

臨床 MRS の基礎と応用

木村浩彦, 豊岡麻理子

福井大学医学部病態解析医学講座放射線医学領域

はじめに

MRI (magnetic resonance imaging) は、水と脂肪のプロトンの信号を画像化する。一方 MR spectroscopy (MRS) では水以外のプロトンの信号を対象としている。脳内のアミノ酸、膜代謝産物、エネルギー代謝関連物質などの信号を解析することが可能となる。本報告では、スペクトルの解釈のため、MRS の基礎的な原理をまとめるとともに、症例を中心として臨床応用についてまとめることとする。

臨床 MRS 実践のための基本事項

MR スペクトル, 磁場強度

MR スペクトル : スペクトルの水平軸は共鳴周波数を ppm 単位 (水の共鳴周波数の 10^{-6}) で表し化学シフトと呼ぶ。また、それぞれのピークの大きさ (面積) は、プロトンの濃度に一致する。Fig. 1 は正常人脳皮質領域から得られたプロトンスペクトルの典型例である。脳内の神経細胞にだけ存在する N-アセチルアスパラギン酸 (NAA) や脳内の神経伝達物質として最も広く分布するグルタミン酸が異なるピークとしてスペクトル上で確認できる。Table に脳内の *in vivo* MRS で見られる主要な代謝産物のピーク位置をまとめてある¹⁾。

3.0T MR スペクトル : 一般に磁場強度が高くなると MR の信号強度も高くなり信号雑音比 (S/N) の点で有利である。3T MRS の場合

は、共鳴周波数が 1.5T の倍になるため、ppm 単位で同じ周波数領域は絶対値では倍の周波数範囲を描画することになる (Fig. 2)。このことから 3T MRS は明らかにスペクトルの分解能の点で優れていることが理解できる。さらに、カップリングの影響も小さくなり分離の良いスペクトルが得られることが期待できる²⁾。

信号強度と S/N, 加算回数, VOI サイズ^{1),3)}

臨床 MRS で対象となる代謝産物の濃度は、数~10 mmol/L のオーダーである。一方 MRI の対象となる水の濃度は、数 10 mol/L のオーダーであり約 10000 倍の信号強度をもつ。こ

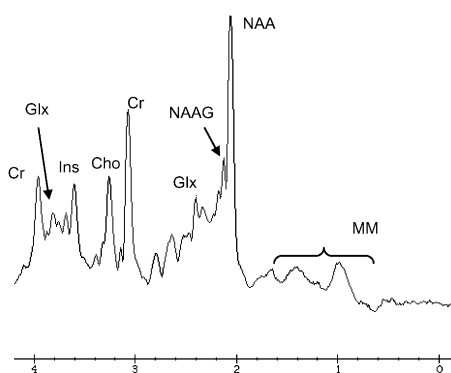


Fig. 1. Proton MR spectrum from a normal cortical region. NAA : N-acetyl-aspartate, NAAG : N-acetyl-aspartyl-glutamate, Cr : creatine, Ch : choline containing compounds, Glx : Glutamine and Glutamate, Ins : Inositol.

キーワード MR spectroscopy, clinical MRS, diagnostic use, proton MRS

Table Main Peaks Detected on Brain MRS

Peaks observed in normal MRS	Chemical shift (ppm)
N-acetylaspartate (NAA)	2.02
β , γ -Glutamine & glutamate (β , γ -Glx)	2.05-2.5
N-acetylaspartate (NAA, 2 nd peak)	2.6
Total Creatine (Cr)	3.03
Choline containing compounds (Cho)	3.22
myo-Inositol (Ins)	3.56
α -Glutamine & glutamate (α -Glx)	3.65-3.8
Peaks observed in affected brain or exogenous origin	Chemical shift (ppm)
Ethanol (triplet with 7 Hz spitting)	1.16
Lactate (doublet with 7 Hz splitting)	1.33
Alanine (doublet with 7 Hz splitting)	1.48
γ -aminobutylic acid (GABA, complex multiplet)	2.9
Manitol	3.8

Note) Table is modified from reference 1.

