

## 診 療

## 偽閉経療法中に発症した一過性甲状腺機能亢進症例の検討

福岡大学医学部産婦人科学教室

園田 桃代 詠田 由美 井上 善仁 澄井 敬成  
本庄 考 有働 俊啓 瓦林達比古

## A Case of Transient Hyperthyroidism during Pseudomenopausal Therapy

Momoyo SONODA, Yumi NAGATA, Yoshihito INOUE, Yoshinari SUMII,  
Ko HONJO, Toshihiro UDO and Tatsuhiko KAWARABAYASHI

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka

**Abstract** The patient is 34 years old with secondary sterility. Endometriosis was treated with GnRH agonist. The patient complained of general fatigue and palpitation after administration of GnRH agonist. Add back therapy was given, but there was no improvement in the clinical symptoms. Then thyroid function examination showed transient hyperthyroidism, negative TSH receptor antibody and positive thyroglobulin antibody, and  $^{125}\text{I}$  uptake decreased greatly. We diagnosed the case as painless thyroiditis (autoimmune thyroiditis).

There is considerable evidence that the immune system is regulated in part by sex steroids. In this case fluctuating sex steroid levels might have produced changes in immune function.

**Key words** : Hyperthyroidism · GnRH agonist · Sex steroid · Autoimmunity

## 緒 言

GnRH agonist は、子宮内膜症や子宮筋腫等の治療において広く普及している治療薬剤である。その副作用としては、低エストロゲン状態による更年期症状が主なもので、これまで本邦において、甲状腺機能異常を来したという報告はない。今回われわれは、GnRH agonist 投与中に一過性甲状腺機能亢進状態を呈した1例を経験し、その発症誘因に関して検討したので報告する。

## 症 例

患者：34歳，3妊1産。

主訴：挙児希望，月経痛。

既往歴：14歳時に虫垂切除術。

月経歴：周期30日，整順，持続4日，月経量は中等度，月経時障害は下腹痛，腰痛。

妊娠分娩歴：昭和62年に人工妊娠中絶，自然流産（妊娠10週）それぞれ1回。平成3年に自然妊娠し，妊娠39週で経膈分娩。

現病歴：平成3年に分娩後，同6年まで避妊。同7年より避妊を解くも妊娠に至らないため，平成9年1月，挙児希望，月経痛を主訴として当科初診となった。

初診時所見：身長160.8cm，体重50kg。血圧100/60mmHg。明らかな甲状腺腫大は認めなかった。双合診にて子宮は後傾後屈，子宮体部は鶏卵大で可動性やや不良，可動痛を認めた。両側付属器，ダグラス窩には異常所見は認めなかった。基礎体温は二相性であった。内分泌学的検査においては，LH，FSH，DHEA-S，テストステロンはいずれも正常値であった。また，TSHは0.906 $\mu\text{IU/ml}$ と正常値で，初診時には甲状腺機能異常を疑わせる所見は認めなかった。TRH負荷テストにおいては，負荷前プロラクチン値11ng/ml，15分後109ng/mlで潜在性高プロラクチン血症を認めた。また，高温期7日目のエストラジオールは66.7pg/ml，プロゲステロンは7.77ng/mlで黄体機能不全の所見を

