

Magnetization transfer を用いた肝細胞癌患者における 大脳基底核の評価

松島 秀¹, 室加 守¹, 内山幸男¹, 伊藤善之¹,
松本 陽¹, 菊池雄三¹, 稲葉吉隆², 竹内義人²,
前田尚利³, 紀ノ定保臣⁴

¹愛知県がんセンター放射線治療部
³名古屋大学医療技術短期大学部

²愛知県がんセンター放射線診断部
⁴三重大学医学部放射線医学教室

はじめに

Magnetic resonance imaging (MRI) の普及に伴い, T₁ 強調画像において慢性肝疾患患者の大脳基底核は高頻度に高信号を示すことが報告され, これらの異常所見は肝で解毒されなかった常磁性体物質の沈着と考えられている^{1)~5)}. しかし, これらの報告において大脳基底核の信号強度の変化は白質の信号強度と比較することにより評価されている. したがって, 白質変性が生じる場合定量的な変化を評価することは困難である. 定量的な変化を検出する手法として magnetization transfer (MT) 法がある^{6)~9)}. MT 法は高分子と水の相互作用を利用した新しい撮像方法であり, 組織の分子構造を反映した情報が得られると期待されている. 通常の T₁ 強調画像は水の共鳴周波数下で撮像され, 組織の T₁ を反映したものである. 一方, MT 法は off resonance の preparation radio frequency (RF) パルスによる磁化移動現象を扱う手法⁸⁾, on resonance で磁化移動現象を扱う手法¹⁰⁾, あるいは saturation transfer の代わりに inversion transfer を用い

る手法¹¹⁾等がある. MT 法により得られる画像は磁化の移動による飽和のため高分子に結合したプロトンが飽和され, 分子間交差緩和の影響を反映した情報を提供する. 交差緩和すなわち磁化の移動の生じている領域では, 通常の T₁ 強調画像に比して画像上 T₁ が短縮した状態を反映し, この短縮した状態の T₁ は飽和移動の見かけ上の時定数 (以下 T₁* と呼ぶ) である.

観測されるスピン系を I, RF パルスにより飽和されるスピン系を S 仮定すると, 蛋白質と水との相互作用は分子間交差緩和時間 (T_{1s}) を用いて解析することができる¹²⁾. MT パルスを照射しなかった場合 (通常の T₁ 強調画像) の緩和率 1/T₁, MT パルスを照射した場合の緩和率 1/T₁* と分子間交差緩和率 1/T_{1s} の関係は $1/T_{1s} = 1/T_{1}^* - 1/T_1$ で示される¹³⁾. さらに, 1/T_{1s} は magnetization transfer ratio (MTR) と $1/T_{1s} = 1/T_{1}^* \times \text{MTR}$ の関係を示す¹³⁾ ことから MTR の変化を検討することにより, 1/T_{1s} の変化すなわち組織の状態を評価することができる.

生体組織において T₁ 強調画像で高信号を呈する主な理由は蛋白質, 脂肪, 常磁性体物質の

存在が考えられるが、びまん性の変化の場合これらを識別することは困難である。一方、MTRにおいて脂肪はMT効果をほとんど受けずMTRは低値を示すが、蛋白質ではMT効果が大きいのでMTRは高値を示す⁷⁾。したがって、MTRはこれらを識別するために有効なパラメータである。

本研究では、第一に常磁性体物質として塩化マンガン、蛋白質としてゼラチンを用いてMTRの変化を検討した。第二に原発性肝細胞癌（以下HCCと呼ぶ）患者の大脳基底核におけるMTRの変化を検討した結果、HCC患者における淡蒼球のMTRが肝機能検査値と高い相関を示すことを報告する。また、淡蒼球におけるMTRの変化は肝疾患患者の大脳基底核がT₁強調画像で高信号を示す原因が常磁性体物質の沈着であることを示唆した。さらに、MTRは肝機能障害に伴う淡蒼球の変性を定量的な値として評価できる可能性があることを報告する。

