

《原著》

神経線維腫症における^{99m}Tc DTPA の有用性の検討

井田 正博* 間島 寧興* 森 豊* 川上 憲司*

近藤 秀丸**

要旨 神経線維腫症と診断された12例に^{99m}Tc DTPA シンチグラフィを施行し、腫瘍シンチグラフィとしての有用性について検討した。その結果、(1)限局性神経線維腫やびまん性神経線維腫および悪性神経鞘腫には全例^{99m}Tc DTPA の集積を認めた。集積陽性であった最小の神経線維腫は4×3×3 cmであった。(2)小腫瘍である皮膚神経線維腫は全例に明らかな集積を認めなかつた。(3)カフェオレ色素斑への集積例も認めなかつた。(4)⁶⁷Ga シンチグラフィが施行された2例では、^{99m}Tc DTPA の集積が陽性であった神経線維腫や悪性神経鞘腫いづれにも⁶⁷Ga citrate の異常集積を認めなかつた。

以上より、^{99m}Tc DTPA シンチグラフィは神経線維腫症において、皮膚神経線維腫のような小病変の描出は不可能であるが、限局性神経線維腫やびまん性神経線維腫の腫瘍シンチグラフィとして有用であるといえる。また悪性神経鞘腫症例の転移巣の検索にも有用と考える。

I. はじめに

神経線維腫症(von Recklinghausen 病)は常染色体優性の遺伝形式をとる全身性疾患で皮膚の色素性病変や多発性神経線維腫を主徴とし、眼病変や骨変化、神経腫瘍など多彩な症状を伴う。本症の診断は容易であるが、最近^{99m}Tc DTPA が神経線維腫に集積するという報告^{1,2)}があり、われわれの施設でも12例の神経線維腫症に対して^{99m}Tc DTPA を使用したので報告する。

II. 対象と方法

対象は神経線維腫症と診断された12例で、その内訳は男性7名、女性5名、年齢分布は10歳から58歳まで、平均年齢34.2歳である。12例における主な病変はTable 1に示した。限局性の腫瘍を形成した限局性神経線維腫 localized neuro-

fibroma を9病変(6症例)に、同じく限局性腫瘍を形成した悪性神経鞘腫 malignant schwannoma を2病変(1症例)、びまん性神経線維腫 pachydermatocele を3病変(3症例)に認めた。また皮膚に多数の小結節を形成する皮膚神経線維腫 cutaneous neurofibroma を7例に、特有の色素性病変であるカフェオレ斑 café-au-lait spots を全例に多発性に認めた。限局性神経線維腫の5病変、悪性神経鞘腫2病変は病理組織学的に確認されている。全例に病変部の単純X線写真が、4例にCTが、4例にMRIが施行されている。限局性神経線維腫9病変、悪性神経鞘腫2病変、びまん性神経線維腫3病変について、理学的検査法やX線学的検査法(単純写真、CT、MRI)で確認された局在部位をTable 2に示す。内訳は頭部1病変、以下おのおの頸部5、腋窩2、胸部1、腹部1、背部2、四肢2病変であった。2例については胸腰椎の側弯がみられたが、傍脊椎腫瘍が存在しないことが確認されている。

方法としては、^{99m}Tc DTPA 10 mCiを静注し、3時間後に病変部を中心として全身像(前面像、後面像)を撮像した。限局性神経線維腫をもつた1例については、2時間後像も撮像した。また3

* 東京慈恵会医科大学放射線医学教室
** 同 整形外科学教室

受付：62年9月16日

最終稿受付：63年1月6日

別刷請求先：港区西新橋3-25-8 (番号105)

東京慈恵会医科大学放射線医学教室

井 田 正 博

Table 1 Clinical information of 12 cases

Localized neurofibroma	9 lesions*	(6 cases)
Malignant schwannoma	2 lesions**	(1 case)
Pachydermatocele	3 lesions***	(3 cases)
Cutaneous neurofibroma	7 cases	
Café-au-lait spots	12 cases	
		(Total 12 cases)

Note; Operation (3 cases), CT (4 cases), MRI (4 cases) and plain radiographs (all cases) were performed.

