

近年の甲状腺疾患に対する診断の進歩は著しく、血液検査と頸部超音波検査の両者をもって、ほとんどの疾患が即座に診断できるようになった。

特にBasedow病は血中高感度TSHによる甲状腺機能の正確な評価と、TSH受容体抗体 (TRAb値) による自己免疫機序の活動性評価により、鑑別診断から重症度の把握までもが容易となった。一方、治療については古くから薬物治療、手術、アイソトープ治療の3種類があるが、いずれも一長一短が存在し、各患者に適した方法を厳密に選ぶことが大切である。そして治療内容は薬剤初期投与量の工夫、亜全摘術から全摘術への変更、重症度に対応したアイソトープ投与量調整など、多くの試行錯誤が今なお繰り返されている。

橋本病は抗体検査の定量法普及により、発見率が急速に高まっているものの、決して容易に治療導入がなされてはならない疾患である。治療に伴い、甲状腺機能低下症に陥り、ホルモン薬補充が要される症例のほうに限られるからだ。数多く認められる潜在性甲状腺機能低下症のうち治療対象とする症例を十分に吟味する必要がある。そして治療の導入にあたって、特に高齢者や合併症のある患者では甲状腺ホルモン薬の補充を緩徐に行わなければならないといったコントロールの難しさもある。

悪性腫瘍では濾胞癌の鑑別診断にまだ難渋するものの、圧倒的に頻度の高い甲状腺乳頭癌については、超音波検査ガイド下穿刺吸引細胞診により、ミリ単位の微小癌までもが診断できるようになった。それに伴い、微小乳頭癌については、生命予後の良さから、症例を選んで経過観察を施し、手術内容も縮小傾向にある。

一方、大きな腫瘍、腺内多発、浸潤癌、多臓器転移例などの進行癌に対しては、積極的に甲状腺全摘を行い、術後アイソトープ治療や分子標的薬治療に繋げている。

とはいえ、甲状腺疾患は、ありふれた病気が圧倒的多数でありながら、病状が進行するまで、患者自らが、その存在に気づかずにご経過してしまうケースが多々存在する。そのため、患者がダイレクトに専門医の外来を訪れる場合は少

なく、多くの患者が、漠然とした体調の変化から受診した、かかりつけ医に診断され、健診施設のスクリーニング検査で異常が明らかとされ、診療が開始されるケースが多い。

というのも、Basedow病や橋本病による機能異常で決め手になるような臨床所見はなく、手術例が最も多い乳頭癌についても、腫瘤を自覚するケースが稀だからだ。

そこで、いずれの甲状腺疾患においても、早期発見と早期治療が肝要であり、スムーズな診療連携が望まれる。

よって本書は、あらゆる診療科目で様々な病状から甲状腺疾患に遭遇した場合を想定し、専門医によって執筆されているが、いずれの章も決して例外的なケースではなく、実際の臨床現場をイメージしたものであることを改めてここに強調したい。

2023年2月

伊藤病院 院長
伊藤公一

甲状腺疾患は非常に頻度が高い疾患です。何らかの甲状腺疾患を有している割合は10%を超えるとの報告や、治療を要する甲状腺機能異常や甲状腺癌は3%にのぼるとの報告があります。そして、甲状腺疾患の多くは標準的な治療法や臨床的な対応が示されており、診断をするメリットがあるといえます。

しかし、甲状腺疾患は非特異的で多彩な症状を示すため、各科へ受診したり、見落とされたりして、診断が遅れる症例があります。また、未診断・未治療の症例が多く存在する可能性も指摘されています。このため、漠然とした体調の変化から受診した実地医家の先生方に、甲状腺疾患を疑っていただくことこそが適切な診断・治療へ向かう初めのステップとして非常に重要となります。

そこで本書は、見逃しがないようにおさらいしたい実地医家の先生、若手の先生を主な対象に、診療科別に甲状腺疾患を疑う契機となる症状や病態を紐解き、甲状腺疾患を疑うポイントをまとめることといたしました。一方で、精査の結果、甲状腺疾患が否定されることがあります。この場合、その症状や病態が、他のどのような疾患によってもたらされているのかを理解することは、内分泌や甲状腺を専門とする先生方にとっても非常に重要であると、本書の執筆・編集を通じて、改めて痛感しました。本書は実地医家の先生、若手の先生だけでなく内分泌や甲状腺を専門とする先生方にも有用なものになると考えています。

