甲状腺疾患の診断と治療

赤水 尚史

Key words 甲状腺結節, 甲状腺腫瘍, IgG4関連疾患, 妊娠

はじめに

本稿では、最近の話題として、甲状腺結節、IgG4関連甲状腺疾患、妊娠関連ならびに甲状腺の3点を取り上げる。

人間ドックで甲状腺エコー検査を行うと、約半数の方になんらかの所見が認められる。すなわち、甲状腺嚢胞、充実性の甲状腺腫瘍、びまん性甲状腺腫大などの所見である。その多くは良性疾患であるが、一部には悪性腫瘍が含まれるので正確な診断を要する。また、甲状腺悪性腫瘍で最も高頻度である甲状腺分化癌の予後は良好であるが、放射性ヨウ素抵抗性の遠隔転移や局所浸潤を呈して死亡する例がある。このような進行癌に対する新たな薬物治療が開発されている。

IgG4関連疾患(IgG4-related disease: IgG4-RD)は、時間的空間的に種々の臓器を侵し、種々の組織におけるIgG4陽性形質細胞の浸潤や線維化を特徴とする。最初は自己免疫性膵炎が注目されていたが、近年、甲状腺分野でも橋本病、

Basedow病、Riedel甲状腺炎を対象として研究が進んでいる。

Basedow病や橋本病は若年女性にも多く発症する。そのため、妊娠や分娩における甲状腺機能異常や治療薬の影響が問題となることにしばしば遭遇する。

1. 甲状腺結節

1) 診断

(1) キーポイント

①高頻度に見つかる甲状腺結節のうち、精査が必要なものは、2 cmを超える嚢胞と5 mmを超える充実性腫瘍である。

②甲状腺超音波検査が画像検査として最も有用である。

③甲状腺細胞診による乳頭癌の正診率は90%以上であるが、濾胞癌では困難である。その補助診断として、遺伝子検査・検査法が開発中である。

和歌山県立医科大学・内科学第一講座

Programs for Continuing Medical Education : A session ; 3. Diagnosis and treatment of thyroid diseases.
Takashi Akamizu : The First Department of Medicine, Wakayama Medical University, Japan.

(2) 診断基準

甲状腺結節の超音波検査の診断基準が有用である¹⁾(表)。すなわち、甲状腺嚢胞では径2 cmまで、充実性結節では径5 mmまでは精査の必要がなく、経過観察でよいとされている。また、最近では乳頭癌であっても径1 cmまでは経過観察でよいと考えられるようになってきている。

甲状腺結節で最も問題となるのが、悪性かどうかである。甲状腺悪性腫瘍の90%以上を占める乳頭癌では、超音波検査において不整な形状、不明瞭粗雑な境界、低く不均質な内部エ

コー、微細な高エコー、不整または消失した境界部低エコー帯が特徴的である。悪性が示唆されるときには、細胞診にて確定診断が行われる。従来の「甲状腺癌取扱い規約 第6版」(2005年改訂)では、5段階(検体不適正、正常または良性、鑑別困難、悪性の疑い、悪性)に分類されていた²⁾(図)。大半の乳頭癌は同分類で良悪性を診断できるが、乳頭癌に次いで頻度の高い濾胞癌は、ほとんど「鑑別困難」の範疇に入り、診断困難である。そこで、2009年に甲状腺細胞診ベセスダシステムという国際的な新分類が提唱された²⁾(図)。この分類では、「鑑別困難」を「意義不明な異型あるいは意義不明な濾胞性病変」と「濾胞性腫瘍あるいは濾胞性腫瘍の疑い」に分け、それぞれの悪性である確率を5~15%と15~30%とした点が特徴である。その影響を受けて、日本でも2015年11月、「甲状腺癌取扱い規約 第7版」が発表され、「鑑別困難」を「意義不明」と「濾胞性腫瘍」に分けている²⁾(図)。しかしながら、濾胞性腫瘍に関する良悪性の鑑別はいまだ困難であり、その解決法として遺伝子検査が期待されている。

表 甲状腺超音波スクリーニング検査の診断基準

(甲状腺に関する基礎知識と甲状腺検査の概要—福島県: <http://www.pref.fukushima.lg.jp/uploaded/attachment/6420.pdf>)

判定	評価	方針
A	正常範囲	
A1	所見なし	
	結節5.0 mm以下 嚢胞20.0 mm以下	
B	結節5.1 mm以上 嚢胞20.1 mm以上	二次検査
C	要精査所見あり	迅速精査

『甲状腺癌取扱い規約 第6版』	BSRTC	『甲状腺癌取扱い規約 第7版』
検体不適正	不適正	検体不適正
正常あるいは良性	良性	嚢胞液 良性
鑑別困難	意義不明な異型 意義不明な濾胞性病変	意義不明
	濾胞性腫瘍あるいは 濾胞性腫瘍の疑い	濾胞性腫瘍
悪性の疑い	悪性の疑い	悪性の疑い
悪性	悪性	悪性

図 甲状腺細胞診報告様式の比較 (廣川満良, 他: 日甲状腺会誌6: 119-124, 2015)

