

Gd-DTPA による腫瘍の T_2 緩和時間 経時的変化の基礎検討

佐藤多智雄¹, 山田健嗣¹, 小野修一¹, 菱沼隆¹,
川島隆太¹, 吉岡清郎¹, 尾形優子², 福田寛¹

¹東北大学加齢医学研究所 機能画像医学研究分野 ²仙台厚生病院 放射線科

別診断の可能性について検討した。

はじめに

MRI は各種の画像診断法と比較した場合に、組織中の濃度分解能が優れている。また、多彩な撮像法により、種々の強調画像が得られるために、当初は特別な造影剤は不必要であるとの考えもあった。しかし、現在はいくつかの MRI 用造影剤が開発されており、その診断の有用性が報告されている^{1),2)}。

MRI 用の造影剤の有用性としては、病変のコントラスト増強効果による診断能の向上があげられる。さらに、これを使用することにより、目的臓器だけでなく、その周辺組織の境界領域の明確化などの情報も得られるので診断適応範囲が拡大される。

MRI 造影剤は T_1 緩和時間の短縮効果を利用して、主として臨床では T_1 強調画像で造影効果を表している。しかし、これらの造影剤は T_1 緩和時間のみならず T_2 緩和時間も短縮する効果を持っている³⁾。我々は浮腫の診断に有用な T_2 緩和時間とその正確な測定に有効なパルス系列を用いて、Gd-DTPA 投与前後の T_2 計算画像より造影剤の挙動を腫瘍とその周辺の組織の T_2 緩和時間を求めて、腫瘍、壊死および浮腫等の鑑

方 法

動物は日本白色家兎3羽を用いた。体重は1.5~2.0kgである。腫瘍はshope乳頭腫系列の家兎のVX2を用いた。家兎の大腿部筋肉内で継代移植された腫瘍を無菌的に摘出し、再び家兎の筋肉内に移植して15日、30日および50日目後に実験に使用し、腫瘍の大きさおよび組織構築の違いによる変化も観察した。使用したMRI装置は、西独ブルカー社製の常電導型BNT1000J、0.14Tである。パルス系列はCarr-Purcell-Meiboom-Gill法(CPMG法)を用いた。 T_2 計算画像は、TR=3000ms、TE=12msでデータ収集し得られた8エコーより T_2 計算画像を作製した。造影剤はGd-DTPA(マグネビスト・日本シエーリング社製)を用いた。MRI撮影は造影剤投与前とGd-DTPAを0.5mmol/kg投与後5分、15分、25分、35分に行った。

初めに、インビトロにおける T_2 緩和時間に及ぼすGd-DTPAの効果を知るために、家兎の血液を遠心分離して血清を取り出し、ガラス容器に血清とGd-DTPAを入れて、濃度の違いによる T_2 緩和時間の変化を検討した。

キーワード MRI, Gd-DTPA, VX2 tumor, T_2 relaxation time

次に、経時的に得られた担癌家兎の T₂ 計算画像上の腫瘍やその周囲の各部位に 6ヶ所の関心領域を定めて T₂ 緩和時間の平均値を求めて、造影剤の動態について観察した。腫瘍および組織各部位の同定は MRI 実験に供した家兎を屠殺、凍結してスキャン部位の切断面を作成して肉眼的に組織の構築および性状を観察して MR 画像と対比させた。

結 果

インビトロ実験での Gd-DTPA の濃度差による家兎血清の T₂ 緩和時間の変化を Fig.1 に示した。Gd-DTPA が増加するにしたがい血清の T₂ 緩和時間の短縮が認められた。その曲線は、双曲線の関係にあるが、Gd 濃度の高いところでは近似的に一次の比例関係が認められる。また、家兎に投与された Gd の量を概算すると、血清 1ml 中 0.01~0.008mmol に相当し、この Gd の量での血清の T₂ 緩和時間は 150~200ms である。この T₂ 緩和時間は造影剤使用により造影剤使用前よりも 1/3~1/4 に短縮したことになる。

