

Basedow 氏病に対する ^{131}I 治療の既往のみられた 副甲状腺機能亢進症の1例

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：吉田 修教授）

川村 寿一・高巢 賢一・真田 俊吾

岡田 裕作・吉田 修

京都大学医学部放射線核医学科学教室（主任：鳥塚莞爾教授）

南 俊介・日野 恵・滋野 長平

小西 淳二・森田 陸司・鳥塚 莞爾

HYPERPARATHYROIDISM AFTER RADIOACTIVE IODINE THERAPY FOR GRAVES' DISEASE: A CASE REPORT

Juichi KAWAMURA, Kenichi TOBISU, Shingo SANADA,

Yusaku OKADA and Osamu YOSHIDA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

(Director: Prof. O. Yoshida, M.D.)

Shunsuke MINAMI, Megumi HINO, Tyohei SHIGENO,

Junji KONISHI, Rikushi MORITA and Kanji TORIZUKA

From the Departments of Nuclear Medicine and Radiology, Faculty of Medicine, Kyoto University

(Director: Prof. K. Torizuka, M.D.)

Herein we report a 36-year-old man with hyperparathyroidism and a past history of internal irradiation to the thyroid. Twelve years previously at age 24 years he had received 8 mCi of radioactive iodine for Graves' disease. An additional dose of 4 mCi was required 3 years later. A right lower parathyroid adenoma (28×23×20 mm, 5.7 g) was found at neck exploration.

Although the association of external ionizing radiation to the head and neck and the subsequent development of hyperfunctioning parathyroid glands has been described in recent years, there are only 4 cases in the literature of parathyroid surgery for hyperparathyroidism secondary to earlier treatment with radioactive iodine for Graves' disease.

In a long-term follow-up of 180 patients treated with radioactive iodine for Graves' disease, neither hypercalcemia nor hypophosphatemia was found. Whether internal radiation therapy can be a causative factor in the development of hyperparathyroidism should be elucidated in future. However, it seems reasonable to suggest that patients whose hyperthyroidism has been treated with radioactive iodine should have their serum calcium levels examined at 5-year intervals.

Key words: Graves' disease, ^{131}I -irradiation, Hyperparathyroidism

は じ め に

今日、原発性副甲状腺機能亢進症は決してまれな疾患ではなくなったが、腺腫にしる過形成にしる、副甲状腺の腫瘍形成の病因はさだかではない。しかし、近年、頭頸部への外部照射が遠因となって副甲状腺の機能亢進症がおこるとの報告が欧米では散見され¹⁻⁸⁾、このことは動物実験においても確かめられている^{9,10)}。いっぽう、バセドー氏病に対する¹³¹I 内部照射治療は古くはおこなわれていたものであるが、この内部照射による副甲状腺機能亢進症の発生は、動物実験では予見されていたものの、ごく最近まで報告例をみなかった。

Esselstyn ら (1982)¹¹⁾は¹³¹I 治療後に発生した副甲状腺機能亢進症の4例を報告したが、われわれも12年前に¹³¹I 治療の既往歴をもつ副甲状腺機能亢進症の1例を経験したので、ここに報告する。また、当院放射線科甲状腺外来にて、¹³¹I 治療の既往のある180例について血清カルシウム、リン値をしらべたので、その成績もあわせて報告する。

症 例

S. K. 36歳、男、船員。

主訴：四肢関節痛、歩行障害。

家族歴：父、肺病、母、心不全にて死亡。

既往歴：1970年5月、前頸部腫脹を主訴として Basedow 氏病の診断を受け、¹³¹I 8 mCi 内服して、メルカゾール服用をつづけていた。1973年6月、再び甲状腺機能亢進が出現し、¹³¹I 4 mCi 服用。1975年9月までメルカゾール服用。以来、euthyroid の状態である。

現病歴：1980年8月頃より四肢の関節痛を訴え、しだいに歩行障害をおぼえるようになった（この時の血清アルカリフォスファターゼ、カルシウム、リンは正常）。1982年1月よりときどき腰痛を訴え、同年2月の検査では血清アルカリフォスファターゼ、カルシウム、リンは正常であったが、5月にアルカリフォスファターゼの高値（432 IU/L）が指摘され、6月にはカルシウム値が13.4 mg/dl に増加していた。8月9日施行の骨シンチグラムにて全身骨へのR I の集積増加を認め、同月中旬には血尿をとまなう腰痛が出現し、結石2個自排した。副甲状腺機能亢進症の疑いにて、1982年9月6日京大病院核医学放射線科へ入院し、諸検査、精査の上、10月23日泌尿器科へ転科した。

