

技術：躯幹部（MRS）

久保 均, 原田 雅史

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部画像情報医学分野

はじめに

本邦でも平成 15 年に頭部専用の 3 テスラ (T) 装置の薬事承認がなされたのに引き続き、平成 17 年に全身用の装置が承認され本格的な臨床現場への導入が続いている¹⁾。MRS (magnetic resonance spectroscopy) にとっては静磁場強度の 3T への上昇はほとんどの場合が利点となり、臨床における MRS の通常利用への可能性も従来に比してより高くなっている。しかし、現時点において頭部における利用は比較的安定的であるが、躯幹部領域での利用については一部の部位を除いてははまだ挑戦的である。また、MRI (magnetic resonance imaging) と同様のプロトンを対象とするのみでは得られる情報量に限界があることから、プロトン以外の核種を対象とする測定も様々な試みられている。

そこで、本稿では躯幹部を対象とする MRS について、技術的な側面を中心に現状についてまとめてみたい。

測定対象核

MRI も MRS も nuclear magnetic resonance (NMR) 現象を観察するわけであるから、NMR の対象核は同様に対象とすることができる。Table 1 に、その例を挙げる²⁾。臨床においてプロトンが対象となっているのは、その自然存在比と感度が高いことにつける。つまり、

Table 1. NMR Properties of Nuclei that Can be Detected by NMR

Isotope	NMR frequency at 1T (MHz)	Natural abundance (%)	Relative sensitivity
¹ H	42.5759	99.985	1
¹³ C	10.7054	1.108	1.76×10^{-4}
¹⁵ N	4.3142	0.370	3.86×10^{-6}
¹⁹ F	40.0541	100.000	8.34×10^{-1}
²³ Na	11.262	100.000	9.27×10^{-2}
³¹ P	17.235	100.000	6.65×10^{-2}

Note) This table is modified from reference 2.

現状の 3T 程度までの静磁場強度で現実的に臨床の現場で実用的に耐え得る時間でデータ収集できるのでに必要な信号強度を得られるのは、プロトンだけということである。

MRS とは³⁾

H-1 原子核 (プロトン) を対象とする場合、MRI は水と脂肪の信号を画像化するが、MRS は水以外の信号を測定することになる。MRI の場合は水の濃度が信号強度の基本となるが、緩和時間や拡散などの影響を与える因子により信号強度が変化する。これらを画像として表現することにより、主に形態的な情報を提供する。

MRS は、一般的には Fig. 1 のようにスペクトルとして表現される。水平軸は共鳴周波数を

キーワード MR spectroscopy, body, proton, multi nuclear

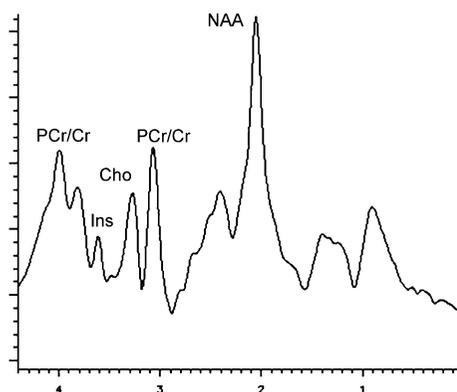


Fig. 1. Proton MR spectrum from a normal brain using 3T clinical MR apparatus. Metabolites are identified by resonance frequency (chemical shift).

ppm 単位で表現したものであり、化学シフトと呼ぶ。これは、対象とするプロトンが置かれている環境（化学的構造）の違いにより、共鳴周波数が微妙に変化することに由来する。また、それぞれのピークの大きさ（面積）はそのプロトンの濃度に依存する。そのために、MRSでは物質の種類とその量を同定することができる。なお、生体において測定できる物質とはアミノ酸、膜代謝産物、エネルギー代謝関連物質等であり、これにより生理学的あるいは生化学的な情報を得ることが可能となる。しかし、現時点で測定できるこれらの濃度は $\sim 10^{-3}$ mol/L 程度であり、数 10 mol/L で約 10000 倍程度の信号強度をもつ水からの信号を可能な限り抑制することは、意味のある測定を行う上で必須の技術である。

多核種 MRS

臨床において MRS というとき、プロトンを対象とすることとほぼ同義であると思われるが、

前述のごとくプロトン以外の核種を対象とした研究も行われている。

1. C-13⁴⁾

そもそも生体は多種多様な有機化学物質の集合体であるが、それらは単に集合しているだけでなく反応し変化することで相互に連携する。このような生体物質が化学反応を生じて変化することを代謝と呼ぶ。これには物質の代謝やエネルギーの代謝が含まれるが、これで生体はその生命を維持する。これらの代謝にかかわる物質は有機化合物であるため、ほとんどの場合その構造に炭素が含まれている。この炭素の 99% は C-12 であるが、1% は C-13 という安定同位体には置換されている。C-13 の生体内での代謝は C-12 と同等なため、C-13 を測定することで代謝に関連する様々な有機化合物を直接的に観察することができる。C-13 MRS は 200 ppm を超える非常に幅広いスペクトル領域の観測が可能であり、低感度であることを克服すれば非常に多種の代謝物を精度良く測定することが可能となる。臨床用 3 テスラ装置で測定した人脳における自然存在下の C-13 MRS のスペクトルを、Fig. 2 に示す。非常にノイズが多いが、Glycerol, NAA, myo-Inositol, Glutamine, Glutamate 等が観察できている。

