

Title	201TICI SPECTによる脳腫瘍再発と放射線脳壊死の鑑別診断
Author(s)	小須田, 茂; 塩山, 靖和; 鎌田, 憲子 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1991, 51(4), p. 415-421
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15030
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

²⁰¹Tl SPECT による脳腫瘍再発と放射線脳壊死の鑑別診断

1) 都立駒込病院放射線診療科, 2) 同脳外科

小須田 茂¹⁾ 塩山 靖和¹⁾ 鎌田 憲子¹⁾ 鈴木 謙三¹⁾
田中 良明¹⁾ 中村 治²⁾ 松谷 雅生²⁾

(平成2年6月27日受付)

(平成2年8月7日最終原稿受付)

Differential Diagnosis Between Recurrence of Brain Tumor and Radiation Necrosis by ²⁰¹Tl SPECT

Shigeru Kosuda¹⁾, Yasukazu Shioyama¹⁾, Noriko Kamata¹⁾, Kenzo Suzuki¹⁾, Yoshiaki Tanaka¹⁾,
Osamu Nakamura²⁾ and Masao Matsutani²⁾

1) Department of Radiology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

2) Department of Neurosurgery, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

Research Code No. : 721.1

Key Words : Radiation necrosis, Recurrence of brain tumor,
Glioblastoma, Astrocytoma, ²⁰¹Tl

In order to differentiate recurrence of brain tumor from radiation necrosis, we performed ²⁰¹Tl brain SPECT in 16 post-operative patients. Five of them had residual anaplastic astrocytoma. Final diagnosis of the other 11 patients was recurrent astrocytoma (n=6), cerebral radiation necrosis (n=5), based on re-operation (n=9) and more than one year follow-up finding (n=2).

Early and delayed images were obtained at 10~15 min. and 4 hrs. after i.v. injection of 111 MBq of ²⁰¹Tl chloride. Counts ratio of a lesion to the normal brain (L/N) was calculated by creating rectangular ROI over each area. All of the patients with recurrent or residual tumor showed L/N ratios of more than 2.5 on the early images (mean 4.70 ± 2.65). On the other hand, L/N ratios on the early images were less than 2.5 in patients with radiation necrosis (mean 2.05 ± 0.25, p<0.001).

In conclusion, a quantitative assessment using ²⁰¹Tl brain SPECT may be useful in differentiating recurrence of brain tumor from radiation necrosis.

はじめに

悪性脳腫瘍の治療は手術的摘出が第一選択であるが、脳機能保存のために周囲組織浸潤部の拡大摘出は困難であり、絶対的非治癒切除に終ることが多い。このため、われわれの施設では適応症例を選んで腫瘍摘出時に術中照射を施行し、治療成績の向上を図ってきた。しかし、術中照射例の経過観察中にCT検査において腫瘍摘出部位周辺に造影剤増強効果を示す領域が出現し、腫瘍再発か放射線脳壊死かの鑑別が困難である症例をしばしば

ば経験する¹⁾²⁾。

今回、われわれは脳腫瘍に対して、術中、術後照射を行った患者に²⁰¹Tl SPECTを施行し、²⁰¹Tl スキャンは脳腫瘍再発と放射線脳壊死の鑑別診断に有用であるという結果を得たので報告する。

対象および方法

検索対象とした16例は腫瘍再発6例（男4例、女2例、平均年齢52歳）、術直後腫瘍残存5例（男2例、女3例、平均年齢61歳）、放射線脳壊死5例

Table 1 Six patients with recurrence of brain tumor

Case	Age	Sex	Histology at reoperation	Intra-operative* and/or post-operative irradiation	Interval from radiation to recurrence
1	70	F	Glioblastoma	60 Gy	9 mo
2	64	F	Glioblastoma	70 Gy	11 mo
3	40	M	Glioblastoma	51 Gy 2nd ope+*23 Gy 3rd ope+*22 Gy	4 mo 2 mo 5 mo
4	47	M	Anaplastic Astrocytoma	70 Gy	5Y 5 mo
5	47	M	Astrocytoma	50 Gy	9 mo
6	41	M	Astrocytoma	60 Gy	1Y 9 mo

