

## 核磁気共鳴による腫瘍検出

Damadian R : Tumor detection by nuclear magnetic resonance  
(Science 1971 ; 171 : 1151-1153)

要旨：スピンエコー核磁気共鳴（NMR）は悪性腫瘍と正常組織を識別する方法として使い得る。筋肉、腎、胃、腸、脳、肝の6種の正常組織と Walker 肉腫、Novikoff 肝癌の2種の悪性腫瘍でスピン格子（ $T_1$ ）、スピンスピン（ $T_2$ ）、磁気緩和時間の計測を行った。悪性腫瘍の緩和時間は正常組織の緩和時間の範囲を著しく超えており、悪性腫瘍はその組織の水分子の運動自由度が高まっているといえる。磁気緩和時間を測ることで良性と悪性腫瘍が直ちに区別できる可能性についても考えられる。二つの良性線維腺腫のスピン格子緩和時間は2種の悪性腫瘍の緩和時間とは明らかに異なっており、筋肉のそれと同じであった。

X線の透過度が相対的に高いため、体の内部の悪性腫瘍を検出することは現在のところ困難である。原理的に核磁気共鳴（NMR）法は体内部の癌を外部のプロローベで検出するのに幾多の有利な性質を有している。NMR計測は生体に何ら明らかな障害を与えることなく、静磁場と直角の方向に普通のラジオ波を照射するだけである。検出器を対象サンプルの外部に置き、これから放出される原子レベルの情報を分析できる。かくして分光学者は色々な核種を対象に異常な化学的性質を知ることができる。

ここでNMRに用いられる技法は「一過性（'transient'）」また誘導法と呼ばれるものである。この実験系では入射照射（パルス）をやめ

ると、短い計測可能な期間にわたり対象サンプルからラジオ波信号が放出される。これによりスピン格子（ $T_1$ ）、およびスピンスピン（ $T_2$ ）緩和時間が直接計測され、定常状態NMRスペクトルの線幅計測から算出するという不確定さを避けることができる。さらに放出されるラジオ波の性状を基として生物組織の特徴を知ることができる。

NMR信号から腫瘍組織かどうかを判定するために細胞水の水素共鳴につき研究を行った。最近のCope, Hazlewoodら、BrattonらのNMR研究により細胞水の物理的性質の新知見がもたらされた。細胞水では水分子の水素がラモア周期よりもかなり短縮した緩和時間をもっており、蒸留水に比べ細胞水のNMR緩和が短縮するのは（表1, 2）細胞水が高次に秩序化した分画をもつことによると各人が独立に結論づけた。多分緩和時間の短縮は高分子間の境界面に水分子が吸着したことによる。これは、細胞内の水（endosolvent）は細胞蛋白に吸着された分極化した多数の層として存在するというLingの提唱と合致する。

癌細胞の水から生じる水素信号が、正常組織から放出されるラジオ波とは大いに異なっていることを示す証拠は二通りある。一つは、私自身が大腸菌を用いて行った実験で、生物組織でのアルカリ陽イオンの選択度係数の変化——これは新生物組織内でも起こっているが——は組織水構造の変化を示している可能性がある。更

2001年5月31日受理

別刷請求先 〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1 筑波大学臨床医学系放射線医学 板井悠二

表 1. 正常組織のスピン格子 (T<sub>1</sub>) とスピン-スピン (T<sub>2</sub>) 緩和時間 (秒)

ラット番号	体重(g)	腹 直 筋		肝 臓	
		T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>
1	156	0.493	0.050	0.286	0.050
2	150	0.548	0.050	0.322	0.060
3	495	0.541	0.050	0.241	0.050
4	233	0.576	0.070	0.306	0.048
4*		(0.600)	(—)	(0.287)	(—)
5	255	0.531	—	0.300	—
平 均		0.538±0.015	0.055±0.005	0.293±0.010	0.052±0.003
		胃		小 腸	
		T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>
1		0.272	0.280	0.444	0.573
2		0.214	0.225	0.503	0.573
3		0.260	0.316	0.423	0.596
4		0.247	0.316	0.541	0.620
4*		(0.159)	(0.280)	(0.530)	(0.614)
5		0.360	0.150	0.489	0.612
平 均		0.270±0.016	0.257±0.030	0.480±0.026	0.595±0.007

