OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	頸部放射線治療後の甲状腺機能低下-線量体積因子を用いた試験的解析-
Author(s)	余田, 栄作; 副島, 俊典; 丸田, 力 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2004, 64(3), p. 146-150
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20193
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

頸部放射線治療後の甲状腺機能低下
—線量体積因子を用いた試験的解析—

余田　栄作[1),2)]　副島　俊典[1)]　丸田　力[1),3)]　出水　祐介[1)]　西村　英輝[1),4)]
江島　泰生[1)]　佐々木良平[1)]　山田　和成[1),5)]　杉村　和朗[1)]

1）神戸大学大学院医学系研究科生体情報医学講座放射線医学分野
2）現兵庫県立成人病センター放射線科　3）現国立姫路病院放射線科
4）現国立がんセンター東病院陽子線治療部　5）現天理よろづ相談所病院放射線科

Hypothyroidism after Radiotherapy to the Neck

Eisaku Yoden[1),2)], Toshinori Soejima[1)], Tsutomu Maruta[1),3)], Yusuke Demizu[1)], Hideki Nishimura[1),4)], Yasuo Ejima[1)], Ryohei Sasaki[1)], Kazunari Yamada[1),5)], and Kazuro Sugimura[1)]

Purpose: The purpose of this study was to investigate the incidence and possible predictors of hypothyroidism after radiotherapy to the neck, focusing on radiation dose-volume factors.
Methods and Materials: Thyroid function was measured in 169 patients treated with radiation ports including the thyroid, between 1989 and 2000. Hypothyroidism was determined with an endpoint of elevated serum thyroid stimulating hormone (TSH) levels >10.0 μU/ml. In 60 patients, radiation dose-volume factors were calculated; e.g., total volume of the thyroid, mean radiation dose to the thyroid, and %-volume of the thyroid which received radiation doses of no less than 10-70 Gy (V_{10}-V_{70}). The evaluated risk factors for hypothyroidism included these dose-volume factors, sex, age, primary disease, combined chemotherapy, and follow-up period.
Results: Hypothyroidism was detected in 33 (19.5%) of the 169 patients. None of them had clinical symptoms of hypothyroidism. V_{10}, V_{20}, and V_{30} seemed to be possible predictors of hypothyroidism and had a significant impact on the peak level of serum TSH.
Conclusion: Radiation dose-volume factors of the thyroid seemed to correlate with the incidence of hypothyroidism, and V_{10}, V_{20}, and V_{30} had a significant impact on the peak level of serum TSH.

Research Code No.: *620*

Key words: *Hypothyroidism, Head and neck cancer, Radiotherapy, 3-dimensional planning, dose-volume histogram*

Received Nov. 21, 2003; revision accepted Feb. 9, 2004

1) Division of Radiology, Kobe University Graduate School of Medicine
2) Department of Radiology, Hyogo Medical Center for Adults
3) Department of Radiology, Himeji National Hospital
4) Division of Radiation Oncology, National Cancer Center Hospital East
5) Department of Therapeutic Radiology, Tenri Hospital

別刷請求先
〒673-8558　明石市北王子町13-70
兵庫県立成人病センター放射線科
余田　栄作

はじめに

放射線治療による甲状腺機能低下はよく知られた晩期合併症の一つであり，甲状腺の一部のみが照射された場合でも発生し得るとともに，その発生頻度は照射野内に含まれる甲状腺体積と相関することが示唆されている．従来の頭頸部の放射線治療では，疾患に応じた定型的照射野・線量を採択することが多く，リスク臓器を考慮した個別化の余地は少なかった．したがって，甲状腺への照射線量・体積を減少させるための工夫はほとんど不可能であり，照射後の甲状腺機能低下もやむを得ない合併症と認識されてきた．しかし，三次元治療計画装置が普及し，強度変調放射線治療が台頭するなど，治療計画の自由度が高くなってきた現在，その利点を活かすためには照射線量体積因子と有害事象との相関を明らかにすることが必須と考えられ，甲状腺についても例外ではない．そこで今回われわれは，放射線治療後の甲状腺機能低下の発生頻度を明らかにし，線量体積因子を含めた危険因子との関連を試験的に検討した．

