

—症例から学ぶ—

バセドウ病に甲状腺髄様癌を合併した1例について

五十嵐健人 石川 久美 赤須 東樹 清水 一雄

日本医科大学外科学 (内分泌外科)

A Case of Medullary Thyroid Cancer with Graves' Disease

Takehito Igarashi, Kumi Ishikawa, Haruki Akasu and Kazuo Shimizu

Department of Surgery, Division of Endocrine Surgery, Nippon Medical School

Abstract

Most of the thyroid cancer associated with hyperthyroidism is papillary thyroid cancer. Medullary thyroid cancer (MCT) with hyperthyroidism case is reported extremely rare. We report a 63-year-old female with a MCT discovered during following-up for Graves' disease. We also review the recent therapeutic guideline for Graves' disease and the management of the thyroid nodules based on the clinical evaluation of this case.

(日本医科大学医学会雑誌 2007; 3: 39-43)

Key words: Graves' disease, medullary thyroid cancer (MCT)

緒言

頻脈、手指振戦や発汗増加などの症状を訴えて外来に来院するバセドウ病患者は日常診療上、決してまれな症例ではない。さらに、高血圧患者などへ動脈硬化判定のため頸動脈エコーがスクリーニングとしてなされ、偶発的に甲状腺に結節性病変を指摘される症例が増加する傾向にある。このように、日常診療において内分泌専門外来ではなくても甲状腺疾患に出会う機会は増えてきている。われわれはバセドウ病に髄様癌を合併した極めてまれな症例を経験したが、この症例を通じて、甲状腺疾患の中でも代表的なバセドウ病と甲状腺結節性病変診断の進め方と治療方針について考察し、さらに甲状腺髄様癌の鑑別診断やバセドウ病合併甲状腺髄様癌の文献的考察を行う。

症例

63歳女性。家族歴や既往歴に特記事項なし。動悸を主訴に近医を受診。甲状腺機能亢進症と診断され、抗甲状腺剤（メルカゾール）15 mgを投与された。投与開始後1カ月甲状腺機能は順調にコントロールされてきた。同医院にて経過観察目的に頸部エコー検査を施行したところ、甲状腺左葉に結節を指摘（**図 1-A**）され、同病変精査のためA病院に紹介された。A病院にて同部位に対しエコー下吸引細胞診（FNA）を施行された。結果はClass IIIb（**図 1-B**）で甲状腺乳頭癌を疑い、手術目的にて当科紹介となった。当科初診時の検査所見はTSH 0.056 μ U/ml, FT3 3.26 pg/ml, FT4 1.51 ng/ml, TR-Ab 39.5%, CEA 7.1 ng/ml, カルシトニン 4,000 pg/ml, サイログロブリン 86 ng/mlであった。甲状腺機能はメルカゾールにより潜在的機能亢進状態に改善していたが、CEAの高

Correspondence to Takehito Igarashi, Department of Surgery, Division of Endocrine Surgery, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: takehito@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

