

《総説》

甲状腺疾患の核医学診断

笠 木 寛 治*

要旨 甲状腺疾患の診断にはインビトロおよびインビボの核医学的手法が広く用いられている。インビトロ検査への応用としては、 T_4 , T_3 , Free T_4 , Free T_3 , TSH, TBG, サイログロブリン (Tg) などの血中濃度の測定が RIA や IRMA により行われている。TSH 受容体抗体は RRA により測定されるが、刺激型、阻害型の両抗体を鑑別するには甲状腺細胞中の cAMP 産生を RIA により測定する bioassay が不可欠である。最近抗 Tg 抗体や抗ペルオキシダーゼ (マイクロゾーム) 抗体のラジオアッセイも開発され、特に前者は高感度であることから、注目されている。その他、抗 Tg 自己抗体と交差の少ないモノクローナル抗体を用いる IRMA による Tg 測定法も最近開発された。Free T_4 の測定も T_4 に標識抗 T_4 抗体を反応させ、未反応の標識抗体に固相化 T_3 を結合させる方法 (同様の原理で Free T_3 も測定可能) や平衡透析法を用いる高感度 RIA など従来のアナログ法の欠点 (アルブミンや T_3 , T_4 自己抗体の影響) を補うように工夫された測定法が次々と開発されつつある。一方インビボ核医学検査としては、 ^{123}I や ^{131}I などの放射性ヨードまたは $^{99\text{m}}\text{Tc}$ による甲状腺シンチグラフィおよび摂取率測定と種々の腫瘍シンチグラフィとがある。甲状腺シンチグラフィは機能画像を提供し、甲状腺中毒症をきたす疾患とりわけバセドウ病と無痛性甲状腺炎との鑑別診断に有用である。摂取率の高い甲状腺機能低下症ではホルモン合成障害やヨード摂取過剰による可逆性の低下症を考える。腺腫、癌などの腫瘍部は通常 cold area として描出される。一方、hot または warm lesion を示す疾患としてはブランマー病や腺腫様甲状腺腫などがあるが、最近著者らは euthyroid ophthalmic Graves 病も同様の所見を呈することを明らかにしている。腫瘍シンチグラフィとしては ^{201}Tl , ^{67}Ga , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)-DMSA, ^{131}I -MIBG, ^{131}I などがある。 ^{201}Tl シンチグラフィは甲状腺癌と腺腫との鑑別、頸部リンパ節や遠隔転移の検出に用いられている。 ^{67}Ga は未分化癌と悪性リンパ腫に強い集積を示す。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)-DMSA と ^{131}I -MIBG は髄様癌の診断に有用である。乳頭癌や濾胞癌の転移巣に ^{131}I が集積することがあり、その診断に用いられているほか、治療にも臨床応用されている。最近 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI が癌およびその転移の検出に有用であることが明らかにされ、その臨床応用が期待されている。

(核医学 31: 393-401, 1994)

はじめに

甲状腺疾患の診断において核医学的検査が従来より果たしてきた役割はきわめて大きい。インビトロ核医学の発展の歴史をしてみると、1950年代後半より direct saturation analysis による T_3 摂取

率の測定が可能になり、さらに1960年代には competitive protein binding assay (CPBA), 1970年代には radioimmunoassay (RIA)¹⁾ による総 T_4 の測定法が確立された。最近では1980年代に確立された遊離型甲状腺ホルモン RIA がもっとも広く用いられている。一方 TSH に関しては1960年代より RIA²⁾ が、1980年代より immunoradiometric assay (IRMA) が開発された。1970年代に開発された radioreceptor assay (RRA) の TSH 測定への応用は TSH 受容体抗体の発見を生み³⁾、この臨床検査法は広く臨床応用されている。その他抗サイログロブリン (Tg) 抗体、抗マイクロゾーム (ペ

第133回日本核医学会総会教育講演の内容を総説として編集委員会が投稿をお願いした。

* 京都大学医学部核医学科

受付: 6年1月20日

別刷請求先: 京都市左京区聖護院川原町 54 (☎ 606)

京都大学医学部核医学科

笠 木 寛 治

ルオキシダーゼ ; TPO) 抗体の radioassay による測定⁴⁾も現在可能である。

インビトロ核医学検査としては甲状腺シンチグラフィと種々の腫瘍シンチグラフィとがある。甲状腺のイメージングには従来より ^{131}I が用いられていたが、1970 年代より $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ や ^{123}I による甲状腺シンチグラフィおよび摂取率の測定が可能となり、現在 ^{131}I の方は半減期が長いこと (8 日間)、 β 線を放出すること、被曝線量が多いことなどの理由で甲状腺癌の転移巣の検出およびその治療、バセドウ病の治療が主な使用目的になっている。ほかに腫瘍シンチグラフィとしては ^{201}Tl , ^{67}Ga , $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}\text{-Dimercaptosuccinic acid (DMSA)}$, $^{131}\text{I}\text{-metaiodobenzyl guanidine (MIBG)}$ などが、新しい薬剤として $^{99\text{m}}\text{Tc-methoxyisobutylisonitrile (MIBI)}$ が用いられている。

