

実験的脳浮腫の核磁気共鳴画像による研究 ——経時変化及び血液脳関門障害の検討——

京都大学医学部脳神経外科学教室（指導：半田 肇教授）

安 里 令 人

〔原稿受付：昭和57年8月10日〕

Possible Application of Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Imaging to the Study of Brain Edema in Sliced Rat Brain

REININ ASATO

Department of Neurosurgery, Kyoto University Medical School
(Director: Prof. Dr. HAJIME HANDA)

A series of the sliced rat brain were imaged by proton nuclear magnetic resonance (^1H -NMR) imaging using a Carr-Purcell-Meiboom-Gill pulse sequence. The slices were obtained from adult male Wistar rats, normal or suffering from cryo-injury-induced edema at 10 min, 2, 6, 12, 24, 48 Hr, 3, 4, 5, 6, 7 Days period after injury. Imaging time was arranged 3 to 15 min dependently upon NMR parameters. The slice thickness was 2 mm, and pixel dimensions were 0.2×0.2 mm.

Whereas a voxel size in our images is mere 1/700 compared to that reported about the prototype human NMR imaging devices, high resolution has been realized. The spatial resolution is very fine as evidenced by the appearance of major internal structures of the rat brain, and the object contrast is so high that cerebral white-gray contrast is excellent, although the difference in water concentration between them is only 7%.

Signal intensity in NMR images is dependent not only on the density of hydrogen nuclei but also on both T_1 and T_2 relaxation times of them in local tissue. Pathological process might be seemed to change the local environment of hydrogen nuclei and to take effects on their relaxation times, more than to change the hydrogen density. So that the extent of edema in gray matter was clearly shown with a striking contrast. Intravenously injected EDTA-2Na-Mn leaked from the circulating blood through the damaged capillary wall, and showed "paradoxical enhancement" effect on NMR images. Thus paradoxical enhancement might be available to evaluate the blood-brain barrier permeability changes in NMR images.

Key words: Cryo-injury edema, ^1H -NMR imaging, Blood-brain barrier, Paramagnetic ions, Paradoxical enhancement.

索引語：凍結損傷，核磁気共鳴画像，血液脳関門，常磁性物質，奇異の増強。

Present address: Department of Neurosurgery, Kyoto University Medical School, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan.

は じ め に

核磁気共鳴法 (Nuclear Magnetic Resonance, NMR) によれば生体組織の種々の元素を非破壊的に観測できる。測定可能ないくつかの核種のうち実用性で注目されるのは ^1H (プロトン) と ^{31}P で、特に前者は生体組織の70%近くを占める水分子に含まれるため高感度で、NMR 信号に基いた生体断面像が容易に得られる (Table 1)。またプロトンを取り囲む局所の物理的・化学的環境がプロトン共鳴信号に影響する点も注目される。水は生命現象の場であり、その物性が生命過程に重要な意味を持つと推測されるが、プロトン NMR によって病理変化を物理学的概念で取り扱うための基礎知識を得ることができ、この点からも NMR は興味深い。以上のような観点から脳の病理変化を脳組織水のプロトン NMR 測定によって捉えることを試みた。

プロトンの核スピンは静磁場 $\vec{H}_0$ 中で磁場の方向に沿って配向し、+Z 方向に巨視的磁化 $\vec{M}_0$ を生じる (Fig. 1)。核スピンは $\vec{H}_0$ の強さによって決る周波数 ω_0 の RF 波 (radiofrequency wave) を吸収するが、パルス核磁気共鳴法では RF 波を短時間パルスのように照射し、これを切ったあと放射される RF 波を捉える。RF 波は磁場と垂直方向に配置されたコイルから照射され、プロトンからの放射波は誘起電流として受信コイルで検出される。巨視的磁化 $\vec{M}_0$ の Z 軸方向の成分は T_1 、Y 軸方向の成分は T_2 という時定数で RF 波照射前の状態に復帰していくが、生体組織の場合 T_2

は T_1 の数分の1である^{1,11)}。ここで T_1 はスピン格子緩和時間 (the spin-lattice relaxation time) 又は縦緩和時間 (the longitudinal relaxation time) と云い、プロトンと環境との相互作用を反映する定数で、 T_2 はスピンスピン緩和時間 (the spin-spin relaxation time) 又は横緩和時間 (the transverse relaxation time) と云い、プロトンとそれを取り巻く他のプロトンとの相互作用を反映する定数である。NMR 信号の強度はプロトン密度に依存するが同時に T_1 , T_2 緩和時間も影響を及ぼす (Table 2)。病変に伴う化学変化は組織水の分子環境を修飾するから NMR 緩和時間が変化するが、このため NMR 画像は病理組織を良好なコントラストで描出できると考えられる。

最近 ^1H -NMR-CT (Proton-Nuclear Magnetic Resonance Computed Tomography) の種々の撮像法の特徴が比較検討され臨床的有用性の評価がすすめられると同時に^{5,17)}、contrast enhancement 法や常磁性物質による画像修飾効果も検討されつつあるが系統的な研究の報告は少ない^{7,9)}。われわれは先に独自に開発した prototype mini-NMR-CT によるラット脳切片画像について報告したが²⁾、撮像法・試料作成法に改良を加えることによって凍結損傷に伴う脳浮腫の時間経過を更に詳細に検討すると同時に contrast enhancement 法およびマンガンの緩和促進効果を指標にした血液脳関門障害の検索を行ない興味ある結果を得た。

