

NMR イメージング

装置開発の現状

Present status of development of NMR imaging devices

八 田 純 一
矢 崎 武 人
阿 部 祐 三
菰 池 光 高

三洋電気株式会社 中央研究所

1. まえがき

NMRは1946年 Bloch 及び Purcell によって発明されて以来、物理学・化学等の分野における物性研究の重要な手段となっており、とりわけ有機化合物の分子構造の決定には欠かせない分析技術である。これは試料内の特定の原子核が磁場の中で起こす共鳴現象を利用しており、現在でも利用技術と測定対象の両面において活発な展開を示している。

医学・生化学分野でも NMR の応用が急速に拡大している。生体に対する影響が少なく不均一な試料を非破壊的に調べられること、すなわち生体組織を生きた状態のまま分子レベルで調べられることが特徴といえる。臨床医学領域では in vitro と in vivo の両方の応用が研究されているが、後者に属する NMR イメージング技術が特に注目されている。これは NMR を利用して人体の断面をブラウン管に映し出し、病気の診断を行う新しい画像診断装置である。1973年に Lauterbur¹⁾ が生体内プロトン（水素原子核）の密度を画像化する Zeugmatography 法を提案してから研究が盛んとなり、欧米ではヒトを対象とする装置が試作されその画像が報告されるようになった。

筆者らも人体用装置の開発をめざしてプロトン NMR イメージングの基礎実験^{2,3,4)}を積み重ねてきたので、その結果を述べるとともに装置開発におけるいくつかの技術的問題について考察を行う。

2. 基礎実験

NMR イメージングの研究では、生体内から最も強い NMR 信号が得られる水分子のプロトンを利用する場合がほとんどである。NMR の創始者 Bloch が、1978年奈良で開かれた生体系の磁気共鳴国際会議に来日して語ったのであるが、NMR 発見当時すでに彼は自分の指をコイルの中にさし込んで、指の組織中のプロトンに起因する信号を得たということである。信号が

大きいのは、プロトン自体が他の原子核に比して感度が高く、しかも生体組織にはただひとつの共鳴周波数しか持たない水分子の形で大量にプロトンが含まれているからである。

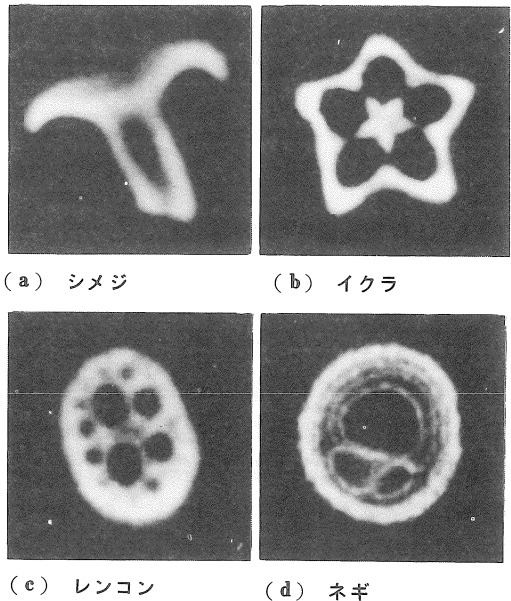
分子構造を調べる高分解能 NMR では、非常に均一な磁場の中に試料を入れて共鳴周波数を ppm オーダでこまかく観測している。これに対して NMR イメージングでは、試料に加える磁場にいろいろの勾配をつけて測定を行う。均一磁場の中ではひとつの共鳴周波数しか持たない水分子のプロトンであるが、勾配磁場の中では各部分の磁場に比例した共鳴周波数を持つことになる。よって勾配磁場中のプロトン NMR スペクトルは、試料内の水の分布の情報を含んでおり、その空間分解能は使用する勾配の大ききで決まることになる。

現在までいろいろのイメージング法が開発されているが、初めて提案された Zeugmatography 法は、磁場の勾配を一定角度ずつずらしては測定を行い、得られる投影データを集めて X 線 CT と同様のアルゴリズムを使って、プロトン密度分布を再構成する方法である。この手法を調べるため、筆者らは直径 20 mm の試料管が使えるパルス NMR スペクトロメータを利用し、勾配磁場発生用コイルをとりつけて勾配磁場中の測定を可能にする装置を試作した。実験に用いた電磁石の磁場強度は 4.7 k Gauss (この磁場に対するプロトン共鳴周波数は 20 MHz である) であり、これに 1 Gauss/cm の勾配をつけることができる。信号処理装置としては、市販のスペクトル分析用ミニコンと、マイクロコンピュータを利用して試作したインテリジェント・グラフィック・ターミナルを用いた。

