

1. 1 PET

proton MRS を用いた非侵襲的脳温測定による慢性脳虚血における 脳循環代謝の評価 : PET との比較

石垣大哉、小笠原邦昭、吉岡芳親¹、千田光平、藤原俊朗、麻生謙太、小林正和、
吉田研二、小川 彰

岩手医科大学 脳神経外科学講座
020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

¹大阪大学 免疫学フロンティアセンター
565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-1

1 はじめに

血行力学的脳虚血において、脳循環代謝状態は脳虚血の病態を把握するうえで重要な因子となっており、脳循環代謝障害の程度は、虚血性脳血管障害に対する血行再建術の適応決定あるいは周術期合併症の発生に関与している¹⁻⁴。また、脳温の変化には脳循環代謝が重要な因子として関係していることが報告されており⁵⁻⁷、近年ではMRIの技術進歩に伴いproton magnetic resonance spectroscopy (¹H MRS)を用いて非侵襲的に脳温測定が可能となっている⁸⁻¹⁰。本研究では、脳主幹動脈閉塞狭窄性病変による慢性脳虚血症例において、¹H MRSにより測定された脳温と、PETにより測定された脳循環代謝量とを比較し、非侵襲的脳温測定により脳循環代謝状態を予測し得るかを検討した。

2 対象と方法

対象は、内頸動脈系の一側脳主幹動脈閉塞狭窄患者 37 例（男性 30 例、女性 7 例）とした。脳温の測定は GE 社製の SIGNA Excite HD 3.0 Tesla を使用した。半卵円中心レベルの両側中大脳動脈領域に関心領域を設定し（図 1）、水と N-acetylaspartate (NAA) の化学シフトを参照として関心領域の脳温（°C）を算出し⁸⁻¹⁰、（病側大脳半球の温度）－（健側大脳半球の温度）を Δ brain temperature (BT) とした。

脳循環代謝量の測定は Shimadzu 社製の SET-3000GCT/M を使用した。MRS の関心領域を PET 画像の同一領域に設定し、同領域の脳血流量 (CBF)、脳血液量 (CBV)、脳酸素代謝量 (CMRO₂)、脳酸素摂取率 (OEF) を算出した（図 2）。各脳循環代謝量においては、（病側大脳半球の循環代謝量）／（健側大脳半球の循環代謝量）を計算し、 Δ BT との相関をそれぞれ検討した。

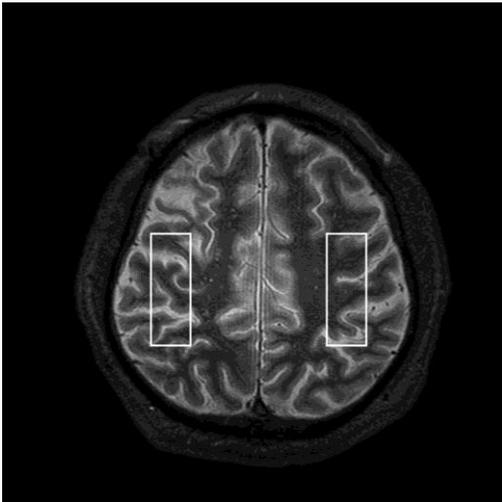


図1

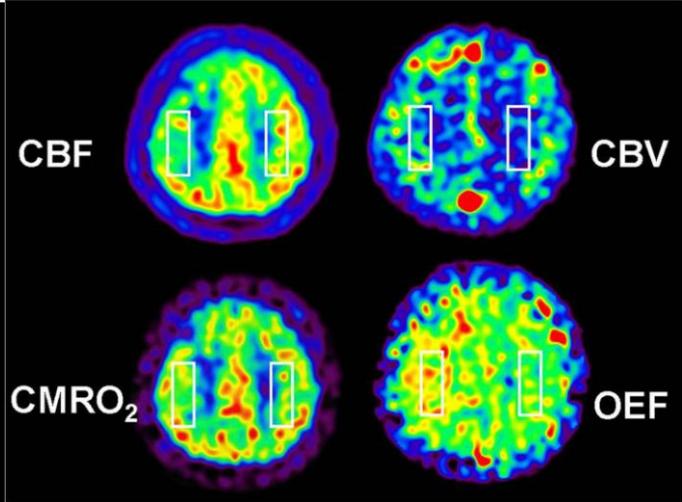


図2

3 結果

CBF ratio と ΔBT との間には有意な相関は認められなかった (図3)。

CBV ratio と ΔBT との間には正の二次関数の相関が認められた ($p=0.0004$) (図4)。すなわち、 ΔBT が0以下ではCBV ratio はほぼ一定であるが、 ΔBT が0より高くなるとCBV ratioが増加する傾向が認められた。CBV ratio が健常群の mean+2SD である 1.10 より高い場合を上昇とすると、 ΔBT のCBV ratio 上昇の検出度は、receiver operating characteristic (ROC) 曲線から感度 86%、特異度 87%、陽性予測率 80%、陰性予測率 91%であった。また、この時の ΔBT の cut-off 値は健常群の mean+1SD である 0.24°C であった。

CMRO₂ ratio と ΔBT との間には正の直線性の相関が認められた ($p=0.0001$) (図5)。CMRO₂ ratio が健常群の mean-2SD である 0.92 より低い場合を低下とすると、 ΔBT のCMRO₂ ratio 低下の検出度は、感度 43%、特異度 100%、陽性予測率 100%、陰性予測率 52%であった。また、この時の ΔBT の cut-off 値は健常群の mean-1SD である -0.26°C であった。

OEF ratio と ΔBT との間には正の二次関数の相関が認められた ($p=0.0002$) (図6)。すなわち、 ΔBT が0以下ではOEF ratio はほぼ一定であるが、 ΔBT が0より高くなるとOEF ratioが増加する傾向が認められた。OEF ratio が健常群の mean+2SD である 1.09 より高い場合を上昇とすると、 ΔBT のOEF ratio 上昇の検出度は、感度 92%、特異度 84%、陽性予測率 73%、陰性予測率 95% であった。また、この時の ΔBT の cut-off 値は、健常群の mean+1SD である 0.24°C であった。

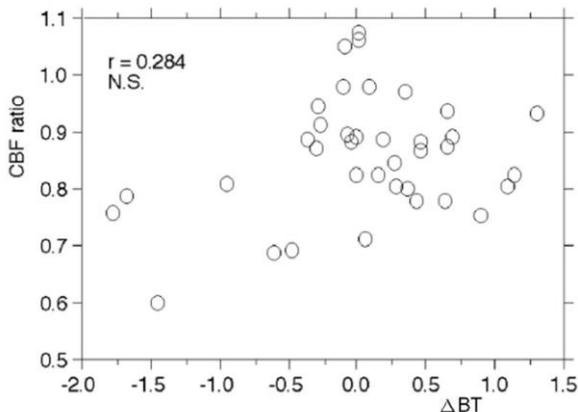


図3

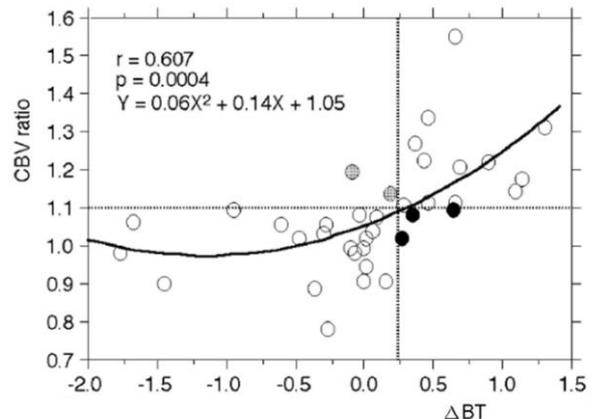


図4

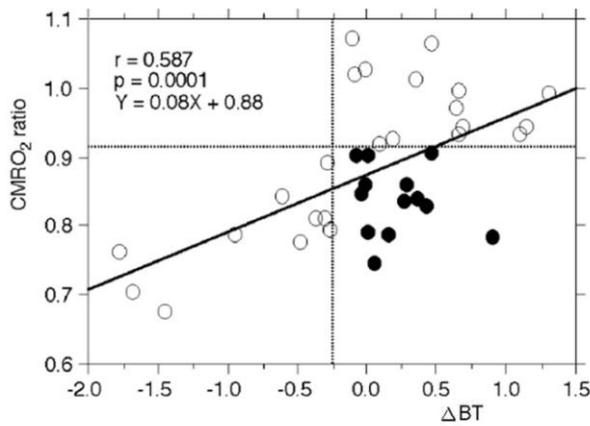


図5

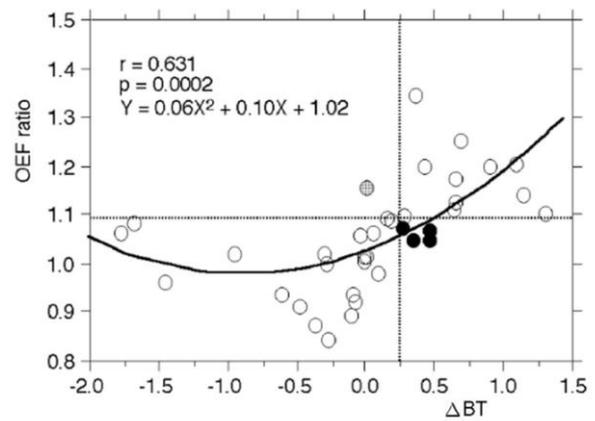


図6

4 考察

頸部内頸動脈狭窄症における予防的外科治療である頸動脈内膜剥離術 (carotid endarterectomy : CEA) においては、術後合併症として脳出血や高次脳機能障害がある^{11,12)}。この原因は急激に脳血流が増加する病態である術後過灌流であるが、CBV の増加は CEA 術後過灌流の予知因子とされている³⁾。また、症候性脳主幹動脈閉塞性病変における脳虚血発作再発に最も関与する因子は OEF とされている⁴⁾。

本研究では CBV ratio と ΔBT との間には正の二次関数の相関が認められた。CBV の増加は脳血管の拡張を示し、脳血管拡張により血流速度の低下をきたす。このため、産生された代謝熱の脳血流による wash out が滞り、脳温が上昇を示したものと考えられる。一方、OEF ratio と ΔBT との間にも正の二次関数の相関が認められた。OEF の増加は、脳代謝に比して脳血流が低下していることを意味しており、熱代謝に比して wash out が低下しているため、脳温上昇を示したものと考えられる。

本研究では CBV ratio 1.10 以上をその上昇と定義したところ、 ΔBT における CBV ratio 上昇の陰性予測率は 91%であった。灌流 MRI で測定された CBV ratio を用いて、CEA 術後過灌流の発生予知の精度を検討した研究によると、CBV ratio 1.10 以上の場合のみ術後過灌流が発生するとされている³⁾。以上のことより、 ΔBT おいても高い陰性予測率で CEA 術後過灌流の発生を予知できる可能性がある。すなわち、 ΔBT が 0.24°C より低い場合は、CEA 術後過灌流は 91%の確率で発生しないことを予知できる。また、OEF ratio 1.10 以上をその上昇と定義したところ、 ΔBT における OEF ratio 上昇の陰性予測率は 95%であった。PET で測定された OEF ratio を用いて、症候性脳主幹動脈閉塞性病変における脳虚血発作再発予知の精度を検討した研究によると、OEF ratio 1.08 以上の場合に有意に脳虚血発作再発をきたすとされている⁴⁾。この研究と本研究における OEF ratio の cut-off 値はほぼ一致しており、 ΔBT おいても、高い陰性予測率で症候性脳主幹動脈閉塞性病変における脳虚血発作再発の発生を予知できる可能性がある。すなわち、 ΔBT が 0.24°C より低い場合は、脳虚血発作は 95%の確率で再発しないことを予知し得ると結論される。

参考文献

- 1) Powers WJ, Press GA, Grubb RL, et al.: The effect hemodynamically significant carotid artery disease on the hemodynamic status of cerebral circulation. Ann Intern Med 106, 27-35, 1987.
- 2) Powers WJ: Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. Ann Neurol 29, 231-240, 1991.
- 3) Fukuda T, Ogasawara K, Kobayashi M, et al.: Prediction of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy using cerebral blood volume measured by perfusion-weighted MR imaging compared with single-photon emission CT. AJNR Am J Neuroradiol 28, 737-742, 2007.

