

## 《症例報告》

## <sup>131</sup>I 摂取を認めず T3 による TSH 抑制療法にて多発性肺転移巣の縮小を認めた分化型甲状腺癌の一例

小須田 茂\*      新井 真二\*      法師人儀人\*      徳光 英行\*  
草野 正一\*      門田 俊夫\*\*

**要旨** 症例は甲状腺乳頭癌全摘術後の 28 歳女性で、多発性肺転移巣が出現したため、<sup>131</sup>I による治療目的にて当院放射線科を受診した。<sup>131</sup>I による残存甲状腺の ablation を施行後、トレーサ量による <sup>131</sup>I 全身スキャンを行ったが、肺転移巣に <sup>131</sup>I の摂取を認めなかった。T4 より T3 に変更して、血中 TSH 0.1 μU/ml 以下になるよう抑制療法を続けたところ、T3 服用開始後 2 か月で多発性肺転移巣は縮小傾向を示し、8 か月後では著明な肺転移巣縮小を認めた。胸部 X 線上の縮小率は、33-76% であった。CT 上、各転移巣で縮小率にバラツキがみられたが、肺転移巣縮小は明らかであった。CT 上新たな転移巣を示した病巣は認めなかった。血中サイログロブリン値は 80 より 25 ng/ml に下降した。T3 服用開始後 4 年 6 か月経過した現在、病巣の進展を見ない。分化型甲状腺癌に対する T3 による TSH 抑制療法は予後を改善するかもしれない。

(核医学 34: 925-931, 1997)

### I. はじめに

甲状腺の良性腫瘍および分化型甲状腺癌の細胞は下垂体から分泌される甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulating hormone, TSH) 刺激下で発育およびヨード摂取率が促進されることはよく知られている。このため、分化型甲状腺癌患者に対して、放射性ヨード療法を施行するにあたっては甲状腺ホルモンの投与を一時中止して血中 TSH 濃度を上昇させることが行われる<sup>1-3)</sup>。

一方、TSH は甲状腺ホルモンの投与により比較的容易に分泌抑制が行われるため、分化型甲状腺癌の術後患者において転移ないし残存腫瘍が明

らかな場合や疑われる場合には甲状腺ホルモンによる TSH 抑制療法が行われる。しかし、この抑制療法によって腫瘍が縮小することはよく知られた事実であるにもかかわらず、転移巣や原発巣が劇的効果を示した症例に遭遇することはまれである。今回われわれは、放射性ヨードの取り込みを全く示さず、かつ、甲状腺ホルモン T4 にて反応を示さず、T3 による TSH 抑制療法にて多発性肺転移巣の明らかな縮小を認めた一例を経験したので報告する。

### II. 症 例

症例：28 歳 (放射線外来初診時)、女性 (体重 41 kg)、甲状腺癌多発性肺転移

主訴：放射性ヨード内用療法希望

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：17 歳、腎結石、腎盂腎炎

現病歴：

1988 年 1 月、甲状腺の乳頭癌のため、外科に

\* 防衛医科大学放射線医学講座

\*\* 入間川病院外科

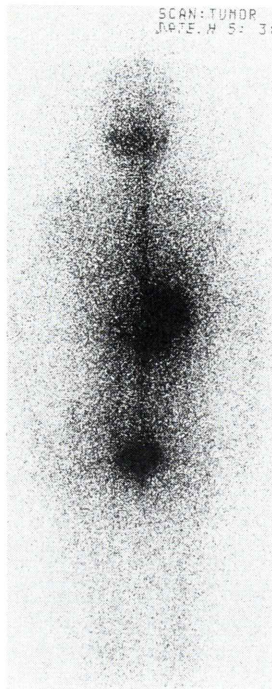
受付：9 年 7 月 10 日

最終稿受付：9 年 8 月 20 日

別刷請求先：所沢市並木 3-2 (☎ 359)

