

NMR 臨床応用の初動期と 生体緩和時間研究の歩み

古瀬和寛¹, 井澤 章²

¹中津川市民病院脳神経外科 ²同 放射線部

この10年間にNMRが医学医療界で果たしてきた貢献は、そのスピードと拡がりいづれにおいても、これまでの検査 modality のうちもっとも速いものであったと言えよう。この間の流れを仮に、(1) 実験期 (1977~1982) (2) 展開期 (1983~1986) (3) 普及期 (1987~) と分けてみたが¹⁾、1991年ではすでに1000台を超える臨床MRI機器が我が国において稼働しており、単に imaging のみならず spectroscopy や MR angiography による病態評価をも可能にしつつある。この展開は当初の予想をはるかに超えたものであった。

私たちは、臨床NMR-CTを1982年に導入、初期段階からの診療活動を開始することができた。これは実地医療機関としては本邦第1号機としての出発で、すべてが言わば手探りともいえる状況の中での研究と診療の展開であったが、さまざまな激励と批判に支えられて生体における緩和時間の動態に関する研究を柱にささやかながらこれまで仕事を続けることができた。以下に、この間の経過と、どのような考え方で仕事を進めたかを中心に歩みを記し、研究に関する総説を併せて試みたい。

Fonar QED 80-alpha の導入

1971年、Damadianは *in vitro* で計測したラットにおける悪性腫瘍の緩和時間が有意に長いことを報告²⁾、このことは大きな反響を呼びその後のNMR医学応用スタートへの端緒となったが、彼自身の主宰するFonar社 (New York) が初のNMRによる人体映像装置をQED-80と命名して市場に問い始めた³⁾。1977年ころより試作が進み正式に市場に出たのは1980年のRSNAのときである。当初は超電導方式で出発しながら実際性と言うことで永久磁石に変わってきたようである。

このシステムの基本的な考え方は、これまで化学分析上の特異な手法としてNMRの果たしてきた役割を医学分野に延長し生体の *in vivo* 情報検出法として利用しようとするもので、まず緩和時間を人体で可能な限り正確に捕らえることが目標とされ、彼らの考案になる磁場焦点法がその手法の基本となった。その根底には緩和時間が病態を表す指標になるはずという執念ともいえる考えがあった。

当時開発を激しく競い合いつつあった投影画像再構成法の実用化の動きのなかで、粗いスキャンニング表示にとどまっていたものの、画像診

キーワード field focusing magnetic resonance, spin-lattice relaxation time, biological water, brain edema, tissue reversibility

断用の機能を付加した新機種が続いて開発された。すなわち QED-80 alpha である。80 年代初頭においては、アメリカ合衆国 FDA の認可を得ていたのはまだこれらの 2 機種にとどまっていた。そのころイギリスでは超電導機による治験が Hammersmith 病院で開始され大きな注目を集め始めていた。

中津川では 1981 年秋に導入の話がすすめられ、1982 年春には米国よりの海路搬送がなされた。日本到着後、関税手続き等にかかなりの時間を取られたが、6 月 30 日病院近くの駐車場に 4 台のトラックで搬入するまでに漕ぎ着け、1982 年 7 月 1 日より中津川市民病院への設置に入った。この導入には市当局の深い理解と名古屋大学医学部の後援が大きな要因になった。機器に関する基本事項の検討の後、臨床映像は同年 10 月 10 日より利用され始め実地診療に応用された⁴⁾。この頃の試行は東芝病院に設置された国産開発機と平行する形で進められた。明けて 1983 年には国立大学 1 号機として東北大学抗酸菌病研究所に常電導 NMR 装置がはいる稼働を開始した。中津川への本機導入のその後へのインパクトは大きなものがあつたとされ、事実多くの問い合わせや訪問が相次いだ。この頃を機に MR 医学

利用は急速にその実験期から展開期に雪崩打つことになる。

機器の特徴と利用の方法

まず、どんな機器であったかを示しておこう。Fonar QED 80-alpha はフェライト磁石を上下に対向して配した低磁場永久磁石機で、全重量 14 トンとされた。図 1 にその開口部を示す。デュアルモード、すなわち、(1) 形態情報について断層ディスプレイを狙いとするアナトミーモード、(2) 生体局所組織緩和時間 T_1 値を測定するケミストリーモードからなつた。その仕様と計測条件の概要は以下のごとくであつた⁵⁾。

A. アナトミーモード (画像ディスプレイ)

- 1) 静磁場強度：433.6 Gauss
- 2) 走査方法：線形傾斜磁場による投影復元法
- 3) RF パルス系列：定常自由歳差運動法 (SSFP) (パルス幅 $10 \mu\text{s}$, 繰り返し周期 5.12ms)
- 4) スライス厚さ：10~22 mm
- 5) 走査時間：通常 6 分 (1 slice)
- 6) 空間分解能：2 mm

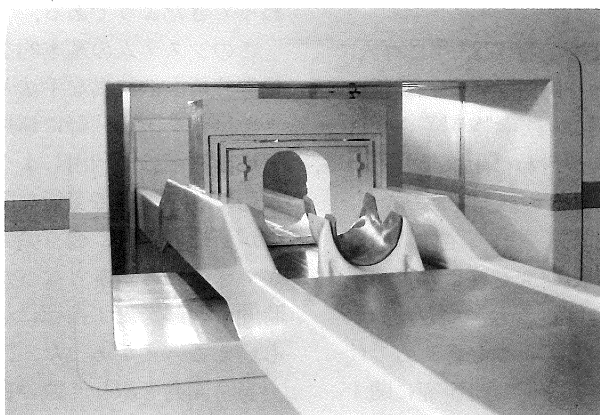


図 1. Fonar QED 80-alpha 開口部

B. ケミストリーモード（緩和時間測定）

- 1) 測定方法：磁場焦点法
- 2) 焦点磁場強度：468.6Gauss
- 3) パルス系列：progressive saturation (90°-τ-90°)
- 4) τ 値：通常 25~350 ms レンジの 8~13 点 (τ 値範囲と測定点の選択は可変)
- 5) T₁ 計測時間：45 秒前後 (一回)
- 6) 測定スポット：10~15 mm 径

通常の使用においては、まずアナトミーモードによる横断面画像を求め映像診断に供した。しかし、現行のような精細な映像とは程遠く、T₁計測を行なうスポットの位置ぎめを目的にしたもので、その画面上で任意に目的とする診断部位にカーソルを移動させ、次に検出系をケミストリーモードに切り換え T₁ 値計測を行う。この際画面上でカーソルをセットすれば被験者搭載ベッドは自動的に移動し、求める部位が磁場焦点位置に合わせられ T₁ 値計測が開始される仕組みになっていた。求められた T₁ 値が 100~350 ms の範囲を超えた場合、測定信頼性を確保するために必要な τ 値分布レンジを選んで至適条件での T₁ 値計測が可能であった。

