

# 高磁場領域での MTC

尾道三一<sup>1</sup>, 浜武 諭<sup>2</sup>, 古沢光浩<sup>2</sup>, 高橋睦正<sup>2</sup>

<sup>1</sup>熊本大学医療技術短期大学部

<sup>2</sup>熊本大学医学部放射線科医学教室

## はじめに

画像のコントラストを付ける方法として、プロトン密度,  $T_1$ ,  $T_2$  強調などがある。人為的に  $T_1$ ,  $T_2$  を変化させることによってコントラストを付けるものとして造影剤を使う方法, magnetization transfer contrast (MTC) 法, spin locking 法がある。MTC は高分子と水の相互作用を利用した新しい MR 撮像法である。MTC では自由水 (Hf) の共鳴周波数より数百から数千 Hz 離れた radio frequency pulse (off resonance pulse) を照射し結合水 (Hr) を飽和させると、主に双極子相互作用によって飽和された Hr の磁化が Hf に移動し、Hf も励起されるために Hf の信号は低下する。組織における Hf と Hr の存在する割合でその効果に差異が見られ、従来とは異なったコントラストを持つ画像が得られる。

MTC 画像は Wolff と Balaban<sup>1)</sup> により報告されて以来 MTC の臨床応用の報告は数多くされ、その有用性が認められている<sup>2)~12)</sup>。Specific absorption rate (SAR) は主磁場の二乗に比例して増えてゆくの、高磁場では吸収されるエネルギーが大きくなり、測定対象物に危険が伴う可能性がある。そこで、できるだけ MTC パ

ルスエネルギーのパワーを小さくしても、効率よく MTC 効果が現れる条件を探るため、パルスシーケンスのパラメータの解釈が簡単な spin echo 法を使って検討した。

## 対象と方法

画像を得る装置として、SISCO 社製 300/183 (18.3cm 水平ポア型) 7.05T 超伝導 MR 装置を使用した。MTC のパルス系列は Fig.1 で示

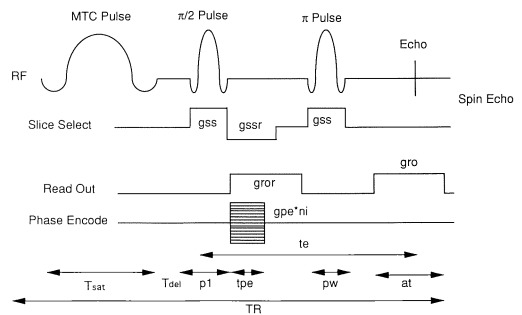


Fig.1. Schematic diagram of a spin echo sequence with an off-resonance shaped saturating pulse. In this experiment, a Gaussian type was used.  $T_{sat}$  and  $T_{del}$  are a pulse duration and delay time, respectively.

キーワード MRI, MTC, spin echo, magnetic high field

すように励起パルスの直前に off resonance pulse を照射した。磁化移動率はパルスの照射時間  $T_{sat}$ 、波形、強度、共鳴周波数 (offset frequency) からのずれ、MTC パルス照射終了直後から励起パルス開始までの時間  $T_{del}$  に依存する。これらのパラメータとして、Hamatake 等<sup>13)</sup>の基礎的実験から波形はガウス型、ピーク強度  $7.6\mu T$ 、offset は  $1KHz$ 、時間  $T_{del}$  は  $0s$  とした。撮像法は spin echo 方法を用い、照射時間、繰り返し時間 (TR)、エコー時間 (TE) をパラメータとして画像を得た。ハロタンフローセン経口麻酔をした 5 週齢ラットと平行に直径  $6mm$  の硝子管に別々に封じ込められた水と菜種油を同時に測定した。FOV は  $4cm$  で、スライス厚としてほぼ  $2mm$  になるようにした。ラットの個体数  $n$  は  $6$  であった。プロトン、 $T_1$ 、及び  $T_2$  強調画像を測定した (TR/TE =  $500, 1000, 4000/15, 30, 60$ )。MTC パルスの半値幅は照射時間が  $3.5ms, 10ms, 20ms$  の時それぞれ  $570Hz, 200Hz, 100Hz$  であった。マトリックスは  $64 \times 64$  とし、一部では  $128 \times 128$  とした。SAR に関しては、パワーアンプの出力は測定できるけれども、実際にパワーを供給する送受信兼用のコイルでのパワーは同軸ケーブルの減衰や同調係数  $Q$  の試料依存により正確な値を測定できなかった。そこで、MTC パルスのエネルギー強度を  $90$  度パルスを基準に表すと、照射時間が  $3.5ms, 10ms, 20ms$  の時それぞれ  $875$  度、 $2500$  度、 $5000$  度のパルスに相当した。パワーアンプの出力時点でのパワーは照射時間が  $20ms$  のとき、 $4W$  を越えなかった。得られたラットの画像の脳実質、筋肉部、外部基準の水、菜種油の各部位 (約  $4 \times 4mm = 48pixels$ ) の信号強度を面積測定し、式(1)を用いて magnetic transfer rate (MTR) として MTC の評価を行った。

