
磁場焦点法NMRによる生体内局所情報の 選択測定に関する基礎的研究

(研究課題番号：57570420)

昭和58年度科学研究費補助金
(一般研究C) 研究成果報告書

昭和58年3月

研究代表者 田 中 邦 雄
(旭川医科大学医学部)

は し が き

核磁気共鳴法（NMR）による癌検出の可能性の示唆、および生体内水分の画像化法の提案以来、生化学的情報の新しい画像診断法として臨床医学領域でNMRに大きな関心が寄せられている。我々も昭和44年以来、現武蔵工業大学阿部善右衛門教授の指導のもとで、NMRによる生体内水分に関連する情報の無侵襲計測法の開拓を目的として主に技術的諸課題の検討を行ってきた。この間、体内局所部位の限定法として磁場焦点法を創案し、その原理の確認や画像化法への適用の可能性などの検討を続けてきた。これまでの成果を基盤として、本研究では昭和57および58年度の2ヶ年にわたり、本質的に生体内局所部位におけるNMR情報の精密測定法である磁場焦点法を用い、局所部位における緩和時間の無侵襲計測をはじめ、スペクトル解析への適用の可能性を基礎的に検討し、本法の医学、生物学の研究手段としての有用性を明かにすることを目的とした。

当初計画された主要テーマを年度毎に示すと以下ようになる。

昭和57年度

1. 既存60MHzパルスNMR装置用焦点磁場発生器および走査器の設計、試作
2. 静磁場の均一度改善および均一範囲拡大策の検討
3. モデルや小動物の局所部位における緩和時間などNMRパラメータの精密測定
4. 悪性腫瘍など病変を作成した小動物の緩和時間のin vivo測定
5. 生体内特定領域におけるNMR情報の画像表示化の検討

昭和58年度

1. 病変作成小動物の緩和時間のin vivo測定データの集積
2. 病変部への放射線照射に伴う局部組織変化と緩和時間、組織水分含有量、組織形態学的変化との関連
3. 磁場焦点法による局部スペクトル測定の可能性に関する基礎的検討
4. NMR情報の画像表示装置の試作
5. 局部 P-31核測定上の技術的問題点の基礎的検討

2年間にわたるこれらの研究計画を集約、項目化すると次のようになる。

1. 既存NMR装置用走査形焦点磁場発生器の設計、試作

2. 静磁場の均一度改善とスペクトル測定の可能性に関する基礎的検討
 3. 悪性腫瘍などの病変を作成した小動物の局部緩和時間のin vivoでの検討
 4. NMR情報の画像表示装置の設計、試作
 5. 磁場焦点法NMRの局所情報測定法としての臨床応用上の諸問題
- 以下「研究成果」はこの項目にしたがってまとめる。

研 究 組 織

研 究 代 表 者：田中邦雄（旭川医科大学医学部・助教授）

研 究 分 担 者：菊池雄三（旭川医科大学医学部・助教授）

山田芳文（宇都宮大学工学部・助教授）

研 究 協 力 者：日下部光俊（旭川医科大学医学部附属実験実習機器センター・技官）

吉川裕幸（旭川医科大学医学部放射線科・助手）

研 究 経 費

昭和57年度	1,400千円
昭和58年度	500千円
計	1,900千円

研 究 発 表

（1）学 会 誌 等

1. K.Tanaka, Y.Yamada, T.Shimizu and Z.Abe: Magnetic Focusing NMR for the Selective Measurement at the Spatially Localized Point, Proc. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, 24.12, Hamburg, 1982
2. 田中邦雄：NMR-CT, 北海道医学雑誌, 58,3, PP210-214, 1983
3. 田中邦雄：磁場焦点法によるNMRイメージング, 臨床ME, 7,6, PP657-664, 1983
4. 田中邦雄：NMRによる生体計測, 臨床検査, 27,13, PP1638-1647, 1983

5. K.Tanaka, Y.Yamada and Z.Abe: Magnetic Focusing NMR Method and its Biological Applications, NMR Imaging: Future Potential, R.Dwek ed., Addison. Wesley, in press
6. K.Tanaka, Y.Yamada and Z.Abe : Magnetic Focusing NMR for the Selective Measurement at the Spatially Localized Point, IEEE Trans. Medical Imaging (submitted)
7. 清水哲也, 田中邦雄: NMR-CTの原理とその現状, 臨床婦人科産科 (投稿中)
8. 田中邦雄: NMRの生体計測応用の最近の進歩, 薬局 (投稿中)

(2) 口 答 発 表

1. 田中邦雄, 山田芳文, 日下部光俊, 清水哲也, 阿部善右衛門: 星状焦点磁場を用いたNMRイメージングに関する基礎的研究, 第2回核磁気共鳴医学研究会大会, 1982
2. 田中邦雄, 山田芳文, 日下部光俊, 清水哲也, 阿部善右衛門: 磁場焦点法NMRによる生体計測-緩和時間推移のin vivo観察, 第22回日本ME学会大会, J-6, 1983
3. 田中邦雄, 菊池雄三, 日下部光俊, 山田芳文, 清水哲也, 阿部善右衛門: 磁場焦点法NMRによる緩和時間のin vivo測定, 第3回核磁気共鳴医学研究会大会, 1983
4. 田中邦雄, 日下部光俊, 山田芳文, 阿部善右衛門: 磁場焦点法NMRによる緩和時間の無侵襲測定-放射線照射効果判定への応用, 昭和58年電気四学会北海道支部連合大会, 132, 1983
5. 吉川裕幸, 西野茂夫, 菊池雄三, 田中邦雄, 日下部光俊: NMRによる動物実験腫瘍の放射線照射前後における緩和時間の変化, 日本放射線医学会北日本地方会, 1983
6. 田中邦雄, 日下部光俊, 山田芳文, 清水哲也, 阿部善右衛門: 磁場焦点法NMRによる緩和時間の無侵襲測定, 第23回日本ME学会大会 (1984年4月発表予定)

(3) 出版物

1. 田中邦雄: [7] 核磁気共鳴法の応用, 心機能とその指標, 沖野遙編著, 南山堂, 1983
2. 山田芳文, 田中邦雄: 磁場焦点法, NMR医学-基礎と臨床, 核磁気共鳴医学研究会編, 丸善, 1984

研 究 成 果

1. 走査形焦点磁場発生器の設計、試作

本研究を遂行するためには、既存の60MHzパルスNMR装置（静磁場強度：14,092G、磁極間隔：52mm）に局部を限定しかつ限定部位（焦点領域）を走査できる焦点磁場発生器を付加する必要がある。装置の制約上、焦点領域中心部と同じ磁場強度をもつ領域がコイル周辺部に向って“つの”状に延びざるを得ないが、図1に示す円線輪対による星状焦点磁場発生器を用いることにした。なお、プローブコイルは既存の小動物用に試作した33mmφプローブを適用することにした。体内の多数個所の測定を行なうには焦点領域の走査が必要である。このために、図1に示すように焦点磁場発生用コイル対の外側に逆極性で駆動するコイル対を設け、Z軸（静磁場方向）方向に線形勾配磁場を重畳した。また、焦点領域の移動に伴って共鳴磁場からのずれが生ずるので、さらに外側にコイル対を設け、焦点磁場用コイル対と逆方向に磁場を発生