本方式での T₁ 値計測は多点 τ 値に対応するスピナー格子緩和曲線から直接 T₁ 絶対値を求める方式に基づくことから、得られた T₁ 値の測定信

頼性の高い点が重要な特徴となる。図 2 に実際のデータによる片対数グラフ上の多点測定点の配列と求められた近似直線ならびに T₁ 値表示の一例を示した。

T₁ 値算出は Bloch の方程式の解として

$$T_1 = - \frac{t}{\ln \frac{M_0 - M_x}{M_0}}$$

で与えられる。ここで、t はパルスからサンプリングするまでの時間、M₀ は熱平衡状態における巨視的磁化である。すなわち逆片対数グラフにそれぞれの τ 値に対応する自由誘導減衰 (FID) 初期値をプロットすれば信号強度は直線上に表される。原法では 13 点の τ 値から T₁ 値を求めるようになっているが、ばらつきが少なく精度が十分見込まれる場合は 8~10 点あるいはそれ以下でも算出できるよう調節可能である。また、プロットの配列から飛び離れた点を任意に消去して測定信頼性を上げたり、著しく直線性を欠くときはデータからのぞいていくことができるなど、生体計測の場合しばしなみられるデータのばらつきに処理上対応できるようになっていた。このようにスポットが大きく時間がかかる欠点はあったものの 2 枚の画像からの計算で求

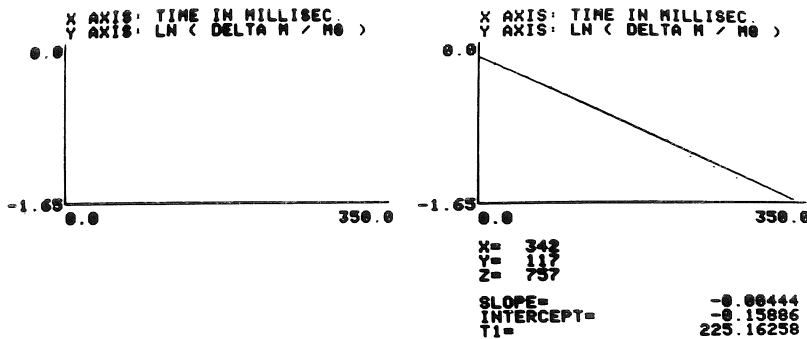


図 2. T₁ 値算出のプロット例、片対数グラフ上に 13 点をまずプロットし (左)、これに近似直線を引いて T₁ 値を算出している (右)。

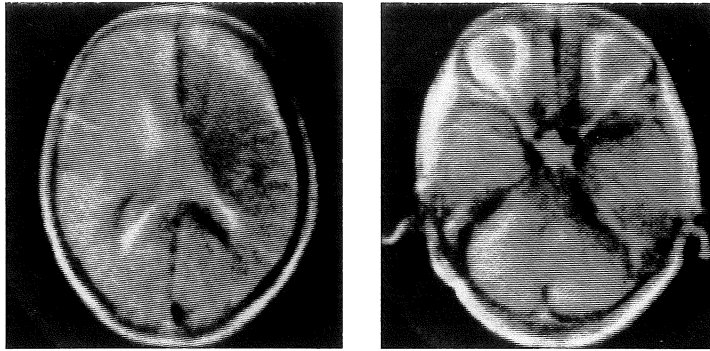


図 3. 初期段階の頭部画像

める T_1 値計測に比し精度の良いことが特長で、後に各種 MR 機器の普及の過程で竹中ら⁶⁾によって行なわれた緩和時間値測定結果比較でも Fonar 方式の T_1 測定精度が格段に優れていることが実証され、大いに励まされた次第であった。

設置と初期課題へのとりくみ

機器の設置は病院敷地の一角に新設されつつあった新病棟の一階に建築工事と平行して進められた。組み立ては Fonar 社派遣のメンバーの手でなされ、現場近くにその間は我々といえども秘密保持のため立ち入れず、その進行具合は工事や他の医療機器の設置スケジュールとしばしば問題を生じたりもした。こうしたかなり気を使いながらの昼夜の突貫工事が続けられて一応の設置にこぎ着けられたが、予想されたようにさまざまな初期段階の課題が生じ、連日ニューヨークの Fonar 本社との交信が繰り返された。期待と焦りの交錯する熱い日々であった。

図 3 に初期段階の画像のひとつを示す。いわば X 線 CT 導入当初の EMI 画像に相当するようなイメージを想像して頂ければよい。そこでその映像の質を何とか上げられないものかと trial が続けられたが、当初その sequence などの詳細も伏せられたままで改良は遅々とした。一般的には SSFP の際の signal intensity I は

$$I \propto \rho \sin \alpha \left[\left(\frac{T_1}{T_2} - 1 \right) - \cos \alpha \left(\frac{T_1}{T_2} - 1 \right) \right]^{-1}$$

で表されることから T_1 と T_2 の比が関与するもののプロトン濃度 ρ で大勢が決まると考えて、まず生態内の水分分布と関連させて画像を見ていく方向での利用を目指すことになる。そして後述する T_1 計測と結合させた仕事の系列が必然的に組み立てられていった。

当初は、まず何がどこまで分かるのか自体が問題であった。情報として出てくるものは何なのか、そのシグナルはどこまで信用していいのか、の模索が始まった。新鮮な食肉の経時的変性過程を追ったり、加熱後の緩和時間を比較してみたりもした。有疾患患者の血清 T_1 値の検討も試みられた。鶏卵について raw 状態では卵黄 83 ms、卵白 340 ms の T_1 であったものが、ゆで卵にするとそれぞれ 67 ms および 192 ms に短縮した所見は興味深かった⁷⁾。それぞれのコンポーネントでの蛋白、脂肪の構成や水分量自体には大きな変化はない筈であり、むしろ水の存在様式が重要な因子になりはしないかを想起させる結果であった。卵のふ化の過程も追ったが、これは部位のずれなどもあり未発表に終わった。

このような試行と平行して、volunteer における脳の *in vivo* T_1 値の測定を重ねていき、本システムにおける標準値^{5),8)}として大脳灰白質 288 ms、大脳白質 227 ms などの値を設定した(表 1)。volunteer のほとんどはちなみに病院職員

表 1. 脳各部位の T_1 基準値 (2.12 MHz)

ms(mean \pm S.D.)				
Cerebral gray matter (frontal lobe)	Cerebral white matter (frontal lobe)	Cerebellar gray matter	Cerebellar white matter	Pons
288 \pm 42	227 \pm 27	273 \pm 29	248 \pm 29	250 \pm 41

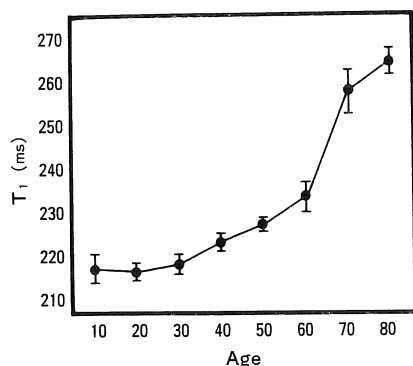
であった。これらの観察に加齢の視点を加え、のちに年代別大脳灰白質（前頭葉）の T_1 値推移としてまとめられたものが図 4 である。 T_1 値の最小の年代は 20 才代で、以後徐々に T_1 の延長傾向を示し、とくに 60 才代以降は急速に延長して行くことが明らかにされていった⁹⁾。

プラクティカルな面から言えば、1号機というものは大変効率も悪く扱いにも神経質にならざるをえないものである。幸いであったことは本システムが永久磁石方式であったことで、いったん確定すれば安定性は良く保たれるということ、ランニングコストがほとんど無視できたということが、ともかく試行の時期を耐えさせた別な要因になったと思える。当然 Helium は不要であり、電気代もシムコイルと焦点磁場形成のコイル部分のみ当てれば良く、電気代の主体は実際には部屋のエアコン用電力であった。温度依存性のたかい永久磁石方式ではある恒温条件は欠かせないものであったが機械室は隣接する

