第47回総会教育講演

内分泌核医学の最近の動向

福 地 稔

兵庫医科大学核医学科

RECENT ASPECT OF NUCLEAR MEDICINE IN THE ENDOCRINE DISORDERS

MINORU FUKUCHI, MD

Department of Nuclear Medicine, Hyogo College of Medicine

はじめに

内分泌臓器の特徴は、おのおのの臓器が固有のホルモンを産生分泌し、生体の種々の機能の恒常性に重要な役割を果たしている点にある。これらのホルモンの産生分泌は、常にフィードバック機構によって下垂体および視床下部の調節を受けている。核医学的手法は、このような内分泌臓器の持つ機能を視覚化し、これを定量化するのに適しており、比較的古くからインビボ核医学として、またインビトロ核医学として活用されてきた。近年、種々の画像診断法として新しいモダリティの開発普及が活発となっているが、内分泌疾患に関する限り依然としてトレーサー法としての核医学の果たす役割は大きい。機能臓器を対象とする内分泌核医学の指向する画像は、決して形態学的な、あるいは解剖学的な画像ではなく、血流、代謝、機能などを画像化し、さらにこれを定量化することにある。ここでは、内分泌臓器のうち、甲状腺、副甲状腺、副腎を対象として、この分野における最近の核医学の動向を概説したい。

1. 甲 状 腺¹⁾

甲状腺は、内分泌臓器の中では最も大きな臓器である。また、甲状腺疾患は日常診療上、内分泌疾患の中では最も多い。甲状腺で産生分泌されるホルモンとしては、Triiodothyronine (T_3) と Thyroxine (T_4) がある。これらホルモンの合成には、ヨードが必要であり、主に消化管から吸収されたヨードが甲状腺へ能動転送 (active

transport) され、濃縮、有機化、縮合を経て合成された甲状腺ホルモンは、甲状腺内の Thyroglobulin 中に貯蔵され必要に応じて血中に分泌される。甲状腺におけるこれら一連の働きは下垂体の Thyroid stimulating hormone (TSH)、さらに上位の視床下部の Thyrotropin releasing hormone (TRH) により調節されている。したがって、放射性ヨードあるいはこれと同様の挙動を示す放射性医薬品を用いることにより、これら一連の動きを、定量的に、あるいは機能画像として把握することが容易である。血中に分泌された甲状腺ホルモンのほとんどは、TBG を主とする甲状腺ホルモン結合蛋白と結合して、また、一部は遊離型の甲状腺ホルモンとして血中を循環し、生体の基礎代謝を維持している。甲状腺ホルモンの血中における挙動は、インビトロ核医学によって現在、精細に把握することが可能である。

放射性ヨードとしては、比較的的古くから ^{131}I が利用されてきた。核医学検査の主流が短半減期核種あるいは超短半減期核種となるにつれ、最近では ^{123}I の利用が可能となり、臨床的に用いられる放射性ヨードの主流となっている。 ^{123}I はシンチレーションカメラに適したエネルギーを有し、物理的半減期も13時間と比較的短く、被曝線量も一段と少ないことから、最も理想的な放射性ヨードと言える。一方、過テクネチウム酸ナトリウム (^{99m}Tc) が甲状腺に対しヨードイオンと同様の挙動を示し、イオンとして甲状腺に摂取されることが知られるようになり、入手が容易で物理的半減期が6時間と短いことなどから甲状腺核医学においても関心が向けられてき

た。昨年、本邦でも健康保険の適用が認められたのを機に、その臨床的活用が容易となった。ただ、 ^{99m}Tc は濃縮までのステップはヨードと同様の挙動を示すが有機化以降の段階には移行しないで血中に放出される。したがって、トラッピング(trapping)の指標としての活用に限定される。

