

表在性悪性腫瘍の治療に伴う  $^{31}\text{P}$ -MRS の変化伊藤 猛<sup>1</sup>, 酒井 邦夫<sup>1</sup>  
大久保 真樹<sup>2</sup>, 藤田 勝三<sup>2</sup><sup>1</sup>新潟大学医学部放射線医学教室<sup>2</sup>新潟大学医療技術短期大学部

## はじめに

近年磁気共鳴断層装置 (MRI) の性能向上, 特に静磁場強度の上昇と磁場均一性の向上により, 臨床用 MRI 装置を用いて Magnetic Resonance Spectroscopy (以下 MRS) を測定することが可能となってきた。 $^{31}\text{P}$ -MRS は生体内のエネルギー代謝状態を非侵襲的に測定することが可能であるため, いろいろな目的での応用が期待されている。

中でも腫瘍の治療に対するスペクトルの変化については, 以前より動物腫瘍において多くの報告があったが<sup>1)~5)</sup>, 最近になってヒト腫瘍についての検討もいくつか報告されるようになってきた<sup>6), 7)</sup>。

我々はヒトの表在性悪性腫瘍の  $^{31}\text{P}$ -MRS を

治療経過中経時的に測定することにより, 治療に伴う腫瘍組織内のリン化合物代謝の変化を知り, さらに腫瘍の治療効果を予測する手段としての可能性について検討したのでここに報告する。

## 方法と対象

## 1. 対象

症例は新潟大学医学部付属病院で 1988 年 8 月より 1989 年 4 月までに MRS を施行した症例のうち, 直径 3 cm 以上の表在性悪性腫瘍で治療中少なくとも 2 回以上スペクトルを測定した 6 症例である (Table 1)。測定部位は頸部がもっとも多く 3 例, ついで鼠径部の 2 例である。これらの腫瘍は放射線照射, 温熱療法, 化学療法などの治療が一部重複して行われた。治療効果は,

---

キーワード MRS, neoplasm, therapy

Table 1. Clinical summary of 6 patients

Case No	年齢・性	診 断	測定対象	治療方法	治療効果	Case No	年齢・性	診 断	測定対象	治療方法	治療効果
1	54-M	肺大細胞癌	鼠径部リンパ節転移	温熱+照射	CR	4	66-M	食道癌	側胸壁皮膚転移	化学療法	NC
2	49-F	子宮体癌	鼠径部リンパ節転移	温熱+照射	CR	5	65-M	大腸癌	鼠径部リンパ節転移	化学療法	NC
3	88-M	悪性リンパ腫	頸部リンパ節	照射	CR	6	44-F	原発不明癌	頸部リンパ節転移	照射	PD

癌治療学会の固形腫瘍治療効果判定基準に準拠して判定した結果，CR (complete remission) 3例，NC (no change) 2例，PD (progressive disease) 1例であった。

## 2. 装置

装置は西独 Siemens 社製超伝導 MRI 装置 Magnetom H 15 (静磁場強度 1.5 T) を使用した。コイルは同社より供給されたリン用の表面コイルで，直径 4 cm と 8 cm の 2 種類があり，対象の大きさによって使い分けた。また同一症例では縮小後も同じコイルを使用し，症例での測定条件を一定化した。

## 3. 測定方法

測定の手順は，まず MRI を施行し腫瘍の位置と大きさを確認した。そののち腫瘍の直上に表面コイルを設置するが，このさい照射中の症例では照射野のマーキングを参考にするなど測定位置の再現性には十分留意した。

パルス系列は繰り返し時間 2 秒でパルスを加え FID 信号を測定，加算した。サンプリング間隔は 500  $\mu$ s で 1024 ポイント測定した。加算回数は 256～512 回であった。

なお症例は表在性の腫瘍に限ったため，領域選択法は使用しなかった。パルスのフリップアングルは送信出力を変更することにより調節し，

受信された信号強度が最大になるように設定した。出力は約 10～15 V であり，ファントムによる測定では表面から約 1 cm のところが 90 度パルスであった。