入院時現症：体重60 kg、身長170 cm、血圧130/80 mmHg、脈搏80/分、整。前頸部 右甲状腺部に一致

して弾力硬の硬結を触知する。胸部 打聴診異常なし。腹部は平坦、肝、脾、両腎を触知せず。外陰部 異常なし。直腸診上、前立腺は正常。四肢に変形なく、腱反射は正常。膝関節は軽く屈曲状態を保ち、伸展不可能。

臨床検査成績（異常値に下線、〔 〕は正常値）

一般検血：RBC $471 \times 10^4/\text{mm}^3$, WBC $6000/\text{mm}^3$, Hb 15.3 g/dl, 血小板 $26.4 \times 10^4/\text{mm}^3$, Ht 44.5%, 出血時間3分、凝固時間9分。

血液生化学：GOT 29 IU/L, GPT 51 IU/L, LDH 290 IU/L, アルカリフォスファターゼ 480 IU/L, T. P. 6.5 g/dl, Alb. 4.1 g/dl, 総コレステロール 223 mg/dl, クレアチニン 0.9 mg/dl, 尿酸 5.6 mg/dl, BUN 11 mg/dl, 血糖 85 mg/dl, Na 145 mEq/L, K 4.2 mEq/L, Cl 115 mEq/L, Mg 2.6 mg/dl, Ca 12.0 mg/dl (11.7~13.0 mg/dl に分布), Pi 2.2 mg/dl, CEA 8.5 ng/dl。

検尿：糖(－), 蛋白(－), pH=6, 沈渣：赤血球5~6/×400, 白血球1~2/×400, 円柱(－), 上皮(－)。尿中 Ca 排泄量 250 mg/day (137~526 mg/day に分布), 尿中 P 492 mg/day, 内因性クレアチニンクリアランス 101.3 ml/min。

内分泌学的検査：

副甲状腺：C 端 PTH 3.82 ng/ml [1.3以下], カルチトニン 0.035 ng/ml [0.3以下], $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 277.8 pg/ml [18~68], $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 1.28 ng/ml [0.5~2.5], $25(\text{OH})\text{D}_3$ 11.2 ng/ml [5~61], ^{47}Ca 腸管吸収率 91% [20~40], BMC 1.09 g/cm² [1.12~1.52, 36~45歳, 男]。

甲状腺： T_3 -RIA 110 ng/dl [90~170], T_4 -RIA 7.1 μg/dl [6~13], TSH 0.5 μU/ml [5以下], Thyroid テスト(－) [10×2³以下], Microsome テスト(－) [10×2³以下]。

レ線検査：胸部レ線：正常, CTR 46.9%, IVP；右上腎杯に小結石1個、手指骨；骨膜下吸収像(+), 頭蓋骨；皮質のき薄化(+), Drip infusion cholangiography；胆嚢部に直径3 cm の円形の陰影欠損（超音波検査にて胆石を確認。直径2.5 cm, 胆管の拡張なし）。

副甲状腺腫瘍の局在診断：

頸部 CT (Fig. 1)；甲状腺右葉の後方に接して、3.0×1.8×1.3 cm の腫瘍（矢印）を認める。

超音波検査；甲状腺右葉に腫瘍陰影（縦径30 mm, 横径15 mm, 前後径12 mm）を認める。

副甲状腺 subtraction scintigram (Fig. 2)；甲状腺右葉の位置に血流豊富な腫瘍（副甲状腺腺腫が疑わ

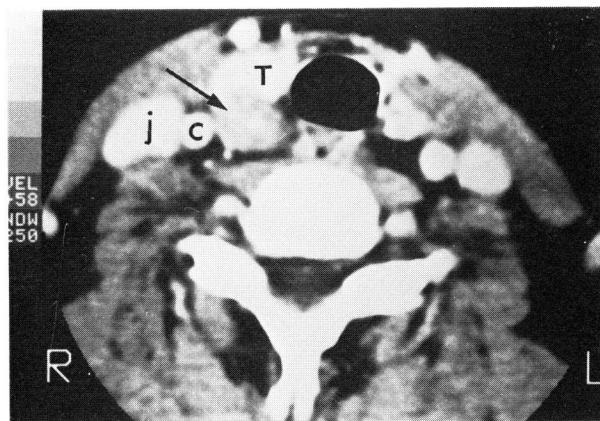


Fig. 1. CT scan through the lower portion of the thyroid gland. The arrow indicates a parathyroid tumor behind the right thyroid lobe (T) and just medial to the carotid artery (C) j=right jugular vein