$$MTR = \frac{M_n - M_y}{M_n} \dots\dots\dots(1)$$

ここで、 $M_n, M_y$  は MTC パルスが off, on の時の信号強度である。

結 果

Fig.2 に示されているように、MTR は MTC パルスのパワー、TE に依存していた。パワーが一定のとき、TR に関係なく MTR は TE のみに大きく依存していた。しかも TE が小さいほど MTC の効果が大きい結果となった。Water と oil に関しては自由な  $H_f$  と相互作用をする  $H_r$  が存在しないのに MTC 効果があるように見えるのは、考察で述べているようにラジオ波パルスの非選択的励起によるものであった。

考 察

1) 直接励起の問題

定常状態での直接励起される磁化の大きさは、ラジオ波が存在するブロッホ方程式の定常解を求めると次のような式<sup>14)</sup>となる。

$$\begin{aligned} \frac{M_z}{M_0} &= \frac{\left\{ \frac{1}{(\omega - \omega_0)^2 T_2^2} + 1 \right\}}{\frac{1}{(\omega - \omega_0)^2 T_2^2} + 1 + \frac{\gamma^2 B_1^2}{(\omega - \omega_0)^2} \frac{T_1}{T_2}} \\ &\approx \frac{1}{1 + \frac{\gamma^2 B_1^2}{(\omega - \omega_0)^2} \frac{T_1}{T_2}} \dots\dots\dots(2) \end{aligned}$$

この式(2)を見ると、直接励起される磁化はラジオ波の強度  $B_1$ 、off resonance frequency、緩和時間  $T_1$  と  $T_2$  (通常は  $T_2^*$ ) との比に依存している。MTC 効果をできるだけ有効にするためには、自由水が直接励起されなく、直接励起された結合水の磁化が双極子相互作用によって、自由水にその磁化が移動することにある。ラジオ波の強度  $B_1$  と off resonance frequency は両方の水に対して同じ寄与を与えるので、結合水

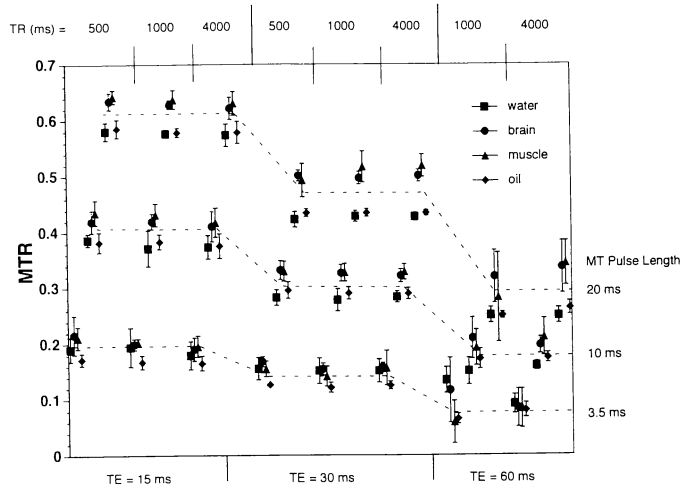


Fig.2. Magnetization transfer rates in several tissues of rats versus the spin echo time TE and the repetition time TR. MT pulse durations are 3.5, 10, and 20ms.

