

## エストロゲン誘発ラット下垂体腺腫のMRIによる解析 —プロトン緩和時間の変化に関する検討—

伴野悠士<sup>1</sup>, 杉本耕一<sup>1</sup>, 竹内貞之<sup>1</sup>, 吉澤 卓<sup>1</sup>,  
能勢忠男<sup>1</sup>, 本間一弘<sup>2</sup>

<sup>1</sup>筑波大学脳神経外科

<sup>2</sup>工業技術院機械技術研究所

### はじめに

下垂体腺腫の診断においても、磁気共鳴画像 (MRI) は X 線 CT と比較して自由な断面を得られること、骨による artifact が少ないことなどから極めて有用な手段である。しかしその機能分類の種類により、また同一の種類内でもその信号強度、すなわちプロトン緩和時間 ( $T_1$ ,  $T_2$ ) は様々であり、近年超電導 MRI の普及に伴ってさらに多様であることが気付かれてきている<sup>1)</sup>。この  $T_1$ ,  $T_2$  の多様性を決定する要因はまだ明らかでなく、腺腫の機能や特性の診断にあたって MRI の信号強度が十分な情報となっていないのが現状である。これを明らかにすることにより下垂体腺腫診断能がさらに向上すると思われる。

そのためには症例の積み重ねと、機能組織的な対比も重要であるが、また実験モデルによりその検討を行うことも有効な手段であると考えられる。

ラットにエストロゲンを投与するとプロラクチン (PRL) 分泌性下垂体腺腫が誘発されることはよく知られ、下垂体腺腫の実験モデルとして多用されている。このラット下垂体腺腫の

画像化に関しては、CT では試みられているが<sup>2)</sup>、MRI による画像化や分析の報告はまだ見られない。我々は緩和時間の多様性を明らかにする目的でこのエストロゲン誘発ラット下垂体腺腫を経時的に MRI により解析し、組織学的変化と対比検討している。まず第 1 報として、このラット下垂体腺腫のプロトン緩和時間とその経時的変化について報告する。

### 対象および方法

対象は生後約 8 週のウィスター系雌ラット 34 匹で、平均体重は 242 g であった。各ラットにジプロピオン酸エストラジオール (オバホルモン・デポ, 帝国臓器) 2.5 mg を週に 1 回皮下注することにより下垂体腺腫を誘発した。エストロゲン投与期間は 2 週間から最長 22 週であった。

エストロゲン投与前および投与中の時期を追って MRI を撮像した。MR 装置は CXP 20tb (西独 Bruker 社製, 常電導 0.477 T) を用いた。使用したパルス系列は  $T_1$  強調画像として繰り返し時間 1500 ms, 反転時間 250, 500, 750 ms の inversion recovery (IR) 法を、 $T_2$  強調画像として繰り返し時間 1000 ms, エコー時間 32, 64, 96 ms までの Carr-Purcell-Meiboom

キーワード pituitary adenoma, estrogen, rat, magnetic resonance imaging, relaxation time

-Gill(CPMG)法を用い正中矢状断で撮像した。その後下垂体腺腫部位に関心領域を定めてT<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>を算出した。

またMRIデータ採取直後に屠殺して下垂体を摘出し、組織学的検討を行った。摘出した下垂体組織はザンボニ液固定、パラフィン包埋、4 μmに薄切の後hematoxylin-eosin染色および酵素非標識法であるperoxidase-antiperox-