のため単純にスペクトル信号を収集すると水の巨大な信号しか見えない。目的とする脳内の代謝産物の信号を見るため、水の信号を飽和させる水波抑制パルスを利用する。水抑制は領域選択のシーケンスの直前に行われる。MRS が対象とする信号は水の信号に比べ極めて小さく、現状の臨床撮像装置 (1.5~3.0 Tesla) では、2×2×2 cm VOXEL (8 cc) 程度が実用的である。TE について約 3~4 分の信号を収集するのが標準的である。繰り返し時間は TR=1.5~3 秒が利用される。加算回数は、short echo で 64~96 回程度、long echo で 128~256 回が利用されている。

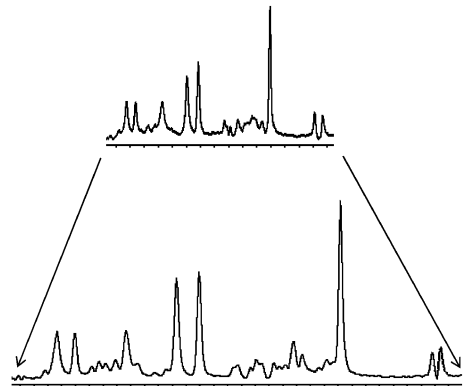


Fig. 2. The comparison of MR spectra obtained on 3T and 1.5T MR unit. The abscissa axis of MR spectra depict the absolute frequency, therefore the scale of 3T MR spectra is drawn two times long as that of 1.5T spectrum.

スペクトル解析と評価法^{1),4)}

スペクトルの評価法には、視覚評価、ピーク面積比、絶対定量値を用いることが考えられる。視覚評価は最も直接的な評価法である。正常のスペクトルに比べてピークが相対的に大きい小さいかを判断したり、正常では認めないピークの有無を評価する。最近の臨床スペクトル装置は、簡易的解析結果としてピーク面積比を画面に表示するものが多い。Creatine, Choline, NAA, myo-Inositol のピーク面積を Creatine に対する比として利用できることが多い。臨床の現場で即座に必要な場合には、こうした手法がとられる。また、時間的に余裕がある場合は、画像的に正常と思われる部位のスペクトルも収集し異常部位との比を確認するのも簡便である。各代謝産物の絶対定量値を推定値として算出する解析ソフトもある (LCModel⁵⁾)。この MRS 解析ソフトでは、TR が T₁ 値に比べ十分長く、TE が T₂ 値に比べ十分短いとの仮定が必要であるし、スペクトル

2008年8月28日受理

別刷請求先 〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月 23 福井大学医学部病態解析医学講座放射線医学領域 木村浩彦

ル収集時の transmitter と receiver gain の値を用いて、コイルの Q 値を補整し、絶対定量値の推定値を算出してくれる。しかし、TR、TE、加算回数、voxel サイズなどのパラメータにより信頼性が大きく異なることを考慮すべきである。収集条件から考えられる信頼性を考慮する必要がある。

中枢神経 MRS で認める主な MRS ピークの解釈^{4),6)}

Lipids : Lipids はスペクトル上、0.9 ppm と 1.2 ppm の領域に線幅の広いピークとして認める。正常の組織では、ごく少量のピークを認めるのみである。(Fig. 1) Lipids ピークの存在は、腫瘍を対象とする場合重要な意味をもつことがある。壊死が生じている場合には、必ず認める。

Lactate : 乳酸は 1.33 ppm を中心として、2本のピークが並んで認める doublets として認める。正常の組織の乳酸濃度は、通常の MRS の感度以下と考えられている。CSF の正常乳酸濃度は、1 mM 程度であり、voxel が脳室にかかる場合は、注意が必要である。乳酸は、梗塞、ミトコンドリア脳症、無酸素低酸素後脳症、CO 中毒など嫌氣的解糖系代謝亢進の状態で見られる。腫瘍の場合でも、悪性度の高い場合に認め、膿瘍でも確認できる。

NAA : 2.0 ppm に認めるアミノ酸の一種で、神経細胞で合成され、軸索内に輸送される。このため、NAA ピークは、正常神経組織の確認に利用できる。NAA のピークの増減を確認することで神経組織の障害や変性脱落を局所的に評価できる。

Glutamin-Glutamate (Glx) : スペクトル上では、2.1 ppm から 2.4 ppm にかけて認める。グルタミン、グルタミン酸やこれらの誘導化合物は興奮性、抑制性の神経伝達物質と深い関連をもつとともに、TCA サイクルの産物として産生されているため、Glx もまた、梗塞虚血、多くの代謝疾患について重要な指標となる。

Creatine : Phosphocreatine 由来のピークとされ 3.0 ppm に認める。神経細胞や星細胞の主なエネルギー代謝に関連する。正常の脳組織から得られるクレアチンピークは比較的一定の大きさであり、しばしば内部標準として利用される。Metabolites/Cr 比を簡便法として評価に利用することも多い。

