

# 動物甲状腺およびヒト結節性甲状腺腫における $^{201}\text{TlCl}$ の集積性について

川崎医科大学 内分泌外科（指導教授：妹尾亘明）

谷 口 達 吉

（昭和55年3月1日受付）

## The Evaluation of $^{201}\text{TlCl}$ for Thyroid Imaging Agent

Tatsuyoshi Taniguchi

Division of Endocrine Surgery, Kawasaki Medical School

(Accepted on March 1, 1980)

甲状腺 scan 剤としての  $^{201}\text{TlCl}$  の有用性について、基礎的及び臨床的に検討した。

1.  $^{201}\text{TlCl}$  の Wistar 系ラットにおける臓器集積は腎、甲状腺、肺、心、十二指腸、横紋筋、肝、血液の順であった。
2.  $^{201}\text{TlCl}$  は Mercazole, TSH 投与 Wistar 系ラットでは甲状腺集積性が高く、組織学的には甲状腺濾胞上皮細胞はより円柱状をしめした。T<sub>3</sub> 投与群では逆であった。
3. Wistar 系ラットの諸臓器、特に甲状腺では  $^{42}\text{KCl}$  と  $^{201}\text{TlCl}$  の集積性は正の一次相関を示した。この関係は、甲状腺機能を変化せしめても移植癌でも同様であった。
4. 発育速度の早いマウス皮下移植腫瘍 Adenocarcinoma 755 は、発育の遅い C5760 よりも  $^{201}\text{TlCl}$  の集積性が高い。
5. ヒト甲状腺癌の  $^{201}\text{TlCl}$  陽性率は 85 %、腺腫 60.9 %、腺腫様甲状腺腫 42.6 %、のう腫 0 %である。のう胞の各疾患への混在は  $^{201}\text{TlCl}$  の集積率を低下させる。
6. 転移リンパ腺に集積がみられた事は、極めて有用であった。
7. ヒト甲状腺の T/N 比は、癌と濾胞腺腫では前者が高値を示し、有意差 ( $p < 0.05$ ) を認めた。

The usefulness of  $^{201}\text{TlCl}$  for thyroid imaging agent was evaluated experimentally and clinically.

1. In Wistar rat,  $^{201}\text{TlCl}$  accumulation was greatest in the kidney, followed by thyroid, lung, myocardium, duodenum, skeletal muscle, liver and blood in order mentioned.
2. In the rat follicular cells, accumulation was increased with mercazole or TSH administration and decreased with T<sub>3</sub>.
3. Linear correlation was constant between the accumulation of  $^{42}\text{KCl}$  and  $^{201}\text{TlCl}$  in the tissues of normal and TSH, mercazole or T<sub>3</sub> administered rats as well as in implanted cancer tissues.

4.  $^{201}\text{TlCl}$  showed a higher affinity in the rapid growing adenocarcinoma 755 of the mouse than in the slow growing C5760.

5. Clinically 132 patients with nodular goiter were studied by imaging with  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  of  $\text{Na}^{131}\text{I}$  followed with  $^{201}\text{TlCl}$ . Accumulation was observed in the corresponding nodular area in 85% of cancer, 60% of adenoma, 42% of adenomatous goiter and 0% of cyst. In general the hyperplastic solid lesion presented a positive image, while the degenerative or cystic lesion, a negative image.

6.  $^{201}\text{TlCl}$  was also accumulated in the regional lymphnode metastases.

7. Tumor to normal ratio was studied with the surgical specimens. Tumor to normal ratio of cancer was demonstrated to be higher than that of adenoma.

## はじめに

心筋 scan 剤として開発された  $^{201}\text{TlCl}$  は、腫瘍への集積性が認められ、各臓器の腫瘍診断に応用されている。なかでも甲状腺腫瘍の診断に関する有用性が高く評価されている。<sup>1)~3)</sup>  $^{201}\text{TlCl}$  の腫瘍集積性の機序は Ito ら<sup>4)</sup> によって解明の緒口が見出されたが、現在なお未解決の分野が多い。また甲状腺自体への  $^{201}\text{TlCl}$  の集積機序の研究もほとんどない<sup>5)</sup>。そこで、まず実験的にラットを用いて  $^{201}\text{TlCl}$  の諸臓器分布、種々の甲状腺機能状態における集積率の変化、移植性皮下腫瘍における集積性、および K との相関関係を検討した。一方臨床的には、結節性甲状腺腫を有する患者に投与し、臨床的有用性を評価した。

## 第1編 $^{201}\text{TlCl}$ の甲状腺および移植腫瘍における集積性に関する実験的研究

### I 材料および実験方法

使用動物は、雄の Wistar 系ラット（体重 200~280 g, 生後 8~10 週齢）、雄 C<sub>57</sub> BL/6 系マウス（体重 22~24 g, 生後約 8 週齢）、雄 Donryu 系ラット（体重 200~300 g, 8~10 週齢）、雌 SD 系ラット（体重 200~300 g, 8~10 週齢）、動物腫瘍は Adenocarcinoma 755, C 5760<sup>6)</sup>, AH 109-A, MRMT-1 である。飼料は市販のラット用又はマウス用固型飼料と水を自由に与えた。

$^{201}\text{TlCl}$  は第 1 アイソトープ社製で、滅菌生

理食塩水にて希釈し 5  $\mu\text{Ci}$  を尾静脈より注射し、10分後に屠殺した後ただちに甲状腺、肝、肺、腎、十二指腸、心、大腿部横紋筋および血液等を採取し、重量を測定後 Well 型 scintillation counter でその放射能を測定した。この count 数を既調製  $^{201}\text{TlCl}$  標準希釈液の count 数で割り、% dose/g of tissue を算出した。また  $^{42}\text{KCl}$  は原子力研究所で生産したものを、比放射能は 38~85 mCi/g である。

形態学的研究にはホルマリン固定後、パラフィン標本、H. E. 染色で行なった。

実験項目は次の通りである。

1.  $^{201}\text{TlCl}$  の Wistar 系ラット諸臓器への集積分布
2. Wistar 系ラット甲状腺機能の変化と  $^{201}\text{TlCl}$  の集積性
3. Wistar 系ラット諸臓器、特に甲状腺における  $^{42}\text{KCl}$  と  $^{201}\text{TlCl}$  の集積相関について
4. Donryu 系、SD 系ラットへの皮下移植性腫瘍における  $^{42}\text{KCl}$  と  $^{201}\text{TlCl}$  の集積相関について
5. 発育速度の異なるマウス皮下移植腫瘍における  $^{201}\text{TlCl}$  集積率

### II 成績

1.  $^{201}\text{TlCl}$  の Wistar 系ラット諸臓器への集積分布  
 $^{201}\text{TlCl}$  5  $\mu\text{Ci}$  を尾静脈より注入した諸臓器の分布は Fig. 1 に示す如く、腎に最も多く、

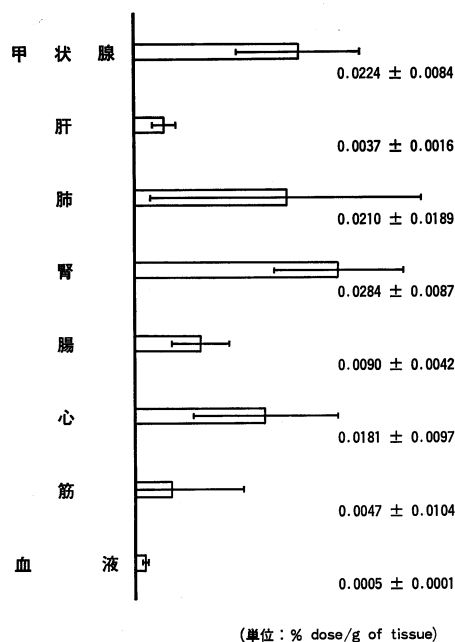


Fig. 1. Distribution of  $^{201}\text{TlCl}$  in various tissues of the normal Wistar rat.

次いで甲状腺, 肺, 心に多い. その他の臓器への集積は少なく, 十二指腸, 大腿部横紋筋, 肝, 血液の順であった.