idase method (PAP法)によりPRLおよびGHに対する免疫染色を行い、MRIにおける所見、および緩和時間の変化と対比検討した。

結 果

表1に34匹のラットの下垂体重量、MRIにおける緩和時間計算値、組織学的所見を示した。

表1. エストロゲン誘発ラット下垂体腺腫のMRおよび組織学的評価。

No.	Weeks	Pituit. Weight (mg)	T <sub>1</sub> (ms)	T <sub>2</sub> (ms)	Vessels	Intratm. Bleeding	PRL	Histol. Judgement*
1	0	11	421.6	84.3	+	-	+	1
2	0	14	398.3	73.3	+	-	+	1
3	0	12	425.0	60.7	+	-	+	1
4	2	25	392.3	93.6	+	-		1
5	3	30	401.7	75.4	+	-	+	1
6	3	29	410.7	64.0	++	-		2
7	6	35	392.3	86.2	+	-	+	2
8	6	80	342.8	65.1	++	-	+	2
9	6	31	378.5	73.8	++	-		2
10	7	30	381.2	81.5	++	-	+	2
11	7	30	384.5	96.4	++	-	++	2
12	7	28	399.3	71.9	+	-	+	1
13	8	50	392.1	90.7	++	-	++	2
14	8	30	395.6	76.1	++	-	++	2
15	10	37	397.2	70.0	++	-	+	2
16	10	55	367.4	57.7	++	-		2
17	10	59	388.2	83.9	+	-		1
18	11	35	381.3	75.1	+	-		2
19	12	30	377.9	84.0	+++	-	++	2
20	12	30	418.4	77.5	++	-	++	2
21	12	21	364.7	116.8	+	-		1
22	14	46	362.1	68.8	++	-	+++	2
23	14	67	355.8	72.7	++	-		2-3
24	15	48	383.5	70.8	++	-	+++	2
25	16	55	376.9	94.0	++	-		2-3
26	16	75	395.8	76.0	++	-		2-3
27	17	40	364.8	66.7	+++	+	+++	2
28	18	84	380.7	80.6	+++	-		3
29	19	84	369.5	71.8	+++	-	+++	2
30	21	167	350.1	79.2	++	++	+++	3
31	21	295	337.0	48.6	+	+	+++	3
32	21	187	358.5	72.4	+	+	+++	3
33	22	28	422.7	82.2	++	-		2
34	22	56	371.7	71.3	++	+		2-3

\*1: normal, 2: hypertrophy, 3: tumor pattern

(1) 下垂体重量の推移

摘出下垂体の重量は正常で 11 mg~14 mg であるのに対し 2 週後の 25 mg から最大 21 週後の 295 mg まで増大していた。このエストロゲン投与期間と下垂体重量との関係は相関係数 +0.592 で正の相関を有していたが、20 週までの増加率は軽度な のに対し、21 週の 3 例では 167, 187, 295 mg と 20 週前のものと比較して著明な肥大を示していた (図 1)。また T<sub>1</sub> 強調画像上の腺腫の前後径と高さ を乗じたものを下垂体サイズとすると、この値は計測した重量に高い相関を示し、MRI 上も実際の下垂体の大きさをよく反映しているものと考えられた。

(2) MRI 画像

正常ラット下垂体そのものも MRI 画像の T<sub>1</sub> 強調画像上脳よりも高信号域として認められたが、さらにエストロゲン投与後の肥大した下垂体は投与開始後 3 週のものをはじめとして全例で T<sub>1</sub> 強調画像上高信号域として認められた (図 2,3)。T<sub>2</sub> 強調画像では周辺脳、髄液とほぼ同様の信号強度で、明瞭には認識できなかった。しかし後に述べる組織学的所見で腫瘍内に著明な出血を示したものの一部では T<sub>2</sub> 強調画像で低信号域として示された (図 3 B)。

(3) 緩和時間の経時的変化

腺腫の計算上の T<sub>1</sub> の値は 381.4 ± 19.6 ms で、対照として計測した小脳・脳幹部の T<sub>1</sub> (455.5 ±

