

日本小児内分泌学会薬事委員会報告

小児期発症バセドウ病薬物治療のガイドライン 2008

日本小児内分泌学会薬事委員会¹⁾，日本甲状腺学会小児甲状腺疾患診療委員会²⁾

佐藤 浩一¹⁾²⁾ 佐々木 望¹⁾²⁾ 原田 正平¹⁾²⁾ 田中 敏章¹⁾
赤須 文人²⁾ 朝山光太郎¹⁾ 荒田 尚子²⁾ 猪股 弘明²⁾
大江 秀美²⁾ 鬼形 和道²⁾ 神崎 晋¹⁾ 杉原 茂孝²⁾
田尻 淳一²⁾ 田中 弘之¹⁾ 西山 宗六²⁾ 長谷川奉延¹⁾
長谷川行洋²⁾ 深田 修司²⁾ 百溪 尚子²⁾ 横谷 進¹⁾²⁾
吉村 弘²⁾ 森 昌朋²⁾ 藤枝 憲二¹⁾

要 旨

日本甲状腺学会は，成人治療を中心とした「バセドウ病薬物治療のガイドライン 2006」を作成したが，この中で小児例は原則として専門医に紹介すべき，と記載された。実際には，エビデンスとなるべき小児多数例による臨床試験報告がほとんどないのが現状であるが，このような状況の中で日本小児内分泌学会薬事委員会と日本甲状腺学会小児甲状腺疾患診療委員会が中心となり，小児期発症バセドウ病に対する診療ガイドラインが作成された。

初期治療は薬物治療を原則とし，抗甲状腺薬としては Thiamazole を第一選択薬とする。投与量は 0.5～1.0mg/kg/日 (分 1～2) で，原則として成人量を超えない。軽度な副作用出現時はしばらく治療を継続して軽快しない場合薬剤を変更し，重篤な副作用出現時は直ちに薬剤を中止して無機ヨード剤を投与する。通常 2～3 か月で甲状腺機能は安定し，維持量で治療を継続する。最低でも 1.5～2 年治療を継続し，維持量で機能正常が維持できれば治療中止を考慮する。再発は治療中止後 1 年以内に多いが，寛解中も定期的な管理を要する。

キーワード：バセドウ病，ガイドライン，薬物治療，抗甲状腺剤

はじめに

日本甲状腺学会は，エビデンスに基づいたバセドウ病の治療を目指して，「バセドウ病薬物治療のガイドライン 2006」(以下，甲状腺学会ガイドラインと略する)¹⁾を作成した。このガイドラインは成人発症例に対する治療が中心となっており，小児に関しては「小児のバセドウ病患者は，抗甲状腺薬での寛解率が低く，治療に難渋する例が多い。成長期にあり，不十分な治療が与える影響が大きいので，原則として専門医に紹介すべきである。」と記載されている。バセドウ病を小児期に発症する頻度は本症全体の 5% 以下と少ないため²⁾，小児多数例での臨床試験の報告は成人に比べて極めて少なく，エビデンスとなるべき臨床研究が実際にはほとんどないのが現状である。現在参考とされる文献も，ほとんどがその研究対象を成人としている^{3)～5)}。

このような状況の中で，日本小児内分泌学会では，薬事委員会において小児期発症バセドウ病の治療ガイドラインの作成が検討され，まず本邦での治療の現況を把握するための専門医に対するアンケート調査が実

施された⁶⁾。さらに，抗甲状腺薬の種類と初期治療量の違いによる治療効果および副作用出現頻度の差について後ろ向きに検討を加えた⁷⁾。今回の治療ガイドラインは，甲状腺学会ガイドライン，アンケート調査結果，後ろ向きの検討結果および成人や小児を対象とした文献等を参考に，日本小児内分泌学会薬事委員会および日本甲状腺学会小児甲状腺疾患診療委員会が中心となり作成された。なお，本ガイドラインでの小児期発症とは，15 歳以下の発症を想定している。診断に関しては，日本甲状腺学会により作成された診断ガイドライン⁸⁾が使用されている。

一般的に，ガイドラインは決して個々の治療を拘束するものではなく，ガイドラインに沿って治療すればいい，というものでもない。治療の一つのスタンダードな方法が提示されているにすぎず，治療はあくまでも個々の患者の条件に最も適した治療法が選ばれるべきである。

