

甲状腺腫瘍の診断・治療 -内科医としてのアプローチ

いとう みつる みやうち あきら
伊藤 充*, 宮内 昭*

* 医療法人神甲会 隈病院

Key words 甲状腺腫瘍 (thyroid tumor), 超音波検査 (ultrasonography), 穿刺吸引細胞診 (fine-needle aspiration biopsy), 甲状腺微小乳頭癌 (papillary thyroid microcarcinoma)

はじめに

甲状腺腫瘍は、前頸部の腫瘍として患者が自分で気付く、家族や知人に指摘される、あるいは医師の触診で発見され、通常は特に症状はない。最近では、超音波を用いての甲状腺検診、頸動脈検査のための超音波検査、頸部・胸部CT、頸椎MRI、あるいはPET等の画像診断で発見されることも多い。甲状腺腫瘍の大部分は良性腫瘍であり、この場合、圧迫症状を呈するか甲状腺機能亢進症を来さないかぎり治療の必要はない。治療を要する甲状腺癌を見落とさないように検査・診断を進めることが重要である。甲状腺腫瘍を鑑別診断する際には、良性・悪性の区別のみではなく、組織型診断をつけること、さらに、悪性であれば進行度を判定することが必要である。なぜなら、甲状腺悪性腫瘍は病理組織型によって性

質が大きく異なるため、術前に組織型診断をつけ、それに応じた治療が必要となるからである。

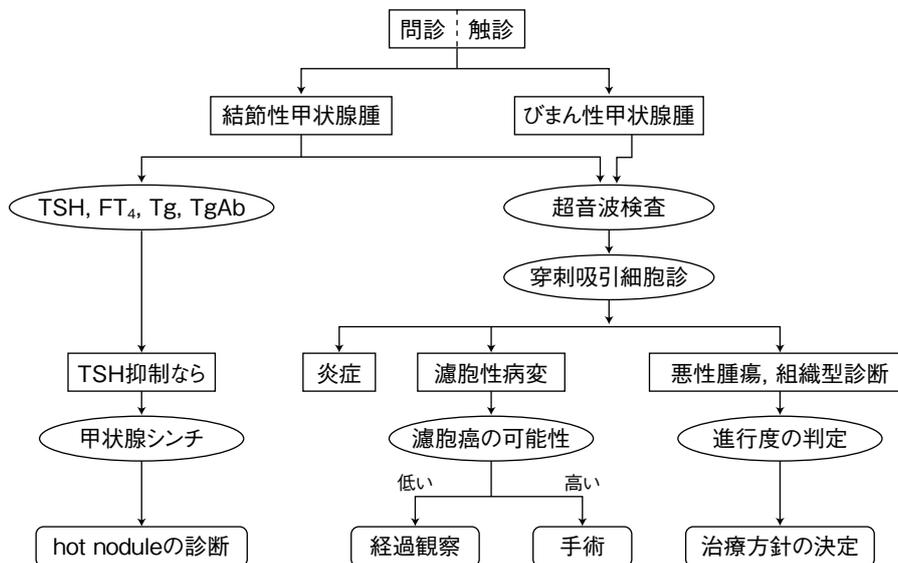
甲状腺腫瘍の診断手順

効率のよい診断手順を図1¹⁾に示す。

1. 問診

腫瘍の大きさの変化、痛みの有無、声の変調、家族性発生、放射線被ばくを聞く。甲状腺癌は増殖が緩徐であり、大きさの変化に数年を要するのが普通である。数ヶ月で増大するものは、未分化癌や甲状腺悪性リンパ腫を考える。もっと早く増大するものは、嚢胞や腫瘍内出血が疑われる。痛みや圧痛を伴うものは、未分化癌、甲状腺髄様癌の一部、腫瘍内出血の他に、亜急性甲状腺炎や急性化膿性甲状腺炎が鑑別疾患として挙げられる。

図1. 甲状腺腫瘍の診断手順 (文献1から改変)



嚔声の出現は悪性腫瘍を示唆する。高度の局所進行癌では、呼吸困難や嚔下障害を来すことがある。家族性の甲状腺腫瘍としては、髄様癌が有名であるが、乳頭癌、濾胞癌、腺腫様甲状腺腫も家族性に発生することがある。小児期の放射線被ばくは、甲状腺癌のリスクを著しく高める。