*5 neurofibroma, **2 malignant schwannoma and ***2 pachydermatocele confirmed by biopsy or operation.

Table 2 Distribution of localized neurofibroma, malignant schwannoma, and pachydermatocele

Region	Localized NF	MS	Pachydermatocele	Total
Craniofacial	0	0	1	1
Cervical and inlet	5	0	0	5
Axillary	2	0	0	2
Thoracic	0	1	0	1
Abdominal	1	0	0	1
Dorsal	1	1	0	2
Extremities	0	0	2	2

NF: neurofibroma, MS: malignant schwannoma

例については ^{67}Ga citrate シンチグラフィ (3 mCi 静注し, 72 時間後に撮像) を, 2 例に $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MDP シンチグラフィ (10 mCi, 3 時間後に撮像), 1 例については ^{111}In DTPA シンチグラフィ (2 mCi, 3 時間後に撮像) を施行し比較検討した。

III. 結 果

おのおのの病変について, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ DTPA の集積の有無を Table 3 に示した。限局性神経線維腫 9 病変中 9 病変 (100%) に、悪性神経鞘腫 2 病変中 2 病変 (100%) に、びまん性神経線維腫 3 病変中 3 病変 (100%) に、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ DTPA の異常集積を認めた (Figs. 1, 3)。しかし、皮膚神経線維腫やカフェオレ色素斑に明らかな集積を認めた例はなかった。側弯のみで傍神経腫瘍を認めない 2 例についても、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ DTPA の同部への集積は認めなかった。また理学的に他の X 線検査でも病変を確認できなかつた領域への集積を認めたものが 3 例あった。これらは全例女性 (21 歳, 23 歳, 38 歳) の乳輪お

Table 3 Localization of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ DTPA in 12 cases

	No. of cases or lesions	Positive accumulation of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ DTPA
Localized neurofibroma	9	9 (100%)
Malignant schwannoma	2	2 (100%)
Pachydermatocele	3	3 (100%)
Cutaneous neurofibroma	7	0 (0%)
Café-au-lait spots	12	0 (0%)
Unknown lesion?		3*

*demonstration of positive accumulation in bilateral nipples and/or breasts in three women

Table 4 Correlation between real size and accumulation of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ DTPA in 11 neurofibromas and 3 pachydermatoceles

Size (cm)	No. of lesions	Correlation between real size and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ DTPA image		
		Real < DTPA	Real = DTPA	Real > DTPA
0.0-	0	—	—	—
2.0-	0	—	—	—
4.0-	3	1	2	0
6.0-	2	0	2	0
8.0-	3	1	2	0
10.0-	4	1	3	0
12.0-	0	—	—	—
14.0-	2	0	0	2
Total	14	3 (21.4%)	9 (64.3%)	2 (14.3%)

Minimum size of positive accumulation: $4 \times 3 \times 3$ cm

および乳房に一致した集積であった。

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ DTPA 静注 2 時間後像と 3 時間後像を撮像した 1 例を Fig. 2 に示す。2 時間後像では右頸部腫瘍への集積はまだ淡く、心大血管プールの集積とほぼ同程度で辺縁も明瞭ではない。しかし 3 時間後像では腫瘍への集積はさらに増強し辺縁は明瞭となった。

集積を認めた限局性神経線維腫 9 病変と悪性神経鞘腫 2 病変、びまん性神経線維腫 3 病変の計 14 病変について、腫瘍の長径別に $^{99\text{m}}\text{Tc}$ DTPA シンチグラフィのイメージ上の大きさと他の検査法(触診、単純 X 線写真、CT、MRI 等)で実測された大きさの比較を Table 4 に示した。14 病変中、イメージ上の大きさと実測の大きさがほぼ等しかったのは 9 病変 (64.3%) であった。実測よりイ