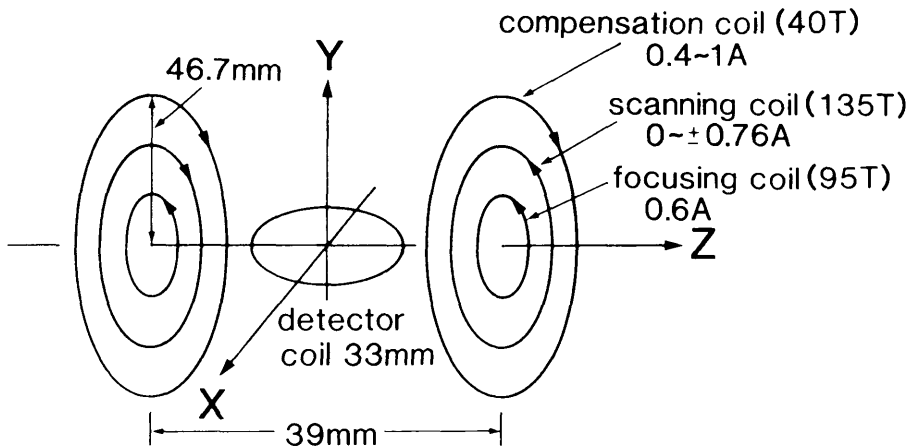


図1 走査形星状焦点磁場発生器の構成

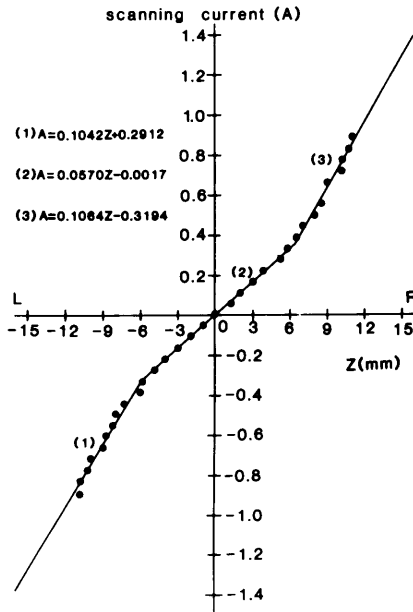


図2 焦点磁場の走査位置と走査電流

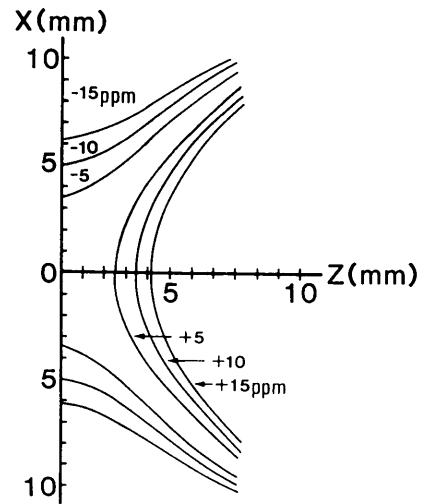


図3 星状焦点磁場の均一領域

させてオフセット分を補償している。走査位置の設定電流値およびオフセット磁場補償電流値は、直径3mmのガラス管に水を入れ、その共鳴信号を観測しながら測定した。図2に焦点領域中心の移動位置と、走査用コイルに与える電流値の実測結果を示す。なお、検出用プローブコイル中心領域（±7mm前後の範囲）とそれ以外の領域とでは、各々傾斜の異なった直線関係を示すことから、図示のように三折線で近似して走査位置の設定を行なった。この結果、プローブコイル内ではほぼ直線的に焦点磁場領域のZ軸上での走査が可能となった。原理的には3次元的な任意方向への走査が可能であるが、他方向への走査用コイルを設けるスペースがないため、Y方向に試料を機械的に移動走査することにより、YZ面内の測定を行なうことにした。

さて、このような焦点磁場発生器によりプローブコイル空間内でどこまで領域を制限できるのか、すなわち本法の空間応答を明らかにすることが実用上重要な課題である。磁場焦点法の空間応答関数は、微小点状試料を空間点に置いたときの信号強度として表わされ、図1と同種のコイル対を対象として、X、YおよびZ軸上での空間応答について理論的、実験的に検討した結果は既に報告した。しかし、そこでは焦点磁場のもつ“つの”状領域が焦点領域にどのような影響を与えるか、定量的検討が不十分であった。そこで、本研究の開始に際しまず微小試料（2mmφ×4mm）を用いて、前記焦点磁場発生用コイルを起磁力15ATで駆動し、そのもとでの

空間応答を検討した。まず、図3に起磁力15ATで発生された焦点磁場を主静磁場（14,092G）に重畳して得られる合成磁場の等高線のXZ面内における計算結果を示す。立体的には、この形状はZ軸のまわりに回転対称形となっている。図示のように、焦点磁場は周辺部に向かって“つ”状の突起部分を有している。ここで、前記微小試料をマニピレータによりX、Z方向に0～9mm、Y方向には0～5mmの範囲内で移動走査し、共鳴信号強度分布を実測した。焦点磁場を重畳しないで、主静磁場のもとで測定した結果、X=0～9、Z=0～9、Y=0～3mmのプロブコイル領域内で得られる信号強度は、プロブコイル中心における信号強度を100%としたときほぼ90%以上であり、当然ながらこの領域内ではほぼ同一強度の信号が得られている。したがって、この領域の体積を100%とした。一方、起磁力15ATの焦点磁場を重畳して同様に信号強度分布を実測した結果を図4に示す。ただし、焦点磁場はプロブコイル中心に重畳され、かつ焦点磁場領域中心の信号強度の50%に低下するまでの領域を示した。この結果、図3の焦点磁場の等高線にはほぼ一致した信号強度分布が得られた。ここで、前記X=0～9、Z=0～9、Y=0～3mmの範囲内で信号強度が50%以上を占める領域の体積を図4から計算すると、焦点磁場を重畳しないときの体積に対して6%程度となり、焦点磁場によ

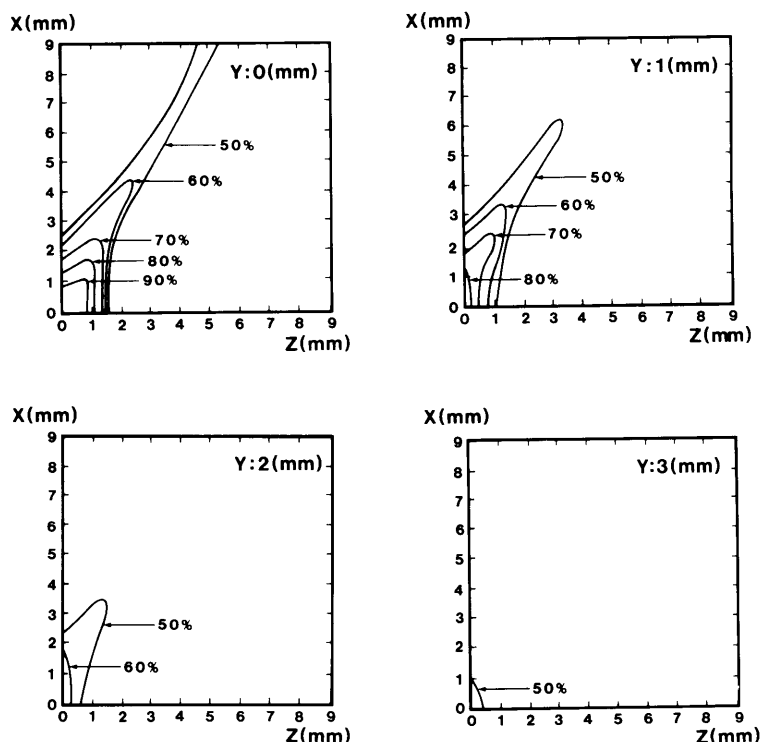


図4 星状焦点磁場のもとでの空間応答

て明らかに領域が制限されていることがわかる。さらに、図4について $X=0\sim 9$ 、 $Z=0\sim 9$ 、 $Y=0\sim 3\text{mm}$ の領域内で信号強度が50%以上の領域の体積を100%としたとき、 $X=0\sim 4$ 、 $Z=0\sim 4$ 、 $Y=0\sim 3\text{mm}$ の範囲内で信号強度が50%以上となる体積を求めると76%となる。また、 $X=0\sim 3$ 、 $Z=0\sim 3$ 、 $Y=0\sim 2\text{mm}$ の範囲内では61%の体積を占める。したがって、“つの”状領域の影響を完全に無視することはできないが、測定領域は直径33mmのプロブコイル内で $X=\pm 4$ 、 $Z=\pm 4$ および $Y=\pm 3\text{mm}$ の領域内にはほぼ制限されていることがわかる。なお、この領域は図3の原点周辺の $\pm 10\text{ppm}$ の均一磁場領域に一致している。

