

《原 著》

バセドウ病の ^{131}I 治療患者における副甲状腺機能亢進症 (hyperparathyroidism) の発症について (第 1 報)

土屋 武彦* 伊藤 國彦* 村田 紀**

要旨 外部放射線が Hyperparathyroidism (HPT) を発生させる要因として作用することが示唆されている。そこで本研究は ^{131}I が HPT が発生する要因になるかどうかを知るために、バセドウ病で ^{131}I 治療患者 (RI 群) と抗甲状腺剤のみの治療患者 (ATD 群) での血中 Ca 値と Parathyroid hormone (PTH-M) 量とを測定した。RI 群 2,954 例と、ATD 群では、530 例について血中 Ca 値を測定し、10.0 mg/dl 以上の値を示した症例 262 例と 29 例について PTH-M を測定した結果、RI 群では 58 例 (2.50%)、ATD 群 3 例 (1.19%) が、正常の上限値 560 pg/ml 値を超えた値を示した。この差は統計的に有意であった。ただし、追跡期間を加味した観察年数で比較すると、統計的には有意性が認められなくなった。これらの結果を総合すると、PTH-M ≥ 560 pg/ml の出現頻度からみて、 ^{131}I が HPT 発生の要因となる可能性があることと、年齢の因子も重要であることが認められた。

(核医学 33: 729-735, 1996)

I. はじめに

外部放射線による過去の甲状腺被曝によって、副甲状腺機能亢進症 (hyperparathyroidism: HPT) の発生頻度が上昇することに関する報告は、Rosen の Case Report¹⁾ に始まって、Tisell ら^{2,4)}、Hedman ら³⁾、Schneider ら⁵⁾ など、今までに 50 を超える論文がみられている。また最近では、原爆被曝生存者の中にも hyperparathyroidism の発生の増加を示す藤原ら⁶⁾ の報告もある。しかしながら、 ^{131}I による hyperparathyroidism 発生の報告は、症例報告^{7,8)}、hyperparathyroidism の発生率が増加するという報告⁹⁾ と、しないとする報告¹⁰⁾ がみられるだけである。

そこでわれわれは、 ^{131}I 投与によって hyper-

parathyroidism の発生率が増加するかどうかについて、 ^{131}I を治療のために投与したバセドウ病患者について調査を行った。

本研究では、まず、 ^{131}I 治療後の症例について、血中 Ca 値を測定し、また、Ca 値の高値 (Ca ≥ 10 mg/dl) を示したもののについては、parathyroid hormone を測定したので、その結果を述べる。

II. 方 法

本報告では、血中 Ca 量、parathyroid hormone 量の状態に注目して検討を行った。すなわち、バセドウ病で伊藤病院において ^{131}I の治療をうけて投与後 1 年以上を経過した患者 (^{131}I 群) 2,954 名について、経過観察の来院時の血中 Ca 量を測定し、Ca 値が 10 mg/dl 以上のものについては血中 parathyroid hormone 量として PTH-M 量の測定を行った。また、バセドウ病で抗甲状腺剤のみの治療を行っているもの (ATD 群) 530 例についても、対照として同様に血中 Ca 量を測定し、Ca 値 10 mg/dl 以上のものについては PTH-M 量の測定を

* 伊藤病院

** 千葉県がんセンター疫学研究部

受付：8 年 3 月 19 日

最終稿受付：8 年 5 月 15 日

別刷請求先：静岡県田方郡修善寺町

熊坂 1255-53 (☎ 410-24)

土 屋 武 彦

Table 1a Comparison of Ca content in blood and status of thyroid function after ^{131}I treatment

Status of thyroid function	Ca value			
	-9.9 mg/dl	10.0 mg/dl-10.4 mg/dl	10.5 mg/dl-	Total
Eu	1160 (87.8%)	142 (10.7%)	19 (1.4%)	1321
Hypo	670 (89.6%)	68 (9.1%)	10 (1.3%)	748
Hyper	791 (89.4%)	84 (9.5%)	10 (1.1%)	885
Total cases	2621 (88.7%)	294 (10.0%)	39 (1.3%)	2954