エビデンスレベルおよび推奨グレードについて

甲状腺学会ガイドラインでは，ステートメントの項目ごとにエビデンスレベルと推奨グレードが記載され

ている。

エビデンスレベル：レベル1；十分なメタアナリシスがある。レベル2；十分な randomized controlled trial (RCT) がある。レベル3；RCT はあるが、十分ではない。レベル4；RCT はないが、ある程度しっかりした非ランダム化比較試験ないしコホート研究がある。レベル5；しっかりした非ランダム化比較試験ないしコホート研究がない。

推奨グレード：グレードA；行うよう強く勧められる。グレードB1；科学的根拠があり、行うよう勧められる。グレードB2；行うよう勧められるが、十分な科学的根拠はない。グレードC1；十分な科学的根拠はないが、行うことを考慮してもよい。グレードC2；科学的根拠がないので、勧められない。グレードD；行わないよう勧められる。

推奨の根拠が文献的エビデンスに基づくことができないものは、ワーキンググループでの「コンセンサス」によったが、推奨レベルとして決してレベルが低いものではない。あまりに自明な事項はRCTの対象とならないからである¹⁾。

本ガイドラインは、新しく出されるエビデンスなどにより改定されていくことが想定されるので「2008」と題した。今後は、わが国におけるガイドライン作成の

ガイドラインとも言うべき、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007」⁹⁾に準じて改訂される。

診断ガイドラインについて

バセドウ病 (Graves' disease) は、甲状腺のびまん性腫大を有する後天性自己免疫性甲状腺機能亢進症であり、小児期に発症する甲状腺機能亢進症の大部分を占める。日本甲状腺学会が作成した「バセドウ病の診断ガイドライン (第7次案)」(表1) が、他の甲状腺疾患診断ガイドラインとともに学会のホームページ上に公開されている⁸⁾。小児でもこのガイドラインにそって診断するが、表中 b) 4. 放射性ヨード (またはテクネシウム) 甲状腺摂取率の測定は、微量ながら放射性物質であるので、診断に苦慮する場合などに限定して行うことが望ましく、実施できる施設も限られるため、実際には「2) 確からしいバセドウ病」が多くなると思われる。また、付記1のアルカリフォスファターゼ高値については、小児では年齢による変動が大きく参考にはなりにくい。

甲状腺中毒症状を示す他の疾患としては、新生児期に発症する母親からの移行抗体による一過性新生児バセドウ病や非自己免疫性甲状腺機能亢進症を示す機能獲得型甲状腺刺激ホルモン (TSH) 受容体異常症、成

表1 バセドウ病の診断ガイドライン (第7次案)

<p>a) 臨床所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 頻脈、体重減少、手指振戦、発汗増加等の甲状腺中毒症所見 2. びまん性甲状腺腫大 3. 眼球突出または特有の眼症状 <p>b) 検査所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 遊離 T4、遊離 T3 のいずれか一方または両方高値 2. TSH 低値 (0.1μU/ml 以下) 3. 抗 TSH 受容体抗体 (TRAb, TBII) 陽性 4. 放射性ヨード (またはテクネシウム) 甲状腺摂取率高値、シンチグラフィでびまん性 <p>【診断】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) バセドウ病 <ol style="list-style-type: none"> a) の1つ以上に加えて、b) の4つを有するもの 2) 確からしいバセドウ病 <ol style="list-style-type: none"> a) の1つ以上に加えて、b) の1, 2, 3を有するもの 3) バセドウ病の疑い <ol style="list-style-type: none"> a) の1つ以上に加えて、b) の1と2を有し、遊離 T4、遊離 T3 高値が3ヶ月以上続くもの <p>【付記】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. コレステロール低値、アルカリフォスファターゼ高値を示すことが多い。 2. 遊離 T4 正常で遊離 T3 のみが高値の場合が稀にある。 3. 眼症状があり TRAb または TSAb 陽性であるが、遊離 T4 および TSH が正常の例は euthyroid Graves' disease または euthyroid ophthalmopathy といわれる。 4. 高齢者の場合、臨床症状が乏しく、甲状腺腫が明らかでないことが多いので注意をする。 5. 小児では学力低下、身長促進、落ち着きの無さ等を認める。 6. 遊離 T3 (pg/ml)/遊離 T4 (ng/dl) 比は無痛性甲状腺炎の除外に参考となる。

(日本甲状腺学会診断ガイドライン⁸⁾より)

