

^1H -MRS, 拡散強調像, T_2 及び造影 T_1 強調像を用いた 実験的急性期脳梗塞の検討

伊藤 哲¹, 前田正幸¹, 松田 豪¹, 井手久史²,
木村浩彦¹, 岩崎俊子¹, 玉川洋一³, 久保田紀彦²,
山本和高¹, 石井 靖¹

¹福井医科大学放射線科 ²同 脳神経外科
³福井大学工学部

はじめに

脳虚血巣は、病理組織学的な検討によって超急性期の組織内代謝障害による細胞内浮腫 (cytotoxic edema) と、血液脳関門 (BBB) 透過性の亢進による細胞外浮腫 (vasogenic edema) の2つの異なった生理学的な状態を経ることが知られている^{1)~3)}。現在臨床で用いられている通常のMRIは、水素原子の密度と、 T_1 あるいは T_2 といった緩和時間とを情報とし、 T_2 強調画像では主に細胞外浮腫に由来する水分量の増加に伴う変化を捉えている。しかし梗塞の超急性期では局所組織における水素原子の緩和時間の変化はまだわずかであり、又Gd-DTPAを用いた造影画像も、BBBの透過性亢進による造影剤の血管外漏出効果を見ているため、いずれも超急性期の梗塞巣を捉えることが出来なかった^{4)~6)}。しかし、近年臨床的な治療として凝固療法あるいはCa拮抗剤の投与等が考案されているが、いずれも超急性期における対応が必要であり、したがって、従来の方法では捉えられなかった超急性期の変化を捉える必要がある。

そこで我々は猫の実験的な脳梗塞モデルを用い、局所の血液灌流の変化を捉え得るGd-DTPA静注 T_2^* 強調画像及び、分子拡散運動の変化を捉え細胞内浮腫を検出し得るとされる拡散強調像^{6),7)}を、生理学的な変化を検討する手法として用いた実験を行って、超急性期におけるこれらの手法が、MRIによる梗塞巣の早期診断において有用であることを確認してきた^{8),9)}。

一方、*in vivo* ^1H -MRSは、脳内のいくつかの代謝産物を直接検討の対象とし得、虚血による生化学的な変化を基に、脳梗塞巣の代謝の変化を超急性期より経時的に検討できるものと思われる^{10)~12)}。これを、拡散強調像と同時に施行する事で、脳虚血巣における生理学的、及び生化学的な変化について、より詳細な検討を加え得るものと思われるが、従来の諸家による報告では実験動物の延命が困難なこともあって、実験的な梗塞巣の作成より生理学的現象と対比して経時的に ^1H -MRSを用いて行った検討はほとんど認められない。

そこで今回我々は、成猫を用い、片側の中大脳動脈を遮断する事で梗塞巣を作成し、生化学的な変化を捉える手法として ^1H -MRSと、生理

キーワード ^1H -MRS, diffusion, ischemia, brain infarction

学的な変化を捉える方法として細胞内浮腫の指標としての拡散強調画像, 次に細胞外浮腫の指標としての造影画像, 及び T₂強調画像を平行して施行し, 発症より 24 時間後までの虚血巣における中枢神経組織の生理及び生化学的な変化について経時的に統合的な検討を加えたので報告する。

対象及び方法

対象は体重 2.3~5.2kg の成猫 20 匹で, このうち ¹H-MRS を施行し得たもの 13 匹, 拡散強調像をし得たもの 17 匹であり, 10 匹に付いては, 両手法を交互に施行した。また 12 匹については 24 時間後まで測定し得た。ケタミン 10mg/kg を筋肉内投与することにより初期麻酔を行い, 大腿静脈に留置したカテーテルよりペントバルビタールナトリウム 5-10mg/kg/hr を注入する事で, 麻酔深度の調節を行った。体温は毛布にて対象をおおうことにより保持し, 直腸温をほぼ 37°C となるように調節した。

いずれの対象も, 左眼窩より進入し, 左中大脳動脈を露出焼灼後切断し, 片側性の虚血巣を作成した^{13),14)}。

MR 装置は静磁場強度 1.5T の超電導装置で, 6.5 インチのバードゲージ型コイルを用いた。領域選択 ¹H-MRS として用いたシークエンスは stimulated echo acquisition mode (STEAM) 法で, TR=2000ms, TE=272ms, TM=21.6ms とした。水信号の抑制には, 3 回の chemical shift selective (CHESS) パルスを用いた。拡散強調像にて高信号域を確認し, 高信号域を可能な限り含むよう留意して, 1.5×1.5×1.5cm³ の関心容量 (VOI) を設定した。データポイント数は 2k で, 周波数帯域 2kHz のフィルターを用いてデータ収集を行い, 積算回数は 256 回とした。又, 画像上の反対側から, 対照とするスペクトルも収集した。スペクトルの解析には, 装置附

