抗甲状腺薬中止時におけるTRAb値では、バセドウ病の再発は予測できないと考えられる。

3) バセドウ病の再燃、再発予測に関連する因子

一般的に若年（40歳未満）、男性、喫煙者（特に男性）、大きな甲

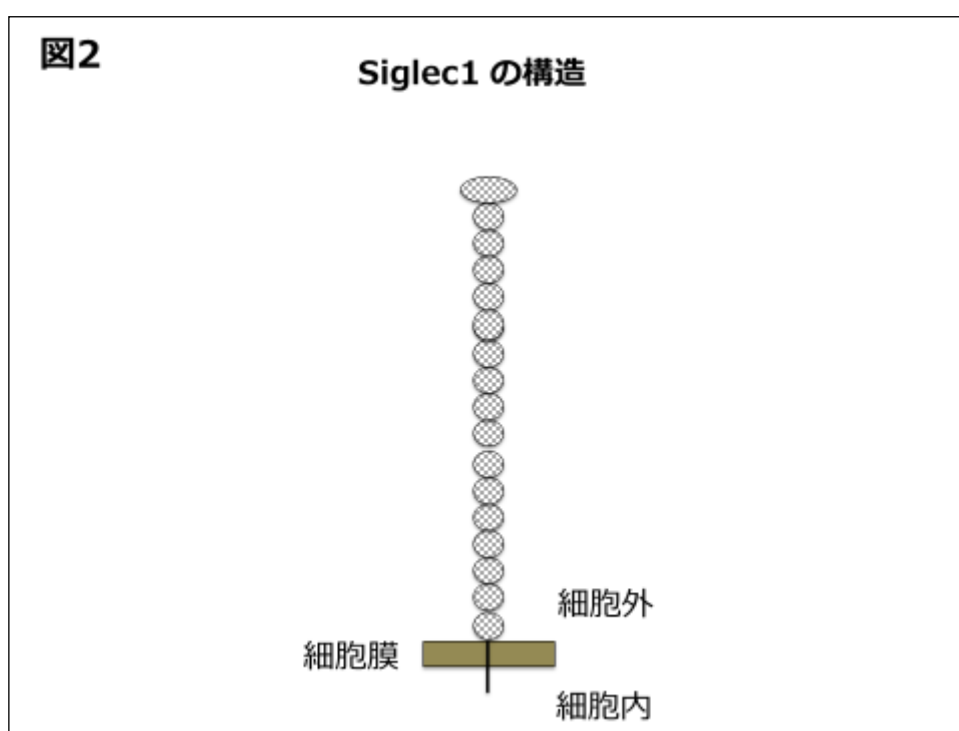
状腺腫（80g 以上）、バセドウ眼症の存在および治療前と終了時の TRAb の高値は再発しやすいとされている⁵⁾。 Vos らは、抗甲状腺薬治療終了時の年齢（40 歳以上／未満）、血清 FT₄ 値、血清 TRAb 値、甲状腺腫の大きさをスコアリングした再発予測モデル Graves' Recurrent Events After Therapy (GREAT) スコアおよび遺伝子マーカー（HLA 多型と *PTPN22* 単塩基多型）を加味した GREAT+スコアを開発し、治療終了後のバセドウ病の再発を前向きに検討した⁵⁾。 GREAT および GREAT+スコアともにスコアが高いと再発率は高くなり、これらのスコアはバセドウ病の再発予測に有用と考えられる。しかしこの前向き研究では、対象者全例に MMI 30mg/日と甲状腺機能を正常に維持するのに必要量のレボチロキシン (LT₄) が1年間投与されるという特殊な'block and replace'療法が採用されており、対象者が投与終了時に「寛解」となっていなかった可能性があるため、データの解釈に注意が必要である。

4) バセドウ病の再燃、再発を予測する新規バイオマーカーSiglecl1

上記のような現状で、我々は薬物療法中止後のバセドウ病の再発を高精度に予測できる新しいバイオマーカーを探索した。まず我々は「寛解」の定義を、「バセドウ病の薬物療法中、抗甲状腺薬（MMI もしくは PTU）の最少維持量下で甲状腺機能正常かつ1年以上 TRAb が陰性を継続し、薬剤投与をいったん中止し得た状態」とした。さらに「再発」は「寛解後、バセドウ病を呈したもの」とし、「再燃」は「薬物治療経過中に、甲状腺中毒症が悪化し、抗甲状腺薬の増量を余儀なくされたもの」と定義した。その上でバセドウ病の再燃、再発を

繰り返す患者（R患者）と長期寛解継続患者（non-R患者）の白血球よりRNAを抽出しcDNA作製後、DNAマイクロアレイ法で遺伝子発現の差異を比較した。その中でnon-R患者と比較して、R患者で有意に発現が増加していたSiglec1遺伝子に着目した⁶⁾。

Siglec1 (sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin1:シアル酸結合免疫グロブリン様レクチン1) は Sialoadhesin もしくは細胞表面抗原 CD169 とも称され、免疫グロブリンスーパーファミリーに属するシアル酸認識レクチンである。Siglec1 はマクローファージに特異的に発現する 1 回膜貫通型蛋白であり、シアル酸依存性に細胞表面上で糖融合リガンドに結合するレクチン様接着分子として細胞間相互作用に関与している (図2)⁷⁾。

