

学 位 論 文 題 名

Retention index of thallium-201 single photon emission
computerised tomography (SPECT) as a indicator
of metastasis in adenocarcinoma of the lung

(肺腺癌における転移の指標としてのタリウム201SPECTの残存指数)

学位論文内容の要旨

I 研究目的

タリウム-201 シンチグラフィーは、心筋梗塞、心筋虚血、甲状腺腫瘍に利用されている。単純光量子コンピューター断層法(SPECT)によりさらに精度が向上したため、タリウム-201 SPECT は肺病変の検索に利用され始め、ガリウム シンチグラフィーより肺癌病変検索に優れているとの評価を得ている。タリウム-201 SPECTでは経時的なタリウムの取り込みの違いを測定できる。そのため、利波らは早期と後期スキュンの取り込みパターンを測定し、後期スキュンでのタリウム-201 残存の指標として残存指数を設定し、悪性腫瘍にて残存指数が高いことより良悪性の鑑別に有用であったと報告している。タリウム-201 SPECTの取り込み率は肺癌の組織型により異なり、最もリンパ節転移をおこしやすい小細胞癌の残存指数は肺癌のすべての組織型の中で最も高い。このことより、残存指数は癌細胞がもつ転移能をあらわしている可能性が示唆された。腺癌はたとえ腫瘍径が小さくても広範なリンパ節転移や遠隔転移を認める症例が少なからず認める。腺癌においてそれがもつ転移能を予測できれば有用な予後の指標となるであろう。そのため、腺癌患者をリンパ節転移があるかないかにより2群に分け、原発部位におけるタリウム-201 SPECTの残存指数 とリンパ節転移の状態を比較検討し、タリウム残存指数が癌のもつ転移能の予測に利用できないかを検討した。

II 対象と方法

1990年から1993年の間に北海道大学医学部附属病院第一内科に入院した腺癌の患者 43 名 (20名の男性と 23名の女性, 平均60歳)をタリウム-201 SPECTで検査した。タリウム-201 SPECT スキュンの方法は、塩化タリウム-201を111 MBq投与15 分 後 (早期 スキュン)と120分後 (後期 スキュン)の2度撮像した。病理所見を知らされていない、核医学専門医からなるカンファランスで異常集積があるかないか判定された。

タリウム-201 SPECTで腺癌の原発巣における異常集積を示した時、異常集積内と対側正常肺に関心領域を定め、関心領域内での平均カウント数を測定し、対側肺と病変部位との比を算出し取り込み率とした。病変部位でのタリウム-201残存の程度を評価するために残存指数を以下の様に求めた。

残存指数 = (後期スキャン取り込み率 - 早期スキャン取り込み率) / 早期スキャン取り込み率

リンパ節転移を評価するためにTNM分類を使用してN因子を決定した。リンパ節転移の有無は病理診断もしくは画像診断専門医によるカンファランスにおける胸部CT診断により決定した。N因子により腺癌患者を、N=0 群(リンパ節転移を認めない群)と N=1,2,3 群 (リンパ節転移を認める群)の2群に分けた。腫瘍の大きさを評価するために腫瘍の大きさが胸部X線写真上平均腫瘍径が3cm以下群と3cm以上群の2群に分けた。統計学検討はtテストにより行った。危険率が0.05以下を有意とした。

III 結 果

残存指数は腺癌患者でN=1,2,3群が N=0 群より有意に高かった ($p < 0.01$)。N=1,2,3群での平均残存指数は 0.11 ± 0.12 (mean $\pm$ S.D.)であった。残存指数が零より大きいことは、タリウム-201の取り込みが後期スキャンで増加していることを意味する。N=0群での平均残存指数は -0.04 ± 0.10 (mean $\pm$ S.D.)であった。残存指数が零より小さいことは、タリウム-201の取り込みが後期スキャンで減少していることを意味する。16例の手術した患者 (N因子が病理学的に確かめられていることを意味する) での残存指数はN=1,2,3群が N=0 群より有意に高かった ($p < 0.01$)。腫瘍径が3cm以下の患者において、N=1,2,3群の残存指数は零より大きく、N=0 群より有意に高かった ($p < 0.01$)。腫瘍が3cmより大きい患者では N=0 群では1例を除くすべての例で、残存指数は零以下であり、N=1,2,3群より有意に低かった。

IV 考案ならびに結語

残存指数はリンパ節転移がある群がない群より有意に高かった。残存指数は腫瘍径の大きい腫瘍でもリンパ節転移を認めていない転移能の低いと考えられる群で減少していた。一方、腫瘍径が小さいにもかかわらずリンパ節転移を認めている転移能が高いと思われる群では、残存指数は増加していた。病理学的にリンパ節転移が証明されている手術症例においても、残存指数はリンパ節転移と相関した。これらの結果より、肺腺癌のリンパ節転移能とタリウム-201 SPECTにおける残存指数は有意な関連があると考えられる。

タリウム-201 SPECTの今まで報告されている有用性は小病変におけるすぐれた感受性 (肺癌において1cm大の小病変で取り込むと報告されている) と鑑別診断であり、タリウム-201 SPECTにおける残存指数は肺癌や甲状腺癌において良性腫瘍より高く、悪性腫瘍と良性腫瘍の鑑別の指標となるのであった。タリウム-201 SPECTの残存指数とリンパ節転移との関係を検討し、両者に有意な関係があることを示したことは我々が初めてである。今回の検討において、タリウム201SPECTの残存指数にて腫瘍のもつ転移能をある程度予測できることがわかり、リンパ節転移するかどうかの

