

《原 著》

甲状腺機能亢進症の¹³¹I治療の遠隔成績

—特に治療後の甲状腺機能低下症の発生について—

浜田 昇* 伊藤 國彦* 三村 孝* 西川 義彦*
 百渕 尚子* 井野 英治* 伴 良雄** 土屋 武彦***

要旨 1963年から1967年までに¹³¹I治療を実施した甲状腺機能亢進症1,620例中、追跡し得た512例について治療成績を検討した。血中T₃、T₄およびmetabolic indexにより判定すると甲状腺機能低下症28.5%，甲状腺機能正常66.4%，甲状腺機能亢進症5.1%であった。しかし、甲状腺機能正常群の41%ではTSHの高値が認められた。また、TSHも正常であった11例におけるTRHテストで正常反応が認められたのは、わずか3例のみであった。

¹³¹I 1回治療例377例のうち6001～7000, 7001～8000, 8001～9000 rad投与群(218例)では甲状腺機能低下症の発生率がほぼ同じだったので、この218例について種々の因子と治療成績との相関をみた。甲状腺機能低下症の発生率は病歴期間が短く、眼球突出度が強く、甲状腺腫が小さく、有効半減期の短い症例で高い傾向がみとめられた。

甲状腺癌は512例中3例に、白血病はアンケートのみによる調査例も含めた823例中2例にみとめられた。

はじめに

甲状腺機能亢進症に対する放射性ヨード療法は簡単で効果的であるうえに、治療時における併発症がほとんどないことから広く用いられている。また、最近では治療後の発癌^{1～3)}および遺伝因子に対する影響⁴⁾についても心配ないとする報告が多く、現在、この治療法における最大の問題点は治療後甲状腺機能低下症、特に晩発性甲状腺機能低下症の発生にあると考えられる。

今回、われわれは¹³¹I治療後10年以上を経過したバセドウ病患者、1,620例を対象として、その治療成績を検討したので報告する。これらの症例はすべて治療時の実際吸収線量を測定しており、それを用いてアイソトープ治療の面からみて、で

きるだけ同等の条件をそなえた患者について、治療成績に影響を与えると考えられる諸因子についても検討を加えた。

対象および方法

1963年から1967年末までの5年間に、伊藤病院において¹³¹I治療を施行したバセドウ病1,620例を対象とした。男女比は1:5.3、治療時年齢は22～68歳で、40歳代が最も多かった。

¹³¹I治療は、¹³¹Iのtracer量により甲状腺推定重量(w)、24時間甲状腺¹³¹I摂取率(RAIU)、および有効半減期(Teff)を測定して次式⁵⁾

$$\text{Dose(rad)} =$$

$$14.7 \times \frac{\text{Teff(day)} \times \text{RAIU}(\%) \times \text{Dose(mCi)}}{\text{W(gm)}}$$

より投与量を決定し、治療後にも再度甲状腺¹³¹I摂取率、有効半減期を測定して治療時の実際吸収線量を算出した。甲状腺重量は大久保法⁶⁾により推定し、有効半減期は片対数グラフの縦軸に¹³¹I投与後1,3,5日目の甲状腺¹³¹I摂取率を、横軸に日数をとって算出した。

* 伊藤病院

** 昭和大学藤ヶ丘病院内科内分泌代謝科

*** 産業医科大学医学部放射線衛生学教室

受付：54年5月14日

最終稿受付：54年7月9日

別刷請求先：東京都渋谷区神宮前4-3-6(番号150)

伊藤病院 浜田 昇

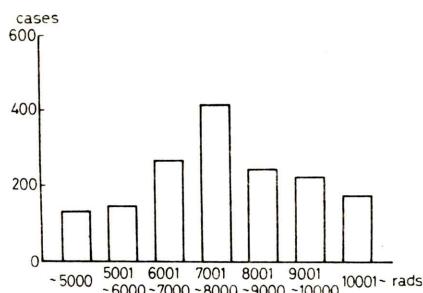


Fig. 1 Distribution of absorbed radiation dose at the time of treatment in 1620 patients with hyperthyroidism who were treated with ^{131}I from 1963 to 1967.

^{131}I 照射線量は 7,000 rad を目標としていたが、治療時実際吸収線量は Fig. 1 のごとくで、広範囲にわたっている。

治療後は、無処置で経過を観察し、治療後 6 カ月を経過してなお機能亢進状態にあるものは再治療を行なった。

これらの症例に来院を求める、来院不能の場合はアンケートにより調査した。来院した症例はすべて甲状腺専門医の診察を受け、血清 T_3 , T_4 , TSH, CPK, コレステロール, Ca, P, 抗甲状腺抗体 (TRC, MHA) およびアキレス腱反射時間の測定を行なった。さらに、 T_3 , T_4 , TSH が正常であった 11名に、TRH テストを施行した。

血清 T_3 , T_4 , TSH, TRC および MHA はそれぞれダイナボット社の T_3 -RIA kit, Tetrasorb, TSH-RIA kit, 富士臓器のサイロイドテストおよびマイクロゾームテストキットを用いて測定した。 T_3 , T_4 および TSH の当院における正常範囲は、それぞれ 80~200 ng/dl, 5.3~12.3 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 0~5 $\mu\text{U}/\text{ml}$ である。

甲状腺機能状態の判定は T_3 , T_4 がともに正常範囲にあるものは甲状腺機能正常、高値のものは甲状腺機能亢進、低値のものは甲状腺機能低下とし、 T_3 あるいは T_4 のいずれか一方が正常範囲からはずれている場合は、血中コレステロール、CPK およびアキレス腱反射時間などの metabolic index を参考にして判定した。

推計学的処理には χ^2 検定を用いた。

結果

1,620名のうち、512例 (31.6%) が来院して精査をうけた。アンケートのみの 311 例および死亡例 59 例を含めると、追跡率は 54.5% であった。Table 1 は死亡症例の死因を示したものである。死因は

Table 1 Cause of death in 59 death cases of this series.

