

原 著

未治療バセドウ病の眼球突出度の検討

¹東京女子医科大学眼科²オリンピア眼科病院³伊藤病院

フナキ	チカ	コウザキ	あい	イノウエ	リシュウ
舟木	智佳 ¹	神前	あい ²	井上	立州 ²
イノウエ	トシュウ	ヨシムラ	ヒロシ	ホリ	サダオ
井上	吐州 ²	吉村	弘 ³	堀	貞夫 ¹

(受理 平成23年11月8日)

Proptosis in Patients with Untreated Graves' Disease

Chika FUNAKI¹, Ai KOZAKI², Rishu INOUE²,Toshu INOUE², Hiroshi YOSHIMURA³ and Sadao HORI¹¹Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University²Olympia Eye Hospital³Ito Hospital

Purpose: To determine the relationship between thyroid hormone levels, TSH receptor related antibodies and proptosis in patients with untreated Graves' disease. **Subjects and Methods:** One hundred and seventy eight patients were enrolled in this study. Proptosis was measured using a Hertel exophthalmometer. **Results:** Average proptosis was 15.3 mm at the first visit to our hospital and was significantly greater (average 16.1 mm, $p < 0.05$) after 1 year compared to that of the first visit. There were no significant correlations between free thyroxine (FT4) thyroid-stimulating hormone receptor binding inhibitory immunoglobulin (TBII) and proptosis, however thyroid-stimulating antibody (TSAb) significantly correlated with proptosis. After medical treatment for Graves' hyperthyroidism for 12 months, TBII significantly correlated with proptosis. **Conclusion:** In untreated patients, proptosis correlated with TSAb. After treatment, proptosis progressed in patients with a higher titer of TBII even after treatment and proptosis significantly correlated with TBII. Therefore measurement of TSAb and TBII is useful for patients with Graves' disease.

Key Words: untreated Graves' disease, thyroid associated ophthalmopathy, proptosis, TBII, TSAb

緒 言

甲状腺眼症は、甲状腺機能異常が生じた結果、外眼筋、眼窩の脂肪組織、眼瞼、涙腺などに炎症性の特有な変化が起こり発症する。甲状腺機能異常により起こる原発性障害として眼球突出、上眼瞼後退や涙液分泌低下があり、甲状腺機能とは無関係に眼科的病態として起こる続発性障害の複視、視神経網膜症など症状は多彩である¹⁾。バセドウ病は、自己免疫により産生されたTSH受容体抗体が甲状腺を刺激し、甲状腺ホルモンが過剰に産生されることにより発症するが、TSH受容体抗体には主に thyroid-

stimulating hormone receptor binding inhibitory immunoglobulin (TBII), thyroid-stimulating antibody (TSAb), thyroid-stimulation blocking antibody (TSBA) の3種類がある²⁾。眼症のある患者の眼窩組織ではTSH受容体の発現が増強しており³⁾、眼症の病態にはこれらの自己抗体も関与する。

バセドウ病患者が眼科を受診するのは通常眼症が進行している場合が多い。今回著者らは、未治療バセドウ病患者の眼球突出度と甲状腺機能 (free thyroxine : FT4) ・自己抗体 (TBII, TSAb) の関連を比較し、また、内科加療開始1年後の所見と同時期

の検査結果とを比較検討したので報告する。

対象と方法

1. 対象

全身症状を自覚し、2004年に伊藤病院内科初診後、未治療のままオリンピア眼科病院を紹介受診し、説明と同意が得られたバセドウ病患者178例を対象とした。男性26例、女性152例、平均年齢40歳(最小値-最大値:12-79歳)であった。

2. 方法

未治療時の眼球突出度を測定し、未治療時の甲状腺機能(FT4)・甲状腺自己抗体(TBII, TSAb)を測定した。また、抗甲状腺薬開始12ヵ月後の眼球突出度と甲状腺自己抗体(TBII)も測定した。眼球突出はHertel眼突計にて測定し左右眼で突出の大きいものとした。12ヵ月後も同眼の測定値を用いた。二変量の相関はピアソンの相関を用いて検討し、未治療時と治療後の有意差はStudent's T検定を用いて検討した。p<0.05を有意とした。

結果

1. 未治療時の所見(眼球突出度と甲状腺機能・自己抗体値)

未治療時の眼球突出度は 15.3 ± 3.0 mm (mean \pm SD, n=178, 分布7~23mm)であった。未治療時FT4値は 5.3 ± 2.1 ng/dl (mean \pm SD, n=178, 分布1.3~7.7ng/dl), TSH値は全例<0.01 μ U/ml, TBII値は 61.7 ± 21.1 % (mean \pm SD, n=178, 分布7.8~95.1%), TSAb値は $1,252.6 \pm 1,139.3$ % (mean \pm SD, n=140, 分布106~5692%)であった。