## 2. Wistar 系ラット甲状腺機能の変化と $^{201}\text{TlCl}$ の集積性

### A. 甲状腺の機能の変化と $^{201}\text{TlCl}$ の集積性

#### a. T投与と $^{201}\text{TlCl}$ 集積性: $\text{T}_3$ (Sodium

#### $^{201}\text{Tl}$ のラット甲状腺集積に及ぼす各種薬剤の影響

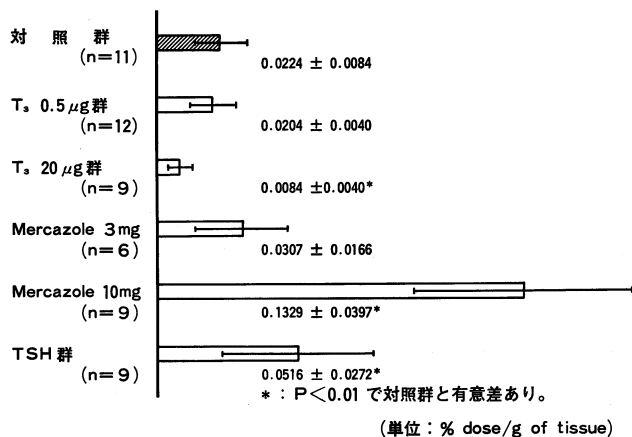


Fig. 2. Influences of various drugs upon accumulation of  $^{201}\text{TlCl}$  to the Wistar rat thyroid.

liothyronine) を 0.5  $\mu\text{g}$ , 20  $\mu\text{g}$  投与群に分けた. 投与は 18 ゲージ 経口ゾンデ針で強制的に 10 日連日与えた. Fig. 2 のように対照群と 0.5  $\mu\text{g}$  投与群の  $^{201}\text{TlCl}$  集積は統計的に有意差が認められなかったが, 20  $\mu\text{g}$  投与群は対照群に比べて集積の減少が認められた. ( $p < 0.01$ )

b. Mercazole 投与と  $^{201}\text{TlCl}$  集積性: mercazole® (thiamazole) は 3mg, 10mg 投与の 2 群に分け 14 日連日皮下注射した. 3mg よりも 10mg 投与群では, 対照群と比べて有意に甲状腺への集積増加が認められた. ( $p < 0.01$ )

c. TSH 投与と  $^{201}\text{TlCl}$  集積性: TSH (thytropar®) 1  $\mu$ . を 7 日連日皮下注射した. TSH 投与群では集積増加が認められた. ( $p < 0.01$ )

各種薬剤投与によるこの各実験群において, 甲状腺以外の臓器での  $^{201}\text{TlCl}$  集積性は,  $\text{T}_3$  投与群では血液のみが有意に増加 ( $p < 0.05$ ) したのみで, 他の臓器では対照と同じであった. mercazole 投与群では腎 ( $p < 0.01$ ), 心, 血液 ( $p < 0.05$ ) に, TSH 投与群ではさらに肝, 腸にも増加 ( $p < 0.01$ ) がみられた.

### B. 各種薬剤投与による甲状腺濾胞の形態

濾胞細胞, 細胞核, 濾胞の大きさ, コロイド量を H. E. 染色パラフィン標本で観察し, その結果を Table 1 に示した.

$\text{T}_3$  0.5  $\mu\text{g}$  投与群ではほぼ対照群と同じ像であった.  $\text{T}_3$  20  $\mu\text{g}$  投与群では対照群に比して濾胞細胞が扁平となり核も小さい. mercazole 投与群では, 濾胞細胞が円柱状に高くなったが, 核は対照群と等大であった. また mercazole 10mg 投与群ではさらに濾胞が縮小し, コロイド量も減少したのが特徴的であった. TSH 投与群では, mercazole 投与群と同じ傾向を示したが, この変化は約半数にみられた.

なお各群における屠殺時の血清  $\text{T}_3$ ,  $\text{T}_4$  値を Table 2 に示した.  $\text{T}_3$  RIA は 0.5  $\mu\text{g}$  以下では測定不

**Table 1.** Thyroid histology influenced by administration of various drugs.

ラット各群	数	濾胞細胞の大きさ			核の大きさ			小濾胞の大きさ			コロイド量		
		大	中	小	大	中	小	大	中	小	多	中	少
対 照	11		11			11			11			11	
$\text{T}_3$ 0.5 $\mu\text{g}$ ×10日間経口	12		12			12			10	2		11	1
$\text{T}_3$ 20 $\mu\text{g}$ ×10日間経口	9			9		1	8		9			9	
メルカゾール 3mg ×14日間皮下注	6	6				6			6			6	
メルカゾール 10mg ×14日間皮下注	9	9				9			1	8			9
TSH 1u. ×7日間皮下注	9	5	4			9			8	1		8	1

**Table 2.** Serum  $\text{T}_3$ ,  $\text{T}_4$  values in Wistar rat.

	$\text{T}_3$ RIA (ng/ml)	$\text{T}_4$ RIA ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )
対 照	0.6264 $\pm$ 0.1874	6.6273 $\pm$ 1.755
$\text{T}_3$ 0.5 $\mu\text{g}$ 投与群	0.5267 $\pm$ 0.0533	5.3667 $\pm$ 1.3331
$\text{T}_3$ 20 $\mu\text{g}$ 投与群	4.4313 $\pm$ 1.0742	1.3125 $\pm$ 0.4256
Thiamazole 3mg 投与群	0.5	3.8 $\pm$ 0.465
Thiamazole 10mg 投与群	0.5	1.9889 $\pm$ 0.7141
TSH 1u. 投与群	0.5144 $\pm$ 0.0374	4.422 $\pm$ 1.055

能であったので、0.5以下のものは0.5として計算した。

### 3. Wistar 系ラット諸臓器、特に甲状腺における $^{42}\text{KCl}$ と $^{201}\text{TlCl}$ の集積相関

対照と  $\text{T}_3$  20  $\mu\text{g}$ , mercazole 10 mg, TSH 1  $\mu$ . 投与群の4群に分け、各薬剤連日投与終了の翌日に  $^{201}\text{TlCl}$  5  $\mu\text{Ci}$  と  $^{42}\text{KCl}$  10  $\mu\text{Ci}$  をラット尾静脈より同時投与し、10分後に屠殺、各臓器の重量を測定後、 $^{201}\text{TlCl}$  と  $^{42}\text{KCl}$  を count し % dose/g of tissue を算出した。それらの結果を **Fig. 3, 4** にしめた。

**Fig. 3** は  $^{42}\text{KCl}$  の甲状腺集積を y 軸に、 $^{201}\text{TlCl}$  のそれを x 軸に plot したものである。相関係数  $r=0.78$ ,  $p<0.01$  で  $^{42}\text{KCl}$  と  $^{201}\text{TlCl}$  は有意に正の相関を示した。またこの相関は各種薬剤を投与しても同様であり、薬剤の種類にかかわらず相関がみられている。

**Fig. 4** は、甲状腺、肝、肺、腎、十二指腸、心、横紋筋および血液の  $^{42}\text{KCl}$  と  $^{201}\text{TlCl}$  の集積相関で、 $r=0.76$ ,  $p<0.01$  で有意に正の

相関を示した。

### 4. 種々の腫瘍における $^{42}\text{KCl}$ と $^{201}\text{TlCl}$ の集積相関

Donryu 系ラットに AH 109-A, SD 系ラットに MRMT-1 を皮下に移植し、皮下腫瘍が約 2 cm 大となった約 2 週後に実験 3 と同様の方法で  $^{42}\text{KCl}$  と  $^{201}\text{TlCl}$  を同時投与して測定した。

AH 109-A および MRMT-1 における  $^{42}\text{KCl}$  と  $^{201}\text{TlCl}$  の相関は **Fig. 5** に示した通りで、いずれの腫瘍においても両者に相関が得られた。

### 5. 発育速度の異なる皮下移植腫瘍における $^{201}\text{TlCl}$ 集積率

$\text{C}_{57}$  BL/6 系マウスの皮下に 2 種類の腫瘍即ち Adenocarcinoma 755 (生存期間 20~30 日) と C5760 (生存期間 80 日)<sup>6)</sup> をそれぞれのマウスに移植し 2 群とした。Adenocarcinoma 755 は移植後 9~10 日目、C5760 は移植約 2 週後、腫瘍の大きさがほぼ一樣になった頃  $^{201}\text{TlCl}$

