

## 総説

甲状腺疾患における最近の話題  
—診断と治療における問題点—

伊藤 光 泰\*

はじめに

甲状腺疾患はいわゆるコモンディジーズであり、その罹患頻度は高い。日常臨床で遭遇しやすい疾患であるが、そのすべてが治療の対象になるわけではない。しかし無治療であっても一定期間観察が必要な病態やヨード摂取などの食事あるいは日常生活における指導が必要な場合もある。一方では、症状が乏しくとも長期に存在することで様々な疾患のリスクを上げる病態も存在する。ここでは日本甲状腺学会がこれまで臨床重要課題として取り上げてきた内容の一部について特に治療を中心に総説する。

## I 甲状腺疾患の頻度

甲状腺疾患および甲状腺腫の頻度は対象集団の性、年齢、ヨード摂取量、調査する側の診断法、診断技術などにより大きく異なる。わが国およびヨード不足のない国における住民健診あるいは集団検診を中心とした頻度をみる必要があるが、甲状腺疾患並びに甲状腺腫の頻度についての大規模な調査は、むしろわが国よりヨード摂取量の少ない英国の The Whickam Survey<sup>1)</sup>や米国での NHANESIII<sup>2)</sup>などの疫学研究により成されている。それらによると、びまん性甲状腺腫が最も多く認められるのが思春期前の女性で、加齢とともに頻度は減少するか、あるいは甲状腺腫の縮小がみられ、男性は女性の1/4以下と報告されている。結節性甲状腺腫については、甲状腺の結節を

どのような方法でどのような人を対象に検出するかによって頻度が異なる。米国での The Framingham Heart study<sup>3)</sup>では触診で60歳以上の3%にみられると報告されており、超音波では触診で検出できない結節も発見されるため中高年齢者の30%以上の人にみられるとされる。規模は小さいが、わが国における貴田岡らの超音波によるマスキングでの報告<sup>4)</sup>でも0.9~14%にびまん性病変を、0.5~4.7%に結節性病変を認めている。

このように頻度の高い疾患ではあるが、全てが治療の対象になるわけではないので、治療を必要とするか否かをまず鑑別する必要がある。これまでの報告では検診にて0.1~1.0%に良性の腺腫を認め、0.14~1.3%に甲状腺がんをみとめる<sup>5,6,7)</sup>とされる。男性は女性の1/4~6とされる。悪性の疾患とともに機能異常を呈する病態も治療の対象となる。甲状腺機能の面から疾患頻度をみると、血中の甲状腺ホルモンFT<sub>3</sub>およびFT<sub>4</sub>が高値を示す甲状腺中毒症は欧米からの報告では女性で0.5~2%位にみられ、男性は女性の1/10とされている。わが国での久山町<sup>8)</sup>や札幌<sup>9)</sup>からの報告では女性で0.2~0.5%位とされている。甲状腺中毒症のうちで頻度が高いのはバセドウ病、中毒性多結節性甲状腺腫、Plummer病、甲状腺炎、T<sub>4</sub>過剰投与で、わが国ではバセドウ病について破壊性甲状腺炎が多いとされる。

甲状腺機能が正常もしくは機能低下症を示す代表的な甲状腺疾患である橋本病の頻度については抗甲状腺自己抗体の検出頻度からすると、成人の女性では3%以上にみられるとされる<sup>10)</sup>。甲状腺機能低下症の頻度は1~2%で加齢とともにその

\* 藤田保健衛生大学 医学部内分泌代謝内科  
(いとう みつやす)

頻度は増加し、女性は男性の10倍とされる<sup>2)</sup>。顕性甲状腺機能低下症は女性で0.6%、男性で0.2%に認められるが、発症リスクはTSHと抗甲状腺自己抗体両方が陽性者で最も高く、年間4%位とされる。また、先天性甲状腺機能低下症が3000～4000出生あたり1の頻度で生じてくる<sup>11)</sup>。従って直ちに治療を必要としないまでも経過を観察する必要のある病態が存在する。

