

## 癌患者における甲状腺機能の臨床的検討

加藤輝夫 上條桂一  
札幌医科大学内科学第1講座 (主任 谷内 昭 教授)

### Clinical Studies on Thyroid Functions in Cancer Patients

Teruo KATO and Keiichi KAMIJO

*Department of Internal Medicine (Section 1), Sapporo Medical College  
(Chief: Prof. A. Yachi)*

An investigation was carried out on thyroid functions in cancer patients. Patients including 60 gastric, 26 colonic, 10 hepatocellular, 7 pancreatic, 6 esophageal, 5 pulmonary and 10 other cancers as well as 109 normal controls were investigated. The results obtained were as follows.

1) Changes in thyroid functions of normal controls were studied in terms of age and sex difference. No significant difference in serum thyroxine ( $T_4$ ) levels was noted. However, serum 3, 5, 3'-triiodothyronine ( $T_3$ ) levels were lower in males than in females. There was a significant decrease of reverse  $T_3$  ( $rT_3$ ) levels in elderly females and of free  $T_4$  ( $FT_4$ ) levels in elderly controls and a significant increase of TBG concentrations in young females compared to age and sex matched controls, respectively.

2) Comparing cancer patients with normal controls, no significant differences were found in serum  $T_4$  and TBG values, whereas there were significant decreases in  $T_3$ ,  $T_3/T_4$ ,  $FT_4$  and  $FT_3$  levels and an increase in  $rT_3$  especially in elderly cancer patients. This state is known as the low  $T_3$  syndrome and frequently found in cancer patients.

3) Cancer patients under the age of 60 showed no significant correlation between serum levels of  $T_3$ ,  $T_3/T_4$  or  $rT_3$  and the grade of weight loss. However, reductions of serum  $T_3$  and  $T_3/T_4$  and an elevation of serum  $rT_3$  values were noticed in lean cancer patients at the age of 60 and over. In 3 gastric cancer patients with hypoalbuminemia, intravenous hyperalimentation induced an increase in serum  $T_3$  level without any significant change in serum  $T_4$  level, whereas intravenous administration of albumin did not cause significant changes of serum  $T_3$  and  $T_4$  levels.

4) A marked low  $T_3$  syndrome was observed in patients with pancreatic and hepatocellular cancers compared to other cancers. In gastric cancer patients, low  $T_3$  syndrome was more remarkable in stage IV compared to stage I, II and III, and especially in stage IV with hepatic metastasis. These findings may be related to the hyponutritional states in cancer patients. In addition, this syndrome in hepatoma cases may be due to the reduction of 5'-deiodination in the impaired liver.

5) Serum  $T_3$ ,  $T_4$ ,  $FT_4$ , TBG and  $rT_3$  levels were significantly correlated with % mortality at 4 and 16 weeks after the function tests. These factors may be useful as an indicator for the prognosis

---

Abbreviations:

$FT_3$  : free  $T_3$

$FT_4$  : free  $T_4$

$LT_3$  : low  $T_3$  syndrome

$LT_4$  : low  $T_4$  syndrome

$NT_3$  : normal  $T_3$  group

$rT_3$  : reverse  $T_3$ , 3, 3', 5'-triiodothyronine

$T_3$  : 3, 5, 3'-triiodothyronine

$T_4$  : thyroxine

TBG : thyroxine binding globulin

TRH : thyrotropin releasing hormone

TSH : thyroid stimulating hormone

of cancer patients.

6) The low  $T_3$  syndrome in cancer patients was distinctive from that in primary hypothyroidism patients, since in the former had higher  $rT_3$  levels with no correlation between an increment of TSH to TRH and  $T_4$  or  $FT_4$  level. It was also likely that the low  $T_3$  syndrome in cancer patients was caused by metabolic changes of glucose in relation to weight loss.

(Received May 9, 1986 and accepted May 26, 1986)

**Key words:** Cancer patients, Low  $T_3$  syndrome, Thyroxine, 3, 5, 3'-triiodothyronine

## 1 緒 言

これまで当講座においては担癌生体の内分泌環境異常について検討し、腫瘍依存性 (tumor-dependent) の視床下部一下垂体機能異常が存在することを明らかにしてその臨床応用を試み報告してきた<sup>1)</sup>。

一方、これまで悪性腫瘍患者における甲状腺機能異常に関する研究は特に乳癌を対象に検討されてきた<sup>2,3)</sup>。また近年、各種甲状腺ホルモンの radioimmunoassay (RIA) 系の確立、甲状腺ホルモンの代謝機構に関する研究<sup>4-7)</sup>の進歩と並行して、慢性疾患において肝・腎を中心とした末梢 (extrathyroidal) における thyroxine ( $T_4$ ) から 3, 5, 3'-triiodothyronine ( $T_3$ ) への脱ヨード反応が低下するいわゆる low  $T_3$  症候群についても検討されてきている。悪性腫瘍も low  $T_3$  症候群を呈する病態の一つとして指摘されてはきたが<sup>8)</sup>、これまで悪性腫瘍患者における甲状腺ホルモンの代謝異常について系統的に研究した報告はほとんど認められない。本研究においては甲状腺ホルモン代謝の性差、加齢との関連性を検討しつつ、癌患者における甲状腺機能の変化を系統的に検討し、その異常を癌の病態との関連において明らかにせんとした。

## 2 研究方法

### 2.1 対 象

正常対照は甲状腺機能、肝・腎機能の異常を認めない計 109 例で、その内訳は男性が 41 例で 60 歳未満の若年群 (32±11 歳, mean±S.D.) 19 例, 60 歳以上の老年群 (76±8 歳) 22 例, 女性は 68 例で若年群 (37±10 歳) 32 例, 老年群 (74±6 歳) 36 例である。なお、老年群は主に老人ホーム居住の健康者を対象とした。

癌患者としてはステロイド未使用 124 例 (胃癌 60 例, 大腸癌 26 例, 原発性肝癌 10 例, 膵癌 7 例, 食道癌 6 例, 肺癌 5 例, その他の癌 10 例) を対象とした。その内訳は男性 71 例では若年群 (46±9 歳) 17 例, 老年群 (70±6 歳) 54 例, 女性 53 例では若年群 (46±9

歳) 14 例, 老年群 (72±6 歳) 39 例である。

### 2.2 方 法

早朝空腹時採血後、血清を分離し測定まで -20℃ で凍結保存した。甲状腺機能を知る目的で  $T_3$ ,  $T_4$ <sup>9)</sup> 及び 3, 3', 5'-triiodothyronine ( $rT_3$ ) は Dainabot 社 RIA kit により, free  $T_4$  ( $FT_4$ )<sup>10)</sup> 及び free  $T_3$  ( $FT_3$ )<sup>11)</sup> は Amersham 社 RIA kit により, thyroxine binding globulin (TBG)<sup>12)</sup> は Hoechst 社 RIA kit を, また thyroid stimulating hormone (TSH)<sup>13)</sup> は第一 RIA kit を用いてそれぞれ既報のごとく測定した。また, Nomura *et al.*<sup>7)</sup> の報告した結果から著者が計算して得た結果では肝における  $T_4$  から  $T_3$  への変換率と血中濃度から求めた  $T_3/T_4$  比が高い相関 ( $r=0.92$ ,  $p<0.01$ ) を示すことから血中  $T_3/T_4$  比を指標として用いた。

甲状腺ホルモン値は同一症例で少なくとも 2 週間以上の間において測定し得た場合には延人数で検討した。

Thyrotropin releasing hormone (TRH) 試験は早朝空腹時翼状針を肘静脈に留置し, TRH 500  $\mu$ g を one shot 静注するが, その前, 後 15 分, 30 分及び 60 分に採血し血中の TSH を測定した。

また, 血中  $T_3$  値が正常対照群の mean±2S.D. の正常域の下限以下の低値 (62 ng/dl 以下) で, 血中  $T_4$  値は正常域にあるものを low  $T_3$  症候群 ( $LT_3$ ) とし, 血中  $T_3$  値が正常域以下で, かつ血中  $T_4$  値も正常域以下 (5.3  $\mu$ g/dl 以下) の低値を示すものを Kaptein *et al.*<sup>14)</sup> に従って low  $T_4$  症候群 ( $LT_4$ ) とした。

また, 低 albumin 血症を呈した胃癌 3 例において albumin 12.5 g/day を 7, 9 及び 14 日間点滴投与しそれぞれの前後で血中  $T_3$ ,  $T_4$  値を検討した。さらに  $LT_3$  を示す癌患者 5 例 (肺癌 2, 胃癌 3) を対象に約 2 週間, ブドウ糖 900~1,200 Cal の高カロリー輸液を施行して前後の血中  $T_3$ ,  $T_4$  値を測定した。

なお, 胃癌患者の stage 分類は胃癌研究会編胃癌取り扱い規約により分類した。

結果はすべて mean±S.D. で示し、統計処理は paired あるいは non-paired Student's t test,  $\chi^2$  検定、及び相関分析法によった。

