

総 説

日常診療における甲状腺疾患

早 川 伸 樹 *

はじめに

甲状腺疾患の頻度は高く、日常診療において内科医がよく遭遇する疾患である。また、血液検査と頸部超音波検査で多くの甲状腺疾患は診断が可能である。本稿では日常診療、特に一般外来における甲状腺疾患の診断と治療を概説する。甲状腺疾患は common disease として甲状腺を専門としない実地医家の診療が求められるが、専門医への紹介が望ましい病態についても記す。

通常外来で診る甲状腺疾患の種類は必ずしも多くない。日本甲状腺学会は5つの甲状腺疾患(バセドウ病、甲状腺機能低下症、無痛性甲状腺炎、橋本病(慢性甲状腺炎)、亜急性甲状腺炎)について、診断ガイドラインを示している¹⁾。これら5疾患の診断と治療および甲状腺腫の対処で日常診療における甲状腺疾患はかなりの部分がカバーできると考えられる。

甲状腺疾患は、「甲状腺機能異常」と「甲状腺腫」に大別される。甲状腺機能異常を疑わせる明らかな症状がある場合は、甲状腺疾患に焦点を絞りガイドラインのフローチャートに沿って診断が進められる。しかし、甲状腺中毒症や甲状腺機能低下症の訴えは多彩であり、疑わなければ甲状腺機能異常を見落としてしまう可能性がある。また画像診断の普及に伴い頸動脈超音波、胸部CT、MRI、PETなどで偶発的に甲状腺腫を指摘され、受診する場合も増加している。

1. バセドウ病

(1) バセドウ病の診断

甲状腺機能亢進症は甲状腺におけるホルモン合成・分泌が高まっている病態を意味し、バセドウ病がその多くを占める。一方、破壊性機序や過剰な甲状腺ホルモン剤の摂取などで、機能亢進はないが甲状腺ホルモン濃度が上昇する病態は、甲状腺中毒症と表現される。ただし、患者さんへの説明などでは厳密に使い分けられていない場合もある。図1にバセドウ病と甲状腺機能亢進症と甲状腺中毒症の関係を図示する。

甲状腺中毒症の症状は頻脈(動悸)、体重減少、手指振戦、発汗増加、暑がり、息切れなど典型例では比較的わかりやすい。しかし、下痢や嘔気など消化器症状のため診断が遅れる例も存在する。特に高齢者のバセドウ病は若年者と比べ典型的な症状を欠くことがある。説明ができない体重減少を呈し、心房細動・心不全など循環器症状が前面に出て apathetic hyperthyroidism と称される。また、小児では成績不良、落ち着きの無さなどの症状を認める。

一般生化学検査の中に、甲状腺中毒症を疑うヒントがある。総コレステロール低値、LDL コレス

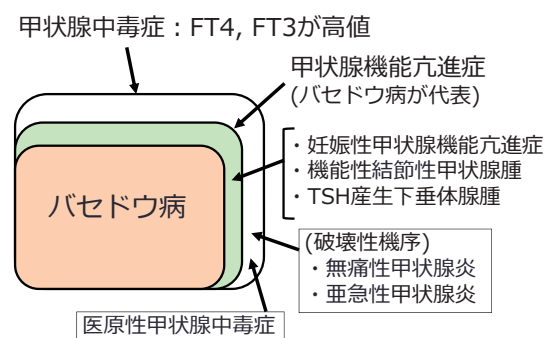


図1 バセドウ病と甲状腺機能亢進症と甲状腺中毒症の関係

*名城大学薬学部臨床薬物治療学Ⅰ教授、藤田保健衛生大学医学部内分泌・代謝学客員教授
(はやかわ のぶき)

テロール低値、ALP高値を示すことがある。ALPは骨代謝の亢進を反映する。また、肝酵素の上昇を認めることがある。

甲状腺中毒症の血液検査はFreeT4 (FT4)、FreeT3 (FT3) 高値を示す。バセドウ病、無痛性甲状腺炎、亜急性甲状腺炎、機能性結節性甲状腺腫（プランマー病）、妊娠性甲状腺機能亢進症、TSH産生下垂体腺腫、薬剤性甲状腺中毒症などが鑑別疾患となる。

バセドウ病の鑑別で最も重要なものは無痛性甲状腺炎である。無痛性甲状腺炎は一過性の甲状腺破壊により生じ、甲状腺中毒症の約10%を占めるとされる。両者の鑑別にはTSH受容体抗体 (TRAb) が重要であり、陽性ならバセドウ病と診断される。表1にバセドウ病の診断ガイドラインを示す¹⁾。実臨床では多くの症例で、TRAbの陽性を確認して「確からしいバセドウ病」と診断後に治療が開始されている。

診断確定のために必要な放射性ヨード（またはテクネシウム）甲状腺摂取率が施行できない施設

は少なくない。しかし、TRAbは未治療バセドウ病で100%が陽性となるわけではなく数%で陰性を示す。また無痛性甲状腺炎において軽度上昇することがある。TRAb陰性例では、甲状腺摂取率を依頼して診断を確定することが必要となる。診断が不確かなまま、無痛性甲状腺炎に対して抗甲状腺薬を開始し、無顆粒球症に代表される副作用を決して発生させてはならない。一方、甲状腺摂取率が施行できず診断がつかない場合でも、経過観察が可能な軽症例は少なくない。その場合、β遮断薬による対症療法で対処することも一考する。通常、無痛性甲状腺炎は3ヶ月以内に改善する。また、バセドウ病において甲状腺超音波で血流の亢進（火焰状）（図2）、FT3/FT4比の高値（2.5以上）が参考になる。眼球突出、眼瞼腫大などバセドウ病眼症が明らかであればバセドウ病と診断できる。眼球突出は片側性も少なくない。

