

前立腺のプロトン MRS

楯 靖^{1*}, 黒田 輝², 前田隆樹³, 杉原 良¹,
杉村和朗¹

¹神戸大学大学院生体情報医学講座放射線医学分野
²先端医療センター映像医療研究部 ³天理よろづ相談所病院放射線科

前立腺癌をめぐる背景

従来、前立腺癌は欧米に多いが日本には少ないといわれていた。しかし、近年、著名人の罹患報道や日本における前立腺癌の発生が増加していることなどから、日本においても前立腺癌に対する社会的関心は非常に高くなっている。前立腺癌のスクリーニング検査として直腸指診だけでなく、血清 PSA (prostate specific antigen) による検診を積極的に行っている地域もあり、早期の段階で発見される腫瘍が増えている。TNM 分類では、PSA 高値を呈するため直腸指診を行っても腫瘍を触知できず、針生検で癌が検出される症例は、T1c に分類される。最近では、この T1c 症例が特に増えており、腫瘍の存在部位も腹側に分布する頻度が高いなどの特徴がある¹⁾。

また、強度変調放射線治療や凍結療法、レーザー治療、集束超音波療法などの前立腺癌に対する新しい低侵襲治療が臨床応用されつつある²⁾。このような治療法では、健常と判断された部分は治療が全くなされないか、腫瘍部よりも弱い治療しか行われないので、前立腺内での

腫瘍の局在、大きさ、悪性度に関する正確な情報が必要となる。

前立腺プロトン MRS で検出できる物質

正常前立腺細胞には高濃度に亜鉛が分布しており、亜鉛はクエン酸回路のアコニターゼの活性を抑制する作用がある³⁾。このためクエン酸は消費されず、前立腺細胞内に貯留し、腺腔内へ分泌される (Fig. 1)。しかし、前立腺癌細胞は代謝経路が異なるため、クエン酸の貯留はほとんどない。プロトン MRS では、健常な辺縁域には 2.6 ppm の位置にクエン酸ピークが認められる。一方、前立腺癌では旺盛な膜合成と破壊、細胞密度の上昇などを示唆するコリンピーク (3.2 ppm) が高く、クエン酸ピークは減少する (Fig. 2)。経直腸コイルを用いた MRS では、辺縁域の場合、(コリン+クレアチン)/クエン酸比 (ピーク下面積比) が 0.86 以上であれば、癌の疑いが強くなるという基準が 1996 年に報告されている⁴⁾。最近の前立腺組織の研究によりコリンピーク、クレアチンピークの間にはポリアミン(主としてスペルミン)

