アミオダロンによる甲状腺機能低下症

伊藤病院内科部長
吉　村　　弘
（聞き手　池田志孝）

副作用による甲状腺機能低下症についてご教示ください。
75歳男性患者さんで、アミオダロン100㎎１錠（約１年投与）の副作用による甲状腺機能低下症（TSH 12.913、FT４ 1.147、FT３ 2.63）と診断されました。
１．血中ヨード測定の意義と可、不可、および可の場合の正常値
２．ヨードを含有するヨード卵、海藻など、摂取物の含有量
３．上記ヨードを含む摂取量の程度
以上３点についてご教示ください。

＜愛知県開業医＞

池田　75歳の男性で、アミオダロン100㎎１錠を約１年間投与され、副作用で甲状腺機能低下症を指摘されているとのことです。TSH 12.913とかFT４ 1.147、FT３ 2.63、この値で甲状腺機能低下症と診断できるのでしょうか。

吉村　FT４、FT３は基準値内に入っています。TSHだけが高いので、潜在性甲状腺機能低下症、軽い機能低下症と診断します。

池田　潜在性ということなので、明らかに甲状腺機能低下症とはいえないのでしょうか。

吉村　ほとんど自覚症状はないと思います。

池田　アミオダロンで甲状腺機能の異常が起こることから調べられたと思うのですが、この次の質問で、血中ヨード測定はできるのかということですが。

吉村　血中ヨードの測定は、検査会社で行われていませんし、保険適用でもないので、臨床ではできません。その代わり、食事中のヨウ素は腸管、特に小腸からほぼ完全に吸収されます。血中ヨウ素濃度は食事中のヨウ素量の変動を受けやすいので、１日摂取量を正確に知るには尿中ヨウ素のほうがよ

いと思われます。

池田　尿中ヨウ素で測れるのですね。

吉村　ただ、尿中ヨウ素の場合、１日蓄尿中の尿中ヨウ素の測定が望ましいのですが、24時間分を取るのはたいへんなため、スポット尿で、ヨウ素とクレアチニンで１日のヨウ素摂取量を推定します。ただし、現在のところ、保険適応はバセドウ病と無痛性甲状腺炎の鑑別にだけしか使えません。ですから、甲状腺機能低下症の診断のため、ヨウ素過剰摂取ではないかという理由で検査はできないです。

池田　では、事実上はできないのですね。

吉村　そうですね。クリニックの持ち出しならできます。

池田　甲状腺機能低下症なので、ヨードを含む摂取量を患者さんにアドバイスする意味はあるのかということですが、これはいかがですか。

吉村　アミオダロン100mg１錠でヨウ素がだいたい37mg入っています。37mgは非常に大量です。食事中のヨウ素は人によって違うのですが、昆布がだいたい１食の摂取量で乾燥５㎝、約５gで８～９mgといわれています。昆布が一番ヨウ素が多いのですが、それでも１食８～９mgしか入っていないです。

池田　わずかなのですね。

吉村　アミオダロン１錠で相当の量が入っているのです。そういう患者さんに食事でヨウ素を制限しても、それほど大きな意味はないと思います。

池田　アミオダロンのほうが多く入っているから、「食べてはだめですよ」と言っても意味がないのですね。

吉村　ないです。アミオダロンの半減期は２カ月ですから、中止してもなかなか減ってくれません。

池田　その間、ずっとヨウ素を供給し続けているのですね。

吉村　はい。

池田　そういう意味では、このような心配は少し的外れになっているのですね。逆に言いますと、それほどアミオダロンにはヨウ素が入っているのですが、甲状腺機能異常を起こすのはヨウ素なのでしょうか。

吉村　患者さんが、橋本病（慢性甲状腺炎）を持っていたら、甲状腺機能低下症になりやすいです。また、慢性甲状腺炎があった患者さんにヨウ素をたくさん投与すると破壊性甲状腺炎、甲状腺が壊れてホルモンが漏れる病気で無痛性甲状腺炎とも言いますが、それを起こしやすい状態になります。また、正常な方でも、無機ヨウ素を大量に長期に投与すると、甲状腺ホルモンの数値が下がるといわれています。

