



Title	塩化タリウム (201TlCl) による肝腫瘍イメージングの有用性に関する検討-基礎的および臨床的検討-
Author(s)	武智, 知子
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1994, 54(14), p. 1399-1411
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16906
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

塩化タリウム ($^{201}\text{TlCl}$) による肝腫瘍イメージングの 有用性に関する検討

— 基礎的および臨床的検討 —

武 智 知 子

愛媛大学医学部放射線科医学教室 (主任: 濱本研教授)

Liver Tumor Imaging by Thallium-201 Chloride with High Resolution Three-headed SPECT

Tomoko Takechi

Thallium-201 chloride (Tl) is useful in tumor imaging. The purpose of this study was to evaluate its usefulness in liver tumor imaging with Tl, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (Tc)-phytate (colloid), and three-headed SPECT.

To evaluate the method, we imaged three spherical phantoms with inner/outer diameters of 8/10, 16/20, and 26/30 mm, respectively, in an aqueous solution background of 37 MBq/l Tl and 74 MBq/l Tc. All lesions in the phantoms were highlighted by the subtraction.

Clinical materials consisted of 44 patients with 102 lesions: 31/73 with hepatocellular carcinoma (HCC), 8/21 with metastatic tumors (Meta), 2/2 with cholangiocarcinoma (CC), and 3/6 with hemangioma (HG). Tl accumulation in HCC was the highest, followed by Meta, CC and HG in that order. Ring type accumulation was observed in 17/21 Meta lesions. Mean tumor/non-tumor ratios were

as follows: HCC (non-therapy) 1.45 ± 0.33 (mean \pm SD), HCC (post-therapy; transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection therapy) 0.47 ± 0.22 , HCC (recurrence) 1.35 ± 0.52 , Meta 1.07 ± 0.25 , CC 0.45 ± 0.64 , HG 0.48 ± 0.13 .

Tl, therefore, is useful for liver tumor imaging, and Tc-phytate is essential in discriminating Tl tumor uptake from normal liver accumulation. Image subtraction (Tl-Tc) is helpful in depicting diffuse and small HCC.

はじめに

塩化タリウム ($^{201}\text{TlCl}$, Tl) は、各種の腫瘍に集積する。臨床的には、甲状腺腫瘍、肺腫瘍の診断に広く用いられており、そのほかにも脳腫瘍¹⁾⁻⁵⁾をはじめ、さまざまな腫瘍⁶⁾⁻¹²⁾にも集積することが報告されている。一方で Tl は、肝、腎、消化管にも生理的な集積が存在するために、腹部、特に肝腫瘍の診断には適さないと考えられてきた⁶⁾。そのため、肝腫瘍の診断において Tl を用いた腫瘍イメージングの有用性については、詳細な検討がなされていないのが現状である。

著者は、3検出器型高分解能 Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) と腫瘍ファントムを用いて、Tl による肝腫瘍の描出能における基礎的検討を行い、本法の妥当性を示した。さらに、肝細胞癌をはじめ、各種肝腫瘍に臨床応用し、Tl の集積程度、集積の形態等を

Research Code No.: 725.1

Key words: Liver tumor, Thallium-201 chloride, Technetium-99m phytate, Dual energy acquisition, SPECT

Received May 23, 1994; revision accepted Jul. 27, 1994

Department of Radiology, Ehime University School of Medicine

分析し、鑑別診断における有用性を検討した。また SPECT によって得られた断層像で、肝臓における Tl の非腫瘍部の生理的取り込みと腫瘍の集積とを区別するために、 ^{99m}Tc フチン酸 (Tc) を併用した二核種同時収集を行い、Tl の画像から Tc の画像を減算する方法 (サブトラクション法) によって、Tl による腫瘍部の陽性描画を試みた。

本研究は、近年腫瘍イメージングで注目されている Tl が肝腫瘍の診断においても有用であるかを検討するのが目的である。

方法および対象

1. 基礎的検討

腫瘍ファントムを用いて、下記のごとく検討を行った。1) バックグラウンドが Tl 単独の場合、単核種によるデータ収集法 (シングルモード法) にて、陽性描画が可能な Tl 濃度別の腫瘍ファントムの最小径、2) バックグラウンドに Tc も混入した場合、二核種同時収集法での Tc ウィンドウにて、腫瘍ファントムを陰性に描画できる最小径、3) 腫瘍ファントムの陽性描画能における、シングルモード法と二核種同時収集法との比較、4) Tl と Tc によるサブトラクション法を用いた腫瘍ファントムの陽性描出能。

(1) 方法

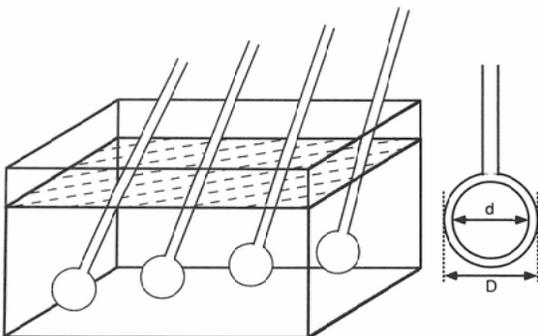


Fig. 1 The tumor phantoms and the container are illustrated. Inner diameter of spherical phantom (d) are 8, 16, 26mm. Outer diameter of spherical phantom (D) are 10, 20, 30mm.

Fig. 1のごとく、17×17cmのポリプロピレン樹脂製の水槽中に2,000mlの水を入れ、それに74MBqのTl (日本メジフィジックス社) を加え、37MBq/lのTl溶液を作成し肝臓と想定した。内径8mm (外径10mm)、16mm (20mm)、26mm (30mm)のサイズが3種類ある球形の腫瘍ファントム (アクリル樹脂製) を水槽中に固定し、肝内腫瘍とした。腫瘍ファントム内腔には0.0, 18.5, 37.0, 55.5, 74.0MBq/lの各濃度のTl溶液を注入し、腫瘍部のTl濃度がバックグラウンドに対し、おのおの0倍 (欠損)、0.5倍、1.0倍、1.5倍、2.0倍となるように設定した。シングルモード法にて、腫瘍ファントムの各サイズ別に5段階の濃度の画像を得た。次に水槽中に148MBqのTcを加え、Tl溶液の2倍に当たる74MBq/lのTc溶液とTl溶液の混合液を作成し、二核種同時収集法でシングルモード法と同様に画像データを得た。

