

自閉症における脳代謝物の検討—<sup>1</sup>H-MRS を用いて—

大塚秀樹<sup>1</sup>, 原田雅史<sup>1</sup>, 森 健治<sup>2</sup>, 田岡良章<sup>1</sup>,  
西谷 弘<sup>1</sup>

<sup>1</sup>徳島大学医学部放射線医学教室 <sup>2</sup>同小児科学教室

## はじめに

自閉症は Kanner らによってはじめて報告された症候群で<sup>1)</sup>, 認知障害や対人関係の障害, 言語発達の異常などを主症状とする. その診断は臨床症状によってなされるが, 診断基準はいくつか存在している. 病態については古くは心因説が主体であったが, 近年では機能的, 器質的障害についての検討が進み, 脳の広範な発達障害によるものと考えが定着してきた. 病理学的な検討も進み, Bauman らは大脳辺縁系における未熟な小細胞の密度増加を報告している<sup>2)</sup>.

Magnetic resonance spectroscopy (MRS) は非侵襲的に生体の代謝物を測定できる点で他の方法と異なり, 臨床でも有用性が確立されつつある. 我々は <sup>1</sup>H-MRS を用いた代謝物濃度の定量化についても様々な検討を行ってきた<sup>3),4)</sup>. 代謝物濃度の定量には緩和時間の影響を臨床的に可能な範囲で解決する必要があるが, 我々はこれまでの検討から長い繰り返し時間, 短いエコー時間 (long TR, short TE) の測定条件により, 妥当な範囲で緩和時間の影響を無視しえると考えた.

今回我々は, Bauman らの自閉症と大脳辺縁系の関連を病理学的に検討した報告から, 辺縁系の中で海馬～扁桃体領域に注目し, <sup>1</sup>H-MRS を用いてその代謝物濃度を測定し, MRI

等の画像診断では得られない有用な知見を得たので報告する.

## 対象と方法

対象は ICD-10 に従って 2 名の小児神経科医によって自閉症と診断された 13 名である (2~15 歳, 平均 7.2 歳, 男児 10 名, 女児 3 名). 正常群は, 1) 現在および過去に精神神経学的に異常のない, 2) 薬剤などの投与を受けていない, 3) 家族歴に自閉症や他の遺伝性疾患がなく, 4) MRI 上異常所見のみられなかった 10 名 (6~14 歳, 平均 9.4 歳, 男児 4 名, 女児 6 名) とした. 患児および正常児ともに家族からインフォームドコンセントを得ている. 測定において鎮静が必要な場合, 家族の同意を得て, 経口剤や坐薬などを用いた. 鎮静剤の脳代謝物への影響については, 事前に正常群において鎮静剤使用の有無で比較を行なった (n=5 ずつ). 統計学的に有意差を認めなかったため, 今回の検討では鎮静剤使用の有無による区別は行わなかった.

<sup>1</sup>H-MRS 測定には GE 社製 Signa Advantage (1.5 T), バードケージ型ヘッドコイルを用いた. <sup>1</sup>H-MRS 測定に先だって T<sub>1</sub> 強調画像を撮像した. <sup>1</sup>H-MRS は, single voxel で STEAM 法を用い, 6 ml (2×2×1.5 cm) の

キーワード autism, <sup>1</sup>H-MRS, brain metabolism, amygdaloid body, limbic system

ROI を左右海馬～扁桃体領域に置いた。ROI には可能な限り CSF を含まないようにした。TR=5000 ms, TE=18 ms とし、代謝物の測定には水信号抑制のため CHESS (chemical shift selective) パルスを用い、64 回の積算を行った。内部標準として抑制していない水信号を用いたが、その際の測定条件は CHESS パルスを除き積算を 16 回とした以外、代謝物測定と同じとした。一箇所の測定につきシミングをあわせて約 11 分であった。検査全体では 40～50 分であった。

### スペクトル解析

収集された FID は、代謝物のスペクトルと組織水のスペクトルともに SA/GE software にて以下のような処理を同じ条件で行った。4096 data points の zero-filling を行いフーリエ変換をした後、マニュアルでベースラインを補正し、NAA (N-acetyl-aspartate), Cr (creatine/phosphocreatine), Cho (choline) の 3 つのピークについてガウス関数でカーブフィッティングして面積を求めた。その際カイ二乗値と残差によって精度を確認した。既に我々が報告し

