PVP-¹³¹I分割投与による甲状腺機能 亢進の治療について

順天堂大学医学部第二内科（指導 山川 邦夫教授）

金 井 武 彦

PVP-¹³¹I TREATMENT BY FRACTIONAL INJECTION FOR HYPERTHYROIDISM

Takehiko KANAI

The Second Medical Clinic, Juntendo University, School of Medicine

(Prof. Dr. K. Yamakawa)

概要 甲状腺機能亢進症に対する¹³¹I療法は、最も期待し得る治療法であるが、その投与量について意見が一致しない。すなわち甲状腺重量の決定が体外計測では困難な上に、甲状腺機能は腺腫の大きさと必ずしも平行せず、甲状腺によつて¹³¹Iの感受性に差があるなどの理由による。また¹³¹Iの大量投与は危険な副作用をもたらす恐れもある。甲状腺機能亢進症は他の内分泌臓器にも少なからぬ影響を与えているので、これら諸臓器間の相関々係に¹³¹I大量療法で、急激な不均衡をきたすのは適当でなく、この意味においても著者は分割投与が有効であると考えた。PVPが¹³¹Iの甲状腺への集積をたかめ、有効半減期を延長せしめるという作用を利用し、PVP-¹³¹Iを甲状腺機能亢進症 161例に注射して、その分割投与の治療効果を検討した。すなわち自覚症状は著明に改善され、血圧、BM R, ¹³¹I摂取率、PBI、血清 cholesterol, alkaline phosphatase 心電図などの臨床検査所見も著しい改善をみた。治療は132例（81.9%）に認め、軽快は22例（13.6%）、不変は7例（4.3%）であった。PVP-¹³¹Iの総投与量は5～15mc、平均8mcであつた。

目 次

I. 緒 言	2. 基礎代謝率、甲状腺 ¹³¹ I摂取率
II. 研究対象および研究方法	3. 血清生化学的検査
A. 研究対象	4. 心電図
B. 研究方法	5. 総合成績
III. 成 績	IV. 考 案
A. 検査項目	V. 結 論
B. 治療成績	VI. 文 献
1. 臨床症状	

I. 緒 言

甲状腺機能の診断および甲状腺機能亢進症の治療に、放射性ヨード¹³¹Iが応用されて以来、甲状腺にかんする研究は著しく発展してきた。1942年 Hamiltonは初めて多量の放射性ヨードが動物の甲状腺組織を破壊するが、少量では影響が極めて少

ないことを認めた。その後、Hamilton (1942), Hertz & Roberts¹⁾ (1946) により、臨床的応用の検討がなされた。さらに¹³¹Iを用いた甲状腺機能の動的な解析が進められてきたが、なお未開拓の分野も多く、その投与量の問題についても、幾多の議論のあるところである。

近年、甲状腺機能亢進症に対する放射性ヨード¹³¹I療法は、その効果の優れた点から、従来の手術療法に代り代表的治療法となつてきた。放射性ヨード（以下¹³¹Iと略す）の投与量については、甲状腺重量を基にした諸種の計算式が考えられているが、甲状腺重量を体外から触診で測定することは極めて困難で、しかも、有効線量も甲状腺により感受性に差のあること、甲状腺の¹³¹I集積停滞時間が、¹³¹I摂取率と治療量で著しく異なる点などから決定が困難である。また、比較的若年者に多いこの疾患に対して、¹³¹Iを大量に用いることは、機能低下症のみならず、発癌や白血病発症の危険性、さらには遺伝子への影響など、思わざる障害の発生も予想されるので、必要にして十分な最少量を用いて治療されねばならない。そのためには、投与された¹³¹Iが出来得る限り甲状腺内に局限し、しかも一定期間蓄積され、甲状腺機能を正常化することが望ましい。従つて薬効に対して本質的な変化を与えることなく、¹³¹Iの摂取率を高め、放出を遅延せしめる物質を併用するならば、比較的少量の¹³¹Iによつて治療効果が期待出来る。長利²⁾ (1962) は、reserpinが甲状腺¹³¹Iの有効半減期を延長させることを認めたが、先に岩田³⁾ (1957) はpolyvinylpyrrolidone（以下PVP）がヨードと定量的に結合し、ヨード定量の一方法とされていることを応用し、¹³¹IにPVPを加えて、depot化したものを投与し、実験的に甲状腺¹³¹I集積率の増加を証明した。すなわち、¹³¹Iを20% PVPで溶解し、これをモルモットの腹腔内に注入する時、48時間後において甲状腺1g当りの¹³¹I集積率は、¹³¹I単独投与の対照に比し2倍の集積を示した。また24時間後における尿中への¹³¹I排泄は対照に比し抑制をみた。これはモルモットの後肢に筋肉注射した場合にも同様の結果が得られ、甲状腺の¹³¹I集積率は単独投与の1.5倍、尿中排泄は3/4にとどまつた。

こゝに著者は岩田の基礎実験を基にして、甲状腺機能亢進症に対してPVP-¹³¹Iを投与し、その臨床的効果を比較検討したので、現在迄の治療成績

につき報告する。

II. 研究対象および研究方法

A. 研究対象

当教室において、昭和32年より昭和38年にわたる、過去7年間に治療した甲状腺機能亢進症患者のうち、PVP-¹³¹I治療を行なつた161例について、その治療成績を検討した。

