



Title	分化型甲状腺癌遠隔転移47例の131I治療成績
Author(s)	宮本, 信一; 笠木, 寛治; 遠藤, 啓吾 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1991, 51(7), p. 810-821
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17391
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

分化型甲状腺癌遠隔転移47例の ^{131}I 治療成績

京都大学医学部放射線科核医学科

宮本 信一 笠木 寛治 遠藤 啓吾 飯田 泰啓
日高 昭斉 幡生 寛人 小西 淳二

（平成2年8月23日受付）

（平成2年10月15日最終原稿受付）

Results of Radioiodine Therapy in 47 Patients with Distant Metastases of Differentiated Thyroid Carcinoma

Shinichi Miyamoto, Kanji Kasagi, Keigo Endo, Yasuhiro Iida, Akinari Hidaka,
Hiroto Hatabu and Junji Konishi

Department of Radiology and Nuclear Medicine, Faculty of Medicine, Kyoto University

Research Code No. : 750.1

Key Words : Thyroid cancer, ^{131}I therapy, Distant metastasis

In the last ten years, 47 patients with distant metastases of differentiated thyroid carcinoma have been treated with ^{131}I following total thyroidectomy. Post-therapy whole body ^{131}I scans revealed detectable uptake in the metastatic lesions in 23 (62%) of 37 patients with lung metastases, 10 (67%) of 15 patients with bone metastases five (71%) of seven patients with mediastinal metastases, and neither of two patients with brain metastases. The concentration of ^{131}I in the metastases was significantly correlated with serum T3 and T4 concentrations, and inversely correlated with serum TSH concentrations. Most of the patients with a strong positive scan were euthyroid, suggesting that thyroid hormones produced by the tumor compensated for hypothyroidism following total thyroidectomy. There was no significant relationship between serum thyroglobulin concentration during T4 replacement therapy and ^{131}I uptake or the efficacy of therapy. Twenty patients with lung (54%), five with bone (33%), two with mediastinal (29%), and none with brain metastases showed tumor regression after treatment. Significantly increased ^{131}I uptake in lung metastases, better therapeutic results and better prognosis were demonstrated in young patients. In conclusion, age, ^{131}I whole body scanning and serum thyroid hormone concentrations are considered to be useful in predicting the efficacy of ^{131}I treatment for distant metastases, especially in the lung.

はじめに

分化型甲状腺癌は比較的進行の緩やかな癌であるが、遠隔転移を来した場合、死の転帰をとることは稀ではない。その場合、化学療法や外照射による放射線治療はほとんど無効で、 ^{131}I によるアイソトープ治療が唯一の治療法となることが多い¹⁾。しかし、アイソトープ治療を行うためには特別な施設が必要であり、その副作用も皆無ではな

い。またアイソトープ治療に対する甲状腺癌の反応は各症例によって著しく異なり、アイソトープ治療の適応を明確にするのは重要である。そこで当科で経験した甲状腺癌の遠隔転移例においてシンチグラム上の ^{131}I の集積度や治療効果に影響する種々の因子について検討を加えた。

対象及び方法

京都大学医学部放射線科核医学科で1980年から

1989年の10年間に ^{131}I によるアイソトープ治療を行った症例のうち胸部X線, CT, $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ (methylene diphosphonate)による骨シンチグラム, ^{201}Tl , ^{131}I などによる腫瘍シンチグラムで分化型甲状腺癌の遠隔転移を証明され, 甲状腺全摘術を受けた(30例)か, または部分切除術後遠隔転移のため改めて遺残甲状腺を切除された患者(17例), 計47例を対象とした。なお頸部リンパ節転移など局所の再発のみを来した患者は対象から除外した。

甲状腺癌の診断時すでに遠隔転移があり手術後 ^{131}I によるアイソトープ治療が計画されている場合は甲状腺全摘後直ちにヨード制限を行い, 約1カ月後に ^{131}I を内服させた。甲状腺全摘後, ホルモン補充療法を受けているものは治療1カ月前にヨード制限を開始し, thyroxine(T4)の内服を受けている場合はtriiodothyronine(T3)に変更し, さらにアイソトープ治療の2から3週間前にT3の内服をも中止した¹⁾。外因性のホルモンが血中から消失したと考えられる時期すなわち ^{131}I 内服の直前に血中T3, T4, TSH濃度を測定した。甲状腺ホルモン剤内服中でTSHが充分低値となっている時期で ^{131}I 内服の前1カ月以内に血中サイログロブリン濃度を測定した。

T3はダイナボット社のT3 RIAキットII(正常値, 90~170ng/dl)を, T4は第1ラジオアイソトープ社のスパックT4 RIAキット(正常値, 5~11 $\mu\text{g/dl}$)を, TSHはヘキスト社のRIAGNOST hTSHキット(正常値0.3~3.9 $\mu\text{U/ml}$)を, サイログロブリンは学研イムノケミカル社のRIAキット(Eiken, 正常値30ng/ml以下)を用いて測定した。シンチグラムはSEARLE社の多面断層装置(PHO/CON)で胸面及び背面より2cm幅で縦断断層像を撮像した。アイソトープ治療室にて ^{131}I を2.5~5.5GBq内服させた後1週間同室に入院させ, 経過を観察した。退院後はヨード制限を解除し, T4による補充療法を開始した。 ^{131}I の集積を調べるため, 内服2から3週間後にシンチグラムを撮像した²⁾。シンチグラム上転移病巣に ^{131}I の集積が見られ, 治療効果が期待される場合にはさらに6カ月後治療を繰り返した。このようにし

て1~6回治療を行い, 総投与量は1人当たり2.5~20GBqであった。

甲状腺癌のヨード摂取能と各因子との関係を検討するためシンチグラム上の病変の ^{131}I の集積の程度を集積無し(-), back groundとの差が軽度のものを軽度集積あり(+)(Fig. 1a), 著しいものを高度集積あり(++) (Fig. 1b)として3人の専門医が判定し3群に分類した。

治療効果の判定はCT上, 転移巣の長径と短径の積が50%以上縮小したか消失したもの, シンチグラム上集積の減少あるいは消失が認められたもの, 血中サイログロブリン値が正常値まで低下し, かつ低値が持続したもの, または転移による骨の痛みなどの症状が軽快したものを効果ありとし, 画像上の所見や症状に変化がないか増悪したものを効果無しとした。

