

³¹P-MRS による脳及び脳腫瘍のリン化合物定量化の試み

成瀬昭二 (京 都 府 立 医 科 大 学)

田中忠蔵 (明 治 鍼 灸 大 学)

樋口敏宏 (京 都 府 立 医 科 大 学)

堀川義治 (京 都 府 立 医 科 大 学)

Klaus Roth

(MR Unit, Veterans Administration Medical Center, University of California, San Francisco)

Bruno Hubsch

(MR Unit, Veterans Administration Medical Center, University of California, San Francisco)

Dieter J. Meyerhoff

(MR Unit, Veterans Administration Medical Center, University of California, San Francisco)

Michael W. Weiner

(MR Unit, Veterans Administration Medical Center, University of California, San Francisco)

キーワード

Magnetic resonance spectroscopy (MRS), ³¹P-MRS, Quantitation of metabolites, Brain
Brain tumor

磁気共鳴スペクトル (MRS) の臨床応用が一般化し、種々のデータが得られつつある。しかし、MRS を充分生かすには解決せねばならない問題点が多く残されている。その一つに、スペクトルの変化をどのように定量的に表現できるかが大きな課題として残されている。従来までは、スペクトル上の各ピークの比をとったり、基準時のスペクトルの各ピークに対する変化率などで半定量的変化を知る程度であった。MRS を分析法として生かすためには、絶対量の測定法の確立が不可欠である。原則的に、磁気共鳴法 (NMR) では、測定物質の絶対量を算出することは可能である。事実、一部動物実験系や灌流臓器系の *in vivo* MRS では代謝物質の絶対量測定も試みられてきた^{1)~8)}。しかし、これらを直接臨床の MRS にあてはめることはできない。最大の理由は、臨床用 MRS では局在のスペクトル

(localized MRS) を得るため、不均一な空間分布感度を考慮に入れなければならないからである。そのためには、次のような問題点を解決せねばならない。即ち、① 3 次元的に明確に境界された関心領域 (volume of interest ; VOI) からのみスペクトルを得る方法を用いる。② RF 送信コイルの正確な励起分布を知る。③ RF 受信コイルの正確な感度分布を知る。④スペクトル上の各ピークの正確な信号強度を知る。⑤各物質の T₁ (縦緩和時間) 値より短い時間間隔で加算が行なわれる場合が多いので、その影響 (saturation effect) を知る。以上の事項が必要となってくる。

今回、我々は、これらの点を考慮に入れてヒトの localized ³¹P-MRS から各リン化合物の絶対量を算出する方法を開発し、実際の脳及び脳腫瘍の例に適用した結果を報告する。

方 法

対象は、年齢 25~40 才の正常 volunteer 10 名と、脳腫瘍として髄膜腫 (meningioma) 8 例、星細胞腫 (astrocytoma) 7 例である。なお astrocytoma は grade 2~4 のものである。

用いた装置は静磁場強度 1.5 Tesla の臨床用 MRI/S 装置 (Gyrosan S 15; Philips, Netherlands) である。³¹P-MRS 測定用コイルは、送受信兼用の 2 種類のコイルを用いた。一つは、直径 16 cm の円形のコイルを対にならべて、頭部をはさむようにして測定できるもので、コイルの間隔は 16 cm である (coupled coil と呼ぶ)。もう一つは、直径 11 cm の平坦な 1 ターンの表面コイルである。

実際の測定は、上記の ³¹P-MRS 用コイルを装着したままで、まず通常の ¹H コイルにて ¹H の MRS を測定する。その MRI にて ³¹P-MRS を測定する関心領域 (VOI) を決定する。次いで ¹H の信号で磁場均一度調整 (shimming) を行なって直ちに、ISIS 法⁹⁾にて、先に設定した VOI から 3 次元の localized ³¹P-MRS を測定する。VOI のサイズは 3 × 3 × 3 cm ~ 4 × 4 × 4 cm であった。測定条件は、繰り返し時間 2 秒で、通常 512 回又は 1024 回の加算を行なった。得られた FID に、10 Hz の exponential line broadening のフィルター関数をかけて S/N の向上をはかり、original の FID から、150 Hz の exponential line broadening をかけた FID を差し引いた convolution difference 法にて幅広い部分の信号を除去した後、フーリエ変換してスペクトルを得た。スペクトルは位相補正、基線の平坦化の処置を行なった後、ガウス関数にて

各ピークの curve fitting を行ない、正確な積分値を得た。これらのスペクトル処理は、NMRi[®] (New Method Research, Syracuse, USA) のソフトウェアを SUN 3/160 (Sun Corp., USA) で動かして行なった。

なお、後で述べるように外部標準液として 3 ml の hexamethyl phosphoroustriamide (HMPT) を封入した NMR 試料管を各コイルの中心部に置いた。HMPT は分子量 165 (C₆H₁₈N₃P) で、化学シフト値は phosphocreatine (PCr) から 125 ppm と離れており、³¹P の T₁ は 1.5 Tesla で 12 秒である。