た方法により、代謝物と組織水の緩和時間の違いを補正した上で、組織水の信号強度を基準として、以下の式により代謝物濃度を計算した<sup>3)~5)</sup>。

$$C_{NAA} = \frac{2}{3} \times \left( \frac{P_{NAA}}{P_{H_2O}} \right) \times (CH_2O)$$

$$C_{Cr} = \frac{2}{3} \times \left( \frac{P_{Cr}}{P_{H_2O}} \right) \times (CH_2O)$$

$$C_{Cho} = \frac{2}{9} \times \left( \frac{P_{Cho}}{P_{H_2O}} \right) \times (CH_2O)$$

P<sub>NAA</sub>, P<sub>Cr</sub>, P<sub>Cho</sub>, P<sub>H<sub>2</sub>O</sub> はそれぞれの信号強度を示す。C<sub>NAA</sub>, C<sub>Cr</sub>, C<sub>Cho</sub>, CH<sub>2</sub>O はそれぞれの濃度を示す。

### 統計処理

自閉症群、正常群とも代謝物濃度、信号強度比の左右差を検討した。また自閉症群と正常群間で、左右それぞれの違いを検討した。群内での左右差の検討には paired t-test を用い、群間の検討は一元分散分析にて行った。いずれも p<0.05 をもって統計学的有意差が認められるとした。

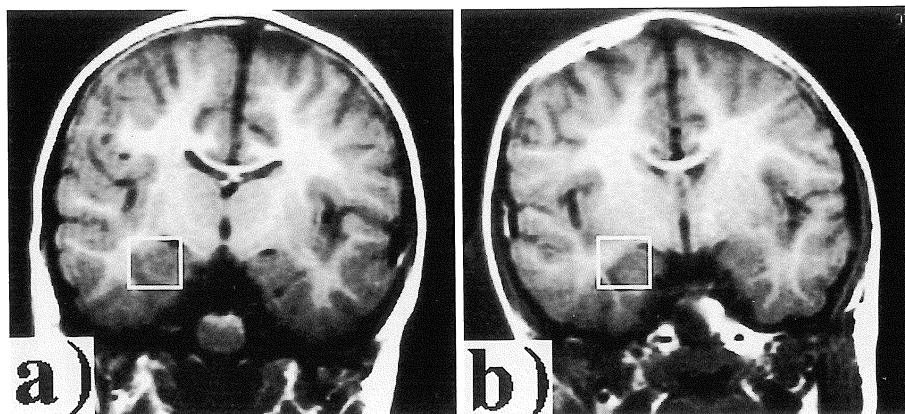


Fig. 1. Coronal T1-WI (ROI image). a) 7 y.o. autistic patient, b) 6 y.o. normal child. No abnormal intensity or atrophic change could be seen in either child.

1997年10月16日受理 1997年11月18日改訂

別刷請求先 〒770 徳島市蔵本町3-18-15 徳島大学医学部放射線医学教室 大塚秀樹

結 果

T<sub>1</sub>強調画像冠状断像 (ROI設定画像) を Fig. 1 に示す. 自閉症児, 正常児とも海馬~扁桃体領域に異常信号は見られず, 明らかな萎縮も見られない.

7歳自閉症男児, 6歳正常男児のスペクトルを Fig. 2 に示す. スペクトル上, NAA のピークが低い例が自閉症児に見られた. Cr, Cho のピークの違いははっきりしなかった. NAA 濃度を Fig. 3 に示す. 自閉症において NAA 濃度は正常群より低値を示し, 統計学的に有意で

