

磁共振造影與骨髓影像及腫瘤血管新生

文・圖／施庭芳（醫學院放射線科教授、台大醫院影像醫學部副主任）

我在1984年自台大醫學系畢業，留在母校醫學院及醫院的放射線科，也二十年了，算來也不是很短的日子。記得剛進科內的時候，在台大醫院西址第七講堂旁的電腦斷層攝影室，有一臺0450型最早的CT scan，主要進行頭部及全身的掃描，吸引許多臨床醫師及放射科醫師的興趣；那時掃描一張影像的時間很長，所以常常可以講一個笑話再回來看影像。

到了第三年住院醫師時，科內新購了一台CT (Somatom DRH)，號稱當時最快速、高級的機型，當時我為它的功能及電腦運算為之瘋狂！加上對血流動力的興趣，開啓了我對醫學研究之門，於是進行了一項早期腦缺血的研究，利用快速的動態攝影去測定腦組織血流量的減少與中風癒後的關係；後來幸運的發表在放射線學門的頂尖期刊“radiology” (1988)。這份成

果，對當時仍在受訓階段的我，的確是很大的鼓勵；不但激發我對學術研究的信心及熱情，也堅持了往後致力於研究的毅力。

1988年，我奉派出國進修，前往美國加州大學洛杉磯分校的醫學中心，學習磁共振造影學及骨骼肌肉的影像診斷，建立了我往後研究領域的方向。回台大之後，也

適逢第一台高磁場的磁共振造影儀啟用。在當時，磁共振造影掃描開始應用於人體，對於其所表現的訊號(signal intensity)，與人體各項解剖結構及生理病理的意義仍不清楚，所以需投入大量的時間精力，建立正常的數據，以及各種疾病診斷的依據。磁共振造影最大的特點，除了無輻射線外，可以調整不同的脈衝程式(pulse sequence)，利用與體內氫原子的共振，表現出不同的訊號，而反應出各種生理或病理的組織變化。所以磁共振造影為生命科學或醫學帶來了重大的突破。我個人認為它最大的優勢，在於呈現出以往無法被透視或偵測的組織成份。以骨骼及椎體為例，以往的X光攝影或電腦斷層，都只注重在骨骼硬體的部份—包括骨外殼皮質及骨小樑等的礦物質部份；然而，存在骨小樑之間的骨髓造血成份及其骨髓幹細胞—生命現象最重要的成份，卻無法以活體的方式被呈現或探討。磁共振造影首度呈現出人體的骨髓影像(bone marrow image)(圖1)。骨髓影像的探討在醫學領域中對病人的幫助是非常大的，我在早期的研究著重於疾病的探討及鑑別診斷等，包括：(1)以磁共振造影分析脊椎體壓迫性骨折(compression fracture)的成因，並作鑑別診斷。(2)對於良性壓迫性骨折或惡性癌細胞骨轉移，以磁共振造影分析其血流灌注及血管新生，並作區別。(3)壓迫性骨折的磁共振造影表現，血液灌注(Blood Perfusion)的測定，壓迫性骨折後的癒合不全或骨壞死，以磁共振造影與手術病理變化加以對比並探討癒合的過程。(4)感染性脊椎炎(vertebral osteomyelitis)的診斷及鑑別診斷；進一步探討骨髓炎的特殊影像表現及其解剖學結構相關的致病機轉。

