

Gd-DTPA を用いた造影 MRI ならびに dynamic MRI における最適パルス系列の選択—基礎的検討—

前田美保*, 北 敬介*, 前田真行*
田中宏昭*, 寺田正樹*, 田中佳代*
佐藤守男*, 山田龍作*, 吉川明輝**
川原公子**, 川島隆生**, 守田瑠璃子**

*和歌山県立医科大学放射線科

**オリオノ和泉病院

1. はじめに

Gd-DTPA を用いた造影 MRI 検査が最近普及しはじめ、その有用性及各種疾患における造影パターンが報告されつつある¹⁾²⁾。しかし、その際の撮像パルス系列は、現在、種々の TR・TE の SE 法や IR 法などが用いられており³⁾⁴⁾⁵⁾、統一されていないのが現状である。

Gd-DTPA による造影効果すなわち信号強度の増加の程度は、撮像パルス系列により大きく影響を受ける⁶⁾⁷⁾。たとえば、もし仮にあるパルス系列で撮像してあまり造影されない腫瘍があったとしても、別のパルス系列で撮像すればも

っとよく造影されるかもしれない。このことは、X 線 CT におけるヨード造影剤と大きく異なる点であり、撮像の際にも読影の際にもそのパルス系列に十分注意する必要がある。特に腹部領域においては、中枢神経系のような血液脳関門がなく健常部も造影されるため、病巣部の明瞭な造影は困難なことが多い。したがって、これらの問題を解決するためには、同じ造影剤量で最大の造影効果が得られる最適のパルス系列を選択すればよいと思われる。ところがこの最適パルス系列は造影目的部位の Gd-DTPA の濃度によって異なる⁷⁾ため、最適パルス系列を決定するためには組織内 Gd 濃度を知ることが必要となる。今回我々は、通常の造影 MRI ならびに

キーワード Gd-DTPA, MRI, dynamic MRI, pulse sequence, enhancement-to-noise ratio

dynamic MRI において、組織内 Gd 濃度を表す指標となるパラメーターを in vivo の腫瘍組織において求め、その濃度の Gd-DTPA による造影効果がどのパルス系列のもとで最大となるかについて基礎的に検討したので報告する。

2. 対象ならびに方法

対象は、Gd-DTPA 溶液のファントムと臨床症例である。ファントムとしては、種々の蛋白質溶液や脂肪乳液の中から実質臓器に近い T_1 値・ T_2 値 ($T_1=997.8$ msec, $T_2=129.2$ msec) をもつ 25%アルブミン溶液を溶媒として選択し、これに Gd-DTPA を 0 から 10 mmol/l までの 13 段階の濃度に溶解したものを作成した。各濃度の溶液はそれぞれ 20 ml 容量のガラス製バイアルびんに封入した。症例は、脳腫瘍 10 例と肝腫瘍 6 例 (肝細胞癌 4 例, 肝血管腫 2 例) の計 16 例である。Gd-DTPA の投与量は現在臨床的に最もよく使われている 0.1 mmol/kg とした。これを脳腫瘍例に対しては約 1 分かけて緩徐に静注して通常の造影 MRI を施行した。肝腫瘍例に対しては約 10 秒間でボラス静注し、直後より 10~20 分後まで約 40 秒毎に呼吸停止下に撮像して dynamic MRI を施行した。

使用した装置はシーメンス社製 1.5 テスラの超伝導 MRI 装置である。画像再構成法は二次元フーリエ変換法、マトリックス数は 256×256 、スライス厚は 10 mm である。撮像法は spin echo 法 (以下 SE 法) と gradient echo 法 (FLASH 法ならびに FISP 法) を使い、それぞれのパルス系列において、flip angle・TR・TE を種々に変化させて撮像した。

今回検討した項目は以下の 4 点である。

(1) 種々のパルス系列における信号強度ならびに

E/N 比と Gd 濃度との関係

各濃度の Gd-DTPA 溶液のファントムを種々のパルス系列で撮像した。すなわち、SE 法においては TR=30~3000 msec, TE=10~100 msec, FLASH 法ならびに FISP 法においては flip angle=10~90°, TR=22~300 msec, TE=10~20 msec と変化させて撮像した。averaging 回数はすべて 1 回とした。それぞれのパルス系列において各濃度の Gd-DTPA 溶液の信号強度と background の noise level を測定した。

次に、各 Gd 濃度における enhancement-to-noise ratio⁵⁾⁸⁾ をすべてのパルス系列において算出し、これを造影効果の指標とした。enhancement-to-noise ratio (以下 E/N 比) は、ある濃度の Gd-DTPA 溶液のファントムの信号強度 (S_{Gd}) から Gd-DTPA を含まないファントムの信号強度 (S_0) を差し引いたものを、background の noise level (N) で割って求めた。すなわち次式により求めた。

$$E/N = \frac{S_{Gd} - S_0}{N}$$

こうして求めた信号強度ならびに E/N 比と Gd 濃度との関係を種々のパルス系列において比較検討した。

(2) Gd-DTPA の組織内濃度

臨床例における造影目的部位 (腫瘍) の組織内 Gd-DTPA 濃度を表す指標となるパラメーターを非侵襲的に求めることのできる理論式を考案した。さらに、既知の濃度の Gd-DTPA 溶液のファントムを用いて、この式の正確さを検定した。この式を用いて対象症例の Gd-DTPA 静注後の任意の時点における腫瘍組織内 Gd 濃度を示唆するパラメーターを算出した。

(3) 通常の造影 MRI における最適パルス系列

先に求めた組織内濃度の Gd-DTPA による造

影効果すなわち E/N 比が最も大きいパルス系列を選択し、これを造影 MRI における最適パルス系列とした。

(4) dynamic MRI における最適パルス系列

TR が 100 msec 以下のパルス系列、すなわち呼吸停止下の撮像が可能でしかも短い間隔で繰り返し撮像できるパルス系列に限り、これらのうちで E/N 比が最大となるパルス系列を選択してこれを dynamic MRI における最適パルス系

