

《原 著》

^{99m}Tc-MIBIによる脳腫瘍の評価：²⁰¹Tlとの比較 および治療効果との関連について

| | | | |
|--------|---------|---------|-------------------|
| 長町 茂樹* | 陣之内正史* | 大西 隆* | Leo G. FLORES II* |
| 小玉 隆男* | 中原 浩* | 二見 繁美* | 田村 正三* |
| 渡邊 克司* | 横上 聖貴** | 河野 寛一** | 脇坂信一郎** |

要旨 脳腫瘍患者 31 例 (Glioblastoma 11 例, Low grade astrocytoma 4 例, Anaplastic astrocytoma 4 例, Metastasis 5 例, 髄膜腫 3 例, 血管芽腫 2 例, 松果体腫 1 例, 脊索腫 1 例) を対象に, ^{99m}Tc-MIBI (MIBI) の描出能を ²⁰¹Tl (Tl) と比較し, 病理組織型別に検討した. 定量的指標として早期, 後期像にて腫瘍部と健常部の平均 count 比より Early ratio (ER), Delayed ratio (DR), Retention index (RI) を算出し, 各組織群間で比較した. また ACNU, Cisplatin 動注治療を受けた Glioblastoma (GBM) 患者を対象に, MIBI の集積程度と予後との関連についても検討した.

全体の陽性描出率は MIBI では早期像で 90.3%, 後期像で 77.4% であり Tl の描出率 (90.3% および 80.6%) とはほぼ同等であった. 病理組織型別では MIBI, Tl ともに早期, 後期像で GBM, Anaplastic astrocytoma, Metastasis (Meta) では 100% であり Low grade type では 25% であった. 他の髄膜腫, 血管芽腫, 松果体腫, 脊索腫に関しては両薬剤とも早期像では全例に集積を認めた. 後期像で洗い出しのみられたものは髄膜腫 3 例中 MIBI の 2 例, Tl の 1 例と血管芽腫 2 例であった.

定量指標の ER, DR, RI は両薬剤とも GBM, Meta, Anaplastic astrocytoma の 3 群間で有意な差は認められなかつたが, GBM の ER, DR は Anaplastic astrocytoma と比較して高い傾向が認められた. Gliomaにおいて, MIBI は Tl 同様悪性度の評価に有用である可能性が示唆された. なお ER, DR の値は, いずれも MIBI の方が高く, コントラストの良い画像が得られた. GBM 患者では MIBI の強集積が認められたが, 1 例を除いて検査後半年以内に全例死亡しており, GBM で ACNU, Cisplatin を用いる場合, MIBI の集積は良好な治療効果を予測させるものではないと思われた.

(核医学 35: 121-130, 1998)

I. はじめに

^{99m}Tc-hexakis-2-methoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI) は脂溶性陽イオン製剤で, ²⁰¹Tl 同様心筋血流イ

* 宮崎医科大学放射線医学教室

** 同 脳外科学教室

受付: 9 年 12 月 1 日

最終稿受付: 10 年 1 月 26 日

別刷請求先: 宮崎県宮崎郡清武町木原 5200

(☎ 889-1692)

宮崎医科大学放射線医学教室

長 町 茂 樹

メーリングのほか^{1,2)}, 脳腫瘍イメージング製剤としても用いられている^{3~6)}.

集積機序としては, ²⁰¹Tl (以下 Tl) が細胞膜の Na-K ポンプによる能動輸送^{7,8)}で細胞内に取り込まれるのに対して, ^{99m}Tc-MIBI (以下 MIBI) は受動拡散で細胞に入りミトコンドリア内に分布するといわれている^{9,10)}.

脳腫瘍の診断には従来より Tl が用いられており, glioma における組織学的分化度の評価, 髄膜腫における組織型の鑑別, 再発と放射線壊死の鑑別診断にその有用性が報告されている^{11~15)}. しか

しながら Tl はエネルギーが低く、投与量も通常 111 MBq 程度で画質が低下する場合があり、理想的な薬剤とは言い難い。これに対して MIBI は、エネルギーレベルは最適でかつ充分量の投与が可能であることから、脳腫瘍においてもその有用性が報告されつつある^{16~22)}。また、MIBI は多剤耐性イメージング製剤としての側面があり^{23~26)}、肺癌^{5,27)}等で化学療法の効果予測に用いられている。

今回、われわれは脳腫瘍患者を対象に描出能を Tl と比較した。また ACNU と Cisplatin を用いて集学的治療を行った GBM を対象に、MIBI 集積程度により抗癌剤治療の効果予測が可能か否かの検討を行った。

II. 対象および方法

(1) 対象

対象は手術により病理組織学的に診断された脳腫瘍患者 31 例で、内訳は Glioblastoma multiforme (GBM) 11 例、Astrocytoma 8 例 (Low grade type 4 例、Anaplastic type 4 例)、転移性脳腫瘍 (Meta) 5 例、髄膜腫 3 例 (Meningothelial type 2 例、Angioblastic type 1 例)、血管芽腫 2 例、脊索腫 1 例、松果体腫 (Pinealoma) 1 例であり Meta はいずれも肺腺癌由来であった。なお髄膜腫のうち Angioblastic type の 1 例、松果体腫および脊索腫は浸潤性の発育を示し、根治が困難で臨床的には悪性の経過を辿った。男性 20 例、女性 11 例で平均年齢 57.0 歳で腫瘍径はいずれも長径 2.5 cm 以上のものを対象