妊娠初期の甲状腺中毒症でTRAb陰性の場合、妊娠性甲状腺機能亢進症を鑑別する。妊娠初期（妊娠8～14週）に、ヒト絨毛性ゴナドトロピン

表1 バセドウ病の診断ガイドライン¹⁾

a) 臨床所見 1. 頻脈、体重減少、手指振戦、発汗増加などの甲状腺中毒症所見 2. びまん性甲状腺腫大 3. 眼球突出または特有の眼症状 b) 検査所見 1. FT4、FT3のいずれか一方または両方高値 2. TSH低値(0.1 μU/mL以下) 3. 抗TSH受容体抗体 (TRAb, TBII) 陽性、または刺激抗体 (TSAb) 陽性 4. 放射性ヨード（またはテクネシウム）甲状腺摂取率高値、シンチグラフィでびまん性
診断 1) バセドウ病：a) の1つ以上に加えて、b) の4つを有するもの 2) 確からしいバセドウ病：a) の1つ以上に加えて、b) の1、2、3を有するもの 3) バセドウ病の疑い：a) の1つ以上に加えて、b) の1、2を有し、FT3、FT4高値が3ヶ月以上続くもの
付記 1. コレステロール低値、アルカリホスファターゼ高値を示すことが多い。 2. FT4正常でFT3のみが高値の場合が稀にある。 3. 眼症状がありTRAbまたはTSAb陽性であるが、FT4およびTSHが正常の例は euthyroid Graves' disease または euthyroid ophthalmopathy といわれる。 4. 高齢者の場合、臨床症状が乏しく、甲状腺腫が明らかでないことが多いので注意をする。 5. 小児では学力低下、身長促進、落ち着きの無さ等を認める。 6. FT3(pg/mL)/FT4(ng/dL)比は無痛性甲状腺炎の除外に参考となる。 7. 甲状腺血流測定・尿中ヨウ素の測定が無痛性甲状腺炎との鑑別に有用である。

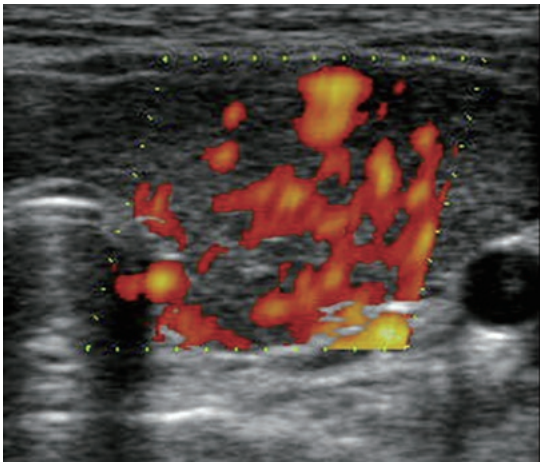


図2 バセドウ病の超音波像
血流増加を反映し火焰状と形容される。

(human chorionic gonadotropin : hCG) が甲状腺刺激作用を持つため、一過性の甲状腺中毒症を認める。ほとんどの例で妊娠中期以降に甲状腺機能は正常化する。

また TRAb 陰性の甲状腺中毒症で甲状腺内結節を認める場合、亜急性甲状腺炎と機能性結節性甲状腺腫が鑑別に挙がる。亜急性甲状腺炎は硬い甲状腺腫を触知し痛みを持つ。機能性結節性甲状腺腫は単発性のものと多発性のものがあり、プランマー病とも呼ばれる。一般に中毒症の程度は軽度である。その診断にはシンチグラフィが必要となる。TSH 産生下垂体腺腫は TSH の抑制がみられないことが診断の契機となる。

(2) バセドウ病の薬物治療の実際

バセドウ病の治療には、抗甲状腺薬、 ^{131}I 内用療法 (アイソトープ治療)、手術療法の3種類がある。日本では未治療バセドウ病の9割以上が抗甲状腺薬で治療が開始される。抗甲状腺薬はメチマゾール (MMI : メルカゾール®) とプロピルチオウラシル (PTU : チウラジール®, プロパジール®) の2種類が使用できるが、MMI が第一選択薬として推奨される。以下3点の理由による²⁾。①治療効果に関して MMI の方が PTU よりホルモン値を早く正常化させる。②副作用に関して重大な副作用は PTU が MMI と比べ多い。特に重症肝障害と MPO-ANCA 関連血管炎は PTU で明らかに多い。

③アドヒアランスに関して PTU は半減期が短いため分割投与が必要となる。一方、PTU が第一選択となるのは妊娠初期の場合である (後述)。

MMI の初期投与量であるが、以前は 30mg/日 (分2投与) の開始が多かったが、現在は 15mg/日 (分1投与) の開始が多い。これは MMI 15mg/日は MMI 30mg/日より明らかに副作用が少なく、かつ軽度～中等度の機能亢進患者において MMI 15mg/日と MMI 30mg/日でほぼ同じ効果が期待できることを反映している³⁾。FT4>7ng/dL の重症例では 30mg/日で開始されるが、大多数の患者は MMI 15mg/日で開始され、MMI 30mg/日の使用は限定的と考えられるようになった。