3 研究成績

3.1 正常対照群における甲状腺機能

正常対照群を年齢別に 60 歳未満の若年群、60 歳以上の老年群に分けて血中各種甲状腺ホルモン値の年齢差、性差の有無について検討した (Table 1)。

血中  $T_3$  値は男性、女性いずれも年齢差は認めず、また女性より男性で低い傾向を示し老年群で有意差 ( $p < 0.05$ ) を示した。

血中  $T_4$  値には年齢差、性差を認めなかった。

血中  $rT_3$  値は男性では年齢差は明らかでなく、女性では老年群では低値を示した ( $p < 0.01$ )。また、若年群で性差はないが老年群では男性よりも女性で低かった ( $p < 0.01$ )。

血中  $FT_4$  値は男性、女性いずれも老年群で低かった ( $p < 0.01$ ) が、性差を認めなかった。また、一部の症例について測定した血中  $FT_3$  値には年齢差、性差を認めなかった。

血中 TBG 値は男性では年齢差が明らかでなく、女性では老年群で低値を示した ( $p < 0.01$ )。また若年群では男性より女性で高かった ( $p < 0.01$ ) が、老年群では性差は明らかでなかった。

血中  $T_3/T_4$  比をみると男性、女性いずれも年齢差は認めず、また女性より男性で低い傾向を示し老年群で有意差 ( $p < 0.02$ ) を認めた。

以上を小括すると、血中  $T_4$  値は年齢差、性差を示さず、また末梢における  $T_4$  から  $T_3$  への脱ヨード反応及び血中  $T_3$  値には年齢差を認めないが、男性が女

性に比して低い傾向を示し、血中  $rT_3$  値は女性の老年群で他の群に比較して低値を示した。血中  $FT_4$  値は男女ともに老年群で低値を示し、血中 TBG 値は若年群において男性より女性で高値を示したが、老年群で女性は低下し男性と差を認めなかった。

3.2 癌患者と正常対照群の甲状腺機能の比較

血中  $T_3$  値は Fig. 1 に示すように男女共、若年群及

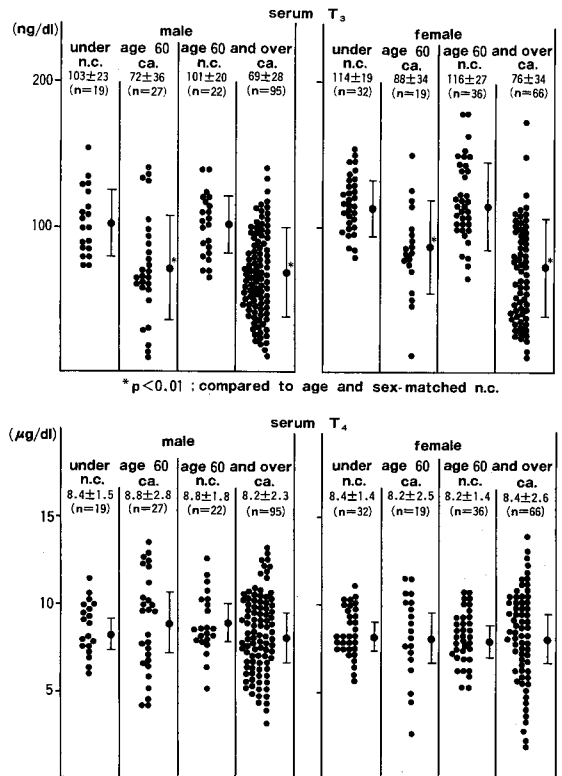


Fig. 1 Serum  $T_3$  and  $T_4$  concentrations in normal controls (n. c.) and cancer patients (ca.).

Table 1 Relations of age and sex to thyroid functions in normal controls.

	male		female	
	under age 60 (n=19)	age 60 and over (n=22)	under age 60 (n=32)	age 60 and over (n=36)
$T_3$ (ng/dl)	103 ± 23	101 ± 20###	114 ± 19	116 ± 27
$T_4$ (µg/dl)	8.4 ± 1.5	8.8 ± 1.8	8.4 ± 1.4	8.2 ± 1.4
$rT_3$ (ng/dl)	48 ± 22	43 ± 22	43 ± 11	33 ± 16*##
$FT_4$ (ng/dl)	1.6 ± 0.2	1.2 ± 0.2*	1.7 ± 0.3	1.2 ± 0.2*
TBG (µg/ml)	18.8 ± 7.0	17.3 ± 5.1	24.8 ± 4.6#	16.2 ± 3.4*
$T_3/T_4$	12.5 ± 2.8	11.9 ± 3.6##	14.0 ± 3.2	14.6 ± 4.4
$FT_3$ (pg/ml)	3.7 ± 0.4 (n=9)	3.0 ± 1.1 (n=10)	3.2 ± 0.7 (n=21)	3.0 ± 0.9 (n=9)

\* $p < 0.01$ ; compared to sex-matched, under age 60

# $p < 0.01$ , ## $p < 0.02$  and ### $p < 0.05$ ; compared to age-matched male or female controls

び老年群いずれにおいても、正常対照に比して癌患者において有意の低値（いずれも  $p < 0.01$ ）を示した。

血中  $T_4$  値は Fig. 1 に示すように、男女別にみて若年群及び老年群いずれにおいても、正常対照と癌患者間に差異を認めなかった。

血中  $rT_3$  値は Fig. 2 に男女別に正常対照と癌患者を比較して示した。癌患者群で広い分散を示し高値を示す例が認められたが、若年群では男女とも有意差は検出されなかった。しかし老年群においては男女とも癌患者で高値（いずれも  $p < 0.05$ ）であった。

血中  $FT_4$  値は Fig. 2 に示すように男女共に若年群、老年群いずれにおいても、正常対照群に比較して癌患者群で低値（いずれも  $p < 0.01$ ）を認めた。

血中  $FT_3$  値 (pg/ml) は各群の症例数が十分でない

ため全体としての比較ではあるが、正常対照群 ( $n = 49$ )  $3.2 \pm 0.8$  に比して癌患者群 ( $n = 39$ ) では  $2.0 \pm 0.7$  と有意の低値 ( $p < 0.01$ ) を示した。

血中 TBG 値は Fig. 3 に示すように男性において、若年群、老年群いずれにおいても正常対照と癌患者間に差異を認めなかったが、女性の老年群では癌患者群で高値 ( $p < 0.01$ ) を認めた。なお、正常域 (mean  $\pm$  2S. D.) 以上の高値を示した癌患者は 7 例 (5.6%) であった。

血中  $T_3/T_4$  比は Fig. 3 に示すように、男女共に若年群、老年群いずれにおいても正常対照群に比較して癌患者群で低値（いずれも  $p < 0.01$ ）を認めた。

なお癌患者における甲状腺機能の性差、年齢差については Fig. 1~3 に示したごとく血中  $T_3$ 、 $FT_4$  及び

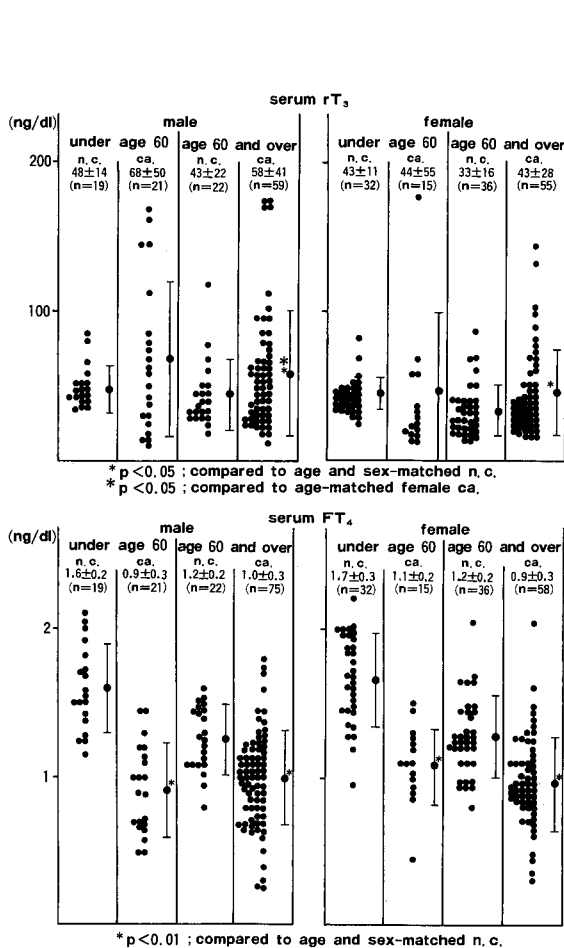


Fig. 2 Serum reverse  $T_3$  ( $rT_3$ ) and free  $T_4$  ( $FT_4$ ) concentrations in normal controls (n.c.) and cancer patients (ca.).

