

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 22 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25461809

研究課題名(和文)尿中ヨード濃度測定による分化型甲状腺癌に対する放射性ヨード内用療法の効果予測

研究課題名(英文) Predictive value of radioiodine therapy for the patients of differentiated thyroid cancer by measuring the concentration of urinary iodine

研究代表者

伊藤 信嗣 (ITO, Shinji)

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50597846

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、分化型甲状腺癌術後の放射性ヨウ素(1-131)内用療法の治療前に行われるヨウ素摂取制限の治療への影響を、尿中ヨウ素濃度を測定することを通して検証した。自己管理と市販の低ヨウ素食管理の2通りに設定したヨウ素摂取制限法での尿中ヨウ素濃度の有意差は認めなかった。1-131治療の成否も、尿中ヨウ素濃度制限の方法には影響されなかった。当施設をはじめ、国内で標準的に行われている1-131治療前のヨウ素摂取制限法は、適正であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to clarify the influence of low iodine diets performed before the radioiodine therapy for the patients of differentiated thyroid cancer, through measuring the concentration of urinary iodine. There were no significant differences between the concentrations of urinary iodine of the two methods of low iodine diets: self-management low iodine diet and ready-made packaged strict low iodine diet. The outcome of radioiodine therapy was also not affected by the methods of low iodine diet. The standard self-managed low diet which were conducted in Japan is suggested to be appropriate for the preparation for the radioiodine therapy.

研究分野：放射線医学

キーワード：分化型甲状腺癌 放射性ヨウ素内用療法 ヨウ素摂取制限 尿中ヨウ素濃度 サイログロブリン

1. 研究開始当初の背景

甲状腺は、体内で唯一、無機ヨウ素を組織内に取り込んで、甲状腺ホルモンを分泌する臓器である。分化型甲状腺癌に対する放射性ヨウ素 (I-131) 内用療法は、甲状腺のこの性質を利用する治療であり、世界的な標準治療であり、近年我が国でも広く行われている。

内用療法とは、内照射とも呼ばれ、体内に投与された後、疾患特異性をもって分布した放射性薬剤から放出される放射線によって局所の治療を行う治療をいう。使用される放射線は、体内の飛程距離が短いα線やβ線を用いる。分化型甲状腺癌の治療に用いる I-131 はヨウ素の放射性同位体であり、β線を放出する。このβ線の体内飛程距離は、2mm程度とされており、局所に集中して放射線照射を行うことができる。

分化型甲状腺癌術後の I-131 内用療法の目的は2つあり、ひとつは、リンパ節転移、肺転移、骨転移などの転移巣の治療である。甲状腺濾胞細胞が有する I-131 を取り込んで甲状腺ホルモンを産生する性質は、分化型甲状腺癌細胞でもその機能が残存していることを利用している。もう1つは、甲状腺全摘術後に残存している甲状腺組織の焼灼(アブレーション)である。

いずれの目的で行うにしても I-131 治療の前処置として、食餌中のヨウ素を制限することが不可欠であり、制限をすることで、投与される I-131 の病巣部への集積が向上し、良好な治療効果を得られることが知られている。しかしながら、ヨウ素を多く含む海産物を多く摂取する日本では、厳密なヨウ素制限が難しく、体内の残留ヨウ素が治療効果を低下させる危険性が指摘されている。

我々の施設では日本国内で標準的とされるヨウ素摂取制限を、I-131 内用療法の2週間前から決まったプロトコルに則った方法で行っている。表1に当施設で指導する際に用いている摂取を控える食品リストを示した。しかしながら、この摂取制限が適正に行われたかどうかは、以下に述べる尿中ヨウ素濃度測定が健康保険の適応となっていないこともあり、現状は患者の自己申告に頼らざるを得ない。体内の残留ヨウ素量を測定する方法としては、尿中ヨウ素濃度から推定する方法が挙げられる。

I-131 内用療法の効果に影響を与える因子としては、体内の残留ヨウ素のほかにも、年齢、性別、病理組織型、残存甲状腺の量、血中サイログロブリン値などが挙げられている。

表 1

摂取を控えるよう指導する食品リスト
海藻類
昆布だし
海藻由来の食品添加物
魚介類
ヨウ素を飼料に加えている鶏卵
適量以上の乳製品(1日に生乳に換算して200mLまで)
和食の外食

2. 研究の目的

(1)ヨウ素制限前後の尿中ヨウ素濃度を測定し、本邦におけるヨウ素摂取制限が適正かどうかを判断する。

(2)I-131 内用療法の成否に関わる予後予測因子として、ヨウ素制限後の尿中ヨウ素濃度となりうるかどうかを検証した上で、一般に知られている残存甲状腺の量と血中サイログロブリン値も予後予測因子になり得るかを、合わせて検証する。

