

口腔扁平上皮癌の画像診断における 塩化タリウム SPECT の臨床的検討

佐藤 仁

岩手医科大学歯学部歯科放射線学講座

(主任 坂巻 公男 教授)

(受付 2003年10月20日)

(受理 2003年11月11日)

Abstract Recently the usefulness of Thallium 201 chloride (^{201}Tl) as a tumor imaging agent for various tumors has been reported. However, the application of ^{201}Tl SPECT to oral squamous cell carcinomas has not been established. The purpose of this study is to investigate the usefulness of ^{201}Tl SPECT in the assessment of malignancy or in the differential diagnosis of oral squamous cell carcinomas from inflammatory diseases.

Thirty-two patients with 33 primary oral squamous cell carcinomas and 4 patients with inflammatory disease were studied. SPECT images were acquired 15 minutes (early image) and 3 hours (delayed image) after the intravenous injection with 74MBq ^{201}Tl , and then early uptake ratio (ER), delayed uptake ratio (DR), and retention index (RI) were measured. The relations between these parameters and the size, the site, the degree of differentiation and the mode of invasion of the primary tumor were analyzed statistically.

^{201}Tl SPECT correctly identified 32 of the 33 tumors, with 32 patients having oral squamous cell carcinoma, making the positive rate 97%. Significant negative correlation was observed between RI and major or minor axis of tumors, therefore, this study revealed that RI was influenced by the size of a tumor. In comparison with the average value of RI according to histopathological diagnosis, there was statistically significant difference ($p=0.011$) between carcinomas (0.80 ± 0.16 , $n=30$) and inflammatory diseases (0.58 ± 0.04 , $n=4$), thus, it was supposed that differential diagnosis between them could be possible. About the tumors with the range of minor-axis 20mm–40mm for little influence of tumor size to the RI, the tendency to decrease for the RI of well-differentiated group or low-invasive group was seen.

For oral squamous cell carcinomas, ^{201}Tl SPECT had a high positive rate. The application was suggested for use in the differential diagnosis between inflammatory disease and carcinomas, where clinical usefulness could be expected.

Key words squamous cell carcinoma, Diagnostic Imaging, thallium chloride, ^{201}Tl -labeled, SPECT

A clinical study of Thallium-201 SPECT in the diagnostic imaging of oral squamous cell carcinomas

HITOSHI SATOH

Department of Dental Radiology, School of Dentistry, Iwate Medical University

1-3-27 Chuo-dori, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

緒 言

SPECT 装置は多数の医療機関に設置されており、中枢神経、循環器、呼吸器、骨・関節、甲状腺、消化器、泌尿器などの疾患の質的診断、さらに各種の悪性腫瘍の質的診断に広く用いられている。

従来、腫瘍診断用の放射性医薬品としてクエン酸ナトリウムが多く用いられてきた。しかし、クエン酸ナトリウムは炎症にも集積するため、腫瘍と炎症の鑑別は困難であった。また、正常組織におけるクリアランスが遅く、薬の投与後、撮像まで48時間ないし72時間の待機が必要となるため、検査の完了に時間がかかるという欠点があった。近年、心筋血流診断用の放射性医薬品として用いられてきた¹⁾塩化ナトリウムの高い腫瘍親和性が明らかになり²⁾、種々の悪性腫瘍の診断に応用され、その有用性が報告されている²⁻¹³⁾。塩化ナトリウムは血中クリアランスが速く、投与直後から撮像が可能であるため、短時間で検査を完了することが可能となり、さらに複数回の撮像によって集積の経時変化を捉えることも容易となった。

塩化ナトリウムを用いる SPECT (以下、塩化ナトリウム SPECT) は脳腫瘍³⁻⁷⁾、甲状腺腫瘍⁸⁾、肺腫瘍^{2, 9, 10)}、骨・軟部腫瘍¹¹⁻¹³⁾において単に視覚的に病変の有無を検出するだけでなく、病変への集積の程度を定量的に評価してその性質を判別する質的診断法が試みられ、炎症と腫瘍の鑑別あるいは腫瘍の良悪性の鑑別における有用性が報告されている。

頭頸部領域においては、塩化ナトリウム SPECT は、扁平上皮癌、甲状腺腫瘍の検出や上咽頭腫瘍の治療効果判定および再発腫瘍の検出などが試みられており、高い病変検出率が報告されている^{8, 14-17)}。しかし、集積程度を視覚的に判定した報告が多く¹⁴⁻²⁰⁾、定量的評価法を用いた報告は少ない²¹⁻²⁴⁾。また、報告者によって定量的評価法の有用性に関する見解も一致していない^{21, 22)}。特に口腔扁平上皮癌を対象とした報告¹⁹⁾はきわめて少なく、定量的評価法に関す

る検討はされていない。

本研究では口腔扁平上皮癌の悪性度の判別や炎症性疾患との鑑別について塩化ナトリウム SPECT の集積比を用いた質的診断法の有用性を検討した。

対象症例および方法

1. 対象症例

対象症例は、1999年12月から2003年3月までの期間に岩手医科大学歯学部附属病院第一口腔外科にて入院加療を行い、歯科放射線科にて各種の画像診断を施行し、病理組織学的に口腔扁平上皮癌と診断された一次症例患者32名 (Table 1) および、初診時に悪性腫瘍が疑われたが生検および臨床経過から炎症性病変と診断された患者4名 (Table 2) である。

口腔扁平上皮癌症例の内訳は男性22名、女性10名、平均年齢は67.6歳であった。原発部位別には上顎歯肉が6例、下顎歯肉が7例 (case No 11は舌との多発癌あり)、舌が12例、口腔底が4例、頬粘膜が3例であった。UICC (1997年) の TNM 分類²⁵⁾による T 分類では、T 1 が4例、T 2 が10例、T 3 が3例、T 4 が15例であった。Stage 分類では Stage I が4例、Stage II が8例、Stage III が3例、Stage IV が17例であった。口腔内にて原発腫瘍の大きさを2方向で測定し、腫瘍の長径および短径とした。すべての症例において生検または手術材料による病理組織学的検査を施行し、扁平上皮癌と診断された。WHO の分化度²⁶⁾別症例数では grade 1 が25例、grade 2 が4例、grade 3 が2例、不明が1例であった。また、Jakobsson の浸潤様式の分類²⁷⁾では2型が8例、3型が11例、4型が8例、不明が5例であった。

