

腫瘍の microcirculation と dynamic MRI

山下康行, 池田 理, 高橋陸正

熊本大学医学部放射線科

はじめに

腫瘍の発育に血管の関与, つまり angiogenesis の役割が近年注目されている^{1),2)}. Angiogenesis により腫瘍の血流は増加するが, 放射線診断の技術を用いることにより *in vivo* でこの腫瘍の血流増加の評価が可能である. その技術には様々方法があるが, 少量の造影剤を用いて非侵襲的に腫瘍の血流を評価する dynamic MRI は最も鋭敏な血流解析の方法である. この方法により腫瘍の検出のみならず造影パターンを基に腫瘍の microcirculation を分析し, angiogenesis の程度を解析する試みが最近行われるようになった. 本総説ではこの angiogenesis と腫瘍の microcirculation の評価法について最近の知見について概観した.

腫瘍血管と angiogenesis

1. 腫瘍血管新生での angiogenesis の関与

癌遺伝子と抑制遺伝子の変異によって悪性細胞が形成されても, 腫瘍血管新生が起こらなければ腫瘍はアポトーシスにより 2~3 mm³ 以上には大きくならない. 発生のごく初期 (1~2 mm 大) には腫瘍は単純拡散によって栄養を賄われているが, それ以上大きくなると angiogenesis が起こり, 腫瘍の増殖も著しくなる^{1),2)}. このように腫瘍増殖においては血管新

生は不可欠である.

血管新生は既存の血管から新しい血管がつくられるダイナミックな生体反応であり, 様々な段階を経て発現する. この現象は腫瘍のみならず創傷治癒の過程や動脈硬化, 網膜症などで見られる. 癌細胞は宿主の血管に作用して自分の方に血管の新生を促し, 新たに構築された新生血管を利用して増殖, 浸潤に必要なエネルギーを補給し代謝産物を細胞外へ排泄している. 更にこの血管網を介して遠隔転移も起こると考えられている. 生体では増殖を促進する因子と抑制する因子が巧みにバランスが取れているが, 腫瘍細胞では促進因子が腫瘍細胞から分泌されそのバランスを取る機構が破綻している^{3),4)}.

Angiogenesis の促進因子としては VEGF/VPF, bFGF, IL-8, Tyrosine phosphorylase, 抑制因子としては Thrombospondin, Angiostatin, Endostatin などが知られている^{3)~6)}. 一般には虚血などの刺激がプロモータとなり腫瘍細胞の遺伝子に作用し血管新生因子が分泌され, 既存の内皮細胞の遊走, 毛細血管の新生が起こる. また VEGF/VPF 等の血管新生因子は同時に血管透過性の亢進も起こすことが知られている^{7),8)}.

乳癌, 子宮頸癌, 頭頸部癌, 前立腺癌を始めとする幾つかの腫瘍では angiogenesis が腫瘍の悪性度と深くかかわっていることが証明され

キーワード dynamic MR imaging, neoplasms, tumor angiogenesis, contrast agents, breast cancer

ている^{9),10)}。更に腫瘍の転移も angiogenesis が関与していると言われており, angiogenesis の亢進している腫瘍では転移の頻度も高いと言われている¹¹⁾。

2. 腫瘍血管と腫瘍間質の構造並びに造影剤の挙動

腫瘍における新生血管はおそらく既存の内皮細胞由来であろうが, 正常の血管に比して蛇行し, 動静脈シャントや不規則な分枝を示している。組織学的には内皮細胞の数が減少し, 基底膜を欠いていたり, fragmentation を起こしているため血管から間質への透過性も亢進している。また平滑筋や神経組織, リンパ組織も欠いている^{12),13)}。更に腫瘍血管網は不規則, 不完全であり, 血流は不均一でよどんでいる (chaotic と表現される)。機能的にもこれらの新生血管は不完全であるため栄養や酸素の供給が十分ではなく, 腫瘍組織は通常 hypoxic である。静脈は見られるが機能的に不完全であり, リンパ管もないため透過性が亢進していることとあいまって腫瘍間質の圧は高く, ときに 45 mmHg にまで達すると報告されている (interstitial hypertension)¹⁴⁾。

毛細血管から間質への物質の移行は拡散と対流による。拡散は熱運動による分子の運動エネルギーを基に濃度勾配に従って分子が移行する現象である。造影剤のような分子量の低いものでは, 主に血管内外の濃度差に基づく拡散によって血管内から血管外へ移行する。中枢神経系以外では Gd-DTPA はかなりの割合 (10~70%) が first pass で間質にしみ出すと言われているが, 腫瘍組織では更にその割合が高い¹⁵⁾。腫瘍の permeability には前述のように VEGF/VPF などの angiogenesis factor も関与していることが明らかにされている^{10),11)}。

間質にしみ出した造影剤は主に拡散によって腫瘍組織内を移行する。腫瘍の間質は正常組織に比べその体積が大きく, 更にヒアルロン酸

やプロテオグリカンなどの細胞間マトリックスが少ないため自由水の割合が大きい¹⁶⁾。このことは MRI の T₂ 強調画像で腫瘍が高信号として描出されることが多い一因であろう。更に自由水が多いため腫瘍の拡散係数は一般に高い。これは造影剤が腫瘍間質を比較的自由に拡散しやすいことを示唆する一方, 腫瘍では間質が広いため造影剤が完全に浸透するには時間がかかることも示している。また腫瘍間質の圧は前述のように正常組織より高いが, 特に中心部で高く, 辺縁部で低いため対流は中心から辺縁に向かっており¹⁷⁾, この流れは周囲組織にも及ぶ。MRI で高頻度に腫瘍周囲に見られるいわゆる peritumoral edema の原因はこの対流に基づくものであろう。更に遅延相で見られる造影剤の周囲へのしみ出し (peripheral washout sing, 後述) もこの現象に基づくものであろう。