また、³¹P-MRS の各ピークの T₁ 値を正常人の脳から inversion recovery (IR) 法にて測定した。VOI は 370~460 ml で、10~1000 ms の 8 回の異なる τ 値で、2 秒繰り返して 64 回の加算でスペクトルを得た。T₁ 値は最少二乗法による回帰曲線法にて求めた¹⁰⁾。

理 論

測定されたスペクトルの各ピーク積分値 (I) は次のように表わされる。

$$I = C \cdot N \cdot S \cdot V \cdot R \cdot \sin \alpha \quad \dots\dots\dots(1)$$

ここで; C は求めたい物質の濃度, N は加算回数, S は saturation factor (1 - cos α · exp(-Tr/T₁)), V は測定野の容積, R は VOI 内の信号感受性で、コイルの感受性に比例するもの、α は RF パルス角度である。

(1)から、

$$C = I / N \cdot S \cdot V \cdot R \cdot \sin \alpha \quad \dots\dots\dots(2)$$

が求められる。

しかし、直接この式からのみで絶対量を算出することはできない。なぜなら、コイルの感受

性が測定物の負荷状態や部位によって変わってくるからである。そのために、コイル感度分布のむらの極めて少ない分析用高分解能 NMR では、既知の濃度 (Cr) の物質の溶液を加えて内部基準物質 (internal reference) として、その信号の積分値との比から、未知の濃度を知るようにしている。すなわち、(2)式から

$$C/Cr = I \cdot Sr / Ir \cdot S \dots\dots\dots(3)$$

となる。ここで、Cr, Sr, Ir は各々、内部基準物質の濃度, saturation factor, スペクトルの積分値である。

また、コイルの感受性の分布 (B₁ field) が一様なら、外部基準物質 (external reference) を加えても同様に、未知の濃度を求めることが可能である。その場合、

$$C/Cr = I \cdot Sr \cdot Vr \cdot V / Ir \cdot S \cdot V \dots\dots\dots(4)$$

のように外部基準物質 (Vr) と求める物質 (V) の容積の要素が式に入ってくる。

上記の簡単な方法を直接 in vivo MRS, 特に臨床用 MRS にあてはまることはできない。なぜなら、測定に surace coil や coupled coil では送受信の際の B₁ field が不均一で、external reference は VOI と異なる B₁ 磁場を受けるからである。

このような、不均一な B₁ 磁場の中に置かれた測定対象の中のある限定された関心領域の含有物質の絶対量を測定するには、(2)式は次のように変形する必要がある。

$$C = I / (N \cdot S \cdot \langle V \cdot R \cdot \sin \alpha \rangle) \dots\dots\dots(5)$$

ここで、sin α と R は、容積 V 中のパルス角度と信号感受性で、V 全体の平均値となっている。

絶対量を知るための量も簡単な方法は、既知の濃度の物質の標準液のファントムを作り、これを用いて、同じ VOI の部分の信号強度を同じ方法の同じ条件で測定して、比をとれば良いことになる。

すなわち、基準溶液の同じ VOI のスペクトル

の積分値を I_s とすると

$$I_s = C_s \cdot N_s \cdot C_s \cdot \langle V \cdot \sin \alpha \cdot R \rangle \dots\dots\dots(6)$$

となる。ここで、S は基準液を示す。

式(5)と式(6)とを組合せると、

$$C = C_s \cdot I \cdot N_s \cdot S_s / I_s \cdot N \cdot S \dots\dots\dots(7)$$

となり、未知の濃度 (C) が求められることになるはずである。しかし、さらに注意せぬばならない点がある。それは、上記(7)式は、未知の濃度の物質も、基準液も、測定時にコイルの Q factor が同じであるという前提に立っている。実際には、基準液として 200 mM の KH₂PO₄ 溶液 2 l を用いると、ヒトの頭部の測定時に比して Q factor は 50 % も異なってくる。また、頭部であっても個人間のばらつきが 25 % 位もある。そこで、この Q factor の変化をも考慮に入れなければならない。

そのために、前述したように、コイルの中心部に外部標準液 (HMPT) を置き、その信号強度の比を計算式に入れる必要がある。

即ち、(7)式は次のように変形される。

$$C = C_s \cdot I \cdot N_s \cdot S_s \cdot I_{ref(s)} / I_s \cdot N \cdot S \cdot I_{ref} \dots\dots\dots(8)$$