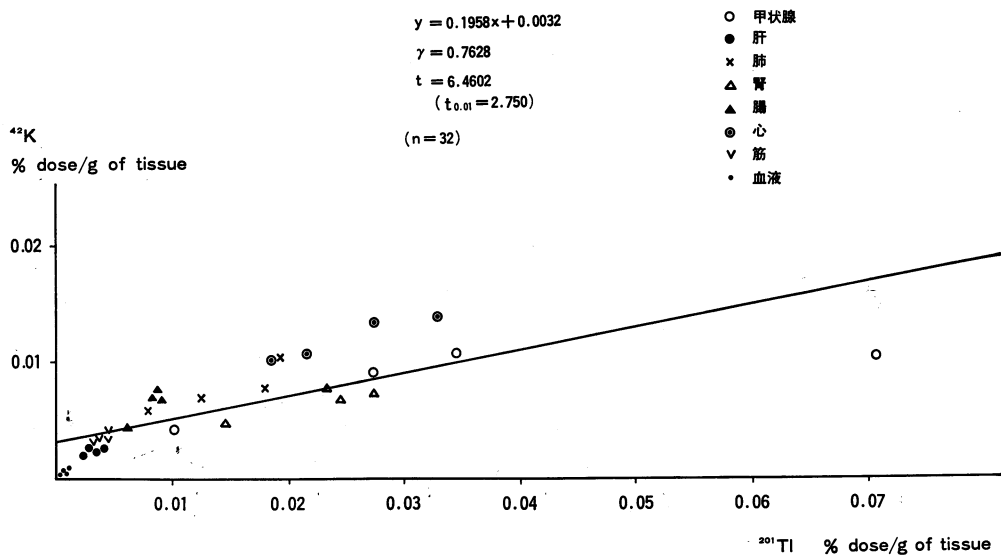


Fig. 3. The correlation of  $^{42}\text{KCl}$  and  $^{201}\text{TlCl}$  accumulation in the Wistar rat thyroid.

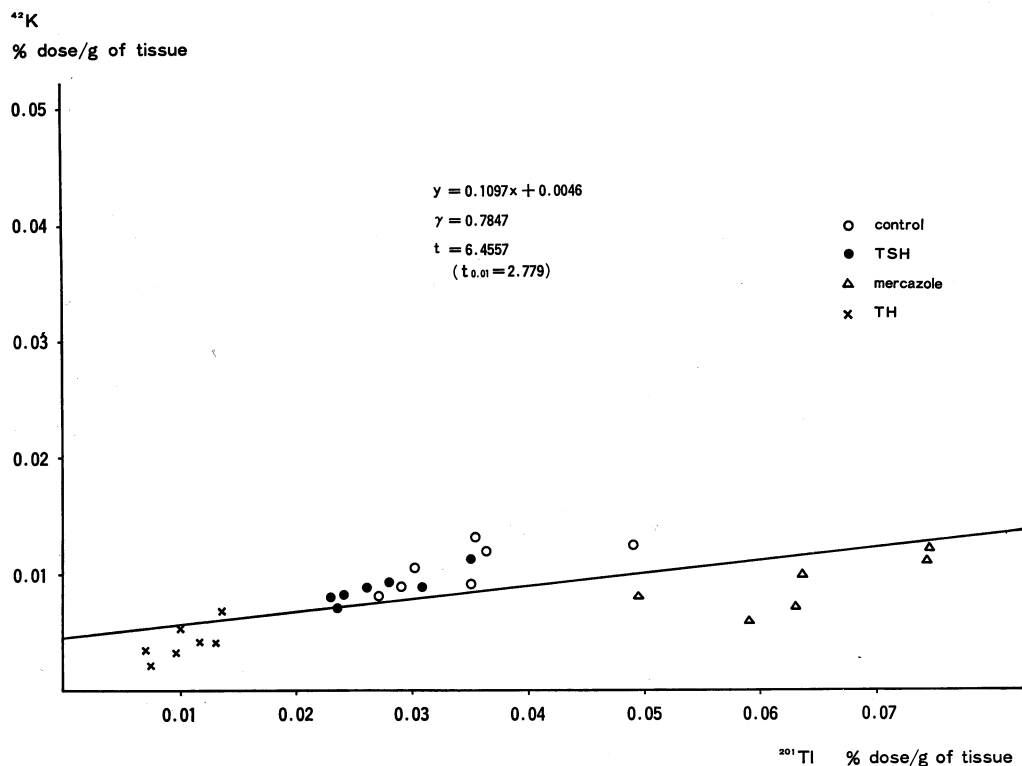


Fig. 4. The correlation of  $^{42}\text{KCl}$  and  $^{201}\text{TlCl}$  accumulation in various tissues of Wistar rat.

○ Thyroid ● Liver × Lung △ Kidney △ Small intestine  
 ◎ Heart muscle ▼ Skeletal muscle • Blood

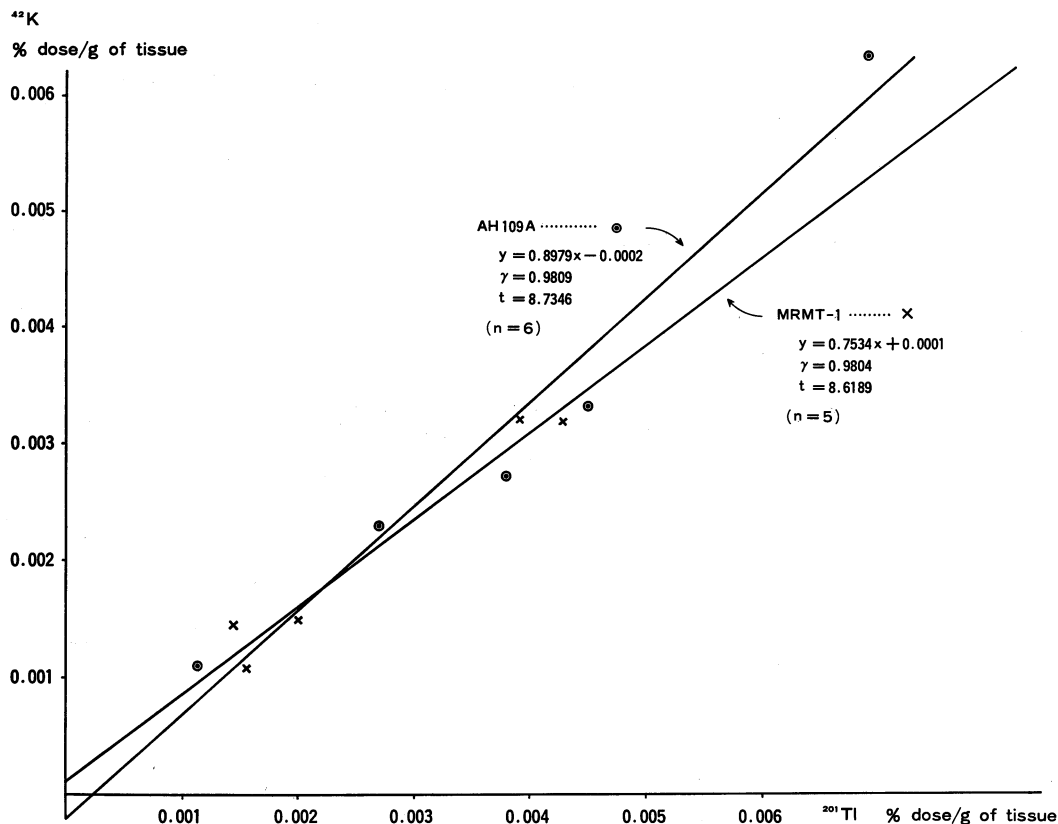
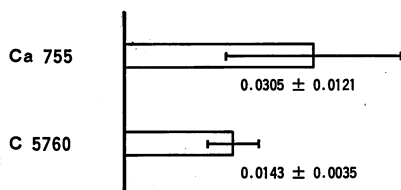


Fig. 5. The correlation of  $^{42}\text{KCl}$  and  $^{201}\text{TlCl}$  accumulation in various tumor tissues.