池田　この男性の患者さんですが、女性に多い橋本病のようなものは、顕著ではないけれども、サブクリニカルにあった場合、アミオダロンのようなヨウ素をたくさん取ると甲状腺が破壊されてくるのですね。

吉村　破壊されることがあります。それから、機能低下も起こします。ホルモンの合成が抑えられますから。

池田　例えば破壊されてくると最初は、ホルモンがどうなるのですか。

吉村　血中甲状腺ホルモンの数値が上がってきます。

池田　１回上がって、それでまた下がってくるのですね。

吉村　下がって、正常に戻ります。

池田　この期間はどのくらいですか。

吉村　普通の無痛性甲状腺炎の場合はだいたい３カ月ですが、アミオダロンによる破壊性甲状腺炎は半年ぐらい長く続く例があります。

池田　破壊がずっと長く続いている状態は、逆にいうとホルモンが増えてくるということですか。

吉村　増えています。血中甲状腺ホルモンが増えていますから、いわゆるバセドウ病の症状、動悸や息切れ、体重減少などの症状を起こします。

池田　それが長い場合は半年ぐらい続く可能性があるのですね。

吉村　そういうこともあります。

池田　その場合はどのように対処するのでしょうか。

吉村　あまりに症状が強い場合、破壊性の場合は使える薬はステロイドしかないのです。甲状腺ホルモンのＴ４はＴ３に変わりますが、ステロイドを使うとＴ３に変わるところをブロックしてホルモン活性のないrＴ３（リバースＴ３）に変えてしまいます。本当のホルモンはＴ４ではなくてＴ３なのです。それが抑えられますから、症状は緩和されます。ただ、破壊性ですから、破壊がおさまるまでは特に治療法はないです。おさまるまで待つしかないのです。

池田　重症の場合はステロイドを使いつつ、破壊が終わるまで、少し変な感じですが、破壊をずっと見続けていくということですね。

吉村　はい。問題は、その間、かなり大量のステロイドを使うことによっていろいろな合併症が心配されることです。

池田　この方のように、甲状腺機能低下症があるけれども、あまり顕著でない場合は様子を見るのでしょうか。

吉村　この程度なら様子を見てもけっこうですし、本人が症状を訴えれば、甲状腺ホルモン剤のレボチロキシンを少しのんでいただいて正常に戻すことになります。

池田　一方、バセドウ様の症状が顕著に出てきた場合はどのように対処されるのでしょうか。

吉村　バセドウと破壊性の診断は、$Na^{123}I$シンチで行いますが、ヨウ素が大量に入っていますから、シンチでは診断できないため、TSHレセプター抗体で診断します。TSHレセプター抗体が陽性の場合は、破壊性でなくて、甲状腺ホルモンをつくるほうの機能亢進

症（バセドウ）と診断します。その場合は、チアマゾールを使って甲状腺ホルモンの合成を抑えます。

池田　逆にいうと、抑えられるのでしょうか。

吉村　抑えることができると思います。ただ、チアマゾールの副作用が出た場合、困るのです。10人に１人程度、副作用が出ますから。

池田　チアマゾールの副作用が出た場合はどのように対処するのですか。

吉村　例えば薬疹とか掻痒感などの軽い副作用の場合は、かゆみ止めを使ったり、ステロイドを使ったりして抑えることができますが、無顆粒球症や重症肝障害を起こした場合は薬を止めざるを得ないです。

池田　止めざるを得ないということは、ほかに対処法はあるのでしょうか。

吉村　このような患者さんの場合、普通は放射線治療を行うのですが、ヨウ素が大量に入っているため、放射線が甲状腺にほとんど入りません。ですから、放射線治療はできません。そうすると、手術するしかないのです。甲状腺ホルモンが高い状態での手術になります。少し危険な状態になりますが、やむを得ません。アミオダロンを使う患者さんというのは相当心臓が悪い、致命的な不整脈をお持ちの患者さんが多いのです。止めてしまうと、そっちで命にかかわることがありますから、アミオダロンを中止することはできません。ですから、甲状腺を何とかしないといけません。