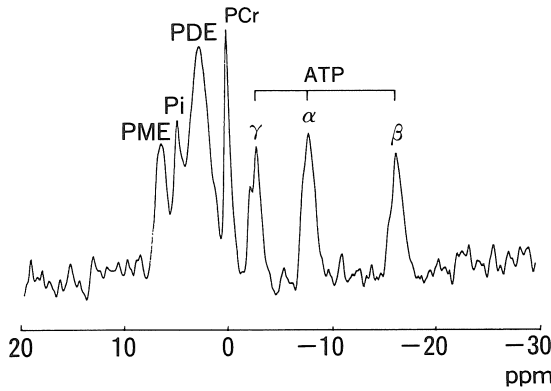
ここで、I_{ref(s)} は、基準液 (KH₂PO₄) 負荷時の外部標準液 (HMPT) のスペクトルの積分値、I_{ref} は対象物 (今回の場合、ヒトの頭部) を測定した時に得られた外部標準液 (HMPT) のスペクトルの積分値である。I_{ref} 及び I_{ref(s)} は HMPT に合せたパルス幅と観測中心周波数を変えた別の測定で得られる。

結 果

まず、正常 volunteer の脳の 3 次元 localized ³¹P-MRS を Fig. 1 に示す。4 × 4 × 4 cm の VOI から S/N の良いスペクトルが得られている。

次に、これら各ピークの物質の絶対量を求めるための前記の(7)式の要素を実測にて決定した結果を示す。

① saturation factor



T₁ values of phosphorous metabolites in normal human brain

PME	Pi	PDE	PCr	γ-ATP	α-ATP	β-ATP
1.42 ±0.43	1.45 ±0.26	1.32 ±0.14	3.14 ±0.47	0.65 ±0.15	0.85 ±0.21	0.80 ±0.16

(n=7) (sec)

Table 1 T₁ values of phosphorus metabolites in normal brain.

Table 1 に正常脳の各リン化合物の T₁ 値を示す。phosphomonsters (PME) のばらつきが大きい。これは複数の物質の合成ピークであるため、deconvolution 法の困難さに起因すると考えられる。その他のピークの T₁ 値のばらつきは 10~20% 位である。

② external reference

コイルの中心部に置いた HMPT の external reference に 90° パルスを合せ、中心周波数を HMPT に合せて加算せずに一回の測定で HMPT のスペクトルが得られた。この強い HMPT の信号は、通常の測定では脳の ³¹P-MRS には現われない。なぜなら、① HMPT の信号は、通常の観測周波数の外にある、② HMPT の T₁ は長い (12 秒) ため、通常の繰り返し時間 (2 秒) による加算では saturation されてしまう、③ 通常、対象となる VOI は HMPT より離れている、等の理由による。この HMPT のスペクトルの積分値も、curve fitting にて求めた。

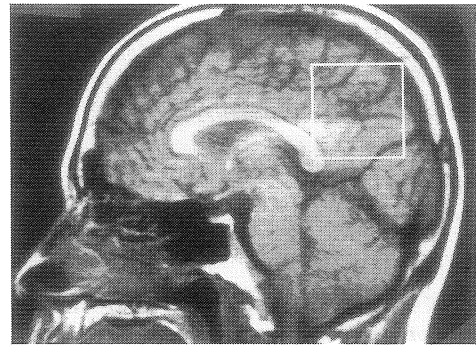


Fig. 1 Localized ³¹P-MRS of normal brain. Selected volume of 4×4×4 was obtained from the parietal lobe shown in the ¹H-MRI using the ISIS method. The repetition time was 2 sec and 512 accumulation was made.

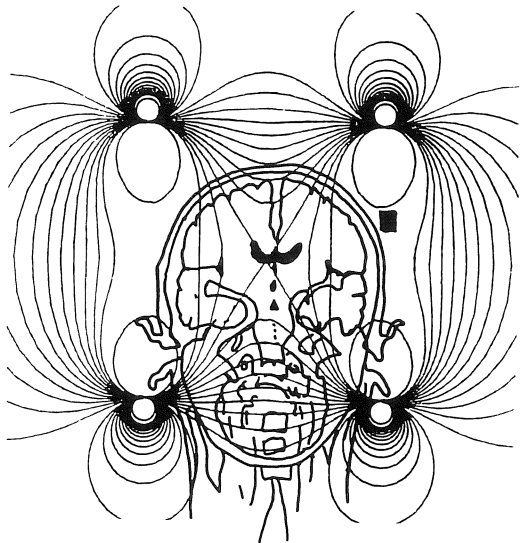


Fig. 2 The B₁ field plot of a closely coupled head coil drawn by computer simulation. Ninety degree pulse in the VOI was determined using this plot.

