悪性脳腫瘍の画像診断

中 村 英 夫 倉 津 純 一

MRI & PET Imaging in Malignant Brain Tumors

by

Hideo Nakamura, M.D., and Jun-ichi Kuratsu, M.D.

from

Department of Neurosurgery, Kumamoto University Medical School

We review several reports on the preoperative diagnosis of malignant brain tumors by MRI or PET and present our imaging findings on this clinical entity. We document the usefulness of diffusion- and perfusion-weighted MRI and of FDG- and MET-PET scans. These imaging findings are useful not only for the diagnosis of malignant brain tumors but also for the identification of the biological characteristics of the tumor cells. We found that DWI, PWI and FDG- or MET-PET are important tools for the diagnosis of malignant brain tumors such as gliomas, malignant lymphomas, and metastatic brain tumors.

(Received July 4, 2006; accepted July 26, 2006)

Key words : MRI-diffusion imaging, MRI-perfusion imaging, PET, brain tumor

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 15 : 672-679, 2006

はじめに

脳腫瘍の組織診断として、最終的には病理診断が必要であるが、近年 MRI の撮像法の進歩、および positron emission tomography (PET) の導入などが術前の画像診断、治療効果の評価に幅広く貢献している。本稿では、悪性脳腫瘍の画像診断として、MRI 拡散強調画像の diffusion-weighted image (DWI), ADC (apparent diffusion coefficient) map, および灌流画像 perfusion-weighted image (PWI), ならびに PET などの腫瘍の生物学的特性を利用した診断法について最近の知見をレビューする。

MRI 拡散強調画像
diffusion-weighted image (DWI)

DWI の原理は、簡単にいえば組織内における分子レベルのプロトンの動き（拡散）を画像化する方法であり、拡散が制限されている場合は高信号となる。急性期の脳梗塞では細胞性浮腫を反映しているのに対して、脳膿瘍では高い粘稠度を反映している (Fig. 1)。その他、脳炎や Creutzfeldt-Jakob 病においては、細胞障害により高信号を呈しているといわれている⁶⁾¹⁰⁾。

さて、脳腫瘍においては、DWI にて低信号を示すものもあれば、高信号を示すものもあり、基本的には細胞密度が高い腫瘍（悪性リンパ腫、髄芽腫、胚細胞腫、細胞密度の高い転移性脳腫瘍など）が高信号を示す (Fig. 2)⁹⁾。DWI は、拡散が制限されている場合には高信号を

熊本大学医学部脳神経外科／〒860-8556 熊本市本庄 1-1-1 (連絡先：中村英夫)

Address reprint requests to: Hideo Nakamura, M.D., Department of Neurosurgery, Kumamoto University Medical School, 1-1-1 Honjo, Kumamoto-shi, Kumamoto 860-8556, Japan

Fig. 1 MRI imagings of a case of epidermoid and brain abscess. T2-weighted imaging (T2-WI) (A), DWI (B) and CISS imaging of the epidermoid case. T2-WI (D), Gadolinium (Gd)-enhanced T1-WI (E) and DWI of the brain abscess case.

Fig. 2 The DWI signal reflects the cellularity. T2-WI (A), Gd-enhanced T1-WI (B) and DWI (C) of medulloblastoma case. T2-WI (D), Gd-enhanced T1-WI (E) and DWI (F) of a small cell carcinoma metastatic brain tumor. The arrow indicates the solid part of the tumor that presents a high signal in DWI. T2-WI (G), Gd-enhanced T1-WI (H) and DWI (I) of a malignant lymphoma case.

Fig. 3 Comparison of minimum ADC value and the relationship between minimum ADC value and prognosis in the patients with glioblastoma.

A : Open circle indicates the point for minimum ADC value in a patient with right parietal glioblastoma and its value is $0.6635 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$. The survival time of this patient was 16 months.

B : As same as (A), open circle indicates the point for minimum ADC value in a patient with left parietal glioblastoma and its value is $1.2103 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$. At present, 44 months has passed since his initial diagnosis, but he is still alive without recurrence of the tumor.