試料および方法

1. 浮腫モデル

Table 1. Elementary composition of mammalian brain tissue and NMR sensitivity for selected elements

Elements of Biological Interests	Molar Concentration in Brain (%)		Natural Abundance (%)	Overall Tissue NMR Sensitivity
	Gray	White		
^1H	64.659	63.992	99.985	1.000
^{13}C	5.134	8.968	1.11	2.5×10^{-4}
^{14}N	0.794	0.788	99.63	3.1×10^{-3}
^{17}O	29.213	26.057	0.037	4.9×10^{-4}
^{23}Na	0.040	0.033	100	1.0×10^{-3}
^{31}P	0.067	0.085	100	1.4×10^{-3}
^{35}Cl	0.026	0.021	75.53	8.4×10^{-5}
^{39}K	0.067	0.056	93.1	1.1×10^{-4}

From Basic Neurochemistry, Little, Brown, 1972; J Neurochem 7: 259-263, 1961; J Neurochem 9: 115-118, 1962; Nuclear Magnetic Resonance Imaging in Medicine, Igaku-Shoin, 1981.

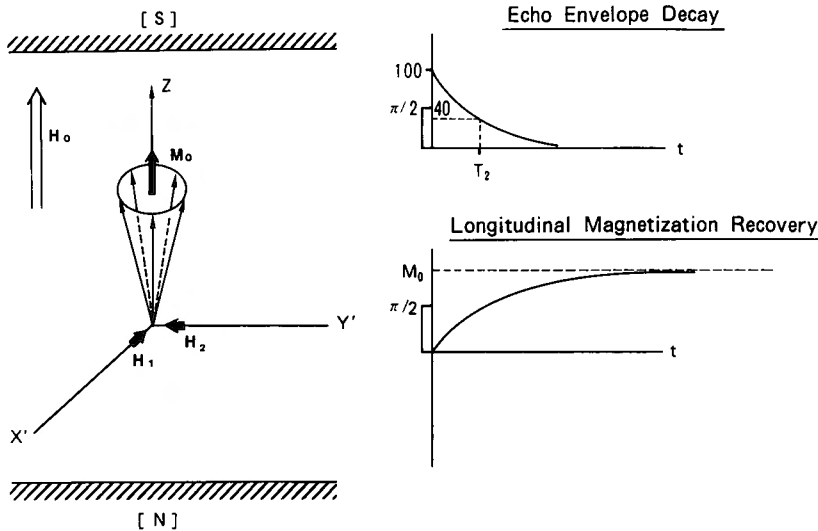


Fig. 1. Behavior of a net magnetization in NMR experiments

Nuclear spins of hydrogen nuclei in the static magnetic field $\vec{H}_0$ line up preferentially in the direction of the field to produce a net magnetization $\vec{M}_0$ in the $+Z$ direction. A short radiofrequency pulse $\vec{H}_1$ rotates the net magnetization around X' axis. Recovery process of the excited nuclear spins is detected as induced electrical currents in a receiver coil in XY plane. Echo envelope decay curve approximately represents the recovery process of Y' component of $\vec{M}_0$ and longitudinal magnetization recovery curve represents that of Z component.

Table 2. Several parameters concerned with NMR sensitivity

感度をきめる要素	
(1) 観測核の数	●組織中の含有量 (モル濃度) ●自然存在比
(2) 観測核の磁氣的性質	●スピン角運動量 ●核磁気モーメント ●核四極子モーメント
(3) 観測核の化学的性質	●化学シフト ●スピン結合 (●化学結合の対称性)
(4) 分子運動	

体重 300~350 g 雄性 Wistar 系ラット34匹を用い Klatzo らの方法¹²⁾ に準じて凍結損傷を作成し浮腫モデルとした。Somnopentyl® で麻酔したあと右頭頂部に直径 2 mm の穿頭を行ない、 -80°C に冷却した金属棒を30秒間当てて凍結損傷を作成するが、直接硬膜上から冷却すると脳表や脳内に出血させ易いため、ごく

薄く頭蓋骨内板を残しその上から金属棒を当てた。この方法により出血させることなく均質な凍結損傷を容易に作成できるようになった。ラットは瀉血により殺し湿度を高めた密封操作箱内で病巣を含む厚さ 2 mm の冠状断切片を得、直ちに深さ 3 mm 内径 17 mm のアクリル容器内に密封した。切片の断面はカバーガラスで覆い水分蒸発をできる限り防いだ。試料は撮像までの期間水冷保存し、切片採取後30~60分以内に撮像を開始した。NMR 画像による脳浮腫の時間経過は次の期間で検討し、同一条件で実験を2回繰り返して再現性を確認した。
経時変化の観察：凍結損傷作成後10分, 2, 6, 12, 24時間, 2, 3, 4, 5, 6, 7日

2. マンガン投与実験

水溶性で安定な第一マンガン塩の1つである塩化マンガンが緩和試薬として用いられるが⁴⁾、その水溶液は強い酸性で血漿蛋白を凝固させるためそのままでは静脈内へ投与できない。Mn を化学的に EDTA に結合させた EDTA-2Na-Mn 塩 (M. W. 429.16, Analytical grade, Nakarai Chemical LTD, Kyoto, Japan) の水溶液は中性でしかも体外排泄が速やかであるため

