

NMR・CTの医学利用

竹 中 栄 一

東京大学 放射線医学教室

1. はしがき

NMR・CTはNottinghamのHinshamグループの頭部CTの臨床評価、ついでAberdeenのMallardらの肝臓疾患に対する臨床評価の発表以来、学会シンポジウムのあるごとに秀れた画像が発表になっているようである。放射線診には生化学、免疫、代謝などは殆んど無縁と考えられていたが、NMR映像が診断領域に導入されてくると、診断室はこれらのことも知らねばならず、放射線医学もまさに医学らしくなってきたといえる。

RIとくにpositron emitterも生化学、代謝、免疫関係の状態を晩像化してくれるが、それにはinhaus cyclotronが必要であるし、その施設は厳しい制約をうけ、かつ、多層陽電子カメラ（走査、回転またはwabblingする）で映像をとらねばならないし、標識用化合物にはそれぞれ迅速性の高い、chemical black boxが多数必要であり、要員も数人以上要する。これらの点ではNMRは爆発的に普及する要因を有する。

2. NMRの対象核種

人体の断面像についてはスピ密度と T_1 像のみ得られている。 T_2 像は動物実験のみで得られている。その他の核種の人体のNMR・CT像は未だ得られていない。NMR信号を強調するために、常磁性体（例えば $MnCl_2$ ）を使用すると、まだ動物実験だが、心筋の梗塞の診断に有用であり、肝実質と肝転移との差が一般に大きくなり、転移の診断に有用と考えられる。^{1,2)}

^{13}C は存在比が小さいのでenrichしたものをを用いると有用であろう。 ^{19}F は弗素化したアミノ酸、ペプチド、 ^{31}P や ^{14}N はアミノ酸、磷酸、磷脂質、ペプチド、核酸、酵素系ラベルするとがんの診断や代謝の過程、異常の診断に有用である。 ^{14}N は感度比が悪いので、多量に注入できる化合物でなければならない（表1）。

表1 NMRの対象核種

核種	核スピン	天然存在比 (%)	MHz /10KG	同一磁場強度における一定数の核の感度比	化合物
^1H	1/2	99.98	42.6	100	水、アミノ酸、含水炭素、トリグリセリド、有機酸
^2H	1	0.02	6.53	0.97	^1H の代用
^{13}C	1/2	1.1	10.7	1.6	アミノ酸、ペプチド蛋白、糖、脂肪 (エンリッチして使用)
^{14}N	1	99.63	3.1	0.1	
^{19}F	1/2	100.	40.1	83.	弗素化したアミノ酸、ペプチド
^{23}Na	3/2	100.	11.26	9.3	*
^{31}P	1/2	100.	17.2	6.6	核酸、クレアチン磷酸、磷酸塩、磷脂質、リボ蛋白 酵素系
^{32}S	3/2	0.74	3.27	0.2	アミノ酸、ペプチド、蛋白

* その他 ^{35}Cl 、 ^{37}Cl 、 ^{39}K 、 ^{79}Br 、 ^{81}Br など蛋白質などの高分子の研究に使う。

** 存在比の小さなものはエンリッチして contrast 強調用として体内へ注入する。

表2 X-CT と NMR-CT の比較

	X-CT	NMR-CT
キャリア	電磁放射線の透過強度分布	NMR信号 (RF の吸収エネルギーの放出を検出する)
電磁波(入)	連続X線 ($\sim 0.1\text{\AA}$)	高周波 (1.7~20MHz)
体内情報源	$\mu/\rho = f(Z, \lambda)$	スピン密度と位相* T_1 T_2
高コントラスト解像力 (mm)	(0.5)~0.75mm	2 mm
画素 (mm) (mm)	3 mm^3	1 cm^3
走査時間	(1)~2秒~	1.5分~
映像断面	体軸に直角断面**	任意
走査機構	機械的	電氣的、簡単
コントラスト解像力	小	大
骨、空気の影響	大	小
心搏の影響	大	小
in vivo 化学計測	—	可能性大
造影剤	ヨード剤	常磁性体