臨床的には明らかな甲状腺機能異常を認めないが検査の一部が異常を示す病態がある。頻度は高いが治療介入が必要か否かについては議論が分かれるところである。このうち、FT<sub>3</sub>およびFT<sub>4</sub>は正常範囲内にあるがTSHが正常範囲以下に抑制されている潜在性甲状腺機能亢進症は0.2～6%にみられるとされている。反対に、FT<sub>3</sub>およびFT<sub>4</sub>が正常でTSHのみ高い潜在性甲状腺機能低下の頻度は女性で4～8%、男性で2～4%とされる<sup>2)</sup>。

## II 甲状腺疾患の診断

甲状腺疾患の診断には何よりも正しく甲状腺を触診することが大切である。診察では被験者と向き合い、甲状腺の視診を行う。大きな甲状腺腫では視診のみで認められる。少し小さい甲状腺腫の場合には被験者に頭部を後屈させると視診できる場合がある。次いで、触診に移る。甲状腺は甲状軟骨の下に位置しており、女性の場合には輪状軟骨を目印にして丁寧に両拇指で触診していく。次いで、唾などを嚥下させると甲状腺は移動する。特に男性の場合には鎖骨の下に隠れていた甲状腺腫が移動して触診できることがある。甲状腺の大きさ、輪郭とともに表面の性状、硬さ、圧痛の有無、結節、震顫の有無、周辺のリンパ節腫大の有無、さらに血管雑音の有無を確認する。甲状腺の理学的所見の取り方については成書を参照されたい。

甲状腺疾患は血中甲状腺ホルモンFT<sub>4</sub>およびFT<sub>3</sub>値を指標とした甲状腺機能から分類される。ホルモン高値の甲状腺中毒症には、バセドウ病、Plummer病、亜急性甲状腺炎、無痛性甲状腺炎、橋本病の急性化があり、甲状腺ホルモンが正常値

を示す甲状腺疾患には、橋本病、地方性甲状腺腫、良性腫瘍、癌腫がある。甲状腺ホルモンが低値の甲状腺機能低下症には特発性粘液水腫、橋本病、先天性甲状腺ホルモン合成障害、下垂体機能低下症がある。

甲状腺疾患の診断には甲状腺ホルモンの値のみならず、その調節機序にも注意を払う必要がある。すなわち、FT<sub>3</sub>およびFT<sub>4</sub>とTSHの間にフィードバック機構が正常に働いているかどうかをみる。もしこの関係が不適切であれば、視床下部-下垂体系の障害あるいはSITSH（不適切TSH分泌症候群）の病態を鑑別する。

甲状腺ホルモンの作用をみる上でTSHが最も鋭敏な指標ではあるが、一般的な指標としては血中コレステロール値の異常から甲状腺機能異常が推察されることも多い。甲状腺ホルモンのコレステロール代謝への作用はよく知られており、主としてLDL受容体を甲状腺ホルモンが調節していることから甲状腺機能亢進症では血中コレステロール値が低下し、反対に機能低下症では高コレステロール血症がみられるが、その他の機序も推定されている<sup>12)</sup>。実地医家向けに代表的な甲状腺疾患の診断ガイドラインが日本甲状腺学会から提示されており学会ホームページ<sup>13)</sup>上でみることがができる。

### III-1 バセドウ病の治療

バセドウ病の治療について以前から抗甲状腺剤としてチアマゾール（MMI）とプロピルチオウラシル（PTU）が用いられてきた。それぞれに特徴があるが、力価からMMIが第一選択薬として用いられることが多い。ただし、妊娠、授乳中には蛋白結合性が薬剤移行に影響するので、胎盤通過性あるいは乳汁移行が少ないという理由からPTUの方が優れているとされる。PTUと比べてMMIが特に妊娠中に投与された場合に奇形などの合併症を増加させるわけではないとされる。しかし、MMIで報告されている後鼻孔閉鎖症、食道閉鎖症、頭皮欠損症は極めて稀な合併症ではあるが、通常の妊娠やPTUではみられないものであ