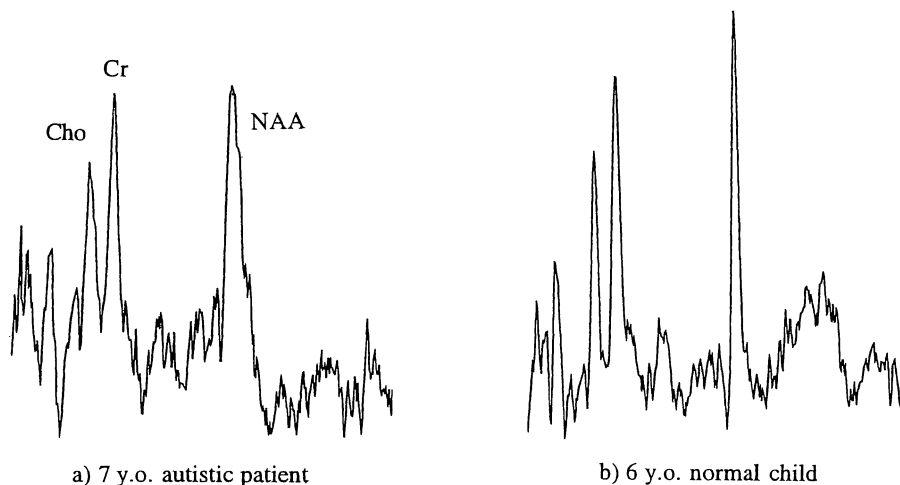


Fig. 2. <sup>1</sup>H-MR spectra of the same children as in Fig. 2 a) 7 y.o. autistic patient, b) 6 y.o. normal child. The NAA peak of the autistic patient is lower than that of the normal child.

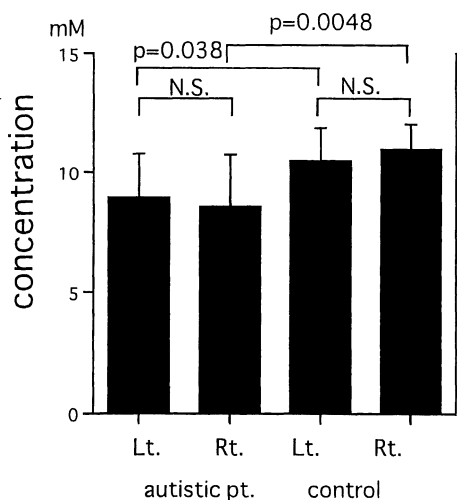


Fig. 3. NAA concentration. The concentration in autistic patients is lower than that in normal children.

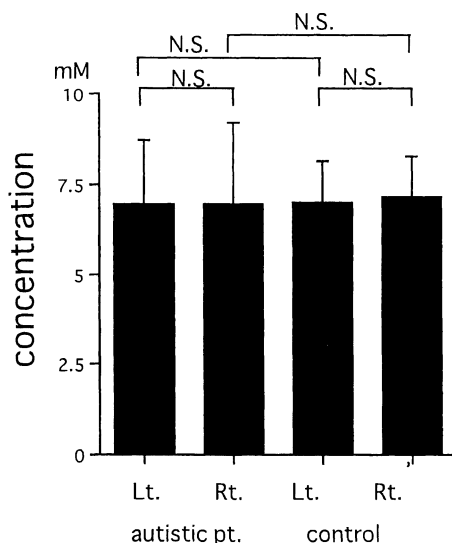


Fig. 4. Creatine concentration. There is no significant difference between the two groups.

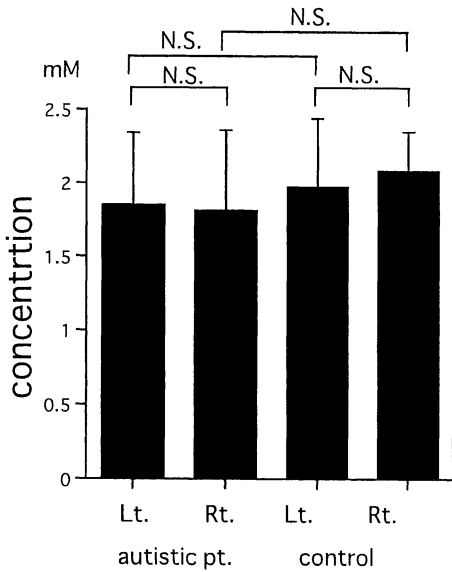


Fig. 5. Choline concentration. There is no significant difference between the two groups.

