

# 磁気共鳴画像による実験的脳浮腫の研究 —特に急性期の経時変化について—

京都大学医学部脳神経外科教室（指導：半田 肇教授）

上 田 徹

〔原稿受付：昭和60年 8 月30日〕

## Serial Magnetic Resonance Imaging (MRI) on Experimental Brain Edema in Rats

TORU UEDA

Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Kyoto University  
(Director: Prof. Dr. HAJIME HANDA)

Proton nuclear magnetic resonance imaging was performed in rat brains in vivo with an investigational device. The unit employed a permanent magnet, at a field strength of 0.2 Tesla, and was capable of Spin Echo and Inversion Recovery images with a slice thickness of 2 or 4 mm. The pixel dimensions were  $0.3 \times 0.3$  mm. The images were obtained from the adult male Wistar rats suffering from the cryogenic injury-induced edema from about 30 min, to 14 hours after production of the lesion.

The pathological changes in the cortex of rats were depicted 30 min. after injury on a  $T_2$ -weighted image and reached a maximum in 8–12 hours. The pathological changes in white matter temporarily appeared 30 min. after injury on a  $T_2$ -weighted image. This changes disappeared in 2 hours and re-appeared in 3 hours. This intensity area rapidly spreaded to reach a maximum in 8–10 hours.

Edematous region on  $T_1$ -weighted images seems to be smaller than on  $T_2$ -weighted images in all stages of vasogenic brain edema.  $T_2$ -weighted images were more sensitive than  $T_1$ -weighted images on experimental brain edema.

MRI does not always demonstrate an increase of the water content of the brain.

---

Key words: MRI, Cryogenic injury, Acute stage,  $T_1$ -weighted image,  $T_2$ -weighted image.

索引語：磁気共鳴画像，凍結損傷，急性期，横緩和時間強調画像，縦緩和時間強調画像。

Present address: Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sako-ku, Kyoto 606, Japan.

## 緒 言

1946年に核磁気共鳴 (NMR) が発明されてから、今日に至るまで著しい発展があった。特に医学の分野への NMR の応用は、1971年に Damadian が癌組織での水のプロトンの縦緩和時間 ( $T_1$ ) が増大していることを発表して以来、飛躍的に広がってきた。従来の生体計測法が形態学的な情報を与えるのに対し、NMR が生体を非侵襲的に測定し、そこに存在する分子の運動状態のわずかな変化をも捉えることが可能であるため、病的状態をより敏感に反映し、より多くの情報をもたらすことができると考えられる。現在までに、プロトン核磁気共鳴画像法 ( $^1\text{H-NMR-CT}$ ) は実用化され、数多くの臨床例が報告されている。しかし、in vivo の基礎的研究は多いとは言えない。

本研究は、実験的脳浮腫のひとつである cryogenic injury-induced edema を実験モデルとし、同一個体で in vivo の状態の経時変化、特に急性期の変化を観測した。同時に現在までの報告例とを比較検討した。

## 実験材料および方法

### a. 脳浮腫モデル

体重 350 g 前後の雄性 Wistar 系ラット 8 匹を用いて、血管性脳浮腫モデルである cryogenic injury-induced edema を、Klatzo らの方法に準じて作成した。前投薬として、硫酸アトロピン 0.02 mg を筋肉内投与し、非動化のため全身麻酔薬 Somnopentyl® (25~30mg/kg 体重) を腹腔内に投与した後、右頭頂部で冠状縫合より後方 3 mm、矢状縫合より外側 3 mm の位置に直径 2 mm の穿頭を行ない、この穿頭部に接して、尾側にもうひとつ連続して穿頭を行なった。液体窒素で冷却した金属棒を、前方の穿頭部に30秒間当てて凍結損傷を作成したあと、再び30秒間液体窒素で冷却した金属棒を用い、後方の穿頭部で同様の操作を行った。この時、安里らの方法に従い、ごく薄く残した頭蓋骨内板の上から冷却し、出血をできる限り防ぎ、均質な凍結損傷を作成した。穿頭部を頭尾方向に連続して作成した理由は、撮像装置の構造上、測定面の位置ぎめを目測で行なわざるを得ないため、損傷部と測定面を一致させ易いように、損傷領域を頭尾方向に長く作成する必要があった。