2. 触診

腫瘍が甲状腺のものか、甲状腺外のものかを鑑別するには、唾を飲み込ませながら触診する。甲状腺腫瘍は嚔下による喉頭の移動と共に動く。このとき、腫瘍と気管や喉頭との間に可動性の制限があるかどうか注意到注意する。甲状腺が全体にほぼ一様に腫大しているものは、びまん性甲状腺腫と呼ばれ、慢性甲状腺炎、バセドウ病などが考えられる。甲状腺の一部のみが腫大しているものは、結節性甲状腺腫と称され、腫瘍性病変の可能性が高い。また、リンパ節の腫脹がないかにも注意する。

3. 最初に行うべき検査

甲状腺腫瘍を疑う場合に最初に行うべき検査には、TSH、FT₄、サイログロブリン (thyroglobulin : Tg)、サイログロブリン抗体 (thyroglobulin antibody : TgAb)、頸部超音波検査および頸部軟 X 線撮影が含まれる。Tg 値は、腫瘍が良性か悪性かの鑑別にはあまり役立たないが、この値が高い場合は濾胞癌の可能性があり、一度は測定すべきである。その際 TgAb があると Tg 値の信頼性が低下するので、抗体の有無をチェックしておく。超音波検査は腫瘍性病変の有無、良性悪性の鑑別、甲状腺外への浸潤の有無、リンパ節の腫大や転移の診断に非常に有用である。必要ならエコーガイド下穿刺吸引細胞診を行うことができるのも大きい利点である。頸部軟 X 線撮影側面像では、石灰沈着の有無とそのパターンから良性・悪性の判別の参考となり、正面像では、気管の変位や声帯の変形 (声帯麻痺) の有無をみる。小さい腫瘍では省略することがある。

4. TSH が抑制されていたら

TSH 値が抑制されていたら、放射性ヨード甲状腺摂取率測定と甲状腺シンチ撮影を行う。腫瘍がホッ

ト (中毒性腺腫) であるか、腫瘍以外の甲状腺に集積している (バセドウ病) かをみる。

5. 穿刺吸引細胞診

最も重要な検査は、穿刺吸引細胞診である。穿刺吸引細胞診は触診でも行われるが、超音波ガイド下で行った方がより正確である。小さい腫瘍、びまん性甲状腺腫内の腫瘍、嚔胞や石灰化を伴う腫瘍は超音波ガイド下に適切な部分を狙って正確に穿刺し細胞を採取する²⁾。細胞診を行うと血清 Tg 値は上昇するので、細胞診を行う前に採血を行うべきである。

甲状腺には、表 1 に示すように種々の発生母細胞から様々な組織型の悪性腫瘍が発生し、それぞれ生物学的性質が異なり、したがって適切な治療方法も異なる。術前診断の目標は、単に良性・悪性の鑑別だけではなく、組織型診断をつけることである。そのためにも最も有用なものが、細胞診である。ただし、細胞診では濾胞癌の診断は難しい場合が多い。

6. 悪性であれば進行度の診断

悪性腫瘍と判明したら局所浸潤の程度と遠隔転移の有無を調べる。CT スキャン、MRI、Tl シンチ、PET などの腫瘍シンチは、この段階で実施するのがよい。必要なら気管ファイバースコープや食道透視も加える。

良性腫瘍の取り扱い

上記の検査で良性と診断された場合は、一般的には年 1～2 回程度の定期的フォローでよい。ただし少数であるが、濾胞癌が紛れ込んでいる可能性があることに、十分注意する必要がある。

手術の適応とされるのは、①濾胞癌の可能性が高いもの、②自律性機能性結節 (いわゆる Plummer 病) および過機能結節、③縦隔甲状腺腫、④美容上あるいは圧迫症状のため、患者が手術を希望する場合である。縦隔甲状腺腫は圧迫症状を呈しやすく、良性・悪性の鑑別が困難であり、かつ経過観察が容易なので一般的には手術が勧められる。機能性結節については、従来手術が多かったが、放射性ヨード内

