

水素磁気共鳴 spectroscopy (^1H MRS) の routine 化と その問題点

宝金清博¹, 鎌田恭輔¹, 松浦元², 小岩光行³,
柏葉武³, 上山博康¹, 阿部弘¹

¹北海道大学脳神経外科
³柏葉脳神経外科病院

²シーメンス旭メディテック

はじめに

中枢神経系(脳)の水素の磁気共鳴 spectroscopy (^1H MRS) が臨床で応用されるようになって、すでに、数年が過ぎた。脳の代謝を非侵襲的に測定する新しい検査法という本法の特徴は、一方で、過大な期待の対象となり、一方では、不当に低い評価を受けてきたように思われる。磁気共鳴画像(MRI)が、これほど広く普及したにもかかわらず、MRSは限られた施設における特殊な検査である。MRSが今後もごく一部の限られた施設における特殊な検査として存続するか、むしろ研究の手段に一步後退するか、あるいは逆に、多くの施設に広がり臨床的価値を増すかは、今後の技術的な進歩にも依存する問題で、単純には言えない。しかし、現段階における ^1H MRSの成果と問題点を評価することは重要である。本論文では、我々の関連の一般病院において行っている routine 化のための種々の工夫とその結果およびその問題点をまとめてみたい。

方法および対象

1. 方法

使用した機種は、Siemens社製、Magnetom SP (1.5T) である。MRSは特殊な専門的な技術であってはいけないという我々の方針により、測定は医師が行うこともあるが、日常の、特に、外来患者に関しては、MRI担当の検査技師が行っている。現在、医師3名、検査技師4名が完全な測定を行っている。これにより、脳梗塞などの緊急性のある患者においても深夜もふくめて何時でも検査が可能となった。そのため、方法は、徹底して manual 化された。測定の多くの step は、一連のきめられた手順であり、できるだけ、program を macro 化し(つまり、procedure として組んでしまう)、個々の症例で変えなければならない parameter のみ検査担当者が入力するように工夫した。こうすることにより、誤動作による時間の浪費や検査の失敗が避けられ、かつ、検査担当者による検査結果のばらつきが極力押さえられると考えた。具体的には、以下の工夫を行った。

1) 画像取得

最初に行う撮像は、MRSを行うからといって極端に省略しない。あるいはまた、機会を改めて、通常の画像検査とMRSを別個に行うことも無用な時間と負担を患者に強いることになると考え、行っていない。実際には、画像診断と

MRS のための位置決めで最低限必要な T_2 強調画像の軸面 (12 分) と T_1 強調画像の冠状面 (2 分 30 秒) の撮像を行う。これも procedure 化し、15 分以内に終了するようにした。また、経過観察例など、すでに病変部位が分かっている場合には、 T_1 強調画像のみで十分なこともある。

関心領域の設定は正確かつ容易でなければならない。我々は、 T_2 強調画像軸面と T_1 強調画像の冠状面の 2 つの画像を用いて、graphic 上で track-ball を用いて 3 次元的に正確に関心領域を設定している。

2) MRS

Localized ^1H MRS の手法としては stimulated echo acquisition mode (STEAM) を用いている^{4),5)}。各 parameter は、あらゆる組み合わせが可能であるが、我々は繰り返し時間 $\text{TR} =$

1500ms エコー時間 $\text{TE} = 270\text{ms}$ のみを routine の parameter としている。これを routine とした特別な理由はないが、多くの臨床データが発表されていることや水信号の抑制が容易であるなど利点は多いと思われる^{5),7),4)}。データポイント数は 1024, sweep width は 2000herz とした。関心領域の大きさは $30 \times 30 \times 30 \text{ mm}^3$ としている。 $20 \times 20 \times 20 \text{ mm}^3$ の小さな関心領域も時間をかけて shimming を行い加算回数を増やせば可能である。しかし、Fig.1 に示したように $30 \times 30 \times 30 \text{ mm}^3$ と同じ実用的な加算回数では、信号雑音比 (S/N 比) はかなり低下し、実際の臨床例では安定さに欠け、実用的とは言えない。どうしても必要なときには、エコー時間を短縮して、より強い信号を得るようにしている。しかし、この短いエコー時間では水の信号抑制が不十分になったり、J modulation (spin-spin coupling

