

《技術報告》

甲状腺、乳腺および肺・縦隔腫瘍の検出における
 ^{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—

久保 敦司^{*1} 榎本 耕治^{*2} 日下部きよ子^{*3} 福光 延吉^{*4}
 高見 博^{*5} 大島 統男^{*6} 油野 民雄^{*7} 遠藤 啓吾^{*8}
 利波 紀久^{*9} 小西 淳二^{*10} 西村 恒彦^{*11} 楠林 勇^{*12}
 増田 康治^{*13}

要旨 甲状腺、肺・縦隔および乳腺の腫瘍の検出における ^{99m}Tc -MIBI の臨床的有用性を評価するために 136 名の患者を対象に第 III 相臨床試験を実施した。脱落症例 1 症例を除く 135 症例中 43 症例に異味感、1 症例に嘔気が認められた以外、自他覚症状の発現はなかった。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も認められなかった。最終診断が確定しなかった 7 症例を除く 128 症例において本剤の有効性を検討した。悪性腫瘍はその種類、組織型、局在部位にかかわらず良好に検出され、全体で 88% の感度であった。良性腫瘍は 6 病変中 3 病変が検出された。悪性・良性腫瘍 123 症例中 11 症例 (15 部位)、および非腫瘍性疾患 5 症例すべて (6 部位) に偽陽性集積が認められた。有効性については全体の 82% において「きわめて有効」あるいは「有効」の評価が得られた。したがって、本剤は腫瘍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: 909-928, 1998)

I. はじめに

^{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、1987 年に Muller らは心臓のイメージング中に ^{99m}Tc -MIBI が肺腫瘍に集積することを見いだした¹⁾。以来、様々な種類の腫瘍の検出において ^{99m}Tc -MIBI が有用であ

るとの報告がなされてきた²⁻¹⁰⁾が、特に乳癌については米国では 1997 年に乳癌に対する効能追加が承認された。著者らは、平成 8 年 7 月～平成 8 年 12 月にかけて Table 1 に示す 11 施設において実施された ^{99m}Tc -MIBI の甲状腺、乳腺および肺・縦隔腫瘍を対象とした適応拡大のための第 III 相臨床試験に参加し、安全性と有用性の検討

*¹ 慶應義塾大学医学部放射線科

*¹⁰ 京都大学医学部核医学科

*² 慶應義塾大学医学部外科

*¹¹ 大阪大学医学部放射線部

*³ 東京女子医科大学放射線科

*¹² 大阪医科大学放射線科

*⁴ 東京慈惠会医科大学放射線科

*¹³ 九州大学医学部放射線科

*⁵ 帝京大学医学部第一外科

受付：10 年 8 月 27 日

*⁶ 帝京大学医学部放射線科

最終稿受付：10 年 10 月 8 日

*⁷ 旭川医科大学放射線科

別刷請求先：新宿区信濃町 35 (〒160-8582)

*⁸ 群馬大学医学部核医学科

慶應義塾大学医学部放射線科学教室

*⁹ 金沢大学医学部核医学診療科

久保 敦司

Table 1 Institutes and physicians involved in the clinical trial

Institute	Department	Physicians
School of Medicine, Keio University	Radiology	Atsushi Kubo* Hirofumi Fujii
Tokyo Women's Medical College	Surgery Radiology	Koji Enomoto Kiyoko Kusakabe Masako Maki
Jikei University School of Medicine	Radiology	Kenji Kawakami Nobuyoshi Fukumitsu
Teikyo University School of Medicine	4th Internal Medicine 1st Surgery Radiology 1st Surgery	Tetsuo Sato Naoshi Akiba Motoo Oshima Hiroshi Takami
Asahikawa Medical College	Radiology	Tamio Aburano Noriyuki Shuke
Gunma University School of Medicine	Urology Nuclear Medicine	Sunao Yachiku Keigo Endo Tomio Inoue
School of Medicine, Kanazawa University	Nuclear Medicine	Norihisa Tonami Takatoshi Michigishi Kunihiko Yokoyama
Kyoto University Faculty of Medicine	Nuclear Medicine	Junji Konishi Kanji Kasagi Takashi Misaki
Osaka University Medical School	Nuclear Medicine	Tsunehiko Nishimura Toshiisa Uehara
Osaka Medical College	Radiology	Isamu Narabayashi Ritsuo Matsui
Faculty of Medicine, Kyushu University	Radiology	Kouji Masuda Yuichi Ichiya Masayuki Sasaki

*Coordinating Investigator

を行ったので報告する。

II. 対 象

甲状腺、乳腺および肺・縦隔腫瘍を有する患者、あるいはこれらの腫瘍の存在が強く疑われた患者 136 例(男性 45 例、女性 91 例、平均年齢 56.3 ± 13.7 歳)に ^{99m}Tc -MIBI を投与し、脱落症例 1 例を除く 135 例において腫瘍の検出における本剤の安全性と有効性を検討した。

評価対象となった 135 症例の最終診断の内訳は Table 2 に示すとおりであった。

甲状腺腫瘍診断の目的で ^{99m}Tc -MIBI を投与された症例は 41 例であり、このうち読影部位の最終的な診断が確定せず判定不能となった症例が 5

例あった。残る 36 症例 [良性腫瘍 4 例 (TB)、悪性腫瘍 32 例 (TM)] では少なくとも 1 部位の読影部位の最終診断が確定し、最終的に診断が確定した読影部位は良性腫瘍患者における 4 部位 (TBL) および悪性腫瘍患者における 73 部位 (TML) であった (Fig. 1)。

肺・縦隔腫瘍診断の目的で ^{99m}Tc -MIBI を投与された症例は 50 例あり、このうち読影部位の最終的な診断が確定せず有効性の判定が不能となった症例が 1 例あった。残る 49 症例 [良性腫瘍 1 例 (LB)、悪性腫瘍 43 例 (LM)、および非腫瘍性疾患 5 症例 (LO)] では少なくとも 1 部位の読影部位の最終診断が確定し、最終的に診断が確定した読影部位は良性腫瘍患者における 1 部位 (LBL)、

Table 2 Final diagnosis of subjects

		Diagnosis	# of cases
Thyroid	Malignant tumor	Papillary ca	18
		Follicular ca	12
		Medullary ca	5
		Others ¹⁾	2
		Subtotal	37
	Benign tumor	Adenomatous goiter	3
		Adenoma	1
		Subtotal	4
		Total	41
Lung/Mediastinum	Malignant tumor	Squamous cell ca	17
		Adenocarcinoma	17
		Small cell ca	3
		Others ²⁾	7
		Subtotal	44
	Benign tumor	Bronchogenic cyst	1
		Subtotal	1
	Non-tumor disease	Lung abscess	2
		Others ³⁾	3
		Subtotal	5
		Total	50
Breast	Malignant tumor	Scirrhous ca	15
		Papillotubular ca	12
		Solid-tubular ca	7
		Invasive lobular ca	3
		Others ⁴⁾	7
		Subtotal	44
	Benign tumor	Fibroadenoma	1
		Subtotal	1
		Total	45
		Total	136

¹⁾ Undifferentiated ca (1), Unknown histology (1)²⁾ Unknown histology (2), Adenosquamous ca (1), Carcinoid (1), Metastatic adenocarcinoma (1), Large cell ca (1), Non-small cell ca (1)³⁾ Sarcoidosis (suspected) (1), Inflammatory nodule (1), Pulmonary tuberculosis (1)⁴⁾ Unknown histology (6), Noninvasive ca (1)

悪性腫瘍患者における 72 部位 (LML), および非腫瘍性疾患患者における 6 部位 (LOL) であった (Fig. 1).

乳腺腫瘍の診断の目的で^{99m}Tc-MIBIを投与された症例は 45 例であり, このうち被験者の意思

により試験参加を中断したための中途脱落症例が 1 例, 読影部位の最終的な診断が確定せず判定不能となった症例が 1 例あった. 残る 43 症例 [良性腫瘍 1 例 (BB), 悪性腫瘍 42 例 (BM)] では少なくとも 1 部位の読影部位の最終診断が確定し,

