

《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2報)

伊藤 國彦* 土屋 武彦* 杉野 公則* 村田 紀**

要旨 前報において、バセドウ病で治療を受けた患者について、血中 Ca 値、parathyroid hormone 値の測定を行い、 ^{131}I 治療患者に hyperparathyroidism (HPT) を発生させる可能性があることを報告した。そこで、伊藤病院においてバセドウ病で治療を行った患者で、HPT を発病した 19 例 (^{131}I 治療：15 例、抗甲状腺剤治療：4 例) を中心として、対照となる母集団、それぞれ 233 例と 199 例を用いて、 ^{131}I 治療が HPT 発症の要因となりうるか否かについて検討を行った。その結果、バセドウ病によって ^{131}I 治療を受けた患者は、抗甲状腺剤治療の患者より HPT の発症例が多いこと、ならびに、 ^{131}I 治療例では、線量効果関係が認められた。また、追跡期間が長く、発症年齢も高いことが認められた。以上のことから、 ^{131}I による治療は、HPT 発生の要因となりうるが、追跡期間、発症年齢も重要な因子であることが示された。

(核医学 33: 737-742, 1996)

I. はじめに

既往に外部放射線の甲状腺への被曝のあるものに副甲状腺機能亢進症 (hyperparathyroidism: HPT) の発生の頻度が上昇することに関する報告¹⁻⁶⁾がみられている。しかし、 ^{131}I の投与を受けたものについては、限られた論文⁷⁻¹⁰⁾がみられるのみで、HPT の発生率の上昇に関しては不明である。そこで、筆者らは、 ^{131}I により同様の傾向を生ずるか否かについて検討を行った。前報では、伊藤病院においてバセドウ病で ^{131}I の治療を受けた患者、約 3,000 例について血中 Ca 量と副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone: PTH-M) 量を調査した結果について報告した。すなわち、 ^{131}I の

治療患者の方が抗甲状腺剤のみにて治療された患者よりも PTH-M の高値を示した患者が多く、 ^{131}I によっても HPT の発生率を上昇させる可能性があることが示唆された。そこで今回は、伊藤病院においてバセドウ病で ^{131}I 治療を行った患者で副甲状腺機能亢進症と診断されたものについての調査を行った。

II. 方 法

伊藤病院において、バセドウ病のために、 ^{131}I あるいは抗甲状腺剤、手術などの治療を受けた患者の中で、その後来院して HPT と診断されたものが 19 例みられた。これらの症例のうち 15 例は ^{131}I の治療をうけており、他の 4 例は抗甲状腺剤の治療のみをうけたものであった。そこで、これら HPT の症例と同年齢、同性で、同年時に伊藤病院においてバセドウ病の治療を受けたものを病歴より抽出し、これを対照としての母集団とした。この集団での ^{131}I 治療を受けた群 (RI 群) は 223 例で、抗甲状腺剤の治療を受けた群 (ATD 群)

* 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

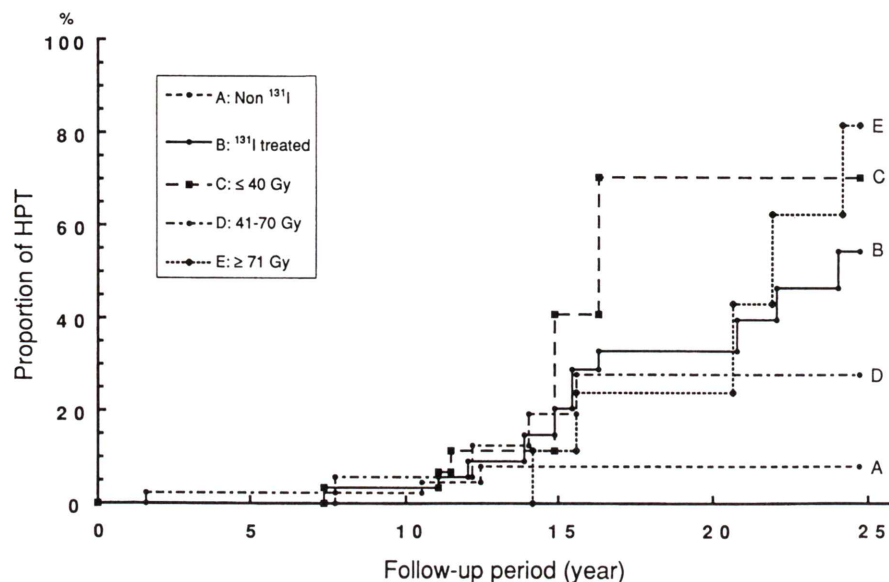
熊坂 1255-53 (☎ 410-24)

土 屋 武 彦

Table 1 Proportion of hyperparathyroidism after treatment in the population with Basedow disease