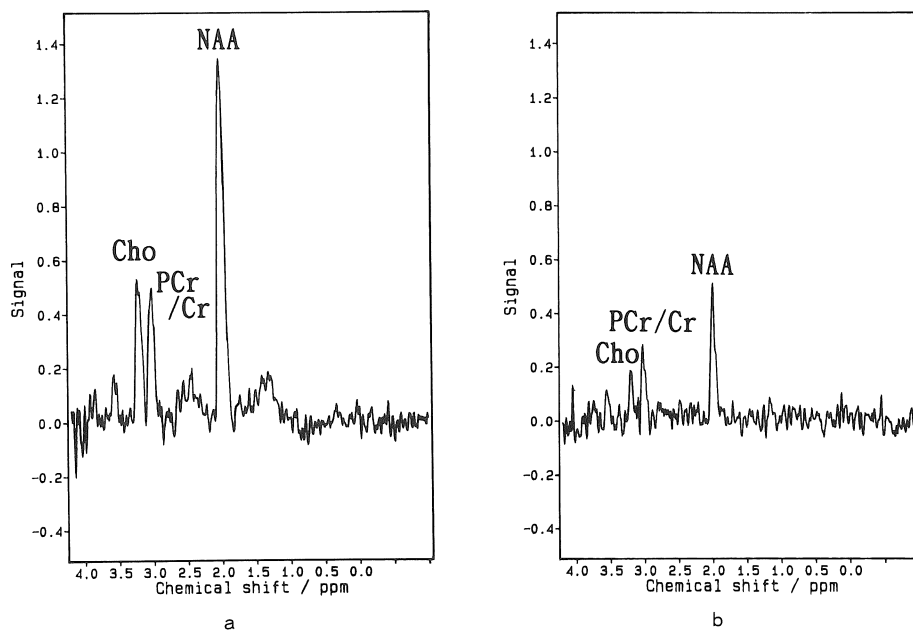


Fig.1. a : Spectrum of the normal parietal lobe. Volume of the interest is $30 \times 30 \times 30 \text{ mm}^3$. b : Volume of interest is $20 \times 20 \times 20 \text{ mm}^3$.

による変調)のために信号の修飾が生ずることがある。また、よく知られていることであるが、こうした短いエコーでは強い水信号が得られるので、shimming 条件の悪い場合の shimming 調整にも有効である。

MRS の実施に際して、最も時間的に負担になるのは、選択した領域の磁場均一化のための微調整 (shimming) である。一般的には、Frahm らの原法に従い、まず頭部全体の水信号を用いて全体の shimming (global shimming) を行ってから、選択した関心領域の shimming (localized shimming) を行うとされている⁵⁾。当初、我々も全体の shimming を行っていたが、現在は localized shimming のみを行っている。このために、関心領域に合わせていくつかの shimming の適切な条件 (shim table) をまえて設定しておきそこから localized shimming の微調整を開始する。具体的には左右それぞれの前頭葉、側頭葉、後頭葉、頭頂葉、および小脳、そして脳幹部と計 10 個の異なる条件を shim table に書き込んである。また、computer による自動的な shim (autoshim) も試みているが、今後はこの自動的な shim が主流になる可能性がある。

水信号抑制のための chemical shift selective pulse (CHESS pulse) の強度設定も procedure 化されている。なお、CHESS pulse は、gaussian 波型とし、若干 shimming が不良な時にも安定した water suppression が達成されるように bandwidth は 100 herz とした。また、100 herz であれば、臨床の MRS 測定で重要な peak に対する影響は全くない。

こうして、shimming の最適化と水抑制のための pulse 強度の設定が終了したら、加算回数を 500 回 (データ取得時間 12.5 分) としてデータ取得を行なう。渦電流 (eddy current) は、STEAM 法では常に問題になるが、十分に調整されたシステムでは観察すべきピークのうち最も水に近い choline などの周波数領域に関しても全く影響はない。一応、eddy current を補正す

る program も持っているが、実際にはほとんど使用していない¹²⁾。

3) データ処理

得られた時間領域の信号をどう処理するかに関しては、標準的な基準はないと思われる。我々は、zero filling を一度行なったうえで周波数領域で 1 herz に相当する指数関数の window をかけてから、Fourier 変換を行なう。最後に cubic spline 関数を用いて baseline correction を行なっている。

