

全身麻酔術前検査で診断された機能性甲状腺結節による 原発性甲状腺機能亢進症の一例

佐藤 温 洋^{*.1)} 酒井 龍太郎²⁾ 今泉 う の³⁾
古出 智 子¹⁾ 青木 一 孝¹⁾ 池上 匡⁴⁾

¹⁾神奈川歯科大学大学院歯学研究科全身管理医歯学講座内科学分野

²⁾神奈川歯科大学附属病院麻酔科

³⁾神奈川歯科大学大学院歯学研究科全身管理医歯学講座麻酔学分野

⁴⁾神奈川歯科大学附属病院画像診断科

(受付：2019年9月26日，受理：2019年10月31日)

Primary hyperthyroidism caused by a toxic thyroid nodule diagnosed before general anesthesia

Haruhiro SATO^{*.1)}, Ryutarō SAKAI²⁾, Uno IMAIZUMI³⁾, Tomoko KOIDE¹⁾,
Kazutaka AOKI¹⁾ and Tadashi Ikegami⁴⁾

¹⁾Division of Internal Medicine, Department of Critical Care Medicine and Dentistry, Graduate School of Dentistry,
Kanagawa Dental University, 82 Inaoka-cho, Yokosuka, Kanagawa, 238-8580, Japan

²⁾Department of Anesthesiology, Kanagawa Dental University Hospital, 1-23,
Ogawa-cho, Yokosuka, Kanagawa, 238-8570, Japan

³⁾Division of Anesthesiology, Department of Critical Care Medicine and Dentistry, Graduate School of Dentistry,
Kanagawa Dental University, 82 Inaoka-cho, Yokosuka, Kanagawa, 238-8580, Japan

⁴⁾Department of Diagnostic Imaging, Kanagawa Dental University Hospital, 1-23,
Ogawa-cho, Yokosuka, Kanagawa, 238-8570, Japan

Abstract

A 71-year-old Japanese woman with hyperthyroidism visited the Department of Internal Medicine in our hospital. She had a medical history of plasmacytoma and had received chemotherapy in another hospital at the age of 65 years. She was administered zoledronic acid hydrate, a bisphosphonate, against hypercalcemia, which was induced by plasmacytoma. She developed pain in the left lower jaw 6 months ago, and was diagnosed with medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) caused by zoledronic acid hydrate in our hospital. This medical treatment was continued for 6 months, however, MRONJ did not improve. Thereafter, a surgery was planned for MRONJ. When the Department of Anesthesiology checked her health status, the blood examination revealed primary hyperthyroidism, but the levels of anti-thyroid stimulating hormone receptor antibody (TRAb) and thyroid stimulating antibody (TSAb) were negative. These autoantibodies are known to cause Basedow disease. Computed tomography of the neck revealed a diffusely enlarged thyroid nodule. The most common cause of primary hyperthyroidism is Basedow disease. However, Basedow disease was ruled out, because of the negative findings for TRAb and TSAb. Thereafter, the cause of primary hyperthyroidism was considered to be a toxic thyroid nodule, which autonomously secreted the thyroid hormone. Thiamazole, an anti-thyroid medicine, and potassium iodide were orally administered to decrease the levels of the thyroid hormone. After the levels of the thyroid hormone

returned to the normal range, MRONJ surgery was performed under general anesthesia, using sevoflurane and remifentanyl. No complications were observed during the surgery. The most severe form of hyperthyroidism is known as thyroid storm that can be induced by any surgery, including tooth extraction. Thus, the findings of the present case suggest that thyroid function should be evaluated prior to any type of surgery.