2. P-31⁵⁾

P-31 は ATP や ADP などエネルギー代謝に関係する物質を直接測定でき、C-13 に比べ天然存在比も高いため以前から臨床での応用が試みられてきた。臨床用 3T 装置で測定した健常人ボランティアの脳の P-31 スペクトルを、Fig. 3 に示す。P-31 のスペクトルでは、主にフォスホモノエステル (PME)、無機リン酸 (Pi)、フォスフォジエステル (PDE)、フォスフォクレアチン (PCr)、 γ -ATP、 α -ATP および β -ATP のピークが観察される。PME のピークはリン脂質代謝の同化過程を反映すると

2010年8月5日受理

別刷請求先 〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町 3-18-15 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部画像情報医学分野 久保 均

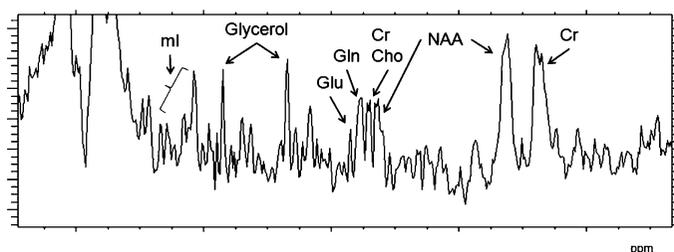


Fig. 2. Carbon 13 MR spectrum of natural abundance from a normal brain using 3T clinical MR apparatus.

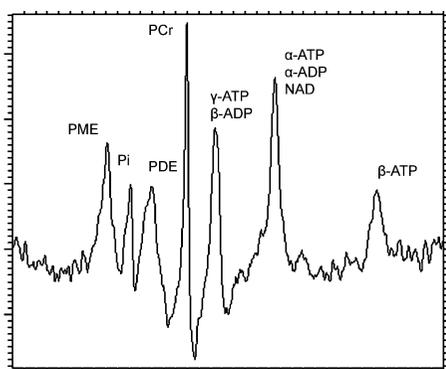


Fig. 3. Phosphorus 31 MR spectrum from a normal brain using 3T clinical MR apparatus.

されており、脳の発達中には PME は高値を示す。PDE のピークは、*in vivo* ではグリセロフォスホコリン (GPC) やグリセロフォスフォエタノールアミン (GPE) などのブロードな共鳴に影響を受けるが、PME とともに膜リン脂質に関する情報を与える。PCr, Pi および ATP のピークは、高エネルギーリン酸代謝の情報を与える。*In vivo* MRS では γ -ATP のピークには少量であるが β -ADP の信号が、 α -ATP には α -ADP やニコチンアミドアデニンジスクレオチド (NADP) などの信号が含まれるため、ATP の評価には β -ATP を用いることがある。ATP は嫌気下では解糖系により、好気下では TCA サイクルで生成する NADH 等を経由して合成される。

P-31 MRS を用いると、細胞の正常な状態と不可逆的な代謝障害に至ったものとの差を評価することができる。正常な状態では ATP や PCr が多く、Pi が少なくなる。しかし、不可逆的な代謝障害を受けた場合は ATP や PCr が完全に枯渇し、分解物である Pi が高くなる。このように、P-31 MRS は細胞の状況をモニタリングすることができ、細胞の生命力の評価が可能となる。また、MRS は非侵襲で連続的な観察が可能のため、様々なストレスを与えた場合の細胞状態の変化と回復過程を観察することにより、細胞レベルでの予備能を評価することが可能であると考えられる。また、多くの P-31 化合物の化学シフトは、特に細胞内 pH に関連して変化する。この現象は、化合物のプロトン付加によって近傍核の化学的環境が変化することによる。この化学シフトの変化を用いると、細胞内の pH 変化を経時的に測定でき、例えば筋へ負荷をかけた場合の ATP 供給と消費の関係を示すことにより筋肉疲労度を表したりすることができる。

3. F-19^{2),6)~8)}

F-19 は自然存在比が 100% で感度がプロトンに次いで高く (プロトンの約 83%)、対象核としては非常に測定しやすい核種であり、特に最近では分子イメージングへの応用も期待されている。この核は共鳴周波数がプロトンに近いことより、コイルによってはプロトン用コイルで測定できる場合がある。また、生体内に存在せ

ず背景信号が全くないことより、外部より生体内に投与した F-19 化合物の信号を検出する手法が試みられている。F-19 に関する研究としては、従来から薬の取り込みや代謝の観察、血流や血管新生の評価、麻酔薬の代謝などに用いられている。初期には 5-Fluorouracil (5-FU) の代謝や副作用を含めた治療効果のモニタリングを行った報告が多い。例えば Fig. 4 に、5-FU を投与したラットの肝臓からのスペクトル (下段は投与後 50 分, 上段は 100 分) を示す⁹⁾。Fnct は fluoronucleotide を, FBAL は α -fluoro- β -alanine を示している。FBAL は 5FU の分解物であり, 時間の経過とともに 5FU が減少して FBAL が増加していく様子が観察されている。

