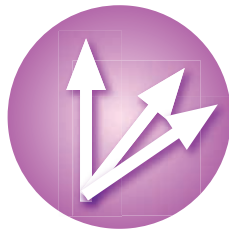


Part 2



MRIはどのように発展してきたか！



01 イントロダクション

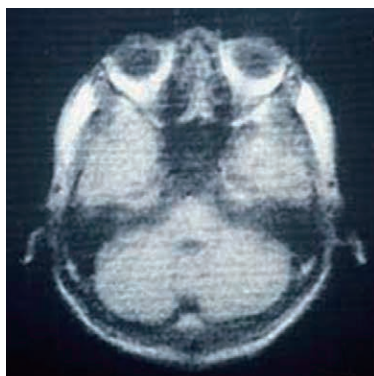
はじめに

1973年にMRIが提案されてから、約40年が経過した。この間のMR技術の発展は誠に目覚ましく、現在のMRIの全貌をとらえることは、個人的能力を超えるところまで来ている。一方、私が、1981年に物理系の大学院博士課程を修了して就職し、MRIの研究開発をスタートさせたときは、10編ばかりの原著論文を読めば、MRI技術の全貌をおぼろげながらもとらえることができた。この間のMRIの飛躍的發展を如実に示す画像を図1に示す。これらの画像は、私が日本最初の臨床機(0.12T)を開発していた時の画像(図1 a)と、2008年に、最新の3T MRIで撮像したほぼ同じ部位の画像である(図1 b)。

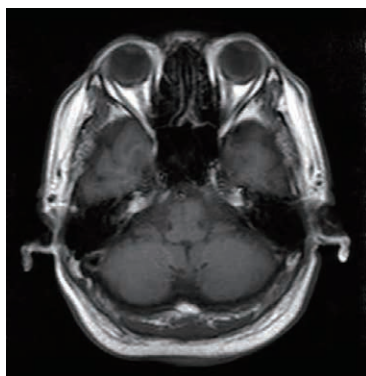
さて、このような現状で、MR技術の全体像

をとらえるためには、何冊かの教科書やレビュー論文を読むだけでは不十分であり、やはり、原点(原典)に立ち返り、原著論文を組織的に、時代を追って丹念に読んでいくのが近道ではないかと考える。ところが、原著論文をじっくり読むことは非常に時間がかかり、特に若い学生諸君にとっては、しばしば大変つらい作業であろう。

そこで、この作業のハードルを少しでも下げするために、現在のMR技術を作り上げた歴史的論文を組織的にピックアップし、特定のテーマに沿って面白く紹介することにした。論文の選択に関しては、その重要性だけでなく、その客観的指標である引用回数に注目したが、これらは、引用回数が数百回前後の大論文(なかには1000回を超えるものもある)がほとんどである。以下に、Part2全体の概要を紹介するが、論文の後に示す数字は、2011年初頭における引用回数である。



a : 1982年のT₁強調画像(0.12T)



b : 2008年のT₁強調画像(3T)

図1 1982年に国内初の臨床機(0.12T)で撮像した著者の頭部断層像と、2008年に最新の3T MRIで撮像したほぼ同じ部位の画像
ただし、1982年にはT₁強調画像という言葉はなかった。

第2～6節の内容

第2節は、まず「MRIのビッグバン」と題して、MRIを提案した1973年のLauterburの論文(1330)と、同じく、MRI開発に決定的な影響を与えた1971年のDamadianの論文(828)を紹介する。この2人は、同じ大学の所属であったが、ノーベル賞受賞直後の有名な事件も含め、かなり確執があったようである。

第3節は、「Mansfieldの業績」と題して、Lauterburと同時にノーベル賞を受賞したMansfieldの業績について紹介する。彼のMRIに対する貢献にはさまざまなものがあるが、その中から1974年の選択励起法の論文(153)と、1977年のEPI(echo planar imaging)の論文(513)を紹介する。

第4節は、「MRIの実用手法の確立」と題して、1975年のErnstらのFourierイメージングの論文(558)と、実用的イメージング手法(spin warp法)を確立した1980年のEdelsteinの論文(565)を紹介する。

第5節は、「MRIを支える基礎技術(1):スピネコー」と題し、1950年のHahnのスピネコーの論文(2985)、1954年のCarrとPurcellの論文(3026)、そして、CPMG(Carr-Purcell-Meiboom-Gill sequence)で有名な1958年のMeiboomとGillの論文(引用回数不明)を紹介する。これらは、MRIの論文ではないが、現在でも価値を失わない大変有益な論文である。

