

## 《原 著》

Thallium-201 Single photon emission CT による  
脳腫瘍の検討

荒木 有三\* 今尾 幸則\* 平田 俊文\* 安藤 隆\*  
坂井 昇\* 山田 弘\*

**要旨**  $^{201}\text{Tl}$ -chloride ( $^{201}\text{Tl}$ ) を使用した SPECT を脳腫瘍 28 例に施行した。 $^{201}\text{Tl}$  の集積度は、病巣と正常脳の相対カウント数との差を正常脳の相対カウント数で除したものを thallium index (TLI) として評価した。神経膠腫については、組織学的に悪性例、その再発例で大部分が TLI は高値を示した。一方、髄膜腫、脳梗塞亜急性期、放射線脳壊死などでも  $^{201}\text{Tl}$  集積が認められ、神経膠腫以外では  $^{201}\text{Tl}$  は組織学的悪性度の指標とはならなかった。X 線 CT の造影剤増強効果が強い症例では、TLI も高値を示した。また、対象例の病理組織学的検索において光学顕微鏡による一視野当たりの血管断面数と TLI は有意な正の相関を示した。以上より  $^{201}\text{Tl}$  の集積は血液脳関門の障害および血管数を反映するものと考えられた。

## I. はじめに

心筋スキャン用に開発された  $^{201}\text{Tl}$ -chloride ( $^{201}\text{TlCl}$ , 以下  $^{201}\text{Tl}$ ) は、1976 年利波らが甲状腺癌、肺癌に集積することを報告<sup>1)</sup>して以来、臨床的に、これらの疾患の診断薬として使用されている。また、脳腫瘍に対しても  $^{201}\text{Tl}$  は高率に集積するとの報告がみられる<sup>2-5)</sup>。その集積機序としては腫瘍の viability, 腫瘍血流量, 血液脳関門の障害などの関与が考えられているが、どの要素が大きく影響しているかは明確ではない。著者らはこの点を明らかにするために、 $^{201}\text{Tl}$  を使用した Single photon emission CT (SPECT) を脳腫瘍例に施行し、病巣への集積程度と CT の造影剤増強効果、光学顕微鏡で認められている一視野当たりの血管断面数、および、組織型などを比較し、その集積が如何なる意味を持つかについて検討したので報告する。

## II. 対象および方法

対象は星細胞腫 2 例 (1 例は放射線内照射後に脳梗塞を併発した), 退形成星細胞腫 4 例, 多形膠芽腫 8 例, 乏突起膠腫 1 例, 髄芽腫 1 例の神経膠腫 16 例 (治療前 8 例, 治療後腫瘍残存または再発例 8 例), 髄膜腫 (髄膜上皮型) 2 例, 転移性脳腫瘍 (肺癌 2 例, 中耳扁平上皮癌 1 例) 3 例, 放射線脳壊死 (下垂体腺腫, 鼻腔乳頭上皮腫各 1 例) 2 例, そのほか下垂体腺腫, 血管芽腫, 軟骨性脊索腫, 小脳肉腫, 再発腫瘍摘出術と放射線照射による変性小脳組織 (髄芽腫加療後) の 5 例の計 28 例である。

$^{201}\text{Tl}$  を、74~148 MBq (2~4 mCi) 静脈内投与した後、6~34 (18±8, mean±SD 以下同様) 分後より early image, 122~306 (217±54) 分後より delayed image を撮像した。撮像時間は 5~10 分, 主に 7 分とした。本研究で使用された装置は局所脳血流量測定のために開発された Tomomatic 564 (Denmark Medimatic 社製) に高分解能コリメータ装着したものである。スライス厚は 15 mm, 中心部半値幅 (FWHM) は 11 mm である。

$^{201}\text{Tl}$  の集積度は病巣と任意の非病巣部位の各相対カウント数との差を非病巣部位の相対カウン

\* 岐阜大学医学部脳神経外科

受付: 元年 4 月 7 日

最終稿受付: 元年 6 月 7 日

別刷請求先: 岐阜市司町 40 (☎ 500)