I. インビトロ核医学

現在行われているインビトロ検査のすべてを Table 1 に示した。ここではこれらの検査の臨床的有用性について述べ、さらに最近注目されている新しいアッセイを紹介する。

1. 遊離型 T_3 および T_4 濃度測定法

遊離型甲状腺ホルモン血中濃度の測定法として

Table 1 Laboratory assessment in thyroid diseases

I. In vitro radioassay
1. thyroid hormones
— total T_4 , free T_4 , total T_3 , free T_3
2. thyroxine binding protein
— T_3 uptake, TBG
3. TSH
4. thyroglobulin (Tg)
5. thyroid-related antibodies
— anti-Tg, anti-TPO, TSH-receptor antibodies (TBII, TSAb)
II. Diagnostic imaging
1. in vivo isotopic tests
1) thyroid scintigraphy
2) tumor imaging
2. ultrasonography (US)
3. computed tomography (CT)
4. magnetic resonance imaging (MRI)
III. Diagnosis by needle biopsy
IV. Miscellaneous tests

は従来より平衡透析法、限外濾過法、ゲル濾過法などが用いられてきたが、最近はより簡便な RIA がルーチン検査として行われている。このうちもっとも臨床応用されているのは T_4 誘導体法である。この方法は T_4 (または T_3) 抗体とは結合するが TBG にはほとんど結合しない T_4 (または T_3) 誘導体をトレーサとして用いるものである。しかしこの誘導体はアルブミンと結合するため、測定値がアルブミンの影響を受け、妊婦や NTI (nonthyroidal illness) では低値を示すという欠点があった⁵⁾。さらにこの誘導体は血中の T_4 , T_3 自己抗体と結合しやすく、抗体保有者の血中遊離甲状腺ホルモン濃度がより高値に測定されることもよく知られている⁶⁾。

最近新しい遊離 T_4 (T_3) アッセイとして T_4 (T_3) に標識抗 T_4 (T_3) モノクローナル抗体を反応させ、未反応の標識抗体を固相化 T_3 (T_2) に結合させる方法⁷⁾ (Amerlex MAB, 日本コダックダイアグノスティックス社) や古典的な平衡透析法を改良し、コンパクトな平衡透析セルを用い、透析液中の T_4 を高感度 RIA で捉える方法⁸⁾ (モデル FT $_4$ キット, 日本メジフィジックス社) が開発されている。これらの方法によると、アルブミンや T_4 , T_3 自己抗体の影響はほとんどなく、今後の臨床応用が期待されている。

2. 高感度 TSH 測定法

IRMA による TSH 濃度の測定法が開発されて以来、甲状腺機能亢進症患者と健常人とを分類することが可能となった。この高感度測定法の応用により遊離型 T_4 および T_3 濃度が正常で TSH のみ低い潜在性甲状腺機能亢進症を容易に診断することができる。著者らの成績によると、euthyroid ophthalmic Graves (EOG) 病患者の約半数と一期の正常妊婦の約 20% が TSH 低値を示した⁹⁾。前者は TSH 受容体抗体¹⁰⁾ の、後者は hCG¹¹⁾ の甲状腺刺激作用のために生ずる潜在性甲状腺機能亢進症を反映しているものと考えられている。本法はさらにバセドウ病抗甲状腺剤治療中止後の経過観察に有用であり、再発に先立ち TSH 濃度が低下することが多く⁹⁾、再発の早期発見や再治療の

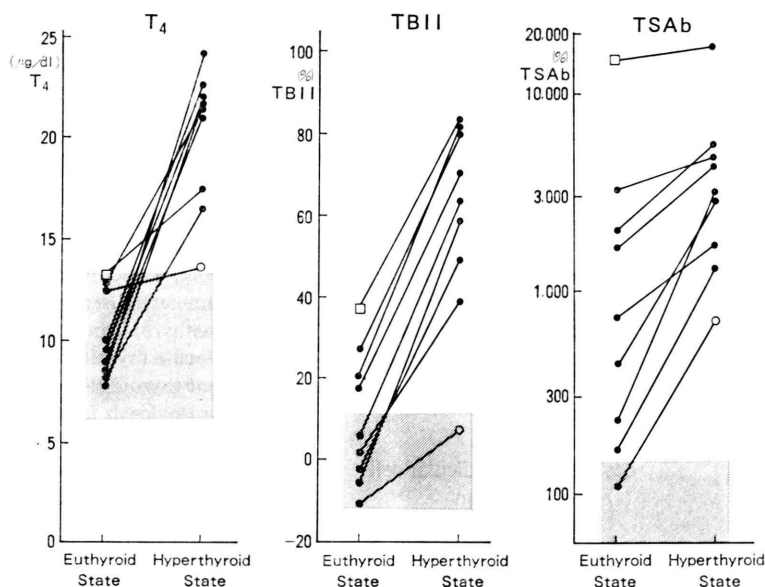


Fig. 1 Changes in serum T₄ concentrations, TBII and TSAb activities during the development of hyperthyroidism in 9 patients with Graves' disease. □, ○: clinically euthyroid with slightly high serum T₃ and free T₄ concentrations.