5  $\mu\text{Ci}$  を尾静脈より注射した。Fig. 6 にしめしたように、発育速度の早い Adenocarcinoma 755 が  $^{201}\text{TlCl}$  のとり込みが大で、 $p < 0.05$  で両者間に有意差を認めた。また他の組織、肝、腎、心、血液には有意差は認められなかった。



$P < 0.05$  で両者間に有意の差あり。

Fig. 6.  $^{201}\text{TlCl}$  accumulation in the implanted tumors of rat.

## 第2編 $^{201}\text{TlCl}$ 結節性甲状腺腫における臨床的有用性の評価

### I 対象及び方法

症例は川崎医大内分泌外科を昭和52年3月より同54年12月迄に受診し、結節性甲状腺腫と診断された132例である。術前に  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  (4例は  $\text{Na}^{131}\text{I}$  を使用) および  $^{201}\text{TlCl}$  scintigraphy を施行し、両者を比較、術後摘出標本の組織像と対比して検討した。 $^{201}\text{TlCl}$  は第1アイソトープ研究所の製品を使用し、1~2 mCi 静注後約10分で撮像した。装置は Nuclear Chicago 社製シンチレーションカメラ (HP) に Pinhole collimator を装着し、Elscent 社製 Computer display processing device を使用した。Scan 所見を放射能の集積程度により次のように分類した。即ち、 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  では、明らかな S. O. L.

が認められ周囲と明瞭に区別できたものを(－), 触知する腫瘍と健常部と思われる領域が同程度の集積性を示したものを(+), さらに周囲に比し, 触知する腫瘍に高率に集積した場合を(++)とした。 $^{201}\text{TlCl}$ の場合は, 触知する腫瘍への集積性が周囲に比し低率な場合を(－)とし, さらに腫瘍への集積程度により  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  と同じく(+), (++)と定義した。Scanの評価は,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ と $^{201}\text{Tl}$ の両核種による複合診断を原則とした。また74例については $^{201}\text{TlCl}$  Scan 後1～2時間以内に手術を施行し, 摘出標本の腫瘍部(T)と近接部の正常と思われる組織(N)をそれぞれ Well 型 scintillation counter で count し, 単位重量あたりの T/N 比を求めた。腺腫様甲状腺腫の場合は, 単発あるいはそれに近い孤立性のもののみを対象とし, 主腫瘍の部を(T)とし, なるべく肉眼的に変化の少ない部分を正常部(N)としたが, 甲状腺のほとんどを占める多発性結節状の症例は除外した。

## II 成 績

結節性甲状腺腫の組織学的診断は, 癌41例(悪性リンパ腫1例も便宜上含めた.), 腺腫23例, のう胞8例, 腺腫様甲状腺腫47例, 慢性甲状腺炎11例, その他2例(化骨, 正中頸のう胞)である。ここでいうのう胞とは, 単純なのう胞で, その起原が腺腫からか, 腺腫様甲状腺腫からか, あるいは他のものからか組織学的に判定不能であったものである。

**Table 3** に scan 所見と手術時標本の組織学的診断を対照した。肉眼的所見では病巣が充実性のもの, 一部がのう胞変性したのう胞性, さらに変性が著しくほとんどがのう胞で占められているのう胞性に分類した。

### 1. 結節性甲状腺腫における $^{201}\text{TlCl}$ および $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ の集積性

癌: 41例中  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  で39例が(－)であった。 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  陽性例中, 1例は(++)で,  $\text{Na}^{131}\text{I}$  でも(+),  $^{201}\text{TlCl}$  も(++)であり組織

**Table 3.** Comparison of the scintigraphic images with the gross findings of the specimens.

組織学的所見	症例数	肉 眼 所 見	$^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ and/or $\text{Na}^{131}\text{I}$			$^{201}\text{TlCl}$		
			++	+	－	++	+	－
癌 腫*	41	充 実 性 充実のう胞性 の う 胞 性	1	1	32	19	14	1
					5	1	1	2
					2			3
腺 腫	23	充 実 性 充実のう胞性 の う 胞 性	1	1	14	8	6	5
					5			3
					2			1
変 性 の う 胞	8	の う 性 胞			8			8
腺腫様甲状腺腫	47	充 実 性** 充実のう胞性** の う 胞 性**	2	3	9	4	7	3
			1	3	16	2	7	11
					13			13
慢性甲状腺炎	11	充 実 性		2	9		6	5
そ の 他	2	充 実 性 の う 胞 性			1			1
					1			1

計 132 例

\* 悪性リンパ腫1例を含む

\*\* 主腫瘍による分類

学的には  $4 \times 2 \text{ cm}$  大の乳頭腺癌であり、他の 1 例は (+) で、 $^{201}\text{TlCl}$  も同様 (+) の  $0.8 \times 0.8 \text{ cm}$  大の乳頭腺癌であった。 $^{201}\text{TlCl}$  においては (++) は 20 例、(+) は 15 例、(-) に描画されたもの 6 例であった。このうち (++) を呈したものは、充実性 19 例、充実のう胞性 1 例であり、組織学的には乳頭腺癌 17 例、濾胞腺癌 3 例で、すべて直径  $1.5 \text{ cm}$  以上であった。充実性で (+) だったものは、乳頭腺癌 9 例 ( $1 \text{ cm}$  以下のもの 3 例、 $1 \sim 2 \text{ cm}$  4 例、 $2 \sim 3 \text{ cm}$  2 例)、濾胞腺癌 1 例 ( $1 \text{ cm}$  以下)、髓様癌 2 例、未分化癌 1 例、悪性リンパ腫 1 例で、これらは  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  で欠損像を呈しているが、 $^{201}\text{TlCl}$  ではその部は周囲組織と同程度の集積がみられた。 $^{201}\text{TlCl}$  が (-) の充実性例は 1 例で、約  $2 \text{ cm}$  大の乳頭腺癌であった。即ち、悪性腫瘍における  $^{201}\text{TlCl}$  の集積性は、腫瘍の大きさ、充実性かのう胞性か、腺癌か否かが重要因子となっていると思われる。

腺腫：23 例中  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  で 21 例が (-) で、 $^{201}\text{TlCl}$  で 8 例が (++) に描画された、 $^{201}\text{TlCl}$  で (++) に描画された症例は、Hürthle cell adenoma 3 例、trabecular adenoma 1 例、microfollicular adenoma 1 例、follicular adenoma 3 例で、すべて充実性であった。こ

れらの  $^{201}\text{TlCl}$  の集積性は癌腫と同様の傾向を示している。

のう胞： $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  および  $^{201}\text{TlCl}$  ともに全例 (-) であった。

腺腫様甲状腺腫：肉眼的に病巣が単発性のもの以外に多発性のものが多く、多結節状に触れることがあるが、ここでは触知腫瘤の中で一番著明なものを代表させた。47 例中  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  で (++) が 3 例、(+) が 6 例、(-) が 38 例であり、 $^{201}\text{TlCl}$  では (++) が 6 例、(+) が 14 例、(-) が 27 例であった。組織で増殖、過形成が強いものに (++) 例が多く、濾胞が大きい、退行変性が進んでいるものに (-) 例が多く見られた。したがって増殖、変性を種々の程度にしめす本症の scan の所見は、甲状腺全体としては大小の不規則な欠損と集積が組合されて、あたかも虫喰い状像をしめす。このような所見は  $^{201}\text{TlCl}$  では 6 例、 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  では 3 例にみられた。勿論両者の欠損部病変は必ずしも同一ではない。この虫喰い所見は腫瘍ではみられなかった。

慢性甲状腺炎：厳密な意味では結節性甲状腺腫には属さないが、主として触診上結節状に触れた症例を参考のため検討した。結節として触れた主腫瘤は、 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  又は  $^{201}\text{TlCl}$  でと

