

異数倍数体を示す上咽頭腫瘍における magnetization transfer ratio

松島 秀¹, 内山幸男¹, 大崎 光¹, 不破信和¹,
安藤 学², 前田尚利³, 紀ノ定保臣⁴

¹愛知県がんセンター放射線治療部 ²同 臨床検査部
³名古屋大学医療技術短期大学部 ⁴三重大学医学部放射線医学教室

はじめに

上咽頭癌はその解剖学的特異性により特異的な症状に乏しく、さらに豊富なリンパ組織を有するためにリンパ行性転移をきたしやすいのが特徴である¹⁾。上咽頭癌は未分化癌が多く放射線感受性が高いため放射線治療が治療の第一選択として行なわれるが、治療効果を予測する因子の検索についてはほとんどなされていない。

細胞核 DNA 量は癌の生物学的な悪性度を示す一つの指標であり、悪性腫瘍の予後因子であることが報告されている^{2),3)}。一方、核磁気共鳴装置 (magnetic resonance imaging, MRI) を用いた腫瘍の組織特性を評価する手法として magnetization transfer (MT) 法が報告され、magnetization transfer ratio (MTR) が腫瘍の組織特性を示す指標となり得ることが報告されている^{4),5)}。本研究では MTR と DNA index (DI) の関係を検討し、MTR が DI に伴った変化を示す可能性があることを報告する。

皮膚癌 2 例、未分化癌 3 例) である。使用装置は 1.5 T 超伝導 MR 装置 (signa advantage ver.4.8 GE 社) で、コイルは head coil を使用した。MT のパルス系列は MT 用 RF パルスを付加した spoiled gradient recalled acquisition in steady state (MTSPGR) である。MTSPGR における MT 用 RF パルスは sinc 波形を使用し、offset 周波数は 1.2 KHz である。MT 用 RF パルスは励起パルスの直前に off resonance パルスとして 18 ms 間 900 度パルスを照射した。撮像条件は TR=50 ms, TE=5 ms, flip angle=30°, matrix size=256×192, FOV=18 cm, スライス厚 5 mm, 加算回数 2 回である。また、測定値に定量的な精度を持たせるために装置 (signa) 上の transmit gain および receive gain 1, 2 は固定した。上記の撮像条件で腫瘍部位を MT 用パルスを照射した場合としない場合で撮像し、信号強度の変化から MTR を算出した。MT 用パルスを照射した場合の信号強度を S_{on} 、照射しない場合の信号強度を S_{off} として信号強度比を次式により求め MTR と定義した。

対象および方法

$$MTR(\%) = 100(S_{off} - S_{on}) / S_{off} \dots\dots\dots(1)$$

対象は stage IV の上咽頭癌患者 5 例 (扁平上

細胞核 DNA 量計測には、上咽頭腫瘍生検材

料を用い、ビンデレフ法⁶⁾によるフローサイトメトリーを行なった。DNA index (DI) は検体DNA量/正常DNA量により算出した。

が1.00よりも高い症例群のMTRは、DIが1.00の症例群に比して高い値を示した。

結 果

Fig. 1にMTパルスによる信号強度の変化を示した。MTパルスを照射した画像 (Fig. 1(a)) ではMT効果のために照射していない画像 (Fig. 1(b)) に比して腫瘍部および脳実質の信号が低下している。

Table 1にMTRとDIの関係を示した。DI

考 察

腫瘍細胞核DNA量の異常は正常細胞の二倍体のDNA量よりも多いことからDNA aneuploidy (DNA異常倍数体) と呼ばれ、DNA aneuploidyの有無はDIにより示される。したがって、DI=1.00は正常、それ以外 (ほとんどの例で高値) はDNA aneuploidyである。DNA aneuploidyは頭頸部腫瘍、白血病、

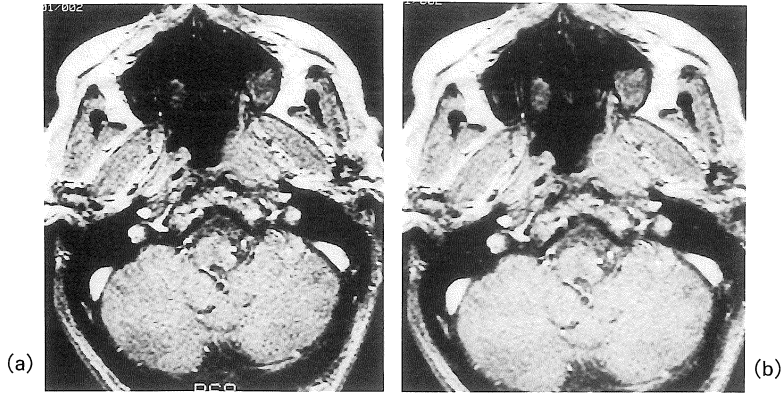


Fig. 1. MR images of nasopharyngeal tumor.
(a) MT-prepared SPGR image
(b) Conventional SPGR image with ROI

Table 1. Magnetization Transfer Ratio (MTR) and DNA Index (DI)

| age/sex | pathology | MTR (%) | DNA index |
|---------|----------------------------|---------|-----------|
| 60/F | squamous cell carcinoma | 17.7 | 1.78 |
| 40/F | undifferentiated carcinoma | 15.2 | 1.13 |
| 40/F | undifferentiated carcinoma | 14.2 | 1.00 |
| 64/M | squamous cell carcinoma | 13.9 | 1.00 |
| 60/M | undifferentiated carcinoma | 13.4 | 1.00 |

