

《原 著》

結節性甲状腺腫の良・悪性の鑑別診断における²⁰¹Tl シンチグラフィの後期像の撮像時間と診断能に関する検討

三木 徹生* 中條 政敬* 中別府良昭*

要旨 結節性甲状腺腫の良・悪性鑑別診断の際、1時間と3時間後像のいずれが²⁰¹Tl 後期像として、より有用か検討した。方法は83例における良性48、悪性38病変の²⁰¹Tl 集積性を5分後像で集積(－)、(±)、(＋)、(++)に分け、(±)以上の集積例は5分後像の病変対正常部の相対集積に比し、後期像での集積の推移を減少、不変、増加のパターンに分けた。その結果、(－)と減少病変は良性[1時間:95%(35/37), 3時間:85%(39/46)], 増加病変は悪性[1時間:96%(27/28), 3時間:91%(21/23)]の可能性が高く、不変病変はequivocal[悪性は1時間:43%(9/21), 3時間:59%(10/17)]であり、統計学的には1時間後像で良・悪性はより分離した。悪性病変検出には、1時間後像で不変と増加を悪性、その他を良性とする診断基準が、悪性除外診断予測能と悪性病変正診率が各々95%で最も有用であった。

(核医学 32: 1347-1353, 1995)

I. はじめに

²⁰¹Tl シンチグラフィ (以下シンチ) による甲状腺 cold nodule の診断は、利波¹⁾により初めて報告された。その後、沢ら²⁾、中條ら³⁾により、良・悪性病変で経時的集積性の相違の可能性が報告された。本剤による結節性甲状腺腫の良・悪性の診断には、²⁰¹Tl 静注後の初期像と後期像の比較が行われているが、初期像の静注後の撮像時間は5～15分とほぼ一定しているものの、後期像の撮像時間に関しては1～5時間と報告者によりばらつきがみられ、その有用性についても議論のあるところである⁴⁻⁸⁾。そこで今回、後期像の撮像時間の相違により、²⁰¹Tl の良・悪性病変の集積性に変化が生じるか否かを視覚的に判定し、

良・悪性病変の特徴的所見の有無を検討し、これらの結果をもとに、妥当な後期像と鑑別診断基準にも検討を加えたので報告する。

II. 対象と方法

対象は1988年1月から1993年10月までの間に²⁰¹Tl シンチを施行し、手術により病理診断の得られた結節性甲状腺腫患者83例(悪性38例、良性45例)、86病変で、その内訳は悪性38病変(乳頭癌30例、濾胞癌3例、転移性腫瘍5例)、良性48病変(濾胞腺腫27例、腺腫様甲状腺腫16例、嚢胞1例、慢性甲状腺炎2例、過形成2例)である。2病変合併例は両側に腺腫様甲状腺腫が存在したものが1例、両側に濾胞腺腫が存在したものが1例、右側に乳頭腺癌・左側に濾胞腺腫が存在したものが1例である。

撮像方法としては、ピンホールコリメータを装着した日立社製 gamma camera RC-1C-1635LDを用い、¹²³I ないし ^{99m}TcO₄⁻ によるシンチを施行後引き続き、²⁰¹Tl 74 MBq 静注後初期像として5分後像、後期像として1時間、3時間後像を

* 鹿児島大学医学部放射線科
 受付: 7年7月12日
 最終稿受付: 7年10月17日
 別刷請求先: 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1 (☎ 890)
 鹿児島大学医学部放射線科

