

## 定量化を考慮した脳神経疾患の $^1\text{H}$ MRS

原田雅史, 大塚秀樹, 田内美紀, 久岡園花,  
岡田稔子, 西谷 弘

徳島大学医学部放射線科

### はじめに

臨床用 MRI 装置の性能向上は最近目をみはるものがあり, またシミング方法やパルス制御等のソフト面においても著しい改善がみられる。これらは主として EPI に代表される超高速撮像法に与える恩恵が大きいが, MRS に対しても感度や quality の向上および測定時間の短縮につながっていると考えられる。しかし, MRS の臨床応用をみるとまだ限られた施設で狭い分野でのみしか使用されていない傾向が強い。現在最も多く臨床用装置に普及し応用が試みられているのは proton MRS であり, まず proton MRS で臨床有用性が確立されることが, MRS の臨床現場への普及の足がかりになると考えられる。特に中枢神経に関しては, proton MRS で得られる情報量も多く以前から期待されている<sup>1),2)</sup>。

*In-vivo* MRS のデータを評価する場合最も古くから行われている方法は, 各代謝物の信号強度の比を用いるものであった。疾患を検出するパラメータとしては信号強度比も十分に使用できるが, MRS のデータをその背景にある生化学的変化や病態生理学的な情報として理解するためには, 各代謝物の濃度として表現されるほうが検討しやすい。したがって, 信号強度比のみならず代謝物濃度の定量評価が臨床でも容易

に行えるようになれば, MRS のデータ解釈が容易となり, 疾患や病態の生理, 生化学的背景の理解が進み診断や治療評価への有用性が高まるのではと期待される。

我々の施設では, まず proton MRS で得られるデータの有用性を高めるために, 定量化の試みを行い, 臨床装置での精度や再現性についても評価を行った上で, 疾患への応用を続けてきた。本報告では我々の施設で行っている定量方法を紹介し, 問題点や利点について検討した上で, 臨床において MRS の有用性が高いと思われる例について若干紹介する。

### 我々の施設での proton MRS の定量方法

MRS の定量方法としては, 測定領域に内在する基準物質を利用する内部標準法<sup>3),4)</sup>と測定領域の異なる外部に基準物質をおく外部標準法<sup>5),6)</sup>に大別することができる。このうち内部標準法は, 基準物質の測定領域が代謝物測定と同じであるため磁場やパルスの不均一性に影響されにくいという利点があり, 臨床的に応用しやすい方法であるといえる。特に proton MRS においては内在する水を抑制せずに取得することにより内部標準として利用することができるため, 我々の施設では水を内部標準とする定量方法を採用してきた。その場合水信号の

抑制の有無でレシーバー感度が変化しないように注意する必要があるが、我々の保有する Siemens 社製 Magnetom および GE 社製 Signa ではオペレーターが変化させない限り一定であり、通常の測定領域ではレシーバーが saturation することはなかった。水濃度が部位や疾患により変化する可能性がある点については、プロトン密度強調画像の情報を利用することで補正を試みている。

Fig. 1 に示すように同一領域から水抑制パルスの有無により代謝物のスペクトルと水のスペクトルを取得する。各物質の信号に寄与するプロトン原子数の違いにより、例えば n-acetylaspartate (NAA), total creatine (Cr), choline 含有物質 (Cho) はそれぞれ以下の式で算出できる。

$$\text{NAA} : C_{\text{naa}} = (2/3) \times (\text{CH}_2\text{O}) \times (\text{S}_{\text{naa}}/\text{SH}_2\text{O})$$

$$\text{Cr} : C_{\text{Cr}} = (2/3) \times (\text{CH}_2\text{O}) \times (\text{S}_{\text{Cr}}/\text{SH}_2\text{O})$$

$$\text{Cho} : C_{\text{Cho}} = (2/9) \times (\text{CH}_2\text{O}) \times (\text{S}_{\text{Cho}}/\text{SH}_2\text{O})$$

C : 各代謝物あるいは水濃度

S : 各代謝物あるいは水の信号強度

測定領域の水濃度 (CH<sub>2</sub>O) は、Fig. 2 のように water bag と同時に撮像されたプロトン密度強調画像の信号強度より算出した。