以上の結果から、“つの”状領域を有してはいるが、星状焦点磁場の中心部領域に被測定部位を限定可能なことがわかった。なお、磁場焦点法と同種の方法とみられるFONAR法やTMR法においても、焦点領域が“つの”状突起を有する形状と考えられるが、これまで“つの”状領域の影響に対する定量的検討がなされておらず、本研究によってはじめて星状焦点磁場の空間的部位の制限効果が明らかにできた。

2. 静磁場の均一度改善とスペクトル測定の可能性に関する基礎的検討

既存60MHzパルスNMR装置(JNM-FSE-60C)における電磁石で発生される均一度は、カレントシムを用いていないので 10^{-5} オーダーである。この静磁場均一度のもとでは緩和時間の測定には問題がないが、ケミカルシフトなどスペクトル測定の可能性を検討するためにはさらに1桁程度の均一度改善が必要である。本装置にはシム用コイルが組み込まれているので、本研究費によりカレントシムユニットを購入し、シム用コイルを組み合わせることによって均一度の改善を行なった。装置プロブとシム用コイル部の構造的制約のため、今回は10mmφプロブに適用することにした。10mmφガラス管に水を入れてFID信号を観測した結果を図5および図6に示す。図5はシムコイルを用いない場合、図6はシムコイルを用いた場合の結果で、縦軸は0.5V/div,横軸は2μsec/divである。この結果、シムコイルを用いない場合にはFID信号の減衰が速いのに対して、シムコイルを用いた場合には減衰時定数が延長し、磁場均一度が向上していることがわかる。そこで、スペクトル測定への適用の可能性を調べるために、エタノール($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)を試料としてFID信号を観測した。図7はシムコイルを用いない場合のもので、FID信号はケミカルシフトの影響で多少の振動が観察されるが、これから3つの官能基(CH_3 、 CH_2 、 OH)を区別することは困難である。しかし、シムコイルを用いて得たFID信

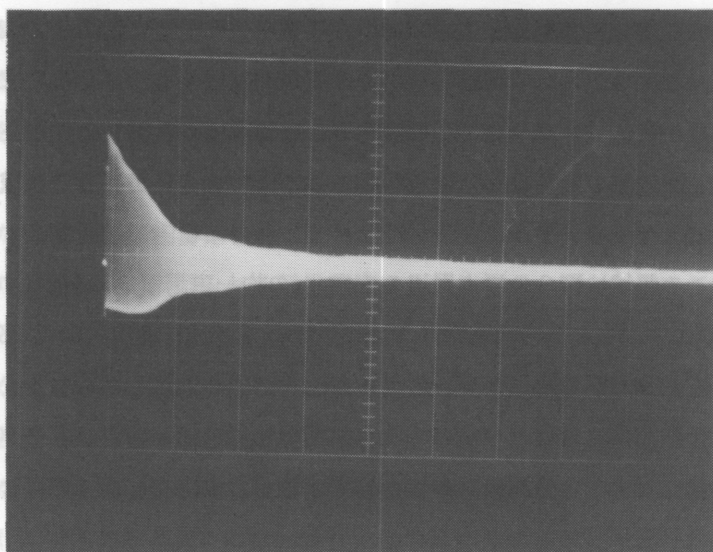


図5 水のFID信号(シムなし)

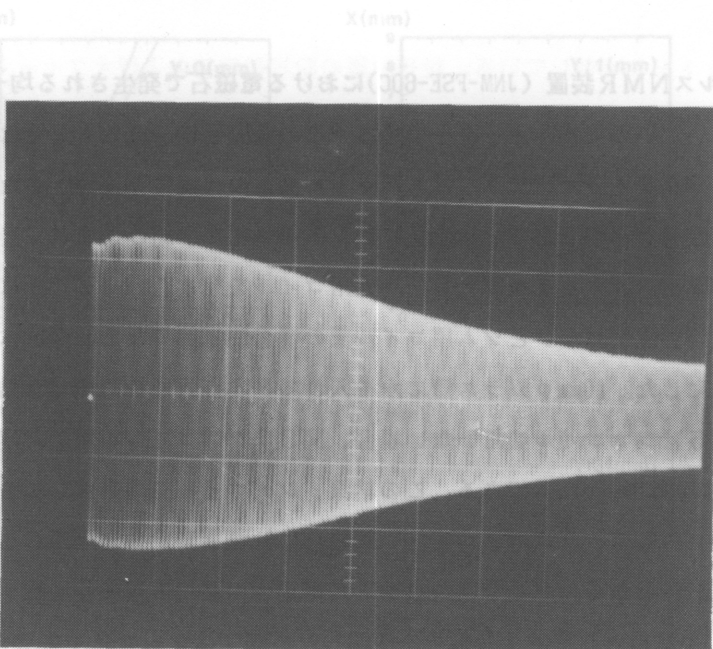


図6 水のFID信号(シムあり)

