

論文目録

岐阜大学

報告番号	乙第 98/ 号	氏名	今井 秀
主論文			
		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 平成7年1月発行 岐阜大医紀 43 (1) : 56~71	1冊
参考論文			
1)	von Recklinghausen 病に合併した両側性聴神経鞘腫と大脳鎌髄膜腫 - 1 家族発生例と文献的考察 -	昭和59年7月発行 脳と神経 36 (7) : 641~648	1冊
2)	Porencephalyと関連して発生したVP Shunt機能不全の1例	昭和60年12月発行 小児の脳神経 10 (6) : 427~432	1冊
3)	弾力線維性仮性黄色腫を合併したcarotid rete mirabileの1例 - 症例報告 -	昭和61年5月発行 脳と神経 38 (5) : 495~500	1冊
4)	椎骨動脈本幹遠位部動脈瘤を合併したFMDの1例	平成2年11月発行 Neurologia medico-chirurgica (Tokyo) 30 (11) : 899~903	1冊
5)	Balloon occlusion test施行時の脳血流量測定 - 頸動脈永久的血流遮断術の可否の決定についての検討 -	平成3年8月発行 CT研究 13 (4) : 383~392	1冊
6)	N-Isopropyl- [¹²⁵ I]p -Iodoamphetamine (IMP) を使用したSPECTによる非侵襲的脳血流量定量法	平成3年9月発行 核医学 28 (9) : 1013~1019	1冊
7)	閉塞性脳血管障害に対するバイパス術の適応 - バイパス群と非バイパス群との比較検討 -	平成4年1月発行 脳卒中の外科 20 (1) : 66~72	1冊
8)	Vein graftによるEC-IC bypassを用いclippingを行なった頸動脈巨大動脈瘤	平成4年11月発行 脳卒中の外科 20 (6) : 421~425	1冊
9)	後床突起下のbasilar artery aneurysmに対するpterional approachの応用	平成5年5月発行 脳卒中の外科 21 (3) : 225~229	1冊
10)	脳神経外科領域におけるサンエット-Aの臨床的有用性に関する研究 - 窒素吸入法による経腸栄養剤の投与量の検討 -	平成5年11月発行 Geriatric Medicine 31 (11) : 1527~1542	1冊
11)	悪性germ-cell tumorの治療	平成6年2月発行 小児の脳神経 19 (1) : 71~76	1冊
12)	脳主幹動脈閉塞性病変におけるSPECT画像の定性的評価の試み	平成6年発行 The Mt Fuji Workshop on CVD 68~73	1冊
13)	Intracranial blood flow measured with single photon emission computer tomography (SPECT) during transient-6° head-down tilt	平成6年2月発行 Aviation, Space, and Environmental Medicine 117~122	1冊

②

主論文

岐阜大学医学部紀要

第 43 卷 1 号 別刷

平成 7 年 1 月

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

今井 秀

岐阜大学医学部脳神経外科学講座 (主任 山田 弘教授)

Studies on Brain Tumor Scintigraphy by Thallium-201 chloride

Shu IMAI

Department of Neurosurgery, Gifu University School of Medicine
(Director : Prof. H. YAMADA)

Reprinted from
ACTA SCHOLAE MEDICINALIS UNIVERSITATIS IN GIFU
Vol. 43 No. 1 January 1995.

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

今井 秀

岐阜大学医学部脳神経外科学講座 (主任 山田 弘教授)

Studies on Brain Tumor Scintigraphy by Thallium-201 chloride

Shū IMAI

Department of Neurosurgery, Gifu University School of Medicine
(Director: Prof. H. YAMADA)

A great variety of imaging techniques has been examined for the ability to histopathologically diagnose malignant neoplasms and to predict their clinical behavior. In addition, Thallium-201-chloride (^{201}Tl) developed more recently brought notice to malignant tumor in central nervous system, because it was pointed out to be closely associated with proliferation of the malignant tumor cells. Namely, single photon emission CT (SPECT) by use of ^{201}Tl may contribute not only to the histopathological evaluation in brain tumors, but also to the differential diagnosis between tumor recurrence and cerebral necrotic changes after radiation therapy, in special in gliomas.

The purpose of this study is to offer clinical application of ^{201}Tl SPECT in brain tumor. Firstly, in order exactly to interpret the mechanism of uptake and clearance of ^{201}Tl on tumor cells, C_6 cells were employed, in which ^{201}Tl was investigated; ^{201}Tl uptake of C_6 cells was counted from ^{201}Tl administration at 20 minutes after the culture medium was treated without and with ouabain, while ^{201}Tl clearance from ouabain administration at 20 minutes after ^{201}Tl was given to the culture medium of C_6 cells. Secondly, 89 patients verified histopathologically were studied by ^{201}Tl SPECT; 67 cases of brain tumor (11 cases of low grade astrocytoma, 32 cases of anaplastic astrocytoma and glioblastoma, 10 cases of meningioma, 6 cases of metastatic tumor, 2 cases of medulloblastoma, and 6 cases of others), 19 cases of radiation necrosis, and miscellaneous 3 cases including abscess, encephalitis and infarction.

The evaluation of ^{201}Tl SPECT was as follows: Thallium index (TLI): $(T-C)/C$ (T : relative counts/one pixel in affected area, C : relative counts/one pixel in non-affected area), Thallium activity counts (TLC): relative counts corrected ^{201}Tl attenuation/one pixel in affected area. Thallium clearance rate (TCR, %): $(\text{TLC}_{96} - \text{TLC}_{24}) / \text{TLC}_{24} \times 100$ (24 and 96: time after ^{201}Tl administration).

The results obtained were as follows:

1) ^{201}Tl uptake in C_6 cells showed acute increase in the early stage and a plateau 60 minutes after ^{201}Tl administration, in which the cells without and with ouabain were $35.2 \pm 0.92\%$ and $18.7 \pm 1.37\%$ respectively ($p < 0.001$).

2) ^{201}Tl clearance in C_6 cells, treated with ouabain, showed more gradual decrease from 10 to 120 minutes, and there were significances, compared to ouabain-non treated C_6 cells at 10 minutes ($p < 0.01$) and at 30 minutes ($p < 0.05$).

Experimentally, the mechanism of ^{201}Tl uptake and clearance was considered to be closely related to active transport through the cell membrane, because ouabain is proved pharmacokinetically to be specific inhibitor of $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ of cell membrane.

3) TLIs' analyses according to histopathological diagnosis were: 1.46 ± 0.77 in 15 cases with glioblastomas in contrast to 0.26 ± 0.25 in 11 cases with low grade gliomas ($p < 0.005$), 0.5 or lower in 67% of 6 anaplastic astrocytomas, and 2.00 ± 0.71 in 11 cases with recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma in contrast to 1.29 ± 0.64 in 19 cases with post-irradiated cerebral necroses ($p < 0.01$).

4) TCRs' analyses were: 20.5 ± 17.7 in low grade astrocytoma, and -14.2 ± 10.8 in glioblastoma and anaplastic astrocytoma, in which reliability was 94%, 16 of 17 cases, in contrast to 13.0 ± 12.5 in radiation necrosis ($p < 0.001$).

5) Meningiomas showed higher ^{201}Tl clearance rate from early image (10 minutes after ^{201}Tl administration intravenously) to delayed image 24 (24 hours later). As the reason, rich neovascularity in the tumor seen histopathologically may be correlated, which predicts the degree of bleeding during the tumor extirpation.

Clinically, ^{201}Tl -SPECT study, especially TCR was concluded to be more useful for evaluating the malignancy of gliomas and discriminating radiation necroses from tumor recurrence.

Acta Sch Med Univ Gifu 43:56-71 (1995)

Key words: Thallium-201 chloride, Single Photon Emission CT, brain tumor, radiation necrosis

緒 言

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る。

悪性脳腫瘍は外科的に全摘出することが困難であり、特に深部病変では stereotactic biopsy にて診断されることが多い。しかし、原発脳腫瘍では、しばしば、混在する組織型を有しており、stereotactic biopsy では重大な sampling error を招くことがある^{1,2)}。このためにも術前の正確な悪性度評価は重要であり^{3,4)}、その後の治療法の決定や予後の評価にも役立つものである。

神経腫瘍は成人で最も多くみられる原発脳腫瘍であり、その罹患率と死亡率は非常に高く、特に、治療をまったくおこなわぬ悪性神経腫瘍の患者では、診断から死までの期間が2から4カ月とされている⁵⁾。これらの治療には外科的切除、放射線療法、化学療法などがあるが、特に、放射線療法では、近年、外照射に加え、一度に大量の線量を局所に照射できる電子線照射⁶⁾や¹²⁾などによる小線源密封照射¹⁷⁾⁻¹⁹⁾、radiosurgery¹¹⁾¹²⁾などが行われ治療成績の向上がみられている。しかし一方では、それに伴う遅発性放射線脳壊死 (radiation necrosis, RN) の報告も増加している¹³⁾⁻²¹⁾。悪性脳腫瘍の再発と RN 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²¹⁾²²⁾、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²³⁾⁻²⁵⁾、臨床士しばしば苦慮している。fluorine-18-fluorodeoxyglucose (FDG)²⁶⁾²⁹⁾⁻³³⁾ や carbon-11 putrescine³⁴⁾ を用いた Positron emission tomography (PET)³⁵⁾ において、脳腫瘍の悪性度の正確な評価や、悪性脳腫瘍の再発と RN との鑑別が可能であるとされている。しかし、PET は現在ごく限られた施設にしかなく、また、非常に高価な検査であり、臨床士一般に行えるものではない。

Thallium 199 chloride は、1970年 Kawanaら⁴⁰⁾により心筋シンチグラフィーに初めて使用され、その後、エネルギーがより低いことから Thallium-201 chloride ($^{201}\text{TlCl}$) が心筋梗塞の診断に広く用いられるようになった。また、 ^{201}Tl (^{201}Tl) が各種の腫瘍性病変にも親和性があると報告されて以来³⁷⁾⁻⁴¹⁾、特に甲状腺癌・肺癌の診断核種として臨床的に広く用いられている。近年、脳腫瘍に対して ^{201}Tl は高率に集積するとの報告がみられる¹²⁾⁻⁵¹⁾。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 gallium-67 (^{67}Ga) や technetium-99m-glucosylated (^{99m}Tc) といった放射線核種を用いた画像、および、CT・MRI による造影画像は単に血液脳関門 (blood brain bar-

rier, BBB) の破壊に依存して取り込まれるのに対し²⁷⁾、 ^{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、 $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{adenosine triphosphatase}$ ($\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$) の活性度合い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⁴²⁾⁵²⁾⁻⁵⁵⁾。このため、 ^{201}Tl を用いたシンチグラフィーにより、脳腫瘍の悪性度評価⁴⁴⁾⁵⁴⁾ や悪性脳腫瘍の再発と RN との鑑別⁴²⁾ が可能であるとする報告が散見される。しかし、Ancrilaらの報告⁴³⁾⁴⁶⁾ によると良性脳腫瘍の代表とされ非常に増殖性に乏しい髄膜腫において ^{201}Tl の高い取り込みがみられたこと、非腫瘍性疾患である脳梗塞や脳内出血例においても少なからず ^{201}Tl の取り込みがみられたことより、細胞増殖率のみから ^{201}Tl の取り込みを説明することはできない。

