

NMR 臨床検査における 安全性の検討

Safety Considerations in Clinical Use of Nuclear Magnetic Resonance (NMR) System

茂木 福昌 (中津川市民病院神経内科)
古瀬 和寛 (中津川市民病院脳神経外科)
佐生 勝義 (同上)
浅井 英彰 (中津川市民病院放射線科)
井沢 章 (同上)
谷 武光 (中津川市民病院臨床検査部)
田中 寛 (持田製薬(株)医療機器開発部)
葛西 章 (同上)

キーワード

核磁気共鳴 (nuclear magnetic resonance), 永久磁石 (permanent magnet), フリンジフィールド (fringe field), 生体効果 (biological effect), 安全性 (safety), 静磁場 (static magnetic field), 変化磁場 (changing magnetic field), 高周波パルス (radiofrequency pulse)

要旨

生体検索上の非侵襲性は、NMR 法の重要な特徴をなす。NMR 検査を実際に臨床適用した場合の生体安全性ならびに操作性について FONAR QED 80- α (0.04 T) により検討を行った。健常ボランティア群 (29 名) につき、頭部画像ディスプレイならびに脳局所 T_1 値計測の両者を行い、NMR 検査前後ならびに 6 ヶ月経過時の自他覚所見ならびに各種尿、血液、生理検査所見を対比した。その結果、尿検査、血液成分、凝固線溶系、生化学検査いずれにも異常の出現なく、心電図ならびに脳波所見上の異常も検出されず、その安全性を確認し得た。磁場使用機器の生体影響を考える際に問題となる静磁場、変化磁場、高周波負荷のそれぞれの側面から、安全性につき考察し、実際操作上の安全性についても論及した。

1 はじめに

核磁気共鳴（NMR）法の臨床応用は、近年新に生体イメージング手法として急速な展開をみせており、将来的には生体における代謝情報、流れの計測などへの広い応用も見込まれている。その際重要な特徴の一つとして、NMR 法が電離放射線を用いないことから、生体検索における非侵襲性が広く注目されてきている。

これまで静磁場、磁場変化の生体に及ぼす影響について、多くの報告が基礎科学分野でなされているが、臨床応用の歴史が浅いこともあって、人体に対する影響に関する本格的な検討はなお極めて少ない。われわれは、当院への NMR 機器導入以来、人体に対する安全性に関する臨床検討について観察を続けて来たが、今回主に成人ボランティアを対象とした NMR 臨床検査前後ならびに 6 カ月経過時の自他覚所見の変化について検討し、併せて NMR 法の生体安全性に関する考察を加えて報告する。

2 対象と測定条件

健常ボランティア群として成人 29 名を対象とした。うち男性は 15 名で 22~53 才にわたり（平均年齢 39.1 才）、女性 14 名の年齢分布は 20~61 才（平均年齢 37.5 才）であった。

用いられた NMR 機器は静磁場強度 0.04 Tesla 級の低磁場計測装置である FONAR QED 80- α で、本システムは、投影画像再構成法によるイメージング（アナトミーモード）と磁場焦点法に基く組織緩和時間 T_1 計測（ケミストリーモード）のデュアルモードスキャニングシステムをなす^{1,2)}。その磁場強度および測定条件は以下のとくである。

A. アナトミーモード（画像ディスプレイ）

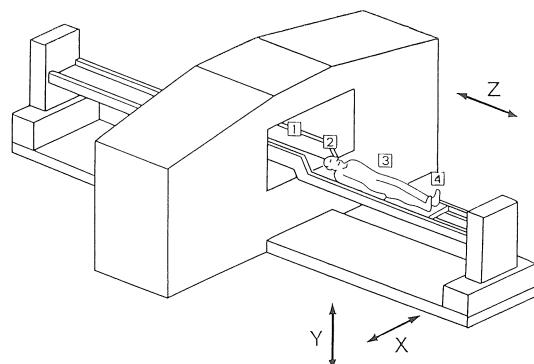
- 1) 使用磁石：永久磁石

- 2) 静磁場強度：425 ガウス
- 3) 走査方法：線形傾斜磁場による情報の像再構成法。
- 4) RF パルス系列：定常自由歳差運動（SSFP）

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：465 ガウス
- 3) パルス系列：90°-τ-90° 法
- 4) τ 値：25~350 msec のレンジの 8~13 点

