

# 原発性上皮小体機能亢進症の術前局在診断における<sup>99m</sup>Tc-methoxy-isobutyl-isonitrile シンチグラフィの有用性について

市立池田病院泌尿器科 (部長 : 山口誓司)

山口 誓司, 小林 義幸\*, 辻川 浩三\*\*

野間 雅倫, 森 直樹, 原 恒男

箕面市立病院泌尿器科 (部長 : 菅尾英木)

高尾 徹也\*\*\*, 高田 晋吾\*\*\*\*, 菅尾 英木

市立池田病院放射線科 (部長 : 徳永 仰)

吉 田 重 幸

## USEFULNESS OF <sup>99m</sup>Tc-METHOXY-ISOBUTYL-ISONITRILE SCINTIGRAPHY FOR PREOPERATIVE LOCALIZATION OF ADENOMA IN PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Seiji YAMAGUCHI, Yoshiyuki KOBAYASHI, Kozo TSUJIKAWA,

Masanori NOMA, Naoki MORI and Tuneso HARA

*From the Department of Urology, Ikeda Municipal Hospital*

Tetsuya TAKAO, Shingo TAKADA and Hideki SUGAO

*From the Department of Urology, Minoh City Hospital*

Shigeyuki YOSHIDA

*From the Department of Radiology, Ikeda Municipal Hospital*

We evaluated the usefulness of <sup>99m</sup>Tc-methoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI) dual phase scintigraphy for detecting hyperfunctioning parathyroid adenoma. We retrospectively reviewed 18 hyperparathyroid patients who received MIBI prior to neck exploration and compared the radiological findings of MIBI with ultrasonography (US) and magnetic resonance imaging (MRI). Fifteen patients were studied with MRI, and 17 patients were examined with US. All patients were found to have a solitary parathyroid adenoma histopathologically. MIBI correctly revealed the location of 17 adenomas among 18 confirmed tumors. In our series, there was one false-positive case that was found to have thyroid adenoma. The diagnostic sensitivity of MIBI MRI and US was 94.4%, 80% and 52.5%, respectively. The positive predictive value (PPV) was 94.4% for MIBI, 81.8% for MRI and 92.3% for US. We conclude that MIBI is useful and accurate for the preoperative localization of adenoma in primary hyperparathyroidism.

(Acta Urol. Jpn. 47 : 619-623, 2001)

**Key words:** Primary hyperparathyroidism, Parathyroid tumor, MIBI

### 緒 言

原発性上皮小体機能亢進症 (primary hyperparathyroidism : 以下 PHPT) は内分泌疾患の中でも頻度の多い疾患といわれ, 欧米では4,000人に1人の割合で,

特に60歳以上では500~2,000人に1人が患者といわれ, 比較的多い疾患である. 本邦では2,000~5,000人に1人の頻度で発見されるといわれている<sup>1)</sup> また最近では健康診断の際スクリーニング検査により高Ca血症や低P血症が指摘される無症候性のPHPTが増加する傾向にある<sup>1,2)</sup>

その治療法は腫大上皮小体の摘出であり, この際病的上皮小体の局在診断が的確にできれば手術時間の短縮, 異所性上皮小体への対応など手術侵襲の軽減につながる. 術前部位診断は現在, 非侵襲的な方法として

\* 現 : 摂津医誠会病院

\*\* 現 : 箕面市立病院

\*\*\* 現 : 大阪大学医学部泌尿器科学教室

\*\*\*\* 現 : 大阪厚生年金病院泌尿器科

は超音波検査, CT, MRI, Tl+Tc サブトラクションシンチグラフィーが挙げられるがいずれの検査方法も40~90%と検出感度に幅があり, 偽陽性率も高いため信頼性の高い方法とはいえない<sup>3,4)</sup> 近年心筋血流用製剤として開発された <sup>99m</sup>Tc-methoxy-isobutylisonitrile (以下 MIBI) が腫大上皮小体にも集積するとの報告が散見されるようになり<sup>5)</sup>, 局在診断に高い診断率を示す報告もみられてきた<sup>6-8)</sup>。

