

Title	転移性骨腫瘍における塩化タリウム(201TlCl)による腫瘍シンチグラフィの有用性
Author(s)	福井, 聡; 河村, 正; 片岡, 正明 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1998, 58(1), p. 25-33
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19711
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

転移性骨腫瘍における塩化タリウム ($^{201}\text{TlCl}$) による 腫瘍シンチグラフィの有用性

福井 聡¹⁾ 河村 正²⁾ 片岡 正明³⁾ 藤井 崇²⁾
山本 浩司¹⁾ 吉岡 真二¹⁾ 池添 潤平²⁾

1) 市立宇和島病院放射線科 2) 愛媛大学医学部放射線医学教室 3) 国立病院四国がんセンター放射線科

Clinical Usefulness of ^{201}Tl -chloride Scintigraphy for the Evaluation of Metastatic Bone Lesions

Akira Fukui¹⁾, Masashi Kawamura²⁾, Masaaki
Kataoka³⁾, Takashi Fujii²⁾, Koji Yamamoto¹⁾,
Shinji Yoshioka¹⁾ and Junpei Ikezoe²⁾

^{201}Tl -Chloride scintigraphy (early and delayed images) was performed in 40 patients with suspected metastatic bone lesions. The sensitivity and specificity of ^{201}Tl scanning for detecting metastatic bone lesions were 66.7% and 77.4%, respectively. The uptake ratio of ^{201}Tl per voxel of the lesions to the normal site was significantly different between the metastatic bone lesion and benign lesions.

In 20 sites of 15 patients, ^{201}Tl -Chloride scintigraphy was performed before and after radio- or radiothermotherapy. There was a significant difference in the mean uptake ratios in the early and delayed scans between before and after therapy. The mechanism of intracellular uptake of ^{201}Tl is considered to be one of active transport, which might make ^{201}Tl an accurate indicator of the viability of tumor cells and metabolic activity as long as there is sufficient blood flow to promptly transport ^{201}Tl to tumor cells. Thus it would seem that decreased uptake of ^{201}Tl and change in retention index after therapy depends partially on tumor blood flow.

In conclusion, ^{201}Tl -Chloride scintigraphy is very useful not only for clinically detecting metastatic bone lesions but also for assessing the therapeutic effects.

Research Code No. : 505

Key words : Metastatic bone tumor, Tl-201

Received Jul. 25, 1997; revision accepted Oct. 1, 1997

1) Department of Radiology, Uwajima City Hospital

2) Department of Radiology, Ehime University, School of medicine

3) Department of Radiology, Shikoku Cancer Center Hospital

はじめに

近年の悪性腫瘍に対する各種治療法の進歩により、癌の治療成績は確実に向上してきている。その結果、担癌状態での生存例も増加している。転移性骨腫瘍の頻度も増加したが、その疼痛の管理には放射線治療が有効であり、quality of life (QOLと略)の向上に寄与している。

転移性骨腫瘍の診断には、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -燐酸化合物による骨シンチグラフィがスクリーニングとして用いられているが、転移以外の種々の骨病変でも陽性となり特異性に乏しい。一方、単純レントゲン写真(単純X-Pと略)、CT、magnetic resonance imaging (MRIと略)は空間分解能と組織分解能に優るが、形態学的手法であるための限界があり、特に早期病変では必ずしも骨シンチグラフィより優れた診断法とはいえない。それゆえ、外傷や炎症等の良性骨疾患か転移性骨腫瘍かの質的診断には苦慮する場合も多い。

塩化タリウム($^{201}\text{TlCl}$)は心筋の血流、およびviabilityの評価に有用な核種として心臓核医学領域で広く利用されている。また、悪性腫瘍に高い親和性を示し、特に甲状腺癌、肺癌、脳腫瘍や骨軟部腫瘍によく集積することも知られている¹⁾。タリウム(Tl)の一価イオンはイオン半径がカリウム(K)と似ており生体内では類似の挙動を示し、悪性腫瘍への集積機序としては腫瘍血流と腫瘍細胞の Na^+ , K^+ -ATPase活性が最も重要と考えられている²⁾。 $^{201}\text{TlCl}$ による腫瘍シンチグラフィ(タリウム腫瘍シンチグラフィと略)はこのような細胞生物学的活性を反映するため、単に腫瘍の存在診断、良悪の鑑別にとどまらず、各種治療による抗腫瘍効果を機能面から把握することができるのではないかと期待される。

そこでわれわれは、転移性骨腫瘍の疑われる患者にタリウム腫瘍シンチグラフィを施行し、診断における本法の有用性について、特に良性骨疾患との鑑別に注目して単純X-P、骨シンチグラフィ、CT、MRIと比較検討した。また、放射線療法および放射線温熱併用療法の治療効果の判定における有用性についても検討したのでその成績を報告する。

対象および方法

1. 対象

転移性骨腫瘍が疑われた40症例を対象とした。そのうち、転移性骨腫瘍と診断された30例中25例については原発巣が組織学的に証明されている。これら40症例につき単純X-P、骨シンチグラフィ、CT、MRIによる画像診断にて骨病変が認められた166部位について検討した。転移性骨腫瘍であるか否かの診断は、すべての例で組織学的に証明することは困難なため、主に臨床症状、および画像診断により行った。また一部では経過観察による所見の経時的変化を参考にした。その内訳をTable 1に示す。また、15例20部位については放射線療法、もしくは放射線温熱併用療法の前後にタリウム腫瘍シンチグラフィを行い、その有用性を検討した。放射線治療は4ME V-X線(4ML, 三菱製)で行い、主として除痛を目的に局所に30-50Gyを照射した。温熱療法は山本ビニター社製Thermotron RF-8を用い、週に1から2回、総計8から10回施行した。

2. 核医学的診断

General Electric社製Starcom4000XC/T, single head角型SPECT兼用ガンマカメラを用いた。

A) 骨シンチグラフィ

全例に^{99m}Tc-hydroxymethylene diphosphonate(日本メジフィジックス社, クリアボンキット)による骨シンチグラフィを施行した。低エネルギー用超高分解能コリメータを用い、^{99m}Tc-HMDP740MBqを静注投与し、3時間後、6分/m, matrix 128×512にて全身前後画像を撮像した。設定エネルギーは140KeV, windowは20%である。