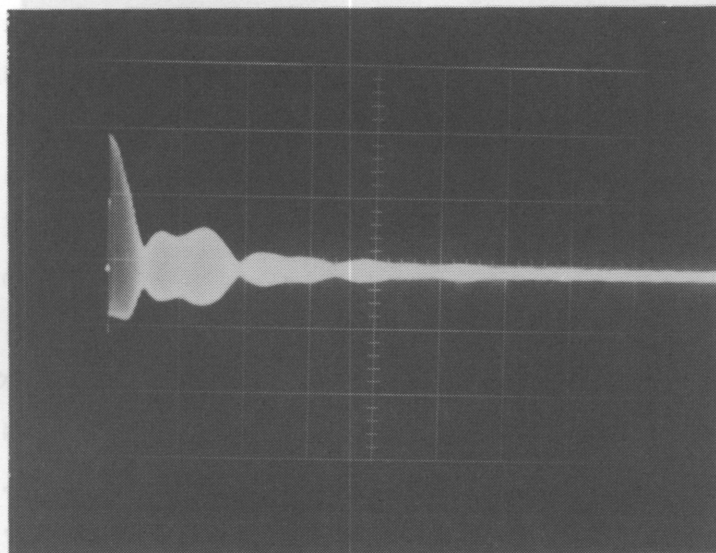


図7 エタノールのFID信号（シムなし）

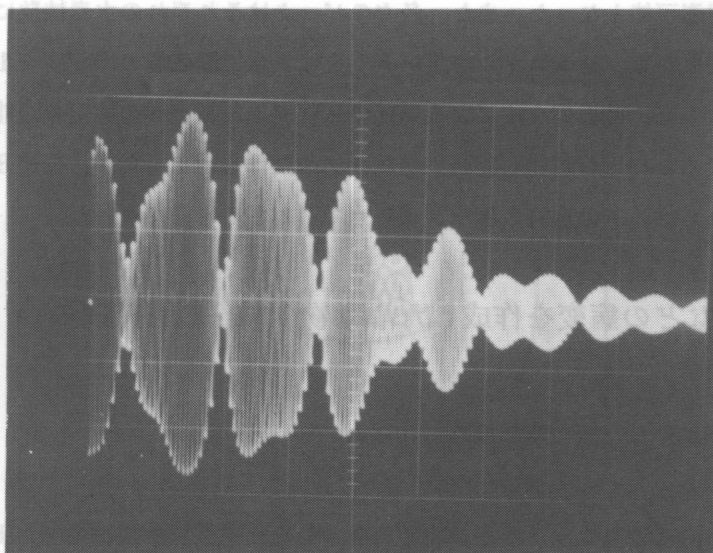


図8 エタノールのFID信号（シムあり）

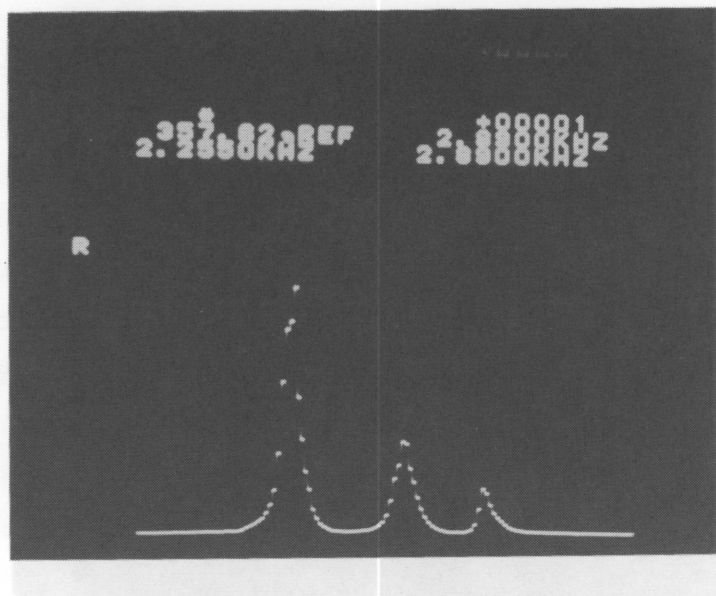


図9 エタノールのスペクトル

号(図8)を手持のFFTアナライザー(岩通シグナルアナライザー)によってフーリエ変換すると、図9に示すように多少サンプリングが粗いが、左から順にCH₃、CH₂およびOHの3つの官能基が分離観測可能となった。また、各々のピークはそれぞれの水素核数にほぼ比例している。これらの結果から、シムコイルを用いることによって静磁場の均一度を1桁改善できることがわかる。さらに、磁場焦点法による局所のスペクトル測定への適用の可能性を検討するために、シムコイルの利用が可能な30mmφプローブの試作を行なったが、後述3の検討を集中的に進めて来たために、その性能の確認が現時点で遅れざるを得なかった。

3. 悪性腫瘍などの病変を作成した小動物の局部緩和時間のin vivoでの検討

3.1 腫瘍成長に伴う緩和時間推移のin vivoでの検討

1971年にDamadianによりラットから摘出した正常組織と悪性腫瘍組織のプロトン緩和時間を測定し、後者の方が2~3倍に延長することが見いだされた(Science, 171, 1151, 1971)。その後、多くの追試で同様の結果が確認されている。しかし、Weismanら(Science, 178, 1288, 1972)による、マウスの尾に移植した黒色腫の緩和時間のin vivo測定以外は摘出組織での検

討にとどまっていた。これは、体内の局部でのNMR情報を得る適当な手段がなかったためと考えられる。最近、NMR-CT装置の開発が進み、プロトンスピ密度画像よりも緩和時間画像の方が組織の鑑別の点で優れたコントラストを与えることが明かにされている。しかし、原理的にNMR-CTで得られる緩和時間は相対値であり、その測定条件の設定や診断基準を確立するためには、in vivoでの精密な緩和時間の検討が必要と考えられる。磁場焦点法は本質的に局部のNMR情報の直接的、精密測定法であることから、本研究では局部における緩和時間のin vivoでの検討を中心課題とした。

まず、マウスへの腫瘍移植後の緩和時間の推移について検討した。すなわち、自然発生乳癌をC3H/HeNマウスの背部皮下に移植し、麻酔下（ペントバルビタール、 $50\mu\text{g/g}$ i.p.）で前記33mmφプローブに挿入し、腫瘍移植部およびその隣接周辺部に焦点磁場（起磁力15AT、焦点領域は中心部で凡そ7mmφ）を重畳した。体表から体内方向（静磁場方向）へは電氣的に、また縦方向へはマウスの機械的移動により焦点領域を走査し、図10に示すようにマウス縦断面内6ヶ所について緩和時間（ T_1 ）を測定した。緩和時間の測定は $90^\circ - 90^\circ$ パルス法によって行った。図11に腫瘍移植マウス3匹について、移植後2日目から8日目まで2日毎に T_1 測定を

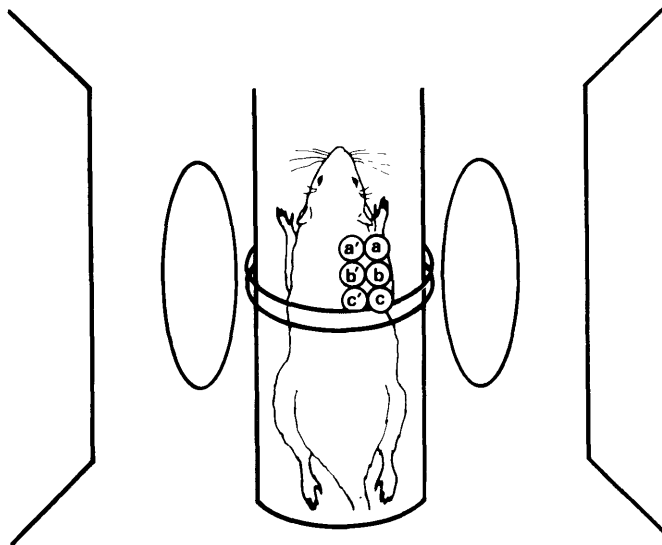


図10 緩和時間の測定部位

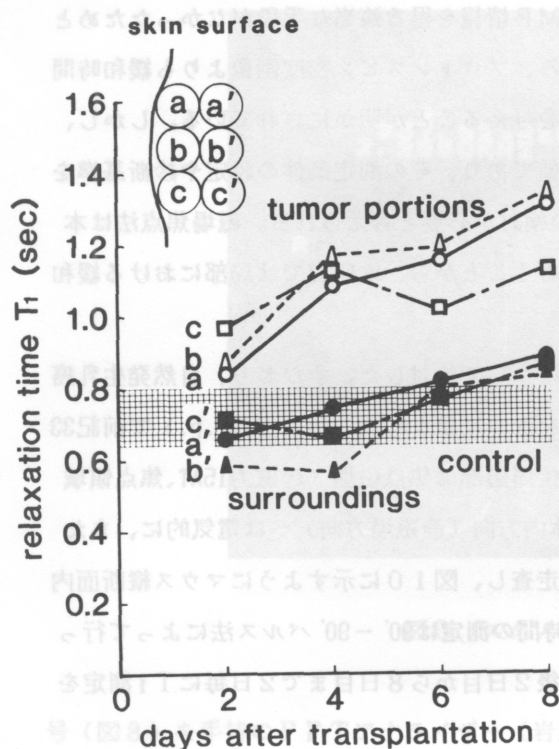


図11 腫瘍移植後の緩和時間の推移

繰り返した結果を示す。また、同図中に無処置マウス3匹について図10に対応する部位で得られた T_1 の範囲を示した。無処置マウスの縦断面内6ヶ所における各 T_1 の平均値は(0.64~0.80)秒の範囲であった。腫瘍移植マウスでは、腫瘍移植部に隣接する3ヶ所(図10のa'~c')における T_1 は、移植後6および8日目で前記無処置マウスから得られたコントロール値の範囲よりやや延長の傾向があるが、ほぼその範囲内にあった。これに対して、腫瘍移植領域(a~c)での各 T_1 の値は移植後の日数経過に伴って次第に延長する結果が得られた。とくに移植後8日目では、隣接部の T_1 に比べて腫瘍部の T_1 は1.5倍前後長い値を示している。なお移植後6、8日目で隣接部の T_1 がコントロール範囲より多少延長する原因として、隣接部に焦点磁場を重畳したとき、腫瘍の成長によってその一部が焦点領域に含まれるためと考えられる。図12には測定終了時でのマウスの測定縦断面を示す。これから、移植8日目では腫瘍の長径は約15mm、また短径は約5mmであることがわかる。