2. 対象

いかなる疾患において¹H MRS が有用であるかは、当然のことながらいまだに研究段階であり、我々もはっきりした適応をもっていない。今後の適応を検討する意味も含めて、暫定的に以下の疾患を対象としている。

- 1) 脳腫瘍
- 2) 虚血性脳血管障害
- 3) 変性疾患
- 4) 痴呆などの評価

検査に際しては、患者が約 1 時間の検査に十分対応できることが絶対的な要件であり、

- 1) 不穏を伴う意識障害患者、特に外傷患者、
- 2) 呼吸障害の強い患者、などは、検査の適応とならない。ただし、若干の体動などは、軽い sedation で十分対応できる。特に、対象は入院患者と限定せず、外来患者 (依頼患者) などの日常検査として行えるかどうかを検討した。

結 果

1) 検査件数と成功率

上記の方針を遵守した 1991 年 4 月 1 日より 1991 年 7 月 31 日までの 4 か月間に行なわれた MRS の検査状況を示す。この 4 か月間検査件数にして 126 回、患者数 65 名の検査が行なわれた。このうち、検査がうまくゆかなかつたのは 5 回であった。このうち 3 回は検査途中で患者の体動が激しくなり shimming が不可能となり中止したものであり、2 回は脳幹部や小脳など

shimming 条件の設定が難しく検査を断念したものである。従って、成功率は96%であった。MRSの成功率に関しては公式の論文や学会での発表がなく明確なことは言えないが、一般に、脳血管障害患者などでは70~80%とも言われている率 (personal communication) に比べて高い成功率と言える。もちろん、状態が悪く、意識障害がよくない場合にはなるべく速く検査を終了する努力をおこなったのである。入院患者は55名、外来患者は10名であった。疾患別に分けると、脳腫瘍が12名、虚血性脳血管障害が40名、変性疾患が2名、その他11名であった。なお、時間外で緊急の検討を行なったのは5例(4%)であった。なんらかの sedation が必要だったのは22件、19%であり、その多くは脳血管障害の急性期患者であった。

2) 検査時間

検査時間は全ての症例で正確に測定したわけではないが、10症例において測定した。その結

果、1) 画像取得にかかった時間が15分、2) 関心領域の設定と入力と各 parameter の設定にかかった時間が4分30秒、3) shimmingにかかった時間が5分15秒、4) CHESS pulse の設定にかかった時間が2分15秒、5) データ取得にかかった時間が12分30秒であり、全体として40分を要した。さらに、実際の through-put では患者の位置決めなどの時間もかかるわけで、さらに4~5分の時間が必要となり、結局、約45分という時間が1検査に必要であった。最短は through-put 時間で35分であった。なお、測定したのは、医師が84回、検査技師が42回であった。

3) 検査の質

最初に述べたように、全例において shimming の状態を水の信号の半値幅で評価したわけではないし、実際の検査中に測定することは患者にとって無用な時間となり意味がない。実際には、水の信号の積分値やそのピークの形をみればお