B) タリウム腫瘍シンチグラフィ

全例にタリウム腫瘍シンチグラフィを施行した。低エネ

ルギー汎用型コリメータを用い、²⁰¹TlCl (日本メジフィジックス社, 塩化タリウム注)111MBqを静注投与後、15分後に早期像(early image)を、4時間後に遅延像(delayed image)を撮像した。全身前後画像は8分/m, matrix 128×512で、設定エネルギーは70Kev, windowは20%にて撮像した。29例ではsingle photon emission computerized tomography (SPECT)により早期像と遅延像を得た。SPECT像は360°, 楕円軌道, 64フレーム, 20秒/フレーム, matrix 128×128にてデータ収集後、フィルターバックプロジェクション法(Nowak法), matrix 64×64にて画像を再構成し、冠状断像, 矢状断像, 軸断像を作成した。フィルターはハニングフィルター, およびランプフィルターを使用した。治療の前後にタリウム腫瘍シンチグラフィを施行した例では、同一部位に対してSPECT像を撮像した。タリウム腫瘍シンチグラフィの集積度の評価は視覚的判断とともに、異常集積部位と対照部位(対側あるいは隣接する正常部位)にROIを設定し、各々voxel当たりの平均カウントを求めた。また、集積程度の指標として、早期像と遅延像それぞれで対照部位の平均カウントに対する異常集積部位の平均カウントの比を求め、各々early ratio, delayed ratioとした。また、治療前後にタリウム腫瘍シンチグラフィを行った例ではretention index=(delayed ratio-early ratio)×100/early ratioを求めた。この値が大きい程、ROIを設定した異常集積部位でのタリウム(²⁰¹TlCl)の残留が多いことを示す。

3. MRI診断

Siemens社製Magnetom1.0を用いた。32例にMRIを施行した。T1強調画像, T2強調画像を撮像後、Gd-DTPA0.2mmol/Kg静注投与による造影検査を18例で追加した。骨病変の造影程度の評価は視覚的判断により行い、T1強調画像で隣接する正常骨髄と同程度の濃染を示すものを(++), 正常骨髄より低い濃染を示すものを(+), 濃染のほとんど認められないものを(-)と、3段階に分類した。

4. 単純X-PとCT診断

骨転移巣のdensityが上昇しているものをosteoblastic type, 低下しているものをosteolytic typeとし、両者が混在しているものをmixed typeに分類した。

5. 治療効果の臨床的診断

除痛効果を、著効(完全に消失)、有効(50%以上の寛解の得られたもの)、微効(50%以下に留まったもの)、無効(ほとんど変化のないもの)に分類した。

なお、有意差の検定はWilcoxon signed-rank test及びMan-Whitney U testで行った。

結 果

1. 転移性骨腫瘍の鑑別診断におけるタリウム腫瘍シンチグラフィの有用性について

1) 転移性骨腫瘍に対する骨シンチグラフィおよびタリウム腫瘍シンチグラフィの検出能

転移性骨腫瘍および良性骨疾患における骨シンチ

Table 1 Diagnosis of metastatic and benign bone lesions

disease	no.of cases	no.of lesions
Lung cancer	11	55
breast cancer	3	22
thyroid cancer (follicular)	3	12
transitional cell carcinoma	2	8
renal cell carcinoma	1	11
cholangioma	1	1
pancreatic cancer	1	1
hepatoma	1	5
colon cancer	1	7
rectal cancer	1	1
prostatic cancer	2	4
epipharyngeal cancer	1	1
maxillary cancer	1	4
unknown origin	1	3
compression fracture	9	17
rib fracture	3	3
osteoarthritis	8	10
diskitis	1	1
total		166

Table 2 Result of ^{99m}Tc-HMDP and ²⁰¹TlCl scintigraphy in metastatic and benign bone lesions

disease	no.of lesions	^{99m} Tc-HMDP (%)	²⁰¹ TlCl (%)
Lung cancer	55	45 (81.8)	36 (65.5)
breast cancer	22	21 (95.5)	14 (63.6)
thyroid cancer	12	8 (66.7)	12 (100)
trastional cell carcinoma	8	8 (100)	4 (50.0)
renal cell carcinoma	11	9 (81.8)	6 (54.5)
cholangioma	1	1 (100)	1 (100)
pancreatic cancer	1	1 (100)	0
hepatoma	5	3 (60.0)	3 (60.0)
colon cancer	7	7 (100)	6 (85.7)
rectal cancer	1	1 (100)	1 (100)
prostatic cancer	4	4 (100)	1 (25.0)
epipharyngeal cancer	1	1 (100)	1 (100)
maxillary cancer	4	2 (50.0)	3 (75.0)
unknown origin	3	1 (33.3)	2 (66.6)
compression fracture	17	14 (82.4)	5 (29.4)
rib fracture	3	3 (100)	0
osteoarthritis	10	9 (90.0)	1 (10.0)
diskitis	1	1 (100)	1 (100)
total	166	139 (83.7)	97 (58.4)

グラフィ、タリウム腫瘍シンチグラフィ早期像での異常集積の有無をTable 2に示す。タリウム腫瘍シンチグラフィ早期像で描出されず遅延像のみで描出された病巣はなかった。骨シンチグラフィで4症例6病巣が明瞭な欠損像として描出されていたが、これらも異常集積とした。骨病変全体では骨シンチグラフィで83.7%、タリウム腫瘍シンチグラフィで58.4%の陽性率であった。転移性骨腫瘍のみに限定すると、それぞれ83.0%、66.7%であった。良性骨疾患では、87.1%、22.6%の陽性率であった。

転移性骨腫瘍について、骨シンチグラフィおよびタリウム腫瘍シンチグラフィ各々の有病正診率(sensitivity)と無病正診率(specificity)を求めた(Table 3)。骨シンチグラフィでは有病正診率が83.0%、無病正診率が12.9%で、タリウム腫瘍シンチグラフィでは各々66.7%、77.4%であった。

2) ²⁰¹TlClの集積の特徴について

転移性骨腫瘍では、骨シンチグラフィの異常集積が病巣

辺縁部に強く、病巣内部が欠損像を呈するものがあつた。この骨シンチグラフィの欠損像のうち、3例5病巣にてタリウムの集積の増加が認められた。また、転移性骨腫瘍の6例12病巣は、骨シンチグラフィでは異常集積は認められず、タリウム腫瘍シンチグラフィのみで描出された。

タリウム腫瘍シンチグラフィはback groundが高く、特に甲状腺、心臓、消化管、腎臓、肺癌原発巣等に集積するため、これらが骨病巣と重なる場合は、診断が困難なことがあつた。29例でSPECTの有用性を検討したが、全例で病巣部が明瞭に描出された。

転移性骨腫瘍と良性骨疾患各々のearly ratioとdelayed ratioをFig.1に示す。転移性骨腫瘍ではearly ratioが2.00±0.73で、delayed ratioが1.49

±0.33であった。良性疾患では各々、1.31±0.22、1.02±0.53であった。early ratio、delayed ratioとも転移性骨腫瘍と良性骨疾患の間には有意差が認められた。(p<0.01)

転移性骨腫瘍の単純X-PとCTの検討では、osteolytic typeが63部位、mixed typeが26部位、osteoblastic typeが10部位に認められた。タリウム腫瘍シンチグラフィで異常集積は各々、65.1%、73.1%、40.0%に認められた。タリウム腫瘍シンチグラフィのearly ratioとdelayed ratioについては、これらの3typeの間に有意差はなかった。

