

## アイソトープ治療後に発作性心房細動と血糖コントロールの改善が得られた高齢者バセドウ病の1例

大西 範生<sup>1)</sup> 宮 恵子<sup>2)</sup> 谷 勇人<sup>1)</sup>  
池山 鎮夫<sup>1)</sup> 倉田 直樹<sup>1)</sup> 阿部 洋子<sup>1)</sup>  
金崎 淑子<sup>2)</sup> 新谷 保実<sup>2)</sup> 城野 良三<sup>1)</sup>

1) 徳島赤十字病院 放射線科

2) 徳島赤十字病院 代謝・内分泌科 (内科)

### 要 旨

バセドウ病に対する<sup>131</sup>Iアイソトープ内用療法 (以下 RI 治療) は, 甲状腺機能の是正効果が確実で, 安全性が確立されており, 対費用効果も優れている. 最近, 抗甲状腺薬療法から RI 治療に移行後, 甲状腺ホルモン値は同程度にもかかわらず, 発作性心房細動 (以下 PAF) の頻度や血糖コントロール状態が改善したバセドウ病症例を経験したので報告する.

キーワード: バセドウ病, アイソトープ治療, 糖尿病, 発作性心房細動

### はじめに

バセドウ病の治療法には, 抗甲状腺薬 (ATD) による薬物療法, RI 治療, 甲状腺亜全摘術があり, その特色は表 1 の如くである<sup>1), 2), 3)</sup>.

ATD 治療は寛解までに長期間を要し, 休薬時期の判断が難しく, 休薬 1 年後の寛解維持率は 40~50% と低い. また, 副反応として投薬開始 3 ヶ月以内に皮疹・蕁麻疹 (4~6%), 無顆粒球症 (0.35%), 肝障害 (1%) が出現し, 長期投薬によりメルカゾール (MMI), プロパジール (PTU) とともに全身性エリテマトーデスの発症頻度が増加する. 特に PTU 長期投薬例では ANCA 関連血管炎の発症頻度が増加するので, 小児への使用は避けられている<sup>1)</sup>.

RI 治療は既に 60 年の歴史を有し, 甲状腺機能の確実な是正と甲状腺縮小効果があり, 治療中に重大な副反応はなく, 治療後に癌や白血病の頻度増加がないなど, その安全性も確立されている<sup>2)</sup>. 本邦では, 1998 年に外来での 13.5mCi 以下の RI 治療も許可され, バセドウ病の RI 治療件数は 2,122 件から 3,550 件 (2003 年) へと増加した<sup>4)</sup>. 更に, 2005 年に核医学会<sup>5)</sup>, 2007 年に日本甲状腺学会<sup>2)</sup> から RI 治療のガイドラインが示され, 表 2 の如く禁忌例が少ないので, 可能な施設

では積極的に RI 治療が取り入れられている<sup>6)</sup>.

著者らは, ATD 治療から RI 治療に移行後, FT4 値は同程度であるにもかかわらず, PAF と糖尿病のコントロールが改善した高齢バセドウ病症例を経験した.

### 症 例

患 者: 78 歳, 女性.

主 訴: 動悸と胸部不快感, 倦怠感, 高血糖.

家族歴: 特記すべきものなし.

既往歴: 30 歳頃に甲状腺腫を指摘されたが甲状腺機能は正常であった. 1988 年 (61 歳) に脳梗塞で入院し, 2 型糖尿病と高血圧が判明して経口血糖降下薬 (OHA) と降圧薬の内服を開始した. 1999~2000 年にかけては OHA (グリクラジド+ $\alpha$ -GI) 服用にて HbA<sub>1c</sub> 6.6~7.2% で安定していた.

現病歴: 2001 年 (74 歳) 6 月より PAF が出現し, 抗不整脈薬の内服を開始した. 体重減少と血糖コントロール悪化も持続したので諸検査を受け, FT<sub>4</sub> 7.7ng/dl, TSAb 3700% よりバセドウ病と診断された. 甲状腺腫 (Ⅲ度) は不変であった.