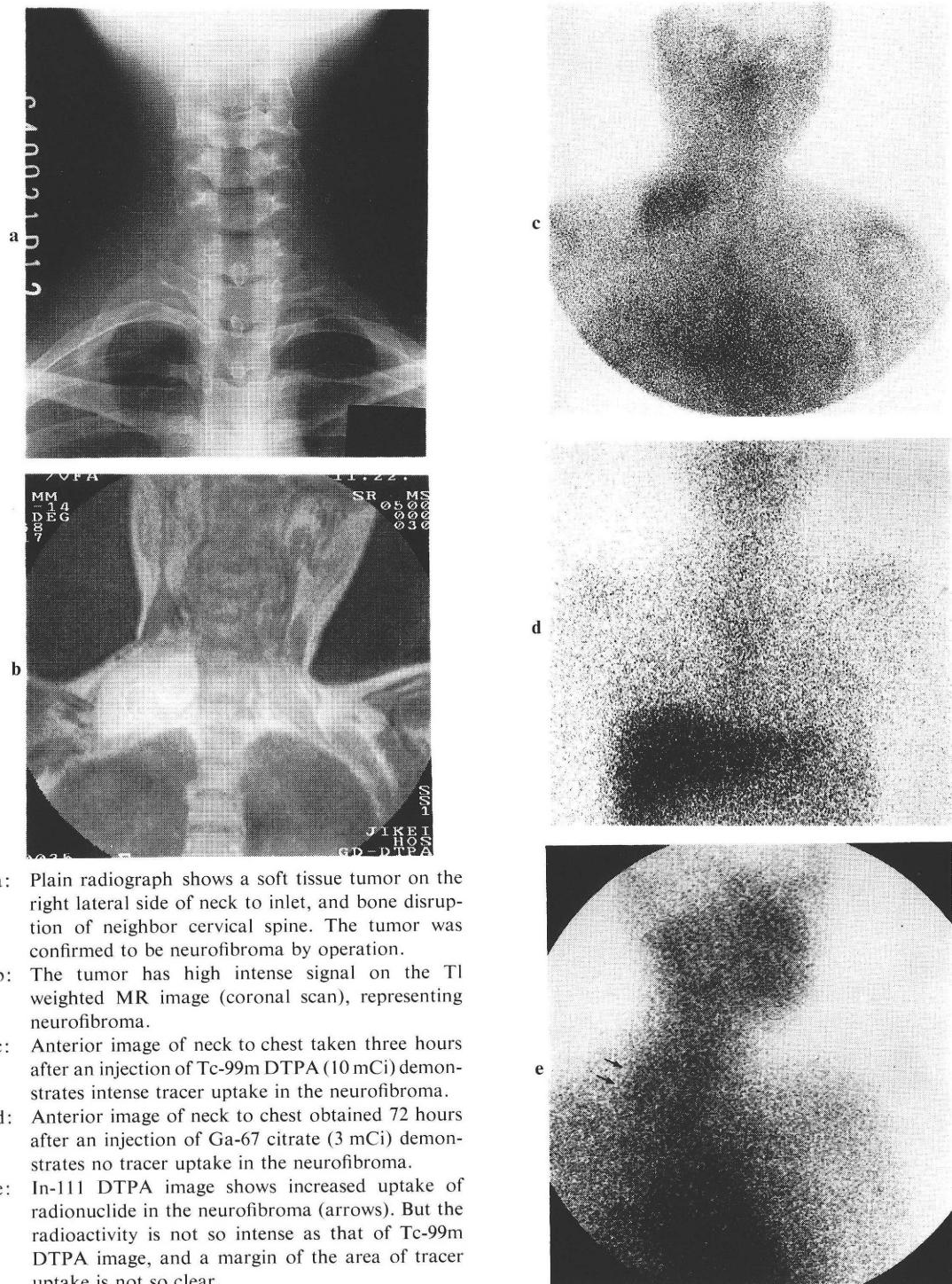


Fig. 1 Neurofibromatosis, a 21-year-old female.

