

¹H-magnetic resonance spectroscopic imaging (MRSI)法の開発と 脳腫瘍を中心とした脳神経疾患への応用

古谷 誠¹, 成瀬 昭二^{1,2}, 井手 真理子¹, 山下 正人¹,
村上 晃一¹, 池尻 守¹, 拵 信博¹, 田中 忠蔵²,
堀川 義治², 上田 聖², 宮崎 敏幸³, 山本 徹³

¹京都府立医科大学放射線科 ²同 脳神経外科
³シーメンス旭メディテック

はじめに

これまでいかにして局在した部位からスペクトルを得るかはひとつのテーマであったが、様々な疾患や、生理的、薬理的な解析を行った局在スペクトルが多数報告されるにいたり、局在スペクトルの価値は広く認められてきた^{1)~3)}。そして、より広い範囲の多数の部位からスペクトルを得ることができれば、より有効な臨床検査法になるであろう事も知られてきた。例えば脳腫瘍のような限局した病変の存在する疾患では、その周囲の組織と腫瘍のスペクトルの比較が可能となる。代謝性疾患のようなスペクトルの変化が広い範囲に起こっている疾患では、その進行程度の局在を知る事も可能となる。また、MRI装置は単なる画像用だけではなく、MR angiography・高速撮像法などをはじめとする応用の広さから、1.5Tクラスの高磁場MR装置も数多く普及してきた。この臨床用の高磁場MR装置では¹H, ³¹P, ¹³C等の核種のMRS(核磁気共鳴スペクトル)を得ることも可能である⁴⁾。しかし、操作は煩雑であり装置の普及ほどMRS

法は行われていないのが実状である。この常用されているMRI装置で容易な測定方法が提供されれば、臨床における診断手段や病態解析に日常的に使用される可能性がある。

我々は、¹H-magnetic resonance spectroscopic imaging (MRSI)法を開発・実用化している⁵⁾。MRSI法では広い範囲で多数のスペクトルが一度の測定で得られ、多くの部位のスペクトルを比較検討することが可能である。また、測定された代謝物質について代謝画像を作ることが可能であり、局在したスペクトルの変化が視覚的に容易に捉えられる。今回、¹H-MRSI法を脳腫瘍患者に対して適用し、正常脳組織・周辺脳組織・腫瘍の代謝の違いを比較検討した。また脳腫瘍以外にも、びまん性にスペクトルの変化を認めた疾患を加え、臨床診断法・病態解析法として¹H-MRSIの有用性を検討した。

方 法

使用装置はMagnetom H 15 (1.5T Siemens)で、測定コイルはcross paralleled head coilを使用し、通常の画像用装置を改造す

キーワード ¹H-magnetic resonance spectroscopic imaging, ¹H-MRS, brain tumor metabolism, brain edema metabolism, short echo ¹H-MRSI

ることなく用いた。測定方法は、開発の進行にともなって主に3通りの方法を使用した。Stimulated echo acquisition mode (STEAM) 法・spin echo (SE) 法によるパルス系列をTable 1に示す。また、repetition time (TR), echo time (TE), 加算回数, 測定時間等についてはTable 2に示す。¹H-MRSでは,¹Hの大部分が水と脂肪として存在するため、水と脂肪の抑制が不可欠となる。水については化学シフト選択励起パルスと dephasing gradient を併用して水抑制を行った。また脂肪については、開発段階であったため、volume of interest (VOI) selectionによる脂肪の排除と inversion recovery (IR) 法による脂肪抑制法を適宜組み合わせ合わせて使用した。測定の手順はまず、STEAM法またはSE法にてVOIを限局し、VOI全体について shimming を行う。磁場均一度を上げた

後に water suppression と fat suppression のパラメータを VOI 全体で実測して設定した。測定の際には VOI 全体を含む field of view (FOV) に2方向の phase encoding を加えて matrix data を得た。測定時間は調整時間を含め、全体で1~1.5時間程度になるようにした。

測定によって、64~1024個のFID信号が得られた。得られたFID信号に必要な応じて zero filling・位相変調を用いて、matrixの移動・分割を行った。その後、2次元フーリエ変換(2D-FT)を行い、各 voxel のスペクトルを得た。得られたスペクトルに基線補正・位相補正をソフトウェア上で自動的に行い、一部不具合な部分は手動で補正し各 voxel の正しい real part のスペクトルを得た。さらに測定された代謝物質のピークに curve fitting を行い、voxel 毎のピークの面積を計算した。これに voxel 間の補間を

