甲状腺全摘後の経時的血中ホルモン動態について

九州大学心療内科

玉井 一, 末松 弘行, 高橋 英明
青木 宏之

隈病院

松塚 文夫, 田中 利男, 隈 寛二

九州大学第二内科

井上 謙次郎

東京大学第三内科

長滝 重信

Changes in Serum Thyrotropin, Thyroxine and Triiodothyronine after Complete Thyroidectomy

**Hajime TAMAI, Hiroyuki SUEMATSU, Hideaki TAKAHASHI,
Hiroyuki AOKI, Fumio MATSUZUKA*, Toshio TANAKA,
Kanji KUMA, Kenjiro INOUE** and Shigenobu NAGATAKI*****

Department of Psychosomatic Medicine, Faculty of Medicine,

Kyushu University, Fukuoka;

Kuma Hospital, Kobe*;

Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,

Kyushu University, Fukuoka**;

and the Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,

University of Tokyo, Tokyo***

Changes in serum TSH, T_4 and T_3 concentrations after complete thyroidectomy were observed for 4 weeks in 9 euthyroid patients with thyroid carcinoma. Completeness of the thyroidectomy was confirmed by a ^{131}I scintigram performed one or two months after the operation. Serum TSH levels rose progressively during the 4 weeks of observation, and a significant increase was noticed as early as 3 days after the thyroidectomy. Serum T_4 and T_3 concentrations decreased significantly 3 days and 18 hrs, respectively, after the thyroidectomy. A sharp decrease in serum T_3 concentrations within 18 hrs without a significant change in serum T_4 levels and possibly without a significant change in the amount of T_3 derived from T_4 suggests that the amount of T_3 secreted from the thyroid is large enough to affect serum T_3 concentrations. The rate of decrease of serum T_4 ($t_{1/2}$: 16 days)

or serum T_3 (t 1/2: 23 days) after the 3rd day of the thyroidectomy was much slower than the rate of disappearance of labeled T_4 or T_3 reported previously. The slow decrease rate of serum T_3 is probably due to the conversion of T_4 to T_3 in peripheral tissues, and that of serum T_4 may be due to either the decrease in T_4 disposal rate in hypothyroidism or due to the release of T_4 from peripheral tissues to serum.

I. 諸 言

血中 $T_4^{(11)}$, $T_3^{(10)}$ 濃度は正常人では一定の濃度範囲内にあり大きな日内変動は示さない。しかし、種々の状態又は疾患で変動する事が観察されている⁽⁵⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁹⁾⁽²⁾。 T_3 は T_4 に比べ速効性でもっとも作用効果の大きなホルモンであり、全身の代謝状態を調節するものと推定される。最近、リバーストリヨードサイロニン (rT_3) が radioimmunoassay にて測定されるようになった。 T_3 及び rT_3 は主として T_4 の monodeiodination より生産され、甲状腺より分泌されるものはごく一部にすぎないと言われている⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁸⁾。一方、下垂体よりの TSH の分泌は、血中甲状腺ホルモン濃度 (T_4 , T_3) によって規定されており、いわゆる feedback mechanism で調節されている事は周知の通りである。そこで今回、著者らは甲状腺癌で甲状腺を全摘した患者について術後一定期間毎の血中 T_4 , T_3 、TSH 濃度の変化を観察し、間脳一下垂体—甲状腺系の関係について検討した。

II. 対象及び方法

1. 対 象

対象は Table 1 に示すように、術前 euthyroid state にあり、甲状腺癌のため甲状腺全摘出術をうけた 19 例の症例中、術後 1 ~ 2 ヶ月目に 3 mCi の ^{131}I を用いて頸胸部の Scanning を行い、全く ^{131}I の蓄積を認めなかった、つまり甲状腺の全摘が完全に行われていた 9 例である。これら 9 例から術前、術後 1 日 (18 時間後)、3 日、以後 3 日間隔で採血し、それぞれの T_4 , T_3 , TSH を測定した。

Table 1. Age, sex, diagnosis and serum hormone levels of patients.