対象と方法

1．対象

1989年8月から2000年10月に当院において甲状腺を含む照射野で放射線治療を受け，以後経時的に甲状腺機能を評価された169例を対象とした(Table 1)．男性134例，女性35例，年齢18～87歳(中央値65歳)．原疾患は喉頭癌71例，悪性リンパ腫38例，食道癌17例，上咽頭癌15例，中咽頭癌12例，下咽頭癌4例，肺癌4例，乳癌3例，口腔癌3例，鼻腔癌2例で，甲状腺に腫瘍を有した症例，治療前から甲状腺機能低下を認めた症例は対象から除外した．

2．治療

放射線治療は，喉頭癌に対する矩形照射野(61例)，悪性リンパ腫や咽頭癌に対する全頸部照射(55例)，リンパ節転移に対する両側鎖骨上窩照射(18例)などの定型的な照射野設定が多く，処方線量は通常分割で30.6～70Gyであった．

Table 1　Patient characteristics

Sex (male/female)	134/35					
Age (y.o.)	18-87 (median 65)					
Primary disease		(DVH-CT)	Combined chemotherapy			
			concurrent	sequential	oral agents	none
Laryngeal cancer	71	(22)	2	0	2	67
Lymphoma	38	(20)	0	36	0	2
Esophageal cancer	17	(6)	9	0	0	8
Nasopharyngeal cancer	15	(6)	13	0	0	2
Oropharyngeal cancer	12	(3)	11	0	0	1
Hypopharyngeal cancer	4	(2)	2	0	0	2
Lung cancer	4	(0)	2	0	0	2
Breast cancer	3	(0)	0	2	0	1
Others	5	(1)	4	0	0	1
	n=169	(n=60)	43	38	2	86
Type of radiation fields	localized to larynx	61				
	whole neck	55				
	bilateral supraclavicular	18				
	upper and middle neck	12				
	others	23				

83例で化学療法が併用され，その多くは食道癌や咽頭癌におけるcisplatinと5-fluorouracilの同時併用，悪性リンパ腫におけるCHOP療法先行であった．

3．甲状腺機能の評価

甲状腺機能は血中の甲状腺刺激ホルモン(TSH)と遊離サイロキシン(fT4)濃度を指標として評価した．原則的に治療開始前と治療終了後1カ月，以後3～6カ月ごとに定期的に採血を行い(採血間隔の中央値5カ月)，TSHのカットオフ値を10μU/ml(正常値0.362～4.044μU/ml)とし，10を超える上昇を認めたものを甲状腺機能低下ありと規定した．また，観察期間中に認めたTSHの最高値(ホルモン補充療法を行った症例では開始直前のTSH値)をピークTSHと定義した．

4．線量体積因子の算出

対象中3例では，CTを用いた三次元治療計画時に甲状腺の線量体積因子を算出した．残りの症例では治療計画時の三次元データはなく，本研究のためにあらたにCTを撮像することに同意が得られた57症例に対し，頭蓋底から鎖骨上窩までの頸部CTを5mm厚，5mm間隔で撮像した(以下DVH-CT)．これを三次元治療計画装置(FOCUS，CMS Ltd，St. Louis，MO)に転送し，甲状腺をリスク臓器として標識したうえで，放射線治療時の治療計画画像やリニアックグラフィーを参照して近似的に照射野を重ね合わせる手法をとった(Fig. 1)．これら計60例において，甲状腺の照射線量体積ヒストグラム(dose-volume histogram，DVH)を算出した．

甲状腺全体のうちX Gy以上照射された体積の占める割合をV_X(%)と定義し，V_{10}，V_{20}，V_{30}，V_{40}，V_{50}，V_{60}，V_{70}と甲状腺の総体積，平均線量を線量体積因子として算出した．

5．甲状腺機能低下の危険因子

甲状腺機能低下の危険因子として性別，照射時年齢，原疾患，併用化学療法，甲状腺の平均線量，V_{10}～V_{70}，観察期間について相関を検討した．統計解析にはStatView 5.0を用い，項目によりχ二乗検定，Mann-Whitney U検定，Pearsonの相関係数，単回帰分析を適用した．