本研究では、基礎的には、 $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ の活性を選択的に抑制するとされるウアバインを投与することにより、 C_6 培養細胞における ^{201}Tl の取り込みおよびクリアランスがいかに影響されるかを検討した。さらに、臨床的には、主に脳腫瘍患者を対象として ^{201}Tl を用いた Single photon emission CT (SPECT) を施行し、特に一部の腫瘍においては ^{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を行った。

対象および方法

1. 基礎的検討

1) ^{201}Tl の細胞内取り込みにおけるウアバインの影響
 $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ の活性を抑制するとされるウアバイン (SIGMA) を用い、 C_6 培養細胞における ^{201}Tl の取り込みを対照群と比較検討した。

C_6 培養細胞 2×10^6 個を培地 (RPMI + FCS 9%) 8 ml 中に浮遊させ、 10 mM のウアバイン 1 ml (溶解液は生理食塩水) を投与し、 37°C で20分間保温した。その後 $^{201}\text{TlCl}$ を $20 \mu\text{Ci}$ (0.74 MBq) (1 ml) を投与し、それぞれ10分、30分、60分、120分、180分間 37°C にて保温した後、 $1000 \times \text{g}$ にて10分間遠心分離し沈殿物と上澄液とに分けウエルカウンターを用いて 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 (1 ml) を投与し同様の操作を加え、細胞内への ^{201}Tl の取り込みを比較した。それぞれ同様の実験方法で3回繰り返した。取り込み率は沈殿物中の γ 線量を沈殿物中と上澄液中の γ 線量の総和で除したものに100を掛けパーセント (%) として評価した。

2) ^{201}Tl の細胞外放出におけるウアバインの影響
 C_6 培養細胞 2×10^6 個を培地 (RPMI + FCS 9%) 8 ml

中に浮遊させ、 $^{201}\text{TlCl}$ を $20\ \mu\text{Ci}$ ($1\ \text{m}\ell$)に加え、 37°C で20分間保温し、 $1000\times\text{g}$ にて10分間遠心分離した後、上澄液を除去し $10\ \text{mM}$ ($1\ \text{m}\ell$)のウアバインと新たに培地(RPMI+FCS 9%)を $9\ \text{m}\ell$ に加え均一化した後 37°C で保温した。対照群はウアバインの代わりに生理食塩水($1\ \text{m}\ell$)を投与した。それぞれ10分、30分、60分、120分後に $1000\times\text{g}$ にて10分間遠心分離し、沈澱物と上澄液とに分離しウエルカウンターにて γ 線量を測定した。それぞれ同様の実験方法で3回繰り返した。1)と同様の方法で細胞内の ^{201}Tl の取り込み率を評価し、細胞内に取り込まれた ^{201}Tl のクリアランスをウアバイン投与群と対照群とで比較検討した。

II. 臨床的検討

1) 対象

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(治療前33例、治療後腫瘍残存または再発12例)、髄膜腫10例、転移性脳腫瘍6例(肺癌4例、前立腺癌1例、乳癌1例)、下垂体腺腫・軟骨性脊索腫・小脳肉腫・血管芽腫・神経鞘腫・神経細胞腫各1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(TABLE 1)。出血性梗塞の1例を除き全例は、手術摘出標本あるいは剖検にて病理組織学的に診断された。神経膠腫および遅発性放射線脳壊死の症例では、一部同一症例が含まれるが、その都度、病理組織学的診断がなされており異なる対象とした。また、()内のgradeは、Kernohan and Sayreの分類^{59,60)}に従った。

2) 方法

TABLE 1 Histological diagnosis in patients studied by Thallium-201 SPECT

Histological diagnosis	No. of cases
Low grade astrocytoma(grade I, II)	11
Anaplastic astrocytoma(grade III)	10(4)*
Glioblastoma multiforme(grade IV)	22(7)*
Radiation necrosis	19
Meningioma	10
Metastatic brain tumor	6
Medulloblastoma	2(1)*
Pituitary adenoma	1
Rhabdomyosarcoma	1
Chondroid chordoma	1
Central neurocytoma	1
Neurinoma	1
Brain abscess	1
Hemangioblastoma	1
Encephalitis	1
Hemorrhagic infarction	1
total	89(12)*

* including residual tumor after surgery and recurrent tumor

1. 使用装置

頭部専用開発されたTomomatic 564 (Medimatic社製、デンマーク)に中高分解能コリメーターを装着したSPECT装置を使用した。検出器は、64本のNaI結晶からなり、大きさ $160\times 13\times 25\ \text{mm}$ のNaI結晶が16個横に並んで計4堤が角形配列になっている。使用したコリメーターは、同時に3スライスが4 cm間隔で得られ、その空間分解能は、中心半値幅(FWHM)が11 mmで、スライス厚が15 mmである。スキャン速度は3回転/分で、画像構成マトリックスは 64×64 である。コンピューターシステムはMicro VAXシステム(DEC社製)を使用した。

2. 測定方法

被験者は安静臥床下に $74\sim 148\ \text{MBq}$ ($2\sim 4\ \text{mCi}$)の ^{201}Tl を静脈内投与された。その10分後よりまず眼窩外耳道線(OM line)上1 cm, 5 cm, 9 cmの軸位画像を撮像し、20分後よりOM line上3 cm, 7 cm, 11 cmの軸位画像を撮像した(以下これをearly image, EIとする)。撮像時間は5分とした。また、TABLE 2に示した38症例においては ^{201}Tl 静脈内投与後4時間、24時間、48時間、72時間、96時間にもそれぞれ同様の方法で6スライスの軸位画像を撮像した(以下これらをdelayed image, DIとし、順次、DI₄, DI₂₄, DI₄₈, DI₇₂, DI₉₆とする)。

3. 評価方法

関心領域(ROI)を、CT・MRIより推測される病巣部と任意の非病巣部白質に設定した。病巣部においては、CT・MRIより明らかに嚢胞あるいは壊死と思われる領域はROIから除外し、各スライスにおいて最も高い ^{201}Tl の集積が認められた部位を評価の対象に用いた。評価方法は、病巣部と任意の非病巣部白質に設定したROI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、 ^{201}Tl の病巣部における集積度とした。このTLIを用い、脳腫瘍の病理組織型別に比較検討した。

TABLE 2 Histological diagnosis in patients studied by Thallium-201 SPECT for 4 days after radionuclide administration

Histological diagnosis	No. of cases
Low grade astrocytoma(grade I, II)	4
Anaplastic astrocytoma(grade III)	6(4)*
Glioblastoma multiforme(grade IV)	7(2)*
Radiation necrosis	11
Meningioma	6
Metastatic brain tumor	2
Neurinoma	1
Encephalitis	1
total	38(6)*

* including residual tumor after surgery and recurrent tumor

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 ^{201}Tl の減衰補正を加えた値を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 ^{201}Tl の集積における経時変化を検討した。さらに、 ^{201}Tl 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、以下の如く求め、このTCRを脳腫瘍の病理組織型別に比較検討した。

$$\text{TCR}(\%) = (\text{TLC}_{96} - \text{TLC}_{24}) \times 100 / \text{TLC}_{24}$$

TLC₂₄: ^{201}Tl 投与後24時間における病巣部のTLC

TLC₉₆: ^{201}Tl 投与後96時間における病巣部のTLC

III. 統計学的検討

基礎的検討では、 ^{201}Tl の取り込み率を各群3回の実験結果における平均値±標準偏差で表示し、臨床的検討では、TLIおよびTCRを脳腫瘍の病理組織型別に平均値±標準偏差で表示した。統計学的検定はunpaired Student's t-testを用い、 $p < 0.05$ を統計学的有意差ありとした。

結 果

I. 基礎的検討

1) ^{201}Tl の細胞内取り込みにおけるウアバインの影響
ウアバイン投与群と非投与群とも ^{201}Tl 投与後、急激に ^{201}Tl の細胞内取り込みが増加し、60分以降では、ほぼplateauとなった(FIG. 1)。 ^{201}Tl 投与後60分における取り込み率は、ウアバイン非投与群で $35.2 \pm 0.92\%$ 、ウアバイン

投与群で $18.7 \pm 1.37\%$ であり、両群において統計学的有意差がみられた($p < 0.001$)。 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ の活性を抑制するとされるウアバインの投与により、 C_6 培養細胞における ^{201}Tl の取り込みは約50%以下に抑制された。

2) ^{201}Tl の細胞外放出におけるウアバインの影響

ウアバイン非投与群においては、細胞内 ^{201}Tl が急激に減少し、60分以降ではほぼplateauとなるのに対し、ウアバイン投与群では初期の10分で急激に減少するものの、その程度はウアバイン非投与群に比し軽度であり、その後も徐々に減少し、120分後の細胞内 ^{201}Tl 濃度はウアバイン非投与群とほぼ同程度となった(FIG. 2)。両群を経時的に比較してみると、10分後、30分後では統計学的有意差がみられ、それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.05$ であった。

II. 臨床的検討

1) early image (EI) における thallium index (TLI) について

正常構造部における ^{201}Tl の集積に関しては、正常脳白質・灰白質・脳室部ではほとんど ^{201}Tl の取り込みはみられず、頭皮・筋層・眼窩部に高い取り込みを認めた。また、血液脳関門(BBB)が存在しないとされる脈絡叢・下垂体に中等度の取り込みを認めた。

病変部における ^{201}Tl の集積に関しては、TLIが0.2以下の症例ではSPECT画像から視覚的に病変を検出することは困難であった。89例中10例でTLIが0.2以下であり、これらの内訳は、星細胞腫で11例中5例、退形成星細胞腫で10例中2例、放射線壊死で19例中1例、神経鞘腫・