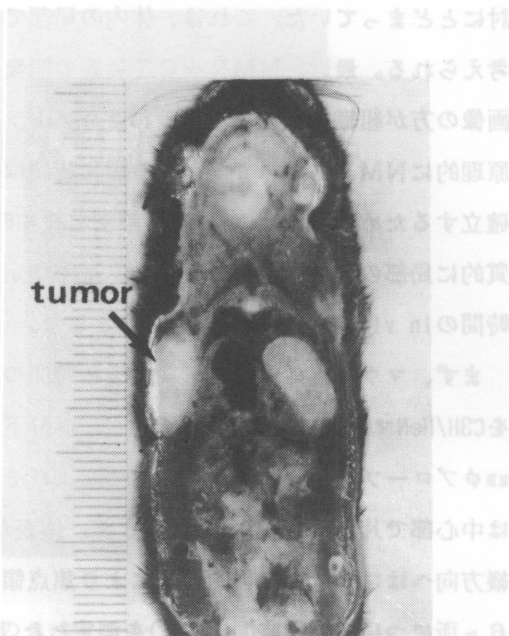


図12 マウスの測定縦断面像

これらの結果は、in vivoでの局部緩和時間測定の妥当性、および緩和時間の推移による腫瘍成長の観察の可能性を示すものとする。

3. 2 緩和時間による担癌マウスへの放射線照射効果の判定に関する検討

前節の検討により、マウス体内局部における緩和時間の選択測定が可能で、緩和時間の推移から腫瘍の成長程度を推察可能であった。そこで、これらの結果に基づき、磁場焦点法の応用面の一つとして、腫瘍への放射線照射前後での緩和時間の変化をin vivoで測定し、照射効果の判定への適用性について検討した。

緩和時間 (T_1) のin vivo測定は前節と同様に、走査形星状焦点磁場発生器を付加した60MHzパルスNMR装置によって行なった。また、当初自然発生乳癌を背部皮下に移植したマウス (C3H/HeN, 10~12週齢) を用いたが、緩和時間の測定に際し呼吸性動揺の影響が大きいこと、および放射線照射の各種臓器に対する影響が無視できないことなどを考慮し、本実験では右大腿皮下に移植することにした。焦点領域の電氣的走査と、マウスの機械的移動走査によって腫瘍移植部3ヶ所、その隣接周辺部3ヶ所の計6ヶ所について測定を行なった。

放射線照射の条件を表1に示す。マウスへの照射時期は、腫瘍が直径10mm前後に成長 (腫瘍

表1 放射線照射条件

(1)	電子線エネルギー	: 12 MeV
(2)	線量率	: 1, 000 R/min
(3)	ソース	: 3 φ 丸形
(4)	照射線量	: 6, 000 R

細胞の移植条件によって異なるが、移植後1~2週間し、かつ緩和時間 (T_1) がほぼ一定の値になった時点とした。水ファントムによる電子線等量曲線からみて、深部量百分率90%以内の深さは30mm前後であり、腫瘍に対してはほぼ全線量が到達しているものと考えられる。図13はマウス腫瘍部への放射線照射の様子を示す。また、図14は麻酔下 (ペントバルビタール、50 μg/g i.p.) でマウスをプローブ内に挿入している様子を示す。

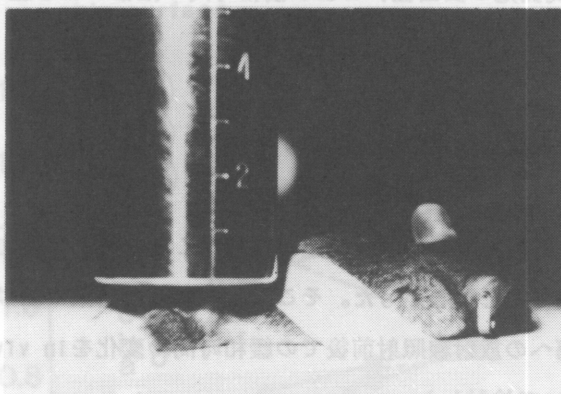


図13 放射線照射の様子

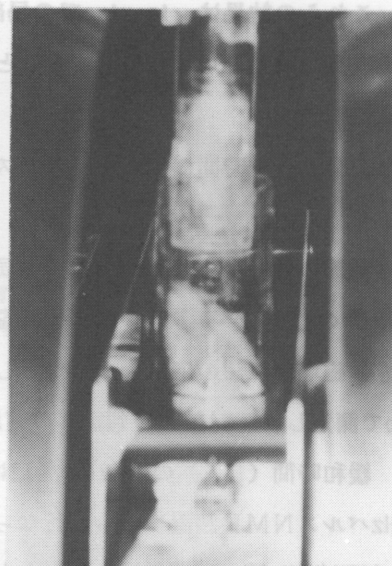


図14 プローブ中のマウスの様子

まず、放射線照射群および非照射群各6匹のマウスについて、照射8日前から照射後14日目まで、3匹ずつ交互に T_1 を測定した結果を図15に示す。図には各マウスについて、腫瘍部および隣接周辺部の T_1 測定値の平均値および標準偏差値を示している。放射線照射前では、照射群および非照射群ともに腫瘍部の T_1 は1.1秒前後の値であり、その周辺部の大腿筋の T_1 に比べて約1.4倍長い値を示していることがわかる。また、非照射群では腫瘍がさらに成長を続けるので T_1 は経日的に漸増し、1.2秒前後の値ではほぼ一定となった。なお、照射後8日目に対応する時期で腫瘍の大きさが20mmを越え、マウスのプローブへの挿入が困難となったため、それ以後の T_1 の測定は不可能となった。さて、放射線照射群では腫瘍に隣接する周辺部の T_1 は非照射群の対応部位と同様0.8秒前後の値を示し、かつ経日的にもほぼ一定の値となっている。しかし、腫瘍部の T_1 は図示のように照射後次第に減少してくる結果が得られた。とくに、照射後8日目頃には腫瘍部の T_1 は周辺部の T_1 値に漸近し、照射前の値に比べて約20%短縮することがわかった。なお、緩和時間の測定と併せて、腫瘍の長径、短径および厚さを測定した結果を図16に示す。これから、照射後明らかに腫瘍が縮少して行くことがわかる。

放射線照射後の T_1 値が減少することをさらに確認するために、同種マウス6匹について前記同様に腫瘍部への放射線照射を行ない、3匹ずつ交互に T_1 の推移を観察した結果を図17

