

MRIによる骨肉腫の
術前化学療法の効果判定

福田国彦¹, 入江健夫¹, 畑 雄一¹, 多田信平¹,
二階堂孝², 中森和仁², 宮崎秀一³, 藤川 浩³,
浅沼和生³

¹東京慈恵会医科大学放射線医学教室
²東京慈恵会医科大学病理学教室
³東京慈恵会医科大学整形外科科学教室

はじめに

骨肉腫における術前化学療法的確な効果判定は、術後化学療法剤の選択、患肢温存手術適応の決定、予後の推測の上で欠かすことができない。これまで画像診断による骨肉腫の術前化学療法の効果判定は、単純 X 線写真、血管造影、コンピューター断層 (CT) によって行われてきたが、近年、磁気共鳴画像 (MRI) による評価が注目をあつめている。今回我々は、骨肉腫 6 症例について、化学療法前後の MRI と切除病理標本との比較検討をおこない、MRI の骨肉腫術前化学療法の効果判定における有用性を検討した。

対象および方法

対象は化学療法 (Rosen's T 12 protocol)¹⁾の開始前と、終了後手術前 1 週間以内に MRI を施行し、切除病理標本と比較検討を行うことのできた骨肉腫 6 症例である。症例の内訳を表 1 に示す。

表 1. 対象症例

	年齢	性別	部位	組織型
症例 1	16	男	大腿骨遠位	骨芽細胞型
症例 2	15	男	大腿骨遠位	骨芽細胞型
症例 3	17	男	脛骨近位	骨芽細胞型
症例 4	18	男	脛骨遠位	線維芽細胞型
症例 5	19	女	大腿骨遠位	骨芽細胞型
症例 6	20	女	大腿骨遠位	骨芽細胞型

症例 1～症例 5 の 5 症例においては、東芝 0.15 T 常伝導装置を用い、スピンエコー (SE) 法で撮像を行った。繰り返し時間 (TR) 500 ms, エコー時間 (TE) 30 ms, 加算回数 4 回, スライス厚 10 mm の T₁強調画像と, TR 2000 ms, TE 50 ms, 加算回数 2 回, スライス厚 10 mm の T₂強調画像を得た。この内 4 症例において造影剤 (Dd-DTPA) 注入を施行し, ただちに造影剤注入後の T₁強調画像を撮像した。従って, 我々の撮像法では, 造影剤注入後, 造影画像を得るまでに最低 8.5 分を要した。症例 6 においては, 化学療法開始前の上記プロトコール

キーワード osteosarcoma, chemotherapy effect, MRI, dynamic MRI

に沿った撮像以外に、化学療法開始後1ヵ月と終了後手術前1週間以内に、シーメンス旭メディテック2 T超伝導装置を用いFLASH法による高速撮像を行った。撮像条件はTR 50 ms, TE 12 ms, flip angle 60°, 加算回数1回, スライス厚5 mmである。ここでは、腫瘍内における造影剤の動態を知る目的で、造影剤10 mlのボラス注入と同時に高速撮像を開始するdynamic MRIを施行した。一回の撮像に8.93秒を要し、撮像間に2~3秒の操作時間を要するため、ほぼ12秒間隔での撮像が可能である。この連続撮像を12回、すなわち約2分30秒行い、引き続き30秒間隔で5分30秒後まで撮像を行った。

MRI所見は腫瘍の最大断面像において、以下の項目を検討した。すなわち、骨肉腫瘍成分に関しては、腫瘍反応層の消失の有無、腫瘍辺縁の明瞭化の有無、腫瘍辺縁低信号帯の出現あるいは幅の増大の有無を検討し、骨外腫瘍成分に関しては、腫瘍の大きさの縮小の有無を検討した。腫瘍反応層は腫瘍周囲の肉眼的変色部で出血巣、浮腫、瘢痕部などに相当すると定義されている²⁾。我々はMRI上腫瘍に隣接した領域で、T₁強調画像で辺縁不鮮明な低信号を呈し、T₂強調画像や造影剤の注入により、正常骨髄とほぼ同等の信号となる領域をもって腫瘍反応層とし

