

《技術報告》

過機能性副甲状腺結節の検出における ^{99m}Tc-MIBI シンチグラフィの臨床的有用性

——第 III 相多施設臨床試験報告——

日下部きよ子*¹ 大島 統男*² 高見 博*³ 村田 啓*⁴
油野 民雄*⁵ 久保 敦司*⁶

要旨 過機能性副甲状腺結節の検出における ^{99m}Tc-MIBI の臨床的有用性を評価するために、副甲状腺機能亢進症の患者 78 名を対象に第 III 相臨床試験を実施した。1 症例において軽度の震えが認められた以外は、本剤に起因すると思われる身体所見および臨床検査値の異常変動は認められず、本剤の高い安全性が示唆された。過機能性副甲状腺結節の有無が確定しなかった 8 症例を除く 70 症例において本剤の有効性の解析を行った。病変の組織型、病変数、局在部位にかかわらず高い感度が得られ、全体の感度は 86% であった。特に単発性、異所性の病変については高い感度が得られた。重量が判明した 53 腺中 200 mg 以上の 36 腺の感度は 94% であり、200 mg 程度の病変は十分に検出可能であると思われた。以上より、本剤は過機能性副甲状腺結節の検出において安全で有用な薬剤であると考えられた。

(核医学 35: 887-899, 1998)

I. はじめに

副甲状腺は通常 4 腺からなり、2 個は甲状腺側葉の各上方部分、2 個は下方部分後方に位置する。個々の副甲状腺はほぼ 35~40 mg の血管分布の密な楕円状の組織である。しかし、副甲状腺の数および位置は人によってかなり異なり、副甲状腺疾患病変の局在診断においては、このような多様性を十分に考慮する必要がある。副甲状腺機能亢進

症の治療の主流は手術による過機能性副甲状腺結節の切除であり、術前の局在診断の重要性は非常に高い。核医学検査領域では、副甲状腺疾患の局在診断には従来 ²⁰¹Tl-^{99m}Tc サブトラクション法⁸が施行されてきたが、検査に時間がかかり手技的にも煩雑であること、異所性あるいは転移性病変を見落とす可能性があること、また 500 mg 未満の病変の検出率は低い傾向にあること等の理由から、理想的な検査方法であるとは言い難く、より簡便で検出率の高い診断方法が求められているのが現状である。

^{99m}Tc-MIBI は本来心筋血流イメージング剤として開発された薬剤であるが、1989 年 Coakley らが ^{99m}Tc-MIBI が副甲状腺に集積することを報告して以来¹⁾、過機能性副甲状腺結節の局在診断に有用であった例が数多く報告されている²⁻¹¹⁾。著者らは、平成 8 年 6 月~平成 8 年 12 月にかけて Table 1 に示す 4 施設において実施された ^{99m}Tc-MIBI の副甲状腺疾患を対象とした適応拡大のた

*¹ 東京女子医科大学放射線科

*² 帝京大学医学部放射線科

*³ 帝京大学医学部第一外科

*⁴ 虎の門病院放射線科

(現;放射線医学総合研究所)

*⁵ 旭川医科大学放射線科

*⁶ 慶應義塾大学医学部放射線科

受付: 10 年 7 月 8 日

最終稿受付: 10 年 8 月 24 日

別刷請求先: 新宿区河田町 8-1 (☎ 162-8666)

東京女子医科大学放射線科

日下部 きよ子

Table 1 Institutes and physicians involved in the clinical trial

| Institute | Department | Physicians |
|--------------------------------------|--|--|
| Tokyo Women's Medical College | Department of Radiology | Kiyoko Kusakabe Masako Maki |
| Teikyo University School of Medicine | Department of Radiology First Department of Surgery | Motoo Oshima Hiroshi Takami |
| Toranomon Hospital | Department of Radiology | Hajime Murata Hirotaka Maruno |
| Asahikawa Medical College | Department of Radiology Department of Urology | Tamio Aburano Noriyuki Shuke Sunao Yachiku |

Coordinating Investigator: Atsushi Kubo (Department of Radiology, School of Medicine, Keio University)

Table 2 Final diagnosis of subjects

| Final diagnosis | # of cases |
|-------------------------------|------------|
| Primary hyperparathyroidism | |
| Adenoma | 26 |
| Hyperplasia | 4 |
| Carcinoma | 3 |
| Enlargement* | 10 |
| No enlargement | 4 |
| Unknown | 7 |
| Subtotal | 54 |
| Secondary hyperparathyroidism | |
| Hyperplasia | 7 |
| Enlargement* | 14 |
| No enlargement | 2 |
| Unknown | 1 |
| Subtotal | 24 |
| Total | 78 |

* No histological assessment

めの第 III 相臨床試験に参加し、安全性と有用性の検討を行ったので報告する。

II. 対 象

原発性あるいは二次性の副甲状腺機能亢進症患者で、過機能性副甲状腺結節の存在が確認された患者、あるいは存在が強く疑われた患者 78 例(男性 31 例, 女性 47 例, 平均年齢 51.8 ± 14.5 歳)に $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ を投与し、過機能性副甲状腺結節の検出における有効性を検討した。

78 症例の最終診断の内訳は Table 2 に示すとおりである。

診断の根拠が超音波診断などの画像検査のみで、病理組織が確認されていない腺については「腫大」に分類した。

解析の対象としたのは、過機能性副甲状腺結節の存在が確認された 62 症例(データセット I), 副甲状腺癌の肺転移が確認された 2 症例(データセット II), および過機能性副甲状腺結節はないと診断された 6 症例(データセット III)(Fig. 1)である。データセット I は、原発性副甲状腺機能亢進症(PHP) 41 症例(53 腺)(データセット IP)と二次性副甲状腺機能亢進症(SHP) 21 症例(56 腺)(データセット IS)に分類された。さらに、データセット IP の 53 腺中 38 腺(データセット IPW), データセット IS の 56 腺中 15 腺(データセット ISW)については、手術により重量が判明した。また PHP の症状を有しながらも、最終的に過機能性副甲状腺結節の有無が確定しなかった症例が 8 症例あった(データセット IV)。

