

脳腫瘍の³¹P MR spectroscopy

伊藤隆志^{1*}, 今村恵子¹, 蘆田 浩¹, 今西好正¹,
塚本 浩¹, 石川 徹¹, 田所 衛²

¹聖マリアンナ医科大学放射線医学教室 ²同 第一病理学教室

はじめに

生体内における phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy (³¹P MRS) は、磁場均一性の高い高磁場 MR 装置の普及と、MR 画像をガイドとして脳の一部などから比較的容易に関心領域の局在スペクトルを得ることが可能となってから¹⁾、生体内局所組織における細胞内の代謝状態の把握のために、臨床応用が進んできている^{2)~5)}。

今回我々は 16 例の脳腫瘍を対象に、腫瘍部および同一患者の正常対照部に同じ大きさの関心領域を選択して、³¹P MRS を同時に施行し、正常脳組織との相違、種々の腫瘍間での鑑別についての報告を得たので、若干の文献的考察を加えて報告する。

対 象

³¹P MRS が施行され、しかも手術等により診断の確定した脳腫瘍患者 16 症例 (男性 12 人、女性 4 人、年齢は 23 歳~77 歳、平均 46.9 歳) で、その内訳は良性星細胞腫 7 例、髄膜腫 5 例 (良性 3 例; 悪性 2 例)、多形性神経膠芽腫 4

例であった。いずれも 3×3×3cm³以上の大きさを持つものに限定した。

方 法

使用装置は Gyroscan S15 (Philips 社製, 1.5T) で、共鳴周波数は¹H で 64MHz, ³¹P で 25.9MHz である。コイルは装置付属の³¹P MRS 頭部用コイル (直径 18cm, Helmholtz 型 coupled coil) をイメージング用ヘッドコイル内に設置して用いた。領域選択は 2 方向の MR スカウト像をガイドとして腫瘍部と正常対照部に同一サイズの関心領域 (最小で 3×3×3cm³) を設定し、ISIS 法 (Image selected *in vivo* spectroscopy)¹⁾により同時に局在スペクトルを得た。用いた ISIS-2 領域同時選択法は、Gyroscan S15 に標準的に搭載されているシーケンズであり、x, y, z 軸のどれか一軸の座標だけが異なる 2 つの関心領域のデータを採取する方法である。この方法では演算上共通のデータは共用するので、データ採取時間は 2 領域を別々に測定するのに比べて短縮できる。Helmholtz 型コイルを用いることにより、中心線 (体軸) に対して対称の位置については感度がほぼ均一になることを利用し、正常対照部は正確に腫瘍

キーワード brain tumor, ³¹P-MR spectroscopy

*現 帝京大学溝口病院放射線科

部と対称になるように設定した。シミングはイメージ用ヘッドコイルを用いて頭部全体について行った。90度パルスは頭部リン信号を用いて患者ごとに最適化した(パルス幅は0.18ms前後)。その主たる測定条件は次のとおりである。繰り返し時間は2秒、観測周波数帯域3000Hz、データ点数1024。FID (Free induction decay) は648~1024回加算した。RFの観測周波数の中心はPCr~ γ -NTP付近とし、磁場勾配強度は最大10mT/mである。スカウト像撮影を含めた全検査時間は90分以内である。FIDはline broadening (10Hz), convolution difference 処理 (exponential broadening 200Hz, convolution factor 0.6) の後、フーリエ変換後位相補正を行い、多項式によるbase line補正を施した。信号強度はLorentz型カーブフィティング後ピーク面積で評価した。フーリエ変換前のFIDに対するline broadening, convolution difference 処理は症例全てに対して統一した。

測定したピークはPME (phosphomonoesters), Pi (inorganic phosphate), PDE (phosphodiester), PCr (phosphocreatine), γ -NTP (nucleoside triphosphate) である。測定したピーク面積に基づき、PME, Pi, PDE, PCr, γ -NTPのそれぞれについて腫瘍部と正常対照部の比を算出し、PME比, Pi比, PDE比, PCr比, γ -NTP比とした。さらにPCrとPi, PMEとPDE, PCrと γ -NTPの比を腫瘍部および正常対照部で求めた。正常対照部のMRスペクトルが得られていない髄膜腫の2例については、14例の正常対照部の値から関心領域の体積で補正して得た数値を対照部のデータとした。