列とした。

3. 結 果

(1)種々のパルス系列における信号強度ならびに E/N 比と Gd 濃度との関係

1) SE 法

TR を長くすると信号強度は高くなったが、造影効果の指標となる E/N 比は TR をある値以上

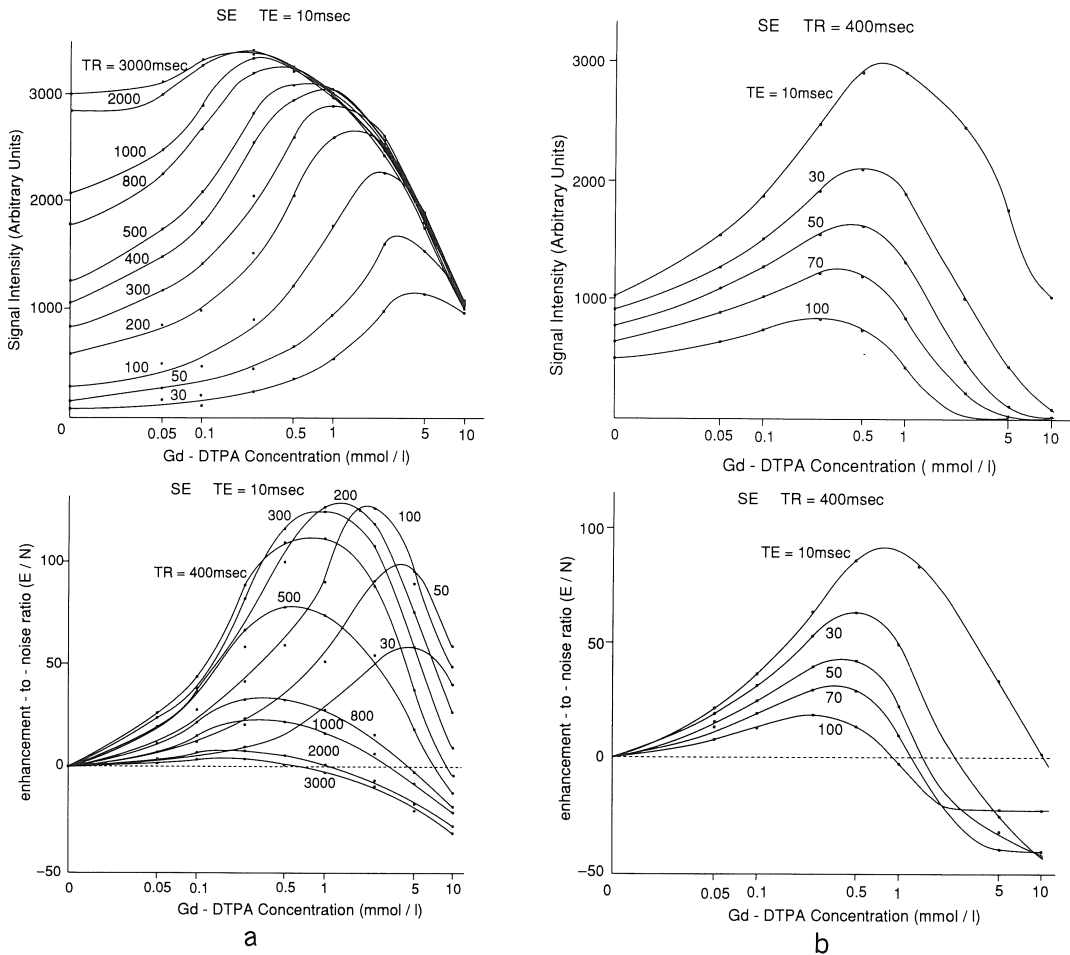


図 1 . S E 法における 25% アルブミン溶液の信号強度 (上段) ならびに E/N 比 (下段) と Gd-DTPA 濃度との関係 a: TE を一定 (10msec) とし、TR を変化させたときの関係、b: TR を一定 (400msec) とし、TE を変化させたときの関係。

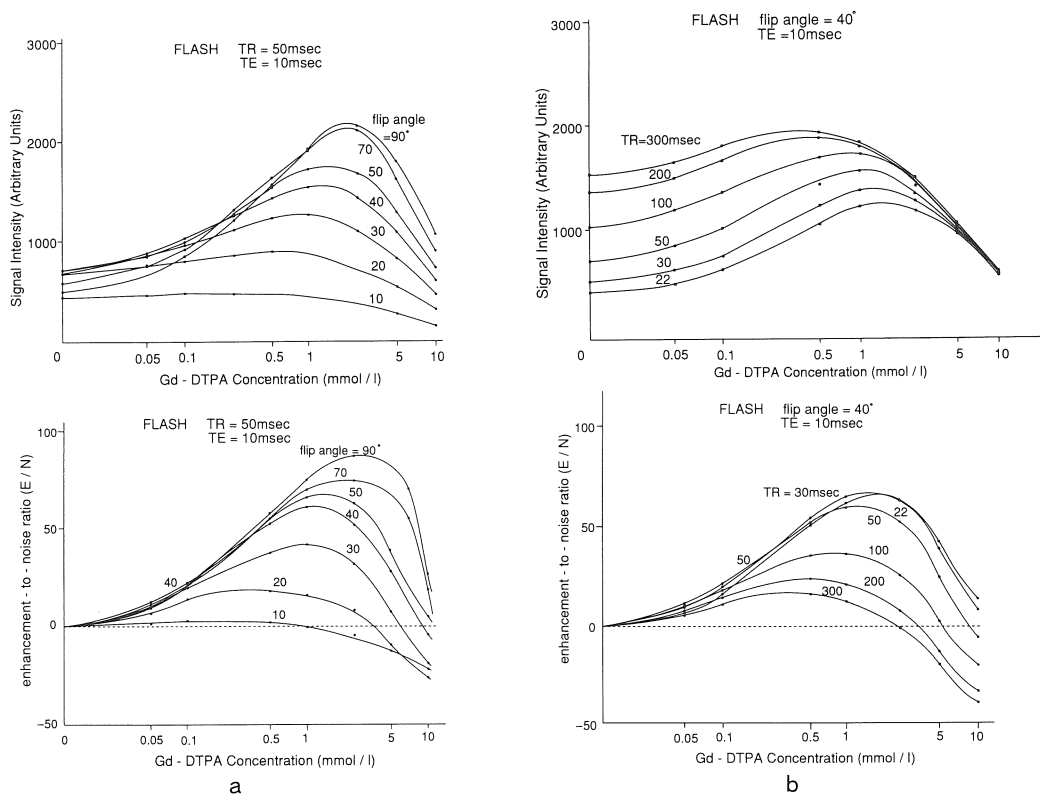


図2 .FLASH法における25%アルブミン溶液の信号強度(上段)ならびにE/N比(下段)とGd-DTPA濃度との関係、a: TR一定(50msec)、TE一定(10msec)とし、flip angleを変化させたときの関係、b: flip angle一定(40°)、TE一定(10msec)とし、TRを変化させたときの関係

に長くするとかえって低下した(図1-a)。最大のE/N比を示すTRはGd濃度によって異なり、約0.3 mmol/l以下の濃度では400 msec、それ以上の高濃度ではもっと短いTRにおいて最大のE/N比を示した。

TEに関しては、TEを短くするほど信号強度もE/N比も高くなり、この関係はどのGd濃度においても成り立った(図1-b)。

2) FLASH法

flip angleに関しては、Gd濃度が約0.2 mmol/l以下の低濃度においては40°、それ以上の高濃度においては90°のときに、最大の信号強度とE/N比を示した(図2-a)。しかし、40~90°

の範囲でE/N比にあまり大きな差はみられなかった。

TRに関しては、TRが長いほど高い信号強度を示したが、E/N比の値はGd濃度が約0.2 mmol/l以下の低濃度においてはTR=50 msec、それ以上の高濃度においてはもっと短いTRにおいて最大のE/N比を示した(図2-b)。

