放射性ヨード内服により生じたと考えられる口腔乾燥症の1例

草 深 佑 児¹⁾・鎌 田 孝 広¹⁾・中 西 義 嵩¹⁾
酒 井 洋 徳²⁾・栗 田 浩¹⁾

A case of xerostomia caused by exposure to radioactive iodine

KUSAFUKA Yuji¹⁾・KAMATA Takahiro¹⁾・NAKANISHI Yoshitaka¹⁾
SAKAI Hironori²⁾・KURITA Hiroshi¹⁾

Abstract: Oral radioiodine (¹³¹I) therapy is known to be an effective treatment for differentiated thyroid carcinoma, but it can cause salivary gland impairment. We report a case of xerostomia caused by oral radioiodine therapy for thyroid cancer.

A 47-year-old woman consulted our hospital because of tongue pain accompanied by xerostomia. The patient had a history of receiving radioiodine therapy for metastatic thyroid carcinoma 3 times (total 9,990 MBq). Clinical examination demonstrated oral dryness and reduced salivary gland function. On the gum test, the salivary flow was 2 ml in 6 minutes. It was hard to continue chewing for more than 6 minutes because of irritation. A computed tomographic scan showed atrophic changes of both parotid glands. On radioiodine whole-body imaging, uptake of radioiodine was evident in both the parotid and submandibular glands. Based on these findings, xerostomia caused by salivary gland injury due to radioiodine therapy was clinically diagnosed. The salivary gland injury was irreversible, and the patient received symptomatic therapy and pilocarpine hydrochloride. Early intervention to avoid salivary gland injury is important in patients who receive radioactive iodine therapy.

Key words: radioiodine-131 therapy (放射性ヨード内服療法), xerostomia (口腔乾燥症), pilocarpine hydrochloride (ピロカルピン塩酸塩)

緒 言

放射性ヨード内服療法は、放射性ヨード (¹³¹I) を甲状腺組織に取り込ませ、放出された放射線 (β線) によって治療を行う方法で、甲状腺機能亢進症 (バセドウ病) や甲状腺癌の治療に用いられている¹⁾。しかし、ヨードは唾液腺組織にも取り込まれることから、副作用として唾液腺組織の障害を引き起こすことが知られている²⁾。今回我々は、¹³¹I内服療法による唾液腺障害により引き起こされたと考えられた口腔乾燥症の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者: 47歳, 女性。

初 診: 2007年5月。

主 訴: 口腔乾燥感。

既往歴: 2005年7月より骨転移 (左仙腸骨, 右大腿骨) を伴う甲状腺癌。

内服薬: 甲状腺ホルモン製剤 (チラーヂン[®] 150 μg/日), 消化性潰瘍治療薬 (ムコスタ[®] 300mg/日 9か月間), 麻薬性鎮痛薬 (デュロテップパッチ[®] 4.2mg フェンタニル 300~800 μg/日 13か月間), 大腸刺激性下剤 (カマ[®] 3g/日 13か月間)。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 2005年7月に多発性骨転移を伴う甲状腺癌と診断され, 同年10月当院乳腺内分泌外科にて甲状腺摘出術を受けた。術後, 1回目の¹³¹I内服療法 (3,330 MBq) を受け, その直後に味覚異常が出現したが, 1週間ほどで軽快した。2006年5月に2回目 (3,330 MBq), さらに2007年1月に3回目の¹³¹I内服療法 (3,330 MBq) を受けた。3回目終了後

¹⁾ 信州大学医学部歯科口腔外科学教室
(主任: 栗田 浩教授)

²⁾ 長野県厚生連安曇総合病院歯科口腔外科
(主任: 中嶋 哲)

¹⁾ Department of Dentistry and Oral Surgery, Shinshu University School of Medicine (Chief: Prof. KURITA Hiroshi)

²⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Azumi General Hospital (Chief: Dr. NAKAJIMA Tetsu)

受付日: 2010年4月30日

採択日: 2011年12月27日

写真1 口腔内写真
舌背部の乾燥および軽度の溝状舌を認める。

約2か月経過した頃より口腔乾燥症状および舌の疼痛を自覚するようになり、近病院の口腔外科を受診した。同病院で含嗽剤や保湿剤などによる対症療法を受けていたが、甲状腺癌の治療にて通院中の当院での精査加療を勧められ、5月当科を紹介され初診した。

現 症：

全身所見；身長162cm，体重38kg。体格は痩せ型，栄養状態はほぼ良好で，脱水症状を示す所見は認めなかった。また，関節の変形や痛み等も認めなかった。

口腔外所見；両側耳下腺および顎下腺部に腫脹，発赤，硬結，自発痛および圧痛は認めなかった。眼の乾燥症状は明らかではなかった。

口腔内所見；口腔内は唾液が少なく粘膜は全体に乾燥しており，舌は溝状舌を呈していた（写真1）。両側の耳下腺および顎下腺の圧迫による開口部からの唾液流出はほとんど認めなかった。ガムテストを施行したが疼痛のため10分間ガムを噛むことができず，6分間に回収された唾液量は2mlで，顕著な刺激唾液量の減少を認めた。