使用したSPECT装置は低エネルギー高分解能型コリメータを装着した3検出器回転型ガンカメラ (東芝GCA9300-A) と核医学データ処理装置 (東芝GMS-550U) である。SPECTの回転半径は210mmとし、データ収集は、6°ごとに1方向5秒にて1検出器当たり20方向、計60方向360°から投影データを得た。マトリックスサイズは3.2mmで、イメージサイズは128×128マトリックス、スライス幅は3.2mmである。前処理用に2次元で15×15のButterworthフィルタを用い、画像再構成用にShepp & Loganフィルタを使用し逆投影法にて横断像を作成した。吸収補正は行わなかった。Tlのエネルギー設定は、71KeV ±10%とし、Tcのエネルギー設定は、140KeV ±10%とした。

さらに、得られたTlの横断像から対応するTcの横断像を減算し、サブトラクション画像を得た。

(2) 判定

水槽および腫瘍ファントムにTl溶液を注入して得られたシングルモードのSPECT横断像において、腫瘍ファントムをバックグラウンドより陰性像あるいは陽性像として認識可能か視覚的に

Table 1 Results of ²⁰¹Tl imaging in various malignant and benign tumors

	Patients	Lesions	3+	2+	1+	-
Hepatocellular carcinoma	31	73	33	19	4	17
Non-Therapy	17	41	24	16	1	
<i>nodular type</i>	17	37	22	14	1	
<i>massive type</i>	4	4	2	2		
Post-Therapy (TAE, PEIT)	13	17				17
Recurrence	13	15	9	3	3	
Metastatic tumours	8	21	5	7	9	
Gastric cancer	1	1	1			
Colon cancer	1	1		1		
Pancreas cancer	1	6		2	4	
Lung cancer	1	1	1			
Breast cancer	2	7		2	5	
Leiomyosarcoma	1	1	1			
MFH	1	4	2	2		
Cholangiocarcinoma	2	2			2	
Hemangioma	3	6				6
Total	44	102	38	26	15	23

TAE; transcatheter arterial embolization PEIT; percutaneous ethanol injection therapy
MFH; malignant fibrous histiocytoma

評価した。また、二核種同時収集法より得られた Tl の横断像に関しても同様に判定し、Tc の Tl 像に及ぼす影響を評価した。Tc の横断像では、腫瘍ファントムを陰性に描画できたか判定した。Tl と Tc のサブトラクション画像では、腫瘍ファントムのみが描画されているか評価した。

2. 臨床的検討

(1) 対象

対象は、肝臓の占拠性病変を有する44例の102病巣で、内訳は、肝細胞癌31例73病巣、転移性肝癌8例21病巣、胆管細胞癌2例2病巣、肝血管腫3例6病巣である (Table 1)。肝細胞癌の8症例、転移性肝癌の1症例、胆管細胞癌の1症例では組織学的に確診が得られたが、その他の症例ではCT、超音波、血管造影等による各種画像、腫瘍マーカーおよび臨床経過により診断した。男性は33例、女性11例、年齢は37~90歳、平均63歳であった。肝細胞癌31例73病巣中、未治療時に検査が行われた肝細胞癌は17例41病巣であり、そのうち肉眼分類¹³⁾による結節型は37病巣、塊状型は4病巣、びまん型は0病巣であっ

た。基礎的疾患は、8例9病巣で慢性肝炎が見られ、11例32病巣で肝硬変が見られた。また、肝動脈塞栓術 (Transcatheter Arterial Embolization, TAE) 後および経皮的エタノール注入療法 (Percutaneous Ethanol Injection Therapy, PEIT) 後の壊死病巣が13例17病巣、TAE後およびPEIT後の再発が13例15病巣含まれている。

(2) 方法

安静時に111MBqのTlを静注し、30分後より両手を挙上した仰臥位にて、シングルモード法でSPECTを行った。データ収集は、6°ごとに1方向30秒、1検出器当たり20方向、計60方向、360°にて計約12分で施行した。エネルギー設定および画像再構成は基礎的検討と同様である。続いて同体位のままで、185MBqのTcを静注し、10分後より二核種同時収集法にてデータ収集を行った。症例に応じて、得られた横断像から前額断像も作成した。また、シングルモード法と二核種同時収集法のTl像の横断位置が同一であることを視覚的に確認したうえで、シングルモ

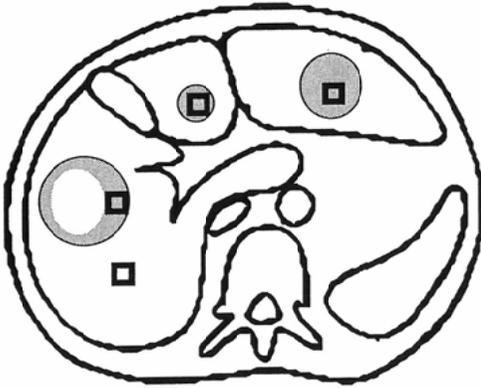


Fig. 2 Schema of regions of interest

ード法の Tl 画像から二核種同時収集法の Tc 画像を減算したサブトラクション画像を得た。Tc 像の減算の程度を示す係数は、非腫瘍部肝の Tl と Tc のピクセルカウントを参考にして、数枚の横断像で減算を試みて、適切な値を決定した。

(3) 判定

Tc の横断像での陰性部位における Tl の集積の程度を非腫瘍部と比較して、視覚的および定量的に判定した。なお、リング状集積を示した場合は集積の強い部位で判定した。視覚的判定において、非腫瘍部と比較して腫瘍の集積が強い場合は (3+)、同程度の場合は (2+)、弱い場合は (1+)、集積が見られない場合は (-) とした。判定は、放射線専門医 3 名で行った。腫瘍の存在部位の確認には CT 画像を参考にした。

また、定量的解析に当たり、病巣部の中心に相当する 3 スライス (9.6mm 厚) を加算した画像上で、腫瘍部と非腫瘍部に関心領域を設定した。腫瘍部は、肉眼的に Tl の集積の最も強い部位を中心に、 3×3 ピクセル (9.6×9.6mm) の矩形の関心領域を設定した。リング状の集積が見られる場合は辺縁の集積の強い部位に関心領域を設定した。非腫瘍部は、均一な集積の見られる部位を選び、腫瘍部の関心領域と同程度の深部、同大、同形の関心領域を設定した (Fig. 2)。それぞれのピクセル当たりのカウントを T および N とし、腫瘍部と非腫瘍部との比 (T/N) を算出し、T/N によって肝細胞癌と他病変および治療後の壊死部と鑑別可能か検討した。