決定などに広く利用されている。

3. TSH 受容体抗体

TSH 受容体抗体には刺激型のものと阻害型の少なくとも2種類存在し、前者は甲状腺機能亢進症の発現に¹²⁾、後者は甲状腺機能低下症の発現に¹³⁾重要な役割を果たしているものと考えられている。TSH 受容体抗体は TSH の RRA において標識 TSH と受容体との結合を阻害する活性として測定されるが (TSH Binding Inhibitor Immunoglobulins; TBII)、本法では刺激型、阻害型の両者を測定してしまうため、刺激活性のみを測定する方法として、甲状腺細胞中の cAMP 産生を指標とする Thyroid Stimulating Antibodies (TSAb) アッセイも開発されている¹⁴⁾。

TBII および TSAb アッセイはバセドウ病の診断、病気の活動性の評価、新生児一過性甲状腺機能亢進症 (刺激型抗体の場合) および低下型 (阻害型抗体の場合) の発症の予測、バセドウ病の再発や発症の予測に有用である¹²⁾。Fig. 1 は 9 例のバセドウ病初発症例において発症前より発症にかけ

て TBII および TSAb 活性の変動を測定した成績を示す。発症 4-32 か月前より 4 例において TBII が、8 例において TSAb が検出され、さらに全例において TBII および TSAb 活性が発症に伴い上昇した。なお初診時 (発症前) TSH 濃度は 6 例がすでに低値を示していた。このようにバセドウ病による甲状腺機能亢進症の発症に TSH 受容体抗体が重要な役割を果たしていること、発症前に潜在性のバセドウ病や甲状腺機能亢進症が一定期間存在することが明らかになった。

4. 抗 Tg 抗体, 抗 TPO 抗体

抗 Tg 抗体, 抗マイクロゾーム (TPO) 抗体は従来よりタンニン酸処理赤血球凝集またはゼラチン粒子を担体とした間接凝集法が用いられてきたが (おのおの TGHA, MCHA), 最近精製した Tg および TPO を直接 ¹²⁵I 標識したラジオアッセイが開発され⁴⁾、現在キットとして使用可能である (コスミック社)。特に前者は TGHA に比べて高感度であり、著者らが病理診断と対比した成績によると、TGHA 陰性の橋本病と単純性甲状腺腫

Table 2 Various mechanisms where by ^{123}I or $^{99\text{m}}\text{Tc}$ thyroid uptake increases or decreases, and the related thyroid disorders

Uptake	Mechanism	Related Disorders
increase	stimulation by TRAb* stimulation by TSH	Graves' disease Hashimoto's thyroiditis dyshormonogenesis TSH-secreting tumor thyroid hormone resistance reversible hypothyroidism trophoblastic tumors
decrease	stimulation by hCG presence of AFTN** effect of TSH antagonist inhibition of TSH secretion	Plummer's disease hypothyroidism due to blocking TRAb subacute thyroiditis silent thyroiditis thyrotoxicosis factitia secondary hypothyroidism
	destruction of follicular cells by inflammation	Hashimoto's thyroiditis subacute thyroiditis silent thyroiditis primary myxedema
	radiation-induced destruction of follicular cells displacement of follicular cells by non-functioning tissues	history of ^{131}I treatment history of external radiation cancer malignant lymphoma amyloidosis
	effect of cytokines	silent thyroiditis (?) subacute thyroiditis (?)
	others	history of total thyroidectomy thyroid agenesis excessive iodine uptake

* TRAb: TSH receptor antibodies

** AFTN: autonomously functioning thyroid nodule

をこのアッセイにより 95% 以上の正診率で分離可能であった (未発表).

5. 血中サイログロブリン (Tg) 濃度測定

血中 Tg は甲状腺癌の腫瘍 マーカやパセドウ病寛解の指標として知られている. 今までの RIA では患者血中に抗 Tg 抗体があると, 干渉を受けて正確な値が得られないという欠点があったが, 最近この問題を克服すべく, 2 つの新しい IRMA 法キットが開発された. 自己抗体と交差の少ないモノクローナル抗体を用いる方法^{15,16)} (第一ラジオアイソトープ社) と, 検体存在下で既知濃度の Tg を加え, どれだけ測定値が上昇したかを計算し (回収率), 実測値と回収率より補正値を算出する方法¹⁷⁾ (栄研化学社) であり, いずれも血中に

抗 Tg 抗体が存在しても低い抗体価ならほとんど影響されずに真値に近い測定値が得られることより, 今後の臨床応用が期待されている.

