

## 実験腫瘍における Gd-DTPA の動態と造影効果の検討 —パーソナルコンピュータによる MR 画像の解析—

斉藤正好<sup>1</sup>, 山本哲夫<sup>1</sup>, 田中 仁<sup>1</sup>, 秋庭弘道<sup>1</sup>,  
三好武美<sup>2</sup>, 植松貞夫<sup>3</sup>, 有水 昇<sup>2</sup>

<sup>1</sup>千葉大学医学部附属診療放射線技師学校

<sup>2</sup>千葉大学医学部放射線医学教室

<sup>3</sup>千葉大学医学部附属病院放射線部

### はじめに

近年, magnetic resonance imaging (MRI) の造影剤として Gd-DTPA が広く臨床に使用されている。Gd-DTPA 投与による信号強度の増加は, 各種疾患の診断に有用とされている。

また, 我々は, ウサギの実験腫瘍を用いて Gd-DTPA の動態と局在分布について検討し, 信号強度の増加時間とその局在に解離が認められることを報告した<sup>1)</sup>。このことは, 腫瘍局所における Gd-DTPA の動態を示すとともに腫瘍周辺の組織の状態を示唆するものと考えられた。本実験はさらに腫瘍局所の状態と Gd-DTPA の動態をパーソナルコンピュータを用いた MR 画像より解析を行った。すなわち, MRI のデータを研究室で比較的容易に使用されているパーソナルコンピュータで処理し, 山本ら<sup>2),3)</sup>が開発したソフトを使用して, 信号強度に対応したカラー画像を作製し色調による腫瘍周辺の Gd-DTPA の消長について検討した。また, Gd-DTPA によって増強された信号強度の経時的な変動を投

与後 210 分まで追跡した。さらに, 腫瘍周辺における Gd-DTPA の局在と動態を検討するために Gd-DTPA 投与 10 分後および 40 分後の画像より投与前の画像を差し引いた差分画像を作製した。

### 材料および方法

#### 1) 実験動物および実験腫瘍

ウサギ (日本白色種) の雄, 体重 2.5~3.0 kg を用いた。実験腫瘍として, ウサギの偏平上皮癌細胞 (VX2) を用い, 数匹のウサギ大腿部外側筋肉内に  $5 \times 10^7 \sim 10^8$  個接種した。接種約 2 週間後に腫瘍外径 40~50 mm, 実質の直径が 20 mm 前後に発育した代表的な担癌ウサギを撮像用として本実験に使用した。

#### 2) 造影剤

gadolinium-diethylenetriaminepentaacetic acid (Gd-DTPA) は, シェーリング社製で 0.1 mmol/kg をウサギの耳静脈より投与した。

#### 3) MRI 装置と撮像条件

装置は, 超電導 VISTA-MR 0.5 T (ピッ

キーワード MRI, Gd-DTPA, subtraction image, personal computer, VX2 carcinoma

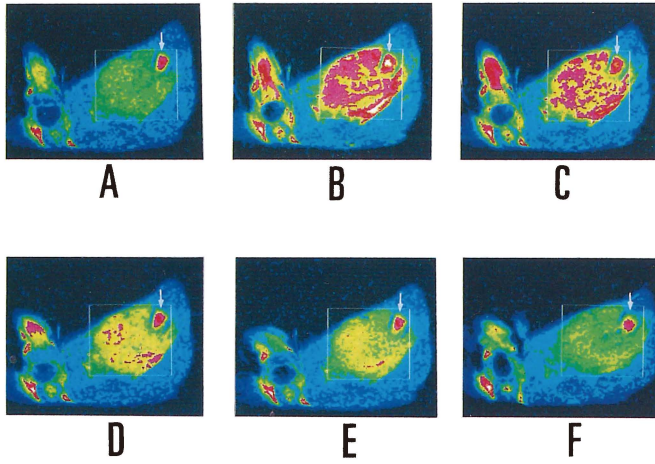


図1. 実験腫瘍における Gd-DTPA の造影効果

A : Gd-DTPA 投与前  
 B : Gd-DTPA 投与後 10 分  
 C : Gd-DTPA 投与後 40 分  
 D : Gd-DTPA 投与後 80 分  
 E : Gd-DTPA 投与後 140 分  
 F : Gd-DTPA 投与後 210 分  
 矢印：左大腿骨断面部（骨髓）を示す。  
 ROI：腫瘍局所を示す。

