症 例

 ^{131}I 治療後に発生した甲状腺癌の 1 例

青森県立中央病院外科

百目木 公 一 北 島 修 哉 能 登 陸

菊 池 彬 夫 塩 谷 晃

同臨床検査部 高 谷 彦一郎 具 森 光 大

THYROID CARCINOMA FOLLOWING ^{131}I IODINE THERAPY

Kinichi DOMEKI, SHuya KITAJIMA, Noboru NOTO,

Yoshio KIKUCHI and Akira SHIOYA.

Department of surgery, Central Hospital of Aomori Prefecture

Hikoichiro TAKAYA and Mituomi KAIMORI

Department of Pathology, Central Hospital of Aomori Prefecture

甲状腺機能亢進症に対して放射性ヨードによる治療が行われてきたが、その副作用として甲状腺癌の発生がある。しかし、本症についての報告は1980年渡辺の集計で、22例をみるにすぎず、極めて希れである。

我々は45歳の女性で、14年前に甲状腺機能亢進症で ^{131}I 治療(10mCi)を受けた既往を持つ甲状腺癌の1例を経験したので報告する。患者は前頸部腫瘍を主訴として来院し、同時に心悸亢進、異常発汗など甲状腺機能亢進症状も認められ、バセドウ病の再発もしくは一部悪性と診断して手術を行った。術中鏡検で乳頭癌と組織学的に診断され、甲状腺全摘術と両側の保存的頸部郭清術、 R_1 を行った。摘出標本では両葉ともに弾性硬で、全体に多数の結節を認めた。病理組織学的には乳頭癌と甲状腺機能亢進症の混在であり、また一部放射線の照射効果と考えられる慢性炎症性変化も認めた。

はじめに

放射性ヨード療法と甲状腺癌の発生について、その因果関係を疑問視するむきもあるが、少数例ではあるが本症に関する症例報告がみられることは、臨床上軽視できないことである。我々も甲状腺機能亢進症で ^{131}I 治療の既往を持つ甲状腺癌の1例を経験したので報告する。

症例：斉〇ア〇子、45歳、女

主訴：前頸部腫瘍

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：1966年に某大学でバセドウ病の診断で ^{131}I 治療(10mCi)を受けた。

現病歴： ^{131}I 治療以来、数回の診察で甲状腺機能は正常で他にも異常を認めなかったが、1980年4月頃に前頸部腫瘍、心悸亢進、異常発汗などが出現してきた。症状はしだいに増悪し、同年9月に前医を受診してバセドウ病の再発と診断された。甲状腺の触診所見から

悪性も考慮して手術を勧められ、10月29日に当科を紹介されて受診し、11月17日に入院した。尚、患者は当科受診時には抗甲状腺剤の投与は受けていなかった。

入院時所見：体格中等度、血圧140/70mmHg、脈拍は72/分で整。心悸亢進、異常発汗、手指振戦、皮膚湿潤など甲状腺機能亢進症状がみられたが、眼症状は認めなかった。

局所所見とは、前頸下部にび慢性の膨隆を認め、触診で左右両葉とも4×2cm大の甲状腺腫を触れ、圧痛はなく、全体が弾性硬で結節状に触れた。聴診では血管雑音は聴取されなかった。

入院時検査成績：頸部X線像では甲状腺の石灰化や気管の圧排はなく、胸部X線像でも気管、縦隔陰影、肺野の異常はみられなかった。甲状腺シンチグラムでは、 ^{123}I で両葉の腫大を認めるものの欠損像はなく、 ^{201}Tl でも同様の所見のみで悪性を疑わせる所見はなかった。

基礎代謝は+27%で、 T_3 299.6ng/dl (80~180), T_4 15.4 μg /dl (4~11), TSH 2.2 μU /ml (2~10) と甲状腺の機能亢進を認めた。一方、免疫学的にはマイクロゾームテストは5,600 $\times$ (100以下) と高値であったが、サイロイドテストは100 $\times$ 以下と正常であった。

血液一般および生化学的検査成績にも異常値はみられなかった。

以上の所見から、バセドウ病の再発で一部悪性化と診断して、ルゴールによる前処置を開始し、12月1日に手術を行った。

手術所見：全麻下で広い襟状切開で甲状腺両葉を展開すると、甲状腺は不整形で全体に結節状で所々が弾性硬であった。周囲は粗な結合織で軽度に着着しているのみで、容易に剝離できた。リンパ節は気管前に米粒大で柔らかいものを1個認めるのみで、他に認めなかった。