II. インビボ核医学

1. 甲状腺シンチグラム (Table 2)

甲状腺は血中の無機ヨードを取り込み, これを有機化して, 甲状腺ホルモンを合成し, 分泌している. したがって放射性ヨードを用いることにより, 甲状腺内のヨード代謝を観察することができるほか, 甲状腺機能画像を得ることも可能である. そこで検査の有用性を列挙すると

1) 甲状腺中毒症を呈する疾患の鑑別診断

本邦では甲状腺中毒症の約 90% をパセドウ病

が占め、残りの数%を破壊性自己免疫性甲状腺炎が占めるといわれている。後者の代表的疾患である無痛性甲状腺炎はその臨床症状がバセドウ病のそれと類似しているが、 ^{99m}Tc や ^{123}I の摂取率はバセドウ病で高いのに対して無痛性甲状腺炎では低い (Table 2)。バセドウ病では患者血中に存在する TSH 受容体抗体が甲状腺を刺激し、その結果甲状腺の増大やヨード摂取の増加が起こり、ホルモンが大量に産生され、最終的に甲状腺機能亢進症となる。一方無痛性甲状腺炎においては甲状腺内に炎症が起こり、甲状腺細胞が破壊され、その結果甲状腺ホルモンが血中へ放出され、甲状腺中毒症を呈する。したがってこの病態を甲状腺機能亢進症と呼んではいけない。 ^{99m}Tc や ^{123}I の摂取率低下の原因としては炎症による破壊、血中 TSH 濃度の低下のほかに、摂取率を抑制する作用を有するサイトカインの局所での産生などが考えられている。同じような機序で亜急性甲状腺炎でも摂取率が低下するが、本症では前頸部痛、熱などの炎症症状や特異的な超音波 (US) 像によりその診断は容易である。

摂取率が正常値を示す場合の診断はしばしば困難である。破壊性中毒症においては甲状腺ホルモンや TSH 測定のための採血とシンチグラムの検査を同じ日に行うことが望ましい。甲状腺摂取率正常のバセドウ病では、高値のバセドウ病に比べて、甲状腺腫も小さく、甲状腺ホルモン濃度も低く、TSH 受容体抗体の活性も低く、抗甲状腺剤に反応しやすいことが知られている¹⁸⁾、一般に摂取率は病気の活動性を反映していると考えてよく、眼球突出などで明らかにバセドウ病であることが分かっている、一度は本検査を行った方がよい。

甲状腺シンチグラフィは、甲状腺中毒症を示すすべての疾患の鑑別診断に有用である。プランマー病、中毒性多結節性甲状腺腫や機能性転移性分化型甲状腺癌 (Fig. 2¹⁹⁾) では自律性を有し、過剰の甲状腺ホルモンを産生する腫瘍や過形成が中毒症の原因となっている。struma ovarii では異所性甲状腺がホルモンを過剰に産生する。いずれもシンチグラフィにて甲状腺内あるいは外に RI 集積

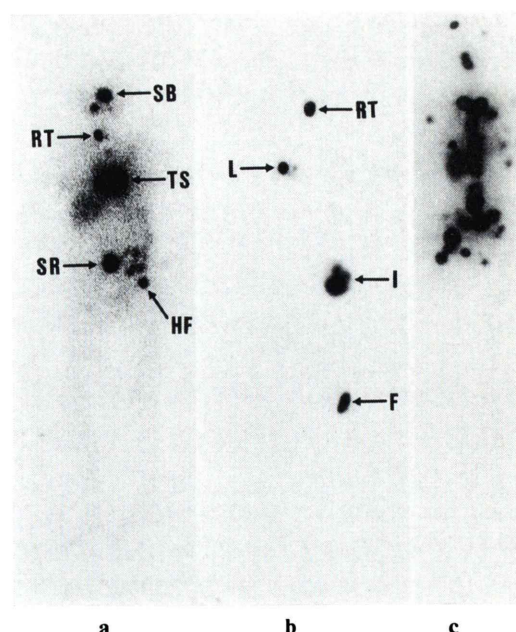


Fig. 2 Anterior view of ^{131}I whole-body scan in 3 thyrotoxic patients showing multiple metastases. SB: skull base; RT: residual thyroid; TS: thoracic spine; SR: sacrum; HF: femoral head; L: lung; I: ileum; F: femur. Two patients (a, b) had mild T_3 toxicosis without detectable TBII and TSAbs. The third patient (c) developed thyrotoxicosis several months after treatment with ^{131}I commenced and this was associated with concurrent increase in both TBII (90%) and TSAbs (2100%).

