

脳梗塞の proton magnetic resonance spectroscopy ($^1\text{H-MRS}$)

宝金清博¹, 鎌田恭輔¹, 青樹 毅¹, 上山博康¹,
阿部 弘¹, 小岩光行², 柏葉 武²

¹北海道大学脳神経外科 ²柏葉脳神経外科病院

はじめに

我々は、脳梗塞急性期、梗塞脳において、乳酸が増加し、N-acetyl-aspartate (NAA) が低下することを水素磁気共鳴 spectroscopy ($^1\text{H-MRS}$) 法を用いて、報告してきた^{1)~3)}。しかし、これは梗塞後の $^1\text{H-MRS}$ の変化のごく一部に過ぎない。虚血の程度と乳酸の上昇程度、NAA の減少の関係、虚血の範囲との関係、虚血後の NAA および乳酸の経時的変化など様々の明らかにすべき多くの課題がある。しかも、いずれの問題も複雑に関連しており、個々の問題はそれぞれ分析される必要がある。また、臨床医の立場からしても、急性期の劇的な変化よりも、その後の細かな分析が重要と考えられる。本研究では、完成梗塞にしぼって、急性期から慢性期に至る $^1\text{H-MRS}$ の経時的変化と部位による差異について検討する。

方法および対象

1) 方法

Frahm らの STEAM (Stimulated echo acquisition mode) 法と水の水素信号抑制のための CHESS (Chemical shift selective pulse)

法の組み合わせにより局所の水素の磁気共鳴 spectroscopy ($^1\text{H-MRS}$) を行なった⁴⁾。ただ、脳血管障害急性期という臨床の現場において安定した検査ができるように種々の工夫を追加した。この詳細はすでに報告してきたので省略するが、通常の画像検査 (T_1 強調画像冠状断と T_2 強調画像軸面) を行なったのちに、この画像に基づいて関心領域を決め、 $^1\text{H-MRS}$ を測定した⁵⁾。画像撮影、 $^1\text{H-MRS}$ 合わせて、実際の検査時間で平均 50 分以内に検査は終了した。エコー時間は 270 ms、繰り返し時間は 1500 ms とした。エコー時間を 270 ms とすることにより、信号雑音比はやや低下するが、脂肪の信号混入が避けられ、安定した観測が可能である。関心領域は $3 \times 3 \times 3$ cm とし、化学シフトは、残存する水の信号を 4.7 ppm とし、相対的に決定した。また、CHESS pulse の設定は、関心領域の大きさから自動的に計算される値を参考にして最大の水信号抑制が得られるように決定した。加算回数は 500 回であり、データ収集に約 13 分を要した。急性期の脳血管障害患者では、十分な協力が得られないのが普通であるが、通常の画像が撮れる患者では、 $^1\text{H-MRS}$ も十分可能である。

また、各患者において、正常側をそのつど測定することは理想的ではあるが、脳血管障害急

キーワード cerebral infarction, magnetic resonance spectroscopy (MRS), N-acetyl-aspartate, lactate

性期ではなるべく検査時間を短縮することが重要であるので、測定していない。そのかわり、ほぼ同年齢の正常人において得られたデータをコントロールとした。

2) 対象

梗塞周囲からの信号混入を防ぐために、今回の検討の対象は、¹H-MRS の関心領域である 3×3×3 cmの大きさが完全に含まれるような大きな梗塞を有する患者のみとした。MRI 上、極端な出血性梗塞が見られる例は除外した。1991年4月から11月までに、急性期から慢性期までを経過を観察し得たこのような大梗塞例は計17例であった(ただし、1例は発症後、8日後に、

脳ヘルニアで死亡)。男性9例、女性8例であり、平均年齢は65.5才であった。梗塞部位でいうと、中大脳動脈本幹あるいは内頸動脈の閉塞によると思われる例がほとんどであり、15例であった。残り2例は、後大脳動脈領域の梗塞であり、脳幹や小脳の梗塞は含まれていない。