バセドウ病の再発として甲状腺亜全摘の予定で、先ず右葉の処理を行い、この操作中に右葉の一部を術中鏡検に提出したところ、乳頭癌と組織学的に診断された。そこで、前述のごとく甲状腺全体がほぼ同様の所見であったため、甲状腺全摘術と両側の保存的頸部郭清術、 R_1 を行った。

摘出標本肉眼的所見：甲状腺は暗赤色調で右葉5 $\times$ 2 $\times$ 2cm, 左葉4 $\times$ 1.5 $\times$ 1.5cmであった(図1)。両葉ともに弾性硬、断面では暗赤色調、多数の結節を認めたが、その境界は不明瞭であった。

病理組織学的所見：甲状腺全体に乳頭状構築をとる悪性像が結節状に散在し(図2)、乳頭状腺腫、濾胞状腺腫の像も散在性に認められた。なお、すでに血管内、リンパ管内侵襲および被膜への侵襲も認めた。さらに、甲状腺機能亢進症を思わせる大小不同の濾胞増生およ

図2 乳頭腺癌 (H.E. 染色 $\times 10$)

図3 甲状腺機能亢進様所見 (H.E. 染色 $\times 10$)

図4 炎症細胞浸潤および線維化 (H.E. 染色 $\times 4$)

図1 摘出標本

び濾胞上皮の乳頭状増殖を示す部分も混在していた(図3)。また、間質には強い小円形細胞浸潤があり線維化や肉芽形成などの慢性炎症性変化が認められ、照射効果と考えられた(図4)。なお、リンパ節転移は認められなかった。

術後経過：術後嘔声もなく、血清カルシウム値8.6 mg/dl と正常で順調に経過し、9日目に退院した。な

お、術後はチラージン S 1 日 4 錠 0.2mg 投与内服させているが、術後 2 年 3 カ月の現在再発の徴候もなく元気に生活している。

考 察

放射線療法と甲状腺癌の病因的関連性については、1950 年 Duffy ら¹⁾の報告に初まる。続いて Clark²⁾は 15 例を報告しているが、これらはいずれも小児～青年期に頭頸部へ外照射を受けた既往のある甲状腺癌症例である。その後も多くの報告^{3)～5)}がみられるが、Simpson ら³⁾は外照射を受けた 1,400 例の小児例中 6 例に甲状腺癌を発見し、対照とした 1,795 例では甲状腺癌はなかったとし、さらに甲状腺癌の自然発生率と比較検討してもその発生率は高く、外照射と甲状腺癌の因果関係を説いている。さらに、広島や長崎の被爆者で甲状腺癌の発生率が高いこと⁶⁾は周知の通りで、Sampson ら⁷⁾によると被爆者 3,067 例の剖検で 536 例と高率に甲状腺癌を発見している。以上のように、放射線照射と甲状腺癌の因果関係は明らかなようである。

一方、甲状腺機能亢進症に対して放射性ヨードによる治療が行われてきたが、その副作用としての甲状腺癌の発生については 1955 年 Chapman⁸⁾に初まり、1980 年渡辺⁹⁾の集計では 22 例を数えるにすぎない。このように報告例が少ないのは、甲状腺機能亢進症に顕性の甲状腺癌が合併することは希ではあるうえ¹⁰⁾¹¹⁾、放射性ヨード治療後の甲状腺組織に関する病理組織学的検討がごく限られた症例についてしか行われていない現状に一因があり¹⁰⁾、また本症に対する関心度にも原因があるものと思われる。

両者の因果関係については、Shapiro ら¹²⁾は甲状腺機能亢進症で¹³¹I 治療を行った 20 例中 3 例 (15%) に癌を発見し、¹³¹I 療法の既往のない甲状腺機能亢進症 152 例中 12 例 (7.9%) に対して約 2 倍の発癌率で、統計学的にも有意性を認めている。

放射性ヨード療法を行った症例で、甲状腺癌の発生頻度は 0.18～0.39%¹⁰⁾¹³⁾¹⁴⁾と報告されているが、我々の施設では放射性ヨード療法を行っていないので、頻度について言及できない。しかし、1957 年から 1980 年迄の当科における甲状腺機能亢進症の初回入院患者数は 178 例であり、甲状腺癌の合併例 5 例 (2.8%) 中 1 例が本症例であった。

発症例の年齢は渡辺の集計によると 13～72 歳 (平均 47 歳) で、放射線照射時の年齢は 9～68 歳 (平均 42.5 歳) である。幼小児の場合放射線に対する甲状腺組織の感受性が高く、放射線療法後の発癌頻度が高いとさ