腫瘍の血流評価としての dynamic MRI

腫瘍の microcirculation, 殊に腫瘍の血流, permeability, および腫瘍内圧は化学療法, 放射線治療を始めとする癌の治療効果を規定する上で重要な因子である。血流は化学療法においては抗癌剤の腫瘍への delivery という点で重要な因子である。一方, 放射線治療では血流により組織に十分な酸素が供給されていることが重要である。Mayer ら¹⁸⁾は血流の多い子宮頸癌では局所制御効果が高く組織の酸素分圧が高いため放射線治療効果が高いと推定している。このように腫瘍組織の血流を評価することは治療を行う上で貴重な情報をもたらす可能性がある。

1. Angiogenesis の評価法

Angiogenesis は組織学的に microvessel density の程度を求めることによって評価されることが多い。具体的には血管内皮細胞を特異的に

1999年5月11日受理

別刷請求先 〒860-8556 熊本市本荘1-1-1 熊本大学医学部放射線科 山下康行

第八因子や CD31 などを用いて免疫染色し、血管増生の程度を計測することで angiogenesis の程度は評価されるが、臨床的に全例に行うことは困難である。また腫瘍は部位によって不均一であるため sampling error の問題もある。そこで実際には造影剤などを用いて angiogenesis を反映している腫瘍の血流を血管造影や CT, RI など様々な方法で評価してきた。この中で特に dynamic MRI は高い濃度分解能、時間分解能を生かして比較的正確に腫瘍血流の評価が可能である。

2. Dynamic MRI の方法

Dynamic MRI で造影剤として用いられる Gd イオンは七つの対電子を持ち、最も強い常磁性体物質で T₁ および T₂ 緩和を促進する。Dynamic MRI は造影剤の急速静注によって組織の見かけの緩和時間の変化を見る方法であり、T₁ 短縮効果を用いる方法と T₂* 効果を利用する方法に大別される。後者は脳血流を評価するいわゆる perfusion study として利用される。体幹部の dynamic study では前者を用いることが多く、この場合 T₂ あるいは T₂* 効果による信号の低下を最小限にすることが重要である。

Gd-DTPA を静注後、腫瘍部は血管新生のため早期に造影され、T₁ 強調 MRI 像では高信号として描出される。図 1 は Gd-DTPA を急速に静注した場合の動脈と、代表的な乳腺腫瘍の腫瘍部の信号強度の変化をプロットしたものである。

Gd-DTPA を静注することにより組織の T₁ 値、T₂ 値は以下ようになる。

$$\begin{aligned}
 1/T_1(t) &= 1/T_1(0) + R_1 * C(t) \\
 1/T_2(t) &= 1/T_2(0) + R_2 * C(t) \\
 R_1 &= 4.5 \text{ s}^{-1} \text{ mM}^{-1} \\
 R_2 &= 5.5 \text{ s}^{-1} \text{ mM}^{-1} \dots\dots\dots (1) \\
 C(t) &\text{ は血漿中の Gd-DTPA の濃度}
 \end{aligned}$$

このように測定値は Gd-DTPA 濃度に依存する。Gradient echo 法において Gd-DTPA の

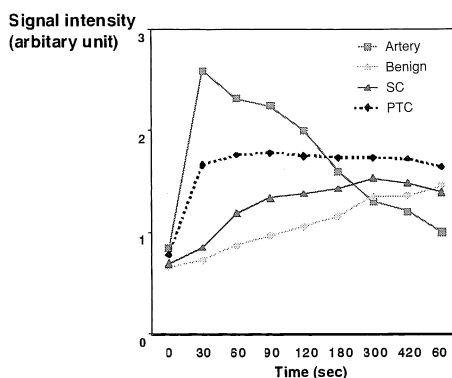


図 1. 動脈と代表的な乳腺腫瘍組織の信号強度を dynamic MRI で計測したもの。Gradient echo 法において、Gd-DTPA 濃度が低いとき、信号強度は Gd-DTPA の濃度に比例する。Gd-DTPA の動脈内の濃度と腫瘍部の濃度を求めることにより、腫瘍の造影剤のしみ出しの程度や細胞外腔の大きさを求めることができる。Artery: 動脈, Benign: 良性腫瘍, SC: 硬癌, PTC: 乳頭腺管癌

濃度が低い場合、信号強度は Gd-DTPA の濃度に比例すると見なしてよい。腫瘍部の信号変化、つまり Gd-DTPA の濃度の変化は組織の性質を反映して推移すると考えられ、その変化を分析することによって組織の構築が推定可能である。

3. Dynamic MRI を用いた pharmacokinetic model による腫瘍の microcirculation の評価

Dynamic MRI を解析するモデルとして幾つかの compartment を想定し、濃度勾配から造

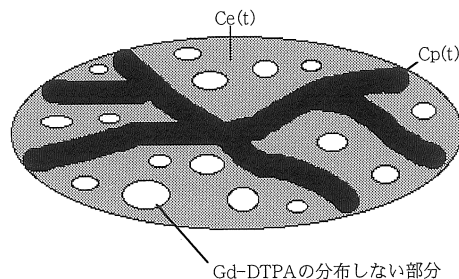


図 2. MRI における ROI の構成成分
ROI 内の信号強度に寄与するのは血管内の造影剤と細胞外液にしみ出した造影剤である。

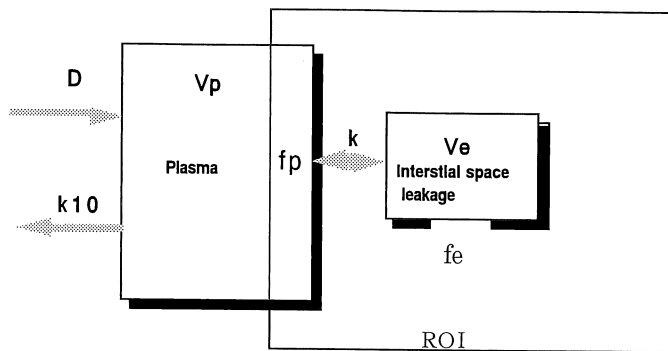
影剤の移行を求める compartment model が用いられる。ここで腫瘍の compartment としては血管内の血漿，細胞外液腔 (extravascular extracellular space) 想定する (図2)¹⁹⁾。細胞内液や壊死部は造影剤が分布しないため compartment には関与しない。Gd-DTPA は毛細血管レベルでは濃度勾配に従って細胞外腔に拡散するが，その程度を拡散係数 K とすると K は血管の permeability の指標となる。このモデルでは(1)血漿の造影剤は急速にしかも完全に混和される，(2) compartment 間の流量は濃度差に比例し，(3)その組織の T_1 短縮は Gd-DTPA の濃度に比例すると想定されている。