Malignant tumors	14
cancer of the stomach (4),	
cancer of the uterus (2),	
brain tumor (2), leukemia (2),	
others (5)	
Cerebral vascular disease	7
Heart disease	7
Thyroid crisis	3
Diabetes mellitus	2
Pneumonia	2
Suicide	2
Others	5
Unknown	17
The total	59

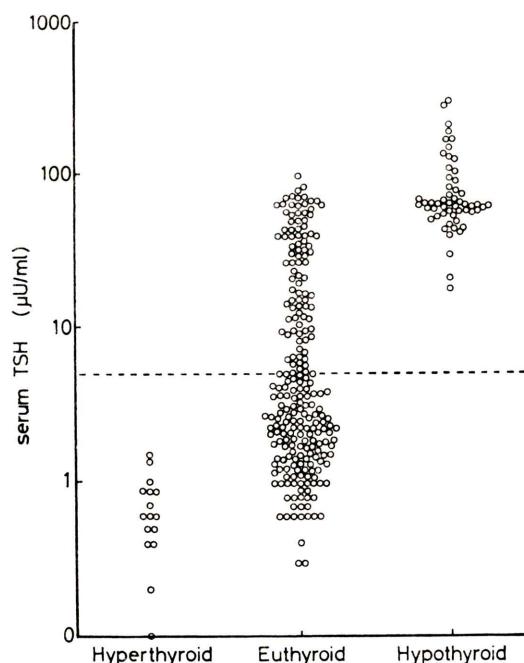


Fig. 2 Serum TSH levels in patients with hyper-, eu- and hypothyroidism after ^{131}I -treatment.

悪性腫瘍、脳血管障害、心疾患の順であった。

512名の来院症例について治療成績を前述の基準に基づいて判定すると、甲状腺機能低下146例(28.5%)、正常340例(66.4%)、亢進26例(5.1%)であった。しかし、甲状腺機能正常としたもののうち、TSHの測定を行なった232例中TSH値が5μU/ml以上であったものが96例(41.4%)認められた(Fig. 2)。さらに、血中T₃、T₄およびTSH値が正常範囲内にあった11例のTRHテストの結果をみると(Fig. 3)，shaded areaで示した正常反応範囲内にあるものは3例のみで、6例は過剰反応を示して2例は無反応であった。

Fig. 4は、1回のみ¹³¹I治療をうけた377例における治療時実際吸収線量と治療成績との関係を示したものである。甲状腺機能低下症の頻度は、10,001rad以上の群では48.2%と有意に高かったが10,000rad以下の群では甲状腺機能低下症の発生率に有意差は認められなかった。そこで、甲状腺機能低下症発生率にほとんど差の認められない実際吸収線量が6,001～7,000, 7,001～8,000, 8,001～9,000radの3群、218例について治療成績に影響を及ぼし得る種々の因子と治療成績との関係について検討した。

1) ¹³¹I治療後の経過年数と治療成績との関係
(Fig. 5)

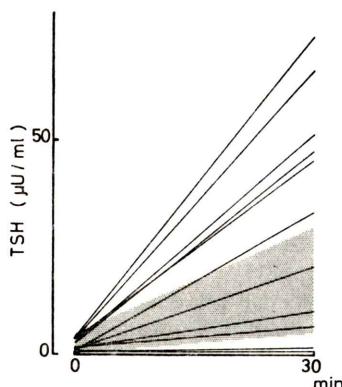


Fig. 3 Serum TSH response to TRH administration in 11 patients with normal serum T₃, T₄ and TSH levels after ¹³¹I-therapy for hyperthyroidism. The shaded area represents the range of response in 10 control subjects.

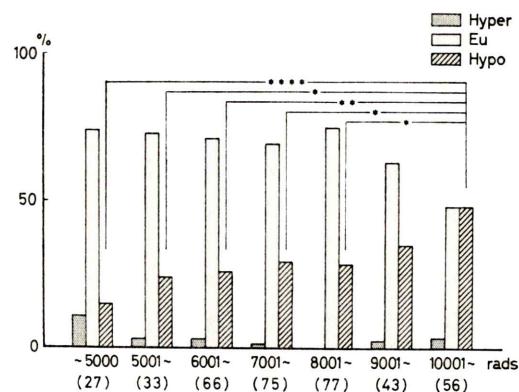


Fig. 4 Relationship between absorbed radiation dose delivered to the thyroid and results of treatment in hyperthyroid patients given a single dose of ¹³¹I. Numbers in parentheses represent number of cases.

