

脂肪系腫瘍に対する新しい画像評価法（ECRI）の有用性について

愛知県がんセンター中央病院

整形外科部 部長 杉浦英志

愛知県がんセンター中央病院

整形外科部 医長 吉田雅博

愛知県がんセンター中央病院

整形外科部 レジデント 長谷川弘晃

はじめに

脂肪系腫瘍において、MRI は骨軟部腫瘍の診断に必要なツールである。大きさ・形状・位置だけでなく、腫瘍の質的評価（脂肪性、線維性、粘液性成分など）も可能である。しかし、従来の MRI では腫瘍悪性度や組織学的悪性度まで評価するのは困難である。磁化移動率(Magnetization Transfer Rate: MTR)は高分子タンパクを同定するのに有用な MRI の手技で、過去の報告では自由水と高分子との交差緩和現象を量的に評価するのに有効であるとされており、骨軟部腫瘍において MTR 値が腫瘍の DNA index と相関したとの報告がある^{1) 2) 3) 4)}。その後、MTR の算出式を改良した Equivalent Cross-Relaxation Rate Imaging (ECRI) はより鋭敏な定量化ができることが報告された^{5) 6)}。臨床的には ECRI によって算出された ECR 値が乳癌組織における腫瘍細胞の悪性度や線維化の程度と相関していることが示され、乳癌のリンパ節転移の評価判断にも利用できる可能性が示唆されている^{7) 8) 9)}。しかしながら脂肪系腫瘍においては ECR 値が病理学的悪性度にどのように関連を示すのかの報告はい

まだなされていない。脂肪系腫瘍の治療法と予後は組織型に影響され、脂肪腫では通常、経過観察となるか単純切除術が施行される。高分化型脂肪肉腫は中間悪性とされ、切除後も再発や脱分化のリスクがあるが、術式は辺縁切除が標準的である。低～中悪性度の粘液型脂肪肉腫や高悪性度の脱分化型脂肪肉腫はまれな脂肪系悪性腫瘍であり、広範切除術が必要となる。脂肪系腫瘍の鑑別診断に MRI は使用されているが、従来の MRI では質的評価は容易ではない。本研究では腫瘍細胞充実度という観点から脂肪系腫瘍の組織学的悪性度と ECR 値との関連性を見出すことを目的とした。

方 法

(1) 対象症例

脂肪系腫瘍 40 例を対象とした。内訳は男性 18 例、女性 22 例であり、平均年齢は 64.8 歳 (44-88 歳) であった (表 1)。また、20 例 (男性 10 例、女性 10 例、年齢 16-77 歳 (平均 58.9 歳)) の皮下脂肪 (臀部或いは大腿部) をコントロール群とした (表 2)。

(2) ECR の測定

ECR の測定には、OsiriX software を用いた。ECRI の各スライスより腫瘍実質内の均一な領域を設定し、領域内の平均 ECR 値を算出した。腫瘍被膜や腫瘍内血管は除外した。全スライスの ECR 値を測定したが、特に両端部に近いスライスではアーチファクトの影響を強く受けるため、全スライスの平均 ECR 値 \pm SD 以内の数値となるスライスのみを抽出し、平均値を算出した。

(3) 細胞密度とデータ解析

切除もしくは生検標本より作製した H&E 染色のプレパラートを使用し、細胞数をカウントした。術前に補助療法を施行し、切除標本にて細胞壊死がみられるような症例では生検標本を用いた。光学顕微鏡下で 400 倍の視野で撮影した $340 \mu\text{m}^2$ の組織像を ROI として設定し、各症例毎に任意の 10 か所 ROI を抽出した。細胞の計測には Image J を用いて、それぞれの撮影画像の核に対して閾値設定を行い、細胞の核数をカウントすることで細胞数を

評価し、10 か所の平均値を算出した。

ECR 値と腫瘍の良悪性との相関関係の検定には Mann-Whitney U 検定を用い、ECR 値と標本組織の細胞密度との相関関係の検定に Spearman's rank correlation coefficient を用いた。P value < 0.05 を統計学的に有意差ありとした。

