

《原 著》

^{99m}Tc -DTPA-ヒト血清アルブミン (HSA-D) SPECT による 脳腫瘍の血管床および血管透過性の評価と ^{201}Tl SPECTとの関連について

中川原 譲二* 福岡 誠二* 高橋 州平* 高橋 正昭**
佐藤 勝保** 末松 克美* 中村 順一*

要旨 天幕上の脳腫瘍 25 例 [転移性脳腫瘍 10 例, 悪性星細胞腫 (Gr. 3) 8 例, 髓膜腫 7 例] を対象として, ^{99m}Tc -DTPA-ヒト血清アルブミン (^{99m}Tc -HSA-D) および ^{201}Tl SPECT を同日に施行し前者の臨床的意義について検討した。 ^{99m}Tc -HSA-D SPECT では, トレーサ投与 10 分後に early 像, 5 時間後に delayed 像を撮像し, 脳腫瘍への集積度を示す HSA-D index (腫瘍/皮質領域) を算出し, その経時変化および Tl index (腫瘍/対側大脳) との相関関係について分析した. 各腫瘍型において HSA-D delayed index は, early index よりも有意 ($p < 0.05$) に増加した. 各 index 間の相関関係は腫瘍型により異なり, 悪性星細胞腫と髓膜腫で, HSA-D early index と delayed index が有意 (おのおの $p < 0.01$, $p < 0.001$) に相関し, 悪性星細胞腫において delayed index と Tl index が有意 ($p < 0.05$) に相関した. HSA-D early index は脳腫瘍の血管床, delayed index はその血管透過性を反映し, Tl index を補う指標として臨床的に有用と考えられた.

(核医学 31: 117-124, 1994)

I. はじめに

血液プールトレーサとして開発された ^{99m}Tc -DTPA-ヒト血清アルブミン (^{99m}Tc -HSA-D)¹⁾ は, in vivo における安定性が良好で, 標識率が高いことから, single photon emission computed tomography (SPECT) による局所脳血液量(脳血管床)の評価に用いることができる^{2,3)}. 一方, 血漿蛋白であるアルブミンは, 実験脳腫瘍において経時に漏出, 進展することが知られており⁴⁾, 脳腫瘍の血管透過性の評価に役立つと考えられる. これらのこととは, ^{99m}Tc -HSA-D が, 血管内トレーサとし

ての側面と, 同時にアルブミンとしての側面を有することを示唆しており, ^{99m}Tc -HSA-D SPECT により, 脳腫瘍の血管床 (vascularity) と血管透過性 (permeability) とを同時に評価しうる可能性がある. そこで, 脳腫瘍例を対象として, ^{99m}Tc -HSA-D SPECT の early 像と delayed 像を撮像し, 脳腫瘍における集積の経時変化より, 両画像の臨床的意義について検討した. また, 同時に脳腫瘍の悪性度や viability の評価を目的として用いられている ^{201}Tl -SPECT¹³⁻¹⁶⁾ との関連についてもあわせて検討した.

II. 対象・方法

対象は, 天幕上の脳腫瘍 25 例で, Gd-MRI にて, エンハンスされる領域が直径 1 cm 以上の症例とした. その内訳は, 転移性脳腫瘍 10 例, 悪性星細胞腫 (Gr. 3) 8 例, 髓膜腫 7 例であった. 悪性星細胞腫および髓膜腫は病理組織学的に確定

* 中村記念病院脳神経外科

** 同 放射線部

受付: 5年9月8日

最終稿受付: 5年11月16日

別刷請求先: 札幌市中央区南1条西14丁目 (〒060)