岐阜大学医学部脳神経外科

荒 木 有 三

ト数で除したもの、すなわち、 $TLI = (T - B) / B$  (T: 病巣の相対カウント数, B: 任意の非病巣部位の相対カウント数) を thallium index (TLI) として評価した。

CT 造影剤増強効果については、増強効果が強度または広範囲の症例を (2+), 軽度な症例を (1+), 見られないものを (-) とし, TLI と比較した。

また、血管断面数の計測方法は、手術摘出標本 17 例 (星細胞腫 1 例, 退形成星細胞腫 3 例, 多形膠芽腫 4 例, 髄膜腫 2 例, 転移性脳腫瘍 2 例, 血管芽腫, 小脳肉腫, 下垂体腺腫, 軟骨性脊索腫, 放射線照射による変性小脳組織の各 1 例) の HE 染色をしたものを 400 倍の光学顕微鏡で検鏡し、血管の多い 3 視野の平均血管断面数でもって表した。この際、計測は同一験者が行った。計測した血管径は主に赤血球径の 1~20 倍であった。

### III. 結 果

early image の組織型別の TLI を Fig. 1 に示し

た。図の左は眼窩部の TLI であり、 $2.14 \pm 0.37$  と症例にかかわらず一定値を示す傾向にあり, TLI による評価法は再現性のある方法と考えられた。

$^{201}\text{Tl}$  の集積については, TLI が 0.7 以上の症例は 28 例中 24 例, 86% (再増大 1 例, および, 脳梗塞亜急性期 1 例を含めた 30 病巣中 26 病巣, 87%) であった。

神経膠腫に関しては, 星細胞腫の 1 例, および, 退形成星細胞腫の 2 例では TLI が 0 であり集積はなく, 残る退形成星細胞腫の 1 例は TLI が 0.85 であった。全体としては病理組織学的に悪性度が高いもの、また、良性でもその再増大例で TLI は高値を示した。

転移性脳腫瘍でも多形膠芽腫と同等の TLI を示した。しかし、その他の脳腫瘍についても悪性、良性にかかわらず軽度から高度の  $^{201}\text{Tl}$  の集積が認められ、特に良性腫瘍である髄膜腫の 2 例では TLI がそれぞれ 5.91 と 4.36 であり多形膠芽腫の約 2 倍の値を示した。また、放射線脳壊死や脳梗塞亜急性期、腫瘍摘出術や放射線照射後の変性小

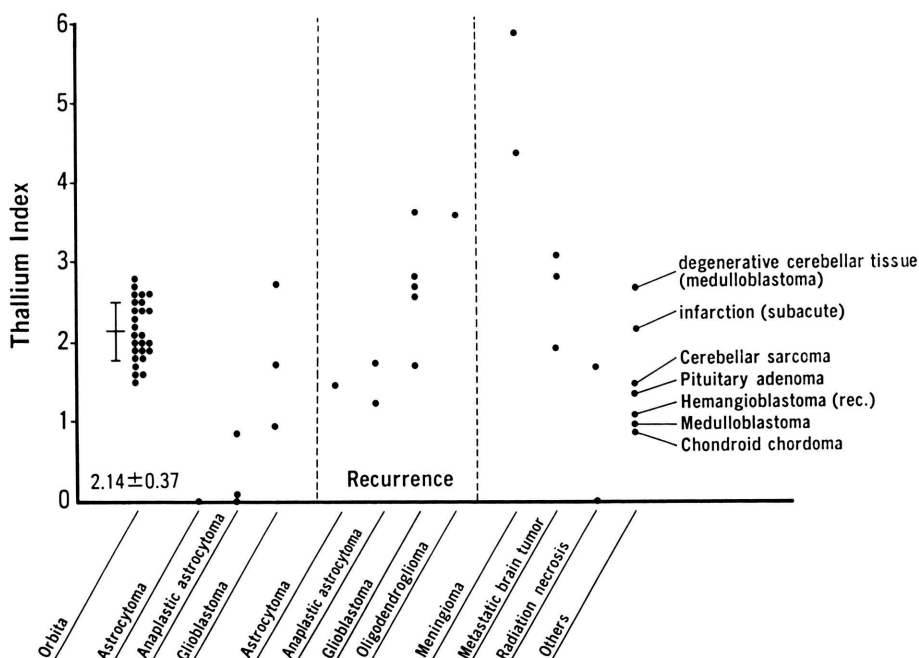


Fig. 1 TLI values of thallium-201 SPECT early image according to the histological diagnosis.