3) 梗塞巣内での部位による差異

2か所の異なる3×3×3 cmのVOIの設定できた4例の大梗塞において、急性期、梗塞内の異なる2か所においてMRSを測定した。

結 果

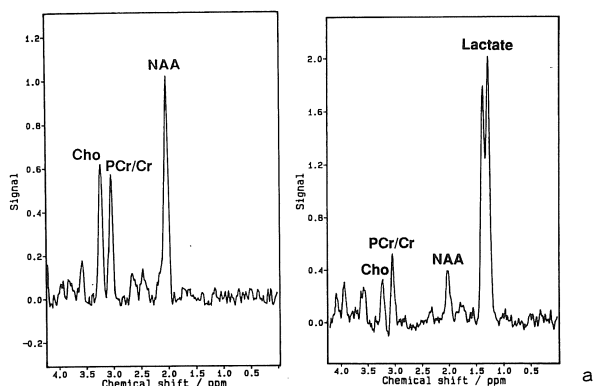


Fig.1. a
Left : Normal pattern of magnetic resonance spectroscopy of the parietal white matter. Cho ; choline containing substance, PCr/Cr ; phospho-creatine and creatine, NAA ; N-acetyl-aspartate
Right : Spectra of the infarcted brain 18 hours after the onset. Lac ; lactate

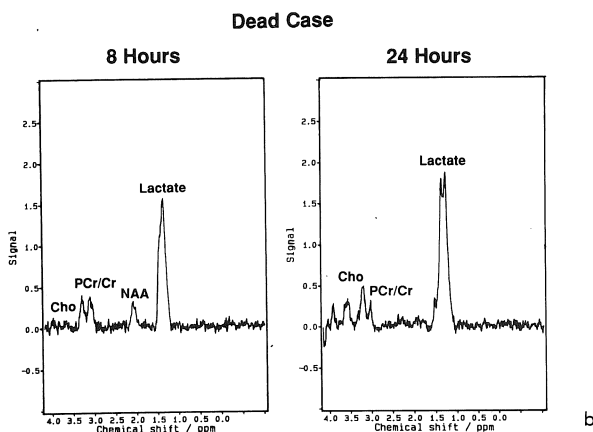


Fig.1. b
Sequential pattern of the spectra of a case of a major stroke (dead case). Spectra 8 hours after the onset (left) shows a residual NAA signal and increased lactate. However, NAA can not be observed in the spectra 24 hours after the onset (right) and the increased lactate keeps the same level.

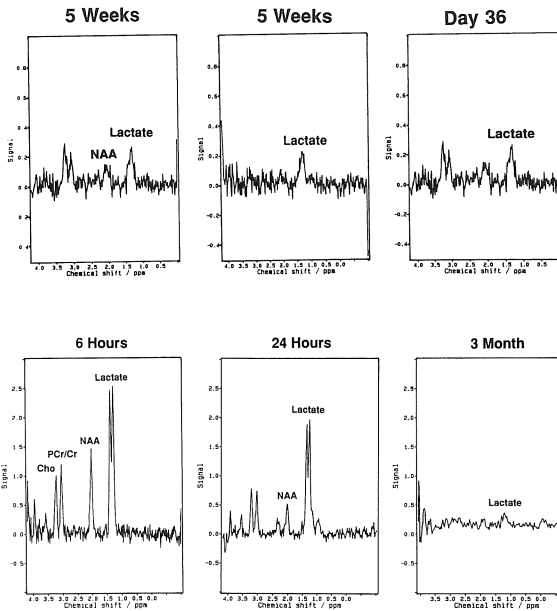


Fig.2.

Typical pattern of the spectra seen in the chronic stage of major stroke. This figure shows typical patterns of 3 different cases (5 weeks, 5 weeks and 36 days after the onset, respectively). NAA can not be observed and lactate is constantly revealed (persistent lactate).

Fig.3.

Sequential change of the spectra. Spectra 3 months after the onset shows no significant signal except for a equivocal lactate signal (flat MRS).

1) 経時的変化

Fig.1 に急性期の典型的変化の例を示した。信号は、信号面積で検討したが、2つの大きな特徴が観察された。すなわち、正常では確認されない乳酸の急激な上昇と正常脳では最も高いピークを示す NAA の低下という2つの特徴である。乳酸の上昇は、虚血が発生した直後より観察され、急速に最高値に達する。これに対して、NAA は発症直後より減少するが、約24時間以降、障害組織ではほとんど観察されなくなる。乳酸の上昇は、症例による差がほとんどなく、全ての症例で著しい上昇を認めた。NAA の低下は、症例により、若干の差を認めた。

発症後1か月前後経過した慢性期において、全例においてMRSを測定した。症例により差あり、かつ、信号はやや低下するものの、乳酸は全例で確認された (Fig.2)。ただ、3か月以降測定された例では、急性期のパターンとは大きく異なり、乳酸の信号も雑音レベルまで減少し、ほとんど、平坦であった (Fig.3)。