Table 2 Five patients with cerebral radiation necrosis

Case	Age	Sex	Histology of the first operation	Intra-operative* and/or post-operative irradiation	Interval from radiation to brain necrosis
1*	73	F	Adenocarcinoma (meta. from lung cancer)	*20 Gy+30 Gy	2Y 8 mo
2*	52	M	Glioblastoma	*20 Gy+60 Gy	6 mo
3	21	M	Anaplastic astrocytoma	*20 Gy+50 Gy	2Y 1 mo
4	41	M	Anaplastic astrocytoma	69 Gy	10 mo
5*	34	M	Oligodendroglioma	50 Gy	3Y 8 mo

○ Histologically proven radiation necrosis

(男4例, 女1例, 平均年齢44歳)である。²⁰¹Tl スキャンとほぼ同時期に全例 CT スキャンを施行しており, 単純 CT で低吸収域, 造影 CT で増影剤増強効果を全例に認めた。腫瘍再発例は Table 1 に示す如く全例放射線治療をうけており, 1例は2カ月の間隔をおいて²⁰¹Tl スキャンを2回施行した。5例は2回目の, 1例は4回目の手術にて腫瘍再発と確認された。術直後腫瘍残存例は50%以上の腫瘍残存例で, 放射線治療前に²⁰¹Tl スキャンを行った。1例は放射線治療前と治療中(40Gy)の2回²⁰¹Tl スキャンを行った。組織型は glioblastoma 4例, anaplastic astrocytoma 1例であった。

放射線脳壊死5例のうち, 3例は再手術時の病理診断で確定診断された。他の2例は1年以上の経過観察により放射線脳壊死と臨床的に診断された (Table 2)。

方法は²⁰¹TlCl 111MBq (3mCi) 静注後, 10~15分と4時間後に, それぞれ early image, delayed

image として SPECT 撮像した。撮像にあたってはサイドポインターを OM ラインに正確に合わせ再現性を保てるようにした。東芝製対向型回転カメラ (90A-E2) に低エネルギー用高分解能コリメータを装着し, 360°連続収集, 撮像時間32分で行った。エネルギー設定は71KeV±10%とし, マトリックスサイズは64×64とした。画像再構成には5点スムージング後 Chesler filter を用いた重畳積分法を用い, 吸収補正, 散乱線除去は行わなかった。スライス厚は10.6mm (2pixels) とした。

定量的解析を行うにあたり, 病巣部が最も良く描出しているスライスを選び出し, 病巣部, 健常部 (原則として対側) に同面積の矩形の ROI を設定し, 病巣部 (lesion) と健常部 (normal) のカウント比 (L/N) を early image および delayed image のそれぞれについて算出した。また, 病巣部の early image に対する delayed image のカウント比 (D/E) を算出し, ²⁰¹Tl 集積に関して経時的変化の検討を行った。なお, ²⁰¹Tl の物理的半減期補

正は行なわなかった。

結 果

腫瘍再発および腫瘍残存11例(13検査)のearly imageにおけるL/N値は2.89~12.6(平均4.70±2.65)で全例2.5以上であった。一方、放射線脳壊死5例のearly imageにおけるL/N値は1.79~2.37(平均2.05±0.25)で全例2.5以下であった(p<0.001)。また、腫瘍再発・腫瘍残存群のdelayed imageにおけるL/N値は2.41~4.19(平均3.32±0.60)であり、early imageのL/N値と比較してバラツキが少なかった。early imageより高値を示した症例は4例で、低値を示した症例は7例(9検査)であった。放射線脳壊死例のdelayed imageにおけるL/N値は1.71~2.54(平均2.11±0.32)であり、early imageにおけるL/N値と比較し、ほとんど変化がなかった(Fig. 1, Fig. 2)。