防衛医科大学放射線医学講座

小須田 茂



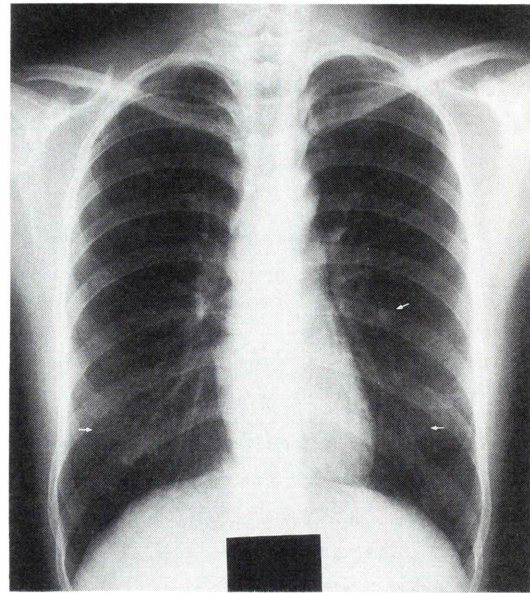
**Fig. 1** Anterior whole-body scintigram taken 24 hours after administration of  $^{131}\text{I}$  of 111 MBq. There is no increased accumulation of a tracer in the chest.

て甲状腺右葉摘出術および甲状腺周囲リンパ節転移に対する頸部リンパ節郭清術をうける。術後 T4 (levothyroxine sodium, チラージン S), 1 日量 150  $\mu\text{g}$  開始 (分 1 朝食後)。

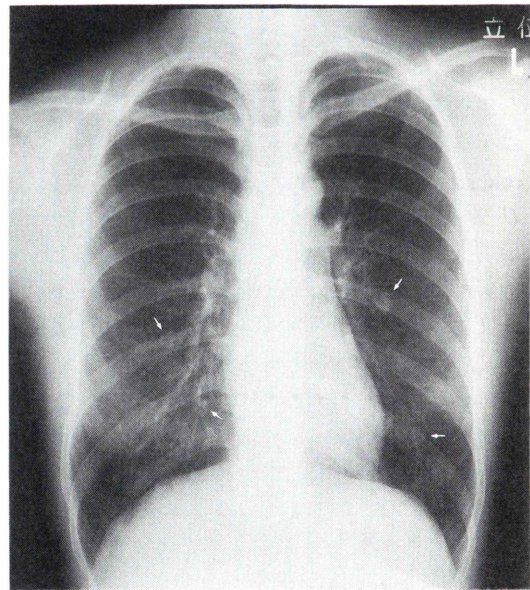
1990 年 1 月胸部 X 線上, 多発肺結節性陰影出現。同年 6 月放射性ヨード内用療法目的のため, 残存甲状腺全摘出術をうける。UFT を 1 日量 3 カプセルで開始。同年 7 月  $^{131}\text{I}$  111 MBq (3 mCi) による全身スキャン (投与後 24 時間, ヨード制限 14 日間) にて異常集積を認めず, 甲状腺床のみ描出。チラージン S, 1 日量 150  $\mu\text{g}$  再開。

1992 年 11 月胸部 X 線上, 多発肺結節性陰影増大する。

1992 年 12 月放射線科外来初診。T4 および UFT を中止し, T3 (liothyronine sodium, チロナミン) を開始 (1 日量 50  $\mu\text{g}$ , 分 2 朝昼食後)。1993 年 1 月 T3, 2 週間休薬後, 甲状腺 ablation 目的にて  $^{131}\text{I}$