とした。

(2) データ収集

SPECT 検査は ²⁰¹Tl-chloride (148 MBq) および ^{99m}Tc-MIBI (600 MBq) を同時投与し、2 核種同時収集法にて 20 分、180 分後に撮像した。使用装置は Prism 3000 および ODYSSEY で、用いたコリメータは低エネルギー高分解能コリメータ、FWHM は 12.5 mm であった。画像収集時のエネルギー設定は、72 keV (ウインド幅 15%)、90 keV (ウインド幅 10%)、140 keV (ウインド幅 15%) を用いた。マトリックスサイズは 64×64 であった。

(3) 画像処理法

画像処理に際しては既報のごとく散乱線補正、クロストーク補正結合法 (SCC) 法を用いて 2 核種同時収集データのクロストークを補正した⁵⁾。なお散乱補正係数、クロストーク補正係数に関しては山本らと同様のファントム実験を行い算出した⁴⁾。得られた補正前のデータに前処理として Butterworth フィルターを用い、補正後 Ramp フィルターを用いて再構成を行った。

(4) 検討項目

1. 陽性描出率

病巣の陽性描出率を各組織型別に早期、後期像で比較した。判定は病巣部に一致してバックグラウンドよりも強い集積が認められる場合を陽性とし、核医学を専門とする放射線科医 3 名の視覚的判定により行った。

Table 1 Comparison of positive rates (n=31)

| | ^{99m} Tc-MIBI | | ²⁰¹ Tl-Chloride | |
|------------------|------------------------|---------------|----------------------------|---------------|
| | early | delayed | early | delayed |
| Astrocytoma | | | | |
| Low grade | 1/4 (25%) | 1/4 (25%) | 1/4 (25%) | 1/4 (25%) |
| Anaplastic | 4/4 (100%) | 4/4 (100%) | 4/4 (100%) | 4/4 (100%) |
| GBM | 11/11 (100%) | 11/11 (100%) | 11/11 (100%) | 11/11 (100%) |
| Metastasis | 5/5 (100%) | 5/5 (100%) | 5/5 (100%) | 5/5 (100%) |
| Meningioma | 3/3 (100%) | 1/3 (33.3%) | 3/3 (100%) | 2/3 (66.7%) |
| Hemangioblastoma | 2/2 (100%) | 0/2 (0%) | 2/2 (100%) | 0/2 (0%) |
| Pinealoma | 1/1 (100%) | 1/1 (100%) | 1/1 (100%) | 1/1 (100%) |
| Chordoma | 1/1 (100%) | 1/1 (100%) | 1/1 (100%) | 1/1 (100%) |
| Total | 28/31 (90.3%) | 24/31 (77.4%) | 28/31 (90.3%) | 25/31 (80.6%) |

Table 2 Comparison of uptake indexes and tumor size among each histology

| | ER | | DR | | RI | | Size (cm ²) |
|---------------------------------|------------|----------|-----------|----------|---------|---------|----------------------------|
| | MIBI | Tl | MIBI | Tl | MIBI | Tl | |
| Anaplastic astrocytoma (n=4) | 5.5±2.1 | 2.2±0.13 | 5.6±0.8 * | 2.2±0.13 | 1.2±0.6 | 1.0±0.1 | 17.6±9.2 |
| GBM (n=11) | 6.8±3.6 ** | 3.0±1.2 | 6.3±3.5 * | 2.8±1.0 | 0.9±0.2 | 1.0±0.3 | 23.5±20.6 |
| Metastasis (n=5) | 8.1±5.3 | 3.9±1.2 | 4.4±1.0 * | 2.6±0.5 | 0.7±0.4 | 0.8±0.1 | 19.7±5.3 |

ER; Early ratio, DR; Delayed ratio, RI; Retention index, GBM; Glioblastoma multiforme

Size; multiplication of the major axis by the minor axis on the slice of the largest diameter.