部位が検出される。そのほか絨毛上皮腫、甲状腺ホルモン不応症 (下垂体型)、TSH 産生腫瘍では摂取率高値、甲状腺ホルモン過剰投与では摂取率低値を示す。

2) T_3 抑制試験

バセドウ病の治癒判定¹⁴⁾や EOG 病の診断¹⁰⁾に T_3 抑制試験が行われる。 T_3 濃度が上昇すると下垂体への negative feedback 機構により血清 TSH 濃度は低下するが、TSH 受容体抗体の活性はこのような抑制作用を受けない。したがって患者の甲状腺への支配が TSH 受容体抗体優位になると T_3 投与により甲状腺摂取率が抑制されにくく、逆に TSH 優位になると抑制されやすくなる。

EOG 病患者はしばしば T_3 非抑制性の甲状腺摂取率を示す。著者らは最近、 T_3 抑制後のシンチグラムにおいて、EOG 病患者 38 例中 16 例に hot または warm lesion(s) を認めた。このような症例は眼症の罹病期間が長く、かつ重症であることが分かった。EOG 病では TBII 活性は陰性か弱陽性であるのに対して (陽性率 12/38, 31.6%), TSAb 活性の陽性率が高いこと (33/38, 86.8%), Fig. 1 に示すように TSAb のみの活性化では患者は明らかな亢進症を呈さないことなどより、このような患者の甲状腺においては、比較的弱い活性の TSH 受容体抗体の慢性刺激により元来反応しやすい濾胞細胞が過剰に反応し、過形成を生ずるのではないかと著者らは推測している。このようなシンチグラフィ所見がみられた時の鑑別診断の一つとして EOG 病も加えるべきであると思われる。

3) バセドウ病アイソトープ治療に関するデータの収集

4) 可逆性甲状腺機能低下症の診断

一般に橋本病患者ではヨードの過剰摂取により機能低下に陥りやすいことが知られている。Okamura らはヨード摂取過剰による可逆性の甲状腺機能低下症を見だし、放射性ヨード摂取率が 35% 以上を示した甲状腺機能低下症患者の 53 例中 52 例が可逆性で、ヨード制限により機能が正常化したこと、一方 10% 以下の低下症患者では 50 例全例が不可逆性であったと報告した²⁰⁾。さらに彼らは腎機能障害を伴った甲状腺機能低下症患者の 83% がヨード制限により euthyroid になったこと、これらの患者では ^{123}I 甲状腺摂取率が高いことを明らかにした²¹⁾。このように腎機能障害においては血中ヨードの蓄積が起こり、ヨード摂取過剰時と同様の甲状腺への抑制機構が働いていると推測される。彼らの報告した症例のうち抗甲状腺抗体陽性は 1/3-1/2 にすぎず、橋本病と無関係に機能低下を起こす症例も多数含まれているようである。このように甲状腺摂取率の高い甲状腺機能低下症患者をみた場合には、可逆性である可能性を考慮して、ヨードの摂取量や腎機能に関する情報を得ることが必要である。

5) 異所性甲状腺腫の診断

——舌下甲状腺腫, struma ovarii など。

6) cold nodule と hot nodule との鑑別

腺腫、癌などの腫瘍部分は通常 cold area として描出されるが、機能性腺腫、特にプランマー病では hot (warm) lesion を示す。なお $^{99\text{m}}\text{Tc}$ はイオン捕獲能しか検出できないので真に機能を有するかどうかについては ^{123}I によるシンチグラフィを行って確認する必要がある。機能性腫瘍はそのほとんどが良性であるが、稀に癌の症例も報告されている²²⁾。一方 cold nodule の良悪性は大きな結節の場合を除きシンチ上からは鑑別不能である。腺腫様甲状腺腫では cold, hot, warm 様々の結節が混在した像や RI 不均一分布像を示すことが多い。

7) ホルモン合成障害の診断

8) 転移性分化型甲状腺癌の診断

乳頭腺癌や濾胞腺癌などの肺や骨などの転移巣に放射性ヨードが集積することがある。通常 2 週間のヨード制限食の後、37-111 MBq (1-3 mCi) の ^{131}I を投与する。転移巣への ^{131}I 集積は甲状腺全摘出術を行い、血中 TSH 濃度を増強させることにより増強する。腫瘍が ^{131}I を取り込む場合には ^{131}I 大量投与による治療が行われる。著者らの成績によれば遠隔転移巣の約 60% に ^{131}I の集積がみられる²³⁾。逆に胸部 X 線や CT で転移を確認できないような肺転移巣に ^{131}I が集積することもある。このようにヨード摂取能が高く、治療効果の期待できる患者は一般に年齢が若くしかも甲状腺全摘出後の甲状腺機能低下症の程度が軽いことが多い。

2. 腫瘍シンチグラフィ

腫瘍シンチグラフィはルーチン検査としてではなく、むしろ補助検査法として用いられることが多い。しかし以下に述べる適応疾患においては特異性の高い検査法としてその臨床的有用性が高く評価されている。