HMPT は、外部標準液として以外にも重要な役割りをなした。前述のように、コイルの B₁ field

は非常に不均一である。その computer simulation による結果を Fig. 2 に示す。このような不均一な B₁ field 内の VOI の正確な 90° パルスを実測することは困難である。そのため、HMPT の 90° パルスを決めれば、Fig. 2 で示した B₁ field の分布図から、目的とする VOI の平均の 90° パルスを計算できる。VOI を変える毎に、この方法を用いて VOI 内の 90° パルスを決定した。

③ 局在の正確さの検討

測定対象の VOI は、周囲と完全に境界されしかも、VOI 内の NMR 感度は均一であるのが理想的である。しかし、現実には VOI の端では周囲からの信号の混在はさけられないのでそれを実測にて確認した。硫酸銅溶液を含む 2 × 2 ×

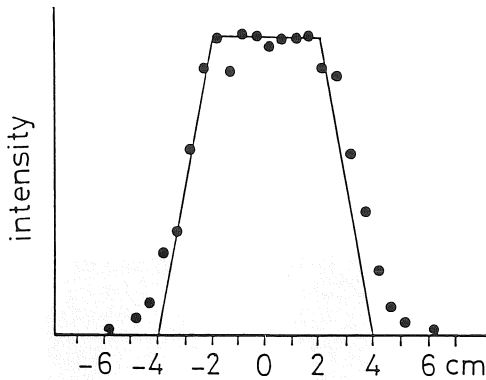


Fig. 3 Edge definition of the ISIS localization method.

A 2×2×2 cm phantom filled with doped water was moved in one direction over the edge of a 4×4×4 ISIS volume. The signal intensity from the phantom was high in the ISIS box between a offset of +2 cm, and then its intensity decreased steeply until the edge of box at a offset of 4 cm. The good correlation is shown between the experimental and theoretical (solid line) data, that means the effectiveness of the ISIS volume localization technique.

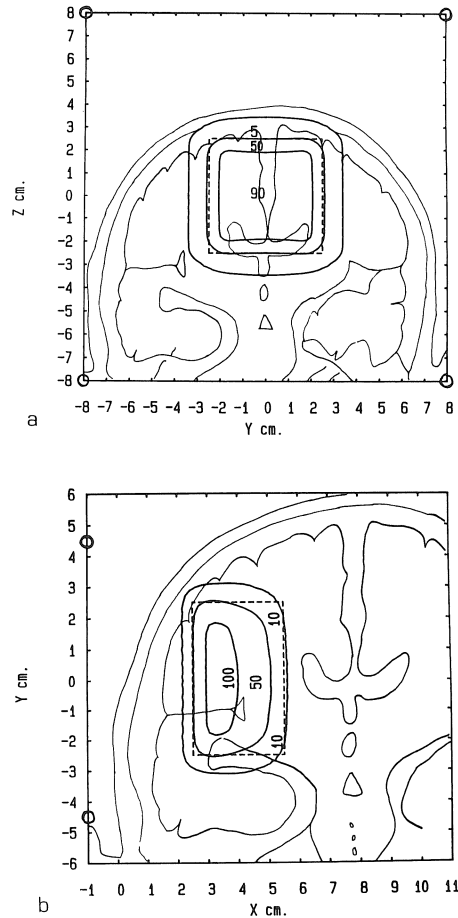


Fig. 4 Spatial selectivity of the ISIS volume. The isocontour lines plotted by the computer simulation shows the relative signal contribution from the ISIS volume. The computer simulation program includes the experimental parameters, the effects T₁ and T₂ relaxation and B₁ inhomogeneities of the coil. (a) 90, 50 and 5 % isocontours in the 5×5×5 cm ISIS box obtained by the closely coupled coil (b) 100, 50 and 10 % isocontours in the 3×5×5 cm ISIS box with a distance of 5 cm from the center of the surface coil.

2 cm のファントムを Z 軸に逐次づらして 4 × 4 cm の ISIS にて得た VOI の信号強度変化を求めた (¹H にて測定した). Fig. 3 にその信号強度変化のプロファイルを示した. 比較的良好的な局在が得られている.

また, VOI 内の信号強度分布を computer simulation にて求めた. Fig. 4 に coupled coil と surface coil について図示した. VOI 内の感度が不均一であることが示された. 特に surface coil ではコイルに近い部分の感度が高くなっている. なお, これら空間分布は, frequency modulated pulse を用いて得られたものである.

④ 各ピークの積分

正確な信号強度を知るために curve fitting¹¹⁾法を用いた. in vivo MRS では, ①各ピーク毎 line width が異なり, 複数の物質の合成となっている, ② phospholipid などに由来する幅広い信号がある, ③位相補正がむづかしい, ④良好な S/N を得るのが困難な事である, などの理由でスペクトル解析はむづかしいとされているが, 今回用

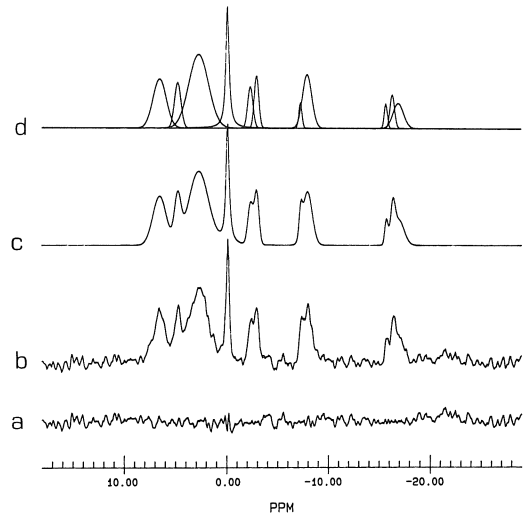


Fig. 5 The curve fitting of the spectrum for the calculation of signal intensities. The curve fitted spectrum (c) can be from the original one (b), assuming the presence of 10 signals with Gaussian line shape (d). The difference spectrum (a) shows only minor deviations from the noisy baseline.

