

《原 著》

核磁気共鳴を用いた心臓移植における拒絶心筋の ^{23}Na (ナトリウム)イメージング

西村 恒彦^{*1} 佐田 正晴^{*2} 笹木 秀幹^{*2} 山田 直明^{*1}
 山田 幸典^{*1} 由谷 親夫^{*3} 雨宮 浩^{*2} 藤田 純^{*}
 阿久津哲造^{*} 曲直部寿夫^{*}

要旨 心臓移植後、拒絶心筋の ^{23}Na (ナトリウム)イメージングに初めて成功したので報告する。雑種成犬 12 頭を用い(ドナー 6 頭、レシピエント 6 頭)、胸腔内異所性心移植モデルを作成、拒絶反応を生じた 5~6 日後に、ドナー心を摘出、NMR-CT 装置(1.5 Tesla)を用い、 ^{23}Na イメージングを行った。同時に、 ^1H (プロトン)イメージングを行い T_1 , T_2 緩和時間を算出した。これらの成績は、同剖面における病理組織所見(mild, moderate, severe rejection)と対比した。拒絶反応スコアと T_1 , T_2 緩和時間、 ^{23}Na 信号強度比はそれぞれ 0.79, 0.70, 0.80 と良好な相関を示した。また、 ^{23}Na イメージングでは、moderate ないし severe rejection で拒絶心筋は明瞭に描出され、これは心筋細胞壊死に基づく細胞内外の ^{23}Na の増加を反映していると考えられた。 ^{23}Na イメージングは、心移植において拒絶心筋の性状評価が行える可能性が示されたが臨床応用はなお現状では困難である。

I. 緒 言

心臓移植後、拒絶反応の診断は、治療方針の決定、予後判定の上で重要である。従来、胸部レ線、心電図、心エコー図や血中 T 細胞値などが非観血的な診断方法として汎用されているが、いずれも鋭敏な検査法ではない。現時点では右室心内膜下生検が拒絶反応の診断において gold standard として用いられている^{1~3)}。

最近、拒絶反応時における心筋性状を、非侵襲的に評価する方法として、 ^1H (プロトン)による MRI、 ^{31}P による MRS(スペクトロスコピー)や ^{111}In -antimyosin を用いたガンマカメラ・イメージングが開発されてきた^{4~7)}。われわれも、拒絶反応が重症になるにつれ、 T_1 , T_2 緩和時間が延長

することや、 ^{111}In -antimyosin の集積が増加することを見いだしている^{8~9)}。

とくに、MRI においてプロトン以外に、 ^{23}Na (ナトリウム)イメージングの試みが、Delayre ら¹⁰⁾によりなされて以来、いくつかの報告がある。脳浮腫の動物実験や、脳梗塞における臨床例において、ナトリウムイメージングで、病変部位が高信号領域として描出できることが示されている^{11,12)}。また、心筋梗塞再開通群の動物実験において、 ^{23}Na イメージングが虚血の重症度と相關することが報告されている¹³⁾。

著者らは超電導型 NMR-CT 装置(1.5 Tesla)を用い、雑種成犬による異所性心移植モデルにて拒絶心筋の ^{23}Na イメージングに初めて成功した。そこで、 ^1H (プロトン)イメージングおよび病理所見と対比、本法の有用性について検討した。

II. 対象および方法

1. 異所性心移植モデル

対象は胸腔内異所性心移植を行った雑種成犬 6 頭である。心移植はあらかじめ、心房中隔欠損と

* 国立循環器病センター

^{*1} 同 放射線診療部 ^{*2} 実験治療部 ^{*3} 病理部
受付：62年8月28日

最終稿受付：62年10月15日

別刷請求先：吹田市藤白台 5-7-1 (〒565)

国立循環器病センター放射線診療部
西 村 恒 彦

三尖弁閉鎖不全を作成したドナー心を宿主(レシピエント)の胸腔内に植込んで作成した(Fig. 1)^{8,9)}。この間に要した total ischemic time は 45 分(warm 20 分, cold 25 分)であり、手術時点におけるドナー一心の心筋傷害はきわめて少ないと考えられる。ドナーに用いた成犬の体重は平均 14 kg(10~18 kg), レシピエントに用いた成犬の体重は平均 22 kg(18~31 kg) であった。

