

バセドウ病に合併する甲状腺眼症、新規治療で眼の奥はどう変わるのか —MRI で筋肉と脂肪の変化を読み解く—

概要

京都大学大学院医学研究科の山内一郎助教、矢部大介教授（糖尿病・内分泌・栄養内科学）、宮田学講師（眼科学）、岸本曜准教授（耳鼻咽喉科・頭頸部外科学）らの研究グループは、甲状腺眼症（※1）に対するテプロツムマブ（※2）の効果を MRI で詳細に解析し、ステロイドパルス療法（※3）を中心とした従来治療との違いを明らかにしました。本成果は、2026 年 8 月 25 日（現地時間）に、米国の国際学術誌「The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism」に早期公開されました。

甲状腺眼症は、バセドウ病（※4）の代表的な合併症で、眼球突出は主要な症状の 1 つです。従来治療では眼球突出の改善が十分でない患者も多い一方、2024 年に本邦で承認されたテプロツムマブは高い改善効果が報告されています。しかし、その違いを検討した研究は限られていました。

本邦では MRI を用いた病態評価が推奨されており、当院でも治療前後に MRI を撮影してきました。本研究では、テプロツムマブ治療後には眼を動かす外眼筋と眼窩脂肪の両方が縮小した一方、従来治療では外眼筋は縮小したものの眼窩脂肪が増加しました。眼窩脂肪の変化が、従来治療で眼球突出の改善が小さい一因となる可能性が示されました。また、MRI で炎症を認めた外眼筋は治療後に大きく縮小し、複数の外眼筋に炎症を認める患者では、テプロツムマブによる眼球突出の改善がより大きいことも示されました。