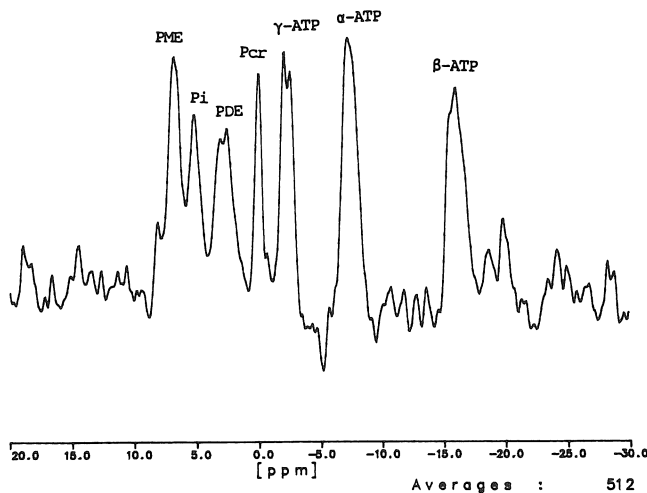


Fig. 6 Localised ³¹P-MRS and ¹H-HRI in a case of meningioma in the frontal lobe. From the analysis of the spectral pattern, it is shown that a PME peak is

relatively high and a Pcr peak is relatively low compared to the normal brain. The repetition time is 2 sec and 512 accumulation was made.

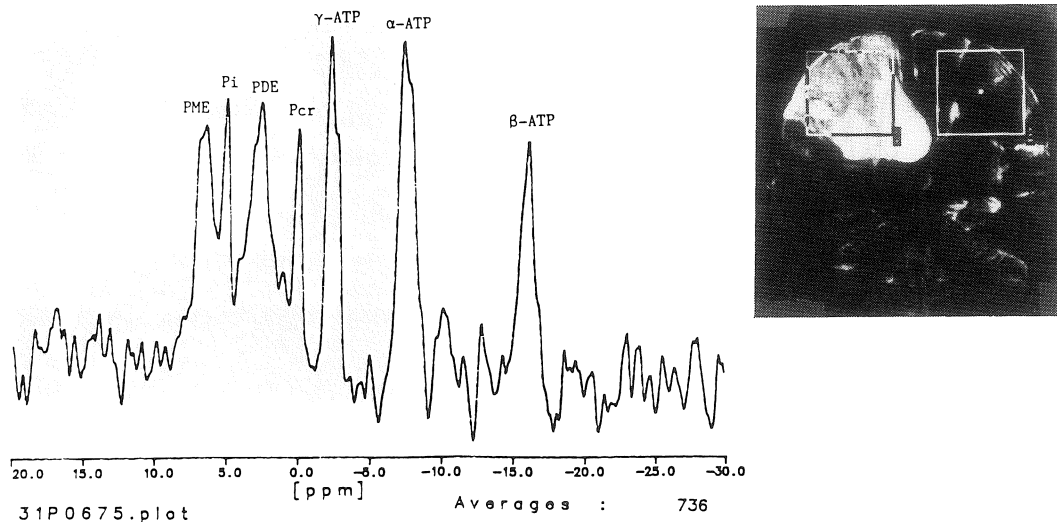


Fig. 7 Localized ³¹P-MRS and ¹H-MRI in a case of malignant astrocytoma. From the spectral pattern analysis, a PME

peak is slightly higher and a PCr peak is lower but not so prominent compared with the case of meningioma.

いたソフトウェア¹²⁾では良好な結果が得られた。Fig. 5に正常 volunteer の脳の localized ³¹P-MRS の curve fitting を図示した。すべてのピークをガウス関数で fitting させたが、差スペクトルが示すように、非常に良い fitting の結果が得られた。

以上の段階を踏んで localized ³¹P-MRS からリン化合物の絶対量の算出を行なったが、その結果を示す前に、今回検討した症例の中で代表的な脳腫瘍の ³¹P-MRS を示す。

Fig. 6 42 才の男性の前頭葉の髄膜腫の ¹H-MRI とその localized ³¹P-MRS を示した。正常脳のスペクトルパターンと異なり、PME が高く、PCr が低い。また、nucleosidetriphosphate (NTP；腫瘍では ATP 以外にも GTP や UTP も含まれるので総称して呼ばれる) のピークも相対的に高く見える。髄膜腫では一般に、このようなスペクトルパターンを示すが、PCr のピークが極端に低い例も認められた。次に、Fig. 7