メルカゾール (MMI) 30mg/日投与により甲状腺機能は徐々に正常化した, FT<sub>4</sub> 1.0~1.3ng/dl で

表1 バセドウ病治療法の比較

	薬物療法 (MMI, PTU)	アイソトープ内用療法 ( <sup>131</sup> I カプセル)	手術治療 (亜全摘～全摘術)
対象	・全ての成人の初期治療 ・手術や RI の前治療 (MMI, PTU)	・禁忌症例以外	・禁忌症例以外
特に適す例	・妊娠中や授乳中 (PTU) (MMI 服用例は PTU に変更)	・薬物治療で治りにくい例や高齢者 ・心・腎・肝疾患や糖尿病を有する例 ・甲状腺亜全摘術後再発例	・抗甲状腺薬に副作用が出た例 ・妊娠希望で早く治したい例 ・薬物治療で治りにくい例 ・甲状腺腫瘍合併例
禁忌	・抗甲状腺薬アレルギー (絶対的) ・小児は PTU を避ける	・妊婦・授乳婦 (絶対的) ・18歳以下 (原則) ・甲状腺腫瘍合併例 (原則) ・甲状腺機能亢進の程度が強い例	・術後再発例 ・心・腎・肝機能不全や高齢者 (原則) ・甲状腺機能亢進の程度が強い例 (ヨウ化カリウム等でブロック後に手術)
利点	・全ての人に可能 (副作用なければ) ・通常外来で可能 (重症例は入院) ・苦痛がなく, 受け入れやすい ・特殊な設備は不要	・苦痛がなく, 通常1回の服用で済む ・確実な機能是正と甲状腺縮小効果あり ・外来治療が可能 ・抗甲状腺薬服用期間を短縮できる	・治療期間が最短である ・大きな甲状腺腫にも可能
欠点	・長期にわたる通院治療が必要 ・副作用が多い: 皮疹4~6%, 重篤なものとして肝障害1%, 無顆粒球症0.35%, ANCA 関連腎炎, SLE など ・寛解後も再燃が多い (30~50%) ・甲状腺腫は縮小しにくい	・機能正常化に数ヶ月を要し, この間は抗甲状腺薬内服が必要 ・活動期甲状腺眼症の悪化 ・長期的には甲状腺機能低下症になる (10年後には40~70%. 補償療法はチラーヂン S で容易に可能) ・施設に限られる	・入院が必要 (約1週間) ・手術合併症がある (一過性嘔声など) ・手術痕が残る (個人差あり) ・甲状腺機能低下症になることがある ・術後再発例も時にある ・施設に限られる

表2 RI 治療の適応と禁忌および注意点

適応	禁忌症例以外
絶対禁忌	・妊婦, 授乳婦 (授乳しなければ可能) ・近い将来 (6ヶ月以内) 妊娠する可能性がある女性
相対禁忌	・14歳未満, 15~18歳未満は原則として避ける ・活動性バセドウ病眼症 (RI 治療後に悪化17%, 新規出現4%, ステロイド治療により眼症安定後に RI 治療を行う) ・甲状腺機能亢進症の強い例 (ATD 治療で改善後に RI 治療を行う)
注意	・治療後6ヶ月間の妊娠は禁止, 1年間は甲状腺機能の変動が大きいため妊娠を避ける ・重篤な心合併症を有する患者 ・高齢者 (甲状腺機能亢進症状を自覚しにくい)

(日本甲状腺学会, 核医学会の RI 治療ガイドラインより)

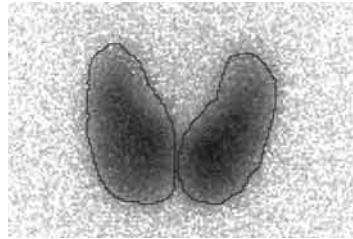
維持するには MMI 10mg/日の投与量を要した。甲状腺機能正常にもかかわらず PAF や心不全, 高血糖が持続し, 諸状態のコントロール目的のための服薬数が増加したので, MMI の早期中止を目的として2006年4月に RI 治療を行った。

現 症: 身長 151cm, 体重 55kg, BMI 24.1kg/m<sup>2</sup>, 血圧 153/82mmHg, 脈拍 96~150/分・不整, 甲状腺腫Ⅲ度・弾性軟, 心収縮期雑音を聴取 (Lev 3/6), 下腿浮腫 (+) であった。

検査結果: RI 治療前の検査結果は表3の如くで, 胸部 XP にて CTR 62% であった。

臨床経過: 臨床経過を図1に示す。2007年4月3日に<sup>131</sup>I 444MBq (12mCi) 内用治療を行った。2週間後に一過性の甲状腺機能亢進状態と高血糖がみられたが, その後は FT<sub>4</sub> 0.9~1.1ng/dl, TSH >1.5μU/ml で推移し, PAF と心不全は軽減して血糖コントロールも安定している。