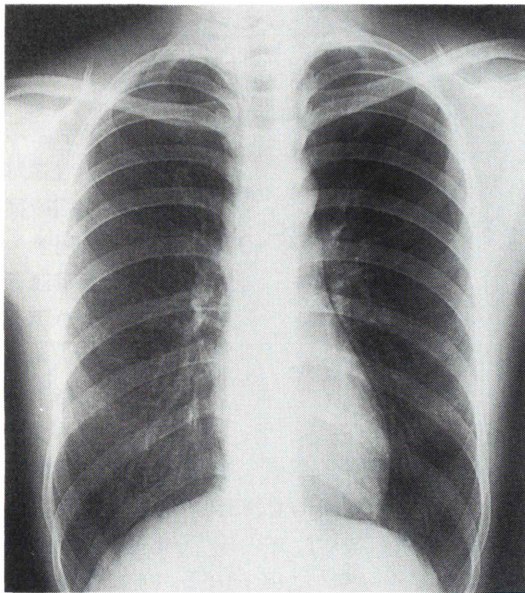


**Fig. 2** Chest X-ray taken in June, 1990 when the patient was taking 150  $\mu\text{g}$  of T4 (levothyroxine sodium) per day every day. Multiple pulmonary nodules are noted in the lower pulmonary fields (arrow).



**Fig. 3** Chest X-ray taken 17 months after Fig. 1 (November, 1992). The pulmonary nodules are increased in size and number (arrow). The patient had still been taking the same dose of T4 per day.





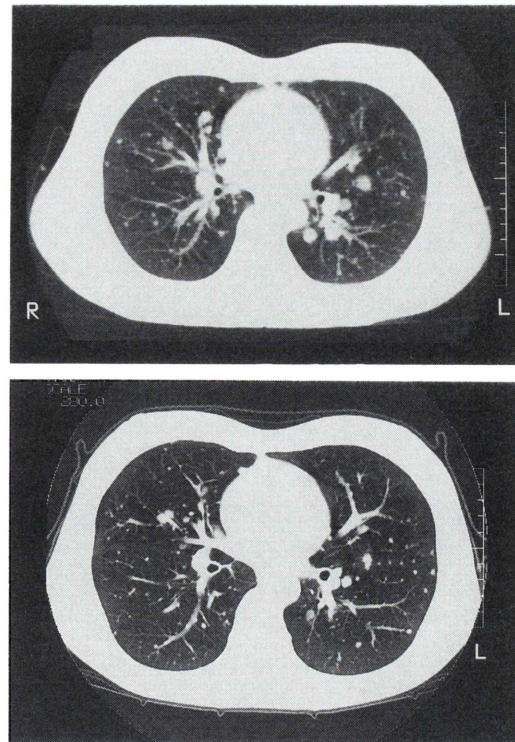
**Fig. 4** Chest X-ray taken 14 months (May, 1994) after T3 (liothyronine sodium, 50  $\mu$ g per day) was started instead of T4. The pulmonary nodules are clearly decreased in size. Reduction rates of measurable four foci were 33 to 76%.

カプセル, 2.59 GBq (70 mCi) にて放射性ヨード療法を行う。投与後7日目に全身スキャン施行するも肺内に集積なし。胸部 CT 施行し, 多発性肺転移の診断をうける。同年3月 T3, 2週間休薬後, <sup>131</sup>I 111 MBq (3 mCi) による全身スキャン (投与後24時間と48時間の2回, ヨード制限7日間) にて異常集積を認めず (Fig. 1)。なお, <sup>131</sup>I 投与日の TSH は 75.5  $\mu$ U/ml であった。以後, T3 50  $\mu$ g/日のみにて経過観察。同年5月胸部 X 線上, 肺転移巣縮小傾向。動悸あり, T3 37.5  $\mu$ g/日に減量して経過観察。同年11月胸部 X 線上, 肺転移巣縮小著明。

1994年12月胸部 CT 施行。肺転移巣縮小明らか。

1997年4月胸部 CT 施行, 肺転移巣不変。

1997年7月現在, 新たな転移巣は認められず, 血中サイログロブリン値も T3 内服開始前の 80 ng/ml より 30 ng/ml 以下に低下した状態が持



**Fig. 5** Chest CT taken 2 months before (top) and 20 months after (bottom) T3 (liothyronine sodium, 50  $\mu$ g per day) was started instead of T4. Note reduction of metastatic tumors in size.

