

甲状腺疾患の診療について

笠木寛治

2017年10月26日

morning conference

本日の講演テーマ

甲状腺ホルモンの作用と甲状腺機能異常

甲状腺ホルモンの分泌調節

甲状腺疾患；頻度と診断

甲状腺疾患を見つけるには？

甲状腺臨床の最近のトピックス

甲状腺ホルモン作用と機能異常

甲状腺ホルモン作用
基礎代謝の促進

甲状腺機能亢進症
体重減少、食欲増加

熱産生の増大

暑がり、発汗、微熱、
皮膚湿潤

交感神経の刺激

頻脈、速脈、不整
脈、動悸、手指振戦

消化管の運動促進

下痢、軟便

中枢神経系の活性化

神経質、不眠

成長分化の促進

共通の症状: 全身倦怠感、生理不順



自律神経関連症状が多い。

甲状腺ホルモン作用と機能異常

甲状腺ホルモン作用
基礎代謝の促進

熱産生の増大

交感神経の刺激

消化管の運動促進

中枢神経系の活性化

成長分化の促進

共通の症状: 全身倦怠感、生理不順



甲状腺機能低下症

体重増加、粘液浮腫、
嚔声

寒がり、皮膚乾燥

徐脈

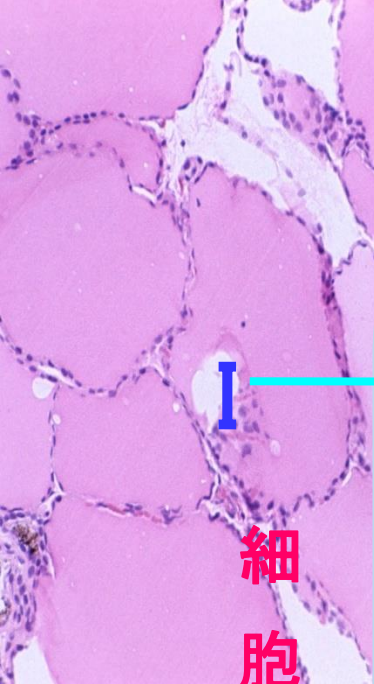
便秘

無気力、無関心、昏睡

発育障害

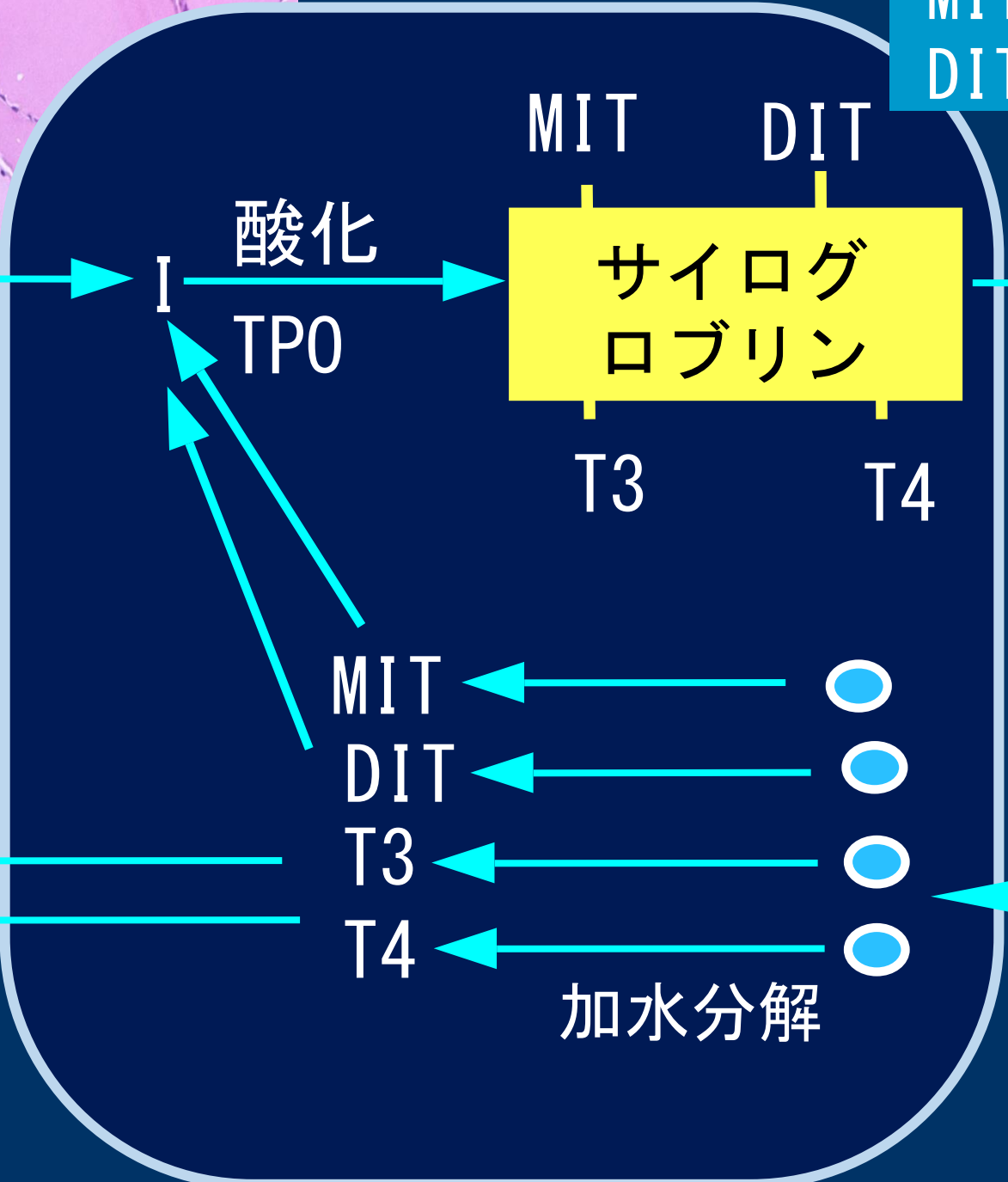
自律神経関連症状が多い。

症状	間違えられる疾患	
動悸・頻脈・多汗・下痢・のぼせ・疲労感	自律神経失調症・更年期障害	甲状腺機能亢進症
不眠・精神不安定	更年期障害・精神障害	
動悸・頻脈	心臓疾患	
下痢・微熱	急性腸炎・過敏性腸症候群	
最高血圧上昇	高血圧症	
糖代謝異常・体重減少・尿糖	糖尿病	
生理不順	婦人科疾患	
抑鬱・意欲低下	鬱病	甲状腺機能低下症
記憶力低下・鈍	認知症	
低体温	冷え性	
生理不順・便秘・冷え性・寒がり・食欲不振・皮膚かゆみ	更年期障害	



細胞外液

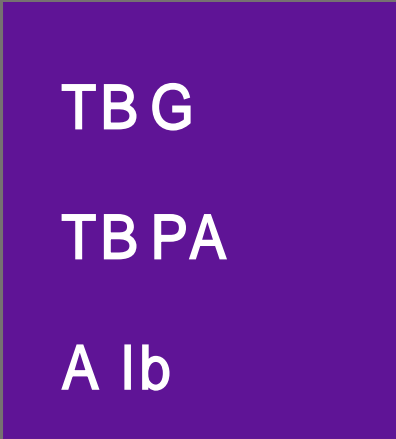
MIT+DIT→T3
DIT+DIT→T4



コロイド小滴

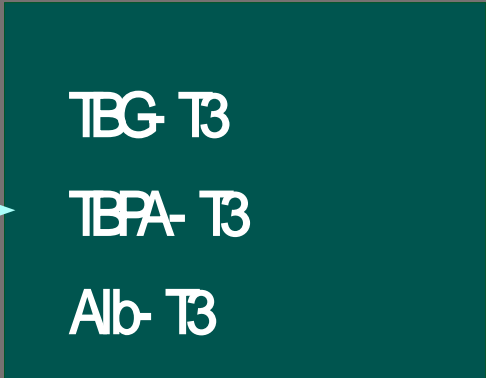
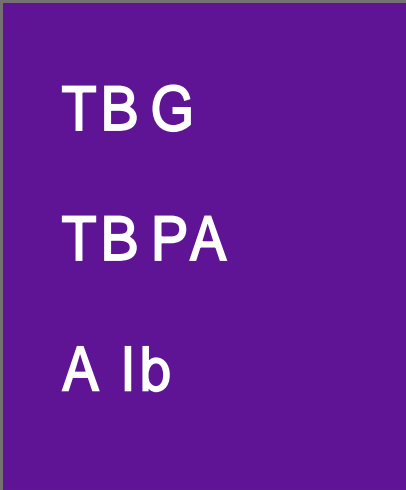
Free T4