次に抗甲状腺薬をどう減量していくのか。治療初期は FT4 の正常化を指標にして漸減していく。TSH は治療初期では機能亢進による抑制のため数ヶ月間抑制域にあり、その回復は FT4 の正常化後かなりの時間を要する。そのため治療初期は指標にならず、TSH が正常化する前に MMI を漸減していく。TSH が正常化するまで減量しないで、重度の機能低下を招く恐れがある。実際には月1～2回程度の採血で、FT4 の十分な正常化をみて MMI を 5～10mg ずつ減量していく。FT3 は FT4 より正常化が遅れる傾向にある。TSH が測定可能となれば、正常範囲内となるように抗甲状腺薬の用量を調節する。もし経過中に減量により TSH が感度以下となった場合、減量前の用量に戻す。一方、減量すると機能亢進、増量すると低下となり用量調整が不安定な例も存在する。たとえば MMI 5mg/日で亢進、MMI 10mg/日で低下する場合である。この場合は MMI 10mg・5mg 隔日投与で調整とする方法と MMI 10mg/日に甲状腺ホルモン製剤 (LT4 製剤 : チラーヂン S®) を追加してコントロールを安定させる方法がある (後述)。最終的に MMI の投与量が 1日1錠となれば、2～3ヶ月に一度 TSH、FT4 が正常域にあることを確認し長期間 (1年程度) 服用させる。

抗甲状腺薬による治療は原因療法ではなく、甲状腺ホルモンを正常化しながら TRAb の消失を

待つ治療である。バセドウ病寛解の指標が不明である以上、抗甲状腺薬の中止がいつ可能かの判断は難しい。現実的には最少量（1錠隔日投与）の抗甲状腺薬を投与し、半年以上甲状腺機能が正常なことを確認して休薬する。TRAbは陰性でも約3割は再発し、陽性でも約3割は寛解するため、確実な指標とはいえないが、中止に有用な指標である²⁾。ただし、現実的には長期に投薬を継続する選択肢も存在する。この場合PTUの選択は避ける。図3に抗甲状腺薬治療のフローチャートを示す。

治療開始時に必ず付け加える生活指導として禁煙を忘れてはならない。バセドウ病の経過、特にバセドウ病眼症に対する悪影響が知られており、強く禁煙を勧める²⁾。

(3) 抗甲状腺薬の副作用

抗甲状腺薬は副作用が少なくない薬である。副作用の多くは開始後2～3ヶ月以内に生じるため、特に開始2ヶ月間は2週間毎に血液検査が必要となる。

軽い副作用として皮膚掻痒、皮疹・蕁麻疹、軽度肝障害を認める。皮疹・蕁麻疹は4～6%にみ

られ、軽症例は抗ヒスタミン薬の投与でコントロール可能である。軽度の肝障害は甲状腺機能亢進自体で生じる事も多く、副作用かどうか判断に迷うことがある。投与前に肝機能（AST, ALT, γ -GTP, T-Bil）の測定が必須で、ALTが正常の2倍以上になったら注意が必要となる。特にT-Bilの上昇時には副作用を考える。

重大な副作用としては顆粒球が $500/\text{mm}^3$ 未満と定義される無顆粒球症が最重要であり0.2～0.5%に認められる。他に重症肝障害、MPO-ANCA関連血管炎、多発性関節炎を認める。無顆粒球症は血球が徐々に減少するタイプに加え突然発症するタイプがあり、2週間毎の血液検査で必ずしもその発症を予測できない。抗甲状腺薬の開始時に、 38°C 以上の発熱、咽頭痛、全身倦怠感が生じた場合、服用中止後に医療機関を受診して血液検査が必要な事を患者へ十分説明しておく。MPO-ANCA関連血管炎は稀な副作用であるが、ほとんどがPTUにより生じ、他の副作用と異なり1年以上の長期投与でも発症することに留意する。

ちなみに、抗甲状腺薬の副作用は抗甲状腺薬の再投与時にも生じる。同様な経過観察・対処が必

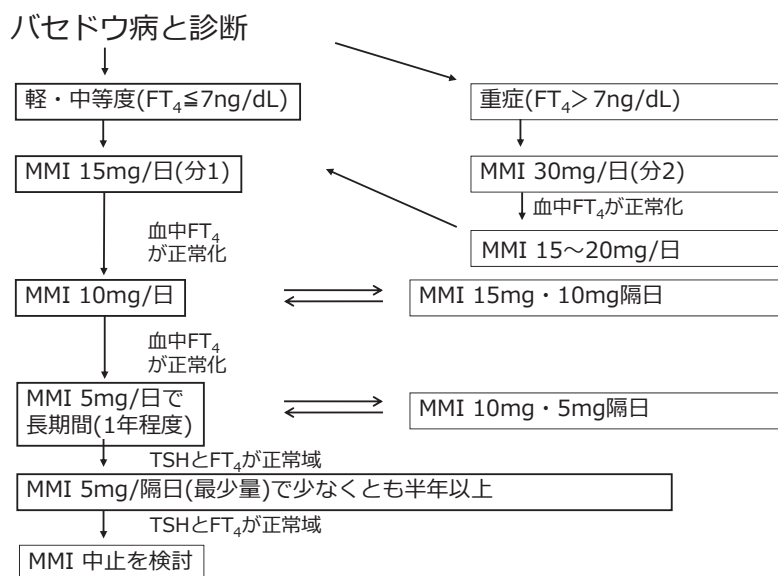


図3 抗甲状腺薬治療のフローチャート(例)

要となる。

(4) バセドウ病におけるPTUの選択

バセドウ病でいつPTUが第一選択薬となるか。PTUは妊娠初期(妊娠16週未満)、ことに妊娠4～7週において第一選択薬となる。一般的な先天奇形は、MMIおよびPTUを内服した場合で健常妊婦と差を認めない。しかし、後鼻孔閉鎖症、食道閉鎖症、食道気管瘻、頭皮欠損など頻度は低いが特殊で重大な奇形発生とMMI内服は関連を認め、「チアマゾール奇形症候群」と称される。現在日本で「妊娠初期に投与されたチアマゾールの妊娠結果に与える影響に関する前向き研究(Pregnancy Outcomes of Exposure to Methimazole Study: POEMスタディ)」が進行中であり、中間報告ではチアマゾールと関連する奇形が予想以上に高率なことが報告され⁴⁾、妊娠初期のMMI投与に関する注意喚起が公表された。近々最終解析が報告される予定である。