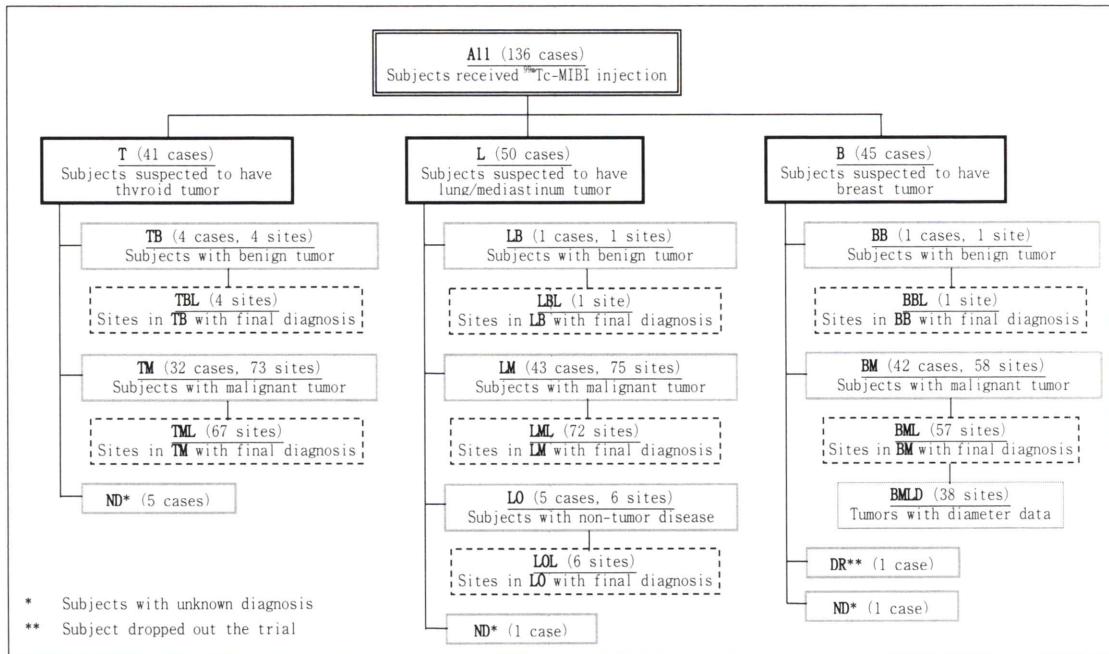


Fig. 1 Data sets analyzed.

最終的に診断が確定した読影部位は良性腫瘍症例における1部位(BBL)および悪性腫瘍症例における57部位(BML)であった。また、データセットBMLのなかの乳腺に局在する41病変のうち、腫瘍径が判明した38病変をBMLDとした(Fig. 1)。

上記データセットのうちTBL, TML, LBL, LML, LOL, BBL, およびBMLを用いて、 ^{99m}Tc -MIBIによる腫瘍病変の検出における感度および特異性の解析を行い、総合的な有用性、有効性の評価はTB, TM, LB, LM, LO, BB, およびBMを対象とした。

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}Tc -MIBIの投与後、初期像(10~25分)あるいは後期像(120~240分)において異常集積が認められた部位を陽性とし、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}Tc -MIBIによる腫瘍の検出感度を検討した。

IV. 結 果

① 安全性

評価対象となった135症例中、1症例において本剤の既知の副作用である異味感に誘発された軽度の嘔気が認められたが、特に処置することなく回復した。身体所見については7症例において7件(血圧上昇1件、体温低下4件、心拍数低下1件、心拍数上昇1件)が異常変動と判定されたが、因果関係はいずれも「なし」あるいは「多分なし」と評価された。

臨床検査値に関しては、49症例において154件の異常変動が認められたが、変動の多くは疾患または治療に伴うものと考えられ、本剤との因果関係はいずれも「なし」あるいは「多分なし」と評価された。135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。

Table 3 Imaging condition

Institutes (# of cases)	Mean dose (MBq) \pm SD (range)	Gamma camera	Imaging time (min)*		
			Early	Delayed	SPECT
<u>Thyroid</u>					
Keio (6)	624 \pm 100 (470 ~ 735)	Toshiba GCA 7200A/DI	15	120/180	—
Tokyo Women's (10)	786 \pm 43 (734 ~ 840)	Toshiba GCA 7200A/DI	10	120	30
Teikyo (8)	756 \pm 0 (756)	GE MAXXUS	15	180	30
Asahikawa (3)	326 \pm 20 (304 ~ 342)	Hitachi RC-135E	10	180	—
Kyoto (14)	688 \pm 20 (674 ~ 714)	Hitachi RC 2600I	10	180	—
<u>Lung/Mediastinum</u>					
Jikei (8)	640 \pm 64 (509 ~ 714)	Siemens ZLC 7500	10	240	30
Gunma (13)	655 \pm 96 (555 ~ 740)	Siemens MULTISPECT 3	15	180	20
Osaka Medical (11)	754 \pm 62 (674 ~ 824)	Picker Prism 3000	—	—	15 & 180
Kyushu (18)	810 \pm 71 (642 ~ 889)	Toshiba GCA-9300 A/HG	15	120	30
<u>Breast</u>					
Keio (14)	697 \pm 82 (580 ~ 888)	Toshiba GCA 7200A/DI	10	120	—
Kanazawa (15)	873 \pm 95 (769 ~ 1,081)	Toshiba GCA 90 B/E2	15	120	15
Osaka (16)	724 \pm 74 (577 ~ 851)	Toshiba GCA 9300 A/HG	25	—	5

* after ^{99m}Tc-MIBI injection

② 悪性腫瘍の検出感度

少なくとも 1 部位の最終診断が確定した悪性腫瘍症例における各病変 (TML+LML+BML) を対象に ^{99m}Tc-MIBI による悪性腫瘍の検出感度の解析を行った。

各病変の組織型別の検出率を Table 4 に示した。甲状腺腫瘍においては、髄様癌の検出率がやや低かったが、乳頭癌、濾胞癌、その他の腫瘍(未分化癌、組織型不明各 1 病変)はほぼ同等に高い感度で検出され、全体としては 89% の病変が検出された。肺・縦隔腫瘍では、腺癌、扁平上皮癌、小細胞癌、その他の腫瘍(腺扁平上皮癌、大細胞癌、非小細胞癌、転移性腺癌、組織型不明、

およびカルチノイド各 1 病変)は、きわめて高い感度で検出され、全体で 95% の検出率であった。乳腺腫瘍の検出率は、硬癌と乳頭腺管癌がともに 80%、充実腺管癌が 92%、その他の腫瘍(組織型不明 6 病変、浸潤性小葉癌 3 病変、非浸潤癌 1 病変)が 70% であり、全体では 81% の検出率であった。

腫瘍の存在部位ごとに検出率を見た場合(Table 5)、甲状腺癌では肺転移の検出率が他の部位の病変に比べてやや低かった(63%)が、甲状腺の原発巣、あるいは骨、リンパ節、その他の部位の転移は良好に検出された。肺・縦隔腫瘍は、病変の存在部位に関わらず高い感度で検出された。乳腺腫

Table 4 Sensitivity for malignant tumor (TML+LML+BML)

Data set	Type of tumor	^{99m} Tc-MIBI scintigraphy				Total	Sensitivity
		TP	FP	TN	FN		
TML (Thyroid)	Papillary ca	24	0	0	3	27	89% (24/27)
	Follicular ca	23	0	0	2	25	92% (23/25)
	Medullary ca	6	0	0	2	8	75% (6/8)
	Others	2	0	0	0	2	100% (2/2)
	No tumor	0	3	2	0	5	— (0/0)
	Subtotal	55	3	2	7	67	89% (55/62)
LML (Lung/Mediastinum)	Adenocarcinoma	23	0	0	2	25	92% (23/25)
	Squamous cell ca	22	0	0	1	23	96% (22/23)
	Small cell ca	4	0	0	0	4	100% (4/4)
	Others	6	0	0	0	6	100% (6/6)
	No tumor	0	12	2	0	14	— (0/0)
	Subtotal	55	12	2	3	72	95% (55/58)
BML (Breast)	Scirrhous ca	16	0	0	4	20	80% (16/20)
	Papillotubular ca	12	0	0	3	15	80% (12/15)
	Solid-tubular ca	11	0	0	1	12	92% (11/12)
	Others ¹⁾	7	0	0	3	10	70% (7/10)
	Subtotal	46	0	0	11	57	81% (46/57)
TML+LML+BML	Total	156	15	4	21	196	88% (156/177)

¹⁾ Unknown histology (6), Invasive lobular ca (3), Noninvasive ca (1)

癌では、骨転移が2病変中1病変、リンパ節転移が13病変中9病変(69%)とやや検出率が低かったのに対し、乳腺の病変は85%(35/41)の感度で検出された。充実腺管癌の1症例では、併発していた甲状腺癌も描出された。

さらに組織型別に腫瘍の存在部位ごとの解析を行った(Table 6)が、対象は組織型別に10病変以上の病変が得られている腫瘍に限定した。甲状腺腫瘍に関しては、乳頭癌、滤胞癌とともに肺病変の検出率が低い傾向にあったが、甲状腺、骨、リンパ節の病変は高い感度で検出された。肺の扁平上皮癌ではリンパ節転移2病変のうち1病変が検出された。これに対し、腺癌のリンパ節転移8病変はすべて検出された。肺、縦隔の病変に関しては腺癌、扁平上皮癌とともに高い感度で検出された。乳癌では、硬癌、充実腺管癌、乳頭腺管癌とともに、乳腺の病変の検出率が高いのに比べて、リンパ節転移の検出率が低い傾向にあった。硬癌の骨転移1病変は検出されなかった。

悪性腫瘍症例(TML+LML+BML)においては21部位の偽陰性が認められた。原発病巣では、乳腺腫瘍の原発巣6病変が検出されず、これらの大きさは4×3 mmの極小の病変から55×30×14 mmと比較的大型の病変まで様々であった。甲状腺腫瘍、肺・縦隔腫瘍の原発巣で偽陰性となった2病変はいずれも小さい腫瘍であった。転移病巣では、リンパ節転移が描出できなかつた例が6例あったが、いずれも郭清術後の病理検査でリンパ節に腫瘍細胞が認められた例であり、触知できないような転移も含まれていた。

