



Title	内分泌性眼球突出症に対する放射線療法の臨床的評価
Author(s)	岡田, 佳世子; 押谷, 高志; 三枝, 智恵子 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1990, 50(6), p. 649-654
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15209
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

内分泌性眼球突出症に対する放射線療法の臨床的評価

兵庫県立成人病センター放射線科

岡田佳世子	押谷 高志	三枝智恵子	小河 幹治
丸田 力	池田 幸央	末松 徹	平田 勇三
大林加代子	石田 輝子	高田 佳木	吉田 岑雄
榎林 勇	木村 修治		

（平成元年11月20日受付）

Clinical Evaluation of Radiotherapy for Endocrine Ophthalmopathy

Kayoko Okada, Takashi Oshitani, Chieko Mieda, Kanji Ogawa, Tsutomu Maruta,
Yukio Ikeda, Toru Suematsu, Yuzo Hirata, Kayoko Obayashi,
Teruko Ishida, Yoshiki Takada, Mineo Yoshida,
Isamu Narabayashi and Shuji Kimura
Department of Radiology, Hyogo Medical Center for Adults

Research Code No. : 603

Key Words : Radiotherapy, Endocrine ophthalmopathy,
Graves' disease

Ten patients with severe endocrine ophthalmopathy were treated by radiotherapy at Hyogo Medical Center for Adults from May 1984 to February 1988. All but one of the patients had poorly responded to previous systemic or topical corticosteroid therapy. The target of the radiotherapy was both retrobulbar tissues. The radiation field used was about 4×4 cm, excluding the pituitary gland and the brain, and was angled 5° posteriorly to avoid the contralateral lens. A total of 2000 cGy was given to each patient over a 2 week-period. Eight of the ten patients showed some response, with 5 of them (50%) having a good to excellent response. Treatment was more effective for soft tissue changes, proptosis and keratopathy, while myopathy was less responsive. As for the duration of the eye signs and symptoms, those of a shorter duration (less than 12 months) responded better. It was also noted that the degree of the eye muscle enlargement on the pre-treatment orbital CT scan was directly correlated to the results of the treatment. Although three of the patients experienced transient headache, there were no serious acute reactions or long term complications. In conclusion, retrobulbar radiotherapy is a well-tolerated, safe and effective treatment for severe endocrine ophthalmopathy.

はじめに

Graves 病の約半数に眼球突出症を認めるが、そのうちの数%は、外眼筋・視神経障害等の重篤な症状を呈し¹⁾、甲状腺機能が正常化した後も眼症状が持続し難治性である。治療法としては、ステロイドホルモン療法・放射線療法・手術療法の他、

免疫抑制剤・血漿交換などが試みられるが、確実に有効な方法は未だ確立されていない。

放射線療法は、1973年 Donaldson らにより報告された眼窩球後組織への照射²⁾が有効とされ、奏効率35～72%が報告されている。

今回我々は、ステロイド療法に抵抗性の難治性

Table 1 Clinical data on patients

Case	Age	Sex	Thyroid status at radiotherapy* ¹	Duration of eye symptoms	Previous treatment for ophthalmopathy* ²	Ocular muscle enlargement* ³
1.	50	F	Eu	2yrs	T.C.	++
2.	56	M	Eu	9mos	T.C.+S.C.	+
3.	41	F	Eu	6mos	T.C.+S.C.	++
4.	67	F	Eu	15yrs	S.C.	++
5.	61	F	Hypo	3mos	T.C.	++
6.	57	M	Eu	8mos	S.C.	+
7.	56	F	Eu	7mos	T.C.	+
8.	44	M	Eu	6mos (L)	T.C.	+
9.	52	F	Eu	7yrs (L)	unknown	-
10.	40	M	Eu	9mos (L)	T.C.	+