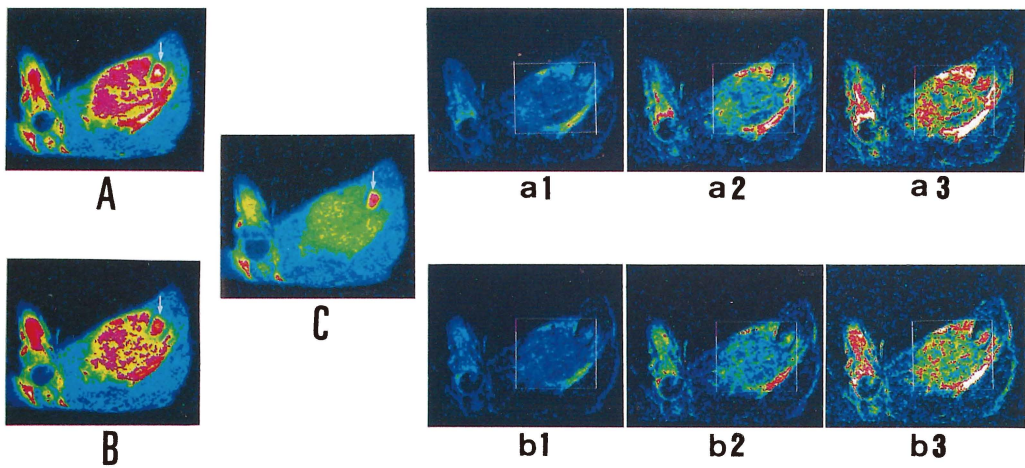


図2. 差分画像

差分画像をレベルを変えて表示した。差分画像における Gd-DTPA の分布は腫瘍辺縁部に馬蹄状に分布している。また、骨髓の位置に存在していた信号強度は差分画像において欠落している。

A : Gd-DTPA 投与後 10 分の画像 B : Gd-DTPA 投与後 40 分の画像 C : Gd-DTPA 投与前の画像  
 (A, B, C はレベル 0 ~ 1500)

a1, a2, a3 : A と C の差分画像で, a1 はレベル 0 ~ 1500, a2 はレベル 0 ~ 800, a3 はレベル 0 ~ 500

b1, b2, b3 : B と C の差分画像で, b1 はレベル 0 ~ 1500, b2 はレベル 0 ~ 800, b3 はレベル 0 ~ 500

矢印：左大腿骨断面部（骨髓）を示す。 ROI：腫瘍局所を示す。

カー社製)を用い、撮像条件は短時間の撮像を目的とした T<sub>1</sub> 強調で SE 法を用い、TR 400 ms, TE 40 ms, スライス厚 10 mm で行った。ウサギは、ペントバルビタール麻酔下で仰臥位に固定し、Gd-DTPA 投与前および投与後 5 分より 210 分まで経時的に撮像した。

4) パーソナルコンピュータ

画像処理に用いたコンピュータは、日本電気 (NEC) 社製の PC-9801 VM (16 ビット, 640 k バイト) とハードディスクユニット PC-98 H 51 U を組合せ、カラーディスプレイは、PC-KD 853 を用いた。また、オペレーティングシステム (OS) は、MS-DOS を使用した。

5) プリンタ

コンピュータ処理された画像は、カラーソノプリンタ TCP-7000 (東芝メディカル社製) でハードコピーした。

結 果

ウサギの大腿部に移植した腫瘍を Gd-DTPA 投与前より投与後 210 分まで追跡し 11 回の撮像を行った。そのうち、Gd-DTPA 投与前、10 分後、40 分後、80 分後、140 分後、そして 210 分

後、の 6 画像をパーソナルコンピュータを用いて処理し、以下の結果を得た。

1) Gd-DTPA 投与による信号強度の経時的変動

Gd-DTPA の投与によって造影効果の増強した画像の経時変化を図 1 に示した。また、信号強度の平均値と最高値を表 1 にまとめた。

信号強度に対応したカラー画像は、16 階調の擬似カラーで表示し、画像全域の信号強度は、Gd-DTPA 投与後経時的に低下した。また、腫瘍の右上に認められる骨髄 (矢印) は、Gd-DTPA 投与前および投与後を通じ常に強い信号域を示した。

