甲状腺手術後の甲状腺機能について

野々村光栄¹⁾・牧本 一男²⁾・玉田 彰²⁾・岩崎 博²⁾
 佐藤 宏昭²⁾・竹内 俊二²⁾・鶴原 秀晃²⁾・細見 泰敏²⁾
 川西 直子³⁾・中元康彦⁴⁾・広野 喜信⁵⁾・由井 正剛⁶⁾
 飯田 泰啓⁷⁾・遠藤 啓吾⁷⁾・小西 淳二⁷⁾

Thyroid Function after Hemithyroidectomy in Thyroid Cancer

Mitsuharu Nonomura

(Kurashiki Central Hospital)

Kazuo Makimoto, Akira Tamada, Hiroshi Iwasaki, Hiroaki Sato,
 Shunji Takeuchi, Hideaki Tsuruhara and Yasutoshi Hosomi

(Kyoto University)

Naoko Kawanishi

(Kansai Electric Supply Company Hospital)

Yasuhiko Nakamoto

(Shimane Prefectural Central Hospital)

Yoshinobu Hirono

(Fukui Red Cross Hospital)

Masatsune Yui

(Kitano Hospital)

Yasuhiro Iida, Keigo Endo and Junji Konishi

(Kyoto University Hospital, Nuclear Medicine)

The effect of various modes of thyroid surgery for thyroid cancer on the thyroid function has never been clarified. While the thyroid function after subtotal thyroidectomy for Basedow's disease has been investigated in detail, those in hemithyroidectomy for benign and malignant tumors have never been performed. In order to see the postoperative function of the thyroid after hemithyroidectomy, we investigated the serial changes of the values of T_3 , γT_3 , T_4 and TSH on the 1st, 3rd and 7th days after

-
- 1) 倉敷中央病院耳鼻咽喉科
  - 2) 京都大学医学部耳鼻咽喉科学教室 (主任: 檜学教授)
  - 3) 関西電力病院耳鼻咽喉科
  - 4) 島根県立中央病院耳鼻咽喉科
  - 5) 福井赤十字病院耳鼻咽喉科
  - 6) 北野病院耳鼻咽喉科
  - 7) 京都大学医学部放射線核医学教室 (主任: 鳥塚莞爾教授)

surgery and compared them with the preoperative values. The subjects were 21 cases of follicular adenoma for benign tumor and 12 cases of thyroid carcinoma for malignancy. As controls, 6 patients with non-thyroid surgery were measured and compared.

The results obtained were as follows, irrespective of whether it was benign or malignant.

- 1) The level of T_4 was relatively stable and stayed in the normal range throughout the postoperative course.
- 2) The level of T_3 was reduced markedly below the normal range on the 1st day and recovered to the normal range in a week postoperatively.
- 3) The level of rT_3 was elevated reciprocally to T_3 on the 1st day and lowered to the normal range in a week.
- 4) The level of TSH fluctuated within the normal range, first becoming lower and then higher.

Those levels in controls showed the same tendency as those in hemithyroidectomy, though fluctuating in to lesser extent than in the latter.

These results evidently showed that the serial changes of thyroid hormones after hemithyroidectomy were not specific to thyroid surgery but specific to surgery itself. As the thyroid function recovered in a week postoperatively, we concluded that thyroid drugs were not necessary for hemithyroidectomy patients if there was no indication for TSH suppression therapy.

緒 言

甲状腺腫の術式には、全摘、亜全摘、半切（葉切）、核出などの術式がある。これらの術後、甲状腺機能がどの様に推移するかは、全摘の場合を除けば、充分明らかにはされていない。従来、経験的に、半切程度の手術の場合、術後、甲状腺機能は大きな変化を来たさないとされているが、それは明確なものではない。バセドウ病の術後機能推移についての報告は、数多くなされているが¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾、それ以外の場合についての報告は少ない。今回、我々は、甲状腺半切除術施行後の甲状腺機能状態を把握するため、経時的に、その推移を観察した。この結果をもとに、分化型甲状腺癌手術後に、従来より行なわれている内因性 TSH 抑制療法が妥当であるかどうかについても論じた。

