

《原 著》

バセドウ病の ^{131}I 治療後の甲状腺機能の経時的推移

——晩発性甲状腺機能低下症の指標の検討——

日下部きよ子* 中野 敬子* 太田 淑子* 牧 正子*
 廣江 道昭* 重田 帝子* 小池 幸子** 栗原 重子**
 出村 黎子** 出村 博**

要旨 バセドウ病の ^{131}I 治療後、晩発性甲状腺機能低下症に至った症例と正常機能を保っている例について、長期の甲状腺機能の経時的推移を観察した。 ^{131}I 治療後 10 年まで甲状腺治療を必要としなかった 33 例を正常群、晩発性機能低下症のために甲状腺ホルモンの補充療法を必要とした 11 例を低下群とした。両群とも、1 回の ^{131}I 投与で甲状腺機能の正常化を目的として治療した症例で、年齢、甲状腺腫の大きさ、 ^{131}I 24 時間摂取率、治療前の血清 T_4 値、 T_3 摂取率、 ^{131}I 治療量に差はなかった。

正常群の 28.6%、低下群の 66.7% に ^{131}I 治療後 4 か月で一過性甲状腺機能低下症が生じた。正常群では 6 か月で T_3 値が正常範囲より高値にまで回復したが、低下群では 70% の症例が未だ正常範囲に止まった。6 か月の T_3 摂取率が未だ正常範囲より低い値の症例では晩発性機能低下症になる例が多かった。

しかし低下群と正常群との間に follow-up study の経過に明らかな差は見られなかった。

I. はじめに

バセドウ病の放射性ヨード療法は簡便で緩解率の高い治療法である反面、長期経過後の甲状腺機能低下症の発生頻度が高いという欠点がある^{1,2)}。

本邦の統計では ^{131}I 治療 10 年後の機能低下症の発生は 20~50% で、以降年間 1% ずつ増加すると言われている。

われわれは ^{131}I 治療後 9 年以上正常の甲状腺機能を保っている正常群を対照とし、長期経過後に甲状腺機能低下症に至った低下群の血清 T_4 、 T_3 、 T_3 摂取率、TSH、抗マイクロゾーム抗体価などの検査値と比較した。

* 東京女子医科大学放射線医学教室

** 同 ラジオアッセイ科

受付：元年 9 月 20 日

最終稿受付：2 年 1 月 16 日

別刷請求先：東京都新宿区河田町 8-1 (☎ 162)

東京女子医科大学放射線医学教室

日下部 きよ子

そして ^{131}I 治療後早期に晩発性甲状腺機能低下症を予知する検査指標と検査時期を検討した。

II. 対象および方法

1968 年から 1979 年の 11 年間に、当施設でバセドウ病のために ^{131}I 治療がなされ、10 年以上経過が観察されている 44 例を対象とした。このうち、 ^{131}I 治療後抗甲状腺剤および甲状腺剤の投薬を全く受けずに今日に至り、臨床症状および検査所見から甲状腺剤の補充が不要と判断された 33 例を正常群とした。そして甲状腺剤の補充を必要とした 11 例を低下群とした。いずれも甲状腺の手術歴はなく、 ^{131}I 治療は 1 回のみ施行されている。

低下群の甲状腺剤の服薬開始時期は 4 年 1 か月から 16 年 10 か月の平均 9.3 ± 3.4 年 ($\bar{x} \pm 1\text{S}$) であった。

正常群および低下群について、 ^{131}I 治療前の抗甲状腺剤の服薬期間、眼球突出の有無、甲状腺重

量, ^{131}I 24 時間摂取率, 有効半減期, ^{131}I 投与量そして吸収線量等の諸因子を比較した。

^{131}I 治療前および治療後の T_4 , T_3 , T_3 摂取率, TSH, そしてマイクロゾーム抗体価の値のおおのの経時的変動を比較検討した。

なお, T_4 および T_3 の正常値は時代により多少異なるため, 白井の反復切断補正法³⁾ を用い平均 \bar{x} と標準偏差 S を用いて $\bar{x} \pm 2S$ を正值範囲とし, 実際値を平均値からの変動値に換算して T_4 index ($\text{T}_4 \text{ I}$), T_3 index ($\text{T}_3 \text{ I}$) として表した。すなわち T_4 index ($\text{T}_4 \text{ I}$) または T_3 index ($\text{T}_3 \text{ I}$) は下記の式で表される。