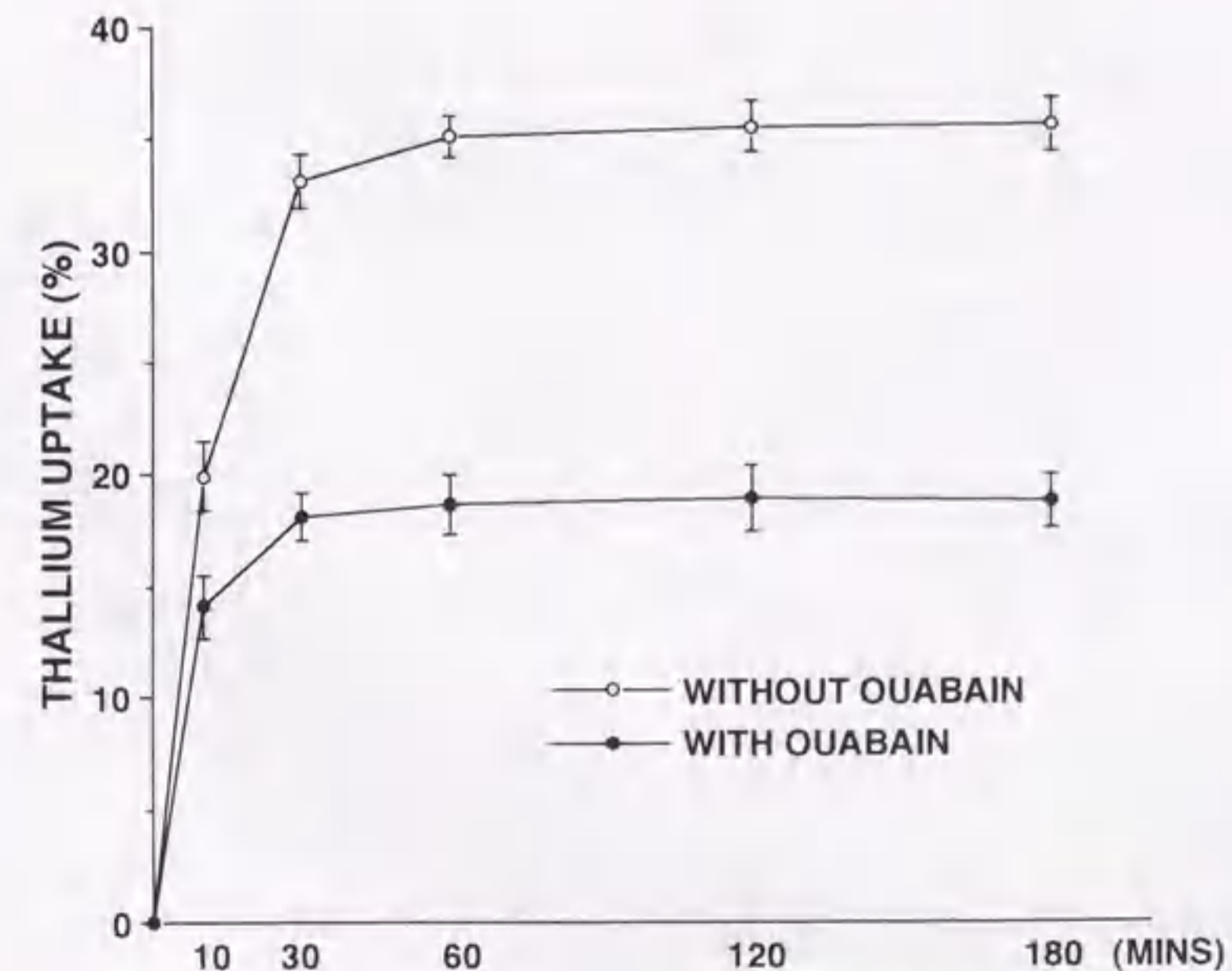


FIG. 1 Time-course of thallium-201 (^{201}Tl) uptake in C_6 cells, which was counted after ^{201}Tl administration into C_6 cells treated with ouabain for 20 minutes. Each rate was expressed as [mean \pm SD] of three trials. ^{201}Tl concentration of the cells reached a plateau 60 minutes after radionuclide administration in both groups.

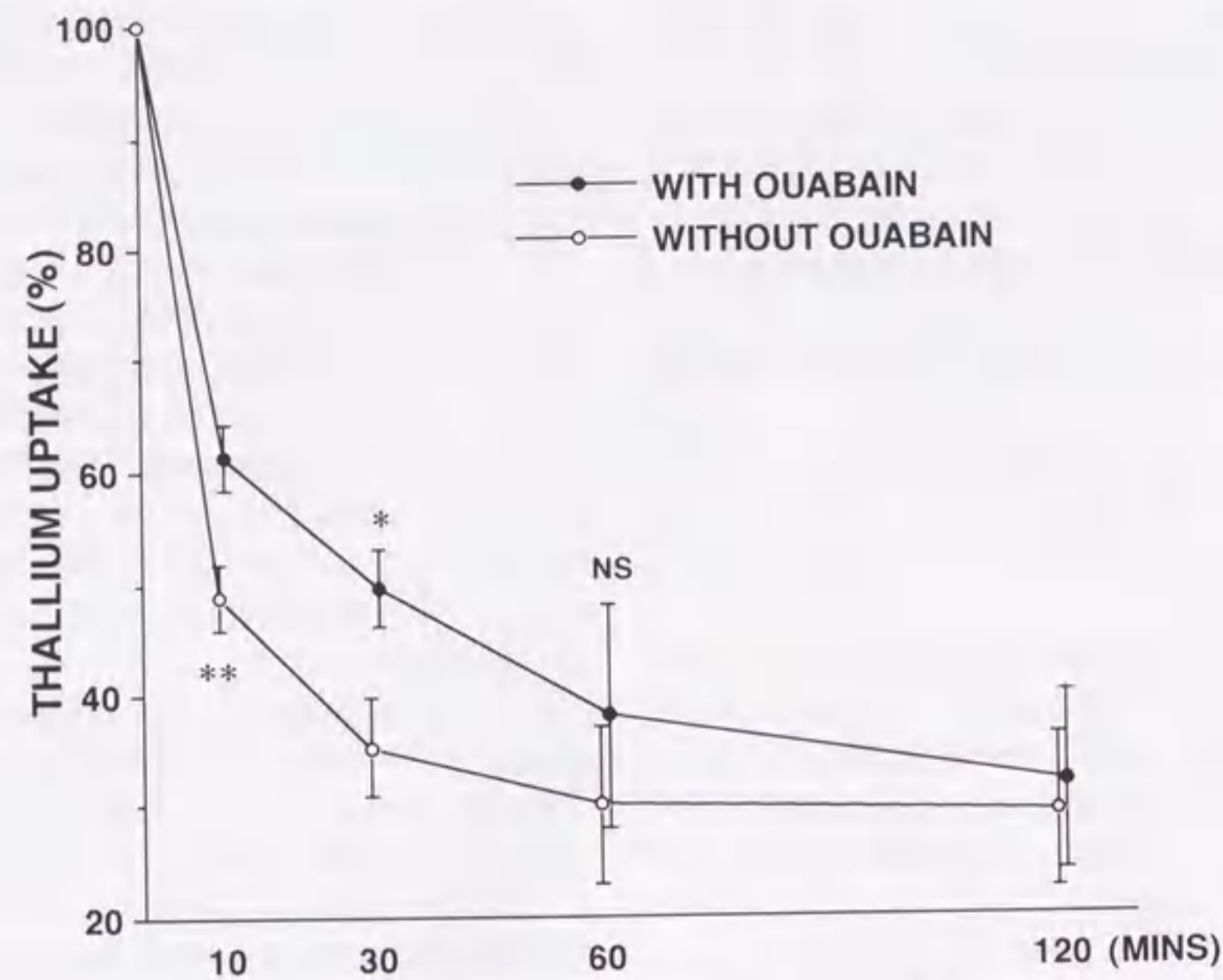


FIG. 2 Time-course of thallium-201 (^{201}Tl) clearance in C_6 cells, which was counted after ouabain administration into C_6 cells incubated with ^{201}Tl for 20 minutes. Each rate was expressed as [mean \pm SD] of three trials. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, NS: not significant

脳炎各1例中1例であった。この結果、 ^{201}Tl -SPECTのEIによる視覚的病変検出率は全体で89% (89例中79例)であった。

EIにおける腫瘍の病理組織別の TLI を FIG. 3 に示した。

良性脳腫瘍の代表とされる髄膜腫(10例)では全例 ^{201}Tl の高い取り込みがみられ、TLIは 3.71 ± 1.13 (平均 \pm 標準偏差、以下同じ)であった。この値は多形膠芽腫の倍以上高値を示した。

初発の神経膠腫に関しては、星細胞腫(11例)で TLI が 0.26 ± 0.25 、多形膠芽腫(15例)で TLI が 1.46 ± 0.77 であり、両群で統計学的有意差がみられた($P < 0.005$)。しかし、grade III で悪性度の高い退形成星細胞腫(6例)の TLI は 0.82 ± 1.04 であり、星細胞腫との間では統計学的有意差はみられなかった。神経膠腫の grade I, II を良性神経膠腫(low grade glioma, LGG)(11例)、grade III, IV を悪性神経膠腫(high grade glioma, HGG)(21例)とし、両者の TLI を比較してみると統計学的有意差がみられた($p < 0.01$)。また、星細胞腫11例中5例、退形成星細胞腫6例中2例では、TLI が0.2以下であり、EIにおける ^{201}Tl -SPECTの画像上視覚的に ^{201}Tl の集積はみられなかった。加療前の髄膜腫は1例であるが、TLI は2.75と高値を示した。

再発の神経膠腫に関しては、退形成星細胞腫(4例)の TLI が 1.70 ± 0.63 、多形膠芽腫(7例)の TLI が 2.18 ± 0.73 であり、ともに初発例と比較して ^{201}Tl の取り込みは高い傾向にあった。

転移性脳腫瘍(6例)に関しては、TLI が 2.40 ± 0.76 であり、再発多形膠芽腫とほぼ同等の ^{201}Tl の取り込みが認められた。

その他の腫瘍性疾患はそれぞれ1例ずつと少ないが、TLI は、下垂体腺腫が2.20、小脳肉腫が1.28、軟骨性脊索腫が0.97、血管芽腫が0.53、神経細胞腫が0.40、神経鞘腫が0.00であった。

非腫瘍性疾患のうち遅発性放射線脳壊死(19例)に関しては、TLI が 1.29 ± 0.64 であり、再発多形膠芽腫(7例)および再発 HGG(11例)と比較し、ともに統計学的有意差がみられ、それぞれ $P < 0.01$, $P < 0.01$ であった。その他の非腫瘍性疾患の TLI は、それぞれ1例ずつであるが、出血性梗塞が1.75、脳膿瘍が1.17、脳炎が0.13であった。

2) delayed image を施行し得た38例における TLI について (FIG. 4)

LGG(4例)の TLI は 0.31 ± 0.32 、HGG(13例)の TLI は 1.25 ± 0.78 であり、両群において統計学的有意差がみられた($p < 0.05$)。RN(11例)の TLI は 1.33 ± 0.63 であり、HGG との間で統計学的有意差はみられなかった。また、HGGの再発例6例(1.44 ± 0.78)と比較してみても有意差はみられず、89例を対象とした時とは異なる結果であった。髄膜腫(6例)、転移性脳腫瘍(2例)の TLI は、それぞれ 3.21 ± 0.70 , 1.95 ± 0.30 であった。

3) 各種病理組織型別の ^{201}Tl 集積の経時的変化について
各種病理組織型別の ^{201}Tl 集積の経時的変化は、EIにおける TLC を基準としておのおの DI の TLC を比で表し、その平均値をグラフに表示した (FIG. 5)