脳腫瘍、子宮癌、その他の腫瘍にみられ悪性度と相関すると考えられている⁷⁾。さらに、市川らは大腸癌増殖細胞の核内に存在し DNA の伸長に参与する DNA polymerase δ の補助タンパクである proliferating cell nuclear antigen (PCNA) と DI の関係を検討し、PCNA と DI は直接的な相関は見られないものの、DNA aneuploidy を示す症例においては PCNA が高値を示すことを報告している⁸⁾。

一方、MT 法は高分子と水との相互作用を利用した新しい撮像法であり、組織の分子構造を反映した情報が得られると期待されている。MT 用の RF パルスが照射されると、磁化の移動による飽和のために高分子に結合したプロトンが飽和され、分子間差緩和の影響を反映した情報を得ることができる。MTR は(1)式により算出されるために、分子間差緩和すなわち磁化移動が大きい領域では高い値を示す。また、ゼラチンファントムを用いた実験において、MTR はタンパク濃度と相関した変化を示した⁹⁾。さらに、Lundbom らは髄膜腫 (meningioma) において MTR がコラーゲン濃度と相関した変化を示し、星状細胞腫 (astrocytoma) においては MTR が組織の悪性度と一致した変化を示すことを報告した⁴⁾。これらの報告より、MTR は定量可能な測定精度を有し、組織特性を示す指標となる可能性を有することが示唆される。

上咽頭癌は疫学上特定の地域および人種 (台湾、香港、シンガポールの中国人) に高頻度に認められ、日本では比較的稀な疾患である。しかし、上咽頭癌は放射線感受性が高く放射線治療上興味深い疾患である。本研究では症例数が 5 例であるため統計処理をすることは困難であるが、同じ stage IV の症例であっても DI および MTR は異なり、DNA aneuploidy を示す上咽頭癌症例において MTR が高値を示した。以上の結果および DI と MTR の報告を考慮すると、MTR は細胞核内の補助タンパク量および細胞増殖に伴う異常タンパクの量を反映した

変化を示す可能性があると考えられ、MTR は治療効果を予測するパラメータとなる得る可能性があることを示唆した。

今後の研究課題は DI、細胞核内の補助タンパク量、細胞増殖に伴う異常タンパク量の同時計測およびこれらと MTR の相関性を検討することである。

ま と め

上咽頭癌患者 5 例について MTR と DI の関係を検討し、MTR は DI に伴った変化を示す可能性があることを示唆した。

文 献

- 1) 不破信和, 加藤恵利子, 伊藤善之, 菊池雄三: 上咽頭癌に対する CDDP, 5-FU 併用放射線治療成績. 頭頸部腫瘍, 21(1): 150-154, 1995.
- 2) Witzig TE, Gonchoroff NJ, Therneau T, et al.: DNA content flow cytometry as a prognostic factor for node-positive breast cancer. The role of multi parameter ploidy analysis and specimen sonication. *Cancer*, 68: 1781-1788, 1991.
- 3) Yokoe T, Izuo M, Ishida T, et al.: DNA ploidy level and S-phase fraction as prognostic factors in breast cancer. *Jpn J Surg*, 20: 491-497, 1990.
- 4) Lundbom N: Determination of magnetization transfer contrast in tissue. *AJR*, 159: 1279-1285, 1992.
- 5) 松島 秀, 紀ノ定保臣: Fast spin echo 法を用いた magnetization transfer contrast の定量評価と臨床応用. 医用電子と生体工学, 33(3): 101-105, 1995.
- 6) Vindeløv LL, Christensen IJ, Nissen NI.: A detergent-trypsin method for the preparation of nuclei for flow cytometric DNA analysis. *Cytometry*, 3: 323-327, 1983.
- 7) 岡 茂, 和田安弘, 山崎典子, 山下敏夫, 熊沢忠躬, 河本圭司: フローサイトメトリーを用いた頭頸部腫瘍悪性度診断. 癌の臨床, 35(6): 653-658, 1989.
- 8) 市川 明, 島村香也子: DNA-PCNA 二重染色を用いた flow cytometry による半定量的 PCNA 活

性. Cytometry Research, 5(1) : 63-69, 1996.
9) 松島 秀, 前田尚利, 紀ノ定保臣, 他. : Magnetization transfer を用いた肝細胞癌患者におけ

る大脳基底核の評価. 日磁医誌, 16(4) : 9-16, 1996.

Magnetization Transfer Ratio in Nasopharyngeal Aneuploid Tumor

Shigeru MATSUSHIMA¹, Yukio UCHIYAMA¹, Hikaru OHSAKI¹,
Nobukazu FUWA¹, Manabu ANDOH², Hisatochi MAEDA³,
Yasutomi KIKOSADA⁴

¹Department of Radiation Oncology, and ²Department of Clinical Laboratory, Aichi Cancer Center

1-1 Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya 464

³Nagoya University College of Medical Science

⁴Department of Radiology, Mie University School of Medicine

Magnetization transfer ratios (MTRs) and DNA index of nasopharyngeal tumor were measured in 5 patients using a conventional 1.5 T MR system. The MTRs were calculated using a pair of images; one image was obtained with a MT-saturating-pulse on, and the other with the saturating-pulse off. The MTRs were defined as a percentage of the signal intensity between the two images. In the present study, the value of MTRs of aneuploid tumor was larger than those of diploid tumors. These results suggested that the MTRs could make a new indicator for malignity of the tumors.