T_4 (T_3) index =

$$\frac{\text{患者の } \text{T}_4 (\text{T}_3) \text{ 値} - \text{正常者の平均 } \text{T}_4 (\text{T}_3) \text{ 値}}{\text{正常者の } \text{IS}}$$

なお, 低下群の $\text{T}_4 \text{ I}$, $\text{T}_3 \text{ I}$, T_3 摂取率, そして TSH の値の集計には, 甲状腺剤による補充療法を開始する前の値を用いた。

^{131}I 治療の際の ^{131}I 投与量の決定は, ^{131}I 24 時間摂取率, 有効半減期, 甲状腺重量をあらかじめ測定し, Quimby の式に基づき吸収線量 6,000~8,000 cGy を目標にして決定した。

なお, 甲状腺重量の測定は ^{131}I , ^{123}I あるいは $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -パーテクネイトによる甲状腺シンチグラムからプランシメータを用いて面積を算出し, Allen-Goodwin の式より推定した。

また原則として ^{131}I による検査は, 1 か月前から抗甲状腺剤を中止し, さらに 1 週間前からヨード禁食とした上で行った。

III. 結 果

1. 諸因子との関係 (Table 1)

対象44例の男女比は 1 対 3.6 と女性が多く, 正常群および低下群の男女比もおおのの 1 対 2.7 および 1 対 4.5 となった。

^{131}I 治療時の年齢は正常群では 24 歳から 69 歳までの平均 46.5 ± 9.4 歳 ($\bar{x} \pm S$) に分布し, 低下群は 32 歳から 54 歳までの平均 41.6 ± 7.0 歳となった。

Table 1 Correlation between thyroid functions following ^{131}I therapy and various factors

Factors	Euthyroid	Hypothyroid
Number of patients	33 (M9, F24)	11 (M2, F9)
Age (year)	$46.5 \pm 9.4^*$	41.6 ± 7.0
Period of anti-thyroid drugs administration (month)	6.6 ± 10.9	10.3 ± 14.5
Complication of exophthalmos (%)	55.1	75.0
Thyroid weight (g)	32.3 ± 14.1	30.1 ± 11.5
24-hour ^{131}I -uptake (%)	71.0 ± 9.4	68.4 ± 12.4
Effective half life (day)	6.2 ± 0.8	6.1 ± 1.4
Dose of ^{131}I (mCi)	3.8 ± 1.9	3.7 ± 1.2
(MBq)	140.6 ± 70.3	136.9 ± 44.4
Absorbed doses (cGy)	$8,605 \pm 1,693$	$8,415 \pm 1,351$

*: mean \pm SD

^{131}I 治療前の抗甲状腺剤の服薬期間は, 正常群では未治療から 36 か月に分布して 6 か月未満が 78.8% を占め, 平均 6.6 ± 10.9 か月となった。そして低下群では未治療から 48 か月までに分布し, 6 か月未満が 63.6% を占めて平均 10.3 ± 14.5 か月となった。

眼球突出の合併率は正常群では 55.1%, そして低下群では 70% であった。

甲状腺重量は正常群では平均 32.2 グラム, 低下群では 30.1 グラムと推定された。

^{131}I 24 時間摂取率および有効半減期の平均値は, 正常群および低下群でおおのの 71.0% と 68.4%, 6.2 日と 6.1 日となった。

治療時の ^{131}I 投与量は正常群と低下群で平均 141 MBq (3.8 mCi) および 137 MBq (3.7 mCi) となり, 実際の吸収線量はおおのの 8,600 cGy および 8,400 cGy と計測された。

