

バセドウ病

<sup>131</sup>I 内用療法の手引き

日本甲状腺学会

日本甲状腺学会 臨床重要課題  
「バセドウ病<sup>131</sup>I内用療法の手引き」作成委員会

委員長	小西 淳二	杉田玄白記念公立小浜病院
委員	内村 英正	鎮日記念病院
	上條 桂一	上條内科クリニック
	田尻 淳一	田尻甲状腺クリニック
	中駄 邦博	北光記念病院放射線科
	中村 浩淑	浜松医科大学第二内科
	野口 靖志	野口病院
	浜田 昇	すみれ病院
	深田 修司	隈病院
	御前 隆	天理よろづ相談所病院
	吉村 弘	伊藤病院

# 序文

甲状腺中毒症を来す疾患には種々のものがありますが、中でもバセドウ病の頻度が最も多いことが知られています。バセドウ病の治療法として、抗甲状腺薬による薬物療法と<sup>131</sup>I内用療法、手術療法が挙げられます。我が国においても一時期は抗甲状腺薬による治療よりも、<sup>131</sup>I内用療法による治療が優先された時もあったようです。しかし、現在では抗甲状腺薬による治療が一般的ですが、欧米ではむしろ<sup>131</sup>I内用療法による治療が一般的です。この差違には民族的、歴史的な背景の違いに付け加えて、各国における医療保険制度の違いによる要因もあげられます。

我が国においても、この度バセドウ病に対する<sup>131</sup>I内用療法管理料の保険適応が認められたことにより、<sup>131</sup>I内用療法の治療頻度が高まることが考えられます。

日本甲状腺学会は社会貢献の一環として、社会的にインパクトがあり、国民の健康の増進に有益な甲状腺臨床に関する課題を検討し、それを克服するために、学会全体として取り組む臨床重要課題を設けています。バセドウ病の薬物療法に関しては、すでに「バセドウ病薬物治療のガイドライン」(中村浩淑委員長)が完成しています。「バセドウ病<sup>131</sup>I内用療法の手引き」の作成については小西淳二先生を委員長として委員の方々が約2年間に及ぶ検証・検討と、学会における多面的な多くの討議を基にして、ここようやく完成することになりました。このことは日本甲状腺学会の会員としても、大変嬉しい限りであり、本治療手引き書は日常臨床上で大変参考になるものと思われます。この手引き書は甲状腺専門医や内分泌代謝科の専門医のみならず、放射線科、核医学科を専攻する医師にも有意義なものになることが予想されます。

しかし、バセドウ病の<sup>131</sup>I内用療法の実施上で、まだ予見されない副作用に関する問題点や、ヨード摂取量の地域差による相違点、甲状腺機能低下に関する課題、医療経済上の利点・不利益など、未確認ないしは未解決の点も多くあるものと思われます。本治療手引き書を出発点として、版を改訂して行くことにより、優れた治療手引き書が完成されることが期待されます。

日本甲状腺学会理事長  
森 昌朋



# 目次

はじめに	i
1. $^{131}\text{I}$ 内用療法について	1
2. 適応と禁忌	5
補足事項 1) 将来妊娠を希望するバセドウ病患者さんへ	
(a) 妊娠を控える期間について	10
(b) TSH 受容体抗体 (TRAb) が高値の場合に注意を要する事項 —胎児ないし新生児甲状腺機能亢進症について—	15
補足事項 2) 甲状腺眼症の増悪について	22
3. $^{131}\text{I}$ 内用療法の実際	27
1) 治療前の準備	27
2) $^{131}\text{I}$ 投与量の決め方	33
3) 治療後の経過観察と再治療	42
4) 注意事項：空港などの放射線モニタ，ならびにショッピング センタなどの炎センサーのアラームについて	47
4. 外来治療のリスクについて	49
5. バセドウ病以外の甲状腺機能亢進症の $^{131}\text{I}$ 内用療法 —機能性結節性甲状腺腫の $^{131}\text{I}$ 内用療法	55
バセドウ病 $^{131}\text{I}$ 内用療法受入れ可能施設一覧	67



バセドウ病に対する治療法には薬物治療、アイソトープ治療、そして手術治療という3つの方法がある。このうちアイソトープ治療は甲状腺のヨウ素取り込み能を利用して、放射性のヨウ素 ( $^{131}\text{I}$ ) を特異的に甲状腺に集め、甲状腺濾胞細胞を破壊する放射線療法である。 $^{131}\text{I}$  の入ったカプセルを内服することで治療をおこなうので、 $^{131}\text{I}$  内用療法と呼ばれている。

バセドウ病に対する  $^{131}\text{I}$  の投与は、1941年から行なわれており、その有効性と安全性は確立されている。しかし、主として放射線に対する漠たる不安のために、わが国では未だに抗甲状腺薬による薬物治療が主流であり、 $^{131}\text{I}$  内用療法の適用例はごく限られている。1998年から13.5 mCiまでの  $^{131}\text{I}$  の外来投与が可能となったこと、また2004年より内用療法管理料が認められたことを契機に、 $^{131}\text{I}$  内用療法の有用性を再認識し、その活用を図るべく、日本核医学会、日本アイソトープ協会などより、治療医向けのガイドラインや患者さんへの手引きが刊行されている。

日本甲状腺学会では、「バセドウ病の薬物治療のガイドライン 2006」に続いて、実地医家およびバセドウ病患者を診る機会の多い内分泌・代謝科の医師、そして放射線科、核医学科の治療担当医向けに「バセドウ病  $^{131}\text{I}$  内用療法の手引き」を作成することになり、2004年秋に11名のメンバーからなる委員会が立ち上げられた。2年余にわたる討議と甲状腺学会でのご意見を踏まえて、ようやく「手引き」の取りまとめが終わり、出版に至った。

この「手引き」ではまず、どのようなときに  $^{131}\text{I}$  内用療法を勧めるべきか（適応と禁忌）、何歳から治療できるか、妊娠はいつから可能かなど、安全性と有効性について患者に説明できるよう、これまでに得られたエビデンスをまとめている。適応例の中でも、機能の正常化を目指し、正常機能を出来るだけ長く保つことを目標とする場合と機能低下症になっても早く機能亢進状態を是正することを目指す場合と、二つの考え方がある。また、新生児甲状腺機能亢進症の発症リスクとTSH受容体抗体との関連を述べ、このような視点から早めに専門医に任せるべき症例、甲状腺眼症のある場合の注意点などを挙げている。次いで、標準的な治療のプロトコールを記載した上で、外来治療のリスク、治療後のフォローアップと再治療の必要性、また晩発性機能低下症の検出と対応など、実地臨床上必要な事項をまとめている。最後に、バセドウ病以外の甲状腺機能亢進症として、プランマー病および多結節性甲状腺腫による甲状腺機能亢進症への応用についても述べられている。

この「手引き」が  $^{131}\text{I}$  内用療法の活用と一層の普及を促し、多くのバセドウ病患者の Quality of Life の改善に役立つことを祈念している。

日本甲状腺学会

「バセドウ病  $^{131}\text{I}$  内用療法の手引き」作成委員会

委員長 小西淳二

## 「バセドウ病<sup>131</sup>I内用療法の手引き」の構成

この「手引き」は5章から構成されている。それぞれの章は、「バセドウ病薬物治療のガイドライン2006」にならって、1. ポイント（ステートメントの内容を一目で把握できるように簡潔に箇条書きしたもの）、2. ステートメント（手引きの中心をなす部分で、エビデンスレベルと推奨グレードが付く）、3. ステートメントの根拠（ステートメントのもとになった根拠の提示）、4. 主要な臨床研究論文の紹介（エビデンスとした論文のうち特に重要なものを紹介）、5. 解説、6. 文献 から成っている。

各項目の担当責任者は下記のとおりである。

- |  |            |
|--|------------|
| 1. <sup>131</sup> I内用療法について  | 深田修司, 田尻淳一 |
| 2. 適応と禁忌   | 深田修司, 田尻淳一 |
| 補足事項1) 将来妊娠を希望するバセドウ病患者さんへ   |            |
| (a) 妊娠を控える期間について   | 中駄邦博, 御前 隆 |
| (b) TSH受容体抗体 (TRAb) が高値の場合に注意を要する事項<br>—胎児ないし新生児甲状腺機能亢進症について—                  | 浜田 昇, 上條桂一 |
| 補足事項2) 甲状腺眼症の増悪について  | 吉村 弘       |
| 3. <sup>131</sup> I内用療法の実際   |            |
| 1) 治療前の準備  | 吉村 弘, 浜田 昇 |
| 2) <sup>131</sup> I投与量の決め方   | 吉村 弘, 浜田 昇 |
| 3) 治療後の経過観察と再治療  | 吉村 弘, 浜田 昇 |
| 4) 注意事項: 空港などの放射線モニタ, ならびにショッピング<br>センタなどの炎センサーのアラームについて                       | 御前 隆       |
| 4. 外来治療のリスクについて  | 田尻淳一       |
| 5. バセドウ病以外の甲状腺機能亢進症の <sup>131</sup> I内用療法<br>—機能性結節性甲状腺腫の <sup>131</sup> I内用療法 | 田尻淳一       |

## 「バセドウ病<sup>131</sup>I内用療法の手引き」で用いられるエビデンスレベル

この「手引き」で用いられるエビデンスレベルおよび推奨グレードは下記のとおりで、「バセドウ病薬物治療のガイドライン2006」で用いられた基準をそのまま援用している。

- |        |  |
|--------|--|
| 【レベル1】 | 十分なメタアナリシスがある。                             |
| 【レベル2】 | 十分な randomized controlled trial (RCT) がある。 |
| 【レベル3】 | RCTはあるが、十分ではない。                            |
| 【レベル4】 | RCTはないが、ある程度しっかりした非ランダム化比較試験ないしコホート研究がある。  |
| 【レベル5】 | しっかりした非ランダム化比較研究ないしコホート研究がない。              |



## 「バセドウ病<sup>131</sup>I内用療法の手引き」で用いられる推奨グレード

- 【グレードA】 行うよう強く勧められる.
- 【グレードB1】 科学的根拠があり, 行うよう勧められる.
- 【グレードB2】 行うよう勧められるが, 十分な科学的根拠はない.
- 【グレードC1】 十分な科学的根拠はないが, 行うことを考慮してもよい.
- 【グレードC2】 科学的根拠がないので, 勧められない.
- 【グレードD】 行わないよう勧められる.

なお推奨の根拠が文献的エビデンスに基づくことができないものについては, 委員会での  
【コンセンサス】による。

## 用語の解説

### 放射線, 放射能に関する単位について

#### 【吸収線量】

1 rad (ラド) = 10 mGy (ミリグレイ), 1 Gy = 100 rad

#### 【等価線量】

β線およびγ線では生物学的効果を考慮するための線質係数が1であるから1 Sv (シーベルト) は1 Gy (グレイ) に等しい.

#### 【放射能】

1 mCi (ミリキュリー) ≒ 37 MBq (メガベクレル)

### 抗甲状腺薬

わが国で用いられている抗甲状腺薬には Methylmercaptoimidazole (MMI) または Thiamazole 【商品名 メルカゾール錠 (5 mg)】と Propylthiouracil (PTU) 【商品名 チウラジール錠 (50 mg)】プロパジール錠 (50 mg)】の2種類がある. 妊娠予定者および妊娠8週までを除いて, MMIを第一選択薬とすることが推奨されている. (バセドウ病薬物治療のガイドライン 2006)

### TSH受容体抗体 (TRAb)

バセドウ病における甲状腺機能亢進症は TSH 受容体に対する自己免疫現象により発症すると考えられており, TSH 受容体抗体 (TRAb) 値はバセドウ病の診断, 活動性の指標, 抗甲状腺薬中止時の寛解および再発の指標として応用されている. TRAb の測定法は TSH 受容体への結合活性を阻害率で測定する TBII (TSH Binding Inhibitor Immunoglobulin) と, 甲状腺刺激活性で測定する TSAb (Thyroid Stimulating Antibody) があるが, 通常 TRAb は TBII を意味する.

## 1. 測定原理について

TRAb 第 1 世代法と TRAb 第 2 世代法の測定原理は基本的には同じで、患者血清 TRAb は TSH 受容体への標識 TSH の結合を濃度依存性に阻害するが、その阻害率で算定する方法である。両者の違いは前者が可溶化した TSH 受容体を用いた one-step アッセイであるのに対して、後者は試験管壁ないしプレートに TSH 受容体を固相化して測定する two-step アッセイであることである。後者は患者血清中の bTSH 抗体などの干渉物質を除去することで感度が向上したため、「高感度法」とも呼ばれる。なお、TRAb 第 2 世代法にはブタ TSH 受容体を用いた方法とヒトリコンビナント TSH 受容体を用いた方法がある。TRAb 第 3 世代法では TRAb 第 2 世代法の標識 TSH の代わりに TSH 受容体に対するモノクローナル抗体：M22 を用いて測定する。M22 には甲状腺刺激活性と blocking 活性の両方が認められる。TSAb は患者血清をポリエチレングリコール処理して得られた免疫グロブリンを、ブタ培養甲状腺細胞に添加し、産生される cyclic AMP 量を指標に、甲状腺刺激活性を測定するバイオアッセイで測定される。

## 2. 基準値について

TRAb 第 1 世代法（㈱コスミックコーポレーション）：<10%

TRAb 第 2 世代法：TSH レセプター抗体 CT「コスミック」（㈱コスミックコーポレーション）：<10%

TRAb 第 2 世代法：TRAb ELISA「コスミック」（㈱コスミックコーポレーション）：<20%

TRAb 第 2 世代法：DYNOtest TRAb Human キット「ヤマサ」（ヤマサ醤油㈱）（WHO TSAb スタANDARDに準拠した標準曲線から国際単位で表示（IU/L）

基準値：<1.0 IU/L, 偽陽性 1.0 IU/L ~ 1.5 IU/L, 陽性 >1.5 IU/L

TRAb 第 2 世代法：LUMItest TRAb Human キット「ヤマサ」（ヤマサ醤油㈱）

基準値：<1.0 IU/L, 偽陽性 1.0 IU/L ~ 1.5 IU/L, 陽性 >1.5 IU/L

TRAb 第 3 世代法：TRAb 第 3 世代「コスミック」（㈱コスミックコーポレーション）：<1.0 IU/L

TSAb キット「ヤマサ」（ヤマサ醤油㈱）：<180%

## 3. 未治療バセドウ病および無痛性甲状腺炎における TSH 受容体抗体陽性率

TRAb 第 1 世代法：バセドウ病, 90%; 無痛性甲状腺炎, 4%

TRAb 第 2 世代法：バセドウ病, 99%; 無痛性甲状腺炎, 14%

TRAb 第 3 世代法：バセドウ病, 99%; 無痛性甲状腺炎, 7%

TSAb：バセドウ病, 90%; 無痛性甲状腺炎, 6%

## 4. 各種キットによる TRAb 測定値の関係

Kamijo<sup>1)</sup> は TRAb 第 1 世代法の 50% が TRAb 第 2 世代法の TRAb ELISA「コスミック」の 70%、DYNOtest TRAb Human キット「ヤマサ」の 10 IU/L、そして TRAb 第 3 世代法「コスミック」の 75% に相当すると報告している。

## 文 献

- 1) Kamijo K: TSH-receptor antibodies determined by the first, second and third generation assays and thyroid-stimulating antibody in pregnant patients with Graves' disease. Endocr J 2007; 54: 619-624.

# 1

## $^{131}\text{I}$ 内用療法について

### ポイント

- $^{131}\text{I}$ 内用療法は安全な治療法である。
- $^{131}\text{I}$ 内用療法は甲状腺機能亢進症を確実に是正できる。
- $^{131}\text{I}$ 内用療法を受けた患者は、将来甲状腺機能低下症になる可能性が高い。

### ステートメント

- [1] バセドウ病に対する  $^{131}\text{I}$  内用療法は 1941 年に米国において初めて臨床応用され、甲状腺機能亢進症を確実に是正できる治療法として、有効性、安全性が確立されている。【レベル4】
- [2]  $^{131}\text{I}$  内用療法を受けた患者は、将来甲状腺機能低下症になる可能性が高い。【レベル4】

### ステートメントの根拠

- [1] Saenger ら<sup>1)</sup> は、 $^{131}\text{I}$  内用療法を受けた甲状腺機能亢進症患者 35593 名（26 施設）を平均 8.2 年間、追跡調査し、癌や白血病が増えないことを報告した。同じグループ<sup>2)</sup> は、追跡調査期間を平均 21 年間と延ばし、同様に  $^{131}\text{I}$  内用療法によって癌や白血病の頻度が増えないことを再確認した。バセドウ病に対する  $^{131}\text{I}$  内用療法は、一定期間（6 ヶ月以上）後であれば、妊娠しても奇形や発癌の危険はなく、子孫への影響もない、安全な治療法である<sup>3)</sup>。
- [2] Sridama ら<sup>4)</sup> は、甲状腺重量によって  $^{131}\text{I}$  投与量を変えて検討したが、11 年後の甲状腺機能低下症は 76.1% と高率であった。甲状腺重量によって投与量を変更しても長期間経過すると甲状腺機能低下症の頻度は高い。

### 主要な臨床研究論文の紹介

#### Ron E, et al. 1998<sup>2)</sup>

Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. JAMA 1998; 280: 347-355

【目的】  $^{131}\text{I}$  内用療法を受けた甲状腺機能亢進症患者の癌死を評価する

【方法】 1946 年から 1964 年までに治療を受けた甲状腺機能亢進症患者 35593 名が Cooperative

Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study に登録された。91%はバセドウ病であり、79%は女性、65%が<sup>131</sup>I内用療法を受けた。3つの治療法後の Standardized cancer mortality ratios (SMRs: 実際の癌死数を推定癌死で割った比率で、数字が多いほど一般住民の推定癌死に比べて頻度が高いことを意味する) で比較した。

**【結果】** 1990年12月までに50.5%が死亡した。総癌死は、一般住民の推定癌死とほぼ同じであった(2950対2857.6)。それぞれの癌について検討すると、肺癌、乳癌、腎癌、甲状腺癌において一般住民の推定癌死と比較して癌死の頻度が少し増加していた。子宮癌と前立腺癌は一般住民の推定癌死と比較して癌死の頻度が減少していた。バセドウ病についていえば、総癌死は一般住民の推定癌死と差はなかったが(SMR 1.02)、乳癌、腎癌、甲状腺癌(SMR 2.08)において一般住民の推定癌死と比較して癌死の頻度が少し増加していた。しかし、これらの癌の頻度は、治療後4年の間にみられる現象であり、その後はみられない。機能性結節では、全癌死においてSMR 1.16と有意に増加していた。さらに機能性結節の場合、肺癌、乳癌、甲状腺癌において一般住民の推定癌死と比較して癌死の頻度が少し増加しており、その現象は5年以降もみられる。抗甲状腺薬でのみ治療を受けた患者は、治療1年以内に有意にSMR (1.31)が高かった。手術を受けた患者では、SMR 0.99と一般住民の推定癌死と差はなかった。<sup>131</sup>I内用療法を受けた患者では、全体の癌死(SMR 1.02)および甲状腺癌(SMR 3.94)を除いた特定の癌死においては有意の差はみられなかった。

**【結論】** 甲状腺機能亢進症や<sup>131</sup>I内用療法が総癌死の頻度を増加させているという証拠はなかった。<sup>131</sup>I内用療法後、甲状腺癌の頻度が増加していたが、死亡数は少なく、機能性結節が癌死の頻度を引き上げているように思える。機能性結節には、もともと甲状腺癌が存在していた可能性が高い。総合的にみれば、<sup>131</sup>I内用療法は甲状腺機能亢進症の治療としては安全であると考えられる。

**【コメント】** 現時点では、バセドウ病に対する<sup>131</sup>I内用療法は極めて安全であると考えて差し支えない。

## 解 説

### <sup>131</sup>I内用療法の現状と安全性

<sup>131</sup>I内用療法の効果は以下のように説明できる：放射性同位元素<sup>131</sup>Iはカプセルとして経口投与される。<sup>131</sup>Iは、甲状腺に集積して甲状腺濾胞細胞を破壊する。その結果、甲状腺が縮小し甲状腺機能亢進症が是正される。

アメリカでは、<sup>131</sup>I内用療法がバセドウ病治療の first choice になっている<sup>5,6)</sup>。我が国でも、既に50年以上の歴史があり、この治療法によって癌や白血病の増加などは報告されておらず、安全性は確立されている<sup>7)</sup>。しかし、我が国ではこの治療法を受ける患者は年間3000～4000例程度で<sup>8)</sup>、諸外国と比べて少ない。10 mCi 投与した場合、生殖腺への被ばくは推定方法により差はあるものの、28 mGy 程度である<sup>9)</sup>。この量は、注腸透視や腎盂造影のときの被ばくより少ない。この量で奇形児の生まれる確率は、0.005%であり、通常妊娠の0.8%に比較して非常に低い<sup>3)</sup> (p. 12, 「治療時の生殖腺線量」の項参照)。晩発性甲状腺機能低下症は副作用ではなく、治療効果と捉える医師が多い。<sup>131</sup>I

内用療法後、癌や白血病の頻度が増加することはなく<sup>1,2)</sup>、<sup>131</sup>I内用療法は安全な治療法と考えて良い。1998年6月から500 MBq (13.5 mCi) までなら外来で<sup>131</sup>Iの投与が可能になった。甲状腺機能亢進症状が非常に強い症例、重篤な合併症を有する症例、巨大な甲状腺腫を有する症例などを除けば、ほとんどの症例は外来で治療が可能である<sup>10)</sup>。ただし、巨大な甲状腺腫を有する症例でも患者が希望すれば、外来で分割投与することで対応できる。

## ■ 文献 ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■

- 1) Saenger EL, Thoma GE, Tompkins EA: Incidence of leukemia following treatment of hyperthyroidism. Preliminary report of the Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study. JAMA 1968; 205: 855-862
- 2) Ron E, Doody MM, Becker DV, et al.: Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. JAMA 1998; 280: 347-355
- 3) Graham GD, Burman KD: Radioiodine treatment of Graves' disease. An assessment of its potential risks. Ann Intern Med 1986; 105: 900-905
- 4) Sridama V, McCormick M, Kaplan EL, et al.: Long-term follow-up study of compensated low-dose <sup>131</sup>I therapy for Graves' disease. N Engl J Med 1984; 311: 426-432
- 5) Wartofsky L, Glinioer D, Solomon B, et al.: Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. Thyroid 1991; 1: 129-135
- 6) AACE Thyroid Task Force: American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. Endocr Pract 2002; 8: 457-469
- 7) Konishi J, Iida Y, Kasagi K, et al.: Radiation Therapy for Graves' disease in Japan. In: Radiation and the Thyroid, ed by Nagatak S, p. 68-84, Excerpta Medica, Tokyo, 1989
- 8) (社) 日本アイソトープ協会医学・薬学部会全国核医学診療実態調査専門委員会：第5回全国核医学診療実態調査報告書。RADIOISOTOPES 2003; 52: 389-446
- 9) Robertson JS, Gorman CA: Gonadal radiation dose and its genetic significance in radioiodine therapy of hyperthyroidism. J Nucl Med 1976; 17: 826-835
- 10) 田尻淳一：バセドウ病に対する外来放射性ヨード治療：安全性および短期治療成績について。核医学 2005; 42: 115-122



## ポイント

- $^{131}\text{I}$  内用療法の適応は、以下のステートメントに記載されている場合である。
- 妊婦、妊娠している可能性がある女性、授乳婦は禁忌である。
- 18 歳以下は、原則として禁忌である。

## ステートメント

[1]  $^{131}\text{I}$  内用療法の適応は以下のような場合である。 $^{131}\text{I}$  内用療法を考慮した場合は、速やかに甲状腺専門医に相談または紹介する。 **グレードA** **コンセンサス**

### 【絶対的適応】

☞ 以下の場合で手術治療を希望しないとき

- ・抗甲状腺薬で重大な副作用が出たとき（重大な副作用とは、無顆粒球症、重症肝炎などをいう）
- ・MMI、PTU ともに副作用で使用できないとき

### 【相対的適応】

- ・抗甲状腺薬治療や手術治療を希望しないとき
- ・抗甲状腺薬で寛解に入らず、薬物治療の継続を希望しないとき
- ・手術後にバセドウ病が再発したとき
- ・甲状腺機能亢進症を確実に治したいとき
- ・甲状腺腫を小さくしたいとき
- ・心臓病、肝臓病、糖尿病などの慢性疾患をもっているとき

[2]  $^{131}\text{I}$  内用療法が禁忌と考えられるのは以下の場合である。 **グレードA** **コンセンサス**

### 【絶対的禁忌】

- ・妊婦、妊娠している可能性のある女性、近い将来（6ヶ月以内）妊娠する可能性がある女性
- ・授乳婦

### 【相対的禁忌】

- ・原則として 18 歳以下
- ・重症バセドウ病眼症

## ステートメントの根拠

- [1]  $^{131}\text{I}$  内用療法と手術の適応は、共通するところが多い。特に、 $^{131}\text{I}$  内用療法が適するものとしては、①手術後にバセドウ病が再発したとき、②抗甲状腺薬治療や手術を望まないとき、③心臓病や肝臓病などの慢性疾患をもっているときである。 $^{131}\text{I}$  内用療法と手術の共通する適応をもつときは、両者の長所・短所に加え、患者の年齢、妊娠の可能性、甲状腺腫の大きさ、合併症などを考慮して、どちらを選択するか患者と相談して決めることが望ましい。薬物療法以外の治療を考慮した場合は、速やかに甲状腺専門医に相談もしくは紹介すべきである。
- [2] 妊婦や妊娠の可能性のある女性に  $^{131}\text{I}$  内用療法を行ってはいけない。また、 $^{131}\text{I}$  内用療法後 6 ヶ月間は避妊することが求められている。当然のことながら、6 ヶ月以内の妊娠を計画している女性も禁忌である。 $^{131}\text{I}$  内用療法後どれくらいの期間がたてば妊娠可能かについてはガイドラインにより異なる。日本核医学会では 4 ヶ月間の避妊を勧告している<sup>1)</sup>。また、日本甲状腺学会編「バセドウ病薬物治療のガイドライン 2006」においても、 $^{131}\text{I}$  内用療法後 4 ヶ月間の避妊は妥当であるとしている<sup>2)</sup>。その根拠は、日本甲状腺学会編「バセドウ病薬物治療のガイドライン 2006」を参照していただきたい。しかし、本ガイドラインでは  $^{131}\text{I}$  内用療法後 6 ヶ月間の避妊を採用した (p. 10, 補足事項 1) a 項参照)。実際、 $^{131}\text{I}$  内用療法後に妊娠した報告例<sup>3)</sup>、妊娠初期に気付かず  $^{131}\text{I}$  内用療法を受けた報告例<sup>4)</sup> をみても奇形の頻度の増加はない。
- ただし、 $^{131}\text{I}$  内用療法後 1 年間ほどは一過性甲状腺機能低下症に陥りやすいことが知られている<sup>5)</sup>。甲状腺機能が落ち着かない場合には、 $^{131}\text{I}$  内用療法後 1 年間は妊娠を控えることが望ましいであろう。
- [3] 小児に対して、何歳から  $^{131}\text{I}$  内用療法を行って良いかという問題に関しては、治療例数が少ないためエビデンスに乏しい。そこで、 $^{131}\text{I}$  内用療法ではないが、チェルノブイリ原発事故を例にとると、放射線被ばく年令と甲状腺癌発生の関係をみた場合、0～3 歳時に被ばくした小児に甲状腺癌の発生の発生が最も高く、14 歳までリスクが高まる<sup>6,7)</sup>。被ばく年令が 18 歳でも、甲状腺癌の発生率が高いという報告もある<sup>8)</sup>。また、頭頸部外部照射による甲状腺癌発生相対危険率は、照射年齢が 0～5 歳、5～10 歳、10～15 歳の時、それぞれ 9.0、5.4、1.8 と言われている<sup>9)</sup>。しかし、原発事故、頸部放射線外照射と  $^{131}\text{I}$  内用療法を比較することは現実的ではなく、無理があると思われる。
- 確かに、小児バセドウ病に対する  $^{131}\text{I}$  内用療法を受けた症例数は、アメリカにおいてさえ多くはなく、 $^{131}\text{I}$  内用療法後に長期経過観察したものは 1000 例程度である<sup>9)</sup>。Read らは、小児バセドウ病に対して  $^{131}\text{I}$  内用療法を行い 116 名の経過を 36 年間みたが、悪性腫瘍や白血病になった症例はなく、妊娠、出産も問題はなかったと報告している<sup>10)</sup>。わが国においては最近、ようやく小児バセドウ病に対する  $^{131}\text{I}$  内用療法の短期治療成績が報告されはじめた<sup>11,12)</sup>。 $^{131}\text{I}$  内用療法を受けた小児で甲状腺癌になった症例はこれまでに 4 例報告されている<sup>9)</sup>。この 4 人中 3 人は低用量で、残り一人は中等量である (5 歳時に 50  $\mu\text{Ci/g}$  投与、9 歳時に 5.4 mCi 投与、11 歳時に 1.25 mCi 投与、16 歳時に 3.2 mCi 投与)。一方、150  $\mu\text{Ci/g}$  以上が投与された場合、甲状腺癌の危険性は増加しないといわれている<sup>9)</sup>。実際に大量投与症例における甲状腺癌発生の報告例はない。



その理由としては<sup>131</sup>I大量投与により残存甲状腺組織がより少量となり癌の発生母地が減少することによると考えられる。甲状腺以外の悪性腫瘍の発生頻度については、小児における<sup>131</sup>I内用療法の症例数が少ないため、報告はない。海外の代表的なガイドライン、教科書では、小児パセドウ病の<sup>131</sup>I内用療法について、明確に禁忌と記載しているものはない<sup>13-17</sup>。10歳以下、特に5歳以下は<sup>131</sup>I内用療法を行う場合、気をつけるように記載しているものが、一つだけみられた<sup>14</sup>。この記載は、チェルノブイリ原発事故後の小児甲状腺癌急増を考慮したためである。