Eu=Euthyroidism, Hypo=hypothyroidism, Hyper=Hyperthyroidism

Table 1b Distribution of Ca content in blood in the ATD group

	Ca value			
	-9.9 mg/dl	10.0 mg/dl-10.4 mg/dl	10.5 mg/dl-	Total
No. of Case and %	469 (88.5%)	55 (10.4%)	6 (1.1%)	530 (100%)

行った。これら、それぞれの群での Ca 値 10 mg/dl 以上の出現頻度、ならびに、PTH-M 値が正常の上限値である 560 pg/ml 以上の出現頻度を検討した。

さらに、 ^{131}I 群では、その最初の治療時から最終受診時までを、また ATD 群では、来院時から最終受診時までを、それぞれ追跡年数として、PTH-M 値の 560 pg/ml 以上の累積出現率を検討した。なお、結果の検定については次のように行った。単純な出現頻度の検定に当たっては、分割表のカイ二乗検定を用いた (結果 1 の 1), 2), 3), 4), 2 の b) 前半)。また、PTH-M 検査値が 560 pg/ml 以上の出現頻度については、次式により計算し $\{(Ca \geq 10 \text{ mg/dl の症例数} / \text{全症例数}) \times (PTH-M \geq 560 \text{ pg/ml の症例数} / PTH-M \text{ 検査症例数})\}$ 、この値の標準偏差を用いて Z 検定を行った。(2 の a), b) 後半, 3, 4 の b), c))。また、追跡期間のような連続量の差の検定には、スチューデントの t 検定を用いた (4 の d))。吸収線量等に対する回帰の検定については、測定値が出現頻度の場合には傾向性のカイ二乗検定 (Mantel-extension 検定) を用い (1 の 4)) 連続量の場合には回帰係数の標準誤差を計算して t 検定を行った (線量と追跡期間との関係)。

最終来院の時点での甲状腺機能を、 ^{131}I 群については、薬剤を全く使用せずに、現在 Euthyroidism

の状態にあるものを Eu (Euthyroidism) とし、機能的に正常であっても、現在甲状腺ホルモン剤の投与をうけているものは Hypo (Hypothyroidism) とし、現在抗甲状腺剤の投与をうけているものは Hyper (Hyperthyroidism) とした。Ca 値 10 mg/dl 以上、あるいは PTH-M 値の 560 pg/ml の出現率と現病状態との関係、また、 ^{131}I による甲状腺への照射線量、あるいは ^{131}I の投与量などの関係を検討した。また、PTH-M を測定した全症例で、 $PTH-M \geq 560 \text{ pg/ml}$ の出現頻度と年齢の関係を検討した。

なお、PTH-M は、radioimmunoassay 法を用いた「ヤマサ」キットを使用した。

III. 結 果

1. 血中 Ca 値について

1) ^{131}I 治療群での現症状と Ca 値の関係をみたが、Table 1a に示すように、甲状腺機能の現状と Ca 値に大きな差異は認められなかった。

2) ATD 群における Ca 値の分布をみると、Table 1b に示すように、9.9 mg/dl 以下、10~10.4 mg/dl、10.5 mg/dl 以上の分布は、 ^{131}I 治療群 (Table 1a) と差は認められなかった。

3) Ca 値 10 mg/dl 以上のものの出現頻度と ^{131}I 投与回数を比較したところ、2,954 例に対し、1 回投与群は 2,017 例 (11.6%)、2 回以上投与群は 938

