

造影MRIによる転移性脳腫瘍検出能の検討

—MTを加えた造影剤通常量投与T1強調像と造影FLAIRの有用性について—

案浦 清高 宇都宮英綱 新井 鐘一 岡崎 正敏

福岡大学医学部放射線科学教室

Detectability of Metastatic Brain Tumors Using Gadoteridol-enhanced MRI: Usefulness of Standard -Dose T1-weighted Spin-Echo Image with Magnetization Transfer and Enhanced FLAIR

Kiyotaka Annoura, Hidetsuna Utsunomiya, Shouichi Arai and Masatoshi Okazaki

PURPOSE: The aim of this study was to compare the detectability and image contrast of metastatic brain tumors depicted by T1-weighted MR imaging (T1WI) with the magnetization transfer (MT) technique after the administration of a standard dose (MT-SD-T1WI) or T1WI without MT after the administration of a double dose of gadoteridol (DD-T1WI). We also assessed the usefulness of enhanced fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) for depicting very small metastatic tumors.

METHODS: Forty-six MRI procedures were performed in 31 patients with metastatic brain tumors that had been diagnosed clinically and radiologically. An incremental dose technique was used with intravenous injections of 0.1 and 0.1 mmol/kg of gadoteridol. In 28 MRI procedures, enhanced FLAIR was carried out after an MT-SD-T1WI study.

RESULTS: Detectability was significantly greater with both MT-SD-T1WI and DD-T1WI than with SD-T1WI. However, there was no significant difference between MT-SD- and DD-T1WI. Although an MT pulse increased the contrast between the enhanced tumor and white matter, the contrast between edema and white matter was decreased. Both MT-SD- and DD-T1WI showed small but conspicuous enhanced foci, but we could not determine whether these were vessels or small metastases on the brain surface. However, enhanced FLAIR only demonstrated foci that were thought to be small metastases.

CONCLUSIONS: MT-SD- and DD-T1WI had equal ability to detect metastatic brain tumors. Enhanced FLAIR was useful for assessing very small metastases on the brain surface.

Research Code No.: 721

Key words: Brain metastasis, MR imaging, Magnetization transfer, FLAIR

Received Apr. 14, 1999; revision accepted Oct. 29.

Department of Radiology, Fukuoka University School of Medicine

別刷り請求先

〒814-0180 福岡県福岡市城南区七隈7-45-1

福岡大学医学部放射線医学教室

案浦 清高

はじめに

造影剤投与後の磁気共鳴画像(Magnetic resonance imaging; MRI)が転移性脳腫瘍の診断に有用であることは周知の事実である。近年、造影剤を通常量の2~3倍量使用することで腫瘍の検出能を向上し得ることが明らかにされ^{1)~6)}、わが国においても非イオン性ガドリニウム系造影剤であるガドテリドール(プロハンス®)が転移性脳腫瘍の診断にのみ2倍量投与の厚生省認可を受けている。一方、通常量(0.1mmol/kg)投与の造影MRIにMagnetization transfer contrast (MT) pulseを印加すれば、3倍量投与に匹敵する造影効果が得られるとする報告^{7),8)}も認められる。今回の研究は造影剤2倍量投与と通常量投与にMT pulseを印加した撮像法との間で転移性脳腫瘍の検出能に差があるかどうか比較することを主目的とした。また、高速撮像法の普及に伴い一般に使用されるようになったfluid attenuated inversion recovery (FLAIR)法を造影剤通常量投与後に撮像し、その有用性と臨床的意義について検討を加えた。

対 象

対象は1997年6月から1998年7月までの1年1カ月間に転移性脳腫瘍が疑われ、後述するプロトコールに従ってMRI検査が施行された31例である。全身状態の極度に悪化した症例、重篤な肝腎障害を有する症例はあらかじめ検査対象から除外した。症例の内訳は男性21例、女性10例、年齢は42-74歳、平均年齢は61歳であった。原発巣は肺癌29例、子宮癌1例、腎癌1例であった。これらの患者に対して施行した計46件のMRIについて検討した。

検査プロトコール

1. 撮像方法

MRI機種はPhilips社製T10-NT(静磁場強度1.0T)を使用した。T1強調像およびMT pulse印加後T1強調像はスピンエコー(SE)法(500/10/2; TR/TE/excitation)で撮像し、T2強調像(2500/80/2)およびFLAIR(6000/1800/120/2; TR/TI/TE/