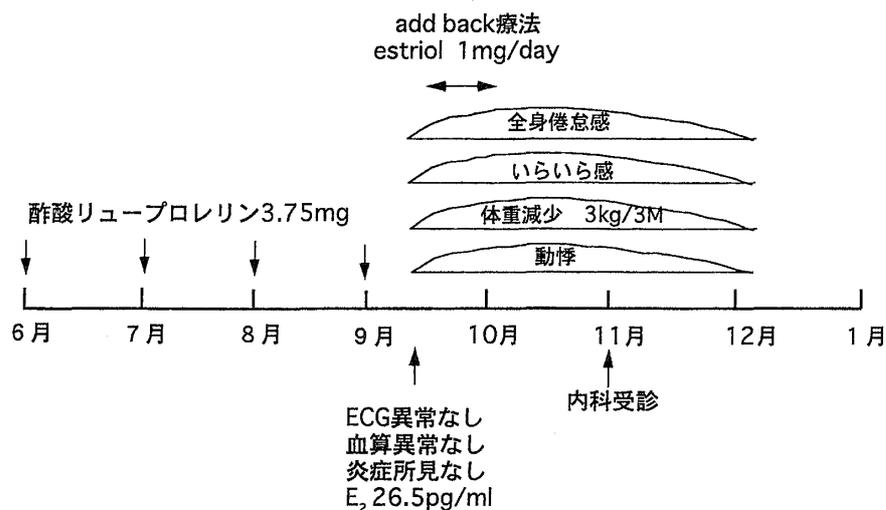


図 1A 経過

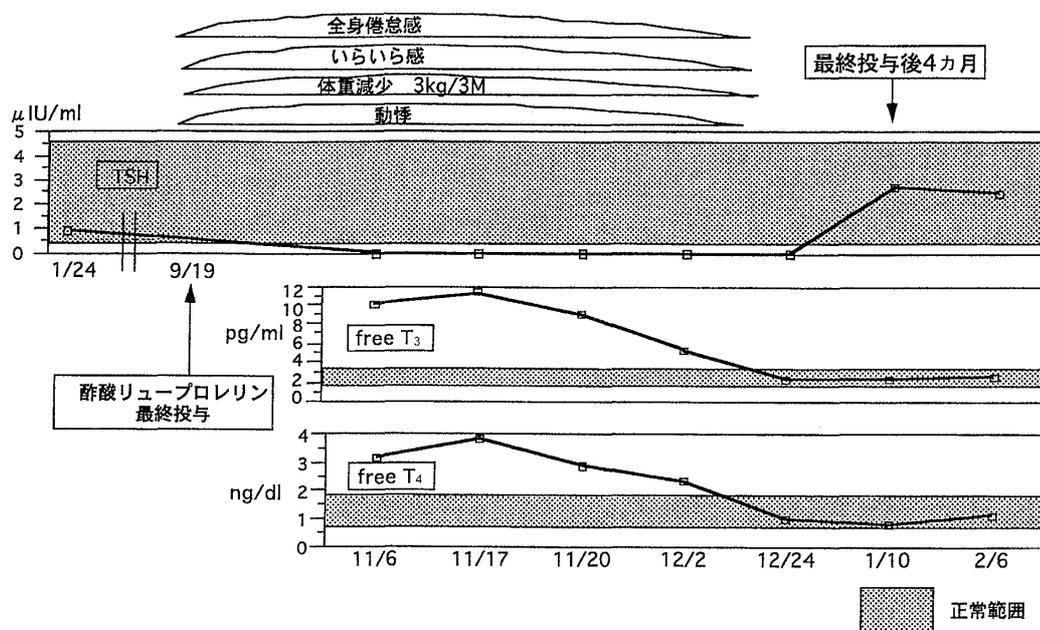


図 1B 甲状腺機能の推移

認めた。腫瘍マーカーでは CA125が45.5U/ml と軽度高値を示した。子宮卵管造影では、右卵管は閉塞、左卵管は通過性を認めた。

以上より、続発性不妊症、子宮内膜症疑い、潜在性高プロラクチン血症、黄体機能不全の診断にて、不妊治療を開始した。子宮卵管造影後、まず黄体機能不全治療目的にて、排卵誘発(hMG 150IU/日を3日間)とプロモクリプチン(2.5mg/日)投与を3周期行ったが、妊娠には至らなかった。不妊治療6カ月後、月経痛、内診時圧痛の増悪を認

めたため、子宮内膜症の進行を疑い、腹腔鏡による不妊原因ならびに子宮内膜症の有無の精査およびその加療を勧めたが、患者の希望はなく、平成9年6月より子宮内膜症薬物療法を開始した。

経過(図 1A)：内膜症に対する治療として、患者本人の希望もあり、酢酸リユープロレリンによる偽閉経療法を選択した。平成9年6月27日、初回酢酸リユープロレリン3.75mg皮下注投与。その後4週間ごとに同量を投与し、平成9年9月19日、4回目の投与を行った。その後、平成9年9月中旬

