

## 経時的 proton chemical shift imaging による 亜急性硬化性全脳炎の検討

木津 修<sup>1</sup>, 成瀬昭二<sup>1,2</sup>, 古谷誠一<sup>1</sup>, 井手真理子<sup>1</sup>,  
 山川稔隆<sup>1</sup>, 中島和広<sup>1</sup>, 森下博之<sup>1</sup>, 前田知穂<sup>1</sup>,  
 安田 究<sup>3</sup>

<sup>1</sup>京都府立医科大学放射線医学教室   <sup>2</sup>同 脳神経外科学教室  
<sup>3</sup>同 精神医学教室

### 対 象

#### はじめに

亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) は主に小児期に発症する進行性の中樞神経変性疾患で、麻疹ウイルスの変異株の持続感染によると考えられている<sup>1)</sup>。しかし、その発症機序、病態生理は十分に解明されていない。

一方、MR スペクトロスコピー (MRS) は、非侵襲的に内在性の代謝物質より信号を得る磁気共鳴法で、種々の病態解析を行うことが可能である。この MRS は近年、脳腫瘍、脳血管障害、脱髄変性疾患などに医学応用され、急速に発展しつつある。なかでも、一度の測定で多数の voxel のスペクトルが得られる 3DFT-CSI 法は、代謝物の画像化が可能で有用である。特に他の核種に比べ空間分解能がよい proton chemical shift imaging (<sup>1</sup>H-CSI) は病態評価の重要な要素となりうる。

今回、SSPE の 1 例において、経時的にこの<sup>1</sup>H-CSI を施行し、病態評価に良好な結果を得たのでここに報告する。

症例は 22 歳男性で、3ヶ月前より徐々にしゃべりにくい、歩くときつまずきそうになることを主訴に来院した。入院時の身体所見としては、右上下肢に短時間で急峻な不随意運動を認めた。血液・生化学検査では明らかな異常を認めなかったが、髄液検査では、IgG は 10.3mg/dl と上昇し、麻疹抗体価も HI 32 倍、CF 32 倍、NT 16 倍と高値であり、oligoclonal IgG band も陽性であった。血清麻疹抗体価も HI 256 倍、CF 512 倍、NT 512 倍と上昇していた。右上下肢のミオクロニー発作は 4-6 秒間隔で認められ、四肢の筋硬直が徐々に出現した。発語は不明瞭だが可能で、燕下障害は見られなかった。また、表情は多幸的であった。脳波では高振幅徐波が不随意運動にほぼ一致して見られた。以上、臨床症状と血清及び髄液中の麻疹抗体価の上昇より Jabbour らの臨床分類<sup>2)</sup>で II 期の SSPE と診断した。Insiplex, amantadine を経口で 4ヶ月間投与し、インターフェロン  $\alpha$  の髄注 (3×10<sup>6</sup> U i.t. ×7 日、以後 1×10<sup>6</sup> U i.t.) を開始した。この後、ミオクロニー発作の頻度はゆっくり減少

キーワード subacute sclerosing panencephalitis (SSPE), proton chemical shift imaging (<sup>1</sup>H-CSI)

し、4ヶ月後には全く見られなくなった。また、発語もなくなり時に奇声を発するのみで、外的刺激に対する反応が極めて貧弱なものとなり、Jabbourらの臨床分類<sup>2)</sup>でIII期と考えられた。これより、thyrotropin releasing factor (TRH)の髄腔内投与を開始した。

以後、傾眠傾向を徐々に認めただけで、身体所見、脳波には明らかな変化を認めなかった。臨床経過についてはFig.1に示す。

### 方法 ('H-CSI)

入院時及び入院後4, 7, 11, 14, 18, 21ヶ月にMRIと同時に<sup>1</sup>H-CSIを測定した。<sup>1</sup>H-CSI測定には1.5T臨床用MR装置(magnetom H15, Siemens medical systems, Erlangen, Germany)を使用し、3DFT-CSI法<sup>3)</sup>を用いた。水信号の抑制は、化学シフト選択励起パルスとdephasing gradientにより行い、側脳室体部、脳梁膨大部、尾状核頭の一部を含むレベルで頭

