

Title	甲状腺外科：歴史と現状
Sub Title	Thyroid surgery : history and current status
Author	高見, 博(Takami, Hiroshi)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2009
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.85, No.2 (2009. 4) ,p.143- 148
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	綜説
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20090400-0143">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20090400-0143</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

綜 説

甲状腺外科：歴史と現状

Thyroid surgery: history and current status

帝京大学医学部外科学講座

たか み ひろし  
高見 博

Department of Surgery, School of Medicine, Teikyo University

Hiroshi Takami, MD

ABSTRACT

The dawn of thyroid surgery began at the end of the 19th century. Many cases of diffuse goiter secondary to iodine deficiency were found in western countries, and although surgery was often performed to treat goiter, the results were miserable because of postoperative thyroid and parathyroid hypofunctions and recurrent laryngeal nerve palsy. After chemical synthesis of thyroid hormone and thyroid function tests were established, results of thyroid therapy improved, and thyroid surgery improved after World War II, as a result of advances in general surgery. Because the aggressiveness of thyroid tumors varies, individualized therapy is needed to obtain better surgical results. The development of innovative radiation therapy and hormone therapy is promising.

**Key Words** : thyroid surgery, hypothyroidism, tetany, recurrent laryngeal nerve palsy, degree of malignancy

はじめに

臨床の進歩は臨床の問題点を基礎研究で解決し、それを臨床に還元させ、大規模な疫学的研究でその有用性を明らかにしていくことで成立する (Translational medicine/research)。外科の中で甲状腺、副甲状腺、副腎、膵腸管内分泌組織の外科は、臓器が持つ特有の機能異常により病態がひきおこされやすい。したがって、内分泌外科医と科学者は問題点を共有し、アイデアを創造し、問題解決に努めなければならない。

本稿ではこれらの内分泌臓器 (組織) の歴史と概念について日本の業績を交え述べたいが、残念なところ現状では副甲状腺外科では日本の業績は皆無に等しい。副腎外科では浜松医科大学の Go<sup>1)</sup> が副腎腫瘍の内視鏡下手術に成功し、以後標準術式になるにいたった。また、膵内分泌腫瘍の外科では Imamura<sup>2)</sup> が MEN 1 型の多発す

るガストリノーマの局在診断法 (SASI test) を開発したのが特筆される。

以下、甲状腺外科の歴史と現状について記す。

甲状腺外科の夜明け

19世紀後半に大きな外科学の革命がおきた。すなわち、全身麻酔、消毒法、止血法の臨床応用である。これらは外科の進歩に大きなインパクトを与えた。

当時、甲状腺の機能は知られていなかった。Theodor Kocher は 1872 年に 31 歳でベルン大学の教授になり、甲状腺の臨床と研究に誰よりも早く取り組んだ<sup>3)</sup>。一方、Theodor Billroth はウィーンでダイナミックな手術を行い、甲状腺と副甲状腺を摘出し、その結果、高度のテタニー (副甲状腺機能低下症) に悩まされていた。Theodor Kocher は繊細な手術手技で、甲状腺摘出後の粘液水腫 (甲状腺機能低下症) を克服した。Kocher

