

## 再発膠芽腫における arterial spin labelling perfusion imaging による血流定量値と

### <sup>11</sup>C-methyl-L-methionine PET によるアミノ酸代謝定量値の相関

別府高明<sup>1</sup>、佐々木敏秋<sup>2</sup>、寺崎一典<sup>2</sup>、佐藤雄一<sup>1</sup>、佐々木真理<sup>3</sup>、小笠原邦昭<sup>1</sup>

<sup>1</sup>岩手医科大学脳神経外科  
020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

<sup>2</sup>岩手医科大学サイクロトロンセンター  
020-0603 岩手県滝沢市留が森 348-58

<sup>3</sup>岩手医科大学医歯薬総合研究所超高磁場先端 MRI 研究センター  
028-3694 岩手県紫波郡矢巾町西徳田 2-1-1

## 1 はじめに

治療が進歩した今日でも、膠芽腫は最も悪性度が高く予後が不良な悪性脳腫瘍である。治療手段の選択や予後の予測のために、神経画像によって膠芽腫の細胞動態や血流など生物学的な特徴を症例ごとに解析することは重要である。細胞増殖の盛んな膠芽腫の生物学的特徴を検討するときに、細胞増殖にともなうアミノ酸代謝を positron emission tomography (PET)画像で解析することは理にかなっている。現在使用しうるアミノ酸代謝トレーサには様々存在するが<sup>1,2,3,4,5</sup>、その中でも <sup>11</sup>C-methyl-L-methionine (<sup>11</sup>C-met)を用いた PET 画像は最も歴史があり使用している施設も多い。しかし、<sup>11</sup>C-met PET を含めてアミノ酸代謝 PET の撮像はサイクロトロンを有する施設に限られるという欠点がある。よって、PET と同等の信頼性と PET 以上の汎用性のある神経画像が望まれる。

Magnetic resonance imaging (MRI) は、本邦で最も普及している神経画像である。MRI を用いた脳灌流 (perfusion) 画像は、腫瘍内の血流や血液量を解析でき、現在、dynamic susceptibility contrast (DSC)-enhanced MR perfusion imaging、dynamic contrast (DCE)-enhanced MR perfusion imaging、そして arterial spin labelling (ASL) perfusion imaging の 3 種類の撮像法がある。この中で ASL は、ガドリニウム造影剤を使用しなくても、頸動脈を流れる動脈血に磁場をかけることによって血液そのものを磁気ラベル内因性トレーサとし、脳腫瘍内に流入する血流を定量評価できる<sup>6,7</sup>。

我々は、ASL が <sup>11</sup>C-met PET と同等の膠芽腫内生物学的特徴を解析しうる検査法であるか否かを明らかにするために、両者の高血流、高集積箇所を比較し、両者の定量値の相関を解析することとした。

## 2 対象と方法

**症例：**本研究は岩手医科大学倫理委員会の承認を得ている(No. H22-96)。対象症例は、20歳以上の再発膠芽腫、Karnofsky performance scale  $\geq 70\%$ 、初期治療終了後12ヶ月を経過している症例、小脳・脳幹以外の大脳が腫瘍発生部位、MRI、ASL and  $^{11}\text{C}$ -met-PETを同時期に撮像、そして文章で同意を得た者とした。全部で10例の再発膠芽腫症例を対象とした(男性7、女性3、平均 $54.8 \pm 14.9$ 歳)。

**ASL, PETの撮像：**ASLと $^{11}\text{C}$ -met-PETは1週間以内に撮像された。本研究は腫瘍の発生部位や大きさを明確にするためにガドリニウム造影T1強調MRI(Gd-T1WI)もASL撮像と併せて施行した。MRIは、3.0 T MRI装置(Discovery MR750; GE Healthcare Japan, Tokyo, Japan)を用いた。Gd-T1WIの撮像は以下の条件で施行した。Echo time (TE) 9-10 ms、repetition time (TR) 400 ms、matrix 448 × 224、field of view 220 mm<sup>2</sup>、thickness 6 mm。

Gd-T1WI撮像後、ASLを同一のMRI装置で以下の条件下に撮像した。Three-dimensional fast spin echo、pseudo-continuous ASL、TR/TE 4347/10.5 ms、FOV 240×240 mm<sup>2</sup>、post-labeling delay 1525 ms。ASL撮像後のカラーマップ上で、腫瘍内で最も高CBFを示す部位と対側の白質に直径6 mmのregions of interest (ROIs)を設定し、ROI内のrCBFを自動計測した。腫瘍内計測値と対側正常脳定量値の比(rCBF<sub>T/N</sub>)を症例ごとに計算した。計測は、PETの結果をブラインドとした検者によって行われた。