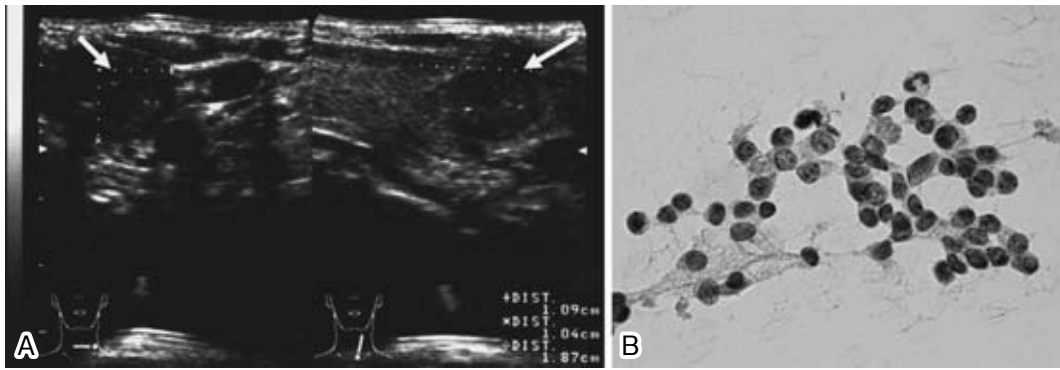


図1

A: 頸部超音波検査

甲状腺左葉に内部に微細石灰化を伴う低エコー像を認める。周囲の境界は不明である。

B: 吸引細胞診

核内封入体を伴う細胞が認められる。甲状腺乳頭癌を疑わせる。

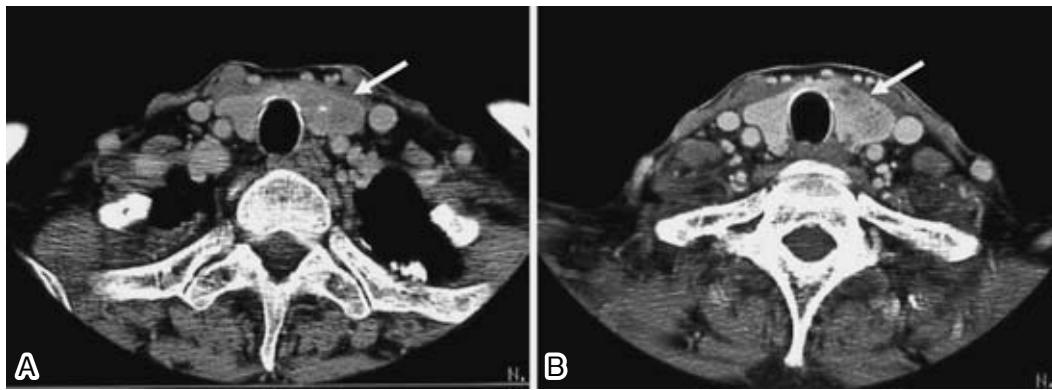


図2

A: 単純頸部 CT B: 造影頸部 CT

甲状腺左葉に腫瘍陰影を認め、造影 CT にて腫瘍はエンハンスされている。

値とカルシトニンの異常高値を認めた。甲状腺左葉の結節性病変(図2)は乳頭癌ではなく、極めてまれであるが、髓様癌の疑いが高くなった。多発性内分泌腺腫症を鑑別するために家族歴の詳細な聴取と副腎機能および副腎病変に対する画像診断を進めた。家族歴に異常なく、および副腎病変は認められなかった。バセドウ病に合併した散発性髓様癌と診断し手術となった。術式はバセドウ病の治療目的と髓様癌に対する根治性の観点から甲状腺全摘出術(図3)と中心区域リンパ節郭清術を施行した。術後は主たる合併症はなく経過した。LT4(チラージンS)100 μ g/日にて甲状腺機能は正常に保つことが可能となった。また、CEAやカルシトニンは術後早期より低下し、図4のごとくに推移した。術後半年以上経過するが現在再発の兆候はない。

バセドウ病

バセドウ病患者にみられる種々の病態を引き起こす

主たる原因は、甲状腺刺激ホルモン(TSH)受容体に対する自己抗体が産生されることである。この抗体が甲状腺を常に刺激することにより甲状腺ホルモンが過剰に産生され、甲状腺機能亢進症となりさまざまな症状を呈する。甲状腺機能亢進状態すなわち、TSHの低値、FT3とFT4の高値を診断し、さらにTSH受容体に対する抗体を検出することができればバセドウ病と診断可能である。治療法は、アイソトープ治療、薬物療法と手術療法の3大治療法がある。日本甲状腺学会はバセドウ病薬物治療のガイドライン2006¹⁾の中でそれぞれの治療法の方性を論じており、今後はこのガイドラインに基づいて日本でのエビデンスが形成されていくものと思われる。三大治療法について概説する。まず、アイソトープ治療であるが、甲状腺濾胞細胞が摂取されたヨードを取り込む性質を利用した方法である。具体的な治療原理は、経口摂取した放射性同位元素¹³¹Iが甲状腺に集積して甲状腺濾胞細胞を破壊する結果、甲状腺機能が是正される。1998年6月より放射線使用の規制が拡大されたことにより、アイ