内訳はびまん性甲状腺腫150例、結節性甲状腺腫11例で、何れも機能亢進を有する症例である。性別では女子はびまん性115例、結節性10例、男子はびまん性35例、結節性1例である。年齢は10代が3例、20代51例、30代45例、40代50例、50代11例、60代1例である。

B. 研究方法

臨床所見より甲状腺機能亢進症と診断した症例に、1回1mcのPVP-¹³¹Iを上腕三角筋に注射し、毎月検査を行なつて経過を観察し、必要に応じて追加投与した。

投与量は総計3mcから15mcに及ぶが、6mc以下の例が70%以上を占める。PVP-¹³¹Iは20% PVPに¹³¹Iを溶解して作成した。

全症例中、既往に何らかの治療を受けた事のある症例は10例で、抗甲状腺薬は6例、ルゴール1

第1表. 症例の性別・年齢

	10代	20	30	40	50	60	計
女性	3	40	34	31	6	1	115
男性		11	7	14	3		35
計	3	51	45	50	11	1	161

第2表. 投与量

mc	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	計
女性	22	32	13	9	4	10	6	9	4	2	2	1	1	115
男性	3	2	1	2	1						1			10
計	4	10	8	8	2	1		1					1	35
計	24	44	22	20	7	11	6	10	4	2	3	1	2	161

第3表. 既往の治療

	なし	抗甲状腺剤	手術	X線照射
びまん性	141	5	1	2
結節性	10	1		
計	151	6	1	2

例, 外科手術1例, X線照射2例である。

III. 成績

A. 検査項目

PVP-¹³¹Iによる治療効果の判定は, つぎの諸検査の成績にもとづいて行なった。

1. 臨床症状

2. a) 基礎代謝率 (BMR)

Sanborn型 metabolatorにて測定した。

b) 甲状腺¹³¹I摂取率

¹³¹I 100 μ cを単独に上腕三角筋に注射し, 2時間後および24時間後に, 科研製scintillation counterにより甲状腺, 下腿筋, standard backgroundのそれぞれの放射能を測定して, 次式により計算した。

甲状腺¹³¹I摂取率 (%)

$$= \frac{\text{甲状腺cpm} - \text{background cpm}}{\text{standard cpm} - \text{background cpm}} \times 100$$

3. 血清生化学的検査

蛋白結合ヨード (PBI)

総cholesterol

alkaline phosphatase

4. 心電図

B. 治療成績

前項の臨床症状および諸検査成績において, 甲状腺機能亢進症の所見の全く消失したものを治癒とし, 改善は認められるも, なお症状の残存しているものを軽快, 治療による効果の全くみられなかった例を不変とした。

1. 臨床症状

a) 自覚症状

自覚症状は甲状腺腫が最も多く, 161例中91.9%, ついで心悸亢進72.6%, 多汗66.7%, 眼球突出65.2%, 体重減少59.6%, 手指振顫49.6%, 倦怠感31.6%, 無月経19.2%, 精神不安20.5%, 喉

第1図. 自覚症状

第4表. 発病より治療迄の期間

	びまん性					結節性					計
	1年未満	1-2年	2-3年	3-5年	5年以上	1年未満	1-2年	2-3年	3-5年	5年以上	
治癒	72	24	12	11	8	3		1	1		132
軽快	7	6	4	1	2			1		1	22
不変		1			2		2	2			7

頭の圧迫感16.7%, 発熱 6.2%, 頑固な下痢 3.1%, 下腿浮腫および四肢麻痺 2.4%, 嚔声 1.2%の順に認め, 心不全による腹水が1例 0.6%にみられた。

これら諸症状の改善状態は, 症状の消失ないし軽減したものが, 甲状腺腫については83.1%, 心悸亢進89.7%, 多汗88.0%, 眼球突出70.4%, 体重減少88.5%, 手指振顫90.0%, 倦怠感98.0%, 無月経48.4%, 精神不安69.6%, 喉頭圧迫感81.5%, 下痢60.0%に認められ, 発熱および下腿浮腫, 四肢麻痺, 腹水, 嚔声は全例に消失ないし改善がみられた。なお不妊を訴えた症例が15例あったが, 加療後数年を経て, 5例が正常児を分娩した。

b) 罹病期間

罹病期間は1年未満の例から, 5年以上にわたる各期間に及んでいるが, 特に1年以内に治療を受ける症例が多く, 全体の約半数を占める。その治療成績は, びまん性では罹病期間が1年未満の症例79例のうち, 72例が治癒し, 軽快は7例に認められ, 不変例はなかった。1年から2年の症例

第5表. 治療成績 体重

年齢	びまん性										合	結節性										合				
	10代		20		30		40		50			60		計	10代		20		30		40		50		60	
	治癒	不癒	治癒	不癒	治癒	不癒	治癒	不癒	治癒	不癒	治癒	不癒	治癒		不癒	治癒	不癒	治癒	不癒	治癒	不癒	治癒	不癒	治癒	不癒	計
65					1		3					5								1					0	
60			2	4	1		2					9								1					1	
55	1	1	6		1	3	1	1	2			19								1					1	
50			5	8	3	9	8	5		1		40				1		1							2	
45	1	3	11	3	8	1	6	9	3	1	1	47			1	2	1	1				1			6	
40			2	5	1	2	4	1	3		2	20										1			1	
35	1		2	1	1	2		2		1		10													0	
合計	1	2	0	15	35	1	12	27	18	24	3	6	0	0	1	0	0	0	0	2	2	0	1	4	0	0