TEに関しては、TEを短くするほど信号強度もE/N比も高くなり、この関係はどのGd濃度においても成り立った。

3) FISP法

flip angleに関しては、Gd濃度が約0.5 mmol/l以下の濃度においては70°、それ以上の

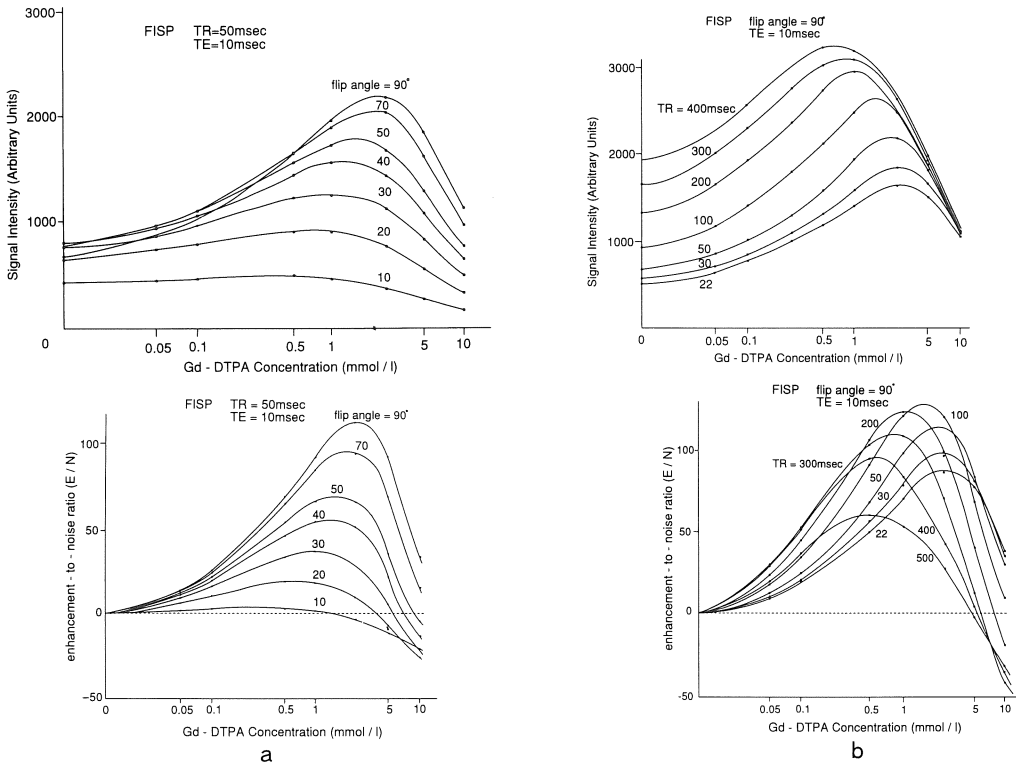


図3. FISP法における25%アルブミン溶液の信号強度(上段)ならびにE/N比(下段)とGd-DTPA濃度との関係、a: TR一定(50msec)、TE一定(10msec)とし、flip angleを変化させたときの関係、b: flip angle一定(90°)、TE一定(10msec)とし、TRを変化させたときの関係

高濃度においては90°のときに最大の信号強度を示した。E/N比はどのGd濃度においても90°のときに最大を示した(図3-a)。

TRに関しては、TRが長いほど高い信号強度を示したが、E/N比の値はGd濃度が約0.5 mmol/l以下の低濃度においてはTR=300 msec、それ以上の高濃度においてはもっと短いTRにおいて最大のE/N比を示した(図3-b)。

TEに関しては、TEを短くするほど信号強度もE/N比も高くなった。

(2) Gd-DTPAの組織内濃度

SE法における信号強度(S)は次式により与

えられる。

$$S = N(H) \cdot F(V) \cdot [1 + \exp(-\frac{TR}{T_1}) - 2 \exp(-\frac{TR-TE/2}{T_1})] \cdot \exp(-\frac{TE}{T_2}) \quad \text{.....①}$$

ここでN(H)はプロトン密度、F(V)は流速の関数、T₁・T₂はその組織の緩和時間である。

一方、Gd-DTPAによるT₁、T₂短縮効果は次式で表される⁹⁾。

$$1/T_{1p} = 1/T_{10} + R_1 \cdot C \quad \text{.....②}$$

$$1/T_{2p} = 1/T_{20} + R_2 \cdot C \quad \text{.....③}$$

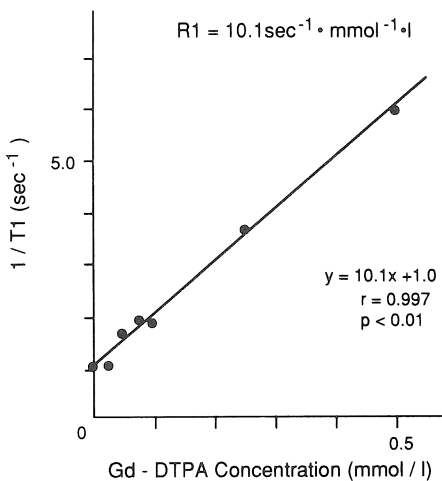
ここで1/T₁、1/T₂は緩和速度(sec⁻¹)、CはGd-DTPAの濃度(mmol/l)、pおよび0の添字はそれぞれGd-DTPAの有無を意味する。R₁、

R_2 は緩和度すなわち relaxivity ($\text{sec}^{-1} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{l}$)で、溶液においては 1 mmol/l の造影剤によって促進される緩和速度で定義される。生体組織においては、 C はGd-DTPAの組織内濃度 (mmol/kg)で置き換えられ、 R_1, R_2 は組織内の 1 mmol/kg の造影剤によって促進される緩和速度を表す (単位は $\text{sec}^{-1} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{kg}$)。

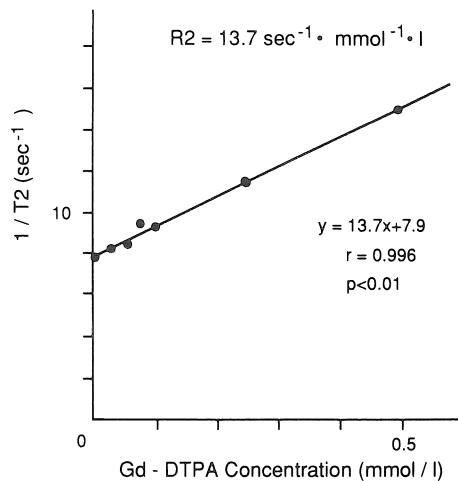
以上述べた①②③式は周知の事実であるが、これらを用いて実際のMR画像よりGd-DTPAの組織内濃度を求める式を考案してみる。臨床例において、Gd-DTPA静注前後にSE法にて撮像し、造影前後の造影目的部位 (たとえば腫瘍部)の信号強度を画像上でROIカーソルを用いて測定する。その値をそれぞれ $S^{\text{pre}}, S^{\text{post}}$ とすると、①②③式より次式が導かれた。

$$\frac{S^{\text{post}}}{S^{\text{pre}}} = \frac{[1 + \exp(-\frac{TR}{T_{10}} - TR \cdot R_1 \cdot C) - 2 \exp(-\frac{TR-TE/2}{T_{10}} - (TR-TE/2) \cdot R_1 \cdot C)] \cdot \exp(-TE \cdot R_2 \cdot C)}{1 + \exp(-\frac{TR}{T_{10}}) - 2 \exp(-\frac{TR-TE/2}{T_{10}})} \quad \text{④}$$

ここで T_{10} は造影前の目的部位の縦緩和時間 (msec)で、造影前のTRの異なる2つのSE画像より T_{10} 計算画像を作成して求める。TRとTEは撮像に用いた繰り返し時間とエコー時間 (msec)、 C はその部位の組織内Gd濃度 (mmol/kg)である。 R_1, R_2 は目的組織のrelaxivity ($\text{msec}^{-1} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{kg}$)であるが、組織によって、また症例によっても異なった値をとるため、目的組織が腫瘍である場合は特に、その実際の正確な値を知ることは困難と思われる。したがって、生体組織に近い T_1 値・ T_2 値 ($T_1 = 997.8 \text{ msec}$, $T_2 = 129.2 \text{ msec}$)をもつ25%アルブミン溶液の R_1, R_2 の値を求め、これを用いて近似した。この値は25%アルブミン溶液の (Gd濃度—緩和速度)直線の傾きから算出した (図4)。すなわち、 $R_1 = 10.1 \text{ sec}^{-1} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{kg}$, $R_2 = 13.7 \text{ sec}^{-1} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{kg}$ となった。こうして④式は C (組織内Gd濃度)のみが未知数となり、これを解くことにより造影後の任意の時点にお