2. 抗甲状腺薬投与開始12ヵ月後の所見(眼球突出度と甲状腺自己抗体(TBII)値)

抗甲状腺薬投与開始12ヵ月後の眼球突出度は 16.1 ± 2.9 mm (mean \pm SD, n=74, 分布8~26mm)であり、未治療時の眼球突出度に比し有意に悪化していた(p<0.01)。抗甲状腺薬投与開始12ヵ月後のTBII値は平均 33.7 ± 22.7 % (mean \pm SD, n=124, 分布-3.5~96.3%)であり、未治療時の値に比し有意に低下していた(p<0.0001)。

3. 未治療時の眼球突出度と甲状腺機能および自己抗体値との関係

未治療時の眼球突出度と未治療時のFT4値(Fig. 1A)およびTBII値(Fig. 1B)とは相関はなかったが、TSAb値とは正の相関があった(Fig. 1C, p=0.038, 相関係数=0.179, R²=0.032)。

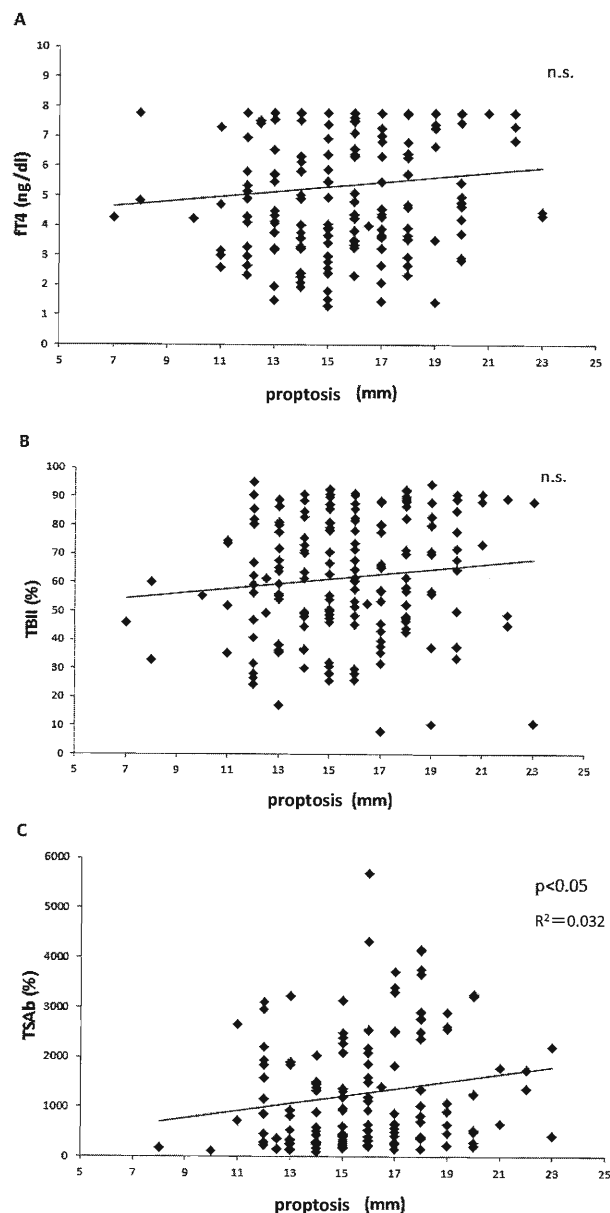


Fig. 1 Relationship between FT4, TBII or TSAb and proptosis

There were no statistically significant correlations between FT4 (ng/dl) and proptosis (mm) [A], as well as TBII (%) and proptosis (mm) [B] in 178 patients with untreated Graves' disease. There was a significant correlation between TSAb (%) and proptosis (mm) in 140 patients with untreated Graves' disease (p<0.05) [C]. Statistical analysis was performed using Pearson's correlation and p<0.05 was considered to indicate a statistically significant difference.

4. 抗甲状腺薬投与開始12ヵ月後の眼球突出度と同時期の甲状腺自己抗体(TBII)値との関係

Fig. 2のごとく、抗甲状腺薬投与開始12ヵ月後の眼球突出度と同時期のTBII値は正の相関を示した(n=60, p<0.05, 相関係数=0.257, R²=0.066)。

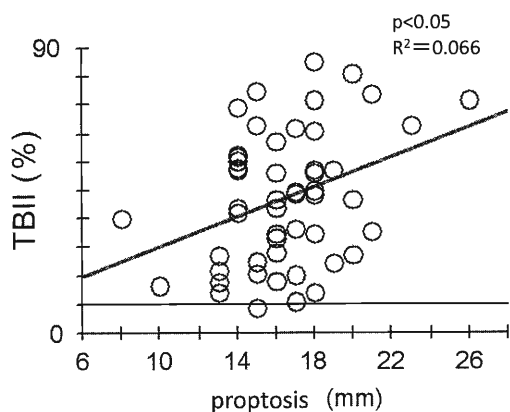


Fig. 2 Correlation of TBII and proptosis at 12 months after medical treatment

There was a significant correlation between TBII (%) and proptosis (mm) in 60 patients with Graves' disease after medical treatment for 12 months ($p < 0.01$). Statistical analysis was performed using Pearson's correlation and $p < 0.05$ was considered to indicate a statistically significant difference.