Patients	Age	Sex	TSH* μU/ml	T_4 * μg/dl	T_3 * ng/ml	Type of Carcinoma
case 1	43	F	2.6	6.8	1.20	papillary
2	54	F	0.5	7.2	0.96	papillary
3	39	F	0.5	8.6	1.50	papillary
4	58	F	1.2	6.3	1.24	papillary
5	64	F	0.5	6.9	0.81	papillary
6	22	F	0.5	10.2	1.08	medullary
7	21	F	0.5	9.8	1.33	medullary
8	43	F	2.0	12.1	1.32	papillary
9	39	F	3.5	8.2	1.40	papillary

* Serum levels of TSH, T_4 , T_3 were measured at the time of thyroidectomy.

2. 血清 T_4 , T_3 , TSH濃度の測定について

血中 T_4 はTetrasorb kit (Dinabot社)を, 血中 T_3 はRIA kit (Dinabot社)を使用し, duplicateで同時測定した. TSHはNIHより供給された抗血清及び標識用TSHを用い, ダイナボット社よりの NaI^{125} でラベルし, human pituitary thyrotropic hormone ($^{68}/_{38}$)をStandardとして二抗体法により radioimmunoassayにてduplicateの同時測定をした. なお測定感度以下は統計処理上 $0.5\mu U/ml$ とした. 以上の各血清ホルモン濃度の正常範囲はそれぞれ T_4 $5\sim 15\mu g/dl$, T_3 $0.8\sim 1.8ng/ml$, TSH $< 5\mu U/ml$ である.

III. 成 績

1. TSHについて

Fig. 1に示すように術前, 及び術後1日(術後18時間)の値はそれぞれ $1.31\pm 0.36\mu U/ml$ (mean $\pm$ SE) 1.93 ± 0.69 で両者間に有意差はないが, 術後3日目には, 9.82 ± 2.27 と明らかな上昇を示し, 術前, 術後1日に比して $P<0.05$ 水準で有意差をみとめた. また術後1日よりほぼ直線的な上昇を示し, 4週後でもなおplateauに達する事なく上昇しつづけていた. 個々の値についてみても術後28日目までplateauに達した例は1例も存在しなかった. この術後3日目に着目してみると T_4 は前値にくらべて低下しているものの, いまだ正常範囲にあり, T_3 は正常値以下であった.

Fig. 1. Changes in mean serum levels of T_3 , T_4 and TSH before and after total thyroidectomy.

2. T_4 について

Fig. 2の上段は各々の T_4 の値を対数尺度で図示したものであるが, この血中 T_4 の変化には2つの phaseがある. すなわち術後3日までの急激に減少する phaseと6日以後のゆるやかに減少する phaseである. 血中 T_4 の値は, 前値が $8.46\pm 0.06\mu g/dl$ (mean $\pm$ SE), 術後1日目は $7.51\pm 0.81\mu g/dl$ と減少するものの前値に比して有意ではなく, 術後3日目で $5.66\pm 0.53\mu g/dl$ となり, 前値との間に $P<0.01$ 水準で有意な減少をみとめたものの尚かつ正常範囲内であり, また28日後の T_4 は $2.19\pm 0.20\mu g/dl$ であった. 次に術後6日までのグラフで T_4 の半減期を求めると, 約6日であり, 術後6日以後のグラフでのそれは約16日であった.

Fig. 2. Changes in mean serum levels of T_3 , T_4 before and after total thyroidectomy (Logarithmic Scale).

Table 2. Half-time of thyroxine and triiodothyronine in patients with thyroid carcinoma at 3rd day after thyroidectomy.

Patient No.	$T_4 \cdot t^{1/2}$ (days)	$T_3 \cdot t^{1/2}$ (days)
Case 1	16.8	16.5
2	14.6	18.0
3	23.0	16.6
4	21.0	23.6
5	20.0	29.6
6	15.0	28.0
7	11.3	19.0
8	14.0	25.5
9	10.8	24.6
M±SE 16.28±1.42		22.38±1.66*
		* P < 0.05