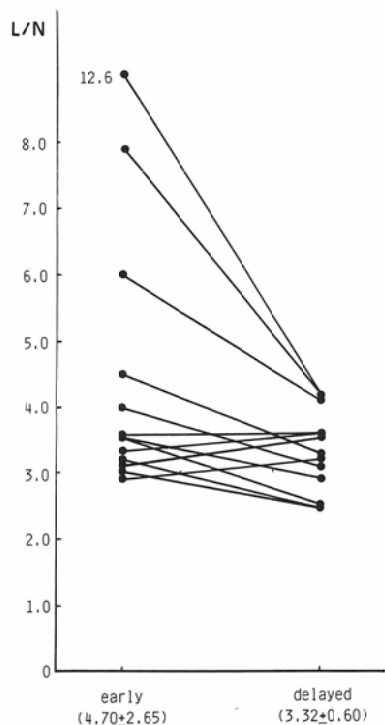


Fig. 1 Distribution of the counts ratios of the lesion to the normal brain (L/N) in 11 patients with recurrent or residual brain tumor. All of the patients had more than 2.5 in L/N on the early images of ²⁰¹Tl brain SPECT.

D/E値については腫瘍再発・腫瘍残存群で0.93~1.52(平均1.17±0.20)とバラツキがやや大きかったのに対し、放射線脳壊死例では1.05~1.24(平均1.14±0.06)とバラツキが少なかった。また、D/E値1.25以上を示した6症例はすべて腫瘍再発・腫瘍残存群で、6例中4例はdelayed imageのL/N値がearly imageのそれより高値を示した症例であった(Fig. 3)。

なお、健常脳組織のD/E値は1.30±0.23(n=18)であった。

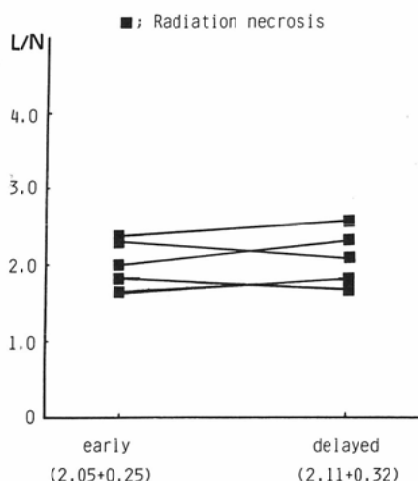


Fig. 2 Distribution of the counts ratios of the lesion to the normal brain (L/N) in 5 patients with cerebral radiation necrosis. All the patients had less than 2.5 in L/N on the early images of ²⁰¹Tl brain SPECT.

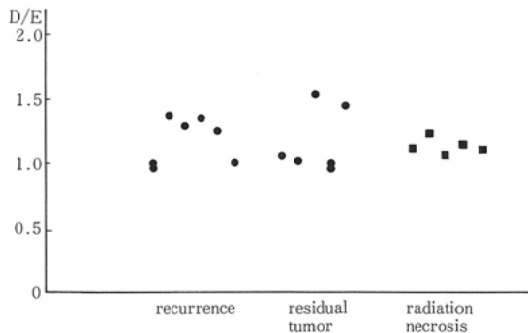
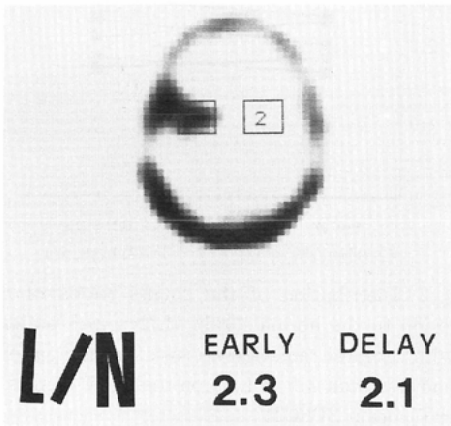
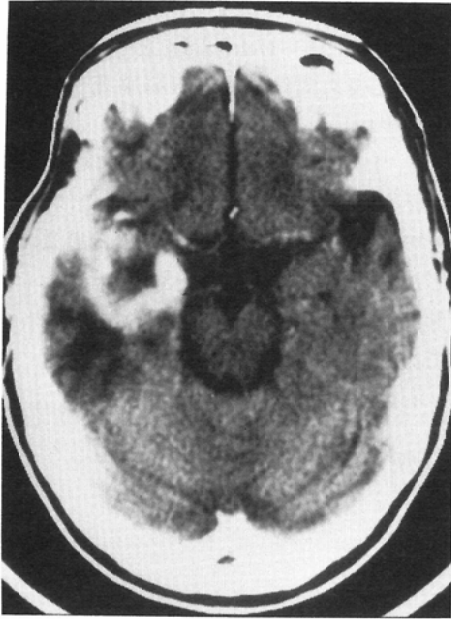