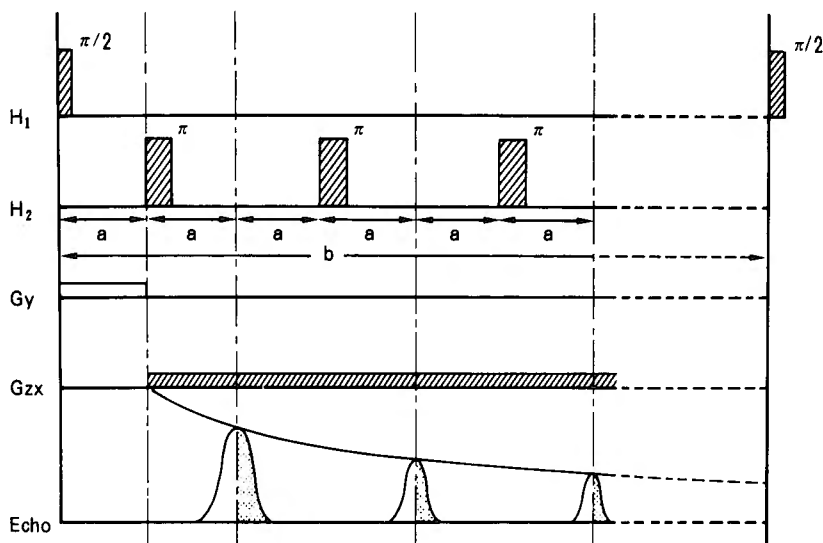


Fig. 2. Representation of the scanning sequence
 Initial 90° pulse is followed by eight sequential 180° pulses, with pulse spacing $2a$. Echo signals are observed at time a after each observation 180° pulse with a field gradient G_{zx} . The cycle is repeated twelve times at pulse interval b , after that another experiment is started with the field gradient rotated through 4° . Field gradient G_y for slice selection was not used in this study.

大量に静脈内投与ができる³⁾。脳切片採取2時間前に
 0.1~0.2 mN/100 g 体重を静脈内および腹腔内へ同時

に投与した。静脈内投与には 300 mM 溶液を、腹腔内
 投与には 100 mM 溶液を用いた。凍結損傷を同時に

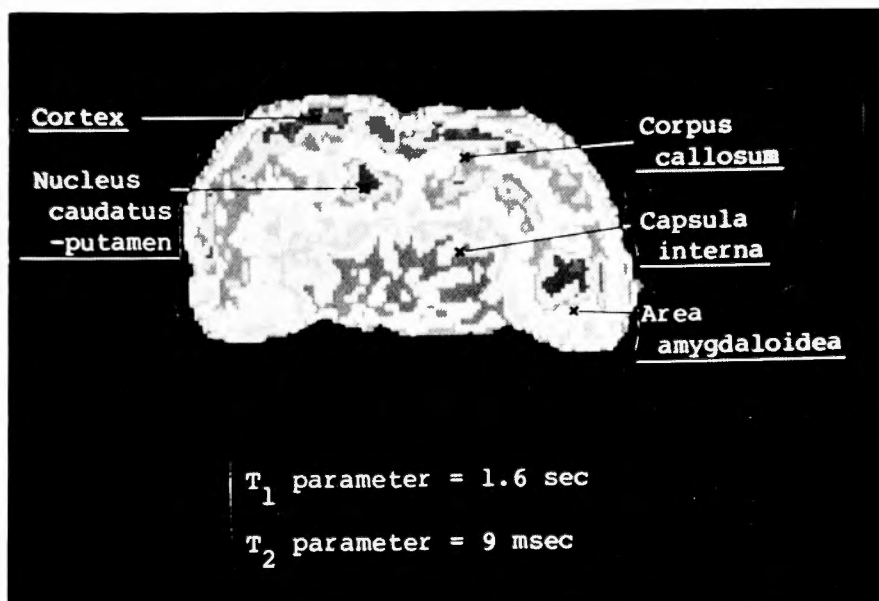


Fig. 3. NMR image of normal sliced rat brain
 Slice thickness was 2 mm; imaging time was 15 minutes. Fine internal structures are well delineated.

作成した2, 6, 24, 48時間後のラットで、投与群と非投与群を対に比較し、Mn-EDTA の効果を検討した。同一実験を2度行ない再現性を確めた。

3. 撮像方法

NMR 画像の撮像原理は投影再構成法である (Fig. 2)。4.7K Gauss (19.8 MHz) の電磁石を用い 0.1 Gauss/mm の線型勾配磁場の重畳下に Carr-Purcell-Meiboom-Gill パルス系列によるスピネコー法で NMR 信号を得た。1 回のパルス系列で 8 個のエコーが得られるが、1 方向の投影につき 12 回パルス系列を反復しエコーの積算を行なって S/N 比の改善を図った。分解能を上げるためエコーの安定性に留意した。一般的な撮像では a パラメーターを 9 msec, b パラメーターを 1.6

sec に固定し、1 画像の撮像時間は約 15 分であった。contrast enhancement 画像では b パラメーターを 0.6 sec とし一部 0.3 sec とした。この場合撮像時間は夫々約 5 分、約 3 分であった。ここで a, b は Fig. 2 に示すようにパルス系列のパラメーターである。今回の実験では Y 軸方向のスライス面決定は行わず G_y は使用していない。脳切片は ZX 平面に水平に内径 20 mm の RF コイル内に挿入した。45 方向の投影データから CT のアルゴリズムに従い投影再構成法によってプロトン (水素原子核) 密度分布を計算し水の濃度分布を反映した画像を得た²⁾。