蓋骨、頭皮の皮下脂肪を避けて、double spin echo法により90×80~90×90×15mm<sup>3</sup>の関心領域を設定した。Field of viewは160×160~180×180mm<sup>2</sup>で、16×16回のphase encodingを加えた。また、TR=2000ms, TE=135msとし、4回加算した。得られたデータにガウス型のウインド関数をかけ、2次元フーリエ変換を施行した。さらに自動的に基線、位相の補正を施行し、各voxelよりスペクトルを得た。Choline (Cho), creatine (Cr), N-acetylaspartate (NAA)の各ピークに対してcurve fittingを行い、ピーク面積を計算した。また、各測定におけるCho, Cr, NAAのピーク面積の合計に対する各ピーク面積の比率(%Cho, %Cr, %NAA)を求め、Mann-Whitney検定により有意差検定を実施した。さらに同世代健常人(25歳, 男性)についても同様にCho, Cr, NAAのピーク面積を求め、Mann-Whitney検定により比較検討した。

MRIにて大きな変化を見せた頭頂葉の深部白質よりvoxelを選び、比較検討した。

### 結果

入院時及び入院後4, 7, 11ヶ月のMRIをFig.2に示す。入院時のMRIでは明らかな異常を認めなかった。4ヶ月後のMRIではT<sub>2</sub>強調画像(T<sub>2</sub>WI)で頭頂葉深部白質内に斑状の高信号域を認めた。さらに、7ヶ月後には両側側脳室後角周囲の後頭葉深部白質内にT<sub>1</sub>強調画像で低信号域が認められるようになった。また、全体的な萎縮も認められた。以後、11, 14, 18, 21ヶ月後のMRIでは緩徐な萎縮の進行とT<sub>2</sub>WIにおける側脳室周囲の高信号域の拡大を認めた。

入院時より<sup>1</sup>H-CSIでは全体的に%NAA低下を認めた(Fig.3a)。また、4ヶ月後の<sup>1</sup>H-CSIでは%NAAはさらに低下し、一部でChoの相対的な増加を認めた(Fig.3b)。同部は後にT<sub>3</sub>WI

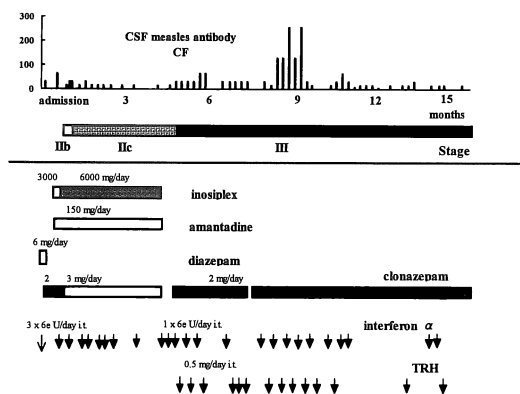


Fig.1. Clinical course. The course of the cerebrospinal fluid measles antibody titers, the clinical stage and the treatments are shown for 15 months after the admission.

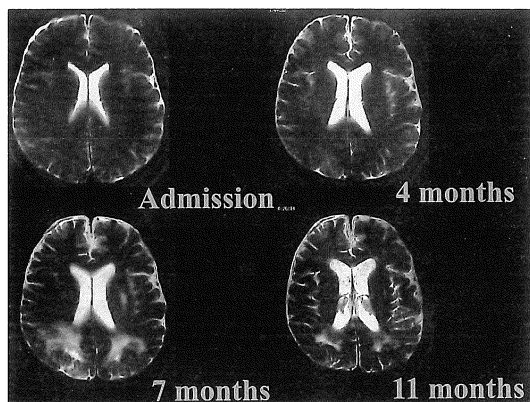


Fig.2. Axial T<sub>2</sub>-weighted MR scan. On admission, there is no significant abnormality on MRI. After 4 months, hyperintensity areas were observed in the deep white matter of the parietal region. Seven months after admission, these areas were seen extensively around the posterior horn of the lateral ventricle with diffuse atrophy.