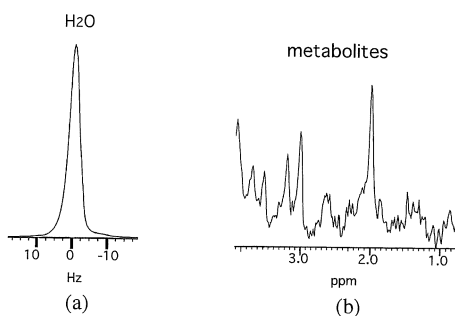
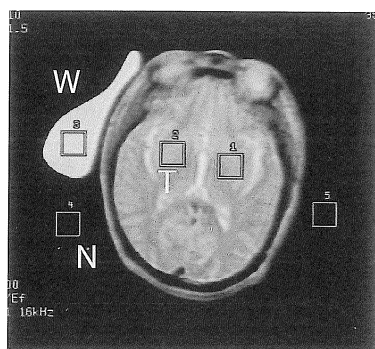


Fig. 1. Water peak without CHES pulse for suppression and metabolites' peaks with water suppression by proton MRS in the same cerebral portion.

(a) Water peak for the internal reference  
(b) Metabolites peaks including NAA, Cr, Cho and myo-inositol by short TE (18 ms) sequence



$$\text{Tissue Water (Mol)} = 55.6 \times \{(T-N)/(W-N)\}$$

$$\text{Mean Water Concentration(Lenticula)} = 36.8 \text{ Mol (SD 3.6)}$$

Fig. 2. Water concentration of the location measured by proton MRS was compensated using a proton-density weighted MRI (TR=10 s, TE=17 ms) calibrated by the external water reference. W means a water bag for the reference and T means parenchymal tissue measured by proton MRS.

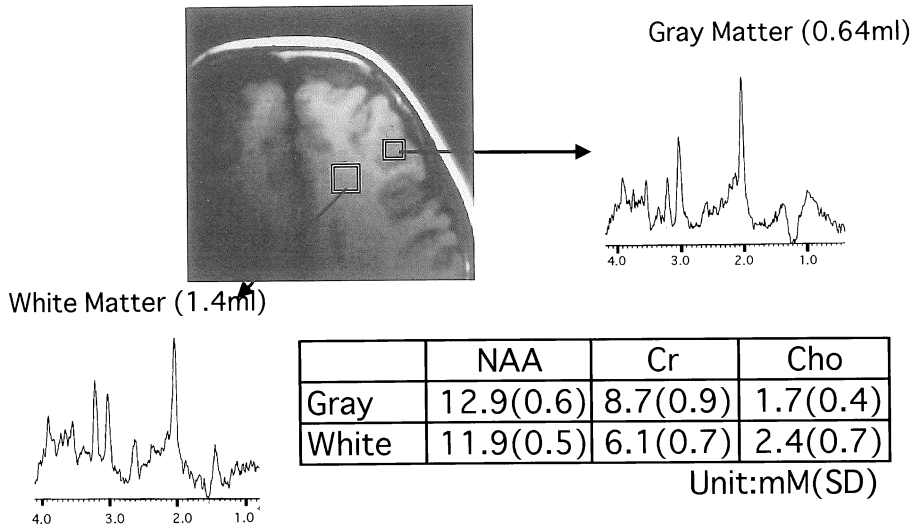


Fig. 3. The difference of proton MRS between the gray matter and white matter measured with the 5 inch diameter surface coil.

この手法の利点として磁場や感度の不均一には影響されないことから、表面コイルを用いても容易に定量化が可能であるという点が挙げられる。Fig. 3のように表面コイルを用いると測定領域の縮小が可能であり、皮質のみに局限して信号を取得することができる。表面コイルを利用し、脳表面の灰白質と深部の白質の代謝物濃度を測定した結果も Fig. 3 にまとめた。Cr は灰白質で高く Cho は白質で高いが、NAA は両者の違いが最も少ないことが分かる。通常 MRS の測定領域内には白質と灰白質とが混合している場合が多いが、Cr, Cho はその混合の割合で変化しやすく、これらを分母にした信号強度比も白質・灰白質の混合比に影響を受けやすいことが示唆される。NAA 濃度による神経細胞の評価の方が、測定部位や大きさの違いによるばらつきを小さくできると考えられ、中枢神経における proton MRS の定量化の利点の一つと考えられた。