に 60 才女性の malignant astrocytoma を示す。腫瘍部分では PCr が低く、PME が少し高く、NTP が高い所見が認められた。astrocytoma の場合、腫瘍のスペクトルパターンに一定の所見は認めにくく、正常脳と区別するのが困難な例もあった。しかし astrocytoma は侵襲性に伸展する特長があるため、正常部位との境界が明確でないものもあり、localized MRS を得ても腫瘍からのみスペクトルを得てると言い難いものもあると思われる。Fig. 8 に側脳室内に伸展した giant cell astrocytoma の例を示したが、この場合、腫瘍部からスペクトルが測定されていると推定される。³¹P-MRS は、高い PME、低い PCr、高い NTP のパターンを示している。このスペクトルからのみ判断すると meningioma との鑑別はむづかしと思われる。基本的に腫瘍は、高い PME、低い PCr、高い NTP のスペクトルパターンを示すと言えるが、これに関しては別に発表する。さて、このように、スペクトルパ

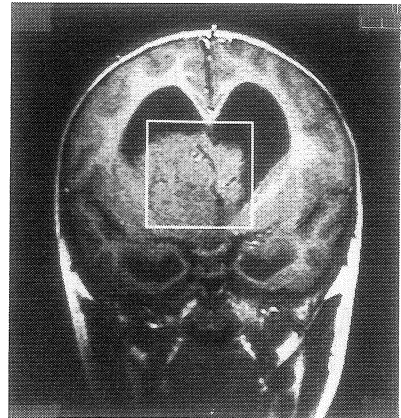
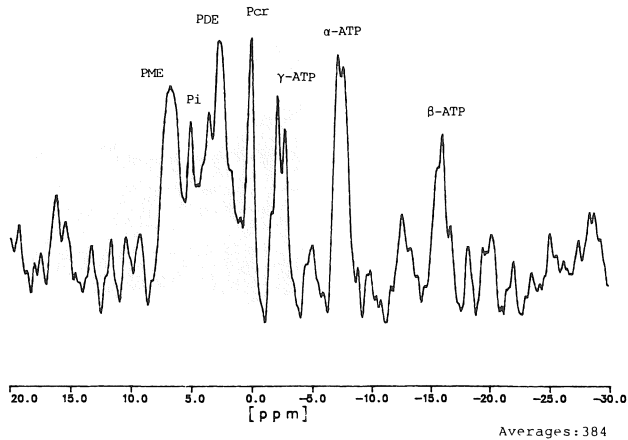


Fig. 8 Localized ³¹P-MRS and ¹H-MRI in a case of giant cell astrocytoma. The spectral pattern analysis demonstrates a high PME peak and a low

PCr peak similar to those of meningioma. From the spectral pattern analysis alone, it is difficult to distinguish between astrocytoma and meningioma.

ターンが正常と較べて異なることは判明したが、では各ピークに帰属するリン化合物の絶対量はどうか重要な本論文の事項である。Table 2 に、正常脳及び両脳腫瘍の各リン化合物の絶対量を示した。mmolar の算出には、脳の水分含有量を 75% と仮定している。pH の値は既報の如く¹³⁾、Pi の化学シフト値から算出した。正常脳の Pi, PCr, ATP の含有量は、従来生化学的にラット脳で測定された値¹⁴⁾¹⁵⁾ と大きな差

異は認められず、本法による測定の正確さが実証された。

正常脳と脳腫瘍とを比較すると、一般的に Pi 以外のリン化合物はすべて脳腫瘍で低下していることが認められた。但し、髄膜腫の PME は正常脳と有意の差は認められなかった。pH は腫瘍では若干アルカリ性になっていた。また、両腫瘍間では PME を除いて各リン化合物の絶対量に有意の差は認められなかった。

考 察

既に述べた如く、in vivo MRS では各化合物の定量化は困難であったが、今回の我々の試みで、一つの方法を見出せた訳である。MRS では、スペクトルのパターン変化から病態解析を行なうのも簡単な良い方法ではあるが、臨床でも MRS が分析法として発展してゆくためには、定量化が不可欠である。今回の研究からも示されたように、脳腫瘍では、今まで PME, NTP が

	PME	Pi	PDE	PCr	NTP	pH
Normal Brain (n=10)	3.9 ± 0.5	1.9 ± 0.3	11.3 ± 2.8	4.9 ± 1.0	2.5 ± 0.5	7.02 ± 0.3
Astrocytoma (n= 7)	2.6 ** ± 1.0	1.6 ± 0.7	6.5 ** ± 1.8	2.5 ** ± 1.0	1.3 ** ± 0.8	7.08 * ± 0.8
Meningioma (n= 8)	3.2 ± 1.1	1.7 ± 0.8	6.3 ** ± 1.5	2.1 ** ± 1.0	1.5 ** ± 0.9	7.12 ** ± 0.9

*P<0.05 **P<0.01

Table 2 Concentration of phosphorus metabolites normal human brain and brain tumors.