長崎、広島の前爆被ばく後、原発事故後、小児期の頸部放射線照射と治療による<sup>131</sup>I内用療法との大きな違いは、甲状腺への被ばく線量である。長崎、広島での被ばく者の甲状腺被ばくは、大半は0.1 Gy以下である<sup>18</sup>（前爆放射線に含まれている中性子に対する係数は10なので0.1 Gy = 1 Svである）。Drozdovitchらは、チェルノブイリ原発事故での甲状腺被ばく量を計算したところ、最高では1 Gyを超すことを報告した<sup>19</sup>。すなわち、ほとんどは1 Gy以下である。頸部外照射の場合、30-40 Gyであり、皮膚、皮下組織があるため甲状腺への被ばく量はもっと少ない量である。一方、<sup>131</sup>I内用療法の場合、甲状腺被ばく量は80-100 Gy以上であり、前爆被ばく、原発事故、頸部外照射に比べて大量の甲状腺被ばく量になる。前爆被ばく者、原発事故被ばく者、頸部外照射既往者に甲状腺癌の発生頻度が増加するのに反し、<sup>131</sup>I内用療法後では甲状腺癌の発生頻度が増加しない理由は、このような被ばく量の違いや、線量率の違いなどによると考えられる。以上を考慮に入れると、10歳以上なら、他の治療法が出来ない場合にはやむを得ず<sup>131</sup>I内用療法が行われることは正当化されるかもしれない。

しかし、今回の手引きでは、原則として18歳以下は禁忌とする立場をとった。実際に若年者に<sup>131</sup>I内用療法を行う場合は、甲状腺癌の発生の危険性を小さくするため、大量の放射性ヨードを用いるべきである。

## 解説

### <sup>131</sup>I内用療法を勧めるとき

<sup>131</sup>I内用療法の適応は、ステートメントに記載した。実地医家が<sup>131</sup>I内用療法を考慮した場合、その地域で<sup>131</sup>I内用療法を行っている施設に依頼する必要がある（p. 67, <sup>131</sup>I内用療法受入れ可能施設一覧を参照）。その際には、まず甲状腺専門医に相談または紹介して<sup>131</sup>I内用療法の適応か否かを判断してもらうことが望ましい。

### <sup>131</sup>I内用療法が適さない場合

妊婦は絶対的禁忌である。授乳婦の場合、断乳できれば<sup>131</sup>I内用療法を行うことができる。小児の場合、何歳から<sup>131</sup>I内用療法を行うかについては現時点ではエビデンスがない。しかし、小児に対して<sup>131</sup>I内用療法を行った報告をみる限りでは、甲状腺癌を含む悪性疾患の頻度が増加したという事実はない<sup>9,10</sup>。さらに米国では、小児にも積極的に<sup>131</sup>I内用療法を行う傾向になってきている<sup>20</sup>。しかしながら、現時点では、原則として18歳以下には<sup>131</sup>I内用療法を避けることが望ましいであろう。小児に対しては抗甲状腺薬で治療を開始するのが通常のやり方であり、薬物治療で治らない場合、副作用などで薬物治療ができない場合、手術を拒否した場合などに限って、<sup>131</sup>I内用療法を考慮すべきである。

## ■ 文献 ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■

- 1) 森 豊, 日下部きよ子, 池窪勝治, 他: 甲状腺癌およびバセドウ病の放射性ヨード治療におけるガイドライン. 核医学 2005; 42: 17-32
- 2) 日本甲状腺学会編: アイソトープ治療, バセドウ病薬物治療のガイドライン 2006. 南江堂, 東京, p. 18, 2006
- 3) Hayek A, Chapman EM, Crawford JD: Long term results of treatment of thyrotoxicosis in children and adolescents with radioactive iodine ( $^{131}\text{I}$ ) for hyperthyroidism. N Engl J Med 1970; 283: 949-953
- 4) Stoffer SS, Hamburger JI: Inadvertent  $^{131}\text{I}$  therapy for hyperthyroidism in the first trimester of pregnancy. J Nucl Med 1976; 17: 146-149
- 5) Aizawa Y, Yoshida K, Kaise N, et al.: The development of transient hypothyroidism after iodine-131 treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease: prevalence, mechanism and prognosis. Clin Endocrinol (Oxf) 1997; 46: 1-5
- 6) Nikiforov Y, Gnepp DR, Fagin JA: Thyroid lesions in children and adolescents after the Chernobyl disaster: implications for the study of radiation tumorigenesis. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 9-14
- 7) Blackburn DJ, Michel LA, Rosiere A, et al.: Occurrence of thyroid papillary carcinoma in young patients. A Chernobyl connection? J Pediatr Endocrinol Metab 2001; 14: 503-506
- 8) Buldakov LA, Gus'kova AK: [15 years after the accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant.] Radiats Biol Radioecol 2002; 42: 228-233 (Russian)
- 9) Rivkees SA, Sklar C, Freemark M: The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3767-3776
- 10) Read CH Jr, Tansey MJ, Menda Y: 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 4229-4233
- 11) 小川尚洋, 合志和人, 田尻淳一: 18 才以下のバセドウ病に対する放射性ヨード治療. 日本小児科学会雑誌 (印刷中)
- 12) 大江秀美, 深田修司, 窪田純久, 他: 若年バセドウ病に対する放射性ヨード治療成績について. 日本内分泌学会誌 82: 285; 2006
- 13) AACE Thyroid Task Force: American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. Endocr Pract 2002; 8: 457-469
- 14) Brown R, Larsen PR: Thyroid gland development and disease in infant and children. In: The Thyroid and Its Diseases, ed by DeGroot LJ, www.thyroidmanager.org
- 15) Lafranchi SH, Hanna CE: Graves' disease in the neonatal period and childhood. In: Werner & Ingbar's The Thyroid, ed by Braverman LE, Utiger RD, the 9th ed, p. 1056, Lippincott Williams &

Wilkins, Philadelphia, 2005

- 16) Singer PA, Cooper DS, Levy EG, et al.: Treatment Guidelines for Patients with Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *JAMA* 1995; 273: 808–812
- 17) Leech NJ, Dayan CM: Controversies in the management of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49: 273–280
- 18) Imaizumi M, Usa T, Tominaga T, et al.: Radiation dose-response relationships for thyroid nodules and autoimmune thyroid diseases in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors 55-58 years after radiation exposure. *JAMA* 2006; 295: 1011–1022
- 19) Drozdovitch VV, Goulko GM, Minenko VF, et al: Thyroid dose reconstruction for the population of Belarus after the Chernobyl accident. *Radiat Environ Biophys* 1997; 36: 17–23
- 20) Rivkees S: Radioactive iodine use in childhood Graves' disease: Time to wake up and smell the I-131. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4227–4228

## 補足事項 1) 将来妊娠を希望するバセドウ病患者さんへ

### (a) 妊娠を控える期間について

#### ポイント

- ▶ バセドウ病の  $^{131}\text{I}$  内用療法後の避妊期間は 6 ヶ月間とするのが合理的と思われる。

#### ステートメント

- [1] 甲状腺機能亢進症に対する  $^{131}\text{I}$  内用療法は 50 年以上の歴史のある安全性の確立された治療である。生殖可能年齢の女性が治療後、一定の期間避妊すれば、その後不妊、または妊娠における早流産、出生児の奇形、悪性腫瘍、遺伝子障害などのリスクは  $^{131}\text{I}$  内用療法を受けなかった場合と比較して増加しない事が示されている。【レベル4】
- [2]  $^{131}\text{I}$  内用療法後の避妊期間に影響する因子として 1)  $^{131}\text{I}$  の体内における減衰、2)  $^{131}\text{I}$  による生殖線の被ばくのダメージからの回復、及び 3) 治療後の甲状腺機能の安定の 3 つが考えられる。
- [3] 海外のガイドラインや勧告・代表的教科書・総説など  $^{131}\text{I}$  内用療法を受けた女性患者を対象とした retrospective かつ non-randomized ではあるが引用される事の多い論文において、推奨されている治療後の避妊期間は 6 ヶ月である。しかし、主題の性質上、当然といえば当然であるが、甲状腺機能亢進症の  $^{131}\text{I}$  内用療法後に妊娠を避けるべき期間をどの程度にすれば良いかを前向きに検討した RCT は存在せず、厳密にはレベル 1-4 に相当するエビデンスはない。【レベル5】
- [4]  $^{131}\text{I}$  の体内における十分な減衰と、生殖線の被ばくのダメージからの回復には 6 ヶ月程度の期間が必要と考えられる。その時点で甲状腺機能が安定していることも必須であり、治療後 6 ヶ月経過しても甲状腺機能が不安定な場合には安定するまで更に妊娠を待つ必要がある。【コンセンサス】

#### ステートメントの根拠

##### $^{131}\text{I}$ 内用療法後の妊娠の結果に関する報告

- [1] 甲状腺機能亢進症、甲状腺分化癌に対して  $^{131}\text{I}$  内用療法を受けた生殖可能年齢の女性が妊娠した場合<sup>1,2)</sup> と、成人となる前に  $^{131}\text{I}$  内用療法を受けた若年女性が生産後に妊娠した場合<sup>3)</sup> の結果に関しては比較的大きな retrospective study があり、 $^{131}\text{I}$  内用療法によって不妊、児の先天性奇形や遺伝子病、早産・死産・異常分娩などのリスクは増加しないと報告されている。
- [2] バセドウ病の  $^{131}\text{I}$  内用療法を受けた女兒の追跡調査に関しては、米国 Iowa 大学で 1953-1973 年に治療を受けた 116 名の女兒（治療時の年齢 3 歳 7 ヶ月 - 19 歳 9 ヶ月）のうち、98 名に関してのデータが 2001-2002 年の調査で明らかになり、甲状腺癌や白血病の発症は認めなかった。これ

らの母親から出生した児に何らかの先天性異常は3.2%に認められたが、通常の妊娠で予期される数字、3-4%と何ら変わりはなかった<sup>4)</sup>。

### 体内からの減衰

- [1] <sup>131</sup>I 内用療法後の生殖腺の被ばくの主たるソースとなるのは血液と尿である。生殖腺への被ばくを減らすためには、治療後数日間は水分を多めに摂取して十分な尿量を確保するのが望ましい。
- [2] 2001年に出版された International Commission on Radiological Protection (ICRP) Publication 84 では、生殖可能年齢の女性が妊娠して胎児の甲状腺がヨード摂取能を獲得するようになる妊娠12-14週の時点で、母体内における<sup>131</sup>Iの放射線量は0.03 MBqを超えないように、また、臓器が形成される以前の胎児の被ばく線量は1 mGyを超えないように勧告されている<sup>5)</sup>。1 mGyという線量は自然放射能によるそれとほぼ同等であり、胎児における発癌などのリスクはおおよそ2万分の1とされている。文献やガイドラインに引用される事多い Administration of radioactive substances advisory committee (ARSAC) の勧告も、ICRP Publication 84 をふまえて<sup>131</sup>I 内用療法後の避妊期間については従来の1998年勧告の4ヶ月から最新の2006年勧告では6ヶ月に変更された<sup>6)</sup>。
- [3] 単純な計算では外来で使用できる上限の500 MBqの<sup>131</sup>Iを投与された場合に、有効半減期を6日とすると15半減期である90日以上経過すれば母体内の放射線量は0.03 MBqを下回る事になるが、有効半減期は更に長くなる場合もあり、上記の6ヶ月が尊重されるべきと考えられる。

### 生殖腺への影響について

- [1] 卵子は基本的に分裂しないので、卵巣に対する放射線の影響は精巣よりも少ないと考えられる。甲状腺機能亢進症で平均5 mCiの<sup>131</sup>I内用療法を受けた人口全体における先天性遺伝子障害の増加率は0.00028%と算出されている<sup>7)</sup>。また、全ての甲状腺機能亢進症の患者が<sup>131</sup>Iで治療された場合の出生時欠損は4%から4.0003%に増加すると計算されている<sup>7)</sup>。これらの値は極めて小さく、<sup>131</sup>I内用療法の安全性を支持するものといえる。
- [2] 卵巣はagingのみられる臓器で、甲状腺分化癌に対して<sup>131</sup>I内用療法を受けた女性患者409例でその後の卵巣機能を検討した報告<sup>8)</sup>では、40歳未満に比べて40歳以上の患者では無月経や不妊など卵巣機能への影響が認められたとされているが、体内の挙動や投与量が大きく異なるので、甲状腺機能亢進症の治療にそのままあてはまる事はないと思われる。
- [3] 男性の避妊期間に関するデータは極めて少ないが、6ヶ月以上期間をおけば精子の置換と成熟がすすみ、被ばくの影響は無視できるとする考えが一般的である<sup>9)</sup>。Ceccarelliらは17例のパセドウ病と2例の中毒性腺種の男性患者を対象として、<sup>131</sup>I内用療法後の精巣への吸収線量をMIRD法(次頁解説参照)と熱ルミネセンス線量計で測定し、精巣の超音波検査や精液の解析を合わせて行った結果、<sup>131</sup>I内用療法による胚細胞やLeydig細胞への影響は極めて軽度であるとしている<sup>10)</sup>。

### 甲状腺機能の安定化に関して

- [1] 米国核医学会のガイドラインでは、治療後の患者の状態が安定するまで妊娠させないようにと記載され<sup>11)</sup>、甲状腺機能亢進症は治療後6ヶ月としている。
- [2] Werner & Ingbar's The Thyroid, 9th edition では<sup>131</sup>I 内用療法後の甲状腺機能が安定するまでの期間を6ヶ月間<sup>9)</sup>、引用される頻度の多い Kaplan らの総説では治療後甲状腺機能の安定化までの期間を3-6ヶ月<sup>12)</sup>としている。但し、北米では一回の<sup>131</sup>I 内用療法で3ヶ月後にはFT4が正常化ないし低下する事を目標にする事が多い。日本では北米に比べ<sup>131</sup>I の投与量が少ない傾向にあり、甲状腺の機能の安定には6ヶ月以上要する事も多いのが現状と思われる。治療後6ヶ月の時点で甲状腺機能が安定していない場合は安定するまで更に妊娠は控えて頂き、必要に応じて再治療も検討するのが妥当であろう。
- [3] 以上の事より、<sup>131</sup>I 内用療法後の避妊期間を6ヶ月とするのが妥当と考えられる。

### 補足事項 治療時の生殖線線量

#### ステートメント

資料により幅はあるものの、推定生殖線線量は<sup>131</sup>I 370 MBq あたり 15-107 mSv 程度である。これは永久的不妊を起こす閾値5-7 Sv を十分下回っており、奇形発生リスクも一般の妊娠に比べて本治療法による増加は有意とはいえない。

#### 解説

放射性医薬品を投与された人体の各臓器の吸収線量の推定には、一般にMIRD法が用いられ、以下に紹介する3種類の試算でも採用されている。これはもともと米国核医学会の Medical Internal Radiation Dose 委員会が開発した方法であり、その後も同委員会により何回か改定が加えられてきた<sup>13)</sup>。日本人の被ばく線量の推定にあたっては標準対象者が白人男性と設定されていることに留意し、補正を行なった方が精密である(体格の小さな人ほど甲状腺から生殖腺までの距離が近くなる)。また、MIRD法では線源となる臓器に放射性医薬品が均一に分布するという仮定が入っていることや、治療効果による体内動態の変化が考慮されていない点にも注意が必要である。

**【試算1】** 前述の米国核医学会のガイドライン<sup>11)</sup> に引用されている、ICRP Publication 53<sup>14)</sup> の表(p. 278)によれば吸収線量は：<sup>131</sup>I の投与量1 MBq 当り卵巣には0.42 mSv とあり、37 MBq (1 mCi) あたりに直すと1.52 mSv である。同様に、精巣には：<sup>131</sup>I 37 MBq あたり  $0.026 \times 37 = 0.96$  mSv となる。なお、この試算では甲状腺重量20 g、甲状腺24時間放射性ヨード摂取率55%、有効半減期6.3日、体重70 kg と仮定しており、有機化されたヨードからの線量や破壊による体内動態の変化は考慮していない。

**【試算2】** Robertson and Gorman の論文<sup>15)</sup> には2.8 mGy/37 MBq という記載がある。

**【試算3】** わが国で販売されている放射性医薬品「ヨウ化ナトリウムカプセル」の添付文書には、“生殖腺”という表現で10.7 mGy/37 MBq との記載がある。ソースになっている邦文論文<sup>16)</sup> では治療量の<sup>131</sup>I を投与された実際の症例における外部測定データをもとに体内動態を推定

している点が、診断用に微量投与された際と同様の挙動を仮定している試算1と異なる。また、試算2と比べても約3倍と多い。しかし、この量でも370 MBq投与時の放射線被ばくによる奇形発生の危険度の増加は0.016%で、通常妊娠での発生率0.8%<sup>17)</sup>に比較してわずかであり、影響は有意でない。

ちなみに標準的な検査手技で行なわれた注腸透視と腹部CTによる卵巣の被ばくも資料によって様々であるが、一般的には10-20 mSv、5-10 mSv程度とされている。

## 解説

### 避妊指示期間中（<sup>131</sup>I内用療法後6ヶ月以内）に妊娠したとき

<sup>131</sup>I内用療法後6ヶ月は避妊を指示していても、偶然に妊娠することが起こりうる。このような事態に遭遇したときの対応は、実地臨床上、重要な問題である。もし、この期間に妊娠したとしても生まれてくる児に奇形の危険性が増すという証拠はないこと<sup>15,17)</sup>を患者および家族に十分説明する。また、この期間中に妊娠したことを理由に人工流産を勧める医学的根拠はない<sup>18)</sup>。しかし、最終的にどのような対応をするかは、患者および家族の希望が優先されるべきである。

また、注意深い問診を行い、<sup>131</sup>I内用療法前に妊娠反応で陰性であったとしても、妊娠初期（妊娠反応にも出ない時期）、妊娠に気づかず<sup>131</sup>I内用療法を行うことは起こりうる。もし、この期間に妊娠したとしても生まれてくる児に奇形が増えたという報告はないが<sup>19)</sup>、甲状腺機能低下症の児が生まれる可能性はあることを説明する。たとえ、児に甲状腺機能低下症があったとしても、母親の甲状腺機能を正常に保っていれば、通常の観察では問題となる児は生まれにくいこと<sup>20)</sup>をきちんと説明すべきである。しかし、最終的にどのような対応をするかは患者および家族の希望が優先されるべきである。

## 文献

- 1) Hayek A, Chapman EM, Crawford JD: Long-term results of treatment of thyrotoxicosis in children and adolescents with radioactive iodine. N Engl J Med 1970; 283: 949-953
- 2) Casara D, Rubello D, Saladini G, et al.: Pregnancy after high therapeutic doses of iodine-131 in differentiated thyroid cancer: potential risks and recommendations. Eur J Nucl Med 1993; 20: 192-194
- 3) Schlumberger M, De Vathaire F, Ceccarelli C, et al.: Exposure to radioactive iodine-131 for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients. J Nucl Med 1996; 37: 606-612
- 4) Read CH Jr, Tansey MJ, Menda Y: A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89: 4229-4233
- 5) International Commission On Radiological Protection: Pregnancy in Medical Radiation. ICRP

- Publication 84, Ann ICRP, 30, No. 1, 2001
- 6) Administration of Radionuclide Substances Advisory Committee: Notes for guidance on the clinical administration of radiopharmaceuticals and use of sealed radioactive sources. March 2006
  - 7) Harbert JC, Wi Eckelman WC, Neumann RD: Nuclear Medicine. Diagnosis and Therapy. p. 951–973, Thiema Medical Publishers, Inc., New York, 1996
  - 8) Vini L, Hyer S, Al-Saadi A, et al.: Prognosis for fertility and ovarian function after treatment with radioiodine for thyroid cancer. *Postgrad Med J* 2002; 78: 92–93
  - 9) Bravemen LE, Utiger RD: Werner & Inbar's Thyroid 9th ed, p. 677–681, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005
  - 10) Ceccarelli C, Canale D, Battisti P, et al.: Testicular function after <sup>131</sup>I therapy for hyperthyroidism. *Clin Endocrinol* 2006; 65: 446–452
  - 11) Meier DA, Brill DR, Becker DV, et al.: Society of Nuclear Medicine. Procedure guideline for therapy of thyroid disease with iodide-131. *J Nucl Med* 2002; 43: 856–861
  - 12) Kaplan MM, Meier DA, Dworkin HJ: Treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 205–223
  - 13) MIRD Committee of Society of Nuclear Medicine. MIRD dose estimate Report No. 5. *J Nucl Med* 1975; 16: 857
  - 14) International Committee on Radiation Protection (ICRP). Publication 53. p. 275–278, NY Pergamon Press, New York, 1987
  - 15) Robertson JS, Gorman CA: Gonadal radiation dose and its genetic significance in radioiodine therapy of hyperthyroidism. *JNM* 1976; 17: 826–835
  - 16) 三枝健二：甲状腺機能亢進症患者 <sup>131</sup>I 治療量投与後の経時的全身計測と吸収線量の評価。日医放誌 1974; 34: 404–415
  - 17) Graham GD, Burman KD: Radioiodine treatment of Graves' disease. An assessment of its potential risks. *Ann Internal Med* 1986; 105: 900–905
  - 18) Ross DS: Radioiodine in the treatment of hyperthyroidism. UpToDate <http://www.uptodate.com>
  - 19) Stoffer SS, Hamburger JI: Inadvertent <sup>131</sup>I therapy for hyperthyroidism in the first trimester of pregnancy. *J Nucl Med* 1976; 17: 146–149
  - 20) Matsuura N, Konishi J: Transient hypothyroidism in infants born to mothers with chronic thyroiditis — a nationwide study of twenty-three cases. The Transient Hypothyroidism Study Group. *Endocrinol Jpn* 1990; 37: 369–379



## (b) TSH 受容体抗体 (TRAb) が高値の場合に注意を要する事項 —胎児ないし新生児甲状腺機能亢進症について—

### ポイント

- ▶  $^{131}\text{I}$  内用療法後には TRAb が上昇することが多いが、通常のパセドウ病では、治療数ヶ月以降の妊娠で新生児甲状腺機能亢進症の発症率が高くなることはない。
- ▶  $^{131}\text{I}$  内用療法後の妊娠で新生児甲状腺機能亢進症の発症が懸念されるのは、術後再発例などパセドウ病の病勢が強いもの（注釈1）である。
- ▶  $^{131}\text{I}$  内用療法後の妊娠で TRAb 高値が持続している場合、最も注意を要するのは胎児甲状腺機能亢進症である。
- ▶ 将来妊娠を希望しているパセドウ病患者で、TRAb が高値の場合（注釈2）、2年以内の妊娠を希望しているのであれば現時点では、 $^{131}\text{I}$  内用療法以外の治療法を選択したほうが良いとする意見もある。特に TRAb 値が治療によってもまったく低下する傾向が見られない難治性の症例の場合は、 $^{131}\text{I}$  内用療法は避けることが望ましい。

### ステートメント

- [1]  $^{131}\text{I}$  内用療法後には TRAb が上昇するので  $^{131}\text{I}$  内用療法後の妊娠では新生児甲状腺機能亢進症の発症率が高くなる可能性が懸念されているが、通常のパセドウ病では、 $^{131}\text{I}$  内用療法後数ヶ月以内の妊娠でなければ新生児甲状腺機能亢進症の発症率は高くない。【レベル4】 ◀コンセンサス▶
- [2]  $^{131}\text{I}$  内用療法後の妊娠で新生児甲状腺機能亢進症の発症が予測されるのは、術後再発例などパセドウ病の病勢の強いもの（注釈1）である。【レベル4】 ◀コンセンサス▶
- [3]  $^{131}\text{I}$  内用療法後の妊娠で、妊娠中も TRAb 高値が持続した場合、最も注意を要するのは胎児甲状腺機能亢進症である。【レベル4】 ◀コンセンサス▶
- [4] TRAb が高値であっても、妊娠中には TRAb が低下してくることが多いので、新生児甲状腺機能亢進症発症の心配はそれほどない。しかし、妊娠中 TRAb が低下してくるかどうかを予測する方法がないので、将来妊娠を希望しているパセドウ病患者で、TRAb が高値の場合（注釈2）、2年以内の妊娠を希望しているのであれば現時点では、 $^{131}\text{I}$  内用療法以外の治療法を選択したほうが良いとする意見がある。【レベル4】 【グレードB2】
- [5] TRAb が高値で2年以内の妊娠を希望している場合でも、 $^{131}\text{I}$  内用療法は可能であるが、その場合妊娠中の TRAb 値の変動を注意深く観察し、妊娠20週の時点で TRAb が高値（第一世代 TRAb 値が50%以上）であれば、甲状腺専門医と産婦人科医が慎重に経過をみていく必要がある。【レベル4】 【グレードB1】
- [6] 将来妊娠を希望しているパセドウ病患者で、TRAb 値が高く、治療によってもまったく低下する傾向が見られない難治性の症例の場合は、 $^{131}\text{I}$  内用療法は避けることが望ましい。【レベル4】 【グレードB1】

- 注釈**
- ここで言う“バセドウ病の病勢の強いもの”とは、長期間抗甲状腺薬を続けていても抗甲状腺薬が減量できず（例えばチアマゾール 20 mg/日以上、プロピルチオウラシル 450 mg/日以上）、同時に TRAb が高値を持続する（例えば、第一世代 TRAb が 60%以下に低下していかない）ものである。未治療の状態で甲状腺腫が大きく、FT3、FT4、および TRAb が著しく高値を呈する症例に <sup>131</sup>I 内用療法を行った場合、新生児バセドウ病の発症頻度が高くなるかどうかは分かっていない。
  - 一概に TRAb の絶対値で表現するのは難しい。その理由は、バセドウ病の治療経過や状況で TRAb 値の持つ意味が異なるからである。TRAb と胎児ないし新生児甲状腺機能亢進症との関係について分かっているのは、妊娠 20 週以降で第一世代 TRAb の値が 50%以上の場合にはリスクがあると言うことだけである<sup>1-3)</sup>。TRAb は未治療の時点で高値であっても、一般的には抗甲状腺薬治療で低下してくる。さらに妊娠時 TRAb が高値であっても、妊娠が進むにつれて TRAb は低下してくる。したがって、未治療の時点で TRAb 値では具体的な値を挙げることはできない。強いて言えば、少なくとも 6 ヶ月以上抗甲状腺薬治療を続けた時点で、第一世代 TRAb が高値のもの、たとえば 50%以上のものは注意を要すると考えてよいであろう。ただし、甲状腺刺激抗体〈TSAb〉が陰性ないし低値の場合、リスクは低い<sup>1,4)</sup>。  
なお、TSH 受容体抗体とその測定法、各種のキットによる測定値の関係については用語の解説 (p. iii) を参照。

## ステートメントの根拠

### [1] [2]

<sup>131</sup>I 内用療法後には TRAb が上昇する<sup>5)</sup>ので、<sup>131</sup>I 内用療法後の妊娠では新生児甲状腺機能亢進症の発症率が上がることが予想される<sup>6,7)</sup>。浜田らは、平成 12 年に <sup>131</sup>I 内用療法後妊娠したバセドウ病患者 46 名、63 妊娠について分析し、難治症例の <sup>131</sup>I 内用療法後には新生児甲状腺機能亢進症の発症頻度が高いことを報告した<sup>8)</sup>。しかし、他の論文では <sup>131</sup>I 内用療法と新生児甲状腺機能亢進症発症との関連については、ほとんど問題にされていない。浜田らがまとめた症例は、わが国では妊娠を希望するバセドウ病患者に対する <sup>131</sup>I 内用療法は禁忌と考えられていた頃の症例で、手術後の再発例や活動性が高い治療困難例が多く、そのために新生児甲状腺機能亢進症の発症頻度が高かった可能性がある。この成績を受けて、わが国から二つの報告がなされた。田尻は、<sup>131</sup>I 内用療法後の 33 妊娠について分析を行ったところ、新生児甲状腺機能亢進症の発症は一例にも見られず、妊娠時第一世代 TRAb が 50%以上であった症例でも出産時には全例で TRAb が低下していたことから、通常の <sup>131</sup>I 内用療法後の妊娠においては新生児甲状腺機能亢進症の発症頻度は高くなく、TRAb が高値の症例でも <sup>131</sup>I 内用療法を選択できるとしている<sup>9)</sup>。また吉村は、<sup>131</sup>I 内用療法後の妊娠で新生児甲状腺機能亢進症が見られるのは、術後再発例などバセドウ病の病勢の強いものに多く、<sup>131</sup>I 内用療法後数ヶ月以内に妊娠しなければ新生児甲状腺機能亢進症の発症率は高くない、新生児甲状腺機能亢進症の発症は <sup>131</sup>I 内用療法よりもバセドウ病の病勢が関係するのではないかとしている<sup>10)</sup>。

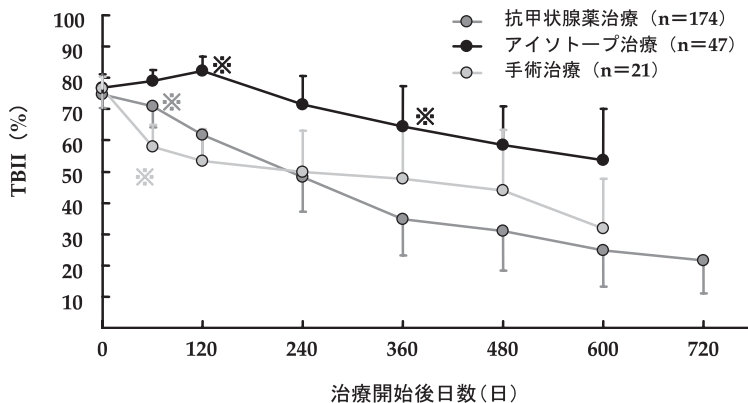
### [3] [4] [5]

TRAb 高値のバセドウ病患者の抗甲状腺薬治療、手術治療、アイソトープ治療後の第一世代 TRAb 値の変動を観察してみると、抗甲状腺薬治療後、手術治療後は 2 ヶ月で TRAb 値は有意に下がってくるが、アイソトープ治療後は 4 ヶ月で逆に有意に上昇し、一年を過ぎて低下しはじめ、

TRAb が 50% 以下になってくるのは 2 年以降である (図 1)<sup>11)</sup>。アイソトープ治療後は、他の治療に比較して TRAb が上昇し、TRAb の低下に時間がかかる症例が多いと思われる。アイソトープ治療後に TRAb が上昇した状態で妊娠しても、多くの場合は妊娠が進むにつれて TRAb 値は安全域に低下するが、まれに TRAb 値が妊娠中も持続して高い症例がみられる。従って、妊娠 20 週までに再度 TRAb を測定し、リスクを評価する<sup>12-14)</sup>。この場合、最も注意を要するのは胎児甲状腺機能亢進症である。アイソトープ治療後の妊娠では、TRAb が高値を持続していても、母親の甲状腺は機能亢進にはならず胎児甲状腺のみが機能亢進になってしまう。従って、妊婦の TRAb 値が高い場合は、甲状腺専門医と産婦人科医が慎重に経過をみていくことが必須である<sup>15,16)</sup>。アイソトープ治療後は、抗甲状腺薬治療中の妊娠のように母親の甲状腺機能を指標に胎児甲状腺機能亢進症を治療することができないが<sup>17)</sup>、胎児甲状腺機能亢進症の発症が強く疑われる場合、胎児の甲状腺機能を的確に把握できる専門産婦人科医との密接な協力が得られれば、死産などに至ることなく無事出産は可能である<sup>18-23)</sup>。たとえば胎児の甲状腺機能が亢進であっても母親に胎盤通過性のある抗甲状腺薬を投与すれば、胎児の甲状腺機能はコントロールできるはずであるし、抗甲状腺薬の投与により、母親が機能低下になっても T4 製剤を補充すればよい<sup>21-23)</sup>。また無顆粒球症の既往があって抗甲状腺薬が使用できない場合でも Kubota らの論文<sup>24)</sup>のごとく母親にヨード剤<sup>25)</sup>と適当量の T4 製剤を併用して投薬すれば、無事出産は可能である。ただしこの場合、胎児の甲状腺機能はコントロールできても新生児の一過性甲状腺機能亢進症の発症は防ぐことができないかも知れない。しかし新生児の一過性甲状腺機能亢進症の治療は、胎児の甲状腺機能亢進のコントロールと比較して遙かに容易である。

TRAb が高値の場合、アイソトープ治療後一年間は TRAb が上昇し、TRAb の低下は治療後 2 年以上になることが多い。現時点では、妊娠中に TRAb が低下するかどうかを予測する手段はない。従って、将来妊娠を希望しているバセドウ病患者で TRAb が高値の場合、2 年以内の妊娠を希望しているのであればアイソトープ以外の治療法を選択したほうが良いとする意見もある。特に TRAb 値が治療によってもまったく低下する傾向が見られない難治性の症例で将来妊娠を希望している場合は、アイソトープ治療は避けることが望ましい。

図 1



## 主要な臨床研究論文の紹介

### 浜田 昇, 他 2000<sup>8)</sup>

将来妊娠を希望するバセドウ病患者に対するアイソトープ治療. 日本内分泌学会雑誌 2000; 76: 109

【目的】 将来妊娠を希望するバセドウ病患者に対して  $^{131}\text{I}$  内用療法をして問題はないか.