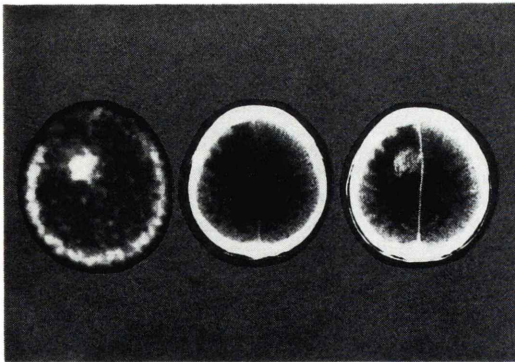


Fig. 2 A 44-year-old male with glioblastoma in the left frontal lobe. left:  $^{201}\text{Tl}$ -SPECT (TLI is 2.73), middle and right: plain and contrast enhancement CT.

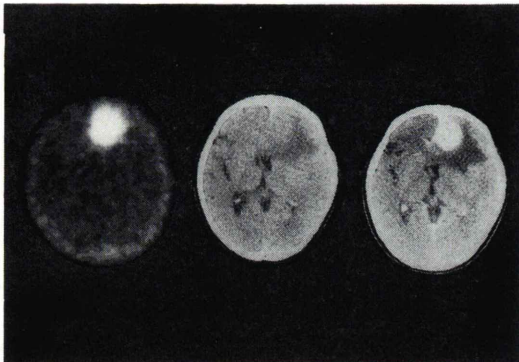


Fig. 3 A 76-year-old female with meningioma in the right frontal lobe. left:  $^{201}\text{Tl}$ -SPECT (TLI is 5.91), middle and right: plain and contrast enhancement CT.

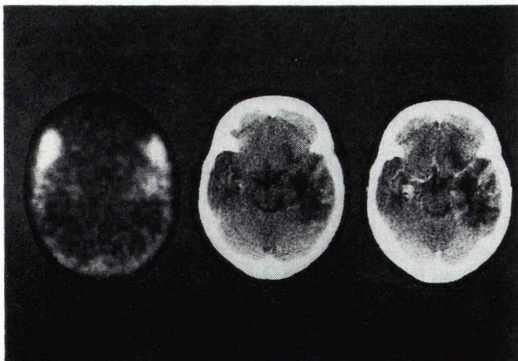


Fig. 4 A 29-year-old female with radiation necrosis in the bilateral temporal lobes after external irradiation for pituitary adenoma. left:  $^{201}\text{Tl}$ -SPECT (TLI is 1.68), middle and right: plain and contrast enhancement CT.

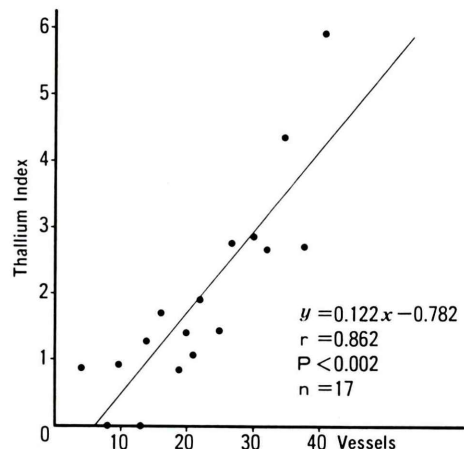


Fig. 5 Relationship between TLI values and the number of vessels observed microscopically in the specimen.

