

# 原 著

## 生体内における脳脊髄液緩和時間測定

### *In Vivo* Relaxation Times for Intracranial Cerebrospinal Fluid

川島隆太 (東北大学抗酸菌病研究所  
放射線医学研究部門)

松沢大樹 ( 同 上 )

山田健嗣 ( 同 上 )

山田 進 ( 同 上 )

吉岡清郎 ( 同 上 )

小野修一 ( 同 上 )

菱沼 隆 ( 同 上 )

石井慶造 (東北大学サイクロロンラ  
ジオアイソトープセンター)

#### キーワード

NMR-CT, cerebrospinal fluid, relaxation time

#### 要 旨

The *in vivo* relaxation times for human cerebrospinal fluid (CSF) were examined. The measurements were performed using NMR-CT for volume selective spectroscopy at very low magnetic field at 0.14 Tesla. Subtracted signals of saturation recovery (SR) with Carr-Purcell-Maiboom-Gill (CPMG) sequence from inversion recovery (IR) with CPMG sequence were collected. In this case, inversion time were extremely long. This pulse sequence was named SR-IR • CPMG method.

SR-IR • CPMG method was tested using the phantom with one vial filled with 0.9% saline solution surrounded by 19 vials of 5 mM solution of  $\text{CuSO}_4$ .  $T_1$  and  $T_2$  relaxation times for 0.9% saline solution were easily calculated without the effect of 5 mM solution of  $\text{CuSO}_4$ .  $T_1$  and  $T_2$  values of normal human CSF for seven normal volunteers were  $3255 \pm 280$  msec and  $1878 \pm 153$  msec, respectively. This method may be useful for characterizing normal variant and abnormal developmental CSF collections.

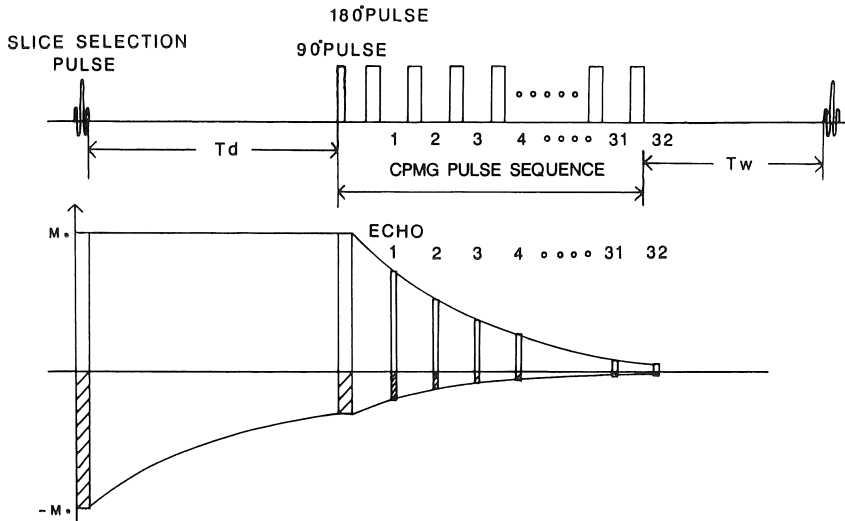


図 1 SR-IR・CPMG pulse sequence

The selective excitation of a slice is achieved by a combination of linear  $B_0$  gradients and frequency-selective rf pulses. By the  $45^\circ$  selective  $-90^\circ$   $-45^\circ$  selective rf pulse sandwich is created exclusively in the plane of interest. To compensate for pulse imperfections, the experiment is repeated with the phase of the first  $90^\circ$  broad band pulse (selection pulse) inverted. Observation pulse is followed by a Carr-Purcell-Meiboom-Gill (CPMG) echo train, and obtained signals are subtracted. Fundamentally, subtracted signals of saturation recovery (SR) from inversion recovery (IR) are collected. Signal intensity (SI) of this sequence is

$$SI \propto \exp(-Td/T_1) * \exp(-nT_e/T_2) * [(1 - \exp(-Tw/T_1))]$$

$$\propto \exp(-Td/T_1) * SI(\text{CPMG})$$

n : echo number

SI (CPMG) : signal intensity of the CPMG sequence.