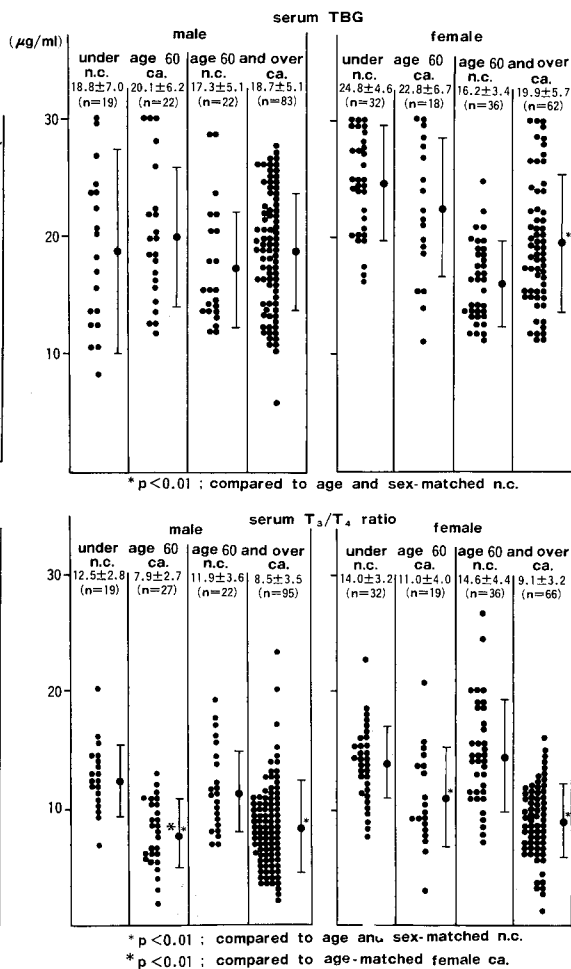


Fig. 3 Serum TBG concentrations and  $T_3/T_4$  ratios in normal controls (n.c.) and cancer patients (ca.).

TBG 値には性差, 年齢差を認めない点は正常対照と異なる変化を示したが, 血中  $T_4$  値には性差, 年齢差を認めず正常対照と類似の傾向を示した.

### 3.3 癌患者の病態と甲状腺機能の関係

#### 3.3.1 体重減少との関係

癌患者における低栄養状態の甲状腺機能に与える影響を検討するために, 個々の症例の健常時よりの体重減少率を指標として5%未満の減少 (I群), 5~10%未満の減少 (II群) 及び10%以上の減少 (III群) に分けて甲状腺機能を年齢別に比較検討した (Table 2). なお, III群においては若年群で15±6%, 老年群で16±6%と両群で同程度の体重減少率であった.

血中  $T_3$  値は若年群ではI群, II群及びIII群の間で差異を認めなかったが, 老年群ではI群, II群に比してIII群は低値を示し ( $p < 0.01$ ), またIII群では老年群は若年群に比して低値を示した ( $p < 0.01$ ).

$LT_3$  の出現頻度から検討しても, 若年群においてはI群12例中2例 (17%), II群7例中0例及びIII群11例中2例 (18%) と差異はなかったが, 老年群においてはI群40例中3例 (8%), II群16例中3例 (19%) 及びIII群35例中17例 (49%) とIII群ではI群及びII群に比して有意に高頻度であった (それぞれ  $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ).

血中  $rT_3$  値は若年群ではI群, II群及びIII群の間に差異は認めなかったが, 老年群ではI群及びII群に比してIII群で高値を認めた ( $p < 0.01$ ).

血中  $T_3/T_4$  比は若年群ではI群, II群及びIII群の間で差異は認めなかったが, 老年群ではIII群でI群に比して低値を認めた ( $p < 0.01$ ). また, 血中  $T_4$ ,  $FT_4$  及びTBG 値は体重減少率の異なる3群の間に有意の変化を認めなかった.

#### 3.3.2 血清 albumin 値との関係

癌患者を血清 albumin 3 g/dl 未満の群とそれ以上の群に分けて甲状腺機能を比較検討すると, 血中  $T_3$ ,  $T_4$ ,  $FT_4$ ,  $FT_3$  値及び  $T_3/T_4$  比は3 g 未満の群でそれ以上の群に比して低値 ( $p < 0.01$ ) を示したが, 血中  $rT_3$ , TBG 及び TSH 値については両群の間に差異は認められなかった (Fig. 4).

#### 3.3.3 Albumin 点滴投与の影響

胃癌3症例で albumin の点滴投与前後で血中  $T_3$ ,  $T_4$  値を検討すると, それぞれ血清 albumin 値 (g/dl) は2.4→2.9, 3.1→4.2, 2.3→3.6といずれも上昇したが, 血中  $T_3$  値 (ng/dl) は52→61, 66→39, 47→51と一定の傾向を認めず, 同様に血中  $T_4$  値 ( $\mu\text{g/dl}$ ) も5.9→5.3, 9.4→4.3, 7.1→7.4と一定の傾向を示さなかった.

#### 3.3.4 高カロリー輸液の影響

$LT_3$  を示した癌患者3例について, 中心静脈栄養法による高カロリー輸液の前後で血中  $T_3$  及び  $T_4$  値を測定した. 高カロリー輸液施行前と約2週間後の血中  $T_3$  値 (ng/dl) はそれぞれ51→75, 62→105, 51→102と著明な上昇を認めた. 血中  $T_4$  値 ( $\mu\text{g/dl}$ ) は7.1→6.9, 10.5→9.8, 6.2→9.4と一定の傾向を認めなかった. これらに対して末期癌患者2例では高カロリー輸液前後で  $T_3$  が39→40, 49→23と上昇を認めなかった.

#### 3.3.5 原発部位別検討

血中  $T_3$  値の低い方からあげると, 肺癌で最も低く, 次いで肝癌, 食道癌, 胃癌, 肺癌, 大腸癌の順であった (Table 3). 肺癌では大腸癌, 肺癌及び胃癌に比して有意に低く (それぞれ  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$  及び  $p < 0.02$ ), また肝癌及び胃癌では大腸癌に比して低値 (いずれも  $p < 0.01$ ) を示した. また  $LT_3$  の出現頻

Table 2 Effect of body weight loss on thyroid functions in cancer patients.

	% body weight loss	age (yr.)	No. of patients	$T_3$ (ng/dl)	$T_4$ ( $\mu\text{g/dl}$ )	$rT_3$ (ng/dl)	$FT_4$ (ng/dl)	TBG ( $\mu\text{g/ml}$ )	$T_3/T_4$
I	0~5%	<60	12	93±38	8.8±2.0	28±20	1.1±0.2	21.0±8.3	10.2±2.7
		60≤	40	89±27	8.5±2.3	32±17	1.0±0.2	19.8±5.3	10.6±2.6
II	5~10%	<60	7	84±37	8.3±2.3	44±24	0.9±0.2	20.0±2.2	9.6±4.0
		60≤	16	85±26	9.5±1.7	39±16	1.1±0.2	20.4±4.0	9.0±2.6
III	10%~	<60	11	84±32	9.2±2.8	58±50	1.0±0.2	23.2±6.0	9.5±3.1
		60≤	35	58±27*#	8.1±2.4	72±51*	0.9±0.3	18.9±6.1	7.4±3.8**

\* $p < 0.01$ ; compared to age-matched group I and II

\*\* $p < 0.01$ ; compared to age-matched group I

# $p < 0.01$ ; compared to group III under age 60

度の面からも膵癌7例中6例(86%), 肝癌10例中5例(50%), 胃癌60例中26例(43%), 肺癌5例中2例(40%), 食道癌6例中2例(33%)及び大腸癌26例中6例(23%)とはほぼ同様の傾向を示した。

血中  $T_4$  値は胃癌及び膵癌ではそれぞれ大腸癌に比して低値 ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ) を示した。

血中  $rT_3$  値は肝癌及び膵癌ではそれぞれ大腸癌, 食道癌に比して高値 ( $p < 0.01$ ) を示し, また膵癌では胃癌に比して高値 ( $p < 0.05$ ) であった。

血中  $FT_4$  値は肝癌が大腸癌, 肺癌及び膵癌に比して低値 ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$  及び  $p < 0.05$ ) を示し, 胃癌では大腸癌に比して低値 ( $p < 0.05$ ) を認めた。

血中  $T_3/T_4$  比は膵癌では大腸癌, 胃癌及び肺癌に比して低値 ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.02$  及び  $p < 0.02$ ) を示し, 肝癌では大腸癌, 胃癌及び肺癌に比して低値 ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.02$  及び  $p < 0.02$ ) を認めた。血中 TBG 値については原発部位による差異は認めなかった。

また, 癌種別に病態背景因子について体重減少率, 血清 albumin 値の面から比較検討した。体重減少率については血中  $T_3$  値が最も低値を示した膵癌では  $18 \pm 7\%$  で, 胃癌  $8 \pm 7\%$ , 及び大腸癌  $6 \pm 5\%$  に比して差異 ( $p < 0.01$ ) を認めた。なお肝癌  $6 \pm 6\%$ , 肺癌  $6 \pm 11\%$ , 食道癌  $12 \pm 13\%$  であった。血清 albumin 値については膵癌, 肝癌と他の癌との間に有意差を認め

