

《原 著》

**$^{201}\text{TI}\text{Cl}$ retention をパラメータとした
functional image による肺癌診断
——放射線治療後の肺癌を中心にして——**

吉村 尚子* 福本 光孝* 赤木 直樹** 吉田 祥二*

要旨 ^{201}TI SPECT による肺癌の診断において retention index (以下 R.I. とする) は利波らによって確立された方法であるが、われわれは ^{201}TI retention の新しいパラメータを考案し、その functional image (以下 F.I. とする) を作成し、照射後の肺癌再発の診断において、画像上 viable lesion を陽性像として描出させる試みを行った。まず原発孤立性肺腫瘍に対しての本法による正診率は 17 症例 (18 病変) において sensitivity 84.6%, specificity 80.0%, accuracy 83.3% であった。腫瘍径が 2.0 cm 以上あり、利波らによる R.I. が 12.7 以上あれば F.I. で陽性像として描出可能であった。照射後による二次性変化にマスクされた 22 例 (23 病変) の症例については、sensitivity 80.0%, specificity 92.3%, accuracy 87.0% の結果が得られ、再燃、再発の診断に本法の有用性がみられた。

(核医学 33: 383-390, 1996)

I. はじめに

肺野腫瘍性陰影の鑑別診断における $^{201}\text{TI}\text{Cl}$ の早期像、後期像から得られる retention index (R.I.) 算出の重要性は利波ら¹⁾の報告以来、現在ではほぼ確立された方法として、これまでにその有用性が数多く報告されている²⁻⁴⁾。 $^{201}\text{TI}\text{Cl}$ の肺腫瘍集積機序としては、腫瘍への血流や腫瘍の Na-K-ATPase 活性に依存していると言われているが⁵⁾、詳細な機序はなお解明されていない。 $^{201}\text{TI}\text{Cl}$ は早期像では良性腫瘍や炎症、無気肺への集積がみられることがあるが⁶⁾、悪性腫瘍では早期像で集積がみられ、後期像では wash-out され難いこと⁷⁾が判ってきている。

* 高知医科大学放射線科
** 同 放射線部

受付: 7年 11月 9日

最終稿受付: 8年 2月 16日

別刷請求先: 高知県南国市岡豊町小蓮 (〒783)
高知医科大学放射線科

吉 村 尚 子

この腫瘍部の関心領域 (ROI) 設定から R.I. を算出する方法では、放射線治療後に生じる放射線肺炎、肺線維症内に出現する再燃、再発肺癌において ROI 設定が困難なため算出困難となる。

そこで著者らはこの各画素毎の ^{201}TI retention の新たなパラメータによる functional image (F.I.) を作成し、これによって修飾陰影と肺癌の ^{201}TI retention の差異を画像表示することを試み、本法の有用性を検討した。

II. 対象ならびに方法

1. 対 象

1) 対象症例は 1992 年 7 月から 1995 年 6 月にかけて、CT や胸部 X 線で指摘された未治療肺腫瘍に対して ^{201}TI SPECT を施行した 17 症例 18 病変である。内訳は原発性肺癌 12 例 (腺癌 4 例、扁平上皮癌 5 例、肺胞上皮癌 1 例、小細胞肺癌 2 例) と良性腫瘍 5 例 (肉芽腫 1 例、結核 1 例、器質化肺炎 2 例、真菌症 1 例) である。いずれも CT 下バイオプシーで組織が確認されている。これら

の症例については腫瘍部の大きさと位置があらかじめ判っており、ROIの設定が可能なので従来の利波らの方法に準じてR.I.を算出し、そのデータと今回の²⁰¹Tl retentionの新たなパラメータを用い

