

総説

領域選択スペクトロスコピー Volume-Selected Spectroscopy

上 嶋 康 裕 (旭化成工業㈱ 医用機器事業推進部) Yasuhiro UESHIMA

(Asahi Chemical Industry Co. Ltd.

Medical Equipment Division R & D dept. MR Laboratory)

キーワード

MRS, 領域選択, 局所化, スペクトロスコピー

要 旨

MRI は、基礎医学及び臨床医学でその重要性を増している。プロトンの密度、T 1、T 2 を反映した画像に加えて、流速イメージングやケミカルシフト・イメージングも実用化されつつある。

一方、分析用 NMR の分野では、パルス・フーリエ変換 NMR の導入以来 2 D-NMR, Composite pulse, Polarization Transfer, Quantam Coherence, CP-MAS 等の新しい技術が次々と生まれ、生体高分子や固体の領域までその範囲を広げ分子の構造解析や動的な情報を得るのに不可欠な手段となっている。

領域選択スペクトロスコピー (VSS) は生体を対象にしたスペクトロスコピーにおいて非常に重要な意味を持ち、さらに、MRI と分析用 NMR のかけ橋となる技術として期待されている。本総説では、種々の領域選択スペクトロスコピーを説明し、現状での問題点を分析する。

はじめに

生体を *in vivo* で測定する手段として、NMR イメージングと NMR スペクトロスコピーの 2 つの大きな流れがある。イメージングの方は、大型磁石技術と CT 技術をベースに、ズーグマトグラフィ¹⁾、スライス選択法²⁾、位相エンコーディング³⁾等が発明され、その後、磁石、プローブ、パルス・シーケンス、データ収集法等に様々な工夫が加えられ、プロトン MRI を中心に

画像診断分野で有力な手段の一つとなっている。一方、スペクトロスコピーはイメージングより古い歴史を持ち、生体組織の ¹H の緩和時間、血流を始め⁴⁾、赤血球や筋肉の ³¹P スペクトル⁵⁾、脳の微量物質の ¹H スペクトル⁶⁾、糖代謝の ¹³C スペクトル⁷⁾等の成果をあげ、TMR⁸⁾や Surface Coil⁹⁾の発明によって、生きたままの人や動物の生理学的情報が得られるようになってきている。図 1 に Surface Coil を用いて、人の頭部から得られた ³¹P スペクトルの例を示す。

ところで、生体の様に多成分でかつ不均一な

系を対象とする場合には、スペクトロスコピー情報と位置情報を同時に得ることが理想である。この研究には二つの方向がある。その一つはスペクトロスコピック・イメージング¹⁰⁾で、その長所は、位置分解能に優れている点である。従って、代謝や生理活性にかかわる分子の体内分布の測定等が期待されており、PCr(クレアチンリン酸)、ATP(アデノシン三リン酸)、Pi(無機リン酸)を対象にした³¹Pスペクトロスコピック・イメージング¹¹⁾や、乳酸、アミノ酸等を対象とした¹Hスペクトロスコピック・イメージング¹²⁾が試みられている。しかし、現時点ではATPや乳酸の様にS/N比(信号対雑音比)の低い対象の場合、測定時間が非常に長くかかってしまう。スペクトロスコピック・イメージングの方法には、位相エンコーディングで位置情報を得る3D-FT法^{13),14)}や、Sepponen法¹⁵⁾、SIDAC¹⁶⁾等化学シフトの差を位相情報として取り出す巧妙な方法が考え出されており、Rotating Frame法¹⁷⁾の様に1次元の位置情報に絞る方法も含めて、今後の発展が期待される。また、水と脂肪の様にS/N比の良い物質が対象の時には、脂肪肝等の検出が可能であり、臨床にも応用されつつある。

領域選択スペクトロスコピー(VSS)は、図2の様に生体内のある領域だけからNMR情報を取り出す方法である。位置情報の分解能は劣るものの、S/N比の低い対象や、化学シフト分解能の要求が厳しい場合、ダイナミックな情報を得たい場合に適していると考えられる。

手法の解説に入る前に、理想的な領域選択スペクトロスコピーに要求される特性について触れておく。

1. 領域 (VOI: Volume of Interest) の形状

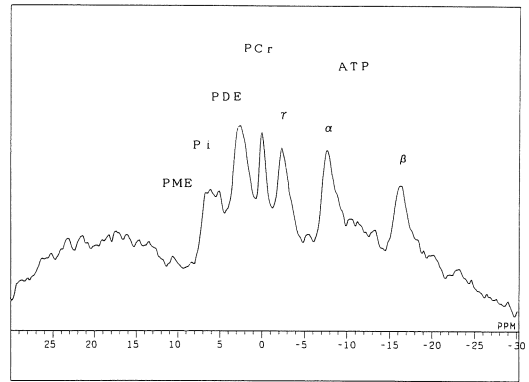


図1 人頭部の³¹Pスペクトル(サーフェスコイル使用)

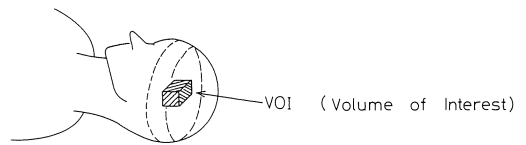


図2 領域選択スペクトロスコピー

が明瞭であること。サイズや形を自由にコントロールできること。

2. サンプルの任意の位置を選択できること。
3. 化学シフト方向の分解能が良いこと。線幅の鋭いスペクトルが得られること。
4. 緩和の影響(T_1 , T_2)が除かれること。
5. VOIの信号のダイナミック・レンジを損なわないこと。
6. 信号のS/Nを損なわないこと。
7. パルス・シーケンスを工夫することによって、化学シフト、スピン結合の他の情報も得られること。

ここに挙げた項目の全てを満たすことは容易ではないが、実際に応用可能な方法を目指して、

受付年月日 昭和62年10月27日

最終稿受付 昭和62年10月27日

別刷請求先 (〒234-02)厚木市棚沢221 旭化成工業(株)医用機器事務所 MR研究室 上島康裕

色々な方向から領域選択スペクトロスコピーが研究されている。

領域選択スペクトロスコピー法の分類

VSS には様々な手法が考え出されており、それぞれ一長一短がある。次に主な方法を列挙する。

1. 静磁場を局所化する方法 (TMR⁸⁾, 磁性体による偏向磁場¹⁸⁾)
2. 傾斜磁場を振動させる方法 (Sensitive Point 法^{19)~21)})
3. RF 磁場を局所化する方法 (Surface Coil)⁹⁾
4. 局所化 RF 磁場と傾斜磁場の組合せ (DRESS²²⁾)
5. RF 磁場勾配と複合パルスで局所化する方法^{23)~31)}
6. RF 磁場勾配で位相エンコーディングする方法 (Fourier Series Window 法^{32~34)})
7. 主磁場勾配で位相エンコーディングする方法³⁵⁾
8. 3 方向のスライス選択でエコーを発生させる方法 (PRESS^{36),37)}, VEST^{38)~40)})
9. スライス選択性反転パルスと差分を用いる方法 (ISIS⁴¹⁾)
10. VOI の外の領域の磁化を疑似飽和する方法 (VSE^{42),43)}, SPARS^{44)~46)}, SPACE⁴⁷⁾, LOCUS⁴⁸⁾, DIGGER^{49~51)})

このなかで、1 から 3 まではすでに良く知られているので、本総説では以後の方法について述べることにする。

ところで、各方法を実際に見ていく前に、VSS で重要な役割を果している選択性、非選択性パルス、Phase cycling, 疑似飽和について触れておく。

選択性パルスと非選択性パルス

RF パルスには、あるスライス又はある化学シフト位置の磁化 (スピン) を選択的に倒すパルスと、全ての磁化を無選択に倒してしまうパルスがある。それぞれ、(スライス) 選択性パルス又はテーラード・パルス、非選択性パルス又はゲート・パルスと呼ばれている。前者は 1~10 msec の長いパルスで、SINC 波形、Gaussian 波形等の振幅変調がなされていて、比較的狭い周波数成分を持つ。その様子を図 3 a) に示す。従

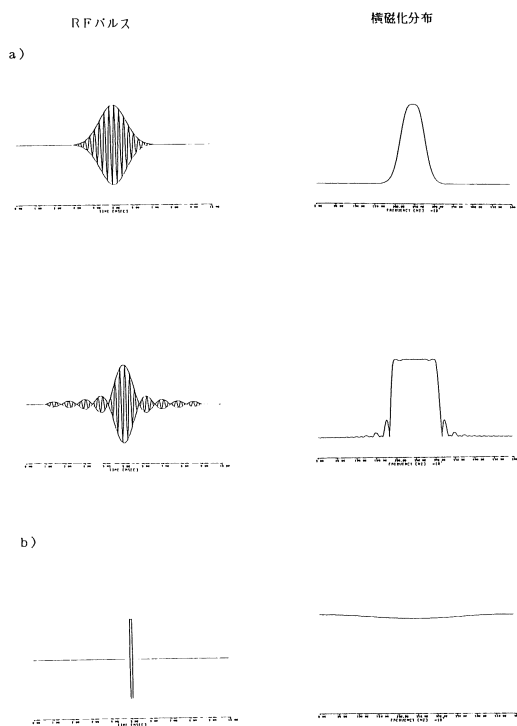


図 3 選択性パルスと非選択性パルス (シミュレーションによる)
 a) 選択性パルス
 上 Gaussian 振幅変調
 下 SINC 振幅変調
 b) 非選択性パルス (ゲートパルス)

って、傾斜磁場と共に用いれば特定の位置の磁化のみを励起することができる。傾斜磁場が無い場合には、特定の化学シフト値を持つ磁化だけを励起するのに使用される。

一方、後者の方は数 μ ~数 100 μ sec の短い矩形のパルスで、振幅変調は無く、周波数帯域の広いパルスである。その様子を図 3 b) に示す。従って、傾斜磁場や化学シフトに関係なく、全ての磁化を一様に倒すために用いられる。但し、磁化の周波数成分を全てカバーする為には、パルス幅と振幅をコントロールしなければならない。