結 果

(1) 腫瘍の平均 ECR 値

各患者の平均、最大 ECR 値、細胞数を表 1 及び表 2 に示す。

脂肪腫と皮下脂肪の平均 ECR 値は概して低く(脂肪腫, 2.87; 1.29-6.22)(皮下脂肪, 1.86; 0.93-3.06)、異型脂肪腫/高分化型脂肪肉腫、粘液型脂肪肉腫、脱分化型脂肪肉腫の順に病理組織学的悪性度が増すにつれ、平均 ECR 値は高くなっていった(異型脂肪腫/高分化型脂肪肉腫, 3.10; 0.93-5.05)(粘液型脂肪肉腫, 16.3; 13.1-18.5)(脱分化型脂肪肉腫, 33.0; 17.5-44.7)。皮下脂肪と脂肪腫間、脂肪腫と異型脂肪腫/高分化型脂肪肉腫間では有意差を認めなかったが、異型脂肪腫/高分化型脂肪肉腫と粘液型脂肪肉腫間、異型脂肪腫/高分化型脂肪肉腫と脱分化型脂肪肉腫間には有意差を認めた(図 1)。

(2) ECR 値と細胞密度の関係

40 例の脂肪系腫瘍のうち、32 例の組織標本で細胞数が確認できた。ECR 値と同様、脂肪腫、異型脂肪腫/高分化型脂肪肉腫の細胞密度は低く、粘液型脂肪肉腫、脱分化型脂肪肉腫の細胞密度は高かった。細胞密度は ECR 値と有意な相関関係を認めた($R^2=0.68$; $y=10.61x+93.244$)($P=0.0024$)(図 2)。

(3) 腫瘍最大 ECR 値

皮下脂肪、脂肪腫と異型脂肪腫/高分化型脂肪肉腫間で ECR 最大値を比較すると、異型脂肪腫/高分化型脂肪肉腫は皮下脂肪、脂肪腫より高い傾向にあった。皮下脂肪と異型脂肪腫/高分化型脂肪肉腫間には有意差を認めたが($P=0.016$)、脂肪腫と異型脂肪腫/高分化型脂肪肉腫間には有意差を認めなかった(脂肪腫, 36.4; 10-93, 異型脂肪腫/高分化型脂肪肉腫)

腫：182；23-164) (P=0.07) (図3)。

表1. 脂肪腫、異型脂肪腫/高分化型脂肪肉腫、粘液型脂肪肉腫、脱分化型脂肪肉腫の各患者の平均 ECR 値、最大 ECR 値、細胞数

症例	性別	年齢	組織型	平均 ECR 値 (%)	最大 ECR 値 (%)	細胞密度 (/field)
1	M	71	lipoma	1.7	51	-
2	M	55	lipoma	2.66	37	-
3	F	59	lipoma	4.32	53	180
4	M	75	lipoma	4.41	22	115
5	F	59	lipoma	1.29	18	121
6	F	64	lipoma	1.73	31	-
7	F	88	lipoma	1.59	20	-
8	M	58	lipoma	2.27	33	116
9	F	53	lipoma	2.7	10	95
10	M	61	lipoma	2.58	33	124
11	F	77	lipoma	6.22	93	-
12	F	47	lipoma	2.84	36	96
13	M	60	lipoma	1.95	32	84
14	F	62	lipoma	5.03	34	-
15	M	66	lipoma	3	51	141
16	M	67	lipoma	2.13	35	107
17	M	64	lipoma	1.33	43	119
18	F	77	lipoma	1.31	18	-
19	F	48	lipoma	2.19	17	110
20	F	76	lipoma	2.63	30	-
21	M	67	lipoma	4.48	45	92

22	F	38	lipoma	4.99	58	175
23	M	65	ALT	4.46	63	101
24	M	70	ALT	4.19	154	106
25	M	82	ALT	0.93	23	150
26	M	76	ALT	1.19	31	124
27	F	62	ALT	2.91	40	124
28	M	52	WDL	2.78	164	78
29	F	44	WDL	3.16	64	108
30	F	85	WDL	3.17	44	76
31	M	68	WDL	5.05	33	60
32	M	67	My1	13.1	71	432
33	F	72	My1	16.8	46	372
34	F	72	My1	18.5	45	346
35	F	66	My1	17.9	100	260
36	F	78	My1	17.8	112	330
37	F	68	My1	13.7	36	282
38	M	63	DDL	36.6	61	659
39	F	45	DDL	17.5	84	160
40	F	64	DDL	44.7	113	353

