The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	131I による甲状腺機能亢進症の治療遠隔成績
Author(s)	木下, 文雄; 前川, 全; 甲田, 英一 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1976, 36(2), p. 128-142
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19718
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

^{131}I による甲状腺機能亢進症の治療遠隔成績

都立大久保病院
放射線科　木下　文雄　　前川　全　　甲田　英一
内　　科　岡本　二郎　　七理　泰　　馬場　理一
慶応義塾大学
放射線科　久保　敦司　　小林　剛

（昭和50年9月10日受付）
（昭和50年10月7日最終原稿受付）

Follow-up of ^{131}I-Therapy of Hyperthyroidism

Fumio Kinoshita, Akira Maekawa and Eiichi Kohda
Department of Radiology, Ohkubo Municipal Hospital
Jiro Okamoto, Yasushi Shichiri and Riichi Baba
Department of Internal Medicine, Ohkubo Municipal Hospital
Atsushi Kubo and Takeshi Kobayashi
Department of Radiology, Keio University School of Medicine

Research Code No.: *750*

Key Word: *Hyperthyroidism*, *^{131}I-therapy Late complication*, *Hyporthroidism*

Clinical results of 858 patients (139 men and 719 women) with hyperthyroidism, to which ^{131}I-therapy had been conducted, are reported with reference to hypothyroidism after ^{131}I-therapy as follows:

1) ^{131}I thyroid uptake which is a factor for calculating the ^{131}I dose, was 64.5% on an average, the mean effective half-life was 5.9 days, and the mean thyroid weight, 44 g.

2) The dose ranging from 7,000 to 8,000 rads was aimed as the absorbed dose in the first half, and that from 4,000 to 5,000 rads as the latter half. The initial ^{131}I doses were 5–6 mCi in the first half and about 4 mCi in the latter half. ^{131}I was given once during several months in the first half and once during 6–12 months in the latter half. The number of ^{131}I delivered was about 2 on an average in the first half and 1.2–1.4 in the latter half. The total dose was 7–10 mCi in the first half, and recently it was almost 5 mCi.

3) ^{131}I thyroid uptake on therapy was 72% on an average, compared with 65% on pretherapy examination. The effective half-life was 5.9 days. The rate of virtual absorbed dose to expected dose was 1.1. Compared to these two doses in 531 patients, the rate ranged from 0.8 to 1.2 in only 60% of them.

4) Results of ^{131}I-therapy were examined in patients who could be followed up. These comprised 553 (64%) of 858 patients; of these 475 (86%), including 3 patients who had completely healed after recurrence, were cured, 63 patients are still under medical treatment, and 8 died.

5) The incidence of hypothyroidism as a result of ^{131}I-therapy was 1.3% after 1 year, 2.7% after 3 years, 4.1% after 5 years, 13.8% after 10–12 years, 21.5% after 13–14 years, and 26.5% after 16–20 years. The incidence of hypothyroidism increased gradually with the lapse of years.

6) When the normal value of ^{131}I-T_3 resin uptake (Triosorb method) ranged from 23 to 35%, the result of gradual increase of low ^{131}I-T_3 resin uptake agreed approximately with the incidence of the above-mentioned hypothyroidism. When the normal value of TSH ranged from 2 to 8 μU/ml, a high rate of hypothyroidism was indicated; patients with values above 8 μU/ml were 21% after 1–3 years, 51% after 4–9 years, 68% after 10–14 years, and 85% after 15–20 years. Fifty percent of patients indicated T_3 value below 0.8 ng/ml and 39% indicated T_4 value below 4 μg/dl after 15–20 years. The incidence of abnormally low T_3 and T_4 values was between incidence of hypothyroidism diagnosed by clinical symptoms and that of abnormally high value of TSH.

7) Thyroid crisis immediately after ^{131}I therapy, transient exacerbation of hyperthyroidism and hypoparathyroidism, were not observed and, in addition, leukemia or thyroid cancer was not observed as late complications in any patients. Difference in sex was not seen in the 126 children whose mother had conceived them more than one year after ^{131}I therapy. These children, except one child with atrial septal defect, were all healthy.

I) はしがき

正常甲状腺は放射線に抵抗が強いが，甲状腺機能亢進症の場合には放射線感受性が増加し，放射線によりその過剰な機能が抑制され正常化し得る．

放射線治療は1900年頃よりX線，1905年頃よりラジウム照射が行われ，可成り良い成績が報告され，最近はベータトロンなどによる電子線治療の報告も見られる．

放射性沃素による甲状腺機能亢進症の治療は，1934年 Fermi が放射性沃素を発見し，1941年 Hertz, Roberts, Hamilton, Lawrence らが臨床に応用し，始めは主として ^{130}I によるものが主なものであつたが，1946年米国原子力委員会が大量の放射性沃素（^{131}I）を配分するに及んで，甲状腺機能亢進症の ^{131}I 治療は広く普及し，本症の治療に不可欠のものとなつた．

併しその治療例数が増加し，遠隔成績の観察期間も延長するに従い，始め問題とされた甲状腺癌[20)32)41)]，白血病の発生[28)35)38)49)]は有意の増加を示さず[20)]，寧ろ甲状腺機能低下症[4)13)15)28)30)33)39)]の経年的増加が第1の問題となつている．

我々は昭和27年より国立東京第二病院で，昭和31年より都立大久保病院で，^{131}I 治療の経験を重ねたが，今回は主として都立大久保病院の長期遠隔成績を中心に報告する．

II) 対象

昭和31年1月より昭和48年12月の間に都立大久保病院に来院し，^{131}I 治療を行つた 858例を対象とした．この中には少数例ではあるが，国立東京第二病院で治療し，引続き都立大久保病院で治療，または経過観察を行つた症例も含まれている．

適応：年代によりある程度の変遷はあつたが，我々の適応基準は，

1) 30歳以上

2) 抗甲状腺剤の効果少きもの，または薬疹などの副作用により使用困難なもの

3) 手術を拒否せるものおよび手術後再発

4) ^{131}I 治療を切望するもの

5) 心血管障害など合併症のあるもの

などである．

禁忌：妊娠および授乳中の婦人で，また20歳以下の症例は，特殊の場合を除き，対象より除外した．

年度別：昭和31年より昭和48年までの年度別治

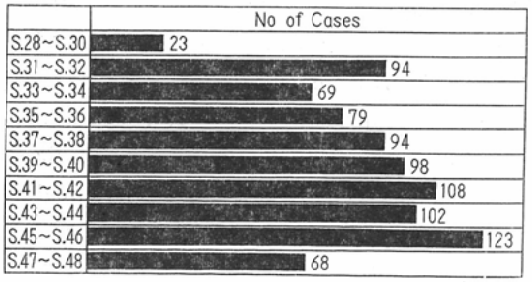

Fig. 1. Number of cases of ^{131}I-treated hyperthyroidism

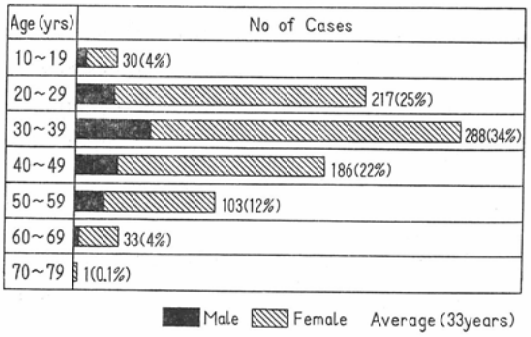

Fig. 2. Distribution of age and sex of ^{131}I-treated hyperthyroidism.

療例数はFig. 1の如くであつた.

性別：男 139例（16%），女 719例（84%）で，男女の比は1：5.2であつた（Fig. 2）.

