

**$^{201}\text{Tl}$ -SPECT の脳腫瘍の診断に対する臨床的有用性**

東京女子医科大学 脳神経センター 脳神経外科学教室 (主任: 高倉公朋教授)

\*同 神経内科学教室, \*\*同 放射線医学教室

ヤマネ 山根	フミタカ 文孝	タケシタ 竹下	ミキヒコ 幹彦	イザワ 井沢	マサヒロ 正博
カガワ 加川	ミズオ 瑞夫	マトバ 的場	アイコ 愛子	クボ 久保	オサミ 長生
タカクラ 高倉	キントモ 公朋	シバガキ 柴垣	ヤスロウ 泰郎*	クサカベ 日下部	キヨコ きよ子**

(受付 平成5年3月19日)

**Thallium-201 Chloride SPECT for the Patients with Brain Tumors**

**Fumitaka YAMANE, Mikihiro TAKESHITA, Masahiro IZAWA, Mizuo KAGAWA,  
Aiko MATOBA, Osami KUBO, Kintomo TAKAKURA, Yasuro SHIBAGAKI\*  
and Kiyoko KUSAKABE\*\***

Department of Neurosurgery (Head: Prof. Kintomo TAKAKURA)

\*Department of Neurology, Neurological Institute

\*\*Department of Radiology

Tokyo Women's Medical College

Thallium-201 chloride ( $^{201}\text{Tl}$ ), has been used to differentiate low and high-grade gliomas, to identify residual astrocytoma and to detect metastatic brain tumors, because its positive uptake accurately reflects degree of malignancy. We have studied the clinical usefulness of  $^{201}\text{Tl}$  SPECT in patients with brain tumors. The study group consisted of 3 glioblastomas, 2 low grade astrocytomas and one germinoma, a malignant lymphoma, a metastatic brain tumor and a recurrent gemistocytic astrocytoma. We evaluated the uptake of  $^{201}\text{Tl}$  by using SPECT, contrast enhancement CT and Gd-DTPA enhanced MRI. In cases demonstrating positive  $^{201}\text{Tl}$  uptake, we calculated the T (tumor)/N (normal) ratio which is based on the ratio of  $^{201}\text{Tl}$  uptake in the tumor versus the homologous contralateral brain, and also compared tumor histology. Malignant brain tumors (3 glioblastomas and one malignant lymphoma, a gemistocytic astrocytoma and a metastatic brain tumor) showed positive uptake of  $^{201}\text{Tl}$ , while 2 fibrillary astrocytomas had no  $^{201}\text{Tl}$  uptake. In nine patients in whom histological data from the resected materials was available,  $^{201}\text{Tl}$  offered the most accurate correlation with degree of malignancy.

In conclusion, this examination may reduce inadequate sample errors during biopsies of high grade glioma and provides an accurate estimate of residual tumor or the recurrence.

**緒 言**

中枢神経領域における種々の画像診断装置の開発にもかかわらず脳腫瘍の悪性度や腫瘍の広がりを正確に判断することはむずかしい。

Thallium (Tl) が細胞の growth rate に相関して、取り込まれることは以前より報告されている

が<sup>1)2)</sup>, これを利用して脳腫瘍患者に $^{201}\text{Tl}$ -シンチグラフィ<sup>3)~6)</sup>や $^{201}\text{Tl}$ -SPECT (single photon emission computed tomography) が行われている<sup>1)2)7)8)</sup>。すなわち Tl が取り込まれる程度と腫瘍の悪性度との関連性<sup>6)</sup>や、Tl-SPECT と CT や PET (positron emission tomography) との比較検