表1. 甲状腺腫瘍の組織発生と分類

大分類	発生母地			
	濾胞細胞	C 細胞	リンパ系	その他 (迷入胸腺組織等)
過形成	腺腫様甲状腺腫 腺腫様結節*	C 細胞過形成**		
良性腫瘍	濾胞腺腫			奇形腫
悪性腫瘍	乳頭癌 濾胞癌 低分化癌 未分化癌	髄様癌	悪性リンパ腫	CASTLE*** SETTLE

* 腺腫様甲状腺腫の結節が 1 個ないし数個しかないとき腺腫様結節と呼ぶ

** 遺伝性甲状腺髄様癌で見られる前癌病変

*** 甲状腺内胸腺腫として我が国から最初に報告された腫瘍

表 2. 甲状腺微小癌の取扱い (隈病院におけるガイドライン 1994 年 一部抜粋)

<p>e. 腫瘍径が 0.5cm 以上、1cm 以下の微小乳頭癌</p> <p>a. 原則として経過観察でよいことを説明する</p> <p>b. 以下の場合には手術を勧める</p> <ul style="list-style-type: none"> 周囲の臓器に浸潤があるもの 反回神経に接しているもの 細胞診で異型性が強く、低分化癌が疑われるもの 明らかなるリンパ節転移があるもの 経過観察中に腫瘍が増大するもの <p>c. 患者が希望する場合は手術する</p>	<p>f. 腫瘍径が 0.5cm 未満の微小癌の可能性のある腫瘍</p> <p>a. 原則的に細胞診は行わない</p> <p>b. 以下の場合には細胞診を行う</p> <ul style="list-style-type: none"> 対側葉転移あるいは多発が疑われる病巣 オカルト癌の原発巣の探索 反回神経に接しているもの 経過観察中に腫瘍が増大するもの 紹介医または患者が希望する場合
--	--

用療法もよい適応である。

嚢胞成分が多い良性結節の大部分は腺腫様結節であり、通常は穿刺排液などで経過をみている。当院では、圧迫症状があるか、美容上問題があり、数回の穿刺排液で再発するものについては、経皮的アルコール注入療法 (PEIT) の適応としている。超音波ガイド下に、充実性部分や栄養血管付近にエタノールを注射する。痛みが伴うことがあり、アルコールが甲状腺背面に漏洩すると反回神経麻痺を来す可能性がある。

甲状腺ホルモンの投与による TSH 抑制療法も行われることがあるが、その有効性は低く、長期間の投与では骨粗鬆症や心房細動のリスクがあるとされている。実施にあたっては、メリットとデメリットを勘案する必要がある。

悪性腫瘍の取り扱い

甲状腺悪性腫瘍としては、濾胞細胞由来の乳頭癌と濾胞癌、C 細胞由来の髄様癌、リンパ系細胞由来の悪性リンパ腫、胸腺細胞由来の CASTLE 等がある。また、乳頭癌と濾胞癌は、まれに悪性度が非常に高い未分化癌に転化することがある。

1. 乳頭癌

最も頻度が高い癌で、本邦では甲状腺癌の約 90% を占める。砂粒状石灰化等特徴的所見を示し、穿刺吸引細胞診にて比較的容易に診断できる。乳頭癌は進行が非常に緩徐であるため、最大径が 1cm 以下の微小癌については、リンパ節転移や遠隔転移が画像上明らかでなく、かつ気管や反回神経近傍に癌が位置していなければ、超音波による半年毎の経過観察でもよいと考えられる。隈病院では、1993 年以降、表 2 のガイドラインに沿って、患者に手術と経過観察の 2 つを選択肢として提案してきた。経過観察を選択した 340 人を検討した成績では、10 年間の経過観察で、84% の症例で腫瘍は不変あるいは縮小し、リンパ節転移が出現したものはわずか 3.4% であった³⁾。経過観察中に遠隔転移を生じたり、癌死した症例はなく、癌が増大・進行する徴候が認められた時点で

手術を検討すればよい。

2. 濾胞癌

甲状腺癌の約 5% を占める濾胞癌の診断は困難である。超音波、細胞診とも、濾胞腺腫や腺腫様結節と類似した所見を呈することが多いためである。濾胞癌の可能性が高い因子としては、細胞診でクラス 3 以上、超音波所見でクラス 3 以上、血中サイログロブリン値 1,000ng/mL 以上、腫瘍径 4cm 以上などである。また、エラストグラフィで硬いものも濾胞癌の可能性が高いと報告されている。