### b. 実験方法

凍結損傷後すみやかに独自に考案した固定台にラッ

Table 1. 永久磁石型ミニ MRI システム

|          |                              |
|----------|------------------------------|
| 磁場強度     | 0.2 T                        |
| アクセス径    | 50 mmφ<br>70 mmφ             |
| スライス方向   | Axial, Sagittal, Coronal     |
| スライス厚    | 2, 4, 6 mm                   |
| 測定マトリックス | 128×128                      |
| 空間分解能    | 0.3 mm 以下                    |
| スキャンモード  | SE 法 (TE=20, 40, 60)<br>IR 法 |
| 再構成法     | 投影再構成法                       |

トを固定し、撮像面と損傷部を一致させた。測定中は硫酸アトロピンと Somnopentyl® を必要に応じて追加し、麻酔を維持した。撮像は凍結損傷作成後10~15分で開始した。以後 Spin Echo (SE) 法を用いて、横緩和時間 ( $T_2$ ) 強調画像と縦緩和時間 ( $T_1$ ) 強調画像を連続して交互に撮像し、必要に応じて Inversion Recovery (IR) 法を追加した。損傷後の時間経過は、ある画像における撮像開始時間と撮像終了時間のほぼ中間の時点を取り、その経時変化とした。この経時変化の観察は、損傷作成後14時間までは、 $T_1$  強調画像と  $T_2$  強調画像を交互に繰り返す、できるかぎり連続して行なった。加重平均回数は10~30回であった。

### c. 装置と撮像法

使用装置は三洋電機株式会社中央研究所が開発試作した永久磁石型ミニ MRI システムでその仕様は Table 1 で示す。磁場強度 0.2 Tesla (9 MHz) の永久磁石を用い、NMR 画像の撮像原理は投影再構成法である。撮像方法は主として、エコータイムと繰り返し時間を変えた SE 法を用い、SE (1500/60) を  $T_2$  強調画像 SE (300/20) を  $T_1$  強調画像とした。また  $T_1$  強調画像として、IR 法 IR (1500/400) も適時使用した。撮像面は、頭尾方向に垂直な面を選び、撮像厚は 4 mm と 2 mm のいずれかを選択した。測定マトリックスは128×128で、空間分解能は約 0.3 mm であった。

得られた画像は白黒濃淡で表示し、白いほど信号強度が強いことを示す。

## 結 果

正常ラット頭部の画像は、 $T_1$  強調画像では脳の内部構造は不明であり、 $T_2$  強調画像では Amygdaloid area, olfactory tubercle が high intensity area として認められる以外、脳の内部構造は識別できなかった。

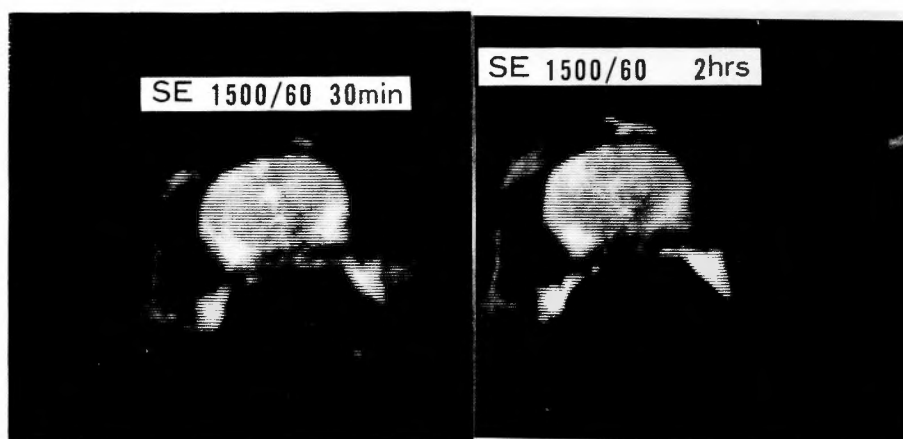


**Fig. 1.** MRI of vasogenic brain edema  
Slice thickness was 2 mm. Edematous region is depicted as high intensity areas; Edema of corpus callosum (arrow head) and white matter (small arrow) and cortical edema (long arrow) were demonstrated.

