

《原 著》

²⁰¹TlCl SPECT による脳腫瘍診断のための 最適パラメータについて

駒谷 昭夫* 安久津 徹* 山口 昂一*

要旨 脳腫瘍の ²⁰¹TlCl 取り込みは、血流や血液脳関門の透過性のほかに、能動輸送が関与する細胞摂取能に依存し、細胞摂取能は細胞増殖率を反映するとされている。²⁰¹TlCl を用いた脳 SPECT で、脳腫瘍診断上のパラメータの最適化について検討した。

対象は、星状膠細胞腫 (astrocytic tumor)、髄膜腫、悪性リンパ腫、下垂体腺腫、転移性腫瘍等 62 例と対照の 17 例である。SPECT 装置は、リング型 SET-021 (島津) を用いた。

静注 5 分後の早期に対する 4 時間後の遅延像の同一 ROI による腫瘍部 SPECT 値の比 (T_d/T_e) が、脳腫瘍の鑑別、星状膠細胞腫の分化度の評価上最も有用であった。 T_d/T_e が、従来報告の多い対側健常脳に対する腫瘍部の比 (T_e/B_e) より優れる理由として、 T_d/T_e は、容積効果、吸収補正、および年齢に依存する健常脳の ²⁰¹TlCl 動態等の誤差因子に左右されにくいからと考えられた。

(核医学 30: 1393-1398, 1993)

I. 緒 言

タリウム (Tl) は、3-B 族の金属元素で体内挙動はカリウム (K) と類似しており、その放射性塩化物 (²⁰¹TlCl) は、心筋や甲状腺腫および肺癌等のシンチグラムに汎用されている。脳腫瘍への ²⁰¹TlCl の取り込みは、血管床の多少 (vascularity) や血液脳関門 (BBB) 透過性のほかに細胞摂取能に依存する¹⁻⁴⁾。タリウムやカリウムイオンの細胞摂取は ATP による能動輸送 (active transport) が関与し⁴⁻⁷⁾、細胞増殖率を反映するとされている^{4,7,8)}。

しかし、臨床応用における脳腫瘍診断上の ²⁰¹TlCl による SPECT の有用性に関する評価は未確定の段階である。本研究では、健常脳組織における ²⁰¹TlCl 摂取動態の年齢依存性に関する基

礎的検討を行った。さらに、脳腫瘍の種類や、星状膠細胞腫 (astrocytic tumor) ではその分化度を最小の危険率で識別するためのパラメータの最適化について検討した。

II. 対 象

対象は、星状膠細胞腫 31 例、髄膜腫 14 例、悪性リンパ腫 8 例、下垂体腺腫 3 例、および転移性腫瘍 6 例で、いずれも当該腫瘍の治療開始前に ²⁰¹TlCl によるシングルフォトンエミッション CT (SPECT) が施行され、試験切除や摘出により組織が確診された症例である。星状膠細胞腫は分化度により、3 グループに分類して検討した^{9,10)}。すなわち、分化度の高い順に astrocytoma を A-1, anaplastic (malignant) astrocytoma を A-2, glioblastoma を A-3 とした。その他、肺癌の脳転移疑いやてんかん等で ²⁰¹TlCl SPECT が行われたが、局所的集積が認められなかった 17 例を対照健常脳として解析に用いた。術後の SPECT で、X-CT 像との対比等から明らかに術創への取り込みと判断された ²⁰¹Tl 集積部位 (ope-scar) 10 例に

* 山形大学医学部放射線科

受付: 5 年 6 月 10 日

最終稿受付: 5 年 9 月 3 日

別刷請求先: 山形市飯田西 2-2-2 (☎ 990-23)