* 現在像としては水素原子核のみである。化合物の状態では化学シフトがあり、同定できる。

** 頭は冠状面がとれる。

3. NMR・CT と X線 CT との比較

NMR・CTではX線CTと同様の画像再構成法をとっているものがある。X線CTではX線の強度分布の情報をとっている。これに対してNMR・CTでは、例えば水素原子のスピン密度分布と、スピンの位相情報も取ることができるので、その意味ではX線CTの再構成法と大きな相違がある。例えば、spin warpでは同一projection方向でとり、multi-angle projectionでないので走査時間は2分と長いですが、心搏の影響が少なく、心筋層や中隔が極めてきれいに描出され^{4,7)}、X線CTの5秒走査で、 $240^\circ/360^\circ$ 3枚画像に匹敵する画像が得られている。X線CTは人体像をルチンに取り始めて以来、現在のdynamic scanを得るまでに5年の歳月を要したが、NMRは臨床的価値ある像が得られて以来、1年半ぐらいであるから如何にその進歩が目覚ましいか判断できよう。頭部、心臓・縦隔、腹部、肺について比較する(表2)。¹²⁾

A) 頭部 X線CTでは前額と水平断面のみであったが、NMRでは矢状面などもとれるうえ、任意の方向がとれる。X線CTでは脳幹部の情報や第三脳室、第四脳室、小脳などに関しても周辺の蝶形骨、上顎骨、側頭骨および副鼻腔、鼻腔、上咽頭の骨や空気のためunder-

-fetoprotein に^{99m}Tcを標識したものが研究されていたり⁶⁾, Ga-citrate, ^{99m}Tc-BLM, ⁵⁷Co-BLM などが校医学の領域にていわゆる Tumor marker として利用されてきたが、何れも一長一短がある。Tumor marker を分けると次のようになる¹¹⁾。

- 1) Carcinofoetal protein or antigen; α -fetoprotein
- 2) over-productive protein or antigen; Bence Jones protein
- 3) ferment; Regan isozyme, etc
- 4) ectopic hormone; PTH, ACTH, carcitonin
- 5) Cell membrane component; LAI.
- 6) anti-cancerous drugs; BLM, MMC, 5FU, BUDR

これらのうち 2, 3 について述べると臓器特異性の腫瘍マーカーが高値を来すときは、対象臓器を検索するとか領域リンパ筋を検索して転移の有無を検討できる利点がある。腫瘍特異物質または抗原とよぶようなものがあるかどうかの問題であるが、腫瘍と関連ある抗原として、いろいろのものがあげられている。また臨床的に流血中に出易く局所組織濃度が血中濃度より高い腫瘍マーカーという制限はあるが、単に T₁ による腫瘍鑑別以上のものが上述の腫瘍マーカーの中にあると考えてよかろう。がん一般論よりある臓器がん、ある組織がんについてである。

また原発巣がある程度大きく確定していて、腫瘍マーカーで領域リンパ筋をスクリーニングしていくことも、NMR で可能であろうし、がんの TNM の決定にも偉力を発揮しよう。

A - 1 Carcinofoetal protein これには α -fetoprotein (肝細胞性がん), iso-ferritin (がん, 悪性貧血), CEA (消化器系がん, 膵がん), basic fetoprotein (がん), fetal hemoglobin (肝がん, がん) などいろいろある。

A - 2 hormone と active material これには carcitonin (甲状腺がん), insulin, pro-insulin (insulinoma), 副腎ホルモン (副腎腫瘍), 甲状腺ホルモン (濾胞性線がん), estrogen リセプター (乳がん), big ACTH または CLIP または MSH (α , β) (肺がんその他異所性 ACTH 産生腫瘍), gastro-intestinal ホルモン, catecholamine (褐色細胞腫, ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma), indolamin (カルチノイド, 燕麦細胞腫) などいろいろある。X線, RI, US, NMR・CT の診断での疑問を NMR 計測診断できよう。

A - 3 抗がん剤 これには antibiotica (BLM, MMC, ADR, ACM など), plant alkaloid (VC, Vbl), antimetabolites (MTX, 5FU, 6MP, FT など), alkylating 剤 (EX, BINU, CCNU など) などがあり、がんの中に確実に入るものもあり、その RI 標識化合物が用いられたことがあるが、いろいろ問題点もあり、また検出能の関係で余り用いられなくなった。NMR 計測では低原子番号で, stable isotope を標識したものがあれば良いという利点が RI に優れており、また対象によってはそのまま計測できる利点もあると考えられる。