1) ^{201}Tl シンチグラフィ

^{201}Tl は甲状腺癌に集積する。腺腫にも集積することがあるが、甲状腺癌では比較的長い間腫瘍

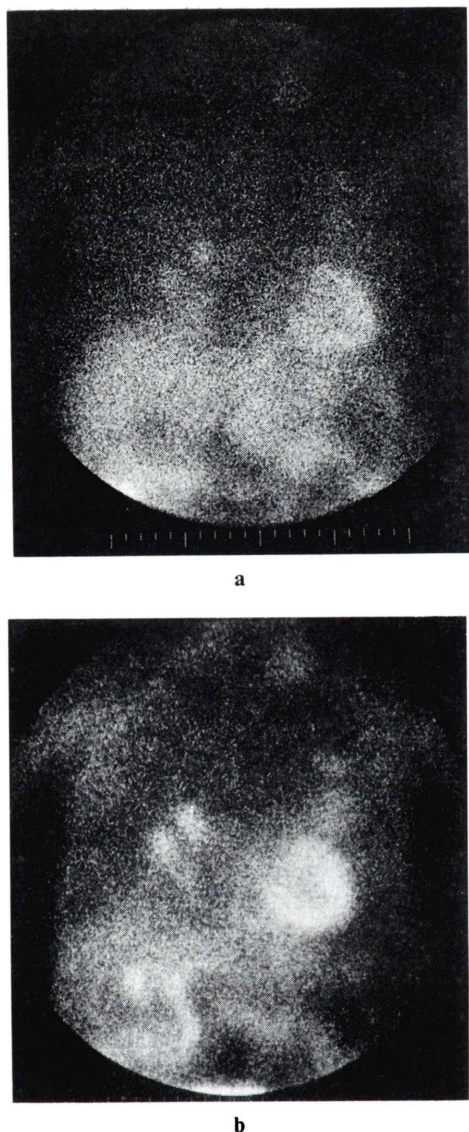


Fig. 3 Comparison of ^{201}Tl (a) and $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ (b) images in a patient with metastatic thyroid carcinoma. $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ shows a higher imaging quality compared to ^{201}Tl scintigraphy especially in deeply situated tumor lesions.

内に存在するために、delayed scan が良悪性の鑑別によいと報告されている²⁴⁾。しかしながら例外も少なからず存在し、腫瘍の良悪性の鑑別には吸引細胞診の方がむしろ一般的である。 ^{201}Tl シンチグラフィは甲状腺癌の頸部リンパ節転移、腫瘍

の浸潤範囲の検索、遠隔転移の検出、甲状腺癌術後の経過観察などに多く利用されている²⁵⁾。

2) $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ シンチグラフィ

最近 ^{201}Tl と同じ心筋シンチ製剤である $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ も腫瘍イメージングに適していることが明らかにされ、その臨床応用が期待されている (Fig. 3)。シンチグラムにもっとも適した $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を用いることから、優れた画像が得られる特徴がある。

3) ^{67}Ga シンチグラフィ

^{67}Ga は未分化癌、悪性リンパ腫に特異的な集積を示す。橋本病に集積することがあり、悪性リンパ腫との鑑別が難しいが、一般に分化型甲状腺癌に集積することは稀である²⁶⁾。悪性リンパ腫や未分化癌ではほかに超音波断層像 (US) や CT も有用である^{27,28)}。

4) $^{99\text{m}}\text{Tc(V)-DMSA}$ シンチグラフィ

5) $^{131}\text{I-MIBG}$ シンチグラフィ

これらは髄様癌の局在診断、転移巣の検出、術後の経過観察に有用である^{29,30)}。

おわりに

甲状腺疾患の核医学診断について述べた。インビトロ核医学の進歩は甲状腺疾患の種々の病態を明らかにし、さらに臨床面においても診断を容易にし、日常検査法として大いに役だってきた。誌面の都合で述べなかったが、今後は RI を用いない測定法も多く開発されていくものと思われる。

インビボ核医学として、放射性ヨードや $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 甲状腺シンチグラフィはインビトロ検査結果を反映する機能画像を提供する。一方形態画像を得るには US がスクリーニング検査としてもっとも優れている。種々の腫瘍シンチグラフィは、CT、MRI とともに、画像診断の補助検査法として、症例をうまく選べば、診断上有用性が十分に発揮される。今後腫瘍の良悪性の鑑別のより優れた診断法の開発が望まれる。

文 献

- 1) Chopra IJ: A radioimmunoassay of thyroxine. *J Clin Endocrinol* 33: 865-868, 1971