山形大学医学部放射線科

駒谷 昭夫

についても検討を行った。対象の一覧表を Table 1 に示す。

III. 方 法

1. データ収集

$^{201}\text{TlCl}$ 74 MBq を静注 5 分後 (早期像) と 4 時間後 (遅延像) に SPECT 撮像を開始した。使用装置は島津製頭部専用リング型 SPECT 装置: SET-021 (HEADTOME) である^{11,12)}。コリメータは中分解能型 (中心での FWHM=11 mm, 軸方向 25 mm) を用いた。同時 2 スライス を スキャン間隔 11.6 mm で 3 回くりかえし、6 スライスの画像をマトリックスサイズ 64×64 で収集した。コリメータは 10 度/2 秒のステップ回転とし、収集時間は約 18 分であった。MRI や CT 画像を参考に、6 スライスのいずれかが腫瘍の中心にかかるように被検者を固定した。皮膚マークとライトビームにより、早期像と遅延像間のスライス位置の再現性を確保した。 ^{201}Tl の物理的減衰の補正は省略した。

2. データ処理および解析

SPECT 像の再構成は、Ramachandran¹³⁾ 型と Butterworth filter¹⁴⁾ (cut off 18 mm, order 8) で行い、吸収補正はプールファントム比較法を用いた。腫瘍部の関心領域 (ROI) は、早期、または遅延像で腫瘍が最も大きく描出されるスライス上での用手的な腫瘍輪郭とした。健常脳に対しては、健側大脳半球の半円状 ROI とした。これらの ROI

は、早期像、遅延像の解析に共用した。すなわち、多少の位置ずれは移動により補正したが、ROI の大きさや形状は変えないようにした。ROI 内計数値のピクセルごとの平均値を SPECT 値とした。

解析に用いたパラメータは、

- ① B_d/B_e ratio ② T_d/T_e ratio
③ T_e/B_e ratio ④ T/B ratio

ここで B_d =遅延像の健常脳 SPECT 値
 B_e =早期像の健常脳 SPECT 値
 T_d =遅延像の腫瘍部 SPECT 値
 T_e =早期像の腫瘍部 SPECT 値
 $T=T_d/T_e$, $B=B_d/B_e$

である。パラメータ①の年齢依存性、および②～④の各パラメータの腫瘍別特異性等について検討した。

IV. 結 果

1. 健常脳の B_d/B_e ratio

健常脳における $^{201}\text{TlCl}$ 動態の傾向を把握するため、 B_d/B_e の年齢による変化について検討した。対象は、病変の影響がほとんど無視できると考えられる良性の髄膜腫 14 例の健常側大脳、下垂体腺腫 3 例の大脳、および対照健常脳 17 例の計 34 例である。結果を Fig. 1 に示す。全例の平均は 1.22 ± 0.15 (SD) であった。若年者では、遅延像の SPECT 値が早期像 SPECT 値の 1.4～1.5 倍に増加したが、加齢とともにその増加率は低下し、老

Table 1 Subjects

Tumor type	No.
Astrocytoma (A-1)	8
Anaplastic (malignant) astrocytoma (A-2)	18
Glioblastoma (A-3)	5
Meningioma (MNG)	14
Malignant lymphoma (MLL)	8
Pituitary adenoma (ADN)	3
Metastasis (MET)	6
Other (OTH)	17
Ope-scar (OPS)	10
Total	89

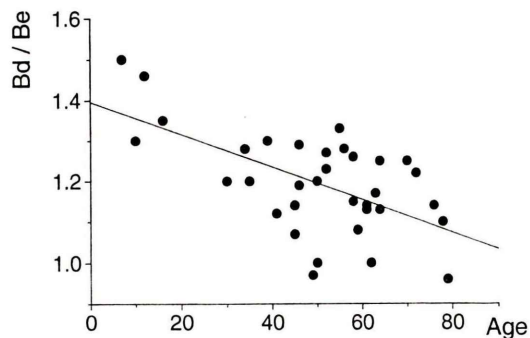


Fig. 1 Correlation of delay/early ratio in the normal brain (B_d/B_e) with the age.