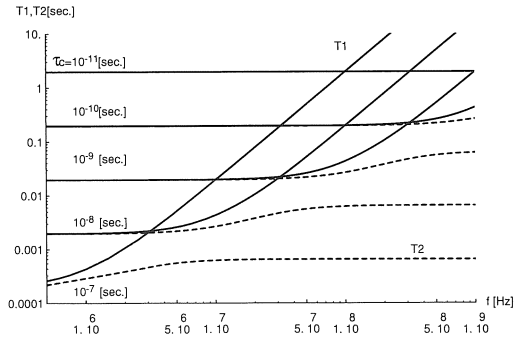


Fig.3. BPP theory. A plot of the BPP relationships demonstrates the dependence of relaxation times on the resonance frequencies with the rotational correlation time ( $\tau_c$ ) as parameters. In nonviscous liquids such as water ( $\tau_c \sim 10^{-12}$ s) their relaxation times lie to the upper region where  $T_1 = T_2$ . While the relaxation times of viscous liquids such as hydrophobic fats lie in the central region where  $\tau_c \sim 10^{-9}$ s, those of solids like dehydrated proteins ( $\tau_c \sim 10^{-5}$ s) lie to far below than the lower region where  $T_1 \gg T_2$ .

と自由水とが直接励起される程度は  $T_1/T_2^*$  に大きく依存している。

緩和時間  $T_1, T_2$  は Bloembergen 等<sup>15)</sup>(BPP の式) によると次のように表される。

$$\frac{1}{T_1} = K \left[ \frac{\tau_c}{1 + \omega_0^2 \tau_c^2} + \frac{4\tau}{1 + 4\omega_0^2 \tau_c^2} \right] \dots\dots(3)$$

$$\frac{1}{T_2} = \frac{K}{2} \left[ 3\tau_c + \frac{5\tau_c}{1 + \omega_0^2 \tau_c^2} + \frac{2\tau_c}{1 + 4\omega_0^2 \tau_c^2} \right] \dots\dots(4)$$

ここで、 $K$  はプロトン間の距離に依存している。プロトン間の距離を  $1.6 \times 10^{-10}$ m として、この式の計算結果を Fig.3 に示している。これによると  $T_1$  は磁場と共に大きくなり、 $T_2$  は  $\omega_0 \tau_c \gg 1$  を満たす領域では、磁場に対して一定の値になる。自由水 ( $\tau_c \sim 10^{-12}$ ) では  $T_1, T_2$  共に磁場に対して一定で、同じ値約 2~3s を持つようになる。Escanye ら<sup>16)</sup> はマウスの正常組織および腫瘍組織中の水のプロトンの  $T_1, T_2$  を 6~90MHz の範囲で磁場を変えて測定した。その結果によると水のプロトンの  $T_1, T_2$  は Fig.3 のような傾向になっている。

単一分子溶媒の BPP 理論を水と巨大分子からなる生物組織に直接適用するわけにはいかな

いが, Grosch 等<sup>17)</sup>や Fullerton 等<sup>18)</sup>によると, three fraction fast exchange モデル, つまり Bulk water, Rotationally bound water, Irrotationally bound water の三成分を考えた場合, 生物組織の緩和は次の式でよく説明できるとしている.

$$R_1 = 1/T_1 = f_w R_w + f_r R_r + f_i R_i \dots\dots\dots(5)$$

ここで,  $f_w$ ,  $f_r$ ,  $f_i$  はそれぞれ Bulk, Rotationally, Irrotationally bound 水の成分比であり,  $1/R_w$ ,  $1/R_r$ ,  $1/R_i$  はそれぞれの成分の緩和時間である. この式(5)によると全体の緩和時間はその組織の成分が一番多いものに影響される. たとえば, タンパク質のような巨大分子が多い組織は irrotationally bound 成分に影響され, 血液のような Bulk 水が多いものは Bulk 成分に影響される. 誘電率測定<sup>19)</sup>から求められたそれぞれの成分の相関時間は Bulk, Rotationally, Irrotationally に対して, それぞれ  $8 \times 10^{-12}$ ,  $2 \times 10^{-11}$ ,  $10^{-9}$ s となっている. Irrotationally bound 成分が多い組織の緩和時間は式(5)から相関時間が  $10^{-9} \sim 10^{-8}$ s 辺りになると思われる. Fig.3 によると約 42MHz (主磁場=1T) 以上では,  $T_1$  は磁場と共に大きくなり,  $T_2$  は周波数によらず一定の値になる.