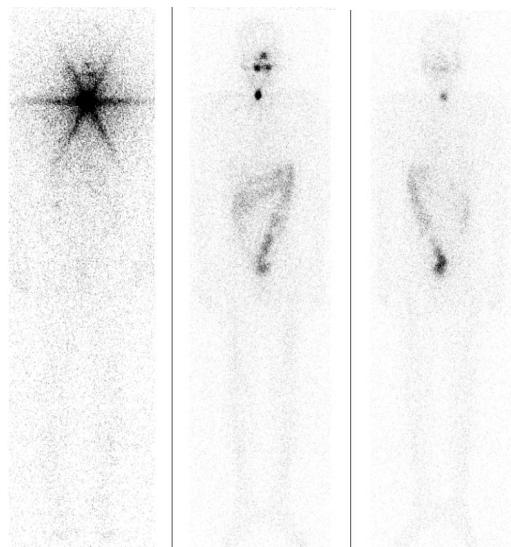
3. 研究の方法

(1)当施設の倫理委員会の承認を得たあと、すべての対象患者から文面による同意を得た。前方視的な研究とし、2013年5月~2014年12月に当施設でI-131内用療法を行った遠隔転移のない分化型甲状腺癌術後患者57名が対象となった。I-131内用療法は、残存甲状腺焼灼(アブレーション)を目的とし、I-131の投与量は1,110MBqで一定とした。12例が治療後の効果判定のために施行するシンチグラフィの撮影に対する同意が得られなかったため除外され、合計45名が評価対象となった。

(2)I-131内用療法前のヨウ素摂取制限は、当施設で通常行っている自己管理のものとヨウ素摂取制限と、市販の低ヨウ素食(ごく微量なヨウ素を含有するにとどまる)を用いる方法の2通りに設定し、患者が自身の希望に応じていずれかの摂取制限方法を選択した。ヨウ素摂取制限の期間は、どちらの方法でも、I-131内用療法から数えて前2週間の期間とした。尿中ヨウ素濃度を摂取制限前とI-131内用療法の2回、午前中の随時尿で測定した。治療日には血中サイログロブリン値も測定した。2名の核医学専門医がI-131内用療法4日後に撮影したシンチグラフィを読影し、甲状腺床へのI-131の集積の程度を、口腔内集積を基準として、それと比較し、「非常に強い」、「強い」(口腔内と同程度も含む)、「弱

い」の3段階で評価した(図1)。

図1: 全身ヨウ素シンチグラフィ



体の輪郭を示す I-131 の集積がぼんやりと認められ、強い集積がところどころに見られる。口腔内と腸管には生理的集積がある。頸部に認める集積が残存甲状腺への集積。集積の程度を3段階評価した。左から「非常に強い」「強い」「弱い」の順。

(3) I-131 内用療法の治療効果判定は治療の6~8カ月後に以下の方法でおこなった。I-131 185MBq (アブレーション治療時の1/6量に相当) を投与し、3日後に治療時と同じ条件のもとシンチグラフィを撮影し、甲状腺床への I-131 の集積の有無で判定した。

(4) 統計解析は、尿中ヨウ素の制限前後の比較については Wilcoxon 符号付検定、ヨウ素摂取制限の2群間の比較は Mann-Whitney 検定を用いた。さらに、治療の成否に関してロジスティック回帰分析によって単変量、多変量解析をおこなった。

4. 研究成果

(1) 対象患者45名の内訳は、男性22名、女性23名、年齢の中央値56歳。病理組織型は、乳頭癌44名、低分化癌1名であった。ヨウ素摂取制限の方法は自己管理群が25名、市販の低ヨウ素食摂取群が12名、分類不可(両者併用や低ヨウ素食と摂取するとしておきながら他の食事も摂取したなど)が8名であった(表2)

なお、I-131 内用療法の前処置として、血中甲状腺刺激ホルモン(TSH)を上昇させておく必要があり、その方法が、ヒト組替えTSH(rhTSH)を使用する方法と、甲状腺ホルモン剤を休薬し、体内のフィードバック機能を利用する方法の2方法があるが、表に示し通

り、thTSHを使用した患者が33名(73%)であった。

甲状腺癌取り扱い規約第7版にのっとった甲状腺全摘時のTNM分類をみると(表3、腫瘍のサイズや周辺への浸潤を表すT分類はT3(腫瘍径が4cmを超えるか、大きさを問わず甲状腺被膜外への微小進展あり)が27名で最も多く、リンパ節転移を表すN分類は両側のリンパ節転移を示すT1bが33名で最も多かった。

表2 患者の内訳

Characteristics	n
Sex	
Male	22
Female	23
Age	
Median	56
Range	22 - 76
Pathological diagnosis	
Papillary carcinoma	44
Low-differentiated carcinoma	1
Method of stimulating TSH	
Administration of rhTSH	33
Withdrawal of thyroid hormone	12
Low iodine food	
Self-management	25
Intake of strict packed low iodine diet	12
Unclear about either of the two above	8

表3 切除標本の病理TNM分類

	T1	T2	T3	T4	Unknown T
N0	0	0	0	0	0
N1a	1	1	2	0	0
N1b	2	3	21	6	1
N1*	0	1	2	0	0
Unknown N	0	0	2	1	2