方 法

使用装置は1.5 T超伝導magnetic resonance装置 (signa advantage ver. 4. 8. GE社)である。コイルはhead coilを使用し、計測領域内の感度は均質と考えられる。MTのパルス系列は、MT用RFパルスを付加したthree dimensional spoiled gradient recalled acquisition in steady state (以下MT3DSPGR)である。MT3DSPGR法におけるMT用RFパルスはsinc波形を使用し、offset周波数は0.8 KHzである。MTパルスは励起パルスの直前にoff resonance pulseとして18 ms間照射された。MT用パルスのエネルギー強度は90度パルスを基準に表わすと900度に相当した。撮像条件は繰り返し時間 (TR)=48 ms, エコ時間 (TE)=5 ms, flip angle=30°, matrix-

=256×128, field of view=22 cm, スライス厚=5 mm, スライス枚数=28枚, 加算回数1回である。なお、上記の条件は日常臨床のMR angiographyでコントラスト向上に用いられているMT用RFパルスと同一条件である。したがって、specific absorption ratio (SAR)上昇の点ではMR angiographyと同程度の危険率であり、MT3DSPGR法を臨床に使用することができる。

臨床例の撮像方法は淡蒼球のレベルがセンタースライスとなるように設定し、MT3DSPGR法を用いてMTパルスを照射した場合としない場合で撮像する。MTパルスを照射した場合の信号強度をS_{on}, 照射しない場合の信号強度をS_{off}として信号強度比を次式で求め、本研究におけるMTRと定義した。

$$\text{MTR}(\%) = 100(S_{\text{off}} - S_{\text{on}}) / S_{\text{off}} \dots\dots\dots(1)$$

また、SPGR画像と比較するためにconventionalなT₁強調画像としてspin echo法(以下SE)を用いた。SE法はT₁強調画像としてTR=600 ms, TE=11 ms, matrix=256×192, スライス厚=7 mm, スライス枚数=13枚, 加算回数2回の条件で撮像した。

ファントムの撮像方法はファントム中心をセンタースライスとし、臨床例と同様にMT3DSPGR法を用いてMTRを算出した。

また、測定値に定量性を持たせるためすべての計測時に装置 (signa) 上のtransmit gainおよびreceive gain 1, 2を80 db, 6, 14で固定した。

大脳基底核がT₁強調画像において高信号を示す主な理由は、グリコーゲン等の多糖類、蛋白質、脂肪、常磁性体物質の存在である。多糖類および蛋白質はMT効果が高く、これらを対象としてMT効果が高いゼラチンファントムを使用した。ゼラチンファントムはゼラチン濃度を1~30%に調整した。一方、常磁性体物

質が沈着した場合観測される組織のT₁は短縮する。常磁性体物質の沈着例を対象として塩化マンガンファントムを使用した。塩化マンガンファントムはゼラチン濃度を20%に固定して0.001~0.5 mMのMnCl₂·4H₂Oを溶解させた。ゼラチンファントムおよび塩化マンガンファントムをいずれも10 mlのボトルに封入し、これらのファントムについてMTRの変化を検討した。

臨床例としてHCCと診断された患者22例(男性18例, 女性3例, 年齢: 中央値65歳(34~74歳))に対し頭部MRIを実施した。計測部位は淡蒼球, 尾状核, 内包, 被殻の4部位であり, すべてcenter slice上で計測した。従来用いられた大脳基底核における信号強度の評価法として, SE法のT₁強調画像から得られた各部位の信号強度を前頭葉白質の信号強度で除した信号強度比(以下white matter ratio: WMR)を計算した。一方, MT3DSPGR法から得られた各部位の信号強度は(1)式によりMTRを計算して評価した。また, 肝機能障害の指標となる検査としてコリンエステラーゼ(ChE), プロトンビン時間(PT), ICG 15分値(ICGR₁₅)を用いた。頭部MRI実施時に既知であった肝機能検査値は, ChE 22例, PT 16例, ICGR₁₅ 6例であったため肝機能障害とWMR, MTRにおける有意差検定にはChEを用いた。HCC患者におけるChEの低下は肝機能低下による蛋白合成の低下と考えられる。ChE 110 IU/Lを境界値として肝機能障害の程度を二群に分類し有意差検定(Mann-Whitney test)を実施した。さらに, 慢性肝疾患患者の大脳基底核の中でも高頻度で高信号が確認される淡蒼球のChE, PT, ICGR₁₅とWMR, MTRの相関性について検討した。

