

MRI による肝悪性腫瘍の治療効果判定に関する 基礎的研究 — MRI と病理像の対比 —

廣田省三, 佐古正雄, 長江利幸, 杉本幸司,
藤田善弘, 鈴木靖史, 藤井正彦, 土師 守,
河野通雄

神戸大学医学部放射線医学教室

癌に対する治療効果の判定としては、小山・斉藤班による腫瘍径の縮小を基準とした効果判定が広く用いられている。しかし、動脈塞栓術や温熱療法などの虚血性壊死をきたす治療では腫瘍は短期間には縮小せず、凝固壊死を主体とした内部構造の変化をしめすことが多い。したがって、従来の縮小率を基にした治療効果判定基準ではこれらの治療による効果を正確に判定できない現状にある。また、近年、動脈塞栓術に油性造影剤であるリピオドールと制癌剤の懸濁液を用いるようになって以来リピオドールの高濃度により、CT では腫瘍内部の構造を全く把握できない。このような現況のなかで正確に腫瘍内部の壊死を判定できる診断法の確立が望まれている。そこで、MRI の優れた組織コントラストによる組織性状診断能を利用して、悪性腫瘍の治療効果判定に関する MRI の可能性について基礎的に検討を行い、若干の知見を得たので報告する。

方 法

以下の3群について検討を行った。MRI の画

像上の評価は内部構造の変化と信号強度の変化について行った。信号強度は筋肉とほぼ同程度のものを Grade 1 (以下 G1), 肝と同程度のものを G3, 著明な高信号を G5 とし、その中間をそれぞれ G2, G4 とした。病理像との対比は MRI 像とほぼ同じ断面で行い、内部構造、信号強度の変化部分を病理学的に詳細に検討した。使用した装置は 0.5 T 超電導装置 Magnetom である。パルス系列は T₁ 強調画像として SE (TR 500, TE 40ms) を、T₂ 強調画像として SE (TR 2000, TE 90 ms) を用いた。

i) コントロール腫瘍の MRI と病理の対比
ハムスターに移植したメラノーマ 2 匹を用い MRI と病理像を対比し壊死の MRI 所見について詳細に検討した。

ii) TAE 後の MRI の変化

家兔 VX2 腫瘍を用い、TAE 前と 1 週間後の MRI を病理像と対比検討した。TAE は下腿腫瘍 1 羽、肝移植 VX2 腫瘍 5 羽に対し、右大腿動脈よりカットダウンにて 4 F のカテーテルを挿入後、選択的に固有肝動脈にカテーテルをウェッジし、リピオドール 0.5 cc, ゼラチンスポンジ少量にて動脈塞栓術を行った。

iii) エタノール局注後の変化

キーワード MRI, liver tumor, TAE, ethanol injection, pathology

Table 1 : Change on MRI after treatment

animal No.	treatment	vascularity	MRI		Pathology
			Pre-treatment T1WI T2WI	post treatment T1WI T2WI	
1	TAE (LP-TAE)	(+)			coagulation necrosis
2	TAE (LP-TAE)	(+)			coagulation necrosis
3	TAE (LP-TAE)	(+)			liquefactive necrosis coagulation necrosis viable tumor + granulation tissue
4	TAE (LP-TAE)	(+)			coagulation necrosis necrotic liver tissue
5	Ethanol injection for tumor				coagulation necrosis
6	Ethanol injection for tumor				coagulation necrosis



2羽の肝移植 VX2 腫瘍に対し、開腹後直視下で2cc局注し、1週間後に屠殺しMRIと病理像を対比検討した。

結 果 (表1)

- i) 凝固壊死巣のみで形成された部分はMRIでT₁強調画像で軽度高一低、T₂強調画像で低信号を示した。
- ii) 融解壊死巣は、T₁強調画像で低、T₂強調画像で高信号を示した。
- iii) 凝固壊死に至らない障害細胞群ではT₁強調画像で軽度高、T₂強調画像で低信号を示した。
- iv) リピドール動注のMRIの信号強度に与