* significantly different in the incidence of hypothyroidism (*: p<0.05, **: p<0.02, ****: p<0.001)

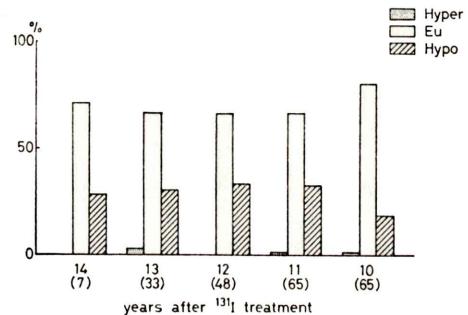


Fig. 5 Relationship between years after treatment and results of ¹³¹I-treatment in patients given a single dose of ¹³¹I of 6001—9000 rads. Numbers in parentheses represent number of cases.

¹³¹I治療後経過年数の短いものに甲状腺機能低下症の発生率の低い傾向がみられたが、有意の差は認められなかった。

2) 性および治療時年齢との関係

甲状腺機能低下症は男性では、30例中12例(40.0%)に、女性では、188例中49例(26.1%)にみられ、男性のほうに甲状腺機能低下症の発生率の高い傾向が認められたが、有意差はなかった。治療時の年齢は、39歳以下の64例、40～49歳の98例、50歳以上の55例にわけて検討した。それぞれの甲

状腺機能低下症の発生率は、39歳以下32.8%，40～49歳25.5%，50歳以上27.3%と、39歳以下の群にやや高い傾向があったが、有意の差は認められなかった。また、30歳以下のものは13例で、そのうち甲状腺機能低下症は4例(30.1%)であった。

3) 病歴期間、既往治療および3親等以内のバセドウ病の家族歴の有無との関係 (Fig. 6)

病歴期間は短いものに甲状腺機能低下症の発生率の高い傾向があり、6カ月以下の例では3年以上の群に較べ有意に高かった。既往治療との関係

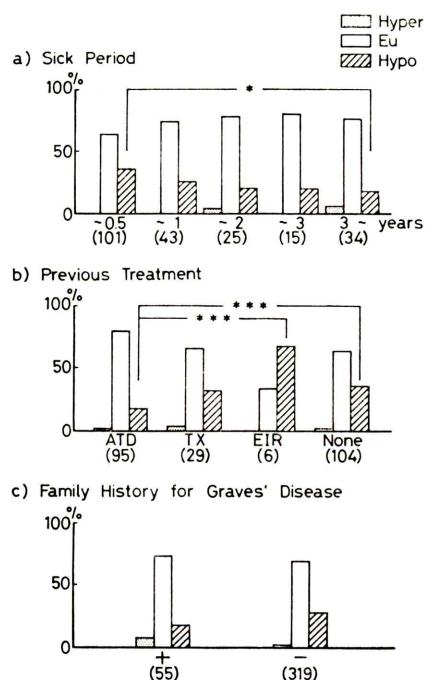


Fig. 6 Relationship between various factors before treatment and results of ^{131}I -treatment in patients given a single dose of ^{131}I of 6001～9000 rads. a) Period between the onset of hyperthyroid symptoms and ^{131}I -therapy. b) Previous treatment of hyperthyroidism (ATD: antithyroid drug treatment, TX: subtotal thyroidectomy, EIR: external irradiation). c) Family history for Graves' disease (+: present, -: none). Numbers in parentheses represent number of cases.

* significantly different in the incidence of hypothyroidism (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.02$, ***: $p < 0.01$).

では、甲状腺機能亢進症の治療のために2,000～3,000 レントゲンの放射線外部照射をうけた症例では甲状腺機能低下症の発生が非常に高く、抗甲状腺治療をうけていた群では甲状腺機能低下症の発生は有意に低率であった。3親等以内にバセドウ病の家族歴のあるものでは、甲状腺機能低下症の発生率は低い傾向がみられたが有意ではなかった。

4) 甲状腺腫の性状との関係 (Fig. 7)

触診によって概算した甲状腺重量が 80 g 以上を大、50 g 以下を小、その他を中の3群に分けて、治療成績との関係をみた。甲状腺腫の小さい群では有意に甲状腺機能低下症の発生率が高かった。甲状腺腫の大きい群と甲状腺腫の小さい群との間には、推計学的に有意差はみられなかった。これは、甲状腺腫が大の群は再治療を要した症例が多かったためと考えられる。初回治療時実際吸収線量が 6,000～9,000 rad であった症例のうち、再治療を要した症例をみると甲状腺腫が小の群では136例中7例であった。これに対し、甲状腺腫が

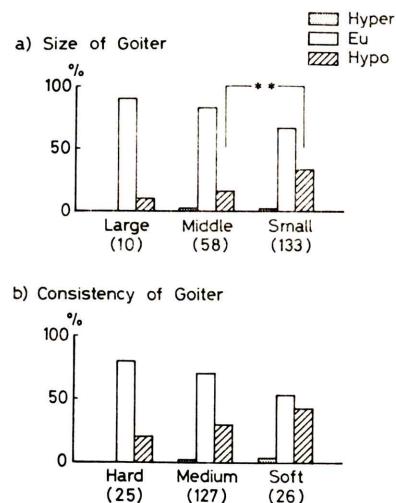


Fig. 7 Relationship between characteristics of goiter and results of ^{131}I -treatment in patients given a single dose of ^{131}I of 6001～9000 rads. a) Size of goiter estimated by palpation. (Large: >80 gm, Small: <50 gm). b) Consistency of goiter. Numbers in parentheses represent number of cases.