さらに、腫瘍局所を囲む一定の ROI 内の信号強度は、Gd-DTPA 投与前でその平均が 631 であり、Gd-DTPA 投与後 10 分では、1003 にまで上昇した。その後、信号強度は、時間の経過に伴い減少傾向を示したが、投与後 210 分を経過しても信号強度の平均は、732 と投与前の信号強度の平均より高値を示し Gd-DTPA の効果が認められた。また、画像全域の信号強度に対する腫瘍局所 (ROI) の比は、Gd-DTPA 投与前の 1.64 倍に対して投与後では約 2 倍以上の上昇を認めた。(表 1)。

2) 差分画像における画像情報の検討

表 1. Gd-DTPA 投与による信号強度の変動

Gd-DTPA 投与後 (分)	(A) 画像全域		(B) 腫瘍局所 (ROI)		B/A <sup>b)</sup>
	mean±SD	Max. <sup>a)</sup>	mean±SD	Max. <sup>a)</sup>	
0	384±271	1573	631±152	1284	1.64
10	510±395	1902	1003±260	1902	1.96
40	442±373	1877	943±233	1675	2.13
80	420±323	1732	850±188	1436	2.02
140	372±295	1702	787±166	1348	2.11
210	342±285	1651	732±128	1290	2.14

a) 画像全域もしくは腫瘍局所における信号強度の最高値

b) 腫瘍局所の信号強度平均/画像全域の信号強度平均

表 2. 差分画像における信号強度の変動

差分画像	(A) 画像全域		(B) 腫瘍局所 (ROI)		B/A <sup>0</sup>
	mean±SD	Max. <sup>d)</sup>	mean±SD	Max. <sup>e)</sup>	
10 - 0 <sup>a)</sup>	122±159	1197	282±192	1197	2.31
40 - 0 <sup>b)</sup>	114±142	1003	226±167	1003	1.98
10 - 40 <sup>c)</sup>	27± 52	450	33± 64	450	1.22

- a) Gd-DTPA 投与後 10 分の画像と投与前の画像との差分画像
- b) Gd-DTPA 投与後 40 分の画像と投与前の画像との差分画像
- c) Gd-DTPA 投与後 10 分の画像と投与後 40 分の画像との差分画像
- d) 画像全域もしくは腫瘍局所における信号強度の最高値
- e) 腫瘍局所の信号強度平均/画像全域の信号強度平均

Gd-DTPA 投与後 10 分および 40 分の画像を投与前の画像より差し引き、差分画像として示した。また、この差分画像を 3 段階のレベルで表示した (図 2)。

図 2 に示す通り、差分として表示された画像 (a1~a3, b1~b3) は、Gd-DTPA によってのみ得られた画像であり、その信号強度の強弱は、Gd-DTPA の濃度に対応する。Gd-DTPA 投与後 10 分の画像と投与前の画像の差分画像

(a1~a3) では、腫瘍の中心よりもその辺縁に強い信号域が認められた。また、Gd-DTPA 投与後 40 分の画像と投与前の画像の差分画像

(b1~b3) では、腫瘍辺縁の強い信号域がやや減じるとともに骨盤腔上部の膀胱の一部に信号強度の上昇を認めた。さらに、差分画像では腫瘍局所の右上に認められた強い信号域を示す骨髓 (矢印) は消失した。

