

## 《原 著》

# m-[<sup>131</sup>I]iodobenzylguanidine (I-131 MIBG) シンチグラフィ の褐色細胞腫の診断における診断能：コンピュータ 断層撮影, 超音波断層撮影との比較

酒井美知子\*    田所 匡典\*\*    牧野 直樹\*\*    石垣 武男\*\*  
安部哲太郎\*\*    佐久間貞行\*\*

**要旨** 褐色細胞腫が疑われた 28 症例に 30 回の m-[<sup>131</sup>I]iodobenzylguanidine (I-131 MIBG) シンチグラフィを行った。そのうち確定診断の得られた 24 検査例について I-131 MIBG シンチグラフィの意義と診断能についてコンピュータ断層撮影 (CT), 超音波断層撮影 (US) と比較し検討した。I-131 MIBG の sensitivity は 8/9 (88.9%), specificity は 15/15 (100%), accuracy は 23/24 (95.8%) であった。一方, CT の sensitivity は 9/9 (100%), specificity は 10/15 (66.7%), accuracy は 19/24 (79.2%) であり, US の sensitivity は 8/9 (88.9%), specificity は 12/15 (80.0%), accuracy は 20/24 (83.3%) であった。褐色細胞腫の診断に際し I-131 MIBG シンチグラフィは CT に比べ腫瘍の大きさの面で限界があり, 今回の症例では検出限界は  $2.0 \times 2.5 \times 2.0$  cm であったが, CT や US に比し, より特異性の高い検査法であることが示された。

## I. 緒 言

褐色細胞腫の局在診断における m-[<sup>131</sup>I]iodobenzylguanidine (I-131 MIBG) シンチグラフィの有用性および診断能についてコンピュータ断層撮影 (CT), 超音波断層撮影 (US) と比較し検討を行ったので報告する。

## II. 対象・方法

症例は 59 年 3 月から 61 年 3 月の 2 年間に, 高血圧症, 副腎腫大, 多内分泌腺腫症 (MEN) などにより褐色細胞腫の存在を疑われた男性 15 例, 女性 13 例の計 28 症例で 30 回の検査を行った。診断能の検討に関しては確定診断のついた 24 例を対象に行った。

\* 中部労災病院放射線科

\*\* 名古屋大学医学部放射線科

受付: 61 年 6 月 24 日

最終稿受付: 61 年 8 月 28 日

別刷請求先: 名古屋市昭和区鶴舞町 65 (☎ 466)

名古屋大学医学部放射線医学教室

佐久間 貞 行

シンチグラムは I-131 MIBG 0.5 mCi/mI (18.5 MBq/mI) を静注し, 48 時間または 72 時間後に撮像した。9 症例では 24, 48, 72 時間後に, また 3 症例ではさらに 6 時間後を追加し経時的に撮像してそれぞれの画像を比較した。体重当たりの平均投与量は  $9.9 \mu\text{Ci}$  (0.37 MBq)/kg であった。また, 患者を I-131 MIBG の注射後 2 時間観察し副作用のチェックも行った。使用したガンマカメラは島津サークル LFOV で, 中エネルギー用平行型 コリメータを装着し, 仰臥位にて, 頭部正面, 胸部および上腹部の正面, 背面, 下腹骨盤部正面像を撮像した。撮影条件は 10 分の preset time で行った。甲状腺ブロックのために検査日の 3 日前より 1 週間にわたって 1 日ヨード量 30 mg~90 mg 相当のルゴール液または KI 末を投与した。

CT 装置は TCT60A, 70A, GE8800, 9800 を用い, また超音波断層装置は Aloka FANSONIC 190s, TOSHIBA SONOLAYER-V SSA-90A を使用してそれぞれの結果とシンチグラムの結果とを比較検討した。

