

甲状腺の悪性腫瘍

Thyroid Tumor

[要旨] 甲状腺の悪性腫瘍確定診断に要する検査はUSとABCである。髄様癌の診断には腫瘍マーカーのCEA、カルシトニンが有用である。未分化癌、悪性リンパ腫の確定診断にはABCでは鑑別が困難で、生検が必要な場合がある。予後が悪いので、早急に診断し治療する必要がある。ヨードシンチは甲状腺腫瘍の質的診断には有用ではないが、機能性結節の部位診断には必要な検査である。PET検査でも甲状腺癌が発見されるが、False positiveもFalse negativeも存在する。甲状腺全摘後は甲状腺機能だけでなく、血中カルシウム、副甲状腺ホルモン(PTH)の測定も必要である。甲状腺癌の術後TSH suppression目的の甲状腺ホルモンの内服には賛否両論がある。甲状腺半切では機能低下になることはまずない。亜全摘、全摘では甲状腺ホルモンの補充が必要である。したがって手術後外来では甲状腺機能検査(TSH, FT3, FT4, Tg)と血中カルシウムを2,3カ月に1回チェックする必要がある。甲状腺癌の治療に抗癌剤を使用することは保険適応外であるので、副作用チェックも長期甲状腺ホルモン内服によるものだけである。乳頭癌は本邦では甲状腺癌の中で最も多くおよそ90%を占める。診断は穿刺吸引細胞診、超音波検査などで、95%以上確定診断がつく。濾胞癌は約6%であるが、術前診断は困難である。リンパ節転移の頻度は低く、血行性転移を起こす傾向がある。未分化癌は0.9%を占め、予後はきわめて不良である。髄様癌は特に遺伝性の取り扱いが専門医に任せたいと考える。悪性リンパ腫は甲状腺濾胞細胞由来ではないので、統計から除外されているが、甲状腺癌の1~3%といわれており、病期のすすんだ症例は血液内科に治療を任せる疾患である。

[キーワード] 甲状腺癌, 穿刺吸引細胞診, 手術, TSH suppression, 腫瘍マーカー

疑うべき臨床症状

甲状腺に結節を認めた場合、痛みの有無、充実性か嚢胞性か単発か多発かを触診で評価する。固い結節は悪性を疑うが、嚢胞でも固く触れる場合がある。亜急性甲状腺炎でも固い結節が認められるが、圧痛、自発痛を伴う。通常未分化癌以外は悪性腫瘍で痛みを伴うことは稀で、炎症所見もないので、鑑別は容易である。嚙声は悪性腫瘍を疑う症状で左右どちらか一方の反回神経麻痺でも出現する。両側反回神経麻痺は呼吸困難を伴い、気道確保が必要であるが、通常は急速に腫瘍の増大を認める未分化癌で現れる症状である。頸部リンパ節転移は乳頭癌でよく認められ、原発巣より大きくなる場合もしばしばで、嚢胞状となる場合も

ある。悪性リンパ腫でも所属リンパ節の腫脹を認める。

確定診断に要する検査

甲状腺の悪性腫瘍の確定診断は図1に示すとおり、組織型により異なるので、臨床症状で疑うべき組織型を念頭におき、検査をすすめる。まず、US、穿刺吸引細胞診(以下ABC)は必須の検査項目で、濾胞癌以外はほとんど確定診断がつく。甲状腺機能検査はTSH, FT3, FT4, サイログロブリン(以下Tg)の4項目を行う。Tgは癌の確定診断には有用ではない¹⁾が、これらの検査は合併病変の有無を知るために必要である。橋本病合併例には抗体検査、機能亢進がある場合はバセドウ病かプランマー病の鑑別にTSHレセプター抗体