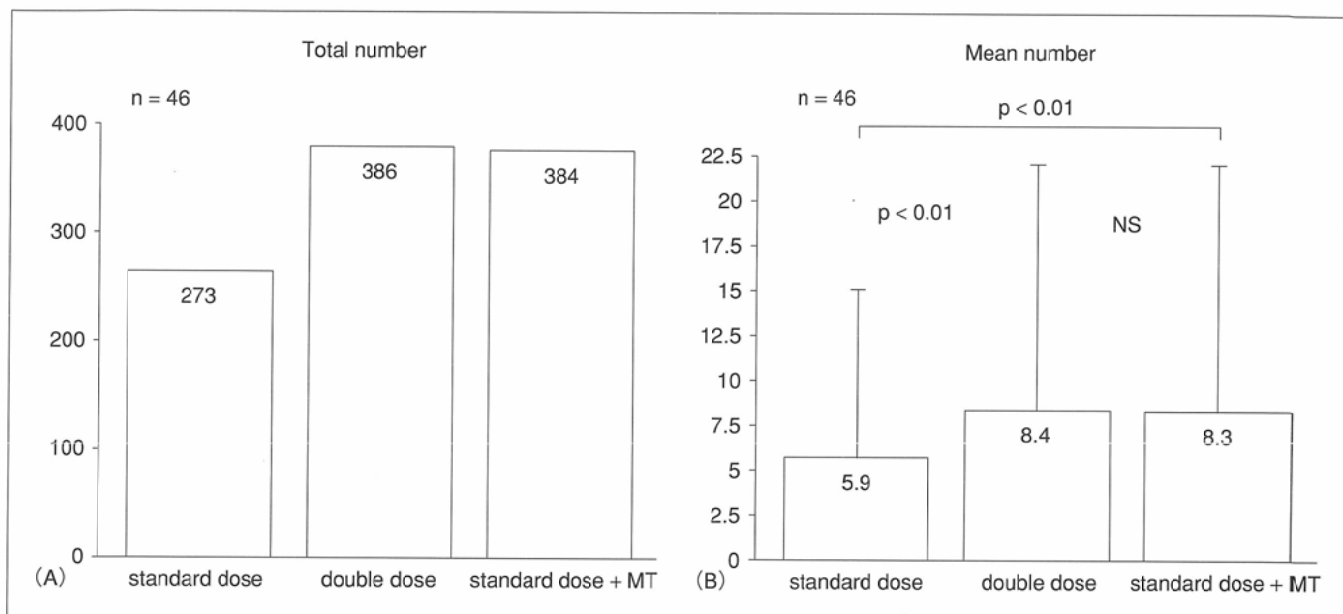


Fig. 1 Total (A) and mean (B) number of metastatic brain tumors detected with each type of enhanced T1WI. Detectability was significantly greater with both MT-SD- and DD-T1WI than with SD-T1WI. However, there was no significant difference between MT-SD- and DD-T1WI with regard to detectability.

excitation)は高速SE法で撮像した。なお、MT pulseはoffset周波数1.0 kHz, flip角45°を使用した。撮像方向は全例軸位断とし、スライス厚7mm, スライスギャップ0mm, スライス数20枚, FOV; 240mm, 撮像マトリックスは256×256とした。また、各撮像法による撮像時間はT1強調像がMT pulse印加の有無に関わらず6分51秒, T2強調像が3分10秒, FLAIRが4分36秒であった。

造影剤は1バイアル(20ml)中ガドテリドール10mmolを含有する注射薬を使用した。検査手順は造影剤投与前T1強調像(T1WI), T2強調像(T2WI), FLAIRを撮像した後、造影剤0.1mmol/kgを肘静脈より投与した。投与後5分後より通常量造影T1WI[Standard dose(SD)-T1WI]およびMT pulse印加後T1WI (MT-SD-T1WI)を撮像した。次に造影剤0.1mmol/kgを追加投与し2倍量造影T1WI[Double dose(DD)-T1WI]を撮像した(通常量投与前から20分以内にDD-T1WI撮像を終了)。なお、24例(28件)に対しては造影前FLAIRを省略し、SD-T1WI撮像後に造影FLAIRを撮像した(通常量投与前から30分以内にDD-T1WI撮像を終了)。

2. 解析方法

(1) 病巣検出能

各種造影(SD, MT-SD, DD)T1WIで検出された転移性脳腫瘍の病巣数を1名の熟練した放射線科医が判定し、検出病巣数の変化についてWilcoxon検定を用い統計学的解析を行った。また、腫瘍径が5mm未満の検出病巣数の変化についても同様に解析を行った。なお、脳表に存在する微小な増強効果領域で脳表血管の増強効果と識別困難と思われるものは病巣数から除外した。