表1 症例の一覧表

Case	Age	Sex	Location	Therapy prior to TI-SPECT	Diagnosis
1	12	F	Suprasellar	chemotherapy & irradiation	Germinoma
2	47	F	Bil. thalamus	(-)	Malignant lymphoma
3	49	F	Lt. frontotemporal	partial removal	Fibrillary astrocytoma
4	34	F	Lt. frontal	partial removal & irradiation	Fibrillary astrocytoma
5	58	M	Rt. temporal	partial removal	Glioblastoma
6	65	M	Rt. occipitotemporal	(-)	Glioblastoma
7	61	M	Rt. parietal	(-)	Glioblastoma
8	50	M	Rt. frontal	(-)	Gemistocytic astrocytoma (recurrence)
9	48	F	Rt. cerebellum	total removal	Poorly differentiated adenocarcinoma*

Bil.: bilateral, Lt.: left, Rt.: right, \*Metastatic brain tumor: lung origin.

討がなされている<sup>17)</sup>。

今回我々は9例の脳腫瘍患者に<sup>201</sup>Tl-SPECTを行い、CTおよびMRIと比較検討し、その有用性について考察したので報告する。

#### 対象および方法

対象は9例の脳腫瘍患者(男4名,女5名)である(表1)。症例の内訳は fibrillary astrocytoma 2例, gemistocytic astrocytoma 1例, glioblastoma 3例, suprasellar germinoma 1例, malignant lymphoma 1例, metastatic brain tumor 1例である。

これらに対して<sup>201</sup>Tl-SPECTを行った。撮像は5 mCi <sup>201</sup>Tlを静注後約10分より回転型ガンマカメラ DIGITRAC 7500(島津社)にてデータ収集を行い、画像再構成は SCINTIPAC 700にて行った。また一部の症例の撮像は GCA 9300A(東芝)にて行った。

<sup>201</sup>Tlの取り込みがあった症例に対して tumor/normal ratio(以下 T/N ratio)を計算した。T/N ratioの算出方法は以下のようにした。まず取り込みのあった部位に region of interest (ROI)をとり、その平均カウント数を計算した。次にそのROIと正中に対し、対称的に対側の部位に同じ形のROIをとり、その平均カウント数を算出し、両者の比を計算した(図1)。さらに TI-SPECT画像とCT, MRI画像とを比較検討した。

#### 結 果

<sup>201</sup>Tlの取り込みのあった症例は5例でその内訳は malignant lymphoma 1例, glioblastoma

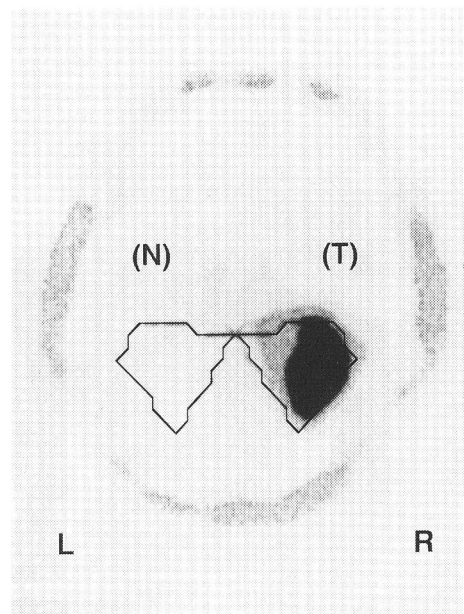


図1 TI-SPECT画像

関心領域はカウント数のもっとも多いスライスを選び、T/N ratioはそのスライスにて腫瘍部のカウント数およびその反対側で同じ形の部位との比を算出する。

3例, gemistocytic astrocytoma 1例(再発)であった。悪性度の高いこれらの腫瘍において、T/N ratioはいずれも2.0以上と高値であった。ただし gemistocytic astrocytoma と glioblastoma では T/N ratio の数値からは鑑別は不可能で、また glioblastoma と malignant lymphoma でも数値に大きな差はなかった。Fibrillary astrocytoma

