

妊娠可能年齢のバセドウ病患者における 放射性ヨード治療後の TRAb の推移

竹内 瑞穂¹ 東條 克能¹ 吉村 弘²
伊藤 公一² 田嶋 尚子¹

¹東京慈恵会医科大学内科学講座糖尿病・代謝・内分泌内科

²伊藤病院

(受付 平成 18 年 6 月 15 日)

ANTI-THYROTROPIN RECEPTOR ANTIBODY LEVELS AFTER RADIOIODINE THERAPY IN PATIENTS OF CHILDBEARING AGE WITH GRAVES' DISEASE

Mizuho TAKEUCHI¹, Katsuyoshi TOJO¹, Hiroshi YOSHIMURA²,
Koichi ITO², and Naoko TAJIMA¹

¹*Division of Diabetes and Endocrinology, Department of Internal Medicine,
The Jikei University School of Medicine*

²*Ito Hospital*

Background : Following radioiodine therapy for Graves' disease, transient elevation of anti-thyrotropin receptor antibody (TRAb) is observed. Elevation of TRAb causes neonatal hyperthyroidism.

Methods : Serum TRAb levels before radioiodine therapy, 2 months to 1 year, 1 to 2 years, 2 to 3 years, and 3 to 4 years after radioiodine therapy were retrospectively analyzed in 25 women of childbearing age with Graves' disease. The normal range for TRAb is $\leq 15\%$.

Results : The one patient with serum TRAb levels $< 10\%$ before radioiodine therapy did not have TRAb levels $\geq 50\%$ after radioiodine therapy. However, in patients with serum TRAb levels of 10% to 30% before radioiodine therapy ($n=8$), TRAb were $\geq 50\%$ in 75.0% 2 months to 1 year after radioiodine therapy, in 25.0% 1 to 2 years after, and in 37.5% 2 to 4 years after. In patients with serum TRAb levels of 30% to 50% before radioiodine therapy ($n=3$), TRAb levels were $\geq 50\%$ in 33.3% 2 months to 1 year after radioiodine therapy and in 0.0% 1 to 4 years after. In patients with serum TRAb levels of 50% to 70% before radioiodine therapy ($n=6$), TRAb were $\geq 50\%$ in 83.3% 2 months to 1 year after radioiodine therapy, in 66.6% 1 to 2 years after, and in 33.3% 2 to 4 years after. In patients with serum TRAb levels $\geq 70\%$ before radioiodine therapy ($n=7$), TRAb levels were $\geq 50\%$ in 100% 2 months to 1 year after radioiodine therapy, in 85.7% 1 to 2 years after, in 71.4% 2 to 3 years after, and in 57.1% 3 to 4 years after.

Conclusion : Serum TRAb levels are more likely to be $\geq 50\%$ after radioiodine therapy in patients with high serum TRAb levels before radioiodine therapy.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2006 ; 121 : 199-205)

Key words : Graves' disease, anti-thyrotropin receptor antibody, radioiodine therapy, neonatal hyperthyroidism

I. 緒 言

近年、バセドウ病若年患者に対して本邦でも幅広く放射性ヨード治療が行われるようになり、その安全性と治療効果が確立されつつある¹⁾²⁾。放射性ヨード治療のおもな副作用は治療数年後に起こる永続的甲状腺機能低下症であるが、放射性ヨード治療後、一過性に抗TSH受容体抗体 (anti-thyrotropin receptor antibody: TRAb) が上昇することが報告されている³⁾⁴⁾。一方、TRAb値が高値の母体から生まれた新生児は新生児バセドウ病を発症することがある^{5)~10)}。妊娠可能年齢の女性においてTRAbの上昇は新生児バセドウ病を引き起こす点で問題となるため、妊娠可能年齢の女性における放射性ヨード治療後のTRAbの推移について検討した。