(2) コントラストの変化

各種T1WIで病巣(充実性で最も強く増強されている部位)、正常白質および浮腫に関心領域(ROI)を設定して信号

強度を測定し、下記にしたがってコントラストを算出した。

$$\text{病巣/正常白質コントラスト} = [\text{SI(L)} - \text{SI(W)}] / \text{SI(W)}$$

$$\text{正常白質/浮腫コントラスト} = [\text{SI(W)} - \text{SI(E)}] / \text{SI(E)}$$

SI(L): 病巣信号強度, SI(W): 白質信号強度, SI(E): 浮腫信号強度

得られたコントラストを比較しWilcoxon検定を用い統計学的解析を行った。

(3) 微小増強効果領域の各種造影法による比較

検討対象を造影FLAIRが施行された28件に限定し、脳表血管と転移巣との識別が困難な微小増強効果領域(高信号域)の出現数を各種造影検査で比較した。

結 果

1. 病巣検出能

各種造影T1WIにおける総検出病巣数と平均検出病巣数をFig. 1に示す。総検出数はSD-T1WIでは273個に対してMT-SD-T1WIでは384個, DD-T1WIでは386個であり, SD-T1WIに比較するといずれも検出病巣数は増加していた。また平均検出病巣数はSD-T1WIでは5.9個に対してMT-SD-T1WIでは8.3個, DD-T1WIでは8.4個でSD-T1WIと後2者との間にはいずれも統計学的有意差を認めた。しかしMT-SD-T1WIとDD-T1WIを比較すると両者の間の検出能に有意差は認めなかった。5mm未満の病巣についてのみ比較すると検出数の増加はさらに顕著でありMT-SD-T1WIおよびDD-T1WIは5mm未満の小さい病変の検出に特に有用であることが示された(Fig. 2, 3)。

2. コントラストの変化

各種T1WIにおける病巣と浮腫、病巣と正常白質の平均の

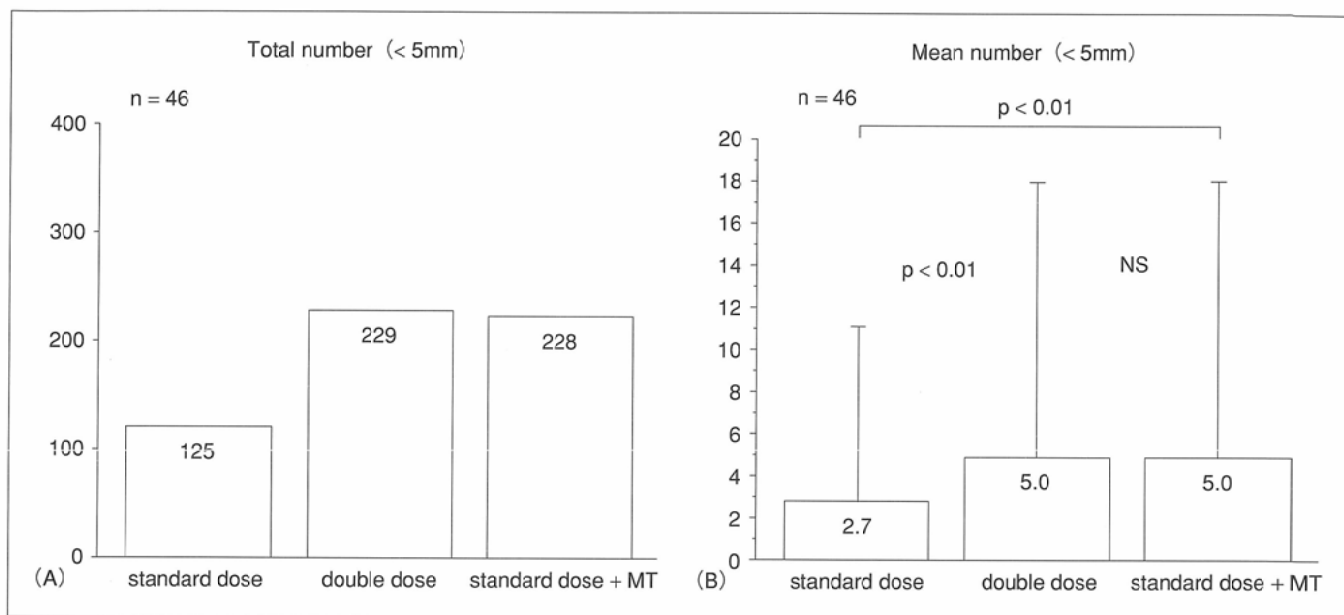


Fig. 2 Total (A) and mean (B) number of metastatic brain tumors less than 5mm in size detected with each type of enhanced T1WI. The detectability of small metastatic brain tumors was markedly increased in both MT-SD- and DD-T1WI studies.

コントラストをFig. 4に示す。病巣と正常白質のコントラストはMT-SD-T1WIで最も高いコントラストが得られたが、正常白質と浮腫のコントラストはMT-SD-T1WIで最も低くなった。すなわちMT-SD-T1WIは腫瘍の描出には最も優れているが、浮腫の広がりへの評価には不適切な方法と考えられた。(Fig. 3, 4).