2) 梗塞巣内での部位による差異

4例中1例においてわずかにMRSのパターン

が異なるものが見られた。Fig.4 はそれを示した。乳酸の増加の程度はあまり変わらないが、残存する NAA の信号強度は異なった。これは、画像から明らかなように、出血性梗塞の影響があると考えられた。しかし、その他の例では、正常脳信号混入のない梗塞の中心部では、多少、部位が異なってもMRSのパターンは同じであった。

考 察

脳梗塞の temporal profile といった場合、臨床症候学の観点、画像診断学からの観点など、いくつかの側面が考えられる。こうした temporal profile を明確に把握することは治療上からも極めて重要である。残念ながら、これまで、梗塞脳に起こる代謝の変化を臨床的に捕らえる方法がなかったために、代謝面から見た temporal profile は十分に解明されなかった。

今回、我々が示したような¹H-MRSの経時的変化は、代謝の面から見た脳梗塞の temporal profile をよく現している。¹H-MRSは、広い意味での代謝のごく一面を物語っているに過ぎな

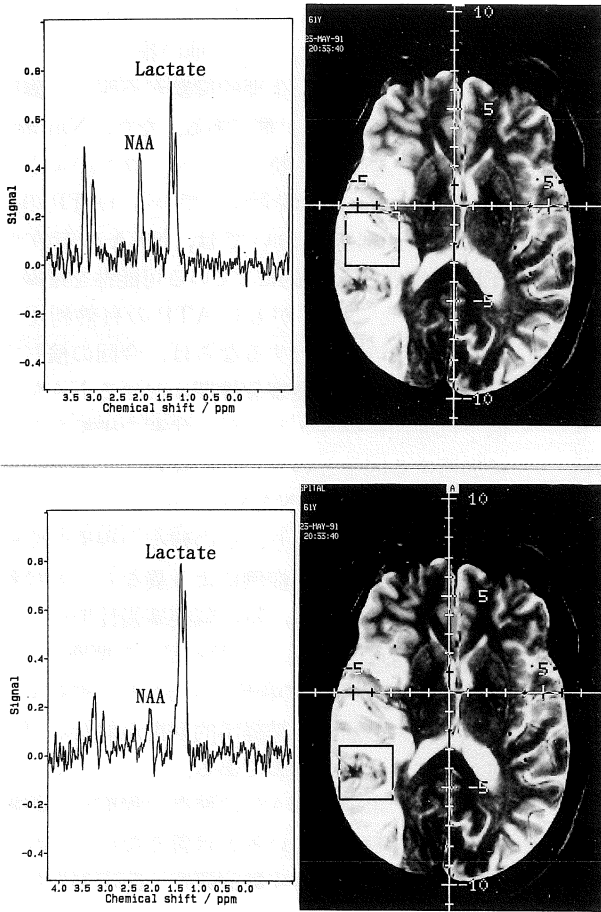


Fig.4.

Heterogeneity of the spectral pattern (exceptional case). a : T₂ weighted magnetic resonance image shows a large infarcted area in the right temporal lobe. A box indicates a volume of interest. b : Spectra of the volume of interest shown in the right image. Lactate is increased and NAA is also seen.

Lower right : Another box indicates a volume of interest, which has a hemorrhagic infarction (low signal intensity seen in the high signal intensity area). Lower left : Lactate is increased but the signal of NAA is obviously lower than the upper spectra.

い。しかし、乳酸の消長を介して糖代謝を知ることができるし、また、NAA や choline などの消長を介して、代謝を間接的に把握することができると考えられている⁶⁾。また、一般には、乳酸と NAA は直接的な関連はないから、この二つの変化はわけて考える必要がある。

1) 乳酸の変化

まず、乳酸は、急性期に急激に増加すると推測される。今回の検討では、最も早い症例で発症後3時間の測定であるが、動物実験のデータなどより判断して、おそらく、数分以内に乳酸の増加が見られるものと推測される。また、今回検討したような完全梗塞例では、乳酸の増加はほぼ一様であり、症例による差は少なかった。

血糖値や動脈血酸素濃度など嫌気性代謝に影響を与えそうな因子に関しては検討していないので、今後の検討を要する。いずれにしても、完全梗塞急性期には、画像上の異常が出現する前に乳酸の急激な増加が見られ、一定値に達し、大きな増加や減少なく、plateau を維持する。ただ、この上昇した乳酸も1か月以上の慢性期になると、徐々に減少してくる。従って、乳酸の変化を見ると、急性期の変化は発症後数時間以内に生じ、かつ終了する。そして、組織からの乳酸の消腿を慢性期の変化と考えるならば、それは、発症後1か月以降のことと考えられるのである。