第6節は、「MRIを支える基礎技術(2):RFコイル」と題し、MRIにおけるRFコイル設計の基礎となった1976年のHoultの論文(859)と、ボリュームコイルの標準となったBirdcageコイルを提案した1985年のHayesの論文(385)を紹介する。

第7～12節の内容

第7節は、「初期の臨床トライアル」と題し、マルチスライス・マルチエコーの標準的臨床撮像法の確立に大きな影響のあった1981年のCrooksの論文(W.I.P.のためか引用回数不明)と、STIR(short TI inversion recovery)など、inversion recoveryの臨床応用に道を開いた1985年のBydderの論文(333)を紹介する。

第8節は、「ケミカルシフト?」と題し、CSI(chemical shift imaging)の一般的方法を提案した1982年のBrownの論文(726)と、水・脂肪分離画像法を提案した1984年のDixonの論文(766)を紹介する。

第9節は、「グラディエントエコー法」と題し、グラディエントエコー法の端緒を切り拓いた1986年のHaaseのFLASH(fast low angle shot)の論文(721)と、FISP(fast imaging with steady precession)の最初の提案となった1986年のOppeltの論文(引用回数不明)を紹介する。

第10節は、「高速スピネコー法」と題し、FSEの基礎であるRARE(rapid acquisition with relaxation enhancement)を提案した1986年のHennigの論文(1044)と、FSE(fast spin echo)の普及へとつながった1990年のMulkernの論文(179)を紹介する。

第11節は、「RFコイルの技術革新」と題し、アレイコイルを提案した1990年のRoemerの論文(620)と、高温超伝導体を用いたRFコイルを初めて報告した1993年のBlackの論文(148)を紹介する。

第12節は、「拡散イメージング」と題し、拡散計測の記念碑的論文となった1965年のStejskalの論文(3715!)と、画素内の不規則な分子運動(流動)の本質をとらえ、ADC(apparent diffusion coefficient)として表現したLe Bihanの1986年の論文(1149)を紹介する。



第13～18節の内容

第13節は、「MR Angiographyの古典」と題し、位相を用いたMRAを提案した1986年のDumoulinの論文(319)と、流入効果を利用したMRAを提案した1988年のLaubの論文(232)を紹介する。

第14節は、「勾配コイルを支えた技術」と題し、磁場計算に、target field法という逆問題的手法を初めて提案した1988年のTurnerの論文(88)と、勾配コイル技術に画期的進歩をもたらした、1986年のMansfieldの遮蔽型勾配コイルの論文(109)を紹介する。

第15節は、「EPIの実用化」と題し、それまでの常識を打ち破り、2Tにおいて胸部のEPI画像を取得した1987年のRzedzianの論文(109)と、MansfieldのグループによるEPIの成果である1991年の論文(265)を紹介する。

第16節は、「functional MRI」と題し、小川誠二先生の1990年のBOLD (blood oxygenation level dependent) 効果の論文(1810)と、1992年の最初のfMRI実験の論文(1690)を紹介する。

第17節は、「拡散テンソルの誕生」と題し、拡散テンソルの重要性を初めて指摘した1994年のBasserの論文(1070)と、ネコの脳の拡散テンソル画像を示して、拡散テンソルの有用性を示した1996年のBasserの論文(1146)を紹介する。

第18節は、「MRIの救世主？」と題し、MRIにおける感度の問題を根本的に解決する超偏極の手法を用い、 ^{129}Xe を用いた画像を初めて報告した1994年のAlbertの論文(486)と、hyperpolarized ^3He を用いた画像を初めて報告した1995年のMiddletonの論文(259)を紹介する。

第19～24節の内容

第19節は、「パラレルMRI」と題し、パラレルMRIの事実上の出発点となった1997年のSodicksonの論文(836)と、パラレルMRIの主流となったSENSEを報告した1999年のPruessmannの論文(1666)を紹介する。

第20節は、「造影MRAと非造影MRA」と題し、造影MRAを提案した1994年のPrinceの論文(579)と、非造影MRAを提案した2000年のMiyazakiの論文(39)を紹介する。

第21節は、「非デカルト座標系におけるサンプリング」と題し、スパイラルスキャンの提案を行った1986年のAhnの論文(185)と、プロペラの提案を行った1999年のPipeの論文(187)を紹介する。

第22節は、「高磁場への挑戦」と題し、4Tの全身用MRI開発を報告した1992年のSchenckの論文(50)と、8Tの全身用MRI開発を報告した1998年のRobitailleの論文(56)を紹介する。