The thickness of selected slice is about 15 mm.

## 1 はじめに

脳脊髄液は脳細胞の細胞外液成分を反映した液体であるといえる。その性状を定性的に評価することは各種の脳神経学的疾患の診断・病態の把握

に必要であり、この情報を得る手段としてNMR-CT による緩和時間の測定は有用である。

現在までにNMR 画像を用いた脳脊髄液の緩和時間測定に関する報告はいくつかある<sup>1)</sup>。この緩和時間測定は通常用いられる撮像時間( $T_r$ ,  $T_e$ )での画像による計算をした報告<sup>2)</sup>ではその値は信頼性に欠けており、Brant<sup>3)</sup>らは、脳脊髄液のように $T_1$  緩和時間の長いものの評価には通常撮像法は不適當であり、長い $T_r$ を用いて作られた画像によりなされるべきであると報告している。しかし、長い $T_r$ の画像を用いた報告<sup>4)5)</sup>ではその撮像

受 付 1986年 5月12日  
 最終稿受付 1986年 6月26日  
 別刷請求先 (〒980) 仙台市星陵町 4-1  
 東北大学抗酸菌病研究所放射線医学研究部門  
 川島 隆 太

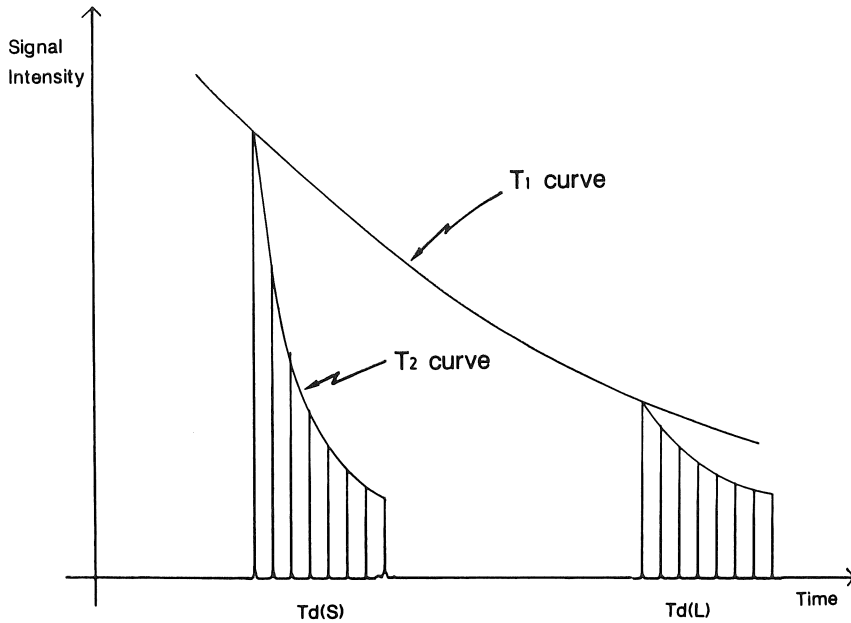


図 2 Echo signals of the SR-IR・CPMG pulse sequence

With extremely long  $T_d$ , the signal intensity (SI) of the 1st echo is expressed by  $SI \propto \exp(-T_d/T_1) * \exp(-T_e/T_2)$

And  $T_1$  values can be calculated by using the intensity ratio of each 1st echo signal.  $T_2$  calculation is performed using the CPMG sequence.