属のデータステーション標準プログラムを使用した。得られたエコー信号を, ベースラインの補正と, 2Hz のエクスポネンシャル関数を用いて雑音の除去をおこなった後フーリエ変換し, その後位相の補正を行ったものを検討対象とするスペクトルとした。得られたスペクトルの NAA (N-acetyl-asparatate), CHO (choline containing compounds), CRE (creatine 及び phosphocreatine) 及び LAC (乳酸) の各ピーク面積をガウス及び, ローレンツ曲線を適合して算出し, それぞれのピーク的面積比を用いて検討を行った。

拡散強調画像は, スピンエコー法の 180 度パルスの前後に, motion probing gradient (MPG) パルスを 3 軸方向に加える事により撮像し⁷⁾, TR=1000ms, TE=120ms, スライス幅は 5mm, 有効視野 (FOV) は 10cm で, 積算回数は 2 回とした。一般に, 拡散の影響を考慮したスピンエコー法によって得られる信号強度 S (TE) は,

$$S(TE) = S(0) \cdot \exp(-TE/T_2) \cdot \exp(-bD) \dots\dots(1)$$

で与えられる。ここで, TE はエコー時間, D は拡散係数, b は,

$$b = r^2 \cdot G^2 \cdot d^2 \left(\frac{2}{3}d + I \right) \dots\dots\dots(2)$$

によって与えられる係数であり, MPG パルスの大きさを G, 長さを d, MPG パルス間隔を I とし, r は, 磁気回転比である。MPG パルスの大きさを変化させる事により b 値を変化させ, b=1.30, 159.86, 627.05, 1402.88s/mm² の各大きさでの撮像を行った。得られた画像上の梗塞巣とそれと相対する対側の半球に関心領域 (ROI) を設定し, 信号強度を計測して信号強度の比較を行った。更に, 拡散係数 (ADC) は,

$$ADC = \ln(S_0/S_1) / (b_1 - b_0) \dots\dots\dots(3)$$

として求められることから, 4 点の異なる b 値を

用いた拡散強調画像上で、同一部にROIを設定し、その信号強度 (Sn) の対数をとって、b値によって直線回帰し、直線の傾きからROI内のADCを算出した。又、同一のシーケンスを用い、水及びアセトンを対象として、室温でファントム実験を行い、従来の諸家の報告と一致する事を確認した⁷⁾。

これらの¹H-MRS及び拡散強調画像は、同一の対象に連続して1時間ごとに施行する事は出来なかった為、複数の対象に対し異なった時間間隔で施行することで、観測点が1から6時間後までと24時間後となるようにして経時的な変化の検討に用いた。

この他に、T₂強調画像として、TE=120ms, TR=2500ms, スライス厚 (Thick) =4mm, FOV=10cm, 2回加算を用いて、16例に対し、¹H-MRSならびに拡散強調画像と同じ時点で対比できるよう施行した。又、Gd-DTPA 0.2mmol/kgを用いたT₁強調画像 (TR/TE=

350/30ms, Thick=4mm, FOV=10cm, 4回加算)を4時間後(3匹),6時間後(6匹),及び24時間後(5匹)に施行し、¹H-MRS, 拡散及びT₂強調画像と対比した。

又、24時間後の観測後10%ホルマリンにて固定後、ヘマトキシリン-エオジン染色による組織切片を作成し、画像との対比に用いた。

結 果

a) Fig.1に示した如く、梗塞発症後1時間において、¹H-MRSでは梗塞側の半球において、切断後1時間からNAA (2.0ppm), CHO (3.2ppm), CRE (3.0ppm) の3つの通常認められるピークの外に、正常では観測されない乳酸 (1.3ppm) のピークがすでに認められた。Table 1に示す如く、ピーク面積比 NAA/CRE は、梗塞巣作成後2時間後まで梗塞側で 2.57 ± 0.27 (S. D.), 対照側で 2.08 ± 0.54 であり、又、CHO/