第23節は、予備とし、それまでに紹介できなかったり、見落としていた重要論文〔例えば、SWI (Susceptibility-weighted imaging) など〕を紹介する予定である。

第24節は、2年間にわたる連載を振り返った感想と、可能であれば、次のシリーズへの展望を述べたいと考えている。

02 MRIのビッグバン

はじめに

“現在のMRI”は、1973年のLauterburの論文により始められた¹⁾。すなわち、現在のMRIには、ほぼ例外なく、均一静磁場と線形勾配磁場が使用されるLauterburの方式が用いられている。

Lauterburと同様に、現在のMRIの発展に大きな貢献のあったMansfieldは、彼と一緒にノーベル賞を受賞している。ところが、MRIの発展に非常に大きな影響を与えたDamadianには、その3人目の席が与えられることはなかった。この事情に関しては後述するが、本節では、同じ大学(State University of New York : SUNY)に所属し、ほぼ同時期にMRIの発展に大きく貢献したLauterburとDamadianの論文を紹介したい。

Lauterburの論文¹⁾ (引用回数1330回)

上述のとおり、現在のMRIは、1973年3月6日発行の*Nature*誌に発表された“Image Formation by Local Interactions : Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance”というタイトルの論文に始まる。この題目から明らかなように、Lauterburは、場所に依存した“局所的相互作用”があり、それを何らかの方法で検出できれば、その相互作用に関与する物質を画像化できるということを提案し、その一例としてMRIの実験結果を示した。

図1に、この論文で行われた実験配置の主要な部分を示す。このように、試料は、内径4.2mmの試験管(NMR用5mm管)に重水(D₂O)を満たし、その中に軽水(H₂O)を満たした内径1mmの2本のキャピラリを配置したものである。キャピラリの周囲を重水で満たした理由は、論文には記載がないが、キャピラリの発生する双極子磁場による静磁場の不均一性を除去するためと思われる。ただし、この配置は、MRIが同位体(¹Hと²D)の分布を分離して画像化することができることを示す好例にもなっている。

さて、使用した装置も論文には記載がないが、電磁石を用いたNMR分光計であるVarian社のA-60(共鳴周波数60MHz:ベストセラーになった分光計)である。勾配磁場についても記載がないが、おそらくZシムの電流を均一条件からずらして発生し、試料を回転して投影スペクトルを得たものと思われる。スペクトルは、当然であるが、continuous wave (CW)法で得られたものである。Lauterburは、SUNYの化学教室にあった共用のA-60を夜中に専有し、この実験を行ったと言われている。

Lauterburは、図1に示した3個の投影データと、その図の左右方向の投影データの合計4個のデータを用い、プロトンの画像再構成(20×20の画像マトリックス)を行った。論文に掲載されているプロトンの分布は明瞭なものとは言えず、論文のレフェリーからの評価は低かったようである。

また、この論文の2番目の実験として、片方のキャピラリをMnSO₄の水溶液に入れ替え、

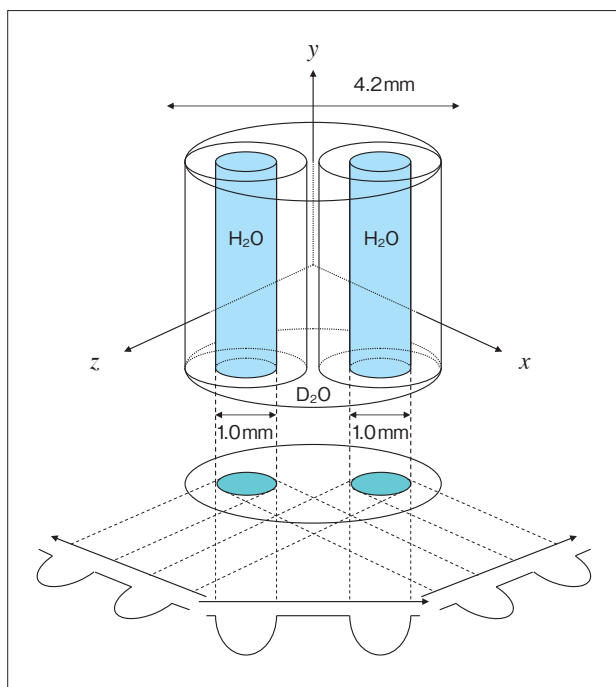


図1 Lauterburの実験の配置図(概念図)
 H₂Oの入った2本のキャピラリは、外側の試験管の外壁に接しており、その周囲にはD₂Oが満たしてある。スライス方法に関しては、論文には記載がない。
 (Lauterburの論文を参考に作成)