Lipoma : 脂肪腫、ALT : 異型脂肪腫、WDL : 高分化型脂肪肉腫、My 1 : 粘液型脂肪肉腫
DDL : 脱分化型脂肪肉腫

表 2. コントロール群の皮下脂肪(臀部或いは大腿部)の平均 ECR 値、最大 ECR 値、細胞数

症例	年齢	性別	平均 ECR 値(%)	最大 ECR 値(%)
1	59	F	1.43	53
2	64	F	0.85	45
3	58	M	0.63	14
4	60	M	1.81	14
5	63	M	2.7	19
6	44	F	0.75	33
7	16	F	2.53	27
8	77	F	0.86	59
9	31	M	2.27	33
10	70	M	0.86	55
11	81	F	2.51	20
12	75	F	2.33	24
13	29	F	2	17
14	55	M	0.76	18
15	66	M	2.64	17
16	67	M	3.06	58
17	72	F	2.58	28
18	62	F	2.68	43
19	67	M	1.32	26
20	62	M	2.93	29

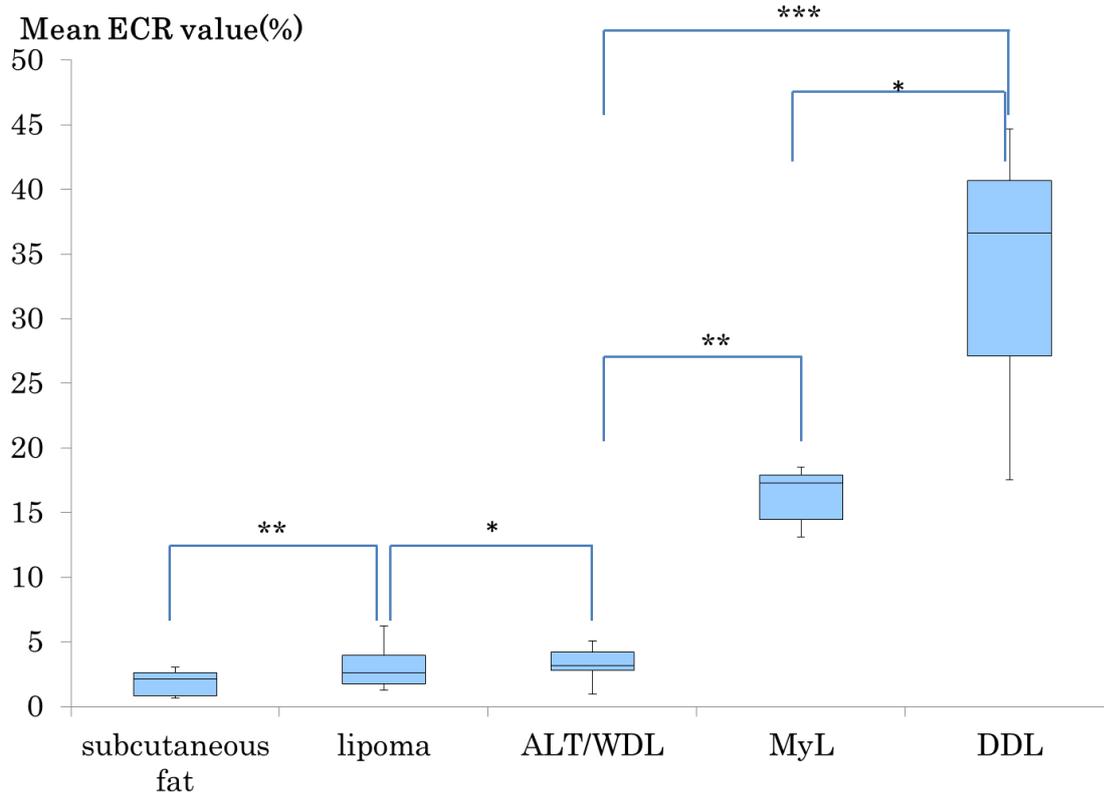


図1. 皮下脂肪、脂肪腫、異型脂肪腫/高分化型脂肪肉腫、粘液型脂肪肉腫、脱分化型脂肪肉腫の平均 ECR 値の比較

*:NS、 **: P<0.05、 ***: P<0.01

Mean ECR value : 平均 ECR 値、Subcutaneous fat : 皮下脂肪、Lipoma : 脂肪腫、ALT : 異型脂肪腫、WDL : 高分化型脂肪肉腫、My 1 : 粘液型脂肪肉腫、DDL : 脱分化型脂肪肉腫