** significantly different in the incidence of hypothyroidism ($p < 0.02$)

大の群では20例中10例までが再治療を要した。触診によって判断された甲状腺腫の硬さとの関係は、軟かいものに甲状腺機能低下症の発生率の高い傾向がみられたが有意ではなかった。

5) 治療時の吸収線量計算に用いられた甲状腺¹³¹I摂取率、有効半減期および甲状腺重量との関係 (Fig. 8)

甲状腺¹³¹I摂取率が高くなるにつれて、甲状腺機能低下症の発生率がやや低くなる傾向があったが、有意の差は認められなかった。ただし、図には示していないが、甲状腺¹³¹I摂取率の高い群に再治療を要する例が多かった。有効半減期との関係は、短いものに有意に甲状腺機能低下症の発生率の高い傾向が認められた。推定重量との関係は、

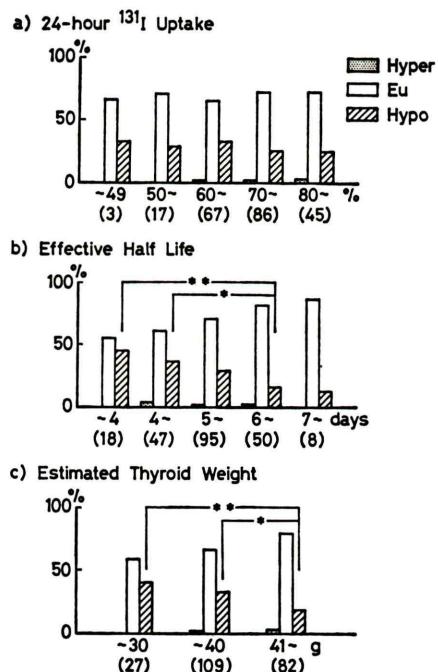
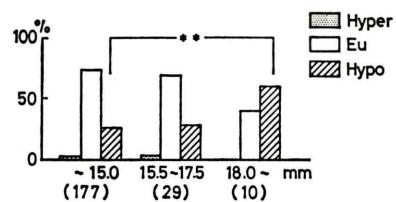


Fig. 8 Relationship between 3 variables used in calculation of dose at the time of therapy and results of ¹³¹I-treatment in patients given a single dose of ¹³¹I of 6001—9000 rads. a) 24 hours ¹³¹I-uptake. b) Effective half life. c) Estimated thyroid weight. Numbers in parentheses represent number of cases.

* significantly different in the incidence of hypothyroidism (*: p<0.05, **: p<0.02)

a) Degree of Exophthalmus before Treatment



b) Change of Exophthalmus

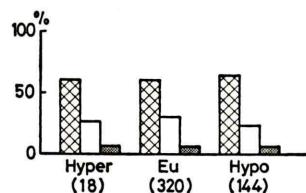


Fig. 9 a) Relationship between degree of exophthalmus before treatment and results of ¹³¹I-treatment in patients given a single dose of ¹³¹I of 6001—9000 rads. b) Relationship between change of exophthalmus and thyroid function after ¹³¹I-treatment. Netted bar: increased more than 1.5 mm, Shaded bar: decreased more than 1.5 mm, Blank bar: did not correspond to above 2 conditions. Numbers in parentheses represent number of cases.

** significantly different in the incidence of hypothyroidism (p<0.02)

触診による甲状腺腫の大きさとの関係と同様で、軽いものに甲状腺機能低下症の発生率が有意に高いことが認められた。

6) 眼球突出度との関係 (Fig. 9)

眼球突出度は Hertel の Exophthalmometer を用いて測定した。治療前のものは 15.0 mm 以下、15.5~17.5 mm、18.0 mm 以上の 3 群にわけて検討した。¹³¹I 治療前の眼球突出度が 18.0 mm 以上の群は 15.0 mm 以下の群に比較して有意に甲状腺機能低下症の発生率が高かった。これらの症例について、眼球突出度と甲状腺腫の大きさあるいは治療時吸収線量との関係をみたが、一定の関係は認められなかった。

次に、治療前後の眼球突出度の変化について検討した。治療前より眼球突出度が 1.5 mm 以上増えたものを増悪例、1.5 mm 以上減少したものを

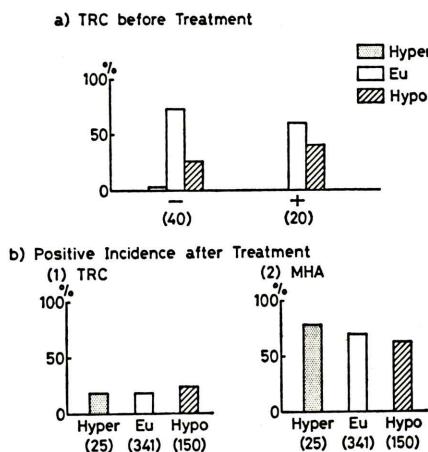


Fig. 10 a) Relationship between results of TRC before treatment and results of ^{131}I -treatment in patients given a single dose of ^{131}I of 6001—9000 rads. b) Positive incidence of 1) TRC and 2) MHA in patients with hyper-, eu- and hypothyroidism after ^{131}I -treatment. Numbers in parentheses represent number of cases.