T1 - relaxation rate of albumin solution as a function of Gd - DTPA concentrations at 64 MHz



T2 - relaxation rate of albumin solution as a function of Gd - DTPA concentrations at 64 MHz

図4. 緩和速度 ($1/T_1, 1/T_2$) とGd-DTPA濃度との関係、この直線の傾きが緩和度 (R_1, R_2) を表わす。

ける組織内 Gd 濃度が in vivo でリアルタイムに算出できる。

④式の正確さを確かめるために、既知の濃度の Gd-DTPA 溶液のファントムを SE 法で撮像してその信号強度を測定し、④式を用いて Gd 濃度を算出した。その計算値と実際の値との関係は図5のごとくとなり、これらはよく一致することが確かめられた。

ただし、以上のことは静止系において成り立つ事項であって、実際の生体の場合には、血管内を流れている Gd-DTPA が信号強度に及ぼす影響は複雑で、その部分は誤差となると考えられる。しかし末梢の毛細管レベルの組織においては血管床の占める割合は少なく Gd-DTPA のほとんどは細胞外液中に分布するため¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾、この誤差は小さいものと思われる。したがって④式より求められた Gd-DTPA 濃度は、真の組織内 Gd 濃度と全く等価ではないがそれに近いものと考えられ、これを Gd-DTPA の組織内濃度指数 (Gd 濃度指数と略) と呼ぶことにする。

この式を用いて、実際の症例の腫瘍における Gd-DTPA の組織内濃度指数を造影前後の SE 画像より計算で求めた結果を表 1 に示す。腫瘍全体に ROI を設定して信号強度を測定し、④式

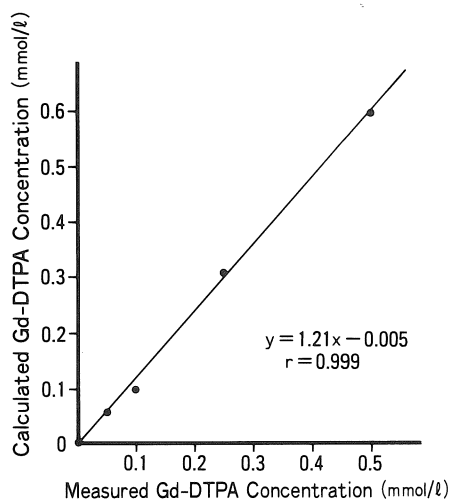


図 5 . Gd-DTPA 濃度の実測値と計算値との関係。

表 1 各症例における腫瘍内 Gd 濃度指数

Case	Age/Sex	Diagnosis	Time after Gd-DTPA Administration (min)	Gd Concentration in Tumor (mmol/kg)
1	64M	Glioblastoma	13-17*	0.057
2	73M	Ependymoma	4-8*	0.132
3	84F	Meningioma	4-8*	0.145
4	54F	Meningioma	4-8*	0.073
5	64F	Acoustic neurionma	13-17*	0.133
6	55F	Trigeminal neurinoma	4-8*	0.157
7	73M	Pituitary adenoma	13**	0.180
8	54F	Pituitary adenoma	4-8*	0.079
9	33M	Craniopharyngioma	4-8*	0.085
10	17F	Suprasellar germinoma	4-8*	0.083
11	58M	Hepatoma	0.5**	0.130

* : Gd 濃度計算に用いた画像の撮像時刻を示す。撮像時間約 4 分の SE 法 (TR=400~500 msec, TE=10~15 msec) で撮像した。右欄の Gd 濃度指数は、この時間内の平均値を表わす。

** : 撮像時間13秒の SE 法 (TR=50 msec, TE=10 msec) で40秒毎に経時的に撮像した。造影効果がピークとなった時刻のみ示してある。右欄の Gd 濃度指数はこの時点のピーク値を表わす。

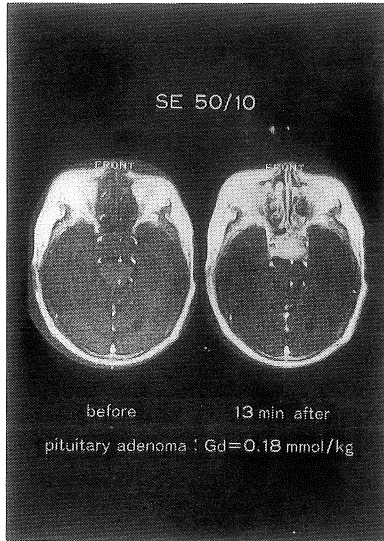


図6. 下垂体腺腫 (表1のcase 7)
腫瘍内Gd濃度指数は造影13分後にピーク値0.18mmol/kgを示した。

を用いて計算した。こうして得られたGd濃度指数は、Gd静注後にそのSE画像をスキャンしている最中の平均値であり、その時刻は表中に示されてある。このうち下垂体腺腫の1例(case 7)と肝細胞癌の1例(case 11)においては、Gd-DTPA静注直後よりSE 50/10にて約40秒毎に撮像して経時変化を観察し、そのピーク値と時刻を求めた。そのピーク値は、それぞれ0.18 mmol/kg、および0.13 mmol/kgとなった(図6・図7)。組織内Gd濃度指数は0からピーク値までの間を経時的に変化すると考えられるので、これらをまとめると、各腫瘍の組織内Gd濃度指数はほぼ0~0.20 mmol/kgの範囲(0.1 mmol/kg内外)にはいると考えられた。したがって、Gd-DTPA投与後の生体における腫瘍内の真のGd濃度もこれに近い値、すなわちほぼ0~0.20 mmol/kgの範囲を経時変化すると推論した。

(3) 通常の造影MRIにおける最適パルス系列

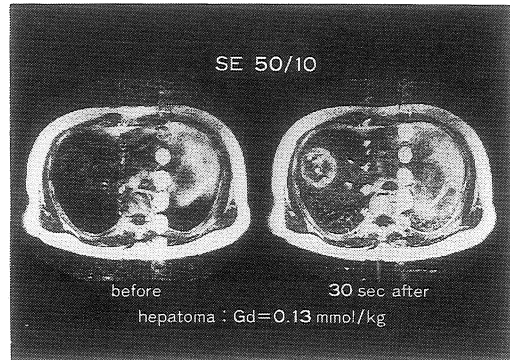


図7. 肝細胞癌 (表1のcase 11)
腫瘍内Gd濃度指数は造影30秒後にピーク値0.13mmol/kgを示した。なお、測定の際、ROIは腫瘍全体に設定した。

(2)で得られた結果より、生体内の腫瘍における組織内Gd濃度はほぼ0~0.2 mmol/kgの範囲にあると考え、(1)のファントム実験の結果より0~0.2 mmol/lのGd濃度におけるE/N比を各パルス系列間で比較し、その最大のものを最適パルス系列として選択した。

まずSE法のうちでは、図1より、Gd濃度が0~0.2 mmol/kgの範囲におけるE/N比はTRが400 msec、TEが10 msecのときに最大であり、これがSE法のうちで最適のパルス系列と考えられた。図8に実際の症例を呈示する。この図のように、 T_1 を強調するためにTRをあまり短くしすぎると、信号強度が低下してかえってE/N比は低下し画質は劣化したが、TEは短いほどよかった。このことはファントム実験の結果(図1)ともよく一致していた。

