

頸部放射線照射歴のある患者における甲状腺機能低下症の指標としての血清総コレステロール値の有用性

猪熊容子,^a 祝 千佳子,^a 奥山雅子,^a 二見高弘,^a 安里 亮,^b 乾 賢一*,^a

Clinical Usefulness of Serum Total Cholesterol as an Index of Hypothyroidism in Patients after Cervical Radiation

Yoko IGUMA,^a Chikako IWAI,^a Masako OKUYAMA,^a Takahiro FUTAMI,^a
Ryo ASATO,^b and Ken-ichi INUI*,^a

Department of Pharmacy, Kyoto University Hospital, Faculty of Medicine,^a Department of Otolaryngology Medicine, Graduate School of Medicine,^b Kyoto University, 54 Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan

(Received September 5, 2002; Accepted November 23, 2002)

Cervical radiation therapy is often applied to patients with head and neck cancers because radiation has a high sensitivity to these cancers and permits the preservation of functions and physical form. However, it has been shown that various complications can result from radiation therapy. We have encountered some patients who showed hypercholesterolemia resulting from cervical radiation. Therefore, we have paid close attention to the relationship between hypercholesterolemia after cervical radiation and hypothyroidism. Thyroid hormone tests in these patients with hypercholesterolemia after cervical radiation showed high thyroid stimulating hormone (TSH) and low free thyroxine (fT₄), indicating the presence of hypothyroidism. After administration of levothyroxine Na, their fT₄ levels increased and both TSH levels and serum total cholesterol levels decreased. In conclusion, in patients who have received cervical radiation, we recommend monitoring serum total cholesterol periodically to detect hypothyroidism easily before the appearance of its symptoms.

Key words—hypothyroidism; hypercholesterolemia; cervical radiation; head and neck cancer; levothyroxine Na

緒 言

頭頸部癌の治療では、癌の治癒だけでなく機能と形態の保存が必要であるため放射線治療が重要な位置を占めている。しかし、甲状腺を含む頸部放射線照射によって甲状腺機能低下症を生じることがよく知られている。¹⁻³⁾ 甲状腺機能低下症における臨床検査値の変化としては、甲状腺刺激ホルモン (TSH) の増加、遊離甲状腺ホルモンである free thyroxine (fT₄) と free triiodothyronine (fT₃) の減少に加え、血清総コレステロール (T-Chol) の増加がみられ、また臨床症状としては、易疲労性、全身倦怠感、眠気、耐寒性の低下、運動の緩徐化、食欲不振などがみられる。これらの症状は、医療従

事者からは不定愁訴と捉えられる可能性があり、また甲状腺機能検査の実施頻度が比較的低いことから、甲状腺機能低下症は日常診療において見逃されやすい疾患であると考えられる。

我々は、京都大学医学部附属病院耳鼻咽喉科の薬剤管理指導において、高コレステロール血症を呈する頭頸部癌患者を4例経験した。これらの患者は一律に頸部放射線照射歴を有していたことから、放射線照射による甲状腺機能低下症の可能性を考え、医師へ甲状腺機能検査実施を提言し、甲状腺ホルモン補充療法を行ったところ、甲状腺機能は回復し T-Chol 値は低下した。そこで本報では、T-Chol 値を指標とした甲状腺機能低下症の早期発見と、それに基づく患者の Quality of Life (QOL) の改善、医薬品の適正使用、チーム医療への貢献に関して報告する。

^a京都大学医学部附属病院薬剤部, ^b京都大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科
e-mail: inui@kuhp.kyoto-u.ac.jp

方 法

当院耳鼻咽喉科において癌治療目的で頸部放射線照射を行った患者のうち、1999年3月から2001年7月の間に薬剤管理指導を行った患者は56名であった。そのうちT-Chol値の上昇や患者の自覚症状から甲状腺機能低下症が疑われた4名を対象とし、甲状腺機能検査(TSH, fT₄)の実施を医師に提言した。その結果、甲状腺機能低下症が判明した場合にはレボチロキシンNaの投与を開始し、それに伴うT-Chol値, TSH値, fT₄値, 自覚症状の経時変化についてモニタリングを行った。

