

《原 著》

MR Na 画像による脳組織の fast および slow component の定量的解析

平井 宏和* 山崎 克人* 喜伝名 斎** 河野 通雄*

要旨 Na 溶液に大分子を加えたときの T_2 短縮効果を、ポリビニルアルコール粉末を用いて画像化した。0.05% (8.6 mEq) から 1% (171 mEq) までの、6 種の濃度の Na phantom を用いて Na 画像を撮像し、Na 濃度—信号強度標準曲線を作成した。Na 濃度と信号強度の間には比例関係がみられた。次に 15~50 mEq の範囲で 6 種の Na phantom を作成、3 人の正常ボランティアの頭の周囲に配置し、後頭葉皮質下および大脳基底核部の Na 濃度の定量的解析を試みた。t 検定 1% ($p < 0.01$) にて、後頭葉皮質下と大脳基底核部の間で総 Na および slow component に有意な差が認められた。また脳腫瘍 (髓膜腫) では、fast component の著しい上昇がとらえられた。Na の fast component 量は、細胞の状態あるいは種類によって異なると考えられ、この成分の定量的解析は脳組織の機能的な情報を得る手段として有用であると考えられた。

(核医学 29: 1447-1454, 1992)

I. はじめに

プロトン以外の異核種の MR 画像に関する研究は以前より、国内外で広く行われている。Na 画像に関しては 1980 年代前半より数多くの報告があるが^{1~4)}、その明確な有用性については、一般には未だ認められてはいない。また NMR を用いた Na 濃度の定量は動物実験や手術時の摘出標本⁵⁾を用いて行われているが、人体での報告はない。今回われわれは Na 画像を用いたヒト脳組織の Na の fast および slow component の定量的解析を試みた。Na の slow component は水成分と同じ分布を示すため、slow component の分布を表す画像からは、通常の MRI の T_2 強調像以上の情報は得られないと考えられた。ところが fast

component の量は、細胞の状態あるいは種類によって異なると考えられ、この成分の定量的な評価は脳組織の機能的な情報を得る手段として有用であると考えられたので報告する。

II. 方 法

Na 画像には Philips 社製超電導型 MR 装置 S15/HP を使用した。測定条件は以下のとおりである。

スライス厚：1~2 cm

撮像パルス系列：

1. TR/TD, 190 ms/1.9 ms
2. TR/TE, 190 ms/20 ms

イメージマトリックス：64×64

撮像方法：3D-projection 法

撮像時間：19分23秒

測定 1 生体内 Na 濃度は核磁気共鳴法を用いると、 T_2 値の長短により 2 つの成分に分けることが可能となる。すなわち、 T_2 値が 5 ms 以下の fast component と 15~40 ms の slow component である⁶⁾。fast component は、生体内大分子がそ

* 神戸大学医学部放射線医学教室

** 同 附属病院中央検査部

受付：4 年 6 月 19 日

最終稿受付：4 年 9 月 14 日

別刷請求先：神戸市中央区楠町 7-5-2 (〒650)

神戸大学医学部放射線医学教室

平井 宏和

の周囲の Na 原子の局所磁場に影響を与えることにより、 T_2 値を短縮させるために生じるといわれております⁷⁾、液体成分と大分子の比率により、2つの成分の割合は変化する。この現象を組織液、生体内大分子のモデルとしてそれぞれ生食、ポリビニルアルコール (PVA) を用いて画像的に描出を試みた。

生理的食塩溶液 (PSS) および PVA の phantom (Fig. 1a) を以下の条件で作成し、Na 画像を撮像した。(PVA 粉末；径 500 μm)

	H ₂ O	NaCl	PVA	Final volume	Final conc. of sodium
PSS					
phantom	280 m/l	3.0 g		280 m/l	0.9%
PVA					
phantom	200 m/l	3.0 g	180 g	280 m/l	0.9%

PSS: Physiological Saline Water, conc: concentration, PVA: Polyvinylalcohol

測定 2 Na 濃度一信号強度標準曲線の作成

Na 濃度と Na 画像上の信号強度の関係を調べるために、0.05 (8.6 mEq), 0.1, 0.2, 0.3, 0.5, 1.0% (171 mEq) の NaCl 水溶液 phantom を Fig. 2a のように配置後 Na 画像を撮像し、Na 濃度一信号強度標準曲線を作成した。