C : Kaplan-Meier survival curve of the 2 groups. The overall survival in the group with a minimum ADC value of ≥ 1.0 is significantly longer than that in the group with a value < 1.0 . ($p = 0.0003$)

示すが、T2 強調画像で高信号を示すものはその影響を受ける。類上皮腫 (epidermoid) も DWI で高信号を呈することで診断を容易にしているが、これは T2 効果 (T2 shine through) を反映している (Fig. 1)。そこで、運動検出傾斜磁場 (MPG) の強さを変えて 2 つ以上の DWI を得れば、そのデータから拡散係数という絶対値を計算することができる。人体では純粋な拡散以外の現象も反映されるため、見かけの拡散係数 (apparent diffusion coefficient; ADC) と呼ぶが、これを測定することによって定量的な評価ができる。腫瘍の細胞密度が高く、腫瘍細胞の核が大きい場合などには ADC 値が低下するといわれているが、実際、グリオーマでも ADC 値と組織学的な腫瘍の密度に有意な逆相関がみられると報告されている¹¹⁾。

われわれは、悪性グリオーマにおける ADC 値を、画像上壊死以外の部分で 5 カ所以上測定し、その最低値 (minimum ADC value) を決定するという方法で、1996～2003 年まで熊本大学にて診断された 43 例のテント上膠芽腫の minimum ADC 値を測定し、予後との関係を検討した。いずれの症例も、術後、放射線治療と ACNU を基盤にした同じレジメンの化学療法を施行されている。検討方法は、予後を左右するといわれている幾つかの因子の中に minimum ADC 値を 1.0 で cut-off した 2 群を含めて多変量解析を行った。この中で、Fig. 3 A の症例は minimum ADC 値は $0.6635 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ であり、初診より 16 カ月で死亡したのに対して、Fig. 3 B の症例は

minimum ADC 値は $1.2103 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ であり、初診後 44 カ月経過した現在も生存している。このような方法で minimum ADC 値を 1.0 で cut-off すると、2 群間で統計学的有意な差があり ($p = 0.0003$)、膠芽腫において minimum ADC 値は有意な予後因子と考えられた (Fig. 3)。ADC 値は、単に腫瘍組織の細胞密度だけでなく、何らかの細胞生物学的特性をも反映している可能性が示唆された⁴⁾。

MRI 灌流画像 perfusion-weighted image (PWI)

静脈内に急速に投与された高濃度のガドリニウムが組織の血管床を通過するとき、周囲の細胞外液のプロトンとの間に大きな磁化率の相違が生じ、局所的磁場の不均一が生じる。その結果、T2 強調画像において信号が低下する。特に、脳組織では血液脳関門をガドリニウム造影剤が通過しないため、注入直後に低下とピーク形成、信号回復が起こる。この一過性の信号低下を測定して、脳血流動態を評価できる。この PWI を使っていろいろな疾患の鑑別に応用できる。脳梗塞では、超急性期に梗塞巣と周囲虚血巣との鑑別ができ、また脳腫瘍では、腫瘍血流および腫瘍血管新生の程度や、治療効果の判定、腫瘍再発と放射線壊死との鑑別などに有用である。脳腫瘍の鑑別としては、Table 1 にまとめたように、悪性グリオーマや乏突起神経膠腫、血管に富む転移性脳腫瘍で高い

Table 1 Differential diagnosis of brain tumor by PWI

Tumor with hyper-rCBV
malignant glioma
oligodendroglioma*
hyper-vascular metastatic BT
Tumor without hyper-rCBV
low grade glioma
malignant lymphoma

*; Hyper-rCBV is sometimes observed in the patients with oligodendroglioma. PWI; perfusion weighted-imaging. rCBV; regional cerebral blood volume. BT; brain tumor.