中村記念病院脳神経外科

中川原 譲二

診断され、転移性脳腫瘍については、原病巣が明確な場合には、臨床経過および神経放射線学的所見により診断された。 ^{99m}Tc -HSA-D SPECT および ^{201}Tl SPECT は、3検出器型ガンマカメラ(東芝 GCA-9300A)を用い同日のうちに施行することとした。両トレーサの投与量(前者: 740 MBq, 後者: 111 MBq)およびデータ収集時の energy window(前者: 140 KeV \pm 20%, 後者: 71 KeV \pm 20%)から、腫瘍領域での ^{99m}Tc の収集 energy window に対する ^{201}Tl の影響を調べたところ、本システムでは 5~6% と比較的少ないため、まず ^{201}Tl SPECT を行い、次いで $^{201}\text{Tl-Cl}$ 静注から 1 時間後に ^{99m}Tc -HSA-D を静注し、その early および delayed 像を撮像した(Dual isotope SPECT)。

^{201}Tl SPECT では、 $^{201}\text{Tl-Cl}$ 111 MBq を静注し、30 分後に、SPECT 像を撮像した。SPECT の撮像には、高分解能(HR) ファンビームコリメータを使用し、収集時間を 20 分とした。一方、 ^{99m}Tc -HSA-D SPECT では、740 MBq を静注し、10 分後に early 像、5 時間後に delayed 像を撮像した。 ^{201}Tl SPECT と同様に SPECT の撮像には、HR ファンビームコリメータを使用し、収集時間は、early 像: 15 分、delayed 像: 20 分とした。データ収集は、いずれの場合も 90 projection, 128 \times 128 matrix で行った。HR コリメータ使用時の空間分解能は、 ^{99m}Tc の場合 9.6 mm (FWHM) で、SPECT 像の再構成時には吸収補正および散乱補正を行わず、prefilter として Butterworth filter, reconstruction filter として Ramp filter を使用した。得られた SPECT 像は axial 像として表示し、スライス幅を 4 ピクセル(6.8 mm)とした。

データ解析のため、 ^{99m}Tc -HSA-D SPECT の場合には、腫瘍上に設定した関心領域の最大計数値を皮質領域に設定した関心領域の計数値で除した値を、HSA-D index として early 像、delayed 像それぞれについて算出した。 ^{201}Tl SPECT の場合には、腫瘍上に設定した関心領域の最大計数値を対側大脳半球に設定した関心領域の計数値で除した値を Tl index として算出した(Fig. 1)。

HSA-D index の early 像から delayed 像への経

時変化については、Wilcoxon signed rank test により統計学的に検定し、 $p < 0.05$ をもって有意とした。また、HSA-D early index と HSA-D delayed index および Tl index の相互関係については、一次回帰式による回帰分析を行い、 $p < 0.05$ をもって有意とした。

III. 結 果

1) HSA-D index の経時変化

転移性脳腫瘍 10 例(Table 1, Fig. 2)の HSA-D early index は、0.54~1.43 で、その平均値(\pm SD)は 1.00 ± 0.28 であったが、HSA-D delayed index はすべての症例で前値よりも増加し(1.03~1.96)、その平均値(\pm SD)は 1.48 ± 0.29 と増加した。HSA-D index のこの経時変化は Wilcoxon signed rank test により有意($p < 0.01$)とされた。

悪性星細胞腫(Gr. 3) 8 例(Table 2, Fig. 2)の HSA-D early index は、0.76~1.96 で、その平均値(\pm SD)は 1.16 ± 0.42 であったが、HSA-D delayed index は、全例で増加し(1.05~2.47)、平均値(\pm SD)も 1.52 ± 0.45 と増加した。HSA-D index のこの経時変化についても Wilcoxon signed rank test により有意($p < 0.05$)とされた。

髓膜腫 7 例(Table 3, Fig. 2)では、HSA-D early index が 0.77~3.51、平均値(\pm SD)は 1.98 ± 0.93 と最もばらつきが多かったが、HSA-D delayed index は 1.2~4.13、平均値(\pm SD)は 2.40 ± 1.01 で、全例において増加した。HSA-D index の経時変化は Wilcoxon signed rank test により有意と判定された($p < 0.05$)。