**: p<0.01, *: p<0.05

2. 定量的評価

病巣の最大径が撮像されているスライス面の腫瘍部と健側部に同一面積の ROI をマニュアルで設定し腫瘍／健側部カウント比を早期像、後期像にて求め、それぞれ Early ratio (ER), Delayed ratio (DR)とした。また DR/ER の式から Retention index (RI) を算出した。なお健側部の ROI は可能な症例では中心線に対して腫瘍と対称的に設定したが、腫瘍が対側に及んでいる場合や病巣の主座が中心線近傍にある際には、同一スライス面において腫瘍から可能な限り距離を置いて設定した。集積陰性例に関しては CT, MRI を参考にして腫瘍最大径描出面と同レベル断面において、腫瘍と同大の円型 ROI を設定した。統計解析に際しては、集積陽性例のうち統計解析可能な症例数を有する GBM, Anaplastic astrocytoma, Meta の各群間の集積指標を比較した。また各々の組織型において両放射性医薬品の集積強度を比較した。なお各組織型群間の集積指標の比較検定には unpaired t test を用い、放射性医薬品の集積強度の比較検定には paired t test を用いた。

3. GBM の治療効果と MIBI 集積との関連について

GBM 11 例はいずれも手術により可及的に摘除後、ACNU 50 mg と Cisplatin 75 mg の動注療法と全脳照射の組み合わせによる集学的治療を行っており、この 11 例の治療効果と術前の MIBI の集積との関連について検討した。

III. 結 果

1. 陽性描出率

両薬剤とも陽性描出率は GBM, Anaplastic astrocytoma, Meta 各群で早期、後期像において 100%, Low grade astrocytoma では 25% であった。他の腫瘍については両放射性医薬品とも早期像では髄膜腫、血管芽腫、松果体腫、脊索腫はいずれも陽性であった。このうち洗い出しが認められたのは血管芽腫と髄膜腫であった。MIBI では髄膜腫の 3 例中 Meningothelial type の 2 例および血管芽腫 2 例、Tl では髄膜腫の 1 例および血管芽腫 2 例に洗い出しが認められた。対象群全体では MIBI 早期像で 90.3%，後期像で 77.4%，Tl 早期像で 90.3%，後期像で 80.6% であり、両薬剤間で大きな差は認めなかった (Table 1)。なお平均腫瘍径については GBM, Anaplastic astrocytoma, Meta の各群間で有意差を認めなかった (Table 2)。また MIBI, Tl ともに早期像で集積陰性であった Low grade astrocytoma の 3 例を除いて、造影 CT および T₁ 強調ガドリニウム造影 MRI 像において増強効果が認められた。

2. 定量的評価

両放射性医薬品とともに ER については Meta が、DR では GBM が、RI は Anaplastic astrocytoma がそれぞれ高い傾向を示したが、各組織型間に統計学的に有意な差はみられなかった。両薬剤間での ER, DR の比較では、3 つの組織型と

Table 3 Summary of results in miscellaneous tumor

| Case | Age/Sex | Histopathology | Size (cm ²) | MIBI | | | Tl | | |
|------|---------|-----------------------------|----------------------------|------|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | | | ER | DR | RI | ER | DR | RI |
| 1 | 39 F | LGAS | 6.3 | 2.3 | 1.8 | 0.7 | 2.2 | 1.7 | 0.8 |
| 2 | 55 M | LGAS | 9.6 | 1.1 | 1.1 | 1.0 | 1.2 | 1.1 | 0.9 |
| 3 | 69 M | LGAS | 7.5 | 1.2 | 1.2 | 1.0 | 1.1 | 1.1 | 1.0 |
| 4 | 69 F | LGAS | 6.5 | 1.2 | 1.1 | 0.9 | 0.9 | 0.9 | 1.0 |
| 5 | 52 F | Meningioma (meningothelial) | 8.7 | 3.1 | 1.2 | 0.4 | 2.5 | 1.2 | 0.5 |
| 6 | 69 F | Meningioma (meningothelial) | 11.0 | 3.5 | 1.4 | 0.4 | 2.8 | 2.2 | 0.8 |
| 7 | 75 F | Meningioma (angioblastic) | 10.0 | 4.9 | 2.3 | 0.5 | 2.9 | 2.5 | 0.9 |
| 8 | 74 F | Hemangioblastoma | 30.0 | 5.3 | 1.3 | 0.2 | 2.9 | 1.2 | 0.4 |
| 9 | 62 F | Hemangioblastoma | 10.2 | 3.8 | 1.2 | 0.3 | 2.8 | 1.1 | 0.4 |
| 10 | 33 M | Pinealoma | 7.5 | 6.4 | 7.9 | 1.2 | 3.2 | 4.1 | 1.3 |
| 11 | 47 M | Chordoma | 5.2 | 7.4 | 4.0 | 0.5 | 2.7 | 2.7 | 1.0 |

LGAS; Low grade astrocytoma, ER; Early uptake ratio, DR; Delayed uptake ratio, RI; Retention index

Size; multiplication of the major axis by the minor axis on the slice of the largest diameter.