高く PCr は低いというスペクトルパターンの表現しかなされなかったが、実際に定量化を行なうと、正常脳と較べて Pi 以外 (一部 PME も除外されるが)、リン化合物含有量は少ないことが認められた。腫瘍での高エネルギーリン化合物の産生が低いことが推測された。また、PME は NTP, PCr に比して相対的に高いが、これは、膜脂質の前駆体である phosphorylethanolamine や phosphorylcholine が相対的に多い事が考えられる。絶対量を知ることにより、今まで行なわれてきたピーク比のような相対的变化をも表現できる。今回の結果から、脳及び脳腫瘍のピーク比をとり、表 3 に示した。このように絶対量を知る事は病態解析に有用である。

しかし、今回用いた方法にも多くの問題点が潜んでいる。第 1 に、localized MRS の VOI の正確さの問題である。結果でも示したように、ISIS 法では比較的明確な境界の VOI が得られるが、それでも周辺部からの信号の混在がある。特に、動いている部位からの正確な VOI を得るのはむづかしい。これは、局在法そのものに起因する問題で、その解決は今後、いかに正確な localized MRS が得られるようになるかにかかっている。第 2 に、T₁ の問題点である。目的とする小さな VOI から、³¹P の T₁ を求めるためには、長時間を要するため、現実的には症例毎に測定するのは不可能である。8 コの異なる値で 6 × 7 × 9 cm³ の VOI から 5 秒繰返して 64 回の加算を行なって IR 法で ³¹P の T₁ 値を求めるために 1 時間を必要とする。そのため、今回の方法では、先め、別の時に正常脳で、各リン化合物の T₁ 値を求めておいて、その値を用いた。また、繰し時間も 2 秒と短かく、若干、短めの値を示すものもあるかもしれない。さらに、腫瘍にも正常脳の T₁ 値を代入しているために、それにも問題点が残されている。今後、より正確で早い測定が可能な方法を検討したい。

第 3 の問題点として、絶対量として mmolar 単

位で表わすため、脳及び脳腫瘍の水分含有量を一率に 75 % とした点がある。正常脳の水分含有量は、この値でも大差ないと考えられるが、脳腫瘍では、本来水分含有量が増加しているはずである。そのため、今回示した各リン化合物の絶対量は、実際よりも若干多い可能性がある。今後、¹H-MRI により比較的正確な水分含有量を推測する方法を考案して、絶対量の算出を行なうのも一つの方法と考えられる。

第 4 に、FID の信号処理及び各ピークの積分の方法にも問題が残されている。専用のソフトウェアを用いる事により、スペクトルの curve fitting の正確さには問題がないが、FID の処理の際、broad の信号処理をどのようにしたら良いか、また、その処理後にも残る broad な信号をどの関数で simulation したら良いか、現在のところ確立された方法はない。今回は、方法で述べたような信号処理を行なっているが、PME, PDE など、複数の化合物の混在している部分は、他の方法で処理を行なうと、積分値は大きく異なる値を示す。この問題に関しては、データの積み重ねと、in vivo MRS のデータ処理の論理的研究の発展を待つ必要がある。

以上、今回用いた方法でも、種々の大きな問題点があるが、MRS では不可欠な、絶対定量化を臨床のレベルで行ない得たことに意義があると言える。MRS が分析法として臨床用に用いられる事が示されたわけである。今後、諸問題点を解決し、さらに正確な定量法を行なえるよう検討を続ける。また、これを機に、新しい定量法の研究開発も望まれる。

最後に、Computer simulation のソフトウェアを提供し、使用させていただいた、Veterans Medical Center, University of California San Francisco の Dr. T. J. Lawry 及び Dr. G. B.