える影響は軽微であった。

v) 塞栓術による梗塞巣は等信号で正常肝と区別できなかった。

vi) 塞栓術後の腫瘍周囲にみられる肉芽組織はT₂強調画像で高信号になる傾向がみられた。しかし、肉芽組織と viable な腫瘍が混じりあった部分(実験家兎 No.3)ではT₁、T₂強調画像ともに鑑別困難であった。

vii) エタノール局注部は、凝固壊死と液化壊死傾向の強い細胞で占められ、T₁強調で等、T₂強調画像で低信号を示した。

実験例呈示

代表例を呈示する。

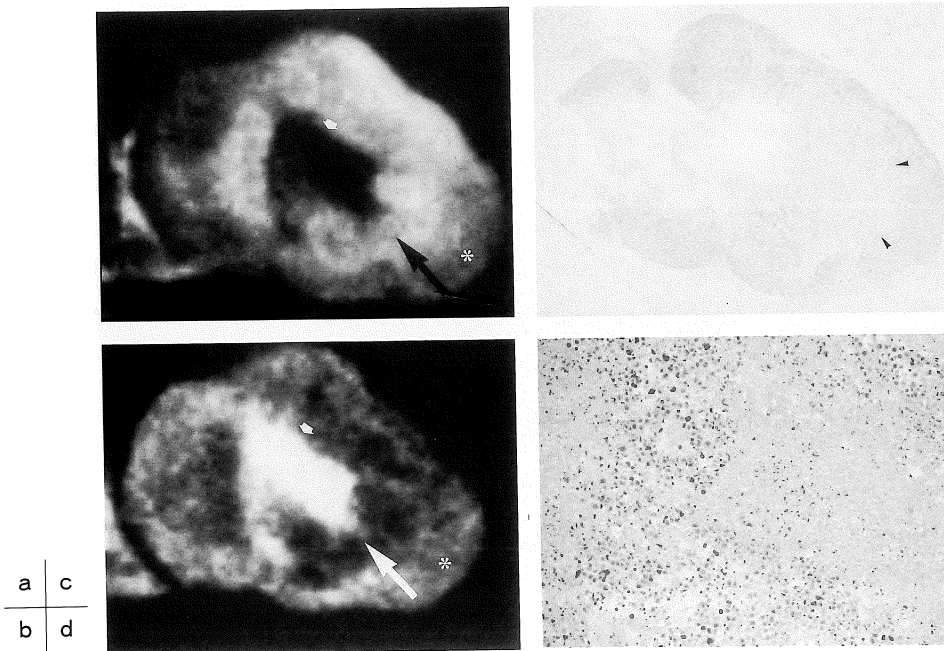


図1. ハムスターメラノーマのMRIと病理。

a) T₁強調画像 b) T₂強調画像 c) 病理(ルーペ像) d) 凝固壊死部の病理(ミクロ像): T₁強調画像で高、T₂強調画像で低信号を呈するリング状部分(大矢印)は病理像(ルーペ像)の凝固壊死部(矢頭)と一致した。また、T₁強調画像で低、T₂強調画像で高信号を示す部分(小矢印)は液状壊死部に相当する。また、最外層のT₁強調画像で軽度低、軽度高信号を示す部分(*)は viable な腫瘍部分に一致した。

i) ハムスターメラノーマのMRI (図1)
 ハムスターメラノーマの腫瘍部のMR像と病理を詳細に対比すると、内部のT₁強調画像で低、T₂強調画像で高信号な部分は嚢胞様変化を示し、その外側のT₁強調画像で高信号、T₂強調画像で低信号の矢印部分はミクロ像で示すように凝固壊死部を、最外層のT₂強調でやや高信号な部分は viable な腫瘍部分を示している。

ii) 家兎 No.1: 肝 TAE 後の MRI と病理の対比 (図2)

