

# 2020年度 愛橘学術賞

愛知医科大学 放射線科

伊藤 誠

# Predictive factors of prognosis after radiation and steroid pulse therapy in thyroid eye disease

甲状腺眼症に対するステロイドパルス併用  
放射線療法後の予後予測因子

Scientific reports. 2019; 9(1): 2027.

# 【背景・目的】

## 【背景】

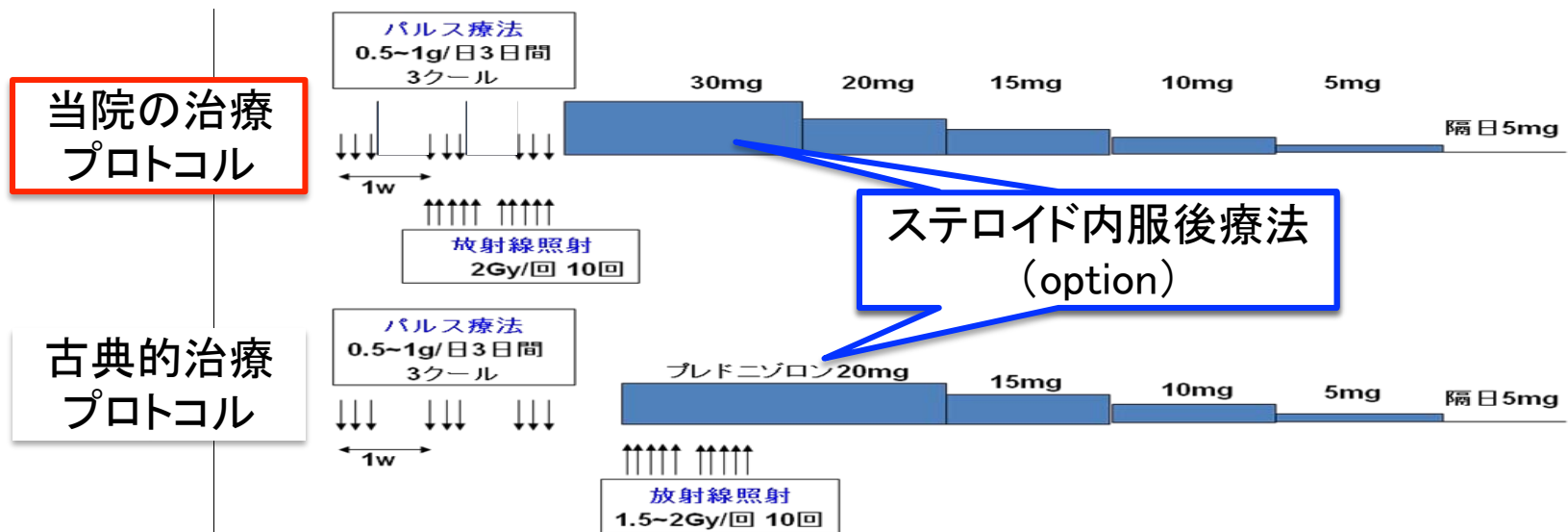
- 活動期甲状腺眼症に対する**消炎**を目的としたステロイドパルス併用放射線療法は有用。
- **80～90%**の高い奏効率が示されている一方、一定の割合で再燃し、その予測因子に関して確立された見解はない。

## 【目的】

- 当院でパルス併用放射線療法を行った甲状腺眼症患者を後方視的解析し、**再燃因子**を検討する。

# 【対象】

- 2005年8月～2017年3月にパルス同時併用放射線療法を施行した甲状腺眼症患者77人。



- ステロイド(mPLS)/dayは10mg/kgが61例、1000mgが13例、減量使用が3例。総量中央値は5625mg。
- 照射線量は原則20Gy/10Fr。若年のため減量した症例が3例(12Gy/6Frが2例、10Gy/5Frが1例)。

# 【方法】

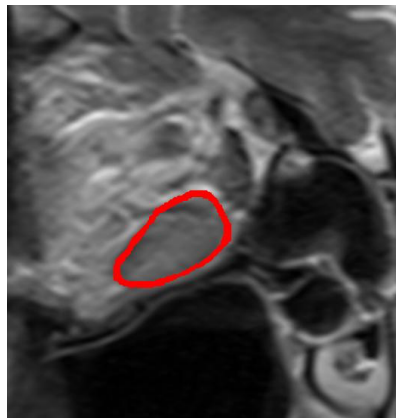
- 初回効果はClinical activity score (CAS) で判定;
  - 奏功 ; scoreの2点以上減少
- 経過観察中にステロイド療法を再投与、もしくはMRIにて明らかな眼窩炎症所見の増悪を認めたものを再燃と定義。