測定 3 脳実質部の Na 濃度の測定

正常ボランティアの頭部の Na 画像を撮像し、大脳皮質下の信号強度を測定し、測定 2 の標準曲線を用いておおよその脳の Na 濃度を求めた。得られた脳組織の Na 濃度をもとに、15, 20, 30, 40, 50 mEq の Na phantom を作成し、ボランティアの頭の周囲に配置し、Na 画像を撮像した。頭部周囲の Na phantom より Na 濃度一信号強度標準曲線を作成し、これから正常脳組織の Na 濃度を算出した。また脳腫瘍(髄膜腫)患者についても Na 画像を撮像し、同様の方法で Na 濃度を算出した。

【Na 濃度定量化方法および原理】

TR/TD, 190/1.9 ms の画像(以下 FID 画像)は大部分の fast component が消失前であり、fast および slow component の両方の信号を含む。一方、

TR/TE, 190/20 ms の画像(以下 SE 画像)は、大部分の fast component の消失後であり、ほぼ slow component のみから成る。したがって、まず測定 2 および測定 3 の Na 濃度一信号強度標準曲線を利用し、FID 画像および SE 画像から脳局所の Na 濃度を求め、前者から後者の Na 濃度を引くことによっておおよその fast component が求められる。今回われわれは、この値を fast component とした。また、SE 画像から得られた Na 濃度を slow component とした。

われわれの装置では、Background の信号強度が、スライスによって異なるため、異なったスライス間で信号強度の比較を可能とするために、Hilal らが用いた以下の方法⁸⁾で標準化した。

$$(I_0 - I_B)/I_B$$

I_0 : 対象領域の信号強度

I_B : Background の信号強度

III. 結 果

測定 1 生理的食塩溶液および PVA phantom の Na 画像を Fig. 1b, c に、それぞれの信号強度を Table 1 に示す。FID 画像 (Fig. 1b) は fast component が減衰消失する前の信号から成り、fast および slow component の両者を含む。生理的食塩溶液および PVA phantom の信号強度は、それぞれ 0.87 ± 0.05 (平均 \pm 標準偏差), 0.86 ± 0.05 とあまり差はみられない。一方、SE 画像 (Fig. 1c) は大部分の fast component が減衰後で、ほぼ slow component のみからなる。この画像中の生理的食塩溶液 phantom の信号強度は 0.87 ± 0.03 と、FID 画像とほとんど変化がみられないのに対し、PVA phantom の方は 0.02 ± 0.02 と著しい減衰がみられた。

測定 2 Fig. 2a のように並べた Na phantom の Na 画像を Fig. 2b に示す。われわれの装置では、Na 画像は一度の撮像で 16 スライスが可能であるが、phantom が撮像されている 3 スライスについて、信号強度を測定平均し、得られた値をもとに作成した Na 濃度一信号強度標準曲線を Fig. 3 に示す。Na 濃度と信号強度の間には、比

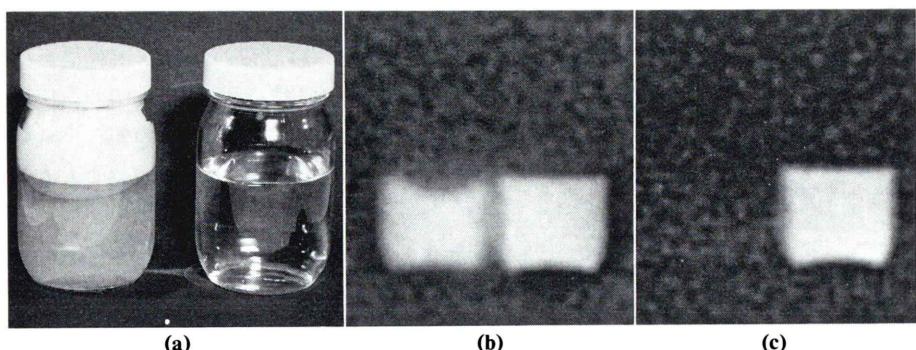


Fig. 1 (a) Physiological saline solution (PSS) in the right bottle and polyvinylalcohol (PVA) containing 0.9 volume% of sodium in the left bottle. (b) Na image [TR/TD, 110 ms/1.9 ms (FID image)]: Both PSS and PVA showed almost the same signal intensity. (c) MR Na image [TR/TE, 110 ms/20 ms (SE image)]: The signal intensity of PSS could not be detected.