今回, 上皮小体腫瘍の局在診断における MIBI シンチグラフィーの有用性を検討するため手術で確認された PHPT について検討したので報告する。

## 対象と方法

### 1 症 例

症例は1996年10月より1999年2月までにわれわれの施設で PHPT にて上皮小体腫瘍摘出術を行い病理組織が確認された PHPT の18例を対象とした。内訳は男性10例, 女性8例で年齢は19歳から76歳であり平均年齢は55.7歳であった。全例, 臨床症状, 生化学的検査において PHPT と診断された症例であり, このうち2例は他院で PHPT と診断されるも部位診断がつかずに手術を受けなかった症例で, 他の1例はわれわれの施設で PHPT と診断されるも部位診断がつかず1年後再度部位診断を行った後手術を行った症例であった。全例 MIBI シンチグラフィーを行い, 可能なかぎり他の画像診断 (超音波断層検査, MRI) を追加した。

### 2. 方 法

MIBI シンチグラフィーは dual phase 法にて測定

した<sup>8-10)</sup> すなわち MIBI 300 MBq もしくは 600 MBq 静注後30分後の早期画像と150~180分後の後期画像を頸部から縦隔にかけての撮像を行い集積像が認められるものを腫大腺ありと判定した<sup>10)</sup>。

手術後画像検査所見と手術所見とを比較検討した。手術は MIBI シンチグラフィーで陽性と判定された側から検索し腫大腺が1線のみで他の腫大腺を認めなければ単発の腺腫と考え手術を終え, 術前の局在診断にて両側の腺の腫大が疑われる場合は両側の検索を行った。

## 結 果

手術は甲状腺病変の合併例を除き16例で片側の検索を行ない, 甲状腺病変を合併する2例では両側の検索が行われた。術後反回神経麻痺などの重篤な合併症を併発した症例は認めなかった。病理組織は全例単発の腺腫で過形成, 癌腫は認めなかった。なお全例術後に血清カルシウムおよび上皮小体ホルモンの正常化を認めた。

摘出した腺は全部で24腺で腺腫が18腺, 正常上皮小体が6腺であった。腺腫の摘出重量は200~500 mg が10例, 500~1,000 mg が5例, 1,000 mg 以上が3例であった (Table 1)。

PHPT における局在診断成績は腺腫18腺中17腺が MIBI シンチグラフィーで描出された。典型例を Fig. 1 に示す 15分像に比較して150分像では腺腫がより明瞭に描出されている (Fig. 1)。描出されなかった腺腫は重量420 mg であったが, 対側の甲状腺下極に甲状腺結節を認め, ここへの集積を陽性と判定した

Table 1. List of patients with hyperparathyroidism: Pathological diagnosis, weight of resected parathyroid lesions and diagnostic imaging results

| No. | Age | Gender | Adenoma wt (mg) | Surgical technique | Surgical location | MIBI | MRI | US  |
|-----|-----|--------|-----------------|--------------------|-------------------|------|-----|-----|
| 1   | 46  | Male   | 7,500           | U.E.               | R. upper          | P    | P   | P   |
| 2   | 65  | Male   | 2,000           | B.E.               | L. lower          | P    | (-) | FP  |
| 3   | 72  | Male   | 1,400           | U.E.               | R. lower          | P    | (-) | P   |
| 4   | 54  | Female | 750             | U.E.               | R. lower          | P    | P   | N   |
| 5   | 46  | Male   | 720             | U.E.               | L. lower          | P    | P   | P   |
| 6   | 57  | Female | 610             | U.E.               | R. upper          | P    | P   | P   |
| 7   | 54  | Female | 580             | U.E.               | R. upper          | P    | P   | N   |
| 8   | 62  | Male   | 600             | U.E.               | L. lower          | P    | P   | N   |
| 9   | 64  | Male   | 440             | U.E.               | R. lower          | P    | P   | N   |
| 10  | 61  | Female | 420             | B.E.               | L. lower          | FP   | N   | FP  |
| 11  | 70  | Female | 380             | U.E.               | L. lower          | P    | (-) | (-) |
| 12  | 75  | Female | 340             | U.E.               | R. upper          | P    | P   | P   |
| 13  | 19  | Male   | 300             | U.E.               | L. lower          | P    | P   | P   |
| 14  | 54  | Female | 300             | U.E.               | L. lower          | P    | P   | P   |
| 15  | 54  | Female | 260             | U.E.               | L. lower          | P    | P   | P   |
| 16  | 51  | Male   | 235             | U.E.               | L. lower          | P    | P   | P   |
| 17  | 59  | Male   | 219             | U.E.               | L. lower          | P    | N   | N   |
| 18  | 40  | Male   | 200             | U.E.               | R. lower          | P    | FP  | N   |

P: positive, FP: false positive, N: negative, (-): not done, U.E.: unilateral exploration, B.E.: bilateral exploration.