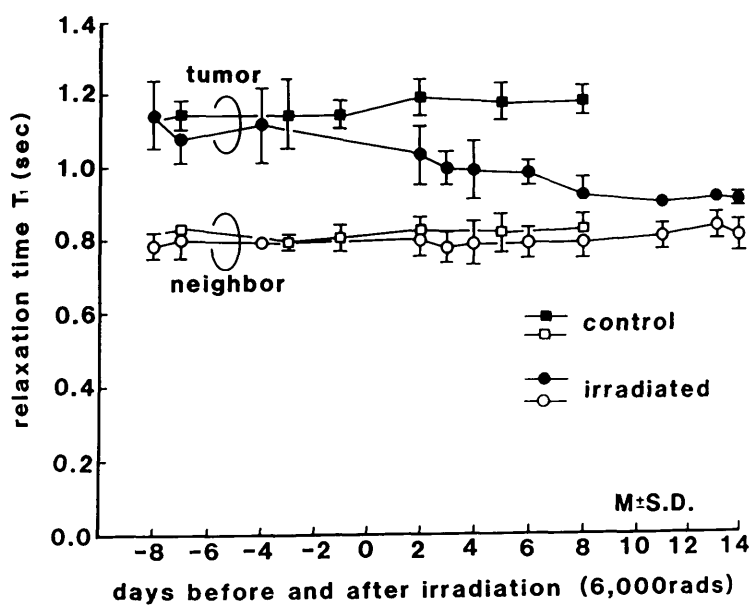


図 15 放射線照射前後における緩和時間の推移

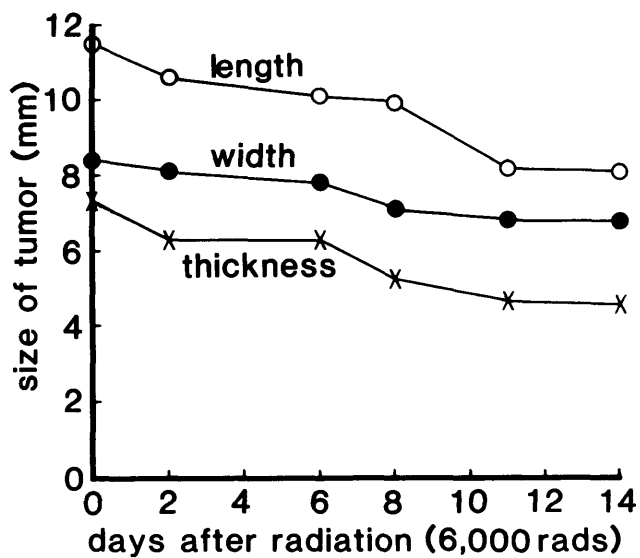


図 16 放射線照射後の腫瘍径の変化

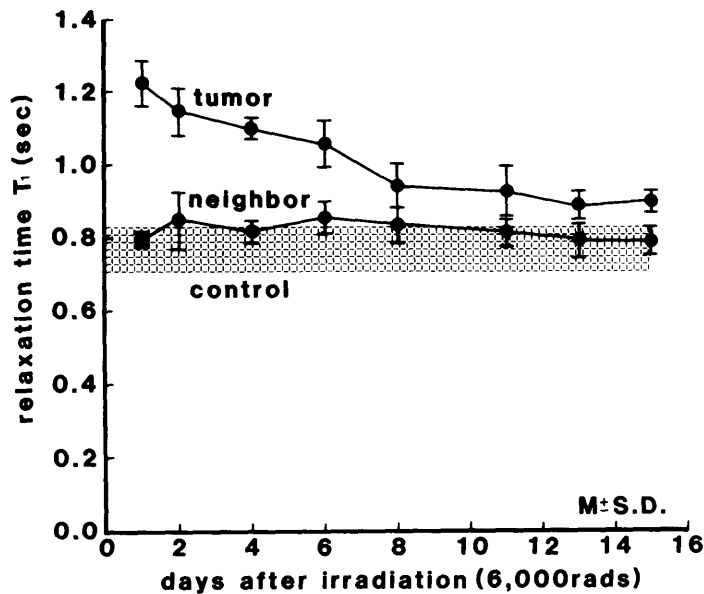


図 17 放射線照射後の緩和時間の推移

に示す。この結果、腫瘍周辺部の T_1 は前記同様 0.8 秒前後の値ではば一定している。また、腫瘍部の T_1 は照射後 1～6 日目までの間では図 15 に示した照射群よりもやや高値を示しているが、 T_1 の減少傾向が同様に観察された。照射 8 日目以降には前記照射群とほぼ同一の T_1 値となり、照射直後の T_1 値に比べて約 25% 短縮する結果が得られた。なお、図 17 には放射線照射を受けていない反対側の対応大腿部の T_1 範囲をコントロール値として示した。これから、照射を受けた腫瘍周辺の大腿部の T_1 は平均値で 8% 前後延長しているが、有意な差は認められない。

さて、生体組織や臓器の緩和時間はその含水量に強く依存すると考えられている (Suryan, A: J. Natl. Cancer Inst., 52, 599, 1974)。そこで前記実験と同一の条件で腫瘍移植、および放射線照射を行なったマウス 20 匹を用い、2 匹毎に腫瘍、腫瘍下の大腿筋ならびに反対側大腿筋を摘出し、組織含水量の推移を調べた。組織含水量は摘出組織片を 120℃ 恒温槽内で 24 時間持続加熱し、乾燥前後での重量比によって求めた。この結果、図 18 に示すように、腫瘍部の含水量は腫瘍下および反対側の大腿筋に比べて 5% 前後多くなっていることがわかる。また、腫瘍下および反対側の大腿筋では前者の方が 2～3% 含水量が多い傾向が観察される。しかし、腫瘍部の含水量は放射線照射後 1～14 日目までの間で 3% 前後の変化に過ぎず、また観

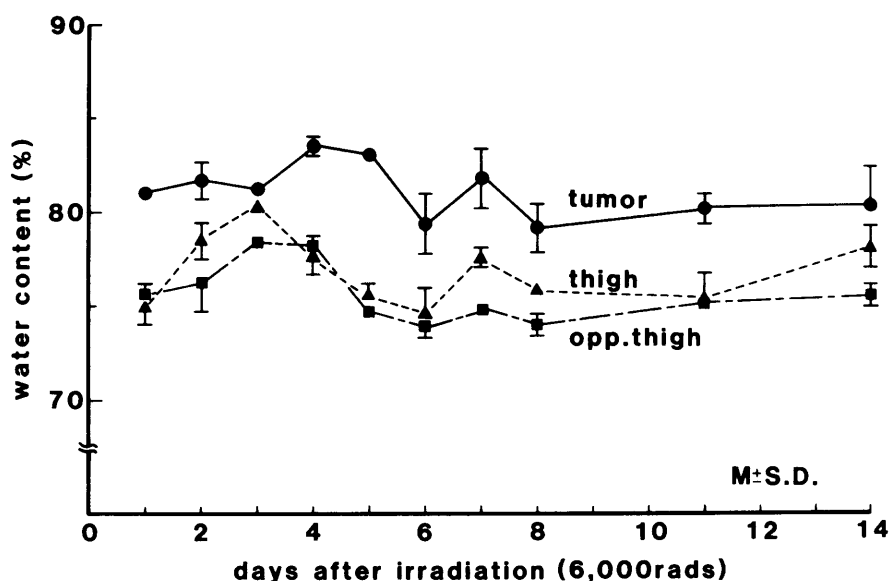


図 18 放射線照射後の組織含水量の推移

察期間内での変動も大きいことから、この結果から放射線照射後の T_1 の減少と含水量の変化を対応させることは困難であった。

Bakkerら(Phys. Med. Biol., 28, 331, 1983) は、M8013乳癌を移植したC57B1マウスに6MeVの電子線を15Gy (1,500R) 全身照射し、腫瘍をはじめ、脾、筋肉、肝など各種組織を摘出し、60MHz NMR装置で T_1 の測定を行なった。これによると、非照射群での腫瘍の T_1 は約1.1秒であるのに対し、照射群では0.95秒前後に短縮すること、また脾では照射群で T_1 が短縮するがその他の臓器では照射群、非照射群での T_1 に大差がないことが報告されている。照射線量および全身照射という違いはあるが、 T_1 測定周波数、および腫瘍の種類という点で本研究の成果と直接的に対比可能であり、in vivoでの放射線照射後の腫瘍組織の T_1 短縮を裏づける結果と云えよう。以上の結果から、局部における緩和時間測定は放射線照射後の経過追跡という点で有用性が高いことが示唆される。なお、次節において、さらに組織・形態学的な面からの検討結果を述べる。