RFパワーを増大させた時の T_1 による画像コントラストの変化を報告している。そして、この実験の興味ある応用が、当時すでに話題になっていた悪性腫瘍の画像化であることを述べている。ただし、悪性腫瘍のプロトンの T_1 が、正常組織のそれに比べて長くなる事実に関しては、後述のDamadianの論文²⁾ではなく、その後に発表された、ラットの*in vivo*の悪性腫瘍に関する実験を報告したWeismanらの論文³⁾のみを引用している。これは、Lauterburが“Damadian’s measurements had been done on the company’s demonstration pulsed NMR spectrometer earlier that year, but I had not paid much attention, thinking that the controls were inadequate and the publicity overdone”と述べているように⁴⁾、Damadianのデータをあまり信用していなかったことによるものと思われる。

さて、Lauterburの論文は、この種の革新的な論文の例に漏れず、当初、レフェリーの評価は必ずしも高くはなかったようである。しかし、現在は、MRIの端緒となった論文として、

Nature 誌の歴史にも残るものと非常に高く評価されている。

Damadianの論文²⁾ (引用回数880回)

Damadianは、1971年に、米国の*Science*誌に“Tumor Detection by Nuclear Magnetic Resonance”というタイトルの論文を発表した。彼の論文は、ラットの正常部位と悪性腫瘍部位から摘出した組織のプロトンの T_1 と T_2 を計測し、悪性腫瘍の組織のプロトンの緩和時間が、正常組織のそれらに比べ、顕著に延長することを述べたものである。

悪性腫瘍としては、Walker sarcomaという筋肉の腫瘍と、Novikoff hepatomaという肝臓の腫瘍を用い、それぞれに対応する正常組織(筋肉と肝臓)のプロトンの緩和時間との比較を行っている。図2は、この論文に報告されているこれらの緩和時間データをグラフにしたものである。このように、このグラフを見るかぎり、悪性腫瘍では、 T_1 と T_2 が顕著に延長している

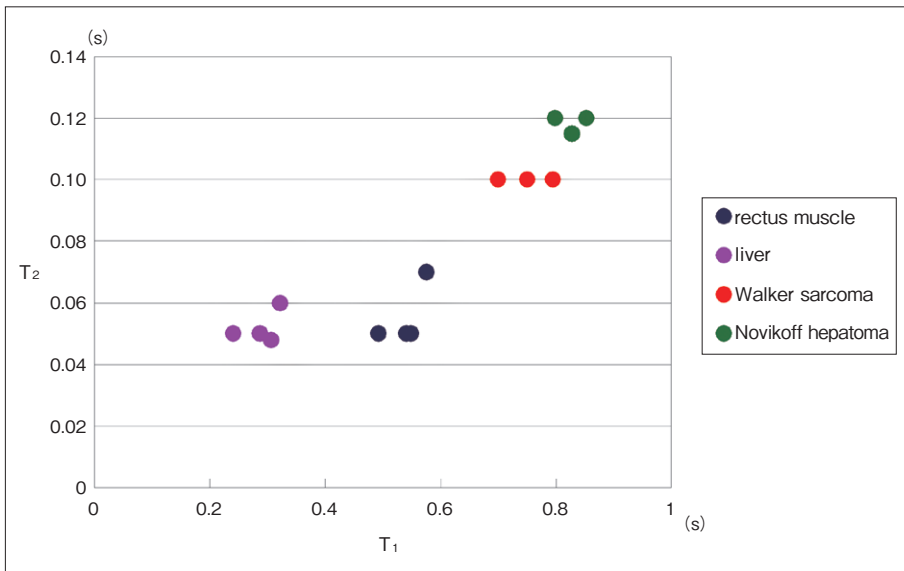


図2 ラットの筋肉と肝臓における正常組織と悪性腫瘍の緩和時間の変化
(Damadianの論文のデータから作成)

ことがわかる。

さて、この計測は、Varian社の電磁石(24MHz)と、Nuclear Magnetic Resonance Specialties Corporationという企業のPS-60AWというパルスNMR分光計を用いて行われたものである。T₁計測には、inversion recoveryを用いたnull method法、T₂計測には変形Carr-Purcell法が使用されているが、T₂計測の精度や有効数字にはかなり問題があるように思われる。