時間が1画像を得るのに50分を要し、臨床的な実用性に乏しい。 $T_1$ 緩和時間の測定には測定対象の緩和時間に適した条件でデータサンプリングが必要であり、かつ実用性が要求される。そこでわれわれは、NMR画像による計算から脱却し、NMR-CT装置を通常の画像撮像と同じ磁場(0.14 Tesla)のスペクトロメータとして用い、さらに新しいパルス系列を用いて脳脊髄液の緩和時間測定を試みたので、その原理および結果を報告する。

## 2 方法・原理

東北大学抗酸菌病研究所のNMR-CT装置(西独ブルカー社製BNT 1000 J型、常電導型、静磁場強度0.14 Tesla)を用いた。パルス系列はSR-IR・CPMG法と称しているものを用いた。図1

に示すように基本的には飽和回復法(SR)と反転回復法(IR)の差信号を得るものである。本法ではエコー採取がCPMG法によるので1回の測定で精度のよい $T_2$ 値を求められ、さらにスライス選択後から $90^\circ$ パルスまでの時間( $T_d$ )を変化させることにより $T_1$ 値も容易に測定できる<sup>6)7)</sup>(図2)。

本法の信号強度は次式のようになるので、 $T_1$ 緩和時間の短いものから出る信号は長いものから出る信号より早く減衰する。

$$S.I. \propto \exp(-T_d/T_1)$$

$T_1$ :  $T_1$ 緩和時間

$T_d$ : スライス選択後から $90^\circ$ パルスまでの時間

すなわち、本法で適当な $T_d$ を決めて人体の頭部より信号採取を行えば、緩和時間の短い脳実質や

頭皮よりの影響のほとんどない脳脊髄液からの信号を採取できる。

### 1 実験

緩和時間の短いものと長いものが混在する中から長いものの緩和時間の測定が可能であるか否かを、以下のファントム実験で検討した。緩和時間の短いものとして 5 mM の硫酸銅液、長いものとして生理的食塩水（以下、生食とする）を用いた。作製したファントムは、

- A : 生食 60 ml (バイアル 1 本)
- B : 5 mM 硫酸銅液 1,140 ml (19 本) の中心に生食 60 ml を置いたもの
- C : 5 mM 硫酸銅液 1,140 ml の端に生食 60 ml を置いたもの。

以上の 3 種類である。この 3 種類のファントムについて

1) : 通常の NMR 画像 (CPMG 法・ $T_r=3$  sec,  $T_e=12$  msec, エコー数 32) による  $T_2$  計算画像から求めた  $T_2$  値測定

2) : SR-IR・CPMG 法から求めた  $T_1 \cdot T_2$  値測定  
 を行った。 $T_2$  計算画像では無作為に抽出した 50 ピクセルの計算値の平均値を  $T_2$  値とした。SR-IR・CPMG 法では、 $T_1$  計算には  $T_d$  1,500 msec と 3,500 msec 積算回数 30 回、 $T_2$  計算には  $T_d$  1,500 msec 積算回数 60 回で測定した。また、信号採取終了から次のスライス選択パルスまでの時間  $T_w$  は 10 秒とした。

さらに臨床実験として以下の実験を行った。対象として健康な成人男性のボランティア 7 人を用いた。

(臨床実験 1) 1 人の被験者を NMR-CT 装置内に仰臥位自然体のまま入れ頭部を固定した。横断面で NMR 画像を撮影して側脳室の出るスライス面で SR-IR・CPMG 法により信号を採取した。 $T_d$  は 100 msec から 8,000 msec まで徐々に変化させ、計 14 点採取した。 $T_w$  は 10 秒、積算回数 20 回で行った。

(臨床実験 2) 全員の被験者に対して同様のスライス面で SR-IR・CPMG 法で信号を採取した。 $T_d$  は 3,500 msec と 5,500 msec、 $T_w$  は 10 秒、積算回数 20 回で行った。

(臨床実験 3) 1 人の被験者の頭部 NMR 画像の撮像を SR-IR・CPMG 法 ( $T_d$  3,500 msec,  $T_w$  10 sec,  $T_e$  12 msec, 積算回数 2 回, エコー数 32) で行った。

### 3 結 果

ファントム実験の結果を表 1 に示す。

5 mM 硫酸銅液の  $T_1$  値は約 130 msec,  $T_2$  値は約 120 msec と SR-IR・CPMG 法 ( $T_d$  100~500 msec,  $T_w$  10 秒, 積算回数 5 回) で測定された。