結 果

症例1) 60歳, 男性 (2000年1月入院) 1999年3月, 右顎下腺癌(T2N2bM0)(T:腫瘍, N:頸部リンパ節転移, M:遠隔転移)にて右全頸部郭清術, 左顎下部郭清術, 右耳下腺浅葉切除術施行後, 頸部に放射線照射(計50Gy)を施行した。同年6月, 右耳下部に再発を認めたため化学療法を施行したが効果なく, 2000年1月, 終末期のペインコントロール目的で入院した。

放射線照射前の1998年3月のT-Chol値は196mg/dl(当院基準値:146-220mg/dl)であり, 2000年3月は240mg/dl付近で推移していた。しかし同年5月に300mg/dl前後まで上昇したため, 医師に甲状腺機能検査の実施を提言したところ, TSH値定量限界(49 μ U/ml)以上(当院基準値:0.3-3.9 μ U/ml), fT₄値定量限界(0.21ng/dl)以下(当院基準値:0.98-1.77ng/dl)であり, 甲状腺機能低下症であることが判明した。この間, 寒気, 全身倦怠感, 眠気なども認められていたため医師と相談し, 少量のレボチロキシンNa 12.5 μ gから投与を開始した。その後, 甲状腺機能の評価を行いつつレボチロキシンNaを150 μ gまで漸増したところTSH値8.0 μ U/ml, fT₄値1.07ng/dl, T-Chol値166mg/dlとなり, 自覚症状も軽快した(Fig. 1)。

症例2) 68歳, 男性 (1999年7月入院) 1996年8月, 右中咽頭癌(T2N1M0)にて化学療法と頸部放射線照射(計66Gy)を行った。1998年7月は, TSH値0.91 μ U/ml, fT₄値1.17ng/dl, T-Chol値140mg/dlと特に異常は認められなかったが, 1999年9月末にT-Chol値が340mg/dlと上昇したため, 10月甲状腺機能検査を行った。その結果,

