

---

---

# 原 著

---

---

Gd-DTPA 投与後の MRI による腫瘍の血流因子の検討とコントラスト増強効果

Examination of blood flow parameters and enhancement efficacy of Gd-DTPA in brain tumors by MRI

青木 芳 朗 (放射線医学総合研究所 病院部)  
池 平 博 夫 (放射線医学総合研究所 臨床研究部)  
山 根 昭 子 ( 同 上 )  
日下部隆則 ( 同 上 )  
松 本 徹 ( 同 上 )  
遠 藤 真 広 ( 同 上 )  
飯 沼 武 ( 同 上 )  
福 田 信 男 ( 同 上 )  
館 野 之 男 ( 同 上 )

---

## キーワード

---

Brain Tumor, Radiotherapy, MRI, Gd-DTPA, Two-exponential curve

---

## 要 旨

---

Magnetic resonance imaging (MRI) was performed 24 times on 18 patients with intracranial tumors, before and after intravenous administration of gadolinium-DTPA (Gd-DTPA) with the dose of 0.1 mmol/kg.

R1 value (T1 : 300/1000, matrix ; 128 x 128) was measured in sequence after administration of Gd-DTPA, whose enhancement efficacy and blood flow parameters were examined by Two-exponential model. One astrocytoma grade III patient, two pituitary adenoma patients and one cavernous hemangioma patient were examined by this model before and after radiotherapy. Each tumor had its own special pattern of Two-exponential curve before radiotherapy. Each pattern of these three tumors moved down in parallel after radiotherapy. The differences of Two-exponential curve among these three brain tumors before or after radiotherapy were considered to indicate the changes of the capillary walls in the irradiated tumor tissues.

After administration of Gd-DTPA, increased signal intensity from the tumors was observed in all patients.

There were no side effects of Gd-DTPA in all the patients that were injected with Gd-DTPA intravenously.

## [緒言]

癌の放射線治療における MRI の役割は、X 線 CT と同じように癌の局在診断に対する寄与とその 3 次元的診断能の特性をいかした放射線治療計画への寄与などが考えられる。しかるに現在の proton relaxation を指標とする MRI においては、腫瘍と周囲組織との判別が必ずしも十分ではない。そこで X 線 CT の contrast medium の如き造影剤の開発が期待されて来た。

Gd-DTPA は常磁性の希土類元素である Gadolinium のキレート化合物で、毒性の少ない造影剤として期待されている(1)。本剤の MRI のコントラスト増強効果に対する有用性は報告されている(2)。

我々は Gd-DTPA を脳腫瘍の MRI 診断に適用し、Gd-DTPA 投与後の RI 値（縦緩和率、 $1/T_1$ ）を経時的に測定し、それにより腫瘍組織中の血流因子を Two-exponential model にて計算し、放射線治療前後の関係を Two-exponential curve のパターンの比較により検討した。又 Gd-DTPA による腫瘍の contrast enhancement 効果の検討を行うと共に、放治後の経過中、MRI により再発を診断し得た症例を経験したので併せて報告する。

## [症例と方法]

18 例の脳腫瘍患者に、のべ 24 回の Gd-DTPA による MRI の検査を行った。18 例のうちわけは astrocytoma grade II 1 例、III 4 例、pituitary adenoma 5 例、rec. ependymoma 1 例、meningioma 1 例、rec.L-thalamus tumor 1 例、craniopharyngioma 1 例、pontine glioma 1 例、oligodendroglioma 1 例、Cushing syndrome 1 例、cavernous hemangioma 1 例であ

る (Table 1)。このうち astrocytoma grade III の 3 例 (症例 2, 4, 5)、pituitary adenoma の 2 例 (症例 8, 9)、cavernous hemangioma 1 例 (症例 18) は、放射線治療開始前あるいは治療終了後に RI ( $1/T_1$ ; 300/1000, matrix; 128 × 128) 値を経時的に測定し、腫瘍内の血流因子を検討した。コントラスト増強効果の判定は、RI 画像上の Gd-DTPA 投与前像と投与後に最も enhance された画像での比較で行った。