Dynamic MRI のカーブの解析には幾つかのモデルが提唱されている。造影剤の投与法，血漿の造影剤濃度の測定データが必要であるか，血漿中の造影剤濃度や組織の native な T_1 値を利用するかどうか等の必要なパラメータがそれぞれのモデルで異なっており，Tofts らの論

文¹⁹⁾に詳しい。ここでは体幹部の dynamic MRI の解析に適すると思われる Tofts & Kermode のモデル²⁰⁾と Brix のモデル²¹⁾について紹介する。

4. Tofts & Kermode のモデル

Tofts & Kermode のモデルでは図3に示すように二つの compartment—血漿 compartment と細胞外液腔の compartment を想定する。血漿 compartment は Gd-DTPA が急速静注されたときに最初に分布する compartment で腫瘍血管に相当し，中枢神経系以外の臓器ではこの腫瘍血管の関与は大きいと考えられる。一方，細胞外液の compartment は腫瘍内で造影剤が漏出するスペースで，両 compartment の間は Gd-DTPA が濃度勾配に基づき速やかに拡散する。このモデルでは両 compartment 間の Gd-DTPA の移行係数 (速度係数) を K とし，血漿と細胞外液との交換は等しい (iso-directional)，つまり $K_{in}=K_{out}$ と仮定する。静



- D: Gd-DTPA の投与量
- V_p : plasma (末梢血管) の体積 (=0.12 l/kg)
- f_p : 関心領域の腫瘍血管の割合
- f_e : 関心領域の細胞外液腔の割合
- V_e : 細胞外液腔の体積
- K_{10} : 尿中への排泄
- $C_p(t)$: 血漿中の Gd-DTPA の濃度
- $C_e(t)$: 細胞外液腔の Gd-DTPA の濃度
- $C_1(t)$: t 分後の腫瘍部の Gd-DTPA の濃度

図3. Tofts & Kermode のモデル

注開始後、血漿中に一様に Gd-DTPA が分布し、腫瘍間質にはまだ造影剤が行き渡っていない時間を $t=0$ とすると、 C_p , C_t との間には次のような式が成立する。

$$dC_e(t)/dt = K[C_p(t) - C_e(t)] \dots\dots\dots (1)$$

ここで拡散係数 K は $K = PS/V_t(\text{min}^{-1})$ と定義される。 P は permeability ($\text{cm} \cdot \text{min}^{-1}$) を表し、Gd-DTPA の毛細血管膜内外の濃度差当たりの流量を、 S は毛細血管膜の表面積であり、その積 PS は単位体積当たりのしみ出し量 ($\text{cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$) を表す。つまり K は permeability に比例する係数である。

一方、腫瘍の compartment は体全体の血管腔に比して非常に小さいため、静注後の Gd-DTPA の血漿中濃度 $C_p(t)$ は、血漿の Gd-DTPA の濃度に影響を与えないと考えられる。血漿中の Gd-DTPA の濃度は、Weimann の報告²²⁾ に基づき次の式のように biexponential な減衰をすることが知られている (t は分)。

$$C_p(t) = D[a_1 \exp(-m_1 t) + a_2 \exp(-m_2 t)] \dots\dots\dots (2)^*$$

この微分方程式の解は次式で与えられる。

$$C_t(t) = K \frac{a_1}{K - m_1} \exp(-m_1 t) + \frac{a_2}{K - m_2} \exp(-m_2 t) - \frac{(a_1 + a_2)K - (a_1 m_2 + a_2 m_1)}{(K - m_1)(K - m_2)} \times \exp(-Kt)$$

一方、静注された Gd-DTPA は末梢組織では、血管内と細胞外液（間質）にのみ分布し、腫瘍細胞成分や壊死部分には分布せず、これらの組織の信号への寄与は無視できる。つまり組織の Gd-DTPA の信号の測定値には血漿 $C_p(t)$ の部分と細胞外液 $C_e(t)$ の両方が寄与すると考えることができる（図 2）。しかし、 $C_p(t)$ と $C_e(t)$ とはそれぞれ異なった緩和時間、プロト

ン密度であるため測定値に対して同等の寄与をするとは限らない。

$C_p(t)$ と $C_e(t)$ の測定値に關与する割合を f_p , f_e とすると測定値は次のようになる。

$$\begin{aligned} \text{Intensity} &\propto f_p * C_p(t) + f_e * C_e(t) \\ &\propto C_p(t) + (f_e/f_p) * C_e(t) \\ &= \text{constant}(C_p(t) + f * C_e(t)), \\ &\text{ただし } f = f_e/f_p \dots\dots\dots (6) \end{aligned}$$

このモデルでは f_e と f_p の比 (f : extracellular fraction) しか求まらないが、次式により f_p の大きさを近似的に推定できる。