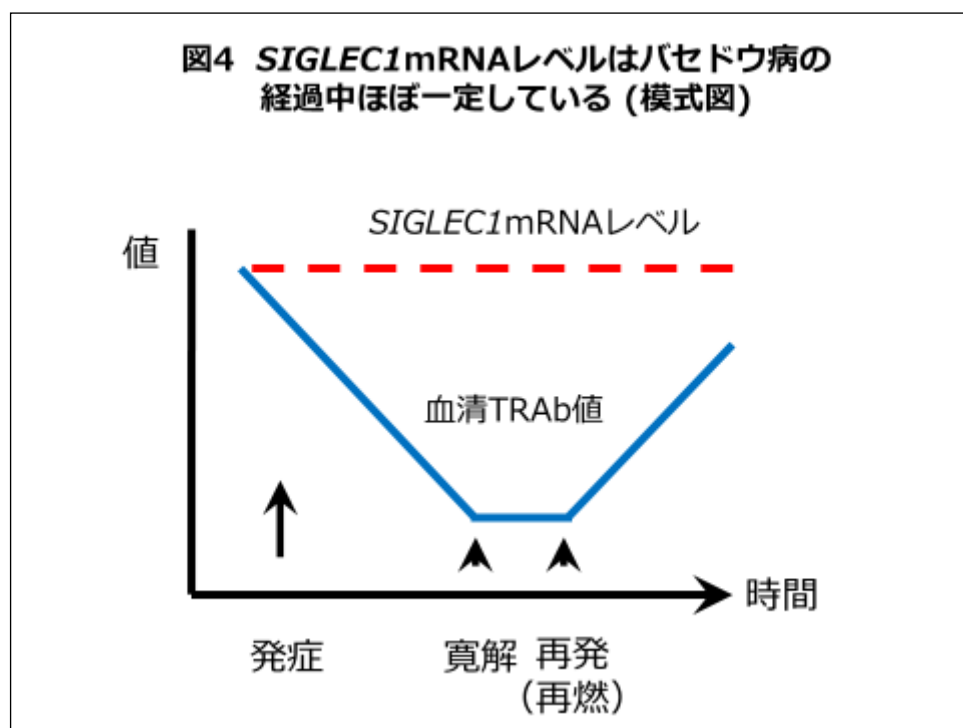
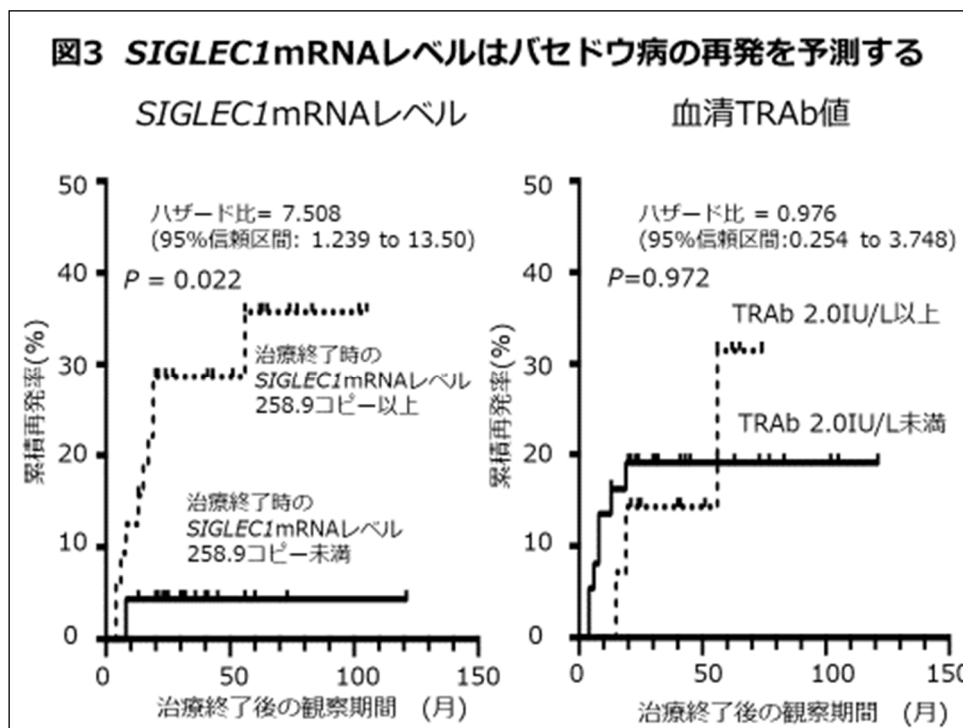