③ 悪性乳腺腫瘍の検出感度と腫瘍径の関係 —データセットBMLDにおける解析

悪性乳腺腫瘍の乳腺部の病変41病変のうち、腫瘍径が判明した38病変(BMLD)については、腫瘍径と^{99m}Tc-MIBIの集積度の関係を解析した。初期のプラナー像における集積の度合いを、0:集積なし、1:SPECT像あるいは後期像でのみ集積、2:やや不明瞭、3:明瞭、4:きわめて明瞭の

Table 5 Sensitivity for malignant tumor by location (TML+LML+BML)

Data set	Location	^{99m} Tc-MIBI scintigraphy				Total	Sensitivity
		TP	FP	TN	FN		
TML (Thyroid)	Thyroid	10	1	0	2	13	83% (10/12)
	Lung	5	0	0	3	8	63% (5/8)
	Mediastinum	1	0	0	0	1	100% (1/1)
	Bone	24	0	0	1	25	96% (24/25)
	Lymph node	14	0	0	1	15	93% (14/15)
	Others	1	2	2	0	5	100% (1/1)
	Subtotal	55	3	2	7	67	89% (55/62)
LML (Lung/Mediastinum)	Lung	40	1	2	1	44	98% (40/41)
	Mediastinum	5	0	0	0	5	100% (5/5)
	Lymph node	10	11	0	1	22	91% (10/11)
	Others	0	0	0	1	1	0% (0/1)
	Subtotal	55	12	2	3	72	95% (55/58)
BML (Breast)	Breast	35	0	0	6	41	85% (35/41)
	Bone	1	0	0	1	2	50% (1/2)
	Lymph node	9	0	0	4	13	69% (9/13)
	Thyroid*	1	0	0	0	1	100% (1/1)
	Subtotal	46	0	0	11	57	81% (46/57)
TML+LML+BML	Thyroid	11	1	0	2	14	85% (11/13)
	Breast	35	0	0	6	41	85% (35/41)
	Lung	45	1	2	4	52	92% (45/49)
	Mediastinum	6	0	0	0	6	100% (6/6)
	Bone	25	0	0	2	27	93% (25/27)
	Lymph node	33	11	0	6	50	85% (33/39)
	Others	1	2	2	1	6	50% (1/2)
	Total	156	15	4	21	196	88% (156/177)

* Thyroid tumor detected in a patient with solid-tubular carcinoma

5段階に分け、腫瘍径との関係を解析した(Table 7)。集積度2から4においては、腫瘍径が上昇するにしたがって集積度も増加する傾向が認められたが、プラナー像、SPECT像のいずれにおいても集積が認められなかつた偽陰性腫瘍、あるいはSPECT像でのみ検出された集積度1の腫瘍の中に、かなり大きな腫瘍が含まれており、今回の結果から、腫瘍径と集積度との関係に一定の傾向を見いだすことはできなかつた(Table 7, Fig. 2)。このデータセットにおける感度は84% (32/38)であり、悪性乳腺腫瘍全体の感度81%とほぼ等しかつた。

④ 撮像時期による集積度の変化

悪性腫瘍症例 (TML+LML+BML) の真陽性部

位のうち、プラナーの初期像、後期像の両方が得られた130病変について、本剤の集積程度を比較した。全体では、69病変(53%)において後期像での集積度は変化せず、56病変(43%)において集積は低下した。後期像で集積が低下した56病変のうち16病変については、後期像の集積は認められなかつた。これに対し、後期像でより明瞭に描出された病変は全体のわずか4%であった(Table 8)。初期像、後期像ともに描出されなかつた8病変は、SPECT像でのみ集積が認められた病変である。腫瘍の種類別、あるいは腫瘍の部位別に見た場合も、後期像でより明瞭に描出された病変はわずかであった点では、全体と同じ傾向が認められた(Table 8)。しかし、後期像で集積が低

Table 6 Sensitivity for malignant tumor by histology and location

Histology	Location	^{99m}Tc -MIBI scintigraphy		Total	Sensitivity
		TP	FN		
Papillary ca (Thyroid)	Thyroid	5	0	5	100% (5/5)
	Lung	4	2	6	67% (4/6)
	Bone	8	0	8	100% (8/8)
	Lymph node	7	1	8	88% (7/8)
	Total	24	3	27	89% (24/27)
Follicular ca (Thyroid)	Lung	1	1	2	50% (1/2)
	Mediastinum	1	0	1	100% (1/1)
	Bone	16	1	17	94% (16/17)
	Lymph node	4	0	4	100% (4/4)
	Others	1	0	2	100% (1/1)
	Total	23	2	25	92% (23/25)
Adenocarcinoma (Lung)	Lung	14	1	15	93% (14/15)
	Mediastinum	1	0	1	100% (1/1)
	Lymph node	8	0	8	100% (8/8)
	Others	0	1	1	0% (0/1)
	Total	23	2	25	92% (23/25)
Squamous cell ca (Lung)	Lung	18	0	18	100% (18/18)
	Mediastinum	3	0	3	100% (3/3)
	Lymph node	1	1	2	50% (1/2)
	Total	22	1	28	96% (22/23)
Scirrhous ca (Breast)	Breast	12	1	13	92% (12/13)
	Bone	0	1	1	0% (0/1)
	Lymph node	4	2	6	67% (4/6)
	Total	16	4	20	80% (16/20)
Papillotubular ca (Breast)	Breast	11	2	13	85% (11/13)
	Lymph node	1	1	2	50% (1/2)
	Total	12	3	15	80% (12/15)
Solid-tubular ca (Breast)	Breast	7	0	7	100% (7/7)
	Lymph node	3	1	4	75% (3/4)
	Total	10	1	11	91% (10/11)

下した割合は、腫瘍の部位によって大きく異なり、特に甲状腺、縦隔、および骨の病変で高かった(それぞれ 60%, 60%, 67%).

⑤ 良性腫瘍における成績

^{99m}Tc -MIBI を投与された 136 症例のうち、良性腫瘍と診断されたのは甲状腺腫瘍 4 例(4 病変)、肺縦隔腫瘍 1 例(1 病変)、および乳腺腫瘍 1 例(1 病変)であり、全症例の 4% であった。これら良性腫瘍 6 例(6 病変)における ^{99m}Tc -MIBI シンチ

グラフィの読影結果は、3 病変が真陽性、残る 3 病変が偽陰性であり、悪性病変と比較すると陽性率は低かった。

⑥ 特異性の解析

本試験の対象症例は、「腫瘍(甲状腺腫瘍、肺・縦隔腫瘍、乳腺腫瘍)を有する症例で、確診例が望ましい.」という条件であったため、 ^{99m}Tc -MIBI による腫瘍の診断の特異性を解析するに十分な腫瘍以外の疾患での成績は得られていない。

Table 7 Accumulation of ^{99m}Tc-MIBI and tumor diameter

Data set BMLD n=38	Accumulation of ^{99m} Tc-MIBI*					Total
	0	1	2	3	4	
# of lesions	6	5	3	12	12	38
Diameter (cm) \pm SD (range)	20.2 \pm 18.7 (4~55)	29.6 \pm 24.6 (4~60)	12.3 \pm 1.5 (11~14)	29.8 \pm 20.7 (10~70)	45.1 \pm 16.8 (20~70)	31.7 \pm 20.9 (4~70)

* 0: negative, 1: positive only on SPECT or delayed image, 2: obscure, 3: clear, 4: extremely clear

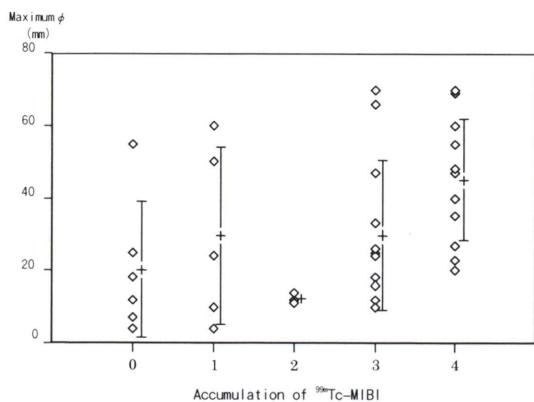


Fig. 2 Accumulation of ^{99m}Tc-MIBI and tumor diameter.