スライス選択パルスと非選択パルスを使い分けることは、VSS において重要なテクニックの一つである。尚、本総説では、選択性 90° パルスや 180° パルスを

$90^\circ[\text{sel}], 180^\circ[\text{sel}]$ 非選択性 90° パルスや 180° パルスを $90^\circ, 180^\circ$ 又は、

$90^\circ[\text{non}], 180^\circ[\text{non}]$ と記述することにする。

phase cycling

phase cycling は、位相をコントロールしてデータを収集し、信号からアーチファクトを除く技術の総称である。位相とは、周期運動の位置即ち角度のことで、 $0^\circ \sim 360^\circ$ の範囲を持つ。ここでは、RF 波の基準となる角度のことで、RF パルスの送信位相と受信位相（検波位相）がコントロールの対象となる。

種々の phase cycling が考え出されているが、ここではスピン・エコーにおいて、 $90^\circ-180^\circ$ パルスの不完全性を補償する Exorcycle⁵²⁾と呼ばれる phase cycling について説明する。

スピン・エコー・シーケンスは、

$90^\circ-180^\circ$ -acquisition

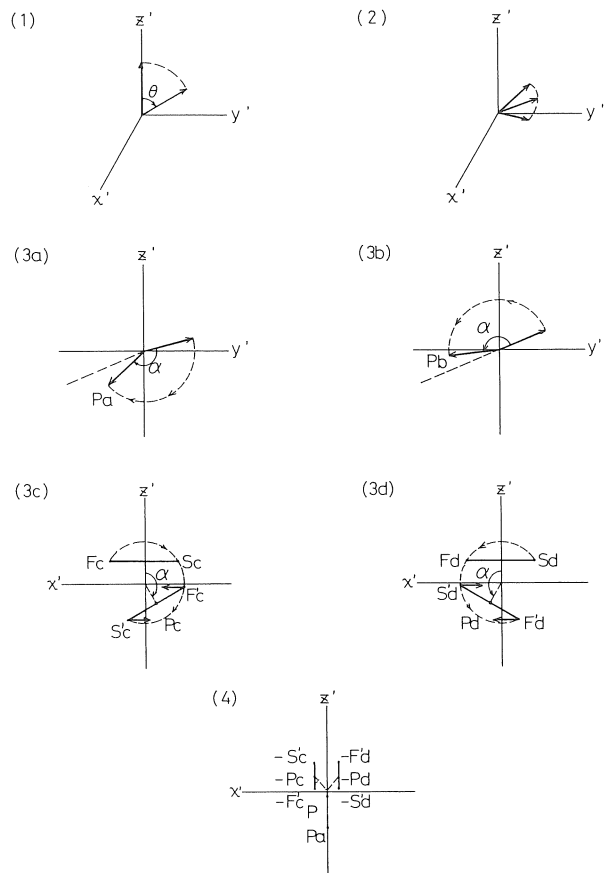
と表されるが、このときの位相のコントロールを表 1 に示す。また、このときの磁化の動きを

図 4 に示す。(1)は、主磁場方向を向いていた磁化が 90° パルスによって倒れていく過程を表したものであるが、パルス強度の設定誤差や RF コイルの不均一によって、 θ しか倒れないことがある。この時の磁化は

表 1 Exorcycle の位相制御

	90°	180°	Receiver
a	0°	0°	0°
b	0°	180°	0°
c	0°	90°	180°
d	0°	270°	180°

図 4 Exorcycle での磁化の動き



$$\begin{aligned} M_x &= 0 \\ M_y &= M_0 \sin\theta \\ M_z &= M_0 \cos\theta \end{aligned} \quad (1)$$

と表される。ここで、 M_x, M_y, M_z は磁化の x', y', z' 成分、 M_0 は初期磁化の大きさである。

次に(2)の様に、自由歳差運動の間に主磁場の不均一等によって位相がバラバラになっていく。このとき、 T_1, T_2 緩和も起きているが、ここでは無視する。

180° パルスによって、回転座標軸上を反転し、再収束へ向かう。 180° パルスの送信位相が、 $0^\circ, 180^\circ, 90^\circ, 270^\circ$ のとき、それぞれ $x, -x, y, -y$ 軸を中心にして回転する。 180° パルスに誤差があって、回転角が α のときの磁化の動きを (3a) (3b) (3c) (3d) に示す。このときの、磁化の中心は、

a) phase 0°

$$\begin{aligned} M_x &= 0 \\ M_y &= M_0 \sin\theta \cos\alpha + M_0 \cos\theta \sin\alpha \\ M_z &= -M_0 \sin\theta \sin\alpha + M_0 \cos\theta \cos\alpha \end{aligned} \quad (2)$$

b) phase 180°

$$\begin{aligned} M_x &= 0 \\ M_y &= M_0 \sin\theta \cos\alpha - M_0 \cos\theta \sin\alpha \\ M_z &= M_0 \sin\theta \sin\alpha + M_0 \cos\theta \cos\alpha \end{aligned} \quad (3)$$

c) phase 90°

$$\begin{aligned} M_x &= M_0 \cos\theta \sin\alpha \\ M_y &= M_0 \sin\theta \\ M_z &= M_0 \cos\theta \cos\alpha \end{aligned} \quad (4)$$

d) phase 270°

$$\begin{aligned} M_x &= -M_0 \cos\theta \sin\alpha \\ M_y &= M_0 \sin\theta \\ M_z &= M_0 \cos\theta \cos\alpha \end{aligned} \quad (5)$$

となる。理想的な $90^\circ-180^\circ$ パルスなら、 y' 成分しか生じないはずで、ここで現れた x', z' 成分が 2D-NMR で 'ghost', 'phantom' と呼ばれるアーチファクトの原因になる。この様にして得られるエコー信号を図5に示す。

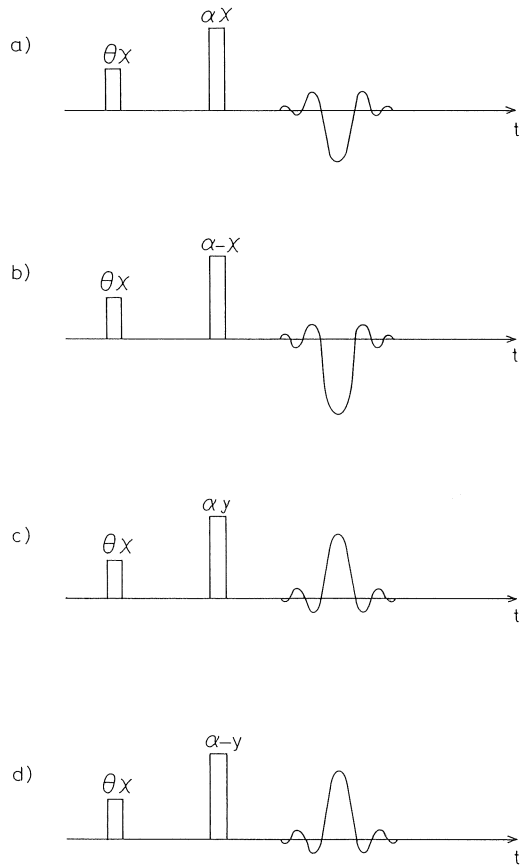


図5 Exorciseシーケンス

Exorcise では、Acquisition の位相も変えているので、c) d) にはマイナスの符号をつけて、a) b) c) d) の和をとることになる。図4(4)がその様子を表したものである。

e) $(0^\circ + 180^\circ) / 2$

$$\begin{aligned} M_x &= 0 \\ M_y &= M_0 \sin\theta \cos\alpha \\ M_z &= M_0 \cos\theta \cos\alpha \end{aligned} \quad (6)$$

f) $(90^\circ + 270^\circ) / 2$

$$\begin{aligned} M_x &= 0 \\ M_y &= M_0 \sin\theta \\ M_z &= M_0 \cos\theta \cos\alpha \end{aligned} \quad (7)$$

g) $((0^\circ + 180^\circ) - (90^\circ + 270^\circ)) / 4$

$$\begin{aligned} M_x &= 0 \\ M_y &= \frac{1}{2} M_0 \sin\theta (\cos\alpha - 1) \\ M_z &= 0 \end{aligned} \quad (8)$$

これらの操作によって、 x' 、 z' 成分は互いに打ち消されてアーチファクトは除去される。VSSでは、複数のパルスを用いることが多いので、Exor-cycle にならってパルス誤差によるアーチファクトを除く試みがなされている。

飽和と疑似飽和

いくつかの VSS の方法で、疑似飽和という手法が使われている。飽和も疑似飽和もそのスピン系から NMR 信号を取り出せなくなった状態であるが、異なる現象である。

飽和は cw 法やデカップル照射によって起きる現象でスピン系にエネルギーを注入しつづけることによって、主磁場に平行な（エネルギーの低い）スピンと主磁場に反平行な（エネルギーの高い）スピンの数が等しくなって、磁化が消失した状態のことをいう。

これに対して、疑似飽和はパルス法で起きる現象で、スピン系を励起状態にしておいて、シム・コイル又は傾斜磁場コイルの電流値を変え、主磁場を不均一にして、磁化の向きをバラバラにする。主磁場を均一に戻したとき、磁化は互

いに打ち消しあって、NMR 信号を取り出せなくなる。即ち、疑似飽和では、磁化は消失していないが、見かけ上消えた様に観測される。疑似飽和をつくり出す為に、シムコイルや傾斜磁場コイルにかけるパルスをホモスポイリング・パルス又はスポイリング・パルスと呼ぶ。

領域選択スペクトロスコピー法

1. 局所化 RF 磁場と傾斜磁場の組合せ <DRESS²²⁾>

DRESS は、Depth-Resolved Surface-Coil Spectroscopy の略で、Surface Coil を用いて観測領域をある程度限定しておき、スライス選択法と組み合わせることによって、深さ方向の選択性を向上させた方法である。

スライス選択には、イメージングの時と同様、線形傾斜磁場をかけた状態でスライス選択性パルスを与えてやれば良い。RF パルスの中心周波数と傾斜磁場の傾きをコントロールすることにより位置を選べる。また、RF パルスの周波数帯域と傾斜磁場強度によってスライス厚を変えることができる。スライス方向は必ずしも Surface Coil に平行でなくても良く、目的によっては垂直にすることもある。選択性パルスを使うと、磁化の位相が一致し難くなるが、スピン・エコーにしてデータを収集すれば、ある程度位相を回復できる。