るので注意が必要である<sup>14)</sup>。MMIは蛋白結合性が低いことから作用時間が短いと考えられてきたが、甲状腺内での半減期が長く、必ずしも分割投与する必要がないとされるようになった<sup>15)</sup>。最近では1日量を単回投与する方法も用いられる。従来、初回投与量は比較的中等量から多量(MMI 30mg/日またはPTU 300mg/日)が投与され漸減される方法がとられていたが、副作用の発現頻度から比較的少量(MMI 10-15mg/日)で投与する方法が近年推奨されるようになってきた。この根拠として、①大量投与が緩解率を高めるというエビデンスがないこと、②軽度あるいは中等度のバセドウ病では、通常量でも少量でも開始後8週で機能は正常化すること、③少量の方が血中ホルモンの正常化までの時間は長くなるが副作用の発現頻度は低いとされるためである。しかし、治療開始前のFT<sub>4</sub>値が測定範囲以上(6ng/dl以上)の症例では通常量の方が早く正常化できるとされる。これまでの経験的な治療法に代わり根拠のある治療法が求められる時期にきているが、今までのところ大規模な無作為前向き試験は行われていない。バセドウ病の薬剤治療により通常1ヵ月以内に約1/3の症例で、2ヵ月以内には約2/3でFT<sub>4</sub>が正常化する(図1)。

時に多量の抗甲状腺剤に抵抗性であったのに、ある時点から急激に機能低下に陥る症例がある。抗TSH受容体抗体が刺激型から阻害型に変わっ

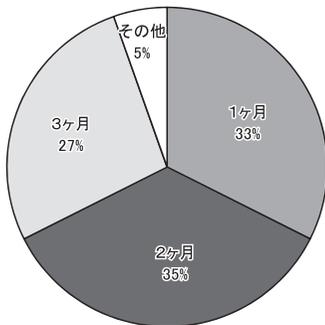


図1 2003年からの2年間における新規発症バセドウ病初期治療におけるFT<sub>4</sub>正常化までに要した期間。藤田保健衛生大学病院内分泌代謝内科受診例。

た、あるいは阻害型抗体が優勢になったために起こる現象と考えられる。以下にそのような症例を提示する。

#### [症例1]

42歳の女性。

[主訴] 手指振戦、体動時の動悸

[現病歴] 3ヵ月前から手指振戦、体動時の動悸、発汗過多、食欲低下、体重減少あり受診した。

[現症] BMI 15.4。血圧140/60mmHg、脈拍84/分、整。Graefe徴候(+)、Möbius徴候(+)、Ⅲ度の瀰漫性甲状腺腫あり。

[検査所見] TSH 0.01μU/ml、FT<sub>3</sub> 22.8pg/ml、FT<sub>4</sub> 6.99ng/dl、TRAb 63.5%。心電図：心房細動、心拍数 111/分。甲状腺超音波：瀰漫性甲状腺腫大。

[臨床経過] (図2) MMI30mg/日にて治療を開始したが血中甲状腺ホルモンの改善みられず、副作用のためPTUに変更し、450mg/日まで増量。2年後急激に血中甲状腺ホルモンの低下とTSHの上昇を認めたためPTUを急速に減量中止したが機能低下が進行しT<sub>4</sub>補充療法が必要となった。この間TRAbは+60%の高値が続き刺激型優位から阻害型優位に変化したと考えられた。

このようにバセドウ病の抗甲状腺剤治療中に薬剤非依存的に機能低下症に移行する例は数%にみられるとされる。その機序については不明である。

抗甲状腺剤により甲状腺機能が正常化しても、どのような状況ならば緩解に入ったとして治療を中止できるかについては議論がある。これまでの治療期間と再発率についての報告では6ヵ月から24ヵ月までの治療では再発率に差がなかったとする報告<sup>16,17)</sup>が多いが、6ヵ月に比べて18ヵ月の治療により再発率が低かったという報告<sup>18)</sup>もある。何れにせよ18ヵ月以上の治療期間が再発率の低下に有効であるとの証明はなされていない。ヨード過剰により難治性であるわが国におけるエビデンスはまだ無い。これまでの報告では再発の予測因子として①治療中止時のTRAb,TSABが高値、②大きな甲状腺腫、③治療前の甲状腺ホルモン特

