トピックス

I. 診断の進歩

2. 甲状腺疾患

1) 甲状腺腫瘍の診断とリコンビナントTSHの臨床応用

高野 徹

要 旨

甲状腺の結節性病変は非常に頻度が高く、大部分が良性疾患であるが10%程度は悪性腫瘍である。悪性腫瘍の約9割を占める乳頭癌は超音波検査と穿刺吸引細胞診ではほぼ診断がつけられるが、触診でもある程度診断が可能である。これに対して濾胞癌は良性疾患との鑑別が非常に困難であり、注意を要する。近年、甲状腺癌の残存や遠隔転移を診断するためのサイログロブリン試験およびヨードシンチグラフィーにリコンビナントTSHが使えるようになった。

〔日内会誌 101:929~934, 2012〕

Key words 穿刺吸引細胞診, 濾胞癌, ヨードシンチグラフィー, TSH

1. 甲状腺腫瘍の頻度

最近の人間ドックでのデータでは、臨床的に問題となる可能性のある1 cm超の充実性腫瘍は6.6%に認められる。癌の発見率は充実性腫瘍の約10%の0.5%であり、決して低い数字ではない¹⁾。このように、甲状腺の結節性病変および甲状腺癌は元々高頻度に認められる病態であるが、近年、頸部血管超音波検査やPET(positron emission tomography)の普及により、触診で検出されないレベルの結節が偶発的に見つかるケース

が激増している。また、甲状腺の腫瘍は一般的に増大のスピードが極めて緩徐であり、癌であっても直ちに生命予後に影響する症例は稀である半面、手術摘出後10~20年経過した後での再発・転移もあり得る。従って、いったん甲状腺に結節が見つかった場合は、一生涯にわたる経過観察が必要となる。

このように、甲状腺結節の患者がうなぎ昇りに増えており、もはや内科医が「腫瘍は外科の病気」として扱わずに済ますことが許される状況ではなくなっている。また、甲状腺の場合はバセドウ病、橋本病等、ホルモン異常を伴う病

大阪大学大学院医学系研究科臨床検査診断学

Endocrine Disease: Progress in Diagnosis and Treatment. Topics: I. Progress in Diagnosis; 2. Thyroid Disease, 1) Pitfalls in diagnosing thyroid carcinoma and the use of recombinant TSH in iodide scintigraphy.

Toru Takano: Department of Laboratory Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan.

トピックス

表. 甲状腺の代表的な結節性病変

		頻度	特徴
良性	濾胞腺腫（非機能性）	多い	濾胞癌と鑑別が困難
	機能性腺腫	稀	ヨードシンチグラフィーで診断
	腺腫様甲状腺腫	多い	過形成で腫瘍ではない
悪性	乳頭癌	悪性腫瘍の 90%	超音波、細胞診で診断容易
	濾胞癌	悪性腫瘍の 5 ～ 10%	良性病変との鑑別が困難
	未分化癌	稀	高齢者に多く悪性度が高い
	髄様癌	稀	C細胞由来. 遺伝性のもあり.
	悪性リンパ腫	稀	B細胞由来

態を合併する頻度も高く、結節性病変と合わせて内科医が日常健康管理の一環として定期的に診療していくことが望ましい。従って、甲状腺腫瘍の診断・術後フォローに関する一定レベル以上の診療技術は内科医としては必ず身につけておく必要がある。

2. 甲状腺腫瘍の特徴

甲状腺の結節性病変の主要なもののリストを表にまとめた。癌の頻度としては乳頭癌が90%程度、濾胞癌5～10%程度を占め、残りの悪性腫瘍は稀であるため内科医としてはこの2つの癌を見つけることが目標となろう。甲状腺腫瘍は男女比がほぼ同じである未分化癌と髄様癌を除き、中年以降の女性に高頻度で発生する。また、乳頭癌・濾胞癌・髄様癌などの分化癌は早期に肺・骨・脳等に転移をきたすものもあるが、非常に進行が遅いため遠隔転移を認めた症例でも予後は比較的良好である。これに対して未分化癌は猛烈なスピードで増大するため予後は極端に悪い。また、予後は年齢に依存し、小児を含めた若年者では癌死に至ることがほとんどなのに対し、40歳以上では高齢になればなるほど予後が悪い。