Table 1 に同一被検者 5 名についての再現性を検討した結果を示す。1 か月の間隔を置いた 2 回の測定では、平均で約 10~15% 程度の相

Table 1. Reproducibility of Proton MRS

	1st meas.	2nd meas.	CR	ICC (Ri)
NAA	12.3(0.3)	12.1(1.1)	1.50	0.78
Cr	9.2(1.2)	8.6(1.2)	1.73	0.71
Cho	2.2(0.4)	2.3(0.8)	0.99	0.83

mM (SD)

CR : coefficient of repeatability (2SD of the mean difference of repeated measurement) ICC : intra-class correlation coefficient (Ri=between subject variance/within+between subject variance)

違がみられるが、相関係数 (ICC) で 0.7 以上の相関は保たれており、臨床的には許容できる範囲にあると考えられた。

#### 代謝物濃度定量における緩和時間の問題

内部標準、外部標準にかかわらず代謝物濃度の定量において最も問題となるのが緩和時間に関する処理についてである。MRS による信号は、設定された測定条件に伴う緩和時間の影響を受けており、これを補正した  $TR = \infty, TE =$

0での絶対信号強度の取得が不可欠である。そのための方法としては、緩和時間を実際に測定し、各代謝物ごとのT<sub>1</sub>値、T<sub>2</sub>値を用いて、測定された信号強度を補正する方法が考えられるが、T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>値を取得するために繰り返して測定することが必要で、測定と処理に非常に時間がかかることが問題となる。他の方法として、緩和時間の影響を最小限にしようとする測定条件のlong TR, short TEにより取得されたデータを利用することも可能と考えた。この二法をそれぞれ緩和時間測定法 (Method 1) と緩和影響最小法 (Method 2) と仮に名付け、同一のファントムと人脳について二法により代謝物濃度を測定し違いを検討した (Table 2)。緩和影響最小法による測定条件は、測定時間と装置の限界を考慮してファントムではTR=10 s, TE=18 msを、人ではTR=7 s, TE=18 msを使用した。各手法による代謝物濃度平均値は、ファントムでは緩和時間測定法が高めで人では緩和

影響最小法で高値になったが、ばらつきが緩和時間測定法で大きく、両手法による定量値に統計学的な有意差は認められなかった (P>0.1)。

また、T<sub>2</sub>緩和時間による検討で、短いTEを含む多数のデータポイントによる検討も行った。Fig. 4のように脳内代謝物の信号変化はsingle exponential functionでは良好なカーブフィットが得られず、double exponential functionで良好なフィットが得られた<sup>7)</sup>。これは、短い横緩和の成分と長い横緩和の成分があるものと推察されるが、短いTEでは高分子の信号がベースラインにのっており、単純に代謝物成分の違いとは断定できない。しかし、いずれにせよ短いTEを含めた場合には緩和時間の算出が複雑になる可能性がある。測定時間の制限が大きい日常臨床検査としては、緩和影響最小法を中心に測定を行い、必要に応じて緩和時間を測定することになっている。

Table 2. Comparison of Concentration Measured by Two Different Methods CV Means Coefficient of Variance (a) Phantom study (％)

	Method 1 (Relaxation Measurement)				Method 2 (Long TR, Short TE)	
	T <sub>1</sub> value	T <sub>2</sub> value	Concentration		Concentration	
			mean (mM)	CV (%)	mean (mM)	CV (%)
NAA	2400(280)	1100(160)	9.6	12.5	9.2	6.5
Cr	2800(320)	820(120)	8.8	4.5	8.2	9.7
Cho	2500(160)	960(170)	10.5	9.5	9.6	7.3
Water	3100(140)	1200(150)	—	—	—	—

Unit : ms (SD)

(b) Human study

	Method 1 (Relaxation Measurement)				Method 2 (Long TR, Short TE)	
	T <sub>1</sub> value	T <sub>2</sub> value	Concentration		Concentration	
			mean (mM)	CV (%)	mean (mM)	CV (%)
NAA	1200(310)	320(160)	11.8	16.1	13.5	5.1
Cr	1100(270)	260(120)	8.4	10.7	8.7	4.6
Cho	970(320)	370(190)	2.4	16.7	2.3	13.1
Water	1400(190)	90( 18)	—	—	—	—