3. 低分化癌

低分化癌は乳頭癌、濾胞癌の低分化腫瘍であり、いずれも濾胞細胞由来である高分化癌 (乳頭癌、濾胞癌) と未分化癌の中間に位置するものである。病理学的にも腫瘍の性質も両者の中間である。生物学的特性として、ヨードの集積性は低下し、TSH に対する反応性は保持していても TSH 抑制療法の腫瘍増殖抑制効果は乏しく、血中 Tg 値は腫瘍の量に比して不釣り合いに低値となる。

4. 髄様癌

髄様癌は濾胞傍細胞 (C 細胞) から生じる。超音波検査で悪性を疑わず所見を示すことが多いが、ほとんどの症例で細胞診所見が参考になる。髄様癌の腫瘍マーカーとしては、カルシトニンと癌胎児性抗原 (carcinoembryonic antigen : CEA) があり、細胞診で髄様癌が疑われた場合、血中カルシトニンと CEA を測定し、診断を確定する。髄様癌と診断されれば、RET 遺伝子の変異を検索する。変異がなければ特発性であり、変異があれば遺伝性髄様癌である。後者の場合、MEN であるか否かを検索する必要がある。副腎等の精査が必要となる。また、家族調査も必要となる。

5. 悪性リンパ腫

慢性甲状腺炎に伴う甲状腺に浸潤するリンパ系細胞から生じると考えられている。比較的急速に増大する結節性あるいはびまん性の甲状腺腫であり、超音波検査で入道雲のように周囲を圧排して増殖する低エコー域や一見嚢胞様の低エコー域を呈し⁴⁾、細胞診で多数の異型リンパ球が認められた場合、本症

が疑われる。生検を行い、病理学的診断に加えて、JH 遺伝子再構成や CD45 ゲーティングによる κ , λ 鎖の偏りの有無を調べ、診断の補助とする。

6. CASTLE (Carcinoma showing thymus-like differentiation), SETTLE (Spindle cell tumor with thymus-like differentiation)

頻度は 0.1% とまれであるが、胸腺上皮への分化を示す悪性腫瘍であり、我々が甲状腺内胸腺腫 (intrathyroidal epithelial thymoma: ITET) として最初に報告した腫瘍である⁵⁾。甲状腺に迷入ないしは甲状腺近傍の胸腺細胞から生じたと考えられる。病理組織学的には、扁平上皮癌に似ているが予後は比較的良好である。SETTLE は上記に類縁した紡錘形細胞からなる腫瘍でありさらにまれである。

7. 未分化癌

乳頭癌、濾胞癌などが未分化転化して生じる極めて悪性度の高い悪性腫瘍である。腫瘍は急速に増大し、しばしば壊死や出血を伴う。高齢者で以前からあった甲状腺腫瘍が急に大きくなった場合には未分化癌を疑うべきである。局所浸潤、転移のいずれも起こしやすく、しばしば局所の炎症所見、疼痛、血

沈充進、白血球増多を伴う。診断後 6 ヶ月生存率は 50%、1 年生存率は 10% である。

おわりに

甲状腺腫瘍を診療する上でプライマリ・ケアを担う内科医にとって臨床的に重要と考えられる項目について概説した。参考となれば幸いである。

文献

- 1) 宮内 昭: 甲状腺腫瘍性病変. 内科 2010; 105: 1523-1528
- 2) Yokozawa T, Fukata S, Kuma K, Matsuzuka F, Kobayashi A, Hirai K, Miyauchi A, Sugawara M: Thyroid cancer detected by ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. World J Surg 1996; 20: 848-853
- 3) Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, Tomoda C, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A: An observation trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. World J Surg 2010; 34: 28-35
- 4) Ota H, et al: Usefulness of ultrasonography for diagnosis of malignant lymphoma of the thyroid. Thyroid 2006; 16: 983-987
- 5) Miyauchi A, Kuma K, Matsuzuka F, Matsubayashi S, Kobayashi A, Tamai H, Katayama S. Intrathyroidal epithelial thymoma: an entity distinct from squamous cell carcinoma of the thyroid. World J Surg 1985; 9: 128-135