この総説は、第 32 回日本磁気共鳴医学会大会カテゴリーカルコース臨床 MRS「前立腺の MRS」での講演を中心にまとめたものである。

キーワード prostate, MR spectroscopy, MR imaging, higher magnetic field

*現 獨協医科大学放射線医学講座

前立腺のプロトン MRS

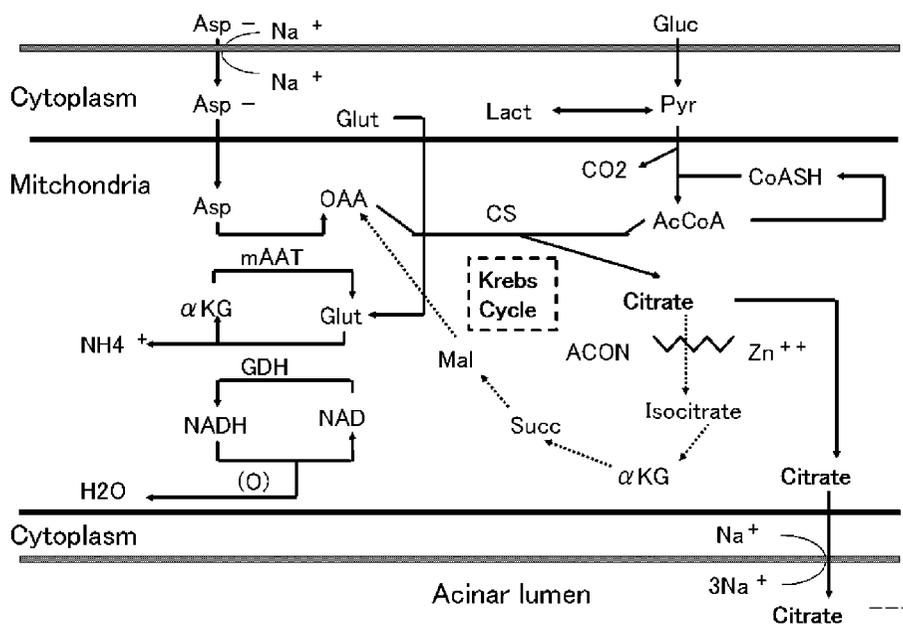


Fig. 1. The energy metabolic pathway of the prostate cell
 Zn^{++} inhibits aconitase activity. Citrate oxidation is limited at the aconitase step, which allows for net citrate production. Accumulated citrate is secreted along with Na^+ into the acinar lumen. Asp, aspartate; Gluc, glucose; Lact, lactate; Pyr, pyruvate; OAA, oxalacetate; AcCoA, acetyl CoA; Isocit, isocitrate; α KG, α -ketoglutarate; Succ, succinate; Mal, malate; mAAT, mitochondrial aspartate aminotransferase; GDH, glutamate dehydrogenase; CS, citrate synthase; ACON, aconitase.

のピークが重なることが知られるようになってきた⁵⁾。ポリアミンはクエン酸と同様に、健常で高く、癌病巣では低くなるといわれており、上記(コリン+クレアチン)/クエン酸比の計算に影響を与える。

高齢者の移行域には、高頻度に前立腺肥大症を合併する。前立腺肥大症は腺組織成分が増大する型と線維・筋成分が主体となる型に分けることができる。MRSでは腺成分が多ければクエン酸が豊富となり、線維・筋成分が多い場合はクエン酸が低下、コリンピークが高くなったように見える⁶⁾。大半は両成分が混在していることが多いが、両者の割合によって、スペクトルのパターンも変化し、癌を検出しにくくして

いる。

生体における前立腺 MRS 測定の基本と工夫

1. 局在スペクトルの取得方法

身体の一部から得たスペクトルを局在スペクトルという。前立腺の局在スペクトルを得るシーケンスとして、我々は2次元 point resolved spectroscopy (PRESS)-CSI法を用いている⁷⁾。測定領域 (VOI; volume of interest) を決める際には、前立腺周囲脂肪組織や直腸内ガスを含まないように注意して、前立腺特に辺縁域をできるだけ多く含むようにする。前立腺周囲の脂肪組織からの信号混入を防ぐために、

2005年6月23日受理

別刷請求先 〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町大字北小林 880 獨協医科大学放射線医学講座 楳 靖