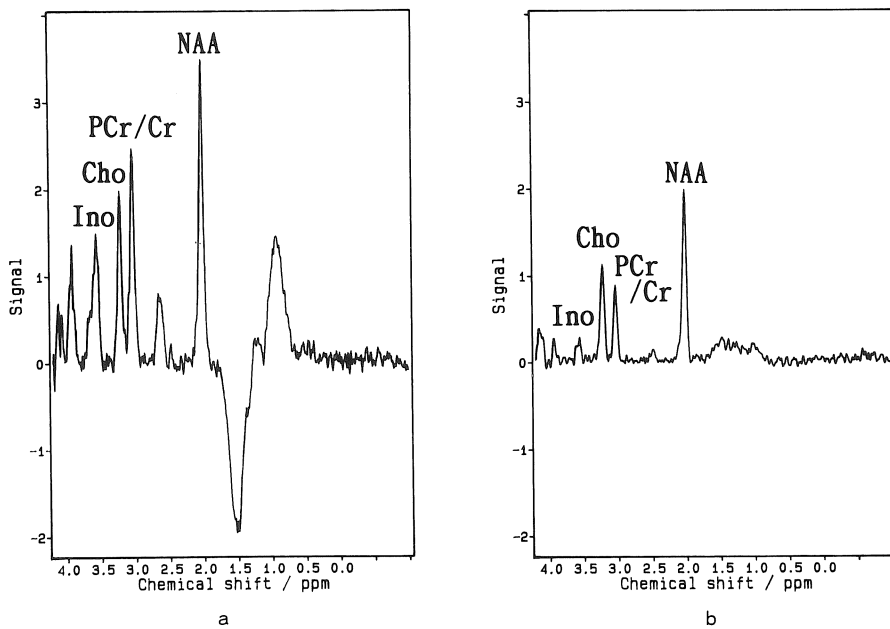


Fig.2. a : Spectrum of the normal parietal lobe. The echo time is 34ms. b : Spectrum of the same part as Fig.2.a. The echo time is 270ms.

おむね見当がつく。ただ、volunteer において shimming の時間を実際の患者に要した時間（5分15秒）内で行なったところ、頭頂葉において 5 herz 前後であった ($n=5$)。これは、いわゆる Frahm らの global shimming を行った場合と比較してなんら遜色がない⁵⁾。Signal/Noise (S/N) 比の評価は、静磁場の安定性や測定コイルの安定性（コイルの同調や整合の精度、あるいは Q 値）などは患者や測定部位では大きく変化しないと考えられるので、noise をほぼ一定と仮定して比較した。

得られた spectra を見ると、エコー時間 270 ms では, choline (Cho), phosphocreatine/ creatine (PCr/Cr), N-acetyl-aspartate (NAA) の 3つのピークが常に観察される。エコー時間を 34 ms にすると、 T_2 緩和の影響が軽減し、信号は強くなり、S/N は著しく向上する。Inositol (chemical shift = 3.55 ppm) など長い

エコー時間では減衰してしまう信号も確認できることがある (Fig.2)。しかし、一般には、eddy current の混入が増えたり、脂肪のピークが大きく出現するために、評価が難しく一般的な検査としては問題が多い。

4) 測定部位および疾患別の問題点

同一 volunteer で測定したそれぞれ頭頂葉、前頭葉、側頭葉、小脳、脳幹の spectra を検討したが、頭頂葉、前頭葉、後頭葉、側頭葉では、S/N はほぼ一定している。しかし、脳幹部、小脳ではやや低い S/N となる。勿論、Frahm らがすでに示したように小脳、脳幹部では NAA などの信号そのものが低く、測定はそれだけでも難しいが、S/N の低下はそれ以上となる印象がある⁶⁾。この理由は明らかではないが、狭い骨構造に囲まれた脳幹部や小脳は magnetic susceptibility の影響を受けやすく、shimming が良好にならないことが最も大きな要因と考えられる。

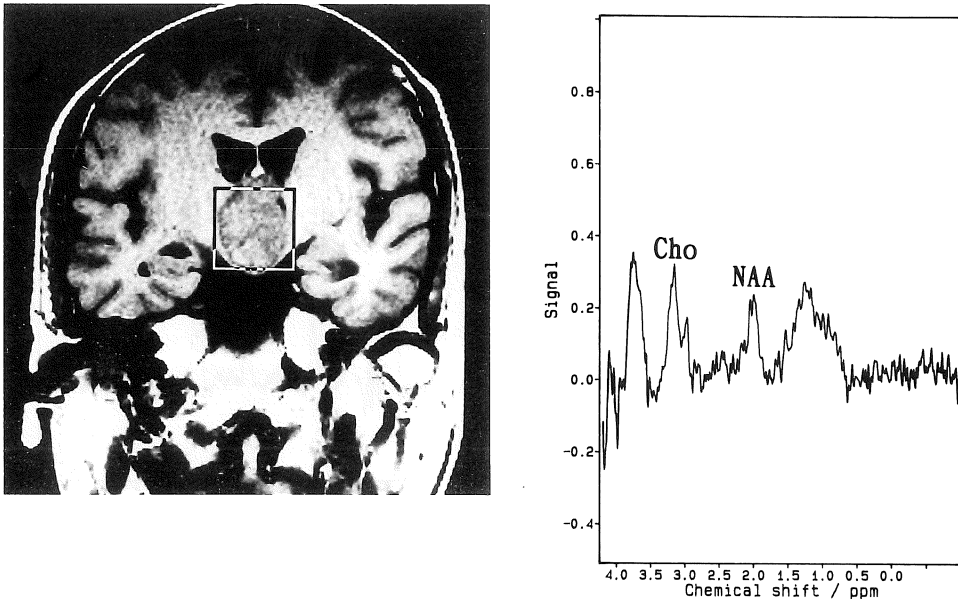


Fig.3. Left : Intraventricular craniopharyngioma. Volume of the interest is shown as a square in T_1 weighted image. Right : Spectrum of this tumor. In this case shimming was very difficult and the signal-to-noise ratio of the obtained spectrum was poor.