B) がんのリンパ節転移 がんの非常に小さいものを見つけるには、どの時点でがんのスクリーニングするか? または精検をするかということが大切である。例えば膵がんで 2 cm 以下のものは、小さい insulinoma のようなもの以外の腫瘍が CT の low contrast resolution がさらに向上して検出可能としても、このような大きさでは恐らく臨床症状も出ないし、生化学検査所見を呈しないと思える。肺がんの縦隔転移は肺野に接しない所では ⁶⁷Ga 陽性のものでも 3 cm 以下のものは現在の装置では検出し得ない。NMR では転移経路について狭い範囲を 3 mm お

きないし 5 mm おきに走査すればよい。より良い Tumor marker を探す必要があるが、現在 shoot や overshoot がおこり診断は困難であった。NMR・CT ではこれら骨や空気の影響を余り受けず、脳体、視床、視床下部、四丘体、中脳、橋、延髄などが診断できるようになった。白質、灰白質の H の % は同一でも、蛋白、脂質の % が異なり化学シフトのため明瞭に示され、X 線 CT より優る。水平断面にても胼胝体、尾状核、内包、レンズ核、頭蓋底内の内頸動脈、三叉神経節など、画像的に遥かに捕え易くなった¹⁰⁾。

B) 心臓 縦隔に関しては、X 線 CT では上大静脈、左右肺静脈、肺動脈幹は 5～10 秒走査でも判断できたが、dynamic scan で gate をかけた画像では右室、左室、中隔、心筋の厚さ梗塞部位などが、明瞭に判断できるようになった。NMR では ECG に gate をかけなくても、秀れた画像が 2 秒で得ることができる利点がある。心搏によりボケを生じないが、歪みはある。

C) 腹部 肝臓疾患について Aberdeen 大では正常肝を 20 人、肝硬変 5 人、肝転移 9 例、胆管がん 3 例、閉塞性黄疸 4 人、胆嚢炎 3 人など 30 人を検査して報告している。これによると肝硬変と原発性肝がんの鑑別が従来よりできそうだし、肝硬変の進度がすすむと T₁ 値が高くなる。原発性肝がんと転移性肝がんの鑑別は難しい。胆嚢に関しては X 線 CT は微細な砂粒でも非常に良く検出し、壁の肥厚を伴う慢性炎症が分るが、NMR は肥厚がなくても炎症に伴う浮腫やリンパ球浸潤などのため診断できるという (表 3)。⁵⁾

表 3 正常および各種疾患の In vivo スピン格子

	緩和時間 (T ₁)	(単位ミリ秒)
正 常 組 織	骨 骼 筋	90～110
	肝	140～170
	脾 臓	250～290
	骨	190～220
	眼	240～260
	大脳皮質	250～300
	胆 管	250～300
	腎	300～320
	血 液	340～370
	脳脊髄液	400～450
各 種 疾 患	肺 癌	350～400
	腎 癌	400～450
	慢性活動性肝炎	170～180
	肝 硬 変	180～300
	肝癌(原発性)	300～450
	肝癌(転移性)	280～450
	胆 管 癌	200～350
	肝 膿 瘍	300～450
	血 管 腫	350～370
	単純漿液嚢腫	1000
腹 水	800～1000	
出血性嚢腫	650～800	

膵臓についても NMR 国際シンポジウムでも秀れた画像が示されている。画像に関しては X 線 CT なみであると思える。⁶⁾

D) 肺 肺についても心搏の影響が少ないから、X 線 CT より秀れている。また結核腫に関しては、X 線 CT では CT 数は空気の影響を大きく受け、overshoot であるが、NMR では腫瘍と炎症の鑑別は秀れているし、NMR 計測によって確定診断をつけられよう。

4. NMR 計測の医学利用への期待

NMR は発表以来、低分子有機化合物の構造解析や血流計測に利用された。感度が悪かったが超電導電磁石の利用、フーリエ変換 NMR が、S/N を著しく向上させ、医学殊に生化学への利用が急激に広がった。殊に Damadian が、がん組織について正常組織と腫瘍で T₁ の延長していることで区別できることを示して以来、生体内のいろいろの代謝産物の測定が行われるようになった。¹H や ³¹P は存在比が高く感度も高い方なので何れも有用であろう。

また ³¹P による NMR では無機リン酸、クレアチンリン酸、ATP (α , β , γ), ADP, Sugar リン酸なども化学シフトがあるため in vivo で定量できる。生理学的に分っていたことを in vivo の状態で測定できる。天然存在比の少ない核種は適当な化合物を合成し、ある病変や、ある臓器に特異的に集めうる事ができれば、臓器診断や疾患の診断に極めて有用であろう。