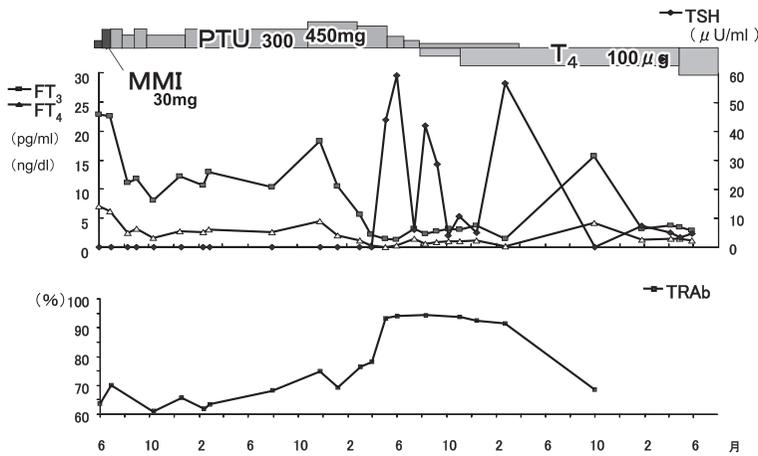


図2 長期の通常量治療にもかかわらず甲状腺機能亢進症が持続し、その後急速に甲状腺機能低下症に陥ったバセドウ病

に T<sub>3</sub>値が高値、④若年、⑤再発の既往、⑥喫煙、⑦男性が一般的に挙げられている<sup>19)</sup>。

従来わが国ではバセドウ病に対する放射性ヨード治療が米国などに比べ余り行われてこなかったが、近年の規制緩和により500MBqまでなら外来で<sup>131</sup>I投与が可能となったことや医療経済面から増加傾向にある。そこで内照射療法の手引き<sup>20)</sup>が日本甲状腺学会でまとめられた。特に注意すべきこととして、<sup>131</sup>I治療を受けた患者が空港での保安検査やショッピングセンター内に設置された炎感知型火災報知器に検知されてしまうことがある点を取り上げられている。今後は<sup>131</sup>I治療を行うにあたってはこの手引きに沿って行われることが望まれる。

### Ⅲ-2 潜在性甲状腺機能低下症の治療

血中 FT<sub>3</sub>および FT<sub>4</sub>が正常範囲内にあり血中 TSHのみ高い病態を潜在性甲状腺機能低下症と定義する。FT<sub>3</sub>および FT<sub>4</sub>が基準値内にあるとしても、実際には各個人の正常範囲は極めて狭い範囲にあり、TSHが上昇している場合には FT<sub>3</sub>あるいは FT<sub>4</sub>が集団としての基準値の範囲内であっても、その人の正常範囲よりも低下していることが多い。著者らが閉経後女性の中から無作為に抽出した潜在性甲状腺機能低下症群と甲状腺機能正常群について踵骨超音波骨評価の検討を行った際

にも僅かではあるが有意に潜在性機能低下群の方が FT<sub>4</sub>値は低値であった<sup>21)</sup>。潜在性機能低下症から顕在性機能低下症に移行するリスクが高いのは、橋本病、バセドウ病における抗甲状腺剤治療、甲状腺亜全摘術や放射線治療後などの病態である。潜在性機能低下症は高脂血症、高ホモシステイン血症など動脈硬化症発症のリスクをもち心血管イベントなどのリスクを高める他に精神症状、認知障害、骨に対する作用などが危惧されている<sup>22)</sup>。治療介入によりこれらのリスク低下や臨床所見の改善が可能かどうかはまだ議論がある。日本甲状腺学会のワーキンググループにより実態調査が行われ治療の手引き<sup>23)</sup>が作られた。治療を開始しない場合でも経過観察が必要であり、また妊婦については国際的なガイドライン<sup>24)</sup>に従うべきである。

### Ⅲ-3 甲状腺クリーゼについて

著しい甲状腺中毒症により精神神経症状、頻脈、心不全症状、高熱、過剰な発汗などをともない生命予後も悪いために緊急処置を必要とする病態が甲状腺クリーゼとして古くから知られている。しかしながら、世界的にみてもこれまではっきりとした診断基準がなかったため発症頻度などの疫学調査や体系的な診断および治療法が確立されていなかった。そこで日本甲状腺学会がワーキンググ