Fig. 3 Distribution of the counts ratios of the lesion on the delayed image to the early image (D/E) in patients with recurrence, residual tumor or radiation necrosis.



症 例

症例 1 73歳, 女性, 放射線脳壊死

昭和60年8月, 肺癌(adenocarcinoma)にて右上葉切除。昭和62年2月, 肺癌脳転移のため, 転移巣を摘出。術中照射20Gy, 術後照射30Gy/15回/19日を施行。CDDP30mg, 2回(総量60mg)を併用した。平成元年11月, CT スキャンにて転移巣摘出部周辺にリング状の増影剤増強効果を示す領域を認めた。腫瘍再発を疑われたが, ^{201}Tl スキャンでは同部に ^{201}Tl の集積を認め, early image, delayed imageのL/N値はそれぞれ2.3, 2.1であった。再手術の結果, 病理組織診断は放射線脳壊死



Fig. 4 A 73-year-old female with cerebral radiation necrosis. CT scan shows a central low-density lesion with peripheral rim enhancement in the right temporal lobe (UPPER LEFT). ^{201}Tl scan shows increased activity in the right temporal area that corresponds to the lesion on the CT image. The L/N values were 2.3, 2.1 in the early and delayed images, respectively, which indicate that the lesion is radiation necrosis (LOWER LEFT). Microscopic section (H-E stain, $\times 66$) shows necrotic tissues mixed with fibrin and hyalinoid tissue. No brain parenchyma exists (RIGHT).

であった (Fig. 4)。

症例 2 40歳, 男性, Glioblastoma 再発

昭和62年11月, 右前頭葉の glioblastoma にて腫瘍摘出し, 術後照射51Gyと化学療法(ACNU 100mg)施行。昭和63年2月, 再発のため再手術し, 術中照射23GyとACNU 100mg施行。平成元年4月, 三たび再発のため3回目の手術を行い, 術中照射22GyとACNU120mg施行。平成元年6月, ダイナミックCTにて摘出部位辺縁に造影剤増強効果を示す領域が出現し, その時間濃度曲線にはinitial peakが認められなかった。以上から, 放射線脳壊死が示唆されたが, ^{201}Tl スキャンでは同部