3. 脳表の微小増強効果領域の出現数

脳表に接して認められ、血管か転移巣かの鑑別が困難な微小増強効果領域の数を各造影検査ごとに示したものをTable 1に示す。これらの微小増強効果領域はSD-T1WIに比べてMT-SD-T1WIやDD-T1WIではさらにその数が増える傾向にあった。一方、造影FLAIRでは他の造影法と比較し

て最も出現数が少なかった。また、造影FLAIRで描出される微小増強効果領域の特徴は、他の造影MRIで描出され造影FLAIRでは消失する領域と比較して、より脳表に接しており脳実質(皮質)との境界が不明瞭であった(Fig. 5)。

考 察

1. 各種造影T1WIにおける検出能の比較

頭蓋内腫瘍性病変の診断には造影MRIが欠くことのできない検査法であり、特に転移性脳腫瘍の検出には造影MRIが最も鋭敏な画像診断法と言われている。最近、さらにその検出能を高める目的で造影剤を増量した撮像法の研究が

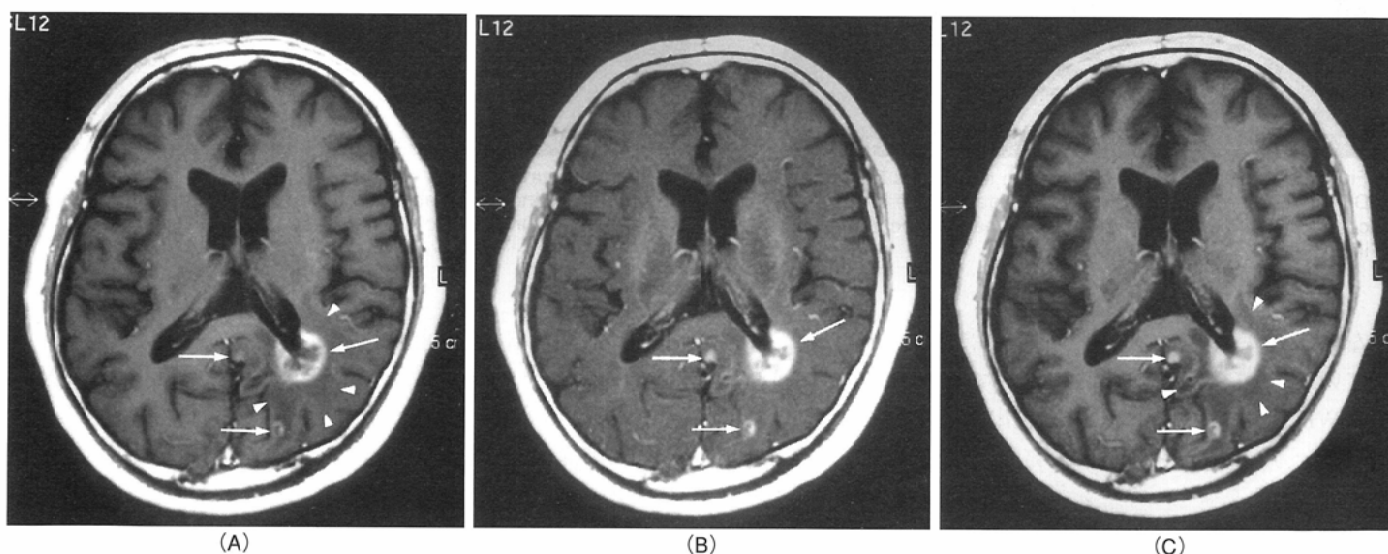


Fig. 3 Improved reader confidence in MT-SD- and DD-T1WI studies with regard to metastatic brain tumors. Metastatic tumors in the left parieto-occipital region (arrows) can be seen on SD-T1WI (A). However, both MT-SD- (B) and DD-T1WI (C) demonstrate these tumors more clearly. Perifocal edema (arrowheads) is clearly visualized in SD- (A) and DD-T1WI (C), but is not clear in MT-SD-T1WI (B).

