

## 《原 著》

## バセドウ病の<sup>131</sup>I治療後に発見された甲状腺結節についての検討

海瀬 和郎\* 斎藤慎太郎\* 桜田 俊郎\* 海瀬 信子\*  
 吉田 克己\* 山本 蒔子\* 深沢 洋\* 野村 隆\*  
 鈴木 道子\* 板垣 洋\* 吉永 馨\*

**要旨** 昭和33年から同49年までの16年間に、<sup>131</sup>I治療を受けたバセドウ病447例のうち、8例にその後に甲状腺結節が発見された。これら8例はすべて手術を受け、その組織診断は、乳頭癌3例および良性結節5例であった。良性結節の内訳は、慢性甲状腺炎1例、腺腫様甲状腺腫2例、慢性甲状腺炎と腺腫様甲状腺腫の合併例1例および腺腫1例であった。<sup>131</sup>I治療から結節発見までの期間は、甲状腺癌の3例では平均13.3年で、良性結節の例の平均5.8年より長かった。この両者の間では、<sup>131</sup>I治療時の年齢および投与量には差を認めなかった。結節発見時の甲状腺機能では、癌の2例および良性結節の2例でTSHが高値であった。また、<sup>131</sup>I治療14年後に見い出された他の1例の癌では、一時 euthyroid であった甲状腺機能は再び亢進していた。

### I. 緒 言

バセドウ病の治療法としては、手術や抗甲状腺剤による治療法とともに、放射性ヨード(<sup>131</sup>I)による治療法も広く行われている。しかし一方では、小児期における頸部X線照射後に甲状腺癌が発生すること<sup>1~6)</sup>や、動物実験では<sup>131</sup>I投与後に甲状腺癌が発生すること<sup>7,8)</sup>が報告されている。

われわれは長年にわたりバセドウ病患者に<sup>131</sup>I治療を行ってきたが、このうち8例でその後に甲状腺結節が発見された。そこでこれらの8例について、臨床経過および結節の組織診断について検討するとともに、とくに<sup>131</sup>I治療によって甲状腺癌が発生する可能性の有無について、若干の考察を加えることとした。

### II. 対象および方法

昭和33年から同49年までの16年間に、東北大学第二内科で<sup>131</sup>I治療を受けたバセドウ病796例のうち、直接診察によって追跡が可能であったのは447例であった。このうち甲状腺結節を触診上発見し得た8例を対象とした。また結節発見までの期間は、<sup>131</sup>Iの最終投与時より触診上甲状腺結節を認めた時までをもつてした。組織診断は手術標本にて行った。

血清 Thyroxine (T<sub>4</sub>) (ダイナボット社)、Tri-iodothyronine (T<sub>3</sub>) (ダイナボット社) および Thyrotropin (TSH) (第一ラジオアイソトープ社) はそれぞれラジオイムノアッセイで測定した。T<sub>3</sub>レジンスponジ摂取率 (RSU) はトリオソルブテストで行った。T<sub>4</sub>、T<sub>3</sub>、TSH、RSU および24時間<sup>131</sup>I甲状腺摂取率の正常者の値より算出した正常範囲は、それぞれ 4.5~12 μg/dl, 70~180 ng/dl, 10 μU/ml 以下, 25~35% および 10~40% であった。

\* 東北大学医学部第二内科

受付：58年10月17日

最終稿受付：58年12月1日

別刷請求先：仙台市星陵町1-1 (番号980)

東北大学医学部附属病院第二内科

海瀬 和郎

**Table 1** Clinical data of patients with thyroid nodule at  $^{131}\text{I}$ -therapy

case	sex	age	24 h uptake (%)	dose of $^{131}\text{I}$ (mCi)
1	M	35	69	8.6
2	F	31	77	6.0
3	F	39	66	4.0
4	F	41	52	11.0
5	F	47	76	3.5
6	F	39	59	9.0
7	F	34	83	5.6
8	F	32	47	10.0

