

|         |  |    |         |
|---------|--|----|---------|
| 氏名      | たちばな せいごう<br>橘 正剛  |    |         |
| 学位の種類   | 博士（医学）   |    |         |
| 報告番号    | 乙第 1690 号  |    |         |
| 学位授与の日付 | 平成 29 年 10 月 5 日   |    |         |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 2 項該当（論文博士）   |    |         |
| 学位論文題目  | Evaluation of the efficacy of potassium iodide preparation for radioactive iodine therapy in Graves' disease: A retrospective chart review<br>（バセドウ病放射性ヨウ素内用療法におけるヨウ化カリウムにおける前処置に関する後向き観察研究） |    |         |
| 論文審査委員  | （主査） 福岡大学  | 教授 | 小林 邦久   |
|         | （副査） 福岡大学  | 教授 | 坂田 俊文   |
|         | 福岡大学   | 講師 | 大久保 久美子 |

## 内容の要旨

### 【目的】

バセドウ病に対する放射性ヨウ素内用療法（以下、RAIT）において、治療の前処置として抗甲状腺薬（以下、ATD）やヨウ化カリウム（以下、KI）の一時的な中止を必要とする。これら甲状腺機能を是正する薬剤の中止は時に甲状腺中毒症の悪化を招き、場合によっては甲状腺クリーゼを来すことも報告されている。一般に RAIT は外来で行える治療であり、治療前の休薬による甲状腺機能悪化のリスクを避けることは安全に治療を行う上で重要なポイントとなる。ATD に関しては、短期間の休薬で安全にかつ効果的に RAIT が行えることが報告されているが、KI に関しては KI に 1 錠あたり 38.2mg のヨウ素が含まれるため、ATD よりもヨード摂取率に及ぼす影響が大きく、短期間の KI の休薬で RAIT の治療効果などを検討された報告は見られない。また、本邦におけるバセドウ病放射性ヨウ素内用療法のガイドラインでは、ATD が使用できず KI しか使用できない症例で病勢の強いときは 3-4 日のヨウ素制限でも RAIU はある程度得られると記載されているが詳細なデータは示されていない。

今回、我々は種々の理由で RAIT 前に KI しか使用できなかった症例に関して後向きにその安全性ならびに治療効果について、RAIT 前にチアマゾール（以下、MMI）を使用した症例と比較検討することを目的とした。

### 【対象と方法】

対象は 2011 年 5 月から 2014 年 10 月までにやましたクリニックにて RAIT を施行した

56名のバセドウ病患者のうち、下記プロトコールに沿って治療が行われ、下記除外規定に該当がなかった24名。この24名をRAIT前にKIで管理されたKI群11名（男：女=2:9）とMMIで管理されたMMI群13名（男：女=0:13）に分けた。

RAITは以下のプロトコールで行われた。ヨウ素制限はKI群で治療の4日前、MMI群で治療の7日前から開始。KIとMMIはいずれも治療の4日前から休薬とした。放射性ヨウ素摂取率（RAIU）は0.1mCiのラジオカップで3時間値を測定。治療量の<sup>131</sup>Iは13mCiの固定量、あるいは、RAIU、甲状腺重量から算出した計算量にて投与された。計算量は以下の計算式にて算出した。 $(^{131}\text{I 投与量(mCi)}) = (\text{甲状腺重量(g)}) \times (80 - 160(\mu\text{Ci/g})) / (\text{RAIU}(\%)) \times 10$ 。甲状腺機能正常を目指す場合、80-120 $\mu\text{Ci/g}$ 、甲状腺機能低下症を目指す場合は、140-160 $\mu\text{Ci/g}$ を目安に算出した。治療後の休薬並びにヨウ素制限は3日間とした。

除外規定は、50g以上の甲状腺腫を有する症例、過去にRAITをすでに1回以上施行されている症例とした。

上記プロトコールに沿ってRAITを行ったこれら二群間において、RAIT前のRAIU、甲状腺重量、<sup>131</sup>I投与量、甲状腺単位重量あたりの<sup>131</sup>I投与量、RAIT時のfree thyroxine（FT4）、休薬前と休薬後4日目におけるFT4の変化量、RAIT後1年の時点での甲状腺機能、RAIT後1年の時点での甲状腺重量の8項目について比較検討した。

統計学的解析はFisherの正確検定、Mann-Whitney U検定にて行った。

## 【結果】

RAIT時のRAIUはKI群の方がMMI群より低い傾向を認め、約半分程度の値であった（中央値KI群：MMI群=29.9%：62.9%、 $p=0.0018$ ）。<sup>131</sup>I投与量はKI群の方がMMI群より高い傾向が見られた（ $p=0.0037$ ）。甲状腺重量と甲状腺単位重量あたりの<sup>131</sup>I投与量はKI群とMMI群で同程度であった。RAIT時のFT4はKI群がMMI群に比し有意に高値であった（ $p=0.0034$ ）が、休薬前後におけるFT4の変化量はKI群がやや高い傾向はあったが、二群間で有意差を認めなかった（ $p=0.1557$ ）。RAIT後1年の時点での甲状腺機能に関しても二群間で有意差は認めなかった（ $p=0.0932$ ）。RAIT後1年の時点での甲状腺重量に関しては、KI群がMMI群より低い傾向が見られた（ $p=0.0065$ ）。