【対象】 伊藤病院における 1988–1998 年のバセドウ病合併妊娠例（約 5000 例）中,  $^{131}\text{I}$  内用療法後に妊娠した 46 例,  $^{131}\text{I}$  内用療法時年齢  $28.8 \pm 7.3$  (SD) 歳, 妊娠時年齢  $34.7 \pm 4.1$  (SD) 歳, 46 例中 25 例 (54.3%) は術後再発例.

【結果】 妊娠の転帰と胎児の異常; 46 例で 63 妊娠あり, うち 11 妊娠が人工中絶を受けている. 人工中絶例を除いた 43 例 52 妊娠中, 早産なし, 外表奇形なし, 自然流産 8 妊娠 (15.7%) であったが, 新生児バセドウ病を 5 妊娠 (9.6%) で認めた. 新生児バセドウ病を発症した例は, 5 例中 3 例が術後再発例で,  $^{131}\text{I}$  内用療法前の TRAb が高値例であった.  $^{131}\text{I}$  内用療法前第一世代 TRAb 高値例で新生児バセドウ病を出産した 4 例と機能正常児を出産した 4 例の比較してみると (表 1), 正常児を出産した症例は,  $^{131}\text{I}$  内用療法による甲状腺腫の縮小度が大きく妊娠中に TRAb が低下したが, 新生児バセドウ病を発症した例では, 妊娠中も TRAb 値は変化しなかった. TRAb 高値例では,  $^{131}\text{I}$  内用療法後 TRAb が 50% 以下になってくるのは  $^{131}\text{I}$  内用療法後 2 年以降であった.

表 1  $^{131}\text{I}$  内用療法前 TRAb 高値例, 新生児バセドウ病出産 4 例と機能正常児出産 4 例の比較

	新生児バセドウ	正 常	有意差	
TBII 値 (%)	$^{131}\text{I}$ 内用療法前	75.7 (平均値)	77.8	NS
	妊娠時	63.3	47.2	NS
	出産時	65.8	26.7	$P < 0.05$
	妊娠中の変化率	101.4	57.9	$P < 0.01$
治療後妊娠までの期間 (日)	1126	681	NS	
術後再発	3 例	1 例	NS	
治療前の甲状腺腫の大きさ (g)	87.5	73.6	NS	
$^{131}\text{I}$ 投与量 (mCi/g)	0.41	0.19	NS	
$^{131}\text{I}$ 投与回数	2.8	1.7	NS	
$^{131}\text{I}$ 内用療法による甲状腺腫の縮小度	0.5	2.0	$P < 0.05$	
出産時, 抗甲状腺薬服用中	3 例	4 例	NS	

【結論】 1. 新生児バセドウ病出産例は,  $^{131}\text{I}$  内用療法前 TRAb 高値であり, 甲状腺腫の大きさ,  $^{131}\text{I}$  に対する反応性などからみても, もともと持っているバセドウ病の活動性が高い症例であったと考えられる. 2. TRAb 高値の場合は新生児バセドウ病の頻度が高くなる可能性がある. 2 年以内の妊娠を希望する場合は他の治療法を選択したほうが安全である.

田尻淳一 2005<sup>9)</sup>

RI 治療後の妊娠における新生児バセドウ病. 日本内分泌学会雑誌 2005; 81: 113

- 【目的】** 浜田らは、<sup>131</sup>I 内用療法後に妊娠したバセドウ病では約 10% に新生児バセドウ病がみられるので、注意を要すると報告したが、特殊な症例が含まれている可能性がある。通常のバセドウ病の <sup>131</sup>I 内用療法後にも新生児バセドウ病の発症頻度は高いのか、TRAb 高値例は注意が必要なのかを検討した。
- 【対象】** 1998.1 ~ 2005.5 のバセドウ病合併妊娠 197 例中、<sup>131</sup>I 内用療法後に妊娠した 33 例。妊娠時年齢 31.3 ± 4.0 歳 (24 ~ 42 歳)、発症から <sup>131</sup>I 内用療法までの期間 37.0 ± 50.1 ヶ月 (2 ~ 204 ヶ月)、<sup>131</sup>I 内用療法から妊娠までの期間 23.0 ± 15.0 ヶ月 (3 ~ 59 ヶ月)。
- 【結果】** 妊娠の転帰と胎児の異常; 33 例 (35 妊娠) 中、人工流産なし、早産なし、外表奇形なし、自然流産 3 例 (8.6%)、先天性甲状腺機能低下症 1 例で新生児バセドウ病は一例にも見られなかった。第一世代 TRAb の変動は、<sup>131</sup>I 内用療法前; 39.9 ± 26.4% (0.1 ~ 94.2%)、50% 以上例 11 例、妊娠時; 27.2 ± 26.7% (0 ~ 83.0%)、50% 以上例 6 例、妊娠後期; 17.0 ± 14.5% (0.1 ~ 47.3%)、50% 以上例なし。妊娠時に TRAb が 50% を超えていた 6 症例でも妊娠が進むにつれて TRAb は低下し、妊娠後期には全例 50% 以下 (平均 27%) になった。
- 【結論】** 通常のバセドウ病の <sup>131</sup>I 内用療法後では新生児バセドウ病の発症頻度は高くなかった。通常、<sup>131</sup>I 内用療法前に TRAb 高値であっても <sup>131</sup>I 内用療法を選択できる。

## 解 説

バセドウ病の <sup>131</sup>I 内用療法後には、TRAb が上昇する<sup>5)</sup>。一方、バセドウ病妊婦の TRAb は、胎盤を通過し胎児の甲状腺を刺激する。TRAb が高値の場合は、新生児甲状腺機能亢進症を発症させることもある<sup>6,7)</sup>。これらのことから <sup>131</sup>I 内用療法後の妊娠では新生児甲状腺機能亢進症の発症率が高くなる可能性が懸念される。しかし、文献的にみると、<sup>131</sup>I 内用療法後は母親の甲状腺機能が正常にコントロールされていても TRAb が高値であれば新生児甲状腺機能亢進症の児が生まれることがあるという報告があるくらいで<sup>26)</sup>、<sup>131</sup>I 内用療法と新生児甲状腺機能亢進症発症との関連については、ほとんど問題にされていない。むしろこれから妊娠を希望する女性は、<sup>131</sup>I 内用療法の良い候補者であると言われている<sup>27)</sup>。

わが国で <sup>131</sup>I 内用療法後の妊娠で新生児甲状腺機能亢進症の発症が問題視されるきっかけになったのは、浜田らの報告である。平成 12 年の第 73 回日本内分泌学会総会で <sup>131</sup>I 内用療法後妊娠したバセドウ病患者 46 名、63 妊娠について分析し、難治症例の <sup>131</sup>I 内用療法後には新生児甲状腺機能亢進症の発症頻度が高いことを報告した<sup>8)</sup>。しかし、浜田らがまとめた症例は、わが国ではまだ妊娠を希望するバセドウ病患者に対する <sup>131</sup>I 内用療法が禁忌と考えられていた頃の症例で、手術後の再発例や活動性が高い治療困難例が多く、そのために新生児甲状腺機能亢進症の発症頻度が高かった可能性がある。その後の報告はこの解釈を支持している<sup>9,10)</sup>。

新生児甲状腺機能亢進症の発症には出産時の TRAb 高値が関係していることは間違いない。したがって、TRAb 高値例の妊娠には注意を要するのであるが、妊娠初期に TRAb が高値であっても、妊

妊娠月数が進むにつれて TRAb 値は低下してくることが多い。<sup>131</sup>I 内用療法後は、他の治療に比較して TRAb が上昇し、TRAb の低下に時間がかかる症例が多いため新生児甲状腺機能亢進症の発症が懸念されているが、<sup>131</sup>I 内用療法後 TRAb 高値の状態でも妊娠しても、妊娠中には TRAb が低下してくることが多く、ほとんどの場合問題はない。しかし、個々の患者で妊娠中に TRAb が低下するかどうかを予測する方法は分かっていないので、TRAb 高値の患者に <sup>131</sup>I 内用療法を行っても問題はないとは言いきれない。このようなことから、将来妊娠を希望する TRAb 高値の患者を目の前にしたとき、<sup>131</sup>I 内用療法を行って良いかどうかを判断するのは、困難である。現時点では、このような状況を患者に説明して治療法を決めていくという方法が、一番実際的ではないかと思われる。

ただ非常に活動性の高い場合、妊娠中も TRAb 高値が持続する可能性があるため、<sup>131</sup>I 内用療法を避けることが望ましい。この場合は、PTU で甲状腺機能のコントロールが可能であれば、PTU で妊娠中も治療を継続するということになる<sup>28)</sup>。しかし、抗甲状腺薬が使えない場合、あるいは MMI は使っても甲状腺機能のコントロールに多量の MMI が必要な場合は、手術治療ということになるであろう<sup>29)</sup>。

## ■ 文献 ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■

- 1) Matsuura N, Konishi J, Fujieda K, et al.: TSH-receptor antibodies in mothers with Graves' disease and outcome in their offspring. *Lancet* 1988; 1: 14-17
- 2) Momotani N: Fetal and neonatal thyrotoxicosis. Practical diagnosing methods and treatment, International Proceedings, The 12th International Congress of Endocrinology, Lisbon, 2004: p. 263-267
- 3) Skuza KA, Sills IN, Stene M, et al.: Prediction of neonatal hyperthyroidism in infant born to mothers with Graves disease. *J Pediatr* 1996; 128: 264-267
- 4) Tamaki H, Amino N, Aozawa M, et al.: Universal predictive criteria for neonatal overt thyrotoxicosis requiring treatment. *Am J Perinat* 1988; 5: 152-158
- 5) Atkinson S, McGregor AM, Kendall-Taylor P, et al.: Effect of radioiodine on stimulatory activity of Graves' immunoglobulin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982; 16: 537-543
- 6) McKenzie MJ, Zakarija M: Fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH receptor antibodies. *Thyroid* 1992; 2: 155
- 7) Clavel S, Madec AM, Bornet H, et al.: Anti TSH-receptor antibodies in pregnant patients with autoimmune thyroid disorder. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 1003-1008
- 8) 浜田 昇, 百溪尚子, 吉村 弘, 他: 将来妊娠を希望するバセドウ病患者に対するアイソトープ治療. *日本内分泌学会雑誌* 2000; 76: 109
- 9) 田尻淳一: RI 治療後の妊娠における新生児バセドウ病. *日本内分泌学会雑誌* 2005; 81: 113
- 10) 吉村 弘: I-131 内用療法後における新生児バセドウ病と TRAb. *日本内分泌学会雑誌* 2005; 81: 271
- 11) 浜田 昇: 妊娠, 出産の管理, 研修医・実地医家のためのパーフェクトナビ. 甲状腺疾患診療診断と治療社, 東京, p. 64, 2004

- 12) Chopra IJ: Fetal and neonatal hyperthyroidism. *Thyroid* 1992; 2: 161–163
- 13) Heckel S, Favre R, Schlienger JL, et al.: Diagnosis and successful in utero treatment of a fetal goitrous hyperthyroidism caused by maternal Graves' disease. *Fetal Diagn Ther* 1997; 12: 54–58
- 14) Burrow GN: The management of thyrotoxicosis in pregnancy. *N Engl J Med* 1985; 313: 562–565
- 15) Smith C, Thomsett M, Choong C, et al.: Congenital thyrotoxicosis in premature infants. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 371–376
- 16) Wallace C, Couch R, Ginsberg J: Fetal thyrotoxicosis: A case report and recommendations for prediction, diagnosis, and treatment. *Thyroid* 1995; 5: 125–128
- 17) Momotani N, Noh J, Oyanagi H, et al.: Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. Optimal regimen for fetal thyroid status. *N Engl J Med* 1986; 315: 24–28
- 18) Porreco RP, Bloch CA: Fetal blood sampling in the management of intrauterine thyrotoxicosis. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 509–512
- 19) Wenstrom KD, Weiner CP, Williamson RA, et al.: Prenatal diagnosis of fetal hyperthyroidism using funipuncture. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 513–517
- 20) Hadi HA, Strickland D: Prenatal diagnosis and management of fetal goiter caused by maternal Graves' disease. *Am J Perinatol* 1995; 12: 240–242
- 21) Heckel S, Favre R, Schlienger JL, et al.: Diagnosis and successful in utero treatment of a fetal goitrous hyperthyroidism caused by maternal Graves' disease. A case report. *Am J Perinatol* 1995; 12: 240–242
- 22) Hatjis CG: Diagnosis and successful treatment of fetal goitrous hyperthyroidism caused by maternal Graves disease. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 837–839
- 23) Polak M, Leger J, Luton D, et al.: Fetal cord blood sampling in the diagnosis and the treatment of fetal hyperthyroidism in the offsprings of a euthyroid mother, producing thyroid stimulating immunoglobulins. *Ann Endocrinol (Paris)* 1997; 58: 338–342
- 24) Kubota S, Ohye H, Sasaki I, et al.: Successful use of iodine and levothyroxine to treat Graves' disease in a pregnant patient with allergy to antithyroid drugs and high thyrotropin-binding inhibitor immunoglobulin after radioiodine therapy. *Thyroid* 2005; 15: 1373–1376
- 25) Momotani N, Hisaoka T, Noh J, et al.: Effects of iodine in thyroid status of fetus versus mother in treatment of Graves' disease complicated by pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 738–744
- 26) Smith CM, Gavranich J, Cotterill A, et al.: Congenital neonatal thyrotoxicosis and previous maternal radioiodine therapy. *BMJ* 2000; 320: 1260–1261
- 27) Kaplan MM, Meier DA, Dworkin HJ: Treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 205–223
- 28) 特殊なバセドウ病患者 1. 妊婦・授乳婦, バセドウ病薬物治療のガイドライン 2006, 日本甲状腺学会編, 南江堂, 東京, p. 117, 2006
- 29) Takamura Y, Nakano K, Uruno T, et al.: Changes in serum TSH receptor antibody (TRAb) values in patients with Graves' disease after total or subtotal thyroidectomy. *Endocr J* 2003; 50: 595–601

## 補足事項 2) 甲状腺眼症の増悪について

### ポイント

- $^{131}\text{I}$  内用療法によってバセドウ病眼症の新たな発症、または悪化がみられることがある。
- 上記の理由より、活動性および重症のバセドウ病眼症患者では、眼症の治療を優先する。
- 甲状腺機能低下症はバセドウ病眼症を増悪させる可能性があるため、 $^{131}\text{I}$  内用療法後は甲状腺機能低下症を避ける。
- 喫煙は  $^{131}\text{I}$  内用療法後の眼症を悪化させる可能性がある。

### ステートメント

- [1]  $^{131}\text{I}$  内用療法によってバセドウ病眼症が新たに発症、または悪化する可能性が報告されている。  
【レベル2】
- [2] 複視、眼痛、視力低下、著明な眼球突出や眼瞼腫脹を有する患者では眼症治療をまず行い、眼症が落ち着いてから  $^{131}\text{I}$  内用療法を行う。【レベル5】 【グレードB2】
- [3]  $^{131}\text{I}$  内用療法後の甲状腺機能低下症もバセドウ病眼症悪化の要因になる可能性が報告されているため、 $^{131}\text{I}$  内用療法後の甲状腺機能低下症を可能な限り避ける。【レベル2】 【グレードB1】
- [4]  $^{131}\text{I}$  内用療法後の眼症悪化の因子としては喫煙があり、喫煙者には禁煙を指導する。  
【レベル4】 【グレードB1】

### ステートメントの根拠

- [1] 現在のところ多数例で行われた RCT は 2 つある<sup>1,2)</sup>。いずれも軽症の眼症、または眼症のない患者での検討であるが、 $^{131}\text{I}$  内用療法後にバセドウ病眼症が悪化したと報告している。これに対して悪化しないという報告もあるが<sup>3,4)</sup>、RCT でないこと、対象症例が少ないなどの問題点がある。現在のところは悪化させようことを考慮して対処するのがよいと考えられる。  
バセドウ病眼症が  $^{131}\text{I}$  内用療法後に悪化する機序としては、現在 2 つの説がある。一つは  $^{131}\text{I}$  内用療法数ヶ月後にみられる TRAb の上昇が、眼症を悪化させるというもので、もう一つは  $^{131}\text{I}$  内用療法後にしばしばみられる甲状腺機能低下症が眼症を悪化させるという説である<sup>5-7)</sup>。この甲状腺機能低下症による悪化は TSH の上昇によるのか、T<sub>4</sub>、T<sub>3</sub> の低下によるのかは不明である。Tallstedt の報告では甲状腺機能低下症発症が予想されるときには予防的に T<sub>4</sub> 製剤を投与しているが、それでも有意に  $^{131}\text{I}$  内用療法後に眼症が悪化したと報告しており、TRAb の上昇と甲状腺機能低下症の両者が作用している可能性は残っている。  
また、眼症を悪化させないためにステロイド治療が有効であったという報告もあるが<sup>2,8)</sup>、この



説はまだコンセンサスを得ていないので、すべての患者に行うのは時期尚早と考えられる。

- [2]  $^{131}\text{I}$  内用療法後に眼症が悪化したという研究は、軽症または眼症のない患者での検討であり、重症眼症例での検討は見あたらない。軽症または眼症のない患者で  $^{131}\text{I}$  内用療法が眼症を悪化させるという報告がある以上、重症眼症患者では眼症の治療を優先するか、抗甲状腺薬治療、手術を選ぶ方が無難であろう。
- [3] 先に述べたように、甲状腺機能低下症が眼症を悪化させるという説があるので<sup>5-7)</sup>、 $^{131}\text{I}$  内用療法後の甲状腺機能低下症は極力避けるべきである。これを避けるためには  $^{131}\text{I}$  内用療法数ヶ月間は抗甲状腺薬と T4 製剤の併用療法も一つの方法である。
- [4] Bartalena は  $^{131}\text{I}$  内用療法後に非喫煙者では 68 例中 4 例 (5.9%)、喫煙者では 82 例中 19 例 (23.2%) で眼症の悪化を認めたと報告している (P = 0.007)。喫煙は眼症そのものの悪化因子として知られており、禁煙を勧めた方がよいであろう<sup>9)</sup>。

## 主要な臨床研究論文の紹介

### Tallstedt L, et al. 1992<sup>1)</sup>

Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. N Engl J Med 1992; 326: 1733-1738

【目的】 抗甲状腺薬、手術、 $^{131}\text{I}$  内用療法の治療によってバセドウ病眼症の悪化がみられるか検討。

【方法】 RCT. バセドウ病患者 168 名を対象に、年齢によって 2 群に分けた。I 群：20～34 歳：54 例、II 群：35～55 歳：114 例。I 群は 18 ヶ月 MMI 40 mg と T4 の併用療法 (27 例)、または手術 (術後は T4 投与、27 例) にランダムに分けた。II 群：18 ヶ月 MMI 40 mg と T4 の併用療法 (38 例)、手術 (術後は T4 投与、37 例)、 $^{131}\text{I}$  内用療法 (39 例で 120 Gy 投与、機能低下症になりそうなきは T4 投与)。なお手術患者は、MMI 治療後中央値 26 日です術が行われている。最低 24 ヶ月経過観察。

眼症の評価は視力、眼圧、細隙灯、Hertel 眼突計、外眼球運動の Lee's スクリーンで評価し、眼症 index score として表現した。

【結果】 21 例 (13%) が治療前から眼症を有していた。22 名 (13%) が新たに眼症を発症、8 例 (5%) で眼症が悪化した。I 群で MMI 群と手術群で有意差なし。II 群では  $^{131}\text{I}$  内用療法で 33% に新たに、または既存の眼症が悪化し、MMI (10%)、手術 (16%) と比較して有意差を認めた (MMI 群と手術群を 1 群にまとめて  $^{131}\text{I}$  内用療法と chi-square テストにて比較検討すると、P = 0.02)。168 名中 II 群の 6 名 (4%、MMI 群 1 例、手術群 1 例、 $^{131}\text{I}$  内用療法 4 例) が眼科的治療を必要とした。眼科的治療の内容は 6 例全例がステロイド治療で、MMI 群 1 例と  $^{131}\text{I}$  内用療法 3 例で眼窩放射線照射を受けた。眼窩減圧術、外眼筋手術が必要な患者はいなかった。眼症悪化の時期は 24 例が治療後 1 年以内で、6 例が 2 年以内であった。

眼症の予測因子としては、治療法は別として、未治療時の T3 濃度と甲状腺内のリンパ球浸潤の程度が有意であった。

【結論】  $^{131}\text{I}$  内用療法後は、抗甲状腺薬、手術と比べて眼症の悪化が有意に起こる。

【コメント】 CT または MRI が行われておらず、眼症のプライマリー変化である外眼筋腫大、眼窩脂肪組織の変化が明らかでない。また、眼症が活動期か非活動期かの区別もなされていない。いずれにせよ、眼症悪化の程度は軽度と考えられる。

### Bartalena L, et al. 1998 <sup>2)</sup>

Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med 1998; 338: 73-78

【目的】 軽症バセドウ病眼症患者においてバセドウ病治療が眼症に及ぼす影響を検討する。

【方法】 RCT. 対象は軽症、または眼症を認めない患者 443 例。MMI で 3～4 ヶ月治療後に、MMI 群 (148 例)、 $^{131}\text{I}$  内用療法群 (150 例)、 $^{131}\text{I}$  内用療法+プレドニン群 (148 例) の 3 群にランダムに分けた。プレドニンは  $^{131}\text{I}$  内用療法後 2～3 日後に 0.4～0.5 mg/kg を 1 ヶ月間投与し、その後 2～3 ヶ月で漸減し中止した。 $^{131}\text{I}$  投与量は甲状腺重量当たり 120～150  $\mu\text{Ci}$ 。経過観察期間は、MMI 群は 18 ヶ月、他は  $^{131}\text{I}$  内用療法後 12 ヶ月。

眼症の評価は  $^{131}\text{I}$  内用療法後 1～2 ヶ月毎に Hertel の眼突計、眼裂の幅、兎眼、Hess チャート、視力で行った。眼症の活動性は Morris の方法で評価した。

【結果】  $^{131}\text{I}$  内用療法群では、治療後 2～6 ヶ月間に新たな眼症の発症が 6 例 (8%)、既存の眼症の悪化が 17 例 (24%)、計 23 例 (15%) にみられた。23 例中 15 例は一過性で、8 例では持続した。23 例の内訳は眼瞼浮腫 21 例、結膜充血 19 例、結膜浮腫 17 例、眼突の悪化 18 例、眼瞼後退 17 例、兎眼 10 例、複視 14 例であった。

$^{131}\text{I}$  内用療法+プレドニン群では、治療前に眼症を認めた 75 例中 50 例 (67%) に眼症の改善が認められた。眼症悪化例はなかった。

MMI 群では治療前に眼症があった 74 例中 3 例 (4%) で眼症の改善を認め、治療前に眼症があった 3 例で眼症が悪化し、眼症のなかった 1 例で眼症の発症を認めた。

$^{131}\text{I}$  内用療法群において他の 2 群に比較して有意に眼症の悪化を認め、 $^{131}\text{I}$  内用療法+プレドニン群において他の 2 群より有意に改善を認めた。

眼症に対してステロイド治療と眼窩放射線治療が必要となったのは 9 例で、1 例は MMI 群で、8 例は  $^{131}\text{I}$  内用療法群であった。

【結論】  $^{131}\text{I}$  内用療法は MMI 治療に比較して新たに眼症を発症、または既存の眼症を悪化させるが、多くは一過性である。これは  $^{131}\text{I}$  内用療法後にプレドニンを併用することにより防ぐことができる。

【コメント】 プレドニンの併用で眼症の悪化を防げているが、甲状腺機能低下症を防ぐことにより眼症の悪化を防げるという説もある。 $^{131}\text{I}$  内用療法にステロイドの併用は、まだコンセンサスが得られているわけではない。

### Gupta MK, et al. 2001 <sup>4)</sup>

Effect of  $^{131}\text{I}$  iodine therapy on the course of Graves' ophthalmopathy: a quantitative analysis of

extraocular muscle volumes using orbital magnetic resonance imaging. *Thyroid* 2001; 11: 959-965

- 【目的】 軽症バセドウ病眼症患者で  $^{131}\text{I}$  内用療法が眼症に及ぼす影響について、MRI を用いて外眼筋腫大の程度を定量的に検討する。
- 【方法】 対象は軽症、または眼症を認めない未治療バセドウ病患者 20 例。平均年齢 38 歳 (22 ~ 65 歳)。甲状腺重量当たり 0.2 mCi/g の  $^{131}\text{I}$  で治療。中央値は 15.5 mCi (9.0 ~ 29.9 mCi)。治療 2 ヶ月後以降に T4 が低下した場合は甲状腺ホルモンの投与を開始した。治療 2 ヶ月、6 ヶ月、3 年後に眼症を臨床的に評価した。この期間中ステロイド治療を受けた患者はいなかった。眼窩 MRI 検査は  $^{131}\text{I}$  内用療法前、後 2 ヶ月、6 ヶ月の 3 回行われた。
- 【結果】  $^{131}\text{I}$  内用療法前では眼症を認めない患者 10 例、軽度の眼症を認めた患者 10 例であった。全外眼筋容積は治療前、2 ヶ月後、6 ヶ月後で有意差を認めなかった。下直筋容積のみが 2 ヶ月後に軽度増加していたが、2 ヶ月目と 6 ヶ月目に有意差は認めなかった。Hertel 眼突計での眼突の程度、臨床的な眼症の程度は 3 年後まで変化はなかった。また、眼症が悪化した患者、新たに眼症を発症した患者はいなかった。
- 【結論】  $^{131}\text{I}$  内用療法は、軽症眼症では眼症を悪化させない。
- 【コメント】 MRI で外眼筋容積を評価している論文はこれのみであり、評価できるが、残念なことに症例数が Tallstedt, Bartalena に比較して少なすぎる。

#### Perros P, et al. 2005 <sup>7)</sup>

A prospective study of the effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism in patients with minimally active graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5321-5323

- 【目的】 軽症バセドウ病眼症患者において、 $^{131}\text{I}$  内用療法後に甲状腺機能低下症を防ぐことにより眼症の悪化を防ぐことができるか検討する。
- 【方法】 対象は軽症、または眼症を認めないバセドウ病患者 72 例。中央値年齢 52 歳 (21 ~ 86 歳)。 $^{131}\text{I}$  内用療法 2 週間後から抗甲状腺薬の投与を開始し、T4 製剤を併用して甲状腺機能低下症を防ぐ。甲状腺機能と眼症の評価は  $^{131}\text{I}$  内用療法前、治療後 2, 4, 6, 12 ヶ月後に行う。眼症の評価は Clinical activity score (CAS)、眼突度、眼裂の幅、複視、軟部組織の変化で行った。
- 【結果】  $^{131}\text{I}$  内用療法前に比べて、CAS、眼突度、眼瞼の幅、複視は有意に改善した。眼症の悪化した患者はいなかった。
- 【結論】 軽症眼症患者では  $^{131}\text{I}$  内用療法後の甲状腺機能低下症を予防すれば、眼症は悪化しない。

#### ■ 文献 ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■

- 1) Tallstedt L, Lundell G, Tørring O, et al.: Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326: 1733-1738
- 2) Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, et al.: Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998; 338: 73-78