X 線 CT 室と共用する形で設計したため経済性は著しく良かった。また永久磁石方式の特徴として fringe field が極めて狭く保たれることから、安全域が広く取れ計測機器や救急器具の室内での使用も楽な気持で行えたことも利点であった。実際に MR システムは X 線 CT 室の隣に設置され、前方は外来診察室、2 階は病室、外壁を隔ててタクシー乗り場という条件下であったが（図 5）、支障はなく、むしろコンパクトな配置で効率も良く活動しやすい環境となった。このようなことが一市民病院での pioneering work を耐容させ得た要因と思え、もしこれが開発初期の超電導機器であったらコスト面だけでも何とも大変であったろうとしてみる。ちなみに 1983 年 10 月によく治験申請の許可が下り、健康保険の適用は 1985 年 3 月からであった。

生体 T_1 値の評価のうえで水の分析が不可欠と考えられてきたため、熱分析の一手法である示差走査熱量測定 differential scanning calorimetry (DSC) を用い、*in vitro* での結果の照合を試みた。これまで生体系の水は熱力学的に氷点以下になっても氷結しない不凍水（結合水）と、普通の氷点で氷結する bulk な自由水に区別して考えられてきており、この両者を分離測定しようというものである。基礎実験から動物脳（ラット）における自由水、結合水百分率は、それぞれ 88.9% および 11.1% (SD: ± 2.83) であったが¹⁰⁾、いわゆる脳浮腫の際の増加水分は主として自由水によることも確かめられており^{11),12)}、この自由水の増加が T_1 延長に大きく働くファクターであろうとまず想定してみた。

これらの初期段階の検討の中で、磁場焦点法

図 4. 年代別大脳灰白質の T_1 値

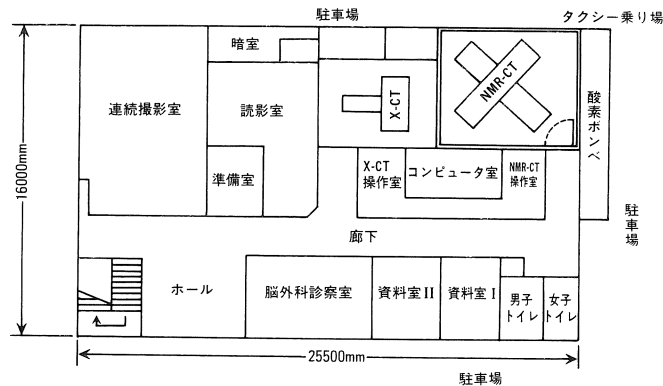


図 5. NMR-CT 室とその周辺配置図

の focus size を何とかより小さなものにできないものかの模索や交渉もすすめてみたが、結果としては難しく、*in vivo* で例えば臨床例での灰白質データを取ろうとしたとき髄液 T_1 の contamination が入り情報の信頼性にかかわることになるため、検索対象には神経質にならざるをえなかった。*In vitro* での検討では、小さな試料からの T_1 を測定しやすくかつ正確にするために臨床の head coil と別に、専用の miniature coil とサンプル容器を作り臨床機の中にセットして計測するシステムを考案して効率を上げることができるようになった。

改良の努力でもうひとつ付言しておかねばならないことがある。Fonar QED 80-alpha ではハード的に SSFP 以外の sequence はとれず、矢状断、冠状断はまったく無理とされてきていた。繰り返しの私たちのチームからの押しと改良への試行がみのって自作の surface coil を応用しつつ、実用の幅はさほど大きくなかったにしても、ともかく頸椎などの矢状断を得るに至った。このことについて Fonar 社の技術陣はかなり驚かされたことは事実で、後にニューヨークを訪問したときのホットな話題にもなった。

安全性についてのテスト

生体検索上の安全性は NMR の重要な特徴とされていたが、実際の臨床を始めるにあたって

本当に non-invasive なのかの検証をまず行うことは、私たちの duty であろうと考えた。幸い料金はとらないし話題性もあるということで興味を持ってくれて、病院職員を中心に健常ボランティア 29 名 (男性 15, 女性 14) につき頭部映像並びに何点かの T_1 値測定を行い、全員に尿及び血液についての生化学検査、心電図、また一部の人には脳波検査も施行、6 か月後に追跡検査を行った。本システムの場合、low field であり、特に非侵襲と信じられたが、何しろ初めてということでの不安はついて回った。結果としてはなんら問題は生じず、茂木らによりその安全性の確認が報告されたが¹³⁾、検査時ガントリーのなかに入っただけでしばらくすると頭が痛くなると繰り返し訴えるひともいて、本当に単純な心理的ストレスだけなのか、ひょっとすると何か有害作用が隠されているのではないかといった不安もよぎり、当時密かな検討課題になっていたけれども、長期観察の後その人の場合も“無罪”が証明されて安堵したという笑えない経緯もあった。

生体 T_1 値に関与する因子についての検討

緩和時間を以後の検討の主体にするのならば、それに関与する因子についてはまずできるだけ知らねばならないと考えた。物性論的には緩和時間は純粋な物理量であって、物理化学的側面

からのファクターとして、(1) 周波数 (磁場強度)、(2) 温度、(3) 流れや動き、(4) 水素イオン濃度、(5) Na, K などのイオン濃度、(6) 常磁性物質などの存在と濃度、などが挙げられる。

まず周波数による違いは用いる機器によって当然決まってしまう。これら因子の中でも鋭敏に緩和時間を変化させるのは常磁性体の濃度で、このことを利用して NMR 用ファントムとしての数値基準に常磁性体金属イオンを含んだ濃度別溶液が使用されている。私たちの場合、NiCl₂ 溶液の濃度を生体計測のレンジに合わせて、5、7、10、及び 16 mmol に調整し、ファントムとして用いた。その値は、それぞれ 298 ± 10.5、216 ± 4.8、155 ± 7.1 および 106 ± 4.6 ms (mean ± S. D.)^{5),14)} (図 6) で、毎日の検査に先立ってその値を確認、補正の際の資料とした。

T₁ 値が温度に依存することも一応の留意をしておく必要がある。図 7 に塩化ニッケルと硫酸銅液における T₁ 値の温度に対応した変動の様子を示した。硫酸銅液では温度上昇に対して T₁ 延長を認め、一方、塩化ニッケル液では逆に短縮傾向を示していた¹⁵⁾。おなじ常磁性体でも物質が異なると態度が異なる点注目された。ちなみに臨床 NMR 室の温度コントロールは 21 ± 1°C に設定されていた。

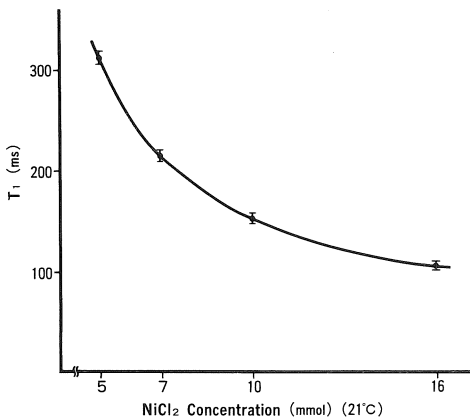


図 6. 塩化ニッケル水溶液標準ファントム T₁ 値

一方、温度変化の際の熱平衡状態の磁化 M₀ を求めると、図 8 のようにいずれの溶液も温度に逆比例することが分かり、磁場焦点法を用い M₀ を正確に求めることにより *in vivo* に局所温度を測定する可能性があると考えられた^{16),17)}。しかし高周波磁場の不均一性、人体各組織における正確な M₀ 温度変化率の測定など解決すべき問題が多く、実際の応用は課題のままとなった。