改善例とすると、眼球突出は現在の機能状態に関係なく、約60%の症例で増強していることが認められた。

7) 抗甲状腺抗体との関係 (Fig. 10)

治療前の TRC テストとの間には、陽性のものに甲状腺機能低下症の発生率の高い傾向がみられたが、有意ではなかった。抗体価については、6,400 倍以上の症例が 6 例のみで 25,000 倍以上の症例がなかったため十分な検討ができなかった。また、来院例全例で、現在の甲状腺機能状態と TRC テスト、MHA テストの陽性率との関係をみたが、甲状腺機能状態による差は認められなかった。

次に、今回甲状腺機能低下症とした 146 例の甲状腺機能低下症発現時期の推移をみた (Fig. 11)。対象とした症例は 1963 年～1967 年に治療をうけた例であるので、長いものは 10 年以上経過しているが、それらはすべて 10 年にまとめた。図のごとく甲状腺機能低下症例のうち約 40% は治療後 1 年以内に発生しており、その後は 1 年に約 7%，全症例との比率でみてみると 1 年に約 1.9% の割合で機能低下が発生している。

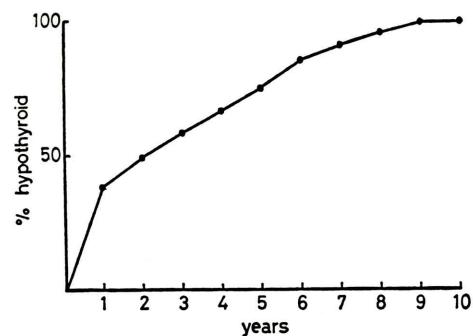


Fig. 11 Onset of hypothyroidism after ^{131}I -therapy in 146 hypothyroid patients. The number of years between ^{131}I -treatment and the diagnosis of hypothyroidism was plotted against the cumulative fraction of the 146 patients who were hypothyroid at the end of each year.

白血病はアンケートのみの調査例 311 例を含めた 823 例中 2 例に、甲状腺癌は来院して診察をうけた症例 512 例中 3 例に認められた。白血病の発症年齢、性別、RI 治療後発症までの期間は、それぞれ 59 歳、女性、8 年 7 ヶ月および 68 歳、男性、12 年であった。白血病に関しては、人年法に基づいて昭和 49 年の大阪府癌登録における一般住民の年齢階層別の白血病発生率から算出した 823 人の期待値が 0.55 例であったのでやや多かったが、有意の差は認められなかった。

また、今回の対象症例のなかに、低 Ca 血症は 1 例も認められなかった。

考 案

甲状腺機能亢進症の 3 つの治療法のなかで、抗甲状腺剤治療は永続的寛解率が低いこと、手術治療は瘢痕をのこし合併症の発生がさけられない場合もあるのに対して、 ^{131}I 治療はその実施が簡便でかつ治療効果が優れており、治療後早期の合併症も認められることなどから広く行なわれている。しかし、本治療法には大きくわけて 4 つの短所があるといわれている⁷⁾。第 1 に晩発性甲状腺機能低下症の発生率が高いこと、第 2 に放射線に対する甲状腺の感受性には個人差があり、また、それを予測できないこと、第 3 に眼症状が悪化す

る可能性があること、第4に発癌の問題である。このうち、発癌については現在では否定的とされている。また、 ^{131}I 治療後の甲状腺機能低下症の発生は重大な問題であるが、その治療法の性格上避けられないものという考え方もある。そこで、第2の ^{131}I に対する甲状腺の感受性の個体差をなんとか予知できないものかという意味も含めて、今回の成績を検討した。

まず、治療成績についてであるが、 ^{131}I 治療後の甲状腺機能状態の判定には、定まった基準がなく慎重を要する。他の治療成績と比較するためには、一定の診断基準が必要であるが、これまでの報告は古いものが多く、そのほとんどが PBI のみを参考にして臨床的に判定されている。今回われわれは、血中 T_3 , T_4 値を用いて判定し、境界域の症例ではコレステロール、CPK およびアキレス腱反射時間などの metabolic index を参考にした。その結果、来院して検査をうけた 512 症例のうち、146 例 (28.5%) が甲状腺機能低下症と判定された。しかし、血中の T_3 , T_4 値および metabolic index から機能正常と判定されたもののうち約 40% の症例で TSH の高値が認められた。これらの症例は臨床的には甲状腺機能正常とされているが、生理学的には甲状腺機能低下状態にあると考えられ、subclinical hypothyroidism と呼ばれている。さらに、放射線治療後の subclinical hypothyroidism は、しだいに顕性のものに移行すると考えられており⁸⁾、このような例も含めると甲状腺機能低下症の頻度は非常に高くなる。また、今回の症例の中で血中 T_3 , T_4 , TSH 値が正常範囲にあった 11 例における TRH テストの結果をみると、正常反応が認められたのはわずか 3 例のみであった。これらの成績から、 ^{131}I 治療後、下垂体-甲状腺系が正常に回復する例はほんの少数ということになる。甲状腺機能状態の判定には、バセドウ病およびそれに対する放射線治療の性質を考えると、やはり末梢のホルモンレベルの正常化を指標とする以外ないであろう。そこで、前述した診断基準に従って今回の成績を検討した。