これらいずれの因子にも正常群と低下群との間に有意差は認められなかった。

2. $\text{T}_4 \text{ I}$ の経時的変化 (Fig. 1)

正常群の $\text{T}_4 \text{ I}$ の平均値は ^{131}I 治療時には 6.5 と高値を示し, 治療後 4 か月目に正常平均値に近い 0.61 まで減少した。この時異常低値を示す症例も 25.0% (12 例中 3 例) に見られた。

その後 $\text{T}_4 \text{ I}$ は上昇して, 6 か月目に 19 例中 9 例

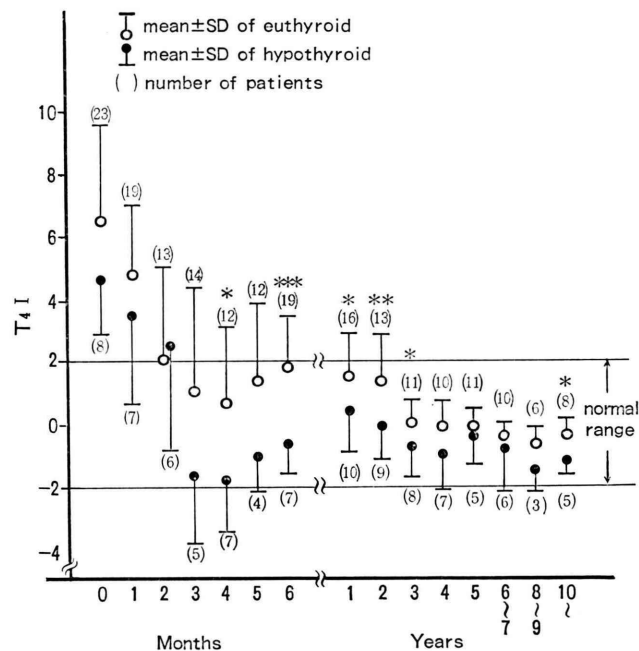


Fig. 1 Change of T_4I values after ^{131}I therapy.
(significance of euthyroid vs. hypothyroid *: $0.02 < p < 0.05$, **: $0.01 < p < 0.002$,
***: $p < 0.001$)

(47.4%) が異常高値に達し、平均値は正常上限値の 1.83 となった。 ^{131}I 治療後 1 年目から再び T_4I は漸減して行き、10 年以降は 8 例中 7 例 (87.5%) が正常平均値より低い正常域 ($-0.06 \sim -1.42$) に分布した。

低下群の T_4I の ^{131}I 治療前の値および治療後の変化は正常群と類似したパターンを呈した。4 か月では 7 例中 3 例 (42.9%) が異常低値を示し、平均値は正常下限値に近い -1.80 となり、この値は正常群に比し有意に低かった ($0.002 < p < 0.05$)。その後上昇して 6 か月目には全例が正常域に入り、平均値は -0.66 となったが、この値は正常群に比して有意に低値であった ($p < 0.001$)。そして 1 年目に正常平均値に達し、以降は正常平均値から下限値の範囲内に分布した。

3. T_3I の経時的変化 (Fig. 2)

正常群の T_3I の平均値は ^{131}I 治療前には 11.4 ときわめて高かったが、治療後低下して 3 か月目には正常値の 1.4 となった。その後 T_3I は上昇

して 6 か月目には全例が異常高値となり、平均値は 5.43 となった。以降多くの症例が異常高値のまま経過したが、2 年目以降は全例正常域に入り、10 年目以降は 8 例中 5 例 (62.5%) が正常平均値以下の正常下限域 ($-0.6 \sim -1.3$) に分布した。