1909年  
「甲状腺の生理学、病理学および外科に関する業績」  
でノーベル生理学医学賞受賞。

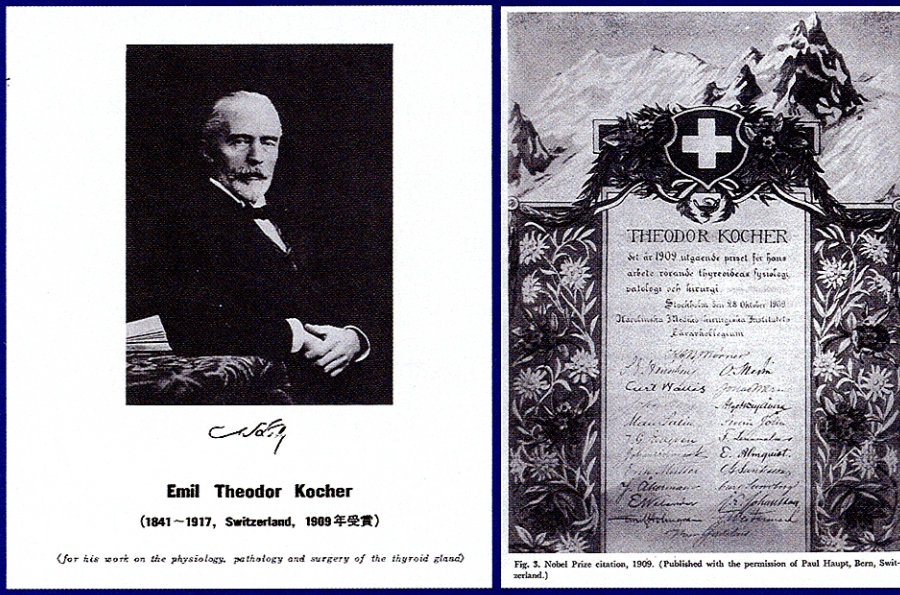


図1 Theodor Kocher は1909年に『甲状腺の生理学、病理学および外科に関する業績』でのノーベル生理学医学賞を受賞。外科医で唯一の受賞者 (Endocrine Surgery, eds by Paul Haupt, Bern Switzerland より改変)

は1883年に甲状腺手術の死亡率を13%まで下げ、1898年には0.2%までになった<sup>4)</sup>。当時の甲状腺の手術成績としては驚異的であり、1909年に外科医として現在まで唯一のノーベル生理・医学賞を受賞し(図1)、コッヘル鉗子として現在も頻用されている。一方、Billrothは1881年に胃切除に成功し、その術式は現在でも行われている名術式といえる。

甲状腺手術が欧米でこの時期に盛んに行われるようになった理由として、表在性の臓器であるほかに、ヨード摂取不足によりび慢性甲状腺腫が多発していたからである<sup>4)</sup>。この甲状腺の手術は、現在まで続く3つの大きな問題を惹起している。それは、甲状腺機能低下症、反回神経麻痺、テタニーである。

第一の甲状腺機能低下症は、Kocherが甲状腺全摘を行った患者の18例にクレチン症状に直面し、この病態をcachexia strumiprivaと命名した<sup>4)</sup>。この甲状腺の生理学的な活性物質の探求は長らく行われてきた。1914年にMayo ClinicのKendallはthyroxinを抽出した。臨床応用は1949年のChalmersによる合成以降であり、1952年にはGross, Pitt-Riversによってtriiodothyronineが発見、合成された。

第二の反回神経麻痺に関しては、Billrothが1881年

に48例中11例に一側麻痺、2例に両側麻痺を報告し、その防止策としてできるだけ外側で下甲状腺動脈を結紮することを提唱した<sup>3)</sup>。一方、Kocherは甲状腺後面の被膜を残すこと主張した。両者の性格がよく表れている。1938年になり、ボストンのLaheyはルーチンに反回神経の露出確認を行い、神経損傷率を0.3%まで下げた<sup>4)</sup>。

上喉頭神経外枝の損傷による音声の障害が報告されたのは1958年であり、それが一般に認識されるのはさらに遅い<sup>4)</sup>。

第三のテタニーは甲状腺手術の初期から大きな合併症であったが、その機序はなかなか明らかにされなかった。1907年にHalstedは副甲状腺の血管解剖を示し、防止策が講じられるようになった<sup>4)</sup>。