# 【方法】

- 眼窩MRI所見

- 〈評価項目〉

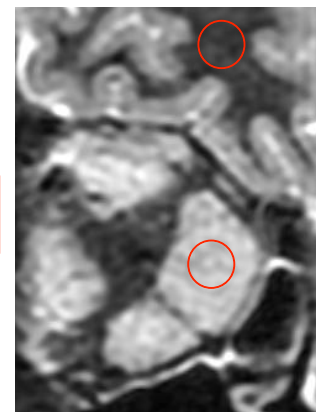
- 筋腹の断面積



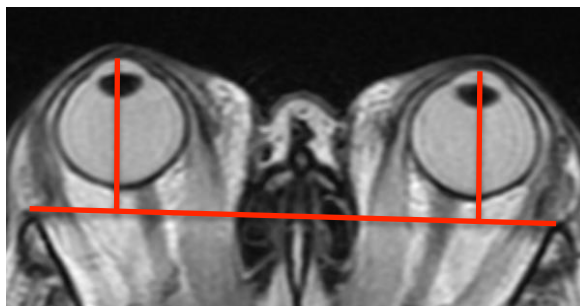
最も肥厚の目立つ外眼筋にROIを置き計測。内部信号のMax, Min, Mean、及び標準偏差 (SD)も合わせて計測。

- 信号強度比 (SIR)

STIR像にて外眼筋信号値/大脳白質値を計測



- 眼球突出



左右の頬骨を結ぶ直線からの距離を計測

# 【結果】

All cases (N = 77)			
Age (years)	Median	58	
	Range	(25–80)	
Male:female		29:48	
Duration of ophthalmopathy (months)	Median	7.3	
	Range	1.1–43.2	
Thyroid function at radiotherapy	Hyperthyroid	13	
	Euthyroid	56	
	Hypothyroid	8	Total dose of mPSL (mg)
Previous treatment for hyperthyroidism	Anti-thyroid agent	66	Median
	Radioactive iodine	2	Range
	Surgery	7	(2250–9000)
	None	9	CAS at radiotherapy
Previous treatment for ophthalmopathy	Local corticosteroids	4	2–3
	Systemic corticosteroids	33	37
	Surgery	6	4–5
	None	43	30
Number of smokers		24	6–7
		3	10
Number of DM		24	TSAb (%)
		3	Median
		24	Range
		3	(1282.4)
		24	SD of signal intensity in the ROI
		3	Median
		24	Range
		3	(113.5)
		24	Follow-up time (months)
		3	Median
		24	Range
		3	(25.0)
		24	Range
		3	(6.2–106.1)

**Table 1.** Patient characteristics. DM, diabetes mellitus; mPSL, methylprednisolone; CAS, clinical activity score; TSAb, thyroid stimulating antibody; SD, standard deviation; ROI, region of interest.