Fig. 4 In general, rCBV is higher in glioblastoma, moderate in anaplastic astrocytoma and low in low grade glioma. T2-WI (A), Gd-enhanced T1-WI (B), and PWI (C) in a patient with glioblastoma. T2-WI (D), Gd-enhanced T1-WI (E), and PWI (F) in a patient with anaplastic astrocytoma. T2-WI (G), Gd-enhanced T1-WI (H), and PWI (I) in a patient with low grade glioma.

regional cerebral blood volume (rCBV) を示し、低悪性度のグリオーマや悪性リンパ腫などで低い rCBV を示す³⁾¹²⁾。グリオーマでは、高悪性度群と低悪性度群間で最大 CBV 値に有意差がみられ、良悪性の鑑別に有用と

報告されており、またグリオーマにおける組織学的な腫瘍血管増生の程度に有意に相関するともいわれている¹⁾。一般的に、膠芽腫では腫瘍部に高い rCBV が認められ、退形成性星細胞腫では中等度、低悪性度のグリオ-

Fig. 5 PET imaging in a patient with brain stem glioma and low grade glioma. T1-WI (A), Gd-enhanced T1-WI (B), FDG-PET (C), MET-PET (D) in a patient with brain stem glioma. Gd-enhanced T1-WI (E), FDG-PET (F), MET-PET (G) in a patient with low grade glioma.

マでは低い rCBV が観察されることが多い (Fig. 4)。

脳腫瘍の PET

PET 検査とは、いろいろな核種で標識された薬剤を体内に投与し、核種の生物学的特徴を利用して循環代謝特性、鑑別診断、局在診断、治療効果判定に臨床応用されている。脳腫瘍の臨床で現在広く使われている核種は ^{18}F -fluoro-2-deoxy-glucose (FDG) と ^{11}C -Methionine (MET) の 2 種である。脳腫瘍における PET の臨床応用としては、鑑別診断、悪性度診断、再発診断、治療効果判定などに用いられており、その結果が最近ある程度まとまった形で報告されてきている。グリオーマに関しては、腫瘍の悪性度診断、生検のための局在診断、放射線壊死との鑑別、再発の同定、治療効果判定などの有用性が報告されている⁵⁾⁸⁾。低悪性度のグリオーマは、MRI にて造影されないことが多く、時々診断に苦慮する。また、FDG に関してはほとんど uptake が認められずあまり診断的価値はないが、MET では陽性所見を示す場合が多く、MET-PET の uptake をみることで診断が容易になる場合がある (Fig. 5)。グリオーマの脳内の広がりを見る場合や、生検する場所を決定する場合などにも有効である。一方、高悪性度のグリオーマにおいては、退形成性星細胞腫では、FDG では uptake が亢進する場合と低下

する場合があるが、MET ではほとんど陽性所見を示す (Fig. 6 A, B)。膠芽腫では FDG, MET とともに亢進する場合が多く、腫瘍細胞は糖代謝、蛋白合成ともに亢進していることが予想される。FDG や MET の取り込みを定量化するために、SUV (standardized uptake value) というものを一般的に用いるが、われわれは腫瘍病変部の SUV を測定し、対側の正常脳との比を計算することによって SUV 比を算出し、グリオーマの悪性度との相関を調べた。膠芽腫 3 例、退形成性星細胞腫、退形成性乏突起神経膠腫、退形成性乏突起星細胞腫 16 例、低悪性度のグリオーマ 6 例、放射線壊死 6 例を解析したところ、FDG では膠芽腫以外むしろ取り込みが減少していたが、MET に関しては悪性度に比例して取り込みの亢進が認められた (Fig. 7)。同じような知見が幾つか報告されている²⁾。また、Nariai ら⁵⁾は、194 例のグリオーマもしくはグリオーマが疑われる患者に MET-PET を施行し、MET の取り込みと予後との相関を解析した結果、SUV 比 (論文の中では T/N ratio) を 1.706 で cut off し 2 群に分けたところ、MET の取り込みが低い群では高い群に比べて有意に生存が延長していたと報告している。腫瘍における MET の取り込みは、ある程度グリオーマの悪性度を反映していると考えられる。次に悪性リンパ腫であるが、悪性リンパ腫はガドリニウム造影 MRI において多彩な像を示すため、PET の所見が補助診断として有用

Fig. 6 PET imaging in a patient with anaplastic astrocytoma

- A :** Hyper-uptake in MET-PET, but a hypo-uptake in FDG-PET is observed in a patient with anaplastic astrocytoma. T1-WI (a), Gd-enhanced T1-WI (b), T2-WI (c), FDG-PET (d) and MET-PET (e) in this patient.
- B :** The pathological diagnosis of this patient was anaplastic astrocytoma, the same as for patient A, however, hyper-uptake was demonstrated in both FDG-PET and MET-PET. Gd-enhanced T1-WI (a), FDG-PET (b) and MET-PET (c).