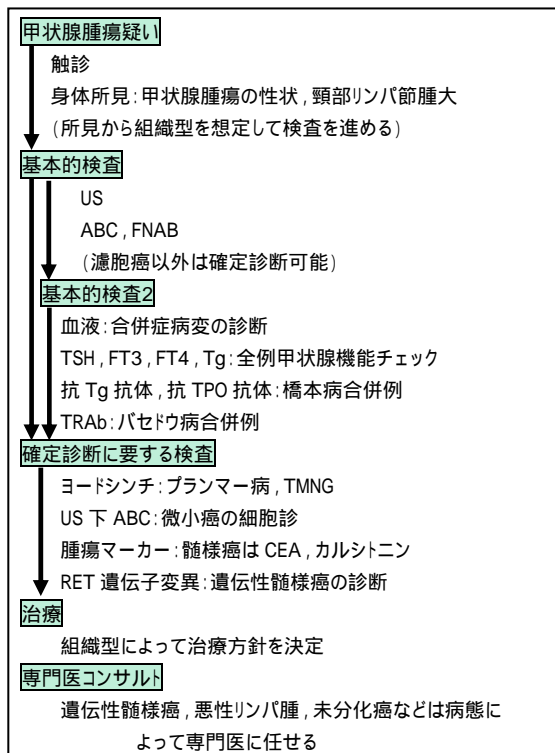


図1 甲状腺の悪性腫瘍が疑われた場合の検査のフローチャート

(TRAb)やヨード uptake の検査を追加する。髄様癌の診断には腫瘍マーカーの CEA, カルシトニンが必要である。未分化癌, 悪性リンパ腫の確定診断には ABC では鑑別が困難で生検が必要な場合がある。予後が悪いので, 早急に診断し治療する必要がある。

入院治療か外来治療かの判断

悪性腫瘍の診断が確定したら, 治療は入院して外科的手術が必要である。濾胞腺腫や嚢胞などの良性腫瘍は, TSH が正常値の場合に限り, 甲状腺ホルモンの内服による TSH suppression を行うことで縮小する場合がある。嚢胞液の穿刺吸引や経皮的エタノール注入 (PEIT) も良性腫瘍に対する外来治療である。

特徴的な検査

US 下 ABC は微小癌の確定診断に有用であるが,

Slow growing な甲状腺癌においては, 予後を左右する因子である組織型, 周囲への浸潤の有無, 遠隔転移の有無を判別する検査の方が重要である²⁾。ヨードシンチは甲状腺腫瘍の質的診断には有用ではないが, 機能性結節の部位診断には必要な検査である。特に甲状腺全摘後の全身ヨードシンチは再発や遠隔転移の有無が明らかになり有用である。PET 検査でも甲状腺癌が発見されるが, False positive も False negative も存在する。

治療後の経過観察に必要な標準的検査 (入院, 外来)

甲状腺全摘後は甲状腺機能だけでなく, 血中カルシウム, 副甲状腺ホルモン (PTH) の測定も必要である。手術の際に副甲状腺温存あるいは自家移植を心掛けることにより, 永続的な副甲状腺機能低下症をほとんどなくすることは可能であるが, 術後一過性に出現することはよくあることである。亜全摘以上の手術の際には術後血中カルシウムを数回追跡する必要がある。甲状腺癌の術後 TSH suppression 目的の甲状腺ホルモンの内服には賛否両論がある。甲状腺半切では機能低下になることはまずない。亜全摘, 全摘では甲状腺ホルモンの補充が必要である。したがって手術後外来では甲状腺機能検査 (TSH, FT3, FT4, Tg) と血中カルシウムを 2, 3 ヶ月に 1 回チェックする必要がある。

治療による副作用チェックのための検査

甲状腺癌の治療に抗癌剤を使用することは保険適応外であるで, 副作用チェックも長期甲状腺ホルモン内服によるものだけである。閉経後の女性で甲状腺ホルモン補充あるいは TSH suppression で骨粗鬆症になる危険性があるかどうかは, control study が不可能であるため明らかではないが, 少なくとも影響がある可能性があり, チェックは必要と考える。