M: male, F: female

### III. 結 果

8例の内訳は、Table 1に示すごとく、男1例、女7例で、447例の1.8%に相当した。これら8例の $^{131}\text{I}$ 投与時の年齢は、31歳から47歳、平均38歳であった。この時の甲状腺腫は、触診上全例がび漫性で、結節は触知しなかった。24時間 $^{131}\text{I}$ 甲状腺摂取率は、47%から83%と全例で高値であった。また $^{131}\text{I}$ の投与量は、甲状腺に対する線量を80  $\mu\text{Ci}/\text{g}$  甲状腺とし、症例4を除く7例では3.5 mCiから10 mCiの1回投与であった。症例4では効果が不十分であったため、3回、計11.9 mCiの投与を行った。

甲状腺に結節を発見した時の年齢は(Table 2)、43歳から57歳、平均48歳であった。結節発見までの期間は、2.5年から21年、平均10.9年であった。

また症例1, 6, 7および8では、 $^{131}\text{I}$ 投与後それぞれ8, 7, 8および9年目にも調査を行っているが、この時の甲状腺機能は正常で、結節も触れなかった。

結節発見時の甲状腺機能では、T<sub>4</sub>は3例で低値、3例で正常、1例で高値であり、またT<sub>3</sub>は3例で正常、2例で低値、1例で高値であった。TSHを測定した6例のうち、4例では39  $\mu\text{U}/\text{ml}$ から110  $\mu\text{U}/\text{ml}$ と高値であった。 $^{131}\text{I}$ シンチグラムは4例で行ったが、結節部は3例でcold、1例でwarmであった。

以上の8例はすべて手術を行った。組織診断は、慢性甲状腺炎1例、腺腫1例、腺腫様甲状腺腫と慢性甲状腺炎1例、腺腫様甲状腺腫2例、乳頭腺癌2例および腺腫様甲状腺腫と乳頭腺癌1例であった。このことより結節が発見された8例中の38%に甲状腺癌が認められることになり、また $^{131}\text{I}$ 治療を行った447例の中の0.67%に甲状腺癌が認められたことになる。

血清TSHと組織診断との関係では、TSHが高値であった4例中の2例に甲状腺癌が認められた。また甲状腺癌例の $^{131}\text{I}$ 治療から結節発見までの期間は平均13.3年で、これは良性結節例の5.8年より長い傾向にあったが、 $^{131}\text{I}$ 投与量と投与時の年齢に関しては、両者の間に差は認められなかった。

症例8は、 $^{131}\text{I}$ 治療後9年目の調査では、甲状腺腫を触れず、甲状腺機能も正常であったが、結

**Table 2** Interval after  $^{131}\text{I}$ -therapy, thyroid function, and histological diagnosis of patients with thyroid nodule after  $^{131}\text{I}$ -therapy

case	interval after $^{131}\text{I}$ (y)	T <sub>4</sub> ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	T <sub>3</sub> ( $\text{ng}/\text{dl}$ )	TSH ( $\mu\text{U}/\text{ml}$ )	diagnosis
1	13.8	6.4	110	39.5	chronic thyroiditis
2	21.0	0.7	30	92.0	adenomatous goiter
3	5.8	8.8	97	2.7	adenomatous goiter and chronic thyroiditis
4	4.7	12.2	—	N.D.	follicular adenoma
5	2.5	—	—	—	adenomatous goiter
6	16.8	4.2	47	78	papillary carcinoma
7	9.0	4.2	90	110	papillary carcinoma
8	14.2	12.8	310	N.D.	papillary carcinoma and adenomatous goiter

N.D.: not detected.

節発見時には臨床的に甲状腺機能亢進症状を呈していた。

#### IV. 考 案

バセドウ病の<sup>131</sup>I治療後に甲状腺結節が発見された場合には、放射線自体が発癌性を有することや、小児期の頸部X線照射とその後の甲状腺癌発生例との間に因果関係が指摘されていることなどから、その結節が癌である可能性が高いかどうか、さらには<sup>131</sup>Iによって甲状腺癌が発生するか否かが問題となる。