表2 小児期発症バセドウ病薬物治療のガイドライン 2008

<p>a) 初期治療</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 治療は抗甲状腺薬による薬物治療を原則とする。[グレード A, コンセンサス] 2. 抗甲状腺薬には Thiamazole {米国では Methimazole と呼ばれ一般的に MMI と略する, 商品名:メルカゾール錠 (5mg), チアマゾール錠 (5mg)} と Propylthiouracil {PTU, 商品名:チウラジール錠 (50mg), プロパジール錠 (50mg)} があるが, MMI を第一選択薬とする。[グレード B1, レベル 4] 3. 初期投与量は, MMI で 0.5 ~ 1mg/kg/日, 分 1 ~ 2, PTU で 5 ~ 10mg/kg/日, 分 3 とし, 体重換算で成人の投与量を超える場合は原則として成人量 (MMI 30mg/日, PTU 300mg/日) とする。但し, 年齢, 甲状腺腫の大きさ, 血中甲状腺ホルモン値などを参考に量を増減してもよい。[グレード B1, レベル 4] 4. 軽度な副作用 (皮疹, 軽度肝障害, 発熱, 関節痛, 筋肉痛等) 出現時は治療をしばらく継続し, 軽快しない場合薬剤を変更する。[グレード B2, コンセンサス] 5. 重篤な副作用 (無顆粒球症, 重症肝障害, 多発性関節炎等) 出現時は直ちに薬剤を中止し, 甲状腺機能を悪化させないために無機ヨード剤を投与する。外科的治療, 場合によりアイソトープ治療に変更する。[グレード B1, コンセンサス] 6. 治療開始後少なくとも 2 ~ 3 か月は 2 週毎に副作用をチェックし, 甲状腺機能も適宜検査する。血清遊離サイロキシシン (FT₄) 値, 遊離トリヨードサイロニン (FT₃) 値が正常化したら抗甲状腺薬を減量する。[グレード B1, コンセンサス] 7. 甲状腺機能亢進症状が強い場合は β 遮断薬を併用する。[グレード B2, コンセンサス] 8. 甲状腺クリーゼの時は無機ヨード剤を併用する。[グレード A, レベル 4] <p>b) 維持療法</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 通常 2 ~ 3 か月で甲状腺機能は安定し, 維持量は MMI で通常隔日 5mg ~ 10mg/日程度である。[グレード B1, レベル 5] 2. 機能安定化を目的に T₄ 剤 {l-thyroxine, 商品名:チラーゼン-S 散, 錠 (25, 50, 100μg)} を併用することもある。[グレード B2, コンセンサス] 3. 少なくとも 3 ~ 4 か月に一度の検査で甲状腺機能正常を確認する。PTU 投与中は MPO-ANCA 関連血管炎候群を見逃さないために尿検査が必要である。[グレード A, レベル 4] <p>c) 治療中止基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 最低でも 1.5 ~ 2 年治療を継続し, 維持量で機能正常が維持できれば治療中止を考慮する。[グレード B1, レベル 4] 2. 抗 TSH 受容体抗体陰性が持続していれば寛解している可能性が高い。[グレード B1, レベル 5] 3. 抗甲状腺薬隔日 1 錠を 6 か月以上継続し, 機能正常であれば中止する方法もある。[グレード B2, コンセンサス] 4. 受験などの学生生活を考慮して治療を継続することもある。[グレード B2, レベル 5] 5. 再発は治療中止後 1 年以内に多いが, その後も再発する可能性はあり, 寛解中も定期的な管理を要する。[グレード A, コンセンサス]

人に多く年長児でも発症の可能性がある無痛性甲状腺炎や亜急性甲状腺炎などがあり, 鑑別を要する。

治療ガイドラインの解説

表 2 に「小児期発症バセドウ病薬物治療のガイドライン」を示した。以下, 項目ごとに解説を行う。

a) 初期治療

1. 治療の選択

バセドウ病の治療には, 抗甲状腺薬による薬物治療, 外科治療 (甲状腺亜全摘術もしくは甲状腺全摘術), アイソトープ治療 (放射性ヨード内用療法) があるが, 小児では薬物治療が第一選択である。外科的侵襲や放射線被ばくを考慮してのことであり, この点については日本⁶⁾, ヨーロッパ¹⁰⁾の専門医, 国内外の教科書¹¹⁾もほぼ一致した見解である。

2. 第一選択薬

Thiamazole (MMI) を第一選択薬として推奨した。小児の多数例による MMI と Propylthiouracil (PTU) による寛解率の差の検討はなされていないが, MMI を第一選択薬とする理由として, 一日の服薬回数

が少なくすむ¹²⁾, 治療による血中甲状腺ホルモンの低下が速やかである¹²⁾¹³⁾, などが挙げられる。副作用の発現頻度は, MMI では投与量に関連し, PTU では投与量と関係がないとされるが¹⁴⁾, 後述の後ろ向きの検討では, PTU でも副作用の出現頻度の差が認められた⁷⁾。