# 【結果】

- 初回効果判定時(中央値 3.3ヶ月)における奏効率は79.2%

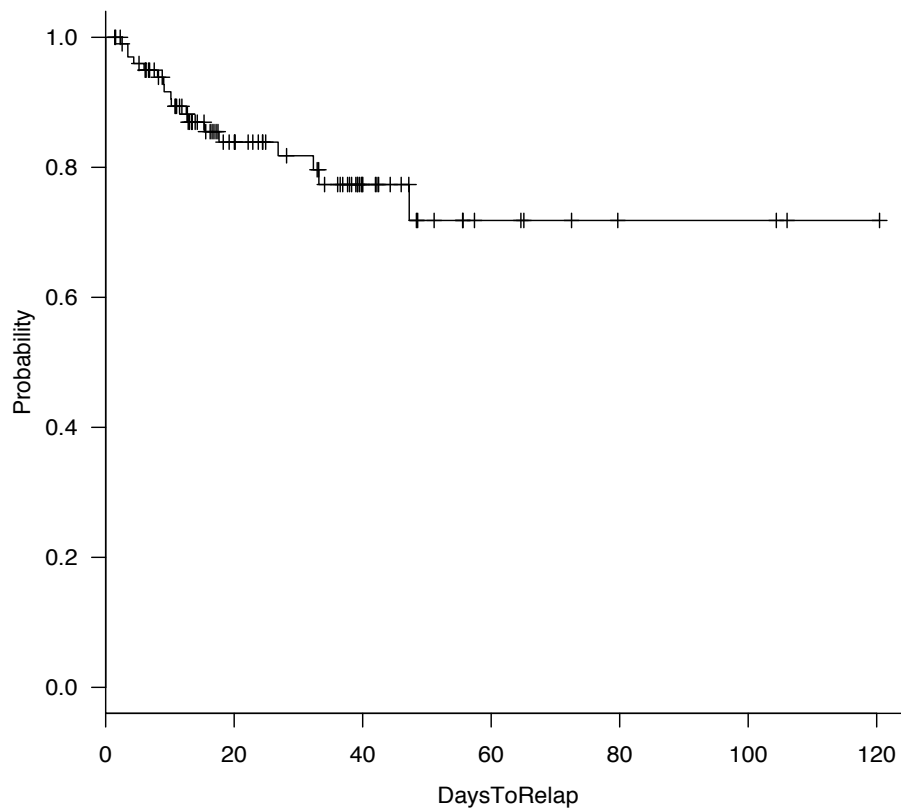
	Pre-treatment	Initial treatment evaluation	<i>P</i>
	mean $\pm$ SD/median (range)	mean $\pm$ SD/median (range)	
Area of ROI	69.7 cm <sup>2</sup> $\pm$ 25.4	53.8 cm <sup>2</sup> $\pm$ 19.8	<0.001
SIR	1.72 $\pm$ 0.47	1.28 $\pm$ 0.34	<0.001
Ocular proptosis	21.2 cm $\pm$ 2.64	19.9 cm $\pm$ 2.58	<0.001
CAS	4 (2–7)	1 (0–5)	<0.001

**Table 2.** Changes in parameters at initial treatment evaluation. SD, standard deviation; ROI, region of interest; SIR, signal intensity ratio; CAS, clinical activity score.



# 【結果】

- 2年-累積無再燃率(cumulative relapse-free rate, CRFR)は**80.9%**



# 【結果】

## 奏効率とCRFR の解析

		Responders			2-year CRFR (%)	P
		Yes	No	P		
Age (years)	<58 (n = 40)	31	9	0.783	81.4	0.683
	≥58 (n = 37)	30	7		79.7	
Sex	Male (n = 29)	26	3	0.0915	91.8	0.131
	Female (n = 48)	35	13		74.5	
Duration of ophthalmopathy (months)	<7.3 (n = 39)	31	8	0.99	80.1	0.899
	≥7.3 (n = 38)	30	8		82.2	
Thyroid function at radiotherapy	Euthyroid (n = 56)	43	13	0.534	82.9	0.851
	Dysfunction (n = 21)	18	3		74.7	
Previous treatment for hyperthyroidism	Yes (n = 68)	56	12	0.0832	83.4	0.176
	No (n = 9)	5	4		59.3	
Previous treatment for ophthalmopathy	Yes (n = 34)	27	7	0.99	82.2	0.65
	No (n = 43)	34	9		79.4	
Smoker	Yes (n = 24)	18	6	0.556	77.8	0.692
	No (n = 53)	43	10		82.5	
DM	Yes (n = 3)	2	1	0.51	66.7	0.615
	No (n = 74)	59	15		81.5	
Optic neuropathy	Yes (n = 11)	8	3	0.689	47.7	0.001
	No (n = 66)	53	13		86.3	
Total dose of mPSL (mg)	<5625 (n = 36)	29	7	0.99	86.1	0.171
	≥5625 (n = 41)	32	9		76.0	
Post oral administration of mPSL	Yes (n = 22)	17	5	0.765	67.9	0.094
	No (n = 55)	44	11		86.0	
CAS	<4 (n = 37)	26	11	0.091	76.9	0.461
	≥4 (n = 40)	35	5		83.8	
SIR	<1.64 (n = 35)	27	8	0.99	82.9	0.283
	≥1.64 (n = 33)	25	8		78.2	
TSAb	<1282.4 (n = 35)	32	3	0.034	93.1	0.001
	≥1282.4 (n = 34)	24	10		66.5	
SD	<113.5 (n = 34)	25	9	0.776	67.7	0.006
	≥113.5 (n = 34)	27	7		94.1	

**Table 3.** Fisher's exact test analysing initial response and univariate CRFR analysis. CRFR, cumulative relapse-free rate; DM, diabetes mellitus; mPSL, methylprednisolone; CAS, clinical activity score; SIR, signal intensity ratio; TSAb, thyroid stimulating antibody; SD, standard deviation.