上に述べたことから分るように, 直接励起の問題は  $T_1/T_2^*$  の比に依存しているもので, 低磁場領域よりも高磁場領域の方が大きくなる. さらに高磁場領域では chemical shift, susceptibility, 磁場の不均一性による  $T_2^*$  への影響がより大きくなる. Fig.2 の純水と oil には巨大分子が存在しないのに MTC 効果があるように見えるのは, 空間的なシミングが悪く, 磁場の不均一による水スペクトルの半値幅が広がり, その結果  $T_2^*$  (半値幅から 200ms 程度) が小さくなり, 式(2)に従う直接励起によるものである. また, 脳実質や筋肉にも直接励起による直接励起による部分も含まれていると思われる. NMR の S/N 比は共鳴周波数の 3/2 乗に比例してよくなるが, 低磁場領域では, 自由水の直接励起による

磁化の減少が少ない分だけ, ラジオ波の強度及び印加時間を大きくできるので, 飽和パルスによるコントラストが大きくなり, また SRA に関しても有利になると思われる.

2) MTC 効果

MTC 効果<sup>20),21)</sup>を直接励起されない自由水と完全飽和した結合水との間の双極子相互作用による磁化の移動によって起こるとすると自由水の利用できる縦磁化は

$$\frac{M}{M_0} = \frac{T_{1sat}}{T_1} + K T_{1sat} \exp \left( -\frac{t_{sat}}{T_{1sat}} \right) \dots(6)$$

$$\frac{1}{T_{1sat}} = \frac{1}{T_1} + \frac{1}{\tau} \dots\dots\dots(7)$$

$$M_{sat} = \frac{T_{1sat}}{T_1} \cdot M_0 \dots\dots\dots(8)$$

と表せる. ここで,  $M_0$  は自由水の平衡状態の磁化,  $T_1$  は相互作用のないときの縦緩和時間,  $K=1/T_1$ ,  $\tau$  は自由水のスピン life time,  $t_{sat}$  は MTC パルスの印加時間である. MTC パルスが印加されると平衡状態の  $M_0$  は時定数  $T_{1sat}$  で  $M_{sat}$  に向かって減少して行く. MTC パルスを切ると通常の観測される時定数  $T_{1obs}$  とは少し違った時定数でまた元の  $M_0$  に戻る. この様子を Fig.4 に示している. MTC の効果は自由水の利用できる縦磁化の大きさと縦緩和時間に影響を与える. しかし,  $T_2$  に関しては通常のラジオ波強度では影響はない. 我々の実験では, MTC 効果は  $T_{sat}$ , TE に影響される. MTC パルスを長く印加するほど, MTC 効果が大きいのは Fig.4 から分かるように  $T_{1sat}$  の違いによる組織間の利用できる縦磁化の大きさが指数関数的に開いてくるためである. Fig.2 でも MTC パルス時間が 3.5 ms, 10ms, 20ms になるにしたがって, MTC 効果が大きくなっている. TE が長くなると MTC 効果が小さくなっているのは, MTC パルスで付けられたコントラストは  $T_{1obs}$  とは少し違った時定数で解消されて行く. Fig.4 では, 信号強度が逆転し,

再びコントラストが付いている所があるが、この場合信号強度が小さくなり、S/N比が小さくなる。それ故に、TEをできるだけ短くした方がMTCの効果がよく現れる。TRに関しては、MTCパルスの照射時間が一定であれば、TRによらずMTRは一定になっている。TRが長く、MTCパルスによって減少された磁化が回復する緩和時間が $T_{1obs}$ とあまり変わらない場合、TRはMTRに対して無関係と思われる。さらにTRが短い時でも、 $n=1$ の測定ではあるが、TRを400, 300, 200, 100msと変化させた場合、MTRの変化は極わずかで、2%程度しか上昇していなかった。このわずかの

