

NMR と心機能

田中邦雄*

1. はじめに

1973年にそれまでの画像診断法とは全く異なる技術である NMR (Nuclear Magnetic Resonance: 核磁気共鳴) 法を用いた映像法の基本原理が提案され、以後英、米国を中心に活発な基礎研究が展開され、1980年代に入り臨床用 NMR 映像装置が開発されるに至った¹⁾。その後、今日まで急速な技術改良が進められ²⁾、我国でも既に200台以上の装置が臨床応用されている。臨床用 NMR 映像装置は最近では MRI (Magnetic Resonance Imaging) と呼ばれるが、その基本となる NMR 現象は1946年に Bloch ら及び Purcell らによってそれぞれ独立に観察された。本法は水素 (プロトン) などの原子核を静磁場中に置き、これにラジオ波帯の電波を照射し、そのエネルギーの吸収を観測する分析法の1つであり、有機化学などの分野で構造解析手段として広く用いられてきた。原理的に X線などの被曝がなく、細胞や組織に対して非破壊的な測定法であり、生体内に自然に存在する原子核 (MRI では主に生体水分中のプロトンを対象) の分布や存在状態を反映する信号を用いるので、生理学的、生化学的情報を含んだ画像を提供する。また単に画像だけでなく、生体内のリン酸化合物などによる代謝動態を体外から分析 (MRI に対して MRS: Magnetic Resonance Spectroscopy と称する) することも可能となってきた。X線 CT と比較して、骨、空気による artifact がないこと、横断断層像だけでなく任意の断層像が容易に得られることなどから、最近では特に脳神経領域において MRI は X

線 CT をしのぐ技術となりつつある。一方、心臓領域では造影剤や放射性同位元素を用いることなく流血と心室壁、血管壁との区別が明瞭であることから、心形態、機能をはじめ心筋性状や心筋代謝の非侵襲的診断法として期待されている。本法の最大の短所は測定時間が長いことであったが、最近では心電図同期法の開発や高速撮像法の開発などにより、心大血管領域での有用性が高まっている。本稿では、NMR および MRI/MRS の基本原理とその特徴、またその心機能評価への応用の現状について解説する。

2. NMR 現象と得られる情報^{1,3,4)}

2.1 NMR の原理

NMR 現象は生体や各種物質中に自然に存在する原子核 (例えばプロトン ^1H 、リン ^{31}P 、炭素 ^{13}C 、ナトリウム ^{23}Na など質量数が奇数のもの) によって観測される。これらの原子核は図 1 (a) に示すように、正の電荷をもって回転運動 (スピン) をしている。電荷の回転運動によって電流が発生し、これに鎖交して磁力線が生じ (同図 (b))、この結果 (c) に示すように、原子核は回転する非常に小さな棒磁石 (核スピン又は核磁石と称する) とみな

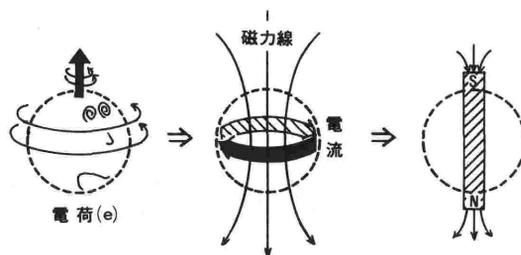


図1 核スピンの性質

*旭川医科大学医学部附属実験実習機器センター

すことができる。さて、回転運動を持たない普通の棒磁石を強力な磁石の中に置いたとき、逆極性同士が引き合って静止する。しかし、核磁石は自分自身が回転しているので、外部から与えた静磁場 (H_0) の方向を中心軸としてその周りに一定周期で斜めに回転する。この運動は歳差運動と呼ばれ、コマの首振り運動と類似している。この歳差運動の回転周期 ω_0 は次式で表される。