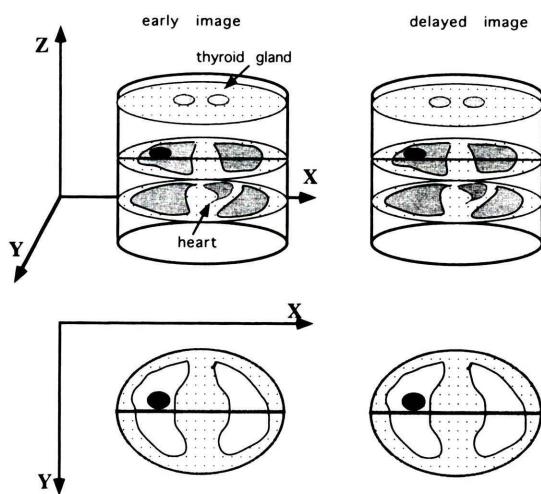


Fig. 1 When we take projection image and make reconstruction image, we set up thyroid gland and heart for adjusting vertical position between early and delayed image. And then we set the horizontal lines of both images to adjust the centers of both images with using Unix computer.

たF.I.による描出能と比較検討し、まず本検査法の診断能の妥当性を評価した。

2) 次に原発性肺癌に対して放射線治療が施行された22症例23病変(腺癌10例、扁平上皮癌10例、小細胞癌2例)に対し、²⁰¹Tl SPECTを施行し、同様にF.I.を作成した。

胸部CTでは経過観察中に生じた放射線肺炎、線維症の陰影のため肺癌の再燃、再発の有無の判定が困難であった。診断は生検あるいは喀痰細胞診、CTの経過観察等から判定した。CT所見では新たに出現したconsolidationがみられた場合や、また経過観察中にみられたconsolidationの増大がみられた場合を再発ありと判定した。

2. 方 法

²⁰¹TlCl 222 MBq 静注し、15分後(早期像)と3時間後(後期像)に三検出器を装着したガンマカメラ(東芝 GCA-9300 A/HG)を用いてSPECT像を撮像した。高分解能、低エネルギー、パラレルコリメータを用い、4度ごと30秒、120度の投影像を得、前処置フィルターとしてButterworth filterを用い、再構成フィルターにはChangを使用した。早期相、後期相での撮像時には甲状腺、心筋

Table 1 Summary of 17 cases of untreated lung tumor

Pt. No.	Age/Sex	Histology	Tumor size	E	D	F.I.	R.I.	Result
1	75 F	SCC	1.8 cm	+	+	-	-0.366	F.N.
2	50 F	adeno ca.	1.8 cm	+	+	-	-3.8	F.N.
3	64 M	adeno ca.	3.3 cm	+	+	+	13.94	T.P.
4	77 M	SCC	4.5 cm	+	+	+	12.7	T.P.
5	62 M	alveolar cell ca.	2.0 cm	+	+	+	22.42	T.P.
6	61 M	SCC	3.5 cm	+	+	+	33.6	T.P.
7	61 F	adeno ca.	2.0 cm	+	+	+	25.1	T.P.
			4.0 cm	+	+	+	26.1	T.P.
8	72 M	SCC	2.0 cm	+	+	+	50.9	T.P.
9	76 M	adeno ca.	4.5 cm	+	+	+	66.92	T.P.
10	66 M	SCC	3.5 cm	+	+	+	72.18	T.P.
11	81 M	SCLC	4.2 cm	+	+	+	82.7	T.P.
12	72 M	SCLC	5.0 cm	+	+	+	108.83	T.P.
13	60 F	granuloma	2.5 cm	+	+	-	4.35	T.N.
14	49 M	organized pneumonia	3.0 cm	-	-	-	N.M.	T.N.
15	57 M	organized pneumonia	4.0 cm	+	-	-	-1.9	T.N.
16	64 F	Tbc	0.9 cm	-	-	-	N.M.	T.N.
17	56 F	actinomycosis	2.0 cm	+	+	+	15.74	F.P.