肝移植 VX2 腫瘍のコントロール腫瘍部は2層

の構造を示し、T₁強調画像で低、T₂強調画像で高信号を示す腫瘍内部の部分は嚢胞変性と融解壊死部を、その周囲のT₁強調画像で中等度高信号、T₂強調でリング状の低信号を示す部分は viable な腫瘍部分を示している(↑)。一方、TAE 施行1週間後の腫瘍はT₁強調画像で中等度高信号、T₂強調画像で低信号として示され、ほとんど凝固壊死と考えられる(↑)。また、油性造影剤であるリピオドールの信号強度に与える影響はほとんど見られなかった。ミクロ像では、コントロール腫瘍内の下方に viable な腫瘍

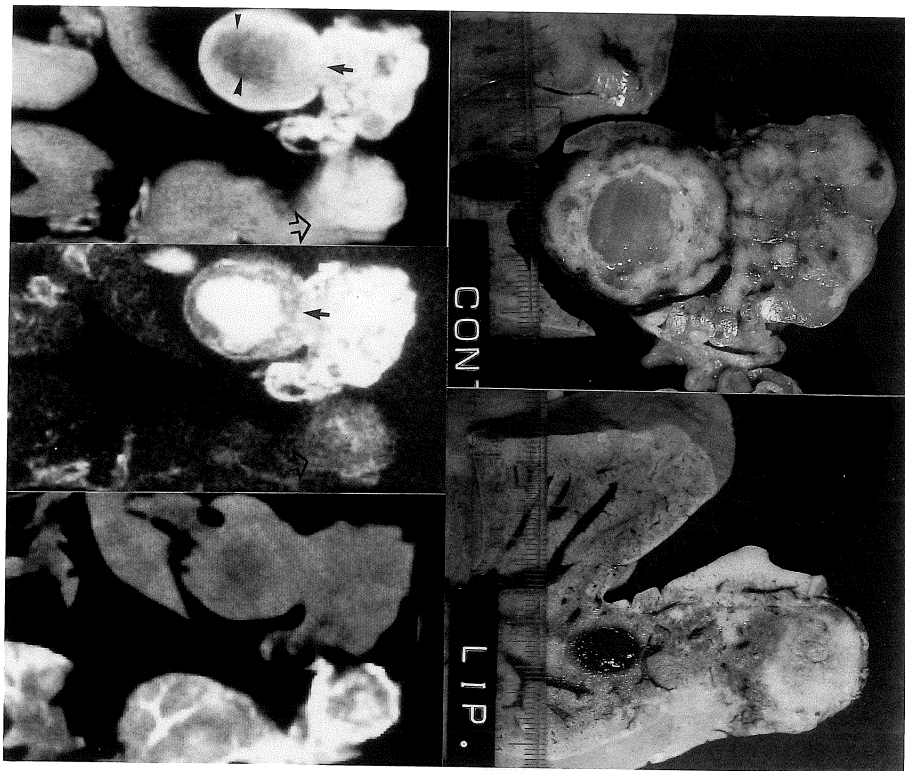


図2. 肝移植 VX2 腫瘍 (家兎No.1) TAE 後のMRI と病理の対比.
 a) T₁強調画像 b) T₂強調画像 c) CT d) コントロール腫瘍の剖面 e) TAE 後の腫瘍の剖面 f) コントロール腫瘍のルーペ像 g) 同ミクロ像 h) TAE 後腫瘍のルーペ像 i) 同ミクロ像: 肝移植 VX2 腫瘍のコントロール腫瘍部 (a,b,c の上方の腫瘍) は2層の構造を示し、T₁強調画像で低、T₂強調画像で高信号を示す腫瘍内部の部分は嚢胞変性と融解壊死部 (矢頭) を、その周囲のT₁強調画像で中等度高信号、T₂強調画像でリング状の低信号を示す部分 (矢印) は viable な腫瘍部分に相当する。これは、病理像 (d,f,g) でみられるように、下方より融解壊死、凝固壊死、viable な腫瘍細胞の3層構造に一致する。一方、TAE 施行1週間後の腫瘍 (a,b,c の下方の腫瘍) はT₁強調画像で中等度高信号、T₂強調画像で低信号を示し、病理では (e,h,i) 凝固壊死寸前の強い障害を示していた。また、油性造影剤であるリピオドールの信号強度に与える影響はほとんど見られなかった。