我々は国内4施設（東京医科歯科大学、群馬大学、隈病院（神戸）および伊藤病院（東京））において、末梢血白血球におけるSiglec1

遺伝子発現 (*SIGLEC1* mRNA) レベルがバセドウ病の再発を予測し得るかを検証した。まず観察研究として寛解群 (non-R) 187 名 (男性 39 名、年齢平均 48.8 ± 13.1 歳。女性 148 名、同 52.4 ± 14.0 歳) および再発経験群 (R) 171 名 (男性 40 名、年齢平均 47.7 ± 14.7 歳。女性 131 名、同 47.3 ± 13.6 歳) のエントリーを得て解析を行った。*SIGLEC1* mRNA レベルは、non-R 群で中央値 201.1 コピー、R 群で 368.8 コピーと R 群で有意に高値を示した ($P < 0.0001$, Student's unpaired *t*-test)。ROC (Receiver Operating Characteristic) 解析により、再発経験の有無を判定する *SIGLEC1* mRNA レベルのカットオフ値を 258.9 コピーと算出した。その値に基づいた観察研究における再発経験の有無の判定は、感度 66.7%、特異度 70.1% と精度は高くなかったが、これはこの観察研究において、薬物治療中止から測定までの経過が短い *SIGLEC1* mRNA レベルの高い患者が non-R 群に含まれ、またかなり以前に再発したが、それ以降は長期に寛解となっている *SIGLEC1* mRNA レベルの低い患者が R 群に含まれていたことが影響していると考えられる。さらに再発経験の有無はカルテからの情報に加え、患者からの聞き取りもあり、一部の「再発」は経過中の無痛性甲状腺炎による一過性の甲状腺中毒症であった可能性も否定できず、この観察研究の限界と考えられた。

一方、このカットオフ値を用いて治療終了時の *SIGLEC1* mRNA レベルと再発の有無について、55 名のバセドウ病患者に対して 120 ヶ月間にわたって前向き研究を行ったところ、治療終了時の血清 TRAb 値と比較して有意な高精度をもって再発を予測した ($P = 0.022$, the Log-rank test) (図 3)。さらに血清 TRAb 値がバセドウ

病の病勢によって変動するのに対し、*SIGLEC1* mRNA レベルは病勢に関わらずほぼ一定に維持されており、バセドウ病の難治性（治りにくさ）も規定している可能性が示唆された（図4）。



5) Siglec1 の今後の展望

最近、白血球中の *SIGLEC1* mRNA レベルは慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデスおよび全身性硬化症などの種々の自己免疫疾患患者で高値を呈し、各疾患の病勢を反映することが明らかになってきており^{8,9)}、自己免疫疾患に共通するバイオマーカーである可能性がある。さらに最近 Siglec1 は小児1型糖尿病(T1DM)発症の予測因子となることが報告されている¹⁰⁾。T1DM はバセドウ病と自己免疫性多発性内分泌腺症候群 (APS) III型として合併することが知られており、Siglec1 が共通の病因であることが想定される。前述の通り白血球中の *SIGLEC1* mRNA レベルは、バセドウ病の寛解時に再発を予測できるとともに、初診時にバセドウ病の難治性(治りにくさ)を判定できる可能性を示唆している。今後さらなる症例の集積と検証が必要となるが、バセドウ病初診時の *SIGLEC1* mRNA レベルからその難治性を判定することで、個々の患者に最適な治療法を選択する‘precision medicine’の提供が期待される。

【引用文献】

- 1) 抗甲状腺薬による治療. 日本甲状腺学会・編. バセドウ病治療ガイドライン 2019. 東京:南江堂 ; 2011. 36-67.
- 2) Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. N Engl J Med 2008 ; 358 : 2594.
- 3) Tun NN, Beckett G, Zammit NN, et al. Thyrotropin Receptor Antibody Levels at Diagnosis and After Thionamide Course Predict Graves' Disease Relapse. Thyroid 2016 ; 26 : 1004.
- 4) バセドウ病薬物治療の中止. 日本甲状腺学会・編. バセドウ病治療ガイドライン 2011. 東京:南江堂 ; 2011. 75.
- 5) Vos XG, Endert E, Zwinderman AH, et al. Predicting the Risk of Recurrence Before the Start of Antithyroid Drug Therapy in Patients With Graves' Hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2016 ; 101 : 1381.
- 6) Hashimoto K, Nishihara E, Matsumoto M, et al. Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin1 as a Novel Predictive Biomarker for Relapse in Graves' Disease -A multicenter study-. Thyroid 2018 ; 28 : 50.
- 7) Crocker PR, Mucklow S, Bouckson V, et al. Sialoadhesin, a macrophage sialic acid binding receptor for haemopoietic cells with 17 immunoglobulin-like domains. EMBO J 1994; 13 :4490.
- 8) Biesen R, Demir C, Barkhudarova F, et al. Sialic acid-binding Ig-like lectin 1 expression in inflammatory and resident monocytes is a potential biomarker for monitoring disease activity and success of therapy in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2008 ; 58 :1136.
- 9) Farina G, Lafyatis D, Lemaire R, Lafyatis R. A four-gene biomarker predicts skin disease in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. Arthritis Rheum 2010 ; 62 :580.
- 10) Ferreira RC, Guo H, Coulson RM, et al. A type I interferon transcriptional signature precedes autoimmunity in children genetically at risk for type 1 diabetes. Diabetes 2014 ; 63 : 2538.