MR画像は全例T₁, T₂, 造影後T₁強調像が施行されており、T₁強調像で強い低信号、T₂強調像で著明な高信号を示し、なおかつ造影T₁強調像で造影効果のない領域を壊死と判定した。結果については腫瘍部対正常対照部の比較、腫

瘍間の比較はt検定を用いた。

結 果

各症例における腫瘍境界、壊死の有無、PME比, Pi比, PDE比, PCr比, γ -NTP比、さらに腫瘍部と正常対照部のそれぞれのPCr/Pi比, PME/PDE比, PCr/ γ -NTP比についての結果をTable 1に示した。Table 2には正常対照部と各腫瘍および各腫瘍間の検定結果を示した。これらより得られた各腫瘍におけるMRスペクトルの特徴は以下のとおりであった。症例によりわずかに例外があるものの、平均値から見ればPi比はすべての腫瘍で1以上を示した。髄膜腫のPME, γ -NTPを除いて、PME, PDE, PCr, γ -NTPは正常対照部と比較し8%~57%の割合で減少していた。良性星細胞腫ではそれらの減少の程度は軽く、さらにPCr/Pi比, PME/PDE比, PCr/ γ -NTP比でも正常側と違いはなかった (Fig.1)。これらの多くは(7例中5例)、画像上境界不鮮明な腫瘍であった。

多形性神経膠芽腫ではPCr/Pi比が正常側より有意に低かった ($p < .05$)。良性星細胞腫と比較すると、PCr/Pi比, PME/PDE比, PCr/ γ -NTP比いずれでも有意差はなかった。

髄膜腫のMRスペクトルは比較的特異で、PME比が1.28と高値を示し、PME/PDE比(0.61)は正常側および良性星細胞腫と比較し有意に高値を示した ($p < .05$)。さらにPCr比は0.52と低く、Pi比, γ -NTP比はむしろ軽度上昇していた。その結果、PCr/Pi比は正常側より有意に低かった ($p < .05$) (Fig.2)。

考 察

ISIS法を用いた2領域同時選択¹⁾による³¹P MRSでは、90分以内の検査時間で、腫瘍部と正常対照部のリン酸化合物の相対的濃度を推定

Table 1. Metabolite Ratios of the Brain Tumor and Normal Brain Tissue with ³¹P MRS#