家兎の VX2 腫瘍は 7~10 日目ころより移植部位に触診できる。VX2 腫瘍を含む家兎の切断面の構築を見ると、移植後 15 日目の腫瘍は大半が生きた腫瘍組織により構成されており、その腫瘍部層も厚みがある。そして、ほぼ中央に壊死が認められる。腫瘍部は白色、筋肉部はピンク色、壊死部は灰色に観察される。Fig.2 に移植後 15 日目の腫瘍の造影剤投与後の T₂ 緩和時間の変化を示した。部位 A は腫瘍部である。造影剤投与 5 分後に T₂ 緩和時間の短縮が見られた。15 分後には、造影剤投与前の組織と同じ緩和時間に回復し、35 分まで変化がないことが観察された。この腫瘍部の A 部分で造影剤投与前と経時的な造影剤投与後の T₂ 緩和時間短縮効果の有意差検定を行うと、造影剤投与前に比較して造影剤投与 5 分後に有意差 (P<0.01) があり、

15~35 分後には有意差はなかった。部位 B は腫瘍周囲の浮腫部である。造影剤投与前の T₂ 緩和時間は腫瘍部よりも延長している。造影剤投与 5 分後に T₂ 緩和時間が短縮しているが部位 A の腫瘍部と異なり 5 分、15 分と緩和時間が短縮した状態が続き 25 分後から徐々に回復する傾向が認められた。この部位も同様に有意差検定を行うと、造影剤投与前に比し 5, 15, 25 分後で有意差 (P<0.01) があり、35 分後には有意差がなかった。部位 C は筋肉組織である。造影剤投与と共に T₂ 緩和時間の短縮が認められたが、腫瘍部よりもさらに短縮効果が大きい。T₂ 緩和時間の回復は浮腫部と同様な傾向を示し、35 分後には造影剤投与前の緩和時間にほぼ近い回復を示していた。この筋肉組織での有意差検定は、造影剤投与前と対比すると、造影後 5~25 分 (P<0.01) および 35 分 (P<0.05) で有意差があった。部位 D は壊死部である。この部位は造影剤投与前後でほとんど T₂ 緩和時間の変化がなく、35 分後にやや低下する傾向が見られた。しかし、造影剤投与前後の有意差検定では差が認められなかった。

移植後 30 日目の肉眼的組織構築を見ると、腫瘍は全体的に大きさを増し、生きている腫瘍

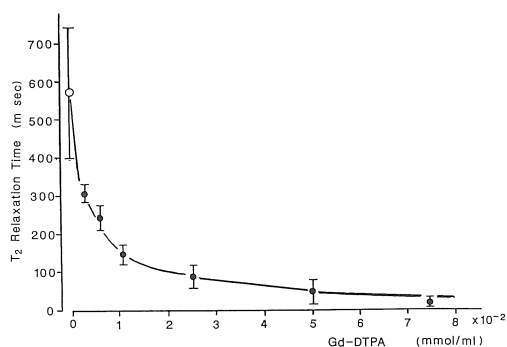


Fig.1. Effect of Gd-DTPA on the shortening of T₂ relaxation time in the serum.

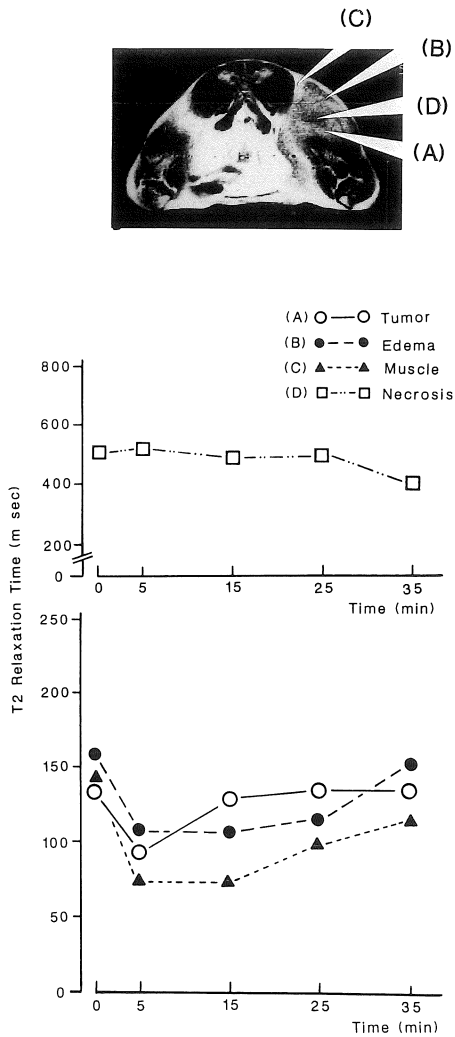


Fig.2. Changes of T₂ relaxation time after injection of Gd-DTPA in the tumor tissue 15days after transplantation.