III. 方 法

各施設において、Table 3 に示す撮像条件にて撮像を実施し、 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ を投与した後、初期像(10~15 分)あるいは後期像(120~180 分)において異常集積が認められた腺を陽性とし、手術後の病理所見または他の画像検査所見と対比して、 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ による過機能性副甲状腺結節の検出感度を検討した。各担当医師は、総合的なデータから得られた各読影部位の最終診断と本検査結果を比較し、過機能性副甲状腺結節の検出にお

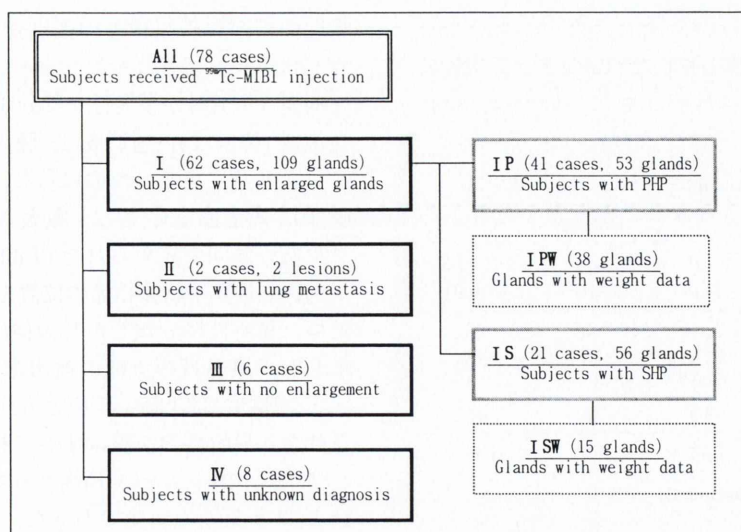


Fig. 1 Data sets analyzed.

Table 3 Imaging condition

| Institutes | Tokyo Women's Medical College | Toranomon Hospital | Asahikawa Medical College | Teikyo University Medical School |
|---------------------|-------------------------------|-------------------------|---------------------------|----------------------------------|
| # of case | 30 | 24 | 12 | 12 |
| Dose (MBq) | | | | |
| Mean ± SD | 767 ± 68 | 475 ± 54 | 306 ± 25 | 756 ± 0 |
| (range) | (524 ~ 840) | (388 ~ 599) | (261 ~ 360) | (756) |
| Gamma camera | Toshiba GCA 7200A/DI | GE Starcam 4000 XC/T | Hitachi RC-135E | GE MAX XUS |
| Imaging time* (min) | | | | |
| Early | 10 | 10 | 10 | 15 |
| Delayed | 120 | 120 | 180 | 180 |
| SPECT | 30 | — | — | 30 |

* after ^{99m}Tc-MIBI injection

る ^{99m}Tc-MIBI シンチグラフィの有効性を評価した。また、安全性および有効性の評価を総合して、本検査の有用性を評価した。

IV. 結果

① 安全性

本剤の投与を受けた78症例中、1症例において本剤との因果関係が疑われる軽度の身体の震えが認められたが、特に処置することなく回復した。身体所見および臨床検査値に関しては、本剤の投与に起因すると思われる異常変動は認められ

なかった。78症例全例において総合的に「安全性に問題なし」という担当医師の判定が得られており、本剤の安全性に特に問題のないことが確認された。

② 過機能性副甲状腺結節の検出感度

検出感度の解析対象としたのは、過機能性副甲状腺結節が確認された62症例における109腺(データセットI)である。その内訳はTable 4に示すとおりであり、原発性53腺、二次性56腺と、ほぼ同数の腺が対象となった。

腺腫に比べて過形成の検出率が低い傾向はあっ

たものの、全体では原発性、二次性ともに85%以上の高い感度で検出された(Table 5)。二次性の過形成の1症例の4腺中1腺については、甲状

腺内の結節への集積との鑑別が困難であったため、判定が保留された。

病変を単発性か多発性かで分類した場合、単発性病変(腺腫24, 過形成2, 腫大6)の検出率は97%と非常に高かったのに対し、多発性病変(腺腫10, 過形成23, 癌2, 腫大34)では80%とやや低い傾向が認められた(Table 6)。

過機能性副甲状腺結節の位置を甲状腺の上極、下極、異所性に分類した時の検出率をTable 7に示した。原発性の上極の検出率がやや低かったが、全体的には上極、下極とも同等の感度で検出された。異所性の7腺はすべて検出された。

$^{99m}\text{Tc-MIBI}$ によって描出されなかった15腺中14腺は多発性の病変であった。しかし、多発性病変を有する症例で、病変が全く検出されなかった症例はなく、いずれも少なくとも1腺は検出されていた。単発性病変で検出されなかった1腺は、75 mgのきわめて小さな原発性腺腫であった。

③ 過機能性副甲状腺結節の検出感度と腺重量の関係

109腺のうち手術時の重量データが得られた53腺(データセットIPWおよびISW)については、腺重量と判定結果の関係を解析した。53腺すべてを対象としたときの $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ による検出率は79%(42/53)で、検出された最小の腺は47 mgであった。検出されなかった11腺のうち2腺は200 mg以上(260 mgと430 mg)であったが、残る9腺はすべて200 mg以下であった(Fig. 2, Table 8)。500 mg以下の35腺を対象としたときの検出率は69%であり、500 mgより大きい腺の検出率

Table 4 Enlarged glands analyzed

| Histology | Data set | | |
|--------------|-------------|-------------|------------------|
| | IP (PHP) | IS (SHP) | IP+IS (Total) |
| Adenoma | 33 | 0 | 33 |
| Hyperplasia | 8 | 20 | 28 |
| Carcinoma | 2 | — | 2 |
| Enlargement* | 10 | 36 | 46 |
| Total | 53 | 56 | 109 |