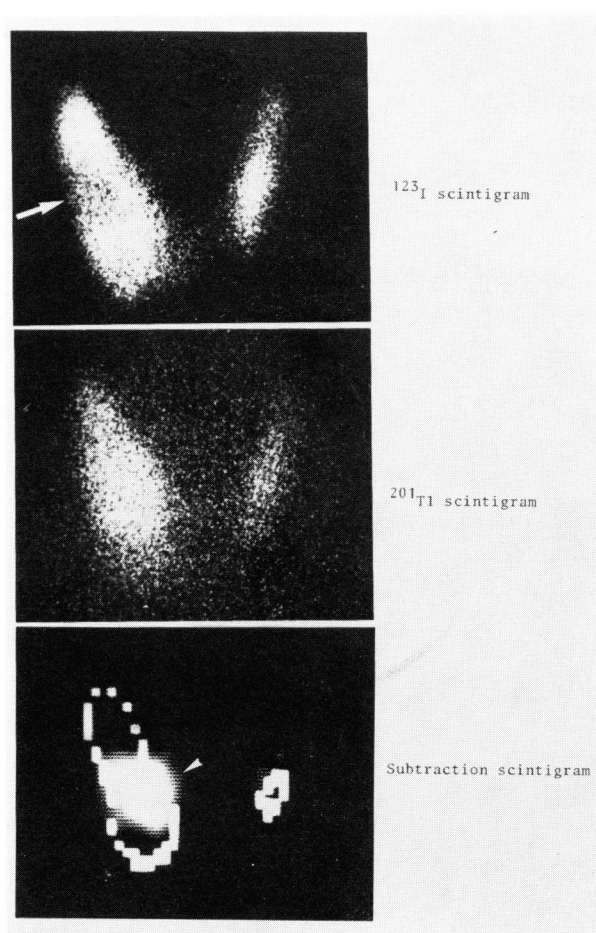


Fig. 2. Subtraction scintigram of the thyroid gland. Upper: ^{123}I scintigram. An arrow indicates an indentation in the lateral aspect of the right thyroid lobe. Middle: ^{201}Tl scintigram. Lower: Subtraction scintigram. The arrow head indicates higher accumulation of the ^{201}Tl located in the middle part of the right thyroid lobe corresponding to the location of the tumor seen on CT scan

しいが、甲状腺腺腫との区別はできない)、甲状腺左葉は萎縮変形している。

甲状腺静脈系の PTH venous sampling (Fig. 3); 右下副甲状腺からの PTH 過剰分泌が示唆される。

以上の臨床検査所見、副甲状腺腫瘍の局在診断より、右下副甲状腺腫瘍による原発性副甲状腺機能亢進症(骨型、結石型)と診断し、1982年10月29日全身麻酔下に副甲状腺摘出術および胆嚢摘出術を施行した。型のごとく、前頸部カラー切開にて手術を開始し、術前診断通り、甲状腺右葉下 1/3 部の後面より $28 \times 23 \times 20$ mm (5.7 g) の腫瘍を摘出した。組織学的には副甲状腺腺腫(chief cell adenoma)であった。右上副甲状腺は正常であったが、左の2腺は確認できなかった。

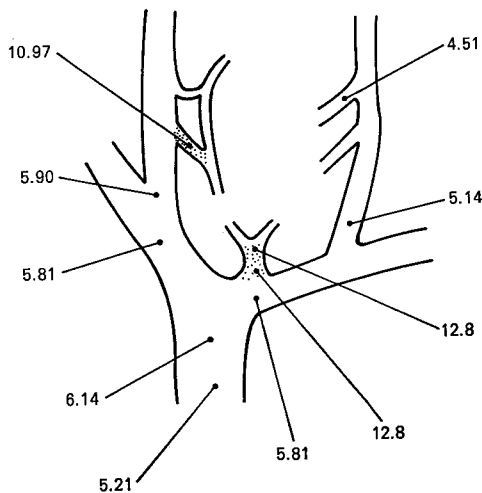


Fig. 3. Diagram of veins draining the thyroid area. Each figure indicates serum immunoreactive PTH in venous samples