続している。

なお, <sup>131</sup>I 全身シンチグラフィの撮像は, 中エネルギー用コリメータを装着した日立メディコ社製シンチレーションカメラ (GAMMA VIEW RC-1C-1635LH) を用いて 30 cm/min のスキャン速度で行った。甲状腺ホルモン, TSH, サイログロブリンのキット名 (測定法) は, それぞれアマレックス-M フリー T3, フリー T4 (radioimmunoassay, 1994年5月まで), アマレックス-MAB フリー T3, フリー T4 (immunoradiometric assay, 1994年6月より), E テスト「TOSOH」II (TSH) (immunoenzymometric assay), Ab ビーズサイログロブリン「栄研」 (immunoradiometric assay) である。

胸部 X 線所見: 1990年6月の胸部 X 線では, 両側下肺野, 左肺門部に小さな結節影が認められ

Table 1 Laboratory data

	1992.8.19	1993.5.25	1994.3.8.	1995.1.10
Free T3 (3.0–5.8 pg/ml)	3.6	9.0	8.0	4.8**
Free T4 (0.85–2.15 ng/dl)	2.1	0.03	0.06	0.1**
TSH* (0.6–5.1 $\mu$ U/ml)	undetectable	undetectable	undetectable	undetectable
Thyroglobulin ( $<30$ ng/ml)	80		47	25

\* TSH undetectable:  $<0.1$   $\mu$ U/ml, \*\* Free T3 (2.47–4.34), Free T4 (0.97–1.79)

た (Fig. 2). 1992 年 11 月の胸部 X 線では, 多発結節影の明らかな増大が確認された (Fig. 3). 1993 年 5 月 (T3 内服開始後, 約 2 か月) の胸部 X 線では, 多発結節影の縮小傾向が見られた. 1994 年 5 月の胸部 X 線では, 多発結節影の縮小がさらに明らかとなった (Fig. 4). 胸部 X 線上, 肺結節の辺縁が明瞭で大きさを計測しえた 4 病巣 (Fig. 3 の矢印の結節影) の縮小率は 33–76% であった.

CT 所見: 1993 年 1 月および 1994 年 12 月に撮影した胸部 CT 所見を比較すると, 多発性肺転移巣はなお存在するものの, 各転移巣の縮小が明らかである (Fig. 5).

血中甲状腺ホルモンおよびサイログロブリン値の経時的变化を Table 1 に示す.

### III. 考 察

分化型甲状腺癌は他のがんに比べて発育が緩徐であり, 腫瘍摘出後の予後は良好である. 10 年生存率は 90% を超えるとの報告もみられる<sup>4,5)</sup>. しかし, 20 年生存率は必ずしも良好ではない. 乳頭腺癌は血行転移は少なく, 頸部リンパ節転移の進展を取り, 比較的予後良好なるも, 濾胞腺癌は血行転移をきたし易く, その予後は 10 年, 20 年生存率がそれぞれ 75%, 20% である<sup>9)</sup>. このため, 分化型甲状腺癌の約 80% が放射性ヨードを取り込むことから, 放射性ヨードを用いた内用療法が広く行われてきた.

分化型甲状腺癌の特徴の一つとして, 正常甲状

腺組織と同様に, 細胞膜に TSH レセプターが存在し, その成長, 発育に TSH の関与があることが挙げられる. 放射性ヨードの分化型甲状腺癌細胞内への取り込みも血中 TSH レベルに大きく影響される. 一般に, 分化型甲状腺癌の放射性ヨード内用療法の際には, 甲状腺ホルモンの投与を中止し, 血中 TSH レベルを 30  $\mu$ U/ml 以上にすることが必要<sup>1,6)</sup>. 活性半減期の長い T4 から活性半減期の短い T3 に切り替えて, 血中 TSH レベルが長期間上昇するのを防止することが行われる<sup>1,6)</sup>. 最近では, リコンビナントヒト TSH が開発され, 本剤は正常甲状腺のみならず, 甲状腺癌細胞にも<sup>13</sup>I の取り込みを促すため, <sup>131</sup>I による甲状腺癌の治療に大きく貢献することが期待される<sup>7)</sup>.