炎症性疾患と診断された4症例の内訳は下顎骨髄炎が3症例および頸部リンパ節炎が1症例であった。性別は男性3名、女性1名で、平均年齢は63.3歳であった。

2. 検査方法

SPECT 撮像には3検出器回転型カンマカメラ (Prism 3000XP®, Picker International Inc,

Table 1 Characteristics of 32 cases with oral squamous cell carcinomas

Case No	Age	Gender	Primary site	T classification	Stage	Histologic grading*	Mode of invasion†	Size of tumor (mm)
1	72	F	buccal mucosa	T 2	II	1	NA	30×17
2	79	F	buccal mucosa	T 4	IV	1	2	40×35
3	66	M	buccal mucosa	T 4	IV	1	4	60×55
4	73	F	upper gingiva	T 1	I	NA	NA	10×7
5	68	M	upper gingiva	T 1	I	2	3	18×16
6	64	M	upper gingiva	T 4	IV	3	3	22×15
7	73	F	upper gingiva	T 4	IV	1	3	28×23
8	74	M	upper gingiva	T 4	IV	1	2	56×35
9	74	M	upper gingiva	T 4	IV	1	1	58×53
10	79	F	lower gingiva	T 2	III	1	2	28×25
11	68	M	lower gingiva	T 2 (m)‡	II	1	2	31×28
12	82	M	lower gingiva	T 3	III	1	NA	52×23
13	55	F	lower gingiva	T 4	IV	1	3	33×23
14	79	M	lower gingiva	T 4	IV	1	2	42×23
15	65	F	lower gingiva	T 4	IV	1	4	45×25
16	76	M	lower gingiva	T 4	IV	1	NA	55×42
17	68	F	tongue	T 1	I	1	4	19×17
18	72	F	tongue	T 2	II	1	3	21×17
19	72	M	tongue	T 2	II	1	4	24×24
20	57	M	tongue	T 2	II	1	4	25×20
21	61	M	tongue	T 2	II	2	3	31×25
22	22	M	tongue	T 2	IV	3	4	32×25
23	56	M	tongue	T 2	II	1	4	37×20
24	69	M	tongue	T 2	II	1	3	40×20
25	79	M	tongue	T 3	III	1	4	41×22
26	44	M	tongue	T 4	IV	1	3	52×32
27	57	M	tongue	T 4	IV	2	3	58×30
28	80	M	tongue	T 4	IV	2	NA	85×40
30	52	M	oral floor	T 1	I	1	2	13×10
29	73	M	oral floor	T 3	IV	1	2	42×28
31	75	F	oral floor	T 4	IV	1	3	33×20
32	79	M	oral floor	T 4	IV	1	3	40×40

* WHO criteria for histologic grading

NA, not available

† Jakobsson's criteria for mode of invasion

‡ Multiple cancer of lower gingiva and tongue

Table 2 Characteristics of 4 cases with inflammatory diseases

case No	Age	Gender	Site	Diagnosis
1	53	M	mandible	osteomyelitis
2	65	F	mandible	osteomyelitis
3	68	M	mandible	osteomyelitis
4	67	M	deep cervical node	lymphadenitis



Fig 1 Transaxial ^{201}Tl SPECT (right) and enhanced CT (left) images were presenting carcinoma of left buccal mucosa (arrows) The fusion image of SPECT and CT (middle) was created using the Workstation, and the primary tumor was correctly identified

USA) を使用した。放射性医薬品として塩化タリウム注射液 74MBq (2 mCi) を静脈内投与し、15分後の早期像および3時間後の後期像を撮像した。なお、32例中2例は早期像ないし後期像のみの撮像であった。

撮像条件は、収集角度は1検出器あたり120度、6度ごとのステップ収集を50秒間ずつ施行し約18分間に360度方向のデータを収集した。画像サイズを128×128matrixに設定し、前処理はlow passフィルタ、後処理はRampフィルタにて5mm間隔で37～43スライスの水平断のSPECT画像データを得た。

撮像の際、塩化タリウムの集積部位を解剖学的に同定し、エックス線CTとの重ね合わせ画像を作成するために、小豆島ら²⁸⁾の方法に準じて塩化タリウム注射液を希釈したマーカーを作製し、患者の顔面に装着した。

SPECT検査と同時期にエックス線CT検査が施行された。CT撮影はヘリカルCT装置 (Aquilion®, Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan) を使用し、画像サイズ512×512matrix, 5mm厚の水平断のCT画像データを再構成した。検査の際に、ヨード造影剤の使用が可能な患者については、病変部描出のため造影エックス線CT検査を施行した。

これらの検査は化学療法、放射線療法あるいは手術などの治療の前に、全ての患者の同意を

得て施行した。

3. 画像処理および集積の定量的評価

SPECT画像データとエックス線CT画像データは医用画像処理用ワークステーション (Dr. View®, Asahi Kasei Information Systems, Tokyo, Japan) にて解析し、マーカーの位置を基準として、SPECTとCTの重ね合わせ画像²⁸⁾を作成した (Fig 1)。重ね合わせ画像上において腫瘍相当部に一致する集積像を認めた場合をSPECTによる腫瘍検出と判定した。

集積の定量的評価はTonamiら⁶⁾の方法に従って、同部に直径1cmの円形の関心領域 (Region of interest ROI) を設定し、腫瘍部における1 pixelあたりの平均の集積の強さ (counts per pixel) を測定した。また、腫瘍部の反対側健常部に同様のROIを設定し、健常部の集積を測定した。腫瘍部と健常部の集積の比 (腫瘍部の counts per pixel / 健常部の counts per pixel) を算出し、腫瘍部の集積比とした。

早期像における集積比を早期集積比 (Early Ratio ER)、後期像における集積比を後期集積比 (Delayed Ratio DR) とした。また、原発腫瘍における塩化タリウムの洗い出し (washout) を検討するため、初期像と後期像の集積比の変化を、両者の比によって算出し、