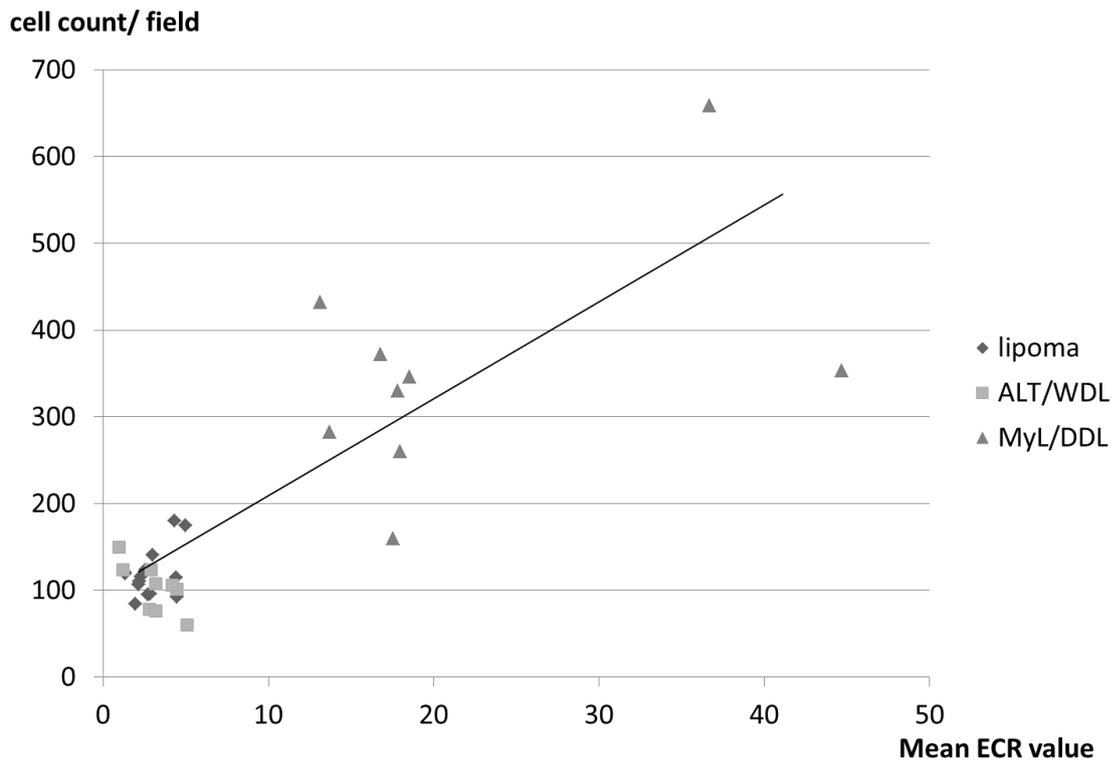


図 2. ECR 値と細胞密度の関係 ($y=10.61x+93.244$, $R^2=0.68$)