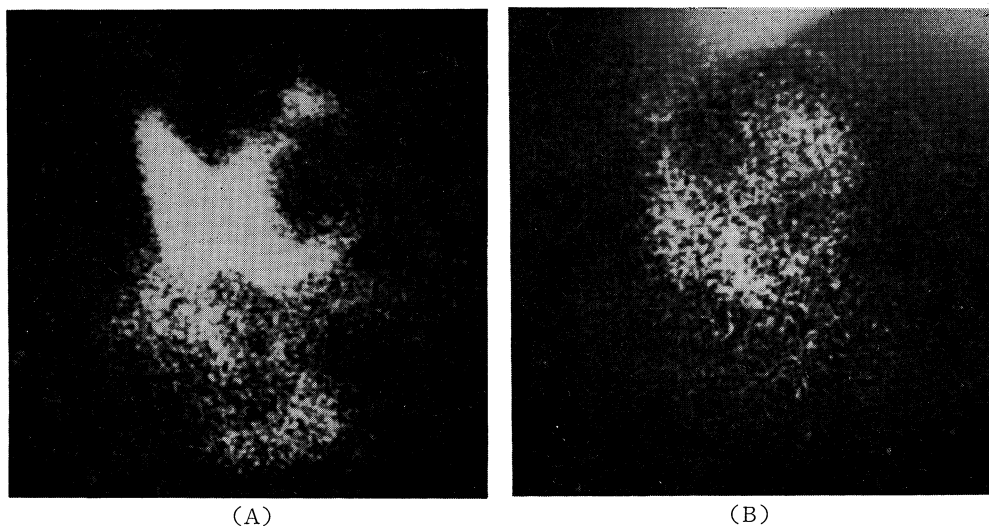
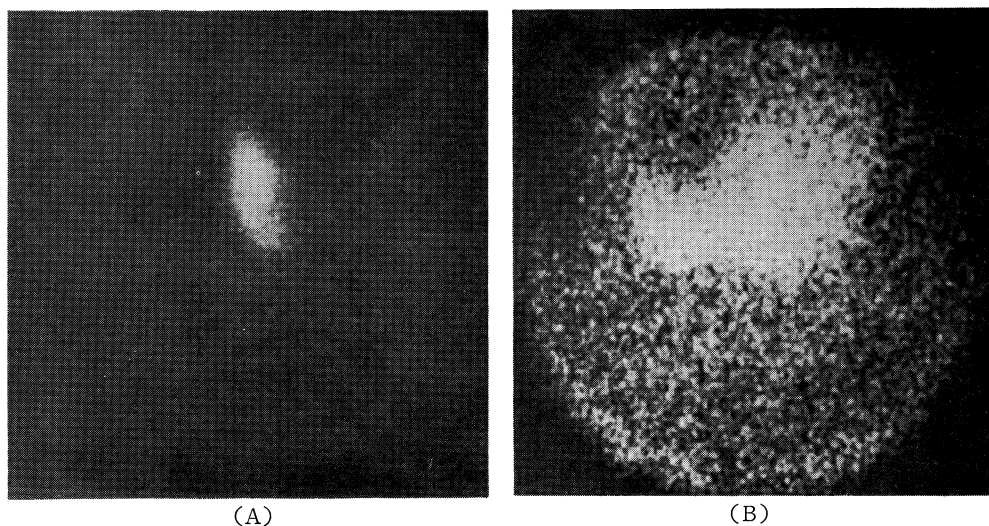
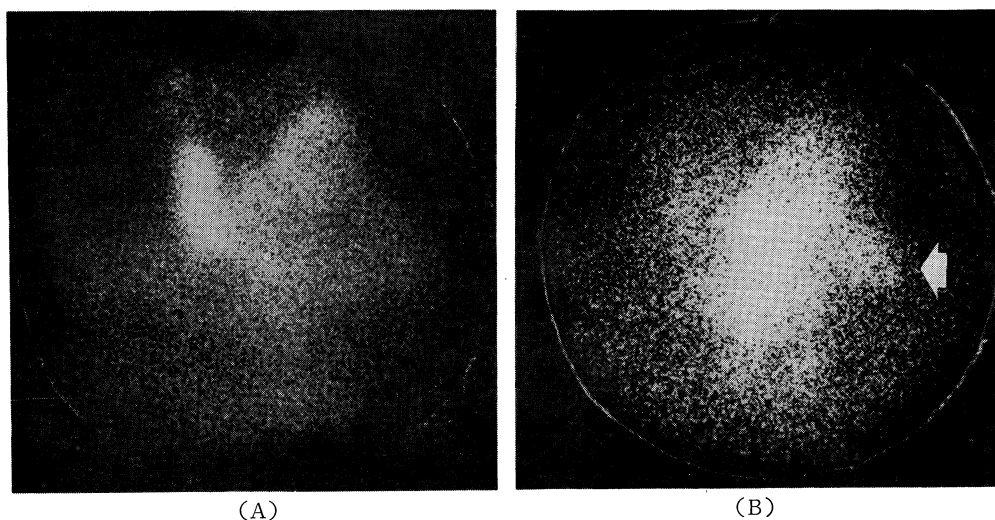


Fig. 7. Adenoma. A cold defect is located in the middle part of the right lobe on  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  (A) and  $^{201}\text{TlCl}$  (B) scans.





**Fig. 8.** Papillary adenocarcinoma. On  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  scan, left lobe is not depicted (A). In contrast,  $^{201}\text{TlCl}$  accumulates in the left lobe (B).



**Fig. 9.** Follicular adenocarcinoma with lymphnode metastases. Decreased activity is noted in the left lobe on  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  scan (A). Increased accretion of  $^{201}\text{TlCl}$  is shown in corresponding area and the arrow indicates deposition in lymphnode metastasis.

もに (+) あるいは (-) をしめし一定の傾向は得られなかったが、腺腫様甲状腺腫と同様に甲状腺全葉としては、虫食い状を呈するものが多かった。実際の症例を **Figs. 7~11** に呈示した。