3. T_3 について

Fig. 2の下段は T_3 の値の変化を図示したものであるが、この血中 T_3 の変化にも T_4 同様2つのphaseがみられ、術後1日(18時間後)までは急激に減少するphaseであり、6日以後はゆるやかに減少するphaseである。血中 T_3 の値は術前が $1.21 \pm 0.07 \text{ ng/ml}$ (mean $\pm$ SE), 術後1日では $0.81 \pm 0.08 \text{ ng/ml}$ となり前値との間に、 $P < 0.01$ の危険率で有意差をみとめたがまだ正常範囲にあり、TSHが有意に上昇した術後3日にして $0.63 \pm 0.07 \text{ ng/ml}$ と正常値以下に減少していた。その後は多少の凹凸をみながらも28日後には $0.31 \pm 0.05 \text{ ng/ml}$ となっていた。次に術後1日の T_3 の減少具合により T_3 の半減期を求めると約2日であり術後6日以後のグラフでのそれは約23日であった。また、Table 2に示すように T_4 、 T_3 がゆるやかに減少する6日以後の個々の値より T_4 、 T_3 の個々の半減期を求めた。それらの平均は T_4 が $16.28 \pm 1.42 \text{ 日}$ (mean $\pm$ SE)、 T_3 が $22.38 \pm 1.66 \text{ 日}$ でこの両者間には $P < 0.05$ の危険率で有意差を認めた。

IV. 考 按

正常者の甲状腺機能は下垂体よりの甲状腺刺激ホルモン(TSH)を介して調節されており、今までに発表された末梢での甲状腺ホルモン動態は euthyroid の状態で ^{131}I や ^{125}I をラベルした T_4 や T_3 を用いて、その kinetic study が行われてきた⁽¹⁶⁾⁽²¹⁾⁽²²⁾⁽²⁴⁾。しかし今回著者らは、甲状腺癌にて甲状腺を完全に摘出した症例の末梢ホルモンの変動について観察した。まず術後1日(術後18時間)で T_3 は有意に減少したが、 T_4 は有意でなくTSHも上昇しなかった。しかし術後3日ではTSHは明らかな上昇を示し、同時に血中 T_4 も正常範囲内ではあるが前値に比し有意に減少しており、 T_3 に至っては正常値以下の値であった。この事実よりTSHの上昇には血中 T_4 、 T_3 の明らかな減少が必要である事が強く示唆された。あるいは血中 T_4 値が正常範囲にあるにもかかわらずTSHが上昇したのは、末梢ホルモン(血中 T_3 、 T_4)レベルが正常範囲にあってもほんの少しの減少でTRH-responseが変化するように、basal TSHの分泌にも T_4 、 T_3 の変化が重要なのかも知れない⁽²⁰⁾⁽²³⁾。また、Hershman⁽⁷⁾らは9例の甲状腺癌の甲状腺切除後 T_3 で治療している症例に T_3 の投与を中止し10日~20日間のTSHの動きを観察しているが、2例が20日までにplateauに達していた。しかし我々の症例では、9例全例術後4週間までの観察では、TSHの分泌がplateauに達する事なく増加しつづけた。この事は、Hershmanらの症例の甲状腺切除が完全な全摘術であったかどうか、あるいは T_3 中止後の血中 T_4 、 T_3 濃度がどうであったかにかかっているのかも知れない。つぎに血中 T_4 濃度は甲状腺よりの分泌が完全に止っているにもかかわらず、phaseが二相性であり、最初の相は、radioisotopeを用いて測定されたturnover rateとほぼ同じであり⁽¹⁶⁾⁽²¹⁾⁽²²⁾、血中 T_4 、 T_3 が正常値以下となつたいわゆるhypothyroidismの状態である6日以後のturnover rateは明らかに遅く、これらのデータは、甲状腺機能低下状態では放射性 T_4 のturnover rateが遅延するというStering⁽²¹⁾やNicoloff⁽¹⁷⁾の報告を支持するものであるが、今1つは、ラットの甲状腺全摘後の肝臓での T_4 は血中 T_4 濃度よりも減少速度が遅延しており⁽¹⁹⁾、同様にヒトにおいても甲状腺よりの T_4 の分泌を完全に止めた状態でも組織中の T_4 が血中 T_4 濃度の減少に影響を及ぼしているのかもしれない。また手術時の麻酔にハローセンを使用することで、血中 T_4 濃度に影響を与えるという報告⁽¹⁸⁾もあるが、著者らの症例はハローセンを使用しておらず、そのほとんどがpentazocine, diazepam, procaine HClを用いた局麻での手術である。