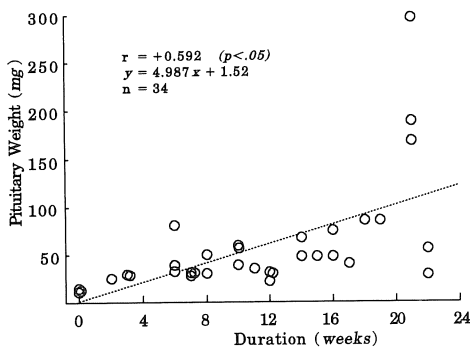


図 1. エストロゲン投与期間と下垂体重量との関係。

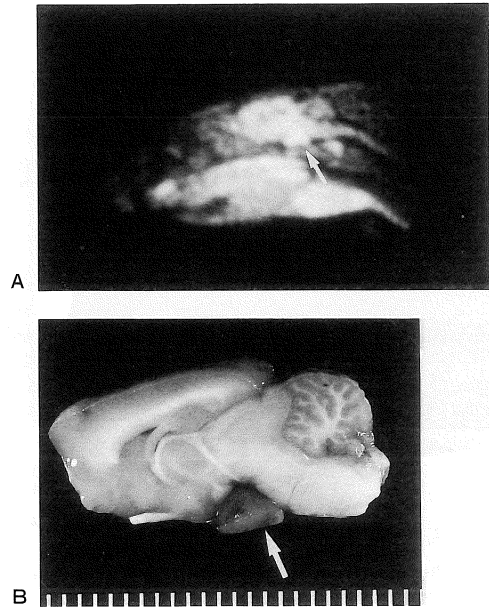


図 2. 投与14週, 46mgのラット下垂体 (過形成)。A : MRI, IR 像 B : 摘出脳の正中矢状断面, 矢印: 下垂体

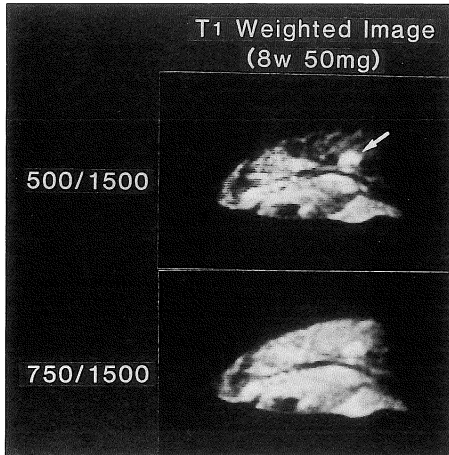
35.6) に比し有意に低値を示したが、T<sub>2</sub> には有意の差は認められなかった。

各試料の T<sub>1</sub> の経時の変化を見ると、エストロジェンの投与期間と T<sub>1</sub> とは r = -0.509 と負の相関が認められ (p < 0.01)、投与期間が長いほど T<sub>1</sub> 値が低下した (図 4 A)。しかし投与後短期間のものでも腫瘍の大きいものでは T<sub>1</sub> の比較的短いものが見られた。T<sub>2</sub> の値は投与期間とは相関を認めなかった。

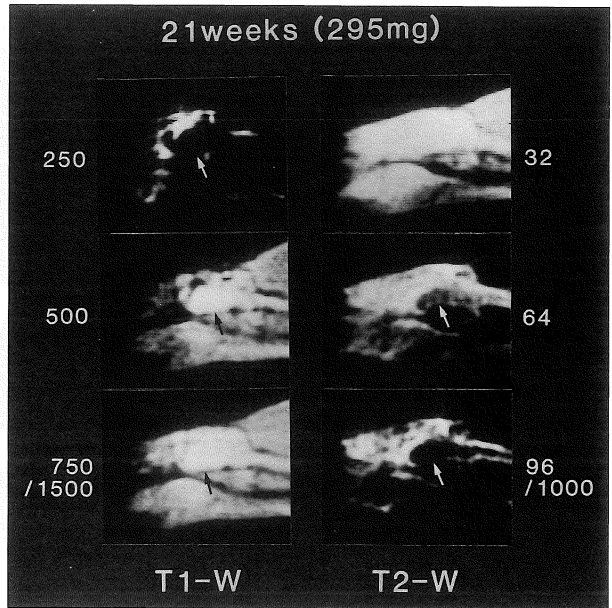
(4) 下垂体重量と緩和時間

MRI 上 の 下 垂 体 重 量 と T<sub>1</sub> と の 関 係 を 見 る と 相 関 係 数 -0.647 で、前項の相関係数よりもさらに有意な負の相関が得られた (図 4 B)。