*¹ Eu: Euthyroid, Hypo: Hypothyroid*² T.C.: Topical corticosteroid, S.C.: Systemic corticosteroid*³ ++: $\geq 10\text{mm}$, +: $\geq 5\text{mm}$, -: $< 5\text{mm}$ (on orbital CT scan)

内分泌性眼球突出症10例に対し、放射線療法を施行し、その効果及び適応について検討したので報告する。

I. 対象及び方法

1984年5月から1988年2月までに兵庫県立成人病センターにおいて放射線治療を施行した Graves 病に伴う難治性眼球突出症10例17眼を対象とした。症例の内訳を Table 1 に示す。男性4例、女性6例で年齢分布は40歳から67歳、平均年齢52.4歳であった。放射線治療開始時の甲状腺機能は、Hypothyroid の1例を除く9例が Euthyroid であった。眼症状持続期間は3カ月から15年までであったが、そのうち12カ月未満が7例と多かった。3例(case 8, 9, 10)は片眼性(左眼)であった。眼症状に対する前治療としては、不明の1例を除き全例に1.5カ月から12カ月にわたりステロイドの局所(眼注)または全身投与が施行されていたが、十分な効果が認められず、また副作用のため継続投与が困難な例もあった。眼窩部CT上、4例に++(最も肥厚した外眼筋の最大径10mm以上)、5例に+(5mm以上10mm未満)の外眼筋の肥厚を認め、1例は肥厚を認めなかった。

放射線治療は、原則として Linac による4MVX線を用い、4×4cmの照射野で対側水晶体を避けるために両側後方5°斜入の左右2門で、前縁は外眼角、上縁は頭蓋底とし、後方は下垂体を含まないようにした(Fig. 1)。片眼性の症例(case 8,

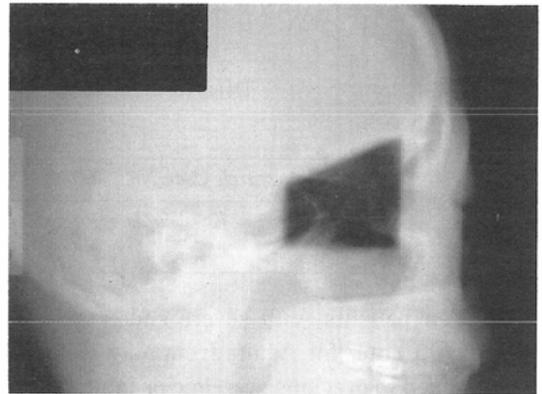


Fig. 1 Verification film of the irradiated field.

9, 10) に対しては4MVX線または15~18Mev電子線を用いて患側側方1門にて照射した。線量配分は、1回線量2Gy、週5回とし、計20Gy/2週を基準とした。CT上の線量分布により両側球後照射範囲を確認した(Fig. 2)。

治療効果の判定は、まずWernerらによるATA(American Thyroid Association)の分類³⁾に基づいて眼所見を5型に分類し、その各々について自覚的及び他覚的に最も改善した時点での治療効果を判定した。次いで Donaldson らによる臨床的效果判定基準²⁾(Table 2)に従って総合的な治療効果の判定を5段階に行なった。

II. 結果

経過観察期間は9カ月から59カ月、平均34.7カ

月である。5型の眼所見別の治療効果をTable 3に示す。症状、所見に改善を認めた場合をImp. (Improved), 不変の場合をN.C. (No change)とし、治療前よりその症状が認められない場合は*で示した。結膜浮腫、充血、眼瞼浮腫等の軟部組織所見は6例中5例(83%)に改善を認めた。眼球突出度はヘルテル眼球突出計によって測定し、2mm以上の軽減を認めた場合を有効とすると、

その有効率は17眼中12眼(71%)であった。眼球運動障害などの外眼筋所見は10例中4例(40%)、角膜炎などの角膜所見は5例中4例(80%)、視力障害などの視神経所見は3例中2例(67%)に改善を認めた。眼症見の悪化は1例も認めなかったが、1例(case 6)は照射開始後約3週間で一時改善したものの、約4カ月後再燃した。効果の発現時期についてみると、軟部組織所見は照射開始後数週と比較的早期に改善するのに対し、眼球突出度は2~3カ月である程度の軽減を認めた後



Fig. 2 Dose distribution of the retrobulbar region on CT scan.