また、差分画像における信号強度の変動を表

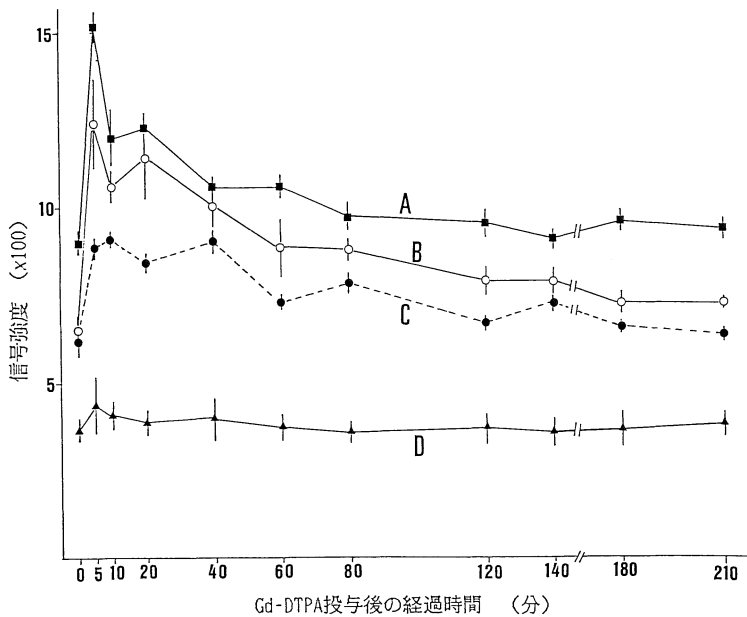


図 3. Gd-DTPA 投与後の信号強度の変化

同じ大きさの ROI で画像各部の信号強度をそれぞれ 7 点測定し、その平均値と標準偏差で示した。

A: 骨髓, B: 腫瘍辺縁部, C: 腫瘍中心部, D: 筋肉組織

2にまとめた。Gd-DTPA 投与後 10 分の画像と投与前の画像との差分画像では、画像全域の信号強度の平均は 122 であり、腫瘍局所 (ROI内) の信号強度平均は 282 でその比は、2.31 であった。投与後 40 分の画像と投与前の画像との差分画像では、画像全域の信号強度の平均が 114 であり、腫瘍局所では、226 と投与後 10 分の差分画像より減少し、Gd-DTPA の経時的消長を示すものと考えられた。

さらに、Gd-DTPA 投与後 10 分の画像と投与後 40 分との差分画像では、信号強度の若干の変動は認められるが腫瘍局所の視覚的な解析は困難であった。

### 3) 腫瘍各部の信号強度の経時変化

Gd-DTPA 投与前および投与後 210 分まで経時的に撮像した 11 の画像より、腫瘍中心部、腫瘍辺縁部、骨髄さらに筋肉の信号強度を一定の ROI を用い各々 7 点測定し、平均値と標準偏差を表示した (図 3)。また、Gd-DTPA 投与前より投与後 40 分までの各部の信号強度を筋肉の信号強度の比として表示した (図 4)。

各部の信号強度は、Gd-DTPA 投与前より骨髄、腫瘍辺縁部、腫瘍中心部、筋肉の順に高

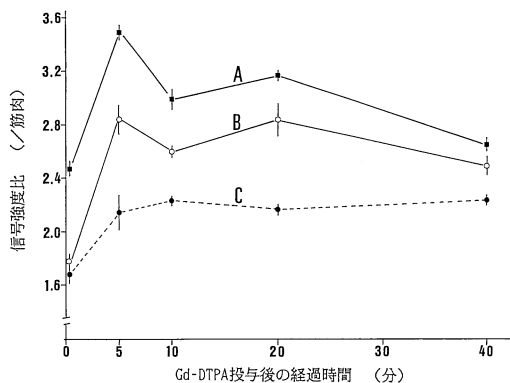


図 4. Gd-DTPA 投与後の信号強度の変化—筋肉比—各部の信号強度 (ROI)/筋肉組織の信号強度 (ROI) の比をそれぞれ平均値と標準偏差で示した。

A: 骨髄, B: 腫瘍辺縁部, C: 腫瘍中心部,

く、その傾向は、Gd-DTPA 投与後 210 分まで継続した。Gd-DTPA 投与後、各部の信号強度は上昇したが、中でも腫瘍辺縁部の信号強度は著明に増強した (図 3)。中心部の信号強度の増加は比較的緩慢で Gd-DTPA 投与後 10 分までは上昇傾向を認めたがその後一定となった (図 4)。

また、骨髄は Gd-DTPA 投与前および投与後を通じ常に高い信号強度を保っていた。

## 考 察

Gd-DTPA は、分子量 591.6、安定度定数  $10^{23}$  の性質を有し、その毒性は、20 mmol/kg (Rats, LD) と報告されている<sup>4)</sup>。MRI の造影剤としての Gd-DTPA は、著明な信号強度の増強効果と被検者に対する安全性から広く臨床に用いられている。腫瘍性病変における MR 画像診断では、ある厚さを有する断層から得られた信号の集積として構築された画像が実際の腫瘍局所と周辺組織の断面にいかにかに近似させるか、が重要な点となる。実際の断層と MR 断層画像との比較は、partial volume effect の検討<sup>5)</sup> や病理組織との比較<sup>6)</sup>、また CT 所見と MRI との比較検討<sup>7)</sup> がなされ、さらに Gd-DTPA を用いた MRI のパルス系列の基礎的な検討<sup>8)</sup> が報告されている。また、われわれは、担癌家兎に<sup>14</sup>C をラベルした Gd-DTPA<sup>9)</sup> を投与し、腫瘍および周辺組織の Gd-DTPA 分布について報告した<sup>1)</sup>。すなわち、autoradiography 標本の grain 濃度より検討した Gd-DTPA の分布は、浮腫を伴う腫瘍周辺の結合組織に高密度に存在し、継いで皮下組織さらに腫瘍中心部、骨髄、筋肉の順に認められた。