SR-IR・CPMG 法による  $T_1 \cdot T_2$  値ともファントム A, B, C においてほぼ等しい値を得ることができた。B, C のファントムより得られた信号は A に比し安定せず SN 比も悪かった。 $T_1$  値では A, B, C いずれの値も相互に統計学的に有意差はなかった。しかし、 $T_2$  値に関してはファントム B の値が A の値より小さくなる傾向があり、計算画像および SR-IR・CPMG 法ともに 0.1% の危険率で有意差があった。

臨床実験 1 の結果を図 3 に示す。頭部のスライス面内すべての組織から出る和としての NMR 信号の  $T_1$  緩和曲線を表している。この曲線は SALS (statistical analysis with least-squares fitting)<sup>8)</sup> により解析した結果、三つの指数関数之和に近似されると判定された。それらは  $T_1$  値約 306 msec, 約 511 msec および約 3,500 msec の成分により構成され、その混合比は 87 : 105 : 30 と計算された。

臨床実験 2 で求められた  $T_1 \cdot T_2$  値は、それぞれ以下の通りであった。

$$T_1 : 3,233 \pm 280 \text{ msec}$$

$$T_2 : 1,878 \pm 153 \text{ msec}$$

(平均値 ± 標準偏差)

表 1  $T_1$  and  $T_2$  relaxation times for 0.9% saline solution

Phanton	SR-IR・CPMG( $T_1$ ) (msec)	SR-IR・CPMG( $T_2$ ) (msec)	NMR imaging ( $T_2$ ) (msec)
A	2,580.0±124.4 (n=9)	1,942.2±33.8 (n=8)	2,027.5±32.7 (n=6)
B	2,647.8±177.2 (n=6)	1,776.6±57.9 (n=6)	1,707.5±76.4 (n=6)
C	2,495.2±132.2 (n=6)	1,901.8±98.2 (n=6)	2,278.7±245.6 (n=6)

values are mean±standerd deviation  
n : number of experiments

臨床実験3で得られたNMR画像より作られた $T_2$ 計算画像を図4に示した。

#### 4 考 察

ファントム実験ではB, Cのファントムにおける生食と硫酸銅液の体積の比は、正常人の脳脊髄液と脳実質の体積比が約1:19であることから決定された<sup>9),10)</sup>。また、SR-IR・CPMG法による計算では、Aの生食の $T_1$ 値が約2,850 msec, 5 mM硫酸銅液の $T_1$ 値が約130 msecであったので、B・Cのファントムから得られる一番目のエコーの信号強度(SI)は、

$SI = SI(\text{NaCl}) + SI(\text{CuSO}_4) \times \exp(-Td/2,580) + \exp(-Td/130)$  と近似され、 $SI(\text{NaCl})/[SI(\text{NaCl}) + SI(\text{CuSO}_4)]$ の値はTdが1,300 msecより長い時に約1となり、ほぼ硫酸銅液の信号の影響がなくなる。したがって、 $T_1$ 計算にTd 1,500 msec および 3,500 msec,  $T_2$ 計算にTd 1,500 msecを用いた。

