³¹P Magnetic resonance spectroscopy (³¹P MRS) による

治療効果の早期判定の試み

—胸壁腫瘤を形成した前立腺癌骨転移の1例—

東京都老人医療センター泌尿器科¹⁾

同 核医学診断科²⁾, 同 内科³⁾

金子 裕憲 中内 浩二¹⁾ 間島 寧興

川上 睦美²⁾ 熊川 寿郎³⁾

MONITORING TUMOR RESPONSE TO THERAPY BY MEANS OF ³¹P MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY

A Case of Advanced Prostatic Cancer with Metastatic Chest Wall Tumor

Hironori Kaneko, Koji Nakauchi¹⁾, Yasuoki Mashima, Mutsumi Kawakami²⁾ and Toshiro Kumakawa³⁾

Department of Urology¹⁾, Department of Radiology²⁾ and Department of Internal Medicine³⁾,
Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

The response of advanced prostatic cancer with metastatic chest wall tumor to high-dose diethylstilbestrol diphosphate (DESP) therapy was monitored by in vivo ³¹P magnetic resonance spectroscopy (³¹P MRS) study.

A eighty-three year old man with Stage D₂ prostatic cancer had been treated with chlormadinone acetate and cyclophosphamide since 1984. He was admitted to our hospital with a chest wall tumor and anemia on May 9, 1992. The elevated PAP, PSA and γ -Sm levels were also observed. Needle biopsy of the tumor revealed poorly differentiated adenocarcinoma metastatic from the prostatic cancer. The patient received 500 mg of DESP by DIV daily for 10 days, and the tumor was reduced by 54% clinically.

The abnormal PAP, PSA and γ -Sm levels returned to almost normal range by three weeks after the initiation of high-dose DESP therapy, and regression of the tumor was confirmed by the MRI. After the first administration of DESP, the MR spectra of the chest wall tumor showed elevated peaks of phosphomonoesters and phosphodiesteres. These substances are related to the membrane metabolism and their increase represents the membranous degeneration of tumor cells. The same changes continued consecutively for three weeks, and corresponded with the regression of the tumor.

In conclusion, these results suggest that in vivo ³¹P MRS of malignant tumors can be useful for evaluating early response to therapy prior to other clinical examinations.

Key words: prostatic cancer, diethylstilbestrol diphosphate, ³¹P MRS

要旨: 内分泌療法に抵抗性となった Stage D₂ 前立腺癌例に対し, diethylstilbestrol diphosphate (DESP) の大量投与療法を行うにあたり, ³¹P magnetic resonance spectroscopy (³¹P MRS) による治療効果の早期判定の可能性を検討した。症例は83歳男性で1984年3月初診。除手術を施行後, chlormadinon acetate 及び cyclophosphamide を中心とした内服治療で経過観察をしていた。1991年12月頃より腫瘍マーカーの再上昇があり, 1992年4月貧血と右胸壁腫瘤が認められ, 5月6日当科に入院した。胸壁の腫瘤は生検の結果, 前立腺癌の肋骨転移と診断され, 6月11日より DESP500mg/日の点滴静注を開始した。初回投与4時間後の³¹P MRS で, 高周波領域成分の広範囲な増加とともに, phosphodiesteres (PDE), phosphomonoesters (PME) のピークの増高が認められ, すでに治療に反応して腫瘍の細胞に

変化が生じていることが示唆された。同様の所見はその後も継続して観察され、細胞の破壊が進んでいるものと思われた。臨床的には10日目頃より腫瘍の縮小が認められ、腫瘍マーカーも低下して治療の効果が確認された。以上の結果から、 ^{31}P MRSは臨床所見や画像診断に先んじて治療の有効性を早期に判定できる可能性が考えられた。