すなわち、T<sub>1</sub> はエストロゲン投与期間よりもむしろ下垂体サイズ、すなわち腫瘍化の程度とより相関する傾向があると考えられた。さらに投与前、下垂体重量 50 mg 未満、50 mg 以上における T<sub>1</sub> の平均値はそれぞれ有意に低下していた (図 5)。T<sub>2</sub> の値は分散がおおきく、一定の傾向は見られなかった。



A



B

図3. A: 投与8週, 50mg(過形成)のIR像. B: 投与21週, 295mg(腫瘍)のIR像(左)およびCPMG像(右). 矢印: 下垂体腺腫. 組織学的に瀰漫性の腫瘍内出血が認められ, T<sub>2</sub>強調画像で低信号を示している.

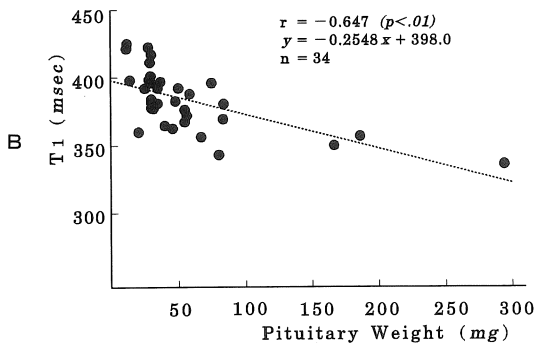
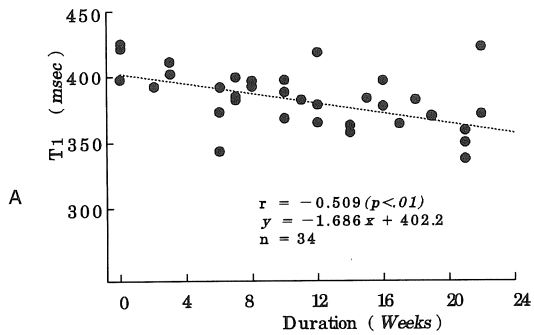


図4. エストロゲン投与期間(A)および下垂体重量(B)とT<sub>1</sub>計算値との関係. ともに有意な負の相関を認める.

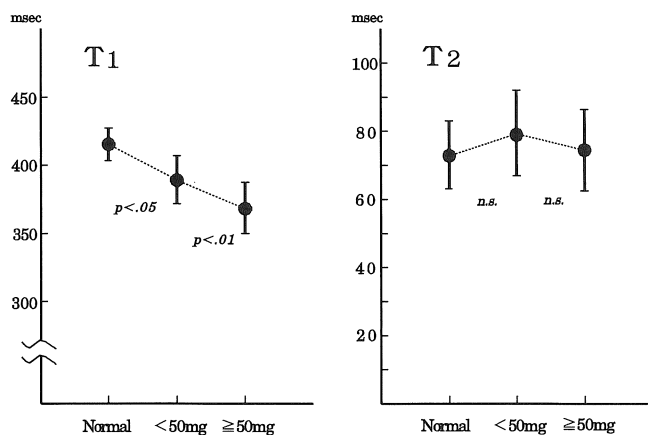


図5. 下垂体重量を50mgで分けた時のT<sub>1</sub>およびT<sub>2</sub>計算値の比較. T<sub>1</sub>は下垂体重量が増すと有意に短縮するが, T<sub>2</sub>値は変化を認めない.