この発症後数時間と1か月から数か月という

時期は、臨床的には、どのように考えられるであろうか。まず、数時間以内の変化は、乳酸の蓄積とそれに伴う lactic acidosis が急激に増悪していく完成梗塞の代謝学的特徴をよく表している。こうした代謝レベルでの増悪に遅れて画像上の悪化（脳浮腫の所見）が出現する。

しかし、こうして上昇した乳酸が1か月以上に長期に亘って、高いレベルで検出されるのは何故か。その説明は、いくつか考えられる。我々は、以前、実験脳梗塞モデルを用いて、組織の完全な血流遮断のある場合には、急性期に生成された乳酸の組織停滞であることを証明してきた^{7),8)}。しかし、実際の臨床では、閉塞血管の再開通や側副血行の発達が起こり、完全な血流遮断は考え難い。従って、梗塞巣では、常に乳酸が生成されている可能性がある。事実、最近、臨床例でこうした仮説を裏付ける報告がされている⁹⁾。しかし、こうした乳酸の存在が、一体、どのような臨床的意味をもっているかは不明である。また、こうした乳酸がどのような細胞より生成されるかも不明である。さらに、残存血流量と乳酸との関連、組織障害の程度と乳酸との関連など、今後、MRSにより明らかされたデータと従来のデータとの関連を明らかにする必要がある。

また、数か月以上経過した梗塞脳においては、病理学的には、gliosis と呼ばれる変化が見られる。これに関しては、Bottomley らの臨床例での報告、我々の実験脳梗塞での報告でも明らかのように、リンの MRS では、信号レベルの全体的な現象が目立つ以外には、正常脳と比較して大きな変化は見られない^{10),11)}。ところが、今回の¹H-MRS では、正常脳とは全く異なる、平坦なパターンが認められた。このように、同じ gliosis でも、³¹P の MRS と¹H-MRS では、そのパターンが大きく異なることは興味深い。

2) NAA の変化

一方、NAA の変化を見てみると、乳酸の変化とはかなり異なることがわかる。すなわち、その急性期の変化のスピードは、時間単位で起こ

る乳酸の変化と異なり、数日という単位である。

NAA に関しては、すでに他の報告において指摘してきたように、生理的役割が不明で、臨床的評価も困難なアミノ酸である。ただ、Nakada らが最近、脳細胞、特に、ニューロンのような高いエネルギー消費を行なっている（ATP の高度の消費）細胞においては、NAA の存在が ATP の拡散を効率的にしている可能性を指摘している^{12),13)}。NAA がもし ATP の有効利用にとって必須の物質とするならば、今回の検討で示されたような脳梗塞急性期における NAA の低下は虚血に伴うエネルギー代謝の破綻をさらに加速する因子ということになる。

いずれにしても、NAA はニューロンにとって必須のアミノ酸であり、その残存の程度が完成梗塞巣においても、症例により異なることは重要である。すなわち、特に脳梗塞慢性期において MRI 上、全く同じ、信号を呈する梗塞においても、NAA の残存の程度によっては、残存するニューロンの活動や神経学的回復が異なる可能性が示唆されているのである。

ただし、単純に NAA の残存の程度が、組織の可逆性を表わしているとは言えない。これまでの脳虚血に関する実験的研究や臨床例を見てもわかるように、完全虚血が発生すると、少なくとも数時間以内に非可逆性の変化が生じ、閉塞血管の再開通やその他の人為的な治療によって梗塞の完成を止めることはできない。この時期の NAA を見ると、少なくともある程度残存が認められるわけであり、このことからしても、単純に NAA が組織の可逆性を示していると楽観的には言えないのである。

最後に、梗塞脳の¹H-MRS のパターンの空間的差異について考えてみる。結果に示したように少なくとも現在の臨床の 3×3×3 cm という空間分解能で見ると、梗塞巣内部で大きな差異は見られない。しかし、梗塞の中心部 (core) と辺縁部では、当然、¹H-MRS のパターンも異なると推測される。現在、水素の chemical shift imaging が幾つかの施設で臨床応用されている

が、この空間分解能でも必ずしも梗塞巣辺縁の変化は明らかではない。いわゆる ischemic penumbrae における代謝を¹H-MRS により解明するには現在の空間分解能では困難である。しかし、少なくとも、今回の検討により、MRI 上で明らかな梗塞巣に関してはその内部の代謝はほぼ均一であり梗塞巣の大きさとか部位により差異のないことがわかった。