PTU による抗好中球細胞質ミエロペルオキシダーゼ抗体 (MPO-ANCA) 関連血管炎候群の報告例は日本人に多く¹⁵⁾, PTU の治療量が相対的に多く治療期間も長くなる傾向にある小児での ANCA 陽性率も成人に比して高いので¹⁶⁾, PTU の使用はできるだけ控えたほうが無難である。しかし, 因果関係は不明だが, 妊娠初期の MMI 投与と児の後鼻孔閉鎖症, 食道閉鎖症, 頭皮皮膚欠損症との関係が取りざたされており, 妊娠の可能性がある場合は PTU が第一選択薬となる⁴⁾¹⁷⁾。

3. 初期投与量

初期投与量は, 教科書的にも記載されている MMI で 0.5 ~ 1mg/kg/日, PTU で 5 ~ 10mg/kg/日とした¹¹⁾。この量は成人の 15 ~ 30mg/日に相当すると考えられるが, 成人での MMI 治療 6 週間後の甲状腺機能

正常化率は、40mg/日で92%、10mg/日で85%と報告されている¹⁸⁾。甲状腺学会ガイドラインでは多数例の検討結果をふまえて、たとえば、治療開始前の遊離サイロキシン (FT₄) 値が5ng/dl以下の軽症例では、副作用の危険性が低く30mg/日と同等の効果が期待できるMMI 15mg/日(分1)で開始し、中等度以上の症例(たとえば、治療前FT₄値が5ng/dl以上)では、甲状腺機能を早く正常化できるMMI 30mg/日(分2)で開始するように推奨している¹⁾。

初期投与薬剤や投与量の違いによる甲状腺機能正常化までの期間や副作用出現頻度の差を小児で検討した報告がなかったので、後ろ向きに検討を加えた⁷⁾。抗甲状腺薬開始後1年以上経過を観察できた15歳以下発症バセドウ病107名を、MMI低用量群(低MMI群:MMIを0.7mg/kg未満で開始、26名)、MMI高用量群(高MMI群:MMI \geq 0.7mg/kg、25名)、PTU低用量群(低PTU群:PTU<7mg/kg、19名)、PTU高用量群(高PTU群:PTU \geq 7mg/kg、37名)の4群に分類して比較した。その結果、甲状腺機能正常化までの平均期間は低MMI群2.0か月、高MMI群1.8か月、低PTU群2.8か月、高PTU群1.8か月で有意差は認めなかった。副作用の出現率は低MMI群16.0%、高MMI群29.2%、低PTU群5.6%、高PTU群45.9%で、PTUの低用量群と高用量群の間で有意差を認めた。しかし、各群での治療前FT₄値と機能正常化までの期間に関しては、例数も少なく有意な関係は認めなかった。

小児期発症例で重症度により投与量を増減するか否かについての専門医の意見は二分されていたが、甲状腺専門医(内科系)のほうが小児内分泌科医(小児科系)より投与量が少ない傾向にあった⁶⁾。成人では、副作用の出現をできるだけ少なくすることを最優先に、MMIを以前より少ない投与量で開始する方向にある。

初診時の予後不良(寛解率低下)の予測因子として、低年齢、大きな甲状腺腫、治療前FT₄高値、抗TSH受容体抗体高値などが上げられている^{19)~21)}。これらを参考にしながら、心不全症状を呈する重症例や中等症以上の症例では、亢進した甲状腺機能の成長に及ぼす影響も考慮してできるだけ速やかに甲状腺機能を正常化させるためにMMI 1mg/kg/日で開始し、それ以外の軽症例、特に年長例ではMMI 0.5mg/kg/日程度から開始するのが妥当と考えられる。低用量で開始してFT₄値の低下が思わしくなければ投与量を増量することも可能である。

体重換算をすると、計算上成人投与量を超えてしまう場合があるが、副作用出現のリスクを考慮して、ガイドラインでの推奨投与量は成人量を超えないとした。成人量を超えた量で治療を開始したほうが有効との報告はない。しかし、MMI 30mg/日でまったく効果

がなく、40~60mg/日あるいはそれ以上の投与量を要する症例にも実際に遭遇することがある。大量を要する症例では成人量にこだわる必要はないが、このような症例は経験のある専門医(小児内分泌科医、甲状腺専門医)へ紹介すべきである。

