

ヒト肝³¹P-MR スペクトルと食事摂取の関係について

石塚久美子, 今村恵子, 芦田 浩, 福井 厚,
川口 洋, 谷 一郎, 瀬戸雄一, 石川 徹

聖マリアンナ医科大学放射線医学教室

緒 言

³¹P MR スペクトロスコピー (MRS) により, *in vivo* で代謝を観察することが可能となった. 肝は MRS の対象臓器の一つであり, 各種肝疾患での代謝の研究や, 診断の可能性を探る MRS が応用されている^{1)~4)}.

肝は豊富な代謝機能を有しており, 代謝を受ける物質の増減により, 関連する物質の肝内濃度に変化することが予想され, それガリン酸化合物であればリン MRS にて変化を検出できる可能性がある. 代表的なものは, フルクトースを静注負荷した場合の肝の³¹P スペクトルの変化である^{5)~7)}; 健常者については, フルクトース静注後, 肝スペクトルは速やかに変化し, なかでも, ホスホモノエステル (PME) の増加と無機リン酸 (Pi) の減少が著しく, 特に PME については静注後約 15 分で投与前値の数%に増加することが報告されている. 一方, 肝硬変症においてはこの負荷試験に対する応答は正常肝とことなる⁷⁾.

また, 絶食時と給餌後のラット肝の³¹P スペクトルを比較し, 絶食時には NAD⁺等のピリジヌクレオチドが ATP よりも高いことが報告されている⁸⁾.

PME/ATP や PME 強度は, 臨床の³¹P MR スペクトルを解釈するうえでしばしば病変の悪性度や治療効果の指標とされ, 注目されているパラメータである. われわれは瀰慢性肝疾患に MRS を利用しているが⁴⁾, その基礎的検討として, ヒト肝³¹P スペクトルへの食事摂取の影響を調査したので報告する.

方法と装置

ボランティア 4 名 (男子, 平均 25 歳) を対象とし, 前夜 12 時以降禁食とし, 翌朝 9 時より肝 MRS を行った. 空腹時スペクトルを得た後, 食事を摂り, 直後から追跡のための MRS を行ない, 食事後約 30 分から最長 4 時間後までスペクトルを得た. 食事内容は 4 名共通とし, 食事は検査用寝台から降りて摂った. また, 他にボランティア 4 名については, 食事時間のコントロールをせずに (ほぼ食事後 4 時間) 肝 MRS を行った.

使用した装置は Philips 社製 GYROSCAN S15 (1.5T) で, 直径 14 cm のサーフェスコイル (¹H と ³¹P に double tune) を用いた. コイルを¹H に同調し, コイルの感度領域全体についてシミングを行ない, 水ピークの半値幅にして 26~34 Hz の静磁場均一性を得た. また, 寝台から一旦

キーワード ³¹P-MRS, metabolism, human liver, meal

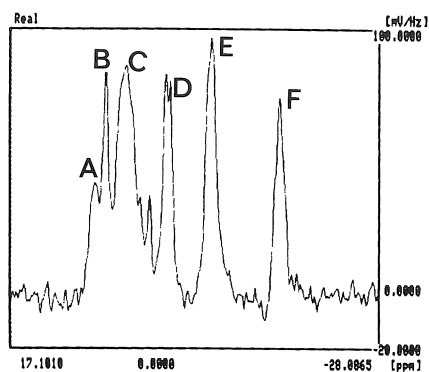


Fig. 1. Localized phosphorus spectrum of the liver obtained after fasting overnight. Peak assignment: A phosphomonoesters, B inorganic phosphate, C phosphodiester, D γ -ATP, E α -ATP, and F β -ATP.