* No histological assessment

Table 5 Sensitivity by histology

| Histology | Data set | | |
|--------------|--------------|-------------|------------------|
| | IP (PHP) | IS (SHP) | IP+IS (Total) |
| Adenoma | 85% (28/33) | — | 85% (28/33) |
| Hyperplasia | 75% (6/8) | 79% (15/19) | 78% (21/27) |
| Carcinoma | 100% (2/2) | — | 100% (2/2) |
| Enlargement* | 100% (10/10) | 89% (32/36) | 91% (42/46) |
| Total | 87% (46/53) | 85% (47/55) | 86% (93/108) |

* No histological assessment

Table 6 Sensitivity by number of lesions

| Type of lesions | Sensitivity |
|-----------------|--------------|
| Single | 97% (31/32) |
| Multiple | 80% (55/69) |
| Total | 85% (86/101) |

Table 7 Sensitivity by location

| Location | Data set | | |
|-----------------------|-------------|-------------|------------------|
| | IP (PHP) | IS (SHP) | IP+IS (Total) |
| Upper pole | 74% (14/19) | 88% (21/24) | 81% (35/43) |
| Lower pole | 94% (29/31) | 81% (22/27) | 88% (51/58) |
| Ectopic | 100% (3/3) | 100% (4/4) | 100% (7/7) |
| Mediastinum | 100% (3/3) | 100% (2/2) | 100% (5/5) |
| Upper cervical region | — | 100% (2/2) | 100% (2/2) |
| Total | 87% (46/53) | 85% (47/55) | 86% (93/108) |

は 100% であった (Fig. 2, Table 8).

偽陰性の 11 腺をさらに詳しく解析すると, 原発性 (PHP) の偽陰性 7 腺は上極 (5 腺), 下極 (2 腺) ともすべて 200 mg 以下であった. これに対し, 二次性 (SHP) の偽陰性 4 腺はすべて下極の腺

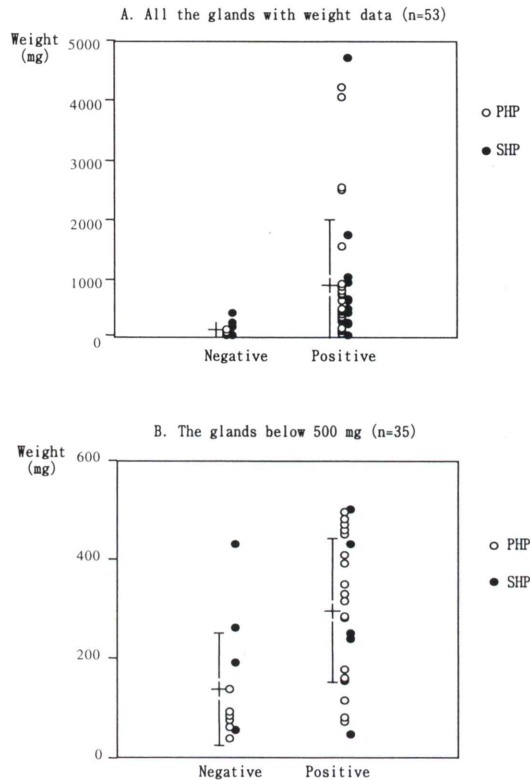


Fig. 2 Analysis of the glands with weight data.

で, 重量は 55~430 mg とさまざまであった.

④ 撮像時期による集積度の変化

データセット I の真陽性 93 腺について, 本剤の集積程度を初期像と後期像で比較した場合, 原発性の過機能性結節 46 腺においては, 前期像と後期像の集積に変化がなかった腺が 50% (23/46), 後期像で集積がより明瞭になった腺が 46% (21/46) とほぼ等しく, 集積が明らかに低下した腺は 4% (2/46) のみであった. これに対し, 二次性の過機能性結節 47 腺においては, 後期像で集積が低下した腺 (16 腺; 34%) と集積に変化がなかった腺 (20 腺; 43%) は, 後期像でより明瞭に描出された腺 (11 腺; 23%) よりも多かった (Table 9). 全体では, 初期像で集積がないか, あるいは集積が不明瞭であったが, 後期像で集積がより明瞭になり判定が容易になった腺は 19% (18/93) であった (Table 9).

⑤ 副甲状腺癌肺転移の検出

副甲状腺癌の肺転移の 2 症例では, 2 病変中 1 病変が検出された.

⑥ 特異性の解析

本試験では, ^{99m}Tc-MIBI による過機能性副甲状腺結節の検出の特異性を解析するに十分な副甲状腺疾患以外の疾患患者は含まれていない. しかしながら, 単発性の原発性腺腫の手術施行例において, 副甲状腺の総数が 4 腺であったと仮定して, 他の正常の 3 腺が描出されたか, さらにその腺腫の摘出後 PTH が正常化したかという視点で

Table 8 Analysis of the glands below 500 mg

| Data set | | ^{99m} Tc-MIBI image | | |
|----------------------------|------------------|------------------------------|---------------|---------------|
| | | Positive | Negative | Total |
| I PW (PHP) | # of glands | 19 | 7 | 26 |
| | Mean weight (mg) | 296.2 ± 141.7 | 81.7 ± 28.3 | 238.4 ± 154.7 |
| | Range | 72 ~ 496 | 39 ~ 138 | 39 ~ 496 |
| I SW (SHP) | # of glands | 5 | 4 | 9 |
| | Mean weight (mg) | 293.4 ± 159.2 | 233.8 ± 135.2 | 266.9 ± 151.9 |
| | Range | 47 ~ 500 | 55 ~ 430 | 47 ~ 500 |
| I PW + I SW (PHP + SHP) | # of glands | 24 | 11 | 35 |
| | Mean weight (mg) | 295.6 ± 145.6 | 137.0 ± 111.8 | 245.7 ± 154.5 |
| | Range | 47 ~ 500 | 39 ~ 430 | 39 ~ 500 |