Underline; positive case

も MIBI が高値を示し、特に DR ではいずれも有意差が認められた。RI については明らかな差は認められなかった(Table 2)。また統計解析が困難であった他の 11 例のうち、集積陽性例に関しては ER はいずれも 1.8 以上、DR は 1.7 以上であり、RI については様々な数値を示した(Table 3)。

3. GBM の治療効果と MIBI 集積程度との関連について

GBM 群では 11 例全例に MIBI が集積したが動注治療後の follow up 検査では全症例とも経過観察中に一度も腫瘍径の縮小は認めなかった。1 例を除いて、いずれも 6か月以内に腫瘍死により死亡しており予後は不良であった。このことから ACNU, Cisplatin を用いて治療する場合、MIBI の集積は良好な治療効果を予測させるものではないと思われた。

IV. 症 例

症例 1

74 歳女性。右小脳半球に MRI T₁ 強調像上、ガドリニウムにて辺縁を強く造影され、T₂ 強調像にて均一に高信号を呈する 4.5×4.0 cm の腫瘍が認められ病理組織学的に血管芽腫であった。両薬剤とともに早期像では、ガドリニウムで増強された領域に一致して強集積が認められたが、後期像で

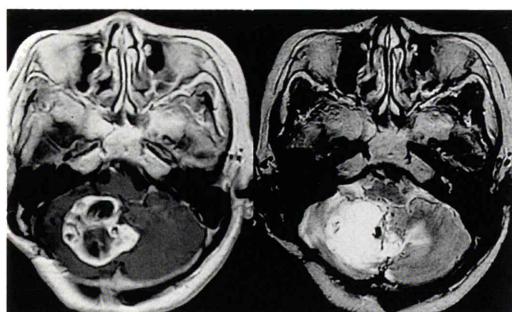
は集積を認めなかった。各指標は Tl で ER: 2.9, DR: 1.2, RI: 0.41, MIBI で ER: 5.3, DR: 1.3, RI: 0.24 であった (Fig. 1)。

症例 2

69 歳男性。左側脳室近傍深部白質に内部に壞死を有し、辺縁がリング状にガドリニウムにて増強される 6.4×5.5 cm の不整型の腫瘍を認め、術後の病理組織診断では GBM であった。両薬剤とも早期像、後期像にて、辺縁部に一致して集積が認められた。各指標の値は Tl で ER: 4.0, DR: 6.3, RI: 1.6, MIBI で ER: 8.7, DR: 11.9, RI: 1.4 であった (Fig. 2)。

V. 考 察

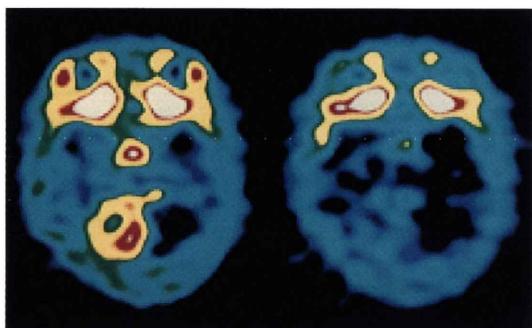
MIBI を用いた脳腫瘍の描出能は諸家の報告によれば 67~85.4%^[17,18,20] の範囲であるが、今回のわれわれの検討結果でも早期像を用いた場合 90.3% とほぼ同等であった。Tl でも同程度の描出能が認められたが、uptake index はいずれも MIBI の方が高く、コントラストの良い画像が得られた。なお病巣への集積が視覚的に明瞭な陽性像として描出されるには、T/N 比が 2.0 以上を示す必要があることが知られているが^[28,29]、今回の検討で陽性を示した症例ではいずれも 1.7 以上でありほぼ一致した。



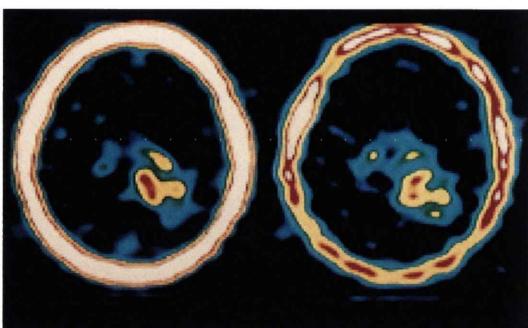
a



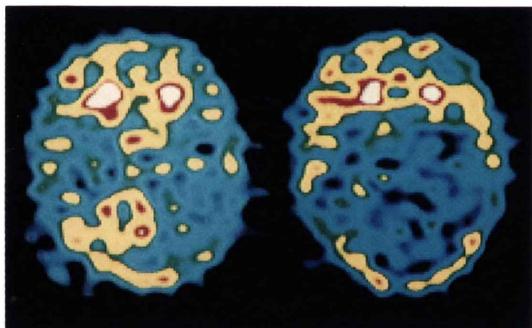
a



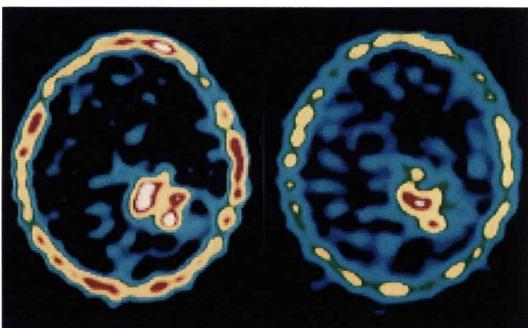
b



b



c



c

Fig. 1 Case 1: A 74-year-old female with right cerebellar hemangioblastoma. Gd enhanced T₁-weighted image showed marginal enhancement (a; left) and T₂-weighted image demonstrated homogeneous high intensity in accordance with mass lesion (a; right). Intense uptake was shown in accordance with Gd-enhancement area on early image of ^{99m}Tc -MIBI SPECT (b; left) and washout was shown markedly on delayed image (b; right). ^{201}TI -SPECT showed almost similar pattern on both early (c; left) and delayed image (c; right).