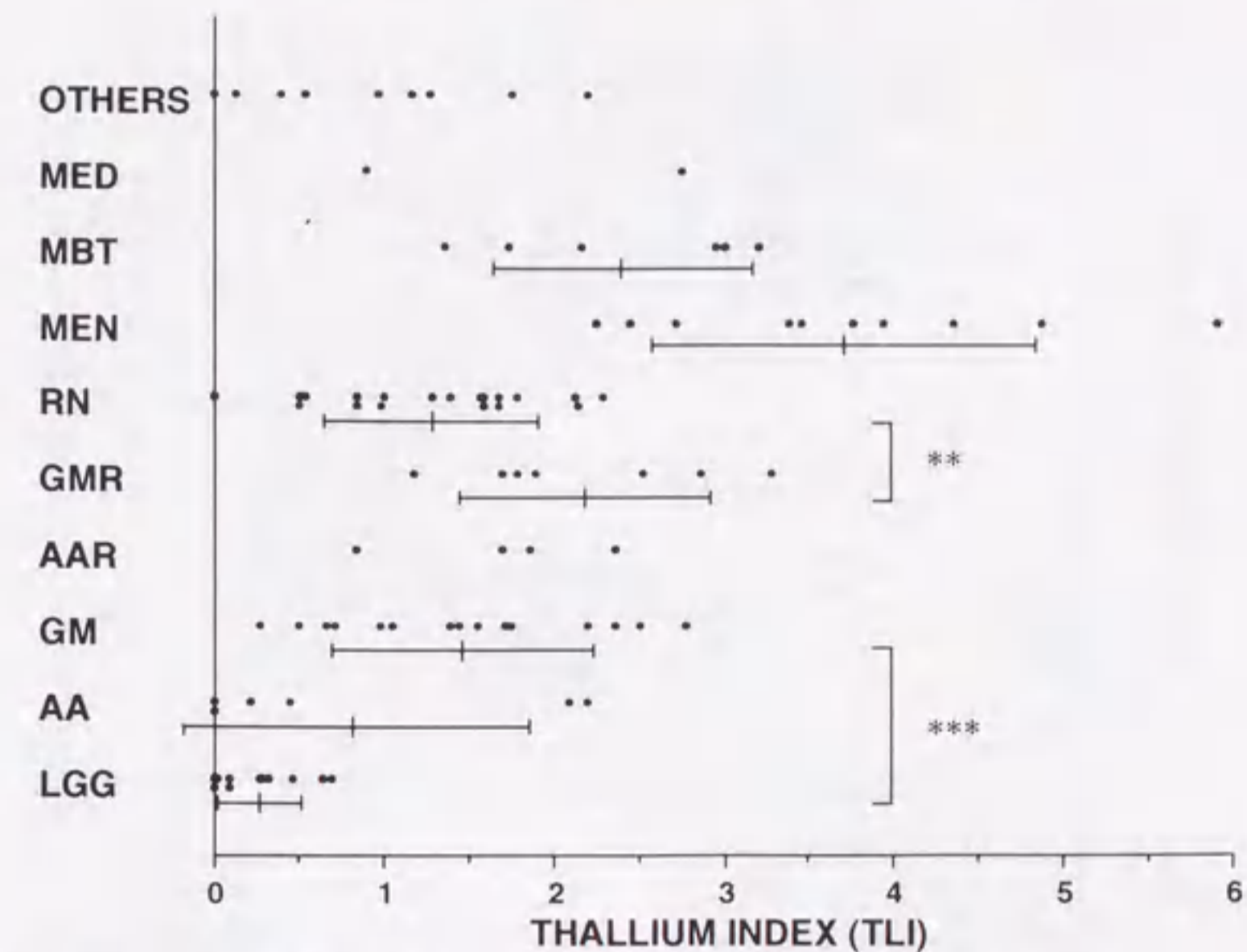


FIG. 3 Graph showed thallium index (TLI) values in early image (EI, 10 minutes after ^{201}Tl injection) of 89 patients in relation to the histological diagnosis. LGG: low grade glioma (grade I, II), AA: anaplastic astrocytoma (grade III), GM: glioblastoma multiforme (grade IV), AAR: recurrent anaplastic astrocytoma, GMR: recurrent glioblastoma multiforme, RN: radiation necrosis, MEN: meningioma, MBT: metastatic brain tumor, MED: medulloblastoma, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.005$

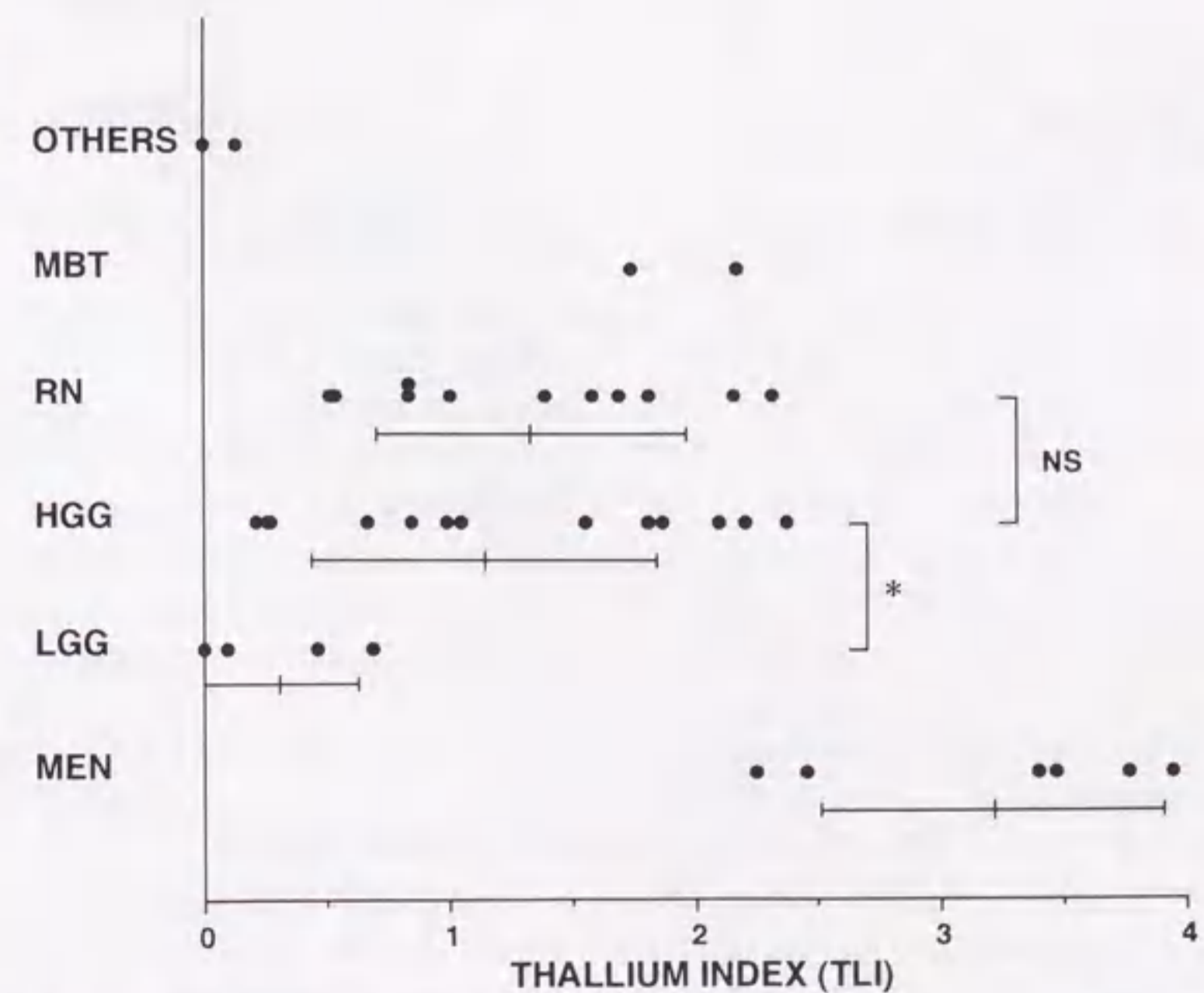


FIG. 4 Graph showed thallium index (TLI) values in early image of 38 patients in relation to histological diagnosis, because delayed image (DI) was performed in all of the cases. MEN: meningioma, LGG: low grade glioma (grade I, II), HGG: high grade glioma (grade III, IV), RN: radiation necrosis, MBT: metastatic brain tumor, * $p < 0.05$, NS: not significant

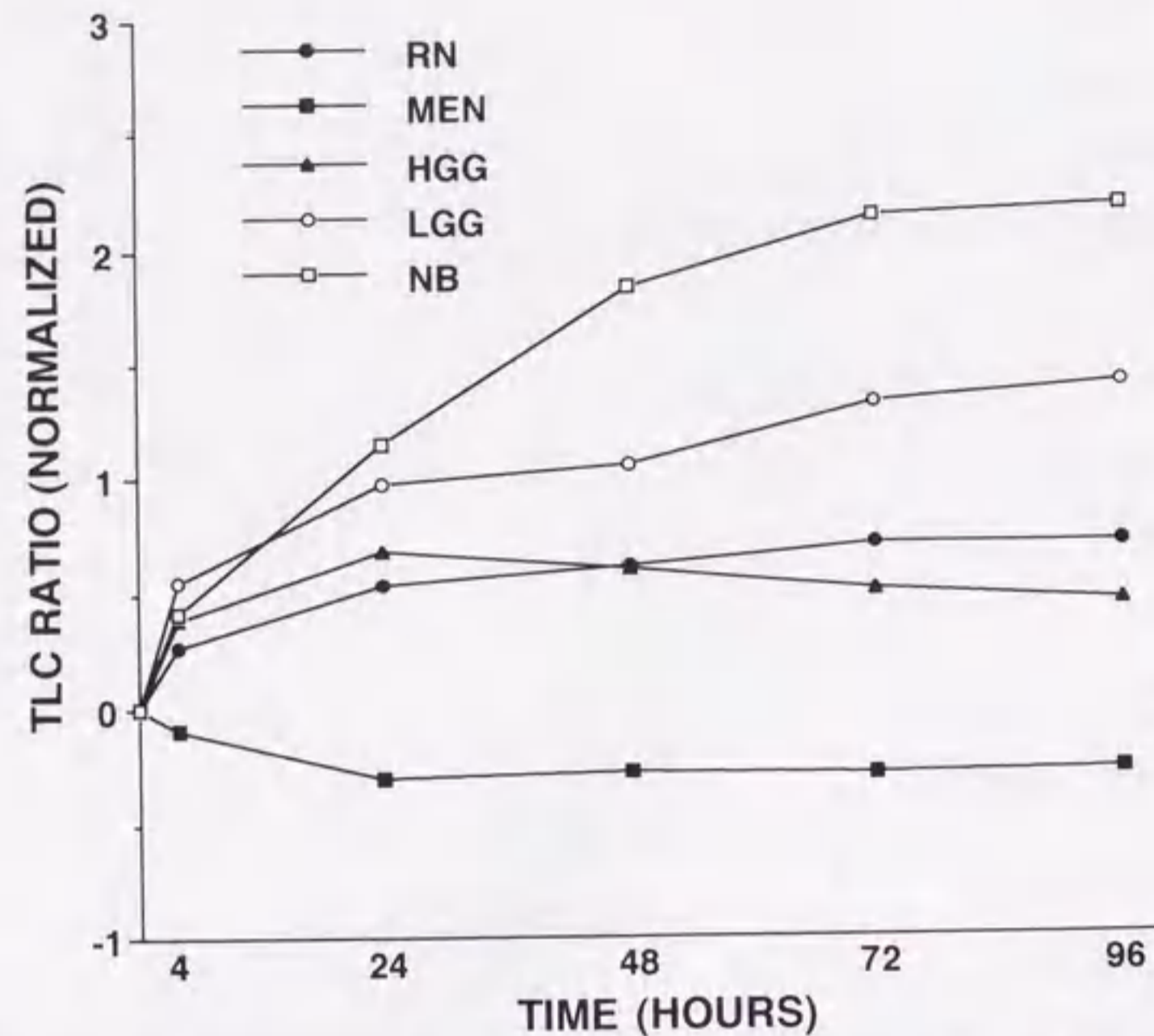


FIG. 5 Time-course of thallium activity counts(TLC)in relation to the histological diagnosis. Each value was normalized to that of early image (EI), and was expressed as a mean of each group. In only patients with high grade gliomas, TLC values decreased from 24 hours after ^{201}Tl administration. NB: non-affected white matter, 38 cases, LGG: low grade glioma (grade I, II), 4 cases, HGG: high grade glioma (grade III, IV), 13 cases, MEN: meningioma, 6 cases, RN: radiation necrosis, 11 cases