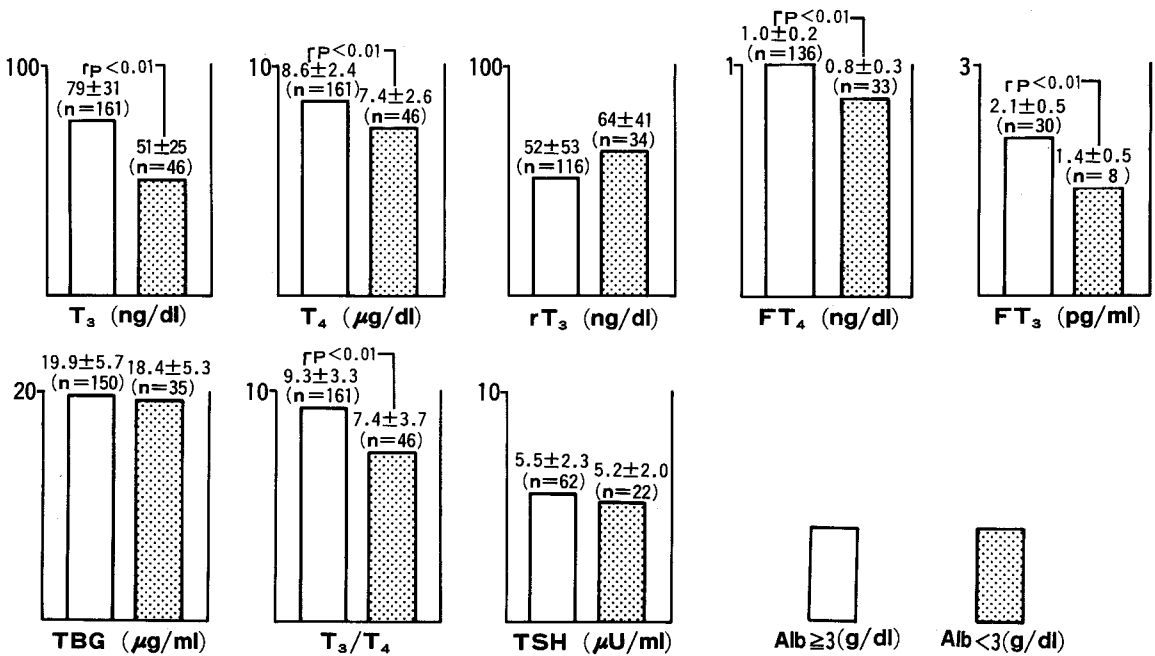


Fig. 4 Effect of serum albumin concentrations on thyroid functions in cancer patients.

Table 3 Thyroid functions in cancers of various organs.

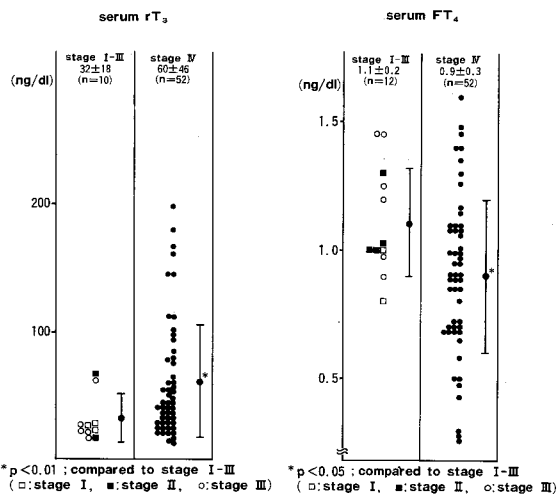
	No. of patients	$T_3$ (ng/dl)	$T_4$ ( $\mu$ g/dl)	$rT_3$ (ng/dl)	$FT_4$ (ng/dl)	TBG ( $\mu$ g/ml)	$T_3/T_4$
gastric ca.	60	$69 \pm 32$	$7.8 \pm 2.5$	$51 \pm 42$	$0.9 \pm 0.2$	$19.1 \pm 5.6$	$9.0 \pm 3.7$
colon ca.	26	$85 \pm 25$	$9.2 \pm 2.4$	$45 \pm 29$	$1.0 \pm 0.3$	$19.7 \pm 4.9$	$9.5 \pm 3.0$
hepatocellular ca.	10	$56 \pm 30$	$8.8 \pm 2.1$	$74 \pm 31$	$0.7 \pm 0.1$	$21.8 \pm 6.5$	$6.4 \pm 3.1$
pancreas ca.	7	$49 \pm 21$	$7.6 \pm 2.6$	$80 \pm 42$	$1.0 \pm 0.3$	$16.6 \pm 5.8$	$6.6 \pm 2.3$
esophageal ca.	6	$66 \pm 29$	$7.8 \pm 2.4$	$27 \pm 9$	$0.9 \pm 0.3$	$19.5 \pm 5.3$	$8.2 \pm 3.0$
lung ca.	5	$77 \pm 18$	$8.1 \pm 1.6$	$45 \pm 16$	$1.5 \pm 0.2$	$20.5 \pm 6.0$	$9.3 \pm 0.9$

**Table 4** Thyroid functions in gastric cancer patients with different stages.

	No. of patients	T <sub>3</sub> (ng/dl)	T <sub>4</sub> (μg/dl)	TBG (μg/ml)	T <sub>3</sub> /T <sub>4</sub>
stage I	5	99 ± 8	7.9 ± 2.1	20.9 ± 5.5	13.0 ± 2.8
stage II	4	105 ± 25	9.3 ± 2.9	21.2 ± 5.8	11.5 ± 2.5
stage III	6	93 ± 23	8.9 ± 1.2	21.3 ± 5.3	10.5 ± 2.6
stage IV	38	57 ± 30*	7.4 ± 2.7	18.9 ± 5.8	7.8 ± 3.6*##

\*p<0.01; compared to stage I, II and III

#p<0.01; compared to stage I, ##p<0.05; compared to stage II and III



**Fig. 5** Serum rT<sub>3</sub> and FT<sub>4</sub> concentrations in gastric cancer patients with different stages.

ず、さらに血中 Hb 値についても各癌種間に差異は認めなかった。

**3.3.6 胃癌における進行度との関係**

胃癌患者を進行度により stage I, II, III 及び IV の 4 群に分けて甲状腺機能を比較した (Table 4). 血中 T<sub>3</sub> 値は stage I, II 及び III に比して IV において低値 (p<0.01) を示した. 血中 T<sub>4</sub> 値は進行度による差異は認めなかった.

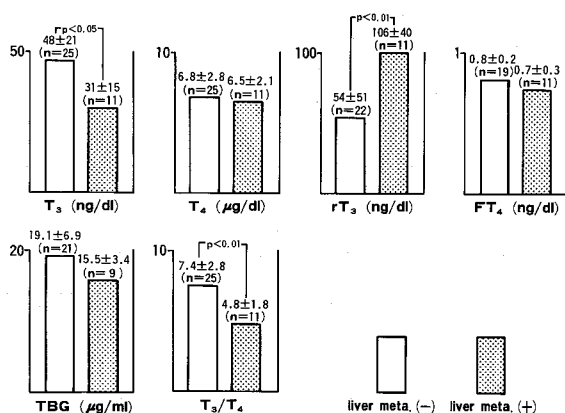
血中 rT<sub>3</sub> 及び FT<sub>4</sub> 値は測定した症例数が少ないことから stage I ~ III をまとめて IV と比較した (Fig. 5). 血中 rT<sub>3</sub> 値は stage I ~ III に比して IV で高値 (p<0.01) を示した. 血中 FT<sub>4</sub> 値は stage I ~ III に比較して IV で低値 (p<0.05) を示した. 血中 TBG 値は進行度による差異は認めなかった. 血中 T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub> 比は stage IV で, I, II 及び III に比してそれぞれ低値 (p<0.01, p<0.05 及び p<0.05) を示した. LT<sub>3</sub> の出現頻度からみても, stage I, II では LT<sub>3</sub> は認められず, III では 6 例中 2 例 (33%), IV では 38 例中 25 例 (66%) に認められた.

なお、各 stage における体重減少率、血清 albumin 値、血中 Hb 値の比較では、stage IV において体重減少率 10 ± 8% と stage I 1 ± 2%, II 5 ± 4%, III 4 ± 4% に比較して大きい傾向を認め、血清 albumin 値 (g/dl) についても stage IV で 3.1 ± 0.4 と、stage I 3.9 ± 0.4, II 3.6 ± 0.4, III 3.6 ± 0.5 に比較して有意 (p<0.01, p<0.05, p<0.01) に低いが、血中 Hb 値には差異は認めなかった.

**3.3.7 胃癌患者における肝転移の影響**

Stage IV の胃癌患者を画像診断、あるいは剖検所見により肝転移のある群とない群に分けて甲状腺機能を比較検討した (Fig. 6).