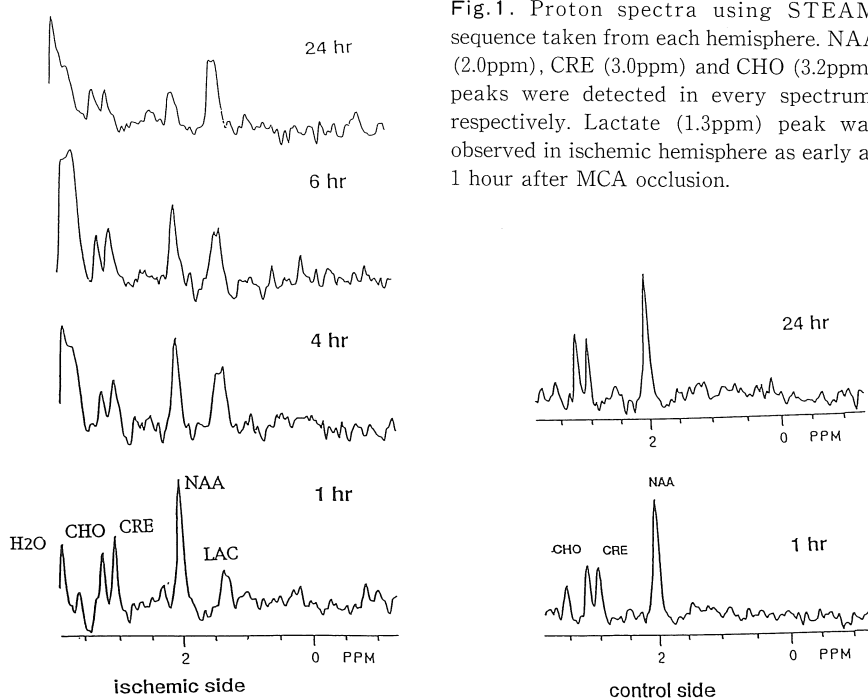


Fig.1. Proton spectra using STEAM sequence taken from each hemisphere. NAA (2.0ppm), CRE (3.0ppm) and CHO (3.2ppm) peaks were detected in every spectrum, respectively. Lactate (1.3ppm) peak was observed in ischemic hemisphere as early as 1 hour after MCA occlusion.

Table 1. Peak Area Ratios after MCA Occlusion (a : NAA/CRE, b : CHO/CRE, c : LAC/CRE). Values are Mean \pm Standard Deviation. NAA/CRE, Ratio Remarkably Decreased after 2 Hours Post Occlusion.

a

Time post occlusion (hr)	NAA/CRE	
	ischemic	control
0-2	2.57 \pm 0.27 (n=6)	2.08 \pm 0.54 (n=6)
2-4	1.56 \pm 0.23 (n=6)	2.41 \pm 0.59 (n=6)
4-6	1.25 \pm 0.26 (n=4)	2.36 \pm 0.34 (n=4)
24	1.57 \pm 0.17 (n=4)	2.15 \pm 0.21 (n=4)

(significant difference : ns, not significant ; *, p<0.05 ; **, p<0.02 ; ***, p<0.05)

b

Time post occlusion (hr)	CHO/CRE	
	ischemic	control
0-2	1.25 \pm 0.11 (n=6)	0.98 \pm 0.32 (n=6)
2-4	not available (na)	0.90 \pm 0.25 (n=6)
4-6	(na)	0.93 \pm 0.16 (n=4)
24	(na)	1.09 \pm 0.11 (n=4)

(significant difference : ns, not significant ; *, p<0.05 ; **, p<0.02 ; ***, p<0.005)

c

Time post occlusion (hr)	LAC/CRE	
	ischemic	control
0-2	1.56 \pm 1.16	not detected (nd)
2-4	1.76 \pm 0.36	(nd)
4-6	1.55 \pm 0.19	(nd)
24	3.06 \pm 0.97	(nd)

CRE 値は, 同じく 1.25 ± 0.11 と 0.98 ± 0.32 であり, いずれの値も梗塞側と対照側との間に統計学的な有意差は認められなかったが, NAA/CRE 値は梗塞作成後 2 時間以後となってはじめて 1.56 ± 0.23 に減少し, 発症後 2 時間までと比べ有意な低値となった ($p < 0.005$).

発症 2 時間以降から 6 時間後では, LAC/CRE, NAA/CRE 値共に, 明かな変化は認められなかった (Table 1). CHO のピークは, Fig. 1 にても認められるように時間経過と共に水の信号が重複する傾向があったため, 経時的にピーク面積の算出は困難となった.

発症後 6 時間後から 24 時間後では LAC 以外のピークが同定困難となる例もあったが, NAA/CRE 値は 6 時間後と明かな変化は認められなかった. 一方, LAC/CRE 値は 6 時間後に比べ高値を示した (Table 1).

対照側における NAA/CRE 値及び CHO/CRE 値は, Table 1 に示す如く全ての観測時点で初期における値と著変なく, 又 LAC のピークは観測される事はなかった.

b) 拡散強調画像においては, 梗塞作成後 1 時間後において, $b = 1402.88 \text{ s/mm}^2$ を用いた画像で梗塞巣が高信号領域として明瞭に描出された (Fig. 2). また, ADC 値は 3 例で算出が可能であったが, 梗塞巣で $0.49 \pm 0.07 \text{ E}^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 対照側で $0.76 \pm 0.04 \text{ E}^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ と算定され, 従来^{3),7)}の諸家の報告とよく一致した値を示した^{3),7)}. 以後, 全ての観測時間において梗塞巣は高信号域として明瞭に描出され, その信号強度は全ての観測点において, 対側に比べ有意に高値 ($p < 0.005$) であった. 梗塞側の ADC 値は, 発症直後から 24 時間後まで Table 2 に示す如くほぼ同一で, 対照側に比べ有意に低値であった (全ての点において, $p < 0.005$). 発症後 1 時間における拡散強調像での高信号域は, 病理組織学的な梗塞範囲と良く一致した.

c) 造影 T₁強調像では, 4 時間後では 3 例中 2 例, 6 時間後においては 6 例中 4 例, 24 時間後においては 5 例全例で, 梗塞部においての造影

効果が認められた.

d) T₂強調画像では, 3 時間後において 15 例中 3 例, 5 時間後では 13 例中 7 例, 6 時間後においては 13 例中 11 例で視覚的に梗塞巣が認められるようになった. 信号強度比は, 経時的に緩徐に上昇した (Table 2).

