

## 《短報》

## 骨髓内病変の NMR による診断の基礎

村中 明\* 大塚 信昭\* 齋藤 純一\*\* 柳元 真一\*  
 友光 達志\* 伊藤 安彦\*\* 森田 陸司\*

## I. 緒言

骨髓内病変の画像診断には、放射性コロイドや  $^{111}\text{InCl}_3$ などを用いた核医学的手段が用いられてきたが、骨髓への集積が低率などの理由から十分な成果が得られていない。一方、核磁気共鳴(nuclear magnetic resonance, NMR)信号の画像化が実用の段階にはいり<sup>1,2)</sup>特に緩和時間  $T_1$ ,  $T_2$ の測定およびその画像化は今までの映像法にはない生体の物理化学的状態の情報を提供するものと期待されている。プロトンの NMR イメージングにおいては、骨は水分が少なく NMR 信号が弱いこと、断層面が自由に選択でき脊髄を長軸方向に抽出することが可能であること<sup>1)</sup>などから、骨髓内病変を検出するのに適しているものと考えられる。著者らはこの点に着目し、家兎の骨髓腔内腫瘍の  $T_1$ ,  $T_2$ の測定あるいは放血や抗癌剤投与による骨髓の変化と  $T_1$ ,  $T_2$ の変化を測定することにより、骨髓内病変における NMR イメージングの有用性を基礎的に検討した。

## II. 材料と方法

## 1. 実験動物

実験は体重 2.7~3.4 kg の家兎を用い、正常群、VX-2 移植群、放血群、マイトマイシン C(MMC) 投与群に分け、各群 2~3 匹の家兎について、骨

髓および腫瘍の  $T_1$ ,  $T_2$ を測定した。

正常群では、左右大腿部骨髓を採取した。

VX-2 移植群では、VX-2 細胞を左腸骨髓腔内へ移植した。骨髓シンチグラフィで VX-2 腫瘍の骨髓腔内増殖を確認した後、移植後 18 日で摘出し、対側正常骨髓とともに測定試料とした。

放血群では血液約 15 ml を週 2 回心穿刺により採血した。3 週間に合計 6 回、家兎の全血液量の 40~50% 放血し、その後 6 日目に左右大腿部の骨髓を採取した。

MMC 投与群では MMC 1 mg を週 3 回耳静脈より投与し、投与開始から 24 日後(全投与量 11 mg)に左右大腿部骨髓を採取した。

## 2. 骨髓機能の検討

各群の骨髓採取時に塗抹標本を作成し、Myeloid: Lymphoid: Erythroid (M:L:E) 比を求めた。また、各群の処置前より毎週 1 回末梢血液中の網状赤血球数の変化を測定し、造血機能の変化の指標とした。

3.  $T_1$ ,  $T_2$ の測定

磁場強度 47 KG, 水素核の共鳴周波数が 200 MHz の Varian 社製 XL-200 超伝導フーリエ変換 NMR 装置を用いた。試料は直径 5 mm の試料管の中に入れ、室温にて採取後 1~5 時間で測定した。

## III. 結果

Figure 1 に Inversion-Recovery 法による正常骨髓の  $T_1$  測定の一例を示した。正常骨髓のプロトンの NMR スペクトルは組織内の  $\text{H}_2\text{O}$  (Peak 1) と脂肪の  $\text{CH}_2$ 鎖のプロトン (Peak 2) の 2 つのピークに分かれ、それぞれの  $T_1$  値は Peak 1 で 1.40 sec, Peak 2 で 0.43 sec であった。

\* 川崎医科大学核医学教室

\*\* 福島医科大学核医学教室

受付：58年6月27日

最終稿受付：58年8月11日

別刷請求先：倉敷市松島 577 (番号 701-01)

川崎医科大学核医学教室

村 中 明

Figure 2 に Carr-Purcell-Meiboom-Gill 法による正常骨髄の  $T_2$  測定の一例を示した。  $T_2$  の値は Peak 1 で 0.036 sec, Peak 2 で 0.132 sec であり,  $T_1$  値の場合と異なり Peak 1 の  $T_2$  値は Peak 2 より小さかった。