- 2) Odell WD, Wilber JF, Paul WE: Radioimmunoassay of thyrotropin in human serum. *J Clin Endocrinol Metab* **25**: 1179–1188, 1965
- 3) Smith BR, Hall R: Thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease. *Lancet* **2**: 427–431, 1974
- 4) Beever K, Bradbury J, Phillips D, McLachlan SM, Pegg C, Goral A, et al: Highly sensitive assays of autoantibodies to thyroglobulin and to thyroid peroxidase. *Clin Chem* **35**: 1949–1954, 1989
- 5) Amino N, Nishi K, Nakatani K, Mizuta H, Ichihara K, Tanizawa O, et al: Effect of albumin concentration on the assay of serum free thyroxine by equilibrium radioimmunoassay with labeled thyroxine analog (Amerlex^R Free T4). *Clin Chem* **29**: 321–325, 1983
- 6) Konishi J, Iida Y, Kousaka T, Ikekubo K, Nakagawa T, Torizuka K: Effect of anti-thyroxine autoantibodies on radioimmunoassay of free thyroxine in serum. *Clin Chem* **28**: 1389–1391, 1982
- 7) Christofides ND, Sheehan CP, Midgley JEM: One-step labeled-antibody assay for measuring free thyroxine. *Clin Chem* **38**: 11–18, 1992
- 8) 飯田泰啓, 高坂唯子, 小林香津子, 富田恵子, 日高昭斉, 竹内 亮, 他: 平衡透析法を用いた血中遊離サイロキシン濃度測定ラジオイムノアッセイキットの検討. *核医学* **28**: 1213–1221, 1991
- 9) 笠木寛治, 富田恵子, 高坂唯子, 徳田康孝, 新井圭輔, 飯田泰啓, 他: イムノラジオメトリック法による高感度 TSH 測定 (RIA-gnost hTSH) の基礎的ならびに臨床的検討. *核医学* **24**: 203–213, 1987
- 10) Kasagi K, Hatabu H, Tokuda Y, Iida Y, Endo K, Konishi J: Studies on thyrotrophin receptor antibodies in patients with euthyroid Graves' disease. *Clin Endocrinol* **29**: 357–366, 1988
- 11) Kasagi K, Hidaka A, Hatabu H, Tokuda Y, Misaki T, Iida Y, et al: Stimulation of cyclic AMP production in FRTL-5 thyroid cells by crude immunoglobulin fractions of serum from pregnant women. *Clin Endocrinol* **31**: 267–275, 1989
- 12) Kasagi K, Tamai H, Morita T, Hidaka A, Hatabu H, Misaki T, et al: Role of thyrotropin receptor antibodies in the development of hyperthyroidism: follow-up studies on nine patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* **68**: 1189–1194, 1989
- 13) Konishi J, Iida Y, Kasagi K, Misaki T, Nakashima T, Endo K, et al: Primary myxedema with thyrotropin-binding inhibitor immunoglobulins. Clinical and laboratory findings in 15 patients. *Ann Intern Med* **103**: 26–31, 1985
- 14) Kasagi K, Konishi J, Arai K, Misaki T, Nakashima T, Endo K, et al: A sensitive and practical assay for thyroid stimulating antibodies using crude immunoglobulin fractions precipitated with polyethylene glycol. *J Clin Endocrinol Metab* **62**: 855–862, 1986
- 15) Piechaczyk M, Baldet L, Pau B, Bastide JM: Novel immunoradiometric assay of thyroglobulin in serum with use of monoclonal antibodies selected for lack of cross-reactivity with autoantibodies. *Clin Chem* **35**: 422–424, 1989
- 16) 御前 隆, 高坂唯子, 宮本信一, 竹内 亮, 笠木寛治, 小西淳二: モノクローナル抗体を用いた IRMA 法サイログロブリン測定キットの検討. *ホルモンと臨床* **41**: 85–89, 1993
- 17) 笠木寛治, 高坂唯子, 御前 隆, 宮本信一, 竹内 亮, 小西淳二: IRMA による血中サイログロブリン濃度測定の基礎的ならびに臨床的検討——自己抗体陽性例における測定の試み——. *医学と薬学* **30**: 83–93, 1993
- 18) Ikekubo K, Hino M, Ito H, Koh T, Ishihara T, Kurahachi H, et al: Thyrotoxic Graves' disease with normal thyroidal technetium-99m pertechnetate uptake. *Ann Nucl Med* **4**: 43–48, 1990
- 19) Kasagi K, Takeuchi R, Miyamoto S, Misaki T, Inoue D, Shimazu A, et al: Metastatic thyroid cancer presenting as thyrotoxicosis: report of three cases. *Clin Endocrinol* **40**: 429–434, 1994
- 20) Okamura K, Sato K, Ikenoue H, Yoshinari M, Nakagawa M, Kuroda T, et al: Reevaluation of the thyroidal radioactive iodine uptake test with special reference to reversible primary hypothyroidism with elevated thyroid radioiodine uptake. *J Clin Endocrinol Metab* **67**: 720–726, 1988
- 21) Sato K, Okamura K, Yoshinari M, Kuroda T, Ikenoue H, Okazawa K, et al: Reversible primary hypothyroidism and elevated serum iodine level in patients with renal dysfunction. *Acta Endocrinol* **126**: 253–259, 1992
- 22) Ikekubo K, Hino M, Ito H, Otani M, Yamaguchi H, Saiki Y, et al: Thyroid carcinoma in solitary hot lesions on Tc-99m sodium pertechnetate scans. *Ann Nucl Med* **3**: 31–36, 1989
- 23) Kasagi K, Miyamoto S, Endo K, Sasayama S, Takeuchi R, Hidaka A, et al: Increased radioiodine uptake in metastases of differentiated thyroid carcinoma associated with less severe hypothyroidism following total thyroidectomy. *Cancer* **72**: 1983–1990, 1993
- 24) Ochi H, Sawa H, Fukuda T, Inoue Y, Nakajima H, Masuda Y, et al: Thallium-201-chloride thyroid scintigraphy to evaluate benign and/or malignant nodules. *Cancer* **50**: 236–240, 1982
- 25) Iida Y, Hidaka A, Hatabu H, Kasagi K, Konishi J: Follow-up study of postoperative patients with thyroid cancer by thallium-201 scintigraphy and