Table 1. The pulse sequence of ¹H-MRSI

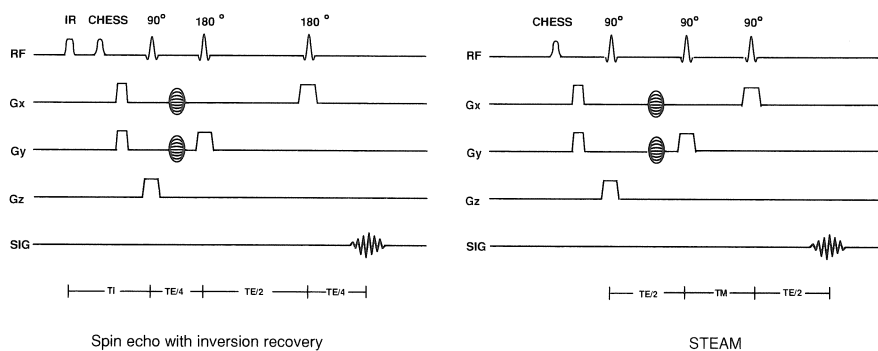


Table 2. Parameters of ¹H-MRSI

Exciting pulse	TR/TE (ms)	Water suppression	Fat suppression	FOV (mm)	VOI (mm)	Thickness (mm)	Phase encoding	Voxel size (mm)	Acquisition	Measurement time
STEAM	1500/270	CHESS pulse + dephasing gradient	VOI selection	160x160	80x80	30	8x8	20x20x30	8	12'48"
SE	3000/135 or 3000/36		VOI selection + IR method	160x160 or 180x180	80x80 or 90x90	20	16x16	10x10x20 or 12x12x20	2 / 3	25'36" / 38'24"
			IR method	224x224	224x224	20	32x32	7x7x20	1	34'08"

1991年10月11日受理 1992年1月4日改訂
 別刷請求先 〒602 京都市上京区河原町広小路上ル梶井町465 京都府立医科大学放射線医学教室 古谷誠一

行って、白黒の濃淡画像 (metabolite map)、或いは、濃度分布を 10%ごとの等高線として通常の MRI 画像に重ね合わせた画像 (contour mapping) を得た。

対 象

患者は、glioblastoma, astrocytoma, malignant lymphoma, metastatic brain tumor, meningioma 等、脳腫瘍 32 例、その他脳梗塞、変性疾患等を加え 45 例に¹H-MRSI を施行した。また、volunteer 15 例に¹H-MRSI を施行した (Table 3)。

Table3. The patient list of ¹H-MRSI

Brain tumors	32
Glioblastoma	8
Astrocytoma	3
Oligodendroglioma	1
Meningioma	6
Metastatic brain tumor	10
Other tumors	4
Other diseases	45
Normal volunteer	15
Total	92

結 果

まず、既往歴のない 27 才男性の正常 volunteer より得られた¹H-MRSI の結果を Fig.1 に示す。測定は SE 法 (TR/TE, 3000/135ms) で行った。Fig.1-A は通常の T₁強調画像に FOV, VOI, voxel (各々の四角形) を重ね合わせて表示している。白質・灰白質から得られたスペクトルを示す。コリン (Cho), クレアチン (Cr), N-アセチルアスパラギン酸 (NAA) の分解能の良いスペクトルが得られている。正常例では採取した部位によって多少の差異は見られるが、TE 135 ms の測定では各 voxel でコリン・ク

アチンのピークはほぼ同等、NAA のピークはこの 1.5~2 倍程度の高さを示している。乳酸は正常例では検出されなかった。Fig.1-B, C, D は順にコリン, クレアチン, NAA の代謝画像を示している。T₁強調画像に分布を 10%毎の等高線として重ね合わせて表示した。いずれの代謝画像でも脳内での分布を良好に反映している。

次に疾患例を提示する。左の前頭葉に発生した glioblastoma の¹H-MRSI の結果を Fig.2 に示す。スペクトルでは腫瘍部分では、クレアチンと NAA のピークは低下し、コリンのピークは増高しているのが認められる。また、正常脳では認めなかった乳酸のピークがみられている。コリンの代謝画像では、腫瘍に一致して増加しているのが認められ、NAA の代謝画像では腫瘍部分で著明に減少しているのが一目でわかる。また、腫瘍とその周辺部で乳酸が検出されている。

次に示すのは、右片麻痺にて発症した乳ガンの脳転移である (Fig.3)。測定は STEAM 法 (TR/TE, 1500/270 ms) で行った。通常の造影 MRI では、左前頭葉に cystic tumor が認められ、腫瘍の後外側部によく造影される腫瘍の実質部分が認められる。VOI 内の様々な部位から得られたスペクトルを示す。画像上正常と思われた部分から得られたスペクトルと比べると、腫瘍部分のスペクトルは NAA・クレアチンが著しく低下し、乳酸の高いピークが認められている。腫瘍内でも部位により代謝の違いが見られる。Gd-DTPA によりよく造影される活動性が高いと思われる部分のスペクトルではコリンが増加しているが、cystic な部分から得られたスペクトルはコリンもほとんど認められず、乳酸のみが著しく高いピークを示している。また、脳浮腫と思われる部分より得られたスペクトルではコリン・クレアチン・NAA のピークが正常よりも軽度低下しており、正常部分ではみられない乳酸が認められた。代謝画像を示す。コリンの代謝画像では腫瘍の実質部分が高信号領域となり、NAA の代謝画像では腫瘍部分が欠損像