Table 1 に、移植後、心摘出するまでの時間およびこの間に投与した薬剤およびその投与量を示す。全例に Solu-Medrol 500~1,000 mg, 2 例にサイクロスボリン 24 mg/kg/日(筋注)を投与した。ドナー心の摘出は平均 4.0±1.5 日(2~7 日)に行

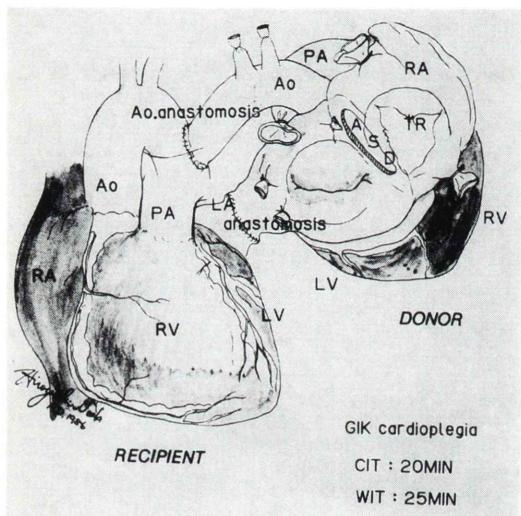


Fig. 1 Schema of heterotopic heart transplantation. ASD=Atrial septal defect, TR=Tricuspid regurgitation, Ao, PA=Aorta, Pulmonary Artery, RV, LV=Right, Left ventricle.

った。なおサイクロスボリン投与群では拒絶反応の発現は延長した。

2. ^1H (プロトン) NMR イメージング

ドナー心およびレシピエント心を摘出後、NMR-CT 装置のガントリー内に摘出心を挿入、プロトン MRI を行った。用いた装置はシーメンス社製 Magnetom(1.5 Tesla, 超電導型)である。用いたパルス系列はスピニエコー法である。くり返し時間 0.6 秒、2.0 秒およびエコー時間 30 ミリ秒、90 ミリ秒を用い、2 回スキャンを行った。アベレージングはそれぞれ 1 回である。スライス幅は 5 mm 厚にて 3~4 断面の横断面像を得た。第 1, 第 2 エコー像および T_1 , T_2 画像を作成した。またジョイスティックを用いて心筋局所(右室壁、左室前壁、中隔、後壁、側壁)に闊心領域(約 50 ピクセル位)を設定し、それぞれの部位における T_1 , T_2 緩和時間を算出した。

3. ^{23}Na (ナトリウム) NMR イメージング

^{23}Na イメージングは、前述した ^1H イメージングと同様の装置を用いて行った。16.9 MHz に同調されたナトリウム原子核用の頭部コイルを受信、送信用に用いた。画像構成はスピニエコー信号を用いて二次元フーリエ変換法によって行った。

生体中の ^{23}Na の T_1 値は短いためくり返し時間 100 ミリ秒を用いた。また細胞内外液で T_2 値は一般に短いとされるため、エコー時間は 13 ミリ秒とした。プロトン共鳴に比し、微弱なナトリウム原子の共鳴をとらえるため、スライス幅 2 cm 厚とした。測定マトリックスは 64×64 、画像表示のため sinc 関数を用いて、 256×256 マトリックスに補間した。得られた画像は 128 回の積算を行

Table 1 Management protocol of heterotopic heart transplantation (HHT) model in this study

HHT (Dog. No.)	Time from transplant to MRI	Management protocol	
1	7 days	Cyclosporine 24 mg/kg×7 M	Solu-Medrol 500 mg×2 V
2	2 days	Solu-Medrol 500 mg×2 V	
3	4 days	Cyclosporine 24 mg/kg×4	Solu-Medrol 500 mg×1 M
4	3 days	Solu-Medrol 500 mg×1 M	
5	4 days	Solu-Medrol 1,000 mg×2 M	
6	4 days	Solu-Medrol 1,000 mg×2 M	