Fig. 2 Case 2: A 69-year-old male with glioblastoma in the left parietal lobe. Ring enhancement was noted on Gd enhanced T₁-weighted image irregularly (a; left) and marked high intensity was noted with surrounding edema on T₂-weighted image (a; right). ^{99m}Tc -MIBI SPECT showed irregular ring shaped intense uptake in accordance with tumor on both early (b; left) and delayed images (b; right). ^{201}TI -SPECT also showed intense uptake on both early (c; left) and delayed image (c; right) in similar pattern.

病理組織との関連では Low grade type astrocytoma の場合、MIBI の集積をみないとする報告¹⁷⁾と High grade 群同様に集積するという報告¹⁸⁾がある。われわれの検討では Low grade 群 4 例中 3 例に集積が認められず、Anaplastic astrocytoma では 4 例全例に集積が認められた。さらに最も悪性度の高い GBM では全例で異常集積を認め、ER, DR で評価した集積強度も有意差はないものの GBM が anaplastic type より高い傾向を示した。したがって MIBI は glioma においては悪性度の評価に役立つ可能性が示唆された¹⁶⁾。なお腫瘍径との関連では、使用装置の FWHM の 2 倍よりも小さな病巣においては検出能が低下することが知られているが^{28,29)}、今回早期像、後期像ともに集積陰性であった Low grade astrocytoma の 3 症例は、いずれも長径 2.5 cm 以上であることから腫瘍径の影響は少ないものと思われた。

転移性脳腫瘍については Shin らにより MIBI の有用性が報告されている¹⁹⁾。われわれの検討でも肺腺癌からの転移はいずれも強集積を示した。集積程度は GBM や Anaplastic astrocytoma と同程度であり、集積強度の指標からは原発性脳腫瘍との鑑別は困難であった。

これらの結果は TI と同様で、両薬剤間で所見の解離はみられなかったが、その理由として集積機序に共通する点が多いと考えられる。すなわち MIBI の場合、細胞内のミトコンドリアの膜の陰性荷電に関係してミトコンドリア内に集積する点^{30,31)}を除けば、他に関与する因子としては TI と同様で腫瘍血流、血液脳関門(BBB)の破壊、細胞の代謝活性が挙げられる。脳腫瘍では悪性度が高いほど腫瘍血流が多く、BBB の破壊を伴う場合も多いが、この BBB の破壊による血流の流入が TI の初期集積には大きく関与することが指摘されている¹²⁾。この点はガドリニウムによる腫瘍増強効果が認められなかった Low grade astrocytoma の 3 例においていずれも薬剤が早期像で集積しなかったことからも裏付けられる。また悪性腫瘍では細胞の代謝の亢進が証明されており、細胞膜の陰性荷電も正常細胞と比較して程度は著明

である³²⁾。これらの因子は GBM, Anaplastic astrocytoma, Meta で共通に認められるものであり、MIBI の早期像における集積亢進を説明しうるものと思われた。

Glioma 以外では髄膜腫についても MIBI は早期像で強い集積を認めることが報告されている¹⁸⁾。われわれの症例でも全例に早期像で集積が認められた。また血管芽腫、松果体腫瘍、脊索腫については調べた範囲では報告はなかったが、いずれも早期像では集積が認められ、その範囲は MRI または CT にて強く造影される範囲に一致していた。これらの腫瘍循環は発生母地的に BBB を介さないものであり、非グリオーマ系腫瘍においても初期集積に血流が大きく関与することが示唆された。

後期像では TI が腫瘍に一致して残存集積を示す場合、すなわち DR や RI の値が高値を示す場合は腫瘍代謝が亢進しており、悪性度が高いとされている¹¹⁾。今回の TI SPECT 検査でも GBM, Meta, Anaplastic astrocytoma 群ではいずれも後期像で残存集積があり矛盾のない結果が得られた。MIBI の集積パターンも同様で、GBM や Meta においても他の臓器の悪性腫瘍でしばしば認められる洗い出しが認められず⁵⁾、逆に良性腫瘍の血管芽腫や meningotheelial type の髄膜腫 2 例には、後期像で洗い出しが認められた。しかしながら、angioblastic type の髄膜腫や脊索腫、pinealoma では浸潤性の腫瘍進展がみられ根治が困難であることから、MIBI の後期像における残存集積は臨床的な悪性度の指標として有用である可能性が示唆された。

また MIBI シンチでは腫瘍の多剤耐性に関与する P 糖蛋白(以下 P-gp)の存在、機能を診断することが可能であるとされている^{23~26)}。すなわち、早期像で MIBI の取り込みがあっても後期像で洗い出しが認められる症例では、P-gp が関与する抗癌剤の効果は不良で、残存している場合は抗癌剤治療が有効であると考えられており、われわれの施設でも肺小細胞癌で臨床的に確認されている⁵⁾。脳腫瘍においても同様の機序があるとすれ