考 察

今回の我々の結果を, ¹H-MRS については細胞内浮腫が最も進行するとされる発症後 2 時間後までの超急性期と, BBB の血清蛋白質に対する透過性が亢進する, 即ち細胞外浮腫が発生し始めるとされている発症後 4 時間から 6 時間後までのいわゆる急性期^{4),5),15),16)}とに分けて考察を行い, ついで拡散強調像, T₂強調像及び造影 T₁強調像, 更に 24 時間後の所見とに分けて考察する.

¹H-MRS においてピーク面積そのものを直接定量的に比較するためには, コイルに対する相対的な位置や信号収集の条件のパラメーター等を同一にする必要があるが, 現状では達成は困難であったため, 参照物質を定めそのピーク面積に対する相対値を用いて検討を行う必要が生じた. 今回観測し得た物質のうち, CRE は高エネルギー磷酸の代謝と関連したクレアチン (Cr) 及びフォスフォクレアチン (PCr) の総量を反映した値で, 虚血の急性期においては, PCr 量は減少し Cr 量は増加するが, 一般に両者の総量は比較的安定であるとされていること^{13),14)}, 又今回の我々の検討においても少なくとも発症後 6 時間後まではほぼ安定したピーク面積であったため, 今回の検討における参照値とした.

1) 超急性期の MRS

今回の我々の検討では, ¹H-MRS において, 通常¹⁾の脳において認められる NAA, CRE, CHO の他, 虚血側で梗塞作成後 1 時間後から直ちに乳酸が認められた. 乳酸は嫌気性解糖の結果産生されるものであり, 虚血による生化学的变化として, 細胞内の高エネルギー磷酸代謝