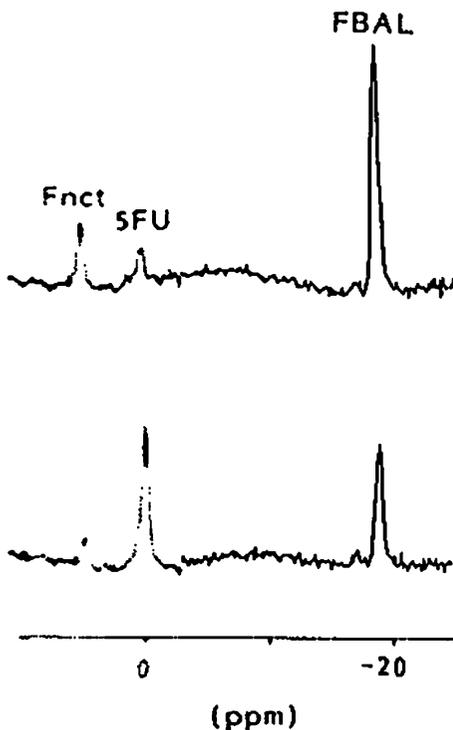


Fig. 4. Fluorine 19 MR spectra from the liver of the rat which was administrated 5-fluorouracil (5-FU).

4. Na-23^{10)~12)}

Na-23 を用いた細胞内・外の分画の評価は動物実験では可能であり, 膜のイオン透過性や ATP pomp の評価に有用性が認められるが, 分画試薬の問題もあり人への応用は今のところ難しい。しかし, Na-23 が proteoglycan の減少に非常に鋭敏であることから, 関節軟骨の評価に通常の MRI 画像よりも有用性が高いことが報告されており, 臨床症例においても Na-23 画像の有用性が確認されている。また, 細胞内の Na に関しては Cs-133 を用いた MRS でも評価できることが知られており, 非臨床データではあるが細胞内外の代謝システムの分析が可能とする報告も認められる。

スペクトルの収集法^{2),5)}

臨床用装置を用いた場合, 一般的には Fig. 5 のように MRI 測定対象領域を含む MRI を撮像した後に, その画像より MRS の測定領域を選択する。これらはデータ収集シーケンスと領域選択手法の組み合わせによって達成され, 目的とする領域のスペクトルを得る。データ収集シーケンスには, a) FID 法, b) spin echo 法, c) stimulated echo 法などがある。測定目的物質の T_2 値などによりシーケンス選択の制限を受け得る場合もあるので, 測定環境と目的に応じた選択が必要となる。領域選択手法には, a) 表面コイル等コイルの感度に依存する方法, b) DRESS 法, c) echo 法, d) ISIS 法, e) multi voxel (CSI) 法などがある。

以下, データ収集シーケンスおよび領域選択手法について概説する。

1. FID 法

FID 法は RF パルスで励起した後, 短時間でデータ収集を開始するものであり, 短い T_2 をもつ P-31 等の核種に有利である。ただし, RF の影響を避けるために dead time が必要で, 信号の最初から収集をすることができない。そのために, 特に周波数が離れる物質の場合は位相