ファントム実験の結果から、SR-IR・CPMG法ではTdを長くすることにより緩和時間の短い硫酸銅液

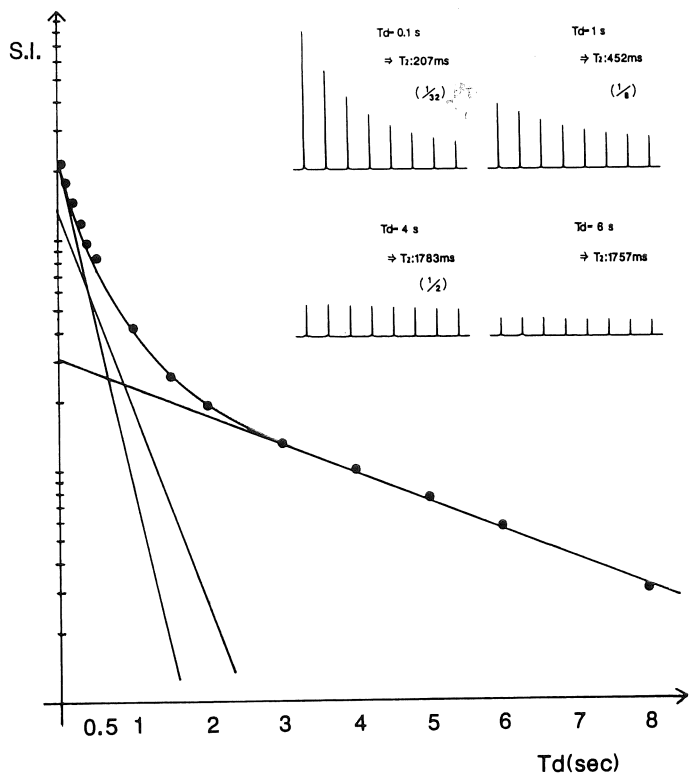


図 3 Echo signals from human brain obtained by SR-IR・CPMG method

Semilog plot of signal intensity of 1st echo versus Td. Points represent experimental values. Obtained data are analyzed by SALS (statistical analysis with least-squares fitting). And according to AIC (Akaike's information criterion), the multiexponential decay functions that best fit the data consist of the sum of three exponential functions. The fitted equation is:  $SI = 87.1 \exp(-3.29 Td) + 105.5 \exp(-1.96 Td) + 30.1 \exp(-0.282 Td)$   
 $T_2$  calculations are done by least-squares fits. (upper right)



図 4  $T_2$  imaging obtained using SR-IR-CPMG method ( $T_d=3,500$  msec,  $T_e=12$  msec, 32 echo,  $T_w=10$  sec)

と長い生食の混在する中から、生食の信号を取り出し  $T_1 \cdot T_2$  緩和時間をほぼ正確に測定できることが示された。

計算画像による  $T_2$  測定では partial volume effect のない状態であったにもかかわらず測定値は大きく変化し、また、個々の測定においてもピクセル毎の測定値の変動は大きかった。したがって、通常の画像撮像条件は緩和時間の長いものの評価には適当でないと考えられた。Bailes ら<sup>2)</sup>の報告では、SE (1,080/40) 0.15 T で  $T_2$  値を測定しているが、330~1,500 msec 以上としか計算できず、Brant ら<sup>3)</sup>の報告のように NMR 画像で脳脊髄液を評価するならば、長い  $T_r$  をとるなどの工夫が必要であるといえる。しかし、実際の人体の脳脊髄液の信号を採取する時には、これに

partial volume effect が加わり測定値の評価はさらに困難となる。

次に、生食が中央にある B のファントムでは  $T_2$  値の短縮が認められたが、周囲に生肉を置いた場合は  $T_2$  の短縮はみられなかった。このことは、硫酸銅液が伝導性を有するために電流が発生し、局所磁場の均一性が失われたためと考えられるが、さらに検討が必要である。

図 3 の臨床実験結果より、頭部 NMR 信号は緩和時間の短い成分と長い成分の二つに大きく分離できることがわかる。短い成分はさらに二つに分離され、その  $T_1$  緩和時間は約 306 msec と約 511 msec であり、これは報告されている頭部各組織の緩和時間<sup>1)</sup> から脳白質および灰白質よりの信号であると予測される。図 4 を見ると、脳実質では本法と同じ撮像条件で信号が検出できず、計算画像上ノイズレベルであることがわかる。このことより本法では、長い成分には脳実質およびその自由水成分はほとんど影響していないといえる。さらに結合水と自由水との間の交換は速やかで本法では分離され得ないので、長い成分は、いわゆる「測定された」脳脊髄液よりの信号としてよいであろう<sup>11),12)</sup>。

さらに脳脊髄液の産生、拡散、実質との交換による bulk flow の影響も議論されねばならない。正常の状態では脳脊髄液の産生量は約 20 ml/hr<sup>13)</sup>、脳の間質液の脳室へ向かう流れの速さは 10.5  $\mu\text{m}/\text{min}$ <sup>14)</sup> と報告されており、測定値に大きな影響は与えないと思われる。Du Boulay ら<sup>15)</sup>の報告では、正常人では  $T_1 \cdot T_2$  値に影響を与えるほどの流れは存在しないとされ、Hopkins ら<sup>4)</sup>の報告でも bulk flow は約 0.35 ml/min であり、その影響は 2% 以内のエラーにしかならないとしている。