表3 RI療法前の検査結果

1. 末梢血		甲状腺関連	
Hb	13.3 g/dl	TSH	0.1 $\mu$ U/ml
WBC	4,080 / $\mu$ l	Free T <sub>3</sub>	4.4 pg/ml
Plt	19.7 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	Free T <sub>4</sub>	0.9 ng/dl
2. 血液化学		TRAb(h)	8.6 IU/l
ALT	22 U/l	TPO抗体	29.2 U/ml
ALP	296 U/l	<sup>125</sup> I 甲状腺シンチ	
LDH	215 U/l		
r-GTP	17 U/l	Uptake	80 %
T-cho	166 mg/dl	重量	78.6 g
K	4.3 mEq/l		
3. 糖尿病関連			
HbA <sub>1c</sub>	9.3 %		
GA	29.1 %		
PPG	229 mg/dl		
GAD抗体	<1.3 U/ml		

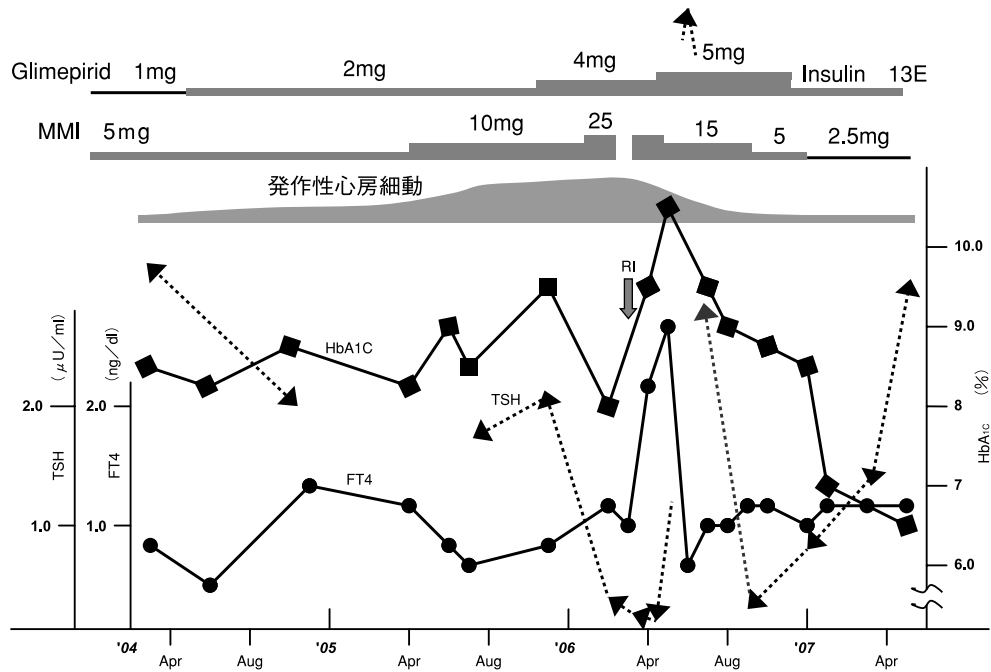


図1 臨床経過 (76y F)

まとめと考察

糖尿病とPAFを合併した高齢者バセドウ病で、RI治療前後のFT<sub>4</sub>値は同程度にもかかわらず、治療後にPAFの頻度が著減し、血糖コントロールも安定し

た症例を経験した。

TSH-甲状腺ホルモンのset pointは個人差があり、同一個体でも臓器により甲状腺ホルモンの感受性が異なることが知られている。このためFT<sub>4</sub>値が正常範囲でも、個人や臓器のreference rangeからは僅かに過剰であり、代謝状態の変化や心房細動・心不全の頻

度が高まる subclinical hyperthyroidism の概念が提唱されている<sup>7)</sup>。本例は RI 治療後に不安定な血糖コントロールや頻回の PAF が改善しているため、RI 治療前の FT<sub>4</sub> 値は正常範囲ではあるが患者の糖代謝や心伝導系にとっては過剰状態であったと推察される。