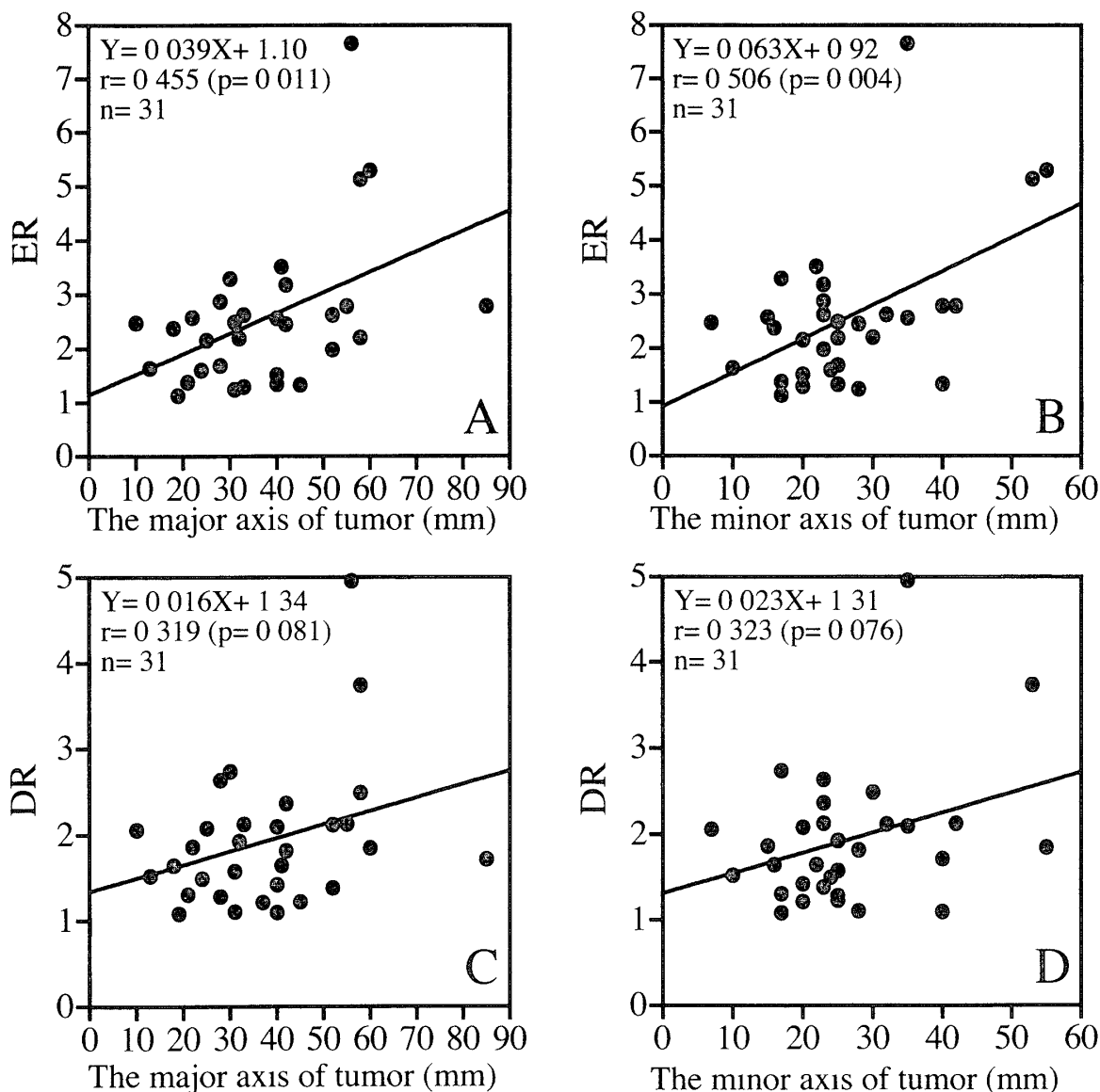


Fig 2 Correlations between ER/ DR and major/ minor axis of tumor in 31 subjects were presented. Significant correlation was observed between ER and minor or major axis of tumor. No significant correlation was found between DR and major or minor axis of tumor. (A) The major axis vs ER, (B) The minor axis vs ER, (C) The major axis vs DR, (D) The minor axis vs DR.

これを Retention Index ($RI = DR/ER$) とした。

4 テータの分析

口腔扁平上皮癌症例については、原発腫瘍の大きさ（長径および短径）、部位、分化度、浸潤様式と ER, DR, RI との関係を経験的に検討した。また、口腔扁平上皮癌症例と炎症性疾患症例の RI について統計学的に検討した。

腫瘍の大きさ（長径および短径）と ER, DR, RI との相関関係については Pearson's correlation coefficient test を用いて検定し

た。

病変の病理診断、腫瘍の部位、分化度、浸潤様式別の症例群の ER, DR, RI の平均値の有意差の検定については、2 群間の比較には対応のない Student's t-test を用い、3 群以上の比較には一元配置分散分析法を用いた後、Scheffé's F を用いて多重比較検定を行った。いずれも危険率 5% 以下の水準で有意差を判定した。

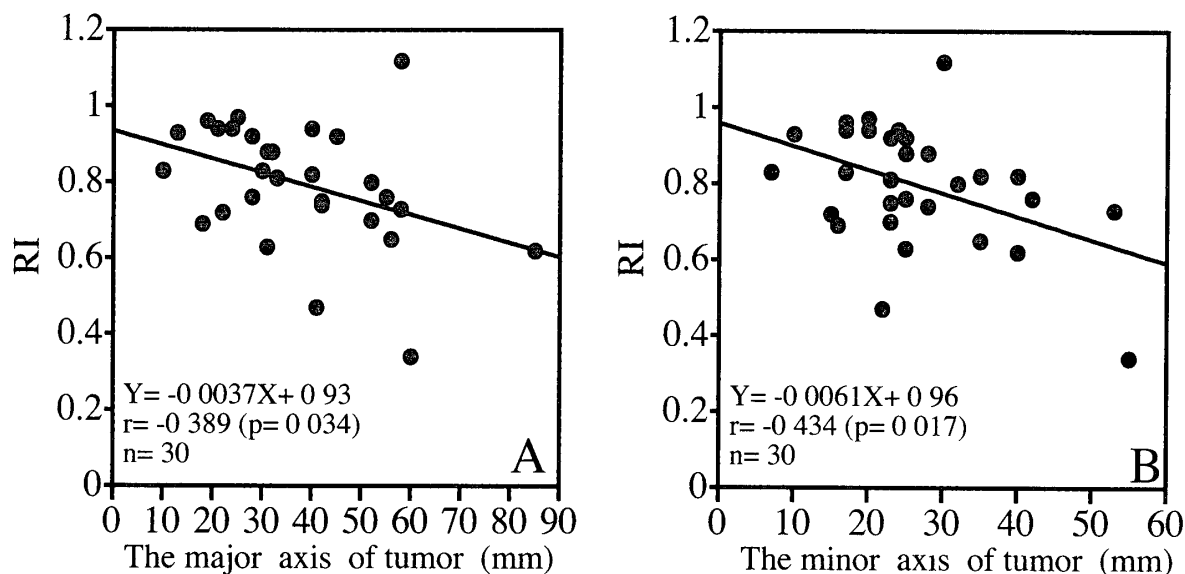


Fig 3 Correlations between RI and major/ minor axis of tumor in 30 subjects were presented. Significant correlation was observed between RI and major or minor axis of tumor. (A) The major axis vs RI, (B) The minor axis vs RI