これらの因子のほか、検体の動き、流れによる変化は測定の際の留意条件となる。また、pH, Na⁺, K⁺ などイオン濃度による影響も考慮されねばならないとされたが、実際には有意な差を捉えることはできず、さらに酸素濃度についても同様であった。

生体ではこれらの因子に加え要素は更に複雑とおもわれる。生物学的側面からもっとも強く作用するのは水の量と存在様式であろう。

生体高分子の水分に関してはこれまで NMR, 熱分析, 誘電緩和などによって系統的な研究が行われ、現在では Kuntz ら¹⁸⁾、上平^{19),20)} の 3 層

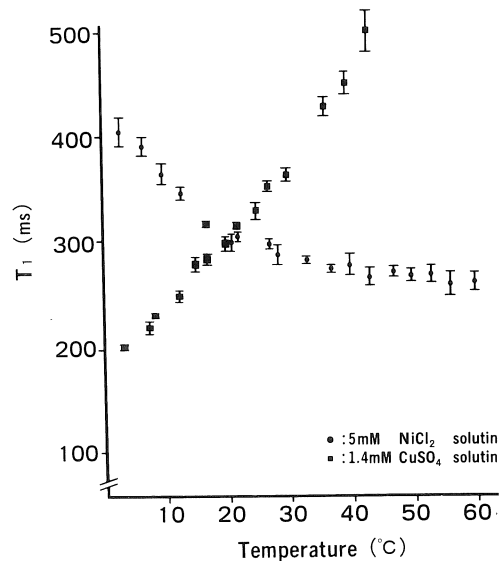


図 7. 常磁性体金属イオン水溶液における T₁ の温度変化

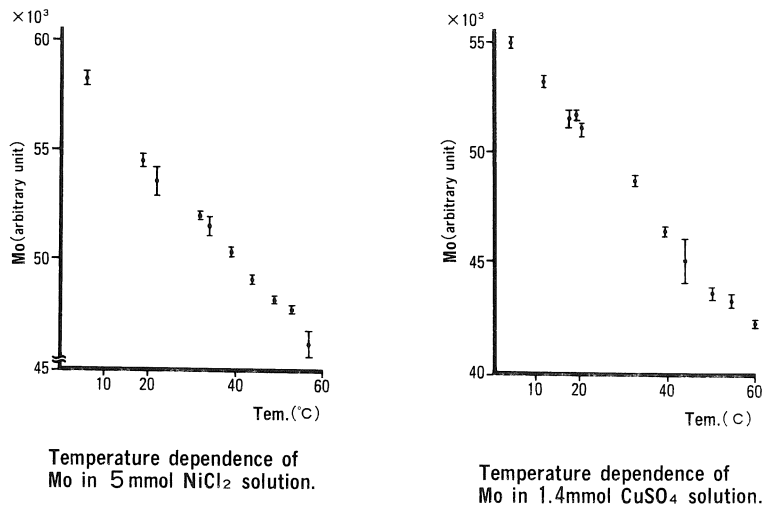


図 8. 熱平衡磁化 (M_0) の温度による変化

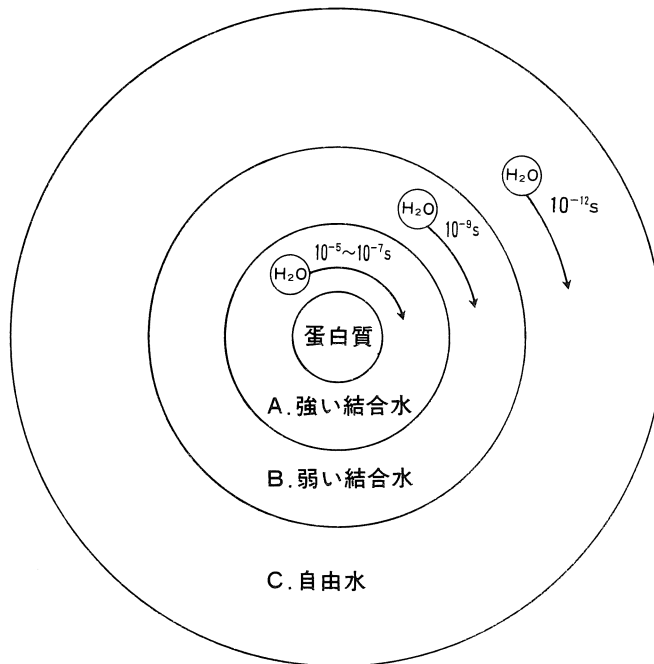
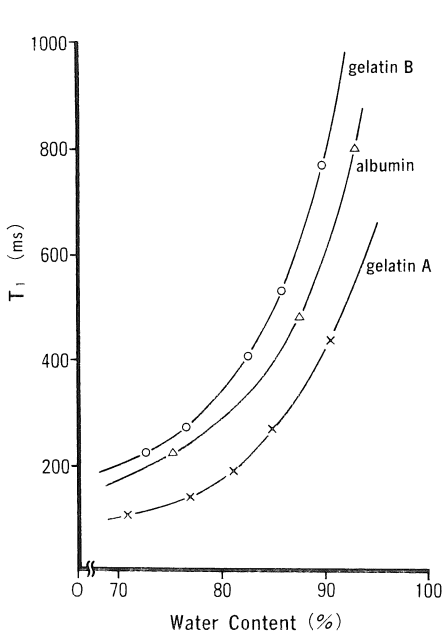
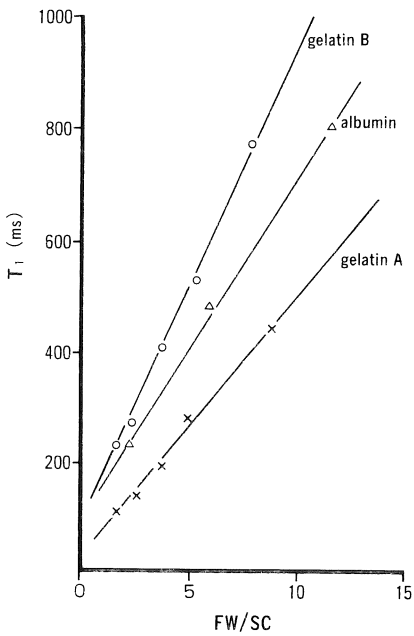


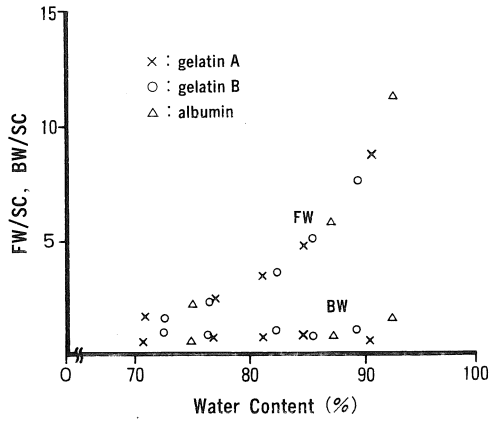
図 9. 蛋白質の周りの水の種類



A



C



B

図 10. DSC で分析したゼラチンおよびアルブミン溶液における水の状態。

(A) 含水量と T_1 , (B) 含水量と自由水・結合水, ならびに (C) 自由水と T_1 との関係。

モデルが広く受け入れられている。すなわち水の存在様式を蛋白質との結合状態から A, B, C 層の 3 つに分けた (図 9)。A 層は蛋白質と直接に接している水分子で、電離したカルボキシル基やアミノ基などに対して配向しており、その動きは著しく制限される。この層の水は -190°C でも凍らず、不凍水と呼ばれている。B 層はその周辺にあって A 層の水と交換しつつ影響を受け、分子運動はやはり制限されている。この層の水は -25°C まで凍らない。A 層と B 層の水をまとめて「結合水」と一般に呼んでいる。C 層はいわゆる自由水で、最外層にあって蛋白質など高分子からの影響を受けず、早い回転、併進運動を行っている。緩和時間値にはこのような水の存在様式の差が反映されてくるとされるが、生体組織の *in vivo* の水も同様な考え方が適用できると考えられてきていて^{21)~24)}、便宜的にそれに従うこととした。