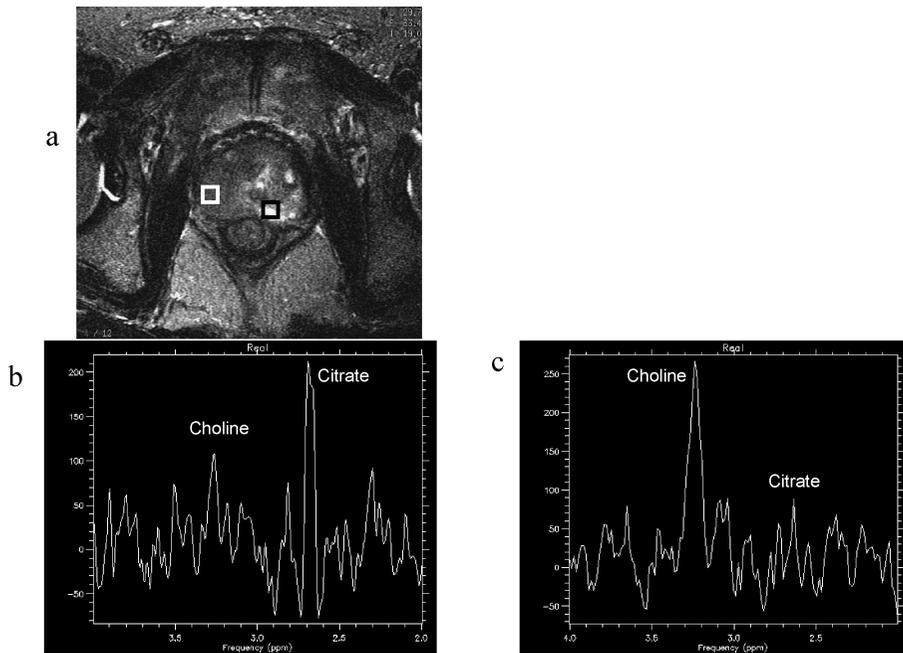


Fig. 2. Proton MRS in patient with prostate cancer at 3T

- a) T2-weighted axial image demonstrates low signal intensity lesion in right peripheral zone. In left peripheral zone, there is normally high signal intensity area.
- b) Proton MRS of healthy left peripheral zone shows high citrate peak and low choline peak.
- c) Proton MRS of abnormal signal intensity lesion in right peripheral zone shows high choline peak and low citrate peak. This is malignant MRS pattern of prostate.

outer volume suppression (OVS) を設定すると、スペクトルの品質向上に役立つ⁸⁾。

2. 水・脂肪抑制法

良いスペクトルを得るためには、水抑制・脂肪抑制が必須である。水（プロトンとして 110M）や周囲の脂肪から生じる信号を抑制しない限り、1 mM オーダーの代謝産物は検出できない。通常、水抑制に使用されるのは CHESS パルスなどの周波数選択抑制パルスである⁹⁾。脂肪については、VOI に脂肪を含まないように設定し、脂肪が励起されないようにする。また、STIR パルスなどインバージョンパルスを加えて、脂肪の信号を減弱させることもある¹⁰⁾。最近では、脂肪と水の間クエン酸、コリンなど重要な代謝産物がある周波数領域の

みを励起する方法も応用されている (Fig. 3)¹¹⁾。

3. 受信コイル

生体内で前立腺の MRS を測定しようとする場合は、高い感度が求められる。経直腸コイルは体表コイルよりも 10 倍以上感度が高く、前立腺に接して配置できるので前立腺の測定に適している。欧米では前立腺 MRI の標準的なコイルとして使用されている。ただし、挿入にともない患者に与える不快感があり、前立腺の圧排、偏位などがある状態で前立腺を評価することになる。我々は、1.5 テスラ MR 装置でも、骨盤用 phased-array coil のうち一つのコイルを用いて前立腺の MRS 測定が可能で、癌の診断にも役立つことを示した¹²⁾。しかし、単独のコイルでは SNR の点で経直腸コイルに見劣

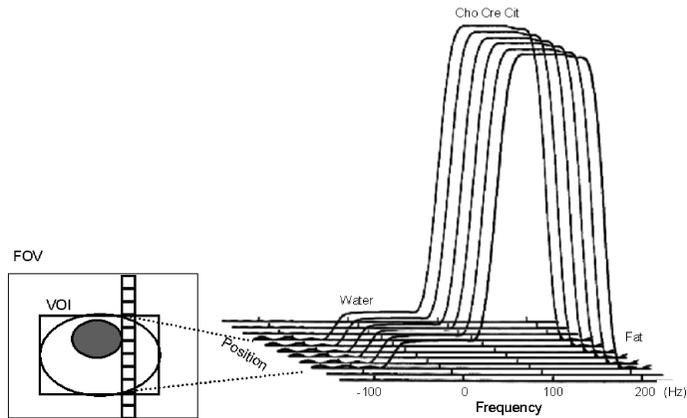


Fig. 3. Spectral spatial excitation of prostate metabolites
Excited frequency range (contained choline, creatine, citrate) and position are shown.