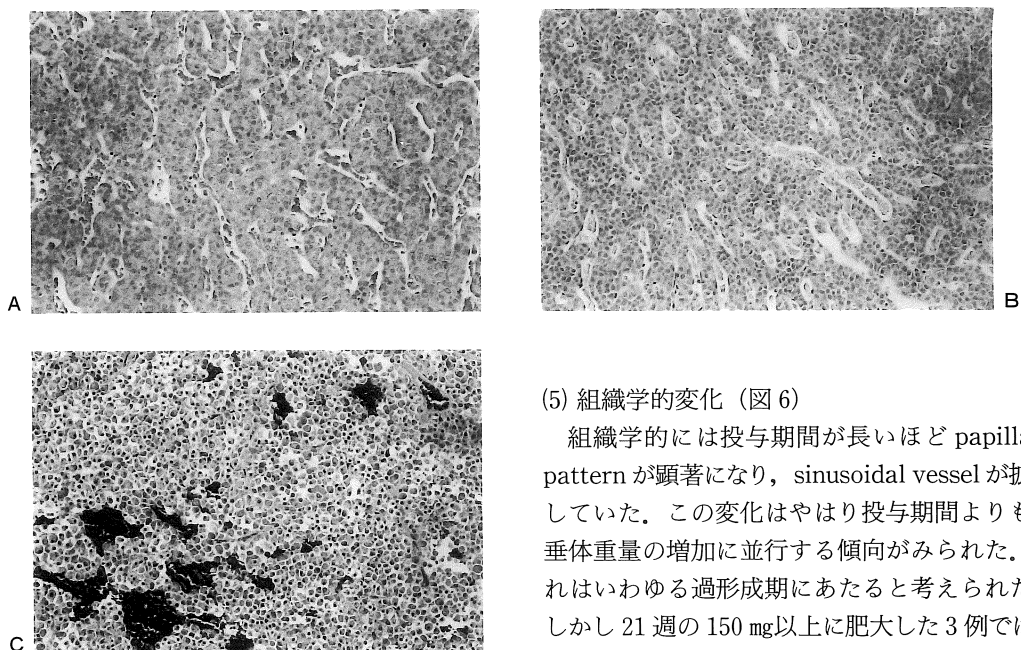


図6. 組織所見. A: 正常型 B: 過形成型. Sinusoidal vesselが拡大し, 細胞は均一化している. C: 腫瘍型. Sinusoidal vesselは消失し, 細胞密度は高くなり, また腫瘍内出血を認める. (H-E染色, 100×)

#### (5) 組織学的変化 (図6)

組織学的には投与期間が長いほど papillary patternが顕著になり, sinusoidal vesselが拡大していた. この変化はやはり投与期間よりも下垂体重量の増加に並行する傾向がみられた. これはいわゆる過形成期にあると考えられた. しかし21週の150mg以上に肥大した3例では細胞は均一化し, かえって血管腔は縮小し, 臨床例での diffuse type と類似の組織像を呈し, 大小の実質内出血を伴っており, 組織学的には腫瘍化したものと考えられた.

細胞の染色性が多様で acinar pattern を示し, sinusoid の発達の軽度なものを正常型 (normal pattern), papillary pattern が発達し,

sinusoidal vessel の拡張したものを過形成型 (hyperplastic pattern), diffuse に細胞増殖し sinusoidal vessel の縮小したものを腺腫型 (adenoma pattern) とすると, エストロジェン投与後の31匹中正常型4, 過形成型19, 過形成型と腺腫型が混在した所見を呈したものが4, 組織すべてが腺腫型を示したものが4であった。

PRL に対する免疫染色では, 過形成から腫瘍化するにつれて, PRL 陽性細胞が増加し, また PRL 陽性部位は核に接して限局して存在するいわゆる Nebenkern の形から, 細胞質全体に広がる傾向が認められた。

(6) 組織型と緩和時間

投与前のものと同正常型を1群, 過形成型を示したものを2群, そして部分的にも腺腫型を含むものを3群とするとこれらの T<sub>1</sub> の平均値および標準偏差値はそれぞれ 400.4 ± 18.5, 384.8 ± 19.1, 365.8 ± 17.7 ms で, 2群と3群の間, および1, 2群と3群間にそれぞれ有意差を認めた (図7)。すなわち組織学的にも過形成から腫瘍化するに従い, T<sub>1</sub> が短縮するといえる。

考 察

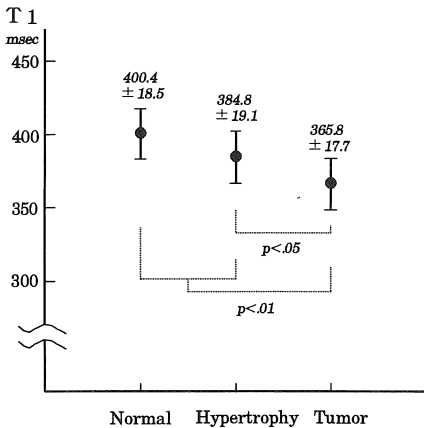


図7. 組織分類による T<sub>1</sub> 計算値の比較.