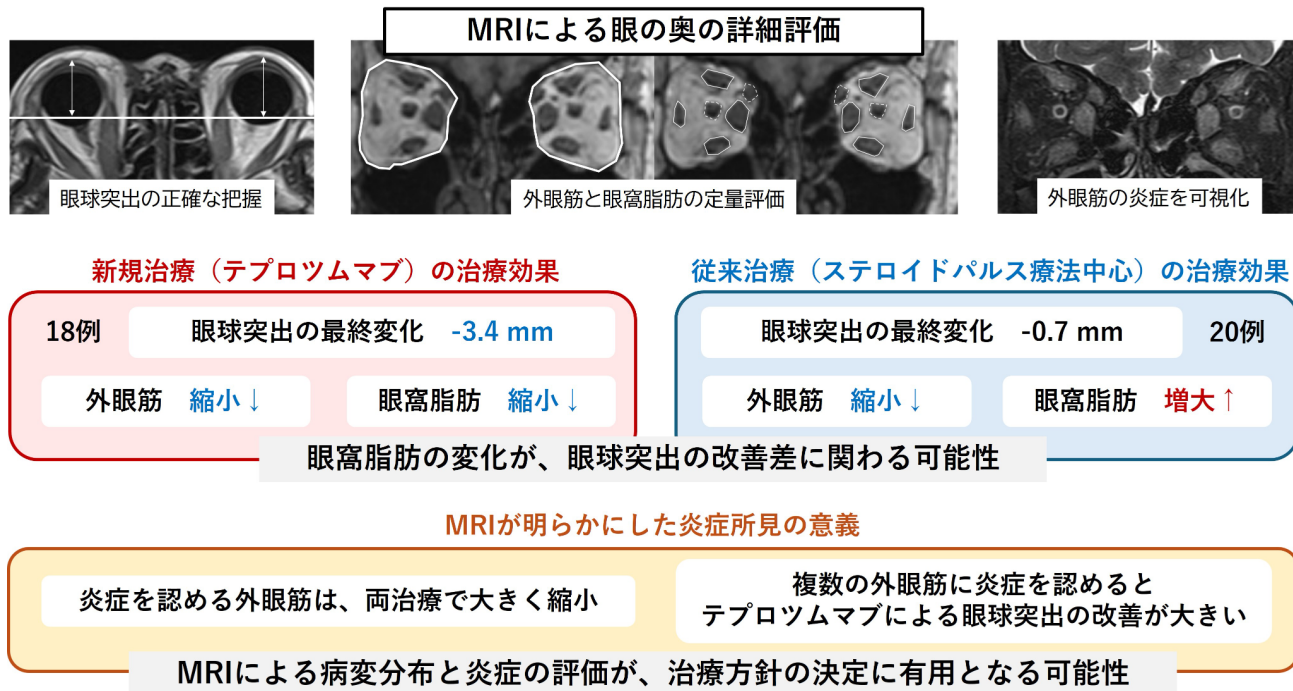


図 本研究の概要 京都大学医学部附属病院で行った観察研究。テプロツムマブの治療効果を MRI で詳細に解析し、ステロイドパルス療法を中心とした従来治療と比較しました。（作成者：山内一郎）

1. 背景

甲状腺眼症は、眼の奥（眼窩）の組織に炎症や組織の変化が起こる自己免疫性疾患です。眼を動かす外眼筋が腫れたり、眼窩脂肪が増えたりすることで、眼球突出、眼の痛み、まぶたの腫れ、複視などを生じます。症状に加えて、外見の変化や視機能の悪化は、生活の質を大きく低下させます。

これまで中等症以上の活動性甲状腺眼症（※5）には、静注グルココルチコイド療法（ステロイドパルス療法）が長く標準治療として用いられてきました。しかし、眼球突出や複視に十分な効果が得られない患者も少なくありません。テプロツムマブは、甲状腺眼症の病態に関わる IGF-1 受容体を阻害する抗体薬で、眼球突出や複視に対する効果が臨床試験で示され、米国で 2020 年、本邦でも 2024 年に活動性甲状腺眼症の治療薬として承認されました。

しかし、米国以外の実臨床データは限られ、テプロツムマブが外眼筋と眼窩脂肪のそれぞれにどのような変化をもたらすか、また従来治療とどう異なるかは十分に分かっていませんでした。そこで研究グループは、MRI を用いて外眼筋と眼窩脂肪を分けて評価し、治療前後の変化を比較しました。

2. 研究手法・成果

研究グループは、2025 年 1 月から 7 月までに京都大学医学部附属病院でテプロツムマブ治療を開始した全 18 例を前向きに追跡しました。定期的な臨床評価の一環として、治療前、12 週、24 週に MRI を撮影し、眼球突出度、外眼筋面積、眼窩脂肪面積を測定するとともに、外眼筋の炎症の有無を判定しました。

比較対象には、2019 年以降に同院でステロイドパルス療法を中心とした従来治療を受けた患者から、テプロツムマブ群との臨床背景を近づける基準で選んだ 20 例の既存データを用いました。MRI で測定した眼球突出の最終変化量は、テプロツムマブ群で -3.4 mm、従来治療群で -0.7 mm でした。2 mm 以上改善した患者はテプロツムマブ群で 16 例（88.9%）、従来治療群では 0 例（0.0%）でした。外眼筋の最終変化量に両群で差はありませんでしたが、眼窩脂肪の最終変化量はそれぞれ -66.3 mm² と +61.3 mm² で、変化の方向が大きく異なりました。

また、MRI で炎症を認めた外眼筋は、炎症を認めない筋より大きく、治療後の縮小も大きいことが分かりました。さらに、複数の外眼筋に炎症を認める患者では、1 つの筋だけに炎症を認める患者よりも、テプロツムマブによる眼球突出の改善がより大きいことが明らかとなりました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究により、テプロツムマブと従来治療の眼球突出に対する効果の違いには、眼窩脂肪の変化に関わる可能性が示されました。また、MRI で捉えた外眼筋の炎症の分布が治療反応性と関連することも示されました。これらの結果は、MRI による病変分布と炎症の評価が、患者ごとの治療方針を検討するうえで有用となる可能性を支持するものです。