Choline : 3.2 ppm を中心に認めるピークで脳組織のミエリンや細胞膜の可溶性成分に含まれる Choline を含む成分の合成として認めている。正常脳組織は多くの非可溶性の Choline を含むが、腫瘍や脱髄などの病的な膜代謝状態では可溶性の Choline 成分が増加しピークの増大につながる。診断的価値の高い変化の一つである。

Myo-inositol : 3.6 ppm に認める polyol 環由来のピークである。浸透圧の調整に関与する物質とされる。正常に機能している脳神経細胞のマーカーとして利用される NAA も浸透圧の維持に関与しているため、神経細胞が失われる病態では astrocyte の増生とともにこのピークの増大が認められ、浸透圧維持に参加する物質と考えられている¹⁾。アルツハイマー病では、NAA ピークの低下とともに myo-Ins のピークの増大を認めることが知られている⁷⁾。このピークの T₂ は短いため、TE の短いスペクトルで評価する必要がある。

MRS スペクトルの異常のパターン : MRI と同様、MRS の提供する情報を用いることで診断的な洞察力の向上に寄与することが期待される。臨床応用に際しては、正常の MRS パターンを認識するのは、正常の MRI が重要であると同様に重要である。ルチンの MRI プロトコルが施設で決まっているように、臨床 MRS でも、パルスシーケンスや他のパラメータを一定としてスペクトルを解釈することが極めて大切である。

臨床応用

腫瘍および腫瘍類似疾患について

脳腫瘍悪性度診断：グリオーマの悪性度診断に MRS は有用との報告は数多い^{8),9)}。Fig. 3 と Fig. 4 は、WHO 分類 grade II と IV のグリオーマ (astrocytoma, GBM) から得られた MR スペクトルを示している。基本的に悪性度の増加とともに Cho ピークの上昇と NAA ピークの低下がみられる。また、グリオーマは、比較的 Cr ピークが保たれていることが多く¹⁰⁾、低悪性度の場合に mIns (myo-イノシトール) のピークの上昇を認めることが報告されている¹¹⁾。

髄膜腫：髄膜腫の MR スペクトルは比較的特異的であることが多い。すなわち著明な Cho ピークと NAA の消失、Glx 領域の増加、Lipid ピークは比較的少ないことが多く、Ala ピークが確認できることが多い。Ala ピークが確認できると髄膜腫に特異的とされる¹²⁾。実際、髄膜腫は画像上はよく特徴づけられたものが多く鑑別に苦慮する例は少ないものの脳室発生例や硬膜に広基性に広がる例で有用なこともある。時に転移性脳腫瘍との鑑別に利用価値を述べている報告もある^{12),13)}。Fig. 5 は、髄膜腫から得られたスペクトルの典型である。

転移性腫瘍：転移性腫瘍は中枢神経腫瘍の 20%程度と頻度も高いものである。単発で発見された場合、頻度からは半数が転移と言われている。画像上も単発の場合、GBM との鑑別に苦慮する例も多い。MRS にても転移性腫瘍と GBM との鑑別は困難であるとの報告がある¹²⁾、一方、腫瘍内の Cr, NAA ピークの残存は GBM が示唆される¹⁰⁾。また、一般に極めて高い Lipid ピークは転移性の腫瘍を示唆し、1.3 ppm と 0.9 ppm の脂質ピークの面積 (LPA) 比での鑑別が可能との報告もある¹⁴⁾。実際、脳室に出現した RCC の転移性腫瘍であった症例が Fig. 6 である。NAA, Cr ピークは認めず Cho ピークに比べ極めて高い Lipid

ピークが特徴である。

腫瘍類似疾患の診断：脳膿瘍の診断が考慮される場合、MR 画像上の特徴からは、転移性病変や GBM が鑑別に挙げられることが多い。MR 画像では拡散強調画像での内容の高信号が鑑別に有用であることがよく知られている。脳膿瘍は血行感染が半数近くを占め、その原因検索も必要となり、臨床的対応の大きな変更を伴うため、確信度の高い診断が求められる。MRS は、細菌性膿瘍に対して極めて高い感受性と特異度をもつと報告されている¹⁵⁾。Fig. 7 の例でも、サイトゾル由来のアミノ酸ピークやアラニン (Ala)、乳酸 (Lac)、酢酸、コハク酸のピークが確認されている。治療の経過でこれらのピークは消失し、乳酸のみが残る傾向があるとされている。転移性や GBM の壊死性のこの胞内容では、乳酸ピークが主となる。