3. 3 病理組織学的変化と緩和時間の関係

前節に示した放射線照射後の緩和時間の推移に対して、病理組織学的面からの検討を行なった。すなわち、前記含水量の測定に用いた腫瘍の半分をホルマリン固定し、ヘマトキシレン・エオジン染色にて組織標本を作成した。まず、放射線照射効果の病理組織学的評価をするために、大星、下里の分類にしたがってその効果を表2に示すようにGrade 0～Ⅳに分けた。

また、比較検討の都合上、照射効果を全く認めないGrade 0を5点、癌細胞を全く認めないGrade Ⅳを0点として、各Gradeに組織の評価点数を付した。これに基づいて、放射線照射後の評

表2 放射線照射効果の病理組織学的評価基準

		SCORE
Grade 0	癌に照射効果を認めない	0
Grade I	細胞障害は認められるが癌巣パターン の破壊は認められない	1
Grade II	細胞障害、癌巣パターンの破壊が認められる	
a)	再増殖の可能性の強い形態的にかなりよく保た れた癌細胞が広い範囲に存在する（たとえば腫 瘍全断面の1/4以上に）	2
b)	増殖の可能性のあるかなりよく保たれた癌細胞 が小範囲に認められる（たとえば全体の1/4 以下に）	3
Grade III	“Non-viable”と思われる癌細胞の みが認められる	4
Grade IV	癌細胞はまったく認められない	5
a)	広範な壊死巣を伴う	
b)	主として肉芽組織よりなる	
c)	瘢痕組織よりなる	

価点数の経日的変化を観察した結果を図19に示す。これから、放射線照射効果が経日的に高まっていくことがわかる。さらに、組織評価点数とT₁測定結果との関係を図20に示す。この結果から、T₁と病理組織学的放射線照射効果とは良い相関を示すことがわかる。なお、Grade 0～Ⅲに対応する実際の組織像を図21～24に示す。

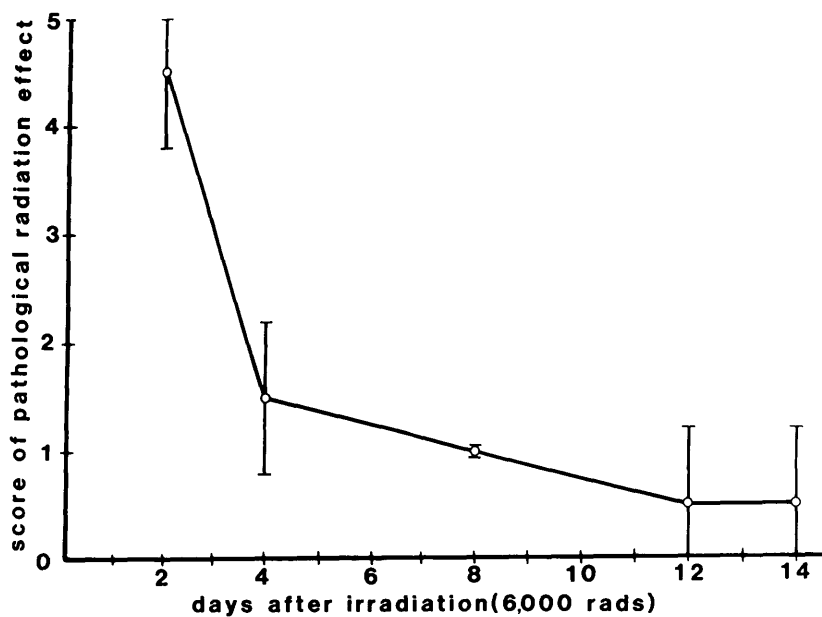


図19 放射線照射後の組織評価点数の推移

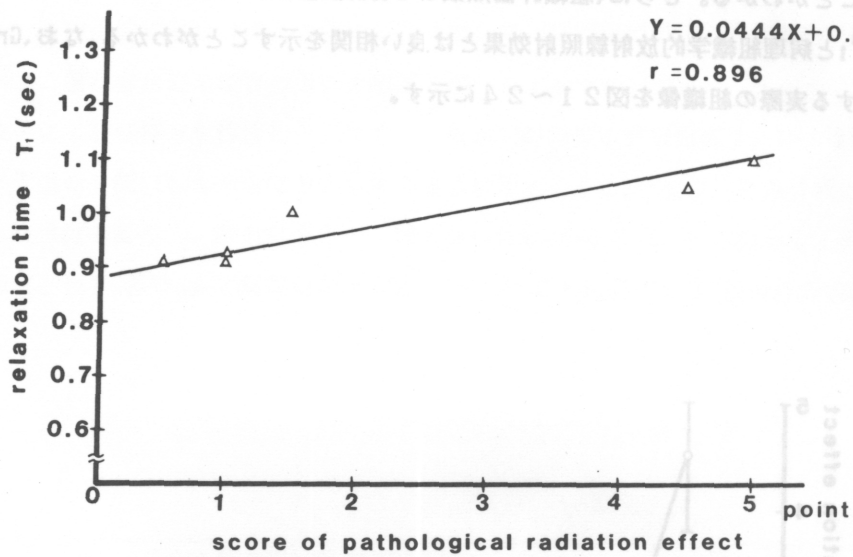


図20 組織評価点数と緩和時間

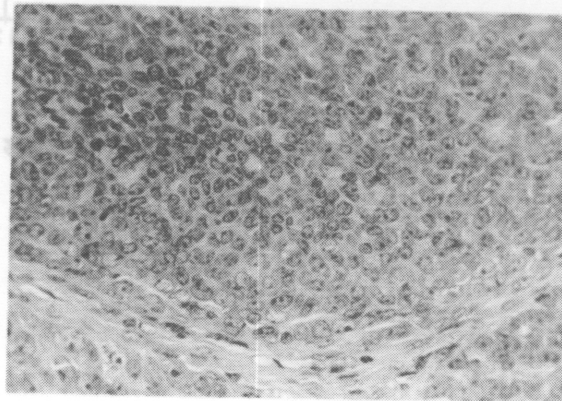


図21 Grade 0の組織像

以上の結果から、前節で示した緩和時間の変化は病理組織学的面からも腫瘍に対する放射線照射効果を良く反映していることが示された。

4. 画像表示装置の設計、試作

焦点用磁場の走査によって、体内特定領域から得られたスピン密度や緩和時間などのNMR情報を画像化し、表示するための装置の設計、試作を行なった。本システムの構成を図25に示す。図示のように、マイクロコンピュータ（NEC9801）、画像メモリー、画像表示回路（VDG）より構成され、家庭用テレビへ256×192×8bit（256階調）の表示が可能である。インターフェース回路は、CPUバス・バッファ、メモリ空間の割り当て、マイクロコンピュータのメモリ入出力時のVDGメモリへのアクセス停止（DISP信号）を行なう。また、画像メモリーとしては16kbitメモリ×24個、48KBYTE D-RAMをマイクロコンピュータのメモリ空間に割り当てることにより、コンピュータ内の他のメモリと同様にメモリアドレスに対して書き込み、読み込みをすることによって入出力を行なう。図26はVDGの構成を示し、