Unit : ms (SD)

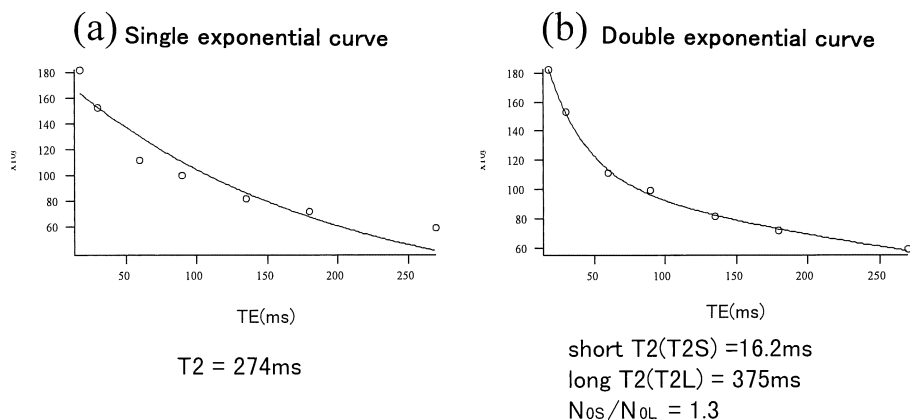


Fig. 4.  $T_2$  measurement using the single exponential curve fit (a) and the double exponential curve fit (b) for 7 data points of different TEs.

### 臨床応用への有用例

これまでに経験した proton MRS の症例で、定量評価の有用性が高いと思われたものと、臨床的に有用であった proton MRS による乳酸評価を紹介する。

- 1) 慢性脳虚血における代謝物定量化の有用性<sup>8)</sup>

一側性の内頸動脈か中大脳動脈主幹部に90%以上の有意狭窄を認めた慢性脳虚血の症例で、各代謝物の信号強度比と水を内部標準として定量化した代謝物濃度値について比較検討した (Fig. 5). NAA/Cr, NAA/Cho 共に虚血側でやや低値であるが、その差は小さく NAA/Cr では  $P > 0.05$  であり有意差は認められなかった。一方、NAA および Cr 定量値ではい

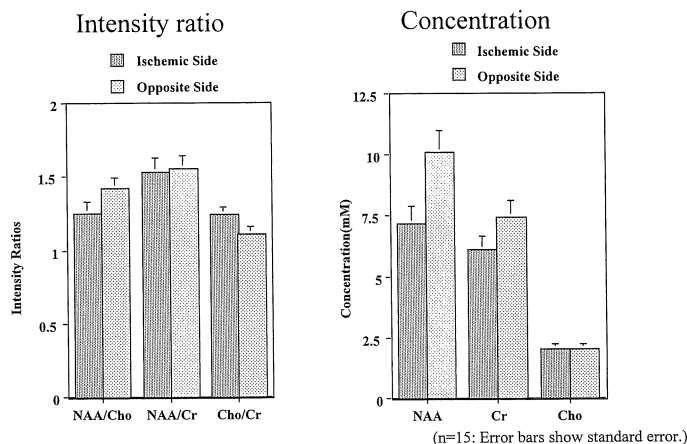


Fig. 5. The utility of quantitation of proton MRS for chronic ischemic cerebral disease. The NAA concentration showed remarkable difference between the ischemic side and the opposite side compared with data by intensity ratio.

れも虚血側で明らかに低値 ( $P < 0.01$ ) であり, Cho ではばらつきが大きく有意差は認めなかった. 慢性脳虚血では NAA のみならず Cr 濃度も低下することが考えられ, 信号強度比では代謝物変化が過小評価されることが予想された. 定量により病態による代謝物の変化が明瞭となり, 診断や疾患の重症度等の評価に有用と考えられた例である.