代謝疾患への応用

MELAS 症例のスペクトルの例である (Fig. 8)。異常な乳酸ピークは、MELAS 病変部のエネルギー代謝 (TCA サイクル) の異常に伴うものと考えられる。病変が活動性であると乳酸ピークが高値であり、活動性を失うとともに乳酸ピークの低下を認め、NAA の回復もある程度認められる。治療効果のモニターとして利用価値をもつ¹⁶⁾。

脱髄疾患への応用

多発性硬化症の症例：Fig. 9 は、急性期の MS の症例である。病変部からのスペクトルには、著名な Cho ピークと乳酸ピークを認める。脂質のピークの増大も見られ急性期の脱髄変化に矛盾しないスペクトル変化である¹⁷⁾。経過の観察により、NAA/Cr 比が改善し、Cho, 乳酸ピークが低下する¹⁷⁾。時に tumoeffective MS と Low grade glioma との鑑別に有用との報告がある¹⁸⁾。

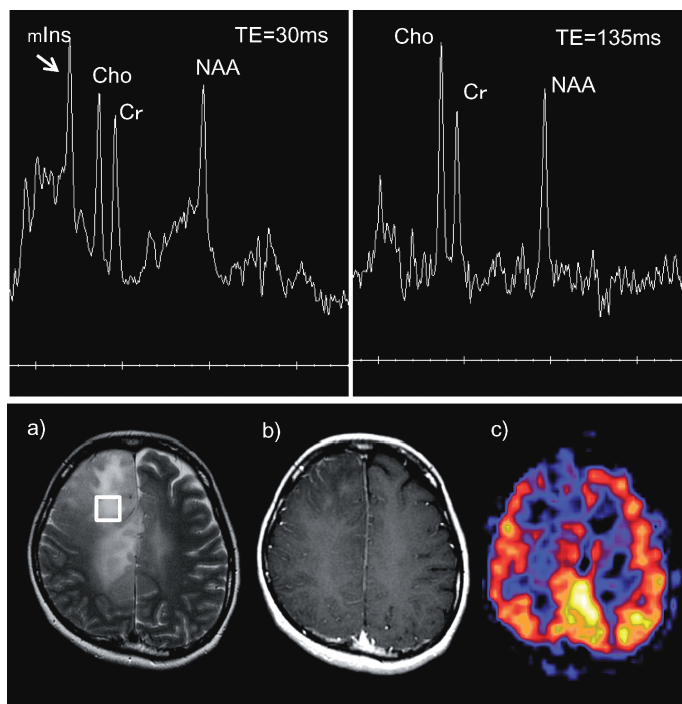


Fig. 3. MR spectra from Low grade glioma. The upper low spectrum show the slight decrease and increase of NAA and Cho peak, respectively, where as the peak of Inositol (mIns) reveals prominent increase in the spectra at around 3.5 ppm (arrow). In the lower row, a) T2 weighted image, b) Post Gd-DTPA T1 weighted image, c) Perfusion MR (CBV) are shown. The features of non enhancement on post Gd image and lower signal on perfusion map also indicates the low grade tumor based on MRI.