つぎにこの装置による実験方法について述べる。勾配磁場の中にスライスした試料を入れて、信号波形をモニターしながら、アベレーシング→フィルタリング→フーリエ変換→位相補正等の処理を行い投影データを求める。得られた投影データは角度データとともにフロッピーにいっ

たん保存して、つぎに試料を一定角度回転させ同じ測定を繰返す。ここまでの処理はアセンブラで書かれたフーリエ変換 NMR のソフトを修正して使っており、すべてターミナルからコマンドを送って行う。すべての測定終了後、フロッピーにたくわえた一連のデータから逆投影計算により画素数 64×64 の画像を再構成する。この画像データにウインド処理と補間処理をほどこし、画素数 192×192、階調 16 の画像として白黒モニターとカラーモニターに映し出している。

この 2 次元 Zeugmatography システムで求めた野菜サンプルの NMR 画像を紹介する。



(a)はシメジ、(b)はオクラ、(c)はレンコン、(d)はネギをサンプルとしたときのイメージング結果であり、プロトンの信号強度の 2 次元分布を濃淡で示している。画面で明るいところほどプロトンが多い。野菜の主成分は水であり約 90% を占めるので、この画像は水の濃度分布とみなせる。(a)、(b)、(c)では野菜の断面形状がはっきりしており、例えばレンコンでは 0.2 mm ϕ 以下の空管まで識別できる。(d)はネギの白根の部分であり、中心部に 3 分割された水の少ない組織が見える等層状構造がはっきりでている。

我が国においては、このように解像度のすぐれたプロトン密度分布画像を発表したのは筆者らが最初である。現在では、勾配磁場発生用コイルの電源とNMRスペクトロメータをコンピュータで制御して、信号測定を行う測定の自動化をめざしている。x, y, z 3方向の勾配磁場と、励起のためのrfパルスと、NMRシグナルのサンプリングのすべてをひとつのパルスプログラムで制御することにより、より高度の測定技術を使うイメージング実験が可能となる。

もうひとつの課題は磁場装置の大型化であるが、欧米には超伝導磁石も含めて人体用磁石を製造販売しているメーカーがいくつかあり、各所でこれを利用した人体用装置が開発されつつある。筆者らもすでに臨床評価用の大型実験装置の研究をスタートさせている。

3. 人体用装置開発の諸問題

生体組織の水分子のプロトンをパルスNMR法で調べると、信号強度から水の濃度がわかるだけでなく、パルス励起後もとの平衡状態に戻るまでの時間すなわち緩和時間を測定することにより、生化学反応速度・水分子の運動状態・水分子の拡散速度等の動的情報が得られる。非破壊的に測定できるこれら分子レベルの情報から、組織の状態を調べ病気の診断に利用しようというのがプロトンNMRイメージングの目的である。プロトン密度のNMR画像では水の濃度の異なる組織間の形態診断しかできないが、緩和時間の情報からは機能診断ができることを意味する。

1971年に Damadian⁵⁾ はラットを使って実験腫瘍 Walker 肉腫、Novikoff 肝がんな中の水の緩和時間を正常臓器組織の値と比較した。腫瘍組織の緩和時間は正常組織での値に比べて2倍以上増加していることがわかり、がんの診断にNMR緩和時間が使える可能性を示した。腫瘍組織と正常組織の間で差があるだけでなく、臓

器間でも緩和時間に相当大きな差があるので、緩和時間の分布画像が強く求められている。

ただし通常の測定法では、励起パルスの間隔を変えた多数の実験データから緩和時間を決めないと誤差が大きいとされており、Mallardら⁶⁾が行っているような2つのプロトン密度分布画像から緩和時間の分布を計算する方法については、データの信頼性について疑問がある。とくに緩和時間の異なる水分子が混っていると、測定条件の選び方で数値が大きく変動することが考えられる。しかし励起パルスの間隔を変えた2つの実験を行えばよく、単にプロトン密度を求める場合の倍の撮像時間がかかるだけであるので、臨床評価が待たれる。画像診断においては、原画像に種々のデジタル処理を施して特徴を抽出することがよくやられており、その一種とも解釈できる。

緩和時間を利用した診断への別のアプローチは、センシティブポイント法等により特定患部を指定して、その部分の緩和時間だけを精密に測定する方法である。分布を求めるよりも時間を短縮できるので有力な方法と言える。