2) 自閉症における定量評価の有用性<sup>9),10)</sup>

自閉症は言語理解を含む高次脳機能の発達障害を認める疾患群であるが, 脳の形態的な変化はほとんどみられず, わずかに脳幹部や小脳の大きさが正常と異なる報告が散見される程度で, MRI の信号強度には異常は認められない. しかし, 病理学的には大脳辺縁系の神経細胞に異常がみられることが報告され, ミクロレベルでは形態的な異常が存在することが確認されている. そこで我々は扁桃体および小脳半球について自閉症患児と年齢を対応させた正常小児とで proton MRS を施行し, 代謝物濃度の定量を行い比較した. その結果, 扁桃体および小脳共に NAA の低下が自閉症患児で認められ (Fig. 6:  $P < 0.05$ ), 更に, 自閉症患児の左の小脳半球と右の扁桃体の NAA の間には Fig. 7 のように Sperman の順位相関係数 (ノンパラメトリ

ック解析) で相関係数  $\rho = 0.63$ , P 値 0.03 の有意の正の相関が認められた. この proton MRS の結果は, 扁桃体や小脳でのミクロレベルでの神経細胞の異常を反映するものと考えられ, 更に扁桃体と小脳の神経細胞の変化に相関性があることが示唆され興味深いと思われる. このような比較検討は, 各代謝物を定量化することにより可能となり, 病態生理学的な変化を明瞭にすることが可能となると考えられた.

3) 脳内乳酸モニタリングの有用性

循環障害, 酵素異常等の原因のいかんにかかわらずエネルギー代謝障害の結果乳酸産性が亢進し, 脳内および髄液中の乳酸濃度が上昇する. 従来は髄液検査を行い, 髄液中の乳酸値を測定してきたが, proton MRS は非侵襲的に脳局所の乳酸濃度を評価できる. Fig. 8 は Leigh 脳症と診断された患児の MRI であるが, 被殻を中心とする基底核部に特徴的な高信号を認めた. DCA 治療が施行され, 髄液, 血中乳酸値に加えて, proton MRS でも乳酸値の評価を行ったが, 髄液, 血中乳酸値に相関して, proton MRS で乳酸信号の低下が認められた. Proton MRS による局所乳酸濃度の評価は, 髄液検査等の侵襲的な手法に代替可能であり, 画像情報に追加して脳内乳酸濃度の情報を提供できることは, 臨床有用性が高いと考えられた.

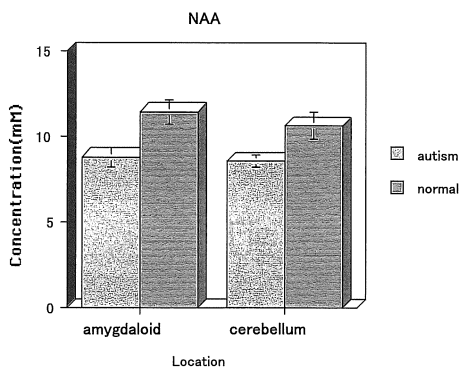
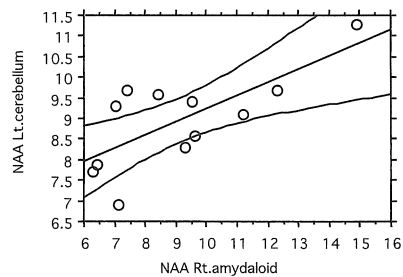


Fig. 6. The NAA concentration of autistic patients was decreased in the amygdaloid body and cerebellum compared with that of the age-matched normal controls.



Sperman rank correlation coefficient  $\rho = 0.63$ ; P value=0.03

Fig. 7. The decrease of NAA concentration on autistic patients showed linear correlation between the cerebellum and the amygdaloid body ( $r = 0.707$ ).

