

《原 著》

頭頸部腫瘍における ^{99m}Tc -MIBI SPECT の利用

戸村 則昭* 平野 弘子* 渡辺 磨* 加藤 弘毅*
 渡会 二郎* 佐々木一文** 田村 清彦**

要旨 頭頸部腫瘍の19例について、 ^{99m}Tc -MIBI SPECTを施行し、主腫瘍とリンパ節転移への ^{99m}Tc -MIBIの集積を視覚的に検討し、さらに主腫瘍についてはMIBI-indexを求め半定量的に検討した。治療前後に施行した7例では、治療効果との関係についても検討した。early scanでは95%の症例で主腫瘍への ^{99m}Tc -MIBIの集積が確認できたが、delayed scanでは57%の症例でのみ集積が認められ、delayed scanの有用性は得られなかった。リンパ節転移への集積は24%の部位のみに確認された。腫瘍径との比較では、腫瘍が大きいほどMIBI-indexは高かった。治療前後に行った例では、統計学的有意差は得られなかったものの、治療効果を反映してのMIBI-indexの低下傾向は得られたが、MRIで評価される腫瘍径に関わらずMIBI-indexの低下した例は得られなかった。

(核医学 34: 471-479, 1997)

I. はじめに

^{99m}Tc hexakis-2-methoxyisobutyl isonitrile (MIBI) は心筋血流イメージングのためのトレーサとして使用されている¹⁾が、種々の腫瘍にも集積することが知られ^{2,3)}、腫瘍イメージングとしての有用性も注目されてきている。そこで今回われわれは、single photon emission computed tomography (SPECT)を用い、 ^{99m}Tc -MIBI (以下MIBIと略す)の頭頸部腫瘍への集積と、放射線治療前後での集積の変化について検討し、若干の知見を得たので報告する。

II. 対象および方法

対象は1995年9月から1997年3月までに当施設にてMIBI-SPECTを施行した19例の種々の頭頸部腫瘍例で、年齢は31~73歳(平均57.5歳)、男性13例、女性6例で、症例のうちわけは、中咽頭癌7例、上咽頭癌1例、下咽頭癌2例、喉頭癌1例、舌癌3例、眼窩腺様嚢胞癌1例、頸部悪性リンパ腫1例、頭皮癌1例、鼻腔悪性黒色腫1例、顎下部癌1例である(Table 1)、病理組織学的には、主たる腫瘍については全例でSPECT前の生検により診断されていたが、リンパ節転移については、触診に加え、magnetic resonance imaging (MRI) 所見から転移と臨床的に判断したものであり、組織学的に証明されていなかった。全例で治療前にMIBI-SPECTを施行し、7例(case 5, 8, 11, 12, 13, 15, 18)では放射線治療直後にも施行した。さらに全例で、SPECT施行の前後3日以内にガドリニウム DTPA による造影を含むMRIを施行した。MIBI-SPECTは、920 MBqのMIBIを静注後30分から、2検出器回転型ガンマカメラGCA-90B E2(東芝)を用い、低エネルギー高分解能コリメータを装着し、6°ステップで1ステップ30秒の撮像時間で60方向から撮像し、

* 秋田大学医学部放射線科

** 同 附属病院中央放射線部

受付: 9年5月21日

最終稿受付: 9年6月30日

別刷請求先: 秋田市本道1-1-1 (☎010)