なお結果の一部はt検定や χ^2 検定によって統計的に処理を行った。

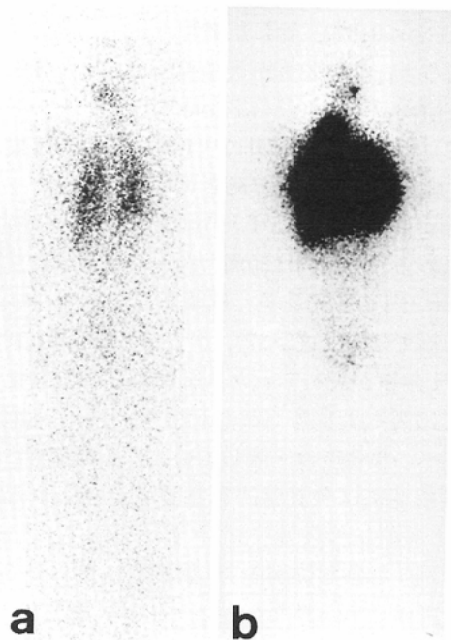


Fig. 1 Representative ^{131}I scintiscan images of lung metastases; a) weakly positive scan (+), and b) strongly positive scan (++). The latter image was obtained from the case presented in Fig. 4.

結 果

(1) 性別, 年齢, 組織型, 転移部位別分布

47例中男性は18例(38%), 女性は29例(62%)であった。年齢は平均 49.1 ± 20.8 歳で最高78歳, 最低14歳であった。組織型では濾胞腺癌は18例(38%), 乳頭腺癌は29例(62%)であった。転移部位では肺37例, 骨15例, 縦隔7例, 脳2例であった(Table 1a)。肺と骨の合併は10例, 肺と縦隔は3例, 骨と縦隔1例で, 肺, 骨, 脳転移を同時に合併した症例が1例あった。

年齢, 組織型及び転移部位別分布(Table 1b)は, 男女間で統計学的有意差は認められなかった。次に年齢と組織型との関係を見ると, 濾胞腺癌は 58.1 ± 14.0 歳, 乳頭腺癌は 48.7 ± 18.0 歳で濾胞腺癌がやや高値であったが, 両者間に有意差は認められなかった。転移部位別には肺転移は 50.6 ± 18.6 歳, 骨転移は 54.3 ± 11.8 歳, 縦隔転移は 62.3 ± 8.4 歳, 脳転移2例は65歳と67歳であった(Table 1c)。肺, 骨, 縦隔の順に年齢が高くなる傾向がみられ, 肺転移と縦隔転移の間には有意差が認められた($p < 0.02$)。次に組織型と転移部位との関係を見ると, 濾胞腺癌が乳頭腺癌に比べて骨転移が多い傾向がみられた(Table 1d)。

(2) 甲状腺癌転移巣の¹³¹I集積度と転移巣, 性別, 組織型, および年齢との関係

転移巣: 47例中いずれかの転移巣に¹³¹Iの集積が認められた症例は30例(64%)であった。転移巣別に¹³¹Iの集積を見た成績をTable 1aに示す。肺転移では62%(23/37), 骨転移では67%(10/15)に¹³¹I集積が認められた。肺転移と骨転移を合併した10例では1例(肺(+), 骨(-))を除き両部位への集積度は一致していた。各転移巣における集積度には統計学的有意差は認められなかった。

性別: 転移部位別の¹³¹I集積度は男女間で特に有意差は認められなかった(Table 1b)。

年齢: 肺転移では40歳以上の症例の52%(14/27)が集積(+), (++)であったのに比べて, 40歳以下では集積(-)は10例中わずか1例(10%)に過ぎず, 若い患者ほど集積率が高く, 統計学的に有意差が認められた($p < 0.05$) (Table 1c)。集

Table 1 ¹³¹I uptake by metastases in relation to (a) metastatic sites, (b) sex, (c) age at the time of the first ¹³¹I treatment, and (d) histological subtype at operation. Patients under 40 years of age or with follicular carcinoma showed significantly increased uptake of ¹³¹I in lung ($p < 0.05$)(☆¹). or bone ($p < 0.05$)(☆²) metastases, respectively.

a) Metastatic site								
uptake	-	+	++	Total				
Lung	14	12	11	37				
Bone	5	5	5	15				
Mediastinum	2	5	0	7				
Brain	2	0	0	2				
Total	23	22	16	61				

b) Sex								
Lung					Bone			
uptake	-	+	++	Total	-	+	++	Total
Male	6	5	3	14	2	2	2	6
Female	8	7	8	23	3	3	3	9
Total	14	12	11	37	5	5	5	15

Mediastinum					Brain			
uptake	-	+	++	Total	-	+	++	Total
Male	1	3	0	4	2	0	0	2
Female	1	2	0	3	0	0	0	0
Total	2	5	0	7	2	0	0	2

c) Age								
Lung					Bone			
uptake	-	+	++	Total	-	+	++	Total
under 40	1	5	4	10	1	1	0	2
over 40	13	7	7	27	4	4	5	13
Total	14	12	11	37	5	5	5	15
☆ ¹								
Mediastinum					Brain			
uptake	-	+	++	Total	-	+	++	Total
under 40	0	0	0	0	0	0	0	0
over 40	2	5	0	7	2	0	0	2
Total	2	5	0	7	2	0	0	2

d) Histology								
Lung					Bone			
uptake	-	+	++	Total	-	+	++	Total
Papillary	9	6	6	21	4	1	1	6
Follicular	5	6	5	16	1	4	4	9
Total	14	12	11	37	5	5	5	15
☆ ²								
Mediastinum					Brain			
uptake	-	+	++	Total	-	+	++	Total
Papillary	3	2	0	5	1	0	0	1
Follicular	0	2	0	2	1	0	0	1
Total	5	2	0	7	2	0	0	2

Table 2 Relationship between ^{131}I uptake by metastases and sex in patient with two histological subtypes of thyroid carcinoma. The incidence of detectable ^{131}I uptake by lung metastases from follicular carcinoma was significantly higher in female than in male ($p < 0.05$) (☆³)

Papillary								
uptake	Lung				Bone			
	-	+	++	Total	-	+	++	Total
Male	2	3	2	7	1	0	1	2
Female	7	3	4	14	3	1	0	4
Total	9	6	6	21	4	1	1	6