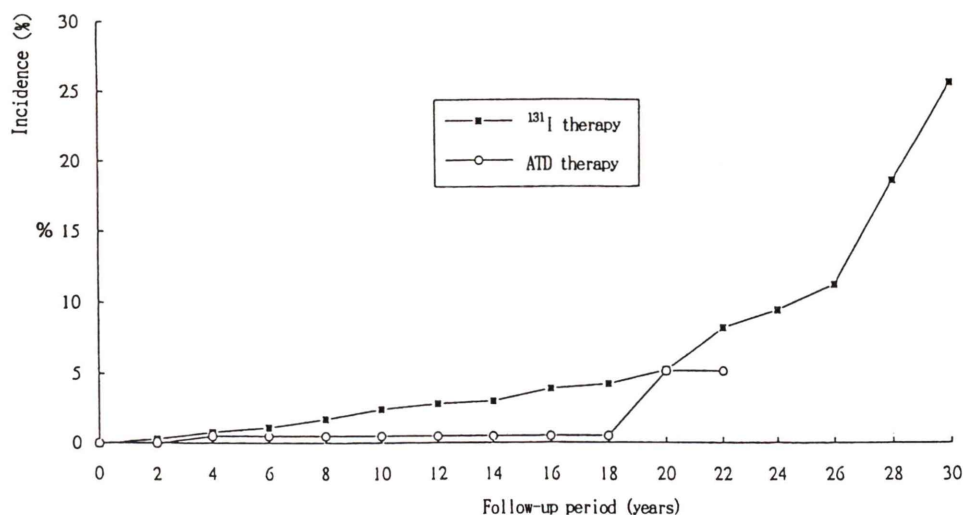


Fig. 1 Relationship between cumulative incidence of cases with PTH-M ≥ 560 and follow-up period.

例 (10.7%) と、投与回数の間での差異は認められなかった。

4) Ca 値 10 mg/dl 以上の出現頻度と ^{131}I による甲状腺の吸収線量を 1 回投与だけについて検討したところ、40 Gy 以下 (11.5%), 40.1~60 Gy (10.6%), 60.1~80 Gy (12.9%), 80 Gy 以上 (13.1%) であったが、傾向性のカイ二乗検定で、有意性は認められなかった。

2. Ca 値, PTH-M 値について

Ca 値が 10 mg/dl 以上を示したもののについての PTH-M 値の検討を行った。

a) ^{131}I 群について

2,954 例中、Ca 値が 10 mg/dl 以上を示したものは 333 例で 11.3% であった。この中で、PTH-M 値が測定できたものは 262 例で、PTH-M 値が 560 pg/ml 以上のものは 58 例で、全例に対する出現頻度は $2.50 \pm 0.32\%$ となった (Table 2)。

b) ATD 群について

同様に ATD 群についてみると、Table 2 に示すように、Ca 値が 10 mg/dl 以上を示したものは 530 例中 61 例で 11.5% と、 ^{131}I 群との差は認められなかった。PTH-M 値が測定できたものは 29 例で、そのうち PTH-M 値 560 pg/ml のものは 3 例

であった。これの全例に対する出現頻度は $1.19 \pm 0.51\%$ となり、この結果は、Z 検定で ^{131}I 群との間で $p < 0.05$ で、有意の差があることが認められた。この比較が正当か否か、両者の間に Ca 値等の割合の違いがなく、まったく無作為のサンプル抽出といえるかどうか検討した結果、この比較に誤りがないことを確認した。

3. PTH-M ≥ 560 pg/ml の症例における観察年数の比較

^{131}I 群と ATD 群で、全症例における PTH-M ≥ 560 pg/ml の症例の累積発生率を検討したところ、Fig. 1 のような結果となった。すなわち、観察期間 20 年までは、 ^{131}I 群 5.2% に対し ATD 群 5.1% となり、両者に差異が認められなかった。しかし、30 年になると ^{131}I 群が 25.6% となった。このように、両者に観察期間の差異が認められたので、PTH-M ≥ 560 pg/ml の出現頻度を観察年数に対する頻度で比較したところ、Table 2 の最終項に示すように ^{131}I 群と ATD 群の間の統計的な有意差が認められなくなった。