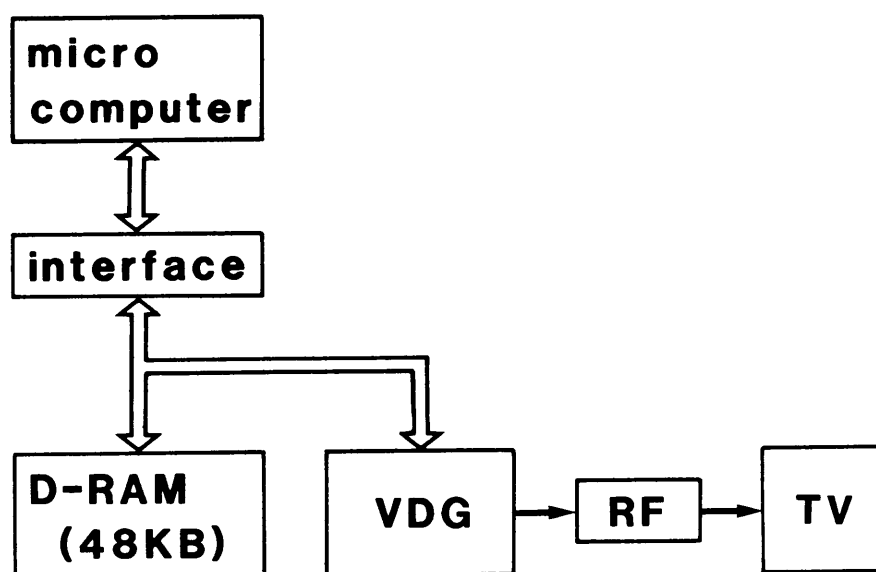


図25 画像表示システムの構成

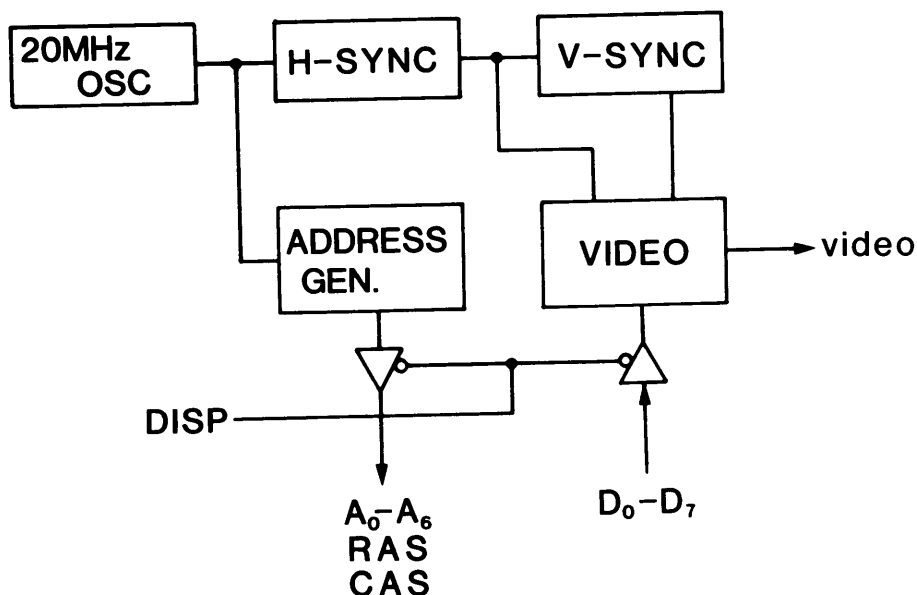


図26 画像表示回路の構成

同期信号発生器、画像メモリデータ入力および表示部から成っている。同期信号発生器から64 μ s周期の水平同期信号（H-SYNC）が発生される。水平同期信号64 μ s中で画像データは51.2 μ s間加えられるので、一画素の表示に要する時間は51.2 μ s/256画素として200nsとなる。このため、一般的には200ns以上の高速メモリを使用する必要があるが、今回単一基板リフレッシュメモリによる画像表示方法を採用した。この方法によると、第1フィールドで偶数番地を、第2フィールドで奇数番地を読み出し、1フィールド内で128画素の読み出しが可能のため、1画素に対して400ns以下のメモリの使用ができることから、安価かつ回路構成も簡単となる利点を有している。画像データ入力法としては、画像メモリ48KBYTEのD-RAM制御信号の行アドレス信号（RAS）、列アドレス信号（CAS）およびアドレス信号（A₀～A₆）を発生させ、1画素（8bit）のデータを400ns周期で入力し、200ns間表示部へ出力される。なお、水平・垂直同期信号と画像データ（8bit）を合成し、RF変調器によって家庭用TVへ出力される。

現在、試作を終了しマイクロコンピュータとメモリ間の入出力、同期信号など正常に動作することを確認した。しかし、VDGとメモリ間のデータ入力のタイミングに一部不良があり、その手直しを行なっているが、間もなく使用開始可能な見込みである。

5. 磁場焦点法NMRの局所情報測定法としての臨床応用上の諸問題

最近、国産のNMR-CT装置の開発が進み、我が国においても臨床応用の結果が報告され始めている。技術的には欧米で用いられていると同様、線形磁場勾配を利用する方法である。国内・外におけるNMR-CT装置の多くは、体内のプロトン原子核が測定対象であり、スピン密度、相対的緩和時間 (T_1 , T_2) の情報を画像化している。しかし、その臨床的意義の解明という点では今後多くの基礎的データの積み重ねが必要と考えられる。しかし、従来から広く用いられているX線CTや超音波断層法は、本質的には形態学的な診断法であり、NMR情報の多様性に大きな関心が抱かれている。とくに、プロトン原子核だけでなく、P-31核のNMRにより、エネルギー代謝に関する情報に大きな興味が寄せられている。そのためには、NMRスペクトルの測定により、いわゆる化学シフトの情報を得ることが必要となる。線形磁場勾配を使う方法は、周波数スペクトルの形で空間座標情報を得るものであり、全体的な測定に適している。また、線形磁場勾配の下での局所領域を考えると、磁場勾配による共鳴線幅の広がりが生ずるために、化学シフト情報の測定には不利となる。これに対して、磁場焦点法は、焦点領域の中心近傍の磁場勾配の緩やかな領域だけの信号を観測するので共鳴線幅の広がり方は少なくなる。したがって、局所における化学シフトなどNMRによる精密な情報を得る場合、磁場焦点法はS/N的にも有利であり、とくにP-31核のようにプロトンに比べて相対感度の低い核種の測定法として最適な方法と考えられる。NMR情報の精密測定は、NMR-CT像の有用性を評価する上でも、また代謝に直接関連する情報を得る上でも必須のものであり、この意味で全体の映像化に加えて、局所のNMRスペクトル解析の可能性をもつ磁場焦点法の有用性は高いものと考えられる。

あ　と　が　き

以上、磁場焦点法NMRによる生体内局所情報の選択測定への応用の可能性を基礎的に明らかにすることを目指して、過去二年間遂行してきた研究の成果を概説した。本研究では、NMRによって得られるパラメータの中でもとくに組織性状の鑑別に有用と言われる緩和時間を重点として、その体内局所部位でのin vivo測定の可能性、さらにマウスへの移植悪性腫瘍の成長に伴う推移、および腫瘍への放射線照射による効果の判定への応用の可能性を明らかにす

ることができた。よって、当初掲げた目標はほぼ達成されたものと考えられる。

今後は、本研究を通して得られた知見、技術、手法を用いてさらに局所部位の精密測定法としての有用性をより具体的に明らかにしていく所存である。各位の御批判を頂きたい。