Follicular								
uptake	Lung				Bone			
	-	+	++	Total	-	+	++	Total
Male	4	2	1	7	1	2	1	4
Female	1	4	4	9	0	2	3	5
Total	5	6	5	16	1	4	4	9

☆³

Table 3 Age of patients with lung metastases from papillary or follicular carcinoma who had negative (-), weakly positive (+), and strongly positive (++) scans. In papillary carcinoma, (-) vs. (+): $p < 0.01$, (-) vs. (++) : $p < 0.01$, (-) vs. (+)(++) : $p < 0.001$. In follicular carcinoma, (-) vs. (+) : $p < 0.02$, (-) vs. (++) : $p < 0.05$, (-) vs. (+)(++) : $p < 0.001$

Papillary

Lung uptake	Age	n
	Mean±SD	
—	60.0±10.2	9
+	33.2±17.3	6
++	35.5±17.8	6
+, ++	34.3±17.6	12
Total	45.3±19.6	21

Follicular

Lung uptake	Age	n
	Mean±SD	
—	69.6± 6.2	5
+	50.3±14.5	6
++	54.0±13.7	5
+, ++	52.0±14.3	11
Total	57.5±14.8	16

積度別の年齢を見ると (-) 群は 63.4 ± 10.1 歳 ($n=14$), (+) 群は 41.8 ± 18.1 歳 ($n=12$), (++) 群は 43.9 ± 18.5 歳 ($n=11$), (+), (++) 群は 42.8 ± 18.3 歳 ($n=23$) であった。(-) 群と (+) 群, (-) 群と (+), (++) 群との間には有意差が認められた (それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.001$)。しかしながら骨転移に関しては、年齢と集積度との間に一定の関係は見出せなかった。

組織型：肺転移を来した37例では濾胞腺癌と乳頭腺癌とで集積度に有意の差は認められなかった。しかしながら、骨転移では濾胞腺癌9例中集積 (-) は1例, (+), (++) は8例, 乳頭腺癌6例中 (-) は4例, (+), (++) は2例であり、濾胞腺癌が乳頭腺癌に比べて骨転移への ^{131}I 集積が有意に高い成績が得られた ($p < 0.05$) (Table 1d)。

(3) 各組織型における遠隔転移巣の ^{131}I 集積度と性別、年齢の関係

次に種々の転移巣における ^{131}I 集積度と性別、年齢との関係を、組織型別に比較した。濾胞腺癌で、女性が男性に比べて肺転移巣への ^{131}I 集積度が有意に高い成績が得られた (男性集積 (-) 4, (+), (++) 3; 女性集積 (-) 1, (+), (++) 8, $p < 0.05$) (Table 2)。年齢に関しては濾胞腺癌、乳頭腺癌いずれも若い患者程集積の高い傾向が認められた (Table 3)。肺転移では、乳頭腺癌で ^{131}I 集積陽性例の平均年齢 (34.3 ± 17.6 歳) ($n=12$) は濾胞腺癌における ^{131}I 集積陽性例におけるそれ (52.0 ± 14.3 歳) ($n=11$) に比べて著しく低かった ($p < 0.02$)。

(4) 肺転移例のシンチグラムの集積度と T3, T4, TSH, サイログロブリン濃度の関係

肺転移例について、第1回治療直前の甲状腺ホルモン (T3, T4), TSH 濃度、補充療法中のサイログロブリン濃度とシンチグラムの集積強度について検討した (Fig. 2)。

T3濃度：(-) 群は $28.0 \pm 17.5 \text{ ng/ml}$ ($n=14$), (+) 群は $44.1 \pm 20.3 \text{ ng/ml}$ ($n=11$), (++) 群は $115.3 \pm 39.3 \text{ ng/ml}$ ($n=11$) であった。また (+), (++) 群では $79.7 \pm 47.4 \text{ ng/ml}$ ($n=22$) であった。(-) 群は全例低値, (+) 群は1例を除き他は低

値を示したが、(++)群は2例を除き他の9例は正常範囲を示した。以上のようにシンチグラムの集積度が強くなるにしたがってT3濃度は高くなる傾向がみられた。統計学的には(-)群と(+)群、(+)群と(++)群、(-)群と(++)群、また(-)群と(+), (++)群の間に有意差が認められた(それぞれ $p<0.05$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$)。肺のみに転移を認めた25例では(-)群は $28.2\pm 17.6\text{ng/ml}$ ($n=10$), (+)群は $40.6\pm 15.7\text{ng/ml}$ ($n=7$), (++)群は $107.3\pm 42.4\text{ng/ml}$ ($n=6$)であった。また(+), (++)群は $71.4\pm 45.5\text{ng/ml}$ ($n=13$)であった。((+) vs. (++) , $p<0.01$; (-) vs. (++) , $p<0.001$; (-) vs. (+) , (++) , $p<0.01$)

T4濃度：(-)群は $1.0\pm 1.1\mu\text{g/dl}$ ($n=13$), (+)群 $1.7\pm 1.4\mu\text{g/dl}$ ($n=11$), (++)群 $4.6\pm 1.7\mu\text{g/dl}$ ($n=11$), (+), (++)群は $3.2\pm 2.1\mu\text{g/dl}$ ($n=22$)であった。T3濃度と同様に ^{131}I の集積度が強くなるにしたがってT4濃度も高値となり、(+)群と(++)群、(-)群と(++)群、(-)群と(+),

(++)群との間に有意差が認められた(各々 $p<0.001$)。肺のみに遠隔転移を認めた症例では(-)群 $1.1\pm 1.2\mu\text{g/dl}$ ($n=10$), (+)群 $1.6\pm 1.0\mu\text{g/dl}$ ($n=7$), (++)群 $4.4\pm 2.1\mu\text{g/dl}$ ($n=6$), (+), (++)群 $2.9\pm 2.2\mu\text{g/dl}$ ($n=13$)であった((+) vs. (++) , $p<0.02$; (-) vs. (++) , $p<0.01$; (-) vs. (+) , (++) , $p<0.05$)。

TSH濃度：(-)群は $100.6\pm 55.6\mu\text{U/ml}$ ($n=14$), (+)群は $103.8\pm 70.5\mu\text{U/ml}$ ($n=12$), (++)群は $30.1\pm 29.8\mu\text{U/ml}$ ($n=11$)で、(+), (++)群は $68.5\pm 66.1\mu\text{U/ml}$ ($n=23$)であった。(++)群におけるTSH濃度は(-)群および(+)群におけるそれよりも有意の低値を示した(それぞれ $p<0.01$)。肺にのみ遠隔転移を認めた症例では(-)群 $89.9\pm 47.4\mu\text{U/ml}$ ($n=10$), (+)群 $106.3\pm 77.8\mu\text{U/ml}$ ($n=8$), (++)群 $28.1\pm 16.4\mu\text{U/ml}$ ($n=6$)であった((+) vs. (++) , $p<0.02$; (-) vs. (++) , $p<0.02$)。