+



Free T3

+



TBG 75 % , A L B 25 % ,

Free T3 0.3 %

TBG 70 %

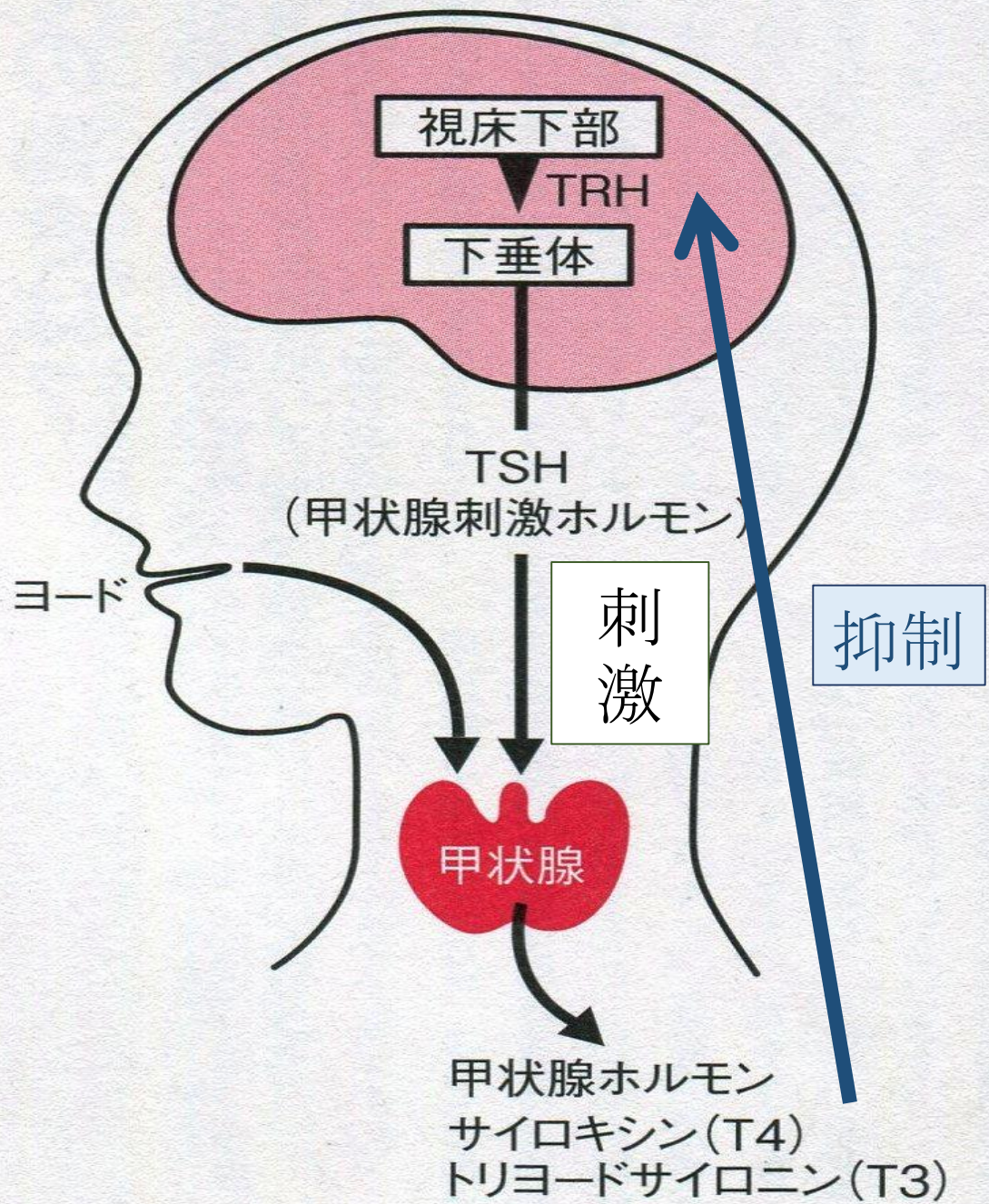
TBPA

20%

A L B

10%

Free T4 0.03 %



Negative Feedback

甲状腺ホルモンが下垂体に働いてTSHの分泌を調節し、血液中の甲状腺ホルモン濃度が増加し過ぎないように調節する機構

下垂体
における
TSH
の分泌

刺激

T3 T4

TSH

TSH

抑制

T3 T4

甲状腺

T3, T4 が正常
範囲内に入ると
それぞれ潜在性
甲状腺機能低下
症、亢進症と
呼ばれる

甲状腺ホルモン濃度 TSH濃度 甲状腺機能

↓	0.7 %	顕性低下
→	5.8 %	潜在性低下
→	89.8 %	正常
→	2.1 %	潜在性亢進
↑	0.7 %	顕性亢進

本院人間ドックでは

TSHがもっとも高感度

潜在性甲状腺機能低下症

1. 個人レベルでは、軽い甲状腺機能低下症である。
2. 甲状腺機能低下症状（寒がり、疲れ、便秘など）やうつ状態の頻度が高いなどの報告もあるが、否定的な報告もある。
3. LDLコレステロール値は高値である。
4. 脂質代謝とは異なる冠動脈疾患や動脈硬化の危険因子である。
5. 左室機能の低下作用の報告もある。

潜在性甲状腺中毒症

1. 内因性と外因性がある。
2. 内因性の原因疾患としては、バセドウ病、自律性機能性結節などがある。
3. 個人レベルでは” thyrotoxic “であり、中毒症状指数も健常人に比べてやや高い。
4. 健常人に比べて心房細動の発生率が高く、骨密度が有意に低い。
5. 治療を行うかどうかは、程度（TSH $0.1 \mu\text{U}/\text{ml}$ 以下かどうか）と原因疾患の予後により決定される。専門医紹介が望ましい。

一般内科受診患者における 甲状腺疾患の頻度

疾患	%
橋本病	8.3
腺腫、腺腫様甲状腺腫	3.8
甲状腺癌	0.4
バセドウ病	0.3

13% 浜田病院
1999

見逃してはいけない甲状腺疾患

(浜田ら1999)

甲状腺機能低下症	0.47 %
甲状腺機能亢進症	0.47 %
甲状腺癌	0.40 %

小計 1.34 % (1/75)

潜在性甲状腺機能低下症 1.48 %

妊婦では要治療

合計 2.82 % (1/35)

バセドウ病

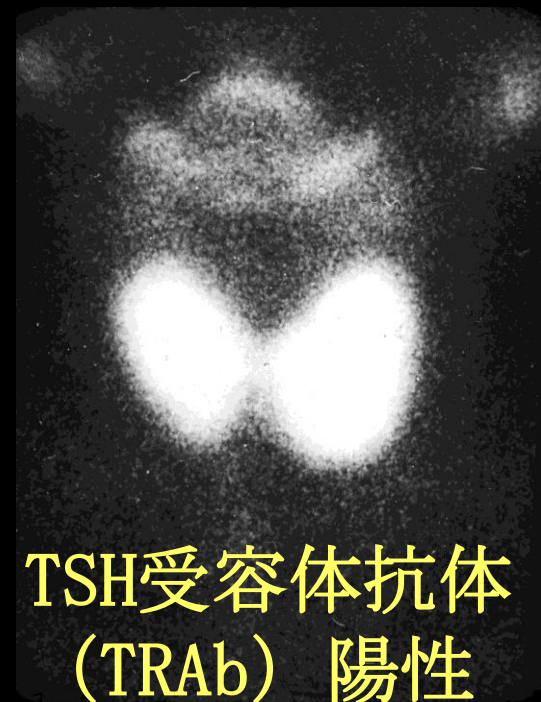
症例 26歳、女性

主訴 動悸、体重減少、多汗

脈拍 120/分、皮膚湿潤、手指振戦

瀰漫性甲状腺腫

甲状腺中毒症



TSH受容体抗体
(TRAb) 陽性

無痛性甲状腺炎

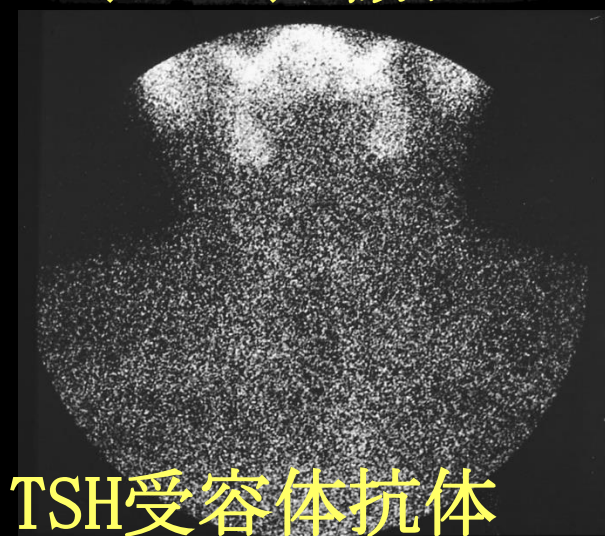
症例 32歳、女性

主訴 動悸、疲れ

脈拍 100/分、皮膚湿潤、

瀰漫性甲状腺腫

甲状腺中毒症



TSH受容体抗体
(TRAb) 陰性

バセドウ病

英語圏では
Graves' disease

300人に1人の頻度
に発病



1799-1854

バセドウ病による甲状腺機能亢進症

バセドウ病は外からの敵と間違えて自分を攻撃してしまう“自己免疫”疾患

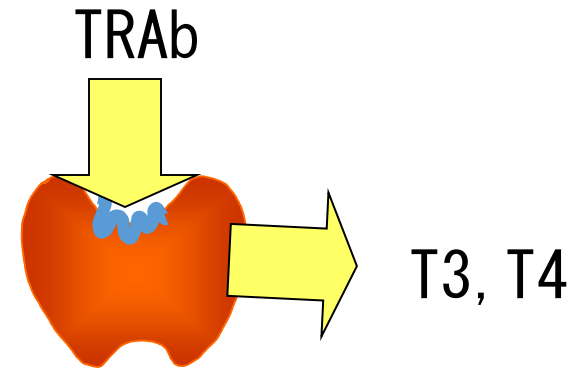


自分のTSH受容体を敵と勘違いし、それに対する抗体 (TRAb) を作ってしまい、それがTSHと同じように、自分の甲状腺を**刺激**し、甲状腺ホルモンの産生を高める。