秋田大学医学部放射線科

戸村 則昭

Table 1 Patients' summary and ^{99m}Tc-MIBI uptake

Case No.	Age/Sex	Location of tumor	Pathology	TN classification	Tumor size (cm)	MIBI-index		Visual evaluation	
						early	delay	early	delay
1	69/F	Oropharynx	SCC	T3N1	2.5	1.2		+	
2	42/M	Cervical LN	ML		5.0	2.8		+	
3	66/M	Larynx	SCC	T2N2c	2.0	1.2		+	
4	68/F	Hypopharynx	SCC	T2N0	3.5	1.3		+	
5	53/M	Oropharynx	SCC	T3N2b	4.5	1.9	1.1	+	-
5*					1.5	1.3	1.1	+	-
6	73/M	Nasal cavity	Melanoma	T4N0	5.0	3.1	3.0	+	+
7	42/M	Orbit	ACC		5.0	4.5	2.9	+	+
8	67/M	Oropharynx	SCC	T4N2c	3.0	1.9	1.4	+	+
8*					0	1.1	1.2	-	-
9	31/M	Scalp	Basal cell ca.		3.0	1.5	1.1	+	-
10	64/F	Tongue	SCC	T3N1	2.5	1.5	1.1	+	-
11	53/M	Oropharynx	SCC	T4N3	4.5	1.9	1.4	+	+
11*					1.5	1.7	1.0	+	-
12	52/M	Oropharynx	SCC	T3N1	3.0	2.7	1.6	+	+
12*					2.0	1.6	1.3	+	-
13	55/F	Epipharynx	SCC	T4N3	2.5	2.9	1.8	+	-
13*					0.7	1.0	1.0	-	-
14	58/F	Oropharynx	SCC	T4N2c	4.0	2.4		+	
15	67/F	Tongue	SCC	T3N0	6.2	2.2	1.7	+	+
15*					4.4	2.4	1.8	+	+
16	61/M	Oropharynx	SCC	T2N1	2.3	1.0	0.8	-	-
17	48/M	Tongue	SCC	T3N1	3.3	1.4	1.1	+	+
18	60/M	Hypopharynx	SCC	T4N2b	3.3	1.2	1.1	+	-
18*					1.5	1.1	1.0	-	-
19	63/M	Submandible	SCC		5.0	1.5	1.2	+	+

*, after radiation therapy; F, female; M, male; LN, lymph node; SCC, squamous cell carcinoma; ML, malignant lymphoma; ACC, adenoid cystic carcinoma; ca., carcinoma; TN classification, classification of primary tumor and lymph node metastasis by Japan Society of Head and Neck Cancer; +, positive; -, negative

マトリックスは 128×128 で、8.1 mm 厚の軸位断層像を得た (early scan)。14 例では静注後 2 時間からの撮像も行った (delayed scan)。ほぼ同一のレベルのスライスの MRI を参考として、主たる腫瘍と early scan と delayed scan における MIBI の集積の有無を、リンパ節転移については early scan における MIBI の集積の有無を、共同著者のうちの 2 人以上で視覚的に判定した。さらに、直径 5 ピクセル以上の大きさで円形の関心領域を、主腫瘍とその対称部位に設定し、そのカウント比を求め MIBI-index とした。腫瘍がほぼ正中に存在する時は頂部の軟部組織に対する比とした。MRI は GE 社製 Signa Advantage 1.5 T を用い、スピンエコー法により T₁ 強調像、ファーストスピンエ

コー法による T₂ 強調像、ガドリニウム DTPA 造影後 T₁ 強調像を撮像し、全例で軸位断層像と必要に応じ冠状断層像を得た。そのうち、造影後 T₁ 強調軸位断層像から主腫瘍の最大径と、リンパ節転移の最大径とを測定した。得られた MIBI-index と主腫瘍の大きさとの関係を、全腫瘍について early scan と delayed scan とで検討し、同様に未治療例についてのみの検討も行った。さらに放射線治療前後で SPECT を行った 7 例では、その主腫瘍の大きさの変化と MIBI-index の変化との関係を検討した。さらに、造影後 T₁ 強調像における非増強部位は腫瘍内の壊死を反映する可能性が考えられるため、治療後における非増強部位の増加の有無と MIBI-index の変化との関係も検討し

Table 2 ^{99m}Tc-MIBI uptake of lymph node metastasis

Case No.	Lymph node metastasis					
	Right			Left		
	Size (cm)	Single or multiple	Visual evaluation of MIBI uptake	Size (cm)	Single or multiple	Visual evaluation of MIBI uptake
1	1.5	single	—			
3	1.0–1.5	multiple	+	1.5	multiple	+
5				1.0	multiple	—
8	0.8–1.2	multiple	—	0.8–2.2	multiple	+
8*	0.6–0.7	multiple	—	1.3	single	+
10	1.5	single	—			
11	1.2–6.2	multiple	+	0.5–1.0	multiple	—
11*	1.0–1.7	multiple	—	0.5–1.0	multiple	—
12				1.0	single	—
12*				0.7	single	—
13	1.0–1.5	multiple	—	6.2	single	+
13*	0.5–1.0	multiple	—	1.0	single	—
14	1.0–1.5	multiple	—	1.0–1.2	multiple	—
16	0.8	single	—			
17	1.2	single	—			
18				1.0–1.2	multiple	—
18*				0.8	single	—