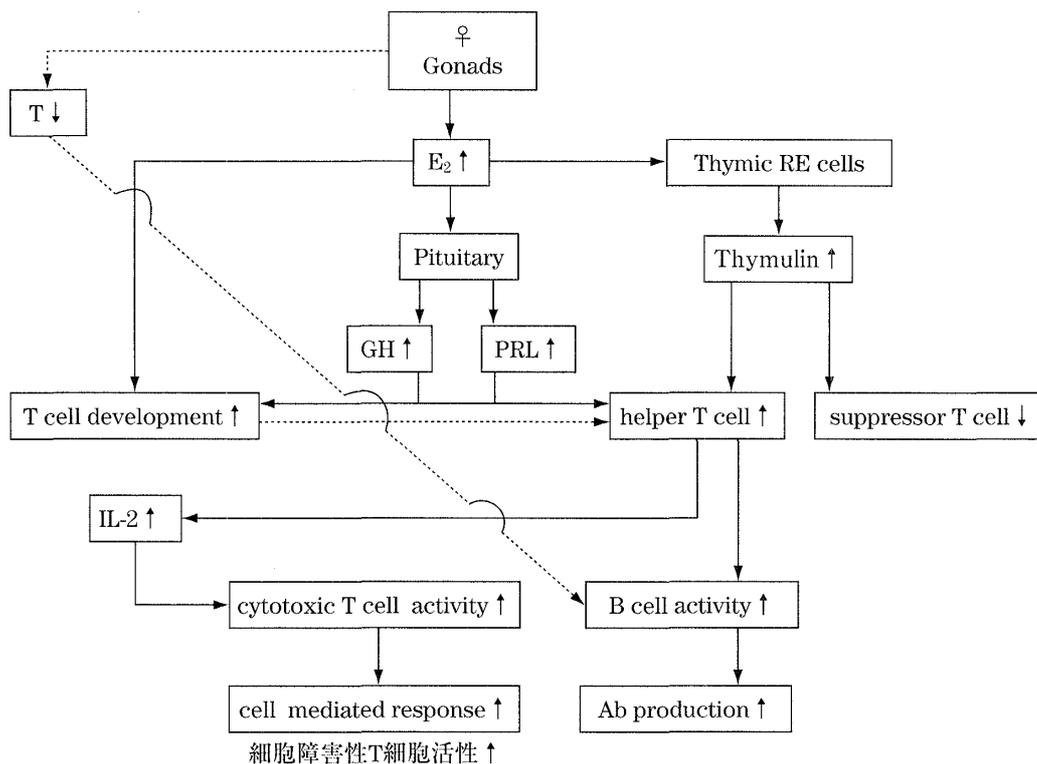


図2 エストロゲンと免疫反応(文献5より引用)

T: testosterone, E<sub>2</sub>: estradiol, GH: growth hormone, PRL: prolactin  
RE cell: reticuloendothelial cell, IL-2: interleukin-2, Ab: antibody

頃より、全身倦怠感、いらいら感、動悸の訴えがあり、9月24日当科来院。心電図、貧血、炎症所見の有無を調べたが、特に異常所見はなく、血清エストラジオール26.5pg/mlと低下していたため、酢酸リュープロレリンの副作用による更年期症状を疑い、エストロール投与(1mg/日)によるadd back療法を約3週間施行した。しかし症状の改善を認めず、平成9年10月14日予定の5回目の酢酸リュープロレリンの投与は中止した。酢酸リュープロレリン最終投与後1カ月半を経過しても、全身倦怠感、いらいら感、動悸の症状の改善はなく、平成9年11月に当院内科を紹介した。内科受診時、脈拍は110/minと頻脈を認め、3カ月間で3kgの体重減少も認めた。また、圧痛のない甲状腺腫大を軽度認めた。この時の内分泌学的検査にて、TSH 0.010μIU/ml未満と低値、free T<sub>3</sub> 9.9pg/ml, free T<sub>4</sub> 3.12ng/dlと高値であった。またTSHレセプター抗体および抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体は陰性、サイログロブリン抗体が陽性であった。甲

状腺シンチグラムにおいては、<sup>123</sup>I uptakeは24時間値が1%未満で、著明な取り込み低下を示した。

甲状腺機能の推移(図1B):甲状腺機能は、酢酸リュープロレリン最終投与後4カ月目には、TSH 2.684μIU/ml, free T<sub>3</sub> 2.3pg/ml, free T<sub>4</sub> 0.78ng/dlと自然に正常化し、また症状も自然に消失した。

以上より、基礎疾患として、橋本病がありその自然経過中の一過性甲状腺機能亢進状態、無痛性甲状腺炎と診断した。

### 考 察

橋本病は自己免疫性慢性甲状腺炎とも呼ばれ、その疾患頻度は潜在性のものを含めると成人女性10人に1人の割合になる<sup>1)</sup>。大部分は、甲状腺機能は正常範囲にあるが、約15%は機能低下を呈し、成人の甲状腺機能低下症の最多原因となっている。診断には抗サイログロブリン抗体、抗ペルオキシダーゼ抗体などの抗甲状腺自己抗体が有用である。また橋本病の一病型として、無痛性甲状腺炎があり<sup>2)</sup>、自己免疫性炎症が急速に起こること

により、甲状腺細胞が破壊され、甲状腺ホルモンが血中に流出し、甲状腺中毒症を呈する病態である。その経過は一過性で、約4カ月から6カ月で甲状腺機能は正常化する。診断は、甲状腺中毒症所見、頸部に疼痛を認めないこと、炎症所見を認めないこと、 $^{123}\text{I}$  uptakeの低下などをもってする。発症誘因としては、出産、手術、ストレス、インターフェロン投与などが挙げられるが、まだ不明な点も多いようである<sup>2)~4)</sup>。