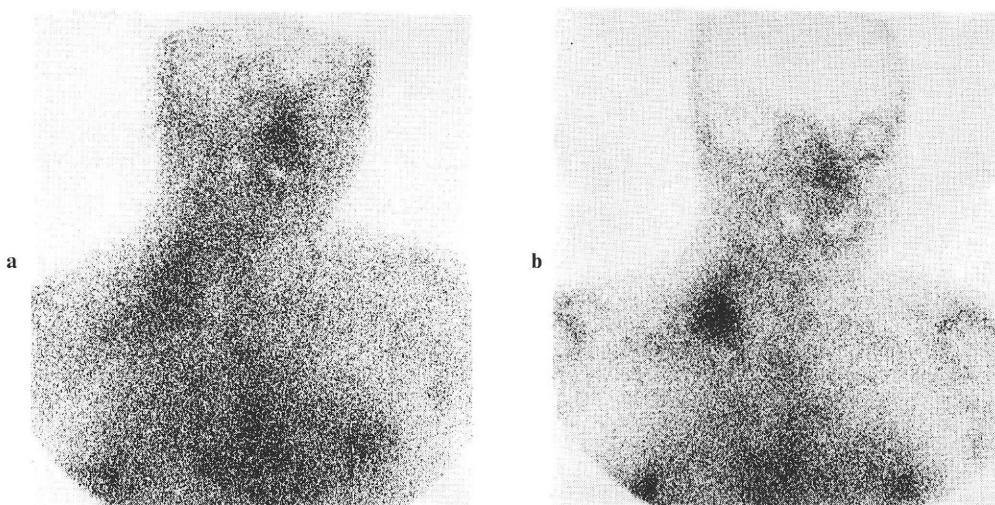


Fig. 2 Neurofibromatosis, a 23-year-old female.

She has neurofibroma in right lateral neck to inlet of the thorax, with deformity of neighbor cervical spine and rib.

- a: Anterior image of lateral neck to chest two hours after an injection of Tc-99m DTPA (10 mCi) shows tracer uptake in the neurofibroma. The radioactivity in the neurofibroma is the same degree in intensity as that of the cardiovascular system. Blood pool is not denied for the mechanism of tracer uptake in the neurofibroma.
- b: The image obtained three hours after the injection demonstrates more intense uptake and clear margin than that of two hours after, although radioactivity decreased in cardiovascular system. These findings suggest that tracer uptake in the neurofibroma is not caused by blood pool phenomenon. In addition, uptake of radionuclide is noted in both nipples, it is not concluded whether the uptake is related to neurofibromatosis.