## III. 結 果

褐色細胞腫9例, 非褐色細胞腫15例, 褐色細胞腫  
疑診6例であった。

## 1. 症 例 (Table 1)

## (A) 褐色細胞腫9例

28症例に30回の検査を行ったがその最終診断は

悪性の症例はなく, また上腹部以外の異所性の

Table 1 Results of I-131 MIBG scintigraphy, CT and US

## A. Pheochromocytoma

Case	Age	Sex	Site	I-131 MIBG	CT	US
1. T.O.	54	M	lt adrenal	(+++)	(+)	(+)
			extra-adrenal (kidney)	(++)	(+)	(+)
2. T.I.	51	M	lt adrenal	(+++)	(+)	(+)
3. K.T.	59	M	rt adrenal	(+)	(+)	(+)
4. Y.N.	34	M	lt adrenal	(+++)	(+)	(+)
5. S.N.	69	M	rt adrenal	(±)	(+)	(-)
6. M.K.	57	M	lt adrenal	(+++)	(+)	(+)
7. H.M.	58	F	rt adrenal	(+++)	(+)	(+)
8. N.O.	20	F	paraaortic	(+)	(+)	(+)
9. S.N.	55	M	rt adrenal (MEN)	(+++)	(+)	(+)

## B. Non-Pheochromocytoma

Case	Age	Sex	Diagnosis	I-131 MIBG	CT	US
10. K.W.	51	F	rt adrenal adenoma	(-)	(+)	(+)
11. Y.M.	39	M	rt adrenal hematoma	(-)	(+)	(+)
12. A.S.	46	F	lt adrenal adeonoma	(-)	(+)	(+)
13. M.O.	42	F	essential hypertension	(-)	(-)	(-)
14. F.S.	31	F	essential hypertension	(-)	(-)	(-)
15. K.T.	58	F	essential hypertension	(-)	(+)	(-)
16. H.I.	48	M	essential hypertension	(-)	(+)	(-)
17. S.K.	53	F	essential hypertension	(-)	(-)	(-)
18. T.H.	44	F	essential hypertension	(-)	(-)	(-)
19. Y.F.	56	M	essential hypertension	(-)	(-)	(-)
20. K.H.	28	M	essential hypertension	(-)	(-)	(-)
21. U.T.	61	M	essential hypertension	(-)	(-)	(-)
22. H.H.	66	F	postoperative case	(-)	(-)	(-)
23. M.K.	58	M	postoperative case	(-)	(-)	(-)
24. Y.N.	34	M	postoperative case	(-)	(-)	(-)