脳組織などの腫瘍以外の組織にも  $^{201}\text{Tl}$  の集積が認められた。

以下に代表例を示す。

#### 44 歳男性, 左前頭葉多形膠芽腫 (Fig. 2)

CT で比較的強い造影剤増強効果を認め、 $^{201}\text{Tl}$ -SPECT では、TLI が 2.73 であり集積は良好であった。

#### 76 歳女性, 右前頭葉髄膜腫 (Fig. 3)

CT で均一で強い造影剤増強効果を認めた。TLI は 5.91 と非常に高い値を示した。

#### 29 歳女性, 放射線照射後脳壊死 (Fig. 4)

Cushing 病で 6 年前に脳下垂体部を中心に 60 Gy の  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$  線, 対向二門の外部放射線照射療法を受けた。CT で両側側頭葉に低吸収域を認め、一部に造影剤増強効果が認められた。同部にほぼ一致して  $^{201}\text{Tl}$  の集積が認められ、TLI は 1.68 であった。

CT の造影剤増強効果と TLI 値との関係は、増強効果が (2+) で  $2.87 \pm 1.18$ , (1+) で  $1.34 \pm 0.52$ , (−) で 0 であり、増強効果が強い症例ほど TLI は高値を示す傾向であった。

血管断面数と TLI との関連性を Fig. 5 に示した。血管断面数が多いほど TLI は高値を示し、血管断面数と TLI とは相関係数が  $r=0.862$



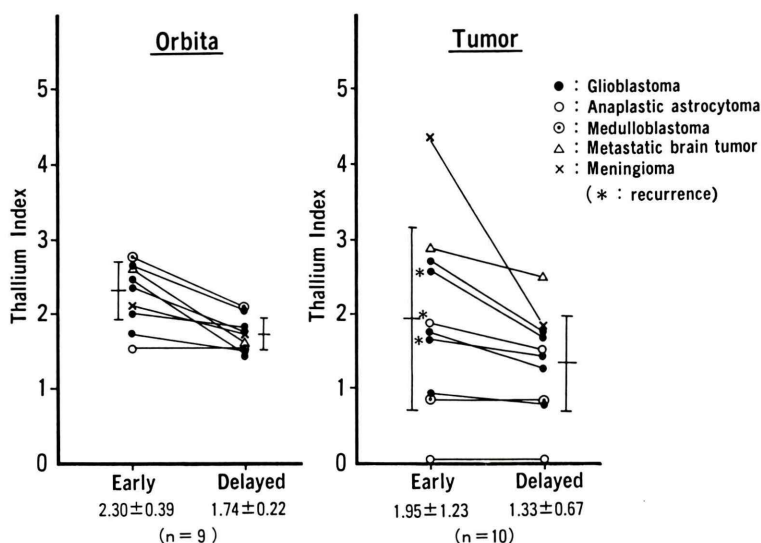


Fig. 6 Comparison of TLI values between early images and delayed images.

( $p < 0.002$ ) と正の強い相関を示した。

early image と delayed image の TLI の比較は多形膠芽腫 5 例, 退形成星細胞腫 2 例, 髄芽腫 1 例, 転移性脳腫瘍 (肺腺癌) 1 例, 髄膜腫 1 例の計 10 例に施行した (Fig. 6). 眼窩部分は delayed image で TLI の平均値は  $2.30 \pm 0.39$  より  $1.74 \pm 0.22$  に 24% 減少し, 腫瘍部も  $1.95 \pm 1.23$  より  $1.33 \pm 0.67$  に 34% の減少を示した. 多形膠芽腫の 5 例の TLI の平均値が  $1.93 \pm 0.73$  より  $1.32 \pm 0.35$  に 32% 減少したのに対し, TLI が高値を示した髄膜腫の 1 例では 4.36 から 1.77 に 59% の減少を示した。

#### IV. 考 案

タリウムがカリウムの類縁元素として 1970 年 Kawana ら<sup>6)</sup> により最初に心筋の画像表示に使用されて以来,  $^{201}\text{Tl}$  は臨床的に心筋シンチ用同位元素として用いられている. また, 甲状腺癌, 肺癌をはじめとする悪性腫瘍にも高率に集積し<sup>1,7)</sup>, 腫瘍親和性放射性薬剤としての利用価値も高い. 正常組織分布では腎臓, 心臓, 消化管, 脾臓, 肺, 脾臓, 肝臓, 甲状腺, 筋肉などに高率に集積するが, 臓器によっては経時的にその集積は増減す

る<sup>7,8)</sup>. 正常脳組織への取り込みは乏しく, これは血液脳関門のためと考えられている<sup>3)</sup>.