MRI の撮像には旭化成 MK-J, 0.1 T を用い、脳腫瘍の MRI 撮像には head coil を用いた。撮影方向は腫瘍の局在および放射線治療時の線源の方向により transaxial, coronal, sagittal 像をそれぞれ使い分けた。

Gd-DTPA はシェーリング社により寄与された 0.5 mmol/L 濃度の静注用液を用いた。造影前の MRI を撮影後、0.1 mmol/kg の Gd-DTPA を肘静脈より 1 分間 20 ml の速度で注入し、注入直後から腫瘍の最もはっきりした slice を用いて、RI 値および RI 画像を経時的に撮像した。得られた画像より Gd-DTPA のコントラスト増強効果を判定し、Two-exponential model を用いて腫瘍内の血流因子を検討した。

## [Two-exponential model について]

血液と腫瘍組織の間で Two compartment model を使用すれば、Two-exponential model が使用できるので我々は以下のような方法を用いて腫瘍血流のパターンの考察を行った。

Gd-DTPA を 0.1 mmol/kg 静注後、RI 値を経時的に測定し、下記の如き Two-exponential curve 式を用いて各種パラメーターを計算し、腫瘍内の血流因子の変化を検討した。

$$R_t = P_1 \times \exp(-t/P_2) - P_3 \times \exp(-t/P_4)$$

P<sub>1</sub>: 腫瘍からの造影剤のクリアランス曲線の 0 時外挿値 (sec<sup>-1</sup>)

P<sub>2</sub>: 同上時定数 (min)

Patiente	Diagnosis	Contrast enhancement efficacy (T1-weighted sequence)	Side effect	Recurrence	Follow-up period after RT (y.m.)
1. NH m 28	astrocytoma II	++	(-)	(-)	3.7
2. KK m 47	astrocytoma III	(I) +++	(-)		before RT
"	"	(II) ++	(-)		after RT
3. TK m 36	astrocytoma III	+++	(-)	(±)	0.5
4. US m 54	astrocytoma III	++	(-)		before RT
5. TK f 43	astrocytoma III	++	(-)		before RT
6. MK f 48	pituitary adenoma	++	(-)	(-)	0.1
7. KK f 25	pituitary adenoma	++	(-)	(-)	4.3
8. CM f 62	pituitary adenoma	(I) +++	(-)		before RT
"	"	(II) +++	(-)		after RT
9. TS f 42	pituitary adenoma	(I) +++	(-)		before RT
"	"	(II) ++	(-)		after RT
10. KI m 57	pituitary adenoma	+++	(-)	(-)	5.8
11. HK m 40	craniopharyngioma	+++	(-)	(-)	4.0
12. KS f 57	rec. ependymoma	+++	(-)	(+)	15.0
13. SY m 17	rec.L.thalamus tumor	(I) +++	(-)	(+)	3.9
"	"	(II) +++	(-)	(+)	before RT
"	"	(III) +++	(-)	(+)	after RT
14. MH f 50	pontine glioma	++	(-)	(-)	4.2
15. HN f 34	oligodendroglioma	++	(-)	(-)	0.3
16. MY f 50	falx meningioma	++	(-)	(±)	0.11
17. IO f 41	Cushing syndrome	++	(-)	(-)	7.6
18. TK f 41	cavernous hemangioma	(I) +++	(-)		before RT
"	"	(II) +++	(-)		after RT

Enhancement efficacy ; fair(+), good(++) and excellent(+++)after intravenous administration of Gd-DTPA (0.1mmol/kg)

Table 1 : Patients characteristics, contrast enhancement efficacy of Gd-DTPA in T1 weighted MR imaging and its side effect.

P3 : 腫瘍への造影剤の取り込み曲線の 0 時外挿値 (sec<sup>-1</sup>)

P4 : 同上時定数 (min)