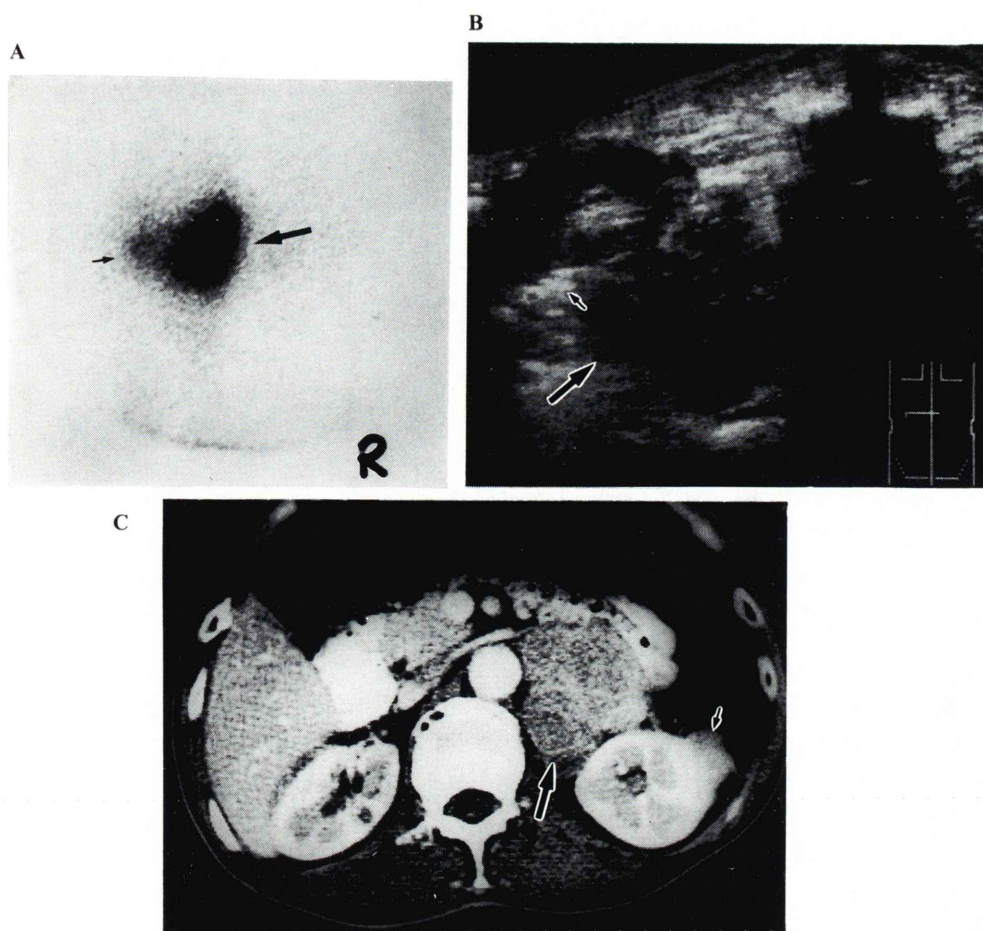
## C. Suspected Pheochromocytoma

Case	Age	Sex		I-131 MIBG	CT	US
25. I.S.	51	M		(-)	(±)	(±)
26. T.S.	51	F		(-)	(-)	(-)
27. M.T.	27	M		(-)	(-)	(-)
28. S.N.	42	F	lt adrenal	(+)	(-)	(-)
			under the liver	(±)	(+)	(-)
29. M.M.	14	F	MEN: rt adrenal	(+)	(-)	(-)
			lt adrenal	(+)	(±)	(-)
30. S.S.	51	M	MEN: rt adrenal	(+)	(±)	(-)
			lt adrenal	(+)	(±)	(-)

Results of findings were calssified as follows

CT & US +: positive, ±: equivocal -: negative

I-131 MIBG +++: positive, prominent; ++: positive, moderate; +: positive, faint; ±: equivocal; -: negative



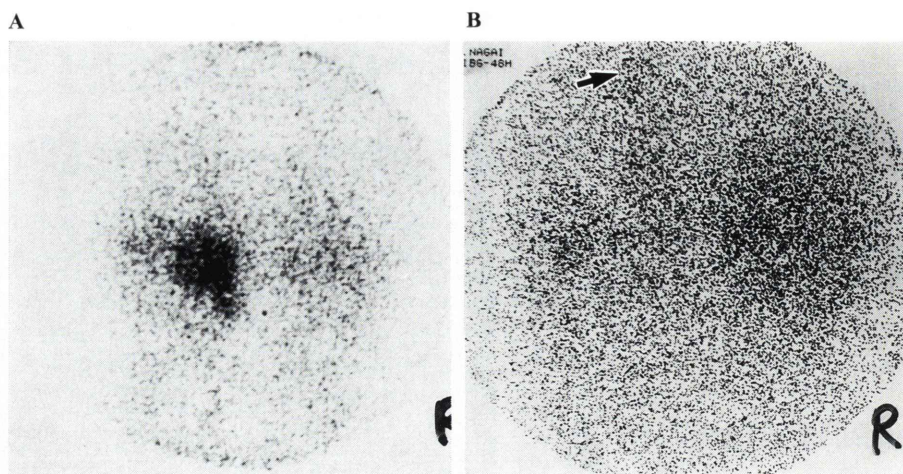
**Fig. 1** A: Posterior I-131 MIBG scintigram after 48 hours (case 1). The left adrenal pheochromocytoma was visualized clearly (large arrow). A faint image in the lateral portion was an extra-adrenal pheochromocytoma (small arrow) which was the smallest tumor in our series.

B: ultrasonogram, C: CT; adrenal pheochromocytoma (large arrow) and extra-adrenal pheochromocytoma (small arrow).

症例もなかった。症例1では原発と思われる副腎の腫瘍以外にさらに腎外側にも小腫瘍が存在した。これはシンチグラムで描出し得た最小のもので、大きさは  $2.0 \times 2.5 \times 2.0$  cm であった (Fig. 1)。I-131 MIBG の集積がみられなかった症例5ではホルモン検査とCTにより副腎原発の褐色細胞腫と診断され手術が行われたが、 $1.0 \times 1.5 \times 0.4$  cm の大きさで組織は小嚢胞を有する nodular hyperplasia を主体としたものでありUSでは検出不能で

あった。異所性褐色細胞腫の1例(症例8)は傍大動脈領域に多発していた症例であるがシンチグラフィー、CT、US いずれにおいても明瞭に描出された。症例9はMENで甲状腺髄様癌の術後例であるが、右副腎にI-131 MIBG の明瞭な集積があり手術が行われ、 $2.0 \times 3.0 \times 3.0$  cm の褐色細胞腫が証明された。僅かな集積に過ぎなかった左側は経過観察中である。CT、US でも両側の腫大(右>左)を認めた。





**Fig. 2** Posterior I-131 MIBG scintigrams after 48 hours before (A) and after (B) surgery (case 4).

A: The left adrenal uptake is prominent.