よりも壊死組織の占める割合が多くなっている。しかし、生きた腫瘍は比較的厚い層を持って周囲にリング状に認められる。この時期は腫瘍の増大と共に腫瘍の周囲に浮腫が現れる。Fig.3に移植後の30日目の腫瘍のT₂緩和時間の経時変化を示した。造影剤投与前の腫瘍部(A)のT₂緩和時間(106±8.0ms)は移植後15日目の腫瘍の値(137±8.6ms)と比較すると短縮して

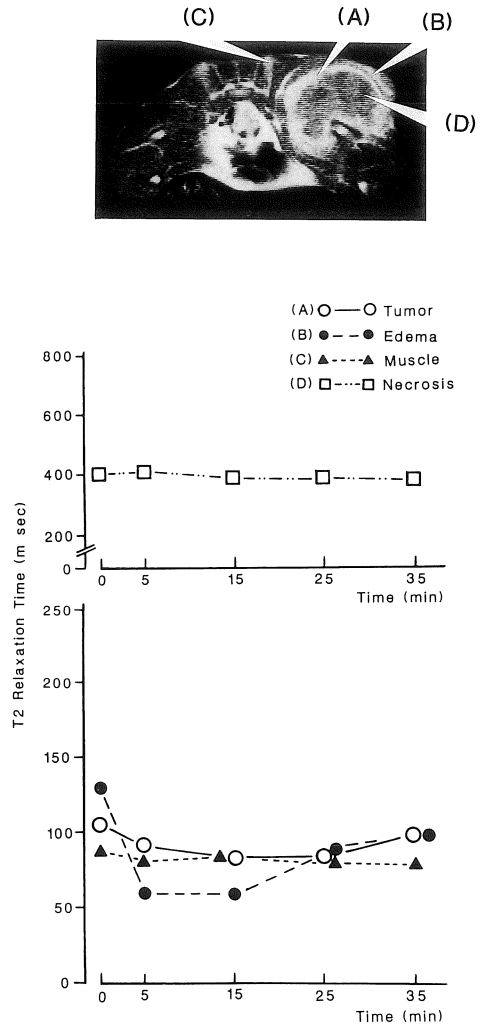


Fig.3. Changes of T₂ relaxation time after injection of Gd-DTPA in the tumor tissue 30days after transplantation.

いる。さらに、造影剤投与後のT₂緩和時間はゆるやかに短縮して回復も遅れていることがわかる。この腫瘍部の造影剤投与前と造影剤投与後の短縮効果の有意差検定では、造影剤投与前と比較して5分、25分および35分後は差がなく、15分後のみ僅かに有意差(P<0.05)があった。腫瘍周囲の浮腫部(B)では、造影剤投与前ではT₂緩和時間が腫瘍よりも延長し、造影剤投与

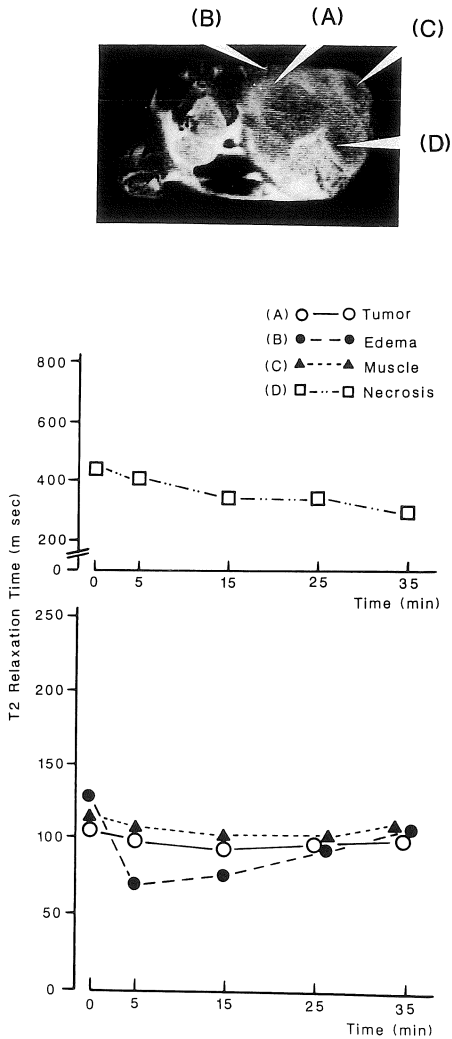


Fig.4. Changes of T₂ relaxation time after injection of Gd-DTPA in the tumor tissue 50 days after transplantation.