甲状腺機能亢進症の疾患概念は1835年にGraves、1840年にBasedowにより報告された<sup>3, 6)</sup>。しかし、手術をすると寛解することがわかるようになったのは20世紀にはいつてからである。1907年にMayoはhyperthyroidismという概念を提唱した<sup>6)</sup>。その後、バセドウ病の手術が行われたしたが、手術成績は悲惨であった。1920年にMayo ClinicのPlummerはバセドウ病手術の前処置にヨードを使用し、安全な手術にした<sup>7)</sup>。

彼らによると著効例 33%，有効例 25%で悪化したものはなく，死亡率は1%になったという。1930 年に入り甲状腺両側葉の亜全摘術が普及してきた。1943 年には Astwood によって抗甲状腺剤 thiouracil が開発された<sup>8)</sup>。なお，放射線ヨードが診断に用いられるようになったのは 1938 年，治療に用いられるようになったのは 1942 年である<sup>9)</sup>。もちろん，日本では第二次世界大戦の後である。

バセドウ病の病因には諸説あるが，1956 年に Adams が LATS を発見し，以後 TBII, TSAB, TSBAB の発見と続き TSH 受容体に対する自己免疫疾患の一つとして認められるようになった<sup>9)</sup>。

甲状腺の炎症疾患の発見にはいずれも外科医によっている<sup>4)</sup>。1886 年，Riedel は硬く悪性的のように浸潤性の繊維性甲状腺腫を報告した。いわゆる，Riedel 甲状腺炎であり，病因はいまだ不詳である。1902 年には de Quervain が現在亜急性甲状腺炎と称されている疾患を報告した。病因はやはり不詳である。1912 年には Hashimoto (橋本 策) が struma lymphomatosa の概念を報告した (図 2)<sup>10)</sup>。1956 年に Doniach が橋本病患者の血清中に抗甲状腺抗体の発見を契機に自己免疫性甲状腺炎であることが判明した<sup>3)</sup>。この Hashimoto's

thyroiditis は日本人の名前がついている疾患の中で最も多く用いられている疾患であると考えられる。

一方，日本ではヨード欠乏を主病因とする甲状腺腫は極めて少なく，ドイツ外科から輸入された日本の甲状腺外科は育たなかった。その中で，1922 年に野口病院が開設され，さらに隈病院，伊藤病院が独立された。この三大病院が日本の甲状腺手術の大部分を行ってきたといっても過言でない。それは現在まで引き継がれており，特に伊藤病院は多大な手術件数を有している。この三大病院ではドイツ医学におけるびまん性甲状腺腫に目をつけることなく，バセドウ病を対象とし，極めて高い治療成績を残した。バセドウ病の手術はヨーロッパからアメリカに移り，甲状腺亜全摘が主流となったが，それらは主にアメリカの代表的施設の医師である Halsted, Crile, Mayo, Lahe, Bartrett などであった。日本から 1929 年野口雄三郎院長が，ヨーロッパでバセドウ病 420 例の手術経験を発表したときには注目を浴びた<sup>11)</sup>。すでに，Plummer がバセドウ病手術の前処置としてヨードを報告していたが，野口の術前処置は安静と放射線照射のみであった。大学病院においては東北大学で 1941 年に丸田雄がバセドウ病の外科治療を行っていた程度である。一方，甲状腺癌の手術は遅れていた。1953 年伊藤尹院



図 2 橋本 策先生の写真 (向かって左は高等学校入学時，中央は医学部卒業時，右はドイツ留学時)  
(橋本 策博士ご三男 橋本和夫氏よりご提供)

長らが5年間で103例の経験を発表<sup>12)</sup>、東北大学外科の佐野らは1954年も続いて発表している<sup>13)</sup>。日本における甲状腺外科80余年のうち最初の20余年はバセドウ病の外科が中心であった。

## 発展期から現在

第二次世界大戦とともに外科における第二の革命がおきた。すなわち、ヨード摂取不足の解消、気管内挿管による全身麻酔の出現、ペニシリンを初めとする抗生物質の登場、輸血と輸液の普及、などであろう。