結 果

1 病変の検出率

32例の口腔扁平上皮癌患者の33病変のうち1病変は20×15mm大の表在性の舌癌であったが、SPECTにて検出されなかった。したがって、33病変中32病変で検出され、検出率は97.0%であった。

2. 原発腫瘍の長径、短径と ER

Fig 2 A および Fig 2 B に SPECT にて検出された口腔扁平上皮癌症例の原発腫瘍の長径および短径と ER との関係を示す。ER は長径、短径のいずれとも有意な正の相関を示した。相関係数は、長径においては $r=0.455$ ($n=31$, $p=0.011$), 短径においては $r=0.506$ ($n=31$, $p=0.004$) であった。

3. 原発腫瘍の長径、短径と DR

Fig 2 C および Fig 2 D に原発腫瘍の長径および短径と DR との関係を示す。相関係数は、長径においては $r=0.319$ ($n=31$, $p=0.081$), 短径においては $r=0.323$ ($n=31$, $p=0.076$) で有意な相関はみられなかった。

4. 原発腫瘍の長径、短径と RI

Fig 3 A および Fig 3 B に原発腫瘍の長径および短径と RI との関係を示す。RI は長径、

短径のいずれとも有意な負の相関を示した。相関係数は、長径においては $r=-0.389$ ($n=30$, $p=0.034$), RI と短径においては $r=-0.434$ ($n=30$, $p=0.017$) であった。

5 原発腫瘍の部位別の ER, DR および RI

Fig 4 A, 4 B に原発腫瘍の部位別の ER および DR を, Fig 4 C に原発腫瘍の部位別の RI を示す。

ER の平均値は上顎歯肉癌が 3.85 ± 2.14 ($n=6$), 下顎歯肉癌が 2.12 ± 0.76 ($n=7$), 舌癌が 2.15 ± 0.70 ($n=11$), 口底癌が 1.68 ± 0.54 ($n=4$), 頬粘膜癌が 3.72 ± 1.41 ($n=3$) であった。上顎歯肉癌および頬粘膜癌において高く, 下顎歯肉癌, 舌癌, 口底癌において低い傾向を示した。分散分析にて各群の ER の平均値に有意差を認めたが ($p=0.017$), 多重比較にて各群間に有意差は検出されなかった。

DR の平均値は上顎歯肉癌が 2.82 ± 1.29 ($n=6$), 下顎歯肉癌が 1.66 ± 0.52 ($n=7$), 舌癌が 1.68 ± 0.41 ($n=12$), 口底癌が 1.48 ± 0.36 ($n=3$), 頬粘膜癌が 2.23 ± 0.46 ($n=3$) であった。上顎歯肉癌および頬粘膜癌において高く, 下顎歯肉癌, 舌癌, 口底癌において低い傾向を示した。分散分析にて各群の DR の平均値に有意差を認めたが ($p=0.019$), 多重比較にて各群間に

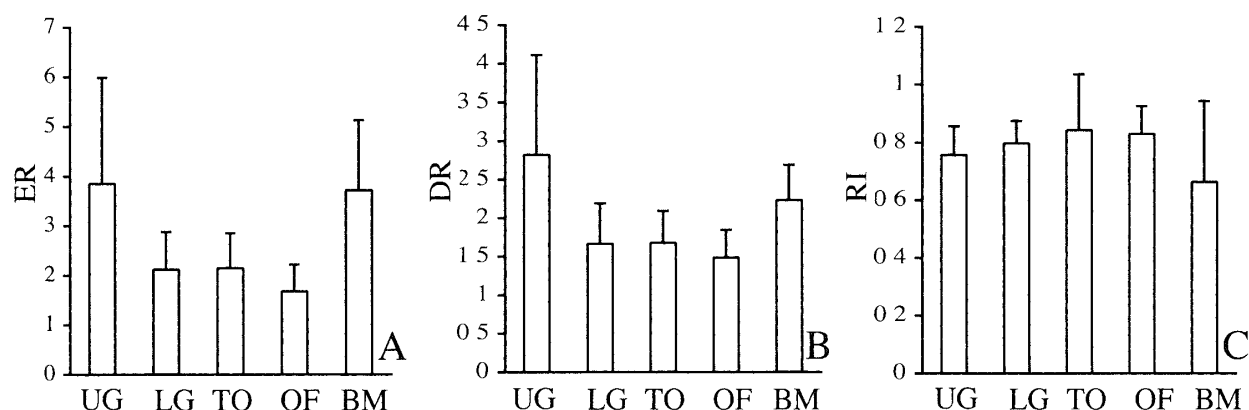


Fig 4 By one- factor ANOVA, the variances of ER and DR among the sites of tumors were statistically significant (ER, $p=0.017$, DR, $p=0.019$) but no significant variance of RI was found ($p=0.448$) No significant difference of ER, DR and RI among the sites of oral carcinomas was found by post-hoc test

(A) Primary site and ER, (B) Primary site and DR, (C) Primary site and RI

UG, upper gingiva, LG, lower gingiva, TO, tongue, OF, oral floor, BM, buccal mucosa

有意差は検出されなかった。

RI の平均値は上顎歯肉癌が 0.76 ± 0.10 ($n=6$), 下顎歯肉癌が 0.80 ± 0.80 ($n=7$), 舌癌が 0.84 ± 0.19 ($n=11$), 口底癌が 0.83 ± 0.10 ($n=3$), 頬粘膜癌が 0.66 ± 0.28 ($n=3$) であった。各群の平均値については分散分析にて有意差を認めなかった ($p=0.488$)。

6. 口腔扁平上皮癌と炎症性疾患の RI

Fig 5 A に炎症性疾患群と口腔扁平上皮癌群の RI の平均値を示す。

炎症性疾患群の RI は 0.58 ± 0.04 ($n=4$), 口腔扁平上皮癌群の RI は 0.80 ± 0.16 ($n=30$) で両群間には有意差が認められた ($p=0.011$)。