Cell count/field : 細胞密度、Mean ECR value : 平均 ECR 値

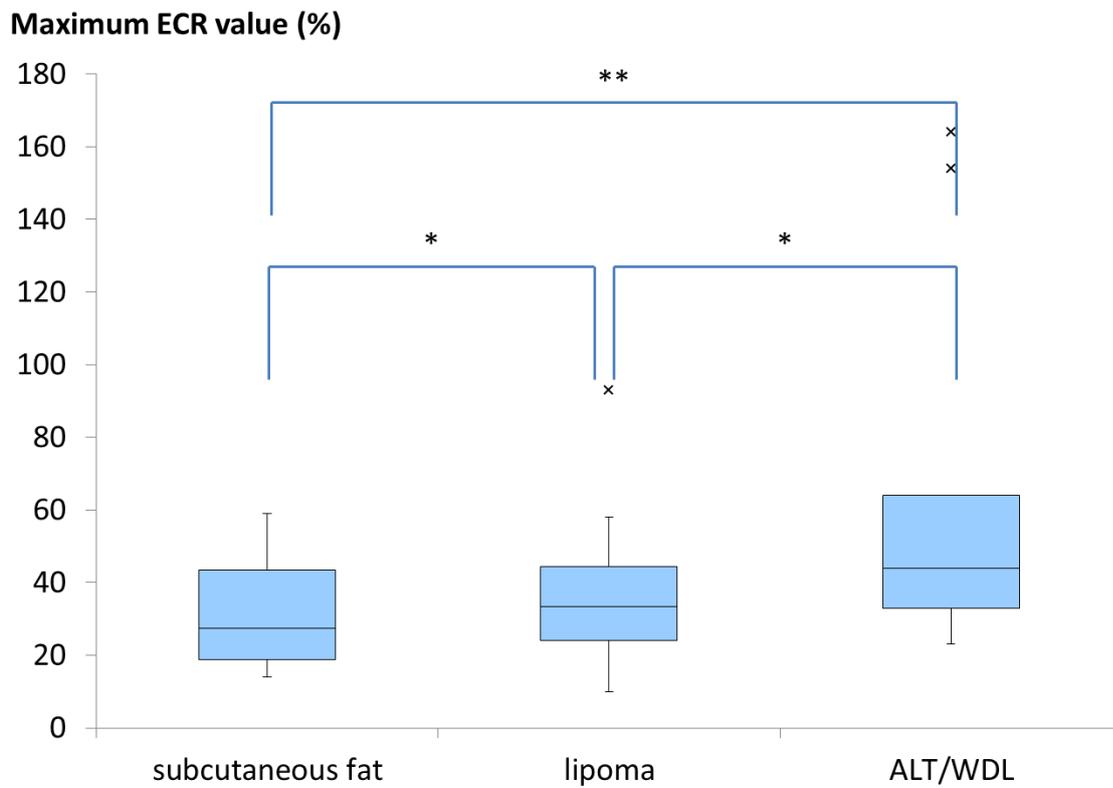


図3. 皮下脂肪、脂肪腫、異型脂肪腫/高分化型脂肪肉腫の最大 ECR 値の比較

*:NS、 **: P<0.05

Maximum ECR value : 最大 ECR 値、Subcutaneous fat : 皮下脂肪、Lipoma : 脂肪腫、ALT : 異型脂肪腫、WDL : 高分化型脂肪肉腫

考 察

従来の MRI は様々な組織型の骨軟部腫瘍を評価するのに重要な手段であり、全体的な腫瘍内容物（脂肪性、線維性、粘液性など）を区別するのに有用である。しかし、ときに良悪性の鑑別が困難なことがある。腫瘍の良悪性は、形態学的基準や造影パターンにより評価されるが、悪性と関連する細胞イメージは従来の MRI では得られない。

MTR 値や ECR 値は細胞内容物（核や細胞骨格物など）を構成する高分子と相関する。Virta ら¹⁰⁾ は核の量が組織 MTR に影響すると報告し、実際、細胞イメージと核の量との相関関係について示した報告はある。骨軟部腫瘍に関して、Tsukushi ら⁴⁾ は悪性腫瘍の MTR 値は良性腫瘍のそれより高く、腫瘍の DNA index と相関すると報告している。したがって、我々は ECR が脂肪系腫瘍のイメージングに応用できると考えた。皮下脂肪や脂肪腫はほぼ純粋な脂肪より構成されるため組織内に自由水を含まず、理論上の ECR 値は 0 となる。異型脂肪腫/高分化型脂肪肉腫は脂肪腫より繊維成分が多く含まれ、基盤や側鎖に自由水を含む蛋白コラーゲンのために、ECR 値は 0 より高くなり、さらに粘液型脂肪肉腫や脱分化型脂肪肉腫などの悪性腫瘍は細胞密度が高く、その細胞骨格蛋白のために、ECR 値はより高くなると考えられた。

