

— 原 著 —

当院におけるバセドウ病 ¹³¹I 治療の現況

高屋 潔, 佐山 淳造, 大江 大
渡辺 徹雄, 関口 悟, 浅倉 毅
菊池 寛, 岩根 尊, 櫻井 遊
石井 清*, 津田 雅 視*

はじめに

バセドウ病に対する ¹³¹I 治療は 1941 年より行われており、その有効性・安全性は確立されている。以前、本邦では厳しい安全基準の下に遮蔽病室に入院の上実施されてきた。こうした事情により、本邦では ¹³¹I 治療の普及が阻害されてきた。しかし、1998 年に 13.5 mCi までの ¹³¹I 外来投与が可能となったことにより、多くの医療機関で実施可能となった。

当院でも 2000 年より本治療を開始した。当院では、他施設から外科へ ¹³¹I 治療を依頼される場合と、放射線科へ直接 ¹³¹I 投与のみを依頼される場合がある。2000 年～2013 年までの 14 年間に当院放射線科で 639 件の ¹³¹I 治療を行った。

今回、2009 年～2013 年の最近 5 年間に外科が直接治療に関与した症例について検討を行ったので、その結果について報告する。

対象と方法

2009～2013 年間に当科で施行された ¹³¹I 治療は 122 例である。うち、治療効果が判定可能であった 116 例を対象とした。男女比は、男 (22 例) : 女 (94 例) = 1 : 4.3 であった。年齢は 19～82 歳で平均 49.6 歳だった。 ¹³¹I 外来投与を原則としているが、患者の全身状態、社会的事情等により入院治療となった症例もあり、外来 : 入院 = 89% : 11% と 9 割近くが外来治療であった。前処置は、1 週間前からの抗甲状腺剤服用中止、及びヨード

制限である。入院治療ではヨード制限食を実施しているが、外来投与では食事指導のみで、市販のヨード制限食は使用していない。

¹³¹I 投与量については、2000 年～06 年前期の間は ¹³¹I 摂取率、甲状腺重量を測定して算出する従来の方法で決定していた。2006 年中期以降は、¹³¹I 摂取率を測定せず、一律に ¹³¹I 13.5 mCi の投与を行っている。 ¹³¹I 投与後は抗甲状腺剤の投与は行わず、β-ブロッカー投与で症状改善を図り、治療効果の判定を行っている。なお、追加投与を必要とする場合には、表 1 に示す因子により追加投与の決定を行った。治療の目標は、早期の甲状腺機能の安定化であり、結果として主に機能低下症を目指した治療となる。

結 果

当科ではバセドウ病の薬物治療、手術、¹³¹I 治療の 3 つの治療法を実施している。 ¹³¹I 治療を選択した理由 (表 2) については、未治療段階で 3 者から患者が ¹³¹I 治療を選択した症例が約 6 割と最も多かった。薬剤副作用、薬剤抵抗性、及び薬剤治療後の再燃の症例では、手術と ¹³¹I 治療からの選択、術後再燃では薬剤治療、¹³¹I 治療からの選択である。社会的適応は、知的障害者、及び認知症の 2 例である。甲状腺重量 (図 1) について

表 1. ¹³¹I 追加投与の決定因子

- | |
|------------------------|
| 1) 大きな甲状腺腫。 |
| 2) 甲状腺の縮小が見られないか、又は僅か。 |
| 3) ホルモン値の改善徴候が見られない。 |
| 4) いったん改善した後にホルモン値再上昇。 |

表 2. 内照射療法を選んだ理由

・ 3つの治療法から選択（未治療状態）	67例（58%）
・ 薬剤の副作用	21例（18%）
・ 薬剤抵抗性	19例（16%）
・ 再燃（薬物治療，術後）	7例（6%）
・ 社会的適応	2例（1.7%）