A) がん 現在相当進んだときのみ血液などにより生化学的に診断できる。 α -feto protein

のように specific なものは余り多くない。かつ、これらは局所疾患には殆んど無用だった。最近 α の ^1H の T_1 でも十分であろうと思われる。

実際の腫瘍の大きさよりも大きなものが NMR では診断できる可能性がある。腫瘍の近傍では一般に所謂免疫反応がおこり、リンパ球などの細胞浸潤がおこり、そこは H などが多く T_1 でも検出可能といわれているが、上述の抗原抗体反応を検出できれば更に有望であろう。

C) 心臓, 筋肉 梗塞, 虚血およびその前駆状態, 酸素供給状態, intracellular の水分や pH の状態, coronary flow の状態が ^1H さらに ^{31}P で *in vivo* 測定で可能になっている。imaging は未だ無理である。 ^1H の T_1 による映像は最近とくにきれいになって来たが、上述のように各種の磷酸の計測が ^{31}P により行われ、簡易 NMR 測定器と, radio frequency transmitter と receiver を聴診器のように、心臓部にあて心筋の状態を測定できるようになる。これは動物では既に行われている。各種筋疾患に対し現在の筋電図とならんで NMR スペクトルが活用されるのは時間の問題であり、筋の動作状態が電極を刺さないで測定できる可能性がある。

D) 脳 上述のような画像上の利点があるが、糖代謝, 血流量, 酸素量, アミノ酸代謝などの状態, 経路が局所に関して定量的に測定されよう。 ^{11}C -deoxyfluoroglucose などの positron emitter で一部映像化されているが、施設, 装置に大きな制約があるが、NMR の方は全国どこでも測定できる利点がある。映像化も時間の問題であろう。各種脳神経領域, 知覚領域における糖代謝やアミノ酸代謝を定量できよう。感度に関しては positron 標識化合物の方が優位かもしれない。熾烈な競争を演じようが医療用としては NMR がまさろう。

E) 肝胆膵 これらの ^1H の T_1 像は Aberdeen 大で臨床評価中である。肝臓, 膵臓は複雑な機能を営んでいるのに、NMR によっては機能別に肝機能検査ができ、遠からず映像化されよう。RI では、胆汁排泄が imaging 化されているが、排泄過程, 代謝過程につきいろいろな物質の代謝をチェックできよう。

慢性膵炎と膵がんの鑑別は一般に US 断層でも X 線 CT でも難しいが NMR に期待される。

5. 結び

本論文では NMR 計測に使用しうる核種や X 線 CT との比較をのべ、NMR・CT の現状や医学利用の可能性を述べたが、NMR・CT の臨床所見は遠からず書き改められようし、医学利用は *in vivo* でいろいろ検索できることから無限の発展を含んでいるといえる。

文 献

1. Lanter, P. C. I. M. I. シンポジウム 8 月 1981.
2. Gore, J. C., Doyle, F. H., Pennock, J. M. SPIE 273 : 8 ~ 10, 1981.
3. Crooks, Lo, Kaufman, L., et al. Radio-logy 136 : 701 ~ 706, Sept. 1980.
4. Edelstein, W. A., Hutchison, T. M. S. Phys. Med. Biol. 25 : 751 ~ 756, 1980.
5. Smith, F. W., Mallard, J. R., Roid, A., Hutchison, J. M. S. The Lancet. 5227 : 963 ~ 966, May 2, 1981.
6. Doyle, F. Intl. Sym. on NMR. 2, oct, 1981.
7. Mallard, J. R., Hutchison, J. M. S., Edelstein, W. A. et al. Phil. Trans. Roy. Soc. Lond. B. 289 : 519 ~ 533, 1980.
8. Mansfield, P., & Mandsley, A. A. Brit. J. Radiol. 50 : 188 ~ 194, 1977.
9. Hawkes, R. C., Holland, G. N. et al. J.
10. Young, I. R., et al. Am. J. Roentgel. 137 : 895 ~ 901, 1981.
11. 服部 信 最新医学 36 : 841 ~ 846, 1981.
12. 竹中 栄一 映像情報 13 : 1113 ~ 1121, 1981.