2 群間の有意差検定はノンパラメトリック法の Mann-Whitney U-test を用い、 $p < 0.05$ をもって有意差があると判定した。

結 果

1. 基礎的検討

周囲肝に対し、0 倍 (欠損)、0.5 倍、1.0 倍、1.5 倍、2.0 倍の Tl 濃度を注入した内径 8、16、26 mm (外径 10、20、30mm) の腫瘍ファントムの横断像を Fig. 3 (A)–(D) に示し、その判定結果を

Table 2 Detectability of tumor phantom on visual examination

Tl concentration size (mm)	Tl concentration				
	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0
8	ND	ND	ND	ND	ND
16	C	ND	ND	ND	H
26	C	C	ND	H	H

Tl concentration size (mm)	Tl concentration				
	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0
8	ND	ND	ND	ND	ND
16	C	ND	ND	ND	H
26	C	C	ND	ND	H

size (mm)	
10	C
20	C
30	C

Tl concentration size (mm)	Tl concentration				
	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0
8	ND	ND	H	H	H
16	ND	H	H	H	H
26	ND	H	H	H	H

C: Detected as cold area H: Detected as hot area
ND: Not detected

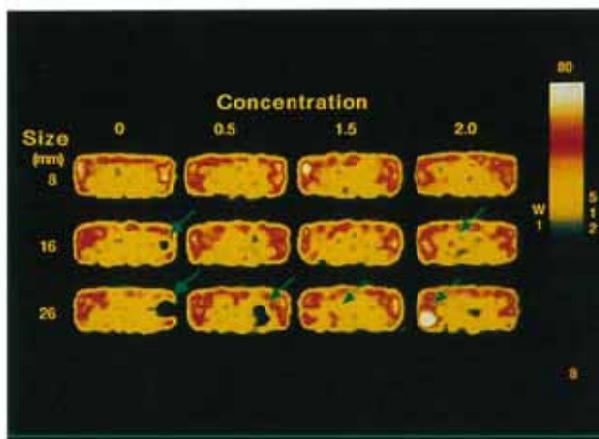


Fig. 3 (A) Eight/ten (inside/outside diameter), 16/20 and 26/30mm tumor phantoms fills with thallium-201 (0, 0.5, 1.0, 1.5 and 2.0 times of ^{201}Tl concentration against the background), using single mode (^{201}Tl only)

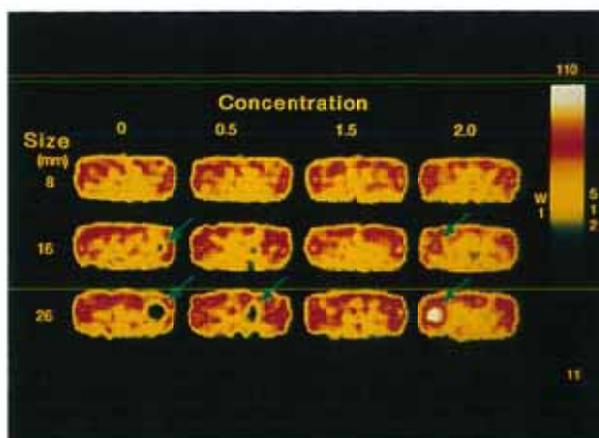


Fig. 3 (B) Same as A) using dual (^{201}Tl and $^{99\text{m}}\text{Tc}$) acquisition mode with ^{201}Tl window

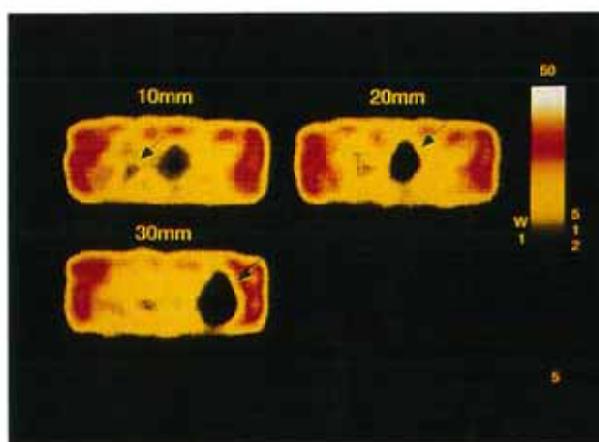
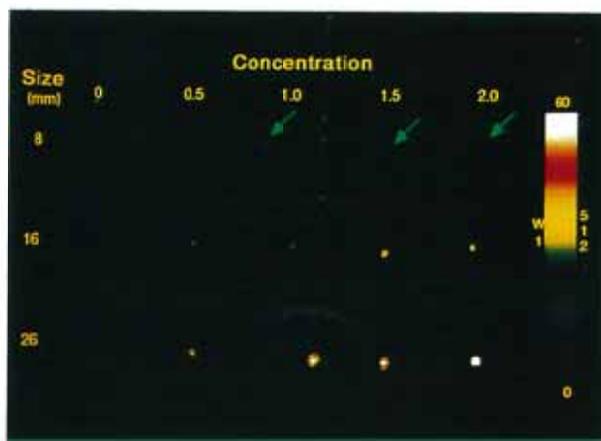


Fig. 3 (C) Images using dual acquisition mode with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ window. Tumor phantoms are detected as lower pixel count lesions.



(D) Subtracted images (B) dual mode ^{201}Tl - (C) dual mode $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Detectability is summarized in Table 2.

Fig. 3 Images obtained by the phantom study are demonstrated by

Table 2 (A)–(D)に示した。

シングルモード法の Tl のデータ収集において、内径 8mm (外径 10mm) の腫瘍ファントムはいずれの Tl 濃度でも検出できなかった。内径 16mm (外径 20mm) の腫瘍ファントムは 0.5, 1.0 および 1.5 倍の Tl 濃度では検出できず、0 倍濃度で陰性描画、2.0 倍濃度で陽性描画できた。内径 26mm (外径 30mm) の腫瘍ファントムは 1.0 倍濃度では検出できず、0 倍および 0.5 倍濃度で陰性描画、1.5 および 2.0 倍濃度で陽性描画できた (Fig. 3 (A), Table 2 (A))。

シングルモード法と二核種同時収集法での Tl 画像を比較すると、シングルモード法では陽性描画可能であった内径 26mm (外径 30mm) で 1.5 倍濃度の腫瘍ファントムは二核種同時収集法では描出できなかった。その他は画質は低下するものの、二核種同時収集法での Tl 画像はシングルモード法と同じ判定結果であった (Fig. 3 (B), Table 2 (B))。