脳病変への集積については, Ancrri ら<sup>2)</sup> が 103 例に静注後 5 分と 30 分の  $^{201}\text{Tl}$  シンチを施行し, 88 例, 85.4% に集積が見られ, 組織別に関しても神経膠腫 45 例中 41 例 (以下 41/45), 髄膜腫 12/12, 転移性脳腫瘍 20/23, 脳梗塞 7/13, 脳内血腫 2/4, 下垂体腺腫 6/6 であり, われわれの検討とほぼ同様の結果を示している. しかし, 星細胞腫などの比較的良性の神経膠腫への  $^{201}\text{Tl}$  の集積の有無,  $^{201}\text{Tl}$  の集積と CT の造影剤増強効果や vascularity との関係, あるいは delayed image などについては言及されておらず, いかなる特徴を有する病変に高集積するかについてははっきりしない.

一方, Kaplan ら<sup>4)</sup> は悪性神経膠腫への集積に関して病理標本とシンチグラム所見とを比較検討し,  $^{201}\text{Tl}$  の集積が神経膠腫の viable tissue に一致して分布していたと報告しており, また, Mounts ら<sup>5)</sup> は 8 例の悪性度の高い再発星細胞腫に  $^{201}\text{Tl}$  の腫瘍心臓集積比 (T/C) の経時的観察を行い, T/C 値は臨床的経過とよく相関し, そのうち 1 例では造影 CT で腫瘍の再発を捉える以前に, T/C 値の増加が認められたと報告している.

われわれの結果でも、神経膠腫に関しては病理組織学的悪性度の高い場合やその再発例で  $^{201}\text{Tl}$  は強く集積する傾向であったが、退形成星細胞腫の2例では全く集積が認められず、このことは、 $^{201}\text{Tl}$  は組織学的悪性度の推測はある程度可能なものの、十分でないことを示している。また、髄膜腫、脳梗塞亜急性期、放射線脳壊死などに  $^{201}\text{Tl}$  が集積したことにより、神経膠腫以外の組織では  $^{201}\text{Tl}$  の集積と組織学的悪性度とは無関係と考えられた。しかし、髄膜腫に関しては多形膠芽腫の2倍近い  $^{201}\text{Tl}$  の集積であり、同様の結果は Ancrion<sup>2)</sup> の報告でも見られており、髄膜腫の診断における意義は高いと思われた。髄膜腫が比較的均一な高集積域として表示されるのに対して多形膠芽腫は壊死部などを伴うため不均一に示される傾向にあった。

放射線脳壊死と神経膠腫、特にその再発との鑑別は臨床的に重要な問題である。症例数が少なく断定できないが、多形膠芽腫の TLI 値は放射線脳壊死の TLI 値と比較してほぼ同様かやや高値であり、再発例ではさらに多くの症例が高値を示していることより、多形膠芽腫の再発例との鑑別は可能と考えられた。放射線脳壊死例の delayed image は施行していないが、壊死組織の  $^{201}\text{Tl}$  保持能は乏しいことが推測されることより、両者の鑑別には delayed image が有用と思われる。

$^{201}\text{Tl}$  の集積度の評価には病巣と正常脳の intensity の差を正常脳の intensity で除した値で評価する方法<sup>2)</sup> と腫瘍と心筋のカウント数比で評価する方法<sup>5)</sup> とが報告されている。頭部専用 SPECT のため、われわれは前者とほぼ同様な方法 (TLI) で行ったが、SPECT を使用したため側頭筋や頸筋、眼窩部などに集積した  $^{201}\text{Tl}$  の影響は軽減され、その精度は増したものと思われる。

$^{201}\text{Tl}$  の集積機序について、Ito ら<sup>9)</sup> は実験腫瘍で  $^{201}\text{Tl}$  と  $^{42}\text{K}$  の集積が有意に相関したと報告しており、 $^{201}\text{Tl}$  は  $\text{K}^+$  と類似した生体内挙動を示し、 $^{201}\text{Tl}$  の腫瘍内集積は  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATPase 系の  $\text{K}^+$  が  $^{201}\text{Tl}$  に置換することによると推測されている<sup>10)</sup>。しかし、同一の組織学的悪性度においてもその集

