



Title	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
Author(s)	原田, 雅史; 三好, 弘一; 大塚, 秀樹 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1997, 57(8), p. 487-492
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16588
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

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

原田 雅史¹⁾ 三好 弘一²⁾ 大塚 秀樹¹⁾
田岡 良章¹⁾ 田内 美紀¹⁾ 西谷 弘¹⁾

1)徳島大学医学部放射線医学教室 2)徳島大学医療短期大学部診療放射線技術学科

Accuracy and Clinical Utility of Quantitative Proton Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) on Phantom and Chronic Cerebral Ischemia

Masafumi Harada¹⁾, Hirokazu Miyoshi²⁾,
Hideki Ootsuka¹⁾, Yoshiaki Taoka¹⁾,
Miki Tanouchi¹⁾ and Hiromu Nishitani¹⁾

We quantified the concentration of metabolites observed by proton MRS using the tissue water signal as an internal standard. A phantom containing known concentrations of NAA (10mM) and Cr (5mM) was used for the study of methodological accuracy. Clinical utility was evaluated by the measurement of patients with severe stenosis or obstruction of the unilateral internal carotid artery. The concentration of tissue water was compensated using a proton-density weighted image measured with a water bag attached to the head.

The calculated concentrations of NAA and Cr in the phantom were 9.2 mM (SD: 1.2) and 5.6 mM (SD: 0.7), respectively. On the ischemic side of the brain, the concentrations of NAA and Cr were lower than on the opposite side, but the concentration of choline (Cho) was almost the same on the two sides. The NAA/Cr ratio showed no statistically significant differences between the two sides, because the concentration of Cr was shown to be decreased in the ischemic area. We consider that quantitative evaluation of proton MRS might reveal changes in single metabolites clearly, thereby facilitating understanding of the results of proton MRS.

Research Code No. : 209.2

Key words : ¹H-MR Spectroscopy, Cerebral Ischemia

Received Apr. 28, 1996; revision accepted May. 14, 1997

1) Department of Radiology, University of Tokushima School of Medicine

2) Department of Radiological Technology, University of Tokushima School of Medical Sciences

はじめに

臨床用MRI装置におけるproton MR spectroscopy(以下¹H-MRSと略す)は、1990年ごろより行われるようになり、最近までに臨床有用性を強調する報告も少なくない。しかし、実際の臨床においては限られた範囲でしか応用されておらず、広く臨床に役立つには至っていない。この理由として、MRSではMRI以上に高い装置の性能が要求されることや測定法の繁雑さがあげられているが、MRSのデータ解釈にも問題点があると考えられる。その一つは、代謝物の濃度の定量化が困難で、臨床検討の多くが信号強度比によって行われ、生化学的な意味付けが難しい点がある。MRSの臨床応用にあたっては、信号強度比に加えて、代謝物濃度の定量化も必要と考えられる。

¹H-MRSの定量化は、大きく分けて外部標準法と内部標準法が考えられるが、われわれは磁場やコイルの不均一に影響されにくい内部標準法について検討し、組織内の水信号を標準とする定量化について既に研究速報として発表した¹⁾。この方法では、内部標準の水濃度を一定としているが、疾患による水濃度の変化を考慮して、今回われわれは、内部標準の水濃度をプロトン密度強調画像とともに補正した。その上で、緩和時間による信号強度の補正も行った¹H-MRSの定量方法についてファントムおよび発症3カ月以上の慢性脳虚血性疾患における臨床評価を行った。本研究の目的をまとめると以下の通りである。

1)水信号を内部標準とした定量化¹H-MRSのファントムによる精度評価

2)脳内の異なる場所による水濃度の検討

3)脳虚血性疾患を中心とした臨床例における定量化の有用性の検討

対象と方法

A. ¹H-MRSの測定

装置はSiemens社製Magnetom H-15SP(1.5Tesla)で標準のCircular-Polarized型ヘッドコイルを使用した。シークエンスは、Point-Resolved Spectroscopy (PRESS)を用い、測定条件はTR = 1500, 2500, 3000ms, TE = 270, 135msと異なる条件で測定し、緩和時間の計算を行った。その他の測定