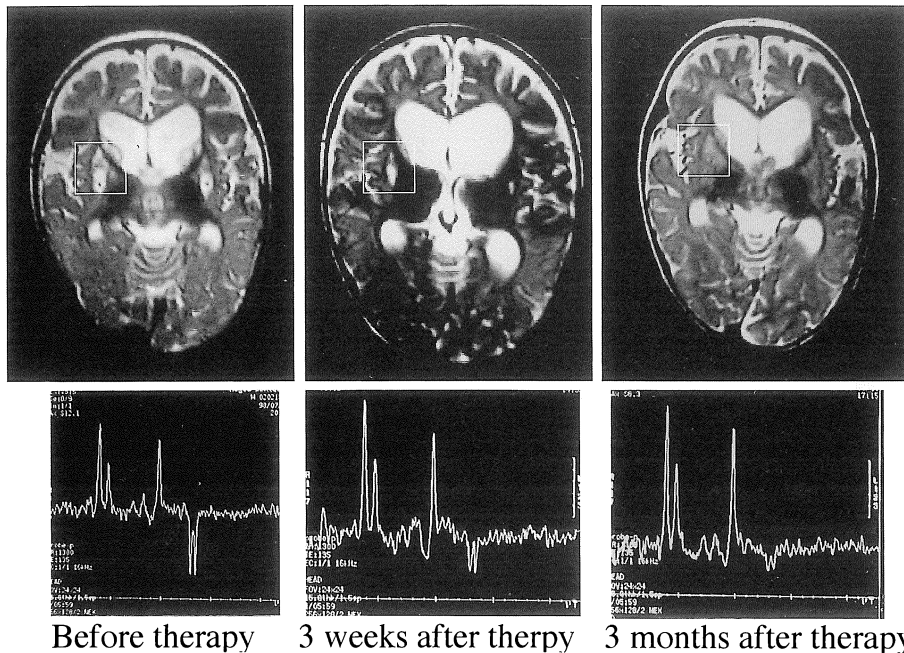


Fig. 8. The T<sub>2</sub>-weighted images and proton MRS of Leigh's encephalopathy before and after DCA therapy. The high intensity by T<sub>2</sub>-weighted image and increased lactate by proton MRS were shown before therapy and gradual normalization was shown by both MRI and MRS.

### その他の臨床有用性と問題点

現在までに proton MRS の報告としては、上記のような疾患のほか Alzheimer 病<sup>11),12)</sup> や てんかん<sup>13),14)</sup> を対象としたものが数多くある。Alzheimer 病では NAA/inositol 比で正常群と疾患群との区別が可能であるとの報告があり<sup>11)</sup>、てんかんでは、その focus の同定に有用とする報告がみられる<sup>13)</sup>。現在も MRS における問題点は少なくないが、確実に有用性を指摘する報告は増加しており、装置の精度の向上に伴って proton MRS が安定して測定でき、再現性が向上してきたこととも関係していると思われる。また、USA では保険制度においても proton MRS が臨床診断の手法として認知されたことも影響していると推察される。

しかし、一方では従来からの問題点が解決されずに残っており、特に FID 信号の後処理の

方法については、まだ決定的なものはない。中でもベースライン補正についてどのように行うかは議論が分かれており、各施設が適宜選択しているのが実状と思われる。また、測定時間の短縮は図られてはいるが、十分とはいえず、再現性や精度に対しても更に改善する必要があると考えられる。

ただ、今までの経験から現在の臨床用装置による proton MRS でも一定の水準の quality は保たれており、測定条件と後処理の方法の統一に留意すれば臨床応用に際しても十分な信頼性が得られると考えている。現時点での MRS のもつ問題点と特徴を考慮した上でデータ解釈を慎重に行えば、他の手法では得られない貴重な生化学的情報が取得でき、臨床場面においても高い有用性が発揮できると期待している。今後 MRS を行う施設が増加し、多施設で多数の症例により MRS の有用性と限界が評価されるこ