で高信号を呈するようになった。7ヶ月後の測定では%NAAは4ヶ月後と比べて明らかな差を認めなかったが、1.4-1.3ppmで下向きの二峰性のピークを認め、乳酸が見られた (Fig.3c)。

%NAAの経時的な変化についてはFig.4に示した。入院時の<sup>1</sup>H-CSIにおいて、頭頂葉深部白質の7つのvoxel (n=7) から得られた%NAAの平均は41.0±3.02% (±標準偏差)であった。同世代健常人の%NAAは45.9±2.47% (n=16)であり、Mann-Whitney検定により%NAAの有意な低下 (p=0.004) が認められた。4ヶ月後の%NAAは30.3±5.81% (n=8)であった。また、7、11、14、18、21ヶ月後の<sup>1</sup>H-CSIでは、%NAAはそれぞれ31.8±5.57% (n=9)、32.5±3.93% (n=11)、31.7±3.16% (n=6)、32.6±4.51% (n=5)、29.6±4.93% (n=8)であった。入院時と4ヶ月後の<sup>1</sup>H-CSIの間では、Mann-Whitney検定にて%NAAの有意な低下 (p<0.06) を認めた。また、4、7、11、18、21ヶ月後の<sup>1</sup>H-CSIでは、%NAAの変化は有意でなかった。

%Cho、%Crについては、経過観察中に統計

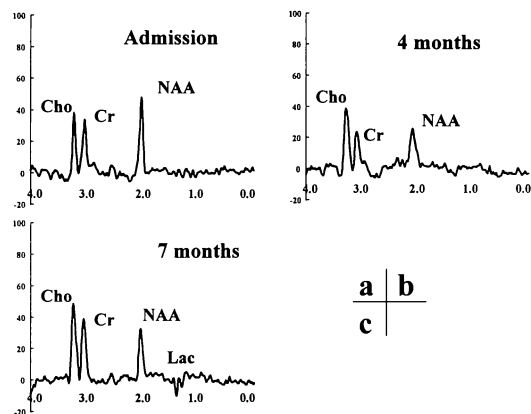


Fig.3. Proton MR spectra from the parietal deep white matter. Relatively low NAA peak intensities were observed in the parietal deep white matter from the admission. After 4 months, the %NAA showed statistically significant decrease. A relative increase in Cho peak intensity observed. After 7 months, a Lac peak was detected.

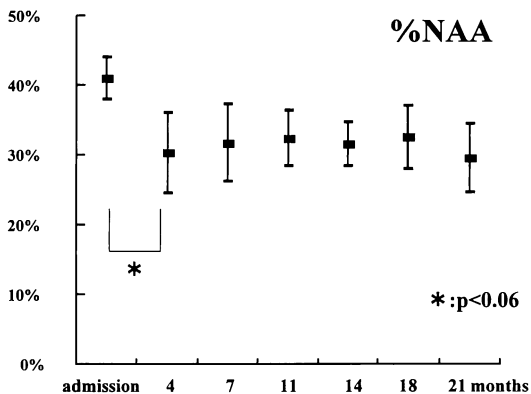


Fig.4. The chronological %NAA change. After 4 months, the %NAA showed statistically significant reductions. No significant change was observed thereafter. (This graph shows mean value with standard deviation of each %NAA.)

的には有意な変化を認めなかった。

### 考 察

多方面からの研究により、SSPEの診断及び臨床病期分類には一定の確立されたものがある

が<sup>2),4)</sup>, 発症機序, 病態生理については解明されていない部分も多い。また, これまでSSPEに関する脳波, CT, MRI, SPECT, PETの所見についてはいくつかの報告が見られるが<sup>5)-19)</sup>, <sup>1</sup>H-CSIについては見られない。今回, 我々は<sup>1</sup>H-CSIをSSPEの患者に対して21ヶ月以上にわたり経時的に測定できた。