それらを検討する上においては、まず<sup>131</sup>I投与により甲状腺癌（以下癌と記す）と診断されるまでの期間と、発生頻度が手掛りになると思われる。ただしこの際には、<sup>131</sup>I投与1年以内に癌が発見されたものでは、以前から存在したものが含まれる可能性が強いため、それらの例は除外した方が良いとされている。このようにしてDobynsら<sup>9</sup>は、平均8年間にわたって19,186例のバセドウ病<sup>131</sup>I治療例を観察したところ、16例（0.08%）の癌が、またHolmら<sup>10</sup>は、平均13年の観察期間中に、4例（0.15%）の癌が見い出されたと報告している。またShelinら<sup>11</sup>によれば、15年間の調査中に、<sup>131</sup>I投与8年後に1例（0.4%）、またMcDougalら<sup>12</sup>によれば、13年後に1例（0.03%）の癌がそれぞれ見い出されたという。一般に文献上では、<sup>131</sup>I治療から癌発見までの期間は、1年から20年であり<sup>13</sup>、5年以上であるものが多い。われわれの場合、3例（0.67%）の癌発見までの期間は平均13.3年であった。これらの3例では、<sup>131</sup>I治療後7年から9年目の経過観察時には甲状腺腫は認められず、したがってその後に癌が発生したものと考えられる。

一方、頸部を主体とする上半身部にX線照射を受けた例で、後に癌が発生するまでの期間は、平均16年<sup>5</sup>ないし20年<sup>2</sup>と報告されており、一般に10年後に発生することが多いといわれている。しかし、癌発生の危険性は、X線照射25年後までも残存するといわれ<sup>2,5</sup>、事実Roudebuschの例<sup>6</sup>のうち約10%は、30年以上を経てから発見されて

いる。また頻度としては、0.95%<sup>5</sup>や7%<sup>3</sup>などの数字が挙げられている。

近年では小児期や思春期の例にも、バセドウ病に対する<sup>131</sup>I治療を行っている機関があるが、これまで20歳以下のものに対しては原則として<sup>131</sup>I治療を避けるべきとされてきた。したがって、<sup>131</sup>I治療と小児期X線照射の場合とを同じレベルで論じることは必ずしも適當とは思われないが、甲状腺癌発生に対する放射線の影響を比較し得るものとしては、現在のところほかには見い出しえないところから、今回は両者の場合を比較することとした。

まず癌発生までの期間に関しては、<sup>131</sup>I治療例では観察期間が一般に短いことが挙げられる。しかしながら、<sup>131</sup>I治療後10数年を経て癌の発生をみた例もいくつか報告されており<sup>10,12~14</sup>、またわれわれの3例における癌発生までの期間が、平均13.3年であったことは、X線照射後の癌が10数年後に多く見い出される傾向とほぼ一致した。すなわち、発症までの期間からみれば、癌発生に対する<sup>131</sup>Iの影響をまったく否定することはできないと思われる。

これに対して、癌発生の頻度についてみると、<sup>131</sup>I治療例の方が低いことは、われわれの場合をも含めた前記の成績からみて、すでに明らかである。また前記の<sup>131</sup>I治療例における癌発生の頻度<sup>9</sup>は、バセドウ病の手術時に発見された癌の頻度、すなわち0.4%<sup>9</sup>、9.0%<sup>15</sup>および5.2%<sup>16</sup>などと比較しても決して高くはない。

さらにDobynsら<sup>9</sup>は、甲状腺に結節を触れなかったバセドウ病に甲状腺亜全摘術を施行し、その摘出甲状腺の0.4%に癌を認めたことから、<sup>131</sup>I治療を行った16,042例中に、61例の癌発生が期待されたが、実際には12例の癌が見い出されたに過ぎなかったことより、<sup>131</sup>I治療によって癌が発生する危険性はないと言っている。バセドウ病に対する<sup>131</sup>I治療が始められてからすでに30数年を経ており、その症例も数多く、また多くの人々により注意深い追跡が行われてきた。したがって、放射線によって甲状腺癌が生ずることが多いとい

われている10数年を経た例も、かなりの数に上るものと見なされるが、それにもかかわらず臨床的に検討した癌の頻度が、上記のごとく明らかに低いことは、観察期間がなお短いということを考慮に入れても、癌発生に対する<sup>131</sup>Iの影響は否定的であると考えられる。