と germinoma では $^{201}\text{Tl}$ の取り込みは認めなかった(表2)。

$\text{Tl}$ の取り込まれる範囲とMRI画像との比較ではガドリニウムにて増強される病変部位は前者とほぼ同じかやや狭い範囲であり、 $\text{T}_2$ およびプロトン強調画像の高信号域は $\text{Tl}$ のそれより一般に広

範囲であった。

以下症例を提示する。

**症例6**：62歳男性。左同名性半盲、軽い記憶障害で発症。CTにて右側頭葉内側から後頭葉にかけて不規則に造影される腫瘍性病変を認め、術前診断は high grade glioma であった。 $\text{Tl-SPECT}$ では腫瘍部位に $\text{Tl}$ の集積が認められ、 $\text{T/N ratio}$ は3.40と高く悪性度の高い腫瘍が疑われた(図1)。

図2は $\text{Tl-SPECT}$ と同レベルのCT, MRI画像である。 $\text{Tl}$ の取り込まれる部位はガドリニウムにて増強される病変部位にはほぼ一致していた。手術所見では腫瘍は充実性腫瘍で、中心部には壊死所見はなかった。組織診断は glioblastoma であった。

**症例7**：50歳男性。主訴は左片麻痺、構語障害、4年前、右前頭葉の脳腫瘍に対して、部分切除術

表2  $^{201}\text{Tl}$ の取り込みの有無および $\text{T/N ratio}$

Case	$\text{Tl-uptake}$	$\text{T/N ratio}$
1	-	
2	+	2.67
3	-	
4	-	
5	+	2.75
6	+	3.40
7	+	3.00
8	+	2.70
9	+	2.50

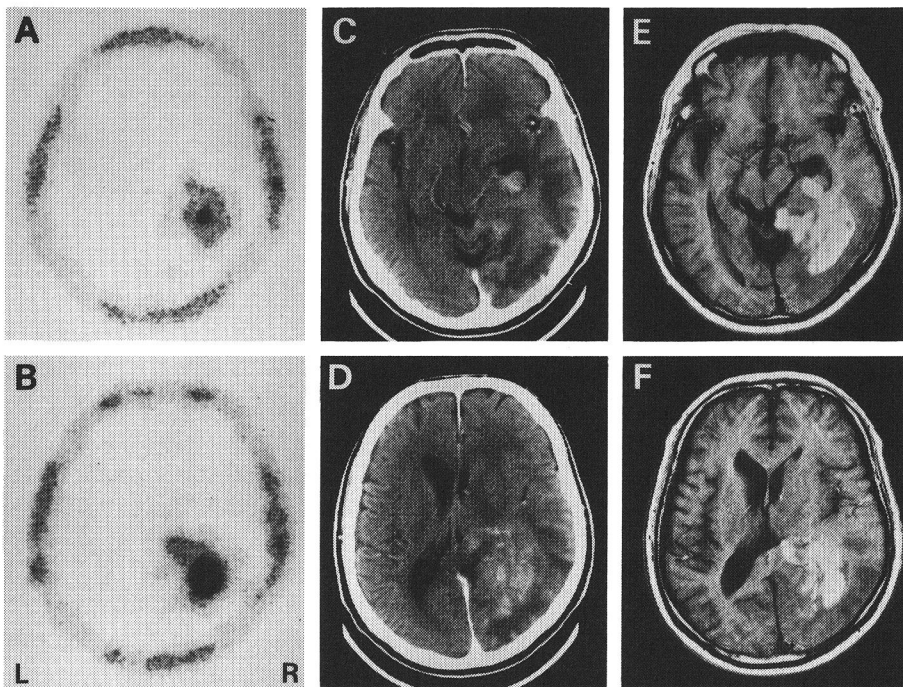


図2  $\text{Tl-SPECT}$ とCT, MRI(ガドリニウム造影 $\text{T}_1$ 強調画像)との比較

症例6 左同名性半盲にて発症した右頭頂葉の glioblastoma の症例

A, B:  $^{201}\text{Tl-SPECT}$ では右頭頂葉に $^{201}\text{Tl}$ の高い取り込みがみられる。C, D: CTでは同部に mass effect を伴った、不規則に造影される部位がみられる。E, F: ガドリニウム増強MRIでは $^{201}\text{Tl}$ の取り込みに一致して頭頂葉の同部位に増強される部位がみられる。