N.M. not measurable

Table 2 Summary of 22 cases (23 lesions) of irradiated lung cancer

Pt. No.	Age/Sex	Dose (Gy)	Histology	E	D	F.I.	Interval RT to SPECT	Recurrence	Result
1	67 F	47 Gy	SCC	+	+	+	3 m. after RT	+	T.P.
2	74 M	60 Gy	adeno	+	+	+	During RT	+	T.P.
3	65 M	30 Gy	SCC	+	+	+	4 y. after RT	+	T.P.
	65 M	30 Gy	SCC	+	+	-	4 y. after RT	-	F.N.
4	66 M	70 Gy	SCC	+	-	-	4 y. after RT	-	T.N.
5	78 M	60 Gy	SCC	-	-	-	3 y. after RT	-	T.N.
6	74 F	60 Gy	adeno	+	+	+	2 y. after RT	+	T.P.
7	72 M	60 Gy	adeno	+	+	+	8 y. after RT	-	F.P.
8	70 M	60 Gy	adeno	-	-	-	3 y. after RT	-	T.N.
9	73 M	40 Gy	SCLC	+	+	-	2 y. after RT	-	T.N.
10	77 M	100 Gy	SCC	+	+	+	2 y. after RT	+	T.P.
11	67 M	70 Gy	SCC	+	-	-	3 y. after RT	-	T.N.
12	77 F	100 Gy	adeno	+	+	-	2 d. after RT	-	T.N.
13	64 F	60 Gy	adeno	-	-	-	3 y. after RT	-	T.N.
14	75 M	70 Gy	SCC	-	-	-	20 d. after RT	-	T.N.
15	68 M	80 Gy	adeno	+	-	-	5 m. after RT	-	T.N.
16	79 F	70 Gy	adeno	+	+	-	1 m. after RT	-	T.N.
17	77 M	70 Gy	adeno	+	+	-	1 y. after RT	-	T.N.
18	78 M	60 Gy	adeno	+	+	-	1 m. after RT	-	T.N.
19	66 M	22 Gy*	SCC	+	+	+	6 m. after RT	+	T.P.
20	65 M	20 Gy*	SCC	+	+	+	8 m. after RT	+	T.P.
21	78 F	60 Gy	SCLC	+	+	+	6 y. after RT	+	T.P.
22	76 M	60 Gy	SCC	+	+	-	2 y. after RT	+	F.N.

* chemotherapy

を目安にしてできるだけ同一の位置に合わせた。得られた投影像から横断像を作成するが、その際にも甲状腺、心筋を目安にし上下方向を一致させた。さらに早期、後期の両横断像を橢円形とみなし、Fig. 1のごとく中心を通る長軸である左右線を描き、コンピュータ上で中心を合わせ左右のずれを調整した。この処理により、画像どうしの演算を可能にした。

ここで ²⁰¹Tl SPECT で異常集積がみられた場合、異常集積がみられたスライスのみを加算し、そのスライス枚数で除し、一スライスあたりの平均集積像を作成した。その対側健常部位に 10×10 のピクセルの関心領域を設定し、平均カウント数を求めた。その際、関心領域は比較的均一な健常部位に設定した。全体の画像をそのカウントで割って、両集積比図を作成した。一ピクセルあたりの early uptake ratio (以下 ER とする) による機能図を early uptake ratio image (以下 ERI とする) とし、同様にして後期像においても対側健常

部位の一ピクセルあたりの delayed uptake ratio (以下 DR とする) による機能図を delayed uptake ratio image (以下 DRI とする) とした。 DRI から ERI を引き算し、100 倍した % 表示像を (F.I.) とした。

$$F.I. = (DRI - ERI) \times 100 (\%)$$

従来の利波らによる R.I. は (DR - ER) を ER で除しているが、機能画像作成過程においては画質の著明な劣化をもたらすため、uptake ratio の引き算のみをもって ²⁰¹Tl retention とした。 F.I. において、視覚的に健常と思われる部位より明らかに retention のみられるものを陽性とした。