しかし、加えられた損傷に反応して、病的部位の構造が浮かび上がって、一部分の脳の内部構造は明らかとなった (Fig. 1).

最初に T<sub>2</sub> 強調画像で経時変化を追っていくと、凍結損傷30分後で、損傷部位に一致した cortex が high

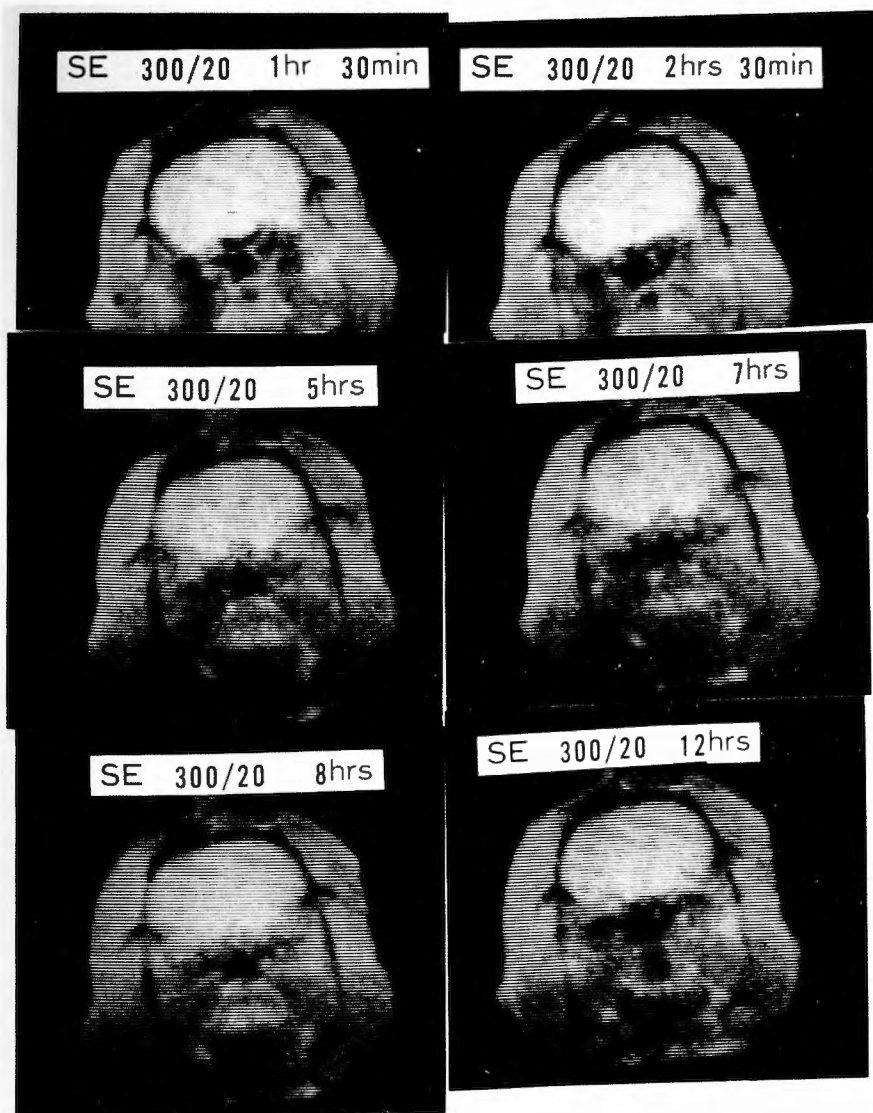
intensity area として描出され、その領域は損傷部直下と共に両側方へも広がっていることを認めた。また同側の white matter も high intensity area として描出された (Fig. 2)。2時間後では、損傷部の high intensity area は、深部へは明らかに進展していたが、



**Fig. 2.** MRI of vasogenic brain edema: Serial changes (T<sub>2</sub> images)  
Slice thickness was 2 mm. The pathological change in white matter and cortical region was demonstrated 30 min after injury. The abnormal intensity disappeared in 2 hours.