II. 対象と方法

1998年1月1日から1999年12月31日の間に伊藤病院にてバセドウ病に対する放射性ヨード治療を施行した20, 30歳代の女性25例に関し、放射性ヨード治療前、治療2カ月~1年後、1~2年後、2~3年後、3~4年後のTRAb値を調べた。TRAbの測定は、radioreceptor assayを用いたキットである、TRAb CT「コスミック」(Cosmic Corporation, 東京)を使用した(正常値: $\leq 15\%$)。

本研究は東京慈恵会医科大学倫理委員会により承認された。

III. 結 果

年齢は中央値35歳、範囲22~39歳、甲状腺推定重量は中央値74.6g、範囲21.0~142.4g、治療前のTRAb値は中央値55.2%、範囲8.4~91.5%であった (Table 1)。

対象症例25例全体での放射性ヨード治療後TRAb値は、Fig. 1に示したように推移し、全体としては1年後以降に低下する傾向を示した。

放射性ヨード内服後の治療は、抗甲状腺剤のThiamazole (MMI) で治療されたものが13例、Propylthiouracil (PTU) で治療されたものが3例、ヨード剤で治療されたものが6例、内服治療はされなかったものが3例で、いずれも甲状腺機能が正常になるようにコントロールされた。25例中3例が永続的甲状腺機能低下症となり甲状腺ホルモン剤補充療法が必要となった。

25例を、放射性ヨード治療前のTRAb値により①治療前のTRAb値10%未満の群、②治療前のTRAb値10~30%の群、③治療前のTRAb値30~50%の群、④治療前のTRAb値50~70%の群、⑤治療前のTRAb値70%以上の5群に分類して検討した。①の放射性ヨード

Table 1. Patients profile

	median	range
age (years)	35	22~39
estimated thyroid weight (g)	74.6	21.0~142.4
TRAb level (%)	55.2	8.4~91.5

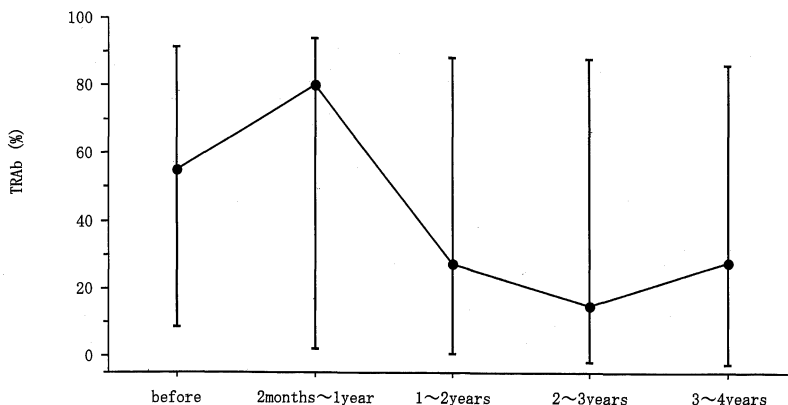


Fig. 1. TRAb levels after radioiodine therapy in all patients

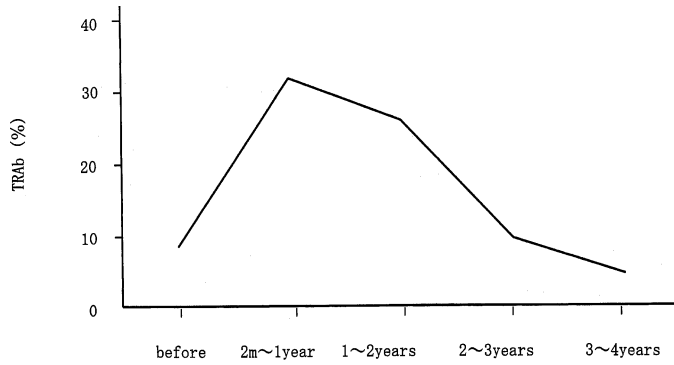


Fig. 2. TRAb levels in the patients whose TRAb levels before radioiodine therapy were <10% (1 patient)