入院時における病初期のMRI, CTでは, 頭蓋内に明らかな異常が認めなかった。しかし, 頭頂葉深部白質からの<sup>1</sup>H-CSIでは, %NAAは $41.0 \pm 3.02\%$  (n=7)であった (Fig.3a)。同世代健常人の%NAAが $45.9 \pm 2.47\%$  (n=16)であり, %NAAの有意な低下 (p=0.004)が認められた。NAAは, 脳内でグルタミン酸について多い遊離アミノ酸であり, 神経細胞及び未熟な稀突起膠細胞に多く分布し<sup>20)</sup>, 主にこれら神経組織で生成される<sup>21)-25)</sup>。また, 蛋白合成や髄鞘形成等<sup>26)-28)</sup>に関与すると考えられ, 神経細胞活動の指標<sup>28)</sup>になりうるとも考えられている。Choは細胞膜の形成に関与し, Crは細胞のエネルギー代謝・貯蔵に関与するとされている。一方, SSPEでは病理学的には, 灰白質, 白質における強度の神経細胞やグリアの消失及びそれに伴うグリオーシスを認める。SSPEのような脱髄疾患では, 神経細胞の脱落とグリオーシスが%NAAの低下の主な原因であると考えられる。このように%NAAの低下はMRI, CTにて異常が認められる前に測定され, SSPEなど神経変性疾患の検査として非常に鋭敏である。

入院後4ヶ月のMRIでは, T<sub>2</sub>WIで頭頂葉深部白質内に班状の高信号域を認め, 7ヶ月後にはその高信号域はさらに広がった。また, 入院時にはJabbourらの臨床分類<sup>2)</sup>でII期と考えられたが, 4ヶ月後にはJabbourらの臨床分類<sup>2)</sup>でIII期となった。以後, MRIでは脳萎縮の緩徐な進行を認めるのみで, 症状も軽度の改善・悪化を繰り返すのみであった。<sup>1</sup>H-CSIにおいても, 頭頂葉深部白質から選ばれたvoxelの平均%NAA (±標準偏差)は, 入院時 $41.0 \pm 3.02\%$  (n=7)であったものが, 4ヶ月後には $30.3 \pm 5.81\%$

(n=8)となり, 有意な低下を見せ, 以後, 有意な変化を見せなかった (Fig.4)。これは, T<sub>2</sub>WIで深部白質内に広がる高信号域が神経細胞の脱落に伴うグリオーシスや水分含有量の変化などの緩和時間の変化を捉えているのに比べて, <sup>1</sup>H-CSIは神経細胞の変性・脱落を直接捉えているためと考えられる。神経細胞の変性・脱落が中心であるSSPEの比較的初期においては<sup>1</sup>H-CSIはその変化を鋭敏に検出し, 神経細胞の脱落により症状及びMRI所見が著しく変化するのに伴い有意な変化を見せる。その後の時期ではグリオーシスが主に変化し, <sup>1</sup>H-CSIは有意な変化を見せず, MRI所見との離反を示すと思われる。これより, <sup>1</sup>H-CSIはSSPEの比較的早期における病態の進行の評価に有効と考えることができる。

4ヶ月後の<sup>1</sup>H-CSIでは%NAAのさらなる低下とともに, Choの相対的な増加を認めた (Fig.3b)。また, 1.4-1.3ppmで下向きの二峰性のピークを認め, 乳酸のピークと考えられた (Fig.3c)。Choの相対的な増加については, Choは細胞膜代謝の亢進を<sup>1</sup>H-CSI上で捉えた可能性がある。また, 乳酸のピークは, 高度の嫌気性解糖あるいは低酸素状態の存在を示唆する<sup>30)</sup>。この病態の悪化を<sup>1</sup>H-CSIは代謝的側面から捉えていると考えられ, 病態解析に有用と考えられた。

## 結 語

<sup>1</sup>H-CSIはSSPEの早期における病態把握とその病期進行の診断に鋭敏な検査といえる。このように<sup>1</sup>H-CSIはMRIなど他の画像診断法とは全く異なった情報をも与え, 非常に有用であることが示された。

## 文 献

- 1) Dyken PR : Subacute sclerosing panencephalitis : current status. *Neurol Clin*, 3 : 179-196, 1985.
- 2) Jabbour JT, Garacia JH, Lemmi H, et al. : Subacute sclerosing panencephalitis. A multidisciplinary study of eight cases. *JAMA*, 207 : 2248-