$t=0$ のとき間質の濃度 $C_e(t)$ は 0 であると考えられ、 $t=0$ の信号強度は腫瘍血管内だけの Gd-DTPA の濃度と見なせる。

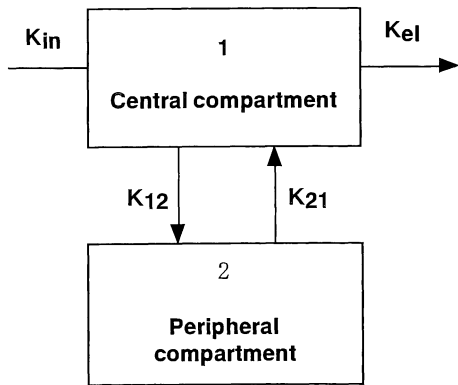
$$t=0 \text{ における実測の Gd-DTPA 濃度} = f_p * C_p(t=0 \text{ の Gd-DTPA の動脈血濃度})$$

この式により $t=0$ 信号強度と Gd-DTPA の投与量の関係から腫瘍血管の volume の測定値に寄与する割合 (vascular index) が推定可能である。

注*：この解を求めるには動脈血中の Gd-DTPA の濃度を測定することが必要であるが、一般に 0.1 mmol/kg BW の Gd-DTPA を急速静注した場合生体では $a_1=0.40$, $m_1=0.14$, $a_2=0.48$, $m_2=0.011$ と報告されている²²⁾。動脈血の Gd-DTPA の濃度が求められない場合、これらの f_p , f_e , k をパラメータとして測定強度に一致するような f_p , f_e , k を概略求めることもできる。

5. Brix らのモデル

Brix らのモデル²¹⁾は当初中枢神経系の造影のモデルとして報告されたものであるが、その後様々な領域に応用されている。彼らのモデルでは血漿の Gd-DTPA は静注後最初の 20 分間は直線的に減少すると仮定している。Central compartment（血漿）と peripheral compartment（腫瘍）の二つの component を想定すると以下の関係が成り立つ（図 4）。



K_{in} , K_{el} , K_{12} , K_{21} : それぞれの compartment への移行係数

図 4. Brix らのモデル

$$dM_1/dt = K_{in} - (K_{12} + K_{el})M_1 + K_{21}M_2$$

$$dM_2/dt = K_{12}M_1 - K_{21}M_2$$

M_1 : Gd-DTPA の central compartment での量

M_2 : Gd-DTPA の peripheral compartment での量

K_{in} , K_{el} , K_{12} , K_{21} : それぞれの compartment への移行係数

この式と spin echo 法の信号式を基に造影前 (S_0) 後 ($S_{cm}(t)$) の信号強度の比は以下のように表せる。

$$S_{cm}(t)/S_0 = 1 + A \{ v [\exp(K_{el}t') - 1] \exp(-K_{el}t) - u [\exp(K_{21}t') - 1] \exp(-K_{21}t) \}$$

t' は Gd-DTPA 静注中 ($0 \leq t \leq \tau$) は $t' = t$ とし、静注終了後は $t' = \tau$ とする。

このモデルによって amplitude (A) と K_{21} が求まる。ここで A は組織固有の値 (造影前の T_1 , T_2 値, K_{12} , peripheral compartment の体積, infusion rate (K_{in}) とパルス系列 [TR, TE 等]) による定数でカーブのピークの高さ (amplitude) として反映される。

Weimann の報告²¹⁾により造影剤の急速静注後、血中の造影剤は血漿中から最初の 20 分間は一次元の減衰をすると仮定し、Gd-DTPA の濃度のカーブは測定値から求まった消失係数

K_{el} を利用している。この点は Tofts らは血漿の Gd-DTPA の濃度が一定の推移をすると仮定している点と異っている。一方、Tofts らのモデルでは Gd-DTPA の投与は急速静注を想定し、濃度の初期の急激な立ち上がりを考慮しているのに対し、Brix らのモデルでは一定濃度の造影剤の静注することを前提とし、造影早期の立ち上がりは考慮されていない。また Tofts らのモデルでは血漿の体積が小さい場合 $K_{21} = K_{12}$ と仮定しているのに対し、Brix らのモデルでは個別に扱い、最終的には A (amplitude) の中へ包括されている。

Hawighost ら²³⁾ は子宮頸癌や再発大腸癌などでこれらの値を画像上にマッピングを行い、良悪性の鑑別を行っている。彼らは A (amplitude) は腫瘍の間質の大きさに依存し、 K_{21} は組織の vascularity および permeability に依存する因子と考えている²⁴⁾。

乳癌への pharmacokinetic model の応用

乳癌はこのような pharmacokinetic model を用いて最もよく研究されている悪性腫瘍の一つである。乳癌では aggressive な腫瘍は血管が増生し腫瘍からの permeability が増加することが知られている²⁵⁾。Tofts らのモデルを用いた我々の検討では癌と良性腫瘍では K 値および f 値では明らかに差がある (図 5, 6 並びに表 1)。

表 1. 代表的な乳腺腫瘍の pharmacokinetic parameter

	N	f (extracellular volume fraction)	K (permeability) $\times 10^{-2}$
Fibroasdenoma	19	3.1 ± 0.8	0.7 ± 0.3
Scirrhou cancer	14	2.2 ± 0.5	1.2 ± 0.6
Papillotubular cancer	8	2.1 ± 0.5	2.6 ± 2.3
Solid tubular cancer	7	1.9 ± 0.7	2.1 ± 1.8