$$\omega_0 = 2\pi f_0 = \gamma H_0 \quad (1)$$

ここで、 H_0 は外部から与えた静磁場強度、 ω_0 又は f_0 はラーモア周波数と呼ばれる。 γ は核磁気回転比で、原子核の種類によって異なる定数である。したがって、一定の静磁場強度の下では原子核の種類によって歳差運動の周波数が異なる。さて、実際に NMR を観測しようとする試料は多数の核スピンの集合体である。外部から静磁場を与えないとき、核スピンは図 2 (a) に示すようにそれぞれ勝手な方向を向いている。しかし、核スピン集合体を静磁場中に置くと、同(b)に示すように核スピンは静磁場と同一方向と反対方向を向いて

歳差運動する 2 群に分かれる。核スピン集合体が熱的に平衡状態にある場合には、 H_0 と同方向の核スピンの数は逆方向の核スピン数よりわずかに多い。この結果、核スピン系全体としては同(c)に示すように、核スピンのもつ磁気的モーメントの総和として H_0 方向に磁化 M が現われる。この状態にある核スピン系に外部から前記(1)式のラーモア周波数に一致するラジオ波を H_0 と直交方向から照射すると、系全体としてはラジオ波からのエネルギーの吸収が観測される。この現象を磁化 M の運動としてみると、図 3 に示すようにエネルギーの吸収に伴って最初 H_0 方向 (Z 軸) にあった磁化が Z 軸から次第に角度 θ (フリップアングルと呼ぶ) 倒れ、 θ が増大しながらついに XY 平面上に倒れ、この平面上での回転運動となる。このとき磁化の Z 成分は消失するが、横方向成分は最大となり Y 軸上に置かれた検出コイルに磁化の変化に応じた誘起電圧として NMR 信号が観測される。ラジオ波エネルギーを次々に吸収するためには、一度吸収したエネルギーを放出し、最初の平衡状態に戻る必要がある。これを緩和現象と呼ぶ。NMR では測定物質を核スピンの集合体であるスピン系と、それ以外の環境例えばブラウン運動や分子内振動などの集合体である格子系の 2 つに大別する。緩和現象はこの 2 つの集合体の間で行なわれる熱的エネルギー交換である。これには 2 つの過程があり、1 つはスピン系と格子系との間、他はスピン系同士の間で生ずる。前者は核スピンからそのエネルギーを格子系に放出しながら、XY 平面上に例れた磁化 M が次第に H_0 方向にその大きさを回復して行く現象である。この磁化の回復の速さをスピン-格子 (又は縦) 緩和時間 (T_1) と呼ぶ。後者は核スピン系の熱運動によるスピン同士の衝突や、静磁場の不均一に伴うスピン系内でのエネルギー交換による。これにより横成分磁化は次第に減衰するが、その減衰の速さをスピンスピン (又は横) 緩和時間 (T_2) と呼ぶ。これらは分子の運動性についての情報をもたらす他、後述の画像構成上重要なパラメータでもある。