まず私たち自身で生体物質になるべく近くかつ組成の分かっているもので基礎検討をしてみようということになったが、なかなか適当なも

のが見つからず、結果として各種のゼラチン及びアルブミン溶液について調べてみることにした。濃度をいろいろに変え T_1 を求めるとともに、DSC 手法で正確な含水量と、自由水、結合水の分離評価を行った^{25),26)}。その結果得られたものが図 10 である。同一の含水率でも溶液の種類によって T_1 に明らかな差を生じ、含水量の変化に対応して変化するのは FW/SC (solid component あたりの free water 量) であることが示された。 T_1 は FW/SC と直線的な相関をもち、緩和は基本的には自由水量の関与が大きいと考えられた。

他方、結合水 T_1 は、固定されたものか、可変なものかの疑問が湧いた。生体水の存在を two-state model (Zimmerman and Brittin) として考えれば、DSC から得られる結合水モル分率を求め得るので、結合水の T_1 の値を算出し得ることになる。検討の結果ではヒトの正常血清の平均の結合水 T_{1b} 値は 112 ms, T_1 は 640 ms であった²⁷⁾。また各種の生体組織で検討してみると明らかな変化を認め、腫瘍組織では正常に較べて高く、種別差も見られ、病態生理を反映する新しいパラメータとして報告した²⁸⁾。

生体組織の場合、数限りない物質の濃度とのそれぞれの対応で緩和時間を調べることは事実上不可能であるので、因子間の相関について多変量解析の応用を計ってみた。材料としてヒト新鮮血、2 日から 7 日間 incubate した血液、saline で希釈を行った血液、更に慢性硬膜下血腫の内容液などを用いて解析した際の principal component analysis 段階での分布を図 11 に示した。 T_1 に自由水 (FW) や水分量 (WC) が近接して位置している。Partial correlation coefficient の値は表 2 のようで、 T_1 値に自由水比率がもっとも強く関与することがはっきりし、以下、Hb, Fe, WC, Methemoglobin の順であった^{29),30)}。

臨床病態と T_1

MR イメージングがどのような新見を加えるかの期待とともに、*in vivo* T_1 測定が臨床面での病態変化を数量的に示してくれるのではないかの期待をもって観察がスタートした。

まず脳内血腫症例において、画像は鮮明とは言えなかったが、X 線 CT で捕らえている血腫

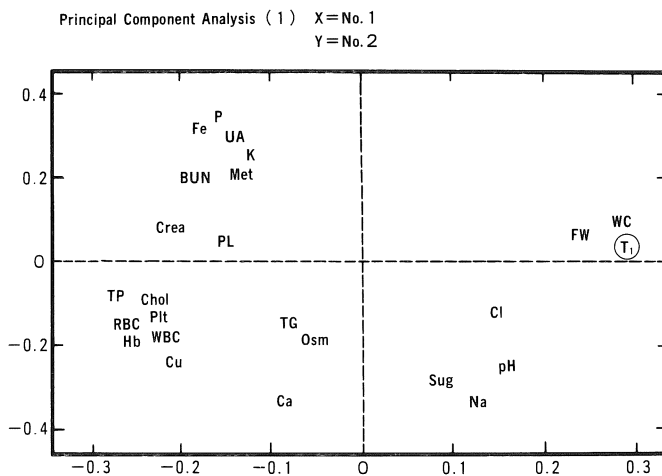


図 11. T_1 の多変量解析による因子分布

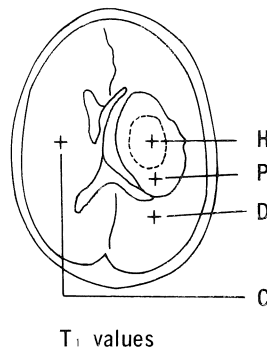
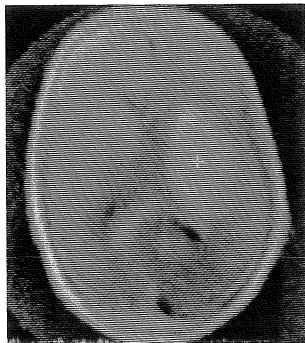
size より明らかに大きい high intensity の拡がり
が SSFP 像で映し出された (図 12)。その際血
腫周辺の T_1 のほうが血腫そのものの T_1 より長い
ことが観察され、血腫の周りに生じた脳浮腫の

拡がりをつらえたものであろうと私たちの初め
の頃の報告に記した^{4),31),32)}。この周辺部脳
の T_1 値を時間経過で追ってみていくと、表 3 のよ
うに、発症直後よりむしろしだいに延長し、やが
て正常化していくコースを示した。脳浮腫の生
成と消退の過程と考えられた³³⁾。

表 2. 多変量解析による血液および血腫内容液 T_1
への関与因子

Factors	Partial correlation coefficients
1. Free water/solid component	0.8828
2. Hemoglobin	0.8686
3. Iron	0.6301
4. Water content	0.5092
5. Methemoglobin	0.4466
6. Albumin	0.3364

血腫そのものの T_1 は発症当初、周辺部のそれ
とほとんど同レベルで、以後一時短縮し、その
後次第に延長を示した。これは基本的には血腫
塊の凝縮とその後の融解、液状化の過程を反映
しているものと考えられる。血管外に逸脱した
血液中のヘモグロビンの酸化過程で生ずる影響
も無視出来ないであろうが、液状化進行の効果
とどう関与しあうのかの定量的な評価はできな
かった。In vitro で血液を試験管内で incubate



	Preop. 1st day	Postop. 10th day
H	338	→ 328
P	343	→ 283
D	281	→ 251
C	269	→ 255

T_1 values

H : hematoma site. P : perifocal. D : distant
C : contralateral

図 12. 脳内血腫例における SSFP 像と *in vivo* T_1 値

表 3. 脳内血腫症例における周辺浮腫と
血腫の T_1 値推移

	ms(mean ± S.D.)			
	1-3 days	4-15 days	16-30 days	31 days
Perifocal brain	285 ± 28 (n=10)	307 ± 22 ** (n=17)	312 ± 22 (n=13)	269 ± 31 (n=7)
Hematoma	285 ± 29 (n=10)	264 ± 24 * (n=17)	309 ± 32 ** (n=14)	313 ± 34 (n=7)

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$ (to the previous stage)

してみてもいったとき血球成分と血漿にわかれ24時間以降ほとんど T_1 値に変化が見られず (図13), 生体中での過程と対応させることの難しさを示していた。

一方, 脳梗塞症例では病巣中心部の T_1 は明瞭に高値を示したが (図14), 興味あることに時間経過でその T_1 は更に延長していくことが多く, 時には1000 ms を大きく超えることもあった³⁴⁾。梗塞例における T_1 値変化を表4にまとめたが, おそらく虚血による組織変性が時間とともに進