- 4) Grubb RL Jr, Derdeyn CP, Fritsch SM, et al.: Importance of hemodynamic factors in the prognosis of symptomatic carotid occlusion. *JAMA* 280, 1055-1060, 1998.
- 5) Nybo L, Secher NH, Nielsen B: Inadequate heat release from the human brain during prolonged exercise with hyperthermia. *J Physiol* 545, 697-704, 2002.
- 6) Karaszewski B, Wardlaw JM, Marshall I, et al.: Measurement of brain temperature with magnetic resonance spectroscopy in acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 60, 438-446, 2006.
- 7) Kauppinen RA, Vidyasagar R, Childs C, et al.: Assessment of human brain temperature by ^1H MRS during visual stimulation and hypercapnia. *NMR Biomed* 21, 388-395, 2008.
- 8) Corbett R, Laptook A and Weatherall P: Noninvasive measurements of human brain temperature using volume-localized proton magnetic resonance spectroscopy. *J Cereb Blood Flow Metab* 17, 363-369, 1997.
- 9) Cady EB, D'Souza PC, Penrice J, et al.: The estimation of local brain temperature by in vivo ^1H magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med* 33, 862-867, 1995.
- 10) Yoshioka Y, Shimada R, Oikawa H, et al.: Evaluation of measurement of human brain temperature using ^1H magnetic resonance spectroscopy at 3T. *J Iwate Med Assoc* 55, 377-384, 2003.
- 11) Jansen C, Sprengers AM, Moll FL, et al.: Prediction of intracranial hemorrhage after carotid endarterectomy by clinical criteria and intraoperative transcranial Doppler monitoring: results of 233 operations. *Eur J Vasc Surg* 8, 220-225, 1994.
- 12) Piepgras DG, Morgan MK, Sundt TM Jr., et al.: Intracranial hemorrhage after carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 68, 532-536, 1988.

Brain temperature measured using proton magnetic resonance spectroscopy detects cerebral hemodynamic impairment in patients with unilateral chronic major cerebral artery steno-occlusive disease: comparison with positron emission tomography

D. Ishigaki, K. Ogasawara, Y. Yoshioka¹, K. Chida, S. Fujiwara, K. Aso, M. Kobayashi, K. Yoshida and A. Ogawa

Department of Neurosurgery, School of Medicine, Iwate Medical University,
19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

¹Biofunctional Imaging, Immunology Frontier Research Center, Osaka University
1-1 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

Abstract

Background and Purpose: Brain temperature is determined by the balance between heat produced by cerebral energy turnover and heat removed by cerebral blood flow. The purpose of the present study was to investigate whether brain temperature measured noninvasively using proton magnetic resonance (MR) spectroscopy (MRS) can detect cerebral hemodynamic impairment in patients with unilateral chronic internal carotid or middle cerebral artery occlusive disease when compared with positron emission tomography (PET).

Methods: Brain temperature, cerebral blood flow and metabolism were measured using proton MRS and 15O-PET, respectively, in 21 normal subjects and 37 patients. PET images were coregistered with MR images and resliced automatically using image analysis software. Regions of interest placed in both cerebral hemispheres on MR images were automatically superimposed in these resliced PET images.

Results: A significant correlation was observed between brain temperature difference (affected hemisphere - contralateral hemisphere) and both cerebral blood volume (CBV) and oxygen extraction fraction (OEF) ratio (affected hemisphere/contralateral hemisphere) ($r=0.607$; $P=0.0004$ and $r=0.631$; $P=0.0002$). With abnormally elevated CBV or OEF ratio defined as higher than the mean +2 standard deviations obtained from normal subjects, brain temperature difference provided 86% or 92% sensitivity and 87% or 84% specificity, with 80% or 73% positive- and 91% or 95% negative predictive values for detecting abnormally elevated CBV or OEF ratio, respectively.

Conclusions: Brain temperature measured using proton MRS can detect cerebral hemodynamic impairment in patients with unilateral chronic major cerebral artery steno-occlusive disease.

進行性多巣性白質脳症(PML)の脳血流・酸素代謝

鈴木真紗子、米澤久司、高橋純子、工藤雅子、小原智子、柴田俊秀、

石塚直樹、高橋 智、寺山靖夫

別府高明¹、櫻村博史¹、小笠原邦昭¹

佐々木敏秋²、寺崎一典²、世良耕一郎²

岩手医科大学 神経内科・老年
020-8505 岩手県盛岡市内丸19-1

¹岩手医科大学 脳神経外科
020-8505 岩手県盛岡市内丸19-1

²岩手医科大学サイクロロンリサーチセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森348-58

1 はじめに

進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy) 以下 PML は、重篤な細胞性免疫不全に伴う疾患で、HIV・HTLV-1 感染・臓器移植・血液疾患・クローン病・多発性硬化症などに併発する予後不良な疾患であるが、基礎疾患の改善により回復する症例も報告されている。PML は大脳白質病変主体で皮質に病変を認めないにも関わらず、その臨床症状は失語症・皮質盲・けいれんなどの皮質症状をも呈する。診断は臨床症状と画像所見、髄液での JC ウイルス陽性所見、他の白質病変を来す神経疾患の除外を組み合わせで行う。また確定診断は生検で特徴的な病理所見あるいは電顕的に JC ウイルス感染を証明することとされている¹⁾。

PET を用いた PML の検討は極めて少ないながらも、¹⁸F-FDG を用いた糖代謝の検査では白質のみならず皮質でも代謝の低下が報告されている²⁾。また、局所脳血流・酸素代謝については越智らが一例報告している。

今回我々は進行性多巣性白質脳症の脳血流・酸素代謝について報告する。PML 症例の脳血流・酸素代謝の経時的変化をとらえた報告は未だなく、本症例は貴重な症例と考えられた。

2 症例

症例 76 歳女性

主訴 左側が分かりにくい

既往歴 双宮手術、帝王切開 2 回（輸血歴あり）。65 歳時 C 型肝炎にインターフェロン治療（無効）。

家族歴 特記事項なし。

生活歴 喫煙・飲酒歴なし。ペット飼育：イヌ。

現病歴 2009 年 4 月 20 日車の左サイドミラーを電柱に擦り、左側が見えにくい事に気づいた。

5 月 3 日温泉宿で自分の部屋に戻れなくなり、着替えの際に左側の袖に手を通さずに着替えを終えようとした。また、左に置いてある物を見つけられず「無くした。」と話す事があった。5 月中旬にボタンの掛け間違いや、左足にスリッパを履かない等の左半側空間無視症状も出現した。5 月 20 日精査加療目的で当科へ紹介入院した。

現症

一般身体所見：身長 157 cm、体重 53 kg。血圧 122/67 mmHg、脈拍 75 回/分 整、体温 36.8 °C。

全身リンパ節腫脹を認めず、皮疹なし。

神経学的所見：意識 JCS 1、行動性無視検査（Behavioral inattention test ; BIT)にて左半側空間無視を認めた（図 1）。HDS-R 21 点、MMSE 27 点。髄膜刺激症状なし。

顔面を含む左不全片麻痺(MMT 5-程度)を認めた。知覚系・協調運動に異常なし。パーキンソニズムを認めず。左上下肢腱反射亢進、左バビンスキー反射陽性であった。

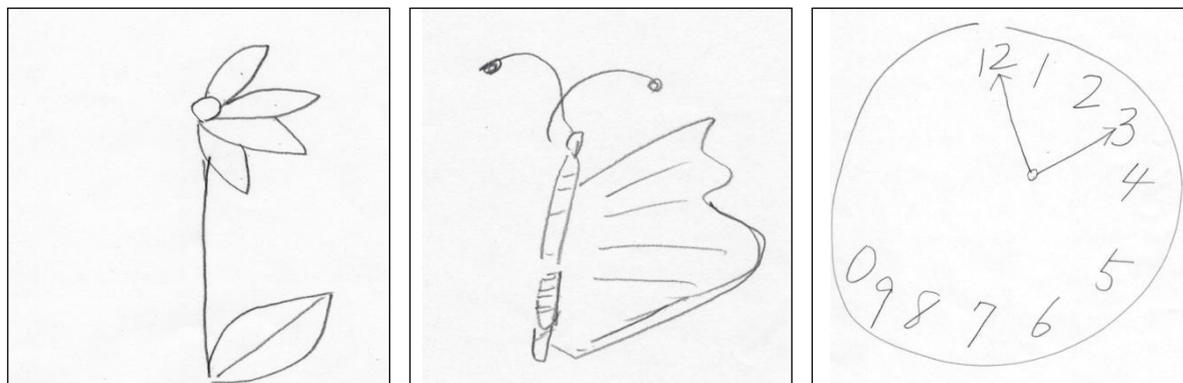


図 1 行動性無視検査 (Behavioral inattention test ; BIT)

検査所見

血液検査では肝機能障害を認め、慢性 C 型肝炎の状態であった。細胞性免疫検査は異常を認めず。検索しえた範囲で悪性腫瘍を疑う所見はなかった。頭部 MRI（拡散強調画像、FALIR 画像）では、入院時に右前頭葉・頭頂葉の皮質下白質と脳梁の一部に病巣を認めた（図 2）。JC ウイルス検査を国立感染症研究所に依頼したところ、髄液中のリアルタイム PCR 法 JC ウイルス定量で 1740 コピー/μl と上昇。

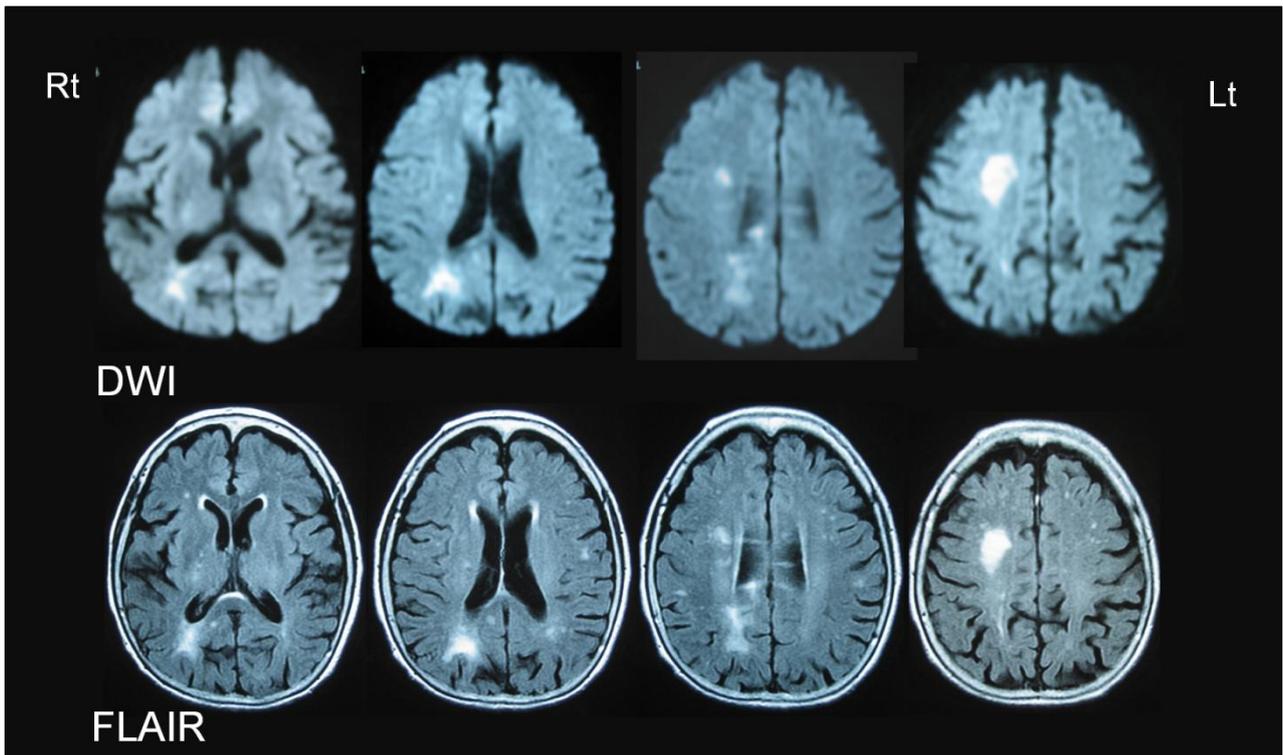


図2 入院時頭部MRI

3 方法

PET検査は島津製作所製のSET 3000 GTC/Mを用いて $C^{15}O_2$ 、 $^{15}O_2$ の持続吸入による steady-state 法で行い、局所脳血流(rCBF)、局所脳酸素消費量(rCMRO₂)、および局所法酸素摂取率(rOEF)を測定した。前頭葉に二か所、頭頂葉に1か所関心領域 (region of interest;ROI) を設定し、大脳半球の病巣側と健側を比較した(図3)。