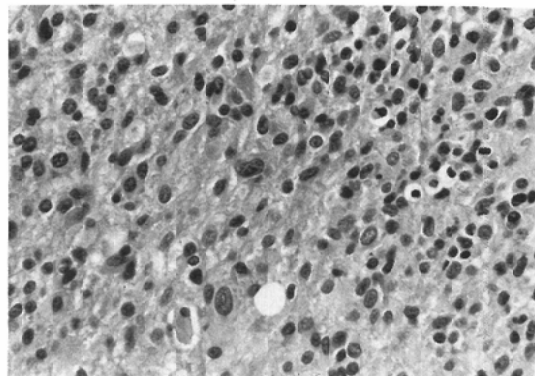
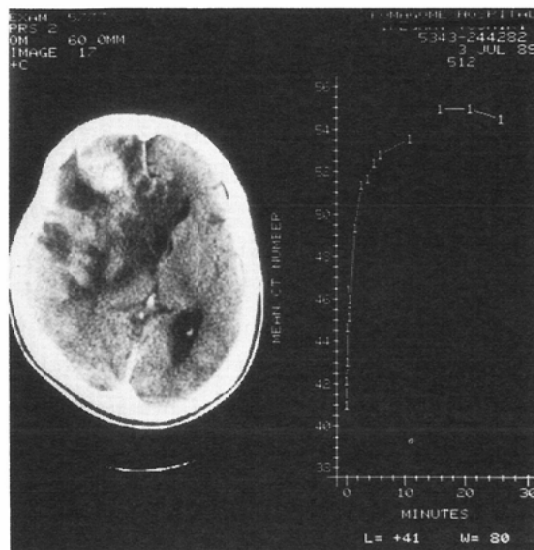
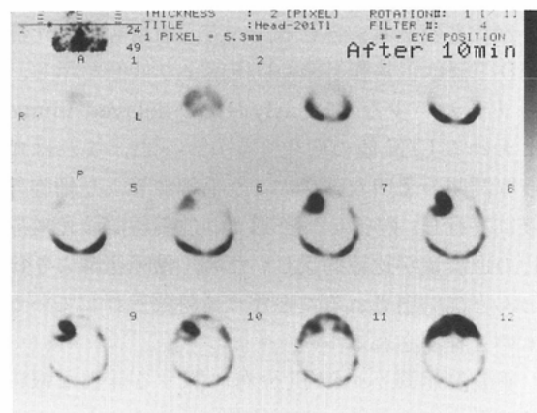


Fig. 5 A 40-year-old male with recurrence of glioblastoma. Dynamic CT scan shows a low-density lesion with irregular, peripheral enhancement in the right frontal lobe. The time-activity curve shows gradual increase without initial peak (UPPER LEFT). ^{201}Tl brain SPECT discloses markedly increased, ring-like uptake in the right frontal lobe in congruence with the lesion on the CT image. The L/N value was 12.6 in the early image (LOWER LEFT). Photo-micrograph of the operation specimen reveals viable cells of glioblastoma (hematoxylin and eosin, $\times 100$) (RIGHT).



位に高集積を認め、early imageのL/N値は12.6と異常高値を示した。4回目の手術にて腫瘍再増殖が確認された (Fig. 5)。

考 察

われわれの施設では悪性脳腫瘍に対し、術中照射線量を15~25Gyとし、周辺の腫瘍細胞浸潤域を含む範囲に対しては外部照射を併用してきた。これにより腫瘍再増殖を抑える効果の高いことを明らかにしてきた¹³⁾。しかし、術中照射併用は局所に組織壊死を生ずる頻度が高く、過去9例 (術中照射例の約10%) の放射線脳障害を組織学的に確認している⁴⁾。その発生には同時に投与される制癌剤、ステロイド剤および手術、腫瘍自体の影響などの因子が関与していると考えられている⁵⁾。

放射線脳壊死に関する臨床上の大きな問題点は神経学的所見、CT、MRIのいずれによっても腫瘍再発との鑑別が困難なことである^{16)~9)}。放射線脳壊死は単純CTで低吸収域を、造影CTで造影剤増強効果を伴う領域が存在することで知られている。造影剤増強効果は多くの場合、リング状を呈する。われわれの症例も全例、CTで同様所見を示し、両者の鑑別にはならなかった。ダイナミックCTが両者の鑑別に有用であるとの報告¹⁰⁾もあるが、症例2では両者の鑑別法にはならなかった。MRIでは両者ともT₁強調画像で低信号、T₂強調画像で高信号を示し、MRIも両者の鑑別に有用とはいえない。

一方、Xenon enhanced CTや¹⁸F-FDGを用い

た PET が両者の鑑別に有用であるとの報告^{11)~13)}がみられるが、前者はルーチンに行うには煩雑であり、後者は現在、極めて限られた施設でしか施行できない。