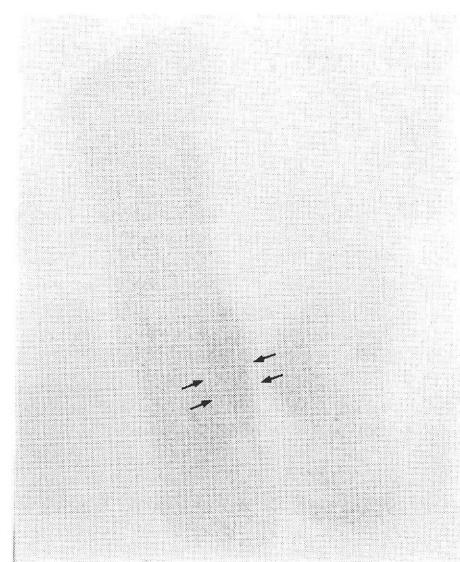
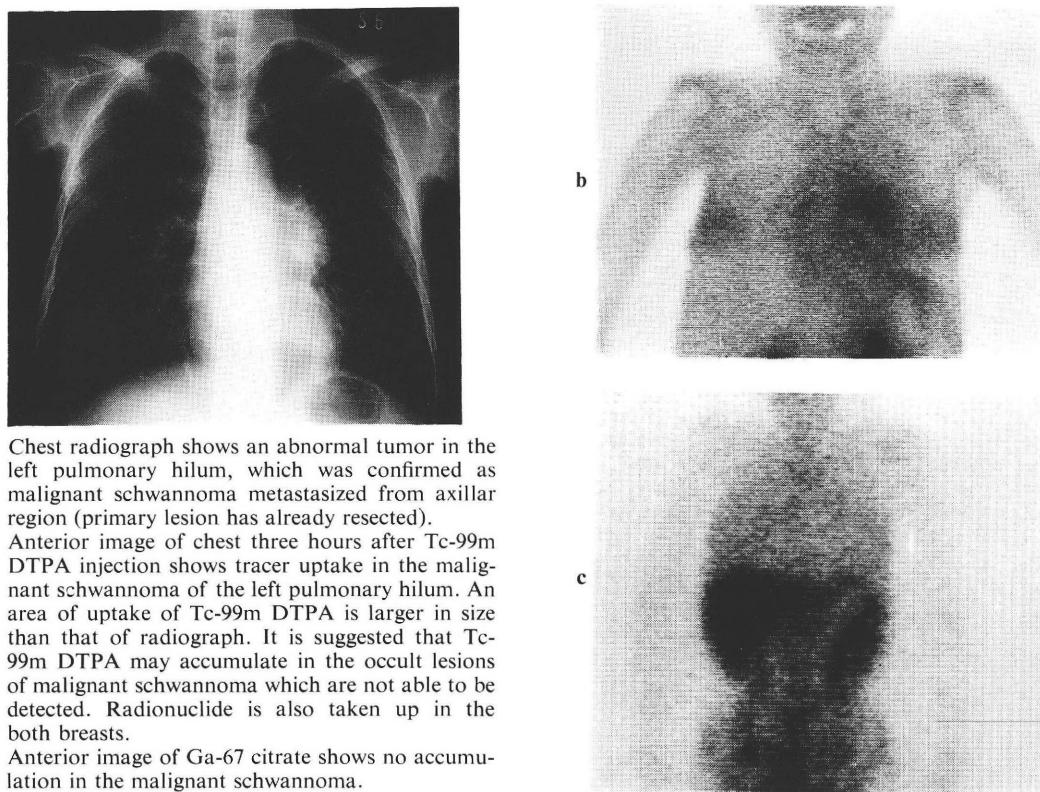


Fig. 3 Neurofibromatosis, a 23-year-old female.

She has pachydermatocoele on the medial side of right dorsal pedis, measured 10-10-3 cm. Anterior projection of dorsal pedis three hours after Tc-99m DTPA injection demonstrates tracer uptake in the pachydermatocoele (arrows).



- a: Chest radiograph shows an abnormal tumor in the left pulmonary hilum, which was confirmed as malignant schwannoma metastasized from axillary region (primary lesion has already resected).
- b: Anterior image of chest three hours after Tc-99m DTPA injection shows tracer uptake in the malignant schwannoma of the left pulmonary hilum. An area of uptake of Tc-99m DTPA is larger in size than that of radiograph. It is suggested that Tc-99m DTPA may accumulate in the occult lesions of malignant schwannoma which are not able to be detected. Radionuclide is also taken up in the both breasts.
- c: Anterior image of Ga-67 citrate shows no accumulation in the malignant schwannoma.

Fig. 4 Neurofibromatosis, a 38-year-old female.

Table 5 Correlation between Tc-99m DTPA and Ga-67 citrate in 3 cases

Pathology	No	Positive accumulation		Ga-67 citrate
		Tc-99m DTPA	Ga-67 citrate	
Localized	NF	5	5	0
Localized	MS	2	2	0
Pachy- dermatocele	NF	2	2	0