- 3) Ureles AL, Cronmiller JR: The low occurrence of clinically significant ophthalmopathy after ablative treatment with radioactive iodine for Graves' hyperthyroidism. *J Nucl Med* 1993; 34: 1829
- 4) Gupta MK, Perl J, Beham R, et al.: Effect of <sup>131</sup>iodine therapy on the course of Graves' ophthalmopathy: a quantitative analysis of extraocular muscle volumes using orbital magnetic resonance imaging. *Thyroid* 2001; 11: 959–965
- 5) Kung AW, Yau CC, Cheng A: The incidence of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' disease: prognostic factors and the role of methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 542–546
- 6) Tallstedt L, Lundell G, Blomgren H, et al.: Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment? *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 494–497
- 7) Perros P, Kendall-Taylor P, Neoh C, et al.: A prospective study of the effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism in patients with minimally active graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5321–5323
- 8) Ursu HI, Dumitriu L, Grigorie D, et al.: Effects of radioiodine therapy in hyperthyroidism (thyroid function, thyroid volume, Graves' ophthalmopathy, thyrotoxic heart disease). *Rom J Endocrinol* 1993; 31: 155–163
- 9) Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, et al.: Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves ophthalmopathy. *Ann Intern Med* 1998; 129: 632–635

## 1) 治療前の準備

### ポイント

- 甲状腺内に悪性腫瘍の合併がないことを確認する。
- 妊娠中、6ヶ月以内に妊娠する可能性、授乳中でないことを確認する。
- 原則として19歳以上であることを確認する。
- 活動性及び重症のバセドウ病眼症のないことを確認する。
- 心不全、コントロール不良の糖尿病などがある場合には、それらの疾患をコントロールしてから $^{131}\text{I}$ 内用療法を行うことが望ましい。
- 治療1週間以上前からヨード制限、治療3日以上前から抗甲状腺薬を中止する。

### ステートメント

#### 治療前に確認すること

- [1] 甲状腺腫瘍の合併、特に悪性腫瘍の合併がないか

バセドウ病にも甲状腺悪性腫瘍が合併する場合があります。甲状腺エコー、細胞診によってあらかじめその存在を否定する必要がある。腺腫様甲状腺腫などの良性腫瘍の合併も多いが、その場合はあらかじめ患者に $^{131}\text{I}$ 内用療法を行っても腫瘍部分は縮小しないことを説明しておく必要がある。【レベル2】 【グレードA】

- [2]  $^{131}\text{I}$ 内用療法の禁忌ではないか

妊娠中あるいは妊娠している可能性のある女性、近い将来（6ヶ月以内）妊娠する可能性がある女性、授乳婦は絶対的禁忌であり、原則として18歳以下の場合、活動性及び重症のバセドウ病眼症のある場合は、相対的禁忌である。

#### 治療前の甲状腺機能のコントロールについて

- [1] バセドウ病患者に対して、抗甲状腺薬などの投与をしないで $^{131}\text{I}$ 内用療法を行うのは、全身状態が良好な患者に限定すべきである。【レベル2】 【グレードA】

- [2] 高齢者、心疾患（心房細動、心不全、狭心症、心筋梗塞の既往が有るものなど）、糖尿病（特にインスリン治療中）など甲状腺機能亢進症によって原疾患が悪化する可能性のある場合は、<sup>131</sup>I内用療法前に甲状腺機能を正常化し、全身状態を十分回復させてから行うべきで、可能なら入院して行うべきである。 **【レベル2】** **【グレードA】**

### 治療前の準備

#### 【ヨード制限と抗甲状腺薬の中止期間】

- [1] ヨード制限が十分でない<sup>1)</sup>と<sup>131</sup>I甲状腺摂取率が減少するために、治療効果が減弱、または<sup>131</sup>Iの投与量が増加する。少なくとも治療1週間前からヨード制限を行う。
- [2] 抗甲状腺薬を併用すると治療の効果が減弱する。<sup>131</sup>I内用療法の少なくとも3日前から抗甲状腺薬を中止する。 **【レベル3】** **【グレードB1】**

## ステートメントの根拠

### 治療前に確認すること

- [1] バセドウ病と甲状腺腫瘍の合併に関しては、その報告のほとんどが、手術された甲状腺組織について検討されたものであり、正確にバセドウ病での合併率が示されているわけではない。系統的に甲状腺エコー検査を行い、腫瘍の合併率を検討した報告は3つある。一つはイタリアからの報告で315例の連続したバセドウ病患者において8mm以上の甲状腺結節を106例（33.7%）で認め、49例は最初の検査で、残り57例は経過観察中に発見されている。細胞診で2例が悪性腫瘍と診断されている<sup>1)</sup>。

韓国からの報告では245例のバセドウ病患者で86例（35.1%）に甲状腺結節を認め、5mm以上の69例中62例に細胞診が行われ、8例に乳頭癌を認めている（3.3%）<sup>2)</sup>。

本邦での系統的な報告としては、2003年に向笠らの報告がある。未治療バセドウ病患者1132例全例に甲状腺エコーを行い、15.7%（161例）に結節性病変の合併を認め、その内訳は腺腫様甲状腺腫66.5%（107例）、腺腫様結節29.8%（48例）、腺腫0.6%（1例）、乳頭癌2.5%（4例）、濾胞癌0.6%（1例）と報告している<sup>3)</sup>。甲状腺癌の合併が疑われた場合はバセドウ病とともに手術の適応である。

- [2] 「2. 適応と禁忌」の項および「2. 適応と禁忌 補足事項2）甲状腺眼症の増悪について」を参照。

### 治療前の甲状腺機能のコントロールについて

甲状腺機能亢進症が心房細動、心不全を引き起こすことはよく知られている<sup>4-7)</sup>。特に高齢者ではリスクが高い<sup>8)</sup>。また、甲状腺機能亢進症は、食後高血糖をきたし、糖尿病の血糖コントロールの悪化要因となる<sup>9,10)</sup>。このために、特にインスリン治療中の患者での血糖コントロールは悪化する。

## 治療前の準備

ヨード制限の方法と期間：一般食より海草類およびその加工品を除いた食事（無機ヨード換算で250～400 μg/日）を、7日間続ければ十分である<sup>11)</sup>。治療に与える抗甲状腺薬の影響については、<sup>131</sup>I内用療法前に抗甲状腺薬を3～7日間中止した群と継続した群で<sup>131</sup>I甲状腺摂取率、生物学的半減期、吸収線量、治療の成功率を比較したところ、いずれも抗甲状腺薬を中止した群の方が高かった<sup>12-14)</sup>。治療前の抗甲状腺薬の中止期間について Sabri らは1～3日間、Kubota らは2日間中止すれば<sup>131</sup>I内用療法の治療成績には影響しないと報告している<sup>12,15)</sup>。

## 主要な臨床研究論文の紹介

### Kim WB, et al. 2004<sup>2)</sup>

Ultrasonographic screening for detection of thyroid cancer in patients with Graves' disease. Clin Endocrinol (Oxf) 2004; 60; 719-725

【目的】 バセドウ病と甲状腺癌の合併率を求める。

【方法】 対象は、バセドウ病に対して手術または<sup>131</sup>I内用療法を受けていない連続した245名のバセドウ病患者。男性73名、女性172名。平均年齢39.9歳（13～83歳）。甲状腺エコーを全例行い、5 mm以上の大きさの結節に対して細胞診を施行し、悪性が疑われた場合は手術にて診断確定。

【結果】 甲状腺エコーにて35.1%（86例）に結節を認め、69名が5 mm以上の結節であった。62例（90%）の患者に細胞診を行い、8例に甲状腺乳頭癌を認めた。腫瘍の大きさはmean ± SD = 10.0 ± 6.7 mm（5～25 mm）であった。3例で甲状腺外進展、4例で頸部リンパ節転移を認めたが、遠隔転移はなかった。局所浸潤の危険因子としては45歳以上のみで、甲状腺機能亢進症の期間、強さ、甲状腺腫の大きさ、TBIIとは関連がなかった。

【結論】 バセドウ病と甲状腺癌の合併率は最低でも3.3%（8例）で、多くは微小癌であった。バセドウ病の病勢と乳頭癌の悪性度は相関しなかった。

### Cooppan R, Kozak GP 1980<sup>10)</sup>

Hyperthyroidism and diabetes mellitus. An analysis of 70 patients. Arch Intern Med 1980; 140: 370-373

【目的】 ケーススタディー。甲状腺機能亢進症が糖尿病のコントロールに及ぼす影響を検討する。

【対象】 糖尿病患者70名。男性23例、女性47名。年齢は15～70歳。63例が糖尿病発症後にバセドウ病発症、7例がほぼ同時発症。

【結果】 インシュリン治療中の48例中28例でコントロール悪化し、2例がケトアシドーシスになり、インシュリン必要量は48例中11例で25～100%増加した。残り22例中4例は経口糖尿病薬を開始された。甲状腺機能亢進症がコントロールされるにつれインスリンの必要量は48例中13例で20～100%減少した。

【結論】 甲状腺機能亢進症は糖尿病のコントロールを悪化させる。

**Eschmann SM, et al. 2006<sup>14)</sup>**

Influence of short-term interruption of antithyroid drugs on the outcome of radioiodine therapy of Graves' disease: results of a prospective study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 222–226

【目的】 抗甲状腺薬内服が<sup>131</sup>I内用療法に及ぼす影響をみる。

【方法】 対象は141名のバセドウ病患者。投与量は甲状腺体積、生物学的半減期、<sup>131</sup>I 24時間甲状腺摂取率から計算し、吸収線量が200 Gyになるように投与。A群：73例は抗甲状腺薬内服のまま<sup>131</sup>I内用療法を施行、B群：68名は治療前3～7日間抗甲状腺薬中止。治療1年後に甲状腺機能を評価。

【結果】 吸収線量はA群：200 ± 61 Gy、B群：236 ± 72 Gyで有意にB群が多かった。甲状腺単位体積当たりの<sup>131</sup>I摂取率も有意にB群の方が多かった（2.0 ± 1.3 vs 2.6 ± 1.4）。A群では29例が機能正常、20例が機能低下で49例（67%）が治療成功、B群では37例が機能正常、21例が機能低下で58例（85%）が治療成功で、有意にB群の方が治療成績良好であった。

【結論】 <sup>131</sup>I内用療法前に抗甲状腺薬を中止することは治療成績を改善する。

**鰐部春松, 他 1980<sup>11)</sup>**

甲状腺<sup>131</sup>I摂取率検査時のヨード制限期間短縮に関する研究。核医学 1980; 17: 1293–1297

【目的】 緩和されたヨード制限のもとで甲状腺<sup>131</sup>I摂取率検査を2週間から1週間に短縮することが可能か検討。

【方法】 対象は正常11名、甲状腺機能亢進症患者16名。海藻類とその加工品のみを禁止した無機ヨードに換算して250～400 μg/日のヨード制限食を2週間行い、ヨード制限1週間後と2週間後の2回、甲状腺<sup>131</sup>I摂取率検査を施行しそれぞれ3及び24時間値を求めた。

【結果】 正常者：3時間値、1週間では平均 ± 標準誤差は12.4 ± 1.4%（6.1～21.6%）、2週間12.1 ± 1.2%（6.4～21.3%）。24時間値、1週間26.4 ± 2.3%（15.6～39.5%）、2週間25.5 ± 2.5%（13.2～38.0%）。

甲状腺機能亢進症：3時間値、1週間では平均 ± 標準誤差は60.5 ± 6.4%（19.2～94.6%）、2週間56.4 ± 6.4%（19.0～90.6%）。24時間値、1週間76.2 ± 4.1%（41.7～98.0%）、2週間72.1 ± 4.1%（41.9～96.9%）。正常者、甲状腺機能亢進症患者で1週間後と2週間後の摂取率値には3時間、24時間値とも有意差なし。

【結論】 甲状腺機能亢進症のヨード制限期間は1週間で十分である。

**解説****バセドウ病と甲状腺腫瘍の合併**

バセドウ病はびまん性甲状腺腫を特徴とするが、甲状腺エコー検査の進歩から未治療の段階で結節性病変を合併する場合があることが明らかになってきた。この場合、甲状腺癌の合併でない限り<sup>131</sup>I内用療法は可能である。良性の結節性病変は、ほとんどは<sup>131</sup>Iを取り込まない。そのために、<sup>131</sup>I内用療法後もこの部分はそのまま残ってしまう。<sup>131</sup>I内用療法前にこのことを患者に説明し、同意を得



た上で治療を行うべきである。この結節部分が嚢胞であれば穿針吸引にて縮小する。

### 未治療及び合併症を伴ったバセドウ病の場合

未治療バセドウ病患者で体重減少、動悸、息切れ、全身倦怠感の強い患者では、できるだけ抗甲状腺薬にて全身状態を回復させた後に行った方がリスクは少ない。特に、高齢者や心房細動、心不全、糖尿病を合併している患者では未治療で行うべきではない。その他、甲状腺機能亢進症ではワーファリンの効きがよくなるのでワーファリン量の調節が必要である。全身状態の悪い患者に<sup>131</sup>I内用療法を行った場合は甲状腺クリーゼの誘因となる可能性もある（「4. 外来治療のリスクについて」参照）。

### 抗甲状腺薬中止期間とヨード制限の期間

一般的には1週間前からヨード制限を行なうとともに、抗甲状腺薬を中止するが、抗甲状腺薬を<sup>131</sup>I内用療法前に中止することにより、甲状腺機能亢進症になる患者が多い。多くは安静とβ遮断薬にて対応できるが、甲状腺重量が100 gを超えるような巨大甲状腺腫の場合は、FT3、FT4が測定範囲以上になることがある。このような場合は抗甲状腺薬の中止期間をできるだけ短くしたほうがリスクは少ない。ヨード制限期間は1週間で十分であるが、副作用のためにMMI、PTUが使用できずヨード剤にて甲状腺機能亢進症をコントロールしている場合で、バセドウ病の病勢が強い場合は3～4日のヨード制限でも<sup>131</sup>I摂取率はある程度は得られる。

## ■ 文献 ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■

- 1) Cantalamessa L, Baldini M, Orsatti A, et al.: Thyroid nodules in Graves disease and the risk of thyroid carcinoma. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1705–1708
- 2) Kim WB, Han SM, Kim TY, et al.: Ultrasonographic screening for detection of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 719–725
- 3) 向笠浩司, 吉村 弘, 清水妙子, 他: 自己免疫性甲状腺疾患における甲状腺腫瘍発生頻度の検討. *日本内分泌学会雑誌* 2004; 80: 311
- 4) Graettinger JS, Muenster JJ, Selverstone LA, et al.: A correlation of clinical and hemodynamic studies in patients with hyperthyroidism with and without congestive heart failure. *J Clin Invest* 1959; 38: 1316–1327
- 5) Shirani J, Barron MM, Pierre-Louis ML, et al.: Congestive heart failure, dilated cardiac ventricles, and sudden death in hyperthyroidism. *Am J Cardiol* 1993; 72: 365–368
- 6) Umpierrez GE, Challapalli S, Patterson C: Congestive heart failure due to reversible cardiomyopathy in patients with hyperthyroidism. *Am J Med Sci* 1995; 310: 99–102
- 7) Lee TM, Kuo SH, Lee YT: Case report: reversible systolic heart failure and deep jaundice in hyperthyroidism. *Am J Med Sci* 1996; 312: 246–248
- 8) Shimizu T, Koide S, Noh JY, et al.: Hyperthyroidism and the management of atrial fibrillation. *Thyroid* 2002; 12: 489–493

- 9) Kreines K, Jett M, Knowles HC Jr: Observations in hyperthyroidism of abnormal glucose tolerance and other traits related to diabetes mellitus. *Diabetes* 1965; 14: 740–744
- 10) Cooppan R, Kozak GP: Hyperthyroidism and diabetes mellitus. An analysis of 70 patients. *Arch Intern Med* 1980; 140: 370–373
- 11) Wanibe S, Nihei N, Kasahara F, et al.: [Studies on effect of iodine restriction on thyroidal <sup>131</sup>I-uptake (author's transl)]. *Kaku Igaku* 1980; 17: 1293–1297
- 12) Sabri O, Zimny M, Schreckenberger M, et al.: Radioiodine therapy in Graves' disease patients with large diffuse goiters treated with or without carbimazole at the time of radioiodine therapy. *Thyroid* 1999; 9: 1181–1188
- 13) Sabri O, Zimny M, Schulz G, et al.: Success rate of radioiodine therapy in Graves' disease: the influence of thyrostatic medication. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1229–1233
- 14) Eschmann SM, Thelen MH, Dittmann H, et al.: Influence of short-term interruption of antithyroid drugs on the outcome of radioiodine therapy of Graves' disease: results of a prospective study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 222–226
- 15) Kubota S, Ohye H, Yano G, et al.: Two-day thionamide withdrawal prior to radioiodine uptake sufficiently increases uptake and does not exacerbate hyperthyroidism compared to 7-day withdrawal in Graves' disease. *Endocr J* 2006; 53: 603–607

## 2) <sup>131</sup>I 投与量の決め方

### ポイント

- ▶ 治療の理想的な目標は甲状腺機能が短期間で正常になり、その状態が長期間継続することであるが、この目標のための確実な <sup>131</sup>I 投与量の決定方法はまだ確立していない。
- ▶ 甲状腺機能正常を目標として治療した場合、<sup>131</sup>I 投与量が不十分でなかなか抗甲状腺薬が中止できないことがあるために、短期間で甲状腺機能低下症を目指すという考え方もある。
- ▶ 当然、甲状腺機能正常を目指すか、低下を目指すかによって投与量は異なる。
- ▶ 現在行われている投与方法は、各施設で各々決めているもので定まったものはない。
- ▶ <sup>131</sup>I 投与量以外で、<sup>131</sup>I 内用療法の予後を決定する最も重要な因子は甲状腺重量である。
- ▶ PTU を服用していた患者に <sup>131</sup>I 内用療法を行った場合は、効果がやや減弱する。
- ▶ 80 ~ 200 g の大きな甲状腺腫で、<sup>131</sup>I 投与量が 13.5 mCi を越える場合は 2 回以上に分割しての投与が有効な場合がある。

### ステートメント

- [1] 現在行われている <sup>131</sup>I の投与方法は (1) すべての患者に固定した量の <sup>131</sup>I を投与方法 (2) 患者の甲状腺重量、<sup>131</sup>I 摂取率、有効半減期から目的の吸収線量になるように投与量を決定する方法 (3) 重量別にグラム当たりの投与量を定める方法である。(1) の方法では面倒な計算が必要なく患者の負担も少ない。(2) の方法はきめ細かい方法で、目的の線量を投与することが出来るが、やや煩雑である。(3) は (1) と (2) の中間くらいの方法で、最も予後に影響すると考えられている甲状腺重量のみを重要視する方法である。目的とする線量を投与しても必ずしも期待した結果が得られないことから、現在、投与方法については十分なコンセンサスは得られていない。【レベル5】
- [2] <sup>131</sup>I 投与量と治療効果の間に大まかな相関は見られるが、放射線感受性は個人個人で異なる。同一線量を投与した場合、<sup>131</sup>I 内用療法の予後を決定する最も重要な因子は甲状腺重量である。【レベル4】
- [3] 治療の理想的な目標は甲状腺機能が短期間で正常になり、その状態が長期間継続することであるが、この目標のための確実な <sup>131</sup>I 投与量の決定方法はまだ確立していない。甲状腺機能正常を目指す投与量として現在考えられているものは、患者の甲状腺重量、<sup>131</sup>I 摂取率、有効半減期を求め、甲状腺重量に応じて吸収線量を変える方法であり、治療後一定期間は抗甲状腺薬を用いることが前提である。【レベル2】 【グレードB1】
- [4] 早期に甲状腺機能低下症を目指す場合は、正常を目指す場合よりも投与量が多くなることは当然である。これについても確立されたものはないが、機能低下症を目指すには 120 Gy 以上が必要

であるというもの、甲状腺重量が50 g以下は80–120 μCi/g、50–80 gは150–175 μCi/g、80 g以上は200 μCi/gという報告がある。 **レベル3**

- [5] <sup>131</sup>I内用療法を、抗甲状腺薬にて加療後に行うとその効果が減弱するという報告がある。この現象はPTUでは確認されているが、MMIではないと考えられている。 **レベル2**
- [6] 外来での<sup>131</sup>I投与量の上限は13.5 mCiと決められている。これ以上必要な場合は1回目に13.5 mCi投与し、1回目の治療効果を評価して6ヶ月後に再治療を行えば効果が得られる場合がある。

## ステートメントの根拠

- [1] 理論的には、<sup>131</sup>Iの効果は吸収線量によると考えられる。甲状腺単位重量当たりの投与量を変化させることにより、<sup>131</sup>I内用療法の効果を甲状腺機能正常から機能低下症に変えることが可能と推測される。この考え方から甲状腺重量、<sup>131</sup>I甲状腺摂取率、<sup>131</sup>Iの生物学的半減期を求め目的の単位甲状腺重量当たりの吸収線量から<sup>131</sup>Iの投与量を決める式（Marinelli-Quimbyの式： $\text{Dose (Gy)} = 14.7 \times \text{有効半減期 (day)} \times 24 \text{ 時間甲状腺摂取率 (\%)} \times \text{Dose (MBq)} / (\text{甲状腺推定重量 (g)} \times 3.7 \times 100)$ )が一般に用いられている。しかしながら、このように投与量を決めても得られる結果は様々である。浜田らはMarinelli-Quimbyの式を用いて、70 Gy投与を目標とした患者1620名中10年以上経過した512例（31.6%）で甲状腺機能検査を行い、その予後を報告している<sup>2)</sup>。その結果は甲状腺機能低下症28.5%、正常66.4%、亢進5.1%としている。しかし、甲状腺機能正常としたもののうち、TSHの測定を行った232例中TSHが5 μU/ml以上であったものが41.4%認められているので、これらを機能低下とすると、機能低下症は55.2%となる。このように同一線量を投与しても結果が様々である原因としていくつかの理由が考えられる。まず吸収線量の計算に必要な甲状腺重量の正確な測定が難しいことがあるが、その他に、バセドウ病の活動性やヨード摂取量の多寡の問題などが考えられる。しかし、最大の問題は、甲状腺組織の放射線に対する感受性が患者によって異なることであろう。このように、線量が一定になるように計算して投与しても治療効果が一定しないことより、一定量の<sup>131</sup>Iを投与する固定法でよいのではないかとする考え方もある<sup>3)</sup>。

### [2] [3]

浜田らの報告で、同一線量を投与した場合甲状腺機能低下症に陥るものの頻度は甲状腺重量が小さいものに多いこと、すなわち治療成績は甲状腺重量に大きく影響されることが示されている。Sridamaらは甲状腺重量によって投与量を変更する方法で、少量の吸収線量で甲状腺機能低下症を避ける方法を提唱した<sup>4)</sup>。この方法では治療1年後の機能低下症は11.7%にまで減らせたが、その後の予後は6年後47.8%、9年後54.0%、11年後76.1%が機能低下症となり、やはり10年以上になるとかなりの患者が機能低下症になるという結果であった。しかし、この方法では治療後4年目には約65%が機能正常であり、その後期間は個々の患者で様々であるが、数年は内服薬を必要としない時期があった。吉本らは、浜田らの報告を受け、すべての患者に同一の線量を投与するのではなく、甲状腺重量別に期待吸収線量を定める方法での5年後の予後をみている。その結果、甲状腺機能正常34%、亢進症44%、機能低下症11%、潜在性甲状腺機能低下症11%

と報告している<sup>5)</sup>。さらに五味らは、吉本らの報告で甲状腺重量 50 g 以上の患者では亢進症が多いことより、50 g 以上の症例で線量を 5～20 Gy 増量した方法で加療した結果、甲状腺機能低下症は 12% と変化はなかったが、亢進症は 29% に減少したと報告している<sup>6)</sup>。

- [4] <sup>131</sup>I 内用療法後長期にわたって甲状腺機能を正常に維持することは困難であり、最終的にはほとんどの患者が機能低下症になると考えられている。であれば、最初から甲状腺機能低下症を目指した治療を行い、甲状腺機能低下症になった後、甲状腺ホルモンで機能をコントロールしたほうが甲状腺機能は安定し、経済的にも負担が少なくなるであろう。欧米ではこのようにコントロールしようとする医師が多い。<sup>131</sup>I を大量に投与すれば早期に機能低下症になることは間違いないが、一方で必要以上の放射線照射は避けたい。Howarth らは、甲状腺容積の平均が 30.2 ml (範囲は 9.5 から 124.2 ml) の患者に 60 Gy, 90 Gy を投与して治療効果を観察した結果、60 Gy と 90 Gy では治療後 6 ヶ月目の予後は両群で差を認めなかったことから、初回量は 60 Gy で十分であるが、より速やかに機能低下症にするためには 120 Gy が必要であると報告している<sup>7)</sup>。また Kaplan は、一回で機能亢進をなくすために甲状腺重量が 50 g 以下は 80–120 μCi/g, 50–80 g は 150–175 μCi/g, 80 g 以上は 200 μCi/g で治療を行っている。この方法を用いれば、95% の症例では甲状腺機能亢進症はなくなり、2 回以上治療が必要になるのは 1% 以下である。ほとんどの症例は 3 ヶ月以内に機能低下症になる<sup>8)</sup>。

固定量での検討では Allahabadia らの報告がある<sup>9)</sup>。<sup>131</sup>I 内用療法後 6 ヶ月に甲状腺機能が正常、または低下した場合を治癒としているが、治癒率は 185 MBq 投与群で 66.6%、370 MBq 投与群で 84.6% と 370 MBq で有意に高かった。

- [5] PTU にて加療していた患者では、<sup>131</sup>I 内用療法 4～14 日前に中止しても治療効果が落ちる<sup>1,10-14)</sup>。この効果は <sup>131</sup>I 投与量を 25% 増やせば消失するという報告がある<sup>14)</sup>。機序はまだ明らかにされていないが、PTU は、甲状腺内のヨード量を減少させることにより甲状腺内のヨードの回転が早くなり、そのために期待吸収線量が減少するために起こるとする説がある。この現象は MMI では、認められていない<sup>1,15)</sup>。
- [6] 田尻は、外来で <sup>131</sup>I 内用療法を行う場合に、甲状腺腫が大きく (最大 189.5 g) 必要量が外来上限である 13.5 mCi を越える場合は、数回治療を行うことによって甲状腺機能を正常または低下症にできることを報告している<sup>16)</sup>。

## 主要な臨床研究論文の紹介

### Sridama V, et al. 1984<sup>4)</sup>

Long-term follow-up study of compensated low-dose <sup>131</sup>I therapy for Graves' disease. *N Engl J Med* 1984; 311: 426–432

【目的】 甲状腺機能低下症を避け、甲状腺機能正常を目指すための <sup>131</sup>I 内用療法の投与量を求め、抗甲状腺薬治療、手術療法と長期予後を比較する。

【方法】 504 名のバセドウ病患者。<sup>131</sup>I 内用療法 216 名、手術 166 名、抗甲状腺薬治療 122 名。<sup>131</sup>I は甲状腺重量に応じて投与量を増加させた。甲状腺重量 10～20 g: 40 μCi/g, 甲状腺重

量が10 g 増加するに従い単位 g あたりの投与量を5 から10  $\mu\text{Ci}$  ずつ増やし、甲状腺重量が81 g 以上では85  $\mu\text{Ci/g}$  に設定した。甲状腺重量の測定方法は触診で3 から6 人の医師の平均をとった。

**【結果】** <sup>131</sup>I 内用療法 (1) 治療後抗甲状腺薬を使用しない場合 (169 例) : 甲状腺機能亢進症は1 年後33.5%, 2 年後23.3%, 3 年後12.8%, 5 年後3.0%。甲状腺機能低下症は1 年後11.7%, 6 年後47.8%, 9 年後54.0%, 11 年後76.1%。甲状腺機能正常は4 年目がピークで約65% くらいであったが、その後減少し11 年目には23.9% にまで低下。(2) 治療後抗甲状腺薬を使用した場合 (27 例) : 11 年目の甲状腺機能低下症は46.7%。正常は約50%。機能亢進症は7 年目に0%。

手術 : 再発は、1 年後から11 年後に4.4%から21.7%に増加。甲状腺機能低下症は1 年後から11 年後に19.2%から26.8%に増加。正常は1 年後から11 年後に約70%から約50% に減少。

抗甲状腺薬治療 : 再発は、1 年後から11 年後に50.4%から59.5%に増加。甲状腺機能低下症は4 年後から11 年後に0%から約10%に増加。正常は1 年後から11 年後に約50% から41.5%に減少。

**【結論】** 甲状腺重量によって投与量を変更しても長期間後には甲状腺機能低下症が多い。

### Gomi Y, et al. 1997 <sup>6)</sup>

The outcome of adjusted accumulation dose of treatment of Graves' disease. Kaku Igaku 1997; 34: 1131-1138

**【目的】** 甲状腺重量によって吸収線量を変動させた <sup>131</sup>I 内用療法での5 年後の予後をみる。

**【方法】** 対象は251 例 (女性216 例, 男性35 例, 平均年齢48.5  $\pm$  9.7 歳)。甲状腺重量29 g 以下では25 Gy 投与, 重量が10 g 増加するに従い投与線量を5 から10 Gy ずつ増加させ120 g 以上では100 Gy 投与し, 5 年後の予後を検討。

甲状腺重量はシンチグラムから大久保法で測定。投与量は Marinelli-Quimby の式から計算した。

**【結果】** 単回治療の患者での結果は, 甲状腺機能正常41%, 亢進症10%, 潜在性亢進症10%, 機能低下症13%, 潜在性甲状腺機能低下症26%。

**【コメント】** 甲状腺重量別及び治療1 から4 年後までの途中成績の記載がない。欧米の研究に比べて投与線量が少なめになっている。

### Howarth D, et al. 2001 <sup>7)</sup>

Determination of the optimal minimum radioiodine dose in patients with Graves' disease: a clinical outcome study. Eur J Nucl Med 2001; 28: 1489-1495

**【目的】** バセドウ病 <sup>131</sup>I 内用療法で, <sup>131</sup>I の有効最小量を求める。

**【方法】** single randomized prospective outcome trial. 58 名の患者 (中央値44.5 歳, 範囲17 ~ 75 歳) を吸収線量60 Gy (28 例) と90 Gy (29 例) の2 群に分けて治療し経過観察した (観