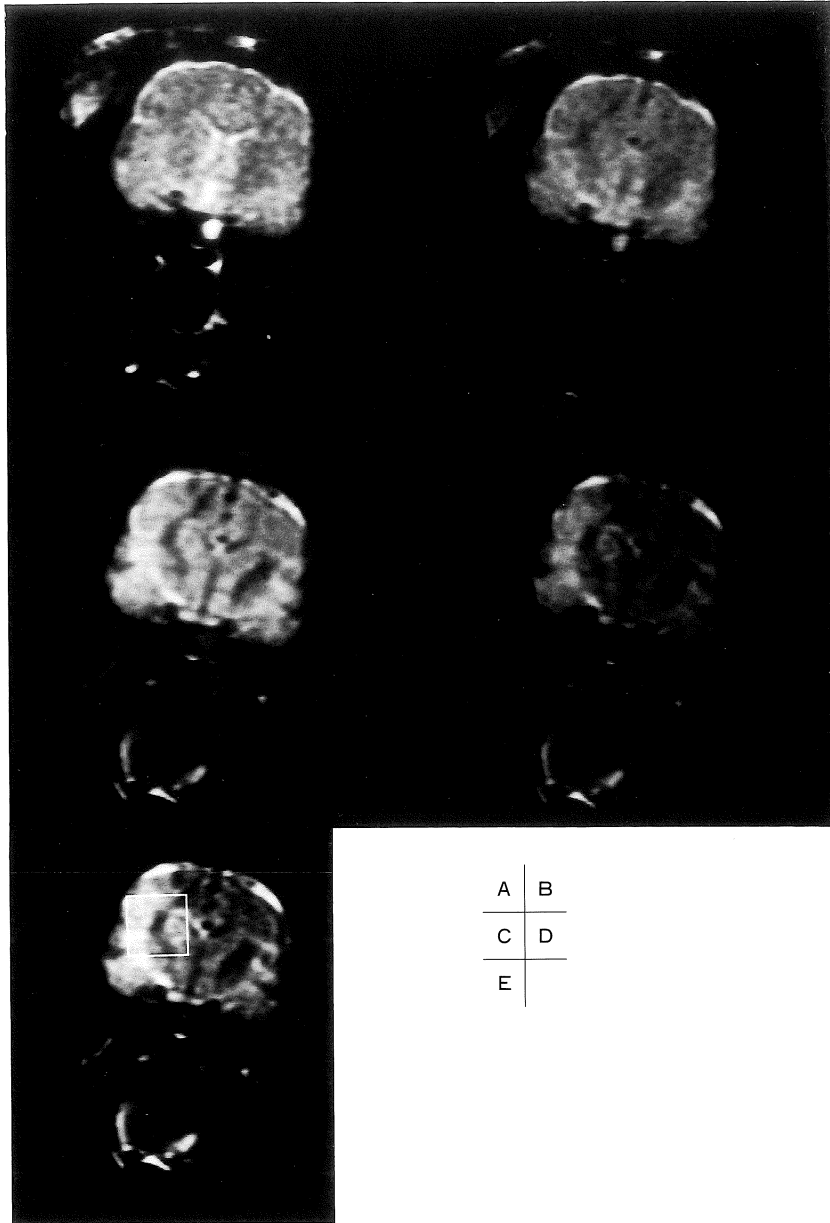


Fig.2. Diffusion weighted coronal section images using different diffusion gradient b values (A : 1.30, B : 159.86, C : 627.05, D : 1402.88, E : 1402.88) at 1 hour after left MCA occlusion. Ischemic regions were visualized as hyperintensity area on the images with higher b values. Volume of interest (white square) of localized proton MR spectroscopy was set in the ischemic hemisphere corresponding to hyperintensity areas on diffusion weighted image (E).

Table 2. Signal Intensity Ratios (SIR) and Apparent Diffusion Coefficient (ADC) Values after MCA Occlusion. Values are Mean ± Standard Deviation. ADC Values of Ischemic Regions were Significantly Lower than Contralateral Control Side at Every Time Point.

Time post occlusion (hr)	SIR of T ₂ WI	SIR of DWI	ADC ischemic	ADC control
0-2	1.06±0.11 (n=8)	1.71±0.38 (n=9)	0.42±0.08 (n=6)	0.80±0.11 (n=9)
	(***)		(***)	
2-4	1.19±0.10 (n=8)	1.71±0.24 (n=10)	0.50±0.10 (n=8)	0.86±0.13 (n=12)
	(***)		(***)	
4-6	1.31±0.15 (n=10)	2.01±0.26 (n=8)	0.43±0.04 (n=6)	0.85±0.05 (n=6)
	(***)		(***)	
24	1.67±0.12 (n=5)	2.18±0.67 (n=4)	0.47±0.05 (n=5)	0.81±0.07 (n=5)
	ns		(***)	

(significant difference : ns, not significant ; *, p<0.05 ; **, p<0.02 ; ***, p<0.005)

物質の低下と代償的な嫌気性解糖系の亢進が起こることから、¹H-MRSは虚血による代償的な嫌気性解糖の亢進を乳酸の増加として捉えているものと思われる。又、このことは、同時に梗塞の超急性期における診断のマーカーとして極めて有効となる可能性を示唆している。

NAAは、その生理的な役割あるいは代謝経路等は今のところ明かでないが、神経細胞のみに局在するものとされ、原型質中に存在し、神経細胞量及びその活性の指標となり得ると考えられており^{19)~23)}、従ってNAA/CRE値は、関心容量内に生存する神経細胞の量(viability)を反映しているものと考えられる。今回の検討においてNAA/CRE値は、発症後2時間後まで明かな変化はなかった。これは、この時期までは神経細胞は生存している可能性を示唆しており、又、治療によって回復が期待し得る時期であることを意味するものと思われる。

CHOのピークは、フォスフォコリン及びグリセロフォスフォコリン等の、膜代謝と関連した

物質が含まれていると考えられており、CHO/CRE値は細胞膜の破壊が認められる多発性梗化症等の脱髄性疾患の活動期において増加するとの報告がある²⁴⁾。今回の検討において発症後2時間後までの時期ではCHO/CRE値は1.25±0.11で、対照側0.98±0.32と有意差は認められず、神経細胞やその他の間質細胞の細胞膜の破壊は発症後2時間後までは進行していないことをNAAピークと同様に示唆しているものと思われる。

すなわち、細胞内浮腫の認められるこの時期における¹H-MRSの特徴的な所見は、発症直後からの乳酸の出現であった。又、神経細胞の壊死と関連するNAAあるいは、CHOのピークには明かな変化は認められなかった。

2) 超急性期以後の¹H-MRS

超急性期以後において、持続的な虚血による低酸素は、細胞の浮腫を進行させやがて壊死を引き起こす。また、脳内において血管内皮細胞の壊死はBBBの破綻となる。虚血後約4時間

を経過すると血管内皮細胞の血清蛋白質に対する透過性が亢進しはじめ、いわゆる細胞外浮腫が認められるようになることとされている^{4),5),15),16)}。

発症後2時間以後6時間後までのこの時期における¹H-MRSでは、2時間以降にNAA/CRE値の著明な低下が認められた。ピーク面積の変化には量の増減の他、緩和時間の変化が関与しているが、Gideonらは、梗塞巣において各代謝物質の緩和時間には明かな変化はないとしていることから²⁵⁾、発症後2時間までは生存する神経細胞の量がほとんど変化せず、脳梗塞発症から2時間以後において低酸素障害による壊死が始まるか、あるいは活性が急激に低下する事を示唆しているものと思われる。同時に、脳梗塞における中枢神経障害及び治療効果の指標として、¹H-MRSによるNAAの測定が有用であることが示唆されるものと思われる。