キーワード：前立腺癌、ジェチルスチルベストロール 2 燐酸、 ^{31}P MRS

緒 言

内分泌療法に抵抗性となった Stage D₂ 前立腺癌の予後は不良であり、どのように治療すべきか判断に迷うことが多い。いずれの方法を選択するにしても、その治療効果を早期に判定できれば臨床上大いに役立つものと思われる。MRI (magnetic resonance imaging) は画像診断法として臨床上広く使用されているが、同様に NMR 現象を応用した MRS (magnetic resonance spectroscopy) は生体の代謝動態を in vivo で得ることができ、新たな病態解析の手段として注目されている¹⁾³⁾⁴⁾。

今回我々は肋骨転移による胸壁腫瘍を形成した再燃前立腺癌症例に対し、diethylstilbestrol diphosphate (DESP) の大量投与を行うにあたって、腫瘍の ^{31}P magnetic resonance spectroscopy (^{31}P MRS)を経時的に行い、治療効果の早期判定の可能性について検討したので報告する。

症 例

患者：83歳、男性。

主訴：右胸壁腫瘍。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：45歳より高血圧、不整脈にて内服治療中。77歳時心不全、肺炎。

現病歴：1984年3月排尿困難を主訴として当科初診。触診にて前立腺癌が疑われ、腫瘍マーカーの上昇も認められ、針生検を行ったところ adenocarcinoma と診断された。骨シンチにて右肩甲骨及び腰椎に集積像がみられた以外明らかな転移は認められなかった。同年7月除瘤術を施行した後、心血管系の既往歴を考慮して chlormadinone acetate 及び cyclophosphamide を中心とした内服治療を開始した。自覚症状の改善とともに腫瘍マーカーも正常化し、経過観察をしていたが、1988年5月の骨シンチで右肋骨に新たな集積像が出現した。1991年12月頃より再び腫瘍マーカーの上昇があり、1992年4月貧血と右胸壁の腫瘍を指摘され、5月6日精査目的で当科に入院した。

入院時現症：眼瞼結膜に高度貧血あり。胸部では右胸壁に可動性の無い、手拳大の硬い無痛性腫瘍を認め

た。腹部、四肢では理学的異常所見は認めなかった。

入院時検査成績：血算 RBC $127 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb 4.6g/dl, Ht 13.7%, Plt $5.9 \times 10^4/\mu\text{l}$, WBC $2,700/\mu\text{l}$, 血液生化学 TP 5.4g/dl 以外異常なし。腫瘍マーカー PAP 14.3ng/ml, PA 277.4ng/ml, γ -Sm 5.3ng/ml。

画像診断：胸部 CT にて右肋骨に骨形成性変化と骨破壊像をとともなう転移性腫瘍を認めた。骨シンチにて両側肩甲骨及び肋骨、胸骨、腰椎、腸骨に異常集積像を認めた。

入院後経過：右胸壁腫瘍の穿刺生検の結果、前立腺癌の肋骨転移と確認され、6月11日より DESP 500 mg/日の点滴静注を開始した。臨床的に10日目ごろより肉眼的に腫瘍の縮小が明らかとなり、MRI でも腫瘍の縮小が確認された。3週間後には腫瘍マーカーの著明な低下も認められた。7月3日より DESP は300 mg/日内服に変更し、7月17日退院後外来にて経過観察中であるが、1993年4月現在腫瘍マーカーは正常範囲内で安定しており、再燃は認められていない。

方 法

MRS は、NMR 信号をフーリエ変換することによって得られる。分子ごとに磁気遮蔽定数が異なるため、共鳴周波数の違いが生じ、スペクトル上に化学シフトと呼ばれるピーク位置のずれがみられる。生体の ^{31}P MRS では通常 β -ATP、 α -ATP、 γ -ATP、クレアチンリン酸(PCr)、phosphodiesterases(PDE)、無機リン(Pi)、phosphomonoesters (PME) の7本のピークが観察される。PME には細胞膜を合成するリン脂質の前駆物質も含まれ、PDE には細胞膜リン脂質の分解産物も含まれている。一般に PCr のピークの位置を基準にとり、それぞれの化学シフトの位置が分子の種類を、ピークの高さが相対的な量をあらわしている。

使用した機種は臨床用高磁場 MRI/S 装置 (Signa, GE 社製、1.5テスラ) で、コイルは3インチ dual coil (YMS 社製) を用いた。データ収集パラメーターは non-localized method (SPECREC) で、繰り返し時間 (TR) は1秒、15秒とし、加算回数は64FIDsとした。データ処理は全データとも同一処理を行った。実際の測定は治療開始前、初回投与4時間後、24時間後、1

Fig. 1(a) 正常者の右前胸壁部の MRS (TR 15秒). PCr ピークの高い筋肉パターンのスペクトルがみられる.