Table 9 Imaging time and ^{99m}Tc-MIBI accumulation

| | Early | Delayed | | | | Total | Increased | Unchanged | Decreased |
|-----------------|-------|---------|----|----|----|-------|-----------|-----------|-----------|
| | | - | ± | + | ++ | | | | |
| PHP n=46 | - | 0 | 2 | 1 | 0 | 3 | | | |
| | ± | 0 | 2 | 6 | 2 | 10 | 46% | 50% | 4% |
| | + | 0 | 1 | 13 | 10 | 24 | (21/46) | (23/46) | (2/46) |
| | ++ | 0 | 0 | 1 | 8 | 9 | | | |
| | Total | 0 | 5 | 21 | 20 | 46 | | | |
| SHP n=47 | - | 0 | 4 | 0 | 0 | 4 | | | |
| | ± | 1 | 1 | 3 | 0 | 5 | 23% | 43% | 34% |
| | + | 4 | 5 | 11 | 4 | 24 | (11/47) | (20/47) | (16/47) |
| | ++ | 0 | 2 | 4 | 8 | 14 | | | |
| | Total | 5 | 12 | 18 | 12 | 47 | | | |
| PHP+SHP n=93 | - | 0 | 6 | 1 | 0 | 7 | | | |
| | ± | 1 | 3 | 9 | 2 | 15 | 34% | 46% | 19% |
| | + | 4 | 6 | 24 | 14 | 48 | (32/93) | (43/93) | (18/93) |
| | ++ | 0 | 2 | 5 | 16 | 23 | | | |
| | Total | 5 | 17 | 39 | 32 | 93 | | | |

Table 10 Comparison with other modalities

| Other modalities | | ^{99m} Tc-MIBI image | | | Sensitivity | |
|-------------------|----------|------------------------------|----------|-------|------------------------|---------|
| | | Positive | Negative | Total | ^{99m} Tc-MIBI | Others |
| ²⁰¹ Tl | Abnormal | 5 | 0 | 5 | 100% | 71% |
| | Normal | 2 | 0 | 2 | (7/7) | (5/7) |
| | Total | 7 | 0 | 7 | | |
| US | Abnormal | 61 | 7 | 68 | 86% | 80% |
| | Normal | 12 | 5 | 17 | (73/85) | (68/85) |
| | Total | 73 | 12 | 85 | | |
| CT | Abnormal | 32 | 8 | 40 | 80% | 91% |
| | Normal | 3 | 1 | 4 | (35/44) | (40/44) |
| | Total | 35 | 9 | 44 | | |
| MRI | Abnormal | 1 | 0 | 1 | 100% | 50% |
| | Normal | 1 | 0 | 1 | (2/2) | (1/2) |
| | Total | 2 | 0 | 2 | | |

特異性を判定した。単発性の原発性腺腫 28 症例のうち手術施行例は 23 症例であったが、このうち評価可能な 21 症例について検討したところ、全症例において PTH が正常化したことが確認され、なおかつレトロスペクティブに ^{99m}Tc-MIBI のイメージを見ると、すべての症例において描出されたのは腺腫のみであり、他の正常な 3 腺につ

いては真陰性であったと判定できた。したがって、これら 21 症例における特異性は 100% (63/63) であった。

ただし、上述の単発性原発性腺腫の手術例以外では、合計 4 部位の偽陽性の集積が認められた。このうち 3 部位は術後の病理学的検査、1 部位は CT の結果に基づいて偽陽性と判定された。

Table 11 Evaluation of effectiveness

| Data set | | Extremely effective | Effective | Fairly effective | No effective | Unevaluable | Total |
|------------------------|-------|---------------------|-----------|------------------|--------------|-------------|------------|
| I + II n = 64 | PHP | 13 30% | 27 63% | 2 5% | 1 2% | 0 | 43 100% |
| | SHP | 8 38% | 13 62% | 0 | 0 | 0 | 21 100% |
| | Total | 21 33% | 40 63% | 2 3% | 1 2% | 0 | 64 100% |
| III n = 6 | PHP | 0 | 2 50% | 0 | 0 | 2 50% | 4 100% |
| | SHP | 0 | 2 100% | 0 | 0 | 0 | 2 100% |
| | Total | 0 | 4 67% | 0 | 0 | 2 33% | 6 100% |
| I + II + III n = 70 | PHP | 13 28% | 29 62% | 2 4% | 1 2% | 2 4% | 47 100% |
| | SHP | 8 35% | 15 65% | 0 | 0 | 0 | 23 100% |
| | Total | 21 30% | 44 63% | 2 3% | 1 1% | 2 3% | 70 100% |

Table 12 Evaluation of usefulness

| Data set | | Extremely useful | Useful | Fairly useful | No useful | Unevaluable | Total |
|------------------------|-------|------------------|-----------|---------------|-----------|-------------|------------|
| I + II n = 64 | PHP | 13 30% | 27 63% | 3 7% | 0 | 0 | 43 100% |
| | SHP | 9 41% | 12 55% | 0 | 0 | 0 | 21 100% |
| | Total | 22 34% | 39 61% | 3 5% | 0 | 0 | 64 100% |
| III n = 6 | PHP | 0 | 2 50% | 0 | 0 | 2 50% | 4 100% |
| | SHP | 0 | 2 100% | 0 | 0 | 0 | 2 100% |
| | Total | 0 | 4 67% | 0 | 0 | 2 33% | 7 100% |
| I + II + III n = 70 | PHP | 13 28% | 29 62% | 3 6% | 0 | 2 4% | 47 100% |
| | SHP | 9 35% | 14 65% | 0 | 0 | 0 | 23 100% |
| | Total | 22 31% | 43 61% | 3 4% | 0 | 2 3% | 70 100% |