は31例中24例が治癒し、6例が軽快、不変が1例であつた。2年ないし3年の例は16例中12例が治癒し、4例が軽快した。3年から5年の症例では12例の中11例が治癒、1例が軽快し、5年以上の症例は12例中8例が治癒、軽快と不変例がおおの2例に認められた。結節性では罹病期間が1年未満のものは3例全例治癒したが、1ないし2年では治癒例なく、不変のみ2例で、2年から3年の例は4例で、治癒および軽快が各1例、不変が2例であつた。3年以上5年の症例1例は治癒し、5年以上の1例は軽快した。

c) 体重

治療前の体重は40kg以下のもの10例、40～45kgのもの21例、45～50kg53例、50～55kg42例、55～60kg20例、60～65kg10例、60kg以上5例である。これらの治療後の変化をみると、体重の増加が5kg以上のものは、女性37例、男性15例で合計52例、32.3%、不変あるいは増加が5kg以内のもの103例、63.9%、減少は6例、3.7%であつた。

年齢別には、5kg以上体重の増加したものは10代が3例中1例、20代51例中15例、30代45例中14例、40代50例中19例、50代11例中3例と著しい差はない。体重減少の例は40代に3例、30代に2例、20代に1例認められた。

d) 脈拍および血圧

脈拍については、毎分100以上の頻脈が55例に認められ、80～100のものは84例、80以下60のものは22例であつたが、治療後は100以上のものは15例に減少、80～100の例は46例となつた。なお毎分60以下の徐脈は、治療前の症例には見られなかつたが、治療後4例に認めた。

第6表. 治療成績 脈

年齢 性別	10代		20代		30代		40代		50代		60代		合計	
	正常化 不変	悪化	正常化 不変	悪化	正常化 不変	悪化	正常化 不変	悪化	正常化 不変	悪化	正常化 不変	悪化		
びまん性	120			4	2	1	5		2	2	1			17
	100			7	4		6	3		12		1		34
	80	3		11	13	2	9	11	11	13	2	3	2	80
	60				6	1		6	1		3		1	19
結節性	120													0
	100					1			2		1			4
	80						3				1			4
	60								2	1				3

甲状腺機能亢進症においては、収縮期圧の上昇および拡張期圧の低下、従つて脈差の大なることが特徴とされているが、全症例のうち、収縮期圧150mmHg以上の高血圧は35例あり、30才以下の症例は14例であつた。拡張期圧60～30mmHgのものは31例、30mmHg以下のものは11例に認められた。収縮期圧が正常範囲にある例は117例(76.4%)で、拡張期圧が正常範囲の例は100例(60.4%)と、拡張期圧の低い傾向がみられた。なお、著しく血圧の高い症例には、*rauwolfia serpentina* 薬、phenobarbitalを併用した。治療後において収縮期圧が正常のものは86.3%、拡張期圧が正常の例は83.8%となつた。拡張期圧(Swan氏第5点)0mmHgの症例が10例あつたが、治療後には認められなくなつた。また正常の収縮期圧を示しながら治療後150mmHg以上の高血圧を来した例が20代で3例認められ、正常の拡張期圧から治療後30mmHg以下に低下した例も20代に2例認められた。

2. BMR, 甲状腺¹³¹I摂取率

86例についてBMRを測定したが、治療前に測

第7表. 治療成績 血圧

項目	結 節 性												合 計	び ま ん 性												合 計		
	10代		20代		30代		40代		50代		60代			10代		20代		30代		40代		50代		60代				
	不変	変化	不変	変化	不変	変化	不変	変化	不変	変化	不変	変化		不変	変化	不変	変化	不変	変化	不変	変化	不変	変化	不変	変化			
収縮期血圧	150								1									4	2	4	4	8	9	2	1			34
拡張期血圧	100								1	3		1	1					7	33	3	7	26	3	23		5	1	110
																			2		1	1	2					6
拡張期血圧	90								1									3	3	3		2	3		1			15
	60										4		2						18		29		35					82
	30																		12	4	2	8	2	3				31
																			6	2	1		2					11

定値が+20%以上の高値のものは75例、(87.2%)で、年齢は10代2例、20代32例、30代14例、40代19例、50代4例、60代1例であった。治療後正常範囲となった症例は56例で、19例が依然高値にとどまった。年齢的には著明な差はないが、20代で治療後もなお高値を示す例がやゝ多く、1例ではあるが上昇した例がみられた。投与量については、3mcで正常化したものは9例中7例に認め、4mcでは9例中8例、5mcでは6例中3例、6mcでは16例中13例、7mcでは3例中2例、8mcでは6例中3例、9mcでは全例が正常範囲となったが、10mc以上の投与量を要した例では、18例中14例が正常範囲となるにとどまった。