年期では 1.1 前後まで漸減した。年齢に対する B_d/B_e 比の回帰式は $y = -0.004x + 1.40$ ($r = -0.60$, $p < 0.001$) であった。

2. 脳腫瘍の T_d/T_e , T_e/B_e および T/B

治療開始前の脳腫瘍における T_d/T_e , T_e/B_e および T/B の各パラメータの腫瘍別特異性について検討した。また、X-CT や MRI で明らかな術後早期の術創部 (OPS) の遅延/早期比についても検討した。A-1 では、検討した 8 例のほかに 2 例で $^{201}\text{TlCl}$ の腫瘍取り込みがなかった。この 2 例については、パラメータ算出不能のため本検討の対象外とした。各パラメータの平均値および SD を Table 2 に示す。

腫瘍部 SPECT 値の遅延/早期比: T_d/T_e を Fig. 2, 腫瘍間の有意差レベルを Table 3-a に示す。星状膠細胞腫では全タイプで髄膜腫, 下垂体腺腫, 術創部より有意に高かった。タイプ別検討では, A-1, A-2, A-3 の順に高くなり, タイプ間

の差も明らかに有意であった。術創部の T_d/T_e 比は, 髄膜腫と転移性腫瘍とは有意差がなかったが, それ以外の腫瘍とは明らかな有意差が認められた。

Table 3 Significant levels

a: (T_d/T_e)

	A-2	A-3	MNG	MLL	ADN	MET	OPS
A-1	***	***	***	ns	***	ns	***
A-2	—	***	***	ns	***	***	***
A-3		—	***	*	***	***	***
MNG			—	***	*	ns	ns
MLL				—	***	ns	***
ADN					—	*	***
MET						—	ns

b: (T_e/B_e)

	A-2	A-3	MNG	MLL	ADN	MET
A-1	ns	ns	ns	ns	ns	ns
A-2	—	ns	***	ns	***	ns
A-3		—	**	ns	***	ns
MNG			—	***	ns	ns
MLL				—	***	*
ADN					—	ns

c: (T/B)

	A-2	A-3	MNG	MLL	ADN	MET
A-1	ns	*	***	ns	***	ns
A-2	—	***	***	ns	***	***
A-3		—	***	ns	***	***
MNG			—	***	ns	ns
MLL				—	***	*
ADN					—	*

(***: $p < 0.005$, **: $p < 0.01$, *: $p < 0.05$, ns: $p \geq 0.05$)

Table 2 Parameters (mean \pm SD) in various lesions

Tumor type	(T_d/T_e)	(T_e/B_e)	(T/B)
A-1 (n=8)	1.04 ± 0.11	2.61 ± 2.43	0.87 ± 0.15
A-2 (n=18)	1.18 ± 0.08	2.46 ± 0.86	0.91 ± 0.12
A-3 (n=5)	1.45 ± 0.07	1.91 ± 0.38	1.11 ± 0.06
MNG (n=14)	0.74 ± 0.17	3.98 ± 1.42	0.59 ± 0.12
MLL (n=8)	1.16 ± 0.27	1.92 ± 0.74	0.91 ± 0.18
ADN (n=3)	0.50 ± 0.07	4.37 ± 0.68	0.44 ± 0.03
MET (n=6)	0.92 ± 0.23	3.32 ± 1.56	0.71 ± 0.14
OPS (n=10)	0.76 ± 0.06	—	—

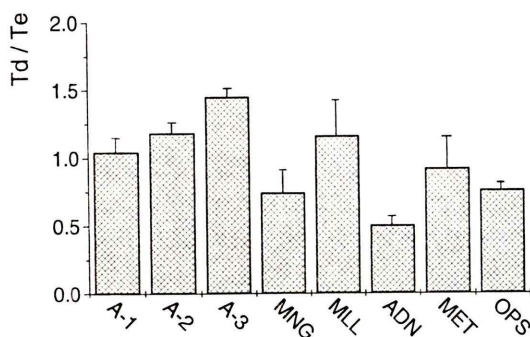


Fig. 2 Delay/early ratio (T_d/T_e) in the various brain tumors.