このようにして、SE法・FLASH法・FISP法のそれぞれにおいて最適のパルス系列を求めると、SE法においては上述のようにTR=400 msec、TE=10 msecであり、FLASH法においてはflip angle=40°、TR=50 msec、TE=10 msec、FISP法においてはflip angle=90°、TR=300 msec、TE=10 msecとなった。ただし、

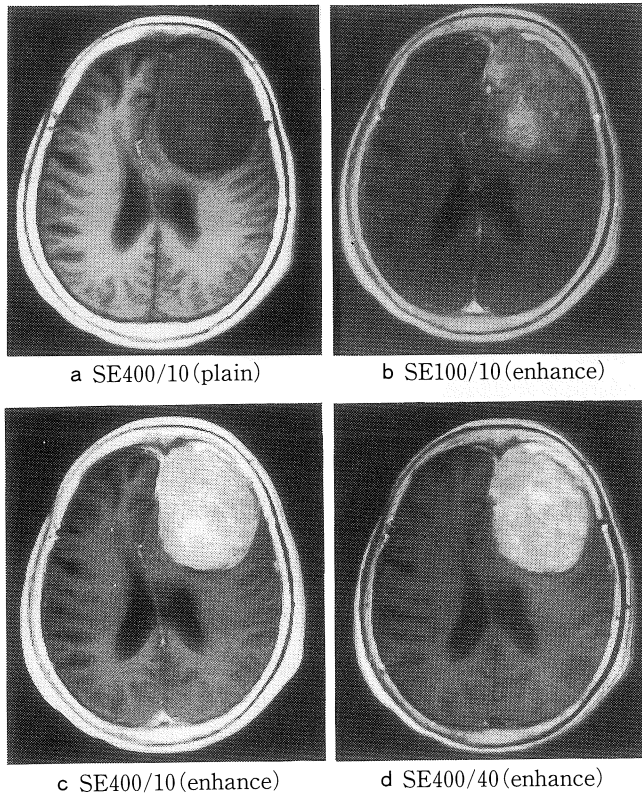


図 8 . 髄膜腫 (表 1 の case 3)

SE 400/10において最大の造影効果が得られている(C)。TRが短かすぎると信号強度もE/N比も低下し、画質と造影効果が共に劣化する(b)。しかしTEは短いほど良好である(c・d)。

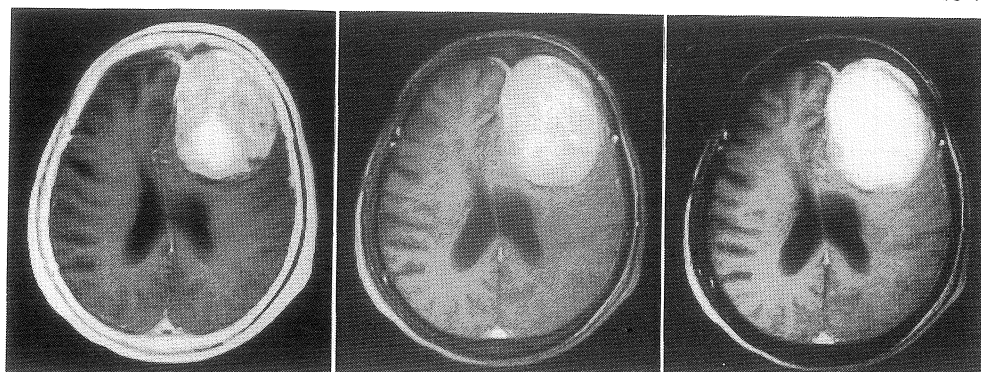
FLASH法のflip angleにおいては40~90°の範囲であり差はみられなかった。

さらに、これら3つのパルス系列のうちどれが最適か(Gd濃度が0~0.2mmol/lの範囲内において)について検討した。表2に例とし

てGd濃度が0.1mmol/lのときのE/N比を比較した結果を示す。このようにこれら3法のうちではFISP法においてE/N比が最大を示し、SE法がこれに次いだ。同様のことが0~0.2mmol/lのどのGd濃度においても言えた。実際

表 2 SE法・FLASH法・FISP法の3法間でのE/N比の比較 (Gd濃度が0.1mmol/lのときの値を示す)

	flip angle	TR(msec)	TE(msec)	E/N
SE	—	400	10	43.1
FLASH	40°	50	10	21.0
FISP	90°	300	10	50.3



a SE400/10

b FLASH40°,50/10

c FISP:90°,300/10

図9. 髄膜腫 (図8と同一症例)

(C)のFISP法 (flip angle=90°, TR=300msec、TE=10msec) において最大の造影効果が得られ、(a)のSE法 (TR=400msec、TE=10msec) がこれに次いでいる。これら2つは、いずれも画質は良好である。(c)のFISP法においては内部構造が均一に見えるが、これは造影効果が高すぎたために、周辺の正常脳実質に合わせたウインドウ・レベルではその上限を越えてしまったからである。使用する造影剤量を少なくすれば(a)と同様に内部構造が判別できると思われる。(b)のFLASH法 (flip angle=40°, TR=50msec、TE=10msec) における造影効果は小さい。

にこれら3つのパルス系列で撮像した像を図9に示す。このようにFISP法 (flip angle=90°, TR=300 msec、TE=10 msec) において最も高い造影効果が得られ、SE法 (TR=400 msec、TE=10 msec) がこれに次いでいた。FLASH法における造影効果は小さかった。これらの結果はファントム実験における結果とよく一致した。SE法における造影効果は、FISP法よりやや小さいものの大差なく、臨床的には十分であった。すなわち、これら2つはいずれも造影MRIに有用と考えられた。

(4) dynamic MRI における最適パルス系列

TRが100 msec以下すなわち撮像時間を26 sec以下にすると呼吸停止が可能で、さらに短い間隔で繰り返し撮像するdynamic MRIが可能となる。したがって、TRが100 msec以下のパルス系列のみに限って、0~0.2 mmol/lのGd濃度においてE/N比が最大となるパルス系列をdynamic MRIの最適パルス系列として選択し

た。TRが100 msec以下のもとでは、図1~図3より、SE法においてはTE=10 msec、FLASH法においてはflip angle=40° (40~90°)、TE=10 msec、FISP法においてはflip angle=90°、TE=10 msecがそれぞれのうちで最大のE/N比を示した。TRについては、いずれも長いほど(すなわち100 msecに近いほど)E/N比が高かったが、臨床的にはTRが長いと呼吸停止が困難になるという欠点が生じるため、TRは50~100 msecくらいの範囲が適当と考えられた。ちなみにGd濃度が0.1 mmol/lにおけるこれら3つのパルス系列のE/N比を比較した結果を表3に示す。これら3法のうちではFISP法においてE/N比が最大を示し、FLASH法がこれに次いでいた。

実際にそれら3つのパルス系列による像を比較したものを図10に示す。これは肝細胞癌の症例で、Gd-DTPA静注後に経時的に撮像し、腫瘍の辺縁部の造影が遷延してその造影効果がほぼ一定となったときに、3つのパルス系列で撮

表3 TRを100 msec以下に制限したもとの3法間でのE/N比の比較
(Gd濃度が0.1mmol/kgのときの値を示す)

	flip angle	TR(msec)	TE(msec)	E/N
SE	—	50~100	10	4.1~12.0
FLASH	40°	50~100	10	17.7~21.0
FISP	90°	50~100	10	25.6~34.7