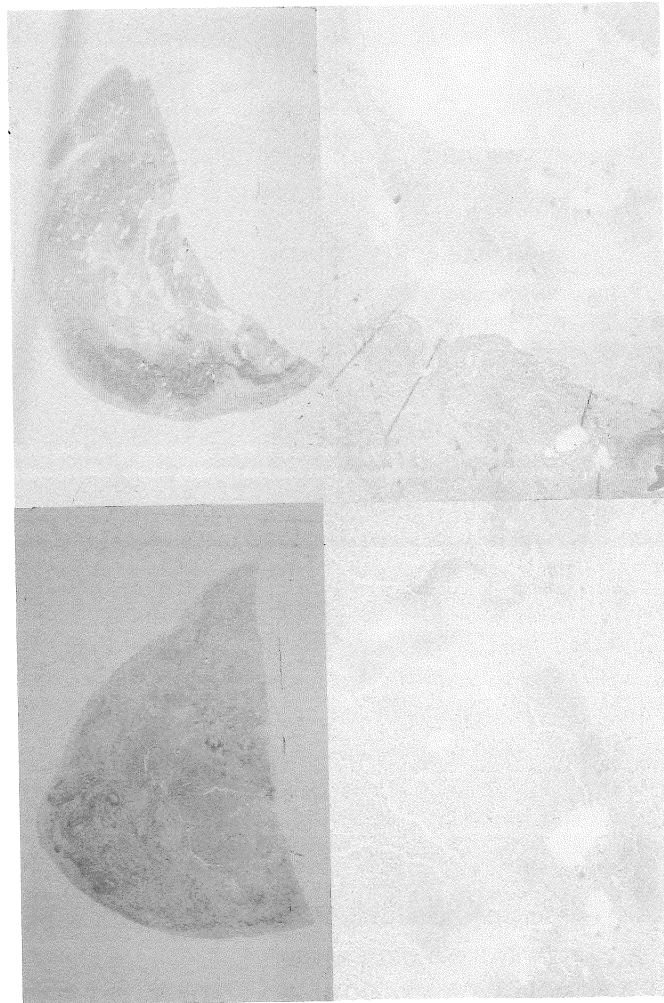


図2のつづき

中心部に融解壊死と凝固壊死の入り混じった部分がみられ、MRI像と一致する。また、TAE 1週間後のマイクロ像では、腫瘍はほとんど全て凝固壊死に陥っている。

iii) 家兎 No.4: 肝 TAE 後の MRI と病理像の対比 (図3)

TAE 前の腫瘍は T_1 強調画像で低、 T_2 強調画像で高信号を呈しているが、TAE 後1週では T_1 強調画像で低、 T_2 強調画像で低信号を呈し殆ど凝固壊死と考えられる。

病理組織では腫瘍部はほとんど凝固壊死に

陥っている。

iv) 家兎 No.5: エタノール注入例 (図4)