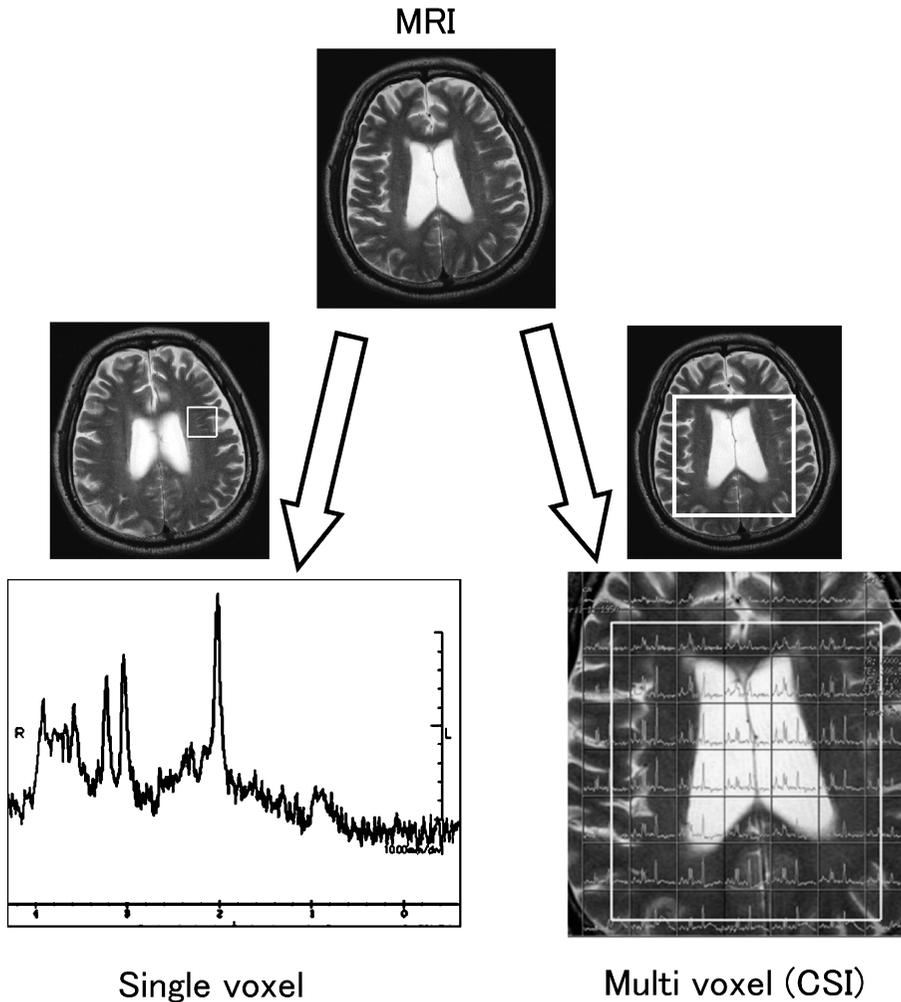


Fig. 5. Two methods are used for proton MRS. Single voxel method can be used for quantitative evaluation. Multi voxel (CSI) method can be used to show metabolites distribution.

もずれてしまうため、収集できなかった信号と位相の補正が必要となる。

2. Spin echo 法

180°パルスで反転させてエコーを生じさせるため、位相はそろおうが横緩和が維持できるだけ長くないと信号とならない。しかし、二つ以上のRFパルスでエコーを生じさせるため、2次元以上の領域選択が可能となる。90°-180°-180°系列を用いて single voxel の領域選択を行

う方法を point-resolved spectroscopy (PRESS) と呼ぶ。

3. Stimulated echo 法

本法は三つのRFパルスの組み合わせでエコーを生じさせるため、spin echo 法と同様に2次元以上の領域選択が可能である。本法では echo time は最初のRFと2番目のRFあるいは3番目のRFとデータ収集までの時間によって規定されるため、short TE を設定すること

が可能である。ただし、echo 法に比して S/N が半分になる特性があるため、注意が必要である。90°-90°-90°系列を用いて single voxel の領域選択を行う方法を、stimulated echo acquisition mode (STEAM) と呼ぶ。

4. 表面コイル等コイルの感度に依存する方法

本法はプロトン以外の核種で多用されるが、コイルの感度域で領域選択をするという最も簡単な手法である。S/N が高く RF パワーも少なくすむが、 B_1 不均一が深さ方向に現れるため正確な領域選択は困難である。

5. DRESS 法

FID 法で傾斜磁場と周波数選択的 RF パルスを用いて任意平面を選択する方法で、MRI でのスライス選択手法と同様の原理である。傾斜磁場を用いているので、化学シフトによる位置ずれが問題になる場合がある。

6. Echo 法

複数の RF パルスを用いて echo 信号を取り出す際に、RF パルスごとに異なる平面を励起することにより、最終的に各 RF パルスの合成領域から信号を得る方法である。PRESS 法や STEAM 法など一般的に臨床で用いられている方法は、本手法である。PRESS 法は 90° パルスよりパルス特性が悪い 180° パルスを用いる必要があるため、STEAM 法に比して領域選択特性が悪くなる。これはボクセル外信号のボクセルへのしみだしとなって現れるため、余分な信号の混入といったアーチファクトの原因となる。

7. ISIS 法

Image selected *in-vivo* spectroscopy (ISIS) 法は縦磁化の位相差によって領域選択する方法であり、preparation 部で制御する。そのために、どのシーケンスでも使用が可能な方法である。周波数選択的 180° パルスのオンオフと傾斜磁場の組み合わせで、8 回の収集から目的 VOI 内の信号を加算し VOI 外の信号を減算させるように計算して、VOI 内の信号のみを得る。本手法は T_2 の短い P-31 等でも利用で

き、あるいは adiabatic pulse を用いると表面コイルなどでも利用できる特性がある。しかし、減算による信号形成のために、一般的には S/N が低くなる。

8. Multi voxel (CSI) 法¹³⁾

Magnetic resonance spectroscopic imaging (MRSI) とも呼ばれるが、同一面内のすべてのボクセルを同時に収集し代謝物ごとの空間的分布を一度の測定で得ることができる手法であり、代謝物マップを作成できるために臨床でもよく用いられている方法である。本法は、上述の領域選択法に位相エンコード傾斜磁場を組み合わせて、その領域内をさらに分割する方法である。位相エンコードステップ数だけのデータ収集が必要なため、従来型の方法では測定時間が長くなる欠点がある。しかし、近年では k-space 内の最も重要な部分だけサンプリングを行う手法 (Maudsley et al. 1994) や空間エンコードを行うためにデータ収集している間に傾斜磁場強度を変化させる手法 (Posse et al. 1994)、パラレル MRSI の技術 (Dydaek et al. 2001) が実行されるなど時間短縮のための研究が進んでいる。