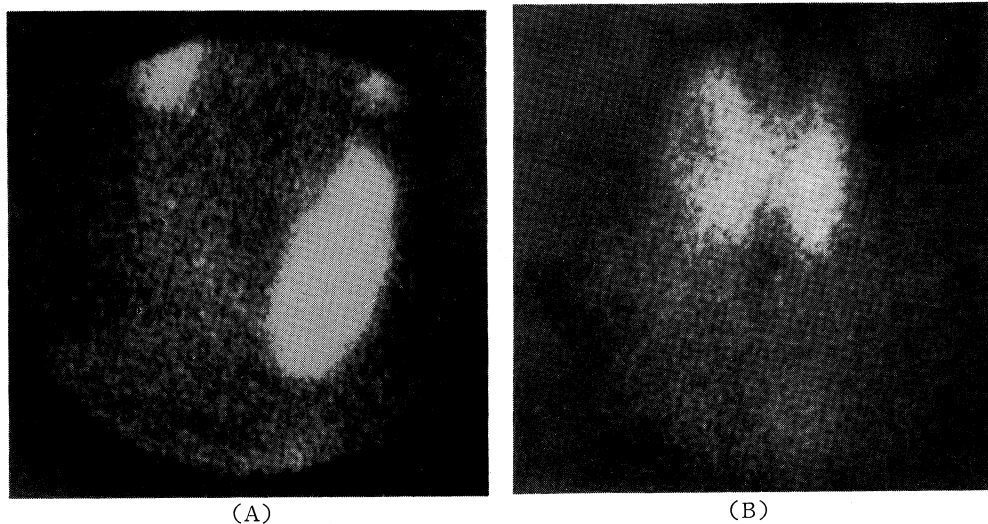
## 2. $^{201}\text{TlCl}$ の腫瘍部/正常部比。

測定の結果を **Table 4** に示した。癌、腺腫、腺腫様甲状腺腫ともに症例によりかなりのバラ

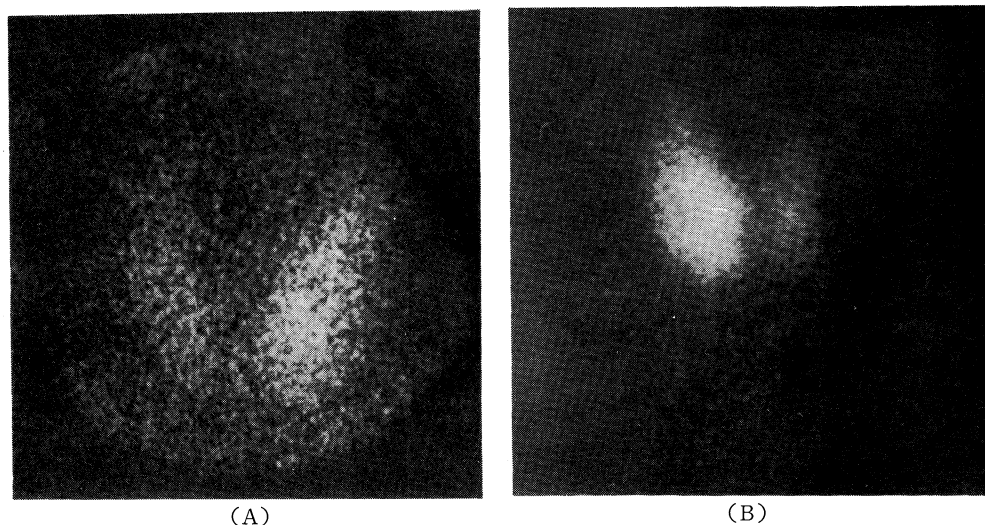
ツキが見られた。これは特にのう胞性変化を伴った例であり、採取部に壊死様変化した部位が含まれていた。

癌では T/N 比の高いものが多く、乳頭腺癌と濾胞腺癌の間には差はなかった。

腺腫ではその組織像によって差が大きく、Hürthle cell adenoma, trabecular adenoma, microfollicular adenoma の症例に高く, fol-



**Fig. 10.** Malignant lymphoma.  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  scan shows a complete defect of the right lobe (A).  $^{201}\text{TlCl}$  scan shows decreased activity with cold defect in the right lobe.



**Fig. 11.** Chronic thyroiditis. Although  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  scan shows decreased activity in the right lobe,  $^{201}\text{TlCl}$  scan shows decreased activity in the left lobe, therefore this scan is suspected to be cancer.

**Table 4.** Tumor to normal ratio.

癌 腫	20例	$1.85 \pm 0.90$
腺 腫	18例	
Follicular	11例	$1.14 \pm 0.45$
Hürthle	4例	$2.76 \pm 1.28$
Trabecular	2例	$1.57 \pm 0.07$
Microfollicular	1例	2.58
腺腫様甲状腺腫	30例	$1.39 \pm 0.90$
のう胞	6例	$0.75 \pm 0.56$

計 74例

licular adenoma の症例に低く, scan 所見と一致した.

腺腫様甲状腺腫もバラツキが大きい, 一般的にみると過形成の組織像を呈するものは比が大きく, 変性壊死のみられる症例では比が小さい傾向を示した.

結果的には T/N 比は, その平均値を求めると, 癌と濾胞腺腫では前者が高値を示し, 有意差 ( $p < 0.05$ ) を認めた.

## 考 察

甲状腺疾患の診断に scintigraphy は有力で臨床に欠かせないものとなっている。Cassen<sup>7)</sup> (1951) により<sup>131</sup>I が初めて使用され現在に及んでいるが、最近では核医学の進歩とともに種々の核種が開発され、試みられている<sup>8)9)</sup>。しかし現在汎用されている<sup>131</sup>I<sup>10)</sup>, <sup>123</sup>I<sup>11)</sup> や<sup>99m</sup>Tc-pertechnetate では機能性腺腫を除き結節性病変を陰性像として描出するのみで、良性、悪性の鑑別診断は困難である。一方、腫瘍親和性を有する scan 剤として、<sup>67</sup>Ga-citrate<sup>12)13)</sup>, <sup>131</sup>Cs<sup>14)15)</sup>, <sup>75</sup>Se-selenomethionine<sup>16)</sup>, <sup>197</sup>HgCl<sub>2</sub><sup>17)</sup>, <sup>57</sup>Co<sup>18)</sup> あるいは<sup>99m</sup>Tc labeled bleomycin<sup>19)</sup> などが試みられた。<sup>67</sup>Ga-Citrate は Higashi ら<sup>12)</sup> によると悪性腫瘍 11 例中 7 例が陽性を示し、<sup>131</sup>Cs では Uchiyama ら<sup>14)</sup> が 19 例中 16 例、<sup>75</sup>Se-selenomethionine では Thomas ら<sup>16)</sup> が 10 例中 8 例、<sup>197</sup>HgCl<sub>2</sub> では Miyakawa ら<sup>17)</sup> が 36 例中 31 例と<sup>17)</sup> 悪性腫瘍に陽性を示しよい成績を報告している。しかし Koutras ら<sup>20)</sup> によると、<sup>67</sup>Ga および <sup>131</sup>Cs による結節性甲状腺腫の鑑別で、癌の陽性例が<sup>67</sup>Ga では 8 例中 2 例、<sup>131</sup>Cs では 3 例中 1 例と低く診断上有力でないという。一方<sup>75</sup>Se-selenomethionine の被曝量は全身で 0.9213 rad<sup>16)</sup> で大きく欠点がある。<sup>67</sup>Ga-citrate は腫瘍のうち未分化癌や悪性リンパ腫の診断には有力でひろく用いられている。しかし一方炎症病巣にも集積する欠点がある<sup>21)22)</sup>。

<sup>201</sup>TiCl は半減期が 73 時間で<sup>67</sup>Ga とほぼ同程度であり、被曝線量も 1 mCi につき全身で 0.07 rad、腎で 0.52 rad<sup>23)</sup> と低く、かつ投与後短時間に撮像可能という利点がある。しかし<sup>201</sup>TiCl の腫瘍集積機序はなお不明であり、臨床的に甲状腺の諸病変に対する集積についても報告がまだ少ない。

<sup>201</sup>TiCl の諸臓器への集積性は、ラットでは腎、甲状腺、肺、心に多く、鈴木ら<sup>24)</sup> の発表したラット臓器分布と同じく肝、腎、腸にもかなりの集積を示すために腹部の腫瘍診断には適さないとする利波<sup>25)</sup>、熊野ら<sup>26)</sup> の意見と一致

する。また家兎でも腎、心、甲状腺に多く、小腸、脾、肺と続き、骨への集積がきわめて少ない事は、骨に比較的高率に集積する<sup>67</sup>Ga に比べ、頸椎と重なる甲状腺の scintigraphy として優れている。甲状腺機能と本剤の集積性との関係について、ラットに T<sub>3</sub>, mercazole, TSH を投与し、血清 TSH 量を変動させて<sup>201</sup>TiCl の集積性の変化を調べた。T<sub>3</sub> 投与群についてみると 10 μg 投与で濾胞細胞は扁平となり核の退縮がみられ、TSH 分泌が抑制されていると考えられるが、<sup>201</sup>TiCl の集積は正常と比較して低下している。しかし T<sub>3</sub> 0.5 μg 投与群では上記変化も軽度で<sup>201</sup>TiCl の集積は正常と有意の差が認められなかった。一方 mercazole 投与群と直接 TSH を投与した群では、濾胞上皮が高い円柱状を呈し、細胞は大となり、濾胞自体は小さくコロイドが減少しており、血中 TSH 値の上昇を示唆する<sup>27)</sup>。<sup>201</sup>TiCl の集積は正常に比べて増加している。特に mercazole 10 mg 投与群では、その集積率は  $p < 0.01$  で有意差があった。上記 TSH の血中濃度測定は行っていないが、甲状腺の組織学的変化からみて<sup>201</sup>TiCl の集積と TSH 血中濃度は相関関係があり、これは後述する甲状腺組織内の K 含量の変化がもたらした結果であるとも考えられる。