Table 2 Criteria for Clinical evaluation of effects of retrobulbar irradiation (Donaldson et al, 1973)

Response	
Excellent	Marked improvement in, or disappearance of, major symptoms and signs. Marked improvement in functional capacity of the individual. If on corticosteroid therapy, markedly decreased or absent requirement.
Good	Moderate to marked improvement in most symptoms and signs, improved functional capacity, but some persistent clinical manifestations.
Fair	Slight to marked improvement in some symptoms and signs, but little or no improvement in that manifestation associated with the greatest disability (usually severe eye muscle paresis).
No response	
Worse	Worsening of symptoms or signs after the completion of therapy.

Donaldson. 1973

Table 3 Results of radiotherapy

Case	Soft tissue signs	Proptosis change		Myopathy	Keratopathy	Sight loss	Requirement of corticosteroid therapy after RT	Clinical response
		R.E.	L.E. (mm)					
1.	Imp.	4.5	4.5	Imp.	Imp.	*	-	Excellent
2.	Imp.	3.5	3.0	N.C.	Imp.	*	-	Good
3.	Imp.	7.0	6.0	Imp.	Imp.	Imp.	-	Excellent
4.	*	2.0	1.0	N.C.	*	Imp.	-	Fair
5.	Imp.	9.0	4.0	N.C.	Imp.	*	-	Good
6.	Imp.	1.0	2.0	N.C.	N.C.	N.C.	+	Fair (relapse)
7.	*	1.0	0	Imp.	*	*	-	Fair
8.	N.C.	*	3.5	Imp.	*	*	+	Good
9.	*	*	2.0	N.C.	*	*	*	No Response
10.	*	*	0.5	N.C.	*	*	-	No Response
5/6		12/17		4/10	4/5	2/3		

* : not present before RT, Imp: Improved, N.C.: No Change

Table 4 Clinical evaluation of our series

Response	Number	Percentage
Excellent	2/10	20%
Good	3/10	30%
Fair	3/10	30%
No response	2/10	20%
Worse	0/10	0%

も、症例によっては数年にわたって少しずつ改善を認めている。

また、照射前にステロイド療法が施行されていた9例のうち7例は照射によりステロイドを中止できた。しかし片眼性で患側1門にて照射後対側に発症した1例(case 8)と、照射後4カ月で再燃した1例はステロイド投与が継続された。

以上の結果より各症例を前述の Donaldson らによる効果判定基準に従って臨床効果を5段階に判定した。Table 3にその結果を示す。Excellent 2例(20%)、Good 3例(30%)、Fair 3例(30%)、No response 0例(0%)となり、Good以上の奏効率50%であった。

照射期間中3例に一過性の頭痛がみられたが、他の重篤な急性反応はみられず、晩期障害についても現在まで白内障・網膜症等の障害は経験していない。

III. 考 察

難治性の内分泌性眼球突出症に対する球後放射線療法は、1973年 Donaldson らの報告²⁾が最初で彼らは23例中15例(65%)に Good 以上の効果を得ている。その後、同様の照射法で、35~72%の奏効率^{4)~8)}が報告されており、今回検討した steroid 療法抵抗例10例中5例(50%)の奏効率もほぼ同程度の成績といえる。

眼症状別の効果では、眼瞼・結膜浮腫等の軟部組織症状には著効を示すといわれ、眼球突出・外眼筋症状に対しては比較的效果が少なく、視神経症状にはかなり効果的であったという報告^{4)5)8)~10)}が多い。しかし、眼球突出¹⁾¹¹⁾や外眼筋症状⁷⁾¹²⁾に対しても効果が得られたという報告もみられる。我々の症例では、軟部組織症状に83%、角膜症状に80%と高い有効率を認め、従来の成績