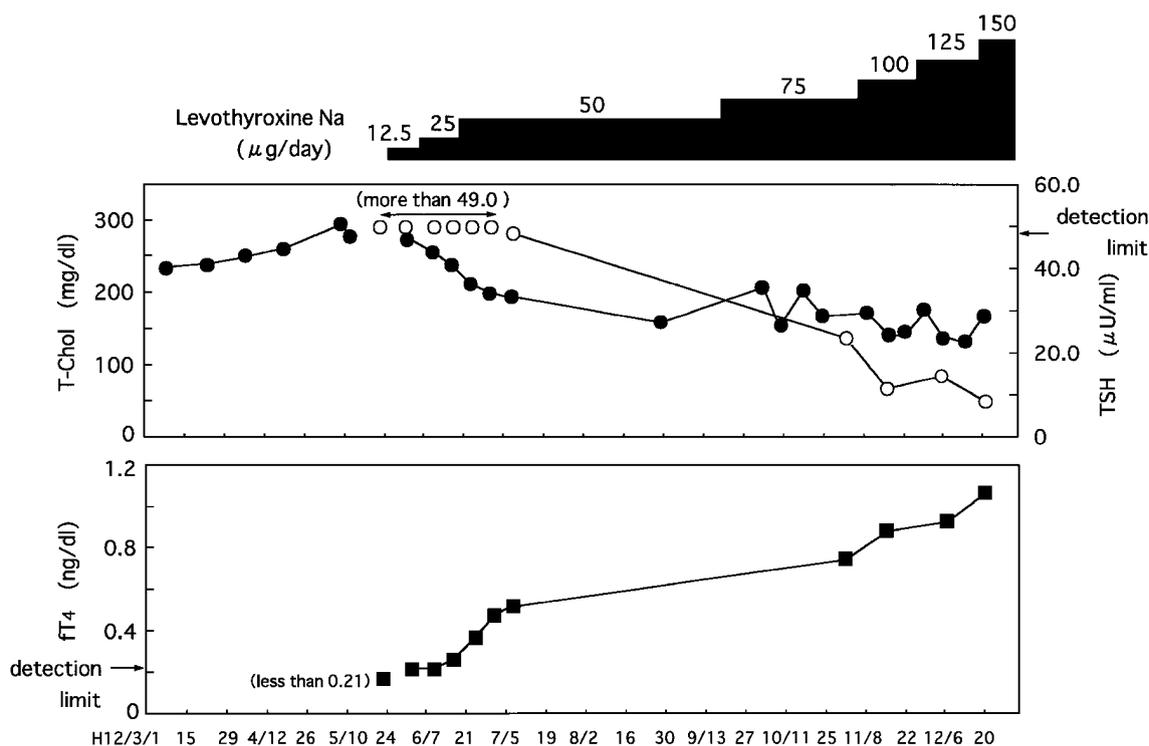


Fig. 1. Changes in Serum Total Cholesterol (T-Chol, ●), Thyroid Stimulating Hormone (TSH, ○) and Free Thyroxine (fT₄, ■) before and after Administration of Levothyroxine Na in Patient No. 1

TSH 値 43.6 $\mu\text{U}/\text{ml}$, fT_4 値定量限界以下で, T-Chol 値は 321 mg/dl であった. 自覚症状は全身倦怠感, 顔面の浮腫が認められた. レボチロキシン Na 50 μg から投与を開始し, 75 μg まで増量したところ, TSH 値 3.1 $\mu\text{U}/\text{ml}$, fT_4 値 1.13 ng/dl , T-Chol 値 193 mg/dl となり, 自覚症状も徐々に改善がみられた.

症例 3) 65 歳, 男性 (2001 年 6 月入院) 1998 年 11 月, 喉頭癌 (T1N2bM0) に対し喉頭部分切除, 両頸部郭清術を施行した. 2001 年 2 月, 甲状腺右葉切除, 右気管周囲郭清術, 両側耳下腺腫瘍摘出術後, 頸部に放射線照射 (計 60 Gy) を施行した. 症例 1, 2 の経験から甲状腺機能検査と T-Chol 測定を行ったが, 5 月の退院時まで特に異常はなかった. 同年 6 月, 左腋窩部再発による入院後の甲状腺機能検査では, TSH 値定量限界以上, fT_4 値 0.3 ng/dl であり, T-Chol 値は 233 mg/dl であった. そこでレボチロキシン Na 50 μg から投与を開始したが, T-Chol 値は 279 mg/dl まで上昇した. よって 75 μg , 100 μg と増量したところ, TSH 値 3.7 $\mu\text{U}/\text{ml}$, fT_4 値 2.82 ng/dl , T-Chol 値 213 mg/dl となった. fT_4 値が基準値を上回っていたが, 経過を観察することとした.

症例 4) 61 歳, 女性 (2001 年 7 月入院) 2000

年 1 月, 下咽頭癌 (T2N0M0) に対して放射線照射 (計 69 Gy) 施行後, 4 月に退院した. 2001 年 7 月, 下咽頭の狭窄による嚥下困難が増悪したため再入院となった. 外来時に T-Chol 値の上昇傾向が認められていたため, 甲状腺機能検査を実施したところ, TSH 値定量限界以上, fT_4 値 0.34 ng/dl であった. 6 月末より食事がほとんどとれない状態であったが T-Chol 値は 292 mg/dl を示していた. 自覚症状は, 全身倦怠感と寒気が見られた. そこでレボチロキシン Na 25 μg から投与開始し, 100 μg まで漸増したところ, 自覚症状は改善し, 10 月には TSH 値 0.76 $\mu\text{U}/\text{ml}$, fT_4 値 1.46 ng/dl , T-Chol 値 184 mg/dl とすべて基準値範囲内となった.