腫瘍組織の NMR スペクトルにおいては Peak 2 は認められず、以下の測定値の比較は Peak 1 の  $T_1$ ,  $T_2$  値で行った。

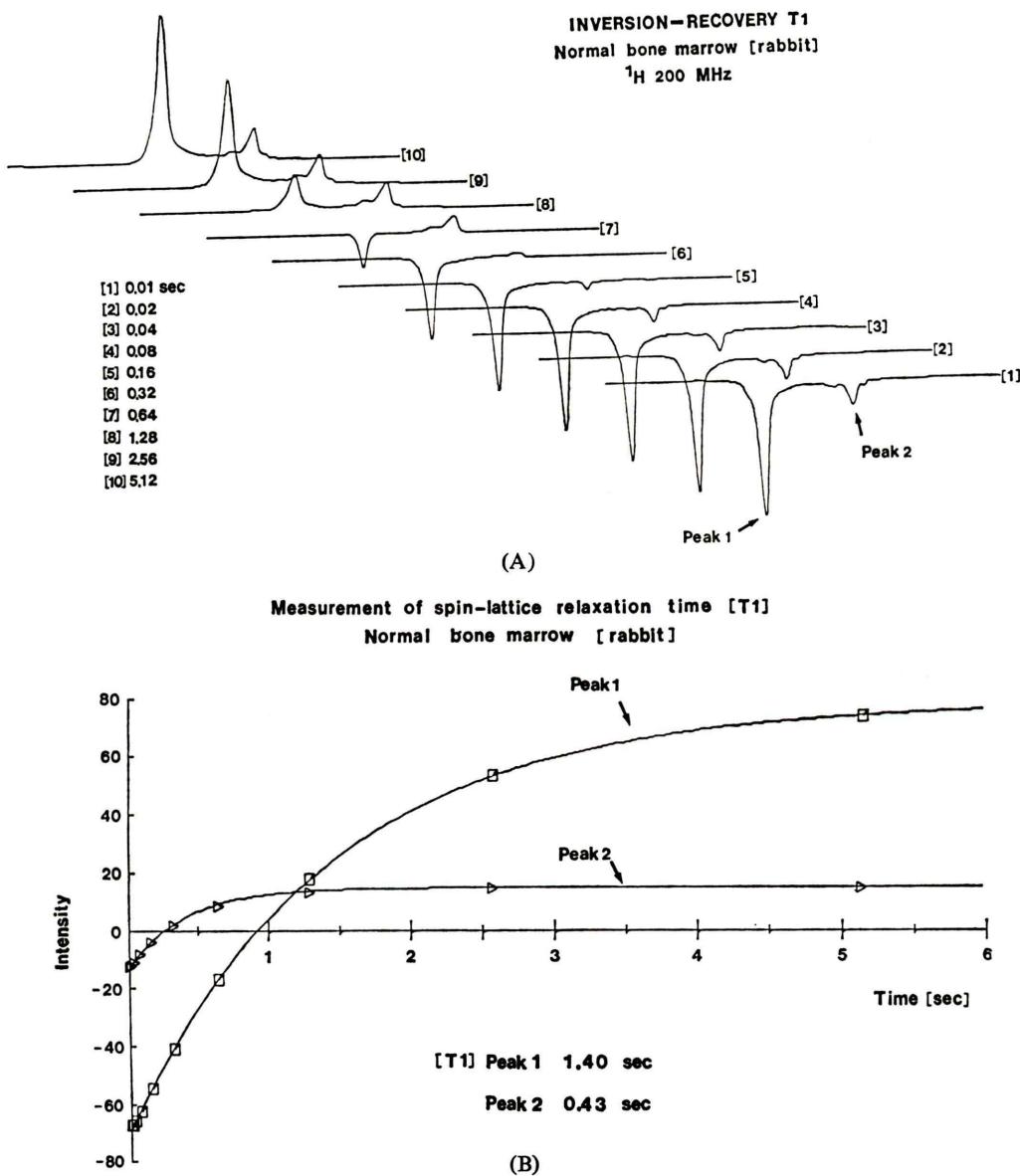


Fig. 1 Measurement of spin-lattice relaxation time ( $T_1$ ) in normal bone marrow of a rabbit by the method of inversion recovery.