年齢別：Fig. 2に見られる如く，30歳台が最も多く，228例（34%）であり，以下20歳台 217例（25%），40歳台 186例（22%），50歳台 103例（12%），60歳台33例（4%），10歳台30例（4%），70歳台1例（0.1%）の順であつた.

III）治療方法

1）治療前の注意

^{131}I 投与前の沃素および沃素を含む薬品および食品の摂取には充分に患者に注意し，抗甲状腺剤などは勿論休薬させた.

^{113}I 治療を行なうまでの制限期間は，その摂取量，摂取時間により必ずしも一定ではなかつたが，沃素を含有する食品，排泄の速い造影剤などの場合は1～2週間位，抗甲状腺剤などの場合は2～4週間位制限した後に甲状腺 ^{131}I 摂取率を測定し，高値を示した場合は治療し，低値の場合は更に期間を置いた.

代表的な制限食品および薬品は次の如くした.

1）海藻類などの食品（ワカメ，ノリ，コンブ，カンテン，キャベツなど）

2）沃素剤（ルゴール，ヨーチン，一部の綜合ビタミン剤，祛痰剤など）

3）抗甲状腺剤（メルカゾール，チウラジールなど）

4）甲状腺剤（甲状腺末，サイロキシン，トリヨードサイロニンなど）

5）ホルモン剤（甲状腺刺激ホルモンなど）

6）X線造影剤（ウログラフィン，テレパーク，ビリグラフィン，コンラキシン，モルヨドール，消化管造影剤の一部など）

7）その他（ブロム剤，やせ薬，パス，スルファミンなど）

また特に妊娠および授乳中の婦人には誤つても投与せぬよう充分に留意した.

2）投与量の算出

^{131}I の投与量は，最初の数年間は，入手量も少なかつたことから，甲状腺の大きさ，甲状腺 ^{131}I 摂取率を参考にし，数 mCi 宛投与したが，^{131}I の入手が容易になつてからは8000rad 前後を目標に投与し，その後吸収線量で計算するようになつてからは7000rad 前後とした.

昭和37年にシンチスキャナを購入してからは，甲状腺重量は，シンチグラムを基礎に大久保の式を利用し推定し，有効半減期は甲状腺 ^{131}I 摂取率の24時間値と7日後値より測定し，甲状腺の吸収線量が7000rad 前後になるよう Quimby の式により投与量を算出した．併し甲状腺機能低下症の頻度が高いことから，5年前より目標吸収線量を6000～4000rad に漸減し投与量を定めた.

$$\text{Dose (rad)} = \frac{120 \times \text{Teff} \times \text{P} \times \text{Q}}{8 \times \text{W}} = 15 \cdot \text{Teff} \cdot \text{P/Q}$$

120：甲状腺組織1 g に就て1 μCi 摂取された時の rad

P：甲状腺 ^{131}I 摂取率（%/100）

Q：投与量（μCi）

W：甲状腺重量（g）

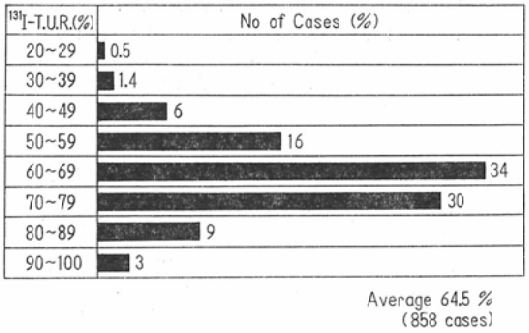

Fig. 3 ^{131}I-Thyroidal uptake (24 hrs)

ＩＣＲＰの勧告で ^{131}I の有効エネルギーが途中から0.20から0.23に変更してあるが，我々の計算は0.20を基準とし15の指数を使用した．

甲状腺 ^{131}I 摂取率：^{131}I 治療をした 858例の投与量算出のための甲状腺 ^{131}I 摂取率は Fig. 3 の如く，60%台が最も多く34%で，以下80%台 9%，40%台 6%，90%台 3%，30%台 1.4%，20%台 0.5%で，全症例の平均は64.5%であつた．

有効半減期：片対数グラフの縦軸に甲状腺 ^{131}I 摂取率の計数値を，横軸に経過日数をとり，24時間値と，7日値とから有効半減期を測定した592例の値を示すと Fig. 4 の如くであつた．0.5

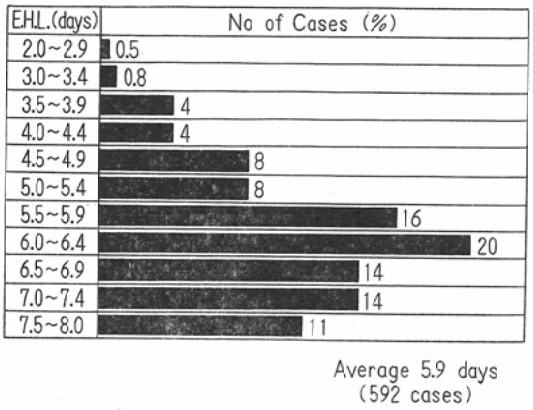

Fig. 4 Effective half life

日毎に区切つてあるが，6日台が最も多く，34%であり，以下7日台25%，5日台24%，4日台12%，3日台5%，2日台 0.5%で，平均は 5.9日であつた．尚治療時の有効半減期は後述する．

甲状腺重量：甲状腺重量の推定は，初期には触

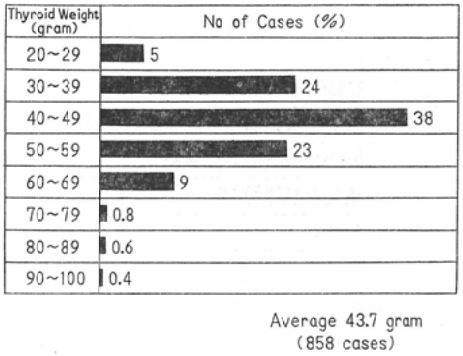

Fig. 5. Thyroid weight.

診により，後にはシンチグラムにより甲状腺の表面積を求め，これを初期には Allen-Goodwin の式に，後に大久保の式に挿入し，甲状腺重量を求めたが，統一を計るために，後にすべて大久保の式に計算し直した．Fig. 5に見られる如く，甲状腺重量は40ｇ台が最も多く，38%で，30ｇ台24%，50ｇ台23%，60ｇ台9%，20ｇ台5%，70ｇ台 0.8%，80ｇ台 0.6%，90ｇ台 0.4%で，858例の平均は44ｇであつた．

3) 投与方法

初期には ^{131}I 溶液を用いたが，カプセルが市販されるようになつてからは，前項の如くして算出した ^{131}I 投与量を 0.5mCi，1 mCi，3 mCi，5 mCi のカプセルを適宜組み合わせて，経口投与した．

初回投与で治癒せぬ時は，初期の頃は数カ月後に再投与したが，臨床経験を重ねるに従い，^{131}I の治療効果が，数カ月間のみでなく，6～12カ月後でも徐々に見られることが少くないことから，原則として ^{131}I 投与後6カ月間位は経過を観察し，尚好転の徴少きもの，または好転せるも機能亢進症状が残存せるものは再治療し，6カ月後でも尚徐々に好転の徴あるもの，諸検査成績で軽度の機能亢進症状を認めるが，自覚症状を殆どなきもの，また体重増加の傾向明かなものなどに就ては更に経過を観察し，あえて再治療せず，^{131}I の遅延効果を期待するようにした．併し治療時の吸収線量が期待線量に比し著るしく少く効果も見られなかつた症例には1～3カ月後に再治療をし

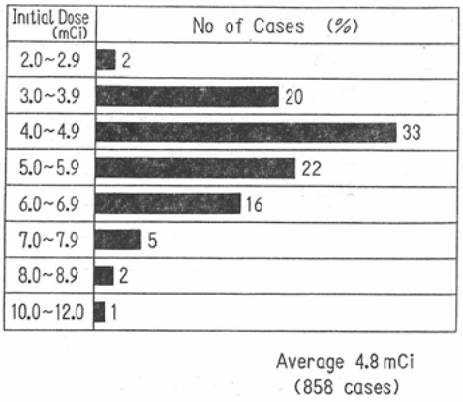

Fig. 6. Initial dose.