MMIで加療中の場合、それらの奇形が関連する妊娠初期のMMIの服用をできるだけ避けるため、計画的に妊娠する必要がある。MMI内服中に妊娠が判明した場合、MMIを中止して、PTUや無機ヨウ素素へ変更する。この場合は専門医へのコンサルトが望ましいケースと考える。

(5) 抗甲状腺薬とレボチロキシン(LT4: チラゼンS[®])の併用療法

抗甲状腺薬とLT4製剤を併用することがある。1991年発表時の寛解率の上昇を求める目的ではなく、甲状腺機能の安定化を目的として以下の様に併用される。①抗甲状腺薬の少しの用量変更で変動しやすい例を安定化させるため。②T3優位型バセドウ病(抗甲状腺薬の投与によるFT4の正常化にもかかわらずFT3が高値のまま推移するタイプ、抗甲状腺薬での寛解が困難とされる)で、FT3が正常になるまで抗甲状腺薬を増量すると、FT4が低値となり、TSHが増加して甲状腺腫大が増長する。これを避けるためLT4製剤を追加する。③バセドウ病眼症の悪化にTSH増加が増悪因子となるため、TSHの増加を避けるため。④病院の受診間隔が長い場合に予想外の機能低下を避

けるため、などである。

(6) ¹³¹I内用療法(アイソトープ治療)

本邦においては抗甲状腺薬の副作用出現例、抗甲状腺薬で寛解が望めない場合、術後の再発で施行されることが多い。絶対禁忌は妊娠、授乳中である。18歳以下は慎重投与となる。晩発性に甲状腺機能低下症となることがあるが、これは副作用より結果と考えられる。¹³¹I内用療法治療後にバセドウ眼症が発症または悪化する例があり問題となる²⁾。

2. 無痛性甲状腺炎

無痛性甲状腺炎は、橋本病や寛解バセドウ病の経過中に破壊性の機序により甲状腺ホルモンが漏出し、一過性の甲状腺中毒症を生じる疾患である。FT4、FT3高値およびTSH低値を示し、バセドウ病との鑑別が重要となる。通常3ヶ月以内の自然経過で改善する。甲状腺中毒症の治療は経過観察であり、禁忌が無ければβ遮断薬で対処する。繰り返しとなるが、抗甲状腺薬を決して投与してはならない。甲状腺中毒症に引き続き一過性甲状腺機能低下症が生じることがあり、FT4、FT3低値とTSH高値を示す。この場合、症状があればLT4製剤を投与する。機能低下は永続することもあるが一過性の場合が多い。甲状腺機能が回復してTSHの低下を認めれば、LT4製剤投与を漸減していく。中毒期から低下期への移行中にFT4、FT3が低値にもかかわらずTSHが正常または低値を呈し、後述の中枢性甲状腺機能低下症の検査パターンを示すことがある。

無痛性甲状腺炎の典型的経過を図4に示す。この経過は、出産後甲状腺機能異常症としても認められる⁵⁾。産後2～4ヵ月後に破壊性機序で甲状腺中毒症を生じ、引き続き5～8ヶ月に甲状腺機能低下症となることが多い。

3. 頸部の痛みを訴える甲状腺疾患

FT4、FT3高値およびTSH低値の鑑別疾患として、亜急性甲状腺炎が挙げられる。無痛性甲状腺炎と同様に破壊性機序で甲状腺中毒症を示す。発

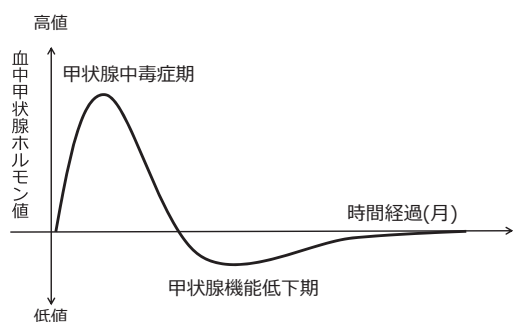


図4 無痛性甲状腺炎の経過

症は中年女性に多い。原因はウイルス感染とされるが明らかではない。「のどの痛み」を訴える患者で、甲状腺の触診で圧痛に気づくことが診断の契機となる。頸部痛の訴えを咽頭炎と誤認して診断が遅れること、全身倦怠感と発熱が前面にでるため不明熱とされることがある。痛みは対側に移動することが特徴的で顎や耳に放散する。採血検査はCRPと血沈は亢進するが、白血球数は正常～軽度上昇を示す。超音波検査は疼痛部で低エコーを示し、疼痛部の移動に伴って低エコー域の移動も観察される。亜急性甲状腺炎の治療は軽症ではNSAIDs、中等度以上ではプレドニゾロン15～20mg/日を投与する。

亜急性甲状腺炎は、同様に頸部の痛みを訴える疾患が鑑別疾患となる。①橋本病の急性増悪、②甲状腺嚢胞への出血、③急性化膿性甲状腺炎、④甲状腺未分化癌が挙げられる。①は橋本病をベースに持ち痛性の甲状腺炎を発症する稀な疾患である。抗甲状腺抗体が高力価を示すことが多い。亜急性甲状腺炎では経過中に抗甲状腺抗体が弱陽性を示すことがあるが、原則陰性である。②は甲状腺超音波で診断できる。③は稀な疾患であり小児期～思春期に多い。先天性の下咽頭梨状窩瘻の存在が原因の細菌感染症で、左側が多い。炎症の波及により皮膚の発赤を示すことがある。通常、甲状腺機能は正常である。