察期間は中央値 37.5 ヶ月、範囲 24 ~ 48 ヶ月)。甲状腺容積は平均が 30.2 ml で範囲は 9.5 から 124.2 ml である。

- 【結果】** 治療後 6 ヶ月目の予後は、60 Gy では 9 名が甲状腺機能正常、2 名が低下症、17 名が亢進症であった。90 Gy 投与群では 7 名が甲状腺機能正常、5 名が低下症、17 名が亢進症であった。また、90 Gy 投与群の機能正常の 7 例中 2 例が 34 ヶ月後に低下症になった。治療後 6 ヶ月の予後は両群で有意差を認めず、機能亢進症であった 34 名中 21 名がこの時点で再投与を受けた。甲状腺機能正常と低下をレスポonderとし、亢進をノンレスポonderと定義して年齢、甲状腺容積、甲状腺摂取率、TBII、TSAb、Tg で両群に差がないかを検討したが、甲状腺容積と、Tg のみがノンレスポonderで高値であった。
- 【結論】** 治療には 60 Gy で十分であり、より速やかに機能低下症にするためには 120 Gy が必要であろう。
- 【コメント】** 対象患者の甲状腺容積は平均 30.2 ml で 95% 信頼区間 25.3 ~ 35.1 ml、範囲 9.5 ~ 124.2 ml であり、小さな甲状腺容積の患者が対象になっている。この研究の結果は小さな甲状腺容積の対象ではというのが前提条件である。また、治療の目的ができるだけ早期(6 ヶ月)に甲状腺機能正常、または低下にすることになっている。海外ではこのような目的で治療量が決められることが多いようである。

#### Allahabadia A, et al. 2001<sup>9)</sup>

Radioiodine treatment of hyperthyroidism-prognostic factors for outcome. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 3611-3617

- 【目的】** <sup>131</sup>I 内用療法 6 ヶ月後に甲状腺機能が正常、または低下するための適切な投与量を決める。
- 【方法】** 対象はバセドウ病 321 例、甲状腺中毒性結節 126 例、病因不明の甲状腺機能亢進症患者 366 例。甲状腺重量は触診で none, small, medium, large の 4 種類に分類。185 MBq または 370 MBq で加療。6 ヶ月後に治療効果を評価。甲状腺機能が正常、または低下した場合を治癒と判定。
- 【結果】** 治癒率は 185 MBq 投与群で 66.6%、370 MBq 投与群で 84.6% と 370 MBq で有意に高かったが、1 年後の甲状腺機能低下症の率も 41.3% 対 60.8% で高かった。バセドウ病と甲状腺中毒性結節で治癒率に差はなかった (69.5% 対 71.4%) がバセドウ病患者で 1 年後の甲状腺機能低下症の率が高かった (54.7% 対 31.7%)。Logistic 解析では、投与量、男性、重篤な甲状腺機能亢進症、甲状腺腫が medium, large が独立した予後因子で治癒率が低かった。
- 【結論】** 370 MBq の固定投与量が有効であるが、男性、重篤な甲状腺機能亢進症、甲状腺腫が medium, large ではさらに多くの投与量が必要である。
- 【コメント】** 甲状腺重量が 4 段階に分けられているが、容積、または重量で表示されていないため客観性に乏しい。

#### Leslie WD, et al. 2003<sup>3)</sup>

A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 978-983

- 【目的】** バセドウ病 <sup>131</sup>I 内用療法で (1) Low-fixed : 235 MBq, (2) High-fixed : 350 MBq の固定 <sup>131</sup>I 投与, 甲状腺重量と <sup>131</sup>I 24 時間甲状腺摂取率 (RAIU) で補正した (3) Low-adjusted :  $(2.96 \text{ MBq/g}) \times \text{甲状腺重量 (g)} \times \text{RAIU (\%)} \times 0.01$ , (4) High-adjusted :  $(4.44 \text{ MBq/g}) \times \text{甲状腺重量 (g)} \times \text{RAIU (\%)} \times 0.01$  の投与の 4 群で治療効果を比較し, いずれの方法が有用か検討.
- 【方法】** single randomized prospective outcome trial. 対象は 88 名のバセドウ病患者で, <sup>131</sup>I 内用療法を上記 4 群にわけて行った. 4 群間に年齢, 性, T3, T4, 抗甲状腺薬の治療期間, 眼症の有無, 抗甲状腺マイクロゾーム抗体, TSAb, 甲状腺重量, RAIU 4 時間値, 24 時間値で 4 群間に差は認めなかった. 経過観察期間は平均 63 ヶ月 (範囲 10 ~ 94 ヶ月).
- 【結果】** Low-fixed では亢進 27%, 正常 0%, 低下 73%. High-fixed では亢進 26%, 正常 9%, 低下 65%. Low-adjusted では亢進 18%, 正常 0%, 低下 82%. High-adjusted では亢進 24%, 正常 19%, 低下 57% で 4 群間に差を認めなかった. また, Kaplan-Meier を用いた生存解析では Fixed と Adjusted 間及び low dose と high dose 間で亢進, 正常, 低下において差を認めなかった.
- 【結論】** 治療量の決定は固定法で十分であり, 甲状腺重量, 甲状腺摂取率を計算しなくてよい分コストが下がる.
- 【コメント】** 対象の甲状腺重量は, Low-fixed  $74 \pm 53 \text{ g}$ , High-fixed  $67 \pm 46 \text{ g}$ , Low-adjusted  $62 \pm 35 \text{ g}$ , High-adjusted  $58 \pm 30 \text{ g}$  であり, 小さな甲状腺腫から大きなものまで含まれている. 各投与量で重量別の結果の記載がない.

### Grosso M, et al. 2005 <sup>17)</sup>

Comparison of different thyroid committed doses in radioiodine therapy for Graves' hyperthyroidism. *Cancer Biother Radiopharm* 2005; 20: 218-223

- 【目的】** 異なる線量を投与した場合, 治療 1 年後に甲状腺機能正常, 低下症になる患者の割合を比較.
- 【方法】** 対象は 134 名のバセドウ病患者で年齢は  $53 \pm 14$  歳 (範囲 16 ~ 82 歳). 甲状腺重量, 生物学的半減期, <sup>131</sup>I 甲状腺摂取率 (4 h と 24 h のいずれか高い方) から吸収線量が 1 群 : 32 名, 150 Gy ( $148 \pm 26$ ), 2 群 : 58 名, 300 Gy ( $295 \pm 52$ ), 3 群 44 名, > 300 Gy ( $649 \pm 281$ ) になるように投与. 1 年後の甲状腺機能を評価.
- 【結果】** 1 群 : 甲状腺機能亢進 5 名 (15%), 甲状腺機能正常 19 名 (60%), 機能低下 8 名 (25%). 2 群 : 甲状腺機能亢進 8 名 (14%), 甲状腺機能正常 27 名 (46%), 機能低下 23 名 (40%). 3 群 : 甲状腺機能亢進 6 名 (14%), 甲状腺機能正常 11 名 (25%), 機能低下 27 名 (61%). 甲状腺機能亢進症の割合は 3 群で有意差を認めなかったが, 甲状腺機能正常は吸収線量が増えるに従い減少, 機能低下は増加していった. 甲状腺重量と予後との関係は, 甲状腺機能亢進患者では  $27 \pm 14 \text{ mL}$  (範囲 10 ~ 52 mL), 甲状腺機能正常または低下患者では  $28 \pm 18 \text{ mL}$  (範囲 6 ~ 95 mL) で有意差を認めなかった.
- 【結論】** 150 Gy 以上の吸収線量では投与量と治療結果に相関がない.



【コメント】 欧米では、<sup>131</sup>I内用療法による甲状腺機能低下症は治療の効果と考えられている。あくまで、機能亢進症を抑えるという意味でこのような結論になっている。

### Imseis RE, et al. 1998<sup>1)</sup>

Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 685-687

【目的】 <sup>131</sup>I内用療法前にPTU, MMIを投与した場合の<sup>131</sup>I内用療法の効果に対する影響を検討する。

【方法】 retrospective studyである。抗甲状腺薬なし38名, PTU 33名, MMI 22名。投与量は(触診甲状腺重量×120 μCi)÷24時間<sup>131</sup>I甲状腺摂取率で計算。治療後6から8ヶ月で効果判定。

【結果】 <sup>131</sup>I内用療法前5～55日以内にPTUを中止した群では治癒率24%, 同じくMMIでは61%, 無治療では66%で有意にPTUにおいて減少。PTUを4ヶ月以上前に中止した群では無治療と差なし。

【結論】 <sup>131</sup>I内用療法前5～55日以内にPTUで治療すると治療効果が減少する。これはMMIでは認められない。

## 解説

### <sup>131</sup>I内用療法のゴール

バセドウ病の<sup>131</sup>I内用療法の投与量の決定には、その前提条件として治療のゴールを何にするかという問題がある。この問題は1) 最終的な甲状腺機能をどこにおくのか、2) そのゴールに至るまでの期間に分けられる。

最終的な機能について、正常にすることを指すのか、甲状腺機能亢進症から解放することを指すかによって異なる。甲状腺機能正常をゴールと考えれば、機能低下症は治療の失敗ということになる。しかしながら、現実には甲状腺機能が正常になっても、その後、年に数パーセントの割合で甲状腺機能低下症に陥るので、治療後数十年にわたって甲状腺機能正常を目指すことは現実には無理がある。また、甲状腺機能正常を目指せばどうしても投与量は少なめになり、甲状腺機能亢進症の割合が増えてしまい、再治療の率が增大する。さらに、甲状腺機能正常に至るまでの期間が延長する。甲状腺機能亢進症から解放することを指した場合は、正常または機能低下症を目指すのであるから、投与量がやや多くなるが、目標に至るまでの期間が短くなる。しかしながら、本邦では甲状腺機能低下症になり一生甲状腺ホルモン剤を服用することに抵抗を感じる患者が、少なからず存在する。バセドウ病には完治はなく、甲状腺機能をいかに負担が少なくコントロールするかが重要であることを、抗甲状腺薬治療、手術も含めて患者に説明し納得してもらうことが重要である。

ゴールに至るまでの期間であるが、最近の欧米の論文では<sup>131</sup>I内用療法後6ヶ月から1年以内としている。甲状腺機能低下症になった場合でも甲状腺ホルモン剤で速やかに補充するのであるから、治療後6ヶ月から1年で患者の甲状腺機能は安定することになる。現実には安定した甲状腺機能正常状態が6ヶ月から1年で得られるのであるから、この方が患者にとっては良いと考えられる。

## 投与量の決定方法

<sup>131</sup>I内用療法の治療効果は吸収線量によって決まると考えられている。そのために甲状腺重量、<sup>131</sup>I甲状腺摂取率、<sup>131</sup>Iの生物学的半減期をできるだけ正確に求めようという努力がなされている。しかし、かなりの手間をかけて治療量を決めても、次に述べるように甲状腺重量が正確でないので、投与した<sup>131</sup>I量が目的の吸収線量に一致していない場合が少なからずある。それゆえに、報告されている治療成績が本当にその吸収線量の効果を反映しているかは疑問がある。正確に甲状腺重量を求め、それによりできるだけ望ましい結果が得られるように吸収線量を決める努力は必要であるが、この目的のためには、患者に負担がかかる。そのために、複雑な計算をしないうで一律に<sup>131</sup>Iを投与したほうがよいのではないかという考え方もある。

## 甲状腺重量の測定

甲状腺重量を正確に求めることは、容易ではない。現在用いられている方法は (a) 触診、(b) 甲状腺シンチグラム、(c) 甲状腺エコー、(d) 頸部 CT の 4 種類がある。触診は、行う者の経験に大きく影響され、ばらつきが大きい。甲状腺シンチグラムから求める方法には Allen-Goodwin の方法と大久保法の 2 種類があるが、これらの方法では厚みの因子を計算に加えることができない。Allen-Goodwin 法では手術重量に対して平均誤差率が 36% であり、かなり誤差が大きい。これを改善したものとして大久保法があるが、手術重量に対して平均誤差率が 11% とかなり改善はされているが、誤差率が 100% 以上 (つまり 2 倍以上) である症例も少なからずある<sup>18)</sup>。甲状腺エコーは簡便な方法であり、長径、短径、厚みに  $\pi/6$  を係数としてかけて求める方法があるが、実際は  $\pi/6$  は係数としては小さい<sup>19)</sup>。そのために、この方法では甲状腺重量は小さめに求められる。大塚らは手術での右葉と左葉の甲状腺重量を別々に求め、エコーで求めた長径、短径、厚みに対して回帰式を作成し、各係数を決定した。それによると、係数は右葉 0.7365、左葉 0.7412 であり、誤差率は  $\pm 10\%$  以下が患者の 38.4% (従来法では 20.9%) と報告している。しかしながら誤差率が  $\pm 30 < \leq \pm 40\%$  の患者も 9.3% 存在している。頸部 CT で求める方法は CT で 3 ~ 5 mm 毎にスライスを作成して面積を求め、それを加えて行く方法である。この方法では手術重量に対して  $r = 0.98$  と非常によい相関が得られるが<sup>18)</sup>、甲状腺重量を求めるために造影剤を用いて CT 検査を行わなければならない、被ばくなどの点から問題がある。

## ■ 文献 ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■

- 1) Imseis RE, Vanmiddlesworth L, Massie JD, et al.: Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 685-687
- 2) Hamada N, Ito K, Mimura T, et al.: [Longterm results of 131I treatment of hyperthyroidism — factors influencing the incidence of hypothyroidism (author's transl)]. *Kaku Igaku* 1979; 16: 1343-1353
- 3) Leslie WD, Ward L, Salamon EA, et al.: A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 978-983

- 4) Sridama V, McCormick M, Kaplan EL, et al.: Long-term follow-up study of compensated low-dose <sup>131</sup>I therapy for Graves' disease. *N Engl J Med* 1984; 311: 426–432
- 5) Yoshimoto M, Iino S, Yoshimura H, et al.: [A five-year follow-up of two different <sup>131</sup>I treatment methods for Graves' disease and the factors affecting the outcome]. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi* 1994; 70: 995–1006
- 6) Gomi Y, Hamada N, Yoshimura H, et al.: [The outcome of adjusted accumulation dose of treatment of Graves' disease]. *Kaku Igaku* 1997; 34: 1131–1138
- 7) Howarth D, Epstein M, Lan L, et al.: Determination of the optimal minimum radioiodine dose in patients with Graves' disease: a clinical outcome study. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1489–1495
- 8) Kaplan MM, Meier DA, Dworkin HJ: Treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 205–223
- 9) Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, et al.: Radioiodine treatment of hyperthyroidism—prognostic factors for outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3611–3617
- 10) Hancock LD, Tuttle RM, LeMar H, et al.: The effect of propylthiouracil on subsequent radioactive iodine therapy in Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 425–430
- 11) Tuttle RM, Patience T, Budd S: Treatment with propylthiouracil before radioactive iodine therapy is associated with a higher treatment failure rate than therapy with radioactive iodine alone in Graves' disease. *Thyroid* 1995; 5: 243–247
- 12) Reynolds LR, Kotchen TA: Antithyroid drugs and radioactive iodine. Fifteen years' experience with Graves' disease. *Arch Intern Med* 1979; 139: 651–653
- 13) Einhorn J, Saterborg NE: Antithyroid drugs in iodine <sup>131</sup>I therapy of hyperthyroidism. *Acta Radiol* 1962; 58: 161–167
- 14) Crooks J, Buchanan WW, Wayne EJ, et al.: Effect of pretreatment with methylthiouracil on results of I-<sup>131</sup> therapy. *Br Med J* 1960; 5167: 151–154
- 15) Andrade VA, Gross JL, Maia AL: The effect of methimazole pretreatment on the efficacy of radioactive iodine therapy in Graves' hyperthyroidism: one-year follow-up of a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3488–3493
- 16) Tajiri J: [Radioiodine treatment in patients with Graves' disease at outpatient clinic: special reference to safety and short-term outcome]. *Kaku Igaku* 2005; 42: 115–122
- 17) Grosso M, Traino A, Boni G, et al.: Comparison of different thyroid committed doses in radioiodine therapy for Graves' hyperthyroidism. *Cancer Biother Radiopharm* 2005; 20: 218–223
- 18) 大久保忠：シンチグラムによる甲状腺重量測定法に関する研究。日本医学放射線学会雑誌 1959; 19: 120–128
- 19) 大塚史子, 吉村 弘, 宮良あや子, 他：バセドウ病甲状腺腫にエコーによる重量測定についての検討。日本内分泌学会雑誌 2006; 82: 182

### 3) 治療後の経過観察と再治療

#### ポイント

- ▶ <sup>131</sup>I内用療法後に、甲状腺機能亢進症が悪化する例があるので、必要に応じて抗甲状腺薬の投与を行う。
- ▶ 甲状腺機能亢進症によって患者の一般状態が悪化する合併症がある場合は、治療後も抗甲状腺薬、必要に応じてヨード剤、副腎皮質ステロイド薬を用いてできるだけ早く甲状腺機能を正常化させることが望ましい。
- ▶ <sup>131</sup>I内用療法後6ヶ月以内は、甲状腺機能が著しく変動することがある。そのため、できれば治療後4～6ヶ月間は1ヶ月に1回の経過観察をすることが望ましい。
- ▶ 短期間で甲状腺機能正常、または機能低下症にすることを目指す場合、再治療の時期は<sup>131</sup>I内用療法後6～12ヶ月以内に検討する。
- ▶ 甲状腺機能正常を目指した治療を行った場合は、再治療の時期は経過を見ながら決定する。
- ▶ 晩発性甲状腺機能低下症の早期検出のため、<sup>131</sup>I内用療法後に甲状腺機能が正常化して5年以上は1年に1回甲状腺機能検査を行うことが望ましい。

#### ステートメント

- [1] <sup>131</sup>I内用療法後に、甲状腺機能亢進症が悪化する例がある、甲状腺機能の亢進が著しい場合は抗甲状腺薬の投与を行う。【レベル4】 【グレードB1】
- [2] <sup>131</sup>I内用療法後6ヶ月間は甲状腺機能の変動が著しい時期であるので、1ヶ月毎に甲状腺機能検査を行うことが望ましい。【レベル3】 【グレードB1】
- [3] 高齢者、心疾患（心房細動、心不全、狭心症、心筋梗塞の既往が有るものなど）、糖尿病（特にインスリン治療中）など甲状腺機能亢進症によって原疾患が悪化する可能性のある場合は、<sup>131</sup>I内用療法後も抗甲状腺薬治療を併用し、できるだけ速やかに甲状腺機能を正常化させる。【レベル2】 【グレードA】 必要に応じてヨード剤、副腎皮質ステロイド薬の投与も考慮する。
- [4] 再治療の時期について：短期間で甲状腺機能正常、または機能低下症を目指す場合、<sup>131</sup>I内用療法後6ヶ月～1年経っても抗甲状腺薬を中止できなければ、再治療を検討する。【レベル2】 【グレードB1】 甲状腺機能正常を目指した治療を行った場合は、そのときの抗甲状腺薬の内服量、甲状腺機能、甲状腺腫の大きさを見ながら決定する（【レベル5】 【グレードC1】）ことになるが、治療1年以上経過して抗甲状腺薬の内服量が多い場合、甲状腺腫が縮小不十分の場合は再治療を考えた方がよい。
- [5] <sup>131</sup>I内用療法後の甲状腺機能低下症には早期に起こるものと晩発性の2つがある。晩発性は甲状腺機能が正常になってからゆっくりと起こってくるもので、発症時期は患者によって異なり、患

者が存命中は常に注意する必要がある。【レベル4】 【グレードA】

## ステートメントの根拠

### [1] [2]

Burchらは未治療バセドウ病患者で甲状腺重量が30～60gに対して15mCi投与した場合、治療後2週間以内に多くの患者ではFT3、FT4ともに漸減していくと報告している<sup>1)</sup>。松岡らも、<sup>131</sup>I少量(36Gy)投与後10日間の血中甲状腺ホルモン濃度の変動を調べた結果、20例中17例では血中T3、T4値は有意に減少するが、残りの3例では増加傾向を認めている<sup>2)</sup>。長期に経過観察した報告としては、Nakajoらが1～13mCi(29～162Gy)の<sup>131</sup>I投与後に抗甲状腺薬を投与せず1ヶ月から1年間経過を観察したものがある。それでは、甲状腺ホルモン値の変化は(1)治療後減少し、再び上昇していくタイプ(67%)、(2)上昇した後に減少しその後再上昇するタイプ(17%)、(3)ゆっくり減少していくタイプ(16%)に分かれている。治療後1ヶ月目ではほとんどの患者が亢進状態であったが、その後に基準値以下にまで低下する例がある。いずれにせよ、正常化するまで数ヶ月は要するようである<sup>3)</sup>。

以上は<sup>131</sup>I内用療法後に抗甲状腺薬を使用しなかった場合の甲状腺機能の変動であり、抗甲状腺薬を併用した場合は、急激に甲状腺機能低下症に陥ることがある。このようなリスクを避けるために、治療後6ヶ月は毎月甲状腺機能検査を行うことが望ましい。

[3] 甲状腺機能亢進症にともなう心房細動は、発症年齢が高くなるに従い増加し70歳以上では8%に及ぶ<sup>4)</sup>。心房細動は、心不全、脳塞栓の原因となることがよく知られている。甲状腺機能亢進症に伴う心房細動では、甲状腺機能が正常化すれば洞調律に戻る場合があるが、亢進すればまた心房細動を発症する機会が多い。また、甲状腺機能亢進症は、糖尿病の血糖コントロールの悪化要因となる<sup>5,6)</sup>。甲状腺機能亢進症で悪化する合併症を有する患者を、治療しないで放置しておくことは危険である。できるだけ早く抗甲状腺薬を用いて甲状腺機能を正常化することが望ましい。さらに、頻度は非常に少ないが、<sup>131</sup>I内用療法後に甲状腺クリーゼを発症した症例が報告されている<sup>7,8)</sup>。甲状腺クリーゼは致死的な病態であり、発症しないように注意すべきである。<sup>131</sup>I内用療法前後の甲状腺機能の管理が重要である。

[4] 再治療を決める時期は、治療方針によって異なる。6ヶ月から1年の短期間で甲状腺機能の安定を望む場合、すなわち甲状腺機能正常か低下を希望する治療を行った場合は、治療後6ヶ月～1年経っても抗甲状腺薬を中止できなければ、再治療したほうがよい<sup>9)</sup>。甲状腺機能正常を目指した少量投与法を行った場合であるが、Sridamaらは、治療後抗甲状腺薬を使用しない場合は、甲状腺機能亢進症は1年後33.5%、2年後23.3%、3年後12.8%、5年後3.0%と報告している<sup>10)</sup>。再治療すれば甲状腺機能低下症になる可能性があり、甲状腺機能正常を希望する患者では経過を見ながら決定する。治療1年以上経過して抗甲状腺薬の内服量が多い場合、甲状腺腫が縮小不十分の場合は再治療を考えた方がよい。

[5] <sup>131</sup>I内用療法後の晩発性甲状腺機能低下症の発症率、発症時期は患者の放射線感受性、甲状腺重量、吸収線量によって異なるが、観察期間を長くすればするほど頻度は増加する<sup>10,11)</sup>。

## 主要な臨床研究論文の紹介

### Burch HB, et al. 2001<sup>1)</sup>

The effect of antithyroid drug pretreatment on acute changes in thyroid hormone levels after (<sup>131</sup>I) ablation for Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 3016-3021

【目的】 <sup>131</sup>I内用療法前に抗甲状腺薬を投与、非投与群で<sup>131</sup>I内用療法後の甲状腺機能の変動を比較する。

【方法】 対象症例は42例（女性33例、男性9例）。<sup>131</sup>Iの投与量は、15 mCiを基本にして、甲状腺重量が60から80 g、または、24時間<sup>131</sup>I甲状腺摂取率が30%以下では5～15 mCi増加、甲状腺重量が30 g以下では3～5 mCi減少して投与。<sup>131</sup>I内用療法後、1、3、5、7、14日目に甲状腺機能を測定。

【結果】 <sup>131</sup>I内用療法後、抗甲状腺薬投与群では抗甲状腺薬中止後から<sup>131</sup>I内用療法時までFT4は46.9%増加、治療後2週間以内では最大52.4%の増加を示した。FT4が参考値以上になったのは<sup>131</sup>I内用療法時23.8%、治療後1日目は33.3%であった。<sup>131</sup>I内用療法1、3日後にピークを示した後、ゆっくり減少した。非投与群では90.5%の患者でFT4が低下し、14日目には32.4%の減少を示した。しかしながら、参考値内にまで低下した症例はなかった。期間中抗甲状腺薬投与群3例、非投与群2例が<sup>131</sup>I内用療法時よりもFT4が上昇した。

【結論】 多くの患者では<sup>131</sup>I内用療法前に抗甲状腺薬非投与で安全に治療を行える。

### Nakajo M, et al. 2005<sup>3)</sup>

Three basic patterns of changes in serum thyroid hormone levels in Graves' disease during the one-year period after radioiodine therapy. Ann Nucl Med 2005; 19: 297-308

【目的】 <sup>131</sup>I内用療法後に抗甲状腺薬を使用しない場合の甲状腺機能の変動を検討する。

【方法】 対象症例は58例（女性45例、男性13例、年齢52±13歳）。<sup>131</sup>Iの投与量は、甲状腺重量、生物学的半減期、<sup>131</sup>I甲状腺摂取率（24時間値）を用いてMarinelli-Quimbyの式をmodifyした計算式で決定。甲状腺重量はCTにて求めた。58症例で70回の<sup>131</sup>I内用療法を行い、各々1年間経過をみた。

【結果】 <sup>131</sup>I内用療法1年後の甲状腺機能は正常35例、低下6例、亢進29例であった。甲状腺重量は各々27±11 g、21±8 g、57±39 gで、亢進が有意に正常、低下より大きかった。吸収線量は各々79±18 Gy、99±37 Gy、64±20 Gyで正常と低下、正常と亢進に有意差を認めた。治療後1ヶ月目の甲状腺ホルモン値の変化は77%が減少、11.5%が変わらず、11.5%が増加であった。その後、数ヶ月の変化は（1）治療後減少し、再び上昇していくタイプ（67%）、（2）上昇した後に減少しその後再上昇するタイプ（17%）、（3）ゆっくり減少していくタイプ（16%）であった。

【結論】 <sup>131</sup>I内用療法後の甲状腺機能の変動には3つのタイプがあり安定するには数ヶ月から1年かかる。

**Howarth D, et al. 2001** <sup>12)</sup>

Determination of the optimal minimum radioiodine dose in patients with Graves' disease: a clinical outcome study. Eur J Nucl Med 2001; 28: 1489–1495

この論文は治療量を決めるための論文であるが、治療後の adverse effect の結果について記載されている。対象患者は 58 名であるが 13 名の患者で軽い adverse effect が出現。その内訳は 7 名が軽い甲状腺機能亢進症、1 名が頻脈性心房細動、1 名がステロイドを必要としない一過性のバセドウ病眼症の悪化、一過性の脱毛などである。

**Kadmon PM, et al. 2001** <sup>8)</sup>

Thyroid storm in a child following radioactive iodine (RAI) therapy: a consequence of RAI versus withdrawal of antithyroid medication. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1865–1867

7.5 歳の症例報告である。<sup>131</sup>I 内用療法前は MMI 50 mg/日とサイロキシンの併用療法を受けていた。推定甲状腺重量は 70 g で <sup>131</sup>I 24 時間甲状腺摂取率は 98%。MMI 中止後 5 日目に甲状腺シンチと摂取率検査施行 (98%)。この頃、38.3°C の発熱、心拍数 128 回/分でプロプラノール (3.3 mg/kg・day) 開始。MMI 中止 9 日目に 7 mCi 投与。4 日後嘔吐と全身性強直性間代性けいれん発症し甲状腺クリーゼ性脳症と診断された。この症例では、著者は甲状腺クリーゼ性脳症の原因は、<sup>131</sup>I 内用療法ではなく MMI を 13 日間中止したためと考えている。

以下の文献は、「3.2) <sup>131</sup>I 投与量の決め方」の項を参照。

**Sridama V, et al. 1984** <sup>10)</sup>

Long-term follow-up study of compensated low-dose <sup>131</sup>I therapy for Graves' disease. N Engl J Med. 1984; 311: 426–432

**Allahabadia A, et al. 2001** <sup>9)</sup>

Radioiodine treatment of hyperthyroidism-prognostic factors for outcome. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 3611–3617

**解 説**

1. <sup>131</sup>I 内用療法後 6 ヶ月以内は、甲状腺機能が著しく変動することがある。これは特に <sup>131</sup>I 内用療法後に抗甲状腺薬を併用した場合によくみられる。機能低下症の臨床症状としては、浮腫、便秘、筋肉のつり（こむら返り）、脱毛が起こってくる。特に脱毛は患者にとってつらい症状であり、極力避けるべきである。そのためには、甲状腺機能が改善してくれば早めに抗甲状腺薬を減量していく。機能低下症の症状が著しい場合は抗甲状腺薬に甲状腺ホルモン剤の併用も考慮する。
2. 6 ヶ月～1 年の短期間で甲状腺機能正常か低下を希望して治療を行った場合は、治療後 6 ヶ月～1 年経っても抗甲状腺薬を中止できなければ、再治療したほうがよい。再治療の時の投与量であ

るが、これは1回目の治療量と治療に対する反応性が参考になる。反応性の目安としては、甲状腺腫がどの程度小さくなったかが重要である。1回目の治療であまり甲状腺腫が小さくならなかった場合は投与量を増やすべきである。

甲状腺機能正常を目的とする場合は、治療後1年以上経過しても抗甲状腺薬を維持量にまで減量できない場合、または、甲状腺腫に触れる場合は再治療を考慮したほうがよい。この場合の再治療の投与量は1回目の治療に対する反応性をみて決定する。

## ■ 文献 ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■

- 1) Burch HB, Solomon BL, Cooper DS, et al.: The effect of antithyroid drug pretreatment on acute changes in thyroid hormone levels after (<sup>131</sup>I) ablation for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3016–3021
- 2) 松岡功樹, 飯野史郎, 浜田 昇, 他: 未治療バセドウ病患者を少量の<sup>131</sup>Iにて治療する際に認められる血中甲状腺ホルモン濃度の早期変動について. *昭和医学会誌* 1989; 49: 302–308
- 3) Nakajo M, Tsuchimochi S, Tanabe H, et al.: Three basic patterns of changes in serum thyroid hormone levels in Graves' disease during the one-year period after radioiodine therapy. *Ann Nucl Med* 2005; 19: 297–308
- 4) Shimizu T, Koide S, Noh JY, et al.: Hyperthyroidism and the management of atrial fibrillation. *Thyroid* 2002; 12: 489–493
- 5) Kreines K, Jett M, Knowles HC Jr: Observations in hyperthyroidism of abnormal glucose tolerance and other traits related to diabetes mellitus. *Diabetes* 1965; 14: 740–744
- 6) Cooppan R, Kozak GP: Hyperthyroidism and diabetes mellitus. An analysis of 70 patients. *Arch Intern Med* 1980; 140: 370–373
- 7) McDermott MT, Kidd GS, Dodson LE Jr, et al.: Radioiodine-induced thyroid storm. Case report and literature review. *Am J Med* 1983; 75: 353–359
- 8) Kadmon PM, Noto RB, Boney CM, et al.: Thyroid storm in a child following radioactive iodine (RAI) therapy: a consequence of RAI versus withdrawal of antithyroid medication. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1865–1867
- 9) Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, et al.: Radioiodine treatment of hyperthyroidism—prognostic factors for outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3611–3617
- 10) Sridama V, McCormick M, Kaplan EL, et al.: Long-term follow-up study of compensated low-dose <sup>131</sup>I therapy for Graves' disease. *N Engl J Med* 1984; 311: 426–432
- 11) Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, et al.: Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 641–648
- 12) Howarth D, Epstein M, Lan L, et al.: Determination of the optimal minimum radioiodine dose in patients with Graves' disease: a clinical outcome study. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1489–1495



## 4) 注意事項：空港などの放射線モニタ，ならびにショッピングセンタなどの炎センサーのアラームについて

近年空港などでの保安検査が厳しくなっており，外国では核物質を用いるテロリズムを想定した放射線モニタが<sup>131</sup>I内用療法後の患者の体内残留放射能を検知してアラームが作動してしまう事例もいくつか報告されている<sup>1,2)</sup>．海外旅行を計画している患者さんに対しては，治療を行ったことを証明する文書を発行しておけば無用の混乱を避けることができると思われるので，外国の例<sup>2)</sup>を参考に日本版の文案を英文で作成した．和文でも同様の文書を作成する予定であったが，最近国内のショッピングセンタや一部の医療機関に設置された紫外線感知型炎センサーが，ガンマ線が原因と思われる誤作動を起こす事例<sup>3)</sup>が報告されたことを受けて，日本語版ではその可能性についても言及する内容とした．

### Radiation Protection Certificate

Mr/Ms.....born on.....underwent on.....the radioactive iodine therapy with ..... MBq of the <sup>131</sup>I. This radionuclide has a physical half-life of 8 days.