スペクトル収集法^{2),5),14)}

基本的なスペクトルの収集については、脳の場合と同様である。一般的には患者さんのセッティングを行いコイルを装着後、位置決め用 MRI の撮像、VOI の設定、シミング、中心周波数の設定、送信・受信ゲインの設定、水抑制の設定を行い本スキャンに入る。なお、プロトン以外の核種の測定を行う場合は、シミングまではプロトンで行い、その後コイルの設定および対象核種を変更してスキャンを行う。また、その場合は水抑制の必要はない。

位置決め用の MRI は通常のスキャンとなるが、測定対象部位ができる限り磁場中心となるように患者のセッティングを行う。VOI は目的に応じて設定するが、VOI 内に脂肪、血管

等のアーチファクトの原因となるようなものが混入しないように注意する。あるいは、VOIの外側に飽和パルスを設定し、VOI外の信号を抑制してアーチファクトを減らす方法もある。いずれにせよ、使用するシーケンスによって領域選択の特性が異なるため、その特性を考慮した設定が必要である。シミングは測定領域の静磁場均一性を高める操作であり、MRS測定では最も重要な操作となる。そもそも、磁場が不均一になる主な原因は被検体自身であることが多い。生体の軟部組織や骨部はわずかに反磁性をもっており、磁場の中での生体内部磁界は周囲より少し小さくなる。そのために、被検体をマグネット内に入れると必ず磁場不均一が生じることになる。シミング用のコイルには、傾斜磁場コイルが使用されることもある基本的な三軸(x, y, z)のコイルと高次関数(xy, yz, zx, z², x²-y²等)で表現されるコイルがある。一般的なプリスキャン時に行われるのは基本コイルを用いる一次のシミングであり、通常のスキャンではこれで十分である。しかし、MRSなどより磁場均一性に影響を受ける測定を行う場合やそもそも超高磁場を用いている場合は、高次シミングが必要となることがある。プリスキャンで行われるシミング(一次)は一般的には自動で行われるが、エコー時間の異なる二つのグラジエントエコー画像を3軸で撮像し、それらの位相画像の差分像を用いて位相差をできるだけ小さくするようにシムコイルの電流値が計算され、傾斜磁場コイルにフィードバックされる。高次シミングの手法はメーカーによって若干異なると思われるが、一般的にはROIを用いて対象領域を設定し、位相画像を用いることによってその中の均一性を最小化する。例えば冠状断(xz断面)の場合は、一次のシミングであるx, zの他に高次シミングとしてz², zx, x²-y²が計算され評価される。なお、分析などに用いられるNMR装置などでは5次や6次等の項まで操作可能であるが、現在臨床で用いられている装置でいう高次シミングは二次の

項までであるのが一般的である。これらの操作は一度では済まず、複数回繰り返すことによってできる限り均一な状態に近づける。磁場の均一性を評価するのは、一般的には水信号の半値幅(FWHM: full width at half maximum)を用いる。半値幅が小さいほど、均一性が高いといえる。

シミングまで調整できたら、プロトン以外の核種で必要な場合はコイル等を交換する。そして、中心周波数の調整と送信出力および受信ゲインの調整を行う。受信ゲインに関しては、信号が飽和しないように調整する。最後に、プロトンが対象の場合は水抑制を行う。水抑制手法には周波数選択法と緩和時間利用法があり、測定のために適した手法を選択する。

後処理と定量化⁵⁾

Singel voxel法で得たスペクトルの後処理では、一般的には時間領域でのフィルタリング、ゼロフィリング、フーリエ変換、位相補正、ベースライン補正などが行われる。これらは、化学での分析などに用いられる高分解能NMRで行われる処理と同じである。しかし、領域選択を行う場合は傾斜磁場を用いるので、渦電流によるアーチファクトを発生させる。代謝物のスペクトルに混入したこれらのアーチファクトは、同じシーケンス、同じVOIで水抑制をせずに取得した標準水信号を用いて除去できる。これは渦電流補正と呼ばれ、人為的な介入をせずに自動的に処理されることができ、定量性という観点からも最近の渦電流の発生が少ないシステムでも欠くことのできない処理である。

スペクトルの評価には、視覚的評価、ピーク面積比による評価および絶対定量値による評価などがある。視覚的評価は最も直接的な評価であり、通常は出現しないピークが見られるような疾患では有用であるが、患者間での比較は困難である。MRSの測定が可能なほとんどの臨床機では、コンソール上で簡単にピーク下面積

の比を表示できるようになっているため、臨床的にはピーク下面積比による評価が一般的であると考えられる。本法はピークの相対的な大小を評価する場合には優れているが、全体的なピークの上下は反映できない。絶対定量値による評価は理想的であるが、様々な因子が影響するために計算が複雑になる。絶対定量値の算出には、周波数領域で解析する方法と時間領域で解析する方法があり、いずれも MR 装置メーカーとは独立してソフトウェアが開発、提供されている。

現在、広く用いられているのは LCMModel (linear combination of model spectra; Provencher 1993) であり、代謝物ごとに強度評価を行った結果であるデータベースのモデルスペクトルに周波数領域でフィッティングし解析するものである。このモデルスペクトルは、同一パルスシーケンス、測定条件で既知濃度の代謝物ファントムを *in vitro* 測定した結果、あるいはコンピューターシミュレーションで得られた結果を基に作成される。本ソフトウェアの特徴は、それぞれの代謝物のすべてのスペクトルパターンをフィッティングに用いていることであり、そのために short TE でたくさんのかつしばしばオーバーラップしたピークが得られるプロトン MRS の解析に用いられている。