* 責任著者連絡先；〒 238-8580 神奈川県横須賀市稲岡町 82 番地
神奈川歯科大学大学院歯学研究科全身管理医歯学講座内科学分野
佐藤温洋
TEL: 046-822-8810 FAX: 046-822-8888 e-mail: h.sato@kdu.ac.jp

緒 言

甲状腺機能亢進症は原発性甲状腺機能亢進症と続発性甲状腺機能亢進症に分類される¹⁾。原発性甲状腺機能亢進症の原因疾患は甲状腺濾胞上皮細胞膜表面上の甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulating hormone: TSH) 受容体に対する自己抗体により発症する甲状腺臓器特異的自己免疫疾患の一つであるバセドウ病が大部分を占める。一方、甲状腺ホルモンを TSH 非依存的、自律的に産生する機能性甲状腺結節が原発性甲状腺機能亢進症の原因疾患を占める割合は 0.15-0.3% と稀である^{1,2)}。甲状腺結節は病理組織学的には甲状腺濾胞上皮細胞の過形成であり、その頻度は甲状腺超音波検査を施行した場合、67-68%になると報告されている^{3,4)}。

甲状腺機能亢進症がコントロール不良の状態ですべて全身麻酔下による手術、外傷、抜歯などの侵襲が加わると甲状腺ホルモンの高値に対する生体の代償機構が破綻し多臓器不全に陥り、死亡率が 10% 以上ある甲状腺クリーゼになることがある^{5,6)}。したがって、甲状腺機能亢進症の症例では全身麻酔下で手術を施行する場合には甲状腺機能の状態を的確に評価し、術前に甲状腺機能を正常化する必要がある。

今回、われわれは B リンパ球系細胞由来の形質細胞が腫瘍性増殖を来した形質細胞腫による高カルシウム血症に対して投与されたビスフォスフォネート製剤であるゾレドロネート点滴静注による薬剤関連性顎骨壊死 (medication-related osteonecrosis of the jaw: MRONJ) に対する全身麻酔下手術の術前検査で原発性甲状腺機能亢進症を認めた。

その原因疾患は甲状腺ホルモンを TSH 非依存的、自律的に産生する機能性甲状腺結節と診断し、抗甲状腺薬であるチアマゾールとヨウ化カリウムの内服で甲状腺ホルモンを正常化した後、全身麻酔下に MRONJ 手術を施行した症例を経験したので報告する。

症 例

症例：71 歳女性。

主訴：甲状腺機能亢進症精査希望。

現病歴：当院口腔外科に下顎左側 MRONJ の診断で通院し抗菌薬、非ステロイド性解熱鎮痛剤による保存的治療を 6 カ月間受けていたが手術療法を施行することになり、当院歯科麻酔科を受診した。歯科麻酔科での術前検査で甲状腺ホルモン高値を認めたため内科を紹介受診した。10 年前、甲状腺腫を指摘され都内の某甲状腺疾患専門病院に通院し細胞診検査を含めた精査を受け甲状腺腫摘出術を勧められた既往歴があるが、65 歳時に B リンパ球系細胞由来の形質細胞が腫瘍性増殖を来した形質細胞腫を発症し、その治療を優先したため甲状腺腫の精査加療は中止した経緯がある。その時の甲状腺腫の診断および治療内容など詳細は不明である。

既往歴：60 歳、左鎖骨下動脈狭窄症のためステント挿入術、高血圧症、脂質異常症。61 歳、甲状腺腫。65 歳、形質細胞腫。68 歳、緑内障。70 歳、子宮内膜増殖症に対する搔把手術。

薬剤歴：イコサベント酸エチル粒状カプセル 900 mg 3 包分 3、フェノフィブラート 80 mg 2 錠分 2、クロピドグレル 75 mg 1 錠分 1、エソメプラゾール 10 mg 1 カプセル分 1、オキシシドン徐放カプセル 3 カプセル分 2 (1 カプセル-2 カプセル不均等分割)、ナプロキセン 100 mg 3 錠分 3、プレガバリン 75 mg 1 錠分 1、酸化マグネシウム 330 mg 2 錠分 2、ゾピクロン 7.5 mg 1 錠分 1 を内服中。