結　果

経過観察期間は放射線治療開始日より1～135カ月(中央値25カ月)で，甲状腺機能低下は33例(19.5%)に認められた(Table 2)．うち11例にfT4の低下を認めたが，明らかに甲状腺機能低下に起因する自覚症状はなかった．全頸部照射や両側鎖骨上窩への照射など甲状腺全体が照射された症例では73例中21例(28.8%)と，喉頭癌に対する定型的照射や上頸部のみへの照射など甲状腺の一部のみが照射された場合(73例中4例，5.5%)に比べて，高率に甲状腺機能低下を認めた．甲状腺機能低下の累積発生率をFig. 2に示す．

甲状腺機能低下の危険因子として相関を検討した結果，

V_{10}(p = 0.032)，V_{20}(p = 0.048)の大きい症例ほど高率に甲状腺機能低下を発症する傾向があった(Table 3)．またピークTSHはV_{10}(p = 0.038)，V_{20}(p = 0.024)に加えV_{30}(p = 0.015)とも関連が見られ，これらの因子が大きい症例でより高いピーク値を呈する傾向であった(Table 4)．性別と観察期間は有意な因子でなく，年齢，原疾患，化学療法の有無は甲状腺機能低下と相関が見られた．また，DVH-CT撮影時の甲状腺体積が小さい症例ほど，高率に甲状腺機能低下を発症していた(p = 0.002)．放射線治療開始からDVH-CT撮影までの間隔は0～120カ月(中央値43カ月)で，撮影までの期間が長いほど甲状腺体積が小さい傾向が示唆されたが(Fig. 3)，有意な相関はなかった(p = 0.054)．

考　察

甲状腺機能低下には，症状を呈する顕性甲状腺機能低下，fT4の低下はあるが無症状のもの，あるいはfT4は正常値を保っているがTSHの上昇が見られる潜在性甲状腺機能低下など，いくつかのエンドポイントを設定し得る．潜在性甲状腺機能低下を長期間放置すると，高コレステロール血症や動脈硬化を進行させたり，二次的に悪性腫瘍を生じる危険性が知られており[1]，一般的にはTSH > 10μU/mlの上昇を見た時点でホルモン補充療法を開始することが推奨されている[2]．そこで今回の検討では，TSHが10μU/mlを超えた症例を甲状腺機能低下ありと定義した．

甲状腺機能低下は，頸部に照射を受けた患者の約10～50％に発生すると報告されており[3)-11)]，われわれの検討でも同様の結果であった．歴史的にはRubinらにより，甲状腺全体に45Gy照射された場合，5年後に1～5％の症例で甲状腺機能低下を生じると報告されている[12]．しかし，潜在性甲状腺機能低下はさらに高率に生じており，また甲状腺の一部のみが照射された場合でも甲状腺機能低下が起こり得る．

三次元治療計画が普及するにつれ，肺，肝をはじめ多くのリスク臓器，特にparallel臓器の評価にDVHが用いられるようになってきた[13), 14)]．たとえば肺においては，V_{20}が放射線肺炎の予測因子となり得ることが報告されている[15]．甲状腺もparallel臓器と考えられ，DVHを用いた評価が有用と思われる．しかし甲状腺機能低下については，喉頭癌症例における照射野の長さとの相関など体積因子を考慮した報告[10]があるものの，DVHを用いた報告はなされていない．今回の検討は，一部の症例を除いては治療計画時のCTに基づくDVH算出でなく，照射後の経過観察中に適宜撮影したCTに照射野を近似的に重ね合わせたretrospectiveな検討である．したがって厳密に言えば，甲状腺の位置・体積，甲状腺と照射野の関係など，実際の照射時の三次元情報を正確には再現できていないであろう．しかし，傾向の概略を把握し，今後prospectiveに症例を蓄積するための予備的検討と考えて行った．