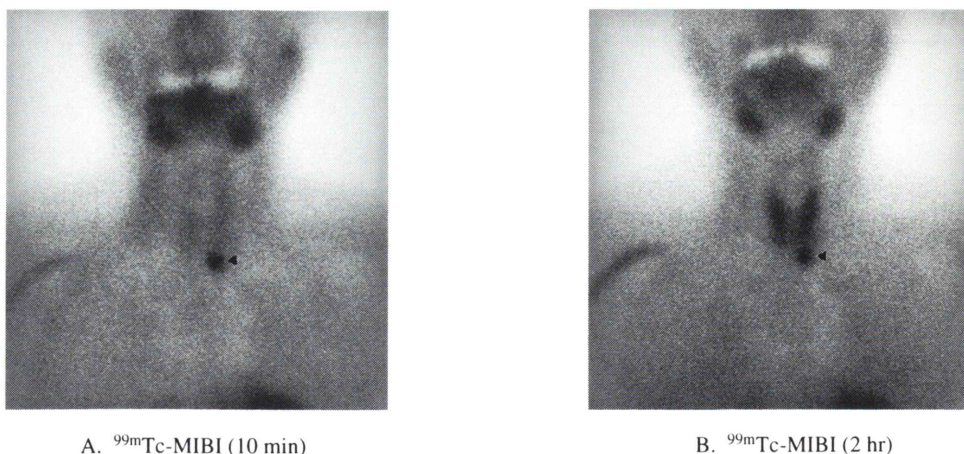
A. ^{99m}Tc -MIBI (10 min)B. ^{99m}Tc -MIBI (2 hr)

Fig. 3 A 51-year old female with primary hyperparathyroidism. Compared to image obtained 10 minutes after injection of 722 MBq ^{99m}Tc -MIBI (A), two-hour delayed image (B) shows obvious focus in left lower pole of thyroid due to faster washout from the thyroid. A 470-mg parathyroid hyperplasia near the left lower pole of the thyroid was found at surgery.

症例記録用紙上、真陰性と判定されたのは7例であり、このうち術後の病理検査により真陰性が確認されたのは2部位であり、他は総合画像診断および臨床経過に基づく判定であった。

全データセットの中で15部位に関して判定が保留されたが、このうち5部位については橋本病、バセドウ病などの甲状腺疾患が背景にあり、甲状腺への集積との鑑別が不可能であることが原因であった。

⑦ 他の画像検査方法との比較

データセット I の109腺およびデータセット II の2部位について、症例記録用紙に記載された他の画像検査結果と、 ^{99m}Tc -MIBI による判定結果を比較した (Table 10)。 ^{201}Tl との比較では本剤の方が高い検出率を示したが (それぞれ 100%と 71%)、対象となった腺は7腺と少なかった。超音波診断 (US) は85腺について検査結果が得られ、本剤による検出率が86%、USが80%で、本剤の方がやや高かった。X線CTの結果が得られた44腺においては、X線CTは91%の検出率を示し、本剤による検出率80%を上回っていたが、X線CTでのみ異常所見が認められた8腺 (肺転移1部位を含む) のうち5腺は、組織学的検討

はなされていない病変であった。MRI との比較を行った2腺では、本剤で2腺、MRIでは1腺が検出された。

⑧ 有効性、有用性の評価

以上の結果に基づいて担当医師が評価した本剤の有効性の評価を Table 11 に示した。 ^{99m}Tc -MIBI を投与した全症例のうち最終診断が確定した70例 (データセット I+II+III) では、93% (65/70) の症例できわめて有効または有効 (有効以上) の評価が得られた。このうち、過機能性結節が確認された64症例および副甲状腺癌の肺転移が確認された2症例 (データセット I+II) では95% (61/64)、過機能性結節はないと診断された6症例 (データセット III) では67% (4/6) の症例で有効以上の評価が得られた。

具体的には局在診断、手術適応・治療方針の決定などに有効であったと評価された症例が多く、データセット I+II+III を対象とした場合86% (60/70)、データセット I+II では94% (60/64) の症例で局在診断に有効であったと評価された。さらに、データセット I+II+III の11% (8/70)、データセット I+II の13% (8/64) において、他の診断方法では検出されなかった病変が検出されたと評

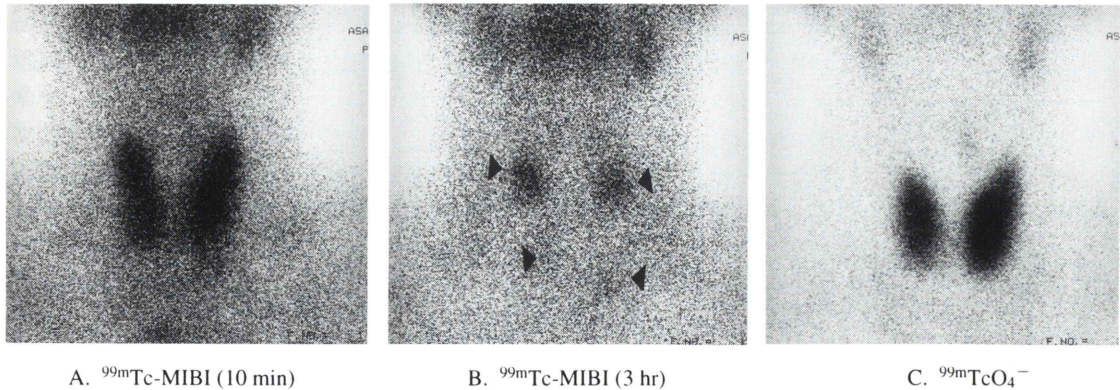
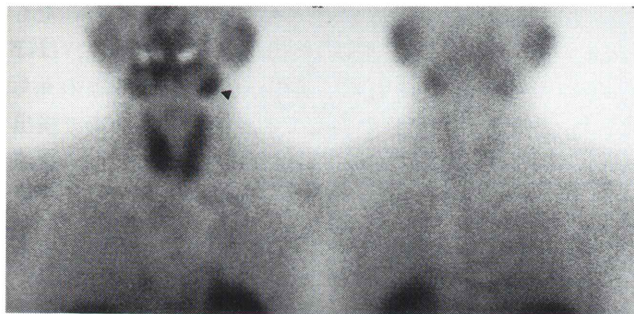
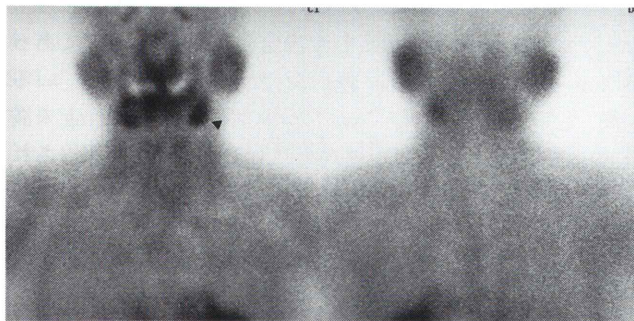