低下群では ^{131}I 治療後早期の T_3I は、測定されている症例が少なく不明であるが、6 か月目に測定された 3 例のうち、異常高値を示したのは 1 例 (33.3%) に過ぎなかった。平均値は 0.66 となり、正常群の 5.43 に比し有意に低かった ($0.001 < p < 0.01$)。1 年後の低下群の T_3I の平均値は異常高値に達したが、2 年目以降は正常平均値から下限値の正常範囲内に分布した。

4. T_3 摂取率 (T_3U) の経時的変化 (Fig. 3)

正常群の T_3U の平均値は ^{131}I 治療前には 47.8% と高値を示したが、治療後減少して 4 か月目には正常平均値の 28.5% となり、この時異常低値を示したのは 17 例中 3 例 (17.6%) であった。その後 T_3U は上昇して、6 か月目に平均値は

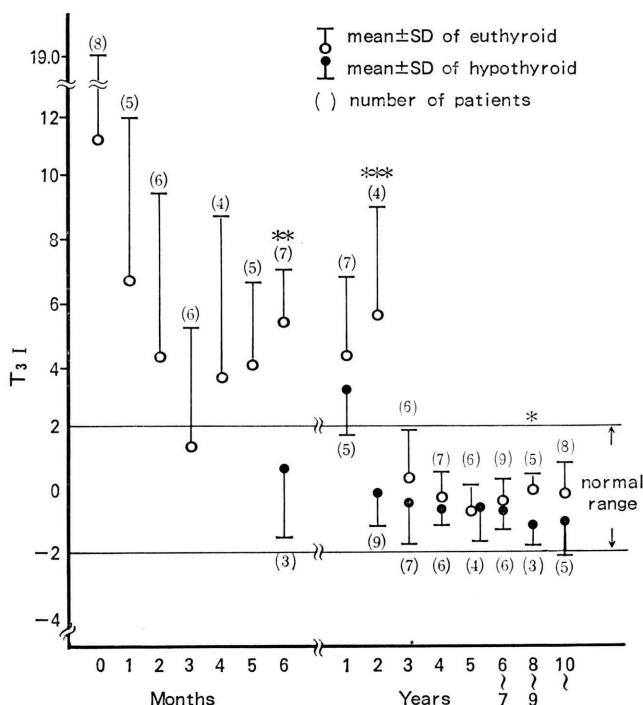


Fig. 2 Change of T₃ I values after ¹³¹I therapy.

(significance of euthyroid vs. hypothyroid *: 0.01 < p < 0.02, **: 0.001 < p < 0.01,

***: p < 0.001)

30.6% となり, 異常低値を示す症例は見られなかった. 1 年目以降 T₃U は再び漸減し, 8~9 年目には 4 例中 3 例 (75.0%) が異常低値を示した.

低下群の T₃U の平均値は ¹³¹I 治療前には正常群と同様に高く, 両群間に有意差を認めなかった. ¹³¹I 治療後 T₃U は漸減して, 4 か月目には 9 例中 7 例 (77.8%) が異常近値となり, 平均値は 22.6% と正常群に比し有意に低かった (0.01 < p < 0.00). その後 T₃U は上昇して 6 か月目に平均値は 24.9% と正常域内に入ったが, 正常群に比して有意に低値 (0.001 < p < 0.1) で, 9 例中 4 例 (44.4%) が未だ異常低値を示していた. 1 年目以降の T₃U は正常群と同様に再び漸減した.

5. TSH の経時的変化 (Fig. 4)

正常群の TSH は ¹³¹I 治療前には測定感度以下に抑制されていたが, 治療後徐々に上昇し, 4 か月目には 7 例中 2 例 (28.6%) が異常高値を示した. その後 TSH の平均値はいったん減少したが,

4 年目以降は再び上昇して平均値は 5~10 μU/ml の範囲の異常高値を変動した. しかし 10 年目以降は有意に減少 (0.02 < p < 0.05) して 8 例中 7 例が正常値を呈した.

低下群の TSH は ¹³¹I 治療後 4 か月目に測定された 6 例中 4 例 (66.7%) が異常高値を示したが, 正常群との間に有意差は認められなかった. 1 年目の TSH の平均値は正常上限値に近づいたが, 2 年目以降は 10 μU/ml 以上の高値を示した.

