

Meet ミート・ザ・エキスパート the Expert

札幌の一甲状腺専門医が
経験したこととその思い



上條 桂一 先生
上條甲状腺クリニック
上條甲状腺研究所院長

1970年札幌医科大学卒業。1971年札幌医科大学第一内科入局。1984～1985年トロント大学病理Kovacs教授留学。1991年札幌医科大学第一内科助教授。1994年に、北海道で初めての甲状腺疾患を専門とする上條内科クリニック設立。1995年(有)上條甲状腺研究所設立。2012年上條甲状腺クリニックに名称変更。

日本甲状腺学会専門医

2007年第11回日本内分泌病理学会会長

日本内分泌病理学会名誉会員，日本甲状腺学会功労評議員，日本内分泌学会功労評議員，米国内分泌学会会員など。

はじめに

日日は臨床に勤しむ一甲状腺専門医の体験談と、そこから生まれた甲状腺への思いをここにまとめた。本稿では、まず知識領域を拡げた三症例とM22-TRAbのカットオフ値設定法に関する問題点を示した症例を紹介する。次いでトロントへ留学してKovacs先生から学んだこと、一開業医の学会会長体験談、国際学会で講演した時のエピソード、さらには甲状腺と妊婦について学会での講演・文献の紹介・最近の取り組みを含めて言及する。

症例紹介

1980年頃、私が札幌医大第一内科在籍中に経験した1例である。症例は50歳代の男性。頻発する低血糖・低血圧発作、13kgの体重減少、食欲不振、筋力低下を主訴に来院。理学所見では栄養不良と皮膚の色素沈着を認めた。血圧は95/56mmHgと低いが、脈拍数72bpmおよび体温は正常、甲状腺腫は触知せず、頸部に圧痛を認めない。初診時血清T₃およびT₄値はいずれも上昇し、TSHは低値でTRHに無反応。ACTHおよびcortisolは低値かつ日内リズムは喪失し、各種下垂体負荷試験の結果と合わせACTH単独欠損症と診断した。

甲状腺機能は自然経過で正常に回復していた。そこで診断を目的に甲状腺中毒症が改善した直後に生検を実施。その組織像は慢性甲状腺炎に一致する結果を示した。私にとって本症例が無痛性甲状腺炎との初めての出会いであり、ACTH単独欠損症との合併として報告¹⁾した。これまで出産と無関係の無痛性甲状腺炎を1,001例経験したが、その基礎疾患の内訳は橋本病696例(69.5%)、抗体陰性106例(10.6%)、バセドウ病寛解196例(19.6%)、および甲状腺機能正常型バセドウ病3例(0.3例)である。

次いで1991年に経験した甲状腺多発癌の1例を紹介する。症例は50歳代女性。図1に示したように、左葉全体を占める濾胞癌、右葉上半分の髓様癌、右葉下極の乳頭癌およびそのリンパ節転移を認めた²⁾。本症例の髓様癌に関



図1 多発癌の1例

(文献2より引用)

して興味ある知見を得たので紹介する。血清中カルシトニンおよびPDN-21値は著増したが、血清CEA値は基準値を示した。一方、免疫染色で大部分の腫瘍細胞がカルシトニン、PDN-21およびCEAが強陽性に染色され、さらにノーザンブロッティングによるCEAのmRNAが大腸癌と同じ位置に証明された。以上の結果から、CEAは血液中には分泌されていないが、腫瘍細胞はCEAを産生していることが証明された。本症例は80歳を超えた現在も元気に通院しており、甲状腺癌は予後の良い疾患であることがわかる。

開業して以来1,691例の甲状腺悪性腫瘍を経験したが、3つの多発癌は本症例のみで、残りの8例は乳頭癌と濾胞癌の併存である。これらを除く甲状腺悪性腫瘍の内訳は、乳頭癌1,544例(91.8%)、濾胞癌57例(3.4%)、髓様癌13例(0.8%)、未分化癌15例(0.9%)、悪性リンパ51例(3.0%)、そして扁平上皮癌2例(0.1%)である。

次に舌甲状腺腫から発症したバセドウ病を紹介する。症例は60歳代女性。動悸、易疲労感、眼球突出、下肢の浮腫を主訴に来院。超音波検査では正常の解剖学的位置に甲状腺を認めなかったが、血流豊富な舌甲状腺腫を診断することができた。当日実施した血液検査で甲状腺中毒症・TRAb陽性およびTc-99m摂取率検査で同部位の摂取率亢進の結果から、舌甲状腺腫から発症したバセドウ病と診断した。当時このような症例は報告されていなかったため、『Thyroid』に投稿し掲載された³⁾。