転移性骨腫瘍のMRIにおける造影効果の検討では、13例18部位の内、(++)4部位、(+)10部位、(-)4部位であったが、タリウム腫瘍シンチグラフィのearly ratioとdelayed ratioについては造影効果の程度の間には有意差はなかった。また、MRIで検出されたされたもののうち、1.5cm大が1例描出されたが、それ以下のもので描出された例はなかった。これはSPECTを用いたタリウム腫瘍シンチグラフィでも同様の成績であった。

良性疾患のMRIにおける造影効果の検討では、7例12部位の内、(++)4部位、(+)3部位、(-)5部位であった。これらの造影効果のあつた例は、いずれも比較的新鮮なcompression fractureであり、(++)2例、(+)1例にタリウム腫瘍シンチグラフィで軽度の異常集積が認められた。

2. 治療前後における機能画像としてのタリウム腫瘍シンチグラフィの有用性について

放射線治療あるいは放射線温熱

Table 3 Comparison between ^{99m}Tc-HMDP and ²⁰¹TlCl in detection of bone metastases

^{99m} Tc-HMDP	bone metastasis	no bone metastasis	total
positive scan	112	27	139
negative scan	23	4	27
total	135	31	166
sensitivity = 83.0%		pecificity = 12.9%	
²⁰¹ TlCl	bone metastasis	no bone metastasis	total
positive scan	90	7	97
negative scan	45	24	69
total	135	31	166
sensitivity = 66.7%		pecificity = 77.4%	

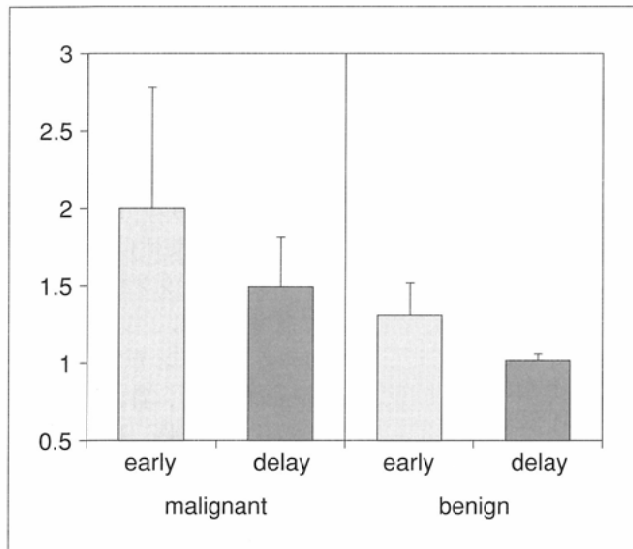


Fig.1 Comparison of uptake ratio of $^{201}\text{TlCl}$ per voxel of the malignant and benign lesions to the normal site in the early and delayed scan.

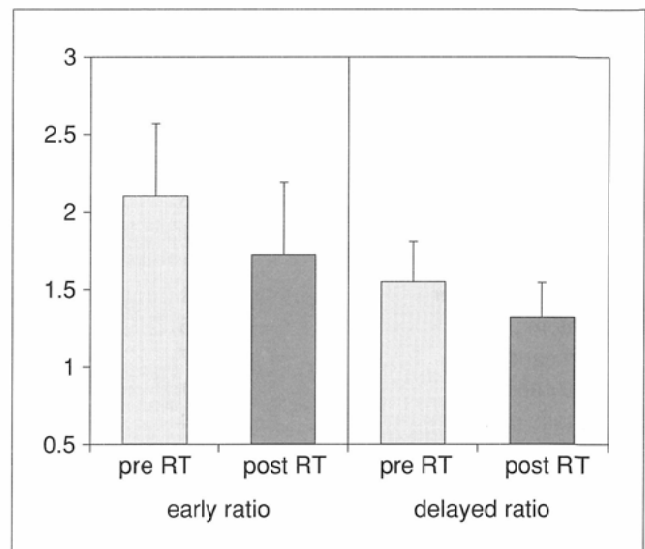


Fig.2 Comparison of uptake ratio of $^{201}\text{TlCl}$ per voxel of the metastatic lesions to the normal site in the early and delayed scan before and after therapy.

併用療法を施行した15例20部位について、各々の症例の内訳、骨シンチグラフィ所見、造影MRI所見をTable 4に示す。タリウム腫瘍シンチグラフィのretention indexは治療前と比べて増加11例、減少4例で、5例は大差なかった。骨シンチグラフィの治療前後の検討では、3例で明瞭な集積の増加が見られたが、その内2例はその後新生骨が認められた。他の1例は治療中に生じた病的骨折による集積増加と考えられた。また、治療前後に造影MRIを施行した8症例

10部位の内、4症例の5部位にて造影効果の増強が認められた。除痛効果については、9部位が著効、5部位が有効、4部位が微効であったが治療前後のタリウム腫瘍シンチグラフィのearly ratio, delayed ratio, retention indexとも除痛効果の程度との間には有意差はなかった。

治療前後のタリウム腫瘍シンチグラフィのearly ratio, delayed ratioおよびretention indexをFig.2に示す。治療前のearly ratioは 2.11 ± 0.45 , delayed ratioは 1.56 ± 0.26 , また

Table 4 Comparison of $^{201}\text{TlCl}$ scintigraphy performed pre- and post radiotherapy or thermoradiotherapy in metastatic bone lesions

case	primary	site	pre-therapy			post-therapy			post-therapy		
			therapy	ER	DR	RI	ER	DR	RI	$^{99\text{m}}\text{Tc-HMDP}$	enhanced MRI
1	lung	femur	RT	2.29	1.79	-22	1.38	1.20	-13	no change	increased
		pubis	RT	2.02	1.63	-19	2.01	1.46	-27	no change	increased
2	lung	spine	RT	2.20	1.79	-19	2.43	1.60	-34	no change	-
3	lung	femur	RT	1.93	1.36	-30	1.59	1.47	-8	increased	-
4	lung	spine	RT	1.48	1.24	-16	1.43	1.00	-16	no change	-
5	lung	spine	RT	1.69	1.46	-14	1.28	1.18	-8	no change	no change
		rib	RT	2.06	1.48	-28	1.37	1.21	-12	no change	-
6	breast	scapula	RT	2.37	1.72	-27	1.60	1.54	-4	no change	increased
		femur	RT	1.66	1.25	-25	1.24	1.31	+6	no change	-
7	breast	spine	RT	2.29	1.78	-22	1.60	1.23	-23	no change	increased
8	pharynx	spine	RT	1.59	1.35	-15	1.00	1.00	0	-	-
9	rectum	sacrum	RT	2.29	2.00	-13	1.88	1.00	-47	increased	increased
10	prostate	ilium	RT	1.92	1.42	-26	1.61	1.56	-3	-	-
11	bladder	pubis	RT	2.96	1.82	-39	2.40	1.47	-39	no change	no change
12	thyroid	spine	RT	3.14	1.98	-37	2.70	1.80	-33	no change	no change
13	thyroid	spine	RT	2.55	1.41	-45	2.38	1.49	-37	increased	-
14	thyroid	spine	TRT	1.54	1.27	-18	1.31	1.05	-20	-	no change
		spine	TRT	1.64	1.21	-26	1.41	1.39	-1	-	no change
15	HCC	spine	TRT	2.33	1.88	-19	2.01	1.37	-32	no change	-
16		spine	TRT	2.16	1.39	-36	1.92	1.36	-29	no change	-