$^{11}\text{C}$ -metはPascaliら<sup>8</sup>の方法に準じて合成され、合成物純度は99%以上とした。325-398 MBq (mean, 6.8 MBq/kg)の $^{11}\text{C}$ -metを静注し、30分後にPET/computed tomography system (SET3000 GCT/M; Shimadzu, Kyoto, Japan)を用いて撮像を行った。PET画像は以下の条件で構築した。Field of view 256 mm<sup>2</sup>、matrix 128 × 128、pixel size 2.0 × 2.0 mm<sup>2</sup>、slice thickness 2.6 mm。 $^{11}\text{C}$ -met-PETの検討は、ASLと同様に直径6 mmのROIを腫瘍内で最も高集積を示す部位と対側の白質に設定し、各ROI内のSUVを自動計測し、その後に腫瘍内計測値と対側正常脳定量値の比(SUV<sub>T/N</sub>)を症例ごとに計算した。計測は、ASLの結果をブラインドとした検者によって行われた。

**解析：**ASLによるrCBF<sub>T/N</sub>値とPETによるSUV<sub>T/N</sub>値の相関をPASW Statistics version 18 software (SPSS Japan, Tokyo, Japan)を用いて、Spearman's correlation coefficient by rank testで解析した。P値は0.05以下で有意とした。

## 3 結果

10例全例が $^{11}\text{C}$ -met-PETとASLを1週間以内に撮像された。全症例において、 $^{11}\text{C}$ -met PETの高集積部とASLの高CBF部は近似した部位に認められた(図1)。

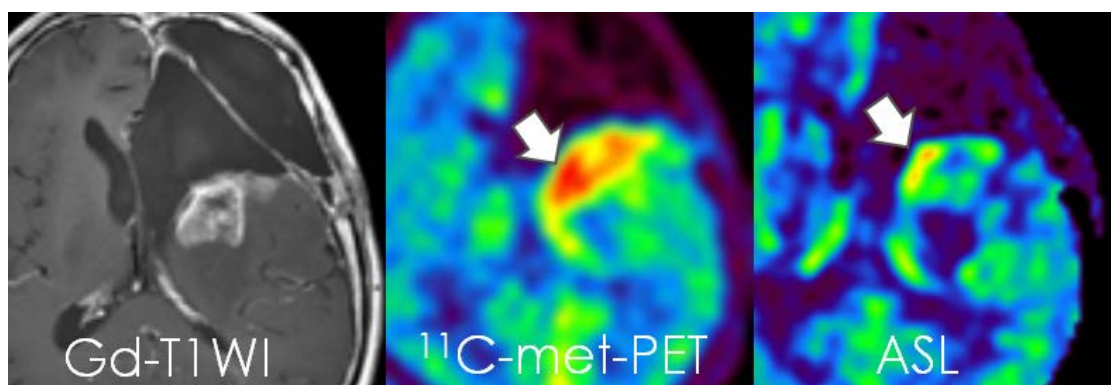


図1 代表例のGd-T1WI,  $^{11}\text{C}$ -met-PET, ASL。矢印：高集積部と高CBF部はほぼ同一箇所に認められる。

全症例における  $SUV_{TN}$  と  $rCBF_{TN}$  の平均値は、 $2.31 \pm 0.31$  及び  $2.15 \pm 0.33$  であった。 $SUV_{TN}$  と  $rCBF_{TN}$  の間で有意な相関を認めた ( $r_s = 0.785$ ,  $p < 0.01$ ) (図 2)。

