

《原 著》

甲状腺結節患者における血中サイログロブリン値と 甲状腺シンチグラムの有用性について

山下 俊一* 和泉 元衛* 三宅 秀敏** 中島 彰久**

要旨 甲状腺結節患者の血中サイログロブリン (以下 hTG) 値を測定し、同時に ^{201}Tl -chloride 甲状腺シンチグラム (以下シンチ) を併用し各種結節の鑑別診断を試みた。 ^{201}Tl シンチで陽性像を示したものは分化型甲状腺癌 (以下分化癌) 14 例中 14 例、濾胞腺腫 11 例中 11 例、腺腫様甲状腺腫 5 例中 1 例であった。 ^{201}Tl シンチで陰性像を示したものが腺腫様甲状腺腫 5 例中 4 例、嚢胞 9 例中 9 例であった。一方、hTG を測定したもので転移のある分化癌 18 例ならびに濾胞腺腫 12 例で全例 hTG 高値を示した。しかし、転移のない分化癌 7 例では 1 例をのぞき正常範囲であった。

以上の結果から、甲状腺結節の鑑別方法として ^{201}Tl シンチを行ない陽性像であれば、(1) 血中 hTG 値が正常ならば転移のない分化癌、(2) 血中 hTG 値が上昇していれば転移のある分化癌か濾胞腺腫が考えられる。 ^{201}Tl シンチが陰性像なら血中 hTG 値の増加に関係なく腺腫様甲状腺腫か嚢胞である。

I. 緒 言

human Thyroglobulin (hTG) は分子量約 66 万の甲状腺由来の糖蛋白で、甲状腺可溶蛋白の 60～80% を占める。1967 年 Roitt & Torrigiani らによって hTG の Radioimmunoassay (RIA) が確立されて以来、その合成、分泌に関する報告が多数なされている。それによると正常人の血中にも hTG が存在し、同時に各種甲状腺疾患で上昇することが知られている^{2,3)}。さらに欧米では hTG が術後甲状腺癌の tumor marker として臨床応用されている^{4,5)}、しかし、hTG のみでは各種甲状腺疾患の鑑別は困難であり、特に甲状腺結節の鑑別は不可能である。

一方、タリウム (^{201}Tl) は悪性腫瘍にとりこまれることが知られており、甲状腺癌や腺腫ではその特異性が高いことが認められている^{6,7)}。そこ

で、血中 hTG 値と ^{201}Tl シンチを組み合わせることにより各種甲状腺結節の鑑別を試みたので報告する。

II. 対象と方法

血中 hTG 値を測定した甲状腺結節患者の内訳は、分化型甲状腺癌 (以下分化癌) 25 例、(乳頭腺癌 17 例、混合癌 6 例、濾胞腺癌 2 例)、濾胞腺腫 12 例、腺腫様甲状腺腫 8 例、嚢胞 16 例、合計 61 例である。年齢は 14 歳から 78 歳、男 6 例、女 55 例である。各結節の診断は病理所見によったが、嚢胞は穿刺時排液があったもので細胞診で悪性像のないものを取りあげた。

同時にテクネシウム ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$) ならびに ^{201}Tl シンチを併用したものは、これらのうち分化癌 14 例、濾胞腺腫 11 例、腺腫様甲状腺腫 5 例、嚢胞 9 例、合計 39 例である。

なお結節を有した橋本病は抗 hTG 抗体陽性例が多く、またシンチ像でも明らかな陽性像や陰性像を認めなかったため除外した。

血中 hTG 値の測定は Izumi & Larsen らの方法によりすべて抗 hTG 抗体陰性の血清を用い RIA 法で行なった⁸⁾。血中 hTG 値の正常値は健康成人

* 長崎大学医学部第一内科

** 長崎大学医学部放射線科

受付: 56 年 1 月 26 日

最終稿受付: 56 年 5 月 29 日

別刷請求先: 長崎市坂本町 7-1 (☎ 852)

長崎大学附属病院第一内科

山下 俊 一

487 例 (男 221 例, 女 266 例) を対照として求め 14.2 ± 13.3 ng/ml (mean \pm SD) からこの正常者の 2SD をとり 41 ng/ml を正常上限とした。