Fig 5 B に炎症性疾患群と口腔扁平上皮癌の分化度別の RI の平均値を示す。

RI の平均値は grade 1 群が 0.80 ± 0.16 ($n=24$), grade 2 および 3 群が 0.78 ± 0.19 ($n=6$) であった。grade 1 群, grade 2 および 3 群ともに炎症性疾患群より高い傾向を示したか, grade 1 群と grade 2 および 3 群の間, 炎症性疾患群と grade 2 および 3 群の間に有意差は認めなかったか, 炎症性疾患群と grade 1 群間に有意差を認めた ($p=0.014$)。

Fig 5 C に炎症性疾患群と口腔扁平上皮癌の Jakobsson の侵潤様式別の RI を示す。RI の平均値は 2 型群が 0.78 ± 0.09 ($n=8$), 3 型群が

0.84 ± 0.14 ($n=10$), 4 型群が 0.78 ± 0.26 ($n=7$) であった。各群間で RI の平均値に有意差は認めなかった。口腔扁平上皮癌のいずれの群も炎症性疾患群より高い傾向を示したか, 各群間に有意差を認めなかった ($p=0.089$)。

7. 大きさを限定した口腔扁平上皮癌の RI

腫瘍短径を 20mm 以上 40mm 未満とした場合, RI と腫瘍短径に有意な相関関係を認めないため ($r=-0.049$, $n=18$, $p=0.848$), この範囲に原発腫瘍の大きさを限定して, その RI について分化度別および Jakobsson の侵潤様式別に検討した。Fig 5 D および 5 E に結果を示す。

分化度別の RI の平均値は grade 1 群では 0.80 ± 0.13 ($n=15$), grade 2 および 3 群では 0.87 ± 0.24 ($n=3$) であった。grade 1 群より grade 2 および 3 群において高い傾向であったか両者に有意差は認めなかった。炎症性疾患群との比較では, grade 1 群 ($p=0.011$), grade 2 および 3 群 ($p=0.013$) ともに有意に高い RI を示した。

侵潤様式別の RI の平均値は, 2 型群では 0.77 ± 0.08 ($n=6$), 3 型群では 0.87 ± 0.16 ($n=6$), 4 型群では 0.84 ± 0.20 ($n=5$) であった。2 型群よりも 3 型群, 4 型群のほうが高い傾向であったか, おのおのに有意差は認めなかった。炎症性疾患群との比較では 3 型群が有意に

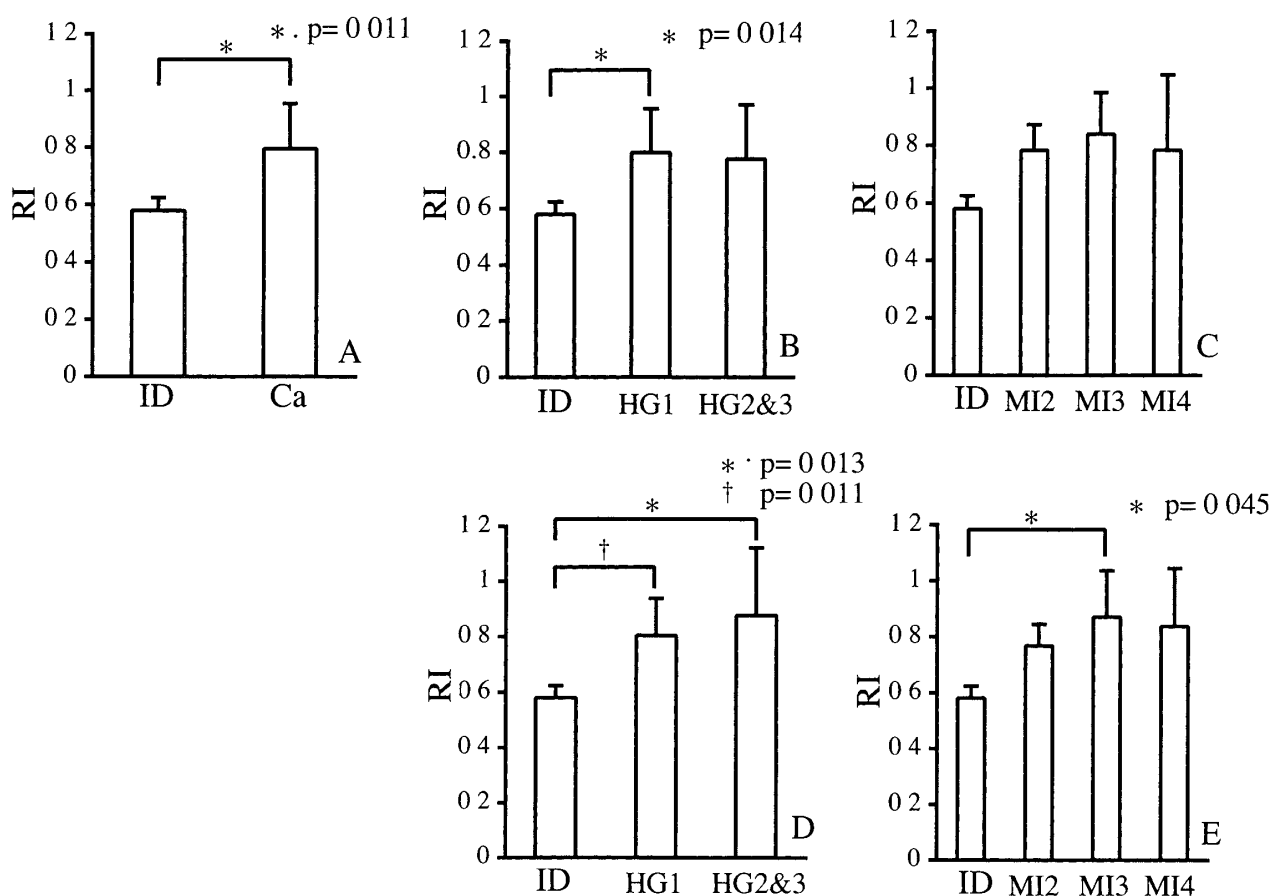


Fig 5 (A) Statistically significant difference was observed between RI of inflammatory diseases and all oral carcinomas (B) RI of inflammatory diseases and degrees of differentiation of oral carcinomas were presented. Statistically significant difference was observed between inflammatory diseases and well-differentiated (grade 1) carcinomas (C) No significant difference was found among inflammatory diseases and any modes of invasion of oral carcinomas (D) RI of inflammatory diseases and degrees of differentiation of oral carcinomas (minor axis of tumor was within the range of 20~40mm) were presented. Statistically significant difference was observed between inflammatory diseases and well-differentiated (grade 1) carcinomas, or moderately and poorly differentiated (grade 2 and 3) carcinomas (E) RI of inflammatory diseases and modes of invasion of oral carcinomas (minor axis of tumor was within the range of 20~40mm) were presented. Statistically significant difference was observed between inflammatory diseases and grade 3 carcinomas.