あった。Cr 濃度を Fig. 4 に示す。自閉症群、正常群ともばらつく傾向にあり、統計学有意差はみられなかった。Cho 濃度を Fig. 5 に示す。Cr 同様統計学的有意差は見られなかった。また群内での左右差は 3 代謝物すべてにおいて見られなかった。信号強度比を Table 1 に示す。自閉症群、正常群とも信号強度比に左右差はなかった。2 群間では NAA/Cr 比の左海馬～扁桃体領域を除き、統計学的有意差は見られなかった。

## 考 察

MRI や CT を用いた、自閉症における形態学的な変化についての報告は、そのほとんどが小脳あるいは脳幹部の萎縮についてであり、海馬～扁桃体周囲の脳辺縁系では画像的にはほとんど異常が指摘されていない。自閉症の MRI 画像で今回 <sup>1</sup>H-MRS 測定部位に異常がみられないことから、組織水の緩和時間や濃度は正常とほとんど変化がないと考えられ、組織水を基準とした代謝物の定量化は妥当であると考えた。病理学的には異常を指摘されているにも関わらず画像では評価されない変化を、<sup>1</sup>H-MRS を用いた海馬～扁桃体領域の代謝物濃度から捉えられるかどうかを検討した。以前にも我々は自閉症における <sup>1</sup>H-MRS の検討を行ったが<sup>6)</sup>、その際の測定部位は頭頂葉が中心であり、評価も信号強度比のみで、明らかな正常者との有意差は認められなかった。我々の知る限り、その他に <sup>1</sup>H-MRS による自閉症の報告は認められず、今回のような海馬～扁桃体についての検討はまったく見あたらなかった。MRS による検討は Minshew らが <sup>31</sup>P-MRS を用いて背側前頭前野を評価した報告があり、脳のエネルギー状態および脂質代謝が自閉症の臨床症状に関連があると示唆している<sup>7)</sup>。

海馬および扁桃体は脳辺縁系の中核をなし、扁桃体は情動や行動に関係する皮質下核として知られている。また最近海馬を含めた記憶との関連も示唆されている。自閉症の海馬およ

Table 1. Intensity ratio. There was no statistical difference between the left and right side and between the autistic and control group, except for the left side amygdaloid-hippocampal region.

		NAA/Cho	NAA/Cr	Cho/Cr
autistic patients	Lt.	1.65(0.43)	1.29(0.23)	0.82(0.20)
	Rt.	1.66(0.42)	1.32(0.45)	0.82(0.24)
normal children	Lt.	1.88(0.62)	1.51(0.17)	0.85(0.18)
	Rt.	1.78(0.28)	1.55(0.20)	0.90(0.20)

び扁桃体における病理学的異常としては、小細胞化と細胞緻密化があげられ、海馬では樹状突起の発達障害も顕著であるとされている<sup>2),8)</sup>。

今回の検討では自閉症例の海馬～扁桃体の NAA 濃度は正常に比して低下しており、病理学的に観察される同部の神経細胞の発達異常あるいは未熟さを反映していると考えられた。病理学的報告とあわせると、自閉症においては voxel 内のニューロンの細胞数は増加しているが、神経細胞の発達異常や未熟により NAA 濃度は低下し、機能的にも低下や異常が予想され、これが自閉症の病態と関係するものと推察された。また Cr の上昇がみられないことはグリア細胞の増殖は病理学的にもみられないことと一致するものかもしれない。Minshew らは <sup>31</sup>P-MRS を用いた検討から PME (phosphomonoester) の低下と PDE (phosphodiester) の上昇を示唆している。我々の経験した自閉症の中には Cho 濃度が低下している例があり、Minshew らが推察した細胞膜代謝の低下を反映しているのかもしれない。しかし、PME の低下と PDE の上昇という現象は、<sup>1</sup>H-MRS での Cho のピークにおいては変化を相殺する関係にあると考えられ、我々の検討で Cho 濃度に統計学的有意差を認めなかったことも妥当であると考えられる。