二核種同時収集時の Tc の画像では外径 10mm の欠損は不明瞭ながらも確認できた。外径 20mm および 30mm は明瞭に陰性描画可能であった (Fig. 3 (C), Table 2 (C))。

二核種同時収集時の Tl と Tc のサブトラクション画像では、シングルモードの Tl のデータでは検出できなかった内径 8mm (外径 10mm) の

1.0, 1.5, 2.0 倍濃度、内径 16mm (外径 20mm) の 0.5, 1.0, 1.5 倍濃度、内径 26mm (外径 30mm) の 1.0 倍濃度の腫瘍ファントムも陽性描画可能となった (Fig. 3 (D), Table 2 (D))。

2. 臨床的検討

Table 1 に視覚的判定による結果をまとめた。CT で計測した腫瘍の最大径の平均値±標準偏差および最小腫瘍径をカッコ内に示すと、未治療の肝細胞癌では 17 例 41 病巣中、(3+) が 24 病巣 (38±50mm, 9mm), (2+) が 16 病巣 (36±43, 10) で、(1+) が 1 病巣 (59) で、(-) は認められなかった。TAE あるいは PEIT 後で CT にて再発の認められない壊死巣と診断された 13 例 17 病巣はすべて (-) であった。TAE あるいは PEIT 後で CT にて再発の認められた 13 例 15 病巣では、(3+) が 9 病巣 (49±37, 10) で、(2+) が 3 病巣 (34±14, 20) で、(1+) が 3 病巣 (74±50, 20) であった。転移性肝癌では 8 例 21 病巣中、(3+) が 5 病巣 (48±23, 21), (2+) が 7 病巣 (26±15, 10), (1+) が 9 病巣 (30±12, 10) であった。胆管細胞癌の 2 例 2 病巣では (1+) の集積 (30, 48) が認められた。肝血管腫の 3 例 6 病巣はすべて (-) で (32±16, 10) であった。Fig. 4 に各種疾患の T/N を示した。未治療の肝細胞癌 41 病巣の T/N の平均値±標準偏差は 1.45±0.33 であった。転移

性肝癌 21 病巣の T/N は 1.07 ± 0.25 で、17 病巣 (81%) にリング状の集積が認められた。胆管細胞癌 2 病巣の T/N は 0.45 と 0.64、肝血管腫 6 病巣の T/N は 0.48 ± 0.13 であり、未治療の肝細胞

癌と転移性肝癌および肝血管腫の T/N との間には有意差を認めた。

肝細胞癌において、未治療の肝細胞癌 41 病巣の T/N の平均値 \pm 標準偏差は 1.45 ± 0.33 、TAE または PEIT 後の壊死巣 17 病巣の T/N は 0.

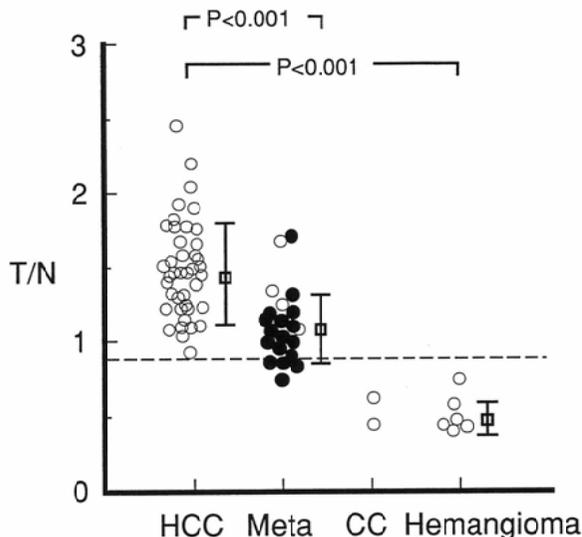


Fig. 4 Tumor / non-tumor ratios (T/N) in each category are plotted in the figure. TI SPECT image shows nodular uptake (○) and ring uptake (●). Untreated hepatocellular carcinoma (HCC) shows T/N over 0.85 and higher T/N than the other disease. Eighty one percentage of metastasis (Meta) shows ring uptake. CC; cholangiocarcinoma

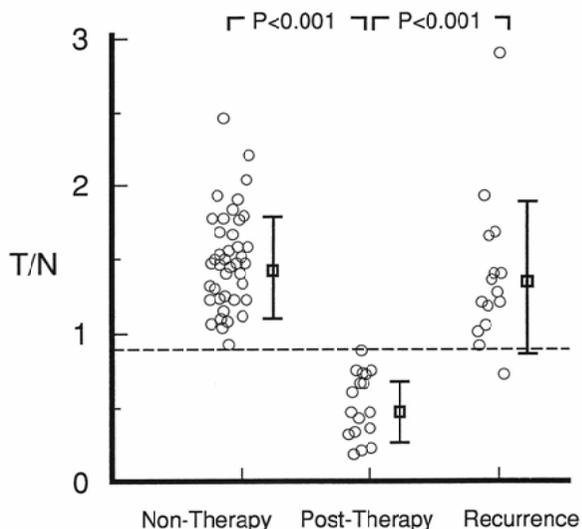


Fig. 5 T/N of untreated HCC, treated HCC by TAE or PEIT, and recurrent HCC are plotted in the figure. T/N of post-therapy was below 0.85 while the untreated HCC and most recurrent HCC shows over 0.85.