下垂体腺腫は一般には他の頭蓋内腫瘍と同様に, 脳実質と比較して T<sub>1</sub> 強調画像では低信号域, T<sub>2</sub> 強調画像では高信号域として認められる<sup>3),4)</sup>. しかし microadenoma では脳実質よりもむしろ隣接した正常下垂体の信号強度と比較し診断する必要がある。これも腫瘍内出血などがなければ正常下垂体よりも T<sub>1</sub> 強調画像で低信号域として認められることが多い。しかし一部の腺腫, ことに GH 産生下垂体腺腫では, 出血が認められないにもかかわらず高信号域として見られるものが少なからず存在する<sup>5)</sup>。実際我々の経験した 0.15 T 常電導機による MRI 検査を施行した GH 産生鞍内腺腫 10 例中 5 例は, IR 法による T<sub>1</sub> 強調画像上正常下垂体よりも高信号域として認められた。嫌色素性腺腫に比して好酸性腺腫の方が T<sub>1</sub> の値が短いともいわれるが<sup>6)</sup>, この T<sub>1</sub> の多様性をもたらす要因に関しては現在のところ明らかではない。最近の臨床例では 1.5 T 超電導 MRI での SE 法による T<sub>1</sub> 強調画像では高信号のものは経験していないが, やはり GH 産生腺腫では等信号のものが多い傾向にある。またラット下垂体腺腫においても, 2.4 T 超電導機によるデータでは, 常電導のものほど高信号ではない。これは T<sub>1</sub> の強調の程度による差と考えられる。

エストロジェンにより誘発されたラットの下垂体腺腫は主として PRL を分泌するが, その光顕的, 電顕的所見に関していくつかの報告がある<sup>7)-9)</sup>。これらの報告と, 我々の結果からラットのエストロジェン誘発下垂体腺腫と臨床上的ヒト下垂体腺腫と比較して異なる点は, 1) 過形成の時期を経て腫瘍に移行すること, 2) また腫瘍化してもエストロジェンの刺激を中止すると再び過形成に戻りうること, すなわち自律性の増殖を示す真の腫瘍とはいえないこと<sup>10)</sup>, 3) microadenoma がほとんど認められないこと<sup>11)</sup>などである。本結果からエストロジェン誘発の下垂体腫瘍は T<sub>1</sub> 強調画像上ほとんどが高信号域として認められ, 緩和時間計測によっても, 腫瘍の T<sub>1</sub> が短縮しており, この点がほとんどが

正常下垂体よりも低信号に見える臨床上的 prolactinoma とは異なった点である。

光顕上まず  $T_1$  を短縮しそうな要因は、ヒト下垂体腺腫との相違点である過形成期の sinusoidal vessel の著名な拡大である。静脈のような緩徐な血流は paradoxical high intensity として認められる。この拡張し数を増した sinusoidal vessels が high intensity を呈する可能性はある。しかしラット下垂体腺腫が下垂体門脈系のみならず直接の動脈支配があるとの報告<sup>12)</sup>もあり、それほど緩徐な血流かどうかは疑問である。

また完全に腫瘍化した時点ではほとんどの腺腫は腫瘍実質内に瀰漫性に出血巣が認められる。これらの  $T_2$  強調像では腺腫が低信号域として示されており、この出血巣がさらに  $T_1$  を短縮させている可能性は大きい。まだ出血の認められた腺腫の数が少数であり、確実な結論はだせないが、しかし腫瘍化する以前の下垂体も徐々に  $T_1$  が短縮しており、出血のみが  $T_1$  短縮の原因と考えるのは困難であろう。