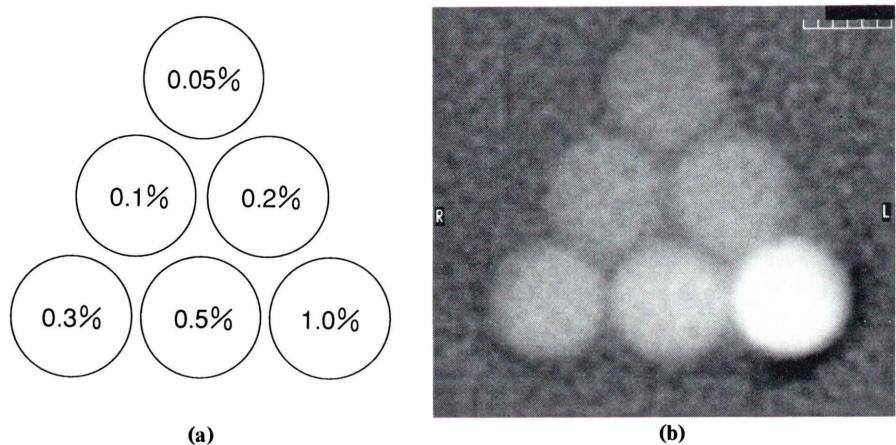


Fig. 2 (a) The phantoms with the concentrations of 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.5, 1.0% were arranged as described above. (b) Na image of the phantoms.

Table 1 The effect of the macromolecule on T_2 value

	TR 110 ms/FID 1.9 ms	TR 110 ms/TE 20 ms
	Signal intensity	Signal intensity
PSS	0.87 ± 0.05 (S.D.)	0.87 ± 0.03 (S.D.)
PVA	0.86 ± 0.05	0.02 ± 0.02

Table shows the signal intensity of PSS (0.9% NaCl) and PVA (0.9% NaCl) phantoms in Na image of Fig. 1b, c. The signal intensities of PSS and PVA in FID image showed little difference and PSS in SE image showed almost same signal intensity, whereas the signal from PVA in SE image extinguished

例関係が認められた。

測定 3 正常ボランティア頭部の Na 画像から、大脳皮質下領域 (4 か所) の信号強度を測定後、Fig. 3 の標準曲線を用いておおよその Na 濃度を求めた。FID 画像における脳実質の Na 濃度は約 38 mEq, SE 画像における Na 濃度は約 18 mEq, であった。この値をもとに 15, 20, 30, 40, 50 mEq の Na phantom を 2 個ずつ作成し、ボランティアの頭の周囲に配置後撮像した Na 画像を Fig. 4a, b に示す。われわれの Na 用 head coil は、上

下2つのsaddle coilから成るため、左右端の感度は悪い。そのため左右2個のphantomを除いてNa濃度—信号強度標準曲線を作成した。同様にして3人のボランティアの頭部のNa画像を撮像し、作成したNa濃度—信号強度標準曲線をFig.5に示す。これをもとに後頭葉皮質下および

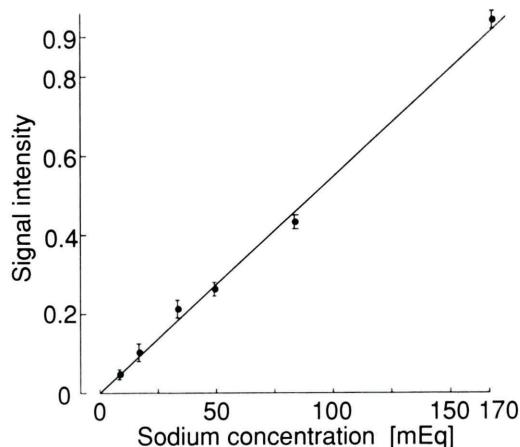


Fig. 3 The standard curve for sodium concentration—signal intensity obtained from the phantom image (Fig. 2b). Each plot shows the mean of the signal intensities obtained from 3 areas which were measured on 3 different slices of the phantom image (Fig. 2b). The vertical bars indicate the S.E. of the mean.