中 條 政 敬

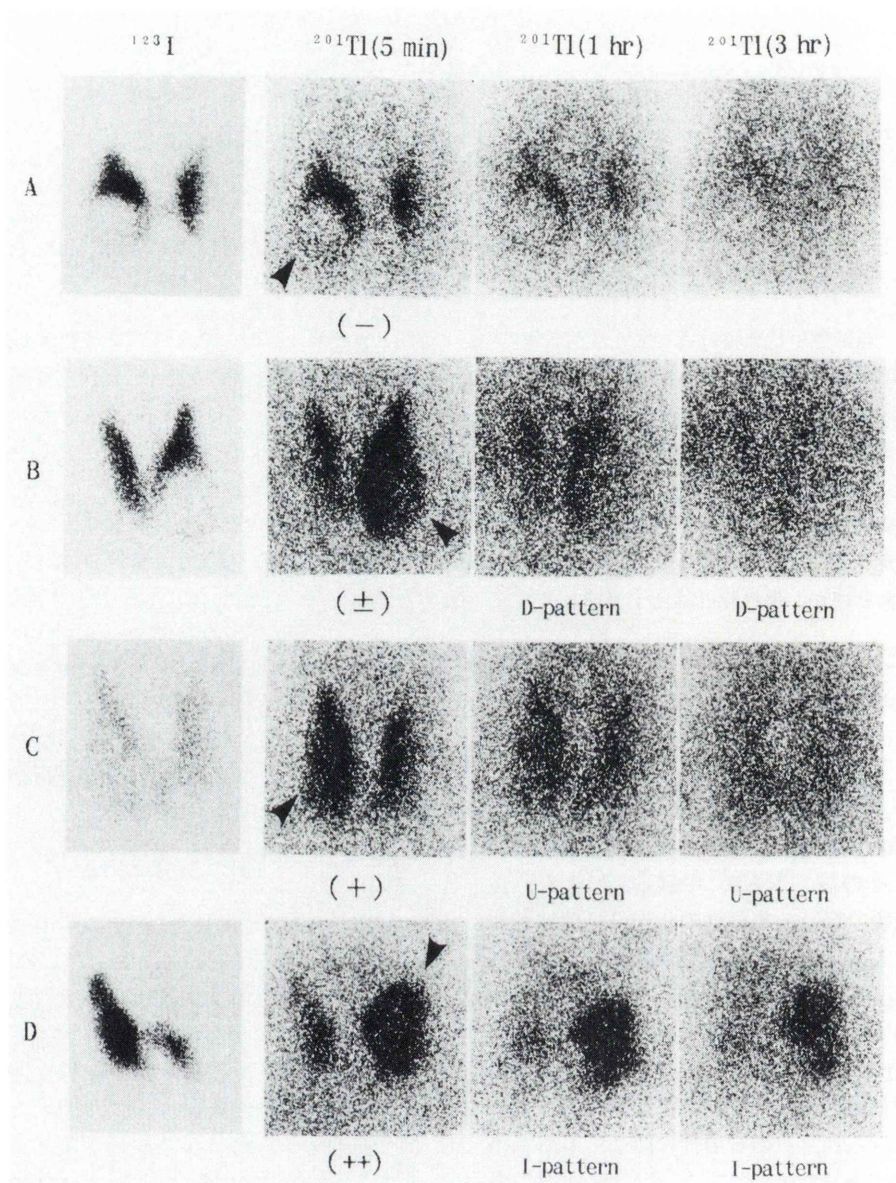


Fig. 1 Examples of grading of the thyroid lesion activity of ^{201}Tl and its change.

A: no uptake (-) at 5 min (cystic follicular adenoma). B: slight uptake less than the surrounding thyroid tissue uptake (STTU) (\pm) at 5 min and decreasing (D) pattern (follicular adenoma). C: uptake equal to the STTU (+) at 5 min and unchanged (U) pattern (follicular adenoma). D: uptake more than the STTU (++) at 5 min and increasing (I) pattern (papillary adenocarcinoma). Arrowheads show the thyroid nodular lesions.

Table 1 Change of ^{201}Tl thyroid lesion activity from the early image to the late image

Pathological diagnosis	5 min ²⁰¹ Tl thyroid lesion activity									
	—	±			+			++		
		D	U	I	D	U	I	D	U	I
Malignant nodule										
Papillary adenocarcinoma	0	0 (1)	0	2 (1)	1 (3)	6 (5)	11 (10)	1 (2)	1 (2)	8 (6)
Follicular adenocarcinoma	0	0	0	0	0 (1)	1	0	0	0 (1)	2 (1)
Metastatic carcinoma	0	0	0	1 (1)	0	1 (2)	1 (0)	0	0	2 (2)
Benign nodule										
Follicular adenoma	10	4 (4)	0	0	5 (6)	4 (2)	0 (1)	2 (3)	2 (1)	0
Adenomatous goiter	5	1 (1)	0	0	4 (6)	3 (1)	0	1 (2)	1 (0)	1 (1)
Cyst	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Chronic thyroiditis	0	2 (1)	0 (1)	0	0	0	0	0	0	0
Hyperplasia	0	0	0	0	0	2 (2)	0	0	0	0

D: decreasing lesion, U: unchanged lesion, I: increasing lesion, no parenthesis: 1 hr data, parenthesis: 3 hr data.