4. 副作用

抗甲状腺薬による副作用出現頻度は決して少ないものではない。MMIの副作用発現頻度は投与量に関連する¹⁸⁾。MMIとPTUには交差反応性があるため、薬剤を変更しても副作用の出現する可能性はある⁴⁾。副作用は治療開始当初に発現することが多いが、その後に発生する可能性もあり、維持療法中も副作用に対するチェックが必要である。

無顆粒球症、重症肝障害、多発性関節炎などの重篤な副作用は、ほとんどが治療開始3か月以内に起こる¹⁴⁾。しかし、数か月经過してからの報告もある²²⁾。出現時には直ちに抗甲状腺薬を中止し、専門医へ紹介する。甲状腺機能を悪化させないために、無機ヨード剤を投与する。無機ヨード剤として、ヨウ化カリウム(KI)液10~20mg/日(分1)またはヨウ化カリウム丸(無機ヨード38.2mg/丸)1丸/日を使用する。無機ヨード剤でエスケープした場合には外科的治療やアイソトープ治療を考慮する。無顆粒球症には顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)を重篤度に応じて使用する²³⁾。

5. その他

治療開始後少なくとも2~3か月は2週毎に、診察と白血球数、白血球分画、AST、ALTなどの血液検査を行って副作用をチェックし、血清FT₄値、遊離トリヨードサイロニン(FT₃)値が正常化したら抗甲状腺薬を減量する。通常2~3か月で甲状腺機能は安定する。

治療開始の際、どの程度の期間服薬する必要があるかについてよく説明しておくことは、治療継続への協力を得るために重要である。指標の一つとして抗TSH受容体抗体の陽性度が参考になることもある²⁴⁾。小児では治療経過による抗TSH受容体抗体の低下が成人に比して少ないという報告もあり²⁵⁾、陰性化するまでに長期間を要する症例もある。

甲状腺クリーゼとは、甲状腺中毒症の原因となる未治療ないしコントロール不良の甲状腺基礎疾患が存在し、これに何らかの強いストレスが加わった時に、甲状腺ホルモン作用過剰に対する生体の代償機構の破綻により複数臓器が機能不全に陥った結果、生命の危機に直面した緊急治療を要する病態をいう。内科的誘引としては感染症が多く、バセドウ病と気付かずに受けた緊急手術後に引き起こされることもある。症状と症候からクリーゼを診断するためのスコアリストがあり²⁶⁾、日本甲状腺学会も診断基準を作成中である⁸⁾。小児期の発症は比較的稀であるが確定診断より治療が

優先される。治療としては、呼吸管理などの緊急処置を施行し、大量の抗甲状腺薬や無機ヨード剤を投与し、 β 遮断薬や副腎皮質ホルモンを使用する²⁷⁾。

b) 維持療法

維持量は MMI であれば隔日 5mg から 10mg/日程度となるが個人差は大きい。以後 3~4 か月毎の検査で機能正常を確認する。甲状腺機能安定化を目的として T_4 剤を併用することもある。しかし、寛解率を高める目的で少量 T_4 剤の長期併用療法や抗甲状腺薬大量療法のための T_4 剤の補充を行う必要はない²⁸⁾。

MPO-ANCA 関連血管炎症候群は、治療開始後 1 年以上経過した後に起こることが多い重篤な副作用である。MMI による発症例の報告もあるが、PTU 服用中の症例が圧倒的に多い¹⁴⁾。PTU 投与中は腎炎による血尿を見逃さないために尿検査が必要となる。PTU での治療経過の長い症例では、一度血清 MPO-ANCA を測定し、抗体価の高い症例では薬剤の変更を考慮する。MPO-ANCA 関連血管炎症候群の治療は、副腎皮質ホルモン大量療法、免疫抑制剤、血液透析などを重篤度に応じて行う。

治療を開始して半年を経過しても甲状腺機能が改善しない場合、あるいは始めは治療効果が得られてもしばらくして悪化する場合は、まず怠薬を考える。甲状腺阻害型抗体の出現により、抗 TSH 受容体抗体と TSH が急に高値となることがまれにある。

中学生などの体育の授業や運動部の活動についての指導も大切である。治療中の運動への指導に関するエビデンスはないが、甲状腺機能が正常化するまでは体育の授業や運動部の活動は控え、正常化した後は激しい運動部の活動以外は特に制限する必要はない。また、甲状腺機能が正常で長く経過した場合は激しい運動も差し支えない。