積度はかなり変動が認められ、 $^{201}\text{Tl}$  の腫瘍への取り込みが  $\text{K}^+$  と  $^{201}\text{Tl}$  の置換のみで決定されるとは考えにくい。一般に薬剤が組織に集積するためには、その取り込み機構と組織に到達するための血流量および血液中濃度が必要である。 $^{201}\text{Tl}$  の血液半減時間は1分以下といわれており<sup>11)</sup>、この点から推測して、 $^{201}\text{Tl}$  が高集積するためには、早期に組織に  $^{201}\text{Tl}$  を運搬するための十分な血流量、すなわち vascularity の存在が必要なることは類推できる。

今回のわれわれの検討結果で、光学顕微鏡 400 倍の一視野当たりの血管断面数と TLI が強い相関を示したことは、豊富な vascularity が集積に必要であったことを裏づけるものであり、また、CT の造影剤増強効果と  $^{201}\text{Tl}$  の集積程度とがよく一致したことは、血液脳関門の障害も必要なことを意味すると考えられた。

脳梗塞亜急性期や放射線脳壊死などの非腫瘍組織には反応性の新生血管<sup>12,13)</sup> が見られ、これらには血液脳関門が存在しないために、 $^{201}\text{Tl}$  が集積したと考えられた。正常組織でも  $^{201}\text{Tl}$  が高集積を示すのは心臓をはじめとして、血管の豊富な組織であり、もちろん、これらには血液脳関門のような機構は存在しない。また、神経膠腫では、良性例では腫瘍血管は少なく、悪性例で血液脳関門の障害された血管は増加する。したがって、early image における神経膠腫への  $^{201}\text{Tl}$  の集積は、腫瘍の viability の程度に応じて集積した可能性も残されるものの、単に腫瘍血管の多寡と血液脳関門の障害度を示す結果であるとも考えられた。

delayed image においては病理組織学的に悪性では  $^{201}\text{Tl}$  の集積は増加し、良性例では減少したという報告<sup>14)</sup> が見られるが、自験例では、TLI の増加は認められず、悪性腫瘍細胞に  $^{201}\text{Tl}$  が積極的に取り込まれるという考え<sup>5)</sup> を支持するものではなかった。TLI が増加しなかった原因として、 $^{201}\text{Tl}$  の血液中の半減期が短いこと、および、正常脳にも  $^{201}\text{Tl}$  の集積の増加があるためと考えられた。しかし、多形膠芽腫などの悪性脳腫瘍の TLI が delayed image で 32% の減少に留まった

のに対して、良性腫瘍の髄膜腫が59%の減少を示しており、 $^{201}\text{Tl}$ の保持に腫瘍の悪性度が関与している可能性が示唆された。

## V. 結 論

$^{201}\text{Tl}$ の集積は血液脳関門の破綻と組織の血管数の程度に依存していた。神経膠腫に関しては悪性例、再発例で高集積を示す傾向がみられたが、他の脳腫瘍では悪性例で高集積を示すという傾向はなかった。しかし、髄膜腫では著明な高集積を認め、この診断に有用と思われた。また、脳梗塞亜急性例、放射線脳壊死など非腫瘍性病巣にも集積が認められたが、集積度に一定の傾向はなかった。