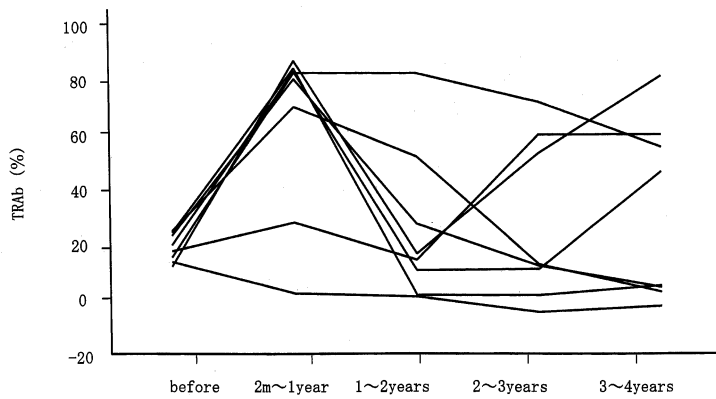


Fig. 3. TRAb levels in the patients whose TRAb levels before radioiodine therapy were 10~30% (8 patients)

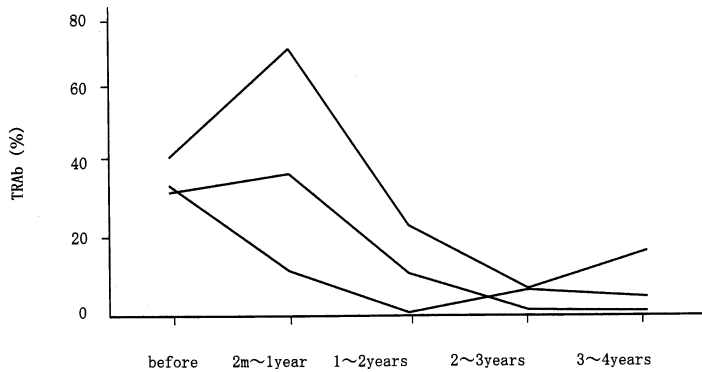


Fig. 4. TRAb levels in the patients whose TRAb levels before radioiodine therapy were 30~50% (3 patients)

治療前の TRAb 値が 10% 未満の症例は 1 例あり、放射性ヨード治療後の TRAb 値は、治療後に一過性に上昇したが 2~3 年後以降に正常値に戻った (Fig. 2). ② の放射性ヨード治療前の

TRAb 値が 10~30% の症例は 8 例あり、放射性ヨード治療後の TRAb 値は、低値のままのものや、治療後に一過性的上昇を示し 1~3 年後以降に低下するものもあったが、治療後に高値となり持

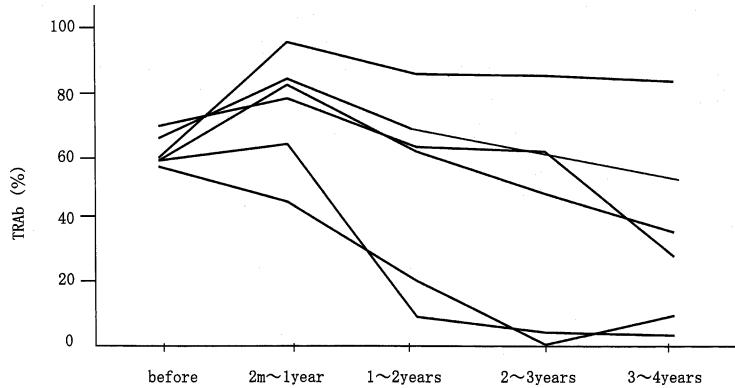


Fig. 5. TRAb levels in the patients whose TRAb levels before radioiodine therapy were 50~70% (6 patients)