いずれの症例も入院中の栄養管理は, 当院の給食で行っており, 経口, 経鼻による栄養摂取が困難な場合には短期間静脈栄養を行っていた. その内容, カロリーなどにおいて高コレステロール血症につながる問題は特になかった.

以上, 対象とした 4 名の患者におけるレボチロキシン Na 投与前後の T-Chol 値, TSH 値, fT_4 値の変化を Table 1 に示す.

考 察

頸部へ放射線照射を行った後の甲状腺機能低下症

Table 1. Laboratory Tests before and after Administration of Levothyroxine Na

| Patient No. | Period of radiation | Date | Dose of Levothyroxine Na ($\mu\text{g}/\text{day}$) | T-Chol (mg/dl) | TSH ($\mu\text{U}/\text{ml}$) | fT_4 (ng/dl) |
|-------------|---------------------|-----------|---|----------------|---------------------------------|-----------------------|
| 1 | 1999 Mar.-Apr. | 1998 Mar. | — | 196 | — | — |
| | | 2000 May | — | 279 | > 49.0 | < 0.21 |
| | | 2000 Dec. | 150 | 166 | 8.0 | 1.07 |
| 2 | 1996 Aug.-Sep. | 1998 Jul. | — | 140 | 0.91 | 1.17 |
| | | 1999 Oct. | — | 321 | 43.6 | < 0.21 |
| | | 1999 Dec. | 75 | 193 | 3.1 | 1.13 |
| 3 | 2001 Feb.-Mar. | 2001 Jan. | — | 194 | — | — |
| | | 2001 Jul. | 50 | 279 | > 49.0 | 0.69 |
| | | 2001 Aug. | 100 | 213 | 3.7 | 2.82 |
| 4 | 2000 Jan.-Feb. | 1999 Dec. | — | 223 | — | — |
| | | 2001 Jul. | — | 292 | > 49.0 | 0.34 |
| | | 2001 Oct. | 100 | 184 | 0.76 | 1.46 |

T-Chol: serum total cholesterol (normal range: 146–220 mg/dl), TSH: thyroid stimulating hormone (normal range: 0.3–3.9 $\mu\text{U}/\text{ml}$), fT_4 : free thyroxine (normal range: 0.98–1.77 ng/dl)

は晩発性であり、しかも放射線性粘膜炎でみられる咽頭痛のような強い自覚症状がないため、患者は気づかないことが多い。しかし、甲状腺機能低下が進行すると、易疲労性、全身倦怠感、耐寒性低下、徐脈、低血圧、眠気、運動の緩徐化、食欲不振、知覚異常などの症状が出現する。この場合、頸部放射線照射による甲状腺機能低下症の可能性を念頭におけば、甲状腺機能検査を行うことによって診断が確定し、甲状腺ホルモン剤の投与により比較的容易に治療を行うことができる。しかし、医師は患者の照射後の長年にわたる経過と多忙な診療の中で、このような晩発性の甲状腺機能低下に十分な注意が払えない場合もあるのが現状ではないかと考えられる。

放射線照射による甲状腺機能の低下に関して、Glatsteinらは甲状腺全体へ40–45 Gy照射された悪性リンパ腫174例において、2年以内に77例(44%)にTSH値の上昇が認められたと報告し、¹⁾ Tamuraらも全頸部への20–40 Gy照射後の62例中29例(47%)にTSH値の上昇を認めている。²⁾ また、早淵らは全頸部照射例の約40%、特に40 Gy以上の場合は、約50%が照射後3年以内にTSH値の上昇をきたしたと報告し、³⁾ さらにMorganらは甲状腺機能を測定するのに感度が高いThyrotropin Releasing Hormone (TRH) 刺激試験を行えば、TSH値は正常でもTRH異常例を加えると全体の90%以上にもなると報告している。⁴⁾ これらの報告から、頸部への放射線治療による甲状腺機能低下症はまれなものではなく、常に考慮されるべきものであるといえる。我々の症例では、56名中4名と甲状腺機能低下症の発症頻度は文献値よりも低かったが、この理由は、照射野が全頸部や甲状腺全体ではない患者がいたこと、発症に至るまでの期間に個人差があることなどが考えられる。