結 果

Fig. 1にゼラチンファントムおよび塩化マンガンファントムの濃度とMTRの関係を示し

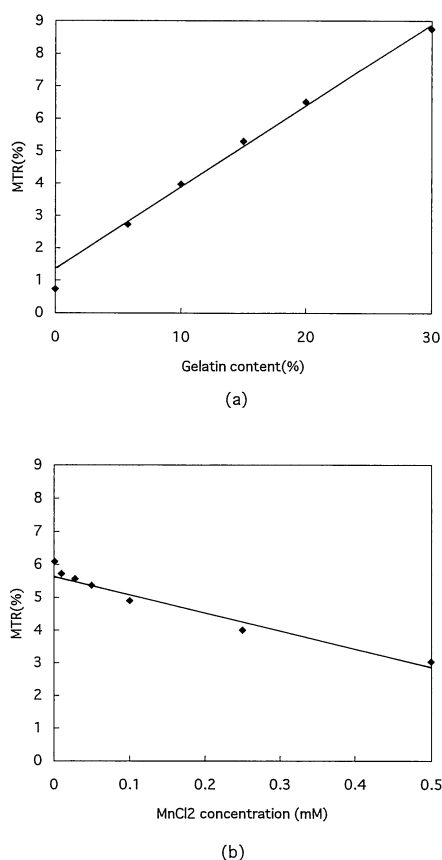


Fig. 1. MTR values for different gelatin contents and MTR values for different MnCl₂ concentrations resolved in 20% gelatin gel. (a) gelatin phantom ($r=0.99$, $n=6$) (b) MnCl₂ phantom ($r=0.98$, $n=7$)

た。両ファントムにおけるファントム濃度とMTRは相関を示した (Fig. 1(a)(b))。ファントム濃度をX, MTRをY, 相関係数をRとしたとき, ゼラチンファントムは回帰式 $Y=0.25X+1.27$ ($R=0.99$)であり, 塩化マンガンファントムでは $Y=-5.56X+5.74$ ($R=0.98$)であった。ゼラチンファントムはゼラチン濃度の上昇とともにMTRが増加した。一方, 塩化マンガンファントムでは塩化マンガン濃度の上昇とともにMTRは減少した。