肝転移のある群ではない群に比較して T<sub>3</sub> は低値 (p<0.05), rT<sub>3</sub> 値は高値 (p<0.01), T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub> 比は低値 (p<0.01) を示した. 血中 T<sub>4</sub>, FT<sub>4</sub> 及び TBG 値に



**Fig. 6** Effect of liver metastasis on thyroid functions in gastric cancer patients (stage IV).

**Table 5** Correlation between % mortality at 4 and 16 weeks after the examinations and thyroid functions in cancer patients.

		% mortality	
		4w	16w
T <sub>3</sub>	≤62 ng/dl	25/65 (38%)	53/65 (82%)
	>62 ng/dl	5/49 (10%)	
		] p<0.01	
T <sub>4</sub>	≤ 5.3 μg/dl	10/19 (52%)	17/19 (89%)
	> 5.3 μg/dl	16/89 (18%)	
		] p<0.01	
rT <sub>3</sub>	≥75 ng/dl	7/20 (32%)	21/22 (95%)
	<75 ng/dl	14/69 (20%)	
		] p<0.01	
FT <sub>4</sub>	≤ 0.8 ng/dl	16/29 (55%)	28/29 (97%)
	> 0.8 ng/dl	7/58 (12%)	
		] p<0.01	
TBG	≤13.4 μg/ml	7/18 (39%)	14/18 (78%)
	>13.4 μg/ml	12/80 (15%)	
		] p<0.05	

**Table 6** Thyroid functions in normal T<sub>3</sub>(NT<sub>3</sub>), low T<sub>3</sub>(LT<sub>3</sub>) and low T<sub>4</sub>(LT<sub>4</sub>) cancer patients.

	No. of patients	T <sub>3</sub> (ng/dl)	T <sub>4</sub> (μg/dl)	rT <sub>3</sub> (ng/dl)	FT <sub>4</sub> (ng/dl)	TBG (μg/ml)	T <sub>3</sub> /T <sub>4</sub>
NT <sub>3</sub>	85	93±21	9.4±1.9	36±21	1.0±0.2	21.1±5.3	10.0±2.4
LT <sub>3</sub>	40	42±12	7.6±1.7	75±45	0.9±0.3	18.3±5.5	5.6±2.0
LT <sub>4</sub>	14	31±14	3.8±0.9	72±59	0.5±0.2	13.8±3.6	8.6±4.8

については肝転移の有無による差異は認めなかった。

なお、血清 albumin, 血中 Hb 値について肝転移の有無による差異は認められないが、肝転移のある群では体重減少率が18±14%と、ない群の9±6%に比して大きい傾向を示した。

### 3・3・8 予後との関係

癌患者における予後を従来の報告<sup>15-17)</sup>にならない、甲状腺機能検査日から死亡までの期間(週)を確認し得た症例を対象として、各種甲状腺機能別に死亡率(% mortality)について検討した(Table 5)。

検査日より4週、及び16週後における癌患者の死亡率をみると、血中 T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> 及び FT<sub>4</sub> 値が正常の癌患者群に比較してそれらの値が正常域(2S. D. 域)の下限以下の群ではいずれも高い死亡率が認められ、予後が不良であることが示された。また血中 TBG 値については、正常域下限以下の例がほとんどないため、mean-1S. D. 以下の群について検討すると4週後で高い死亡率を認めた。血中 rT<sub>3</sub> が正常域上限以上の群は16週後で rT<sub>3</sub> 正常の癌患者群に比して死亡率が高かった。以上により癌患者における甲状腺機能の測定は予後判定上の一つの指標として有用であることが示された。

### 3・4 Low T<sub>3</sub> 及び Low T<sub>4</sub> 症候群

癌患者をいわゆる LT<sub>3</sub> 及び LT<sub>4</sub> を呈する群と、T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> とともに正常域にある群(NT<sub>3</sub>)に分けて甲状腺機能を比較して示した。また、LT<sub>3</sub> を呈する群と NT<sub>3</sub> 群における TRH に対する TSH の反応について比較した。

Table 6 に示したように血中 T<sub>3</sub> 値は LT<sub>3</sub>, LT<sub>4</sub> で NT<sub>3</sub> に比して低値 (p<0.01) を示し、LT<sub>4</sub> は LT<sub>3</sub> に比して低値 (p<0.01) を示した。

血中 T<sub>4</sub> 値は LT<sub>3</sub>, LT<sub>4</sub> で NT<sub>3</sub> に比して低値 (p<0.01) を示し、LT<sub>4</sub> は LT<sub>3</sub> に比して低値 (p<0.01) を示した。

血中 rT<sub>3</sub> 値は LT<sub>3</sub>, LT<sub>4</sub> で NT<sub>3</sub> に比して高値 (p<0.01) を示した。

血中 FT<sub>4</sub> 値は LT<sub>3</sub>, LT<sub>4</sub> で NT<sub>3</sub> に比して低値 (p<0.01) を示し、LT<sub>4</sub> は LT<sub>3</sub> に比して低値 (p<0.01) を示した。

また、血中 FT<sub>3</sub> 値 (pg/ml) は Table 6 に示していないが、LT<sub>3</sub> (n=16) 1.4±0.4 で、NT<sub>3</sub> (n=23) 2.3±0.4 に比して低値 (p<0.01) を示した。

血中 TBG 値は LT<sub>3</sub>, LT<sub>4</sub> で NT<sub>3</sub> に比して低値 (p<0.01) を示し、LT<sub>4</sub> は LT<sub>3</sub> に比して低値 (p<0.01) を示した。



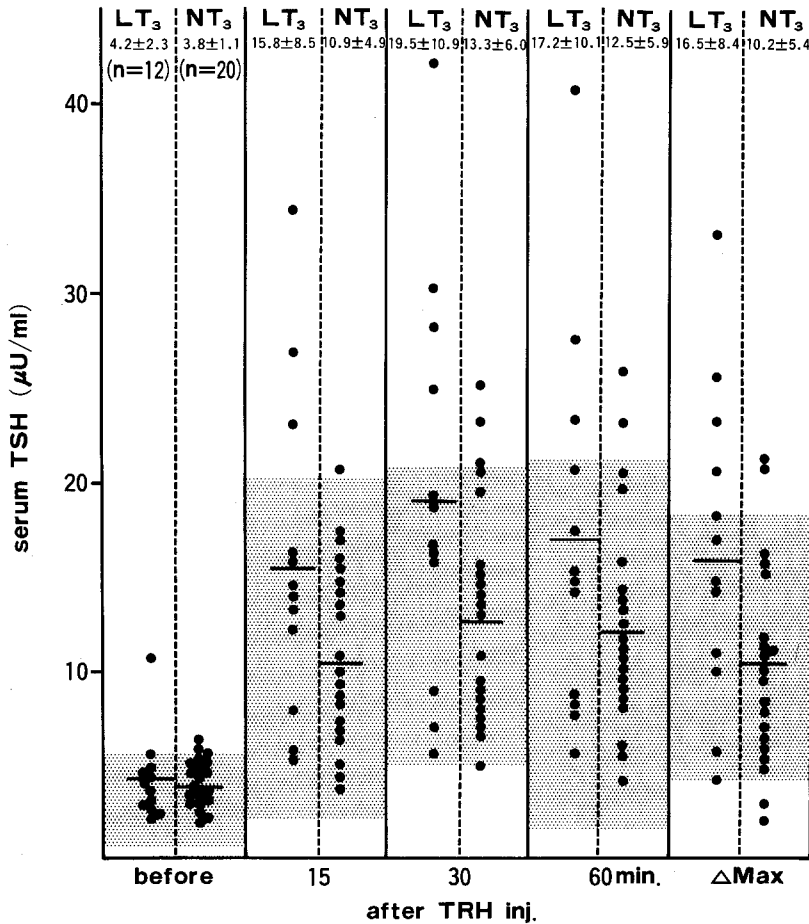


Fig. 7 Changes in serum TSH concentrations after intravenous injection of TRH in cancer patients with low  $T_3$  ( $LT_3$ ) and normal  $T_3$  ( $NT_3$ ) (shaded : normal range)

血中  $T_3/T_4$  比は  $LT_3$  で  $NT_3$  に比して低値 ( $p < 0.01$ ) を示し、さらに  $LT_4$  に比して低値 ( $p < 0.02$ ) を示した。

血中 TSH 値 ( $\mu U/ml$ ) は癌患者における基礎値で  $LT_3$   $6.0 \pm 1.8$ ,  $LT_4$   $4.8 \pm 1.5$ ,  $NT_3$   $5.4 \pm 2.9$  と各群間に有意差を示さなかったが、正常対照群  $2.8 \pm 1.2$  に比していずれの癌患者群でも高値を示した ( $p < 0.01$ )。また TRH に対する TSH の反応を  $LT_3$  と  $NT_3$  に分けて比較すると、 $LT_3$  の方に TRH 注射後 15 分、30 分及び 60 分において高い反応を示す傾向がみられ、これを最大増加量 ( $\Delta Max$ ) でみると  $LT_3$  で  $NT_3$  に比較して高値 ( $p < 0.02$ ) を認めた (Fig. 7)。また、 $\Delta Max$  TSH と血中  $T_3$ ,  $T_4$  及び  $FT_4$  値の間には有意の相関はみられなかった。