Fig. 1(b) 治療前の MRS (TR 1秒). PME, PDE, Pi のピークが増高しており, 悪性腫瘍のパターンを示している.

Fig. 1(c) DESP 初回投与 4 時間後の MRS (TR 1秒). 高周波領域成分 (PME, Pi, PDE, PCr ピーク) の広範囲な増加がみられる. PME, PDE ピークの増加があり, T1緩和時間の短縮した成分の増加が示唆され, 治療による反応性変化が認められる.

Fig. 1(d) 治療開始後 3 週間目の MRS (TR 15秒). 正常筋肉パターンに近いスペクトルがみられる.

週間後, 3 週間後の 5 回行い, MRI と同時に³¹P MRS を測定した.

結 果

Fig. 1(a)は正常人男性 (43歳) の胸壁³¹P MRS (TR15) であるが, PCr ピークが非常に高い筋肉パターンのスペクトルが認められる. Fig. 1(b)は治療前の患者の³¹P MRS (TR1) で, PME, PDE, Pi のピークを増高を認め, 悪性腫瘍スペクトルのパターンを示している. Fig. 2(a)は同時に行った MRI (T2強調画像) であるが, 右前側胸部に内部が不均一な高信号を示す巨大な腫瘍があり, 肋骨への浸潤が認められる. Fig. 1(c)はDESP 初回投与 4 時間後のスペクトルで, 高周波領域成分の広範囲な増加が認められ, PME, PDE のピークを増高があり, すでに細胞膜に治療による反応性変化が生じていることを示している. 同様の変化はその後継続して観察されたが, 治療開始 1 週間後の MRI では腫瘍の大きさや形に明らかな変化は

Fig. 2(a) 治療前の MRI (T2強調画像). 右前側胸壁部に内部が不均一な高信号を示す巨大な腫瘍があり, 肋骨の破壊がみられる.

Fig. 2(b) 治療後の MRI (T2強調画像). 腫瘍の縮小及び内部の高信号領域の変化が認められ, 治療効果が認められる.

認められなかった. 肉眼的には治療開始後10日目頃より腫瘍の縮小が認められ, 3 週間後の MRI では腫瘍の縮小及び内部の高信号領域の変化が認められ, 治療の効果が確認された (Fig. 2(b)). 腫瘍の縮小率は54%であった. Fig. 1(d)は3 週間後の³¹P MRS (TR15) で, 腫瘍の縮小にともなって正常筋肉パターンに近いスペクトルが認められ, 臨床所見, 画像診断の結果と一致していた.

考 察

再燃前立腺癌に対する効果的な治療法は確立されておらず, 予後は不良である. いずれの方法を選択するにしても, 高い有効率が期待できない以上, 治療開始初期にその効果が判定できれば臨床上大いに有用と思われる. 今回我々は肋骨転移により胸壁腫瘍を形成し

た再燃前立腺癌症例に対し、DESPの大量投与を行うにあたり、腫瘍の ^{31}P MRS測定による治療効果の早期判定を試みた。

MRSの臨床応用は1983年に表面コイルが開発されて以来、臨床用高磁場装置でも測定が可能となった。対象となる核種としては、 ^{31}P , ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{23}Na があるが、現在 ^{31}P が主に用いられている。その理由として ^{31}P は生体のエネルギー代謝、リン脂質代謝などに重要なリン化合物の変化がin vivoで測定できること、 ^{31}P は自然存在比が100%でNMR感度も低いこと、生体での ^{31}P のピークの数があり多くなく同定が容易であることなどがあげられている¹⁾。MRSの腫瘍診断への応用では、正常組織に比べ、腫瘍のMRSは相対的にPME, PDE, Piのピークが高いとされている²⁾。しかし腫瘍の種類や時期によってスペクトルのパターンが一定でなく、多様性があることから、これまでのところ診断的価値はあまり期待されていない。それよりも、治療によりスペクトルが非常に鋭敏に変化することから、腫瘍の治療効果の早期判定にMRSが利用できる可能性が有望視されている。