甲状腺左葉は硬く萎縮し、その生検所見は変性した線維組織であった。次いで、上腹部正中切開にて型通り胆嚢摘除術を施行した。

術後は手足や口唇周囲のシビレ感をよく訴えたが、低カルシウム血症に対しては乳酸カルシウムと $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ (アルファロール®) を投与し、1982年11月17日退院した。アルカリフォスファターゼはいぜんとして高値をとっていたが、退院後、徐々に低下し、1983年1月より膝関節の痛みもとれ、長時間歩行が可能になった (Fig. 4)。1983年3月よりカルシウム補給もほとんど不要になり、4月より再び船員として外国航路に復帰した。

Basedow 氏病に対する ^{131}I 治療180名についての血中カルシウム、リン値の遠隔成績 (Table 1)

当院放射線科の甲状腺外来において経過観察中の、 ^{131}I 治療の既往のある Basedow 氏病180名について、1981年6月～7月に採血された血清サンプルについてカルシウムとリンを測定した。 ^{131}I 治療時の年齢は21～63歳(平均39歳)、 ^{131}I の投与量は3 mCi～31 mCi (平均7.2 mCi (Fig. 5))、経過観察期間は1年～25年(平均13年)であった。血清カルシウムは6.9～10.3 mg/dl、血清リンは1.8～4.5に分布し、正常範囲内であった。なお低リン血症を示した1例のカルシウム値は9.3 mg/dl であった。

考 察

近年、血中カルシウムがルーチンの血液生化学検査の中に組み入れられて、自動分析器で測定されるようになって、高カルシウム血症の発見される頻度がふえてきた。そして、原発性副甲状腺機能亢進症もまれな疾患ではなくなってきた。本邦における本症の正確な

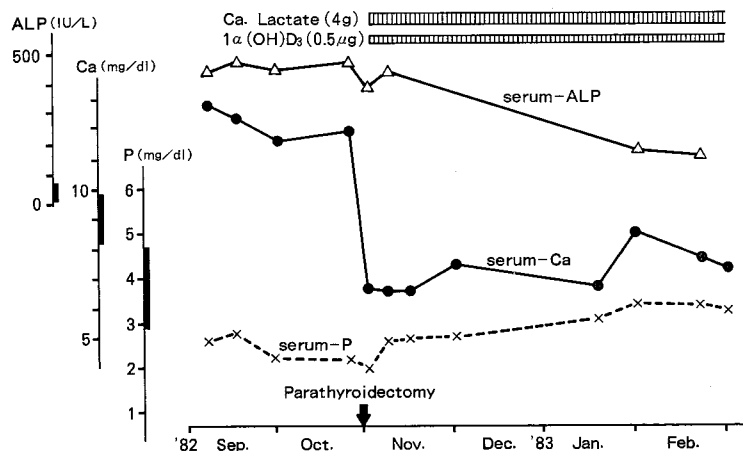


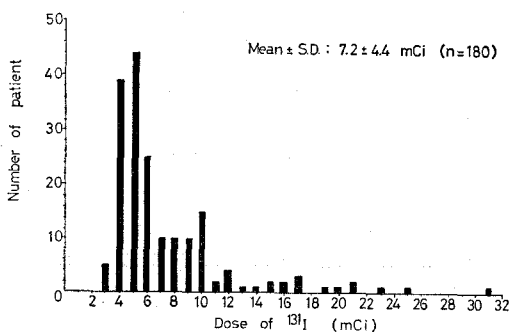
Fig. 4. Pre- and postoperative levels of serum calcium (Ca), phosphorus (P) and alkaline phosphatase (ALP)

Table 1. Follow-up study of 180 patients who had received ^{131}I for Graves' disease

	Mean $\pm$ SD
Men / Women	64 / 116
Age at ^{131}I therapy	39.0 $\pm$ 8.8 years
Irradiation dose of ^{131}I	7.2 $\pm$ 4.4 mCi
Interval between ^{131}I therapy and the follow-up study	13.3 $\pm$ 5.3 years
Plasma calcium in the follow-up study (range)*	9.01 $\pm$ 0.58 mg / dl (6.9 - 10.3)
Plasma phosphorus in the follow-up study (range)**	3.18 $\pm$ 0.52 mg / dl (1.8 - 4.5)