この NMR 装置は、二つの永久磁石を用いる対向磁石方式で、その磁場分布（測定器：YEU 3251, S/N φ 1827）は、静磁場強度においてガントリー中心部で 425 ガウス、ガントリー開口部にて 160 ガウス、開口部より 1 m 離れた部位では 30 ガウス、2 m で 15 ガウスの値であった（図 1, 2）。すなわち頭部スキャニングにせよ、ボディースキャニングにせよ 20~30 ガウス以上の範囲に被検者が置かれることになる。RF 強度は、saturation absorption rate (SAR) max. 0.015~0.002 W/kg であった。



Static magnetic field levels	
Location	Field strength (T)
1	0.0425
2	0.0160
3	0.0030
4	0.0015

図 1 FONAR QED 80- α による検査略図と静磁場強度

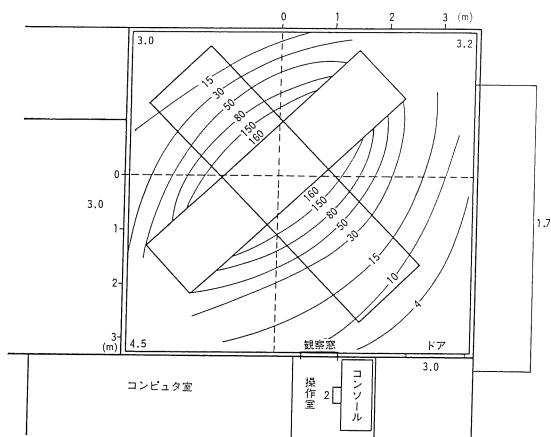


図 2 NMR 装置の配置と周辺磁場分布

(単位: ガウス)

通常、頭部検査にて、イメージング 1 スキャニングに約 6 分を要し、 T_1 値測定において 1 部位 1 回について、45~60 秒を必要とした。今回のボランティア群検索においては、イメージとして 1~3 スライスを描出し、1 スライスについて 2~5 点 T_1 計測を行った。この際 1 点での T_1 値測定は、原則として 5 回繰り返して平均を求めた。従って磁場曝露平均時間は 1.5 時間となつた。

本検査の安全性の検討に関しては、全例について、検査前後ならびに 6 ヶ月後に採尿、採血し、以下の項目について比較検討した。施行した検査項目は血球成分として赤血球数、白血球数、血色素、ヘマトクリット、血小板数、凝固線溶系テストとしてプロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間、ファブリノーゲン、FDP、生化学検査として、BUN、クレアチニン、尿酸、血中 Na, K, Cl, Ca, P, GOT, GPT, ALP, LDH、コレステロール、中性脂肪、コリンエステラーゼ、鉄給能、トランスフェリン等であり、検尿に関しては蛋白、糖、ウロビリノーゲン、pH、沈査を調べた。全例にて施行前後の自他覚微候をチェックし、20 例については検査前後の心電図記録を行

った。

3 結 果

自覚的変化については、NMR 検査直後については、やや長い頭部不動体位と臥床による頸部、腰部痛の訴えがみられ、又時に頭痛の訴えがみられたが、それらは一過性であり、嘔気、嘔吐、動悸等の訴えはみられなかった。さらに半年間の経過中に特別な精神身体の変調を訴えるものはなかった。

理学的所見（血圧、脈拍、呼吸、体温等）においても、NMR 施行直後異常変動を示したものもなく、神経学的所見に異常を認めたものもなかった。

検査データにおける変化をまとめて表 1, 2 に示した。尿検査については、表 1-1 に示す通り異常者は認められなかった。

血液成分及び凝固線溶系の変化についても両者とも異常変動を示したものはなかった（表 1-2, 1-3）。

肝機能を中心とした生化学検査での結果は男性

表 1 検査所見の推移 (1)

1 尿 検 査

	NMR 検査前		検査直後		検査後半年	
	正常	異常	正常	異常	正常	異常
男性	15名	0名	15名	0名	15名	0名
女性	14名	0名	14名	0名	14名	0名