ループを作り現在診断基準作成が行われており案として公表されている。診断基準が確立されることにより、今後の疫学研究ならびに治療法のガイドライン作成が進展すると期待される。

### Ⅲ-4 薬剤性甲状腺機能異常について

様々な薬剤により甲状腺中毒症および甲状腺機能低下症を生じることが知られている。甲状腺中毒症には甲状腺機能亢進症を生じる場合と破壊性甲状腺炎をきたす場合、さらに甲状腺ホルモンを過剰に服用した場合がある。一方甲状腺機能低下症をきたすのは①甲状腺ホルモンの合成障害を起

こす、②甲状腺ホルモンの吸収障害を起こす、および③TSH分泌の低下を起こす薬剤による。薬剤による甲状腺機能障害を生じる薬剤は表1にあげたものが代表的である。甲状腺ホルモンの吸収を阻害する薬剤も多いので、補充療法中の患者には服薬時間などの指導が必要である。これらは厚生労働省が医療者と患者向けにそれぞれ冊子を作成するとともにホームページでも公開する予定である。甲状腺機能障害を生じることが多い薬剤はインターフェロンと再発性不整脈に用いられる不整脈剤のアミオダロンであり、甲状腺中毒症と甲状腺機能低下症の何れも生じうる。甲状腺中毒症を生じた場合には破壊性甲状腺炎による場合とバセドウ病による場合とがある。それぞれ代表的な症例を示す。

表1 薬剤による甲状腺機能障害

<b>A 甲状腺中毒症</b>
インターフェロン、アミオダロン、抗HIV薬、ゴナドトロピン誘導体、甲状腺ホルモン製剤
<b>B 甲状腺機能低下症</b>
甲状腺ホルモンの合成分泌の抑制
MMI, PTU, ヨード、リチウム、アミオダロン、インターフェロン
TSHの分泌抑制
ドーパミン、オクトレオチド
甲状腺ホルモンの代謝を促進
フェノバルビタール、リファンピシン、フェニトイン
甲状腺ホルモンの結合タンパクへの影響
エストロゲン
甲状腺ホルモンの吸収阻害
コレステラミン、水酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、硫酸鉄

[症例2] インターフェロンによるバセドウ病。

51歳の女性。

輸血後C型肝炎で治療。6ヵ月前からペグインターフェロンとリバビリン（レボトール）を開始した。2週間前から動悸、発汗過多、10kgの体重減少があり受診した。BMI 21.3。甲状腺腫Ⅱ度、瀰漫性。TSH 0.0086μU/ml、FT<sub>3</sub> 28.57pg