<sup>131</sup>I治療後の癌発生には、いくつかの因子が考えられるが、その一つに<sup>131</sup>I投与量の問題がある。この点に関してDobynsら<sup>9)</sup>は、<sup>131</sup>I治療後に甲状腺機能低下症に陥った例では、甲状腺機能が正常の例や、寛解が得られずに追加投与を行った例などに較べて、後に癌の発現する頻度が低かったと報告した。この理由として、彼らは、<sup>131</sup>Iによって機能低下症になった例では、細胞の損傷の程度が著しく、したがって細胞の増殖能がすでに大きく失われていることを挙げている。一方、<sup>131</sup>I治療後の機能低下症の発生頻度は、一般に<sup>131</sup>Iの投与量が多くなれば、それに比例して高くなつて行くとされている。動物実験でも、Lindsayら<sup>8)</sup>によれば、<sup>131</sup>Iの投与量と甲状腺癌の発生頻度をラットを用いた実験で比較したところ、むしろ低線量での癌の発生頻度が高かったという。また、小児期における頸部照射とその後の甲状腺癌の検討でも、2500 rad以上の線量となると、その後に癌が発生する頻度には、線量の多寡による有意差が認められていない<sup>1,4)</sup>。これらのことより、<sup>131</sup>Iの投与量が多いからといって、癌発生の頻度が増加するとは必ずしも考えられない。

甲状腺癌発見時の甲状腺機能に関する詳細な検討は少ない。われわれの例では、1例はT<sub>4</sub>、T<sub>3</sub>とともに高値であったが、他の2例ではT<sub>4</sub>は低値でTSHは上昇していた。<sup>131</sup>I治療後の患者では、経過とともにTSHが高値となる例が多くなり、われわれの検討<sup>17)</sup>でも、治療後10年目のものでは50%の例でTSHが高値であった。このことより、甲状腺機能が正常と診断された報告例の中にも、TSHが高値である例が含まれている可能性があると考えられた。

Doniach<sup>7)</sup>は、動物実験で、<sup>131</sup>I投与により甲状腺癌が発生し、しかも抗甲状腺剤を併用するとそ

の発生頻度が増加することより、この際の癌の発生にはTSHによる刺激が関与しているものと推論している。これらのことと、バセドウ病の場合には前記のごとく0.4~9%<sup>9,15,16)</sup>という頻度で癌がひそんでいる事実と考え合わせると、<sup>131</sup>I治療後に甲状腺機能低下症が発症し、TSHが上昇すれば、癌の発現が増加することが考えられる。しかしDobynsら<sup>9)</sup>の例にもみられたように、<sup>131</sup>I治療によって癌発生の増加は認められていない。その上甲状腺機能低下症において癌が多発することも認められていない。したがって臨床的には血中TSH濃度と癌との関係は明らかではない。ただしわれわれの場合、2例の癌の例ではTSHが上昇していたことから、<sup>131</sup>I治療後の癌におけるTSHの関与については、さらに多くの同様な症例についての検討が望まれる。

## V. 結語

バセドウ病に対して<sup>131</sup>I治療を行った796例のうち447例が追跡可能であった。このうち8例(1.8%)に甲状腺結節が発見された。8例のうち3例(447例の0.67%)は甲状腺癌であった。

<sup>131</sup>I治療から甲状腺結節発見までの期間は、甲状腺癌では平均13.3年で、良性結節であったほかの5例の平均5.8年より長かった。

結節発見時の甲状腺機能は、甲状腺癌の3例のうち2例ではTSHが高値であり、他の1例では<sup>131</sup>I治療から14年を経ており甲状腺機能亢進症が再発していた。

<sup>131</sup>I治療と甲状腺癌発生の因果関係は癌発生までの期間や、頻度などの点よりみて未だ不明であるが、<sup>131</sup>I治療後に発見された甲状腺結節の場合には癌である可能性も考えられるため、手術による治療が望ましいものと考えられた。

## 文献

- 1) Beach SA, Dolphin GW: A study of the relationship between X-ray dose delivered to the thyroids of children and the subsequent development of malignant tumours. Phys Med Biol 6: 583-593, 1962