た。また、T₂強調画像における腫瘍の信号強度の化学療法前後の変化を、骨内腫瘍成分と骨外腫瘍成分にわけて検討した。信号強度は、でき得る限りおおきな関心領域を設定し、隣接する皮下脂肪の信号強度との比、すなわち腫瘍/脂肪信号比をもって比較した。更に、造影剤を用いた症例に関しては、腫瘍最大断面における、造影剤による増強効果の得られた領域の占める割合を調べた。またdynamic MRIを施行した症例では、経時的な造影剤による増強効果をサブトラクション像を作製して検討し、血管造影所見との比較も行った。

切除標本は、MRIにおける最大腫瘍断面と同一面で作製し、Raymondらの方法に準じた生きた腫瘍組織と壊死組織のmappingを行い腫瘍壊死率を求めた³⁾。更に、MRI所見と病理像との比較検討を行った。

結 果

MRI所見と腫瘍壊死率を表2に示す。

MRIにおける腫瘍反応層の消失、腫瘍辺縁の明瞭化、腫瘍辺縁の低信号帯の出現、骨外腫瘍の大きさの縮小のすべてが認められた4症例では、95%以上の腫瘍壊死率が得られていた。一方、明瞭な腫瘍辺縁の低信号帯が見られなかつ

表2. MRI所見と腫瘍壊死率

		症例1	症例2	症例3	症例4	症例5	症例6
骨内	腫瘍反応層消失	+	治療前より	+	+	治療前より	+
	辺縁の明瞭化	+	治療前より	+	+	治療前より	+
	辺縁低信号帯	-	+	+	-	+	+
	信号強度	上昇	変化なし	上昇	軽度上昇	上昇	上昇
骨外	腫瘍の大きさ縮小	+	+	+	-	+	+
	信号強度	上昇	上昇	腫瘍消失	計測不能	低下	低下
造影剤による増強効果領域		30%	造影せず	60%	40%	60%	50%
病理組織上の腫瘍壊死率		90%	99%	95%	76%	95%	100%

SI ratio of tumor to subcutaneous fat
on T₂-weighted image

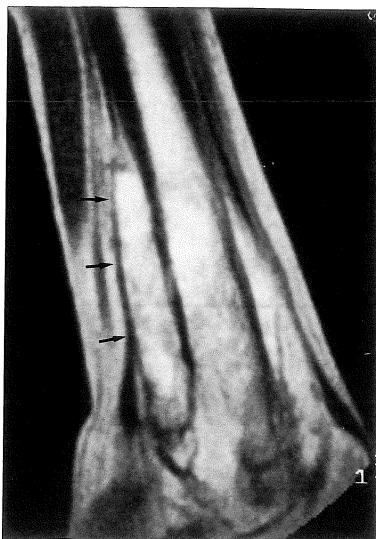
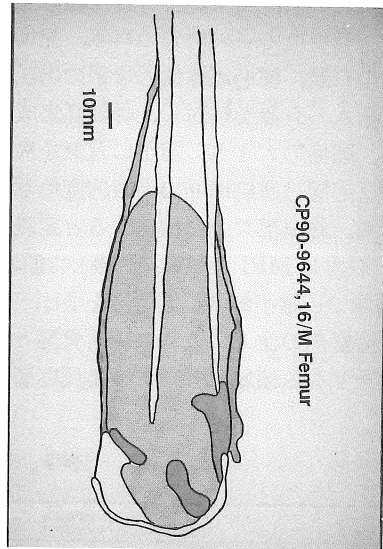
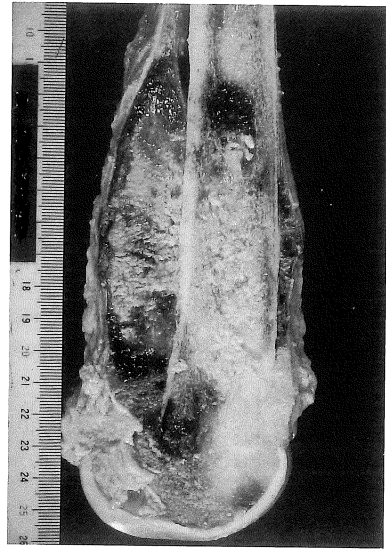
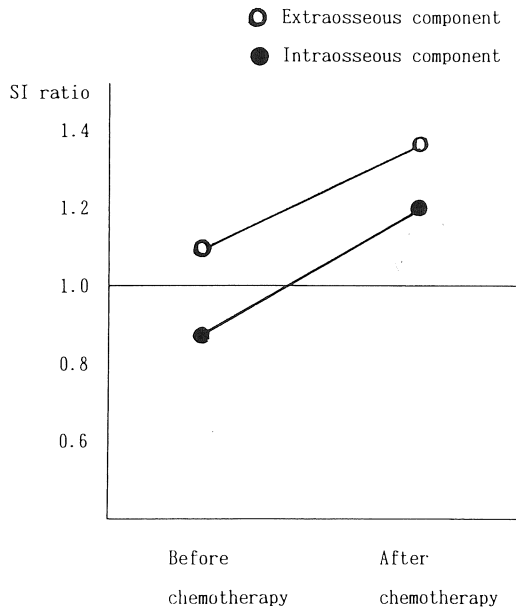