## 4. 信号処理と解析

測察した FID 信号は Magnetom 本体コンピュータ上で付属のソフトウェアにて解析した。

加算された FID 信号には指数関数によるウィンドウ処理を加え，フーリエ変換した。同一症例には同じ処理を加えた (half line width = 25～50 ms)。さらに位相補正を行いついでベースラインを補正した。その後ピーク面積の相対比を求めたが，各ピークが重なっている場合も多く，その場合は各ピークの間差点で測定した。

腫瘍細胞内の pH は，フォスフォクレアチン (PCr) と無機リン (Pi) のピークのケミカルシフト ( $\delta$ ) から次の式により求めた。

$$\text{pH} = 6.803 - \log[(5.33 - \delta) / (\delta - 3.22)]^{8)}$$

## 結 果

### 1. 悪性腫瘍の治療開始前のスペクトル

今回検討した症例では腫瘍の周囲は通常の骨格筋であり，まず正常対象群として健康人の下腿からえられたスペクトルを Fig. 1 に示す。

受付年月日 1989年8月2日

別刷請求先 (〒951) 新潟市旭町通1-757 新潟大学医学部放射線医学教室 伊藤 猛

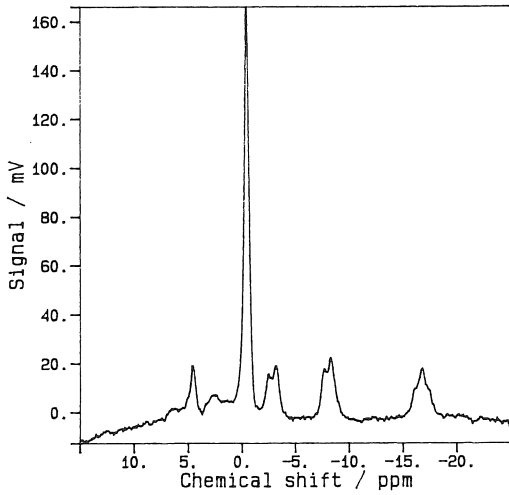


Fig. 1.  $^{31}\text{P}$ -MR spectra of skeletal muscle of adult man.

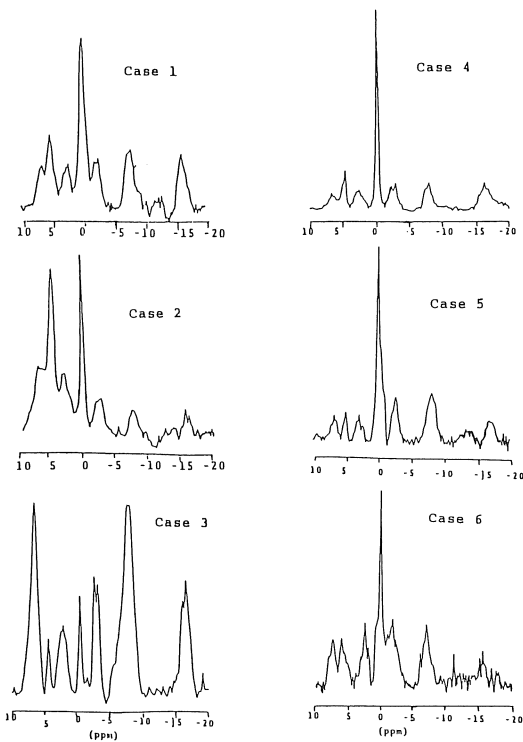


Fig. 2.  $^{31}\text{P}$ -MR spectra of 6 patients obtained before treatment.

Fig. 2 に 6 例の治療開始前のスペクトルを示した (なお, 症例 1 については治療前のスペクトルが不良のため, 治療開始後 16 日めのものを示した)。これを Fig. 1 のスペクトルと比べると, 個々の症例で差はあるが, 次のような傾向が認められる。

- (1) PME, PDE の領域に明らかなピークが認められた。
- (2) PCr は他のピークに比して相対的にやや低くなる傾向が認められた。
- (3) pH は 6 例中 5 例でアルカローシスを示した。
- (4) 腫瘍の大きさが小さいほど, 筋肉組織のスペクトルに類似する傾向が認められた。これは対象に比してコイルが大きかったため周囲の筋組織の信号を多く拾っているためと考えられる。