V=intravenous, M=intramuscular administration

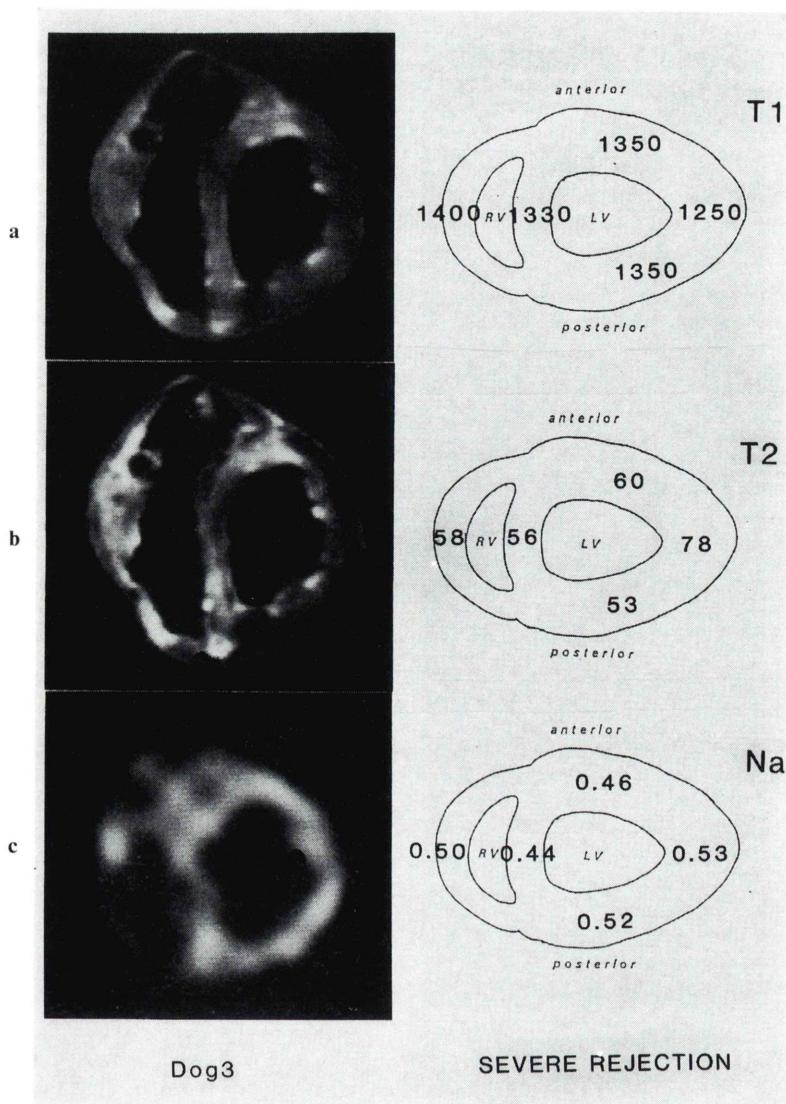


Fig. 2 Excised donor heart which showed severe rejection. (a) T_1 weighted image, (b) T_2 weighted image and (c) Sodium-23 image.

い、検査時間は約13分であった。

²³Na の信号強度は、頭部コイルの中に同封した生食水ガラス管(塩化ナトリウム 0.9 W/V%含有)と対比して求めた。すなわち、¹H による MRI と同様に心筋局所(前述と同様の 5 か所)に関心領域を設定し心筋局所の信号強度を求めこれと生食水との比として算出した。

4. 病理組織所見

摘出心は、10%ホルマリンで固定後、通常のヘマトキシリン・エオジン(HE)染色を行い、MRIとほぼ同剖面にて病理組織の検索を行った。病理組織における拒絶反応のスコアは、スタンフォード分類(Billingham³⁾らによる)に順じ0=拒絶反応なし、1=軽度単核球浸潤、2=中等度単核球浸潤