以上のように、HSA-D index は、腫瘍の種類に関わらず early 像よりも delayed 像において常に増加した。

2) HSA-D index と Tl index の相関関係

(Fig. 3)

転移性脳腫瘍 10 例では、HSA-D early index と HSA-D delayed index の相関係数は、 $r = 0.50$ ($p = 0.14$)、HSA-D early index と Tl index の相関係数は $r = 0.48$ ($p = 0.16$)、HSA-D delayed index と Tl index の相関係数は $r = 0.14$ ($p = 0.70$) で、いずれ

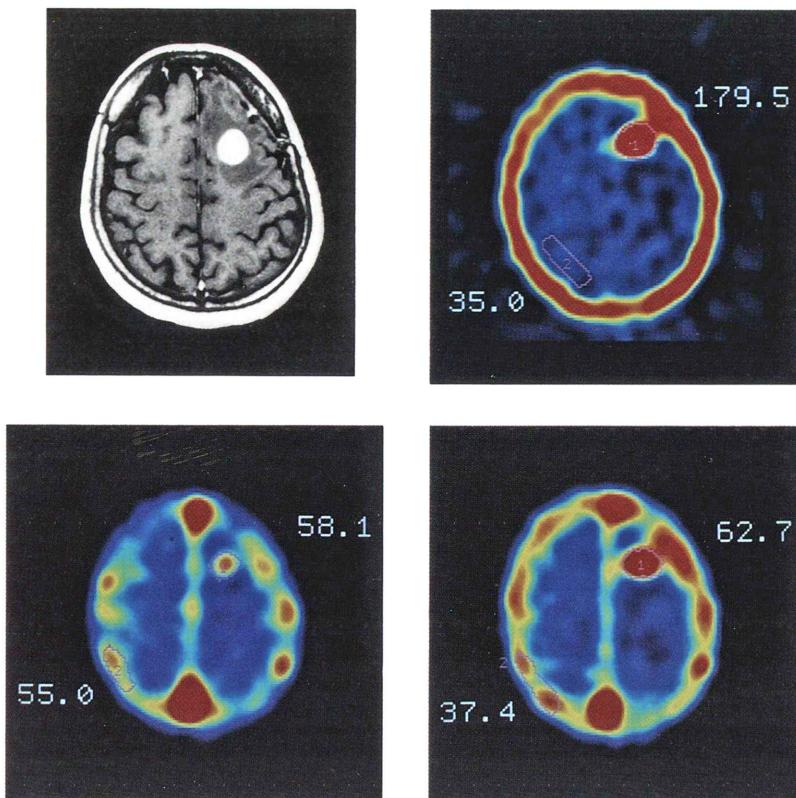


Fig. 1 Brain metastasis: Case 6, upper left: Gd-MRI, upper right: ²⁰¹Tl SPECT, lower pair: HSA-D SPECTs (right: early image, left: delayed image). HSA-D index was based on the ratio of ^{99m}Tc-HSA-D uptake in the tumor versus the cortical area, and Tl index was based on the ratio of ²⁰¹Tl uptake in the tumor versus the contralateral cerebrum.

estimation of the Tl index: $179.5/35.0 = 5.13$

estimation of the HSA-D early index: $58.1/55.0 = 1.06$

estimation of HSA-D delayed index: $62.7/37.4 = 1.68$

の相関関係も有意ではなかった。

悪性星細胞腫(Gr. 3)8例では、HSA-D early indexとHSA-D delayed indexとは、相関係数 $r=0.87$ で有意($p<0.01$)に相関し、HSA-D early indexとTl indexとは、相関係数 $r=0.67$ で相関する傾向($p=0.07$)がみられた。また、HSA-D delayed indexとTl indexとは、相関係数 $r=0.78$ で有意($p<0.05$)に相関した。