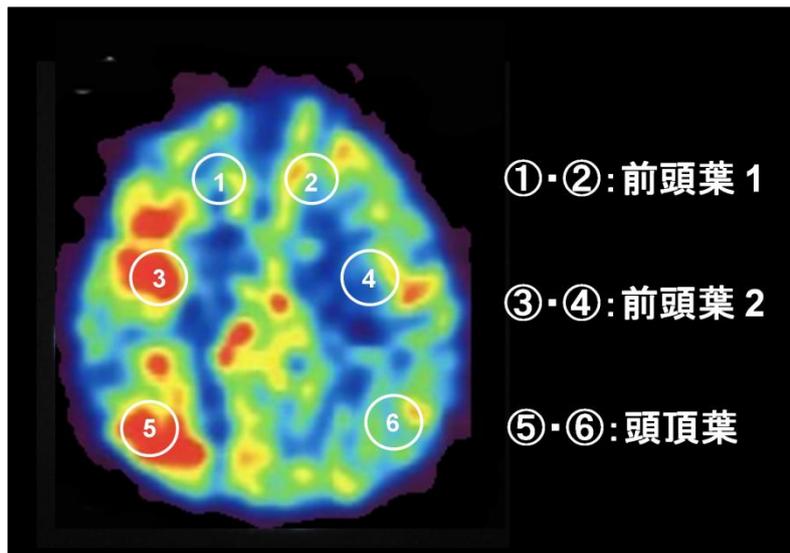


図3 関心領域 ROI の設定

4 経過・結果

亜急性に左半側空間無視・片麻痺が進行するとともに頭部 MRI 画像所見も悪化した。約 3 週間後の頭部 MRI では病巣が拡大し、皮質直下の白質まで及び、拡散強調画像で病巣の辺縁が高信号、中心部が等信号であった事が PML に特徴的な所見と思われた (図 4)。経時的に頭部 MRI を撮影したところ約 3 ヶ月後には右半球の病巣は脳梁を伝い左半球へ伸展した (図 5)。髄液中の JC ウイルス定量は、入院時に 1740 コピー/ μ l であったものが、約 3 週間後には 71100 コピー/ μ l に増加。悪性リンパ腫などの他疾患の除外を目的に、脳針生検を施行し右後頭葉白質から検体を採取した。

病理所見ではヘマトキシリン・エオジン 染色ではヘマトキシリンの染色性低下、マクロファージおよびリンパ球の浸潤がみられ、反応性アストロサイトが出現。髄鞘を染色する Klüver-Barrera 染色では染色性の低下が認められたが、Bodian 染色では神経軸索が保たれており、脱髄が示唆された。

易感染性を来す基礎疾患は存在せず、本例は慢性 C 型肝炎に PML を併発したと考えられた。肝機能障害に対しグリチルリチン製剤投与を開始したところ、肝機能障害が改善するとともに意識障害が改善し、臨床症状・画像所見ともに進行が抑制された。肝機能改善と共に PML の進行が抑制されたことから、肝臓に関連した免疫状態が PML の発症に関与している可能性があると考えられた。

PML 初期の PET 検査 (図 6a、7a、8a) では、rCBF・rCMRO₂ が前頭葉・頭頂葉で増加、rOEF は同部位で低下しており、luxury perfusion の状態と考えられた。

グリチルリチン製剤での治療で感染の拡大が停止した後の PET 検査 (図 6b、7b、8b) では、右半球の皮質・白質の血流は低下し matched perfusion となっていた。健側と考えられていた左側でも rCBF は低下していた。

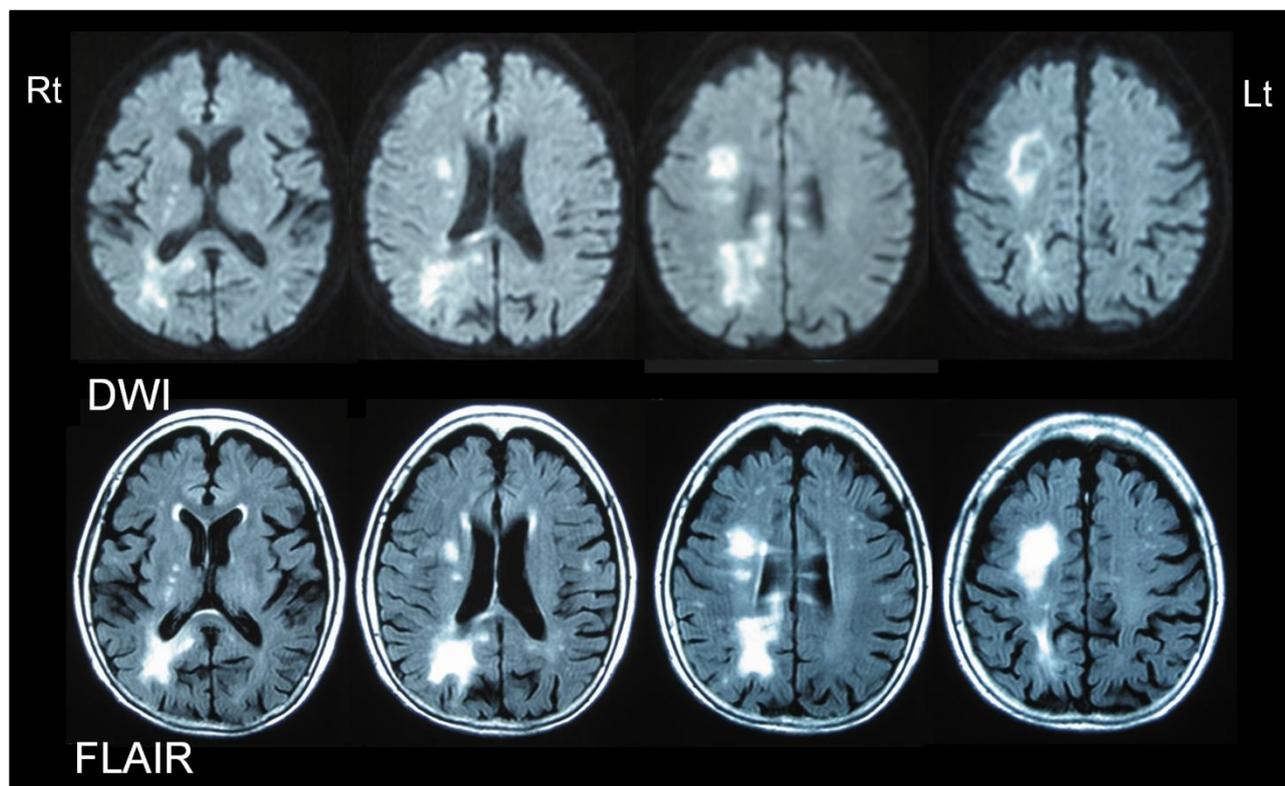


図 4 2009. 6. 12 頭部 MRI (拡散強調画像 DWI、FLAIR 画像)

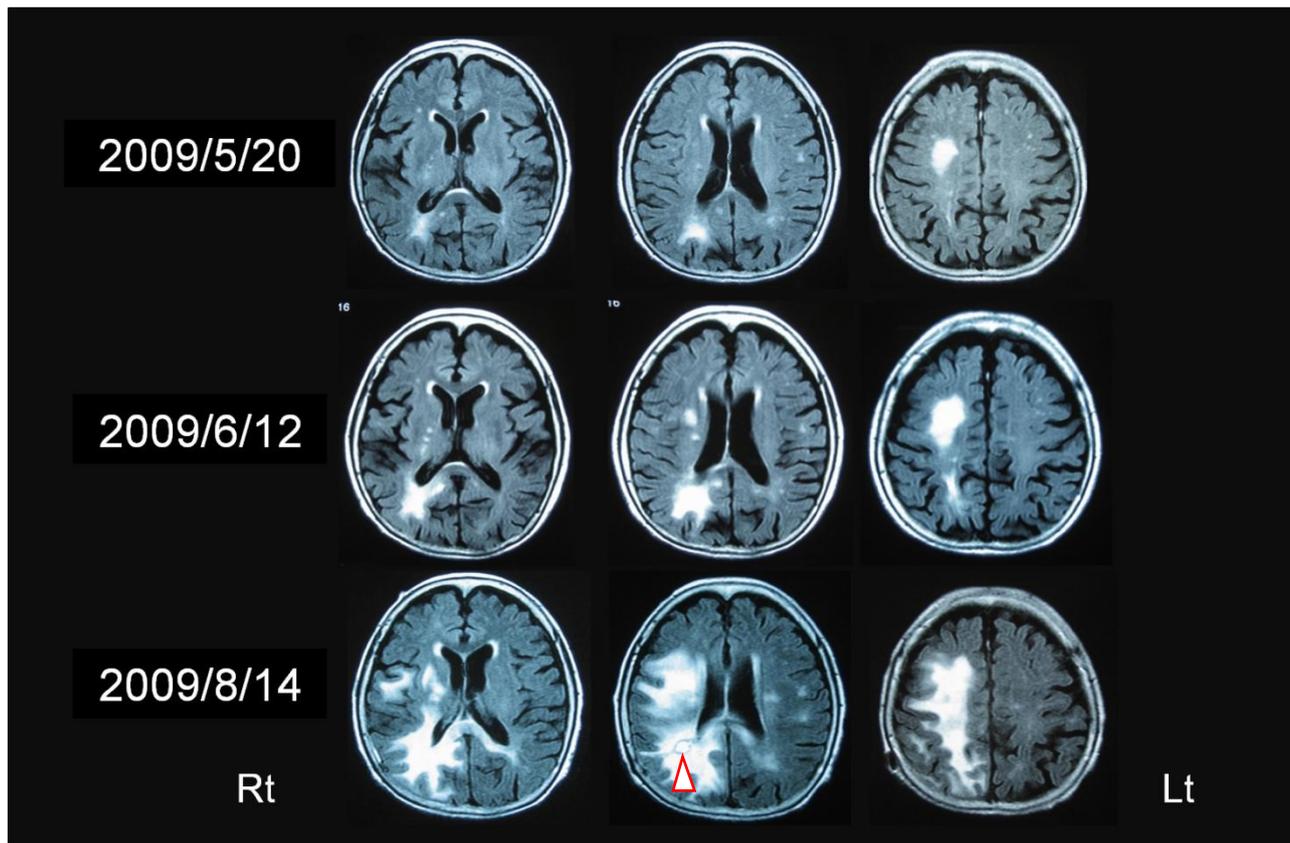


図5 頭部MRI (FLAIR画像)の経時的変化。矢頭は脳生検部位。

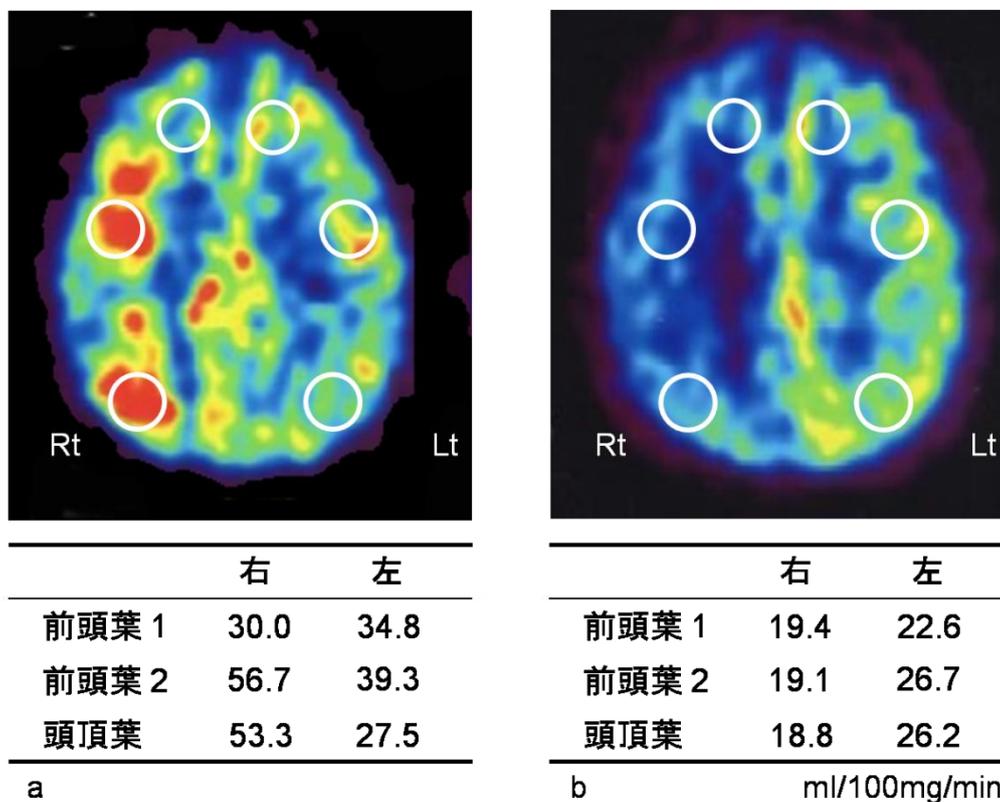
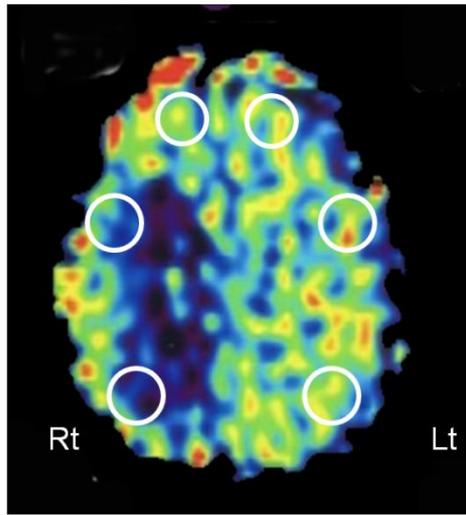
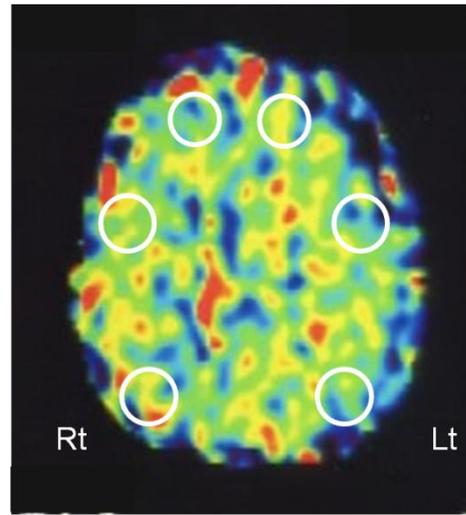