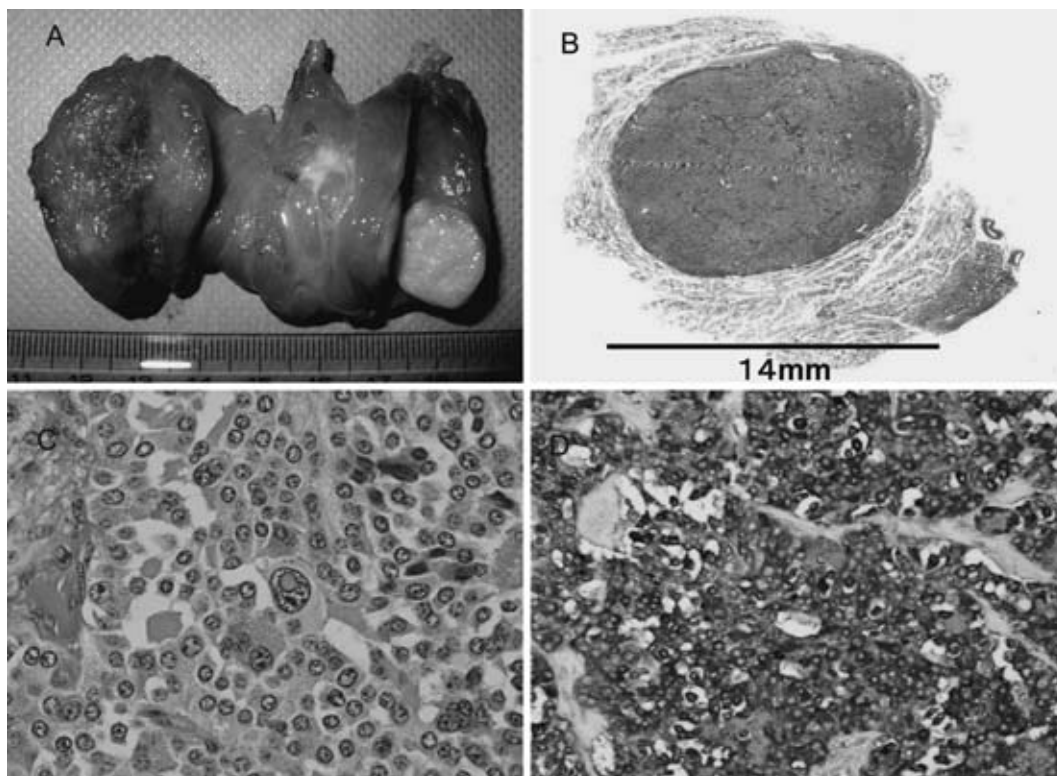


図3

A: 摘出標本：甲状腺全摘術+左側頸部リンパ節郭清 (D2a)
 襟状切開にて甲状腺に到達, 前頸筋は横切せず, 両側上極副甲状腺を温存し甲状腺全摘施行.
 T1N0Ex0: stage I 摘出された甲状腺左葉下極に充実性の腫瘍を認める.
 B: H-E 染色腫瘍ルーベ像
 腫瘍径 14 ミリで被膜を伴わず限局し明らかな脂肪・筋層内への浸潤は認めない.
 C: H-E 染色弱拡大像
 甲状腺濾胞細胞ではなく C 細胞由来の異形性の細胞.
 D: カルシトニン特殊染色
 異形性の細胞はカルシトニン染色陽性で C 細胞由来の髄様癌と診断.

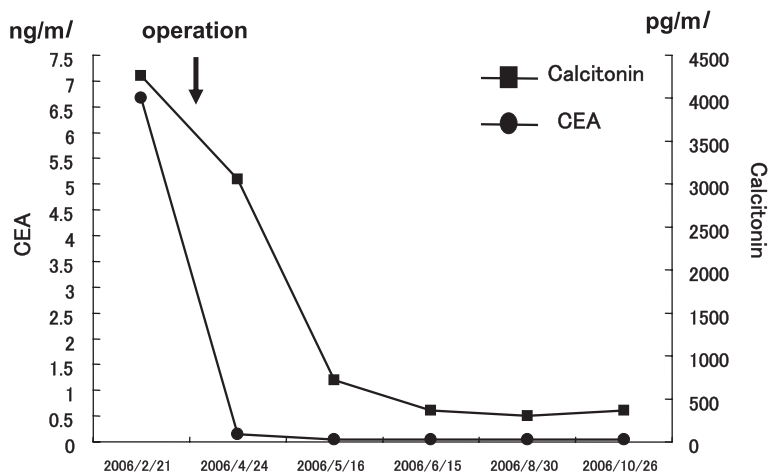


図4 カルシトニンと CEA の術前後の変化
 術前両者も高値であったが, 手術を契機に急速に低下していることが分かる. 現在まで正常範囲内で再発の兆候はない.