髓膜腫7例では、HSA-D early indexとHSA-D delayed indexは、相関係数 $r=0.98$ で有意($p<$

0.001)に相関したが、HSA-D early indexとTl index、HSA-D delayed indexとTl indexは、相関係数がそれぞれ $r=0.31$ ($p=0.50$)、 $r=0.42$ ($p=0.35$)でいずれの相関も有意ではなかった。

IV. 考 察

SPECTやpositron emission tomography (PET)による脳腫瘍例の臨床研究では、これまでのところ、腫瘍組織の悪性度(malignancy)やviabilityの評価に主眼がおかれていた。PETでは、組織のグ

Table 1 HSA-D index and TI index in 10 patients with brain metastasis

Case	Age/Sex	Primary lesion (histopathology)	HSA-D index		TI index
			Early	Delayed	
1.	51 F	Breast (adenocarcinoma)	0.78	1.03	2.59
2.	44 F	Lung (adenocarcinoma)	0.88	1.96	2.52
3.	49 M	Kidney (clear cell carcinoma)	0.54	1.28	2.65
4.	64 M	Lung (adenocarcinoma)	1.40	1.52	4.35
5.	45 F	Lung (adenocarcinoma)	1.00	1.42	2.67
6.	46 F	Lung (adenocarcinoma)	1.06	1.68	5.13
7.	68 M	Lung (adenocarcinoma)	0.82	1.37	3.11
8.	49 M	Kidney (clear cell carcinoma)	1.43	1.91	2.83
9.	54 M	Rectum (adenocarcinoma)	1.17	1.38	4.61
10.	71 M	Kidney (clear cell carcinoma)	0.91	1.28	2.54

HSA-D : ^{99m}Tc -DTPA-human serum albumin

TI : thallium-201 chloride

Table 2 HSA-D index and TI index in 8 patients with astrocytoma (Gr. 3)

Case	Age/Sex	Tumor location	HSA-D index		TI index
			Early	Delayed	
1.	66 F	Lt. temporal lobe	1.26	1.36	2.69
2.	39 F	Lt. frontal lobe	0.79	1.62	3.12
3.	38 M	Rt. temporal lobe	0.87	1.16	2.90
4.	24 M	Rt. frontal lobe	1.58	1.77	3.19
5.	48 F	Lt. frontal lobe	1.96	2.47	5.97
6.	28 F	Lt. frontal lobe	0.76	1.05	3.75
7.	35 F	Lt. temporal lobe	0.97	1.30	2.77
8.	58 M	Rt. parietal lobe	1.07	1.40	2.61

HSA-D : ^{99m}Tc -DTPA-human serum albumin

TI : thallium-201 chloride

Table 3 HSA-D index and TI index in 7 patients with meningioma

Case	Age/Sex	Tumor location	HSA-D index		TI index
			Early	Delayed	
1.	65 F	falx	2.03	2.61	6.62
2.	61 F	Rt. frontal convexity	3.51	4.13	4.93
3.	60 F	Lt. temporo-parietal convexity	1.60	2.22	7.60
4.	53 F	falx	0.77	1.20	2.60
5.	66 F	falx	1.11	1.24	3.00
6.	55 M	tentorial confluence	2.24	2.48	2.71
7.	65 F	Lt. temporo-parietal convexity	2.62	2.9	5.72