しかしながら、検出感度の解析の対象とした良性および悪性腫瘍症例(TM+LM+BM+TB+BB+LB)の読影においても、症例記録用紙上、4部位が真陰性、15部位が偽陽性と判定された。

真陰性4部位のうち、2部位は臨床経過から^{99m}Tc-MIBI投与時に腫瘍はなかったと診断された甲状腺癌の2症例であった。肺非小細胞癌の1症例では、^{99m}Tc-MIBIの集積を認めなかった右肺の病理検査の結果、真陰性と判定された。肺腺癌の1症例では、陳旧性の結核病巣が真陰性と判定された。

偽陽性の集積15部位のうち11部位(73%)は手術で転移の確認されなかったリンパ節への集積であった。その他、¹³¹Iシンチで異常のない甲状腺濾胞癌の症例での甲状腺への集積、肺扁平上皮癌の症例での非腫瘍部位への集積を含む4部位が偽陽性と判定された。

さらに、5症例の非腫瘍性疾患(LO; 肺サルコイドーシス疑い、炎症性肺腫瘍、肺結核各1例、

肺膿瘍2例)の病巣6病変には、すべて^{99m}Tc-MIBIが集積し、偽陽性と判定された。

⑦ 他の画像検査方法との比較

悪性および良性腫瘍症例において最終的に確認された腫瘍病変は183病変であった。これらの病変について、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 9)。

²⁰¹Tlおよび⁶⁷Gaとの比較では対象となった病変は少なかったが、本剤の方が高い検出率を示した(それぞれ93% vs. 71%, 82% vs. 64%)。骨シンチグラフィと比較した17病変においては、^{99m}Tc-MIBI(94%), 骨シンチグラフィ(88%)とともに高い感度であった。PET製剤である¹⁸FDGとの比較では、^{99m}Tc-MIBIの感度が74%, ¹⁸FDGが96%であった(Table 9)。

単純X線撮影の結果は106病変について得られ、本剤による検出率は90%、単純X線撮影が78%で、本剤の方がやや優れていた。これに対し、X線CT、超音波診断、およびMRIと本剤との比較では、いずれも同等の高い感度が得られた(それぞれ91% vs. 92%, 83% vs. 90%, 89% vs. 86%)(Table 9)。

全体で、甲状腺腫瘍18病変、肺・縦隔腫瘍12病変、乳腺腫瘍17病変、合計47病変について、^{99m}Tc-MIBIシンチグラフィと他の画像検査所見との間に何らかの乖離が認められたが、そのうち^{99m}Tc-MIBIの結果が偽陰性であったものは19病変であった。甲状腺腫瘍では、¹³¹Iの集積が認められた病変に^{99m}Tc-MIBIが集積しなかったことによる乖離が7例認められた。一方、²⁰¹Tl、¹³¹I、あるいは骨シンチグラフィで検出されな

Table 8 Imaging time and 99m Tc-MIBI accumulation in malignant tumor

A. Analysis by tumor type

	Early	Delayed				Increased	Unchanged	Decreased
		-	±	+	++			
Total n=130	-	8	3	1	0	12		
	±	8	12	1	0	21	4% (5/130)	53% (69/130)
	+	6	21	26	0	53		43% (56/130)
	++	2	2	17	23	44		
	Total	24	38	45	23	130		
Type of tumor								
Thyroid n=50	-	0	0	0	0	0		
	±	2	1	0	0	3	0% (0/51)	45% (23/51)
	+	5	7	8	0	20		55% (28/51)
	++	2	2	10	14	28		
	Total	9	10	18	14	51		
Lung/Medias- tinum n=47	-	6	3	0	0	9		
	±	5	10	0	0	15	6% (3/47)	64% (30/47)
	+	0	7	14	0	21		30% (14/47)
	++	0	0	2	0	2		
	Total	11	20	16	0	47		
Breast n=32	-	2	0	1	0	3		
	±	1	1	1	0	3	6% (2/32)	50% (16/32)
	+	1	7	4	0	12		44% (14/32)
	++	0	0	5	9	14		
	Total	4	8	11	9	32		

かった 5 病変が 99m Tc-MIBI によって検出された。肺・縦隔腫瘍では、単純 X 線撮影あるいは X 線 CT で確認され、 99m Tc-MIBI で検出されなかつた病変が 3 例あったが、逆に単純 X 線撮影で検出されなかつた病変に 99m Tc-MIBI が集積した例が 6 例あった。乳腺腫瘍では、 18 FDG、単純 X 線撮影、あるいは超音波で検出された病変に 99m Tc-MIBI が集積しなかつた例が 7 例あったのに対し、単純 X 線撮影、X 線 CT、超音波、あるいは MRI で検出されなかつた病変を 99m Tc-MIBI が検出した例が 10 例あった。

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とその内訳を Table 10 に示した。

悪性腫瘍については、甲状腺 (TM)、肺・縦隔 (LM)、乳腺 (BM) のいずれにおいても 85% 以上

の症例において有効以上の評価が得られ、悪性腫瘍全体 (TM+LM+BM) の 25% (29/117) において「きわめて有効」であったと評価された。良性腫瘍は全体でわずか 6 例 (TB+LB+BB) であったが、このうち 67% (4/6) において有効以上の評価が得られた。この中には、 99m Tc-MIBI の集積を認めず判定としては偽陰性扱いの甲状腺腫および気管支囊胞の 2 例も含まれており、良性腫瘍に集積しにくい本剤の性質が有効であると評価された。

腫瘍の種類別で見た場合、甲状腺腫瘍 (TM+TB)、肺・縦隔腫瘍 (LM+LB)、乳腺腫瘍 (BM+BB) のいずれにおいても、ほぼ同等の割合 (それぞれ 86%、86%、84%) で有効以上の評価が得られた。非腫瘍性肺・縦隔疾患 (LO) については、いずれの症例においても 99m Tc-MIBI の偽陽性の集積が認められたため、評価はすべて「やや有効」

B. Analysis by location of tumor

	Early	Delayed				Increased	Unchanged	Decreased
		-	±	+	++			
Location of tumor								
Thyroid n=12	-	0	0	0	0	0		
	±	1	0	0	0	1	0%	40%
	+	2	1	1	0	4	(0/10)	(4/10)
	++	0	0	2	3	5		(6/10)
	Total	5	1	3	3	12		
Breast n=25	-	2	0	1	0	3		
	±	1	1	1	0	3	8%	42%
	+	1	6	2	0	9	(2/24)	(10/24)
	++	0	0	4	5	9		(12/24)
	Total	4	7	8	5	24		
Lung n=38	-	4	2	0	0	6		
	±	3	5	0	0	8	5%	63%
	+	0	6	14	0	20	(2/38)	(24/38)
	++	0	0	3	1	4		(12/38)
	Total	7	13	17	1	38		
Mediastinum n=4	-	0	0	0	0	0		
	±	1	0	0	0	1	0%	40%
	+	0	2	1	0	3	(0/5)	(2/5)
	++	0	0	0	1	1		(3/5)
	Total	1	2	1	1	5		
Bone n=23	-	0	0	0	0	0		
	±	1	1	0	0	2	0%	33%
	+	3	5	3	0	11	(0/24)	(8/24)
	++	1	2	4	4	11		(16/24)
	Total	5	8	7	4	24		
Lymph node n=28	-	2	1	0	0	3		
	±	1	5	0	0	6	4%	71%
	+	0	1	5	0	7	(1/28)	(20/28)
	++	1	0	4	8	12		(7/28)
	Total	4	7	9	8	28		

にとどまった。悪性腫瘍、良性腫瘍、および非腫瘍性疾患すべてを総合した全体の集計では、82% (105/128) の症例で有効以上の評価が得られ、そのうち 23% (30/128) の症例で「きわめて有効」であったと評価された。

有効以上の評価を得た症例において選択された有効性の内訳として、悪性甲状腺腫瘍の症例では、「腫瘍の拡がりの診断」における有効性が 59% (19/32) で評価され、ついで「局在診断」(22%;

7/32), 「経過観察」(19%; 6/32), 「治療効果の判定」(13%; 4/32) における有効性が評価された。これに対して、悪性肺・縦隔腫瘍においては、「局在診断」における有効性が第一位で (81%; 35/43), ついで「腫瘍の拡がりの診断」(40%; 17/43), 「病期診断」(21%; 9/43) における有効性が評価された。悪性乳腺腫瘍では 57% (24/42) の症例で「局在診断」における有効性が評価されたほか、「悪性腫瘍の鑑別診断」に関しても 31% (13/

Table 9 Comparison with other modalities

Other modalities		99mTc-MIBI image			Sensitivity	
		Positive	Negative	Total	99mTc-MIBI	Others
201Tl	Abnormal	10	0	10	93% (13/14)	71% (10/14)
	Normal	3	1	4		
	Total	13	1	14		
67Ga	Abnormal	7	0	7	82% (9/11)	64% (7/11)
	Normal	2	2	4		
	Total	9	2	11		
Bone	Abnormal	14	1	15	94% (16/17)	88% (15/17)
	Normal	2	0	2		
	Total	16	1	17		
18FDG	Abnormal	17	5	22	74% (17/23)	96% (22/23)
	Normal	0	1	1		
	Total	17	6	23		
X-ray	Abnormal	77	6	83	90% (95/106)	78% (83/106)
	Normal	18	5	23		
	Total	95	11	106		
CT	Abnormal	82	5	87	91% (86/95)	92% (87/95)
	Normal	4	4	8		
	Total	86	9	95		
US	Abnormal	46	8	54	83% (50/60)	90% (54/60)
	Normal	4	2	6		
	Total	50	10	60		
MRI	Abnormal	23	1	24	89% (25/28)	86% (24/28)
	Normal	2	2	4		
	Total	25	3	28		