専門医にコンサルテーションするポイント

未分化癌は集学的治療をもってしても予後はきわめて不良であるが, 急速に増大する腫瘍により,

表1 甲状腺腫瘍の鑑別診断

診断		乳頭癌	濾胞癌	髄様癌
腫瘍の性状		固く充実性,時に嚢胞状 リンパ節転移しやすい	比較的軟らかい リンパ節転移はまれ	固く, 断面は黄色 遺伝性は多中心性
臨床症状		ほとんどなし	ほとんどなし	ほとんどなし 遺伝性のことあり
検査所見	US	Low, 微小石灰化	ドップラーで血流豊富	石灰化なく, 内部不均一
	ABC	診断率95%以上	ほとんど診断不可能	診断可能
	血液検査	特異な所見なし	遠隔転移あればTg著明上昇	カルシトニン, CEA
治療		甲状腺半切以上 リンパ節郭清	甲状腺全摘が望ましい リンパ節郭清は通常不要	遺伝性ならば甲状腺全摘 リンパ節郭清
合併病変		リンパ節転移しやすい	時に遠隔転移あり	MEN2ならば他臓器病変
鑑別診断			濾胞腺腫	
予後		おおむね良好	遠隔転移なければ良好	MEN2B以外おおむね良好 遺伝性は専門医紹介がよい

診断		未分化癌	悪性リンパ腫	亜急性甲状腺炎
腫瘍の性状		固く, 周囲へ浸潤	周囲と同様に固い 高齢者に多い	固く充実性
臨床症状		自発痛+のことあり 急速に増大, 時に嚔声 高齢者に多い	急速に増大する 所属リンパ節腫大	圧痛+
検査所見	US	粗大石灰化を伴うことが多い	Low, 周囲は橋本病	Low, 境界不明瞭, 内部不均一
	ABC	未分化な細胞, 悪性	診断可能	悪性疑いとなることあり
	血液検査	特異な所見なし	自己抗体陽性	CRP, Tg上昇, 時に機能亢進
治療		生検, 可能ならば切除 放射線外照射, 化学療法	生検, 可能ならば切除 放射線外照射, 化学療法	ステロイドで軽快
合併病変		遠隔転移しやすい	橋本病	橋本病を合併することが多い
鑑別診断		悪性リンパ腫	未分化癌	
予後		きわめて不良	骨髄や全身検索が必要 血液内科コンサルトがよい	対側などに再発することあり 軽快後は機能低下することあり

診断		濾胞腺腫	腺腫様甲状腺腫
腫瘍の性状		軟, 充実性, 時に嚢胞状	両葉に多発結節 嚢胞, 石灰化も伴うことあり
臨床症状		プランマーは機能亢進症状 その他無症状	甲状腺腫大, 時に巨大 縦隔へ伸展することあり
検査所見	US	石灰化なく, 内部均一	嚢胞, 石灰化など多彩
	ABC	診断可能	癌を疑う結節はABC必要
	血液検査	特異な所見なし	特異な所見なし
治療		核出, あるいは葉切	巨大goiterやTMNG*は切除
合併病変			時に癌を合併
鑑別診断		濾胞癌	
予後			

*: toxic multi-nodular goiter

気道確保など緊急の処置が必要となることがあり、気管切開も困難な場合も想定されるので専門医にコンサルトした方がよいと考える。悪性リンパ腫は、病期の決定にガリウムシンチや骨髄生検が必要であり、病期のすすんだ症例ほど血液内科コンサルトが望ましいと考える。髄様癌は遺伝性の場合、家族に対する遺伝カウンセリング、保因者のfollow up等が必要であり、これらに長く関われる同一の専門医が、個人情報の中でも特に機密性の高い遺伝情報を厳重に管理して治療にあたるのが望ましい疾患である。

保険診療上の注意

甲状腺機能検査は機能亢進症を合併している以外は月に複数回測定する必要はなく、術後ホルモン補充が行われている場合でも、2,3ヵ月に1回で十分と考える。髄様癌のRET遺伝子検査は保険適応外で、遺伝性と証明された場合でも、家族の保因者検査や発症前検査は保険適応外である。