Fig. 2にHCC患者におけるMT3DSPGR法のMTパルス照射した場合としない場合の

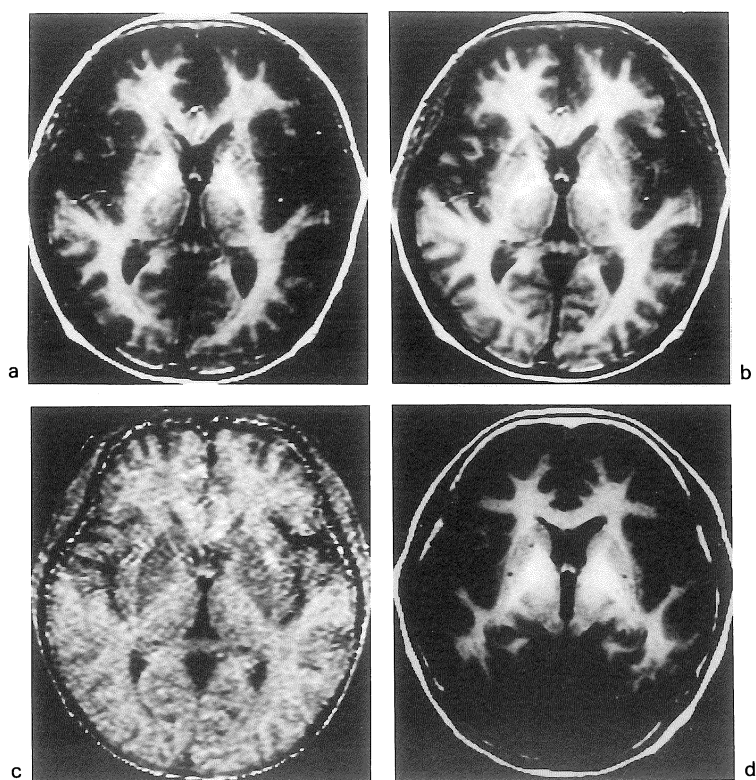


Fig. 2. MR images of basal ganglia in hepatocellular carcinoma patients.
 (a) MT image with MT pulse applied. (TR=48 ms, TE=5 ms, FA=30°, offset 0.8KHz)
 (b) MT image without MT pulse applied. (TR=48 ms, TE=5 ms, FA=30°)
 (c) Calculated MTR image.
 (d) T₁-weighted spin echo image. (TR=600 ms, TE=11 ms)

画像，MTR画像およびSE法のT₁強調画像を示した。T₁強調画像およびMT3DSPGR法では淡蒼球が高信号を示したがMTR画像では淡蒼球は低移動を示した。また，MT3DSPGR法のMTパルスを照射した画像ではMT効果のために脳実質の信号が低下している。

Table 1に各部位のWMRおよびMTRの平均値±標準偏差と有意差検定の結果を示した。淡蒼球のWMRおよびMTRは $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ の危険率で有意差を示した。WMRは

肝機能障害の程度が高い群が低い群に比して高値を示したが，MTRは低値を示した。

Fig. 3に淡蒼球におけるWMRおよびMTRと肝機能検査値の関係を示した。WMRとChEの低下，PTの延長，ICGR₁₅の上昇の相関係数(r)は $r = -0.55$ (n=22)， $r = -0.46$ (n=16)， $r = 0.56$ (n=6)であった。一方，MTRは $r = 0.79$ (n=22)， $r = 0.75$ (n=16)， $r = -0.98$ (n=6)でありWMRに比して高い相関を示した。

Table 1

	Mean \pm SD		Mann-Whitney test
	ChE < 110	ChE > 110	
Globus pallidus			
WMR	1.13 \pm 0.11	1.05 \pm 0.03	p < 0.05
MTR (%)	11.83 \pm 2.52	16.19 \pm 2.70	p < 0.01
Internal capsul			
WMR	1.04 \pm 0.07	0.96 \pm 0.10	p > 0.05
MTR (%)	11.54 \pm 2.64	12.47 \pm 1.78	p > 0.05
Caudate nucleus			
WMR	0.97 \pm 0.03	0.93 \pm 0.09	p > 0.05
MTR (%)	10.86 \pm 2.61	10.00 \pm 2.48	p > 0.05
Putamen			
WMR	1.01 \pm 0.09	0.91 \pm 0.09	p > 0.05
MTR (%)	14.71 \pm 0.30	15.23 \pm 1.13	p > 0.05

T₁-weighted contrast measurements and MTR in each of the basal ganglia. Values represent mean with standard deviation. Significant difference between lower 110 and upper 110 groups in ChE. The WMR was white matter ratio. The MTR was magnetization transfer ratio.

WMR = (signal intensity of each basal ganglia) / (signal intensity of white matter)

MTR (%) = 100 (S_{off} - S_{on}) / S_{off}

S_{off} : signal intensity without MT pulse

S_{on} : signal intensity with MT pulse

考 察

緩和機構の異なるファントムについて MTR の変化を検討し、次いで HCC 患者の大脳基底核における MTR の変化を検討した。

ファントム実験においてゼラチンファントムと塩化マンガンファントムの MTR はファントム濃度と相関した変化を示した (Fig. 1)。しかし、ゼラチンファントムの MTR はゼラチン濃度の上昇に比例して増加するのに対し、塩化マンガンファントムの MTR は塩化マンガン濃度の上昇に比例して減少した。したがって、分子内に多くの水分子を持つ蛋白質および多糖類では蛋白質および多糖類の濃度が上昇するにつれて MTR は増加することが予測される。一方、常磁性体物質が存在する場合常磁性体物質の濃度が上昇するにつれて MTR は減少することが予測される。