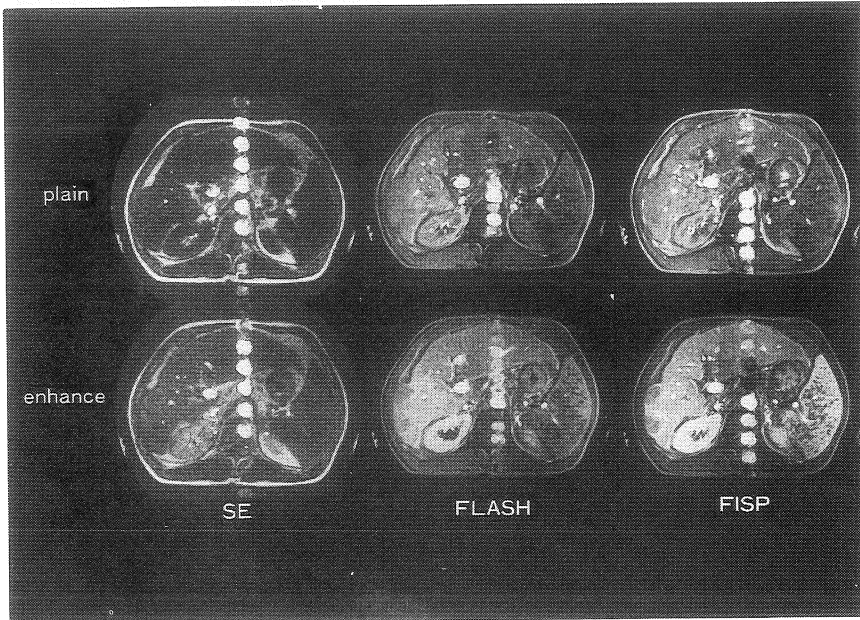


図10. 肝細胞癌のdynamic MRI。

左はSE 50/10。中はFLASH : 40°, 50/10。右はFISP : 90°, 50/10。上段は造影前。下段は造影数分後で、リング状の遷延する造影効果がみられる。右のFISP法において最も高い造影効果が得られた。

像したものである。このようにFISP法において最も高い造影効果が得られ、ファントム実験における結果と一致した。

このFISP法 (flip angle = 90°, TR = 50 msec, TE = 10 msec) を用いて呼吸停止下に約40秒毎にdynamic MRIを施行した例を図11・図12に示す。肝細胞癌においてはearly enhancement

(図11)が、肝海綿状血管腫においては腫瘍の周辺から徐々に中心へ向かうdelayed enhancement (図12)が、それぞれ明瞭に描出された。

4. 考 察

Gd-DTPAによる造影効果 (E/N比) は図1

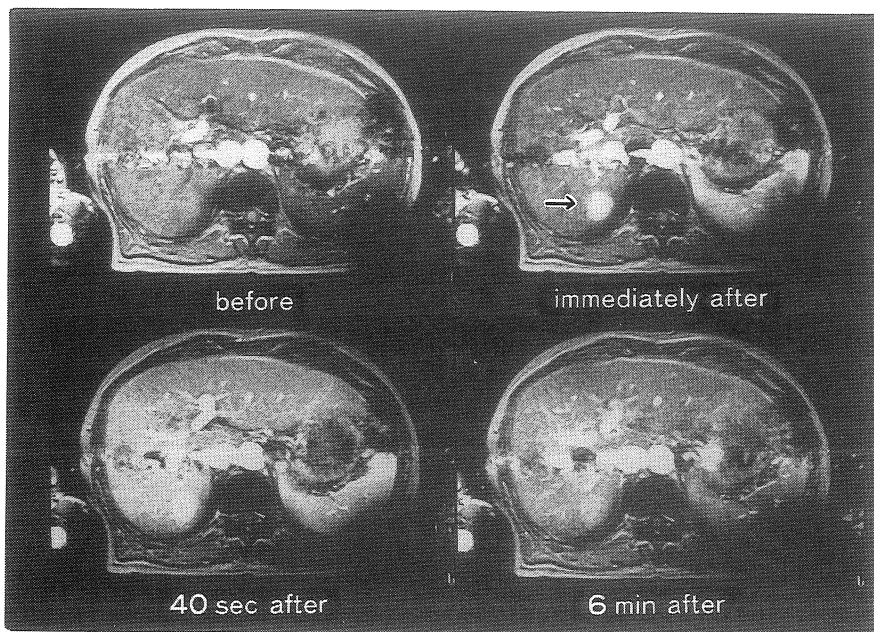


図11. 肝細胞癌のdynamic MRI (FISP : 90°, 50/10)
ボラス静注直後に著明な early enhancement (→) が見られた。

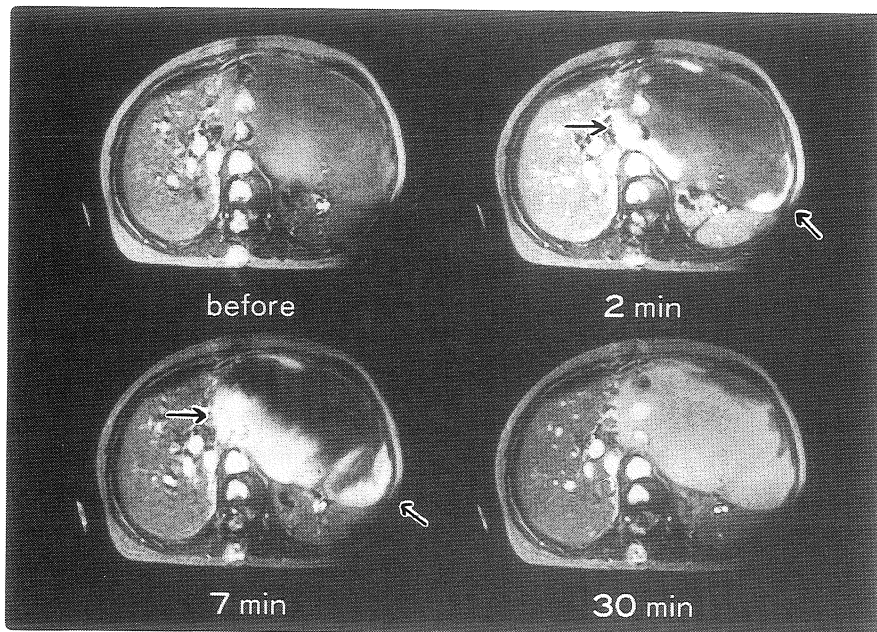


図12. 肝海綿状血管腫のdynamic MRI (FISP : 90°, 50/10)
腫瘍の辺縁から中心に向かって徐々に広がってゆく造影効果(→)が明瞭である。

～図3に示したように、同じ造影剂量によっても撮像パルス系列によって大きく異なる。また、Gd濃度が信号強度に及ぼす影響はきわめて大きくかつ複雑で、このことはDavisらの報告¹³⁾とも一致する。したがって、最大のE/N比が得られる最適パルス系列は目的部位の組織内Gd濃度によって異なるため、最適パルス系列を決定するためには組織内Gd濃度を知る必要がある。しかし生体組織内の造影剤濃度は経時的に刻々と変化し、その時点における正確な濃度を知ることが困難である。

文献的には、イヌの実験的BBB破壊脳においてGd-DTPA 0.25 mmol/kg 静注2時間後に屠殺しBBB破壊部を摘出して化学分析した結果、0.12 mmol/kgの組織内濃度を得たという報告¹⁴⁾がある。また、ウサギにGd-DTPA 0.1 mmol/kg 静注5分後に屠殺して摘出臓器を測定した結果、肝の組織内濃度が0.093 mmol/kg、血清中濃度が0.503 mmol/kgであったとの報告¹⁵⁾がある。これらはいずれもGd投与後ある時間経過したのち摘出して*in vitro*で測定したもので、一時点のみの値であり、摘出前後で濃度に変化しないとの仮定の上に成り立っている。