1.1 甲状腺放射性ヨード摂取率

沃素代謝機能の評価に甲状腺放射性ヨード摂取率は不可欠で重要な病態情報である。甲状腺機能亢進症では高値を、また甲状腺機能低下症では低値を示すことが多いが、検査原理上からは直接的な甲状腺機能検査ではない。放射性ヨード投与後、1時間までの摂取率は主にトラッピング機能に反映し、2時間から6時間までの摂取率はトラッピング機能と有機化機能を、また、24時間以降の摂取率は有機化機能と分泌機能を反映する。甲状腺機能正常者における投与24時間後の摂取率は10%から35%の範囲に分布するが、正常高値にもそれなりに病的意味があることを念頭に置きつつ、ほかの所見や検査結果と対比して症例ごとの評価が必要である。特に、 T_3 抑制試験、過塩素酸塩またはロダンカリ放出試験などの併用により病態解析上の意義は極めて大きい。なお、現在、過テクネチウム酸ナトリウム(^{99m}Tc)がヨードトラッピング機能をみる目的で活用されている。投与30分後の甲状腺 ^{99m}Tc 摂取率は甲状腺機能正常者で0.4%から3.0%の範囲に分布する。形態学的診断法が大きな進歩を遂げつつある中で、甲状腺ホルモンの有機化障害の評価、亜急性甲状腺炎、急性化膿性甲状腺炎、無痛性甲状腺炎の診断および経過観察での意義は大きく、むしろ不可欠な検査法である。

1.2 甲状腺イメージング

甲状腺組織の形態学的評価は、近年、超音波断層法などの普及により一段と精細となった。しかし、トレーサー法としての核医学の役割は、むしろ一段と重要性を増したと言える。甲状腺組織の機能、あるいは無機能の同定には、放射性ヨードは欠くことができない。特に、異所性甲状腺腫、プランマー病、ヨード摂取能を有する甲状腺癌転移巣の診断および治療効果の評価、さらに前述の亜急性甲状腺炎、無痛性甲状腺炎の診断および経過観察での意義は大きい。結節性甲状腺腫の評価でも、SPECTの導入により、従来Planarイメージでは明らかにし得なかった精細な評価が可能である。甲状腺放射性ヨード摂取率と同時に検査ができる利点があり、さらに創意を加えつつ活用されるべきである。一方、 ^{99m}Tc も、日常臨床検査としての活用が容易であり、甲状腺イメー

ジングに広く活用されている。結節性甲状腺腫における ^{123}I イメージと ^{99m}Tc イメージは、組織所見と関係なく、しばしば解離を示し(Fig. 1)、その評価も検査担当医の核種に対する好みによって異なる²⁾。 ^{99m}Tc は、シンチレーションカメラに適したエネルギーを有し、半減期が短いため十分な投与量が保証できるため、今後SPECTの導入、三次元表示などデータ処理での創意工夫により、病態情報量を一段と高めることも可能である。近年、甲状腺癌のイメージングでは、いくつかの優れた方法の活用が可能となりつつある。塩化タリウム(^{201}Tl)³⁻⁵⁾は、特に甲状腺癌の頸部リンパ節転移巣の評価に有用で、術前、とりわけ術後の経過観察で活用されている。クエン酸ガリウム(^{67}Ga)は、甲状腺未分化癌、甲状腺原発悪性リンパ腫の診断、およびその転移巣の同定、さらに治療経過の観察で極めて有用である。一方、メタヨウ化ベンジルグアニジン(^{131}I -MIBG)や、 ^{99m}Tc -(V)-DMSは、甲状腺髄様癌の診断に有用であり、その今後の活用が期待されている。