後は腫瘍よりも大きい短縮が見られ、時間経過と共に回復が認められたが、造影剤投与前の値までは復帰しなかった。この部位における有意差の検定は、造影剤投与前に比べて各造影剤投与後の時間ごとに有意差 ($P < 0.01$) があった。腫瘍周囲の筋肉組織 (C) に於ける緩和時間は、造影剤投与前後で時間経過と共に有意な変化はなかった。壊死部 (D) では、造影剤投与前後、

さらに時間経過と共に有意な変化は認められなかった。

VX2 腫瘍移植後 50 日目の組織構築状態は、腫瘍の大部分が壊死によって占められ、生きている腫瘍組織は薄層リング状となり、所々腫瘍組織が見られず、すぐに筋肉組織となっているところもある。この時期の T₂ 緩和時間を求めたのが Fig.4 である。腫瘍部 (A) は、移植後 30 日と同様な傾向を示したが、T₂ 緩和時間の短縮効果は移植後 30 日の腫瘍と比べると僅かであり、経時変化を見てもさらに穏やかであった。腫瘍周囲の浮腫部 (B) では、5 分後に最大の T₂ 緩和時間短縮効果があり、その後緩やかな回復傾向が認められた。筋肉組織部 (C) では、5 分後から僅かな変化が認められ、35 分後には造影剤投与前の緩和時間に回復していた。これらの部位 (A), (B) および (C) の造影剤投与前と造影剤投与後の経時変化の有意差検定では、腫瘍 (A) と筋肉組織 (C) においては有意差が認められない。しかし、浮腫 (B) では、造影剤投与後 5 分、15 分および 25 分 ($P < 0.01$) さらに、35 分 ($P < 0.05$) で有意差が認められた。壊死部 (D) は、時間経過と共に T₂ 緩和時間がゆるやかに短縮する傾向が見られた。しかし、有意差検定では差が認められなかった。

考 察

著者らが Gd-DTPA 投与後の腫瘍内およびその周辺組織の変化を T₂ 緩和時間より検討したのは、我々が用いた測定方法の特徴とその精度にある。当施設の MR 装置のパルス系列 CPMG 法は、T₂ 緩和時間の測定に精度が良いことを山田ら^{4)~6)}が報告している。そこで T₁ でなく T₂ 計算画像を用いた。

家兔に投与された Gd-DTPA の血液中のモル濃度が 0.01mmol 弱であることから組織内濃度はさらに低い濃度と推測される。Fig.1 の結果から、この領域では Gd-DTPA 濃度と T₂ 緩和時間の間には見かけの直線関係が認められる。生体組

織とインビトロではGd-DTPAの T_2 緩和効果は必ずしも同一ではないが、本実験では T_2 短縮は造影剤濃度の上昇を表すと考え、 T_2 緩和時間の変化を指標として腫瘍とその周辺の浮腫、壊死および周辺の正常組織について造影剤の挙動を検討した。

腫瘍部に関しての T_2 緩和時間の経時的変化の測定では、移植後15日目の腫瘍で造影剤投与後5分に最も T_2 短縮効果があり、15分後には造影剤が腫瘍組織から消失して、造影剤投与前の緩和時間に回復していた。Rossら⁷⁾もイヌの硬膜外癒痕ではGd-DTPA静注後6分に最高を示し、臨床的には静注後5分に最高を示したと報告している。また、Ikehiraら⁸⁾もマウスの腫瘍を用いた実験で同様な報告をしている。しかし、移植後の経過日数が30日、50日と経過すると、造影剤投与前後の変化が少なく、且つ、腫瘍からの造影剤の消失が遅れる傾向が観察された。これらの結果は腫瘍の血管構築の時期による違いに関係する可能性が考えられる。山浦ら⁹⁾はラットの皮膚を利用した透明窓によるAH109A腫瘍の血管の形成について観察した。腫瘍移植後の血管の変化は毛細血管、静脈系および動脈系の順に現れ、血管内を流れる血液は澱みを形成したり、血圧が低いいため容易に逆流や方向の転換が起こったり、血流停止が見られると述べている。我々はVX2腫瘍での血管構築を検討していないが、このような血管構築、血流および血圧の違いが造影剤の挙動に影響を与えている可能性が考えられる。