りがする。非経路的に前立腺を評価するための次の戦略として、磁場強度を上げることが考えられる。高磁場環境では基本的に高い SNR が得られるため、3 テスラ装置用に前立腺用の送受信コイルを開発、利用している¹³⁾

4. 磁場均一性を保つために

前立腺に含まれているクエン酸には抗凝固作用があり、生検後の血腫が長期間残存する。血腫には鉄が含まれているため局所磁場の不均一性を生じ、良好なスペクトルが得られない原因となる。生検前に MRS 測定を行うことが理想だが、生検後であっても生検後 8 週間以上待てば、それ以前よりも良好なスペクトルを得ることができ、診断能が高くなる¹⁴⁾。血腫以外の領域を評価するために、血腫の領域を避けて局所シミングを行うと有効なことがある。

また、前立腺は直腸に接しており、直腸内のガスや直腸の蠕動がスペクトルの品質を劣化させる大きな原因となる (Fig. 4)。検査前夜に緩下剤を投与し、検査中の腸管蠕動を抑制するためにグルカゴン (前立腺肥大症のない症例ではブスコパン) の筋肉内注射も考慮する。

クエン酸の J 変調について

前述したように、クエン酸は前立腺評価のために重要な代謝産物である。クエン酸をプロトン MRS で観察すると、AB type の multiplet を呈し 4 本のピークに分かれる。J 結合定数と化学シフト差並びにエコー時間によって 4 本のピークの分裂幅、高さは決定される。静磁場強度が変化すると、J 結合定数は変わらないが、化学シフト差が変化するため、4 本のピークの分裂幅、高さ、並びにそれらのエコー時間に対する挙動も変化する¹⁵⁾。最も強い信号を得ることができるエコー時間が 1.5 テスラの場合と 3 テスラの場合では異なるが、最適なエコー時間について研究者間での意見はまとまっていない¹⁶⁾。最近では、カリフォルニア大学サンフランシスコ校とスタンフォード大の共同研究により、3 テスラで前立腺を評価するためにクエン酸の J-modulation を固定するパルスを加えた新しいシーケンスも報告されている¹⁷⁾。

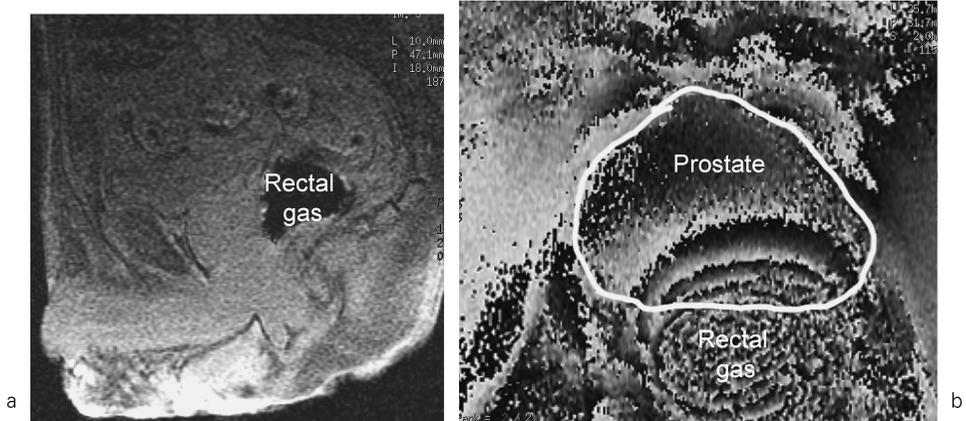


Fig. 4. Magnetic field inhomogeneity due to rectal gas
a) Localizer sagittal image shows rectal gas.
b) Phase image in axial plane demonstrates magnetic field inhomogeneity in prostate due to rectal gas.

前立腺 MRS はどのような臨床場面で 役立つのか？

前立腺 MRS が最も役立つ場面は、 T_2 強調画像で辺縁域に低信号病巣があるが、癌か否かの判断に迷うときである。前立腺炎や出血後の変化など、前立腺辺縁域の信号は様々な病変によって修飾される。そのような場合に、信号強度に依存しない MRS の客観的情報を手に入れることができれば、自信をもって診断できる¹⁸⁾。最近、慢性前立腺炎のスペクトルパターンが、前立腺癌と同様にコリンの上昇、クエン酸の低下を呈すると報告された¹⁹⁾。この論文では、前立腺全摘術を行った 101 症例について慢性前立腺炎として病理学的に診断され、大きさが径 6 ミリ以上で辺縁域に存在する 12 病変を検討している。この論文によって、前立腺癌と慢性前立腺炎の鑑別に MRS は役立たないと結論づけるのは早すぎる。日常診療で、臨床所見や T_2 強調画像から慢性前立腺炎を疑うことはよくあるが、そのような集団をではどのくらいの割合で病理学的に慢性前立腺炎と言えるほどの状態を呈するのか不明である。