腫瘍の dynamic MRI

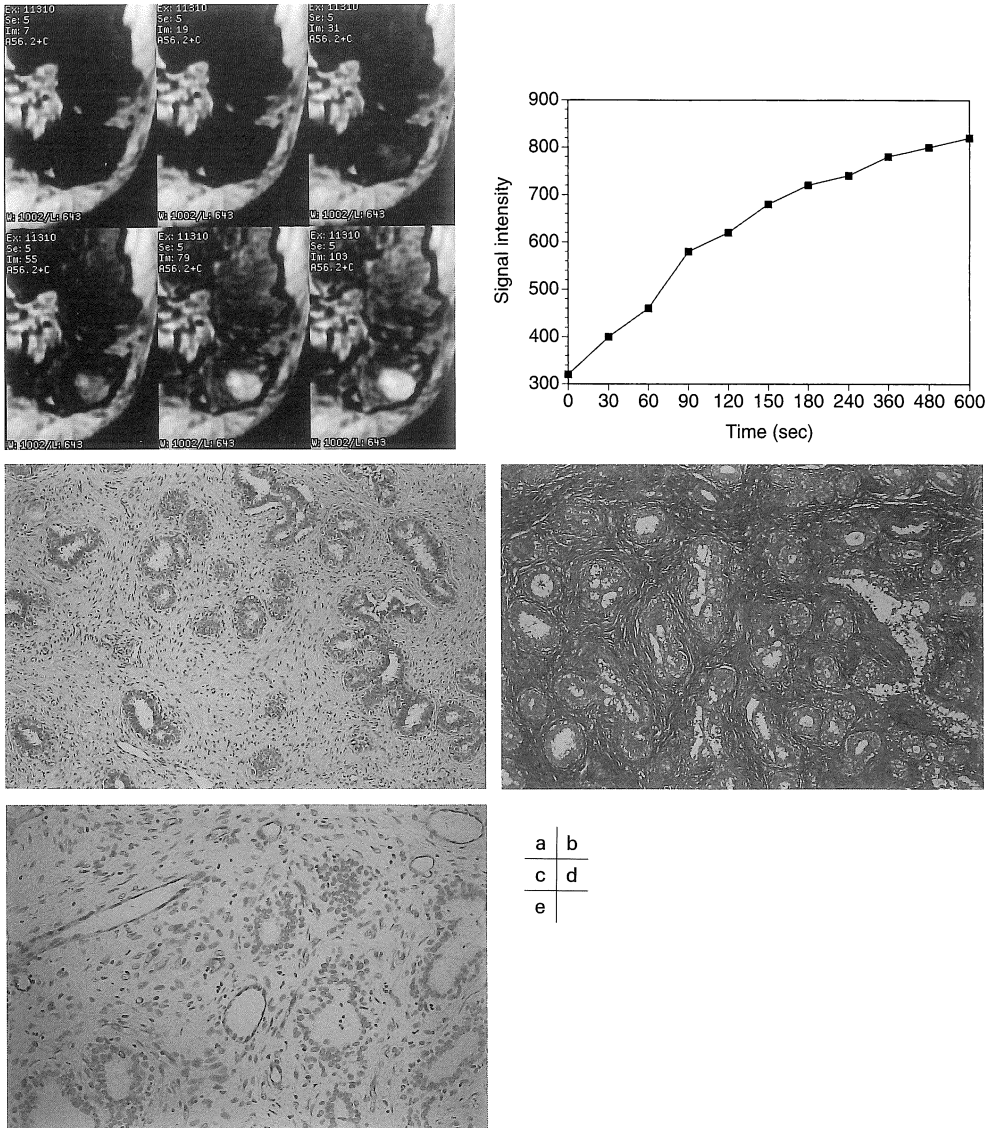


図 5. 線維腺腫の MRI と組織像

a. Dynamic MRI 像（冠状断，上左：前，上中：30 秒後，上右：60 秒後，下左：90 秒後，下中：180 秒後，下右：600 秒後）

b. Enhancement curve

右乳腺内に Gd-DTPA で徐々に造影される境界明瞭な腫瘤を認める。Tofts のモデルでは $K=1.02 \times 10^{-2}$, Extracellular volume fraction=2.41, vascular index=29%であった。