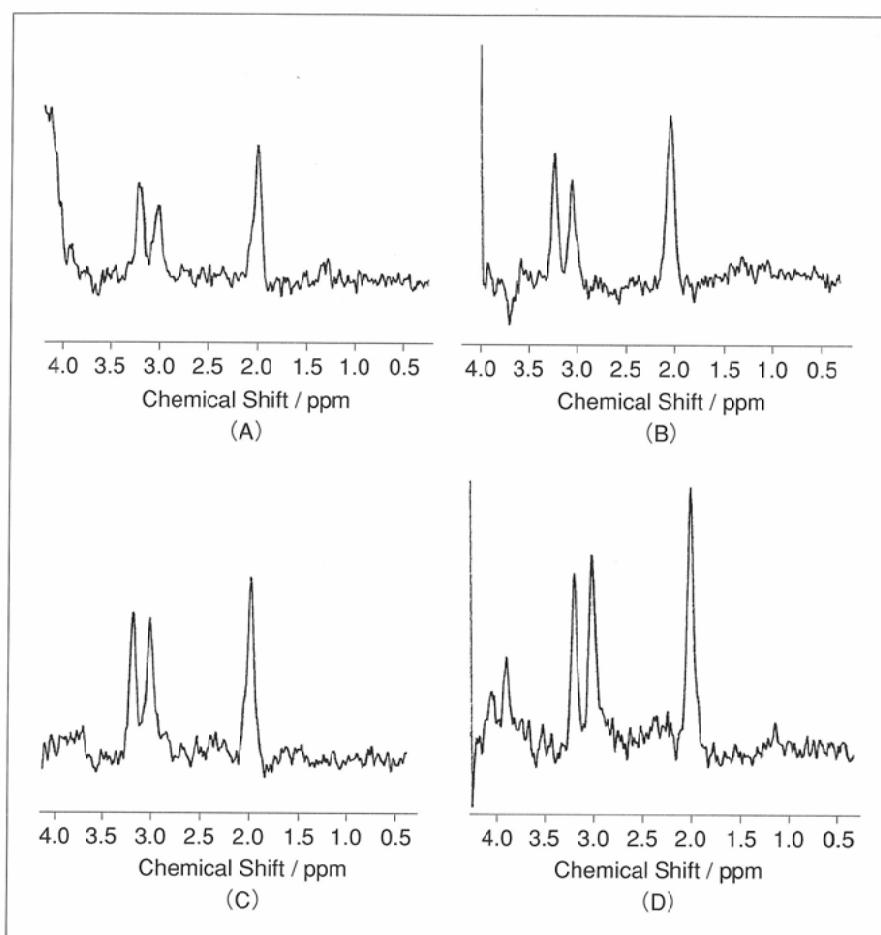


Fig.1 Proton MR spectra under different measurement conditions on a patient with chronic cerebral ischemia.

(A) TR = 1500ms, TE = 270ms (B) TR = 2500ms, TE = 270ms
 (C) TR = 3000ms, TE = 270ms (D) TR = 1500ms, TE = 135ms

条件(サンプリングポイント1024, サンプリング幅500Hz, lowpass filter 0.5Hz)は一定である。Fig.1に各条件でのスペクトルの1例を示す。データ処理は、Zero-filling(1024points), Fourier変換, 0次の位相補正を行った後, Gauss関数でカーブフィットを行い, 各ピークの面積を測定

した。水信号の取得は、水抑制パルスを除く以外, 測定場所や送受信感度も含めて代謝物測定と同様である。

B. 緩和時間の測定と信号強度の補正

以下のようなspin echoによる緩和時間と信号強度との関係式を用いた。

$$M_s = M_\infty \times [1 + \exp(-TR/T_1) - 2 \times \exp\{-TR-t)/T_1\}]$$

$$N_s = N_0 \times \{\exp(-2t/T_2)\}$$

M_s , N_s : 測定された信号強度

M_∞ : $TR = \infty$ における信号強度

N_0 : $TE = 0$ における信号強度

$$2t = TE$$

異なるTR, TEでの信号強度をプロットし上記式でカーブフィット(Fig.2-A, B)することによりT1, T2時間を求め, 緩和時間で補正した絶対信号強度を計算した。