4. ^{131}I 群における種々の検討

a) ^{131}I 投与量・線量と追跡月数について、Table 3 に示すように、投与量・総線量と追跡月数との

Table 2 Comparison of cases with $\text{Ca} \geq 10.0 \text{ mg/dl}$ and $\text{PTH-M} \geq 560 \text{ pg/ml}$ in blood between RI-treated group and ATD-treated group

Treatment	Number of cases	$\text{Ca} \geq 10.0$	No. of cases tested PTH-M	No. of cases with $\text{PTH-M} \geq 560 \text{ pg/ml}$	Incidence (%) of cases with $\text{PTH-M} \geq 560 \text{ pg/ml}$	Annual incidence rate (%)
RI	2954	333	262	58	$*2.50 \pm 0.32$	$\Delta 0.34 \pm 0.04$
ATD	530	61	29	3	$*1.19 \pm 0.51$	$\Delta 0.18 \pm 0.10$

* $z=2.19$, $p<0.05$ $\Delta z=0.73$, $0.1<p<0.2$

Table 3 Relationship of amount of ^{131}I and absorbed dose between follow-up periods

	Amounts of ^{131}I			
	-184 MBq	185 MBq-369 MBq	370 MBq-554 MBq	555 MBq-
Months of follow-up	100.7 ± 2.44	111.2 ± 2.61	115.1 ± 4.84	100.5 ± 5.27
	Total absorbed dose			
	-40 Gy	40.1 Gy-60 Gy	60.1 Gy-80 Gy	80.1 Gy-
Months of follow-up	104.2 ± 2.55	81.5 ± 2.56	120.7 ± 3.95	131.8 ± 4.06

Table 4 Relationship between administered amount of ^{131}I and incidence of cases with $\text{Ca} \geq 10.0$ and $\text{PTH-M} \geq 560$

	Administered amount				
	-184 MBq	185 MBq-369 MBq	370 MBq-554 MBq	555 MBq-	Total
No. of cases	1262	1125	325	242	2954
No. of cases with $\text{Ca} \geq 10.0$	147	119	37	30	333
No. of cases tested with PTH-M	115	93	30	24	262
No. of cases with $\text{PTH-M} \geq 560$	26	20	7	5	58
Incidence of cases with $\text{PTH-M} \geq 560$	2.63	2.27	2.66	2.58	2.50
Person year	8392	9091	2833	1673	21988
Annual incidence rate	0.40	0.28	0.30	0.37	0.34

間に、特に大きな差異は認められなかった。しかし、総線量との間では、線量が高いほど、追跡期間が長くなることが認められた。

b) $\text{PTH-M} \geq 560 \text{ pg/ml}$ を示したものの投与量ならびに吸収線量との関係

Table 4 に示すように、 $\text{PTH-M} \geq 560 \text{ pg/ml}$ の出現頻度は、投与量による差異は認められず、また、吸収線量 (Table 5) との間にも差異は認められなかった。

c) 現症と追跡年数との関係について

Table 6 に示すように、甲状腺機能状態は、Euthyroidism が 44.7% と多く、Hypothyroidism は 25.3%、Hyperthyroidism は 29.9% であった。

$\text{PTH-M} \geq 560 \text{ pg/ml}$ の出現頻度は、Table 6 の最終項に示すように、それぞれ 2.35%、2.4%、1.02% と有意の差が認められた。

d) $\text{PTH-M} \geq 560 \text{ pg/ml}$ の症例での甲状腺機能状態と追跡月数等について

Table 7 に示すように、 $\text{PTH-M} \geq 560 \text{ pg/ml}$ を示す症例間での投与量、吸収線量との間では差異は認められなかった。しかし、追跡月数では明らかに差異が認められ、Hypothyroidism が最も長く、ついで Euthyroidism、Hyperthyroidism の順となり、Hypothyroidism と Euthyroidism、Hypothyroidism と Hyperthyroidism の間では、 $p<0.001$ で有意の差が認められ、Euthyroidism と Hyper-