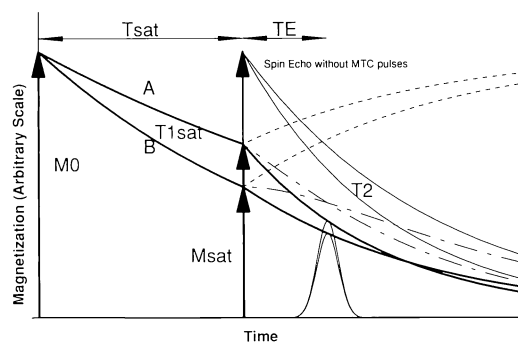


Fig.4. Change in longitudinal magnetization  $M$  with application of an off-resonance saturating pulse for time  $T_{sat}$ .  $M_0$  decays exponentially with time constant  $T_{1sat}$  toward a lower value  $M_{sat}$  (solid lines) and recovers with time constant like  $T_{1obs}$  in the absence of the saturating pulse (broken lines). During off-resonance irradiation the magnetization of tissue with a high protein content (B) and an effective magnetization exchange decreases more than the magnetization of tissue with a high water or mobile lipid concentration (A). The contrast of the final image is enhanced due to  $T_2$  weighing because the signal is obtained as a spin echo. For simplicity, the initial magnetizations of tissues A and B are assumed to be equal. In practice, the initial magnetizations depend on TR, proton density, and  $T_1$ . When the recovery of the longitudinal magnetization  $M$  is considered after irradiation, the contrast between tissues (chain lines) disappears more rapidly with the echo time TE elapsed.

変化はMTCパルスによる結合水の磁化が存在するときの緩和時間 $T_{1obs}$ とその磁化が存在しないときの $T_{1obs}$ の違いが、短いTRの時に反映されたのだろう。Wolffら<sup>6,7)</sup>は磁場の大きさ1.5T, gradient-echo法で、繰り返し時間TRとRFの照射powerの効果を測定している。それによるとpowerが一定の場合、TRが400ms以上ではMTC効果は一定であるが、それ以下ではTRと共にMTC効果は小さくなっている。短いTRでは我々の結論と違っているが、これはgradient-echoとspin-echo法との違いやMTCパルスの強度や印加時間の違いによるものかもしれない。さらに彼等はgradient-echoとspin-echo法とを比較して、gradient-echo法の方がコントラストがよかったと報告しているが、エコー時間がgradient法の方が短くなっているため、上の議論から当然の結果のように思える。

## 結 論

MTCパルスとしてガウス型波形を使用し、プロトン強調画像しかもできるだけエコー時間が短くなる条件で撮像すると最も有効なコントラスト画像が得られた。コントラストは繰り返し時間TRに無関係であるので、TRを短くしたパルスシーケンスでも $T_1$ ,  $T_2$ 強調画像とは違ったコントラストの大きい画像が得られた。MTC効果は高磁場領域よりも低磁場領域の方がより大きな効果が現れるように思える。

## 文 献

- 1) Wolff SD, Balaban RS : Magnetization transfer contrast (MTC) and tissue water proton relaxation *in vivo*. Magn Reson Med, 10 : 135-144, 1989.
- 2) Balaban RS, Ceckler TL : Magnetization transfer contrast in magnetic resonance imaging. Magn Reson Q, 8 : 116-137, 1992.
- 3) Schneider E, Prost RW, Glover GH : Pulsed magnetization transfer versus continuous wave irradiation for tissue contrast enhancement.