生活歴：タバコ 1 日 20 本、40 年間喫煙していたが 60 歳時に禁煙。アルコールは嗜まない。

身体所見：152 cm、48.7 kg。血圧 125/70 mmHg。脈拍数 87/分、整。体温 35.9℃。心肺音正常。腹部平坦、軟、圧痛無し。びまん性甲状腺腫を触知するが圧痛は無い。眼球突出無し。手指振戦無し。前脛骨部粘液水腫を認めない。下顎左側皮膚の発赤、腫脹と圧痛を認

表1 血液検査所見

	測定値	基準値
白血球数	6500/ μ l	3300-9000
赤血球数	394 \times 10 ⁴ / μ l	380-500
血色素	11.0 g/dl	11.5-15.0
ヘマトクリット	34.2%	34.8-45.0
血小板数	35.5 \times 10 ⁴ / μ l	14.0-34.0
AST	20U/l	13-33
ALT	9U/l	8-42
LDL コレステロール	83 mg/dl	70-139
HDL コレステロール	36 mg/dl	40-75
中性脂肪	299 mg/dl	30-149
血清クレアチニン	0.70 mg/dl	0.47-0.79
血清ナトリウム	138.6 mEq/l	135-145
血清カリウム	4.13 mEq/l	3.5-5.0
血清クロル	102.2 mEq/l	98-108
随時血糖	136 mg/dl	-

AST, aspartate transaminase; ALT, alanine aminotransferase; LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein

表2 甲状腺検査所見

	測定値	基準値
TSH (μ IU/ml)	<0.003	0.350-4.94
FT3 (pg/ml)	4.26	1.88-3.18
FT4 (ng/dl)	1.49	0.70-1.48
抗 TSH 受容体抗体 (IU/l)	<0.8	<2.0
甲状腺刺激抗体 (%)	78	\leq 120

TSH, thyroid stimulating hormone 甲状腺刺激ホルモン; FT3, free triiodothyronine 遊離トリヨードサイロニン; FT4, free thyroxine 遊離サイロキシン

表3 甲状腺機能の治療経過

	治療38日目	治療52日目	基準値
TSH (μ IU/ml)	<0.003	0.007	0.350-4.94
FT3 (pg/ml)	3.69	2.89	1.88-3.18
FT4 (ng/dl)	1.59	1.06	0.70-1.48

TSH, thyroid stimulating hormone 甲状腺刺激ホルモン; FT3, free triiodothyronine 遊離トリヨードサイロニン; FT4, free thyroxine 遊離サイロキシン