HSA-D : ^{99m}Tc -DTPA-human serum albumin

TI : thallium-201 chloride

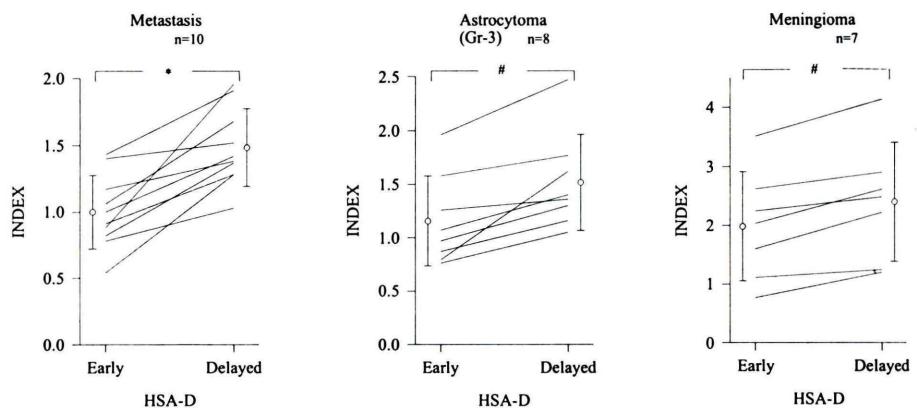


Fig. 2 Plot of changes in HSA-D index in the tumor between $^{99m}\text{Tc-HSA-D}$ early image and delayed image.

* $p<0.01$, # $p<0.05$, by Wilcoxon signed rank test

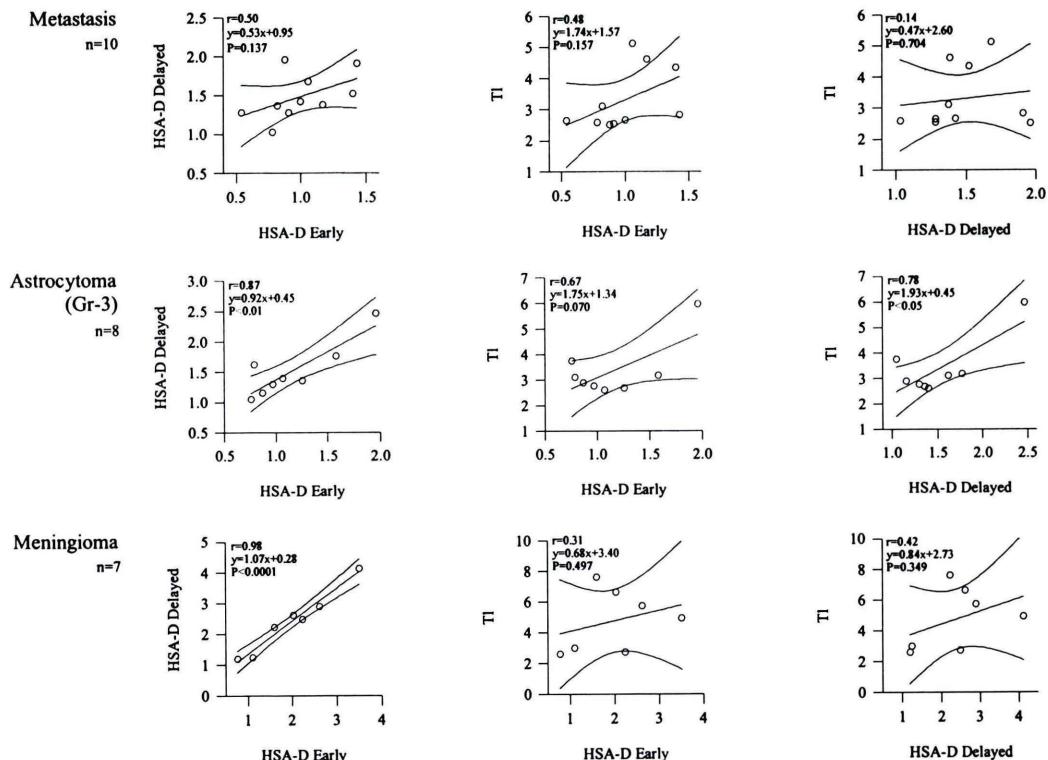


Fig. 3 Linear correlation among HSA-D early index, delayed index and TI index in the brain tumor,