42)と多くの症例において評価された。良性腫瘍においても「局在診断」(2例),「腫瘍の拡がりの診断」(1例),「悪性腫瘍の鑑別診断」(2例)における有効性が評価された。解析対象となった128症例すべてを対象にした場合, 53% (68/128) で「局在診断」, 34% (43/128) で「腫瘍の拡がりの診断」における有効性が評価された。

安全性のデータも加味した有用性の評価をTable 11に示した。悪性腫瘍については、甲状腺(TM), 肺・縦隔(LM), 乳腺(BM)のいずれにおいても80%以上の症例において有用以上の評価が得られ、悪性腫瘍全体(TM+LM+BM)の24% (28/117)において「きわめて有用」であったと評

価された。良性腫瘍(TB+LB+BB)について有用以上の評価が得られたのは67% (4/6)であった。

腫瘍の種類別で見た場合も、甲状腺腫瘍(TM+TB), 肺・縦隔腫瘍(LM+LB), 乳腺腫瘍(BM+BB)における評価はほぼ同等であった(それぞれ86%, 84%, 84%)。非腫瘍性肺・縦隔疾患(LO)については、有用以上の評価を得た症例はなかった。悪性腫瘍、良性腫瘍、および非腫瘍性疾患すべてを総合した全体の集計では、81% (104/128)の症例で有用以上の評価が得られ、そのうち23% (29/128)の症例では「きわめて有用」であったと評価された。

Table 10 Evaluation of effectiveness

Data set	Extremely effective	Effective	Fairly effective	No effective	Total
Malignant Thyroid Tumor	10	18	0	4	32
TM	31%	56%		13%	100%
Benign Thyroid Tumor	0	3	1	0	4
TB		75%	25%		100%
Malignant Lung/Mediastinum tumor	11	26	5	1	43
LM	26%	60%	12%	2%	100%
Benign Lung/Mediastinum tumor	1	0	0	0	1
LB	100%				100%
Non-tumor Lung/Mediastinum disease	0	0	5	0	5
LO			100%		100%
Malignant Breast Tumor	8	28	0	6	42
BM	19%	67%		14%	100%
Benign Breast Tumor	0	0	1	0	1
BB			100%		100%
Thyroid Tumor	10	21	1	4	36
TM + TB	28%	58%	3%	11%	100%
Lung/Mediastinum tumor	12	26	5	1	44
LM + LB	27%	59%	11%	2%	100%
Breast Tumor	8	28	1	6	43
BM + BB	19%	65%	2%	14%	100%
All Malignant tumor	29	72	5	11	117
TM + LM + BM	25%	62%	4%	9%	100%
All Benign tumor	1	3	2	0	6
TB + LB + BB	17%	50%	33%		100%
All tumor	30	75	7	11	123
TM + LM + BM + TB + LB + BB	24%	61%	6%	9%	100%
All	30	75	12	11	128
TM + LM + BM + TB + LB + BB + LO	23%	59%	9%	9%	100%

V. 症例呈示

症例 1 (Fig. 3)

65 歳女性。96 年複視を訴え、CT にて頭蓋骨底に腫瘍を確認。鼻腔内生検にて甲状腺乳頭癌の転移であることが判明。96 年 11 月甲状腺全摘手術施行。96 年 12 月 12 日の骨シンチにて多発性の骨転移確認。同 16 日に施行した本検査では、初期像において、頭蓋骨底、仙腸関節など多数の部位に骨シンチに一致した強い集積を認めた。

症例 2 (Fig. 4)

70 歳女性。96 年 11 月に胸部単純 X 線および

CT にて縦隔に腫瘍を確認。本検査では、腫瘍に一致して初期像、後期像ともに明瞭な集積、SPECT 像ではきわめて明瞭な集積を認めた。2 週間後の摘出術にて 65×60×30 mm 大のカルチノイドが確認された。

症例 3 (Fig. 5)

45 歳女性。マンモグラフィおよび超音波検査にて左乳腺上半部に腫瘍を認める。本検査でも、初期像、後期像ともに、腫瘍に一致した部位および腋窩に明瞭な集積を認めた。4 日後の手術にて 69×52×45 mm 大の硬癌の原発病巣および腋窩リンパ節への転移が確認された。

Table 11 Evaluation of usefulness

Data set	Extremely effective	Effective	Fairly effective	No effective	Total
Malignant Thyroid Tumor	11	17	0	4	32
TM	34%	53%		13%	100%
Benign Thyroid Tumor	0	3	1	0	4
TB		75%	25%		100%
Malignant Lung/Mediastinum tumor	10	26	6	1	43
LM	23%	60%	14%	2%	100%
Benign Lung/Mediastinum tumor	1	0	0	0	1
LB	100%				100%
Non-tumor disease in Lung/Mediastinum	0	0	5	0	5
LO			100%		100%
Malignant Breast Tumor	7	29	0	6	42
BM	17%	69%		14%	100%
Benign Breast Tumor	0	0	1	0	1
BB			100%		100%
Thyroid Tumor	11	20	1	4	36
TM + TB	31%	56%	3%	11%	100%
Lung/Mediastinum tumor	11	26	6	1	44
LM + LB	25%	59%	14%	2%	100%
Breast Tumor	7	29	1	6	43
BM + BB	16%	67%	2%	14%	100%
All Malignant tumor	28	72	6	11	117
TM + LM + BM	24%	62%	5%	9%	100%
All Benign tumor	1	3	2	0	6
TB + LB + BB	17%	50%	33%		100%
All tumor	29	75	8	11	123
TM + LM + BM + TB + LB + BB	24%	61%	7%	9%	100%
All	29	75	13	11	128
TM + LM + BM + TB + LB + BB + LO	23%	59%	10%	9%	100%

VI. 考 察

悪性腫瘍は本邦における死亡原因の一位を占め、その正確な局在診断は、初期診断、治療効果のモニタリング、および再発・転移の早期発見において非常に重要である。放射性医薬品を用いた腫瘍イメージングは、CT や MRI などの形態学的検査では得難い腫瘍細胞のバイアビリティなどの機能的性状の描出が可能であることから、治療前後における腫瘍の質的診断の手段としての利用が期待されている。

^{99m}Tc -MIBI は本来心筋血流製剤として開発さ

れた薬剤であるが、1987 年に Muller らが甲状腺癌の肺転移に ^{99m}Tc -MIBI が集積することを見いだして以来¹⁾、様々な良性および悪性腫瘍に集積することが報告されており、乳癌^{2,3)}、甲状腺癌^{4,5)}や肺癌^{6,7)}への良好な集積が報告されている。特に、乳癌については欧米すでに適応が認められているが、本臨床試験のように複数の種類の腫瘍を対象とした大規模な検討は初めてである。

本臨床試験における悪性腫瘍の検出感度は、甲状腺腫瘍 89% (55/62)、肺・縦隔腫瘍 95% (55/58)、乳腺腫瘍 81% (46/57) で、全体の感度も 88% (156/177) ときわめて高いものであった。腫瘍の