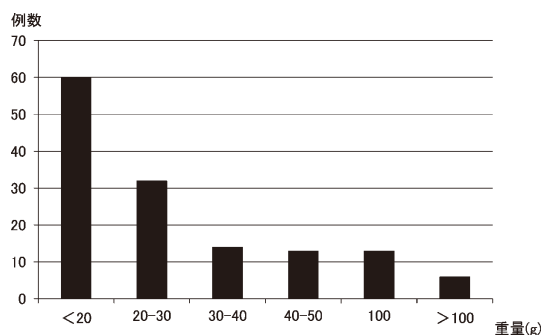
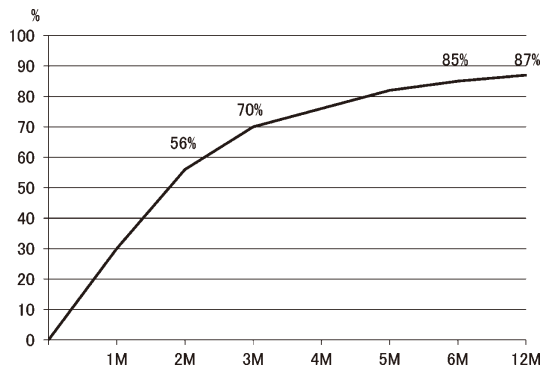
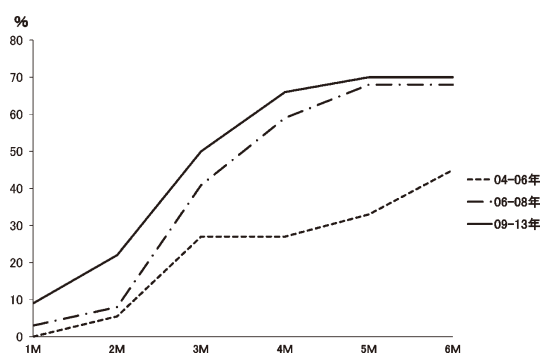
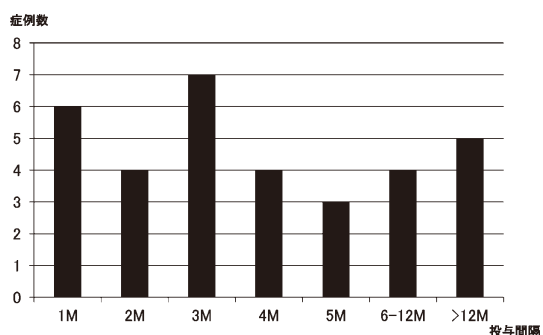


図 1. 甲状腺重量の分布

は、比較的小さな甲状腺腫の症例が多く、65%が30g未満であった。 ^{131}I の投与回数は、1回投与81例（70%）、2回投与33例（28%）、3回投与2例（2%）であった。追加投与が必要だった症例は、必ずしも大きな甲状腺腫の症例とは限らず、初回投与時のヨード制限が不完全だったと思われる症例も多く見られた。

^{131}I の最終投与後に再燃なく機能正常、又は低下症となった時点の治療成功の時期と判定すると（図2）、成功率は2ヶ月で56%、3ヶ月70%、6ヶ月85%、1年87%という結果だった。次に ^{131}I 最終投与後の機能低下症の頻度（図3）をみると、1ヶ月で9%、2ヶ月22%、3ヶ月50%、6ヶ月70%であった。 ^{131}I 投与後に機能正常又は低下症にならない症例に対しては、機能亢進の自覚症状が明らかな場合には原則として再投与を勧めている。図4は、1~2回目の投与間隔を示したものであり、33例に追加投与を行った。3ヶ月以内に追加投与した症例が全体の52%を占め、半年以内では73%であった。また、3回投与した症例も2例あったが、2例とも機能低下症となりホルモン補充療法を受けている。一方、再投与を希望しない症例が18例あった。それらの症例の投与

図 2. ^{131}I 治療の成功率図 3. ^{131}I 投与後の機能低下症の頻度図 4. ^{131}I 1~2 回目投与の間隔

後経過は、メルカゾール服用が5例、ヨウ化カリウム服用が5例、手術2例、投薬なしでの経過観察が6例であった。投薬なしの症例は、いずれもFT3値が正常上限値の1.5倍程度であり、自覚症状の訴えがない症例であった。図5は、1回投与例と追加投与例について、最終の ^{131}I 投与6~12