TSH 刺激によりヒト甲状腺細胞や分化型甲状腺癌の増殖を認めた報告がみられる<sup>8–10)</sup>. 甲状腺濾胞細胞や分化型甲状腺癌細胞には TSH レセプターがあり, 血中 TSH がこれに結合すると, G 蛋白を介し adeny cyclase を活性化し, 甲状腺ホルモン産生や生物学的活性を発現する<sup>11)</sup>.

甲状腺ホルモン抑制療法によって TSH 分泌を抑制し, 腫瘍が消失した甲状腺癌の症例は 1937 年 Dunhill の報告が最初である<sup>12)</sup>. しかし, この抑制療法によって腫瘍が縮小することはよく知られた事実であるにもかかわらず, 劇的効果を示した症例の報告はまれである. Dunhill の報告以来, Balme<sup>13,14)</sup>, Thomas<sup>15)</sup>, Crile<sup>16)</sup>, Shimaoka<sup>17–19)</sup>, Young<sup>ら</sup><sup>20)</sup> が次々と甲状腺ホルモン抑制療法の有



効例を報告しているが、今日までに記載された劇的効果の報告例は 30 例にも満たない。報告例が少ない理由として考えられることは、劇的効果を示す症例の多くは小児や 25 歳以下の若年者の甲状腺分化癌例であることと、長期にわたる経過観察が困難なことであろう。

今回の症例では T3 服用開始後 2 か月で多発性肺転移巣は縮小傾向を示し、さらに 6 か月後では著明な肺転移巣縮小を認めた。胸部 X 線上の縮小率は、33-76% であった。CT 上、各転移巣で縮小率にバラツキがみられたが、肺転移巣縮小は明らかであった。CT 上新たな転移巣や増大を示した病巣は認めなかった。また、T3 服用開始後 4 年 6 か月経過した現在、病巣の進展を見ないことを考慮すると、T3 による抑制療法によって腫瘍の発育が良好に制御されていると思われる。過去の報告の中には甲状腺ホルモン抑制療法によって腫瘍が消失したとの結論ではあるが<sup>12,18,19)</sup>、胸部 X 線のみでの検討である。CT 上で完全に消失したかは議論の残るところであろう。

われわれの知る限り、甲状腺ホルモン抑制療法による著効例は腫瘍巣に <sup>131</sup>I の取り込みが見られている。今回経験した肺転移巣には <sup>131</sup>I の取り込みが見られなかった理由は明らかでないが、甲状腺腫瘍細胞増殖能と <sup>131</sup>I の取り込み程度、すなわちホルモン合成能とは必ずしも関連がないのかもしれない。トレーサ量ではなく、治療量投与によるシンチグラフィを施行すれば、肺転移巣を描出させた可能性は十分考えられる。

本症例は T4 は腫瘍抑制に無効で、T3 により明らかな腫瘍抑制効果が認められた。T4、T3 いずれも血中 TSH を 0.1  $\mu\text{U/ml}$  以下に抑制していた。T3 のみが有効であった原因は明らかではないが、中毒症状を示さない甲状腺腺腫に対する甲状腺ホルモンによる抑制療法に関しては、T4 より T3 の方が優れた成績を示したとの報告がある<sup>17,21)</sup>。その理由として、T4 は T3 のプロホルモンであり、T3 の生理活性は T4 の約 10 倍であること、T4 は脱ヨード酵素の活性程度により影響を受けることが考えられる。今回、血中 TSH 0.1

$\mu\text{U/ml}$  以下の値は不明であるが、T3 は T4 に比べて TSH 分泌をより強く抑制していた可能性がある。なお、Dulgeroff らは低リスク患者には血中 TSH を 0.05-0.1  $\mu\text{U/ml}$  に、高リスク患者には 0.01  $\mu\text{U/ml}$  以下に抑制することを提唱している<sup>3)</sup>。