Table 5 Relation between absorbed dose in thyroid and incidence of cases with $\text{Ca} \geq 10.0$ and $\text{PTH-M} \geq 560$

	Absorbed dose				Total
	-40 Gy	40.1 Gy-60 Gy	60.1 Gy-80 Gy	80.1 Gy-	
No. of cases	955	853	542	603	2954
No. of cases with $\text{Ca} \geq 10.0$	112	88	59	74	333
No. of cases tested with PTH-M	85	74	45	58	262
No. of cases with $\text{PTH-M} \geq 560$	18	17	12	11	58
Incidence of cases with $\text{PTH-M} \geq 560$	2.48	2.37	2.90	2.33	2.50
Person year	6426	4704	4882	5976	21988
Annual incidence rate	0.37	0.43	0.32	0.23	0.34

Table 6 Status of thyroid function and follow-up period in cases treated with ^{131}I

Status of thyroid function	No. of cases (%)	Follow-up period (month)			Cases with $\text{PTH-M} \geq 560 \text{ pg/ml}$ (%)
		Shortest	Mean	Longest	
Total cases	2954	2.4	88.8	403.2	58 (1.96%)
Eu	1321 (44.7%)	2.4	85.2	384	31 (2.35%)
Hypo	748 (25.3%)	9.6	153.6	403.2	18 (2.40%)
Hyper	885 (29.9%)	3.6	39.6	8.4	9 (1.02%)

Eu=Euthyroidism, Hypo=Hypothyroidism, Hyper=Hyperthyroidism

Table 7 Status of thyroid function and follow-up period in cases with $\text{PTH-M} \geq 560$ after ^{131}I treatment

Status of thyroid function	No. of cases	Follow-up period	Administered dose (MBq)	Absorbed dose (Gy)
Eu	31	105.2 ± 4.0	244.2 ± 22.2	56.9 ± 4.6
Hypo	18	224.7 ± 24.6	347.8 ± 70.3	76.3 ± 21.8
Hyper	9	49.3 ± 22.1	288.6 ± 125.8	61.0 ± 20.6
t-test		↓	↓	↓
Eu-Hypo		$t = 4.3 \text{ } p < 0.001$	$t = 1.4$	$t = 0.9$
Eu-Hyper		$t = 2.1 \text{ } p < 0.05$	$t = 0.4$	$t = 0.2$
Hypo-Hyper		$t = 4.6 \text{ } p < 0.001$	$t = 0.5$	$t = 0.5$

Eu=Euthyroidism, Hypo=Hypothyroidism, Hyper=Hyperthyroidism

Table 8 The relationship between age and incidence of cases with $\text{PTH-M} \geq 560 \text{ pg/ml}$

	Tested age		
	-49	50-59	60-
No. of cases	1365	1174	939
No. of cases with $\text{Ca} \geq 10.0$	132	146	115
No. of cases tested with PTH-M	98	115	78
No. of cases with $\text{PTH-M} \geq 560$	12	26	23
Percent of cases with $\text{PTH-M} \geq 560$	1.2%	2.8%	3.6%

thyroidism の間でも $p < 0.05$ で差が認められた。

5. PTH-M 値と年齢について

PTH-M 測定者全例 (^{131}I 群, ATD 群を合わせた) について, PTH-M 値 $\geq 560 \text{ pg/ml}$ 出現率と年齢の関係を見た結果, Table 8 に示すように, 統計的な有意性はみられなかったが, 高年齢ほど出現頻度が高くなる傾向が示された。なお, Table 8 で Table 2 と比較して, 総数で 6 例少ないのは, 年齢が入力されていないことによる。