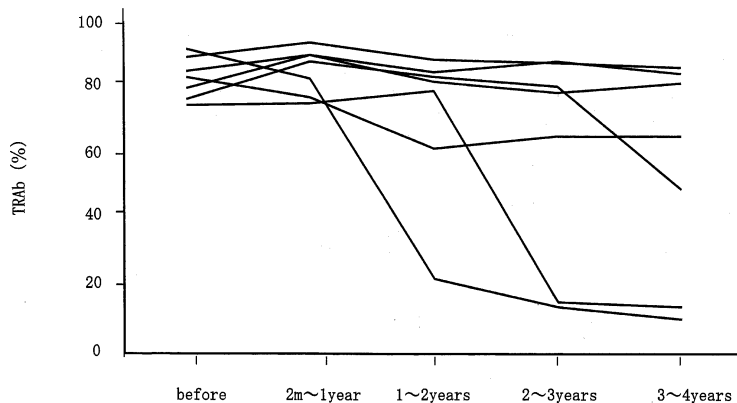


Fig. 6. TRAb levels in the patients whose TRAb levels before radioiodine therapy were $\geq 70\%$ (7 patients)

続するものもあった (Fig. 3). ③の放射性ヨード治療前の TRAb 値が 30~50% の症例は 3 例あり, 放射性ヨード治療後の TRAb 値は, 1~3 年後以降に低下する傾向であった (Fig. 4). ④の放射性ヨード治療前の TRAb 値が 50~70% の症例は 6 例あり, 放射性ヨード治療後の TRAb 値は, 1~2 年後以降に正常値内に低下するものもあったが, 治療前より高値となり持続するものや, 治療前よりは低下するものの正常値より高値をとるものもあった (Fig. 5). ⑤の放射性ヨード治療前の TRAb 値が 70% 以上の症例は 7 例あり, 放射性ヨード治療後の TRAb 値は, 1~3 年後以降に低下するものもあったが, 高値が持続するものや, 治療前よりは低下するものの正常値より高値をとるものもあった (Fig. 6).

新生児バセドウ病が発症しやすいと言われてい

る TRAb 値 50% 以上の症例は, 治療前の TRAb 値 10~30% の 8 例では放射性ヨード治療後 2 カ月~1 年後に 8 例中 6 例 (75.0%), 1~2 年後には 8 例中 2 例 (25.0%), 2~3 年後には 8 例中 3 例 (37.5%), 3~4 年後には 8 例中 3 例 (37.5%) に認められた. 治療前の TRAb 値 30~50% の 3 例では放射性ヨード治療後 2 カ月~1 年後に 3 例中 1 例 (33.3%) に認められ, 1 年後以降には認められなかった. 治療前の TRAb 値 50~70% の 6 例では放射性ヨード治療後 2 カ月~1 年後に 6 例中 5 例 (83.3%), 1~2 年後には 6 例中 4 例 (66.6%), 2~3 年後には 6 例中 2 例 (33.3%), 3~4 年後には 6 例中 2 例 (33.3%) に認められた. 治療前の TRAb 値 70% 以上の 7 例では放射性ヨード治療後 2 カ月~1 年後に 7 例中 7 例 (100.0%), 1~2 年後には 7 例中 6 例 (85.7%), 2~3 年後には 7 例中

Table 2. Incidence rate of patients whose TRAb levels were $\geq 50\%$ after radioiodine therapy

TRAb levels before radioiodine therapy	2 months~1 year	1~2 years	2~3 years	3~4 years
① <10% (1 patient)	0/1 (0.0%)	0/1 (0.0%)	0/1 (0.0%)	0/1 (0.0%)
② 10~30% (8 patients)	6/8 (75.0%)	2/8 (25.0%)	3/8 (37.5%)	3/8 (37.5%)
③ 30~50% (3 patients)	1/3 (33.3%)	0/3 (0.0%)	0/3 (0.0%)	0/3 (0.0%)
④ 50~70% (6 patients)	5/6 (83.3%)	4/6 (66.6%)	2/6 (33.3%)	2/6 (33.3%)
⑤ $\geq 70\%$ (7 patients)	7/7 (100.0%)	6/7 (85.7%)	5/7 (71.4%)	4/7 (57.1%)