- 2254, 1969.
- 3) 古谷誠一, 成瀬昭二, 井出真理子, 他: <sup>1</sup>H-magnetic resonance spectroscopic imaging (MASI) 法の開発と脳腫瘍を中心とした脳神経疾患への応用. 日磁医誌, 12 : 77-88, 1992.
  - 4) Freeman JM : The clinical spectrum and early diagnosis of Dawson's encephalitis with preliminary notes on treatment. J Pediatr, 75 : 590-603, 1969.
  - 5) 村田良輔, 林 正樹, 杉田勝洋, 吉田亮三, 藤井邦生 : 亜急性硬化性全脳炎. 小児科診療, 42 : 605-610, 1979.
  - 6) Duda EE, Huttenlocher PR, Patronas NJ : CT of subacute sclerosing panencephalitis. AJNR, 1 : 35-38, 1980.
  - 7) Manabe Y, One Y, Okuno T, et al. : Serial CT scans in subacute sclerosing panencephalitis. Comput Tomogr, 5 : 25-30, 1981.
  - 8) Pedersen H, Wulff CH : Computed tomographic findings of early subacute sclerosing panencephalitis. Neuroradiology, 23 : 31-32, 1982.
  - 9) Modi G, Campbell H, Bill P : Subacute sclerosing panencephalitis : Changes on CT scan during acute relapse. Neuroradiology, 31 : 433-434, 1989.
  - 10) Woodward KG, Weinberg PE, Lipton HL : Basal ganglia involvement in subacute sclerosing panencephalitis : CT and MR demonstration. J Comput Assist Tomogr, 12 : 489-491, 1988.
  - 11) Winer JB, Pires M, Kermod A, Ginsberg L, Rosser M : Resolving MRI abnormalities with progression of subacute sclerosing panencephalitis. Neuroradiology, 33 : 178-180, 1991.
  - 12) Lum GB, Williams JP, Dyken PR, et al. : Magnetic resonance and CT imaging correlated with clinical status in SSPE. Pediatr Neurol, 2 : 75-79, 1986.
  - 13) Geller TJ, Vern BA, Sarwar M : Focal MRI findings in early SSPE. Pediatr Neurol, 3 : 310-312, 1987.
  - 14) 竹本和正, 小泉義子, 小亀佐恵子, 他 : 亜急性硬化性全脳炎のMRI. 臨放, 31 : 999-1004, 1986.
  - 15) Tsuchiya K, Yamauchi T, Furui S, Suda Y, Takenaka E : MRI imaging vs CT in subacute sclerosing panencephalitis. AJNR, 9 : 943-946, 1988.
  - 16) Dietrich RB, Vining EP, Taira RK, Hall TR, Phillipart M : Myeline disorder of childhood. Correlation of MRI findings and severity of neurological impairment. J Comput Assist Tomogr. 14 : 693-698, 1990.
  - 17) 東 漸, 東 靖人, 黒田重利, 甲平一郎, 神崎昭浩 : 視覚障害で発症し, 初期より経時的にMRIで観察し得たSSPEの1例. 臨床神経, 32 : 405-411, 1992.
  - 18) Yagi S, Miura Y, Mizuta S, et al. : Chronological SPECT studies of a patient with subacute sclerosing panencephalitis. Brain Dev, 15 : 141-145, 1993.
  - 19) Bohlega S, Al-kawi MZ : Subacute sclerosing panencephalitis : Imaging and clinical correlation. J Neuroimag, 4 : 71-76, 1994.
  - 20) Birken DL, Oldendorf WH : N-acetyl-aspartic acid : Literature review of a compound prominent in 1-H-NMR spectroscopic studies of brain. Neurosci Behav Rev, 13 : 23-31, 1989.
  - 21) Tallan HH, Moore S, Stein WH : N-acetyl-L-aspartic acid in brain. J Biol Chem, 219 : 257-264, 1968.
  - 22) Benuck M, Adamo AF : Metabolism of N-acetyl-L-aspartic acid in the non-nervous tissues of the rat. Biochim Biophys Acta, 152 : 611-618, 1968.
  - 23) Berlinguet L, Laliberte M : Metabolism of N-acetyl-L-aspartic acid in mice. Can J Biochem, 44 : 783-789, 1966.
  - 24) Gebhard O, Veldstra H : N-acetylaspartic acid : experiments on biosynthesis and function. J Neurochem, 11 : 613-617, 1964.
  - 25) Hanstock CC, Rothman DL, Jue JW, Shulman RG : Spatially localized 1H NMR spectra of metabolites in the human brain. Proc Natl Acad Sci, 85 : 1821-1825, 1988.
  - 26) Clarke DD, Greenfield S, Dicker E, Tirri LJ, Roman EJ : A relationship of N-acetylaspartate biosynthesis to neuronal protein synthesis. J Neurochem, 24 : 479-485, 1975.
  - 27) Adamo AF, Adamo AP : Acetyl transport mechanisms. Involvement of N-acetylaspartic acid in de novo fatty acid biosynthesis in the developing rat brain. Exp Brain Res, 15 : 315-323, 1968.
  - 28) Cangro CB, Nambodiri AA, Sklar LA, Corigliano-Murphy A, Neale JH : Immunohistochemistry and biosynthesis of N-acetylaspartyl-glutamate in spinal sensory ganglia. J Neurochem, 49 : 1579-1588, 1987.