み, やがては壊死, さらには fluid の貯留する cavity の形成に移行する過程と対応するものと思われた^{34),35)}。ここで発症直後の T_1 がおおきいと連続的に T_1 延長が進む印象があり, T_1 閾値に興味を持たれた³⁵⁾。

この非可逆的な脳変性プロセスと T_1 との関係は頭部外傷例でもみられた。表5は脳挫傷, 急性硬膜外血腫, 急性脳腫張例での T_1 について急性期と慢性期にわけて平均値を示したものである³⁶⁾。受傷ののちの周辺浮腫は改善傾向を見るの

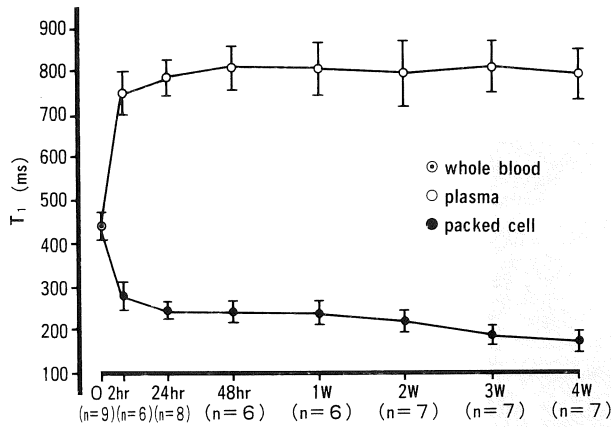


図13. 血液の *in vitro* T_1 値の時間経過

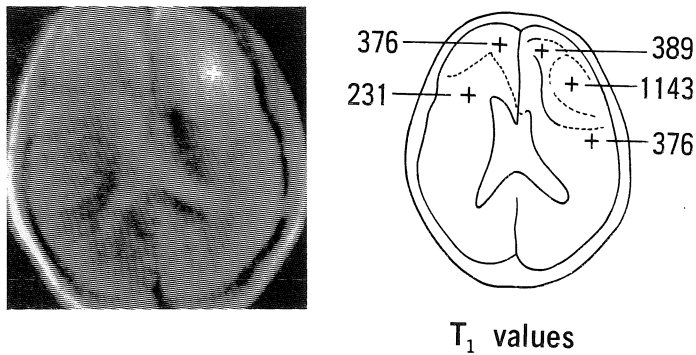


図14. 脳梗塞例における SSFP 像と *in vivo* T_1 値

表 4. 脳梗塞症例における T₁ 値の経時推移

	ms(mean±S.D.)		
	1-7 days	8-30 days	31 days
Infarction of perforating branches/watershed areas	326±29 (n=6)	317±36 * (n=17)	331±43 (n=7)
Occlusion of major cerebral arteries	474±95 (n=7)	363±64 ** (n=12)	714±319 ** (n=7)

* P<0.05 ; ** P<0.01 (to the pervious stage)

表 5. 頭部外傷症例における急性期, 慢性期での T₁ 値

	ms(mean±S.D.)	
	Acute phase	Chronic phase
Contusion	359±121 (n=9)	403±87 (n=11)
Perifocal edema	334±52 (n=9)	283±32 (n=14)
Acute EDH	289±17 (n=4)	281±17 (n=8)
Acute DCS		
White matter	248	223
Cortex	292	280

E D H : epidural hematoma ; D C S : diffuse cerebral swelling.

と対照的に、挫傷部での T₁ は高値で時間経過で延長することが示されるが、症例によっては直後より 500 ms を超える場合があり、このようなとき、その後の T₁ 延長は顕著で、受傷時の組織損傷を示すものと思われた。

生体内の水の存在を単純に二状態モデルとして考えれば、T₁ 値と水分含有量の関係式を得る。この面から考察してみると、可逆性の浮腫などと非可逆性の梗塞巣や脳挫傷部の T₁ 値の境界値は、490 ms (2.12MHz)、含水量では 85% 程度と考えられた³⁷⁾。すなわち、このレベルの水分量が可逆性の浮腫状態として水を存在させる境界域と推定される。

もうひとつの大きな疾患カテゴリーに脳腫瘍とその関連病態がある。脳腫瘍に随伴する浮腫病態の消長を手術治療の前後で腫瘍種別ごとに観察してみると種類による差異が見られた³⁸⁾。良性腫瘍である髄膜腫では周辺浮腫 T₁ は腫瘍摘出後速やかに下降していき、1 か月ないし 3 か月

で正常化した。一方、神経膠腫では術後の T₁ 値の低下の幅は狭く、かつ、一時的で、3~6 か月して再上昇する傾向があり、また、転移性腫瘍の場合も類似のパターンであった。神経膠腫などでは浮腫生成因子の完全な除去が行いにくいとめと考えられたが、T₁ 値を病状推移の観察に利用する可能性はなお残されていると思われる。

神経膠腫への放射線治療の際に T₁ を追っていくと、深部照射 10 Gy あたりから腫瘍部 T₁ は一旦上昇して来るが、照射終了とともに急速な下降をみせ、以降は再発に対応して再上昇を認める所見をえた³⁹⁾。

脳腫瘍に関する検索のもうひとつの方向は Damadian 以来の T₁ 値が腫瘍の生物学的悪性度と対応しうるのか否かの問題である。in vivo の検索でたしかに膠芽腫や転移性腫瘍は髄膜腫などに対して長い T₁ を示したが、実際臨床においては症例による variation がひろく、また in-

homogeneity のための腫瘍部位差がおおきく、 T_1 の値のみによって組織型を判断するのは現時点不可能という結論となった。腫瘍種別などについての情報は、将来別な手段を加味することに依らねばならぬとまずは断念した。このような壁の中で登場してきたのが enhancer としての Gd-DTPA であった。

造影剤の導入と新たな展開

人体に無害で緩和率を鋭敏に変化させる Gd-DTPA が MRI の識別性を上げることを目的に精力的に研究され、次第に普及のきざしを見せ始めてきた。生体緩和率変化と影響因子に対する基礎的な研究はほとんど手に入らなかったが、緩和時間の動態についての新しい tool にならないものかと考え検討に入った。

まず *in vitro* で濃度の異なったゼラチン水溶液で見てみると、Gd-DTPA による緩和率変化は水分率や溶質の違いに関係なく、試料中の Gd 濃度に基本的に規定されること、またこの際、それは自由水分画における変化として捕らえられることも分かってきた。*In vivo* で血液と組織の T_1 を測定し Gd 組織移行指数として計算してみると、その値は磁場強度にとらわれずに、組織特性を示すほか^{40),41)}、脳組織における blood brain barrier (BBB) の機能に依存する指数にもなると考えられた。これを腫瘍病態に応用すると、BBB のある健常脳では変化をみず移行指数は zero であったが、脳腫瘍例では全例に変化が見られ、併せて、腫瘍種別による相違も観察された。すなわち、悪性度の高い腫瘍の時間経過による Gd 移行度は高いことが認められて、将来の種別間識別の可能性を示唆する所見であった^{42),43)}。

MRI 新世代、そして今後につなぐもの

1990 年代に入ってから MRI の能力と実用性の進展については、その解像力が 0.5 mm を優に越

えていることを認めればもうそれで十分であろう。現状の MRI はまさに使って武器になるという実感をもたらすところまで進歩した。さらに言えば持たないと流れに置いていかれるという怖れさえもたらしてきている⁴⁴⁾。