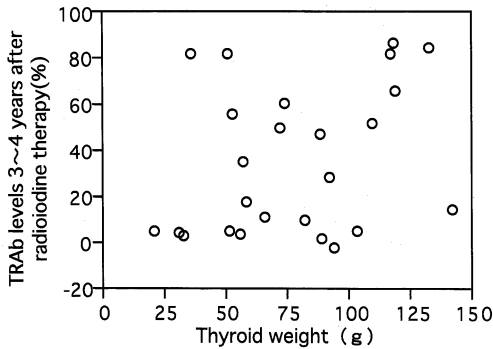


Fig. 7. There are no relationships between thyroid weight and TRAb level

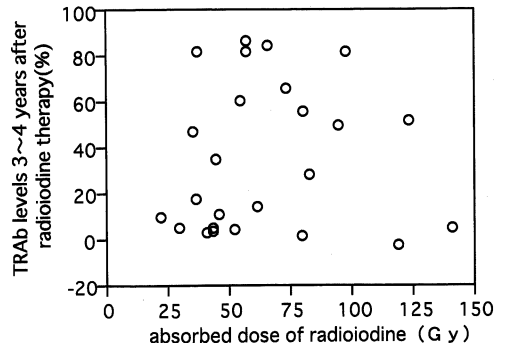


Fig. 9. There are no relationships between absorbed dose of radioiodine and TRAb level

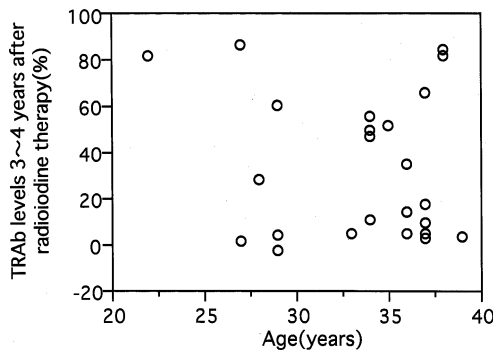


Fig. 8. There are no relationships between age and TRAb level

5例 (71.4%), 3~4年後には7例中4例 (57.1%)に認められた (Table 2).

治療前の甲状腺推定重量・年齢・吸収線量と、治療後3~4年のTRAb値の検討を行ったが、いずれも相関は認められなかった (Fig. 7-9).

IV. 考 察

放射性ヨード治療後に TRAb 値が一過性に上

昇することが知られているが、治療後16~23週がピークで2年後にはほぼ正常化するという報告や³⁾、3~5後にピークがあり、強陽性のものでも2~9年後には50%が陰性化した⁴⁾という報告がある。

本研究では、治療前に TRAb 値が10%未満の陰性であったものは1例のみであったが、2カ月~2年後に一過性的上昇を示しそれ以降には陰性となった。治療前の TRAb 値が10~50%の軽度陽性のものでは、治療直後から陰性化するものや一過性に上昇した後に陰性化するものもあったが、治療後に上昇し3~4年後にも50%以上を示すものもあった。TRAb 値50%以上の強陽性のものに関しては、そのまま高値をとり続けるものもあったが、治療後1~4年に陰性化するものもあった。これらの結果では、放射性ヨード治療前の TRAb 値が低くても治療後に上昇するものがあること、治療後に上昇した後の TRAb 値の推移が一定ではなく、一過性的上昇であるもの以外に高値が持続するものもあったことから、放射性

ヨード治療後の TRAb 値と、治療前の TRAb 値の間に関連性は見出しにくいと言える。しかし、Table 2 に示した治療後の TRAb 値が 50% 以上を示す症例の割合をみると、治療前の TRAb 値が低値から高値になるにつれ、1~2 年後の TRAb 値が 50% 以上を示す割合は高く、2~4 年後の TRAb 50% 以上の症例の割合も、放射性ヨード治療前の TRAb 値が 70% 以上と高値のものでは高かった。このことから、放射性ヨード治療前の TRAb 値が 70% 以上と高値の症例では、治療後の少なくとも数年にわたっては TRAb 値高値が持続する確率が高くなることが示唆される。一方、放射性ヨード治療前の TRAb 値が正常または比較的low値であっても治療後に上昇する症例もあり、治療前の TRAb 値が低いものに関しても安心はできない。