生体組織において T₁ 強調画像で高信号を呈

する主な理由は蛋白質、脂肪、常磁性体物質の存在が考えられる。肝疾患患者の大脳基底核が T₁ 強調画像で高信号を示す理由を検討するうえで蛋白質および多糖類と常磁性体物質の存在を識別することが重要である。ファントム実験の結果から MTR はこれらを識別するために有効なパラメータである。

HCC 患者の淡蒼球における MTR と肝機能検査の関係は MTR の減少と ChE の低下、PT の延長、ICGR₁₅ の上昇において相関を示した (Fig. 3(b)(d)(e))。したがって、MTR は肝機能障害に伴う淡蒼球の変性を反映した変化を示すと考えられる。さらに、淡蒼球における MTR の変化は塩化マンガンファントムと同一傾向を示した。この MTR の変化から、T₁ 強調画像において HCC 患者の淡蒼球が高信号を呈する理由は交差緩和率が大きく寄与するグリコーゲン顆粒等の多糖類および蛋白質の変化ではないことがわかる。さらに、脂肪は

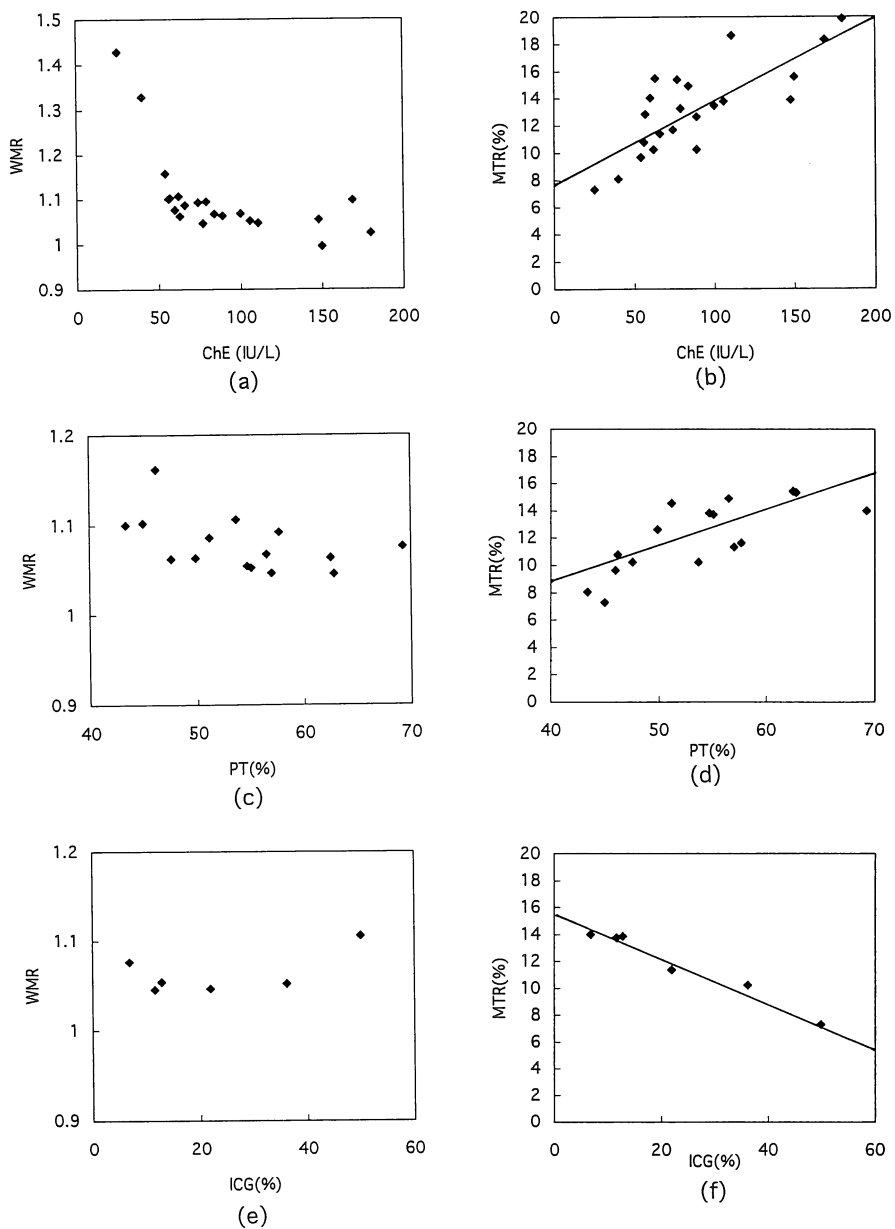


Fig. 3. ChE values for WMR and MTR.
 (a) Relationship between WMR and ChE. ($r = -0.55$, $n = 22$)
 (b) Relationship between MTR and ChE. ($r = 0.79$, $n = 22$)
 (c) Relationship between WMR and PT. ($r = -0.46$, $n = 16$)
 (d) Relationship between MTR and PT. ($r = 0.75$, $n = 16$)
 (e) Relationship between WMR and ICG₁₅ ($r = 0.56$, $n = 6$)
 (f) Relationship between MTR and ICG₁₅ ($r = -0.98$, $n = 6$)

MT 効果をほとんど受けないために MTR は非常に小さい値を示すことから脂肪沈着の存在も否定することができる。以上の結果は T₁ 強調画像において淡蒼球が高信号を呈する理由が肝で解毒されなかった常磁性体物質の沈着であることを示唆している。