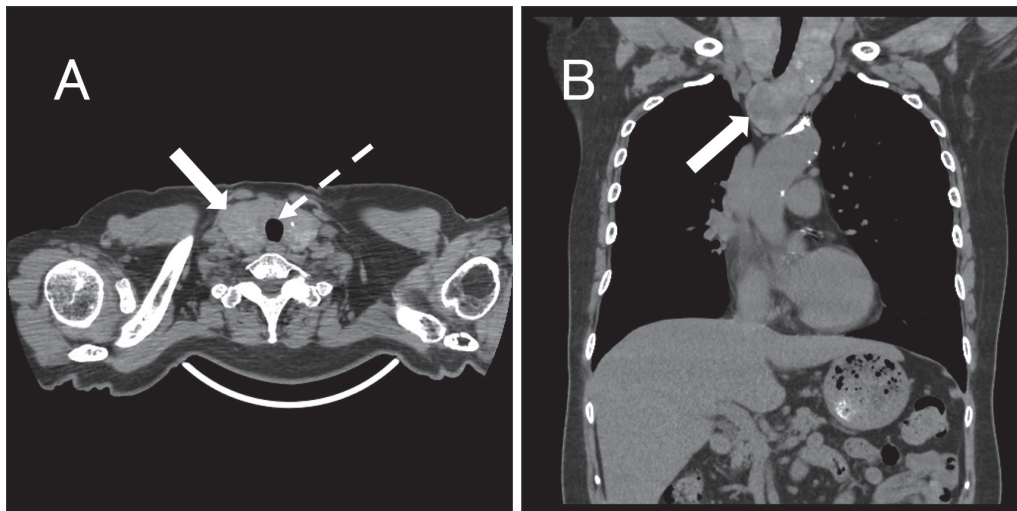


図1A. 水平面を示す。甲状腺は両葉ともに腫大し内部に低濃度や高濃度の結節や石灰化が散在する(白矢印に示す)。軽度の気管圧排を伴う(破線白矢印に示す)。

図1B. 冠状面を示す。腫大した甲状腺の下縁は縦隔内で大動脈弓に達する(白矢印に示す)。

める。

経 過

血液検査結果を示す(表1)。中性脂肪は299 mg/dlと高値だった。甲状腺機能検査を表2に示す。TSH値は0.003 μ IU/ml以下、遊離トリヨードサイロニン(free triiodothyronine; FT3)値は4.26 pg/ml、遊離サイロキシン(free thyroxine; FT4)値は1.49 ng/dlといずれも高値で原発性甲状腺機能亢進症を認めた。バセドウ病の自己抗体である抗TSH受容体抗体(anti-TSH receptor antibody; TRAb)は0.8 IU/ml未

満、甲状腺刺激抗体(thyroid stimulating antibody; TSAb)は78%といずれも陰性だった。頸部CTで縦隔内伸展を伴う腫大した甲状腺腫を認め、腫大した甲状腺による気管の圧迫と変形を認めた(図1A, 1B)。

血液検査で原発性甲状腺機能亢進症を認めるがTRAbおよびTSAbは陰性でバセドウ病は否定的であり、縦隔内伸展を伴う腫大した甲状腺結節を認めることから甲状腺ホルモンをTSH非依存的、自律的に産生する機能性甲状腺結節と臨床診断し、甲状腺ホルモン値を基準値内にするため抗甲状腺薬であるチアマゾールを1日15 mg内服開始した。チアマゾール

による治療経過を表 3 に示す。38 日間内服後、TSH 値は 0.003 μ IU/ml 以下であり、FT3 値は 3.69 pg/ml、FT4 値は 1.59 ng/dl のため治療効果不十分と判断し、チアマゾールを 1 日 30 mg に増量するとともにヨウ化カリウム 1 日 50 mg 内服併用した。治療開始 52 日後、TSH 値は 0.007 μ IU/ml、FT3 値は 2.89 pg/ml、FT4 値は 1.06 ng/dl となり、FT3 および FT4 は基準値内になったため全身麻酔下の手術は可能と判断した。

内科受診 56 日後、当院口腔外科に入院。入院 2 日後、セボフルランおよびレミフェンタニルによる全身麻酔下に左側下顎半側切除術を施行した。術前の頸部 CT 検査で腫大した甲状腺による気管の圧迫と変形を認め、気管挿管を含む気道管理に問題はなかった。また、術中特に循環動態や呼吸状態に異常はなかった。経過は良好で、入院 48 日後に退院した。

機能性甲状腺結節は縦隔内伸展を認め、気管の圧迫と変形を認めることから気道閉塞に十分に注意し慎重にチアマゾール内服は継続、ヨウ化カリウムは中止し治療を継続することにした。触診では甲状腺結節の大きさに変化はなかった。

考 察

本症例は他院甲状腺疾患専門病院で甲状腺腫の診断で手術を勧められた既往歴があるが、その後、B リンパ球系細胞由来の形質細胞が腫瘍性増殖を来した形質細胞腫を発症し、その治療を優先する必要があるため甲状腺腫の継続診療は受けなかった。