と一致しているが、眼球突出についても71%の有効率が得られた。これは他の報告より我々の経過観察期間が比較的長く、照射後数カ月である程度の眼突出の軽減を認めた後も数年にわたって徐々に軽減する症例が多くみられたためと考える。外眼筋症状に対する有効率は40%と低く、一旦固定した眼球運動障害は保存的には改善し難いと思われる。

照射開始までの眼症状持続期間は短いほど治療効果が高いとされているが、その期間については、6カ月以下⁶⁾、12カ月以下⁵⁾、2年以下⁸⁾¹³⁾の症例で高い有効率が得られたと報告している。また、有効率が35%と低かった Teng らの症例⁴⁾では、その原因として眼症状持続期間が11~300カ月と長期であったためと考察している。今回の検討でも、眼症状持続期間が12カ月未満の例では7例中4例(57%)に効果が得られたのに対し、12カ月以上では3例中1例(33%)と低く、同様の傾向であった。

照射前の外眼筋の肥厚度と治療効果についてみると眼窩部CT上肥厚度(++)では4例中3例(75%)、(+)では5例中2例(40%)、(-)では1例中0例(0%)の奏効率で、外眼筋の肥厚が著明なほど効果的であり、これはCT上の外眼筋の肥厚度と治療効果は相関しないとする Olivotto らの報告⁹⁾とは異なっていた。

内分泌性眼球突出症は、液性免疫及び細胞性免疫の関与する自己免疫機序により、眼窩球後組織、外眼筋の線維芽細胞や筋細胞が刺激され、Glycosaminoglycan が産生されて外眼筋を含めた球後組織に蓄積し、その容積増大によって発現する¹⁴⁾といわれている。これに対する球後放射線治療の作用機序は未だ明らかではないが、球後組織・外眼筋のリンパ球(特に helper T-cell) 浸潤を抑制する⁹⁾と考えられている。従って、球後組織のリンパ球浸潤が著明な発症早期の方が照射の効果が高く、外眼筋の線維化が進んだ眼症状持続の長い例には効果が得られにくいと考えられ、今回の検討とも一致する。

また、我々は3例の片眼性の症状に対し、患側側方1門にて照射したが、後日2例に対側の眼球

突出が出現し、Graves 病のほぼ全例に潜在的に眼球突出があるという知見⁹⁾も考慮して、臨床的に片眼性であっても両側照射した方が良いと現在は考えている。

ステロイド療法は、内分泌性眼球突出症に対し頻用されているが、抵抗例や漸減により再燃する例もみられ、また比較的大量 (predonine 70~100 mg) を要する為、副作用の問題もある。今回は、9例がステロイド抵抗性または副作用出現例であったが、照射後はそのうち7例がステロイドより離脱できた。文献的にもステロイド抵抗例の75%に球後照射が有効であったという報告²⁾や、85⁵⁾~100¹³⁾%ステロイドを漸減できたという報告があり、球後照射はステロイド抵抗例・離脱困難例・禁忌例には試みるべき治療法と考える。また、ステロイド療法と放射線療法の併用については、併用例の方がステロイド単独より有意に高い奏効率が得られたという報告⁸⁾や、放射線治療無効例にステロイド療法を施行してもほとんど効果はみられなかったという報告¹⁵⁾などがみられるが、さらに検討が必要と思われる。

球後照射に伴う副作用として、我々は30%の症例に一過性の頭痛をみたのみであり、文献的にも頭痛・結膜浮腫・嘔気などがみられるか⁴⁾¹¹⁾¹⁵⁾いづれも一過性で数週間で消失している。晩期障害としての白内障・網膜症などは現在まで経験しておらず、報告もほとんどみられない。2、3の報告例¹⁶⁾も線量計算ミスによると述べられており、水晶体への線量分布は球後組織の約5%以下で白内障の発生する危険性は極めて低いといえよう。