表1 最大腫瘍径1 cm またはそれ以上の甲状腺結節に対する診断指針

超音波所見	超音波ガイド下FNA
単結節	
微細石灰化	1 cm 以上ならば積極的に検討
充実性結節, 辺縁石灰化	1.5 cm 以上ならば積極的に検討
充実とのう胞混在, 内容物を有するのう胞	2 cm 以上ならば検討
上記以外だが増殖傾向にある	検討に値する
完全なう胞で上記以外のもの	必要ない
多発結節	上記の基準に基づき, それぞれの結節を検討

* Radiology 2005 ; 237 : 794-800 Table 2 を改変

ソート治療が外来で行えるようになったが, 諸外国に比べこの治療法を受ける患者は少ない。この治療法において妊婦は絶対的禁忌であり, 原則として18歳以下には避けることが望ましい。次に, 薬物療法であるが, 抗甲状腺薬としてガイドライン2006において早期治療効果, 副作用, コンプライアンスの面からメチマゾール(メルカゾール: MMI)を第一選択とし, 治療前のFT4値が5 ng/dl以下のバセドウ病患者にはMMI 15 mg/日を推奨している。投与開始より2カ月は2週ごとに診察することが望ましく, その都度白血球分画を含めた血液検査や肝機能の測定を行い, 重大な副作用である無顆粒球症や肝機能障害を早期に診断し薬剤の変更や別の治療法の選択をしなければならない。薬剤に対する副作用の出現により他の治療法, 特に外科的治療法も目的で当科に紹介される例は多い。最後に外科的治療法であるが, われわれが行う手術療法の適応をまとめてみると, 1) 甲状腺癌を合併した患者, 2) 副作用のため抗甲状腺薬が使用できずかつアイソトープ治療を望まない患者, 3) 甲状腺腫が比較的大きく抗甲状腺薬では寛解が望めない患者, 4) 早期に寛解を希望する患者などである。主な術後合併症は反回神経麻痺や副甲状腺機能低下症などであるが習熟した外科医が行えばその発症率は極めて低い。前述したようにバセドウ病に対するアイソトープ治療が外来にて行えるようになったが, 欧米に比べこの治療法を選択するケースが少ない日本において現在もなお手術療法の役割は大きいといえる。

甲状腺結節への診断治療アプローチ

近年, 超音波診断機器のめざましい進歩により甲状腺疾患における画像診断が向上し, 微少な結節性病変の早期診断が可能となってきた。また, 日常診療において, 高血圧患者などへ動脈硬化判定のため頸動脈エコーがなされ, 偶発的に甲状腺に結節性病変を指摘さ

れることがある。甲状腺に結節を認めた場合, どのように診断を進めて治療に結びつけていくのか考察することは大変重要である。2004年にアメリカ放射線学会における甲状腺結節の超音波診断のコンセンサス²がまとめられた。同コンセンサスに基づき結節性病変の診断指針をまとめると表1のようになる。癌の診断を見逃さないことが大変重要であるが, 現在もなお, 濾胞癌の診断を細胞診で下すことは極めて困難である。当科においては充実性結節で最大腫瘍径が3 cm以上でなおかつ血中のサイログロブリンの値が1,000 ng/mlを超えるものは手術適応とし, 最終的に病理診断を得るようにしている。また, 当科では通常のB-モードに加え, 腫瘍の弾性を客観的に評価するエラストグラフィを用いた検討³を行い良悪性の鑑別に役立てようとしている。この方法を組み合わせることにより, B-モードだけでは見逃していた病変に対する診断精度を向上させることが可能となった。甲状腺疾患の診断手段としてさらなる精度向上を目指し, 今後一般診療に普及して行くことを期待したい。

バセドウ病に合併した甲状腺癌病変

表2に示したのは本年甲状腺外科学会にて発表された2004年の甲状腺癌全国集計の結果を示している。一般的に言われているごとく甲状腺にできる癌は圧倒的に乳頭癌が多い。当然バセドウ病合併の甲状腺癌も圧倒的に乳頭癌である。文献的考察によればバセドウ病に合併した甲状腺分化癌は約0~9.8%と報告されている。そのほとんどは乳頭癌である。バセドウ病に合併した乳頭癌の場合, バセドウ病に合併していないものに比べ悪性度が高く, 転移率も高いとの報告がある⁴。その現象の理由としてバセドウ病患者のサイトカイン特にIL4がその役割を果たしていると思われる。甲状腺乳頭癌細胞にはIL4受容体が存在しており, バセドウ患者はIL4が優位になっているため, IL4

表2 日本甲状腺外科学会甲状腺悪性腫瘍登録委員会による全国集計～2004年症例の内訳～

乳頭癌	2,678例 (93%)
濾胞癌	139例 (5%)
髄様癌	38例 (1%)
未分化癌	39例 (1%)

