悪性腫瘍の MRI —化学療法効果について—

九州大学整形外科

山 本 卓 明・岩 本 幸 英
中 馬 広 一・杉 岡 洋 一

Evaluation of Chemotherapeutic Efficacy by Magnetic Resonance Imaging

by

Takuaki Yamamoto, Yukihide Iwamoto, Hirokazu Chuman
and Youichi Sugioka

Department of Orthopaedic Surgery Faculty of Medicine,
Kyushu University, Fukuoka Japan

We reviewed magnetic resonance images (MRI) of eight patients with osteosarcoma and one patient with Ewing's sarcoma treated with preoperative chemotherapy. MRI was performed with a Signa 1.5-Tesla superconducting magnet. Comparisons were made between the percentage of tumor necrosis calculated by histologic maps of the surgical specimens and the following four items: first, changes of signal-intensity inside the tumors, second, the reduction of reactive zone surrounding the tumors, which shows a high intensity on T2-weighted images, third, the increase of clearness around the tumors, which shows a low intensity on T1 and T2 images and finally, the reduction in size of the extraosseous components of the tumors. A significant correlation was observed between the reduction and the percentage of tumor necrosis. The reduction in size of the extraosseous components of tumors may be useful in evaluating chemotherapeutic efficacy.

は じ め に

MRI は、骨軟部腫瘍の補助的診断として欠くことのできないものとなってきた^{4), 5), 6), 10)}。従来、化学療法（化療）効果判定は、臨床症状の変化、単純X線、血清アルカリホスファターゼ値、血管造影、CT 等 でなされてきたが²⁾、必ずしも十分に病巣の状態の変化をとられているとはいえない。今回われわれは、MRI のいかなる画像の変化が、化療効果判定として有用か検討を加えてみた。

対象症例及び方法

対象症例は、骨肉腫 8 例、Ewing 肉腫 1 例で、化学療法の内容は症例 1～6 には Cisplatin 動脈内注

入、症例 7・8 には Methotrexate, Adriamycin, Cisplatin の全身化学療法、症例 9 には Vincristin, Adriamycin, Cyclophosphamide の全身化学療法を行った（表 1）。

使用機種は原則として General Electric 社製 Signa 1.5 Tesla 超伝導 MRI 装置、パルス系列は、Spin Echo 法を用いた。

また、MRI の評価項目を 1. 内部構造の変化、2. 腫瘍辺縁の high intensity zone として促えられる反応層の縮小、3. 骨外腫瘍辺縁の明瞭化、4. デジタイザーで求めた最大断面面積の縮小で判定した骨外腫瘍の縮小率、の 4 点とし、以上の項目について、化療開始前の MRI 画像と手術直前の MRI 画像を同一スライス面で比較した（表 2）。そして、この評価項

表1 対象症例

Case	Tumor	Location	Chemotherapy
1.	Osteosarcoma	Rt. Humerus, P	CDDP i.A
2.	〃	Lt. Femur, D	〃
3.	〃	Lt. Femur, D	〃
4.	〃	Lt. Femur, D	〃
5.	〃	Rt. Femur, D	〃
6.	〃	Lt. Tibia, P	〃
7.	〃	Lt. Femur, D	MTX, CDDP, ADR systemic
8.	〃	Rt. Femur, D	〃
9.	Ewing sarcoma	Lt. Femur, D	VCR, ADR, CY systemic

P: proximal D: distal

表2 MRIでの評価項目

1. 内部構造の変化
2. 反応層 (腫瘍辺縁の high intensity zone)
3. 骨外腫瘍辺縁の明瞭化
4. 骨外腫瘍の縮小

(デジタイザーによる最大断面面積の縮小)

図1 内部構造の変化

太い矢印が、壊死部分である。細い矢印は、壊死以外の部分であり、これも low intensity を呈している。

目4つと、摘出標本の histological map より算出した壊死率との相関関係を検討した。

結 果

1. 内部構造の変化。MRIで腫瘍の壊死範囲がわかれば手術での切除範囲決定の有力な情報となる。腫瘍の壊死部分はT2強調画像で low intensity を示すので、T2強調画像における low intensity area と histological map における壊死範囲を比較検討した。

表3 2. 反応層の縮小

症 例	反応層縮小	壊死率
1 (osteosarcoma)	+	50~90%
2 (〃)	+	>90%
3 (〃)	不 変	50~90%
4 (〃)	+	<50%
5 (〃)	+	>90%
6 (〃)	+	50~90%
7 (〃)	+	50~90%
8 (〃)	+	>90%
9 (Ewing sarcoma)	+	>90%