	Cases of treatments in the population	Cases of hyperparathyroidism	Percent of proportion
¹³¹ I	238	15	6.3%
ATD, OPE	203	4	2.0%

ATD: Antithyroid drugs, OPE: Operated on thyroid

**Fig. 1** Cumulative proportion of HPT.

は 199 例であった。したがって、全体としての母集団は、RI 群 238 例で、ATD 群は 203 例であった。これら両群における HPT の出現率、カプランマイヤー法による累積出現率などから、両群で HPT の出現率を比較した。また、甲状腺への吸収線量と HPT の出現率について、その線量効果関係を傾向性のカイ二乗検定を行った。なお、最終来院時における甲状腺の機能状態について、その時点で薬剤を全く使用していないで euthyroidism の状態にあるものは euthyroidism (Eu) とし、甲状腺機能状態が正常であっても甲状腺ホルモン剤の投与をうけているものは hypothyroidism (Hypo) とし、抗甲状腺剤の投与をうけているものは hyperthyroidism (Hyper) とした。

次に、HPT を発生した患者について副甲状腺への線量の推定を Fjälling¹⁰⁾ の報告を参照して

行った。すなわち、甲状腺吸収線量の 10% が、甲状腺の中心での γ 線量とし、副甲状腺が甲状腺から 0.2 cm の所にあるとした。また、彼らと同様に β 線の寄与は無視することとして算出した。

III. 結 果

副甲状腺機能亢進症 (HPT) の 19 例中、手術により組織学的に診断されたものは RI 群 7 例、ATD 群 3 例で、臨床的に HPT と診断されたものは RI 群 8 例、ATD 群 1 例であった。

Table 1 に示すように、調査集団での RI 治療比率は 53% であるのに対して、HPT 症例群では RI 治療の比率は 79% と高く、その差は、カイ二乗検定で有意であった ($\chi^2=4.0$, $p<0.05$)。一方、この調査集団における HPT の出現率をみると、RI 群では 6.3% (15/238)、ATD 群では 2.0% (4/203)

Table 2 Case data

Case	Sex	Age	^{131}I dose (MBq)	Rad. dose (Gy)	No. ad.	Operation	Histology	Follow-up	Thyroid function
A	F	65	255	78	1	+	adenoma	22	Hypo
B	F	58	292	85	1	+	adenoma	24	Eu
C	F	48	218	37	1	+	adenoma	8	Hypo
G	M	72	196	53	2	+	hyperplasia	15	Eu
J	M	50	292	42	1	+	adenoma	8	Eu
I	F	67	240	49	2	+	carcinoma	11	Eu
U	F	65	351	66	1	+	adenoma	2	Hypo
F	F	68	96	32	1	—		15	Eu
P	M	55	133	33	1	—		18	Hypo
Q	F	59	181	54	2	—		11	Eu
S	F	63	148	37	1	—		5	Eu
D	F	52	1480	253	4	—		18	Hypo
E	F	75	596	161	4	—		18	Eu
H	F	56	307	85	3	—		14	Hypo
L	F	70	222	35	2	—		13	Eu
N	F	33	—	—	—	+	carcinoma	0.2	Eu
R	F	39	—	—	—	+	adenoma	3	Hyper
T	F	36	—	—	—	+	adenoma	1.2	Hyper
M	F	50	—	—	—	—		12	Hyper

No. ad.: Number of ^{131}I administration, Follow-up: Period of follow-up (years), Eu: Euthyroidism, Hypo: Hypothyroidism, Hyper: Hyperthyroidism, Age: Age at diagnosis

Table 3 Average follow-up period (years) in the population and the hyperparathyroidism group

		RI	ATD
Population	Eu	5.4 (134)	5.3 (88)
	Hypo	12.4 (29)	—
	Hyper	7.0 (29)	5.0 (46)
	Total	5.9 (192)	5.3 (134)
HPT	Eu	13.3 (9)	0.2 (1)
	Hypo	13.6 (6)	—
	Hyper	—	5.0 (3)

Eu: Euthyroidism, Hypo: Hypothyroidism, Hyper: Hyperthyroidism, HPT: Hyperparathyroidism, RI: Group with ^{131}I treatments, ATD: Group with antithyroid drugs treatments, Numbers in parentheses indicate number of cases

となり、カイ二乗検定で $p < 0.05$ で、有意であった。この値は、粗出現率であるが、観察年数を考慮した Kaplan-Meier 法による累積出現率は、Fig. 1 に示したように、15 年で 18.8% と 5.6%、20 年では 32.5% と 5.6% となり、さらに明らかな差異として認められた。HPT 症例群の個々の症例についてのデータを、Table 2 に示した。これ