Rt は t 時における腫瘍組織の RI 値で RI 値の

経時的变化を追跡したものである。

実際に造影剤投与後の組織の RI 値の増加分は、組織内の造影剤濃度と比例関係にあることが証明されているので、RI 値の造影剤投与前の

Patient	Diagnosis	Radiotherapy (TDF)		P 1	P 2	P 3	P 4
2. K.K. 47 M	astrocytoma grade III	0* 92	(I)	2.36	685	0.543	5.38
			(II)	2.99	348	1.39	6.74
4. U.S. 54 M	astrocytoma grade III	0*	(I)	3.00	348	0.282	5.94
5. T.K. 43 F	astrocytoma grade III	0*	(I)	2.06	579	0.203	4.96
8. C.M. 62 F	pituitary adenoma	0* 92	(I)	3.92	126	1.72	0.463
			(II)	4.34	73.9	2.07	1.28
9. T.S. 42 F	pituitary adenoma	0* 91	(I)	3.58	117	1.26	0.393
			(II)	3.72	80.8	1.60	0.399
18. T.K. 41 F	cavernous hemangioma	0* 86	(I)	3.10	1100	0.724	12.1
			(II)	10.7	38.6	8.81	27.7

0\* : before radiotherapy

Table 2 : Parameters of blood flow of brain tumor by Two-exponential model after Gd-DTPA administration.

RI 値からの増加は組織内造影剤の変化と同様の時間経過を示すと考えられる。但し今回は各腫瘍毎の経時的変化のみ考察したので、解析には腫瘍組織の RI 値そのものを使用した。

ところで今回使用している造影剤は Gd-DTPA であり、本造影剤は核医学において広く使用されている  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA と同様の動態を示し、血中クリアランスは腎より排泄され半減期約 20 分と早い。また DTPA は低分子であるので容易に血管壁を越えて拡散する（血流脳関門は通過しない）ので組織内の造影剤濃度の変化は、投与直後急速に高まり血中濃度低下とともにクリアランスされる。ところが、組織中への拡散は血流量および拡散スピードにより、またクリアランスも同様に血流量と拡散スピードによる。

そこで最初の式については第 1 項が組織からのクリアランスを示すもので、第 2 項が血中よりの消失、実際には組織への取り込みを示すものである。

## [結果]

### ① Two-exponential model による腫瘍の血流因子の検討

上記モデル式を用いて計算した症例 2, 4, 5, 8, 9, 18 の P 1, P 2, P 3, P 4 の値はそれぞれ Table 2 の如くである。これらのパラメータの値は、放治前後の P 1, P 3 値が症例 2, 8, 9, 18 で同様の傾向を示した。すなわち放治後の P1, P 3 値は放治前のそれらに比して増加の傾向にあった。

Table 2 の症例 2, 4, 5, 8, 9, 18 の (I), (II) はそれぞれ放射線治療開始前の P 値 (I) と治療終了時の P 値 (II) を表す。これら症例 (症例 2, 8, 9, 18) の Two-exponential curve を病理診断別に図示すると Fig 1, Fig 2, Fig 3 の如くであり、照射後の曲線 (II) が照射前の曲線 (I) に比して、全体として下方へ平行移動する傾向にあることが分かる。astrocytoma grade III の症例 2 では、放治前の (I) に比して

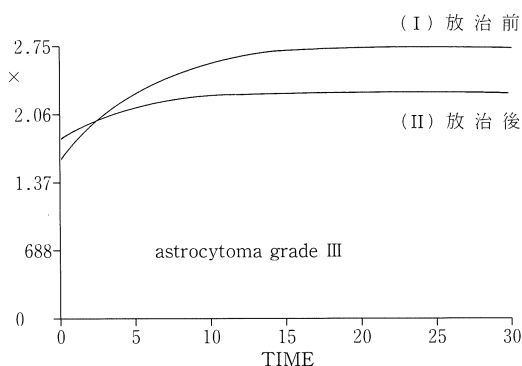
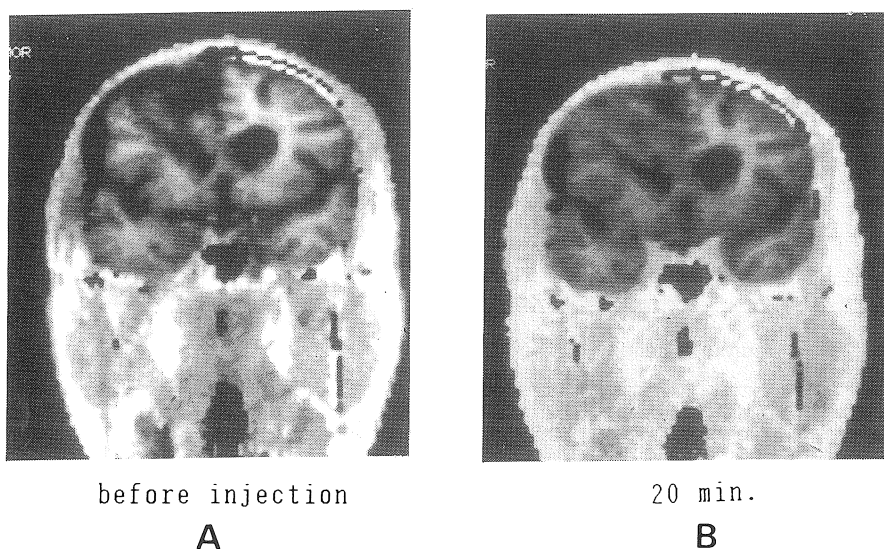