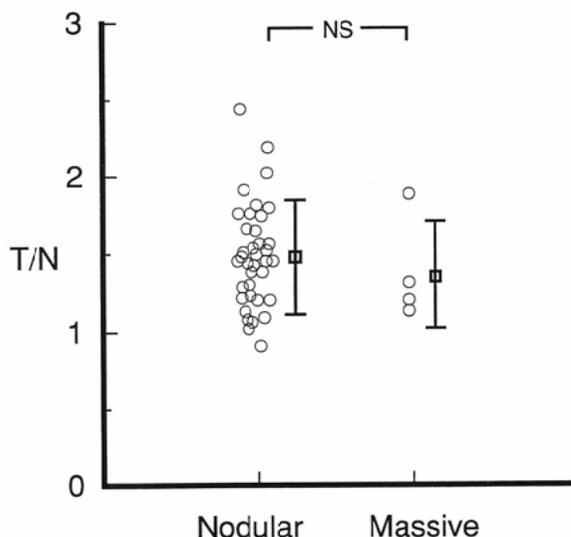


Fig. 6 T/N of nodular type HCC and massive type HCC are plotted in the figure

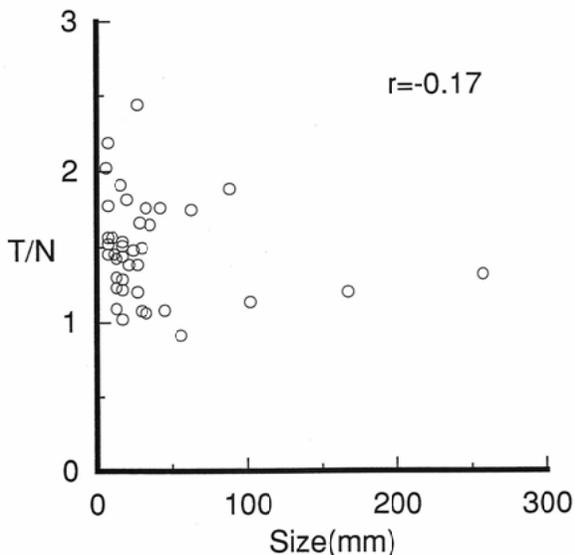


Fig. 7 T/N of untreated HCC versus tumor sizes are plotted in the figure

Table 3 Detectability of HCC basing on T/N and T/N with uptake pattern

	Finding				Sensitivity(%)	Specificity(%)
	True Positive	False Negative	False Positive	True Negative		
T/N	55	1	17	29	98.2	63.0
T/N, Ring	55	1	4	42	98.2	91.3

47±0.22, TAE あるいは PEIT の治療後再発の肝細胞癌 15 病巣の T/N は 1.35±0.52 であった (Fig. 5). 未治療の肝細胞癌および再発と壊死巣の T/N との間に有意差を認めた.

未治療の肝細胞癌 41 病巣および再発 15 病巣を併せた肝細胞癌が存在する 56 病巣と、壊死巣 17 病巣、転移性肝癌 21 病巣、胆管細胞癌 2 病巣、血管腫 6 病巣を併せた肝細胞癌が存在しない 46 病巣との比較検討を行い、以下の結果を得た. T/N が 0.85 以上の場合は肝細胞癌, 0.85 未満の場合は肝細胞癌以外の病変と想定すると、結果は Table 3 のごとくであり、Sensitivity は 98.2%, Specificity は 63.0% であった. さらに T/N が 0.85 未満の場合に加えてリング状の集積も肝細胞癌以外の病変と想定すると Sensitivity は 98.2%, Specificity は 91.3% となり、Specificity は上昇した.

Fig. 6 に未治療の肝細胞癌のうち、結節型の

37 病巣、塊状型の 4 病巣の T/N を示した. 結節型の T/N の平均値±標準偏差は 1.46±0.33, 塊状型の T/N は 1.36±0.34 であり、2 群間に有意差は見られなかった.

Fig. 7 に未治療の肝細胞癌の大きさと、T1 の T/N との関係を示した. 相関係数は -0.17 であり、腫瘍の大きさと T1 の集積の程度に相関は見られなかった.

未治療の肝細胞癌の症例で、慢性肝炎か肝硬変かによる基礎的疾患別に T1 の T/N を検討したが、有意差は見られなかった.

3. 症例呈示

症例 1 (Fig. 8) 65 歳, 男性, 未治療の結節型肝細胞癌.

CT 検査にて肝の前上区域 (S₈) に 2cm の腫瘍を指摘された. 血管造影検査にて腫瘍濃染像が見られ、リビオドール CT 検査で同部位にリビオドールの集積が見られた. Tc での欠損部に一致し

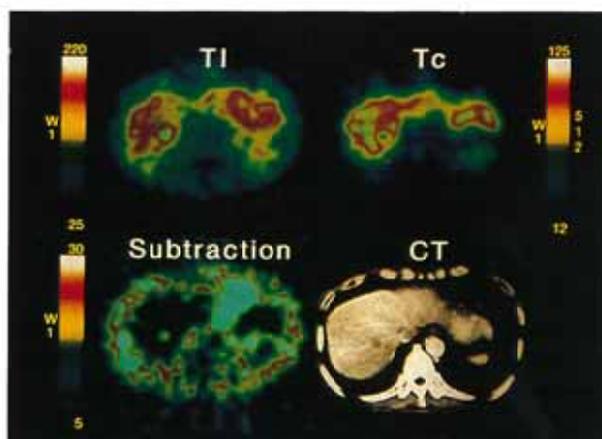


Fig. 8 Case 1 A 65-year-old male patient with untreated nodular hepatocellular carcinoma is demonstrated. Visual accumulation score was (3+) and N was 1.41. CT (lower right) demonstrates a nodule at the dome of the liver. Tl SPECT image (upper left) shows abnormal uptake, Tc SPECT image (upper right) shows cold spot in the same lesion, and the subtraction image (lower left) clearly demonstrates a hot spot.

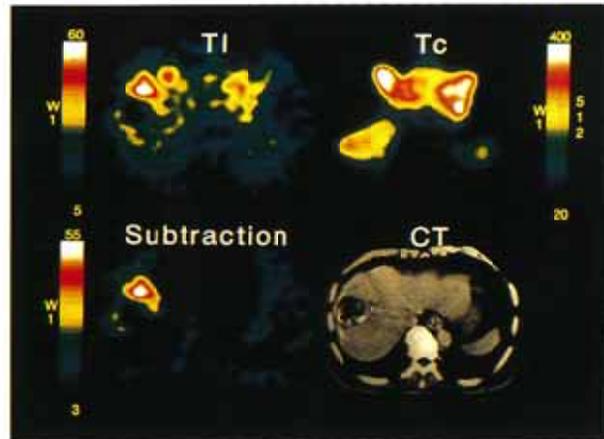


Fig. 9 Case 2 A 62-year-old male patient with recurrent hepatocellular carcinoma is demonstrated. Around the necrosis caused by the prior TAE, recurrence is evident. Visual accumulation score is (3+) and T/N is 2.68 in the recurrence and 0.43 in the necrosis. CT (lower right) demonstrates low density area of the necrosis, however, the diffuse recurrence is unclear. Tl SPECT image (upper left) shows defect of the necrosis and abnormal high uptake of the recurrence, Tc SPECT image (upper right) shows a cold area, and the subtraction image (lower left) clearly highlights a hot area of the recurrence.