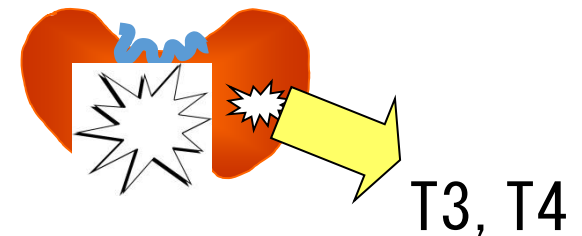
甲状腺中毒症

血中にT3,T4濃度が増加する病態

- 甲状腺を異常に刺激する抗体 (TRAb) によりホルモンが過剰に産生される自己免疫疾患



- バセドウ病
 - 甲状腺機能亢進症
- 中毒症の90%を占める



- 甲状腺の濾胞が破壊され、蓄えられているホルモンが一時的に血中に放出されるタイプ

破壊性甲状腺炎あるいは破壊性甲状腺中毒症

- 無痛性甲状腺炎
- 痛み発熱を伴う亜急性甲状腺炎

破壊性甲状腺炎

3カ月以内に必ず甲状腺機能が正常化する。時に（一過性）に機能低下となる。

もしそのようなケースで抗甲状腺剤を投与して無顆粒球症になったら訴えられることもありうる。

TSH受容体抗体陰性なら甲状腺シンチで確かめる

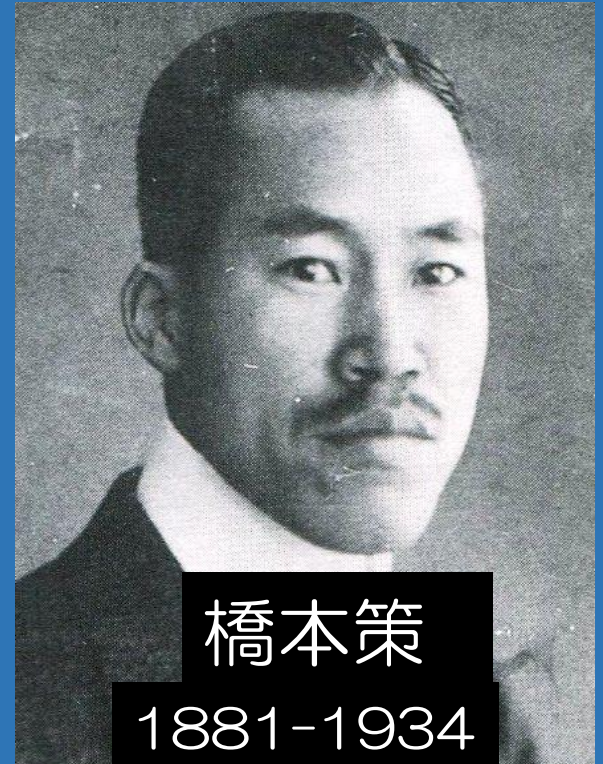
慢性甲状腺炎（橋本病）

甲状腺機能は初期では正常だが、進行すると次第に低下症となる。

10人に1人は橋本病

- 抗甲状腺抗体
(TgAb, TPOAb)陽性
- 超音波にて低エコー像

自己免疫疾患



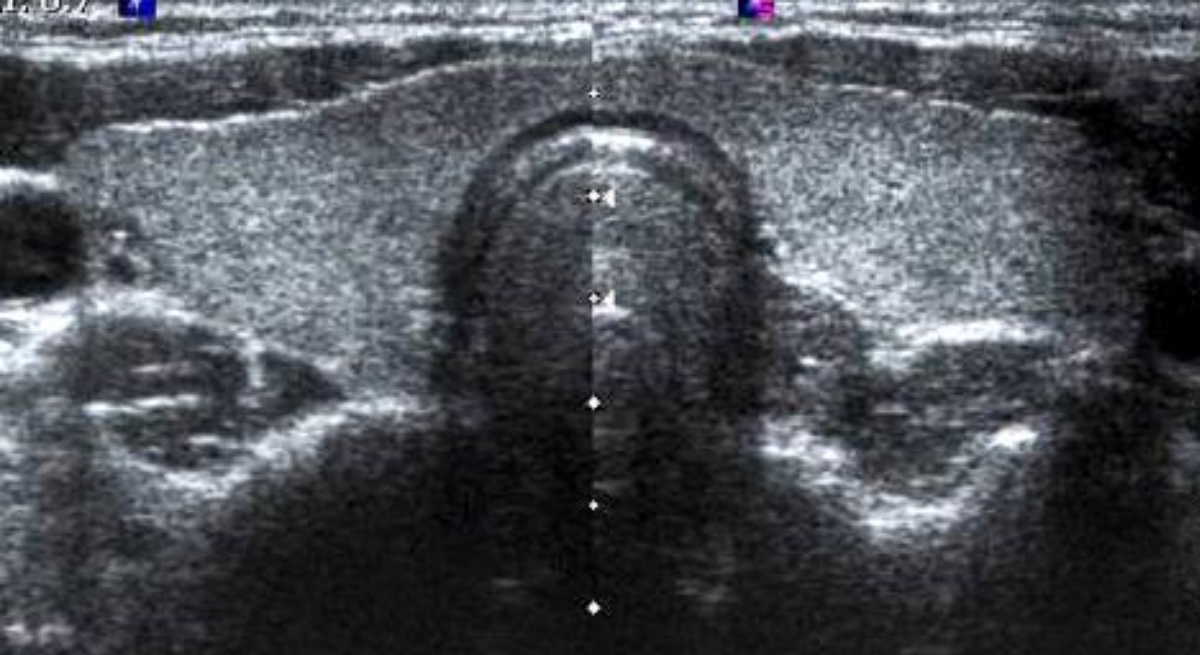
橋本策

1881-1934

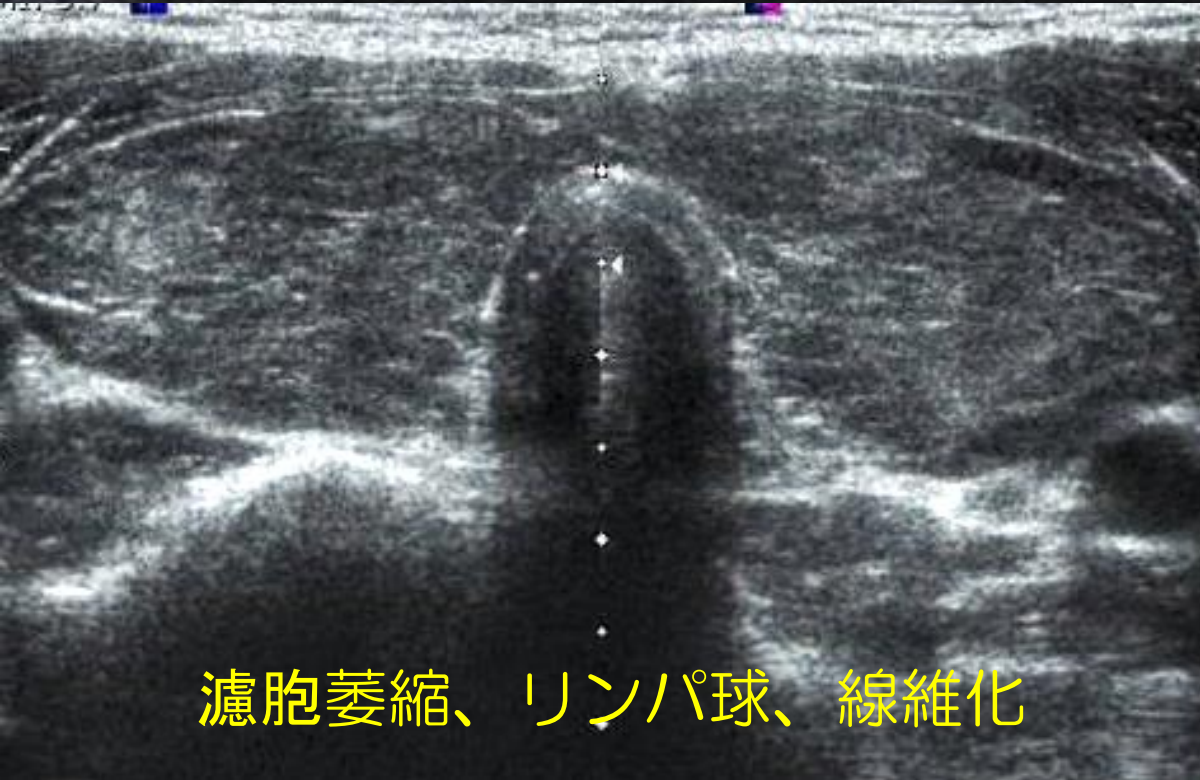
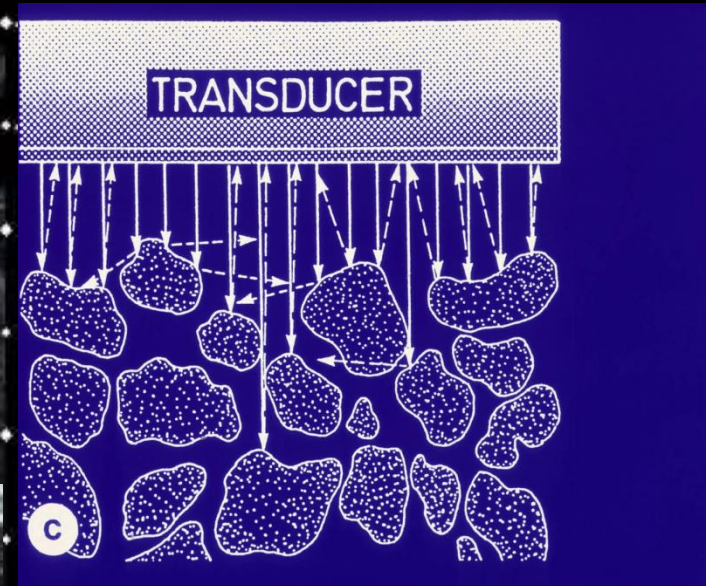
橋本病と単純性甲状腺腫における各種抗甲状腺抗体の検出率 —組織像との比較

抗体	橋本病	単純性甲状腺腫	P値
TgAb 抗サイログロブリン抗体精密測定	96.4% (80/83)	3.7% (1/27)	<0.001
TPOAb TPO抗体	73.5% (61/83)	3.7% (1/27)	<0.001
TGHA サイロイドテスト	44.6% (37/83)	3.7% (1/27)	<0.001
MCHA マイクロゾームテスト	65.1% (54/83)	3.7% (1/27)	<0.001

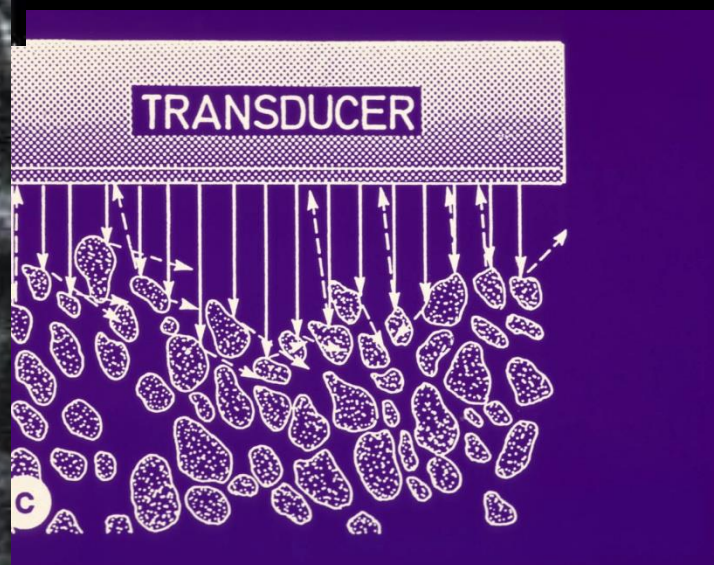
Kasagi K et al. Thyroid 1995



正常甲状腺



橋本病



濾胞萎縮、リンパ球、線維化

一般患者の中から

甲状腺疾患を見つけるには

機能異常

①典型症状より、②一般血液検査結果より
あやしければ積極的な血液検査（TSH）を

形態異常

まずは触診を大事に

画像診断はエコーが基本

全員にエコーは混乱のもと

血液検査で分かる甲状腺機能異常

- 甲状腺機能亢進症
ALP高値、GPT高値、 γ GTP高値、
chol低値、CRE低値

肝機能異常については意外と医師の間でも知られておらず、その原因が甲状腺から来ていることに気づかれないことが多い。

- 甲状腺機能低下症
CPK高値、chol高値

筋肉異常、脂質異常症と誤診され、治療されることもある。

未治療バセドウ病患者30例における肝機能異常

肝機能	患者数	%
AST (GOT)	2	6.6
ALT (GPT)	8	26.7
γ GTP	8	26.7
ALP	16	60

Kubota et al. THYROID 18:283, 2008

破壊性甲状腺中毒症でも同様の頻度で肝機能異常が起こる
原因不明の肝機能異常の時には甲状腺機能検査を薦める

甲状腺中毒症と肝機能異常

1. 甲状腺中毒症に伴う肝機能障害

- ①肝臓への酸素の供給が足りない。
- ②心不全による肝鬱血

2. 抗甲状腺剤による副作用としての肝機能異常

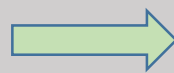
3. 抗甲状腺剤治療中に現れる一過性の肝障害

抗甲状腺剤投与前に肝機能（白血球数も）を測定すること

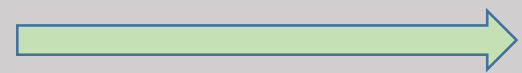
肝機能異常を伴うバセドウ病の1例 25歳女性

	2011/4/13	2014/5/16	5/27	6/6	6/13	6/27	7/25
GPT U/L	18	77	30	57	35	21	16
ALP U/L	185	113	133	390	398	251	229
LAP U/L	40	48	56	125	123	93	60
γ GTP U/L	20	21	33	196	172	84	52
FT3 pg/ml		23.86	6.61	4.02		3.51	2.51
FT4 ng/dl		4.53	1.59	1.02		0.57	0.47
TSH mU/L		0.005	0.005			0.006	0.101