B: No abnormal uptake is shown after surgery and a faint image of the heart is observed (arrow).

## (B) 非褐色細胞腫15例

### 1) その他の副腎腫瘍3例

全例に高血圧があり、うち2例は一過性ではあるが尿中カテコールアミンの軽度上昇を認めた。CT, US によって複色細胞腫が疑われ鑑別のために I-131 MIBG シンチグラフィーを施行したが、3例とも集積は認められず最終的には副腎腺腫によるクッシング症候群(2例)、副腎出血後腫瘍と診断された。

### 2) 本態性高血圧9例

I-131 MIBG の集積は全例で認められなかった。これらのうち CT にて左副腎の軽度腫大を指摘された症例が2例あった。US も全例陰性であった。

### 3) 褐色細胞腫手術後3例

3例ともにシンチグラム, CT, US の3検査が全て陰性であった。症例23, 症例24はそれぞれ症例6, 症例4と同一患者で、術後残存が疑われ再検を行ったが3検査はいずれも陰性でその後の諸検査と併せ腫瘍残存は否定された (Fig. 2)。

### C) 褐色細胞腫疑診6例

症例25, 26, 27の3例はホルモン定量や薬剤負荷試験により褐色細胞腫が疑われたが、3例とも

に I-131 MIBG の異常集積は認められず, CT, US でも明らかな異常所見はなく、また症状も軽微なため侵襲的な検査は行わずに経過観察中である。

術後例の症例28は CT で腫瘍残存、また US では異常なしの診断であった。シンチグラムでは手術部近傍は僅かに高い activity を示しているに過ぎず、一方、対側(左)副腎部に明瞭な集積がみられたが確定診断を得るまでには至っていない。

残り2例は MEN の症例である。前述の手術的に褐色細胞腫が確認された症例9も含め3例ともに両側副腎に集積が認められた。症例29は尿中カテコールアミンの上昇はなく、I-131 MIBG の集積も左右ほぼ等しく軽度であり、CT 上も US 上も副腎およびその近傍に腫瘍は証明されなかった。症例30は左右ともに中等度の集積を認め、高血圧および尿中カテコールアミンの軽度上昇も認められているが、CT や US では異常は明らかでないため、濃厚な疑いのもとに経過観察中である。

### 2. 撮像時間の検討

初期の9症例において24, 48, 72時間後に、また3症例では6時間後にも撮像を行って比較した結果、6時間後および24時間後の像では唾液腺、

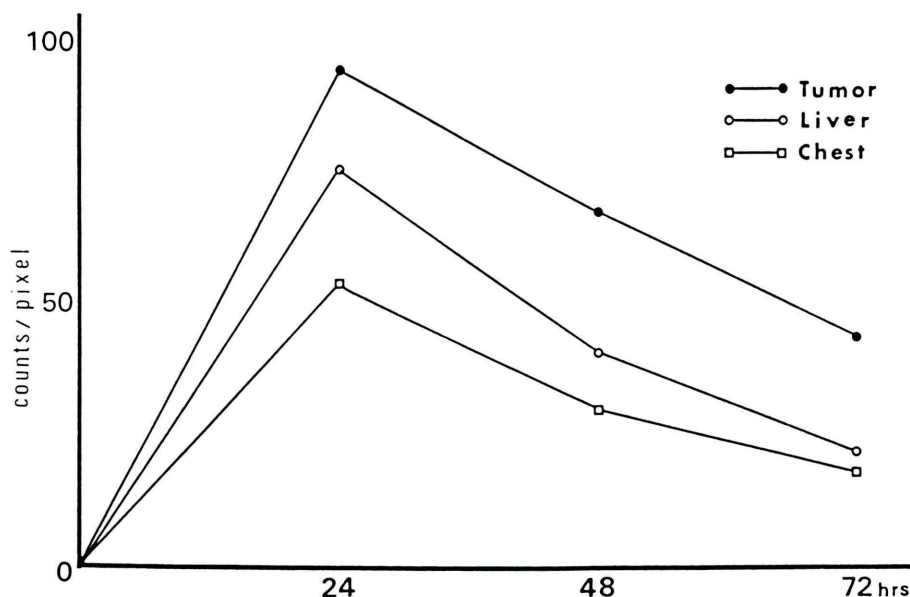


Fig. 3 The time activity curves in case 4.