甲状腺癌の発生機序としては、各組織型に特異的な遺伝子異常が存在することから甲状腺細胞のDNAの変異による影響が示唆されている。

甲状腺癌は分化した濾胞上皮細胞やC細胞が、増殖過程で悪性化して発生すると信じられてきた。しかし、たとえば、分化癌で認められる遺伝子異常が未分化癌では消失する、旧ソ連のチェルノブイリ原発事故で、放射性ヨードにより小児甲状腺癌が多発したのに対し、成人のバセドウ病に対する放射性ヨード治療では甲状腺癌の発生率は上昇しない等、この説では矛盾をきたす事実が多い。近年、甲状腺腫瘍の発生母地が濾胞上皮細胞ではなく、甲状腺の発生途上に小児期まで存在する幹細胞や前駆細胞等の幼弱な細胞であるとする芽細胞発癌説 (fetal cell carcinogenesis) が提唱されている²⁾。

3. 検査と診断

1) 触診

手術適応となる1 cm以上の悪性腫瘍は丹念な触診のみでかなりの割合で診断することができる。甲状腺は輪状軟骨の下縁と胸骨上縁の間にあるので主として左右の第一指で結節を探していく。必要あれば患者に嚥下をしてもらう。また甲状腺のみでなく、周囲の頸部リンパ節の腫大を見逃さないことが重要である。乳頭癌は硬く、ごつごつした可動性の悪い結節として触れ、診断が容易である。これに対して濾胞癌と濾胞腺腫は同じように柔らかく触れるので鑑別できない。

図 1. 甲状腺乳頭癌の超音波像

エコーレベルが低く、縦横比が大きい。境界が不明瞭 (a) で不整であり (b)、内部に石灰化を疑う小さな高エコー輝点 (c) がある。

2) 甲状腺超音波検査 (図 1)

乳頭癌は超音波検査で特徴的な所見を示すので、超音波検査に十分習熟しておくことで甲状腺結節の診断は容易になる。悪性の可能性の有無を判断し、結節の位置とサイズを考慮して穿刺吸引細胞診の適応を決定する。乳頭癌は通常エコーレベルが低下した結節影として描出される。辺縁は不正で、内部エコーは粗雑である。砂粒状石灰化を疑う、後ろに音響陰影acoustic shadowを伴う小さな高エコー輝点は乳頭癌に特徴的な所見である。腫瘍と同側の頸部リンパ節の腫大を認めることもある。濾胞癌は濾胞腺腫と同様に均一で周囲の甲状腺と同等のエコーレベルの結節影を呈するため両者の鑑別は不可能である。まれに広汎浸潤型濾胞癌で超音波検査で被膜浸潤像が確認されることによって診断がつくこともある³⁾。

3) 穿刺吸引細胞診

適応についてはおおまかにa) 2 cm以上の充実性結節、b) それ以下のサイズで悪性を強く疑う場合、と考えられている。小さな結節で判断に迷う場合は一度専門医にコンサルトするのが良

図 2. 細胞診の結果の見かたのフローチャート

いであろう。穿刺吸引細胞診は 7.5 MHz以上のプローブを有する超音波機器さえあれば、特殊な機材は必要なく、侵襲も通常の採血手技と大きく変わらないので、専門医でない医師でも一定の経験を積めば安全に施行できる。22 ゲージ程度の細い針で結節を穿刺し、細胞を吸引してパニコロウ染色等で判定する。通常は超音波で観察しながら針を進める。乳頭癌は核溝、核内封入体等特徴的な核所見を示すため、細胞診でほぼ確実に診断できる。未分化癌、髄様癌も判定は比較的容易である。これに対して、濾胞癌は細胞の核異型の有無では判別できないため、良性疾患である濾胞腺腫や腺腫様甲状腺腫との鑑別ははなはだ困難である。また、悪性リンパ腫と橋本病の鑑別もしばしば難しい。

細胞診の判定の仕方を図 2 に示す。日本では甲状腺腫瘍を含め多くの細胞診の判定にクラス分類 (I~V) が用いられているが、このクラス分類のみでの判定では不十分である⁴⁾。細胞診の目的は、まず乳頭癌かどうかを判定することであり、病理医の所見から乳頭癌の可能性が高いか低いかを判断する。可能性が高い場合は、大