れているが⁵⁾、本集計によると約 1/3 が 20 歳以下の時に放射性ヨード療法を受けている事実は興味深い。一方、放射性ヨード療法を受けてから甲状腺癌と診断された期間についてみると、渡辺の集計では 1～20 年 (平均 6.2 年) とされている。我々の症例は 31 歳の時に¹³¹I 療法を受け、14 年後の 45 歳で甲状腺癌と診断されており、照射後発癌まで比較的長年月を要している。性別では、甲状腺機能亢進症は女性に多いこともあり、渡辺の集計した 22 例全例が女性であり、我々の症例も女性例であった。

放射線の照射量と甲状腺癌の発生との関係についてみると、Wilson ら⁵⁾によれば 200R から 900R 迄は照射量の増量とともに甲状腺癌の発生頻度が増加し、1,000 R を超えると逆に発生率は激減するとしている。渡辺は、集計結果では放射性ヨードの投与量は 3～30mCi と種々であるが、大量投与例よりむしろ少量投与例で腫瘍の発現がみられているとしている。我々の症例では¹³¹I 10mCi を 1 回投与されていたのみであった。

病理組織学的には、渡辺の集計によると組織型の明らかな 20 例中、乳頭癌 8 例 (40%)、濾胞癌 7 例 (35%)、未分化癌 5 例 (25%) であり、濾胞癌と未分化癌の頻度が高い傾向がみられる。一方、放射線療法後にみられる甲状腺組織の特徴的所見は濾胞上皮の多形化、核の不正、Askanasy 変化等であるが、この照射効果像はかならずしも証明しえぬようである⁹⁾。我々の症例は乳頭癌であり、間質には強い小円形細胞浸と共に線維化や肉芽形成の慢性炎症性変化が認められ、照射効果と考えられた。

おわりに

放射性ヨード療法の副作用としての甲状腺癌についての報告は極めて希である。これは本症の病因的関係をかならずしも明確にできないことにも一因があり、本症に対する関心を高め、放射性ヨード治療後の甲状腺組織に関する系統的病理組織学的検討が望まれる。

(本論文の要旨は 1981 年 10 月第 14 回甲状腺外科検討会で発表した。)

文 献

- 1) Duffy, B.J. and Fitzgerald, P.J.: Thyroid cancer in childhood and adolescence: Report on 28 cases. *Cancer*, 3: 1018—1032, 1950.
- 2) Clark, D.E.: Association of irradiation with cancer of the thyroid in children. *J.A.M.A.*, 159: 1007—1009, 1955.
- 3) Simpson, C.L. and Hampelman, L.H.: The

- association of tumors and roentgenary treatment of the thorax in infancy. *Cancer*, 10: 42—56, 1957.
- 4) Block, M.A., Miller, M.J. and Horn, R.C.: Carcinoma of the thyroid after external radiation to the neck in adults. *The American Journal of Surgery*, 118: 764—769, 1969.
- 5) Wilson, S.M., Platz, C. and Block, G.M.: Thyroid carcinoma after irradiation. *Arch. Surg.*, 100: 330—337, 1970.
- 6) Hollingsworth, D.R., Hamilton, H.B., Tamagaki, H., et al.: Thyroid disease: A study in Hiroshima, Japan. *Medicine (Balt)*, 42: 47—71, 1963.
- 7) Sampson, R.J., Key, C.R., Buncher, C.R., et al.: Thyroid carcinoma in Hiroshima and Nagasaki. *J.A.M.A.*, 209: 65—70, 1969.
- 8) Chapman, E.M. and Maloos, F.: The use of radioactive iodine in diagnosis and treatment of hyperthyroidism: Ten year's experience. *Medicine*, 34: 261—321, 1955.
- 9) 渡辺岩雄: 甲状腺機能亢進症に対する ^{131}I 治療と甲状腺癌, 外科治療, 42: 385—391, 1980.
- 10) McDougall, I.R., Kennedy, J.S. and Thomson, J. A.: Thyroid carcinoma following Iodine-131 therapy. Report of a case and review of the literature. *J. Clin. Endocr.*, 33: 287—292, 1970.
- 11) 鳥屋城男, 伊藤国彦, 三村 孝: バセドウ病と甲状腺癌の合併. 第10回甲状腺外科検討会誌: 63, 1977.
- 12) Shapiro, S.J., Friedman, N.B., Perzik, S.L., et al.: Incidence of thyroid carcinoma in Graves' disease. *Cancer*, 26: 1261—1270, 1970.
- 13) Sheline, G.E., Lindsay, S. and Bell, H.G.: Occurrence of thyroid nodules in children following therapy with radioiodine for hyperthyroidism. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 19: 127—137, 1959.
- 14) Burkner, G., Lovinson, G.M., Zitman, I.H., et al.: Thyroid carcinoma ten years after sodium iodide ^{131}I treatment. *J.A.M.A.*, 199: 247—251, 1967.