乳酸のピークは、発症直後に出現して以後6時間後までほぼ一定の値を示した。この時期において、関心容量内の細胞数は壊死により減少し、乳酸産生量も減少するものと考えられるが、周辺のいわゆる penumbra の存在などが乳酸の産生に関与するものと思われる。

一方CHOのピークは、面積を算出することが経時的に次第に困難となり今回は経時的な評価の対象としなかった。この原因として、Fig.1にても認められる如くに、時間経過と共に水信号の抑制が不十分となり、水のピークが観測対象のピークに重複する傾向が見られたことから、水ピークに最も近いCHOピークが、その影響を強く受けたことが考えられる。水信号抑制の効果には磁場均一度と水分量が関与しているが、観測領域の磁場の均一度は常に10Hz以下とほぼ一定であった。また水ピーク的面積を経時的に計測し得た2例では、6時間後でピーク面積が5%程度増加したが、Schuierらは梗塞後4時間で4%程度水分量が増加すること¹⁵⁾、Gideonらは、水の緩和時間に明かな変化がないことを指摘していることから²⁵⁾、局所の細胞外浮腫に伴う水分量の増加が、水信号の抑制に影響を及ぼし

た可能性が高いものと思われる。又、このことは逆に、¹H-MRSを用いて脳の低酸素障害にともなう脳内水分量の変化についての検討が行い得る可能性を示唆するものと思われる。

細胞外浮腫の発生し始めるこの時期における¹H-MRSの特徴的な所見は、したがって、2時間以降に認められたNAAの減少と、水信号の約5%の増加であった。

3) 拡散強調像、T₂及び造影T₁強調像の意義

拡散強調画像は、梗塞作成後1時間後に虚血となった領域を高信号域として描出し得、ADC値は反対側に比べ低値を示した。これは、高エネルギー燐酸回路の障害によって細胞膜におけるNa/Kポンプ等の能動輸送が低下する事によるグリア細胞の腫脹及び、それにもなう細胞外スペースの減少を捉えている、すなわち超急性期に起こる細胞内浮腫を示唆するものと報告されている^{3),15)}。以後ADC値は、全ての測定時間において対照側に比べ梗塞側において低値を示し明かな値の変化は認められなかった。即ち、¹H-MRSにてNAA/CRE値の変化から示唆された2時間以降での神経細胞の壊死、次いで4時間以後に発生するとされるBBBの破綻及び細胞外浮腫の進展に伴うと思われる変化に相当する所見は、捉えることが出来なかった。従来報告においても、細胞外浮腫が細胞内浮腫を更に増悪させ、両者の混在によってADC値としては相殺される可能性等が指摘されているが^{16),26),27)}、更に検討が必要であると思われた。

造影効果の出現やT₂緩和時間の延長は、細胞外浮腫を示唆するものとされており^{4)~6)}、我々の検討では個体差も大きい傾向にあったが、3時間以後に徐々に認められるようになった。従って、T₂強調像あるいは造影T₁強調像は、超急性期の梗塞巣は検出できないものの急性期以後の細胞外浮腫の検出のマーカーとしてその経過の観察に有意であると思われた。

4) 24時間後における所見について

24時間後においては、¹H-MRSでは、乳酸以外のピークは明らかに減少し、その面積の評価

も困難となることが多く、LAC/CRE 値は、6 時間後に比べ更に高値を示した。¹H-MRS における LAC 以外のピークの減少は、関心容量内に残存する細胞数の減少を示していると考えられ、破壊に陥った細胞内の NAA をはじめとする物質は、分解され、洗い出される事により信号量が減少するものと思われる。従って、乳酸の相対的な増加は、梗塞部に残存する細胞が産生する乳酸のみでは説明できない。即ち、壊死に陥った領域周囲の虚血細胞が産生した乳酸が灌流量の低下した梗塞巣に蓄積する可能性や、更には 24 時間後の組織像においては多核の炎症細胞が出現している事から、乳酸の増加に炎症細胞が関与している可能性があるものと思われた。人の脳梗塞を対象とした *in vivo* ¹H-MRS による検討では、発症後数カ月においても、局所になお乳酸が認められたとしている^{10),12)}。従って急性期から亜急性期における乳酸の産生及び貯留、減少には複数の機序が関与しているものと思われ、更に検討が必要と思われる。

この時期においては、梗塞巣は T₂強調像及び造影 T₁強調像においても明かな高信号域として描出されたが、いずれの例においても、発症後 1 時間後での拡散強調画像における高信号領域と視覚的によく一致し、又、組織学的な梗塞巣ともよく一致した。このことは、細胞内浮腫が、持続的な虚血により壊死に陥る細胞の、予見的な生理的变化であることを示しており、¹H-MRS における NAA の変化並びに乳酸が、新たな診断及び治療効果の指標となる可能性を示唆するものと思われた。

以上脳梗塞の診断において、¹H-MRS は超急性期には嫌気性代謝の亢進の指標としての乳酸の検出によって拡散強調像と同等の診断的意義を有し、加えて NAA を評価することで、梗塞巣における神経細胞の viability についての新たな情報を加え得るものと思われた。細胞外浮腫の起こる時期以後においては水分量の増加と乳酸の蓄積が主な所見であったが、乳酸の蓄積にはいくつかの原因が関与しているものと思われ、