A: Proton NMR spectra of bone marrow

B: Peak intensities as a function of the recovery time

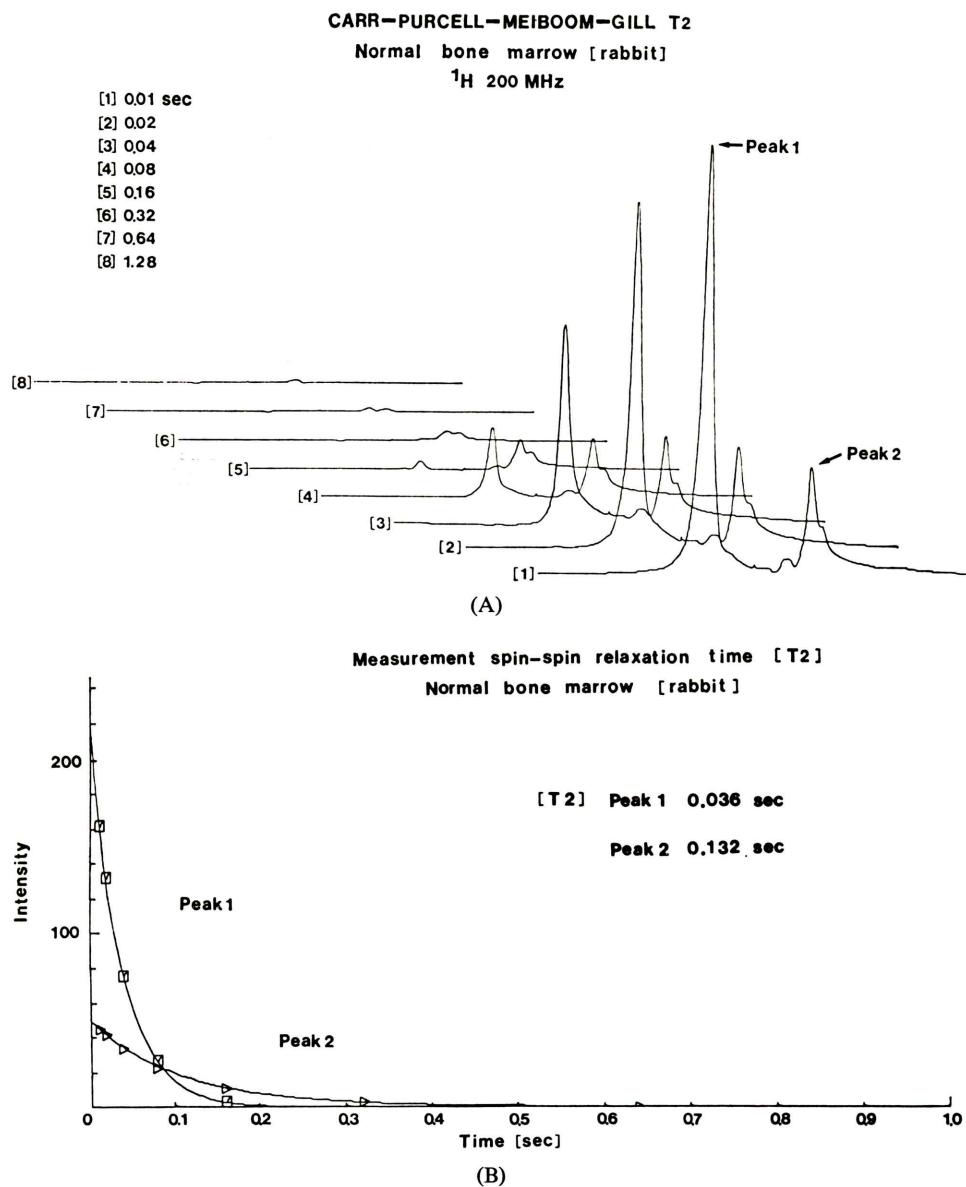


Fig. 2 Measurement of spin-spin relaxation time ( $T_2$ ) in normal bone marrow of a rabbit by the method of Carr-Purcell-Meiboom-Gill pulse sequence.

A: Proton NMR spectra of bone marrow

B: Peak intensities as a function of the evolution time

Figure 3 に正常家兎群、放血群、MMC 投与群における末梢血液中の網状赤血球数の変化を示した。正常群と MMC 投与群では大きな変動は認められなかったが、放血群では末梢血液中の網状

赤血球の割合が著明に増加し、造血機能が亢進しているものと推定された。

Table 1 に各群における骨髓および骨髓腔内腫瘍の(VX-2)の  $T_1$ ,  $T_2$  の値と塗抹標本の M: L: E

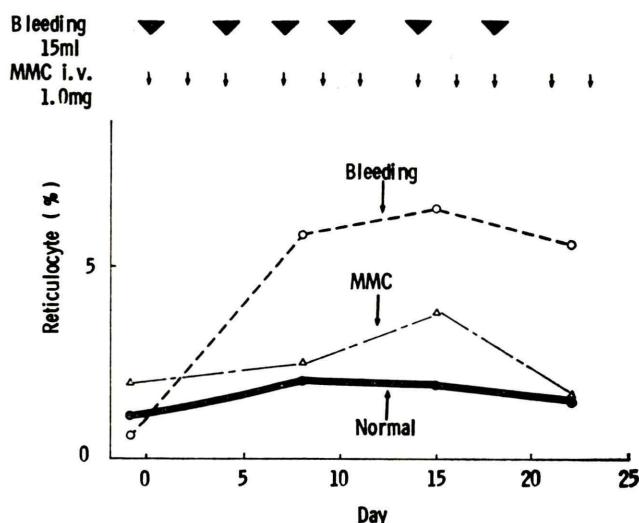


Fig. 3 Changes in number of reticulocytes in peripheral blood of rabbits by bleeding or administration of Mitomycin C.