最後に、M22-TRAb測定結果のカットオフ値設定法の

問題点を示した1例を紹介する。症例は60歳代女性。他院の先生が、血液検査で甲状腺中毒症・TRAb陰性の結果から無痛性甲状腺炎を疑い、当クリニックを紹介した。主訴は動悸、手指振戦、耐暑性低下、体重減少。当クリニックを受診した2017年3月の甲状腺機能検査は、FT₃ 15.20pg/mL(基準値2.0~4.4), FT₄ 3.71ng/dL(0.80~1.90), TSH<0.01μU/mL(0.45~4.50), TPOAb 181.6IU/mL(<52), TgAb 246.2IU/mL(<40), M22-TRAb 1.3IU/Lと無痛性甲状腺炎の可能性は高いが、バセドウ病も除外できない検査結果を示した。一般に用いられているM22-TRAbのカットオフ値2.0IU/Lは未治療バセドウ病と無痛性甲状腺炎を対象にROC(receiver operating characteristic)から算定した値⁴⁾であり、本症例は陰性を示した。このカットオフ値を用いた疾患別陽性率(図2)は未治療バセドウ病95.9%, 無痛性甲状腺炎1.4%, 亜急性甲状腺炎4.4%, 橋本病3.4%, そして中毒性結節性甲状腺腫0%である。バセドウ病治療ガイドライン2011の用語解説TRAbの項で「M22-TRAb

値0.8IU/L以下は無痛性甲状腺炎と診断して良い」との記載がある⁵⁾。この0.8IU/Lは未治療バセドウ病1,424例と正常対照群110例のROCから算定したカットオフ値であり、測定感度99.8%そして特異度は100%である。M22-TRAb値の0.9から2.0IU/Lの領域には、バセドウ病1,424例中55例(3.9%)および無痛性甲状腺炎705例中72例(10.2%)が含まれている(図2)ことから、注意を喚起する意味でM22-TRAb±と呼称した。本症例のカラードップラー超音波検査によるvascularity index(血管密度), 95.5%(80%以上はバセドウ病⁶⁾), Tc-99m摂取率8.20%(0.9~1.5), 後日得られたTSAb値141%(<120)の結果からバセドウ病と診断した。