今後検討の課題を残した。

拡散強調像は、超急性期の細胞内浮腫の検出には鋭敏であったが、以後の経時的な生理学的な変化即ち細胞内浮腫から細胞外浮腫への変化に相当する所見は捉えることが出来なかった。この点で造影 T₁強調像及び T₂強調像は、急性期以後の BBB の破綻とそれともなう生理学的な変化としての細胞外浮腫を捉えるのに有用であると思われた。

結 語

- 1) 成猫に実験的に脳梗塞巣を作成し、拡散強調後、T₂及び造影 T₁強調像によって捉えられた細胞内浮腫から細胞外浮腫への生理学的な変化を、¹H-MRS によって追跡することで、生化学的变化との相応についての検討を試みた。
- 2) 拡散強調像では、発症後 1 時間から細胞内浮腫の状態が拡散係数の低下として示されたが、以後拡散係数は 24 時間後まで明かな変化は認められなかった。
- 3) 造影 T₁及び T₂強調像においては、BBB 破綻ともなう細胞外浮腫の状況が、4 時間後より捉え得るようになった。
- 4) ¹H-MRS においては、発症後 1 時間において嫌気的解糖系の亢進を示す乳酸が認められた。又、乳酸は 24 時間後にいたるまで局所に蓄積される傾向にあった。
- 5) 生存神経細胞の指標である NAA は、虚血作成後 2 時間から 3 時間後で減少し、以後 24 時間後に至るまでこの所見は持続した。
- 6) CHO については水信号の増加によると思われる所見が得られた。

以上脳梗塞発症後の経過観察に、¹H-MRS は有用な所見を与えた。

本稿の要旨は第 19 回日本磁気共鳴学会大会及び 12th annual scientific meeting of the Society of Magnetic Resonance in Medicine において発表した。

文 献

- 1) 小暮久也, 原 英彰, 浅野孝雄: 脳虚血と脳浮腫. 蛋白質 核酸 酵素, 35 : 1254-1271, 1990.
- 2) Gotoh O, Asano T, Koide T, et al. : Ischemic brain edema following occlusion of the middle cerebral artery in the rat. I : The time courses of the brain water, sodium and potassium contents and Blood-Brain barrier permeability to 125I-albumin. Stroke, 16 : 101-109, 1985.
- 3) Chiang J, Kawada M, Ames A, et al. : Cerebral ischemia III. Vascular change. Am J Pathol, 52 : 455-476, 1968.
- 4) Bose B, Jones SC, Lorig R, et al. : Evolving focal cerebral ischemia in cats : Spatial correlation of nuclear magnetic resonance imaging, cerebral blood flow, tetrazolin staining, and histopathology. Stroke, 19 : 28-37, 1988.
- 5) Brant-Zwandzki M, Pereira B, Weinstein P, et al. : MR imaging of acute experimental ischemia in cats. AJNR, 7 : 7-11, 1986.
- 6) Moseley ME, Cohen Y, Mintorovitch J, et al. : Early detection of cerebral ischemia in cats : Comparison of diffusion and T₂-weighted MRI and spectroscopy. Magn Reson Med, 14 : 330-346, 1990.
- 7) Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. : Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. Radiology, 168 : 497-505, 1988.
- 8) Maeda M, Itoh S, Ide H, et al. : Acute stroke in cats : Comparison of dynamic susceptibility-contrast MR imaging with T₂ and diffusion-weighted MR imaging. Radiology, 189 : 227-232, 1993.
- 9) Ide H, Kobayashi H, Handa Y, et al. : Noninvasive monitoring of evolving focal cerebral ischemia in cats : Correlation between somatosensory evoked potentials and magnetic resonance imaging. 1993 (in press).
- 10) Bruhn H, Frahm J, Gyngell ML, et al. : Cerebral metabolism in man after acute stroke : Observations using localized proton NMR spectroscopy. Magn Reson Med, 9 : 126-131, 1989.
- 11) Chang LH, Shirane R, Weinstein PR, et al. : Cerebral metabolite dynamics during temporary complete ischemia in rats monitored by time-shared H1 and P31 NMR spectroscopy. Magn Reson Med, 13 : 6-13, 1990.
- 12) Van der Sprenkel BJW, Luyten PR, Van Rijen PC, et al. : Cerebral lactate detected by regional proton magnetic resonance spectroscopy in a patient with cerebral infarction. Stroke, 19 : 1556-1560, 1988.
- 13) O'Brien MD, Waltz AG : Transorbital approach for occluding the middle cerebral artery without craniotomy. Stroke, 4 : 201-206, 1973.
- 14) Kobayashi H, Ide H, Hayashi M : Effect of naloxone on focal cerebral ischemia in cats. Neurochirurgia, 1992 (in press).
- 15) Schuier FJ, Hossmann KA : Experimental brain infarcts in cats. II. Ischemic brain edema. Stroke, 11 : 593-600, 1980.
- 16) Hatashima S, Julian TH : Brain edema and cerebrovascular permeability during cerebral ischemia in rats. Stroke, 21 : 582-588, 1990.
- 17) Frahn J, Bruhn H, Gyngell ML : Localized proton NMR spectroscopy in different regions of the human brain *in vivo*. Relaxation time and concentrations of cerebral metabolites. Magn Reson Med, 11 : 47-63, 1989.
- 18) Lewis LD, Ljunggren B, Ratchson RA, et al. : Cerebral energy state in Insulin-induced hypoglycemia, related to blood glucose and EEG. J Neurochem, 23 : 673-679, 1974.
- 19) Reichelt KL, Fonnum F : Subcellular localization of N - acetyl - aspartate - glutamate, N - acetyl - glutamate and Glutathione in brain. J Neurochem., 16 : 1409-1406, 1969.
- 20) Nakada T : Brain maturation and acidbase control : Taurin/N-acetyl-aspartate replacement hypothesis. In Niimi H, Hori M, Naritomi H, eds. Microcirculatory disorders in the heart and brain, Philadelphia, Harwood Academic Publisher, pp. 175-188, 1991.
- 21) Koller KJ, Zaczec R, Coyle JT : N - acetyl - glutamate : Regional levels in rat brain and the effect of brain lesions as determined by a new HPLC method. J Neurochem., 43 : 1136-1142, 1984.
- 22) Urenjak J, Nobel M, Williams SR, et al. : N - acetyl aspartate : Reevaluation of its specificity as a neuronal marker in ¹H-NMR spectroscopy. SMRM Tenth Annual Meeting Book of Abstract vol. 1, pp. 420, 1991.