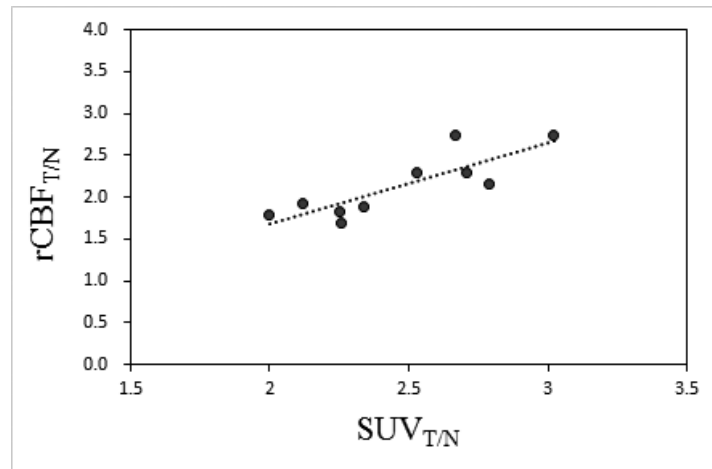


図 2  $SUV_{TN}$  と  $rCBF_{TN}$  の相関

#### 4 考察

全症例において、 $^{11}C$ -met-PET における高集積部と ASL における高 CBF 部はほぼ同一箇所認められた。 $^{11}C$ -met はアミノ酸代謝トレーサであることから、増殖細胞が高密度で存在する箇所が高集積箇所となる。高増殖部は栄養、酸素の消費が需要を超えるため、低酸素環境に陥る場合が多い。低酸素環境は、hypoxia-inducible factor-1 を活性化させ、vascular endothelial growth factor (VEGF) の発現を誘導し新生血管構築を促進する<sup>9</sup>。よって、高増殖部を示唆する  $^{11}C$ -met-PET の高集積部と高血管密度を示唆する ASL の高 CBF 部の部位がほぼ一致することは矛盾しない。実際、グリオーマ組織における Ki-67 陽性率、微小血管密度、ASL 定量値の 3 者の相関が報告されている<sup>10,11</sup>。ASL は、造影剤を不要とした画期的な脳灌流画像で利便性が高いことから膠芽腫を含めたグリオーマの診療において、悪性度グレーディング<sup>7,12</sup> や鑑別診断など<sup>13,14</sup>、様々な目的で盛んに使用されている。本研究の結果として、ASL による定量値  $rCBF_{TN}$  が PET の定量値  $SUV_{TN}$  と高い相関を示したことから、 $^{11}C$ -met-PET の代用として、ASL によって間接的に膠芽腫内の増殖能を観察できる可能性が示唆された。

膠芽腫内微小血管では血液脳関門 (blood-brain barrier, BBB) が破綻しているために、血管透過性が亢進している。 $^{11}C$ -met を含むアミノ酸トレーサの細胞内取り込みは、BBB 破綻に起因する血管透過性亢進による受動的拡散に大きく依存している。一方、ASL は血液自体を内在性トレーサとしているために血管透過性に影響を受けない。この両者が高い相関を示した理由としては、血管透過性に加えて血管密度が両者の定量値に大きく関わっていると考えられる。 $^{11}C$ -met の細胞内拡散は、BBB の状況の如何に関わらず、細胞密度と微小血管密度の両者に依存していることが知られている<sup>15,16</sup>。ASL と  $^{11}C$ -met-PET の両者の定量値に直接的に影響する血管密度が、 $rCBF_{TN}$  と  $SUV_{TN}$  の間で高い相関をもたらしたと推測された。

本研究はいくつかの限界を含んでいる。1つは、対象症例数が少数であった。さらに症例を蓄積し、結果の再現性を確認する必要がある。2つ目は、ASL と  $^{11}C$ -met-PET の画像上での ROI を厳密に同一箇所に設定せず、それぞれの画像で高集積部、高 CBF 部を決定した。しかし、PET の高集積部と ASL の高 CBF 部はほぼ一致していたことからすれば、無視できる限界であると考えてもよいかもしれない。また、両者の定量値は、他方の結果をブラインドとした検者によって計測されており、研究デザイン上、両画像の superimpose は困難であった。

## 5 結論

PETの高集積部とASLの高CBF部はほぼ一致した箇所認められた。さらに、ASLによる $rCBF_{TN}$ と $^{11}C$ -met-PETによる $SUV_{TN}$ は高い相関を示した。ASLを用いて間接的に腫瘍内細胞増殖能を推測できる可能性が示唆された。