他方、ピークの数がそれほど多くない P-31 MRS のスペクトルや、プロトン MRS でも long TE のスペクトル解析には、時間領域での解析ソフトである jMRUI (JAVA-based magnetic resonance user interface; <http://www.mrui.uab.es/mrui/>) が使用されている。本ソフトウェアでは、周波数や線幅、カップリングパターンなどの予備的情報を基に、時間領域でフィッティングを行っている。時間領域での解析では、基線の形状によって生じる不確実性は排除される。また、本ソフトウェアでは水信号など不必要な信号を除去するプログラムなども提供されている。

これら両ソフトウェアでは、信号強度の評価

だけでなく誤差の評価の指標として Cramer-Rao の下限値というフィッティングの精度を評価する指標も提供している。これらの値により、代謝物ごとの定量評価の精度を確認することができる。

分子イメージングモダリティの一つとして考える MRS¹⁵⁾

分子イメージングとは、生体内での分子プロセスの可視化に関する基礎的・臨床的研究や、それらの成果を用いた応用研究などを示し、よって生命体というものを明らかにしていこうとするものである。

細胞や組織レベルを対象とする基礎的な研究では、蛍光タンパク質や蛍光色素を利用した光学イメージングがよく用いられている。臨床的には positron emission tomography (PET) や single photon emission computed tomography (SPECT) などといった核医学技術が用いられてきたが、MRI や特に MRS は分子イメージングモダリティの一つと考えることができる。Table 2 に現在用いられている分子イメージングモダリティについてのまとめを示す。なお、本表は分子イメージングに用いるモダリティということであり、必ずしもヒトに用いることに限定していない。

このように見ると、MRI/MRS は PET や SPECT などの核医学検査に近いモダリティとしての特性を有していることがわかる。しかし、PET 等に比べると感度が相当に低いため、特に MRS は臨床において実用的に使用するのには難しい状況にある。しかし、空間分解能の良さや比較的安価なことより、このような欠点を克服すべく研究が続けられている。

以下、疾患あるいは部位別に MRS の現状をまとめる。

1. がん¹⁶⁾

がんの診断とステージ分類のバイオマーカーとして、コリン (Cho) が注目されている。

Table 2. Characteristics of Imaging Modalities Available for Molecular Imaging Approach

	MRI/MRS	PET	SPECT	Optical
Source of image generation	radiowaves	High-energy γ rays	Lower-energy γ rays	visible light
Spatial resolution	25-100 μ m	1-2 mm	1-2 mm	3-5 mm
Depth	no limit	no limit	no limit	1-2 cm
Temporal resolution	minutes to hours	seconds to minutes	minutes	seconds to minutes
Sensitivity	10^{-3} - 10^{-5} mol/L	10^{-11} - 10^{-12} mol/L	10^{-10} - 10^{-11} mol/L	possibly 10^{-15} - 10^{-17} mol/L
Molecular probe	activatable, direct or indirect	radiolabeled, direct or indirect	radiolabeled, direct or indirect	activatable, direct or indirect
Amount of molecular probe used	micrograms to milligrams	nanograms	nanograms	micrograms to milligrams
Quantitative degree	++	+++	++	+ to ++
Cost	¥¥	¥¥¥¥	¥¥¥	¥-¥¥

Note) This table is modified from reference 15.

P-31 MRS では + 3.4 ppm のあたりに PCho, PEtn そして様々な糖リン酸を含む phospho-monoester (PME) の複合体からのピークが観察される。同様に、H-1 MRS では 3.2 ppm のあたりに Cho, PCho, GPC, ベタイン, タウリンを含むトリメチルアミンからのピークが観察される。つまり両核種において、Cho, GPC, そして PCho の観察が可能ということになる。

がんにおいては Negendank が最初に発表したものであるが、リンパ腫や頭頸部癌で PME が上昇したことを示した。その後、Cho の上昇は乳房、前立腺、大腸、頭頸部のがんや転移でも確認されている。また、PME のレベルはグレードと相関があることも示されている。最近の研究では、抗がん治療への反応のバイオマーカーとして Cho への期待が高まっている。動物モデルや患者のがんにおいて、Cho の変化が陽性反応に関連するという報告もある。しかし、Cho は細胞増殖のマーカーにはならないとの指摘もなされているので、判断には注意が必要である。

2. 乳房^{17),18)}

乳房の MRS においては、multi voxel (CSI) はいまだにチャレンジングな状態であり、single voxel 法が一般的である。VOI は MRI で

腫瘍を疑う領域に注意深く設定されなければならない。周囲の組織、特に脂肪組織の混入を防がなければならない。そのためには造影剤を用いた MRI により腫瘍の局在化と VOI の領域設定を行うことが必要であるが、造影剤の組織への蓄積は T_2^* 広幅化効果によりプロトン MRS の質への影響が考えられる。また、1.5T では臨床的に可能な測定時間で小さな領域での弱い Cho の検出が困難であることより、MRS の感度は腫瘍の大きさが 2 cm より小さくなると劣化する。