PTU
300mg/日



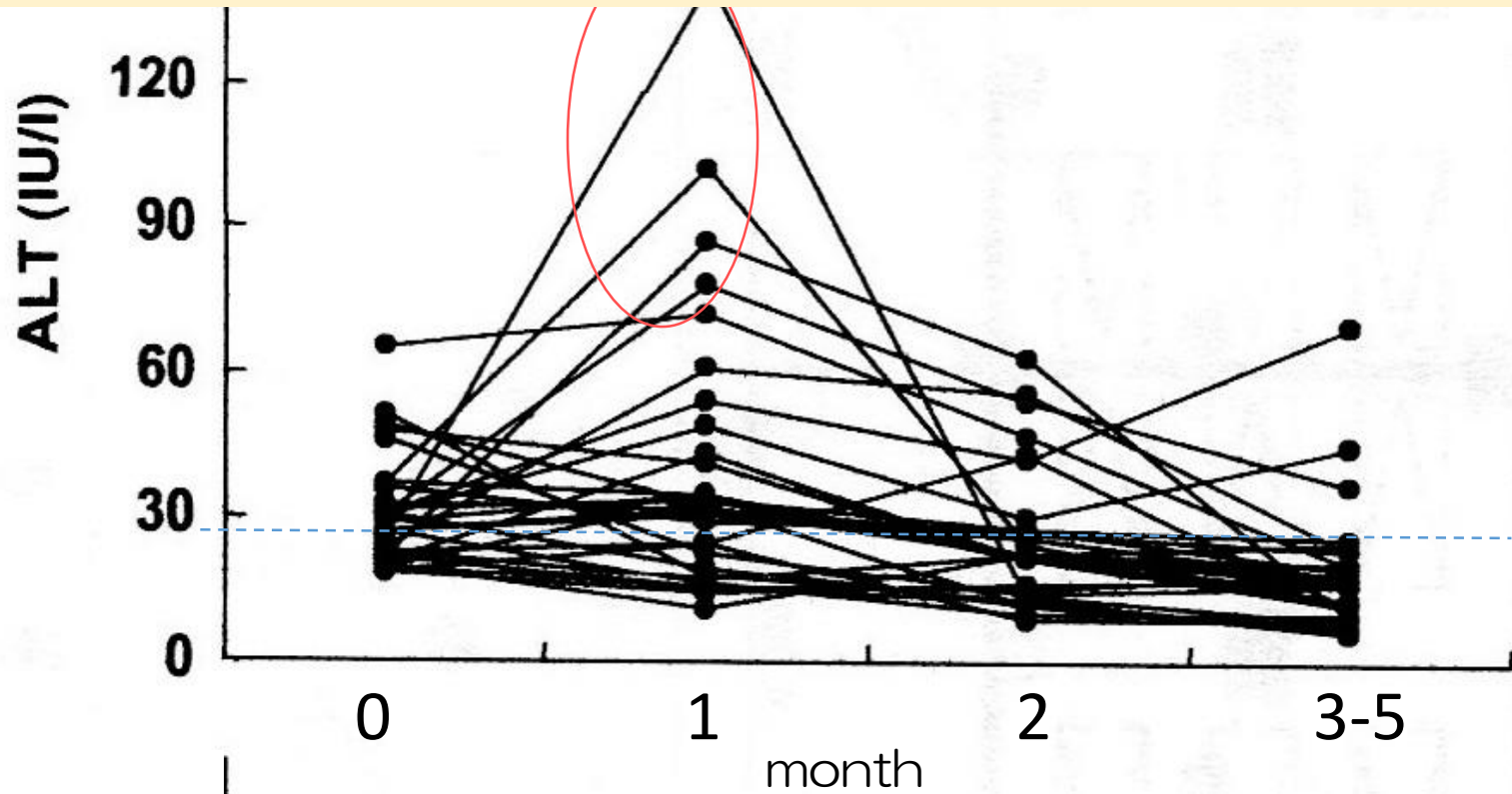
PTU
100mg/日



初診時 TRAb 16.5 U/L (<1.24), TSAb 2212 % (<180)

抗甲状腺剤治療中に現れる一過性の肝障害

原理：不明。中毒症時には肝酵素の産生と代謝がいずれも亢進している。治療により機能正常になるに伴い、いずれの効果も弱まるが、代謝の抑制が産生の低下より早く発揮される。作られにくくなる<< 壊れにくくなる。

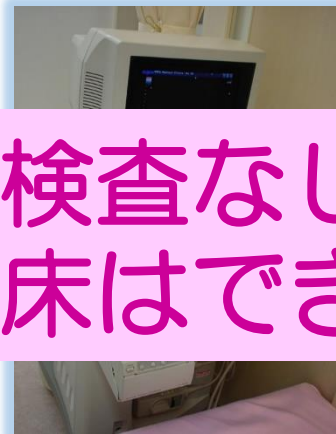


甲状腺超音波検査の臨床応用

- 甲状腺腫大例（特に結節性）では絶対適応。
 - CTは一次スクリーニングとしては不適。
 - 腫瘍や結節があれば吸引針生検
- 橋本病では低エコーを示す。
 - 腺腫様甲状腺腫の診断に有用
 - 乳頭癌、未分化癌、悪性リンパ腫、亜急性甲状腺炎の診断に有用
 - バセドウ病では無痛性甲状腺炎に比べて血流多い



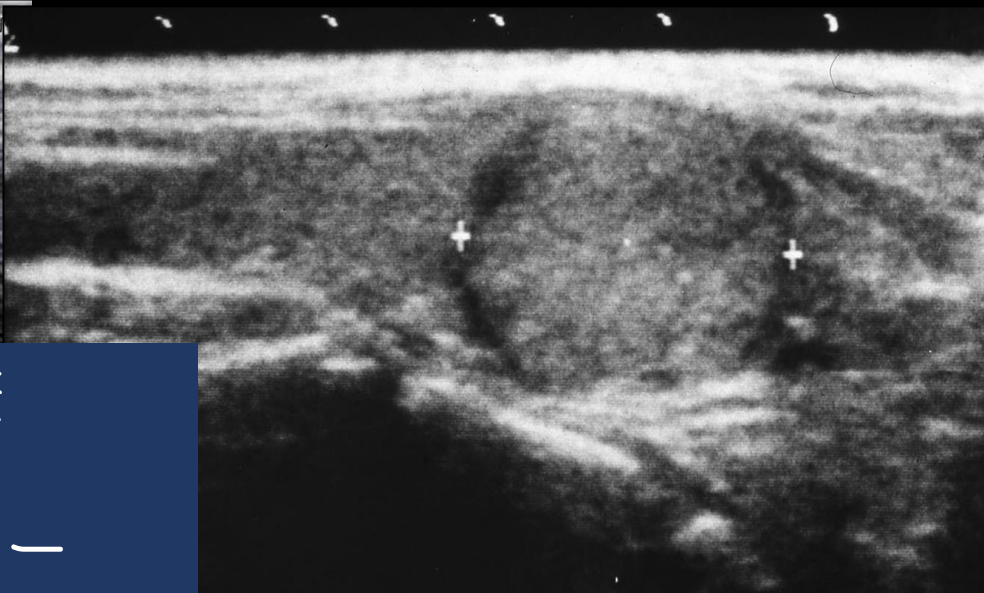
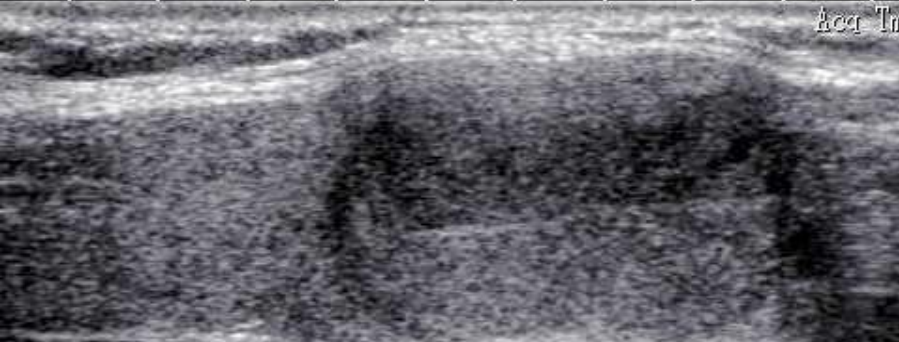
超音波検査なしでは甲状腺の臨床はできない。



日本人における甲状腺疾患の頻度

甲状腺悪性腫瘍登録集計(1997-1999)

	症例数	(%)	男：女
乳頭癌	30256	(85.7)	1:6.5
濾胞癌	3987	(11.3)	1:5.5
髄様癌	505	(1.4)	1:2.5
未分化癌	573	(1.6)	1:2.1
計	35312	(100)	1:6.1

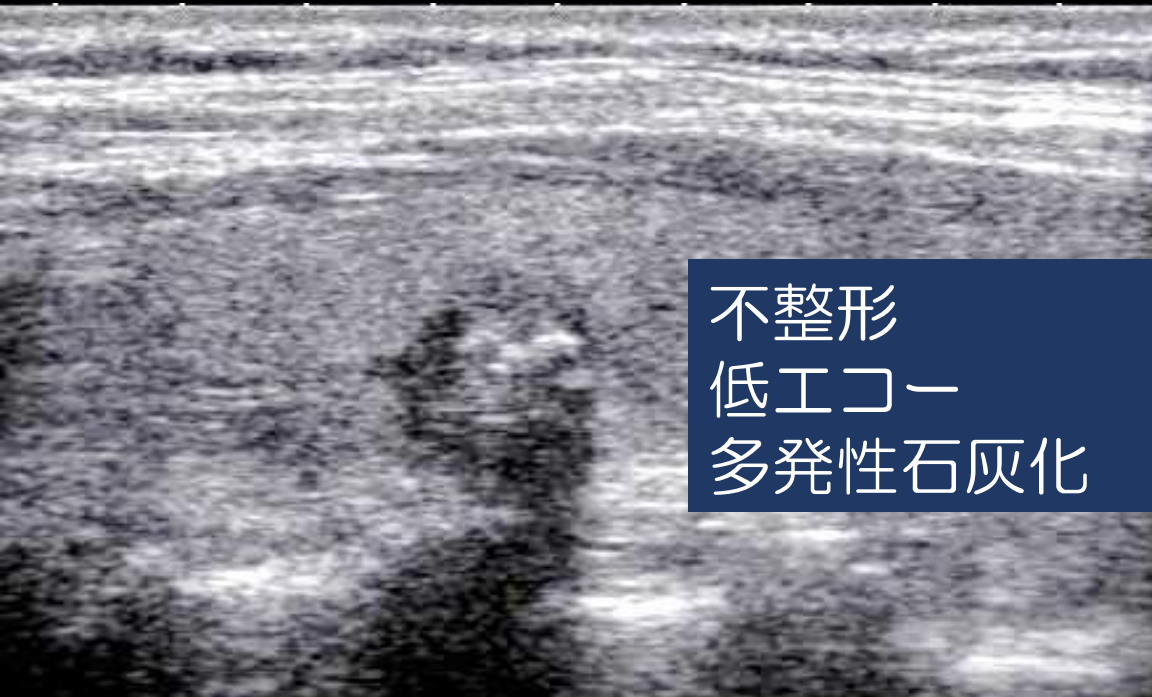


癌の5%を占める

境界明瞭
等エコー
均一八角形

甲状腺濾胞癌

甲状腺濾胞腺腫(良性)