RT: radiotherapy, TRT: thermoradiotherapy, ER: early ratio, DR: delayed ratio, RI: retention index, bladder: urinary bladder, HCC: hepatocellular carcinoma

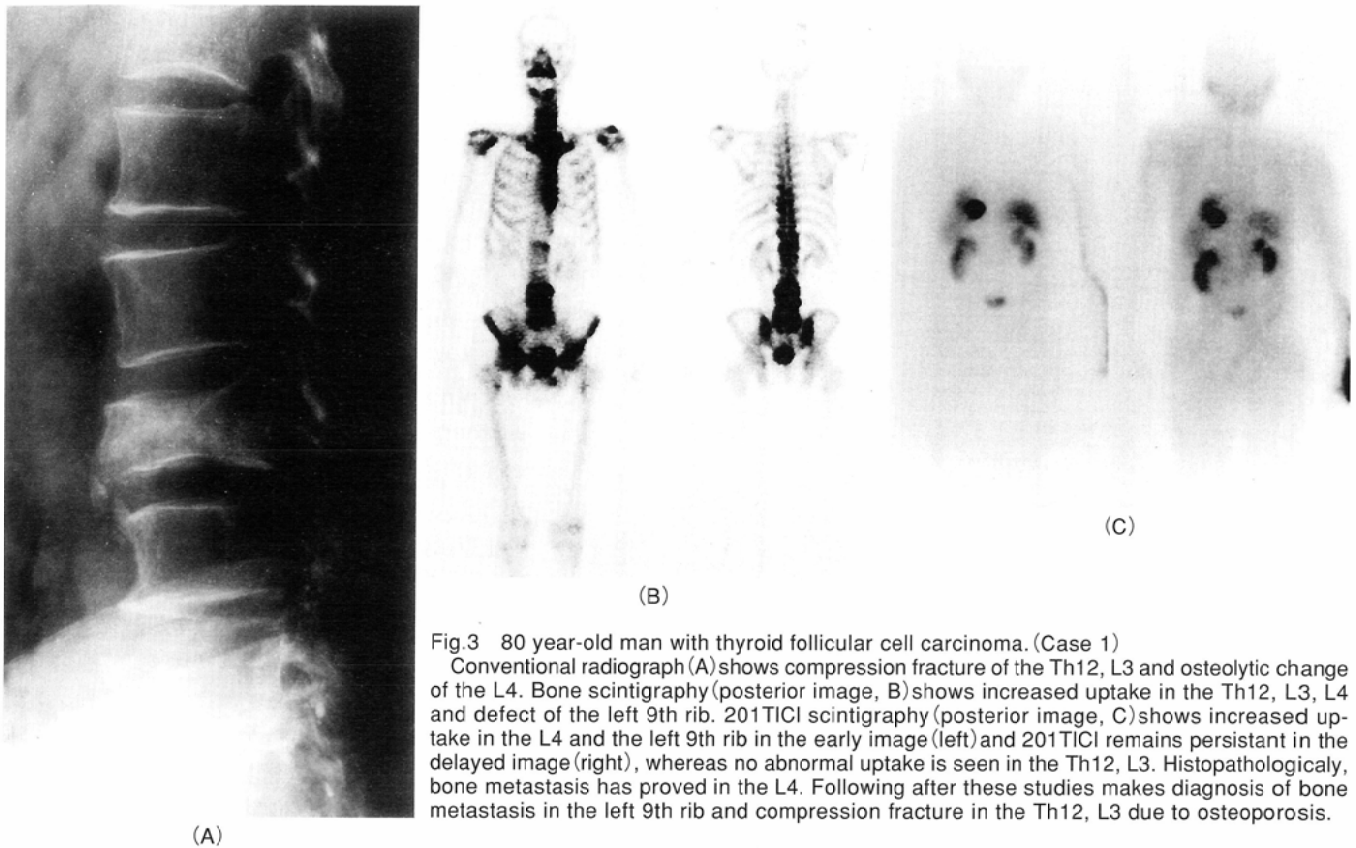


Fig.3 80 year-old man with thyroid follicular cell carcinoma. (Case 1)

Conventional radiograph (A) shows compression fracture of the Th12, L3 and osteolytic change of the L4. Bone scintigraphy (posterior image, B) shows increased uptake in the Th12, L3, L4 and defect of the left 9th rib. 201TlCl scintigraphy (posterior image, C) shows increased uptake in the L4 and the left 9th rib in the early image (left) and 201TlCl remains persistent in the delayed image (right), whereas no abnormal uptake is seen in the Th12, L3. Histopathologically, bone metastasis has proved in the L4. Following after these studies makes diagnosis of bone metastasis in the left 9th rib and compression fracture in the Th12, L3 due to osteoporosis.

retention indexは -25 ± 9 であった。治療後は各々 1.73 ± 0.47 , 1.33 ± 0.22 , -20 ± 15 と変化が見られた。両者の間にはearly ratio, delayd ratioとも治療前後で有意差が認められたが($p < 0.01$), retention indexでは認められなかった。

症例呈示

代表的な症例を呈示する。

症例 1 80歳, 男性, 甲状腺癌(濾胞癌)

左下肢の疼痛と脱力を主訴に来院した。単純X-P(Fig.3 A)にてTh12, L3の圧迫骨折とL4の溶骨性変化が見られた。骨シンチグラフィ(Fig.3 B)ではTh12, L3, L4の異常集積および左第9肋骨の集積欠損とその辺縁部への軽度の集積が認められた。タリウム腫瘍シンチグラフィ後面像(Fig.3 C)では早期像(左), 遅延像(右)ともにL4と左第9肋骨への集積が認められた。Th12でのearly ratioは3.14, delayed ratioは1.98, 左第9肋骨では各々3.95, 2.67であった。L4は生検により, また左第9肋骨は臨床経過により転移性骨腫瘍と診断された。一方, Th12, L3はその後の単純X-P, および臨床経過によりosteoporosisによる圧迫骨折と診断した。

症例 2 64歳, 女性, 椎間板炎

背部痛を主訴に来院した。単純X-P矢状断層像(Fig.4 A)およびMRI-T1強調画像(Fig.4 B)でTh8, Th9の椎間板狭小化と終板を中心とする骨破壊, および信号強度の異常が見られ, 原発巣不明の骨転移が疑われた。骨シンチグラフィ後面像(Fig.4 C)でTh8, Th9に異常集積が認められた。タリウ

ム腫瘍シンチグラフィ後面像(Fig.4 D)では早期像(左)にて淡い集積が見られたが, 遅延像(右)ではほとんど認められなかった。early ratioは1.15であった。本例は生検の結果, 炎症性骨病変と診断された。