サイログロブリン：(-)群は $145.1\pm 126.1\text{ng/ml}$ ($n=5$), (+)群は $213.0\pm 346.5\text{ng/ml}$ ($n=6$),

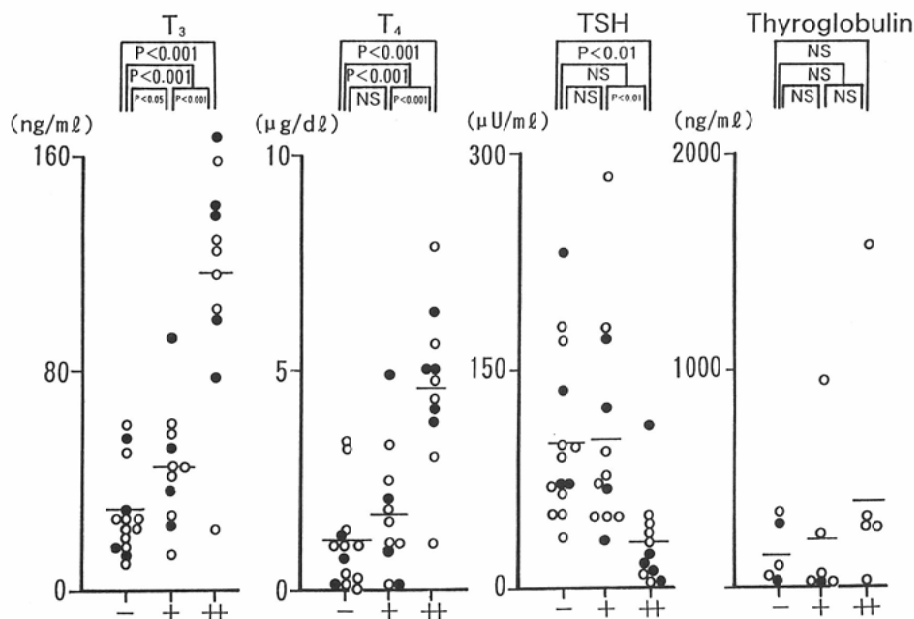


Fig. 2 Relationship between concentration of ^{131}I in lung metastases and serum T3, T4, TSH or thyroglobulin levels. (●): lung metastases coexistent with other distant metastases. (○): lung metastases alone. The horizontal bar shows the mean of the values for all patients (● & ○)

Table 4 Results of ^{131}I treatment in relation to (a) ^{131}I uptake by metastases, (b) sex, (c) histology and (d) age. There was a significant correlation between concentrations of ^{131}I and therapeutic results in cases of lung metastases ($p < 0.001$) ($\star^4$).

a) uptake						
Lung				Bone		
	not improved	improved	Total	not improved	improved	Total
-	13	1	14	5	0	5
+	3	9	12	2	2	5
++	1	10	11	3	3	5
Total	17	20	37	10	5	15
$\star^4$						
Mediastinum				Brain		
	not improved	improved	Total	not improved	improved	Total
-	2	0	2	2	0	2
+	3	2	5	0	0	0
++	0	0	0	0	0	0
Total	5	2	7	2	0	2
b) Sex						
Lung				Bone		
	not improved	improved	Total	not improved	improved	Total
Male	5	9	14	4	2	6
Female	12	11	23	6	3	9
Total	17	20	37	10	5	15
Mediastinum				Brain		
	not improved	improved	Total	not improved	improved	Total
Male	3	1	4	2	0	2
Female	2	1	3	0	0	0
Total	5	2	7	2	0	2
c) Histology						
Lung				Bone		
	not improved	improved	Total	not improved	improved	Total
Papillary	10	11	21	5	1	6
Follicular	7	9	16	5	4	9
Total	17	20	37	10	5	15
Mediastinum				Brain		
	not improved	improved	Total	not improved	improved	Total
Papillary	3	2	5	1	0	1
Follicular	2	0	2	1	0	1
Total	5	2	7	2	0	2
d) Age						
Lung				Bone		
	not improved	improved	Total	not improved	improved	Total
under 40	2	8	10	1	1	2
over 40	15	12	27	9	4	13
Total	17	20	37	10	5	15
Mediastinum				Brain		
	not improved	improved	Total	not improved	improved	Total
under 40	0	0	0	0	0	0
over 40	5	2	7	2	0	2
Total	5	2	7	2	0	2

(++) 群は $491.6 \pm 556.2 \text{ ng/ml}$ ($n=5$) であった。各々の群の間には有意差は認められなかったが、集積度が増すと共にサイログロブリン濃度は増加する傾向を示した。

(5) 全摘後残存甲状腺組織の影響

遠隔転移に集積を認めない症例で前頸部（いわゆる thyroid bed）に集積のあったもの 8 例の T3, T4, TSH 濃度はそれぞれ $33.1 \pm 22.1 \text{ ng/dl}$, $1.5 \pm 1.5 \mu\text{g/dl}$, $88.8 \pm 48.6 \mu\text{U/ml}$ であった。また遠隔転移にも頸部にも集積のない 6 例の T3, T4, TSH 濃度は $28.2 \pm 15.4 \text{ ng/dl}$, $1.3 \pm 1.0 \mu\text{g/dl}$, $109.6 \pm 71.5 \mu\text{U/ml}$ であった。各々の測定値は両群間で統計学的に有意差を示さなかった。

(6) シンチグラムの集積度、性別、組織型及び年齢と治療効果の関係

^{131}I 治療により効果が認められたものは肺転移 37 例中 20 例（54%）、骨転移 15 例中 5 例（33%）、縦隔転移 7 例中 2 例（29%）であったが、脳転移 2 例では治療効果はみられず、全例死亡した。