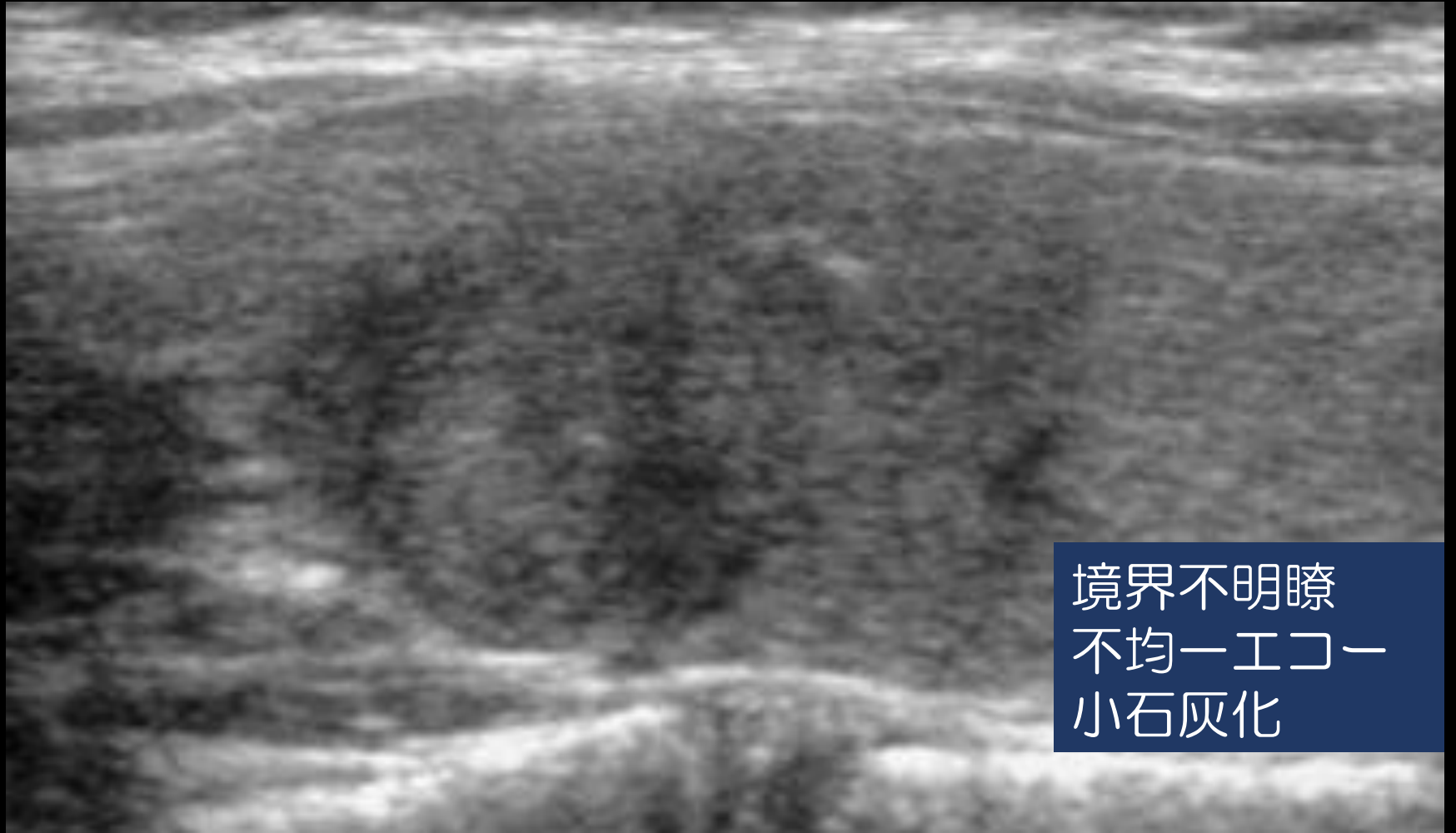


不整形
低エコー
多発性石灰化

甲状腺乳頭癌

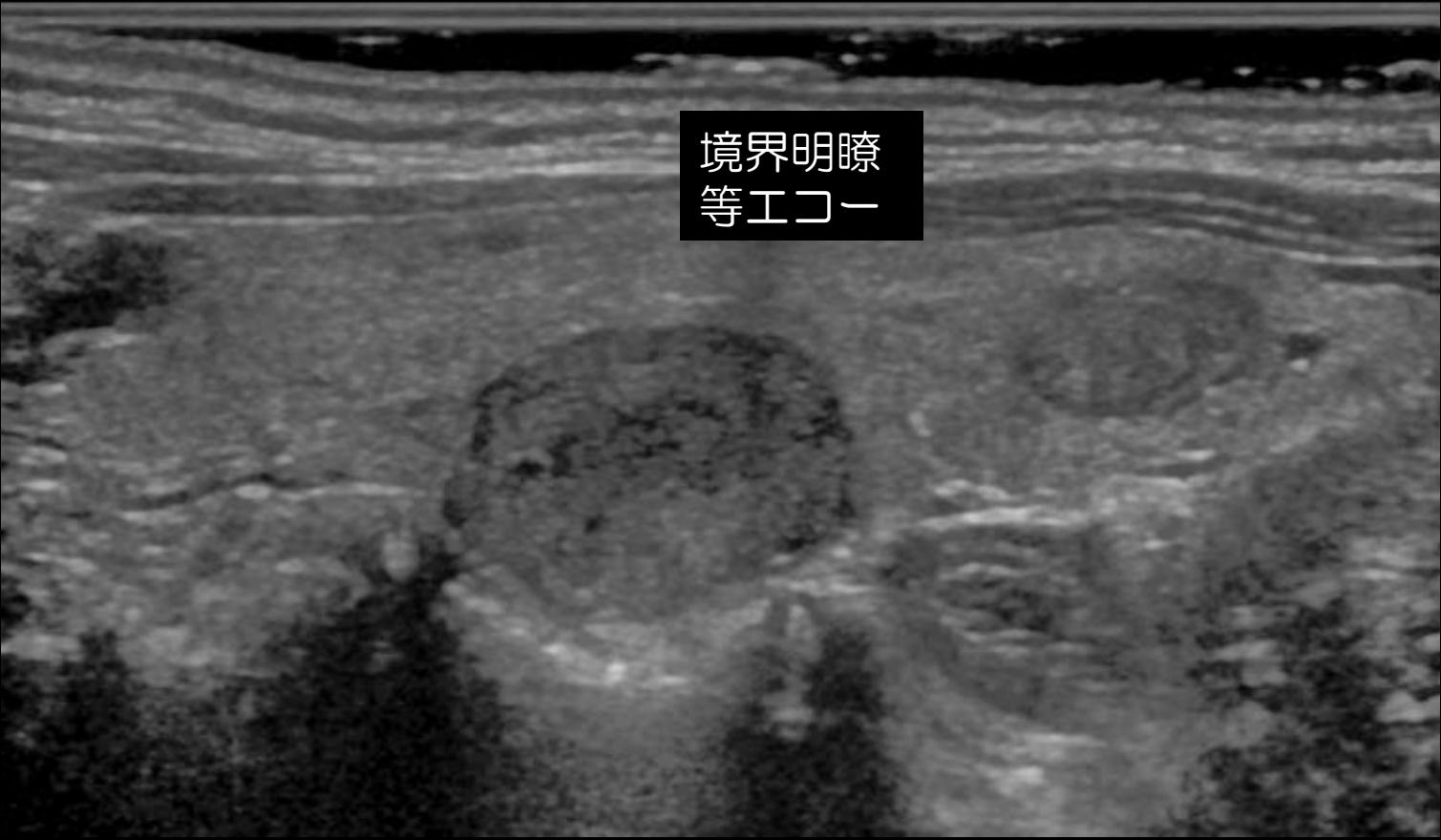
癌の93%を占める
エコー診断が有用

PAC 63歳女



境界不明瞭
不均一エコー
小石灰化

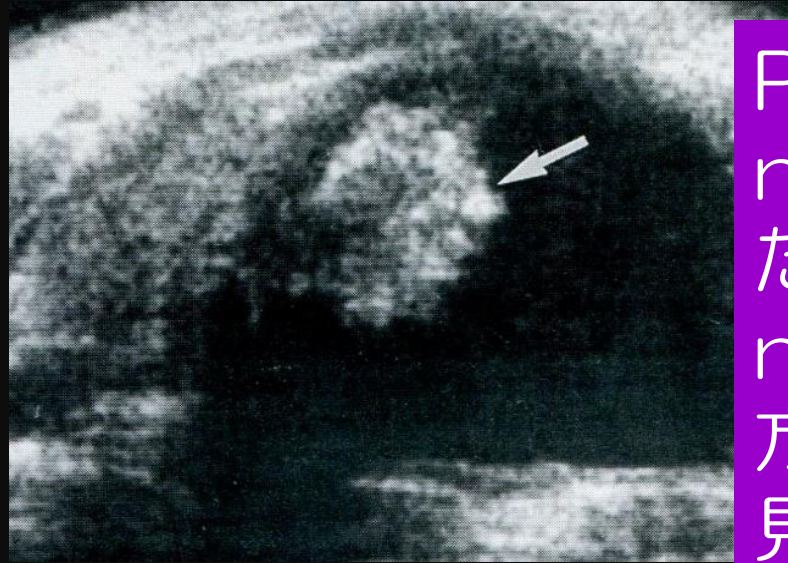
左葉



境界明瞭
等エコー

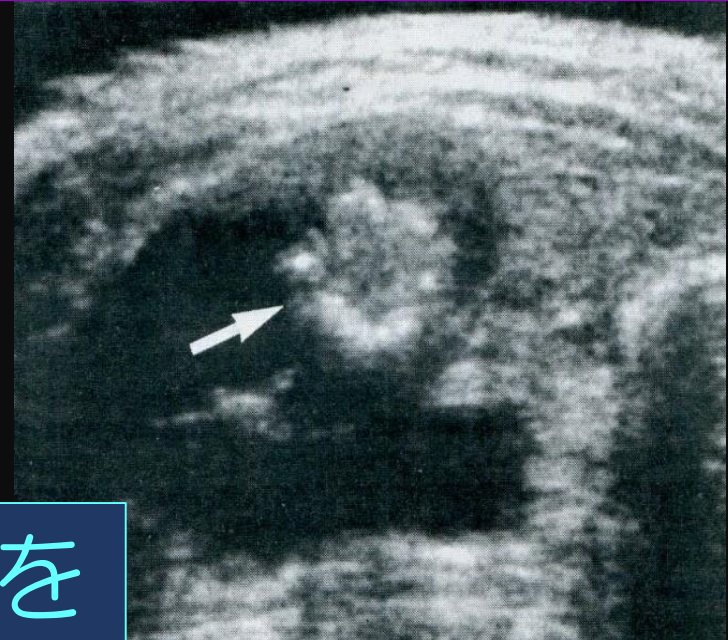
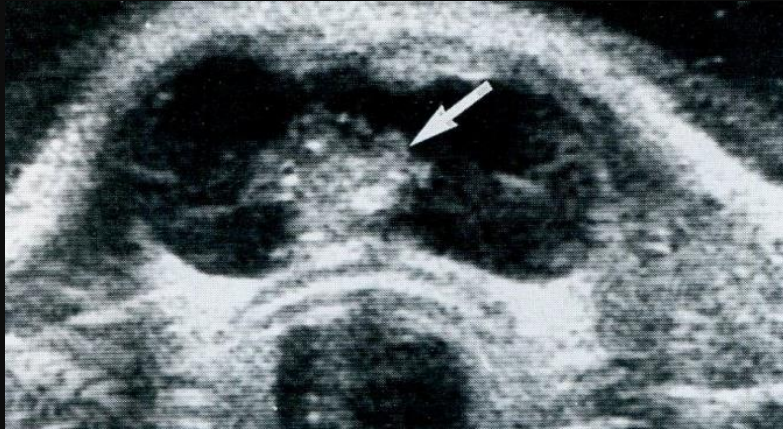
濾胞腺腫と思われる症例(68歳女)