トピックス

きな腫瘍の場合は手術を薦める。1 cm以下の微小癌で遠隔転移・リンパ節転移・反回神経麻痺がないものは経過観察も可能であるがいったん専門医にコンサルトするべきであろう。判定困難な場合は、経過を見つつ細胞診を繰り返す。甲状腺癌は一般に進行が遅いため慌てて結論を出す必要はない。乳頭癌の可能性がないと判断された場合（通常、クラス分類ではIIとなる）、甲状腺腫瘍の場合は必ずしも良性を意味しない。この中に濾胞癌が含まれるからである。濾胞癌の鑑別診断は術前には不可能であるので、経過観察しつつ判断することとなる。

4) 腫瘍マーカー

乳頭癌と濾胞癌の癌細胞はサイログロブリンを産生する。しかし、サイログロブリンは良性疾患である濾胞腺腫や腺腫様甲状腺腫でも分泌され、およびバセドウ病、橋本病でも血中濃度が増加するため良悪鑑別の目的では使うことができない。ただし、甲状腺の全摘術が施行された後の患者では再発がない限りはサイログロブリンは検出感度以下となるので、再発のマーカーとして有用である。髄様癌の癌細胞はカルシトニン、CEAを産生し、これらは腫瘍マーカーとして有用である。しかし、髄様癌は比較的珍しい癌であるので、最初からスクリーニングの目的でこれらを測定することは通常しない。主として遺伝性の髄様癌を疑った場合測定する。

5) ヨードシンチグラフィー

比較的大きな甲状腺結節を有し、Thyroid Stimulating Hormone (TSH) が測定感度以下となっている患者で、バセドウ病等他の原因が否定的である場合は、機能性腺腫を疑い¹²³Iによるヨードシンチグラフィーを施行する。典型的な例では、甲状腺ホルモンを産生している腫瘍部でのみヨードの取り込みを認め、腫瘍以外の正常甲状腺組織ではヨードの取り込みを認めない。

4. 経過観察

甲状腺超音波検査と細胞診ではっきりと悪性と判断できなかった結節は経過観察となる。乳頭癌の可能性がないと判断された場合、主として超音波検査でサイズと形状の変化の有無を定期的に確認していく。甲状腺の場合は良性の腫瘍が悪性化することは通常ないので、いったん細胞診の結果が確定した患者に対し、経過観察のために形状に変化のない同じ結節の細胞診を繰り返し施行する意義は薄い⁵⁾。検査の間隔は結節の増大のスピードにもよるが通常6カ月から1年に1回程度である。また、遠隔転移の検出のために年1回程度胸部レントゲンを確認するのが望ましい。はっきりと悪性と判断できなくても腫瘍が大きい場合（3~4 cm以上）、増大傾向が強い場合、圧迫症状がある場合は手術適応になり得る。

5. 濾胞癌の問題

上記のように、濾胞癌と良性の濾胞腺腫、腺腫様甲状腺腫は術前の判定が困難であるが、その原因は乳頭癌、未分化癌、髄様癌は細胞や組織の詳細な形状に基づき判定されるが、濾胞癌の場合は組織標本における浸潤像の有無のみで判定されるというWHOの診断基準による。当然のことながらそのような組織形態を細胞レベルで判断するのは不可能である⁶⁾。癌か否かという最終判断に、細胞の形状など生物学的クライテリアが一切考慮されていないため、この基準に基づく診断がはたして腫瘍細胞の良悪を正しく評価しているかという点については疑問の余地があろう。事実、手術摘出後、病理診断で良性であると判定された患者に後日遠隔転移が発覚する例も稀に報告されている⁷⁾。濾胞性腫瘍（濾胞腺腫、濾胞癌）における遺伝子発現パターン

図 3. リコンビナントTSH製剤を使用したヨードシンチグラフィーとサイログロブリン試験の実施方法

と病理診断の結果とを詳細に比較した場合、遠隔転移や広汎浸潤等、臨床的に明らかに悪性と判断できる症例を除くと概ね 15% 程度の乖離を認める。この事実は、病理診断で良性（濾胞腺腫）と診断された腫瘍のうち 15% 程度は実際には悪性である可能性を意味し、経過を見る上で留意が必要である。我々はこの事実を濾胞癌の 15% 問題として報告している⁸⁾。これらのことを考慮して、分子的なクライテリアに基づき、濾胞性腫瘍の良悪を術前に判定する検査法の開発が進められており、日本においてはtrefoil factor 3 (TFF3) mRNA等をターゲットとした穿刺吸引核酸診断法の臨床トライアルが実施されている⁹⁾。