## 【結論】

本検討は後向き研究であり、RAITの導入となった理由としてKI群ではATDでの副作用を経験した症例が多く必ずしも病勢が強いわけではない、一方で、MMI群では長期間の加療で寛解に至らない病勢の強い可能性がある症例の割合が多いといった患者背景の違いを加味する必要はある。しかし、その点を踏まえても我々の検討ではKIによるRAIT前の管理を行っている症例においてもRAITの良好な治療効果を得ることができることが示唆され、また、RAIT前4日間のKI休薬はRAIT時の甲状腺機能増悪を避けることができる有用で安全な方法であることが示唆された。前述の患者背景の相違を踏まえ、大きな

甲状腺腫を有する症例や病勢の強い症例に関しては更なる症例の蓄積・検討を要すが、本検討における KI 群に該当するような症例では、RAIT 前 4 日間の KI 休薬によって、RAIT は安全に行うことができると考えられる。

## 審査の結果の要旨

### 【論文概要】

バセドウ病に対する放射性ヨウ素内用療法 (RAIT) においては甲状腺薬の一時的な中止を必要とするが、ときに甲状腺クリーゼを含む甲状腺中毒症の悪化を招くことがある。メチマゾール (MMI) 使用例では短期間の休薬期間で安全に RAIT が行えることが報告されているが、MMI で副作用を起こした例で使用されるヨードカリにおいては同様の休薬期間で RAIT の治療効果や安全性を検討した報告はみられない。申請者は RAIT 施行前にヨードカリあるいは MMI を使用した例について安全性・治療効果について後向きに比較検討した。

#### 1. 斬新さ

ガイドラインにおいてはヨードカリ使用例でも 3-4 日のヨード制限で有効なヨード取り込み率が得られるとされているが実際のデータは示されていない。本報告はそれに対するエビデンスを提供するものである。

#### 2. 重要性

ヨードカリによるバセドウ病の管理が欧米では行われておらず、本報告のような検討自体が非常に少ない。

#### 3. 研究方法の正確性

1施設での検討であるため症例数は限られるがデータの解析方法は妥当であると考えられる。

#### 4. 表現の明確さ

記述上の問題点は認められない。

#### 5. 主な質疑応答

Q:ヨードカリを使用した群では半分以上の症例が<sup>131</sup>I 外来での最大投与可能例である 13mCi を使用したということでしょうか。

A:はい。11 例中 8 例に 13mCi を使用しています。

Q:単位重量あたりの<sup>131</sup>I の投与量とは取り込み率で補正した実際に甲状腺に取り込まれたと思われる量のことでしょうか。

A: はい。計算式で求められる甲状腺に取り込まれる量です。

Q: thyroid storm を起こした例はなかったのですね。

A: ありません。

Q: プロトコールについてですがヨードカリ群も MMI 群も 4 日間の休薬期間を取った根拠はなんでしょうか。

A: ガイドラインで 3-4 日以上休薬するということになっていますのでそれに従いました。また MMI は 3-4 日で充分とする報告が多くありますのでヨードカリ群もそれにあわせました。

Q: 海外では 5 日間や 7 日間などより長い休薬期間の報告もあるようですが。

A: 外来で治療を行うことが多いので甲状腺機能の悪化を避けたいこともありまして、休薬期間を短くしていく傾向にあります。

Q: ヨード制限の期間がヨードカリ群では 4 日間で MMI 群では 7 日間となっていますが、その差で結果に影響が出ている可能性はないでしょうか。

A: その可能性はあると思います。日常生活で海藻類を多く摂られる方では MMI にプラスしてヨードカリをのんでいる形になりますし、またヨード制限に苦痛を訴える方も多いうえ、ヨードカリをのみながらヨード制限をすることもおかしなことになりますのでこのようなプロトコールになりました。

Q: しかしその差が結果に影響を与えたと思われるのはヨード取り込み率がヨードカリ群で半分になっているということですね。

A: ヨードカリ群でもヨード制限を 7 日間にすれば取り込み率がもう少し上がった可能性はあります。

Q: 放射性ヨード投与量がヨードカリ群で高かった理由は取り込み率が低かったためだと考えましたがどうでしょうか。

A: それに加えてヨードカリ使用群は抗甲状腺薬で副作用を経験している症例が多かったため再発をしないように機能低下を目指して放射性ヨードを多く使用した例が多かったという背景があります。

Q: 1 年後にヨードカリ群ではすべて薬が中止できたとなっていますが、non-remission が 3 例あるというのはどういうことですか。

A: TR-Ab 陽性持続例で念のためヨードカリを投与していた例が 3 例ということで最終的には全例中止となっています。

Q: 今回の調査では 2 群間で施行前 freeT4 の値などで差があるようですが多変量解析などは検討しましたか？

A: 今回は症例数が少なかったためこのような解析方法をとりました。最初はプロピオチオウラシル (PTU) 群も含めて検討しておりましたが、PTU 群ではヨード取り込み率を減少させるという報告もあり、除外していくとこのような数になった次第です。

Q: 甲状腺クリーゼを起こした例と今回の検討になった例とで背景になにか違いはあるのでしょうか。

A: 心機能悪化例で多いとされています。今回の症例はそういう患者さんが少ないということで selection bias が入っているかもしれません。

Q: ヨードカリ群では放射性ヨード使用量が多くなるようですが、そのほかにメリット・デメリットはあり

ますか.

A:ヨードカリ使用例では短期間の休薬でも free T4 が急上昇する例もあり注意が必要です.

Q:ヨード大量摂取の日本人だから MMI 使用群と同等の効果が得られたということはあるのでしょうか.

A:ヨードでバセドウ病をコントロールすること自体が海外では否定的ですのでヨード摂取量の違いが大きく働いていると思います.

質疑応答は以上.

本論文は放射性ヨウ素内用療法に関するガイドラインに記載されていないヨードカリ前処置の安全性・有効性に対する初めてのエビデンスを提供するもので学位論文に値すると評価された.