ヨード摂取不足によりび慢性甲状腺腫は癌の病型にも大きな変化を与えた。ヨーロッパはヨード摂取不足の時代が長く続いた<sup>6)</sup>。その結果、多くの症例がび慢性甲状腺腫であった。食塩にヨード添加を始めたのは1960年代である。その後は、び慢性甲状腺腫が減少してきたのはもとより、以前は癌腫のうち、乳頭癌、濾胞癌、未分化癌の頻度がほぼ同率であったが、1970年以後は乳頭癌が増加し、未分化癌が減少してきた。アメリカの対応は早く、第二次世界大戦後には日本とほぼ同じ癌の病型を示すに至った<sup>4)</sup>。

甲状腺悪性腫瘍の病理組織が多数例で検討され新しい疾患概念が生まれてきた。1953年、Meissner, Warrenは甲状腺腫瘍の分類に以前からのpapillary carcinoma, undifferentiated carcinomaに加え、follicular carcinomaという病型を初めて用いた<sup>14)</sup>。1959年にはHazardは未分化癌と診断されていたものに、髄様癌があることを明らかにした<sup>15)</sup>。また、1970年代には小細胞癌と診断されていたものに悪性リンパ腫があることが判明した。

髄様癌の疾患概念の確立は1960年代に行われた<sup>11)</sup>。1961年にはSippleが甲状腺癌、副腎褐色細胞腫、副甲状腺病変の合併を報告した<sup>16)</sup>。1962年にはCoppはカルシトニンを発見した。1965年にはWilliamsはこの甲状腺癌は髄様癌であり、C細胞由来であると推測した。その後、本疾患は常染色体優性遺伝、多発性内分泌腫瘍腫(MEN)2A, 2B, 家族性甲状腺髄様癌などに分類されることが明らかになった<sup>17)</sup>。1969年にはカルシトニンのRIA法の確立、1971年にはPearseがカルシトニンは細胞から分泌されることをつきとめた。以後、カルシトニンによる家族スクリーニングや早期診断に基づく甲状腺全摘術が行われるようになった<sup>18)</sup>。遺伝性髄様癌、MENでは大きな変革がおきた。1993年にMulliganらによるMEN2Aに対するRET癌遺伝子による胚細胞変異の検出である<sup>19)</sup>。MEN2Bでも同様に

DNA検査による保因者診断が可能となった。1994年にはDNA診断による保因者に対する予防的甲状腺手術を提唱された<sup>20)</sup>。2002年にはMENの関するガイドラインが報告され、MEN2は悪性度を変異コドンと家系の合併により3つのレベルに分けた<sup>17)</sup>。このMENは早期手術で完治し、手術による機能障害、合併症も極めて少ないため、種々ある遺伝性腫瘍の中で最もよい治療対象であると考えられる。

一方、甲状腺外科の発展は甲状腺ホルモン検査進歩に依存している。1965年にはTSHのRIA法、1972年にはthyroxine (T<sub>4</sub>), triiodothyronine (T<sub>3</sub>)のRIA法が行われ、甲状腺機能が正確に判定できるようになった<sup>22)</sup>。1983年には遊離型T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>が測定可能となった。1974年、Löwhagenが穿刺吸引細胞診(ABC)の有用性を報告した<sup>23)</sup>。超音波検査は1970年ごろより行われており、機器の進歩とともに診断能は著しく向上している。超音波ガイド下穿刺吸引細胞診も行われるようになった<sup>24)</sup>。また、カラードップラーも血流の状態がわかり有用な器具になった<sup>25)</sup>。

一方、世界各地の事情により甲状腺疾患の病態は異なり、医療社会・経済の違いにより治療法も異なるが、戦後のアメリカでは甲状腺疾患の病態は日本と同じようになり、戦後は約数年遅れながらも、米欧から多くのことを吸収してきた。そして、1960年以降は日本でも優秀な研究が行われ、臨床成績も向上してきた。