これに対して今回考案した④式は、すべての時点における組織内濃度を*in vivo*でリアルタイムに算出することができ、ピーク値やその時刻も求めることができる。こうして求めた組織内濃度0～0.2 mmol/kgは、上記の文献的データと矛盾しない。ただし、血管内を流れているGd-DTPAの関与は複雑でその流速によっても影響のしかたが異なり、この部分は④式では求まらずに誤差になると考えられる。ところで血液脳関門の保たれた健常脳組織はGd-DTPAによりほとんど造影されないことがわかっている¹¹²⁾。したがってこれらのことより推論すると、④式より求められたGd濃度(組織内Gd濃度指数)は、末梢の組織レベルにおいて血管外に出て細胞外液中に存在¹¹⁾して造影効果に関与するGd-

DTPAの濃度を反映していると考えられる。

また、組織のrelaxivity (R_1 , R_2)はそれぞれの症例、組織、また静磁場強度などによってすべて少しずつ異なった値を取る⁶⁾ため、今回25%アルブミン溶液の値で代用した点も問題点で、この部分も誤差になると考えられる。しかし各症例や各腫瘍における目的組織のrelaxivityの値はすべて微妙に異なり、これらすべてを正確に求めることは困難である。Strichらの報告¹⁵⁾によれば0.25 Tのもとでのウサギの肝のrelaxivityは $R_1=9.54 \text{ sec}^{-1} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{kg}$ であり、今回の25%アルブミン溶液の値 $R_1=10.1 \text{ sec}^{-1} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot 1$ と大差はない。したがって、今回の方法で求めた組織内Gd濃度指数は真の組織内濃度とあまり大きな差はないものと思われる。今後この点についてはさらに検討してゆきたい。

こうして求めた組織内Gd濃度0～0.2 mmol/kgにおけるE/N比を種々のパルス系列間で比較し、それらのうちで最大のE/N比を示すパルス系列を最適パルス系列として選択した。理論的にはGd-DTPAによる造影効果は T_1 短縮効果によるものであるので、 T_1 強調度の高いパルス系列ほど良いと考えられる。しかし、あまりTRを短くして T_1 強調度を高くすると、信号強度の低下のためにノイズに対する比率は低下しかえって画質は劣化する。したがってノイズに対する信号強度の増加の割合、すなわちE/N比が最大となるパルス系列を最適パルス系列とするべきであると考えられる。こうしてE/N比を各パルス系列間で比較した結果、flip angle=90°, TR=300 msec, TE=10 msecのFISP法のE/N比が最大で、TR=400 msec, TE=10 msecのSE法がこれに次いでいた。このSE法は、TRは400 msecとあまり短くせずに信号強度の低下を避け、TEは10 msecと最小の値にして高い信号強度と T_1 強調効果とを持たせたもので、この結果はPriceらの報告¹⁶⁾とほぼ一致する。FISP法はSE法よりもE/N比がやや高かったが、FISP

法を用いた造影MRIについての報告はほとんどなく、組織間コントラストがやや劣る可能性もあり、これについては今後症例を重ねて検討すべきと思われる。また図9に示したように、SE法はFISP法よりE/N比がやや小さいものの診断上十分な造影効果があり、組織間コントラストにも優れ、臨床的には十分有用と考えられる。したがって、400 msec前後のTRとその装置における最小のTEを用いたSE法、あるいは90°のflip angle、300 msec程度のTR、最小のTEを用いたFISP法の2つが通常の造影MRI検査、特に呼吸性移動のない中枢神経領域の造影MRIに最適なパルス系列であると考えられる。ただ造影効果の高いFISP法を用いれば、使用する造影剤量を少なくできる可能性があり、これについては症例を重ねて検討してゆきたい。

腹部領域においては、中枢神経系のような血液脳関門が存在しないため病巣部の明瞭な造影は困難であるが、特に肝腫瘍に対してはdynamic MRIが有用である¹⁷⁾¹⁸⁾。dynamic MRIに関しては、これまでの報告ではTRが100~200 msec、TEが15~40 msecのshort SE法や、種々のflip angleのFLASH法を用いたものが多い¹⁹⁾²⁰⁾。これらによっても得られる情報量が多いが、今回の検討ではflip angle=90°のFISP法の方が高いE/N比が得られ、症例によってはこのFISP法でないと明瞭な造影効果が得られなかったものも見られた。呼吸停止が容易にでき、かつ短時間に繰り返し撮像するためには、TRは100 msec以下が望ましいが、SE法では信号強度の低下が著しく画質が劣化する。これに対してgradient echo法であるFISP法は、TRを100 msec以下に短くしても高い信号強度が得られ画質は良好に保たれる。したがって、flip angle=90°、TR=50~100 msec、TE=10 msecのFISP法が最適パルス系列と考えられた。TRを50 msecくらいまで短縮してもこのパルス系列では高い信号強度が得られ、この際には撮像時間は13秒

となり容易に息止めができ、約40秒の短い間隔で繰り返し撮像できる。したがってこのパルス系列は、特に腹部領域のdynamic MRIに有用と考えられた。しかしTRを50 msec程度まで短縮するとシングルスライスしか撮像できず、患者の呼吸停止位置によって撮像面が異なるという欠点がある。これを解決するにはTRをもう少し長くしてマルチスライスを撮像すれば良いが、呼吸停止時間が長くなり撮像間隔も延長するという欠点が新たに生じてくる。したがって、これらのことを加味した上で患者の状態や造影目的によってTRを決定するのが最良と考えられる。

以上述べたように、Gd-DTPAの造影効果とパルス系列の関係は非常に複雑でさまざまな問題点を残している。きわめて細い血管内を流れているGd-DTPAが造影効果にどのように関与するのも不明で、今回求めた組織内Gd濃度指数と真の組織内濃度との間にも何らかのギャップがあると考えられる。また、静磁場強度や造影剤の使用量、注入速度、対象臓器なども、その造影効果に影響を与える。撮像スライス数の問題や患者の状態などによるパルス系列の制限もある。したがって現実的には、造影MRIに用いる最適パルス系列は単一のものではなく、今回の検討で得られたパルス系列を中心にある程度の幅をもたせたものであると考えられる。しかし、少しでも高い造影効果の得られるパルス系列が最適パルス系列として選択されれば、造影剤の使用量を少なくできるほか、施設間での比較も容易となる。このことは、特に造影の困難な腹部領域の造影MRIにおいて重要と考えられる。今後、臨床的にGd-DTPAの最適な投与量やパルス系列が決定されることに、本論文が少しでも役立つことを願う。

5. まとめ

Gd-DTPA 0.1 mmol/kg 静注後の腫瘍組織内 Gd 濃度と、その濃度の Gd-DTPA による造影効果を最も良く反映する最適パルス系列について検討し、以下の結果を得た。

1) 組織内 Gd 濃度を示唆する指数を *in vivo* で求める理論式を考案した。

$$\frac{S_{\text{post}}}{S_{\text{pre}}} = \frac{[1 + \exp(-\frac{TR}{T_{10}} - TR \cdot R_1 \cdot C) - 2 \exp(-\frac{TR - TE/2}{T_{10}} - (TR - TE/2) \cdot R_1 \cdot C)] \cdot \exp(-TE \cdot R_2 \cdot C)}{1 + \exp(-\frac{TR}{T_{10}}) - 2 \exp(-\frac{TR - TE/2}{T_{10}})}$$