悪性腫瘍のプロトンの緩和時間が正常組織のそれに比べて延長する理由として、Damadianは、組織に含まれる水の構造化が、腫瘍組織において正常組織に比べ弱まることを述べている。そして、この手法が、悪性腫瘍の検出に有用であることを述べているが、この論文ではそのための診断装置には触れていない。なお、そのような装置は、この論文発行の約1年後に出願された米国特許⁵⁾で提案された。この特許の図面には、人体全身を磁石の中に入れ、集束したRFビームにより、ヘリカル状に人体をスキャンする装置が描かれている。ただし、Lauterburが“speculative patent”と述べて

いるように⁴⁾、この特許には、人体内の緩和時間をマッピングする具体的な方法は記述されておらず、また、記載された方法により、それが可能になるとはとても思われぬ。

LauterburとDamadianのその後

Lauterburは、当時すでにNMR分野の著名な研究者であり、さまざまな学会などにも積極的に参加したこともあって、1991年のノーベル化学賞受賞者のErnstをはじめ、多くの研究者から支持され、MRIソサエティの中心的人物としての地位を確立した。そして、さまざまな国際的な賞を受賞し、ノーベル賞受賞も時間の問題と言われていた。

一方、Damadianはその後、Fonarという会社を設立し、主に永久磁石を用いたMRIの開発を行った。そして、1972年に出願した特許をもとに、ほとんどのMRIメーカーと訴訟を行い、特にGE社からは、1997年に1億2870万5766ドルを勝ち取っている。そして、Damadianは、このような経緯もあり、学会などに出席することはほとんどなく、また、Fonarの装置も



ごく限られた施設にしか納入されなかった。

ノーベル賞事件

2003年10月6日、スウェーデンのカロリンスカ医科大学より、2003年のノーベル医学生理学賞が、米国イリノイ大学のLauterbur博士と英国ノッティンガム大学のMansfield博士に贈られることが発表された。Lauterburの受賞は当然と思われ、Mansfieldの受賞は、やや難しいのではないかという見方もあったが、受賞結果は多くの人々から快く受け入れられることになった。ところがなんと、翌日の*New York Times*紙、*Washington Post*紙、*Los Angeles Times*紙に、Damadianを支持するグループが、今回のノーベル医学生理学賞にDamadian氏を除外したのは恥ずべき間違いである(The Shameful Wrong That Must Be Righted)という全面広告を出したのである。

実は、ノーベル賞選考委員会では、Damadianの取り扱いに関して以前から、水面下でさまざまな検討をしていたようで、結局、以下の3点が、Damadianを選考から除外することになった理由だと言われている。

- (1) 悪性腫瘍のプロトンの緩和時間が、正常組織のそれに比べて延長するという報告は、必ずしもDamadianのオリジナルではない。
- (2) 2003年のノーベル医学生理学賞の受賞理由である「磁気共鳴を用いたイメージング技術の発展」に、Damadianは大きな影響を与えたかもしれないが、貢献したわけではない。

文献

- 1) Lauterbur, P.C. : Image Formation by Local Induced Interactions ; Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature*, **242**, 190 ~ 191, 1973.
- 2) Damadian, R. : Tumor Detection by Nuclear Magnetic Resonance. *Science*, **171**, 1151 ~ 1153, 1971.
- 3) Weismann, I.D., Bennet, L.H., Maxwell, Sr., L.R., et al. : Recognition of Cancer *in vivo* by Nuclear Magnetic Resonance. *Science*, **178**, 1288 ~ 1290, 1972.
- 4) Lauterbur, P.C. : One Path out of Many ; How MRI Actually Began. Encyclopedia of Nuclear Magnetic Resonance, Grant, D.M., Harris, R. K. eds., West Sussex, John Wiley & Sons Ltd, 445 ~ 449, 1996.
- 5) US Patent 3,789,832. Apparatus and method for detecting cancer in tissue.



図3 2002年にホノルルで開催されたISMRMにおいて、MRIの30周年を記念して行われたLauterburの講演のシーン

- (3) プロトンの緩和時間で、悪性腫瘍と正常組織を鑑別できるとは限らない。

さて、1973年にMRIが提案されてから、2003年にMRIにノーベル賞が与えられるまで、約30年もの期間を要した。このように長期間を要したのは、上記のようなDamadianの問題があったためと言われているが、LauterburとMansfieldの健康問題が浮上してくるに従い、ノーベル賞委員会は、授賞を急いだとも言われている。図3に、2002年の国際磁気共鳴医学会(ISMRM)において、MRIの30周年を記念して行われたLauterburの講演の様子を示す。彼は、これから約1年後にノーベル賞を受賞するが、その4年後に亡くなった。

むすび

さて、次節は、Lauterburと一緒にノーベル賞を受賞したMansfieldの業績について紹介したい。