NF: neurofibroma, MS: malignant schwannoma

メージ上のが大きかったのが3病変(21.4%), 小さかったのが2病変(14.3%)であった。

実測長径よりイメージ上の大きさが小さかった2病変は、長径14cm以上で不規則な形状を呈し辺縁が分葉状になっていた。

3例においては^{99m}Tc DTPAシンチグラフィとほぼ同時期に⁶⁷Ga citrateシンチグラフィを行っ

たが、^{99m}Tc DTPAの異常集積を認めた9病変(限局性神経線維腫5病変、悪性神経鞘腫2病変、びまん性神経線維腫2病変)のいずれへも⁶⁷Ga citrateの集積を認めなかった(Figs. 1, 4)。また^{99m}Tc DTPAシンチグラフィで集積を認めなかつた部位に⁶⁷Ga citrateが集積した例もみられなかつた(Table 5)。^{99m}Tc MDPシンチグラフィを施行した2例でも、異常集積を呈さなかつた。

¹¹¹In DTPAシンチグラフィを施行した1例では、^{99m}Tc DTPAの集積陽性であった頸部の神経線維腫に集積を認めた。しかし^{99m}Tc DTPAの集積に比較して辺縁がやや不明瞭で弱い集積であった(Fig. 1-e)。

IV. 考 察

神経線維腫症(von Recklinghausen病)は、全身に多彩な症状をきたす遺伝性疾患で、その発生

頻度は剖検報告上 0.045% といわれている³⁾。皮膚神経線維腫は審美的に醜状ではあるが、神経症状を呈することは少ない。脊髄や脊髄神経に発生した場合はしばしば種々の知覚、運動障害をきたす⁴⁾。

X線学的検査法は腫瘍の局在を知るための有用な診断法である。最近は CT や MRI によって正確な神経線維腫の局在および質的診断ができるようになった^{5,6)}。一方、Mandell ら¹⁾、Shiddiqui ら²⁾は、^{99m}Tc DTPA が神経線維腫へ集積することを報告した。

今回われわれの施設における神経線維腫症12例の検討で、^{99m}Tc DTPA の有意な集積を認めたのは、限局性腫瘍を形成する神経線維腫 (localized neurofibroma) や悪性神経鞘腫 (malignant schwannoma)，および、びまん性の厚みをもってひろがる神経線維腫 (pachydermatocele) であり、小隆起の多発する皮膚神経線維腫 (cutaneous neurofibroma) やカフェオレ色素斑 (café-au-lait spot) には集積を認めなかった。集積陽性となった最小の腫瘍の大きさは 4×3×3 cm で、集積陰性例の皮膚神経線維腫の中にこれより大きい病変はみられなかった。

Mandell ら¹⁾の神経線維腫 16 例の検討では最小の集積例は 1.5 cm 径の皮膚直下の神経線維腫であった。われわれの今回の報告の中では 1.5 cm 径の皮膚神経線維腫への集積は認められなかった。しかし 4×3×3 cm 以上の病変では全例で表在からの距離に関係なく前面像あるいは後面像で病変への集積がとらえられた。^{99m}Tc DTPA は皮膚神経線維腫のような小病変を除けば、神経線維腫組織の検出に優れた核種であるといえる。

また ^{99m}Tc DTPA の集積陽性であった 14 病変の中で、2 病変は病理組織学的に悪性神経鞘腫で、いずれも転移巣であった(原発巣は摘出後)。これは神経線維腫病変の悪性化の際の転移巣の seeking marker としての有用性を示唆している。

明らかな神経線維腫を伴わない脊椎側弯部に ^{99m}Tc DTPA の集積をみなかつたことは、神経線維腫における骨変形の鑑別に役立つ。すなわち骨

変形を認めた場合、その周囲に ^{99m}Tc DTPA の異常集積があれば神経線維腫による二次性的骨変形であり、集積がなければ一次性的骨変形といえる。

神経線維腫症病変が認められない部位への集積例は 3 例あったが、いずれも女性の乳輪および乳房への集積例であった。この 3 例は授乳経験のない 21 歳、23 歳、38 歳の女性であった。^{99m}Tc DTPA は生理的にも乳房のような腺組織へ集積することが知られている。今回の検討では 36 歳の女性例と男性例では乳房部への集積は認めず、集積陽性の 3 例が生理的範囲のものなのか、潜在性の病変を示唆するものなのか判定できなかった。しかし腫瘍の実測値より広い範囲に ^{99m}Tc DTPA の異常集積をみた例があり、理学的検査法や他の X 線学的検査法では指摘しえない腫瘍組織を ^{99m}Tc DTPA が認知する可能性もあると考える。