また、今回検討された症例数も少なく、臨床症状や既往歴との対比もできていない。今後のデータ蓄積が待たれる (Fig. 5)。

ホルモン治療や放射線治療後にも辺縁域は萎縮し低信号を呈するため、治療後残存癌と健常組織の萎縮を区別する数少ない方法として MRS は利用できる²⁰⁾。MRS でホルモン治療に対する反応を観察した報告では、ホルモン治療により健常前立腺の代謝産物のうちクエン酸が最も速いスピードで減少していき、次いでコリンやクレアチンが減るとされている²¹⁾。このため治療開始から測定までの期間によっては、(コリン+クレアチン)/クエン酸比が上昇したように見える時期がある。ホルモン治療を続けると、健常組織の萎縮が進行し、MRS で代謝産物を測定できない状態 (total metabolic atrophy) となる。治療早期に代謝産物が測定できなくなる頻度は、有意に健常組織において高い。萎縮に陥った場合は、(コリン+クレアチン)/クエン酸比で癌領域か健常組織かを判定できないので、total metabolic atrophy が早期に見られるか否かは健常組織の範囲を推定するために役に立つ²¹⁾。

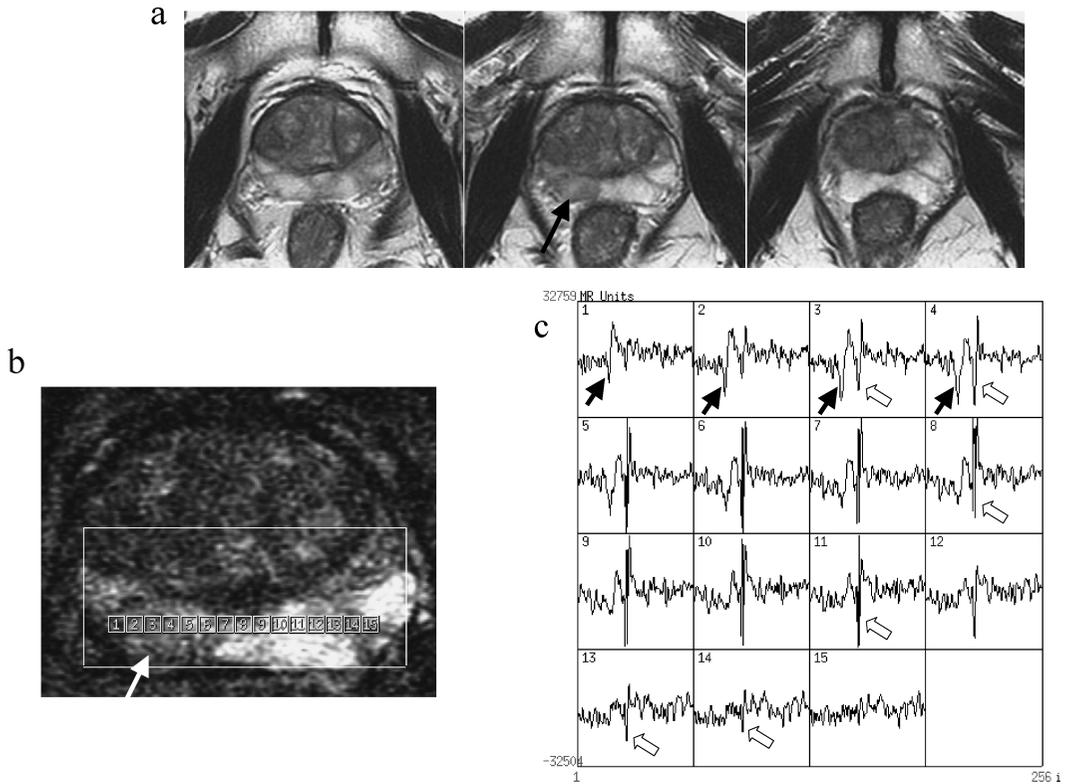


Fig. 5. Prostate MRS in patient with prostate cancer and chronic prostatitis at 3T
 a) T₂-weighted axial images show the low signal lesions in bilateral peripheral zone. Thickened line shape and wedge shape are interpreted as chronic prostatitis, the patient had suffered previously. Low signal area in right peripheral zone is slightly large (arrow).
 b) MRS voxels are placed on bilateral peripheral zone. Right peripheral zone mass (arrow).
 c) Spectra of bilateral peripheral zone. In right peripheral zone, high choline peak (arrow, without phase correction) and slightly decreased citrate peak (open arrow, without phase correction) are shown. On the other hand, left peripheral zone voxels show healthy pattern.

また、生検前に MRS 検査を施行できたときには、(コリン+クレアチン)/クエン酸比の値により、ある程度悪性度も予測できる。最近の Radiology 誌には MRS 結果と病理学的悪性度を表す Gleason score の間の関連性が示された²²⁾。前立腺内のどのあたりを生検すれば悪性度の高い病変がサンプリングできるかを生検施行者に伝えて、MRS の情報を生検前のマップとして利用することも可能である (Fig. 5)。

PSA が高値を呈するため生検を繰り返して

いるが、悪性組織が検出されない場合でも、MRS を追加することにより効率的なサンプリングが可能となる。このような目的には、single-voxel 法ではなく、複数のボクセルから異なるスペクトルを得ることができる chemical shift imaging 法 (CSI) が役立つ。最近増加している T1c 腫瘍は前立腺腹側に分布する頻度が高いので、より詳細に移行域を評価しなければならない¹⁾。移行域は非癌組織であってもクエン酸が常に高値を呈するとは限らず、(コリ

ン+クレアチン)/クエン酸比のばらつきが大きく、MRSによる評価は困難とされてきた。2003年のMemorial Sloan-Kettering Cancer Centerからの報告では、移行域で健常部と癌部の(コリン+クレアチン)/クエン酸比を測定したところ健常部で平均0.63、癌部で平均1.74と有意な差があったとしている²³⁾。個々のボクセルの(コリン+クレアチン)/クエン酸比を検討した場合は癌と健常部のオーバーラップも多い。しかし、癌の56%では、低信号病巣の内部にある複数のボクセルのうち、コリンピークしか同定できないボクセルを一つ以上含んでいた。良性病変ではそのようなボクセルを含むことはないため、この基準は偽陰性を減らす役割をもつ。すなわち、移行域の低信号病巣の中で最も悪性度の高いボクセルに注目すれ

ば、診断能の向上に結びつくことになる (Fig. 6)。

おわりに

米国では2003年より前立腺癌MRSに関する多施設共同研究 [American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) 6659] が進行中である。これは、従来のMRIや臨床情報などに比較して、MRSがどのような追加情報をもたらすかを検討するものであり、特に、前立腺癌の局在診断、および広がり診断に焦点が当てられている。また、オランダのBarentszらが中心となって、ヨーロッパを中心に中国や米国の施設も加えた国際多施設共同研究 [International Multi-Centre Assessment of Pros-