以上より、NMR-CT をスペクトロメータとして用い、SR-IR-CPMG 法により  $T_d$  を 3,000 msec 以上で信号を人体頭部より採取すれば、ほぼ正確な脳脊髄液の  $T_1 \cdot T_2$  緩和時間測定が可能

であることがわかった。

そこで、臨床実験2では  $T_d$  を 3,500 msec と 5,500 msec とした。  $T_d$  6,000 msec 以上では SN 比が悪く、また、  $T_1$  計算に必要な 2 点間が近すぎるとノイズが計算値に大きく影響するからである。ここで得られた脳脊髄液の緩和時間は、Hopkins ら<sup>4)</sup> が 0.15 T, SE (8,000/150) で画像より測定した値:  $T_1$  4,360±600 msec,  $T_2$  1,760±430 msec, Schroch ら<sup>5)</sup> が 1.5 T, SE (2,000/120~960) で測定した  $T_2$  値 1,600~2,000 msec と比しほぼ等しい値であり、かつ分散は本法の方が小さかった。また、本法での測定時間は計 30 分であり、彼らの方法に比して実用的である。スライスを厚くすることによりさらに測定時間は短縮可能である。

Castro ら<sup>16)</sup> は、100 MHz のスペクトロメータで採取した脳脊髄液の  $T_1$  値を 3,800±120 msec,  $T_2$  値を 2,640±190 msec と測定している。正常脳脊髄液のように緩和時間の長いものは  $T_1 \cdot T_2$  値は磁場強度の違いによりあまり変化しないので、本法でほぼ正確な緩和時間が測定できたと見える。

本法では、スライス内に眼球が入ってしまうとその緩和時間はかなり長いので、脳脊髄液の信号と分離し得なくなり正確な緩和時間を測定できない。そこで、スライス面決定時にスライス内に眼球が入らないような配慮が必要であった。

脳脊髄液の緩和時間を容易に正確に非侵襲的に測定できることにより、脳神経学的疾患の新たな診断指標として役立つことが期待される。ある種の脳神経学的疾患では髄液中の蛋白が上昇することが知られているが、Thomas ら<sup>17)</sup> や Castro ら<sup>16)</sup> により溶液の蛋白濃度と  $T_1^{-1}$ ,  $T_2^{-1}$  は正比例することが報告されており、これらの疾患における蛋白の増加を  $T_1$ ,  $T_2$  の短縮として評価できる。

また William ら<sup>18)</sup> は、*in vitro* で脳脊髄液中に血液を混入した場合に  $T_1 \cdot T_2$  値の短縮がみられ、その血液中の赤血球のヘモグロビンのオキシ

ヘモグロビンからメソヘモグロビンへの変化を  $T_1$  値の大幅な短縮として認めることができると報告しており、クモ膜下出血の診断および経過中の緩和時間変化を評価できる。クモ膜下出血後のオキシヘモグロビン量と spasms の発生に関係があるとの報告<sup>19)</sup>があり、その予見に有用となるであろう。

さらに脳脊髄液の酸素濃度が緩和時間により類推可能となることが期待される。

その他に脳脊髄液は脳細胞の細胞外液を反映しているので、脳細胞の病的変化を緩和時間変化として捉えられるのではないかと期待している。

## 5 ま と め

NMR-CT 装置を通常の画像撮像と同じ磁場 (0.14 Tesla) のスペクトロメータとして用い、パルス系列は SR-IR・CPMG 法を用いて頭蓋内脳脊髄液の  $T_1 \cdot T_2$  緩和時間を容易に測定できた。