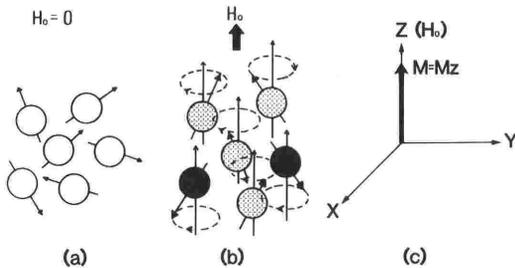


図 2 核スピン集合体の静磁場中での挙動

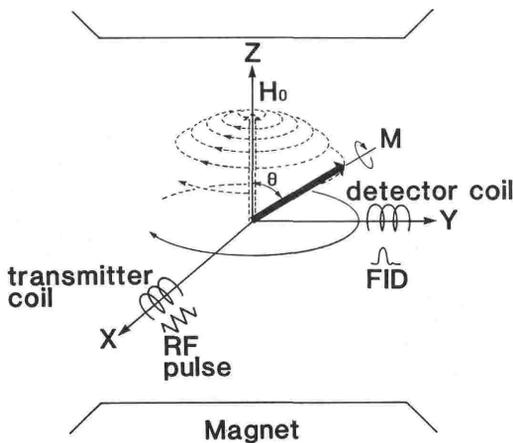


図 3 NMR 吸収の原理

2.2 NMR 測定法と得られる情報

NMR 測定装置は理化学分析用、映像用ともに基本的には静磁場発生用磁石、ラジオ波発生用の発振器及び信号検出器で構成される。NMR 信号

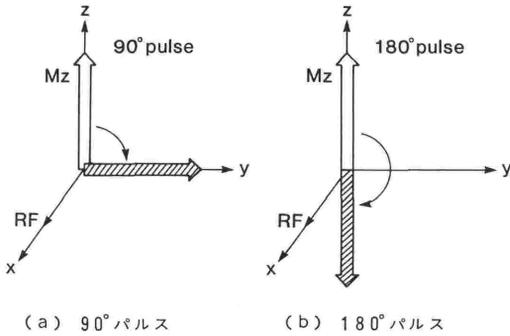


図4 90°パルスと180°パルス

ば共鳴スペクトルが得られる。このスペクトルの強度はスピン密度情報を与える。また、この2つのパルスを組み合わせることにより、前記緩和時間 T_1 , T_2 の測定ができる。 T_1 の測定は $180^\circ-t-90^\circ$ のパルス系列 (Inversion Recovery, IR: 反転回復法) が用いられる。すなわち、図5に示すようにまず磁化 M_z を 180° パルスで $-Z$ 方向に反転させ、次で t 時間後に Z 方向に回復してきた縦方向磁化 $M_z(t)$ を 90° パルスで XY 平面に倒して FID を観測する。さらに時間 t を変えてそれぞれの時間における回復磁化 $M_z(t)$ を何点か測定することにより、磁化の回復する時定数として T_1 が求まる。 T_2 の測定は $90^\circ-t-180^\circ$ のパルス系列 (Spin Echo, SE: スピンエコー法) が用いられる。図6に示すように、

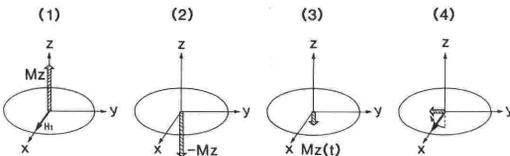
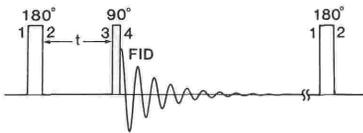


図5 反転回復法の原理

90°パルス照射後に Y 軸上に倒れた磁化は、静磁場の不均一などにより位相が次第にばらばらになり、 XY 面内で時計方向と反時計方向に磁化が回転する。ここで 90° パルスから t 時間後に 180° パルスを照射し、磁化を反転する。磁化は同じ方向に回転を続けながら反転するので、更に t 時間後 (90° パルス照射から $2t$ 時間後) には再び $-Y$ 軸上に位相が揃うことになり、スピンエコー信号が観測される。時間 t を変えて各時点でのスピンエコー信号を観測することにより、スピンエコー信号の減衰時定数として T_2 が求まる。 T_1 , T_2 は分子の運動性についての情報をもたらす他、組織の性状を反映する重要なパラメータである。スピン密度と緩和時間は後述の MRI における画像構成パラメータとして用いられる。また、同一の核種であってもその周囲の環境の違い、特に核の周囲の電子が作り出す局所の微小磁場により、核が実際に感ずる磁場が百万分の1~数十万分の1とわずかではあるが共鳴周波数が異なる。これを化学シフトと呼び、そのシフト量は化学基によって異なることから、例えばリン酸化合物の同定や結合様式などが知られ、NMR スペクトル測定 (MRS) に最も重要なパラメータである。