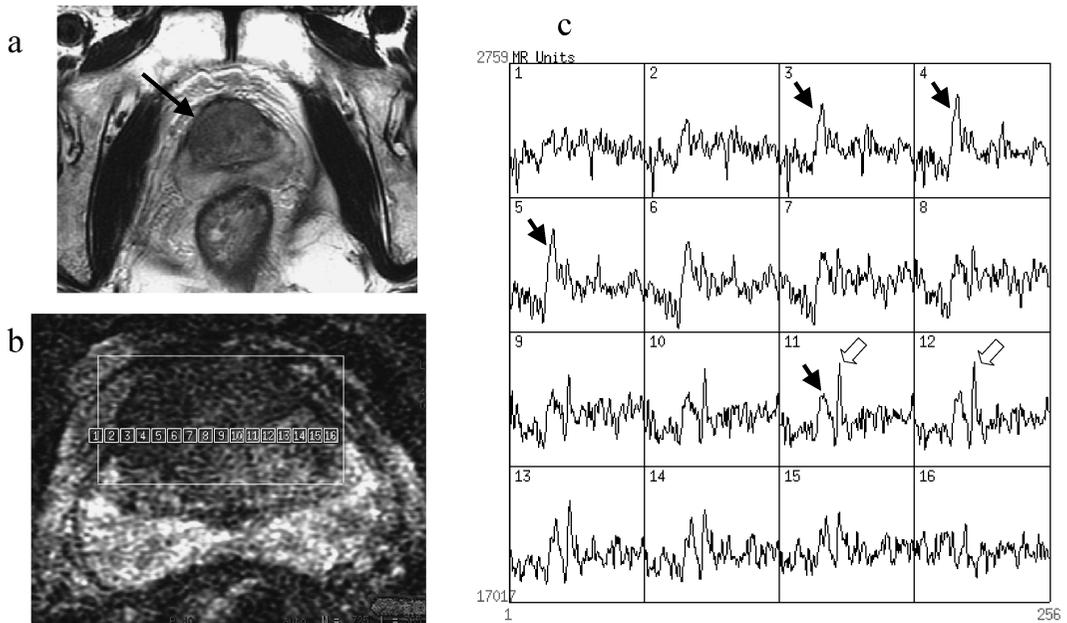


Fig. 6. Anterior prostate cancer examined at 3T
 a) T2-weighted axial image at 1.5T show the low signal lesion in ventral transition zone (arrow).
 b) MRS voxels are placed on bilateral transition zone.
 c) Spectra of bilateral transition zone. In right transition zone, high choline peak (arrow, without phase correction) and little citrate peak are shown. It could predict high grade malignancy. On the other hand, left peripheral zone voxels show high citrate peak (open arrow).

tate MR Spectroscopy (IMAPS trial] も行われている²⁴⁾。日本でも、測定、データ処理の質を高め、機種のを乗り越えて共同研究を行える時代が待ち遠しい。本稿が、そのきっかけになれば幸いである。

文 献

- 1) Takashima R, Egawa S, Kuwao S, Baba S : Anterior distribution of stage T1c nonpalpable tumors in radical prostatectomy specimens. *Urology* 2002 ; 59 : 692-697
- 2) Carroll PR, Presti JC Jr, Small E, Roach M 3rd : Focal therapy for prostate cancer 1996 : maximizing outcome. *Urology* 1997 ; 49 : 84-94
- 3) Costello LC, Franklin RB : Concepts of citrate production and secretion by prostate : 1. metabolic relationships. *Prostate* 1991 ; 18 : 25-46
- 4) Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H, et al. : Three-dimensional H-1 MR spectroscopic imaging of the *in situ* human prostate with high (0.24-0.7-cm³) spatial resolution. *Radiology* 1996 ; 198 : 795-805
- 5) Cheng LL, Wu C, Smith MR, Gonzalez RG : Non-destructive quantitation of spermine in human prostate tissue samples using HRMAS 1H NMR spectroscopy at 9.4T. *FEBS Lett* 2001 ; 494 : 112-116
- 6) Kaji Y, Maeda T, Wada A, Imaoka I, Matsuo M, Sugimura K. Prediction of histologic type of BPH based on metabolites information with proton MR spectroscopy : comparison with MR imaging findings. In : Proceedings of the 11th Annual Meeting of ISMRM, Toronto, 2003
- 7) Duyn JH, Gillen J, Sobering G, van Zijl PCM, Moonen CTW : Multisection proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 1993 ; 188 : 277-282
- 8) Salibi N, Brown MA. Techniques for localized spectroscopy. In : Clinical spectroscopy : first principles. New York : Wiley-Liss, 1998 ; 62-105