6. 治 療

悪性と判断された場合は手術で摘出する。将来的な転移・再発の可能性があると判断される患者については、術後放射性ヨード治療が施行しやすくなるので積極的に全摘術を選択する。その場合は一生にわたり甲状腺ホルモン剤の内服が必要になる。また、TSHは甲状腺上皮細胞の増殖因子であるため、甲状腺ホルモンをやや過量に投与し、TSHを抑制することによって

甲状腺癌の成長を抑制する。濾胞癌の手術は乳頭癌に準じるが、術前に癌であるかどうか分からない例も多いため、初回手術は部分切除にとどめ、病理学的判定で濾胞癌であった場合、残存甲状腺の全摘術を追加する場合もある。乳頭癌・濾胞癌で、遠隔転移を有する例、再発の可能性が高い例では放射性ヨード治療を施行する。この治療を行うためには正常甲状腺組織を全摘しておくことが必須である。

7. 術後経過観察

甲状腺分化癌は長期経過してから再発する例もあるのでほぼ一生にわたる経過観察が必要である。頸部リンパ節での再発の有無を触診で観察する。乳頭癌・濾胞癌で甲状腺全摘術を受けた患者では血中サイログロブリンは腫瘍の残存がなければ感度以下のはずである。6 カ月に 1 回程度測定して変動を観察する。ただし、血中サイログロブリン抗体 (TgAb) が陽性の場合、信頼性が失われるので同時に測定する必要がある。

遠隔転移としては肺が最も頻度が高いので、胸部レントゲンでの定期的な経過観察は最低限必要である。乳頭癌、濾胞癌の遠隔転移を疑った場合は¹³¹Iによるヨードシンチグラフィーを施行して、転移巣でのヨードの取り込みの有無を確認する。

8. リコンビナントTSH製剤を使用した転移検索

近年、日本においてもリコンビナントTSH製剤（タイロゲン[®]）が販売され、ヨードシンチグラフィーとそれに伴うサイログロブリン試験について使用が認められるようになった¹⁰⁾。具体的なプロトコルを図 3 に示す。腫瘍細胞でのヨードの取り込みと、サイログロブリンの放出

トピックス

を上昇させる目的で、従来これらの検査は検出感度を上げるために甲状腺ホルモン剤を中止して内因性のTSHを上昇させてから施行していた。ただし、このやり方では患者は人工的な甲状腺機能低下症となり、全身倦怠感、食欲不振、浮腫、便秘などの症状を訴えることが多かった。リコンビナントTSH製剤を使用した検査では甲状腺ホルモン値は正常を維持するのでこれらの問題点はなく、また大量のTSHを投与することによる副作用についても軽度の嘔気が出現することがある程度で、重篤なものは報告されていない。特に、高齢者においては体力的な面からリコンビナントTSH製剤を使用して検査するのが望ましい。ただし、現時点では注射薬の価格が20万円と高額であり、経済的な理由で従来法を選択する患者も多い。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 志村浩己：日本における甲状腺腫瘍の頻度と経過—一人間ドッグからのデータ。日本甲状腺学会雑誌 1:109-113, 2010.
- 2) Takano T: Fetal cell carcinogenesis of the thyroid: Theory and practice. Semin Cancer Biol 17: 233-240, 2007.
- 3) 三谷康三, 貴田岡正史：甲状腺腫瘍の検査・診断：超音波診断。日本臨床 69 (Suppl 2): 304-307, 2011.
- 4) 中村浩淑：甲状腺結節取り扱い診療ガイドライン。日本甲状腺学会雑誌 1: 91-95, 2010.
- 5) 中村浩淑：甲状腺腫瘍診療ガイドラインのポイント。日本臨床 69 (Suppl 2): 248-253, 2011.
- 6) 宮内 昭, 他：甲状腺腫瘍の組織学的分類, 甲状腺癌取り扱い規約。宮内 昭, 他編。第6版, 金原出版, 東京, 2005, 17-63.
- 7) Ito Y, et al: Distant and lymph node metastases of thyroid nodules with no pathological evidence of malignancy: a limitation of pathological examination. Endocr J 55: 889-894, 2008.
- 8) Takano T: The fifteen percent issue in molecular-based diagnosis of follicular thyroid carcinoma. Path Int 61: 165-166, 2011.
- 9) 高野 徹：甲状腺濾胞癌の術前分子診断法の開発状況。日本甲状腺学会雑誌 1: 118-121, 2010.
- 10) 中駄邦博, 他：甲状腺腫瘍の検査・診断：甲状腺腫瘍の画像診断。日本臨床 69 (Suppl 2): 308-319, 2011.