DRESS は非常にシンプルな方法で、領域選択性には問題が残るが、実用性に優れており、人の頭部や肝臓等から ³¹P スペクトルが得られている。

2. RF 磁場勾配と複合パルスで局所化する方法 <スピネコー法^{23),245)}>

この方法は、図 6 の様に Surface Coil を用いるが、Surface Coil が RF 磁場勾配をつくり出していることに着目し、その形状による領域制

限に加えて、磁化の倒し方を制御し、特定の領域を強調した信号収集を行うことを目的としている。

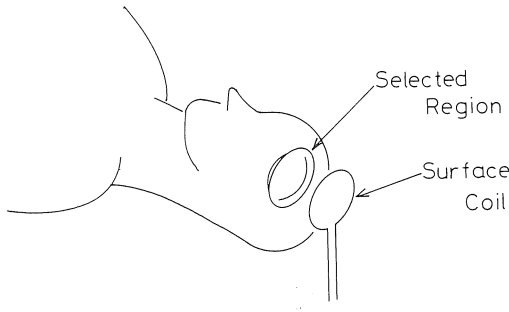


図6 Surface コイルと複合パルスで領域選択する方法

Surface coil でスピンエコーを行うと、RF 磁場が場所によって変わるので、

$$\theta_x - 2 \theta_y - \text{acquisition}$$

ここで、 θ は磁化のフリップ・アングルで、コイルに近い程大きな値をとる。このままでは、あまり良いスペクトルは期待できないが、前述の Exorcycle を適用し、式8に $\alpha = 2 \theta$ を代入すると、

$$\begin{aligned} M_x &= 0 \\ M_y &= \frac{1}{2} M_0 \sin \theta (\cos 2 \theta - 1) \\ &= -M_0 \sin^3 \theta \\ M_z &= 0 \end{aligned} \quad (9)$$

となる。単一パルスの場合も VOI のフリップ・アングルが 90° となる様にパルス強度を選び、VOI の信号への寄与を多くすることがよく行われるが、信号強度のフリップ・アングル依存性が $\sin \theta$ であったのに対して、スピンエコーでは $\sin^3 \theta$ となり、領域選択性が向上している。

さらに、再収束パルスを与えて第2エコー、を収集すると、

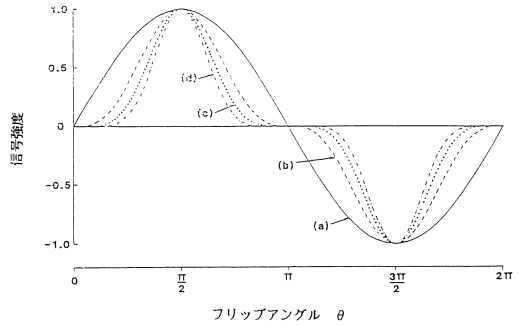


図7 信号強度のフリップアングル依存性
a) 単一パルス
b) 第1エコー
c) 第2エコー
d) 第3エコー

$$\theta_x - 2 \theta_y - 2 \theta_z - \text{acquisition}$$

フリップ・アングル依存性は $\sin^3 \theta$ となり、選択性が一層向上する。これらの分布を図7に示す。

この方法は、比較的容易に行える点が長所で、S/N もあまり低下しない。しかし、領域の形が円盤状でコントロールし難く、深部を測定しようとする、Surface coil の近傍に磁化が 270° , 450° , 630° 倒れる領域が生じてしまう。これらを打ち消す試みも色々工夫されている。

<Composite pulse 法^{25)~30)}>

この方法は ^{13}C -NMR でよく用いられるブロードバンド・デカップリングの技術の延長線上にある。ブロードバンド・デカップリングでは、小さなパルス出力で広帯域の周波数成分を持たせ、 ^1H と ^{13}C のデカップリングを効果的に行うパルスの組合せが研究されたが、領域選択では、RF 磁場勾配を利用して、特定の RF 磁場を受ける成分を除いて、疑似飽和することに、主眼が置かれている。

A.J. Shaka と R. Freeman は、Waltz-16 シーケンス⁵³⁾を出発点として、反転パルス・コンポーネント

表2 Composite pulse の位相制御

	$2\theta_1$	$2\theta_2$	$2\theta_3$
a	0°	270°	180°
b	270°	180°	90°
c	180°	90°	0°
d	90°	0°	270°

$$R = 2\theta_x \ 2\theta_y \ 2\theta_{-y}$$

と phase cycling を組み合わせた方法を考案し、領域選択を試みている。θ が 90° の場所では、R は単に磁化を反転させるだけであるが、他の場所では、磁化を色々な方向へ向かせ、phase cycling で打ち消される様に工夫している。ここで用いる phase cycling を表 2 に示す。又、この方法と同じ考え方で、VOI の磁化に対して、 $-25^\circ, 90^\circ, -135^\circ, 250^\circ$ となる反転パルス列

$$R = 25^\circ_{-x} \ 90^\circ_x \ 135^\circ_{-x} \ 250^\circ_x$$

を用いる方法も提案されている。図 8 に示す様に、このパルス列は化学シフトによって反転効率があり変わらないという性質をもっており、他の方法では化学シフト値によって選択される領域が異なるという問題があるが、この方法はこの点で一步進んでいる。

スピンエコー法も Composite pulse 法も傾斜磁場パルスを使用しないので、eddy current の問題から解放されていて、質の良いスペクトルを得やすいという長所がある。一方、スピン・エコー法でも指摘された、領域の形やサイズ及び位置のコントロールが難しい点が課題として残っている。

3. RF 磁場勾配で位相エンコーディングする方法

〈Fourier Series Window 法^{32)~34)}〉

RF 磁場勾配で位相エンコーディングするイメージング法に Rotating Frame Zeugmatography¹⁷⁾ があるが、この方法は通常の断層像の

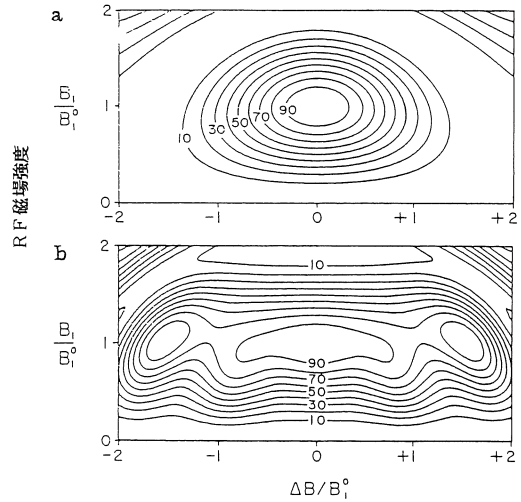


図 8 反転効率分布の RF 磁場強度と化学シフト値依存性

a) 通常の 180° パルス
 b) $R = 25^\circ_{-x} \ 90^\circ_x \ 135^\circ_{-x} \ 250^\circ_x$
 (A. J. Shaka, R. Freeman, J. Magn. Reson. 63, 596-600(1985) より)

分野より、1次元スペクトロスコピック・イメージング法として、その特徴が生かされている。RF パルスをかけると、磁化は角度

$$\theta(z) = \gamma \cdot B_1(z) \cdot \Delta t \tag{10}$$

倒れるが、RF 磁場強度 $B_1(z)$ に勾配があれば、その角度にも勾配ができることを利用している。ここで Δt はパルス幅、 γ は磁気回転比である。即ち、FID 信号の強度は受信の方を無視すると、

$$I = k \cdot M_0 \cdot \sin(\gamma B_1(z) \Delta t) \cdot (1 - \exp(-Tr/T_1)) \cdot \exp(-t/T_2) \tag{11}$$

と表され、 B_1 又は Δt を順次変えていくと、 I は周期的挙動を示す。従って、これをフーリエ変換することによって、 z 方向の位置情報が得られる。この方法では静磁場勾配を使わないので、化学シフト情報も容易に得られる。

Fourier Series Window 法は, Rotating Frame 法と同じ原理に基づいていて, 測定時間の短縮を目指した方法である. Rotating Frame 法は 1 次元方向の全ての情報を提供してくれるが, (視野径)/(空間分解幅) 回の位相エンコーディングが必要になる. もし, 特定の領域だけの情報を取り出すなら, 全ての位相エンコーディングを行わなくても, その領域からの情報を取り出せるはずである. Rotating Frame 法と同じく, RF 磁場勾配があるので, 色々な章動角速度がある.

$$\omega_k = \gamma \cdot B_1(k\Delta z) \quad (12)$$

従って, ω_k は位置の関数と考えられる. n 番目に収集したデータ S (n Δ t) は, 色々な ω_k を持つ磁化 M (ω_k) の信号の総和であるので, 受信や緩和の項を除いて単純化すると,

$$S(n\Delta t) = \sum_{k=1}^{N/2} M(\omega_k) \sin(\omega_k n\Delta t) \quad (13)$$

と表せる. ここで, 一部の領域の磁化の信号成分を集める為に, M (ω_k) に窓関数 W (ω_k) を掛けて k について総和をとる. 但し, 窓関数をフーリエ級数に展開して, その係数を C (n Δ t) とすると,

$$W(\omega_k) = \sum_{n=1}^N C(n\Delta t) \sin(\omega_k n\Delta t) \quad (14)$$

$$\begin{aligned} & \sum_{k=1}^{N/2} M(\omega_k) W(\omega_k) \\ &= \sum_{k=1}^{N/2} M(\omega_k) \sum_{n=1}^N C(n\Delta t) \sin(\omega_k n\Delta t) \\ &= \sum_{n=1}^N C(n\Delta t) \sum_{k=1}^{N/2} M(\omega_k) \sin(\omega_k n\Delta t) \\ &= \sum_{n=1}^N C(n\Delta t) S(n\Delta t) \end{aligned} \quad (15)$$

従って, 一部の領域からデータを収集するには, その窓関数のフーリエ係数で重みづけしたデータ・セットがあれば良い. 逆に, C (n Δ t) が小さければ, そのデータ収集は省くことができる. 領域のサイズ, 形及び位置によって異なるが, 測

定時間を Rotating Frame 法の数分の 1 に減らすことができる.

Fourier Series Window 法は画期的な方法ではないが, 面白いアプローチの一つである.