甲状腺学会ガイドラインでは、「未治療、治療中、あるいは寛解中にかかわらず、バセドウ病患者は禁煙すべきである」と記載されている。喫煙によりバセドウ病発症の危険が高まり、抗甲状腺薬による治療効果が減弱し、再発率が高まる(エビデンスレベル 1, 4)。喫煙の開始時期は中高生が多いと言われ、バセドウ病の発症年齢とも一致するので、この年齢では患児のみならず家族にも喫煙しないことを強く勧める(グレード A)ことが大切である¹⁾。

c) 治療中止基準

抗甲状腺薬を最低でも 1.5~2 年継続し、維持量で甲状腺機能が正常であれば治療中止を考慮する。抗 TSH 受容体抗体が陰性化した場合は寛解している可能性が高いが²⁹⁾、甲状腺学会ガイドラインによると、抗体陰性のものは陽性のものに比べて寛解率が有意に高いが、陰性でも約 30% は再発し、陽性でも約 30% は寛

解するので正確に予後の予測はできない、としている¹⁾。また、治療中止の目安を、抗甲状腺薬隔日 1 錠で 6 か月以上、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よい、としている¹⁾。

小児における寛解率は 18~65% と報告され多くは 30% 程度であり、成人の報告に比べ難治である³⁰⁾³¹⁾。現在のところ寛解の正確な予知因子はない。低年齢、甲状腺腫が大きい、血清 T_3/T_4 値が高い、治療前の機能亢進が強い、抗 TSH 受容体抗体の治療による低下が少ない、などがあると再発する危険性が高い^{19)~21)}。また、小児では成人に比して治療に抵抗する症例が多く、10 年以上治療を要することもしばしば経験される。中学生や高校生で受験を控えている場合などは、甲状腺機能が安定していても、学生生活を考慮して治療を継続しておくことがしばしば行われる。

抗甲状腺薬以外の治療

a) 手術による治療

薬物治療に反応しない症例、副作用で薬物治療ができない症例、長期薬物治療で寛解に入らない症例、早期の寛解を望む症例などが手術の適応となるが、実際に手術となる例は、服薬コンプライアンスが悪いなど患者自体の問題によることが多い。

手術成績を小児 (15 歳以下, 74 例)、思春期 (16~20 歳, 345 例)、成人 (21 歳以上, 1,478 例) で比較した本邦の報告によると、術後 5 年の再発率はそれぞれ 18%, 10%, 8% と小児で再発が多く、合併症も小児例で多かった³²⁾。手術は熟練した甲状腺外科専門医によってなされるべきである。

b) アイソトープ治療

甲状腺学会が作成した手引きでも³³⁾、核医学会が作成したガイドラインでも³⁴⁾、18 歳以下の症例に対するアイソトープ治療は原則禁忌とされている。しかし小児でも、薬物治療にまったく反応しない、あるいは副作用で薬物治療ができない、加えて外科治療を拒否するような症例ではアイソトープ治療を考慮せざるを得ない。海外ではアイソトープ治療の有用性を示した論文も散見される^{35)~38)}。これらの報告をみる限り、甲状腺癌を含む悪性疾患の頻度が増加したという事実はない。しかし、頭頸部外部照射による甲状腺癌発生相対危険率は、照射年齢が 5 歳未満、5~10 歳、10~15 歳でそれぞれ 9.0, 5.4, 1.8 と報告されている³⁵⁾。現在、日本甲状腺学会の小児甲状腺疾患治療検討委員会では、本邦での小児治療例についての検討を行っている。唯一の被ばく国でもある日本では「放射線」という言葉に対する拒絶反応もあり、治療を実施せざるを得ない場合は、十分な説明と同意が必要となる。

今後の取り組み

食品からのヨード摂取量やバセドウ病治療の使用薬剤には国や地域により差があり、副作用の出現頻度にも民族差があることを考慮すると、本邦における検討を重ねていくことが重要となる。

委員会構成メンバー

a) 日本小児内分泌学会薬事委員会

田中敏章(委員長, たなか成長クリニック), 佐藤浩一(協力委員, サンライズこどもクリニック), 佐々木望(埼玉医科大学小児科), 原田正平(国立成育医療センター研究所), 朝山光太郎(東京家政学院大学), 神崎晋(鳥取大学小児科), 田中弘之(岡山済生会総合病院小児科), 長谷川奉延(慶応大学小児科), 横谷進(国立成育医療センター第一専門診療部), 藤枝憲二(学会理事長, 旭川医科大学小児科)

b) 日本甲状腺学会小児甲状腺疾患診療委員会

原田正平(委員長, 国立成育医療センター研究所), 田尻淳一(副委員長, 田尻クリニック), 赤須文人(赤須医院), 荒田尚子(国立成育医療センター周産期診療部), 猪股弘明(いのまたこどもクリニック), 大江秀美(隈病院), 鬼形和道(群馬大学小児科), 佐藤浩一(サンライズこどもクリニック), 杉原茂孝(東京女子医科大学東医療センター小児科), 西山宗六(尚絅大学生活科学部), 長谷川行洋(東京都立清瀬小児病院内分泌代謝科), 深田修司(隈病院), 御前隆(天理よろず相談所病院), 百溪尚子(東京都予防医学協会), 横谷進(国立成育医療センター第一専門診療部), 吉村弘(伊藤病院), 佐々木望(委員会担当理事, 埼玉医科大学小児科), 森昌朋(学会理事長, 群馬大学第一内科)