*, after radiation therapy

た。これらの7例では、放射線照射は腫瘍線量として45～64.8 Gy (平均52.5 Gy)であった。

III. 結 果

主腫瘍の大きさと MIBI-index, その視覚評価の結果を Table 1 に示した。治療前では, 19 腫瘍中18 腫瘍 (95%) に early scan で腫瘍への MIBI の集積が認められ, delayed scan では14 腫瘍中8 腫瘍 (57%) に集積がみられた。リンパ節転移について, その大きさ, 単発か多発であるか, early scan の SPECT 上での視覚評価を Table 2 に示したが, 12 例 25 部位のリンパ節転移中6 部位 (24%) のみその集積を検出できた。MIBI の集積が認められたリンパ節転移は, 1.5 cm 以上のリンパ節を含むものであった。

Fig. 1 に主腫瘍の大きさと MIBI-index との関係性を全腫瘍と未治療の腫瘍とに分け, early scan と delayed scan について示したが, 未治療の腫瘍の delayed scan 以外では, 腫瘍径の増大に従い MIBI-index が高い関係がみられ, ある程度の相関

は認められた。放射線治療前後に SPECT を施行した7例について, その主腫瘍の大きさの変化と MIBI-index の変化との関係を Fig. 2 に示した。腫瘍の縮小とともに MIBI-index も低下傾向は認められたが, 腫瘍縮小率と MIBI-index の低下率との相関は得られなかった。また, 治療後の MRI で腫瘍が縮小したにもかかわらず, 治療後に MIBI-index が上昇したのは1例 (case 15) あったが, その後に根治手術が施行されたため, 治療効果判定として MRI と MIBI-SPECT を比較することはできなかった。治療後に腫瘍が縮小せずに MIBI-index が低下した症例は認められなかった。治療後の T₁ 強調像における非増強部位の増加が認められたのは1例のみ (case 12) であり, 他の6例 (case 5, 8, 11, 13, 15, 18) では非増強部位の増加は認められなかった。その治療後の T₁ 強調像における非増強部位の増加が認められた1例では, 特に他の症例に比べ MIBI-index の低下は顕著ではなかった。Fig. 3 に上咽頭癌の症例の放射線治療前の MRI と MIBI-SPECT と, 64.8 Gy の