執筆は伊藤病院で勤務する医師に加え、該当する領域における第一人者の先生方にご尽力を賜りました。執筆をご快諾くださいました先生方に深く感謝申し上げます。

本書が、甲状腺診療に関わるすべての先生方、そして甲状腺を病む方々のために何かお役に立てましたら幸甚に存じます。

2023年2月

伊藤病院内科 部長
渡邊奈津子

1

月経異常・更年期障害で
発見される甲状腺疾患

1 月経異常と甲状腺疾患

Overview

甲状腺疾患が女性に多いことはよく知られており，女性の診療において注意すべき疾患のひとつです¹⁾ (図1)²⁾。実際，甲状腺と関係が乏しいと思われる主訴で受診した女性の18.9%に甲状腺疾患が発見されたという報告もあります¹⁾。また，図1²⁾に示すように，女性における疾患・病態は女性ホルモン，特にエストロゲンに関連しているものが多いですが，エストロゲンと甲状腺ホルモンが関連していることも知られています (図2)³⁾。甲状腺にもエストロゲン受容体 (estrogen receptor: ER) が存在し，ERを介する，あるいは介さない直接的な作用があると考えられており⁴⁾，逆に卵巣にも甲状腺ホルモン受容体が存在し，甲状腺ホルモンも各種作用を介して卵巣機能に影響します。さらに，甲状腺機能異常における症状は更年期障害の症状と類似していることもよく知られています。

そこで本項では，婦人科受診の理由として最も多いと言われている月経関連疾患・病態のうち，月経異常と更年期障害における甲状腺疾患の関与について解説します。

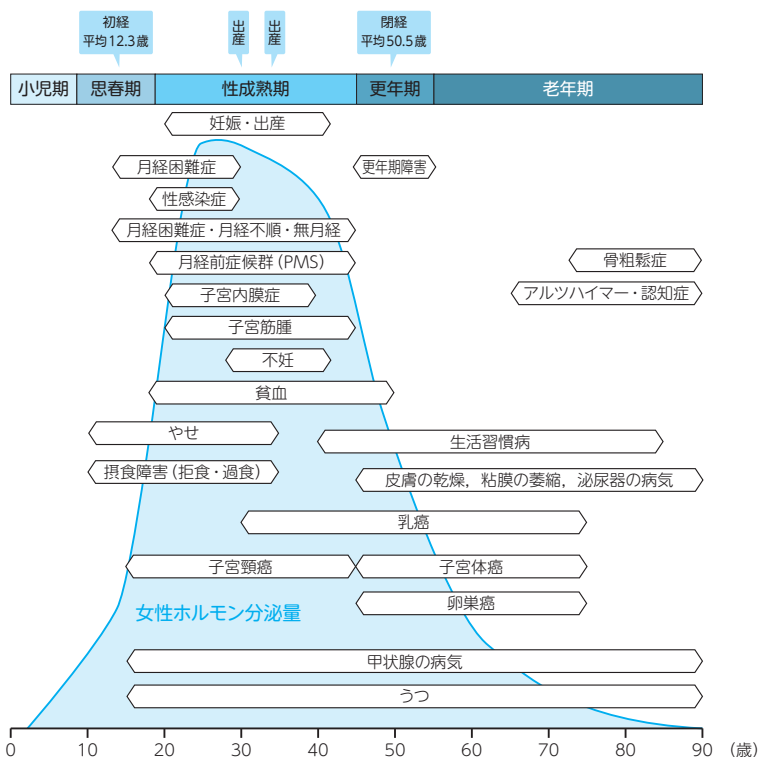


図1 女性の一生における疾患・病態 (文献2より引用)

甲状腺疾患における月経異常

正常の月経、月経の異常、あるいは異常とまでは言えないものの非正常の範疇を表1に示します⁵⁾。排卵・月経は視床下部-下垂体-卵巣系によって制御されていますが、この系はフィードバック機構によって精緻に調節されており、どの部分に障害が起こっても容易に排卵障害から月経異常が生じます。一方、視床下部-下垂体-甲状腺系は視床下部-下垂体-卵巣系と協同することが知られており、甲状腺機能は性ステロイドホルモン、性ホルモン結合グロブリン (SHBG)、ゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) やプロラクチン (PRL) に影響を与え、月経異常に関