\* ( ) : 一晚室温放置後再計測値

に Hazlewood らは新生ラットの筋肉の成長と成熟では水構造と筋肉内アルカリ陽イオン成分が同時に変化するという NMR 計測の証拠を報告した。これらの結果は脱分化や退形成では細胞内水の構造の顕著な変化を伴っている可能性を示す。これらのデータは水構造の変化の性質が脱分化したり新生物となった組織では認められねばならぬことを示唆する。かなり狭まった線幅〔細胞水の無秩序化の結果〕が成熟筋肉ではなく未熟な骨格筋で認められる。これらのことから未分化新生物組織では緩和時間が増大する（線幅が狭まる）と予測される。

実験はあらかじめ Walker 肉腫又は Novikoff 肝癌（固型癌）を移植した Sprague-Dawley ラットを用いた。ラットの体重は 150~500 g で、月齢も無作為に選んだ。腫瘍がおよそ 1.5 ml の体積になったときに（Novikoff 肝癌は接種後 4~5 日、Walker 肉腫では 10 日）頸椎骨折により殺した。標本を切り取り、硝酸セル

ロースのチューブに入れ、死後 5 分以内に NMR 測定を施行した。電磁石は Varian 社製 12 インチ (30.5 cm) 径を、約 5,160 ガウスで用い、パルス分光計は Nuclear Magnetic Resonance Specialties 社製 PS-60 AW を使用し、クロスコイル型のプローベは 24 MHz で操作した。

2 種の NMR 実験が行われた。スピン格子緩和時間は Carr-Purcell 法を用い測定した。この系では 180°回転、次いで 90°回転となるようにシーケンスの二つのパルス幅を設定した。このシーケンスでは  $M(\tau) = M_0(1 - 2e^{-\tau/T_1})$  で振幅が与えられる 2 番目のパルスの後に自由誘導減衰 (free induction decay) が観測される（ただし  $M_0$  はパルス振幅の平衡値、 $\tau$  は二つのパルス間隔時間）。この式は T<sub>1</sub> に自然対数 2 を乗じた時間で 90°パルス後に自由誘導減衰が生じないことを示している。実際のやり方としては、二つのパルスを位相化しそれらの幅を

表 2. 腫瘍のスピン-格子 (T<sub>1</sub>) とスピン-スピン (T<sub>2</sub>) 緩和時間 (秒)

ラット番号	体重(g)	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>
ウォーカー肉腫			
6	156	0.700	0.100
7	150	0.750	0.100
8	495	0.794(0.794)*	0.100
9	233	0.688	
10	255	0.750	
平均±標準偏差		0.736±0.022	0.100
P<0.01†			
ノヴィコフ肝癌			
11	155	0.798	0.120
12	160	0.852	0.120
13	231	0.827	0.115
平均±標準偏差		0.826±0.013	0.118±0.002
P<0.01†			
繊維腺腫 (良性)			
14		0.448	
15		0.537	
平均		0.492	

\*: 一晚室温放置後再計測値

†: 腫瘍と正常脳 T<sub>1</sub> 値間の有意差

適当な回転角度にセットすると、オシロスコープ上 (Fairchild 766H/F, 25 並びに 50 MHz) は 2 番目のパルスで誘発され同調が起こり、自由誘導減衰が 0 となるようにパルスを調整できる。二つのパルスの時間間隔は PS-60 分光プログラム器の出力に連動した頻度カウンタ (Computer Measurement 社 200CN) より算出される。