今回の成績においても、相当な数の甲状腺機能

低下症例が認められたわけであるが、この発生を少なくするためにいろいろな試みがなされてきた。すなわち、 ^{125}I の使用^{9,10)} および少量投与法^{11,12)} である。しかし、これらの方針でも晩発性甲状腺機能低下症の発生を防ぎ得ていない。甲状腺機能低下症の発生には吸収線量以外の因子が関与していることが推測される。

そこで、今回の症例のなかで、放射線治療という面からみてほぼ同等と考えられる条件の症例を選び、それらの症例について治療前の種々な因子と治療成績との関係を検討した。まず、 ^{131}I 治療を 1 回だけうけた 334 例において吸収線量と治療成績との関係をみた。10,000 rad 以上の症例では甲状腺機能低下症の発生率は明らかに高く、5,000 rad 以下では低率であったが、6,001~7,000 rad 投与群、7,001~8,000 rad 投与群、8,001~9,000 rad 投与群の 3 群 (218 例) では、甲状腺機能低下症の発生率にはほとんど差がなかった。また、これらの 218 例は、1963 年から 1967 年の 5 年間に治療をうけたもので、治療後の経過年数と甲状腺機能低下症の発生率との間にも一定の関係は認められなかった。すなわち、これらの症例はすべて 1 回治療例で治療後 10 年以上経過しており、治療後経過年数および治療時実際吸収線量においてほぼ同等と考えられる条件をそなえており、他の因子との関係をみるのに適したものと考えられる。

そこで、これらの症例を用いて治療成績と性、年齢、病歴期間、既往治療、バセドウ病の家族歴の有無、治療前の甲状腺腫の性状、眼球突出度、抗甲状腺抗体値 (TRC, MHA) および治療時の甲状腺 ^{131}I 摂取率 (24 時間)、有効半減期、推定甲状腺重量との関係をみた。

これまでにも、このような因子と ^{131}I 治療成績との関係をみた報告はみられるが、治療時実際吸収線量を測定しているものが少なく、治療回数および線量において同様の条件をそなえた対象についてこれらの関係を検討した報告はほとんどみられない。さらに、 ^{131}I 治療では治療後の経過年数に伴って甲状腺機能低下症の発生が増加するのは、一般に認められた事実であるが、治療後経過年数

が同一のものでその関係をみているものも少ない。

性差：有意差はないが女性のほうに甲状腺機能低下症の発生率が高いという報告がみられる^{13,14)}。今回の成績では、逆に男性に甲状腺機能低下症の発生率は高かった。しかし、これにも有意の差はみられなかった。これまでの報告と考えあわせると性差はないようである。

治療時年齢：年齢による差はない^{15,16)}とするものと、若い年齢層ほど甲状腺機能低下症の発生率が高いというものがある。また、Beling ら¹⁷⁾は、治療後初期の甲状腺機能低下症の発生は50歳以上の群に比較して50歳以下の群の方に高かったが、晩発性の甲状腺機能低下症の発生率には差がなかったと報告している。今回の成績では、治療時年齢を39歳以下、40～49歳、50歳以上の3群にわけて甲状腺機能低下症の発生率をみたが、39歳以下の群にわずかに同症の発生率の高い傾向がみられた。しかし、有意の差はなく、30歳以下のものだけでみても特に高率ではなかったことからすると、年齢による放射線感受性の差はそれほど考えなくてもよさそうである。

病悩期間：今回の成績では、病悩期間の短いものに有意に甲状腺機能低下症の発生率の高い傾向が認められた。差がないという報告¹³⁾もあるが、甲状腺腫が出現してから治療までの期間の短いものに甲状腺機能低下症の発生率が高いという報告¹⁸⁾もある。

既往治療：外科的治療後に¹³¹I 治療を受けた症例群では、残された甲状腺の大きさに較べて¹³¹I が過剰投与になりやすいため既往治療のない群よりも高率に甲状腺機能低下症の発生がみられるという報告^{13,14,17)}がある。しかし、今回の症例ではそのような傾向は認められなかった。

手術後は甲状腺腫の大きさの推測が難しいが、特に放射線感受性に変化が生ずるとも考えにくいので、大きさを正確に推定して、投与量を計算すれば甲状腺機能低下症になりやすいという可能性はないと考えられる。

また、抗甲状腺剤治療の有無については、あるものに甲状腺機能低下症の発生率の低い傾向が認められた。これは Segal¹⁸⁾ らが報告しているように、抗甲状腺剤によって細胞数が増加し過形成となるためではないかと考えられる。

甲状腺腫の性状：大きさに関してはこれまでのほとんどの報告^{13-17,19)}で指摘されているのと同様に、小さなものに甲状腺機能低下症の発生率は多かった。今回の成績で初回投与量 6,000～9,000 rad の症例のうち、再治療をうけた症例の割合をみると、甲状腺腫の小さいものでは 140 例中 7 例 (5.0%) であったのに比較して、甲状腺腫の大きいものでは 20 例中 10 例 (50.0%) であった。すなわち、甲状腺腫の大きいものでは 6,000～9,000 rad を投与しても甲状腺機能低下症におちいるものは数%で、逆に約 50% のものに再治療が必要となると考えられる。