残存指数のカットオフ値は零であった。

悪性腫瘍における後期 スキャンでのタリウム-201が残存する機序としては二つ考えられる。一つは病変部位からのタリウム-201のクリアランスの低下と二つ目は Na,K-ATPaseとの関連である。タリウム-201 の半減期は血中で1分で、投与後10分で最高血中濃度に達し、血中からのクリアランスも早い。投与後120分の後期スキャンでのタリウム-201の残存は病変部位からの タリウム-201のクリアランスの減少によるかもしれない。Na,K-ATPaseは腫瘍細胞へのタリウム-201の能動輸送に関係している。Na,K-ATPase活性は原発部位での腫瘍細胞より転移細胞の細胞膜の方が高い。転移細胞でNa,K-ATPaseの活性が増加していることは細胞膜の流動性と転移能とに関係がある。よって転移能が高い腫瘍で、後期スキャンにおける残存が増加していることは、高い転移能をもった腫瘍細胞ではNa,K-ATPaseの活性が増加し、タリウム-201の細胞内への流入が増加していることを反映しているかもしれない。

非小細胞肺癌での予後因子の一つにリンパ節転移がある。もし残存指数により腺癌の転移能を予測できれば、予後の評価と補助療法の有無を選択するときの判断基準になる。

V 結語

- 1) 肺腺癌においてタリウム-201 SPECTの残存指数とリンパ節転移能に有意な関連を認めた。
- 2) タリウム-201 SPECTの残存指数は肺腺癌の予後の指標となる可能性がある。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 川 上 義 和

副 査 教 授 宮 坂 和 男

副 査 教 授 小 山 富 康

学 位 論 文 題 名

Retention index of thallium-201 single photon emission
computerised tomography (SPECT) as a indicator
of metastasis in adenocarcinoma of the lung

(肺腺癌における転移の指標としてのタリウム201SPECTの残存指数)

目的：タリウム-201 シンチグラフィは、心筋梗塞、心筋虚血、甲状腺腫瘍に利用され、単純光量子コンピューター断層法(SPECT)によりさらに精度が向上し、タリウム-201 SPECT は肺病変の検索に応用されている。利波らはタリウム-201 残存の指標として残存指数を設定し、悪性腫瘍にて残存指数が高いことを報告している。最もリンパ節転移をおこしやすい小細胞癌の残存指数は肺癌のすべての組織型の中で最も高いことより、残存指数は転移能をあらわしている可能性が示唆された。腺癌患者をリンパ節転移があるかないかにより2群に分け、原発部位におけるタリウム-201 SPECTの残存指数とリンパ節転移につき比較検討した。

対象と方法：1990年から1993年の間に北海道大学医学部附属病院第一内科に入院した腺癌の患者 43 名 (20名の男性と 23名の女性, 平均60歳)を対象とした。塩化タリウム-201を111 MBq投与15 分 後(早期 スキャン)と120分後 (後期 スキャン)の2度撮像した。異常集積内と対側正常肺に関心領域を定め、関心領域内での平均カウント数を測定し、対側肺と病変部位との比を算出し取り込み率とした。残存指数を以下のように設定した。
残存指数 = (後期スキャン取り込み率 - 早期スキャン取り込み率) / 早期スキャン取り込み率

N 因子により腺癌患者を、N=0 群(リンパ節転移を認めない群)と N=1,2,3 群 (リンパ節転移を認める群)の2群に分けた。腫瘍の大きさを評価するために腫瘍の大きさが胸部X線写真上平均腫瘍径が3cm以下群と3cm以上群の2群に分けた。

結果：残存指数は腺癌患者でN=1,2,3群がN=0群より有意に高かった($p<0.01$)。N=1,2,3群での平均残存指数は 0.11 ± 0.12 (mean $\pm$ S.D.)であった。N=0群での平均残存指数は -0.04 ± 0.10 (mean $\pm$ S.D.)であった。16例の手術した患者(N因子が病理学的に確かめられていることを意味する)での残存指数はN=1,2,3群がN=0群より有意に高かった($p<0.01$)。腫瘍径が3cm以下の患者において、N=1,2,3群の残存指数は零より大きく、N=0群より有意に高かった($p<0.01$)。腫瘍が3cmより大きい患者ではN=0群では1例を除くすべての例で、残存指数は零以下であり、N=1,2,3群より有意に低かった。

考案：タリウム-201 SPECTにおける残存指数は肺癌や甲状腺癌において良性腫瘍より高く、悪性腫瘍と良性腫瘍の鑑別の指標となるとされている。タリウム-201 SPECTの残存指数とリンパ節転移との関係を検討し、両者に有意な関係があることを示したことは我々が初めてである。悪性腫瘍における後期 スキャンでのタリウム-201が残存する機序としては二つ考えられる。一つは病変部位からのタリウム-201のクリアランスの低下と二つ目は腫瘍細胞へのタリウム-201の能動輸送に参与しているNa,K-ATPaseが関連していることが推測される。

非小細胞肺癌での予後因子の一つにリンパ節転移がある。もし残存指数により腺癌の転移能を予測できれば、予後の評価と補助療法の有無を選択するときの判断基準になる。

口答発表にあたり、宮坂教授よりリンパ節転移の診断について、Tl-201 SPECTのリンパ節転移の診断率について、小山教授よりTl-201とNa-K ATPaseとの関係について、内野教授より残存指数と血行性転移、分化度、DNA indexとの関係について、北畠教授より残存指数と血流との関係について、斎藤教授よりリンパ節転移のCT診断について質問があったが、申請者は概ね妥当に答えたと思う。

また、宮坂教授、小山教授より個別に審査を受け、合格との御返事をいただいている。

これまでに肺腺癌においてTl-201 SPECTと転移能との関係は明らかにされておらず、Tl-201 SPECTの残存指数が転移能の指標となることを示したことは意義あるものと考えられ、よって本論文は博士(医学)に相当するものと認めた。