た．

4）投与量

初回投与量：全例の初回投与量を示すと，Fig. 6に見る如く，4 mCi 台が最も多く，33%を占め，5 mCi台22%，3 mCi台20%，6 mCi台16%がこれに次ぎ，以下7 mCi台5%，8 mCi台，2 mCi台夫々2%，10～12mCi台1%で，総平均は4.8mCiであつた．

期待吸収線量の前述の如き変遷に伴い，初回投与量も漸減し，Table 1に示した如く，昭和30年前後には平均5～6 mCi であつたが，最近は4 mCi前後に減少した．

Table 1. Initial dose

	No. of Cases	Average
S. 28—S. 30	23	5.1 mCi
S. 31—S. 33	135	5.8 mCi
S. 34—S. 37	150	4.5 mCi
S. 38—S. 39	103	5.7 mCi
S. 40—S. 41	90	5.0 mCi
S. 42—S. 43	119	4.4 mCi
S. 44—S. 45	113	4.1 mCi
S. 46—S. 48	125	3.9 mCi

再投与量：初回投与，再投与で治癒し得ず3回の治療を要した症例の一部23例に就て，甲状腺^{131}I 摂取率，有効半減期，甲状腺重量，^{131}I 投与量，吸収線量を，1，2，3回目の治療に就てTable 2に示し比較した．2回目，3回目の治療は有効半減期が短いため，計算値通り5000rad 前後を目標に投与すると機能低下の恐れがあるため期待吸収線量を3000～4000rad に減じた．

Table 2. Change of ^{131}I-T.U.R, E.H.L, and absorbed dose in 1st, 2nd and 3rd treatment

	1st	2nd	3rd
^{131}I-T.U.R.	70%	71%	62%
E.H.L.	5.1days	4.3days	4.3days
Thyroid Weight	51gram	49gram	45gram
^{131}I-Dosage	5.6mCi	4.9mCi	4.2mCi
Absorbed Dose	5900rad	4600rad	3700rad

(23cases)

尚再投与をした 200例の平均投与量は 4.1mCiであり，この中吸収線量を計算してある 100例の平均吸収線量は4700rad であつた．

投与回数：一部の症例は治癒と判定する前に，治療中の状態で追跡不能となつたが，これらの症例を含めて，投与回数を示すと Fig. 7 の如くで，

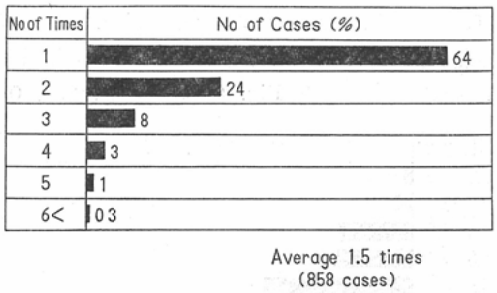

Fig. 7. Number of times of treatment.

1回投与は64%，2回投与は24%，3回投与は8%，4回投与は3%，5回以上は 1.3%で，全症例の平均は 1.5回であつた．^{131}I 治療後の甲状腺機能低下症の頻度の増加に伴い，治療間隔を前述の如く，初期の数カ月前後から，後期は6カ月～12カ月と延長したため，投与回数は漸減し，昭和30年前後の平均 2.1回は，最近は 1.2～ 1.4回に減じた．尚昭和46年～昭和48年では吸収線量を減じたため，幾分投与回数の増加傾向を示した（Table 3）．

総投与量：^{131}I の総投与量の分布は Fig. 8 の如

Table 3. Number of times of treatment

	No. of Cases	Average
S. 28—S. 30	23	2.1 times
S. 31—S. 33	135	2.1 times
S. 34—S. 37	150	1.8 times
S. 38—S. 39	103	1.5 times
S. 40—S. 41	90	1.5 times
S. 42—S. 43	119	1.2 times
S. 44—S. 45	113	1.3 times
S. 46—S. 48	125	1.4 times

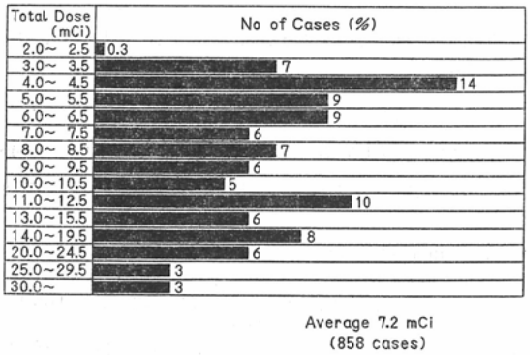

Fig. 8. Total dose

くであつたが，4 mCi台が最も多く14%を占め，5 mCi台9%，6 mCi台9%，3 mCi台7%，8 mCi台7%，7 mCi台6%，9 mCi台6%の順に続いており，全症例の平均は 7.2mCiであつた．

昭和42年頃より，初回投与量を減じ，投与間隔も延長し，投与回数も著るしく減じたため，総投与量も Table 4 の如く，昭和30年頃の10mCi前後は漸減し，最近は5 mCi前後と半減している．

5) 実際吸収線量

Table 4. Total dose

	No. of Cases	Average
S. 28—S. 30	23	9.7 mCi
S. 31—S. 33	135	10.3 mCi
S. 34—S. 37	150	7.3 mCi
S. 38—S. 39	103	8.3 mCi
S. 40—S. 41	90	7.5 mCi
S. 42—S. 43	119	5.2 mCi
S. 44—S. 45	113	5.4 mCi
S. 46—S. 48	125	5.2 mCi

実際吸収線量：^{131}I 治療時の甲状腺 ^{131}I 摂取率の測定は，診断時より遙かに投与量が多いので，計数値を減少させるために，測定距離 150cm，エネルギーの測定 window width を 365KeV±10KeV, B-Filter (10×10cm^2, 13mm厚甲状腺遮蔽板) を使用し測定した．

^{131}I 治療時の実際吸収線量を Quimby の式により計算した症例は 545例であつたが，その線量の分布は Fig. 9 に示した如くで，最も多いのは，

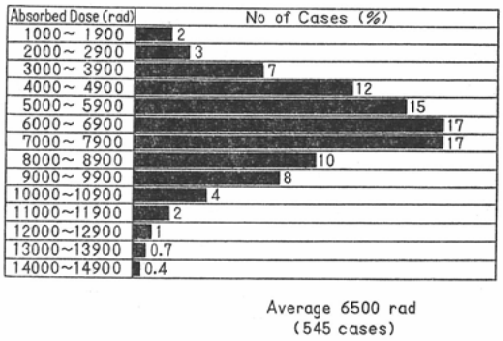

Fig. 9. Absorbed dose of the first treatment.