乳房のがん病変においては、細胞増殖の上昇により Cho 濃度が上昇する。いくつかのグループが、MRS 単独あるいは MRI との組み合わせで特異度が上昇することを示している。^{3. 心臓¹⁹⁾}

摘出心臓を用いた研究では P-31 MRS は標準的な実験方法として使用されているが、*in vivo* のヒト心臓に関する MRS は一般的ではない。これは、臨床においては検査時間に制限を受けること、特にシビアな心疾患の場合はより検査時間を短くしなければならない。また、心臓は拍動しているため同期が必要となる。もちろん、呼吸同期も必要となるであろう。そして、胸壁の骨格筋からの信号を除去しなければ

ならない。そのために領域選択の技術が必要になるが、それはかなりの信号損失につながる。

例えば心不全における MRS では、クレアチンや ATP が測定ターゲットとなる。31-P MRS では phosphocreatine (PCr), ATP, inorganic phosphate (Pi) が測定でき、プロトン MRS では total creatine (PCr + Cr_{free}) が測定可能である。拡張型心筋症による重度の心不全疾患においては、total creatine と PCr の相当な減少が明らかに見られる。Pi や pHi の測定も可能になるかもしれないが、そのためには血液の混入を防ぐために、より小さな voxel サイズを実現しなければならない。いずれにせよ、現時点ではいまだに臨床で用いるには問題が多いと言わざるを得ないと考えられる。

4. 肝臓^{20),21)}

肝臓は非常に大きな臓器であり MRS の測定は容易に思われるが、実際はいまだ一般的でない。これは、静磁場の均一性が悪いことと、呼吸、血管の拍動、心拍動および腸管蠕動運動などによる動きによるアーチファクトが多いためである。また、脳に比して肝臓内の血液や鉄分が多いこともスペクトルの質を悪くする要因になっている。そのために、ナビゲーションパルスの利用や呼吸同期、信号の平均化等の技術開発がなされているが、いまだ実用的なものはない。最も良いのは呼吸停止での測定と考えられるが、測定時間の制限もありすべての患者に使用できるものではない。

肝臓への脂肪浸潤は、多くの代謝疾患や中毒による疾患に見られる非特異的な反応である。肝細胞膜にある脂質は、脂肪浸潤やその他の肝疾患により変化されず MRS 信号に影響を与えないため、MRS で脂肪信号を測定することは肝臓の脂肪量の評価に有用となる。例えば、Mahmood らは肝脂質量と BMI の間に有意な正の相関を見だし、肥満傾向と肝への脂質貯留に関係があることを示唆した。また、Cho らは慢性肝炎のステージが高くなると、グルタミン酸やグリコーゲン等の代謝物と肝内脂質と

の比が上昇することを見だしている。

また、肝臓では脂質のピークに加えて、コリン含有物質のピークも観察できる。これはプロトン MRS のみならず、31-P MRS でも観察できる。コリンは前述したとおりがん細胞で上昇することが知られており、肝臓でもコリンをターゲットとしてがん病変を観察している。しかし余り良い結果は得られておらず、例えば HCC においてはコリン含有物質が上昇傾向にあることしか示唆されていない。この理由には、腫瘍によって PE や PC の濃度にかかなりの差があることが考えられている。将来的には、大規模試験により正常肝における脂質をはじめとした代謝物量の正常値を規程しなければ、MRS を臨床で使用するのは困難であると考えられる。

5. 前立腺^{22),23)}

前立腺は動きが少なく、体表からも近いこともあり MRS の良い適応となっている。しかし、現時点で本邦では使用できる直腸内コイルがなく、諸外国で定番として行われている直腸内コイル+フェイズドアレイコイルの組み合わせができないため、論文で発表されているような感度の高い測定は困難な状況にある。

前立腺でターゲットとなる物質はクエン酸とコリンである。これは、正常前立腺細胞に高濃度に存在する亜鉛がクエン酸回路のアコニターゼ活性を抑制するために、アコニターゼにより消費されるはずのクエン酸が貯留するという原理による。そのために、特に辺縁域では 2.6 ppm のところにクエン酸の高いピークが形成される。しかし、前立腺癌細胞の代謝経路は正常前立腺細胞と異なるためにクエン酸の貯留はほとんど見られず、よってクエン酸のピークは低下しコリンのピークが上昇するようになる。なお、移行域は腺組織だけでなく繊維・筋組織も混在するために、辺縁域のように常に高いクエン酸のピークを示さず注意が必要である。

ま と め

本稿では、MRS の基礎的な知識と躯幹部 MRS について概説した。MRS は生理的・生化学的情報を取得、画像化できるので分子イメージングの一手法として注目されてはいるが、感度が低い。そのために、臨床現場でそれなりに使用されているのは乳房、前立腺あたりではないかと思われるが、3T の普及でほんのわずかではあるがチャレンジしやすくなったと思われる。技術的な難しさもさることながら、エビデンスの少なさも躯幹部 MRS の普及を妨げているものと考えられる。是非とも様々な臨床現場で躯幹部 MRS にチャレンジしていただき、エビデンスを増やしていただきたい。