シンチグラムの集積度： ^{131}I の集積度と治療効果との関係を Table 4a に示す。肺転移を有する 37 例中、治療効果を認めた症例は集積（-）群 14 例中 1 例（7%）、集積（+）群 12 例中 9 例（75%）、集積（++）群 11 例中 10 例（91%）であり、集積度の強い症例程有意に治療効果がよかった（ $p < 0.001$ ）、骨転移 15 例では集積（-）群 5 例（33%）は全例治療効果を認めず、集積（+）群の 5 例および（++）の 5 例中治療効果を認めたものはそれぞれ 3 例（60%）および 2 例（40%）であり、集積度と治療効果の間には統計学的には有意な関係は認められなかった。

性別：治療効果は各転移巣において男女間で有意差は認められなかった（Table 4b）。

組織型：濾胞腺癌の方が乳頭腺癌に比べてやや有効例が多い傾向を示したが統計学的に有意差は認められなかった（Table 4c）。

年齢：肺転移で若年者ほど有効例が多い傾向を示したが、 χ^2 検定で有意差は認められなかった（Table 4d）。しかしながら無効例は有効例に比べて有意に高齢であった（ 61.6 ± 12.9 歳 ($n=17$) vs. 41.2 ± 17.6 歳 ($n=20$), ($p < 0.001$))。

Table 5 Results of ¹³¹I treatment in male and female patients who had lung or bone metastases from two histological subtypes of thyroid carcinoma

Papillary						
	Lung			Bone		
	not improved	improved	Total	not improved	improved	Total
Male	2	5	7	1	1	2
Female	8	6	14	4	0	4
Total	10	11	21	5	1	6
Follicular						
	Lung			Bone		
	not improved	improved	Total	not improved	improved	Total
Male	3	4	7	3	1	4
Female	4	5	9	2	3	5
Total	7	9	16	5	4	9

(7) 各組織型における治療効果と性別, 集積度, 及び年齢との関係

性別: 治療効果は女性の方が男性に比べて, 乳頭腺癌では若干悪く, 逆に濾胞腺癌では若干よい傾向を示した (Table 5).

集積度および年齢: 乳頭腺癌においても濾胞腺癌においても¹³¹Iの集積の強い症例および若年者ほど有効例が多い傾向が認められた.

(8) 肺転移の治療効果と T₃, T₄, TSH, サイログロブリン濃度の関係

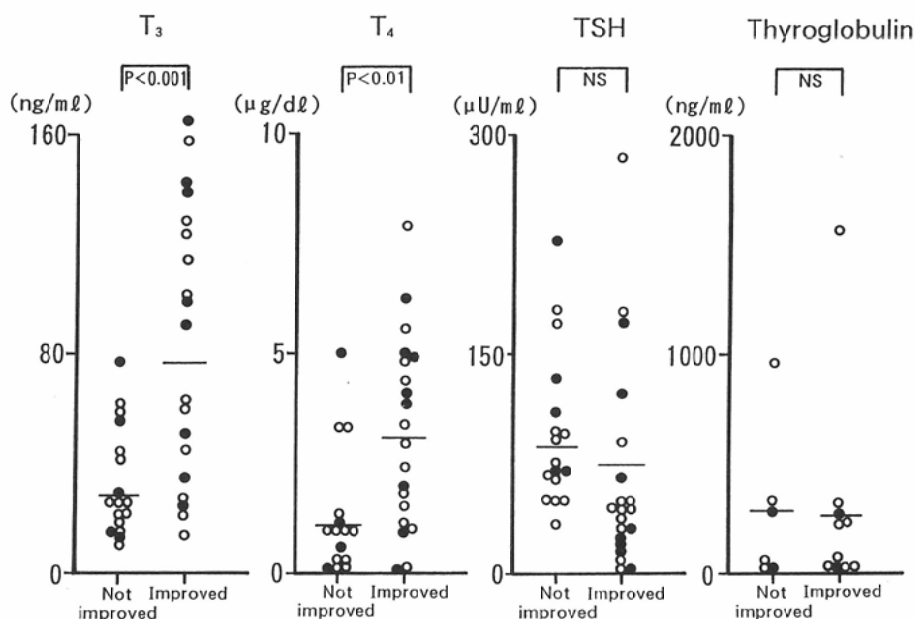


Fig. 3 Relationship between results of ¹³¹I treatment for lung metastases and serum T₃, T₄, TSH or thyroglobulin concentrations. (●): lung metastases coexistent with other distant metastases. (○): lung metastases alone. Horizontal bar shows the mean of the values for patients with lung metastases alone.

肺にのみ遠隔転移を来した症例において、治療効果の認められなかった症例の T3 濃度は $30.1 \pm 16.2 \text{ ng/ml}$ ($n=12$)、治療効果の認められた症例での T3 濃度は $77.1 \pm 47.5 \text{ ng/ml}$ ($n=11$) であった。T4 濃度は無効例は $1.1 \pm 1.1 \mu\text{g/dl}$ ($n=11$) で、有効例は $3.1 \pm 2.2 \mu\text{g/dl}$ ($n=12$) であった。同様に TSH 濃度はそれぞれ $85.7 \pm 44.8 \mu\text{U/ml}$ ($n=12$)、 $74.1 \pm 76.6 \mu\text{U/ml}$ ($n=12$) で、サイログロブリン濃度は $353.3 \pm 371.1 \text{ ng/ml}$ ($n=4$)、 $310.2 \pm 494.8 \text{ ng/ml}$ ($n=8$) であった。有効例は無効例に比べて T3、T4 濃度は有意に高値を示した。(それぞれ $p < 0.001$, $p < 0.01$)。肺転移例で他の遠隔転移を合併した症例を含めても以上の関係は保たれていた。すなわち T3 濃度は無効例は $32.2 \pm 19.4 \text{ ng/ml}$ ($n=17$)、有効例は $84.1 \pm 49.2 \text{ ng/ml}$ ($n=19$) で、T4 濃度はそれぞれ $1.3 \pm 1.4 \mu\text{g/dl}$ ($n=15$)、 $3.2 \pm 2.1 \mu\text{g/dl}$ ($n=20$)、TSH 濃度はそれぞれ $97.0 \pm 52.2 \mu\text{U/ml}$ ($n=17$)、 $66.8 \pm 70.0 \mu\text{U/ml}$ ($n=20$)、サイログロブリン濃度はそれぞれ $282.4 \pm 327.9 \text{ ng/ml}$ ($n=6$)、 $276.7 \pm 452.0 \text{ ng/ml}$ ($n=10$) であった (Fig. 3)。