大脳基底核(それぞれ18か所Fig. 6)のNa濃度を算出した(Table 2)。FID画像におけるNa濃度を総Na濃度、SE画像におけるNa濃度をslow component、この2つの差をfast componentとして表している。後頭葉皮質下と大脳基底核のfast componentの間には、t検定5%($p<0.05$)にて有意差は認められなかったが、総Na濃度とslow componentに関しては1%($p<0.01$)にて有意に差が認められた。Fig. 7は脳腫瘍(髄膜腫)

Table 2 Sodium concentrations in the normal brain tissue and the brain tumor

	Total sodium	Slow component	Fast component
Occipital lobe	35.6±0.6	14.5±0.7	21.1±1.3
Basal ganglia	29.3±0.4	7.6±0.2	21.7±0.6
Tumor (Meningioma)	56	20	36

(mEq)

Each data in the normal brain tissue shows the mean of the results and S.E.M. obtained from 6 areas in the sodium images of 3 volunteer's heads. Two tailed t-test shows significant differences ($p<0.01$) between occipital lobe and basal ganglia in total sodium (fast+slow component) and slow component. It is noted that the sodium concentrations in the brain tumor, especially fast component, are remarkably higher than those in the normal brain tissue.

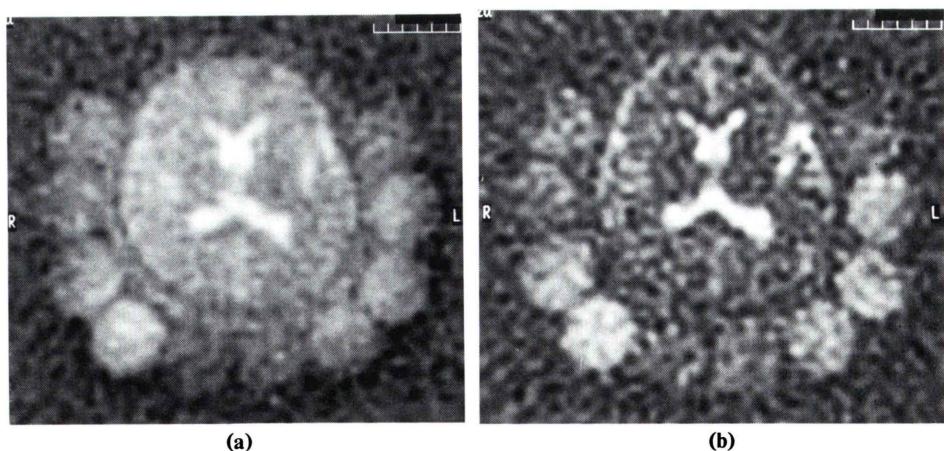


Fig. 4 A example of Na image of the human brain. 10 sodium phantoms with the concentrations of 15, 20, 30, 40, 50 mEq were arranged around the head.
(a) TR/TD, 110 ms/1.9 ms. (b) TR/TE, 110 ms/20 ms.

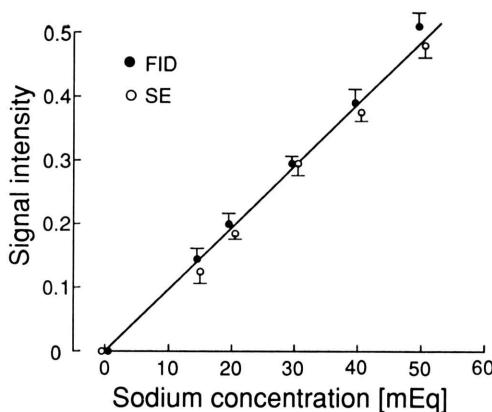


Fig. 5 The standard curve for sodium concentration—signal intensity of the phantoms in FID (●) and SE (○) images (Fig. 4a, b). Each plot shows the mean of the signal intensities obtained from 3–6 phantoms except those placed at the both sides because the sensitivity of the images is not high at the both sides. The vertical bars indicate the S.E. of the mean.

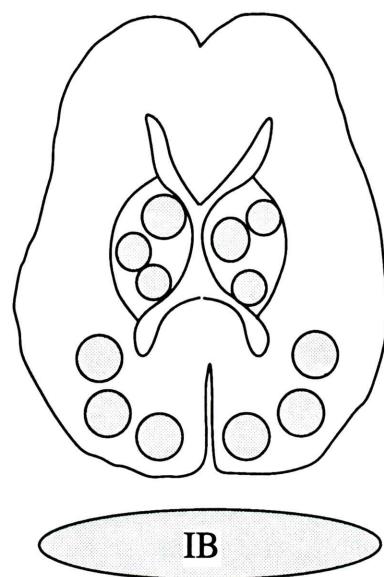


Fig. 6 Signal intensities were obtained at the areas described above. (IB: Background)