今回、当院での術前検査として甲状腺機能検査を施行したところ、原発性甲状腺機能亢進症と診断された。原発性甲状腺機能亢進症の原因疾患はバセドウ病が最多であるが⁷⁾、バセドウ病の原因である甲状腺濾胞上皮細胞の TSH 受容体に対する自己抗体の TRAb と TSAb¹⁾ が両者ともに陰性で、CT で縦隔内伸展を伴う甲状腺結節を認めたことから甲状腺ホルモンを自律的に産生する機能性甲状腺結節と臨床診断した。機能性甲状腺結節の確定診断には¹²³放射性ヨードもしくは^{99m}テクネシウムによる核医学検査が必要だが、TRAb と TSAb が両者ともに陰性であることから機能性甲状腺結節の臨床診断は可能で^{1,2)}、甲状腺ホルモンを正常化し、全身麻酔下での MRONJ 手術を優先したため機能性甲状腺結節確定診断のための核医学検査は施行せず、チアマゾールとヨウ化カリウム内服による治療を優先して行った。

機能性甲状腺結節の病因としては TSH 受容体遺伝子あるいは Gsa タンパク質をコードしている GNAS 遺伝子の体細胞機能獲得型変異が報告され、わが国での TSH 受容体遺伝子変異の検出率は約 50%、GNAS

遺伝子変異の検出率は約 15% と報告されている⁸⁾。この機能獲得型変異 TSH 受容体あるいは機能獲得型変異 Gsa により TSH の結合がない状態でも持続的に細胞内シグナルが活性化する結果、自律的に甲状腺ホルモンが産生されると考えられている⁹⁾。

甲状腺結節は病理学的に良性の過形成であるが、その診療方針は、TSH を測定し低値であれば核医学検査を施行、核種の取り込みが亢進している場合には手術または放射線治療を考慮し、TSH が正常または高値であれば超音波検査を施行、必要に応じて細胞診を施行し悪性所見があれば手術療法、良性所見の場合には経過観察をするが、細胞診で良性であっても周囲組織への圧迫症状を認める場合には手術を考慮することがある^{10,11)}。

本症例は TSH が低値であり甲状腺ホルモン産生能があること、CT にて甲状腺結節による気管の圧迫および縦隔内伸展を認めることから手術適応はあるが、高齢であること、形質細胞腫の既往歴があることから抗甲状腺薬であるチアマゾール内服による甲状腺機能を正常化する内科治療を行った。縦隔内伸展を認める甲状腺結節の場合、気管の圧迫により窒息を起こす可能性があるとの報告があるので¹²⁾、慎重な経過観察を要すると考えた。

甲状腺機能亢進症のコントロール不良の状態で侵襲やストレスが加わると、これまでの甲状腺ホルモン高値に対する代償機構が破綻し意識障害や循環不全を伴う死亡率が 10% 以上に達する甲状腺クリーゼの状態になることがある^{5,6)}。甲状腺クリーゼの誘因には外傷、全身麻酔下の手術や抜歯があるので、歯科治療時にも甲状腺機能亢進症には十分な注意が必要である^{5,6)}。甲状腺機能亢進症は女性に多く、その有病率は 0.5-2.0% と報告され¹³⁾、その原因疾患の多くはバセドウ病であり⁷⁾、歯科口腔領域においても日常臨床で遭遇する機会が多いと考えられる。

バセドウ病の既往歴がある 46 歳男性が口論の末、右顔面の鈍的外傷を受けたことを契機に甲状腺クリーゼを発症した報告¹⁴⁾、口腔底癌に対する手術の全身麻酔を契機に診断されたバセドウ病の症例¹⁵⁾、自閉症スペクトラムのため集中的歯科治療を全身麻酔下に行う際に診断されたバセドウ病の症例¹⁶⁾、正中下顎嚢胞摘出術のため麻酔導入中に甲状腺クリーゼを発症した症例¹⁷⁾ ばかりでなく、下顎前突に対する下顎骨骨切り術中に甲状腺クリーゼを発症し術前に甲状腺疾患を疑わせる所見を診察し必要に応じて甲状腺機能検査を施行するべきであると注意を促す報告もある¹⁸⁾。したがって、歯科治療時には、医療面接で甲状腺疾患の既往歴を確認し、必要に応じて内科コンサルテーション