c. 組織像（HE 染色）

d. 組織像（Azan 染色）

典型的な線維腺腫の像である。間質に豊富な線維組織を認める。

e. 第八因子による免疫染色像

第八因子による染色では血管の増生は癌に比して軽度である。

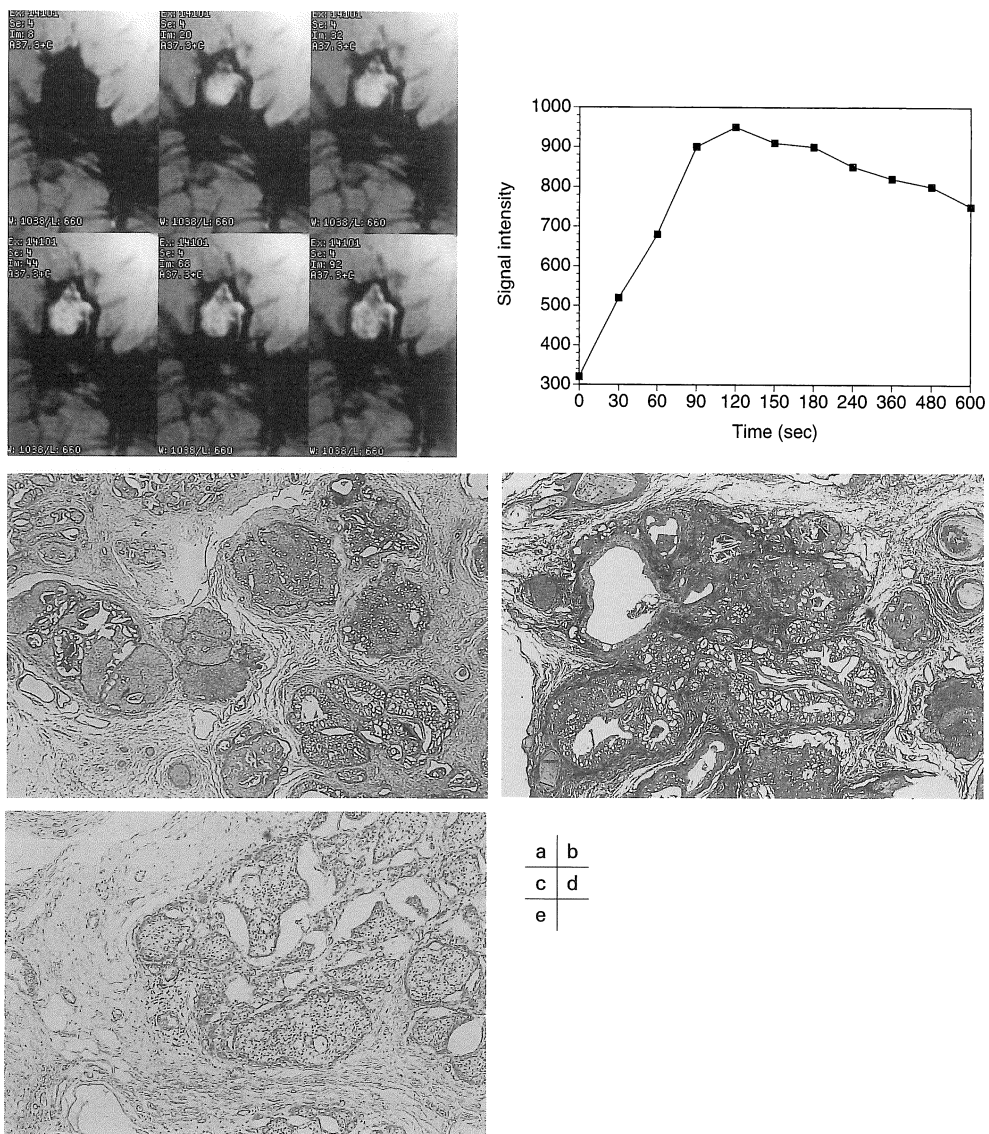


図 6. 乳頭腺管癌の MRI と組織像

a. Dynamic MRI 像 (冠状断, 上左: 前, 上中: 30 秒後, 上右: 60 秒後, 下左: 90 秒後, 下中: 180 秒後, 下右: 600 秒後)

b. Enhancement curve

左乳腺内に Gd-DTPA で急速に造影され, washout を認める. Tofts のモデルでは $K=8.00 \times 10^{-2}$, Extracellular volume fraction = 1.7, vascular index = 34% であった. 腫瘍の境界はやや不整, 内部構造に不均一である.

c. 組織像 (HE 染色)

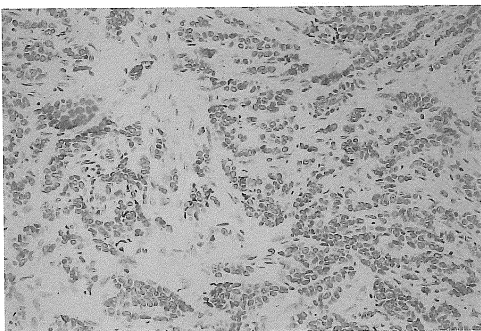
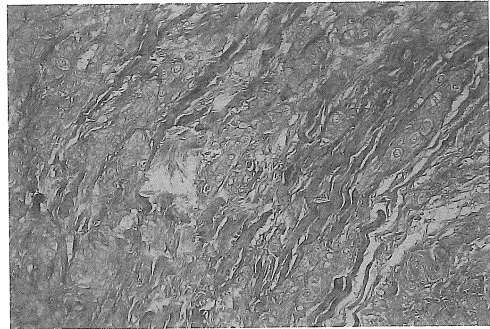
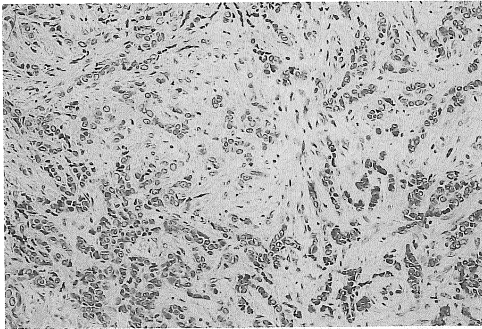
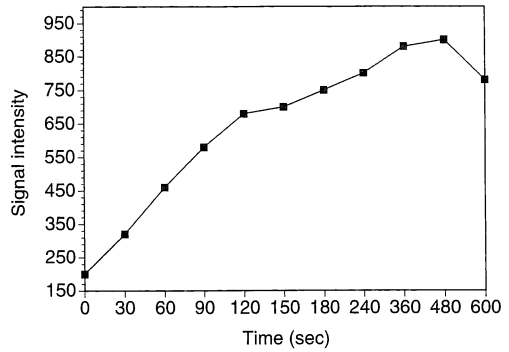
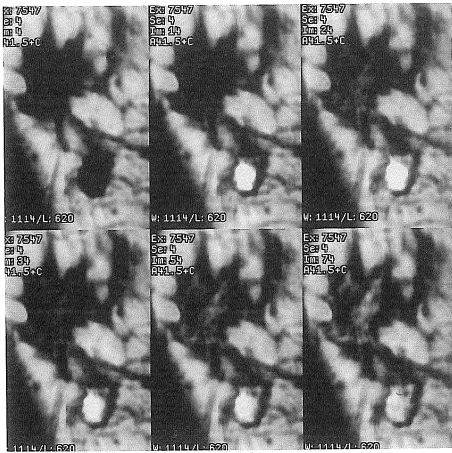
d. 組織像 (Azan 染色)

浸潤型の乳頭腺管癌である. 癌は乳頭状の発育を示し, 間質の量はさほど多くない.

e. 第八因子による免疫染色像

間質内に多数の血管の新生を認める.

腫瘍の dynamic MRI



a	b
c	d
e	

図 7. 硬癌の MRI と組織像

a. Dynamic MRI 像 (冠状断, 上左: 前, 上中: 30 秒後, 上右: 60 秒後, 下左: 90 秒後, 下中: 180 秒後, 下右: 600 秒後)

b. Enhancement curve

腫瘍の造影効果は強いが緩徐である. Tofts のモデルでは $K=0.91 \times 10^{-2}$, Extracellular volume fraction=1.79, vascular index=31%であった. 腫瘍の境界はやや不鮮明である.

c. 組織像 (HE 染色)

d. 組織像 (Azan 染色)

豊富な間質内に腫瘍細胞の増殖を認める.

e. 第八因子による免疫染色像

血管新生の程度は軽度である.