本稿の要旨は第24回東海総合画像研究会・昭和63年8月20日(名古屋)、および、第11回脳神経CT研究会・平成元年1月21日(鹿児島)にて発表した。

## 文 献

- 1) 利波紀久, 道岸隆敏, 久田欣一, 他:  $^{201}\text{Tl}$ -chlorideによる臨床腫瘍スキャンニング. *Radioisotopes* **25** (12): 829-831, 1976
- 2) Ancrì D, Basset JY, Lonchampt MF, et al: Diagnosis of cerebral lesions by thallium 201. *Radiology* **128**: 417-422, 1978
- 3) Ancrì D, Basset JY: Diagnosis of cerebral metastases by thallium 201. *Br J Radiol* **53**: 443-453, 1980
- 4) Kaplan WD, Takvorian T, Morris JH, et al: Thallium-201 brain tumor imaging: A comparative study with pathologic correlation. *J Nucl Med* **28**: 47-52, 1987
- 5) Mountz JM, Stafford-Schuck K, McKeever PE, et al: Thallium-201 tumor/cardiac ratio estimation of residual astrocytoma. *J Neurosurg* **68**: 705-709, 1988
- 6) Kawana M, Krisek H, Porter J, et al: Use of  $^{199}\text{Tl}$  as a potassium analog in scanning. *J Nucl Med* **11**: 333, 1970
- 7) 矢野 潔, 森田誠一郎, 古川保音, 他:  $^{201}\text{Tl}$  chlorideによる悪性腫瘍の診断. *核医学* **15** (7): 989-997, 1978
- 8) Atkins HL, Budinger TF, Lebowitz E, et al: Thallium-201 for medical use. part 3: Human distribution and physical imaging properties. *J Nucl Med* **18**: 133-140, 1977
- 9) Ito Y, Muranaka A, Harada T, et al: Experimental study on tumor affinity of  $^{201}\text{Tl}$ -chloride. *Eur J Nucl Med* **3**: 81-86, 1978
- 10) 久田欣一: 最新核医学, 金原出版, 東京, 1980, p. 359
- 11) Bradley-Moore PR, Lebowitz E, Green MW, et al: Thallium-201 for medical use. II: Biologic behavior. *J Nucl Med* **16**: 156-160, 1975
- 12) Husain MM, Garcia JH: Cerebral "Radiation Necrosis": Vascular and glial features. *Acta Neuropath (Berl)* **36**: 381-385, 1976
- 13) 内海庄三郎, 京井喜久男: 脳血管障害——脳の出血と虚血——. 世界保健通信社, 東京, 1986, pp. 124-127
- 14) 瓢子敏夫, 鎌田 一, 荒 清次, 他: 脳腫瘍症例に対する  $^{201}\text{Tl}$  と  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA の SPECT による検討. *Neurol Med Chir [Suppl]* (Tokyo): 324, 1987



## Summary

### Thallium-201 Imaging of Brain Tumors Using Single Photon Emission CT

YUZO ARAKI, YUKINORI IMAO, TOSHIFUMI HIRATA, TAKASHI ANDOH,  
NOBORU SAKAI and HIROMU YAMADA

*Department of Neurosurgery, Gifu University School of Medicine*

Single photon emission CT using thallium-201 chloride, injected intravenously, was performed on 28 cases of cerebral lesions, among which were 16 gliomas, 2 meningiomas, 5 other brain tumors, 3 metastatic brain tumors and 2 cerebral radiation necroses.

The degree of thallium-201 accumulation was evaluated by a new method called the thallium index (TLI); that is, TLI was expressed as  $(T - C)/C$  (T and C indicate relative counts in a pixel of a lesion and in non-affected normal brain tissue, respectively).

Thallium-201 accumulation occurred in 86% (24) of the evaluated cases. In general, there was a tendency in high-grade or recurrent gliomas, as well as in metastatic brain tumors for the TLI values to be high. Moreover, high TLI values were noticed in cases of meningioma, radiation necrosis of cerebellum and in cases involving subacute

stages of cerebral infarction. It is particularly noteworthy that the meningioma TLI values were about two times higher than those of the glioblastomas.

The CT contrast-enhancement of lesions was clearly correlated with the TLI values, and the relationship between the TLI values and the number of vessels observed microscopically in the specimen was statistically significant.

From the above results, it was concluded that thallium-201 accumulation in lesions might be strongly influenced by the development of vascularity in lesions, and/or the interference with the blood brain barrier due to the tumor itself. However, this malignancy diagnostic method is probably limited to the diagnosis of glioma.

**Key words:**  $^{201}\text{Tl}$ -chloride, SPECT, Brain tumor, Radiation necrosis.