浮腫部に関しては、水分量と T_1 、 T_2 緩和時間との相関について同じ腫瘍を用いて、既に報告した¹⁰⁾。すなわち、 T_2 緩和時間では、腫瘍周辺の浮腫部が腫瘍より延長しており有意に差があった。しかし、 T_1 緩和時間では、両者の差がなく、腫瘍部と浮腫部の区別には T_2 緩和時間の方が有効であった。また、 T_2 緩和時間と組織の水分量との間には相関が見られた。山本ら¹¹⁾は、Gd-DTPAによる脳腫瘍の造影効果の経時的変化の臨床的検討を行った。腫瘍部と周辺浮腫部

が明瞭に区別できた症例で T_1 値の変化を造影剤投与後、5分、1、2、3時間に検査を行い、経時的に計測しているが、有意の変化は認められず、Gd-DTPAによる浮腫部の造影効果はなかったと報告している。著者らは T_1 緩和時間に関して測定していないが、 T_2 緩和時間の測定により浮腫部の造影剤の濃度変化を捉えることができたと考えている。

壊死部に関しての造影効果は、移植後15日目と30日目の腫瘍における経時的な T_2 緩和時間の測定でも、大きな変化は認められなかった。また、腫瘍移植後50日目では、 T_2 緩和時間の僅かな経時的短縮が見られ、壊死部位の組織とその周辺の血管の透過性亢進により、造影剤が時間をかけて徐々に浸透したと考えられる。山浦ら⁹⁾は、Pontamine sky blueと含糖酸化鉄を用いてAH109A腫瘍血管の透過性の検討では、早期の腫瘍では透過性の亢進は見られず、出血や壊死の起こっている組織の中とその周辺の血管には透過性の亢進が見られたと報告している。造影剤投与前後の経時的 T_2 緩和時間は、有意差が認められるほど変化しなかったが、造影剤は血管透過性により徐々に壊死部へ浸透すると考えられる。

筋肉部に関して、15日目の腫瘍の場合、 T_2 緩和時間は5分後に最も短縮し、その後25分～35分にかけて緩やかに回復した。このことは筋肉組織内に造影剤がしばらく滞っていることを示唆している。Gd-DTPAによる造影効果を考える場合、組織への血流供給、血管外に移行する経路および造影剤をとどめる細胞間質などの要因を考える必要がある。筋肉から速やかに造影剤が消失しない理由として、Rossら⁷⁾もイヌの脊椎周囲の筋肉における造影剤Gd-DTPA投与後の信号変化を観察し、筋肉組織では細胞間隙が狭く、造影剤の消失が遅れるためであると考察している。

このように腫瘍およびその周辺組織の構築状態により、その造影効果も異なってくるということが推定された。さらに、造影剤を用いた経時的な

T_2 計算画像およびこれらの経時的造影後の MR 画像から造影前の画像を差引いた画像を作成することにより腫瘍、壊死および浮腫等の鑑別診断ができる可能性が考えられる。

結 論

1) VX2 腫瘍移植後の時期の異なる家兎を用いて、造影剤 Gd-DTPA による経時的な T_2 計算画像より T_2 値を求めると、腫瘍の増殖時期の違いによって造影剤の挙動が異なっていた。