バセドウ病患者の甲状腺上皮細胞は IL-1, 6, 18 や TNF $\alpha$  などの炎症性サイトカインを産生し、ATD 難治例で炎症性サイトカインの血中濃度が高いと報告されている<sup>8)</sup>。また、炎症性サイトカインは耐糖能を悪化させることは良く知られている<sup>9)</sup>。RI 治療は、甲状腺濾胞上皮細胞に集積した<sup>131</sup>I が、 $\beta$ 線を放出して濾胞上皮細胞を破壊する治療であり<sup>2)</sup>、本例は RI 治療2ヶ月後に甲状腺が縮小した。血中サイトカインは測定できていないが、本例も甲状腺上皮細胞の減少に伴う炎症性サイトカインの減少が、耐糖能の安定・改善をもたらした可能性も考えられる。

本例は RI 投与の2～4週間後に一過性の FT<sub>4</sub> 増加を来したが、その後の経過より RI による破壊性甲状腺炎(放射性甲状腺炎)<sup>2)</sup>であった可能性が高いと考えている。

当科では、図2のようなスケジュールで RI 治療を行い、<sup>131</sup>I 投与量は Allen-Goodwin 法で算出した甲状腺重量を基に算定している〔投与量(MBq) = 治療量

(MBq/g) × 甲状腺重量(g) × 100 / 24時間甲状腺ヨード摂取率(%)]<sup>2)</sup>。飛距離の短い  $\beta$  線は、算出量の服用であれば甲状腺外への飛散は無く、通常の社会生活が可能である。当科でも外来診療で RI 治療を行っているが、現在まで副反応による入院を要した例は経験していない。しかし、症状を自覚しにくい高齢者<sup>10)</sup>や甲状腺機能亢進症のコントロールが不十分な例では、ATD 休薬中に頻脈発作や心不全が重篤化することも報告<sup>2)</sup>されている。また、1%以下であるが RI 投与1～2週間後に放射性甲状腺炎を起こして強い甲状腺中毒症状きたす例もあるので<sup>2)</sup>、症例によっては入院での RI 治療を選択すべきと考えている。

なお、RI 治療の10年後に患者の40～70%が晩発性甲状腺機能低下症をきたすと報告されているが<sup>11)</sup>、最近では RI 治療の一連の効果と考えられている<sup>12)</sup>。

### おわりに

バセドウ病に対する RI 治療は、ATD 治療よりも確実に甲状腺機能を是正して甲状腺を縮小し、総治療費も5-8%程度安価である<sup>13)</sup>。また、手術のように入院や麻酔を要さないなど、患者の身体的な負担も少ない。既に60年の歴史を有しており、重大な副作用は

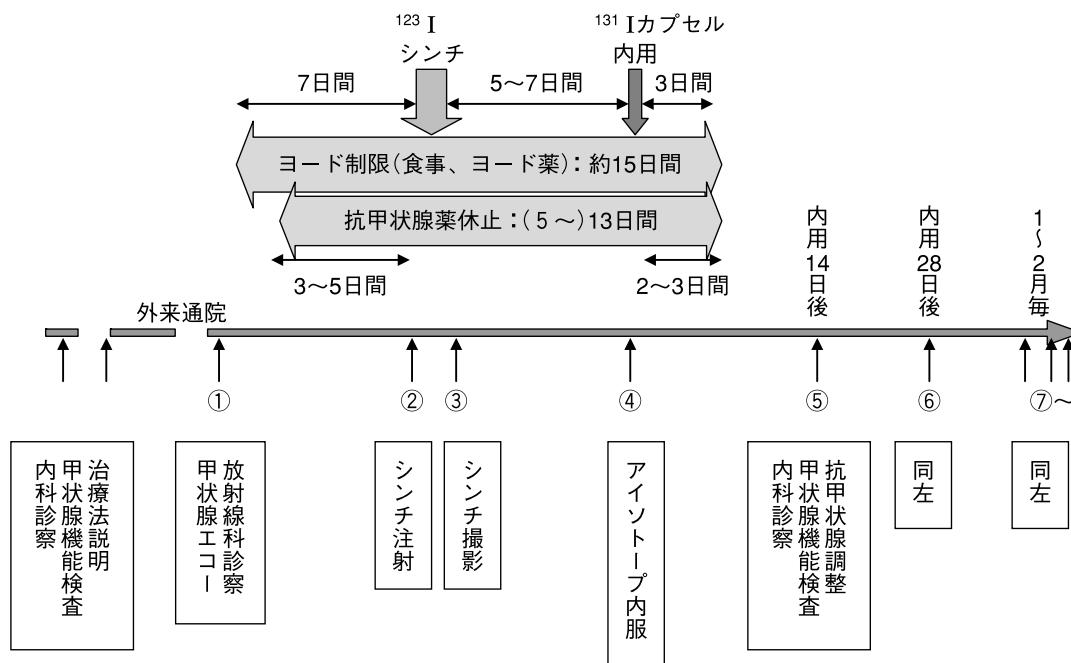


図2 バセドウ病アイソトープ治療の流れ (当科)