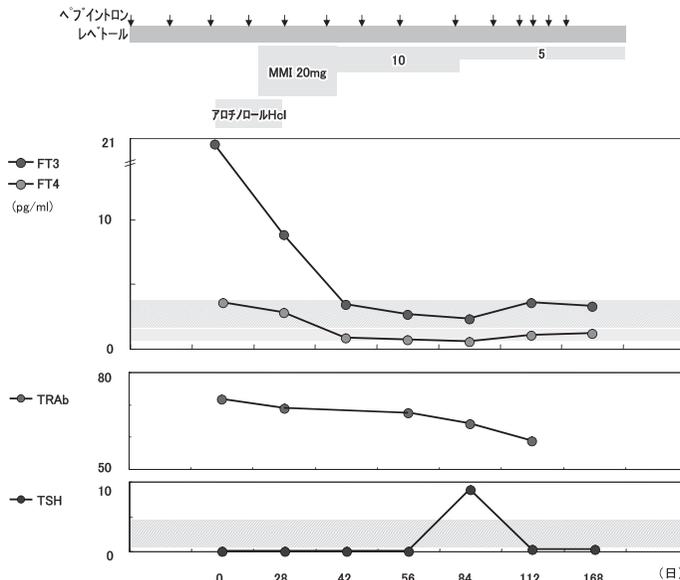


図3 インターフェロン治療によりバセドウ病を併発した1例

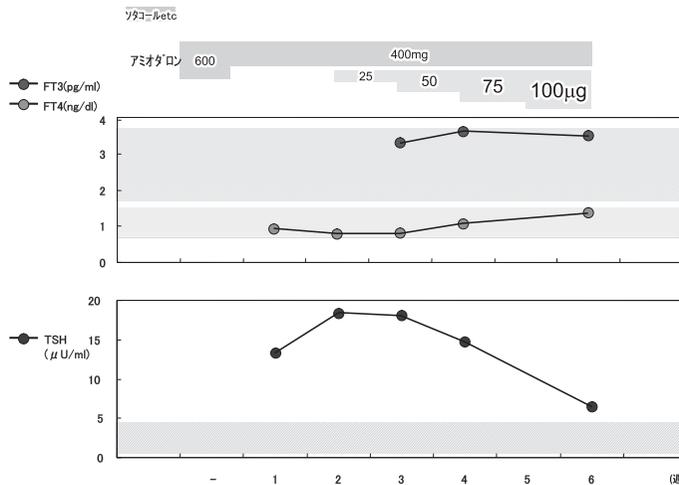


図4 アミオダロンにより甲状腺機能低下症を併発した症例

/ml、FT<sub>4</sub> 4.16ng/dl、TRAb 71.5%、抗 Tg 抗体1.0U/ml、抗 TPO 抗体1.5U/ml、<sup>125</sup>I 甲状腺 摂取率 (24時間) 68.19%とバセドウ病に一致 する所見であった。図3に示すように甲状腺機能 亢進症に対してMMIを開始しインターフェロン 治療は継続した。抗甲状腺剤治療により速やかに 臨床所見および検査値は改善した。

[症例3]アミオダロンによる甲状腺機能低下症。

68歳の男性。

12年前に失神発作あり循環器内科でⅡ度および 高度房室ブロックと診断され体内式ペースメーカ ーを挿入された。1年後に心室細動ありソタコル で調節していたがアブレーションを試みるも改 善せず種々の薬剤を使用。最終的にアミオダロン 600~400mg、β遮断剤で維持されていた。4ヵ月 前の甲状腺機能検査ではTSH 9.68μU/ml。こ の頃から労作時呼吸困難あり、1ヵ月前から脱毛 を自覚した。TSH 13.3μU/ml、FT<sub>4</sub> 0.78ng/dlにて紹介された。耐薬性低下を認めた。血圧110 /60mmHg、脈拍70/分、整。甲状腺腫Ⅱ度。甲状腺超音波検査でも瀰漫性甲状腺腫を認めた。 図4に示すように甲状腺ホルモンの補充により血 液検査所見は改善した。

まとめ

甲状腺疾患は一般臨床で遭遇することの多い疾 患である。その中から治療が必要な病態を正しく 診断し治療することが不可欠である。また、甲状 腺疾患の一部はヨードの過不足により一過性の病 態を生じたり、あるいは修飾を受けたりすること もあり、さらには他疾患の治療により引き起こさ れる場合も多いので注意深い病歴聴取と食習慣を 含めた生活指導が必要である。以上、日本甲状腺 学会が中心となって進めている甲状腺臨床の重要 課題の中からいくつかを選んで総説した。

追記

本稿は愛知県保険医協会第453回社保研究会(2007 年12月8日)の講演に加筆したものである。

〔文 献〕

- 1) Vanderpump, M.P., Tunbridge, W.M., French, J.M., et al: The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickam Survey. Clin Endocrinol (Oxf) 43(1): 55-68, 1995.
- 2) Hollowell, J.G., Staehling NW, Flanders W.D., et al: Serum TSH, T<sub>4</sub>, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 87(2): 489-499, 2002.
- 3) Vander, J.B., Gaston E.A., Dawber, T.R.: The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year