これらの値は癌の中でも組織型によって明らかに異なっており、乳頭腺管癌や充実腺管癌のような癌では腫瘍周囲に血管の増生が著しく間質が少ない。このような腫瘍では dynamic study でのカーブは急速に立ち上がり plateau となる、あるいは急激に低下するパターンを呈する (図6)。Pharmacokinetic model では K 値および f_p 値が大きく、 f_e が小さい (extracellular fraction が小さい) ことが示される。カーブが plateau となるか急激に低下するかは K 値の大きさによる (K 値が大きい方が急激に低下する)。一方、硬癌では腫瘍内には線維成分を主体とした間質の占める割合が大きく、その中に腫瘍細胞を散在性に認めるのみである。このような腫瘍の time-intensity curve は徐々に信号強度が増加し、長時間造影効果を認

める (図7)。Pharmacokinetic model では K 値および f_p 値が小さく、 f_e が大きい (extracellular fraction が大きい)。

このように pharmacokinetic model は組織の構築を反映したものであり、特に腫瘍の angiogenesis が著しい腫瘍では K 値 (permeability) および f_p 値が大きい傾向にあり、腫瘍の angiogenesis の評価や組織型の推定に dynamic MRI は有用である。

Ring enhancement と peripheral washout sign

悪性腫瘍、特に比較的限局性の腫瘍では急速に造影剤を投与するとリング状に造影されることがある。更に、10分以上経過した遅延相ではよく観察すると早期に強く造影された部分は



図8. Peripheral washout sign を示す乳癌の dynamic MRI
a. 造影前 b. 造影後 60 秒 c. 造影後 120 秒 d. 造影後 240 秒

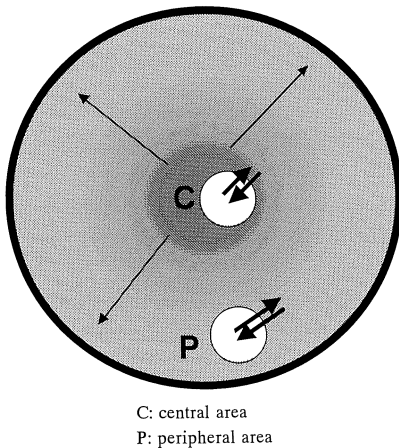


図9. Peripheral washout signの説明
 癌の中心と周辺では周辺部の方が、腫瘍血管の数が多く、径も太く透過性も亢進しているために造影剤の turn over も早い。また腫瘍においては中心から周辺に向かう間質液の流れがあり、周辺部の癌細胞の部分と健全間質部の間で圧勾配が最も大きい。これらの癌の構築を反映して、癌の辺縁部では早期に強く濃染され、直ちに周囲間質へ造影剤は押しやられてしまう。

周囲より造影剤がぬけて見え、peripheral washout sign と呼ばれている (図8)^{26,27)}。この所見は乳癌や転移性肝癌で報告されているが、それ以外の様々な腫瘍でも見られる所見である。この所見自体は必ずしも悪性腫瘍を鑑別する上で sensitivity が高くはないが、specificity の高いサインと考えられている。

悪性腫瘍がこのような特徴的な所見を呈する理由は明らかではないが、腫瘍内の腫瘍血管の分布と腫瘍間質液の流れの方向が関与していると考えられている。つまり、一般に悪性腫瘍では腫瘍周囲の方が中心部より腫瘍血管が発達している。また前述のように腫瘍間質の圧は特に中心部が高く、辺縁部が低い対流は中心から辺縁に向かっており¹⁷⁾、辺縁部の造影剤は腫瘍周囲に押し流されてしまうためである (図9)。特に腫瘍辺縁部は健全部との圧格差が大きい対流は強い。Peripheral washout sign が見られる癌周囲の非癌部は遅延相で

よく造影されているのはこのためである。この peripheral washout sign は充実性の腫瘍よりも硬癌のような間質に富んだ腫瘍でよく観察されるようである。

Macromolecular contrast agent による腫瘍の microcirculation の評価

Macromolecular contrast agent は血漿中の albumin と同程度の大きな分子サイズをもった造影剤で通常は毛細血管からのしみ出しはごくわずかである。一方、腫瘍組織では血管の体積増加、透過性が起こっているため選択的に造影剤が間質に漏れていくため、定量的に vascularity, permeability を評価できる可能性がある¹⁵⁾。現在臨床応用されているものはないが将来 MR angiography や腫瘍の microcirculation の評価に有用性が期待される。

おわりに

Angiogenesis は癌の発育、転移のみならず治療の観点からも注目を集めている。MRI はおそらく *in vivo* で angiogenesis を観測する最も鋭敏な方法であろう。造影剤の pharmacokinetics を分析することによって血管新生の程度、permeability の程度や腫瘍の構築などを知ることが可能である。現在のところまだ最適のモデルが確立されているとは言い難いが、今後新しい造影剤を含めて発展が期待される。筆者は1998年 Sydney で行われた ISMRM に参加して欧米でのこの領域での基礎研究が大変盛んであることに少なからず驚いた。またこの原稿を執筆している最中に米国では angiogenesis を抑える薬物の臨床治験が急に認可され、センセーショナルになっているというニュースを聞いた。今後は形態学のみならずこのような function やダイナミックな病態病理に着目することも重要であると考えている。

謝 辞

研究を進めるに当たりモデルを作製していただいた熊本大学医療短期大学部尾道三一教授並びに貴重な助言をいただいた熊本大学医学部附属遺伝発生医学研究施設分化制御部門須田年生教授に感謝いたします。