Table 4 Radiation dose and administered dose in HPT cases with ^{131}I treatment

	No. ad.			
	1	2	3	4
No. cases	8	4	3	2
Av. dose (Gy)	56	48	87	207
Av. ad. dose (MBq)	212	210	307	1038
Follow-up period (years)	12.8	12.5	14.0	18.0

No. ad.: Number of ^{131}I administrations, Av. dose: Average radiation dose in thyroid (Gy), Av. ad. dose: Average dose of ^{131}I (MBq)

からもわかるように、RI 群の追跡期間は、最短のものが 2 年、最長は 24 年で、平均は 13.5 年であった。これに対して、ATD 群では、最短が 0.2 年、最長が 12 年で、平均が 4.1 年であった。また、HPT と診断された年齢は、RI 群では最少 48 歳、最高 75 歳で、平均は 61.5 歳であった。それに対し、ATD 群では、最少 33 歳、最高 50 歳で、平均 39.5 歳であった。

母集団、および HPT 群での治療の種類、甲状腺機能状態と追跡期間をみたが、その結果を

Table 5 Relationship between radiation dose and development of HPT treated with ^{131}I

	Absorbed dose in thyroid			
	0	<40 Gy	41-70 Gy	71 Gy<
No. of HPT cases	4	5	5	5
Control population	199	100	83	39
Proportion of HPT (%)	2.0	4.8	5.7	11.4

$$\chi^2=7.7, n=1, p<0.01$$

Table 6 Follow-up periods and number of cases of hyperparathyroidism treated with ^{131}I

	Follow-up period (years)		
	<5	6-10	11<
No. of cases	2	2	11

Table 3 に示した. この表からわかるように, 両集団において追跡期間をみると, RI 群では Eu と Hyper ではそれぞれ 5.4 年と 7 年であるが, Hypo では 12.4 年と長くなっており, 平均で 5.9 年であった. また, RI 群での HPT 症例をみると, Eu も Hypo もそれぞれ平均 13.3 年と 13.6 年と, いずれも長期にわたっている. これに対し, ATD 群では Eu で 0.2 年, Hyper で平均 5 年と短い. なお, この表で, 対照人数が Table 1 より少ないのは, 機能判定の行われていないものを削除したからである.

次に ^{131}I 治療をうけて HPT になったものについて, ^{131}I の投与回数, ^{131}I の投与量, 甲状腺での吸収線量, 追跡年数を Table 4 に示した. この表が示すように, 投与回数 1~2 回では, 投与量, 吸収線量, 追跡期間に大きな差がみられないが, 投与回数 3, 4 回のものでは, 回数の増加とともに, 投与量, 線量, 追跡期間の増加がみられた.

また, これらの症例である線量区分と症例数の関係を比較したところ, Table 5 に示すように, 症例数では同数であるが, RI 集団からみた出現率でみると, 40 Gy> が 4.8%, 41~70 Gy が 5.7%, 71 Gy< が 11.4% であり, ATD 群では 2.0% で, 線量効果関係を示唆する結果が得られ

Table 7 The status thyroid function at end of follow-up period and radiation dose of thyroid and administered dose in the population

	Radiation dose (Gy)	Administered dose (MBq)	Follow-up period (years)
Eu	62	198	5.4
Hypo	50	222	12.4
Hyper	64	297	7.0

Eu: Euthyroidism, Hypo: Hypothyroidism, Hyper: Hyperthyroidism

Table 8 Estimated parathyroid dose

	Minimum (Gy)	Maximum (Gy)
Thyroid absorbed dose	32	253
Gamma dose of thyroid center	3.2	25.3
Parathyroid dose	1-2.6	3.7-9.1

た. そこで, この線量に対する HPT の出現率の回帰の有無について, 傾向性のカイ二乗検定を行ったところ, $\chi^2=7.7$, 自由度=1, $p<0.01$ で, 回帰は 1%水準で有意であった.

さらに, 追跡年数と発生症例との関係を見ると, Table 6 に示すように, 11 年以上が 11 例と圧倒的に多いことが認められた. さらに, この群での最終来院時における甲状腺の機能状態と平均の ^{131}I 投与量, 甲状腺吸収線量, 追跡期間との関係を Table 7 に示した. ここにみられるように, 甲状腺機能状態と甲状腺吸収線量, 投与量で大差は認められていない. しかし, 前にも示したように, 追跡期間で Hypo 群が長くなっている.

次に, HPT 症例での副甲状腺への線量であるが, Table 8 に示すように, 少ないもので 1~2.6 Gy で, 多いもので 3.9~9.1 Gy となった.