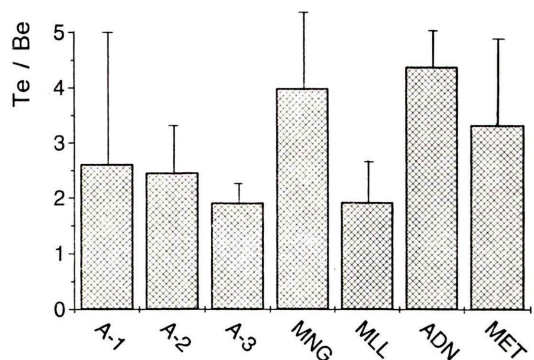


Fig. 3 Tumor/brain ratio (T_e/B_e) in the various tumors on the early SPECT.

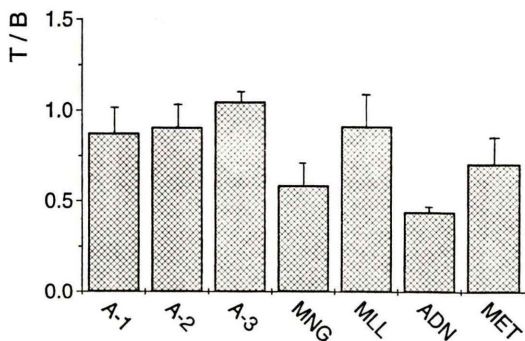


Fig. 4 T/B ratio, that is corrected with uptake-change of the normal brain, in the various brain tumors.

早期像における腫瘍／健常脳比： T_e/B_e を Fig. 3, 有意差レベルを Table 3-b に示す。星状膠細胞腫の 3 グループ間には有意差がなかった。髄膜腫と下垂体腺腫が A-2, A-3, および悪性リンパ腫より有意に高かったが、全体的にはばらつきが大きく腫瘍別特異性に乏しかった。

T/B は、健常脳の $^{201}\text{TlCl}$ 動態の影響を相殺するために考案したパラメータである。結果を Fig. 4, 有意差レベルを Table 3-c に示す。全体の傾向は、 T_d/T_e とほぼ同じであるが、各群間の有意差危険率は、 T_d/T_e よりいくぶん高い傾向が認められた。

結局、腫瘍を鑑別するためには、 T_d/T_e が最も優れたパラメータであった。

V. 考 察

$^{201}\text{TlCl}$ による SPECT で、脳腫瘍の種類や悪性度、および治療経過等を評価するための指標として、健常脳に対する脳腫瘍部の SPECT 値比 (T_e/B_e)¹⁵⁻¹⁸ や心臓との比¹⁹ を用いた報告が多い。しかし、従来の T_e/B_e 比には次のような弱点があると考えられた。腫瘍部の SPECT 値は、ROI の大きさや形状により大きく変動し再現性に乏しく、かつ、容積効果により腫瘍自体の大きさにも左右される。また、装置の視野内不均一性や吸収補正による腫瘍の位置に依存する変動も誤差要因となる。さらに、今回の検討で、健常脳の SPECT 値の遅延／早期比は、年齢に依存する傾向があり、

かつ個体差がかなり大きいことが明らかになった。したがって、健常脳を基準とする方法（腫瘍／健常脳の比）は、むしろ誤差因子を増長する懸念がある。 T_e/B_e が腫瘍の悪性度をよく反映しなかったのは、これらの誤差因子によるものと考えられる。一方、腫瘍部の T_d/T_e 法では、被検者の固定位置の再現を厳密にし、かつ、早期と遅延期に同一の ROI を用い、必要に応じ多少の位置補正を加える方法とした。この方法は、ROI 設定法や容積効果、不均一性等の因子には左右されにくく、腫瘍部 SPECT 値の時間変化率だけに依存する指標といえる。また、健常部の $^{201}\text{TlCl}$ 動態の影響を補正するために考案した T/B は、 T_d/T_e とほぼ同様の腫瘍別特異性を示したが、前述の健常脳の変動因子が加わるため、 T_d/T_e より僅かに劣る結果になったと考えられる。