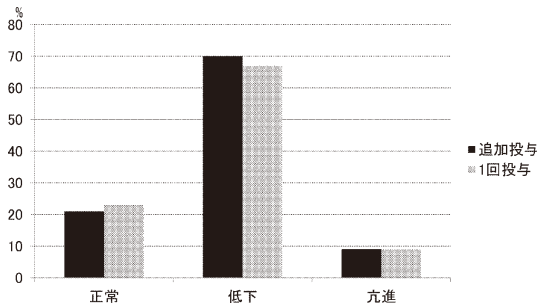


図5. ^{131}I 投与後の甲状腺機能

ヶ月後の甲状腺機能が安定した状態での効果判定の比較である。両者間の成績に差はなく、約2割が正常、7割が機能低下、1割が亢進状態という結果であった。すなわち、1回目投与で機能亢進状態が続く症例に対して追加投与を行っても同様の成績となることを示しており、追加投与による相乗効果は見られなかった。

^{131}I 治療後にバセドウ病眼症が発症、又は悪化した症例は、悪化が1例のみであった。症例は40歳女性で、投与後4ヶ月で機能低下症となり、ホルモン補充を開始している。2年後に眼症が悪化し、ステロイド治療により症状は改善している。経過中にTRAb<1.0と変動は見られなかった。

考 察

まず、当院での ^{131}I 治療の歴史的経緯について述べる。治療開始当初は、 ^{131}I 摂取率を測定して甲状腺重量を推計した後に、Marinelli-Quimbyの式で ^{131}I 投与量を算出していた。しかし、2006年中期以降は ^{131}I 摂取率を測定することなく、一律 ^{131}I 13.5 mCi投与に変更した。理由は、①算出投与量の平均値が10.4 mCiと大差ないこと、②投与量を算出決定しても期待通りの結果ではないこと、③機能低下による早期安定化の方が患者にとって有益と考えられること、④ ^{131}I 摂取率の省略により治療法の簡略化及びコスト削減がはかれること、以上の4点である。Peters¹⁾及びLeslie²⁾は、算出投与量と固定投与量のランダム試験により、成績に違いがないことを報告している。

図4は ^{131}I 最終投与後の機能低下症頻度を2004～06年前期、06年中期～08年、09～13年の3群

に分けて比較したものである。04～06年前半は投与量を算出して決定、06年中期以降は一律13.5 mCi投与している。04～06年の症例では機能低下症の頻度は緩やかな上昇を示すのに対して、06年中期以降では2～4ヶ月で急峻な増加を示している。更に、06年中期～08年と09～13年の症例の比較では同様の傾向を示しているが、後期の方が機能低下症の頻度は明らかに増加している。こうした結果の要因としては、①投与量が、算出した場合より一律の場合の方が多かったことにより早期に低下症となった、②患者へのヨード制限の生活指導が徹底されることになった、などが考えられる。

次に、 ^{131}I の追加投与を決定する因子を表1に示した。推定重量が50gを超える比較的大きな甲状腺腫の症例については、1回投与では効果不十分なことが予め予想され、原則として初回投与1～2ヶ月後に2回目投与を考慮している。甲状腺腫縮小の評価は、投与後に月1回超音波にて計測判定し、同時にホルモン値測定を行っている。明らかな縮小が見られない症例ではホルモン値も改善しないことが殆どであり、そうした症例には追加投与を決定している。一般的な追加投与の判断時期は、初回投与から2～4ヶ月後を目安としている。その根拠は、図3に示すように機能低下の発生頻度が2～4ヶ月に急峻な立ち上がりを示しており、その時期に明らかな改善傾向が見られない場合には、早期の改善は見込めないからである。図4に示すように、3ヶ月以内の追加投与が52%、6ヶ月以内が73%と追加投与例の3/4が半年以内に追加投与を行っている。Cooper³⁾は ^{131}I の効果はゆっくり現れることがあるので、6～12ヶ月は追加投与は行うべきでない、としている。また、2007年日本甲状腺学会のバセドウ病 ^{131}I 治療の手引き⁴⁾では、短期間で機能正常又は低下を目指す場合、再治療の時期は6～12ヶ月以内に検討する、としている。当院では機能低下による早期の機能安定化を目標に治療を行っており、これらの主張より前倒しで追加投与を行っている。半年以上経過した後に追加投与を行っている症例は、いったん機能が改善した後に、ホルモ