# 【結果】

- CRFRの多変量解析

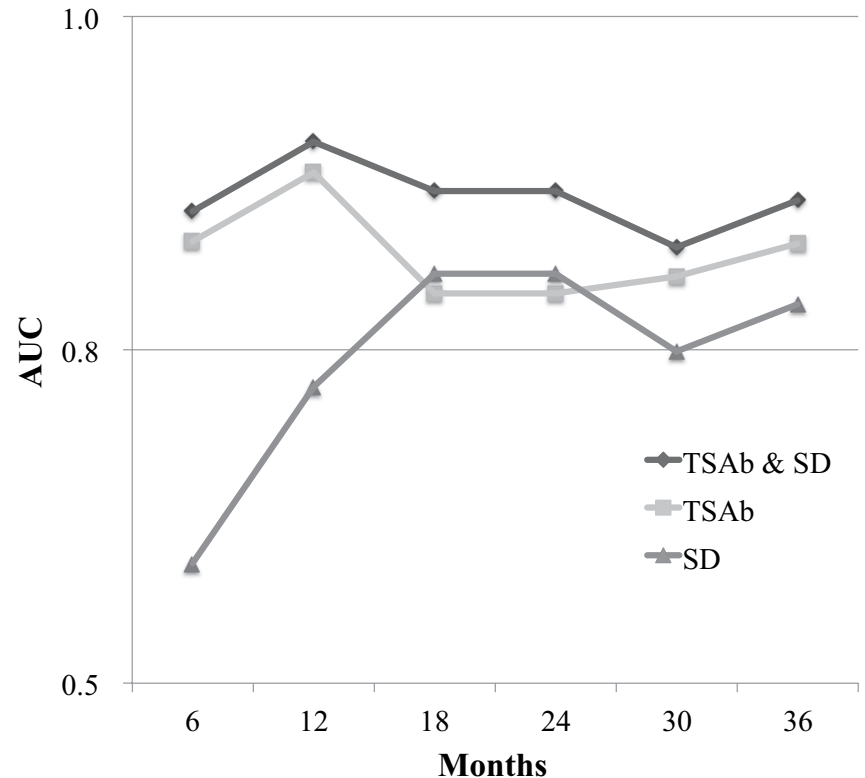
Parameter	HR (95%CI)	p
Optic neuropathy	0.876 (0.232 ~ 3.307)	0.845
TSAb	1.010 (1.004 ~ 1.014)	< 0.001
SD	0.974 (0.957 ~ 0.980)	< 0.001

# 【結果】

①24ヶ月時点において  
TSAb  $\geq 2700$ 、SD  $< 100$  を  
それぞれカットオフ値とした  
時の再燃予測感度・特異度

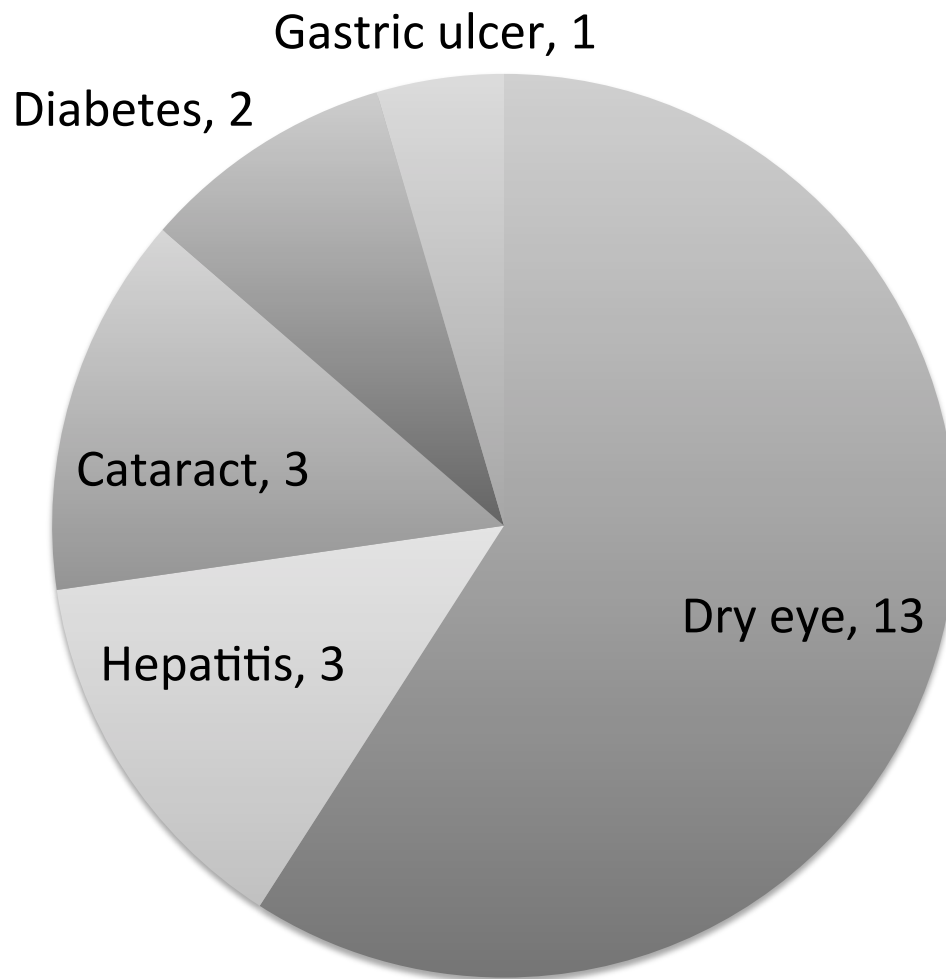
	Sensitivity	Specificity
TSAb	81.2% (95%CI 54.4-96.0%)	90.6% (95%CI 79.7-96.9%)
SD	81.2% (95%CI 54.4-96.0%)	82.7% (95%CI 69.7-91.8%)