Fig. 1 甲状腺腺腫症例における ^{123}I イメージと ^{99m}Tc イメージの比較(自験例)。両者の所見には解離が見られる。

2. 副甲状腺⁶⁾

副甲状腺は、甲状腺背面に左右上下 4 腺存在し、時に 5 腺以上の場合もある。副甲状腺は人体で最も小さな内分泌腺で、その働きはカルシウム代謝であり、生体内のカルシウム恒常性の維持に中心的役割を果たしている。副甲状腺の機能亢進をもたらす病態には、原発性として単発性腺腫が最も多く、約 80-85% を占め、次いで原発性過形成、とりわけ原発性主細胞過形成が約 10% を占め、そのほかに副甲状腺癌や多発性腺腫などが知られている。一方、続発性として、長期にわたる低カルシウム血症の持続により副甲状腺の過形成を惹起する。副甲状腺機能亢進症では、原発性であれ、続発性であれ、臨床的には機能亢進腺腫の局在診断を必要とする。近年、ほかのモダリティの利用も容易となったが、重要なことは単に「腫大した腺腫」の同定ではなくあくまでも「機能亢進腺腫」の同定にある点である。したがって、腺腫の機能を反映する方法による局在診断が必要となる。その点、副甲状腺機能亢進症に対する核医学の対応は歴史的にも古いが、近年、核医学情報処理法の進歩に伴い、塩化タリウム (^{201}Tl) と過テクネチウム酸ナトリウム ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)、あるいは放射性ヨード (^{123}I または ^{131}I) との組み合わせによるコンピュータ減算 (サブトラクション) イメージによる局在診断が活発に行われている。その主流は $^{99\text{m}}\text{Tc}/^{201}\text{Tl}$ の組み合わせであるが、その結果は報告者により必ずしも一定の評価をみていない⁷⁾。著者らは $^{131}\text{I}/^{201}\text{Tl}$ の組み合わせで施行しているがデータの同時収集が可能であり、一応満足できる結果を得ている。一方、臨床的には明らかに副甲状腺機能亢進症であるにもかかわらず、腺腫の局在が同定できない場合がある。これらの症例では、時に腺腫の局在が同定できないまま、手術に踏み切らざるを得ない場合すらある。このような症例では、しばしば異所性副甲状腺腫の存在が疑われるが、これに対する的確な対応策はない。その点、塩化タリウム (^{201}Tl) を用いた胸部縦隔のイメージングは、SPECT の併用で異所性副甲状腺腫の同定に有力な武器となる。永年、主治医を悩ませてきた異所性副甲状腺腫の局在を、核医学的手法で明瞭に視覚化できる例も決して稀ではない (Fig. 2)。

3. 副 腎

1. 副腎皮質^{8,9)}

副腎皮質ホルモンは生体で生命を左右する重要な役割を果たしている。副腎皮質ホルモンの合成には、コレス

Fig. 2 SPECT による異所性副甲状腺腫の検出 (自験例)。位置、大きさが明瞭に同定できる。

テロールの存在が不可欠であり、したがって副腎皮質への集積がより優れたコレステロールの誘導体に放射性同位元素を標識して投与すれば副腎皮質に集積し、その集積の度合は副腎皮質の機能と相関する。副腎皮質に機能亢進腺腫が存在する場合は、機能亢進腺腫に強く集積し、一方、機能亢進腺腫から分泌される過剰の副腎皮質ホルモンによって下垂体 ACTH は、抑制されるため、腺腫以外の健常組織への集積は逆に低下する。典型的症例ではこのコントラストが明瞭に腺腫の局在を同定してくれる。ただし、これは下垂体 ACTH とフィードバック機構を構成するコルチゾール産生腫瘍に限られ、アルドステロン産生腫瘍には、デキサメサゾン負荷試験を併用して、別途 ACTH を人為的に抑制する必要がある。また、コルチゾール産生腫瘍でも、ACTH を抑制するほどのホルモン産生が必要で、比較的軽症例や、腫瘍が小さい症例では隣接臓器の影響などのため、局在診断は決して容易でない場合もある。近年、SPECT 装置の普及が著しく、副腎イメージングでもその利用が容易となり、さらに SPECT データを利用して定量的評価を行うことも可能となった。

3.1 副腎皮質イメージング

^{131}I -アドステロールが開発され、臨床的に利用可能となったことにより、この分野も一段と活発となっている。特に、従来 Planar イメージで背面からの副腎の深さや位置の左右差、胆のう、肝臓など隣接臓器の放射性活性の影響などにより診断精度に限界があったが、SPECT の活用により、診断精度は一段と高められる (Fig. 3)。SPECT は三次元的に副腎領域を描出することができ、特に、横断断層像、矢状断層像、冠状断層像を作成する