文 献

- 1) 日本甲状腺学会編. バセドウ病薬物治療のガイドライン 2006. 東京: 南江堂, 2006.
- 2) LaFranchi SH, Hanna CE. Graves' disease in the neonatal period and childhood. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's The thyroid: A Fundamental and Clinical Text*, 9th Ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2005: 1049—1059.
- 3) Abraham P, Avenell A, Watson WA, et al. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD003420.
- 4) Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005; 352: 905—917.
- 5) Cooper DS. Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: An evidence-based approach to therapeutic controversies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 3474—3481.
- 6) Sato H, Harada S, Yokoya S, et al. Treatment for

childhood-onset Graves' disease in Japan: Results of nationwide questionnaire survey of pediatric endocrinologists and thyroidologists. *Thyroid* 2007; 17: 67—72.

- 7) 染谷智宏, 皆川真規, 高谷里依子, 他: 小児期発症バセドウ病における薬物治療—抗甲状腺薬による甲状腺機能正常化までの期間と副作用出現率の差の検討—. 第41回日本小児内分泌学会学術集会抄録集, 2007.
- 8) <http://thyroid.umin.ac.jp/flame.html>
- 9) 福井次矢, 吉田雅博, 山口直人. *Minds 診療ガイドライン作成の手引き* 2007. 医学書院; 2007.
- 10) Perrild H, Gruters-Kieslich A, Feldt-Rasmussen U, et al. Diagnosis and treatment of thyrotoxicosis in childhood: A European questionnaire study. *Eur J Endocrinol* 1994; 131: 467—473.
- 11) LaFranchi S. Hyperthyroidism. In: Kliegman RM, Behman RE, Jenson HB, et al, eds. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders and Elsevier, 2007; 2332—2337.
- 12) Nicholas WC, Fisher RG, Stevenson RA, et al. Single daily dose of methimazole compared to every 8 hours propylthiouracil in the treatment of hyperthyroidism. *South Med J* 1995; 88: 973—976.
- 13) He CT, Hsieh AT, Pei D, et al. Comparison of single daily dose of methimazole and propylthiouracil in the treatment of Graves' hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 676—681.
- 14) Cooper DS. The side effects of antithyroid drugs. *Endocrinologist* 1999; 9: 457—476.
- 15) Gunton JE, Stiel J, Caterson RJ, et al. Anti-thyroid drugs and antineutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis. A case report and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 13—16.
- 16) Sato H, Hattori M, Fujieda M, et al. High prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in childhood onset Graves' disease treated with propylthiouracil. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4270—4273.
- 17) Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Review of antithyroid drug use during pregnancy and report of a case of aplasia cutis. *Thyroid* 1994; 4: 129—133.
- 18) Reinwein D, Benker G, Lazarus JH, et al. A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1516—1521.
- 19) Vitti P, Rago T, Chiovato L, et al. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid* 1997; 7: 369—375.
- 20) Benker G, Reinwein D, Kahaly G, et al. Is there a methimazole dose effect on remission rate in Graves' disease? Results from a long-term prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49: 451—457.
- 21) Michelangeli V, Poon C, Colman P. The prognostic value of thyrotropin receptor antibody measurement in the early stages of treatment of Graves' disease with antithyroid drugs. *Thyroid* 1998; 8: 119—124.
- 22) Tamai H, Takaichi Y, Morita T, et al.