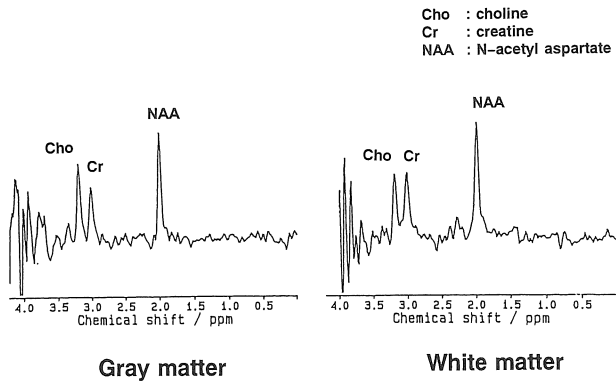
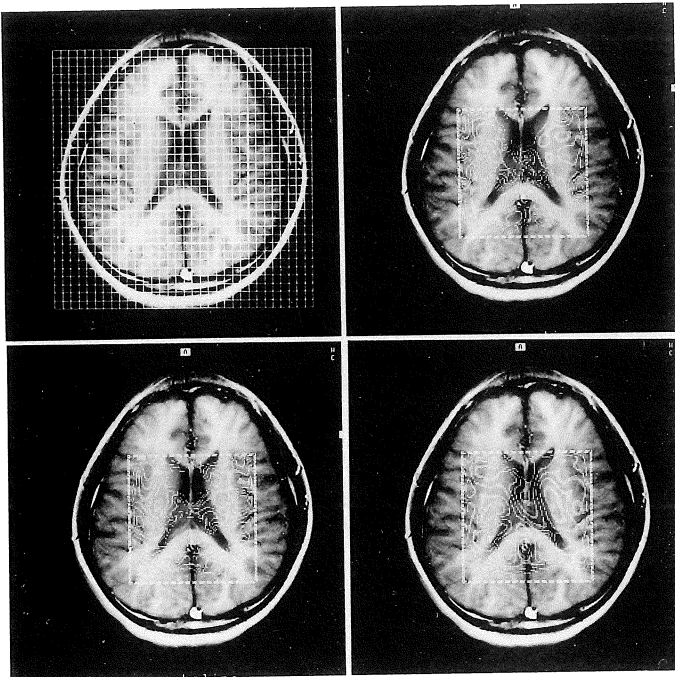


Fig.1. The ^1H -MRSI of the normal volunteer of 27 years old male. The measurement was performed by the SE method (TR/TE 3000/135ms). The left spectra is obtained from the voxel of gray matter and the right from the white matter.

A) Presenting the FOV, the VOI and each voxel overlapping on the conventional T_1 weighted image. (Cho : choline, Cr : creatine, NAA : N-acetyl aspartate)

- B) The contour mapping of choline.
- C) The contour mapping of creatine.
- D) The contour mapping of NAA.



A	C
B	D

として描出されている。乳酸の代謝画像では腫瘍部分とその周囲で高信号領域が検出されることがよく描出されている。

次に悪性度の低い glioma の例を示す。Fig.4 にしめしたのは右側の insular lobe に発生した low grade astrocytoma の症例で、MRSI の測定は STEAM 法 (TR/TE, 1500/270) で行った。通常の MRI では T_1 強調画像で低信号、 T_2 強調画像で高信号を示したが部位の特定はでき

ず、Gd-DTPA にて造影されない。MRI 上は脳梗塞との鑑別が問題となった症例であるが、スペクトルでは同部に NAA の相対的な低下とコリンの相対的な上昇が認められ、乳酸の産生を認めた。脳梗塞ではコリンの上昇はほとんど認められないため、 ^1H -MRSI では脳腫瘍の可能性を強く示唆した。代謝画像でも腫瘍部分でのコリンの上昇と若干の NAA の低下を認めることができる。

Glioblastoma

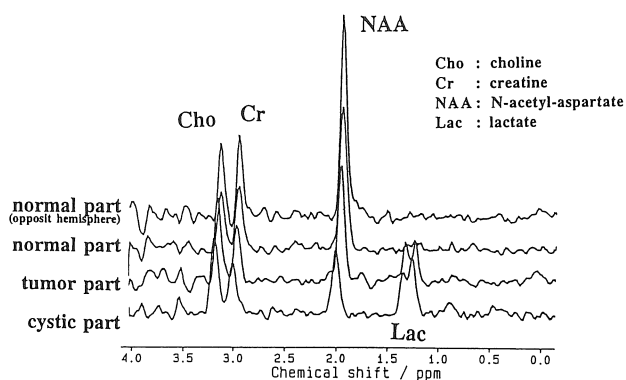
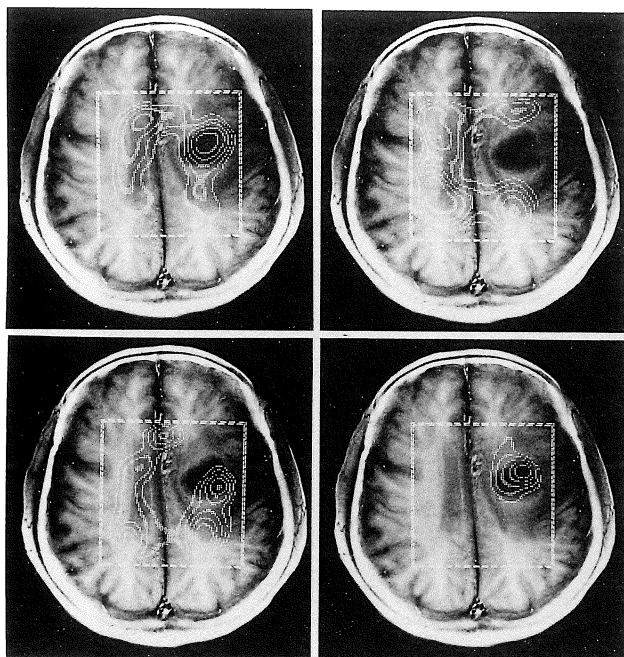