Sensitive radiation detection devices, such as those used for surveillance at airport or borders, can detect gamma-radiation in patients weeks after application of the radionuclide.

The dismissal of patients after radioiodine therapy from our institute is in agreement with the Japanese radiation protection rules.

If an alarm is induced by the above-mentioned patient, it may be caused by the applied therapeutic intervention and is not associated with any radiation hazard to other.

Date .....

Institute .....

Signature .....

**<sup>131</sup>I 内用療法証明書**

..... 殿（年 月 日生まれ、男性/女性）は西暦 20 年 月 日に当施設で  
 ..... MBq の放射性ヨウ素 131 による治療を受けた。この核種の物理学的半減期は 8 日である。

空港や国境などで警備に用いられている高感度の放射線検出機器は、この核種から放出される  $\gamma$  線を投与後何週間にもわたり感知する可能性がある。

また、一部のショッピングセンタ、医療機関などに設置されている炎感知型火災報知機もこの核種から放出される  $\gamma$  線を感知して誤作動する可能性がある。

この患者の放射性医薬品投与後の当施設からの退去は、わが国の法令（1998 年 6 月 30 日医薬安発第 70 号）で定められた指針に従って適正に行われた。

当患者により高感度な機器の放射線のアラームや炎センサーが作動した場合、上記の治療によるものと考えられるので周辺に危害が及ぶものではない。

日付 .....

施設名 .....

医師氏名 .....

## ■ 文献 ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■

- 1) Gangopadhyay KK, Sundram F, De P: Triggering radiation alarms after radioiodine treatment. BMJ 2006; 333: 293-294
- 2) Sinzinger H, Aizinger P, Neumann I, et al.: Radiation alarm at an airport after radioiodine therapy. Nucl Med Commun 2005; 26: 67-68
- 3) Tajiri J, Goshi K, Fukata S: Radioiodine and flame sensors. Lancet 2007; 370: 934

# 4

## 外来治療のリスクについて

### ポイント

- ▶ 甲状腺機能がコントロールされていれば、ほとんどの症例は外来での<sup>131</sup>I内用療法が可能である。
- ▶ 高齢者、著しい甲状腺中毒症状、重篤な合併症などのリスクを有する症例では、入院治療を要するかどうか専門医と相談すべきである。

### ステートメント

- [1] バセドウ病患者に対して<sup>131</sup>I内用療法を行う場合のリスクは、高齢、著しい甲状腺中毒症状、重篤な合併症（特に心臓疾患、肝疾患、糖尿病など）である。従って、上記のリスクを持つ患者を外来で治療する場合は、少なくとも抗甲状腺薬で甲状腺ホルモン値を正常にしてから<sup>131</sup>I内用療法を行うべきであり **【レベル4】 【グレードA】**。<sup>131</sup>I内用療法後も甲状腺機能が落ち着くまでの一定期間、抗甲状腺薬を投与すべきである。 **＜コンセンサス＞ 【グレードA】**  
必要に応じて、β遮断薬、ヨード剤を使用する。甲状腺機能を十分にコントロールしていても、通常、<sup>131</sup>I内用療法前後で抗甲状腺薬を中止するために治療時に甲状腺ホルモンレベルが高値になることが多い。リスクを持つ患者は、入院して<sup>131</sup>I内用療法を行う方が望ましいが、外来で治療を行う場合は、専門医と相談すべきである。 **＜コンセンサス＞ 【グレードA】**
- [2] リスクを有しない患者では、β遮断薬のみで治療して外来<sup>131</sup>I内用療法を行ってもよい場合もある。 **【レベル4】 【グレードB2】**。可能ならば、リスクを有しない患者でも、<sup>131</sup>I内用療法前には抗甲状腺薬で甲状腺機能をコントロールしておく方が望ましい。 **＜コンセンサス＞ 【グレードB2】**  
しかし、リスクを有しない患者は入院の必要はない。 **＜コンセンサス＞ 【グレードB2】**
- [3] 甲状腺腫が大きな患者では、外來での<sup>131</sup>I投与量に制限があるために一回の治療で治すのは難しく、<sup>131</sup>I内用療法前後に甲状腺機能が著しく亢進することがあるが、必ずしも外來治療のリスクとはならない。 **【レベル4】** 患者と相談の上、入院にて治療するかどうかを決めることが望ましい。 **＜コンセンサス＞ 【グレードB2】**

## ステートメントの根拠

- [1] 高齢、著明な甲状腺中毒症状、重篤な疾患（心疾患、肝疾患、糖尿病など）などのリスクを有する患者では外来<sup>131</sup>I内用療法を行う場合、甲状腺機能を十分にコントロールしていないとリスクとなっている合併症の悪化が生じる可能性がある。従って、かかる患者では<sup>131</sup>I内用療法前に抗甲状腺薬で甲状腺ホルモン値を正常にしておくことが肝要である。<sup>131</sup>I内用療法後も、その効果が発現してくるまで引き続き、抗甲状腺薬を投与しておくことが必要である。甲状腺機能を十分にコントロールしないで<sup>131</sup>I内用療法を行うと、稀ではあるが甲状腺クリーゼを引き起こすことが報告されている<sup>1)</sup>。<sup>131</sup>I内用療法後の甲状腺クリーゼは、<sup>131</sup>I内用療法自体で引き起こされる甲状腺機能増悪というより、むしろ抗甲状腺薬を中止したことによる甲状腺機能増悪により引き起こされるという報告もある<sup>2)</sup>。いずれにしても、<sup>131</sup>I内用療法前後で甲状腺機能を十分にコントロールしておけば、リスクを有する患者でも外来治療が可能である<sup>3,4)</sup>。抗甲状腺薬で甲状腺ホルモン値を正常に抑え込んでいても、<sup>131</sup>I内用療法後に症状が悪化する可能性がある<sup>5,6)</sup>。上記リスクを有する患者は入院の上、<sup>131</sup>I内用療法を行うことが望ましい場合もある。入院の必要性については甲状腺専門医と相談の上、決めるべきである。
- [2] リスクを有しない患者では、β遮断薬のみ投与して抗甲状腺薬で治療することなしに外来<sup>131</sup>I内用療法を行っても安全であるとの報告もある<sup>4)</sup>。<sup>131</sup>I内用療法前に抗甲状腺薬で治療した場合、抗甲状腺薬を数日前から中止するために<sup>131</sup>I内用療法時および治療後短期間（通常2-3日間）、甲状腺ホルモン値が高くなることはよくみられる<sup>5,6)</sup>。しかし、抗甲状腺薬を中止して増加する<sup>131</sup>I内用療法後の甲状腺ホルモン値に比べて、抗甲状腺薬で治療しないで<sup>131</sup>I内用療法を行う場合の<sup>131</sup>I内用療法後における甲状腺ホルモン値は有意に高い<sup>5,6)</sup>。したがって、リスクの有無に関わらず、<sup>131</sup>I内用療法前および後には、抗甲状腺薬で甲状腺機能を正常近くにコントロールしておく方が安全であると思われる。
- [3] 甲状腺腫が大きな症例でも分割投与で、外来にて十分対応できる<sup>3,7)</sup>。栗原ら<sup>7)</sup>は、巨大甲状腺腫30例に対し、外来にて2回分割投与を行い、甲状腺腫の著明な縮小がみられたと報告した。田尻<sup>3)</sup>も、外来<sup>131</sup>I内用療法を行った438例中9例が甲状腺重量100g以上の大きな甲状腺腫を有する症例であったが、2-3回の分割投与で全例、著明に縮小して抗甲状腺薬を中止できたと報告している。しかし、分割投与をすることで治療期間が長くなることを患者が好まない場合は、入院にて十分量の<sup>131</sup>Iを投与する方法を患者に説明する。

## 主要な臨床研究論文の紹介

### 田尻淳一 2005<sup>3)</sup>

バセドウ病に対する外来放射性ヨード治療：安全性および短期治療成績について。核医学 2005; 42: 115-122

【目的】 バセドウ病に対する外来<sup>131</sup>I内用療法の安全性について検討すること

【方法】 <sup>131</sup>I内用療法を受けたバセドウ病患者438人（男性100人、女性338人）を対象とした。

年齢は  $44.6 \pm 15.4$  歳 (14–82 歳) である。全例、外来にて  $^{131}\text{I}$  内用療法を行った。初回投与量は  $6.7 \pm 3.3$  mCi (1.2–13.5 mCi) である。 $^{131}\text{I}$  内用療法の前治療は、MMI 248 例、PTU 43 例、ヨウ化カリウム (KI) 130 例、昆布 3 例、前治療なし 11 例であった。抗甲状腺薬などは、 $^{131}\text{I}$  内用療法 4 日前から 3 日後まで中止した。

**【結果】** 心疾患、糖尿病、肝疾患などの他疾患を同時にもっている症例、高齢者、放射性ヨード治療時に著明な甲状腺ホルモン高値を示した症例などリスクを有する症例計 110 例がみられたにもかかわらず、治療後に甲状腺クリーゼや甲状腺中毒症の悪化による合併症を起こした症例は 1 例もなかった。

**【結論】** バセドウ病に対する外来  $^{131}\text{I}$  内用療法は安全である。

**【コメント】** 甲状腺機能をコントロールしておけば、外来で  $^{131}\text{I}$  内用療法を行っても問題は起こらないことが証明できた。本邦において、外来  $^{131}\text{I}$  内用療法の安全性を検討した唯一の研究である。

#### Vijayakumar V, et al. 2006 <sup>4)</sup>

Is it safe to treat hyperthyroid patients with I-131 without fear of thyroid storm? Ann Nucl Med 2006; 20: 383–385

**【目的】**  $^{131}\text{I}$  内用療法後の甲状腺クリーゼは非常に稀であるが、安全を期して甲状腺中毒症状が強い症例には、 $^{131}\text{I}$  内用療法前に抗甲状腺薬で治療を行っている。抗甲状腺薬で治療しないで  $^{131}\text{I}$  内用療法を行い、安全性について検討した。

**【方法】** 対象は、122 例の甲状腺機能亢進症患者。 $^{131}\text{I}$  は、10–20 mCi を投与した。多くの例で  $^{131}\text{I}$  内用療法後少なくとも 2 ヶ月間、 $\beta$  遮断薬を投与した。 $^{131}\text{I}$  内用療法時に、甲状腺機能亢進症状の悪化があれば、連絡するよう患者に説明した。

**【結果】** 25% が甲状腺クリーゼを起こす可能性のある症例であった (RAIU 65% <, 著しい甲状腺中毒症状, FT4, FT3 高値)。しかし、これらの症例は  $^{131}\text{I}$  内用療法後も甲状腺機能亢進症状の悪化はみられなかった。他の症例も、 $^{131}\text{I}$  内用療法後に甲状腺機能亢進症状の悪化はみられなかった。

**【結論】** 抗甲状腺薬にて治療しないで  $^{131}\text{I}$  内用療法を行っても、甲状腺機能の悪化はみられず、安全であった。

**【コメント】**  $^{131}\text{I}$  内用療法後から使用した  $\beta$  遮断薬が、有効であったと思われる。論文の中には記載はないが、外来で治療したと思われる。

#### Burch HB, et al. 1994 <sup>6)</sup>

Discontinuing antithyroid drug therapy before ablation with radioiodine in Graves disease. Ann Intern Med 1994; 121: 553–559

**【目的】** バセドウ病患者に  $^{131}\text{I}$  内用療法を行う際、抗甲状腺薬を中止することで  $^{131}\text{I}$  内用療法前後に甲状腺ホルモンがどの程度増加するかをみること。

**【方法】** 対象は、バセドウ病患者 21 例。17 例は、抗甲状腺薬で治療して  $^{131}\text{I}$  内用療法を受けた。

抗甲状腺薬の投与期間は、平均 14 週間（4–52 週間）。抗甲状腺薬は  $^{131}\text{I}$  内用療法 6 日前から中止した。4 例は、抗甲状腺薬を投与しないで  $^{131}\text{I}$  内用療法を受けた。 $^{131}\text{I}$  内用療法前後の甲状腺ホルモン値を経時的に調べた。 $^{131}\text{I}$  投与量は、 $16.6 \pm 3.7 \text{ mCi}$ （9.8–22.0 mCi）であった。

**【結果】** 抗甲状腺薬で治療した症例では、FT4 値は  $^{131}\text{I}$  内用療法 2 日後（増加率 86%；95% 信頼区間 16.1% to 156%）に、FT3 値は  $^{131}\text{I}$  内用療法 1 日後（増加率 71.6%；信頼区間 31% to 112%）に最高値に達した。それに反し、抗甲状腺薬治療なしで  $^{131}\text{I}$  内用療法を行った症例では、 $^{131}\text{I}$  内用療法直後から急速に FT4、FT3 値が減少した。

**【結論】**  $^{131}\text{I}$  内用療法後短期間の甲状腺ホルモン値の増加は、 $^{131}\text{I}$  内用療法自体によるものではなく、抗甲状腺薬を中止したことに起因すると考えられた。

**【コメント】** 抗甲状腺薬治療をしないで  $^{131}\text{I}$  内用療法を受けた患者数が少ないことが気になった。しかし、その後、Andrade ら<sup>5)</sup> による 58 例を対象とした RCT でこの結果が正しいことが追認された。

## 解説

1998 年 6 月、当時の厚生省からの通達により 500 MBq（13.5 mCi）までなら、外来にて  $^{131}\text{I}$  内用療法が可能になった。これにより、ほとんどのバセドウ病患者の  $^{131}\text{I}$  内用療法が外来で行えるようになった。さらに、外来で  $^{131}\text{I}$  内用療法を行えば、医療費削減にも貢献できる。しかし、甲状腺中毒症の症状が著明な症例、心疾患、肝疾患、糖尿病など別の重篤な病気をもっている症例では外来での  $^{131}\text{I}$  内用療法は不適切なこともある。実地臨床では、入院治療にするか外来治療にするかは、主治医の判断で行っている。この手引きでは、外来  $^{131}\text{I}$  内用療法のリスクについて述べることで、実地医家が外来  $^{131}\text{I}$  内用療法の限界と入院治療の必要性について理解していただければと思う。

抗甲状腺薬を投与しながらの  $^{131}\text{I}$  内用療法も報告されている<sup>8,9)</sup>。抗甲状腺薬を中止する場合に比べると効果は劣るが、安全性は向上する。投与量を多くすることで、その欠点を補うことが出来る。リスクのある患者を外来で治療する場合、考慮してもいい治療法である。

欧米では、 $^{131}\text{I}$  内用療法前後で抗甲状腺薬を使用しない医師も多い。その理由については、他項を参照されたい（「3.  $^{131}\text{I}$  内用療法の実際 2)  $^{131}\text{I}$  投与量の決め方」）。しかしながら、欧米においても高齢、著明な甲状腺中毒症状、重篤な疾患（心疾患、肝疾患、糖尿病など）などのリスクを有する患者では、 $^{131}\text{I}$  内用療法前後での抗甲状腺薬使用を勧めている<sup>10)</sup>。

米国では  $^{131}\text{I}$  内用療法は第一選択肢であるが、本邦では第一選択肢は抗甲状腺薬であり、 $^{131}\text{I}$  内用療法は第二または第三選択肢である<sup>11)</sup>。すなわち、 $^{131}\text{I}$  内用療法の適応は、手術後再発例、副作用で抗甲状腺薬が使えない症例、抗甲状腺薬で寛解状態に至らない症例、再発を繰り返す症例などに限定される。抗甲状腺薬で寛解状態に至らない症例などのように抗甲状腺薬を服用中の場合は、甲状腺機能も落ち着いており外来  $^{131}\text{I}$  内用療法も安全に行える。問題は、甲状腺機能亢進状態にある患者をどのように扱うかである。抗甲状腺薬で甲状腺機能を正常にするには、通常 1–2 ヶ月を要する。この期間は、抗甲状腺薬の副作用が出やすい時期に当たる。甲状腺学会編集「バセドウ病薬物治療のガイド

ライン 2006」にも記載されている通り、MMI もさることながら PTU の副作用の頻度の多さは要注意である。この副作用を避けるために甲状腺中毒症状が軽度である症例は、Vijayakumar V ら<sup>4)</sup>が報告しているようにβ遮断薬のみで治療して<sup>131</sup>I 内用療法を行ってもいいかもしれない。抗甲状腺薬が使用できない場合、通常、ヨウ化カリウムを使用する（ヨードとして 20–30 mg 以上/日）。ヨウ化カリウムは<sup>131</sup>I 内用療法前の甲状腺機能を抑えるためにも使用されるが、<sup>131</sup>I 内用療法後に効きやすいと報告されている<sup>12)</sup>。

<sup>131</sup>I 内用療法を行うにあたって、抗甲状腺薬を使用するかどうか、入院するかどうかの判断は、実地医家の先生方には困難と思われるので、甲状腺専門医に相談するべきである。

## ■ 文献 ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■

- 1) McDermott MT, Kidd GS, Dodson LE Jr, et al.: Radioiodine-induced thyroid storm. Case report and literature review. *Am J Med* 1983; 75: 353–359
- 2) Kadmon PM, Noto RB, Boney CM, et al.: Thyroid storm in a child following radioactive iodine (RAI) therapy: a consequence of RAI versus withdrawal of antithyroid medication. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1865–1867
- 3) 田尻淳一：バセドウ病に対する外来放射性ヨード治療：安全性および短期治療成績について。核医学 2005; 42: 115–122
- 4) Vijayakumar V, Nusynowitz ML, Ali S: Is it safe to treat hyperthyroid patients with I-131 without fear of thyroid storm? *Ann Nucl Med* 2006; 20: 383–385
- 5) Andrade VA, Gross JL, Maia AL: Effect of methimazole pretreatment on serum thyroid hormone levels after radioactive treatment in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4012–4016
- 6) Burch HB, Solomon BL, Wartofsky L, et al.: Discontinuing antithyroid drug therapy before ablation with radioiodine in Graves disease. *Ann Intern Med* 1994; 121: 553–559
- 7) 栗原英夫, 佐々木純, 谷村清明, 他：当院におけるバセドウ病放射性ヨード治療の経験—とくに巨大甲状腺腫の縮小と治療後 TRAb の推移について—。ホルモンと臨床 2005; 53: 1197–1207
- 8) Sabri O, Zimny M, Schulz G, et al.: Success rate of radioiodine therapy in Graves' disease: the influence of thyrostatic medication. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1229–1233
- 9) Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Veje A, et al.: Continuous methimazole therapy and its effect on the cure rate of hyperthyroidism using radioactive iodine: an evaluation by a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2946–2951
- 10) Burman KD, Cooper DS: Evaluation and management of hyperthyroidism. In: *Medical Management of Thyroid Disease*, ed by Cooper DS, p. 59, Marcel Dekker Inc., New York, 2001
- 11) Wartofsky L, Glinoe D, Solomon B, et al: Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. *Thyroid* 1991; 1: 129–135
- 12) Ross DS, Daniels GH, De Stefano P, et al.: Use of adjunctive potassium iodide after radioactive iodine (<sup>131</sup>I) treatment of Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 250–253





# バセドウ病以外の甲状腺機能亢進症の<sup>131</sup>I内用療法

## 機能性結節性甲状腺腫の<sup>131</sup>I内用療法

### ポイント

- ▶ 欧米では、過機能性腺種：Toxic adenoma（ブランマー病）や過機能性多結節性甲状腺腫：Toxic multinodular goiter（TMNG）に対して<sup>131</sup>I内用療法は広く行われているが、本邦ではほとんど行われていない。
- ▶ ブランマー病やTMNGに対する<sup>131</sup>I内用療法は、甲状腺機能亢進症を治すという点では手術と同等の治療効果を示す。
- ▶ 適応と禁忌は、以下のステートメントに記載している場合である。
- ▶ <sup>131</sup>I内用療法後、ほとんどの場合甲状腺機能は正常になるが、前処置などにより<sup>131</sup>I内用療法時のTSHが抑制されていない時は、甲状腺機能が低下することがある。
- ▶ 本邦では、医療経済効果（コストパフォーマンス）の観点から、<sup>131</sup>I内用療法が手術より優れている。
- ▶ 外来で<sup>131</sup>I内用療法を行う場合は、固定量として13 mCiを投与する方法が簡便である。

### 注釈

過機能性腺種、過機能性多結節性甲状腺腫を総称して機能性結節性甲状腺腫：autonomously functioning thyroid nodule（AFTN）と呼ぶ。この疾患を最初に報告したのはPlummerである。Plummer<sup>1)</sup>が最初に報告した症例はTMNGであるが本邦ではToxic adenomaをブランマー病と呼ぶことが定着しているために、本稿ではToxic adenomaをブランマー病とした。

### ステートメント

- [1] 欧米では、ブランマー病やTMNGに対して<sup>131</sup>I内用療法は、広く行われている。【レベル4】  
しかし、本邦においては、これらの疾患に対して主に手術が行われてきた。
- [2] 欧米では、<sup>131</sup>I内用療法はブランマー病やTMNGの甲状腺機能亢進症に対して、手術と同じ治療成績であることが報告されている。【レベル4】
- [3] 適応と禁忌  
【適応】  
<sup>131</sup>I内用療法は手術と同様、すべてのブランマー病、TMNGに適応があるが、

- ☞ 以下の場合、手術より<sup>131</sup>I内用療法が望ましい。
- TMNGで甲状腺腫が比較的小さい症例（80–100 ml 以下）
  - 甲状腺に対する手術治療の既往がある症例
  - 高齢者、心疾患などの重篤な合併症を持っている場合
  - 患者が希望した場合
- ☞ 以下の場合、<sup>131</sup>I内用療法より手術が望ましい。
- TMNGで甲状腺腫が大きな症例（80–100 ml 以上）
  - TMNGで外見的に目立つような Cold nodule や cyst がある症例
  - 甲状腺癌の疑いがある症例
  - 甲状腺腫が縦隔に入り込んでいるなど気道閉塞症状がある症例
  - 患者が希望した場合

#### 【禁忌】

絶対的禁忌は、妊婦、授乳婦である。

相対的禁忌は、原則として18歳以下である。

- [4] <sup>131</sup>I内用療法後、ほとんどの場合甲状腺機能は正常になるが、前処置などにより<sup>131</sup>I内用療法時のTSHが抑制されていない時は、甲状腺機能が低下することがある。抗甲状腺薬が投与されている場合は、永続性甲状腺機能低下症を回避するために、<sup>131</sup>I内用療法前には抗甲状腺薬を中止し、血清TSH値が抑制された状態しておくべきである。【レベル4】 【グレードB1】 ただし、高齢者や心疾患を有する患者では、甲状腺ホルモンが正常でTSHのみが抑制された潜在性甲状腺機能亢進症の状態では<sup>131</sup>I内用療法を行うことが望ましい。【コンセンサス】 【グレードB2】 長期経過観察にて、甲状腺機能低下症になることが報告されているので、慎重に経過をみるのが望ましい。【レベル4】 【グレードB1】
- [5] 本邦では、医療経済効果（コストパフォーマンス）の観点から、外来<sup>131</sup>I内用療法が手術より優れている。【コンセンサス】
- [6] RIの投与量に関しては、甲状腺腫または結節の重量から投与量を計算する方法と固定量を投与する方法があるが、甲状腺機能亢進症を是正するという点において両者に効果の違いはない。【レベル4】 外来で治療を行うとき、投与量が多い場合は分割投与になるが、入院して1回投与で治療することを考慮しても良い。【レベル4】 プランマー病は1回投与が多い。それに反して、TMNGは投与量が多くなるために、入院治療か分割投与になることが多い。【レベル4】 外来で治療を行う場合、13 mCi固定量を投与する方法が簡便である。【レベル4】 【グレードB2】

## ステートメントの根拠

- [1] 欧米では、プランマー病やTMNGに対して<sup>131</sup>I内用療法は、広く行われている<sup>2)</sup>。しかし、本邦においては、これらの疾患に対して主に手術が行われてきた。<sup>131</sup>I内用療法の有効率（甲状腺機能亢進症の是正）は、単回投与にてプランマー病で85–100%、TMNGで90%以上と報告されている<sup>3,4)</sup>。10–20%は、1回の<sup>131</sup>I内用療法では効果がなく、追加<sup>131</sup>I内用療法を要する。本邦

における外来<sup>131</sup>I内用療法による報告では、有効率（甲状腺機能亢進症の是正）は単回投与にてプランマー病で73%、TMNG 33%である<sup>5)</sup>。TMNGでは複数回数投与を要した症例が67%と高率であった。外来治療のため、投与量に制限があったこと、ヨード摂取量が多いことなどが、複数投与回数を要した原因の可能性として考えられる。さらに、プランマー病<sup>3)</sup>やTMNG<sup>6)</sup>では、<sup>131</sup>I内用療法を行うことで結節または甲状腺腫のサイズを縮小できる利点がある。今までの研究結果から、約40%の縮小が得られることが分かっている<sup>4,7)</sup>。Nygaardらによれば、62例のプランマー病に<sup>131</sup>I内用療法を行った場合、3ヶ月以内にはほとんどの例で甲状腺機能亢進症は是正され、結節の体積は3ヶ月後に35%縮小、24ヶ月後に45%縮小したと報告している<sup>3)</sup>。本邦では、田尻も平均3年後にプランマー病は58%縮小、TMNGは55%縮小したと報告している<sup>5)</sup>。Nygaardらは、プランマー病に対しては<sup>131</sup>I内用療法を第一選択肢にすべきであると主張している<sup>3)</sup>。

## [2] 他の治療法との比較：治療効果の観点

### 【<sup>131</sup>I内用療法 vs. 手術】

Burchらは、AFTNに対して甲状腺機能亢進症を是正するという点において、<sup>131</sup>I内用療法と手術は同等の効果であると報告している<sup>8)</sup>。O'Brienらは、プランマー病に対しては手術の方が優れていると報告している<sup>9)</sup>。Thomasらは、成人のプランマー病においては、甲状腺機能亢進症を是正するという点において、<sup>131</sup>I内用療法と手術は同等の効果であると報告しているが、若い人では手術が適していると報告している<sup>10)</sup>。Ericksonらは、TMNG症例に対しては甲状腺機能亢進症を是正するという点において、<sup>131</sup>I内用療法と手術は同等の効果であると報告している<sup>11)</sup>。一方、Thomasらは、ほとんどのAFTNは手術が適していると述べている<sup>10)</sup>。Kangらは、AFTN症例に対して、手術は<sup>131</sup>I内用療法に比べて迅速に甲状腺機能亢進症を是正できるが、<sup>131</sup>I内用療法では甲状腺腫または結節の重量が有意に縮小した症例は、38%にすぎなかったと報告している<sup>12)</sup>。結論として、手術は甲状腺機能亢進症の是正および結節、甲状腺腫縮小効果の両方で優れており、一方、<sup>131</sup>I内用療法は甲状腺機能亢進症の是正の点では手術と同等の効果を示すが、結節、甲状腺腫縮小効果においては手術に劣ると考えられる。

### 【<sup>131</sup>I内用療法 vs. PEIT】

Zingrilloらは、サイズの大きなプランマー病に対しては、Percutaneous Ethanol Injection Therapy (PEIT) に比べて<sup>131</sup>I内用療法の方が効果的であると報告している<sup>13)</sup>。Zingrilloらは、その後の検討で、<sup>131</sup>I内用療法単独より<sup>131</sup>I内用療法にPEITを併用すると、より効果的であると報告した<sup>14)</sup>。Monzaniらは、プランマー病のみならず、TMNGに対してもPEITは有効であると報告している<sup>15)</sup>が、TMNGに対しては、<sup>131</sup>I内用療法とPEITの治療効果を比較した研究はない。TMNGに対しては、穿刺部位が複数あること、全体的な甲状腺腫のサイズを縮小させることが困難であることから、PEITは適さないと思われる。