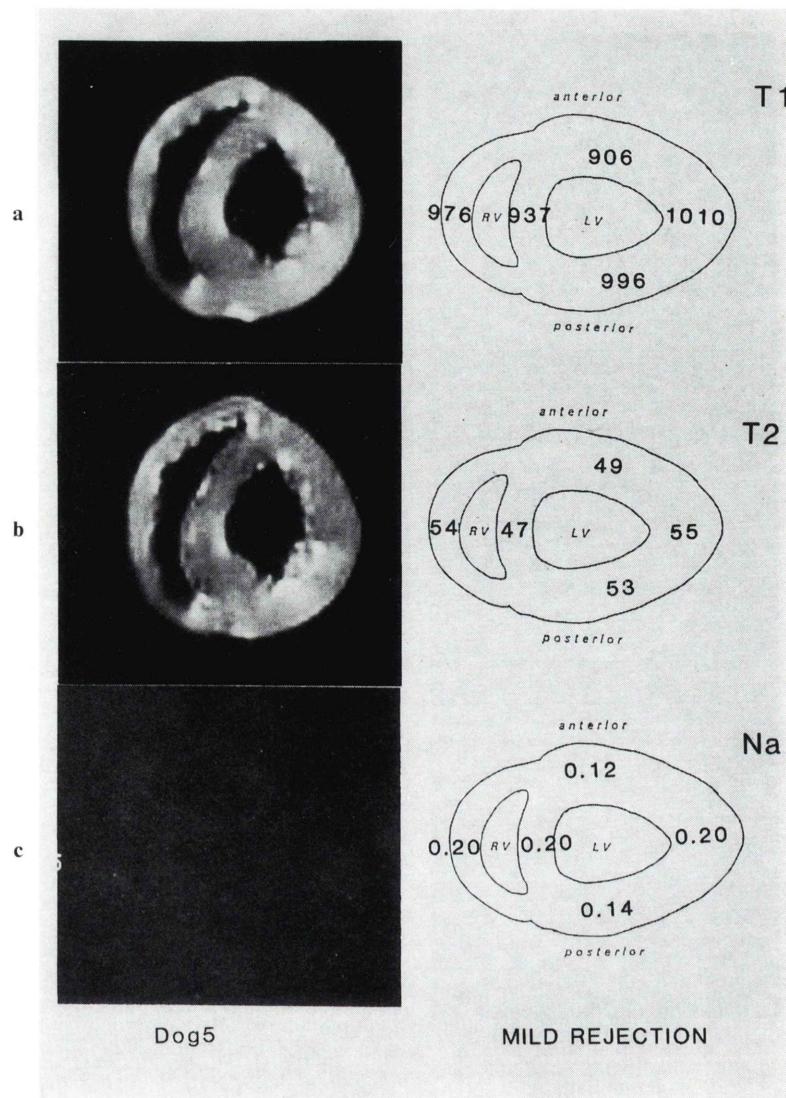


Fig. 3 Excised donor heart which showed mild rejection. (a) T₁ weighted image, (b) T₂ weighted image and (c) Sodium-23 image.
T₁, T₂=T₁, T₂ relaxation time, Na=signal intensity ratio of sodium-23.

と軽度心筋壊死, 3=高度単核球浸潤と高度心筋壊死とした。1, 2, 3はそれぞれ、軽度、中等度、高度拒絶反応である。また、拒絶反応の程度は、これらの中間段階を考慮して0.5から3.0として、病理医により判定された。また、これらの拒絶反応スコアは、¹H, ²³NaによるMRIとともに、心筋局所(前述と同様の5か所)において算出した。

III. 結 果

レシピエント心におけるT₁, T₂緩和時間はそれぞれ平均827±58ミリ秒, 43±1ミリ秒であった。また、²³Naイメージングでは、レシピエント心は描出されなかった。