血中 T_3 濃度については、前値が 1.21 ng/ml で術後1日(18時間後)にして 0.81 ng/ml に減少しており、この値は前値の67%に相当する。したがって、euthyroidの人においては血中 T_4 より T_3 へのconversion blockを考慮しても甲状腺からの T_3 の分泌は、血中 T_3 濃度の約30%を占めている事が分る。この値は稲田らの報告⁽⁸⁾とよく一致しており、Fig. 1の術前から術後1日にかけての血中 T_3 の急減少は、甲状腺よりの T_3 の分泌停止と、末梢での T_4 より T_3 へのconversion blockを反映していると考えられる。この際問題となるのは、血中 T_3 濃度に影響を与えるfactorである。まず発熱による血中甲状腺ホルモン濃度に与える影響⁽⁶⁾⁽²⁴⁾については、我々

の症例9例中術後1～3日にかけて 37.5°C 前後の発熱者が4例いたが, 発熱者と非発熱者間に差は認められなかった。次に絶食による血中 T_3 の減少であるが⁽¹⁾⁽⁹⁾, 我々の症例は術後充分な補液を行っており, 18時間後には高カロリー流動食を摂食しており, この点でも問題はないと考えられる。また T_4 から T_3 へのconversionについては, 術前と術後1日の血中 T_4 にほとんど差がなくTSHも上昇していない状態で本文とは別の症例でのわれわれの測定によるとreverse T_3 は上昇しており, 術後18時間でのconversion rateが低下していることも考えられる。この事はhypothyroidismの患者にthyroxineだけで治療した際, euthyroidになっても T_3/T_4 は正常範囲よりも低いという事と一致している⁽¹²⁾。

また術後6日以後の血中 T_4 と T_3 の半減期の差は, 1) T_4 より T_3 への転換率が上昇するのか2)内因性ホルモンにより飽和されていた組織中の T_3 , T_4 のプール量の相異によるのか⁽⁸⁾⁽¹⁷⁾。3) T_3 , T_4 のdisposal rateの相異によるのか, 考えられる⁽⁸⁾⁽¹⁷⁾。

V. 結 語

甲状腺癌のために甲状腺全摘術をうけた, 9症例の経時的末梢ホルモン動態の変化を観察して, 以下の結論をえた。

1. 血中TSHは術後3日にして前値にくらべ有意に上昇し, 約28日目まで上昇しつづけた。
2. 血中TSHの上昇には血中 T_4 , T_3 の明らかな減少が必要である事が強く示唆された。
3. 血中 T_4 の減少曲線は, 二相性のphaseを有し, 最初の相はradioisotopeを用いて測定されたturnover rateとほぼ一致しており, 術後6日以後のturnover rateは, 著しく遅延していた。
4. 甲状腺よりの T_3 の分泌は血中 T_3 濃度の30%を占める量である事が示唆された。
5. 血中 T_3 の減少曲線は, T_4 と同様二相性であり, 最初の相はradioisotopeを用いて測定されたturnover rateとほぼ一致しており, 術後3日以後の値は著しく遅延していた。

文 献

- 1) Bolsam, A., F. Sextor and S.H. Ingbar: Independent inhibitory effects of hypothyroidism and fasting on hepatic conversion of thyroxine to triiodothyronine., Abstract 50th Annual meeting of the American Endocrine Society June 8–10, 1977, Chicago Illinois.
- 2) Braverman, L.E., S.H. Ingbar and K. Sterling: Conversion of thyroxine (T_4) to triiodothyronine (T_3) in athyreotic human subjects., J. Clin. Invest. 49: 855, 1970.
- 3) Chopra, I.J.: A radioimmunoassay for measurement of 3, 3', 5'-triiodothyronine (Reverse T_3)., J. Clin. Invest. 54: 583, 1974.
- 4) Chopra, I.J., J. Sack and D.A. Fisher: 3, 3', 5'-triiodothyronine (Reverse T_3) and 3, 3', 5'-triiodothyronine (T_3) in fetal and adult sheep.: Studies of metabolic clearance rates, production rates, serum binding and thyroidal content relative to thyroxine., Endocrinology, 97: 1080, 1975.
- 5) Chopra, I.J., D.H. Solomon, U. Chopra, R.T. Young and G.N.C. Teco: Alterations in circulating thyroid hormones and thyrotropin in hepatic cirrhosis: Evidence for euthyroidism despite subnormal serum triiodothyronine., J. Clin. Endocrinol. Metab. 39: 501, 1974.
- 6) Gregerman, R.I. and N. Solomon: Acceleration of thyroxine and triiodothyronine turnover during bacterial pulmonary infections and fever: Implications for the functional state of the thyroid during stress and in senescence., J. Clin. Endocrinol. Metab. 27: 93, 1967.
- 7) Hershman, J.M. and C.L. Edwards: Serum thyrotropin (TSH) levels after thyroid Ablation compared with TSH levels after Exogenous Bovine TSH: Implications for ^{131}I treat-