化学療法前

化学療法後

図2 反応層の縮小

(症例6: 壊死率 50% < 90%)

矢印で示す, high intensity zoneが, 化療後では縮小している。ただし壊死率は90%以下である。

その結果、実際の壊死範囲以上に、T2強調画像で low intensity を示す部分があり、MRIで壊死範囲を同定することは困難だと思われた。例えば図1に示す症例においては、術後の histological map と比較した壊死範囲は大きい矢印で示す部分のみである。しかし他にも小さい矢印で示すように low intensity を示す部分があり、壊死範囲のみの判定は困難である。T2強調画像で low intensity を示すものとして、1. 壊死 2. 骨形成、石灰化 3. 線維化 4. 出血 (急性期のデオキシヘモグロビン、慢性期のヘモシデリン) が挙げられる¹²⁾。化療によって出現する骨形成、線維化、出血部分が腫瘍の壊死と同様に、low intensity を呈したものと思われる。

2. 反応層の縮小。一例を除く8例に反応層の縮小がみられた。しかし壊死率90%以下の3例中2例、50%以下の1例でもみられている(表3)一般に、骨

表4 3. 骨外腫瘍辺縁の明瞭化

症 例	辺縁の明瞭化	壊死率
1 (osteosarcoma)	な し	50~90%
2 (〃)	+	>90%
3 (〃)	な し	50~90%
4 (〃)	混 在	<50%
5 (〃)	+	>90%
6 (〃)	+	50~90%
7 (〃)	混 在	50~90%
8 (〃)	+	>90%
9 (Ewing sarcoma)	*	>90%

* : 骨外病変ほとんどなく判定不能

図3 骨外腫瘍辺縁の明瞭化

(症例 17: 壊死率 50% < 90%)

矢印で示す腫瘍辺縁部の low intensity zone が化療後は明瞭になっている。しかし、それ以外の部分では明瞭化ははっきりしない。なお、明瞭化の認められない部分では腫瘍が増大している。

肉腫における化療に対する good responder とは壊死率 90% 以上のものであるから、反応層の縮小という評価では、good responder よりも化療効果が悪いものも効果ありとってしまう可能性、即ち、甘めの評価に陥る可能性がある。図2の症例は、壊死率 50% 以上 90% 以下であり、good responder とはいえない。しかし、矢印で示す high intensity の部分が化療後では縮小している。

3. 骨外腫瘍の辺縁の明瞭化。症例 1, 3 のように辺縁の明瞭化のないもの、あるいは症例 4, 7 のように混在したものでは、90% 以下の壊死率を示し、少なくとも辺縁の明瞭化のないものでは壊死率は低い傾向にあった(表4)。図3の症例は、壊死率 50% 以上 90% 以下で、混在例である。化療後は、矢印で示す部分

図4 骨外腫瘍の縮小率

壊死率の高いものほど骨外腫瘍縮小率も高い。

には、骨外腫瘍の辺縁の明瞭化が認められるが、ほかの部分での辺縁の明瞭化ははっきりしていない。

4. 骨外腫瘍の縮小。骨外腫瘍の縮小率と壊死率との関係を図4にまとめた。縮小率のマイナスは腫瘍の増大を意味する。縮小率の大きいものでは壊死率 90% 以上と有効例であったのに対し、縮小率の小さいもの、あるいは増大したものは壊死率 90% 以下と有効ではなかった。

考 察

骨軟部腫瘍の診断、進展範囲の把握、周辺組織との関係、等に対して、MRI は非常に有力な検査法となった。そして現在、化学療法の効果判定として何が最も有用かという議論²⁾の中、これを MRI に求めてみたわけだが、先に述べた4つの項目のうち、1の内部構造の変化、に対する報告は数多く見られる^{3), 8)}。Golden らは、化療後の内部構造を4つのパターンに分類し、それと、壊死率との関係を調べている¹⁾。概して、これらは化療後の壊死部分は T2 で low intensity を示すと述べている。また、出血性変化は high intensity を呈するとの報告も有るが^{9), 10)}、先に述べたように出血も経時的に変化しており急性期でも

low intensity を呈する場合があり、一時点での評価は困難である。我々の結果でも、確かに壊死部分は low intensity を示したが、それ以外にも low intensity を示す部分があり、これらをすべて壊死部分と評価するのは甘めの評価となり、明確な壊死範囲のみの同定は困難と思われた。また、放射線療法を行った場合の T2 強調画像での high intensity は、必ずしも腫瘍を示さないという報告もある⁷⁾。これらのことから、化療効果についての正確な質的診断を下すには、MRI はやや多彩な像を呈し過ぎているという印象もあった。