甲状腺¹³¹I摂取率は、149例のうち結節性の3例を除き、全例が40%以上の高値であった。治療後正常範囲となったものは126例、84.5%で、びまん性では10代が全例2例、20代は51例中40例、30代は39例中36例、40代は38例中34例、50代は8例中5例、60代は1例が正常範囲となった。結節性では高値を示した7例は、30代3例、40代3

第8表. 治療成績 BMR

収縮期血圧	10代		20代		30代		40代		50代		60代		合計
	正常化	悪化	正常化	悪化	正常化	悪化	正常化	悪化	正常化	悪化	正常化	悪化	
150	2	23	8	10	4	15	4	3	1				72
100		2		5		2		2					9
90				1		1		2					3
80													2
70													
60													
50													
40													
30													
20													
10													
0													

拡張期血圧	3mc		4		5		6		7		8		9		10mc	
	正常化	悪化	正常化	悪化	正常化	悪化	正常化	悪化	正常化	悪化	正常化	悪化	正常化	悪化	正常化	悪化
72	8	1	3	2	13	3	2	1	3	3	5	14	4			
70		2	1													
60																
50																
40																
30																
20																
10																
0																

第9表. 治療成績 甲状腺¹³¹I uptake

甲状腺 ¹³¹ I uptake	結 節 性												合計	び ま ん 性												合計		
	10代	20代	30代	40代	50代	60代	計	10代	20代	30代	40代	50代		60代	計													
収縮期血圧	150						2							139														0
	100						40	10	1	36	3	34	4	5	3	1												7
																												3
拡張期血圧	90																											
	60																											
	30																											

例、50代1例であつたが、治療後30代および40代が各2例、50代が1例正常値となつた。

総投与量別にみると、正常値となつた症例は3mcでは27例中23例、4mcでは42例中32例、5mcでは19例中14例、6mcでは19例中15例、7mcでは7例全例、8mcでは10例中8例、9mcで5例全例、10mcでは22例全例が正常値となつた。

3. 血清生化学的検査

PBI 20例中治療前8γ/dl以上の高値を示したものが16例あつたが、治療後には2例となつた。

血清総cholesterol 受診時に血清総cholesterol値が150mg/dl以下の低値を示した症例は、160例中76例、47.2%に認められ、100mg/dl以下のものは13例であつた。しかし血清総cholesterol値の性別、年齢による差はみられず、症状の程度とも一致をみなかつた。治療後血清総cholesterol値が

150mg/dl以下の例は49例、30.4%に減少し、100mg/dl以下のものは3例となつた。年齢的には不変の例は若年者に多く、40代50代になるに従つて正常化する症例が増加する傾向を認めた。総投

第2図. PBI

第10表. 治療成績 血清総cholesterol

年齢 性別	症例 数	10代		20		30		40		50		60		合計
		正常化	悪化	正常化	悪化	正常化	悪化	正常化	悪化	正常化	悪化	正常化	悪化	
びまん性	150	1		19		11	1	16		4				52
	100	1	1	17	10	11	6	12	6	4				68
				1	4	1		1		1				8
結節性	150							1		1				2
	100							1						1
														0

年齢 性別	症例 数	3 mc		4		5		6		7		8		9		10 mc	
		正常化	悪化	正常化	悪化	正常化	悪化	正常化	悪化	正常化	悪化	正常化	悪化	正常化	悪化	正常化	悪化
びまん性	150	9	6	3	7	6	1	10	2	3		3		1		11	3
	100			2	1			2	1			1					
結節性	150																
	100							1									

与量と正常化の関係をみると、3 mcでは15例中9例、4 mcでは12例中3例、5 mcでは8例中7例、6 mcでは16例中12例、7 mcでは3例全例、8 mcでは4例中3例、10 mc以上の投与例では14例中11例が正常範囲となった。全体として、5 mc以上の投与例において、それ以下の投与量の症例に比し、正常化するものが多い傾向がみられた。また、cholesterol値とBMRの間には相関がうかがわれたが、甲状腺¹³¹I摂取率との間には相関を認めなかった。

血清alkaline phosphatase 132例について検討した。初診時 4.0単位以上の高値を示したものは50例、37.8%に認められた。男性に高値が多く、年齢的には差がなかった。甲状腺¹³¹I摂取率と血清alkaline phosphataseの間には相関がみられた。

第3図. BMRとcholesterol

第4図. ¹³¹I摂取率とcholesterol

第11表. 治療成績alkaline phosphatase

年齢 性別	症例 数	10代		20代		30代		40代		50代		60代		合計
		正常化	悪化	正常化	悪化	正常化	悪化	正常化	悪化	正常化	悪化	正常化	悪化	
4u	女			10	3	7	2	5	4	3				34
	男			5	2	1		2	5	1				16
		1		26	1	17		19	2	3				69
4u	女			2	2	3		4		2				13
	男													

年齢 性別	症例 数	3 mc		4 mc		5 mc		6 mc		7 mc		8 mc		9 mc		10 mc以上	
		正常化	悪化	正常化	悪化	正常化	悪化	正常化	悪化	正常化	悪化	正常化	悪化	正常化	悪化	正常化	悪化
4u	女	1		4	1	2	1	4	1	1		2	2	1	1	8	6
	男	1		3		1		3	3	1		1					1