画像は 85×85 のマトリックスを 170×170 に補間して構成され pixel の大きさは 0.2 mm^2 である。白黒およ

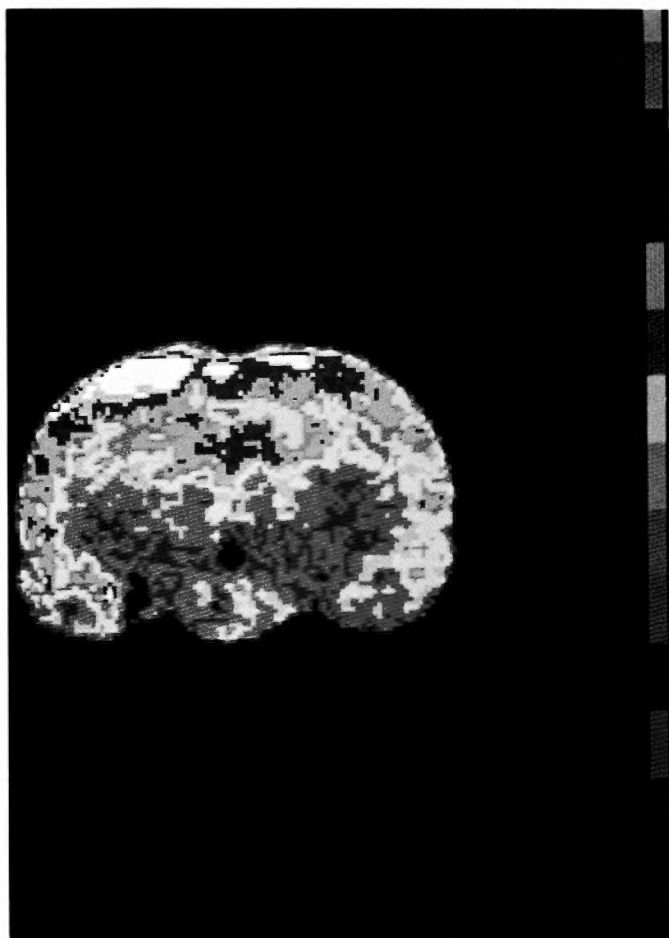


Fig. 4. NMR image of brain edema from sliced rat brain
Slice thickness was 2 mm; imaging time was 15 minutes. Brain slice was obtained 10 minutes after cryo-injury. Edematous region is well visualized. Signal intensity grows higher from blue to white as indicated in a colour scale.

びカラーのモニターテレビに16階調の白黒濃淡および16色調のカラーで画像を表示した。カラー表示の場合は白が最も信号強度が強く (Fig. 4) 白黒濃淡の場合も白いほど信号強度が強いことを示す。contrast enhancement 効果の評価にあたっては window level と width を変え、相対的な信号強度比をできるだけ詳細に画像から読み取って計算処理を行なった。

結 果

1. 浮腫の時間経過 (Fig. 3, 4, 5)

試料調整法を工夫し撮像条件を入念に調整することによって前回報告²⁾より洗練された画像が得られた。¹H-NMR 画像は脳組織水の濃度分布を反映していると考えられ²⁾, Fig. 4 のカラスケールに従って青から白に向って濃度が高いことを示す。従って含水量が

増加する浮腫領域は白く表示される。凍結損傷作成10分後、灰白質表面には肉眼的に直径 2~3 mm の膨隆が生じ表層下にも浮腫領域が広がった。NMR 画像はこの変化をよく捉えているが、信号強度増強部位は組織学的変化よりもやや広い印象を受けた。浮腫領域は次第に深部へ伸びて脳梁に達し12時間後に最も強くなったが、脳表の凍結損傷部分から直下へ伸展し側方への拡大は殆んど認められなかった。24~48時間にかけて脳梁内での拡散を認めたが、灰白質の病巣はこの時期既に消褪傾向を示した。大脳基底核部への伸展は認めなかった。脳梁内での拡散は Mn-EDTA 投与後の画像で最も良く観察された。3日後に浮腫領域は縮小して脳梁を離れ、以後次第に褪縮して7日後には殆んど左右差を認めなくなった。浮腫の大きさにはこのような時間的変化を認めたが、浮腫中心部の信号強度は