4. 甲状腺機能低下症

甲状腺中毒症とは対照的に、甲状腺機能低下

症を症状から疑うことは難しい。無気力、易疲労感、寒がり、嗜眠、体重増加、動作緩慢、記憶力低下、便秘などが臨床症状であるが、いずれも非特異的で不定愁訴に近く、さまざまな診療科を訪れる。更年期障害や認知症と誤認されることも少なくない。その意味で甲状腺機能低下症は医療者が疑って積極的に見つけなくてはならない疾患といえる。

FT4、FT3が低値、TSH高値で原発性甲状腺機能低下症と診断される。最大の原因は橋本病(慢性甲状腺炎)であり、甲状腺自己抗体陽性で診断される。表2に甲状腺機能低下症の診断ガイドラインを示す¹⁾。

日常診療において一般生化学検査の中に、甲状腺機能低下症を疑うヒントがある。総コレステロール・LDLコレステロール値上昇やコントロール悪化、CK上昇を認める場合、特に両者の上昇を認める時に甲状腺機能低下症を疑う。

(1) 甲状腺機能低下症の治療

原発性甲状腺機能低下症の治療はレボチロキシン(LT4製剤)の補充である。継続的な機能低下症を診断したら、TSHとFT4が基準範囲になるように補充を開始する。少量(25 μ g/日)から開始し、2～4週間毎に漸増する。特に高齢者、虚血性心疾患を認める患者での急速な補充は、狭心症や心筋梗塞を誘発する恐れがあるため、より少量(12.5 μ g/日)から開始し、より緩徐に増量する必要がある。また、下垂体前葉機能低下症や自己免疫性多内分泌腺症候群で副腎皮質機能低下症を合併している場合、LT4製剤投与により、コルチゾール代謝が亢進して副腎不全が誘発され危険である。LT4製剤開始後に症状が悪化した場合に疑う。

LT4製剤は空腹時に内服した方が吸収がよい。また鉄剤、アルミニウム含有制酸剤、コレステラミン、コレスチミド、炭酸カルシウムなどの併用でその吸収が抑制される。起床時または眠前の投与は吸収を安定化させる。通常の補充量は25～150 μ g/日である。大量投与でも正常化しない場合、内服コンプライアンス不良を考える。

表2 甲状腺機能低下症の診断ガイドライン¹⁾

【原発性甲状腺機能低下症】 a) 臨床所見 無気力、易疲労感、眼瞼浮腫、寒がり、体重増加、動作緩慢、嗜眠、記憶力低下、便秘、嚔声等いずれかの症状 b) 検査所見 遊離 T4 低値および TSH 高値 原発性甲状腺機能低下症：a) および b) を有するもの 【付記】 - 慢性甲状腺炎（橋本病）が原因の場合、抗マイクロゾーム（または TPO）抗体または抗サイログロブリン抗体陽性となる。 - 阻害型抗 TSH 受容体抗体により本症が発生することがある。 - コレステロール高値、クレアチンフォスフォキナーゼ高値を示すことが多い。 - 出産後やヨード摂取過多などの場合は一過性甲状腺機能低下症の可能性が高い。
【中枢性甲状腺機能低下症】 a) 臨床所見：原発性甲状腺機能低下症と同じ b) 検査所見 遊離 T4 低値で TSH が低値～正常 中枢性甲状腺機能低下症：a) および b) を有するもの 除外規定 甲状腺中毒症の回復期、重症疾患合併例、TSH を低下させる薬剤の服用例を除く。 【付記】 - 視床下部性甲状腺機能低下症の一部では TSH 値が $10 \mu\text{U/ml}$ 位まで逆に高値を示すことがある。 - 中枢性甲状腺機能低下症の診断では下垂体ホルモン分泌刺激試験が必要なので、専門医への紹介が望ましい

5. 甲状腺検査

(1) TSH、FT4、FT3の基本的な関係

日常診療で用いる甲状腺の血液検査は TSH、FT4、FT3、TRAb、TgAb（抗サイログロブリン抗体）、TPOAb（抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体）の5種類である。T4とT3は遊離型（Free）を測定する。他にサイログロブリンとカルシトニンがある。

TSH、FT4、FT3は基本的に、ネガティブフィードバックにより逆の動きを示す。甲状腺中毒症（甲状腺機能亢進症）で FT4、FT3 高値および TSH 低値となり、原発性甲状腺機能低下症では FT4、FT3 低値および TSH 高値となる。この基本的な関係に加え、TSH は甲状腺ホルモン濃度に鋭敏に反応するため、潜在性甲状腺機能低下症と潜在性甲状腺中毒症の病態が存在する。潜在性甲状腺機能低下症では FT4、FT3 は正常だが TSH が高値となり、潜在性甲状腺中毒症では FT4、FT3 は正常だが TSH が低値となる。

TSH、FT4の組み合わせによる甲状腺機能の分類を図5に示す。FT4が高値にも関わらずTSHの抑制（低下）を認めない不適切TSH分泌症候群（syndrome of inappropriate secretion of TSH：SITSH）に該当するパターン、FT4が低値にも関わらずTSHの上昇を認めない中枢性甲状腺機能低下症に該当するパターンが持続する場合は、甲状腺専門医への紹介が望ましい。SITSHの主