治療後なお 4.0単位以上を示した症例は18.9%となり、若年者ほど正常化する傾向がみられたが、投与量による差はなかった。

4. 心電図

前述の症例 161例を含む、甲状腺機能亢進症患者 320例について検討した。心電図の異常は41.0%に認め、そのうち刺激生成異常は洞性頻脈33.4%、上室性期外収縮 1.2%、心室性期外収縮 0.3%、心房細動 1.8%を認めた。

刺激伝導異常ではP-Q時間の延長 5.6%、P-Q時間の短縮 1.8%、房室ブロック 1.2%、ST-T

第5図. 甲状腺¹³¹I摂取率とalkaline phosphatase

第12表. 治療前後の心電図の変化

	治療前		治療後	
	例数	%	例数	%
正常律動	189	58.9	302	90.6
刺激生成異常				
洞性頻脈	107	33.3	12	3.6
上室性期外収縮	4	1.2	1	0.3
心室性期外収縮	1	0.3	0	0
心房細動	6	1.8	1	0.3
刺激伝導異常				
P-Q延長	18	5.4	6	1.8
P-Q短縮	6	1.8	1	0.3
房室ブロック	4	1.2	2	0.6
心筋障害	11	7.4	8	2.4
電気軸変化 (治療後)				
右寄り		25.0%		
左寄り		12.5		
不変		62.5		

変化著明で心筋障害を思わせるもの 3.4%がみられた。これらの治療後の改善をみると、正常律動が90%となり、洞性頻脈は 3.6%に減少、上室性期外収縮は 0.3%となり、心室性期外収縮は消失した。心房細動は治療中に発生した例もあるが、初診時に認められ、治療により消失した一過性のものが多く、不変例は2例であつた。またP-Q間隔も正常化した例が多く、心筋障害のみられた症例中にも、僅かながら正常所見に復した例がみられた。

10例に右心カテテル検査を試みた。out putは可成り高いが、肺小動脈抵抗は正常の例が多く、肺動脈圧の軽度上昇、動静脈酸素較差の軽度低下を認めた。

心電図と他の諸因子の関係をみると、RR間隔と甲状腺¹³¹I摂取率の間においては摂取率の高い

第13表. 右心カテテル所見

	機能亢進症 (10例)	機能低下症 (6例)
O ₂ 消費量 ^{ml} /min	339.1	164.5
AV酸素較差	3.85	5.32
Output ^l /min	9.8	3.57
右室圧 ^{mmHg}	242	130
肺動脈圧 ^{mmHg}	228	157
循環時間 ^{sec}	7.7	14.3
O ₂ 飽和度%	98.4	97.2

第14表. 総合成績

性別		結 節 性					び ま ん 性						合 計		
		10	20	30	40	50	計	10	20	30	40	50	60	計	
女性	治癒		3	2		5	3	32	31	30	5	1	102	107	
	軽快					1	1	8	2	1	1		12	13	
	不変			1	2	1	4		1				1	5	
	計	0	0	4	4	2	10	3	40	34	31	6	1	115	125
男性	治癒						0	5	7	11	2		25	25	
	軽快				1	1	4			3	1		8	9	
	不変						0	2					2	2	
	計	0	0	0	1	0	1	0	11	7	14	3	0	35	36
合 計		0	0	4	5	2	11	3	51	41	45	9	1	150	

ものはRRが0.83''以下の頻脈が多く、RRとBMRとの間にも相関が認められた。電気軸偏位を心電図上より求めると、左偏位がやゝ多く、左室肥大を推定させるが、治療後右方に向うもの25.0%で、左方に向うもの12.5%で、不変は62.5%に認められた。胸部第5誘導のT/R比には著明な変化がみられなかつた。またQTに異常を認めた例はなく、BMRとQT時間およびBMRとP-Q時間には相関はなかつた。QT比は心筋障害を表わす一指標と考えられているが、30%が1.1以上の高値を示し、治療後にはそれが10%に減少した。QT比と血清cholesterol値の間には相関がみられた。

5. 総合成績

治療成績はつぎの通りである。すなわち治癒した症例はびまん性甲状腺腫で150例中 127例、84.6%、軽快は20例、12.7%で、不変は3例、2.0%であつた。機能亢進を有する結節性甲状腺腫では11例中5例が治癒し、2例が軽快したが、4例は全く不変であつた。年齢別にみると、10代のものは全例治癒し、20代は37例治癒、12例軽快、不変2例で、30代では治癒41例、軽快2例、不変2

第6図. 心電図の変化

第7図. R-R間隔と甲状腺¹³¹I uptake (24時間)

第8図. R-R間隔とBMR

第9図. 電気軸

第10図. EKGとBMR

第11図. Q-T ratio

例であつた。40代では43例が治癒し、軽快は5例、不変2例、50代では7例が治癒、3例が軽快、1例が不変であつた。60代は1例のみであるが治癒傾向を示した。PVP ^{131}I 治療によるも不変であつ

第12図. QT ratioとcholesterol

第15表. 治療の経過

	びまん性				結節性				計
	半年後	1年後	2年後	3年後	半年後	1年後	2年後	3年後	
治癒	25	55	27	20					127 (84.6%)
軽快	6	14							20 (12.7%)
不変		3							3 (2.7%)
機能低下									0
計									5 (45.5%)
									132 (81.9%)
									22 (18.1%)
									7 (4.3%)
									0