症例 3 70歳, 女性, 直腸癌術後

直腸癌術後6カ月に右大腿部痛が出現した。CT(Fig.5 A)にて仙骨右側に溶骨性変化が見られた。骨シンチグラフィ後面像(Fig.5 B)では腫瘍の辺縁に強い異常集積が認められた。タリウム腫瘍シンチグラフィSPECT軸断層像では早期像(Fig.5 C), 遅延像(Fig.5 D)ともに集積が認められた。early ratio, delayed ratioは各々2.29, 2.00, retention indexは-13であった。転移性骨腫瘍と診断され, $2.0\text{Gy} \times 25$ 回, 総線量50Gyの放射線治療が施行された。治療による除痛効果は著効であった。治療後のタリウム腫瘍シンチグラフィではearly ratioは1.88と減少(Fig.5 E)した。遅延像(Fig.5 F)では明らかな集積は認められず, retention indexは-47と減少した。

考 察

1. 転移性骨腫瘍の鑑別診断における有用性について

従来, 転移性骨腫瘍の診断は臨床情報と単純X-P, 骨シンチグラフィ等により総合的に行われてきた。本疾患は組織学的診断に必要な材料を得ることが困難な場合も多く, 必ずしも確実な診断のもとに治療が行われていたとはいえなかった。現在ではCTやMRI等の画像診断の進歩により, 本

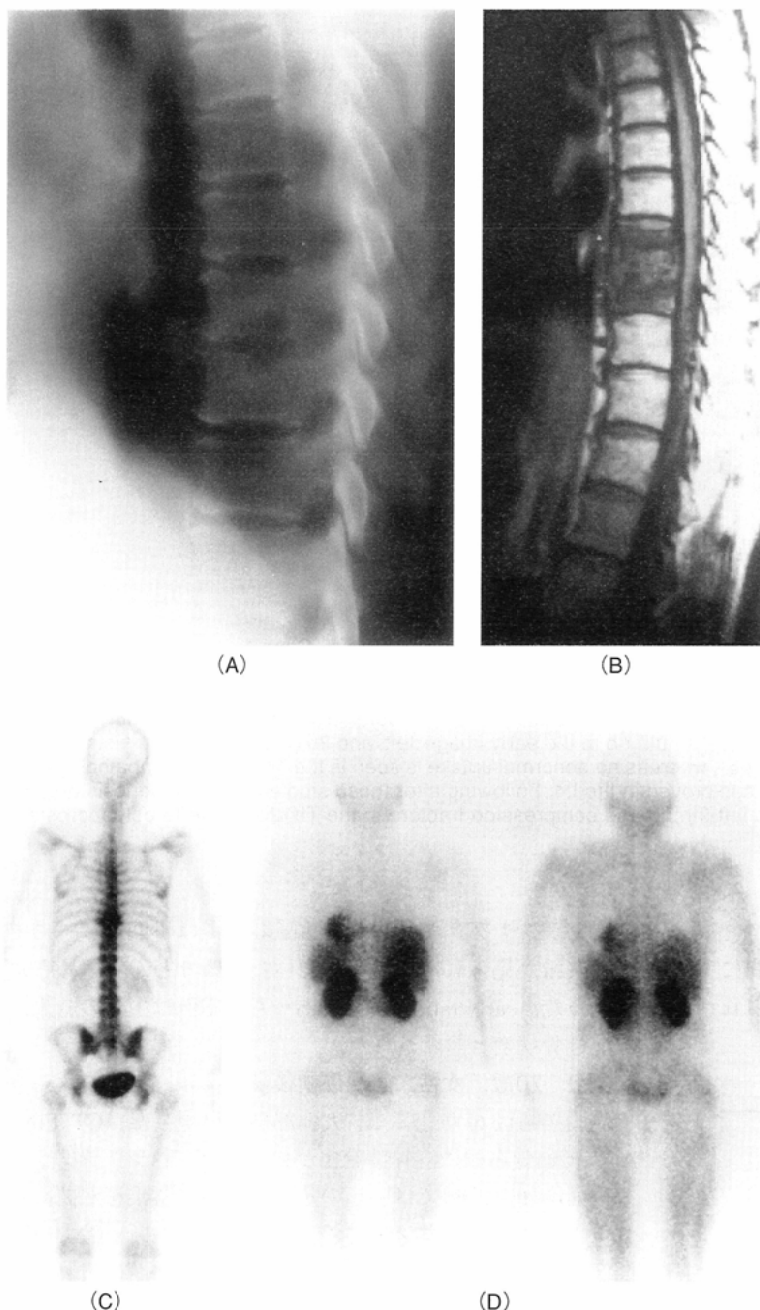


Fig.4 64 year-old woman with diskitis. (Case 2)

Conventional tomography (A) shows narrow disk space of Th8,9 and bone destruction of the end plates. MRI-T1 weighted image (B) shows abnormality of intensity of the Th8,9. Bone scintigraphy (posterior image, C) shows increased uptake in the Th8, 9. $^{201}\text{TlCl}$ scintigraphy (posterior image, D) shows faint uptake in the Th8, 9 in the early image (left). Delayed image (right) shows almost no uptake. Inflammatory lesion has proved histopathologically in the Th8, 9.

疾患の診断能は飛躍的に向上した。しかし、本質的には単純X-Pによる診断と同様にMRIにおいても限界がある。すなわち、転移性骨腫瘍の所見は特異的なものとは言えず原発性骨腫瘍を始め変性疾患、炎症、外傷等で同様の信号強度を示すことが報告されている^{3),5)}。したがって、機能を反映する可能性のある核医学的手法を併用し良悪の鑑別を行うことの意義は大きいと考えられる。従来より、ガリウム(^{67}Ga)シンチグラフィによる試みは見られるものの、やはり特異性には乏しく、炎症や骨折に高度集積を示すことも知

られている^{6),7)}。一方、転移性骨腫瘍の早期発見に果たす $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -燐酸化合物による骨シンチグラフィの役割は大きい。我々の成績でも転移性骨腫瘍と診断された病変の83.0%が異常集積として検出された。しかし、この場合でも病変の良性悪性にかかわらず異常集積を示すため、転移性骨腫瘍に対する有病正診率が83.0%と比較的高いものに対して無病正診率は12.9%ときわめて低い結果であった。一方、タリウム腫瘍シンチグラフィでは転移性骨腫瘍と診断された病変の66.7%が異常集積として検出された。転移性骨腫瘍に対する有病正診率は66.7%と骨シンチグラフィに比して低かったのに対して無病正診率は77.4%と高かった。したがって、タリウム腫瘍シンチグラフィは病変の拾い上げには適さず、骨シンチグラフィでの異常集積部位の良性悪性を鑑別する際に威力を発揮することが出来ると考えられる。しかし、骨シンチグラフィは骨の改変の程度により転移性骨腫瘍でも必ずしも異常集積を示さず、自験例でも骨シンチグラフィが正常であった6例12部位にタリウム腫瘍シンチグラフィで異常集積が認められている。