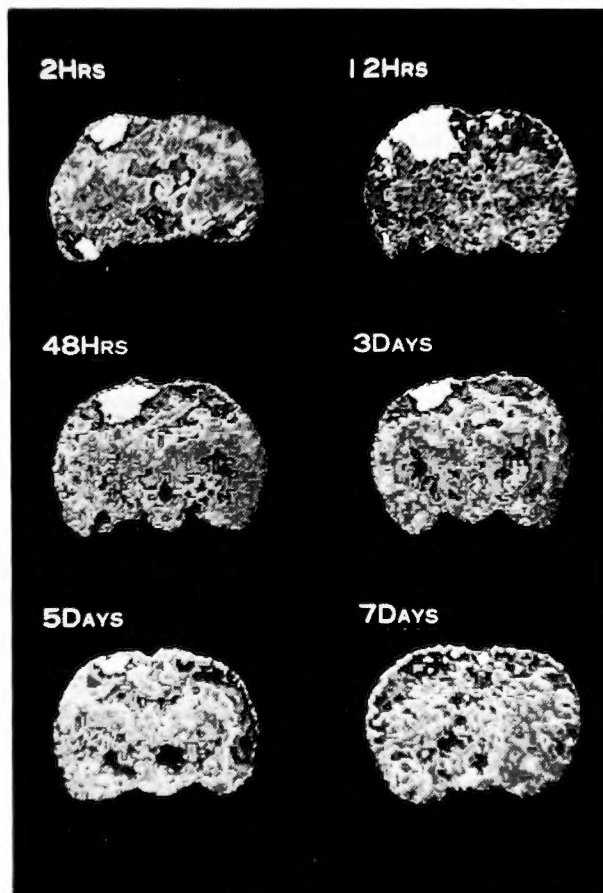


Fig. 5. Chronological sequences of brain edema
Edema extends to maximum at 12 hours after injury and gradually decreases in its extent thereafter. Basal ganglia seem to be spared.

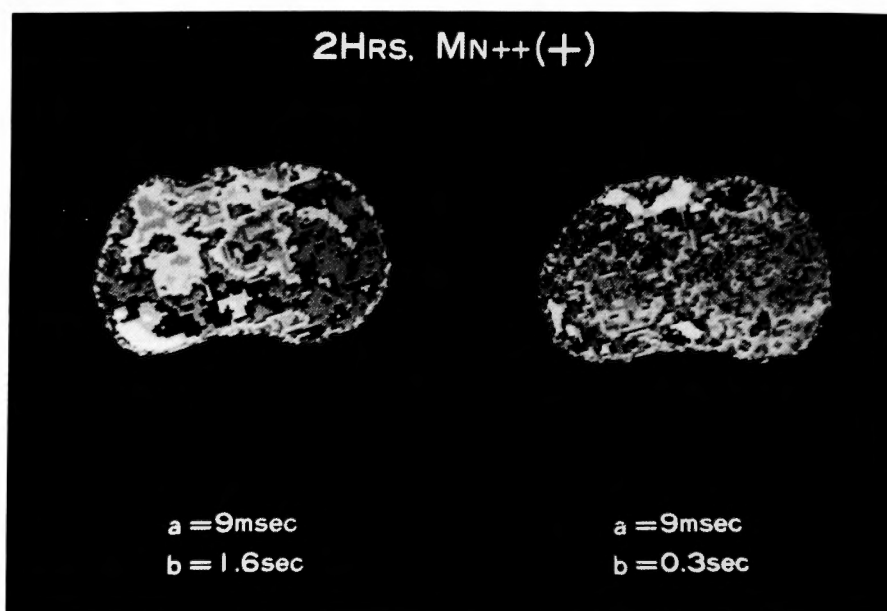


Fig. 6. Paradoxical enhancement with EDTA-2Na-Mn

Both images were obtained from same slice at 2 hours after injury. EDTA-2Na-Mn solution was injected before sacrificing. Left: Image with T_1 parameter $b = 1.6$ sec. No region of high signal intensity is shown. Right: Image with $b = 0.3$ sec. Approximately the same extent of lesion as in Fig. 5 is visualized.

それほど変化しなかった。NMR 画像で window 処理を行なうと浮腫領域内部での信号強度分布を知り得るが、凍結損傷作成 5 日後まで、灰白質凍結病巣直下を頂点とし同心円状に広がる信号強度勾配を観察できた。この同心円の大きさは時間経過に伴って変化した。中心部の対側と比較した信号の相対強度は殆んど変化しなかった。

2. マンガンの効果

(Relaxation rate enhancement)

b パラメーターを短縮すると信号強度が減弱したが Mn-EDTA 非投与例では浮腫領域での変化が正常灰白質より大きかった。

Mn-EDTA 投与例で $b = 1.6$ sec では浮腫領域の信号強度が著明に低下し、ある例では正常灰白質よりも信号が弱くなった。しかし $b = 0.6$ sec 又は 0.3 sec にすると浮腫領域と正常灰白質との信号強度差が著しく拡大され $b = 1.6$ sec で病巣を認めなかった例でも浮腫領域がはっきりと描出された (Fig. 6)。

考 按

1. 核磁気共鳴画像の特質

プロトン核磁気共鳴画像法 (^1H -NMR-CT) によれば生物体の断面像を非侵襲的に撮像でき、得られる画像はプロトン (水素原子核) の組織内密度分布を反映している²⁾。NMR 画像法は静磁場を与えるとプロトンの核スピンの共鳴現象を観測できるという原理に基づいているが、共鳴周波数は磁場の強さにより決めるため、場所によって強さが異なる磁場を用いれば共鳴するプロトンの位置を決定できる。