高度拒絶反応例におけるT₁, T₂強調画像および²³Naイメージングを示す。また、心筋局所に

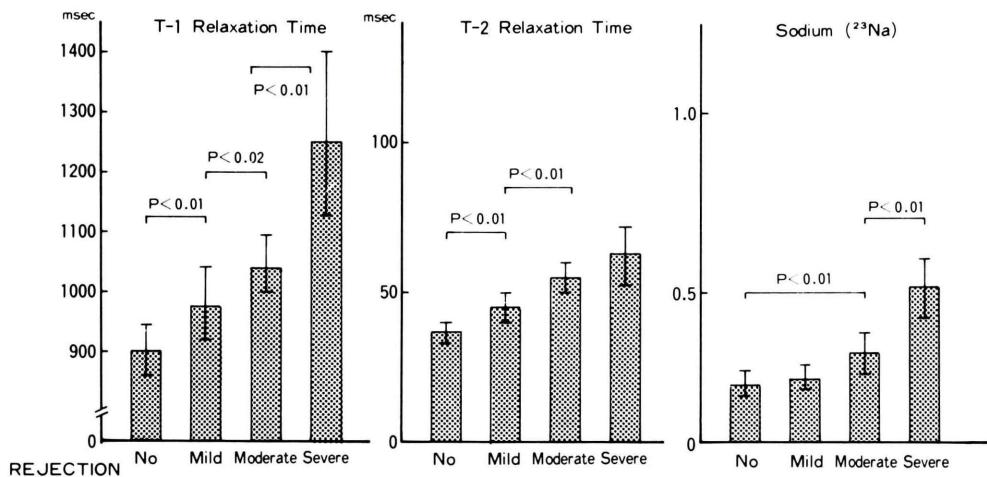


Fig. 4 Simple correlation of pathologic rejection score, and T₁, T₂ relaxation times and signal intensity ratio of sodium-23.

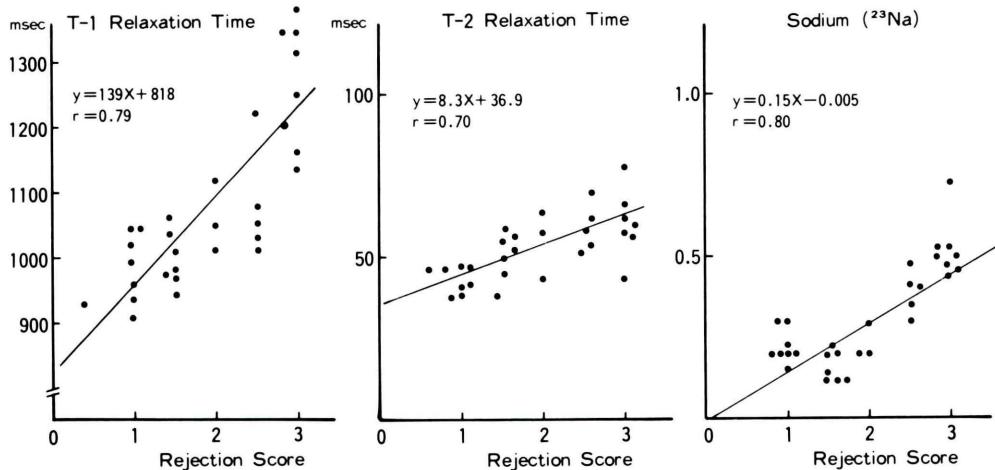


Fig. 5 Distribution of T₁, T₂ relaxation times and signal intensity ratio of sodium-23 in normal and rejected myocardium.

におけるT₁, T₂緩和時間およびNa信号強度比を示す(Fig. 2)。心筋局所におけるT₁緩和時間は1,250~1,400ミリ秒(平均1,336±49ミリ秒), T₂緩和時間は53~78ミリ秒(平均61±9ミリ秒)と延長していた。また、²³Naイメージングで拒絶心筋は明瞭に描出され、Na信号強度比は0.44~0.53(平均0.50±0.02)と増加していた。

一方、軽度拒絶反応症例におけるT₁, T₂強調

画像および²³Naイメージングを示す(Fig. 3),心筋局所におけるT₁緩和時間は906~1,010ミリ秒(平均965±38ミリ秒), T₂緩和時間は47~55ミリ秒(平均51±3ミリ秒)と軽度延長していた。しかし、²³Naイメージングでは、拒絶心筋は描出されなかった。²³Na信号強度比は0.12~0.20(平均0.18±0.03)であった。

ドナー心6頭の心筋局所における軽度、中等度、

高度拒絶反応は、それぞれ8, 10, および12セグメントであった。そこで、拒絶反応の程度とT₁, T₂緩和時間および²³Na信号強度比との関係をFig. 4に示す。T₁, T₂緩和時間は、正常例に比し、軽度拒絶反応で延長していた。また、高度拒絶反応になるに従いT₁, T₂緩和時間は延長した。一方、²³Na信号強度比は、軽度拒絶反応では、増加を示さず、中等度拒絶反応にて増加した。とくに、高度拒絶反応では著明に増加した。

次に、心筋局所における拒絶反応のスコアと、T₁, T₂緩和時間、²³Na信号強度比の相関をFig. 5に示す。相関係数は、それぞれ、0.79, 0.70, 0.80と良好であった。