生体内における甲状腺ホルモンの役割は、物質代謝の亢進、発育成長の促進、交感神経系活動の亢進、精神機能の刺激など多彩であり、甲状腺機能が低下すると様々な症状や臨床検査値の異常が出現する。特にT-Chol値、low density lipoprotein cholesterol (LDL) 値が上昇し、二次性高脂血症の大きな部分を占めている。この場合は甲状腺ホルモンを補充することによりT-Chol値は低下し正常化する。甲状腺ホルモンがコレステロール合成に及ぼす影響について、Nessらは下垂体摘除ラットを用

いた実験において、甲状腺ホルモンがコレステロールの合成律速酵素であるHMG-CoA還元酵素のmRNAを増加させることを報告している。⁵⁾ さらに、Nessらは甲状腺ホルモンがLDL受容体に及ぼす影響について、下垂体摘除ラットの肝臓におけるLDL受容体のmRNA及び蛋白発現量は低下しており、甲状腺ホルモンの投与により速やかに増加することを報告している。⁶⁾ すなわち、甲状腺機能低下症では肝臓におけるコレステロール合成は低下し、LDL受容体発現量も低下している。したがって、甲状腺機能低下症において高LDL血症を示す理由は、LDL合成低下をLDL異化の低下が上回るためと考えられている。

本報の症例では、頸部放射線照射後から甲状腺機能低下症の診断が下されるまで、4ヶ月から3年と期間に幅が見られた。この間、いつ発症したのかは不明であるが、我々はルーチンで測定されるT-Chol値を指標として発症に気づき、また甲状腺ホルモン補充の過不足の評価を簡便に行うことができることを見出した。症例3では、症例1、2の経験を踏まえ、あらかじめ甲状腺機能低下症の可能性を念頭においたモニタリングを実施したため、患者の自覚症状が出現する前に発見し、甲状腺ホルモン剤の投与を開始することができた。一般に、高コレステロール血症を認めた場合には、HMG-CoA還元酵素阻害剤などが処方される可能性が高いが、十分な原因検索がなされない場合には、甲状腺機能低下症などの原疾患が隠蔽される危険性が考えられる。したがって医療従事者間の異なる視点で患者の状態を観察し、治療を検証することが重要である。薬剤管理指導において患者の既往歴の把握は基本であるが、特に本報の放射線照射のように影響が長年にわたる場合にはその重要性が増す。さらに耳鼻咽喉科以外への受診の可能性があるため、頸部放射線照射を受けた患者に甲状腺機能低下症発現の可能性とその自覚症状などについて、十分に説明しておくことが重要であると考えられた。

結 語

頸部放射線照射中あるいは照射歴のある患者において、T-Chol値は甲状腺機能低下症発見と甲状腺ホルモン補充療法における補助的指標として有用性が高いことが明らかとなった。また本報のような症

例が、耳鼻咽喉科に限らず他科においても存在する可能性があるため、薬剤管理指導において T-Chol 値をモニタリングすることにより、医薬品適正使用と患者の QOL 改善に貢献することができると考えられた。

REFERENCES

- 1) Glatstein E., McHardy-Young S., Brast N., Eltringham J. R., Kriss J. P., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **32**, 833-841 (1971).
- 2) Tamura K., Shimaoka K., Friedman M., *Cancer*, **47**, 2704-2711 (1981).
- 3) Hayabuchi N., Shingu K., Masuda K., *Gan no rinsho*, **33**, 1146-1150 (1987).
- 4) Morgan G. W., Freeman A. P., McLean R. G., Jarvie B. H., Giles R. W., *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, **11**, 1925-1931 (1985).
- 5) Ness G. C., Pendleton L. C., Li Y. C., Chiang J. Y. L., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **172**, 1150-1156 (1990).
- 6) Ness G. C., Zhao Z., *Arch. Biochem. Biophys.*, **315**, 199-202 (1994).