および56Gyの放射線照射が行われている。病理組織診断は gemistocytic astrocytoma であった。外来で経過観察中であったが、今回上記症状が増悪したため入院となった。入院時MRIにて右前頭葉に造影剤で増強される腫瘍を認め、腫瘍再発

が疑われた。

Tl-SPECT ではMRI T<sub>1</sub>画像で増強を受ける部位よりやや広く、T<sub>2</sub>、プロトン画像での高信号域よりはやや狭い範囲にTlの取り込みを認めた。T/N ratioは2.70であった(図3)。

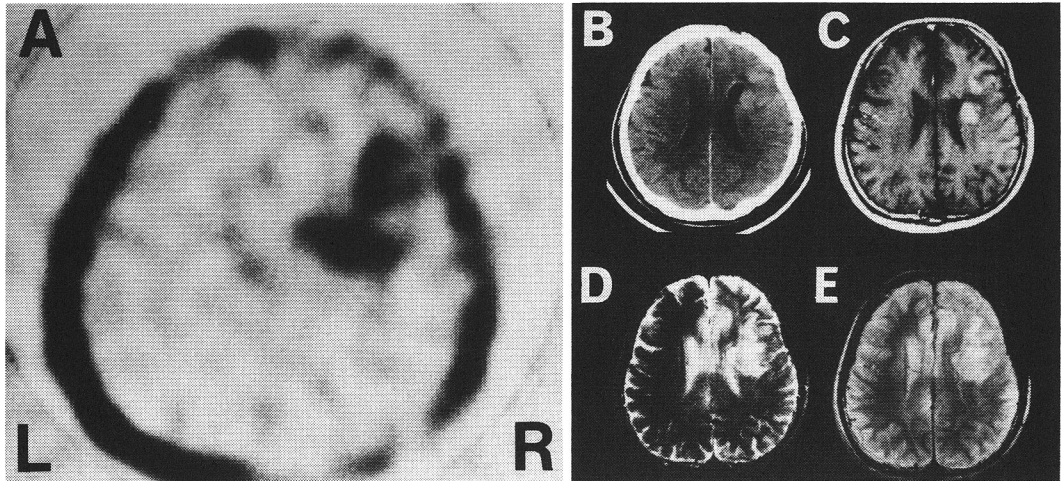


図3 Tl-SPECTとCT, MRI (T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>およびプロトン強調画像)との比較  
症例8 再発した gemistocytic astrocytoma の症例

A: <sup>201</sup>Tl-SPECT では高い取り込みを認める。B: 造影CTでは同部位はわずかに増強効果を認める。C: ガドリニウム造影T<sub>1</sub>強調画像では同部位は増強効果を認める。D, E: T<sub>2</sub>およびプロトン強調画像では高信号域を示す。