4. 主磁場勾配で位相エンコーディングする方法³⁵⁾

この方法もスペクトロスコピック・イメージングの手法を次元削減したもので, 位置情報を 1 次元だけにして, 例えば深さに応じた化学シフト情報を得ようとしている. 実際には, Surface Coil と組み合わせる他の方向をある程度限定している.

最初に全ての磁化を倒しておいて, 主磁場勾配パルスを加えることによって, 位相エンコーディングをつくりだすことができる.

この位相は,

$$\theta(z) = \int_{t_1}^{t_2} \gamma \cdot G_z(t) \cdot z dt \quad (16)$$

と表され, $G_z(t)$ の大きさを適切に決めることにより, フーリエ変換によって位置情報へ変換される.

領域選択スペクトロスコピーの方法として評価すると, 例えば Rotating Frame 法と比べると, 位置情報の精度が良いが, サンプルング・スタートまでに数 msec 遅れ時間があることによって生ずる磁化の位相の問題, 及び eddy current の問題が残されている.

5. 3 方向のスライス選択でエコーを発生させる方法

<PRESS>^{36),37)}

この方法は, スライス選択性 90°パルス, 180°パルスと x, y, z 方向の傾斜磁場を組合せて, 3 方向のスライス面の交差領域だけから, 信号を収集する方法である. そのパルス・シーケンスを図 9 に示す. ここでは, 初めに x 方向のスライス選択を行ってそのスライス面の磁化を 90°倒

し、次に時間においてスライス選択 180° パルス を y 方向の傾斜磁場と共に加えて、その重なった棒状領域の磁化だけにスピン・エコーを発生させる。 90° パルスだけを受けた他の面上の磁化は勾配磁場と T_2 緩和で減衰していく。この後時間 2τ をおいて一旦磁化が広がったところで、 z 方向傾斜磁場とスライス選択 180° パルスを加えると、3スライスの重なった点領域（直方体）の磁化だけが、再収束して、第2スピン・エコーを生ずる。従って、この第2エコーを観測すれば、VOIの領域のみのNMR信号を得ることができる。VOIの位置は送信周波数によって任意に動かすことができ、勾配磁場とパルス幅でそのサイズを変えられる。

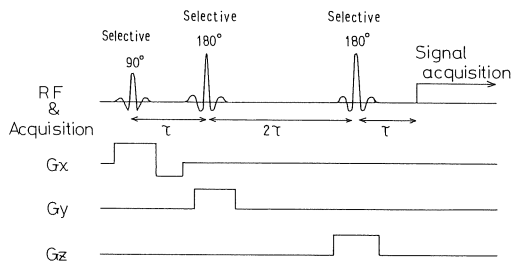


図9 PRESSパルス・シーケンス

この方法の長所は、VOIの形状が明確で位置のコントロールやVOIのサイズを小さくすることが容易であることが挙げられる。一方、問題点としては、磁化を励起してから、データを収集するまでに数10 msecを要し、生体の ^{31}P 化合物(ATP)の様に T_2 の短い分子では、 T_2 緩和の影響を受けてしまう。但し、生体の ^1H 化合物には T_2 の長い分子も多く、その方面の応用が考えられる。

〈Stimulated echo を用いる方法〉

VEST (Volume Excitation Using Stimulated Echo³⁹⁾)やSTEAM(Stimulated Echo Acquisition Mode^{39),40)})

スペクトロスコピーは、3個のスライス選択性 90° パルスと x, y, z 傾斜磁場によって生じた Stimulated echo を観測する方法である。VEST のパルス・シーケンスを図10に示す。

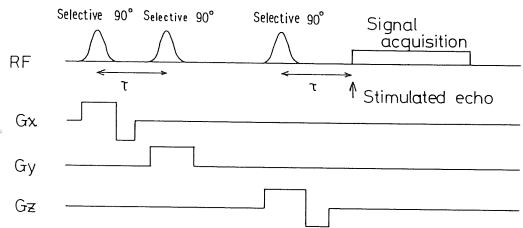


図10 VESTパルス・シーケンス

(J. Granot: Magn. Reson., 70, 488-492(1986)より)

Stimulated echo は、 $90^\circ-90^\circ-90^\circ$ シーケンスにおいて、第1, 第2 90° パルス間に位相の広がった磁化の集団が、第3の 90° パルスによって収束の方向へ向かい生ずるエコーのことで、通常のスピン・エコーの1/2の信号強度しかないが、送信系への負荷が少なく、エコーまでの時間を短くできる。

この方法の長所・短所は第2スピン・エコー法とほとんど同じであるが、両者を比較すると、対象とする物質の T_2 が長い場合には第2スピン・エコー法が、比較的短い場合には Stimulated echo 法が有利である。また、領域選択性を上げるのは 90° パルスの方が容易であるが、この方法では Stimulated echo の他に3種類のスピン・エコーが生ずるので、このアーチファクトを除くための工夫が必要である。特にRF磁場の不均一によっても生じることもあるのでVESTでは4ステップのPhase cyclingを用いている。

6. スライス選択性反転パルスと差分を用いる方法

〈ISIS〉⁴¹⁾

ISIS (Image-Selected In vivo Spectros-

copy)は差分によって VOI の信号を取り出す方法で、1次元の場合の例を図 11 に示す。図 11 a) は通常のパルス・フーリエ変換 NMR のシーケンスで、非選択性の Read パルスによって全ての磁化が倒されて、その総和が信号として収集される。図 11 b) は ISIS 特有のシーケンスで Read パルスの前にスライス選択性反転 (180°) パルスが与えられる。VOI(スライス)内の磁化だけ 180° 回転して $-z$ 軸の方を向き、VOI 外の磁化は影響されない。非選択性の Read パルスによって全ての磁化を 90° 倒すと、VOI 外の磁化は a) と同じであるが、VOI 内の磁化の向きは a) と反対方向になる。従って、a) から b) を引算すると、VOI 内の磁化の信号の分だけ差として残る。Read パルスの前の選択性パルスの角度は原理的には何度でもよいが、 180° パルスのとき信号が最大になる。

この原理を 3次元に拡張するには、図 12 のシーケンスで $2^3 = 8$ 通りのデータ収集を行う必要がある。表 3 のデータ収集の実行テーブルである。ON のときにはスライス選択パルスが与えられ、OFF のときには与えられない。また、+のときは総スペクトルに対して加算となり、-のときには減算となる。

表 3 ISIS の実行テーブル

ON : スライス選択パルスを印加する
 OFF : スライス選択パルスを印加しない

	x-選択パルス	y-選択パルス	z-選択パルス	符号
a	OFF	OFF	OFF	+
b	ON	OFF	OFF	-
c	OFF	ON	OFF	-
d	OFF	OFF	ON	-
e	ON	ON	OFF	+
f	OFF	ON	ON	+
g	ON	OFF	ON	+
h	ON	ON	ON	-

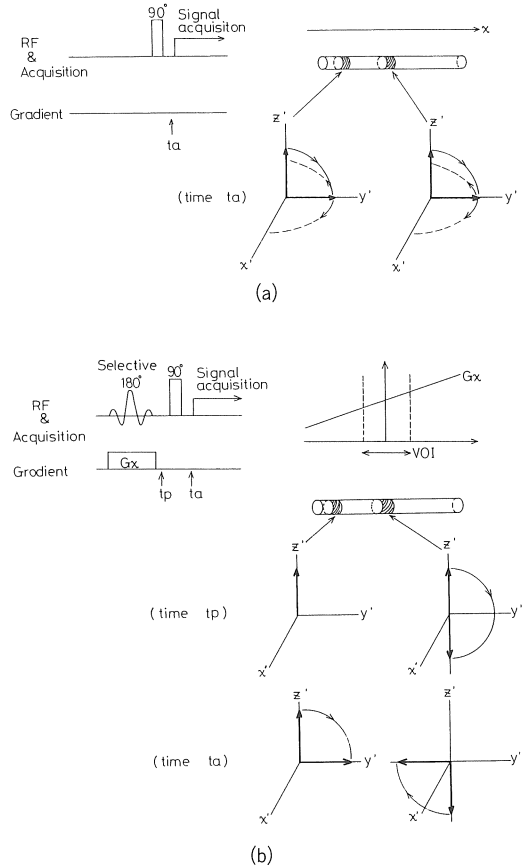


図 11 ISIS シーケンスと

1次元に分布した磁化の挙動

- a) スライス選択反転パルスが無い場合
- b) スライス選択反転パルスがある場合

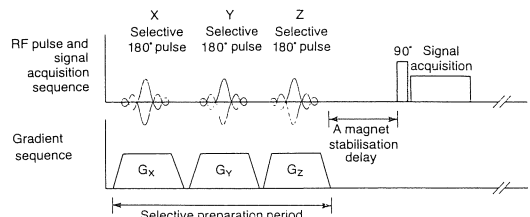


図 12 ISIS パルス・シーケンス

(R. J. Ordidge, A. Connelly, J. A. B. Lohman ;
 J. Magn. Reson. 66, 283-294 (1986) より)

図13は3次元の物体を27ユニットに分けたときのユニット番号を表し、表4はISISシーケンスで各ユニットの磁化の回る角度を書いたものである。ここで、 α 、 β 、 γ はそれぞれx、y、zの選択性180°パルスのフリップ・アングルで、誤差があった場合について考えてみる。表3に従って加減算を行うと中心の222を除いた全てのユニットは0になる。従って、最終結果は中心からの信号だけになり、

$$I_{222} = 1 - \cos\alpha - \cos\beta - \cos\gamma + \cos(\alpha + \beta) + \cos(\beta + \gamma) + \cos(\gamma + \alpha) - \cos(\alpha + \beta + \gamma) \quad (17)$$

に比例した大きさをもつ。 α 、 β 、 γ が誤差のない180°パルスなら、 $I_{222} = 8$ となる。

ISISはVOIの形状が良く位置も容易に変えられ、RF磁場の不均一性に強く、送信系への負荷もあまり大きくないという多くの長所を持っている。また、T2の短い物質を対象とした場合でも、比較的良好なスペクトル特性を保持している。ただし、VOIのサイズを小さくしていくと、観測する信号のレベルに比べて、VOIの信号が数桁小さくなり、装置の安定性や対象者の動きの影響を受け易くなるのが課題として残っている。

