

症例報告

放射性ヨード内用療法後に発熱・炎症所見を伴う
甲状腺中毒症の増悪を来した Basedow 病の 1 例

関澤 大輔, 長坂昌一郎, 高橋 仁麗, 大須賀淳一, 石橋 俊

自治医科大学内分泌代謝科, 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1

要 約

症例は57歳の女性。抗甲状腺薬で寛解しないBasedow病に対して、入院14日前に放射性ヨード内用療法を行った。4日前から発熱と頸部違和感が出現し、CRP上昇も認めため入院となった。破壊性と考えられる甲状腺中毒症の増悪も認められ、無機ヨードと抗甲状腺薬を再開し経過観察したところ、発熱・CRP上昇は約1週間の経過で軽快した。病態として、放射性ヨード内用療法による放射線性甲状腺炎が考えられた。頸部エコーでは甲状腺内に散在する高エコー領域が認められ、一般的なBasedow病のエコー像とは異なる所見であった。放射線性甲状腺炎は、通常は甲状腺癌に対する高用量の放射性ヨード内用療法後に認められるが、Basedow病に対する放射性ヨード内用療法においても、稀な合併症として注意すべきであると考え報告した。

(キーワード: Basedow病, 放射性ヨード内用療法, 放射線性甲状腺炎)

緒言

Basedow病の放射性ヨード (^{131}I) 内用療法は、歴史が古くまた安全性も高い治療として、欧米ではBasedow病治療の第一選択であり、我が国でも抗甲状腺薬で副作用が出現する症例や、寛解に至らない症例を中心に、施行例が増加している。放射性ヨード内用療法の副作用として、Basedow眼症の増悪や、治療後に甲状腺中毒症の増悪が起こることが知られているが、多くは抗甲状腺薬の休止や濾胞の破壊に伴う増悪と考えられ、通常は軽度の甲状腺中毒症状の悪化に留まる。

今回我々は、放射性ヨード内用療法後に、甲状腺中毒症の増悪に加えて一過性の発熱と炎症反応上昇を認めた症例を経験した。放射性ヨード内用療法の稀な副作用と考えられるので報告する。

症例

患者: 57歳, 女性。主婦。

主訴: 発熱。

既往歴: 高血圧, 気管支喘息。

家族歴: 特記事項なし (甲状腺疾患なし)。

生活歴: 喫煙歴なし。飲酒歴なし。

現病歴: 32年前にBasedow病を発症し、1年間程内服治療を行った。その後は特に症状なく経過していた。6年前に振戦、動悸、体重減少の症状が出現し近医を受診、Basedow病の再発と診断されプロピルチオウラシル (PTU)

内服を開始した。数日後に皮疹が出現、PTUの副作用と考えられ当院を紹介受診した。びまん性甲状腺腫、TSH < 0.02 $\mu\text{U/ml}$, F-T4 > 8ng/dl, 抗TSH受容体抗体 (TRAb) 15.5IU/l (基準値 < 2IU/l), ^{123}I シンチグラムで取り込み上昇 (78%, 6時間) を確認後、チアマゾール (MMI) 30mg/日の内服を開始した。MMIは徐々に減量、1年後 (入院5年前) 5mg/隔日に減量したが、2年半後甲状腺ホルモンの上昇あり10mg/日に増量、4年後 (入院2年前) 再び5mg/隔日まで減量するも、5年半後 (入院6ヵ月前) 甲状腺ホルモンの再上昇あり、15mg/日に増量した。その後1ヵ月毎に10mg/日・5mg/日と減量するも、甲状腺ホルモンの上昇がみられた。MMI減量で再燃を繰り返し、甲状腺腫の縮小なく、TRAbも持続的に陽性 (11.9IU/l) のため、入院14日前、放射性ヨード (^{131}I) 10mCiの内用療法を行った。投与前の ^{123}I ヨード取り込みは82% (6時間) で、びまん性であった。入院4日前の夕方から37.7°Cの発熱と軽度の頸部違和感が出現、その後も発熱は持続し、最高39.8°Cまで上昇したため当科外来を受診した。その際も37.6°Cの発熱とCRP高値を認めため、精査目的で緊急入院となった。

入院時身体所見: 身長150cm, 体重50kg, BMI20.8kg/m², 体温37.6°C, 血圧148/94mmHg, 脈拍103/分・整, 呼吸数24/分, 意識: 清明, 結膜: 貧血なし, 黄染なし, 眼球突出なし, 甲状腺: びまん性の腫大あり (七条分類II度), 弾性やや硬, 圧痛なし, 血管雑音なし, 心・肺: 心