図6 PET検査rCBF a:2009.7.30, b:2009.11.26に撮影



	右	左
前頭葉 1	0.40	0.46
前頭葉 2	0.21	0.47
頭頂葉	0.14	0.50

a

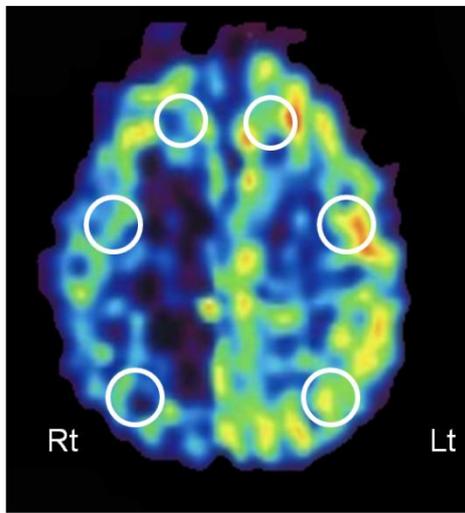


	右	左
前頭葉 1	0.51	0.64
前頭葉 2	0.52	0.48
頭頂葉	0.49	0.60

b

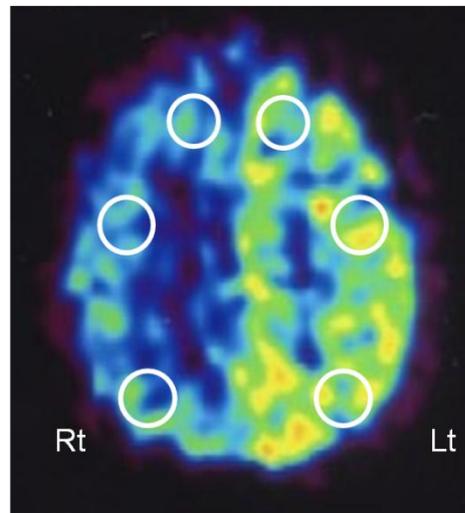
ml/100mg/min

図7 PET 検査 rCMRO₂ a:2009.7.30, b:2009.11.26 に撮影



	右	左
前頭葉 1	2.20	3.01
前頭葉 2	1.84	2.57
頭頂葉	1.37	2.60

a



	右	左
前頭葉 1	1.87	2.68
前頭葉 2	1.84	2.45
頭頂葉	1.74	2.96

b

ml/100mg/min

図8 PET 検査 rOEF a:2009.7.30, b:2009.11.26

5 考察

本症例は臨床症状・画像所見より PML を疑い、脳生検で確定診断した。臨床症状の増悪に伴い、髄液中 JC ウイルス量の増加を確認した。また PML 初期に PET で luxury perfusion が認められた。

PML の PET を用いた脳血流・酸素代謝の報告はほとんどなく、越智らにより相対的に luxury perfusion が認められた 1 例報告のみであった。本症例では、病勢がある時点での rCBF が正常に比して増加し、luxury perfusion を呈した。PML は白質病変主体でありながら、なぜ皮質の rCBF が増加するかは不明である。髄鞘あるいはグリアが障害されることで反応性に rCBF の増加が生じたのか、あるいは何らかのサイトカインによる vasoparalysis により増加したのか、今後の検討が必要と考えられた。病勢が停止した後、MRI 画像上は右大脳半球白質を主体に病巣を認めたが、健側と思われた左側の大脳半球でも rCBF が低下していた。これは、JC ウイルスの感染が MRI 画像以上に広範に生じていたためかもしれない。

PML は臨床診断をしにくい疾患のひとつだが、PET で脳血流・酸素代謝を測定することは診断の一助となる可能性がある。今後も症例の蓄積が必要である。

参考文献

- 1) 高橋昭：進行性多巣性白質脳症．総合臨床 38：282-285
- 2) 越智博文，山田猛，原英夫 他：PET にて methionine 集積を認めた進行性多巣性白質脳症の 1 例 輪状神経学 36(7):858-863,1996

Positron emission tomography findings in a case of progressive multifocal leukoencephalopathy

Masako Suzuki, Hisashi Yonezawa, Jyunko Takahashi, Masako kudo, Satoko Obara, Toshihide Shibata, Naoki Ishizuka, Satoshi Takahashi, Takaaki Beppu¹, Hiroshi Kashimura¹, Kuniaki Ogasawara¹, Toshiaki Sasaki², Kazunori Terasaki², Kohichiroh Sera² and Yasuo Terayama

Department of Neurology, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka 020-8505 Japan

¹Department of Neurosurgery, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka 020-8505 Japan

²Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

Abstract

A-76-year-old woman with history of liver dysfunction due to chronic hepatitis C presented with left hemispatial neglect and progressive left hemiparesis in one month. She showed progressive white matter lesions and was diagnosed as progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) caused by JC virus from PCR of her cerebrospinal fluid. MRI showed multiple white matter lesions with low intensity on T1 weighted image, and high intensity on T2 weighted and FLAIR image in the right hemisphere. Needle biopsy of the right temporal white matter showed demyelination of the corresponding lesion. The compromise factors, such as infection of HIV, hepatocirrhosis or malignancy were not found. As the improvement of her liver dysfunction after the intravenous injection of 80 mg/day of Glycyrrhizin the progression of neurological deficits and white matter lesions were ceased.

The steady-state positron emission tomography (PET) utilizing ¹⁵O showed increase in regional cerebral blood flow (rCBF), decrease in regional oxygen metabolism (rCMRO₂) and oxygen extraction (rOEF) before the treatment showing the luxury perfusion in the lesion. After the treatment, rCBF, rCMRO₂ and rOEF were decreased to reach the matched perfusion. These findings indicate that the detection of luxury perfusion utilizing PET is useful for differentiating PML from other demyelinating diseases.

C型慢性肝炎、肝硬変患者における抗ウイルス治療前後での 脳内グルコース代謝動態の変化：PETによる観察

佐原 圭、加藤章信、宮坂昭生、熊谷一郎、阿部弘一、鈴木一幸、世良耕一郎*

岩手医科大学消化器肝臓内科
020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

*岩手医科大学サイクロトンセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

1 はじめに

C型慢性肝炎の標準的治療法として PEG-IFN とリバビリンの併用療法が行われてきており、その著効率（ウイルス消失）も約 60%と向上してきている。しかしながら、最近抗ウイルス療法の対象となる患者の高齢化が進んできており、治療の適応を慎重に見極める必要性が生じてきている。とくに、65歳以上の患者においては、血圧、糖尿病などの重篤な合併症を認めない患者を原則としているが、今後、対照患者の年齢がさらに高齢化する可能性がある。一方、抗ウイルス療法の副作用は多彩であり、時に重篤な精神神経異常（不眠、鬱）が発現することがあり、治療の中断を余儀なくされる。我々の教室では、これまで肝硬変患者の脳内物質代謝動態を PET、MRI、MRS などを用いて多方面から検討し、肝硬変患者では脳内グルコース代謝率が健常者対照に比較して低下していることを明らかにし、潜在性肝性脳症例、非潜在性肝性脳症例での違いを明らかにしてきた。そこで、PEG-IFN とリバビリンの併用療法施行例において精神神経機能異常の有無と脳内グルコース代謝率との関連を明らかにするために本研究を企画立案した。今回は中間報告として、治療前、治療開始後 8 週間についての結果を報告する。

2 研究の対象と研究方法

2.1 対象：

C型慢性肝炎および肝硬変患者で標準的な抗ウイルス療法を受ける予定の患者。（なお、施行前に脳血管障害、高血圧、糖尿病などの既往および現在治療中の患者は除外する。）

今回の中間報告の対象症例

症例数 6 例
男性 3 例 女性 3 例
平均年齢 60.8±5.8 (mean ± SD)
肝進行度 肝硬変 1 例 慢性肝炎 5 例

ウイルス型、量

HCV genotype 1b 高ウイルス量 4 例
HCV genotype 2a 高ウイルス量 1 例
HCV genotype 2b 高ウイルス量 1 例

IFN療法の種類

IFN α 1例 IFN α 2b 1例 PegIFN α 2b+RBV 4例

2.2 研究方法：

上記患者について抗ウイルス療法施行前、施行後8週間、12ヶ月（治療終了時）、24ヶ月（観察期）に下記の検査項目を実施する。

- 1) 精神神経機能検査
- 2) 脳波検査(mapping)
- 3) PET検査による脳内グルコース代謝率の測定
ブドウ糖代謝量はFDGをトレーサーとして用い、Sokoloffの脳内糖代謝モデルに基づき求めた。また、画像データについて、左右の前頭葉、側頭葉、後頭葉、大脳基底核、白質について関心領域を設定した。
- 4) 血中サイトカイン測定
- 5) 血液生化学検査（末梢血液、肝機能、ウイルス量など）
- 6) うつ志向の評価（SDSテスト）

上記検査を各種行い、抗ウイルス療法施行前、施行中、施行後の脳内グルコース代謝を比較検討し、また、その他の各種検査及び精神機能異常との関連を検討する。

3 結果

治療前、治療開始後8週間の各種検査を比較。

①FDG-PET

※6例中5例で前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、小脳で1~24%グルコースの取り込みの低下傾向がみられた。

※6例中1例で前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、小脳で11~26%のグルコースの取り込みの増加傾向がみられた。

②神経機能検査(N-P test)

NCT-A（ナンバーコネクションテスト）

全5例において8週後で改善傾向。

NCT-B（ナンバーコネクションテスト）

3例において改善傾向。2例において悪化傾向。

DST（デジットシンボルテスト）

2例において改善。2例不変。1例悪化傾向。

BDT（ブロックデザインテスト）

5例で悪化傾向。

③うつ志向の評価 SDSテスト

SDSスコア

治療前 平均 31.8±5.4 (mean ± SD)、治療開始8週後 46 ± 6.9 と治療開始後で悪化がみられた。また、全症例で治療前より、治療開始8週後でうつ傾向の悪化がみられた。

4 考察

以前我々は肝硬変を精神機能検査により潜在性肝性脳症の有無で分け、脳内各部位の糖代謝量を比較検討した。その結果、非潜在性肝性脳症では脳内ブドウ糖代謝は対照とほぼ同程度の脳代謝が維持されていたが、潜在性肝性脳症では脳各部位とも著明な脳内ブドウ糖代謝の低下が見られた。従って、肝硬変での脳内糖代謝低下は精神神経機能の低下が見られるような病態ではじめて生じると考えられ、精神

神経機能の低下の機序に脳内ブドウ糖代謝低下が関与しているものと推察される。しかしながら、脳内ブドウ糖代謝低下の機序については現時点では明らかではない。

本研究においては、慢性肝炎、肝硬変における抗ウイルス療法において神経機能異常の有無と脳内ブドウ糖代謝率との関連をあきらかにし、その病態の解明に努め、今後の治療に役立てる事を目的として現在進めている。

今回の中間報告としての結果では、IFN 投与から 8 週後において脳内全体のグルコース代謝の低下傾向が示唆された。また、うつ傾向の指標においては、全例において治療前より、8 週後において悪化がみられた。この結果からも脳内全体のグルコース代謝の低下が、精神神経機能、特に神経症、うつ状態の悪化と何らかの関係がある事が示唆された。今後、症例数を増やすとともに経時的な変化を観察しその病態を詳しく検討する事が必要と考えられた。