なく、RI治療後に癌や白血病の頻度増加はないことも明らかになっている。患者の生活の質の観点から、特に高齢者や心疾患、糖尿病などの慢性代謝性疾患を有するバセドウ症例では、早期にRI治療に移行することが望ましい。

## 文 献

- 1) 日本甲状腺学会編：バセドウ病薬物治療のガイドライン，p33-88，南江堂，東京，2006
- 2) 日本甲状腺学会編：バセドウ病<sup>131</sup>I内用療法の手引き，p1-46，日本甲状腺学会事務局，京都，2007
- 3) 宮 章博，宮内 昭：バセドウ病治療の進歩 - 外科的療法の変遷，特に治療目標の変化。日本臨床 64：2263-2268，2006
- 4) (社)日本アイソトープ協会医学・薬学部会全国核医学診療実態調査専門委員会：第5回全国核医学診療実態調査報告書。RADIOISOTOPES 52：389-446，2003
- 5) 森 豊：甲状腺癌およびバセドウ病の放射性ヨード治療におけるガイドライン。核医学 42：17-32，2005
- 6) 小西淳二：アイソトープ治療の実際 - 適応の拡大と活用に向けて-。日本臨床 64：2257-2261，2006
- 7) 小澤安則：バセドウ病の subclinical/preclinical endocrinopathy。ホルモンと臨床 54：23-28，2006
- 8) 中野愛子，岩谷良則：甲状腺疾患におけるサイトカインの意義。内分泌・糖尿病科 20：406-413，2006
- 9) Hotamisligil GS, Shargill NS: Adipose expression of tumor necrosis- $\alpha$ : direct role in obesity-kinked insulin resistance. Science 259: 87-91, 1993
- 10) 飯高 誠：高齢者バセドウ病の問題点 - 診断と治療-。日本臨床 64：2312-2316，2006
- 11) Sridama V, McCormick M, Kaplan EL et al: Long-Term follow-up study of compensated low-dose <sup>131</sup>I therapy for Graves' disease. N Engl J Med 311: 426-432, 1984
- 12) 吉村 弘：バセドウ病のRI治療 - 目指す機能は正常か，低下か。内科 100：842-846，2007
- 13) 小須田茂：バセドウ病治療における抗甲状腺剤とI-131内用療法の費用対効果比。甲状腺I-131内用療法シンポジウム 記録集：59-62，2004

---

## An Elderly Patient with Basedow's Disease Showing Reduction in Paroxysmal Atrial Fibrillation and Improvement in Blood Glucose Control after Radioactive Iodine Therapy Switched from Anti-thyroid Drug Therapy

Norio OONISHI<sup>1)</sup>, Keiko MIYA<sup>2)</sup>, Hayato TANI<sup>1)</sup>,  
Shizuo IKEYAMA<sup>1)</sup>, Naoki KURATA<sup>1)</sup>, Yoko ABE<sup>1)</sup>,  
Yoshiko KANEZAKI<sup>2)</sup>, Yasumi SHINTANI<sup>2)</sup>, Ryozeu SHIRONO<sup>1)</sup>

1) Division of Radiology, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Metabolism and Endocrinology, Tokushima Red Cross Hospital

We report a case of 76 year female with Graves' disease, having paroxysmal atrial fibrillation (PAF) and poor controlled diabetes mellitus. Though her thyroid hormone levels were almost same after radioactive iodine (RI) therapy switched from anti-thyroid drug therapy, her PAF attacks were reduced markedly and her plasma glucose levels were improved too. Because of the reliability and safety means of correcting the thyroid function, <sup>131</sup>I RI therapy is very useful on elderly patients with Graves' disease, especially having cardiovascular disease, chronic metabolic diseases such as diabetes mellitus.

Key words: Graves' Disease, <sup>131</sup>I isotope therapy, diabetes mellitus, paroxysmal atrial fibrillation

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 13:54-59, 2008

---