TSH ↑ ↓ 低値	原発性 甲状腺機能 低下症	潜在性 甲状腺機能 低下症	SITSH
	中枢性 甲状腺機能 低下症	正常	SITSH
	中枢性 甲状腺機能 低下症	潜在性 甲状腺中毒症	甲状腺 中毒症
	低値 ← FT4 → 高値		

図5 TSHとFT4の組み合わせによる甲状腺機能の分類 SITSH: 不適切TSH分泌症候群

要な病態はTSH産生下垂体腺腫と甲状腺ホルモン不応症(syndrome of resistance to thyroid hormone: RTH)である。RTHは2015年に指定難病に認定された。ただし、抗甲状腺薬やLT4製剤投与の治療経過中、破壊性機序の甲状腺中毒症の回復期にフィードバックに合わない上記のパターンを一時的に認めることがあり、数週間後に再検して判断することが必要となる

TSH、FT4が正常でFT3が低値を示す病態がある。心不全、肝不全など全身状態不良の患者でみられ、非甲状腺疾患(nonthyroidal illness: NTI)、低T3症候群と称する。重症例ではFT4も低下する。エネルギーを消耗させない生体の合目的反応と考えられる。日常診療の中では、神経性食欲不振症の患者に認めることがある。その治療だがNTIでは全身状態が改善すればFT3は正常化し、甲状腺ホルモン投与は不要である。

(2) 甲状腺自己抗体

バセドウ病の診断にはTSH受容体抗体(TRAb)が用いられる。アッセイ法はTBII(TSH結合阻止抗体)とTSAb(甲状腺刺激抗体)の2種類があるが、一般的にTBIIがTRAbとして用いられている。TRAbの感度・特異度は非常に高く、第三世代では測定当日の迅速診断も可能となった。TRAbは刺激型、阻害型、不活性型(刺激も阻害もしない)の3種類の抗体を測定している。TRAbが高値であり、甲状腺機能低下症を認めることがある。この場合は阻害型抗体が出現している可能性がある。TSAbはバセドウ眼症の程度と関連することが報告される。ただし、TRAbとTSAbの同時測定は保険診療上一方だけの算定となる。

橋本病の診断には抗サイログロリン抗体(TgAb)、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体(TPOAb)が用いられ、いずれかまたは両者が陽性となる。TgAbの方が感度・特異度が高いとされる⁶⁾。TgAbとTPOAbは同時に算定できる。バセドウ病でも両者は陽性となることがあるが、橋本病ではTSH受容体抗体は陰性である。

6. 潜在性甲状腺機能低下症

潜在性甲状腺機能低下症はFT4、FT3は正常だがTSH高値となる病態で、検診で数%に認めるとされる。臨床症状は明らかではない。原因の多くは橋本病である。橋本病が顕性甲状腺機能低下症に移行する過程でしばしば認める。原発性甲状腺機能低下症と基本的には同じ原因により、バセドウ病の内照射後に晩発性に認めるものもある。また橋本病患者において、ヨードの過剰摂取や特定の薬剤の影響により生じることに留意する。ヨード過剰摂取例ではヨードの過剰摂取をまず控える必要がある。一過性も少なくないため、1～3ヶ月ごとに再検する。

潜在性甲状腺機能低下症の治療対象はTSH $10 \mu\text{U/mL}$ 以上とされる。ただし、妊娠に関連するTSHの基準は別にあり、妊娠第1三半期(妊娠～13週)でTSHを $2.5 \mu\text{U/mL}$ 未満に、それ以降で $3.0 \mu\text{U/mL}$ 未満に甲状腺機能をコントロールすることが推奨される^{7, 8, 9)}。一方、85歳以上の潜在性甲状腺機能低下症では、むしろ致死率の低下が報告され、まずは注意深い観察が必要となる¹⁰⁾。

甲状腺ホルモン補充の有害事象として、冠動脈不全の症状の顕在化、心房細動の誘発、骨粗鬆症の進行に十分注意しなくてはならない。

7. 妊娠と甲状腺機能低下症

甲状腺機能低下症が明らかな場合、不妊、流早産、妊娠高血圧症候群、常位胎盤早期剥離などのリスクが増加するが、LT4製剤の投与によりそのリスクが軽減することが知られている^{7, 8, 9)}。また、甲状腺ホルモン補充中、妊娠時は児の発育のためにホルモン需要量が非妊娠時の1.3～1.5倍に増大するため、補充量の増量が必要となる。TSH値を指標にその補充量が調節される。妊娠に関連したLT4製剤治療中の慢性甲状腺炎の管理を表3に示す¹¹⁾。

潜在性甲状腺機能低下症と流早産などの妊娠転機、甲状腺自己免疫と流早産の関連性が明らかになりつつある。そのため妊娠時には通常と異なる

表3 妊娠に関連したLT4製剤治療中の慢性甲状腺炎の管理¹¹⁾

妊娠前のコントロール目標	TSH値<2.5 μ U/mLとなるようLT4調節
妊娠成立後のLT4増量	・妊娠テスト陽性で、25～30%の増量か、1日量を週に9日分に増量する ・LT4増量は、通常は妊娠4～6週までに増量
妊娠中LT4治療のTSH値の指標	TSH値を各妊娠三半期の基準値内もしくは下記基準内に正常化 ・妊娠第1三半期(～13週) : 0.1～2.5 μU/mL ・妊娠第2三半期(14～27週) : 0.2～3.0 μU/mL ・妊娠第3三半期(28週～) : 0.3～3.0 μU/mL
TSH値モニタリングの頻度	TSH値を妊娠第1三半期は4週間ごとにモニタリングし、妊娠26～32週の間に母体のTSH値を最低1回はチェック
産後LT4量の調整	出産後、LT4は妊娠前の量に減量
産後TSH値フォローの時期	出産後6～12週と6ヶ月時点、または臨床的に必要な時期