Table 2 Summary of ^{201}Tl thyroid lesion activity

Pathology	^{201}Tl lesion activity				
	5 min	change from 5 min to late time			
	—	D	U	I	Total
MN	0	2 (7)	9 (10)	27 (21)	38 (38)
BN	16	19 (23)	12 (7)	1 (2)	32 (32)
Total	16	21 (30)	21 (17)	28 (23)	70 (70)

MN: malignant nodule, BN: benign nodule, D: decreasing lesion, U: unchanged lesion, I: increasing lesion, no parenthesis: 1 hr data, parenthesis: 3 hr data.

preset count 50 k で撮像した。 ^{201}Tl のエネルギーウィンドウは 60~90 keV とした。

読影に供するシンチグラムは著者の一人 (T.M.) によって準備され、読影は病歴・病理診断を知らされていない 10 年以上の経験を持つ 2 人の専門医により別々に行った後、一致しないものに関しては合意によって行われた。また、病変部の同定には ^{123}I ないし $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ によるシンチグラムを供覧した。因みにこれらのシンチグラムでは、一例の hot nodule を呈した濾胞腺腫を除き、すべての病変部が欠損ないし集積低下を示した。判定は 5 分後像では、集積がないもの (—), 集積はあるが病変部以外の甲状腺部より集積が低いものを (±), ほぼ同等の集積のものを (+), より強い集積のものを (++) とした (Fig. 1)。 (±) 以上の集積

を示した病変については、1 時間後像、3 時間後像においては、5 分後像と比較して、病変部のそれ以外の甲状腺部との集積の比が、“減少”・“不変”・“増加”のいずれかの集積推移パターンに分類した (Fig. 1)。集積例に関しては悪性・良性群に分け、1 時間後像と 3 時間後像で各々悪性と良性群で集積推移パターンに統計的有意差があるかどうかイェーツ補正によるカイ二乗検定を行い、1 時間後像と 3 時間後像の有用性に関してはカイ二乗統計量で比較した。

この検討結果に基づき良性・悪性の鑑別診断基準を設け、最も妥当な診断基準について検討した。

III. 結 果

1. 良性・悪性病変の集積性

各組織型別の各撮像時点での集積程度を Table 1 と 2 に示す。5 分後像で集積 (—) 群は 16 例ですべて良性であった。この 16 例中 10 例が濾胞腺腫であったが、6 例が嚢胞形成を主体とし、3 例はコロイドに、1 例はヒアリンに富んだ病変であった。5 例の腺腫様甲状腺腫のうち、4 例は嚢胞形成を主体とし、1 例は出血とコロイドに富んだものであった。残り 1 例は嚢胞であった。因みにこれらの病変では後期像でも集積は認められなかった。5 分後像での集積 (±), (+), (++) 群に

ついてみると、悪性病変では“減少”，“不変”，“増加”は各々 1 時間後像では 2, 9, 27 例，3 時間後像では 7, 10, 21 例であった。一方良性病変では“減少”，“不変”，“増加”は各々 1 時間後像で 19, 12, 1 例，3 時間後像で 23, 7, 2 例であった。すなわち悪性・良性病変ともに 1 時間後像に比し，3 時間後像では病変部の集積が，それ以外の甲状腺部に比し，より減少する傾向が認められた。また 1 時間後，3 時間後像とも“増加”病変は悪性 [1 時間後: 27/28 (96%)，3 時間後: 21/23 (91%)] の，“減少”病変は良性 [1 時間後: 19/21 (91%)，3 時間後: 23/30 (77%)] 病変が多いことが示された。さらに“不変”病変は悪性・良性病変が相半ばし，equivocal [悪性は 1 時間後 43% (9/21)，3 時間後 59% (10/17)] であることが示された。転移性腫瘍の原発は食道癌 1 例に喉頭癌 3 例 (いずれも扁平上皮癌)，不明の腺癌 1 例であり，1 時間後像で増加が 4 例，不変が 1 例，3 時間後

像で増加が 3 例，不変が 2 例であったが，集積推移パターンで原発性甲状腺癌との鑑別は困難であった。後期像における集積推移パターンに悪性と良性病変で差があるか否か，カイ二乗検定を行ったところ，1 時間後像ではカイ二乗検定量は 38.10，3 時間後像では 24.42 で，いずれも $p < 0.001$ で有意差を認め，統計量の比較では 1 時間後像が明らかに大きく，1 時間後像でより悪性・良性の集積推移パターンに差があることが示された。