自閉症における大脳辺縁系の異常を知ることは病理学的検討から示唆されるように、その病因や病態の把握に非常に重要であると考えられる。今回のように <sup>1</sup>H-MRS で海馬～扁桃体における脳代謝を非侵襲的に観察できることは、患者管理や病態の解明にも有用であると考えられた。また、組織水の緩和時間の変化が少ないと予想されるこのような病態においては、我々が行う組織水を基準にする代謝物の定量化を高い精度で可能とし、かつ MRI では検出できない異常を知り得る点で、代謝物濃度による評価は非常に有用性が高いと考えられる。ただ、今回は各症例における障害程度の差や代謝物濃度の分布差などについては検討できておらず、今

後症例を重ねて評価していくべきものと思われる。

今回の検討から、<sup>1</sup>H-MRS における代謝物濃度の検討が、自閉症に対して簡便に非侵襲的に行える神経細胞異常の評価法として有用で、自閉症の病態評価と患者管理において利用可能であると思われた。

## 文 献

- 1) Kanner L : Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child* 1943, 2 : 217-250
- 2) Bauman ML, Kemper TL : Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology* 1985, 35 : 866-874
- 3) Harada M, Otsuka H, Miyoshi H, Taoka Y, Nishitani H : Accuracy of quantitative proton MRS varies with different methods of handling relaxation time —phantom and *in vivo* studies on clinical application—. *ISMRM proceeding*, 1996 : 1185
- 4) 原田雅史, 三好弘一, 大塚秀樹, 岡田良章, 西谷弘 : Proton MRS における脳代謝物の緩和時間について一定量化に関わる要因として一. *日本医放会誌* 1997 ; 57 : 350-352
- 5) Christiansen P, Toft P, Larsson HBW, et al. : The concentration of N-acetyl aspartate, creatine+phosphocreatine, and choline in different parts of the brain in adulthood and senium. *Magn Reson Imaging* 1993, 11 : 799-806
- 6) Hashimoto T, Tayama M, Miyazaki M, Yoneda Y, Yoshimoto T, Harada M, Miyoshi H, Tanouchi M, Kuroda Y : Differences in brain metabolites between patients with autism and mental retardation as detected by *in vivo* localized proton magnetic resonance spectroscopy. *J Child Neurol* 1997, 12 : 91-96
- 7) Minshew NJ, Goldstein G, Dombrowski SM, Panchalingam K, Pettegrew JW : A preliminary <sup>31</sup>P MRS study of autism : evidence for undersynthesis and increased degradation of brain membranes. *Biol Psychiatry* 1993, 33 : 762-773
- 8) Lotspeich LJ, Ciaranello RD : The neurobiology and genetics of infantile autism. *Int Rev Neurobiol* 1993, 35 : 87-128

## Evaluation of Brain Metabolism in Autism : A <sup>1</sup>H-MRS Study

Hideki OTSUKA<sup>1</sup>, Masafumi HARADA<sup>1</sup>, Kenji MORI<sup>2</sup>,  
Yoshiaki TAOKA<sup>1</sup>, Hiromu NISHITANI<sup>1</sup>

*Department of <sup>1</sup>Radiology and <sup>2</sup>Pediatrics, Tokushima University, School of Medicine  
3-18-15 Kuramoto-cho, Tokushima-shi, Tokushima 770*

We performed a <sup>1</sup>H-MRS study on 13 autistic patients (2–15 y.o., 10 males, 3 females) and 10 normal children (6–14 y.o., 4 males, 6 females). An MR spectra of the bilateral amygdaloid-hippocampal regions, which play a very important role in the limbic system, was obtained for each subject using STEAM sequence (TR=5000 ms, TE=18 ms). In addition to the evaluation of signal intensity ratios, the absolute concentrations of 3 major metabolites, N-acetyl-aspartate (NAA), creatine/phosphocreatine (Cr) and choline-containing substances (Cho), were quantified by means of an internal reference method using unsuppressed tissue water. The concentration of NAA was decreased in autistic patients, and the difference between patients and normal controls was significant (right sided NAA level : autistic group–8.6±2.1 mM, control group–11.0±1.1 mM ; left sided NAA level : autistic group–8.9±1.8 mM, control group–10.5±1.4 mM). We speculate that the decrease in NAA levels in the autistic patients reflects neuronal hypofunction or immature neurons. <sup>1</sup>H-MRS may provide useful clinical information which is not readily obtainable with other imaging methods.