また、TRAb 値以外の因子との関連を調べるために、治療前の甲状腺推定重量・年齢・吸収線量と治療後 3~4 年の TRAb 値に関する検討を行ったが、相関関係は見出せなかった。

バセドウ病の放射性ヨード治療後の TRAb 上昇については、サイログロブリンの血中濃度が上昇することから、治療後に甲状腺の細胞が破壊され、TSH レセプターも増加し抗原として働くことによるという仮説がある¹²⁾。また、helper T cell, suppressor T cell, B cell を介した放射性ヨードの免疫系への直接的な作用も指摘されている¹³⁾¹⁴⁾。

新生児バセドウ病は、1960 年代に母体からの long acting thyroid stimulator (LATS) によるものであることが解明され⁹⁾、以来 LATS による新生児バセドウ病が多く報告されるようになった。さらに TSH 受容体結合阻害免疫グロブリン (Thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulins: TBII), 甲状腺刺激抗体 (Thyroid stimulating antibody: TSAb) による発症が報告された⁷⁾⁸⁾¹⁰⁾。新生児バセドウ病はバセドウ病の母体から出生した新生児の 1~2% に発症する⁷⁾。IgG 分画に属する TRAb および抗甲状腺剤はともに胎盤を通過するので、胎児、新生児の甲状腺機能は母体血中の TRAb と抗甲状腺剤の両方の影響を受ける。出生後は経胎盤的に移行した抗甲状腺の効率は数日で消失してしまうが、IgG の半減期は

約 2 週間であるので TRAb の高値はその後も遷延し、新生児の甲状腺を刺激する⁹⁾。母体の TRAb が 50% 以上の症例で、clinical な新生児甲状腺機能亢進症となる可能性が高いという⁶⁾。このような新生児バセドウ病は、バセドウ病の放射性ヨード治療後、手術後で甲状腺ホルモン補充療法を行っている母体から出生した新生児であっても発症する。抗甲状腺剤治療で寛解している患者では TRAb が陰性化していることが多いが、放射性ヨード治療や外科的治療で寛解している患者に TBII や TSAb が陽性のことがよくみられる⁶⁾¹¹⁾。外科的治療後の TBII に関する研究では、治療 5 年後までに TBII 20% 以下の率は増えるが 60% 以上の率が減るわけではないという報告がある。術前の TBII が 60% 以上の例のうち 17% が術後 4~5 年でも TBII 60% 以上を呈し、術前の TBII が 20% 以下の例のうち 7.1% が術後に TBII が上昇したという¹⁵⁾。

本研究では症例数が少ないが、対象症例を妊娠する機会の多い年齢層の女性に限定して検討した。結論は放射性ヨード治療前の TRAb が高い群で治療後に低下したものもあるが、高値が持続するものや、治療前の TRAb が低い群でも 4 年後に 50% 以上に上昇するものもあったことから、放射性ヨード治療後数年を経過した後の妊娠であっても、TRAb 高値による新生児バセドウ病を引き起こす可能性があるため、注意深い経過観察が必要であると言える。そして治療前の TRAb 値が高値の症例ではとくに注意が必要である。また放射線ヨード治療や外科的治療の 5 年後に甲状腺機能が正常または低下した症例に分けると機能正常例は機能低下例より TBII の陽性頻度が高いという報告や⁶⁾、抗甲状腺剤の MMI が放射性ヨード治療後の TBII などの甲状腺自己抗体の上昇を防いだなどの報告がある¹²⁾。本研究での症例はいずれも、放射性ヨード治療後も薬物治療を行い甲状腺機能正常に保たれていた。薬物治療の種類による検討に関しては、今回は症例数が少ないこともあり行えなかった。これに関しても今後検討する必要があると考えている。