伊藤ら³⁾は移植腫瘍を用いた実験で、温熱治療によりATPなどのピークの消失が観測され、Pi/PCr比の変動パターンの違いから、温度の高さによる治療効果の差が推測されるとしている。一方、Ngら⁴⁾はnon-hodgkin lymphomaに対しコバルト照射を行った後PDE/ATP比の減少を認め、この比の減少と腫瘍体積の減少が並行して観察されたことから、治療効果がPDE/ATP比に反映されていると推測している。

今回の我々の検討結果では、DESP初回投与4時間後のスペクトルでPME, PDEのピークの増高が認められた。治療開始後4時間という短時間でのMRS測定の報告は過去に例を見ないが、細胞膜を構成するリン脂質の代謝に関与しているPME, PDEの増加は細胞膜に変化が生じていることが示唆され、細胞の破壊へ進む過程と考えられる。その後の臨床経過から、腫瘍の縮小が明らかとなり、結果的にこの推測が確認されたと思われる。MRSでは各スペクトルのピークの高さは相対的なものであるため、スペクトル間の違いを比較するにはピーク面積の比をパラメーターとして算出する方法が行われている²⁾³⁾。どのようなピークの組み合わせが適切かは今後の検討課題であるが、そうすることにより将来的にはさらに正確なデータが得ら

れるようになると思われる。

今回のMRS測定は繰り返し時間を1秒と15秒の2ポイントとした。 ^{31}P MRSでピークが認められるリン酸化合物の緩和時間は大体2～4秒とされているので、TP15で測定すると各リン酸化合物からの信号が完全に記録されるため、全体像を把握するのに適している。しかし緩和時間の短い物質はノイズに隠されてしまう欠点がある。TR1のスペクトルでは緩和時間が1秒以上のものは抑制されて、相対的に緩和時間の短い物質のピークが認められやすくなる。治療により細胞環境の変化が生じた場合、緩和時間の短い物質の出現が予想されたが、実際に今回の測定結果をみるとTR1のスペクトルの方がPME, PDEのピークの変化が分かりやすく、治療開始初期の観察には適していると思われる。

今回の検討結果から、 ^{31}P MRSは腫瘍の治療効果を早期に判定する上で有用性が期待されたが、現時点では表面コイルで測定できる腫瘍にしか応用できず、適応となる症例は体表面に腫瘍を形成した患者に限られる。身体の深部からスペクトルを得るための工夫として、localized MRS法や体内に挿入できるコイル（経直腸コイルなど）が開発中であり、将来的には多くの症例に対して ^{31}P MRSを行うことが可能になるものと期待される。

本論文の要旨は、第81回日本泌尿器科学会総会（京都、1993）において発表した。

文 献

- 1) 成瀬昭二：スペクトロスコピーの臨床応用。映像情報，20，22—30，1988。
- 2) Semmler, W., Gademann, G., Baumann, P.B., Zabel, H.J., Lorenz, W.J. and Kaick, G.: Monitoring human tumor response to therapy by means of P-13 MR Spectroscopy. Radiology, 166, 533—539, 1988.
- 3) 伊藤正光，鈴木紀夫，飯尾正宏：腫瘍のNMRスペクトロスコピー。癌と化学療法，16，1167—1172，1989。
- 4) Ng, R.C., Vijayakumar, S., Majors, A.W., Thomas, F.J., Meaney, T.F. and Baldwin, N.J.: Response of a non-Hodgkin lymphoma to ^{60}Co therapy monitored by ^{31}P MRS IN SITU. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 13, 1545—1551, 1986.

（1993年8月2日受付，11月15日受理）