考 察

治療開始後に眼科を受診した場合、眼症発症から時間が経っている場合が多い。当院の初診患者10,931例のデータ（2004年、内科治療開始後の症例も含めた過去10年間のデータ）では、眼球突出度は平均17.2mm⁴⁾であった。今回の結果（平均15.3mm）と比較すると未治療時の眼球突出度は軽度であり、また、眼球突出は抗甲状腺薬投与開始後も平均0.8mmの悪化を認め、1年間で突出度は有意に進行した。眼球突出は球後組織である外眼筋と脂肪組織が腫大して起こるが、その悪化には、甲状腺ホルモンコントロール不良、自己抗体高値、喫煙、そのほかさまざまな要因の関与が考えられている。著者らは、未治療時の甲状腺ホルモン値（FT4）および甲状腺自己抗体値（TBII、TSAb）を未治療時の眼球突出度と比較し、また抗甲状腺薬投与開始12ヵ月後の眼球突出度と同時期の甲状腺自己抗体値（TBII）との関係を調べた。その結果未治療時にはFT4値ならびにTBII値と眼球突出度との相関はなかったがTSAb値とは正の相関があった。Nohらは未治療バセドウ病患者155例を対象に、眼症を有する群は眼症のない群に比しTSAb値が有意に高く、さらに眼症の重症度とTSAb値に正の相関があると報告している⁵⁾。今回の結果もNohらと同様にTSAbが眼症の病勢の評価に有用であることが示唆された。

TBII値について、治療開始12ヵ月後の眼球突出度と同時期のTBII値とは正の相関を示した。治療後もTBII高値が続くほど眼球突出が悪化すると考えられる。TBII測定はバセドウ病診断においてきわめて高い感度と特異度を有し、バセドウ病の予後予測、寛解の指標、抗甲状腺薬中止後の経過観察において有用である²⁾。Nohらは眼症とTBII値との関係については相関がないと報告している⁵⁾が、Nohらのデータは未治療時のTBII値と外眼筋、脂肪組織との対比であり、12ヵ月後の所見とは検討していない。Ecksteinらの報告ではTBII高値であれば眼症改善が難しいことを示しており⁶⁾、著者らの結果と一致する。

このように、甲状腺自己抗体は甲状腺眼症の発症と経過に関与し、バセドウ病発症初期にはTSAb高値が、また内科治療経過中にはTBII高値が眼症悪化の要因となり、これら自己抗体が眼症の治療と経過のパロメータとして有用であると考えられた。

結 論

未治療バセドウ病の眼球突出度につき検討した。未治療時では眼球突出は軽度だった。眼球突出度は治療開始後も悪化した。初診時の眼球突出度は、初診時のTSAb値が高いほど高度であり、抗甲状腺薬投与開始12ヵ月後の眼球突出は、同時期のTBII値が高いほど強かった。両自己抗体はバセドウ病眼症の進行の評価、指標になりうると思われた。

文 献

- 1) 井上立州, 井上洋一: バセドウ病と眼障害. 内分泌糖尿病 **20**: 373-381, 2005
- 2) 岡本泰之: TSH受容体抗体の最新知見—長期予後・再発予知のマーカーになりうるか. 内科 **107**: 91-97, 2011
- 3) 廣松雄治: 甲状腺関連眼症. 内科 **107**: 12-16, 2011
- 4) Kozaki A, Inoue R, Komoto N et al: Proptosis in Dysthyroid Ophthalmopathy: A Case Series of 10,931 Japanese Cases. *Optom Vis Sci* **87**: 200-204, 2010
- 5) Noh JY, Hamada N, Inoue Y et al: Thyroid-stimulating antibody is related to Graves' ophthalmopathy, but thyrotropin-binding inhibitor immunoglobulin is related to hyperthyroidism in patients with Graves' disease. *Thyroid* **10**: 809-813, 2000
- 6) Eckstein AK, Lax H, Löscher C et al: Patients with severe Graves' ophthalmopathy have a higher risk of relapsing hyperthyroidism and are unlikely to remain in remission. *Clin Endocrinol (Oxf)* **67**: 607-612, 2007