参考文献

- 1) **Hepatitis C and Cognitive Impairment in a Cohort of Patients With Mild Liver Disease**
Daniel Forton et al.
Hepatology 2002; 35: 433-439
- 2) **Molecular and Bioinformatic Evidence of Hepatitis C Virus Evolution in Brain**
Fishman SL, Murray JM, Eng FJ, Walewski JL, Morgello S, Branch AD
J Infect Dis 2008; 197: 597-607
- 3) **Emerging evidence of hepatitis C virus neuroinvasion**
Laskus T, Radkowski M, Adair DM, Wilkinson J, Scheck AC, Rakela J
AIDS 2005; 19 (suppl 3): S140-S144
- 4) **Identification of Unique Hepatitis C Virus Quasispecies in the Central Nervous System and Comparative Analysis of Internal Translational Efficiency of Brain, Liver, and Serum Variants**
Forton DM, Karayiannis P, Mahmud N, Taylor-Robinson SD, Thomas HC
J Virology 2004; 78(10): 5170-5183
- 5) **Subclinical portal-systemic encephalopathy.**
Gitlin N: Am J Gastroenterol 83 : 8-11, 1988
- 6) **Failure of glucose and branched-chain amino acids to normalize brain glucose use in portacaval shunted rats.**
Man A, Davis DW, Hawkins RA et al : J Neurochem 47: 1434-1443, 1986
- 7) **Altered cerebral blood flow and glucose metabolism on patients with liver disease and minimal encephalopathy.**
Lockwood AH, Yap EWH, Rhodes HM et al: J Cereb Blood Flow Metab 11: 331-336, 1991
- 8) **Positron-emission tomographic localization of abnormalities of brain metabolism in patients with minimal hepatic encephalopathy.**
Lockwood AH, Murphy BW, Donnelly KZ et al: Hepatology 18: 1061-1068, 1993

The changes of glucose metabolism in the brain before and after antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis

K. Sawara, A. Kato, A. Miyasaka, I. Kumagai, K. Abe, K. Suzuki and K. Sera*

Department of Gastroenterology and Hepatology, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

*Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

Abstract

Nowadays, interferon therapy is one of the most important treatment of chronic hepatitis C patients and widely used all over the world. However, adverse effects of this therapy such as neuropsychiatric symptoms might make it difficult to complete. The aim of this study is to evaluate interferon therapy associated neuropsychiatric symptoms and its correlation of effects on cerebral glucose metabolism (CMRglu) in chronic hepatitis C patients.

Six patients with HCV infection including one cirrhotic patient and five chronic hepatitis undergoing interferon therapy (interferon α or interferon α -2b or Peg-interferon α -2b) were prospectively evaluated by neuropsychiatric test and cerebral [^{18}F] deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) before and in the 8th week of treatment.

Compare to before and 8th week of treatment, Depression score points (SDS test) of all patients were increased. Digit symbol test (DST) of two patients were improved. DST of one patient was unchanged. DST of one patient was worsened. Block design test (BST) of one patient of were improved. BST of three patient of were worsened. CMRglu of five patients were 1-24% decreased whole of the brain region. CMRglu of one patients were increased most of all brain region.

These result suggests interferon therapy affects on CMRglu and neuropsychiatric symptoms and its abnormalities in chronic hepatitis C patients with interferon therapy.

^{18}F -Choline PET による口腔癌の診断

原 康文、寺崎一典¹、星 秀樹、小豆嶋正典²、杉山芳樹

岩手医科大学歯学部口腔外科学第2講講座
020-8505 岩手県盛岡市内丸19-1

¹岩手医科大学サイクロトロンセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森348-58

²岩手医科大学歯学部歯科放射線学講座
020-8505 岩手県盛岡市内丸19-1

1. はじめに

現在 PET 検査では広く ^{18}F -FDG が用いられている。しかし、 ^{18}F -FDG は原発巣や大きな転移性リンパ節に対しては良好に集積するが、糖尿病患者では取り込みが低下すること、大脳への生理的な集積あるいは炎症巣への集積が正診率を下げるなどその短所も明らかになってきた。そこで当講座ではサイクロトロンセンター、歯科放射線科と共同で ^{18}F -Choline を合成し PET 検査を行ったので報告した。

2. 対象

対象は健常者および口腔癌患者とし、 ^{18}F -Choline あるいは ^{18}F -FDG にて PET を行った 42 名とした。健常者は 3 名（男性 3 名）で、その平均年齢は 48.0 ± 14.8 歳であった。 ^{18}F -Choline PET 検査対象は、口腔癌患者 19 名（男性 10 名、女性 9 名）で、その平均年齢は 66.5 ± 11.8 歳であった。対象患者の内訳は、部位別で舌が 12 例、上顎歯肉が 4 例、口腔底が 2 例、頬粘膜が 1 例であった。組織型は扁平上皮癌が 19 例であった。TNM 分類では $\text{T}_1\text{N}_0\text{M}_0$ が 3 名、 $\text{T}_2\text{N}_0\text{M}_0$ が 11 名、 $\text{T}_2\text{N}_1\text{M}_0$ が 2 名、 $\text{T}_3\text{N}_1\text{M}_0$ が 2 名、 $\text{T}_4\text{N}_0\text{M}_0$ が 1 名であった。一方 ^{18}F -Choline との比較のために行った ^{18}F -FDG PET 検査対象は口腔癌患者 20 名（男性 12 名、女性 8 名）で、平均年齢は 65.8 ± 13.3 歳であった。

3. 方法

3.1 ^{18}F -Choline PET 検査

事前に対象の口腔癌患者および健常者に PET 検査について十分な説明を行い、同意を文章によって得た。また全例に空腹時の血糖値を測定した。患者には検査当日深夜 0 時より糖分摂取を控えさせ、検査 4 時間前は食止めとした。 ^{18}F -Choline は肘正中皮静脈より $37\text{MBq}/10\text{kg}$ を投与した。Choline は組織分布が非常に早いため、投与直後より PET scan (SET-3000 GCT/M[®], 島津製作所) を開始した。scan 時間は 25

分、その後5分間のCT検査を行い検査終了とした。

3.2 ^{18}F -FDG PET 検査

^{18}F -Choline PET 検査同様に、検査当日深夜0時より糖分摂取を控えさせ、検査4時間前は食止めとした。検査前に血糖値を測定した後、患者には肘正中皮静脈より $37\text{MBq}/10\text{kg}$ の ^{18}F -FDG を投与した。投与後検査時間まで約50分間待機室で待機させ、投与から60分後 ^{18}F -Choline PET 検査と同様に scan を行った。

3.3 time course の測定

^{18}F -Choline の腫瘍組織への集積 time course を明らかにするため、検査の際5分ごとに腫瘍組織の ^{18}F -Choline の集積量を dynamic scan にて測定した。 ^{18}F -FDG についても経時的な腫瘍組織への集積量を測定した。

4. 成績

4.1 ^{18}F -Choline 原発巣への集積について

口腔癌における ^{18}F -FDG PET では、原発巣の大きさにより SUV が増大することが知られている。 ^{18}F -Choline においても ^{18}F -FDG と同様の傾向があるのか否かを調べた。各ステージの舌癌の ^{18}F -Choline PET を図1に示す。SUV は ^{18}F -FDG と同様 T が大きくなるにつれ増大していた。

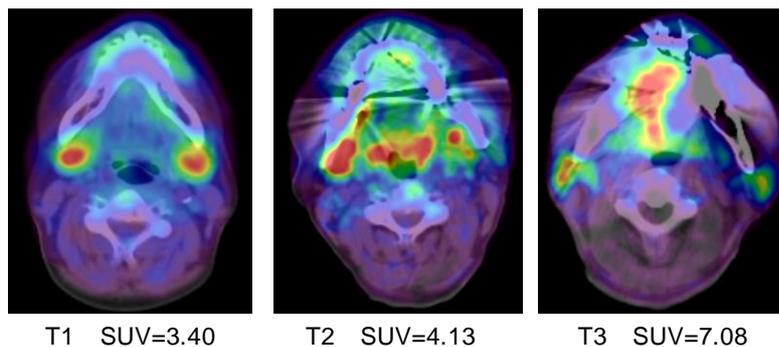


図1 ^{18}F -Choline PET

4.2 原発巣に集積する ^{18}F -Choline と ^{18}F -FDG の SUV 経時変化について

原発巣に対する腫瘍トレーサーの time course の違いを明らかにするため、RI 投与後60分間における放射能を測定した。横軸は RI 投与からの時間、縦軸は60分間における最大値を100%とした相対値として表した。 ^{18}F -Choline は投与直後より腫瘍組織に集積し、投与後10分以内でピークに達していた。一方、 ^{18}F -FDG は時間と共に腫瘍組織への集積量が増大した(図2)。

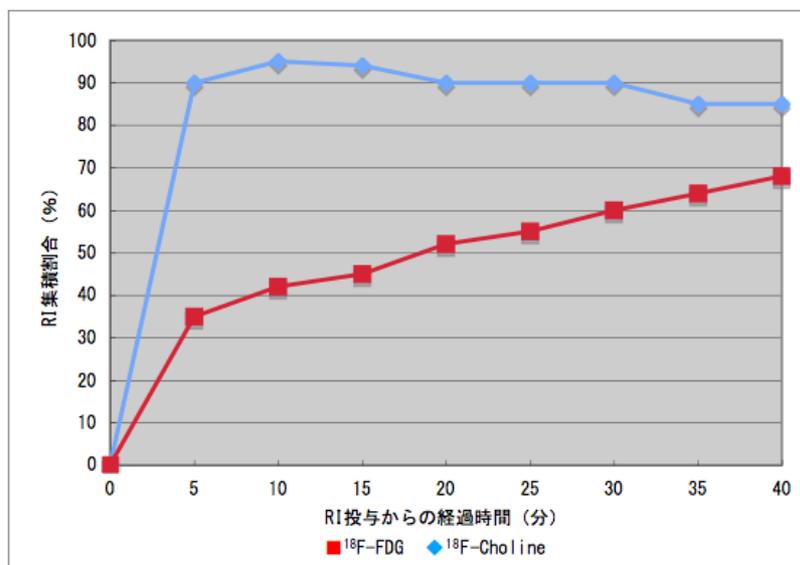


図2 ^{18}F -Choline と ^{18}F -FDG の time course 比較

4.3 ^{18}F -Choline の頭頸部への生理的な集積

正常ボランティアに行った ^{18}F -Choline PET ならびに口腔癌患者の ^{18}F -FDG PET を図3に示す。上段が ^{18}F -Choline、下段が ^{18}F -FDG である。大脳では ^{18}F -Choline が集積していないのに対し、 ^{18}F -FDG では大脳に生理的な集積を認めた。顎下腺、舌下腺、耳下腺では、 ^{18}F -Choline の生理的な集積を認めた。しかし ^{18}F -FDG の場合も同様に大唾液腺への生理的な集積を認めるが、SUV を比較すると ^{18}F -Choline の方が高い傾向を示した (表1)。

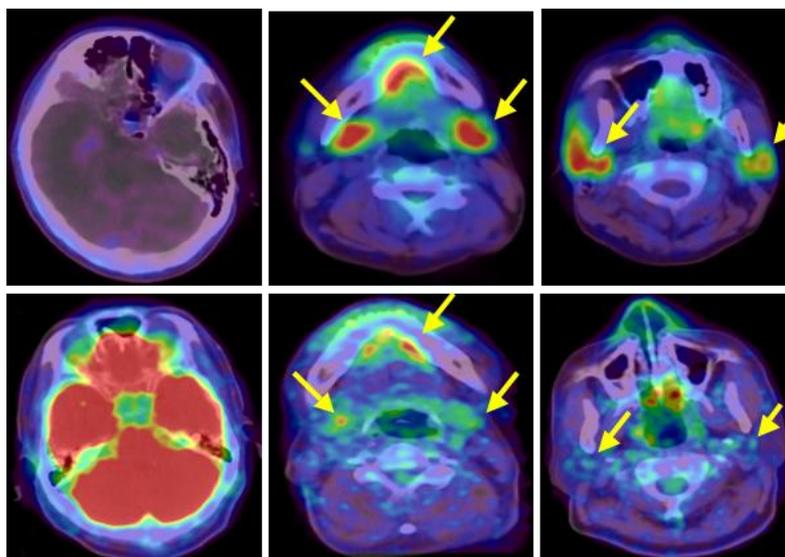


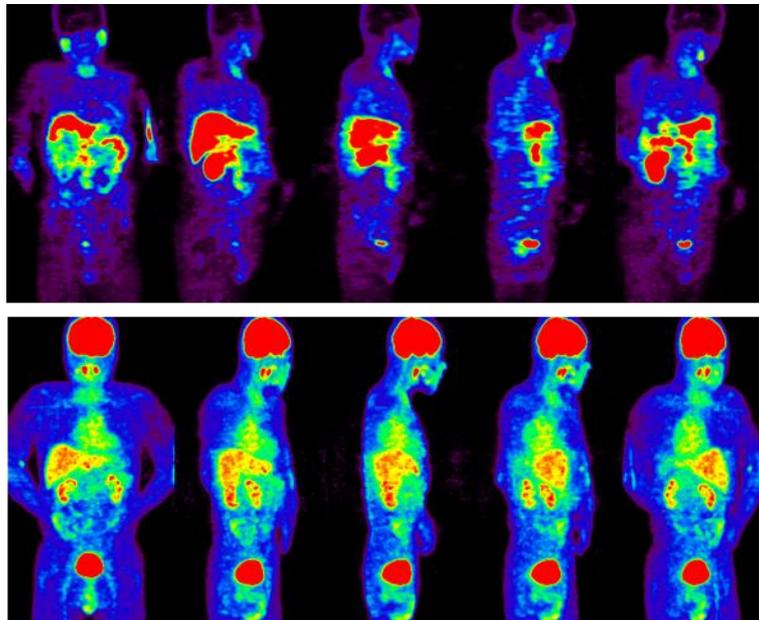
図3 ^{18}F -Choline と ^{18}F -FDG 頭頸部での生理的な集積 PET 画像