#### 4 考 察

癌患者と正常対照群との甲状腺機能を比較する際にまず正常対照群における甲状腺ホルモン代謝の性差、加齢との関連性を検討し、次いで癌患者を性別、年齢別に分けて病態との関係を追究した。以下に項目に分けて考察を加える。

##### 4.1 甲状腺機能の年齢差、性差

正常対照群における血中  $T_3$ ,  $T_4$  値及び  $T_3/T_4$  比は年齢差を認めないが、血中  $T_3$  値及び  $T_3/T_4$  比に性差がみられ、男性で低い傾向を示し、血中  $rT_3$  値は逆に老年群の女性で低値を認めた。

文献的には血中  $T_3$  値は老年群に比較して低下するとの報告<sup>18-20)</sup>が多いが、Olsen *et al.*<sup>21)</sup> は厳密に選択

した健常老年群においては血中  $T_3$  値は若年群との間に差異を認めず、これまで報告されている血中  $T_3$  値の低下は加齢に伴う変化ではなく何らかの病態に伴う二次的変化であるとしており、 $T_3/T_4$  比から推定される末梢における 5'-脱ヨード反応には年齢差はないとする著者らの成績はこれを支持するものである。

血中  $rT_3$  値については今回得られた結果は Lipson *et al.*<sup>19)</sup> の結果と一致しているが、加齢に伴う変化はないという報告<sup>18,21)</sup> もあり必ずしも意見の一致をみていない。血中  $T_3$ 、 $rT_3$  値に性差のあることを今回示したが、肝・腎等の 5'ないし 5'-脱ヨード酵素活性の性差の有無等を含めて今後の研究が必要である。

血中  $FT_4$  値は老年群で有意の低下を認めたが、鈴木らは<sup>17)</sup>  $FT_4$  の加齢に伴う変化は認めないとしており、この点は後述するごとく測定方法が異なることによる可能性もあり、一定の見解は示されていない。

一方、今回の成績では血中  $FT_3$  は年齢差、性差を認めなかった。

血中  $TBG$  値は若年群においては女性は男性に比して有意に高値を示し、女性では老年群で低下することを認めたが、中井らも<sup>18)</sup> 同様の結果を報告しており、エストロジェンの低下にもとづく減少であることを推定している。

#### 4・2 癌患者における甲状腺機能

まず癌患者における甲状腺機能を正常対照群と比較して年齢、性別に検討した。

癌患者では正常対照との間に年齢、性差にかかわりなく、血中  $T_3$  値は有意の低値を示したが、血中  $T_4$  値は差異を認めなかった。従って  $T_3/T_4$  比は癌患者で有意の低下を認めた。癌患者における甲状腺からの  $T_4$  分泌は正常範囲にあるが、 $T_4$  から  $T_3$  への変換率が有意に低下していることが明らかとなった。血中  $rT_3$  値の上昇は癌患者の若年群においては明らかではなかったが、老年群において高値を示し、従って癌患者全体としてみればいわゆる  $LT_3$  を呈しているといえる。これまで  $LT_3$  を呈する疾患及び病態としては、慢性肝疾患<sup>5,7,22)</sup>、慢性腎不全<sup>6,23)</sup>、敗血症<sup>24)</sup>、心不全<sup>24)</sup>、心筋硬塞<sup>25)</sup>、糖尿病<sup>26)</sup>、悪性腫瘍<sup>2,8,24)</sup>、絶食<sup>27,28)</sup>、神経性食欲不振症<sup>29)</sup> 等が報告されており、薬物としては propylthiouracil<sup>30)</sup>、dexamethasone<sup>31)</sup> 投与などが知られているが、これらの疾患においても、また悪性腫瘍においても  $LT_3$  の病態生理やその発現機序についてはまだ検討されていない。

次に癌患者の病態と甲状腺機能との関係について考察する。まず癌患者においては正常対照群で認められ

たような血中  $T_3$ 、 $FT_4$ 、 $TBG$  値に年齢差あるいは性差は認められないことを明らかにした。

低栄養状態においてしばしば血中  $T_3$  値の低下、すなわち末梢 (extrathyroidal) における 5'-脱ヨード反応の低下が報告されていることから、癌患者における甲状腺機能と栄養状態の指標となる体重減少率、血清 albumin 値、albumin 点滴投与及び高カロリー輸液の影響について検討した。

体重減少の程度別に甲状腺機能との関係をみると、若年群では血中  $T_3$  値、 $T_3/T_4$  比及び  $rT_3$  値に差異を認めないが、老年群では体重減少率 10%以上群で血中  $T_3$  値及び  $T_3/T_4$  比の低下と、血中  $rT_3$  値の上昇を認め、体重減少の影響が加齢とともに著明となると考えられた。

また血清 albumin 値と甲状腺機能との関係について検討した報告は少ないが、今回 albumin を点滴投与することにより、血清 albumin 値が正常化しても血中  $T_3$ 、 $T_4$  値に有意の変化を示さないことから、血清 albumin 値は血中  $T_3$  値の低下、すなわち末梢における  $T_4$  から  $T_3$  への変換へはほとんど影響を及ぼさないと考えられる成績を得た。

さらに今回著者らは  $LT_3$  を示している癌患者で 900~1,200 Cal のブドウ糖の中心静脈栄養法により、低下していた血中  $T_3$  値が正常化することを認め、ブドウ糖の代謝異常が血中  $T_3$  値の低下になんらかの関係を有することを示す成績を得た。Spaulding *et al.*<sup>32)</sup> は肥満者を対象として絶食による血中  $T_3$  値の低下に対する糖質の影響について検討し、タンパク質と脂質のみによる 800 Cal の制限食では血中  $T_3$  値は有意に低下するが、糖質のみの同カロリー食では血中  $T_3$  値が正常に維持されることを認め、同様に Burman *et al.*<sup>27)</sup> はブドウ糖及び果糖投与が血中  $T_3$  値へ有意の影響を与えることから、糖質が  $LT_3$  の成因の上で重要な役割をしていると推定している。

次に癌の原発部位別に検討すると、平均値の上からは血中  $T_3$  値は低い方から膀胱癌、肝癌、食道癌、胃癌、肺癌及び大腸癌の順で膀胱癌において最も低値を示し、 $LT_3$  の発生頻度、血中  $T_3/T_4$  比の面から検討しても、ほぼ同様の傾向を認めた。

これまで癌種別に検討した報告はほとんど見られないが、栄養状態との関係では膀胱癌が大腸癌、胃癌、肝癌及び肺癌に比して著明な体重減少を認め、この点が血中  $T_3$  値及び  $T_3/T_4$  比の低下に反映していることが推定される。

また、5'-脱ヨード反応の主要な場である肝臓に対

する癌病変の影響について、原発性肝癌で検討した。今回対象にした原発性肝癌における血中 Hb, 血清 albumin 値及び体重減少率の程度は他の癌と有意の差異を認めないにもかかわらず、血中  $T_3$  値及び  $T_3/T_4$  比が有意の低値を示したことから、肝臓が 5'-脱ヨード反応の主要な場であるため著明に影響を受けていることが推定されるが、この点は原発性肝癌の基盤にある肝硬変における変化との関連で現在研究中である。

次に癌の進行度と甲状腺機能の関係を胃癌について検討すると、stage IV では stage I, II 及び III に比して血中  $T_3$  値は低いが、 $T_4$  に差異はなく、したがって  $T_3/T_4$  比は低下すること、 $rT_3$  値は高値であることを示した。また  $LT_3$  は stage III 以上で出現をみたことから進行度と関連性があるといえようが、これには stage IV において他の stage に比較して体重減少が著明であり、低栄養状態との関連性を否定し得ない。

さらに、stage IV の胃癌において肝転移の有無により比較検討すると、肝転移のある群は肝転移のない群に比して血中  $T_3$  値の低下、血中  $T_3/T_4$  比の低下、血中  $rT_3$  値の上昇が認められたが、この現象も stage との関係同様に低栄養状態の関与を示唆する成績を得た。しかし、肝転移が何らかの影響を及ぼし 5'-脱ヨード反応の低下に関与する可能性もあり、今後検討する必要があると考えられる。

これまで胃癌の stage 別に甲状腺機能について検討した報告は認められないが、大腸癌について Rose and Davis<sup>39)</sup> は血中  $T_3$  値は転移のない群では正常対照群と有意の差異はなく、全身に転移のある群は有意に低下すると報告している。しかし、同時に乳癌においては早期癌で既に血中  $T_3$  値の低下を認め、進行癌と早期癌の間に有意の差異を認めないとしており、癌の進行度と甲状腺機能の関係について原発部位により差がある点については今後検討を要するものと考えられる。