Case No.	Age & Sex	Histology	MR imaging		Tumor/Normal				PCr/Pi		PME/PDE		PCr/γ-NTP		
			Margin	Nec.	PME	Pi	PDE	PCr	γ-NTP	Tumor	Normal	Tumor	Normal	Tumor	Normal
1	38F	Ast II	unclear	-	0.67	1.11	0.80	0.77	0.83	3.00	4.33	0.25	0.30	1.20	1.30
2	58M	Ast II	unclear	-	2.00	0.45	1.46	0.67	0.78	4.44	3.00	0.16	0.12	0.95	1.11
3	23M	Ast II	clear	-	0.59	1.20	0.53	0.74	0.60	0.87	1.40	0.22	0.20	0.79	0.64
4	31M	Ast II	unclear	-	1.07	3.00	0.34	0.80	0.89	0.67	2.50	0.46	0.15	0.82	0.91
5	38F	Ast II	clear	-	0.67	0.40	0.67	0.42	0.43	1.67	1.60	0.33	0.33	0.83	0.86
6	26F	Ast II	unclear	-	0.77	0.25	0.65	0.43	0.40	5.20	3.00	0.21	0.18	1.44	1.33
7	56M	Ast II	unclear	±	0.67	1.20	0.69	0.88	0.64	1.61	2.20	0.21	0.21	1.16	0.85
			Mean		0.92	1.09	0.73	0.67	0.65	2.49	-	0.26	-	1.03	-
			±SD		0.19	0.35	0.13	0.07	0.07	0.67	-	0.04	-	0.09	-
8	77M	Glio.	clear	+	0.17	2.00	0.47	0.05	0.50	0.10	3.70	0.17	0.48	0.15	1.42
9	60M	Glio.	clear	+	0.50	0.75	0.85	0.65	0.66	1.87	2.15	0.23	0.38	0.85	0.86
10	38F	Glio.	clear	+	1.95	2.14	0.24	0.21	0.33	3.43	3.43	0.91	0.11	0.33	0.53
11	61M	Glio.	unclear	-	0.80	0.60	0.62	0.80	0.55	1.00	0.75	0.30	0.23	0.83	0.57
			Mean		0.85	1.37	0.54	0.43	0.51	0.83	-	0.40	-	0.54	-
			±SD		0.39	0.4	0.13	0.18	0.07	0.4	-	0.17	-	0.18	-
12*	50M	Mening.	clear	-	1.33	0.78	0.47	0.40	1.67	1.14	-	0.71	-	0.23	-
13	44M	Mening.	clear	-	0.80	1.33	0.79	0.40	0.51	0.50	1.67	0.27	0.26	1.00	1.28
14	65M	Mening.	clear	-	1.30	1.04	0.40	0.30	1.09	0.43	1.48	0.63	0.19	0.32	1.14
15*	38M	Mening.	clear	-	2.00	2.08	0.76	0.92	1.48	0.96	-	0.68	-	0.60	-
16	48M	Mening.	clear	-	0.97	0.61	0.38	0.59	1.04	2.18	2.28	0.76	0.30	0.96	1.71
			Mean		1.28	1.17	0.56	0.52	1.16	1.04	2.39	0.61	0.25	0.62	1.04
			±SD		0.21	0.26	0.09	0.11	0.2	0.31	0.27	0.09	0.03	0.16	0.09

Ast. II : Astrocytoma grade 2, Glio. : Glioblastoma, Mening. : Meningioma, M. Men. : Malignant Meningioma, Nec. : Necrosis
 # Spectra of the tumor and normal region were measured using double-volume-selection technique of ISIS in the same patient.
 *MR spectra from normal brain tissue was calculated.

Table 2. Statistical Analysis of MR Spectra

	PCr/Pi				PME/PDE				PCr/γ-NTP			
	Normal brain	Astrocytoma II	Glioblastoma	Meningioma	Normal brain	Astrocytoma II	Glioblastoma	Meningioma	Normal brain	Astrocytoma II	Glioblastoma	Meningioma
Normal brain	-	NS	S	-	-	NS	NS	-	-	NS	NS	-
Astrocytoma II	-	-	NS	-	-	-	NS	-	-	-	NS	-
Glioblastoma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Meningioma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal brain	-	NS	NS	-	-	NS	NS	-	-	NS	NS	-
Astrocytoma II	-	-	NS	-	-	-	NS	-	-	-	NS	-
Glioblastoma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Meningioma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal brain	-	NS	NS	-	-	NS	NS	-	-	NS	NS	-
Astrocytoma II	-	-	NS	-	-	-	NS	-	-	-	NS	-
Glioblastoma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Meningioma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

NS : Not Significant, S : Significant (p<.05)