⁶⁷Ga シンチグラフィを施行された症例が 3 例あるが、いずれの症例でも ^{99m}Tc DTPA が集積陽性であった神経線維腫組織または悪性神経鞘腫組織に ⁶⁷Ga が集積を示すことはなかった。同様に ^{99m}Tc MDP 骨シンチグラフィが施行された 2 例においても、^{99m}Tc DTPA の集積をみた病変に一致した ^{99m}Tc MDP の異常集積を認めていない。これは腫瘍への ^{99m}Tc DTPA の集積が単に腫瘍の大きさだけに依存するものではなく、^{99m}Tc DTPA の集積する腫瘍が何らかの特異的機序を有するものと考えられる。

しかし ^{99m}Tc DTPA の正確な集積機序は解明されていない。2 時間後の早期像と 3 時間後の後期像の両方が撮像された 1 例では、腫瘍への集積が単に血液プール現象によるものではないことを示している。Winchell⁷⁾ は放射性医薬品の腫瘍や炎症への取り込みの一般的機序として、腫瘍または炎症組織での新生血管の増生や毛細血管床の拡大、毛細血管内皮の小孔の開大による放射性医薬品の透過性の亢進、放射性医薬品に対する特異的受容体の存在などを挙げている。

^{99m}Tc DTPA の神経線維腫症病変への集積機序としても、腫瘍組織における血管透過性の亢進、腫瘍細胞での能動輸送機構の存在、腫瘍組織から

の静脈またはリンパ還流の低下などが推論される²⁾。

^{99m}Tc DTPA をはじめとする^{99m}Tc 化合物は脳シンチグラフィにも使用され、髄膜腫や神経膠腫などで delayed scan(静注 2 時間後)において集積を示すことが知られている。この脳シンチグラフィにおける^{99m}Tc 化合物の集積機序は、脳組織に特有の構造である血液脳関門(blood-brain barrier)の破綻が関連すると考えられており⁸⁾、中枢神経以外の神経線維腫病変への^{99m}Tc DTPA の集積機序が脳シンチグラフィにおける^{99m}Tc 化合物と同様の機序によるとは論じ難い。

一方、Koch ら⁹⁾は^{99m}Tc pertechnetate の神経線維腫と悪性神経鞘腫への集積例を報告している。われわれの症例では^{99m}Tc DTPA や^{99m}Tc MDP の標識率を求めていないが、12 例の中で甲状腺組織への有意な集積を示した例はなく、それゆえ神経線維腫症病変への集積が標識されていない^{99m}Tc pertechnetate によるものとは考えられない。^{99m}Tc DTPA の他の腫瘍組織への集積例としては子宮筋腫¹⁰⁾、乳癌¹¹⁾、線維肉腫¹²⁾の報告がある。また腫瘍組織以外でも消化管¹³⁾や脾¹⁴⁾の炎症巣への集積や Graves 病¹⁵⁾での異常集積の報告があり、必ずしも^{99m}Tc DTPA が神経線維腫症病変のみに特異的な腫瘍親和性を示すものではない。しかし¹¹¹In DTPA も神経線維腫への集積をみていることから、DTPA が何らかの形で集積機序に関与していると思われる。われわれは能動輸送の関与を考えるが、^{99m}Tc DTPA の腫瘍シンチグラフィの有用性は、集積機序の解明とともに今後考察されなければならない。

V. 結 語

12 例の神経線維腫症に^{99m}Tc DTPA シンチグラフィを施行し、その腫瘍シンチグラフィとしての可能性を検討した。その結果、皮膚神経線維腫のような小神経線維腫の描出は不可能であるが、限局性神経線維腫やびまん性神経線維腫、限局性悪性神経鞘腫の描出には有用であった。また^{99m}Tc DTPA シンチグラフィは神経線維腫や悪性