今回のわれわれの症例は T3 投与により腫瘍は確かに縮小したと思われるが、甲状腺ホルモンによる TSH 抑制療法で甲状腺癌患者の生命予後が統計的に有意に改善するかは議論のあるところである。予後が改善すると主張する報告がある一方<sup>12-20)</sup>、甲状腺ホルモン服用の有無は予後を決定する因子になっていないと結論している報告もある<sup>22,23)</sup>。Cady らの報告<sup>22)</sup> は血中 TSH の測定がなされておらず、問題の残るところであろう。最近の Mazzaferri ら、Pujol らの報告では、甲状腺ホルモン投与例は投与なしの群に比較し、明らかに再発が少ないとしている<sup>24,25)</sup>。われわれの症例も今後の長期の経過観察を待たねばならない。

甲状腺ホルモンによる TSH 抑制療法の短所は多くの症例が最大耐容量を投与されねばならないことである。最大耐容量と中毒量は紙一重と言われており、われわれの場合も一時動悸を認めたため、T3 を減量した。しかし、定期的に血中 TSH を測定し、検出不可能な濃度に血中 TSH を保つよう、十分な経過観察が必要であろう<sup>3)</sup>。甲状腺ホルモン長期内服による問題点として、骨粗鬆症や心疾患等にも定期的観察を怠ってはならないであろう。

#### IV. まとめ

<sup>131</sup>I の取り込みを認めず、T4 は無効であったが T3 による TSH 抑制療法にて多発性肺転移巣の縮小を認めた、まれな分化型甲状腺癌一例を報告し、文献的考察を加えた。分化型甲状腺癌に対する T3 による TSH 抑制療法は予後を改善するかもしれない。

#### 文 献

- 1) Mazzaferri EL: Radioiodine and other treatments and outcomes, *In* Braverman LE, Utiger RD, eds., *The Thyroid*, 7th ed., Lippincott-Raven, Philadelphia,