早期像の腫瘍部 SPECT 値は、vascularity と早期の細胞摂取率を反映し、4 時間後の遅延像までの経過は、主に能動輸送が関与する細胞摂取能を反映するとされている²⁰。この考え方によると T_e は主に vascularity を反映し、 T_d は細胞摂取能に依存するため、 T_d/T_e は腫瘍組織の viability を反映し得る指標と考えられる。現にこの指標は、腫瘍の大きさや早期の SPECT 値に左右されず、腫瘍の種類や分化度に依存し、おおむね悪性度を反映した。すなわち、悪性のものでは、腫瘍部の SPECT 値が早期より遅延像で増加し、良性のものでは逆に減少する傾向が明らかであった。また、とくに星状膠細胞腫で問題となる術創部の T_d/T_e は、腫瘍部と比べ明らかに低値であったので、再発巣との鑑別においても有用であると推測される。

早期の細胞摂取や vascularity を捉えるために、早期像のデータ収集を静注 5 分後とやや早目に設定した。リング型 SPECT では、データ収集中に activity が多少変化してもアーチファクトが生じないので、早目のデータ収集が可能であった。また、数症例における 7 時間後までの経時的 SPECT の結果、3～4 時間後に腫瘍部の SPECT 値がプラトーになったこと、および日常検査で多数の症例をこなしやすいことなどを考慮し、遅延像の撮像開

始時期を ²⁰¹TlCl 静注後 4 時間に設定したが、この設定は、Ueda ら²⁰⁾ の報告にも支持されるタイミングである。

今回は、治療開始前の脳腫瘍診断に主眼をおいて検討したが、治療効果の評価、および術創と再発巣の識別における有用性に関する検討は今後の課題としたい。

VI. 結 語

²⁰¹TlCl を用いた SPECT により、脳腫瘍の性状を評価するための最適なパラメータについて検討した。

その結果、静注 5 分後の早期に対する 4 時間後の遅延像の同一 ROI による腫瘍部 SPECT 値の比 (T_d/T_o) が、脳腫瘍の種類や星状膠細胞腫の分化度の識別上、最も有用であった。

T_d/T_o が、従来報告の多い対側健常脳に対する腫瘍部の比 (T_o/B_o) より優れる理由として、 T_d/T_o は、容積効果、吸収補正、および年齢に依存する健常脳の ²⁰¹TlCl 動態等の誤差因子に左右されにくいからと考えられた。