カリウム類似物質である ^{201}Tl は甲状腺癌、肺癌のみならず¹⁴⁾、悪性脳腫瘍にも高率に集積し、 ^{201}Tl スキャンは脳腫瘍の診断に有用であることが知られている^{15)~18)}。以上の状況から、われわれは ^{201}Tl 脳 SPECT が腫瘍再発と放射線脳壊死の鑑別診断にどの程度有用かについて検討した。Fig. 1, Fig. 2 で示した如く、early image にて腫瘍再発例は全例 L/N 値 2.5 以上、放射線脳壊死例は全例 L/N 値 2.5 以下であり、両者の鑑別は ^{201}Tl 脳 SPECT の early image の定量的評価により十分可能と考えられた。なお、関心領域を矩形としたが、異常集積部位に再発巣と壊死巣が混在する場合は鑑別が困難と思われる。

われわれは吸収補正を行なわなかったが、低集積かつ深部病巣に対しては吸収補正を行った方がよいとの報告¹⁹⁾がある。われわれの検討症例にはそのような病巣は含まれていなかったが、今後、解析にあたっては注意すべき点と思われる。また、partial volume effect を考慮すると直径約 2cm 以下の病巣は ROI 内カウント値の信頼性が低下することが考えられる¹⁹⁾。

^{201}Tl の腫瘍細胞内への集積機序については、細胞膜の Na^+ 、 K^+ -ATPase の酵素活性に依存しているとされている²⁰⁾²¹⁾。また、Mounts ら²²⁾はマイクロオトラジオグラフィにより、high-grade astrocytoma の細胞内に取り込まれた ^{201}Tl を確認している。われわれの場合、D/E 値 1.25 以上を示した 6 例はすべて腫瘍再発・腫瘍残存群であったことは腫瘍細胞の能動的な ^{201}Tl 取り込みを裏づけていると考えられる。しかし、放射線脳壊死例でも軽度の ^{201}Tl 集積がみられたこと、腫瘍再発・腫瘍残存例で L/N 値 2.89~12.6 と大きなバラツキがみられたことは ^{201}Tl 集積は単に Na^+ 、 K^+ -ATPase ポンプのみに依存するのではなく、病巣部の血流量および血液脳関門の破壊の程度にも大きく関与していると思われる。中村ら¹¹⁾は Xe enhanced CT による解析で、腫瘍巣の周囲および腫

瘍実質部位は高血流を示したのに対し、放射線脳壊死巣の周囲には高血流量はみられないとし、両者の鑑別に局所脳血流量の変化を重視している。今回の検討で腫瘍再発・腫瘍残存例の early image における L/N 値が高値を示した症例は腫瘍巣の血流が豊富で、かつ血液脳関門の破壊の程度も大きかった可能性が高いと思われる。

腫瘍再発・腫瘍残存例のうち、delayed image における L/N 値が early image における L/N 値より低値を示したのは 13 検査中 9 検査みられたが、D/E 値が 1.0 以下を示したのは 1 症例の 2 検査 (D/E, 0.98, 0.93) のみであった。その原因は破壊された血液脳関門を ^{201}Tl が通過した後、腫瘍細胞内に取り込まれず細胞外液中に存在した一部の ^{201}Tl が豊富な血流のため、再び血管内へ洗い出されたものと考えられる。一方、放射線脳壊死群の D/E 値は正常脳組織の D/E 値より低値を示し、バラツキが少なく、early および delayed image における L/N 値の変化も少なかった。これは血液脳関門の著明な破壊により毛細血管より細胞外液に移行し、貯留した ^{201}Tl が、放射線脳壊死巣周辺の血流量が比較的乏しいため、壊死組織よりほとんど洗い出されることなく長時間残存しているものと推測される。

正常脳組織への ^{201}Tl 分布に関する詳細な報告はこれまでになく、その分布は明らかでないが、4 時間後の delayed image において健常部のカウント数は軽度増加 (D/E 値, 1.30 ± 0.23 , $n=19$) しており、カリウム類似物質である ^{201}Tl は、一部は血液脳関門を通過し、細胞内あるいは細胞外領域へ少量ずつ移行するものと思われる。