表 1 ^{18}F -Choline と ^{18}F -FDG 生理的集積部位における頭頸部の平均 SUV

	大脳	顎下腺	舌下腺	耳下腺
^{18}F -Choline	0	4.94±0.79	2.23±0.45	3.97±0.74
^{18}F -FDG	7.22±2.08	1.83±0.79	1.75±0.42	1.54±1.02

4.4 ^{18}F -Choline 全身の生理的な集積

全身の画像を図 4 に示す。上段が ^{18}F -Choline、下段が ^{18}F -FDG である。 ^{18}F -FDG と比較して ^{18}F -Choline は肝臓や腸管に対して生理的集積が大きくなってしまいうため、消化管の診断にはあまり有用ではないと思われる。 ^{18}F -Choline は膀胱への生理的集積を認めないとされているが集積を認めた。これは、投与してから 10 分程度経過したためと思われる。

図 4 ^{18}F -Choline と ^{18}F -FDG 全身での生理的集積 PET 画像

5. 考 察

本研究で口腔癌に対して行った ^{18}F -Choline PET 19 例は ^{18}F -FDG と同様に腫瘍組織の大きさが T₁ から T₄ へと大きくなるにつれて平均 SUV も増大していた。この結果より ^{18}F -Choline も ^{18}F -FDG と同様に集積と生存細胞数は相関することが示唆される¹⁻³⁾。 ^{18}F -FDG と ^{18}F -Choline は投与から検査までの時間が大きく異なっていた。 ^{18}F -FDG 投与後 50~60 分で撮影するというプロトコールは、脳の糖代謝の定量の研究に由来するものと言われている⁴⁾。しかし、 ^{18}F -Choline PET 検査は腫瘍組織に 10 分程度で集積がピークに達するため、投与直後より PET scan が可能になり、検査に要する総時間が 30 分程度と大幅な短縮が可能となるため非常に有用であると思われる。 ^{18}F -Choline PET では、大唾液腺で生理的集積を認めた。 ^{18}F -FDG でも大唾液腺の生理的集積がみられるが、一般的に大唾液腺への集積は粘液腺である舌下腺への集積が大きく、続いて混合腺である顎下腺、集積が最も低いのが純漿液腺である耳下腺とされている⁵⁾。 ^{18}F -FDG の集積は唾液腺の性質に依存しているのに対し、 ^{18}F -Choline の集積は安静時分泌量に依存している可能性が考えられた。

文 献

- 1) Higashi, T., Saga, T., Nakamoto, Y., Ishimori, T., Mamede, M.H., Wada, M., Doi, R., Hosotani, R., Imamura, M. and Konishi, J. : Relationship Between Retention Index in Dual-Phase ^{18}F -FDG PET, and Hexokinase-II and Glucose Transporter-1 Expression in Pancreatic Cancer. *J.Nucl.Med.* 43:173-180, 2002.
- 2) Kubota, K., Ishikawa, K., Kubota, R., Yamada, S., Tada, M., Sato, T., and Ido, T.; Tracer Feasibility for Monitoring Tumor Radiotherapy: A Quadruple Tracer Study with Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose or Fluorine-18-Fluorodeoxyuridine, L- [Methyl- ^{14}C] Methionine, [6- ^3H] Thymidine, and Gallium-67. *J.Nucl. Med.* 32: 2118-2123, 1991.
- 3) Higashi, K., Ueda, Y., Seki, H., Yuasa, K., Oguchi, M., Noguchi, T., Taniguchi, M., Tonami, H., Okimura, T. and Yamamoto, I.: Fluorine-18-FDG PET Image is Negative in Bronchioloalveolar Lung Carcinoma. *J. Nucl. Med.* 39: 1016-1020, 1998
- 4) Kubota, K., Itoh, M., Ozaki, K., Ono, S., Tashiro, M., Yamaguchi, K., Akaizawa, T. Yamada, K. and Fukuda, H.: Advantage of delayed imaging of whole-body FDG-PET for tumor detection. *Eur. J. Nucl. Med.* 28 : 696-703, 2001.
- 5) Uematsu, H., Sadato, N., Yonekura, Y., Tsuchida, T., Nakamura, S., Sugimoto, K., Waki, A., Yamamoto, K., Hayashi, N. and Ishii, Y. : Coregistration of FDG PET and MRI of the Head and Neck Using Normal Distribution of FDG. *J. Nucl. Med.* 39: 2121-2127, 1998.

Diagnosis of head and neck cancer for ^{18}F -Choline PET

Y. Hara, K. Terasaki¹, H. Hoshi, M. Shozushima² and Y. Sugiyama

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Division of Oral Surgery School of Dentistry
Iwate Medical University
1-3-27 Chuodori, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

¹Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

²Department of Oral and Maxillofacial Surgery Division of School of Dentistry
Iwate Medical University
1-3-27 Chuodori, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

Abstract

Using an apparatus newly developed by NMCC for synthesis of choline, we made an investigation first time in Japan to clarify whether choline labeled with ^{18}F - could be used for PET test of cancer in the head and neck region. Subjects for ^{18}F -Choline PET test consisted of 19 patients of oral cancer who visited our hospital (10 males and 9 females of 66.5 ± 11.8 years of age) and 3 normal healthy men (48.0 ± 14.8 year of age). In addition, we performed ^{18}F -FDG PET test to make comparison with ^{18}F -Choline PET test in 20 patients of oral cancer (12 males and 8 females of 65.8 ± 13.3 years of age). We injected 1 mCi of ^{18}F -Choline into the median cubital vein of the subject, and immediately started PET scan. Image diagnosis was made on the basis of visual assessment comparing the patients of oral cancer with the normal healthy subjects and semi-quantitative assessment by the use of SUV. It took about 1 hour for ^{18}F -FDG to reach its peak after administration, since the quantity of ^{18}F -FDG accumulated in tumor cells increased with passage of time. In contrast, ^{18}F -Choline reached its peak 10 minutes after administration. Though ^{18}F -Choline was not accumulated in the cerebrum, ^{18}F -FDG was physiologically accumulated there. We compared SUV between ^{18}F -Choline and ^{18}F -FDG in the regions where they were physiologically accumulated. ^{18}F -Choline was high in the parotid gland, the submandibular gland, the liver and the intestine, while ^{18}F -FDG was high in the cerebrum and the urinary bladder. Though image findings in the sublingual gland showed that accumulation of ^{18}F -Choline was higher than ^{18}F -FDG, there was no significant difference in SUV between them. ^{18}F -Choline was accumulated in the primary focus as is the case with ^{18}F -FDG. The larger the maximum diameter of the tumor is, the higher the SUV on average is.

顎骨浸潤を伴う歯肉癌に対する FDG 集積の特徴

小豆島正典、原 康文¹、寺崎一典²、後藤祥子³、岩田 錬⁴

岩手医科大学歯学部歯科放射線学分野

020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

¹岩手医科大学歯学部口腔外科学講座

020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

²岩手医科大学サイクロtronセンター

020-0173 岩手県岩手郡滝沢村留が森 348-58

³日本アイソトープ協会仁科記念サイクロtronセンター

020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

⁴東北大学サイクロtron RIセンター

980-8579 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3

1. はじめに

口腔癌の治療は、一般的に放射線化学併用療法あるいは外科的切除の組み合わせが用いられる。治療後に臨床的所見と CT/MRI などの画像所見から腫瘍残存が不確定である場合、FDG-PET はその評価として非常に有用なモダリティである¹⁻³⁾。Ichiya ら⁴⁾は治療後腫瘍が縮小しなかったにもかかわらず、その後の再発が認められなかった症例では、FDG 集積が減少していたと報告しており、FDG 集積量が治療効果の判定に重要な因子となっている。しかしながら、臨床的に歯肉癌への FDG 集積は舌癌のそれよりも大きいことをしばしば経験する。歯肉癌では、腫瘍の顎骨浸潤を伴っていることが多いため、FDG の腫瘍細胞への取り込みの他に ¹⁸F 自体が破壊された骨のハイドロオキシアパタイトに結合し見かけ上集積が高い値をとっている可能性がある。本研究では、¹¹C あるいは ¹⁸F で標識した Choline を用い、歯肉癌に対する FDG の集積との

比較を行った。その結果、FDGは、腫瘍細胞のみならず骨芽細胞や破骨細胞などの間質細胞へ集積し、ハイドロオキシアパタイトへの結合は少ないことが予想された。

2. 対象および方法

対象症例は、顎骨浸潤を伴う歯肉癌 16 例と、骨浸潤を伴わない舌癌 23 例とした。全ての症例は、組織学的に扁平上皮癌であった。PET 上における FDG あるいは Choline 集積は、腫瘍上で最も高集積を示す領域に ROI を設定し、その中の最大値を求め、体内に投与した放射能と患者体重とで標準化した SUVmax (standardized uptake value) として半定量化し評価した。

PET・CT は、島津社製 SET3000-GCT/M を用い、画像解析には画像解析ソフト Dr.View/LINUX (AJS 社・東京) を用いた。PET 検査 5 時間前には糖分の摂取を控えさせた。FDG あるいは ^{18}F -Choline、 ^{11}C -Choline は正中皮静脈より 37 MBq/10 kg を投与し、FDG では投与後 60 分、Choline では投与直後から PET スキャンを行った。対象患者には事前に検査の説明を行い、文書による同意を得た。

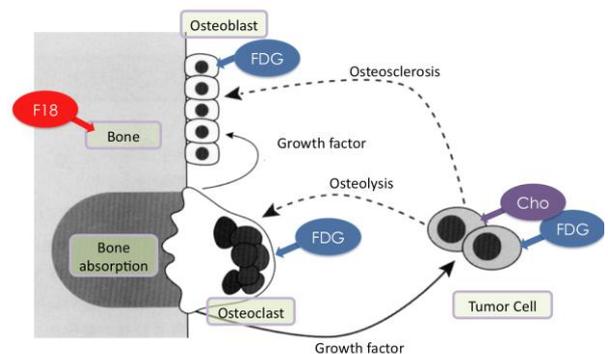
3. 成績

- 1) 舌癌 23 例、顎骨浸潤を伴う歯肉癌 16 例の FDG-PET を分析したところ、SUV は舌癌より顎骨浸潤を伴う歯肉癌に対し高値を示した。
- 2) ^{11}C -Choline あるいは ^{18}F -Choline による PET では、舌癌と顎骨浸潤を伴う歯肉癌に対して有意な SUV の違いは認められなかった。
- 3) ^{11}C -Choline あるいは ^{18}F -Choline の舌癌に対する集積は、 ^{18}F FDG と同程度であった。すなわち Choline の場合、 ^{18}F で標識しようが ^{11}C で標識しようが、顎骨浸潤の有無による集積に違いはなかった。
- 4) 以上の所見から、FDG が骨浸潤のある症例に高集積を示すのは、 ^{18}F がハイドロオキシアパタイトに結合するのではなく、それ以外の間質細胞に集積するためと推測された。

4. 考察

FDG を用いた PET では、顎骨浸潤を伴う歯肉癌は舌癌より大きな SUV を示した。この理由には 2 つの可能性がある。1 つは、 ^{18}F 自身が骨の破壊によって露出されたハイドロオキシアパタイトへ吸着すること、他方は破壊された骨や腫瘍細胞に集まっている間質細胞への集積である。しかしながら、 ^{18}F で標識した Choline は、舌癌

に対し FDG と同等の集積を示すにもかかわらず、歯肉癌に対しては大きな違いを示さない。すなわち ^{18}F 自身のハイドロオキシアパタイトへの吸着の関与は少ないと思われる。これらの成績から、FDG は腫瘍細胞のみならず、骨代謝に関連する osteoblast や osteoclast などの間質細胞へ集積することが予想される。



文 献

- 1) Greven KM., Williams DW., Keyes JW., McGuirt WF., Watson NE., Randall ME., Raben M., Geisinger KR. Cappellari JO., Positron emission tomography of patients with head and neck carcinoma before and after high dose irradiation, *Cancer*, 74(4):1355-9, 1994
- 2) Haberkorn U., Strauss LG, Dimitrakopoulou A., Seiffert E., Oberdorfer F., Ziegler S., Reisser C., Doll J. Helus F., van Kaick G, Fluorodeoxyglucose imaging of advanced head and neck cancer after chemotherapy, *Journal of Nuclear Medicine*, 34(1):12-7, 1993
- 3) Berlangieri SU., Brizel DM., Scher RL., Schifter T., Hawk TC., Hamblen S., Coleman RE., Hoffman JM., Pilot study of positron emission tomography in patients with advanced head and neck cancer receiving radiotherapy and chemotherapy, *Head & Neck*, 16(4):340-6, 1994
- 4) Ichiya Y., Kuwabara Y., Otsuka M., Tahara T., Yoshikai T., Fukumura T., Jingu K., Masuda K. Assessment of response to cancer therapy using fluorine-18-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography, *Journal of Nuclear Medicine*, 32(9):1655-60, 1991

A characteristic of FDG-PET for the gingival cancer

M.Shozushima, Y. Hara¹, K.Terasaki², S. Goto³ and R.Iwata⁴

Department of Dental Radiology, School of Dentistry, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

¹ Department of Oral Surgery, School of Dentistry, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

² Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

³ Nishina Memorial Cyclotron Center, Takizawa Institute, Japan Radioisotope Association
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

⁴ CYRIC Tohoku University
Aramaki, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8579, Japan

Abstract

FDG often more markedly accumulates in carcinoma of the gingiva than in that of the tongue. It is possible that ¹⁸F of FDG binds to hydroxyapatite of destroyed bone because gingival carcinoma is accompanied by jaw bone invasion by the tumor in many cases. In this study, we performed PET of carcinomas of the gingiva and tongue using ¹¹C or ¹⁸F-labeled choline, and compared their accumulations with that of FDG.