留学体験

1985年、下垂体電顕病理研究の第一人者、Toronto大学Kalman Kovacs先生の下へ留学した。先生は3つの

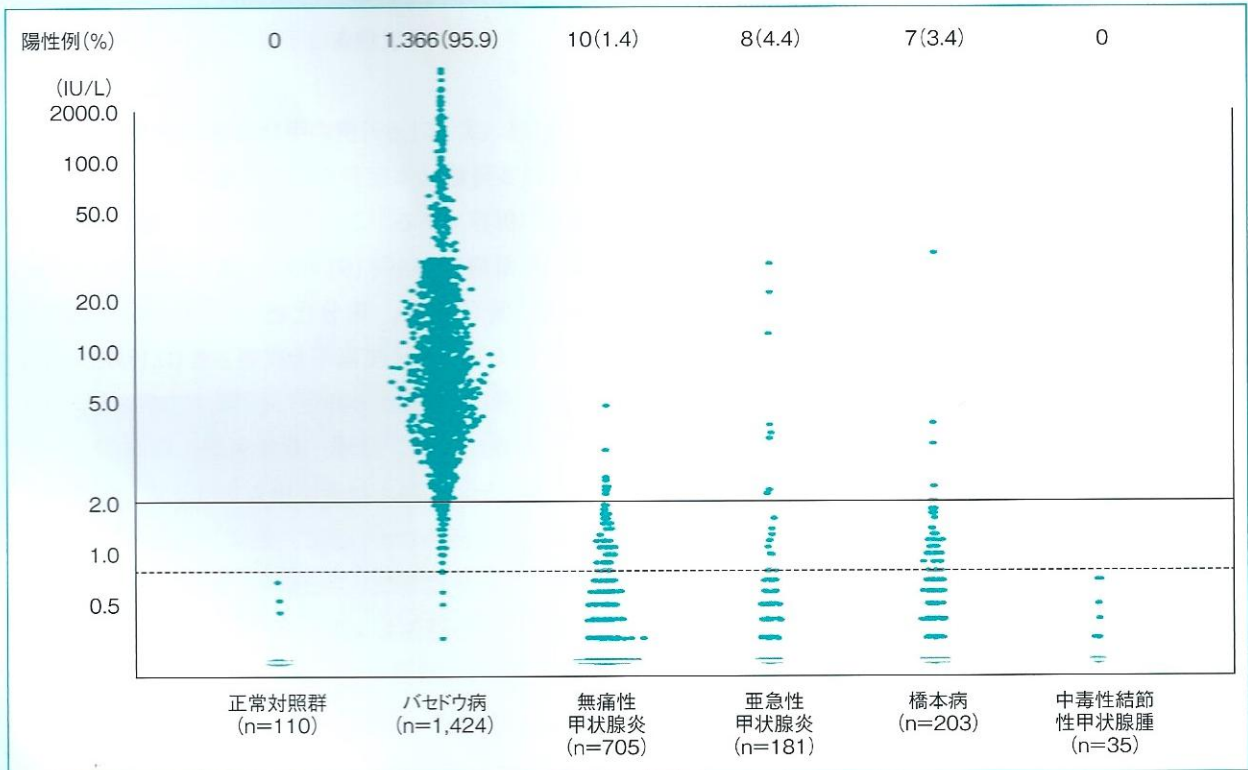


図2 甲状腺中毒症を示す各種甲状腺疾患におけるM22-TRAb値の分布図



写真1 ハーバード大学病理Szabo先生の部屋でKovacs先生とともに
左からKovacs先生、筆者、Szabo先生



写真2 Tuft大学のReichlin先生の部屋でAstwood先生を偲ぶ

研究テーマを私に提案し、その中から選択するように指示された。ラットにアクリルニトリルを投与すると、自然発生するプロラクチン産生腫瘍数が減少するが、私はその機序について研究することにした。Harvard Medical School附属Brigham and Women病院の病理学助教授でKovacs先生の親友、Sandor Szabo先生(写真1)が動物実験を担当した。そこで処理されたラットの下垂体を定期的に私がボストンに取りに行き、それをトロントに持ち帰り電顕で検討する段取りである。Kovacs先生に指導を受けながら漸く論文を書き上げた後、ボストンのSzabo先生を訪問し、論文をチェックしていただいた。その後さらにラットの下垂体ホルモンを測定していただいたSeymour Reichlin先生のいるTuft大学を訪れた。先生は論文をみるなり突然タイプライターを取り出し、ご自身でパチパチと打ち出し校正を始めたことを今でも憶えている。待っている間、研究室の方に中を案内していただき、校正終了後奥の方から大きな肖像写真をおもむろに取り出し「前任教授のEdwin Bennett Astwood先生(写真2)の遺影である」と紹介された。プロピルチオウラシルとチアマゾール生みの親である。留学体験は以上であるが、ハンガリー出身の温厚なKovacs先生と奥様のEva先生にご指導いただいた思い出は、永遠に私の宝物である。

学会の会長体験談

外来中の私に日本内分泌病理学会の理事会から第11回日本内分泌病理学会の会長依頼の電話がかかってきた。私のように一人で開業しているものが、会長として学会を運営することに一抹の不安を抱いたが、名誉なことであり引き受けることにした。まず学会の会場を確保し、次いでKovacs先生と奥様のEva先生に講演をお願いしたところ、快諾していただいた。大勢の方の親切なご協力のお陰で2007年10月19日・20日にわたり開催された第11回日本内分泌病理学会は無事閉幕した。個人的には二人の恩師の講演を拝聴し、トロントでの思い出が鮮明に蘇った2日間となった。

学会体験談

特に印象に残っている学会の体験談である。メルゼブルグの開業医、Karl Adolph von Basedow先生が1840年に「Exophthalmos durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle」のタイトルで論文を発表。それから150年経過した1990年にバセドウ病150周年記念講演会が当時の東ドイツ、ハレ市で5月2日から6日まで開かれた。ドイツ人医師がある国際学会で私のポ



写真3 ベルリンの壁の前で(1990年5月1日撮影)