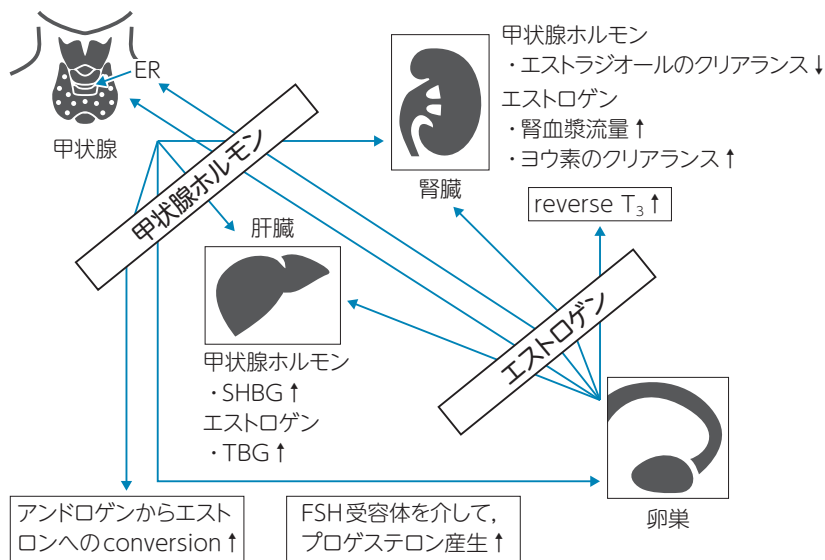


図2 甲状腺ホルモンとエストロゲンとの相互作用

ER: エストロゲン受容体, SHBG: 性ホルモン結合グロブリン, TBG: サイロキシン結合グロブリン
(文献3より引用・追加)

連します⁶⁾。その機序としては、甲状腺ホルモンが肝臓でのSHBGの産生を刺激することから⁷⁾、甲状腺ホルモンレベルの上昇に伴って血中のフリーのエストラジオール (E_2) 濃度が低下し、黄体形成ホルモン (LH) サージを遅らせて、月経不順につながると考えられています⁸⁾。また、末梢血流の増加による末梢でのエストロゲンからプロゲステロンへの芳香化、GnRHパルスの大きさや頻度への影響、性腺刺激ホルモンである卵胞刺激ホルモン (FSH) やLHのGnRHに対する感受性を直接的に亢進させることなどにも関連すると言われています⁸⁾。逆に、甲状腺ホルモンレベルの低下時には、視床下部からの甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH) 分泌が上昇しますが、これはPRLを上昇させ、GnRH低下によるFSH, LHの分泌不全から排卵障害へとつながります。また、卵胞の発育・成熟と直結した顆粒膜細胞の機能分化にはFSHが中心的役割を担っていますが、FSHとともに適量の甲状腺ホルモンの存在が必

表1 正常月経と月経の異常(非正常)

	正常	異常(非正常)
月経の開始	平均満12歳	早発月経：初経発来が10歳未満
		初経遅延：15歳以上18歳未満で初経の発来していないもの
		原発性無月経：18歳になっても初経の起こらないもの
月経血量	20～140mL	過少月経：月経の出血量が異常に少ないもの(通常20mL以下)
		過多月経：月経の出血量が異常に多いもの(通常140mL以上)
凝血	なし	あり
周期	25～38日 変動±6日以内	希発月経：月経周期が39日以上3カ月以内のもの
		続発性無月経：これまであった月経が3カ月以上停止したもの
		頻発月経：24日以内で発来する月経
持続日数	3～7日	過短月経：出血日数が2日以内
		過長月経：出血日数が8日以上
排卵	あり	無排卵：排卵なし
月経障害	なし～軽度	月経困難症
		月経前症候群(PMS)

(文献5をもとに作成)

要であり、甲状腺ホルモンレベルの低下は黄体機能不全にもつながります⁹⁾。さらに、無排卵や黄体機能不全による破綻出血に加え、甲状腺ホルモンが血液凝固因子のうち、Ⅶ・Ⅷ・Ⅸ・Ⅺ因子へ影響することから、甲状腺ホルモン低下症では止血しにくくなり、月経量が増える過多月経を生じることになると言われています¹⁰⁾。

したがって、甲状腺機能亢進症では月経異常は様々ながら、中でも希発または無月経となることが多く、甲状腺機能低下症では月経不順と過多月経が多いようです⁶⁾。これらの頻度については、ばらつきがありますが、以前は診断精度の問題から軽症例が診断されていなかった可能性