図 1.

a	c
	d
b	



図1のつづき

図1. 症例1

- a. 化学療法開始前と終了後の信号強度の変化： T_2 強調画像における腫瘍/皮下脂肪信号比は、骨内腫瘍・骨外腫瘍共に明らかな上昇を示す。
- b. 化学療法終了後の T_2 強調画像：大腿骨遠位部の矢状断像において、骨内腫瘍のみならず骨外腫瘍にも広範な高信号領域（↑）を認める。
- c. 切除標本肉眼像：MRIと同一の腫瘍最大断面における肉眼像。大きな骨外腫瘍を伴う。
- d. 腫瘍壊死組織と生きた腫瘍組織のマップ像：明るい灰色が壊死に陥った腫瘍組織、濃い灰色が生きた腫瘍細胞を有す領域である。 T_2 強調画像で高信号を示した領域には、骨内・骨外共に生きた腫瘍組織は存在しなかった。
- e. 病理組織像（H-E染色， $\times 6.6$ ）：骨外腫瘍の中を、骨皮質より垂直方向に並ぶ、高度の骨膜骨形成が見られる。

た症例1では90%の腫瘍壊死率、辺縁低信号帯がみられずかつ、骨外腫瘍の大きさに縮小の得られなかった症例4では、76%の壊死率が得られたにすぎなかった。

T_2 強調画像における信号強度の変化は、骨内腫瘍成分に関しては、症例2で信号強度にほとんど変化無く、症例4で軽度上昇を認めたと、残り4症例では明らかな上昇が認められた。骨外腫瘍成分に関しては、症例3では腫瘍消失の為、測定不可能であり、症例4では骨外腫瘍の大きさに治療前後で変化が無かったものの、治療前からその大きさが小さく、信頼性のある信号強度を測定することが不可能であった。他の4症例の内2例では信号強度が上昇しており（図1）、2例では低下していた。骨内、骨外にかかわらず T_2 強調画像における、腫瘍の信号強度の変化と腫瘍壊死率の間に、関連性は見られなかった。

造影剤による増強効果については、腫瘍最大断面の50%以上の領域で増強効果の得られた症例3、症例5、症例6において、95%あるいはそれ以上の腫瘍壊死率が得られていた（図2）。また、増強効果が約30%および40%を示した症例1と症例4では、壊死率はそれぞれ90%と76%であった。SE法による撮像においては、造影剤による増強効果と腫瘍壊死率の間に関連性

はなかった。

症例6のdynamic MRIにおいて、化学療法中の画像では、経静脈性造影剤注入開始後、早期から増強効果が得られていたのに対し、化学療法終了後の画像では、早期の増強効果は見られず、注入後数分経過してから次第に広い範囲にわたる増強効果が得られた。本症例は、化学療法開始前の血管造影において、豊富な腫瘍血管の増生を認め、化学療法終了後は腫瘍血管は完全に消失していた。病理組織上、遅れて増強効果の得られた領域を含め、腫瘍は100%壊死に陥っていた（図3）。