LT4：レボチロキシン

TSH値の基準を用いた甲状腺機能のコントロールが必要と考えられている。

妊娠12週までにスクリーニングされた抗TPO抗体が陰性の潜在性甲状腺機能低下症患者において、TSH 2.5 μ U/mL未満の3481名とTSH 2.5～5.0 μ U/mLの642名を比較した結果、流死産がTSH 2.5 μ U/mL未満群の3.4%と比べTSH 2.5～5.0 μ U/mL群では6.1%と有意に高率なことが示された¹²⁾。一方、メタアナリシスにおいて甲状腺自己抗体陽性者は陰性者に比べ原因不明の不妊(オッズ比(OR) 1.5)、流産(OR 3.73)、反復性流産(OR 2.3)、早産(OR 1.9)のリスクが高く、潜在性甲状腺機能低下症または甲状腺自己抗体陽性の妊娠女性は妊娠合併症のリスクと報告されている¹³⁾。甲状腺自己抗体の存在がどのような機序で妊娠転帰に関連しているか現時点で明らかではない。

さらに、妊娠4～8週の妊婦3315名を対象とした前向きコホート研究で、甲状腺自己抗体陰性かつTSH 2.5 μ U/mL未満と比較して、①甲状腺自己抗体陽性群ではTSH 2.5 μ U/mL以上で、②甲状腺自己抗体陰性群ではTSH 5.2 μ U/mL以上で流早産リスクの有意な上昇が報告されている¹⁴⁾。

潜在性甲状腺機能低下症に対する治療介入だが、自己抗体陽性の潜在性甲状腺機能低下症の妊婦に対するLT4製剤の治療介入に関するランダム化比較試験が2010年に報告された。妊娠早期12週未満、TSH値2.5 μ U/mL以上かつ抗TPO抗

体陽性群に対するLT4製剤投与が、流早産などの妊娠転帰を改善させることが報告された¹⁵⁾。一方、TSH値 2.5 μ U/mL～正常値かつ抗甲状腺抗体陰性の潜在性甲状腺機能低下症、TSH値2.5 μ U/mL以下かつ抗甲状腺抗体陽性の場合は、症例ごとに検討が必要と考えられる。甲状腺ホルモン製剤投与は安価で副作用も少ないため、メリットを期待される場合は適応となる可能性がある。妊娠初期において十分なホルモン補充が必要なため、通常の甲状腺機能低下症の治療と比べて高用量の初期量で開始されることが多い。

8. 甲状腺腫瘍

頸部の結節を自覚して受診する患者は少ない。一方、頸動脈超音波、胸部CT、MRI、PETなどの画像検査で偶発的に甲状腺腫を指摘され受診する場合も増加している。

甲状腺腫瘍は良性腫瘍、悪性腫瘍、その他に大別される。悪性腫瘍は乳頭癌、濾胞癌、低分化癌、未分化癌、それに甲状腺濾胞細胞由来ではない髄様癌と甲状腺悪性リンパ腫がある。生命予後が良好な乳頭癌が約90%を占める。

腫瘍の大きさが急激に変化するものとして、未分化癌と悪性リンパ腫が挙げられる。この場合、急ぎ専門医への紹介が望まれる。

甲状腺腫を認めた場合、甲状腺超音波が第一選択であり、びまん性と結節性に分けられる。さらに結節性は、1.充実性、2.嚢胞性、3.甲状腺外腫

瘤・リンパ節転移に大別される。良悪性の診断に穿刺吸引細胞診は不可欠だが、全例に施行されるわけではない。甲状腺結節取扱いガイドラインは細胞診の適応基準を以下推奨している¹⁶⁾。

1、充実性結節：

①20mm径より大きい結節

②5mm～20mm径において、10mm径以上では超音波検査で何らかの悪性を示唆する所見がある場合、5mm径以上では強く悪性を疑う場合。5mm径未満は経過観察とする。

2、嚢胞性病変：嚢胞内の充実性成分が、①10mm以上や②悪性を疑う場合

3、既往歴、家族歴、臨床検査で甲状腺癌の危険因子がある場合、である。

では、悪性を示唆する超音波所見とはどのような場合か。①形状不整、②境界不明瞭・粗雑、③内部低エコー・不均一、④微細多発高エコー（石灰化）、⑤不整な境界部低エコーの存在/境界部低エコーの欠如である。ただし、この所見は約90%を占める乳頭癌を想定した所見であることに留意する。図6に乳頭癌のエコー像を示す。ここで粗大石灰化は必ずしも良性を意味しない。特に、粗大石灰化に接した低エコー部には注意が必要である。

一方、コロイド嚢胞ではコレステリン結晶による点状の高エコーをよく伴う、良性として経過観察される（コメットサイン：図7）。

甲状腺悪性リンパ腫は橋本病をベースに発生する。橋本病1万人中に16人に発症するとの報告も

あり、橋本病の治療中に甲状腺腫の大きさが急激に増大した場合に鑑別が必要である¹⁷⁾。超音波上で特徴的な嚢胞に近い低エコー腫瘍を呈し、後方エコーの増強を認める。

びまん性の甲状腺腫大の中に、びまん性硬化型乳頭癌があり橋本病との鑑別が問題となる。乳頭癌の亜型であり、エコー上の多発点状高エコー、リンパ節転移が特徴的である。若年者に多い。

穿刺吸引細胞診は乳頭癌の診断に非常に有用であり、超音波検査と細胞診で術前の診断がほぼ確定する。一方、穿刺吸引細胞診における診断の最大の問題は濾胞癌と良性の濾胞腺腫が鑑別不能な点であり、「鑑別困難」と判定される。濾胞癌は術後の組織診断が、①被膜浸潤、②脈管浸潤、③転移を示す場合で診断されるからである。