7. VOIの外の領域の磁化を疑似飽和する方法<VSE>^{42),43)}

VSE (Volume-Selective Excitation) 法はVOIの外の領域の磁化を疑似飽和してしまう方法で、そのパルス・シーケンスを図14に示す。ここで特徴的なのは、Readパルスに先立つ3個のPre-saturationパルスで、周波数帯域の狭い90°パルスを2分割し、その間に広帯域の非選択性パルスが加わっている。

このパルスを与えたときの1次元の物体内の磁化の挙動を図15に示す。選択性45°パルスが傾斜磁場と共に与えられるときは、VOI内の磁

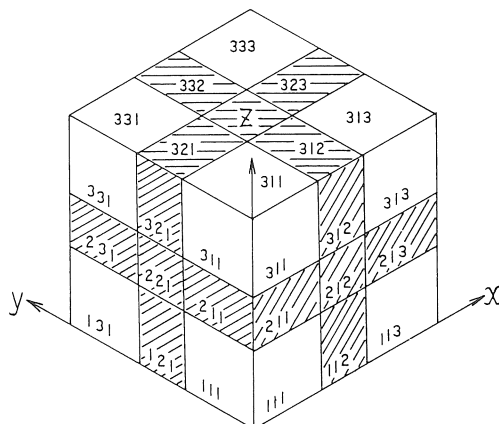


図13 ISISによって区分された3次元物体

表4 ISISシーケンスで磁化の回る角度

α : xスライスの角度
 β : yスライスの角度
 γ : zスライスの角度

	a	b	c	d	e	f	g	h
	+	-	-	-	+	+	+	-
111	0	0	0	0	0	0	0	0
112	0	α	0	0	α	α	0	α
113	0	0	0	0	0	0	0	0
121	0	0	β	0	β	0	β	β
122	0	α	β	0	$\alpha + \beta$	α	β	$\alpha + \beta$
123	0	0	β	0	β	0	β	β
131	0	0	0	0	0	0	0	0
132	0	α	0	0	α	α	0	α
133	0	0	0	0	0	0	0	0
211	0	0	0	r	0	0	0	0
212	0	α	0	r	α	r + α	0	r + α
213	0	0	0	r	0	0	0	0
221	0	0	β	r	β	0	$\beta + r$	$\beta + r$
222	0	α	β	r	$\alpha + \beta$	r + α	$\beta + r$	$\alpha + \beta + r$
223	0	0	β	r	0	0	$\beta + r$	$\beta + r$
231	0	0	0	r	0	0	0	0
232	0	α	0	r	α	r + α	0	r + α
233	0	0	0	r	0	0	0	0
311	0	0	0	0	0	0	0	0
312	0	α	0	0	α	α	0	α
313	0	0	0	0	0	0	0	0
321	0	0	β	0	β	0	β	β
322	0	α	β	0	$\alpha + \beta$	α	β	$\alpha + \beta$
323	0	0	β	0	β	0	β	β
331	0	0	0	0	0	0	0	0
332	0	α	0	0	α	α	0	α
333	0	0	0	0	0	0	0	0

化だけが、45°倒される。外の磁化は影響されない。次に、非選択性の90°パルスが与えられると全ての磁化がその位置から90°倒される。最後の45°パルスもVOI内の磁化だけに働き、合計180°

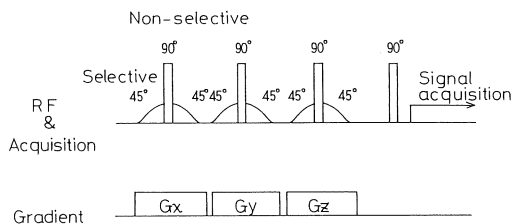


図14 VSEパルス・シーケンス
(S. Müller, W. P. Aue, J. Seeling;
J. Magn. Reson. 56, 350-354(1984)より)

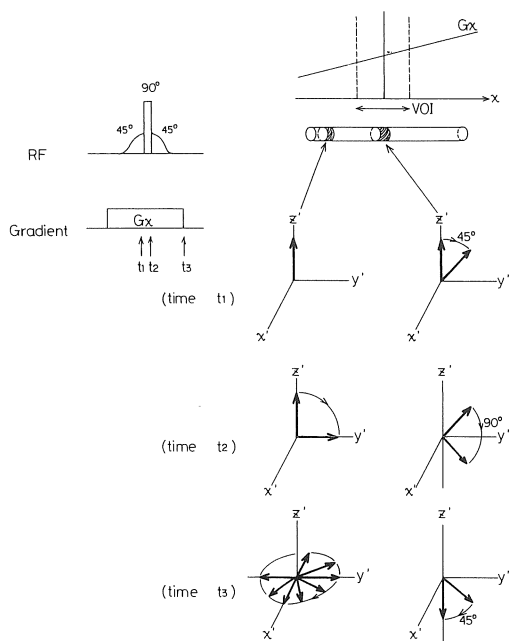


図15 VSEシーケンスと1次元に分布した磁化の挙動

回ることになる。一方 VOI の外の磁化は 90° しか倒されず、しかも傾斜磁場が存在するので、疑似飽和されてしまう。その後 Read パルスを与えると、VOI の内部の磁化だけが保存されているので、観測される信号は VOI からのものと考えられる。3次元でも同様にして観測することができる。

45° パルスと 90° パルスの位相を 180° ずらして、VOI の磁化を元の位置に戻すこともできる。

VSE の長所は、VOI の形状が明瞭で、位置も任意に選べ、サイズもコントロールできる点と、Read パルスからすぐに FID を収集できるので、 T_2 の影響を除いたスペクトルを得ることができることが挙げられる。問題点としては、送信系への負荷が大きく、主磁場や RF 磁場の不均一性に弱いといった点が存在する。VSE は実用的な方法とはいえませんが、領域選択スペクトロスコピーに一つの方向を示して先駆的な役割を果たしたことで高く評価すべきである。

<SPARS> 44)~46)

SPARS (Spatially Resolved Spectroscopy) は VSE を改良した方法で、いくつかの問題点を巧妙に解決している。図 16 にそのパルス・シーケンスを示す。ここでは Presaturation パルスは、

$$90\ x\ [\text{non}]\ 180\ y\ [\text{non}]\ 90\text{-}x\ [\text{sel}]$$

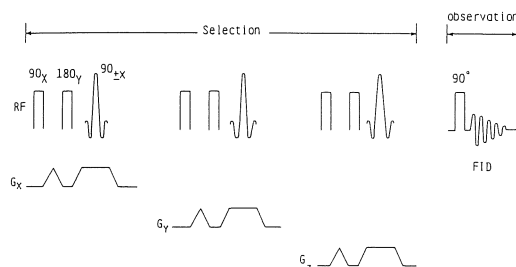


図16 SPARSパルス・シーケンス
(P. R. Luyten, J.A. Hollander;
J. Magn. Reson. 67, 148-155(1986)より)

となっている。1次元物体に、このパルス列が与えられたときの磁化の挙動を図 17 に示す。最初のパルスで全ての磁化は 90° 倒されて、 $x'y'$ 平面内を歳差運動する。次の 180° パルスで、全ての磁化は y' 軸を回転軸として反転し、収束へ向かう。磁化が再び一致するエコー・ピークのと

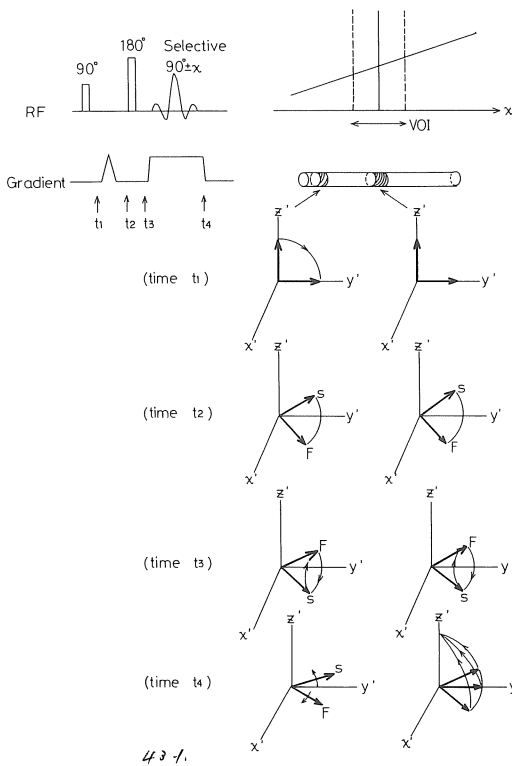


図17 SPARSシーケンスと
1次元に分布した磁化の挙動

きに、 90°_{-x} パルスが与えられれば、磁化は元の位置に戻る。但し、このパルスはスライス選択性なので VOI の内部の磁化だけに働く、外の磁化はそのまま歳差運動を続け、傾斜磁場によって疑似飽和してしまう。 90°_{+x} パルスを使うと、磁化は主磁場に対して反対方向を向き、FID 信号の位相は逆になる。

スライス選択性パルスはパルス幅が長いので、スライス選択中に傾斜磁場や化学シフトによって、位相の乱れが生ずる。この乱れを最小に抑える為に、 180° パルスの前に傾斜磁場パルスを加えて位相をコントロールしている。

この方法なら、Non-selective 90° , 180° を加えるときに傾斜磁場がないので、周波数帯域を広げる必要がなく、送信系への負荷も小さく、人

体の様な大きな対象にも適用しやすい。

VSE と同様、VOI の位置は送信周波数で、サイズは傾斜磁場と RF パルス幅でコントロールする。更に、 180° パルスの誤差は Exorcycle で、選択性 90° パルスの誤差は 0° 180° の Phase cycling で補正されている。これらの一連の処理を行うのに 128 回のデータ収集を 1 単位としている。

SPARS は色々な配慮がなされており、最も実用的な方法のひとつであるが、一度 $x'y'$ 面にスピンを倒してしまうので、 T_2 の短いものは横緩和を生じて磁化が小さくなり、S/N 比が低くなるという問題点もある。