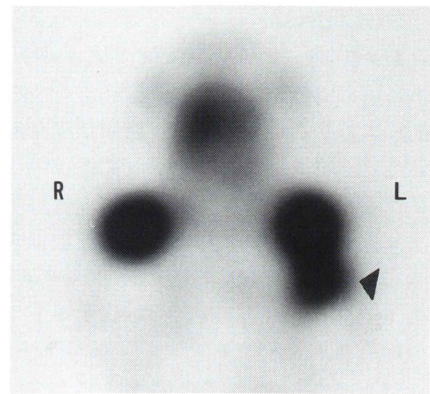
Fig. 4 A 47-year old male with secondary hyperparathyroidism. Image obtained 10 minutes after injection of 325 MBq ^{99m}Tc -MIBI (A) shows obvious elongations of the right and left thyroid lobes not seen on the thyroid image (C). Three-hour delayed image (B) shows obvious intense foci in right and left upper poles of the thyroid as well as subtle accumulation in right and left lower poles. All the four enlarged glands were confirmed by sonography and CT.



A. ^{99m}Tc -MIBI (10 min)



B. ^{99m}Tc -MIBI (2 hr)



C. ^{99m}Tc -MIBI (SPECT)

Fig. 5 A 53-year old female with secondary hyperparathyroidism. Image obtained 10 minutes (A) and 120 minutes (B) after injection of 832 MBq ^{99m}Tc -MIBI show obvious focus in the left upper cervical region. SPECT image (C) reveals that the focus is located in the posterior site of the normal activity of submandibular gland. At surgery a large parathyroid hyperplasia (939 mg) was found.

価された。本検査結果が手術適応や治療方針の決定に有用であったとの回答があった症例は、データセット I+II+III の 16% (11/70)、データセッ

ト I+II の 17% (11/64) であった。データセット III の 50% (3/6) の症例においては、除外診断に有効な情報が得られたと評価された。

安全性のデータも加味した有用性の評価においては、データセット I+II+III の 93% (65/70)、データセット I+II では 95% (61/64) の症例できわめて有用または有用 (有用以上) の評価が得られた (Table 12)。また、データセット III においても、67% (4/6) の症例において有用以上の評価が得られた。

V. 症例呈示

症例 1 (Fig. 3)

51 歳女性。90 年に右 1 腺摘出。95 年 5 月に高 Ca 血症を発症し、精査のため本検査を施行。初期像において甲状腺左下極に強い集積を認めた。後期像においては、甲状腺への取り込みが洗い出され、左下極の集積はきわめて明瞭となった。手術にて、470 mg の過形成が確認された。

症例 2 (Fig. 4)

47 歳男性。78 年から透析開始。骨関節痛とともに PTH の上昇があり、臨床経過と総合画像診断により二次性の過機能性副甲状腺結節と診断された。本検査においては、初期像は甲状腺への集積により、副甲状腺への取り込みは不明瞭であるが、後期像においては上極の 2 腺にはきわめて明瞭に、また下極の 2 腺にもやや不明瞭ながら $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ の集積が確認された。

症例 3 (Fig. 5)

57 歳女性。82 年透析開始、93 年 11 月 25 日 3 腺が切除された (左下不明)。PTH-c が 18.5 ng/mL と上昇したため精査目的で本検査を施行。初期像、後期像ともに左上頸部に右と比較して強い集積を認めた。SPECT にて、左顎下腺背部に強い集積部位を確認し、異所性の過機能性副甲状腺と考えられた。手術にて同部位に 939 mg の過形成が確認された。

VI. 考 察

$^{99m}\text{Tc-MIBI}$ による副甲状腺シンチグラフィは、過機能性副甲状腺結節に $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ が集積することが判明して以来¹⁾、すでに多くの臨床的検討結果が報告されてきたが^{2~11)}、多数の症例を対象

とした体系的な検討は行われていなかった。今回の治験の結果、過形成の検出率は 78% と、腺腫の 85% に比べて低い傾向はあったものの、全体では原発性、二次性の病変ともに 85% 以上の高い感度で検出され、本剤が原発性、二次性いずれの過機能性副甲状腺結節の検出にも用いることのできる有効な薬剤であることが証明された。また、上極、下極の病変ともに 80% 以上の検出率で描出され、病変の部位による検出率の差もほとんどないと考えられた。本剤が異所性の副甲状腺疾患の局在診断に特に有用であることはすでに報告されているが^{12,13)}、本臨床試験においても縦隔および上頸部の過機能性副甲状腺 7 腺が検出された。これは検査範囲が限定されず全身検索が容易に可能だという本検査の特徴が十分に発揮されたことを物語っている。病変のタイプ別では、多発性病変では 80% とやや低い傾向が認められたものの、単発性病変の検出率は 97% であり、ほぼ全例が検出された。実際、偽陰性の 15 腺のうち 14 腺は多発性の病変であり、単発性病変で検出されなかった 1 腺は、75 mg のきわめて小さな原発性腺腫であったことから、単発性病変はきわめて高い感度で検出されることが示された。