本検討では転移性骨腫瘍と良性骨疾患のearly ratioには明らかな差が認められ、タリウムの集積の有無とともに集積の程度が両者の鑑別のために重要であることがわかった。しかし、原発性骨腫瘍では良性腫瘍でも高度集積の認められることが報告されており⁸⁾、また、甲状腺癌や肺癌を始めとする悪性腫瘍では、良性腫瘍に比べて、タリウムの残留率が高いと言われている⁹⁾⁻¹¹⁾。したがって、本検討ではretention indexの有用性は明らかではないが、early ratioを指標にしただけでは特に腫瘍の良悪性の鑑別には不十分な場合もあると考えられる。

四肢や頭部の診断に際してはPlanner像のみで充分であるが、体幹部ではタリウムのback groundが高いため異常集積部位の判断が困難なことがあった。脊椎は、特に甲状腺、心臓、消化管と重なるため、集積部位の同定にはSPECTが必要であった。また、ある程度大きな病巣では病巣内部が描出できた。しかし、SPECTは撮像する範囲が限られるため、骨シンチグラフィやMRIにより撮像部位を決定する必要がある。腫瘍の大きさについてはSPECTを用いても1.5cm以下の腫瘍で描出されたのは1例のみであり、小さい病変ではタリウム腫瘍シンチグラフィの有用性は低いと考えられる。

単純X-PおよびCTとの比較ではosteolytic type, mixed type, osteoblastic typeのうち $^{201}\text{TlCl}$ の集積が認められたのは各々65.1%, 73.1%, 40.0%で、集積程度(early, delayed ratio)には明らかな差はなかった。症例数は少ないもののosteoblastic typeでは集積率は40%と低く細胞の増殖速度及

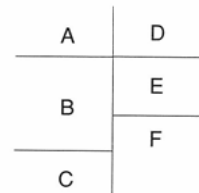
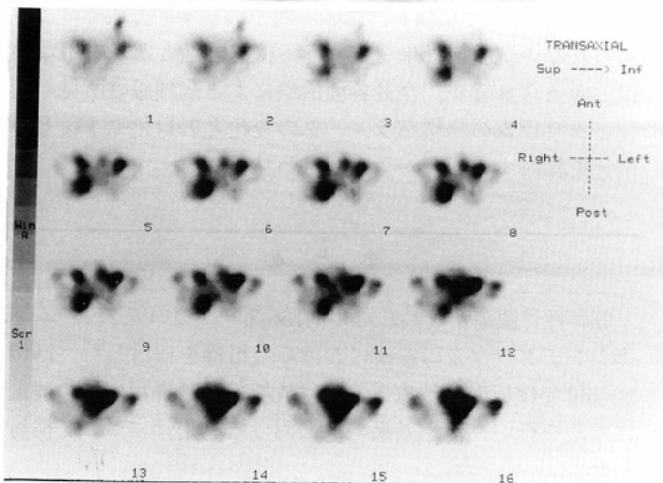
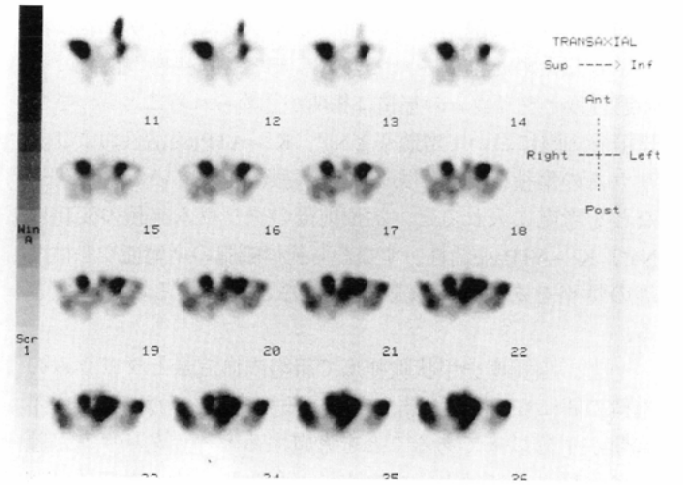
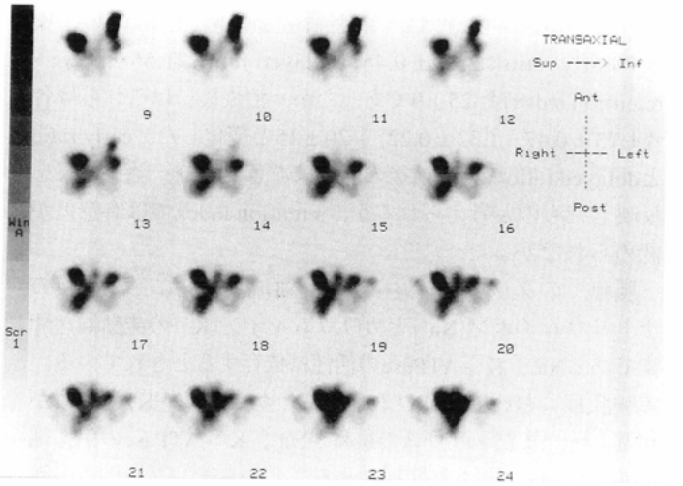
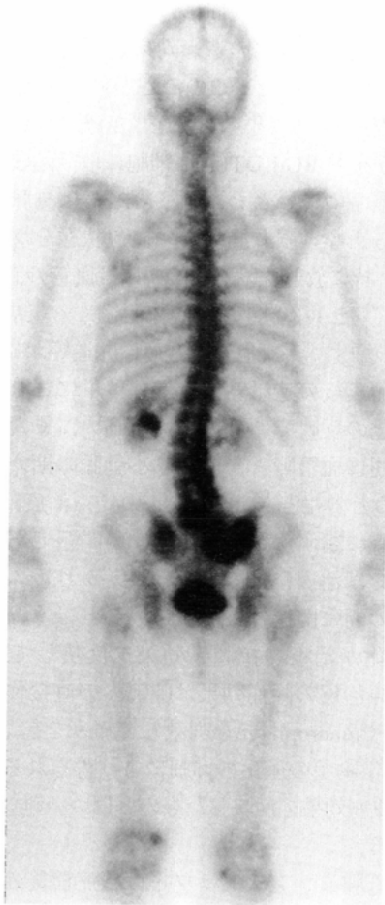
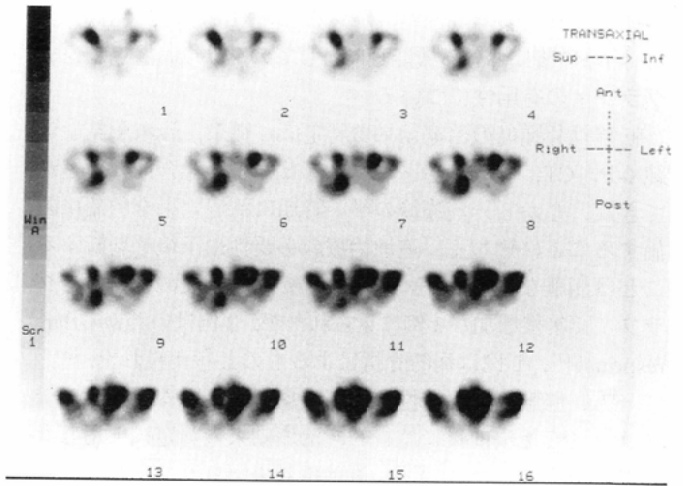
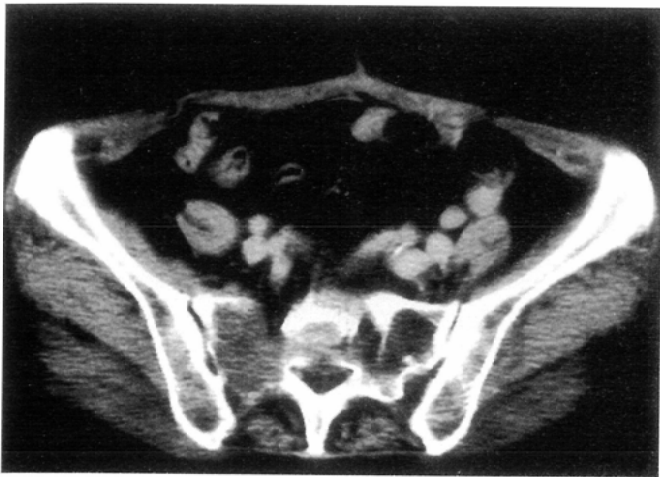