甲状腺癌の疫学

甲状腺癌の発生数は、健康診断、集団検診などの頻度、病院での初診や手術例の頻度、剖検例での頻度によってばらつきがある³⁾が、検診での頻度は、超音波エコーを用いた検診で、武部ら⁴⁾は10mm以上の乳頭癌が受検者の0.88%にみられたと報告している。一般外来における甲状腺癌の頻度は6/1489(0.4%)との報告がある⁵⁾。

本邦での剖検例の頻度は広島、長崎の被爆地域の頻度が17.3~20.73%と高く、その他の地域では3.69~28.43%である⁶⁾。放射線被曝と甲状腺癌の関係は古くは、広島、長崎の原爆と甲状腺癌の研究、チェルノブイリの原子力発電所事故と甲状腺癌の研究⁷⁾から明らかであるが、これは、人為的な危険因子であり防ぐことが可能である。

がん研究振興財団による「がんの統計」によると男女ともに年齢とともに罹患率が上がり、人口10万人あたり女性では70歳代がピークで31.5人、男性は80歳以上がピークで17.0人であった。実際の年間罹患数は、男性1,390人、女性5,437人であり、男女比は1:3.91であった。甲状腺外科

研究会の統計によると、組織型別では、乳頭癌が90.6%、濾胞癌が6.9%、髄様癌が1.4%、未分化癌が0.9%であった。

WHOのがん登録、Cancer incidence on Five Continents vol.7(1997)に基づく甲状腺癌の死亡数は平成11年で死亡数1,300、死亡率0.45、内訳は男性409、女性891であり、死亡数の男女比は1:2.18であった。甲状腺癌の直接死因の半分以上は肺転移などによる呼吸不全や窒息によるものであり、内訳は約3分の1が未分化癌であった⁶⁾。

甲状腺癌の組織型別各論

A. 乳頭癌

本邦では甲状腺癌の中で最も多くおよそ90%を占める。診断に穿刺吸引細胞診、超音波検査などで、95%以上確定診断がつく。リンパ節転移をきたしやすいので、標準術式は患側甲状腺半切とリンパ節郭清であるが、対側葉にも病変が及ぶ場合や腺内転移がある場合は亜全摘や全摘術が必要となる。局所への浸潤が高度だったり、遠隔転移があると予後は不良であるが、それでも他臓器癌と比較すると進行は遅い場合がほとんどである。根治的切除が行われた場合の10年生存率は95%以上と予後良好である。

B. 濾胞癌

甲状腺癌の約6%であるが、術前診断は困難である。穿刺吸引細胞診では疑診まで含めても診断率は低く確定診断が不可能と考える。超音波検査(特にドップラーエコー)では広汎浸潤型濾胞癌は疑うことが可能であるが、被包型は腺腫との鑑別は不可能である。リンパ節転移の頻度は低く、血行性転移を起こす傾向がある。転移巣から診断されることも珍しくなく、この場合、血中サイログロブリンの著明な高値や、転移巣のサイログロブリン染色などで診断がつく。また、手術で甲状腺全摘がされている場合には、再発や転移の指標として有用である。つまり、血中サイログロブリンの上昇により、再発あるいは遠隔転移を疑い、ヨードシンチにより転移部位を診断することができる。したがって、手術は甲状腺全摘が望ましいが、術前診断や迅速病理診断も困難であるため、遠隔

転移がきて、I131 治療目的で甲状腺全摘を追加することが、現状である。I131 大量療法はこれらの転移巣の治療に行われるが、治療効果は少なく、治療できる施設は限られている。