表1. 入院時検査所見

[血算]		[生化学]		[感染症]	
WBC	4900/ μ l	CRP	10.42mg/dl	インフルエンザ迅速	A,Bとも陰性
Neu	74.3%	TP	7.2g/dl	プロカルシトニン0.11ng/ml	(<0.5)
Eos	3.9%	Alb	3.6g/dl		
Baso	0.5%	BUN	14mg/dl		
Mono	13.3%	Cre	0.56mg/dl		
Lym	8.0%	T-Bil	1.21mg/dl	[免疫学的検査]	
RBC	$399 \times 10^4 / \mu$ l	AST	33IU/l	TRAb	11.9IU/l
Hb	12.6g/dl	ALT	49IU/l	P-ANCA	<1.3U/ml
Ht	36.6%	LDH	205IU/l	C-ANCA	<3.5U/ml
Plt	$18.4 \times 10^4 / \mu$ l	ALP	453IU/l	抗核抗体	320倍
		γ -GTP	71IU/l	抗CCP抗体	<0.6U/ml
[尿検査]		Na	136mEq/l	抗ds-DNA抗体	3.0IU/ml
pH	8.0	K	4.1mEq/l		(<12.0)
蛋白	(+)	Cl	100mEq/l	抗SM抗体	陰性
糖	(+)	Ca	9.6mg/dl		
潜血	(-)	Glucose	204mg/dl	[血液培養]	
亜硝酸塩	(-)	T-Chol	169mg/dl	2セットとも陰性	
WBC	(\pm)				
		[ホルモン検査]			
		TSH	<0.02 μ U/ml		
		F-T3	5.58pg/ml		
		F-T4	4.57ng/dl		

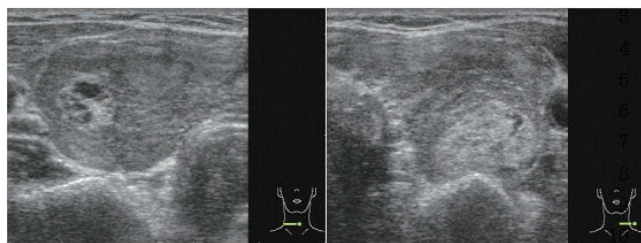


図1. 頸部エコー (入院時)

甲状腺は腫大しており、実質エコー輝度は高低混在し不均一で、両葉に10~15mm程度の高エコー領域の散在がみられた。図右は、左葉の高エコー領域を示す。

雑音なし、呼吸音清、腹部：平坦・軟、圧痛なし、腸蠕動音亢進減弱なし、下腿浮腫なし、足背動脈触知良好。

入院時検査所見 (表1)：白血球数増加は認めなかったが分画では好中球が多く、CRPは10.42mg/dlと上昇を認めた。AST、ALTは軽度高値で、TSHは0.02 μ U/ml未満、F-T3は5.58pg/ml、F-T4は4.57ng/dlと甲状腺中毒症の所見を認めた。インフルエンザ迅速検査は陰性で、プロカルシトニンも上昇を認めなかった。抗核抗体は陽性であったが、その他ANCAなどの自己抗体は陰性、血液培養も陰性だった。胸部レントゲンでは肺野に浸潤影はみられず、胸腹部CTでは、右肺中葉、左肺舌区に陳旧性炎症性



図2. 臨床経過

上段に放射性ヨード (131 I), チアマゾール (MMI), ヨウ化カリウム (KI) 投与状況, 発熱の経過を示す。下段にCRP, TSH, F-T3, F-T4の経過, 及び治療前後の抗TSH受容体抗体 (TRAb) を示す。

変化を認めたが、その他肺野や上腹部実質臓器にも明らかな異常を認めなかった。頸部エコーでは甲状腺は腫大しており、実質エコー輝度は高低混在し不均一で、両葉に10~15mm程度の高エコー領域の散在がみられ、そのうち左葉の15mm大の高エコー領域には特に豊富な血流を認めた(図1)。また甲状腺全体にも豊富な血流シグナルを認めた。また、両鎖骨上・深頸部に腫大リンパ節を認めたが、いずれも扁平で反応性腫大が疑われる所見だった。