画像所見；¹³¹I内服療法前に撮影されたエックス線CT画像（写真2）では，両側耳下腺および顎下腺に異常な腫脹や腫瘤等は認められなかった。内服療法2回終了後に撮影したCT画像（写真3）では，内服療法前に比べ顎下腺に大きな変化は認めないものの，両側耳下腺萎縮性変化が疑われた。耳下腺の変化を確認するため，撮影したCT画像を集積し耳下腺の体積を算出（スライス厚3mmで連続した前頭断CT画像を作成し，各スライスで耳下腺面積を計測し，スライス厚3mmとの積の和）したところ，ヨード内服療法開始前の耳下腺体積は，右側21.0cm³，左側耳下腺24.6cm³であった。2回目ヨード内服療法終了後では，右側16.9cm³，左側15.7cm³と両側とも体積の減少を認めた。また，ヨード内服療法開始前よりも2回目ヨード内服療法終

写真2 ¹³¹I内服治療前のエックス線CT画像

- A：耳下腺冠状断（C2レベル）
- B：耳下腺前頭断（内頸静脈レベル）
- C：顎下腺（舌骨レベル）

両側耳下腺および顎下腺に異常所見は認められない。

写真3 ^{131}I 内服治療(2回目)後のエックス線CT画像
 A: 耳下腺冠状断(C2レベル)
 B: 耳下腺前頭断(内頸静脈レベル)
 C: 顎下腺(舌骨レベル)

内服治療前の画像(写真2)と比較して顎下腺に大きな変化は認めないものの、耳下腺に軽度の萎縮性変化が疑われる。

写真4 3回目の ^{131}I 内服治療時に撮影された全身シンチグラム

甲状腺部、脊椎、腸骨および右大腿骨に非常に顕著なアイソトープの集積を認める。尿もれ、衣服への付着は認めなかった。併せて両側顎下部に強度の、耳下腺部に軽度のアイソトープの集積を認める。

了後の耳下腺で、わずかにCT値の低下を認めた。3回目の ^{131}I 内服療法時に治療効果確認のため撮影されたシンチグラフィでは、甲状腺部および甲状腺癌骨転移部位と考えられる脊椎3箇所、および腸骨・右大腿骨に非常に強いアイソトープの集積を認めた。同部位にアイソトープの衣服への付着、尿もれは認めなかった。併せて、両側顎下部に強度の、両側耳下腺には軽度の集積を認めた(写真4)。

血液検査所見: 抗SSA抗体・抗SSB抗体、RA因子ともに陰性であった。血清亜鉛量は $84\mu\text{g/ml}$ と正常範囲内であった。

臨床診断: ^{131}I 内服療法により生じた唾液腺障害による口腔乾燥症。

処置および経過: 当科初診以来、口腔乾燥に対し、含嗽薬や保湿剤による対症療法と唾液腺のマッサージ療法を開始した。これらの治療による効果はあまり得られず、2007年12月になり口腔乾燥症状の悪化を認めたため、唾液分泌量の増加を期待して、ピロカルピン塩酸塩(150mg/日)の投与を開始した。その間2007年11月に4回目($3,330\text{MBq}$)および2008年12月にも5回目($3,330\text{MBq}$)の ^{131}I 内服療法を受けた。現在、ピロカルピン塩酸塩(150mg/日)の内服により自覚的な口腔乾燥感の軽減が得られていることから、上記の対症療法とピロカルピン塩酸塩投与にて経過を観察中である。

考 察

唾液腺は、甲状腺と同様に放射性ヨード (^{131}I) を取り込み、濃縮し、唾液中に排泄する働きをもっている³⁾。本症例でも、 ^{131}I 投与後のシンチグラフィーにより ^{131}I の耳下腺および顎下腺への集積が認められた。 ^{131}I は唾液腺からの排出時、導管部に蓄積するため、唾液中の ^{131}I の濃度は血清中の 50 から 100 倍に及ぶと言われている。濃縮された ^{131}I は経時的に唾液腺実質を破壊する。そのため、 ^{131}I の線量と期間に唾液腺の障害程度は依存するとされ、耳下腺からの唾液流出量は 9,990 MBq で 40 % 減少、18.5 GBq では 50~60% 減少、37 GBq 以上で流出がなくなると言われている³⁾。いずれの唾液腺からも ^{131}I は排出されるが、漿液性細胞の方が粘液性細胞と比べヨードを捉え易いことから、純漿液腺である耳下腺の方が混合腺である顎下腺よりも影響を受け易いと言われている³⁾。また、放射線による直接障害の他に導管の排出障害による梗塞性の唾液腺炎も唾液腺障害の一因と考えられている³⁾。