甲状腺眼症を対象とした観察研究は現在も継続しており、症例数を積み重ねています。今後は、眼科検査所見を用いた病態や治療反応性の解析、テプロツムマブで注意が必要な高血糖や聴覚障害に関する知見の蓄積など、さらなるエビデンス発信を目指します。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、京都大学医学部附属病院における甲状腺眼症診療に携わる診療科の連携と、患者さんのご理解・ご協力のもとで実施されました。なお、本研究は特定の公的・民間研究助成を受けていません。

<用語解説>

(※1) 甲状腺眼症

主にバセドウ病などの甲状腺疾患に伴って起こる、眼の奥（眼窩）の組織が炎症を起こす自己免疫性疾患です。眼球突出に加えて、複視、眼の痛み、まぶたの腫れや引きつれなど症状は多彩です。バセドウ病の病勢と常に比例するわけではなく、甲状腺ホルモンの値が安定していても、眼の症状が続いたり進行したりすることもあります。以前は「バセドウ眼症」などと呼ばれていましたが、近年名称が統一されました。

(※2) テプロツムマブ

IGF-1 受容体を阻害する完全ヒト型モノクローナル抗体です。通常は3週間間隔で計8回点滴投与します。特徴的な副作用がいくつかあり、代表的なものとして聴覚障害や高血糖が挙げられ、適切なモニタリングが必要です。また、もともと難聴や糖尿病をお持ちの方では、副作用が重篤となる可能性も指摘されているため、治療方針を考える上で事前の評価が欠かせません。

(※3) ステロイドパルス療法

副腎皮質ステロイド薬を点滴で高用量投与し、甲状腺眼症の炎症を抑える治療です。京都大学医学部附属病院では、3日間連続のメチルプレドニゾロンの点滴を3週間行うプロトコールにて実施しています。本研究の比較群では、ステロイドパルス療法に眼窩放射線照射を組み合わせ、さらに副腎皮質ステロイド薬内服による後療法を行う従来治療を行っていました。

(※4) バセドウ病

甲状腺を刺激する自己抗体がつくられ、甲状腺ホルモンが過剰になる疾患です。ホルモン過剰の症状として、動悸、息切れ、発汗過多、体重減少などを生じます。

(※5) 中等症以上の活動性甲状腺眼症

甲状腺眼症には重症度の分類基準があり、眼球突出や視機能への影響が一定以上あれば、中等症以上と判定します。また、眼周囲、眼窩組織の炎症がある状態を活動性と呼び、眼の所見および自覚症状に基づくスコアや、MRIにおける炎症所見を元に判定します。

<研究者のコメント>

「甲状腺眼症というと耳慣れないかもしれませんが、バセドウ病診療における重要な合併症で、見え方や外見の変化を通じて生活の質に大きく影響します。当科はこれまで全国調査を主導するなど、甲状腺眼症の診療・研究に取り組んできました。また、関連診療科との定期的なカンファレンスを通じて、診療の質の向上に努めています。近隣・遠方の医療機関から多くの患者さんをご紹介いただいております、ご期待に応えられるよう、今後もエビデンスを積み重ね、患者さんの病態に応じた、より良い診療につなげてまいります。」（山内一郎）

<論文タイトルと著者>

タイトル：Teprotumumab Effects on Thyroid Eye Disease in a Japanese MRI Study: Comparison with Intravenous Glucocorticoid Therapy（日本人甲状腺眼症患者に対するテプロツムマブの効果：MRIを用いた静注グルココルチコイド療法との比較）

著者：Ichiro Yamauchi, Daisuke Taura, Yohei Ueda, Taku Sugawa, Manabu Miyata, Akinari Yamamoto, Kenji Suda, Eri Nakano, Yo Kishimoto, Koji Nishimura, Yoshitaka Kawai, Mie Abiko, Aya Sakurai, Sadahito Kimura, Daisuke Kosugi, Kentaro Okamoto, Takuro Hakata, Daisuke Yabe

掲載誌：The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism DOI: 10.1210/clinem/dgag348