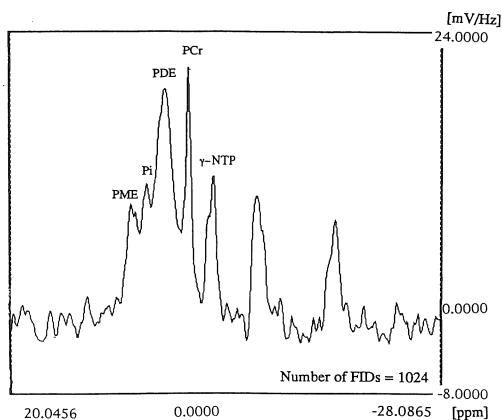
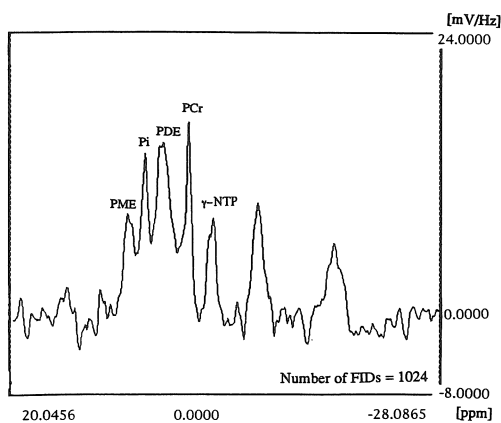


Fig.1. Low grade astrocytoma in right temporal lobe (case 7)

A : Volume-of-interest of $3 \times 3.5 \times 3 \text{ cm}^3$ at MR image.
 B : MR spectrum of the tumor which could not be differentiated spectroscopically from normal brain tissue (C).

C : MR spectrum of the normal brain tissue.
 PME : phosphomonoesters, Pi : inorganic phosphate, PDE : phosphodiester, PCr : phosphocreatine, γ -NTP : nucleoside triphosphate

A	
B	C



でき、同一患者の正常脳組織と直接比較することができた。本研究では Helmholtz 型コイルを用いたがその特性として、中心線（体軸）に対して対称の位置については感度がほぼ均一となり、同一患者の腫瘍部と正常対照部の比較を精度よく行うことができた。

しかし我々の行った ^{31}P MRS にはさまざまな問題点も存在する。ISIS 法では関心領域周辺からの信号の混在が指摘されているが⁶⁾、本装置についてはいくつかの条件下での信号混在率を実験的に調査したので別に報告した⁷⁾。また検査時間を短縮する配慮から、成瀬ら⁸⁾の報告のように

リン酸化合物の絶対量を測定したわけではない。各物質の T_1 値より短い繰り返し時間に起因する、saturation effect の問題もある。

^{31}P MRS で検出されるリン酸化合物は細胞レベルでのエネルギー代謝、細胞膜形成に関与し、 ^{31}P MRS は腫瘍組織での酸素飽和状態、細胞膜の増殖、破壊の程度を洞察することが可能といえる⁴⁾。今回の結果では、すべての脳腫瘍においてリン酸化合物の相対的濃度は正常側と比較し、8%~57%の割合で減少していた (Pi, 髄膜腫における PME, γ -NTP を除く)。これはリン酸化合物の絶対的濃度を測定した Hubesch

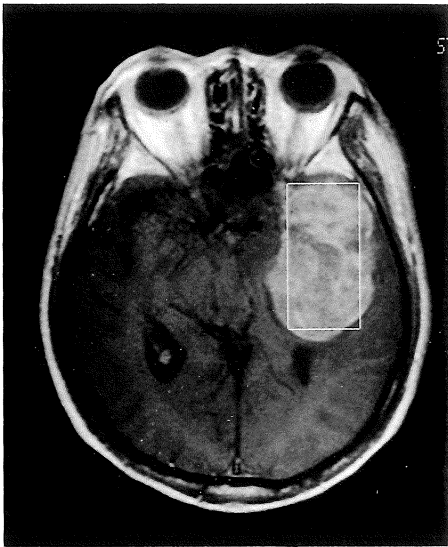
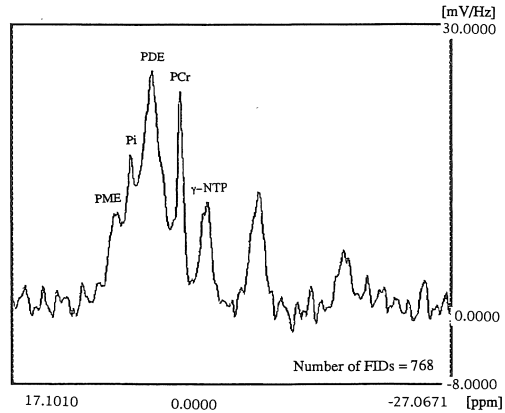
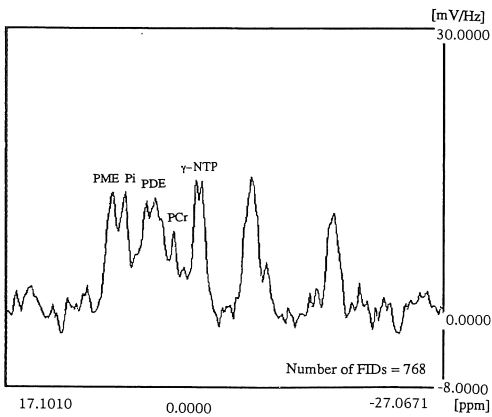