結 語

^{201}Tl 脳 SPECT の early image の定量的評価により脳腫瘍再発と放射線脳壊死の鑑別は可能と思われる。

^{201}Tl を提供して下さいました第一ラジオアイソトープ研究所 (株) に謝意を表します。

文 献

- 1) 田中良明, 竹下祥敬, 丹羽幸吉, 他: 脳腫瘍に対する術中照射後の放射線壊死の検討, J Jpn Soc Ther Radiol Oncol 1: 1-11, 1989
- 2) Graeb DA, Steinbok P, Robertson WD, et al:

- Transient early computed tomographic changes mimicking tumor progression after brain tumor irradiation. *Radiology* 144: 813-817, 1982
- 3) 松谷雅生, 中村 治, 浅井昭雄, 他: 脳腫瘍—Glioblastoma に対する術中照射療法—, 最新医学, 41: 1506-1513, 1986
 - 4) 船田信顕, 松谷雅生, 田中良明: 脳の放射線障害—特に術中照射例に見られた組織学的変化について—, 癌の臨床, 35: 1213-1218, 1989
 - 5) Schiffer D, Giordana MT, Soffietti R, et al: Radio- and chemotherapy of malignant gliomas. Pathological changes in the normal nervous tissue. *Acta Neurochir* 58: 59-66, 1981
 - 6) Brismar J, Robertson GH, Davis KR, et al: Radiation necrosis of the brain. *Neuroradiological considerations with computed tomography.* *Neuroradiology* 12: 109-113, 1976
 - 7) Martins AN, Johnson JS, Henry JM, et al: Delayed radiation necrosis of the brain. *J Neurosurg* 47: 336-345, 1977
 - 8) Doom GC, Hecht S, Brant-Zawadzki M, et al: Brain radiation lesions: MR imaging. *Radiology* 158: 149-155, 1986
 - 9) Tsuruda JS, Kortman KE, Bradley WG, et al: Radiation effects on cerebral white matter: MR evaluation. *AJR* 149: 165-171, 1987
 - 10) 浅井昭雄, 松谷雅生, 中村 治, 他: 放射線治療によるグリオーマ腫瘍活性度の低下—ダイナミック CT スキャンによる検討—, 癌の臨床, 34: 404-410, 1988
 - 11) 中村 治, 瀬川 弘, 中込忠好, 他: Radiation Necrosis における局所脳血流量の変化—Xe-enhanced CT による解析—, CT 研究, 8: 219-224, 1986
 - 12) Di Chiro G, Oldfield E, Wright DC, et al: Cerebral necrosis after radiotherapy and/or intraarterial chemotherapy for brain tumors: PET and neuropathologic studies. *AJNR* 8: 1083-1091, 1987
 - 13) Doyle WK, Budinger TF, Valk PE, et al: Differentiation of cerebral radiation necrosis from tumor recurrence by F-18-FDG and Rb-82 positron emission tomography. *J Comput Assist Tomogr* 11: 563-570, 1987
 - 14) 利波紀久, 道岸隆敏, 久田欣一, 他: ^{201}Tl -chloride による臨床腫瘍スキャンニング, *Radioisotopes*, 25(12): 829-831, 1976
 - 15) Kaplan WD, Takvorian T, Morris JH, et al: Thallium-201 brain tumor imaging: A comparative study with pathologic correlation. *J Nucl Med* 28: 47-52, 1987
 - 16) Mountz JM, Stafford-Schuck K, McKeever PE, et al: Thallium-201 tumor/cardiac ratio estimation of residual astrocytoma. *J Neurosurg* 68: 705-709, 1988
 - 17) 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
 - 18) 荒木有三, 今尾幸則, 平田俊文, 他: Thallium-201 single photon emission CT による脳腫瘍の検討, 核医学, 26: 1363-1369, 1989
 - 19) 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
 - 20) Kasarov LB, Friedman H: Enhanced Na^+ - K^+ -activated adenosine triphosphatase activity in transforming fibroblast. *Cancer Res* 34: 1862-1865, 1974
 - 21) 岸田敏博: 甲状腺組織への ^{201}Tl の集積機序の解明— ^{201}Tl -chloride シンチグラフィの dynamic study による甲状腺腫瘍の質的診断の有用性—, 核医学, 24: 991-1004, 1987
 - 22) Mountz 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