対 象

対象は、昭和56年3月から昭和57年8月までの18ヶ月間に、京大病院耳鼻咽喉科で、手術的治療を受けた甲状腺腫症例のうち、サイロイドテスト、マイクロゾームテストともに陰性の、良性腫瘍21例（男性2例、女性19例）と悪性腫瘍12例（男性2例、女性10例）であり、非甲状腺疾患6例（男性3例、女性3例）を対照群とした。良性腫瘍21例にはすべて葉切除、悪

性腫瘍12例は峡部を含めた葉切除がなされた。病理組織は、良性腫瘍すべてが泡胞腺腫、悪性腫瘍のうち8例が乳頭腺癌、3例が泡胞腺癌、1例が髄様癌であった。症例の一覧を表に示す（表1, 2, 3）。なお、甲状腺機能測定期間中には、どの症例にも、機能に影響を及ぼす様な、肝疾患、腎疾患、心疾患、妊娠などはみられなかった。

Hemithyroidectomy (benign)

表 1

症 例	性	年 令	組 織 型	術 式	出血量
1	♂	43	F.A	葉 切 除	95
2	♀	28	F.A	葉 切 除	26
3	♀	39	F.A	葉 切 除	70
4	♀	75	F.A	葉 切 除	100
5	♀	40	F.A	葉 切 除	200
6	♀	30	F.A	葉 切 除	50
7	♀	30	F.A	葉 切 除	85
8	♀	45	F.A	葉 切 除	70
9	♀	47	F.A	葉 切 除	480
10	♀	31	F.A	葉 切 除	150
11	♀	37	F.A	葉 切 除	78
12	♀	35	F.A	葉 切 除	75
13	♀	58	F.A	葉 切 除	70
14	♀	38	F.A	葉 切 除	75
15	♀	19	F.A	葉 切 除	114
16	♂	69	F.A	葉 切 除	30
17	♀	51	F.A	葉 切 除	110
18	♀	37	F.A	葉 切 除	180
19	♀	44	F.A	葉 切 除	80
20	♀	55	F.A	葉 切 除	100
21	♀	31	F.A	葉 切 除	70

F.A.; Follicular adenoma

Hemithyroidectomy (malignant)

表 2

症 例	性	年 令	組 織 型	術 式	出血量
1	♀	38	P.C.	葉 切 除	265
2	♀	40	P.C.	葉 切 除	70
3	♂	38	P.C.	葉切除+MND	1190
4	♀	57	F.C.	葉 切 除	115
5	♀	60	P.C.	葉切除+MND	320
6	♂	32	P.C.	葉 切 除	240
7	♀	50	P.C.	葉切除+MND	135
8	♀	66	P.C.	葉切除+MND	40
9	♀	42	M.C.	葉切除+MND	570
10	♀	31	P.C.	葉 切 除	120
11	♀	29	F.C.	葉 切 除	165
12	♀	33	F.C.	葉 切 除	90

P.C.; Papillary adenocarcinoma

F.C.; Follicular adenocarcinoma

M.C.; Medullary cancer

MND; Modified neck dissection

葉切除とあるのは、すべて葉+峯切除

非甲状腺疾患

表 3

症 例	性	年 令	術 式	出血量
1	♀	20	右耳下腺浅葉摘出術	60
2	♂	12	正中頸囊腫摘出術	40
3	♀	57	右耳下腺浅葉摘出術	130
4	♂	54	左 RND	1760
5	♀	46	右キリアン氏術	100
6	♂	48	交叉性顔面神経移植術	150

RND.; Radical neck dissection

方 法

甲状腺機能は、サイロキシシン (T_4), 3,5,3'トリヨードサイロニン (T_3), 3,3',5'トリヨードサイロニン (reverse T_3 , γT_3), TSH について、経時的に検査した。測定は、radioimmunoassay により行ない、原則として、術前、術後1日目、3日目、7日目、14日目に検査した。な

お、京大病院同位元素診療部における T_4 , T_3 , γT_3 の正常値はそれぞれ、6~13 μ g/dl, 90~170ng/dl, 15~35ng/dl であり、TSH の正常値は5 μ U/ml 以下である。また、TSH の測定可能下限値は0.5 μ U/ml である。

結 果

1. 良性腫瘍半切群

イ) T_4 : 図1に示す如き大部分の症例が、術前、術後を通じ、正常値域内を推移した。しかし、術後14日までの観察では21例中5例に正常値下限以下の低下をみた。