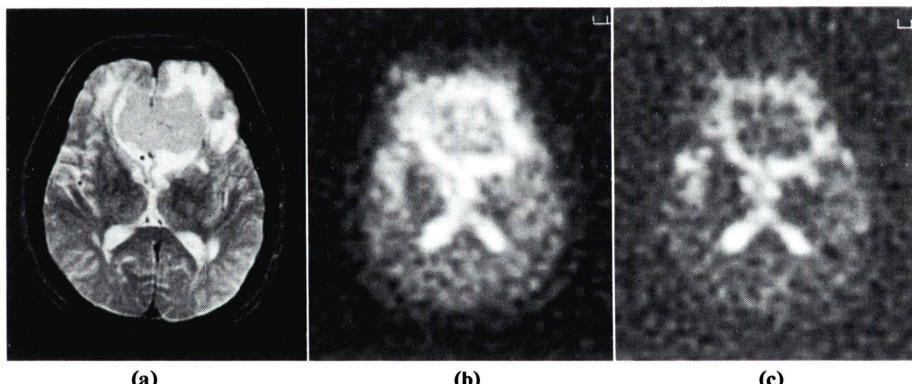


Fig. 7 MRI T_2 weighted image and Na image of the brain tumor (Meningioma) in the frontal lobe. (a) TR/TE, 2000 ms/90 ms. (b) TR/TD, 110 ms/1.9 ms. (c) TR/TE, 110 ms/20 ms. The signal intensity of the tumor in FID image (a) is higher than normal parenchyma, however the tumor and normal parenchyma is SE image (b) shows almost isointensity.

患者の Na 画像である。通常の MRI T_2 強調像（左）で見ると、腫瘍部は正常脳実質部より軽度の高信号を呈しているにすぎない。ところが FID 画像（真中）で見ると、腫瘍部は正常脳実質部より著しい高信号に描出されているのが認められる。SE 画像（右）では両者はほぼ等信号で、腫瘍部の

fast component の増加が考えられた。腫瘍部の Na 濃度を測定したところ、総 Na は 56 mEq, fast component は 36 mEq, slow component は 20 mEq であり、総 Na, とくに fast component の著しい増加が認められた (Table 2)。

IV. 考 察

MR Na 画像の研究は、脳、眼球⁹⁾、腎¹⁰⁾、筋肉等で行われているが、臨床的にはほとんど行われていない。生体内では、Na 原子の数はプロトン原子の 1/5000 しかなく、現時点ではプロトン画像と比べて画質に大きな差があり、また特に Na 画像の有用性が示されていないためである。今回われわれは髄膜腫が、通常の MRI では T_1 , T_2 強調像とともに脳実質より軽度の高信号しか示さないにもかかわらず、Na の FID 画像にて著明に高信号に描出されているのに注目し、その原因および Na 画像からの Na の濃度の定量化について検討した。

生体内 Na は T_2 緩和時間の違いにより 2 つに分けられ、一般に fast component と slow component と呼ばれている。食塩溶液からの Na の信号は、すべて slow component であるが、Joseph ら⁷⁾は、これにアガロースゲル等の大分子を加えると、 T_2 値は短縮し 2 峰性を示すようになると報告している。この現象は、Na 原子の磁気モーメントに基づく局所磁場が、近くに存在する溶質分子のスピンと相互作用することにより変化し、 T_2 緩和時間が短縮するためと考えられている^{6,11,12)}。この NMR を用いた実験結果が Na 画像でも同様に観察されるかを見るために、食塩溶液に PVA 粉末を加え、同濃度の食塩溶液とともに Na 画像を撮像した (Fig. 1)。その結果 FID 画像では両者はほぼ同じ信号強度で描出されたが、SE 画像では PVA 粉末を加えた phantom の信号はほぼ完全に消失した。これは PVA 粉末を加えることにより、その溶液中の Na 原子の T_2 値が短縮したためと考えられた。本結果および Joseph らの報告から生体内でも同様の原理で、ある量の Na の T_2 値は短縮しているものと考えられる。生体内で PVA 粉末に相当する大分子としては、蛋白、脂質、糖などが考えられ、主にこれらは細胞内に存在するため、fast component は、ほとんど細胞内 Na からの信号と考えられる。Ra ら⁶⁾は細胞内 Na の 60% が fast component であると報告している。