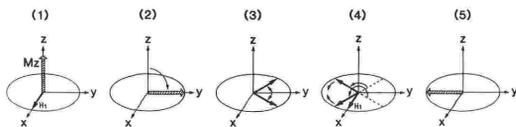
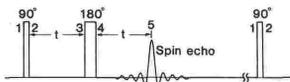


図6 スピンエコー法の原理

の観測法として、前記(1)式を満足する周波数の強いラジオ波を短時間照射するパルス法が用いられる。すなわち、図4(a)に示すように瞬間的にスピン系を熱的に飽和させ、 Z 方向 (静磁場方向) 磁化 M_z を Y 軸上に引き倒す 90° パルスと、 $-Z$ 軸上に転倒させる 180° パルスが用いられる。 90° パルス照射後、 Y 軸上に倒された過渡的な磁化により自由誘導減衰信号 (Free Induction Decay: FID) が検出され、この信号をフーリエ変換すれば

共鳴スペクトルが得られる。このスペクトルの強度はスピン密度情報を与える。また、この2つのパルスを組み合わせることにより、前記緩和時間 T_1 , T_2 の測定ができる。 T_1 の測定は $180^\circ-t-90^\circ$ のパルス系列 (Inversion Recovery, IR: 反転回復法) が用いられる。すなわち、図5に示すようにまず磁化 M_z を 180° パルスで $-Z$ 方向に反転させ、次で t 時間後に Z 方向に回復してきた縦方向磁化 $M_z(t)$ を 90° パルスで XY 平面に倒して FID を観測する。さらに時間 t を変えてそれぞれの時間における回復磁化 $M_z(t)$ を何点か測定することにより、磁化の回復する時定数として T_1 が求まる。 T_2 の測定は $90^\circ-t-180^\circ$ のパルス系列 (Spin Echo, SE: スピンエコー法) が用いられる。図6に示すように、 90° パルス照射後に Y 軸上に倒れた磁化は、静磁場の不均一などにより位相が次第にばらばらになり、 XY 面内で時計方向と反時計方向に磁化が回転する。ここで 90° パルスから t 時間後に 180° パルスを照射し、磁化を反転する。磁化は同じ方向に回転を続けながら反転するので、更に t 時間後 (90° パルス照射から $2t$ 時間後) には再び $-Y$ 軸上に位相が揃うことになり、スピンエコー信号が観測される。時間 t を変えて各時点でのスピンエコー信号を観測することにより、スピンエコー信号の減衰時定数として T_2 が求まる。 T_1 , T_2 は分子の運動性についての情報をもたらす他、組織の性状を反映する重要なパラメータである。スピン密度と緩和時間は後述の MRI における画像構成パラメータとして用いられる。また、同一の核種であってもその周囲の環境の違い、特に核の周囲の電子が作り出す局所の微小磁場により、核が実際に感ずる磁場が百万分の1~数十万分の1とわずかではあるが共鳴周波数が異なる。これを化学シフトと呼び、そのシフト量は化学基によって異なることから、例えばリン酸化合物の同定や結合様式などが知られ、NMR スペクトル測定 (MRS) に最も重要なパラメータである。

2.3 NMR 映像法の原理^{1,5)}

生体内から得られる NMR 信号によって画像を構成するためには、空間的な位置情報を得ることが必要である。分析用 NMR 測定装置では磁石空間内で静磁場強度が一定となっている。したがって、プロトンが全身に分布している生体では