Table 5. Absorbed dose

	No. of cases	Average
S. 37	21	7500rad
S. 38—S. 39	99	7700rad
S. 40—S. 41	84	7900rad
S. 42—S. 43	112	6800rad
S. 44—S. 45	110	5700rad
S. 46—S. 47	93	5000rad
S. 48	26	4700rad

6000rad 台，7000rad 台で，ともに17%であり，5000rad 台15%，4000rad 台12%，8000rad 台10%がこれに次ぎ，平均は6500rad であつた．

年度別の吸収線量は Table 5 の如く，昭和40年前後の実際吸収線量は7000～8000rad であつたが，その後漸減し，昭和44年頃より6000rad，最近は5000rad 前後であつた．

期待線量との比較：診断時と治療時ともに甲状腺 ^{131}I 摂取率と有効半減期を計測した症例数は531例で，両者の比較は Table 6，Fig. 10の如くであつた．診断時に比し治療時の方が甲状腺 ^{131}I

Table 6. Difference of ^{131}I-T.U.R., and E.H.L., between tracer dose and therapeutic dose

	Diagnosis	Treatment
^{131}I-T.U.R.	64.5%	72.0%
E.H.L.	5.9days	5.9days
Dosage	5800rad	6500rad

(550cases)

摂取率測定前の前処置としての食品および薬品の制限期間が1週間長かつたが，診断時の甲状腺^{131}I 摂取率が65%なのに対し，治療時のは72%と診断時に比し明かに高かつた．有効半減期は両者とも 5.9日で同様であり，甲状腺重量は勿論同量であるため，実際吸収線量は6500rad と期待吸収線量5800rad に比し10%多かつた．

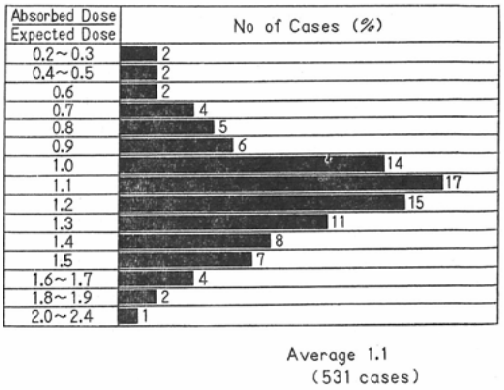

Fig. 10. Difference between expected and absorbed dose.

併しこれは平均値であつて，各症例毎に両者の比を示すと Fig. 10の如く，両者の差はかなり高度で， 0.2～ 2.0にまで及び，平均は 1.1ではあ

Table 7. Results of ^{131}I-treatment in each year

	'55	'56	'57	'58	'59	'60	'61	'62	'63	'64	'65	'66	'67	'68	'69	'70	'71	'72	'73	Total
No. of Cases Treated	23	55	39	41	28	41	38	43	51	52	46	44	64	55	47	66	57	42	26	858
No of Follow up Cases	19 (83)	29 (53)	22 (56)	32 (78)	14 (50)	24 (59)	24 (63)	22 (51)	25 (49)	25 (48)	21 (46)	22 (50)	43 (67)	38 (69)	35 (74)	52 (79)	45 (79)	37 (88)	24 (92)	553 (64)*
No of Cases Cured	8	18	18	27	12	17	21	17	22	20	17	21	39	36	35	49	42	33	23	475
No of Cases Improved	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	3	1	7
No of Cases with Hypo-thyroidism	11 (58)	9 (31)	3 (14)	5 (16)	2 (14)	7 (29)	3 (3)	3 (14)	3 (12)	4 (16)	4 (19)	1 (5)	2 (5)	2 (5)	0	0	3 (7)	1 (3)	0	63 (11)**
No of Cases Deceased	0	2	1	0	0	0	0	2	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	8

* 来院者の%，　** 来院者に対する%

Table 8. Follow-up results in relation to post treatment interval

Year	1/2	1	2	3	4	5	6～7	8～9	10～12	13～15	16～20
No of Cases Treated	858	858	832	790	733	667	620	501	411	265	158
No of Follow up Cases	840 (98%)	795 (93%)	737 (89%)	656 (83%)	584 (80%)	493 (74%)	434 (70%)	323 (64%)	260 (63%)	172 (65%)	102 (65%)
No of Cases Cured	544	677	682	621	556	465	400	289	216	131	71
No of Cases Improved	287	104	35	10	5	1	0	0	0	0	0
No of Cases with Hypo-thyroidism	7 (1%)	12 (2%)	17 (2%)	21 (3%)	20 (3%)	23 (5%)	27 (6%)	28 (9%)	39 (15%)	38 (22%)	28 (28%)
No of Cases Deceased	2	2	2	3	3	4	7	5	5	3	3
No of Cases Recurrence	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0

つたが，0.8～1.2即ち±20%の範囲内のものは531例中の60%にしか過ぎなかつた．

IV）治療成績

昭和30年より昭和48年に至る間の各年度毎の ^{131}I 総合治療成績は Table 7の如くであり，^{131}I 治療後の経過年数毎の治療成績は Table 8の如くであつた．治療成績の判定はアンケートによらず，全例実際に患者を診療し，諸検査を行つて診断した．

追跡可能率：全症例 858例中来院したものは553例で，全体の追跡可能率は平均64%であつた．これを経過年数毎に見ると，Table 8の如く，6カ月後98%，1年後83%，5年後74%，10年後63%，13～15年後65%，16～20年後65%と経過年数の増加と共に追跡可能率は低減した．

昭和30年の症例で追跡可能率が著るしく高いのは，これらの症例は前の勤務病院である国立東京第二病院の治療例の一部であり，甲状腺機能低下など経過の良くない症例のみが積極的に都立大久保病院に来院したためである．

治癒：来院した 553例中治癒と判定したものは475例（86%）で，治療中または経過観察中で尚甲状腺機能亢進症状を残すものは7例（1%）であつた．Table 7，8に見られる如く，来院症例の殆どが，治癒か機能低下であり，機能低下は経過年数の増加と共に高率になるので，治癒率としては ^{131}I 治療後の経過年数の増加と共に低下する．尚5年以上経過し来院した例で，尚機能亢進症に留まつた例はなかつた．

再発：^{131}I 治療後完全に治癒したと判定され，その治癒状態が1年以上継続した後に，再び甲状腺機能亢進症状を認めたものを再発とした．

再発例は3例であり，^{131}I 治療後1年1例，3年1例，8年1例であり，孰れも1年以上の治癒期間後の再発であり，全例再治療により容易に治癒した．

甲状腺機能低下症：甲状腺機能低下症の診断は，臨床的自他覚所見，諸検査成績（基礎代謝率，^{131}I-T_3 レジン摂取率，Triiodothyrynine 値，Thyroxine 値，TSH値など），甲状腺剤投与後の反応などにより綜合判断した．

甲状腺機能低下症の頻度は Table 8に見られる如く，^{131}I 治療後6カ月 0.8%，1年 1.6%，2年 2.3%，3年 3.2%，4年 3.4%，5年 4.7%，6～7年 6.2%，8～9年 8.7%，10～12年15.0%，13～15年22.1%，16～20年27.5%と ^{131}I 治療後の経過年数の増加と共に漸増を示した．尚全症例 858例では63例で11%であつた．

死亡：甲状腺機能亢進症の悪化，または全く関係のない疾患により死亡した症例は，8例であつたが，特に悪性腫瘍が多い傾向は見られなかつたし，甲状腺癌，白血病などによる死亡例はなかつた．

V）副作用

1）投与直後の副作用

^{131}I 投与後の甲状腺部の疼痛，嚥下痛，気道の炎症などの訴えは1例もなく，微熱，心悸亢進など甲状腺機能亢進症状の一時的悪化も疑わしかつた数例を除いて認められず，^{131}I 治療後のクリーゼも1例も経験がなかつた．

2）甲状腺機能低下症

^{131}I 治療後の甲状腺機能低下症は，^{131}I 投与数カ月後に一過性に見られるもの，数カ月～数年後に見られ不可逆性の甲状腺機能低下症，^{131}I 治療後諸症状寛解し，治癒と判定された後，数年～十数年経過して漸次発症する晩発性甲状腺機能低下症の3群に大別されたが，本報告では一過性の甲状腺機能低下症の統計は除いた．

^{131}I 治療後の甲状腺機能低下症は臨床的に全く無自覚，無症状で，検査成績のみ甲状腺機能低下を示しているもの，またTSHは高値であるが，T_3，T_4 などは略々正常で，甲状腺機能低下は示唆されるが，一般全身状態は正常と考えられるものなどがあり，正常者との境界例が多く，明確な基準の設定が困難であつたので，一部の来院症例に就て，^{131}I-T_3 レジン摂取率，Triiodothyronine，Thyroxine，Thyroid Stimulating Hormone を測定し比較検討した．