ルコースやアミノ酸代謝を測定することによって、脳腫瘍の悪性度や viability の評価が可能となる^{5~8)}が、SPECT では、現在のところ代謝性トレーサを随時利用することができないため、癌腫に集積する特性を有する ²⁰¹Tl-Cl^{9~11)} が同様の目的で用いられている^{12~16)}。今回の研究でも明らかであるが、²⁰¹Tl-Cl は、転移性脳腫瘍はもちろんのこと、悪性星細胞腫や一般に良性である髄膜腫にも集積する。とくに、星細胞腫では、²⁰¹Tl-Cl の集積度が low grade と high grade の鑑別¹⁵⁾ に用いられ、放射線治療後しばしば問題となる再発と放射線壊死との鑑別には、²⁰¹Tl-Cl と、脳血流トレーサである ^{99m}Tc-HM-PAO の集積度の同時評価が、有用と報告されている^{17,18)}。したがって、転移性脳腫瘍や悪性星細胞腫に対する ²⁰¹Tl-Cl の集積度は、そのまま放射線治療や化学療法の効果をモニターする指標としても用いることができる。

一方、脳腫瘍に対する放射線治療や化学療法では、しばしば腫瘍組織自体の縮小に加えて、周囲脳組織の腫瘍性浮腫の消退を認める。腫瘍性浮腫の発現と進行には、腫瘍内血管の透過性亢進が強く関与しており、透過性の亢進した腫瘍内血管からは血漿成分が漏出し、周囲脳組織、とくに白質内に拡がってゆくことが知られている。したがって、脳腫瘍では、組織の悪性度や viability に加えて、腫瘍の血管床 (vascularity) や血管透過性 (permeability) の評価が、治療効果の判定に役立つ可能性がある。

^{99m}Tc-HSA-D をトレーサとして用いた今回の検討では、転移性脳腫瘍、悪性星細胞腫、髄膜腫のいずれにおいても、腫瘍部での ^{99m}Tc-HSA-D の集積度が early 像よりも delayed 像において有意に増加した。実験脳腫瘍の血管透過性を検討した田村らの研究⁴⁾では、ヨード標識ヒトアルブミン (¹³¹I-HSA) の漏出部の面積が、投与後 10 分よりも 1 時間後、1 時間後よりも 6 時間後において、それぞれ有意に増加し、分子量 : 6600 のアルブミンが、腫瘍内血管から緩徐に漏出することが示された。腫瘍内に漏出した蛋白を含む浮腫液は、細胞外間隙を拡げ、腫瘍の浸潤をたすけるとともに、

栄養液の通り道としての役割を担っていると推定されている⁴⁾。^{99m}Tc-HSA-D は、構造的に DTPA を bifunctional キレートとして HSA と ^{99m}Tc との間に有するものの、その動態は ¹³¹I-HSA と同様と考えられることから、^{99m}Tc-HSA-D SPECT の early 像における集積は、主に腫瘍の血管床を反映し、delayed 像における集積の増加は、腫瘍内血管のアルブミンに対する透過性を反映する考えられる。したがって、^{99m}Tc-HSA-D SPECT では、脳腫瘍に対する早期集積度と後期集積度から脳腫瘍の血管床 (vascularity) と血管透過性 (permeability) に関する指標が得られるため、^{99m}Tc-HSA-D は、SPECT による脳腫瘍の臨床研究に新たな視点を加えるトレーサと考えることができる。