スター発表に興味をもち、その内容での講演依頼が届き、そして出席となった。1899年ベルリンの壁が崩壊したものの、当時はまだ東西に分かれており、本記念講演会は学問のペレストロイカとも呼ばれていた。学会前日の5月1日、ベルリンの壁の前で写真を撮ってもらおうと思い、そばにいた見知らぬ旅行者に頼んでじっとしていると、突然警察官と思わしき人物が近づいて来たので一瞬ハッとしたが、笑顔で一緒に撮ろうと言われ記念撮影をしたのがこの写真である(写真3)。そのお陰で、今後の旅行への不安感がいく分和らぎ、同時に東西ドイツの再統一への新しい時代の機運が動いていることを何となく肌で感じた。ハレまでの旅程は、まず東ドイツのF駅で列車に乗り、L駅で乗り換えのために降りた。L駅構内の二階にカフェテリアを見つけ、ウエイトレスが注文を取りに来たのでケーキ、ソーセージ、そしてコーヒーを頼む。時間が来て列車に乗り込み、ようやくハレ駅に着いた。翌朝、ホテルの窓を開けると、スモッグが立ち込め悪臭が鼻をついたことを覚えている。まだ陽が眩しい午後3時頃、ライブチツヒ通りを何となく歩いていると、路上に露店が立ち並び、時計、電気製品、香水、やけにピカピカ光沢のある洋服など何でも売っているが、本物はソーセージのみで、残りは偽物だという。また靴屋さんの前に行列ができていた。聞くと、西ドイツから靴が入荷し、それを購入するための順番待ちとのことである。私は、TBIIのバセドウ病予後判定の指標としての有用性について講演し、Basedow先生の素顔が描かれて

いるメダルを土産に無事帰国した。

次は2005年10月30日から11月4日にブエノスアイレスで開催された第13回国際甲状腺学会(International Thyroid Congress: ITC)の紹介である。ITCは5年ごとに欧州、米国、アジア・オセアニアそしてラテンアメリカの四地域における甲状腺学会が合同で開催する。成田からニューヨークまでの飛行時間は約13時間、そして飛行場ロビーで5時間ほど待たされた後、ニューヨークからブエノスアイレスまで約10時間の長旅である。11月1日にTSH受容体抗体のシンポジウムが開催されたが、演者および演題名は発表順に、Basil Rapoport先生、TSH受容体の構造と機能、次はSabine Costagliola先生、TSH受容体の免疫学、そしてTerry J. Smith先生、TSH受容体に対するモノクローナル抗体、最後が私のTRAbの臨床応用である。当時既に甲状腺癌が甲状腺学会の主流であり、TRAbシンポジウムの講演会場が地下へと追いやられたと感じたのは私の思い過ごしであろうか。講演終了後、イグアスの滝に感激し、長距離の飛行機で無事に帰国した。

次の第14回ITCは2010年9月11日から16日までパリで開催された。私の講演は学会初日9月12日のMEET THE EXPERTのセッションで、講演のタイトルは「Clinical implication of anti-TSH receptor antibodies」、時間は13:15~13:55の40分間である。講演、30分そして質疑応答、10分で無事終了した。また、学会の懇親会は9月14日夜10時を過ぎたころ、ベルサイユ宮殿で開催。当時の衣装で鳴り物入りの古式ゆかしいサービスが行われた。私自身は北杜夫のいうヒバリ型で夜は極めて弱く、歴史的重みと講演の疲労が重なり、非常に疲れた思い出が残った。

次は2016年4月17日札幌で開催された第4回日本生殖医療支援システム研究会である。最近、産婦人科医の甲状腺に対する関心が高まっており、私が招かれたのもその現れと思われる。本学会では、妊娠第1三半期の血清TSH値 $<2.5\mu\text{U/mL}$ の橋本病妊婦およびの健常妊婦の早期流産率、11.5%と10.5%の間に有意差を認めないこと、そして妊娠初期のTSH値 $\geq 2.5\mu\text{U/mL}$ の橋本病妊婦38.0%と健常妊婦36.0%の早期流産率は、既述のTSH $<2.5\mu\text{U/mL}$ の橋本病および健常妊婦に比較してそれぞれ

れ有意に高いことを報告した。以上の結果から、橋本病自体は流産の原因にならないこと、TSH $\geq 2.5\mu\text{U/mL}$ は甲状腺自己抗体の有無に関わらず流産のリスク因子であり、LT4投与が流産予防に有用であることを結論として示した。不妊症についても、タイミング法、人工授精および体外受精いずれの方法においてもTSH $\geq 2.5\mu\text{U/mL}$ の症例にLT4を投与することにより、妊娠率が向上することを報告した。