すなわち造影前後に SE 法にて撮像し、目的部位の信号強度を ROI カーソルを用いて測定することにより、その各時点における組織内 Gd 濃度指数が計算で求められることがわかった。

2) 生体の各腫瘍において、Gd-DTPA 0.1 mmol/kg 静注後の組織内 Gd 濃度指数を上式より求めた結果、ほぼ 0~0.2 mmol/kg (0.1 mmol/kg 内外) となった。

3) 呼吸性移動のない領域、特に中枢神経系の造影 MRI 検査においては、90°の flip angle, 300 msec 程度の TR, 最小の TE を用いた FISP 法、あるいは 400 msec 前後の TR と最小の TE を用いた SE 法の 2 つが最適と考えられた。

4) dynamic MRI 検査においては、50~100 msec 程度の TR と最小の TE をもつ flip angle=90°の FISP 法が最適と考えられ、特に呼吸停止の必要な腹部領域の dynamic MRI に有用と考えられた。ただし TR に関しては、患者の状態やマルチスライスの必要性に応じて選択することが必要と考えられた。

謝辞

本研究に際し、Gd-DTPA 造影剤を供給して下さいました日本シェーリング社、ならびに資料提供等で御協力下さいました同社の倉内万佐代氏に厚く感謝致します。

文 献

- 1) W. Schörner, M. Laniado, H.P. Niendorf, et al.: Time-dependent changes in image contrast in brain tumors after gadolinium-DTPA. AJNR, 7: 1013-1020, 1986
- 2) 前田美保, 佐藤守男, 浜地順子, 他: Gd-DTPA を用いた脳腫瘍の dynamic MRI, 映像情報, 19: 979-980, 1987
- 3) G.M. Bydder, J. Brown, H.P. Niendorf, et al.: Enhancement of cervical intraspinal tumors in MR imaging with intravenous gadolinium-DTPA. J Comput Assist Tomogr, 9: 847-851, 1985
- 4) G. Sze, A. Abramson, G. Krol, et al.: Gadolinium-DTPA in the evaluation of intradural extramedullary spinal disease. AJNR, 9: 153-163, 1988
- 5) B. Haam, K.J. Wolf, R. Felix: Conventional and rapid MR imaging of the liver with Gd-DTPA. Radiology, 164: 313-320, 1987
- 6) D.G. Gadian, J.A. Payne, D.J. Bryant, et al.: Gadolinium-DTPA as a contrast agent in MR imaging—Theoretical projections and practical observations. J Comput Assist Tomogr, 9: 242-251, 1985
- 7) H.-J. Weinmann: Contrast media for magnetic resonance imaging—An overview with special emphasis on Gd-DTPA—日獨医報, 30: 721-730, 1985
- 8) K.J. Worf, B. Hamm, T. Roemer, et al.: Gd-DTPA in magnetic resonance imaging of focal liver lesions. Contrast Agents In Magnetic Resonance Imaging, Editors: V.M. Runge, et al., Excerpta Medica, San Diego, California, 1986, p.159-161
- 9) 渡辺徳子: コントラスト増強剤, MRI 診断学, 永井輝夫編, 朝倉書店, 1988, p.116-123

- 10) H.-J. Weinmann, R.C. Brasch, W.-R. Press, et al.: Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent. *AJR*, 142 : 619-624, 1984
- 11) S.H. Koenig, M. Spiller, R.D. Brown III, et al.: Relaxation of water protons in the intra- and extracellular regions of blood containing Gd (DTPA). *Magn Reson Med*, 3 : 791-795, 1986
- 12) R.C. Brasch, H.-J. Weinmann, G.E. Wesbey.: Contrast-enhanced NMR imaging: animal studies using gadolinium-DTPA complex. *AJR*, 142 : 625-630, 1984
- 13) P.L. Davis, D.L. Parker, J.A. Nelson, et al.: Interactions of paramagnetic contrast agents and the spin echo pulse sequence. *Invest Radiol*, 23 : 381-388, 1988
- 14) V.M. Runge, A.C. Price, C.J. Wehr, et al.: Contrast enhanced MRI—Evaluation of a canine model of osmotic blood-brain barrier disruption. *Invest Radiol*, 20 : 830-844, 1985
- 15) G. Strich, P.L. Hagan, K.H. Gerber, et al.: Tissue distribution and magnetic resonance spin lattice relaxation effects of gadolinium-DTPA. *Radiology*, 154 : 723-726, 1985
- 16) A.C. Price, V.M. Runge: Optimazation of pulse sequence in Gd-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging. *Contrast Agents In Magnetic Resonance Imaging*, Editors: V.M. Runge, et al., Excerpta Medica, San Diego, California, 1986, p.99-102
- 17) K. Ohtomo, Y. Itai, K. Yoshikawa, et al.: Hepatic tumors: dynamic MR imaging. *Radiology*, 163 : 27-31, 1987
- 18) H. Yoshida, Y. Itai, K. Ohtomo, et al.: Small hepatocellular carcinoma and cavernous hemangioma: differentiation with dynamic FLASH MR imaging with Gd - DTPA. *Radiology*, 171 : 339-342, 1989
- 19) I. Mano, H. Yoshida, K. Nakabayashi, et al.: Fast spin echo imaging with suspended respiration: gadolinium enhanced MR imaging of liver tumors. *J Comput Assist Tomogr*, 11 : 73-80, 1987
- 20) M.J. Carvlin, P.H. Arger, H.L. Kundel, et al.: Use of Gd-DTPA and fast gradient-echo and spin-echo MR imaging to demonstrate renal function in the rabbit. *Radiology*, 170 : 705-711, 1989

Selection of Optimal Pulse Sequences for Conventional and Dynamic MR Imaging with Gd-DTPA—A Fundamental Study—

MIHO MAEDA,* KEISUKE KITA,* MASAYUKI MAEDA,*
HIROAKI TANAKA,* MASAKI TERADA,* KAYO TANAKA,*
MORIO SATO,* RYUSAKU YAMADA,* AKITERU YOSHIKAWA,**
KIMIKO KAWAHARA,** TAKAO MISHIMA,** RURIKO MORITA,**

**Dept. of Radiology, Wakayama Med. College*

***Oriono-Izumi Hosp.*

Gadolinium-DTPA (GD-DTPA) enhances contrast between tissues in magnetic resonance (MR) imaging. The enhancement of tissues depends partly upon the pulse sequences, and the optimal pulse sequence is also influenced by the tissue concentration of Gd-DTPA.

We prepared phantoms of 25% albumin solutions with various concentrations of Gd-DTPA, and imaged them using various pulse sequences with 1.5-T MR system. We also performed MR imaging of 16 patients with tumors (10 brain tumors and 6 hepatic tumors) before and after intravenous administration of Gd-DTPA (0.1mmol/kg); 6 patients with hepatic tumors underwent dynamic MR imaging during suspended respiration.

We made a theoretical equation to calculate the concentration of Gd-DTPA and estimated its tissue concentration in tumors at 0~0.2 mmol/kg. Within these tissue concentrations, the enhancement-to-noise (E/N) ratio was larger in FISP (flip angle of 90°, TR of 300msec, minimal TE) and SE (TR of 400msec, minimal TE) sequences than in other sequences observed. These sequences may be preferable for conventional enhanced-MRI. Among the pulse sequences with TR of less than 100msec, FISP (flip angle of 90°, TR of less than 100msec, minimal TE) had the largest E/N ratio; which may be useful for dynamic MRI during suspended respiration. The importance of selecting the optimal pulse sequences according to the imaging modality used will be discussed.