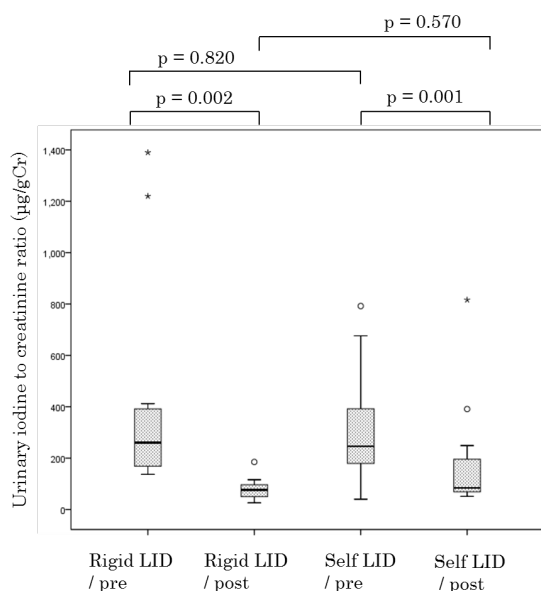
N1* : N1a または N1b

(2) 尿中ヨウ素濃度はクレアチニン補正を施した値(尿中ヨウ素クレアチニン比、以下、本報告書内では、これを尿中ヨウ素濃度と称する)を採用した。

図2 ヨウ素摂取制限法における摂取制限前後の尿中ヨウ素濃度を箱ひげ図で示した(縦軸は、尿中ヨウ素濃度)。

市販低ヨウ素食摂取、自己管理のいずれヨウ素摂取制限の方法を採用した群においても、摂取制限前と摂取制限後では、尿中ヨウ素濃度に有意差を認めた(p値はそれぞれ、0.002と0.001)。しかしながら、自己管理群、市販低ヨウ素食摂取群の間には、ヨウ素摂取制限前・後のいずれにおいても、有意差は認めなかった。

図 2 それぞれのヨウ素摂取制限法における摂取制限前・後の尿中ヨウ素濃度



Rigid LID: 市販低ヨウ素食摂取
Self LID: 自己管理ヨウ素摂取制限
pre: 制限前 post: 制限 2 週間後

(3) I-131 治療 4 日後に撮影したシンチグラフィにおいて、甲状腺床への集積の強さは、「非常に強い」「強い」「弱い」がそれぞれ、18, 20, 7 名 (40%, 44%, 16%) であった。

(4) 内用療法の 6~8 カ月後に撮影した効果判定シンチグラフィでは、集積消失が 24 名 (53%)、集積残存が 22 名 (47%) であった。集積消失群と集積残存群の間に、性別、年齢、血中 TSH 値、I-131 内用療法時の尿中ヨウ素濃度、血中サイログロブリン値に有意差は認めなかったが、シンチグラフィでの甲状腺床への I-131 の取り込みの程度には有意差を認めた (p=0.021) (表 4)。

性別、年齢、尿中ヨウ素濃度、サイログロブリン値、甲状腺床への集積の程度をパラメータにとって多変量解析を行うと、甲状腺床へのヨウ素の取り込みの程度が、唯一、治療効果の対する有意な独立因子であると判明した (p=0.030) (表 5)

表 4 治療効果判定における集積消失群と残存群の比較

Contents at RIA	I-131 uptake of thyroid bed with WBS		p value
	Absence	Residual	
Number of patients	24 (53%)	21 (47%)	
Sex (male / female)	12 / 12	10 / 11	0.873
Age †	60	54	0.204
TSH level (µU/mL) †	98.7	121.3	0.909
TSH-stimulated Tg level † (ng/mL)	7.0	6.5	0.690
Urinary iodine to creatinine ratio †(µg/gCr)	78	72	0.488
Intensity of I-131 uptake to thyroid bed with post therapeutic WBS (n)			
Very high	7	11	
High	10	10	0.021
Low	7	0	

Absence: 集積消失
Residual: 集積残存
†: 中央値を表す

表 5 療効果に関わる各因子の多変量解析

Parameter	Hazard ratio	95% C.I.	p value
Sex	1.302	0.347 - 4.891	0.696
Age	1.003	0.949 - 1.060	0.926
Iodine to creatinine ratio	1.003	0.996 - 1.009	0.454
TSH-stimulated Tg	0.993	0.979 - 1.008	0.378
Uptake to thyroid bed	0.307	0.106 - 0.892	0.030

95% C.I.: 95%信頼区間

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計 2 件)

伊藤信嗣、岩野信吾、加藤克彦、長縄慎二
分化型甲状腺癌患者に対する I-131 1110MBq アブレーションの成否予測因子の検討
2015.11.5-11.7 ハイアットリージェンシー
東京 (東京都新宿区)

Shinji Ito, Shingo Iwano, Katsuhiko Kato,
Shinji Naganawa

Predictive factors for the outcome of I-131 1110MBq ablation therapy in the patients with differentiated thyroid cancer: urinary iodine, serum thyroglobulin and uptake to thyroid bed
Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine
2015.10.10-10.14 Humberg(Germany)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 信嗣 (ITO, Shinji)
名古屋大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 5 0 5 9 7 8 4 6

(2) 研究分担者

岩野 信吾 (IWANO, Shingo)
名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号: 9 0 3 3 5 0 3 4