Fig.2. The ¹H-MRSI of the glioblastoma in the left frontal lobe. The measurement was performed by the STEAM (TR/TE 1500/270ms). The spectra from upper to bottom shows the normal brain of the opposite hemisphere, the normal brain of the same side, the solid part of the tumor and the cystic part representatively. In the tumor, increasing of choline, decreasing of NAA and producing of lactate were shown both the spectra and metabolite image.

- A) The contour mapping of choline.
- B) The contour mapping of creatine.
- C) The contour mapping of NAA.
- D) The contour mapping of lactate (Lac).



A	C
B	D

Meningioma の MRSI を提示する (Fig.5). 測定は SE 法 (TR/TE, 1700/270 ms) にて行った. 正常側のスペクトルと比較すると腫瘍部分ではコリンのピークは上昇し, クレアチンと NAA は著明に低下している. 乳酸は検出されていない. 代謝画像でも, NAA の代謝画像で腫瘍は欠損部として描出され, コリン代謝画像では高信号域として描出されている.

最後にびまん性にスペクトルの変化をきたした疾患を例示する (Fig.6). 患者はダウン症候群で精神発達遅滞のある 13 才の小児である. 測定は STEAM 法 (TR/TE, 1500/270 ms) にて行った. 得られたスペクトルを同年代の正常児と比較すると NAA が相対的に低下しているのが認められた. この所見は例示したスペクトルの採取された部位だけでなくすべての voxel で

Metastatic brain tumor
originated from the breast cancer

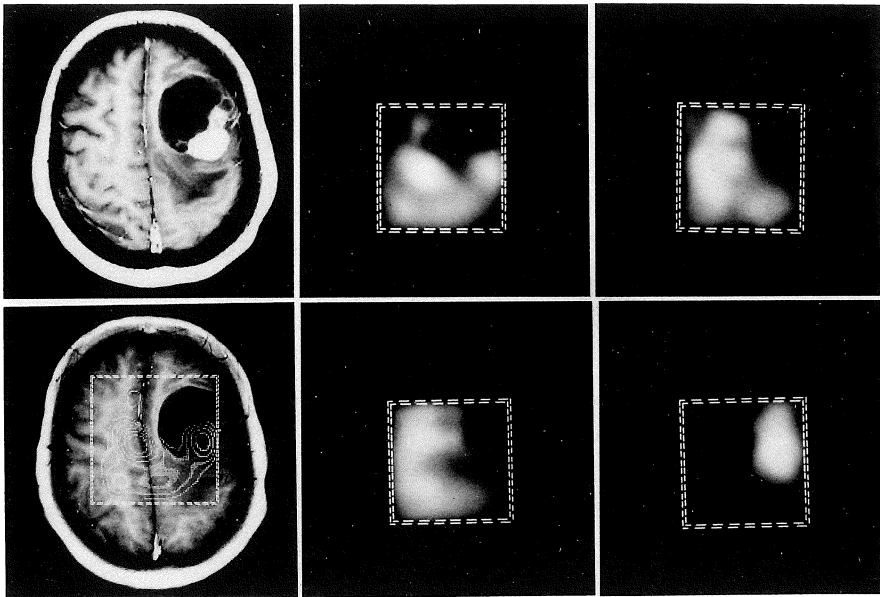
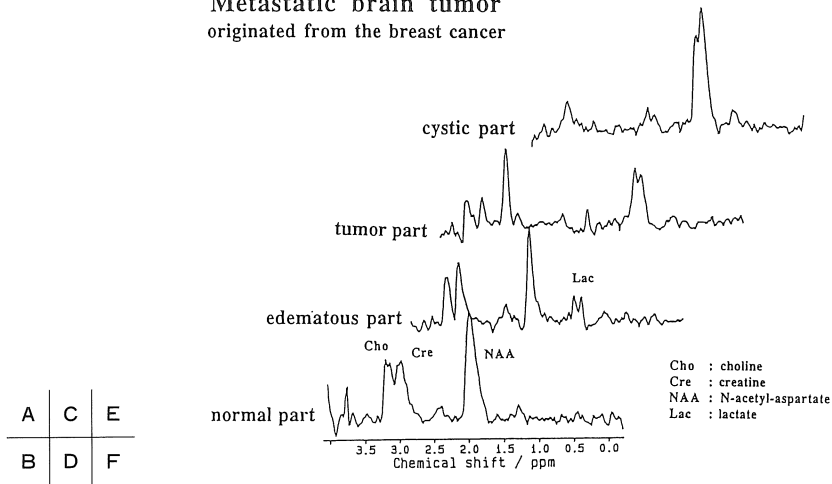