V. 結 語

妊娠可能年齢のバセドウ病患者における、放射

性ヨード治療前後の TRAb 値の関連および、治療前の患者の年齢・甲状腺推定重量・吸収線量と治療後の TRAb 値の相関について検討した。放射性ヨード治療後の TRAb 値は治療前の TRAb 値が高値の症例においてとくに注意が必要であるが、治療前の TRAb が低くても治療後に上昇するものも認められた。妊娠可能年齢の女性において TRAb 高値は新生児バセドウ病を引き起こす可能性があり危険であるため、引き続き検討が必要である。

文 献

- 1) Graham GD, Burman KD. Radioiodine treatment of Graves' Disease: an assessment of its potential risks. *Ann Intern Med* 1986; 105: 900-5.
- 2) Farrar JJ, Toft AD. Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: current issues. *Clin Endocrinol* 1991; 35: 207-12.
- 3) Atkinson S, McGregor AM, Kendall-Taylor P, Peterson MM, Smith BR. Effect of radioiodine on stimulatory activity of Graves' immunoglobulins. *Clin Endocrinol* 1982; 16: 537-43.
- 4) Aizawa Y, Yoshida K, Kaise N, Kaise K, Fukazawa H, Kiso Y, et al. Long-term effects of radioiodine on thyrotrophin receptor antibodies in Graves' disease. *Clin Endocrinol* 1995; 42: 517-22.
- 5) 網野信行. 新生児一過性甲状腺機能異常. 日内分泌会誌 1987; 63 増刊: 1543-72.
- 6) 百溪尚子. 妊娠における自己免疫性甲状腺疾患の治療法と新生児管理. 日臨 1999; 57: 178-84.
- 7) Matsuura N, Konishi J, Fujieda K, Kasagi K, Iida Y, Hagsawa M, et al. TSH-receptor antibodies in mothers with Graves' disease and outcome in their offspring. *Lancet* 1988; 1: 14-7.
- 8) Hojo M, Momotani N, Ikeda N, Ueda A, Uno K, Ishikita T, et al. Prolonged suppressed thyroid-stimulating hormone levels in hyperthyroidism in a neonate born to a mother with Graves' disease. *Acta Paediatr Jpn* 1998; 40: 483-5.
- 9) 有阪 治, 金沢早苗, 沼田道夫, 栗林武男. 新生児甲状腺機能亢進症. 日臨 2000; 領域別症候群 31: 511-3.
- 10) Peleg D, Cada S, Peleg A, Ben-Ami M. The relationship between maternal serum thyroid-stimulating immunoglobulin and fetal and neonatal thyrotoxicosis. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 1040-3.
- 11) Smith C M, Gavranich A, Cotterill A, Rodda CP. Congenital neonatal thyrotoxicosis and previous maternal radioiodine therapy. *BMJ* 2000; 320: 1260-1.
- 12) Nakazato N, Yoshida K, Mori K, Kiso Y, Sayama N, Tani J, et al. Antithyroid drugs inhibit radioiodine-induced increases in thyroid autoantibodies in hyperthyroid Graves' disease. *Thyroid* 1999; 9: 775-9.
- 13) McGregor AM, McLachlan SM, Smith BR, Hall R. Effect of irradiation on thyroid-autoantibody production. *Lancet* 1979; 2: 442-4.
- 14) DeGroot LJ. Radioiodine and the immune system. *Thyroid* 1997; 7: 259-64.
- 15) Sugino K, Ito K, Ozaki O, Mimura T, Iwasaki H, Wada N, et al. Postoperative Changes in thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulin level in patients with Graves' disease: Is subtotal thyroidectomy a suitable therapeutic option for patients of childbearing age with Graves' disease. *World J Surg* 1999; 23: 727-31.