C. 未分化癌

甲状腺癌の0.9%を占め、予後はきわめて不良である。臨床的には痛みを伴い急速に腫瘍が増大した場合、未分化癌を疑う。穿刺吸引細胞診ではその名のとおり濾胞上皮の特徴が乏しいため、悪性の診断はできても、悪性リンパ腫との鑑別診断をつけるため、生検が必要なことがある。切除ができれば短期間の気道や食道の狭窄や閉塞の危険性はなくなるが、周囲への浸潤が高度で切除が不可能な場合が多い。また、切除できた場合でも、放射線外照射、抗癌剤(保険外適応)など集学的治療を行っても予後不良である。

D. 髄様癌

甲状腺癌の1.4%で、傍濾胞細胞(C細胞)由来の腫瘍であり、血中カルシトニンやCEAが高値となる。穿刺吸引細胞診、超音波検査でも診断可能であるが、頻度が少ないのでその治療には専門医をコンサルトした方がよいと考える。RET 遺伝子変異に伴う遺伝性(常染色体優性)と散発性があり、遺伝性ものは両側に多発し髄様癌のみの場合(FMTC)と副腎褐色細胞腫など他臓器にも病変を伴う場合(MEN2A, MEN2B)があり、その臨床像も異なる。RET 遺伝子変異の検索は保険外適応であり、家族の保因者診断や遺伝カウンセリングも必要で、個人情報上の機密性の高さから、長く関われる同一の専門医がこの診断治療にあたることを望ましいと考える。

E. 悪性リンパ腫

甲状腺濾胞細胞由来ではないので、統計から除外されているが、甲状腺癌の1~3%といわれている。非ホジキンリンパ腫でB細胞腫である。橋本病が存在し急速に増大する甲状腺腫があり、超音波検査ではLow echoic なmassとして描出される場合、悪性リンパ腫を疑う。リンパ節転移も通常多く認められる。穿刺吸引細胞診のみではリンパ腫の診断が可能でも、Typing ができないため、生検が必要である。また、病期決定のため骨

髄穿刺や全身ガリウムシンチが必要である。当然病期により治療法が異なるし、特に病期のすすんだ症例は血液内科コンサルトが望ましいと考える。

F. 転移性癌

他臓器からの転移性甲状腺癌は稀であるが、穿刺吸引細胞診でclear cell が認められた場合、腎癌からの転移を考え、腎臓に腫瘍が認められたならば、泌尿器科をコンサルトし、原疾患の治療を優先する。

ま と め

甲状腺癌は、予後のよい悪性腫瘍として知られている。しかし、組織型により臨床像はかなり異なるので、正確な診断と外科的治療が必要である。また、場合によっては専門医のコンサルテーションが望ましいことがある。

本文および図表で用いたデータベースは下記の通りである。

第34回甲状腺外科研究会プログラム. p135~146, 1999年全国集計

がん研究振興財団「がんの統計」

http://www.ncc.go.jp/jp/statistics/2001/index_j.html
American Cancer Society

<http://www.cancer.org/eprise/main/docroot/home/index.html>

参考文献

- 1) 岩崎博幸, 伊藤國彦: 臓器別腫瘍マーカー 8) 甲状腺癌. 臨床検査 33(11): 1433~1437, 1989
- 2) 岩崎博幸, 天野富薫, 松本昭彦, 他: 甲状腺微小癌の手術方針. 乳腺甲状腺 外科インターメルク, 1995. p.90~94
- 3) 岩崎博幸: 甲状腺癌の疫学に関するデータ. 臨床外科 57(11): 30~34, 2001
- 4) 武部晃司, 伊達 学, 山本洋介, 他: 甲状腺癌超音波検診で発見される微小癌の問題点(innocent carcinoma の提唱). 内分泌外科 14: 181~184, 1997
- 5) 浜田 昇: 日本における甲状腺疾患の頻度と自然経過. Medical Practice 19(2): 190~194, 2002

- 6) 入江順二：剖検例からみた甲状腺微小癌(ラテ
ント癌). 内分泌外科 14:185~189, 1997
- 7) 山下俊一：放射能による甲状腺癌. 医学のあゆ
み 197:225~227, 2001