Fig. 1 : Two-exponential curves of astrocytoma grade III patient (case 2) before (I) and after (II) radiotherapy. Ordinate; longitudinal relaxation rate (%), Abscissa; time after administration of Gd-DTPA (minutes).

曲線が平坦となり下方へ移動している (Fig 1). pituitary adenoma の症例 8, 9 では, astrocytoma 症例に比べると初期の Gd-DTPA の拡散速度が急峻であるが, 放治後 (II) は両症例共時間の経過と共に下方へ移動する (Fig 2). cavernous hemangioma の症例 18 では,

曲線は全体に平坦であるが, 放治後の曲線は同様に下方へ移動する (Fig 3).

放治前の astrocytoma grade III (症例 2, 4, 5), pituitary adenoma (症例 8, 9), cavernous hemangioma (症例 18) の Two-exponential curve を比較すると, 各腫瘍間のパ

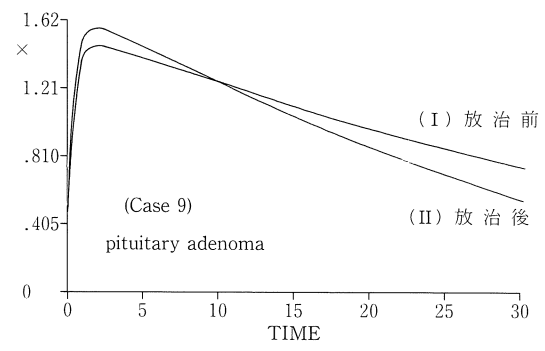
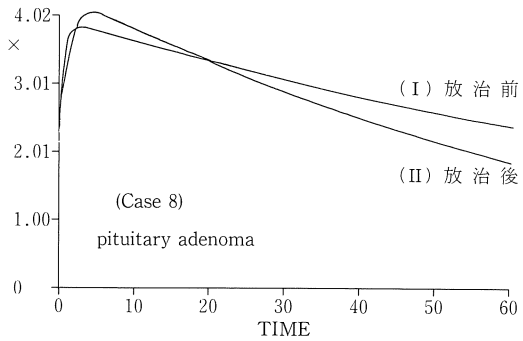
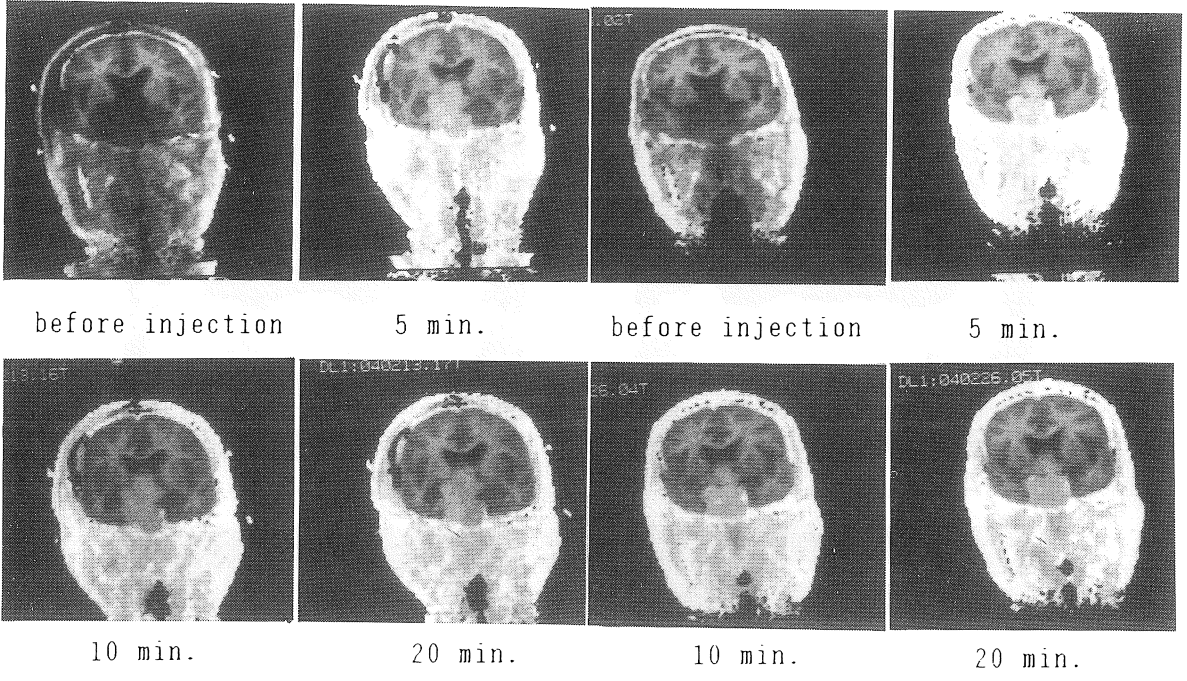