The ratios of the activity of the tumor to that of the liver were 1.25 at 24 hours, 1.66 at 48 hours, and 2.00 at 72 hours.

Table 2 Diagnostic efficacy of I-131 MIBG, CT and US in 24 cases

	I-131 MIBG	CT	US
True positive (TP)	8	9	8
True negative (TN)	15	10	12
False negative (FN)	1	0	1
False positive (FP)	0	5	3
Sensitivity (TP/TP+FN)	88.9%	100.0%	88.9%
Specificity (TN/TN+FP)	100.0%	66.7%	80.0%
Accuracy (TP+TN/Total)	95.8%	79.2%	83.3%

肝, 心, 腸管などが描出され腫瘍への集積との鑑別が困難な症例もあった。副腎原発およびその近傍の褐色細胞腫の症例でバックグラウンドとして最も問題となる肝と腫瘍との activity の比をみると腫瘍 activity/肝 activity は72時間後が最大であったが, 腫瘍への集積そのものの activity が減少するため, 読影上48時間後像, 72時間後像のいずれでも良いと考えられた (Fig. 3)。

### 3. シンチグラム, CT, US の診断能 (Table 2)

確定診断のついている 24 例に対する I-131

MIBG シンチグラフィーの診断結果は true positive 8, false negative 1, true negative 15, false positive 0 で, sensitivity, specificity, accuracy はそれぞれ 88.9%, 100%, 95.8%であった。一方, 同じ24例に対する CT の sensitivity, specificity accuracy は100%, 66.7%, 79.2%であり, US ではそれぞれ 88.9%, 80.0%, 83.3%であった。今回の検討での腫瘍の大きさからみた診断限界はシンチグラムおよび US では  $2.0 \times 2.5 \times 2.0$  cm (約 10 cm<sup>3</sup>) であり, CT では  $1.0 \times 1.5 \times 0.4$  cm (約 0.6 cm<sup>3</sup>) まで検出できた。

### 4. 副作用

28症例に30回の検査を行ったが副作用は全く認められなかった。

## IV. 考 案

褐色細胞腫は比較的稀な疾患とされていたが最近の診断法の進歩とともに急速に増加しており, 1983年の佐藤らの集計ではわが国の報告例は 526 例に達している<sup>1)</sup>。カテコールアミンおよびその



代謝産物の測定や種々の薬物負荷テストにより褐色細胞腫の存在診断は比較的容易に行えるようになっており、局在診断についても CT や US の導入により診断率の著しい向上をきたしたことは間違いないが、異所性や多発性のものを CT, US で検出することは必ずしも容易ではなく、カテーテルを用いた静脈血サンプリングなど侵襲的な検査に頼らざるを得ない。その点、I-131 MIBG シンチグラフィーは安全かつ容易に高い診断率をあげることができる<sup>2-4)</sup>。

MIBG はノルアドレナリンと類似の構造を有しており生体内ではノルアドレナリンと同様の挙動を示し、副腎髄質や交感神経末端に集積する。静注後 3 日間で約 70% が尿中に排泄されるが一部は糞便中にも排泄される。正常では交感神経に富む唾液腺、心臓、カテコールアミンの主要な代謝部位である肝臓、さらに尿中 activity を反映する膀胱が描出され、時に脾や腸管も描出される。したがって異常集積部位の判定にあたってはこれらの正常部への集積が問題となる<sup>5,8)</sup>。今回の腹部の経時的な検索では、48 時間後または 72 時間後の撮像が適当であると思われた。