考 察

1980年代より本格的に導入された強力な化学療法により、骨肉腫の治療成績は確実に向上しつつある^{3),4)}。骨肉腫の術前化学療法の効果判定は、理学的所見、生化学的所見、画像診断所見が用いられ、最終的に病理組織学的に判定が行われる。病理組織学的判定は最も信頼性の高い方法ながら、標本作製、壊死領域のmapping作成などに時間を要す為、より迅速かつ簡便で信頼性に耐え得る方法が、常に臨床医より求められている。理学的所見としては、病巣局所の疼痛や熱感の軽減の有無、病巣部の最大周径の

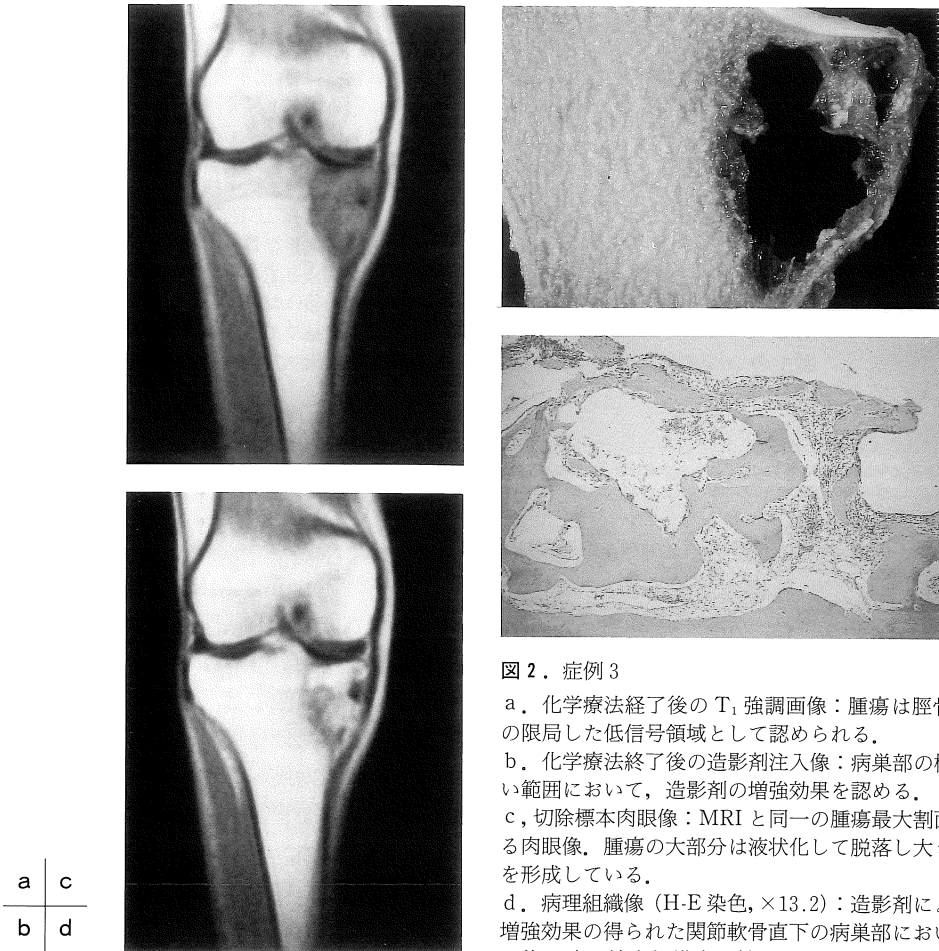


図2. 症例3

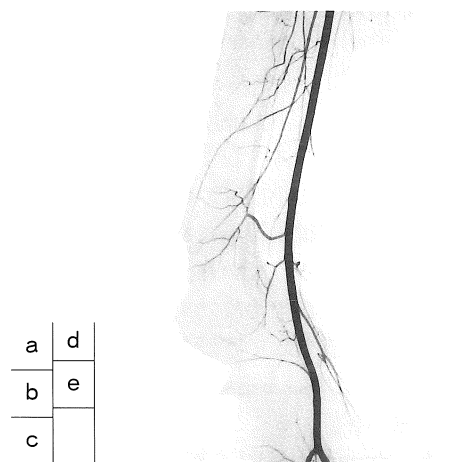
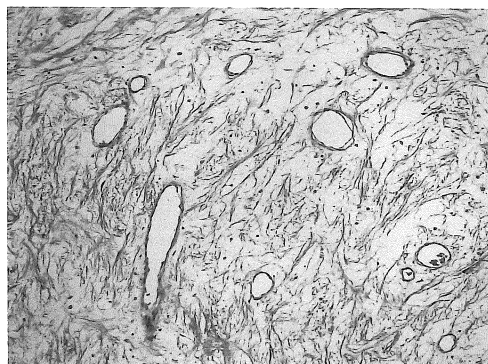
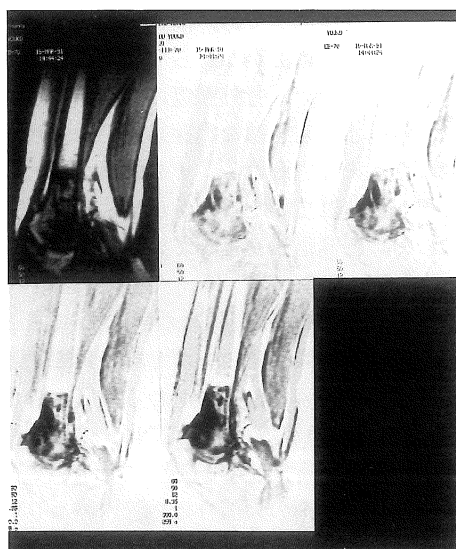
- a. 化学療法終了後のT₁強調画像：腫瘍は脛骨近位端の限局した低信号領域として認められる。
- b. 化学療法終了後の造影剤注入像：病巣部の極めて広い範囲において、造影剤の増強効果を認める。