IV. 考 察

以上の結果が示すように、血中 Ca 量での 10 mg/dl 以上、あるいは 10.5 mg/dl 以上を示す頻度は、 ^{131}I 群と ATD 群では差が認められなかった。また、 ^{131}I 群で $\text{Ca} \geq 10 \text{ mg/dl}$ のものの出現頻度で、投与回数、線量での差異、現症状との関係も認められていなかった。PTH-M $\geq 560 \text{ pg/ml}$ の出現頻度では、 ^{131}I 群の方が ATD 群より高く、統計的に有意性が認められたが、観察人年で見ると、 ^{131}I 群で高い傾向はあるが、統計的に有意性は認められなかった。一方、Table 8 に示したように、年齢が高いほうが PTH-M $\geq 560 \text{ pg/ml}$ の発生頻度が高くなる傾向が示されている。これらのことは、PTH-M の高値の出現は、高年齢になってみられることに関係していることによると考えられる。すなわち、Gallagher ら¹¹⁾、Insogna ら¹²⁾、Fujiwara ら¹³⁾ は、年齢によって PTH が高値を示すことを報告している。

本報告での ^{131}I 投与群の平均年齢は 55.6 歳であり、ATD 群では 2 例が 45, 46 歳に対し 76 歳が 1 例あるために、平均年齢は 55.6 歳となっており、 ^{131}I 投与群は、全体として高齢であった。

^{131}I 投与群での PTH-M $\geq 560 \text{ pg/ml}$ の発現の頻度と吸収線量、 ^{131}I 投与回数、 ^{131}I 投与量との間には、線量効果関係は認められなかった。

PTH-M $\geq 560 \text{ pg/ml}$ の出現頻度と現症状の間には、差異が認められたが、PTH-M $\geq 560 \text{ pg/ml}$ の症例での現症状と追跡期間をみると、Euthyroidism と Hypothyroidism、Hyperthyroidism と Hypothyroidism の間には、明らかに有意の差が認められる。このことは、Fig. 1 で示したように、 ^{131}I 投与群で、PTH-M $\geq 560 \text{ pg/ml}$ の累積出現頻度が、追跡年数が 20 年以上で急速に上昇することに関与していることが考えられる。また、Table 6 における現症と出現頻度での有意差も追跡期間が関わっていることが考えられる。

本報告で、 ^{131}I 投与群は ATD 群に比して、PTH-M $\geq 560 \text{ pg/ml}$ の高値の出現率が高いことが認められた。これは、第一に ^{131}I による放射線の

影響が考えられる。ただし、一方で、 ^{131}I 投与群では、遅発性 Hypothyroidism の出現を考慮して、一般的に追跡期間が長期にわたっていることから、年齢が高いことも、その一因として考える必要があるかもしれない。本報告は、PTH-M の高値の出現率をみたものであり、直接に HPT の出現率をみたものではない。そこで、明らかに Hyperparathyroidism を発現した症例について、また、同性、同年齢、同時期にバセドウ病の治療を受けたものを対照として検討した結果、 ^{131}I により HPT の発生率が上昇する傾向が示された。その詳細について、第 2 報として報告する予定である。

なお、本研究を行うにあたって、元放射線医学総合研究所総括安全研究官小林定喜氏、ならびに、元放射線影響協会企画部長平本俊幸氏に、いろいろご配慮をいただいたことに謝意を表すとともに、本研究の研究費の一部は放射線医学総合研究所安全解析研究費によったことを付記する。