P.R. Luyten と J.A. Hollander は ^{133}I パルスと組み合わせて、人とブタの脳の乳酸や N-Ac-Asp の信号を検出しており⁴⁶⁾、SPARS は ^1H スペクトロスコーピーで有用な手段の一つと考えられる。

<SPACE>

SPACE (Spatial and Chemical-shift Encoded Excitation) も、VSE を発展させた方法の一つである。そのパルス・シーケンスを図 18 に示す。

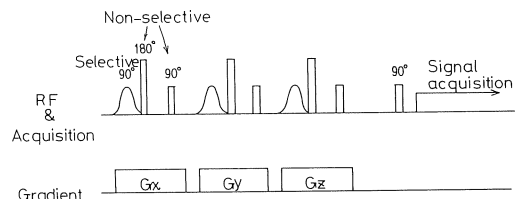


図18 SPACE パルス・シーケンス
(D. M. Doddrell, W. M. Brooks, J. M. Bulsing,
J. Magn. Reson., 68,367-372(1986)より)

ここでは、Pre-saturation パルスとして、

$$90^\circ[\text{sel}]180^\circ[\text{non}] - (\tau) - 90^\circ[\text{non}]$$

というパルス列が用いられる。このパルス列を 1 次元物体に適用したときの、磁化の挙動を図

19 に示す。第 1 の選択性 90° パルスは VOI 内の磁化だけを倒す。次の 180° パルスは非選択性なので、VOI 外の磁化を $-z$ 軸方向へ反転させ、VOI 内の磁化を収束に向かわせる。エコー生成のピークで非選択性 90° パルスを加えると、VOI 内の磁化は z 軸の元の位置に戻り、外部の磁化は 90° 倒されて疑似飽和される。ここで、第 2 と第 3 のパルスの間隔 τ は、選択性 90° パルスで生ずる位相の乱れを補償する様に選ぶ。

SPACE も、VOI の位置やサイズは送信周波数、傾斜磁場、RF パルス幅でコントロールでき、Read パルス直後にデータを取り出せるので T_2 緩和の影響は少ない。また、 180° パルスの誤差の影響を除く為の Exorcycle と、 90° パルスの誤差の影響を除く為の phase cycling を行っている。

SPACE の長所は Pre-saturation の時間を短くする工夫をしていることと、磁化の位相に気を付けている点であるが、短所としては送信系への負荷が大きいが挙げられる。

<LOCUS> 48)

LOCUS (Localization of unaffected spins) もやはり疑似飽和を用いた方法の一つで、図 20 にそのパルス・シーケンスを示す。

ここでは、Pre-saturation パルスとして送信周波数を少しずつずらした 90° パルスを用いている。この周波数とパルス幅及び傾斜磁場をコントロールすることによって、VOI の磁化を除いて疑似飽和できる。

LOCUS の利点は送信系への負荷が少ないことと実行が比較的容易であることがあるが、スライスプロフィールの境界面でのアーチファクト及び T_1 緩和の影響等が課題として残されている。

<DIGGER> 49)~51)

DIGGER (Direct Isolation from Gradient-Governed Resonance) は、第 1 次世界大戦でどんごう堀りに活躍したオーストラリアの歩兵の通称で、この方法があたかも主磁場方向に平ら

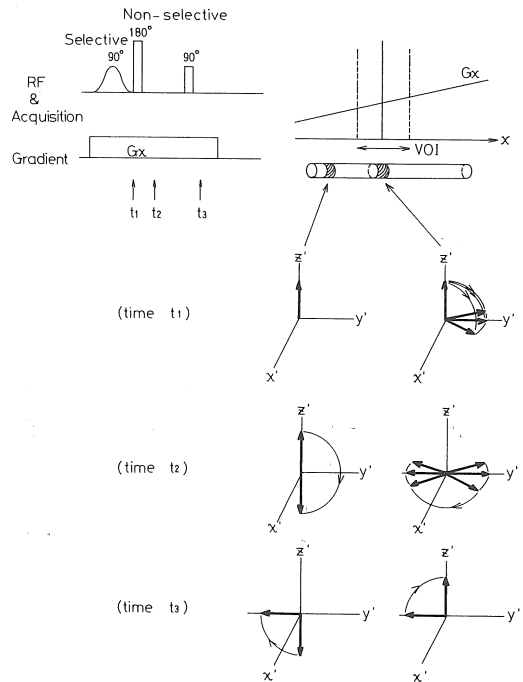


図19 SPACEシーケンスと1次元に分布した磁化の挙動

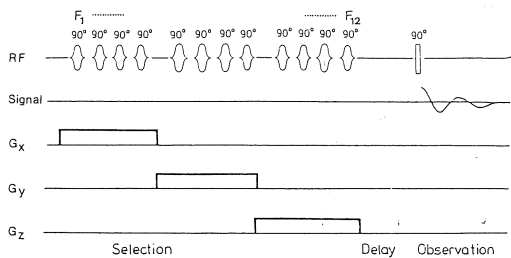


図20 LOCUSパルス・シーケンス
(A. Haase; Magn. Reson. in Med., 3,963-969(1986)より)

に並んでいた磁化の一部を穴を掘る様に疑似飽和することから名づけられたという。この方法も VSE に刺激を受けて考案されたもので、初期のイメージングのアイデアにその源がある。

DIGGER では、図 21 に示す様に、

$$f(t) = k \cdot \sin \alpha \cdot \sin \beta / t \quad (18)$$

という sin 関数と sinc 関数の積の sin-sinc 関数で振幅変調した選択性 RF パルスを傾斜磁場と共に加える。VOI 内の磁化は図 21 に示す様に sin-sinc 関数が奇関数であることから、 $y'z'$ 平面内の同じ軌道を往復して、最終的に元の位置へ戻る。一方、VOI 外の磁化は傾斜磁場の z 成分の影響で複雑な経路を通り、 $x'y'$ 平面に到達し、疑似飽和される。その様子を図 22 に示す。

VOI と疑似飽和領域の比は、sin-sinc 関数の β/α で決まる。位置とサイズは、やはり送信周波数と傾斜磁場、パルス幅でコントロールできる。

DIGGER の長所は、VOI の磁化を主磁場方向に戻すので T_2 緩和の影響が少ない点と、1 パルスで Pre-saturation を行うのでその期間を短くして T_1 緩和の影響を少なくできる可能性がある点が挙げられる。課題としては、長い物体を対象としたとき、疑似飽和領域の外に、やはり主磁場方向を保つ磁化が存在するので、VOI 内の磁化との区別をつけられない点であるが、VOI 内部の磁化だけを反転し、その外部に疑似飽和領域を持つパルス波形を工夫して、VOI 内部の磁化を倒さない場合の信号との間で差をとることにより疑似飽和領域外の信号をキャンセルする方法⁵⁴⁾が考え出されている。

DIGGER では振幅変調した疑似飽和パルスを用いているために、均一な RF コイルが必要になる。S/N の面で有利な Surface Coil が使える様にするには、大きな RF 磁場不均一に影響されない RF パルスをデザインしなければならない。この研究は今のところシミュレーション中心であるが、振幅変調に周波数変調及び位相変調を加えたパルス⁵⁵⁾や、ノイズ変調パルス⁵⁶⁾等が検討されている。

実例

ここで、領域選択スペクトロスコピーの例を示す。用いたシーケンスは DIGGER と同じく sin

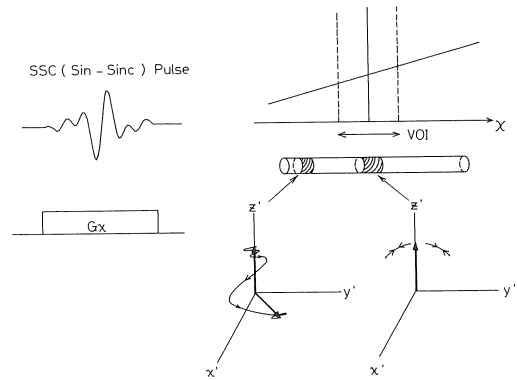


図21 DIGGER シーケンスと1次元に分布した磁化の挙動

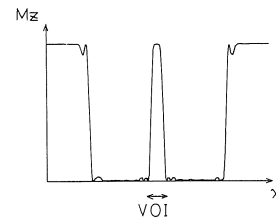


図22 sin-sinc 関数パルスで倒された磁化分布 (シミュレーション結果)

(D. M. Doddrell, J. M. Bultsing, et al;
J. Magn. Reson. 70, 319-326 (1986) より)

-sinc 関数をベースとしているが、スライス選択特性を上げるために、Pre-saturation パルス波形を工夫したもので、VSS1, VSS2⁵⁷⁾ と呼んでいる。比較的 T_2 の長い物質を対象とした ^1H スペクトロスコピーの場合、スライス選択性の Read パルスを使用した VSS2 を用いている。このパルス・シーケンスを図 23 a), b) に示す。図 23 c) はその波形である。図 24 a) は正常人の足の横断像で四角で囲った部分が VOI の領域である。VOI のサイズは一辺が 2 cm である。図 24 b) は同じ部位の領域選択イメージング (VSI) で下のグラフは選択特性を表すプロフィールである。VOI の部分を除いて他の部分が疑似飽和されて、ほとんど信号に寄与しないことを確認できる。図 24 c) はこの VOI の領域からの ^1H

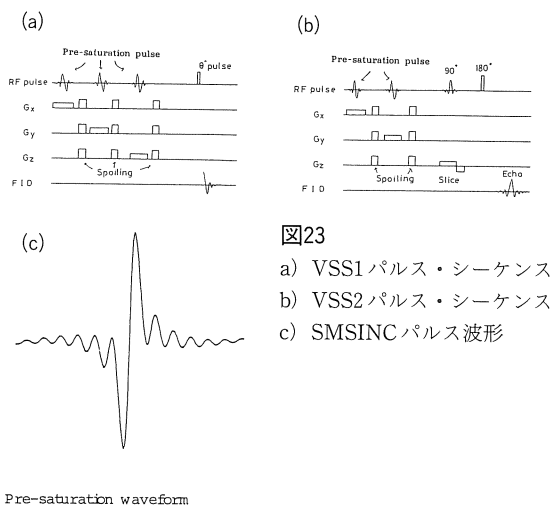


図23

- a) VSS1 パルス・シーケンス
- b) VSS2 パルス・シーケンス
- c) SMSINC パルス波形

スペクトルである。ここで水の信号を小さくするために、 T_e を 600 msec という非常に長い値を選んでいる。2~3 ppm の領域にピークが観測される。

図 25 は同じく正常人頭部の横断像で図 25 b) がその VSI である。VOI のサイズは上と同じく 2 cm 角で脳室のやや後方である。ここでも T_e を 600 msec と長い値にしてエコーを収集した。図 25 c) にそのスペクトルを示す。筋肉の場合と異なり T_2 の長い水が存在していることがわかる。2ppm 付近のピークは N-Ac-Asp の可能性があるが、何に由来したピークかは、より検討を重ねていく必要がある。