(9) 治癒例と死亡例

アイソトープ治療後転移巣が消失し臨床的に治癒したと判定された症例は肺転移の 6 例で、そのうち男性 4 例、女性 2 例で、濾胞腺癌 3 例、乳頭腺癌は 3 例であった。この治癒例全例は集積度 (+) で 4 例は X 線写真上 fine nodular type の肺

転移例であった。2 例は ^{131}I シンチグラムでのみ転移巣を検出し得た。

10年間の経過中 6 例 (男性 2, 女性 4) が死亡した。死亡原因は肺転移による呼吸不全や悪性腫瘍末期に共通する多臓器障害であった。組織型は

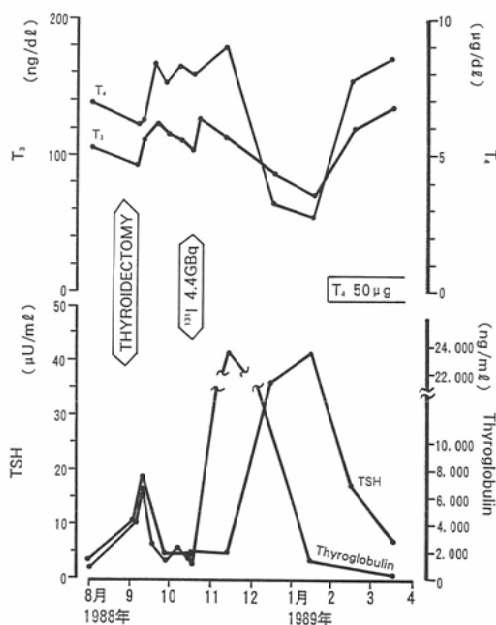
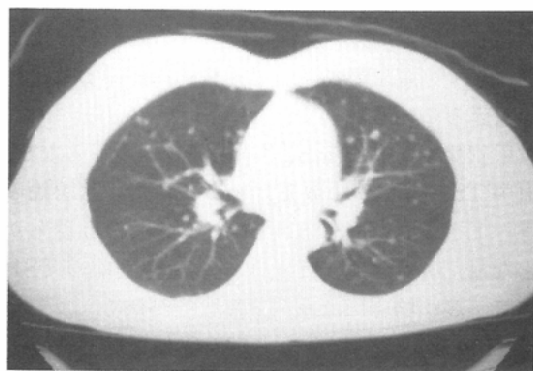
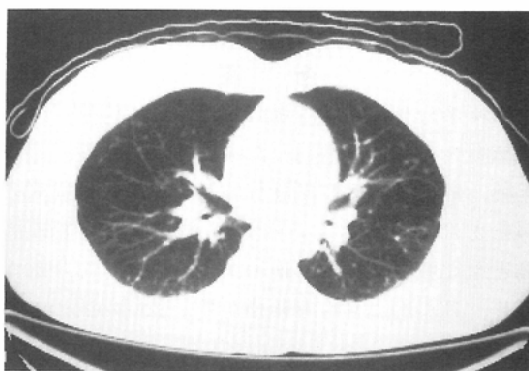


Fig. 4 (A) Clinical data in a 31-year-old female with lung metastases, who showed a marked improvement in response to ^{131}I treatment. The scintigram revealed an intense accumulation (++) of ^{131}I in the metastases (see Fig. 1b).



a



b

Fig. 4(B) CT of her chest before (a) and after (b) ^{131}I treatment. Marked decrease in number and substantial shrinkage in size of the metastatic lesions in the lung in response to the therapy were demonstrated.

濾胞腺癌が3例、乳頭腺癌が3例であった。1例は剖検により anaplastic change が証明された。6例中2例が脳転移を、5例が骨転移を有していた。

症 例

症例は31歳女性で前頸部腫瘍を主訴として来院した。諸検査の結果、甲状腺乳頭腺癌およびその肺転移の診断のもとに甲状腺全摘術を行い、約1ヵ月後に肺転移に対して ^{131}I を4.4GBq内服した。手術前の甲状腺機能は正常であり、アイソトープ治療直前にはT3 128ng/ml, T4 7.9 $\mu\text{g}/\text{dl}$, TSH 5.0 $\mu\text{U}/\text{ml}$ であり、甲状腺全摘後にも関わらず甲状腺機能は正常であった。治療後次第に甲状腺機能低下症が進行し、3ヵ月後にT4の内服を開始した。T4投与開始直前の血中T3濃度は70ng/ml, T4濃度は2.7 $\mu\text{g}/\text{dl}$, TSH濃度は41.4 $\mu\text{U}/\text{ml}$ であった。一方血中サイクログロブリン濃度はTSH濃度に平行して手術後も高いレベルで推移していたが(1,251~7,280ng/ml), アイソトープ治療後転移巣の破壊のためさらに一過性に上昇し(23,583ng/ml, 凍結保存半年後の測定値), その後急速に低値となった。最終的にT4投与で euthyroid となり TSH 濃度が4.0 $\mu\text{U}/\text{ml}$ となった時点でのサイクログロブリン濃度は277.7ng/mlであった(Fig. 4A)。Fig. 4Bは治療前後の胸部CTである。この症例は肺転移巣への ^{131}I 集積が特に強かった症例であり(Fig. 1b), 両肺にみられた大小様々な結節性病変(Fig. 4B-a)はアイソトープ治療後著明に縮小或は消失した(Fig. 4B-b)。

考 察

転移性分化型甲状腺癌47例において性別、年齢、組織型との関係を検討したところ、男女比、平均年齢、組織型および転移部位の構成などは従来の報告とほぼ一致していた^{2)~7)}。濾胞腺癌と乳頭腺癌とを比較した場合、前者が後者に比べて年齢が高く、且つ肺よりも骨転移が多い傾向が認められた^{2)~4)}。

^{131}I シンチグラムでのみ異常を認めた2例を含め、肺転移の62% (23/37)に ^{131}I の集積が認められた。著者らの施設では肺転移を来したほぼ全ての患者に ^{131}I 治療を行っており、この成績はChar-

bardら、Samaanらの報告とほぼ一致した⁸⁾⁹⁾。一方、骨転移には67% (10/15)の症例に ^{131}I 集積を認めた。しかし、全ての症例において全身の骨のCT、X線検査や骨シンチを行ったわけではないこと、 ^{131}I の集積ではじめて骨転移を診断した症例も含まれていることより、この数字が真の集積率を反映しているかの評価は慎重を要するものと考えられる。