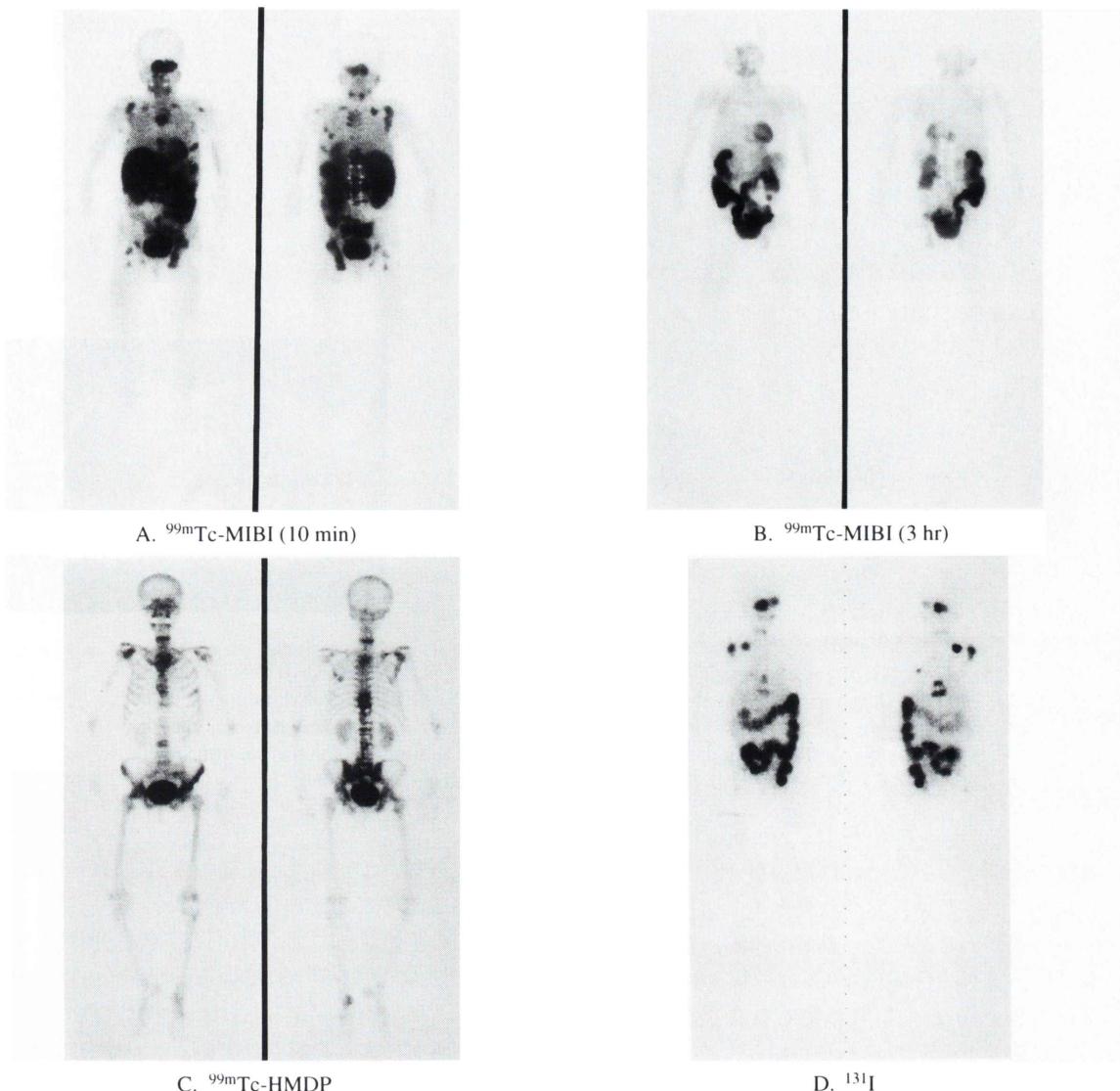


Fig. 3 A 65-year old female with multiple bone metastasis of thyroid papillary carcinoma. Compared to image obtained 3 hours after injection of 673 MBq ^{99m}Tc -MIBI (B), 10-minute early image (A) shows obvious multiple foci identical to the lesions detected with bone scan (C) or ^{131}I scintigraphy (D).

存在部位ごとに検出率を見た場合も、甲状腺腫瘍の肺転移(63%; 5/8)、乳腺腫瘍の骨転移(50%; 1/2)およびリンパ節転移(69%; 9/13)がやや低かったものの、悪性腫瘍全体では85%以上の感度で検出され、本剤が甲状腺、乳腺、および肺・縦隔の悪性腫瘍の局在診断において有用な薬剤である

ことが明らかとなった。

悪性甲状腺腫瘍では、そのほとんどを占める分化型甲状腺癌の遠隔転移症例に対しては、まずトレーサ量の放射性ヨウ素(^{131}I)で転移を確認した後、大量の ^{131}I を投与する放射線内部照射が広く施行されているが、本療法を実行するためには甲

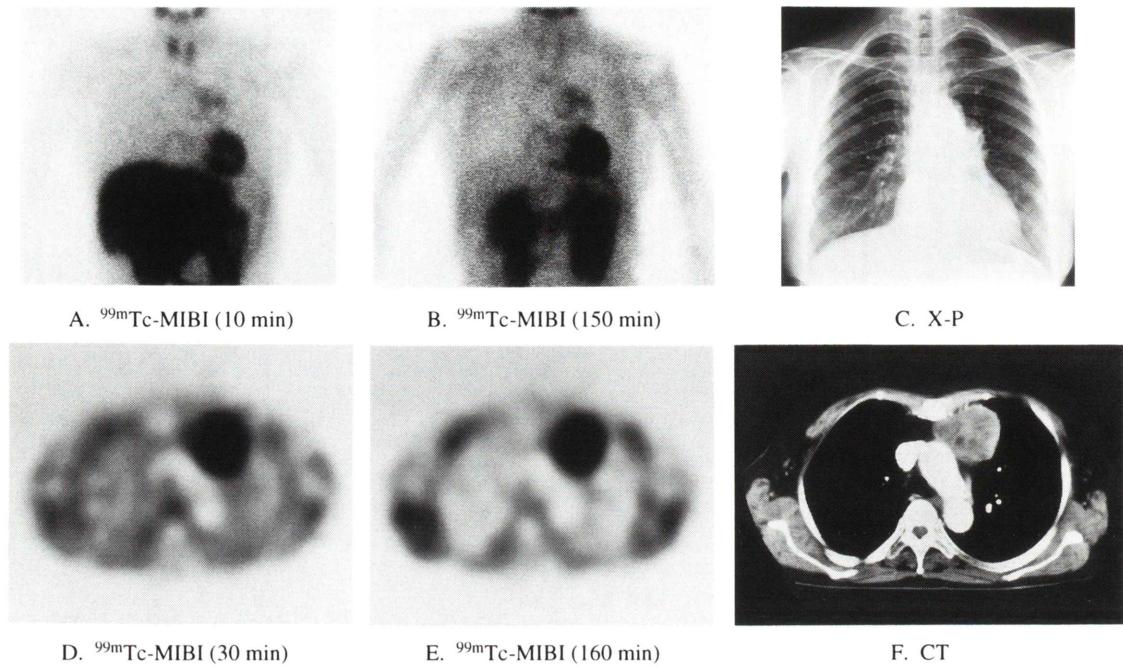


Fig. 4 A 70-year old female with mediastinal carcinoid. Images obtained 10 minutes (A) and 150 minutes (B) after injection of 805 MBq ^{99m}Tc -MIBI show obvious uptake in the hilus of lung found on the X-ray image (C). SPECT images (D & E) reveal that the focus is located in the left anterior site of the mediastinum, which is confirmed with CT (F). At surgery a large carcinoid (65×60×30 mm) was found.

状腺の全摘を行わなければならない。さらに、施行に先立って数週間、甲状腺ホルモン投与を停止する必要がある。また、患者の年齢、組織型、転移部位、ヨウ素代謝能などによって ^{131}I の集積程度は大きく異なり、 ^{131}I 治療を重ねるごとに腫瘍への集積低下が起こることも知られている¹¹⁾。また発生頻度は低いものの甲状腺髓様癌のようにヨードを全く摂取しない甲状腺癌も存在する。今回 ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィは、組織型、転移部位に関わらず、高い感度で甲状腺癌を検出し、しかも甲状腺全摘や甲状腺ホルモン投与の停止などの煩雑な前処理を必要としないことから、甲状腺癌の遠隔転移巣の全身検索においては、非常に簡便かつ有用な方法であると考えられた。本試験と並行して実施された、過機能性副甲状腺結節の検出における臨床的有用性を検討するための臨床試験においても、 ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィが

異所性あるいは転移性の病変の検出において非常に有用であることが報告されている¹²⁾。

乳癌の画像診断には、現在、超音波診断法とマンモグラフィが多用されている。なかでもマンモグラフィは高い感度を有し、米国では乳癌のスクリーニングに広く利用されている。しかし、マンモグラムから良性、悪性の鑑別は困難であり、さらに若年成熟乳腺では乳腺実質が均一な濃厚陰影として現れ、異常影があっても検出が非常に困難である。最近、Maini らは、局所の進行乳癌の術前のネオアジュvant 化学療法の効果判定において ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィがマンモグラフィよりも有用であることを示している¹³⁾。本治験においては、 ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィによる乳癌の原発巣の検出率は 85% (35/41) であったのに対し、マンモグラフィでは 80% (33/41) と、ほぼ同等の高い感度が得られた。さらに、全身検索が