入院後経過(図2):発熱の原因として、尿路感染症、呼吸器感染症は否定的で、胸腹部CTでも有意な炎症部位は指摘できなかった。CRPは高値を認めるも白血球数増加を認めず、入院日は補液のみで経過観察とした。しかし同日夜間に体温39℃台まで上昇を認め、翌日CRP15mg/dlと炎症反応の上昇を認めた。しかしプロカルシトニン陰性から細菌感染症の可能性は低いと考え、抗菌薬は使用しなかった。甲状腺中毒症に対しては、入院後よりヨウ化カリウム(以下KI)100mg/日およびMMI10mg/日の内服を開始した。入院4日目より解熱傾向がみられCRPも低下し、6日目に36℃台に解熱し、入院8日目に退院となった。

退院2週間後の外来でF-T4 0.53ng/dlと低下しKIは中止、MMIは5mg/日に減量し、さらに1ヶ月後にはMMIも中止した。2ヶ月後にはTSH6.65 μ U/ml、F-T4 1.03ng/dlと甲状腺機能は改善し、TRAbも1.4IU/lと基準値内となった。半年後の頸部エコーでは、甲状腺は全体的に低エコーで縮小傾向が認められた(図3)。散在する高エコー領域は、いずれも縮小傾向を認め、血流シグナルは低下していた。



図3. 頸部エコー(半年後)

甲状腺は全体的に低エコーで縮小傾向、散在する高エコー領域もいずれも縮小傾向を認めた。

考察

本症例は、放射性ヨード内用療法後に発熱・炎症所見を伴い甲状腺中毒症の増悪を来したBasedow病の症例である。入院時甲状腺の明らかな圧痛は認めなかったが、入院前に頸部違和感があり、また発熱・炎症所見は一過性で自然に軽快しており、その他の原疾患が考えにくいことから、いわゆる「破壊性甲状腺炎」の病態と考えられた。鑑別診断として、亜急性甲状腺炎、慢性甲状腺炎の急性

増悪、急性化膿性甲状腺炎、放射線性甲状腺炎(radiation thyroiditis)などがあげられる¹⁾。本症例は、亜急性甲状腺炎とは発熱・白血球数正常・CRP高値など検査所見が類似するが、甲状腺の触診・エコー所見が明らかに異なる。慢性甲状腺炎の急性増悪は、慢性甲状腺炎の患者が有痛性・びまん性の甲状腺腫大と発熱をきたす病態であり、やはり甲状腺の触診・エコー所見が異なる。急性化膿性甲状腺炎は細菌性の炎症であり、検査所見、触診・エコー所見や臨床経過が異なる。放射線性甲状腺炎は、放射線被曝の1~2週間後に甲状腺の疼痛、腫脹、発赤及び発熱を認める病態である^{1,2)}。本症例では、発熱・炎症所見の出現の直前に放射性ヨード内用療法を受けており、甲状腺の疼痛、腫脹などの局所症状はほとんど認められなかったが、放射線性甲状腺炎に近い病態と考えられた。

甲状腺に対する放射線治療には外照射及び放射性ヨード内用療法があるが、放射線治療の3~10日後には濾胞の破壊・組織障害に対して局所への好中球・単球などの炎症細胞の浸潤が起こり、炎症細胞からのインターロイキン-6などサイトカインの放出により放射線性甲状腺炎が発症するとされる^{1,2)}。放射線性甲状腺炎は、放射線被曝により甲状腺内の細胞が壊死に陥り、それに対する非特異的炎症であると考えられている。放射線性甲状腺炎は一度に高い放射線量に被曝したときに発症しやすいとされ、甲状腺癌術後の甲状腺ablationのための放射性ヨード内用療法後の発症についての報告がある³⁻⁵⁾。Burmeisterらの報告によると、吸収線量が推定できた甲状腺癌術後患者13人のうち、局所の炎症症状を起さなかった11人の¹³¹I投与量は 117 ± 41 mCi、推定吸収線量 1040 ± 967 Gyであったのに対し、急性症状を起こした2人の¹³¹I投与量は 169 ± 23 mCi、推定吸収線量 2150 ± 1670 Gyと高かった⁴⁾。同様にCherkらの報告によると、放射線性甲状腺炎の発症率は¹³¹I投与量30mCiの12%に対して、100mCiでは27%と有意に高率であった⁵⁾。