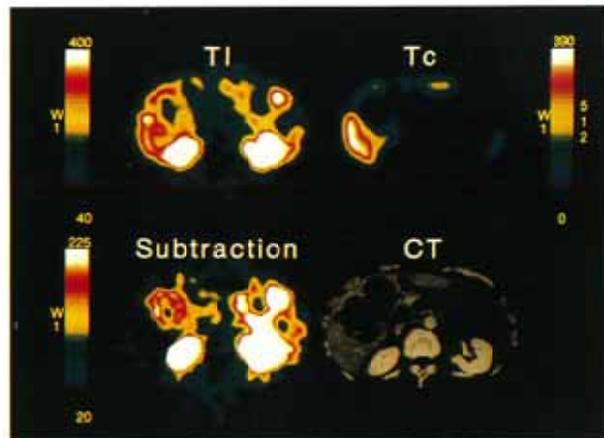


Fig. 10 Case 3 A 79-year-old female patient with metastatic from pancreatic cancer. Tl is accumulated in the non-necrotic area but not accumulated in the central necrotic area. Tl accumulation score is (1+) and T/N of the non-necrotic area was 0.82 in S_4 of the liver. Tl accumulation score is (2+) and T/N was 0.85 in S_4 . Solid tumors with central necrosis are shown by CT (lower right). Tl SPECT images (upper left) are smaller than those of Tc SPECT image (upper right); forming a ring uptake in the non-necrotic area. The ring uptake is evident by the subtraction image (lower left).

て、Tlでは(3+)の集積が見られた、T/Nは1.41であった。

症例2 (Fig. 9) 62歳、男性、肝細胞癌。

6カ月および3カ月前にTAE療法を2回受け、経過観察中であった。 α -Fetoprotein (AFP)

の再上昇が見られ、CT、超音波検査を施行した。TAE後の壊死部の周囲に再発病変が疑われたが、境界不明瞭で再発病変の範囲は不明であった。Tlでは、Tcの欠損内に(3+)の集積が見られ、再発部の境界は明瞭であった。一方、Tl

で集積の見られなかった (-) の部位は CT 検査での TAE 後の壊死部に一致していた。T/N は、再発部で 2.68、壊死部で 0.43 であった。サブトラクション画像では、再発部は明瞭に描出された。

症例 3 (Fig. 10) 79 歳、女性、転移性肝癌 (肝癌)。

造影 CT 検査では、臍鉤部に腫瘍が見られ、肝臓には、中心部が不染域で、周囲が染まるリング型を呈した多発性の腫瘍が見られた。Tc で多発性の欠損像の見られる部位に一致して、Tl でも中心部が欠損像となり、周囲に集積が見られるリング型を呈し、CT 画像と一致していた。左葉内側区域 (S₄) の腫瘍のリングの辺縁は (1+) の集積で、T/N は 0.82 であった。右葉前下区域 (S₅) は (2+) の集積で、T/N は 0.85 であった。サブトラクション画像では、中心部が欠損像で、腫瘍の辺縁部だけが描出された。

考 察

Tl の腫瘍への集積機序は Na-K-ATPase 活性により、K の同族体として腫瘍に摂取されるといわれている。Ito¹⁴⁾ 等は実験腫瘍組織への Tl の集積と ⁴²K の摂取とが良好な相関を示したと報告している。一方、Muranaka¹⁵⁾ 等は腫瘍への Tl の摂取が、Na-K-ATPase 活性を阻害するウアバインの投与によって抑制されたと報告しており、Tl の集積機序は Na-K-ATPase 活性に依存していると考えられている。腫瘍細胞の増殖と Na-K-ATPase 活性はよく相関しており^{16),17)}、Na-K-ATPase 活性の高い腫瘍では Tl の集積が期待される。臨床面では甲状腺癌における Tl の集積と Na-K-ATPase 活性の高い相関が岸田¹⁸⁾ により報告されている。

Tl は腫瘍シンチグラフィとしてすでに甲状腺および肺腫瘍に臨床応用され、近年、脳¹¹⁻¹⁵⁾、副甲状腺⁹⁾、骨¹⁰⁾、胸腺¹¹⁾、乳腺⁸⁾、脾臓¹²⁾ においてもその有用性が報告されている。

肝腫瘍については、利波、久田^{6),8)} らにより報告されている。それによると、平面像による検討

では、肝細胞癌の 7 例中 5 例が陽性、転移性肝癌の 19 例すべて陰性、良性病変の 3 例すべて陰性という結果であった。利波らは経静脈投与以外に経動脈投与¹⁹⁾ や経直腸投与²⁰⁾ による Tl シンチグラフィの報告をしている。経動脈投与法¹⁹⁾ を用いた局所の平面像の検討では、肝臓とその他を含めて 10 症例で施行しているが、転移性肝癌以外は明瞭に描出されたと報告している。

また、経直腸投与法²⁰⁾ では、肝細胞癌の 10 症例に施行し、7 例で陽性描画しており、肝細胞癌に流入する門脈の動脈門脈シャントや門脈塞栓により、門脈から体循環に流出した Tl により集積すると推定している。その他には、肝臓の腫瘍に関する Tl の有用性の報告は少なく、利波^{6),8)} らの報告を含めて、すべて平面像での検討であった。腫瘍シンチグラフィとして Tl が有用であると報告された黎明期に少人数で試され、そのまま忘れられてきた感がある。高分解能 SPECT の開発により、種々の腫瘍シンチグラフィにおける Tl の有用性を再評価する機運が高まってきており、Tl の生理的集積を示す肝臓においても、腫瘍と周囲肝への集積を区別するのに有利な方法と予想された。本研究では、Tc を併用し、高分解能 SPECT を用いた Tl による肝腫瘍シンチグラフィを試み、さらに、サブトラクション画像を作成し、有用性を検討した。

基礎的検討において、シングルモードのデータ収集では、内径 8mm の腫瘍ファントムを描画することができず、内径 16mm では 2.0 倍濃度以上、26mm では 1.5 倍濃度以上が必要であり、小病変の描出は困難と考えられた (Fig. 3 (A), Table 2 (A))。二核種同時収集時の Tl と Tc のサブトラクション画像では、シングルモードの Tl のデータでは検出できなかった内径 8mm の 1.0 倍濃度、16mm、26mm の 0.5 倍濃度以上で陽性描画可能となった。内径 8mm 以上であれば、非腫瘍部と腫瘍部の Tl 濃度が同等であっても検出可能であり、サブトラクション画像の有用性が示された (Fig. 3 (D), Table 2 (D))。本研究の臨床データで確認できた最小腫瘍径は肝細胞癌の 9mm であった。臨床検査では呼吸運動や体内組織による