- c. 切除標本肉眼像：MRIと同一の腫瘍最大剖面における肉眼像。腫瘍の大部分は液状化して脱落し大きな空洞を形成している。
- d. 病理組織像（H-E染色，×13.2）：造影剤により強い増強効果の得られた関節軟骨直下の病巣部において、壊死後の疎な結合組織内に拡張した小血管の増生を認める。

縮小の有無などが用いられ、生化学的には血清アルカリフォスファターゼ値の低下の有無が主に用いられる^{5),6)}。これらは治療効果判定の上で、ある程度信頼性があるものの、患肢温存手術の適応の判定には、画像診断による評価が不可欠である。

単純X線写真やCTでは、腫瘍辺縁での反応性骨硬化縁の出現、骨外腫瘍の大きさの縮小、骨外腫瘍の表面に沿った殻状骨膜骨形成、腫瘍内石灰沈着の増強はいずれも、良好な化学療法の効果を反映することから、ある程度治療効果を知ることが可能であるが、これらから、腫瘍

壊死率の定量的評価を行うことは不可能である^{7)~10)}。血管造影では、化学療法に伴う腫瘍血管や腫瘍濃染の減少が良好な治療効果を反映し、かつ腫瘍血管/濃染の残存の程度と分布が、生きた腫瘍組織の分布と比較的よく相関していることから、ある程度腫瘍壊死の定量的評価が可能とされているが、侵襲的検査である欠点を持つ^{8),10)~12)}。