IV. 考 察

バセドウ病治療後に, HPT と診断された患者 19 例中 15 例が, Table 1 に示すように, ^{131}I による治療をうけたもので, 他の 4 例が抗甲状腺剤によるものであった. また, Fig. 1 に示したように, 累積出現率で比較すると, それが, より著明になった. さらに, 甲状腺の吸収線量と HPT の

出現率での回帰の有無において、この回帰が1%の水準で有意であった。これらのことは、前報で報告したと同様に、¹³¹I治療がHPTの出現率を増加させることを示唆するものである。ただし、追跡期間をみると、Table 6に示したように、11年以上が11例であり、追跡期間の長いものに発生率が高くみられている。一方、ATD群ではTable 2に示したように、4例中3例が3年以下で、12年が1例であった。また、母集団で追跡期間をみると、いずれも、平均ではRI群で5.9年、ATD群で5.3年で差がみられなかった。ATD群では3年以下で、長いものが12年であった。¹³¹I投与と、HPT発生との間で重要なことは、その追跡期間が問題である。

Bodeson ら⁹⁾の機能亢進症に対する¹³¹I治療患者7例での期間は、3~21年で、平均で10年である。また、Esselstyn ら⁷⁾の症例では、4例中短いのが6年で、他の3例が22~28年である。また、Rosen ら⁸⁾の症例では、4例中10年以上で、長いのが20年である。また、Fjälling ら¹⁰⁾の2症例は、18年と22年である。これらの例をみても、¹³¹I治療後長期間を経てHPTが発生していることが窺える。なお、外部放射線による場合についても、Tisell⁴⁾も追跡期間は28~62年で、平均44年ときわめて長いことを示している。しかし、筆者らのATD群では、4例中3例が3年以下で、長いものが12年である。また、そのHPTと診断された年齢が、33歳から50歳で、平均39.5歳となっている。このことは、来院時にすでにHPTがあったと考えるほうが、妥当であるかもしれない。

一方、¹³¹I投与後のHPT症例は、若いもので48歳、最高が75歳であり、平均で61.5歳と年齢が高くなっている。

また、副甲状腺への放射線線量は、Tisell⁴⁾の場合0.4~8 Gyで発生しており、3~30 Gyで多発しており、線量効果関係を認めている。筆者らの場合、1~9 Gyで、外部放射線に比較すると少ない線量であるが、線量効果関係が認められている。また、その出現率は、Tisell⁴⁾らは14%とし

ているが、筆者らは6.7%であった。このことは、線量が少ないことに起因しているとも考えられる。

以上、これらのことを総合すると、バセドウ病で¹³¹I投与をうけたものに、明らかにHPTの発生率が上昇していると考えることができる。しかしながら、これらの症例は、いずれも年齢が高く、また、追跡期間も長くなっている。このことは、第1報でのPTH-ホルモン値からみた結果と同様に、HPTの発生率の上昇は、¹³¹Iの放射線に起因するだけでなく、年齢と追跡期間を無視することはできず、重要な因子であると考えられる。

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

Summary

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

Kunihiko ITO*, Takehiko TSUCHIYA*, Kiminori SUGINO* and Motoi MURATA**

*Ito Hospital

**Division of Epidemiology, Chiba Cancer Center Research Institute

The authors reported in a previous paper that ^{131}I treatment for Basedow disease tends to increase in development of hyperparathyroidism (HPT) after therapy, from results showing that the measurement of levels of parathyroid hormone and calcium in the blood showed higher levels in the ^{131}I -treated (RI) group than in the anti-thyroid drugs (ATD) group after therapy for Basedow disease.

In the present work, the incidence of HPT was studied in patients with HPT that developed after treatment with ^{131}I and/or ATD for Basedow disease at Ito Hospital. Fifteen of nineteen HPT patients had been treated with ^{131}I and the other four had been treated with ATD. Basedow patients of the same age and sex with HPT and treated in the same year at Ito Hospital were selected as the control population for this study. The populations were 223 cases treated with ^{131}I and 199 cases with ATD. The incidence of HPT in the RI and ATD groups was 6.7 percent and 2.0 percent, re-

spectively. The incidence in the RI group was apparently higher than that in the ATD group. The average latent periods in the RI group and in the ATD group were 13.5 years and 4.1 years respectively.

In the RI group 11 cases underwent follow-up periods of more than 10 years and 4 cases were followed up for less than 10 years. For the ATD group 3 of 4 HPT cases were followed up for less than 3 years. In the population the average follow-up periods for the RI group and the ATD group were 5.9 years and 5.3 years respectively. A relationship between radiation dose and development of HPT was demonstrated in these 15 cases of HPT. These findings suggest that ^{131}I treatments for Basedow disease may result in development of hyperparathyroidism but the length of the follow-up period may also be an important factor in the incidence.

Key words: Hyperparathyroidism, Basedow disease, ^{131}I therapy, Anti-thyroid drug therapy.