ば、後期像で MIBI が残存している場合は P-gp が関与する抗癌剤治療が有用であると考えられる。

しかしながら、今回用いた Cisplatin および ACNU の抗癌剤耐性機序には、P-gp ではなく Glutathione や Glutathione-S-transferase (以下 GST) の上昇、drug transport system の異常が重要因子として挙げられている³³⁾。この点が今回 MIBI の残存集積が認められた症例において抗癌剤治療の効果が不良であった要因の一つと思われた。一方、Kabasakiらは乳癌において GST 関連の耐性機序を有する場合、抗癌剤治療効果と MIBI の集積強度とは関連がなく、耐性群ではむしろ MIBI の集積が亢進することを報告している²⁵⁾。このことから逆に MIBI の集積亢進は GST 関連耐性を示唆するもので、同機序の関連耐性抗癌剤を使用する場合の予後不良の予測因子になる可能性もある。したがって MIBI による治療効果予測については、使用する抗癌剤によって判定方法を考慮する必要があり、今後も各抗癌剤毎に症例を重ねて検討する必要がある。

VI. 問題点

GBM では CT 上の ring enhancement の部分が腫瘍細胞成分の多い部分ではあるものの、さらにその外側の低吸収域にも多彩な拡がりを示す腫瘍細胞の浸潤があり、画像所見から腫瘍の範囲を正確に想定することは困難であるとされている³⁴⁾。したがって、血流の影響を強く受ける MIBI、TI の高集積部は造影剤で増強される部にはほぼ一致するため、実際の腫瘍は MIBI、TI の高集積部よりも広い範囲に浸潤している可能性がある。また、内部の壊死の部分が広く、activity の高い腫瘍部分が相対的に少ない場合はカウントが全体として低くなることも考えられる。ROI の設定方法については今後の検討課題の一つと思われる。

Low grade astrocytoma をはじめ悪性度の低い腫瘍については手術の対象になることが少ないため今回は少数例の解析に留まった。今後は多症例による検討が必要と思われる。また、転移性脳腫瘍については肺腺癌のみを対象としたが、他の組織

型や肺以外の臓器からの転移については検討しておらず、原疾患を考慮した検討も必要である。

また GBM における治療効果の評価、経過観察に際しては今回は腫瘍径のみを指標としたが、腫瘍における MIBI の集積程度の変化を解析することで治療効果判定の一指標になる可能性もあり、今後の課題としたい。

なお MIBI が生理的に分布する正常構造物として、下垂体、脈絡叢、外眼筋があり、諸家の報告と一致した^{16~21)}。特に脈絡叢については、脈絡叢 block に用いられる Potassium perchlorate によっても影響されず、全例で脈絡叢に取り込まれた。このため脈絡叢に近接する部位の腫瘍では境界が不明瞭であり、同領域における MIBI の読影に際しては注意を要するものと思われた。

VII. 結語

脳腫瘍患者 31 例を対象に ^{99m}Tc-MIBI の描出能を ²⁰¹Tl の描出能と比較検討し、Glioblastoma (GBM) 患者については MIBI の集積と ACNU、Cisplatin を用いた抗癌剤治療効果との関連を検討した。

1. 陽性描出率は ^{99m}Tc-MIBI では早期像で 90.3%、後期像で 77.4% であり ²⁰¹Tl の描出能 (90.3% および 80.6%) と同等であった。

2. 病理組織型別では両薬剤とも GBM, Meta, Anaplastic astrocytoma では陽性率は 100% であり Low grade astrocytoma では 25% と低下した。

3. 両薬剤とも 3 つの定量指標はいずれも GBM, Meta, Anaplastic astrocytoma 間で有意差を示さなかったが、ER, DR は GBM で Anaplastic astrocytoma より高い傾向を示し、Glioma では悪性度の評価に有用である可能性が示唆された。