- 1996, pp. 922-945
- 2) 嶋岡勝太郎: 内科の治療, 長瀧重信編, 甲状腺疾患, 南江堂, 東京, 1989, pp. 130-1137
  - 3) Dulgeroff AJ, Hershman JM: Medical therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Rev* **15**: 500-515, 1994
  - 4) Mazzaferri EL, Young RL, Oertel JE, Kemmerer WT, Page CP: Papillary thyroid carcinoma: The impact of therapy in 576 patients. *Medicine* **56**: 171-196, 1977
  - 5) Russell MA, Gilbert EF, Jaeschke WF: Prognostic features of thyroid cancer. **36**: 553-559, 1975
  - 6) Park HM: The thyroid gland, *In* Henkin RE, Boles MA, Dillehay GL, Halama JR, Karesh SM, Wagner RH, et al, eds., *Nuclear Medicine Vol. I*, Mosby-year book, inc., St. Louis, 1996, pp. 830-854
  - 7) Meier CA, Braverman LE, Ebner SA, Veronikis I, Daniels GH, Ross DS, et al: Diagnostic use of recombinant human thyrotropin in patients with thyroid carcinoma (phase I/II study). *J Clin Endocrinol Metab* **78**: 188-196, 1994
  - 8) Roger P, Taton M, Van Sande J, Dumont JE: Mitogenic effects of thyrotropin and adenosine 3',5'-monophosphate in differentiated normal human thyroid cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* **66**: 1158-1165, 1988
  - 9) Dumont JE, Jauniaux J-C, Roger PP: The cyclic AMP-mediated stimulation of cell proliferation. *Trends Biochem Sci* **14**: 67-71, 1989
  - 10) 阿部好文: 甲状腺癌のホルモン反応性. *ホと臨床* **39**: 665-672, 1991
  - 11) Lyons J, Landis CA, Harsh G, Vallar L, Grunewald K, Feichtinger H, et al: Two G protein oncogenes in human endocrine tumors. *Science* **249**: 655-659, 1990
  - 12) Dunhill T: The Lettsomian lectures. The surgery of the thyroid gland. *Trans Med Soc London* **60**: 234-282, 1937
  - 13) Balme HW: Metastatic carcinoma of the thyroid successfully treated with thyroxine. *Lancet* **i**: 812-813, 1954
  - 14) Balme HW: Metastatic thyroid carcinoma treated with thyroxine: ten year follow up. *Lancet* **ii**: 148, 1964
  - 15) Thomas CG Jr: Hormonal treatment of thyroid cancer. *J Clin Endoc Metab* **17**: 232-237, 1957
  - 16) Crile G Jr: The endocrine dependency of papillary carcinomas of the thyroid, *In* Smithers D, ed., *Neoplastic Disease at Various Sites*. Vol. VI, Livingstone, London, 1970
  - 17) Shimaoka K, Sokal JE: Suppressive therapy of nontoxic goiter. *Am J Med* **57**: 576-583, 1974
  - 18) Leeper RD, Shimaoka K: Treatment of metastatic thyroid cancer. *Clin Endocrinol Metab* **9**: 383-404, 1980
  - 19) 嶋岡勝太郎: 甲状腺癌の治療とホルモン療法, 末舛恵一, 高山昭三, 服部 信, 正岡 徹編, 図説臨床[癌]シリーズ no. 32 癌とホルモン, メジカルビュー社, 東京, 1990, pp. 86-92
  - 20) Young RL, Mazzaferri EL, Rahe AJ, Dorfman SG: Pure follicular thyroid carcinoma: impact of therapy in 214 patients. *J Nucl Med* **21**: 733-737, 1980
  - 21) Badillo J, Shimaoka K, Lessmann EM, Marchetta FC, Sokal JE: Treatment of nontoxic goiter with sodium liothyronine; A double blind study. *JAMA* **184**: 29-36, 1963
  - 22) Cady B, Cohn K, Rossi RL, Sedgwick CE, Meissner WA, Werber J, et al: Effect of thyroid hormone administration upon survival in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* **94**: 978-983, 1983
  - 23) Boucher A, Matte R, Belanger R, Boutin JM, Havrankova J, Ste-Marie LG, et al: Suppression of T4 secretion in a metastatic follicular carcinoma. *Clin Invest Med* **12**: 162-164, 1989
  - 24) Mazzaferri EL, Jhiang SM: Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* **97**: 418-428, 1994
  - 25) Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C: Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* **81** (12): 4318-4323, 1996

## Summary

### Successful TSH Suppression Therapy with Triiodothyronine in a Patient with Pulmonary Metastases from Differentiated Thyroid Carcinoma in the Absence of $^{131}\text{I}$ Uptake

Shigeru KOSUDA\*, Shinji ARAI\*, Yoshito HOHSHITO\*, Hideyuki TOKUMITSU\*,  
Shoichi KUSANO\* and Toshio KADOTA\*\*

*\*Department of Radiology, National Defense Medical College*

*\*\*Department of Surgery, Irumagawa Hospital*

A 28-year-old woman was referred to us to undergo  $^{131}\text{I}$  therapy who had multiple pulmonary metastases from papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy. There was no increased accumulation of a tracer in the pulmonary metastatic foci on whole-body scanning using a 111 MBq diagnostic dose of  $^{131}\text{I}$ . However, the pulmonary metastases were gradually decreased in size, and then clearly reduced 8 months after the start of TSH suppression therapy, which was maintained by T3 instead of T4 to bring down the serum TSH level below  $0.1 \mu\text{U/ml}$ . Reduction rates of

the foci were 33–76% on chest X-ray. The reduction was confirmed and no new lesions were found on the serial CT scans. Serum thyroglobulin level was lowered 80 to 25 ng/ml by this suppression therapy and progression of disease was not observed under a 54 months' T3 treatment. Thus, TSH suppression therapy might improve survival of patients with differentiated thyroid cancer.

**Key words:** Differentiated thyroid carcinoma, Thyrotropin suppression, Pulmonary metastasis, Triiodothyronine.