Fig. 1

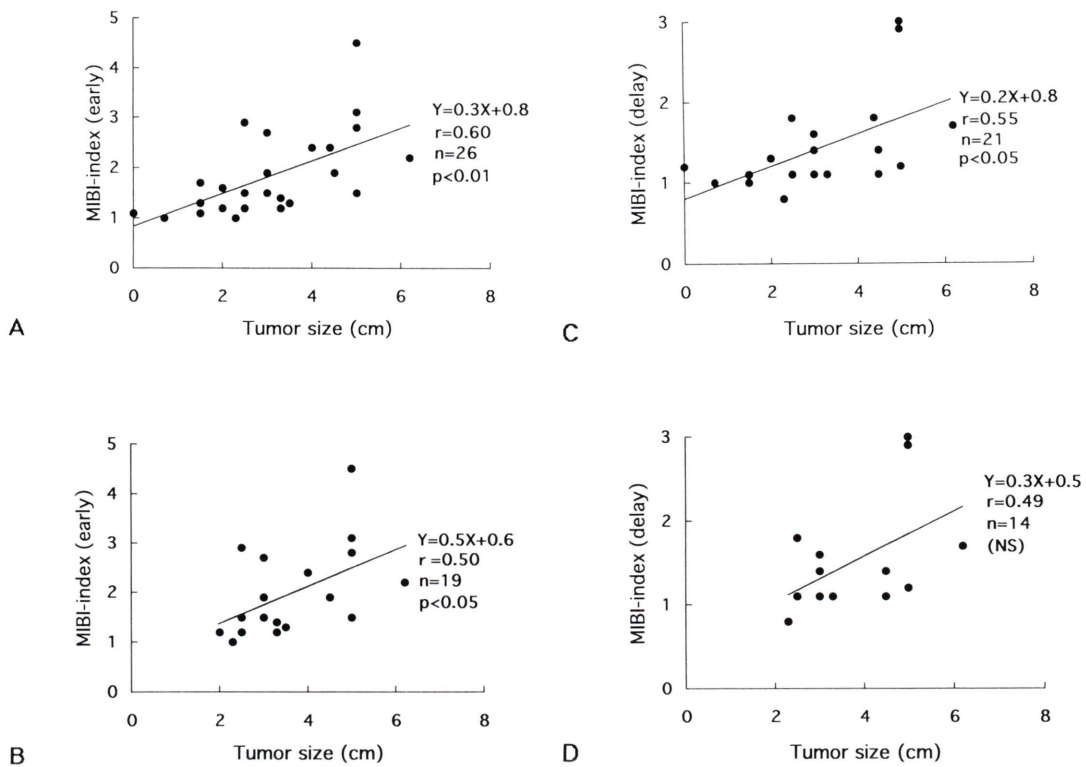
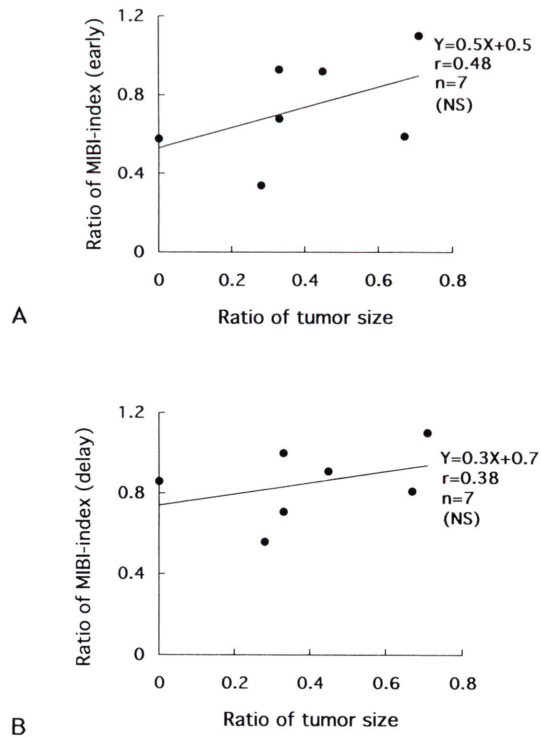


Fig. 2

Fig. 1 Relationship between MIBI-index and the size of the tumor. A, early scan of ^{99m}Tc-MIBI in all tumors; B, early scan of ^{99m}Tc-MIBI in tumors before radiotherapy; C, delayed scan of ^{99m}Tc-MIBI in all tumors; D, delayed scan of ^{99m}Tc-MIBI in tumors before therapy.

Fig. 2 Ratio of MIBI-index between after and before radiotherapy, and ratio of tumor size between after and before radiotherapy. There was not a significant correlation between ratio of MIBI-index and ratio of tumor size. A, ratio of MIBI-index on early scan and ratio of tumor size; B, ratio of MIBI-SPECT on delayed scan and ratio of tumor size.