減衰により画質や空間分解能が若干低下すると考えられる。それ故、臨床および、基礎的検討の結果を考慮すると、腫瘍の検出限界は10mm程度であり、さらに明瞭に描出するためにはその大きさが15mm程度必要と考えられた。

二核種同時収集のTl像は、シングルモードのTl像と比較すると検出能は劣っていた (Fig. 3 (B), Table 2 (B))。二核種同時収集ではTlの設定ウィンドウ中に他核種 (Tc) からのクロストークによる影響と考えられた。三枝²¹⁾らの報告では、低エネルギー用コリメータを使用し、TlとTcを7.4MBq、液厚2cmにて、設定ウィンドウ幅を20%と仮定した場合、11.7% (Tlウィンドウ)と18.5% (Tcウィンドウ)のクロストークの割合が見られた。本研究の臨床的検討では、Tlはシングルモード法でイメージングし、その後Tcを投与し、イメージングを行ったが、Tcの投与量はTlの約1.7倍であり、TlからTcへのクロストークは最小限と考えた。

臨床的検討においては、Table 1に示すごとく、肝細胞癌では(2+)以上のTlの比較的強い集積が認められた。転移性肝癌では81%にリング状の集積が見られ、中心部壊死による効果と考えられた。この集積型は他疾患では見られず、転移性肝癌に特徴的な所見と考えられた。

利波、久田^{6),8)}らの平面像による検討では、Tlの集積は転移性肝癌19例の全例で陰性であった。これは、Tlのみでは周囲の正常肝と同程度の集積を検出できず、むしろ中心部の欠損像のみをとらえていたものと推察される。この点は、本法のごとくTlとTcを併用したSPECT画像およびサブトラクション画像の作成により、はじめて検出可能になるものと考えられた。また、胆管細胞癌や血管腫は、周囲肝より弱い集積あるいは欠損であった。未治療の肝細胞癌のT/Nの平均値は1.45であり、転移性肝癌は1.07、肝血管腫は0.48であった。胆管細胞癌は0.45と0.64であった。転移性肝癌および肝血管腫は未治療の肝細胞癌のT/Nとの間に有意差を認め肝細胞癌との鑑別が可能と考えられた。今回の研究には含まれなかったが、腺腫、結節性過形成、部分的脂肪肝等の良

性腫瘍や腫瘍様病変においても、Tlの集積程度やTcでの陰性描画の有無により肝細胞癌と鑑別できる可能性があり、今後の研究の課題である。

定量的解析において、T/Nが0.85以上なら肝細胞癌、T/Nが0.85未満またはリング状の集積が見られた場合は非肝細胞癌と仮定するとSensitivityは98.2%、Specificityは91.3%という良好な結果が得られた。これらは各種検査でも肝細胞癌と疑いながら確定診断に至らない場合に、Tcを併用したTlシンチグラフィの画像およびT/Nの算定により非侵襲的に肝細胞癌か否か鑑別できる可能性を示唆している。

また肝細胞癌のうち、TAEおよびPEIT治療後の17病巣はいずれも(-)であり、T/Nの平均値は0.47で、全病巣で0.85未満であった。TAE治療後はCT検査で、その辺縁からの再発病変の評価が困難なことがあるが、Tlシンチグラフィでは再発病変に集積が見られ、再発の評価に有用であった症例を経験した (Fig. 9)。PEIT治療後はCT検査において、エタノールによる低吸収域か、再発による低吸収域か判断に迷う場合があるが、この場合でも、Tcでの欠損部の一部にTlの集積が見られ、再発の診断が可能であった症例を経験した。これらの病変のT/Nが0.85以上なら再発の可能性を示唆するものと考えられた。このように、各種治療により、複雑な画像を呈する症例の再発病変の評価にも有用なことが示された。

肝細胞癌の肉眼分類¹⁹⁾(結節型、塊状型)とTlのT/Nとの間には有意差は得られなかった。また、肝細胞癌と大きさとの間に相関は認められなかった。これらの肉眼分類や腫瘍の大きさは、肝細胞癌の増殖速度やNa-K-ATPase活性とは必ずしも比例していないと考えられた。Tlの集積程度が腫瘍の増殖速度や悪性度を反映するなら、予後の推定に役立つと予想される。Tlの集積と組織学的分類との関係を検討することは有用と考えられた。

本研究では、Tlの散乱線の補正をしていないため、小病巣やリング状集積では周囲の非腫瘍肝のTlの集積による散乱線の影響が考えられ、本

来より強い集積として描出された可能性があった。関心領域の設定ではこれらの病巣は、腫瘍部と非腫瘍部の境界付近まで含めて関心領域を設定しており、散乱線の影響は無視できないものと考えられた。今後は、散乱線の補正を行うことが課題である。

Tl は体内で Na-K-ATPase 活性の高い心、腎、肝および腸管に生理的に分布するため、これまで腹部の診断には適さないと考えられていた⁶⁾が SPECT を用いることにより、隣接する心、腎、腸管と肝臓内の集積部位とは識別可能であった。さらに、心、腎、脾臓の生理的集積は、Tc を用いた肝シンチや CT 画像と比較する際にスライス位置を確認するよい指標となった。また、肝臓では Tl の生理的集積を有するため、肝内の腫瘍への集積と区別が難しいと考えられてきた。

本研究では、Tc と Tl の二核種同時収集による正常肝と腫瘍部の集積との鑑別の可能性を検討したが、明瞭に区別することができた。さらにサブトラクション画像を用いると、より明瞭に腫瘍部を同定することが可能であった。上述のごとく転移性肝癌のようなリング型を呈する集積や大血管の多い肝門部の腫瘍などで Tl のシングルモードでは判定し難い病変も、サブトラクション画像では一見して同定することが可能と考えられ、わずかな集積も確認できるのが利点と考えられた。また、Tl および Tc の SPECT 横断像での集積や欠損部と CT での腫瘍部との一致を確認するには、SPECT 像と CT 画像との重ね合わせが有用であり、特に小病変において効果を発揮した。

最後に本法の問題点を以下に掲げ、将来的に改善されるように望みたい。

(1) Tl と Tc のサブトラクション画像を作成する際、シングルモード法と二核種同時収集法の Tl 像の横断位置が同一であることを視覚的に確認したうえで、シングルモード法の Tl 画像から、その二核種同時収集法の Tl 像と一致した Tc 画像で減算しており、複雑な操作が必要となる。また Tc 像の減算の程度を示す係数は、非腫瘍部肝の Tl と Tc のピクセルカウントを参考にして、減算を数回試みて適切な値を決定している