そこでこの fast component は生体内でどのような条件で変化するのかを考察してみる。生体内で fast component が上昇する原因は、単に細胞内 Na が増加することではない。たとえば細胞膜の透過性亢進により細胞が浮腫状になった場合、外液 (Na 150 mEq) が細胞内 (Na 15 mEq) に流入するわけで、細胞内 Na 濃度は上昇するものの、この Na は大分子の影響をあまり受けないため、主に slow component の増加となる¹³⁾。fast component 増加の原因としては、大分子の影響をうける Na が増加することが必要で次のようなことが考えられる。1 つは細胞内 (周囲) 大分子の増加で、これには加齢による動脈硬化あるいは代謝異常、アルツハイマー病等による神経細胞へのリピッド、アミロイド等の沈着といったものが考えられる。また生理的に基底核には鉄が存在し、加齢によても Ca が沈着しやすいため、これらも Na の局所磁場に影響を与え fast component 増加の原因になる可能性がある。また patch clump を用いた生理学実験^{14~16)}では、上皮細胞と神経細胞の間には細胞膜の Na channel の性質をはじめ、種々の違いがみられるところから、髄膜細胞 (腫瘍細胞ではなおさらであるが) では、根本的に細胞内大分子、細胞内イオンの量が異なることも十分考えられる¹⁷⁾。相対的な fast component の変化の原因としては、細胞密度があげられる。また加齢や梗塞により、ある領域の細胞密度が減少すると、1 つ 1 つの細胞の fast component 量は同じでも全体の信号量が減少する。逆に、腫瘍で細胞密度が高いと信号量が増加する。以上のような fast component の変化を Na 画像でとらえ、さらに定量化することができれば、Na 画像が脳疾患の研究に利用される可能性は十分にあると考えられる。少なくとも Na 画像が *in vivo* における種々の病態のスクリーニングとして有用な情報を与えることは確かであると考えている。

今回、定量的解析を試みるにあたって、次のことを考慮にいれた。すなわち、本実験は動物実験ではなく疾患を持つ患者が対象であるため、できるだけ短時間で、なおかつ fast component の変

化を逃すことのない方法が望ましい。本法は画像を用いることにより、一回の測定(約20分)で病変部から正常組織にわたる広い領域の情報が得られる。さらに種々の濃度の Na phantom も同時に撮像でき、phantom と脳組織を同一画面上で比較することができる。

現在の Na 画像の欠点としては、分解能の悪さがあげられる。その原因として、生体内では Na 原子がプロトンの 1/5000 ということもあるが、それ以上にプロトンに比べてハーフ面での開発の大きな立ち遅れがあげられる。しかし、その点が改善されれば、Na 画像は今後十分発展が期待される領域であると考えられる。

V. まとめ

1. Na 溶液に大分子を加えたときの T_2 短縮効果を、PVA 粉末を用いて画像化した。
2. Na 濃度と信号強度の間には比例関係がみられた。
3. 正常ボランティアの後頭葉皮質下と大脳基底核部の間で、t 検定 1% ($p < 0.01$) にて、総 Na および slow component 有意な差が認められた。
4. 脳腫瘍(髓膜腫)では、fast component の著しい上昇がとらえられた。
5. Na の fast component 量は、細胞の状態あるいは種類によって異なると考えられ、この成分の定量的解析は脳組織の機能的な情報を得る手段として有用であると考えられた。