側方への広がり是不明瞭となった。また、損傷後30分で認めた white matter の high intensity は消褪していた (Fig. 2)。3 時間後では、病巣部の広がり corpus callosum に達し、同側の white matter もわずかに high intensity area として描出された (Fig. 3)。4 時間30分後では、病巣部は皮質内を両側方に拡大し、white matter は明らかな high intensity area として認められ

た (Fig. 3)。6 時間30分後では、病巣部の広がりには大きな変化はなく、8 時間30分後ではわずかではあるが、対側の white matter が high intensity に描出された (Fig. 3)。11 時間30分後では、対側の white matter の high intensity は消褪し、損傷領域周辺部と対側の corpus callosum と同側の corpus callosum を含めた white matter が high intensity area として認められ



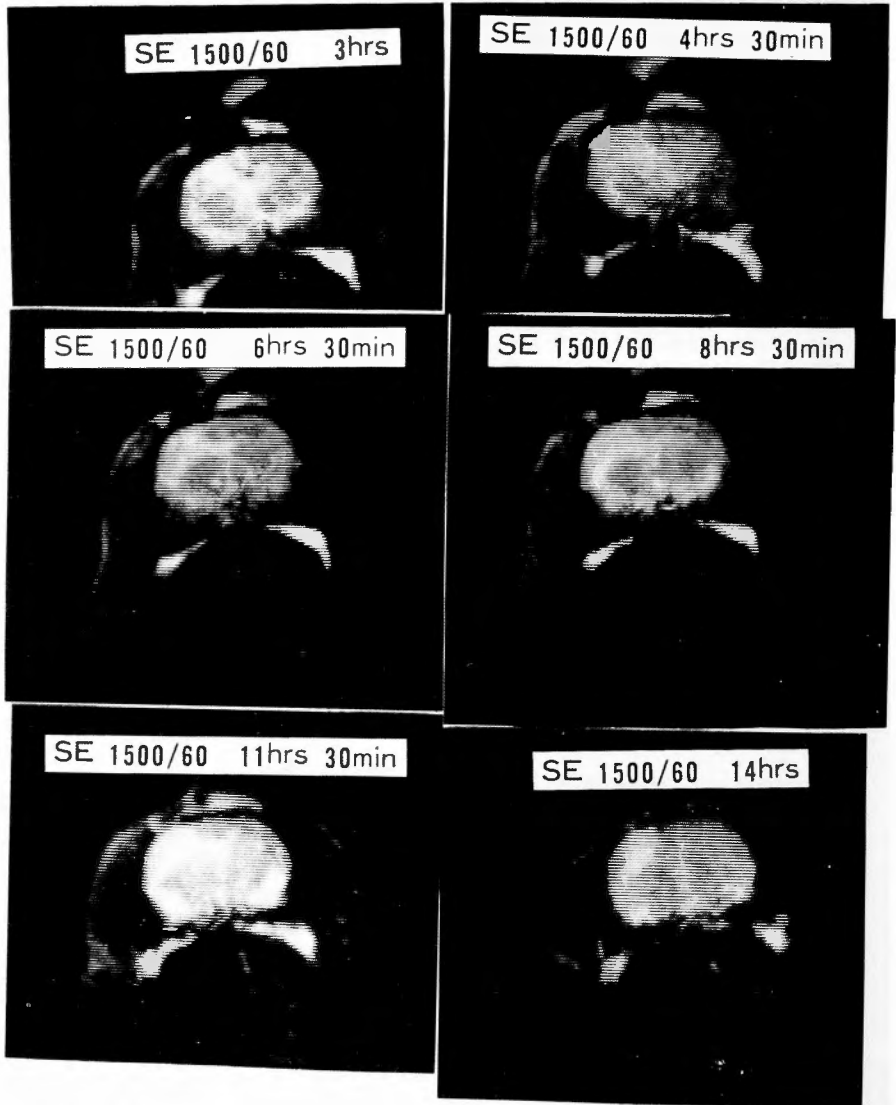
**Fig. 3.** MRI of vasogenic brain edema: Serial changes ( $T_2$  images)  
The pathological change increased rapidly and expanded to the contralateral white matter in 8 hours 30 min. The cortical lesion extended to maximum in 8-12 hours.