6. 抗マイクロゾーム抗体価の経時的変化

(Fig. 5)

抗マイクロゾーム抗体価の ¹³¹I 治療後の変動は低下群も正常群と良く一致し, 力価も両群間に差を認めなかった.

正常群の ¹³¹I 治療前の抗マイクロゾーム抗体価は 200~25,600 倍と高値を示したが, 治療後再び上昇して 2~4 か月目に頂値を示し, その後漸減した. 5 年目には平均値は最も低くなったが, 抗マ

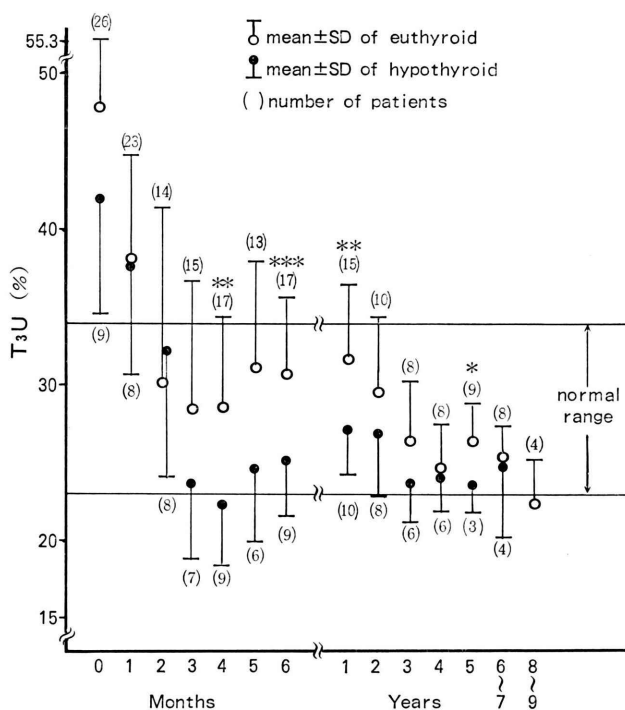


Fig. 3 Change of T_3 uptake values after ^{131}I therapy.
(significance of euthyroid vs. hypothyroid *: $0.02 < p < 0.05$, **: $0.01 < p < 0.02$, ***: $0.001 < p < 0.01$)

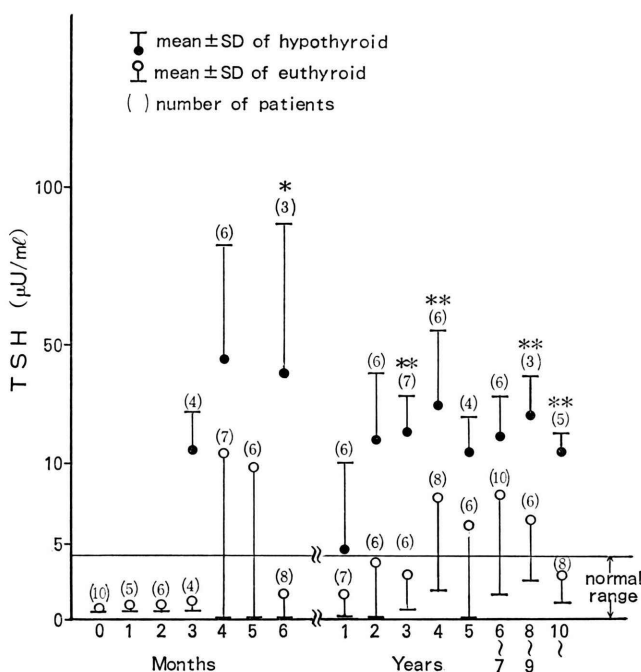


Fig. 4 Change of TSH values after ^{131}I therapy.
(significance of euthyroid vs. hypothyroid *: $0.01 < p < 0.025$, **: $p < 0.005$)