- Methimazole-induced agranulocytosis in Japanese patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989 ; 30 : 525—530.
- 23) Tajiri J, Noguchi S, Murakami N. Usefulness of granulocyte count measurement four hours after injection of granulocyte colony-stimulating factor for detecting recovery from antithyroid drug-induced granulocytopenia. *Thyroid* 1997 ; 7 : 575—578.
- 24) 露崎俊明. 抗甲状腺剤治療による小児バセドウ病の予後. *千葉医学誌* 1989 ; 65 : 227—234.
- 25) Smith J, Brown RS. Persistence of thyrotropin (TSH) receptor antibodies in children and adolescents with Graves' disease treated using antithyroid medication. *Thyroid* 2007 ; 17 : 1103—1107.
- 26) Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993 ; 22 : 263—277.
- 27) 阿部好文. 甲状腺クリーゼ. 伊藤國彦監修. 甲状腺疾患診療実践マニュアル 第3版. 東京 : 文光堂, 2007 ; 170—176.
- 28) Abraham P, Avenell A, Watson WA, et al. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004 ; (2) : CD003420.
- 29) 原田正平. 小児期バセドウ病における TSH 受容体抗体に関する研究 第2編 抗甲状腺剤治療による変動と臨床的意義の検討. *日児誌* 1991 ; 95 : 1751—1757.
- 30) Lippe BM, Landaw EM, Kaplan SA. Hyperthyroidism in children treated with long term medical therapy : Twenty-five percent remission every two years. *J Clin Endocrinol Metab* 1987 ; 64 : 1241—1245.
- 31) Gruneiro-Papendieck L, Chiesa A, Finkelstein G, et al. Pediatric Graves' disease : Outcome and treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003 ; 16 : 1249—1255.
- 32) Sugino K, Ito K, Mimura T, et al. Surgical treatment of Graves' disease in children. *Thyroid* 2004 ; 148 : 626—631.
- 33) 日本甲状腺学会. バセドウ病¹³¹I内用療法の手引き. 京都 : 日本甲状腺学会, 2007.
- 34) 森 豊, 日下部きよ子, 池窪勝治, 他. 甲状腺癌およびバセドウ病の放射性ヨード治療におけるガイドライン. *核医学* 2005 ; 42 : 17—32.
- 35) Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83 : 3767—3774.
- 36) Kraiem Z, Newfield RS. Graves' disease in childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001 ; 14 : 229—243.
- 37) Ma C, Xie JW, Kuang AR, et al. Radioiodine treatment for pediatric Graves' disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 ; (4) : CD006294.
- 38) Rivkees SA, Dinauer C. An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ; 92 : 797—800.

Guidelines for the Treatment of Childhood-onset Graves' Disease with Antithyroid Drug in Japan, 2008

Hirokazu Sato¹⁾²⁾, Nozomu Sasaki¹⁾²⁾, Shohei Harada¹⁾²⁾, Toshiaki Tanaka¹⁾, Fumito Akasu²⁾, Kohtaro Asayama¹⁾, Naoko Arata²⁾, Hiroaki Inomata²⁾, Hidemi Ohye²⁾, Kazumichi Onigata²⁾, Susumu Kanzaki¹⁾, Shigetaka Sugihara²⁾, Junichi Tajiri²⁾, Hiroyuki Tanaka¹⁾, Soroku Nishiyama²⁾, Tomonobu Hasegawa¹⁾, Yukihiro Hasegawa²⁾, Shuji Fukata²⁾, Naoko Momotani²⁾, Susumu Yokoya¹⁾²⁾, Hiroshi Yoshimura²⁾, Masatomo Mori²⁾ and Kenji Fujieda¹⁾

¹⁾Pharmaceutical Affairs Committee of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology

²⁾Pediatric Committee of the Japan Thyroid Association

The Japan Thyroid Association prepared the "Guidelines for the treatment of Graves' disease with antithyroid drug in Japan, 2006" focusing on treatment of adults, in which it is recommended that childhood-onset patients should be referred to thyroidologists or pediatric endocrinologists. Few large-scale clinical studies of children and adolescents with Graves' disease have been conducted and there is few data available to use as evidence. In this condition, both the Pharmaceutical Affairs Committee of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology and the Pediatric Committee of the Japan Thyroid Association have played a central role and developed clinical guidelines for childhood-onset Graves' disease.

Antithyroid drug (ATD) should be used as the initial treatment, and thiamazole should be used as a first-line ATD. The dose of thiamazole should be 0.5 to 1.0 mg/kg as once or twice a day, and should not exceed the adult dose, in principle. In case of a mild adverse drug reaction, ATD should be continued for some time, and if the condition does not improve, it should be replaced with another ATD. In case of a serious adverse drug reaction, ATD should be discontinued immediately, and inorganic iodine should be administered. The thyroid function will improve and become stable, usually within two to three months. ATD should be continued with the maintenance dose for at least 1.5 to 2 years. If the normal thyroid function can be maintained with the maintenance dose, discontinuation of ATD should be considered. Although the relapse of Graves' disease may occur within one year after discontinuation of ATD in many cases, periodic visits and checkups are required during remission.