重量データが得られた 53 腺を対象としたときの $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ による検出率は 79% (42/53) と全体の検出率よりやや低めであったが、偽陰性 11 腺のうち 9 腺は 200 mg 以下であり、200 mg 以上の 36 腺を対象とした場合の検出率は 94% であった。現在副甲状腺病変の診断に用いられている $^{201}\text{Tl-}^{99m}\text{Tc}$ サブトラクション法では、500 mg 未満の病変の検出率はかなり低下することが報告されており¹⁴⁾、本検査が $^{201}\text{Tl-}^{99m}\text{Tc}$ サブトラクション法をはるかに上回る感度を有していることを示している。本検査は $^{201}\text{Tl-}^{99m}\text{Tc}$ サブトラクション法と比較して手技的にも簡便であることを考慮すると、本検査が副甲状腺疾患の診断において果たす役割は、非常に大きなものとなることは疑う余地がない。

特異性の検討においては、原発性単発性腺腫の手術例という特定の患者群においてはあ

他の正常な腺は全く描出されないというきわめて高い特異性が示された。ただし、甲状腺疾患を併発している症例においては、いくつかの偽陽性例や判定不能例が認められた。投与後早期の ^{99m}Tc -MIBI の集積は血流を反映しており、血流の豊富な甲状腺、副甲状腺の両方に集積する。しかしながら、甲状腺においては副甲状腺よりも早く ^{99m}Tc -MIBI が洗い出されるために、後期像において相対的に副甲状腺病変が明瞭に描出されるようになる¹⁵⁾。しかし、甲状腺疾患のために副甲状腺との洗い出しのタイミングの差が生じない場合は、甲状腺への集積による高いバックグラウンドのために副甲状腺への集積を検出することは非常に困難となる。このため、甲状腺疾患を併発している患者における画像の読影には細心の注意を払う必要がある。

今回、本検査と超音波診断あるいは CT との間に明らかな検出率の差は認められなかったが、超音波診断あるいは CT では通常検査範囲が頸部および上縦隔に限定されることを考慮すると、異所性あるいは転移性病変の検出においては本検査が最初に計画されるべき方法であると考えられる。特に、Fig. 5 に示したように、異所性あるいは転移性病変が疑われる症例では、SPECT がその後の外科的検索のために非常に有用な情報を提供すると考えられた。発生学的に副甲状腺の位置異常や過剰副甲状腺の頻度は高く、超音波で診断がつかないような副甲状腺機能亢進症の診断には SPECT が非常に大きな役割を果たすことは明らかである。今回、投与量による検出率の差は認められなかったものの、SPECT を実施しなかった施設では、投与量が比較的少ない傾向にあった (Table 3)。SPECT を実施する場合には、患者の拘束時間や動きによるアーティファクトを軽減するために 700 MBq 程度の投与が実用的であると考えられた。

^{99m}Tc -MIBI の経時的集積程度が原発性と二次性との間で異なる傾向を示したことは、興味深いことである。本剤の副甲状腺病変への集積機序は明らかではないが、ミトコンドリアの豊富な組織

において retention が長いとされている¹⁶⁾。副甲状腺腫を構成する細胞には、副甲状腺細胞の大部分を占め、透明な細胞質を持ち PTH を産生する主細胞と、数は少ないが大型で細胞質内に多数のミトコンドリアを含む好酸性細胞がある。腺腫は病理組織学的には主細胞腺腫と好酸性細胞腺腫に分類されるが、過形成はほとんどが主細胞過形成であると言われている。今回、原発性では後期像で集積が不明瞭になった腺はわずか 4% であったのに対し、二次性では 34% の腺において洗い出しが顕著で後期像の集積が不明瞭になった事実は、腺腫と過形成における構成細胞の違いが要因の一つである可能性を示唆している。実際、Sandorock らは、好酸性細胞の含有率の高い病変ほど描出しやすいことを報告し、好酸性細胞の豊富なミトコンドリアと高い代謝活性がその原因であると考察している¹⁷⁾。いずれにしても、原発性と二次性でこのような経時的集積程度の差が認められたことから、 ^{99m}Tc -MIBI による診断においては初期像と後期像の両者を総合的に評価して診断を下すことが非常に重要であると考えられた。

有効性、有用性のいずれの評価においても、過機能性副甲状腺結節あるいは副甲状腺癌の肺転移が確認された患者の 95% において、有効以上、有用以上の評価が得られた。有効性の内訳としては、これらの患者の 94% で局在診断に有効であったと評価されただけでなく、13% の症例において他の検査方法では検出できなかった病変が ^{99m}Tc -MIBI によって検出されたと評価された事実は特筆すべきことである。

以上の結果から、 ^{99m}Tc -MIBI は、原発性、二次性に関わらず高い検出率で副甲状腺病変を検出することが可能であり、200 mg 程度のきわめて小さい腺の描出も可能であることが示された。安全性が高く、超音波診断法や CT と比較して検査領域が広く、 ^{201}Tl - ^{99m}Tc サブトラクション法よりも簡便性にも優るといふ本剤の利点を総合的に考慮すると、 ^{99m}Tc -MIBI による副甲状腺病変の局在診断は臨床的にきわめて有用な検査であるとの結論を得た。特に異所性および転移性の病変の疑わ