III. 結 果

1) 未治療の肺腫瘍 17 例 (18 病変) に対して ²⁰¹Tl SPECT が施行されたが、Table 1 に示すように、早期像で ²⁰¹Tl の集積がみられたものは 15 例であった。集積がみられなかった 2 例は良性腫瘍であった。本法による F.I. で陽性を示したものは 12 例であった。腫瘍径は 0.9 cm から 5.0 cm で

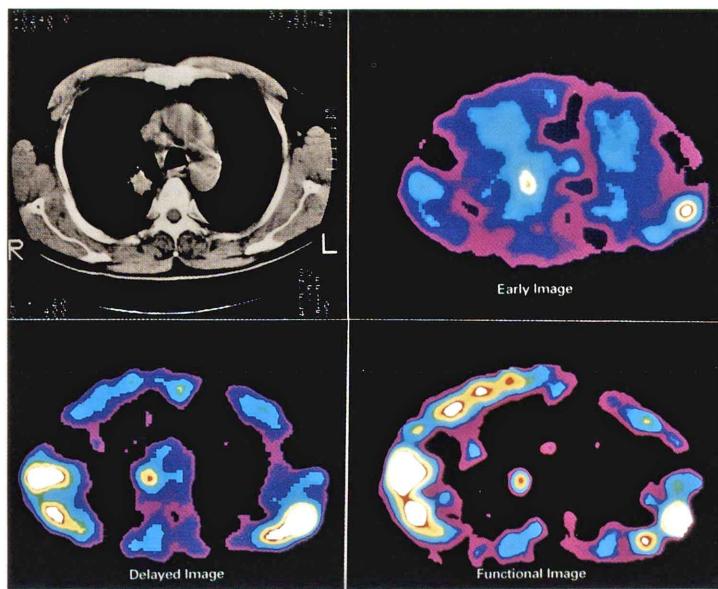


Fig. 2 A 64-year-old male of untreated solitary lung cancer (adeno ca.). (The case of no. 3 in the Table 1) There is a mass lesion of 3.3 cm in rt. lower lobe of the lung on the chest CT. It's retention index is 13.94. Retention of thallium was visualized in the functional image. (positive functional image)

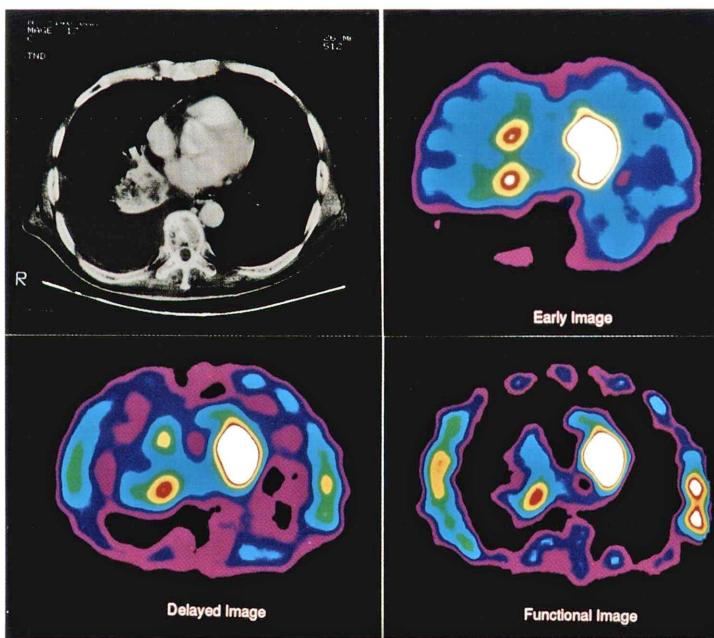


Fig. 3 A 77-year-old male (recurrent tumor (SCC)) after 100 Gy of radiation therapy. (The case of no. 10 in the Table 2) A total dose of 100 Gy of radiotherapy was performed two years ago. A mass lesion with fibrosis is shown in the right hilar region. It is difficult to point out recurrent tumor on this CT. However retention is visualized in the functional image. Recurrence was suggested and confirmed by biopsy.