NMR 画像法では多重パルスによって信号を得る方法が一般的である。また 1 個の信号から直ちに 1 枚の画像は構成できず、何回か測定を繰り返して集積されたデータを処理し画像化する。このような条件下ではプロトン密度だけでなく縦緩和時間 (T_1 : 観測核と環境との相互作用を反映する) 横緩和時間 (T_2 : 観測核とそれを取りまく同種核との相互作用を反映する) 及び巨視的なプロトンの移動 (血流に乗った水の移動など) が信号強度に反映される (Table 2)。われわれは Carr-Purcell-Meiboom-Gill パルス系列によるスピンエコー法を用いてプロトン信号を測定し、パルス系列を 12 回反復して 1 方向の投影データを得た。この場合第 1 エコーの信号強度は一般に次の式で表わされる⁷⁾。

$$I = A \cdot f(v) \cdot [1 - \exp(-b/T_1)] \cdot [\exp(-2a/T_2)]$$

ここでAはプロトン密度により決る定数、 $f(v)$ はプロトンの巨視的な移動速度（本実験の場合には無視できる）、 T_1, T_2 は夫々観測核の緩和時間、 a, b はFig. 2に示す変数で夫々 T_2 パラメーター、 T_1 パラメーターと名付けられている⁷⁾。信号強度IがAに比例するのは当然だが、 a, b が一定条件下で T_1 が短いほど T_2 が長いほど信号強度が増強されることが分る。

静磁場中で励起された核スピンは縦緩和時間（スピン格子緩和時間） T_1 で特性づけられる1次の緩和過程によって熱平衡状態へ戻っていく。しかし生体組織中の水など分子運動が遅い場合や固体では励起パルスを切ったあと観測されるNMR信号（自由誘導減衰 free induction decay, FID と呼ばれる）は T_1 よりも短い時定数で減衰する。これは核スピンの磁気双極子-双極子相互作用が原因となって緩和が速くなるため、このFIDの減衰の時定数が T_2 である。しかしこのような議論は完全に均一な磁場のもとでは成立するが実際の静磁場は不均一であるため、FIDはこの磁場の不均一性で決る時定数で T_2 より速く減衰してしまう。NMR画像法で勾配磁場を用いる場合、この現象は顕著である。スピンエコー法を用いると原理的にはこの磁場の不均一性の問題が解決され、エコーの減衰曲線は T_2 を時定数とした指数函数的減衰を示す。Carr-Purcell-Meiboom-Gill法ではX'軸方向に加えた励起磁場 $\vec{H}_1$ (RF波の照射により与えられる)により巨視的磁化 $\vec{M}_0$ をX'軸を中心に+Y'軸方向へ90°回転させ、更に τ 時間後にY'軸方向の磁場 $\vec{H}_2$ によってY'軸を中心に180°回転させ、その τ 時間後にFID信号のエコーを得る。このエコーの減衰曲線がFig. 1のEcho Envelope Decay曲線であり T_2 が時定数であるから、 T_2 が長いほど減衰が遅くエコーは長い間強い信号を保つ。一方、一度RF波の照射を受けて励起されたプロトンは T_1 の4~5倍以上の時間経たないと熱平衡状態に戻らない。Fig. 1の右下のグラフは巨視的磁化 $\vec{M}_0$ が静磁場の方向Zに対しY'Z平面内で90°回転させられた状態から（この状態で巨視的磁化は0になる）最初の状態に復帰していく過程での $\vec{M}_0$ のZ成分の大きさの変化を示している。完全に復帰しない状態で再びRF波を照射されると初期値は M_0 より小さくなり、見かけ上プロトン密度が減少したのと同じ効果を示す。通常 T_1 パラメーター b （上記説明で励起のためのRF波が繰り返される時間間隔）は撮像時間短縮のため最適値の数分の1に設

定されるから、 T_1 の長いプロトンほど影響を受け易く、測定を繰り返すほど信号強度が弱くなる（但し T_1 と b で決まるある値以下にはならない）。

このように多重パルスを用いて得られるNMR信号強度にはプロトンの T_1, T_2 が反映されるのだが、病的組織ではプロトン密度が変化するだけでなく病理変化に伴う局所の分子環境の変化に帰因する効果によってプロトン緩和時間に顕著な変化を認めることが多くの研究者によって報告されており¹¹⁾、そのためNMR画像は病的組織をコントラスト良く描出できる。これに対してX線CTは本質的に組織の比重に対応した画像を示しており、疾病に伴う化学的变化は示し得ない¹⁴⁾。

ここで注意を要するのは緩和時間の差を如何にコントラスト良く表現するかはNMR信号の測定方法及びパルス系列のパラメーター値に依っているということで、このことはパラメーター値を変えることによってcontrast enhancementを行なえることを意味するが、逆に測定条件によってはコントラストが不明瞭になってしまう（Fig. 6）。

2. 脳浮腫の時間経過

われわれの画像では含水量差7%程度の灰白質と白質のNMR信号強度差が15%程度に拡大され⁹⁾良好なコントラストが実現されているが、両者の T_2 はほぼ等しく T_1 は灰白質の方がむしろ長い¹¹⁾ 前述の考えに従えば強度差はむしろ短縮されるはずであり、この問題に対する解答はまだ得られていない。