唾液の減少をきたす要因として種々の要因が挙げられているが、今回の症例では、 ^{131}I 内服療法の副作用として生じた唾液腺障害による口腔乾燥症^{2,3)}と診断した。その理由は、① ^{131}I 投与後のシンチグラフィーで耳下腺および顎下腺にアイソトープの集積像が認められていたこと、② 1 回目の ^{131}I 投与時には口腔乾燥の訴えはなく、3 回目終了後に口腔乾燥症状を認めるようになっており、 ^{131}I 内服治療による唾液腺障害は ^{131}I の線量と期間に依存するという特徴と一致していること、③ 2 回目の ^{131}I 内服療法後の CT 検査画像で、顎下腺に比べ耳下腺で萎縮性変化が疑われており、この所見は ^{131}I による唾液腺の障害は顎下腺より耳下腺に強く障害を受けるとの特徴と一致している。明らかな器質的な変化は認められないが、耳下腺だけでなく、その他の唾液腺についても ^{131}I による障害を受けていることが考えられる。また、本症例では、口腔乾燥の原因となる麻薬性鎮痛薬や大腸刺激下剤が投与されており、これらの薬剤も口腔乾燥の原因となっている可能性は否定できない。シェーグレン症候群に関しては、抗 SSA 抗体、抗 SS-B 抗体がいずれも陰性であり、画像検査で耳下腺のみ萎縮性変化が疑われることから、唾液腺が一様に影響を受けるシェーグレン症候群は否定的であると思われる。

放射線の唾液腺に対する影響は非可逆的であり、効果的な治療法は確立していない⁴⁾。対症療法として唾液腺を強くマッサージすることで、溜まっていた唾液とともに導管内の ^{131}I を押し出すことができ、導管の閉塞が解消できることが期待されている⁴⁾。また、Nahlieli と Nazarian は内視鏡を用いて導管を洗浄し、詰まりと狭窄を解消したと述

べている⁵⁾。本症例でも唾液腺のマッサージを行ったが、開始が ^{131}I 内服療法終了後であり、効果はほとんど得られなかった。ピロカルピン塩酸塩や塩酸セビメリンのような唾液分泌促進剤の使用も、 ^{131}I 内服療法の合併症として生じた唾液腺障害に効果的と報告されている^{6,7)}。自験例においてもピロカルピン塩酸塩の投与により自覚症状として口腔乾燥症状の軽減を認めた。なお、ピロカルピン塩酸塩投与後に効果確認のため唾液量の測定を試みたが、患者の協力が得られず、実際に唾液量が増加したか否かは不明である。現時点では、放射線による唾液腺障害による口腔乾燥に対しては、含嗽などの対症療法、う蝕などの二次疾患の予防およびピロカルピン塩酸塩等による唾液量の増量等を主体とした長期的な対応が必要だと考えられる。

結 語

我々は、 ^{131}I 内服療法が原因と考えられた口腔乾燥症の症例を経験したのでその概要を報告した。 ^{131}I 内服療法を受ける患者では、唾液腺の障害が放射線量に依存して発生する。唾液腺障害は ^{131}I の唾液腺導管内の蓄積によりもたらされることから、治療早期からの唾液腺マッサージや唾液分泌促進剤などによる予防策が必要であろう。

引 用 文 献

- 1) Oriuchi, N., Higuchi, T., et al.: Treatment of cancer with radioiodinated monoclonal antibody. *Biotherapy* 21: 137-144 2007.
- 2) Kumagai, A., Christoph, R., et al.: Childhood thyroid cancers and radio active iodine therapy: Necessity of Precautious Radiation Health Risk Management. *Endocrine Journal* 54: 839-847 2007.
- 3) Louis, M. and Fred, L.: Salivary gland injury resulting from exposure to radioactive iodine: Case Reports. *J Am Dent Assoc* 138: 1582-1587 2007.
- 4) Aframian, D.J., Helcer, M., et al.: Pilocarpine for the treatment of salivary glands' impairment caused by radioiodine therapy for thyroid cancer. *Oral Diseases* 12: 297-300 2006.
- 5) Nahlieli, O. and Nazarian, Y.: Sialadenitis following radioiodine therapy - a new diagnostic and treatment modality. *Oral Dis* 12: 476-479 2006.
- 6) 藤原豊博: 頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善薬塩酸ピロカルピン錠(サラジェン®錠 5 mg)の基礎と臨床. *Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療)* 34: 267-296 2006.
- 7) 丸山和容, 腰原なおみ: 口腔乾燥症状改善薬 塩酸ピロカルピン (サラジェン®錠 5 mg) の薬理学的特徴および臨床試験成績. *Folia Pharmacol Jpn* 127: 399-407 2006.