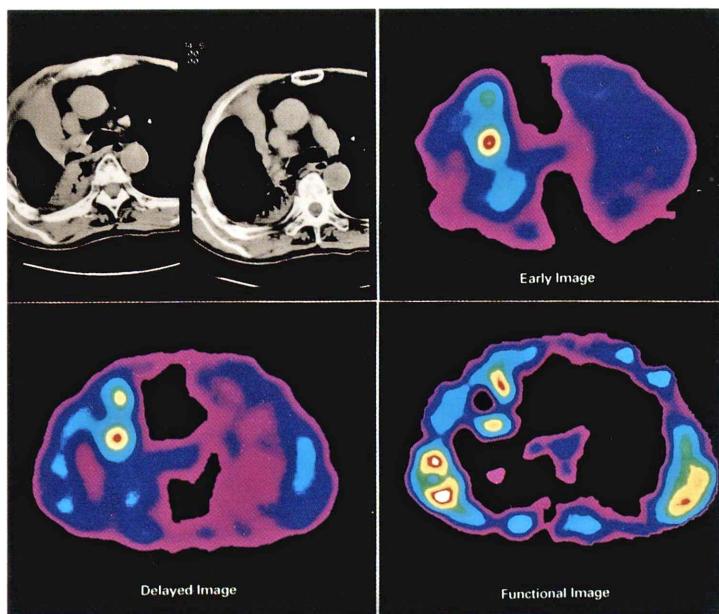


Fig. 4 A 74-year-old male (recurrent tumor (adeno ca.)) after 60 Gy of radiation therapy. (The case of no. 6 in the Table 2) A total dose of 60 Gy of radiotherapy was performed. Consolidation with fibrosis is shown in the right upper lobe on CT. Two retention areas are shown in the functional image. Recurrent tumors are confirmed by biopsy.

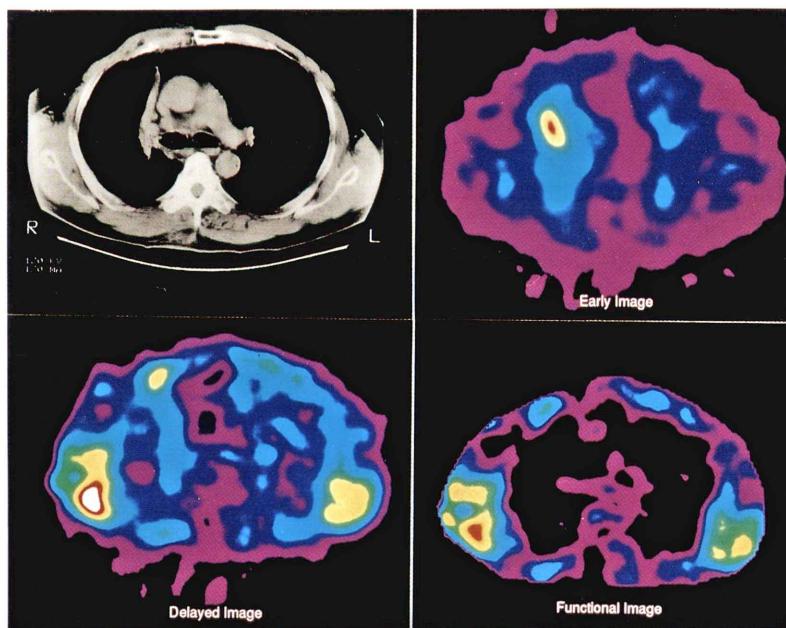


Fig. 5 A 66-year-old male (lung cancer (SCC)) after 70 Gy of radiotherapy. (The case of no. 4 in the Table 2) A total dose of 70 Gy of radiotherapy was performed 4 years ago. Fibrosis is shown in rt. hilum. It seems to be difficult to point out recurrent tumor on this CT. Retention is not shown in the functional image. No recurrence was demonstrated in the clinical course.