Matson に感謝の意を表す。

文研究の一部は、文部省科学研究費海外共同研究(No. 63044121)及び、同試験研究(2)(No. 62870059)の助成を受けた。

文 献

- 1) Dawson, M.J., Gadian, D.G. & Wilkie, D.G.: Contraction and recovery of living muscles studied by ^{31}P nuclear magnetic resonance. *J. Physiol.* 267: 703-735, 1977.
- 2) Dawson, M.J., Gadian, D.G. & Wilkie, D.G.: Muscle fatigue investigation by phosphorus nuclear magnetic resonance. *Nature* 274: 861-866, 1978.
- 3) Ingwall, J.S.: Phosphorus nuclear magnetic resonance spectroscopy of cardiac and skeletal muscles. *Am. J. Physiol.* H729-744, 1982.
- 4) Freeman, D., Bartlett, S., Radda, G. et al.: Energetics of sodium transport in the kidney saturation transfer ^{31}P -NMR. *Biochim. Biophys. Acta* 762: 325-336, 1983.
- 5) Thulborn, K.R. & Ackerman, J.J.H.: Absolute molar concentration by NMR in inhomogeneous B_1 . A scheme for analysis of in vivo metabolites. *J. Magn. Reson.* 55: 357-371, 1983.
- 6) Gard, J., Kichura, G.M., Ackerman, J.J.H. et al.: Quantitative ^{31}P nuclear magnetic resonance analysis of metabolite concentrations in Langendorff-perfused rabbit heart. *Biophys. J.* 48: 803-813, 1985.
- 7) Shine, N.R., Xuan, J.A., Koretsky, A.P. et al.: Determination of renal molar concentrations of phosphorus-containing metabolites in vivo using ^{31}P NMR. *Magn. Reson. Med.* 4: 244-251, 1987.
- 8) Shapiro, J.I. & Chan, L.: In vivo determination of absolute molar concentrations of renal phosphorus metabolites using the proton concentration as an internal standard. *J. Magn. Reson.* 75: 125-128, 1987.
- 9) Ordidge, A., Connelly, A. & Lohman, J.A.B.: Image-selected in vivo spectroscopy (ISIS). A new technique for spatially selective NMR spectroscopy. *J. Magn. Reson.* 66: 283-294, 1986.
- 10) Naruse, S., Horikawa, Y., Tanaka, C. et al.: Proton nuclear magnetic resonance studies on brain edema. *J. Neurosurg.* 56: 747-752, 1982.
- 11) Weiss, G.H. & Ferreti, J.A.: Accuracy and precision in the estimation of peak areas and NOE factors. *J. Magn. Reson.* 55: 397-407, 1983.
- 12) NMR1 User Manual, Release 3.8, New Methods Research, Inc., Syracuse, N.Y., 1987. 4-1.
- 13) Naruse, S., Takada, S., Koizuka, I. et al.: in vivo ^{31}P NMR studies on experimental cerebral infarction. *Jpn. J. Physiol.* 33: 19-28, 1983.
- 14) Guynn, R.W. & Veech, R.L.: The equilibrium constants of the adenosine triphosphate hydrolysis and adenosine triphosphate-citrate lyase reactions. *J. Biochem.* 248: 6966-6972, 1973.
- 15) Nordstrom, C.H., Rehneron, S. & Siesjoe, B. K.: Restitution of cerebral energy state, as well as of glycolytic metabolites, citric acid intermediates and associated amino acids after 30 minutes of complete ischemia in rats anesthetized with nitrous oxide or phenobarbital. *J. Neurochem.* 30: 479-486, 1987.

Non-invasive quantitation of phosphorus metabolites in human brain and brain tumors by magnetic resonance spectroscopy

Shoji Naruse

(Department of Neurosurgery, Kyoto Prefectural University of Medicine)

Chuzo Tanaka

(Department of Surgery, Meiji College of Oriental Medicine)

Toshihiro Higuchi

(Department of Neurosurgery, Kyoto Prefectural University of Medicine)

Yoshiharu Horikawa

(Department of Neurosurgery, Kyoto Prefectural University of Medicine)

Klaus Roth

(Magnetic Resonance Unit, Veterans Administration Medical Center, University of California

San Francisco)

Bruno Hubesch

(Magnetic Resonance Unit, Veterans Administration Medical Center, University of California San Francisco)

Dieter J. Meyherhoff

(Magnetic Resonance Unit, Veterans Administration Medical Center, University of California San Francisco)

Micheal W. Weiner

(Magnetic Resonance Unit, Veterans Administration Medical Center, University of California San Francisco)

Quantitation of phosphorus metabolites in human brain and brain tumors were made by ³¹P-MRS (magnetic resonance spectroscopy) using a clinical MRI/S machine. Several complicated factors, such as the exact determination of volume of interest (VOI), the relative sensitivity of detection within the VOI, the inhomogeneity of B₁ field, the Q factor of the coil and saturation factors, were considered and corrected for the quantitation. Three dimensional VOIs were obtained by the ISIS method using a Helmholtz coil or a surface coil. The external reference of hexamethyl phosphorus triamide (HMPT) was used in order to quantify metabolite concentrations and also to correct the Q-factor. Phantom studies were performed on a 200mM standard phosphate solution to confirm the accuracy of both the ISIS volume selection technique and the use of the external reference. B₁ field inhomogeneities and spatial sensitivities in the VOI were calculated and plotted by computer simulations. The T₁s of the signals of metabolites were measured in order to correct the saturation effects. The method was applied to 10 normal brains and 15 brain tumors including 8 meningioma and 7 astrocytoma. The integrals for metabolite signals were determined by using the curve-fitting software. The concentrations for ATP, PCr, PDE, Pi and PME were 2.5, 4.9, 11.3, 1.9 and 3.9 mM respectively in the normal brain. In the brain tumors, phosphorus metabolites were decreased except for the Pi in both tumors and PME in the meningioma. These results encourage the possibility to do

原 著

the quantitative analysis of metabolites in diseases using the clinical MRS.