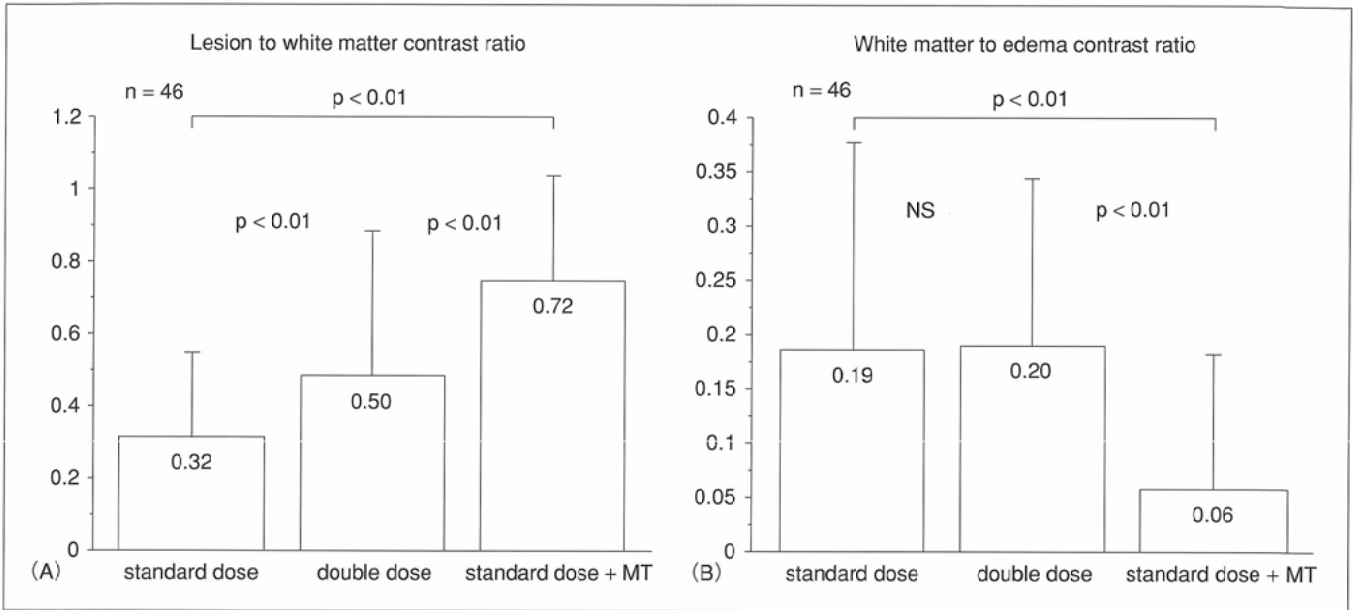


Fig. 4 Differences in the contrast index of each enhanced type of T1WI. MT-SD-T1WI showed the highest contrast between tumor and white matter(A), but the lowest contrast between white matter and edema(B).

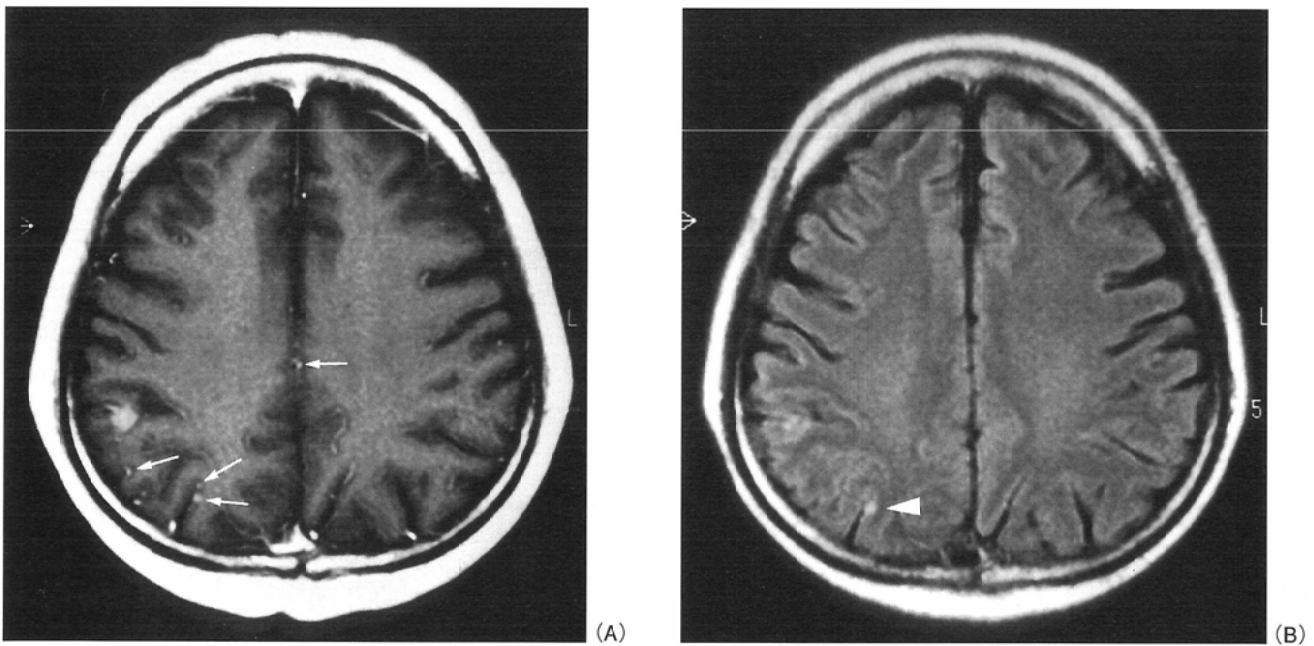


Fig. 5 Differentiation between small metastatic tumors and vessels on the brain surface using enhanced FLAIR. DD-T1WI(A) shows tiny enhanced areas on the brain surface(arrows), which may indicate metastatic tumors or enhanced vessels. In contrast, while enhanced FLAIR(B)enhanced foci that were thought to be metastatic tumors(arrowhead), the vessels, that were enhanced in DD-T1WI(A) are not seen.