Nakajo ら<sup>5,9)</sup> は心臓の activity に着目し、24 時間以降も心臓影が認められる場合は血中カテコールアミンの上昇はなく褐色細胞腫と否定できるとしている。われわれの症例でも褐色細胞腫と確定した 8 例では全例心臓は描出されず、またこれらの患者のうち手術後にも I-131 MIBG シンチグラフィーが行われた 2 例では 24 時間後に明瞭な心臓描出がみられ、Nakajo ら<sup>9)</sup> の説を裏づけていた。一方、MEN の症例では 3 例ともに 48 時間後にも心臓影が認められ、2 例は 72 時間後にも認められた。手術にて褐色細胞腫と診断された症例 9 においても 48 時間後に心臓影が認められ、心臓影と撮像時間の関係は MEN においてはなお検討を要する。

Shapiro ら<sup>2)</sup> は褐色細胞腫の局在診断に関して最近の 400 例に対する I-131 MIBG シンチグラフィーの検討の結果 sensitivity は 87.4%, specificity は 98.9%, accuracy は 95.3% (accuracy は Shapiro

らのデータに基づき筆者が計算) であり false positive は絨毛上皮腫の転移 1 例その他不明 2 例の計 3 例に過ぎず高い有用性が示されたと報告している。われわれの症例でもほぼ同様の結果が得られきわめて有用性の高い検査法であることが示された。false negative の 1 例は  $1.0 \times 1.5 \times 0.4$  cm の大きさの副腎腫瘍で今回の対象例の中では最小のものであった。Francis ら<sup>3)</sup> の報告によれば I-131 MIBG シンチグラムにて検出された最小の腫瘍は径 1 cm であったという。また Sisson ら<sup>4)</sup> は CT でも、観血的な方法である静脈血サンプリングでも検出することのできなかった 0.2 g の傍大動脈腫瘍がシンチグラムで描出されたと報告している。その点われわれの成績は不良であったが、これは腫瘍の大きさの問題だけではなく、使用したガンマカメラが中エネルギー用コリメータを装着したものであったことによる画質の劣化も原因していると考えられる。高エネルギー用コリメータを用いた検索においても諸家の報告<sup>2,5)</sup> では false negative は約 13% とされているが、Lynn ら<sup>6,7)</sup> は標識アイソトープを I-131 から I-123 に変えることにより false negative を減少させることができるとともに single photon emission CT も応用でき、よりの確な局在診断が可能になったと報告している。コストの点では問題が残るとしても最近の中、低エネルギー用ガンマカメラの普及状況や被曝量の軽減ということから考えても I-123 MIBG の応用が望まれる。

今回のわれわれの検討では CT は sensitivity では大変すぐれているが specificity の面では問題があった。副腎腺腫でも腫瘍が 3 cm 以上と大きく臨床的にも褐色細胞腫の疑いがある場合には CT のみでは誤診する可能性がある。この点については US も同様である。

シンチグラム、CT、US の 3 つの非侵襲的検査を組み合わせることにより sensitivity, specificity, accuracy はいずれも向上し、相補的な検査法であることが示された。

今回の症例においては I-131 MIBG シンチグラフィーの false positive は 1 例もなく、CT、US と

比べてもきわめて specificity の高い検査法といえることは間違いない。しかし I-131 MIBG 陽性例で診断の確定していないものが3例(症例28, 29, 30)あり問題が残る。このうち2例は MEN 2 型で両側副腎に同程度の集積をみた。1例(症例30)は中等度の集積を示しており、臨床的にも生化学的にもまた他の放射線学的検索でも確定診断は得られていないものの hyperplasia あるいはごく初期の褐色細胞腫である可能性が最も考えられる。もう1例(症例29)は集積の強さは軽度であり、14歳の若年者で体重当たりの投与量が 15.2  $\mu$ Ci (0.46 MBq)/kg と他の症例に比べ多かったことが原因である可能性もある。I-131 MIBG は当然正常副腎にも取り込まれるわけであるが相対的な activity のためあまり認められず、描出される場合でも僅かな集積しか示さないといわれる。しかし投与量が増加すれば正常副腎に取り込まれる量も増加し、より明瞭に描出されるようになることは予想される。また、Nakajo ら<sup>5)</sup>によれば副腎は24時間後よりも48, 72時間後でより高率に、より明瞭に描出されるという。これらの問題点を解決し診断率をより向上させるためには投与量や撮像時間についてもさらに詳細な検討が必要であると考えらる。