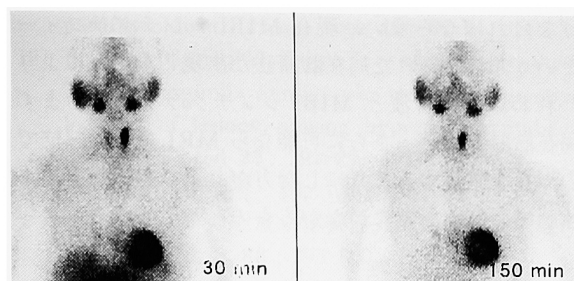


Fig. 1. MIBI scintigraphy shows increased accumulation in the left upper parathyroid adenoma.

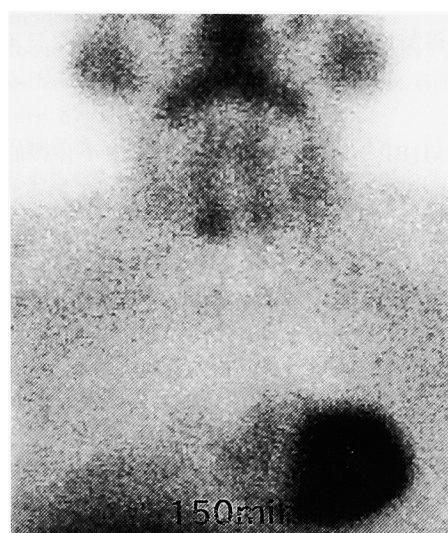


Fig. 2. A case of false positive: MIBI strongly accumulated in the right thyroid nodule.

Table 2. Preoperative sensitivity and positive predictive value of each diagnostic modality

|                | $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI | MRI   | US    |
|----------------|-------------------------|-------|-------|
| True positive  | 17                      | 12    | 9     |
| False negative | 1                       | 3     | 8     |
| True negative  | 6                       | 6     | 6     |
| False positive | 1                       | 1     | 2     |
| Sensitivity    | 94.4%                   | 80.0% | 52.9% |
| PPV            | 94.4%                   | 92.3% | 81.8% |

PPV: positive predictive value.

ため偽陽性となった (Fig. 2). また正常上皮小体への集積は認めなかった。

したがって, sensitivity は94.4%, positive predictive value (PPV) は94.4%であった。超音波断層検査では sensitivity は52.9%, PPV は81.8%であり, MRI 検査では sensitivity は80.0%, PPV は92.3%であった (Table 2)。

## 考 察

MIBI は細胞のミトコンドリアに取り込まれるこ

とにより心筋細胞や上皮小体細胞への高い集積能が得られ, washout も遅いと考えられている。また, MIBI は静注後早期には甲状腺にも集積するが甲状腺からの washout が上皮小体と比較すると速いため上皮小体病変の検出に優れているとされている。本剤は低被曝量, 高画質であること, また single photon emission computed tomography (SPECT) でも鮮明な画像が得られるとされている。

MIBI シンチグラフィーの方法としては今回のわれわれの方法のような dual phase 法と  $^{123}\text{I}$  や  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  で得られた甲状腺像をサブトラクション処理して診断する方法<sup>6,11)</sup>とがあるがどちらの診断方法も成績に大きな差はないとされている<sup>12)</sup>。しかしながら, dual phase 法の方が被曝線量が少なく, 診断方法が簡便ということよりこちらの方法をとる施設が多いようである<sup>7-10)</sup>。

MIBI による上皮小体シンチグラフィーは1989年に Coakley ら<sup>5)</sup>により報告され, その後, 彼ら<sup>6)</sup>は57人の患者の成績で97.5%の sensitivity があつたと報告している。以後いくつかの追試が行われており90~97%の PPV が報告され<sup>7-9)</sup>, 最近の報告では Shaha ら<sup>11)</sup>は PPV が89%と, また Blanco ら<sup>12)</sup>は92%の sensitivity であつたと報告している。今回のわれわれの MIBI シンチグラフィーによる診断の sensitivity, および PPV とともに94.4%は諸家の報告と比較しても遜色なく, 共に申し分のないものである。