イメージングの方法は $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 2 mCi 静注 20 分後で行ない, さらに ^{201}Tl 2 mCi 静注 10 分後 early phase と 2 時間後 delayed phase で行なった。なお ^{201}Tl シンチ像では early phaseの方が delayed phase よりシンチグラムとしては明瞭なためすべて early phase のシンチ像を用いて検討した。

III. 結 果

1) 各種甲状腺結節患者の血中 hTG 値の分布

分化癌, 濾胞腺腫, 腺腫様甲状腺腫, 嚢胞の 4 疾患群で血中 hTG 値を測定した結果, それぞれ 223.0 ± 632.4 ng/ml (mean \pm SD), 148.1 ± 72.0 , 103.8 ± 127.0 , 114.0 ± 201.9 と一定の傾向はなかった (Fig. 1)。しかし, 濾胞腺腫 12 例では全例 hTG 高値を示していた。腺腫様甲状腺腫では同一症例で血中 hTG 値が経過とともに変動する例があり一定の傾向はなかった。また嚢胞では組織診断を行っていないため一定の傾向はなく詳細な検討はできなかった。

そこで, 分化癌と腺腫について結節の鑑別に hTG が有用かどうか検討した。分化癌 25 例中, 転移のないもの 7 例では $\text{hTG} = 32.4 \pm 15.4$ ng/ml

(mean \pm SD) であり 7 例中 6 例が正常範囲であった。一方転移を認めた分化癌 18 例では 312.2 ± 758.8 ng/ml と全例 hTG 高値であった。しかも転移のない分化癌はすべて孤立性小結節で, 7 例中 6 例でその結節サイズが 5 cm^2 (長径 \times 短径) 以下であった。その組織診断では乳頭腺癌 6 例, 濾胞腺癌 1 例であった。一方転移を認めた分化癌 18 例の結節サイズは $34.8 \pm 33.7 \text{ cm}^2$ (mean \pm SD) であった。以上分化癌 25 例における結節サイズと血中 hTG 値の関係は転移の有無にかかわらず $r = 0.57$ ($p < 0.005$) で有意の正相関を認めた。一方濾胞腺腫 12 例では全例 hTG 高値を示していたが結節サイズと血中 hTG 値に相関はなかった。濾胞腺腫の内訳はいずれも索状か管状腺腫でありコロイド腺腫や好酸性細胞腺腫は一例も含まれていなかった。

2) 各種甲状腺結節患者の甲状腺シンチ像

4 疾患群における $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ならびに ^{201}Tl シンチ像の結果を図示した (Fig. 2)。上段から順に示すように $^{99m}\text{TcO}_4^-$, ^{201}Tl ともに陰性像であったものが腺腫様甲状腺腫 4 例, 嚢胞 9 例であった。 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 陰性, ^{201}Tl 陽性のシンチ像をえたものは分化癌 11 例, 濾胞腺腫 10 例であった。 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 正常で ^{201}Tl 陽性のシンチ像は分化癌 3 例, 濾胞腺腫 1 例にみられた。 $^{99m}\text{TcO}_4^-$, ^{201}Tl

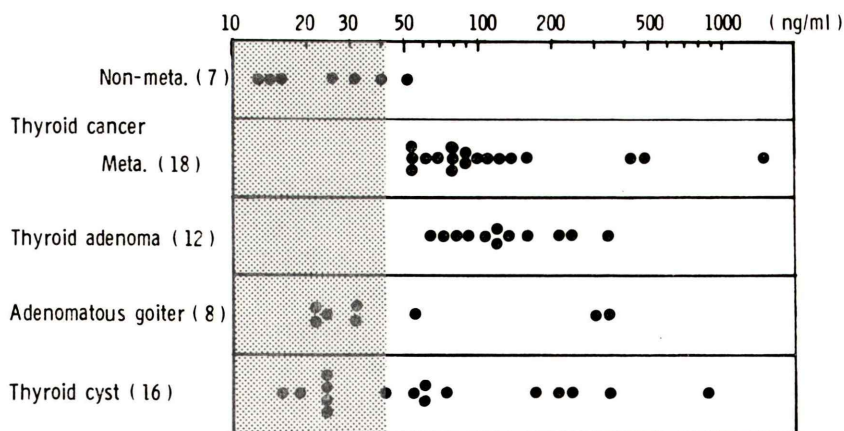


Fig. 1 Human serum thyroglobulin levels in patients with well differentiated thyroid carcinoma with and without metastasis, follicular adenoma, adenomatous goiter and cyst.