なされ、すでにその有用性に関しては多くの報告がなされている¹⁾⁻⁶⁾。著者らの結果においても、DD-T1WIはSD-T1WIに比べて明らかに良好な検出能が認められた(Fig. 1, 2)。一方、転移性脳腫瘍を有する患者は全身状態が不良な場合も少なくなく、このような患者に大量の造影剤を使用することは必ずしも臨床的に好ましいとは言いがたい⁹⁾⁻¹²⁾。Knauthら⁸⁾は頭蓋内腫瘍性病変に対してSD-T1WIにMT pulseを印加した結果、造影剤3倍量投与に匹敵するコントラストが得られたと報告しており、今回の著者らの研究は

Knauthらの研究結果を転移性脳腫瘍の検出に応用したものである。その結果、MT pulseの印加(MT-SD-T1WI)はDD-T1WIと同等の検出能が得られることが確認された(Fig. 1, 2)。すなわち、MT-SD-T1WIは転移性脳腫瘍の検出能を低下させることなく造影剤の低減化が可能であり、患者の身体的負荷や経済的負担の軽減をはかる意味で有効な方法と思われる。

MT pulseは蛋白などの巨大分子(macromolecules)に結合したプロトンあるいはその周囲の結合水のプロトンのみを

Table 1 Number of tiny enhanced areas in each post-contrast study.

Method	Number of lesions
SD-T1WI	26
MT-T1WI	52
DD-T1WI	56
CE-FLAIR	16

選択的に励起させるものであり、現在、Time of flight法でのMR血管撮影の際にバックグラウンドの組織の信号を抑制させる目的で広く応用されている^{7),8),13)-17)}。一方、ガドリニウム(Gd)による増強効果は自由水-Gd相互作用により生じるため、バックグラウンドの組織の信号を抑制するMT pulseはGdによる増強効果をより際立たせることが可能である。しかし、MTを印加すると磁化移動現象のため自由水のプロトンも各組織に一定の比率(MT比)で励起される。著者らの信号強度比を用いたコントラストの解析では、MT pulseを印加した場合、他の造影法に比して脳実質と浮腫とのコントラストが著しく低下した。この理由は、正常白質では巨大分子が多く存在するためMT比が高く、自由水の多い浮腫の信号が低下する割合よりも白質の信号が低下する割合が高いためと考えられる¹³⁾⁻¹⁷⁾。すなわち、浮腫の広がりや評価するためにはMT-SD-T1WIのみの撮像は不十分であり、T2強調像やFLAIRを組み合わせて診断する必要があると思われる(Fig. 4)。

MT pulseを印加する場合のもう一つの弱点として撮像時間の延長が挙げられる。これは繰り返し時間(TR)の間にMT pulseの印加時間が付加されるためであり、TRを短縮しよう

とすればスライス枚数の制限が必要になる場合がある。したがって、全脳の検索を要する転移性脳腫瘍の検出には不十分な検査とならないよう注意しなければならない。このように、MT pulseを加える際には、その利点と欠点を十分に考慮したうえで、撮像法を選択する必要があると思われる。

2. 脳表微小転移巣検出における造影FLAIRの有用性

各種造影T1WIにおいて、脳表に存在する径1mm程度の増強効果領域がしばしば観察される。これらの領域の出現はSD-T1WIに比べて、MT-SD-T1WIやDD-T1WIで増加する傾向にあった(Table 1)。しかしながら、本来造影T1WIでは静脈などの比較的遅い血流を有する脈管は増強されて描出されるため、脳表に存在する小さな転移性脳腫瘍と脳表血管との鑑別が困難となる場合がある。今回の研究においても、これらの微小増強効果領域の中で、追跡MRIを施行した8例中、明らかに転移巣と判断できるまで増大した症例が4例に認められた(Fig. 6)。すなわち、微小増強効果領域の一部は明らかに微小転移巣を捉えているものと思われる。これらを正確に判定することは臨床的にも極めて重要と思われる。このような観点から、著者らは脳表微小転移巣の同定に造影FLAIRが有効であるかどうか後方視的な検討を試みた。FLAIR法は反転パルスを利用して反転時間を自由水の縦緩和時間(T1)に近づけることにより自由水成分を無信号化し、さらにエコー時間(TE)を長く設定することにより、横緩和(T2)を強調した画像を得る方法である¹⁸⁾⁻²¹⁾。したがって、脳表あるいは脳室壁など髄液に近接するT2緩和時間の延長した病変の同定には極めて有効な検査法である。一方で反転回復法を使用しているため、造影剤の投与などで著しくT1の短縮した領域はその縦磁化成分を反映し