2. 診断基準の相違による診断能

以上の結果より，次の二通りの診断基準を設け，1 時間後，3 時間後像の診断能を比較した。

A 法：初期像で (±)，(+)，(++)，でかつ後期像で“増加”群に属するものを悪性，その他を良性としたもの。

B 法：初期像で (±)，(+)，(++) でかつ後期像で“増加”および“不変”群を悪性とし，その他を良性としたもの。

A 法，B 法での鑑別診断の結果と病理との対比を Table 3 と 4 に示す。

A 法での 1 時間後像と 3 時間後像の比較では，いずれも specificity (98% と 96%) と positive predictive value (PPV) (96% と 91%) は高いが，sensitivity (71% と 55%) と negative predictive value (NPV) (81% と 73%) は低い傾向にあり，accuracy は 1 時間後像で 86% で，3 時間後像では 78% であった。

B 法での 1 時間後像と 3 時間後像の比較では，1 時間後像では sensitivity 95%，NPV 95% と高く，specificity と PPV はいずれも 73% と低い特

Table 3 Differential diagnosis of thyroid lesion by the criteria of the increasing lesion being malignant and others being benign (A-method) and the criteria of the increasing or unchanged lesion being malignant and others being benign (B-method)

Pathological diagnosis	Imaging diagnosis			
	A-method		B-method	
	MN	BN	MN	BN
MN	27 (21)	11 (17)	36 (31)	2 (7)
BN	1 (2)	47 (46)	13 (9)	35 (39)

MN: malignant nodule, BN: benign nodule, no parenthesis: 1 hr image, parenthesis: 3 hr image.

Table 4 Diagnosis of malignant nodules by A and B methods

Parameter	A-method		B-method	
	1 hr image	3 hr image	1 hr image	3 hr image
Accuracy	86% (74/86)	78% (67/86)	83% (71/86)	81% (70/86)
Sensitivity	71% (27/38)	55% (21/38)	95% (36/38)	82% (31/38)
Specificity	98% (47/48)	96% (46/48)	73% (35/48)	81% (39/48)
Positive predictive value	96% (27/28)	91% (21/23)	73% (36/49)	78% (31/40)
Negative predictive value	81% (47/58)	73% (46/63)	95% (35/37)	85% (39/46)

Refer to Table 3 as to A-method and B-method.

徴があったが、3時間後像では各診断率間のバラツキは少なかった(78~85%)。accuracyは1時間後像で83%、3時間後像で81%であった。

以上より accuracyは1時間後像でのA法>1時間後像でのB法>3時間後像でのB法>3時間後像でのA法の順であったが、悪性を見逃さず、手術の適否を判断する上からは、NPVとsensitivityの最も高い、1時間後像でのB法の診断が最も妥当と考えられた。

IV. 考 察

^{201}Tl シンチによる結節性甲状腺腫の鑑別診断には初期像と後期像の比較診断が行われるが、初期像の撮像時間は ^{201}Tl 静注後5~15分とほぼ一定しているものの、後期像に関しては1~5時間と幅がある^{4~8)}。そこで今回われわれは初期像を5分とし、これと対になる後期像を1時間と3時間後に撮像し、病理診断とその集積性の変化を対比した。その結果に基づいて、二通りの良性・悪性の視覚的基準を設け、良性・悪性の診断能がどのように変化し、このなかで悪性を見逃さないための最良の撮像時間と診断基準を検討した。

1時間後像に比し、3時間後像では病変部以外の集積はバックグラウンドに近づき、また初期像で陽性像を呈した病変部も良性・悪性を問わず3時間後像でより減衰する傾向を示した(Fig. 1)。岸田⁷⁾は ^{201}Tl 静注後3分毎に84分間のtime activity curve (TAC)を得ているが、これによると甲状腺正常部は3~6分目にピークをもち、30分付近まで急速に、その後緩徐に減衰している。一方側頭部のバックグラウンドは静注直後よりこの間、ほぼ一定か軽度上昇傾向を示している。病変部のTACは基本的には甲状腺正常部と同様のパターン(濾胞腺腫や濾胞癌)とバックグラウンドと同様のパターン(乳頭癌や亜急性甲状腺炎)に分けられているが、0~15 minの初期像に比し、69~84 minの後期像ではいずれの病変もバックグラウンドとの差は減少している。したがってこれよりもさらに時間の経過した3時間後にはいずれの病変もバックグラウンドに近づくことは予想できる。