BSRTC (Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology): 甲状腺細胞診ベセスダシステム

2) 治療

(1) キーポイント

①甲状腺分化癌の標準的治療は、「甲状腺全摘」+「放射性ヨウ素アブレーション」である。

②放射性ヨウ素治療抵抗性分化型甲状腺癌の治療として、分子標的治療薬が登場し、甲状腺未分化癌や髄様癌にも有効な分子標的薬が開発されている。

③径1 cm以下の乳頭癌は経過観察で十分なものが大半である。

(2) 疫学

甲状腺癌の発症率は全世界で増加傾向にある。国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」によると、2010年の国内における罹患者数は13,374人（男性：3,782人、女性：9,592人、国立がん研究センター）と報告されている。甲状腺癌のほとんどは、急激に悪化することではなく、新たに発見・診断されてからの10年生存率は75～90%であり、罹患者数に比較して死亡数は少なくなっている。結果として、有病患者は多くなり、16万人以上と推定される。日本の甲状腺癌の死亡数は、2012年において約1,700人であり、年々増加している（国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」）。

(3) 従来の治療

甲状腺がんの治療はいずれの病理組織型であっても、外科手術が第一選択である。甲状腺分化癌（乳頭癌、濾胞癌）は甲状腺濾胞細胞の特徴であるヨード取り込みの性質を引き継いでいることが多く、甲状腺全摘後に放射性ヨード内服療法が用いられる。髄様癌と未分化癌に関しては、手術不能となった後、国内では確立した治療法がなかった。放射性ヨウ素治療抵抗性分化型甲状腺癌は予後不良であり、10年生存率はわずか約10%である。また、放射性ヨウ素治療後の転移の発見からの生存率中央値はわずか3～5年であり、これら予後不良患者の治療法開

発が待たれていた。

(4) 分子標的薬の登場

分子標的治療は、ある特定の分子を標的としてその機能を制御することにより治療する療法で、本治療に使用する医薬品を分子標的治療薬と呼ぶ。正常な体と病気の体の違い、あるいは癌細胞と正常細胞の違いをゲノムレベル・分子レベルで解明し、がんの増殖や転移に必要な分子を特異的に抑えたりすることで治療する。種々のチロシンキナーゼ阻害薬、Rafキナーゼ阻害薬、プロテアソーム阻害薬などに大別される。複数のキナーゼを阻害する場合、マルチキナーゼ阻害薬とも呼ばれる。

甲状腺癌においてもチロシンキナーゼシグナル経路に関与する分子（上皮成長因子（epidermal growth factor：EGF）受容体、血管内皮細胞増殖因子（vascular endothelial growth factor：VEGF）受容体、血小板由来増殖因子（platelet-derived growth factor：PDGF）受容体、*RET*、*RAS*、*BRAF*、*PTEN*など）の遺伝子変異が見出され、増殖やアポトーシスへの関与が強く示唆されてきていた。そこで、種々の分子標的薬を用いた甲状腺癌に対する臨床試験が数多く実施され、2014年6月、根治切除不能な分化型甲状腺癌に対してソラフェニブが認可された。ソラフェニブはVEGF受容体、PDGF受容体、*BRAF*、*RET*、*c-Kit*を阻害するマルチキナーゼ阻害薬であり、血管新生や細胞増殖を阻害する。次いで、レンバチニブが甲状腺髄様癌、甲状腺未分化癌を含む根治切除不能な甲状腺癌を適応として2015年3月に認可された。レンバチニブは、VEGF受容体、線維芽細胞増殖因子（fibroblast growth factor：FGF）受容体、PDGF受容体といった血管新生や腫瘍増殖に関与する受容体チロシンキナーゼを選択的に阻害する低分子分子標的薬である。さらに、2015年9月、甲状腺髄様癌に対してマルチキナーゼ阻害薬であるバンデタニブが承認された。また、ソラフェニブも2016年2月、「根治切除不能な甲状腺癌」として適応拡大

が承認された。このように、約2年足らずの間に3種類の分子標的薬が甲状腺癌に対して使用可能となった。このように、手術と放射性ヨウ素治療に頼っていた甲状腺癌の治療に分子標的薬が新たに加わった。

2. IgG4関連甲状腺疾患

1) キーポイント

①橋本病やBasedow病では、高IgG4血症を4～6%程度認める。

②Riedel甲状腺炎でも、時に著明なIgG4陽性形質細胞浸潤と線維化を認める症例がある。

③甲状腺エコーにおける低エコー領域が特徴的である。

④橋本病手術例の病理組織ではIgG4陽性形質細胞浸潤と線維化が著明である。

⑤Basedow病では抗甲状腺薬に感受性が高く、甲状腺機能正常または低下する傾向がある。

2) IgG4関連甲状腺疾患の概説

IgG4関連疾患は全身性疾患であり、時間的空間的に種々の臓器を侵し、種々の組織におけるIgG4陽性形質細胞の浸潤や線維化を特徴とする。甲状腺においてもIgG4関連疾患との連関が注目され、橋本病、Riedel甲状腺炎、Basedow病などに関する報告がある³⁾。まず、自己免疫性甲状腺炎において甲状腺機能低下症や甲状腺自己抗体陽性が高頻度に検出され、橋本病の手術例の一部にIgG4関連疾患と考えられる病理的所見と臨床的特徴が認められた。非手術例橋本病の4%においても高IgG血症を呈し、その一部にはMikulicz病や自己免疫性下垂体炎合併例が認められた。甲状腺およびその周辺組織における著明な炎症と線維化を特徴とするRiedel甲状腺炎においても、その一部においてIgG4関連疾患を示唆する報告がある。Basedow病においては、約6%の患者に高IgG4血症を認められ、臨床的