灰白質で浮腫に伴う含水量変化は数%以内であるが¹⁵⁾ 画像上では信号強度差が数10%になり、浮腫領域が明瞭に描出された。脳浮腫組織では T_2 の延長が T_1 より著明で¹¹⁾、総体としてプロトン密度差が強調される結果このように良好な画像が得られたと考えられる。従って微小区域での病変の強さの差を容易に把握できた。

浮腫の経過中最も病変が強い部分の対側と比した相対的な信号強度は殆んど変化せず、浮腫領域の広がりだけに変化を認めた。この部分は灰白質表層下に位置しており、浮腫はここを中心に同心円状に消長すると考えられる。このことは浮腫液の漏出が凍結損傷局所の毛細血管からだけ起り、脳組織内の圧勾配に従って拡散していくという仮説¹⁵⁾を支持する所見と考えられる。

一方、猫を用いた凍結損傷実験では白質病変が主と云われ灰白質では含水量変化も僅かだと報告されてい

る¹⁵⁾。ラットにもこの結果を適用し浮腫性変化が48～72時間で頂点に達するとする議論があるが¹³⁾、含水量を指標とする場合ラットのような小動物で灰白質、脳梁白質につき個別に精密な測定を行なうことは困難である。われわれの結果によると灰白質病変は12時間で既に頂点に達し24時間ではやや消褪傾向を示した。脳梁病変は24～48時間で認めたが72時間では消失した。ラットは大腦白質が未分化であり凍結損傷実験では灰白質病変が主になると考えられ、浮腫性変化の頂点は12～24時間に在ると考えられる。このような灰白質病変の時間経過は猫を用いた Klatzo の組織学的研究の結果¹²⁾とよく一致した。脳梁病変が24～48時間で顕在化した点は Klatzo の白質での時間経過と一致するが、猫では線維間隙が縮小したあと astrocyte の膨化が72時間後以降も著明とされる¹³⁾。ラットの脳梁は厚さが0.2 mm 程度で画像の分解能の点で限界があり、そのため脳梁での修復過程を捉えられなかった可能性もあるが、これらの点に関して組織学的所見と画像を対応させた解析を現在すすめている。

3. Paradoxical enhancement 効果と血液脳関門

血液脳関門 (BBB と略す) の障害は脳病変に伴う主要な病理変化の1つであるが、臨床上あるいは実験的研究に於て関心領域の BBB 機能を生体内で捉えるには解剖学的構造を視覚化した画像に依る必要がある。X線 CT では造影剤濃度と減弱係数との間に直線関係があり、BBB 障害部分では造影剤の血管外漏出が認められるため contrast enhancement 効果を用いて BBB 機能を検索することが可能だと云われてきた¹⁰⁾。しかし同じ投与方法でも enhancement 効果が一様でないこと、血管床増大が enhancement 効果の一方の要因であることから結果の解釈は不明確である。⁸²Rb-PET では血管外への ⁸²RbCl 漏出部を画像化でき感度が優れているが¹⁰⁾、脳の断面全体の画像を同時に得ることは困難でしかも分解能が劣る。Mn⁺⁺、Co⁺⁺ などの常磁性金属イオンは水溶液のプロトン NMR 緩和時間を著明に短縮する⁶⁾。マンガンは通常の水溶性塩の形で静脈内に投与できないが EDTA と化学的に結合させると水溶液の pH は7.0になり、加えて体外排泄が良好なため大量投与が可能になる³⁾。われわれは EDTA-2Na-Mn 塩の relaxation rate enhancement 効果と T₁, T₂ パラメーターによる contrast enhancement 効果を組み合わせることにより BBB 障害を NMR 画像で検索する方法を開発した。

Mn-EDTA 非投与例で T₁ パラメーター b を 0.6 sec

にすると 1.6 sec の画像と比べ浮腫領域のコントラストは著明に悪くなった (reversed enhancement 効果と呼ぶ)。これは浮腫組織では T₁, T₂ とも延長しており $a=9$ msec, $b=1.6$ sec の条件では T₂ 延長の信号強度増強に対する寄与が T₁ 延長の信号強度減弱に対する寄与を上回るため強い信号が得られるが、 $a=9$ msec, $b=0.6$ sec では T₁ の効果が強調されて信号が弱められるためと考えられる。一方 Mn-EDTA を投与すると Mn-EDTA が漏出した組織の T₁, T₂ が短縮され $a=9$ msec, $b=1.6$ sec の条件では T₂ 短縮の信号強度減弱に対する寄与が T₁ 短縮の信号強度増強に対する寄与を上回るため浮腫領域のコントラストが弱められ、甚しい場合には全く浮腫性変化を認めなくなった (reversed enhancement) (Fig. 6)。しかし $b=0.3$ sec では T₁ の寄与が優勢になり浮腫領域がはっきり捉えられた (Fig. 6)。Mn-EDTA は同一条件で健常脳切片の画像には何ら効果を及ぼさず Mn-EDTA 投与により修飾を受けた浮腫領域には BBB 障害部分から漏出した Mn-EDTA が分布していると考えられる。このようにパラメーター a , b が持つ信号強度の増強効果に対して Mn⁺⁺ は特異な影響を示し、われわれはこの現象を paradoxical enhancement 効果と名付けた。NMR 画像で Mn-EDTA の paradoxical enhancement 効果は BBB 障害を示すと考えられる。ラットの実験で凍結損傷作成後24時間までは paradoxical enhancement 効果を認めたが48時間では不確実であった。BBB は機能概念であり、多種の溶質に対応して多様な機構が想定される⁸⁾。EDTA-2Na-Mn (M. W. 429.16) は ⁸²Rb などの金属イオン群と ¹³¹I-Albumin などの巨大分子の中間に位置する物質に対する barrier 機構を検索できると考えられる。