PRL を盛んに産生分泌している臨床上的 prolactinoma は、かえって腫瘍細胞内の PRL 顆粒が減少しているといわれる。これが bromocriptine を内服すると分泌が抑制され、胞体内の PRL が増加する<sup>13),14)</sup>。事実 Pojunas ら<sup>15)</sup> は prolactinoma の MRI 所見で、bromocriptine 使用例では  $T_1$  強調画像上、低信号であったことを報告している。これは一概には PRL 顆粒の増加のためとはいえず、胞体の浮腫、壊死や、細胞外液の増加、線維化などにより種々の緩和時間をとるとされる<sup>16)</sup>。一方ラット誘発下垂体腺腫では、臨床例とは発生機転が違う訳で、過形成になるに従い PRL 顆粒は増加する傾向にある。

最近、トルコ鞍の後端に高信号域として認められるのは下垂体後葉であり<sup>17)</sup>、その高信号となるのは ADH そのものであるとの報告がなされている<sup>18)</sup>。PRL はやはりポリペプチドであるが、この場合も  $T_1$  強調画像で高信号となるのは PRL 顆粒そのものの増加と、粗面小胞体、Golgi

complex 等の細胞内構造の増加に伴う water mobility の低下などによるところが大きいのではないかと考えられる。

## 結 語

エストロジェンで誘発したラット下垂体腺腫の MRI と組織変化を対比検討した。肥大した下垂体は MRI の  $T_1$  強調画像上高信号域として表現され、組織学的に過形成から腫瘍化の過程で  $T_1$  は短縮することが明らかとなった。この  $T_1$  を変化させる因子は多様であり、血流、出血、ホルモン顆粒や細胞内小器官の増加などによるものと考えられた。このラット下垂体腺腫は臨床下垂体腺腫とは異なる点があり、さらに組織学的、化学的側面からヒト下垂体腺腫との異同の検討を要しよう。

## 文 献

- 1) 日山博文, 小林直紀, 小野由子, 他: 下垂体腺腫の magnetic resonance imaging (MRI) — ホルモン産生腺腫とホルモン非産生腺腫の比較. 脳神経, 41: 477-483, 1989.
- 2) Casanueva FF, Gordon WL, and Friesen HG: Computerized cranial tomography in the evaluation of pituitary tumours in rats. Acta Endocrinol, 103: 487-491, 1983.
- 3) Davis PC, Hoffman Jr JC, Spencer T, et al.: MR imaging of pituitary adenoma: CT, clinical, and surgical correlation. AJNR, 8: 107-112, 1987.
- 4) Kulkarni MV, Lee KF, McArdle CB, et al.: 1.5-T MR imaging of pituitary microadenomas: Technical considerations and CT correlation. AJNR, 9: 5-11, 1988.
- 5) 黒岩明彦, 寺本 明, 直柳佳昭, 他: 超電導 MRI による functioning pituitary microadenoma の診断. Abstract of the 47th Annual Meeting of the Jap Neurosurg Soc, p. 508, Neurol Med Chirur, 1988.
- 6) 山中正美, 魚住 徹, 迫田勝明, 他: 下垂体腺腫の  $T_1$  値に影響する因子の検討. Abstract of the 47th Annual Meeting of the Jap Neurosurg Soc, p. 514, Neurol Med Chirur, 1988.