た (Fig. 3). 14時間後では、対側の corpus callosum の high intensity が不鮮明になった (Fig. 3).

全経過を通じて、 $T_2$  強調画像では、病巣領域に限れば、信号強度は損傷直下の部分を最も強い信号強度とし、この点を離れるにしたがって弱くなるという信号強度勾配を認めることができた<sup>3,12)</sup>

次に、 $T_1$  強調画像では、損傷後2時間30分までは、

凍結損傷直下の領域に low intensity area を認める以外、特別な変化を認めなかった。4時間後で、病巣部が corpus callosum に達していることをかろうじて認めることができた。5時間後、7時間後、8時間後と病巣部の拡がりは多少の増大があったが、対側の corpus callosum への伸展は9時間30分後の画像で認められた。12時間後では、この corpus callosum の low



**Fig. 4.** MRI of vasogenic brain edema: Serial changes ( $T_1$  images)  
Edematous region is depicted as low intensity areas.  $T_1$ -weighted images are less sensitive than  $T_2$ -weighted images. Edematous region  $T_1$  images is smaller than on  $T_2$  images.

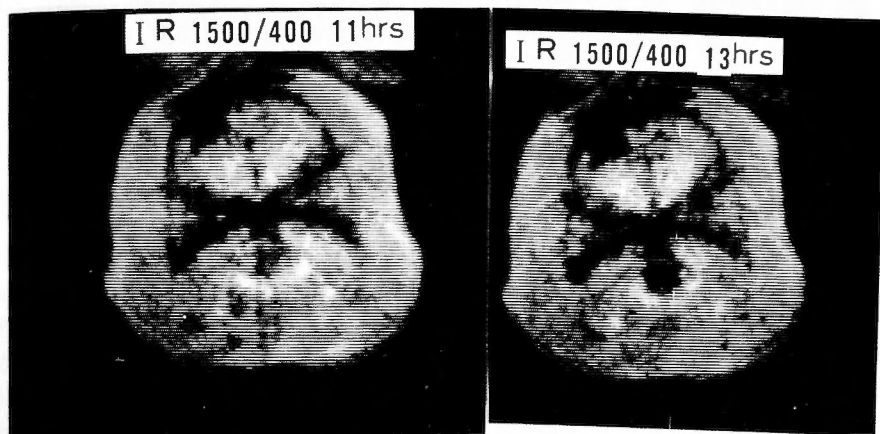


Fig. 5. MRI of vasogenic brain edema: IR images  
The good contrast is demonstrated between edematous region and normal brain tissues.

intensity は描出し難くなった (Fig. 4).

また、11時間後と13時間後の時点で、 $T_1$  をより純粋に反映した IR 画像を撮ってみると病巣部の拡がりや corpus callosum への進展の様子がより鮮明となった (Fig. 5).

## 考 按

従来からの概念に従えば、脳浮腫とは、何らかの原因により、脳実質の水分含有量が異常に増加した状態を示すものと言える。この病態についての研究は、従来より形態学的または、機能的な報告は数多くある<sup>7,9,12</sup>。それらはほとんどの場合 in vitro の状態での研究である。最近になり、非侵襲的な測定手段である核磁気共鳴を生体系に用いた報告が認められるようになってきた。この方法は、脳組織中の水分子の存在する物理的・化学的環境を敏感に反映し、脳浮腫の研究に新しい側面からの情報をもたらしてくれるものと考えられる。核磁気共鳴画像は、プロトン密度以外に横緩和時間 ( $T_2$ )、縦緩和時間 ( $T_1$ ) を信号強度に反映することができるため、測定条件をうまく設定することにより、病的組織をコントラスト良く描出できる。