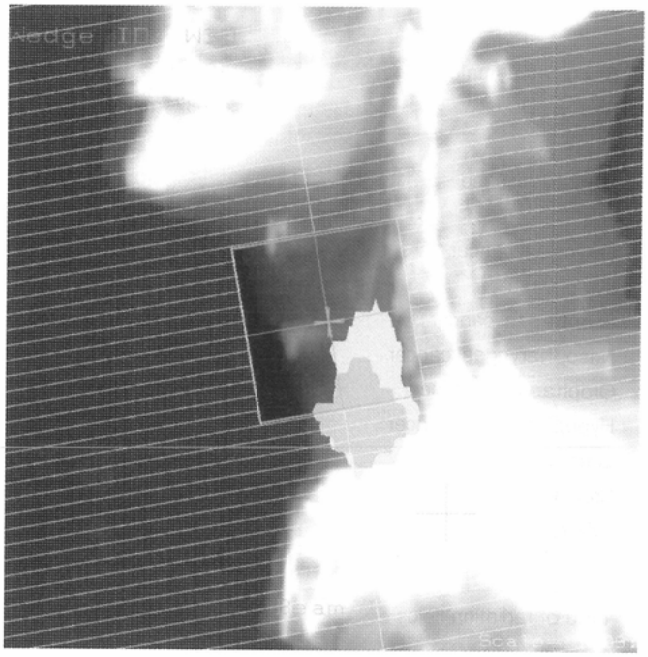

Fig. 1
After marking the thyroid on axial images, radiation fields were shaped and overlapped onto digitally reconstructed radiography images aiming at reproduction of the original fields.

Table 2　Hypothyroidism after radiotherapy to the neck

Type of radiation fields	Hypothyroid	Euthyroid
Localized to larynx	3	58
Whole neck	17	38
Bilateral supraclavicular	4	14
Upper and middle neck	1	11
Others	8	15
Total	33	136

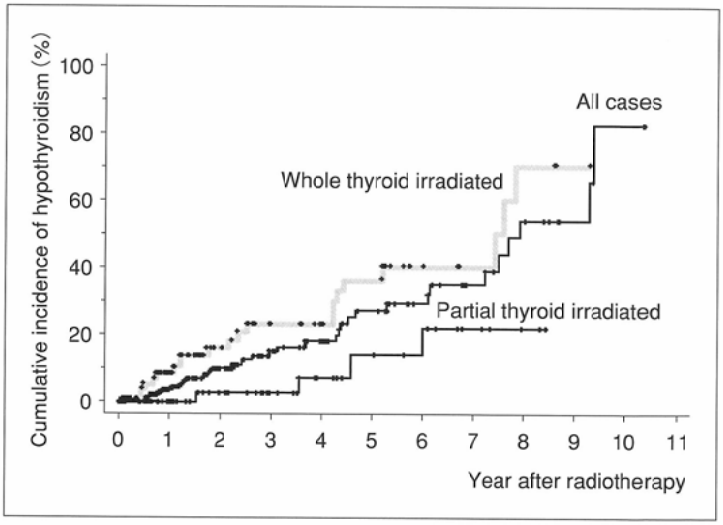

Fig. 2
Cumulative incidence curve of hypothyroidism according to radiation fields that included whole or partial thyroid.

Table 3　Evaluated risk factors of hypothyroidism

	p value	Significant risk factor
Mean dose	0.125	
V_{10}	0.032	Larger V_{10}
V_{20}	0.048	Larger V_{20}
V_{30}	0.071	
V_{40}	0.946	
V_{50}	0.203	
V_{60}	0.262	
V_{70}	0.466	
Thyroid volume	0.002	Smaller thyroid volume
Sex	0.13	(*)
Age	0.004	(**)
Primary disease	0.011	(*) (**)
Combined chemotherapy	0.005	(*) (**)
Follow up period	0.06	

V_{10}-V_{70}: %-volume of thyroid that received radiation doses of no less than 10-70 Gy.
(*)Sex, primary disease, and combined chemotherapy were evaluated by chi-square test; and all other factors were evaluated by Mann-Whitney U-test.
(**)Correlation between these factors and hypothyroidism may represent the impact of radiation dose-volume factors, because age and combined chemotherapy correlated with primary disease, affecting the type of radiation field.

Table 4　Correlation between dose-volume factors and peak level of serum TSH

	p value	Significant risk factor
Mean dose	0.056	
V_{10}	0.038	Larger V_{10}
V_{20}	0.024	Larger V_{20}
V_{30}	0.015	Larger V_{30}
V_{40}	0.877	
V_{50}	0.51	
V_{60}	0.423	
V_{70}	0.689	

TSH: thyroid stimulating hormone. V_{10}-V_{70}: %-volume of the thyroid that received radiation doses of no less than 10-70 Gy.
All factors were evaluated by simple regression.