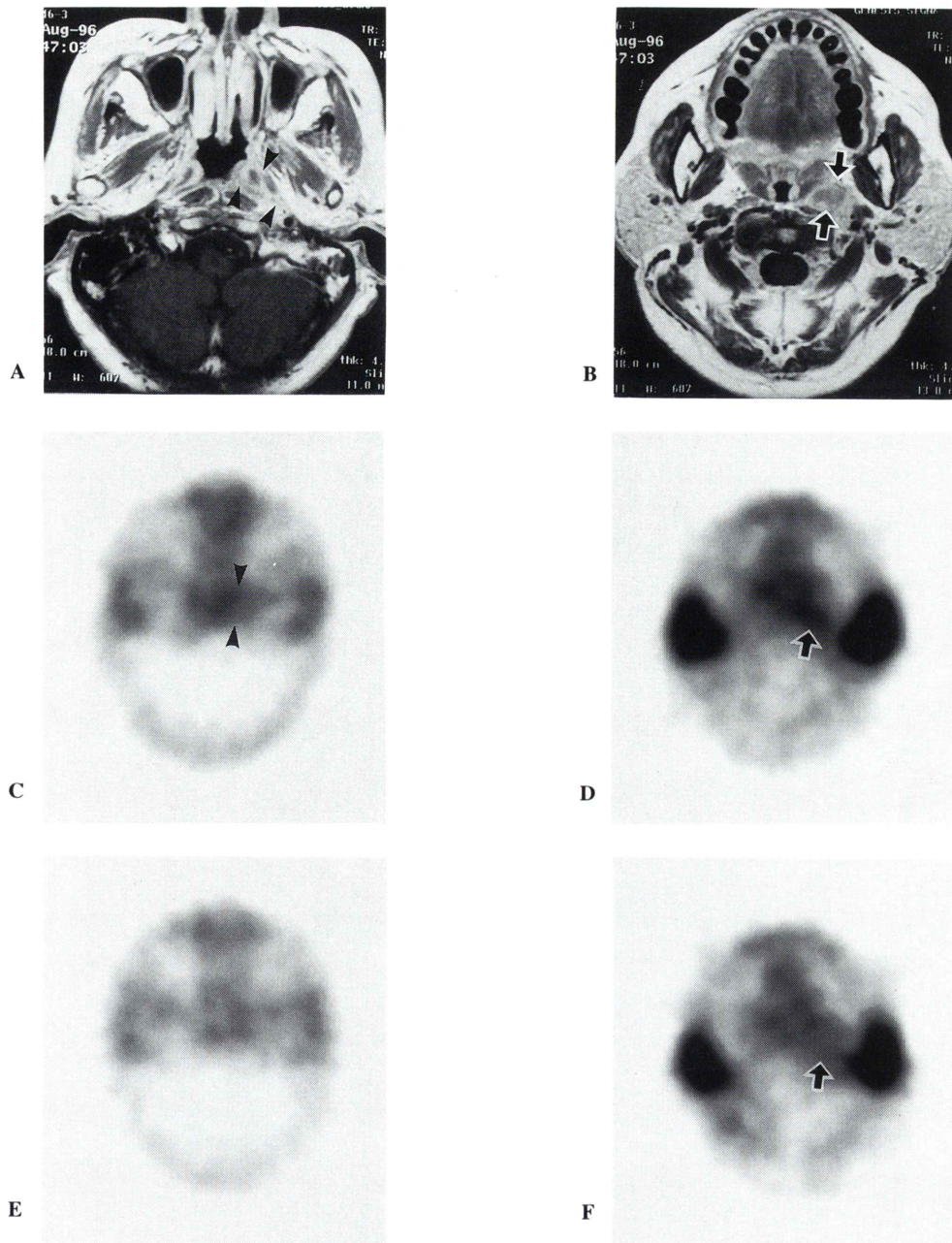
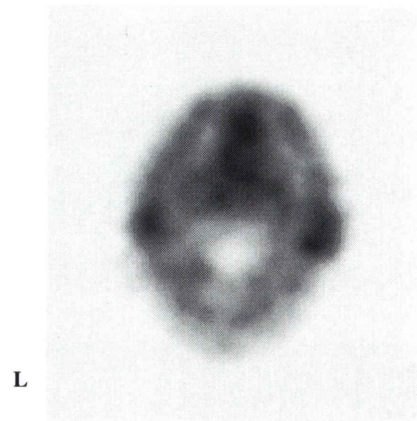
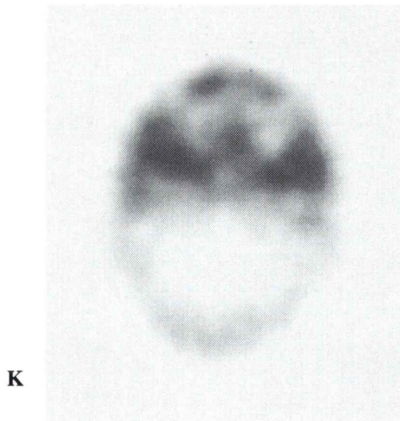
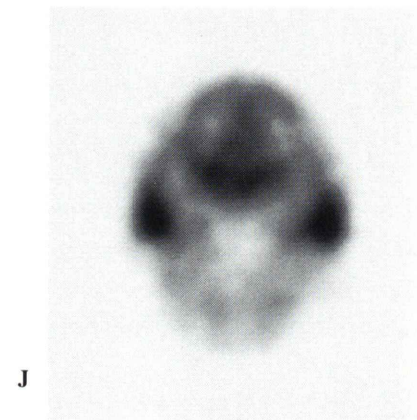
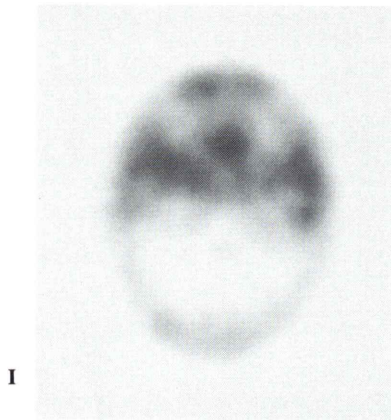
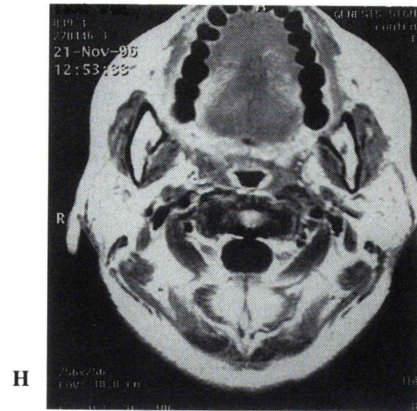
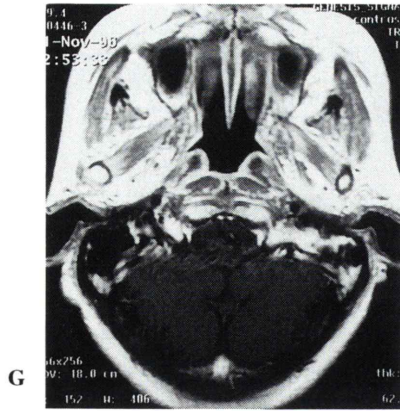