著者らはアイソトープ治療後撮像した ^{131}I シンチグラムの集積度を3段階に分類し、集積度と各因子の関係を検討したところ以下の事が明らかとなった。1) 従来の報告⁸⁾¹⁰⁾と同様に若年者ほど肺転移への集積度が増加していた。これに関しては、高齢となると腫瘍が逆分化しヨード摂取能を失うのではないかと考えられている。2) 骨転移で、濾胞腺癌が乳頭腺癌より集積度が高かった。Samaanらは濾胞腺癌と乳頭腺癌とで肺転移巣への集積陽性症例の頻度に差がない(64%vs. 60%)と報告しているが⁹⁾、骨転移ではこのような報告はまだ見られない。3) 濾胞腺癌の肺転移では女性の方が男性より集積が強かった。これに関しても同様の報告はなく2), 3)については今後症例数を増加して明らかにすべき問題と思われる。4) ^{131}I 治療直前のT3, T4濃度が低くなくTSH濃度が高くない場合には、肺転移への ^{131}I 集積が増加していた。Maxonらは ^{131}I 治療直前のTSH濃度が30 $\mu\text{U}/\text{ml}$ 以下で甲状腺機能低下が軽度であった9例中4例に、大きな機能性転移巣が検出されたと報告しているが¹²⁾、転移巣における癌細胞の甲状腺ホルモン産生能に関して定量的に評価した文献は著者らの知る限りまだない。

甲状腺を全摘すると、甲状腺機能低下症となり、血中TSH濃度が上昇し、その刺激で甲状腺癌のヨード摂取能を高められる¹³⁾。しかし今回明らかとなったように、アイソトープ治療直前のTSH濃度が高い場合にはヨード摂取能が低く、反対にTSH濃度が低い場合の方が治療効果が期待できることが示された。甲状腺全摘術及び頸部隔清術によって全ての甲状腺及び局所リンパ節を切除したつもりでもわずかの組織が残存し、シンチグラムにて ^{131}I の集積が認められることがある。しか

しながらこのような症例における血中 T3, T4, TSH 濃度と頸部に¹³¹I 集積の認められなかった症例のそれらとは有意差が認められず、従って残存甲状腺組織や触診、超音波検査などで検出されない程度の局所転移巣の影響は無視し得ると考えられた。又、今回検討した症例において採血時期、治療時期 (T3 投与中止後 2 ~ 3 週後、または全摘後約 1 ヶ月) の相違の T3, T4, TSH 測定値、および¹³¹I 集積度へ及ぼす影響もほとんど無視し得ると考えられた¹⁴⁾。以上のことから、ヨード摂取能が高く、甲状腺全摘出後にもかかわらず血中甲状腺ホルモン濃度が上昇又は低下の程度が軽い症例では転移巣が甲状腺ホルモンを産生し血中へ分泌しているものと考えられた。また希ではあるが甲状腺機能亢進症を呈した分化型甲状腺癌の転移例の報告がみられるが¹⁵⁾¹⁶⁾、このような症例では転移巣が大きく、かつその甲状腺ホルモン合成能が高いことが考えられている。我々は今回甲状腺機能亢進症例は経験しなかったが、アイソトープ治療直前の甲状腺機能は低いものより正常のものまで広範囲に分布し、従って、転移巣の大きさ、及びその機能により甲状腺機能低下、正常あるいは亢進と様々の臨床像を示すものと考えられた。今回提示した症例では肺転移巣への¹³¹I 集積が非常に強く (Fig. 1b), ¹³¹I 治療前は enthyroid で治療後初めて甲状腺機能低下症となり、前述の考えを強く支持する臨床成績が得られた。以上の結果、アイソトープ治療直前の甲状腺機能が高いほど甲状腺癌の遠隔転移巣に対する治療効果が期待され、甲状腺ホルモン測定は効果予測の指標となり得ると考えられた。

血中サイログロブリン濃度測定は分化型甲状腺癌患者において甲状腺全摘後の補充療法中の経過観察に有用である¹⁷⁾¹⁹⁾。今回検討した症例ではヨード摂取能とサイログロブリン産生能が必ずしも一致せず、腫瘍個体間で各々の能力が異なることが示唆された。濾胞腺癌の患者は同じ大きさの乳頭腺癌を有する患者に比べて、また肺と骨転移の患者は局所リンパ節転移の患者に比べて、血中サイログロブリン値が高いこと¹⁷⁾²⁰⁾、などが知られており、血中サイログロブリン濃度は腫瘍の大

きさのみならず、甲状腺細胞膜におけるサイログロブリンの透過性など²⁰⁾、複雑な要因により規定されていると考えられている。やや症例数が少なかったが、サイログロブリン濃度と治療効果との間にも有意の関係は認められなかった。

転移巣が¹³¹I の摂取能を有している場合、アイソトープ治療に対して効果が期待できる⁸⁾⁹⁾¹²⁾²¹⁾。今回の結果では観察期間も短く、十分な検討もできなかったが、肺転移では 54%、骨転移では 1/3 の症例で治療効果がみられた。肺転移例でのみヨードの集積度と治療効果との間に有意の相関が認められた。しかしながら、骨転移ではシンチグラムの集積度が高くても除痛などの治療効果の認められない症例が多く、難治の傾向が認められた。骨転移の場合、肺転移に比べて腫瘍の大きさが異なる可能性があること、治療の効果判定の基準にも違いが見られることなど、両者間で治療効果を比較する上で問題点があるにしても、全死亡例 7 例の内 6 例が骨転移を来した症例であり、他の報告にも見られるように³⁾⁴⁾⁸⁾、一般に骨転移が検出された症例の予後は悪いようである。

ヨード集積を示さなかったのにもかかわらず治療効果が認められた肺転移症例が 1 例あった。その理由として直径 7mm の単一結節だったためシンチグラムで検出されなかったこと、あるいは甲状腺ホルモン投与による TSH 抑制療法がある程度効果を示したことなどが考えられるがその詳細は不明である。

若年者と高齢者としては前者の方が治療効果が良いとする報告が多い¹⁾²⁾⁵⁾⁹⁾。今回の検討では、若年者では肺転移への¹³¹I の集積も多く、治療効果が有効であることが示された。画像上、転移巣が消失し臨床的に治癒したと判断された症例 6 例中 3 例は 16 から 21 歳であった。若年者の場合、1 個の転移巣の大きさが小さくアイソトープ治療がより効果的であること²⁾²¹⁾も要因の一つと考えられる。実際に治癒例はすべて fine nodular type の肺転移巣を有するか CT や胸部 X 線で異常がなく、なおかつ肺に (+) の集積を示す症例であった。一方、今回我々の検討した集積度 (++) の肺転移例は腫瘍の大きさも大きく、十分な治療効果を得るため