とが必要と考える。

文 献

- 1) Prichard JW : What the clinician can learn from MRS —lactate measurements—. NMR Biomed 1991 ; 4 : 99-102
- 2) Chamuleau RAFM, Bosman DK, Bovee WMM, Luyten PR, den Hollander JA : What the clinician can learn from MR —glutamine/glutamate assays—. NMR Biomed 1991 ; 4 : 103-108
- 3) Christiansen P, Henriksen O, Stubgaard M, Gideon P, Larsson HB : *In vivo* quantification of brain metabolites by <sup>1</sup>H-MRS using water as an internal standard. Magn Reson Imaging 1993 ; 11 : 107-118
- 4) 原田雅史, 三好弘一, 田内美紀, 大塚秀樹, 西谷 弘 : Proton MR spectroscopy (MRS) の定量評価の試み. 日医放会誌 1995 ; 55 : 597-599
- 5) Henning J, Pfister H, Ernst T, Ott D : Direct absolute quantification of metabolites in the human brain with *in vivo* localized proton spectroscopy. NMR Biomed 1992 ; 5 : 193-199
- 6) Michaelis T, Merboldt KD, Bruhn H, Hanicke W, Frahm J : Absolute concentrations of metabolites in the adult human brain *in vivo* : quantification of localized proton MR spectra. Radiology 1993 ; 187 : 219-227
- 7) 原田雅史, 三好弘一, 大塚秀樹, 田岡良章, 西谷 弘 : Proton MRS における脳内代謝物の横緩和時間について. 日医放会誌 1997 ; 57 : 350-352
- 8) 原田雅史, 三好弘一, 大塚秀樹, 田岡良章, 田内美紀, 西谷 弘 : Proton MR spectroscopy の定量化における基礎的検討と慢性脳虚血性疾患に対する応用. 日医放会誌 1997 ; 57 : 487-492
- 9) 大塚秀樹, 原田雅史, 森 健治, 田岡良章, 西谷 弘 : 自閉症における脳代謝物の検討—<sup>1</sup>H-MRS を用いて—. 日磁医誌 1998 ; 18 : 38-43
- 10) Otsuka H, Harada M, Mori K, Hisaoka S, Nishitani H : The evaluation of brain metabolites on hippocampal-amygdaloid region and cerebellum in autism —A <sup>1</sup>H-MRS study—. Neuroradiology, in press
- 11) Perneti L, Lowenthal DT, Presciutti O, et al. : <sup>1</sup>H-MRS, MRI-based hippocampal volumetry and <sup>99m</sup>Tc-HMPAO-SPECT in normal aging, age-associated memory impairment, and probable Alzheimer's disease. J Am Geriatr Soc 1996 ; 44 : 133-138
- 12) Satlin A, Bodick N, Offen WW, Renshaw PF : Brain proton magnetic resonance spectroscopy (<sup>1</sup>H-MRS) in Alzheimer's disease : changes after treatment with xanomeline, an M1 selective cholinergic agonist. Am J Psychiatry 1997 ; 154 : 1459-1461
- 13) Stanley JA, Cendes F, Dubeau F, Andermann F, Arnold DL : Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in patients with extratemporal epilepsy. Epilepsia 1998 ; 39 : 267-273
- 14) Najm IM, Wang Y, Shedid D, Luders HO, Ng TC, Comair YG : MRS metabolic markers of seizures and seizure-induced neuronal damage. Epilepsia 1998 ; 39 : 244-250



## Quantitative <sup>1</sup>H MR Spectroscopy of the Brain

Masafumi HARADA, Hideki OTSUKA, Miki TANOUCHI,  
Sonoka HISAOKA, Toshiko OKADA, Hiromu NISHITANI

*Department of Radiology, School of Medicine, University of Tokushima  
3-18-15, Kuramoto-Cho, Tokushima 770-8503*

The quality of commercial MRI instruments is recently improved prominently and the several new rapid measurements including EPI and HASTE are available for clinical usage. The advance of instrumental quality contributes to the measurement of MRS and its reproducibility and reliability are recently improved.

In this review article, we introduced how to quantify metabolites' concentration by proton MRS in our facility. We adopted the internal reference method by an unsuppressed tissue water signal, and confirmed the reproducibility of quantified results. The concentrations of metabolites are different depending on the mixture of gray matter and white matter, but NAA has the least difference depending on a measurement location in the major metabolites. It is considered that homogenous concentration of NAA would be one of advantages for quantitation of metabolites' concentration in the brain.

We showed usefulness of quantified proton MRS for chronic ischemic disease and autistic patients. The signal intensity ratio did not clarify metabolic difference between the suffered brain and normal portion. We considered that quantified result of proton MRS would bring us new insight for biochemical background of disease in addition to the information of signal ratios.

Proton MRS still has several problems on its measurement and post processing, but the reproducibility and accuracy of MRS data are exactly improved. It is considered that quantified proton MRS will offer new information about metabolic changes of disease which is useful for clinical diagnosis and patient management. We hope increase of facilities where clinical MRS is conducted, and it will bring us confirmation of clinical usefulness of MRS study.