非病巣白質部 (NB, 38例): EIではほとんど ^{201}Tl の取り込みを認めなかったが, 経過とともにその取り込みは徐々に増加し, DI₇₂ よりほぼ plateau となった。その増加の程度は症例によりかなりのばらつきがみられたが, 平均で DI₇₂ の TLC は EI の約 3 倍であった。

良性神経膠腫 (LGG, 4例): EI から DI₄ にかけて, ^{201}Tl の集積は全例増加を示した。EI の TLI が 0.2 以下で SPECT 画像上から視覚的に病変部を検出することができなかった 2 例においても, DI₄ では, 非病巣白質部より高い ^{201}Tl の取り込みを認め, 視覚的に病変部を検出することができた。その後 DI₉₆ まで全例 TLC は増加傾向を示したが, その増加率は非病巣白質部より低い傾向にあった。

悪性神経膠腫 (HGG, 13例): EI から DI₂₄ にかけては, 1 例を除き ^{201}Tl の集積は増加を示した。その増加率は -7~200% (平均 69%) であり, 症例によりかなりの差がみられた。EI において ^{201}Tl の取り込みが低い症例ほど増加率が高い傾向にあった。DI₂₄ から DI₉₆ にかけては, 1 例を除いて TLC は減少傾向を示した。増加した 1 例は, 右側頭葉深部の小病変で, 開頭により腫瘍摘出術を施行した症例で病理組織学的には多形膠芽腫と診断された。

遅発性放射線脳壊死 (RN, 11例): ^{201}Tl の集積は, EI から DI₉₆ まで非病巣白質部とほぼ同様の推移で増加傾向

を示した。しかし, その増加率は非病巣白質部より低値であった。

転移性脳腫瘍 (MBT, 2例, 肺癌・乳癌): EI から DI₂₄ にかけて ^{201}Tl の集積は増加し, その後 DI₉₆ まで減少傾向を示し, HGG と同様の推移を示した。

髄膜腫 (MEN, 6例): 個々の症例につき TLC の経時的変化をその組織型別に FIG. 6 に示した。全例 EI では, ^{201}Tl の高い取り込みがみられたが, その後 DI₂₄ まで TLC は減少傾向を示した。その減少率は 7~61% (平均 30%) であった。この減少率と髄膜腫の組織型とを比較検討したが, 有意差はみられなかった。しかし, 病理組織学的検索より, ^{201}Tl 減少率の大きい髄膜腫ほど腫瘍内血管が豊富に認められ, また, 手術中の出血量も多い傾向にあった。DI₂₄ から DI₉₆ の TLC 変化は, 全例大きな増減はみられず, ほぼ一定した値を持続し, ^{201}Tl が細胞内に保持されていることが窺えた。

4) 各種組織型別の thallium clearance rate (TCR) について (FIG. 7)

LGG (4例) の TCR は 20.5 ± 17.7 , HGG (13例) の TCR は -14.2 ± 10.8 であり, 両群は $p < 0.001$ の危険率で統計学的有意差がみられた。RN (11例) の TCR は 13.0 ± 12.5 であり, HGG との間に $p < 0.001$ の危険率で統計学的有意差がみられた。髄膜腫 (MEN, 6例) の TCR は 2.5 ± 3.0 ,

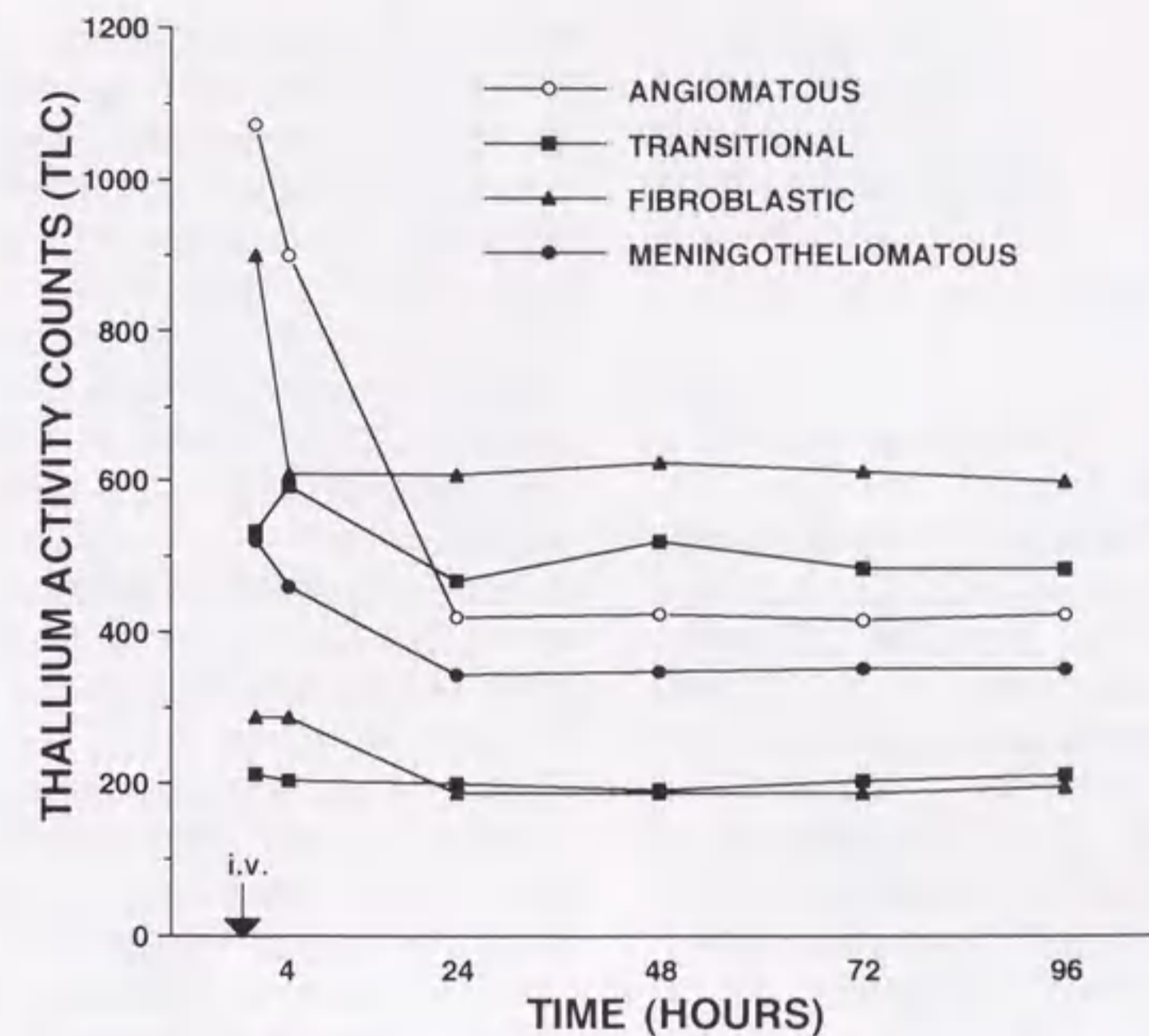


FIG. 6 Time-course of thallium activity counts(TLC)in 6 patients with meningiomas, verified histopathologically. In all patients, TLC values were almost always constant from 24 hours after ^{201}Tl administration. iv: ^{201}Tl intravenous administration