- ment of thyroid carcinoma., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 34: 814, 1972.
- 8) Inada, M., K. Kasagi, S. Kurata, Y. Kazama, H. Takayama, K. Torizuka, M. Fukase and T. Soma: Estimation of thyroxine and triiodothyronine distribution and of the conversion rate of thyroxine to triiodothyronine in man., *J. Clin. Invest.* 55: 1337, 1975.
- 9) Kaplan, M.M. and R.D. Utiger: Fasting inhibits thyroid hormone metabolism in the Rat.: Abstract 59th Annual meeting of the American Endocrine Society June 8–10, 1977, Chicago, Illinois.
- 10) Larsen, P.R.: Direct immunoassay of triiodothyronine in human serum., *J. Clin. Invest.* 51: 1939, 1972.
- 11) Larsen, P.R., J. Dockalova, D. Sipula and F.M. Wu: Immunoassay of thyroxine in Unextracted human serum., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 37: 177, 1973.
- 12) Maeda, M., N. Kuzuya, Y. Masuyama, Y. Imai, H. Ikeda, H. Uchimura, F. Matsuzaki, L.F. Kumagai and S. Nagataki: Changes in Serum triiodothyronine, thyroxine and thyrotropin during treatment with thyroxine in sever primary hypothyroidism, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 43: 10, 1976.
- 13) Miyai, K., T. Yamamoto, M. Azukizawa, K. Ishibashi and T. Kumahara: Serum thyroid hormones and thyrotropin in Anorexia nervosa., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 40: 334, 1974.
- 14) Moshary, Jr. T., J.S. Parks, L. Baker, V.Vaidya, R.D. Utiger, A.M. Bongrovanni and P.J. Snyder: Low serum triiodothyronine in patient with anorexia nervosa., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 40: 470, 1975.
- 15) Nagatani, S.: unpublished.
- 16) Nagataki, S., K. Shizume and K. Nakao: Thyroid function in chronic Excess iodide ingesation compalison of thyroidal absolute iodine uptake and Degradation of thyroxine in euthyroid Japanese subjects., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 27: 638, 1967.
- 17) Nicoloff, J.T., J.C. Low, J.H. Dussault and D.A. Fisher: Simultaneous measurement of thyroxine and triiodothyronine peripheral turnover kineties in man., *J. Clin. Invest.* 51: 473, 1972.
- 18) Oyama, T., A. Matsui and T. Kudo: Effect of halthane, methoxy-flurane anaesthesia and surgery on plasma thyroid-stimulating hormone (TSH) levels in man., *Anaesthesia*, 27: 2, 1972.
- 19) Portnay, G.I., J.T. O'Brian, J. Bush, A.G. Vagenakis, F. Azizi, R.A. Arky, S.H. Ingbar and L.E. Braverman: The effect of starvation on the concentration and binding of thyroxine and triiodothyronine in serum and on the response to TRH., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 39: 191, 1974.
- 20) Saberi, M. and R.D. Utiger: Argmentation of thyrotropin responses to thyrotropin-releasing hormone following small decreases in serum thyroid hormone concentrations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 40: 435, 1975.
- 21) Sterling, K.: Radiothyroxine turnover studies in thyroid disease after therapy., *J. Clin. Invest.* 37: 1348, 1958.
- 22) Sterling, K., J.C. Lashof and L.E. Braverman: Disapperance from serum of ^{131}I -labeled, L-thyroxine and L-triiodothyronine in euthyroid subjects., *J. Clin. Invest.* 33: 1031, 1954.
- 23) Vegenakis, A.G., B. Rapoport, F. Azizi, G.I. Portnay, L.E. Braverman and S. Ingbar: Hyperresponse to Thyrotropin-Releasing Hormone Accompanying small decreases in serum thyroid hormone concentrations., *J. Clin. Invest.* 54: 913, 1974.
- 24) Wiswell, J.G. and V. Coronho: Disappearance of ^{131}I -triiodothyronine from the plasma in the presence of Fever., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 22: 657, 1962.