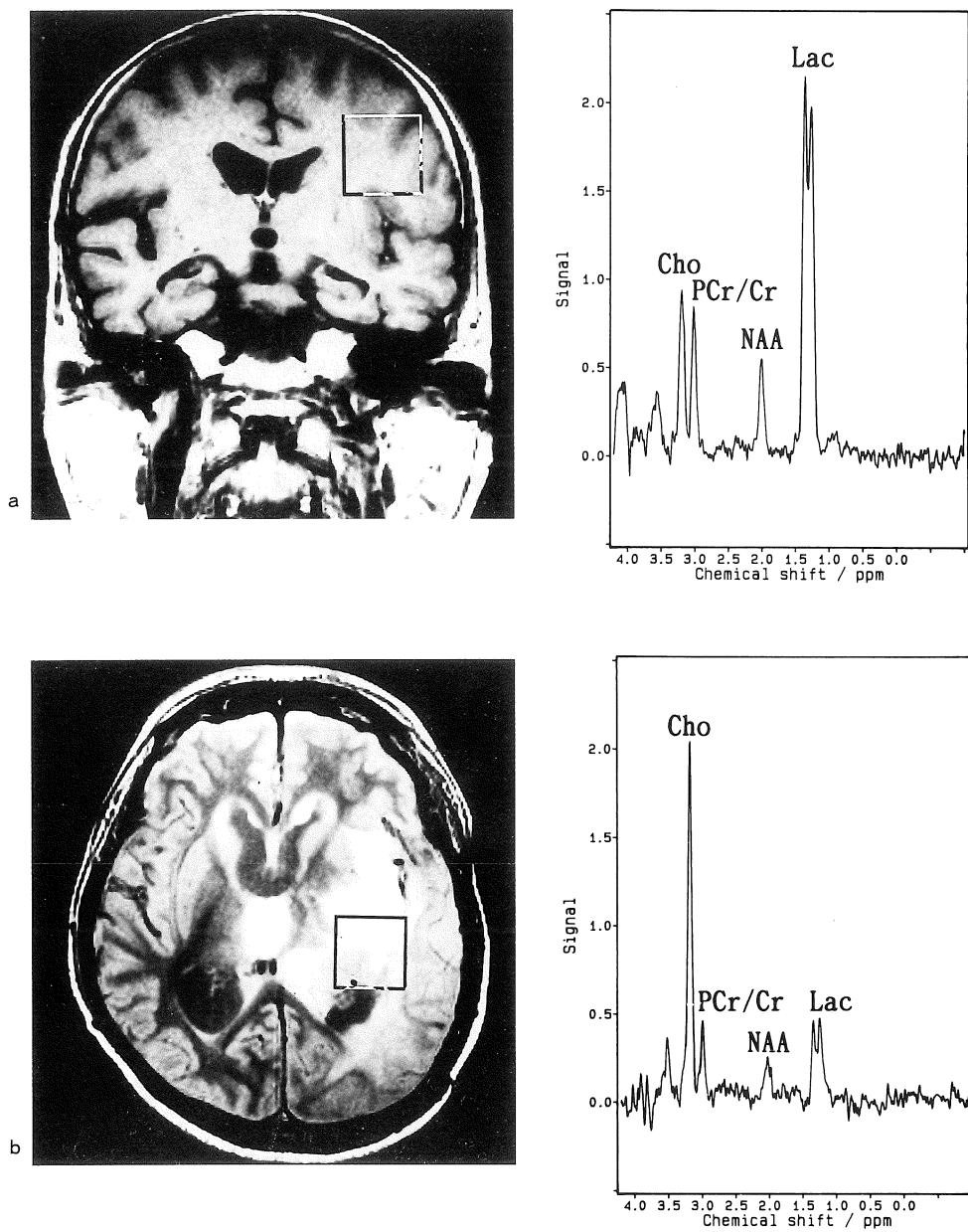


Fig.4. a : T₁ weighted image and spectrum of the cerebral infarction 11 hours after the onset. b : Proton density weighted image and spectrum of the recurrent glioma.