## 文献

- Schwarzenberg J, Czernin J, Cloughesy TF, et al. 3'-deoxy-3'-18F-fluorothymidine PET and MRI for early survival predictions in patients with recurrent malignant glioma treated with bevacizumab. *J Nucl Med*. 2012;53:29-36.
- Galldiks N, Rapp M, Stoffels G, et al. Response assessment of bevacizumab in patients with recurrent malignant glioma using [18F]Fluoroethyl-L-tyrosine PET in comparison to MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:22-33.
- Schwarzenberg J, Czernin J, Cloughesy TF, et al. Treatment response evaluation using 18F-FDOPA PET in patients with recurrent malignant glioma on bevacizumab therapy. *Clin Cancer Res*. 2014;20:3550-3559.
- Colavolpe C, Chinot O, Metellus P, et al. FDG-PET predicts survival in recurrent high-grade gliomas treated with bevacizumab and irinotecan. *Neuro-oncology*. 2012;14:649-657.
- Beppu T, Terasaki K, Sasaki T, et al. MRI and  $^{11}C$ -methyl-L-methionine PET Differentiate Bevacizumab True Responders After Initiating Therapy for Recurrent Glioblastoma. *Clin Nucl Med*. 2016;41:852-857.
- Golay X, Hendrikse J, Lim TC. Perfusion imaging using arterial spin labeling. *Top Magn Reson Imaging*. 2004;15:10-27.
- Wolf RL, Wang J, Wang S, et al. Grading of CNS neoplasms using continuous arterial spin labeled perfusion MR imaging at 3 Tesla. *J Magn Reson Imaging*. 2005;22:475-482.
- Pascali C BA, Iwata R, Decise D, Crippa F, Bombardieri E. High efficiency preparation of [11C]methionine by on-column [11C]methylation on C18 Sep-Pak. *J Labelled Comp Radiopharm*. 1999;42:715-724.
- Fischer I, Gagner JP, Law M, Newcomb EW, Zagzag D. Angiogenesis in gliomas: biology and molecular pathophysiology. *Brain Pathol*. 2005;15:297-310.
- Ningning D, Haopeng P, Xuefei D, et al. Perfusion imaging of brain gliomas using arterial spin labeling: correlation with histopathological vascular density in MRI-guided biopsies. *Neuroradiology*. 2017;59:51-59.
- Noguchi T, Yoshiura T, Hiwatashi A, et al. Perfusion imaging of brain tumors using arterial spin-labeling: correlation with histopathologic vascular density. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2008;29:688-693.
- Yeom KW, Mitchell LA, Lober RM, et al. Arterial spin-labeled perfusion of pediatric brain tumors. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2014;35:395-401.
- Lai G, Mahadevan A, Hackney D, et al. Diagnostic Accuracy of PET, SPECT, and Arterial Spin-Labeling in Differentiating Tumor Recurrence from Necrosis in Cerebral Metastasis after Stereotactic Radiosurgery. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2015;36:2250-2255.
- Ye J, Bhagat SK, Li H, et al. Differentiation between recurrent gliomas and radiation necrosis using arterial spin labeling perfusion imaging. *Exp Ther Med*. 2016;11:2432-2436.

15. Di Ieva A, Grizzi F, Tschabitscher M, et al. Correlation of microvascular fractal dimension with positron emission tomography [(11)C]-methionine uptake in glioblastoma multiforme: preliminary findings. *Microvasc Res.* 2010;80:267-273.
16. Okita Y, Kinoshita M, Goto T, et al. (11)C-methionine uptake correlates with tumor cell density rather than with microvessel density in glioma: A stereotactic image-histology comparison. *Neuroimage.* 2010;49:2977-2982.

# Correlation between quantitative values of blood flow from arterial spin labelling perfusion imaging and of metabolism from <sup>11</sup>C-methyl-L-methionine PET in recurrent glioblastomas

T. Beppu<sup>1</sup>, T. Sasaki<sup>2</sup>, K. Terasaki<sup>2</sup>, Y. Sato<sup>1</sup>, M. Sasaki<sup>3</sup> and K. Ogasawra<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurosurgery, Iwate Medical University  
19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

<sup>2</sup>Cyclotron Research Center, Iwate Medical University  
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0603, Japan

<sup>3</sup>Division of Ultrahigh Field MRI, Institute for Biomedical Sciences, Iwate Medical University  
2-1-1 Nishitokuda, Yahaba, Iwate 028-3694, Japan

## Abstract

**Objective:** The present study aimed to clarify whether quantitative values from arterial spin labelling (ASL) perfusion imaging correlate with those from <sup>11</sup>C-methyl-L-methionine (<sup>11</sup>C-met-PET) in recurrent glioblastomas.

**Methods:** We scanned ASL and <sup>11</sup>C-met-PET for ten patients with recurrent glioblastoma within one week. For each patient, the ratio of the highest relative cerebral blood flow (rCBF) in tumor divided by rCBF in apparent normal brain in the contralateral side (rCBF<sub>T/N</sub>) was calculated. Also on <sup>11</sup>C-met-PET, ratio of standardized uptake value in tumor to normal brain (SUV<sub>T/N</sub>) was calculated with dividing SUV at the highest accumulation in tumor by SUV in normal brain for each patient. Finally, correlation was analyzed between values of rCBF<sub>T/N</sub> and SUV<sub>T/N</sub> in all patients.

**Results:** In all patients, the regions showing the highest blood flow on ASL image was depicted at nearly same regions showing the highest accumulation of <sup>11</sup>C-met on PET image. A significant correlation was found between values of rCBF<sub>T/N</sub> and SUV<sub>T/N</sub> (rs =0.785, p < 0.01).

**Conclusion:** The present study suggested that ASL become a reliable examination for assessment of biological characteristics in recurrent glioblastoma, equivalent to <sup>11</sup>C-met-PET.