のが実状である。これらの画像処理をコンピューターで簡単に行えれば、臨床応用も可能と考えられる。

(2) 症例によっては CT 画像と比較しなければ、腫瘍の存在位置を同定することが困難な場合もあるが、CT と RI のフィルム上では横断像の縮小率がそれぞれ異なるため、複雑な画像を呈する症例では、肉眼的に比較するのに煩わしく感じる人が多い。そのため RI 画像を CT の横断像と同一大に拡大し、別途フィルムを作成しているのが現状である。これらの複雑な処理も将来的には Picture Archiving and Communication System (PACS) の導入により簡便となると予想される。

結 語

1. 基礎的検討

(1) Tl のシングルモードでは、内径 8mm の腫瘍ファントムを描画できなかった。陽性描画されるには内径 16mm ではバックグラウンドに対し 2.0 倍の Tl 濃度、26mm では 1.5 倍濃度以上が必要であった。

(2) Tl と Tc のサブトラクション画像では、内径 8mm で 1.0 倍濃度、内径 16mm、26mm では 0.5 倍濃度以上で描出可能であった。

2. 臨床的検討

(1) 肝臓の占拠性病変を有する 44 例 102 病巣に、Tl のシングルモードおよび Tc との二核種同時収集 SPECT を施行し、サブトラクション画像を作成した。

(2) 未治療の肝細胞癌 (41 病巣) の視覚的判定法では (3+) が 24 病巣、(2+) が 16 病巣であり、定量的解析では T/N の平均値 ± 標準偏差は 1.45 ± 0.33 と高い集積が見られた。

(3) 転移性肝癌 (21 病巣) の 81% にリング状の集積が認められ特徴的であった。非壊死部の T/N は 1.07 ± 0.25 であり、胆管細胞癌 (2 病巣) は 0.45 と 0.64、血管腫 (6 病巣) は 0.48 ± 0.13 であった。転移性肝癌および血管腫と未治療の肝細胞癌との T/N との間に有意差が見られた。

(4) T/N が 0.85 以上なら肝細胞癌、T/N が 0.

85 未満またはリング状の集積が見られた場合は非肝細胞癌と仮定すると Sensitivity は 98.2%, Specificity は 91.3%であった。

(5) Tl と Tc のサブトラクション画像により、Tl の腫瘍内集積を明瞭に描出できた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました愛媛大学医学部放射線医学教室濱本研教授に深甚なる謝意を捧げます。御協力を戴いた同教室棚田修二助教授、また、直接御指導戴いた愛媛県立今治病院放射線科望月輝一先生、愛媛大学医学部放射線医学教室村瀬研也先生に深く感謝致します。貴重な症例を提供頂きました愛媛大学医学部第2外科、ならびに第3内科に深謝致します。

本研究の一部は、第39回米国核医学会(1992年6月、ロサンゼルス)、第32回日本核医学会総会(1992年9月、横浜)および第40回米国核医学会(1993年6月、トロント)にて発表した。

文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 織内 昇, 田村 勝, 柴崎 尚, 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
- 4) 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
- 5) 小須田茂, 塩山靖和, 鎌田憲子, 他: ²⁰¹TlCl SPECT による脳腫瘍再発と放射線脳壊死の鑑別診断, *日本医放会誌*, 51: 415-421, 1991
- 6) 利波紀久, 道岸隆敏, 分校久志, 他: ²⁰¹Tl-chloride による臨床腫瘍スキヤンニング, *Radioisotopes*, 25: 829-831, 1976
- 7) 矢野潔, 森田誠一郎, 古川保音, 他: ²⁰¹Tl Chloride による悪性腫瘍の診断, *核医学*, 15: 989-997, 1978
- 8) Hisada K, Tonami N, Miyamae T, et al: Clinical evaluation of tumor imaging with ²⁰¹Tl chloride. *Radiology* 129: 497-500, 1978
- 9) 福永仁夫, 藤田透, 米倉義春, 他: ²⁰¹Tl-chloride による副甲状腺腫瘍の描出, *核医学*, 16: 327-331, 1979
- 10) Ramanna L, Waxman A, Binney G, et al: Thallium-201 scintigraphy in bone sarcoma: comparison with gallium-67 and technetium-MDP in the evaluation of chemotherapeutic response. *J Nucl Med* 31: 567-572, 1990
- 11) 利波紀久: 最新臨床核医学, 第2版, 久田欣一, 古館正従, 佐々木康人, 金原出版, 東京, p.560-562, 1991
- 12) 戸川貴史, 油井信春, 木下富士美, 他: ²⁰¹Tl SPECT による肺癌診断, *核医学*, 128: 1475-1481, 1991
- 13) 日本肝癌研究会: 臨床・病理, 原発性肝癌取扱い規約, 第3版, 金原出版, 東京, 1992
- 14) Ito Y, Muranaka A, Harada T, et al: Experimental study on tumor affinity of ²⁰¹Tl-chloride. *Eur J Nucl Med* 3: 81-86, 1978
- 15) Muranaka A: Accumulation of radioisotopes with tumor affinity. Comparison of the tumor accumulation of ⁶⁷Ga-citrate and ²⁰¹Tl-chloride in vitro. *Acta Med Okayama* 35: 85-101, 1981
- 16) Elligsen JD, Thompson JE, Frey HE, et al: Correlation of (Na⁺-K⁺)-ATPase activity with growth of normal and transformed cells. *Exp Cell Res* 87: 233-240, 1974
- 17) Kasarov LB, Friedman H: Enhanced Na⁺-K⁺-activated adenosine triphosphatase activity in transformed fibroblasts. *Cancer Res* 34: 1862-1865, 1974
- 18) 岸田敏博: 甲状腺組織への²⁰¹Tl の集積機序の解明—²⁰¹Tl-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
- 19) 利波紀久, 利波久雄, 一柳健次, 他: ²⁰¹Tl-chloride 動脈内注入法による腫瘍シンチグラフィ, *Radioisotopes*, 29: 194-195, 1980
- 20) Tonami N, Nakajima K, Hisada K, et al: ²⁰¹Tl per-rectal scintigraphy in primary hepatocellular carcinoma. *Nucl Med* 6: 327-339, 1985
- 21) 三枝健二, 福士政広, 斎藤秀敏, 他: シンチカメラでの^{99m}Tc と他核種 (²⁰¹Tl, ¹²³I または ¹¹¹In) の同時収集における Crosstalk—ファントム実験による基礎的検討—, *核医学*, 30: 209-216, 1993