Fig. 3 Case 13. A 55-year-old female with epipharyngeal carcinoma. MR images before radiotherapy show tumor in the posterolateral wall of the epipharynx (A: arrowheads) and cervical lymph node metastasis on the left side (B: arrows). Increased uptake of ^{99m}Tc -MIBI is seen in the primary tumor (C: arrowheads) and lymph node metastasis (D: arrow) on the early images of ^{99m}Tc -MIBI SPECT. Delayed images does not show increased uptake of ^{99m}Tc -MIBI in the primary tumor (E), but depicts increased uptake in the lymph node metastasis (F: arrow). The patient received 64.8 Gy of irradiation. MR images after radiotherapy show decreased size of the tumor (G, H). Increased uptake of ^{99m}Tc -MIBI is not seen on the early and delayed images of ^{99m}Tc -MIBI SPECT after radiotherapy (I, J, K, L).



放射線照射後の MRI と MIBI-SPECT を示した。治療前には MIBI-SPECT の early scan で、主腫瘍とリンパ節転移部位に MIBI の集積が認められ、

delayed scan ではリンパ節転移部位のみに集積が認められた。治療後、腫瘍の縮小とともに MIBI-SPECT 上での集積も消失した。

IV. 考 察

MIBI は心筋血流製剤として開発された¹⁾が、その心筋への集積機序は、主として受動拡散として心筋細胞に取り込まれ、そのミトコンドリアに結合して長時間保持されると言われている⁴⁾。一方 MIBI はその腫瘍親和性についても知られており、これまでも乳癌³⁾、肺癌^{2,3)}、肝癌³⁾、脳腫瘍^{5,6)}などへの集積の報告がみられ、その臨床的有用性が検討されている。頭頸部腫瘍としては、甲状腺腫瘍⁷⁾、上咽頭癌⁸⁾などについての報告がみられる。この腫瘍親和性のメカニズムについては未だ一定した見解は得られていないが、MIBI が腫瘍細胞の cytosol に取り込まれるとする説²⁾や、細胞膜やミトコンドリア膜内外に存在する膜電位に依存して細胞内に取り込まれるとする説^{9,10)}などがあり、腫瘍の上昇した血流量や血管透過性亢進も関係するとしている^{5,7)}。今回のわれわれの検討では、腫瘍径と MIBI-index とはある程度の相関関係が認められ、腫瘍は大きいほど MIBI-index は高かったが、これは SPECT の分解能が大きく影響していると考えられる。ただし、今回の対象はすべて悪性腫瘍であり、腫瘍が大きいほど腫瘍血管は豊富と考えられ、腫瘍血流の関与も否定できない。Bagni ら⁵⁾も血管撮影で腫瘍血流が豊富な腫瘍ほど MIBI の集積が高かったとしている。