Fig.3. The ^1H -MRSI of the metastatic brain tumor in the left frontal lobe originated from the breast cancer. The measurement was performed by the STEAM (TR/TE, 1500/270ms). The spectra from upper to bottom shows the cystic part of the tumor, the solid part, the edematous brain and the normal brain representatively. In the solid tumor, high choline and lactate peak are observed and NAA is decreased. In the cystic part, only the high lactate peak was detected. A) T_1 weighted image after the Gd-DTPA injection. B) The contour mapping of choline. C) The metabolite mapping of choline. D) The metabolite mapping of creatine. E) The metabolite mapping of NAA. F) The metabolite mapping of lactate.

Low grade astrocytoma

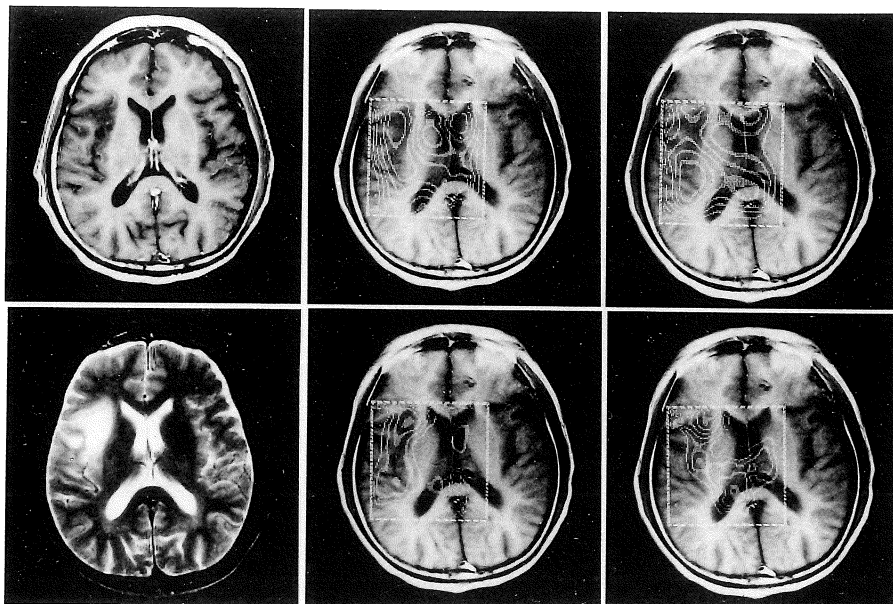
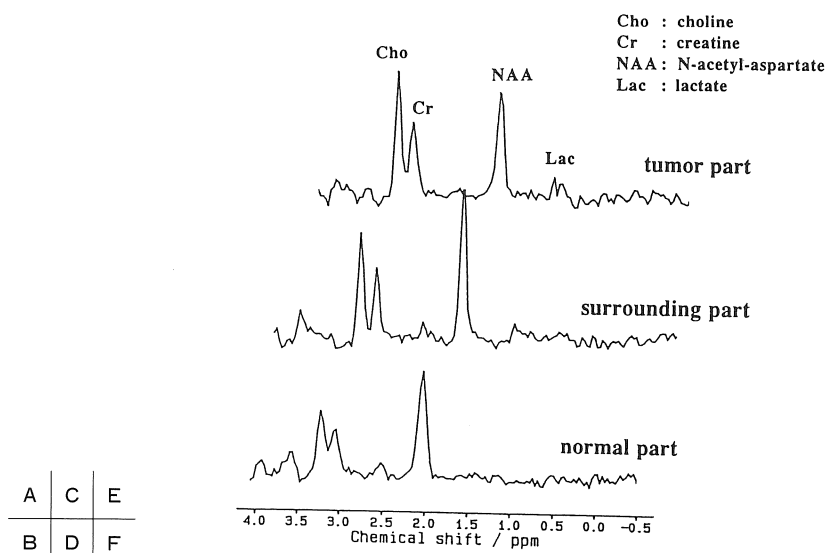


Fig.4. The ¹H-MRSI of the low grade glioma in the right insula. The measurement was performed by the STEAM (TR/TE, 1500/270ms). In the spectra of the tumor, the choline increased, the NAA decreased slightly and the lactate was detected. A) T₁ weighted image after the Gd-DTPA injection. B) T₂ weighted image. C) The contour mapping of choline. D) The contour mapping of creatine. E) The contour mapping of NAA. F) The contour mapping of lactate.