- JMRI, 3 : 417-423, 1993.
- 4) Edelman RR, Ahn SS, Kleefield J, et al. : Improved time-of-flight MR angiography of the brain with magnetization transfer contrast. *Radiology*, 184 : 395-399, 1992.
  - 5) Santyr GE : Magnetization transfer effects in multislice MR imaging. *Magn Reson Imag*, 11 : 521-532, 1993.
  - 6) Wolff SD, Eng J, Balaban RS : Magnetization transfer contrast : Methods for improving contrast in gradient recalled echo images. *Radiology*, 179 : 133-137, 1991.
  - 7) Wolff SD, Chesnick S, Balaban RS, et al. : Magnetization transfer contrast : MR imaging of the knee. *Radiology*, 179 : 623-628, 1991.
  - 8) Outwater E, Schnall MD, Kressel HY, et al. : Magnetization transfer of hepatic lesions : Evaluation of a novel contrast technique in the abdomen. *Radiology*, 182 : 535-540, 1992.
  - 9) Zhu XP, Zhao S, Isherwood I : Magnetization transfer contrast (MTC) imaging of skeletal muscle at 0.26 Tesla changes in signal intensity following exercise. *Br J Radiology*, 65 : 39-43, 1992.
  - 10) Kuru M : Analysis of longitudinal relaxation rate constants from magnetization transfer MR images of human tissues at 0.1T. *Magn Reson Imag*, 10 : 35-40, 1992.
  - 11) Kurki TJI, Niemi PT, Lundbom N : Gadolinium-enhanced magnetization transfer contrast imaging of intracranial tumors. *JMRI*, 2 : 401-406, 1992.
  - 12) Kahn CE, Perera SD, Lipton M, et al. : Magnetization transfer imaging of the abdomen at 0.1T : Detection of hepatic neoplasms. *Magn Reson Image*, 11 : 67-71, 1993.
  - 13) Hamatake S, Korogi Y, Onomichi M, et al. : Off-resonance RF pulse effect on magnetization transfer pulse sequence. *RSNA 80th Scientific Program* p.306, 1994.
  - 14) Eng J, Ceckler TL, Balaban RS : Quantitative 1H magnetization transfer imaging *in vivo*. *J Magn Reson*, 17 : 304-314, 1991.
  - 15) Bloembergen N, Purcell EM, and Pound RV : Relaxation effects in nuclear magnetic resonance absorption. *Phys Rev*, 73 : 679, 1948.
  - 16) Escanye JM, Canet D, Robert J : Frequency dependence of water proton longitudinal nuclear magnetic relaxation times in mouse tissues at 20° C. *Biochim Biophys Acta*, 721 : 305-311, 1982.
  - 17) Grosch L and Noack F : NMR relaxation investigation of water mobility in aqueous bovine serum albumin solutions. *Biochim Biophys Acta* 453 : 218, 1976.
  - 18) Fullerton GD, Cameron IL, and Ord VA : Frequency dependence of magnetic resonance spin-lattice relaxation of protons in biological materials. *Radiology* 151 : 135-138, 1984.
  - 19) Harvey SC and Hoekstra P : Dielectric relaxation spectra of water absorbed on lysozyme. *J Phys Chem* 76 : 2987, 1972.
  - 20) Forsen S, Hoffman RA : Study of moderately rapid chemical exchange reactions by means of nuclear magnetic double resonance. *J Chem Phys* 39, 2892-2901, 1963.
  - 21) Hajnal JV, Baudouin CJ, Oatridge A, Young IR, Bydder GM : Design and Implementation of Magnetization Transfer Pulse Sequences for Clinical Use. *J Comput Assist Tomogr*, 16 : 19-24, 1992.

## Magnetization Transfer Contrast in High Magnetic Field

Mitsukazu ONOMICHI<sup>1</sup>, Satoru HAMATAKE<sup>2</sup>, Mitsuhiro FURUSAWA<sup>2</sup>,  
Mutumasa TAKAHASI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Kumamoto University College of Medical Science  
4-24-1 Kuhonji, Kumamoto 862*

<sup>2</sup>*Department of Radiology, Kumamoto University School of Medicine*

Cross relaxation between macromolecular protons and water protons is known to be important in biologic tissue. In magnetic resonance imaging sequences with a selective saturation of the characteristically short  $T_2$ , the macromolecular proton pool can produce contrast in the images so called magnetization transfer contrast [MTC], based on the cross-relaxation process. The magnetization transfer can manipulate both the available longitudinal magnetization and the  $T_1$  of tissues. In a conventional spin echo technique with presaturated RF pulses, the reduction in available magnetization increased contrast on proton density-weighted images. The effects of repetition time TR, RF irradiation duration, and echo time TE on the magnetization transfer effect were studied, and images of the rat head, samples of water and oil were obtained at 7.05T. The signal intensities of the different tissues on the MTC images were compared with those on the control images obtained under identical conditions without the off-resonance irradiation. Quantitative analysis of tissue signal intensity was performed by examining regions of interest from each tissue. The results indicated that when MTC was used in conjunction with spin echo imaging, the shorter the echo time TE was, the higher contrast was obtained. This finding was even true at short TRs. The images reflected somewhat no dependence on either  $T_1$  or  $T_2$  weightings. Non-selective saturation of the water proton pool was also discussed from the point of view of the relaxation times.