項目：比重、pH、蛋白、糖、ウロビリノーゲン、アセトン、沈査

2 血 液 成 分

	NMR 検査前		検査直後		検査後半年	
	正常	異常	正常	異常	正常	異常
男性	15名	0名	15名	0名	15名	0名
女性	14名	0名	14名	0名	14名	0名

項目：RBC, WBC, Hgb, HCT, Pl, 血液像

3 凝固・線容系

	NMR 検査前		検査直後		検査後半年	
	正常	異常	正常	異常	正常	異常
男性	15名	0名	15名	0名	15名	0名
女性	14名	0名	14名	0名	14名	0名

項目：出血時間、凝固時間、PT、APTT、Fibrinogen、FDP

4 生化学検査

	NMR 検査前		検査直後		検査後半年	
	正常	異常	正常	異常	正常	異常
男性	15名	0名	15名	0名	15名	0名
女性	11名	3名	11名	3名	11名	3名

項目：GOT、GPT、Al-P、LDH、コレステロール、コリンエスチラーゼ、血糖、鉄結合能、トランスフェリン、中性脂肪

表 2 検査所見の推移 (2)

1 心電図所見

	NMR 検査前		検査直後		検査後半年	
	正常	異常	正常	異常	正常	異常
男性	15名	0名	15名	0名	15名	0名
女性	14名	0名	14名	0名	14名	0名

2 脳波所見

	NMR 検査前		検査直後		検査後半年	
	正常	異常	正常	異常	正常	異常
男性	5名	0名	5名	0名	5名	0名
女性	7名	0名	7名	0名	7名	0名

群では、異常者は見られず、女性での異常者は、NMR 前、直後、半年後とも同一人物であり、検査前より GOT、GPT の軽度上昇を示していたもので、検査直後、半年後においても大きな変化を示さなかったものである（表 1-4）。

心電図所見の結果では、不整脈等の発生もなく、異常者は認められなかった（表 2-1）。

脳波所見については、検査し得た人数は限られているが、異常所見を示したものはなかった（表 2-2）。

4 考 察

磁場の人体に及ぼす影響に関する、いくつかの安全性についての指針が発表されている。Budinger³⁾は静磁場について 2T 以下、英國放射線防護委員会の勧告⁴⁾では静磁場 2.5T、変化磁場として 20T/sec 以下、高周波については強度 1W/kg、周波数として 15MHz 以下としている。米国 FDA⁵⁾のガイドラインによれば静磁場 2T 以下、変化磁場 3T/sec 以下、RF 強度として平均 0.4W/kg、局所強度として 2.0W/kg を挙げている（表 3）。われわれの使用したシステムは静磁場が 0.05T 以下の低磁場機器で全項目において上記のガイドラインに示された値よりもはるかに小さく、生体安全性の上では問題ないものと考えられた。実際に検索されたボランティア群において自他覚的徵候、臨床検査所見上 NMR 法検査によると考えられた異常を認めなかった。他にわれわれはこれまでほぼ 200 例の疾患群につき検討しているが、NMR-CT 検査による悪影響の出現を認めていない。

一般に生体に対する磁場使用機器の影響は静磁場、変化磁場、与えられる高周波の 3 つの側面から成る。磁場の生物学的作用は磁場環境において分子レベルでのいわゆる配向効果や生体膜などの高分子化合物の構造に何らかの影響を及ぼしうる可能性が基礎になるとされるが、生体において Mansfield⁶⁾はリン脂質それ自体の分極は 1T 以下で生ずる証拠はなく、仮にその様なものがあったとしてもすぐ消失してしまうだろうとし、Budinger⁷⁾は 2T 以下では人体に対して悪影響あるいは再現性のある細胞学的、生化学的、さら