一般的には、投与量13mCi以下、吸収線量約174Gy以下の被曝では放射線性甲状腺炎は発症しないと推定されている³⁾。実際Basedow病に対する放射性ヨード内用療法は、通常¹³¹I投与量10~20mCi程度で行われており、投与後には頸部の違和感など軽微な炎症反応は時として経験されるが⁶⁾、局所または全身性の炎症反応を示す放射線性甲状腺炎を発症することは極めて稀である^{1,6)}。本症例でも¹³¹I投与量は、10mCiであった。本症例で投与後に発熱、炎症反応など全身症状を示した理由は不明であるが、頸部エコーでは散在する高エコー領域が散在しており、一部には豊富な血流が認められ、一般的なBasedow病の頸部エコー所見(内部エコー不均一、全体的な血流増加)とは明らかに異なっていた。本症例では、放射性ヨード内用療法の直前には頸部エコーは施行されておらず、高エコー領域が放射性ヨード内用療法後に生じたか否かは不明であるが、6年前の当院初診時の頸部エコーではこのような所見は認められていなかった(データ示さず)。この特異な高エコー領域の組織学的な検討は施行できなかったが、高度の炎症反応が生じている局所の所見を反映している可能性も考えられる。半年後の頸部エコーでは、この様な高エコー

領域や血流シグナルは改善していたが、この間に頸部エコー検査は施行されておらず、詳細な経過は不明である。Basedow病の放射性ヨード内用療法の治療前後の頸部エコー所見の変化については、検索し得た範囲では文献が無く、今後の検討課題である。

放射性ヨード内用療法後に発熱・炎症所見を伴い甲状腺中毒症の増悪を来したBasedow病の症例を経験し、病態として放射線性甲状腺炎が考えられた。放射線性甲状腺炎は、通常は甲状腺癌に対する高用量の放射性ヨード内用療法後に認められるが、Basedow病に対する放射性ヨード内用療法においても、稀な合併症として注意すべきであると考え報告した。

本論文の要旨は、第12回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会（2012年3月）にて発表した。

利益相反の開示

著者全員は本論文の報告内容について、報告すべき利益相反を有しません。

文献

- 1) Bindra A, Braunstein GD : Thyroiditis. *Am Family Physician* 73 : 1769-1776, 2006.
- 2) 今泉美彩 : 放射線性甲状腺炎. *内分泌症候群* (第2版) I : 445-447, 2006.
- 3) Maxon HR, Thomas SR, Saenger EL, et al : Ionizing irradiation and the induction of clinically significant disease in the human thyroid gland. *Am J Med* 63 : 967-978, 1977.
- 4) Burmeister LA, du Cret RP, Mariash CN : Local reactions to radioiodine in the treatment of thyroid cancer. *Am J Med* 90 : 217-222, 1991.
- 5) Cherk MH, Kalff V, Yap KS, et al : Incidence of radiation thyroiditis and thyroid remnant ablation success rates following 1110 MBq (30mCi) and 3700 MBq (100mCi) post-surgical ¹³¹I ablation therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69 : 957-962, 2008.
- 6) Beierwaltes WH, Johnson PC : Hyperthyroidism treated with radioiodine : a seven-year experience. *AMA Arch Intern Med* 97 : 393-402, 1956.

A patient with Basedow's disease displaying transient exacerbation of thyrotoxicosis with fever and inflammatory response after radioiodine therapy

D. Sekizawa, S. Nagasaka, N. Takahashi, J. Osuga, S. Ishibashi

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, Jichi Medical University, Tochigi, Japan

Summary

A 57-year-old woman who had been treated with thiamazole for Basedow's disease for the preceding 6 years received 10 mCi of radioiodine administration 14 days before admission. Fever and neck discomfort developed 4 days before admission, and she was admitted because of persistent fever and elevated C-reactive protein (CRP) levels. Laboratory findings indicated exacerbation of thyrotoxicosis, possibly due to destructive thyroiditis. Treatment was initiated with oral inorganic iodine and thiamazole, and fever and elevated CRP levels subsided within a week. She was diagnosed as having radiation thyroiditis. Echography of the thyroid gland revealed several high-echo lesions within the gland, which are not observed in the typical thyroid gland of a patient with Basedow's disease. Radiation thyroiditis usually develops after high-dose radioiodine therapy for thyroid cancer. However, the present case indicates that radiation thyroiditis may occur even after low-dose radioiodine therapy for Basedow's disease, and should be recognized as a rare complication of low-dose radioiodine therapy.