MRIは組織の濃度分解能に優れること、骨内腫瘍成分の描出が可能であること、病理組織学的判定で使われる腫瘍最大剖面があらかじめ得られること、更にこの最大剖面における造影剤



a	d
b	e
c	

図 3. 症例 6

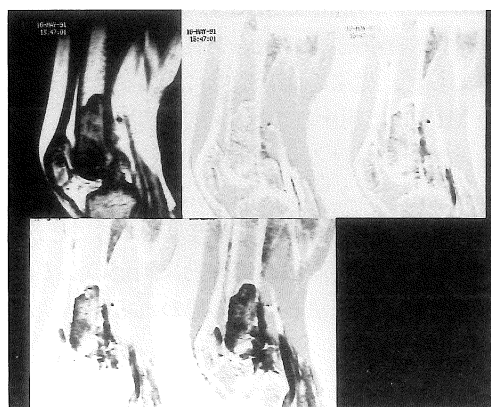
a. 化学療法開始後 1 ヶ月の dynamic MRI：上段左より造影剤注入前の単純像，注入開始ほぼ 30 秒後，ほぼ 50 秒後，下段左より 2 分 30 秒後，5 分 30 秒後の各サブトラクション像。早期から腫瘍の一部で増強効果を認めるが，晩期には極めて広い範囲で増強効果が得られている。

b. 化学療法終了後の血管造影像：化学療法前に認められていた豊富な腫瘍血管と強い腫瘍濃染は，完全に消失している。

c. 化学療法終了後の dynamic MRI：撮像タイミングは a. に同じ。造影剤注入後早期には全く増強効果が得られず，晩期に広い範囲で増強効果が得られている。

d. 切除標本肉眼像：MRI と同一の腫瘍最大断面における肉眼像。dynamic MRI の晩期相で増強効果の得られた領域に一致した，骨髄内病変の拡がりを認める。肉眼上，一部に出血を伴い，大部分の領域で myxoid change を認める。

e. 病理組織像 (H-E 染色，× 5)：造影剤注入晩期に強い増強効果を認めた近位病巣部。生きた腫瘍細胞は完全に消失し，浮腫状の疎な結合組織内に，海綿状の小血管増生を認める。



増強効果を知ることができることなど、骨肉腫における術前化学療法の画像評価において有利な点が多い^{13),14)}。

MRIにおける明瞭な腫瘍辺縁と、腫瘍に隣接する低信号帯は、それぞれ単純X線写真やCTにおける狭い移行帯と反応性骨硬化像にほぼ相当していると思われ、良好な治療効果を反映する。腫瘍反応層については、今回我々が見ていた所見は主に腫瘍周囲の浮腫に相当すると思われるが、骨髄内浮腫をMRI程敏感に描出できる方法は他に無く、MRIは腫瘍反応層の評価に、極めて有用な画像診断法と思われる。骨外腫瘍の大きさの変化は、描出能において造影剤注入CTとほぼ同等と思われるが、最大断面における骨外腫瘍全体像の評価が可能である点において、MRIは有用である。

T₂強調画像における信号強度の変化について、Holscherらは骨肉腫とEwing肉腫とから成る17症例につき検討している¹⁵⁾。その結果、骨髄内腫瘍の信号強度の変化は治療効果と相関性がなかったが、骨外腫瘍の信号強度の低下は良好な治療効果を、信号強度の上昇は不十分な治療効果を示していたと報告している。我々の結果でも、骨髄内腫瘍の信号強度の変化と腫瘍壊死率の間には関連性は見られなかった。しかしながら、骨外腫瘍の信号強度の上昇していた症例1および症例2においても、それぞれ90%と99%の高い壊死率が得られており、骨外腫瘍の信号強度が上昇しても、良好な治療効果が得られていることがあることを示唆している。これらの症例で見られた特徴は、症例3および症例5においては骨外腫瘍の縮小率が極めて高かったのに対し、高度の反応性骨膜骨形成のため、骨外腫瘍の大部分が壊死に陥っていたにもかかわらず、壊死に相応した骨外腫瘍の大きさの縮小が得られていなかった点である。病理学的に骨肉腫の壊死像は、腫瘍基質を残した腫瘍細胞の消失や、腫瘍細胞の核や細胞質のghost化として確認されるが、一般に肉芽組織、線維化、ヘモジデリン沈着を伴うとされている¹⁶⁾。すなわち症

例1および症例2では、高度な腫瘍壊死がもたらされていたにもかかわらず、反応性骨形成が著しかったため、骨外腫瘍の容積が一定に保たれ、自由水に富む疎な肉芽組織や線維化が形成されたものと思われる。その結果、良好な治療効果が得られていたにもかかわらず、T₂強調画像において高信号を示していたものと推察される。