FNABを行っていないが、数年間にわたり、サイズの上昇はなく、サイログロブリン値の上昇もない(8-15ng/ml)。



Predominantly cystic nodule 20例のうち悪性だった7例全例にこのcalcified nodule signが認められ、一方良性の13例ではこのsignは見られなかった。

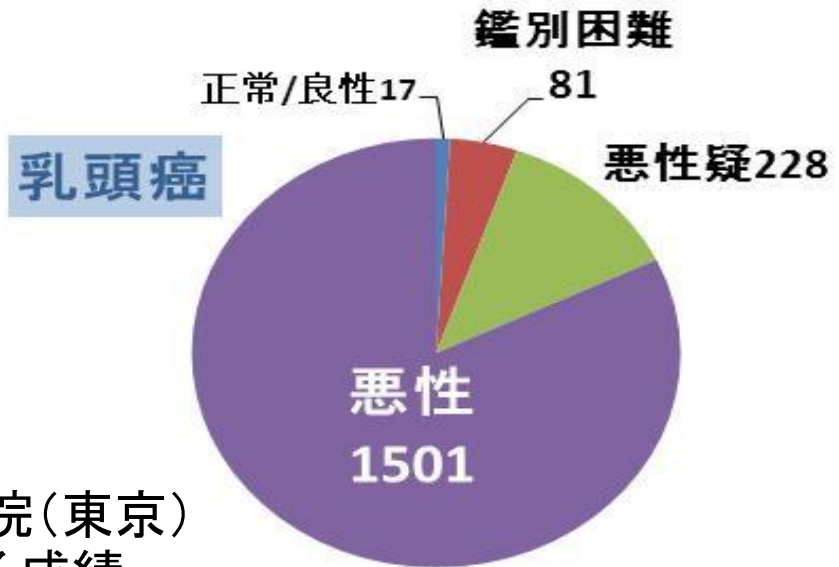
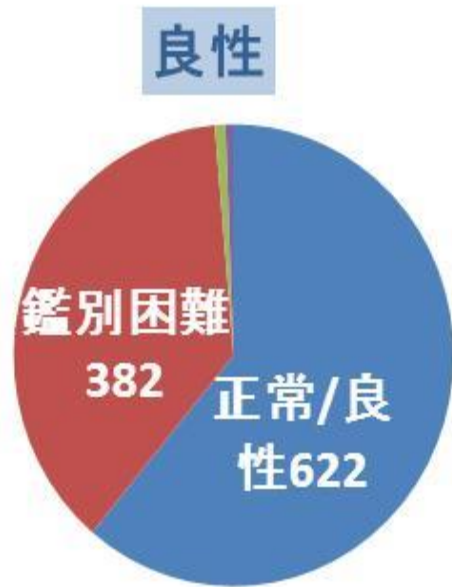
FNAB positive



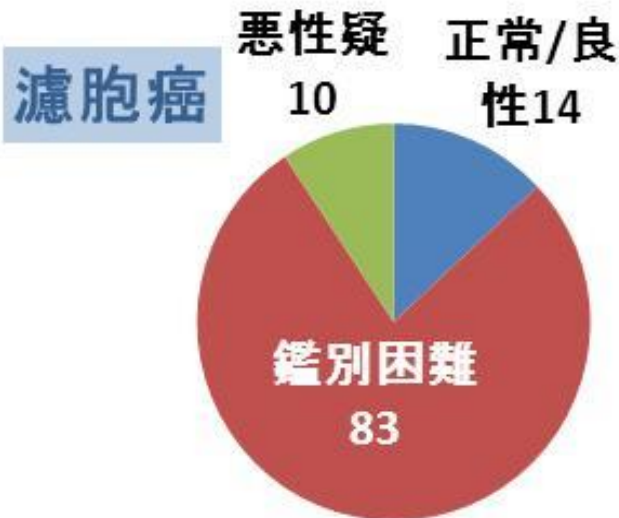
FNAB negative

多数の点状の高エコーを有する不整な壁在結節

最終病理結果別に見たFNABによる診断



伊藤病院(東京)
における成績

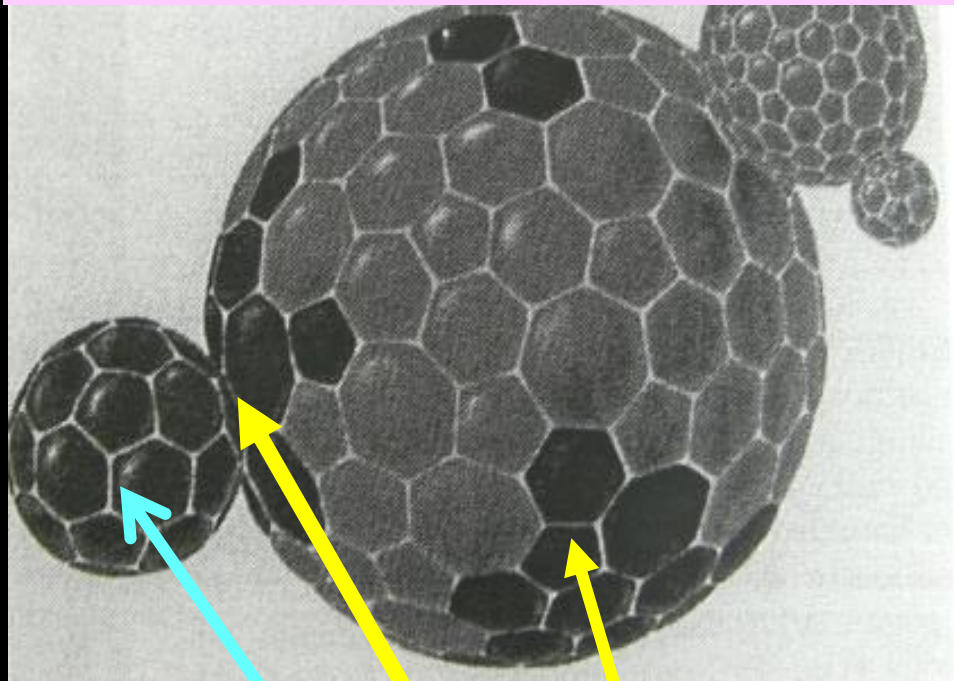


- 良性(腺腫または腺腫様甲状腺腫)の細胞診では約1/3が鑑別困難
- 乳頭癌の細胞診ではほとんどが悪性または悪性疑
- 濾胞癌の細胞診ではほとんどが**鑑別困難**

乳頭癌と濾胞癌

- ◆ 乳頭癌の診断はエコーと吸引細胞診で可能である。診断に困ることはまずない。
- ◆ それに比べて濾胞癌の診断は、エコーと吸引細胞診では難しい。大きくてsolid（嚢胞を伴わない）で、増大傾向があれば積極的に疑い、手術の適応とする。サイログロブリン測定も役に立つ。

腺腫様甲状腺腫の成り立ち



甲状腺細胞は元来異なった性質を有し、甲状腺腫成立過程においては、種々の甲状腺増殖刺激物質の慢性刺激下において、多様性はより顕著となる。瀰漫性腫大の時期を経て、次第に一部の反応性のよい濾胞細胞群のみが活性化し、増殖し、過形成を伴う結節が複数個生じるようになる。



成人の2-5%

多発性結節、嚢胞変性、石灰化、
びまん性甲状腺腫

腺腫様甲状腺腫

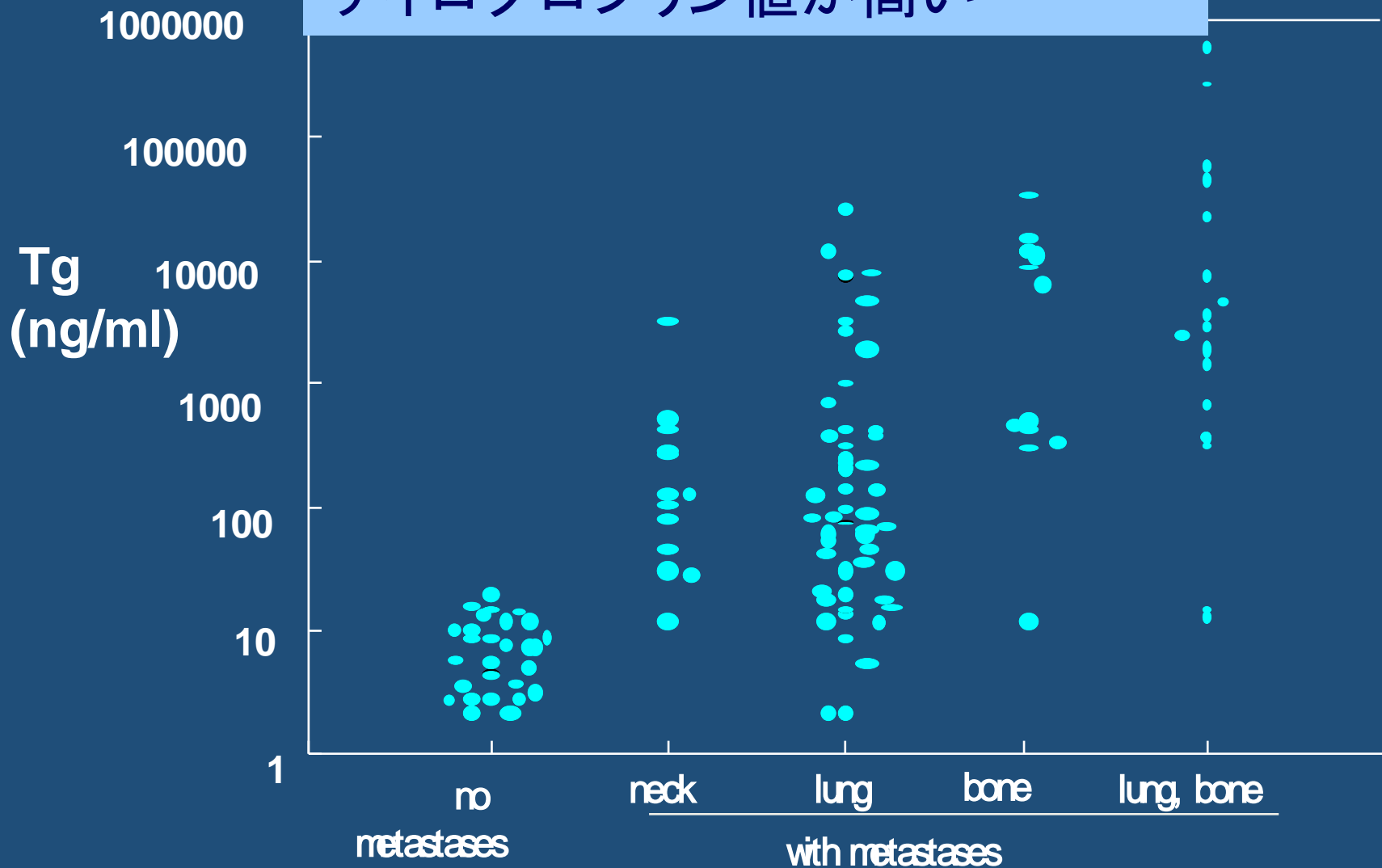


血中サイログロブリン測定

1. 甲状腺全摘出後の再発や転移の検出に有用。癌の全摘例では必須の検査
2. 甲状腺（腫瘍）内出血や破壊後に急に上昇する。
3. 甲状腺の大きさを数値化できる点でおおまかな腫瘍マーカーとして利用できる。
（ただしTSHに正比例する）
4. 抗サイログロブリン抗体陽性例では低めに測定される。