さて MIBI シンチグラフィーで検出が可能な上皮小体腫瘍の大きさについては既にいくつかの論文で討議されており, 検出限界については 300 mg が限界という報告もある<sup>13)</sup>。Hindie ら<sup>14)</sup>は 125 mg と 137 mg の腺腫を描出したが, 126 mg の腺腫を描出することができず, 必ずしも腺腫の組織学的な所見は isotope の取り込みに依存しないのではないかと述べている。われわれの成績では 200~300 mg の4症例すべて描出されており, 200 mg 以上は描出可能でないかと考えている。今回他院で PHPT と診断されながらも局在診断がつかずに手術を受けていなかった症例は摘出重量が 200 mg と 235 mg の症例で PHPT と診断されてから1年以上経っており, 最初に診断された時点では 200 mg 以下であったことは想像される。そのため, Tl+Tc の subtraction, 超音波, MRI での局在診断がつかなかったものと思われた。もう1例の当院で1年間経過観察した症例は臨床型は化学型で1年前の MRI, CT, MIBI シンチグラフィーすべて陰性であり1年後の MIBI シンチグラフィーで集積のある部分が認められたが, 超音波では確認できなかった。これも1年前は 200 mg 以下であったと想像される。術前に局在診断のつかない chemical type の場合, 一般的に症状がなく, 手術に躊躇される方も多

く、1～2年間の経過観察で局在診断をつけてから手術をという方法も1つの選択ではないかと考えている<sup>15)</sup>

MIBI シンチグラフィーは甲状腺癌、甲状腺腫、肺癌などにも集積するといわれており、われわれの偽陽性例においても甲状腺腫への集積を認めている。この場合は他の画像診断も含めて慎重に診断すべきである。

上皮小体腫瘍の画像診断上超音波検査は簡便で信頼性も高いといわれているが、今回のわれわれの超音波検査の結果は他の報告例と比較すると良くない。これは熟練した超音波検査医が一連して行ったものでないことによると思われる。超音波検査は術者の技量に依存しており、有用性の幅も広いといわれているが、必ずしも多くの症例で典型的な楕円形の低エコー腫瘍として描出されとは限らないという報告もある<sup>16)</sup>。また多くの施設で必ずしも上皮小体病変に詳しい慣れた超音波検査医が居るとは限らないのが現状と思われる。一方、MIBI シンチグラフィーの良さは検査手技の巧拙に依存しない点にあり、診断そのものに熟練度は必要なく、高い感度および正確度が得られる。また、頸部切開で摘出できない数%の異所性上皮小体腺腫に対しても術前に正確な局在診断がついていれば無用な頸部手術を避けることが可能となる。Wei ら<sup>17)</sup>の報告でも片側の検索と両側の検索では手術時間に30分以上の差があり術前に局在診断のついている場合の有用性を述べている。熟練した上皮小体外科医が手術を行えば93～96%の確率で腫大上皮小体を確認できるから術前の局在診断は不要という意見<sup>18)</sup>もあるが、術前に局在診断がついていれば、無用な両側の検索を行わずに済み、合併症の軽減にもつながり、手術時間の短縮も得られる。Denham ら<sup>19)</sup>の報告では手術方法を両側切開と片側切開に分け、医療費削減の観点から検討しているが、片側の頸部切開術の場合、両側の頸部切開術と比較して手術時間で約60分の短縮が得られ、約650ドルの経費削減となると試算している。今回のわれわれの検討では、症例数が少なく、また教育病院であるという性格上すべての症例に熟練の上皮小体外科医が手術を行うことはなく、腫大腺の切除までの時間の検討を行えなかったこともあり一概に手術時間の短縮につながるということはいえないが、局在診断がついているため片側の切開例では正確に腫大上皮小体の切除術を行うことができたと考えられる。

画像診断はそれぞれの診断精度を高めることはもちろん重要なことであるが、個々の検査で診断率を競うのではなく、各種検査の特徴をうまく組み合わせて術前の局在診断の精度を高めることが重要である。現在ある手段の超音波検査、MRI、CT、MIBI シンチグラフィーで総合的に判断してより高い局在診断につな

げなければならない。現在 MIBI シンチグラフィーという非常に優れた局在診断法が出現したことによりわれわれは超音波と MIBI シンチグラフィーでまず局在診断を行い、さらに可能なら MRI でその部位での局在を確認するようにした方が、より正確な上皮小体腫瘍の部位診断につながるものと考えている。