## 2. 治療によるスペクトルの変化

### (1) ピーク面積比の変化

代表的な症例の経過を提示する。

症例 2 : 49 歳女性, 子宮体癌の鼠径部リンパ節転移に対して放射線照射と温熱療法の併用で治療が行われた。Fig. 3 は治療前の MRI の T<sub>1</sub> 強調 SE 画像である。この症例の  $^{31}\text{P}$ -MRS の治療に伴う変化を Fig. 4 に示した。16 Gy+温熱療法 2 回の治療後の時点では腫瘍の大きさは若干の



Fig. 3. Axial MRI SE(600/15) in Case 2. Lymphnode metastasis from endometrial cancer.

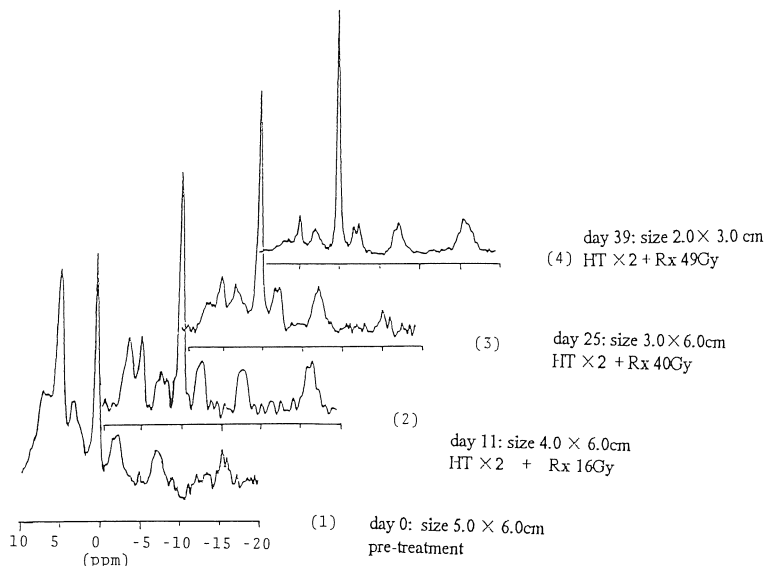


Fig. 4 . Sequential spectral change after treatment in Case 2.

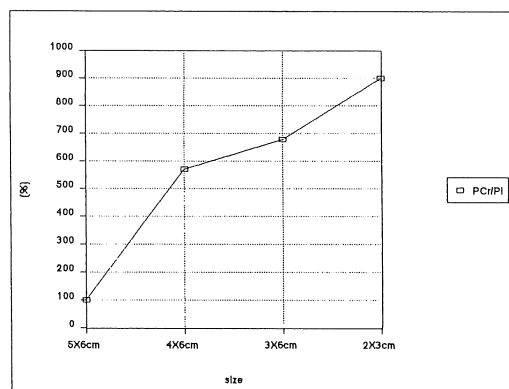
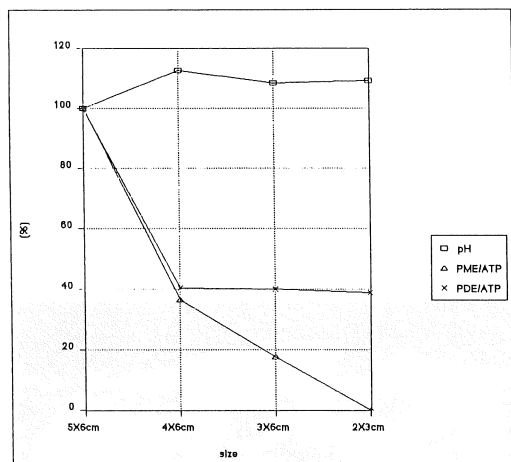


Fig. 5 . Change of peak ratios and pHi after treatment in Case 2.