次に児の知能の発育と母親の甲状腺機能低下症との関係に関する2つの文献を紹介する。1999年Haddowらが、甲状腺機能低下症[妊娠15~18週の血清TSHの平均値 $12.10\mu\text{U/mL}$ ($9.7\sim 15.1\mu\text{U/mL}$)]の妊婦から出生した62人(7~9歳)の子供の知能指数100は、甲状腺機能正常の母親から出生した子供の知能指数107より有意($p=0.0005$)に低いと報告した⁷⁾。これに対し、最近Caseyらは、妊娠20週以前(平均16.7週)の母親の潜在性甲状腺機能低下症[TSH値が $4.0\mu\text{U/mL}$ 以上でFT₄値正常($0.86\sim 1.90\text{ng/dL}$)]を示す677人の女性を対象に無作為抽出法により、LT4 100 μg /日投与群とプラセボ投与群の母親から出生した児の知能の発育を比較検討した⁸⁾。その結果、LT4投与の妊婦から出生した5歳児の知能指数97は、プラセボ投与妊婦から出生した5歳児の知能指数94との間に有意差を認めないことから、母親の潜在性甲状腺機能低下症は児の知能の発育に影響しないことを証明した。

最後に、バセドウ病女性の妊娠についての最近の取り組みを紹介する。プロピルチオウラシル(PTU)はチアマゾール(MMI)に比較して副作用の頻度が有意に高く、さらに稀ではあるが、劇症肝炎、MPO-ANCA関連血管炎などの重症な副作用のリスクがある⁹⁾。そこで当クリニックでは妊娠希望のバセドウ病の女性に対し、PTUではなくタイミング法によるMMI中止法をお勧めしている。その方法は排卵時に子作りを行い、その当日ないし翌日にMMIを中止し、妊娠した場合は中止したまま早期に受診する。この方法のポイントは、MMI投与中止後も甲状腺機能を当正常に維持できるようにすることにある。特にTRAb陽

性例あるいはMMI 10mg/日ないし15mg/日で甲状腺機能が正常に維持されている場合には、MMIを増量して甲状腺機能を低下させ、LT4併用により血清TSH値を $0.45\sim < 2.50\mu\text{U/mL}$ に維持する。このタイミング法によるMMI中止法を中心に、妊娠初期にMMIを中止した76例のバセドウ病妊婦の児にMMI関連先天異常は発生していない。荒田はPOEM(Pregnancy Outcomes of Exposure to Methimazole)studyで妊婦12週未満の期間中MMIを継続した85例中5例(5.9%)の児に臍腸管異常(1例は臍帯ヘルニア、1例は頭皮欠損併発)の発生を報告しており、両者の間に有意差($P=0.03401$)を認めた¹⁰⁾。

以上、印象に残った症例、今でも鮮明に覚えている留学体験、国際学会出席中のエピソード、そして最後に甲状腺と妊娠に関する興味ある話題を紹介させていただいた。

■文献

- 1) Kamijo K, Kato T, Saito A, et al. A case with isolated ACTH deficiency accompanying chronic thyroiditis. *Endocr Jap.* 1982; **29**: 183-9.
- 2) 上條桂一. 私の歩んだ臨床甲状腺病学—症例から学んだこと(会長講演). *ホルモンと臨床.* 2009; **57**(秋季増刊号, 内分泌病理学最近の進歩): 121-31.
- 3) Kamijo K. Lingual thyroid associated with Graves' disease and Graves' ophthalmopathy. *Thyroid.* 2005; **15**: 1407-8.
- 4) 上條桂一, 富樫和美. ECLIA TRAb(全自動電気化学発光免疫測定法)およびMc4-TSAb(Thyretain bioreceptor assay法)について. *日本甲状腺学会雑誌.* 2011; **2**: 11-5.
- 5) 日本甲状腺学会編. *バセドウ病治療ガイドライン2011.* 南江堂, 東京, 2011.
- 6) Kamijo K. Study on cutoff value setting for differential diagnosis between Graves' disease and painless thyroiditis using the TRAb(Elecsys TRAb) measurement via the fully automated electrochemiluminescence immunoassay system. *Endocr J.* 2010; **57**: 895-902.
- 7) Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 1999; **341**: 549-55.
- 8) Casey BM, Thom EA, Peasceman MW, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy. *N Engl J Med.* 2017; **376**: 815-25.
- 9) 上條桂一. 抗甲状腺薬の副作用と対策. 森 昌朋編. *甲状腺疾患改訂版第2版.* 大阪, 最新医学社, 2012.
- 10) 荒田尚子. チアマゾール奇形症候群—POEMスタディの中間報告をふまえて—. 田上哲也, 西川光重, 伊藤公一, 他編. *甲状腺疾患診療マニュアル改訂第2版.* 診断と治療社, 東京, 2013.