- serum thyroglobulin measurement. *J Nucl Med* **32**: 2098–2100, 1991
- 26) Higashi T, Ito K, Nishikawa Y, Everhart FR, Ozaki O, Manabe Y, et al: Gallium-67 imaging in the evaluation of thyroid malignancy. *Clin Nucl Med* **13**: 792–799, 1988
- 27) Kasagi K, Hatabu H, Tokuda Y, Yamabe H, Hidaka Y, Yamamoto K, et al: Lymphoproliferative disorders of the thyroid gland: radiological appearances. *Brit J Radiol* **64**: 569–575, 1991
- 28) Hatabu H, Kasagi K, Yamamoto K, Kubo S, Higuchi H, Hidaka A, et al: Undifferentiated carcinoma of the thyroid: sonographic findings. *Clin Radiol* **45**: 307–310, 1992
- 29) Ota H, Yamamoto K, Endo K, Mori T, Hamanaka D, Shimazu A, et al: A new imaging agent for medullary carcinoma. *J Nucl Med* **25**: 323–325, 1984
- 30) Endo K, Shiomi K, Kasagi K, Konishi J, Torizuka K, Nakao K, et al: Imaging of medullary thyroid cancer with ^{131}I -MIBG. *Lancet* **2**: 233, 1984

Summary

Clinical Nuclear Medicine in Thyroid Diseases

Kanji KASAGI

Department of Nuclear Medicine, Kyoto University Hospital

Both in vivo and in vitro isotopic tests are available for the diagnosis of thyroid diseases. As in vitro tests, serum concentrations of T_4 , T_3 , free T_4 , free T_3 , TSH, TBG, and thyroglobulin (Tg) are determined by RIA or by IRMA. TSH receptor antibodies are measured by RRA for TSH. In order to differentiate blocking from stimulating antibodies, however, assessment of biological activity of the antibody by another type of method such as TSAb assay is required. Radioassays for anti-Tg and anti-TPO antibodies have recently been developed. The former assay is sensitive enough to make early diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. The serum Tg measurement by a newly developed IRMA is applicable even in cases with anti-Tg antibodies. Radiolabeled T_4 -analogs are most frequently used in the RIA of free T_4 . A one-step labeled antibody method (Amerlex MAB kit) and a sensitive RIA with use of equilibrium dialysis (Model FT $_4$ kit) have recently been in clinical application in our country. These two assays have an advantage of overcoming two major problems, effects of albumin and anti- T_4 antibodies, that the analog method has.

As in vivo isotopic tests, thyroid scintigraphy using ^{123}I or $^{99\text{m}}\text{Tc}$ with the combined assessment of the thyroïdal uptake rate of each radionuclide and tumor imaging are performed. The thyroid

scintigraphy gives functional information, being useful for the differential diagnosis of destructive thyrotoxicosis from Graves' hyperthyroidism. Hypothyroid patients with increased ^{123}I or $^{99\text{m}}\text{Tc}$ uptake are suspected highly to have dysmorphogenesis or reversible hypothyroidism due to iodine excess. Adenoma and cancer are visualized as a cold area, whereas hot or warm lesions are observed in patients with Plummer's disease and adenomatous goiter. We recently found that approximately half of the patients with euthyroid ophthalmic Graves' disease exhibit such hot or warm lesions. ^{201}Tl , ^{67}Ga , $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}\text{-DMSA}$, ^{131}I -MIBG and ^{131}I are employed for tumor imaging, ^{201}Tl scintigraphy is useful for the diagnosis of thyroid cancer, and for the detection of the metastatic lesions. ^{67}Ga is concentrated in undifferentiated thyroid carcinoma and malignant lymphoma. $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}\text{-DMSA}$ and ^{131}I -MIBG are used for the diagnosis of medullary cancer. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI is also useful for the detection of metastatic lesions of thyroid cancer. ^{131}I whole body scan is performed in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma, and in case of positive imaging the patients are given a therapeutic dose of ^{131}I .

Key words: Radioassay, Tumor imaging, Thyroid scintigraphy, Thyroid diseases.