ID, inflammatory diseases, Ca, carcinomas, HG, Histologic grading, MI, mode of invasion

高かったか (p=0.045), 2型群および4型群とは有意差を認めなかった。

考 察

腫瘍組織における放射性医薬品の washout を定量的に測定する指標として RI が Tonami ら²⁾によって提唱された。脳腫瘍³⁻⁷⁾や肺腫瘍^{2,9,10)}の質的診断における有用性が報告され、悪性度の高い腫瘍ほど RI が高いとされている。

頭頸部悪性腫瘍においても佐藤ら²¹⁾や Nagamachi ら^{22,23)}によって、塩化ナトリウムシンチグラフィや SPECT の RI による質的診断の試みが報告されている。佐藤ら²¹⁾は、シンチグラフィを用いて頭頸部領域悪性腫瘍74例について検討した結果、分化度が低い腫瘍では RI が高値を示し、組織浸潤度が高い腫瘍ほど RI が高い傾向があったとしている。一方、Nagamachi ら²²⁾は SPECT を用いた口腔扁平上皮癌4例を含む15例の頭頸部癌原発巣の検討

において、集積比および RI と腫瘍の大きさや分化度の間に有意差はなかったと報告している。

本研究においては集積比を算出する際に腫瘍の発生部位による違いを生しないように、腫瘍と対応する反対側の健常組織を対照とした。すなわち、舌腫瘍に対しては健常な舌組織を、上顎歯肉腫瘍に対しては健常な上顎歯肉を対照として集積比を算出した。Tonami ら²⁾の肺腫瘍における報告、Taki ら³⁾の脳腫瘍における報告、佐藤ら²¹⁾の顎顔面領域における報告でも本研究と同様に、反対側の健常組織を対照として集積比を算出している。一方、Nagamachi ら²³⁾は頭頸部腫瘍の集積比の算出において、反対側の健常組織ではなく頸椎周囲組織を対照として用いており、頭頸部については報告者間によって相違がある。対照の取り方によっては集積比の測定結果が異なる可能性がある。

頭頸部悪性腫瘍における塩化タリウム SPECT の質的診断への応用に関しては報告が少ない上に、見解も一致していないのが現状である。本研究においては口腔扁平上皮癌を対象として、質的診断に関する検討を行った。

1. 病変の検出率について

今回の検討では塩化タリウム SPECT により口腔扁平上皮癌33病変中32病変で検出され、病変検出率は97.0%であった。これまで報告された頭頸部癌原発腫瘍の検出率94~95%^{14,15)}とはほぼ同程度であり、塩化タリウム SPECT は口腔扁平上皮癌において十分な病変検出率を有すると考えられた。今回の検討において検出されなかった病変は1例のみで、硬結を伴わない舌の表在性の腫瘍であった。表在性で厚みか薄い病変については塩化タリウム SPECT による検出は困難と考えられた。

2 腫瘍の大きさと集積比および RI について

Nagamachi ら²²⁾は15例の頭頸部癌原発巣の検討において、集積比や RI と腫瘍の大きさに有意差はなかったと報告している。一方、本研究では、ER は口腔扁平上皮癌の腫瘍長径およ

び短径のいずれとも有意な正の相関を示した。すなわち、塩化タリウムの口腔扁平上皮癌への集積の程度は、腫瘍の大きさによる影響を強く受け、特に腫瘍の短径が大きいほど増加することか明らかとなった。また、RI は腫瘍長径および短径のいずれとも有意な負の相関を示した。すなわち、腫瘍の大きさが大きい程 RI は低下することか明らかとなった。したがって、RI は腫瘍の大きさの影響を受けるため、RI を口腔扁平上皮癌の質的診断に応用する場合には、腫瘍の大きさを考慮に入れる必要かあると考えられた。

3 口腔扁平上皮癌の発生部位による集積比および RI の違いについて

口腔扁平上皮癌の発生部位による ER, DR, RI の差異を検討したところ、ER および DR は部位によって顕著なはらつきを示した。したがって、ER や DR によって異なる解剖学的部位に発生した口腔扁平上皮癌の集積を比較するのは困難で、ER や DR の質的診断における有用性は低いと考えられた。一方、RI は発生部位によるはらつきを認めなかった。したがって口腔領域に発生した扁平上皮癌においては発生部位にかかわらず RI による比較検討が可能であることが示唆された。

4 口腔扁平上皮癌と炎症性疾患の RI について

以上の検討から口腔扁平上皮癌の RI は、腫瘍の大きさに左右されるものの、腫瘍の発生部位には影響されないことが明らかとなった。そこで、RI による病変の鑑別が可能かどうかを検討するために、RI と病理組織所見との比較を試みた。

塩化タリウム SPECT によって口腔扁平上皮癌と炎症性疾患の鑑別が可能かどうかを検討するため両群の RI を比較した。炎症性疾患群の RI の平均値 (0.58 ± 0.04) と扁平上皮癌全症例の RI の平均値 (0.80 ± 0.16) を比較したところ、RI は扁平上皮癌で有意に高かった ($p=0.011$)。したがって、炎症性疾患と扁平上皮癌は、塩化タリウム SPECT の RI によって判別が可能で

あると考えられた。

炎症性疾患と比較して、悪性腫瘍において塩化タリウムの washout が遅延することについては様々な原因が考えられる。その一つとして腫瘍組織の新生血管は既存の毛細血管と比較して蛇行、拡張、断絶、狭窄といった形態変化が著しく、透過性が亢進しているとされており²⁹⁾、悪性腫瘍に集積した塩化タリウムが組織間隙に漏出しやすいため washout が遅延したのではないかと推察された。

5. 口腔扁平上皮癌の分化度および浸潤様式による RI の違いについて

塩化タリウム SPECT の RI を用いた口腔扁平上皮癌の病理組織学的悪性度の判定における有用性を検討するため、悪性度の指標として WHO の分化度と Jakobsson の浸潤様式を用いて検討した。

まず、分化度については grade 1 群、grade 2 および 3 群の 2 群に分けて比較し、分化度の違いによる RI を比較したが、両者の RI の平均値にほとんど差はなく、有意差も認めなかったため RI による両群間の判別は困難と考えられた。次に Jakobsson の浸潤様式の分類を用いた検討を行ったところ 2 型群や 4 型群より 3 型群が高い傾向を示したか、いずれも有意差を認めず、RI による浸潤様式の判別は困難と考えられた。