- 2) DeGroot L, Paloyan E: Thyroid carcinoma and radiation. *JAMA* **225**: 487-491, 1973
- 3) Refetoff S, Harrison J, Karanfilski BT, et al: Continuing occurrence of thyroid carcinoma after irradiation to the neck in infancy and childhood. *N Engl J Med* **292**: 171-175, 1975
- 4) Maxon HR, Thomas SR, Saenger EL, et al: Ionizing irradiation and the induction of clinically significant disease in the human thyroid gland. *Am J Med* **63**: 967-978, 1977
- 5) Maxon HR, Saenger EL, Thomas SR, et al: Clinically important radiation-associated thyroid disease. *JAMA* **244**: 1802-1805, 1980
- 6) Roudebush CP, Asteris GT, DeGroot LJ: Natural history of radiation-associated thyroid cancer. *Arch Intern Med* **138**: 1631-1634, 1978
- 7) Doniach I: Comparison of the carcinogenic effect of x-irradiation with radioactive iodine on the rat's thyroid. *Brit J Cancer* **11**: 67-76, 1957
- 8) Lindsay S, Potter GD, Chaicoff IL: Thyroid neoplasms in the rat; a comparison of naturally occurring and <sup>131</sup>I-induced tumors. *Cancer Research* **15**: 183-189, 1957
- 9) 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
- 10) Holm L, Dahlqvist I, Engs M, et al: Malignant thyroid tumors after iodine-131 therapy, a retrospective cohort study. *N Engl J Med* **303**: 188-191, 1980
- 11) Sheline GE, Lindsay S, McCormack KR, et al: Thyroid nodules occurring late after treatment of thyrotoxicosis with radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab* **22**: 8-18, 1962
- 12) McDougall LR, Kennedy JS, Thomson JA: Thyroid carcinoma following iodine-131 therapy. Report of a case and review of the literature. *J Clin Endocrinol* **33**: 287-292, 1971
- 13) McDougall: Thyroid cancer after iodine-131 therapy. *JAMA* **227**: 438, 1974
- 14) Baker HW: Anaplastic thyroid cancer twelve years after radioiodine therapy. *Cancer* **23**: 885-890, 1969
- 15) Shapiro SJ, Friedman NB, Perzik SL, et al: Incidence of thyroid carcinoma in Graves' disease. *Cancer* **26**: 1261-1270, 1970
- 16) 村田俊夫: 甲状腺微小癌の臨床病理学的研究. 日内分誌 **45**: 80-89, 1969
- 17) 斎藤慎太郎, 桜田俊郎, 山本蒔子, 他: Basedow病患者331例における放射性ヨード(<sup>131</sup>I)治療の長期成績. 日内誌 **68**: 28-36, 1979

## Summary

### Thyroid Nodule after Radioiodine (<sup>131</sup>I) Therapy for Graves' Disease

Kazuro KAISE\*, Shintaro SAITO\*, Toshiro SAKURADA\*, Nobuko KAISE\*,  
 Katsumi YOSHIDA\*, Makiko YAMAMOTO\*, Hiroshi FUKASAWA\*,  
 Takashi NOMURA\*, Michiko SUZUKI\*, Hiroshi ITAGAKI\*  
 and Kaoru YOSHINADA\*

\*Second Department of Internal Medicine, Tohoku University, School of Medicine

Among 447 patients treated with radioiodine (<sup>131</sup>I) for thyrotoxicosis in our clinic from 1958 to 1974, there were 8 patients (1 male and 7 female) with thyroid nodules which appeared 2.5 to 21 years after the <sup>131</sup>I administration. In 4 out of 8 patients, thyroid nodules were detected 9 to 16.8 years after <sup>131</sup>I-therapy, but there was no abnormality in their thyroid gland when they were checked 1 to 10 years before the appearance of the nodules.

Surgical resection of these nodules revealed 3 thyroid cancer (papillary carcinoma) and 5 benign thyroid nodules including an adenoma, a chronic thyroiditis, 2 adenomatous goiters, an adenomatous goiter with chronic thyroiditis. Mean interval

after <sup>131</sup>I-therapy was 13.3 years in patients with thyroid cancer and 5.8 years in those with benign thyroid nodule. There were no differences in age at <sup>131</sup>I-therapy and in dose of <sup>131</sup>I between patients with thyroid cancer and those with benign thyroid nodule.

The first patient with thyroid cancer had high serum TSH, low serum T<sub>4</sub> and low serum T<sub>3</sub>, the second high TSH with low T<sub>4</sub> and normal T<sub>3</sub>, and the third was thyrotoxic with increased T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub>. Elevated TSH with or without low T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub> was found in two patients with benign thyroid nodule. The rest had normal thyroid function.

**Key words:** thyroid cancer, thyroid nodule, radioiodine therapy, thyroid function.