Fig.5 70 year-old woman with rectal cancer. (Case 3)
 CT shows osteolytic lesion in the sacrum (A). Bone scintigraphy (posterior image, B) shows increased uptake in the sacrum. 201Tl scintigraphy (SPECT, axial image) shows increased uptake both early image (C) and delayed image (D). After radiotherapy, the accumulation of 201TlCl is decreased both early image (E) and delayed image (F).

び細胞数を反映する可能性があると考えられた。

2. 治療前後における機能画像としてのタリウム腫瘍シンチグラフィの有用性について

転移性骨腫瘍の治療効果の判定は、従来、臨床所見や単純X-P、CT、骨シンチグラフィなどにより総合的になされてきた。しかし、治療後の早い時期に治療効果を的確に評価することは難しく、追加治療の必要性や予後を判断することは困難なことも多い。本検討では治療後の骨シンチグラフィで集積増加が3例に見られたが、2例はいわゆるflare response¹²⁾、1例は病的骨折によるものと考えられた。

一方、脳腫瘍や原発性骨軟部腫瘍でタリウム腫瘍シンチグラフィを治療前後に施行し、治療効果の判定に応用した報告があるが¹³⁾⁻¹⁶⁾、いずれも治療効果を良好に反映するとされている。本検討でも転移性骨腫瘍15例20部位での治療前のearly ratioは 2.11 ± 0.45 、delayed ratioは 1.56 ± 0.26 、retention indexは -25 ± 9 であったが、治療後にはこれらは各々 1.73 ± 0.47 、 1.33 ± 0.22 、 -20 ± 15 と変化した。early ratioとdelayed ratioの治療前後の低下は有意であり、治療効果を反映したものと考えられるが、retention indexでは有意差が認められなかった。

腫瘍でのタリウムの集積は腫瘍血流量と共に、細胞膜のナトリウムイオン(Na^+)とカリウムイオン(K^+)の能動輸送酵素である Na^+ 、 K^+ -ATPaseの活性に依存するとされている。実験腫瘍においてタリウム(^{201}Tl)とカリウム(^{42}K)の集積が相関し¹⁷⁾、またタリウムの集積が Na^+ 、 K^+ -ATPaseの阻害剤であるOuabainにより抑制されることから¹⁸⁾、タリウムの腫瘍内集積はこの酵素反応においてカリウムがタリウムに置換されるためと推測されている。また、脳腫瘍の検討でその悪性度とタリウムの集積に相関が認められること¹⁹⁾、さらに培養細胞において増殖率と Na^+ 、 K^+ -ATPase活性およびタリウムの集積に相関があることが報告されていること^{20)、21)}などを考慮に入れると、治療前後のタリウム集積の変化は Na^+ 、 K^+ -ATPase活性、すなわち腫瘍細胞の増殖能や悪性度等の性格のある程度反映したものと推定することができる。

一方、脳腫瘍や甲状腺腫瘍で組織内血流量とタリウムの集積の間にも相関が報告されている^{21)、22)}。タリウムの血中半減期が1分以下であることを考慮すると²³⁾、タリウムが腫瘍に集積するには十分な血流量が存在し、速やかに腫瘍組織へ運搬されることが必要である。以上のことを総合すると、治療後の腫瘍に対するタリウム集積の低下は腫瘍細胞の Na^+ 、 K^+ -ATPase活性低下、ないしは腫瘍細胞量の減少、あるいは腫瘍組織の血流量低下を反映したものと解釈することができる。

本検討では、治療後にはearly ratio、delayed ratioとも低下し、有意差が見られたが、retention indexについては治療前に比較して増加する例と減少する例があった。すなわち、一度集積したタリウムの残留程度(wash out)には治療前後で一定の傾向はなかった。腫瘍でのタリウムの残留の機序はいまだ明らかでないが、wash outは腫瘍の血流量および

腫瘍組織の悪性度、viabilityと関連すると報告されている^{21)、24)}。つまり、ひとたび腫瘍に集積したタリウムは組織の血流量が多く、悪性度が低い程washoutが速く、逆に組織血流量が少なく、また悪性度が高い程washoutが遅延するという関係にあると考えられる。従って、retention indexの変化にはearly ratioに寄与する因子と同様、治療による腫瘍血流量や腫瘍組織の悪性度の変化などが複雑に作用していると思われる。

以上より、治療前後のearly ratio、およびretention indexの変化は、治療による血流状態と細胞量、ならびにviabilityを反映したものと考えることが妥当であろう。

本検討で造影MRIを行った8部位のうち5部位で治療後に造影効果の増強が認められた。しかし、造影効果の増強とタリウムの集積程度の間には相関が見られなかった。このことは治療前のMRIの造影効果とタリウムの集積程度の検討でも同様であった。このことから、Gd-DTPAの分布とタリウムの集積とは関連性が薄いと考えられる。これは主に間質に分布するGd-DTPAと細胞に取り込まれるタリウムとの集積機序の違いとともに、MRIでは動脈相早期の造影効果をとらえない限り腫瘍への血流状態を反映しないためであろう。特に放射線治療後早期には血管の直接損傷による血流量の低下と共に放射線治療に付随する炎症や壊死による新生血管の増生、毛細血管の透過性亢進等が見られる^{25)、26)}。MRIでの治療後の造影効果の増強は単にこれらに伴う現象や、線維化の反映である可能性も高い。また、温熱療法単独では早期に血管障害が発生し小動脈の閉塞や組織の梗塞が見られるとの報告もなされており²⁷⁾、治療による血流量の変化は一概に論ずることのできない問題である。