大脳基底核の高信号を評価するために従来用いられた WMR と肝機能検査の関係は WMR の上昇と ChE の低下, PT の延長, ICGR₁₅ の上昇において関連した変化を示した (Fig. 3(a) (c) (e))。この結果は前田らが報告した T₁ 強調画像における肝硬変患者の淡蒼球と肝機能検査の関係⁵⁾とほぼ一致した結果を示した。しかし, WMR と肝機能検査の相関係数 (r) は ChE, PT, ICGR₁₅ で $r = -0.55$, $r = -0.46$, $r = 0.56$ といずれも低値であった。これは WMR が白質の信号強度を用いて算出されるため, 白質変性が生じている場合には淡蒼球の信号強度が正確に反映されないためである。一方, MTR は計測部位のみの信号強度の変化により算出されるため, MTR と肝機能検査の相関係数 (r) は ChE, PT, ICGR₁₅ で $r = 0.79$, $r = 0.75$, $r = -0.98$ と WMR に比していずれも高値を示した。

また, ファントム実験において蛋白質濃度, RF のオフセット周波数, 分子間交差緩和率が MTR と相関を示すことから, MTR は定量性を持つことが報告されている^{6),7)}。さらに, 臨床例において髄膜腫 (meningioma) の MTR はコラーゲン濃度と相関した変化を示すことが報告されている^{8),9)}。したがって, MTR は定量測定も可能な精度を有し, 肝障害に伴う淡蒼球の変性を定量的な値として評価し得る有効なパラメータである。

ま と め

ファントム実験において MTR の変化を検討し, さらに, HCC 患者の大脳基底核における MTR の変化を検討した。HCC 患者の淡蒼

球において MTR は ChE, PT, ICGR₁₅ と相関を示した。本研究結果は MTR を用いることにより, T₁ 強調画像において淡蒼球が高信号を呈する理由が常磁性体物質の沈着であることおよび肝障害に伴う淡蒼球の変性を定量的に評価可能であることを示唆した。