- study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med* 69 : 537-540, 1968.
- 4) 貴田岡正史：甲状腺疾患の超音波診断、「よくわかる甲状腺疾患のすべて」(伴良雄編) p75-86、永井書店、大阪、2003.
  - 5) 相吉悠治：甲状腺腫瘍、「内分泌代謝学」(齊藤寿一、山下亀次郎編) p142-159、中外医学社、東京、1991.
  - 6) 笠木寛治：甲状腺腫瘍の疫学、「新しい診断と治療のABC 25、甲状腺疾患」(森昌朋編) p48-54、最新医学社、大阪、2004.
  - 7) 山下俊一、伊東正博：甲状腺腫瘍の基礎知識、「甲状腺疾患の確定診断」(長瀧重信編) p18-24、笹川記念保健協力財団、東京、1996.
  - 8) Okamura, K., Nakashima, T., Ueda, K., et al.: Thyroid disorders in the general population of Hisayama Japan, with special reference to prevalence and sex differences. *Int J Epidemiol* 16 (4) : 545-549, 1987.
  - 9) Konno, N., Yuri, K., Taguchi, H., et al.: Screening for thyroid diseases in an iodine sufficient area with sensitive thyrotrophin assays, and serum thyroid autoantibody and urinary iodide determinations. *Clin Endocrinol (Oxf)* 38 (3) : 273-281, 1993.
  - 10) 網野信行、高野徹、日大洋：橋本病の診断、「よくわかる甲状腺疾患のすべて」(伴良雄編) p18-22、永井書店、大阪、2003.
  - 11) 伊藤光泰：甲状腺機能低下症と甲状腺炎、「Annual Review 内分泌、代謝2002」 p214-221、中外医学社、東京、2002.
  - 12) 伊藤光泰：甲状腺ホルモンと高脂血症. *Thyroid Clinic* 4, 1-2, 2006.
  - 13) <http://thyroid.umin.ac.jp/flame.html>
  - 14) 中村浩淑他：特殊なバセドウ病患者Ⅰ、妊婦・授乳婦、「バセドウ病薬物治療のガイドライン2006」(日本甲状腺学会編) p117-126、南江堂、東京、2006.
  - 15) 伊藤光泰：抗甲状腺薬の副作用と対策、「新しい診断と治療のABC25、甲状腺疾患」(森昌朋編) p213-221、最新医学社、大阪、2004.
  - 16) Weetman, A.P., Pickerill, A.P., Watson, P., et al.: Treatment of Graves' disease with the block-replace regimen of antithyroid drugs: The effect of treatment duration and immunogenetic susceptibility on relapse. *Q J Med* 87 : 337-341, 1994.
  - 17) Garcia-Mayor, R.V., Paramo, C., Luna Cano, R., et al.: Antithyroid drug and Graves' hyperthyroidism: Significance of treatment duration and TRAb determination on lasting remission. *J Endocrinol Invest* 15 : 815-820, 1992
  - 18) Allanic, H., Fauchet, R., Orgiazzi, J., et al.: Antithyroid drugs and Graves' disease: A prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. *J Clin Endocrinol Metab* 70 : 675-679, 1990.
  - 19) 中村浩淑他：V. バセドウ病薬物治療の中止、「バセドウ病薬物治療のガイドライン2006」(日本甲状腺学会編) p 77-95、南江堂、東京、2006.
  - 20) 日本甲状腺学会臨床重要課題「バセドウ病<sup>131</sup>I内用療法の手引き」作成委員会：バセドウ病<sup>131</sup>I内用療法の手引き、日本甲状腺学会、京都、2007.
  - 21) Nagata, M., Suzuki, A., Sekiguchi, S., et al.: Subclinical hypothyroidism is related to lower heel QUS in postmenopausal women. *Endocrine J* 54(4), 625-630, 2007.
  - 22) 伊藤光泰、牧野真樹、織田直久：潜在性甲状腺機能低下症の病態と治療、*現代医学* 50(1)、71-79、2002。
  - 23) 小澤安則、阿部好文、網野信行他：潜在性甲状腺機能低下症の診断と治療手引き、*ホルモンと臨床* 56 : 58(706)-76(724), 2008.
  - 24) Abalovich, M., Amino, N., Barbour, L.A., et al.: Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 92 : S1-S47, 2007.