たびまん性3例、結節性4例には甲状腺摘出術を行なった。

IV. 考 案

内分泌性疾患はいずれかの内分泌臓器が主役となつて、機能亢進あるいは機能低下症の病態を呈するものである。近年、下垂体を中心として、各内分泌臓器が相互に関連を有し、主役を演ずる臓器の治療のみでは、発病前の状態にまで全治せしめることが困難であることが認められるに至つた。甲状腺機能亢進症は、間脳-下垂体-甲状腺系の複雑な症候群という考え方から、最近では甲状腺刺激物質Long Acting Thyroid Stimulator (LATS) が主因とする説が有力となつてきたが、他の内分泌臓器にも少なからぬ影響を与えている。甲状腺機能亢進症が女性に多いことは卵巣との相関を推定させ、月経停止、流産、不妊をみること、甲状腺機能の正常化に伴つて妊娠する症例の増すことも、これを裏書きするものである。このように甲状腺機能亢進症は、成因を甲状腺以外に有し、さらに諸変化が甲状腺のみにとどまらず、他

の臓器にも及んでいる。このため、原因療法が発見されていない現在は、甲状腺に主なる目的をおいた治療が試みられている。

抗甲状腺薬は甲状腺機能亢進症状を早期に改善するが、甲状腺機能のみを急速に正常化することは、間脳-下垂体-甲状腺系およびその他諸臓器の関連々係に、急激な不均衡を惹起することになり、また、抗甲状腺薬の有するgoitrogenic factorも併せて考えると、余り急速な治療効果を望むのは好ましくない。同様に大量の¹³¹I投与、甲状腺切除等により、急激に機能低下をはかるのも適当ではない。

1950年、Bigelowらが組織の代謝を低下せしめる目的で、低体温法を導入して以来、種々の分野でこれが広く応用されるに至ったが、甲状腺機能亢進症においても、本法が用いられて効果をあげている。また、甲状腺手術にも低体温麻酔が、手術侵襲による生体の影響を軽減せしめ、クリーゼを防止する目的で利用されている。

甲状腺機能亢進症患者に対して、現在最も期待される治療法である、放射性ヨード¹³¹I療法は、Hamilton (1942), Hertz & Roberts¹⁾ (1946) 以来広く行なわれるようになったが、その投与量は一般に甲状腺重量を触診によつて推定し、その重量当りの¹³¹I量(μ c)で求める方法や、重量当りの照射線量(Rad)で求める方法等があり、それぞれ80~200 μ c/g, 4000~10,000rad/gである。しかし、甲状腺重量は推定が困難な上に、甲状腺機能は腺腫の大きさと必ずしも平行せず、甲状腺の¹³¹I感受性が年令、甲状腺組織像により異なり、有効半減期にも個人差があり、tracer量と治療量では甲状腺への集積率に差がある。このような方法で行なわれる¹³¹I大量療法は、かえつて機能低下をもたらす危惧もあり、さらに発癌や白血病の危険、遺伝子への影響なども見逃すことが出来ない。この予防のため、投与された¹³¹Iが出来る限り甲状腺内に局限し、しかも一定期間蓄積され、甲状腺機能を正常化することが望ましい。

また甲状腺機能亢進症患者において、検査の目

的で用いたtracer量の¹³¹Iで、著明に症状の緩解する例はしばしば経験されるところである。こゝに著者は、先に岩田²⁾ (1957)が行なつた基礎実験、すなわち、PVPを¹³¹Iに加えて¹³¹Iの甲状腺への集積をたかめ、有効半減期を延長せしめ得た結果を臨床的に用いて、効果を比較検討した。

甲状腺と他臓器間の急激な不均衡を惹起せぬよう、緩徐な効果を得るため、PVP-¹³¹I 1 mcを上腕三角筋に筋肉注射し、4週間毎に検査しつつ追加治療した。

甲状腺機能亢進症患者 161例について、治療前後の自覚症状、体重、脈拍、BMR、甲状腺³¹I摂取率、PBI、血清総cholesterol、alkaline phosphatase、EKGの変化につき検討を加え、十分な治療効果を得ることを認めた。

臨床症状：自覚的に体重減少を訴えたものは症例の59.6%あつたが、治療後5 kg以上の体重増加を30.4%、5 kg以内の増加を40.0%に認めた。一般に体重増加は治療の早期に、他の諸症状の改善に先立つて現われる傾向が認められた。頻脈は34%に認めたが、治療により正常化する例が多く、治療後もなおみられた症例は9.3%にとどまつた。

BMR 86例中75例、87.2%が高値であつたが、治療後22.9%に減少した。その正常化には年令的な相違はみられず、投与量とも相関は認められなかつた。

甲状腺¹³¹I摂取率結節性の3例を除いていずれも40%以上の高値を示したが、治療後は23例、15.4%を残して正常範囲となつた。改善の程度は年令、投与量による差が認められず、症状の程度によると思われた。