2) 腫瘍周辺の浮腫部では、 T_2 緩和時間の短縮が認められ、移植後の時期によらず同様な傾向が得られた。しかし、壊死部とは異なる挙動が観察された。

3) 壊死部は、腫瘍移植後の時期による緩和時間の大きな変化は認められなかった。

4) 造影剤を用いた腫瘍の経時的 T_2 緩和時間を測定することにより、腫瘍、壊死およびその周辺の浮腫の腫瘍構築状態を反映した結果が得られると考えられた。

文 献

- 1) Dillon W P, Norman D, Newton T H, et al. : Intradural spinal cord lesions : Gd-DTPA-enhanced MR imaging. *Radiology*, 170 : 229-237, 1989.
- 2) Strich G, Hagan PL, Gerber K H, et al. : Tissue distribution and magnetic resonance spin lattice relaxation effects of gadolinium-DTPA. *Radiology*, 154 : 723-726, 1985.
- 3) 山田 進, 松沢大樹, 山田健嗣, 他 : 脳腫瘍の造影 MRI と T_1 , T_2 値. *映像情報*, 19 : 367-371, 1987.
- 4) 山田健嗣, 松沢大樹, 山田 進, 他 : Carr-Purcell-Meiboom-Gill 法による頭部 NMR 画像の特徴と T_1 , T_2 緩和時間の測定. *日本医放会誌*, 45 (1) : 1462-1470, 1984.
- 5) 山田健嗣, 山田 進, 吉岡清郎, 他 : 東北大学における NMR-CT の特徴と臨床応用. *映像情報*, 16 : 135-140, 1984.
- 6) 山田 進, 山田健嗣, 吉岡清郎, 他 : NMR-CT における Carr-Purcell-Meiboom-Gill 法の信号強度式と T_1 , T_2 緩和時間及び水素密度の測定. *映像情報*, 16 : 570-576, 1984.
- 7) Ross J S, Delamarter R, Hueftle M G, et al. : Gadolinium-DTPA-enhanced MR imaging of the postoperative lumbar spine : Time course and mechanism of enhancement. *Amer J Neuroradiol*, 10 : 37-46, 1989.
- 8) Ikehira H, Yamane T, Fukuda H, et al. : Fundamental tumor perfusion analysis with nuclear magnetic resonance imaging using gadolinium-diethylene triamine pentaacetic acid. *Amer J Physiologic Imaging*, 3 : 7-9, 1988.
- 9) Yamaura H, Sato H : Experimental studies on angiogenesis in AH109A ascites tumor tissue transplanted to a transparent chamber in rats. *Chemotherapy cancer dissemination and metastasis*, Raven Press. New York, 149-175, 1973.
- 10) 佐藤多智雄, 山田健嗣, 山田 進, 他 : 実験腫瘍における磁気共鳴画像と組織水分量および脂肪量との相関について. *核医学*, 24 : 353-359, 1987.
- 11) 山本 達, 室田 陽, 小林 真, 他 : MRI 用造影剤 Gd-DTPA の脳腫瘍造影効果の経時的変化について. *金医大誌*, 11 : 257-275, 1986.

Sequential Changes of T_2 Relaxation Time in Tumor Tissue on MR Imaging with Gd-DTPA

Tachio SATO¹, Kenji YAMADA¹, Shuichi ONO¹,
Takashi HISHINUMA¹, Ryuta KAWASHIMA¹, Seiro YOSHIOKA¹,
Yuko OGATA², Hiroshi FUKUDA¹

¹*Department of Nuclear Medicine and Radiology,
Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University
4-1 Seiryomachi, Aoba-ku Sendai 980*

²*Department of Radiology, Sendai Kosei Hospital, 4-12 Hirosemachi, Aoba-ku Sendai 980*

In order to make tissue characterization of the tumor tissue using MRI, we investigated the behavior of Gd-DTPA in the rabbit VX2 tumor tissue of different growth stage. Sequential change of T_2 relaxation time in the tissues 5, 15, 25 and 35 min after injection of Gd-DTPA was measured using Carr-Purcell-Meiboom-Gill method. In the early growth stage of the tumor (15th days after transplantation), we found a rapid shortening of T_2 in viable part of the tumor tissue just 5 min after injection of Gd-DTPA, followed by a rapid recover by 15 min. However, in the late growth stage of the tumor (30th or 50th days), T_2 slowly shortened and recovered up to 35 min. Edematous tissue showed a rapid shortening of T_2 at 5 min and followed by a gradual recovery in any stage of the tumor. However, no significant change of T_2 in the necrotic tissue was observed in any stage of the tuomr, although a tendency of gradual shortening of T_2 was observed.

From these observations, sequential measurement of T_2 relaxation time in the tissue after injection of Gd-DTPA was useful for the characterization of tumor tissue structure and differentiation between the tumor and the surrounding edema.