私たちの病院も、1989 年 5 月新築総合移転を機に、NMR 第二代となり、SMT-150 が活動するようになった。新世代の精細な MRI は臨床活動にまさにフル回転しているが、イメージングのほか、NMR 本来の持ち味を生かすべく、MR angiography の日常診療での利用を始めてとして、Gd-DTPA による dynamic MRI、血流測定、拡散係数の検討、また³¹P-spectroscopy など動態観察や機能面での利用など、ときの進歩に追いついて行こうとささやかな努力をすすめている。

これらの方向はいずれも今後にひき続く NMR 展開の道筋と思えるが、より basic なひとつの課題として生体現像に伴って変化する局所磁化、すなわち net magnetization が生体機能と対応するのではないかとする考え⁴⁵⁾、については、今も将来の可能性につなげたあるこだわりを持ちつづけている。図 15 に示したのはヒトの前腕を駆血したときの FID 信号強度の変化率と血管床変化の対応である。磁化の変化が血管の拡張と相関するかもしれないという示唆がある。このコンセプトは 1981 年ころから差分 NMR による機能検出を発表している亀井ら⁴⁶⁾の考え方と同種と思える。もし今後極めて微細なレンジの磁化を 1% 以下の誤差で検出し頭部領域に応用すれば PET にも比肩しうような臨床応用も考えられて、NMR の別なパラメーターでの生体機能の検知ということも夢ではないと考え、拘りを持ち続けてみたいと思うのである。

おわりに

わたしたちの T_1 研究は、MRI のすぎまじいまでの発展の流れのなかで、医療の即戦力というよりその傍らをゆっくり登ってきた足跡であった

感がする。いま MR 医学の黎明期からの 10 年を振り返ってみるとあるドラマのようなものを彷彿と感じる。その初動期をささやかながら担いえたとすれば何にも優る光栄であり喜びである。いま Fonar QED 80-alpha は旧病院に役割を終えてゆったりと眠っている。世界で最初に

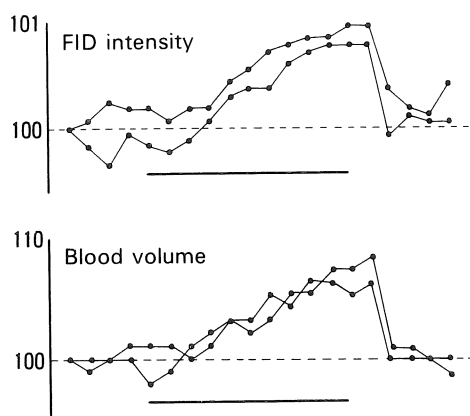


図 15. 前腕を駆血した際の局所磁化変化 (上段) と血液量変化 (下段)。

認可され活動したこの機種もすでにアメリカにも現存しないと聞いている。この保全にもこころしなくてはと思う。

この間ともに仕事をして頂いた方々は、佐生勝義、茂木禧昌、可知常昭、稲尾意秀、浅井英彰、鎌田憲子、金桶吉起、吉田和雄、市原薫、宝珠山稔、高田宗春、平野泰路郎、新畑豊、谷口克己、池口宏、口脇博治、金岩秀実、佐久間貞行、水野求、新田優、和田陽一、恋田弘美、松原義行、安達一美、加藤秀記、鈴木末廣、谷武光、ほかの皆さんである。そして、当時の持田製薬医療機器部木村宏朗氏、この仕事と常に共にいて頂いた葛西章氏に謝意を表す。また今回このような機会を与えて頂いた本誌編集委員会諸先生、および亀井裕孟編集長に感謝の意を捧げる。

文 献

- 1) 古瀬和寛：MRI の有用性、経済性からみた普及性評価。日本臨牀，45：67-70，1987。
- 2) R. Damadian：Tumor detection by nuclear magnetic resonance. Science, 171：1151-1153, 1971.
- 3) R. Damadian, G. Goldsmith, L. Minkoff：NMR scanning. in R. Damadian (ed) NMR in Medicine, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, p1-15, 1981.
- 4) 古瀬和寛，佐生勝義，稲尾意秀，他：デュアルモードシステムによる NMR スキャンニングの臨床応用。映像情報 (M)，15：307-312, 1983。
- 5) 古瀬和寛，佐生勝義，稲尾意秀，他：NMR—CT による脳神経疾患診断—Fonar QED 80- α システムによる検討。画像診断，3：57-64, 1983。
- 6) 竹中栄一，本間一弘，飯尾正宏，福田信男，多田信平，古瀬和寛，山田健嗣：NMR—CT 画像における T_1 、 T_2 の測定値の比較について。NMR 医学，suppl：112-113, 1984。
- 7) 古瀬和寛：NMR 映像法による形態情報と代謝情報。日本臨牀，41：157-167, 1983。
- 8) 古瀬和寛，佐久間貞行：9. NMR の臨床・脳 (I)。in 核磁気共鳴医学研究会編：NMR 医学・基礎と臨床，丸善，p219-237, 1984。
- 9) 吉田和雄，古瀬和寛，金桶吉起，他：白質 T_1 値の加齢による変化。日磁医誌，7：suppl. 2, 95, 1987。
- 10) 古瀬和寛，権田隆美，稲尾意秀，他：熱分析法による脳組織水分構成の検討—自由水，結合水の分離測定。脳神経，39：761-767, 1987。
- 11) M. Furuse, T. Gonda, H. Kuchiwaki, N. Hirai, S. Inao, N. Kageyama：Thermal analysis on the state of free and bound water in normal and edematous brains. in K. G. Go and A. Baethmann (eds) Recent progress in the study and therapy of brain edema, Plenum Publishing Corporation, New York-London, p293-298, 1984。
- 12) 稲尾意秀，口脇博治，平井長年，高田宗春，景山直樹，古瀬和寛，権田隆美：虚血性脳浮腫における水分含有量の変動と自由水，結合水動態の意義に関する考察。in：浅野孝雄編，脳虚血とフリーラジカル，にゅーろん社，東京，p173-179, 1983。
- 13) 茂木禧昌，古瀬和寛，佐生勝義，他：NMR 臨床検査における安全性の検討。NMR 医学，3：89-96, 1983。
- 14) 井澤章，新田優，安達一美，他：常磁性金属イオン