受容体を介したシグナルが細胞内へ伝達される。このシグナルは抗アポトーシス作用を有するため細胞増殖が維持され、さらにその結果として転移率が高まるのではないかと考えられている⁴。表2に示すように甲状腺専門施設の全国集計でも甲状腺髄様癌(MTC)は比較的めずらしい癌である。MTCは次の4種類に分類される。1) 散発性、2) 多発性内分泌腺腫症(MEN) 2A型、3) 多発性内分泌腺腫症(MEN) 2B型、4) 非MEN家族性髄様癌(FMCT)。MTCは神経稜由来の傍濾胞細胞(C細胞)から発生し、カルシトニンやCEAを生産、分泌する。したがってカルシトニンやCEAの異常値を有する甲状腺結節を診た場合、甲状腺髄様癌を疑い、前述のいずれの分類に属するか診断をしなければならない。そのため、家族歴の詳細な聴取を行い遺伝性の有無を判断し、副腎および副甲状腺病変の有無も診断しなければならない。現在、MENの責任遺伝子(RET遺伝子)が発見され、外注でこの遺伝子診断を行うことができる。しかし、詳細な家族歴の聴取なくまた、遺伝子カウンセリングの受診なく、安易に遺伝子診断を行うことは慎まなければならない。今回われわれが経験した症例は初診時の検査にてカルシトニンとCEAの異常高値を認めている。そのため、詳細な家族歴の聴取を行い、副腎の精査を行った。副腎病変の有無は大変重要である。なぜならば、もしMENであった場合、褐色細胞腫を合併していることが多く、合併していた場合、甲状腺髄様癌の手術より先に褐色細胞腫を治療しておかなければならない。褐色細胞腫の存在を見逃し手術を行えば術中異常高血圧を来し、循環動態のコントロールに難渋し思わぬ合併症に遭遇する。今回われわれが経験したバセドウ病に合併した髄様癌は極めてまれである。文献上15例の報告⁵があるが、そのうち4例は甲状腺中毒性結節の髄様癌合併症例であるため、純粹にバセドウ病に合併した髄様癌症例は11例である。したがって、今回の症例は12例目の報告となる。約20～25%の甲状腺機能亢進症の患者に結節性病変が合併するといわれている。その結節を術前に確定診断を下すことは大変重

要である。充実性結節に対しFNAの有用性は否定できないが、時に濾胞性腫瘍のごとく良悪性の鑑別診断困難な症例も散見される。症例数は少ないが髄様癌を念頭に入れた鑑別診断を考慮しCEAやカルシトニンの測定は大変意義があると思う。希少な症例の診断といえども細胞診やCEAやカルシトニンの測定を組み合わせることは確診率を向上させることができる。当科では甲状腺疾患を専門としている性格上、初診時に結節性病変症例全例に対してCEAやカルシトニンの測定をスクリーニング検査の中に組み込んでいる。このことにより髄様癌の見逃しを防いでいる。外科的治療は治療上必要であるが侵襲を患者に加える。したがって、不必要な手術を避けるため術前診断の確診率を高めることは外科医のみならず医師としての責務である。今回われわれは、極めて極めてめずらしい症例であるが、術前に診断を下し適切な治療を行えた症例を経験したが、基本に忠実な鑑別診断の重要性を改めて感じさせられた。

診療のポイント：甲状腺疾患を診る場合、甲状腺機能の異常と甲状腺の形態学的異常を合わせて検討していかなければならない。FNAを適切に施行すると同時に様々なマーカーを測定し鑑別診断を進めて行くことが重要である。

文 献

1. 日本甲状腺学会編集：バセドウ病薬物治療のガイドライン2006, 2006：南江堂 東京。
2. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, Cronan JJ, Doubilet PM, Evans DB, Goellner JR, Hay ID, Hertzberg BS, Intenzo CM, Jeffrey RB, Langer JE, Larsen PR, Mandel SJ, Middleton WD, Reading CC, Sherman SI, Tessler FN: Management of Thyroid Nodules Detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology* 2005; 237: 794-800.
3. 田中久美, 福成信博, 伊藤公一, 清水一雄：MEDIX 2004; 41: 7-10.
4. Vella V, Mineo R, Frasca F, Mazzone E, Pandini G, Vigneri R, Belfiore A: Interleukin-4 Stimulates Papillary Thyroid Cancer Cell Survival: Implications in Patients with Thyroid Cancer and Concomitant Graves' Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2880-2889.
5. Habra MA, Hijazi R, Verstovsek G, Marcelli M: Medullary Thyroid Carcinoma Associated with Hyperthyroidism: A case Report and Review of the Literature. *THYROID* 2004; 14: 391-396.

(受付：2006年12月28日)

(受理：2007年1月16日)