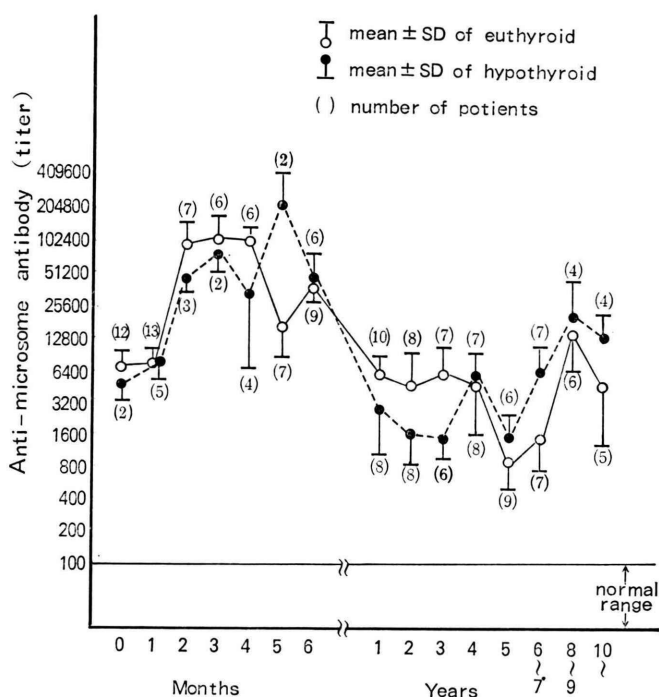


Fig. 5 Change of anti-microsome antibody values after ^{131}I therapy.

クロゾーム抗体価は 100~3,200 倍と依然と異常高値を示した。以降は再び上昇し、8~9 年では平均 6,400 倍を呈した。

IV. 考 察

^{131}I 治療時の年齢、性、甲状腺腫の大きさ、そして治療前の抗甲状腺剤の服用期間等の諸因子に、正常群と低下群との間で明らかな差を認めず、これらが晩発性甲状腺機能低下症の誘因になるとは考え難かった。

^{131}I 治療時の甲状腺重量は両群とも 30 グラム前後と比較的小さく、 ^{131}I 24 時間摂取率は 70% 前後、有効半減期は 6 日前後そして ^{131}I 治療量は正常群と低下群でのおおの、平均 141 MBq (3.8 mCi) および 137 MBq (3.7 mCi) と両群間に差はなかった。実際の吸収線量の平均はおおの 86 Gy および 84 Gy と比較的高い線量になったが、両群間に差は見られず、晩発性機能低下症の発生における線量依存性は、60~80 Gy で計画する限り低いと

推定された。

^{131}I 治療前の T_4I および T_3U は、いずれも正常群で低下群に比し高い傾向が見られたが有意差はなかった。そして ^{131}I 治療後、これらの値は両群とも、治療前の異常高値から治療後 4 か月まで急速に下降した。TSH は低下群の 66.7%、正常群の 28.6% が異常高値を示し、一過性甲状腺機能低下症となった。

^{131}I 治療後の経過において一過性に甲状腺機能が低下することは、良い治療効果を持たず現象であると云われている。Daac ら⁴⁾ や Solheim ら⁵⁾ は、早発性甲状腺機能低下症では機能低下に続く回復がないことを指摘している。Larsson らは 361 例中 6% に一過性甲状腺機能低下症を認めヨード摂取率も数か月間低下した事実を、そして Hagen らは低線量の ^{131}I 治療を行った 116 例中 3% に経験し、2~6 か月間 PBI が低下したことを報告している^{6,7)}。甲状腺機能低下時の T_4 および T_3 の値を連続的に観察した報告は少ないが、