^{131}I-T_3 レジン摂取率：^{131}I 治療後の経過年数毎の Triosorb 値は Table 9に示した如くであり，

Table 9. Change in ^{131}I-T_3 R.S.U. during 20 years after ^{131}I-treatment

Year	No of Cases	Average	^{131}I-T_3 R.S.U.		
			23%>	23%～35%	35%<
1	390	34.7%	13 (3%)	215 (55%)	162 (42%)
2	333	31.8%	22 (7%)	228 (69%)	83 (25%)
3	226	30.9%	12 (5%)	170 (75%)	44 (20%)
4	171	29.3%	10 (6%)	147 (86%)	14 (8%)
5	120	27.9%	14 (12%)	100 (83%)	6 (5%)
6～7	147	27.1%	21 (14%)	117 (80%)	9 (6%)
8～9	119	26.4%	25 (21%)	92 (77%)	2 (2%)
10～12	113	25.4%	23 (20%)	87 (77%)	3 (3%)
13～15	65	24.6%	18 (28%)	47 (72%)	0
16～20	36	24.7%	19 (25%)	27 (75%)	0

Table 10. Distribution of T.S.H, T_3, T_3-R.S.U. and T_4 in radioiodine-treated hyperthyoid patient

	Range	1～3 year (34 cases)	4～9 year (101 cases)	10～14 year (60 cases)	15～20 year (34 cases)
T.S.H. (2～8)	8<	21%	51%	68%	85%
	2～8	62%	43%	30%	15%
	< 2	18%	6%	2%	0%
T_3 (0.8～1.8)	<0.8	16%	16%	22%	50%
	0.8～1.8	56%	60%	73%	50%
	1.8<	28%	24%	5%	0%
T_3-R.S.U. (23～35)	<23	0%	13%	22%	29%
	23～35	83%	81%	78%	69%
	35<	17%	6%	0%	3%
T_4 (4～13)	< 4	6%	7%	23%	39%
	4～13	76%	84%	75%	61%
	13<	18%	9%	2%	0%

治療後1年のTriosorb値は平均34.7%であるが，2年31.8%，3年30.9%，5年27.9%，10年25.4%，13～15年後24.6%，16～20年後24.7%と治療後の経過年数の増加と共にTriosorb値の減少を示した．

このTriosorb値の正常範囲を23～35%とし，23%以下を示した症例の頻度を見ると，Table 9に見られる如く，1年後3%，3年後5%，5年後12%，10～12年後20%，13～20年後25～28%と治療後経過年数の増加と共に甲状腺機能低下値を示す症例数は増加し，前述の甲状腺機能低下症の頻度と略々一致した．

Table 10は同一血清に就て，TSH，T_3，T_4，T_3-レジン摂取率を測定し，^{131}I 治療後の経過年数により1～3年後，4～9年後，10～14年後，15～20年後の4群に分けその成績を示したものである．^{131}I-T_3レジン摂取率に就ては，23%以下の症例が，1～3年0%，4～9年13%，10～14年22%，15～20年29%であり，前述の成績と略々一致を示している．

Thyroxine (T_4) 値：Thyroxine の測定は Thyopac-4 を用いて行つた．正常範囲を4～13μg/dlとすると，4μg/dl 以下の症例は1～3年後は6%，4～9年後は7%，10～14年後は23%，15～20年後は39%であり，正常範囲を5～13μg/dl とし，5μg/dl 以下を機能低下とすると，その頻度

は夫々15%，15%，27%，56%となつた（Table 10）.

Triiodothyronine (T_3)：T_3 の測定は Radioimmunoassay により行つたが，正常範囲を 0.8～1.8ng/ml とすると，0.8以下は1～3年後16%，4～9年後16%，10～14年後22%，15～20年後50%であつた（Table 10）.

Thyroid-Stimulating Hormone (TSH)：TSH の測定は Radioimmunoassay によつたが，正常範囲を2～8 μU/ml とすると，8 μU/ml 以上は1～3年後21%，4～9年後51%，10～14年後68%，15～20年後85%であり，他の孰れの検査成績より高率な機能低下の傾向と経年的増加を示した.

3）甲状腺癌，白血病

我々の長期観察例は5年以上 667 例中 493例（74%），10年以上 411例中 260例（63%）が追跡可能であつたが，これらの症例では甲状腺癌，白血病は1例も見られなかつた．併し甲状腺機能亢進症の ^{131}I による治療後，治癒した例に3例の良性腺腫を認めた．1例は明かに治療後新生したと思われたが，他の2例は ^{131}I 治療時共存していた可能性を否定出来なかつた.

4）遺伝影響

^{131}I 治療を受け治癒した後に子供を生誕した男親は5名であり，女親は84名であつた．男親よりは男子3名，女子5名，女親よりは男子62名，女子56名で，合計男子65名，女子61名，総計 126名が生誕した．この中1例に心室中隔欠損を認めたが，他は全例健康であり，特に性差，畸型の増加は認められなかつた.

VI）考案

甲状腺機能亢進症の治療は抗甲状腺剤は完全治癒率の低いことなど，外科的手術は観血的であることなどの欠点があるのに対し，^{131}I は経口投与で，殆ど再発のない完全治癒を得ることから，甲状腺機能亢進症の治療の主流の1つとして，またラジオアイソトープ治療の代表的存在として広く普及して来た．初期の頃には従来の放射線治療の経験から ^{131}I 治療後の晩発性副作用としての甲状腺癌．白血病の発生が危惧され，40～45歳以上が適応とされたが，30年以上の遠隔成績でも甲状腺癌，白血病の有意の増加が認められないことから，年齢制限も漸次緩和され，25～30歳以上なら積極的に ^{131}I 治療をする研究者が増加し，20歳以下は勿論，小児の甲状腺機能亢進症の ^{131}I 治療成績の報告も見られてきた[12)25)41)44)]．併し，その後長期遠隔成績で甲状腺機能低下症が予想外に高率なことから，また小児には ^{131}I 治療後の結節性甲状腺腫の発生の高いことなどから，若年者に対する ^{131}I 治療はまた慎重になつてきている.

適応：我々の適応基準もこの20年間に変遷はあつたが，^{131}I 治療を希望して来院する患者が，科の性格上大部分であり，紹介患者は既に ^{131}I 治療の適応として選択された例が多いため，来院症例の60～70%は ^{131}I 治療の対象となつている.

患者が ^{131}I 治療を希望する時は，30歳以上は ^{131}I 治療の対象とし，20歳台には手術または抗甲状腺剤を勧め，抗甲状腺剤無効なもの，薬疹などで使用困難なもの，^{131}I 治療の難点を説明しても尚 ^{131}I 治療を希望するもの，手術および抗甲状腺剤が合併症，家庭の状況などで困難なものなどに就ては ^{131}I 治療を行つた.

投与量：投与量の算出は期待吸収線量を先ず定め，甲状腺 ^{131}I 摂取率，有効半減期，甲状腺重量などの因子を Quimby[36)] の式に挿入して求めたが，甲状腺重量の推定は，Allen の式[1)]は甲状腺重量を一般に過大評価し，大久保[34)]の式は大なる甲状腺腫を過小評価する傾向があり，甲状腺推定重量の誤差は投与量を正しく算出する上に最大の隘路になつている.