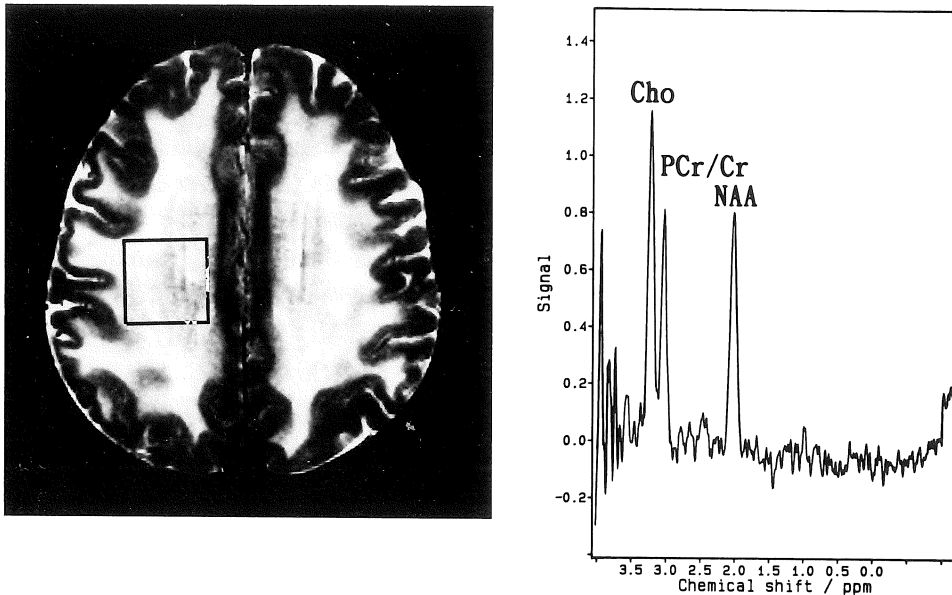


Fig.5. T_2 weighted image and spectrum of a patient of the degenerative white matter disease (cause unknown).

疾患別では、それぞれの症例で条件が異なり、一般的傾向は特に認められなかった。ただ、虚血性脳血管障害の急性期では、一般に意識障害があり、MRS ばかりでなく通常の画像の質も低下することが多い。また、NAA など正常では高いピークを示す信号が、脳梗塞では低下し、乳酸が増加するが、全体として S/N は低下する。さらに、慢性期の脳梗塞では、MRI 上 (CT では明らかでないことが多い) しばしば、出血性梗塞を示すことが多い。このため、shimming は不良であることが多く、得られる spectra も S/N に関しては割り引いて考えなければならない。また、脳腫瘍で脳室に近いものやトルコ鞍などに近いものは、magnetic susceptibility の影響で、shimming が難しい場合が多く、S/N も一般に悪い (Fig.3)。また、放射線壊死が疑われる症例では、正常に認められる信号が全て低下し、全体に一見 S/N は低下するが、これは、むしろ放射線壊死に特徴的な所見と考えている。しかし、良好な shimming が行なわれた場合には脳

梗塞や脳腫瘍においても S/N の高い spectra が短時間内で得られることも多い (Fig.4 .a, b)。変性疾患では、すでに報告されているように正常の NAA などの信号が低下する。Fig.5 は、一例であるが、NAA/Cho (面積比) は、正常の白質では我々のデータでは 2.10 ± 0.18 であるが、この例では 0.86 と明らかな相対的低下が見られる⁷⁾。

考 察

^1H MRS は、領域選択の正確さ、感度の高さの点などで、 ^{31}P の MRS と比べて明らかに優れている^{8),9)}。さらに、脳虚血、脳腫瘍、多発性硬化症などの変性疾患において明瞭な変化を示すことが知られている^{1),2),3),10)}。ただ、その変化は必ずしも疾患に特異的ではなく、乳酸の高値などは、脳腫瘍、脳梗塞のいずれにおいても見られるし、脳腫瘍の tissue characterization を MRS のパターンから行おうという試みも成功し

ていない³⁾。しかし、変性疾患や老化に伴う変化などに関しては劇的ではないが、非常に意義深い所見が報告されており、病態の新しい側面を明らかにする可能性がある^{1),7),13)}。