Fig. 3 SPECT による副腎皮質イメージング（自験例）。左右副腎が胆のう、糞便などの隣接放射活性から容易に区別できる。

ことにより、正確に副腎部の放射活性を評価することが可能である。従来、原発性アルドステロン症の局在診断には、デキサメサゾン負荷試験の併用は不可欠とされてきたが、副腎皮質アドステロール摂取率を求めることにより、必ずしもその必要はなくなり、さらにクッシング症候群や両側性結節性過形成との鑑別が容易となった。

3.2 副腎皮質アドステロール摂取率

^{131}I -アドステロールの副腎皮質への集積を単に視覚的に評価するだけでなく、さらに定量的評価を行うことの重要性は比較的早くから注目されていた。ところが、Planar イメージを基にした定量的評価には種々問題があり、臨床応用可能な方法を確立するまでには至らなかった。著者らは、三次元的に副腎部を描出できる SPECT に着目し、SPECT イメージを基にした摂取率測定法を報告した。方法はスタンダード法とも言うべきもので、被検者に投与した ^{131}I -アドステロールの一部一定量を放射線吸収率の分布が人体腹部と同様となるように作成

クッシング症候群

機能亢進副腎
(n = 6)

機能抑制副腎
(n = 4)

原発性アルドステロン症
腺腫側副腎
(n = 10)

対側健常副腎
(n = 10)

本態性高血圧症

右副腎
(n = 30)

左副腎
(n = 30)

副腎皮質機能低下症

右副腎
(n = 10)

左副腎
(n = 10)

Fig. 4 副腎アドステロール摂取率（自験例）。病態による区別が容易である。

された人体ファントム内副腎ファントムに封入し、症例と同一条件下で SPECT データを収集し、症例ごとにおのおのの腹囲に応じて腹囲補正を行う方法である。著者らの方法で得られた摂取率が Fig. 4 に示すが、クッシング症候群機能亢進副腎では、1.51~4.87% (平均 2.62 ± 1.13 (SD) %)), 同対側健常副腎では 0 %, 原発性アルドステロン症腺腫側副腎では、1.03~1.31% (平均 1.16 ± 0.09 (SD) %), 同対側健常副腎では、 0.55 ± 0.23 (SD) %と区別でき、また機能正常副腎の $0.16 \sim 0.89\%$ (平均 0.55 ± 0.23 (SD) %)とも明らかに差が認められ機能評価が容易である。特に興味深いのは、クッシング症候群と原発性アルドステロン症の腺腫側副腎で有意に差があること、また原発性アルドステロン症の腺腫側と対側健常側との間で有意に差があることである。このことは、摂取率から疾患をある程度推定できると同時に、従来、必須とされて来た原発性アルドステロン症におけるデキサメサゾン負荷試験の併用が必ずしも必要でないことを示している。臨床的には、原発性アルドステロン症、あるいはこれと鑑別を要する症例は多く、デキサメサゾン負荷試験の併用が必要でなくなることにより、検査に要する時間が大幅に短縮できるとともに、患者への負担を大きく軽減でき、かつ、診断精度を向上させることが可能である。従来、Planar イメージの視覚的評価による原発性アルドステロン症腺腫の局在診断率は71%で、デキサメサゾン負荷試験の併用によって局在診断率は88%に向上するとされてきた。SPECT イメージによる著者らの方法では、現在のところデキサメサゾン負荷試験の併用なしで腺腫の局在診断率は100%である。一方、クッシング症候群での腺腫側副腎のアドステロール摂取率と血中コルチゾール値とは、相関係数 $r=0.968$ 、原発性アルドステロン症での腺腫側副腎のアドステロール摂取率と血中アルドステロン値とは、相関係数 $r=0.736$ と、いずれも有意で良好な相関関係が認められた。このことは、アドステロール摂取率の算出がインビボで直接副腎皮質機能を評価できることを意味すると考えられる。

2. 副腎髄質¹⁰⁾

副腎髄質は交感神経系と相互に深く結びついて働くため、機能亢進は臨床的に問題となるが、機能低下はあまり起こらない。副腎髄質の機能亢進が認められる代表的疾患は褐色細胞腫である。褐色細胞腫は、副腎髄質のみならず、大動脈周囲の傍神経節などのクロム親和性組織より発生し、多量のカテコールアミンを合成分泌することを特徴とする腫瘍である。褐色細胞腫の局在診断には、メタヨウ化ベンジルグアニジン(MIBG)に放射性ヨード