ロ) T_3 : 図2に示す様に、21例中18例において、術後1日目より低下を示し、13例において正常値下限以下となった。しかし、多くの場合、術後7日以内に回復傾向がみられた。図にみる様に、術後3日以上14日以内の観察で、正

図1 多くの症例が、術前、術後を通じ、正常値域内を推移している。

図2 多くの症例が、術後1日目より低下、正常値下限以下となり、7日以内に回復傾向を示す。

常値下限以下に低下しなかったのは21例中4例のみであった。

ハ) γT_3 : T_3 の場合とは逆に, 13例中12例において, 術後1日目に上昇を示し, 11例において正常値上限を超え, 術後7日以内に回復傾向がみられた (図3)。

ニ) TSH: 図4に示す様に, 術後14日までの観察では, 正常値域内を増減しながら増加傾向を示し, 6例においては正常値上限以上の上昇を示した。

2. 悪性腫瘍半切群

イ) T_4 : 良性半切群と同様に, 11例中10例で, 術前, 術後を通じ, 正常値域内を推移した (図5)。図にみられる様に, 術後正常値下限以下となったのは1例のみであった。

ロ) T_3 : 図6に示す如く, すべての例において, 術後1日目より低下, 10例において正常値下限以下となり, その後7日にむけて回復傾向がみられた。

ハ) γT_3 : 良性半切群と同じく, 8例中7例

において術後1日目に上昇, 4例で正常値上限を超え, 術後7日までに回復する傾向がみられた (図7)。但し, 良性半切群の場合ほど, 術後1日目に正常値上限を超える症例は多くなかった。

ニ) TSH: 良性半切群と同じく, 術後14日までの観察では, 12例中11例が正常値域内を推移しながら増加傾向を示し, 1例において正常値上限以上の上昇を示した (図8)。

T_4 , T_3 , γT_3 , TSH, いずれも, 頸部廓清施行例と非施行例の間に差はみられず, また, 乳頭腺癌と漏胞腺癌の間にも差はみられなかった。

3. 対照群

イ) T_4 : 良性半切群, 悪性半切群とほぼ同じく, 6例すべてが正常値域内を推移した (図9)。

ロ) T_3 : これも両群と同じく, 術後1日目に低下を来し, 6例中5例に正常値下限以下の低下がみられた (図10)。

ハ) γT_3 : 術後1日目に増加したが, 正常値

図3 全例, 術後1日目に上昇し, 7日以内に回復傾向を示す。

図4 6例を除き、正常値域内を推移している。

図5 多くの症例が、術前、術後を通じ、正常値域内を推移している。

図6 多くの症例が、術後1日目より低下、正常値下限以下となり、7日以内に回復傾向を示す。

図7 全例、術後1日目に上昇し、7日以内に回復傾向を示す。

TSH (hemithyroidectomy, malignant)

n = 12

図8 1例を除き, 正常値域内を推移している.

T₄ (control)

n = 6

図9 全例が, 術前, 術後を通じ, 正常値域内を推移している.

T_3 (control)

n = 6

図10 全例, 術後1日目より低下し, 7日以内に回復傾向を示す.

reverse T_3 (control)

n = 6

図11 全例, 術後1日目に上昇を示す. 正常値上限を超えたのは1例のみであった.

図12 1例を除き，正常値域内を推移している。

図13 術後の甲状腺機能の推移を T₃, T₄, γ T₃ について模式的に示す。

上限を超える場合が少なく, 6 例中 1 例のみであった (図11).

ニ) TSH: 6 例中 5 例が正常値内で推移した. また, 4 例において, 術後 1 日目に低下傾向がみられた (図12).

考

サイロキシシン (T_4) は, アラニン側鎖側のベンゼン核の 3,5 の位置と対側のベンゼン核の 3',5' の位置にヨードを持ち, 3,5 の位置のヨードの存在によって, 2 つのベンゼン核が直交している. ホルモン活性に関しては, 2 つのベンゼン核が直交していること, 3' の位置にヨードが存在することが条件となっており, 5' の位置のヨードは, ホルモン活性を抑えるといわれている⁸⁾. 従って T_4 の 5' の位置の脱ヨード化によって生ずる T_3 (3,5,3' トリヨードサイロニン)⁹⁾ は T_4 より強い活性を持ち, 5' の位置にヨードの存在する reverse T_3 (3,3',5' トリヨードサイロニン) は活性を殆んど持たない. これより, T_4 から T_3 への転換は活性経路, T_4 から γT_3 への転換は非活性経路とみられている¹⁰⁾. また, T_3 の 70~80% は末梢での T_4 からの転換によって生じ, γT_3 の 80% 以上が T_4 からの転換によって生ずるということも明らかにされた (図14)¹¹⁾.