文 献

- Gehring PJ, Hammond PB: The interrelationship between thallium and potassium in animals. *J Pharmacol Exp Ther* **55**: 187-201, 1967
- Ando A, Ando I, Katayama M, Sanada S, Hiraki T, Mori H, et al: Biodistributions of radioactive alkaline metals in tumor bearing animals: comparison with ²⁰¹Tl. *Eur J Nucl Med* **14**: 352-357, 1989
- Sehweil AM, McKillop JH, Milroy R, Wilson R, Adel-Dayem HM, Omar YT: Mechanism of ²⁰¹Tl uptake in tumors. *Eur J Nucl Med* **15**: 376-379, 1989
- Brismar T, Collins VP, Kesselberg M: Thallium-201 uptake relates to membrane potential and potassium permeability in human glioma cells. *Brain Research* **500**: 30-36, 1989
- Elligsen JD, Thompson JE, Frey HE, Kruuv J: Correlation of (Na^+K^+)-ATPase activity with growth of normal and transformed cells. *Exp Cell Res* **87**: 233-240, 1974
- Britten JS, Blank M: Thallium activation of the (Na^+K^+)-activated ATPase of rabbit kidney. *Biochim Biophys Acta* **159**: 160-166, 1968
- Mountz JM, Raymond PA, Mackeever PE, Modell JG, Hood TW, Barthel LK: Specific localization of thallium 201 in human high-grade astrocytoma by microautoradiography. *Cancer Research* **49**: 4053-4056, 1989
- Kaplan WD, Takvorian T, Morris JH, Rumbaugh CL, Connolly BT: Thallium-201 brain tumor imaging: A comparative study with pathologic correlation. *J Nucl Med* **28**: 47-52, 1987
- 石田陽一: 改訂された WHO 国際脳腫瘍組織分類について. *病理と臨床* **9**: 584-591, 1991
- 松谷雅生: 病期・組織型からみた治療の選択——脳腫瘍——. *癌治療今日と明日* **13**: 25-29, 1991
- Kanno I, Uemura K, Miura S, Miura Y: HEADTOME: A hybrid emission tomography for single photon and positron emission imaging of the brain. *J Comput Assist Tomogr* **5**: 216-226, 1981
- 上村和夫, 菅野 巖, 三浦祐子, 三浦修一, 服部博幸, 広瀬圭治, 他: リング形エミッション CT 装置 HEADTOME-II の開発. *島津評論* **39**: 83-93, 1982
- Ramachandran GN, Lakshminarayanan AV: Three-dimensional reconstruction from radiographs and electron micrographs; application of convolutions of Fourier transforms. *Proc Natl Acad Sci* **9**: 2236, 1971
- Altschuler MD, Bracewell RN, Budinger TF, Gilbert BK, Gullberg GT, Harris LD, et al: Image reconstruction from projection: Implementation and applications. *In* human GT, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1979
- Black KL, Hawkins RA, Kim KT, Becker DP, Lerner C, Marciano D: Use of thallium-201 SPECT to quantitate malignancy grade of gliomas. *J Neurosurg* **71**: 342-346, 1989
- Kim KT, Black KL, Marciano D, Mazziotta JC, Guze BH, Grafton GS, et al: Thallium-201 SPECT imaging of brain tumors: method and results. *J Nucl Med* **31**: 965-969, 1990
- 織内 昇, 田村 勝, 柴崎 尚, 井上登美夫, 渡辺直行, 館野 円, 他: Glioma における ²⁰¹Tl 塩化タリウム SPECT の有用性. *核医学* **28**: 1263-1271, 1991
- 小須田茂, 塩山靖和, 鎌田憲子, 鈴木謙三, 田中良明, 中村 治, 他: ²⁰¹Tl SPECT による脳腫瘍再発と放射線壊死の鑑別診断. *日本医放会誌* **51**: 415-421, 1991
- Mountz JM, Stafford-Schuck K, Mckeever PE, Taren J, Beierwaltes WH: Thallium-201 tumor/cardiac ratio estimation of residual astrocytoma. *J Neurosurg* **68**: 705-709, 1988
- Ueda T, Kaji Y, Wakisaka S, Watanabe K, Hoshi H, Jinnouchi S, et al: Time sequential single photon emission computed tomography studies in brain tumor using thallium-201. *Eur J Nucl Med* **20**: 138-145, 1993

Summary

The Most Suitable Parameter to Distinguish Brain Tumor Using ^{201}Tl -Chloride and SPECT

Akio KOMATANI, Tooru AKUTSU and Koichi YAMAGUCHI

Department of Radiology, Yamagata University School of Medicine

We performed ^{201}Tl single photon emission CT (SPECT) studies on 62 patients with brain tumors prior to any therapy for the tumor. Ten lesions of ope-scar and 17 patients without brain tumor were also studied. The SPECT imaging were initiated 5 min (early image) and 4 hours (delayed image) after injection with 74 MBq of ^{201}Tl -chloride. For a semi-quantitative analysis, we used the ratio of delayed count density to the early count density of the tumor (T_d/T_e), the ratio of tumor to normal brain tissue (T_e/B_e) on the early SPECT and the index of T/B ($(T_d/T_e)/(B_d/B_e)$).

Delay to early ratio of 34 normal brain tissue (B_d/B_e) was 1.22 ± 0.15 and tended to decrease with the age. The T_d/T_e ratio of meningioma and region of operation scar was about 0.75 which was less than that of normal brain tissue. In 31 patients with astrocytic tumor, T_d/T_e ratio was clearly higher in poorly differentiated tumor than in well differentiated one. The index of T_d/T_e ratio was superior to T_e/B_e or T/B ratio for differentiating brain tumor and grading astrocytic tumor.

Key words: Brain tumor, Glioma, ^{201}Tl -chloride, SPECT.