表 3 NMR イメージング被曝の許容限度

	1981 Budinger (USA)	NRPB* (UK)	FDA-IRBS** (USA)	FONAR QED 80- α
Static field	<2.0 T	<2.5 T	<2.0 T	<0.05 T
Time varying field $\left[\frac{dB}{dt} \right]$	1 Hz 以下から 200 Hz までの振動磁場 <5.0 mT	10 m sec 以上のパル ス波 <20 T/S	<3.0 T/S	max 15 Hz <0.12 T/S
RF radiation	10 分以内<4 W/kg 10分以上<1.5W/kg	<1 W/kg	全身平均<0.4 W/kg 局所平均<2.0 W/kg	<0.017 W/kg
RF frequency	—	15 MHz	—	2 MHz

* National radiological protection board

** Institutional review boards

に遺伝学的な影響はまだ観察されず、静磁場が人の健康に有害な影響をもつと云う明らかな科学的証拠はないとしている。これまで磁場の影響につき動物実験あるいは磁場作業環境における調査などで何らかの影響があるとする報告がいくつかみられてはいるが、その観察条件についての信頼性に問題のあるものがあり、館野⁸⁾は遺伝的影響に関する Baum⁹⁾, Kales ら¹⁰⁾, Mahlum ら¹¹⁾の周到な実験条件に基づく否定的效果をあげながら、磁場影響に関する調査方法上の正確さの必要性を強調している。

静磁場による生体の影響のうち心電図異常の出現^{12,13,14,15)}は代表的なものとされる。とくに高磁場内で T 波の波高増大がこれまで注目され^{15,16)}、Gaffey や^{13,14)}、Beicher¹⁶⁾らは T 波の高さが磁場の大きさと相関して増加することをみた。しかしこの現象は磁場の中で生ずる血流の誘導起電力に起因するもので、生体そのものの生理現象とは無関係なものと結論されている。一方 Beicher¹⁶⁾は 7 T レベルで洞性不整脈がみられたと報告し、大動脈洞や頸動脈洞などの圧受容器に血流の流動電位が影響したものと推察しているが、超高磁場を生じうるかもしれないこのような影響は生理的な意味をもってこよう。心筋での脱

分極ポテンシャル閾値は 40 mV⁶⁾ とされるが、Beicher ら¹⁷⁾はサルの実験で 10 Tesla 15 分曝露で流動電位が心筋興奮閾値をこえる所でも実際に異常は出現しなかったとしている。一般に流動電位 E については $E = \text{磁束密度 } B(T) \times \text{血管の直径 } d(\text{m}) \times \text{血流速度 } V(\text{m/sec})$ で表され、Beicher¹⁶⁾は 1 T で大動脈壁に 16 mV の起電力が生ずるとし、Budinger⁷⁾は犬の大動脈の例として 0.3 T のとき 4 mV の起電力が生ずるが、実際の体表で測定される電位はその 1/10 あるいはそれ以下であろうとしている。われわれの使用したシステムについて同様に計算すると血流に直角に生ずる誘導電圧として 0.34 mV が得られ、著しく小さいもので、実際臨床でみた観察でも心電図異常は全く認めなかった。

第 2 の要素である変化磁場の人体への影響で知られるものに磁気閃光と心室細動などがある。これは誘導電流が磁場の急激な変化に伴って生ずることによるとされる。Adrian¹⁸⁾によればヒトの頭部と鼻部と電極をつけて通電する場合、閃光を発する最小閾値は 20 Hz, 0.01 mA root mean square(RMS) と推定され、このときの組織電流密度は 10-20 mA/m² で、閃光誘発のための最小磁場変化は 2~5 T/sec とされる。Fink¹⁹⁾の例で

は電気ショックの際の発作を誘発するには $3\text{mA}/\text{cm}^2$ の電流密度が 300m sec 持続することが必要であるとし、心室細動惹起には 60Hz で $60\text{-}120\text{mA}$ 、組織電流密度としては $1\text{-}10\text{A}/\text{m}^2$ が必要とされている。これらは通常の NMR 臨床機器条件の $1\text{-}10$ 万倍にあたる。われわれの使用機器で生じうる変動磁場は、フラッパーコイル、グラディエントコイル、スポットコイルのそれぞれの作動時のものであるが、計算上最大条件を考慮したとしても、 0.2T/sec で、誘導電圧 $0.001\mu\text{V}/\text{cm}$ （人体電動率を $0.2\text{siemens}/\text{m}$ とした場合）²²⁾、発熱量 Q は $187 \times 10^{-2}\text{W/kg}$ （人体密度 ρ を 1070kg/m^3 とした場合²⁰⁾）にとどまり問題にならない範囲となった。また前述した臨床観察で磁気閃光あるいは類似現象は全く経験しなかった。