IV. 考 案

本実験の成果は、心移植後の拒絶心筋が高磁場装置を用いた²³Naイメージングで描出できたことである。そして、同時に行ったプロトンMRIおよび病理組織所見との対比から拒絶心筋の重症度を反映することが示された。

従来、NMRイメージングは、主として、プロトンMRIに限定されていたが、²³Naも高磁場装置ではイメージングが可能となってきた。²³Naは、¹Hに比し信号強度が弱い。すなわち²³Naは¹Hに対する相対感度は9.3%、生体中における平均感度が1/1,000である。それでも、Delayreら¹⁰は、5.2テスラの高磁場でラット心を生理的な血清中の²³Na含有液(145 mM)で灌流させみごとに映像化している。また、Hilalら^{11,12}は2.7テスラの超電導型スキャナでネコ頭部の²³Naイメージングに、またヒトにおいて、脳梗塞、脳腫瘍の部位が、高信号領域として描出できることを示した。

最近、Cannonら¹³は、成犬を用いて冠動脈閉塞1時間、再開通1時間の虚血モデルを作成、摘出心の²³Naイメージングを3テスラの装置で行った。そして摘出心の虚血部位の²³Na含量の増加と、NMR信号強度が相関することを示した。

今回、著者らは、摘出ドナー心を用い拒絶心筋の²³Naイメージングに成功した。1.5テスラの装

置を用い高い信号強度を得るため64×64マトリックスでスライス厚2.0 cm、加算回数128回で、かなり満足する画像が得られた。

拒絶心筋のプロトンMRIについては、すでに著者らを始め、拒絶部位が高信号領域として描出できることを認めている^{4,5,9}。しかし、生体中で精度高く心筋のT₁, T₂緩和時間を測定するのは現状では困難である。一方、イヌの摘出心やラット摘出心を用いた実験で、T₁, T₂緩和時間が、拒絶反応の重症度に一致して延長することが示されている^{4,5}。今回の成績でもこの事実は認められたが病理所見との対比から、心筋浮腫、細胞浸潤や心筋壊死を反映しているものと考えられる。²³Naイメージングにおいても拒絶スコアと²³Na信号強度比に良好な相関を認めた。また、T₁, T₂緩和時間と異なり、²³Na信号強度比は、中等度、高度拒絶反応で優位に増加していた。このことは、拒絶反応の進行に伴い、細胞の不可逆的な傷害に基づく細胞内Na量の増加、ないしは浮腫による細胞外液の増加が生じるためであろう。Cannonら¹³の虚血の実験と同様に多分前者によると思われるが、現時点では、細胞内外液の増加の区別は困難である。

Hilalら¹¹は、ヒトにおける²³Naイメージングの臨床応用を脳梗塞、脳腫瘍症例などで示しているが、心臓領域では、臨床応用に際し心電図同期や表面コイルなど、なお解決しなければならない問題がある。しかし、S/N比の改善するような撮像方法の開発、パルス系列の至適化、あるいは、血流によるアーティファクトの改善などに伴い、臨床的に許容できる範囲で、心臓の²³Naイメージングが可能になるかもしれない。また、細胞内外液の増加の区別に関しては、化学シフト剤(dysprosium(III) tripolyphosphate)などの使用も考えられる¹⁴。

拒絶心筋の組織性状を判定する方法として、前述したように¹¹¹In-antimyosinによるイメージングや³¹Pスペクトロスコピー、¹H(プロトン)MRIなど新しい方法が開発されてきている^{4~9}。これらの手法は、従来の形態、機能診断法に対し、

Noninvasive biopsyとして心筋性状を非観血的に測定できる利点がある。²³Naイメージングもそのうちの1つとして将来活用できるかもしれない。

V. 結論

1. 雜種成犬を用いて異所性心移植モデルを作成し、拒絶心筋の²³Naイメージングに初めて成功した。
2. 病理組織所見と対比すると、拒絶反応が高度になるに従い高信号領域として抽出された。拒絶心筋における心筋壊死、細胞浸潤などに基づく²³Na増加を反映していると考えられた。
3. 臨床応用は現時点ではなお困難である。摘出心の成績が臨床に還元されるためには、なお多くの解決しなければならない点がある。