本実験での画像では、正常ラット脳の灰白質と白質との識別は困難であった。これは、灰白質と白質の含水量差が7%程度であるうえ、撮像装置の空間分解能が約 0.3 mm あるため  $T_1$ ,  $T_2$  を強調する測定条件を設定しても厚さが約 0.2 mm のラット脳梁を充分描出できなかった。

凍結損傷による病巣の変化では、従来の in vitro の報告と異なった結果が認められ、新たな疑問点も生じてきた。

最初は、脳組織に対する凍結損傷の影響が出現する時期に関してである。

摘出組織では、水分量は3~4時間で増加を示し、 $T_2$  の変化は損傷直後から延長傾向を示し、 $T_1$  の変化は、皮質では3時間後から、白質では6時間から延長傾向が認められたという報告<sup>11</sup>がある。しかし、本研究では、 $T_1$  強調画像、 $T_2$  強調画像ともに、最も早い時期の画像で、病巣は認められた。この結果は、ラット脳冠状断切片を用いた安里らの結果<sup>3)</sup> とよく一致する。摘出組織では、測定領域をひとかたまりとして取り出し、その部分全体から、 $T_1$  値や  $T_2$  値を測定するため、病巣部が小さければ測定値に充分反映されない可能性があり、病巣がある程度の広がりを持って初めて測定値上の変化として捉えられるようになる。このことから in vitro の測定値の変化が in vivo の変化より遅れて出現する可能性があることを常に留意しなければいけない。

次に、 $T_1$  強調画像と  $T_2$  強調画像に表われる病巣に画像に描出される病巣領域が常に  $T_1$  強調画像に描出される領域より大きいことが、病態解析上どういう意味を持っているかということである。

正常脳組織では、 $T_1$  値は  $T_2$  値より約15倍もの大きな値を持っている<sup>1)</sup> が、この説明として  $T_2$  が遅い分子運動から速い分子運動までの影響を受けるが、 $T_1$  は

p. 483 の右側 1. 21, 1. 22 の間に「空間的な差がある<sup>1,5,6,8,10,11,13,14)</sup> ことつまり  $T_2$  強調」が抜けおりました。

遅い分子運動の影響を受けないためと考えられている。この解釈に従うと、凍結損傷に対して、組織内の生体高分子や電解質の動的平衡状態が影響を受け、病巣部の水分子の自由度に変化が引き起こされる。この時、 $T_2$  強調画像はこの水分子の存在状態の変化のほとんど全てを捉えることができる可能性があるのに対し、 $T_1$  強調画像はその一部を捉えるため、空間的描出力と差となって表われると考えられる。このことは、摘出組織で、損傷後の  $T_1$  値と  $T_2$  値の時間経過を追うと  $T_1$  の変化が  $T_2$  値の変化より遅れて出現する理由のひとつとなっている可能性がある。

では、 $T_2$  強調画像が  $T_1$  強調画像より、脳浮腫状態をより正確に反映していると言い得るであろうか。少なくとも、 $T_2$  強調画像が  $T_1$  強調画像より組織内における病的変化を敏感に反映する場合が多いことは確かである。しかし、脳浮腫の一般的概念が組織内への水分の異常な増加を示しているなら、 $T_2$  強調画像で認められる病巣領域を全て脳浮腫状態と断定するには問題がある。安里らのラット脳冠状断切片を用いた画像上の病巣が広がる様子は、本研究での  $T_2$  強調画像より  $T_1$  強調画像に表われる病巣の範囲に似ていた。この二つの実験には、撮像装置や設定した測定条件の差に加え、*in vivo* と *in vitro* という本質的な状態の違いがあるにもかかわらず、共通の病巣領域を描出していることは、この領域が水分含有量の異常な増加を示しているものと考えられる。また、組織学的な病巣領域の空間的・時間的広がりともよく一致する。