Fig.2. Meningioma at left middle fossa (case 14)
 A : Volume-of-interest of $6 \times 4 \times 3 \text{cm}^3$ at MR image.
 B : MR spectrum of the meningioma shows elevated phosphomonoesters (PME) peak, and decreased phosphodiester (PDE) and phosphocreatine (PCr) peaks.
 C : MR spectrum of the normal brain tissue.

A
 B C



ら⁹⁾の報告とほぼ一致する。また成瀬ら⁸⁾も Pi, 髄膜腫の PME 以外のリン酸化合物の減少を指摘している。

良性星細胞腫は Heindel ら²⁾の報告のように、正常対照側とほぼ同様の MR スペクトルを示した。これは良性星細胞腫自体が正常に近い代謝を行っているか、画像上境界不明瞭なものが多く、また実際に腫瘍が正常組織に浸潤するように発育している場合に、関心領域の中に正常組織を含んでいるかのどちらかである。多形性神経膠芽腫との鑑別は今回の統計学的検討では可能でなかった。しかし危険率 10%以下では、

PCr/Pi 比, PCr/ γ -NTP 比は多形性神経膠芽腫が良性星細胞腫より低値を示す傾向がみられた。症例数が増加すれば、これらの比で鑑別が可能となることが推察される。

PME, PDE はそれぞれ細胞膜の生成, 分解を反映しており, PME の主成分は phosphoethanolamine と phosphocholine で細胞膜合成の前駆物質と考えられ^{9),10)}, PDE の主成分は glycerophosphorylethanolamine と glycerophosphorylcholine で細胞膜の分解産物であるか^{9),11)}, さらに膜の構造に由来する他の成分を含むという指摘がある¹²⁾。今回の研究では髄膜腫に

における PME 比は高く, Heindel²⁾, 成瀬ら⁸⁾の報告と合致する。

今回我々は以下に示す結果を報告した。1) 良性星細胞腫は正常脳組織と同じ MR スペクトルを示す。2) 腫瘍間では唯一 PME/PDE 比でのみ髄膜腫と良性星細胞腫が区別できる ($p < .05$)。3) 良性星細胞腫に近似した MR 像を示した多形性神経膠芽腫は (case 11), MRS 上も良性星細胞腫と鑑別が困難であった。4) 髄膜腫は比較的特異な MR スペクトルを示したが, MR 像ではいずれも灰白質と等信号の均一に造影される脳実質外性腫瘍で, 典型的な髄膜腫であった。これらの事実より, 今回の研究では³¹P MRS が MRI 以上に診断に寄与したとは言い難い。より狭い関心領域の設定, 短時間での絶対量測定など, この領域での進歩がみられれば³¹P MRS は臨床上有効となる可能性がある。