T_2 強調画像で、肝臓と等信号の腫瘍は、エタノール注入後低信号となっている。

病理像では同部は完全に凝固壊死となっている。

考 察

動脈塞栓術、温熱療法などの腫瘍内部に虚血性変化をきたす治療法では、放射線治療、化学

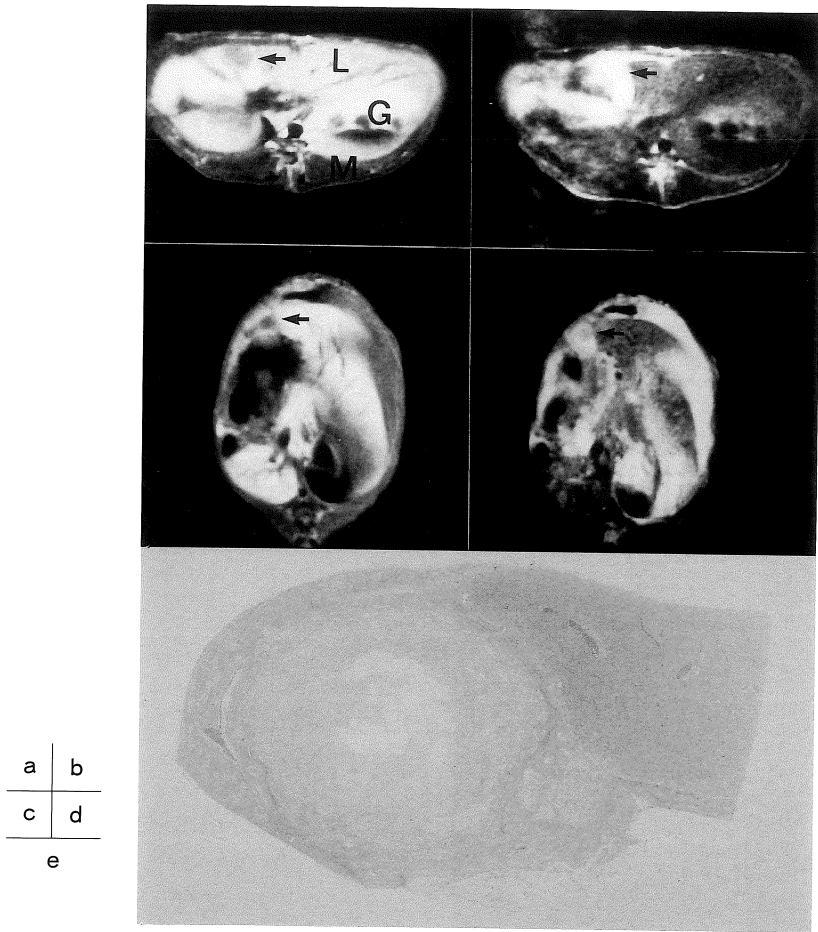


図3. 家兎No.4 : 肝 VX2 腫瘍 TAE 後の MRI と病理像.

a) TAE 前の T₁強調画像, b) T₂強調画像, c) TAE 後の T₁強調画像, d) T₂強調画像, e) TAE 後の腫瘍部のルーペ像 (L: 肝, G: 腸管, M: 筋肉) TAE 前の腫瘍は T₁強調画像で低, T₂強調画像で高信号を呈している (矢印) が, TAE 後1週間では T₁強調画像で低, T₂強調画像で低信号を呈し殆ど凝固壊死と考えられる. 病理 (図3 e) でも腫瘍部はほとんど凝固壊死に陥っていた.

療法と異なり, 腫瘍径の縮小が軽微にもかかわらず腫瘍全体が凝固壊死に陥っている場合がしばしばみられる. したがって, 腫瘍の縮小率を基準とした治療効果判定では正確な抗腫瘍効果が判定できず, 新たな治療効果判定基準の確立が望まれている. しかし, CT, US では正確な壊死部の同定が困難で組織性状の把握に優れた MRI に期待が寄せられている^{1),2)}. 肝癌の TAE

後の MR 像の変化につき臨床的報告^{3),4)}はあるものの病理との詳細な対比検討はなされていない. この観点にたち, 本研究では実験腫瘍を用い, 正確に病理と画像の対比検討による治療効果判定の検討を行った. その結果, 凝固壊死巣のみで形成された部分は T₁強調画像で軽度高一低信号, T₂強調画像で低信号を呈することが示された. また, 融解壊死が液状の信号強度を呈する