Twenty-three cases of tongue carcinoma and 16 cases of gingival carcinoma accompanied by jaw bone invasion were analyzed by PET. FDG or choline uptake was quantitatively assessed as a standardized uptake value (SUV), based on the radioactivity concentration in ROI, the administered dose of radionuclide, and the body weight of the patient.

The SUVs of FDG was higher in gingival carcinoma than in tongue carcinoma. On PET using ¹⁸F-choline, no significant difference was noted in the SUVs between each them. The level of choline accumulation did not differ due to the presence of jaw bone invasion regardless of being labeled with ¹⁸F or ¹¹C. The above findings suggested that the high

FDG accumulation level in cases with bone invasion was due to accumulation in other interstitial cells and not due to ^{18}F binding to hydroxyapatite.

The SUV in gingival carcinoma accompanied by jaw bone invasion was greater than that in tongue carcinoma on FDG-PET, for which there are 2 possibilities: one is the adsorption of ^{18}F to hydroxyapatite exposed by bone destruction, and the other is accumulation in interstitial cells gathering at site of destroyed bone and tumor cells. The ^{18}F -labeled choline accumulation level was similar to that of ^{11}C -choline in tongue and gingival carcinoma, suggesting that the involvement of ^{18}F adsorption to hydroxyapatite was small. These findings suggest that FDG accumulates in not only tumor cells but also bone metabolism-related interstitial cells, such as osteoblasts and osteoclasts.

マルチモダリティ神経画像による再発悪性脳腫瘍と放射線壊死の鑑別

別府高明、寺崎一典*、佐々木敏秋*、武田 勝、西本英明、藤原俊朗

小笠原邦昭、世良耕一郎*

岩手医科大学脳神経外科
020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

*岩手医科大学サイクロトンセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留ヶ森 348-58

1 はじめに

悪性脳腫瘍のなかでも悪性グリオーマは高浸潤能で再発率も高いことから難治性腫瘍とされている。悪性グリオーマのうち、最も高頻度かつ高悪性度とされるのが膠芽腫 (Glioblastoma) であり、現時点で膠芽腫症例の5年生存率は10%を下回る。しかし、昨今の放射線治療の進歩や放射線の生物学的効果を増感する化学療法の開発によって膠芽腫の局所的治療効果 (局所制御) は飛躍的に向上し生存率は以前に比べて有意に上昇している(1)。しかし、膠芽腫に対する局所制御の向上に従って、放射線壊死 (radiation necrosis) の発生という問題が新たに浮上してきている。通常の放射線壊死は放射線治療後1~2年で発生する遅発性放射線壊死であるが、新規の抗がん剤である temozolomide を併用した放射線治療後には、膠芽腫症例の約14%で治療後2~6か月後 (平均3か月) の早期に放射線壊死が発生することが明らかとなり、膠芽腫患者と臨床医にとって大きな問題となっている(2-3)。

放射線壊死はCTやMRIで病変部の造影効果と病変周囲白質の血管性浮腫を呈することから、膠芽腫の再発との通常画像を用いた鑑別が困難とされる。¹¹C-methionin PET (MET-PET) は両者を鑑別する画像として最も有用とされるが、簡便な検査とは言い難く、MET-PETと同等な診断精度を有する神経画像が望まれる。

¹H-magnetic resonance spectroscopy (MRS)は描出されるスペクトラム上での各種代謝産物のpeakの変化から病変部の組織学的な変化を推測できる簡便なMRI手法である。この研究の目的は、MRSがMET-PETと比較して同等に膠芽腫再発と放射線壊死を鑑別しえるか、それぞれの検査の鑑別精度を比較して検討することとした。

2 症例と方法

膠芽腫に対する初期治療後2年以内に通常のMRIで造影効果を示す新病変が出現した9症例、病変13か所を対象とした。MET-PET、MRSは2週間以内に施行した。MET-PETはPET/CT装置(島津製SET3000GCT/M, Eminence SOPHIA)を用い、症例にL-methyl- ^{11}C -methionineを185~300 MBq静注し約30分後に撮像した。得られたcolor map上の病変内MET高集積部に手動で関心領域を置き、同部ピクセル内の平均standardized uptake value (SUV)値($^{\text{mean}}\text{SUV}$)を算出した。MET高集積部と左右大脳の中心線を挟んで線対照部の反対側正常大脳にもおなじ大きさの関心領域を置き $^{\text{mean}}\text{SUV}$ を算出して、病変内MET高集積部 $^{\text{mean}}\text{SUV}$ と反対側正常大脳 $^{\text{mean}}\text{SUV}$ の比をnormalized $^{\text{mean}}\text{SUV}$ ratioとした。

MRSは岩手医科大学超高磁場MRI施設に設置されている3.0テスラMRI(GE Yokogawa Medical Systems, Tokyo, Japan)を使用した。Single voxel MRSはpoint resolved echo spectroscopy (PRESS)を用いスペクトラムを描出し、以下の条件で撮像した(repetition time, 2000 ms; echo time, 144 ms)。MRSにおけるvoxel設置個所をMET-PETの高集積部と正確に一致させるために、Dr. Viewを用いてMET-PETの3次元CT画像とMRSのための3次元T2強調MRI(T2WI)をフュージョンさせて、両者のスライスを対応させた(図1)。

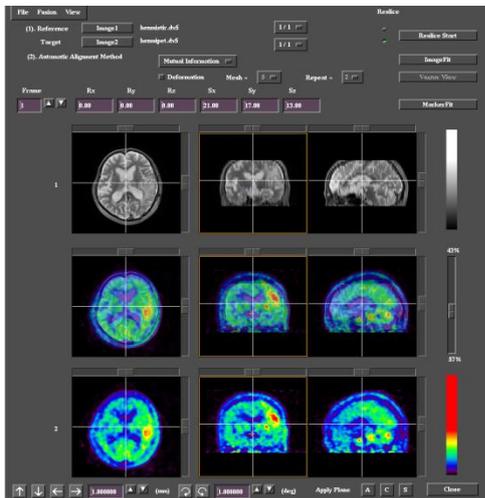


図1 Dr. ViewによるMRS用T2WIとMET-PETの融合

上段:T2WI、下段:MET-PET、中段:MET-PETとMRSのためのT2WIのフュージョン。両者をすり合わせるにより、T2WIとMET-PETのスライスを対応させ、PETの高集積部位とMRSのvoxel設定位置を一致させた。

MET-PETの高集積部を、T2強調画像上で確認し、1.5 cm立法のvoxelを手動で置き同部のMRスペクトラムを描出した。3.2 ppmのピークをcholine containing compounds (Cho)、3.0 ppmのピークをtotal creatine (Cr)とし、ChoとCrの比(Cho/Cr)を算出した。MET-PETと同様に線対照に反対側大脳にvoxelを置いてCho/Crを算出し、病変部Cho/Crと正常大脳Cho/Crの比をnormalized Cho/Cr ratioとした。

MET-PETにおける再発病変と放射線壊死のnormalized $^{\text{mean}}\text{SUV}$ ratioの比較、MRSにおける再発病変と放射線壊死のnormalized Cho/Cr ratioの比較をMann-Whitney's U testで検定した。また、再発か放射線壊死かの鑑別におけるnormalized $^{\text{mean}}\text{SUV}$ ratioとnormalized Cho/Cr ratioのそれぞれの診断精度(感度、特異度)をreceiver operating characteristic (ROC) curveで算出(増分は0.01で計算)した。

3 結果

再手術による組織診断で診断されたものが6症例10病変、経過観察によって臨床的に診断したものが3症例3病変であった。膠芽腫の再発と診断された病変は9個、放射線壊死と診断された病変は4個で、再発と放射線壊死の両方をもつものが2症例あった。

MET-PETでは、再発病変は放射線壊死に比較して高集積する傾向が強かった(図2、3)。

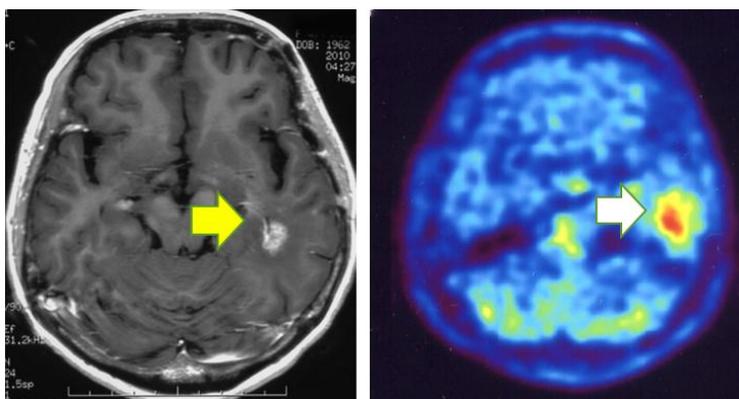


図2 再発症例
左：造影 T1 強調 MRI 右：MET-PET。
MRI の造影増強病変が MET の高集積を示している。

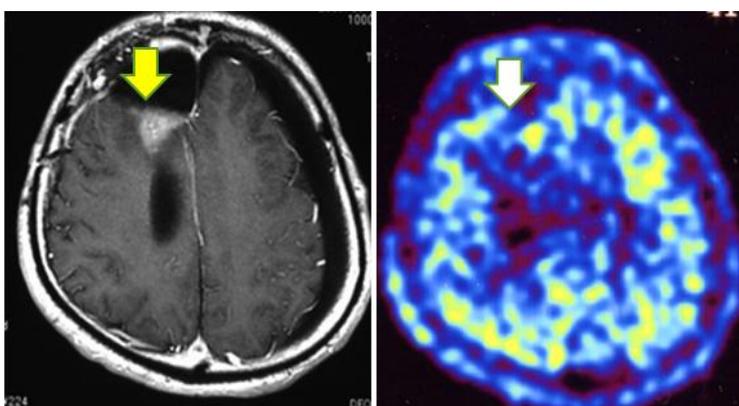


図3 放射線壊死症例
左：造影 T1 強調 MRI 右：MET-PET。
MRI の造影増強病変は MET の集積を全く認めなかった。

再発病変の $\text{normalized}^{\text{mean}}\text{SUV ratio}$ は、1.14~2.65 に分布し、平均は 1.94 ± 0.52 であった。一方、放射線壊死の $\text{normalized}^{\text{mean}}\text{SUV ratio}$ は、0.86~1.15 に分布し、平均は 0.92 ± 0.07 であった。両者間で統計学的有意差を見た。MET-PET の $\text{normalized}^{\text{mean}}\text{SUV ratio}$ による再発と放射線壊死の鑑別精度は、閾値 1.2 で感度、特異度とも 100% であった (図 4)。一方、 $\text{normalized Cho/Cr ratio}$ は再発病変で 0.98~2.75 を示し平均は 2.24 ± 1.05 、放射線壊死病変では 1.04~2.34 に分布し平均は 1.52 ± 0.41 であった。 $\text{normalized Cho/Cr ratio}$ も再発と放射線壊死の間で有意差を認めた。 $\text{normalized Cho/Cr ratio}$ における再発と放射線壊死の鑑別精度は、閾値 1.7 で感度 77.8%、特異度 75.0% であった (図 5)