あったが、悪性病変で 2.0 cm 以上のものは全例 F.I. 陽性であった。腫瘍径の小さいものは利波らの R.I. も低値 ($-0.37 \sim -3.8$) であり早期、後期とも ^{201}Tl 集積がみられたものの、F.I. で陽性像は示さなかった。

また利波らの R.I. でみると、12.7 以上の症例では著者らの F.I. はすべて陽性であった。F.I. のみの診断能は true positive 11 例、true negative 4 例、false positive 1 例、false negative 2 例で sensitivity 84.6%，specificity 80.0%，accuracy 83.3% であった。

2) 次に放射線治療を受けた肺癌 22 症例 23 症変についての結果は Table 2 に示すように、本法による F.I. のみで検討した修飾陰影内の肺癌の診断能は true positive 8 例、true negative 12 例、false positive 1 例、false negative 2 例で、sensitivity 80%，specificity 92.3%，accuracy 87.0% であった。

3) 以下に代表的な症例を呈示する。

[症例 1] 64 歳男性、未治療肺腫瘍(肺腺癌)
胸部 CT にて右下葉に径 3.3 cm の孤立性の結節影がみられる。 ^{201}Tl SPECT 像では早期像、後期像ともに病変に一致した集積がみられる。利波らによる R.I. は 13.94 であった。本法による F.I. では陽性像として描出された (Fig. 2)。

[症例 2] 77 歳男性、再発腫瘍(扁平上皮癌)
2 年前に 100 Gy の放射線治療を受けているため、胸部 CT では右肺門に線維化を伴った consolidation がみられるが、腫瘍部位を正確には指摘できない。本法による F.I. では陽性像がみられ、再発腫瘍が疑われた。CT 下バイオプシーで再発が確認された (Fig. 3)。

[症例 3] 74 歳男性、再発腫瘍(肺腺癌)

2 年前 60 Gy の放射線治療を受けている。胸部 CT では右上葉に consolidation がみられ、本法による F.I. では陽性像がみられた。バイオプシーによって再発が確認された (Fig. 4)。

[症例 4] 66 歳男性(肺扁平上皮癌)

4 年前に 70 Gy の放射線治療を受けている。胸部 CT では右肺門に線維化がみられるが、再発かどうかは不明である。本法による F.I. では陽性像はみられない。4 年間 CT で著変みられず、腫瘍

マーカー、臨床経過から再発はないものと思われた (Fig. 5)。

IV. 考 察

^{201}Tl は K^+ と似た性質があり、 ^{201}Tl の腫瘍への集積は腫瘍への血流⁸⁾ や腫瘍内の Na^+, K^+ -ATPase 活性に依存していると考えられている⁵⁾。 Tl は悪性腫瘍に特異的に集積するものではないが、悪性腫瘍に親和性があり、後期相まで停滞する傾向にある⁷⁾。一方、 ^{201}Tl は肺化膿症⁹⁾、肺真菌症¹⁰⁾、活動性のサルコイドーシス、結核、さらに無気肺⁶⁾ などの良性肺病巣にも集積する。しかし、良性肺病巣に集積した ^{201}Tl は経時に wash-out される傾向にある¹¹⁾。それゆえ R.I. は良悪性の鑑別に有用である。しかも良悪性の境界の R.I. の値をどこにおくかについては、なお一定の見解は示されていない。

