

## 抗甲状腺薬の薬理作用

何か疑問を持った時に、直ぐに質問をする行動(もちろん良く考えてからしないと相手に失礼)は、そんな事も君は知らないのかと思われるのを怖れて躊躇する場合も多いですが『知るは一時の恥、知らぬは一生の恥』なのも事実で、質問して納得することは大切です。私も若い頃は講演会などに参加すると直ぐに手を上げて質問するタイプでしたが、年齢を重ねると、その歳になってもまだそんな事を知らないのかと若い人達から思われそうで、質問や言葉を発するのも億劫になることも増えてきます。しかし、さらに歳を取ると図々しくなってきたり、そんな躊躇や億劫さも無くなってきました。物忘れという加齢的、生理的な現象も加勢してくれているのかもしれませんが。そのような状況だからこそ、図々しく我が業務は後輩の薬剤師さん達に向けて発信できているのかもしれませんが。

今回は甲状腺疾患に関する学習会のために資料作成していて今さらながら一つ疑問(これも若手の薬剤師さんなら知っている課題なのかもしれませんが)が出てきたのでその紹介です。

### 1) 甲状腺機能障害

甲状腺機能障害には**甲状腺ホルモンが過剰になるバセドウ病**を代表とする**機能亢進疾患**と、逆に**甲状腺ホルモンが不足する橋本病**を代表とする**機能低下疾患**があります。

両者ともに**甲状腺に関連する蛋白質(糖蛋白質含む)**に対する**自己抗体**ができるために発症する疾患とされています。

### 2) 甲状腺疾患の関係する自己免疫抗体について

#### ①バセドウ病に関する自己免疫抗体

(1)**抗TSH受容体抗体(TRAb)**: TSH受容体は、甲状腺の上位にある器官である脳下垂体前葉から分泌される甲状腺刺激ホルモン(TSH)に対する甲状腺上にある受容体でTSHが受容体を刺激すると甲状腺ホルモンの分泌が促進されます。TRAbはTSH受容体に対する自己抗体でTSH受容体に結合することで刺激もしくは抑制する抗体があります。バセドウ病患者の場合は刺激する受容体抗体が99%とされています。

(2)**抗TSH受容体刺激抗体(TSAb)**: 上記のTSAbのうち、受容体刺激作用をもった自己抗体を意味しています。バセドウ病患者ではTRAbの99%以上が刺激型なのでTRAbの検査をすれば十分とも言えます(ちなみにTRAbとTSAbの同時検査は保険適用になりません)。

■**バセドウ病の診断では上記のTSH受容体に対する自己抗体量が診断に利用されています。**

(3)**抗サイログロブリン抗体**: サイログロブリンは甲状腺内にある甲状腺ホルモンの原料になる糖蛋白質でチロシンが豊富で、このチロシンにヨウ素が結合することが甲状腺ホルモン合成のきっかけになります。そのサイログロブリンに対する抗体で陽性率は橋本病が75~80%、バセドウ病でも50~60%とされています。甲状腺機能を低下させる方向に作用します。

(4)**抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体**: この酵素も甲状腺細胞内に存在し、サイログロブリンにヨウ素を付加する際に必須の酵素になります。陽性率は橋本病ではほぼ100%、バセドウ病で90%とされています。これも甲状腺機能を低下させる方向に作用します。

## ②橋本病に關与する自己免疫抗体

(1)抗サイログロブリン抗体：前出

(2)抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体：前出

- ▶これらの自己抗体がバセドウ病ではどれほど關与するかは調べ切れませんでした。が、橋本病ではこれらの自己抗体が抗原抗体反応を起こし、甲状腺に炎症を起こさせ甲状腺腫や甲状腺ホルモン合成低下を招くことが知られています。

## 3) 治療薬への疑問

ここまでで、ざっくりとした基本的な知識をまとめてみましたが、私が疑問に感じたのはそれぞれの治療期間についてです。下記に示すようにバセドウ病は治療薬服用途中で寛解状態になる場合がある一方、橋本病では治療薬を生涯服用する必要があるというのです。両者ともに同じ機序の自己免疫疾患であるにも関わらず・・・です。

### ①バセドウ病

甲状腺機能亢進なので、薬物治療としてはチアマゾール(メルカゾール□「MMI」)こちらが**第一選択薬**やプロピルチオウラシル(プロパジール□「PTU」)のどちらかの**抗甲状腺ホルモン剤**を使います。自己免疫疾患のため**自己抗体が消失するまで**服用を続ける必要があり、**年単位**の服用が必要になります。ただ**2年ほどで症状が寛解**することもあり、チアマゾールの場合では**最小量(5mgを1日おき投与)**を半年以上続けても検査値が正常を維持していれば、**薬の中止**を考えてもよいとあります(バセドウ病治療ガイドライン/南江堂/2019年)。

### ②橋本病

甲状腺機能低下なので薬物治療としては**レボチロキシン**(チラーヂン S®) ;こちらが**第一選択薬**や**トリヨードチロニン**(チロナミン®)のどちらかの**甲状腺ホルモン剤**を使います。さらに橋本病の多くは甲状腺ホルモン剤の**生涯服用**となるので、その不安を和らげ、服薬の必要性、飲み忘れ時の注意、相互作用について十分に患者に説明をする必要があるとあります(入門甲状腺疾患/南山堂/2018年)

## 4) 治療薬の作用機序

レボチロキシンなどの甲状腺ホルモン剤は生体内の成分なので、特別な作用は持たないと考えるとバセドウ病治療の**途中寛解作用**は**抗甲状腺ホルモン剤特有の作用**ではないかと考えられます。

ただ2種類の抗甲状腺ホルモン剤のインタビューフォームを見ても昨年私が購入したラング・デール薬理学(2018年)を見ても作用機序は以下の通りで自己抗体消失を匂わず記載はありません。

- ①甲状腺内でのサイログロブリンへのヨウ素化の阻害作用(MMI、PTU)
- ②甲状腺内でのサイログロブリンの分子内縮合の阻害作用(PTU)
- ③末梢組織における T4 から T3 への弱い変換阻害作用(PTU)

それでも本を物色していると、先に紹介した「入門甲状腺疾患 2018年 68 ページ」の中に「**抗甲状腺ホルモン剤がリンパ球の機能を抑制して抗体産生を甲状腺内で抑制し、正常化される。これはサブレッサーT細胞機能が正常化されるため、他に接着分子、インターロイキン2受容体、HLAクラスIIの発現など免疫機構に及ぼす作用も報告されている**」という記事がありました。

どうやらチアマゾールやプロピルチオウラシルは甲状腺ホルモン合成抑制作用以外に**甲状腺自己抗体を減少させる作用**も持っているため治療中に**自己抗体が消失しうる効果**があるのだと分かったような気がしました。加えてこれらの薬には重大な副作用に**顆粒球減少**がありますが、これも逆説的ですが免疫機能に影響を与えた結果、出てくる副作用なのかもしれません。

(終わり)