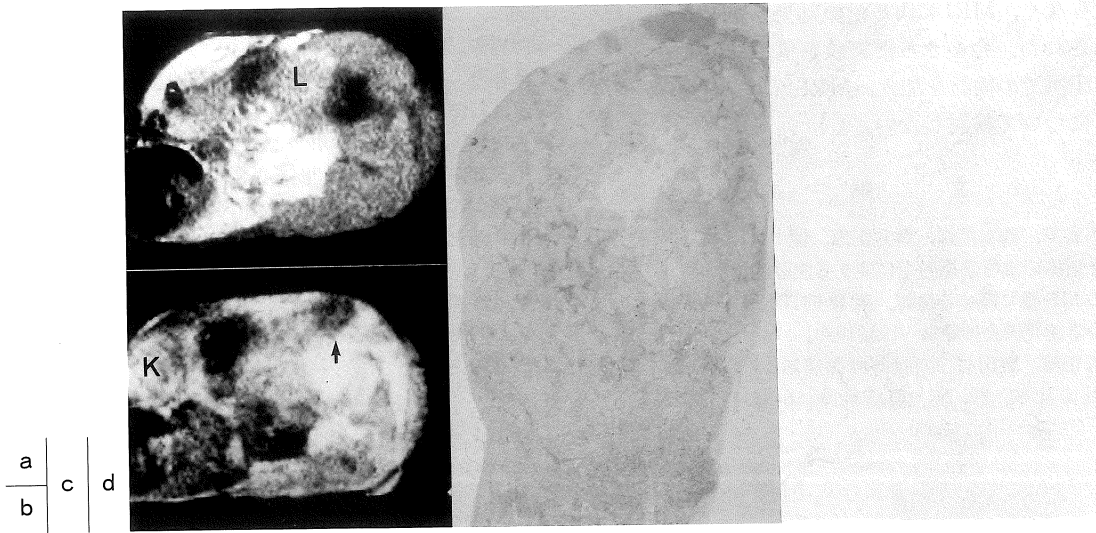


図4. 家兎No.5: エタノール注入後のMRI: エタノール注入後の a) T_1 強調画像, b) T_2 強調画像, c) 同部のルーペ像, d) 同部のマイクロ像: (L: 肝, K: 腎) エタノール注入部の腫瘍は T_1 強調画像で等, T_2 強調画像で低信号となっている (矢印). 病理像では同部は完全に凝固壊死となっている。

ことを併せて考えると腫瘍壊死の構造をMRIによりかなりの程度判定できることを示した。このことは、臨床的に治療後にみられる種々の信号強度の変化を理解する上でも基本となる事実と考えられる。また、凝固壊死に到らないまでも、強い障害を受けた細胞群でも凝固壊死と同様に T_1 強調画像で高, T_2 強調画像で低信号を示し、腫瘍の効果判定に有用な情報を提供してくれる可能性を示した。しかし、実際には凝固壊死と液化傾向の強い細胞群, viable な細胞群などが混在していることも多く、 T_2 強調画像で等信号以上の場合病理学的変化の推定には注意を要する。一方, viable な腫瘍は T_1 強調画像で比較的低, T_2 強調画像で比較的高信号を呈することから、概ね診断可能と考えられるが、実験家兎 No.3 のように肉芽組織と viable な腫瘍が混在している部分ではその識別は困難なこともある。また、MRI 用造影剤である Gd-DTPA により腫瘍部の信号が壊死部に比してやや高信号に enhance されることを応用すれば⁹⁾, viability の判定の診断精度はさらに向上するものと考えら

れる。血流の多い時期の肉芽組織との鑑別は Gd-DTPA を使っても困難なことが予測される。

肝細胞癌に対する TAE において、近年油性造影剤であるリピオドールを抗癌剤と懸濁させて注入する chemoembolization が主流となっているが、リピオドールの高濃度により CT では TAE 後の内部構造を予測できない状況にある。MRI では、臨床に用いる程度のリピオドールが信号強度にほとんど影響を及ぼさないことが本実験で示されたことは、肝細胞癌 TAE 後の治療効果判定に優れた診断法となることを示唆した。今後、TAE 後の切除症例における MRI と病理像の対比検討についてさらに検討を加えたい。

結 語

基礎的に TAE 後の腫瘍部の MRI の変化を病理と対比し、ある程度、壊死部の性状を知ることができた。特に肝のリピオドール併用 TAE では、CT で内部構造の把握が困難であるのに対し、MRI ではリピオドールの信号強度に対する