本研究の RI と腫瘍の大きさの検討において、口腔扁平上皮癌の RI は、腫瘍の大きさに影響されることが明らかになったことから、RI に対する腫瘍の大きさの影響を可能な限り排除した上で、病理組織所見との関係を検討する必要かあると考えられた。そこで原発腫瘍の大きさを限定して検討を加えた。すなわち、RI と腫瘍短径に有意な相関を認めない範囲を設定した。腫瘍の大きさを短径 20mm 以上、40mm 未満とすると、腫瘍の大きさと RI には、有意な相関を認めないため、この範囲に原発腫瘍の大きさを限定して、病理組織所見との比較検討を試みた。

短径 20mm 以上、40mm 未満の口腔扁平上皮癌の

分化度別では、grade 1 群の RI と比較して grade 2 および 3 群の RI がやや高い傾向を示した。両者に有意差は認めなかったものの、すべての大きさの腫瘍についての結果とは異なる傾向がみられた。また、炎症性疾患群との比較では両群とも有意に高かった。したがって、腫瘍の大きさを限定し、腫瘍の大きさによる RI への影響を制限することによって、腫瘍の分化度の違いによる RI の違いがより顕在化したものと推察された。

次に、同様に浸潤様式の違いによる RI の平均値を検討した。短径 20mm 以上、40mm 未満の扁平上皮癌については 2 型群と比較して 3 型群や 4 型群の RI が高い傾向を示した。3 群間に有意差は認めなかったものの、すべての大きさの腫瘍についての結果とは異なる傾向がみられた。炎症性疾患群との比較では、2 型群、4 型群は炎症性疾患群より高い傾向を示すものの有意差はなかったが、3 型群では有意に高かった。したがって、腫瘍の大きさによる RI への影響をある程度制限することにより、腫瘍の浸潤様式の違いによる RI の違いがより顕在化したものと推察された。

以上の検討から、塩化タリウム SPECT の RI は腫瘍の大きさによる影響を受けるため、適用範囲がある程度制限されるものの、RI によって口腔扁平上皮癌の分化度や浸潤様式の違いを推定できるのではないかと考えられた。

口腔扁平上皮癌の分化度や浸潤様式は、予後の推定における有用性が報告されており²⁷⁾、将来的には塩化タリウム SPECT による口腔扁平上皮癌の予後の推定への応用が期待されると考えられた。

近年の筋皮弁を応用した再建外科手術の発達や、化学療法併用放射線治療の進歩によって、口腔扁平上皮癌の治療成績が向上する一方で、その治療効果判定や再発腫瘍の検出においては、CT や MRI などの形態画像のみでは困難な症例が増加している。形態画像は化学療法併用放射線治療による腫瘍の縮小や形態の変化を捉えることは可能であるか、腫瘍の Viability を

判定するためには SPECT や PET の併用による質的診断が必要である。さらに大型の筋皮弁を応用した再建外科手術後例では解剖学的形態の変化が著しく、形態画像のみで深部の再発腫瘍を診断するのは困難な場合が多い。したがって、SPECT や PET による質的診断の必要性がさらに重要視されると考えられる。

本研究の結果から、塩化タリウム SPECT は病変検出率が高く、口腔扁平上皮癌と炎症性疾患の鑑別診断や悪性度診断への応用が期待されることから、口腔扁平上皮癌の質的な画像診断において有用性が期待できると考えられた。

結 論

1 塩化タリウム SPECT によって口腔扁平上皮癌一次症例の33病変中32病変が検出され、97.0%と高い検出率が得られた。

2 塩化タリウム SPECT の RI は腫瘍の大きさに影響されるため、RI による質的診断では腫瘍の大きさを考慮する必要が示唆された。

3 塩化タリウム SPECT の RI は炎症性疾患と口腔扁平上皮癌では有意な差が認められ、両者の判別が可能であると考えられた。

4 塩化タリウム SPECT の RI は口腔扁平上皮癌の高分化群または低浸潤度群においてより低い傾向にあったが有意差は認めなかった。

謝 辞 稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えていたとき研究の遂行に終始こ懇篤な教示と校閲を賜りました坂巻公男教授に深甚なる謝意を表します。本研究に際し、こ懇篤な校閲を賜りました口腔病理学講座佐藤方信教授ならびに口腔外科学第一講座水城春美教授に心から感謝の意を表します。さらに、本研究の遂行に際しこ助言をいただきました小豆島正典助教授に深く感謝いたします。また、多大なるご協力をいただきました歯科放射線学講座各位、口腔病理学講座各位、口腔外科学第一講座各位ならびに中央放射線部 RI 検査室各位に謹んで感謝の意を表します。

本論文の要旨は第41回日本歯科放射線学会総

会(2000年10月、岐阜市)、第42回日本歯科放射線学会総会(2001年10月、東京都)、第47回日本口腔外科学会総会(2002年10-11月、札幌市)において発表した。

文 献

- 1) Kenneth, A B Prognostic value of Thallium-201 myocardial perfusion imaging A diagnostic tool comes of age *Circulation* 83 363-381, 1991
- 2) Tonami, N, Shuke, N, Yokoyama, K, Seki, H, Takayama, T, Kinuya, S, Nakajima, K, Aburano, T, Hisada, K, and Watanabe, Y Thallium-201 single photon emission tomography in the evaluation of suspected lung cancer *J Nucl Med* 30 997-1004, 1989
- 3) Taki, S, Kakuda, K, Kakuma, K, Kobayashi, K, Ohashi, M, Ito, S, Yokoyama, M, Annen, Y, and Tonami, N 201Tl SPET in the differential diagnosis of brain tumours *Nucl Med Commun* 20 637-645, 1999
- 4) Kim, K T, Black, K L, Marciano, D, Mazzotta, J C, Guze, B H, Grafton, S, Hawkins, R A, and Becker, D P Thallium-201 SPECT imaging of brain tumors methods and results *J Nucl Med* 31 965-971, 1990
- 5) 遠藤啓吾, 油井信春, 鈴木謙三, 鳥塚莞爾 腫瘍の診断における塩化タリウム(201Tl)注射液の有用性(第1報)-脳腫瘍における検討-, 核医, 31 53-61, 1994
- 6) Otsuka, H, Shinbata, H, Hieda, M, Yamashita, K, Kitamura, H, Senba, T, Kashiwara, K, and Tagashira, H The retention indices of 201Tl-SPECT in brain tumors *Ann Nucl Med* 16 455-459, 2002
- 7) Miyazawa, N, Koizumi, K, Arbab, A S, and Tohyama, K Dynamic 99Tcm-ECD SPET correlates well with 201Tl indices in brain tumors *Nucl Med Commun* 20 1023-1029, 1999
- 8) 澤 久, 越智宏暢, 岡村光英, 波多 信, 小橋肇子, 他田穂積, 福田照男, 小田厚郎, 井上祐一, 小野山靖人 甲状腺腫瘍のタリウムシンチグラフィ-washout からみた良悪性の鑑別について-, 核医, 27 757-764, 1990
- 9) Nishiyama, Y, Kawasaki, Y, Yamamoto, Y, Fukunaga, K, Satoh, K, Takashima, H, Ohkawa, M, and Tanabe, M Technetium-99m MIBI and Thallium-201 scintigraphy of primary lung cancer *J Nucl Med* 38 1358-1361, 1997
- 10) Arbab, A S, Koizumi, K, Toyama, K, Arai, T, Yoshitomi, T, and Araki, T Detection of lung lesions and lymph nodes with 201Tl SPET *Nucl Med Commun* 19 411-416, 1998
- 11) 利波紀久, 伊藤和夫, 油井信春, 照井頌二, 鳥塚莞爾 腫瘍の診断における塩化タリウム(201Tl)注