* Normal range for plasma calcium : 8.5 - 10.5 mg / dl

** Normal range for plasma phosphorus : 2.0 - 4.4 mg / dl

Fig. 5. Distribution of irradiation dose of ^{131}I

頻度は不明であるが、アメリカにおいてはカルシウム検査を受けた800~900人に1人の割合(0.11~0.12%)でみつかるといわれている^{12,13)}。

副甲状腺機能亢進症の成因を考える時、原発性(primary)という言葉を使用するゆえに、不明というべきであろうが、risk factorsとして、家族性¹⁴⁾、サイアザイド利尿剤^{15,16)}、前頸部の放射線療法¹⁻⁸⁾があげられる。ことに頭部や前頸部への外部照射は、今日でこそおこなわれなくなったが、1920~1950年には瘻瘡、アデノイド、扁桃腺肥大、頸部リンパ節腫大、胸腺肥大、耳感染症、頸部リンパ節結核などに対して盛んにおこなわれたものであった。この外部照射後の副甲状腺機能亢進症はRosenら(1975)¹⁾の報告を嚆矢にして数多くみられ、その頻度は、外部照射を受けたことのはっきりしている症例について、Okerlundら¹⁷⁾は300人中36人(12%)、Tisellら⁸⁾は100人中11人(11%)、Raoら⁸⁾は200人中10人(5%)と合計600人中33人(5.5%)となる。この数字は前述した一般人口における副甲状腺機能亢進症の頻度の30倍にも

相当し、その頻度は高いといえる。

いっぽう、同じ放射線治療でも ^{131}I による甲状腺に対する内部照射の影響も考えないわけにはいかない。実験的には古くPotterら(1961)⁹⁾はラットの腹腔内に ^{131}I を投与し、甲状腺腫瘍とともに高率に副甲状腺の腺腫ないし過形成の発生をみたことを報告しているが、彼らは対照ラットにも副甲状腺腺腫をみつかることがあるので、 ^{131}I の影響とは断定できないとした。Triggs & Williams (1977)¹⁰⁾は生後2日目のラットに ^{131}I を投与して15カ月後には半数以上に副甲状腺腫瘍の発生を認め、その腫瘍が大きいと高カルシウム血症をとまうと述べている。したがって、これらの実験から、ヒトの場合でもBasedow氏病に対する ^{131}I 治療後に副甲状腺腺腫の発生することが予想されたところであったが、外部照射に比べて今日まで報告がみられなかった。

Levy & Schumacher¹⁸⁾はBasedow氏病により ^{131}I 治療を受けた159名の少年について長期追跡調査し、10名に高カルシウム血症をみつけた。10名中7名が再検されているが(4名は正常カルシウム・レベル、3名が高カルシウム血症)、2名に副甲状腺機能亢進症がみつけれ、他に2名加えてEsselstynら(1982)¹¹⁾が4例報告としている。自験例はそれにつづくものと思われるが、これら5例の臨床データをTable 2にまとめた。この表からはあまり特徴的な所見はうかがえないが、Esselstynらの症例は全例女性である。 ^{131}I 治療後副甲状腺機能亢進症状の出現まで6~28年、 ^{131}I 投与量は4~12 mCi、組織所見は腺腫が多い。また、手術時に甲状腺は萎縮、線維化あるいは消失していたとの記載があるが、自験例では甲状腺左葉に萎縮線維化がみられた。

Table 2. Reported cases of hyperparathyroidism after radioactive iodine therapy for Graves' disease

Patient	Sex	Age at surgery	Age at ^{131}I therapy	Interval (yr)	^{131}I dose (mCi)	serum Ca (mg/dl)	Pathological finding
1. S.K.	female	33	11	22	10	11.5	Hyperplasia
2. R.B.	female	57	32	25	2~5	11.0	Adenoma
3. M.K.	female	69	63	6	8	11.4	Adenoma
4. S.U.	female	36	8	28	4	11.2	Adenoma
5. S.K.*	male	36	24	12	8+4 (12)	13.4	Adenoma

Cases 1~4 were reported by Esselstyn et al (1982).

*Case 5 is reported by us.