また甲状腺機能と予後との関係について、死亡率と甲状腺機能を比較検討すると、予後と血中  $T_3$ ,  $T_4$ ,  $FT_4$ ,  $TBG$  及び  $rT_3$  値との間に密接な関連性を認め、さらに  $LT_3$ ,  $LT_4$  では  $NT_3$  に比して有意に予後が不良であるとの結果が得られた。鈴木らは<sup>17)</sup> 悪性腫瘍群において血中  $T_4$ ,  $TBG$  値は予後との間に有意の相関を認めたが、血中  $T_3$ ,  $rT_3$  及び  $FT_4$  値とは相関しないとしており、著者らとは異なった結果を報告している。これには彼らの報告では症例が 29 例と少数であることも関係していると思われる。また、Slag *et al.*<sup>15)</sup> は心筋硬塞などで濃厚治療室に入院中

の重篤な症例の死亡率と血中  $T_4$  値の間に有意の相関があることを示し、 $T_3$  値は相関はするが予後判定の指標としては  $T_4$  のみが有用であるとし、また  $rT_3$  値は有意の相関を示さないとしており、著者らの検査後 4 週における結果とほぼ一致している。同様に Vierhapper *et al.*<sup>34)</sup> は  $LT_4$  では予後不良であること、また Hepner and Chopra<sup>36)</sup> は肝硬変を対象として血中  $T_3$ ,  $T_4$  及び  $rT_3$  値が予後と有意に相関を示すことを報告しており、必ずしも癌に特異的な変化ではないが、今回得られた結果から癌患者において甲状腺機能を検討することは予後判定の一つの指標として臨床応用上意義があるものと考えられる。

#### 4.3 $LT_3$ 及び $LT_4$ の内分泌学的検討

癌患者では  $LT_3$  及び  $LT_4$  を呈することを明らかにしたが、これらの状態と原発性甲状腺機能低下症と比較検討する目的で内分泌学的解析を行った。 $LT_3$  及び  $LT_4$  においては血中  $rT_3$  値が  $NT_3$  に比較して有意に高いこと、TSH の最大増加量と血中  $T_4$  及び  $FT_4$  値と有意の相関を認めなかった点から、明らかに原発性甲状腺機能低下症とは異なり euthyroid であることを示した。

甲状腺機能は遊離のホルモンがその作用を発揮するとされ、Hagen and Elliott<sup>36)</sup> によると  $T_4$  の 0.03%、 $T_3$  の 0.3% がそれぞれ遊離の状態で存在するとされている。

血中  $FT_4$  値は  $LT_4$  で最も低く、次いで  $LT_3$ ,  $NT_3$  の順で、それぞれ間に有意の差異が認められた。また血中  $FT_3$  値は  $LT_3$  において  $NT_3$  に比して有意に低下することが明らかにされたが、Chopra *et al.*<sup>5)</sup>, Nomura *et al.*<sup>7)</sup> も同様の成績を報告している。Vierhapper *et al.*<sup>34)</sup> は  $LT_4$  を示す重篤な疾患において血中  $FT_4$  値の低下を示し、著者らと同様の結果を報告している。しかし Chopra *et al.*<sup>37)</sup> は甲状腺以外の疾患を対象に血中  $FT_4$  値を RIA 及び平衡透析法で測定したところでは、前者では正常ないし低値、後者では正常ないし高値を示すことから、測定法についてはなお検討の余地があることを指摘している。

$LT_3$ ,  $LT_4$  において血中 TSH 値、及び TRH に対する TSH の反応をみると、 $LT_3$  及び  $LT_4$  で正常対照に比して TSH の基礎値及び TRH に対する TSH の反応は、甲状腺ホルモンとは相関せず高い傾向を示した点から下垂体の機能異常が推定された。TRH に対する TSH の反応については Chopra *et al.*<sup>5)</sup> も  $LT_3$  を呈する肝硬変において同様の結果を報告している。一方、Lim *et al.*<sup>23)</sup> は慢性腎不全において、

ステロイドの影響による可能性もあるがTRHに対するTSH反応の低下を示し、Kaptein *et al.*<sup>14)</sup>、Vierhapper *et al.*<sup>34)</sup>もLT<sub>4</sub>を示す重篤な感染症などにおいて同様の結果を報告している。

LT<sub>4</sub>の成因については、LT<sub>4</sub>において血中TBG値の著明な低下を認めたことから、Kaptein *et al.*<sup>14)</sup>、Vierhapper *et al.*<sup>34)</sup>も指摘するごとく、血中TBG値の低下が原因となって血中T<sub>4</sub>値の低下がもたらされていることが推定される。また、このような内分泌学的変化は当然のことながら原発性甲状腺機能低下症との鑑別が必要となるが、Kaptein *et al.*<sup>14)</sup>、Melmed *et al.*<sup>38)</sup>も指摘するごとくTRHに対するTSH反応、及び血中rT<sub>3</sub>値の測定により鑑別が可能と考えられる。

## 5 結 論

正常対照における甲状腺機能を年齢、性別に検討した上で癌患者における甲状腺機能を対比検討し、癌患者においてはlow T<sub>3</sub>及びlow T<sub>4</sub>症候群を示す頻度が高いことを明らかにし、さらに癌の病態と甲状腺機能との関連性を検討して以下の結果を得た。

1) 正常対照群においては末梢におけるT<sub>4</sub>からT<sub>3</sub>への変換は加齢による変化を認めなかったが、男性が女性に比して低い傾向を示した。血中rT<sub>3</sub>値は女性の老年群で低く、TBGは女性の若年群で有意の高値を示し、また血中FT<sub>4</sub>値は老年群で有意の低値を示した。

2) 癌患者においては正常対照群でみられるような血中T<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>及びTBG値に年齢差あるいは性差がみられなかった。

3) 癌患者における体重減少の程度と甲状腺機能との間には、若年群では関連性を認めないが、老年群では体重減少率10%以上群で血中T<sub>3</sub>値、T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub>比の有意の低下、及びrT<sub>3</sub>値の上昇を認めることから、低栄養状態のT<sub>3</sub>及びrT<sub>3</sub>産生に与える影響には年齢差のあることを明らかにし得た。

4) Albumin点滴投与の結果から、癌患者における血中T<sub>3</sub>値の低下と血清albumin値との関連性については否定的な結果を得た。

5) 高カロリー輸液の結果から癌患者における血中T<sub>3</sub>値の低下にブドウ糖の代謝異常が関与している可能性を明らかにした。

6) 癌種別に検討して、肺癌及び原発性肝癌では他の癌に比べて血中T<sub>3</sub>値、T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub>比の低下が著明であったが、肺癌においては低栄養状態の関与が大きい

こと、原発性肝癌においては肝臓が5'-脱ヨード反応の主要な場であるために本反応が著明に抑制されることが推定された。

7) 胃癌患者ではstage IVにおいてstage I、II、IIIに比較して末梢におけるT<sub>4</sub>からT<sub>3</sub>への変換の低下を証明し、また胃癌患者のstage IVにおいて肝転移のある群ではない群に比較して同様の現象を認めしたが、いずれの場合にも低栄養状態の影響が一つの要因であることが示唆された。

8) 癌患者の予後と血中T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>、FT<sub>4</sub>、TBG及びrT<sub>3</sub>値との間に密接な関連性があることが示された。

9) 癌患者におけるlow T<sub>3</sub>及びlow T<sub>4</sub>症候群は原発性甲状腺機能低下症とは明らかに異なっており euthyroid と考えられた。

以上により、癌患者にはlow T<sub>3</sub>症候群の発生機序として体重減少と関連した糖代謝異常の関与、予後との関連性が明らかにされたが、これらの結果から癌患者における甲状腺機能を把握することは癌の病態、予後判定の一つの指標としての臨床的意義を有するものと考えられた。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲下さいました内科学第一講座谷内 昭教授に深謝いたします。

本研究は文部省がん特I(齊藤班)助成金によって行なわれた。

## 文 献

1. Kamijo, K., Saito, A., Kato, T., Kawasaki, K., Yachi, A. and Wada, T.: Sex difference in the paradoxical response of serum GH to thyrotropin releasing hormone in cancer patients. *Endocrinol. Jpn.* **30**, 777-782 (1983).
2. Backwinkel, K. and Jackson, A. S.: Some features of breast cancer and thyroid deficiency. *Cancer* **17**, 1174-1176 (1964).
3. O'Bryan, R. M., Gordan, G. S., Kelley, R. M., Ravidin, R. G., Segaloff, A. and Taylor III, S. G.: Does thyroid substance improve response of breast cancer to surgical castration? *Cancer* **33**, 1082-1085 (1974).
4. Sullivan, P. R. C., Bollinger, J. A. and Reichlin, S.: Selective deficiency of tissue triiodothyronine: a proposed mechanism of elevated free thyroxine in the euthyroid Sick. *J. Clin. Invest.* **52**, 83a (1973).
5. Chopra, I. J., Solomon, D. H., Chopra, U., Young, R. T. and Chua Teco, G. N.: Alte-