期待吸収線量は初期には7000～10000rad を目標にする研究者が多く，我々も最初7000～8000 rad を目標に投与量を計算したが，間もなく7000 rad を期待吸収線量の基準に変更した．その後長期遠隔成績で，甲状腺機能低下症の報告が相次ぎ[4)13)15)19)21)33)39)]，我々の症例でもその漸増を認めたので，期待吸収線量を7000radから6000，5000 rad に漸次減量し，最近数年間は4000～5000rad を期待吸収線量としている．その結果初回投与量の平均は5～6 mCi から4 mCi 前後に，総投与

量は10mCi から5～6 mCi に，実際吸収線量も4500～5000rad に夫々減じてきている．

また投与間隔も初期には数ヵ月毎に治癒するまで投与したが，後に ^{131}I 治療の効果が6～12ヵ月位まで徐々に見られる症例が少くないことに気付き，投与間隔を初回投与量の効果が充分に見られる6ヵ月以上に延長した．この結果一部症例の過剰投与が避けられ，投与回数も初期の平均 2.1回から 1.2回に減じた．併し最近は期待吸収線量を4000～5000rad に減量したため，初回治癒例が幾分減少し，投与回数も 1.4回に増加してきている．

再投与には最近4000rad 前後を目標としているが，再投与時の甲状腺 ^{131}I 摂取率，特に有効半減期は初回投与時に比し，かなり短縮していることが多く，計算値ではかなり多量の投与量が算出されることが少くないので，かかる場合は，屡々計算値より少く投与している．

予定の期待吸収線量と実際の吸収線量は，Table 6，Fig. 10に見られる如く，相当の差がある．期待吸収線量即ち投与量を計算するために治療までに1週間の間隔を要するため，治療時には食餌，薬品の制限がそれだけ長いためか，実際吸収線量は期待吸収線量に比し10%位多くなつている．併し両者の差の分布を見ると著るしく広範であり，両者の比が 0.8～ 1.2の範囲に属したのは僅か57%であり，治療成績の検討には実際吸収線量の測定が不可欠であることが示されている．また診断時に甲状腺 ^{131}I 摂取率が予期に反し低いか，有効半減期が短い時は，治療時に変化する可能性を考慮し控え目に投与する必要があろう．

治療成績：我々は屡々アンケートにより遠隔成績を診断して来たが，甲状腺機能低下症を問診で診断することは著るしく困難で，正確さを欠くため，今回は昭和49年9年より11月の間に全症例に来院を求め，実際に診療し，諸検査を行つて判定した症例のみを対象とし検討した．追跡可能率が低いことは，実際診療例に限つたこと，患者の大部分が東京近辺在住者であり，東京の都市事情，住宅事情により勤務先の移動，住宅の移動が高頻度であること，本籍地による追跡作業も困難であつたことなどのためもあるが，その他の理由として，^{131}I 治療が著効を奏さず他院に転院した例，甲状腺機能低下症を他院で指摘され信用を失い来院させぬ例，死亡した例，また逆に全く正常状態なので面倒で来院せぬ例などがあることも考えられる．また逆に昭和30年の追跡可能率の高いのは都立大久保病院に来院した多くの患者は，国立東京第二病院（前勤務先）で ^{131}I 治療を受け工合が悪い症例のみが積極的に来院したためであらう．

治癒率は Table 7より明かな如く，来院症例の大部分は治癒か機能低下であり，^{131}I 治療が奏功せず途中で来院せぬ例があるとしても稀であろう．

再発は諸家の報告[3)8)10)11)14)29)47)48)]にも0%～3%に見られるが，我々は先ず無いと考えていたが，症例を重ねるに従い，明かに再発と思われたものが，2年後，3年後，8年後に夫々1例見られ，特に8年間治癒状態にあつたものが，再発したことは，再発が間違いなくあることを確認したと云えよう．

死亡例は僅かに8例であつたが，これは前述の如く，追跡不能例の中に何例か含まれている可能性は高い．

副作用としての ^{131}I 治療直後のクリーゼの報告は Werner[48)]，Shafer[40)] を始め，何例か報告[20)21)]されているが，我々は幸に経験がなく，甲状腺部の圧痛，咽頭痛，微熱などの甲状腺機能亢進症の一時的増悪も経験がなく，Tighe[45)] らの報告に見られるような副甲状腺機能低下症も見られなかつた．

甲状腺機能低下症：^{131}I 治療後の副作用の中で最も多く見られ，臨床上重要なのは甲状腺機能低下症であり，特にその中でも毎年に数%づつ漸増すると云われる晩発性甲状腺機能低下症の報告である．

^{131}I 治療後の甲状腺機能低下症は ^{131}I 投与数ヵ月後に一過性に見られるもの，数ヵ月～1年後に見られる不可逆性の甲状腺機能低下症，^{131}I 治療後諸症状寛解し，治癒と判定された後，数年～

十数年経過して漸次発症する晩発性甲状腺機能低下症の3群に大別し得る．

晩発性甲状腺機能低下症に就ての報告は，1955年 ^{130}I により Chapman[9)10)] が治療後4年4例，8年2例を発表した時に既に見られ，時間の経過と共に漸増することを指摘している．^{131}I による甲状腺機能低下症の代表的報告は，Beling, Einhorn[4)], Segal[39)], Nofal[33)], Dunn[13)], Green[16)] らの報告に見られ，Beling, Einhorn らは1年後 7.5%，7年後26.5%とし年毎に3%の増加を，Segal は治療後1～4年，5～10%，5年以上18%，Nofal, Dunn, Green は10年以上の症例で夫々70%，43%，29%と高率なことを報告し，1年毎に2%の増加を指摘している．また本邦でも鎮目ら[42)]は1～4年後 3.8%，7～10年後13.0%と発表し，木下ら[23)]の日本の ^{131}I 治療の代表的5施設の治療成績に就ての第12回国際放射線学会の報告でも，1年後2%，5年後7%，12年後19%と経年的増加を示している．

併し Dunn, Chapman[13)] の1391例の報告で，全症例では26%であり，10年以上では44%と報告はしているが，その投与量の基準は 160μCi/g (120 μCi/g retain) で，稍々投与量は多量であり，Nofal, Beierwaltes[33)] の 848例の報告も投与量の基準は 185μCi/g で 16700rad で，我々の投与量の2～3倍である．

本報告の甲状腺機能低下症の頻度は Table 7, 8 に見られる如く，1年後 1.3%，5年後4%，10年後13.8%，13～15年後21.5%，16～20年後26.5%と諸家の報告に比し低率とは云え，同様に明かな経年的増加を示している．

この甲状腺機能低下症の頻度は診断基準により大きく左右される．前述の如く Triosorb 値の正常範囲を 23～35%とし，23%以下を機能低下値として甲状腺機能低下症の頻度を見ると，Table 9，10の如く，総合治療成績の甲状腺機能低下症の頻度と略々平行した成績を示すが[22)]，T_3 値の正常範囲を 0.8～1.8ng/ml，T_4 値の正常範囲を 4～13μg/dl として甲状腺機能低下の頻度を検討すると，両者とも Triosorb 値による成績に比し高率を示している．

またTSH値の8μU/ml 以上を甲状腺機能低下とすると，1～3年後は21%，4～9年後51%，10～14年後68%，15～20年後85%と異常な高率を示した (Table 10)．これは総合治療成績の甲状腺機能低下症の頻度15～20年後25%と著るしく相違するが，甲状腺が機能低下になつた場合，ある程度までは，TSH値の上昇によつて，血中甲状腺ホルモン量が正常範囲に調整され，臨床的には甲状腺機能低下症状を示さないためと考えられる．

甲状腺機能低下症の頻度を低減させるための第1の対策と考えられるのは，^{131}I 投与量の減少である．

Green ら[16)]，Smith[43)] ら[43)]，Hagen ら[18)]は夫々投与量の基準を1/2に減じ，3500rad 前後で治療し，甲状腺機能低下症の頻度を著るしく減じ得たと述べている．我々も前述の如く，初期の7000 rad を最近は4000～5000rad に減じたが，1回治癒率はそれ程は減じていない．併しこれ以下の線量では病悩期間の延長のみでなく，1回治癒率も低下するので4000～5000rad が適当な吸収線量ではないかと考えている．