Bellabarba らは 4 例について計測し、 T_4 は ^{131}I 治療後 1~4 か月間低値を示したが T_3 は正常範囲に止まったと述べている⁸⁾。Sawers らは 30 例の ^{131}I 治療症例のうち 17% に一過性甲状腺機能低下症を認め、 T_4 と TSH は良い逆相関を示したと報告しており⁹⁾、われわれの結果と一致している。これら一過性甲状腺機能低下症と晩発性甲状腺機能低下症との関連について言及した報告は見られない。 T_3U は正常群で 17.6% が 4 か月目に異常低値となり、6 か月では全例正常域に回復しているのに対し、低下群では 4 か月で 77.8% が異常低値となり、6 か月でも 44.4% が異常低値に止まり、最も両群の分離能に優れた指標となった。TBG のホルモンと結合していない free TBG capacity に注目し、さらに free thyroxine を含めて検討する必要があると考えられた。

抗マクロゾーム抗体価は正常群、低下群とも ^{131}I 治療後一過性に上昇した。TSH や TSA_b を含め抗マクロゾーム抗体が ^{131}I 治療後一過性に上昇するという現象は、いくつかの報告でみられる¹⁰⁻¹³⁾。 ^{131}I により甲状腺が破壊され、抗原が流出して免疫反応が増強されたものと推定されている。一過性の甲状腺機能低下から回復する機序としては、 ^{131}I により破壊された濾胞細胞の回復と、破壊されなかった細胞の過形成や肥厚などが考えられる。伴らは ^{131}I 治療後の寛解例の中には TSH レセプター抗体の活性高値を示す症例があり、残存甲状腺がこの抗体高値により刺激を受けて正常機能を保持している可能性があると推測している¹⁴⁾。今回の結果からも TSH にかわる甲状腺刺激物質の存在が示唆された。

^{131}I 治療後の晩発性甲状腺機能低下症の発生機序は、細胞核が被曝し細胞分裂が阻害されて細胞が死滅するとともに徐々に甲状腺機能が低下するとの推察が有力視されている。今回正常群に分類した症例も将来は低下群に移行する可能性もある。正常群であっても ^{131}I 治療後 2 年間は T_3 が異常高値を示すが抗甲状腺剤を必要とせず、その後は TSH が軽度の異常高値を呈するが甲状腺剤の補充を要さないという現象は、微妙なフィードバック

機構が生体機能の維持に関与していると考えられた。

V. ま と め

バセドウ病の ^{131}I 治療後の晩発性甲状腺機能低下症を早期に予知する検査指標と検査時期について検討し下記の結果を得た。

^{131}I 治療後 4 か月の TSH および T_3U の測定、そして 6 か月の T_3I 、 T_4I 、 T_3U の測定は正常群と低下群の分離能に優れ、予後の推定に役立つ。すなわち、正常群、低下群とも ^{131}I 治療後 4 か月まで T_4I および T_3U は下降し、TSH は正常群の 28.6%、低下群の 66.7% が異常高値となる。 T_3U は正常群の 17.6%、低下群の 77.8% が異常低値を呈し、血清学上は一過性甲状腺機能低下症となる。そして 6 か月の甲状腺機能は回復傾向を示し、正常群の T_3I は全例が異常高値に、また T_4I は半数弱が異常高値に達する。しかし低下群の T_4I は全例が正常範囲内に止まり、 T_3I も 3 割の症例が異常高値に達するに過ぎない。そして T_3U は低下群の半数弱が異常低値に止まるが、正常群で異常低値を示す症例はない。