在陸續完成具臨床意義的研究後，我逐漸投入骨髓的基礎研究。首先，建立兩項研究平台(a)以動態磁共振



圖1：T1骨髓影像。

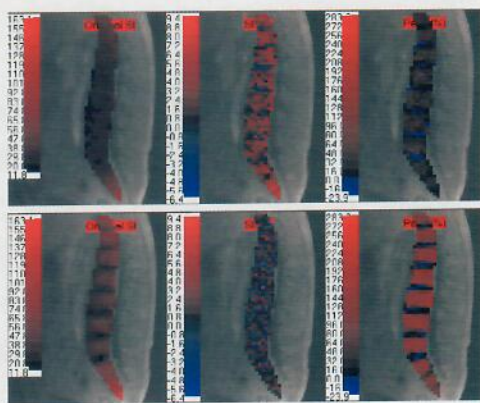


圖 2：脊柱血流灌注圖譜。

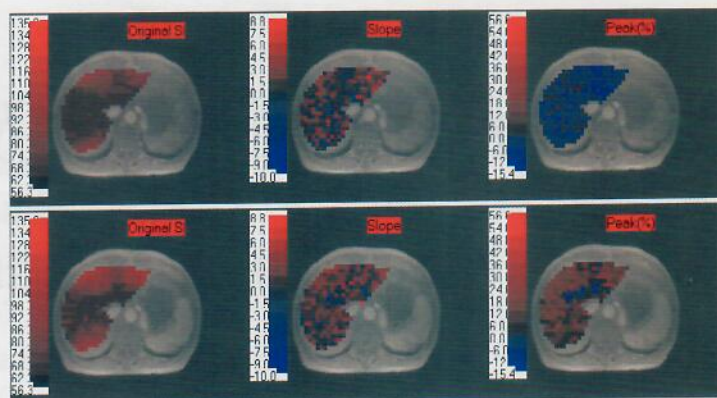


圖 3：肝臟血流灌注圖譜。

掃描(dynamic MR scanning)測量椎體骨髓血液灌注(vertebral bone marrow perfusion)；(b)磁共振頻譜(proton MR spectroscopy)測定骨髓內脂質與水分子的化學成份(bone marrow lipid and water content)。首先，對於椎體血流灌注的探索，在靜脈注射Gadolinium顯影劑後，利用前述之動態磁共振造影，以每0.5秒作一次掃描，將椎體訊號隨時間的變化加以量化，描繪出Time-Intensity Curve，再利用bi-compartment pharmacokinetic model，計算出人體椎體血流的相對量。首先，在66位受試者中，測量其正常椎體的血流灌注，發現它們和年齡及性別有非常大的關係：年紀小於50歲以下者，其椎體血流明顯高於50歲以上者；而女性在50歲以後，血流灌注急遽下降，而男性的變化則緩慢不明顯；這一項發現可以解釋一部份骨骼的老化過程，而且也明顯地和荷爾蒙的變化有關(Radiology 2001, July)。再者，椎體血流灌注的測量，可發展到臨床應用，例如骨髓病變的血管新生，或是以曲線圖型的種類區別良性骨折及惡性腫瘤的差異性(JMRI 2002)。對於以訊號表現的血流強度，另外設計軟體，將之呈現出彩色的動靜脈灌注圖譜(圖2)。其次，基於前述老化對骨髓血流灌注的降低，考慮到老年病患的藥物使用也可能對骨血流灌注有影響，故選定鈣離子阻隔劑(Calcium Channel Blocker)對正常受試者進行研究，發現受試者在藥物使用後，心跳、血壓顯著改變，同時他們的骨髓血流灌注也明顯下降；所以推測降血壓藥物的使用可造成血液重新分佈(redistribution)而影響到骨髓血流灌注(Radiology 2004, Apr)。然而，椎體血流灌注是否和骨質疏鬆的致病機轉有關，或是影響骨小

樑的質與量以及長期服用心血管藥物是否影響骨質密度，則須進一步探討。之後，再以69位女性病患為研究對象，以前述之方法測定其腰椎血流灌注及雙能量X光骨質密度儀(Bone Mineral Density, BMD, gm/cm²)。發現骨質密度與血流灌注呈現顯著的正相關(Radiology 2004, Oct)。所以，血流灌注之減少可能是骨質疏鬆的原因之一。另外，我們也探討了86位患者其頸動脈的intima-media thickness和椎體血流灌注，發現有顯著的負相關，間接顯示動脈粥狀硬化(atherosclerosis)引起之血流灌注減少可能是引起骨質疏鬆之機轉之一(JMRI, 2004)。動態血流灌注的評估(dynamic tissue perfusion)，不只在骨髓的研究具有其意義，對於腫瘤血管新生(tumor angiogenesis)也提供活體(in vivo)的研究方法；它不同於超音波或血管攝影，而著重在血流inflow, outflow及血管內、外與組織間質的平衡，所以更具灌注(perfusion)的生理意義。近年，我將其推廣應用在肝細胞腫瘤、子宮頸癌、肺癌、急性骨髓性白血病及多發性骨髓瘤，都有良好的結論(圖3)，對於癌症的探討，提出image angiogenesis(影像表現之血管新生)新觀念，在癌症治療的追蹤評估以及癒後的判斷，將有重要意義！

對於骨髓內部微環境，除了上述之血管血流因子及骨小樑外，另有造血組織、脂肪組織及其他微成份。對其化學成份的分析，我們利用磁共振氫頻譜(Proton MR Spectroscopy)，在骨髓成功的分析不同ppm之下的各項光譜(spectrum and peak)(Spine 2004, Dec)。骨髓的氫頻譜組成有水(H₂O)及脂質(CH₂-group)，主要頻峰相隔3.1 ppm，其間尚有約十種較小的頻峰；而脂肪