ただ、報告の多くは、系統的なものではなく、散発的なものがほとんどである。これは、¹H MRS がかならずしも一般的な検査法として広く普及していないことが最も大きな要因と考えられる。¹H MRS (³¹P MRS も含めて) が普及しない理由は以下のようなものがあると考えられる。

1) ¹H MRS を行うには、1.0 T の成功例の報告もあるが、一般的には 1.5 T 以上の磁場強度を有する磁気共鳴装置が必要¹⁴⁾。

2) かつ、その装置で¹H MRS を行うために必要な sequence が用意され、かつ、その sequence がその機種で動作すること。

この2つの要件はいわば hard-ware 側の要件であり、現在の 1.5 T 以上の MRI の普及状況を考えると決して大きな阻害要因ではないように思われる。したがって、実際には、次の2つが実質的な阻害要因であると考えられる。

3) 有用性が確立されていない。

4) 安定して実用時間内でデータを取得するのが難しい。

有用性の確立に関しては、今後の検討に寄るところが大きい。ただ、我々も示してきたように、虚血性脳血管障害などでは今後の症例の累積と分析によっては治療方針につながるよう重要な代謝情報が得られることが期待できる。また、画像診断が困難な放射線壊死と再発腫瘍の鑑別診断にとって有用である可能性もある。また、変性疾患と血管障害の鑑別も画像診断では時に困難なことがあるが、¹H MRS は有用な情報を提供する。

むしろ、現在¹H MRS の普及を阻害している最も大きな要因は今回の報告で示したように実質的な手技の問題であるように思われる。

“手慣れた検者の勘とコツに頼る検査”を脱皮し、他の画像検査や生化学的検査と同様に“何

時でも、どこでも、誰でも、安定して”データが取れることが重要である。

我々の方法は特別に新しい手法が盛り込まれたわけではないが、検査手技の徹底した manual 化と shim table の作成が検査を安定して行う原動力になっていると思われる。特に shim table の作成には時間と根気を要するが、必須の条件である。必ずしも global shimming は必要なく、これで検査時間は確実に短縮される。

今後の課題は多い。特に、より小さな関心領域から良好な信号を安定して取りたいというのは、一般臨床医の全てが望むところである。現在の 1.5 T の磁場強度では、大幅な S/N 比の向上は困難である。しかし、一部の研究機関では 2.0 T の磁場強度を用いてより優れた S/N 比を達成している。また、今回の我々の方法も含め多くの施設では STEAM 法が行われているが、理論的には、spin echo 法を用いた PRESS 法の方が信号強度は増すはずであり、改良研究が望まれる¹¹⁾。

さらに、緩和時間の影響の評価は信号の定量評価にとって必須である。種々の病態における緩和時間の control の測定や正常例での加齢による緩和時間の変化などの基礎的データの蓄積がなく、これも MRS に関わる研究者全体の課題である。

MRS は、これまでの伝統的な手法では得られなかった代謝に関わる生体情報を非侵襲的に得る現在唯一の手段である。しかし、実際的な普及という点では、現在、大きな困難に遭遇していると言わざるを得ない。より高い定量性の確立やいわゆる chemical shift imaging など先端技術の確立の重要さは言うまでもないが、一般診療レベルにおけるルーチン化とその有用性の再検討と再確認の作業が今後の課題の一つである。

ま と め

1) 検討の徹底した manual 化と shimming の

工夫により、¹H MRS は通常の画像取得も含めて 50 分前後で終了する。

2) 日常的検査としては、関心領域は 30×30×30 mm³, TR=1500 ms, TE=270 ms が最適であり、20×20×20 mm³の関心領域の測定が限界である。