文 献

- 1) 久保 均. 一歩進んだ撮像技術. 考える MRI 撮像技術. 東京; 文光堂, 2007; 88-96
- 2) de Graaf RA. *In vivo* NMR spectroscopy principle and technique. 2nd ed. John Wiley & Sons, Ltd, 2007
- 3) 木村浩彦, 豊岡麻理子: 臨床 MRS の基礎と応用. 日磁医誌 2008; 28: 263-272
- 4) Blüml S: *In vivo* quantification of cerebral metabolite concentrations using natural abundance ¹³C MRS at 1.5T. J Magn Reson 1999; 136: 219-225
- 5) 松田 豪. MR 信号と MRS 技術. 放射線医療技術学叢書(18) MR 撮像技術. 日本放射線技術学会, 2000; 88-111
- 6) Otuka H, Harada M, Koga K, et al.: Effects of hepatic impairment on the metabolism of fructose and 5-fluorouracil, as studied in fatty liver models using *in vivo* ³¹P-MRS and ¹⁹F-MRS. Magn Reson Imaging 1999; 17: 283-290
- 7) Walter EA, Che J, Allen JS, et al.: Detection and quantification of angiogenesis in experimental valve disease with integrin-targeted nanoparticles and ¹⁹-fluorine MRI/MRS. J Cardiovasc Magn Reson 2008; 10: 43
- 8) Menon DK, Lockwood GG, Peden CJ, et al.: *In vivo* fluorine-¹⁹ magnetic resonance spectroscopy of cerebral halothane in postoperative patients: preliminary results. Magn Reson Med 1993; 30: 680-684
- 9) Harada M, Koga K, Miura I, Nishitani H: A new methods for the evaluation of the liver injury by ¹⁹F MRS of 5-fluorouracil. Magn Reson Med 1991; 22: 499-504
- 10) Eleff SM, McLennan IJ, Hart GK, et al.: Shift reagent enhanced concurrent ²³Na and ¹H magnetic resonance spectroscopic studies of transcellular sodium distribution in the dog brain *in vivo*. Magn Reson Med 1993; 30: 11-17
- 11) Shinar H, Navon G.: Multinuclear NMR and microscopic MRI studies of the articular cartilage nanostructure. NMR Biomed 2006; 19: 877-893
- 12) Goodman J, Neil JJ, Ackerman JJ: Biomedical applications of ¹³³Cs NMR. NMR Biomed 2005; 18: 125-134
- 13) van der Graaf M: *In vivo* magnetic resonance spectroscopy: basic methodology and clinical applications. Eur Biophys J 2010; 39: 527-540
- 14) Signa 3.0T VH/i 取扱説明書 MR 撮像入門. GE 横河メディカルシステム
- 15) Massoud TF, Gambhir SS: Molecular imaging in living subjects: seeing fundamental biological processes in a new light. Genes dev 2003; 17: 545-580
- 16) Gillies RJ, Morse DL: *In vivo* magnetic resonance spectroscopy in cancer. Annu Rev Biomed Eng 2005; 7: 287-326
- 17) Saedanelli F, Fausto A, Podo F: MR spectroscopy of the breast. Radiol med 2008; 113: 56-64
- 18) Bartella L, Huang W: Proton (¹H) MR spectroscopy of the breast. Radiographics 2007; 27: S241-S252
- 19) ten Hove M, Neubauer S: MR spectroscopy in heart failure-clinical and experimental findings. Heart Fail Rev 2007; 12: 48-57
- 20) Fishbach F, Bruhn H: Assessment of *in vivo* ¹H magnetic resonance spectroscopy in the liver: a review. Liver International 2008; 297-307
- 21) Khan SA, Cox IJ, hamiltonG, Thomas HC, Taylor-Robinson SD: *In vivo* and *in vitro* nuclear

- magnetic resonance spectroscopy as a tool for investigating hepatobiliary disease : a review of ^1H and ^{31}P MRS applications. *Liver International* 2005 ; 25 : 273-281
- 22) 楫 靖, 鶴田邦彦, 後藤拓也, 磯部逸夫 : 前立腺癌のプロトン MR spectroscopy. *映像情報メディカル* 2010 ; 42 : 471-475
- 23) 楫 靖, 江島泰生, 北島一宏 : 前立腺 MRI・MRS による放射線治療計画への貢献. *臨床放射線* 2007 ; 52 : 976-984

Magnetic Resonance Spectroscopy of the Body : Basic and Technical Aspects

Hitoshi KUBO and Masafumi HARADA

*Department of Medical Imaging, The University of Tokushima Graduate School
3-18-15 Kuramoto, Tokushima 770-8509*

Magnetic resonance spectroscopy (MRS) of the central nervous system has been used widely in clinical settings with the gradual installation of 3-tesla MR scanners. However, MRS of the body is still challenging in clinical situations because of the difficulty in achieving accurate measurement. We summarize the basic and technical aspects of MRS of the body, including the breast, liver, heart, and prostate. We also explain multinuclear MRS, including that with P-31, C-13, and F-19. MRS provides the metabolic profile of the cells, tissues, and regions of the body *in vivo*. Though MRS is needed to accumulate available evidence in the clinical setting, it will play an important role in clinical examinations as one modality of molecular imaging.