血清総cholesterol、甲状腺機能亢進症において、血清総cholesterol値が低下することは以前から知られており、Rosenmann⁴⁾ (1952)らはcholesterolの吸収、生成がともに増加するが、胆汁内への排泄がそれ以上に増すため起こると述べている。血清cholesterol値は年令、食餌などによつて差があり、必ずしも甲状腺機能を反映しないが、著者

の症例では血清総cholesterol値が150mg/dl以下の例は84例、52.1%とかなり低値を示すものが多い。甲状腺機能の回復とともに、正常値となる例が58.3%に認められるが、症状の程度とcholesterol値は必ずしも一致せず、BMRとの間には僅かな相関をみるが、甲状腺¹³¹I摂取率との間には相関を認めない。

Alkaline phosphatase甲状腺機能亢進症患者にみられる肝機能障害について、Beaver (1933) らは剖検で肝に90%以上中心性壊死や肝萎縮、肝硬変などの変化をみると述べ、Cameron (1935) も可成り高率に肝硬変を認めている。しかし、甲状腺機能亢進症によつて死亡する例のまれな最近では、肝にそれ程著明な変化を認めた報告はなく、Movitt⁵⁾ (1953) はほとんど変化なしと述べ、Piper (1947) やShaffer (1940) らは脂肪浸潤を認めるのみと述べている。

甲状腺機能亢進症の際の肝障害は、甲状腺ホルモンによる直接作用というよりはむしろ、代謝亢進による肝の栄養障害ないしは肝内循環の異常によると考えられており、その程度は機能亢進が著しい程、罹病期間が長い程著明であるとされている。

肝機能検査では亀田⁶⁾ (1963) はA/Gの低下、ZnSO₄試験の上昇を認めているが、甲状腺機能亢進の程度とは必ずしも相関を認めない。BSP、黄疸指数も変化なしと述べている。三宅⁷⁾ (1963) もS-GOT、S-GPTは正常範囲であつたと報告している。著者の症例でも肝機能障害を認めた症例は僅かであつた。Drill⁸⁾ (1943) らは甲状腺機能亢進状態のイスで、alkaline phosphatase値の上昇をみているが、著者の症例では血清alkaline phosphatase値が4.0単位以上の高値のものは31%にみられ、甲状腺機能の改善とともに正常値に近づく例が多く認められた。また甲状腺¹³¹I摂取率との間に相関がみられた。

心電図甲状腺機能亢進症においては、循環障害が初期の病像を呈することが多く、多彩な異常が報告されている。著者も前述の症例を含む約300

例について、¹³¹I治療前後の心電図変化と、若干の右心カテーテル所見を検討した。三宅⁹⁾ (1960) によれば、甲状腺機能亢進症において異常心電図の発現する頻度は、73例中53例、72.7%で、血清cholesterol値の低いものほど頻度が高いという。諸家の報告をみると、甲状腺機能亢進症にみられる心電図変化は洞性頻脈が最も多く、Gordan (1944), White (1952), 五十嵐¹⁰⁾ (1957), 三宅⁹⁾ (1960), 柚木¹¹⁾ (1962) らは50~80%にこれを認めている。ついで心房細動が多く、Gordan (1944), 片倉¹²⁾ (1957), 五十嵐¹⁰⁾ (1957) は9~15%に、三宅⁹⁾ (1960) は17%, Jervell (1952) は20%, 木村 (1958) は6~8%にみられると述べている。Griswold¹³⁾ (1949) は心不全を伴つた甲状腺機能亢進症患者の65%に心房細動が認められたという。その他房室ブロック、WPW等も報告されている。PQ時間はHoffmann¹⁴⁾ (1960) が8.9%に延長を、三宅⁹⁾ (1960) は1.9%に短縮を認めているが、Sandler¹⁵⁾ (1959) は変化がみられないと報告している。ST-Tの変化については、Hoffmann¹⁴⁾ (1960) は22.7%にST上昇、T増高を認め、Sherf (1946) はST下降とTの増高を、Schlesinger¹⁶⁾ (1958) もRおよびTの増高を、Gordan (1944) は19.1%にTの増高を認めており、五十嵐¹⁰⁾ (1957) はTの増高を10%に、T平低および陰性、ST低下の心筋障害を48%に認めたと述べている。三宅⁹⁾ (1960) は20.2%に冠不全を認めている。その他、Griswold¹³⁾ (1949) はPの幅、高さの変化を、Hoffmann¹⁴⁾ (1960) はQTの短縮をみている。

著者の症例では異常心電図を認めたものは41%で、とくに洞性頻脈が多く33.4%、PQ延長がそれにつぎ、以下ST-Tの変化、心房細動、PQ短縮の順であつた。

心電図と他の諸因子の関係を検討すると、RR間隔と甲状腺¹³¹I摂取率およびBMRとの間には相関が認められ、QT時間およびPQ時間をBMRの間には相関はなかつた。心筋障害を示すQT比が高い例はかなり高率に、30%に認められに

が、これと血清cholesterol値との間には相関がみられた。

甲状腺機能亢進症の右心カテーテル所見について久代¹⁷⁾ (1956) は心拍出量および酸素消費量の増加と、肺動脈圧の軽度上昇、動静脈血酸素較差の低下を認め、肺血管抵抗には変化をみないと述べている。著者の症例においても同様の所見を認めたが、肺小動脈圧抵抗は正常のものが多く、右心圧の増強もみられなかつた。