Thyroid nodules and Thyroid scintigraphy









| ^{99m}Tc | ^{201}Tl | Thyroid cancer (well-differentiated) | Follicular adenoma | Adenomatous goiter | Cyst |
|---|---|---|-------------------------------|-----------------------|-------------------------|
|  cold |  cold | | | • • • • | • • • • • • • • • |
|  cold |  hot | • • • • • • • • • • • | • • • • • • • • • • • • | | |
|  normal |  hot | • • • | • | | |
|  hot |  hot | | | • | |

Fig. 2 ^{99m}Tc and ^{201}Tl thyroid scintigraphies in patients with well differentiated thyroid carcinoma, follicular adenoma, adenomatous goiter and cyst.

ともに陽性像であったものは腺腫様甲状腺腫 1 例であった。しかし、 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 陽性、 ^{201}Tl 陰性のシンチ像は 1 例もなかった。

IV. 考 案

甲状腺結節の鑑別方法としては確立された方法がなく病理組織所見によらなければならない。今回著者らは血中 hTG 値と ^{201}Tl シンチ像を組み合わせることにより各種結節の鑑別診断を検討した。

血中 hTG 値は種々の甲状腺疾患で上昇することが知られている⁹⁾。特に、術後甲状腺癌の再発、転移の有無について tumor marker としてその有用性が認められている。しかし、術前分化癌の転移の有無で血中 hTG 値を詳細に検討した報告は少ない。Shlossberg らは術前転移のない分化癌 11 例の血中 hTG 値を報告しているが、正常 hTG 値を示したものは乳頭腺癌のわずか 2 例であり、しかも 1 例は全くの occult carcinoma であった⁹⁾。のこり 9 例ではいずれも高 hTG 値で、1 例は papillary で、他は mixed あるいは follicular type の甲状腺癌であった。さらに Schneider らは組織

像の差によって分化癌の hTG レベルに一定の傾向はないと報告している¹⁰⁾。一方、著者らの症例では転移のない分化癌は 1 例をのぞき正常 hTG 値を示していた。この相違点は明らかではないが、著者らの症例はいずれも孤立性小結節でしかも 7 例中 6 例が乳頭腺癌であった。このため、分化癌では原発巣の大きさにより血中 hTG 値が影響をうけることが示唆された。一方、濾胞腺腫では全例 hTG 高値であったが結節サイズとの相関はなく一部の報告とは異なる結果であった⁹⁾。しかし濾胞腺腫の組織像で血中 hTG 値を検討した報告はない。Van Herle らは濾胞腺腫 27 例の血中 hTG 値を報告し 4 例をのぞく 23 例で高値を示したとしている¹¹⁾。この 4 例が索状または管状腺腫かどうか興味のある点であるが、著者らの経験した以外のコロイド腺腫か好酸性細胞腺腫の可能性もある。いずれにせよ著者らの症例では濾胞腺腫全例に hTG 高値を認めた。

次に、転移のある分化癌 18 例では全例 hTG 高値を認め、多くは原発巣が大きいものであった。しかし、このうち孤立性小結節の 4 例では術後はじめて周辺リンパ節への転移巣が判明した。この

ため分化癌と腺腫に限定すると、甲状腺結節を認めた場合、正常 hTG 値であれば転移のない分化癌であり、hTG 高値であれば転移のある分化癌もしくは濾胞腺腫となる。しかし、腺腫様甲状腺腫や嚢胞では一定の傾向はなく、各種甲状腺結節の鑑別診断は血中 hTG 値のみでは不可能であった。

そこで $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 、 ^{201}Tl シンチ像を併用することにより結節の鑑別がある程度可能であった。

甲状腺疾患のルーチン検査として ^{131}I に代わり ^{123}I 、さらに $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を使用した甲状腺シンチが行なわれ、その長・短所が報告されている¹²⁾。甲状腺結節を認めた場合、まずヨード制限食不要で短時間で行なえる $^{99m}\text{TcO}_4^-$ シンチを行ない、その機能を判定した上で¹³⁾、陰性像のみならず正常像であっても ^{201}Tl シンチを行なう。

