

氏名（本籍）	今井 秀（愛知県）
学位の種類	博士（医学）
学位授与番号	乙第 981 号
学位授与日付	平成 7 年 5 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	Thallium-201 chlorideによる脳腫瘍シンチグラフィーに関する基礎的臨床的研究
審査委員	（主査）教授 山田 弘 （副査）教授 佐治 重豊 教授 安田 圭吾

論文内容の要旨

Computerized tomography (CT) や Magnetic resonance imaging (MRI) の開発に伴い脳腫瘍の局在診断はめざましい進歩を遂げている。しかし、その悪性度を術前に正確に予知することは今なお困難であり、混在した組織型を有する症例では、biopsy による組織診断において重大な sampling error を招くことがある。また、放射線治療を受けた悪性脳腫瘍患者において腫瘍の再発と遅発性放射線脳壊死との鑑別はその治療法を決定するうえで重要なものであるが、両者は類似の臨床症状を呈し、CT・MRI や従来の放射線核種を用いた画像でも鑑別は困難であり、臨床上しばしば苦慮している。このような問題を解決すべく非侵襲的かつ簡便な検査方法の開発が望まれている。

さて、Thallium-201-chloride (^{201}Tl) が、近年、脳腫瘍に対して高率に集積するとの報告が散見される。従来より脳腫瘍シンチグラフィーとして用いられているガリウムやテクネシウムといった放射線核種が単に血液脳関門の破壊の程度に依存して取り込まれるのに対し、 ^{201}Tl の取り込みには細胞増殖率が大きく関与し、これは、 Tl^- が K^- と類似の動態を示し、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{adenosine triphosphatase}$ ($\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$) の活性度合に一致して細胞内に取り込まれるためと指摘されている。そこで申請者は、基礎的研究として、C6培養細胞を用い $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ の活性度合が ^{201}Tl の取り込みおよびクリアランスにいかに関与するかを検討した。さらに、臨床的研究として、主に脳腫瘍患者を対象に ^{201}Tl を用いた Single photon emission CT (SPECT) を施行し、特に一部の症例においては、 ^{201}Tl 投与後 4 日まで経時的に撮像することによって、各種頭蓋内疾患における ^{201}Tl の取り込みの経時変化も比較検討し、脳腫瘍における ^{201}Tl -SPECT の有用性および問題点について検討した。

対象および方法

1) 基礎的検討

C6培養細胞 2×10^6 個を培地 (RPMI+FCS 9%) 8 ml 中に浮遊させ、10mM のウアバインを投与し、37°C で 20 分間保温した。その後 ^{201}Tl を 0.74MBq 投与し、それぞれ 10 分、30 分、60 分、120 分、180 分間 37°C にて保温した後、遠心分離し沈澱物と上澄液とに分け γ 線量を測定した。対照群としてウアバイン投与のかわりに生理食塩水を投与し、両群において細胞内への ^{201}Tl の取り込みを比較検討した。さらに、 ^{201}Tl を取り込ませた C6 培養細胞に、新たに培地と 10mM のウアバインを加え均一化した後 37°C にて保温した。対照群はウアバインの代わりに生理食塩水を投与した。それぞれ 10 分、30 分、60 分、120 分後に遠心分離し沈澱物と上澄液とに分け γ 線量を測定し、細胞内に取り込まれた ^{201}Tl のクリアランスの程度を両群において比較検討した。

2) 臨床的検討

対象は、腫瘍性疾患として、星細胞腫 (grade I, II) 11 例、退形成星細胞腫 (grade III) 10 例、多形膠芽腫 (grade IV) 22 例、髄芽腫 2 例の神経膠腫 45 例、髄膜腫 10 例、転移性脳腫瘍 6 例 (肺癌 2 例、前立腺癌 1 例、乳癌 1 例)、その他 6 例、非腫瘍性疾患として、遅発性放射線脳壊死 19 例、脳膿瘍・脳炎・出血性梗塞各 1 例の計

89例である。全例²⁰¹Tl投与10分後にSPECTを撮像し軸位画像を得た(EI)。このうち38例では²⁰¹Tl投与後4時間、24時間、48時間、72時間、96時間にも同様にSPECTを撮像し軸位画像を得た(DI₄, DI₂₄, DI₄₈, DI₇₂, DI₉₆)。EIにおいては、CTあるいはMRIより推測される病巣部と任意の非病巣部白質に関心領域(ROI)を設定し、同内の1ピクセルあたりの平均カウント数を求め、各平均カウント数の差を非病巣部白質の平均カウント数で除したものをthallium index (TLI)とし、²⁰¹Tlの病巣部における集積度とした。また、DIにおいては、それぞれ病巣部の同一部位にROIを設定し1ピクセルあたりの平均カウント数を求め、これらの値に²⁰¹Tlの減衰を補正した値をthallium activity counts (TLC)とした。このTLCを用いて脳腫瘍の病理組織型別に²⁰¹Tlの集積における経時的变化を検討した。さらに、²⁰¹Tl投与後24時間から96時間までのTLCの変化率をthallium clearance rate (TCR)とし同様に比較検討した。

結 果

1) Na⁺-K⁺-ATPaseの活性を抑制するとされるウアバインの投与により、C6培養細胞の²⁰¹Tlの取り込みおよびクリアランスはともに有意に抑制された。これより、Na⁺-K⁺-ATPaseの活性が高く、増殖性に富む悪性脳腫瘍ほど²⁰¹Tlの細胞内取り込みは高く、また、細胞外へのクリアランスも高いことが示された。

2) ²⁰¹Tl-SPECTの早期画像より算出されたTLIによる評価において、神経膠腫に限れば病理組織学的悪性度の高いものほど高値を示す傾向がみられた。再発悪性神経膠腫と遅発性放射線脳壊死との鑑別については、TLIで両群に統計学的有意差がみられた(p<0.01)。また、良性脳腫瘍の代表とされる髄膜腫で非常に高いTLIを示したことから、早期画像における²⁰¹Tlの取り込みには、腫瘍の増殖性以外に、血液脳関門の破壊の程度・血流量・腫瘍内血管数・細胞密度といった因子も大きく関与しているものと考えられた。

3) 特に、髄膜腫において、EIからDI₂₄にかけてTLCの減少が大きいものほど、腫瘍内血管が豊富で出血しやすい傾向がみられ、この間のTLCの減少率を評価することにより、術前に腫瘍の易出血性の程度を予知し得る可能性が示唆された。

4) DI₂₄からDI₉₆にかけて、病理組織学的悪性度の高い脳腫瘍ほど²⁰¹Tlは強くクリアランスされ、TCRは負の値を呈した。TCRを比較検討することにより、脳腫瘍の悪性度評価や再発悪性神経膠腫と遅発性放射線脳壊死との鑑別がより正確におこなえることが明らかとなった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

申請者今井秀は²⁰¹Tl-SPECTを用いて各種脳腫瘍および非腫瘍性疾患に対する²⁰¹Tlの取り込みとクリアランスを詳細に検討した結果、神経膠腫の良性か悪性かの鑑別、悪性神経膠腫の再発と遅発性放射線脳壊死との鑑別が容易になることを明らかにした。本研究の成果は脳神経外科学、ことに脳腫瘍の手術の進歩に少なからず寄与するものと認める。

[主論文公表誌]

Thallium-201 chlorideによる脳腫瘍シンチグラフィーに関する基礎的臨床的研究

岐阜大医紀 43(1) : 56~71, 1995