- 7) Lamberts SWJ, Nagy I, Uitterlinden P, et al. : The effect of catecholestrogens on the growth of prolactin-secreting pituitary tumors and normal prolactin synthesis in the rat. *Endocrinology*, 110 : 1141-1146, 1982.
- 8) Lloyd RV : Estrogen-induced hyperplasia and neoplasia in the rat anterior pituitary gland : An immunohistochemical study. *Am J Pathol*, 113 : 198-206, 1983.
- 9) Osamura RY, Komatsu N, Izumi S, et al. : Ultrastructural localization of prolactin in the rat anterior pituitary glands by preembedding peroxidase-labeled antibody method ; Observations in normal, castrated, or estrogen-stimulated specimen. *J Histochem Cytochem*, 30: 919-925, 1986.
- 10) Treip CS : The regression of oestradiol-induced pituitary tumours in the rat. *J Pathol*, 141 : 29-40, 1983.
- 11) 小島正行, 橋本信夫, 山本達人, 他 : エストロゲン誘発下垂体腫瘍—エストロゲン投与中止後の下垂体の変化に関する検討. *脳神経*, 37 : 1087-1093, 1985.
- 12) Elias KA and Weiner RI : Direct arterial vascularization of estrogen-induced prolactin-secreting anterior pituitary tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 81 : 4549-4553, 1984.
- 13) Rengachary SS, Tomita T, Jefferies BF, et al. : Structural changes in human pituitary tumor after bromocriptine therapy. *Neurosurgery*, 10 : 242-251, 1982.
- 14) Barrow DL, Tindall GT, Kovacs K, et al. : Clinical and pathological effects of bromocriptine on prolactin-secreting and other pituitary tumors. *J Neurosurg*, 60 : 1-7, 1984.
- 15) Pojunas KW, Daniels DL, Williams AL, et al. : MR imaging of prolactin-secreting microadenomas. *AJNR*, 7 : 209-213, 1986.
- 16) Weissbuch SS : Explanation and implications of MR signal changes within pituitary adenomas after bromocriptine therapy. *AJNR*, 7 : 214-216, 1986.
- 17) Nishimura K, Fujisawa I, Togashi K, et al. : Posterior lobe of the pituitary : Identification by lack of chemical shift artifact in MR imaging. *J Comput Assist Tomogr*, 10 : 899-902, 1986.
- 18) Kucharczyk J, Kucharczyk W, Berry I, et al. : Histochemical characterization and functional significance of the hyperintense signal on MR images of the posterior pituitary. *AJNR*, 9 : 1079-1083, 1988.



## **MRI of Estrogen-Induced Rat Pituitary Adenoma : Analysis of the Proton Relaxation Time**

Yuji TOMONO<sup>1</sup>, Koichi SUGIMOTO<sup>1</sup>, Sadayuki TAKEUCHI<sup>1</sup>,  
Takashi YOSHIZAWA<sup>1</sup>, Tadao NOSE<sup>1</sup>, Kazuhiro HONMA<sup>2</sup>

*<sup>1</sup>Department of Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine,  
University of Tsukuba*

*1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305*

*<sup>2</sup>Biomechanic Division, Mechanical Engineering Laboratory,  
Agency of Industrial Science and Technology*

Magnetic resonance imaging (MRI) has an advantage for diagnosis of pituitary adenomas because of an avoidance from artifacts from the skull base in comparison with computed tomography. However intensity of pituitary adenomas is variable. Factors or reasons of the variability are unknown. We studied MRI of estrogen-induced rat pituitary adenomas, and analyzed their proton relaxation time comparing with their histological features. Pituitary adenomas were induced in 34 female Wister rats by injection of 2.5mg estradiol dipropionate every week. The animals were studied by MRI (CXP 20tb, resistive magnet, 0.477T) with IR and CPMG sequence by midsagittal section at various terms of estrogen administration (2-22weeks). Proton relaxation times ( $T_1$  and  $T_2$ ) were measured at regions of interest on the pituitary glands. After the MR study, the pituitary glands were sampled and evaluated histologically. Weight of all the hypophyses increased from 25mg to 295mg, while normal weight was 11~14mg. Pituitary weight and duration of estrogen administration correlated significantly. On the MR  $T_1$ -weighted images every enlarged pituitary gland was clearly recognized as a high-intensity mass. The calculated  $T_1$  values had negative linear correlation with the terms of administration, and had a higher correlation coefficient with the weight of the adenomas. Though the causes of this shortening of  $T_1$  is not obvious, it is considered that several factors like blood flow, intratumoral bleeding, peptide and organelles in the adenoma cells may participate in this fact.