第3の高周波の影響としては熱的効果と非熱的効果にわけられるが、われわれの使用したシステムについて計算された SAR 値²⁰⁾ は、 0.0019W/kg （共鳴周波数 $\text{Fr}=1.86$ として）で、100分当たりの発熱量 Q は 27.6cal/kg であった。Budinger³⁾ は長時間の場合の Q 閾値を 1.5W/kg 、10分以内では 4W/kg としており、全く問題となる値ではなかった。高周波の非熱的効果についてはこれまではっきりした見解はなく、脳血管透過性、 Ca^+ 輸送への影響、血球粒子の連鎖配列などがみられるとされるが、その効果発現は熱効果を生ずるレベル以下ではないようである。以上このようにみてくると、本報告で用いた磁場あるいは高周波条件では生体への影響の可能性をすべて除外してもよいものと結論される。NMR 法の臨床診断応用例での安全性に関する報告はなお極めて少なく、池平ら²¹⁾のアバディーン大学システム使用時の報告では同様に副作用をみなかつたとしている。

実際問題として臨床機器での NMR 検査における安全性は、磁場そのものの影響よりも体内に金属性物体をもった患者の扱いがむしろ問題とな

る。現に脳動脈瘤手術に用いられるクリップによってはそこに及ぼす力と熱発生などで問題を生じうるとする報告^{22,23)}もなされており、磁場の強さとクリップの材質との関係が今後問題になろう。現段階われわれはこのようなクリップ使用者についての検査を控えるとともに妊娠しているものへも適用を行っておらず、これらへのガイドラインは今後の検討課題となっている。

NMR 臨床機器の実際検査上の安全性を問題にする際、そのシステムにおける磁石系と磁場強度に関連して生ずる磁場のフリンジフィールド²⁴⁾がもう一つの重要なファクターとなる。われわれの用いた装置は永久磁石を用いた対向磁石方式であるためその磁場影響範囲は小さく、このことにより①検査に際しての全身磁気曝露量を小さくすることが見込まれたとともに、②患者の状態により時に必要とされた酸素ボンベや吸引器などの持ちこみも可能とし、検査中の心電図、脳波でのモニターも可能にしうるなどの利点も有した。高磁場機器でフリンジフィールドの大きい場合持ちこまれた金属物体などがガントリー中心部めがけて高速で飛ぶ危険はさけられず検査時の携行物品についても細心の注意を要するが、われわれの検査システムではこのような面での危険は著しく小さく、実施面での安全性に優れていると考えられた。

今後臨床使用 NMR 装置は次第に高磁場機器になって行くと考えられ、超電導などの強磁場使用にあたっては一層厳密な磁場に対する生体安全性についての検討と実際の検査施行の安全性に関する配慮とが必要になろうことを最後に附記しておきたい。

文 献

- 古瀬和寛、佐生勝義、稻尾意秀ほか：デュアルモードシステムによる NMR スキャニングの臨床応用、映像情報、15：307-312、1983.