甲状腺腫の硬さについては、軟かいものに甲状腺機能低下症の発生頻度の高い傾向がみられたが有意差はなかった。

眼球突出の有無：toxic nodular goiter に比較して眼球突出症を伴う diffuse goiter の方が甲状腺機能低下症の発生率が高いという報告はあるが、眼球突出の程度によってその発生率の差をみたものは少ない。今回の成績では 18.0 mm 以上的眼球突出の強い症例で、有意に甲状腺機能低下症の発生率の高いことが認められた。この理由は、明らかではないが眼球突出の程度と甲状腺腫の大きさおよび実際吸収線量との間に一定の関係が認められなかったにもかかわらず、有意の差があったことからすると、なんらかの因子が関与している可能性が考えられる。

また、前述したごとく放射線治療後眼球突出症が悪化すると言われているが今回の症例においても、現在の甲状腺機能状態に関係なく、約 60% の症例で眼球突出の増悪が認められた。しかし、今回の症例では、外眼筋障害、視力低下などの重症の眼障害を訴えるものは 1 例もなかった。

抗甲状腺抗体価：治療前の TRC テストとの関係は、抗体価の高いものが少なかったために抗体価との関係はみられず、抗体陽性群と抗体陰性群にわけて甲状腺機能低下症の発生頻度を検討した。

これまでの報告^{20,21)}と同様に陽性群に甲状腺機能低下症の発生率の高い傾向はみられたが有意ではなかった。

¹³¹I 治療時の甲状腺摂取率、有効半減期、推定甲状腺重量：甲状腺摂取率は治療成績と特に関係は認められなかった。シンチグラムより得られた推定甲状腺重量は、触診により推定した甲状腺の大きさと同様、重量の軽いものに甲状腺機能低下症の発生率が有意に高いことが認められた。興味深いのは有効半減期の短い症例に、甲状腺機能低下症の発生率が有意に高かったことである。この理由も明らかでなく、有効半減期と甲状腺腫の大きさおよび吸収線量との関係をみたが、一定の相関は認められなかった。われわれが使用した実際吸収線量を求める式からすると、有効半減期の短い症例では、長い症例に較べ投与アイソトープ量は多くなる。しかし、吸収線量は同じであるので放射線量の差によるものとも考えられない。バセドウ病患者の甲状腺は正常甲状腺に較べて放射線感受性が増加しているが、有効半減期の短いものではさらにその傾向が強くなっている可能性も考えられる。

¹³¹I 治療後の甲状腺機能低下症に関しては、治療後1年以内に発生するものほか、数年経過後に発生する晩発性のものがあることが知られている²²⁾。前者は投与線量と関係が深く、後者は投与線量とは直接の関係はないといわれており、正確な発生機序についてはなお不明である。さらに、¹³¹I 治療による甲状腺機能低下症の発生は防ぎ得ないとするものもある。これらのことから、われわれは現在この治療法の目標は、症例に応じた投与量を算出し、その症例ができるだけ長期間快適な生活を維持することにあると考えている。今回の成績から¹³¹I に感受性の強い症例とそうでない症例のあることが明らかになった。以上より甲状腺機能亢進症に対する¹³¹I 治療は、病程期間、既往治療、甲状腺腫の大きさ、眼球突出の程度、有効半減期を参考にして投与量を調節することが必要と考えられる。

最後に¹³¹I 治療における発癌の問題であるが、

特に問題にされている白血病はアンケートのみで追跡した311例を含めた823例中2例に、甲状腺癌は来院して診察し得た512例中3例に認められた。白血病は人年法によって算出した期待値よりやや高い値を示したが、有意の差ではなかった。米国における全国的な調査では、¹³¹I 治療後急性白血病は期待値の2倍に認められたと報告されている。しかし、対照とした手術治療後の症例においても同様の頻度で認められた³⁾ことから、白血病は¹³¹I によるというより hyperthyroid syndrome の一部ではないかという考え方⁷⁾もある。また、甲状腺癌に関しても、バセドウ病の手術時にみられる甲状腺癌の合併頻度^{23,24)}よりも逆に低かった。少なくとも、¹³¹I 治療により甲状腺癌の発生率が高まつたとは考えられない。

終わりに、統計学的な処理および方法についてご指導いただきました東京大学保健学科丸地信弘先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第17回日本核医学会総会のプレナリー・セッションにおいて発表した。

文 献

- 1) Dobyns BM, Sheline GE, Workman JB, et al: Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: A report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* **38**: 976-998, 1974
- 2) McDougall IR, Kennedy JS, Thomson JA: Thyroid carcinoma following iodine-131 therapy. Report of a case and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* **33**: 287-292, 1971
- 3) Saenger EL, Thomas GE, Tompkins EA: Incidence of leukemia following treatment of hyperthyroidism. *JAMA* **205**: 855-862, 1968
- 4) Hayek A, Chapman EM, Crawford JD: Long-term results of treatment of thyrotoxicosis in child and adolescents with radioactive iodine. *N Engl J Med* **283**: 949-953, 1970
- 5) 土屋武彦: 甲状腺線量の推定. *ホと臨* **10**: 476-482, 1962
- 6) 大久保忠: シンチグラムによる甲状腺重量測定法に関する研究. *日医放誌* **19**: 120-128, 1959
- 7) Werner SC: The thyroid, fourth edition, Werner SC and Ingbar SH eds. Harper & Row, Maryland, 1978, p. 827-835
- 8) Toft AD, Irvine WJ, Seth J, et al: How often