今回、われわれは、Gd-DTPA (0.1 mmol/kg) 投与後の MR 画像をパーソナルコンピュータを用いてカラー画像、差分画像を作製し、Gd-DTPA の動態を解析した。信号強度に対応したカラー画像は、腫瘍局所の Gd-DTPA 動態が見やすいように思われる (図 1)。また、腫瘍局所

の造影効果は、視覚的に Gd-DTPA 投与後 140 分まで、信号強度の平均値では投与後 210 分まで認められた (図 1, 表 1)。

Gd-DTPA の投与により信号強度が増加した画像と投与前の画像との差分画像は、スライス幅 10 mm の厚みに存在する Gd-DTPA の量を示している (図 2)。すなわち、投与後 10 分の差分画像と投与後 40 分後の差分画像の信号強度の差は、Gd-DTPA 投与後 10 分から 40 分までの 30 分間における Gd-DTPA の動態を示している (表 2)。これらの差分画像から Gd-DTPA 自体の分布を視覚的に判定すると、腫瘍辺縁部すなわち、腫瘍組織と筋肉組織の境界に馬蹄状に濃く存在し、30 分後にはその腫瘍辺縁部から緩慢に消失している。この結果は、Gd-DTPA が血液中を循環して毛細血管より漏出し、組織内に分布した後、再度血管内を通過する過程を示していると思われる。本実験に使用した腫瘍は、その辺縁に浮腫を伴うことが多く<sup>1)</sup>、この差分画像が腫瘍辺縁の組織液中に存在する Gd-DTPA を示していると考えられる。このように、腫瘍の状況を把握する上でこの差分画像の作製は、治療効果の判定などの臨床診断にも有用と思われる。

また、腫瘍局所において、Gd-DTPA 自体が関与する信号強度の増加は、投与後 10 分の画像の腫瘍局所 (ROI) の信号強度平均が 1003、投与後 10 分の差分画像の腫瘍局所 (ROI) の信号強度平均が 282 であり、投与後 10 分の腫瘍局所における信号強度の約 28% が Gd-DTPA に起因するものと算出された。また、同様に投与後 40 分の画像では、約 24% と計算された (表 1, 表 2)。

腫瘍中心部、腫瘍辺縁部、筋肉、骨髄の各部における Gd-DTPA 投与に対する信号強度の経時的変化は、投与前から骨髄が最も高く、腫瘍の中心部と辺縁部ではほぼ同程度であった。骨髄は、Gd-DTPA 投与後においても最も高い信号強度を示し、投与後 210 分までその傾向は続いた (図 3, 図 4)。骨髄の Gd-DTPA 濃度

は、autoradiography 標本から得た grain では筋肉よりやや高い程度の濃度であり<sup>1)</sup>、MR 画像における骨髄の信号強度は Gd-DTPA によるものではなく骨髄内部の脂肪組織によるものと推測された。このことは、差分画像における骨髄部分の欠落からも推定できる (図 2)。また、Gd-DTPA 投与前では、信号強度として差の認められなかった腫瘍の中心部とその辺縁部では投与後に明らかな差が認められ、Gd-DTPA の造影効果と動態を示すものと考えられた。腫瘍中心部の信号強度は、Gd-DTPA 投与後 5 分まで増加した後、増減を繰り返して緩慢に減少する傾向を示した (図 3) が、筋肉比では投与 5 分後より 40 分まで一定の信号強度保っており、筋肉組織内の Gd-DTPA の消長と同一の過程を取っているものと考えられた (図 4)。

## ま と め

実験腫瘍における Gd-DTPA の造影効果と動態を MR 画像より、パーソナルコンピュータを用いて解析した。

- 1) 信号強度に対応したカラー画像は、Gd-DTPA の経時的動態を見やすいものとし、画像上では 140 分まで造影効果が認められた。
- 2) Gd-DTPA 投与により、腫瘍中心部とその辺縁部に明かな信号強度の差が認められた。
- 3) Gd-DTPA 投与後と投与前の差分画像を作製することにより Gd-DTPA の腫瘍局所における動態が明かとなった。また、この差分画像の作製は、臨床診断に応用し得るものと思われた。

稿を終えるに当たり、ご協力いただきました千葉大学医学部付属病院放射線部の井内啓子、守田文範の両氏に深謝致します。

## 文 献

- 1) 三好武美, 植松貞夫, 斉藤正好, 他: Gd-DTPA の家兎 VX-2 腫瘍における動態と局在分布. 日磁医誌, 7: 25-31, 1988.