結 論

1. ラットの凍結損傷による脳浮腫で灰白質病変は12時間後に頂点に達し24時間以降消褪した。
2. 脳梁白質では24～48時間後の画像で病変の出現を認めた。72時間以降には変化を認めなかった。
3. 大脳基底核部への浮腫病変の伸展は認めなかった。
4. NMR 信号強度はプロトン密度だけでなく T₁, T₂ 緩和時間に影響される。病変に伴う局所の分子環境の変化が緩和時間を変化させるため、NMR 画像は病変をコントラストよく表示できる。
5. パルス系列のパラメーターによる contrast enhancement が行なえる。

6. Mn-EDTA の paradoxical enhancement 効果を用いて BBB 障害を NMR 画像で検索できる。

稿を終えるに臨み終始御指導・御鞭撻を戴き、また御校閲を賜りました恩師半田 肇教授に深甚の謝意を捧げます。また快く実験の場を与えて下さいました京都大学理学部物理学教室端 恒夫教授、工学部石油化学教室森島 績助教授に感謝致します。端教授、森島助教授には NMR について種々御教導を賜りました、厚く御礼申し上げます。¹H-NMR-CT の実験機は三洋電機(株)中央研究所矢崎研究室の八田純一、菰池光高両研究員らによって開発されたもので、八田主任研究員には実験に関して特にお世話を戴きました、厚く御礼申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Asato R, Murata T, et al: NMR: Its application to the experimental study of hydrocephalus and brain edema. *Brain and Nerve* **33**: 603-609, 1981.
- 2) Asato R, Handa H, et al: Nuclear Magnetic Resonance (NMR) imaging of brain edema from sliced rat brain. Preliminary report. *Brain and Nerve* **34**: 881-886, 1982.
- 3) Asato R and Ueda T: Unpublished data.
- 4) Ashley DL and Goldstein JH: The application of dextranmagnetite as a relaxation agent in the measurement of erythrocyte water exchange using pulsed nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Biochem Biophys Res Commun* **97**: 114-120, 1980.
- 5) Buonanno FS, Pykett IL, et al: Clinical relevance of two different nuclear magnetic resonance (NMR) approaches to imaging of a low grade astrocytoma. *J Comput Assist Tomogr* **6**: 529-535, 1982.
- 6) Cope FW: Nuclear magnetic resonance evidence using D₂O for structured water in muscle and brain. *Biophys J* **9**: 303-319, 1969.
- 7) Davis PL, Kaufman L, et al: NMR characteristics of normal and abnormal rat tissues. In *Nuclear Magnetic Resonance Imaging in Medicine* edited by Kaufman L, Tokyo, Igaku-Shoin, 1981, p. 71-100.
- 8) Davson H: The blood-brain barrier. *J Physiol* **255**: 1-28, 1976.
- 9) Doyle FH, Gore JC, et al: Relaxation rate enhancement observed in vivo by NMR imaging. From First Nuclear Magnetic Resonance Symposium, Nashville, Tennessee, 1980. *J Comput Assist Tomogr* **5**: 285-305, 1981.
- 10) Gado MH, Phelps ME, et al: An extravascular component of contrast enhancement in cranial computed tomography. Part II: Contrast enhancement and the blood-tissue barrier. *Radio-logy* **117**: 595-597, 1975.
- 11) Hazlewood CF: A view of the significans and understanding of the physical properties of cell-associated water. In *Cell-Associated Water* edited by Drost-Hansen W, New York, Academic Press, 1979, p. 165-259.
- 12) Klatzo I, Piroux A, et al: The relationship between edema, blood-brain-barrier and tissue elements in a local brain injury. *J Neuropath Exp Neurol* **17**: 548-564, 1958.
- 13) Long DM, Maxwell R: A new therapy regimen for brain edema. In *Dynamics of Brain Edema* edited by Pappius HM, New York, Springer-Verlag, 1976, p. 293-300.
- 14) Oldendorf WF: Some possible application of computerized tomography. *J Comput Assist Tomogr* **4**: 141-144, 1980.
- 15) Reulen HJ, Graham R, et al: The role of tissue pressure and bulk flow in the formation and resolution of cold-induced edema. In *Dynamics of Brain Edema* edited by Pappius HM, New York, Springer-Verlag, 1976, p. 103-112.
- 16) Yen C and Budinger TF: Evaluation of blood-brain barrier permeability changes in rhesus monkeys and man using ⁸³Rb and positron emission tomography. *J Comput Assist Tomogr* **5**: 792-799, 1981.
- 17) Young IR, Bailes DR, et al: Initial clinical evaluation of a whole body nuclear magnetic resonance (NMR) tomograph. *J Comput Assist Tomogr* **6**: 1-18, 1982.