$^{201}\text{Tl}\text{-Cl}$ による腫瘍スキャンは利波らの報告以来、各種悪性腫瘍に応用されている¹⁴⁻¹⁶⁾。甲状腺結節における報告も多く、すでに中条らは $^{201}\text{Tl}\text{-Cl}$ による甲状腺イメージングの臨床評価を次のように行なっている⁷⁾。 ^{201}Tl の陽性像は病変部が実質性の場合に、陰性像は嚢胞状の場合やコロイドないしヒアリンで充満されている場合、壊死や出血の場合に得られたと報告している。つまり ^{201}Tl は悪性・良性を問わず実質性病変の場合は集積し、非実質性病変の場合は集積しないことになる。著者らの症例では分化癌 14 例中 14 例、濾胞腺腫 11 例中 11 例、腺腫様甲状腺腫 5 例中 1 例に ^{201}Tl の集積像をみた。しかも、濾胞腺腫 2 例が一部嚢胞状変化を示した以外、いずれも実質性病変であり分化癌と腺腫の鑑別は ^{201}Tl のみでは不可能であった。

また、 ^{201}Tl シンチ像による甲状腺結節の良性・悪性の判定に early phase より delayed phase の方が有用との報告がある¹⁷⁾。しかし、著者らの症例ではイメージの鮮明さ、陽性率の高さにおいて early phase の方が優れていた。しかも腺腫においても delayed phase でシンチグラムが残存しているものもあり delayed phase で良性・悪性の診断はできなかった。

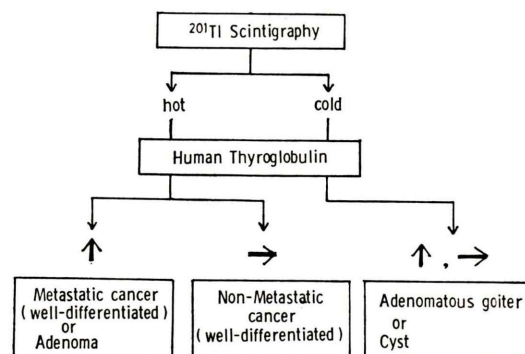


Fig. 3 A proposal for diagnostic evaluation in the patient with thyroid nodule.

以上の結果から、甲状腺結節の鑑別に ^{201}Tl シンチ像と血中 hTG 値を併用することでその有用性が Fig. 3 のフローチャートのようにまとめられる。すなわち ^{201}Tl シンチで明らかな陽性像が認められれば腫瘍群である分化癌か腺腫の可能性が大である。そこで血中 hTG 値が上昇していれば濾胞腺腫か転移のある分化癌が考えられ、hTG 値が正常範囲であれば転移のない分化癌である。一方 ^{201}Tl シンチで陰性像ならば血中 hTG 値の上昇に関係なく良性結節である腺腫様甲状腺腫か嚢胞の可能性が大である。なお未分化癌 2 例、髓様癌 1 例では血中 hTG 値正常範囲で ^{201}Tl シンチ上特に異常集積や欠損を認めなかった。

V. 結 語

各種甲状腺結節を鑑別診断する方法として ^{201}Tl シンチグラムと血中サイログロブリン値の測定結果を組み合わせる方法が有用と考えられた。

文 献

- 1) Roitt IM, Torrigiani G: Identification and estimation of undegraded thyroglobulin in human serum. *Endocrinology* **81**: 421-429, 1967
- 2) Van Herle AJ, Vassart G, Dumont JE: Control of thyroglobulin synthesis and secretion (First of two parts). *N Engl J Med* **301**: 239-249, 1979
- 3) Van Herle AJ, Vassart G, Dumont JE: Control of thyroglobulin synthesis and secretion (Second of two parts). *N Engl J Med* **301**: 307-314, 1979