Ito ら<sup>4)</sup> は腫瘍での<sup>201</sup>TiCl 集積機序の 1 つとして腫瘍の K 含量が高いことに着目している。これは<sup>201</sup>TiCl が周期律表 IIIA に属する金属で、1 価のイオンの場合、カリウムなど IA に属する金属と類似した生体内分布をとるとされていることにもとづき、VX-2 担癌家兎を用いた実験で<sup>42</sup>KCl と<sup>201</sup>TiCl に相関を得ている。この相関はラット甲状腺および諸臓器について検討した結果でも同様で、<sup>42</sup>KCl の集積率と<sup>201</sup>TiCl の集積率が正の一次相関を呈し、TSH 血中濃度の変化によって甲状腺機能に変化をきたした場合にも同様の相関がみられた。

次に両者の関係をラットの移植性皮下腫瘍の AH109-A, MRMT-1 でも調べたところ、正の相関を示し、Ito らの報告<sup>4)</sup> と同じ結果を得た。

$^{201}\text{TlCl}$  の集積性と腫瘍の悪性度との関係を見るために、マウスの腫瘍で、生物学的により悪性と考えられ発育の早い Adenocarcinoma 755 と発育の遅い肉腫 C5760における  $^{201}\text{TlCl}$  の集積率を比較してみたが、Fig. 6 に示す如く有意に Adenocarcinoma 755 が高率であった。しかし発育速度の早いヒト甲状腺未分化癌及び悪性リンパ腫では、 $^{201}\text{TlCl}$  の集積は軽度であった。これはマウス腫瘍の場合は悪性即ち発育速度よりも、癌と肉腫との生物学的特性の差がその集積性により強い影響を与えた可能性があり、あるいは Ito ら<sup>4)</sup> の述べる如く  $^{201}\text{TlCl}$  は腺組織に強い集積性を示すので、腺構造を失っている未分化癌あるいは肉腫では集積率が低いとも考えられる。

$^{201}\text{TlCl}$  の T/N 比をみると腺癌はより高い症例が多く、濾胞腺腫との間には有意差が認められた。

$^{201}\text{TlCl}$  の癌の陽性率は 85.4 % で、腺腫は 60.9 %、腺腫様甲状腺腫は 42.6 % であった。表 1 を簡明図示化し Fig. 12 に示す。のう胞性変化を伴うものは (=) もしくは (+) のものがほとんどであり、組織像の如何にかかわらず、退行性変化、特にのう胞化も scan 上欠損として描画される 1 つの因子である。

充実性の腺腫で  $^{201}\text{TlCl}$  が (+) に描画され

たもの 8 例には、Hürthle cell adenoma 3 例, trabecular, microfollicular adenoma 各 1 例の計 5 例があり、これらは充実性で増殖傾向が強く、組織学的に悪性の可能性も否定できないものであった。即ち、臨床的にみれば、腺腫でも集積像を示したものは、充実性で尚発育の可能性のあるものか、悪性を疑わせる症例が多く手術の適応となるものが大部分を占めるということができる。これに反し欠損像を示すものは、組織像の上からみても、手術をただちにこなわず経過を観察してもよい症例であると考えられる。

$^{201}\text{TlCl}$  scan の場合  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  もしくは  $\text{Na}^{131}\text{I}$  による scan をも同時に行なって複合診断を下すことを原則とした。これは  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  または  $\text{Na}^{131}\text{I}$  で欠損像として描画された部位に  $^{201}\text{TlCl}$  で周囲正常組織像と同程度の集積がみられた場合、これを (+) の陽性像として診断するという理由からでもあるが、また  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  や  $\text{Na}^{131}\text{I}$  の scan 上の欠損像の性状から悪性、良性の鑑別により多くの情報を得ようとする目的からである。

Fig. 13 は  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  または  $\text{Na}^{131}\text{I}$  の scan 所見について、その性状を従来の西川<sup>28)</sup>、原ら<sup>29)</sup> の分類をより単純化したものを用いて組織像と比較検討したものである。

癌に多いとされる片側全葉欠損、侵蝕性欠損像を呈したものは、癌 12 例に対し良性 7 例であり、良性病変に多いとされる境界明瞭な欠損像を呈したものは、良性 37 例に対し癌 10 例であった。たしかに欠損像の種類により、悪性に多くみられるもの、良性に多くみられるものがあり、ある程度の組織学的判定に役立てる事ができる。ゆえに併用した

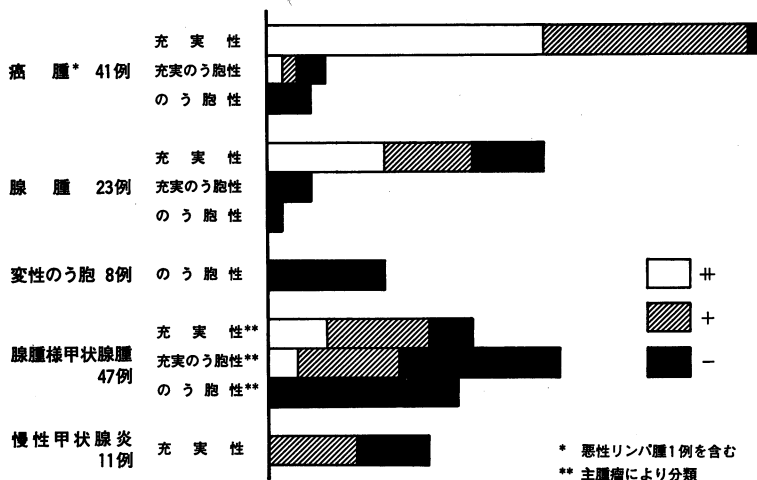


Fig. 12. Comparison of  $^{201}\text{TlCl}$  scintigraphic images with the gross findings of the specimens.

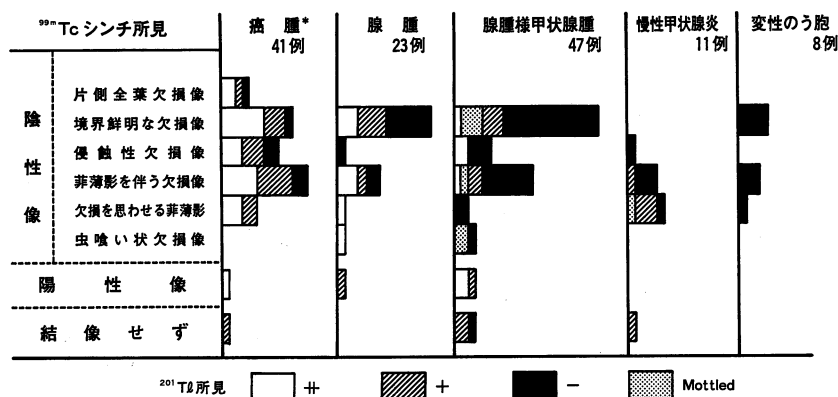


Fig. 13.  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  and  $^{201}\text{TlCl}$  scintigraphic images.

$^{99m}\text{TcO}_4^-$  の欠損像を検討すれば、さらに診断率が向上する余地があると思われる。

$^{201}\text{TlCl}$  scan の大きな利点として所属リンパ腺転移に集積がみられた事<sup>30)</sup>である。これは従来の核種では殆ど望まれなかったことで、臨床極めて有用であるといえる。

## 結 語

1.  $^{201}\text{TlCl}$  の Wistar 系ラットにおける臓器集積は、腎、甲状腺、肺、心、十二指腸、横紋筋、肝、血液の順であった。

2.  $^{201}\text{TlCl}$  は mercazole, TSH 投与 Wistar 系ラットでは甲状腺集積性が高く、組織学的には甲状腺濾胞上皮細胞はより円柱状をしめした。T<sub>3</sub> 投与群では逆であった。

3. Wistar 系ラットの諸臓器、特に甲状腺では  $^{42}\text{KCl}$  と  $^{201}\text{TlCl}$  の集積性は正の一次相関を示した。この関係は、甲状腺機能を変化せしめても移植癌でも同様であった。

4. 发育速度の早いマウス皮下移植腫瘍 Adenocarcinoma 755 は、发育の遅い C5760

よりも  $^{201}\text{TlCl}$  の集積性が高い。

5. ヒト甲状腺癌の  $^{201}\text{TlCl}$  陽性率は 85%，腺腫 60.9%，腺腫様甲状腺腫 42.6%，のう腫 0%である。癌の  $^{201}\text{TlCl}$  集積性は T/N 比で最も高かったが、腺腫でも高いものがある。また、のう胞の各疾患への混在は  $^{201}\text{TlCl}$  の集積率を低下させる。