縮小を示したにすぎないが、Piのピークが著明に減少していることが明らかであり、相対的にPCrのピークが増高している。この症例では最終的に腫瘍は消失した。

この例について、治療前の値を100%とし、治療経過中のPME/NTP、PDE/NTP、PCr/Pi、およびpHiの値の推移をFig. 5に示した。

なお、以下も含めてNTPはβ位のピークである。これを見るとPME/NTP、PDE/NTPの値は治療による腫瘍の縮小につれてそれぞれ減少をしめしているが、その変化は治療の初期において著明に認められる。一方、PCr/Piの値は著明な増大傾向にあることが認められた。

もう1例有効例を示す。Fig. 6は頸部非ホジキ

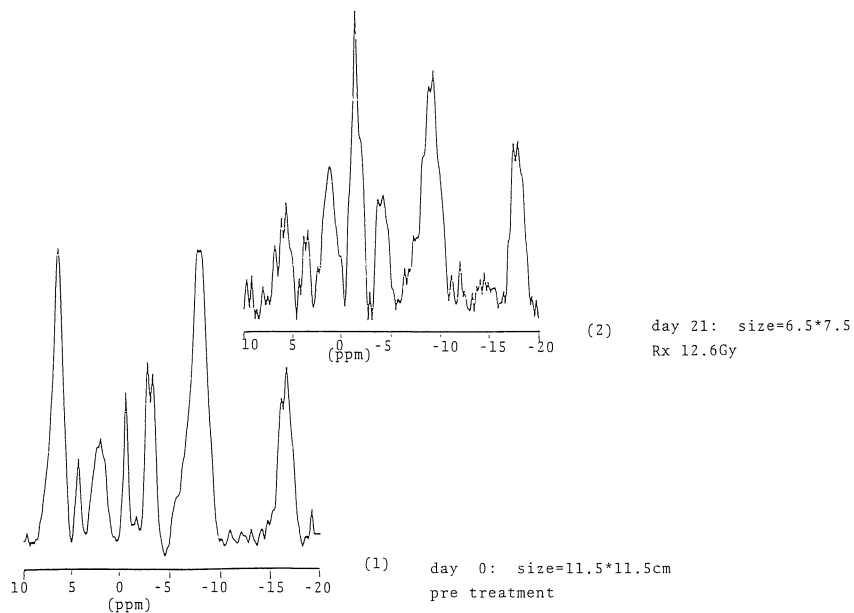


Fig. 6 . Spectral change after treatment in Case 3.

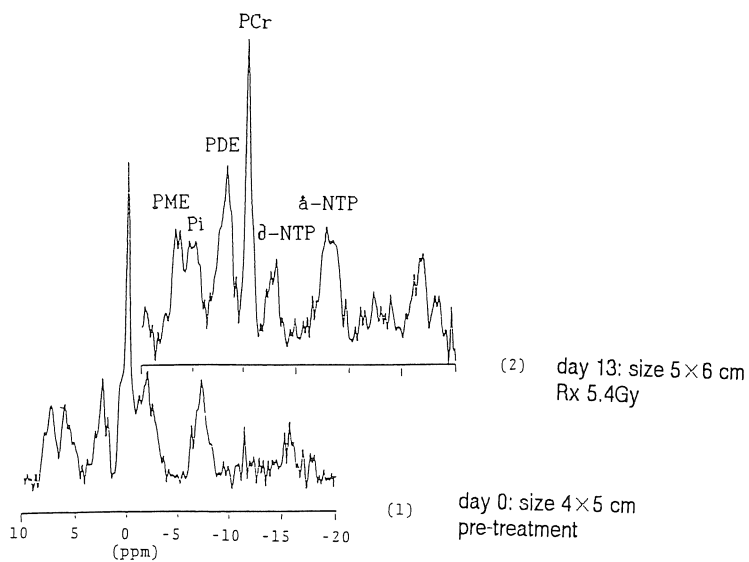


Fig. 7 . Spectral change after treatment in Case 6.