この21世紀において、吸引細胞診(ABC, FNA)は甲状腺腫の診断に有用となり、乳頭癌ではほぼ確実に診断できるようになったが、濾胞性腫瘍では良悪性の鑑別が難しい。この点では日本の技術の方が米欧よりも優れていると考えている<sup>25)</sup>。濾胞性腫瘍を手術すると20-30%に悪性所見が見られる<sup>26)</sup>。ABCで細胞異型の認められない患者は経過観察がよいと考えられる。高分化癌に対し、低分化癌は予後不良であるが、ABCではその鑑別は困難である。放射線治療を頸部に受けた患者は甲状腺癌になりやすい。頸部に放射線治療の既往があり、かつ甲状腺腫を有する患者では、たとえABCで良性、あるいは良性の疑いの所見であっても、高頻度に癌が認められる。それは併存する腫瘍の一部に癌が存在するためと考えられる。今後は穿刺吸引による分子生物学的診断法が台頭して、遺伝子レベルでの診断が可能になることを期待したい。

日本でのBモードとパワードップラー超音波検査の技術の進歩はめざましい<sup>25)</sup>。優秀な検査士であると術前の超音波検査により、臨床的にリンパ節などを触知しなかった患者の30-40%にリンパ節転移巣を検出できる。

また、カラードップラーを併用し、腫瘍周辺、腫瘍内の微小血流を観察し、癌と考えられる一定の診断基準が作られている。この超音波検査の進歩は機器の進歩に依存しているので、今後も診断能は高まっていく。

サイログロブリン (Tg) によるモニターリングは、甲状腺分化癌の術後に有用である<sup>27)</sup>。

甲状腺分化癌で甲状腺全摘後 TSH 抑制療法中に、臨床的に転移がなく、Tg の基礎値が正常域でもリコンビナントヒト TSH (rhTSH) 投与後に、Tg 値は 2 倍以上上昇する<sup>28, 29)</sup>。そのうち、1/3 に経過観察中に転移が認められる。一方、<sup>131</sup>I 全身シンチグラムでは、rhTSH 投与後でも、これらの患者のうち転移が確認される患者は少ない。rhTSH 投与による TSH 刺激 Tg テストは、Tg 基礎値が正常域で臨床的に転移が認められない患者に対しても陽性化することが多い。しかし、本年 1 月に日本では保険でその使用が認可されたが、外国には大きな遅れを取っている。<sup>131</sup>I 全身シンチグラムでは陽性率が低いが、rhTSH 投与後に <sup>131</sup>I 大量療法を行えば、転移が確認される頻度は高まり、転移巣に対する治療効果も上がる<sup>30)</sup>。しかし、日本では法的規制と保険点数の低さから <sup>131</sup>I 大量療法が可能な施設とそのベット数は限られている。この <sup>131</sup>I の ablation と大量療法の規制はアイソトプアレルギーの日本の甲状腺癌の手術成績の向上を抑制しており、外国との議論の中で勝てない部分である。

低侵襲性甲状腺切除術には頸部小切開開放手術<sup>31)</sup>、内視鏡補助下手術<sup>32)</sup>、完全内視鏡手術<sup>33, 34)</sup>がある。それぞれの方法は長所、短所を有しているが、適応が限られており、不必要な大きくない良性結節が手術されている傾向にある。頸部を除いた部位に皮膚切開をおく手術は日本、韓国を中心とした東南アジアでのみ多く行われている理由は何であろうか。

反回神経の理学的的方法による確認方法として、Electromyography (EMG) や neuromonitoring がある<sup>35)</sup>。これらの神経の確認のみならず、損傷を避けるために役立つ。大きな甲状腺や再手術例では有用性は高い。日本では認可されていない。