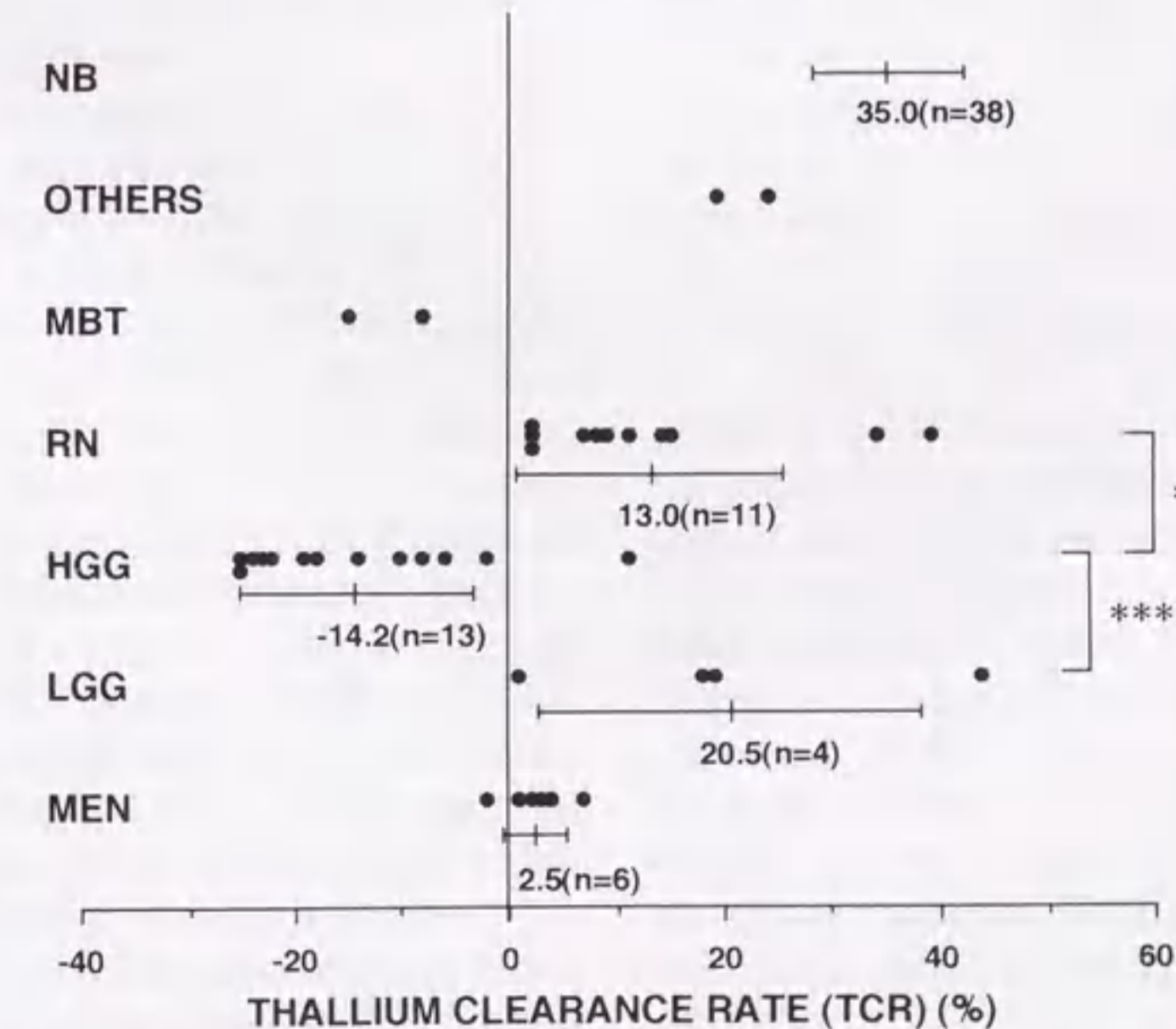


FIG. 7 Graph showed TCR values of 38 patients, having delayed image (DI) for 4 days after ^{201}Tl injection, in relation to histological diagnosis. The mean of LGG, HGG, RN, and NB were 20.5%, -14.2%, 13.0%, and 35.0%, respectively. In patients with malignant tumors such as high grade gliomas and metastatic brain tumors, TCR values indicated minus quantities. *** $p < 0.001$

MEN: meningioma, 6 cases, LGG: low grade glioma, 4 cases, HGG: high grade glioma, 13 cases, RN: radiation necrosis, 11 cases, MBT: metastatic brain tumor, 2 cases, NB: non-affected white matter, 38 cases

のに対し、髄膜腫は基本的に脳実質外に存在し、SPECT画像上設定する関心領域内はすべてBBBが破壊された腫瘍細胞であること、③髄膜腫は脳血管系において腫瘍陰影が強くみられることが多く、外頸動脈系からの血流を受けた血管に富んだ腫瘍であること、④先にも述べた如く血液中の²⁰¹Tl濃度は速やかに減少するが、²⁰¹Tl-SPECTのEIを撮像する²⁰¹Tl投与後5~10分では血液中に含まれる²⁰¹Tlも無視できず、特に腫瘍内血管が豊富な髄膜腫においては腫瘍細胞内に取り込まれた²⁰¹Tlに加え腫瘍血管内の²⁰¹TlもSPECT画像に強く反映され、²⁰¹Tl SPECTのEIにおけるTLIが過大評価されている可能性があること、などが考えられた。

放射線治療を行った悪性神経膠腫における腫瘍の再発と遅発性放射線脳壊死(RN)との鑑別に関しては、FIG. 3でも示した如く腫瘍の再発例より強い²⁰¹Tlの取り込みがみられ、TLIにおいて再発HGG群(11例)2.00±0.71、RN群(19例)1.29±0.64で、両群の間に統計学的有意差がみられた(p<0.01)。しかし、TLIが1.0~2.0の範囲には、再発HGG群で11例中6例(55%)、RN群で19例中10例(53%)存在し、²⁰¹Tl-SPECTのEIにおけるTLIのみから両者を鑑別することは必ずしも容易なものではなかった。本研究では、RN群での²⁰¹Tlの取り込みがCarvalhoらの報告⁴²⁾と比べ強い傾向にあった。これは、今回、CT、MRIで強く造影される症例が多く、同部位に限局して関心領域を設定したためと考えられた。

ところで、²⁰¹Tlの取り込みを評価するためには本来定量的に測定すべきであるが、現時点では技術的に困難である。そのため本研究では、非病巣白質部における平均カウント数を基準として求めたTLIを用いて評価を試みた。同様の方法で評価している報告もみられるが⁴⁴⁾⁴⁵⁾⁴⁶⁾、特に放射線療法や化学療法が施行された症例の非病巣白質部における²⁰¹Tlの取り込みが個々の症例において一定であるかどうか疑問であり、同部位を基準とすることに問題は、その他の方法としては、①対側の頭皮での平均カウント数を基準とする方法⁴²⁾⁴⁷⁾⁴⁸⁾や、②心筋での平均カウント数を基準とする方法⁴⁹⁾が報告されている。①では、頭皮での取り込みにかなりの個人差がみられること、関心領域がかなり小さくなること、②では頭部と心臓部を同時に撮像する必要があり頭部専用SPECTでは困難であること、心疾患を有する患者では心筋における²⁰¹Tlの取り込みがかなり減少している可能性があることなど問題点もあり、必ずしも優れた評価方法であるとはいえない。今後、定量的測定法の開発などより優れた評価方法が望まれる。

3. ²⁰¹Tl-SPECTのdelayed image (DI) について

臨床的に²⁰¹Tl-SPECTによるdelayed image (DI)に関する報告はほとんどみられない。荒木ら⁷⁹⁾が、10例の脳腫瘍患者に対し、²⁰¹Tl投与4時間後にもSPECTを施行し、TLIを用いてEIと比較検討している。この結果では、TLIの増加を示す症例はみられず、良性脳腫瘍の代表である髄膜腫ではTLIの減少率が大きく、悪性脳腫瘍

である神経膠腫や転移性脳腫瘍ではTLIの減少率は軽度であった。この結果より悪性脳腫瘍ほど腫瘍内に取り込まれた²⁰¹Tlが保持されるのではないかと推論している。しかし、評価に用いたTLIは非病巣白質部を基準としたものである。本研究の結果に示したように同部の²⁰¹Tlの取り込みは経過とともに増加を示し、病変部における真の²⁰¹Tlの取り込みの変化をみるうえで適切でないと思われる。本研究では、病変部の同一部位に関心領域(ROI)を設定し、1ピクセルあたりの平均カウント数をそれぞれ求め、この値に²⁰¹Tlの時間的減衰を補正して得られた値をthallium activity counts (TLC)とし、この値を用いて²⁰¹Tl投与後96時間までの経時的変化を検討した。このような方法を導入し、かつ²⁰¹Tl投与後96時間までDIを撮像し検討された報告は見当たらない。

非病巣白質部において、EIでは、ほとんど²⁰¹Tlの取り込みがみられなかったが、徐々に増加傾向を示し、DI₇₂よりほぼplateauとなった。DI₉₆におけるTLCはEIの約3倍であった。この結果より、正常脳実質部にも²⁰¹Tlの取り込みがなされるものの遅延し、それにはBBBの存在が関与しているものと推察された。また、非病巣白質部のTLCが、再取り込みはほとんど無視し得るDI₉₆まで減少傾向を示さなかったことより、正常脳細胞内に取り込まれた²⁰¹Tlはほとんどクリアランスされず保持されていることが窺える。これは、正常脳細胞におけるNa⁺K⁺-ATPaseの活性が低いことを意味していると思われたが、BBBの存在も²⁰¹Tlクリアランスの遅延に関与しているかもしれない。

良性脳腫瘍の代表である髄膜腫において、DI₂₄からDI₉₆までのTLCが全例ほぼ増減なく安定した値を呈したことは非常に興味深い。本研究における6例の髄膜腫は、脳実質外に存在し、実質性で直径3cm以上であったため、関心領域(ROI)内はすべてBBBの破壊された腫瘍細胞であり、正常脳細胞の混入はみられない。このため、髄膜腫においては、真に腫瘍細胞内に取り込まれた²⁰¹Tlの推移を検討できたものと考えられる。今回の結果は、髄膜腫のごとく非常に増殖性に乏しい良性脳腫瘍では、少なくとも²⁰¹Tl投与後96時間まで、一度細胞内に取り込まれた²⁰¹Tlはほとんどクリアランスされず細胞内に保持されることを示した。C₆培養細胞を用いた²⁰¹Tlのクリアランスに関する検討で、Na⁺K⁺-ATPaseの活性を抑制するウアバインの投与により、²⁰¹Tlのクリアランスが抑制されたことは、この考え方を支持するものである。また、EIからDI₂₄にかけてTLCは全例減少を示した。さらに、この減少率が大きかった症例では、病理組織学的検討より腫瘍内血管は相対的に豊富であった。血液中の²⁰¹Tl濃度は急激に低下するものの、DI₂₄までは腫瘍血管内の²⁰¹Tlをも無視できないものと考えられた。従って、EIからDI₂₄においても腫瘍細胞内に取り込まれた²⁰¹Tlはほぼ一定の値を示し、この間のTLCの減少は、腫瘍血管内の²⁰¹Tl濃度の低下に伴うものでありと推察された。この推論に基づくと、EIからDI₂₄までのTLCの減少率を評価す

ることは、腫瘍内血管の豊富さが予測でき、腫瘍の易出血性の程度を術前に予知できる可能性がある。

病理組織学的悪性度が高いとされる悪性神経膠腫(high grade glioma, HGG)および転移性脳腫瘍におけるTLCは、DI₂₄からDI₉₆にかけて1例を除き徐々に減少する傾向を示した。この結果は、良性脳腫瘍である髄膜腫において、細胞内に取り込まれた²⁰¹Tlがほとんどクリアランスされず保持されたのに対して、悪性脳腫瘍においては、この間で²⁰¹Tlが強くクリアランスされたことを意味する。この事実も、C₆培養細胞を用いた²⁰¹Tlのクリアランスに関する検討結果と合致しており、DI₂₄からDI₉₆にいたるTLCの変化率(thallium clearance rate, TCR)を検討することにより、腫瘍細胞におけるNa⁺K⁺-ATPaseの活性度合という観点から脳腫瘍の病理組織学的悪性度をより正確に評価できるものと考えられた。

良性神経膠腫(low grade glioma, LGG)では、本来、髄膜腫より病理組織学的悪性度が高いことから、DI₂₄からDI₉₆間のTLCは減少傾向を示し、HGGほどではないもののTCRは負の値を呈すると予測された。しかし、全例においてTCRは正の値を呈した。LGGの症例では、CTやMRIにて造影効果に乏しく、BBBが比較的保たれていると考えられ、これが²⁰¹Tlのクリアランスを抑制し、TCRが負の値を呈さなかった理由と考えられた。