ン悪性リンパ腫の症例で非常に大きいため周囲組織のスペクトルへの影響はほとんどなかったと考えられる症例である。放射線照射が施行され1週間後の測定では著明な PME, PDE の減

少が認められ PCr の増高も認められる。

一方, PD であった症例 7 の  $^{31}\text{P}$ -MRS の変化を Fig. 6 に示す。治療は照射が施行されたが、治療にもかかわらず腫瘍は増大している。さき

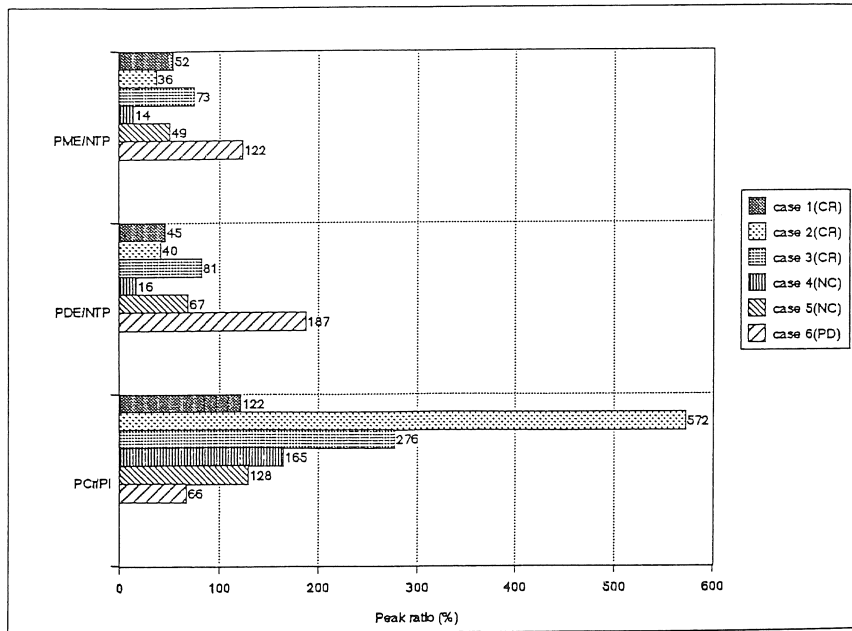


Fig. 8 . Change of peak ratios of all case.

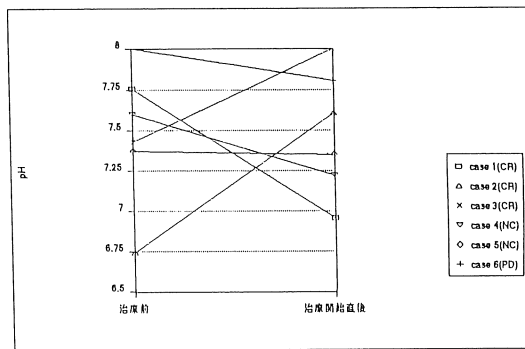


Fig. 9 . Change of pll by treatment.

ほどの例と比較すると PME, PDE のピークが増大していることが対照的である。

これら 6 症例の結果を各ピークの相対面積と pH の変化を治療前を 100 として治療後第 1 回目の測定 (症例によって異なるがほぼ 1 週間後) の結果を Fig. 8 に示す。PD の症例以外では PME/NTP, PDE/NTP の比は減少し、PD の症例では逆に増大している。また PCr/Pi の値はそれと逆の傾向を示す。検討が少数例で周囲の

筋組織の信号の混入なども解決しておらず、これらの傾向が一般的なものは現段階では断定できないが、これらのピーク面積比が  $^{31}\text{P}$ -MRS が治療効果の指標として活用できる可能性を示すものと考えられる。

### (2) pH の変化

治療直後の pH の変化を Fig. 9 に示す。各症例ごとあるいは症例内でのばらつきも多いが、治療前に 1 例だけ著明にアシドーシスに傾いていた症例では、画像上腫瘍内部が壊死におちていっていることが示唆された。その他の場合には一定の傾向はなく、pH の変化に関しては今回の検討でははっきりしたことは言えないと思われる。

### 考 察

腫瘍の  $^{31}\text{P}$ -MRS が治療により変化することは以前より実験腫瘍で確認されており、また最近では人体の腫瘍についてもいくつか報告が見ら