れる症例においては、 ^{99m}Tc -MIBI による検査は術前の局在診断における第一選択肢とすべき検査であると考えられた。

文 献

- 1) Coakley J, Kettle AG, Wells CP, O'Doherty MJ, Collins REC: ^{99m}Tc sestamibi—a new agent for parathyroid imaging. *Nucl Med Commun* **10**: 791–794, 1989
- 2) Weber CJ, Vansant J, Alazraki N, Christy J, Watts N, Phillips LS, et al: Value of technetium 99m sestamibi iodine 123 imaging in reoperative parathyroid surgery. *Surgery* **114**: 1011–1018, 1993
- 3) Geatti O, Shapiro B, Orsolin PG, Proto G, Guerra UP, Antonucci F, et al: Localization of parathyroid enlargement: experience with technetium 99m methoxyisobutylisonitrile and thallium-201 scintigraphy, ultrasonography and computed tomography. *Eur J Nucl Med* **21**: 17–22, 1994
- 4) McIntyre RC Jr, Kumpe DA, Liechty RD: Reexploration and angiographic ablation for hyperparathyroidism. *Arch Surg* **129**: 499–505, 1994
- 5) Rodriguez JM, Tezelman S, Siperstein AE, Duh QY, Higgins C, Morita E, et al: Localization procedures in patients with persistent or recurrent hyperparathyroidism. *Arch Surg* **129**: 870–875, 1994
- 6) Taillefer R, Boucher Y, Potvin C, Lambert R: Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-99m-sestamibi (Double-phase study). *J Nucl Med* **33**: 1801–1807, 1992
- 7) Wei JP, Burke GJ, Mansberger AR Jr: Preoperative imaging of abnormal parathyroid glands in patients with hyperparathyroid disease using combination Tc-99m-pertechnetate and Tc-99m-sestamibi radionuclide scans. *Ann Surg* **219**: 568–573, 1994
- 8) Casas AT, Burke GJ, Sathyanarayana, Mansberger AR Jr, Wei JP: Prospective comparison of technetium-99m-sestamibi/iodine-123 radionuclide scan versus high-resolution ultrasonography for the preoperative localization of abnormal parathyroid glands in patients with previously unoperated primary hyperparathyroidism. *Am J Surg* **166**: 369–373, 1993
- 9) Billotey C, Aurengo A, Najean Y, Sarfati E, Moretti JL, Toubert ME, et al: Identifying abnormal parathyroid glands in the thyroid uptake area using technetium-99m-sestamibi and factor analysis of dynamic structures. *J Nucl Med* **35**: 1631–1636, 1994
- 10) Irvin GL, Prudhomme DL, Deriso GT, Sfakianakis G, Chandarlapaty SK: A new approach to parathyroidectomy. *Ann Surg* **219**: 574–581, 1994
- 11) Thule P, Thakore K, Vansant J, McGarity W, Weber C, Phillips LS: Preoperative localization of parathyroid tissue with technetium-99m sestamibi ^{123}I subtraction scanning. *J Clin Endocrinol Metab* **78**: 77–82, 1994
- 12) 奥田逸子, 齋藤京子, 丸野広大, 波多野治, 滝澤義和, 村田 啓, 他: ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィによる副甲状腺病変の局在診断. *核医学* **32**: 557–562, 1995
- 13) 奥田逸子, 村田 啓, 小澤安則, 小久保宇, 丸野広大: MIBIシンチグラフィによる副甲状腺病変検出の有用性と限界. *日本医放会誌* **57**: 668–674, 1997
- 14) 福地 稔, 末廣美津子, 日下部きよ子, 牧 正子, 大塚信昭, 片桐 誠, 他: 副甲状腺疾患の診断における塩化タリウム (^{201}Tl) 注射液の有用性. *核医学* **30**: 1481–1490, 1993
- 15) O'Doherty MJ, Kettle AG, Wells P, Cokkins REC, Coakley AJ: Parathyroid imaging with technetium-99m-sestamibi: preoperative localization and tissue uptake studies. *J Nucl Med* **33**: 313–318, 1992
- 16) Crane P, Laliberte R, Heminway S, Thoolen M, Orlandi C: Effect of mitochondrial viability and metabolism on technetium-99m-sestamibi myocardial retention. *Eur J Nucl Med* **20**: 20–25, 1993
- 17) Sandrock D, Merino MJ, Norton JA, Neumann RD: Ultrastructural histology correlates with results of thallium-201/technetium-99m parathyroid subtraction scintigraphy. *J Nucl Med* **34**: 24–29, 1993

Summary

Evaluation of Clinical Utility of ^{99m}Tc -MIBI Scintigraphy in the Localization of Hyperfunctioning Parathyroid Lesions in Patients with Hyperparathyroidism —A Report of Multicenter Phase III Clinical Trials—

Kiyoko KUSAKABE*¹, Motoo OSHIMA*², Hiroshi TAKAMI*³
Hajime MURATA*⁴, Tamio ABURANO*⁵ and Atsushi KUBO*⁶

*¹Department of Radiology, Tokyo Women's Medical College

*²Department of Radiology, Teikyo University School of Medicine

*³First Department of Surgery, Teikyo University School of Medicine

*⁴Division of Nuclear Medicine, Toranomon Hospital

*⁵Department of Radiology, Asahikawa Medical College

*⁶Department of Radiology, School of Medicine, Keio University

Phase III clinical study in 78 patients with hyperparathyroidism was performed to determine clinical utility of ^{99m}Tc -MIBI in the localization of hyperfunctioning parathyroid lesions. Except slight tremor in one patient, no adverse events were reported. No abnormal changes in clinical laboratories or vital signs were noted. The clinical utility of the agent was evaluated in 70 patients. Out of 108 hyperfunctioning glands, 93 (86%) were detected with ^{99m}Tc -MIBI regardless of their histology, numbers, or location. Specifically, single or ectopic lesions were detected with high sensitivity (97% and 100%, respectively). Sensitivity in 53 glands with weight data was 79%, while 94% in 36 glands above 200 mg, which is

extremely high compared to the ^{201}Tl - ^{99m}Tc subtraction method. Specificity in a group of PHP patients with single adenoma who underwent surgery was 100% (63/63), though in case of coexistent thyroid disease obviously interfered parathyroid images. Our study indicates that ^{99m}Tc -MIBI is a safe and excellent agent for the localization of hyperfunctioning parathyroid tissues. Especially, the fact that ^{99m}Tc -MIBI detected ectopic glands with high specificity is a great advantage over the ultrasound or ^{201}Tl - ^{99m}Tc subtraction method.

Key words: ^{99m}Tc -MIBI, Hyperparathyroidism, Parathyroid adenoma, Parathyroid hyperplasia, Parathyroid carcinoma.