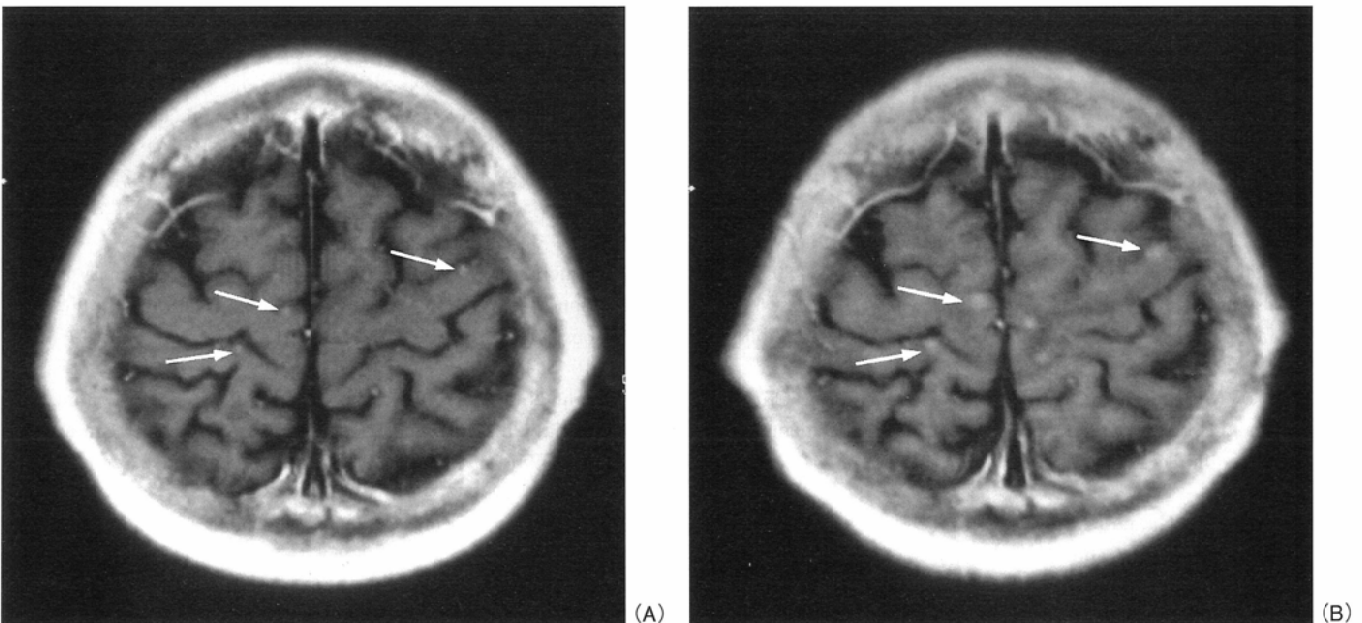


Fig. 6 Follow-up MRI of small metastases on the brain surface. Initial DD-T1WI(A) shows tiny enhanced areas (arrows) that can not be identified as small brain metastases or vessels on the brain surface. However, DD-T1WI one month later(B) shows that these areas have increased in size. Thus, these are likely metastatic brain tumors (arrows).

て高信号に描出される。すなわち、造影FLAIRはT1強調とT2強調像の双方の特徴が画像に反映される撮像法と考えられる。今回の検討では造影前FLAIRとの対比を行うことはできなかったが、造影FLAIRによる微小増強効果領域の出現数は他の造影法に比べて著しく減少した(Table 1)。この原因としては、他の造影法で高信号として描出された脳表血管は、TEを長く設定した造影FLAIRではflow voidとして無信号化して髄液との識別が不能になったと考えられる。一方で増強効果を受けてT1が短縮した微小転移巣は他の造影法と同様、高信号域として描出されたものと考えられる。また、これらの微小高信号域は脳表に接着し、かつ大脳皮質との境界が不明瞭であった。この所見は高信号域が脳表クモ膜下腔ではなく脳実質に存在することを示唆するものと思われる。すなわち、造影FLAIRにおいて脳表に描出される高信号域は微小転移巣を捉えた可能性が極めて高いと推測される(Fig.5)。

転移性脳腫瘍の治療については単発性の場合の多くは手

術が選択され、多発性の時は放射線治療(全脳照射)あるいは化学療法が施行される²²⁾。最近では γ knifeも有効な治療法として注目されている²²⁾。このような治療法の的確な選択には、より微小な転移巣を正確に診断することが重要であることは言うまでもない。MT-SD-T1WあるいはDD-T1WIはSD-T1WIより明らかに微小転移巣の検出に優れている方法と思われるが、造影FLAIRを追加することでさらにその信頼性が増すものと考えられる。

結 語

- 1) MT pulse印加後の造影剤通常量投与T1強調像は転移性脳腫瘍の検出において2倍量投与T1強調像と同等の検出能を有し、造影剤の低減化をはかるうえで有効な方法と思われる。
- 2) 造影FLAIRは血管と識別困難な脳表微小転移巣の評価に有用と思われた。