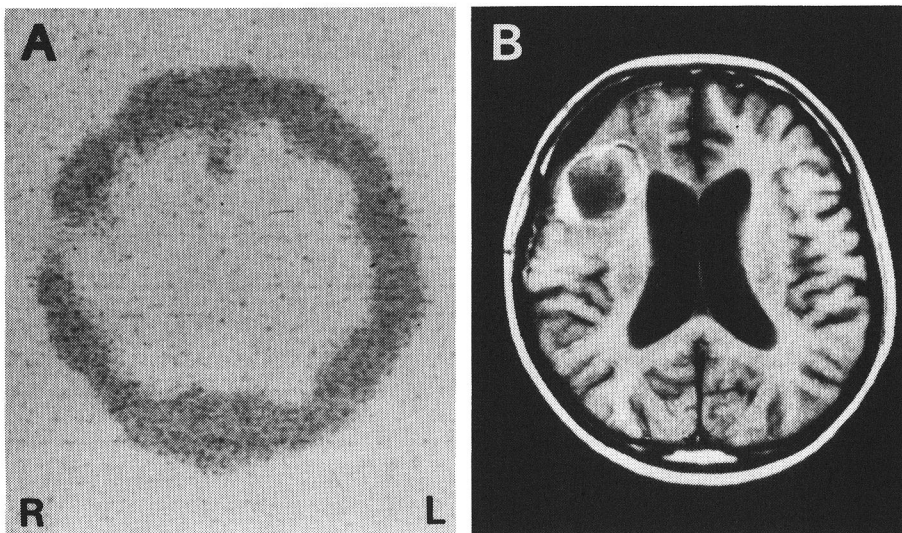


図4 症例4 Fibrillary astrocytoma の症例

A: <sup>201</sup>Tl-SPECT では<sup>201</sup>Tlの取り込みはない。B: ガドリニウム造影MRIでは左前頭葉に周囲がやや低信号域となった ring enhancement を示す病変を認める。

症例4：34歳女性、Fibrillary astrocytoma の症例。初期治療終了の1年後にけいれん発作が出現し、来院した。CT, MRIにて左前頭葉にのう胞を伴う腫瘍を認め、リング状の造影剤強調画像を認めた。Tl-SPECTにてTlの取り込みは認めなかった(図4)。その後抗けいれん剤を増量することで発作は抑制された。経過は良好で腫瘍の再発は否定された。

### 考 察

脳腫瘍の悪性度についてはこれまでPETを用いて腫瘍部位の糖やアミノ酸代謝を測定することで検討されてきた<sup>9)~12)</sup>。これらは脳腫瘍の循環代謝の面でさまざまな新知見をもたらしたが、この試みはPETを常設する一部の施設においてのみ可能である。これに対してTl-SPECTはSPECT装置を有する施設であればどこでも可能で、実用性は高いといえる。

Tlの脳腫瘍細胞への取り込み機序としてはこれまでのところ血液脳関門の障害や局所脳血流が関与していると言われているが<sup>2)</sup>、主体は細胞膜に存在する、イオンチャネルのNa-K依存性ATPaseにKの類似体として細胞内に取り込まれると考えられている<sup>13)</sup>。3T3細胞およびその形質転換種を用いて、その細胞膜におけるNa-K ATPaseの活性度の研究より、細胞の増殖能とNa-K ATPaseの活性度とに有意な関連が認められている<sup>14)</sup>。TlはKの類似体としてNa-K ATPaseに10倍取り込まれやすい<sup>13)</sup>ことから、Tlの取り込みは単に血液のみに依存するのではなく、細胞増殖能やその他何らかの腫瘍の生化学的特徴を反映して取り込まれると考えられている<sup>15)</sup>。

Andoら<sup>16)</sup>はラットないしマウスの皮下や腹腔にYoshida肉腫、Ehrlich腫瘍を移植し、その組織標本をTlのオートラジオグラフィーにて処理し、この標本とH&E染色標本と比較検討している。その報告ではTlの分布と腫瘍の広がりによく一致していること、しかも結合組織(炎症細胞浸潤を伴う)や壊死組織への取り込みはほとんどないことを報告している。さらにMountsら<sup>17)</sup>はmicroautoradiographyを用いて、<sup>201</sup>Tlの局在を

high grade astrocytomaのなかに証明しており、<sup>201</sup>Tlはin vivoにおいて腫瘍細胞の残存や再発を示すものに有用なトレーサーであるとしている。