特徴として甲状腺内低エコー領域の増加と抗甲状腺薬感受性の上昇があったという報告がなされている。

このように、血中IgG4高値を示し、甲状腺組織中にIgG4陽性形質細胞が高頻度に認められ、かつ他臓器にIgG4関連疾患を合併する甲状腺疾患症例があり、IgG4関連甲状腺疾患の存在が示唆される。一方で、血中IgG4値や免疫組織染色でIgG4関連疾患の包括的診断基準を満たすにもかかわらず、他臓器病変が皆無の甲状腺疾患症例が大半を占めることから、IgG4関連疾患として扱うことに慎重であるべきとも考えられる。今後、全身性IgG4関連疾患における甲状腺組織の網羅的解析が望まれる。

以上より、IgG4関連甲状腺疾患とは甲状腺疾患とIgG4関連疾患がお互いに一部重なり合うような形で存在するというコンセプトが現時点では妥当と考えられる。

3. 妊娠・分娩と甲状腺

1) キーポイント

①妊娠中の母体の甲状腺機能低下症は、胎児の発育遅延をもたらす。

②妊娠早期ではhCG (human chorionic gonadotropin) の影響で甲状腺機能がしばしば亢進する。

③甲状腺機能が正常な妊婦の95%以上でTSH (thyroid stimulating hormone) は正常下限～2.5 μU/mlの範囲にある。

④TSHを2.5の上下で区切ったとき、2.5以上では、早産と低体重児のリスクが増加、体外受精率の成功率が低下するという報告がある。

⑤甲状腺機能が正常だが甲状腺自己抗体をもつ方で流産率が高いという報告、あるいは体外受精の妊娠率が低いという報告がある。

⑥妊娠初期や授乳時におけるBasedow病治療はプロピルチオウラシル (propylthiouracil: PTU) が推奨される。

⑦レボチロキシンを服用しながらの母乳栄養は全く問題がない。

2) 妊娠と甲状腺機能

胎児の甲状腺形成は妊娠20週で完成するが、それまでは母体由来の甲状腺ホルモンを自らの成長、特に脳神経系の成長に必要とする。そのため、妊娠中の母体の甲状腺機能低下症は、児の発育遅延をもたらす。また、妊娠初期には胎盤由来のhCGが上昇する。hCGの構造はTSHと相同性を有するため、甲状腺刺激作用を示すことがある。したがって、Basedow病や無痛性甲状腺炎などの甲状腺中毒症との鑑別が必要になることがしばしばある。甲状腺機能異常は妊娠の成立や継続にも影響を与える報告が多数あり、厳密な甲状腺機能のコントロール（正常下限～2.5 μ U/ml）が推奨されている⁴⁾。さらには、甲状腺機能は正常でも抗甲状腺抗体陽性妊婦では流産の可能性があるという報告もある。抗

TSH受容体抗体は胎盤を通過するので、同抗体強陽性を呈するBasedow病や甲状腺機能低下症妊婦では一過性の新生児甲状腺機能異常症をもたらすことがある。

3) 妊娠・分娩と甲状腺治療薬

妊娠中の女性に抗甲状腺薬を投与する場合が多々あるが、近年、メチマゾール（methimazole：MMI）関連奇形（頭皮欠損症や臍帯ヘルニアなど）が危惧されている。妊娠初期には、MMI投与を避けてPTUを使用することが望ましいとされている。母乳中への分泌もMMIに比してPTUの方が格段に少ないので、授乳中の患者にはPTUを用いることが推奨されている。レボチロキシンは生体内の内因性ホルモンと同じであるから、妊婦や授乳者への投与は問題ない。

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) 福島県立医科大学放射線医学県民健康管理センター：甲状腺超音波スクリーニング検査の診断基準，甲状腺に関する基礎知識と甲状腺検査の概要—福島県．<http://www.pref.fukushima.lg.jp/uploaded/attachment/6420.pdf>
- 2) 廣川満良，他：細胞診報告様式：ベセスダシステム．日甲状腺会誌 6：119-124，2015.
- 3) 赤水尚史：内分泌領域におけるIgG4関連疾患．日内会誌 104：1844-1847，2015.
- 4) 荒田尚子：潜在性甲状腺機能異常症の妊娠と出産後管理．日甲状腺会誌 6：99-103，2015.