領域選択スペクトロスコピーの問題点

色々な方法について見てきたが、それぞれ一長一短があり、核種、対象、目的によって使うパルスシーケンスを変えざるを得ないのが現状である。そのためには、各方法の限界や問題点を知っておき、最適の方法を選ぶことが、今の

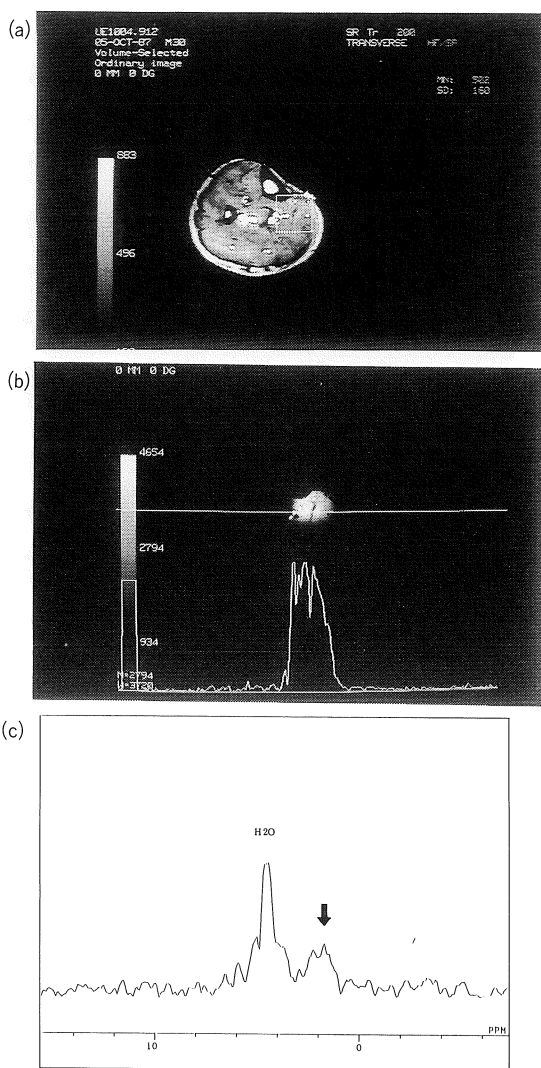


図24 a) 正常人足の横断像 (SR, $T_r=200\text{msec}$)
 b) 領域選択イメージング (SR, $T_r=500\text{msec}$)
 c) VOI の領域選択スペクトロスコピー (Spin Echo, $T_e=600\text{msec}$)

ところ実際に VSS を使って研究を進めていく上で役立つと考えられる。

(1) 領域の位置やサイズ

VOI の位置のコントロールに関しては、

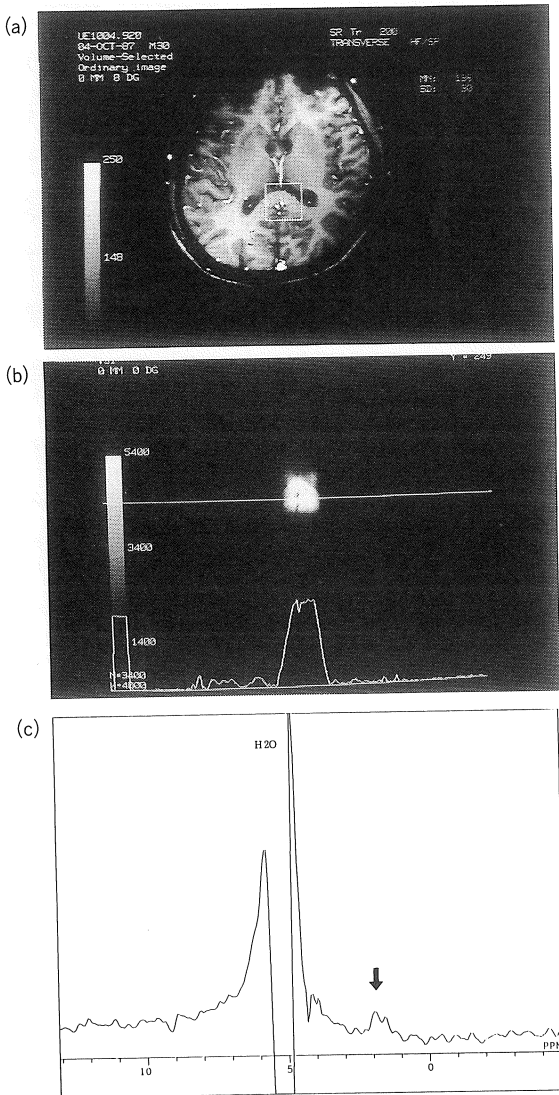


図25 a) 正常人頭部の横断像 (SR, Tr=200msec)
 b) 領域選択イメージング (SR, Tr=500msec)
 c) VOIの領域選択スペクトロスコピー
 (Spin Echo, Te=600msec)

ISIS や VOI 外を疑似飽和する方法及び 3 方向のスライス選択法はいずれも良い特性を示しているが、サイズを小さくするという点では 3 方向スライス選択が有利である。

但し、実際にはとり得る最小サイズはサンプルの S/N 比で決まることが多い。

(2) スペクトル特性

Surface Coil を使った方法で比較的浅い所を対象としたときは、スペクトル特性は良い。傾斜磁場を使うと VOI の選択性が良いので、線幅の鋭いスペクトルが観測されるが、eddy current⁵⁸⁾ 等の厄介な問題があり、アーチファクトに気をつける必要がある。また、パルスが多い方法では、磁化の位相に細心の注意を払う必要がある。

(3) 緩和の影響

3 方向スライスのようにエコーを使う方法では T₂ 緩和の影響が大きく、T₂ の短い対象には適していない。

また、Read パルス前の処理に時間がかかる方法では、T₁ 緩和が効いてくることを注意しておく必要がある。

(4) 化学シフト・アーチファクト

スライス選択性パルスと傾斜磁場で VOI を決める方法では、異なる化学シフト値を持つ分子 (残基) で VOI の位置がずれてしまう。例えば、2 テスラの磁場で 4 mT/m の傾斜磁場を使用した場合、¹H (分布範囲は 10 ppm 程度) で 5 mm、³¹P (約 30 ppm) で 6 mm、¹³C (約 200 ppm) で 25 mm となる。主磁場を上げていくと、このずれはさらに広がっていく。

Surface Coil の RF 磁場勾配を用いた方法でも事情は同じであるが、Composite Pulse 法ではパルス列を工夫してずれを小さくしている。

(5) 送信系への負荷

傾斜磁場下で非選択性の RF パルスを使用する方法は、大きな送信パワーを必要とし、人体の様に大きな対象の場合には、高出力の送信機が要求される。

(6) S/N

S/Nは選択する領域の体積に比例するので、一辺のサイズの3乗で効いてくる。従って、 ^{31}P や ^{13}C の様に感度の低い核及び微量物質の ^1H スペクトルを人体測定する場合には、プローブや測定系の性能に負うところが大きい。測定時間を数10分に抑えようとすると、今のところ数センチ角が限界である。

また、人体の様に大きな対象のときには、その内部の損失のことを考えると、均一なRF磁場を必要とする疑似飽和法より、Surface Coilの様にサンプルの損失が少ない方法の方が、S/Nの面からは有利である。

おわりに

本総説ではいくつかの領域選択スペクトロスコピーについて、磁化(スピン)のモデルを用いて直観的に説明してきた。この分野は日新月异で進んでおり、著者の見落とししている点も多いと思われるが御容赦願いたい。種々の方法を説明していく上で、問題点の方が強調されて受けとられるのではないかとということが若干気かりである。確かにVSSは始まったばかりで多くの課題をかかえている。しかし、NMRイメージングがそうであった様に、現在ある方法も含めて色々な方法が考案され、ハードウェア、ソフトウェア技術の蓄積によって、生理学、医学分野で重要な手段となっていくと考えられる。

文献

- 1) P.C. Lauterbur: Image formation by induced local interactions: Examples employing nuclear magnetic resonance, *Nature*, 242: 190, 1974.
- 2) A.N. Garroway, P.K. Gannell, P. Mansfield: Image formation in NMR by a selective irradiation process, *J. Phys C*, 7: 457-462, 1974.
- 3) A. Kumar, D. Welti, R.R. Ernst: NMR Fourier Zeugmatography, *J. Magn. Reson.*, 18: 69-83, 1975.
- 4) D.G. Gardian, 今井昭一訳: (医学・生物学のための) NMR 生体系への応用, 西村書店, 新潟, 1985.
- 5) D.I. Hoult, S.J.W. Busby, D.G. Gardian et al.: Observation of tissue metabolites using ^{31}P nuclear magnetic resonance, *Nature*, 252: 285-287, 1974.
- 6) K.L. Behar, J.A.d. Hollander, M.E. Stromski et al.: High resolution ^1H nuclear magnetic resonance study of cerebral hypoxia in vivo, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 80: 4945-4948: 1983.
- 7) J.R. Alger, K.L. Behar, D. Rothman et al.: Natural-abundance ^{13}C NMR Measurement of Hepatic Glycogen in the Living Rat, *J. Magn. Reson.*, 56, 334-337, 1984.
- 8) R.E. Gordon, P.E. Hanley, D. Shaw, et al.: Localization of metabolites in animal using ^{31}P TMR, *Nature*, 287: 736-738, 1980.
- 9) J.J.H. Ackerman, T.H. Grove, G.G. Wong et al.: Mapping of metabolites in whole animals by ^{31}P NMR using surface coils, *Nature*, 283: 167-170, 1980.
- 10) 山本徹: 化学シフトイメージング, *NMR 医学*, 6: 221-239, 1987.
- 11) A.A. Maudsley, S.K. Hilal, H.E. Simon: In Vivo MR Spectroscopic Imaging with P- ^{31}P , *Radiology*, 153: 745-750, 1984.
- 12) L. Bolinger, A.C. McLaughlin, M.D. Shnall, et al.: In vivo ^1H chemical shift imaging (CSI) of regional lactate metabolism in the cat brain, Abstract of the 5th Annual Meeting of the S.M. R.M., Montreal, 303-304, 1986.
- 13) A.A. Maudsley, S.K. Hilal, W.H. Perman: Spatially Resolved High Resolution Spectroscopy by Four-Dimensional NMR, *J. Magn. Reson.*, 51: 147-152, 1983.
- 14) I.L. Pykett, B.R. Rosen: Nuclear Magnetic Resonance: In Vivo Proton Chemical Shift Imaging, *Radiology*, 149: 197-201, 1983.
- 15) R.E. Sepponen, J.T. Sipponen, J.I. Tantt: A method for chemical shift imaging: Demon-