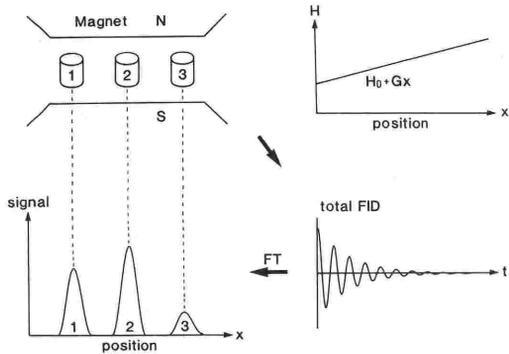


図7 MRIの基本原理

断面全体からの平均的な NMR 信号が得られるに過ぎない。そこで NMR 映像法では前述のように共鳴周波数が静磁場強度に比例することを利用して、図7に示すように静磁場強度が線形に変化する線形勾配磁場を用いている。この結果、磁場の勾配に対応して各位置で異なった周波数の共鳴信号の合成されたものが観測される。この信号をフーリエ変換すれば各々の位置に対応したスピンドensity分布が得られる。被測定体の周りに多方向へ磁場勾配を切り換え、観測された FID 信号を逆フーリエ変換して二次元面に逆投影すればスピンドensity画像が得られる。この方法は技術的にはX線CTと同様投影-像再構成法である。その後NMR特有の技術を用いた映像法がいくつか提案されたが、線形勾配磁場を用いる点では共通している。最近ではデータ採取時間の短縮や磁場の不均一の影響を少なくするために、線形勾配磁場に加えて図6に示したように磁化の位相に位置情報が含まれることに着目した2次元フーリエ変換法が主流となっている。NMR映像法ではX線など電離性放射線を必要としないので、放射線障害がなく非侵襲的な測定法である。また、骨や空気の影響がない他、磁場勾配の方向を電気的に変えることができるので、被験者や検出器を動かすことなく任意の方向からの断層像が容易に得られる。さて、NMR画像は前述のように組織中のスピンドensityと緩和時間 T_1 , T_2 の差異によって構成される。しかし、これらのパラメータは完全に分離独立して測定されるのではなく、測定条件の設定次第で同一部位でも大幅に異なってくる。スピンドensityを十分反映する画像とするには、磁化の熱平衡状態

への回復が必要であり、このためには緩和時間 T_1 より少なくとも数倍以上の時間間隔を置いて 90° パルス照射する必要がある。したがって、真のスピンドensity画像を得ようとするとデータ採取に要する時間が長くなるを得ない。実際には $3T_1$ 程度のパルス繰返し時間で測定され、便宜上スピンドensity像と呼んでいる。また、前記緩和時間の測定に用いる2つのパルス系列も画像データ採取法として用いられる。反転回復法 (IR) では、最初の 180° パルスから2回目の 180° パルスまでの繰返し時間と、 180° パルスと 90° パルスの間隔を適当に設定することにより、 T_1 強調画像が得られる。同様にスピンドensity法 (SE) では T_2 強調画像が得られる。これら T_1 , T_2 パラメータの利用により、単に組織によるX線吸収量の差を用いるX線CT像に比べて軟部組織に対する高いコントラスト分解能が得られる。したがって、本法によれば形態情報だけでなく、組織性状の評価も可能である。なお、本法の欠点として、撮像時間が長いこと(数分程度)、ペースメーカ植込み患者や金属製外科的クリップを有する患者への適用が制限されることなどが挙げられる。

3. NMR と心機能

3.1 MRI と心機能

心臓領域において、MRIによれば造影剤や放射性医薬品を使用せずに流血と心室壁、血管壁とを明瞭に区別して描出できる。しかし通常の方法では心拍動の影響により、診断価値のある画像を得るのは困難である。これに対して、最近心電図同期撮像法が併用されるようになり、心内構造を明瞭に描出可能となった。この結果、心臓の形態と動態の両面からの解析が可能となって来た。図8(a)~(d)に心電図同期による正常心のMR横断断層像を示す。使用装置は日立G-50形超伝導MRI(静磁場強度0.5テスラ)である。心電図のR波をトリガーとし、これから任意時間遅らせてRFパルスを照射し、心周期各時相での像を得ることができる。図8(a)~(d)はR波からの時間を順に20 msec, 70 msec, 120 msec, 170 msecとずらして得た像で、これらから収縮早期から収縮終期への壁運動の評価が可能である。また、拡張終期像と収縮終期像を比較することにより、従来心カテーテル法による左室造影または $99mTc$ -標識