では、 $T_1$  強調画像が含水量の増加した領域を適確に反映しているであろうか。

生化学的研究によれば、凍結損傷時の浮腫液には、蛋白含有量が多く、しかも、細胞外腔に多いと考えられている<sup>22)</sup>。この原因としても細血管の直接損傷や、血液脳関門の破壊にもかかわらず、 $T_1$  値の延長が認めにくく、水分含有量の増加が著明になって初めて、 $T_1$  値強調画像上の病巣変化として捉えられる可能性がある。

次に、脳組織の浮腫性変化の頂点が24~48時間後にあるとする報告<sup>11)</sup>があり、これに対し安里らは、灰白質病変は12時間後で頂点に達し、脳梁白質の病変は、24~48時間後としている<sup>3)</sup>。本研究の結果は、灰白質病変では、8~12時間後に頂点に達し、脳梁白質の変化は3~4時間で認め始め、病変が対側白質に及ぶ8~10時間を頂点とした。14時間以後の経過は詳しくは追っていないが、対側白質に再び病変を認めることは

なかった。しかし、同側の脳梁の病変は24時間後でもつづいていた。浮腫性病変の頂点の出現時期が、過去の報告と多少異なっているのは、測定中におけるラットの状態の違いによる可能性がある。本研究では、最初ラットを撮像装置内に固定すると、以後、連続的に撮像が行われるため、12時間以上にわたり、麻酔薬以外の水分の補給が行われない。したがって、脱水状態が徐々に進行し、浮腫性変化の進展に修飾を加えている可能性がある<sup>14)</sup>。もし、水分が十分に補給されていれば、浮腫性変化が本研究での画像以上に進展していた可能性があり、また、病巣の頂点の持続時間ももっと延長していた可能性がある。まだ他の原因として、撮像装置の違いや、設定した測定条件の差異も考えられる。

さらに、凍結損傷の作成方法による違いが空間的、時間的な相違の原因になっている可能性がある。従来の方では、ひとつの病巣を作成しているのに対し、本研究では、隣接した二ヶ所に損傷を与えているため、脳組織の反応が過剰になり、時間的・空間的差異が出現したのかもしれない。

さらに、白質の病変について、奇異な現象が認められた。凍結損傷30分後の  $T_2$  強調画像では、明らかに同側白質が high intensity に描出されたが、2時間後では一度消褪し、3時間後から再び白質が描出された。この現象に対するひとつの説明として、30分後の画像上の変化と3時間以後に白質に現われる一連の変化とは、病変機序の異なった現象であり、3時間後から出現する白質の変化は、含水量が増加する時期でもあり、いわゆる脳浮腫の状態を反映しているものと考えられる。では、30分後の  $T_2$  強調画像上に出現した病態は何を示すのであろうか。残念ながら、現在のところ、この病態を説明できるものはない。ただ言い得ることは、この  $T_2$  に変化を及ぼす病態が可逆的であるため、何らかの代謝異常と関係があるのではないかと考えられる。

最後に、 $T_2$  強調画像が  $T_1$  強調画像より敏感に病態変化を捉えることができると、幾度か述べてきたが、本研究では、 $T_1$  強調画像は、主として、繰り返し時間を短くした SE 法を用いた。しかし、より純粋に  $T_1$  を強調した IR 法を用いると病巣の広がりがコントラスト良く捉えられ、 $T_2$  強調画像に劣らない描出力が得られる。このことは、 $T_1$  強調画像を得る必要がある時は、撮像時間を考慮に入れながら、できる限り IR 法を用いるべきであると思われた。

$T_1$  強調画像と  $T_2$  強調画像は、水分子の異った存在状態を違った視点から観測している。したがって、 $T_1$  強調画像にしても、 $T_2$  強調画像にしても、その画像の特徴を捉えた基礎的資料の積み重ねが要求される。