谷口らは腫瘍部の集積/正常部の集積比をearly scanとdelayed scanで求め、そのD/E比を算出し、統計学的に検討しており、その結果有意差を認めず後期像は有用でないと報告⁴⁾しているが、これは彼らの後期像は3~4時間目に撮像しており、たとえ悪性と良性にクリアランスの相違があったとしても、静注後3~4時間の間に悪性腫瘍部の集積も徐々に低下するため、後期像の有用性が見いだせなかったものと考ええる。

今回の検討では5分後像で集積のない病変は非実質性成分を主体とし100%良性で、後期像で“減少”を示すものは1時間、3時間後像で各々91%、77%と良性の可能性が高く、また“増加”するものは1時間、3時間後像で96%、91%と悪性の可能性が高かったが、このような傾向は従来の報告^{1~3,5~8)}とほぼ一致している。問題は5分後像で集積があり、後期像で“不変”の場合であり、1時間、3時間後像で43%、59%が悪性であり、どちらともいえない結果となった。 ^{201}Tl の甲状腺およびその腫瘍への集積機序に関しては岸田が詳細に検討している⁷⁾。すなわちその初期集積は $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ の活性と相関し、乳頭癌や濾胞癌ではこの酵素活性が高いが、微小濾胞腺腫でも同様に高く、初期集積後のwashoutは組織血流に影響され、乳頭癌や一部の濾胞癌では組織血流が少なくwashoutは不良で、濾胞腺腫や腺腫様甲状腺腫では組織血流が多くwashoutは良好であるとされている。しかしイメージ上の ^{201}Tl の良性・悪性病変への集積性は、必ずしもこのような集積機序とwashout機構のみでは決まらない。すなわち同じ乳頭癌であっても、さまざまな程度でwashout良好な濾胞構造を有し、加藤⁹⁾によると、純乳頭型乳頭癌は5%を占めるに過ぎず、全割による面積的な割合を検索しえた100例ではwashout不良な乳頭状構造が優位な例が46%、乳頭状と濾胞状がほぼ同程度が13%、濾胞状構造が優位な例が41%であることが示されている。さらに、腫瘍の大きさ、位置、出血、壊死、嚢胞形成や石灰化の程度も ^{201}Tl の集積性やwashoutに影響すると考えられる^{1,3~5,7,8)}。

診断法の相違による検討では、正診率は 1 時間後像の A 法が accuracy 86% と最も高かったが、悪性を見逃さないという臨床的観点からみると、NPV と sensitivity が最も高い 1 時間後像の B 法で診断するのが最良の方法と考えられた。

また、1 時間後像における B 法で診断した場合の false 例を検討してみると、false negative 2 例のうち、1 例は濾胞腺腫内に微細な乳頭腺癌を有するもので、もう 1 例は通常の乳頭腺癌であった。false positive 14 例では 4 例が炎症を合併した濾胞腺腫であったほか、2 例が過形成、1 例が慢性甲状腺炎、その他通常の濾胞腺腫 2 例、腺腫様甲状腺腫 5 例であった。subacute thyroiditis では washout がみられないことが示唆されており⁷⁾、炎症性疾患の存在も false positive 例と関係すると考えられる。

V. ま と め

1) ^{201}Tl シンチの結節性甲状腺腫の良・悪性の鑑別における後期像の撮像時間と診断能に関する検討を行った。

2) 初期 (5 分後) 像で (一) の 16 病変はすべて良性であり、1 時間、3 時間後像では集積減少病変はそれぞれ 90% (19/21), 77% (23/30) が良性、集積増加病変はそれぞれ 96% (27/28), 91% (21/23) が悪性病変であったが、集積不変病変の場合、1 時間、3 時間後像でそれぞれ 43% (9/21), 59% (10/17) が悪性であり、良・悪性を鑑別する上で equivocal であった。集積例の減少・不変・増加の良・悪性における推移のパターンは 3 時間後像より 1 時間後像で統計学的により分離し、後期像としては 1 時間後像がより有用と考えられた。