神経鞘腫の質的診断にも利用できることが示唆された。

文 献

- Mandell GA, Herrick WC, Harcke HT, et al: Neurofibromas: location by scanning with Tc-99m DTPA. Radiology 157: 803-806, 1985
- Siddiqui AR: Localization of technetium-99m DTPA in neurofibroma. J Nucl Med 27: 143-144, 1986
- 新村真人: Recklinghausen 病 自験例および本邦報告例について(1)—症候・病型・発生頻度—. 皮膚臨床 15: 433-440, 1973
- 新村真人: Recklinghausen 病 自験例および本邦報告例について(3)—皮膚および末梢神経腫瘍—. 皮膚臨床 15: 653-663, 1973
- Biondetti PR, Vigo M, Fiore D, et al: CT appearance of generalize von Recklinghausen neurofibromatosis. J Comput Assist Tomogr 7: 866-869, 1983
- 多田信平: von Recklinghausen 病に伴う蝶形骨右翼欠損、髄膜瘤、pachydermatocele. 臨放 30: 723-725, 1985
- Winchell HS: Mechanism for localization of radiopharmaceuticals in neoplasms. Semi Nucl Med 6: 371-378, 1976
- 前田敏男: 最新臨床核医学, 久保欣一, 古館正徳, 佐々木康人, 金原出版株式会社, 東京, 1986, pp. 67-93
- Koch KJ, Siddequi AR, Wellman HN, et al: Localization of technetium 99m pertechnetate in peripheral nerve tumors. J Nucl Med 27: 1713-1716, 1986
- Lunia S, Lunia C, Philip PK: Accumulation of Tc-99m DTPA in uterine myoma. Clin Nucl Med 5: 272-273, 1980
- Cuschieri A, Hutchinson F, Neil GDS: Scintiscanning of the breast with^{99m}Tc diethylene triamine pentaacetic acid—A prospective blind evaluation—. Br J Surg 68: 147-149, 1981
- Tyler JL, Powers TA: Tc-99m DTPA uptake in soft tissue sarcoma. Clin Nucl Med 7: 357-358, 1982
- Kadir S, Strauss HW: Evaluation of inflammatory bowel disease with^{99m}Tc-DTPA. Radiology 130: 443-446, 1979
- Pedell L, Fink-Bennett D: Technetium-99m DTPA splenic uptake. J Nucl Med 22: 798-799, 1981
- Alevizaki-Harhalaki M, Alevizaki C, Georgiou E, et al: Graves' ophthalmopathy and pretibial myxedema. J Nucl Med 24: 174-176, 1983

Summary

Evaluation of Tc-99m DTPA as Tumor Seeking Agents for Neurofibromatosis

Masahiro IDA*, Yasuoki MASHIMA*, Yutaka MORI*, Kenji KAWAKAMI*
and Hidemaru KONDOH**

*Department of Radiology, **Department of Orthopedics,
Jikei University School of Medicine, Minato-ku, Tokyo

Technetium-99m DTPA scintigraphy was performed in 12 cases with neurofibromatosis, to evaluate the utility for tumor scintigraphy. The results were as follows: (1) Tc-99m DTPA accumulated to all lesions of localized neurofibroma, pachydermatocele and localized malignant schwannoma. The minimal tumor of these lesions was $4 \times 3 \times 3$ cm in size. (2) No tracer uptake was demonstrated in small tumors, such as cutaneous neurofibroma. (3) No tracer uptake was noted in Café-au-lait spots. (4) Ga-67 citrate did not ac-

cumulate in the all cases of neurofibroma and malignant schwannoma performed with Ga-67 scintigraphy. These results suggest that Tc-99m DTPA scintigraphy is useful to detect localized neurofibroma, pachydermatocele or malignant schwannoma, although it is not available to evaluate small lesion like as cutaneous neurofibroma. This scintigraphy may be helpful to detect metastatic foci of malignant schwannoma.

Key words: Tc-99m DTPA, Neurofibromatosis, von Recklinghausen's disease.