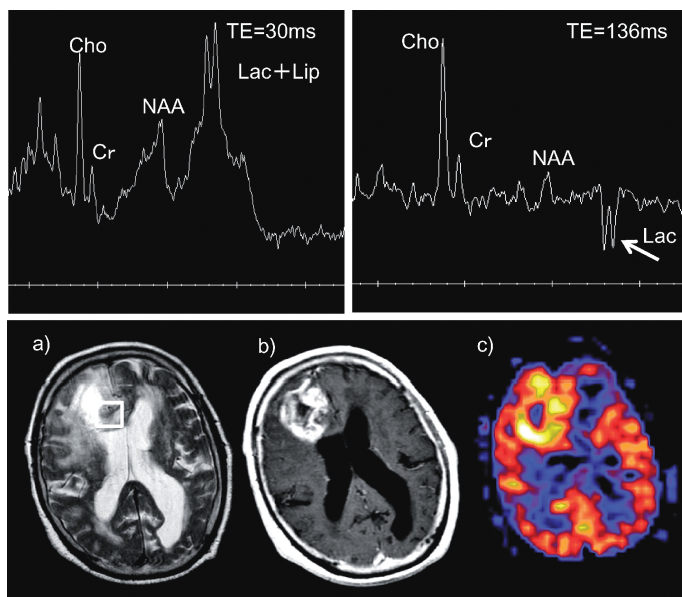


Fig. 4. MR spectra from a Grade IV glioma (GBM). The upper low spectra reveal the prominent decrease and increase of NAA and Cho peak, respectively. The doublets peaks of lactate (Lac) is clearly seen at 1.3 ppm on the spectrum of TE=30 ms. Arrows indicates the negative peak of Lac on the spectrum obtained with TE=136 ms. In the lower row, a) T2 weighted image, b) Post Gd-DTPA T1 weighted image, c) Perfusion MR (CBV) are shown. The tumor lesion in right frontal lobe is imaged as ringlike enhancement and the increased CBV on perfusion map, which indicates the higher grade glioma.

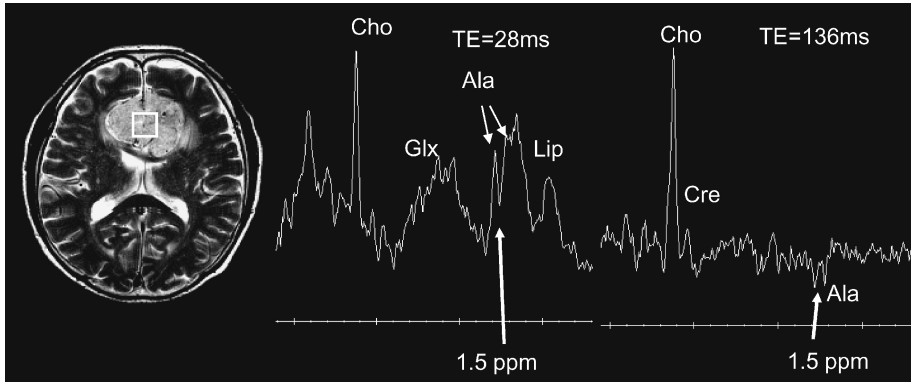


Fig. 5. MR spectra from a meningioma. The doublets peaks of alanine (Ala) is seen at 1.5 ppm on the spectrum of TE = 28 m, where as those peaks are inverted as negative peaks on the spectrum of TE = 136 ms. This indicates the peaks are originates from alanine.

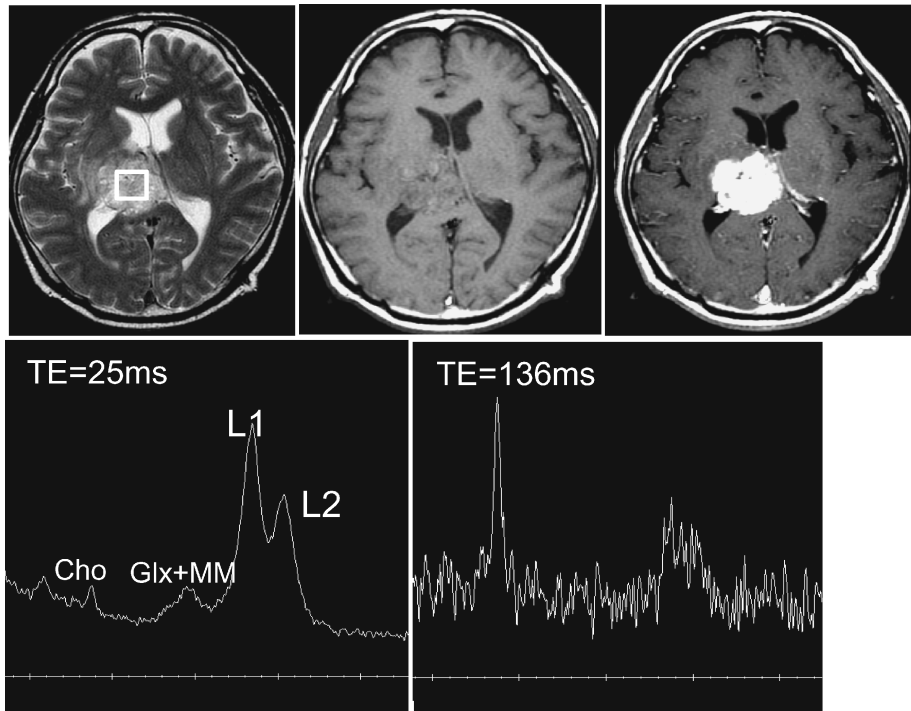


Fig. 6. MR spectra from a metastatic brain tumor. The lipids peaks are prominent at around 1.3 (L1) and 0.9 (L2) ppm, which is much higher than that of Cho. The tendency of L1 > L2 indicates that the lesion is metastatic than primary brain tumor.