れる。しかし、治療によりスペクトルにどのような変化が生じるかについては、報告により一様ではない。

今回の検討では症例も少なく表在性のリンパ節が中心であり、また大きさや治療法も一定でないためはっきりとは結論できないが、PME/NTP, PDE/NTP の比が治療により減少する傾向が認められた。これらのピークには phosphoryl choline や glycerophosphoryl choline などの化合物が含まれるとされ<sup>7)</sup>、腫瘍の活動性と密接な関係があるとされており、我々の結果もこれを裏付けることとなった。また照射による腫瘍血流の増大、すなわち再酸素化を反映して PCr/Pi が増大することが、報告されているが<sup>9)</sup>、我々の今回の検討もそのような傾向があった。

これらの変化が一般的なものかを確認するためには、腫瘍組織の正確なスペクトルの変化を検討する必要がある。腫瘍からの信号を選択的に測定することが不可欠である。今回は表在性の比較的大きな腫瘍を対象を限定したが、メーカーから供給されるコイルでは腫瘍の大きさが小さいものでは周囲の筋肉組織からの信号混入が避けられないので、実際上は腫瘍の径が 4~5 cm 以上ないと正確な測定は困難であると考えられる。腫瘍の大きさにあわせてコイルを数多く用意すべきであるが現状では困難であり、理想的には自作する必要があると考えられる。

治療に伴って腫瘍が縮小するにつれて、周囲組織の信号の混入が多くなることも大きな問題であり、提示した症例 2 でも腫瘍が縮小するに従い、周囲の筋肉組織からの信号が増大していくことが避けられなかった。特に治療終了時のものはほとんどが筋肉のものであると考えられる。したがって、正確に腫瘍のスペクトルの変化を観測するのであれば、厳密な領域選択をおこなうか、あるいは腫瘍の大きさが変化しない早期に測定を施行しなければならないものと考えられる。

最近になり傾斜磁場を用いた領域選択 MRS (ISIS<sup>9)</sup>, FROGS<sup>10)</sup>, DRESS<sup>11)</sup>, STEAM<sup>12)</sup> など) が普及しつつあり、それらを用いれば周囲組織からの信号の混入は避けられるものと考えられるが、これ等の方法では測定対象が小さくなると信号がそれに応じて低下し、また対象が小さくなると患者の動きなどによるアーチファクトの影響も大きくなることから、単純に関心領域を小さくできない。これらの点からも腫瘍の大きさがあまり変わらない治療開始早期に測定することが必要であると考えられる。今回の我々の検討でも治療の初期の段階から治療に反応する群としない群でスペクトルの変化に差がある例が認められ、この段階の測定でも治療上の情報を得られる可能性が示唆された。

しかしこのような評価のための波型を解析するうえでは、ピーク面積の重なるの補正、ベースラインの修正、位相補正など操作者の主観が作用する因子が多いため、ピーク面積の変化を細かく評価するためにはこれらを客観的、恒常的に評価するためのソフトウェアの普及と標準化が必要であると考えられる。

また将来的には、スペクトルを解釈するうえで、ピークに含まれる化合物の絶対量を測定できるようになることが望まれる<sup>13)</sup>。

腫瘍の MRS 測定には、現在まだ多くの難点はあるが、今後ハードウェアとソフトウェアの両面からの発展があれば、多くの生化学的情報を得ることができるので、臨床上有効な検査法となることが期待される。

## 結 語

臨床用 MRI 装置を用いて表在性悪性腫瘍の  $^{31}\text{P}$ -MRS を測定した。腫瘍からえられたスペクトルは PDE と PME の領域にピークが認められ、周囲の筋肉組織とはあきらかに異なる波型を示した。治療によるスペクトルの変化は一様

ではないが、PME/NTP と PDE/NTP の比が治療に反応する群では治療開始から早い時期に減少し、PCr/Pi は増加する傾向が認められ、これらの値は腫瘍の治療効果の判定に使用できるかもしれないと考えられた。

また、腫瘍の縮小に伴う筋組織の信号混入を避けるためにも、腫瘍の大きさのあまり変化しない時期での測定が有用であると考えられた。

(この論文の要旨は第 13 回日本磁気共鳴医学会において口演した。)