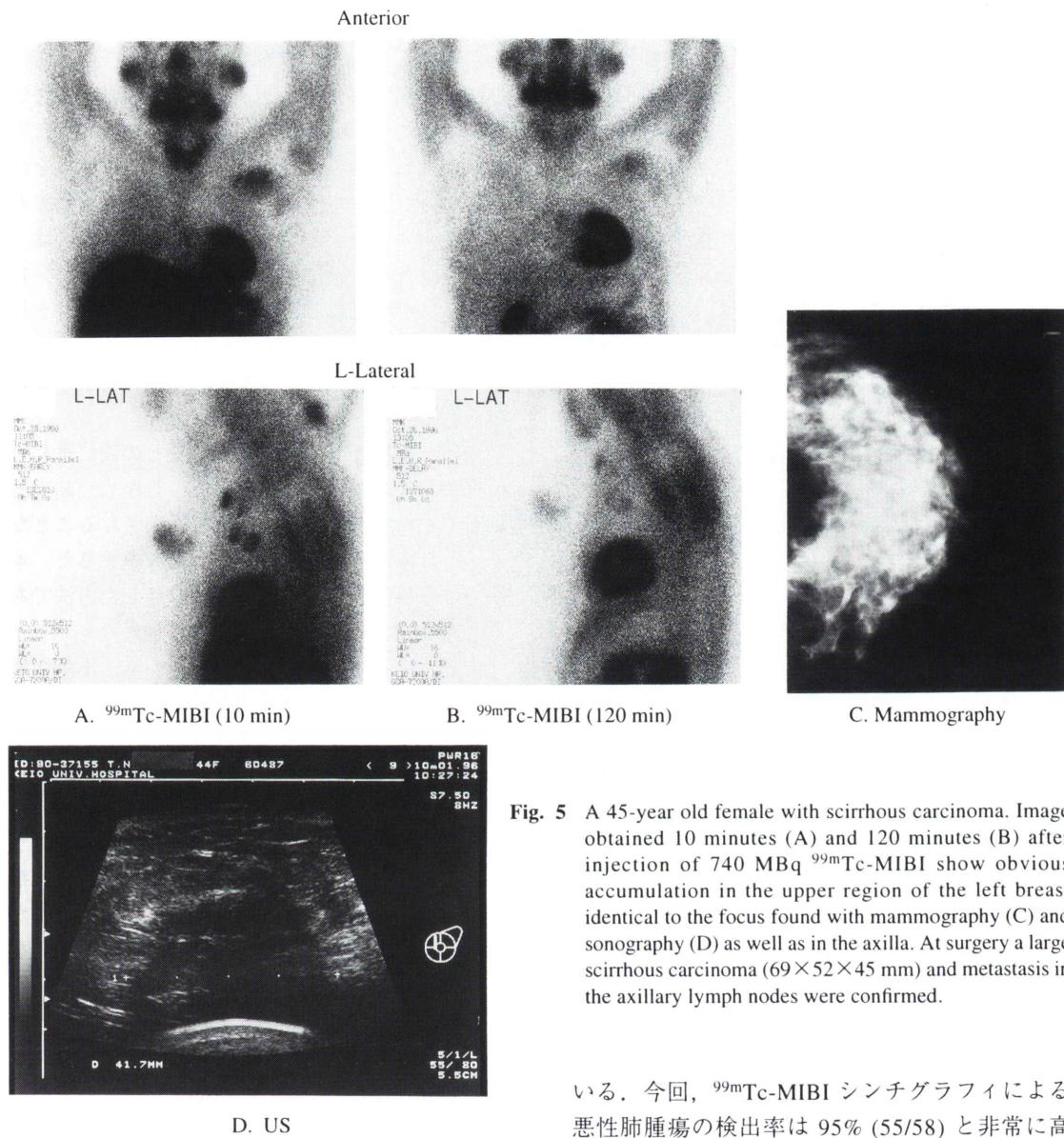


Fig. 5 A 45-year old female with scirrrous carcinoma. Image obtained 10 minutes (A) and 120 minutes (B) after injection of 740 MBq ^{99m}Tc-MIBI show obvious accumulation in the upper region of the left breast identical to the focus found with mammography (C) and sonography (D) as well as in the axilla. At surgery a large scirrrous carcinoma (69×52×45 mm) and metastasis in the axillary lymph nodes were confirmed.

可能であるという^{99m}Tc-MIBIの特徴を発揮する形で69% (9/13)のリンパ節転移も検出され、本剤が原発巣とリンパ節転移を同時に検索できる有用な手段であることが示された。

肺癌の核医学診断には、従来⁶⁷Ga-citrateが用いられてきた。また、最近になって²⁰¹Tl-SPECTも原発巣およびリンパ節転移の評価に応用されて

いる。今回、^{99m}Tc-MIBIシンチグラフィによる悪性肺腫瘍の検出率は95% (55/58)と非常に高く、原発巣、縦隔およびその他のリンパ節転移のいずれも高い感度で検出され、今までの報告^{6,7)}とほぼ一致した結果が得られた。特に、肺癌の症例では全症例でSPECTが施行され、腫瘍病巣58病変のうち6病変(10%)はSPECTでのみ検出された病変であったことから、SPECTの有用性が強く示唆された。

本剤の腫瘍病巣への集積機序は明らかではない

が、腫瘍細胞への^{99m}Tc-MIBIの取り込みは、血流量、細胞内のミトコンドリア数、および膜電位に左右されるとされている^{14~16)}。一方、^{99m}Tc-MIBIの細胞外への排出にはP糖蛋白(Pgp)がその役割を担っていることが知られている^{17,18)}。Pgpは多剤耐性(MDR)遺伝子により発現される原形質膜のリポ蛋白であり、多くの抗癌剤を細胞内から外へ汲み出すポンプとして作用している。

Vecchioらは、27人の乳癌患者において腫瘍のPgpレベルが高い群では低い群と比較して^{99m}Tc-MIBIのリテンションが有意に短いことを報告している¹⁹⁾。また、最近Takiらは、骨軟部腫瘍患者において^{99m}Tc-MIBIの洗い出しとPgpの発現に良好な相関があることを見いだした²⁰⁾。一方、Kostakogluらが行った乳癌および肺癌患者における検討では、^{99m}Tc-MIBIの腫瘍への集積低下とPgpの発現には相関が認められるものの、洗い出しとPgpレベルとの間には相関は認められず、著者らは、Pgpが細胞膜の段階で^{99m}Tc-MIBIの流入の阻止をしているのではないかと推測している^{21,22)}。今回、偽陰性となった乳癌の原発病巣6病変の中には、空間分解能の限界だけが原因とは考えられないような比較的大きな腫瘍も含まれていた(最大径4mmから55mm)。これらの腫瘍のPgpの発現の程度は不明であるが、Pgpが^{99m}Tc-MIBIの無集積の一因である可能性も示唆される。

一方、Pgpとは無関係に、^{99m}Tc-MIBIの洗い出しの程度と悪性度との関連を示唆する報告も多い²³⁾。最近、Sasakiらは、肺癌の制癌剤感受性と^{99m}Tc-MIBIの洗い出しの相関がPgpの発現と関係なく認められることを報告している²⁴⁾。また、放射線治療効果²⁵⁾、あるいは化学療法効果²⁶⁾との関連も示唆されている。今回、骨病変で特に高い割合で洗い出しが認められたことは、骨転移の悪性度を考慮すると大変興味深い事実である。

今後^{99m}Tc-MIBIの様々な集積パラメータによって様々な治療に対する感受性に関する情報を投与開始前に得ることができるようにすれば、治療方針の決定において非常に有用な手段となると期待される。

今回、悪性腫瘍患者においては15例の偽陽性例が認められ、炎症性肺疾患5症例の6病変にもすべて集積が認められた。^{99m}Tc-MIBIは悪性腫瘍以外にも、様々な正常組織あるいは病変に集積することが知られており^{27,28)}、その可能性を念頭において本検査を実施することが重要であると考えられた。さらに^{99m}Tc-MIBIの集積は、腫瘍の血流の状態によっても大きく左右され、特に壊死巣が含まれると腫瘍/バックグラウンド比が大きく低下することも知られており²¹⁾、画像の読影に際してはこのような要因に十分留意する必要がある。

今回、本検査と他の画像診断法との間に著しい検出率の差は認められなかった。しかし、超音波診断やCTのように検査範囲が限定されることなく、全身検索が可能であることを考慮すると、本検査は転移性病変の検出に非常に適した方法であると考えられる。

有効性、有用性のいずれに關しても、本剤が悪性腫瘍の種類に左右されず有効かつ有用であると評価された。悪性腫瘍、良性腫瘍、および非腫瘍性疾患すべてを総合した全体の集計でも、23%もの症例で「きわめて有効」の評価が得られた。有効性の内訳としては、^{99m}Tc-MIBIシンチグラフィが腫瘍の局在や拡がりの診断だけでなく、病期や悪性度などの機能的な情報も提供することが評価されたことは、単なる局在診断にとどまらない^{99m}Tc-MIBIシンチグラフィの可能性を示唆するものである。

以上の結果から、^{99m}Tc-MIBIシンチグラフィは、腫瘍の種類、組織、存在部位に関わらず高い検出率で腫瘍病変を検出することが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、他の放射性医薬品と比較しても、画質と簡便性にも優るという本剤の利点を総合的に考慮すると、^{99m}Tc-MIBIによる腫瘍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。特に遠隔転移の疑われる症例においては、^{99m}Tc-MIBIの利点がもっとも発揮されると考えられた。