- 23) Howe FA, Maxwell RJ, Saunders DE, et al. : Proton spectroscopy *in vivo*. Magn. Reson. Quarterly, 9 : 31-39, 1993.
- 24) Larson HBW, Christiansen P, Jencen, et al. : Localization *in vivo* proton spectroscopy in the brain of patients with multiple sclerosis. Magn Reson Med, 22 : 23-31, 1991.
- 25) Gideon P, Henriksen O : *In vivo* relaxation of N-acetyl-aspartate, creatine plus phosphocreatine, and choline containing during the course of brain infarction : A proton MRS study. Magn Res Imag, 10 : 983-988, 1992.
- 26) Jiang Q, Zhang ZG, Helpen JA, et al. : The evaluation of ischemic cell damage after transient focal ischemia in rat brain measured by diffusion NMR imaging. SMRM 11th Annual Meeting Book of Abstract vol. 1, pp. 1807, 1992.
- 27) Verheul HB, Tamminga KS, Tulleken CAF, et al. : Temporal evolution of focal cerebral ischemia in the rat assessed by diffusion- and T₂-weighted NMR imaging. SMRM 11th Annual Meeting Book of Abstract vol. 1, pp. 1809, 1992.

Evaluation of Acute Cerebral Ischemia in Cats Using *in vivo* ¹H-MR Spectroscopy, Diffusion-weighted and Gd-enhanced MR Images

Satoshi ITOH¹, Masayuki MAEDA¹, Tsuyoshi MATSUDA¹,
Hisashi IDE², Hirohiko KIMURA¹, Toshiko IWASAKI¹,
Youichi TAMAGAWA³, Kazutaka YAMAMOTO¹, Toshihiko KUBOTA²,
Yasushi ISHII¹

¹Department of Radiology and ²Neurosurgery Fukui Medical School

³Faculty of Engineering Fukui University

23 Shimoaizuki, Matsuoka-cho, Yoshida-gun, Fukui 910-11

To evaluate the correlation between metabolic alteration and physiological changes in acute stroke, serial measurements of ¹H-MRS and diffusion weighted images (DWIs) were performed in 20 cats for 24 hours after permanent occlusion of left middle cerebral artery (MCA), and compared with conventional T₂ (T₂) and contrast enhanced T₁ weighted (CETI). MR images.

DWIs demonstrated ischemic regions as hyperintensity from 1 hour after MCA occlusion, and apparent diffusion coefficient (ADC) values were significantly lower in ischemic regions than contralateral control side at every time point (p<0.005). Using ¹H-MRS, lactate peak was detected in spectra obtained from ischemic hemisphere at 1 hour after occlusion. While ADC values showed no change from 1 hour to 24 hours after MCA occlusion, peak area ratio of NAA/CRE revealed marked decrease between 2 and 3 hours after occlusion (p<0.005). T₂ and CETI images did not depicted ischemic cerebral injury until 3 hours or more after occlusion.

In conclusion, ¹H-MRS can detect early ischemic injury with lactate peak, and NAA/CRE ratio provide reliable indicator of viability of neurons. DWI is superior to T₂ and CETI images for early detection of ischemic injury, but can not identify a neuronal cell death with changes of ADC values.