文 献

- 1) William T.C.Yuh, John D.Engelken, Michael G.Muhonen, et al: Experience with High-Dose Gadolinium MR Imaging in the Evaluation of Brain Metastases. AJNR 13: 335-345, 1992
- 2) Jens Hausteil, Michael Laniado, Hans-Peter Niendorf, et al: Triple-Dose versus Standard-Dose Gadopentetate Dimeglumine: A Randomized Study in 199 Patients. Radiology 186: 855-860, 1993
- 3) Val M.Runge, John W.Wells, Kevin L.Nelson, et al: MR Imaging Detection of Cerebral Metastases with a Single Injection of High-Dose Gadoteridol. JMIR 4: 669-673, 1994
- 4) 興梠征典, 山口昂一, 前原忠行, 他: 静注用MRI造影剤ガドリドール(SQ32,692)の臨床第III相試験. 診療と新薬 31: 1361-1376, 1994
- 5) 辰野 聡, 畑 雄一, 多田信平: 転移性脳腫瘍の2倍量造影MR imaging. 日本医放会誌 56: 855-859, 1996
- 6) 八幡訓史, 井上佑一: 脳転移. 臨床画像 11: 8-16, 1995
- 7) Daniel A.Finelli, Gregory C.Hurst, Rao P.Gullapali, et al: Improved Contrast of Enhancing Brain Lesions on Postgadolinium, T1-weighted Spin-Echo Images with Use of Magnetization Transfer. Radiology 190: 553-559, 1994
- 8) Knauth M, Forsting M, Hartman M, et al: MR Enhancement of Brain Lesions: Increased Contrast Dose Compared with Magnetization Transfer. AJNR Am J Neuroradiol 17: 1853-1859, 1996
- 9) Goldstein HA, Kashanin FK, Blumetti RF, et al: Safty Assesment of Gadopentetate Dimeglumine in U.S.clinical Trials. Radiology 174: 17-23, 1990
- 10) Runge VM, Bradley WG, Brant-Zawadzki MN, et al: Clinical Safty and Efficacy of Gadoteridol; A study in 411 Patients with Susoected Intracranial and Spinal Disease. Radiology 181: 701-709, 1991
- 11) Greco A, McNamara MT, Lanthiez P, et al: Gadodiamide Injection: Nonionic Gadolinium Chelate for MR Imaging of the Brain and Spine-Phase II-III Clinical Trial. Radiology 176: 451-456, 1990
- 12) John Gemery, Beldon Idelson, Scott Reid, et al: Acute Renal Failure Arteriography with a Gadolinium-based Contrast Agent. AJR 171: 1277-1278, 1998
- 13) Timo Kuruki, Pekka Niemi, Simo Valtonen, et al: MR of Intracranial Tumors: Combined Use of Gadolinium and Magnetization Transfer. AJNR Am J Neuroradiol 15: 1727-1736, 1994
- 14) Jeffrey M.Boorstein, Kin T.Wong, Robert I.Grossman, et al: Metastatic Lesions of the Brain: Imaging with Magnetization Transfer. Radiology 191: 799-803, 1994
- 15) Allen D.Elster, James C.King, Vincent P.Mathews, et al: Cranial Tissues: Appearance at Gadolinium-enhanced and Nonenhanced MR Imaging with Magnetization Transfer Contrast. Radiology 190: 541-546, 1994
- 16) Daniel A.Finelli, Greg C.Hurst, Philip Amantia, et al: Cerebral White Matter: Technical Development and Clinical Applications of Effective Magnetization Transfer (MT) Power Concepts for High-Power, Thin-Section, Quantitative MT Examinations. Radiology 199: 219-226, 1996
- 17) Vincent P.Mathews, Allen D.Elster, James C.King, et al: Combined Effects of Magnetization Transfer and Gadolinium in Cranial MR Imaging and MR Angiography. AJR 164: 169-172, 1995
- 18) 中口 博, 佐々木富男, 桐野高明, 他: 頭蓋内腫瘍摘出術の術前検査としてのMRI高速FLAIR法の意義. 脳神経外科 25: 599-606, 1997
- 19) Tsuchiya K, Mizutani Y, Hachiya J, et al: Preliminary Evaluation of Fluid-Attenuated Inversion-Recovery MR in the Diagnosis of Intracranial Tumors. AJNR Am J Neuroradiol 17: 1081-1086, 1996
- 20) John N.Rydberg, Charlotte A.Hammond, Roger C.Grimm, et al: Initial Clinical Experience in MR Imaging of the Brain with a Fast Fluid-attenuated Inversion-Recovery Pulse Sequence. Radiology 193: 173-180, 1994
- 21) Robin Kates, Dennis Atkinson, Michael Brant-Zawadzki: Fluid-attenuated Inversion Recovery (FLAIR): Clinical Prospectus of Current and Future Applications. Topics in Magnetic Resonance Imaging 8: 389-396, 1996
- 22) 中川秀光, 早川 徹: 転移性脳腫瘍の診断と治療. 癌と化学療法 23: 1235-1247, 1996