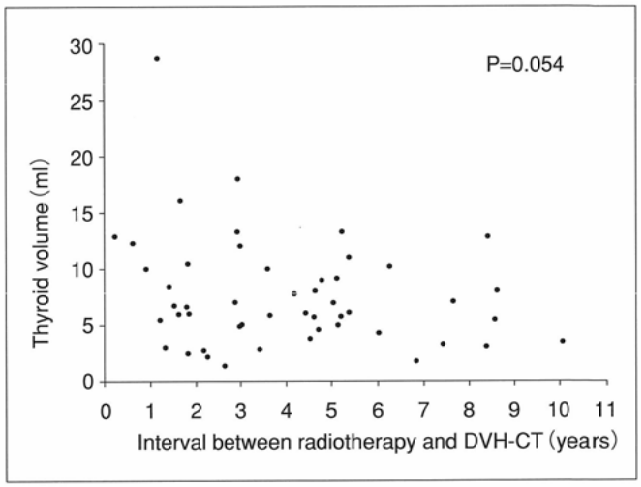

Fig. 3
Thyroid volume according to interval between radiotherapy and DVH-CT. No significant correlation was shown by Pearson's correlation coefficient.

線量体積因子のうちV_{10}，V_{20}が大きい症例ほど甲状腺機能低下の発生率が高いという相関が認められたが，量的因子であるピークTSHを見れば，加えてV_{30}が有意な危険因子と考えられる．これらの因子をいくら以下に抑えればよいかという指針は今回の結果からは提言できないが，今後の治療計画時には30Gyあるいはそれ以下という比較的低線量が照射される甲状腺体積に着目する必要があると思われる．

検討した他の危険因子のうち観察期間は有意な相関を認めなかったが，累積発生曲線から明らかなように，経年的に発生率は増加している．放射線治療による甲状腺機能低下は大部分の症例が3年以内にTSH値の異常を示すと言われているが[16]，さらに長期にわたる経過観察が必要と思われる．年齢，原疾患，化学療法の有無はそれぞれ甲状腺機能低下と相関を認めたが，対象の偏りによるものと考えられる．すなわち，全頸部照射を行った症例の平均年齢が59歳であったのに対し，喉頭癌の定型照射を行った症例では平均66歳と患者背景に有意な違いがある．また原疾患によりそれぞれ定型的な照射野がとられることが多いため，必然的に原疾患の種類は照射野の種類を反映している．化学療法についても，全頸部照射を行うリンパ腫や咽頭癌において高率に併用される一方，喉頭癌症例の大部分は照射単独であった．したがって年齢，原疾患，化学療法の関与について今回の対象で論じることは不適切と思われる．

今回，DVH-CT撮影時の甲状腺体積が小さい症例ほど，高率に甲状腺機能低下を生じていた．一つの可能性として，小さい甲状腺は予備能が少ないため甲状腺機能低下を発症する可能性が高い，ということが考えられる．あるいは逆に，甲状腺機能低下を生じた症例では形態的にも甲状腺の萎縮を来していることが多い，という可能性も考えられる．小児を対象とした検討だが，放射線治療後に甲状腺体積が進行性に減少するという報告があり[17]，今回の検討でも照射からDVH-CT撮影までの期間が長いほど甲状腺体積が小さい傾向であることから，経時的に萎縮が起こっている可能性は十分考えられる．甲状腺体積と機能低下との関連については，今後のprospectiveな検討で明らかにされるであろう．

甲状腺機能低下の症状は全身倦怠感，寒がり，皮膚乾燥，体重増加，むくみ，嗄声，便秘など非特異的なものが多く，臨床症状のみから早期に発見することは容易でない．実際，今回の対象中fT4の低下を認めた11例について

も，上記症状がはっきりと確認された症例はなかった．したがって，頸部への放射線治療後に比較的高率に発生する潜在性甲状腺機能低下の早期発見・治療のためには，定期的かつ年余にわたる甲状腺機能の評価が不可欠と考える．われわれはTSH値が10μU/mlを超えた時点でホルモン補充療法を開始し，ほぼ全例でTSHとfT4の良好なコントロールを得ている．甲状腺機能低下は，早期に適切に対処すれば重篤な合併症には直結しないものではあるが，さらには，三次元治療計画やIMRTなど自由度の高い治療計画により発症そのものを減少させることができればより理想的である．