ま と め

- 1) 脳梗塞急性期から慢性期にわたって¹H-MRS を測定した。この結果、
 - a) 乳酸は、発症直後より急激に増加した。
 - b) N-acetyl-aspartate (NAA) は、急性期、数日で徐々に減少した。
 - c) 増加した乳酸は、その後、数週間にわたって高値を持続し、数か月後に、ゆるやかに組織より消退した。
 - d) 減少した NAA は慢性期もそのままであった。
 - e) 例外的症例を除いて、梗塞部位による差異は、認められなかった。
- 2) NAA の生理的役割については、不明な点が多いが、NAA の残存程度は、今後、脳梗塞の評価にとって新たな情報を提供するものと期待される。

文 献

- 1) 宝金清博：実験脳梗塞におけるリン 31 および水素磁気共鳴 spectroscopy の経時的変化。北海道医学雑誌，65：595-603，1990。
- 2) 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 (6)：583-587，1991。
- 3) Houkin K, Matuzawa H, Nomura M, et al. : Clinical application of H-1 magnetic resonance spectroscopy cerebral ischemia. Neurol Med Chir (Tokyo) 31 : 385-389, 1991.
- 4) Frahm J, Bruhn H, Gyngell ML, et al. : Localized high resolution proton NMR spectroscopy using stimulated echos : Initial application to human brain in vivo. Magn Reson Med 9 : 79-93, 1989.
- 5) 宝金清博，鎌田恭輔，上山博康，他：水素磁気共鳴 spectroscopy (H-1 MRS) の routine 化とその問題点。日磁医誌，12 (1)：61-70，1992。
- 6) Bruhn H, Frahm J, Gyngell ML, et al. : Cerebral metabolism in man after acute stroke : New observations using localized proton NMR spectroscopy. Magn Reson Med 9 : 126-131, 1989.
- 7) 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.
- 8) Nakada T, Houkin K, Hida K, et al. : Rebound alkalosis and persistent lactate : Multinuclear (H-1, C-13, P-31) NMR spectroscopic studies in rats. Magn Reson Med 18 : 9-14, 1991.
- 9) Rothman DL, Howseman AM, Graham GD, et al. : Localized proton NMR observation of [3-¹³C] lactate in stroke after [1-¹³C] glucose infusion. Magn Reson Med 21 : 302-307, 1991.
- 10) Houkin K, Nakada T, Suzuki N, et al. : Phosphorus-31 MRS of chronic cerebral infarction in rats. NMR Biomed 2 : 83-86, 1989.
- 11) Bottomley PA, Drayer BP, Smith LS : Chronic adult cerebral infarction studied by phosphorus NMR spectroscopy. Radiology 160 : 763-766.
- 12) Nakada T : Brain maturation and acid-base balance : Taurine/N-acetyl-aspartate replacement hypothesis. Microcirculation disorder in the heart and brain. Harwood Academic Publishers. Philadelphia, 1991. pp 175-188.
- 13) Nakada T, Kwee I L : Maturation changes in intracellular high energy phosphate diffusivity in rat brain. Neuro Report (In press)

Proton Magnetic Resonance Spectroscopy (¹H-MRS) in Cerebral Infarction

Kiyohiro HOUKIN¹, Kyouusuke KAMADA¹, Tsuyoshi AOKI¹,
Hiroyasu KAMIYAMA¹, Hiroshi ABE¹, Mitsuyuki KOIWA²,
Takeshi KASHIWABA²

*¹Department of Neurosurgery, Hokkaido University
N-15, W-7, Kita-Ku, Sapporo, 060
²Kashiwaba Neurosurgical Hospital*

We studied sequential changes in proton magnetic resonance spectroscopy (H-MRS) in 17 cases of cerebral infarction (major stroke). For a measurement of H-MRS, 1.5T whole-body system was used and stimulated echo acquisition mode (STEAM) with chemical shift selective (CHESS) pulse was utilized. Volume of the interest (VOI) was 3×3 ×3cm and the repetition time and echo time was 1500ms and 270ms respectively.

As results, the following features were disclosed,

- 1) Lactate increased shortly after the onset of cerebral ischemia. And this increased lactate remained in the infarcted tissue for more than 1 month after the onset.
- 2) N-acetyl-aspartate (NAA), which is the most prominent and characteristic signal in normal human brain, decreased rapidly after the onset.
- 3) In chronic stage (more than 3 months after the onset), no significant signals were detected and subsequently the spectra showed a flat pattern.
- 4) In most cases, a significant spatial heterogeneity was not observed in the spectral pattern.

In conclusion, H-MRS is a powerful modality, with can reveal the temporal profile of the cerebral metabolism after the ischemic insult. The spectral pattern might be a useful indicator which reflects the degree of damage and reversibility of the tissue.