Aktolun ら³⁾は肺癌、乳癌など種々の悪性腫瘍の検出について MIBI と $^{201}\text{TlCl}$ とを比較しているが、MIBI では 76% に検出され $^{201}\text{TlCl}$ に比し腫瘍検出率は高かったとしている。O'Tuama⁶⁾も小児脳腫瘍について MIBI と $^{201}\text{TlCl}$ とを比較しているが、その検出能では MIBI の方が優れており、正常部との境界も MIBI の方がより明瞭であったとしている。今回われわれは $^{201}\text{TlCl}$ との比較は行っていないが、治療前の early scan では高率に主腫瘍への集積を確認できた。ただ、これまでの報告と同様に今回のわれわれの検討も MRI を参照しながら SPECT 像を観察しており、SPECT 像のみであればその検出はより低いと考えられる。

delayed scan では腫瘍集積は低下しており、 $^{201}\text{TlCl}$ と異なりその有用性は認められなかった。

頭頸部では $^{201}\text{TlCl}$ でも同様であるが、MIBI が特に唾液腺に強く集積するため、それが腫瘍集積の確認を妨げていると思われた。Kao ら⁸⁾は唾液腺への MIBI の集積を抑制するため perchlorate を投与しているが、本邦ではその薬剤としての安全性は確立されていない。特にリンパ節転移部への集積の確認には唾液腺集積は大きな妨げとなっていると思われ、今回の検討でも 24% で集積が確認されたのみであり、今後 MIBI の唾液腺への集積を抑制する安全な薬剤の開発が期待される。ただし、今回の検討では、リンパ節転移についてはその診断は触診と MRI 像から臨床的に診断されたものであり、組織学的に裏づけされたものでないため、腫大はあるものの転移性でないリンパ節も含まれている可能性も考えられ、そのことがリンパ節への集積率を低下させていた可能性も考えられた。今後、組織学的診断との関係も検討すべきと思われた。

治療との関連性についての報告は少ない。Hassan ら²⁾は肺腫瘍について良性腫瘍と悪性腫瘍とで腫瘍への MIBI の集積を半定量的に比較し、さらに少数例ではあるが治療後の症例についても検討し、放射線治療は MIBI の腫瘍への集積を抑制する可能性を報告している。今回われわれは 7 例で放射線治療前後に MIBI-SPECT を行い、6 例で腫瘍縮小とともに腫瘍への集積低下を認めた。強く縮小した腫瘍ほど MIBI の集積低下は強い傾向は認められたが、症例数が少ないためか、集積低下の程度と治療効果との明確な関係は得られなかった。腫瘍内部の壊死を反映すると考えられる造影 T_1 強調像における非増強部位について、その増加の有無と MIBI-index との関係も検討したが、非増強部位の増加の見られたのは 1 例のみであり、これもより多くの症例での検討が必要と考えられた。また今回は、治療直後の腫瘍の大きさの変化と MIBI の集積の変化を検討したが、腫瘍径に関わらず MIBI-index が低下あるいは増加し、その後に腫瘍が縮小あるいは増大すれば、本

法が MRI による腫瘍径の評価に比べ有用と言えるが、今回の検討ではそのような症例は得られなかった。1 例では治療後に腫瘍は縮小したにもかかわらず、MIBI-index は増加したが、その後手術が施行されたため、真の治療効果判定として MRI と MIBI とを比較することはできなかった。治療効果は治療直後には得られないことも多く、1~2 か月後により正確に評価できることもしばしばであり¹¹⁾、治療直後の MIBI と治療後 1~2 か月後の腫瘍径の変化との関係なども検討すべきと思われた。

V. 結 論

頭頸部腫瘍例について、MIBI-SPECT を施行し、腫瘍への MIBI の集積を検討し、さらに治療効果との関係についても検討した。

1. early scan では 95% の腫瘍で主腫瘍への MIBI の集積が確認できたが、delayed scan では 57% の腫瘍でのみ認められ、delayed scan の有用性は得られなかった。リンパ節転移は 24% の部位のみに確認され、MIBI の唾液腺への集積がその一因と考えられた。