ン値の再上昇を認めた症例であり、 ^{131}I 治療ではこうした症例があることを肝に銘じておく必要がある。

次に、バセドウ病眼症の発症・悪化の頻度に関しては、116例中1例に悪化を認めるのみであった。Tallstedt⁵⁾は、抗甲状腺剤、手術、 ^{131}I 治療の3群間の比較において、 ^{131}I 治療群で13%に眼症発症、5%に悪化を認めた、としている。また、Gupta⁶⁾の報告では、軽症眼症を有するバセドウ病患者の ^{131}I 治療では、眼症を悪化させない、としている。当院で眼症発症・悪化が少なかった理由の1つとして、症例の選択が挙げられる。中等度～高度の眼症患者に対しては十分な説明を行い、できるだけ ^{131}I 治療を回避するように努めている。原則として、 ^{131}I 投与後半年間は月1回の甲状腺機能チェックを行っており、機能低下症となった時点で速やかにホルモン補充を開始している。Perros⁷⁾は、軽症眼症のバセドウ病患者では、機能低下症を予防すれば眼症は悪化しない、と報告している。当院での機能低下症に対する速やかなホルモン補充開始も眼症の悪化を防いでいる、と思われる。

理想的な ^{131}I 治療とは如何なるものであろうか。機能正常化を狙った治療を理想とした場合、晩発性の機能低下症に対する配慮が不可避となる。Cunnien⁸⁾は、治療後1年以内に約90%が機能低下に陥り、その後は年2～3%の割合で機能低下症になる、と報告している。したがって、短期間での機能正常化は晩発性低下を招く可能性が大きい。機能正常化を狙った治療としては、まず ^{131}I 治療により軽度の機能亢進状態までの改善を図り、その後の一定期間（数年間くらい）は副作用の心配ないヨウ化カリウムにより機能正常化を図る。その後、ヨウ化カリウム中止後の甲状腺機能が正常上限付近に設定されていれば晩発性機能低下症の出現は防げる可能性は高い。しかしながら、こうしたシナリオには不確定要素が多く、現実的には困難と言わざるを得ない。一方、機能低下症を狙った治療を理想とした場合には、早期に低下症とすることが合理的である。当院では3割の症例で追加投与を行っている。特に大きな甲状腺腫

の症例に対しては、初回の ^{131}I 投与量の増加で対処する選択肢が考えられる。しかしながら、当院には高用量使用が可能な施設がなく、現実的には不可能な状況にある。したがって、追加投与が必要な症例を早期に峻別して実施することにより、早期の低下症による機能安定化を図ることが理想的治療と考える。

結 語

当院では、バセドウ病患者に甲状腺機能低下症を主な目標とした ^{131}I 治療を行っており、追加投与が必要と判断した症例には比較的早期に実施している。

1) 機能低下又は正常を治療成功と判定すると、成功率は治療後3ヶ月70%、6ヶ月85%、1年で87%であった。

2) 早期の追加投与により、短期間での機能安定化がはかれた。

3) 眼症発症・悪化は、症例の選択、及び治療後の機能低下症に対する適切な対応により最小限に留めることができた。

* 論文要旨は、2014年3月第27回東北甲状腺談話会で発表した。

文 献

- 1) Peters H et al : Radiation therapy of Graves' hyperthyroidism : standard vs. calculated ^{131}I activity. *Eur J Clin Invest* **25** : 186-191, 1995
- 2) Leslie WD et al : A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* **88** : 978-984, 2003
- 3) Cooper DS : Werner & Ingbar's THE THYROID 9th edition, Lippincott W.&W., Philadelphia, pp 677-681, 2005
- 4) 小西淳二 他 : バセドウ病 ^{131}I 内用療法の手引き, 日本甲状腺学会, 京都, pp 42-46, 2007
- 5) Tallsted L et al : Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. *N Engl J Med* **326** : 1733-1738, 1992
- 6) Gupta MK et al : Effect of ^{131}I therapy on the course of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* **11** : 959-965, 2001
- 7) Perros P et al : A prospective study of the effects of

radioiodine therapy for hyperthyroidism in patients with minimally active Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* **90** : 5321-5323, 2005

8) Cunnien AJ et al : Radioiodine-induced hypothyroidism in Graves' disease : factors associated with the increasing incidence. *J Nucl Med* **23** : 978-984, 1982