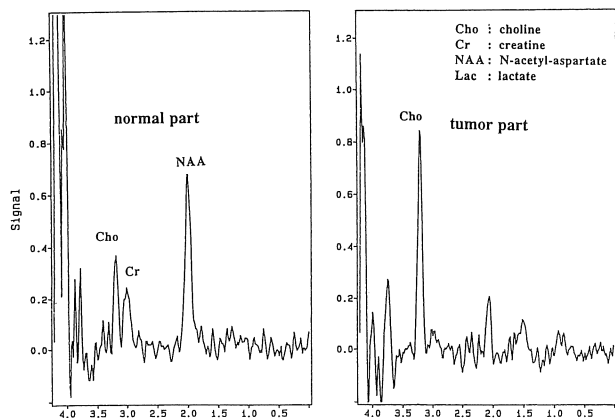
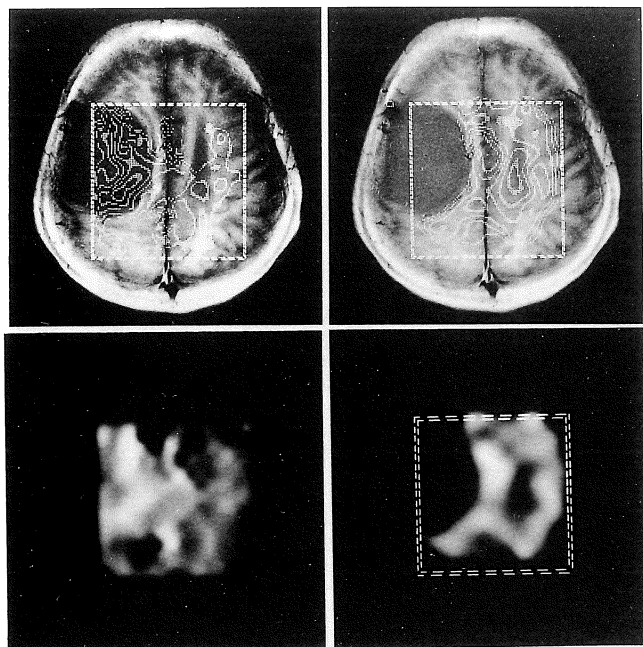


Fig.5. The ¹H-MRSI of the right high convexity meningioma. Measurement was performed by the SE method (TR/TE, 1700/270ms). The right spectra was obtained from the tumor and the left from the opposite hemisphere. In the tumor, only high choline peak is detected. The high signal intensity of choline and the defect of NAA was observed in metabolite mapping of the tumor.

- A) The contour mapping of choline.
- B) The metabolite mapping of choline.
- C) The contour mapping of NAA.
- D) The metabolite mapping of NAA.



A	C
B	D

認められるため、代謝画像上は正常と相違は認められなかった。

考 察

我々がこれまでに行った¹H-MRSIによる脳腫瘍のスペクトルの特徴を Table 4 に示す。転移性脳腫瘍や glioblastoma などの悪性の脳腫瘍で

は、コリンの増加とクレアチンの相対的な減少が認められ、NAA は著しく低下している。さらに悪性腫瘍の特徴として高い乳酸のピークが認められた。悪性度の低い glioma でも同じようにコリンの増加・NAA の減少・乳酸の増加が認められたが、悪性腫瘍に比べるとその程度は少なかった。この点から悪性度の高い腫瘍との区別ができた。Meningioma では、コリンが著しく

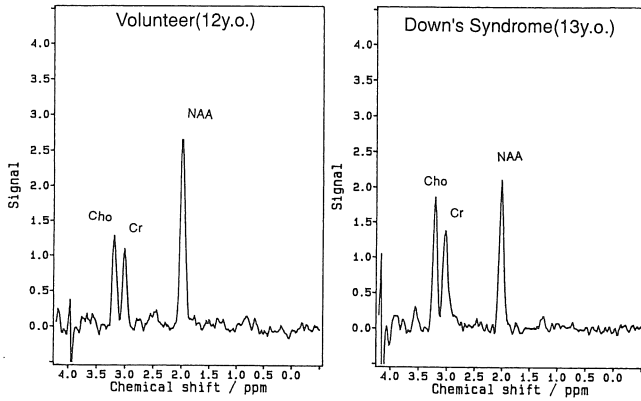
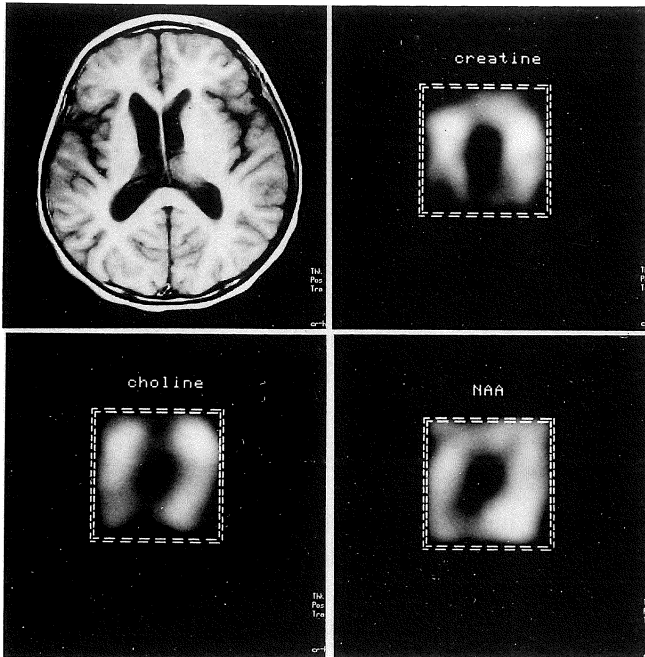