## V. 結 語

褐色細胞腫が疑われた28症例に30回の I-131 MIBG シンチグラフィを施行し、sensitivity 88.9%, specificity 100%, accuracy 95.8%で、検出限界は 2.0×2.5×2.0 cm という結果を得た。本法は非侵襲的であるうえに CT や US に比べ褐色細胞腫の診断に特異性の高い検査法であり、今後の普及が望まれる。

## 文 献

- 1) 佐藤辰男, 大石誠一, 岩岡大輔, 梅田照久: 褐色細胞腫. 日本臨床 **41** (臨時増刊): 879-890, 1983
- 2) Shapiro B, Copp JE, Sisson JC, et al: Iodine-131 Metaiodobenzylguanidine for the Locating of Suspected Pheochromocytoma: Experience in 400 Cases. J Nucl Med **26**: 576-585, 1985
- 3) Francis IR, Glazer GM, Shapiro B, et al: Complementary roles of CT and I-131 MIBG scintigraphy in diagnosing pheochromocytoma. AJR **141**: 719-725, 1983
- 4) Sisson JC, Frager MS, Valk TW, et al: Scintigraphic localization of pheochromocytoma. N Engl J Med **22**: 12-17, 1981
- 5) Nakajo M, Shapiro B, Copp JE, et al: The Normal and Abnormal Distribution of the Imaging Agent m-[I-131] Iodobenzylguanidine (I-131 MIBG) in Man: Evaluation by Scintigraphy. J Nucl Med **24**: 672-682, 1983
- 6) Lynn MD, Shapiro B, Sisson JC, et al: Pheochromocytoma and the Normal Adrenal Medulla: Improved Visualization with I-123 MIBG Scintigraphy. Radiology **156**: 789-792, 1985
- 7) Lynn MD, Shapiro B, Sisson JC, et al: Portrayal of Pheochromocytoma and Normal Human Adrenal Medulla by m-(123 I)Iodobenzylguanidine: Concise Communication. J Nucl Med **25**: 436-440, 1984
- 8) Grough IR, Thompson NW, Shapiro B, et al: Limitations of 131-I MIBG scintigraphy in locating pheochromocytomas. Surgery **98**: 115-120, 1985
- 9) Nakajo M, Shapiro B, Glowinski J, et al: Inverse Relationship Between Cardiac Accumulation of Meta-(131 I) Iodobenzylguanidine (I-131 MIBG) and Circulating Catecholamines in Suspected Pheochromocytoma. J Nucl Med **24**: 1127-1134, 1983

## Summary

### Diagnostic Efficacy of m-[<sup>131</sup>I] Iodobenzylguanidine (I-131 MIBG) Scintigraphy in Locating Pheochromocytoma: Comparison with Computed Tomography and Ultrasonography

Michiko SAKAI\*, Masanori TADOKORO\*\*, Naoki MAKINO\*\*, Takeo ISHIGAKI\*\*,  
Tetsutaro ABE\*\* and Sadayuki SAKUMA\*\*

*\*Department of Radiology, Chubu Rosai Hospital*

*\*\*Department of Radiology, Nagoya University School of Medicine*

Scintigraphic images using I-131 MIBG were reviewed in the 28 patients with suspected pheochromocytoma. The diagnostic efficacy of the I-131 MIBG scintigraphy for location of mass was discussed comparing with computed tomography (CT) and ultrasonography (US). The smallest size of the pheochromocytoma revealed by both I-131 MIBG scintigraphy and US was  $2.0 \times 2.5 \times 2.0$  cm. On the other hand, CT detected smaller mass,  $1.0 \times 1.5 \times 0.4$  cm in size. The sensitivity was 88.9% in I-131 MIBG scintigraphy, 100% in CT, and

88.9% in US. The specificity was 100% in I-131 MIBG, 66.7% in CT, and 80.0% in US. And the accuracy was 95.8% in I-131 MIBG, 79.2% in CT, and 83.3% in US. Thus I-131 MIBG scintigraphy was proved to be more sensitive than both CT and US for the location of pheochromocytoma, and is an available method for the first choice.

**Key words:** Pheochromocytoma, Multiple endocrine neoplasia, I-131 MIBG, Computed tomography, Ultrasonography.