Table 1 Spin-lattice ( $T_1$ ) and spin-spin ( $T_2$ ) relaxation time in bone marrow and tumor of rabbits

Group	Tissue	M: L: E ratio <sup>a</sup>	Relaxation time (sec)	
			$T_1$	$T_2$
Normal	Marrow	3.0: 0.7: 1.0 (11) <sup>b</sup>	1.32 ± 0.07 (8)	0.034 ± 0.002 (6)
Bleeding	Marrow	1.6: 0.3: 1.0 (5)	1.47 ± 0.05*(8)	0.038 ± 0.008 (7)
MMC	Marrow	0.7: 0.3: 1.0 (5)	1.54 ± 0.007* (4)	0.044 ± 0.002* (5)
VX-2	Tumor		1.73 ± 0.05* (4)	0.060 ± 0.010* (4)
	Contralateral	3.3: 1.0: 1.0 (3)	1.34 ± 0.11 (4)	0.039 ± 0.013 (4)

a. Myeloid: Lymphoid: Erythroid ratio

b. The numbers in parentheses indicate the number of samples

\* Significantly different from normal marrow ( $p < 0.01$ )

比を示した。M: L: E 比においては Erythroid 系細胞数を 1 として、相対的に Myeloid 系、Lymphoid 系細胞数を示している。正常群では約 3: 1: 1 の比率であるが、放血群では Fig. 3 の結果と合わせて相対的に Erythroid 系細胞の増加が、また MMC 投与群では Myeloid 系、Lymphoid 系の細胞が減少しているものと推定される。一方、VX-2 腫瘍の  $T_1, T_2$  値はそれぞれ 1.73, 0.060 sec であり、正常骨

髓と比較すると  $T_1$  値で約 1.30 倍、 $T_2$  値で約 1.75 倍大であった。また、放血群、MMC 投与群のいずれにおいても  $T_1, T_2$  値は正常群より大になる傾向を示し、正常骨髓と腫瘍の中間の値を示した。

#### IV. 考案

骨髓内病変は全身に分布する骨髓が一様に同程度の病的変化を示さない場合があること、骨髓穿

刺による生検は限られた部位についてのみ可能であること、悪性腫瘍の骨転移は骨髄内に focus を作り骨に進展することなどの理由により、骨髄の画像診断の持つ役割は大きい。しかし、これまでの映像法では満足すべき広範な骨髄イメージは得られておらず、NMR イメージングに期待がよせられている。

一方、1971年に Damadian<sup>3)</sup> によって、悪性腫瘍の緩和時間が正常組織に比して長くなっていることが報告されて以来、緩和時間と組織の病理学的变化との関連が検討されてきているが<sup>4,5)</sup>、十分な理解が得られていない。また、NMR イメージングにおいては、画像を得るために加えるラジオ波のパルス系列によって異なる像を呈し、得られた画像の生物学的意味づけが問題となる<sup>2)</sup>。

緩和時間は磁場強度に依存し、試料で測定した緩和時間の結果が、そのままイメージングに反映するとは限らないが、今回は NMR イメージングによる骨髄内病変の診断の基礎として、腫瘍のみならず骨髄の造血機能の変化と緩和時間 ( $T_1$ ,  $T_2$ ) の関連を家兎の試料測定により検討した。

正常骨髄の測定において、プロトン NMR スペクトルは水由来のピークと脂肪由来のピークに分かれ、それぞれのピークの  $T_1$ ,  $T_2$  値は全く異なることが示された。すなわち、 $T_1$  値では水のピークの方が 3.3 倍大であり、 $T_2$  値では逆に脂肪のピークの方が 3.7 倍大であった。現在の NMR イメージングにおいては、今回の試料測定に使用した装置の磁場強度 (47 KG) よりも弱い磁場で行われている。したがって、水と脂肪由来のプロトンの NMR 信号は分離されずに測定されており、その結果は脂肪の含有量によって大きく影響されるものと考えられる。骨髄における脂肪の含有量は個体差があり、また同一個体でも部位によって異なることから、骨髄腔内の脂肪の量以外の病理学的变化に伴う緩和時間の変化をイメージングするためには、水と脂肪由来のプロトンの NMR 信号を何んらかの方法によって分離する必要があると考える。