- stration by bone marrow involvement with proton chemical shift imaging, *J. Compt. Assist. Tomogr.*, 8 : 585-587, 1984.
- 16) Y. Miyazaki, T. Yamamoto, N. Iriguchi, et al : Spectroscopic imaging by dephasing amplitude changing, Abstract of the 5th Annual Meeting of the S.M. R.M., Montreal, 856-857, 1986.
 - 17) D.I. Hoult : Rotating Frame Zeugmatography, *J. Magn. Reson.*, 33 : 183-197, 1979.
 - 18) 疋田浩一, 入口紀男, 山本徹, 他 : 静磁場の偏向を用いた局所 MR スペクトロスコーピー, 第9回日本磁気共鳴医学会, 岡崎, 139, 1987.
 - 19) W.S. Hinshaw : Image formation by nuclear magnetic resonance : The sensitive - point method, *J. Appl. Phys.*, 47 : 3709-3721, 1976.
 - 20) P.A. Bottomley : Localized NMR Spectroscopy by Sensitive Point Method, *J. Magn. Reson.*, 50 : 335-338, 1982.
 - 21) K.N. Scott, H.R. Brooker, J.R. Fitzsimmons : Spatial Localization of 31P Nuclear Magnetic Resonance Signal by the Sensitive Point Method, *J. Magn. Reson.*, 50 : 339-344, 1982.
 - 22) P.A. Bottomley, T.B. Foster, R.D. Darrow : Depth-Resolved Surface-Coil Spectroscopy (DRESS) for in Vivo 1H, 31P and 13C NMR, *J. Magn. Reson.*, 59 : 338-342, 1984.
 - 23) M.R. Bendall, R.E. Gordon : Depth and Refocus Pulse Designed for Multipulse NMR with Surface Coil, *J. Magn. Reson.*, 53 : 365-385, 1983.
 - 24) M.R. Bendall : Elimination of High-Flux Signals near Surface Coil and Field Sample Localization Using Depth Pulses, *J. Magn. Reson.*, 59 : 406-429, 1984.
 - 25) A. Bax : A Spatially Selective Composite 90° Radiofrequency Pulse, *J. Magn. Reson.*, 65 : 142-145, 1985.
 - 26) A.J. Shaka, R. Freeman : Spatially Selective Radiofrequency Pulses, *J. Magn. Reson.*, 59 : 169-176, 1984.
 - 27) A.J. Shaka, J. Keeler, M.B. Smith : Spatially Location of NMR Signals in a Inhomogeneous Radiofrequency Field, *J. Magn. Reson.*, 61 : 175-180, 1985.
 - 28) A.J. Shaka, R. Freeman : Spatially Selective Pulse Sequences Elimination of Harmonic Responses, *J. Magn. Reson.*, 62, 340-345, 1985.
 - 29) A.J. Shaka, R. Freeman : A Composite 180° Pulses for Spatial Localization, *J. Magn. Reson.*, 63 : 596-600, 1985.
 - 30) R. Tycko, A. Pines : Spatial Localization of NMR Signal by Narrowband Inversion, *J. Magn. Reson.*, 60 : 156-160, 1984.
 - 31) G.S. Karczmar, G.B. Matson, M.W. Weiner : A Single Acquisition Localization Technique, *Magn. Reson. Med.*, 3 : 341-345, 1986.
 - 32) M. Garwood, T. Schleich : Spatial Localization of Tissue Metabolites by Phosphorous-31 NMR Rotating-Frame Zeugmatography, *J. Magn. Reson.*, 60 : 268-279, 1984.
 - 33) M. Garwood, T. Schleich : A Modified Rotating -Frame Experiment Based on a Fourier Series Window Function. Application to in vivo Spatially Localized NMR Spectroscopy, *J. Magn. Reson.*, 65 : 253-251, 1985.
 - 34) M. Garwood, T. Schleich : In Vivo Spatially Localized Surface-Coil NMR Spectroscopy Using a Fourier Series Window Function and Two Surface Coils, *J. Magn. Reson.*, 69 : 576~581, 1986.
 - 36) P.A. Bottomley : US patent, 434688, 1982.
 - 37) R.E. Gordon, R.J. Ordidge : Volume Selection for High Resolution NMR studies, Abstract of the 3rd Annub Meeting off the S.M.R.M., New York, 272-273, 1984.
 - 38) J. Granot, Selected Volume Excitation Using Stimulated Echos (VEST) Application to Spatially Localized Spectroscopy and Imaging, *J. Magn. Reson.*, 70 : 488-492, 1986.
 - 39) J. Frahm, K.D. Merboldt, W. Hancicke : Localized proton Spectroscopy Using Stimulated Echos., *J. Magn. Reson.*, 72 : 502-508, 1987.
 - 41) R.J. Ordidge, A. Connelly, J.A.B. Lohman : Image-Selected in Vivo Spectroscopy (ISIS). A New Technique for Spatially Selective NMR Spectroscopy, *J. Magn. Reson.*, 66 : 283-294, 1986.
 - 42) S. Müller, W.P. Aue, J. Seelig : Volume-Selective Excitation. A Novel Approach to Topical

- NMR, *J. Magn. Reson.*, 56 : 350-354, 1984.
- 43) W.P. Aue, S. Müller, T.A. Cross : Practical Aspect of Volume-Selected Excitation (VSE). Compensation Sequences, *J. Magn. Reson.*, 65 : 332-338, 1985.
- 44) P.R. Luyten, J.H. Marien, B.Sijtma : Solvent-Suppressed Spatially Resolved Spectroscopy. An Approach to High-Resolution NMR on a Whole - Body MR System, *J. Magn. Reson.*, 67 : 148-155, 1986.
- 45) P.R. Luyten, J.A.d. Hollander : ¹H NMR Spatially Resolved Spectroscopy of Human Tissues In Situ, *Magn. Reson. Imag.* 4, 237-239, 1986.
- 46) P.R. Luyten, J.A.d. Hollander : Observation of Metabolites in the Human Brain by MR Spectroscopy, *Radiology*, 161 : 795-798, 1986.
- 47) D.M. Doddrell, W.M. Brooks, J.M. Bulsing : Spatial and Chemical-Shift-Encoded Excitation. SPACE, a New Technique for Volume-Selected NMR Spectroscopy, *J. Magn. Reson.*, 68 : 367-372, 1986.
- 48) A. Haase : Localization of Unaffected Spins in NMR Imaging and Spectroscopy (LOCUS Spectroscopy), *Magn. Reson. Med.*, 3 : 363-369, 1986.
- 49) D.M. Doddrell, J.M. Bulsing, G.J. Galloway : Discrete Isolation from Gradient-Governed Elimination of Resonance. DIGGER, a New Technique for in Vivo Volume-Selected NMR Spectroscopy, *J. Magn. Reson.*, 70 : 319-326, 1986.
- 50) D.M. Doddrell, G.J. Galloway, W.M. Brooks : Utilization of two Frequency-Shifted Sinc Pulses for Performing Volume-Selected in Vivo NMR Spectroscopy, *Magn. Reson. Med.*, 3 : 970-975, 1986.
- 51) D.M. Doddrell, J. Field, I.M. Brereton : Application of Surface Coil Reception to Record Volume-Selected High-Resolution Proton in Vivo Spectra Using a Combined DIGGER-SPACE Pulse Sequence, *J. Magn. Reson.*, 73 : 159-167, 1987.
- 52) G. Bodenhausen, R. Freeman, D. Turner : Suppression of Artifact in Two-Dimensional J Spectroscopy, *J. Magn. Reson.*, 27 : 511-514, 1977.
- 53) A.J. Shaka, J. Keeler, R. Freeman : Evaluation of New Broadband Decoupling Sequence : WALTZ - 16, *J. Magn. Reson.*, 53, 313-340, 1983.
- 54) G.J. Galloway, W.M. Brooks, J.M. Bulsing : Improvement and Extensions to the DIGGER Technique for Performing Spatial Selective Excitation, *J. Magn. Reson.*, 73 : 360-368, 1987.
- 55) M. Gawood, K. Ugurbil, G. Freshwater : A B1 Insensitive Frequency Selective Pulse for Imaging and Localization Spectroscopy, 6th annual Meeting of SMRM, New York, Work in Progress 52, 1987.
- 56) R.J. Ordidge : Selective Noise Pulse for Use in Spatial Location Technique, 6th Annual Meeting of SMRM, New York, 935, 1987.
- 57) 上嶋康裕, 長谷川純, 山本徹, 他 : Tailored pulse を用いた Volume-Selected Spectroscopy, 第9回日本磁気共鳴医学会, 岡崎, 138, 1987.
- 58) R.G. Ordidge, I.D. Cresshall : The Correction of Transient B₀ Field shifts following the application of Pulsed Gradients by Phase Correction in the Time Domain, *J. Magn. Reson.*, 69 : 151-155, 1986.
- 59) G.J. Galloway, I.M. Brereton, W.M. Brooks : A Comparison of Some Gradient-Encoded Volume-Selection Technique for in Vivo NMR Spectroscopy, *Magn. Reson. Med.* 4 : 393-398, 1987