を行い、甲状腺疾患を有する症例に対して安全な歯科治療を提供するための適切な対応が必要であると考えた。

結 語

全身麻酔術前検査の結果、機能性甲状腺結節による原発性甲状腺機能亢進症と診断した症例を報告した。甲状腺ホルモン高値の状態ですべて全身麻酔下手術を行うと死亡率が高い甲状腺クリーゼを誘発することがあるので、既往歴を聴取し甲状腺疾患があった場合には甲状腺機能検査を行い適切に対応する必要がある。

利益相反

申告すべき利益相反無し。

医療倫理

ヘルシンキ宣言を遵守している。本人へ症例報告を行うことの説明を行い、了解および症例報告を認める同意書への署名を得ている。

文 献

- De Leo S, Lee SY, Braverman LE: Hyperthyroidism. *Lancet*. **388**(10047): 906-918, 2016.
- 機能性甲状腺結節：日本甲状腺学会編集. 甲状腺結節取扱い診療ガイドライン2013；株式会社南江堂，東京都，198-204，2013.
- Ezzat S, Sarti DA, Cain DR *et al.*: Thyroid incidentalomas: prevalence by palpitation and ultrasonography. *Arch Intern Med*. **154**(16): 1838-1840, 1994.
- Guth S, Theune U, Aberle J *et al.*: Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest*. **39**(8): 699-706, 2009.
- Akamizu T: Thyroid storm: a Japanese perspective. *Thyroid*. **28**(1): 32-40, 2018.
- 甲状腺クリーゼ診療ガイドライン2017. http://www.japanthyroid.jp/doctor/img/thyroid_storm_or_crisis.pdf
- 疫学：日本甲状腺学会編集. 甲状腺専門医ガイドブック；株式会社診断と治療社，東京都，43-46，2016.
- Nishihara E, Amino N, Maekawa K *et al.*: Prevalence of TSH receptor and Gsa mutations in 45 autonomously functioning thyroid nodules in Japan. *Endocr J*. **56**(6): 791-798, 2009.
- 甲状腺中毒症と甲状腺機能亢進症，機能性甲状腺結節：日本甲状腺学会編集. 甲状腺専門医ガイドブック；株式会社診断と治療社，東京都，153-157，2016.
- Bahn RS, Castro MR: Approach to the patient with nontoxic multinodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab*. **96**(5): 1202-1212, 2011.
- Mazzaferri EL: Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med*. **328**(8): 553-559, 1993.
- Sato H, Masuda R, Iwazaki M *et al.*: Airway obstruction caused by substernal thyrotoxic multinodular goiter. *Tokai J Exp Clin Med*. **41**(4): 181-184, 2016.
- Vanderpump MPJ: The epidemiology of thyroid disease. In: Braverman LE, Utiger RD, ed. *Werner and Ingbar's The Thyroid*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 398-406, 2005.
- Weinstock RJ, Lewis T, Miller J *et al.*: Thyroid crisis in the maxillofacial trauma patient. *J Oral Maxillofac Surg*. **72**(11): 2148. e1-7, 2014.
- 渋谷 徹，金 容善，高木 潤ほか：麻酔経過より甲状腺機能亢進症が疑われ術後に確定診断された症例. *日歯麻誌*. **23**(2): 438-439, 1995.
- 石田麻依子，湯川譲治，谷山貴一ほか：全身麻酔中の頰脈からバセドウ病の診断にいたった自閉スペクトラム症患児の1例. *日歯麻誌*. **46**(1): 46-48, 2018.
- 五島衣子，久野齊俊，山崎博義ほか：麻酔導入中に甲状腺クリーゼが発症した1例. *日歯麻誌*. **22**(4): 691-692, 1994.
- 緒方絹子，武富孝治，高野雅代ほか：下顎骨骨切り術中の甲状腺クリーゼ発症により判明したバセドウ病の1例. *日口外誌*. **59**(12): 796-800, 2013.