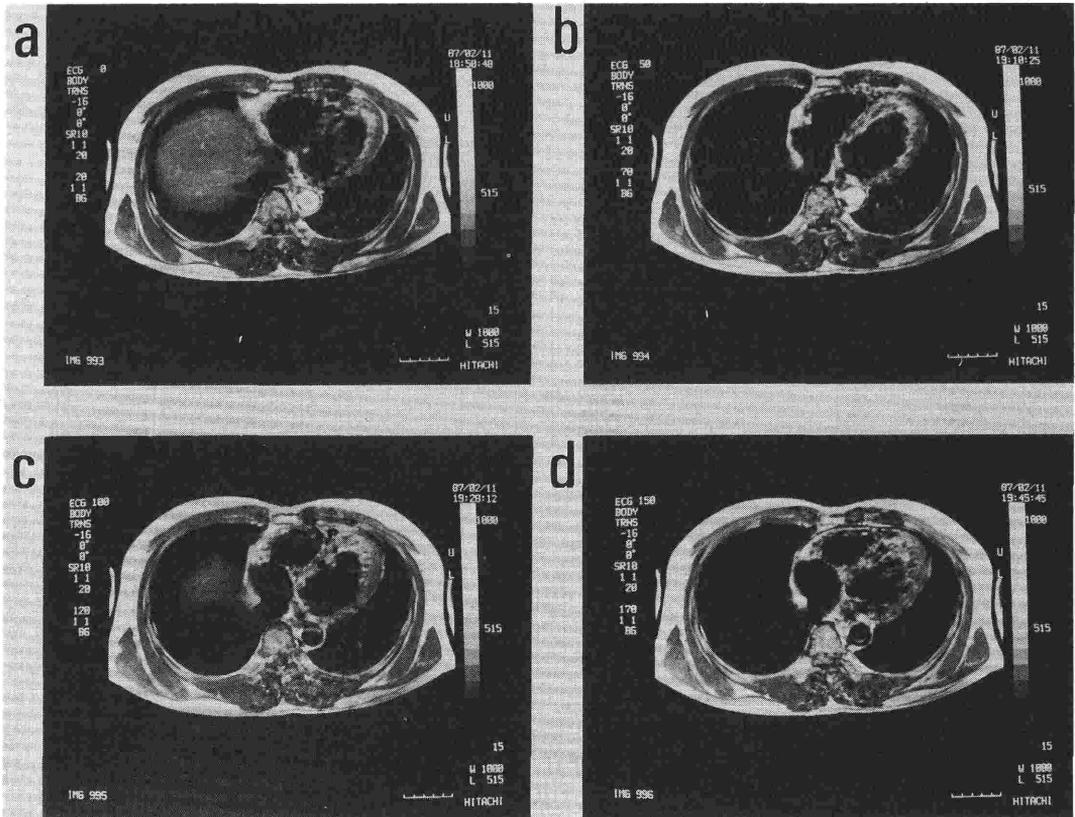


図8 心電図同期による正常心のMR像

赤血球を用いた心ルーピンググラフィックでしか基準化できなかった左心室容積や駆出分画の算出などを造影剤なしで行なえる⁶⁻⁸⁾。さらに最近、高速イメージング法の開発も進み、1秒間に10~20フレームの撮像を可能とする方法も報告され、心周期内でのリアルタイムイメージングも可能となってきた⁹⁾。今後、各種心疾患の診断を始め心機能や心筋性状の評価などへの有用性が高まるものと期待される。