或脂質的累積，可能和年紀、血管因子、骨質密度有互動關係，發現脂質與水(Lipid Water Ratio)的比例和骨質密度呈負相關；將年齡因子控制後，脂質頻寬仍和骨質密度呈正相關，所以推論脂質的累積及成份的改變會影響骨小樑的生成。對於磁共振頻譜除了在骨髓研究外，我也修正其部分參數，將之應用於人體的肌肉及肝臟，可以成功的展示出細胞內外的脂質及結合-CH₂及-CH₃的比例(圖4)。這項技術對近年來熱門的脂質代謝研究(lipid metabolism)，提供新的方向，所以也對愛滋病患、肝臟移植及缺血性骨壞死有進一步的探討。

放射線及醫學影像，已由原來的型態學研究，逐漸進入生理性、功能性，甚至分子生物的層面，尤其是分子影像(molecular image)與骨髓幹細胞(stem cell)的研究，更是未來發展的方向。身為一位放射線科醫師，只有不斷的進修與學習，才能在浩瀚的醫學領域中生存。我常常開玩笑說放射線科醫師的人生是黑白的；而我就這樣渡過了二十年的青春歲月。雖然黑與白可以表現最佳的灰階差異，但也盼望未來的人生能有多一點的彩色。圖4 (本欄本期策畫／口腔生物科學研究所蕭裕源教授)

參考文獻

1. Shih TTF, Huang KM. Acute stroke: detection of the changes in cerebral perfusion with dynamic CT Scanning. Radiology 1988; 169:469-474.
2. Shih TTF, Huang KM, Li YW. Solitary Vertebral Collapse: Distinction between Benign and Malignant Causes using MR Patterns. J. Magn Reson Im. 1999; 9:635-642.
3. Chen WT, Shih TTF, Chen RC, Lo SY, Chou CT, Lee JM, Tu HY. Vertebral Bone Marrow Perfusion Evaluated with Dynamic Contrast-Enhanced MR Imaging — Significance with Aging and Sex. Radiology 2001;220:213-218.
4. Chen WT, Shih TTF, Chen RC, Lo SY, Chou CT, Lee JM, Tu HY. The Blood Perfusion of Vertebral Lesions Evaluated with Gadolinium-enhanced Dynamic MR Imaging: in Comparison with Compression Fracture and Metastasis. Journal of Magnetic Resonance Imaging 2002;15:308-314.
5. Shih TTF, Chang CJ, Tseng WYI, Hsiao JK, Shen LC, Liu TW,

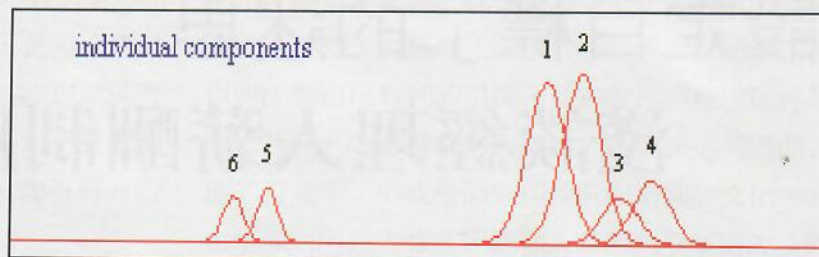


圖4：磁共振氫頻譜圖示。

- Yang PC. Effect of Calcium Channel Blocker on Vertebral Bone Marrow Perfusion of the Lumbar Spine. Radiology 2004 231: 24-30.
6. Shih TTF, Liu HC, Chang CJ, Wei SY, Shen LC, Yang PC. Correlation of MR Lumbar Spine Bone Marrow Perfusion with Bone Mineral Density in Female Subjects. Radiology; 2004; 233: 121-128.
 7. Chen WT, Shih TTF. The relationship between vertebral bone marrow blood perfusion and common carotid intima-media thickness in aging adults. Journal of Magnetic Resonance Imaging 2004; 20(5): 811-816.
 8. Shih TTF, Chang CJ, Hsu CY, Wei SY, Su KC, Chung HW. Correlation of Bone Marrow Lipid Water Content with Bone Mineral Density on the Lumbar Spine. Spine; 2004; 29(24):2844-2850.
 9. 施庭芳(1999)，醫學科學叢書：磁共振造影於脊椎病變的應用，台北市：國立台灣大學醫學院。

施庭芳 小檔案

1984年畢業於台大醫學系，1985至1988年完成放射線科住院醫師訓練，於1988~1996擔任主治醫師及講師一職；並於1989年前往美國加州大學洛杉磯分校醫學中心進修，學習核磁共振影像學，1990年回國後致力於相關研究。1996年升任副教授；2004年升任教授。專長為核磁共振影像學、放射線診斷學、骨骼肌肉放射線學、乳房影像學……等。現任台大醫學院放射線科專任教授；台大醫學院影像醫學部副主任及骨骼肌肉影像診斷科主任等職。



攝於台大醫院核磁共振室