本検討では治療による除痛効果とタリウムの集積の程度の変化との間に関連はなかった。これはタリウムの集積の程度の変化が治療の抗腫瘍効果を反映しているのに対して、放射線治療の除痛効果は腫瘍への直接作用ではなく、osteoblastやmacrophageを刺激して痛みを起すprostaglandin等の化学物質の産生の抑制により得られるといわれており²⁸⁾、抗腫瘍効果を反映したものとはいい難いことによると考えられる。

タリウム腫瘍シンチグラフィは治療前後の腫瘍組織の血流量やviabilityを反映し、臨床診断や形態学的方法ではとらえられない抗腫瘍効果を知りうる機能画像として有用な手段と考えられるが、今後各種治療による病理組織所見の変化とタリウムの集積パラメータの変化との対比や予後との関連を検討することが必要と思われる。

ま と め

転移性骨腫瘍が疑われた40例166部位についてタリウム腫瘍シンチグラフィの診断における有用性を検討した。15例20部位では放射線治療あるいは放射線温熱併用療法の前後に本法を行い、治療効果判定における有用性について検討した。

1. 転移性骨腫瘍について、骨シンチグラフィの有病正診率(sensitivity)は83.0%, 無病正診率(specificity)は12.9%, タリウム腫瘍シンチグラフィでは各々66.7%, 77.4%であった。
2. 転移性骨腫瘍のearly ratioは 2.00 ± 0.78 , delayed ratioは 1.49 ± 0.33 で、良性骨疾患では各々 1.31 ± 0.22 , 1.02 ± 0.53 であり両者の間には有意差が認められた。(p < 0.01)
3. 治療前のearly ratioおよびdelayed ratioは各々 2.11 ± 0.45 , 1.56 ± 0.26 であった。治療後には各々 1.73 ± 0.47 , 1.33 ± 0.22 と低下し両者の間には有意差が認められた。(p < 0.01)
4. 治療前後のretention indexには一定の傾向は見られず、

個々の例では増加する例と低下する例が認められた。

タリウム腫瘍シンチグラフィは病変の拾い上げには適さないものの、質的診断に有用と考えられた。また、治療前後のearly ratioおよびretention indexの変化は組織血流量、並びに腫瘍のviabilityと密接に関連するものと思われ、治療の抗腫瘍効果を反映する機能画像としての有用性も示唆された。

謝辞

本研究に多大なる御協力を頂いた市立宇和島病院放射線科 森 伸夫、芦田 学両主任技師に謝意を表します。

文 献

- 1) 利波紀久：腫瘍のタリウム診断。核医学 30：449-455, 1993
- 2) 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
- 3) 小山雅司, 黒田康正, 左野 明, 他：転移性骨腫瘍のMR imaging。日本医放会誌 52：1550-1558, 1992
- 4) 扇 和之, 河野 敦, 岩崎容子, 他：結核性脊椎炎のMRI。臨床放射線 33：1079-1086, 1988
- 5) 豊田圭子, 井田正博, 村上義敦, 他：腰椎椎間板変性疾患のMR imaging—椎体内信号強度の変化の検討—。日本医放会誌 52：1611-1619, 1992
- 6) Ito Y, Nagai K, Otsuka N, et al: Experimental and Clinical Studies on Differential Diagnosis of Bone Disease with Nucleomedical Procedures. Eur J Nucl Med 5: 357-368, 1980
- 7) 小泉 潔, 内山 暁, 荒木 力, 他：クエン酸ガリウム(⁶⁷Ga)シンチグラフィによる転移性骨腫瘍の描出能。核医学 26：361-368, 1989
- 8) 宍戸文男, 津屋 旭, 洪 誠秀, 他：骨病変に対する²⁰¹Tl-chlorideシンチグラフィの臨床的価値について。核医学 18：455-462, 1981
- 9) 澤 久, 越智宏暢, 岡村光英, 他：甲状腺腫瘍のタリウムシンチグラフィ—washoutからみた良悪性の鑑別について—。核医学 27：757-764, 1990
- 10) 高橋弘昌, 秦 温信, 齊木 功, 他：結節性甲状腺腫の診断法に関する検討。癌の臨床 29：1392-1397, 1983
- 11) 利波紀久, 秀毛範至, 関 宏恭, 他：原発性肺癌が疑われた患者における²⁰¹Tl Single photon emission computed tomographyの臨床的検討。核医学 25：1381-1394, 1988
- 12) 松本誠一, 川口智義, 真鍋 淳, 他：乳癌の骨シンチグラフィにおけるflare response。臨床放射線 36：689-692, 1991
- 13) Menendez LR, Fideler BM, Mirra J: Thallium-201 Scanning for the Evaluation of Osteosarcoma and Soft-Tissue Sarcoma. THE JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY 75: 526-531, 1993
- 14) 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
- 15) Terui S, Terauchi T, Abe H, et al: On clinical usefulness of ²⁰¹Tl-²⁰¹ scintigraphy for the management of malignant soft tissue tumors. Annals of Nuclear Medicine 8: 55-64, 1994
- 16) 戸村則昭, 小林 満, 清野康夫, 他：脳腫瘍に対する放射線化学療法の効果判定における²⁰¹Tl-SPECTの利用。日本医放会誌 53：484-486, 1993
- 17) Ito Y, Muranaka A, Harada T, et al: Experimental study on Tumor affinity of ²⁰¹Tl-chloride. Eur. J. Nucl. 3: 81-86, 1978
- 18) Britten JS, Blank M: Thallium activation of the (Na+ -K+) activated ATP-ase of the rabbit kidney. Biochem Biophys Acta 159: 160-166, 1968
- 19) 織内 昇, 田内 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
- 20) Elligsen JD, Thompson JE, Frey HE, et al: Correlation of (Na+ -K+) ATPase activity with growth of normal and transformed cells. Experimental Cell Res 87: 233, 1974
- 21) Kasarov LB, Friedman H: Enhanced Na-K activated adenosine triphosphatase activity in transformed fibroblasts. Cancer Res 34: 1862-1865, 1974
- 22) 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
- 23) Bradley-Moore PR, Lebowitz E, Green MW, et al: Thallium-201 for medical use. II: Biologic behavior. J Nucl Med 16: 156-160, 1975
- 24) Ochi H, Sawa H, Fukuda T, et al: Thallium-201 chloride thyroid scintigraphy to evaluate benign and/or malignant nodules. -Usefulness of delayed scan-. Cancer 50: 236-240, 1982
- 25) Law ML, Thomlinson RH: Vascular permeability in the ears of rats after X-irradiation. Br J Radiolog 51: 895-904, 1978
- 26) 坂本澄彦, 佐久間貞行：医学のための放射線生物学, 117-118, 1985, 秀潤社
- 27) Uda M, Osborn BL, Lee KK, et al: Pathophysiological changes after local heating of rat liver. Int J Radiation Oncology Biol Phys. 18: 587-594, 1990
- 28) 手島昭樹, 井上俊彦：転移性骨腫瘍の放射線治療。臨床放射線 37：337-343, 1992