に頻回の治療を必要とし、かつ治療を継続中の症例が多く、またすでに腫瘍の進展が高度で治療にもかかわらず死亡した症例も3例含まれている。このような点から転移巣が小さい間にアイソトープ治療を行うことが重要であると考えられた。

要 約

京都大学医学部放射線科核医学科では過去10年間に遠隔転移を来した分化型甲状腺癌の47例に¹³¹Iによるアイソトープ治療を行ってきた。今回治療効果に寄与する因子につき検討を加え次のような事が明らかになった。

1) 転移巣への¹³¹Iの集積は肺転移37例中23例(62%)、骨転移15例中10例(67%)、縦隔転移7例中5例(71%)にみられ、脳転移の2例には集積はみられなかった。転移部位別に集積度の強さと性別との間には有意の相関はみられなかった。組織型では濾胞腺癌が乳頭腺癌に比べて骨転移巣への集積が有意に増加していた。肺転移巣への集積度の高い症例はそうでない症例と比較して初回手術時の年齢が低く、アイソトープ治療直前の血中T3、T4濃度は高く、TSH濃度は低かった。これらの関係には統計学的に有意差が認められた。血中サイログロブリン値は、集積度が高い症例程高値を示す傾向がみられた。濾胞腺癌の肺転移では男性より女性の方が集積度が高い傾向がみられた。

2) 肺転移37例中20例(54%)、骨転移15例中5例、縦隔転移7例中2例(29%)に腫瘍の縮小や消失などの治療効果がみられたが、脳転移2例は死亡の転帰をとった。肺転移例において、治療効果は¹³¹Iの集積度が高く、年齢が低く、T3、T4濃度が高い程良かった。

3) 以上の結果より年齢、¹³¹Iシンチグラムの集積度、血中甲状腺ホルモン濃度がアイソトープ治療効果を予想する上で良い指標になることが示された。

文 献

- 1) Beierwaltes WH: Radioiodine therapy of thyroid disease. Nucl Med Biol 14: 177—181, 1987
- 2) 稲垣孝文, 柴田登志也, 飯田泰啓, 他: 分化型甲状腺癌の肺, 骨遠隔転移に対する¹³¹I治療経験, 日本医放会誌, 45: 518—524, 1985

- 3) Brown AP, Greening WP, McCready VR, et al: Radioiodine treatment of metastatic thyroid carcinoma: The Royal Marsden Hospital experience. Br J Radiol 57: 323—327, 1984
- 4) Leeper RD: The effect of ¹³¹I therapy on survival of patients with metastatic papillary or follicular thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 36: 1143—1152, 1973
- 5) Maheshwari YK, Strattonhill C Jr, Haynie TP, et al: ¹³¹I therapy in differentiated thyroid carcinoma: Anderson MD Hospital experience. Cancer 47: 664—671, 1981
- 6) 池窪勝治, 才木康彦, 鄭 新都, 他: 甲状腺分化癌の¹³¹I治療に関する臨床経験, 核医学, 23: 1625—1632, 1986
- 7) Schlumberger M, Tubiana M, Vathaire F, et al: Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 63: 960—967, 1986
- 8) Charbord P, L'heritier C, Cukersztejn W, et al: Radioiodine treatment in differentiated thyroid carcinomas. Ann Radiol (Paris) 20: 783—786, 1977
- 9) Samaan NA, Schultz PN, Hynie TP, et al: Pulmonary metastasis of differentiated thyroid carcinoma: Treatment results in 101 patients. J Clin Endocrinol Metab 60: 376—380, 1985
- 10) Harness JK, Thompson NW, Sisson JC, et al: Differentiated thyroid carcinomas treatment of distant metastasis. Arch Surgery 108: 410—417, 1974
- 11) Edmonds CJ, Kermode JC: Thyrotrophin receptors, tumour radioiodine concentration and thyroglobulin secretion in differentiated thyroid cancers. Br J Cancer 52: 537—541, 1985
- 12) Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, et al: Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. N Engl J Med 309: 937—941, 1983
- 13) Schlumberger M, Charbord P, Fragu P, et al: Relationship between thyrotrophin stimulation and radioiodine uptake in lung metastases of differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 57: 148—151, 1983
- 14) Goldman JM, Line BR, AAmoet RL, et al: Influence of triiodothyronine withdrawal time on ¹³¹I uptake postthyroidectomy for thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 50: 734—738, 1980
- 15) Ober KP, Cowan RJ, Sevier RE, et al: Thyrotoxicosis caused by functioning metas-

- tatic thyroid carcinoma: A rare and elusive cause of hyperthyroidism with low radioactive iodine uptake. *Clin Nuc Med* 12: 345—348, 1987
- 16) Valenta L, Lemarchand-Béraud T, Némec J, et al: Metastatic thyroid carcinoma provoking hyperthyroidism, with elevated circulating thyrostimulators. *Amer J Med* 48: 72—76, 1970
- 17) Szántó J, Vincze B, Sinkovics I, et al: Post-operative thyroglobulin level determination to follow up patients with highly differentiated thyroid cancer. *Oncology* 46: 99—104, 1989
- 18) Girelli ME, Busnardo B, Amerio R, Casara D, et al: Critical evaluation of serum thyroglobulin (Tg) levels during thyroid hormone suppression therapy versus Tg levels after hormone withdrawal and total body scan: Results in 291 patients with thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 11: 333—335, 1986
- 19) Schneider AB, Line BR, Goldman JM, et al: Sequential serum thyroglobulin determinations, ^{131}I scans, and ^{131}I uptakes after triiodothyronine withdrawal in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 53: 1199—1206, 1981
- 20) Dralle H, Schwarzrock R, Lang W, et al: Comparison of histology and immunohistochemistry with thyroglobulin serum levels and radioiodine uptake in recurrences and metastases of differentiated thyroid carcinomas. *Acta Endocrinol* 108: 504—510, 1985
- 21) Schlumberger M, Arcangioli O, Piekarski D, et al: Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest X-rays. *J Nucl Med* 29: 1790—1794, 1988
-