と、近年の早期発見による治療効果のためか、1900年代では50～80%と高頻度の報告が多くありましたが、最近では顕性の甲状腺機能異常の20%程度と考えられています¹¹⁾。もちろん、いわゆる健常女性においても月経異常は生じます。年齢や重症度にもよりますが、月経不順は19.7%¹²⁾、過多月経は10.2%¹³⁾という報告もあり、甲状腺機能異常では高値ではあるものの、非常に高い頻度というわけではありません。実際、各種甲状腺疾患を有する日本人性成熟期女性2,052名における月経異常の頻度では、表2に示す通り¹⁴⁾、疾患群と健常人との間で有意差を認めるものはなかったと報告されています。ただし、遊離トリヨードサイロニン (FT₃) が30pg/mL以上の甲状腺機能亢進症の重症例における続発性無月経は2.5%と、軽度～中等度例の0.2%よりも頻度が高く、重症例では月経異常が起こりやすいと考えられます。また、遊離サイロキシニン (FT₄) レベルには関連していなかったことから、FT₄よりもFT₃が病状に関連しているようです。さらに甲状腺機能低下症においても、TSH 100 μ U/mL以上の重症例では月経異常が34.8%と、こちらも軽度～中等度症例の10.2%より高値であり、機能異常がより顕著なほど、月経異常が出現してくると思われれます。

月経異常における甲状腺疾患

月経異常のために婦人科外来を受診した女性における甲状腺機能異常については、月経異常全体における甲状腺機能異常の割合は21～30%⁸⁾、過多月経においては21～64.3%であると報告されていますから、無視はできないと考えられます。実際、200名の月経異常女性の検討において、21%に甲状腺機能異常を認め、甲状腺機能低下症が18%、甲状腺機能亢進症は3%であったと報告されています⁸⁾。症状からみた場合、表3⁸⁾に示すように、特に希発月経と過多月経では甲状腺機能低下症のチェックが必要です。実際、甲状腺機能異常の女性の月経異常以外の症状としては、低下症では「体重増加」が最も多く12%でしたが、71

表2 各種甲状腺疾患における月経異常の出現率

	甲状腺機能亢進症	甲状腺機能低下症	慢性甲状腺炎	無痛性甲状腺炎	甲状腺腫瘍	健常対照
検索数	586 (%)	111 (%)	558 (%)	202 (%)	595 (%)	105 (%)
続発性無月経	5 (0.9)	2 (1.8)	8 (1.4)	6 (2.9)	2 (0.3)	0 (0)
過少月経	10 (1.7)	0 (0)	4 (0.7)	3 (1.5)	3 (0.5)	0 (0)
希発月経	25 (4.3)	6 (5.4)	34 (6.1)	15 (7.4)	24 (4.0)	14 (13.3)
過多月経	2 (0.3)	0 (0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (1.9)
頻発月経	21 (3.6)	2 (1.8)	14 (2.5)	2 (1.0)	5 (0.8)	2 (1.9)
不整周期	44 (7.5)	7 (6.3)	44 (7.9)	19 (4.5)	30 (5.0)	7 (6.7)
計	107 (18.3)	17 (15.3)	106 (19.0)	35 (17.3)	66 (11.0)	25 (23.8)

(文献14より引用)

表3 各種月経異常別の甲状腺機能異常の頻度

	機能低下	機能亢進	合計
無月経	2.1%	8.3%	10.4%
希発月経	50.0%	0.0%	50.0%
過少月経	0.0%	11.1%	11.1%
過多月経	22.8%	1.3%	24.1%

(文献8をもとに作成)

%は症状なし，一方，亢進症では「疲れやすい」が最も多く28%でしたが，55%は症状なしであったことから，症状だけからの診断は難しいと考えられます。さらに，月経異常女性において潜在性甲状腺機能低下症が20%，潜在性甲状腺機能亢進症が2%存在したという報告や¹⁵⁾，顕在性の甲状腺機能低下症や亢進症よりも潜在性甲状腺機能低下症の頻度が高かったという報告¹⁶⁾，異常子宮出血(abnormal uterine bleeding: AUB)の1.3%に潜在性甲状腺機能低下症を認めたという報告もあります¹⁷⁾。加えて，治療，特に甲状腺機能低下症へのホルモン療法により月経異常率が有意に低下するという報告もあるため¹⁸⁾，これらの点からも，