降り、コイルを再装着した場合は、シミングを確認し空腹時と同程度の均一性 (± 3 Hz 以内) を保った。180 度パルスはコイルに内蔵されている methylphosphonic acid 水溶液 (化学シフト約 880 Hz, 以下 MPA) を利用して患者ごとに最適化した。コイルの再装着によりコイル負荷の変動が予想される場合は、この信号強度をその目安とした。

スカウト用 MR 画像を撮り肝内に $6 \times 5 \times 6$ cm の関心領域を設定し、肝局在スペクトルを得た。局在化は ISIS 法により行なわれ、繰り返し時間 (Tr) は 2 秒、信号加算は 512 回行なった。FID 信号は、convolution difference 補正、line broadening 補正 (これら 2 つの補正は、全

Table Changes of peak integrals[#] on phosphorus spectra of human livers after feeding

Case	Time*	PME	Pi	PDE	ATP	PME/ATP
1	at fast	0.82	1.40	5.90	3.63	0.226**
	30	0.82	1.20	5.90	3.67	0.223
	60	0.82	1.40	6.00	4.20	0.195
	90	0.70	1.00	4.00	2.70	0.259
	120	0.70	1.00	3.80	2.63	0.266
2	at fast	1.00	0.90	4.80	2.85	0.351**
	25	1.20	0.90	4.80	2.98	0.403
	166	1.20	0.90	4.80	3.02	0.397
	210	1.10	1.00	4.80	3.02	0.364
3	at fast	1.40	1.50	6.00	3.87	0.362**
	37	1.40	1.30	6.30	3.87	0.362
	60	1.40	1.40	6.50	3.87	0.362
	140	1.30	1.40	6.70	3.83	0.339
	240	2.00	1.40	6.80	4.20	0.476
4	at fast	1.00	1.20	3.90	3.13	0.319**
	34	1.30	1.70	4.40	3.53	0.368
	150	1.70	1.90	5.00	3.83	0.444
5	after a few hours after meal					0.789**
6	after a few hours after meal					0.520**
7	after a few hours after meal					0.405**
8	after a few hours after meal					0.404**

(unit : mV, except for PME/ATP)

calculated by curve fitting

* minutes after meal

** average 0.422, range 0.226-0.789

1991年12月13日受理 1992年3月9日改訂

別刷請求先 〒216 川崎市宮前区菅生 2-16-1 聖マリアンナ医科大学放射線医学教室 石塚久美子

例について統一した) 後, フーリエ変換し, 位相補正, 基線補正を施した後, PME, Pi, ホスホジエステル (PDE), ATP について信号強度を測定した. 信号強度は curve fitting (GYROSCAN S15, SAP2 version) により算出した.

結果と考察

空腹時の肝局在スペクトルの 1 例を Fig.1 に, 信号強度の測定結果を Table に示した. ATP については α , β , γ の平均値を採用した. 食事摂取後の各ピークの強度および PME/ATP を空腹時 (横軸の食事後ゼロ分) の値に規格化して

Fig.2 にしめした.

食事後の変化は, PME について $-10 \sim +70\%$, ATP で $-36 \sim +28\%$, Pi で $-29 \sim +58\%$, であったが, ほとんど変化のない例もあり, 食事後の時間経過による一定の傾向は見られなかった. PME/ATP 比については, 4 例の空腹時および食事をコントロールしなかった 4 例の平均は $0.422 (0.226 \sim 0.789, n = 8)$ で, 食事後の追跡をした 4 例での最大の変動幅は空腹時 0.362 から食事後 240 分での 0.476 の $+31\%$ (第 3 例) であった. 結局, 同一ボランティアを追跡した際の変動幅は, 個体間変動の範囲内にあり (Table), 全 21 測定中で, PME/ATP 比の最大は 0.789 (第 5 例, ほぼ空