Fig. 2 : Two-exponential curves of pituitary adenoma patients (case 8, case 9) before (I) and after (II) radiotherapy. MRI shows the serial one after Gd-DTPA administration of the case 8 before (A) and after (B) radiotherapy. Ordinate ; longitudinal relaxation rate(%), Abscissa ; time after administration of Gd-DTPA (minutes).

ターンにある特徴が表れているのが分かる。astrocytoma grade IIIは Gd-DTPA の腫瘍内拡散が遅く、かつ排泄速度も遅い。pituitary adenoma は、腫瘍内拡散速度が速く、かつ比較

的にすみやかに排泄されることが分かる。cavernous hemangioma では Gd-DTPA の腫瘍内濃度は 30 分の間は上昇をつづける (Fig 4)。② MRI 上での Gd-DTPA のコントラスト増強

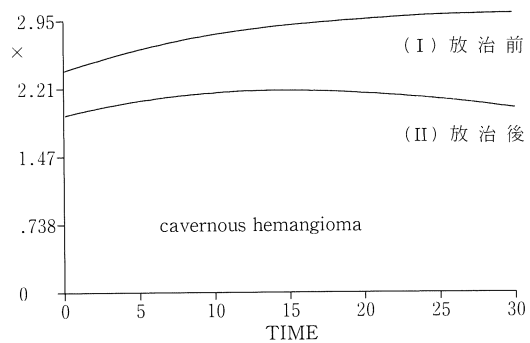