今回Tlの取り込まれる範囲とMRI画像との比較ではGd-DTPAにて造影される部位は、各症例ごと、それぞれのスライスで若干の相違はあるものの一般には前者の方が広い範囲でありTlの取り込みは単に血液脳関門の破壊されている範囲とは若干異なると考えられた。T<sub>2</sub>ないしプロトン強調画像のhigh intensity areaは浮腫部を含む領域であるためTlの取り込みのある範囲より一般に広範囲であった。Tlの取り込みのある部位が腫瘍のもっとも増殖の著しい部分であるという仮説は今後も臨床症例において検討されなければならないと考えられた。

Ancririら<sup>34)</sup>は脳腫瘍や脳梗塞など88例の脳内病変に対して<sup>201</sup>Tlと<sup>99m</sup>Tcシンチグラフィーを行い、<sup>201</sup>Tlイメージではコントラストが良好なことや多発性病変の診断に優れていることを長所として認めた。この結果髄膜腫の描出や転移性脳腫瘍の存在の有無を調べるのに有用であるとした。さらに頭頸部腫瘍に対して<sup>201</sup>Tlシンチグラフィーが腫瘍摘出術後、腫瘍の残存や再発、遠隔転移を調べるのに有用とする報告などがあり<sup>5)17)</sup>、わが国でも広く臨床に利用されている。

Kaplanら<sup>6)</sup>は29例のglioma患者に対し<sup>201</sup>Tl、<sup>99m</sup>Tc、<sup>67</sup>Gaシンチグラフィーを行いそれぞれを比較し、そのうち7例について剖検時の病理組織所見との対比を行った。それによると<sup>201</sup>Tl-scanで<sup>201</sup>Tlが取り込まれる部位が脳腫瘍でもっとも増殖の盛んな部分を反映し、炎症や壊死部での取り込みはなく、さらにステロイド投与は<sup>201</sup>Tlの取り込みに影響はないとしている。結論として<sup>201</sup>Tlイメージはgliomaなどの脳腫瘍の治療効果を判定するのに有用であると述べている。

Mountzら<sup>7)</sup>は8例の悪性glioma患者に計23回の<sup>201</sup>Tl-SPECTを行い腫瘍の取り込みを心臓での取り込みで除しその比(T/C index)について、治療前後で比較している。それによると再発脳腫瘍においてはT/C indexの有意な増加があ

ることから、治療後の経過観察に有用であると報告している。

Black ら<sup>1)</sup>は腫瘍部と正常部の平均カウント数の比 (TI-index) を計算し glioma の悪性度を検討、TI-index が1.5以下であれば low grade であり、2.0以上であれば high grade glioma であると述べている。Kim ら<sup>2)</sup>も脳内病変に対して TI-SPECT の有用性を強調、臨床診断に積極的に利用している。

今回の検討でも TI の取り込みのあった症例はいずれも悪性度が高いものであり悪性度の低いものとの鑑別は可能であった。ただし取り込みのあった症例で個々の腫瘍の鑑別 (例えば malignant lymphoma と glioblastoma) は不可能であった。したがって脳内病変の診断が不確実な場合、TI-SPECT でその悪性度を検討することができ、補助診断法のひとつとして有用であると考えられた。

問題点としては、SPECT そのものの空間分解能<sup>19)</sup>、さらに、TI が髄膜腫や脳梗塞の一部<sup>14)</sup>、放射線壊死組織<sup>20)</sup>などにもある程度の取り込みをみることである。良性腫瘍である髄膜腫の取り込みは腫瘍への豊富な血流によると考えられる。このように TI の取り込みは腫瘍の悪性度のみによるというわけではない。

一方 TI-SPECT と <sup>99m</sup>Tc-HMPAO-SPECT を同時に行うことで再発腫瘍と放射線壊死との鑑別は可能とされつつあり<sup>8)</sup>、今後 SPECT は脳腫瘍の補助診断法の一つとしてその重要性は増すと考えられた。

## 結 論

TI-SPECT は、CT、MRI、脳血管撮影などで脳内病変の診断が不確実なときの補助診断法として有用であり、その適応としては腫瘍性病変に対する悪性度、手術後の腫瘍再発 (特に glioma) と放射線壊死との鑑別にあると考えられた。