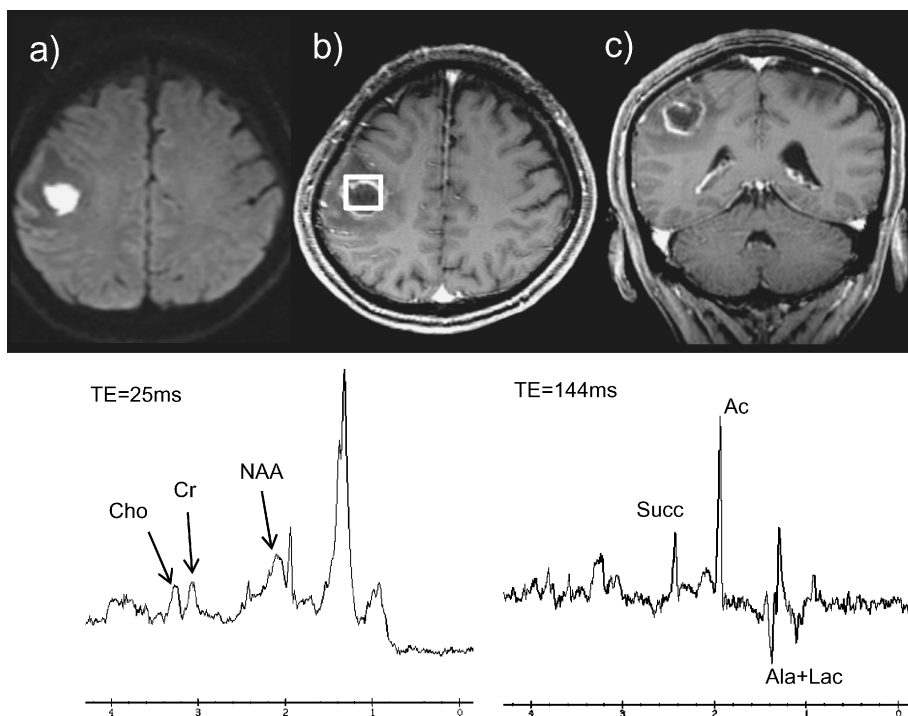


Fig. 7. MR spectra of brain abscess. In the upper row, a) DWI, b, c) post Gd-T₁ weighted image are shown. Sharp peaks of alanine (Ala), Acetate (Ac), Succinate (Succ) and lactate (Lac) are clearly imaged on the lower low spectrum of TE = 144 ms. The small peaks of Cr, Cho, NAA are also detected on the spectrum of TE = 25 ms, which may be contaminated from parenchymal tissue in the vicinity of voxel.

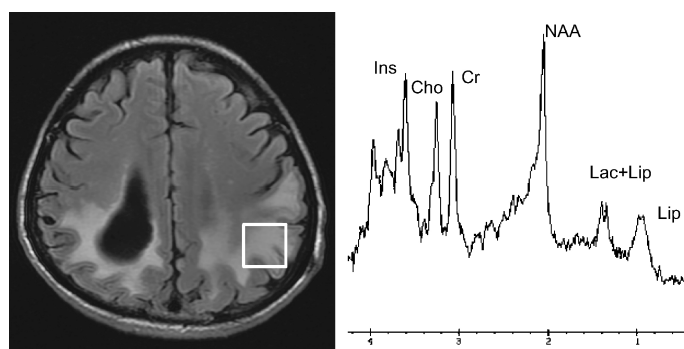


Fig. 8. MR spectrum of the lesion of MELAS. The spectrum is obtained from a VOI on the increased signal region in the left parietal region. Relatively decreased NAA and decreased Glutamate region is disclosed on the spectrum.