②TSAb、SDと再燃の関係につき、半年ごとにAUCを算出した結果



# 【結果】

- 有害事象； 19人に22のイベント

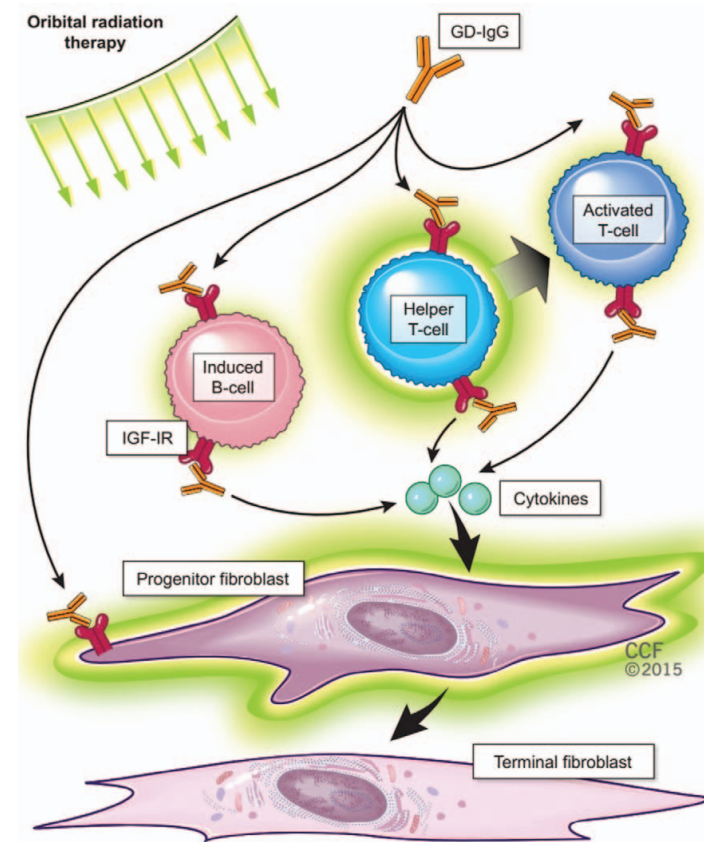


# 【結果のまとめ】

- 甲状腺眼症に対するパルス同時併用放射線療法は、奏効率 **79.2%**、2Y-RFR **80.9%**と良好な成績。
- 治療前採血の**高いTSAb値**、MRIにおける外眼筋信号の**小さい標準偏差(SD)値**が、再燃のリスク因子。
- TSAbとSDを組み合わせることで、より有用な再燃予測因子として利用できる可能性。
- 治療関連有害事象は許容内。

# 【考察】

- 甲状腺眼症は外眼筋の甲状腺刺激ホルモン(TSH)受容体に対する自己抗体に起因。
- TSH刺激性受容体抗体(TSAb)は眼症の重症度・活動度に相関。[1]
- 少数例かつパルス療法単独例の検討ではあるが、TSAbが予後予測因子であることを示唆する報告もある。[2]
- TSAbが照射後再燃に関連した因子であることに矛盾はない。