スピンスピン緩和時間を 90° から 180° のパルスシーケンスと、エコー減衰曲線を得るために Carr-Purcell 変法を用いて計測した。この方法では拡散効果や磁場不均一性の影響を受けずに T<sub>2</sub> 緩和時間が求められる。曲線の高さ E は  $E(2n\tau) \propto e^{-2n\tau/T_2}$  (ただし n はパルス間隔  $\tau$  の整数倍を示す) で表され、T<sub>2</sub> はオシロスコープ上の曲線の高さが 1/e に減衰する時間から算出される。

スピネコー共鳴の計測値を表 1, 2 に示す。

Novikoff 肝癌と正常肝の緩和時間の差は悪性転化により生じる細胞内溶液構造の不安定度を示している。正常肝の緩和時間 (T<sub>1</sub> 0.293 秒, T<sub>2</sub> 0.050 秒) に対しての肝癌緩和時間のかなりの増加 (T<sub>1</sub> 0.826 秒, T<sub>2</sub> 0.118 秒) は悪性組織における細胞内水のオーダーリング (秩序) 度の有意な減少を示唆している。加えて、表 2 で示したように、2 種の悪性腫瘍での緩和時間の延長より、NMR 技法は Walker 肉腫でも Novikoff 肝癌でも転移性浸潤を肝に生じればこれをとらえ得ることは明らかである。

悪性腫瘍と正常肝の緩和時間の差からこの 2 種の悪性腫瘍と検査した正常組織とを識別することが可能であった (P 値 0.01 以下, 表 2)。Walker 肉腫と Novikoff 肝癌の T<sub>1</sub> 値はそれぞれ 0.736 秒, 0.826 秒であり、どの正常組織の T<sub>1</sub> 値 (0.293~0.595 秒) よりも有意に高値であった。悪性腫瘍の T<sub>2</sub> 値 (0.100 秒と 0.118 秒) は直筋、肝の T<sub>2</sub> 値 (それぞれ 0.055 秒, 0.052 秒) の約 2 倍であった。悪性腫瘍の T<sub>1</sub> 値を複数回計測しても再現性は良好であり (標準偏差は 0.02 以下)、実験動物の月齢・体重は様々であったにもかかわらず、正常組織の標準偏差も 0.03 以下であった。

押しなべて、これらの結果は Hazlewood らの所見を支持し、悪性腫瘍は正常組織より組織化も水構造も乏しいとする Szent-Györgyi の主張とも合致する。さらに、悪性組織中の陽イオン含量に基づき予測される結果とも一致する。Dunham らは正常組織と比較して「ほとんど例外なく悪性腫瘍のカリウム含量は減少している。」と報告している。Ling は Dunham らにより観察されたアルカリ陽イオン選択性は関連誘導仮説で容易に説明されると述べている。私たちの研究室で行った NMR 線幅計測で細胞水の線幅狭窄化と大腸菌でのカリウム増加の間に関連のあることが示された。これは「構造破壊」物質としてのカリウムの水 (溶) 性の性質と一致する。周期律表でナトリウムより下位のアルカリ陽イオン (K, Rb, Cs) による「構造破壊」

は自由水の分子の“秩序”を減少させ、NMR線幅を狭める結果となる。

プローベ内のサンプルの位置を変えたり、標本をつめかえてみても、またプローベ内でサンプルチューブを360°にわたり段々と回転させても計測値には変化はなかった。室温で一晩放置してもT<sub>1</sub>値は相対的にも変化を認めなかった(表1, 2. ラット4, 8の( )内に示す.)。

これらの研究はNMR法は悪性腫瘍と、ここ

に示した正常組織とを識別できることを示している。悪性腫瘍の検出にも役立ち、良性・悪性腫瘍の切除標本を速やかに鑑別できるかも知れない。良性腫瘍(線維腺腫)の緩和時間は悪性腫瘍のそれとは大幅に異なり、筋肉のものと同じであった(表1, 2)。

筑波大学臨床医学系放射線医学

板井 悠二