影響は少なく、MRIによる治療効果判定の有用性が示された。今後さらに実験を重ねるとともに、臨床例での検討を加え、MRIによる治療効果判定について検討したい。

文 献

- 1) 廣田省三, 楠本昌彦, 酒井英郎, 他: MRIによる悪性腫瘍の治療効果判定に関する実験的検討—壊死のMR像に関する検討. 第48回日本医学放射線学会学術発表会抄録集, 192, 1989.
- 2) 佐古正雄, 廣田省三: 腹部画像診断: CT, US, MRIの比較, 肝, 胆. 臨床画像, 6 (8) : 10-22, 1990.
- 3) 吉岡寛康, 中川賢一, 進藤啓, 小野幸彦, 川上朗, 馬淵順及, 有田繁広, 藤井広一, 吉田明生, 浜田辰巳, 石田修: 肝癌に対する化学塞栓療法のMR像の検討. 日医放会誌, 49 (2), 119-127, 1989.
- 4) 丸川太朗, 中村仁信, 小塚隆弘, 黒田知純: 肝細胞癌のMRI診断—TAE後の変化を中心に—. 癌と化学療法, 17 (11) : 2155-2163, 1990.
- 5) 楠本昌彦, 足立秀治, 田中浩司, 清水雅史, 酒井英郎, 藤井正彦, 山崎克人, 河野通雄: 肺癌におけるGd-DTPA enhanced MRIの評価. 臨放, 36 : 1-6, 1991.

**Experimental Study of MRI Diagnosis to Assess the Therapeutic Effect
for Malignant Hepatic Tumors —Correlation of MRI to Pathology
After Embolization or Ethanol Injection—**

Shozo HIROTA, Masao SAKO, Toshiyuki NAGAE,
Kouji SUGIMOTO, Yoshihiro FUJITA, Yasushi SUZUKI,
Masahiko FUJII, Mamoru HASE, Michio KONO

*Kobe University School of Medicine, Department of Radiology
7-5-2 Kusunoki-cho, Kobe, Hyogo 650*

Diagnostic ability of MRI to assess the therapeutic effect for malignant tumors was evaluated experimentally. Transcatheter arterial embolization or ethanol injection for tumors was performed as therapy for hepatic VX2 tumors of rabbits. Radiology-pathology correlation was done meticulously.

〈Methods and materials〉 i) Transcatheter hepatic arterial embolization (TAE) was performed for four Japanese white rabbits with inoculated hepatic VX2 tumors, using 0.5cc of Lipiodol and small amount of gelatine sponge powder as embolic materials. ii) Pure ethanol injection was done for inoculated hepatic VX2 tumors in 2 Japanese white rabbits. One milliliter of pure ethanol was used for injection. iii) Before and 1 week after TAE or ethanol injection, MRI was taken. Alteration of signal intensity and internal structure of the tumors after therapy were studied compared to pathology. Pulse sequences were used as follows. T₁ weighted image (T₁WI) : (SE, TR 500 ms, TE 40 ms), T₂ weighted image (T₂WI) : (SE, TR 2000 ms, TE 90ms)

〈Results〉 i) Parts of coagulation necrosis was shown as slight high through low intensity area on T₁WI and low intensity area on T₂WI. ii) Parts of liquefactive necrosis was shown as low intensity area on T₁WI and high intensity area on T₂WI. iii) Parts of damaged cells which did not become coagulation necrosis were shown as slightly high intensity area on T₁WI and low intensity area on T₂WI. iv) Lipiodol injected into the tumor did not affect signal intensity of tumors. v) Infarcted area by TAE was shown iso-intense area. vi) High intensity rim around the tumor on T₂WI, which had appeared after TAE, corresponded to granulation tissue. vii) Pathological study revealed tumors injected ethanol to be mixed with coagulation and liquefactive necrosis, showing isointense on T₁WI and low-intense on T₂WI.

〈Conclusion〉 The results revealed fundamental MRI findings after TAE or ethanol injection, suggesting it to be useful for assesment of therapeutic effect for malignant tumors.