さて、この ^{131}I 治療後の副甲状腺機能亢進症の発生する頻度は、Esselstyn らは159名中4名 (2.5%)、著者は181名中1名 (0.55%) であり、外部照射後のそれに比べて頻度はまだ少ない。もっともラットでは副甲状腺が甲状腺内に埋まっていることが多く、甲状腺に集積した ^{131}I の影響を受けやすいことが考えられる。ヒトの場合でも異所性に甲状腺内に存在した副甲状腺については、将来、機能亢進症の発生の risk が高まることが考えられる。今後とも、 ^{131}I 治療をおこなった症例については定期的に血清カルシウムのチェックがなされるべきであろう。

ま と め

12年前に Basedow 氏病の治療として ^{131}I (8 mCi +4 mCi) の経口投与を受けた36歳男子の右下副甲状腺腫 (28×23×20 mm, 5.7 g) の1例を報告した。内外の文献上、Esselstyn ら (1982) につづく5例目かと思われる。当院放射線科の甲状腺外来にて follow-up されている ^{131}I 治療の Basedow 氏病患者 180 名について血中カルシウム、リン・レベルをチェックしたが正常範囲であった。今後とも、甲状腺の内部照射を遠因とした副甲状腺機能亢進症の発生の可能性を考えて、定期的な血清カルシウム・レベルの follow-up が必要なことを述べた。

本論文の一部は第10回関西カルシウム懇話会 (1983年4月30日、大阪市) にて口演した。

文 献

- 1) Rosen IB, Strawbridge HG and Bain J: A case of hyperparathyroidism associated with radiation to the head and neck area. *Cancer* 36: 1111~1114, 1975
- 2) Paloyan E, Lawrence AM, Prinz RA, Pickleman JR, Braithwaite S and Brooks MH: Radiation-associated hyperparathyroidism. *Lancet* 1: 949, 1977
- 3) Prinz RA, Paloyan E, Lawrence AM, Pickleman JR, Braithwaite S and Brooks MH: Radiation-associated hyperparathyroidism: A new syndrome? *Surgery* 82: 296~302, 1977
- 4) Tisell LE, Carlsson S, Lindberg S and Ragnhult I: Autonomous hyperparathyroidism: A possible late complication of neck radiotherapy. *Acta Chir Scand* 142: 367~373, 1976
- 5) Tisell LE, Hansson G, Lindberg S and Ragnhult I: Hyperparathyroidism in persons treated with x-rays for tuberculous cervical adenitis. *Cancer* 40: 846~854, 1977
- 6) Christensson T: Hyperparathyroidism and radiation therapy. *Ann Intern Med* 89: 216~217, 1978
- 7) Fiorica V and Males JL: Hyperparathyroidism after radiation of the head and neck: a case report and review of the literature. *Am J Med Sci* 278: 223~228, 1979
- 8) Rao SD, Frame B, Miller MJ, Kleerekoper M, Block MA and Parfitt AM: Hyperparathyroidism following head and neck irradiation. *Arch Intern Med* 140: 205~207, 1980
- 9) Potter GD, Lindsay S and Chaikoff IL: Induction of neoplasms in rats thyroid glands by low doses of radioiodine. *Arch Pathol* 69: 257~269, 1960

- 10) Triggs SM and Williams ED: Irradiation of the thyroid as a cause of parathyroid adenoma. *Lancet* **1**: 593~594, 1977
- 11) Esselstyn CB, Schumacher OP, Eversman J, Sheeler L and Levy WJ: Hyperparathyroidism after radioactive iodine therapy for Graves disease. *Surgery* **92**: 811~813, 1982
- 12) Boonstra CE and Jacson CE: Hyperparathyroidism detected by routine calcium analysis. Prevalence in a clinical population. *Ann Intern Med* **63**: 468~474, 1965
- 13) Williamson E and van Peenen HJ: Patient benefit in discovering occult hyperparathyroidism. *Arch Intern Med* **133**: 430~431, 1974
- 14) Goldsmith RE, Sizemore GW, Chen IW, Zalme E and Altemeier WA: Familial hyperparathyroidism. Description of a large kindred with physiologic observation and a review of the literature. *Ann Intern Med* **84**: 36~43, 1976
- 15) Christensson T, Hellstrom K and Wengle B: Hypercalcemia and primary hyperparathyroidism: Prevalence in patients receiving thiazides as detected in a health screen. *Arch Intern Med* **137**: 1138~1142, 1977
- 16) Pickleman JR, Straus FH II, Forland M and Paloyan E: Thiazide-induced parathyroid stimulation. *Metabolism* **18**: 867~873, 1969
- 17) Okerlund MD, Beckmann A, Galante M and Hunt T: Radiation-induced tumors following head and neck radiation in childhood, abstracted. *Clin Res* **26**: 191A, 1978
- 18) Levy WJ and Schumacher OP: The long-term follow-up of children and adolescents treated with I-131 for Graves disease. Presented at Endocrine Society Meeting, June 1981 (cited by Esselstyn et al¹¹⁾)

(1983年5月25日受付)