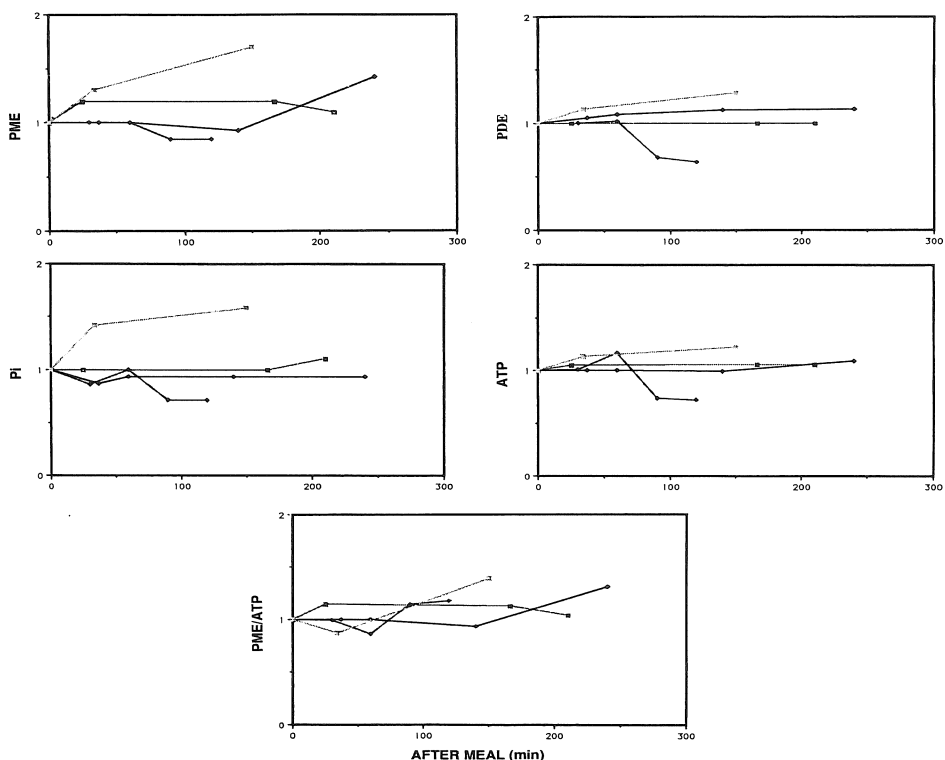


Fig. 2. Changes of the liver ^{31}P MR spectra after feeding in four healthy subjects. Data were normalized to the spectra at fasting (zero minute on the abscissa). PME/ATP ratio increased 30% at maximum, but showed little change in some subjects.

腹時)であった。

ボランティアは食事の際は一旦検査台を降り、食事後、追跡のためコイルを再装着した。この操作はできるだけ再現性を保つように注意深く行ない、再装着後は、追跡終了までコイルの着脱はしなかった。コイルの負荷の変化を標準試料 MPA のピーク面積から確認したが、ボランティアの一名について、その値は空腹時 17288、再装着後 17465 で、変化は 1.0%であった。同時に、PME から β ATP までの全信号の面積は、空腹時 44699、再装着後 43670 で変化は 2.3%であり、再装着にともなうコイルの負荷と検出感度の変化は小さかったと考えられる。

Oberhaensli ら⁵⁾は、フルクトースの bolus injection (250 mg/kg) 直後から 60 分後まで肝スペクトルの変化を追跡 (対象は 1 例、3 回反復) することにより、5 から 10 分後に PME の増加 (約 7 倍) を認めている。これは主としてフルクトキナーゼの作用により fructose-1-phosphate が蓄積したことによるものと解釈され、静注後 20 分で投与前値に戻った。また、肝の Pi 濃度は静注直後に 80%以上減じ、その後速やかに増加した後漸減した。ATP も一時減少した後増加に転じたが、60 分後もまだ投与前値より低く 40%前後にとどまった。

また、可知らは健常者 8 名についてこの負荷試験を行ない、変化の程度は異なるが同様な結果を報告している⁷⁾。本研究では、食事後最大の変化が見られたボランティア (第 4 例) では PME の変化は +70%であったが、Pi も平行して +58%増加し、ATP にはほとんど変化がなかった。第 4 例を除く 3 名のボランティアについては、食事後の変動幅はより小さかった。