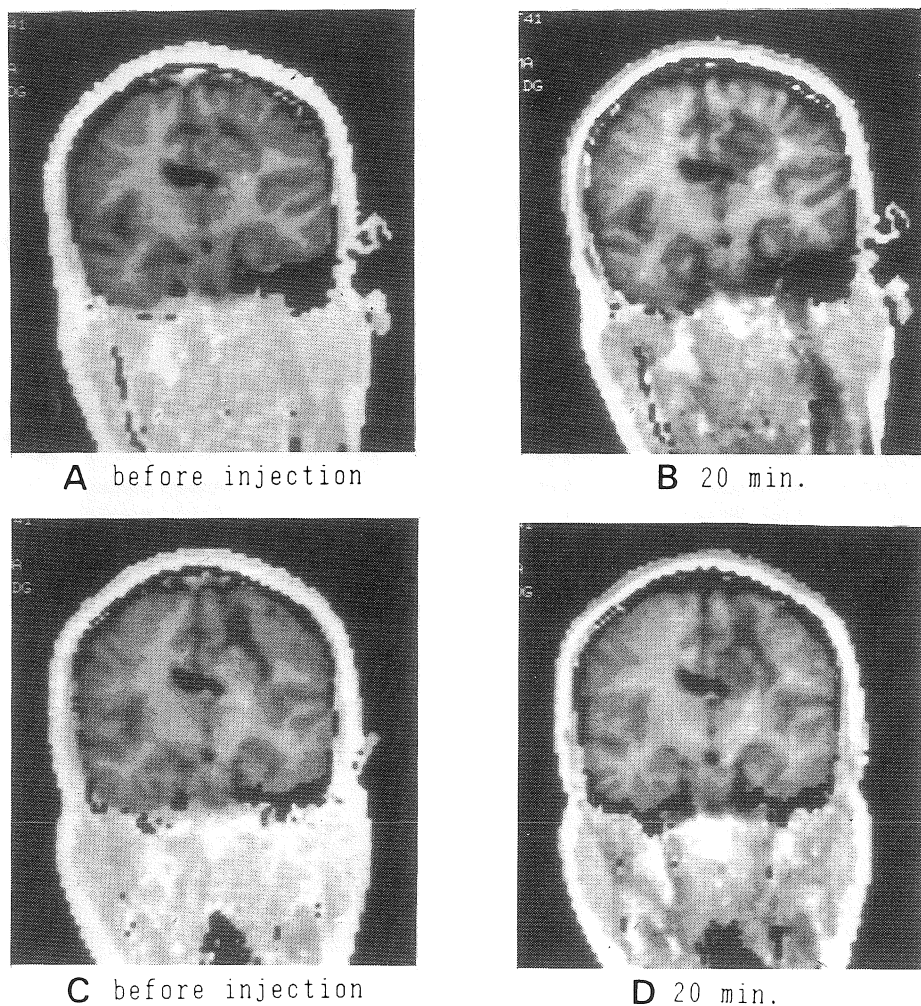


Fig. 3 : Two-exponential curves of cavernous hemangioma patient (case 18) before (I) and after (II) radiotherapy. (A) (B); MRI before radiotherapy, before (A) and after (B) Gd-DTPA administration. (C) (D) ; MRI after radiotherapy, before (C) and after (D) Gd-DTPA administration. Ordinate: longitudinal relaxation rate (%), Abscissa : time after administration of Gd-DTPA (minutes) .

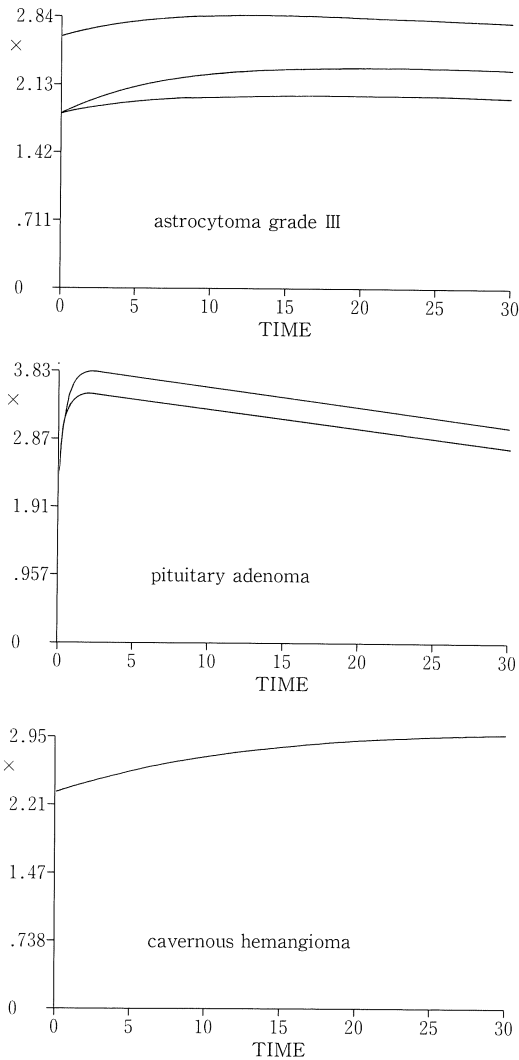


Fig. 4 : Patterns of two-exponential curves before radiotherapy of the Gd-DTPA administration.