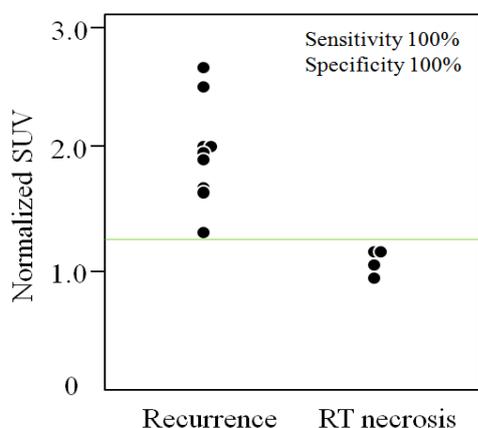


図4 再発症例群と放射線壊死症例群における $\text{normalized}^{\text{mean}}\text{SUV ratio}$ 。
両群間で有意差を認めた。両群症例の鑑別精度は感度 100%、特異度 100% であった。
図中横線：閾値 1.2

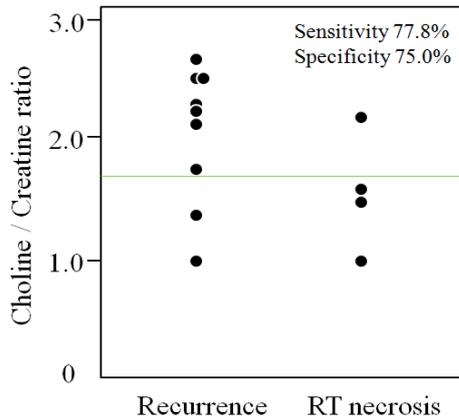


図5 再発症例群と放射線壊死症例群における normalized Cho/Cr ratio。

両群間で有意差を認めた。両群症例の鑑別精度は感度 77.8%、特異度 75.0%であった。

図中横線：閾値 1.7

4 考察

今回の検討では、MET-PET は膠芽腫再発と放射線壊死の鑑別に有用であった。図 4 で示すように MET-PET は高い精度で両者の鑑別が可能であることを示唆している。MET-PET は細胞膜におけるアミノ酸代謝を反映することから、細胞増殖の盛んな（再発）腫瘍とそうでない放射線壊死の鑑別において高い信頼性があることは間違いない(4-5)。しかし、MET-PET も完全無欠の検査法ではないようである。最近、MET-PET による膠芽腫再発と放射線壊死の鑑別が多数報告されている。それらによれば MET-PET の鑑別精度は必ずしも 100%の感度・特異度を示してはおらず、感度は 75.0%~87.8%、特異度は 75.0%~100%と報告されている(6-8)。これはトレーサーの生物化学的特性によって、MET が放射線壊死にも集積することによる。MET が集積するメカニズムは明確にされていないが、MET の代謝はタンパク合成以外に、細胞膜の内外を輸送される carrier-mediated transport、血液脳関門の破綻、高血管密度、reactive gliosis を含む炎症に影響を受けるとされる(4、6、9-12)。放射線壊死組織は、最初は放射線による血管内皮肥厚と血管閉塞に続いて虚血さらに壊死に陥るが、その後、壊死病変に reactive gliosis や血管周囲の線維芽細胞増殖、マクロファージ浸潤などの反応性が起こり、それに伴って血管拡張、血管密度の増加、さらに強い炎症では血液脳関門の破綻が起こりうる(10)。よって、放射線壊死においても MET が蓄積することから MET-PET による鑑別精度は低下すると考えられる。今回の検討では放射線壊死病変のすべてで MET の蓄積は軽度であり、normalized ^{mean}SUV ratio は有意に再発病変より低値であったが、今後症例を蓄積するにしたがって、MET が高集積する false positive な放射線壊死症例が出現する可能性があり、それにしたがって我々の MET-PET による鑑別精度もわずかに低下すると思われる。

MRS は、voxel 内の組織内の代謝をスペクトラムで表し、その変化によって病態を推測し得る神経画像である。Long echo time において検出しやすいものとして Cho、Cr に加えて、2.2 ppm で認める N-acetylaspartate (NAA)、1.3 ppm で認める lactate (Lac)が主な代謝物質である。Cho は membrane turnover を表すことから、細胞増殖において Cho peak は上昇する。NAA の存在意義は判っていないが正常神経組織が含有する代謝産物で、病変による正常神経組織の浸食により相対的に低下していく。Lac は虚血巣による嫌気性解糖を表す。Cr は組織内の energy store を表すが、エネルギー代謝の急激な変動において比較的安定を保つことから、その他の代謝産物の変化を見るときに reference として用いられる(13)。しかし、腫瘍と放射線壊死という異なる病態の間には当然、これらの代謝産物の出現に差異が生じ得ることから、MRS による両者の画像的鑑別の検討も精力的に行われている(6、14-17)。対象の代謝物質は論文によって異なるが、Cho/Cr の検討に限ってみると、鑑別精度は感度 64~85.7%、特異度 77.8~83%と報告されている(6、16)。我々の検討では感度 77.8%、特異度 75.0%で過去の報告に矛盾しな

い結果であった。これらの数値は MET-PET の検討された数値と比べてわずかに劣っているかもしれない。MRS の鑑別精度が 100%出ない理由は、MET-PET と同様な推測が成り立っている。すなわち、細胞増殖に盛んな腫瘍では Cho 上昇(Cho/Cr 上昇)、NAA (NAA/Cr)低下、Lac(Lac/Cr)は上昇するが、先に述べたように、放射線壊死においては、反応性炎症細胞の増殖浸潤により代謝産物は腫瘍と同様な変化を示す。また、放射線照射された腫瘍組織は経時的に代謝産物の量は変化するとされることから、Ando ら(16)は、放射線照射された症例を対象とする場合は放射線の影響を含めてスペクトラムを評価する必要があるとしているおり、今後の課題と考えられる。

膠芽腫再発と放射線壊死の鑑別について、PET と MRS を比較した報告は我々が渉猟した限りではわずかに 6 篇である。そのうち、MET-PET と MRS の比較は Nakajima ら(6)の 1 篇のみである。彼らの検討では、Cho/Cr の鑑別精度は感度 85.7%・特異度 77.8%で、MET-PET の感度 85.7%、特異度 100%を上回らなかった。そこで他の代謝産物である Lac に着目し、Lac/Cho によって鑑別精度を検討したところ、感度は 100%、特異度は 88.9%であったと報告している。我々の検討では、MRS を long echo time の 144 ms で行った。Long echo time の場合、Lac は下向きの invert peak として描出されるが、今回の検討では Lac peak を示す症例は限られていたことから、Lac/Cho で検討することはできなかった。Cho/Cr 以外の代謝産物の ratio を用いるなどの、さらなる検討が必要であることが示唆された。

文献

1. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352(10): 987-96.
2. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* 2008; 9(5): 453-61.
3. Chamberlain MC, Glantz MJ, Chalmers L, Van Horn A, Sloan AE. Early necrosis following concurrent Temodar and radiotherapy in patients with glioblastoma. *J Neurooncol* 2007; 82(1):81-3.
4. Tsuyuguchi N, Sunada I, Iwai Y, Yamanaka K, Tanaka K, Takmi T, et al. Methionine positron emission tomography of recurrent metastatic brain tumor and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery: is a differential diagnosis possible? *J Neurosurg* 2003; 98(5): 1056-64.
5. Nariai T, Tanaka Y, Wakimoto H, Aoyagi M, Tamaki M, Ishiwata K, et al. Usefulness of L-[methyl-11C] methionine-positron emission tomography as a biological monitoring tool in the treatment of glioma. *J Neurosurg* 2005; 103(3): 498-507.
6. Nakajima T, Kumabe T, Kanamori M, Saito R, Tashiro M, Watanabe M, et al. Differential diagnosis between radiation necrosis and glioma progression using sequential proton magnetic resonance spectroscopy and methionine positron emission tomography. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2009; 49(9): 394-401.
7. Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Iwai Y, Yamanaka K, Higashiyama S, Takami T, et al. Diagnostic accuracy of 11C-methionine PET for differentiation of recurrent brain tumors from radiation necrosis after radiotherapy. *J Nucl Med* 2008; 49(5): 694-9.
8. Yamane T, Sakamoto S, Senda M. Clinical impact of (11)C-methionine PET on expected management of patients with brain neoplasm. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(4): 685-90.
9. Ishiwata K, Kubota K, Murakami M, Kubota R, Sasaki T, Ishii S, et al. Re-evaluation of amino acid PET studies: can the protein synthesis rates in brain and tumor tissues be measured in vivo? *J Nucl Med* 1993; 34(11): 1936-43.
10. Iwai Y, Yamanaka K, Oda J, Tsuyuguchi N, Ochi H. Tracer accumulation in radiation necrosis of the brain after thallium-201 SPECT and [11C]methionine PET--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2001; 41(8): 415-8.
11. Roelcke U, Radu E, Ametamey S, Pellikka R, Steinbrich W, Leenders KL. Association of rubidium and

- C-methionine uptake in brain tumors measured by positron emission tomography. *J Neurooncol* 1996; 27(2): 163-71.
12. Ogawa T, Kanno I, Shishido F, Inugami A, Higano S, Fujita H, et al. Clinical value of PET with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose and L-methyl-¹¹C-methionine for diagnosis of recurrent brain tumor and radiation injury. *Acta Radiol* 1991; 32(3): 197-202.
 13. Frahm J, Bruhn H, Gyngell ML, Merboldt KD, Hanicke W, Sauter R. Localized proton NMR spectroscopy in different regions of the human brain in vivo. Relaxation times and concentrations of cerebral metabolites. *Magn Reson Med* 1989; 11(1): 47-63.
 14. Prat R, Galeano I, Lucas A, Martinez JC, Martin M, Amador R, et al. Relative value of magnetic resonance spectroscopy, magnetic resonance perfusion, and 2-(¹⁸F) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for detection of recurrence or grade increase in gliomas. *J Clin Neurosci* 2010; 17(1): 50-3.
 15. Kamada K, Houkin K, Abe H, Sawamura Y, Kashiwaba T. Differentiation of cerebral radiation necrosis from tumor recurrence by proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1997; 37(3): 250-6.
 16. Ando K, Ishikura R, Nagami Y, Morikawa T, Takada Y, Ikeda J, et al. [Usefulness of Cho/Cr ratio in proton MR spectroscopy for differentiating residual/recurrent glioma from non-neoplastic lesions]. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 2004; 64(3): 121-6.
 17. Schlemmer HP, Bachert P, Henze M, Buslei R, Herfarth KK, Debus J, et al. Differentiation of radiation necrosis from tumor progression using proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuroradiology* 2002; 44(3): 216-22.

Use of multimodality-neuroimaging for differentiation between recurrent glioblastoma and radiation necrosis

T. Beppu, K. Terasaki*, T. Sasaki*, M. Takeda, H. Nishimoto, S. Fujiwara
K. Ogasawara and K. Sera*

Department of Neurosurgery, Iwate Medical University
020-8505 Uchimaru 19-1, Morioka, 020-8505, Japan.

*Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa, 020-0173, Japan.

Abstract

Differentiation between recurrent glioblastoma and radiation necrosis after the initial treatment is difficult using routine neuroimaging such as CT or MRI. ^{11}C -methionin PET (MET-PET) has been recognized to be the most useful for this issue, but is not always available. ^1H -Magnetic resonance spectroscopy (MRS) provides information of metabolic changes within lesions. The aim of this study is to determine whether data from MRS is equivalent to MET-PET for differentiation between recurrent glioblastoma and radiation necrosis. Subjects comprised 13 regions, which are contrast-enhanced lesions on MRI with contrast medium, in 9 adult patients who underwent a treatment with radiation. For all patients, both MET-PET and MRS were performed within 2 weeks. We calculated normalized mean of standardized uptake value ($^{\text{mean}}\text{SUV}$) ratio in MET-PET, and normalized choline containing compounds (Cho)/ total creatine (Cr) in MRS. Normalized $^{\text{mean}}\text{SUV}$ ratio and normalized Cho/Cr ratio were compared between recurrent lesions and radiation necrosis lesions. Accuracy for predicting recurrent glioblastoma was evaluated in normalized $^{\text{mean}}\text{SUV}$ and normalized Cho/Cr ratios. Both normalized $^{\text{mean}}\text{SUV}$ ratio and normalized Cho/Cr ratio were significantly higher in recurrent glioblastoma than in radiation necrosis. Sensitivity and specificity for predicting recurrent glioblastoma were 100% and 100%, respectively, in normalized $^{\text{mean}}\text{SUV}$, and were 77.8% and 75%, respectively, in normalized Cho/Cr ratio. In this study, MET-PET was more beneficial for differentiating recurrent glioblastoma from radiation necrosis than MRS. Further studies evaluating different metabolites from Cho/Cr and including a larger number of subjects are needed.