## [3] アメリカ核医学会のガイドラインでは、AFTNは<sup>131</sup>I内用療法の適応として記載されている<sup>16)</sup>。<sup>131</sup>I内用療法の適応は手術の適応と多くの部分で共通している。すべてのプランマー病、TMNGは<sup>131</sup>I内用療法の適応である。要するに、手術を希望しない場合、<sup>131</sup>I内用療法の適応となる。<sup>131</sup>I内用療法に特異的な適応は、適応の項に記載のとおりである。TMNGでは、<sup>131</sup>I内用療法を行っても機能している結節は縮小するが、自律性を持たない結節は縮小しない。このような症例では、

手術の方が適している。禁忌については、「2. 適応と禁忌」の項目を参照。

#### [4] 治療後の甲状腺機能低下症の頻度

Ross らは、ブランマー病に対して比較的少量の放射性ヨード (5-15 mCi) を投与後、平均 4.9 年間経過をみたが、甲状腺機能低下症の頻度は 10% 未満であると報告している<sup>17)</sup>。Nygaard らも、ブランマー病に対して<sup>131</sup>I内用療法を行い、平均 5 年間経過をみたが、甲状腺機能低下症の頻度は 10% 未満であると報告している<sup>3)</sup>。しかし、この 2 つの研究では、<sup>131</sup>I内用療法時の TSH 値について記載がない。Huysmans らは、TSH 値抑制の状態、ブランマー病に対して<sup>131</sup>I内用療法を行えば、10 年後の甲状腺機能低下症は 6% に抑えられると報告している<sup>18)</sup>。本邦の研究でも、<sup>131</sup>I内用療法時に TSH が抑制されていれば、甲状腺機能低下症の頻度は 5% に抑えられることが確認された<sup>5)</sup>。

しかし、ブランマー病や TMNG に対する<sup>131</sup>I内用療法後の甲状腺機能低下症は通常、時間の経過とともに徐々に増加する。甲状腺機能低下症の頻度は、<sup>131</sup>I内用療法時の TSH 抑制の有無と経過観察期間に依存する<sup>4,19)</sup>。観察期間が長くなれば、甲状腺機能低下症の頻度は増える。最近、Ceccarelli らは、<sup>131</sup>I内用療法 5 年後、10 年後、15 年後における甲状腺機能低下症の頻度は、28%、46%、60%と報告している<sup>19)</sup>。しかし、彼らの報告も甲状腺機能低下症は<sup>131</sup>I内用療法時の TSH 値が抑制されていない症例で有意に多い。これらの結果は、AFTN に<sup>131</sup>I内用療法を行った場合、長期間の経過観察をすることが重要であることを示している。

#### 【抗甲状腺薬による前治療の可否】

通常は、前治療は行わないで<sup>131</sup>I内用療法を行う。しかし、甲状腺機能亢進症の症状が強いとき、高齢者、心疾患を持つ場合には、抗甲状腺薬で甲状腺機能を正常化した後、<sup>131</sup>I内用療法を行う方が安全と思われる。抗甲状腺薬で前治療する場合、<sup>131</sup>I内用療法の効果を減弱する PTU より MMI の方を推奨する研究者もいる<sup>20)</sup>。しかし、この論文では、対象が甲状腺機能亢進症患者とだけ記載されているのみで、AFTN がどれくらいの比率で存在したのか分からない。抗甲状腺薬で前治療を行うとき、注意を要するのは、TSH の抑制状態で<sup>131</sup>I内用療法を行うことである<sup>5,21)</sup>。Reschini らは、ブランマー病症例を抗甲状腺薬で治療して TSH 値が正常になったときのシンチグラフィは hot nodule が消失することを報告している<sup>22)</sup>。すなわち、この状態で<sup>131</sup>I内用療法を行えば、機能結節以外の甲状腺組織にアイソトープが取り込まれ、甲状腺機能低下症に陥ることは想像に難くない。

#### [5] 他の治療法との比較：コストの観点

Kahaly らは、ドイツにおける AFTN に対する各治療法のコストの比較をして、Toxic nodular goiter では手術 2671 ユーロ、<sup>131</sup>I内用療法 2505 ユーロとほぼ同じ費用であると報告している<sup>23)</sup> (注：2007 年 8 月 22 日現在、1 ユーロ 154 円)。Vidal-Tre'can らは、フランス<sup>24)</sup> とアメリカ<sup>25)</sup> における AFTN に対する各治療法のコストの比較をしている。彼らの論文によれば、ヨーロッパにおけるブランマー病に対する費用は、40 歳未満の場合、一番費用がかからなかったのは、手術である (手術 1391 ユーロ、<sup>131</sup>I内用療法 2825 ユーロ、長期薬物治療後<sup>131</sup>I内用療法 5760 ユーロ)。しかし、手術に関連した死亡率が 0.6% を超えたら、<sup>131</sup>I内用療法の方がコストはかからない (高齢者は、いくつかの疾患を同時に持っていることが多い)。85 歳以上の女性の場合には、

長期抗甲状腺薬治療が一番コストパフォーマンスに優れている。プランマー病や TMNG の適切な治療を選択する際に、いくつかの要因（年齢、合併症、専門家の有無、治療施設の有無、治療費用）を考慮する必要がある。この要因も、国によって異なる。残念ながら、日本では AFTN に対する各治療法のコストの比較を行った研究はない。因みに、田尻クリニックでプランマー病に対して外来<sup>131</sup>I内用療法を受けた場合、13 mCi 1回投与で、6ヶ月間の費用は約9300点（93000円）であり、13 mCi 2回投与で、6ヶ月間の費用は約14000点（140000円）であった。野口病院が Web で公開しているデータを見ると（<http://www.noguchi-med.or.jp/admission/plancare.htm>）、良性結節で入院手術を受けたときの費用は約500000円である（12日間入院のみであり、手術後の診察は含まれない）。日本の場合、<sup>131</sup>I内用療法自体に診療点数がないため、このようにコストがかからないと思われる。2005年4月から、治療4ヶ月間は毎月250点の管理料が請求できるようになった。しかし、4回請求したとしても10000円が加算されるのみである。コストが安いことには変わりはない。

#### [6] 投与法

実際の投与量は、10–20 mCi（370–740 MBq）を固定量として投与する方法<sup>18,26</sup>と甲状腺重量から計算して投与量を決める方法がある<sup>3,16</sup>。どちらの方法でも、甲状腺機能亢進症を是正するという点において、プランマー病 75–98%、TMNG 84–92%と同等の効果である。Hermus らによれば、プランマー病には 200–400 μCi/g、TMNG には 150–200 μCi/g が最適であると記載している<sup>27</sup>。この計算式は、ヨード摂取の少ないヨーロッパで適応されるが、ヨード摂取が多い我が国では、少ない可能性がある。例えば、この式に当てはめれば、体積 10 ml のプランマー病ではアイソトープ投与量は、4 mCi という少量になってしまう。我が国で一番症例数が多い田尻の論文では、固定量で 13 mCi を投与して、良好な治療成績を報告している<sup>5</sup>。本邦では、外来投与量は 500 MBq（13.5 mCi）が限度と決められている事情もある。結節サイズの小さなプランマー病では、外来1回投与で治ってしまう場合が多いが、結節サイズの大きなプランマー病や TMNG では、外来で治療する場合、分割投与になる<sup>5</sup>。入院して、十分量を投与するという方法もいいかもしれない。

## 主要な臨床研究論文の紹介

### Burch HB, et al. 1998<sup>8)</sup>

Diagnosis and management of the autonomously functioning thyroid nodule: the Walter Reed Army Medical Center experience, 1975–1996. *Thyroid* 1998; 8: 871–880

【目的】 AFTN 症例を治療した場合と自然経過をみた場合について比較検討する。

【方法】 22年間に経験した49例のAFTN症例を対象に、甲状腺ホルモン値、シンチ、RAIU、穿刺吸引細胞診、T3抑制試験、TRHテスト、超音波について検討した。手術13例、<sup>131</sup>I内用療法8例、経過観察28例。治療成績は、甲状腺機能亢進症の持続、甲状腺機能低下症、腫瘍サイズの縮小について検討した。Definitive therapyを受けなかった症例では、腫瘍サイズの増大、自然退縮、甲状腺機能亢進症への進展について検討した。

【結果】 Definitive therapy を受けた症例では、甲状腺機能亢進症の再発はみられなかった。手術 13 例中 7 例（5 例は near total thyroidectomy）、<sup>131</sup>I 内用療法 8 例中 2 例で甲状腺機能低下症に陥った。経過観察していた 28 例中 6 例が、平均  $5.7 \pm 3.3$  年（2–11 年）経過して正常機能から潜在性甲状腺機能亢進症に進展した。49 例の自然経過を調査した。経過観察期間は、平均 30.9 ヶ月間である（Definitive therapy を受けた症例では、治療を受けるまでの期間）

10 例（20.4%） size 増大

20 例（40.8%） size 不変

19 例（38.8%） 触診で触れないか診断が付いてすぐ治療を受けたために評価ができない  
26.5% で cystic degeneration が起こったが、甲状腺機能亢進症は消失しなかった。

【結論】 AFTN を放置すると潜在性甲状腺機能亢進症による心房細動や骨粗鬆症の危険性が増すことや AFTN には自然治癒がほとんどないことから、Definitive therapy が推奨される。手術（葉切除）と<sup>131</sup>I内用療法は、どちらも治癒率が高く、甲状腺機能低下症の発症率は低い。

【コメント】 AFTN におけるプランマー病と TMNG の内訳を記載していない。従って、AFTN の治療として、手術、<sup>131</sup>I内用療法は同等であると解釈すべきである。

### Zingrillo M, et al. 2000<sup>13)</sup>

Radioiodine and percutaneous ethanol injection in the treatment of large toxic thyroid nodule: a long-term study. *Thyroid* 2000; 10: 985–989

【目的】 サイズの大きなプランマー病に対しては、主に手術が行われている。サイズの大きなプランマー病に対して手術以外の治療、すなわち<sup>131</sup>I内用療法と PEIT を行い有効性について検討した。

【方法】 プランマー病患者 43 例を対象とした。<sup>131</sup>I内用療法 21 例（投与量  $670 \pm 160$  MBq；555–925 MBq）、PEIT 22 例（6±1 回；5–9 回）。平均観察期間 36 ヶ月間（12–84 ヶ月間）。

【結果】<sup>131</sup>I内用療法と PEIT のどちらも、治療前と比べて FT3、FT4、腫瘍サイズは有意に低下した（ $p < 0.01$ ）。腫瘍サイズ縮小率は<sup>131</sup>I内用療法、PEIT にてそれぞれ  $66.8 \pm 22.0\%$ 、 $78.4 \pm 18.0\%$  であった。観察期間の end-point にて、34 例は正常機能であった（<sup>131</sup>I内用療法 16 例、PEIT 18 例）。<sup>131</sup>I内用療法 4 例（19%）では TSH が軽度増加していた（TSH 4.2–5.3 mU/L）。<sup>131</sup>I内用療法 1 例（4.8%）では、顕性甲状腺機能低下症に陥り、甲状腺ホルモン剤の服用が必要であった。PEIT 3 例（13.6%）では、まだ潜在性甲状腺機能亢進症が残っていた。PEIT 1 例（4.6%）では、甲状腺機能亢進症が再発した。

【結論】 プランマー病に対して、<sup>131</sup>I内用療法と PEIT のどちらも有効であり、サイズの大きなプランマー病症例に対しても治療法として選択できる可能性が示唆された。<sup>131</sup>I内用療法の方が、より効果的であると思われた。しかし、甲状腺機能低下症に陥る症例が一部みられた。一方、PEIT は潜在性甲状腺機能亢進症が残る症例や甲状腺機能亢進症の再発に注意すべきであると思われた。

【コメント】 現時点では、プランマー病に対して PEIT は限定した症例で行うべきかもしれない。特に、

甲状腺重量を縮小させる目的からみると、TMNGに対してPEITは適していないと思われる。

### Nygaard B, et al. 1999<sup>3)</sup>

Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. Clin Endocrinol (Oxf) 1999; 50: 197–202

【目的】 プランマー病に対する<sup>131</sup>I内用療法の長期予後を検討すること。

【方法】 連続した62名のプランマー病患者を対象とした。全員に<sup>131</sup>I内用療法を行い、12ヶ月間以上(平均60ヶ月; 12–168ヶ月)経過観察した。17例は、<sup>131</sup>I内用療法前に抗甲状腺薬を投与した。治療前、3週間後、6週間後、3ヶ月後、6ヶ月後、12ヶ月後、その後は1年毎に甲状腺機能検査、超音波による結節重量をチェックした。<sup>131</sup>Iは、100 μCi (3.7 MBq)/g 結節重量を投与した。投与量の計算は次の通りである; <sup>131</sup>I投与量 (mCi) = [超音波から得られた結節重量 (g) × 100 μCi] / [放射性ヨード摂取率 24時間値 (%) × 10]。

【結果】 53例は1回、6例は2回、3例は3–5回の治療で治った。初回投与量は、平均310 MBq (140–666 MBq)。総投与量は平均332 MBq (148–1576 MBq)であった。治療回数1回の53例では、結節重量は治療3ヶ月後に平均40 ml (19–77 ml) から平均24 ml (8–50 ml) に縮小した。平均縮小率は、35%であった。その後さらに縮小し、2年後には平均縮小率45%になった。複数回治療を要した症例では、結節重量は最終治療後平均60ヶ月(9–132ヶ月)に平均45 ml (19–104 ml) から平均30 ml (14–50 ml) に縮小した。1回の<sup>131</sup>I内用療法で治った例のうち抗甲状腺薬を投与しなかった39症例では、治療後平均1.5ヶ月(0.75–9ヶ月)で甲状腺機能は正常になった。75%は3ヶ月以内に正常機能になった。一方、1回の<sup>131</sup>I内用療法で治った例のうち<sup>131</sup>I内用療法前に抗甲状腺薬を投与した14症例では、正常機能になるまで治療後平均12ヶ月(0.75–24ヶ月)を要した。8%が、治療後平均36ヶ月(6–60ヶ月)経ってから、甲状腺機能低下症に陥った。

【結論】 プランマー病に対して<sup>131</sup>I内用療法を行った場合、3ヶ月後に75%が治癒する。結節重量の縮小率は治療3ヶ月後が平均35%、2年後が平均45%であった。副作用は、ほとんどみられなかった。甲状腺機能低下症の頻度も、5年間で10%以下と低かった。手術とPEITの比較検討に関するRCTが行われるまでは、プランマー病に対する治療は、<sup>131</sup>I内用療法が標準と見なすべきである。

【コメント】 投与量が、100 μCi (3.7 MBq)/g 甲状腺重量であるにもかかわらず、素晴らしい治療成績である。この投与量は、バセドウ病のそれと同じである。日本では、この量では全く足りないと思う。ヨード摂取量が少ないので、アイソトープの投与量が少なく済むのであろうか。

### Nygaard B, et al. 1999<sup>6)</sup>

Radioiodine therapy for multinodular toxic goiter. Arch Intern Med 1999; 159: 1364–1368

【目的】 TMNGに対する<sup>131</sup>I内用療法の長期予後を検討すること。

- 【方法】** 連続した130名（女性115名）のTMNG患者を対象とした。全員に<sup>131</sup>I内用療法を行い、経時的に経過観察し、甲状腺機能検査、超音波による甲状腺重量をチェックした。<sup>131</sup>Iは、100 μCi (3.7 MBq)/g 甲状腺重量を投与した。投与量の計算は次の通りである；<sup>131</sup>I投与量 (mCi) = [超音波から得られた甲状腺重量 (g) × 100 μCi] / [放射性ヨード摂取率 24 時間値 (%) × 10]。
- 【結果】** 平均72ヶ月間、経過観察した（12–180ヶ月間）。66例は<sup>131</sup>I内用療法前に抗甲状腺薬の投与を受けたが、64例は抗甲状腺薬の投与を受けなかった。81例は1回、38例は2回、11例は3–5回の治療で治った。119例（92%）は、1–2回の治療で治った。68例（52%）は、<sup>131</sup>I内用療法3ヶ月後に正常機能になった。投与量は平均370 MBq（93–1850 MBq）であった。複数回数を要した49例では、甲状腺重量は平均56 ml（21–430 ml）から平均44 ml（15–108 ml）に縮小した（縮小率24%）が、縮小率は不十分であり、投与量と相関していた。130例全例では、最終治療後24ヶ月に甲状腺重量は治療前の平均44 ml（16–430 ml）から平均25 ml（8–120 ml）に縮小した（縮小率43%、 $p < 0.005$ ）。平均42ヶ月後（3–60ヶ月後）に、抗甲状腺薬投与を受けなかった症例では、甲状腺機能低下症の頻度は6%であったが、抗甲状腺薬投与を受けた症例では、甲状腺機能低下症の頻度は20%であった（ $p < 0.005$ ）。<sup>131</sup>I内用療法5年後に、甲状腺機能低下症の頻度は14%であった。
- 【結論】** TMNGでは、92%は1–2回の<sup>131</sup>I内用療法で治った。縮小率は43%で、副作用はほとんどみられなかった。TMNGに対して、<sup>131</sup>I内用療法は治療の選択肢に加えるべきである。
- 【コメント】** 本邦では、100 μCi (3.7 MBq)/g 甲状腺重量は、投与量としては少ないように思う。前の論文でも記述したが、ヨード摂取の多い我が国では、もっと多い投与量を必要とすると考ええる。

### Ceccarelli C, et al. 2005<sup>19)</sup>

Outcome of radioiodine-131 therapy in hyperfunctioning thyroid nodules: a 20 years' retrospective study. Clin Endocrinol (Oxf) 2005; 62: 331–335

- 【目的】** プランマー病に対する<sup>131</sup>I内用療法後の甲状腺機能低下症発現頻度を検討すること。
- 【方法】** 1975–1995年までの間に、<sup>131</sup>I内用療法を受けた346例のプランマー病患者を対象とした。最高20年間、経過観察した。血清TSH 3.7 mU/L以上を甲状腺機能低下症と定義した。統計学的手法は、Kaplan-Meier survival analysis, stepwise Cox proportional hazard modelを用いた。
- 【結果】** 甲状腺機能低下症の頻度は、1年後7.6%、5年後28%、10年後46%、20年後60%であった。年齢（ $p < 0.05$ ）、放射性ヨード摂取率24時間値（ $p < 0.01$ ）、MMIによる前治療（ $p < 0.1$ ）が甲状腺機能低下症と相関がみられた。しかし、甲状腺腫重量、結節重量、診断時の甲状腺機能、機能性結節以外の甲状腺組織における放射性ヨード摂取抑制の程度は、甲状腺機能低下症の発症とは相関がみられなかった。機能性結節以外の甲状腺組織における放射性ヨード摂取抑制が完全でない症例では、MMIによる前治療が甲状腺機能低下症の一番重要な予後因子であった（ $p < 0.01$ ）。



- 【結論】** プランマー病に対する<sup>131</sup>I内用療法20年後の甲状腺機能低下症発現頻度は、60%であった。甲状腺機能低下症の危険因子は、年齢、放射性ヨード摂取率24時間値、MMIによる前治療であった。甲状腺機能低下症の危険因子としてのMMIによる前治療は、機能性結節以外の甲状腺組織における放射性ヨード摂取抑制の程度に依存する。
- 【コメント】** プランマー病に対する<sup>131</sup>I内用療法後の甲状腺機能低下症の頻度の高さに驚いた。ただし、甲状腺機能低下症の定義が厳格すぎるように感じた。しかし、甲状腺機能低下症の程度について記載がなく、潜在性甲状腺機能低下症で治療を要しない症例も含まれている可能性がある。<sup>131</sup>I内用療法前にMMIを投与した例では、TSH値が正常になっていて<sup>131</sup>I内用療法時に機能性結節以外の甲状腺組織に放射性ヨードが取り込まれたために甲状腺機能低下症に陥ったと思われる。

### 田尻淳一 2006<sup>5)</sup>

機能性甲状腺結節に対する外来での放射性ヨード治療. 核医学 2006; 43: 75-83

- 【目的】** AFTNに対する外来<sup>131</sup>I内用療法の有効性について検討すること。
- 【方法】** 1999年7月から2005年4月までに受診した中毒性腺腫(TA)26例とTMNG12例の計38例を対象とした。<sup>131</sup>I内用療法は外来で行った。1回投与量は13 mCi (481 MBq)と固定し、効果不十分なときに3-4ヶ月間隔で追加投与した。観察期間はTAで31.9 ± 18.7ヶ月(5-68ヶ月)、TMNGで40.5 ± 18.3ヶ月(10-63ヶ月)であった。治療効果ありの判定は、血清TSH抑制が消失したときとした。
- 【結果】** 全例で甲状腺機能亢進症は是正され、甲状腺腫や結節の大きさも縮小した。<sup>131</sup>I内用療法時のTSH値を抑制状態に保って治療したTA19例中機能低下症になったのは1例であったのに対し、TSHが抑制されていなかった6例では全例機能低下症となった(p < 0.001)。
- 【結論】** AFTNに対する<sup>131</sup>I内用療法は有効な治療法である。TAに対する<sup>131</sup>I内用療法では治療時のTSH値を抑制状態に保って治療すれば、甲状腺機能低下症の発症を避けることができる。
- 【コメント】** <sup>131</sup>I内用療法時にTSH値を抑制した状態にしておくことが、甲状腺機能低下症の予防に重要であることが再確認された。

## 解説

### 一般的なこと

欧米では、プランマー病やTMNGに対して<sup>131</sup>I内用療法は、広く行われている<sup>2)</sup>。しかし、本邦においては、これらの疾患に対して主に手術が行われてきた。最近では、この疾患に対するPEITの有用性が報告されている<sup>28)</sup>。欧米では、以前から<sup>131</sup>I内用療法はAFTNの甲状腺機能亢進症に対して手術と同じ治療成績であることが報告されている<sup>8)</sup>。<sup>131</sup>I内用療法は、アイソトープカプセルを服用するだけの簡単な治療である。機能性結節に取り込まれ、甲状腺ホルモンを過剰産生している組織を破壊することにより、甲状腺機能を正常化し、結節のサイズも縮小する。この効果は、通常、6-18

週間後に発現する。バセドウ病に行う<sup>131</sup>I内用療法と異なり、機能性結節にのみ放射性ヨードが取り込まれるために甲状腺機能は正常に保たれることが多い<sup>17)</sup>。しかし、抗甲状腺薬で前治療した場合、高率に甲状腺機能低下症に陥る<sup>21)</sup>。Ceccarelliらは、<sup>131</sup>I内用療法5年後、10年後、15年後における甲状腺機能低下症の頻度は、28%、46%、60%と報告している<sup>19)</sup>。

## 副作用

稀に、放射性ヨード服用後、軽度の頸部疼痛や圧痛がみられることがある<sup>7)</sup>。バセドウ病と異なり、放射性ヨード服用後の甲状腺機能亢進症悪化はほとんどみられない<sup>29)</sup>。ブランマー病<sup>30)</sup>やTMNG<sup>31)</sup>に対する<sup>131</sup>I内用療法後に、バセドウ病が発症したという報告がある。アイソトープによる甲状腺組織の破壊で、TSH受容体が漏れ出て、抗体が産生されると考えている研究者もいる<sup>32)</sup>。

## 他の治療法との比較：長所と欠点の観点から<sup>27,29,33)</sup>

治療法	長 所	短 所
<sup>131</sup> I内用療法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・外来治療が可能</li> <li>・簡単</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺機能は正に時間がかかる</li> <li>・効果が一定しない</li> <li>・大きなTMNGは効果が出にくい</li> <li>・晩発性甲状腺機能低下症</li> </ul>
手術	<ul style="list-style-type: none"> <li>・迅速な甲状腺機能は正</li> <li>・迅速な圧迫症状の改善</li> <li>・全ての結節病変を除去可能</li> <li>・100%の治癒率</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・入院を要す</li> <li>・麻酔薬の副作用</li> <li>・手術の後遺症</li> </ul>
PEIT	<ul style="list-style-type: none"> <li>・外来治療が可能</li> <li>・治療費が安い</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・<sup>131</sup>I内用療法、手術と比較したRCTがない</li> <li>・限られた施設でしかできない</li> <li>・数回の治療を要する</li> <li>・サイズが大きなAFTNには効きにくい</li> </ul>
抗甲状腺薬	<ul style="list-style-type: none"> <li>・短期間の治療には効果的</li> <li>・簡単</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・寛解しない</li> <li>・抗甲状腺薬の副作用</li> <li>・頻回の診察を要する</li> </ul>

## 文献

- 1) Plummer HS: The clinical and pathologic relationship of hyperplastic and nonhyperplastic goiters. JAMA 1913; 61: 650-651
- 2) Franklyn JA: The management of hyperthyroidism. N Engl J Med 1994; 330: 1731-1738
- 3) Nygaard B, Hegedus L, Nielsen KG, et al.: Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. Clin Endocrinol (Oxf) 1999; 50: 197-202
- 4) Reiners C, Schneider P: Radioiodine therapy of thyroid autonomy. Eur J Nucl Med 2002; 29

(Suppl. 2): S471-478

- 5) 田尻淳一：機能性甲状腺結節に対する外来での放射性ヨード治療. 核医学 2006; 43: 75-83
- 6) Nygaard B, Hegedus L, Ulriksen P, et al.: Radioiodine therapy for multinodular toxic goiter. Arch Intern Med 1999; 159: 1364-1368
- 7) Führer D, Krohn K, Paschke R: Toxic adenoma and toxic multinodular goiter. In: Werner & Ingbar's The Thyroid (9th ed), ed by Braverman LE, Utiger RD, p. 508-518, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005
- 8) Burch HB, Shakir F, Fitzsimmons TR, et al.: Diagnosis and management of the autonomously functioning thyroid nodule: the Walter Reed Army Medical Center experience, 1975-1996. Thyroid 1998; 8: 871-880
- 9) O'Brien T, Gharib H, Suman VJ, et al.: Treatment of toxic solitary thyroid nodules: surgery versus radioactive iodine. Surgery 1992; 112: 1166-1170
- 10) Thomas CG Jr, Croom RD 3rd: Current management of the patient with autonomously functioning nodular goiter. Surg Clin North Am 1987; 67: 315-328
- 11) Erickson D, Gharib H, Li H, et al.: Treatment of patients with toxic multinodular goiter. Thyroid 1998; 8: 277-282
- 12) Kang AS, Grant CS, Thompson GB, et al.: Current treatment of nodular goiter with hyperthyroidism (Plummer's disease): surgery versus radioiodine. Surgery 2002; 132: 916-923
- 13) Zingrillo M, Torlontano M, Ghiggi MR, et al.: Radioiodine and percutaneous ethanol injection in the treatment of large toxic thyroid nodule: a long-term study. Thyroid 2000; 10: 985-989
- 14) Zingrillo M, Modoni S, Conte M, et al.: Percutaneous ethanol injection plus radioiodine versus radioiodine alone in the treatment of large toxic thyroid nodules. J Nucl Med 2003; 44: 207-210
- 15) Monzani F, Caraccio N, Goletti O, et al.: Five-year follow-up of percutaneous ethanol injection for the treatment of hyperfunctioning thyroid nodules: a study of 117 patients. Clin Endocrinol (Oxf) 1997; 46: 9-15
- 16) Meier DA, Brill DR, Becker DV, et al.: Procedure guideline for therapy of thyroid disease with <sup>131</sup>Iodine. J Nucl Med 2002; 43: 856-861
- 17) Ross DS, Ridgway EC, Daniels GH: Successful treatment of solitary toxic thyroid nodules with relatively low-dose iodine-131, with low prevalence of hypothyroidism. Ann Intern Med 1984; 101: 488-490
- 18) Huysmans DA, Corstens FH, Kloppenborg PW: Long-term follow-up in toxic solitary autonomous thyroid nodules treated with radioactive iodine. J Nucl Med 1991; 32: 27-30
- 19) Ceccarelli C, Bencivelli W, Vitti P, et al.: Outcome of radioiodine-131 therapy in hyperfunctioning thyroid nodules: a 20 years' retrospective study. Clin Endocrinol (Oxf) 2005; 62: 331-335
- 20) Imseis RE, Vanmiddlesworth L, Massie JD, et al.: Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 685-687

- 21) Nygaard B: Changes in the thyroid technetium-99m scintigram after antithyroid and subsequent radioiodine treatment for solitary autonomous nodules. *Thyroid* 1998; 8: 223–227
- 22) Reschini E, Castellani M, Gerudini P: Antithyroid treatment changes thyroid scintigraphy in autonomous thyroid adenoma. *Thyroid* 2003; 13: 223–224
- 23) Kahaly GJ, Dietlein M: Cost estimation of thyroid disorders in Germany. *Thyroid* 2002; 12: 909–914
- 24) Vidal-Tre'can GM, Stahl JE, Durand-Zaleski I: Managing toxic thyroid adenoma: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 283–294
- 25) Vidal-Tre'can GM, Stahl JE, Eckman MH: Radioiodine or surgery for toxic thyroid adenoma: dissecting an important decision — a cost-effectiveness analysis. *Thyroid* 2004; 14: 933–945
- 26) Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, et al.: Radioiodine treatment of hyperthyroidism—prognostic factors for outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3611–3617
- 27) Hermus AR, Huysmans DA: Treatment of benign nodular thyroid disease. *N Engl J Med* 1998; 338: 1438–1447
- 28) Papini E, Panunzi C, Pacella CM, et al.: Percutaneous ultrasound-guided ethanol injection: a new treatment of toxic autonomously functioning thyroid nodules? *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 411–416
- 29) Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN: Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003; 24: 102–132
- 30) Regalbuto C, Salamone S, Scollo C, et al.: Appearance of anti TSH-receptor antibodies and clinical Graves' disease after radioiodine therapy for hyperfunctioning thyroid adenoma. *J Endocrinol Invest* 1999; 22: 147–150
- 31) van Leussen JJ, Edelbroek MA, Talsma MA, et al.: Graves' disease induced by Na(<sup>131</sup>)I therapy for toxic multinodular goitre. *Neth J Med* 2000; 57: 194–197
- 32) Wallaschofski H, Muller D, Georgi P, et al.: Induction of TSH-receptor antibodies in patients with toxic multinodular goitre by radioiodine treatment. *Horm Metab Res* 2002; 34: 36–39
- 33) Ferrari C, Reschini E, Paracchi A: Treatment of the autonomous thyroid nodule: a review. *Eur J Endocrinol* 1996; 135: 383–390