6. 転移リンパ腺に集積がみられた事は、極めて有用であった。

7. ヒト甲状腺の T/N 比は、癌と濾胞腺腫では前者が高値を示し、有意差 ( $p < 0.05$ ) を認めた。

稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜った内分泌外科教授、妹尾亘明先生に深甚の意を表し、同時に直接御指導、御教示頂いた核医学教授、伊藤安彦先生、内分泌外科助教授、原田種一先生に心より感謝し、同時に核医学教室の先生方の御協力に感謝します。

ラット及びマウス腫瘍は武田薬品工業研究所の御厚意により提供していただいた。

なお、本論文の一部は第52回内分泌学会秋季大会にて発表した。

## 文 献

- 1) Cox, p. H., Belfer, A. J. and Pompe, W. B.: Thallium 201 chloride uptake in tumors, a possible complication in heart scintigraphy. Br. J. Radiol. 49: 767—768, 1976
- 2) 川名正直, 有水 昇: 腫瘍スキャン剤としての  $^{201}\text{Tl}$ -chloride の使用経験. 現代の診療 19: 775—779, 1977
- 3) 竹内 昭, 古賀佑彦, 岩田重信, 江崎俊夫, 鳥飼勝隆, 丸田守人, 鰐部春松, 笠原文夫, 佐野東谷:  $^{201}\text{Tl}$ -

chloride を用いた甲状腺シンチグラムについて. Radioisotopes 27 : 150—152, 1978

- 4) Ito, Y., Muranaka, A., Harada, T., Matsudo, A. and Yokobayashi, T.: Experimental study on tumor affinity of  $^{201}\text{Tlchloride}$ . Eur. J. nucl. Med. 3 : 81—86, 1978
- 5) Osler, Z. H., Strauss, H. W., Harrison, K., Burns, H. D. and Pitt, B.: Thallium 201 distribution in the thyroid: Relationship to thyroid trapping function. Radiology 126 : 733—734, 1978
- 6) 梶原 彊, 川路尚徳, 米田友彦, 木村孝信: 制癌実験法に関する研究 (3). 8種のマウス結節腫瘍, 2種のラット結節腫瘍の累代維持成績. 武田研年報 20 : 115—163, 1961
- 7) Cassen, B., Curtis, L., Reed, C. and Libby, R., : Instrumentation for  $^{131}\text{I}$  use in medical studies. Nucleonics 9 : 46, 1951
- 8) Keyes J. W. Jr., Thrall, J. H. and Carey, J. E.: Technical considerations in *in vivo* thyroid studies Semin. nucl. Med. 8 : 43—57, 1978
- 9) 三村 孝, 森 秀樹, 浜田 昇, 百溪尚子, 西川義彦, 伊藤国彦, 東 与光, 石井勝己: シンチスキャンニングによる悪性甲状腺腫の鑑別診断. 臨外科 34 : 1599—1603, 1979
- 10) Dos Remedios, L. V., Weber, P. M. and Jasko, I. A., Thyroid scintigraphy in 1000 patients: Rational use of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  and  $^{131}\text{I}$  compound. J. nucl. Med. 12 : 673—677, 1971
- 11) 村中 明, 伊藤安彦, 松村茂一, 堀野正治, 松土昭彦, 原田種一:  $^{123}\text{I}$  による甲状腺機能の外部測定—主として基礎的検討について—川崎医学会誌 2 : 158—165, 1976
- 12) Higashi, T., Hisada, T. and Nakayama, Y.: Diagnosis of malignant tumors with Ga 67 citrate, second report. Radioisotopes 19 : 311—317, 1970
- 13) Roos, J. and Schoot, J. B.: The uptake of Gallium 67 in euthyroid Patients with multinodular goiter. Acta. med. Scand. 194 : 225—228, 1973
- 14) Uchiyama, G., Kakehi, H. and Morita, S.: Thyroid scanning with  $^{131}\text{Cs}$  for determining malignancy of thyroid tumor. J. nucl. Med. 10 : 378, 1969
- 15) Murray, I. P. C., Stewart, R. D. H. and Indyk, J. S.: Thyroid scanning with  $^{131}\text{Cs}$ . Br. med. J. 4 : 653—656, 1970
- 16) Thomas, C. G., Pepper, F. D. and Owen, J.: Differentiation of malignant from benign lesions of the thyroid gland using complementary scanning with  $^{75}\text{Selenomethionine}$  and radioiodide. Ann. Surg. 170 : 396—408, 1969
- 17) Miyakawa, M., Kawamura, N., Makiuchi, M., Furihata, R., Fujii, T. and Takizawa, M.: Diagnostic significance of  $^{197}\text{HgCl}_2$ -scintigraphy in thyroid carcinoma. Radioisotopes 26 : 320—323, 1977
- 18) Maeda, T., Kohno, A. and Kojima, M.: Development of RI-labeled oncotropic compounds (Report VI)—Affinity for tumor of  $^{57}\text{Co}$ -bleomycin—. Radioisotopes 21 : 498—501, 1972
- 19) 森 徹, 浜田 哲, 浜本 研, 池窪勝治, 竹田 洋祐, 鳥塚莞爾: 甲状腺腫の手術適示— $^{99\text{m}}\text{Tc}$  標識 Bleomycin による甲状腺癌の診断—. 耳鼻臨 66 : 982—985, 1973
- 20) Koutras, D. A., Pandos, P. G., Sfontouris, J., Spentza, A. K., Psarras, A. and Malamo, B.: Thyroid scanning with Gallium—67 and Cesium—131. J. nucl. Med. 17 : 268—271, 1975
- 21) 伊藤国彦, 三村 孝, 伴 良雄, 浜田 昇, 西川義彦, 東 与光: 甲状腺未分化癌および悪性リンパ腫における  $^{67}\text{Ga}$  スキャンの意義. 臨放線 23 : 463—470, 1978
- 22) 多田 明, 窪田昭男, 杉原政美, 道岸隆敏, 立野育郎: 結節性甲状腺腫における  $^{67}\text{Ga}$ -citrate スキャンの評価. Radioisotopes 26 : 109—111, 1977
- 23) Bradley-Moore, P. R., Lebowitz, E., Greene, M. W., Atkins, H. L. and Ansari, A. N.: Thallium—201 for medical use II: Biologic behavior. J. nucl. Med. 16 : 156—160, 1974
- 24) 鈴木雅紹, 森川正浩, 富田一穂, 吉田 章, 周防正行, 松島裕明, 加藤 真, 上田信夫, 山田英夫, 葉杖

- 正昭：塩化タリウム— $^{201}\text{Tl}$ —その体内挙動に関する基礎的ならびに臨床的検討。核医学 15: 27—39, 1978
- 25) 利波紀久, 久田欣一, 道岸隆敏, 分校久志, 杉原政美, 油野民雄：新しい腫瘍親和性物質  $^{201}\text{Tl}$  chloride による腫瘍シンチグラフィー。医学のあゆみ 100: 625—627, 1977
- 26) 熊野町子, 檜林和之, 前田知穂： $^{201}\text{Tl}$ -chloride による腫瘍シンチグラフィーの臨床的検討。Radioisotopes 26: 51—55, 1977
- 27) Halmi, N. S.: Anatomy. In The Thyroid, ed. by Werner, S. C. and Ingbar, S. H., 4th ed. New York, Harper and Row, 1978, p. 10
- 28) 西川義彦：甲状腺腫瘍の診断におけるシンチグラムの読影について。日放線医学会誌 20: 107—127, 1960
- 29) 原 正雄, 佐藤一朗, 栢森 寛：甲状腺腫瘍のシンチグラム所見—甲状腺癌の鑑別の可能性について。総臨 25: 1708—1712, 1976
- 30) Fukuchi, M., Tachibana, K., Kuwata, K., Nishikawa, A., Hyodo, K., Okamoto, E. and Nagai, K.: Thallium-201 imaging in thyroid carcinoma—Appearance of a lymphnode metastasis. J. nucl. Med. 19: 195—196, 1978