文 献

- 1) Muller S, Guth-Tougelides B, Creutzling H: Imaging of malignant tumors with Tc-99m-MIBI SPECT [abstract]. *J Nucl Med* **28**: 562, 1987
- 2) Khalkhali I, Cutrone JAC, Mena IG, Diggles LE, Venegas RJ, Vargas HI, et al: Scintimammography: the complementary role of Tc-99m sestamibi prone breast imaging for the diagnosis of breast carcinoma. *Radiology* **196**: 421-426, 1995
- 3) Palmedo H, Biersack HJ, Lastoria S, Maublant J, Prats E, Stegner HE, et al: Scintimammography with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: results of a prospective European multicentre trial. *Eur J Nucl Med* **25**: 375-385, 1998
- 4) Sundram X, Goh ASW, Ang ES: Role of technetium-99m sestamibi in localisation of thyroid cancer metastases. *Annals Acad Med (Singapore)* **22**: 557-559, 1993
- 5) Nakahara H, Noguchi S, Murakami N, Hoshi H, Jinnouchi S, Nagamachi S, et al: Technetium-99m-sestamibi scintigraphy compared with thallium-201 in evaluation of thyroid tumors. *J Nucl Med* **37**: 901-904, 1996
- 6) 山本由佳, 川崎幸子, 西山佳宏, 福永浩太郎, 佐藤 功, 高島 均, 他: 原発性肺癌における 99m Tc-MIBI と 201 Tl-chloride の原発腫瘍描出能の比較検討. *核医学* **33**: 501-511, 1996
- 7) 長町茂樹, 陣之内正史, Flores II LG, 大西 隆, 二見繁美, 中原 浩, 他: 99m Tc-MIBI による原発性肺癌の原発病巣および縦隔リンパ節転移巣の評価; 201 Tl との比較ならびに化学療法の治療効果との関連について. *核医学* **34**: 453-463, 1997
- 8) 長町茂樹, 陣之内正史, 大西 隆, Flores II LG, 小玉隆男, 中原 浩, 他: 99m Tc-MIBI による脳腫瘍の評価: 201 Tl との比較および治療効果との関連について. *核医学* **35**: 121-130, 1998
- 9) 隅屋 寿, 滝 淳一, 利波紀久, 朝田尚宏, 土屋弘行, 富田勝郎: 骨軟部病変の 99m Tc-MIBI による評価: 201 Tl との比較ならびに化学療法の治療効果との関連について. *核医学* **34**: 105-111, 1997
- 10) Mut F, Bianco A, Nunez M, de Palma G, Touya E: Tc-99m isonitrile uptake in a brain metastatic lesion comparison with Tc-99m DTPA using planar and SPECT imaging. *Clin Nucl Med* **18**: 143-146, 1993
- 11) 有竹澄江, 日下部きよ子, 金谷信一, 金谷和子, 中野敬子, 太田淑子, 他: 分化型甲状腺癌転移巣に対する 131 I 治療——SPECT による吸収線量評価と治療成績——. *核医学* **30**: 51-60, 1993
- 12) 日下部きよ子, 大島統男, 高見 博, 村田 啓, 油野民雄, 久保敦司: 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——. *核医学* **35**: 887-899, 1998
- 13) Maini CL, Tofani A, Sciuto R, Semprebene A, Cavaliere R, Mottolese M, et al: Technetium-99m-MIBI scintigraphy in the assessment of neoadjuvant chemotherapy in breast carcinoma. *J Nucl Med* **38**: 1546-1551, 1997
- 14) Delmon-Moingeon LI, Piwnica-Worms D, van den Abbeele AD, Holman BL, Davidson A, Jones AG: Uptake of the cation hexakis(2-methoxyisobutylisonitrile)-Technetium-99m by human carcinoma cell lines in vitro. *Cancer Res* **50**: 2198-2202, 1990
- 15) Crane P, Lakiberte R, Heminwaay 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
- 16) Piwnica-Worms D, Kronauge JF, Chiu ML: Uptake and retention of hexakis (2-methoxyisobutyl isonitrile) technetium(I) in cultured chick myocardial cells. Mitochondrial and plasma membrane potential dependence. *Circulation* **82**: 1826-1838, 1990
- 17) Piwnica-Worms D, Chiu ML, Budding M, Kronauge JF, Kramer RA, Croop JM: Functional imaging of multidrug-resistant P-glycoprotein with an organo-technetium complex. *Cancer Res* **53**: 977-984, 1993
- 18) Ballinger JR, Hua HA, Berry BW, Firby P, Boxen I: 99m Tc-sestamibi as an agent for imaging P-glycoprotein-mediated multi-drug resistance: In vitro and in vivo studies in a rat breast tumour cell line and its doxorubicin-resistant variant. *Nucl Med Comm* **16**: 253-257, 1995
- 19) Vecchio SD, Ciarmiello A, Pace L, Potena MI, Carrier MV, Mainolfi C, et al: Fractional retention of technetium-99m-sestamibi as an index of p-glycoprotein expression in untreated breast cancer patients. *J Nucl Med* **38**: 1348-1351, 1997
- 20) Taki J, Sumiya H, Asada N, Ueda Y, Tsuchiya H, Tonami N: Assessment of P-Glycoprotein in patients with malignant bone and soft-tissue tumors using technetium-99m-mibi scintigraphy. *J Nucl Med* **39**: 1179-1184, 1998
- 21) Kostakoglu L, Kiratli P, Ruacan S, Hayran M, Ermi S, Ergun EL, et al: Association of tumor washout rates and accumulation of technetium-99m-MIBI with expression of p-glycoprotein in lung cancer. *J Nucl Med* **38**: 228-234, 1997
- 22) Kostakoglu L, Elahi N, Kiratli P, Ruacan S, Sayek I, Baltali E, et al: Clinical validation of the influence of P-glycoprotein on technetium-99m-sestamibi uptake in malignant tumors. *J Nucl Med* **38**: 1003-1008, 1997
- 23) Komori T, Narabayashi I, Matsui R, Tatsu Y, Sueyoshi K, Adachi I, et al: Evaluation of uptake and release of technetium-99m MIBI SPECT of pul-

monary and mediastinal lesions. Ann Nucl Med **11**: 227-232, 1997

24) Sasaki M, Kuwabara Y, Ichiya Y, Yoshida T, Nakagawa M, Soeda H, et al: In vivo assessment of the chemosensitivity of lung cancer independent of the P-glycoprotein expression by Tc-99m-MIBI SPECT [abstract]. J Nucl Med **39**: 137P-138P, 1998

25) 西山佳宏, 山本由佳, 福永浩太郎, 高橋一枝, 佐藤功, 高島均, 他: 99m Tc-MIBIによる原発性肺癌の放射線治療効果予測— 201 Tlとの比較(抄録). 核医学 **34**: 722, 1997

26) 陣之内正史, 長町茂樹, 大西 隆, 二見繁美, 中原 浩, 田村正三, 他: 肺癌の Tc-99m MIBI シンチグラフィ(抄録). 核医学 **34**: 722, 1997

27) Sutter CW, Stadnik RC: Noncardiac uptake of technetium-99m sestamibi: an update gamut. Semin Nucl Med **26**: 135-140, 1996

28) Jonsson C, Jacobsson H: Accumulation of 99m Tc-MIBI in bone marrow. Ann Nucl Med **10**: 281-285, 1996

Summary

Evaluation of Clinical Utility of 99m Tc-MIBI Scintigraphy in the Localization of Thyroid, Breast and Lung/Mediastinum Tumors —A Report of Multicenter Phase III Clinical Trials—

Atsushi KUBO*¹, Koji ENOMOTO*², Kiyoko KUSAKABE*³, Nobuyoshi FUKUMITSU*⁴, Hiroshi TAKAMI*⁵, Motoo OSHIMA*⁶, Tamio ABURANO*⁷, Keigo ENDO*⁸, Norihisa TONAMI*⁹, Junji KONISHI*¹⁰, Tsunehiko NISHIMURA*¹¹, Isamu NARABAYASHI*¹² and Kouji MASUDA*¹³

*¹Department of Radiology, School of Medicine, Keio University

*²Department of Surgery, School of Medicine, Keio University

*³Department of Radiology, Tokyo Women's Medical College

*⁴Department of Radiology, Jikei University School of Medicine

*⁵First Department of Surgery, Teikyo University School of Medicine

*⁶Department of Radiology, Teikyo University School of Medicine

*⁷Department of Radiology, Asahikawa Medical College

*⁸Division of Nuclear Medicine, Gunma University School of Medicine

*⁹Division of Nuclear Medicine, School of Medicine, Kanazawa University

*¹⁰Department of Nuclear Medicine, Kyoto University Faculty of Medicine

*¹¹Division of Nuclear Medicine, Osaka University Medical School

*¹²Department of Radiology, Osaka Medical College

*¹³Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyushu University

Phase III clinical study in 136 patients diagnosed or strongly suspected of thyroid, lung/mediastinum or breast cancer was performed to determine clinical utility of 99m Tc-MIBI in the localization of tumors, and the results in 135 were evaluated. Except taste peculiar in 43 patients and nausea in one, no adverse events were reported. Seven abnormal changes in vital signs and 27 in clinical laboratories were noted, which were all judged as having no or unlikely relationship to the agent. Out of 177 malignant lesions, 156 (88%) were detected with 99m Tc-MIBI regardless of their histol-

ogy or location. Of 6 benign tumors, 3 were detected. Fifteen sites of false positive in 11 malignant tumor patients and 5 sites in 6 patients with non-tumor disease were observed. Our study indicates that 99m Tc-MIBI is a safe and excellent agent for the localization of tumors. Especially, the fact that 99m Tc-MIBI detected remote metastatic lesions with high sensitivity is a great advantage over the other conventional imaging modalities.

Key words: 99m Tc-MIBI, Thyroid tumor, Breast tumor, Lung/Mediastinum tumor.