4. ER, DR の値は MIBI が TI と比較して高く、コントラストが良好であった。

5. GBM において ACNU, Cisplatin を用いる場合、^{99m}Tc-MIBI の集積は良好な抗癌剤治療効果を予測させるものではないと思われた。

文 献

- 1) Wackers FJ, Berman DS, Maddahi J, Watson DD, Beller GA, Strauss HW, et al: Technetium-99m-hexamis 2-methoxyisobutylisonitrile: human biodistribution, dosimetry, safety and preliminary comparison to thallium-201 for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* **30**: 301–311, 1989
- 2) West DJ, Najim YC, Mistry R, Clarke SE, Fogelman I, Maisey MN: The localization of myocardial ischaemia with technetium-99m-methoxyisobutylisonitrile and single photon emission computed tomography. *Br J Radiol* **62**: 303–313, 1989
- 3) Nakahara S, Noguchi S, Muranaka N, Hoshi H, Jinnouchi S, Nagamachi S, et al: Technetium-99m-sestamibi scintigraphy compared with thallium-201 in evaluation of thyroid tumors. *J Nucl Med* **37**: 901–904, 1996
- 4) 山本由佳, 川崎幸子, 西山佳宏, 福永浩太郎, 佐藤功, 高島均, 他: 原発性肺癌における^{99m}Tc-MIBIと²⁰¹Tl-chlorideの原発腫瘍描出能の比較検討. 核医学 **33**: 501–511, 1996
- 5) 長町茂樹, 隊之内正史, 大西隆, 二見繁美, 中原浩, 田村正三, 他: ^{99m}Tc-MIBIによる原発性肺癌の原発病巣および継隔リンパ節転移の評価; ²⁰¹Tlとの比較ならびに化学療法の治療効果との関連について. 核医学 **34**: 453–463, 1997
- 6) Maublant J, Latour M, Metas D, Clemenson A, Charrier S, Feille V, et al: Technetium-99m-sestamibi uptake in breast tumor and associated lymph nodes. *J Nucl Med* **37**: 922–925, 1996
- 7) Sessler MJ, Geck P, Maul FD, Hor G, Munz DL: New aspects of cellular thallium uptake: Tl⁺-Na⁺-2Cl⁻cotransport is the central mechanism of iron uptake. *J Nucl Med* **25**: 24–27, 1986
- 8) Sehwei AM, McKillop JH, Wilson R, Milroy R, Abdel-Dayem HM, Omar YT: Mechanism of ²⁰¹Tl uptake in tumors. *Eur J Nucl Med* **15**: 376–379, 1989
- 9) Chiu ML, Kronauge JF, Piwnica-Worms D: Effects of mitochondrial and plasma membrane potentials on accumulation of hexakis (2methoxyisobutylisonitrile) technetium (I) in cultured mouse fibroblasts. *J Nucl Med* **31**: 1646–1653, 1990
- 10) Arbab AS, Koizumi K, Toyama K, Araki T: Uptake of technetium-99m-tetrofosmin, technetium-99m-MIBI and thallium-201 in tumor cell lines. *J Nucl Med* **37**: 1551–1556, 1996
- 11) Jinnouchi S, Hoshi H, Ohnishi T, Futami S, Nagamachi S, Watanabe K, et al: Thallium-201 SPECT for predicting histological types of meningioma. *J Nucl Med* **34**: 2091–2094, 1993
- 12) 大西洋, 小泉潔, 内山暁, 山口元司, 岡田淳一, 尾形均, 他: ²⁰¹Tl SPECTによる脳腫瘍の悪性度・活性度の評価——病理組織、臨床経過、CTにおける造影度との関連——. 日本医学会誌 **54**: 1388–1398, 1994
- 13) Oriuchi N, Tamura M, Shibasaki T, Ohye C, Watanabe N, Tateno M, et al: Clinical evaluation of thallium-201 SPECT in supratentorial gliomas: relationship to histologic grade, prognosis and proliferative activities. *J Nucl Med* **34**: 2085–2089, 1993
- 14) Yoshii Y, Satou M, Yamamoto T, Yamada Y, Hyodo A, Nose T, Ishikawa T, et al: The role of thallium-201 single photon emission tomography in the investigation and characterization of brain tumors in man and their response to treatment. *Eur J Nucl Med* **20**: 39–45, 1993
- 15) 小須田茂, 塩山靖和, 鎌田憲子, 鈴木謙三, 田中良明, 中村良明, 他: ²⁰¹Tl-SPECTによる脳腫瘍再発と放射線壊死の鑑別診断. 日本医学会誌 **51**: 415–421, 1991
- 16) Baillet G, Albuquerque L, Chen Q, Poisson M, Delattre JY, AD: Evaluation of single-photon emission tomography imaging of supratentorial brain gliomas with technetium-99m sestamibi. *Eur J Nucl Med* **21**: 1061–1066, 1994
- 17) Bagni B, Pinna L, Tamarozzi R, Cattaruzzi E, Marzola MC, Bagni I, et al: SPECT imaging of intracranial tumors with ^{99m}Tc-sestamibi. *Nucl Med Commun* **16**: 258–264, 1995
- 18) O'Tuama LA, Trevers 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
- 19) Shin WJ, Kadzielawa K, Lee C, Moody EB, Ryo UY: Tc-99m sestamibi uptake by cerebellar metastasis from bronchogenic carcinoma. *Clin Nucl Med* **18**: 887–890, 1993
- 20) Clinical role of technetium-99m sestamibi single-photon emission tomography in evaluating pretreated patients with brain tumors. *Eur J Nucl Med* **23**: 308–311, 1996
- 21) Shih WJ, Lee JK, Milan P: Discordant technetium-99m-MIBI and technetium-99m-HMPAO uptake of recurrent occipital meningioma on brain SPECT images. *J Nucl Med* **37**: 1183–1185, 1996
- 22) Packard AB, Kronauge JF, Limpa AN, Lampson L, O'Tuama LA, Jones AG: Tumor uptake of ^{99m}Tc-MIBI and ²⁰¹Tl by a 9L gliosarcoma brain tumor model in rats. *Nucl Med Biol* **20**: 773–776, 1993
- 23) Kostakoglu L, Elahi N, Kiratli P, Ruacan S, Sayek I, Baltali E, et al: Clinical validation of the influence of P-glycoprotein on technetium-99m-sestamibi uptake in malignant tumors. *J Nucl Med* **38**: 1003–1008, 1997