今回は，その基礎データとしてのDVHの検討を行ったわけであるが，DVHの算出が治療計画時の三次元情報に厳密には基づいていないこと，治療開始からDVH-CT撮影までの期間がまちまちであるため照射後の甲状腺萎縮の問題を内包すること，採血間隔が必ずしも厳格に守られていない場合もあることなど，retrospectiveな検討であるがゆえの限界，問題点もある．しかし，甲状腺機能低下の予測因子としてDVHが有用であろうということは示唆されたと思われ，今後は治療計画時に甲状腺のDVH算出をルーチンに行い，上記の問題点をふまえてprospectiveに症例を蓄積していきたい．

結　語

1）頸部に放射線治療を行った169例中33例に甲状腺機能低下を認めた．

2）放射線治療後の甲状腺機能低下の危険因子として，甲状腺の線量体積因子（V_{10}-V_{30}）の相関が示唆された．

3）頭頸部の放射線治療では，治療計画時に甲状腺の線量体積因子を算出し，prospectiveな症例蓄積が必要である．

なお，本論文の要旨の一部は平成13年4月5日に第60回日本医学放射線学会総会において発表した．

文　献

1) Series JJ, Biggart EM, O'Reilly DSJ, et al: Thyroid dysfunction and hypercholesterolaemia in the general population of Grasgow, Scotland. Clin Chim Acta 172: 217–221, 1988
2) Vanderpump MP, Ahlquist JA, Franklyn JA, et al: Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. The Research Unit of the Royal College of Physicians of London, the Endocrinology and Diabetes Committee of the Royal College of Physicians of London, and the Society for Endocrinology. BMJ 313: 539–544, 1996
3) Hancock SL, Cox RS, McDougall IR: Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. N Engl J Med 325: 599–605, 1991
4) Grande C: Hypothyroidism following radiotherapy for head and neck cancer: multivariate analysis of risk factors. Radiother Oncol 25: 31–36, 1992
5) August M, Wang J, Plante D, et al: Complications associated with therapeutic neck radiation. J Oral Maxillofac Surg 54: 1409–1415, 1996
6) Tell R, Sjodin H, Lundell G, et al: Hypothyroidism after external radiotherapy for head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 39: 303–308, 1997
7) Thorp MA, Levitt NS, Mortimore S, et al: Parathyroid and thyroid function five years after treatment of laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. Clin Otolaryngol 24: 104–108, 1999
8) Sinard RJ, Tobin EJ, Mazzaferri EL, et al: Hypothyroidism after treatment for nonthyroid head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 126: 652–657, 2000
9) Bethge W, Guggenberger D, Bamberg M, et al: Thyroid toxicity of treatment for Hodgkin's disease. Ann Hematol 79: 114–118, 2000
10) Kumpulainen EJ, Hirvikoski PP, Virtaniemi JA, et al: Hypothyroidism after radiotherapy for laryngeal cancer. Radiother Oncol 57: 97–101, 2000
11) Thomas O, Mahe MA, Campion L, et al: Long-term complications of total body irradiation in adults. Int J Radiat Oncol Biol Phys 49: 125–131, 2001
12) Rubin P, Casarett G: A direction for clinical radiation pathology; The tolerance dose. Vaece JM ed: Front Radiation Ther Oncol. 1–16, Karger, Basel and University Park Press. 1972
13) Rancati T, Ceresoli GL, Gagliardi G, et al: Factors predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients: a retrospective study. Radiother Oncol 67: 275–283, 2003
14) Cheng JC, Wu JK, Huang CM, et al: Radiation-induced liver disease after three-dimensional conformal radiotherapy for patients with hepatocellular carcinoma: dosimetric analysis and implication. Int J Radiat Oncol Biol Phys 54: 156–162, 2002
15) Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al: Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 45: 323–329, 1999
16) 早瀬尚文，神宮賢一，増田康治，他：放射線照射後の甲状腺機能障害．癌の臨床33：1146–1150，1987
17) Bossi G, Larizza D, Sommaruga G, et al: Thyroid volume is progressively reduced as a sequela of neck irradiation for childhood Hodgkin's disease. Haematologica 83: 754–756, 1998