文 献

- 1) Ordidge RJ, Connelly A, Lohman JAB : Image-selected *in vivo* spectroscopy (ISIS). A new technique for spatially selective NMR spectroscopy. *J Magn Reson*, 66 : 283-294, 1986.
- 2) Heindel W, Bunke J, Glathe S, et al. : Combined ¹H-MR imaging and localized ³¹P-spectroscopy of intracranial tumors in 43 patients. *J Comput Assist Tomogra*, 12 : 907-916, 1988.
- 3) Bottomley PA : Human *in vivo* NMR spectroscopy in diagnostic medicine : Clinical tool or research probe? *Radiology*, 170 : 1-15, 1989.
- 4) Aisen AM, Chenevert TL : MR spectroscopy : Clinical perspective. *Radiology*, 173 : 593-599, 1989.
- 5) Hubesch B, Sappey-Mariniere D, Roth K : ³¹P MR spectroscopy of normal human brain and brain tumors. *Radiology*, 174 : 401-409, 1990.
- 6) Lawry TJ, Karczmar GS, Weiner MW, et al. : Computer simulation of MRS localization techniques : An analysis of ISIS. *Magn Reson Med*, 9 : 299-314, 1989.
- 7) 今村恵子, 福井 厚, 蘆田 浩, 他 : MRS 3 次元領域選択における周辺信号の混入—実験および臨床データの分析—. *日本医放会誌*, 52 : 86-95, 1992.
- 8) 成瀬昭二, 田中忠蔵, 樋口敏広, 他 : ³¹P-MRS による脳及び脳腫瘍のリン化合物定量化の試み. *日磁医誌*, 8 : 243-254, 1989.
- 9) Daly PF, Lyon RC, Faustino PJ, Cohen JS : Phospholipid metabolism in cancer cells monitored by ³¹P NMR spectroscopy. *J Biol Chem*, 262 : 14875-14878, 1987.
- 10) Sostmen HD, Armitage IM, Fischer JJ : NMR in cancer I. high resolution spectroscopy of tumors. *Magn Reson Imag*. 2 : 265-278, 1984.
- 11) Cohen JS : Phospholipid and energy metabolism of cancer cells monitored by ³¹P magnetic resonance spectroscopy : Possible clinical significance. *Mayo Clin Proc*, 63 : 1199-1207, 1988.
- 12) 森川茂広, 鬼頭幸一, 木戸千絵, 他 : *In vivo, in vitro* ³¹P MRS と化学分析定量によるラット再生肝のリン脂質代謝関連物質の検討. *日磁医誌 (第 18 回大会講演抄録集)*, 11 Sup. 2 : 192, 1991.

³¹P MR Spectroscopy of Brain Tumors

Takashi ITOH¹, Keiko IMAMURA¹, Hiroshi ASHIDA¹,
Yoshimasa IMANISHI¹, Hiroshi TSUKAMOTO¹, Tohru ISHIKAWA¹,
Mamoru TADOKORO²

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

³¹P MR spectroscopy was performed in 7 low grade astrocytomas, 4 glioblastomas multiforme, and 5 meningiomas using the double-volume-localization technique of ISIS (Image selected *in vivo* spectroscopy).

Comparisons could be done more directly and accurately between a tumor and normal brain tissue of the same patient, since ³¹P spectra from different parts of the brain were measured in a single examination using this sequence. Peak intensity was evaluated through a curve fitting procedure.

Comparing peak intensities and peak intensity ratios, low grade astrocytomas showed almost the same spectra as normal brain tissue.

Glioblastomas multiforme revealed decreased phosphocreatine/inorganic phosphate (PCr/Pi) ratio compared with normal brain tissue ($p < .05$). However, differentiation between glioblastomas multiforme and low grade astrocytomas was not possible using spectroscopic parameters; PCr/Pi ratio, phosphomonoesters/phosphodiester (PME/PDE) ratio and phosphocreatine/ γ -nucleoside triphosphate (PCr/ γ -NTP) ratio. Spectra from meningiomas demonstrated increased PME signal and PME/PDE ratio as compared with normal brain tissue and low grade astrocytomas ($p < .05$). Meningiomas, however, could be easily diagnosed with MRI on this study.

Although the number of cases is limited in this study, our results suggest the only supplemental role of ³¹P MR spectroscopy in the diagnosis of brain tumors.