- 9) Haase A, Frahm J, Hancic W, Matthaei D : 1H NMR chemical shift selective (CHESS) imaging. *Phys Med Biol* 1985 ; 30 : 341-344
- 10) Bydder GM, Young IR : MR imaging : clinical use of the inversion recovery sequence. *J Comput Assist Tomogr* 1985 ; 9 : 659-675
- 11) Males RG, Vigneron DB, Star-Lack J, et al. : Clinical application of BASING and spectral/spatial water and lipid suppression pulses for prostate cancer staging and localization by in vivo 3D 1H magnetic resonance spectroscopic imaging. *Magn Reson Med* 2000 ; 43 : 17-22
- 12) Kaji Y, Wada A, Imaoka I, et al. : Proton two-dimensional chemical shift imaging for evaluation of prostate cancer : external surface coil vs. endorectal surface coil. *J Magn Reson Imaging* 2002 ; 16 : 697-706
- 13) Kaji Y, Kuroda K, Maeda T, et al. MR imaging and MR spectroscopy of prostate at 3 Tesla. In : Proceedings of the 11th Annual Meeting of ISMRM, Toronto, 2003
- 14) Kurhanewicz J : Clinical spectroscopy-reporting the results MRI and MRSI of prostate cancer : role of the Ph.D. ISMRM Educational Syllabus, 2002 edition : 2002 ; 78-84
- 15) Mulkern RV, Bowers JL, Peled S, et al. : Citrate signal enhancement with a homonuclear J-refocusing modification to double-echo PRESS sequences. *Magn Reson Med* 1996 ; 36 : 775-780
- 16) Maeda T, Kuroda K, Kaji Y, et al. : Effect of cation and pH in optimization of prostatic citrate observation at 3 Tesla. *Magn Reson Med* (in submission)
- 17) Cunningham CH, Vigneron DB, Marjansk : Sequence design for magnetic resonance spectroscopic imaging of prostate cancer at 3T. *Magn Reson Med* 2005 ; 53 : 1033-1039
- 18) Kaji Y, Kurhanewicz J, Hricak H, et al. : Localizing prostate cancer in the presence of postbiopsy changes on MR images : role of proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 1998 ; 206 : 785-790
- 19) Shukla-Dave A, Hricak H, Eberhardt SC, Olgac S, Muruganandham M, Scardino PT, Reuter VE, Koutcher JA, Zakian KL : Chronic prostatitis : MR imaging and 1H MR spectroscopic imaging findings-initial observations. *Radiology* 2004 ; 231 : 717-724
- 20) Mueller-Lisse UG, Vigneron DB, Hricak H, et al. : Localized prostate cancer : effect of hormone