3) 測定条件、測定環境（人的環境も含めて）の最適化により、一般病院の外来の検査としても¹H MRS が十分可能であることが示唆された。

文 献

- 1) Austin SJ, Connelly A, Gadian DG, et al. : Localized H NMR spectroscopy in Canavan's disease: A report of two cases. *Mag Reson Med*, 19 : 439-445, 1991.
- 2) Bruhu H, Frahm J, Gyngell ML, et al. : Cerebral metabolism in man after acute stroke : New observation using localized proton NMR spectroscopy. *Mag Reson Med*, 9 : 126-131, 1989.
- 3) Demaerel P, Johannik K, Hecke PV, et al. : Localized H NMR spectroscopy in fifty cases of newly diagnosed intracranial tumors. *J Comput Assist Tomogr*, 15 : 67-76, 1991.
- 4) Frahm J, Merboldt KD, Hanicke J : Localized proton spectroscopy using stimulated echos. *J Mag Reson*, 72 : 502-208, 1987.
- 5) Frahm J, Bruhn H, Gyngell ML, et al. : Localized high-resolution proton NMR spectroscopy using stimulated echoes : Initial application to human brain in vivo. *Mag Reson Med*, 9 : 79-93, 1989.
- 6) Frahm J, Bruhn H, Gyngell ML, et al. : Localized proton NMR spectroscopy in different regions of the human brain in vivo. Relaxation times and concentration of cerebral metabolites. *Mag Reson Med*, 11 : 47-63, 1989.
- 7) Hecke PV, Marchal G, Johannik K, et al. : Human brain proton localized NMR spectroscopy in multiple sclerosis. *Mag Reson Med*, 18 : 199-206, 1991.
- 8) Houkin K, Kwee LI, Nakada T. : Persistent high lactate level as a sensitive MR spectroscopy indicator of completed infarction. *J Neurosurg*, 72 : 763-766, 1990.
- 9) Houkin K, Matsuzawa H, Nomura M, et al. : Clinical application of H-1 magnetic resonance spectroscopy to cerebral ischemia. *Neurologia medico-chirurgica*, 31 : 385-389, 1991.
- 10) 宝金清博, 松沢 等, 宮坂和男, 他 : 脳梗塞の水素 spectroscopy の経時的変化. *脳神経*, 43 : 583-587, 1991.
- 11) Jung WI, Grodd W, Lutz O, et al. : Localized H-1 in vivo spectroscopy of small-volume element in human brain. *Mag Reson Med*, 15 : 320-326, 1990.
- 12) Klose U : In vivo proton spectroscopy in presence of eddy currents. *Mag Reson Med*, 14 : 26-30, 1990.
- 13) Knaap MS, Grond J, Rijen PC, et al. : Age-dependent changes in localized proton and phosphorus MR spectroscopy of the brain. *Radiology*, 176 : 509-515, 1990.
- 14) Sauter R, Loeffler W, Bruhu H, et al. : The human brain : Localized H-1 MR spectroscopy at 1.0 T. *Radiology*, 176 : 221-224, 1990.

Proton Magnetic Resonance Spectroscopy as a Routine Examination and Its Limitation

Kiyohiro HOUKIN¹, Kyouzuke KAMADA¹, Hazime MATSUURA²,
Mitsuyuki KOIWA³, Takeshi KASHIWABA³, Hiroyasu KAMIYAMA¹,
Hiroshi ABE¹

¹*Department of Neurosurgery, Hokkaido University
N-15, W-7, Sapporo 060*

²*Siemens-Asahi Medical Technologies Ltd.*

³*Kashiwaba Neurosurgical Hospital*

Proton magnetic resonance spectroscopy (¹H MRS) is expected to open the way to non-invasive measurement of cerebral metabolism. However, in spite of its sophisticated technique, ¹H MRS has not spread out very much and its clinical application is limited in several academic research sites. The authors introduce some improvement for the generalization of this potentially powerful technique.

Localized ¹H MRS was performed using stimulated echo acquisition mode (STEAM) and water suppression was done by chemical shift selective (CHESS) pulse. Volume of interest (VOI) of 30×30×30mm³ was accurately selected on a graphic display. For the shortening of the examination time the following 2 improvements were done. Namely the procedure was programmed as much as possible and, for the shortening of the shimming time, in advance some good shimming conditions for every part of the brain (cerebellum et al.) were stored (shim table).

In recent 4 months 126 times (65 patients) of examinations were performed and failed cases were only 5 cases (4 %). The mean through-put time was 45 minutes including imaging time for T₂ weighted transverse images and T₁ weighted coronal images. 10 patients were out-patients and 5 patients were emergency cases.

Conclusively ¹H MRS can be utilized as a routine examination even for out-patients. But an acquisition of the spectra from a smaller volume such as 20×20×20mm³ is not practical since signal-to-noise ratio is not enough with 1.5 T machine.