遅発性放射線脳壊死(radiation necrosis, RN)の症例では、TLCは非病巣白質部と同様にDI₂₄からDI₉₆にかけて増加傾向を示し、TCRは正の値を呈した。しかし、非病巣白質部よりTCRは低値であった。この理由として、完全に壊死に陥った部位は、全経過を通じて²⁰¹Tlの取り込みはみられなかったものの、臨床上当りに問題となる再発悪性神経膠腫との鑑別ではCTやMRI上造影効果を有する部位が重要であり、本研究においては同部を中心にROIを設定し評価を試みたことが考えられる。すなわち、RNでも、ひとたび取り込まれた²⁰¹TlはDI₉₆までほとんどクリアランスされず保持されているものと推察され、TCRが10%以上である症例を11例中5例(45%)に認められたことは、SPECT画像におけるROI内にBBBが保たれた正常脳細胞もある程度混在しているためであろうと思われた。ところで、“遅発性放射線脳壊死”の概念に関して、現在、病理学的には放射線による細胞壊死を意味するが、臨床的にはCTやMRI上造影効果を有する部位をも含めて用いられる。後者の病理学的所見は、BBBを有さない新生血管の存在、正常脳細胞の残存を呈し必ずしも完全に壊死に陥っているわけではない。この所見はRNのSPECT画像の結果を支持するもので、放射線脳壊死と区別して、“放射線性変化(radiation induced change)”と呼ぶべきであろう。

²⁰¹Tl-SPECTの早期画像によるTLIでは、脳腫瘍全般の病理組織学的悪性度評価は難しく、神経膠腫に限りその評価はある程度可能であったのに対し、TCRでは、病理組織学的悪性度が高いとされるHGGおよび転移性脳腫瘍において負の値を呈し、その他の脳腫瘍および非腫瘍

性疾患において正の値を呈し、脳腫瘍全般にわたってその悪性度評価が可能であった。また、TCRを用いることにより、より低い危険率(p<0.001)で悪性脳腫瘍の再発とRNとの鑑別が可能であった。TLIとTCRの差異は、前者が²⁰¹Tl投与後10分のSPECT画像より算出された値で腫瘍血管内に含まれる²⁰¹Tlにも強く影響されているのに対し、後者では純粋に腫瘍細胞内に取り込まれた²⁰¹Tlの推移を表しているためと推察された。

総 括

本研究において、²⁰¹Tl-SPECTを施行し、特にdelayed imageより算出されるTCRでもって各種脳腫瘍を比較検討することにより、臨床的問題となる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(RN)との鑑別がかなり正確になされること示された。しかし、放射線治療がおこなわれた悪性神経膠腫の症例では、腫瘍の残存および再発とRNとが混在していることも多い。現時点におけるSPECT装置の空間分解能には限界があり、症例によっては両者の鑑別は必ずしも容易なものではない。特に、RNが主体で一部に再発腫瘍が存在する症例においては、その存在が見落とされる可能性が高い。しかし、現在、両者の鑑別に有用とされる¹⁸F-FDG-PETにおいても同様の問題点は指摘されており⁷⁴⁾、経済性、操作性を考慮すれば、²⁰¹Tl-SPECTは脳腫瘍の分野においても有用な補助検査の一つとなり得るであろう。SPECT装置の開発に伴い、三次元的画像診断が可能となり、筋層や頭皮に取り込まれる²⁰¹Tlの混入が除去され、より正確に病変部の²⁰¹Tlの取り込みを評価し得るようになったわけであるが、今後、SPECT装置の空間分解能がさらに向上されることを期待する。

また、本研究においては、TLIやTCRといった値を病理組織学的診断のもとに比較検討したわけであるが、病理組織学的に悪性と診断された症例の中には比較的増殖性に乏しく臨床的には腫瘍と共存し長期生存する症例も稀に存在する²⁰¹Tlの取り込みおよびクリアランスがNa⁺K⁺-ATPaseの活性度合に左右されるため、²⁰¹Tl-SPECTによって主に脳腫瘍の増殖性という観点から臨床的推移および予後の評価が期待される。

結 語

C₆培養細胞を用いて、²⁰¹Tlの取り込みおよびクリアランスに関し、基礎的検討をおこなった。さらに、臨床的には、頭蓋内病変を有する患者を対象に²⁰¹Tl-SPECTを施行し、脳腫瘍患者におけるその有用性を検討した。これらより以下の結果を得た。

- 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) ^{201}Tl -SPECTの早期画像より算出されたTLIによる評価において、神経膠腫に限ればその病理組織学的悪性度評価はある程度可能であろうと思われたが、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、早期画像では、腫瘍の増殖性以外に、BBBの破壊の程度・血流量・腫瘍内血管・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。また、再発悪性神経膠腫と再発性放射線脳壊死との鑑別についても、TLIで両群に統計学的有意差がみられた($p < 0.01$)。

3) 特に髄膜腫において、EIからDI₂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) DI₂からDI₃にかけて、病理組織学的悪性度の高い脳腫瘍ほど ^{201}Tl は強くクリアランスされ、TCRは負の値を示した。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再発性放射線脳壊死との鑑別がより正確におこなえるものと思われた。

本論文の要旨は、第49回日本脳神経外科学会総会(1990年、東京)、第9回Tomomatic user's meeting(1993年、東京)において発表した。

橋を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました恩師、岐阜大学脳神経外科学教室 山田 弘教授に謹んで感謝の意を表します。また、本研究にあたり御指導、御助言、御協力いただきました岐阜大学脳神経外科学教室 坂井 昇助教授、ならびに関係諸氏に感謝いたします。

文 献

- Finkelstein SD: CT-guided stereotactic biopsy of brain tumors: pathologic considerations. *Am J Clin Oncol* **10**, 289-292 (1987)
- Matsumura M, Kawashima Y, Shibasaki T, Ohye C: Stereotactic biopsy of deep seated intracerebral lesions. Correlation between computer tomography, positron emission tomography and electrophysiological activity. *Appl Neurophysiol* **50**, 178-182 (1987)
- Leibel SA, Gutin PH, Sneed PK: Interstitial irradiation for the treatment of primary and metastatic brain tumor. *Princip Pract Oncol* **3**, 1-11 (1989)
- Gutin PH, Leibel SA, Wara WM, Choucair A, Levin VA, Phillips TL, Silver P, Silva VD, Edwards MSB, Davis RL, Weaver KA, Lamb S: Recurrent malignant gliomas: survival following interstitial brachytherapy with high activity iodine 125 sources. *J Neurosurg* **67**, 864-873 (1987)
- Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E, Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS, Eealey J, Owens G, Ransohoff J II, Robertson JT, Shapiro WR, Smith KR, Wilson CB, Strike TA: Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *New Engl J Med* **303**, 1323-1329 (1980)
- Sakai N, Yamada H, Ando T, Hirata T, Nishimura Y, Miwa Y, Shimizu K, Yanagawa S: Intraoperative radiation therapy for malignant glioma. *Neurol Med Chir(Tokyo)* **31**, 702-707 (1991)
- Leibel SA, Gutin PH, Wara WM, Silver PS, Larson DA, Edwards MSB, Lamb SA, Ham B, Weaver KA, Barnett C, Phillips TL: Survival and quality of life after interstitial implantation of removable high-activity iodine 125 sources for the treatment of patient with recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **17**, 1129-1139 (1989)
- Loeffler JS, Alexander III E, Wen PY, Shea WM, Coleman CN, Kooy HM, Fine HA, Nedzi LA, Silver B, Riese NE, Black PM: Results of stereotactic brachytherapy used in the initial management of patients with glioblastoma. *J National Cancer Institute* **82**, 1918-1921 (1990)
- Rossmann KJ, Shelter AJ, Speiser BL: Stereotactic afterloading iridium implants in treatment of high grade gliomas. *Endocuriether Hypertherm Oncol* **1**, 49-58 (1985)
- Szikla G, Shlienger M, Blond S, Daumas-Duport C, Missir O, Miyahara S, Musolino A, Schaub C: Interstitial and combined interstitial and external irradiation of supratentorial gliomas, results in 61 cases treated 1973-1981. *Acta Neurochir Suppl* **33**, 355-362 (1984)
- Loeffler JS, Alexander III E: The role of stereotactic radiosurgery in the management of intracranial tumors. *Oncology* **4**, 21-31 (1990)
- Lunsford LD: Stereotactic radiosurgery: at the threshold or at the crossroads?. *Neurosurg* **32**, 799-804 (1993)
- Glass JP, Hwang T, Leavens ME, Libshitz HI: Cerebral radiation necrosis following treatment of extracranial malignancies. *Cancer* **54**, 1966-1972 (1984)
- Vallee B, Malhaire JP, Person H, Colin J: Delayed cerebral pseudo-tumoral radionecrosis following scalp-tumour irradiation: Case report and review of literature. *J Neurol* **231**, 135-140 (1984)
- Wallner KE, Galicich JH, Krol G, Arbit E, Malkin MG: Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **16**, 1405-1409 (1989)
- Loeffler JS, Alexander III E, Hochberg FH, Wen PY, Morris JH, Schoene WC, Siddon RL, Morse RH, Black PM: Clinical patterns of failure following stereotactic interstitial irradiation in malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **19**, 1455-1462 (1990)
- Marks JE, Gado M: Serial computed tomography of primary brain tumors following surgery, irradiation and chemotherapy. *Radiology* **125**, 119-125 (1977)
- Lampert PW, Davis RL: Delayed effects of radiation on the human central nervous system, "Early" and "late" delayed reactions. *Neurology* **14**, 912-917 (1964)
- Martins AN, Johnston JS, Henry JM, Stoffel TJ, Di Chiro G: Delayed radiation necrosis of the brain. *J Neurosurg* **47**, 336-345 (1977)
- Salazar OM, Rubin P, Feldstein ML, Pizzutiello R: High dose radiation therapy in the treatment of malignant gliomas: final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **5**, 1733-1740 (1979)
- Sheline GE, Wara NM, Smith V: Therapeutic irradiation and brain injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **6**, 1215-1228 (1980)
- Loeffler JS, Siddon RL, Wen PY, Nedzi LA, Alexander III E: Stereotactic radiosurgery of the brain using a standard linear accelerator: a study of early and late effects. *Radiation Oncol* **17**, 311-321 (1989)
- Dooms GC, Hecht S, Brant-Zawadzki M, Berthiaume Y, Norman D, Newton TH: Brain radiation lesions: MR imaging. *Radiology* **158**, 149-155 (1986)
- Wallner KE, Galicich JH, Malkin MG, Arbit E, Krol G, Rosenblum MK: Inability of computed tomography appearance of recurrent malignant astrocytoma to predict survival following reoperation. *J Clin Oncol* **7**, 1492-1496 (1989)
- Burger PC: Malignant astrocytic neoplasms: classification, pathologic anatomy and response to treatment. *Semin Oncol* **13**, 16-26 (1986)
- Di Chiro G, Oldfield E, Wright DC, De Michele D, Katz DA, Patronas NJ, Doppman JL, Larson SM, Ito M, Kufta CV: Cerebral necrosis after radiotherapy and/or intraarterial chemotherapy for brain tumors: PET and neuropathologic studies. *American Journal Radiology* **150**, 189-197 (1988)
- Moreno JB, DeLand FH: Brain scanning in the diagnosis of astrocytomas of the brain. *J Nucl Med* **12**, 107-111 (1971)
- Brant Zawadzki M, Badami JP, Mills CM, Morman D, Newton TH: Primary intracranial tumor imaging: a comparison of magnetic resonance and CT. *Radiology* **150**, 435-440 (1984)
- Valk PE, Budinger TF, Levin VA, Silver P, Gutin PH, Doyle WK: PET of malignant cerebral tumors after interstitial brachytherapy. *J Neurosurg* **69**, 830-838 (1988)
- Doyle WK, Budinger TF, Valk PE, Levin VA, Gutin PH: Differentiation of cerebral radiation necrosis from tumor recurrence by ^{18}F -FDG and ^{82}Rb positron emission tomography. *J Comput Assist Tomogr* **11**, 563-570 (1987)
- Patronas NJ, Di Chiro G, Brooks RA, PeLaPaz RL, Kornblith PL, Smith BH, Rizzoli HV, Kessler RM, Manning RG, Channing M, Wolf AP, O'Connor CM: Work in progress: ^{18}F -fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in the evaluation of radiation necrosis of the brain. *Radiology* **144**, 885-889 (1982)
- Di Chiro G, DeLaPaz RL, Brooks RA, Sokoloff L, Kornblith PL, Smith BH, Patronas NJ, Kufta CV, Kessler RM, Johnston GS, Manning RG, Wolf AP: Glucose utilization of cerebral gliomas measured by ^{18}F -fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology* **32**, 1323-1329 (1982)
- Patronas NJ, Di Chiro G, Kufta C, Bairamian D, Kornblith PL, Simon R, Larson SM: Prediction of survival in glioma patients by means of positron emission tomography. *J Neurosurg* **62**, 816-822 (1985)
- Hiesinger E, Fowler JS, Wolf AP, Logan J, Brodie JD, McPherson D, McGregor RR, Christman DR, Volkow ND, Flamm E: Serial PET studies of human cerebral malignancy with ^{11}C -putrescine and ^{11}C -2-deoxy-D-glucose. *J Nucl Med* **28**, 1251-1261 (1987)
- Brooks DJ, Beaney RP, Thomas DGT: The role of positron emission tomography in the study of cerebral tumors. *Semin Oncol* **13**, 83-93 (1986)
- Kawana M, Krisek H, Porter J, Lathrop KA, Charleston D, Harper PV: Use of ^{40}Tl as a potassium analog in scanning. *J Nucl Med* **11**, 333 (1970)
- Hisada K, Tomami N, Miyamae T, Hiraki Y, Yamazaki T, Maeda T, Nakajo M: Clinical evaluation of tumor imaging with ^{201}Tl chloride.