放射線治療後における肺癌の再燃や再発の検出には、これまで CT や MRI などの診断手段が用いられており、それぞれの診断精度がこれまでに報告されている¹²⁾。 $^{201}\text{TlCl}$ SPECT による再発再燃の報告もされているが¹³⁾、 $^{201}\text{TlCl}$ に関する肺腫瘍の良悪の鑑別で腫瘍部に ROI を設定して、R.I. を用いた利波らの方法では上述のような症例に対して、ROI の設定が困難なため応用できない場合がある。このような場合、著者らが今回行ったような ROI の設定を必要とせず、各 matrix における ER, DR を算出し、ERI, DRI と画像化し、各画像の重ね合わせを実現すれば、容易に ^{201}Tl retention をパラメータとした F.I. が作成でき、診断可能となる。

本法の妥当性を ROI 設定可能な肺腫瘍 17 症例 (18 症変) について検討した結果、F.I. の判定で、健常部位の肺野と比較して、視覚的に明らかに retention がみられた症例を陽性とした場合、一例を除き、従来の利波らの方法を用いた腫瘍部の R.I. は 12 以上となる。良悪の R.I. との境界を 10 あたりに設置できるとの報告もみられる⁴⁾。本法による F.I. 陽性は積極的に悪性を示唆しうる所見と考えられる。この基準により、本検査法は修飾

陰影内のマスクされた viable な肺癌の描出に意義を見いだした。ここで問題となったのが、ERI と DRI の画像の重ね合わせの技術である。

方法の項でも述べたように、撮影時および投影像から横断像を再構成するとき、甲状腺、心筋を目安として早期像、後期像を作成した。さらにつくられた両画像の左右、上下をより正確に合わせるために両画像を楕円形とみなし、その長軸である左右の線を描き、コンピュータ処理にて長軸の中心を合わせた。この処理により良好な重ね合わせ像が実現できた。今回唯一の false positive 例は肺真菌症であった。早期像、後期像とも ²⁰¹Tl 集積がみられた。後期像で wash-out されていたが、利波らの R.I. は 15.7 で、本法による R.I. でも陽性像を示した。Lee らはほとんどの良性症例は後期像で wash-out されるが、なかには機序は不明だが後期像で wash-out されないものがあると報告している⁶⁾。

しかし、ほとんどの良性疾患は wash-out される傾向にあるため、本法は 2.0 cm 以上の viable な腫瘍があれば、²⁰¹Tl retention をパラメータとした F.I. で再発部位を描出できることが示唆された。

V. 結 語

放射線治療後の肺癌の再燃や再発、二次性変化に修飾された肺癌の検索に、viable な腫瘍部位を陽性描出させる ²⁰¹TlCl の retention をパラメータとした F.I. を作成した。

原発孤立性肺腫瘍に対して、この F.I. のみでの正診率は sensitivity 84.6%, specificity 80.8%, accuracy 83.3% であった。放射線治療後の再発肺癌については sensitivity 80%, specificity 92.3%, accuracy 87.0% であった。腫瘍径が 2.0 cm 以上であり、本法による F.I. で陽性像を示すと、同部の再発が高率に示唆された。本検査法は放射線治療後に生じる肺炎や肺線維症内の再発、再燃の検索に有用性が認められた。