尚投与量の減少による病悩期間の延長に対する対策としては，^{131}I 投与後間もなく抗甲状腺剤を併用する方法，β-blocker である Propranolol の併用が用いられた．併し前者は ^{131}I 治療の成績が明確ではないが，稍々低下する印象があり，また両者の併用による動動実験での発癌の増加の報告も見られる．後者は甲状腺機能に影響を与えず ^{131}I 治療効果を妨げない利点はあるが，甲状腺機能亢進症の対症療法に過ぎない．併し何れも ^{131}I 投与量の減少による病悩期間の延長に対する併用療法として有用である．

併し以上述べた如き ^{131}I 投与量の減少による甲状腺機能低下症の頻度を低下させる対策に対し，McCullagh は[30)] 3 mCi またはそれ以下の投与でも21例中17例が機能低下になり，^{131}I の効果的な量では，少量でも終局的には機能低下になるのであり，投与量の減少は，発症までの期間を延

長するに過ぎないと報告している．

第2に考えられる方法は，年齢，性別，病悩期間，前治療，眼球突出，甲状腺腫，甲状腺機能の諸検査成績などの因子と治療成績特に甲状腺機能低下症の頻度とを統計的に解析検討し，特に機能低下になり易い因子を持つ症例には投与量を減ずることである．これらに就ては，第12回国際放射線学会に於て既に発表したが，年齢が若い例，甲状腺腫が小さい例，術後再発例，甲状腺腫が軟い例，前治療が無い例，病悩期間が短い例，眼球突出のない例，初回投与例，吸収線量が期待線量に比し多かつた例などに甲状腺機能低下になり易い傾向を示したが，有意の差と思われたのは，前治療のない例，初回投与例，眼球突出のない例，吸収線量が期待線量に比し多かつた例であつた．従つて我々はこれらの症例に対しては幾分投与量を減じて治療をしている．

第3に試みられている方法は，我々は経験がないが，^{131}I の代りに ^{125}I を使用することである[17)26)31)60)]．即ち ^{125}I は半減期60日，no β, weak γ (35KeV) で，^{131}I に比し ^{125}I は γ 線エネルギーが著るしく弱く，従つて ^{131}I の γ 線が細胞を殆ど均一に横切るのに，^{131}I はその線量分布が過機能のホルモン生産部分を特に強く照射し，濾胞細胞の核の部分，間質，血管への照射はかなり少く，^{131}I に比しその線量分布は有利で，機能低下症の頻度の減少が考えられた．併し ^{125}I 治療後既に5年位経過しているが，期待に反し，かなりの甲状腺機能低下症が既に報告されており，今後尚追跡検討を要すると思われる．

他の晩発障害：甲状腺に対する外部照射が carcinogenic であることは，以前から多くの経験が報告されている．^{131}I 治療後の甲状腺癌に就ても慎重な追及が行われ，甲状腺癌に就ては Sheline[41)]，Karlan ら[20)]の報告を始め，9歳～60歳で既に8例以上の報告が見られる[32)]．併しこれは甲状腺機能亢進症に甲状腺癌が併発していた可能性を考慮しなくても，尚統計的に有意の増加ではない．我々の観察期間は最大20年ではあるが，未だ経験例はない．ただ ^{131}I 治療後に明かに発生したと思われる1例，治療時に併存していた可能性を否定出来ない3例の良性腺腫は認めている．

白血病に就ては，Pochin ら[35)49)]の報告を始め，本邦で3例[27)]，世界で30例以上[28)]が見られているが，これも ^{131}I 治療例数に対する頻度を見ると有意の増加ではない．^{131}I 治療による全身の被曝線量は1～2 rad/mCi，骨髄は1 rad/mCi 血液は多く見ても4 rad/mCi で，この程度の線量では白血病を有意に増加させる可能性は極めて少いと思われる．今後尚慎重に経過を観察する必要はあろう．

遺伝影響の1つとして ^{131}I 治療後に生誕した子供に就ての検討がある．^{131}I 治療により生殖腺の受ける線量は[5)]，腸管透視の際の線量と大差なく，^{131}I 1 mCi に就て1 rad と云われ，これ位の線量では突然変異発生の確率は極めて少ないと思われる．^{131}I 治療後に生誕した男子62名，女子56名計 126例の我々の経験例でも心房中隔欠損の1例を除いて全例健康であり，性差，畸型の増加は現在までは認められていない．

VII　要約

^{131}I で治療した甲状腺機能亢進症，858例（男139例，女 719例）に就て，その臨床成績を報告し，特に ^{131}I 治療後の甲状腺機能低下症に就て検討し次の如き結果を得た．

1）治療量を定める因子である ^{131}I 甲状腺摂取率は平均64.5%，有効半減期は平均 5.9日，甲状腺重量は平均44 g であつた．

2）治療吸収線量は，前半は7000～8000rad，後半は4000～5000rad を目標とし，初回投与量は前半には5～6 mCi，後半は4 mCi 前後であり，投与間隔は前半には数カ月に1回，後半は6～12カ月に1回投与し，投与回数は前半は平均2回前後，後半は1.2～1.4回で，総投与量は前半は7～10mCi，最近は5 mCi 前後が多かつた．

3）治療時の甲状腺 ^{131}I 摂取率は平均72%で，診断時の65%に比し明かに高かつたが，有効半減期は何れも 5.9日であつたために，治療時実際吸収線量の期待線量に対する比は 1.1であつた．また 531例に就ての両者の比較で，その60%が 0.8～ 1.2の範囲に入るに過ぎなかつた．

4) 治療成績の判定は実際に患者を診断したものに限つたが，858例中，追跡可能は553例（64%）で，この中治癒は，再発後全例治癒した3例を含み475例（86%）で，治療中は63例（11%）死亡8例であつた．

5) 機能低下症の頻度は1年後では1.3%であつたが，3年後2.7%，5年後4.1%，10～12年後13.8%，13～15年後21.5%，16～20年後26.5%と経過年数の増加と共に機能低下症は明かに漸増した．

6) 機能低下症の漸増は ^{131}I-T_3 レジン摂取率（Triosorb 法）の正常範囲を23～25%とすると，この成績は上述の機能低下症の頻度と略々一致するが，TSH値は，その正常範囲を2～8 μU/ml とすると，8 μU/ml 以上を示す症例は1～3年後21%，4～9年後51%，10～14年後68%，15～20年後85%と高率な甲状腺の機能低下の値を示した．T_3 値，T_4 値は15～20年後では前者は 0.8ng/ml 以下50%，後者は4 μg/dl 以下39%で，臨床症状による判定と，TSH値の高値との中間の値を示した．

7) 投与直後のクリーゼ，一過性の甲状腺機能亢進症の増悪，副甲状腺機能低下症などは見られず，また晩発障害としての白血病，甲状腺癌は1例もなく，^{131}I 治療後，1年以上経過した後，妊娠した親から生誕した126人の子供は性差なく，1例の心房中隔欠損を除いて全例健康であつた．

本論文の要旨は昭和50年10月日本医学放射線学会第11回臨床シンポジウム部会に於て発表した．また本研究は東京都衛生局特別研究費に拠った．

最後に本研究に就て積極的な御協力を戴いた中敷領勝士技師長（都立駒込病院），船橋哲哉技師長，作家計満主任技師，小笠原幹技師，中川俊夫技師，横山春夫技師，苔米地忠技師に深甚の謝意を表します．