正常人の 0.14 Tesla における緩和時間は、 $T_1$ : 3,233±280 msec,  $T_2$ : 1,878±153 msec であった。

今後各種疾患における脳脊髄液の変化を定性的・定量的に評価可能になると期待される。

## 文 献

- 1) P.A. Bottomley, T.H. Foster, R.E. Argersin, et al.: A review of normal tissue hydrogen NMR relaxation times and relaxation mechanisms from 1~100 MHz: Dependence on tissue type, NMR frequency, temperature, species, excision, and age, *Medical Physics*, 11: 425-448, 1984.
- 2) D.R. Bailes, I.R. Young, D.J. Thomas, et al.: NMR imaging of the brain using spin-echo sequences, *Clinical Radiology*, 33: 395-414, 1982.
- 3) M. Brant-Zawadzki, W. Kelly, B. Kjos, et al.: Magnetic resonance imaging and characterization of normal and abnormal intracranial cerebrospinal fluid (CSF) spaces, *Neuroradiology*, 27:

- 3-8, 1985.
- 4) A. L. Hopkins, H. N. Yeung & C. B. Bratton: Multiple field strength *in vivo*  $T_1$  and  $T_2$  for cerebrospinal fluid protons, *Magnetic Resonance in Medicine*, 3: 303-311, 1986.
  - 5) G. Schroth, J. Gawehn, G. Kruppa, et al.: MRI characterization of intra-extracerebrospinal fluid, using head- and surface coils, Scientific program, Soc. Mag. Res. in Medicine, Fourth Annual Meeting, 1985, p.1256-1257.
  - 6) S. Yamada, T. Matsuzawa, K. Yamada, et al.: Modified inversion recovery method on NMR imaging, *Journal of NMR Medicine*, 5: 8-15, 1985.
  - 7) S. Muller, W.P. Aue & J. Seelig: NMR Imaging and volume-selective spectroscopy with a single surface coil, *Journal of Magnetic Resonance*, 63: 530-540, 1985.
  - 8) 中川 徹, 小柳義夫: 最小二乗法標準プログラム. SALS (第2版) 利用の手引き, (第1部 基礎編), 東京大学大型計算機センター, 1979.
  - 9) S. Takeda & T. Matsuzawa: Age-related brain atrophy: A study with computed tomography, *J. Gerontol.*, 140: 159-163, 1985.
  - 10) T. Minoshima (ed.): Normal anatomical values in the Japanese, Gihodo, Tokyo, 1967.
  - 11) N. Fukuda, H. Ikehira, S. Torii, et al.: Magnetic resonance imaging of bound water fraction, *Journal of NMR Medicine*, 5: 104-107, 1985.
  - 12) G.D. Fullerton, I.L. Cameron & V.A. Ord: Frequency dependent of magnetic resonance spin-lattice relaxation of protons in biological materials, *Radiology*, 151: 138, 1984.
  - 13) J.D. McComb: Recent research into the nature of cerebrospinal fluid formation and absorption, *J. Neurosurg.*, 59: 369-383, 1983.
  - 14) G.A. Rosenberg, W.T. Kyner & E. Estrada: Bulk flow of brain interstitial fluid under normal and hyperosmolar conditions, *Am. J. Physiol.* 238: F42-F49, 1980.
  - 15) G. du Boulay, J. O'Connell, J. Currie, et al.: Further investigations on pulsatile movements in the cerebrospinal fluid pathways, *ACTA Radiologica*, 13: 496-523, 1972.
  - 16) M.E. Castro, D.P. Boisvert, E.O. Treber, et al.: Effect of CSF albumin concentration on NMR relaxation parameters, scientific program, Soc. Mag. Res. in Medicine, Third Annual Meeting, 1984, p.138-139.
  - 17) T.F. Kumosinski & H. Pessen: A deuteron and proton magnetic resonance relaxation study of  $\beta$ -lactoglobulin A association: Some approaches to the scatchard hydration of globular proteins, *Arch. Biochem. Biophys.*, 218: 286-302, 1982.
  - 18) W.G. Bradley & P.G. Schmidt: Effect of methemoglobin formation on the MR appearance of subarachnoid hemorrhage, *Radiology*, 156: 99-103, 1985.
  - 19) M. Sonobe & J. Suzuki: Vasospasmogenic substance produced following subarachnoid haemorrhage, and its fate, *Acta Neurochirurgica*, 44: 97-106, 1978.