文 献

1) Tonami N, Shuke N, Yokoyama K, Seki H, Takayama

- T, Kinuya S, et al: Thallium-201 single photon emission computed tomography in the evaluation of suspected lung cancer. *J Nucl Med* **30**: 997-1004, 1989
- 2) 山路 澄: ²⁰¹Tl SPECT による原発性肺癌の治療効果判定の有用性。 *核医学* **32**: 1333-1340, 1995
- 3) Nanba R, Narabayashi I, Matsui R, Sueyoshi K, Nakata Y, Tabuchi K: Evaluation of Tl-201 SPECT for monitoring the treatment of pulmonary and mediastinal tumors. *Ann Nucl Med* **9**: 65-74, 1995
- 4) 折橋典大, 箕田俊文, 内迫博路, 菅 一能, 松本 常雄, 中西 敬: 肺野小結節性病変に対する ²⁰¹Tl-SPECT の検討。 *臨放* **39**: 159-163, 1994
- 5) Schweil AM, Mckillop JH, Milroy R, Wilson R, Abdel-Dayam HM, Omar YT: Mechanism of ²⁰¹Tl uptake in tumors. *Eur J Nucl Med* **15**: 376-379, 1989
- 6) Lee JD, Lee BH, Kim SK, Chung KY, Shin DH, Park CY: Increased thallium-201 uptake in collapsed lung: A pit fall in scintigraphic evaluation of central bronchogenic carcinoma. *J Nucl Med* **35**: 1125-1128, 1994
- 7) Ochi H, Sawa H, Fukuda T, Inoue Y, Nakajima H, Masuda Y, et al: Thallium-201-chloride thyroid scintigraphy to evaluate benign and/or malignant nodules: Usefulness of the delayed scan. *Cancer* **50**: 236-240, 1982
- 8) Caluser C, Macapinlac H, Healey J, Ghavimi F, Meyers P, Meyers P, et al: The relationship between thallium uptake, blood flow and blood pool activity in bone and soft tissue tumors. *Clin Nucl Med* **17**: 565-572, 1992
- 9) Krishna L, Slizofski WJ, Katsetos CD, Nair S, Dadparvar S, Brown SJ, et al: Abnormal intracerebral Thallium localization in a Bacterial brain abscess. *J Nucl Med* **33**: 2017-2019, 1992
- 10) Cumali A, Dilaver D, Metin K, Hikmet B, Hasin AM: Technetium-99m-MIBI and thallium-201 uptake in pulmonary actinomycosis. *J Nucl Med* **32**: 1429-1431, 1991
- 11) Ando A, Ando I, Katayama M, Sanada S, Hiraki T, Mori H, et al: Biodistributions of ²⁰¹Tl in tumor bearing animals and inflammatory lesions induced animals. *Eur J Nucl Med* **12**: 567-572, 1987
- 12) Harvey S, Robert G, Joseph K, Bahman E, Suzanne G, Willian A: Differentiation of radiation fibrosis from recurrent pulmonary neoplasm by magnetic resonance imaging. *AJR* **143**: 729-730, 1984
- 13) Duman Y, Burak Z, Erdem M, Tufan M, Unlu M, Haydarogullari A, et al: The value and limitation of ²⁰¹Tl scintigraphy in the evaluation of lung lesions and post-therapy follow-up primary lung carcinoma. *Nucl Med Commun* **14**: 446-453, 1993

Summary

Diagnosis of Lung Cancer Using Functional Image of ^{201}TI SPECT with Parameter of ^{201}TI Retention —Evaluation of Its Applicability to Post Irradiated Lung Cancer—

Naoko YOSHIMURA, Mitsutaka FUKUMOTO, Naoki AKAGI and Shoji YOSHIDA

Department of Radiology, Kochi Medical School

Thallium-201 (^{201}TI) SPECT is a useful method for detecting lung cancer. Moreover, the ^{201}TI Retention Index (R.I.) reported by Tonami et al is now available for differentiating pulmonary lung cancer from benign lesions.

The diagnosis of recurrent tumors is, however, difficult to establish as they are often shaded by radiation pneumonitis or fibrosis. Therefore, we employed functional images (F.I.) obtained using as parameter a modified version of the R.I. First we indicated the statistical value of untreated solitary lung tumor as follows: sensitivity 84.6%, specificity 80.0%, and accuracy 83.3%.

In our assessment, the lesions with tumor size over 2.0 cm and R.I. by Tonami et al over 12.7 were detected as positive images.

Secondly in assessment of 22 cases (23 lesions) of post irradiated lung cancer, the results obtained were: sensitivity 80.0%, specificity 92.3%, and accuracy 87.0%.

^{201}TI SPECT functional images seem to be useful for the diagnosis of recurrent lung cancer by shaded radiation pneumonitis and fibrosis.

Key words: Lung cancer, ^{201}TI SPECT, ^{201}TI retention, Functional image, Radiation fibrosis.