# バセドウ病<sup>131</sup>I内用療法受入れ可能施設一覧

ご注意：各施設によって、受け入れの条件、治療開始までの待ち時間、外来入院等 異なります。それぞれの施設にお問い合わせ下さい。

地区	都道府県	施設名	受入窓口	連絡先	FAX	治療担当科	病院ホームページ
北海道	JA北海道厚生連旭川厚生病院	旭川医科大学病院	地域医療連携室	0166-33-7171		放射線科	<a href="http://www.ja-hokkaidoukouseiren.or.jp/byouin/asahikawa/">http://www.ja-hokkaidoukouseiren.or.jp/byouin/asahikawa/</a>
		礼幌医科大学附属病院	地域医療室	0166-69-3055	0166-69-3044	放射線科	<a href="http://www.asahikawa-med.ac.jp/hospital/">http://www.asahikawa-med.ac.jp/hospital/</a>
	北海道	市立札幌病院	地域医療室	011-611-2111	011-621-2233	放射線科	<a href="http://web.sapmed.ac.jp/byoin/">http://web.sapmed.ac.jp/byoin/</a>
			地域医療連携室	011-726-2211	011-726-7912	画像診断科	<a href="http://www.city.sapporo.jp/hospital/">http://www.city.sapporo.jp/hospital/</a>
		北光記念病院	地域医療連携室	011-706-6037	011-607-7963	核医学診療科	<a href="http://www-mhp.med.hokudai.ac.jp/index.html">http://www-mhp.med.hokudai.ac.jp/index.html</a>
			地域医療連携室	011-722-1133		放射線科	<a href="http://www.hokko.or.jp/hokkou/">http://www.hokko.or.jp/hokkou/</a>
		市立室蘭総合病院	地域医療連携室	0143-25-3111		放射線科	<a href="http://www.city.muroran.hokkaido.jp/main/org8400/index.html">http://www.city.muroran.hokkaido.jp/main/org8400/index.html</a>
			新日鶴室蘭総合病院	地域医療連携室	0143-47-4304	0143-47-4305	甲状腺科
	青森県	国立病院機構函館病院	地域医療室	0138-51-6281	0138-51-6288	放射線科	<a href="http://www.hosp.go.jp/~hakodate/">http://www.hosp.go.jp/~hakodate/</a>
			放射線科	0172-39-5280	0172-33-5627	放射線科	<a href="http://www.med.hirosaki-u.ac.jp/hospital/">http://www.med.hirosaki-u.ac.jp/hospital/</a>
八戸赤十字病院		放射線科外来	0178-27-3111	0178-27-3121	放射線科	<a href="http://www.hachinohe.jrc.or.jp/">http://www.hachinohe.jrc.or.jp/</a>	
		放射線科	018-834-1111	018-836-2636	放射線科	<a href="http://www.hos.akita-u.ac.jp/">http://www.hos.akita-u.ac.jp/</a>	
北海道・東北	秋田県	山形大学医学部附属病院	放射線科	023-628-5160	023-628-5161	放射線科	<a href="http://www.id.yamagata-u.ac.jp/MID/index.htm">http://www.id.yamagata-u.ac.jp/MID/index.htm</a>
			地域医療連携センター	023-685-2626	023-685-2601	放射線科	<a href="http://www.ypch.gr.jp/index.html">http://www.ypch.gr.jp/index.html</a>
	山形県	酒田市立酒田病院	放射線科	0234-23-1111	0234-26-1946	放射線科	<a href="http://www.hospital.sakata.yamagata.jp/">http://www.hospital.sakata.yamagata.jp/</a>
			外科外来	0234-26-2001		放射線科	<a href="http://www.2.nihonkai.gr.jp/">http://www.2.nihonkai.gr.jp/</a>
	岩手県	盛岡赤十字病院	放射線科	019-653-1151	019-654-5052	放射線科	<a href="http://www.pref.iwate.jp/~hp9001/iphs/chuohp/index.htm">http://www.pref.iwate.jp/~hp9001/iphs/chuohp/index.htm</a>
			放射線科	019-637-3111	019-637-3801	放射線科	<a href="http://www.morioka.jrc.or.jp/">http://www.morioka.jrc.or.jp/</a>
		栗原クリニック・栗原甲状腺研究所	放射線科	019-654-7123	019-654-7113	外科	<a href="http://www.msc.ne.jp/~kclinic/">http://www.msc.ne.jp/~kclinic/</a>
			放射線科	0191-23-3452		外科	<a href="http://www.pref.iwate.jp/~hp9001/iphs/iph070/index.htm">http://www.pref.iwate.jp/~hp9001/iphs/iph070/index.htm</a>
		岩手県立磐井病院	地域医療連携室	0194-61-1120	0194-61-1220	放射線科	<a href="http://www.pref.iwate.jp/~hp9001/iphs/iph100/index.htm">http://www.pref.iwate.jp/~hp9001/iphs/iph100/index.htm</a>
			地域医療連携室	0197-64-4351	0197-64-1820	放射線科	<a href="http://www.pref.iwate.jp/~hp9001/iphs/iph130/index.htm">http://www.pref.iwate.jp/~hp9001/iphs/iph130/index.htm</a>
宮城県	東北大学病院	放射線科	0195-23-2191	0195-23-2834	放射線科	<a href="http://www.ninohe-hp.net/">http://www.ninohe-hp.net/</a>	
		腎・高血圧・内分泌科	022-717-7779	022-717-7168	腎・高血圧・内分泌科	<a href="http://www.hosp.tohoku.ac.jp/">http://www.hosp.tohoku.ac.jp/</a>	
	仙台市立病院	放射線科	022-266-7111		放射線科	<a href="http://www.city.sendai.jp/byouin/soumu/hosp/">http://www.city.sendai.jp/byouin/soumu/hosp/</a>	
		地域医療連携室	024-925-1188	024-925-8822	総合診療科	<a href="http://www.ohta-hp.or.jp/">http://www.ohta-hp.or.jp/</a>	
福島県	太田総合病院	太田西内病院	地域医療連携室				

日本核医学会 HP <http://www.jsnm.org/data> より転載

日本核医学会分科会 腫瘍免疫疫校医学研究会「放射性ヨード内用療法」委員会による。

地区	都道府県	施設名	受入窓口	連絡先	FAX	治療担当科	病院ホームページ
関東	茨城県	筑波大学附属病院	病院予約センター	029-853-3570		乳腺甲状腺内分泌外科	http://www.s.hosp.tsukuba.ac.jp/
		東京医科大学霞ヶ浦病院	放射線科	0298-87-1161	0298-87-6266	放射線科	http://www.ksm.tokyo-med.ac.jp/
	栃木県	国家公務員共済組合連合会水府病院	外科	029-309-5000	029-309-5550	外科	http://www.kkr-suifu.com/
		栃木県立がんセンター	放射線治療部	028-658-5151	028-658-5689	放射線治療部	http://www.tcc.pref.tochigi.jp/
		自治医科大学附属病院	内分泌代謝科	0285-44-2111	0285-44-8143	内分泌代謝科	http://www.jichi.ac.jp/hospital/top/
		獨協医科大学病院	放射線科	0286-87-2178		放射線科	http://www.dokkyomed.ac.jp/hosp-m/
	群馬県	群馬大学医学部附属病院	核医学科	027-220-8401	027-220-8409	核医学科	http://www.gunma-u.ac.jp/hospital/
		群馬県立がんセンター	放射線科	0276-38-0771	0276-38-0614	放射線科	http://www.gunma-cc.jp/
	埼玉県	防衛医科大学校病院	放射線科	04-2995-1211	04-2996-5214	放射線科	http://www.ndmc.ac.jp/hospital/top_h.html
		埼玉医科大学病院	内分泌・糖尿病内科	049-276-1300	049-276-1300	核医学診療科	http://www.saitama-med.ac.jp/hospital/
		埼玉医科大学総合医療センター	内分泌代謝科	049-228-3400		内分泌代謝科	http://www.saitama-med.ac.jp/kawagoe/
		埼玉県立がんセンター	放射線科	048-722-1111	048-722-1129	放射線科	http://www.jikei.ac.jp/hospital/honin/index.html
東京都	東京慈恵会医科大学附属病院	放射線治療部	03-3433-1111	03-3433-1111	放射線科	http://www.jikei.ac.jp/hospital/honin/index.html	
		医療連携部	03-3560-7823	03-3560-7878	放射線科	http://www.toranomon.gr.jp/	
	国家公務員共済組合連合会虎の門病院	医療連携室	03-3400-1311	03-3400-0193	内科	http://www.med.jrc.or.jp/	
	日本赤十字社医療センター	医療連携室	03-3402-7411	03-3402-7415	内科	http://www.ito-hospital.jp/index.cfm	
	伊藤病院	外来	03-3353-1211	03-3353-0677	放射線科	http://www.hosp.med.keio.ac.jp/	
	慶応義塾大学病院	放射線科	03-3342-6111	03-3348-6314	放射線科	http://hospinfo.tokyo-med.ac.jp/	
	東京医科大学病院	放射線科	03-5269-7387		放射線科	http://www.twmu.ac.jp/info-twmu/index.html	
	東京女子医科大学病院	地域医療連携室	03-5550-7105	03-3543-7307	内科・内分泌	http://www.luke.or.jp/	
	聖路加国際病院	医療連携部	03-3815-5411		腎臓・内分泌内科	http://www.h.u-tokyo.ac.jp/	
	東京大学医学部附属病院	腎臓・内分泌内科	03-3821-6433	03-3821-5101	内科	http://www.kanaji.jp/	
	金地病院	内科	0426-65-5611	0426-65-5639	放射線科	http://www.tokyo-med.ac.jp/hmc/	
	千葉県	東京医科大学八王子医療センター	放射線科	0422-32-3111		放射線科	http://www.nusashino.jrc.or.jp/
武蔵野赤十字病院		内分泌代謝科	043-222-7171		内分泌代謝科	http://www.ho.chiba-u.ac.jp/	
千葉大学医学部附属病院		放射線科	043-264-5431	043-262-8680	放射線科	http://www.pref.chiba.jp/byouin/gan/	
千葉県立がんセンター		核医学診療部	0471-64-1111	0471-64-1197	核医学科	http://www.jikei.ac.jp/hospital/kashiwa/	
東京慈恵会医科大学附属柏病院		医療連携室	0476-22-2311	0476-22-6477	放射線科	http://www.naritasekijyuji.jp/index.html	
成田赤十字病院		放射線科	0438-36-1071		放射線科	http://www.hospital.kisarazu.chiba.jp/	
国保直営総合病院君津中央病院		放射線科	045-391-5761	045-361-4692	放射線科	http://www.pref.kanagawa.jp/osirase/byouin/gan/	
神奈川県立がんセンター		乳腺甲状腺外科	045-853-8355	045-853-8356	核医学科	http://www.yokohama-mc.com/index.html	
国立病院機構横浜医療センター		地域連携室	045-971-1151	045-974-4325	放射線科	http://www.showa-university-fujigaoka.gr.jp/	
昭和大学藤が丘病院		地域連携室	042-778-9988	042-778-9599	放射線科	http://www.khp.kitasato-u.ac.jp/	
北里大学病院		病診連携室	055-273-1111		放射線科	http://www.yamanashi.ac.jp/hospital/	
山梨県		山梨大学医学部附属病院	放射線科	055-253-7111	055-253-2903	放射線科	http://www.ych.pref.yamanashi.jp/
	山梨県立中央病院	医療連携室	0263-37-3370	0263-37-3371	放射線科	http://www.whp.md.shinshu-u.ac.jp/index.html	
長野県	信州大学医学部附属病院	地域医療連携支援室	0267-82-3131	0267-82-9602	放射線科	http://www.valley.ne.jp/sakuchp/	
	JA長野厚生連佐久総合病院	放射線科	0269-23-2160	0269-22-2812	放射線科	http://www.hokushin-hosp.jp/	

地区	都道府県	施設名	受入窓口	連絡先	FAX	治療担当科	病院ホームページ
静岡県	静岡県	静岡県立総合病院	地域連携室	054-247-6111	054-247-6140	糖尿病内分泌内科	http://www.shizuoka-gf.jp/
		浜松医科大学医学部附属病院	医療福祉支援センター 外来	053-435-2211	053-458-0236	放射線科 外科	http://www.hama-med.ac.jp/hospital/index.html
		石垣甲狀腺クリニック	外科	053-455-0241	054-646-1122	外科	http://www2.odn.ne.jp/~ishigaki-clinic/
		藤枝市立総合病院	地域連携室	054-646-1111	058-233-7772	内分泌科	http://www.hospital.fujieda.shizuoka.jp/
岐阜県	岐阜県	岐阜赤十字病院	地域連携室	058-231-2266		放射線科	http://www.gifu-jrc.or.jp/home/gifu-med/
		岐阜県立多治見病院	放射線科	057-22-5311		放射線科	http://www.pref.gifu.lg.jp/pref/tajimi_hospital/
		名古屋大学医学部附属病院	放射線科	052-744-2751	052-744-2752	放射線科	http://www.med.nagoya-u.ac.jp/hospital/
		名古屋第一赤十字病院	地域医療連携室	052-481-5262	052-481-5263	内分泌内科	http://www.nagoya-1st.jrc.or.jp/index02.html
愛知県	愛知県	名古屋第二赤十字病院	内分泌内科	052-832-1121	052-832-1130	放射線科	http://www.nagoya2.jrc.or.jp/oshirase/top.html
		社会保険中央病院	内分泌代謝科	052-691-7151	052-692-5220	内分泌代謝科	http://www.chukyo-hosp.jp/
		労働者健康福祉機構中村ろうさい病院	放射線科	052-652-5950	052-652-5716	放射線科	http://www.chubu.hofuku.go.jp/
		藤田保健衛生大学病院	地域医療連携室	0562-93-2275	0562-93-3666	放射線科	http://www.fujita-hu.ac.jp/HOSPITAL/
三重県	三重県	刈谷豊田総合病院	地域連携室	0566-25-8304	0566-27-6956	内科	http://www.toyota-kai.or.jp/
		JA愛知厚生連昭和病院	内科(内分泌)	0587-56-4155	0587-56-0340	内科	http://www.jaaikosei.or.jp/showa/
		三重大学医学部附属病院	RI検査室	059-232-1111		画像診断科	http://www.medic.mie-u.ac.jp/hospital/
		金沢大学医学部附属病院	核医学診療科	076-265-2333	076-234-4257	核医学科	http://web.hosp.kanazawa-u.ac.jp/
石川県	石川県	石川県立中央病院	核医学科	076-237-8211	076-238-2337	核医学科	http://www.pref.shikawa.jp/ipch/
		公立松任石川中央病院	核医学診療科	076-275-2222	076-274-5974	核医学診療科	http://www.mattohp.jp/
		富山大学附属病院	放射線科外来	076-434-7708	076-434-5078	放射線科	http://www.city.takaoka.toyama.jp/hospital.html
		高岡市民病院	核医学科	0766-23-0204	0766-23-9458	核医学科	http://www.city.takaoka.toyama.jp/hospital/
福井県	福井県	福井県立病院	核医学科	0776-54-5151		核医学科	http://info.pref.fukui.jp/imu/fph/
		京都大学医学部附属病院	核医学科	075-751-3538	075-751-3217	放射線科核医学科	http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/
		京都府立医科大学附属病院	地域連携室	075-251-5895	075-251-5615	放射線科	http://www.kpu-m.ac.jp/hospital/
		国立病院機構京都医療センター	内分泌代謝科	075-641-9161	075-643-4325	内分泌代謝科	http://www.hosp.go.jp/~kyotolan/
大阪府	大阪府	京都市立病院	地域連携室	075-311-5311	075-311-9862	内分泌内科	http://www.city.kyoto.jp/hokenfukushi/sirubuyoin/
		大阪大学医学部附属病院	内分泌代謝内科	06-6879-5111		甲状腺専門外来	http://www.hosp.med.osaka-u.ac.jp/
		大阪市立大学医学部附属病院	地域医療連絡室	06-6645-2877		放射線科	http://medwebv.med.osaka-cu.ac.jp/hosp/
		大阪赤十字病院	医療連携課	06-6774-5127	06-6774-5126	内分泌内科	http://www.osaka-med.jrc.or.jp/
兵庫県	兵庫県	りんくう総合医療センター市立泉佐野病院	地域医療連携室	072-469-3111	072-469-7931	内科	http://www.rgmc.izumisano.osaka.jp/
		神甲会 隈病院	内科外来担当医	078-371-3721	078-371-3645	外来担当医	http://www.kuma-h.or.jp/
		兵庫県立尼崎病院	地域医療室	06-6482-1521	06-6482-7430	糖尿病内分泌内科	http://www.amahosp.amagasaki.hyogo.jp/
		天理よろづ相談所病院	内分泌内科	0743-63-5611		放射線部RIセンター	http://www.tenriyoro-zu-hp.or.jp/

地区	都道府県	施設名	受入窓口	連絡先	FAX	治療担当科	病院ホームページ
岡山県	岡山県	岡山大学医学部・歯学部附属病院	内分泌内科	086-235-7235	086-222-5214	内分泌内科	<a href="http://www.okayama-u.ac.jp/user/hos/">http://www.okayama-u.ac.jp/user/hos/</a>
		川崎医科大学附属病院	核医学診療科	086-462-1111	086-464-1166	核医学科	<a href="http://www.kawasaki-m.ac.jp/hospital/index.html">http://www.kawasaki-m.ac.jp/hospital/index.html</a>
広島県	広島県	財団法人倉敷中央病院	内分泌代謝リウマチ内科	086-422-0210	086-422-5024	内分泌代謝科	<a href="http://www.kcinet.or.jp/">http://www.kcinet.or.jp/</a>
		広島大病院	内分泌代謝内科	082-257-5196	082-255-7360	内分泌代謝内科	<a href="http://www.hiroshima-u.ac.jp/hosp/index.html">http://www.hiroshima-u.ac.jp/hosp/index.html</a>
		広島赤十字病院・原爆病院	病診連携室	082-241-3111	082-246-0667	内分泌代謝科	<a href="http://www.hiroshima-med.jrc.or.jp/">http://www.hiroshima-med.jrc.or.jp/</a>
		広島市立安佐市民病院	代謝内分泌科	082-815-5211	082-815-4668	内分泌代謝科	<a href="http://www.asa-hosp.city.hiroshima.jp/">http://www.asa-hosp.city.hiroshima.jp/</a>
山口県	山口県	山口大学医学部附属病院	放射線科	0836-22-2684	0836-22-2285	放射線科	<a href="http://www.hosp.yamaguchi-u.ac.jp/">http://www.hosp.yamaguchi-u.ac.jp/</a>
		島根大学医学部附属病院	放射線治療科	0853-20-2289	0853-20-2285	放射線科	<a href="http://www.med.shimane-u.ac.jp/hospital/">http://www.med.shimane-u.ac.jp/hospital/</a>
徳島県	徳島県	島根県立中央病院	内分泌代謝科	0853-22-5111		内分泌代謝科	<a href="http://www.pref.shimane.lg.jp/spch/">http://www.pref.shimane.lg.jp/spch/</a>
		徳島大学病院	放射線科	088-633-9072		放射線科	<a href="http://www.tokushima-hosp.jp/">http://www.tokushima-hosp.jp/</a>
愛媛県	愛媛県	愛媛県立中央病院	地域連携室	089-987-6270	089-987-6271	放射線科	<a href="http://www.eph.pref.ehime.jp/epch/">http://www.eph.pref.ehime.jp/epch/</a>
		愛媛県立今治病院	地域連携室	0898-32-7111	0898-22-1398	外科	<a href="http://www.eph.pref.ehime.jp/epimah/">http://www.eph.pref.ehime.jp/epimah/</a>
福岡県	福岡県	九州大学病院	放射線科	092-642-5695		放射線科/内科	<a href="http://www.hosp.kyushu-u.ac.jp/index.php">http://www.hosp.kyushu-u.ac.jp/index.php</a>
		公立学校共済組合九州中央病院	内分泌代謝科	092-541-4936	092-541-4540	内分泌代謝科	<a href="http://kyushu-ct-hsp.com/">http://kyushu-ct-hsp.com/</a>
大分県	大分県	二田哲博クリニック	外来	092-883-1188	092-883-1189	甲状腺専門外来	<a href="http://www.futata-cl.com/">http://www.futata-cl.com/</a>
		福岡県済生会八幡総合病院	内科	093-662-5211	093-671-3823	内科	<a href="http://www.yahata.saiseikai.or.jp/">http://www.yahata.saiseikai.or.jp/</a>
熊本県	熊本県	野口記念会 野口病院	内科	0977-21-2151	0977-21-2176	内科	<a href="http://www.noguchi-med.or.jp/">http://www.noguchi-med.or.jp/</a>
		熊本大学医学部附属病院	放射線診断科	096-373-5651	096-362-4330	放射線科	<a href="http://www.kuh.kumamoto-u.ac.jp/">http://www.kuh.kumamoto-u.ac.jp/</a>
佐賀県	佐賀県	田原クリニック	外来	096-385-5430	096-385-3488	内科	<a href="http://www.j-tajiri.or.jp/index.html">http://www.j-tajiri.or.jp/index.html</a>
		小池病院	外来	0952-23-2171		外科	<a href="http://www.koike.or.jp/">http://www.koike.or.jp/</a>
長崎県	長崎県	宇賀外科医院		0957-26-8011	0957-26-8068	外科	
		宮崎大学医学部附属病院	放射線科	0985-85-1510		放射線科	<a href="http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/hospital/">http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/hospital/</a>
鹿児島県	鹿児島県	同心会古賀総合病院	放射線科	0985-39-8888		放射線科	<a href="http://www.kgh.or.jp/">http://www.kgh.or.jp/</a>
		鹿児島大学医学部・歯学部附属病院	放射線科	099-275-5880	099-275-5880	放射線科	<a href="http://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~hosp/t-page/">http://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~hosp/t-page/</a>
沖縄県	沖縄県	博愛会相良病院	放射線科、甲状腺科	099-224-1800	099-227-3201	放射線科、甲状腺科	<a href="http://www.sagara.or.jp/">http://www.sagara.or.jp/</a>
		琉球大学医学部附属病院	放射線科	098-895-3331		放射線科	<a href="http://www.hosp.u-ryukyuu.ac.jp/">http://www.hosp.u-ryukyuu.ac.jp/</a>
		那覇市立病院	地域医療連携室	098-886-5502	098-886-5502	外科	<a href="http://www.naha.okinawa.jp/">http://www.naha.okinawa.jp/</a>

中国・四国・九州



# 索引

## 【欧文】

<sup>131</sup> I 摂取率	30, 31, 33
<sup>131</sup> I 投与量	1, 18, 24, 33, 34, 35, 45, 49, 52, 61, 62
<sup>131</sup> I 内用療法後の避妊期間	10, 11, 12
<sup>131</sup> I 内用療法のゴール	39
<sup>131</sup> I の投与方法	33
AFTN	55, 57, 58, 59, 60, 63, 64
Allen-Goodwin の方法	40
β 遮断薬	31, 49, 50, 51, 53
Marinelli-Quimby の式	34, 36, 44
MIRD 法	11, 12
MMI	iii, 5, 20, 23, 24, 31, 34, 35, 39, 45, 51, 53, 58, 62, 63
PEIT	57, 60, 61, 63, 64
PTU	iii, 5, 20, 31, 33, 34, 35, 39, 51, 53, 58
RCT	ii, 10, 22, 23, 24, 52, 61, 64
TBII	iii, 18, 29, 37
TMNG	55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64
TRAb	iii, iv, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22
TRAb 第 1 世代法	iv
TRAb 第 2 世代法	iv
TRAb 第 3 世代法	iv
TSAAb	iii, iv, 16, 37, 38
TSH 受容体	iii, iv, 64
TSH 受容体抗体	i, iii, iv, 15, 16

## 【あ行】

アイソトープ治療	i, 16, 17, 18
悪性腫瘍	6, 7, 10, 27, 28
アラーム	47, 48
安全性	i, 1, 2, 10, 11, 50, 51, 52
著しい甲状腺中毒症状	49, 51

一過性甲状腺機能低下症	6
医療経済効果	55, 56
永続性甲状腺機能低下症	56
エビデンスレベル	ii
大久保法	36, 40

## 【か行】

外表奇形	18, 19
外来 <sup>131</sup> I 内用療法	49, 50, 51, 52, 56, 57, 59, 63
過機能性多結節性甲状腺腫	55
奇形	1, 2, 6, 10, 12, 13
喫煙	22, 23
吸収線量	iii, 11, 12, 29, 30, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 44
狭心症	28, 42
巨大甲状腺腫	3, 31, 50
禁忌	i, 5, 6, 7, 16, 19, 27, 55, 56, 58
筋肉のつり	45
結節性病変	28, 30
抗甲状腺薬	i, iii, 2, 5, 7, 16, 17, 18, 20, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 34, 36, 38, 39, 42, 43, 44, 45, 46, 49, 50, 51, 52, 53, 56, 58, 61, 62, 64
抗甲状腺薬治療	5, 6, 16, 17, 23, 35, 36, 39, 42, 52, 59
抗甲状腺薬の中止期間	28, 29, 31
甲状腺眼症	i, 22
甲状腺癌の合併	28, 29, 30
甲状腺癌発生	6
甲状腺機能の変動	42, 43, 44, 45
甲状腺クリーゼ	31, 43, 45, 50, 51
甲状腺重量	1, 12, 24, 25, 31, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 43, 44, 45, 50, 59, 61, 62
甲状腺重量の測定	36, 40

甲状腺腫瘍.....	27, 28, 30
甲状腺の機能の安定.....	12
甲状腺ホルモン剤.....	39, 45, 60
高齢者.....	28, 31, 42, 49, 51, 56, 58
固定量.....	35, 55, 56, 59
コホート研究.....	ii

## 【さ行】

再治療.....	i, 12, 34, 39, 42, 43, 46
産婦人科医.....	15, 17
紫外線感知型災センサー.....	47
自然流産.....	18, 19
若年者.....	7
重症眼症患者.....	23
重篤な合併症.....	3, 49, 56
手術治療.....	i, 5, 16, 20, 56
手術療法.....	36
術後再発例.....	15, 16, 18, 52
授乳中.....	27
授乳婦.....	5, 7, 27, 56
小児.....	6, 7
小児甲状腺癌.....	7
小児バセドウ病.....	6, 7
心筋梗塞.....	28, 42
心疾患.....	28, 42, 50, 51, 52, 56, 58
新生児甲状腺機能亢進症.....	i, 15, 16, 19, 20
新生児バセドウ病.....	18, 19
心不全.....	27, 28, 31, 42, 43
心房細動.....	28, 31, 42, 43, 45, 60
推奨グレード.....	ii, iii
ステロイド治療.....	22, 23, 24, 25
生殖腺線量.....	2, 12
生物学的半減期.....	29, 30, 34, 38, 40, 44
絶対的禁忌.....	5, 7, 27, 56
絶対的適応.....	5
先天的異常.....	11
早産.....	10, 18, 19

相対的禁忌.....	5, 27, 56
相対的適応.....	5

## 【た行】

第一世代 TRAb.....	15, 16, 18, 19
第一選択剤.....	52, 57
胎児甲状腺機能亢進症.....	15, 17
胎児の異常.....	18, 19
胎盤.....	19
胎盤通過性.....	17
多結節性甲状腺腫.....	i, 55
脱毛.....	45
チウラジール錠.....	iii
適応.....	i, 5, 6, 7, 28, 52, 55, 57, 59
等価線量.....	iii
糖尿病.....	5, 27, 28, 29, 31, 42, 43, 49, 50, 51, 52
投与方法.....	43, 59

## 【な行】

難治性の症例.....	15, 17
妊娠.....	i, iii, 1, 2, 5, 6, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 27
妊娠の転帰.....	18, 19
妊婦.....	5, 6, 7, 17, 19, 56
脳塞栓.....	43

## 【は行】

バセドウ病.....	i, ii, iii, iv, 1, 2, 5, 6, 7, 10, 11, 15, 16, 17, 18, 19, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 34, 36, 37, 38, 39, 43, 45, 49, 50, 51, 52, 55, 61, 64, 67
バセドウ病眼症.....	5, 22, 23, 24, 25, 27, 45
白血病.....	1, 2, 3, 6, 11
晩発性甲状腺機能低下症.....	2, 42, 43, 64
避妊期間.....	10, 11, 12

病勢.....	15, 16, 29, 31
副作用.....	2, 5, 7, 31, 52, 53, 61, 62, 64
副腎皮質ステロイド薬.....	42
浮腫.....	24, 45
プランマー病.....	i, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64
プロパジール錠.....	iii
分割投与.....	3, 50, 56, 59
米国核医学会のガイドライン.....	12
便秘.....	45
放射性のヨウ素 ( <sup>131</sup> I) .....	i
放射線被ばく年齢.....	6
放射線モニタ.....	47
放射能.....	iii, 11, 47

### 【ま行】

メタアナリシス.....	ii
メルカゾール錠.....	iii

### 【や行】

薬物治療.....	i, ii, iii, 5, 6, 7, 52, 58
有効性.....	i, 1, 60, 63
有効半減期.....	11, 12, 33, 34
ヨウ化カリウム.....	51, 53
ヨウ化ナトリウムカプセル.....	12
ヨード剤.....	17, 31, 42, 49
ヨード制限.....	27, 28, 29, 30, 31

### 【ら行】

リスク.....	i, 6, 10, 11, 12, 16, 17, 28, 31, 43, 49, 50, 51, 52
----------	---

### 【わ行】

ワーファリン.....	31
-------------	----

---

## バセドウ病 $^{131}\text{I}$ 内用療法の手引き

2007年10月31日発行

発行 日本甲状腺学会  
日本甲状腺学会事務局  
〒606-8305 京都市左京区吉田河原町14 近畿地方発明センター内  
TEL : 075-752-0888 FAX : 075-762-2304  
<http://thyroid.umin.ac.jp/>

印刷 中西印刷株式会社  
京都市上京区下立売通小川東入

---