- should patients be reviewed after treatment with iodine-131 for thyrotoxicosis? *Brit Med J* **21**: 1115-1117, 1978
- 9) Bremner WF, McDougall IR, Greig WR: Results of treating 297 thyrotoxic patients with ^{125}I . *Lancet* **2**: 281-282, 1973
- 10) Bremner WF, Spencer CA, Ratcliffe WA, et al: The assessment of ^{125}I treatment of thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol* **5**: 225-234, 1976
- 11) Glennon JA, Gordon ES, Sawin CT: Hypothyroidism after low-dose ^{131}I treatment of hyperthyroidism. *Ann Intern Med* **76**: 721-723, 1972
- 12) Rapoport B, Caplan R, DeGroot LJ: Low-dose sodium iodine I 131 therapy in Graves' disease. *JAMA* **224**: 1610-1613, 1973
- 13) 久保教司, 近藤 誠, 木下文雄他: 甲状腺機能亢進症 ^{131}I 治療後の機能低下症に関する検討. 核医学 **14**: 59-71, 1977
- 14) Nofal MM, Beierwaltes WH, Patno ME: Treatment of hyperthyroidism with sodium iodine I 131. *JAMA* **197**: 87-92, 1966
- 15) 松岡松三, 原 正雄, 宇士沢光徳: 甲状腺機能亢進症に対する ^{131}I 療法の遠隔成績並びに副作用. 臨床放射線 **12**: 528-535, 1967
- 16) Sachs BA, Siegal E, Kass S, et al: Radioiodine therapy of thyrotoxicosis. *Am J Roentgenol* **115**: 698-705, 1972
- 17) Beling U, Einhorn J: Incidence of hypothyroidism and recurrences following ^{131}I treatment of hyperthyroidism. *Acta Radiol* **56**: 275-288, 1961
- 18) Segal RL, Silver S, Yohalem BY, et al: Myxedema following radioactive iodine therapy of hyperthyroidism. *Am J Med* **31**: 354-364, 1961
- 19) Dunn JT, Chapman EM: Rising incidence of hypothyroidism after radioactive-iodine therapy in thyrotoxicosis. *N Engl J Med* **271**: 1037-1042, 1964
- 20) Blagg CR: Antibodies to thyroglobulin in patients with thyrotoxicosis treated with radioiodine. *Lancet* **2**: 1364-1365, 1960
- 21) Skanse B, Nilsson SB: Thyroid antibodies in hyperthyroidism. *Acta Med Scand* **170**: 461-467, 1961
- 22) Malone JE, Cullen MJ: Two mechanisms for hypothyroidism after ^{131}I therapy. *Lancet* **2**: 73-75, 1976
- 23) Olen E, Klinck GH: Hyperthyroidism antithyroid and thyroid cancer. *Arch Path* **81**: 531-535, 1966
- 24) Shapiro SJ, Friedman NB, Perzik SL, et al: Incidence of thyroid carcinoma in Graves' disease. *Cancer* **26**: 1261-1270, 1970

Summary

Longterm Results of ^{131}I Treatment of Hyperthyroidism —Factors Influencing the Incidence of Hypothyroidism—

Noboru HAMADA*, Kunihiko ITO*, Takashi MIMURA*,
Naoko MOMOTANI*, Yoshihiko NISHIKAWA*, Eiji INO*,
Yoshio BAN** and Takehiko TSUCHIYA***

**Ito Hospital, Tokyo*

***Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,
Showa University, Fujigaoka Hospital, Yokohama*

****Department of Radiation Biology and Health, School of Medicine,
University of Occupational and Environmental Health, Japan, Kitakyushu*

The results of ^{131}I treatment were analyzed in 512 out of 1,620 cases of hyperthyroid patients treated with ^{131}I from 1963 to 1967 at Ito Hospital, Tokyo. The incidence of hypothyroidism, diagnosed clinically referring serum T₃, T₄ and metabolic index, was 28.5%, euthyroidism 66.4% and hyperthyroidism 5.1%. Forty one percent of euthyroid cases had high levels of serum TSH. While TRH tests were performed in 11 euthyroid cases with normal TSH levels, TSH response was normal in only 3 of the cases.

Since there was no difference in the incidence of hypothyroidism among patients receiving a single dose of 6,001–7,000, 7,001–8,000 and

8,001–9,000 rads, relationship between the results of therapy and various factors which might influence the outcome of therapy was investigated in these cases. The incidence of hypothyroidism was higher in patients with shorter period between the onset of hyperthyroid symptoms and ^{131}I therapy, previous therapy with external irradiation, small goiter, severe exophthalmus, and shorter effective half life of ^{131}I at the time of treatment.

Three cases of thyroid cancer and 2 cases of leukemia were observed in 823 patients which included 311 cases followed up only by inquiry.

Key words: ^{131}I -treatment, Hypothyroidism, Graves' disease