2. MIBI-index と腫瘍径にはある程度の相関がみられた。

3. 治療効果を反映しての MRI-index の低下傾向は認められたが、MRI による腫瘍径の測定を超える情報は今回の検討では得られなかった。

文 献

- 1) Wackers FJ Th, Berman DS, Maddahi J, Watson DD, Beller GA, Strauss HW, et al: Technetium-99m hexakis 2-methoxy-isobutyl isonitrile: human biodistribution, dosimetry, safety, and preliminary comparison to thallium-201 for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* **30**: 301-311, 1989
- 2) Hassan IM, Sahweil A, Constantinides C, Mahmoud A, Nair M, Omar YT, et al: Uptake and kinetics of Tc-99m hexakis 2-methoxy isobutyl isonitrile in benign and malignant lesions in the lungs. *Clin Nucl Med* **14**: 333-340, 1989
- 3) Aktolun C, Bayhan H, Kir M: Clinical experience with Tc-99m MIBI imaging in patients with malignant tumors. Preliminary results and comparison with Tl-201. *Clin Nucl Med* **17**: 171-176, 1992
- 4) Piwnica-Worms D, Kronauge JF, Chiu ML: Enhancement by tetraphenylborate of technetium-99m-MIBI uptake kinetics and accumulation in cultured chick myocardial cells. *J Nucl Med* **32**: 1992-1999, 1991
- 5) Bagni B, Pinna L, Tamarozzi R, Cattaruzzi E, Marzola MC, Bagni I, et al: SPECT imaging of intracranial tumours with ^{99m}Tc^m-sestamibi. *Nucl Med Commun* **16**: 258-264, 1995
- 6) O'Tuama LA, Treves ST, Larar JN, Packard AB, Kwan AJ, Barnes PD, et al: Thallium-201 versus technetium-99m-MIBI SPECT in evaluation of childhood brain tumors. A within-subject comparison. *J Nucl Med* **34**: 1045-1051, 1993
- 7) 小須田茂, 新井真二, 片山通章, 横山久朗, 草野正一, 中之坊学, 他: 甲状腺腫瘍における ^{99m}Tc-MIBI 甲状腺シンチグラフィの検討. *核医学* **31**: 1335-1342, 1994
- 8) Kao CH, Wang SJ, Lin WY, Hsu CY, Liao SQ, Yeh SH: Detection of nasopharyngeal carcinoma using ^{99m}Tc^m-methoxyisobutylisonitrile SPECT. *Nucl Med Commun* **14**: 41-46, 1993
- 9) Delmon-Moingeon LI, Piwnica-Worms D, Van den Abbeele AD, Holman BL, Davison A, Jones AG: Uptake of the cation hexakis(2-methoxyisobutyl-isonitrile)-technetium-99m by human carcinoma cell lines in vitro. *Cancer Res* **50**: 2198-2202, 1990
- 10) Chiu ML, Kronauge JF, Piwnica-Worms D: Effect of mitochondrial and plasma membrane potentials on accumulation of hexakis(2-methoxyisobutylisonitrile) technetium (I) in cultured mouse fibroblasts. *J Nucl Med* **31**: 1646-1653, 1990
- 11) 新部英男: 放射線医学体系, 35 巻, 松浦啓一, 他編, 中山書店, 東京, 1984, pp. 171-174

Summary

Evaluation of Single Photon Emission Computed Tomography of Tumors in the Head and Neck with Technetium-99m MIBI

Noriaki TOMURA*, Hiroko HIRANO*, Osamu WATANABE*, Koki KATO*,
Jiro WATARAI*, Kazuhumi SASAKI** and Kiyohiko TAMURA**

**Department of Radiology, Akita University School of Medicine*

***Department of Radiology, Akita University Hospital*

SPECT using ^{99m}Tc -MIBI was performed in patients with tumors in the head and neck in order to determine ^{99m}Tc -MIBI uptake in tumors and to evaluate the efficacy of ^{99m}Tc -MIBI imaging in the assessment of treatment response. A MIBI uptake index was calculated as the ratio of average counts/pixel in the tumor to average counts/pixel in the homologous contralateral side. Eighteen of 19 (95%) of the cases had increased MIBI uptake in the tumor on early images, and 8 of 14 (57%) of the cases had increased

uptake of the tumor on delayed images. MIBI uptake was related to the size of the tumor. Only 6 of 25 of cervical lymph node metastases were detected by ^{99m}Tc -MIBI SPECT. In the tumors evaluated before and after radiotherapy, the superiority of ^{99m}Tc -MIBI SPECT over MRI was not obtained, but there was a tendency for MIBI-index to decrease after radiotherapy.

Key words: ^{99m}Tc -MIBI, SPECT, Head and neck cancer, Radiotherapy.