実験腫瘍における Gd-DTPA の動態と造影効果の検討

- 2) 山本哲夫, 田中仁: パーソナルコンピュータによる MRI の画像処理. 日磁医誌, 7 : 250-257, 1988.
- 3) 山本哲夫, 田中仁: CT 画像と MR 画像における デジタル処理効果の検討, テレビジョン学会技術報告, 13 : 49-54, 1989.
- 4) E. J. Goldstein, K. R. Burnett, J. R. Hansell, et al.: Gadolinium DTPA (An proton imaging contrast agent) : Chemical structure, paramagnetic properties and phama cokinetics. Phys Med NMR, 16 : 97-104, 1984.
- 5) 前田宗宏, 鈴木英司, 吉沢和彦, 他: MRI における partial volume effect の実験的検討. 日本医放会誌, 49 : 1404-1410, 1989.
- 6) 岩間亨, 篠田淳, 清水言行, 他: Glioma における MRI と病理組織学所見との比較検討— 3 剖検例における検討—. 日磁医誌, 8 : 215-225, 1989.
- 7) B. C. P. Lee, J. B. Kneeland, P. T. Cahill, et al. : MR recognition of supratentorial tumors. AJNR, 6 : 871-878, 1985.
- 8) 前田美保, 北敬介, 前田真行, 他: Gd-DTPA を用いた造影 MRI ならびに Dynamic MRI における最適パルス系列の選択—基礎的検討—. 日磁医誌, 9 : 198-213, 1989.
- 9) U. Tauber, H. J. Weinmann, M, Panzer, et al. : Whole-body autoradiographic studies in rats with gadolinium-diethylenetriaminepentaacetic acid, a new contrast agent for magnetic resonance imaging, Arzneimittel,-Forsch. /Drug Res, 36: 1089-1091, 1986.

**Examination of Distribution and Enhancement Efficacy  
of Gd-DTPA in Rabbit Carcinoma by Dynamic MRI  
—Analysis of MR Image Using a Personal Computer —**

<sup>1</sup>Masayoshi SAITO, <sup>1</sup>Tetuo YAMAMOTO, <sup>1</sup>Hitoshi TANAKA,  
<sup>1</sup>Hirromichi AKIBA, <sup>2</sup>Takeyoshi MIYOSHI, <sup>3</sup>Sadao UEMATSU,  
<sup>2</sup>Noboru ARIMIZU

*<sup>1</sup>The Institute for Training Radiological Technicians  
Affiliated to Chiba University School of Medicine  
Inohana 1-8-1, Chiba-shi 280*

*<sup>2</sup>Department of Radiology, Chiba University School of Medicine*

*<sup>3</sup>Department of Radiology, Chiba University Hospital*

The time course of distribution and enhancement efficacy of images were investigated after intravenous administration of 0.1mmol/kg of gadolinium-DTPA (Gd-DTPA) to a tumor bearing rabbit by dynamic magnetic resonance imaging (MRI) .

The rabbit was inoculated with VX-2 carcinoma into the muscle of left femoral region and was maintained until the diameter of tumor became to approximately 20mm in the muscle. Original dynamic MR images of the rabbit's tumor were obtained from a superconducting machine (VISTA MR 0.5T Picker international) . Analysis of MR images was performed by a personal computer (PC-9801 VM, NEC) system with image-processing software.

The pixel signal intensities were displayed as corresponding color images, and these images were enhanced on visual perception. The subtraction images that subtracted the image before Gd-DTPA administration from administrated images were used to evaluate the movement of Gd-DTPA in the tumor region. The signal intensity of Gd-DTPA in the subtraction image was recognized between the normal muscle tissue and the tumor region, namely, Gd-DTPA distributed more at the connective tissue of the around tumor than into the tumor tissue.

These results suggested that the image process using a personal computer, especially, the image subtraction process was a useful method for clinical diagnosis.