池田　添付文書を読むと、バーグマン・ウィリアムス分類、３群で、生命の危険のある多発性不整脈で、他の薬が無効、あるいは他の薬が使えないような方、ということです。

吉村　そうです。相当状態が悪い患者さんに使う薬ですから、これが使えないと致死的になります。ということは、これは完全に取り除くことができないので中止することはまず難しいです。

池田　もし何か甲状腺等にあると、それを対処しなければいけないのですね。

吉村　甲状腺のほうを何とかしなければいけません。

池田　それは悩みが多いですね。この薬の添付文書を読んでみると、いろいろ併用禁忌や併用注意がありますが、そういったものに対する対処もたいへん難しいと思います。どうされるのでしょうか。これをまず使うという原則で、ほかを使わない。例えば、併用禁忌のものなどあるのでしょうか。

吉村　そもそも普通は使いません。

池田　この薬がやめられればすごく楽だな、と思ってしまうのです。

吉村　使い方は循環器の先生にお任せするしかないと思います。

池田　例えば、バセドウの症状がアミオダロンで出た場合、心機能も問題

になりますね。このときはどういう対処をされるのでしょうか。

吉村　チアマゾールを使うか、またはチアマゾールを使えない場合はステロイドです。それでもだめな場合は手術になります。甲状腺を全部取ってしまいます。全摘です。

池田　原因か結果かはわからないのだけれども、アミオダロンによって起こった甲状腺の問題は、その場で対処するしかないのですね。

吉村　はい。

池田　なかなか難しい問題ですね。ヨードだけで甲状腺の障害は起こるのでしょうか。

吉村　起こります。大量のヨードを長期に使えば起こります。

池田　ほかに何かアミオダロンが直接的に甲状腺に影響を及ぼすことはあるのでしょうか。

吉村　直接作用として、無痛性甲状腺炎を起こしたり、バセドウ病に移行するともいわれています。ただ、その詳しいメカニズムはわかっていません。

池田　ヨウ素自体もそうですし、アミオダロン自体も甲状腺の細胞に何か影響を及ぼすのですね。こういった薬の投与の前に、実際に甲状腺のいろいろな炎症があるとか、抗体がある、というのは調べられているのでしょうか。

吉村　調べたほうが本当はいいと思います。TgAbとTPOAb、それからホルモン３項目はアミオダロンを投与する前に測定したほうがいいと思います。

池田　最初に投与を始められるのはおそらく循環器の先生方だと思うのですが、循環器の先生方はこれについて、だいたいおわかりなのですね。

吉村　ご存じだと思いますが、時々循環器の先生方から「ちょっとおかしいから見てくれ」と、投与しておかしくなってから気がつかれて相談が来ることもあります。

池田　添付文書を見ると、甲状腺のことも書いてありますが、ほかと同じような位置づけの印象で書いてあります。私も最初見たとき、これはそんなに高頻度で起こるようなものではないと思って見ていましたが。

吉村　正確な頻度は、破壊性の場合はアミオダロンによって10％ぐらい起こるといわれています。

池田　ほかにも間質性肺炎や角膜の色素沈着など、肝機能障害を含めて羅列されているのですが、甲状腺機能異常が一番起こりやすいのですね。

吉村　ほかの副作用は知りませんが、10人に１人程度起こりますから、かなり多いと思います。

池田　甲状腺の専門の先生方がご存じで、循環器の医師たちから質問を時々受ける。そのときに、投与前には必ず基礎的な甲状腺の検査をしておいたほうがいい、という話になるのですね。

吉村　はい。投与を開始してから３

カ月間は定期的にされたほうがいいと思います。

池田　逆に、３カ月から半年、問題がなければよいのでしょうか。

吉村　いや、それ以降でも起こる可能性はあります。一番起こりやすい時期が投与を始めた時期、というだけですから、その後も起こる可能性はあります。

池田　確率論としては最初の半年ぐらいまでが起こりやすいけれども、その後も起こりうるのですね。

吉村　はい。

池田　ありがとうございました。