VX-2 腫瘍および各群の家兎の骨髄における由来のプロトン NMR 信号の緩和時間の比較では、正常骨髄に比し VX-2 腫瘍では  $T_1$  値で 30%,  $T_2$  値で 75% 程度延長し、骨髄機能の刺激や抑制によっても 10~30% 程度の延長が認められた。このような  $T_1$ ,  $T_2$  値の変化の原因は不明である。また、この程度の  $T_1$ ,  $T_2$  値の差が、NMR イメージングによって骨髄内病変を画像として得るのに十分な差であるか否かは、 $T_1$ ,  $T_2$  値は測定に用いる共鳴周波数に依存するため即断はできず、今後の検討課題である。しかし、腫瘍のみならず骨髄機能の変化によっても、 $T_1$ ,  $T_2$  値が変化するのは確実であり、今後、NMR イメージングによって種々の骨髄内病変を検出できる可能性を示すものと考えられる。

## V. まとめ

1) 腫瘍のみならず骨髄機能の刺激や抑制によっても水由来のプロトン NMR 信号の緩和時間の延長が認められ、NMR イメージングによって、種々の骨髄内病変を検出できる可能性がある。

2) 水と脂肪由来のプロトン NMR 信号の緩和時間は全く異なるため、骨髄腔内の種々の病変を NMR 信号によりイメージングするためには、水と脂肪由来の信号を分離する必要がある。

## 文 献

- 1) 荒木 力, 平野井直英, 宮川昭平, 他: NMR-CT の臨床応用. NMR 医学 2: 71-83, 1982
- 2) 永井輝夫: NMR-CT の臨床的有効性, 映像情報(M) 15: 408-414, 1983
- 3) Damadian R: Tumor detection by NMR. Science 171: 1151-1153, 1971
- 4) Damadian R, Zaner K, Hor D, et al: Human tumors detected by nuclear magnetic resonance. Proc Nat Acad Sci USA 71: 1471-1473, 1974
- 5) Davis PL, Kaufman L, Crooks LE, et al: NMR characteristics of normal and abnormal rat tissues. In Kaufman L, Crooks LE, Margulis AR, eds: Nuclear magnetic resonance imaging in medicine. Igaku-Shoin, Tokyo, 1981, pp. 71-100

## Summary

### Basic Studies on Bone Marrow Diseases Using NMR

Akira MURANAKA\*, Nobuaki OTSUKA\*, Junichi SAITO\*\*,  
Shinichi YANAGIMOTO\*, Tatsushi TOMOMITSU\*,  
Yasuhiko ITO\*\* and Rikushi MORITA\*

\*Division of Nuclear Medicine Kawasaki Medical School, Kurashiki

\*\*Department of Nuclear Medicine Fukushima Medical School, Fukushima

In order to know usefulness of NMR imaging in bone marrow diseases, spin-lattice relaxation time ( $T_1$ ) and spin-spin relaxation time ( $T_2$ ) in intramedullary transplanted VX-2-rabbits were measured. Effects of blood loss and administration of anticancer agents on  $T_1$  and  $T_2$  values were also studied. Proton-NMR spectra in normal bone marrow tissues separated into two peaks originated from  $H_2O$  and  $CH_2$ -chains.  $T_1$  and  $T_2$  values in two peaks were markedly different. Content of fatty marrow was variable in individuality and localization. These anatomical and biochemical features suggest us the necessity to evaluate  $T_1$  and  $T_2$  in each peak separately for construction of NMR images. As for  $T_1$  and  $T_2$  in

$H_2O$ -peaks,  $T_1$  in VX-2 was about 1.3 times as much as that of normal bone marrow tissues, while  $T_2$  was about 1.7 times. Blood loss (stimulation) and administration of Mitomycin C(suppression) affected  $T_1$  and  $T_2$  in bone marrow. Namely, these procedures caused increases of  $T_1$  and  $T_2$  and the values were between the values for normal marrow and tumor. NMR-CT might be useful for diagnostic bone marrow imaging supported by pathological and biochemical stand points.

**Key words:** Bone marrow diseases, NMR imaging, Spin-lattice ( $T_1$ ) relaxation time, Spin-spin ( $T_2$ ) relaxation time.