- 射液の有用性(第2報)―骨・軟部腫瘍および縦隔腫瘍における検討―, 核医, 31 63-73, 1994
- 12) 松井律夫, 小森 剛, 土井健司, 中田和伸, 田淵耕次郎, 雑賀良典, 宇都宮啓太, 足立 至, 清水雅史, 末永公三, 榎林 勇, 森下 忍 骨軟部腫瘍の良悪性鑑別における ^{201}Tl シンチグラフィの視覚的および定量的評価の検討, 核医, 36 219-228, 1999
- 13) 津田隆俊, 久保田昌宏, 吉田 悟, 柴田雅仁, 若林淳一, 小幡宏之, 松山敏勝, 薄井正道, 石井清一 ^{201}Tl による骨軟部腫瘍描出能およびその viability の評価, 核医, 31 1477-1494, 1994
- 14) Gregor, R T, Olmos, R V, Kooops, W, Balm, A J M, Hilgers, F J M, and Hoefnagel, C A Preliminary experience with thallous chloride Tl 201 -labeled single-photon emission computed tomography scanning in head and neck cancer *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 122 509-514, 1996
- 15) Olmos, R A V, Balm, A J M, Hilgers, F J M, Olmos, R A V, Loftus, B M, Tan, I B, Muller, S H, Hoefnagel, C A, and Gregor, R T Thallium-201 SPECT in the diagnosis of head and neck cancer *J Nucl Med* 38 873-879, 1997
- 16) Mukherji, S K, Gaspany, M, Phillips, D, Neelon, B, Brien, S O, McCartney, W, Buejenovich, S, Parekh J S, Noordzij, J P, and Castillo, M Thallium-201 single-photon emission CT versus CT for the detection of recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck *Am J Neuroradiol* 20 1215-1220, 1999
- 17) 戸川貴史, 油井信春, 幡野和男, 竹内洋介, 林崎勝武, 小村 健 上咽頭腫瘍における ^{201}Tl SPECT の有用性, 頭頸部腫瘍, 29 173-177, 2003
- 18) Guney, E, Yigitbası, O G, Tutus, A, Bozdemir, K, and Nardalı, M Value of thallium-201 scintigraphy for primary detection in patients with malignant neck masses, *Eur J Nucl Med* 25 431-434, 1998
- 19) Yamamoto, Y, Nishiyama, Y, Satoh, K, Ohbayashi, Y, Iwasaki, A, Miyabe, K, and Ohkawa, M Dual-Isotope SPECT using $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hydroxy diphosphonate and ^{201}Tl -chloride to assess mandibular invasion by intraoral squamous cell carcinoma *J Nucl Med* 43 1464-1468, 2002
- 20) Tomura, N, Hirano, H, Watanabe, O, Hirano, Y, Kato, K, Sasaki, K, and Watarai, J Comparison of Thallium-201 and Gallium-67 imaging in evaluation of head and neck tumors *J Comput Assist Tomogr* 24 454-460, 2000
- 21) 佐藤強志, 長井講有, 森田康彦, 犬童寛子, 河野一典, 野井倉武憲 顎・顔面領域悪性腫瘍の診断における塩化タリウムシンチの有用性についての検討―腫瘍組織分化度, 浸潤度と Retention Index 値の関係について―, 歯放線, 39 147-158, 1999
- 22) Nagamachi, S, Hoshi, H, Jinnouchi, S, Ohnishi, T, Flores II, L G, Futami, S, Nakahara, H, and Watanabe, K ^{201}Tl SPECT for evaluating head and neck cancer *Ann Nucl Med* 10 105-111, 1996
- 23) Nagamachi, S, Jinnouchi, S, Flores II, L G, Nakahara, H, Ono, S, Ohnishi, T, Futami, S, and Watanabe, K The use of ^{201}Tl SPET to predict the response to radiotherapy in patients with head and neck cancer, *Nucl Med Commun* 17 935-942, 1996
- 24) Arbab, A S, Koizumi, K, Toyama, K, Nanbu, A, Ichikawa, T, Arai, T, and Araki, T Various imaging modalities for detection of salivary gland lesions the advantages of ^{201}Tl SPET *Nucl Med Commun* 21 277-284, 2000
- 25) Sobin, L H, Wittekind, Ch, editors UICC TNM classification of malignant tumours 5th ed, Springer-Verlag, Berlin, 1997
- 26) Pindborg, J J, Reichart, P A, Smith, C J, and van der Waal, I Histological Typing of Cancer and Precancer of the Oral Mucosa 2nd ed, Springer, Berlin, 1997
- 27) Jakobsson, P A, Eneroth, C M, Killander, D, Moberger, G, and Martensson, B Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx, *Acta radiologica* 12 1-8, 1973
- 28) 小豆島正典, 守口 斉, 東海林理, 坂巻公男, 石川義人, 工藤啓吾, 佐藤方信 頭頸部領域における CT 像と FDG-PET 像との重ね合わせ画像の臨床的検討, 岩医大歯誌, 24 28-35, 1999
- 29) 武田信洋 移植 VX2 舌癌の血管構築に関する 3 次元解析, 岩医大歯誌, 22 228-241, 1997