Serum Thyroglobulin Patient

甲状腺癌の進行例や転移例では
サイログロブリン値が高い



甲状腺腫瘍の頻度

対象と方法	甲状腺癌	甲状腺腺腫	腺種様 甲状腺腫	嚢胞	文献
一般外来受診した患者を内科的診察(1)	0.4%	2.6%	1.6%		(1)
超音波検査によるスクリーニング	4.7%		14.1%	4.7%	(2)
	0.5%	18.9%		19.2%	(3)
	1.3%				(4)
剖検によるスクリーニング#	11.3%	7.4%	38.7%		(5)
国立癌センター癌対策情報センターによる統計(2008)	男 0.22% 女 0.9%	検出方法により頻度は著しく異なる			

(1) 浜田2007 (2) 貴田岡2009 ((3) 志村2009 (4) 武部1997 (5) Yamamoto 1990 # 3.7~28.4%

健診として甲状腺超音波検査は必要か？

1. 確かに甲状腺癌の診断に超音波とエコー下吸引細胞診は非常に有用であるが、剖検による潜在性癌は2.8 - 35.6 %と報告されている。つまりほとんどの甲状腺癌は分化型で悪性度は低く、数ミリ以下のものでは手術の適応があるか、疑問である。実際に定期的経過観察を行っている施設もある。

2. 超音波検査では40%近くの人が何らかの異常を示す。健診に甲状腺超音波検査を取り入れることにより、甲状腺外来に混乱が起こり始めている。

我々は甲状腺腫が触れないという
ことで、甲状腺疾患の可能性
を無視していないか？



甲状腺腫大がなくても、橋本病でありうるし、甲状腺機能異常も起こりうる。

特に、老人では甲状腺腫が小さいか触れない症例が多く、要注意である。

take-home messages

甲状腺腫が触れないという理由
で甲状腺疾患を除外しないこと

甲状腺機能と甲状腺腫大との関係

甲状腺機能	甲状腺腫あり(人)	甲状腺腫なし(人)	触知率 %
甲状腺中毒症*	13	22	37.1
機能正常例	151	987	13.3
甲状腺機能低下症*	26	38	40.6

* 潜在性機能異常例も含む

ドックでの経験から

1. 本院ドック受検者1818名中、甲状腺機能異常者は10%を占めた。
2. 甲状腺腫の触れない女性のうちTgAbまたはTPOAb陽性者は22%を占めた。
3. 甲状腺腫の触知率は（潜在性を含めて）甲状腺中毒症では37%、低下症では41%に過ぎなかった。
4. 13例の顕性中毒症のうち、診察時に甲状腺機能中毒症を疑った人は一人もいなかった。
5. 内科的診察による軽症中毒症、低下症の発見は難しく、少しでも怪しければ、甲状腺腫とは無関係にTSHの測定を積極的に行うべきである。

質問

未婚女性のバセドウ病患者に対して治療に用いる抗甲状腺剤は？ MMI？ PTU？

解答

PTU

妊娠初期にMMIを内服した患者において、後鼻腔閉鎖症、頭皮欠損症、食道閉鎖症、食道気管瘻など（チアマゾール奇形症候群）が報告されている。

質問

甲状腺機能のスクリーニング検査としては、TSH, FT4, FT3を選びますか？

解答

単なるスクリーニングが目的ならTSH, FT4で十分である。

甲状腺中毒症の場合は破壊性中毒症とバセドウ病との鑑別にFT3/FT4が有用。T3優位型バセドウ病やT3中毒症もある。一方低T3症候群では、T3濃度が甲状腺機能と無関係に低下するので、混乱する。

Euthyroid Sick Syndrome (ESS) Non Thyroidal Illness (NTI)