#### 文 献

- 1) W.T. Evanochoko, T.C. Ng, M.B. Lilly, et al.: In vivo 31P NMR study of the metabolism and its response to chemotherapy, x-radiation, and hyperthermia. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80 : 334-338, 1983
- 2) S. Naruse, K. Hirakawa, Y. Horikawa, et al.: Measurements of in vivo 31P-NMR spectra in Neuroectodermal tumors for the evaluation of the chemotherapy. Cancer Res. 45 ; 2239-2433, 1985
- 3) P.E. Sijens, W.M.M.J. Bovee, D. Sejikenss, et al.: In vivo 31P-Nuclear Magnetic Resonance study of the response of a Murine mammaary tumor to different dose of  $\gamma$ -radiation. Cancer Res. 46 : 1427-1432, 1986
- 4) S. Naruse, Y. Horikawa, C. Tanaka, et al.: Evaluation of the effects of photoradiation therapy on brain tumors with in vivo P-31 MR spectroscopy. Radiology 160 : 827-830, 1986
- 5) G.M. Tozer, Z.M. Bhujwalla, J.R. Griffiths, et al.: phosphorus 31 Magnetic resonance spectroscopy and blood perfusion of the RIF-1 tumor following X-irradiation. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 16 : 155-164, 1989
- 6) W. Semmler, G. Gademann, P.B. Bauman, et al.: Monitoring human tumor response to therapy by means of P31 MR spectroscopy. Radiology 166 : 533-539, 1988
- 7) T.C. Ng, S. Vijayakumar, W. majors, et al.: Respaanse of a non-Hodgikin lymphoma to 60Co therapy monitored by 31P MRS in situ. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 13 : 1545-1551, 1987
- 8) T.C. Ng, W.T. Evanochko, W.T. Hiramoto, et al.: 31P NMR spectroscopy of in vivo tumors. J. Magn. Reson. 49 : 271-286, 1982
- 9) A. Ordidge, A. Connely, & J.A.B. Lohman: Image-selected in vivo spectroscopy (ISIS). A new technique for spatially selective NMR spectroscopy. J. Magn. Reson. 66 : 283-294, 1986
- 10) R. Sauter, S. Mueller, & H. Weber: Localization in vivo 31P NMR spectroscopy by combining surface coil and slice-selective saturation. J. Magn. Reson. 75 : 167-173, 1987
- 11) P.A. Bottomley, T.H. Foster, & R.D. Darrow: Depth - resolved surface - coil spectroscopy (DRESS) for in vivo 1H, 31P and 13C NMR. J. Magn. Reson. 59 : 338-342, 1984
- 12) J. Frahm, K - D. Merboldt, & W. Hanicke: Localized proton spectroscopy using stimulated echoes. J. Magn. Reson. 72 : 502-508, 1988
- 13) 成瀬昭二, 田中忠雄, 樋口敏宏, 他: 31P-MRS による脳及び脳腫瘍のリン化合物定量化の試み. 日磁医誌 8 : 243-254, 1989



## $^{31}\text{P}$ -MR Spectrum Changes in Human Superficial Malignant Tumors During Treatments

TAKESHI ITO,<sup>1</sup> KUNIO SAKAI<sup>1</sup>  
MASAKI OOKUBO,<sup>2</sup> SYOUZOU FUJITA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Department of Radiology, Niigata University School of Medicine  
1-757 Asahi machi-dori, Niigata 951*

<sup>2</sup>*College of Biomedical Technology Niigata University*

$^{31}\text{P}$ -MR Spectra were obtained with 1.5 T superconducting MRI from human superficial malignant tumors in 6 patients.

Compared with skeletal muscles, the spectra from tumors were characterized by the presence of the peak in the area assigned to phosphomonoester (PME) and phosphodiester (PDE), that were hardly seen in the healthy skeletal muscle.

In 3 cases that had well response to therapy and finally got the complete remission was obtained, the ratios of PME/NTP and PDE/NTP had decreased in the early phase before the tumors reduced their original volumes. By contrast, in one case that showed progressive disease, the ratios of PME/NTP and PDE/NTP ratios had increased.

There was no significant difference in the value of pH between therapy-responders and non-responders in this study.

$^{31}\text{P}$ -MRS might have a potential to predict the tumor response for therapy.