一般に、悪性度の高い脳腫瘍では、腫瘍血管の増生と強い腫瘍性浮腫が認められることが多い。そこで、今回の研究において HSA-D early index, HSA-D delayed index および Tl index の 3 つの指標の相互関係を腫瘍型別に分析したが、悪性星細胞腫 (Gr. 3) と髄膜腫で HSA-D early index と delayed index が有意に相関し、悪性星細胞腫 (Gr. 3) において、HSA-D early index と Tl index の相関傾向、HSA-D delayed index と Tl index の有意な相関が認められた。このことから、悪性星細胞腫 (Gr. 3) や髄膜腫では、腫瘍の血管床が増大するほど、蛋白の漏出が増加するものと考えられたが、転移性脳腫瘍では、この関係が明らかでなく、病理組織型の不均一性などに起因していると考えられた。転移性脳腫瘍や髄膜腫において HSA-D early および delayed index と Tl index との間に有意な相関関係が見られなかった理由として、これらの腫瘍に対する ²⁰¹Tl-Cl の集積度と腫瘍の血管床および血管透過性との関係がそもそも非線型的であると考えることもできるが、SPECT による計数値の定量性が、方法論上不十分であることなども多少関係していると思われる。これに對して、悪性星細胞腫 (Gr. 3) では、HSA-D early および delayed index と Tl index との相関関係がそれぞれ有意な傾向または、有意であったことよ

り、HSA-D index が腫瘍の悪性度や viability の判定にも有用であることが示唆された。したがって、^{99m}Tc-HSA-D SPECT による脳腫瘍の臨床研究では、腫瘍型の違いにより、HSA-D index と Tl index の相関性が異なることから、Tl index を補完する指標として、HSA-D index を位置づけるべきと考えられる。

今後、脳腫瘍とくに転移性脳腫瘍や悪性星細胞腫では、定位的放射線療法や、集学的治療法の発展に伴い、その効果をより客観的な指標によって評価することが、日常臨床に必要となる。^{99m}Tc-HSA-D と²⁰¹Tl-Cl を用いた dual isotope SPECT は、PET とは異なる観点から、日常臨床において、脳腫瘍の質的診断や治療効果の判定を客観化する方法として発展する可能性があると考えられる。

文 献

- 1) 白神宜史、松本康浩、山内優子、倉見美規、上田信夫、葉杖正昭：心プールスキャニング剤^{99m}Tc-DTPA-HSA {テクネチウムヒト血清アルブミン D (^{99m}Tc)} 注射薬の開発。核医学 **24**: 474-478, 1987
- 2) 西澤貞彦、玉木長良、米倉義晴、藤田透、小西淳二、阿部光幸、他：^{99m}Tc-DTPA-HSA {テクネチウムヒト血清アルブミン D (^{99m}Tc)} の脳血管障害における臨床応用。核医学 **25**: 1189-1200, 1988
- 3) 石井勝己、中沢圭治、田所克巳、池田俊昭、高松俊道、渡辺潤一、他：脳疾患患者に対する局所脳循環動態の検討——^{99m}Tc-HSA-D と^{99m}Tc-HSA の比較を中心——。核医学 **26**: 35-44, 1989
- 4) 田村晃、松谷雅生、中込忠好、長島正、辻田喜比古、佐野圭司、他：実験脳腫瘍の血管透過性。脳と神経 **40**: 149-156, 1988
- 5) Patronas NJ, Di Chiro G, Kufta C, Bairamian D, Kornblith PL, Simon R, et al: Prediction of survival in glioma patients by means of positron emission tomography. J Neurosurg **62**: 816-822, 1985
- 6) Tyler JL, Diksic M, Villemure JG, Evans AC, Mayer E, Yamamoto YL, et al: Metabolic and hemodynamic evaluation of gliomas using positron emission tomography. J Nucl Med **28**: 1123-1133, 1987
- 7) Hiesiger E, Fowler JS, Wolf AP, Logan J, Brodie JD, Mcpherson D, et al: Serial PET studies of human cerebral malignancy with [1-¹¹C]putrescine and [1-¹¹C]2-deoxy-D-glucose. J Nucl Med **28**: 1251-1261, 1987
- 8) Derlon JM, Bourdet C, Bustany P, Chatel M, Theron J, Darcel F, et al: [¹¹C]L-methionine uptake in gliomas. Neurosurgery **25**: 720-728, 1989
- 9) Ancri D, Basset JY: Diagnosis of cerebral metastases by thallium 201. Br J Radiol **53**: 443-453, 1980
- 10) Ancri D, Basset JY, Lonchampt MF, Etavard C: Diagnosis of cerebral lesions by thallium 201. Radiology **128**: 417-422, 1978
- 11) Hisada K, Tonami N, Miyamae T, Hiraki Y, Yamazaki T, Maeda T, et al: Clinical evaluation of tumor imaging with ²⁰¹Tl chloride. Radiology **129**: 497-500, 1978
- 12) Kaplan WP, Takvorian T, Morris JH, Rumbaugh CL, Connolly BT, Atkins HL: Thallium-201 brain tumor imaging: A comparative study with pathologic correlation. J Nucl Med **28**: 47-52, 1987
- 13) Mounts 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
- 14) Mounts JM, Raymond PA, McKeever PE, Modell JG, Hood TW, Barthel LK, et al: Special localization of thallium 201 in brain high-grade astrocytoma by microautoradiography. Cancer Res **49**: 4053-4056, 1989
- 15) Black KL, Howkins 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
- 16) Kim T, Black KL, Marciano D, Mazziotta JC, Guze BH, Grafton S, et al: Thallium-201 SPECT imaging of brain tumors: Methods and results. J Nucl Med **31**: 965-969, 1990
- 17) Carvalho PA, Schwartz RB, Alexander E III, Garada BM, Zimmerman RE, Loeffler JS, et al: Detection of recurrent gliomas with quantitative thallium-201/technetium-99m HM PAO single-photon emission computerized tomography. J Neurosurg **77**: 565-570, 1992
- 18) Schwartz RB, Carvalho PA, Alexander E III, Loeffler JS, Folkerth R, Holman BL: Radiation necrosis vs high-grade recurrent glioma: Differentiation by using dual-isotope SPECT with ²⁰¹Tl and ^{99m}Tc-HM PAO. AJNR **12**: 1187-1192, 1991