- 4) Charles MA, Dodson LE, Waldenck N, et al: Serum thyroglobulin levels predict total body iodine scan findings in patients with treated well-differentiated thyroid carcinoma. *Am J Med* **69**: 401-407, 1980
- 5) McDougall IR, Bayer MF: Follow up of patients with differentiated thyroid cancer using serum thyroglobulin measured by an immunoradiometric assay. Comparison with I-131 total body scans. *J Nucl Med* **21**: 741-744, 1980
- 6) 竹内 昭, 古賀佑彦, 岩田重信, 他: ^{201}Tl -chloride を用いた甲状腺シンチグラムについて. *Radioisotopes* **27**: 30-32, 1978
- 7) Nagajo M, Sakata H, Shimohara S: Clinical evaluation of thyroid imaging with ^{201}Tl -Chloride. *Radioisotopes* **28**: 21-25, 1979
- 8) Izumi M, Larsen PR: Correlation of sequential changes in serum thyroglobulin, triiodothyronine and thyroxine in patients with Graves' disease and subacute thyroiditis. *Metabolism* **27**: 449-460, 1978
- 9) Shlossberg AM, Jacobson JC, Ibbertson HK: Serum thyroglobulin in the diagnosis and management of thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* **10**: 17-27, 1979
- 10) Schneider AB, Favus MJ, Stachura ME, et al: Plasma thyroglobulin in detecting thyroid carcinoma after childhood head and neck irradiation. *Ann Intern Med* **86**: 29-34, 1977
- 11) Van Harle AJ: Serum thyroglobulin assay, Ed, by DeGroot LJ, Radiation-associated thyroid carcinoma, Grune & Stratton, New York, 1977 p 329-337
- 12) 藤田 透, 森 徹, 高坂唯子, 他: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate による甲状腺ルチン検査. *核医学* **14**: 827-840, 1977
- 13) Schneider PB: Simple, rapid thyroid function testing with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate thyroid uptake ratio and neck/thyroid ratio. *Am J Roentgenol* **132**: 249-253, 1979
- 14) 利波紀久, 道岸隆敏, 分校久志, 他: ^{201}Tl -chloride による臨床腫瘍スキャンニング. *Radioisotopes* **25**: 829-831, 1976
- 15) 矢野 潔, 森田誠一郎, 古川保音, 他: ^{201}Tl -chloride による悪性腫瘍の診断. *核医学* **15**: 989-996, 1978
- 16) Harada T, Ito Y, shimaoka K, et al: Clinical Evaluation of $^{201}\text{Thallium}$ Chloride Scan for Thyroid Nodule. *Eur J Nucl Med* **5**: 125-130, 1980
- 17) 沢 久, 福田照男, 伊丹道真, 他: $^{201}\text{TlCl}$ による甲状腺癌鑑別の可能性. *核医学* **15**: 1223-1227, 1978

Summary

Clinical Evaluation of Measurement of Human Serum Thyroglobulin and Thyroid Scintigraphy for Differential Diagnosis of Thyroid Nodules

S. YAMASHITA*, M. IZUMI*, H. MIYAKE** and A. NAKASHIMA**

*First Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

**Department of Radiology, Nagasaki University School of Medicine

There is no good method for diagnostic evaluation of patients with thyroid nodules. The purpose of this study is to improve it by adopting combination of measurement of human serum thyroglobulin and thyroid scintigraphy. Human thyroglobulin (HTG) levels in sera from all the following patients were measured and both Tc-99m and Tl-201 thyroid scintigraphies were carried out for 14 of 25 patients with well differentiated thyroid cancer (TC), 11 of 12 with follicular adenoma (FA), 5 of 8 with adenomatous goiter (AG) and 9 of 16 with cyst (C). Both Tc-99m and Tl-201 scintigraphies of all patients with AG and C demonstrated cold nodules except one patient. On the other hand, all

patients with TC and FA showed hot nodules by Tl-201 scintigraphy. It was found that HTG levels in sera from patients with FA and metastatic TC were elevated and that those from patients with non-metastatic TC were normal.

These results suggest that thyroid nodules with both cold Tc-99m and Tl-201 scintigraphies are AG or C regardless of HTG levels in serum and that among thyroid nodules with hot Tl-201 scintigraphy, those with normal HTG levels in serum are non-metastatic TC and those with elevated HTG are FA or metastatic TC.

Key words: thyroglobulin, Tl-201 thyroid scintigraphy, thyroid nodule