- を含む T_1 値測定用標準物質の基礎的検討について, NMR 医学 4 (suppl) 1A31, 80-81, 1984.
- 15) 新田優, 安達一美, 松原義行, 他: 磁場焦点法を用いた塩化ニッケル, 硫酸銅水溶液の T_1 値の測定, 第 40 回日本放射線技術学会総会抄録, p446, 1984.
 - 16) 井澤章, 新田優, 安達一美, 他: 常磁性金属イオンを含む水溶液 T_1 値と熱平衡磁化 (M_0) に関する基礎的検討, Medical Imaging Technology, 2S : 77-78, 1984.
 - 17) 雨宮好文, 上村桂嗣: ハイパーサミアに於ける深部加温点の NMR による温度計測の可能性, 電子通信学会論文誌, Vol. J66-C, 203-210, 1983.
 - 18) I. D. Kuntz, W. Kauzmann: Hydration of proteins and polypeptides. Adv. Protein Chem. 28 : 249-345, 1974.
 - 19) 上平恒: 生体水, 表面, 13 : 297-307, 1975.
 - 20) 上平恒: 生体中の水の構造と役割. in 日本化学会編: 化学総説 No. 11, イオンと溶媒, 東京大学出版会, p191-206, 1976.
 - 21) C. F. Hazlewood, B. L. Nichols, N. F. Chamberlain: Evidence for the existence of a minimum two phase of ordered water in skeletal muscle. Nature, 222 : 747-750, 1969.
 - 22) C. F. Hazlewood, D. C. Chang, B. L. Nichols, et al : Nuclear magnetic resonance transverse relaxation times of water protons in skeletal muscle. Biophys J 14 : 583-606, 1974.
 - 23) P. T. Beall D. Medina C. F. Hazlewood. : The "systemic effect" of elevated tissue and serum relaxation times for water in animals and humans with cancers. in R. Damadian, (ed) : NMR in Medicine, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, pp39-57, 1981.
 - 24) 逢坂昭, 吉川研一, 上平恒: 病態と水, in 核磁気共鳴医学研究会編: NMR 医学・基礎と臨床, 丸善, 東京, pp159-183, 1984.
 - 25) 水野求, 井澤章, 稲尾意秀, 他: 水分構成 (自由水, 結合水) の変化とプロトン T_1 値の関係-熱分析法と NMR によるゼラチン溶液についての検討. NMR 医学, 4 (suppl) : 116-117, 1985.
 - 26) 古瀬和寛, 井澤章, 鎌田憲子, 他: 緩和時間の臨床的意義. 映像情報 (M), 17 : 241-246, 1985.
 - 27) 金桶吉起, 古瀬和寛, 水野求, 他: 結合水 T_1 値の検出. NMR 医学, 6 : 113-120, 1986.
 - 28) Y. Kaneoke, M. Furuse, S. Inao, et al. : Spin-lattice relaxation times of bound water—Its determination and implication for tissue discrimination. Magnetic Resonance Imaging, 5 : 415-420, 1987.
 - 29) 宝珠山稔, 茂木禧昌, 吉田和雄, 他: 生体組織 T_1 値関連因子の多変量解析法による分析. 日磁医誌, (suppl. 2), 133, 1988.
 - 30) M. Furuse, K. Saso, K. Ichihara, et al : Clinical evaluation of brain damage by proton T_1 dynamics. in H. Takeshita, B. K. Siesjo, J. D. Miller (eds) Advances in Brain Resuscitation, Springer-Verlag, Tokyo-Berlin-Heidelberg-New York-London-Paris-Hong Kong-Barcelona, pp283-287, 1991.
 - 31) 古瀬和寛, 佐生勝義, 稲尾意秀, 他: 脳血管障害における NMR 映像と T_1 値変化. NMR 医学, 3 : 54-60, 1983.
 - 32) 鎌田憲子, 古瀬和寛: NMR-CT による頭部診断. 臨床 ME, 8 : 338-343, 1984.
 - 33) 稲尾意秀, 古瀬和寛, 佐生勝義, 他: 高血圧性脳内出血例におけるプロトン NMR イメージと局所緩和時間値 (T_1) の経時変化. 脳神経, 38 : 661-667, 1986.
 - 34) 茂木禧昌, 古瀬和寛, 佐生勝義, 他: 核磁気共鳴法による脳梗塞病態評価の試み—その映像情報と T_1 値変化. 映像情報 (M), 16 : 42-48, 1984.
 - 35) 茂木禧昌, 古瀬和寛, 金桶吉起, 他: 脳梗塞 T_1 値の経時変化. NMR 医学, 3 : 185-192, 1986.
 - 36) 稲尾意秀, 古瀬和寛, 佐生勝義, 他: 頭部外傷例におけるプロトン緩和時間値 T_1 の経時変化とその意義. Neurol Med Chir (Tokyo) 27 : 1039-1045, 1987.
 - 37) 宝珠山稔, 茂木禧昌, 金桶吉起, 他: 脳浮腫における T_1 値による不可逆的变化の検討. 日磁医誌, 10 : 84-90, 1990.
 - 38) 吉田和雄, 稲尾意秀, 佐生勝義, 他: 脳腫瘍性脳浮腫の検討—手術治療後の局所プロトン T_1 値経時変化の比較. 脳神経外科, 15 : 389-395, 1987.
 - 39) 古瀬和寛, 佐生勝義, 稲尾意秀, 他: プロトン NMR 法による脳腫瘍放射線治療病態経過についての観察. 臨床神経学, 23 : 1310, 1984.
 - 40) 金桶吉起, 古瀬和寛, 吉田和雄, 他: Gd-DTPA 投与による生体組織の緩和率変化, とくに組織移行指数について. NMR 医学, 6 : 312-318, 1987.
 - 41) Y. Kaneoke, M. Furuse, K. Yoshida, et al. : Trasfer index of MR relaxation enhancer : A quantitative evaluation of MR contrast enhancement. AJNR 10 : 329-333, 1989.
 - 42) 吉田和雄, 古瀬和寛, 金桶吉起, 他: Gd-DTPA 投与による脳腫瘍組織緩和時間の変化, 脳神経,

- 40: 531-537, 1988.
- 43) K. Yoshida, M. Furuse, Y. Kaneoka, et al. : Assessment of T_1 time course changes and tissue-blood ratio after Gd-DTPA administration in brain tumors. *Magn Reson Imag* 7 : 9-15, 1989.
- 44) 古瀬和寛：総合画像診断時代におけるMRI検査の位置づけ：脳・脊髄疾患。映像情報 (M), 22 : 17-19, 1990.
- 45) 金桶吉起, 古瀬和寛, 井澤章, 他：プロトン磁化の時系列変化による組織血流動態の検討。日磁医誌, 8 (suppl. 1) : 176, 1988.
- 46) H. Kamei, Y. Katayama, H. Yokoyama : A non-invasive method to detect the difference in functions of cerebral hemispheres by 'differential NMR'. in M. Tsuchiya, M. Asano, Y. Yoda, M. Oda (eds) *Microcirculation—An Update Vol. 1*, Excerpta Medica, Amsterdam—New York-Oxford, pp417-420, 1987.

Initial Era of Clinical Application of Nuclear Magnetic Resonance and Our Research Series on Relaxation Times in Biological System.

Masahiro FURUSE¹, Akira IZAWA²

¹Department of Neurosurgery and ²Division of Radiology,
Nakatsugawa Municipal General Hospital
1522-1 Komaba, Nakatsugawa, Gifu 508

This paper describes a brief history of the first installation of NMR-CT in Japan and a research series on dynamics of biological relaxation times studied in our institute. Fonar QED 80-alpha system, featured by field focusing magnetic resonance with 0.043T permanent magnet, was introduced into Nakatsugawa on July 1, 1982, actually offering clinical MR images by SSFP sequence from October 10. of the same year. Applying the specific property of accurate measurement of spin-lattice relaxation time (T_1) by means of field focusing technique, we examined systematically the factors influencing biological T_1 , the water content being indicated as intensely affecting one, at most the ratio of free water, among various items.

In clinical practice, we applied *in vivo* T_1 measured to evaluate pathophysiological conditions of various diseases. In cases with intracerebral hematoma, cerebral infarction, head injury and brain tumor, the values of T_1 in suffering brain parenchyma well correspond to the processes of formation and regression of brain edema. When the brain is progressively injured or degenerated, tissue T_1 was prolonged as time passes, occasionally exceeding 1000ms in chronic stage. The possible border of irreversibility of suffered brain was estimated as 490ms (2.12MHz) in tissue T_1 or 85% in tissue water content, when two-state model (Zimmerman and Brittin) is simply applied.

Application of NMR to medicine has been developed in this 10 years far rapid and extensive beyond the initial prospects. Concerning the future of NMR application, from our preliminary experience, we presume that, if minute change of focal net magnetization can be detected with accuracy, it may realize to observe functional aspect of biological tissue *in vivo* by NMR.