つぎに撮像時間を短縮する実験技術について考えてみる。1回のNMR信号は非常に微弱であり、同じ測定を繰返して信号を積算するのがふつうである。NMR信号のS/Nが向上すれば、それだけ積算回数が減り撮像時間が短縮できることになる。信号のS/Nは測定周波数の約3/2乗、一度に検出されるプロトン総数に比例し、またプローブの構成にも大きく依存する。

人体用装置では磁石のコスト・人体の表皮効果・安全性の面から低い磁場と周波数が使われているが、検出感度の点では明らかに不利であり、高磁場での撮像が今後検討されるであろう。一度に検出するプロトン総数を増やすには、3次元またはmultiplanarイメージングを使うことである。しかしメモリ容量と計算時間に問題があり、唯一試みられているのは、3次元Zeug-

matography 法⁷⁾だけである。励起するプロトンを、または検出するプロトンを特定の断面に限定し、その面内でイメージングを行う planar 法が実用的である。一断面の画像を得るまでの時間は短かくて、横断面だけでなく縦断面も直接撮影できる特徴を持っている。人体用装置では横置型空芯磁石を用いて主磁場方向に検査口を設け、サドル型コイルからなるプローブを使う構成がほとんどである。しかし信号の S/N を重視してソレノイド型コイルを使うことも可能である。アバディーン大学では空芯磁石を縦置きにし検査口を水平にしている⁶⁾。この磁石の磁場が 400 Gauss と低いにもかかわらず、撮像時間が短いのはプローブの S/N の良さと考えられる。

信号積算に関しては、緩和時間の数倍待たないと元の平衡状態に戻らないので、とくにイメージングのため勾配磁場を使うと信号の減衰が速く、データ採取時間に比べて待ち時間が長くなるという問題がある。これを克服するため、通常の NMR における多重パルス技術⁸⁾ そのものか、何らかの変形が使われる。Hinshaw が開発した phase-alternated SFP 技術⁹⁾ は、データ採取後直ちにパルスを繰返すことができ率がよく、ノッティング大学の成果¹⁰⁾ も、この技術によるところが大きいと言える。Mansfield の echo-planar 法¹¹⁾ は、勾配磁場の反転を繰返すことによって、磁場の不均一に帰因する信号減衰を回復させて測定時間を延ばすことができるので注目される。また EMI 社の特許¹²⁾ に見られる方法であるが、パルスシーケンスを逆順序および逆方向に反復することによって待ち時間を短縮することも可能である。

4. おわりに

プロトン NMR イメージングに関して筆者らの基礎実験を紹介するとともに、装置開発の立場から重要と思われる技術的課題を取上げて考察を行った。この新技術は、分子レベルの情報

から生体組織の状態を調べるもので、がんの早期診断への寄与が期待されているが、また横断面だけでなく縦断面も直接撮影できること、安全であることにも注目すべきである。医学関係者の関心が高まっているが、メーカ側としては臨床評価を参考にしながら、具体的にどのようなイメージング法が使えるハードウェア仕様にするべきかを考えていきたい。

本稿を終わるにあたり、電子技術総合研究所の亀井室長、京都大学理学部物理学第一教室の端教授、同化学教室の寺尾講師をはじめ多くの方々の御指導、御協力に心より厚くお礼申し上げます。

参考文献

- 1) P.C.Lauterbur: Nature 242. 190(1973).
- 2) 八田純一, 阿部祐三, 矢崎武人: 電子通信学会研究会資料 MBE 79-23 (1979).
- 3) J.Hatta, Y.Abe & T.Yazaki: Proc. of the 3rd Symposium on Phys. and Tech. Aspects of Transmission and Emission CT, Tokyo, 130 (1980).
- 4) 八田, 菰池, 阿部, 矢崎: 映像情報 (M) 13, 622 (1981).
- 5) R.Damadian, Science, 171, 1151(1971)
- 6) J.R. Malland et. al.: IAEA Symposium on Medical Radionuclide Imaging, Heidelberg (1980).
- 7) C.M. Lai & P.C. Lauterbur: J. of Magn. Reson. 38, 343 (1978).
- 8) T.C. Farrar & E.D. Becker: Pulse and Fourier Transform NMR (Academic, New York, 1971) Chap. 5, P. 80.
- 9) W.S. Hinshaw: J. Appl. Phys. 47, 3709 (1976).
- 10) W.S. Moore, G.N. Holland & L. Kreel: J. of Comput. Tomo. 4, 1 (1980).
- 11) P.Mansfield & I.L. Pykett: J. of Magn. Reson. 29, 355 (1978).
- 12) 公開特許公報 昭54-156596, 156597.