Fig. 7 Comparison of the SUV ratio of FDG-PET and MET-PET in the patients with glioma

Hyper-uptake in both FDG- and MET-PET is observed in the patients with glioblastoma, while hyper-uptake in MET-PET, but a slightly hypo-uptake in FDG-PET is observed in the patients with anaplastic astrocytoma. A slightly hyper-uptake in MET-PET and hypo-uptake in FDG-PET is observed in the patients with low grade glioma. While, hypo-uptake in both FDG- and MET-PET is observed in the patients with radiation necrosis. The uptake in MET-PET seems to parallel the grade of glioma.

Fig. 8 PET imaging in a patient with malignant lymphoma

In general, hyper-uptake in both FDG- and MET-PET is observed in the patients with malignant lymphoma.

Gd-enhanced T1-WI (A), FDG-PET (B) and MET-PET (C) in the patient with malignant lymphoma.

Fig. 9 FDG-PET in the patients with metastatic brain tumor. First, a right frontal lesion was found in this patient and the differential diagnoses of this tumor were glioblastoma and metastatic brain tumor, however, a hyper-uptake lesion in FDG-PET was found in the esophagus. Therefore, a metastatic brain tumor was suspected as the diagnosis of this tumor in right frontal region. Gd-enhanced T1-WI (A) and FDG-PET (B) in a patient with metastatic brain tumor. The arrow indicates the origin of the tumor in the esophagus.

である場合がある。FDG-PET では uptake が亢進していることが多く (Fig. 8), 亢進していない場合は他の腫瘍 (グリオーマなど) が疑われる。膠芽腫と悪性リンパ腫の鑑別を FDG-PET だけでつけることができるかという点、Rolecke ら⁹⁾ は、1999 年に悪性リンパ腫の FDG-PET の所見は悪性グリオーマとの鑑別は困難であると報告している。しかし、悪性リンパ腫において FDG-PET が威力を発揮するのは、AIDS 患者における炎症性疾患との鑑別、転移性悪性リンパ腫の原発巣の検索であると述べている。一方、MET-PET に関しては悪性グリオーマと同様に uptake が亢進していることが多く (Fig. 8), FDG-PET 同様に化学療法、放射線療法の効果判定に有用である。このように、従来 MRI だけに頼ってきた悪性脳腫瘍の術前診断において、PET の所見を組み合わせることによって、さらに確実な診断に近づくことができると考えられる。また、転移性脳腫瘍で原発巣が同定されていない症例で、膠芽腫と鑑別を要する時に原発巣検索として

の全身 FDG-PET を利用したり (Fig. 9), 臨床的にかなり有用性のある検査と考えられる。日本では 2003 年春より、腫瘍に対する FDG-PET が保険適応になっているが、MET-PET に関しては保険適応になっていないうえに半減期が 20 分と短く、サイクロトロンがある限られた施設でしか検査できない。MET に代わる核種として ^{18}F -fluoroethyl-L-tyrosine (FET) があり、これは MET が蛋白合成を反映して細胞に取り込まれるのに対して、腫瘍で亢進しているアミノ酸トランスポートを反映して細胞に取り込まれる。FET は半減期が 110 分と MET に比べて長いため、比較的使いやすくとされる。2005 年、Rachinger ら⁷⁾ は、再発グリオーマの診断において MRI と FET-PET を比較したところ、MRI において specificity が 50%, sensitivity が 91.3% に対して、PET-PET では specificity が 92.9%, sensitivity が 100% と有意に診断率が高いと報告している。

おわりに

悪性脳腫瘍の診断における MRI-DWI, MRI-PWI, PET について、われわれの知見に最近の報告を加えレビューしたが、今後も 3.0T の MRI が導入されたり、新しい放射線核種の開発などにより、脳腫瘍の生物学的特性をより反映する診断法が確立されていくことが期待される。