- rations in circulating thyroid hormones and thyrotropin in hepatic cirrhosis: evidence for euthyroidism despite subnormal serum triiodothyronine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **39**, 501-511 (1974).
6. Carter, J. N., Eastman, C. J., Corcoran, J. M. and Lazarus, L.: Effect of severe, chronic illness on thyroid function. *Lancet* **2**, 971-974 (1974).
  7. Nomura, S., Pittman, C. S., Chambers, Jr. J. B., Buck, M. W. and Shimizu, T.: Reduced peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine in patients with hepatic cirrhosis. *J. Clin. Invest.* **56**, 643-652 (1975).
  8. Ratcliffe, J. G., Stack, B. H. R., Burt, R. W., Ratcliffe, W. A., Spilg, W. G., Cuthbert, J. and Kennedy, R. S.: Thyroid function in lung cancer. *Br. Med. J.* **1**, 210-212 (1978).
  9. Kamijo, K., Saito, A., Kato, T., Kawasaki, K., Suzuki, M., Yabana, T., Yachi, A. and Wada, T.: Effect of cimetidine on prolactin secretion in normal controls and hyperthyroid patients. *Endocrinol. Jpn.* **29**, 177-181 (1982).
  10. 上條桂一, 加藤輝夫, 斎藤昭光, 鈴木三章, 谷内 昭, 和田武雄: Free T<sub>4</sub> RIA (Amersham社)の基礎的・臨床的検討. *現代医療* **13**, 2097-2100 (1981).
  11. 川崎君王, 上條桂一, 加藤輝夫, 佐藤美也子, 谷内 昭: 血中 free T<sub>3</sub> 測定の基礎的および臨床的検討. *医学と薬学* **14**, 1339-1343 (1985).
  12. 上條桂一, 斎藤昭光, 加藤輝夫, 川崎君王, 鈴木三章, 谷内 昭, 和田武雄: 悪性腫瘍患者における血清 TBG 濃度の検討. *ホルモンと臨床* **30**, 1005-1007 (1982).
  13. Kamijo, K., Kato, T., Saito, A., Suzuki, M. and Yachi, A.: Evidence of sex difference in dopaminergic modulation of serum TSH secretion in primary hypothyroidism. *Endocrinol. Jpn.* **28**, 127-131 (1981).
  14. Kaptein, E. M., Grieb, D. A., Spencer, C. A., Wheeler, W. S. and Nicoloff, J. T.: Thyroxine metabolism in the low thyroxine state of critical nonthyroidal illnesses. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **53**, 764-771 (1981).
  15. Slag, M. F., Morley, J. E., Elson, M. K., Crowson, T. W., Nuttall, F. Q. and Shafer, R. B.: Hypothyroxinemia in critically ill patients as a predictor of high mortality. *JAMA* **245**, 43-45 (1981).
  16. Kaptein, E. M., Weiner, J. M., Robinson, W. J., Wheeler, W. S. and Nicoloff, J. T.: Relationship of altered thyroid hormone indices to survival in nonthyroidal illnesses. *Clin. Endocrinol.* **16**, 565-574 (1982).
  17. 鈴木 仁, 平岩正基, 鈴木義信, 橋上好久, 下田新一: 非甲状腺疾患患者の甲状腺機能-疾患に特異的な甲状腺ホルモンの変化および血中遊離ホルモンと血中 TSH との相関. *日内分泌会誌* **60**, 738-755 (1984).
  18. 中井瑠美子, 岡野一年, 原沢道美: 健常者における甲状腺機能指標の加齢による変動-とくに性差の面からの検討. *日老医誌* **18**, 417-423 (1981).
  19. Lipson, A., Nickoloff, E. L., Hsu, T. H., Kasecamp, W. R., Drew, H. M., Shakir, R. and Wagner, Jr. H. N.: A study of age-dependent changes in thyroid function tests in adults. *J. Nucl. Med.* **20**, 1124-1130 (1979).
  20. Rubenstein, H. A., Butler, Jr. V. P. and Werner, S. C.: Progressive decrease in serum triiodothyronine concentrations with human aging: radioimmunoassay following extraction of serum. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **37**, 247-253 (1973).
  21. Olsen, T., Laurberg, P. and Weeke, J.: Low serum triiodothyronine and high serum reverse triiodothyronine in old age: An effect of disease not age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **47**, 1111-1115 (1978).
  22. Faber, J., Thomsen, H. F., Lumholtz, I. B., Kirkegaard, C., Siersbaek-Nielsen, K. and Friis, T.: Kinetic studies of thyroxine, 3, 5, 3'-triiodothyronine, 3, 3', 5'-triiodothyronine, 3', 5'-diiodothyronine, 3, 3'-diiodothyronine, and 3'-monoiodothyronine in patients with liver cirrhosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **53**, 978-984 (1981).
  23. Lim, V. S., Fang, V. S., Katz, A. I. and Refetoff, S.: Thyroid dysfunction in chronic renal failure - a study of the pituitary-thyroid axis and peripheral turnover kinetics of thyroxine and triiodothyronine. *J. Clin. Invest.* **60**, 522-234 (1977).
  24. Bermudez, F., Surks, M. I. and Oppenheimer, J. H.: High incidence of decreased serum triiodothyronine concentration in patients with nonthyroidal disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **41**, 27-40 (1975).
  25. McLarty, D. G., Ratcliffe, W. A., McColl, K., Stone, D. and Ratcliffe, J. G.: Thyroid-hormone levels and prognosis in patients with serious non-thyroidal illness. *Lancet* **2**, 275-276 (1975).
  26. Naeije, R., Golstein, J., Clumeck, N., Meinhold, H., Wenzel, K. W. and Vanhaelst, L.: A Low T<sub>3</sub> syndrome in diabetic ketoacidosis. *Clin. Endocrinol.* **8**, 467-472 (1978).
  27. Burman, K. D., Dimond, R. C., Harvey, G. S., O'Brian, J. T., Georges, L. P., Bruton, J.,

- Wright, F. D. and Wartofsky, L.: Glucose modulation of alterations in serum iodothyronine concentrations induced by fasting. *Metabolism* **28**, 291-299 (1979).
28. Spencer, C. A., Lum, S. M., Wilber, J. F., Kaptein, E. M. and Nicoloff, J. T.: Dynamics of serum thyrotropin and thyroid hormone changes in fasting. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **56**, 883-888 (1983).
29. Croxson, M. S. and Ibbertson, H. K.: Low serum triiodothyronine ( $T_3$ ) and hypothyroidism in anorexia nervosa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **44**, 167-174 (1977).
30. Geffner, D. L., Azukizawa, M. and Hershman, J. M.: Propylthiouracil blocks extrathyroidal conversion of thyroxine to triiodothyronine and augments thyrotropin secretion in man. *J. Clin. Invest.* **55**, 224-229 (1975).
31. Duick, D. S., Warren, D. W., Nicoloff, J. T., Otis, C. L. and Croxson, M. S.: Effect of single dose dexamethasone on the concentration of serum triiodothyronine in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **39**, 1151-1154 (1974).
32. Spaulding, S. W., Chopra, I. J., Sherwin, R. S. and Lyall, S. S.: Effect of caloric restriction and dietary composition on serum  $T_3$  and reverse  $T_3$  in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **42**, 197-200 (1976).
33. Rose, D. P. and Davis, T. E.: Plasma thyronine levels in carcinoma of the breast and colon. *Arch. Intern. Med.* **141**, 1161-1164 (1981).
34. Vierhapper, H., Laggner, A., Waldhausl, W., Grubeck-Loebenstien, B. and Kleinberger, G.: Impaired secretion of TSH in critically ill patients with 'Low  $T_4$ -syndrome.' *Acta Endocrinol.* **101**, 542-549 (1982).
35. Hepner, G. W. and Chopra, I. J.: Serum thyroid hormone levels in patients with liver disease. *Arch. Intern. Med.* **139**, 1117-1120 (1979).
36. Hagen, G. A. and Elliott, W. J.: Transport of thyroid hormones in serum and cerebrospinal fluid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **37**, 415-422 (1973).
37. Chopra, I. J., Van Herle, A. J., Chua Teco, G. N. and Nguyen, A. H.: Serum free thyroxine in thyroidal and nonthyroidal illnesses: A Comparison of measurements by radioimmunoassay, equilibrium dialysis, and free thyroxine index. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **51**, 135-143 (1980).
38. Melmed, S., Geola, F. L., Reed, A. W., Pekary, A. E., Park, J. and Hershman, J. M.: A comparison of methods for assessing thyroid function in nonthyroidal illness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **54**, 300-306 (1982).

別刷請求先:

(〒060) 札幌市中央区南1条西16丁目

札幌医科大学内科学第1講座 加藤輝夫