文 献

- 1) Burstein D, Fosse ET: Intracellular sodium and lithium NMR relaxation times in the perfused frog heart. *Magn Reson Med* **4**: 261-273, 1987
- 2) Perman WH, Turski PA, Houston LW, Glover GH, Hayes CE: Methodology of in vivo human sodium MR imaging at 1.5 T. *Radiology* **160**: 811-820, 1986
- 3) Grodd W, Klose U: Sodium-MR-imaging of the brain: initial clinical results. *Neuroradiology* **30**: 399-407, 1988
- 4) Turski PA, Perman WH, Houston L, Winkler SS: Clinical and experimental sodium magnetic resonance imaging. *Radiol Clin North Am* **26**: 861-871, 1988
- 5) Liebling MS, Gupta RK: A comparison of intracellular sodium ion concentrations in neoplastic and nonneoplastic human tissue using ^{23}Na NMR spectroscopy. *Ann New York Acad Sci* **508**: 149-163, 1987
- 6) Ra JB, Hilal SK, Oh CH: An algorithm for MR imaging of the short T_2 fraction of sodium using the FID signal. *J Compt Assist Tomogr* **13** (2): 302-309, 1989
- 7) Joseph PM, Summers RM: The flip-angle effect: a method for detection of sodium-23 quadrupole splitting in tissue. *Magn Reson Med* **4**: 67-77, 1987
- 8) Hilal SK, Maudsley AA, Ra JB, Simon HE, Roschmann P, Wittekoek S, et al: In vivo NMR imaging of sodium-23 in the human head. *J Compt Assist Tomogr* **9** (1): 1-7, 1985
- 9) Kolodny NH, Gragoudas ES, DJD'Amico ES: Proton and sodium 23 Magnetic Resonance. *Arch Ophthalmol* **105**: 1532-1536, 1987
- 10) Maeda M, Seo Y, Murakami M: Sodium-23 MR imaging of the kidney in guinea pig at 2.1 T, following arterial venous, and uretal ligation. *Magn Reson Med* **3**: 361-367, 1990
- 11) William DR, Charles S, Springer J: The Molecular environment of intracellular sodium: ^{23}Na NMR relaxation. *NMR Biomed* **4**: 227-245, 1991
- 12) William DR, Charles S, Springer J: A comprehensive approach to the analysis and interpretation of the resonances of spins 3/2 from living systems. *NMR Biomed* **4**: 209-226, 1991
- 13) Hirai H, Okada Y: Serine released during deprivation of O_2 and glucose from guinea pig hippocampal slices enhances effects of glutamate on neuronal function. *Neuroscience*, in press
- 14) Quandt FN: Three kinetically distinct potassium channels in mouse neuroblastoma cells. *J Physiol* **395**: 401-418, 1988
- 15) Herman A, Dirk B, Roland E: Sodium current kinetics in intact rat papillary muscle: Measurements with the loose-patch-clump technique. *J Physiol* **406**: 199-213, 1988
- 16) Chiu SY: Sodium currents in axon-associated schwann cells from adult rabbits. *J Physiol* **386**: 181-203, 1987
- 17) Cameron IL, Smith NKR, Pool TB: Intracellular concentration of sodium and other elements as related to mitogenesis and oncogenesis in vivo. *Cancer Res* **40**: 1493-1500, 1980

Summary

Quantitative Analysis of Sodium Fast and Slow Component in In Vivo Human Brain Tissue Using MR Na Image

Hirokazu HIRAI*, Katsuhito YAMASAKI*, Hitoshi KIDENA**
and Michio KONO*

*Department of Radiology, Kobe University School of Medicine

**Department of Central Laboratory, Kobe University Hospital

In vivo sodium concentrations in the normal brain tissue and a tumorous tissue were analyzed using MR Na image. The nuclear magnetic resonance enabled us to devide the signal from sodium in the living tissue into 2 parts based on the differences of T_2 value. Those are fast component having the T_2 value of less than 5 msec and slow component of 15–40 msec. We investigated the effect of macromolecules on T_2 value of sodium image using polyvinylalcohol (PVA) powder. MR Na image was taken with the parameters of TR/TD, 110 ms/1.9 ms (FID image) and TR/TE, 110 ms/20 ms (SE image). Saline solution showed high intensity on both FID image and SE image. Saline solution added PVA (PVA phantom) also showed high intensity on FID image, whereas the signal intensity of PVA phantom in SE image extinguished. To know the relation between the signal intensity and sodium concentration, sodium concentration—signal intensity curve was obtained using phantoms with various sodium concentrations (0.05–1.0%). This curve showed a

direct proportion between sodium concentration and signal intensity on Na image. We measured further the sodium concentrations of the human brain tissue. Sodium phantoms were arranged around the heads and the MR Na images of the normal brains from 3 volunteers and a patient with a brain tumor (meningioma) were taken. The sodium concentrations of occipital lobe, basal ganglia and the tumorous tissue were calculated using the sodium concentration—signal intensity curve obtained from the phantoms arranged around the heads. Two tailed t-test shows significant differences ($p < 0.01$) in total sodium and slow component between occipital lobe and basal ganglia. Further more high concentration of fast component in tumorous tissue was observed. As fast component reflects the intracellular condition, present experiments suggest that measurement of fast component may be useful for obtaining the functional information of the brain tissue.

Key words: MRI, Na image, in vivo.