$T_1$ ,  $T_2$  は元来、生物学的意義づけを持ったものではないため、 $T_1$  あるいは  $T_2$  の変化が、生体組織内のどういう病態変化を反映しているのか、現在のところ正確な解釈は不可能である。ただ、脳浮腫に対しても、従来の計測手段とは異なり、新しい側面からの情報を提供してくれる NMR は、今後とも重要な地位を生物医学分野で占めるものと考えられる。

## 結 論

1. ラット脳の凍結損傷による脳浮腫は、 $T_2$  強調画像上、灰白質では、損傷30分後ですでに認められ、8～12時間で最大となった。
2. 脳梁を含む白質では、対側半球の白質に病変が及ぶ8～10時間を頂点とした。
3.  $T_2$  強調画像上、損傷30分後に認められた白質の変化は、従来からの、水分含有量の増加を伴った脳浮腫状態とは異なった病態を示している可能性がある。
4. 凍結損傷領域の病巣を描出するには、 $T_2$  強調画像が  $T_1$  強調画像より有効であった。しかし、 $T_2$  強調画像よりも、 $T_1$  強調画像が、組織学的に検討した浮腫領域と類似を示した。

稿を終えるに臨み、御懇篤な御指導・御鞭撻を戴き、また御校閲を賜りました恩師半田 肇教授に深甚なる謝意を捧げます。さらに、直接の御指導と御討論を戴きました安里令人博士に深謝致します。また快く実験の場を与えて下さいました三洋電機(株)中央研究所の皆様、特に八田純一、今里 功両研究員には厚く御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) Abraham RJ and Loftus P: Proton and Carbon-13 NMR spectroscopy. An integrated approach. 竹内敬人訳、化学同人、京都 1979.
- 2) 安里令人、村田高穂、他: NMR 法による水頭症ならびに、脳浮腫の実験的研究。脳と神経 **33**: 603-609, 1981.
- 3) Asato R, Handa H, et al: Chronological sequences and blood-brain barrier permeability changes in local injury as assessed by nuclear magnetic resonance (NMR) images from sliced rat brain. Stroke **14**: 191-195, 1983.
- 4) Bakay L, Kurland RJ, et al: Nuclear magnetic resonance studies in normal and edematous brain tissues. Exp Brain Res **23**: 241-248, 1975.
- 5) Buonanno FS, Pykett IL, et al: Cranial anatomy and detection of ischemic stroke in the cat by nuclear magnetic resonance imaging. Radiology **143**: 187-193, 1982.
- 6) Buonanno FS, Pykett IL, et al: Proton NMR imaging in experimental ischemic infarction. Stroke **14**: 185-190, 1983.
- 7) Fenske A, Samii, et al: Extracellular space and electrolyte distribution in cortex and white matter of dog brain in cold edema. Acta Neurochir **28**: 81-94, 1973.
- 8) Go KG and Edes HT: Water in brain edema. Observations by pulsed nuclear magnetic resonance technique. Arch Neurol **32**: 462-465, 1975.
- 9) 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.
- 10) Levy RM, Mano I, et al: NMR imaging of acute experimental cerebral ischemia: Time course and pharmacologic manipulations AJNR **4**: 238-241, 1983.
- 11) 成瀬昭二、堀川義治、他: 核磁気共鳴法 (NMR) による脳浮腫の研究— $^1\text{H}$  緩和時間の経時変化—脳と神経 **33**: 569-575, 1981.
- 12) 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.
- 13) Sipponen JT: Visualization of brain infarction with nuclear magnetic resonance imaging. Neuroradiol **26**: 387-391, 1984.
- 14) Sipponen JT, Kaste M. et al: Serial nuclear magnetic resonance (NMR) imaging in patients with cerebral infarction. J Comput Assist Tomogr **7**: 585-589, 1983.
- 15) 谷村憲一: 脳浮腫の子化学的研究、第2報—浮腫液の分析とその由来について。脳と神経 **21**: 365-371, 1969.
- 16) Zawadzki MB and Bartkowski HM: NMR in experimental cerebral edema; Value of  $T_1$  and  $T_2$  calculations. AJNR **5**: 125-129, 1984.