- 重症消耗性疾患、栄養障害、発熱など急性および慢性重症疾患で、血清Free T3濃度が低下する。
- T3が低い症例では予後が悪い。

低T3症候群

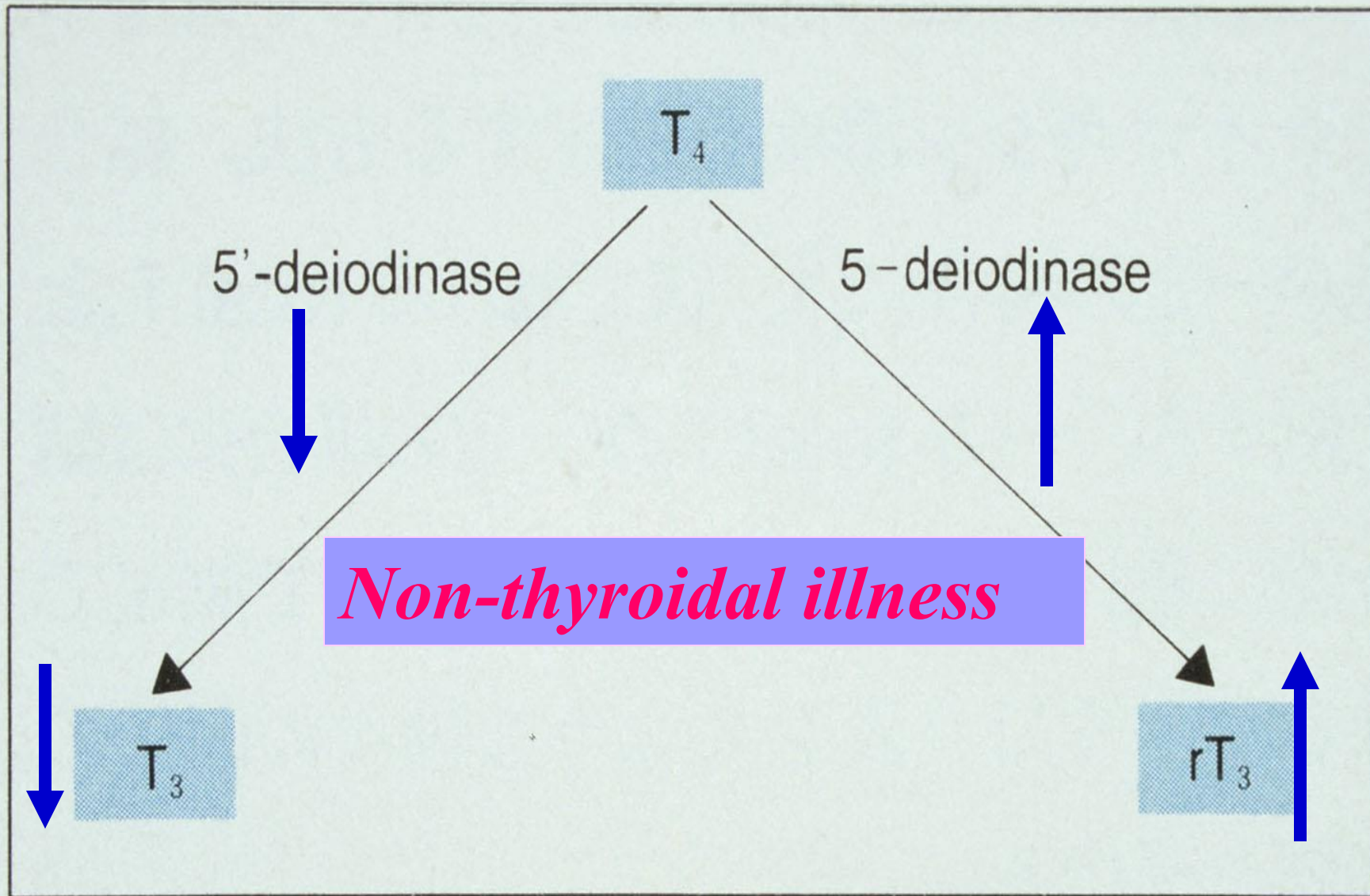


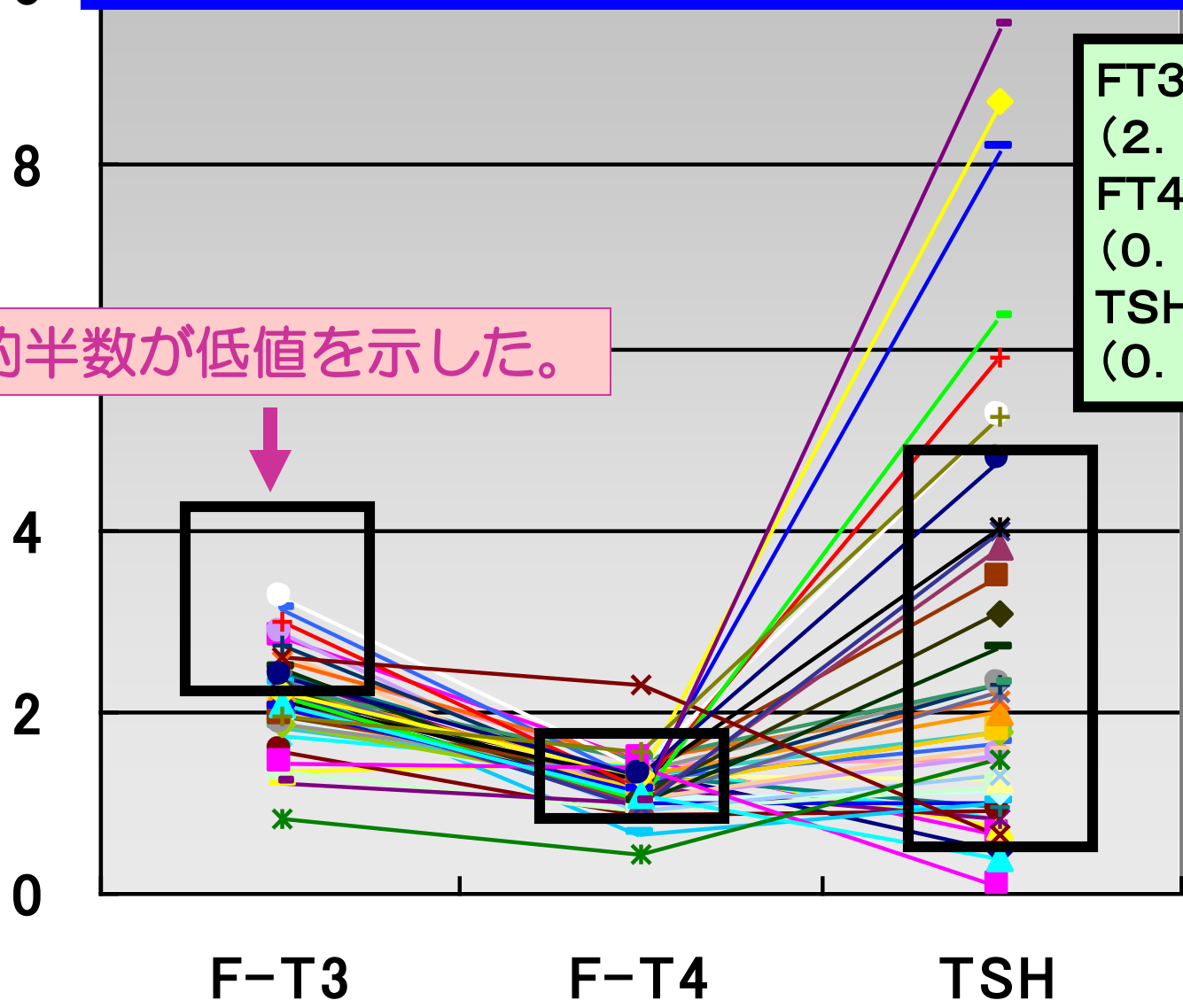
図 12 サイロキシン (T_4) の代謝。

ICU, HCU、救急病棟患者の甲状腺機能

明らかな機能亢進症（TSH低値かつFT4またはFT3高値）と低下症（TSH>10またはTSH高値かつFT4 低値）を除く

FT3 pg/ml
(2.3-4.3)
FT4 ng/ml
(0.9-1.7)
TSH uU/ml
(0.5-5.0)

約半数が低値を示した。



質問：「甲状腺機能低下症と診断されたら、必ずチラーヂンを一生飲み続けるのでしょうか？」

「ヨード過剰による可逆性甲状腺機能低下症」

という疾患もある。



海藻類は糖尿病、高血圧、高脂血症、肥満などの生活習慣病の予防にもっとも優れた食物として推薦されているほか、女性にも好まれている。

その理由：

1.低カロリーである。

肥満

2.食物繊維を多く含む。

便秘

1)保水性があり膨満し、排便を促進する。

2)コレステロール、胆汁酸、発癌性物質などを吸着し排泄する。

⇒脂質異常症、大腸癌

3)粘液性が強く、食物が胃に停滞する時間が長く、食後の高血糖を妨げる。

糖尿病

3.鉄分を多く含む。

貧血

4.アルギン酸カリウム塩のKとNaの交換反応によりNaの排泄を促し、血圧を下げる。

高血圧症

5.カルシウムを多く含む。

骨粗鬆症

海藻制限で甲状腺機能低下症は改善する

【対象】

甲状腺機能低下症患者33例（15例は京都、18例は小浜市在住）

【方法】

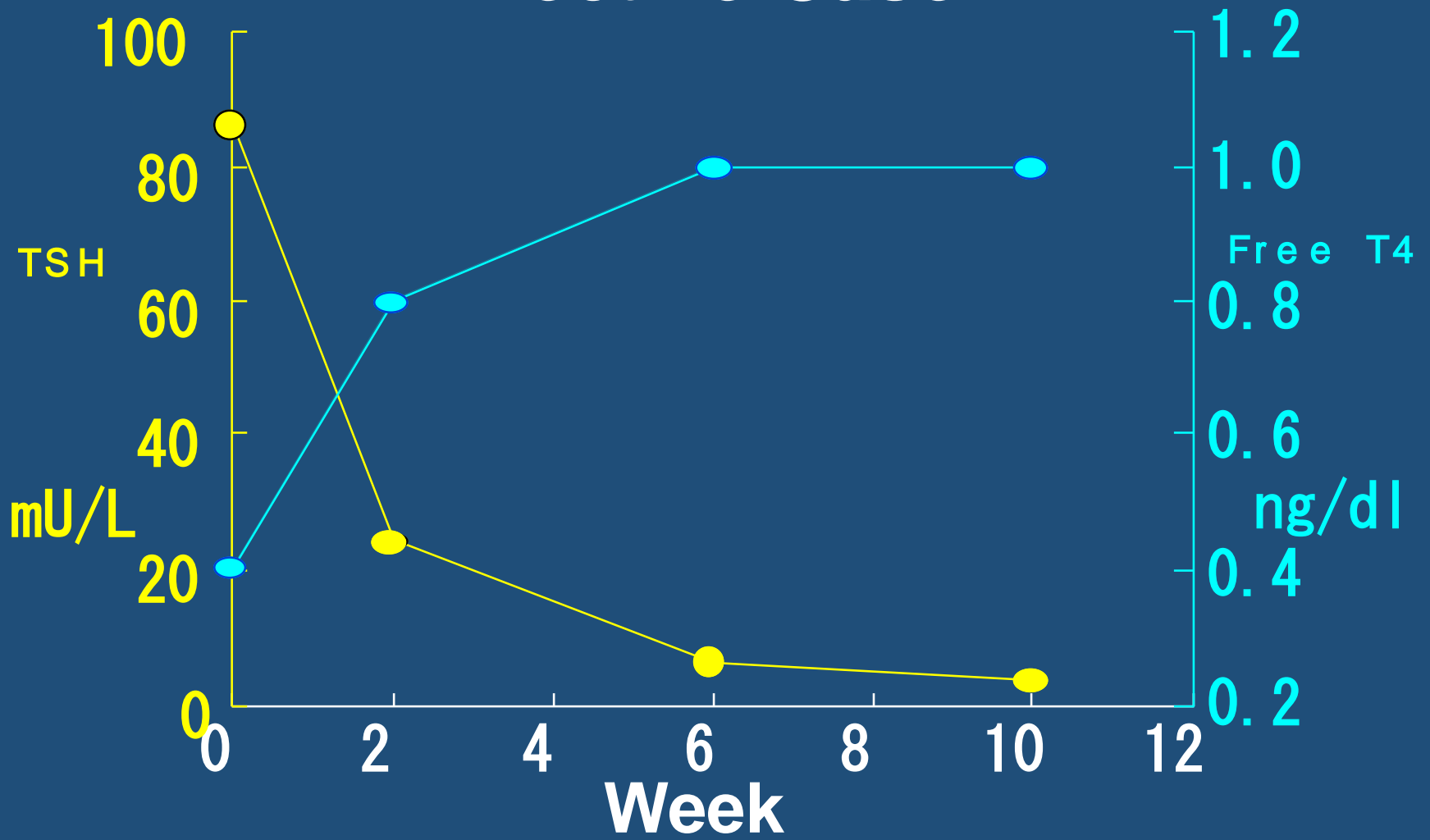
すべての甲状腺機能低下症患者に1-2か月間、海藻制限を行った。

【結果】

21例（64%）に甲状腺機能低下症が有意に改善した。うち11例（33%）では完全に正常化した。



Effective Case



ヨードの供給源

1. 食品、海藻類：昆布（昆布だしを含む）わかめ、ひじき、根昆布など

2. うがい薬（イソジン・スプレー）
ワカメ・ゴロメ（心臓の薬）

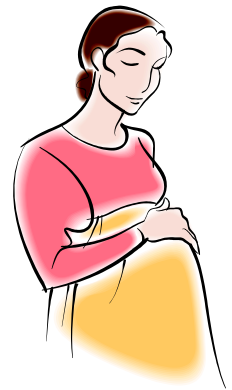


ホルモン剤補給
前に必ずチェックすること！



甲状腺機能低下症と妊娠

- 甲状腺機能低下症では妊娠率の低下、流産、早産の増加、妊娠中毒症の増加などが知られている。殊に子癇と胎盤早期剥離が多いとされている。
- 甲状腺機能低下症の母親から生まれた子供では知能指数が低下する。



軽症でも早急な治療開始が必要

150 pregnancies with hypothyroidism		TSH(mIU/L)
51 hypothyroid	16 overt hypo	33.4 +/- 8.8
	35 subclinical hypo	12.9 +/- 8.4
99 euthyroid (treated)		normal

	abortion
	premature delivery
	stillbirth

Abalovich M et al.
 THYROID 2002

甲状腺機能低下症妊婦における胎児損出率は高い



overt hypo

subclinical hypo

euthyroid

Haddow JE et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. NEJM 341 ; 549-555、 1999.

甲状腺機能低下症の妊婦62人（TSH濃度の平均13uU/ml）から生まれた子供に対して7-9歳時に知能テストを行うと、対照小児（n=124）に比べて有意にIQが低下していた。特に妊娠期間中治療を行わなかった48例に限ると、IQ score $-2SD(85)$ 以下の頻度が19%対5%で4倍の開きがあった。

甲状腺機能異常を来す薬剤

薬剤	商品名	甲状腺機能と頻度	副作用発症機序	適用疾患
インターフェロン	スミフェロン ペガシス イントロンA	低下症 5.9% 中毒症 2.9%	免疫異常 ヨード取り込み抑制 有機化障害 ホルモン分泌抑制	慢性肝炎
アミオダロン	アンカロン	低下症 1-10% 中毒症 稀	多量のヨード Wolff-chaikoff高価	不整脈
GnRH誘導体	リュープリン スプレキュア	中毒症、低下症、バセドウ病などの報告 約10例	女性ホルモンの減少 GnRH受容体の down regulation	前立腺癌、 子宮筋腫、 子宮内膜症 乳癌

分子標的薬と甲状腺機能異常

分類	薬剤名	甲状腺機能と頻度	副作用発症機序	適用疾患	
チロシンキナーゼ阻害薬	スニチリブ (スーテント)	低下症(+中毒症先行) 33%	VEGFR、PDGFR 抑制	腎細胞癌 胃間質細胞腫瘍	
	アキシチニブ (インライタ)	低下症(+中毒症先行) 18%	VEGFR、PDGFR 抑制	腎細胞癌	
免疫チェックポイント阻害薬	PD-1抗体	ニボルマブ (オプジーボ)	甲状腺機能異常 1-10% 併用では 10-22%	cytotoxic T cell 不活化を抑制	悪性黒色腫 非小細胞性肺癌 難治性悪性腫瘍
	CTLA-4	イピリムマブ (ヤーポイ)			悪性黒色腫

VEGFR: vascular endothelial growth factor receptor

PDGFR: platelet derived growth factor receptor

血管の退化⇒虚血⇒アポトーシス
急激な場合には破壊性甲状腺中毒症

PD-1: programmed death-1

CTLA-4: cytotoxic T lymphocyte antigen-4