文 献

- 1) Folkman J, Watson K, Ingber D : Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. *Nature* 1989 ; 339 : 58-61
- 2) Folkman J : The role of angiogenesis in tumor growth. *Seminars in Cancer Biology* 1992 ; 3 : 65-71
- 3) Weidner N : Intratumoral microvessel density as a prognostic factor in cancer. *Am J Pathol* 1995 ; 147 : 9-19
- 4) Weidner N, Semple J, Welch H, Folkman J : Tumor angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast carcinoma. *N Eng J Med* 1991 ; 324 : 1-8
- 5) Weidner N : Tumor angiogenesis : review of current applications in tumor prognostication. *Seminars in Diagnostic Pathology* 1993 ; 10 : 302-313
- 6) Battegay EJ : Angiogenesis : mechanism in sights, neovascular disease, and therapeutic prospects. *J Mol Med* 1995 ; 73 : 333-346
- 7) Folkman J : Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nature Med* 1995 ; 1 : 27-31
- 8) Folkman J, Shing Y : Angiogenesis. *J Biol Chem* 1992 ; 267 : 10931-10934
- 9) Leek R D, Harris AL, Lewis CE : Cytokine networks in solid human tumors : regulation of angiogenesis. *J Leukocyte Biol* 1994 ; 56 : 423-435
- 10) Senger DR, Van de Water L, Brown LF, et al. : Vascular permeability factor (VPF, VEGF) in tumor biology. *Cancer Metastasis Reviews* 1993 ; 12 : 303-324
- 11) Dvorak HF, Detmar M, Claffey KP, Nagy JA, van de Water L, Senger DR : Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor :

- bility factor/vascular endothelial growth factor : an important mediator of angiogenesis in malignancy and inflammation. *Intl Archives Allergy Immunology* 1995 ; 107 : 233-235
- 12) Konerding MA, van Ackern C, Hinz S, Steinberg F, Streffer C : Ultrastructural studies of tumour angiogenesis in human xenotransplanted tumours. *Intl J Radiation Biol* 1991 ; 60 : 49-53
 - 13) Konerding MA, Miodonski AJ, Lametschwandtner A : Microvascular corrosion casting in the study of tumor vascularity : a review. *Scanning Microscopy* 1995 ; 9 : 1233-1243
 - 14) Less JR, Posner MC, Boucher Y, Borochovit D, Wolmark N, Jain RK : Interstitial hypertension in human tumors. 4. Interstitial hypertension in human breast and colorectal tumors. *Cancer Res* 1992 ; 52 : 63-71
 - 15) Brasch R, Pham C, Shames D, Roberts T, van Dijke K, van Bruggen N, Mann J, Ostrowitzki S, Melnyk O : Assessing tumor angiogenesis using macromolecular MR imaging contrast media. *J Magn Reson Imaging* 1997 ; 7 : 68-74
 - 16) Gullino PM ed. Extracellular components of solid tumors. In : Becker FF, ed. *Cancer*. vol 3. New York, USA : Pleum, 1975 ; 327-354
 - 17) Jain RK : The Eugene M. Landis Award Lecture 1996. Delivery of molecular and cellular medicine to solid tumors. *Microcirculation* 1997 ; 4 : 1-23
 - 18) Mayer NA, Yuh W TC, Magnotta MS, et al. : Tumor perfusion studies using fast magnetic resonance imaging technique in advanced cervical cancer : a new noninvasive predictive assay. *Int J Radiat Oncology Biol Phys* 1996 ; 36 : 623-633
 - 19) Tofts PS, Dphil BA : Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging. *JMRI* 1997 ; 7 : 91-101
 - 20) Tofts PS, Kermode AG : Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. fundamental concepts. *MRM* 1991 ; 17 : 357-367
 - 21) Brix G, Semmler W, Port R, Schad LR, Layer G, Lorenz WJ : Pharmacokinetic parameters in CNS Gd-DTPA enhanced MR imaging. *J Comput Assist Tomogr* 1991 ; 15 : 621-628

- 22) Weinmann HJ, Liniado M, Muetzel W : Pharmacokinetics of Gd-DTPA/dimeglumine after intravenous injection into healthy volunteers. *Physiol Chem Phys Med NMR* 1984 ; 16 : 167-172
- 23) Hawighorst H, Knapstein PG, Weikel W, et al. : Cervical carcinoma : comparison of standard and pharmacokinetic MR imaging. *Radiology* 1996 ; 201 : 531-539
- 24) Hoffmann U, Brix G, Knopp MV, Hess T, Lorenz WJ : Pharmacokinetic mapping of the breast : a new method for dynamic MR mammography. *Magn Reson Med* 1995 ; 33 : 506-514
- 25) van Dijke C, Brash R, Roberts T, et al. : Mammary carcinoma model : correlation of macro-molecular contrast enhanced MR imaging characterizations of tumor microvasculature and histologic capillary density. *Radiology* 1996 ; 198 : 813-818
- 26) Sherif H, Mahfouz AE, Oellinger H, et al. : Peripheral washout sign on contrast-enhanced MR images of the breast. *Radiology* 1997 ; 205 : 209-213
- 27) Mahfouz AE, Hamm B, Wolf KJ : Peripheral washout : a sign of malignancy on dynamic gadolinium-enhanced MR images of focal liver lesions. *Radiology* 1994 ; 190 : 49-52

Tumor Microcirculation and Dynamic MR Imaging

Yasuyuki YAMASHITA, Satoshi IKEDA, Mutsumasa TAKAHASHI

*Department of Radiology, Kumamoto University School of Medicine
1-1-1 Honjo, Kumamoto 860-8556*

Pharmacokinetic analysis using dynamic MR imaging provides insight into various physiological aspects of tumors, including capillary wall permeability and the volume of the interstitial space. This physiology may be subquantitatively investigated by means of a pharmacokinetic model. We applied this model to breast neoplasms and found that the results obtained from this model represented well histologic background including tumor angiogenesis and amount of interstitial space within the tumor. This review describes several models of this approach and provides some guidelines for those intending to use dynamic MR imaging in the investigation of neoplasms.