今回の検索で, 良性半切群, 悪性半切群, 対

以上, 1. 2. 3 の結果を模式化して示すと図13のようになる.

出血量, 手術操作時間に関しては, 良性半切群, 悪性半切群, 対照群の間にはいずれの場合も差は認められなかった.

按

照群いずれの場合も, 術後 1 日目より T_3 が低下し, 逆に γT_3 が上昇するのが注目された. 一方, T_4 には大きな変化は認められなかった. これらの変化は, 術後 7 日以内に回復してゆくことが明らかになった. これは, 一過性に T_4 からの非活性経路が賦活化され, 活性経路が阻害されたためと考えられる. その原因については, おそらく, 手術前の絶食, 麻酔, 手術操作など一連のストレスによることが充分考えられる. これまでの報告によると, 飢餓状態, 肝硬変, 重症腎疾患, 急性熱性疾患, 心筋梗塞, 神経性食思不振症などで, この様に, T_3 が低下し, γT_3 が上昇し, また状態が改善すると共に T_3 , γT_3 が正常に回復するという報告がなされている¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾. 術後の安静期間, 酸素消費, 代謝レベルを低下させる意味では, これは極めて合目的であると考えられる. しかし, T_4 から T_3 への転換に関して, 転換酵素の存在は証明されている¹⁵⁾が, 詳しい制禦機構は未だ明らかにされていない. 以上のことより考察すると,

図14 T_4 の立体構造および脱ヨード反応による代謝を示す.

術後の甲状腺機能を検討する場合、真の機能低下を来したか否かを判定するには、free T_4 , free T_4 index を除外すれば、変動しやすい T_3 や γT_3 よりも、 T_4 の測定の方が有用といえる。これに TSH を同時に検査すれば更に確実である。

昭和39和頃から、甲状腺分化癌の患者に、手術の有無に関係なく、内因性 TSH 抑制療法のため、甲状腺ホルモン剤の投与が広くなされてきた。欧米では、特に、TSH 抑制のための甲状腺ホルモン剤投与が、非投与の場合よりも、予後に関して好い結果を得るといった報告が多い¹⁶⁾¹⁷⁾。近年、甲状腺乳頭癌に TSH レセプターの存在することが証明されるに到り¹⁸⁾、TSH 抑制療法を施行するのが当然とする風潮もある。しかし、本邦における分化型甲状腺癌の予後は、欧米のそれよりも良好であるために、甲状腺分化癌手術例に、無差別に甲状腺ホルモン剤を投与することには批判的な者もある。藤本は、乳頭腺癌の10年生存率は、甲状腺ホルモン剤投与の有無にかかわらず、癌が甲状腺内に限局していた112例では94%、甲状腺

被膜外にまで浸潤していた231例でも81%であると報告している¹⁹⁾²⁰⁾。これに加え、若年者の場合、ホルモン治療が長年月、適切になされるであろうかという実際上の問題がある。更に、TSH を抑制するほどの甲状腺ホルモン剤を投与すれば、甲状腺機能を亢進状態をつくり出す可能性もある。我々は、この様な理由から、最近では、少なくとも分化癌で、手術により根治性が得られた症例には、原則として、TSH 抑制のためには、甲状腺ホルモン剤の投与は行なわず、術後機能低下を来した症例にのみ、機能を正常化するという目的で、投与を行なっている。再発、転移などで、手術、 I^{131} 治療などの適応がない場合には、本剤の投与が一つの治療法としてとられるべきであろうが、今回の研究では、甲状腺分化癌半切例では、術後に TSH 値が正常値上限以上に持続的に上昇した例は12例中1例で一過性の上昇があったのみである。また、半切例では、経過観察中の諸検査から判定しても予後良好とみられる症例のために、甲状腺ホルモン剤の必要となる例は我々の基準では極めて少なくなる。