3.2 MRS と心機能

NMR のもつ大きな特徴は、従来の分離、抽出、精製を必要とする生化学的分析法と異なり、非破壊的かつ連続的測定が可能なる点にある。生体内の元素で NMR の測定対象となる核種として MRI で用いるプロトン ^1H 以外に ^{13}C , ^{23}Na , ^{31}P などが挙げられる。なかでも ^1H と同様、 ^{31}P の自然存在比はほぼ100%であり、生体内での含量も高く比較的測定しやすいこともあり、各種細胞、組織や灌流臓器におけるリンエネルギー代謝動態の

解析に応用されている¹⁰⁾。また最近では、生きた動物やヒトの局所のリン NMR スペクトルの測定も行なわれ始めている¹¹⁾。筆者らもこれまでラットの摘出灌流臓器や灌流心臓などを対象に ^{31}P -NMR スペクトル測定によるエネルギー代謝動態の研究を行って来た^{12,13)}。とくに摘出灌流心臓標本では、灌流停止や再灌流の操作により虚血とその回復過程における高エネルギーリン酸の代謝動態が観察できる。SD ラットからの摘出心臓を Langendorff 式により、95% O_2 , 5% CO_2 の混合ガスで十分酸素化した Krebs-Henseleit 変法液で 100 cmH_2O 圧のもとで灌流、灌流停止による虚血および再灌流状態におけるリン化合物の経時的変化を観測した結果を図9に示す。使用装置は日本電子製 GX-270FT-NMR (静磁場強度6.3テスラ、リン共鳴周波数 109.25 MHz) で、FID 信号の積算回数360回により1スペクトル3分で得た結果である。各々のピークは左から無機リン (Pi), クレアチンリン酸 (PCr), γ -ATP, α -ATP お

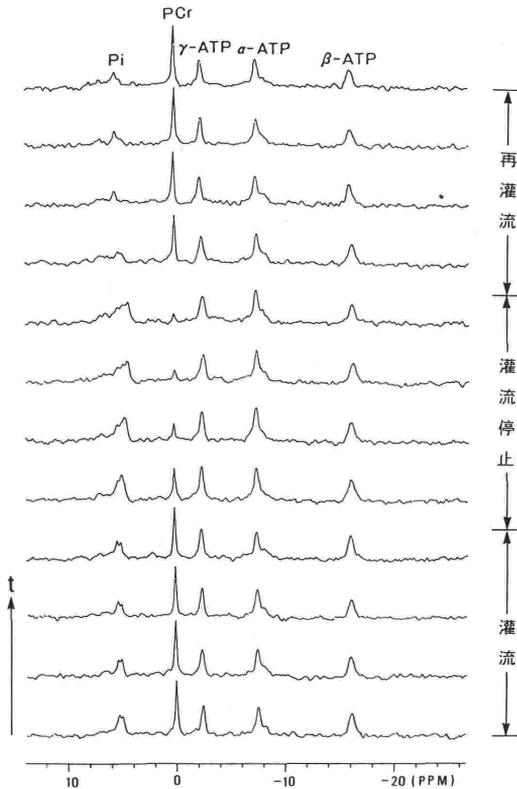


図9 ラット摘出灌流心における虚血前後での³¹P-NMR スペクトル

よび β -ATP である。灌流停止後 Pi は急速に蓄積され、6 分後には PCr がほぼ消失、また β -ATP はわずかな減少を示している。再灌流によって各リン化合物はほぼ灌流停止前のレベルに回復することがわかる。さらに、PCr のピークを基準として Pi によるピークとの距離（化学シフト）から心筋細胞内の pH を求めることもできる。図9において PCr ピークからの Pi ピークのシフトから虚血に伴う心筋細胞内 pH の低下を知ることが出来る。さらに、大動脈圧や左室圧に同期させた測定により、心周期と心筋内エネルギー動態の観測結果も報告されている。すなわち、ATP や PCr など高エネルギーリン化合物は収縮期に減少し、拡張期に増加するのに対して、Pi など低エネルギーリン化合物は PCr などと逆の周期的変化を示している¹⁴⁾。筆者らはペーシング法による灌流心を用い、心周期とリンエネルギー代謝動態を観察しているが、ATP と Pi は前記結果と同様の変動を示すのに対し、PCr は心周期に伴