## 文 献

- 1) Black KL, Hawkins RA, Kim KT et al: Use of thallium-201 SPECT to quantitate malignancy grade of gliomas. J Neurosurg 71: 342-346, 1989
- 2) Kim KT, Black KL, Marciano D et al:

- Thallium-201 SPECT imaging of brain tumors: Methods and results. J Nucl Med 31: 965-969, 1990
- 3) Ancrì D, Basset JY, Lonchamp MF et al: Diagnosis of cerebral lesions by thallium 201. Radiology 128: 417-422, 1978
  - 4) Ancrì D, Basset JY: Diagnosis of cerebral metastase by thallium 201. Br J Radiol 53: 443-454, 1980
  - 5) El-Gazzar AH, Sahweil A, Abdel-Dayem HM et al: Experience with thallium-201 imaging in head and neck cancer. Clin Nucl Med 13: 286-289, 1988
  - 6) Kaplan WD, Takvorin T, Morris JH et al: Thallium-201 brain tumor imaging: A comparative study with pathological correlation. J Nucl Med 28: 47-52, 1987
  - 7) Mountz JM, Stafford-Schuck K, McKeever PE et al: Thallium-201 tumor/cardiac ratio estimation of residual astrocytoma. J Neurosurg 68: 705-709, 1988
  - 8) Carvalho PA, Schwartz RB, Alexander E III et al: Detection of recurrent gliomas with quantitative thallium-201/technetium-99m HMPAO single photon emission computerized tomography. J Neurosurg 77: 565-570, 1992
  - 9) Mineura K, Sasajima T, Suda Y: Aminoacid study of cerebral glioma using positron emission tomography—Analysis of (<sup>11</sup>C-methyl)-L-methionine uptake index—. Neuro Med Chir (Tokyo) 30: 997-1002, 1990
  - 10) Patronas NJ, Di Chiro G, Kufuta C et al: Prediction of survival in glioma patient by means of positron emission tomography. J Neurosurg 62: 861-822, 1985
  - 11) Yamamoto LY: 悪性グリオーマの代謝特異性—PET study による検討—. Neurosurgeons 6: 113-120, 1987
  - 12) Brooks DJ, Beaney RP, Thomas DFT: The role of positron emission tomography in the study of cerebral tumors. Semin Oncol 13: 83-93, 1986
  - 13) Britten JS, Blank M: Thallium activation of the (Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>)-activated ATPase of rabbit kidney. Biochim Biophys Acta 159: 160-166, 1968
  - 14) Elligsen JD, Thompson JE, Frey HE et al: Correlation of (Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>)-ATPase activity with growth of normal and transformed cells. Exp Cell Res 87: 233-240, 1974
  - 15) Schweil AM, Mckillop JH, Milroy R et al: Mechanism of <sup>201</sup>Tl uptake in tumors. Eur J

- Med 15 : 376-379, 1989
- 16) **Ando A, Ando I, Katayama M et al** : Biodistribution of  $^{201}\text{Tl}$  in tumor bearing animals and inflammaory lesion induced animals. Eur J Nucl Med 12 : 567-572, 1987
- 17) **Mounts JM, Raymond PA, Mckeever PE et al** : Specific localization of thallium 201 in human high-grade astrocytoma by microautoradiography. Cancer Res 49 : 4053-4056, 1989
- 18) **Jaszczak RJ, Greer KL, Carey EF et al** : Improved SPECT quantification using compensation for scattered photons. J Nucl Med 25 : 893-900, 1984
- 19) **Schwartz RB, Carvalho PA, Alexander E III et al** : Radiation necrosis vs high-grade recurrent glioma : Differentiation by using dual-isotope SPECT with  $^{201}\text{Tl}$  and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO. AJNR 12 : 1187-1192, 1991
-