2. 反応層の縮小。これは、壊死率の低い症例 (good responder ではないもの) でもみられている。つまり、化療有効例でなくても反応層は縮小する場合があり、化療効果判定の指標としては不適当と思われる。この反応層の縮小は、化学療法前の腫瘍周辺組織の、腫瘍塊による圧迫や循環障害に伴う炎症や浮腫が、化学療法や入院による安静により軽減されたことを反映していると思われる。

3. 境界の明瞭化。これは、反応層の内側に認められる low intensity zone により判定した。この low intensity zone は、capsle の形成やこれに線維化の加わったもの、出血に伴うヘモジデリンの沈着などを反映したものと考えられる。この明瞭化の認められないものには、十分な化療効果は認められなかった。また、混在例では、壊死率の高い部分には明瞭化が認められているのに対し、壊死率の低い部分では明瞭化がはっきりとしていない。このことは、切除範囲決定 (特に marginal margin) に際し有力な情報となり得る。

4. 骨外腫瘍の縮小。これが壊死率と相関が高かったわけだが、これは臨床上で我々の一般的な主観、つまり、見た目において腫瘍が縮小していれば化療効果はある、といった印象を裏付ける結果となり、病棟に於いて用いている患肢周径の測定は、簡便な評価法として有用だと思われる。しかし、実際に化療前後の MRI 画像を比較すると、化療期間中に腫瘍周囲の正常筋組織の著明な萎縮が必発している。即ち、患肢の周径は、骨外腫瘍の縮小と、筋の萎縮とを同時に評価していることになる。この点からやはり、MRI における骨外腫瘍面積の測定のほうが、患肢周径の測定よりも正確な方法だといえるであろう。そして実際に、

デジタイザーで最大断面積を求める際は、トレース時、及びマウスで腫瘍外形を追う時に誤差を生じやすいため、数回の測定の平均値を用いるとより正確になる。理想的には、腫瘍体積を求める方が望ましいが、腫瘍の上、下縁の評価時に誤差が大きくなり易い、手技的に繁雑で、見た目での評価が困難、といった問題点もあり、今後は、化療前と後で、同一スライス面 (なるべく axial) での比較ができるような撮影を心掛けることが重要である。

ま と め

悪性骨腫瘍 9 例を対象に MRI による化療効果判定を行った。

- ①内部構造；明確な壊死範囲の同定は困難であった。
- ②反応層の縮小；高率にみられたが、壊死率との相関はなかった。
- ③骨外腫瘍辺縁の明瞭化；不明瞭な例は有効例ではなかった。
- ④骨外腫瘍の縮小；壊死率と相関する。

文 献

- 1) Golden, Pan. et al.: Radiology, 174 : 517-526, February 1990.
- 2) 館崎慎一郎・他：骨肉腫に対する術前化学療法の効果判定。日整会誌, 65 (6) : 677-684, 1991.
- 3) Herma, C.H. et al.: AJR, 154 : 763-769, April 1990.
- 4) 岩本 幸英・他：骨軟部腫瘍の MRI—質的診断の可能性—, 整形外科と災害外科, 39 (4) : 1714-1717, 1991
- 5) 岩本 幸英：骨軟部腫瘍の MRI. 医学のあゆみ, vol. 152 No.11 : 696-699, 1990.
- 6) 岩本 幸英・他：骨軟部腫瘍の診断における MRI の有用性—CT および単純 X 線との比較—, 整形外科と災害外科, 37 (3) : 1237-1242, 1989.
- 7) Orthopaedic Knowledge Update 3, 115-129.
- 8) Robert, B.S. et al.: Radiology, 174 : 237-240, January 1990.
- 9) 高橋 満・他：骨軟部腫瘍の MRI 診断. 整形外科, 41-3 : 349-355, 1990.
- 10) 田仲 和宏・他：骨軟部腫瘍の MRI—軟骨系腫瘍について—, 整形外科と災害外科, 39 (2) : 638-642, 1990.
- 11) 徳海 裕史・他：骨軟部腫瘍における MRI の有用性の検討. 整形・災害外科, 32 : 969-976, 1989.
- 12) 吉川 宏起・他：MRI 画像と整形外科疾患. 日整会誌, 65 (5) : 382-394, 1991.

質 問

福岡大学 諫山 照刀

- ① MRI と CT との比較をされましたでしょうか。

② MRI と CT とで骨外腫瘍の差が出たでしょうか.

べ劣るため、骨外腫瘍を観るために、主に、MRI を
使用しました.

解 答

九州大学 山本 卓明

MRI と CT との比較はしておりません.

CT では、Muscle とのコントラストが MRI に比