文 献

- 1) Rosen IB, Strawbridge HG, Brain J: A case of hyperparathyroidism associated with radiation to the head and neck area. *Cancer* **36** (3): 1111-1114, 1975
- 2) Tisell LE, Carlson S, Lindberg S, Ragnhult I: Autonomous hyperparathyroidism (A possible late complication of neck radiotherapy). *Acta Chir Scand* **142**: 367-373, 1976
- 3) Hedman I, Hausson G, Lundberg LM, Tisell LE: A clinical evaluation of radiation-induced hyperparathyroidism based on 148 surgically treated patients. *World J Surg* **8**: 96-105, 1984
- 4) Tisell LE, Carlsson S, Fjälling M, Hansson G, Lindberg S, et al: Hyperparathyroidism subsequent to neck irradiation. *Cancer* **56**: 1529-1533, 1985
- 5) Schneider AB, Gierlowski TC, Shorefreedman E, Stovall M, Ron E, et al: Dose-response relationships for radiation-induced hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* **80**: 254-257, 1995
- 6) Fujiwara S, Spoto R, Ezaki H, Akiba S, Neriishi K, et al: Hyperparathyroidism among atomic bomb survivors in Hiroshima. *Radiat Res* **130**: 372-378, 1992
- 7) Esselstyn CB, Schumacher OP, Eversman J, Sheeler L, Levy WJ: Hyperparathyroidism after radioactive iodine therapy for Graves disease. *Surgery* **92**: 811-

- 813, 1982
- 8) Rosen IB, Palmer JA, Rowen J, Luk SC: Induction of hyperparathyroidism by radioactive iodine. *Am J Surgery* **148**: 441–445, 1984
- 9) Bondeson A-G, Bondeson L, Thompson NW: Hyperparathyroidism after treatment with radioactive iodine: Not only a coincidence? *Surgery* **106**: 1025–1027, 1989
- 10) Fjälling M, Dackenberg A, Hedman I, Tisell LE: An evaluation of the risk of developing hyperparathyroidism after ^{131}I treatment for thyrotoxicosis. *Acta Chir Scand* **149**: 681–686, 1983
- 11) Gallagher JC, Riggs BL, Jernback CM, Arnaud CD: The effect of age on serum immunoreactive parathyroid hormone in normal and osteoporotic women. *J Lal Clin Med* **95**: 373–385, 1980
- 12) Insogna KI, Lewis AM, Lipinski BA, Bryant C, Baran DT: Effect of age on serum immunoreactive parathyroid hormone and its biological effects. *J Clin Endocrinol Metab* **53**: 1072–1075, 1981
- 13) Fujiwara S, Sposto R, Shiraki M, Yokoyama N, Sasaki H, et al: Levels of parathyroid hormone and calcitonin in serum among atomic bomb survivors. *Radiat Res* **137**: 96–103, 1994

Summary

An Evaluation of the Incidence of Hyperparathyroidism after ^{131}I Treatment for Basedow Disease (Part I)

Takehiko TSUCHIYA*, Kunihiro ITO* and Motoi MURATA**

**Ito Hospital*

***Division of Epidemiology, Chiba Cancer Center Research Institute*

It is known that external radiation can act as a developing factor in hyperparathyroidism (HPT). To clarify whether or not ^{131}I acts as a factor of developing HPT or not, levels of calcium and parathyroid hormone in the blood were studied in 2,954 cases of patients treated with ^{131}I (RI group) and 530 cases treated with antithyroid drugs (ATD group). The calcium level was measured in all cases treated with ^{131}I and/or antithyroid drugs.

PTH-M (parathyroid hormone) was measured in 262 cases of the RI group and 29 cases of the ATD group which showed levels over 10 mg/dl of calcium. Fifty-eight cases (2.50%) in the RI group and three cases (1.19%) in the ATD group showed over 560 pg/ml PTH-M, which is the highest normal value.

The increase in incidence of cases with over 560 pg/

ml PTH-M in the RI group versus that of the ATD group is statistically significant. However, there is no statistically significant difference in the annual incidence when the follow-up period is taken into account, because the follow-up period differed between the two groups.

The incidence of cases with 560 pg/ml of PTH-M was higher in the older patients than in the younger patients.

These results suggest that ^{131}I treatment for Basedow disease affects increase in the development of HPT after treatment and that the age factor is also important in the above fact.

Key words: Hyperparathyroidism, Basedow disease, ^{131}I therapy, Parathyroid hormone, Calcium.