Fig.6. The ¹H-MRSI of the thirteen years old male of Down's syndrome with mental retardation. The measurement was performed by the STEAM (TR/TE, 1500/270ms). The right spectra shows the patient and the left shows the normal volunteer. The relatively decreasing of NAA than choline and creatine is observed in the patient. The metabolite mappings show the same pattern as the normal brain.

- A) T₁ weighted image of the patient.
- B) The metabolite mapping of choline.
- C) The metabolite mapping of creatine.
- D) The metabolite mapping of NAA.



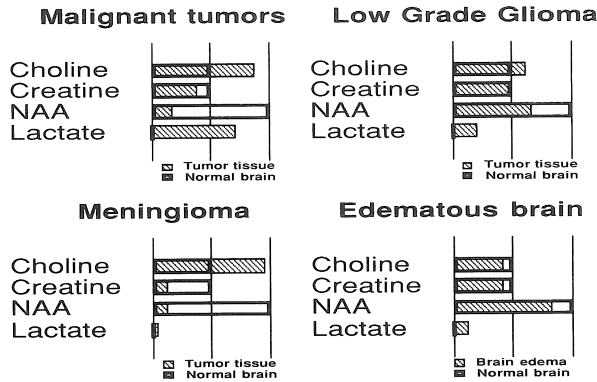
A	C
B	D

増加し、クレアチンや NAA はほとんど認められなかった。これまでに¹H-MRS による研究で、meningioma はコリンの上昇・クレアチンと NAA の著明な低下とアラニンが増加することが特徴的と報告されているが、今回の我々の行った測定ではアラニンは検出されなかった。

腫瘍周囲の脳浮腫でのスペクトルはコリン・クレアチン・NAA の軽度の低下と乳酸が検出さ

れた。この脳浮腫での乳酸の出現には次のような理由が考えられる。ひとつは、腫瘍の乳酸の多いものほど周囲の浮腫での乳酸の検出が多い傾向にあるため、腫瘍からの乳酸の流出が考えられる。また、第二に乳酸が検出されない meningioma の周囲の脳浮腫でも乳酸が検出されており、脳浮腫組織自体の hypoperfusion による低酸素状態における乳酸産生や乳酸の wash

Table4. The relative contents of metabolite in brain tumor obtained by using ¹H-MRSI



out の阻害などが考えられる。この問題に関しては病態解析上興味深いものがあり、今後の病態解析が必要である。

¹H-MRSI 法の特徴のひとつは、広い範囲から多数のスペクトルが得られる事にある。これは、局所的な代謝の変化をスペクトルにて確認し、容易に他の部位と比較する事を可能とする。さらに contour mapping や metabolite map を作成することで、局所的な代謝の変化を画像として視覚的に捉えることが可能となった。これは、今回例示した脳腫瘍の MRSI でもこの特徴が大変有効で、腫瘍内での代謝の不均一や周辺の脳浮腫の代謝の変化も容易に捉える事ができた。また広い範囲の変化をもたらすような変性疾患でも、例示したダウン症候群のように、その変化が局所的なものではなく、広い範囲に起こっていることが一度の測定で確認することができた。Multiple sclerosis のようなびまん性のスペクトルの変化とともに plaque を持つような変性疾患では、plaque を代謝画像上異なった像として捉えることが可能となる。

しかし、このような種々の疾患に適応可能な ¹H-MRSI を開発するに当たり、様々な問題点が存在した。ひとつはパルスシーケンスの問題であり、もうひとつは採取されたデータの処理の

問題である。

まずパルスシーケンスの問題として、励起方法は初期の方法では、VOI の励起に STRAM 法を用いた。しかし、空間分解能とスペクトルの S/N 比の向上の為に、信号強度の強い励起方法が必要となるため、TE の短い SE 法を開発し、voxel の縮小を可能にした。¹H-MRS では、生体内では ¹H が大部分は水と脂肪として存在するため、他の少量の物質を検出するためには、水抑制・脂肪抑制は不可欠である。これに対し、水抑制は、化学シフト選択励起パルスと dephasing gradient を併用して測定感度を得ることができた。脂肪抑制は、TE (270 ms) の時には VOI selection のみで解決できた。しかし、TE を短くすると T₁緩和時間の短い脂肪がスペクトルに影響を及ぼし、VOI 選択だけでは脂肪抑制が困難であった。このため脂肪抑制法として inversion recovery (IR) 法を併用し良好な脂肪抑制が行われた。その結果、VOI 選択なしでは、頭蓋全体のスペクトル採取も可能となった。