文 献

- 1) Inoue E, Hori S, Narumi Y, et al. : Portalsystemic encephalopathy : Presence of basal ganglia lesions with high signal intensity on MR imaging. *Radiology*, 179 : 551-555, 1991.
- 2) Brunberg JR, Kanal E, Hirsch W, Thiel DHV : Chronic acquired hepatic failure : MR imaging of the brain at 1.5 T. *AJNR*, 12 : 909-914, 1991.
- 3) Zeneroli ML, Cioni G, Crisi G, Vezzelli C, Ventura E : Globus pallidus alterations and brain atrophy in liver cirrhosis patients with encephalopathy : An MR imaging study. *Magn Reson Imag*, 9 : 295-302, 1991.
- 4) Uchino A, Miyoshi T, Ohno M : Case report-MR imaging of chronic persistent hepatic encephalopathy. *Radiation Med*, 7 : 257-260, 1989.
- 5) 前田ひろ子, 北 敬介, 溝端敏晴, 木村誠志, 園村哲郎, 岸 和史, 田中佳代, 佐藤守男 : T₁ 強調画像における肝硬変患者の大脳基底核高信号の検討 : 肝性脳症および肝機能との関連. *日磁医誌*, 15 (3) : 78-83, 1995.
- 6) Hua Y, Thomas S : T₁ discrimination contribution to proton magnetization transfer in heterogeneous biological systems. *MRM*, 32 : 16-22, 1994.
- 7) 松島 秀, 紀ノ定保臣 : Fast spin echo 法を用いた Magnetization transfer contrast の定量評価と臨床応用. *医用電子と生体工学*, 33 (3) : 101-105, 1995.
- 8) Steven D, Wolff, Robert S, Balaban : Magnetization transfer contrast (MTC) and tissue water proton relaxation in vivo. *MRM*, 10 : 135-144, 1989.
- 9) Lundbom N : Determination of magnetization transfer contrast in tissue. *AJR*, 159 : 1279-1285, 1992.

- 10) Hu Bs, Conolly SM, Wright GA, Nishimura DG, Macovski A : Pulsed saturation transfer contrast. *MRM*, 26 (2) : 231-240, 1992.
- 11) 曾我美勝, 恵良聖一, 加藤一夫, 且 弘 : 正常および腫瘍組織内水構造と $^1\text{H-NMR}$ 情報. *電気化学および工業物理化学*, 57 (7) : 642-647, 1989.
- 12) Akasaka K : Longitudinal relaxation of protons under cross saturation and spin diffusion. *J Magn Reson*, 45 : 337-343, 1984.
- 13) David MY, Kathleen TM, Lisa MS, Vijay MR, Gregory SW, Richard EH : Head and neck neoplasms : Magnetization transfer analysis. *Radiology*, 192 : 703-707, 1994.

Evaluation of the Basal Ganglia in Patients with Hepatocellular Carcinoma Using Magnetization Transfer

Shigeru MATSUSHIMA¹, Mamoru MUROKA¹, Yukio UCHIYAMA¹,
Yoshiyuki ITOH¹, Akira MATSUMOTO¹, Yuzou KIKUCHI¹,
Yoshitaka INABA², Yoshito TAKEUCHI², Hisatoshi MAEDA³,
Yasutomi KINOSADA⁴

¹*Department of Radiation Oncology, Aichi Cancer Center Hospital
1-1 Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya 464*

²*Department of Diagnostic Radiology, Aichi Cancer Center Hospital*

³*Nagoya University College of Medical Science*

⁴*Department of Radiology, Mie University School of Medicine*

Conventional T_1 -weighted spin echo (T_1 WSE) and calculated magnetization transfer ratios (MTRs) images of brain were obtained in 22 patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and phantoms containing either of gelatin or MnCl_2 . The former phantoms (Ge-P) contained gelatin of various contents. The latter phantoms (Mn-P) had various MnCl_2 concentrations in 20% gelatin gel. MT was achieved with a standard three-dimensional sequence performed with spoiled gradient recalled acquisition in steady state (SPGR, GE Medical Systems) with the MT pulse. MTRs were calculated with and without the MT pulse applied. In phantom study, the MTRs of the Ge-P and Mn-P showed different characteristics. In the Ge-P, the MTRs were increased with increasing gelatin contents, but in the Mn-P, the MTRs were decreased with increasing MnCl_2 concentrations. In clinical study, signal intensity of basal ganglia were measured and MTRs calculated. We examined the relationship between MTRs and liver function parameters (ChE, PT, ICGR₁₅). The MTRs of patients with HCC were decreased with the degree of liver dysfunction. The change of MTRs in patients with HCC showed the same change of MTRs in Mn-P. This study suggests that high intensity of globus pallidus on T_1 WSE were due to paramagnetic materials. MTRs might be a new indicator for assessment of liver dysfunction.