甲状腺腫瘍の診断に血液検査が有用かどうか。髄様癌においてカルシトニンの上昇は特徴的であるが、甲状腺腫瘍全例のスクリーニング検査としては推奨されていない¹⁶⁾。髄様癌の疑いがあるとき、原因不明の高CEA血症がある場合、家族歴がある場合には測定が勧められる。サイログロブリン（Tg）は、甲状腺癌全摘術後の腫瘍再発のマーカーとして有用であり用いられている。しかし、甲状腺結節性病変の良性悪性を鑑別することはできない、多くの良性疾患でも高値を示すからである。ただし、Tgが1000ng/mL以上の異常高値を示す場合に、転移巣（骨転移など）の存在を示唆することがある¹⁶⁾。

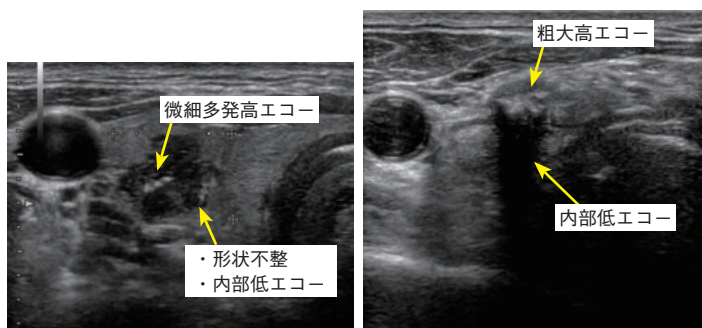


図6 甲状腺乳頭癌の超音波像

A. 形状不整、内部低エコー、微細多発高エコーを認める
B. 粗大高エコー、接した低エコー部に乳頭癌を認めた

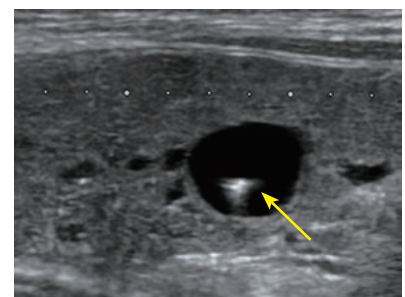


図7 コメットサイン
コロイド嚢胞を示唆する

まとめ

日常診療において甲状腺疾患を見落とさないことは、甲状腺疾患の存在をまず疑う事である。甲状腺中毒症は発症年齢、性別により症状が異なる。甲状腺機能低下症の訴えは非特異的なものが多く、積極的に見つけなくてはならない。血液検査においてフィードバックが正常に働いている時、甲状腺機能を最も鋭敏に反映するTSHの測定だけでも有用な情報となる。また、一般生化学検査、特にコレステロール値、CK値、ALP値が甲状腺疾患を疑う手がかりとなる。

専門医に紹介すべき病態として、バセドウ病では抗甲状腺薬による副作用出現例や難治症例、本稿では取り上げていないがバセドウ眼症合併例、甲状腺クリーゼを疑う例がある。また、フィードバックに合致しない検査値のパターンが持続しSITSHを疑う場合も、コンサルトが望ましい。腫瘍に関しては20mm径以上の結節、10mm以上で悪性を疑う結節を持つ例は、特に穿刺吸引細胞診が必要となる。さらに、妊娠を望む場合または妊娠中に診断された甲状腺中毒症および潜在性を含む甲状腺機能低下症もコンサルトが望ましいと考えられる。

[COI] (本稿の内容に関して開示すべきものはない。)

文 献

- 1) 日本甲状腺学会. 甲状腺疾患診断ガイドライン2013 : <http://www.japanthyroid.jp>
- 2) バセドウ病治療ガイドライン2011 : 日本甲状腺学会(編)、南江堂
- 3) Nakamura H, Noh JY, Itoh K, et al. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 92 : 2157-2162.2007
- 4) 荒田尚子. 抗甲状腺薬に関するPOEMスタディの概要. *日臨* 70 : 1976-1982. 2012
- 5) Amino N, Tada H, Hidaka Y. Postpartum autoimmune thyroid syndrome : a model of aggravation of autoimmune disease. *Thyroid* 9 : 705-713.1999
- 6) Kasagi K, Kousaka T, Higuchi K, et al. Clinical significance of measurements of antithyroid antibodies in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis : comparison with histological findings. *Thyroid* 6 : 445-450. 1996
- 7) Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 21 : 1081-1125.2011
- 8) De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum : an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 97 : 2543-2565.2012
- 9) Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults : cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 18 : 988-1028.2012
- 10) Huber G, Staub JJ, Meier C, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism : prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 87 : 3221-3226.2002
- 11) 荒田尚子. *Hospitalist 特集代謝内分泌* 4 : 70-75.2016、メディカル・サイエンス・インターナショナル
- 12) Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 95 : E44-48.2010
- 13) van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, et al. Significance of (sub) clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy : a systematic review. *Hum Reprod Update* 17 : 605-619.2011
- 14) Liu H, Shan Z, Li C, et al. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage : a prospective cohort study. *Thyroid* 24 : 1642-1649.2014
- 15) Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 95 : 1699-1707.2010
- 16) 甲状腺結節取扱い診療ガイドライン2013 : 日本甲状腺学会(編)、南江堂
- 17) Watanabe N, Noh JY, Narimatsu H, et al. Clinicopathological features of 171 cases of primary thyroid lymphoma : a long-term study involving 24553 patients with Hashimoto's disease. *Br J Haematol* 153 : 236-43.2011.