3) 悪性を見逃さないという臨床的立場からは、1 時間後像における増加ないし不変を悪性とし、その他を良性とした診断法が最も有用と考えられ、その際の悪性除外診断予測能と悪性有病診断率は各々 95% であった。

文 献

- 1) 利波紀久, 分校久志, 杉原政美, 道岸隆敏, 多田明, 二谷立介, 他: ^{201}Tl シンチグラフィによる甲状腺 cold nodule の診断. *Radioisotopes* **26**: 530-534, 1977
- 2) 沢 久, 福田照男, 伊丹道真, 荒井六郎, 古川 隆, 原田 繁, 他: $^{201}\text{TlCl}$ による甲状腺癌鑑別の可能性——特に delayed scintigraphy による検討——. *核医学* **15**: 1223-1227, 1978
- 3) Nakajo M, Sakata H, Shinohara S: Clinical evaluation of thyroid imaging with ^{201}Tl -chloride. *Radioisotopes* **28**: 19-23, 1979
- 4) 谷口達吉, 原田種一, 高橋達雄, 妹尾亘明, 大塚信昭, 伊藤安彦: 結節性甲状腺腫における $^{201}\text{TlCl}$ の early scan と delayed scan について. *臨放* **27**: 1361-1364, 1982
- 5) 須加野誠治, 大北日吉, 森本 修, 鄭 容錫, 鬼頭秀樹, 曾和融生, 他: 甲状腺腫瘍における $^{201}\text{Thallium}$ scintigraphy, とくに Delayed scan における診断的意義. *癌の臨床* **29**: 187-195, 1983
- 6) 笥 弘毅, 古川 隆, 深草駿一, 高橋有二, 太中弘: $^{201}\text{TlCl}$ の初期および後期シンチグラフィによる甲状腺癌の鑑別診断. *核医学* **21**: 141-147, 1984
- 7) 岸田敏博: 甲状腺組織への ^{201}Tl の集積機序の解明—— ^{201}Tl -chloride シンチグラフィの dynamic study による甲状腺腫瘍の質的診断の有用性——. *核医学* **24**: 991-1004, 1987
- 8) 沢 久, 越智宏暢, 岡村光英, 波多 信, 小橋肇子, 池田穂積, 他: 甲状腺腫瘍のタリウムシンチグラフィ——washout からみた良悪性の鑑別について——. *核医学* **27**: 757-764, 1990
- 9) 加藤良平: III. 悪性腫瘍 1. 乳頭癌. 甲状腺, 坂本穆彦編, 文光堂, 本郷, 東京, 1991, pp. 21-53

Summary

Study on Different Imaging Time of Late ^{201}Tl Thyroid Imaging to Differentiate Malignant from Benign Thyroid Nodules

Tesshou MIKI, Masayuki NAKAJO and Yoshiaki NAKABEPPU

Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

This study was undertaken to clarify better time to initiate the late ^{201}Tl thyroid imaging to differentiate malignant thyroid nodules from benign ones. Thyroid images were obtained at 5 min, 1 and 3 hr after i.v. injection of 74 MBq of ^{201}Tl chloride. The early (5 min) and late (1 or 3 hr) ^{201}Tl images were compared in pathologically proven 38 malignant and 48 benign nodules of 83 patients. The lesion activity (LA) on the early image was visually graded as no uptake (—), slight uptake less than the surrounding thyroid tissue uptake (STTU) (\pm), uptake equal to the STTU (+), and uptake more than the STTU (++). The change of LA relative to the STTU from the early image to the late image was visually graded as decreasing (D), unchanged (U) or increasing (I) pattern when the LA was (\pm) to (++). The benign or malignant possibility at 1

hr and 3 hr in each lesion pattern was as follows: When the LA was (—) or D, the benign possibility was 95% (35/37) and 85% (39/46). When the LA was I, the malignant possibility was 96% (27/28) and 91% (21/23). When the LA is U, the diagnosis was equivocal: malignancy; 43% (9/21) at 1 hr and 59% (10/17) at 3 hr. The positive LA had a tendency to decrease with time irrespective of tumor character. The 1 hr image was statistically better than the 3 hr image as a late image. Comparative diagnosis of 5 min and 1 hr images with the criteria of I and U lesions being malignant and others being benign seems to be the best not to overlook malignant nodules: negative predictive value 95% and sensitivity 95%.

Key words: Thyroid gland, $^{201}\text{TlCl}$, Scintigraphy, Thyroid tumor, Delayed image.