文 献

- 1) Holm LE, Lundell G, Israelsson A, et al: Incidence of hypothyroidism occurring long after Iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J Nucl Med* **23**: 103-107, 1982
- 2) 土亀直俊, 吉井弘文, 中村郁夫, 他: ^{131}I による甲状腺機能亢進症の治療成績. *臨床放射線*, **28**: 589-593, 1983
- 3) 臼井敏明: 正常値計算法: 反復切断補助法における切断係数の選択. *臨床病理*, **29**: 319-322, 1981
- 4) Daae LN, Solheim DM: The early follow-up of ^{131}I -treatment of thyrotoxicosis. *Eur J Nucl Med* **5**: 199-203, 1980
- 5) Solheim DM, Daae LN: The early follow-up of ^{131}I -treatment of thyrotoxicosis. *Eur J Nucl Med* **8**: 185, 1983
- 6) Larsson LG: Studies on radioiodine treatment of thyrotoxicosis with special reference to the behaviour of the radioiodine tracer tests. *Acta Radiol (Suppl 126)*: 1-164, 1955
- 7) Hagen GA, Ouellette RP, Chapman EM: Comparison of high and low dosage levels of ^{131}I in the

- treatment of thyrotoxicosis. *N Engl J Med* **277**: 559-562, 1967
- 8) Bellabarba D, Benard B, Langlois M: Pattern of serum thyroxine, triiodothyronine and thyotropin after treatment of thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* **1**: 345, 1972
 - 9) Sawers JSA, Toft AD, Irvine WJ, et al: Transient hypothyroidism after iodine-131 treatment of thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* **50**: 226-229, 1980
 - 10) Connel JMC, Hiditch TE, McCruden DC, et al: Transient hypothyroidism following radioiodine therapy for thyrotoxicosis. *British J Radiology* **56**: 309-313, 1983
 - 11) Atkinson S, McGregor AM, Kendall-Taylor P, et al: Effect of radioiodine on stimulatory activity of Graves' immunoglobulins. *Clin Endocrinol* **16**: 537-543, 1982
 - 12) Mori T, Kriss JP: Measurements by competitive binding radioassay of serum anti-microsomal and anti-thyroglobulin antibodies in Graves' disease and other thyroid disorders. *J Clin Endocrinol* **33**: 688-698, 1971
 - 13) Bech K, Bliddal H, Siersbaek-Nielsen K, et al: Production of non-stimulatory immunoglobulins that inhibit TSH binding in Graves' disease after radioiodine administration. *Clin Endocrinol* **17**: 395-402, 1982
 - 14) 伴 良雄, 百溪尚子, 三村 孝, : 甲状腺学. 下田新一編, 日本醫事新報社, 東京, p. 147, 1984

Summary

Long-term Follow-up Study of I-131 Therapy for Graves' Disease —Index Associated with Late-onset Hypothyroidism—

Kiyoko KUSAKABE*, Keiko NAKANO*, Masako MAKI*, Yoshiko OHTA*,
Michiaki HIROE*, Akiko SHIGETA*, Shigeko KURIHARA**,
Sachiko KOIKE**, Reiko DEMURA** and Hiroshi DEMURA**

**Department of Radiology, **Department of Radioassay,
Tokyo Women's Medical College*

We have studied the follow-up of thyroid function in the patients with late-onset hypothyroidism and euthyroidism after I-131 therapy of hyperthyroidism.

Thirty three patients who did not need the thyroid treatment until ten years after I-131 therapy were classified as euthyroid group. And eleven patients who needed the thyroid supplement of thyroid hormone for late-onset hypothyroidism were classified as hypothyroid group.

Patients in both groups who required only a single dose of I-131 for successful treatment of hyperthyroidism had similar age, gland size, 24 hour I-131 uptake, pretreatment serum T₃ uptake level and T₄ concentration, and I-131 treatment dose.

Subclinical hypothyroidism occurred in 28.6% of euthyroid group and 66.7% of hypothyroid group four months after I-131 therapy. The levels of T₃ were recovered to higher than normal range at 6 months in euthyroid group, while the levels of T₃ were kept within the normal range in the seventy percent of hypothyroid group. Patients who were still lower in the level of T₃ uptake than normal range at 6 months had a higher incidence of late-onset hypothyroidism.

Our observation showed no significant difference in the course of follow-up studies after I-131 therapy between the patients with late-onset hypothyroidism and euthyroidism.

Key words: Graves' disease, ¹³¹I therapy, Late-onset hypothyroidism, Subclinical hypothyroidism.