アメリカを中心に 1990 年ごろより分化癌の予後因子についての報告があり、それに基づいた個別化された手術が行われるようになってきた<sup>36, 37)</sup>。その因子として腫瘍径、年齢、性別、遠隔転移であるが、濾胞癌ではそれにリンパ節転移の因子も関与する可能性がある。しかし、リンパ節郭清が濾胞癌の生存率の改善に役立つか否かは今後の研究による。

気管に局所的に浸潤した甲状腺高分化癌に対し、気管

形成術などの周囲臓器合併拡大手術は延命に役立つ<sup>38)</sup>。rhTSH 投与後に <sup>131</sup>I 大量療法の施行や最新型の放射線外照射を行うことで根治性は高まる。

## おわりに

医学・医療の進歩は急速であり、特に甲状腺外科の分野では、医療の進歩は科学の進歩に極めて強く関連している。新しい技術が臨床応用されると、甲状腺外科の診療形態を一変させる可能性がある。それには外国で認可されている種々の薬剤、検査などを日本でも早く認可すること、外科系の学会において甲状腺外科の専門性を認知すること、などが大事である。

## 文 献

- 1) Go H, Takeda M, Takahashi H, *et al.* Laparoscopic adrenalectomy for primary aldosteronism: a new operative method. *J Laparoendosc Surg* 3 : 455-459, 1993
- 2) Imamura M, Takahashi K, Isobe Y, *et al.* Curative resection of multiple gastrinomas added by selective arterial secretin injection test and intraoperative secretine test. *Ann Surg* 210 : 710-718, 1992
- 3) Johnston IDA. The history of endocrine surgery. The thyroid. (ED) Welbourn RB, Praeger Publishers, New York, p. 19-88, 1990
- 4) Cady B, Sedgwick CE. History of thyroid and parathyroid surgery. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands.* (ED) Sedgwick CE, Cady B, W.B. Saunders, Philadelphia, p. 1-5, 1980
- 5) Thompson NW. The thyroid nodule-surgical management. *Surgery 2 : Endocrine Surgery.* (ED) Johnston IDA, Thompson NW, Butterworths, London, p. 14-24, 1983
- 6) Olbricht TH. Pathophysiologische Grundlagen für therapeutische Strategien. *Therapie der Struma* (ED) Weinheimer B, Walter de Gruyter Heidelberg. Berlin, p. 3-14, 1991
- 7) Plummer HS, Boothby WM. Value of iodine in exophthalmic goiter. *Collected Papers Mayo Clinic* 15 : 565-74, 1923
- 8) Astwood EB. Treatment of hyperthyroidism with thiourea and thioracil. *JAMA* 122 : 78-84, 1943
- 9) Burman KD, Cooper DS. The diagnostic evaluation and management of hyperthyroidism due to Graves' disease, toxic nodules and toxic multinodular goiter. *Medical management of thyroid disease.* (ED) Cooper D.S. Marcel Dekkar, New York, p. 33-92, 2001
- 10) Hashimoto S. Zur Kenntniss der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). *Arch Klin Chir* 97 : 219-48, 1912