造影剤による増強効果については、CTと同様に注入後の撮像タイミングと撮像に要する時間が、重要な要因としてかわる。我々の用いたSE法では画像が得られるまでに、造影剤注入後少なくとも8分30秒が経過しており、この時期までに、造影剤の大部分は血管内腔より血管外組織間腔に移行していると考えられる^{17),18)}。すなわち、ある程度血流の保たれた組織で、かつ造影剤を溜め得る潜在的組織間腔を豊富に有す部位は、CTよりもはるかに濃度分解能に優れるMRIにおいて、比較的強い増強効果が得られることが予想される。我々の症例においても、海綿状に拡張した小血管の増生を伴う壊死後の浮腫状肉芽や線維化組織において、造影剤による増強効果が得られていた。このため、血管造影が術前化学療法の治療効果判定において、信頼性の高い検査として評価を得ているにも関わらず、SE法における造影剤注入MRIは、治療効果を過小評価することとなり有用ではなかった。一方、dynamic MRIを施行したのは唯1症例ではあるが、dynamic MRIの早期相における増強効果は、腫瘍血管の状態を良く反映していると考えられ、従来の血管造影による治療効果判定をMRIに応用することが可能と思われた。腫瘍最大断面におけるdynamic MRIは造影剤の動態を描出すると共に、同一面における病理組織標本との1対1の対比をも容易とすることから、今後、術前化学療法の治療効果判定の上で、非常に有望な検査法となるとと思われる。

ま と め

骨肉腫6症例において、化学療法前後のMRIと切除病理標本の比較を行った結果、MRIが、骨肉腫の術前化学療法の治療効果判定において、有用な画像診断法であることが確認された。その際、骨外腫瘍成分のT₂強調画像における信号強度上昇は、反応性骨膜骨形成の著しい症例であれば、必ずしも治療効果が不十分であることを示す所見ではないことが示唆された。また、SE法における広い範囲の造影剤増強効果も、生きた腫瘍組織のみならず、壊死後の肉芽や線維化においても増強効果が得られることから、必ずしも治療効果不良を示す所見ではないことが示唆された。高速撮像法を用いたdynamic MRIは、腫瘍血管の状態を描出することが可能であり、今後、術前化学療法の治療効果判定において、極めて有用な検査法となると思われる。