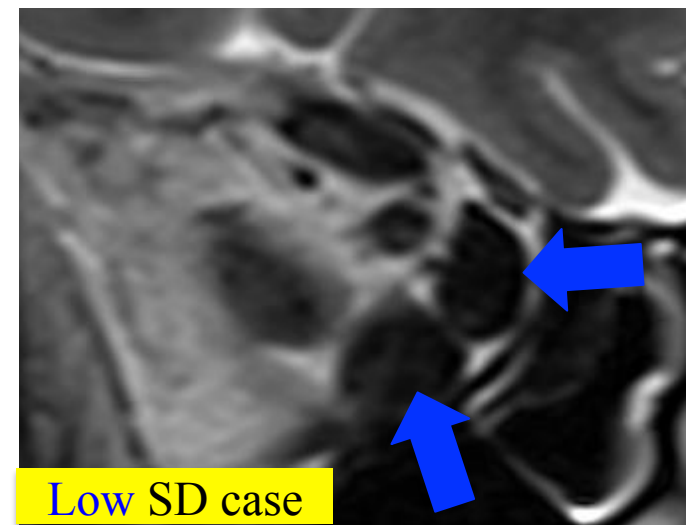
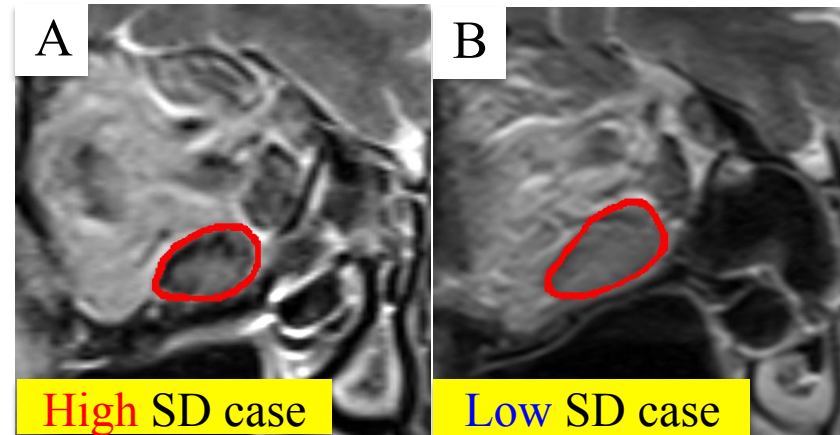
Ophthal Plast Reconstr Surg 32 (2):83-89.より転載

[1] Thyroid. 2000; 10(9): 809-13.

[2] Endocrine journal. 1995; 42(3): 441-8.

# 【考察】

- 外眼筋信号の均一性と治療効果の相関が示唆されている。[3]
- 標準偏差(SD)が小さい  
= 外眼筋信号のバラツキが小さい  
≠ 均一な高信号を示す
- 注意点：  
炎症の乏しい(健常に近い)外眼筋は小さいSD値を示す。
- 外れ値を含んだことが、特異度の低下に影響した可能性。





# 【考察】

- 予後予測因子に言及した諸家の報告

Author	Year	N	Treatment	Result		Prognostic factor
				response	CRFR	
Tsujino K [4]	2000	121	RT alone/with corticosteroid	113 (93.3%)	82% (5y)	Dose of corticosteroid Female gender Duration of ophthalmopathy
Velickiene D [5]	2007	25	RT alone	15 (60%)	NA	CAS
Szabados L [6]	2013	64 (orbits)	RT alone	39 orbits (60.9%)	NA	99mTc-DTPA orbital SPECT
Our study	2019	77	RT with Pulse	61 (79.2%)	80.9% (2y)	TSAb, SD

[4] International journal of radiation oncology, biology, physics. 2000; 48(3): 857-64.

[5] Medicina (Kaunas, Lithuania). 2007; 43(3): 190-8.

[6] Nuclear medicine communications. 2013; 34(2): 108-12.

## 【結語】

高いTSAb値・小さいSD値は、パルス併用放射線療法後の再燃リスク因子であり、それらを組み合わせたマーカーは、より有用な予測因子として利用できる。

# 【謝辞】

この度は大変名誉ある賞に選定いただき、  
本当にありがとうございます。

ご指導下さった先生方、関係者の方々へ、  
心より感謝申し上げます。