効果について

Gd-DTPA による腫瘍のコントラスト増強効果は 18 例全例にあり、造影剤として X 線 CT におけるヨード剤に匹敵するものと思われた (Table

1)。

ここでは放射線治療後経過観察中、再発を疑われ Gd-DTPA 造影 MRI により再発が確定診断され、再手術を受けた 2 症例を示す。

(症例 12) K.S.57 才 女 L-lateral  
ventricle ependymoma

上記腫瘍を昭和 40 年 9 月 2 日に手術。昭和 46 年 9 月 25 日より同年 11 月 11 日までリニアック X 線にて TDF 82 の放射線治療を受けた。照射後 15 年間は neurological free で十分な社会生活を営んでいたが、昭和 61 年 9 月頃、急に後へ倒れた。軽い意識障害、頭重感が出現し来院した。再発あるいは遅発性放射線障害などを疑い MRI を施行した。Gd-DTPA により腫瘍は Fig.5-A の如く正中に cystic に enhance され再発と診断、昭和 61 年 11 月 20 日に再手術を受け腫瘍の再発を確定診断された。術後は経過良好である。

(症例 13) S.V.17 才男 L-thalamus tumor

上記腫瘍のため昭和 58 年 2 月 9 日より同年 3 月 24 日までリニアック X 線にて TDF 89 の放射線治療を受けた。放後 R-hemiparesis を残して復学し、3 年間は特変なく経過した。昭和 61 年 1 月頃より立ちくらみ、意識障害が出現し、Gd-DTPA による enhanced MRI を施行した。Fig.5-B の如く広汎な浮腫の中にはっきり enhance された腫瘍が描出された。昭和 61 年 11 月 5 日再手術を受け、病理診断では pilocytic astrocytoma であった。現在再照射中である。

本 2 例の如く、Gd-DTPA の 0.1 mmol/kg を静注することにより、腫瘍は周辺組織および浮腫からはっきりと区別され、腫瘍の局在、範囲などが判別できるようになった。又このことは脳腫瘍の放射線治療の際の照射野の設定に有用であった。