- Radiology 129, 497-500 (1978)
- 38) Tonami N, Hisada K: Clinical experience of tumor imaging with ^{201}Tl -chloride. Clin Nucl Med 2, 75-81 (1977)
- 39) Salvatore M, Carratu L, Porta E: Thallium 201 as a positive indicator for lung neoplasms: preliminary experiments. Radiology 121, 487-488 (1976)
- 40) Fukuchi M, Tachibana K, Kuwata K, Nishikawa A, Hyodo K, Okamoto E, Nagai K: Thallium-201 imaging in thyroid carcinoma: appearance of a lymph node metastasis. J Nucl Med 19, 195-196 (1978)
- 41) Cox PH, Belfer AJ, van der Pompe WB: Thallium-201 chloride uptake in tumors, a possible complication in heart scintigraphy. Br J Radiol 49, 767-768 (1976)
- 42) Carvalho PA, Schwartz RB, Alexander III E, Garada BM, Zimmerman RE, Loeffler JS, Holman BL: Detection of recurrent gliomas with quantitative thallium-201/technetium-99m HMPAO single photon emission computerized tomography. J Neurosurg 77, 565-570 (1992)
- 43) Ancri D, Basset JY: Diagnosis of cerebral metastases by thallium-201. Br J Radiol 53, 443-453 (1980)
- 44) Black KL, Hawkins RA, Kim KT, Becker DP, Lerner C, Marciano D: Use of thallium-201 SPECT to quantitate malignancy grade of gliomas. J Neurosurg 71, 342-346 (1989)
- 45) Kim KT, Black KL, Marciano D, Mazziotta JC, Guze BH, Grafton S, Hawkins RA, Becker DP: Thallium-201 SPECT imaging of brain tumors: methods and results. J Nucl Med 31, 965-969 (1990)
- 46) Ancri D, Basset J, Lonchamp MF, Etavard C: Diagnosis of cerebral lesions by thallium 201. Radiology 128, 417-422 (1978)
- 47) Carvalho PA, Schwartz RB, Alexander III E, Loeffler JS, Zimmerman RE, Nagel JS, Holman BL: Extracranial metastatic glioblastoma: appearance on thallium-201-chloride/technetium-99m HMPAO SPECT images. J Nucl Med 32, 322-324 (1991)
- 48) Kaplan WD, Takvorian T, Morris JH, Rumbaugh CL, Connolly BT, Atkins HL: Thallium 201 brain tumor imaging: a comparative study with pathologic correlation. J Nucl Med 28, 47-52 (1987)
- 49) Mountz JM, Stafford-Schuck K, McKeever PE, Taren J, Beierwaltes WH: Thallium-201 tumor/cardiac ratio estimation of residual astrocytoma. J Neurosurg 68, 705-709 (1988)
- 50) Mountz JM, Raymond PA, McKeever PE, Modell JG, Hood TW, Barthel LK, Stafford-Schuck KA: Specific localization of thallium 201 in human high-grade astrocytoma by microautoradiography. Cancer Res 49, 4053-4056 (1989)
- 51) Schwartz RB, Carvalho PA, Alexander III E, Loeffler JS, Folkerth R, Holman BL: Radiation necrosis vs high-grade recurrent glioma: differentiation by using dual-isotope SPECT with ^{201}Tl and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HM-PAO. American Journal Neuro-radiology 12, 1187-1192 (1991)
- 52) Elligsen JD, Thompson JE, Frey HE, Kruuv J: Correlation of $(\text{Na}^+ \text{K}^+)$ ATPase activity with growth of normal and transformed cells. Exp Cell Res 87, 233-240 (1974)
- 53) Gehring PJ, Hammond PB: The interrelationship between thallium and potassium in animals. J Pharmac Exp Ther 155, 187-201 (1967)
- 54) Kasarov LB, Friedman H: Enhanced $\text{Na}^+ \text{K}^+$ -activated adenosine triphosphatase activity in transformed fibroblasts. Cancer Res 34, 1862-1865 (1974)
- 55) Sehweil AM, McKillop JH, Milroy R, Wilson R, Abdel-Dayem HM, Omar YT: Mechanism of ^{201}Tl uptake in tumours. Eur J Nucl Med 15, 376-379 (1989)
- 56) Atkins HL, Budinger TF, Lebowitz E, Ansari AN, Greene MW, Fairchild RG, Ellis KJ: Thallium-201 for medical use. Part 3: Human distribution and physical imaging properties. J Nucl Med 18, 133-140 (1977)
- 57) Britten JS, Blank M: Thallium activation of the $(\text{Na}^+ \text{K}^+)$ -activated ATPase of rabbit kidney. Biochim Biophys Acta 159, 160-166 (1968)
- 58) Carlin RD, Jan K: Mechanism of thallium extraction in pump perfused canine hearts. J Nucl Med 26, 165-169 (1985)
- 59) Kernohan JW, Mabon RF, Svien HJ, Adson AW: A simplified classification of the gliomas. Mayo Clin Proc 24, 71-75 (1949)
- 60) Sayre GP: The system of grading of gliomas. Acta Neurochir (Wien) 10, 98-116 (1962)
- 61) Sessler MJ, Geck P, Maul FD, Hor G, Munz DL: New aspects of cellular thallium uptake: $\text{Tl}^+ \text{Na}^+ 2\text{Cl}^-$ cotransport is the central mechanism of ion uptake. Nucl Med 25, 24-27 (1986)
- 62) Brismar T, Collins VP, Kesselberg M: Thallium-201 uptake relates to membrane potential and potassium permeability in human glioma cells. Brain Research 500, 30-36 (1989)
- 63) Ando A, Ando I, Katayama M, Sanada S, Hiraki

- T, Mori H, Tonami N, Hisada K: Biodistributions of radioactive alkaline metals in tumor bearing animals: comparison with ^{201}Tl . Eur J Nucl Med 14, 352-357 (1988)
- 64) Bradley-Moore PR, Lebowitz E, Greene MW, Atkins HL, Ansari AN: Thallium 201 for medical use II. Biological behaviour. J Nucl Med 16, 156-160 (1975)
- 65) Weich HF, Strauss HW, Pitt B: Extraction of thallium-201 by the myocardium. Circulation 56, 188-191 (1977)
- 66) Gewirtz H, O'Keefe DD, Pohost GM, Strauss HW, McIllduff JB, Daggett WM: The effect of ischemia on thallium-201 clearance from the myocardium. Circulation 58, 215-219 (1978)
- 67) Gelbert A, Doherty PW, McLanghlin PR: $\text{Na}^+ \text{K}^+$ -ATPase and coronary blood flow as determinants of ^{201}Tl uptake by ischaemic myocardium. Circulation 54, 11-70 (1976)
- 68) Grunwald AM, Watson DD, Holzgreffe HH, Irving JF, Beller GA: Myocardial thallium-201 kinetics in normal and ischemic myocardium. Circulation 64, 610-618 (1981)
- 69) Linda R, Basso L: Hodgkins disease with hypercalcaemia detected thallium-201 scintigraphy. J Nucl Med 28, 112-115 (1987)
- 70) 荒木有三, 今尾幸則, 平田俊文, 安藤 隆, 坂井 昇, 山田 弘: Thallium-201 single photon emission CT による脳腫瘍の検討. 核医学 26, 1363-1369 (1989)
- 71) L'Abbate A, Biagini A, Michelassi C, Maseri A: Myocardial kinetics of thallium and potassium in man. Circulation 60, 776-785 (1979)
- 72) Neirinckx RD, Canning LR, Piper IM, Nowotnik DP, Pickett RD, Holmes RA, Volkert WA, Forster AM, Weisner PS, Marriott JA, Chaplin SB: Technetium 99m d,l HMPAO: a new radiopharmaceutical for SPECT imaging of regional cerebral blood perfusion. J Nucl Med 28, 191-202 (1987)
- 73) Lindegaard MW, Skretting A, Hager B, Watne K, Lindegaard KF: Cerebral and cerebellar uptake of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -d,l-hexamethylpropyleneamine oxime (HM-PAO) in patients with brain tumor studied by single photon emission computerized tomography. Eur J Nucl Med 12, 417-420 (1986)
- 74) Ishikawa M, Kikuchi H, Miyatake S, Oda Y, Yonekura Y, Nishizawa S: Glucose consumption in recurrent gliomas. Neurosurg 33, 28-33 (1993)