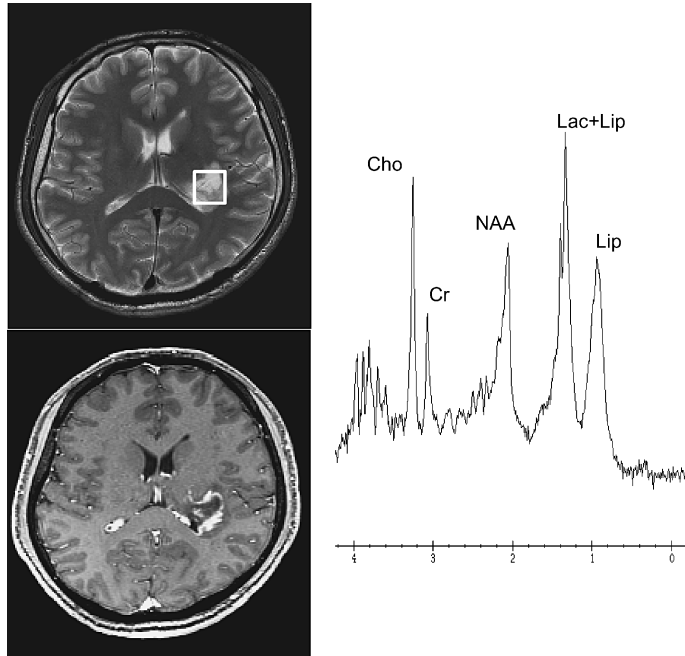


Fig. 9. MR spectrum of acute MS lesion. The increase of Cho peak is prominent on the spectrum from acute phase MS lesion. The increase of Lipids peaks as well as Lac peak is also seen at the same time on the spectrum. The ratio of NAA to Cr is relatively conserved.

最近のスペクトルの編集法

Glu, Glutamine, GABA をより詳細に解析する手法として、スピンスピンデカップリングを利用したスペクトル編集法がある¹⁹⁾。その一つに MEGA-PRESS 法が挙げられる。Fig. 10 は、3.0 T 用に MEGA-PRESS のパラメータの最適化を行ったスペクトルである。約 12 分で $3 \times 3 \times 2$ (18 cc) の領域から得られたスペクトルである。このスペクトルを解析することで、GABA, Glu, Gln のそれぞれの値を精度よく求めることが可能となる²⁰⁾。代謝疾患や変性疾患、精神神経疾患での神経伝達物質にかかわる代謝物の解析に利用されることが期待されている。

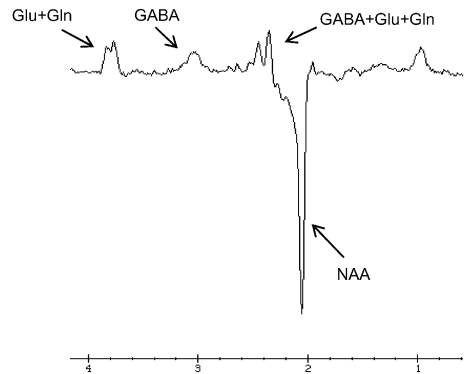


Fig. 10. MRS assessment of GABA using MEGA-PRESS. The spectrum was obtained with MEGA-PRESS method. The peaks of GABA and Gln+Gln are submerged behind larger peaks of Cr and NAA, respectively on the usual PRESS spectrum. GABA, Glu, Gln are easily estimated on much simple spectrum than conventional method.

ま と め

臨床 MRS の実践のための基本事項をまとめるとともに、症例を中心として MRS の利用についてまとめた。日本放射線科専門医会・医会の Proton MRS 有用性評価に関するワーキンググループの 2007 年度版報告書 (Proton MRS の臨床有用性コンセンサスガイド) が web site に公開されている (<http://www.jcr.or.jp/wg/MRS07.pdf>)。この報告書に沿う形で、一部の症例提示を試みた。すこしでも MRS の臨床応用に興味をもつ先生方の助けになれば幸いである。