脂肪系腫瘍の平均 ECR 値は組織学的に高悪性度である程高く、我々が予測していた結果と一致した。従来の MRI でときに鑑別が困難である脂肪腫と異型脂肪腫/高分化型脂肪肉腫間には有意差を認めなかったが、異型脂肪腫/高分化型脂肪肉腫と粘液型脂肪肉腫、脱分化型脂肪肉腫との間においては有意差を認めた。中間悪性とされる異型脂肪腫/高分化型脂肪肉腫と、低～中悪性度の粘液型脂肪肉腫、高悪性度の脱分化型脂肪肉腫では治療法が異なり、組織診断・治療法選択のために切開生検を行うのが一般的である。今回、異型脂肪腫/高分化型脂肪肉腫、粘液型脂肪肉腫、脱分化型脂肪肉腫の順に病理組織学的悪性度が増すにつれ、平均 ECR 値は高くなっていったことから、ECR 値が脂肪系腫瘍の術前診断の一助になると思われた。

Matsushima ら^{9) 11)} は乳癌のセンチネルリンパ節において、ECR 値と細胞密度の相関関係について報告し、ECRI によりリンパ節転移の診断が可能である可能性を述べている。さらに、この研究では ECR 値を細胞密度と比較したところ、平均 ECR 値と細胞数/視野との間に

は正の相関関係が認められた。過去の報告と同様、今回の研究により、核、小器官や他の細胞骨格構成物からなる細胞密度が ECR 値に影響することが示唆された。

今回の研究の限界は腫瘍個々の組織型のサンプル数が小さいことであり、さらに大きいサンプル数での評価が必要と考える。しかし当研究では ECR 値と悪性度の関係を見出し、ECR 値と細胞密度との相関関係を明らかにできた。ECR 値と組織学的悪性度と腫瘍細胞密度の間には正の相関関係を認め、ECRI は脂肪系腫瘍の術前評価に有用であると思われた。

文 献

1. Hu BS, corolly SM, Wright GA, et al. Pulsed Saturation transfer contrast. Magn Reson Med 1992;26:231-40
2. Koenig SH, Bryant RG, Hallenga K, et al. Magnetic cross-relaxation among protons in protein solutions. Biochemistry 1978;17:4348-58
3. Laremba L. FDA guidance for MR system safety and patient exposures: current status and future considerations. In: Magnetic resonance procedures: health effects and safety. Boca Ration, FL: CRC Press; 2001. p183-196
4. Tsukushi S, Takahashi M, Nagai N, Matsushima S, Andoh M, Kinosada Y. Magnetization transfer ratios of musculoskeletal tumors. J orthop Sci 2002;7:524-527
5. Sogami M, Era S, kinosada S, et al. Basic studies on the equivalent cross-relaxation rate imaging (equivalent CRI) phantom studies. NMR biomed 2001;367-375
6. Matsushima S, Takasu A, Hirabayashi T, Era S, Sogami M, Sakaki S, Ohsaki H, Kinosada Y. Equivalent Cross-Relaxation Rate Imaging in the Synthetic Copolymer

- Gels and Invasive Ductal Carcinomas of the Breast Magn Reson Imaging 2002;20:285-293
7. Matsushima S, Sasaki F, Sarumaru S, Ohta D, Era S, Sogami M, Inaba T, Kinosada Y. Equivalent cross relaxation rate image for decreasing a false negative case of sentinel lymph node biopsy. Magn Reson Imaging 2003;21:1045-1047
 8. Yuen S, Yamada K, Kinosada Y et al. Equivalent cross-relaxation rate imaging of breast cancer. J Magn Reson Imaging 2004;20:56-65
 9. Matsushima S, Sasaki F, Yamaura H, Hiroji I, Ohsaki H, Era S, Sogami M, Inaba T, Uike M, kinosada Y. Equivalent cross-relaxation rate imaging for sentinel lymph node biopsy in breast carcinoma. Magn Reson Med 2005;13:1300-1304
 10. Virta A, Kormano M, Paranko J. Magnetization transfer of pure DNA and purified sperm nuclei. MAGMA 1996;4:135-138
 11. Matsushima S, Nishiofuku H, Iwata H, Era S, Inaba Y, Kinosada Y. Equivalent cross-relaxation rate imaging of axillary lymph nodes in breast cancer. J Magn Reson Imaging 2008;27:1278-1283