- 2) 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: 157-166. 1983.
- 3) Budinger, T. F. Nuclear magnetic resonance (NMR), *in vivo* studies: Know thresholds for health effects. J. Compt. Assist. Tomogr. 5: 800-811, 1981.
- 4) Saunders, R. D. Biological hazard of NMR, in NMR Imaging-Proceedings of an International Symposium on Nuclear Magnetic Resonance, R. L. Witcofski, M. B. Karstaedt, and C. L. Partain, eds., pp. 65-71. Bowman Gray School of Medicine, Winston Salem, NC; 1982.
- 5) Bureau of Radiological Health. Guide lines for evaluating electromagnetic exposure risk for trials of clinical NMR systems. BRH, Rockville, MD; 1982.
- 6) Mansfield, P., Morris, P. G.: NMR Imaging in Biomedicine. Suppl. 2. Advances in Magnetic Resonance Academic press 1982, 297-332.
- 7) Budinger, T. F.: Potential Medical Effects and Hazards of Human NMR studies. In Nuclear magnetic resonance imaging in medicine. L. Kaufman, Ph. D., L. E. Crooks, Ph. D., A. R. Margulis, M. D. (eds) Igakushoin New-York, Tokyo, 1981, p. 207-231.
- 8) 館野之男, 池平博夫: 磁場, 電磁波の生物学的作用と NMR 映像法の安全規準, 日本臨牀 41: 168-176, 1983.
- 9) Baum, J. W. et al.: Tests in the plant Tradescantia for mutagenic effects of strong magnetic fields. In Tenforde TS(ed): Proceedings of the Biomagnetic Effects Workshop, April 6-7, 1978. Lawrence Berkeley Laboratory. (LBL-7452) p. 15-16.
- 10) Kale, P. G. et al.: Genetic effects of strong magnetic fields in *Drosophila melanogaster* I. Homogeneous fields ranging from 13000 to 37000 G. Environ. Mutagen. 1: 371-374, 1979.
- 11) Mahlum, D. D. et al.: Dominant Lethal studies in mice exposed to direct current magnetic fields in Biological Effects of Extremely Low Frequency Electro-magnetic Fields. Proceedings of the 18th Hanford Life Sciences Symposium. Richland. Washington, 1978.
- 12) Beischer, D. E. et al.: Influence of strong magnetic fields on the electrocardiogram of squirrel monkeys (*saimiri sciureus*). Aerospace Med. 35: 939, 1964.
- 13) Gaffey, C. T. et al.: Changes in the Electrocardiograms of Rats and Dogs Exposed to DC Magnetic Fields. Prepared for the U. S. Department of Energy under Contract W-7405-ENG-48, 1979.
- 14) Gaffey, C. et al.: Alterations in the rat electrocardiogram induced by stationary magnetic fields Lawrence-Berkeley Laboratory, Berkeley, California. LBL-12099, 1981.
- 15) Togaw, T., Okai, O., Oshima, M.: Observation of blood flow EMF in externally applied strong magnetic by surface electrodes. Med. Biol. Eng 5: 169-170, 1967.
- 16) Beicher, D. E.: Vectorcardiogram and aortic blood flow of squirrel monkeys (*saimiri sciureus*) in strong superconductive electromagnet. In Barnothy MF (ed): Biological Effects of Magnetic Fields. 2: 241-259, 1969.
- 17) D. E. Beicher, in Biological Effects of Magnet Fields (M.F. Barnothy, ed.), Vol. 2. p. 241, plenum, New York, 1969.
- 18) Adrian, D. J.: Auditory and visual sensations stimulated by Low-frequency electric currents. Radioscience. 12: 243, 1977.
- 19) Fink, M.: Convulsive Therapy: Theory and Practice. New York, Raven Press, 1979.
- 20) Athey, T. W., Ross, R. J., Ruggera, P. S.: Magnetic fields associated with a nuclear magnetic resonance medical imaging system,: Magnetic Resonance Imaging vol. 1. pp. 149-154, 1982.
- 21) 池平博夫, フランシス・W・スマス, アン・リード,: アバディーン大学における2年間の核磁気共鳴イメージング臨床経験—人体磁場による傷害と防護に関する報告. 核医学, 20: 349-351, 1983.
- 22) Davis, P. L., Crooks, L., Arakawa, M., et al.: Potential hazards in NMR imaging: Changing magnetic fields and RF fields on small metallic implants. AJR: 137, 857-860, 1981.
- 23) New, P. F., Rosen, B. R., Brady, T. J. et al.:

原著者

Potential hazard and artifacts of ferromagnetic and non ferromagnetic surgical and dental materials and devices in nuclear magnetic resonance imaging. Radiology 147: 139-148,

1983.

- 24) 古瀬和寛, 佐生勝義, 稲尾意秀ほか: NMR-CTによる脳神経系疾患診断. FONAR QED 80- α システムによる検討 画像診断, Vol. 3 No. 12: 1094-1101, 1983.