う一定の傾向はみられなかった¹⁵⁾。最近1.5～2 テスラの高磁場を用いた人体用 MRI 装置で、体内局部のスペクトル測定も行なわれ始め、今後エネルギー代謝面から心筋症や虚血性心疾患の診断、病態解明に多くの情報をもたらすことが期待される。

4. おわりに

最近医学領域での発展と応用が著しい NMR 法について、その基本原理をはじめ NMR 映像法 (MRI) や NMR スペクトロスコピー (MRS) の原理について解説した。また、心機能の面から MRI と MRS の応用の現状と展望について紹介した。本法の最大の欠点である撮像時間の長さも次第に解消され、心臓領域においても今後形態と機能の両面から幅広い応用が展開されることが期待される。

終りに、心電図同期心 MR 画像を御提供頂いた日立製作所・藤枝邦美氏に厚くお礼申し上げます。

参考文献

- 1) 田中邦雄：NMR による生体計測。臨床検査，27：1638-1647，1983。
- 2) 飯尾正宏：MRI の新しい波。医学のあゆみ，142：1-4，1987。
- 3) 吉岡 享，今成 司：ライフサイエンスのための NMR。産業図書，東京，1982。
- 4) ファラー，ベッカー著（赤坂一之，井元敏明訳）：パルスおよびフーリエ変換 NMR。吉岡書店，京都，1976。
- 5) 真野 勇：NMR 診断法。秀潤社，東京，1984。
- 6) 西村恒彦：心疾患における MRI の有用性。画像診断，6：1236-1244，1986。
- 7) 松山正也，渡部恒也，栗林幸夫，大滝 誠，原田積夫，岩田美郎：後天性心疾患。画像診断，8：265-271，1988。
- 8) 松山正也，渡部恒也，栗林幸夫，大滝 誠，原田積夫，辻 誠：先天性心疾患。画像診断，8：272-276，1988。
- 9) Chapman, B., Turner, R., Ordidge, R. J., Doyle, M., Cawley, M., Coxon, R., Glover, P. and Mansfield, P.: Real-Time Movie Imaging from a Single Cardiac Cycle by NMR. Mag. Reson. Med., 5:246-254, 1987。
- 10) Gadian, D. G.: Nuclear Magnetic Resonance and its Applications to Living Systems. Oxford Univ. Press, New York 1982。
- 11) Radda, G. K., Oberhaensli, R. D. and Taylor, D. J.: The Biochemistry of Human Diseases as Studied by ³¹P NMR in Man and Animal Models. Ann. N. Y. Acad. Sci., 508:300-308, 1987。

- 12) 田中邦雄, 日下部光俊, 本田 肇, 秋田信之: ペーシング法による灌流心での ^{31}P -NMR スペクトル測定の基礎的検討. 電気学会計測研究会資料, **IM-87-56:31-41**, 1987.
- 13) 田中邦雄, 棟方 隆, 菅原 睦, 日下部光俊, : ^{31}P -NMR による腹部臓器エネルギー代謝動態の観察. 電子情報通信学会技術研究報告, **MBE88-32:71-77**, 1988.
- 14) Fossel, E. T., Morgan, H. E. and Ingwall, J. S.: Measurement of changes in high-energy phosphates in the cardiac cycle by using gated ^{31}P nuclear magnetic resonance. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **77:3654-3658**, 1980.
- 15) 本田 肇, 秋田信之, 田中邦雄, 日下部光俊, 小野寺壮吉: ペーシング法による心拍同期 ^{31}P -NMR 測定の基礎的検討. 医用電子と生体工学, 第26巻特別号, 2-D-7, 1988.

* * * * *

* * * * *

* * * * *