## 結 語

1. 18例の上皮小体機能亢進症患者に術前部位診断として MIBI シンチグラフィーを行いその有用性を検討した。
2. 腺腫18腺中17腺が MIBI シンチグラフィーで描出され、sensitivity は94.4%、PPV は94.4%であった。
3. MIBI シンチグラフィーは上皮小体機能亢進症の術前部位診断法としてきわめて有用である。

## 文 献

- 1) 園田孝夫：原発性上皮小体機能亢進症：総論にかえて。内分泌外科 **11**：7-8, 1994
- 2) 高尾徹也，高田晋吾，菅尾英木，ほか：原発性上皮小体機能亢進症の手術症例の検討。西日泌尿 **61**：730-733, 1999
- 3) Miller DL：Pre-operative localization and interventional treatment of parathyroid tumors：when and how？ World J Surg **15**：706-715, 1991
- 4) 小出卓生，吉岡俊昭，山口誓司，ほか：原発性上皮小体機能亢進症における術前部位診断成績：腫瘍重量と部位診断成績。内分泌外科 **8**：73-75, 1991
- 5) Coakley AJ, Kettle AG, Wells P, et al.：<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> sestamibi—a new agent for parathyroid imaging. Nucl Med Commun **10**：791-794, 1989
- 6) O'Doherty MJ, Kettle AG, Wells CP, et al.：Parathyroid imaging with technetium-99m-sestamibi：preoperative localization and tissue uptake studies. J Nucl Med **33**：313-318, 1991
- 7) Sofferman RA, Nathan MH, Fairbank JT, et al.：Preoperative technetium Tc 99m sestamibi imaging paving the way to minimal-access parathyroid surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg **122**：369-374, 1996
- 8) Torregrosa JV, Palomar MR, Pons F, et al.：Has double-phase MIBI scintigraphy usefulness in the diagnosis of hyperparathyroidism？ Nephrol Dial Transplant **13**(Suppl 3)：37-40, 1998
- 9) Klieger P and O'mara R：The diagnostic utility of dual phase Tc-99m sestamibi parathyroid imaging. Clin Nucl Med **23**：208-211, 1998
- 10) 奥田逸子，斉藤京子，丸野広大，ほか：<sup>99m</sup>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 **32**：557-562, 1995
- 11) Shaha AR, Sarkar S, Strashun A, et al.：Sestamibi scan for preoperative localization in primary hyper-

- parathyroidism. *Head Neck* **19**: 87-91, 1997
- 12) Blanco I, Carril JM, Banzo I, et al.: Double-phase Tc-99m sestamibi scintigraphy in the preoperative location of lesions causing hyperparathyroidism. *Clin Nucl Med* **23**: 291-297, 1998
- 13) 藤本宣正, 伊藤喜一郎, 岸川英史, ほか:  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI を用いた上皮小体機能亢進症の術前局在診断. *日泌尿会誌* **88**: 795-800, 1997
- 14) Hindie E, Mellièrè D, Simon D, et al.: Primary hyperparathyroidism: Is technetium $^{99m}$ -sestamibi/iodine-123 subtraction scanning the best procedure to locate enlarged glands before surgery? *J Clin Endocrinol Metab* **80**: 302-307, 1995
- 15) Roche NA and Young AE: Role of surgery in mild primary hyperparathyroidism in the elderly. *Br J Surg* **87**: 1640-1649, 2000
- 16) 広村忠雄, 野島孝之, 清水 匡, ほか: 原発性上皮小体機能亢進症の US 診断—非安型的 US 所見を中心に—. *臨放線* **37**: 449-452, 1992
- 17) Wei JP and Burke GJ: Analysis of saving in operative time for primary hyperparathyroidism 99m sestamibi scan. *Am J Surg* **170**: 488-491, 1995
- 18) Krubsack AJ, Wilson SD, Lawson TL, et al.: Prospective comparison of radionuclide, computed tomographic, sonographic, and magnetic resonance localization of parathyroid tumors. *Surgery* **106**: 639-646, 1989
- 19) Denham DW and Norman J: Cost-effectiveness of preoperative sestamibi scan for primary hyperparathyroidism is dependent solely upon the surgeon's choice of operative procedure. *J Am Coll Surg* **186**: 293-305, 1998

(Received on March 19, 2001)

(Accepted on June 6, 2001)