文 献

- 1) Danielsen ER, Ross BD. Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological diseases. Marcel Dekker Inc, 1999 ; 1-52
- 2) Rahman A. Chapter 2 : Spin-spin coupling in proton NMR. Nuclear Magnetic Resonance. (in Japanese ed.) Springer-Verlag, 1986 ; 28-76
- 3) Lenkinski RE, Schnall MD. Chapter 28 : MR spectroscopy and the biochemical basis of neurological disease. In : Atlas SW, ed. Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine. Raven Press, 1991 ; 1099-1121
- 4) Brandao LA. MR Spectroscopy of the Brain. Lippincott Williams and Wilkins, 2004 ; 2-15
- 5) Provencher SW : Estimation of metabolite concentrations from localized *in vivo* proton NMR spectra. Magn Reson Med 1993 ; 30 : 672
- 6) Lin A, Ross BD, Harris K, Wong W : Efficacy of proton magnetic resonance spectroscopy in neurological diagnosis and neurotherapeutic decision making. NeuroRx 2005 ; 2 : 197-214
- 7) Miller BL, Moats RA, Shonk T, Ernst T, Woolley S, Ross BD : Alzheimer disease : depiction of increased cerebral myo-inositol with proton MR spectroscopy. Radiology 1993 ; 187 : 433-437
- 8) Devos A, Lukas L, Suykens JA, et al. : Classification of brain tumours using short echo time 1H MR spectra. J Magn Reson 2004 ; 170 : 164-175
- 9) Meyerand ME, Pipas JM, Mamourian A, Tosteson TD, Dunn JF : Classification of biopsy-confirmed brain tumors using single-voxel MR spectroscopy. AJNR Am J Neuroradiol 1999 ; 20 : 117-123
- 10) Ishimaru H, Morikawa M, Iwanaga S, Kaminogo M, Ochi M, Hayashi K : Differentiation between high-grade glioma and metastatic brain tumor using single-voxel proton MR spectroscopy. Eur Radiol 2001 ; 11 : 1784-1791
- 11) Saraf-Lavi E, Bowen BC, Pattany PM, Sklar EM, Murdoch JB, Petito CK : Proton MR spectroscopy of gliomatosis cerebri : case report of elevated myoinositol with normal choline levels. AJNR Am J Neuroradiol 2003 ; 24 : 946-951
- 12) Majos C, Alonso J, Aguilera C, et al. : Proton magnetic resonance spectroscopy ((1) H MRS) of human brain tumours : assessment of differences between tumour types and its applicability in brain tumour categorization. Eur Radiol 2003 ; 13 : 582-591
- 13) Majos C, Alonso J, Aguilera C, et al. : Utility of proton MR spectroscopy in the diagnosis of radiologically atypical intracranial meningiomas. Neuroradiology 2003 ; 45 : 129-136
- 14) Opstad KS, Murphy MM, Wilkins PR, Bell BA, Griffiths JR, Howe FA : Differentiation of metastases from high-grade gliomas using short echo time 1H spectroscopy. J Magn Reson Imaging 2004 ; 20 : 187-192
- 15) Mishra AM, Gupta RK, Jaggi RS, et al. : Role of diffusion-weighted imaging and *in vivo* proton magnetic resonance spectroscopy in the differential diagnosis of ring-enhancing intracranial cystic mass lesions. J Comput Assist Tomogr 2004 ; 28 : 540-547
- 16) Moller HE, Kurlermann G, Putzler M, Wiedermann D, Hilbich T, Fiedler B. Magnetic resonance spectroscopy in patients with MELAS. J Neurol Sci 2005 ; 229-230 : 131-139
- 17) Chen CJ : Serial proton magnetic resonance spectroscopy in lesions of Balo concentric sclerosis. J Comput Assist Tomogr 2001 ; 25 : 713-718
- 18) Butteriss DJ, Ismail A, Ellison DW, Birchall D : Use of serial proton magnetic resonance spec-

- troscopy to differentiate low grade glioma from tumefactive plaque in a patient with multiple sclerosis. *Br J Radiol* 2003 ; 76 : 662-665
- 19) Mescher M, Merkle H, Kirsch J, Garwood M : Simultaneous *in vivo* spectral editing and water suppression. *NMR Biomed* 1998 ; 11 : 266-272
- 20) Matsuda T, Kimura H. Optimization of echo time for GABA editing using MEGA-PRESS. In : Proceedings 13th Scientific Meeting, International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2006 ; 3 : 3225

Clinical MRS : Basics and Applications

Hirohiko KIMURA, Mariko TOYOOKA

*Department of Radiology, Faculty of Medical Science, University of Fukui
23 Shimoaizuki, Eiheiji-Matsuoka, Yoshida-gun, Fukui 910-1193*

Magnetic resonance spectroscopy (MRS) has been used widely in clinical MR examination of the central nervous system since most clinical MR scanners became capable of its performance. However, its use for routine clinical examination has not been widely accepted.

We summarize the basics and techniques of clinical MRS and review clinical cases in which MRS plays an important role in diagnosis as well as in explaining the nature of pathological change in an affected region. We present the spectra of common neurological diseases, conventional images, and some diffusion/perfusion images to clarify the impact of additive MRS.

The clinical value of MRS is not confined to diagnosis. By providing information regarding alterations in the metabolic profile of pathological tissue, MRS allows us to assess disease aggressiveness and lesion activity to determine patient management and prognosis.