- 29) Bruhn H, Frahm J, Gyngell ML, 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.
- 30) Demaerel P, Johannik K, Hecke PV, et al. : Localized 1H-NMR spectroscopy in fifty cases of newly diagnosed intracranial tumors. *J Comput Assist*, 15 : 67-76, 1991.

### Proton Chemical Shift Imaging of Subacute Sclerosing Panencephalitis : Sequential Evaluation

Osamu KIZU<sup>1</sup>, Shoji NARUSE<sup>1,2</sup>, Seiichi FURUYA<sup>1</sup>,  
Mariko IDE<sup>1</sup>, Kazuhiro NAKAJIMA<sup>1</sup>, Hiroyuki MORISHTA<sup>1</sup>,  
Noritaka YAMAKAWA<sup>1</sup>, Tomoho MAEDA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiology and <sup>2</sup>Neurosurgery,  
Kyoto Prefectural University of Medicine  
456 Kajii-cho, Kawaramachi-Hirokohji agaru, Kamigyo-ku, Kyoto 602

Though many studies about subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) had been reported, its pathogenesis mostly remained unknown. As one approach, we evaluated the correlation between the proton chemical shift imaging (<sup>1</sup>H-CSI) of SSPE and its clinical findings.

Serial <sup>1</sup>H-CSI, MRI and CT were obtained from a 22-year-old man with SSPE. From <sup>1</sup>H-CSI data, peak areas of N-acetyl aspartate (NAA), choline (Cho), creatine (Cr) and %NAA (NAA/NAA+Cho+Cr) were calculated.

Although there was no significant finding in the MRI and CT studies on admission, <sup>1</sup>H-CSI revealed low level of %NAA. After 4 months, %NAA showed a statistically significant decrease. A relative increase in the Cho peak and a lactate peak were also seen. In this time, clinical symptoms in its early stage progressed steeply. Later, diffuse high signal areas were evident in the temporal deep white matter on T<sub>2</sub>-weighted MRI and <sup>1</sup>H-CSI revealed no remarkable change.

NAA is synthesized in brain and localized to neurons. Cho is involved in membrane synthesis and degradation. Cr is a marker of characteristic feature of SSPE. Low level of %NAA before MRI showed any change reflect these histopathological changes. This indicates that <sup>1</sup>H-CSI is a sensitive examination for SSPE. The decreased %NAA after 4 months, along with MRI and clinical symptoms change, indicates that <sup>1</sup>H-CSI enables evaluation of the pathogenesis of SSPE in the early stage. A relatively increased Cho peak and a lactate peak were also seen at the same time. This Cho peak may reflect the increased cell membrane metabolism, and the lactate peak suggests for anaerobic glycolysis and hypoxia. These findings point out that <sup>1</sup>H-CSI described the progressed condition from the metabolism and was valuable in detecting its pathogenesis.

In conclusion, <sup>1</sup>H-CSI provides useful information for evaluating the pathogenesis of SSPE.