総 括

1. 甲状腺半切除術施行後、 T_4 には大きな変動はみられなかったが、 T_3 は術後1日目より3日まで有意に低下し、 γT_3 は逆に上昇した。これは一過性のもので、7日以内に回復する傾向がみられた。原因は、 T_4 から T_3 への転換が阻害され、 γT_3 への転換が活性化されたためと考えられる。
2. 術後、甲総腺機能の推移を観察する場合、手術のストレスなどで変動しやすい T_3 より、 T_4 、TSH の測定の方が適している。
3. 甲状腺半切除例においては、術後の永続的な甲状腺機能低下はなかった。
4. 分化型甲状腺癌で手術的根治性が得られ、かつ機能正常の場合、我々は、術後の TSH 抑制療法は行っていない。この正当性については、今後、更に長期的な予後調査によって検討すべきと考えている。

文 献

- 1) Anthony D. Toft et al.: Thyroid function after surgical treatment of thyrotoxicosis. N. Eng. J. Med. **298**: 643-647, 1978.
- 2) David Tweedle et al.: Hypothyroidism following partial thyroidectomy for thyrotoxicosis and its relationship to thyroid remnant size. Br. J. Surg. **59**: 559-563, 1972.
- 3) W. Michie et al.: Prediction of hyperthyroidism

- after partial thyroidectomy for thyrotoxicosis. Br. Med. J. **1**: 13-17, 1972.
- 4) B. Landstrom et al.: Thyroidfunction after subtotal thyroidectomy for hyperthyroidism related to some morphological and immunological featuers. Acta. Chir. Scand. **143**: 215-220, 1977.
  - 5) A. J. Hedley et al.: The effect of remnat size on the outcome of subtotal thyroidectomy for thyrotoxicosis. Br. J. Surg. **59**: 559-563, 1972.
  - 6) David Evered et al.: Thyroid function after subtotal thyroidectomy for hyperthyroidism. Br. Med. J. **4**: 25-27, 1975.
  - 7) Michael B. Farnell et al.: Hypothyroidism after thyroidectomy for Graves' Disease. Am. J. Surg. **142**: 535-538, 1981.
  - 8) Jorgensen, E. C. In the thyroid, 4th. ed.: 125, 1978.
  - 9) Brareman, L. H. et al.: Conversion of thyroxine to triiodothyronine in athyreotic human subjects. J. Clin. Endocrinol. Metab. **49**: 855-864, 1970.
  - 10) Vagenakis, A. G. at al.: Diversion of peripheral thyroxine metabolism from activating to inactivating pathways during complete fasting. J. Clin. Endocrinol. Metab. **41**: 191-194, 1975.
  - 11) Chopra, I. J. et al.: Pathways of metabolism of thyroid hormones. Recent Prog. Hormone Res. **34**: 521, 1978.
  - 12) Chopra, I. J. et al.: Reciprocal changes in serum cocentrations of 3, 3', 5'triiodothyronine and 3, 3', 5triiodothyronine in systemic illness.: J. Clin. Endocrinol. Metab. **41**: 1043-1049, 1975.
  - 13) Bacci, V. et al.: The relationship between serum triiodothyronine and thyrotropin during systemic illness. J. Clin. Endocrinol. Metab. **54**: 1229-1235, 1982.
  - 14) Melmed, S. et al.: A comparison of methods for assessing thyroid function in nonthyroidal illness. J. Clin. Endocrinol. Metab. **54**: 300-306, 1982.
  - 15) Ishii, H. et al.: Triiodothyronine generation from thyroxine in human thyroid: Enhanced conversion in Graves' thyroid tissue. J. Clin. Endocrinol. **52**: 1211-1216, 1981.
  - 16) Staunton, M. D. and Greening. W. D.: Treatment of thyroid cancer in 293 patients. Br. J. Surg. **63**: 253-258, 1976.
  - 17) Crile, G. Jr. et al.: Results of treatment of papillary carcinoma of the thyroid. Surg. Gynec. Obst. **109**: 315-320, 1957.
  - 18) Ichikawa, Y. at al.: Presence of TSH receptor in thyroid neoplasms J. Clin. Endocrinol. Metab. **42**: 395-398, 1976.
  - 19) 藤本吉秀: 甲状腺癌とホルモン. ホルモンと臨床 **30**: 823-826, 1982.
  - 20) 藤本吉秀: 甲状腺腫瘍. ホルモンと臨床. **27**: 1251-1257, 1979.

(別刷請求先: 野々村光栄
〒710 倉敷市美和1-1-1
倉敷中央病院耳鼻咽喉科)