V. 結 論

1) 甲状腺機能亢進症に対する¹³¹I療法は、現在最も期待される治療法であるが、その投与量について確定的なものはない。

2) ¹³¹I大量療法は速かに甲状腺機能の改善をもたらすが、他臓器間との不均衡、危険な副作用が考えられ、少量の分割投与が好ましい。

3) PVPが¹³¹Iの甲状腺への集積を高め、有効半減期を延長せしめることを利用し、PVP-¹³¹Iを臨床的に用いた。

4) 甲状腺機能亢進症患者 161例について、PVP-¹³¹I治療前後の臨床症状、検査成績を検討した。自覚症状は無月経、下痢、精神不安を除き著しい改善をみた。体重は32.3%に5 kg以上の増加を認めた。頻脈は34.0%から9.3%に減少、血圧も脈差の正常化する傾向がみられた。BMRは高値のもの87.2%が22.9%となり、甲状腺¹³¹I摂取率は84.5%が正常化した。

5) PBIは高値を示すものが16例から2例に減少、血清総cholesterolが低値のものは76例から49例になり、alkaline phosphataseが高値の症例は37.8%に認めたが、治療後18.9%となつた。

6) 心電図上異常所見を有する症例は41%であつたが、治療後には10%に認めるのみとなつた。

7) 以上、びまん性甲状腺腫を有する150例では、PVP-¹³¹I治療により128例、85.3%が治癒し、従来のSeed & Jaffe¹⁸⁾ (1953) らの80%に劣らぬ優れた成績を得た。

8) 治癒迄に要する期間は2～3年とやゝ長期を要する例もあるが、半年ないし1年で治癒する例が63%を占めた。

9) PVP-¹³¹Iはその総投与量3 mcから15mcを

要したが、平均5.8mcで、従来の諸家の報告に比し遙かに少ない量である。

文 献

- 1) Hertz, S., & Robsert, A.: Radioactive iodine in the study of thyroid physiology. J.A.M.A. 131: 81, 1946. — 2) 長利清弘: 甲状腺¹³¹Iの有効半減期に及ぼす2・3薬剤投与の影響. 東北医学雑誌, 65: 3, 276, 1962. — 3) 岩田竜三郎: 薬剤効果の延長にかんする研究 (PVP使用による動物実験, 臨床実験およびその機序について). 日本内科学会雑誌, 46: 9, 1020, 1957. — 4) Rosenmann, R.H. et al.: The effect of cholesterol various hormones upon the hepatic synthesis of cholesterol in rats. Endocrinology, 51: 142, 1952. — 5) Movitt, E.R., Gerstl, B., & Davis, A.E.: Needle liver biopsy in thyrotoxicosis. Arch. Intern. Med. 91: 729, 1953. — 6) 亀田治男ら: 甲状腺機能亢進症の肝病変. 日本医事新報, 2043: 16, 1963. — 7) 三宅儀ら: 甲状腺機能亢進症の肝障害. 最新医学, 18: 12, 2769, 1963. — 8) Drill, V.A., & Shaffer, C.B.: Serum cholesterol, alkaline phosphatase and bromsulphalein retention in experimental hyperthyroidism. Gastroenterology, 1: 308, 1943. — 9) 三宅儀ら: 甲状腺疾患と循環器. 最新医学, 15: 11, 215, 1960. — 10) 五十嵐亮一: 甲状腺機能亢進症並に低下症の心電図. 新潟医学会雑誌, 71: 9, 948, 1957. — 11) 柚木宏: ¹³¹I治療による甲状腺機能亢進症の心電図所見. 日本循環器病学会雑誌, 26: 569, 1962. — 12) 片倉主満: 甲状腺機能亢進症に於ける循環器症状の統計的観察. 日本循環器病学会雑誌, 20: 10, 600, 1957. — 13) Griswold, D., & Keating, J.H.: Cardiac dysfunction in hyperthyroidism. Amer. Heart, J. 38: 813, 1949. — 14) Hoffmann, I., & Lowrey, R. D.: The electrocardiogram in thyrotoxicosis. Amer. J. Cardiol. 6: 893, 1960. — 15) Sandler, G.: The effect of thyrotoxicosis on the electrocardiogram. Brit. Heart, J. 21: 111, 1959. — 16) Schlesinger, P., & Benchimol, A.B.: The pure form of thyrotoxic heart disease, a clinical and pathological study. Amer. J. Cardiol. 2: 430, 1958. — 17) 久代登喜男: 甲状腺機能亢進症, 低下症の内分泌機能及び心肺機能に関する知見. ホルモンと臨床, 4: 2, 106, 1956. — 18) Seed, L., & Laffe, B.: Result of treatment of toxic goiter with radioactive iodine. J. clin. Endocr. 13: 107, 1953. — 19) 山川邦夫, 内藤聖二, 金井武彦ら: 甲状腺機能亢進症の心肺動態について. 日本内分泌学会雑誌, 37: 2, 143, 1961. — 20) 山川邦夫, 北村和夫, 金井武彦ら: 甲状腺機能異常と循環系の変化. 日本循環器病学会雑誌, 24: 6, 674, 1960.