文 献

- 1) Aronen HJ, Gazit IE, Louis DN, Buchbinder BR, Pardo FS, Weisskoff RM, Harsh GR, Cosgrove GR, Halpern EF, Hochberg FH: Cerebral blood volume maps of gliomas: Comparison with tumor grade and histologic findings. *Radiology* **191**: 41-51, 1994.
- 2) Kim S, Chung JK, Im SH, Jeong JM, Lee DS, Kim DG, Jung HW, Lee MC: ^{11}C -methionine PET as a prognostic marker in patients with glioma: Comparison with ^{18}F -FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **32**: 52-59, 2005.
- 3) Lev MH, Ozsunar Y, Henson JW, Rasheed AA, Barest GD, Harsh GR 4th, Fitzek MM, Chiocca EA, Rabinov JD, Csa-voy AN, Rosen BR, Hochberg FH, Schaefer PW, Gonzalez RG: Glial tumor grading and outcome prediction using dynamic spin-echo MR susceptibility mapping compared with conventional contrast-enhanced MR: Confounding effect of elevated rCBV of oligodendrogliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* **25**: 214-221, 2004.
- 4) Murakami R, Sugahara T, Nakamura H, Hirai T, Kitajima M, Hayashida Y, Baba Y, Oya N, Kuratsu J, Yamashita Y: Predictive value of pretreatment quantitative diffusion-weighted MR imaging in patients with malignant supratentorial astrocytomas treated with postoperative radiation therapy. *Radiology*: 2006 (in press).
- 5) Nariai T, Tanaka Y, Wakimoto H, Usefulness of L- [methyl- ^{11}C] methionine-positron emission tomography as a biological monitoring tool in the treatment of glioma. *J Neurosurg* **103**: 498-507, 2005.
- 6) Okamoto K, Ito J, Ishikawa K, Sakai K, Tokiguchi S: Diffusion-weighted echo-planar MR imaging in differential diagnosis of brain tumors and tumor-like conditions. *Eur Radiol* **10**: 1342-1350, 2000.
- 7) Rachinger W, Goetz C, Popperl G, Gildehaus FJ, Kreth FW, Holtmannspotter M, Herms J, Koch W, Tatsch K, Tonn JC: Positron emission tomography with O-(2-[^{18}F] fluoroethyl)-l-tyrosine versus magnetic resonance imaging in the diagnosis of recurrent gliomas. *Neurosurgery* **57**: 505-511, 2005.
- 8) Ribom D, Smits A: Baseline ^{11}C -methionine PET reflects the natural course of grade 2 oligodendrogliomas. *Neurol Res* **27**: 516-521, 2005.
- 9) Roelcke U, Leenders KL: Positron emission tomography in patients with primary CNS lymphomas. *J Neurooncol* **43**: 231-236, 1999.
- 10) Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG: Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology* **217**: 331-345, 2000.
- 11) Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, Ikushima I, Shigematsu Y, Hirai T, Okuda T, Liang L, Ge Y, Komohara Y, Ushio Y, Takahashi M: Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *J Magn Reson Imaging* **9**: 53-60, 1999.
- 12) Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, Ikushima I, Hirai T, Okuda T, Shigematsu Y, Liang L, Ge Y, Ushio Y, Takahashi M: Correlation of MR imaging-determined cerebral blood volume maps with histologic and angiographic determination of vascularity of gliomas. *AJR Am J Roentgenol* **171**: 1479-1486, 1998.

要 旨

悪性脳腫瘍の画像診断

中村 英夫 倉津 純一

本稿では、悪性脳腫瘍の画像診断の最近の進歩について、われわれの知見に最近の報告を加えてレビューした。MRI においては、diffusion-weighted imaging (DWI) と perfusion-weighted imaging (PWI) について述べた。DWI においては、特に ADC map を作製することで、脳腫瘍の細胞密度だけでなく、生物学的特性を反映できることを示唆した。PWI に関しては、血管に富む腫瘍かどうかの鑑別に有用であることを示した。PET が最近の癌の診断に有用とされているが、悪性脳腫瘍に関する知見を、FDG-および MET-の 2 種類の PET の有用性についてそれぞれ述べた。また FET-PET という特殊な放射線核種を使った撮像法の有用性の報告も加えた。脳腫瘍の術前診断において、以上の画像診断を組み合わせることでより確実性の高い診断を得ることができるということを結論とした。

脳外誌 15: 672-679, 2006