- 11) Noguchi Y : Über operative Leistungen und das Wesen des Rezidivs bei Morbus Basedowii. Arch Klin Chirurg 157 : 211-221, 1929
- 12) 伊藤 尹, 伊藤國彦, 金地嘉夫, 他. 悪性甲状腺腫. 臨床外科 8 : 763, 1953
- 13) 佐野 進, 大原梧楼, 和田徳男 : 中毒症状を有する悪性甲状腺腫. 東北医誌 51 : 50-61, 1955
- 14) Meissner WA, Warren S. Malignant tumors, General discussion. Atlas of tumor pathology. Tumors of the thyroid gland. (ED) Meissner WA, Warren S, AFPI, Washington DC, p. 55-69. 1968
- 15) Norton JA, Wells SA Jr. Medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. Surgical endocrinology : clinical syndromes. (ED) Friesen SR, Thompson NW, Lippincott, Philadelphia, p. 359-376, 1990
- 16) Sipple JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. Am J Med 163 : 1961-1968, 1961
- 17) Steiner AL, Goodman AD, Powers SR. Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease ; Multiple endocrine neoplasia type 2. Medicine 47 : 371-379, 1968
- 18) Chong GC, Beahrs OH, Sizemore GW, *et al.* Medullary carcinoma of the thyroid gland. Cancer 35 : 695-699, 1975
- 19) Mulligan LM, Kwok JBJ, Healey CS, *et al.* Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. Nature 363 : 458-460, 1993
- 20) Wells SA Jr, Chi DD, Toshima K, *et al.* Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomy in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2 A. Ann Surg 220 : 237-250, 1994
- 21) Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, *et al.* Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 86 : 5658-71, 2001
- 22) Ewins DL, McGregor AM. Medical aspect of thyroid disease. Surgical Endocrinology. (ED) Lynn J, Bloom SR, Butterworth-Heinemann, Oxford : p. 294-311, 1993
- 23) Löwhagen T, Grandberg P-O, Lundell G, *et al.* Aspiration biopsy cytology (ABC) in tumors of the thyroid gland suspected to be malignant. Surg Clin North Am 59 : 3-18, 1979
- 24) Danses D, Sciacchitano S, Farsetti A, *et al.* Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Thyroid 8 : 15-21, 1998
- 25) Fukunari N. Thyroid ultrasonography. B-mode and color-doppler. Biomed Pharmacother 56 : 55-59, 2002
- 26) Sadler GP, Wheeler MH. The thyroid gland. Endocrine Surgery. (ED) Farndon JR, Saunders, London, p. 30-88, 2001
- 27) Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, *et al.* A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 88 : 1433-41, 2003
- 28) Pacini F, Molinaro E, Grazia M, *et al.* Ablation of thyroid residues with 30 mCi <sup>131</sup>I : A comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human TSH or thyroid hormone withdrawal. J Clin Endocrinol Metab 87 : 4063-4068, 2002
- 29) Robbins RJ, Larson SM, Sinha N, *et al.* A retrospective review of the effectiveness of recombinant human TSH as a preparation for radioiodine remnant ablation. J Nucl Med 43 : 1482-94, 2002
- 30) Zarnegar R, Brunaud L, Kanauchi H, *et al.* Increasing the effectiveness of radioactive iodine therapy in the treatment of thyroid cancer using trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor. Surgery 132 : 984-990, 2002
- 31) Ikeda Y, Takami H, Tajima G, *et al.* Direct mini-incision thyroidectomy. Biomed Pharmacother 56 : 60-63, 2002
- 32) Miccoli P, Bellantone R, Mourad M, *et al.* Minimally invasive video-assisted thyroidectomy : Multiinstitutional experience. World J Surg 26 : 972-975, 2002
- 33) Ikeda Y, Takami H, Sasaki Y, *et al.* Clinical benefits in endoscopic thyroidectomy by the axillary approach. J Am Coll Surg 196 : 189-95, 2003
- 34) Takami H, Ikeda Y. Endoscopic thyroidectomy via an axillary or anterior chest approach. Minimally invasive endocrine surgery. (ED) Gagner M, Inabnet WB, Williams & Wilkins, Philadelphia, p. 56-63, 2002
- 35) Chan W-F, Lang B H-H, Lo C-Y. The role of intraoperative neuromonitoring during thyroidectomy : a comparative study on 1000 nerves at risk. Surgery 140 : 866-873, 2006
- 36) Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, *et al.* Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma; Development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. Surgery 114 : 1050-1056, 1993
- 37) Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Low-risk differentiated thyroid cancer. The need for selective treatment. Ann Surg Oncol 4 : 328-333, 1997
- 38) Sywak M, Pasiaka SM, Fadden Mc, *et al.* Functional results and quality of life after tracheal resection for locally invasive thyroid cancer. Am J Surg 185 : 462-467, 2003