

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担総合研究報告書

バセドウ病眼症の病因・病態の解明と診断・治療法の開発に関する研究

研究分担者 廣松雄治 久留米大学医療センター 病院長（教授）

研究要旨：

- 1) 日本甲状腺学会、日本内分泌学会の臨床重要課題「バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針」の改訂を行った。さらに「甲状腺眼症診療の手引き」をまとめている。
- 2) ステロイド・パルス療法の有効性と安全性に関する多施設共同前向き研究を継続した。
- 3) 国内で開発中の新しい TSAb 法が眼症のバイオマーカーとして有用であることを論文に準備中である。
- 4) パルス療法に伴う肝障害のリスク因子について英文誌に報告した。
- 5) 喫煙と眼症の関連について特に MRI 所見との関連性を明らかにし、論文に公表した。

A. 研究目的

1. 「バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針」の改訂とその周知
2. ステロイド・パルス療法有効性と安全性に関する多施設共同前向き研究
3. 眼症のバイオマーカーの開発
4. 眼症の発症、増悪、予後に関連する因子の解析

的意義について検討する。

4. パルス療法に伴う肝障害について検討する。
5. 喫煙と眼症との関係について検討する。
6. 眼症の予後因子について検討する。  
(倫理面への配慮)

連結可能匿名下のもとに前向き研究を行っており、個人情報漏れる心配はない。

本学の倫理委員会の承認後、文書による説明・同意を得て行っている。

B. 研究方法

1. 年に3回の委員会やアンケート調査、甲状腺学会や内分泌学会での教育講演や学術雑誌などでの周知およびパブリックコメントを経て、改訂版の公開を図る。
2. ステロイド・パルス療法有効性と安全性に関する多施設共同前向き研究を推進する。
3. 新しく開発された TSAb やその他のバイオマーカーについて、これらの臨床

C. 研究結果

1. 日本甲状腺学会のホームページ上に「バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針 2018」を公開した (<http://www.japanthyroid.jp/doctor/img/basedou02.pdf>)。さらに「甲状腺眼症診療の手引き」を刊行予定である（現在、第3校正中）。

2. ステロイド・パルス療法の有用性に関する多施設共同研究:現在6施設で継続している。
3. イクオリン発光を用いた新しい TSAb 測定法の有用性について、日本甲状腺学会や国際甲状腺学会にて報告し、現在、論文にまとめている。
4. パルス療法に伴う肝障害について検討した。9%に ALT>100、35%に 40<ALT<100 の肝障害を認めた。ウイルス肝炎の既往、ステロイドの投与量、BMI がリスク要因であることを英文誌に報告した。
5. 喫煙と MRI で評価した眼症の重症との関連性について検討し、喫煙が眼症の重症度と関連するリスク因子であることを論文にまとめた。
6. パルス治療後に追加治療が必要であった症例を対象に、予後の予測因子について解析した。治療前では CAS と MRI で計測した後眼窩面積、パルス療法1か月後では CAS、腫大筋の信号強度比、後眼窩面積が有意なリスク因子として抽出された。現在、論文にまとめている。

#### D. 考察

MRI を導入した「バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針」の改訂を行った。MRI を組み込んだ指針は世界で最初であり、今回の改訂ではさらに利便性の向上を図った。眼症の病態を適切に評価し、その病態に応じた診断・治療指針であり、眼症の診療に寄与するものと期待される。

眼症のバイオマーカーとして国内で新たに開発された TSAb 測定法はバセドウ病眼症のついて有用性が高い。英文誌を通じ

て世界に発信予定である。

喫煙は眼症の重症度と関連するリスク因子であることを再確認した。

パルス療法に伴う肝障害のリスク因子やパルス療法難治例のリスク因子について明らかにした。

#### E. 結論

「バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針 2018」をまとめた。眼症の前向き研究を継続し、今後はエビデンスに基づく指針の改訂に取り組む予定である。

新しい TSAb 測定法は眼症の有用なバイオマーカーとして期待される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 江口洋幸、中村由育、谷淳一、山田健太郎、児玉良太郎、手島靖夫、廣松雄治：喫煙とバセドウ病眼症の関連 日本体質医学会雑誌 80 (1) : 13-21、2018.
- 2) 廣松雄治：甲状腺眼症 (Basedow 病眼症) の病因と診療指針—眼症診療の手引き. 医学のあゆみ、260(9) :723-728、2017.
- 3) Takahashi Y, Takahashi E, Hiromatsu Y, Kakizaki H. Immunoglobulin G4-positive staining of orbital lesions in thyroid eye disease: Report of two cases. Mod Rheumatol. 2016 May 4:1-4. 2016
- 4) 江口洋幸、他：甲状腺眼症に対するステロイド・パルス療法と肝障害. 日本甲状腺学会雑誌、7(2) :10-15、2016.

- 5) Eguch H, Tani J, Hirao S, Tsuruta M, Tokubuchi I, Yamada K, Kasaoka M, Teshima Y, Kakuma T, Hiromatsu Y. Liver Dysfunction Associated with Intravenous Methylprednisolone Pulse Therapy in Patients with Graves' Orbitopathy. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:835979. Epub 2015 Jun 28.
- 6) Hiromatsu Y, Wall JR, Kahaly GJ, Kakizaki H. Graves' Orbitopathy. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:634234. Epub 2015 Jul 12.
- bioassay for thyroid-stimulating antibodies (aequorin TSAb) in Graves' ophthalmopathy. 15th International Thyroid Congress Lake Buena Vista, Florida. October 18-23, 2015
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
該当なし
  2. 実用新案登録  
該当なし
  3. その他  
特記事項なし

## 2. 学会発表

- 1) 廣松雄治:バセドウ病悪性眼球突出症 (甲状腺眼症)の診断基準と治療指針、第60回日本甲状腺学会学術集会、大分、2017年10月5-7日
- 2) 廣松雄治:甲状腺眼症の診療ガイドラインupdate、第90回日本内分泌学会学術総会、京都、2017年4月20-22日
- 3) 廣松雄治:日本甲状腺学会 三宅賞受賞講演 バセドウ病眼症～研究の歩みと展望～、第59回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016年11月3-5日
- 4) 江口洋幸: TSH受容体抗体測定は、甲状腺眼症の診療に有用か?、第59回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016年11月3-5日
- 5) 江口洋幸、中村由育、谷淳一、山田研太郎、廣松雄治:甲状腺眼症と喫煙の関連、第66回日本体質医学会総会、和歌山、2016年9月3-4日
- 6) Yuji Hiromatsu, et al : A New