本論文の要旨は、第17回日本磁気共鳴医学会大会において発表した。

文 献

- 1) G. Rosen, : Neoadjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma ; A model for the treatment of other highly malignant neoplasms. *Recent Results Cancer Res*, 103 : 148-157, 1986.
- 2) 日本整形外科学会, 骨・軟部腫瘍委員会編 : 整形外科・病理悪性骨腫瘍取扱い規約 第2版, 金原出版, 1990年.
- 3) A. K. Raymond, S. P. Chawla, C. H. Carrasco, et al. : Osteosarcoma chemotherapy effect : A prognostic factor. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 4 : 212-236, 1987.
- 4) M. P. Link, A. M. Goorin, A. W. Miser, et al. : The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med*, 314 : 1600-1606, 1986.
- 5) 館崎慎一郎, 高田典彦, 佐藤哲造, 他 : 骨肉腫に対する術前化学療法の効果判定 1) 主として臨床症状を中心に. *日整会誌*, 65 : 677-678, 1991.
- 6) 内田淳正, 久田原郁夫, 吉川秀徳, 他 : 骨肉腫に対する術前化学療法の効果判定 主として生化学パラメータを中心として. *日整会誌*, 65 : 679-680, 1991.
- 7) J. Smith, R. T. Heelan, A. G. Huvos, et al. : Radiographic changes in primary osteogenic sarcoma following intensive chemotherapy. Radiological-pathological correlation in 63 patients. *Radiology*, 143 : 355-360, 1982.
- 8) V. P. Chuang, R. Benjamin, N. Jaffe, et al. : Radiographic and angiographic changes in osteosarcoma after intraarterial chemotherapy. *AJR*, 139 : 1065-1069, 1982.
- 9) J. T. Mail, M. D. Cohen, L. D. Mirkin, et al. : Response of osteosarcoma to preoperative intravenous high-dose methotrexate chemotherapy : CT evaluation. *AJR*, 144 : 89-93, 1985.
- 10) 福田国彦, 入江健夫, 畑 雄一, 他 : 画像診断による骨肉腫の治療効果判定. *日整会誌*, 65:681-682, 1991.
- 11) W. Kumpan, G. Lechner, G. R. Wittich, et al. : The angiographic response of osteosarcoma following preoperative chemotherapy. *Skeletal Radiol*, 15 : 96-102, 1986.
- 12) C. H. Carrasco, C. Charnsangavej, A. K. Raymond, et al. : Osteosarcoma : Angiographic assessment of response to preoperative chemotherapy. *Radiology*, 170 : 839-842, 1989.
- 13) W. R. Hogeboom, H. J. Hoekstra, E. L. Mooyart, et al. : Magnetic resonance imaging (MRI) in evaluating in vivo response to neoadjuvant chemotherapy for osteosarcomas of the extremities. *European Journal of Surgical Oncology*, 15 : 424-430, 1989.
- 14) G. Pan, A. K. Raymond, C. H. Carrasco, et al. : Osteosarcoma : MR imaging after preoperative chemotherapy. *Radiology*, 174 : 517-526, 1990.
- 15) H. C. Holscher, J. L. Bloem, M. H. M. Taminiau, et al. : The value of MRI imaging in monitoring the effect of chemotherapy on bone sarcomas. *AJR*, 154 : 763-769, 1990.
- 16) A. K. Raymond, A. G. Ayala : 8. Specimen management after osteosarcoma chemotherapy. in bone tumors. K. K. Unni ed. Churchill Livingstone. New York, Edinburgh, London, Melbourne, 1988, p. 175-181.
- 17) 福田国彦 : 腹部臓器における動態コンピュータ断層その1. *東京慈恵会医科大学雑誌*, 95 : 665-674, 1980.

- 18) R. Erlemann, M. F. Reiser, P. E. Peters, et al. : Gd-DTPA-enhanced MR imaging. *Radiology*,
Musculoskeletal neoplasms : Static and dynamic 191: 767-773, 1989.

MRI Evaluation of Preoperative Chemotherapy in Osteosarcomas : Signal Intensity Changes and Contrast Enhancement Effects

Kunihiko FUKUDA¹, Takeo IRIE¹, Yuichi HATA¹,
Shimpei TADA¹, Takashi NIKAIIDOU², Kazuo NAKAMORI²,
Syuuichi MIYAZAKI³, Kou FUJIKAWA³, Kazuo ASANUMA³

¹*Department of Radiology*, ²*Department of Pathology*,
³*Department of Orthopaedic Surgery, Jikei University School of Medicine,*
3-25-8, Nishi-Shinbashi, Minato-Ku, Tokyo 105.

Usefulness of MRI in monitoring preoperative chemotherapy effect in patients with osteosarcoma was evaluated. Patients were six cases with conventional type osteosarcoma. MRI was performed before and after courses of chemotherapy, and MRI-pathologic correlation was made after operation. Images were obtained with SE method except for one case, in which dynamic MRI was performed with FLASH method following a bolus contrast injection.

Disappearance of the peritumoral reactive zone, clarification of the tumor margin, appearance of the marginal low signal intensity band, and decreased size of the extraosseous mass are indicative of a good response to the chemotherapy on MRI. However an increased signal intensity of the extraosseous mass and an enhancement effect with contrast injection on SE images are not always indicative of a poor response. Most of these high intensity and/or enhanced areas consist of postnecrotic granulation tissue and loose fibrosis with proliferation of dilated small vessels.

An early phase of dynamic MRI after a bolus contrast injection could delineate tumor vascularity in the largest tumor cut plane. Dynamic MRI seems to be a promising diagnostic imaging in evaluating preoperative chemotherapy effect.