文献

- 1) Baumgartner WA, Peitz BA, Oyer PE, et al: Cardiac transplantation. *Curr Probl Surg* **16**: 1-61, 1979
- 2) Caves PK, Stinson EB, Billingham ME, et al: Diagnosis of human cardiac allograft rejection by serial cardiac biopsy. *J Thorac Cardiovasc Surg* **66**: 461-464, 1973
- 3) Billingham ME: Diagnosis of cardiac rejection by endomyocardial biopsy. *Heart Transplant* **1**: 25-30, 1981
- 4) Tscholakoff O, Aherne T, Yee ES, et al: Cardiac transplantation in dogs; Evaluation with MR. *Radiology* **157**: 697-702, 1985
- 5) Ratner AV, Barrett LV, Gang DL: Alterations of the proton nuclear magnetic resonance spin-lattice relaxation time (T_1) in rejecting cardiac allograft.
- 6) Canby RC, Evanochko WT, Barrett LV, et al: Monitoring the bioenergetics of cardiac allograft rejection using in vivo P-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Am Coll Cardiol* **9**: 1067-1074, 1987
- 7) Addonizio LJ, Michler RE, Marboe C, et al: Imaging of cardiac allograft rejection in dogs using Indium-111 monoclonal antimyosin Fab. *J Am Coll Cardiol* **9**: 555-564, 1987
- 8) Nishimura T, Sada M, Sasaki H, et al: Identification of cardiac resection using ¹¹¹In-antimyosin Fab. *Eur J Nucl Med* **13**: 343-347, 1987
- 9) Nishimura T, Sada M, Sasaki H, et al: Identification of cardiac rejection with magnetic resonance imaging in heterotopic heart transplantation model. *Heart and Vessels* (in press)
- 10) Delayre JL, Ingwall J, Malloy C, et al: Gated Sodium-23 Nuclear magnetic resonance imaging of an isolated perfused working rat heart. *Science* **212**: 935-936, 1981
- 11) Hilal SK, Maudsley AA, Simon HE, et al: In vivo NMR imaging of Sodium-23 in the human head. *J Comput Assist Tomogr* **9**: 1-7, 1985
- 12) Hilal SK, Maudsley AA, Simon HE, et al: In vivo NMR imaging of tissue sodium in the intact cat before and after acute cerebral stroke. *AJNR* **4**: 245-249, 1983
- 13) Cannon PJ, Maudsley AA, Hilal SK, et al: Sodium nuclear magnetic resonance imaging of myocardial tissue of dogs after coronary artery occlusion and reperfusion. *J Am Coll Cardiol* **7**: 573-579, 1986
- 14) Gupta RK, Gupta P: Direct observation of resolved resonances from intra- and extracellular sodium-23 ions in NMR studies of intact cells and tissue using dysprosium (III) tripolyphosphate as paramagnetic shift reagent. *J Magn Reson* **47**: 344-350, 1982

Summary

Sodium Nuclear Magnetic Resonance Imaging of Acute Cardiac Rejection in Heterotopic Heart Transplantation

Tsunehiko NISHIMURA, Masaharu SADA, Hidemiki SASAKI, Naoaki YAMADA,
Yukinori YAMADA, Chikao YUTANI, Hiroshi AMEMIYA, Tsuyoshi FUJITA,
Tetsuzo AKUTSU and Hisao MANABE

Department of Radiology, Surgical Research and Pathology, National Cardiovascular Center

Nuclear magnetic resonance (NMR) imagings have been applied to the observation of tissue sodium-23 in myocardium undergoing cardiac rejection. Six canine donor hearts were heterotopically transplanted in the recipient's chest cavity. The dogs were then killed and sodium-23 image of the excised donor hearts were obtained using a high field MNR imaging system (1.5 Tesla, Magnetom). Proton NMR imaging was also performed and T_1 , T_2 relaxation times were calculated. Subsequently, these data were correlated with pathologic findings such as mild, moderate and severe rejection. The correlation coefficients be-

tween rejection score, and T_1 , T_2 times and sodium NMR signal intensity were 0.79, 0.70 and 0.80, respectively. The moderate or severe rejected myocardium were clearly visible as areas of increased sodium NMR signal. These data suggested that increase of sodium may be mainly caused by the myocardial cellular necrosis. Sodium NMR will allow us to evaluate the location and extent of rejected myocardium undergoing heart transplantation.

Key words: Sodium MRI, Heterotopic heart transplantation, Cardiac rejection.