次にデータ処理に関しては、MRSI 法によって得られたデータは、FID 信号が 1024 個も得られ、膨大である。また、2次元フーリエ変換 (2D-FT) 後に得られたスペクトルは、各 voxel について位相補正・基線補正を行う必要があり、

従来の手作業による補正では実用的ではない。この処理系の開発が¹H-MRSI 法を実用化するための一つの鍵となっていた。この処理については、使用した MRI 装置の付属する micro VAX II で稼働するソフトウェアを開発し、解決した。これによって各 voxel の基線補正・位相補正・curve fitting 等の処理を自動的に行うことができた。しかし、現在のコンピューターでは記憶容量や処理速度が不満足であり、さらに高性能な装置が望ましい。

結 語

我々は臨床用 MRI 装置にて¹H-MRSI を実用化した。我々は、¹H-MRSI によりスペクトルを採取し、脳腫瘍を中心にスペクトル・代謝画像の特徴と¹H-MRSI 法の有用性について検討した。MRSI 法では様々な疾患に対してその長所を活用した適応があり、MRSI 法は MRS の適応を広げ、MRS を一般的な臨床検査法として確立する有効な手段となり得るであろう。

文 献

- 1) Ordidge R J, Connely A, Lohman J A B : Image-selected in vivo spectroscopy (ISIS) . A new technique for spatially selective NMR spectroscopy. *J Magn Reson*, 66 : 283-294, 1986.
- 2) Bruhn H, Frahn J, Gyngell M L, et al. : Noninvasive differentiation of tumors with use of localized H-1 MR spectroscopy in vivo : Initial experience in patients with cerebral tumors. *Radiology*, 172 : 541-548, 1989.
- 3) Luyten P R, Hollander J A : Observation of metabolites in human brain by MR spectroscopy. *Radiology*, 161 : 795-798, 1986.
- 4) Bottomley P A, Foster T B, Darrow R D : Depth-resolved surface-coil spectroscopy (DRESS) for in vivo ¹H, ³¹P and ¹³C NMR. *J Magn Reson*, 59 : 338-342, 1984.
- 5) Luyten P R, Marien A J H, Heindel W, et al. : Metabolic imaging of patients with intracranial tumors : H-1 MR spectroscopic imaging and PET. *Radiology*, 176 : 791-799, 1990.

Development of ¹H-Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging Method and the Clinical Application for Brain Tumors and Other Brain Diseases

Seiich FURUYA¹, Shoji NARUSE^{1,2}, Mariko IDE¹,
Masato YAMASHITA¹, Kouiti MURAKAMI¹, Mamoru IKEJIRI¹,
Nobuhiro KAKOI¹, Chuzo TANAKA², Yoshiharu HORIKAWA²,
Satoshi UEDA², Toshiyuki MIYAZAKI³, Tohru YAMAMOTO³

¹*Department of Radiology and* ²*Neurosurgery, Kyoto Prefectural University of Medicine*
465 Kajicho Kawaramachi Hirokoji, Kamigyoku, Kyoto 602

³*Siemens Asahi Medical Technologies*

We developed the ¹H-magnetic resonance spectroscopic imaging (MRSI) method on a conventional 1.5T MRI system. The measurement was performed by a 3D-FT method with preceding fat suppression by the inversion recovery method and water suppression by the chemical shift selective (CHESS) pulse and dephasing gradient. The matrix data were obtained by applying two directional phase encodings on 16×16cm field of view (FOV), in which a 8×8×2cm area was selected by the spin echo or the stimulated echo (STEAM) methods. The data processing method was designed so as to correct the baseline and distorted phase automatically on all voxel after 2D-Fourie transformation. The distribution of each metabolite (metabolite mapping) was created by using the curve-fitted spectra with interpolating to 256 square matrix.

Twenty-two normal volunteers and 92 patients including 32 brain tumors were measured by using this method. In the normal brain, choline, creatine, and N-acetyl aspartate (NAA) can be detected on each voxel, and the metabolite mappings of each peak clearly visualized the distribution of these compounds. The typical findings of malignant tumors such as glioblastomas, malignant lymphomas and metastatic tumors were as follows ; The choline peak increased, NAA peak decreased markedly and a high lactate peak was detected. Similar spectral findings were observed in the low grade astrocytoma though the degree in changes was less compared with malignant tumors. Meningiomas showed only high choline peak and the other peaks were extremely small. Lactate was also detected in edematous brain tissue. The ¹H-MRSI findings were useful for the diagnosis of tumors and analysis of the specificity of its metabolite. Also in the diseases with diffuse lesion, the ¹H-MRSI was useful clinically since this could give us the information of metabolic abnormality covering wide area in the brain.

The ¹H-MRSI would be used clinically as the routine method to obtain both spectra and metabolite mapping.