以上より、内分泌性眼球突出症に対する放射線療法は、安全性・有効性の高い治療法であると考えられ、眼症状持続期間12カ月未満の例で軟部組織症状などの炎症反応の強い例やステロイド療法抵抗例・離脱困難例・副作用出現例・禁忌例などがその良い適応と思われる。

結 語

1. 難治性内分泌性眼球突出症10例に対し放射線治療を施行し、奏効率50%を得た。

2. 軟部組織症状は5/6 (83%)、眼球突出は12/17 (71%)、外眼筋症状は4/10 (40%)、角膜症状

は4/5 (80%)、視神経症状は2/3 (67%)に改善を認めた。

3. 眼症状持続期間12カ月未満の例、CT上の外眼筋肥厚の著明な例に有効率が高かった。

4. 3例に一過性の頭痛を認めたが、他には急性反応、晩期障害を現在まで経験していない。

稿を終えるにあたり、本研究に多大な御指導、御協力を戴きました神戸大学眼科学教室森野以知朗先生、鉄本員章先生、隈病院隈 寛二先生、大島 彰先生、及び有岡キヨ氏に心より御礼申し上げます。

文 献

- 1) Weisman RA, Savino PJ: Management of endocrine orbitopathy. *Otolaryngol Clin North Am* 21(1): 93-102, 1988
- 2) Donaldson SS, Bagshaw MA, Kriss JP: Supervoltage orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 37(2): 276-285, 1973
- 3) Werner SC: Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 44(1): 203-204, 1977
- 4) Teng LS, Crombie AL, Hall R, et al: An evaluation of supervoltage orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol* 13: 545-551, 1980
- 5) Olivetto IA, Ludgate CM, Allen LH, et al: Supervoltage radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: CCABC technique and results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11: 2085-2090, 1985
- 6) Hurbli T, Char DH, Harris J, et al: Radioaction therapy for thyroid eye disease. *Am J Ophthalmol* 99: 633-637, 1985
- 7) Pigeon P, Orgiazzi J, Berthezene F, et al: High voltage orbital radiotherapy and surgical orbital decompression in the management of Graves' ophthalmopathy. *Horm Res* 26: 172-176, 1987
- 8) Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L, et al: Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: Comparison with systemic corticosteroids alone. *J Clin Endocr Metab* 56: 1139-1144, 1983
- 9) Bahn RS, Gorman CA: Choice of therapy and criteria for assessing treatment outcome in thyroid-associated ophthalmopathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 16: 391-407, 1987
- 10) Pinchera A, Marcocci C, Bartalena L, et al: Orbital cobalt radiotherapy and systemic or retrobulbar corticosteroids for Graves' ophthalmopathy.

- mopathy. *Horm Res* 26: 177—183, 1987
- 11) Brennan MW, Leone CR Jr, Janaki L: Radiation therapy for Graves' disease. *Am J Ophthalmol* 96: 195—199, 1983
 - 12) Yamamoto K, Saito K, Takai T, et al: Diagnosis of exophthalmus using orbital ultrasonography and treatment of malignant exophthalmos with steroid therapy, orbital irradiation therapy, and plasmapheresis. *Prog Clin Biol Res* 116: 189—205, 1983
 - 13) Van Ouwerkerk BM, Wijngaarde R, Henneeman G, et al: Radiotherapy of severephthalmic Graves' disease. *J Endocrinol Invest* 8: 241—247, 1985
 - 14) Kendall-Taylor P: The pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol Metab* 14: 331—349, 1985
 - 15) 陳 嘉涵, 洪 碩, 小林 博, 他: Graves病重症眼症状軽減のための放射線療法について. *眼科臨床医報*, 81: 1373—1375, 1987
 - 16) Kinyoun JL, Kalina RE, Brower SA, et al: Radiation retinopathy after orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy. *Arch Ophthalmol* 102: 1473—1476, 1984
-