Malloy らは⁸⁾、48 時間絶食後および給餌後のラット肝について MRS を行ない、PME の化学シフトの移動を指摘しているが、信号強度変化については言及していない。また、絶食時のラット肝では ATP と比較しピリジヌクレオチドが高いと報告されているが⁹⁾、今回のヒト肝の空腹時スペクトル (絶食 9 時間以上) では観測され

ず、食事後のスペクトルにおいてもピリジヌクレオチドが期待される位置では 4 例いずれにおいても変化は認められなかった。

肝疾患のスペクトルから導かれる量は、ピーク面積から推定される代謝物質濃度や、PME/ATP、Pi/ATP 等の面積比である。肝硬変では ATP と PME とも濃度は正常肝に比べて減少するが、PME の減少の程度が相対的に小さいため PME/ATP 比は 1.4 から 1.6 程度に増加するが^{1),3),4)}、アルコール性肝硬変では PME/ATP 比は正常肝とほとんど変わらないとされる²⁾。

本研究では正常ボランティア 4 名について、最低 9 時間の絶食ののち、食事摂取後 25 分から最長 240 分まで肝スペクトルを追跡し、食事前と比較した。いずれについても、フルクトースの静注投与で見られたような、PME の顕著な変化は観察されず、食事をとることによる PME/ATP の変動は、空腹時の個体間変動の範囲内にあることが示された。

文 献

- 1) 伴 信之, 森安史典, 玉田尚, 他: 肝硬変患者における肝の P-31 磁気共鳴スペクトロスコピー. 日消化器病会誌, 84 : 2551-2557, 1987.
- 2) Meyerhoff DJ, Boska MD, Thomas AM, et al. : Alcoholic liver disease : Quantitative image-guided P-31 MR spectroscopy. Radiology, 173 : 393-400, 1989.
- 3) 田中忠蔵, 樋口敏宏, 成瀬昭二, 他: 肝疾患の³¹P MRS. 映像情報, 21 : 200-201, 1989.
- 4) 石塚久美子: びまん性肝疾患に対するリン MRS の検討. 聖マ医大誌, 19 : 520-529, 1991.
- 5) Oberhaensli RD, Galloway GJ, Taylor DJ, et al. : Assessment of human liver metabolism by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy. The Br J Radiol 59 : 695-699, 1986.
- 6) Terrier F, Vock P, Cotting J, et al. : Effects of intravenous fructose on the P-31 MR spectrum of the liver : Dose response in healthy volunteers. Radiology, 171 : 557-563, 1989.
- 7) 可知謙治, 荒木 力, 内山 暁: 肝硬変症におけるフルクトース負荷肝 P-31 MR spectroscopy. 日医

放会誌, 51 : 127-132, 1991.
8) Malloy CR, Cunningham CC, & Radda GK : The
metabolic state of the rat liver in in vivo mea-

sured by ^{31}P -NMR spectroscopy. *Biochim Biophys Acta*, 885 : 1-11, 1986.

Phosphorus Spectra of Human Livers in Relation to Feeding

Kumiko ISHIZUKA, Keiko IMAMURA, Hiroshi ASHIDA,
Atushi FUKUI, Hiroshi KAWAGUCHI, Ichiro TANI,
Yuuichi SETO, Toru ISHIKAWA

*Department of Radiology, St. Marianna University School of Medicine
2-16-1 Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki 216*

Phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy (MRS) was used for the study of liver metabolism in eight healthy subjects. They were examined in GYROSCAN (Philips, 1.5T) using a 14cm surface coil with ISIS sequence for localization. Data was obtained from the volume of 180cc located in the liver. Liver metabolism at fasting and after feeding was followed by MRS in four subjects for 2 to 4 hours. Compared with the value at fasting, PME/ATP ratio increased 30% at maximum, which was still within the interindividual variation of PME/ATP at fasting.