Summary

Assessment of Vascularity and Permeability in Brain Tumor Using SPECT and ^{99m}Tc -DTPA-Human Serum Albumin in Relation to ^{201}Tl SPECT

Jyoji NAKAGAWARA*, Seiji FUKUOKA*, Shuhei TAKAHASHI*,
 Masaaki TAKAHASHI**, Katsuyasu SATOH**, Katsumi SUEMATSU*
 and Jun-ichi NAKAMURA*

*Department of Neurosurgery, **Department of Radiology, Nakamura Memorial Hospital

Single photon emission computed tomography (SPECT) using technetium-99m-DTPA-human serum albumin (^{99m}Tc -HSA-D) and thallium-201 chloride (^{201}Tl) was simultaneously performed on 25 patients with brain tumors; 10 with brain metastasis, 8 with astrocytoma (Gr. 3) and 7 with meningioma. The early image was obtained 10 minutes after ^{99m}Tc -HSA-D (740 MBq) injection, and the delayed image was taken 5 hours after the injection. HSA-D index, based on the ratio of ^{99m}Tc -HSA-D uptake in the tumor versus the cortical area, was calculated on each image, and compared with Tl index (tumor/contralateral cerebrum ratio). HSA-D delayed index was significantly greater than HSA-D early index in

all tumor types ($p<0.05$ by the Wilcoxon ranked sign test). Linear correlation between HSA-D early index and HSA-D delayed index was significant in astrocytoma (Gr. 3) ($p<0.01$) and meningioma ($p<0.001$), and a linear correlation between HSA-D delayed index and Tl index was significant in astrocytoma (Gr. 3) ($p<0.05$).

It is concluded that HSA-D early index and delayed index could reflect tumor vascularity and permeability, respectively, and provide supplementary information for Tl index.

Key words: Brain tumor, Permeability, ^{99m}Tc -DTPA-human serum albumin, ^{201}Tl SPECT, Vascularity.