- deprivation therapy measured by using combined three-dimensional ¹H MR spectroscopy and MR imaging : clinicopathologic case-controlled study. *Radiology* 2001 ; 221 : 380-390
- 21) Mueller-Lisse UG, Swanson MG, Vigneron DB, et al. : Time-dependent effects of hormone-deprivation therapy on prostate metabolism as detected by combined magnetic resonance imaging and 3D magnetic resonance spectroscopic imaging. *Magn Reson Med* 2001 ; 46 : 49-57
- 22) Zakian KL, Sircar K, Hricak H, et al. : Correlation of proton MR spectroscopic imaging with Gleason score based on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy. *Radiology* 2005 ; 234 : 804-814
- 23) Zakian KL, Eberhardt S, Hricak H, et al. : Transition zone prostate cancer : metabolic characteristics at ¹H MR spectroscopic imaging-initial results. *Radiology* 2003 ; 229 : 241-247
- 24) Scheenen T, Weiland E, Futterer J, et al. Preliminary results of IMAPS : an international multi-centre assessment of prostate MR spectroscopy. In : *Proceedings of the 13th Annual Meeting of ISMRM, Miami, 2005*

Proton MR Spectroscopy of the Prostate

Yasushi KAJI¹, Kagayaki KURODA², Takaki MAEDA³,
Ryo SUGIHARA¹, Kazuro SUGIMURA¹

¹*Department of Radiology, Kobe Graduate School of Medicine
7-5-2 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650-0017*

²*Department of Image-based Medicine, Institute of Biomedical Research and Innovation*

³*Department of Radiology, Tenri Hospital*

Proton MR spectroscopy (MRS) provides metabolic information specific to the prostate by enabling detection of the cellular metabolites citrate, creatine, and choline, even at 1.5T. MRS on machines with higher magnetic fields will improve localization of prostate cancer, assessment of therapeutic effect, and selection of additional therapy. However, we must pay attention to the homogeneity of magnetic fields because of the increase in susceptibility effect at higher levels.