- 24) Piwnica-Worms D, Chiu ML, Budding M, Kronauge JF, Kramer RA, Croop JM: Functional imaging of multidrug-resistant P-glycoprotein with an organo-technetium complex. *Cancer Res* **53**: 977–984, 1993
- 25) Kabasakal L, Ozker K, Hayward M, Akansel G, Griffith O, Isitman AT, et al: Technetium-99m sestamibi uptake in human breast carcinoma cell lines displaying glutathione-associated drug resistance. *Eur J Nucl Med* **23**: 568–570, 1996
- 26) Moretti JL, Azaloux H, Boisseron D, Kyoyoumdjian JC, Vilcoq J: Primary breast cancer imaging with technetium-99m sestamibi and its relation with P-glycoprotein overexpression. *Eur J Nucl Med* **23**: 980–986, 1996
- 27) Moretti JL, Caglar M, Boaziz C, Caillat-Vigneron N, Morere JF: Sequential functional imaging with technetium-99m-hexakis-2-methoxyisobutylisonitrile and indium-111 octreotide: can we predict the response to chemotherapy in small cell lung cancer? *Eur J Nucl Med* **22**: 177–180, 1995
- 28) 中嶋憲一, 久田欣一, 飯田泰治, 関 宏恭, 村守朗: Single photon emission CTによる陽性小病変の検出能: ファントムおよびシミュレーション実験による検討. *核医学* **24**: 397–405, 1987
- 29) 戸川貴史, 油井信春, 木下富士美, 柳沢正道, 難波宏樹: 肺癌脳転移における²⁰¹Tl脳SPECTの検討——病巣・健常部カウント比と病巣の大きさについて——. *核医学* **32**: 217–225, 1995
- 30) Piwnica-Worms D, Holman BL, Editorial: noncardiac applications of hexakis-(alkylisonitrile) technetium 99m complexes. *J Nucl Med* **31**: 1166–1167, 1990
- 31) 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
- 32) Chen LB: Mitochondrial membrane potential in living cells. *Annu Rev Cell Biol* **4**: 155–181, 1988
- 33) Feun LG, Savaraj N, Landy HJ: Drug resistance in brain tumors. *J Neuro-Oncol* **20**: 165–176, 1994
- 34) Burger PC, Heintz ER, Shibata T, et al: Topographic anatomy and CT correlations in the untreated glioblastoma multiform. *J Neurosurg* **68**: 698–704, 1988

Summary

Evaluation of Brain Tumor by 99m Tc-MIBI: Comparison Study with 201 Tl and Predictivity of Therapeutic Effect

Shigeki NAGAMACHI*, Seishi JINNOUCHI*, Leo G. FLORES II*, Takao KODAMA*,
Takashi OHNISHI*, Hiroshi NAKAHARA*, Shigemi FUTAMI*, Shozo TAMURA*,
Katsushi WATANABE*, Kiyotaka YOKOGAMI**, Hirokazu KAWANO**
and Shinnichiro WAKISAKA**

*Department of Radiology, Miyazaki Medical College

**Department of Neurosurgery, Miyazaki Medical College

We compared the detectability of 99m Tc-MIBI and 201 Tl-chloride for brain tumor in relationship with histopathology. We also evaluated correlation between therapeutic effect using ACNU, Cisplatin and the degree of MIBI tumor uptake.

The subjects were 31 brain tumor histologically confirmed by operation or biopsy. Dual-isotope SPECT technique was performed at both 20 min and 180 min after tracer injection. A tumor to normal lung ratio on both early (ER) and delayed image (DR) and retention index (RI) were calculated.

The positive rates of 99m Tc-MIBI (90.3% and 77.4%) were comparable to that of 201 Tl (90.3% and 80.6%). In the relationship with histopathology, both MIBI and Tl accumulated in 100% of glioblastoma (GBM), metastasis (meta), anaplastic astrocytoma and 25% of low grade astrocytoma on both early and de-

layed images.

On semiquantitative analysis, there were no statistical significance among GBM, meta and anaplastic astrocytoma of ER, DR, RI in the both radiopharmaceuticals. However, both ER and DR in GBM tended to be higher than those of anaplastic astrocytoma.

In spite of intense MIBI uptake, GBM patients died within six months except one patient.

We concluded that MIBI can be helpful in detecting brain tumor as Tl. MIBI also might be useful in estimating the degree of malignancy in glioma. However intense MIBI uptake did not mean favorable therapeutic effect in patients with GBM treated with ACNU and Cisplatin.

Key words: 99m Tc-MIBI, 201 Tl-chloride, Brain tumor, Predictivity of anticancer therapy.