文　献

1) Allen, H.C.: The scintillation counter as an instrument for the in vivo determination of thyroid weight. Radiology 58: 68—79, 1952.
2) 阿武保郎: Medical use of radioisotopes in Japan especially for treating hyperthyroidism and evaluation of the consequent radiation risk. Gann Monograph. No. 9, 241—253, 1970.
3) Beierwaltes, W.H. and Johnson, P.C.: Hyperthyroidism with radioiodine. 7 year experience. Arch. Int. Med. 97: 393—402, 1956.
4) Beling, U. and Einhorn, J.: Incidence of hypothyroidism and recurrences following ^{131}I treatment of hyperthyroidism. Acta. Radiol. 56: 275—288, 1961.
5) Bercy, A.: Calculation of the dose of irradiation received by the ovaries during a therapeutic use or diagnostic test of radioactive iodine ^{131}I. J. Belge de Radiol. 40: 333—345, 1957.
6) Blahd, W.H.: Graves disease in the male. A review of 241 cases treated with an individually calculated dose of sodium iodide-131. Arch. Int. Med. 129: 33—40, 1972.
7) Blomfield, G.W.: Treatment of thyrotoxicosis with radioactive iodine. Brit. Med. J. 2: 373—381, Aug. 18, 1951.
8) Brakier, T.: Basedow's disease. Result of 680 treatments with ^{131}I. Nuclear. Med. 3: 241—250, 1963.
9) Chapman, E.M. and Evans, R.D.: The treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. J.A.M.A. 131: 86—91, 1946.
10) Chapman, E.M. and Maloof, F.: The use of radioactive iodine in diagnosis and treatment of hyperthyroidism. 10 years experience. Medicine 34: 261—321, 1955.
11) Clark, D.E. and Rule, J.H.: Radioactive iodine in the treatment of hyperthyroidism. J.A.M.A. 159: 995, 1955.
12) Crile, G. Jr. and Schumacher, O.P.: Radioactive iodine treatment of graves disease. Results in 32 children under 16 years of age. Am. J. Dis. Child. 110: 501—504, 1965.
13) Dunn, J.T. and Chapman, E.M.: Rising incidence of hypothyroidism after radioactive iodine therapy in thyrotoxicosis. New Eng. J. Med. 271(20): 1037—1042, 1964.
14) Eller, M.: The treatment of toxic nodular goiter with radioactive iodine: 10 years experience with 436 cases. Ann. Int. Med. 52: 976, 1960.
15) Glennon, J.A.: Hypothyroidism after low dose ^{131}I-treatment of hyperthyroidism. Ann. Int. Med. 76: 721—723, 1972.
16) Green, M. and Wilson, C.M.: Thyrotoxicosis treated by surgery or I-131 with special reference to development of hypothyroidism. Brit. Med. J. 1: 1005—1010, 1964.
17) Greig, W.R.: ^{131}I treatment for thyrotoxico-

sis. Lancet 1: 755—757, 1969.

18) Hagen, G.A., Gueletle, R.P. and Chapman, E.M.: Comparison of high and low dosage levels of ^{131}I in the treatment of thyrotoxicosis. New Eng. J. Med. 277: 559—562, 1967.

19) 原　正雄：甲状腺機能亢進症に対する ^{131}I 療法の晩期副作用．臨床放射線，18 (8), 527～541, 1973.

20) Karlan, M.S.: Carcinoma of the thyroid following treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. Calif. Med. 101: 196—199, 1964.

21) 木下文雄：^{131}I による甲状腺機能亢進症の治療の副作用．医学のあゆみ，64 (7), 350～353, 1968.

22) 木下文雄：^{131}I による甲状腺機能亢進症治療後の ^{131}I-T_3 resin sponge uptake の変化．日医放学会誌，29 (3), 251～260, 1969.

23) Kinoshita, F., Anno, Y., Fukase, M., Kakehi, H., Nakao, K., Wakisaka, G. and Yamashita, H.: Results of ^{131}I-treatment of hyperthyroidism in Japan. Presented at XII I.C.R. Oct. 6—11, 1969, Tokyo, Japan.

24) 木下文雄：放射性沃度療法（バセドウ病のすべて．鎮目和夫編），173～187，南江堂，東京，1971.

25) Kogut, M.D.: Treatment of hyperthyroidism in children: analysis of forty-five patients. New Eng. J. Med. 272: 217, 1965.

26) Lewitus, Z.: Treatment of thyrotoxicosis with ^{125}I and ^{131}I. Semin. Nucl. Med. 1: 411—421, 1971.

27) 松岡松三：甲状腺機能亢進症 ^{131}I 治療後の白血病の1例．ホルモンと臨床，16, 900～902, 1968.

28) McBide, J.A.: Acute leukaemia after treatment for hyperthyroidism with radioactive iodine. Brit. Med. J. 2: 736, 1964.

29) McCullagh, E.P.: On the choice of treatment for hyperthyroidism. Ann. Int. Med. 44: 492, 1956.

30) McCullagh, E.P.: Myxoedema following small doses of ^{131}I in graves diseases. Amer. Med. Ass. 117th, 70, 1968.

31) McDougall, I.R.: Iodine-125 treatment for thyrotoxicosis. Lancet 2: 840—842, 1970.

32) McDougall, I.R.: Thyroid carcinoma following I-131 therapy, Report of a case and review of the literature. J. Clin. Endocrinol. 33: 287—292, 1971.

33) Nofal, M.M., William, H., Beierwaltes, W.H.: Treatment of hyperthyroidism with sodium iodide I-131. J.A.M.A. 197(8): 605—610, 1966.

34) 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．日医放学会誌，19, 124～128, 1959.

35) Pochin, E.E.: Leukaemia following radioiodine treatment of thyrotoxicosis. Brit. Med. J. Nov. 26: 1545—1550, 1960.

36) Quimby, E.H., Feiterberg, S. and Silver, S.: Radioactive isotopes in clinical practice. Lea & Febiger. Philadelphia, 1958.

37) Rapoport, B.: Low dose of sodium iodide ^{131}I therapy in Gave's disease. J.A.M.A. 224: 1610—1613, 1973.

38) Saenger: Incidence of leukemia following treatment of hyperthyroidism. J.A.M.A. 205, 12, Sept. 16, 855—862, 1968.

39) Segal, R.L.: Myxoedema following radioactive iodine therapy of hyperthyroidism. Am. J. Med. 31: 354—364, 1961.

40) Shafer, R.B. and Nuttall, F.Q.: Thyroid crisis induced by radioactive iodine. J. Nucl. Med. 12(5): 262—264, 1971.

41) Sheline, G.E.: Thyroid nodules occurring late after treatment of thyrotoxicosis with radioiodine. J. Clin. End. & Metab. 22: 8—18, 1962.

43) 鎮目和夫：甲状腺疾患の治療．診断と治療，55 (12), 12～20, 1967.

43) Smith, R.N. and Wilson, G.M.: Clinical trial of different doses of ^{131}I in treatment of thyrotoxicosis. Brit. Med. J. 1: 129—132, 1967.

44) Starr, P.: Later results of ^{131}I-treatment of hyperthyroidism in 73 children and adolescents 1967 follow up. J. Nucl. Med. 10(9): 586—590, 1969.

45) Tighe, W.J.: Temporary hypoparathyroidism following radioactive iodine treatment for thyrotoxicosis. J. Clin. Endocrinol. 12: 1220—1222, 1952.

46) 鳥塚莞爾：バセドウ病の放射線療法．日本臨床，29 (5), 100～105, 1951.

47) Valpe, R.: Radioactive iodine in the treatment of hyperthyroidism, Experience at the Tronto General Hospital, 1950—1958, Canad. M.A.J. 83, Dec. 31, 1407—1413, 1960, 84, Jan. 7, 37—42, 1961, 84, Jan. 14, 84—87, 1961.

48) Werner, S.C.: Ten years results of ^{131}I therapy of hyperthyroidism. Bull. New York Acad. Med. 33: 783—806, 1957.

49) Werner, S.C.: Leukemia following radioiodine therapy of hyperthyroidism. J.A.M.A. 177: 646—648, 1961.

50) Werner, S.C.: Long term results with Iodine-125. Treatment for toxic diffuse goiter. Lancet 2: 681—685, 1970.