(¹³¹I) を標識した放射性医薬品が用いられる。MIBG は、グアニジンの誘導体で、分子構造がノルアドレナリンに類似しているためアドレナリン作動性ニューロンに特異的に取り込まれ、交感神経末端や、副腎髄質細胞のカテコールアミン貯蔵顆粒に貯えられる。したがって、カテコールアミン産生の強い褐色細胞腫の局在診断、およびその治療は勿論、さらには、前述の甲状腺腫瘍の診断や、神経芽細胞腫の局在診断および治療にも利用される。MIBG は、血中クリアランスが速く、投与24時間以内に約50%が尿中に排泄される。局在診断には、投与後24時間~48時間のイメージが用いられるが、陽性像ではバックグラウンドの放射活性が低く明瞭なイメージとして描出される (Fig. 5)。褐色細胞腫は10% disease と呼ばれるごとく、約10%は副腎以外に発生し、また、約10%にみられる悪性褐色細胞腫は、早期に転移するため、全身的な局在診断法としてのMIBGの役割は極めて大きい。

Fig. 5 ¹³¹I-MIBG による褐色細胞腫の描出 (自験例)。

む す び

内分泌臓器は、おのおの固有のホルモンを合成分泌し、下垂体、さらに上位の視床下部との間にフィードバック機構を構成し、人体の種々の機能調節に重要な役割を果たしている。トレーサー法としてのインビボ核医学は、このような内分泌臓器の有する機能を視覚化し、定量化するのに適しており、インビトロ核医学の支援を受けつつ、広く活用されている。この役割は、今後新しい放射性医薬品の登場、測定機器の進歩普及に支えられ、画像診断法における新しいモダリティの開発普及と関係なく、引き続き発展するものと考えられる。特に注目されるのは、この分野における核医学治療の進歩である。今後は、

〔第47回総会教育講演〕 内分泌核医学の最近の動向（福地）

診断，治療の両面で内分泌核医学はさらなる展開が期待される。

参 考 文 献

- 1) 福地 稔：甲状腺核医学-甲状腺シンチグラフィ，放射線医学全書16A（鳥塚莞爾編），p. 192-210，金原出版，東京，（1987）。
- 2) Kusic Z, Becker DV, Saenger EL, et al: Comparison of technetium-99 m and iodine-123 imaging of thyroid nodules: Correlation with pathologic findings. J Nucl Med., **31**, 393-399, (1990).
- 3) Fukuchi M, Hyodo K, Tachibana K, et al: Marked thyroid uptake of thallium-201 in patients with goiter. J Nucl Med, **18**, 1199-1200, (1977).
- 4) Fukuchi M, Tachibana K, Kuwata K, et al: Thallium-201 imaging in thyroid carcinoma: Appearance of lymphnode metastasis. J Nucl Med, **19**, 195-196, (1978).
- 5) Fukuchi M, Kido A, Hyodo k, et al: Uptake of thallium-201 in enlarged thyroid glands. J Nucl Med, **20**, 827-832, (1979).
- 6) 福地 稔：アイソトープによる診断の進歩-副甲状腺，甲状腺疾患とイメージング，臨床医，**10**，76-79（1984）。
- 7) Sandrock D, Merino MJ, Norton JA, et al: Parathyroid imaging by Tc/Tl scintigraphy, Eur J Nucl Med, **16**, 607-613 (1990).
- 8) 福地 稔：副腎，SPECT の臨床（久田欣一編）p. 177-180，金原出版，東京，（1986）。
- 9) Ishimura J, Kawanaka M, Fukuchi M: Clinical application of SPECT in adrenal imaging with iodine-131 6 β -iodomethyl-19-norcholesterol, Clin Nucl Med, **14**, 278-281, (1989).
- 10) Shapiro B, Copp JE, Sisson JC, et al: Iodine-131 Metaiodobenzylguanidine for the locating of suspected pheochromocytoma: Experience in 400 cases, J Nucl Med, **26**, 576-585, (1985).