③副作用について

副作用としては、ヨード剤の如き嘔気、嘔吐、



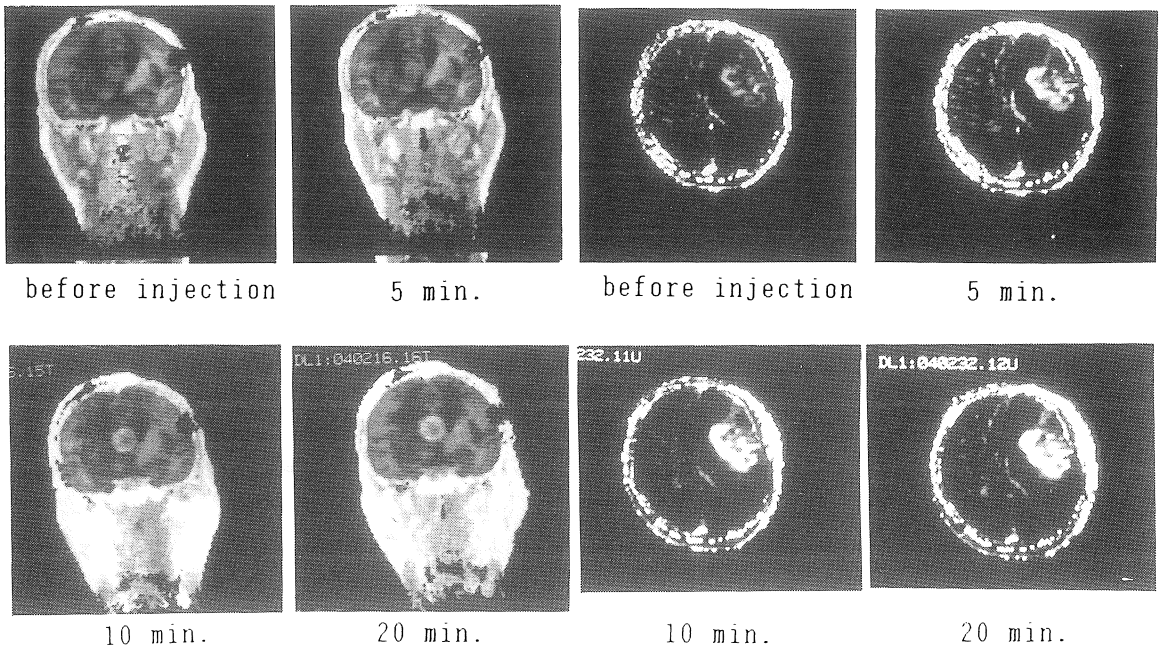


Fig. 5 : Contrast enhancement efficacy : Serial MRI after Gd-DTPA administration.  
 A ; case 12 (rec. ependymoma), B ; case 13 (rec. L-thalamus tumor).

しゃく熱感、めまい、ショック等はなく、ボラス注入を要しないので患者に対する不必要な苦痛はなかった。

[考案]

Gd-DTPA は  $Gd_2O_3$  と DTPA より合製され、低濃度でも proton relaxation time を短縮させ、安全性の高い製剤であると言われている(1)。

Gd-DTPA が腫瘍内に特異的に取り込まれるメカニズムは、X線CTのヨード剤のそれに対応していると考えられている。すなわち、腫瘍内の毛細管壁の変化により BBB (blood brain barrier) が破壊され、Gd-DTPA が血管外に出て腫瘍内に取り込まれると考えられる。このことは組織学的な Fronts 等の報告(3)や、高張のマ

ニトールを内頸動脈内に投与すると可逆的な BBB の離開が生ずるという報告(4)などからも明らかである。

我々は脳腫瘍の MRI 撮像の際 Gd-DTPA を投与して、コントラスト増強効果を認めているが、経時的に測定した RI 値を用いて検討した Two-exponential curve の P 値は、全 18 症例の間には一定の傾向がつかめなかった。これは症例が少ないこと、腫瘍の組織学的な質が異なること、放治前、放治後の各時期が異なることなどが原因と考えられた。しかるに治療前後の P 値を各症例毎に比較すると(症例 2, 8, 9, 18)、放治前の P 1, P 3 値に比して放治後の P 1, P 3 がそれぞれ増加している。P 2 値は放治後に減少し、P 4 値は放治後に増加している。これらは曲線のパターンが、放治後に一定の動きをす

ることと一致する。すなわち各腫瘍の Two-exponential curve が放射線治療後に下方へ移動するという一定のパターンを示している。例えば astrocytoma grade III と pituitary adenoma の 2 腫瘍と cavernous hemangioma を比較すると、充実性の腫瘍と血管腫との差を示しているように見える。しかし症例も少ないので結論的なことは言えない。今後更に症例を積み重ねて検討する予定である。

[結語]

Gd-DTPA を投与後経時的に RI 値 (T1 : 300 /1000, matrix : 128×128) を測定し, Two-exponential model に従ってパラメーターを検討した。astrocytoma grade III, pituitary adenoma, cavernous hemangioma の各腫瘍間の曲線のパターンおよび放射線治療前後の症例毎のパターンに興味ある変化を認めた。

MRI のコントラスト増強効果を期待して Gd-

DTPA を 18 例の脳腫瘍患者へ投与した。本剤のコントラスト増強効果は良好で、特に副作用を認めなかった。

文 献

- 1) H-J. Weinmann, R.C. Brasch, W-R. Press et al : Characteristics of Gadolinium-DTPA Complex : A Potential NMR Contrast Agent AJR 142 : 619-624, 1984
- 2) R. Felix, W. Schorner, M. Laniado et al : Brain tumors : MR imaging with Gadolinium-DTPA Radiology 156 : 681-688, 1985
- 3) D.Front, O. Israel, S. Kohn et al : The Blood-tissue Barrier of Human Brain Tumors : Correlation of scintigraphic and ultrastructural findings. J. Nucl. Med. 25 : 461-465, 1984
- 4) VM. Runge, JA. Clanton, AC. Price et al : Contrast Enhancement MRI of the Brain : Experiment and clinical investigation with Gd-DTPA (abstr.) Radiology 153 (p) : 145, 1984