免疫学的現象と内分泌環境との関連がさまざまな報告より明らかとなっている。エストロゲンと免疫系との関係も報告されており<sup>5)~9)</sup>、これは免疫学的男女差や自己免疫疾患が女性に多いことと関連する。また思春期、更年期、妊娠、産褥期のエストロゲンを中心とした内分泌環境の転換期に、自己免疫疾患の発症、寛解、増悪があることからエストロゲンと免疫系の関連を示唆できる<sup>4)</sup>。

エストロゲンと免疫反応の関係を図2に示す<sup>5)</sup>。エストロゲンによりプロラクチン、成長ホルモンの上昇が起こり、細胞性免疫、液性免疫の亢進が生じる。また胸腺にはエストロゲンレセプターが認められており、これを介して、ヘルパーT細胞、サプレッサーT細胞に作用し、細胞性免疫、液性免疫を亢進させる。またGnRH agonistをマウスに投与したところ、白血球数、リンパ球数が減少し、造血幹細胞の発育が障害されたという報告もある<sup>10)11)</sup>。エストロゲンと免疫系には密接な関連があり、血清エストロゲン濃度の変動は免疫系のホメオスタシスを乱す原因になりうると思われる。偽閉経療法は思春期、更年期、産褥期と同様に、治療開始1~2カ月の間にflare upによるエストロゲン高値状態から、下垂体脱感作によるエストロゲン低値状態へと大きくエストロゲン濃度は変動する。本症例は、初診時にはTSHは正常値であったが、基礎疾患に無症候性の橋本病を有していたと考えられ、偽閉経療法によるエストロゲン濃度の変動が免疫系に影響し、発症の誘因となった可能性もある。

GnRH agonistは、主に自己免疫疾患の好発する生殖年齢女性に投与することが多い。その場合、内分泌環境の変動により免疫系になんらかの影響

を及ぼす可能性があることを念頭に置き、自己免疫疾患の既往歴がある場合や自己免疫疾患を疑わせる所見を認めた場合、投与には十分な注意を払う必要があると思われる。

なお酢酸リユープロレリンの臨床第3相試験において<sup>12)</sup>、TSH、甲状腺ホルモンへの影響が検討されているが、その変動は認められていない。しかしながら、自己免疫性甲状腺基礎疾患を有する場合には、その投与には十分な注意を要すると思われる。

## 文 献

1. 伴 良雄. 橋本病—管理と治療の実際—. Medical Practice 1996; 13: 1759—1761
2. 清水多恵子. 無痛性甲状腺炎—バセドウ病との鑑別・治療の実際—. Medical Practice 1996; 13: 1763—1767
3. 日高 洋, 網野信行. 自己免疫性甲状腺疾患の増悪因子. 内科 1997; 80: 871—875
4. 網野信行, 多田尚人, 日高 洋. 産後と甲状腺疾患. 産婦人科治療 1996; 73: 420—424
5. Grossman CJ, Roselle CA, Mendenhall CL. Sex steroid regulation of autoimmunity. J Steroid Biochem Molec Biol 1991; 40: 649—659
6. Ahmed SA, WJ Penhale, N Talal. Sex hormones, immune responses, and autoimmune diseases. Am J Pathol 1985; 121: 531—551
7. Robert G Lachita. Sex hormones and the immune system-part 1. Human data. Bailliere's Clinical Rheumatology 1990; 4: 1—12
8. Ahmed SA, N Talal. Sex hormones and the immune system-part 2. Animal data. Bailliere's Clinical Rheumatology 1990; 4: 13—31
9. 玉舎輝彦. 性ステロイド, またはその受容体の異常と女性好発疾患. 産婦人科治療 1991; 62: 77—83
10. Rao LV, Cleveland RP, Ataya KM. GnRH agonist induces suppression of lymphocyte subpopulations in secondary lymphoid tissues of prepubertal female mice. Am J Reprod Immunol 1993; 30: 15—25
11. Rao LV, Cleveland RP, Kimmel RJ, Ataya KM. Hematopoietic stem cell antigen-1 (Sca-1) expression in different lymphoid tissues of female mice treated GnRH agonist. Am J Reprod Immunol 1995; 34: 257—266
12. 星合 昊, 矢嶋 聰, 杉本 修, 谷澤 修, 寺川直樹, 中野仁雄, 藤本征一郎, 中谷一夫, 永井宏, 京野広一, 小沢 信義, 古橋信之, 玉田太郎, 大野虎之進, 寺島芳輝, 鈴木正彦, 井上正人, 須藤寛人, 友田 豊, 西野英男, 高山克己, 柳田隆穂, 谷 俊郎, 安藝忠篤, 須川 侑, 望月真人. 酢酸リユープロレリン徐放性製剤(TAP-144-SR)子宮内膜症に対する臨床効果. 産婦人科の世界 1993; 45: 61—82  
(No. 8040 平11・3・18受付, 平11・6・7採用)