C. 水信号を内部標準とした濃度の算出

N-acetyl-aspartate (NAA), Creatine and phosphocreatine (Cr)のピークに寄与する原子は-CH₃基の3個の水素原子であり, Choline含有物質(Cho)は-N-(CH₃)₃の9個の水素原子である。一方水はH₂Oの2個の水素原子であるから, 代謝物の濃度は水を基準にして以下のように算出できる。

$$C_{NAA} = (2/3) \times C_{H2O} \times (S_{NAA}/S_{H2O})$$

$$C_{Cr} = (2/3) \times C_{H2O} \times (S_{Cr}/S_{H2O})$$

$$C_{Cho} = (2/9) \times C_{H2O} \times (S_{Cho}/S_{H2O})$$

C_{NAA} , C_{Cr} , C_{Cho} , C_{H2O} は, それぞれNAA, Cr, Choおよび水の緩和時間で補正した絶対信号強度である。

D. ファントムの作成と測定

N-acetyl-L-aspartic acid(Sigma社より購入)を蒸留水中に10mM, Creatine(Sigma社より購入)を5mMになるように溶

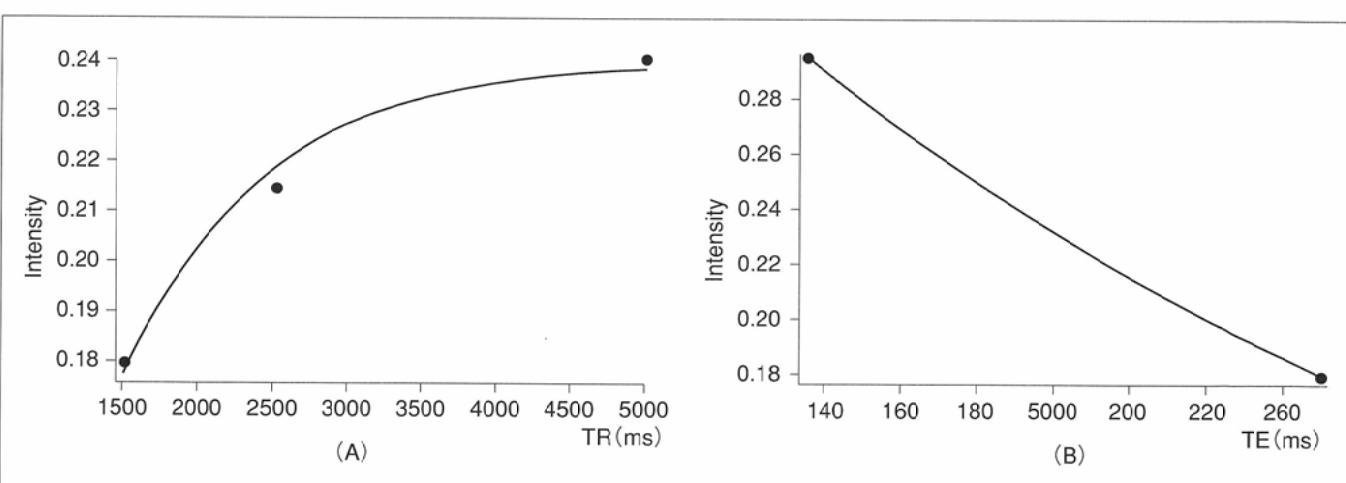


Fig.2 Curve fitting for calculation of relaxation times

(A) Measurement for T1 relaxation time (B) Measurement for T2 relaxation time

解し、直径20cmの球形の容器にほぼ一杯になるように注入した。測定前に水酸化ナトリウムを用いて、pHが6.9になるように調整し、室温(23-24.5度)で測定した。MRSの測定は、ファントムの中心や辺縁等異なる5カ所において行った。水の濃度は55.6Mとして計算した。

E. 脳内の異なる場所による水濃度の検討

異なる場所や病態による水濃度の変化を補正するためにプロトン密度強調像を利用した。Fig.3-Aのように蒸留水を

満たしたwater bagを頭部の外側に密着して置き、TR = 5000ms, TE = 10ms, flip angle = 60°, Matrix = 256 × 128の条件でspin echo法で測定した。flip angleを変化させた緩和の飽和についての検討で、60度以下では水と組織の信号強度比にほとんど違いがみられず、むしろ低角度ではS/N比の低下が目立ったので、flip angleは60度を用いた。water bagの信号強度(W)と脳実質の信号強度(A)は、¹H-MRSの測定と同部位の2スライスにおいて測定しその平均値を用い

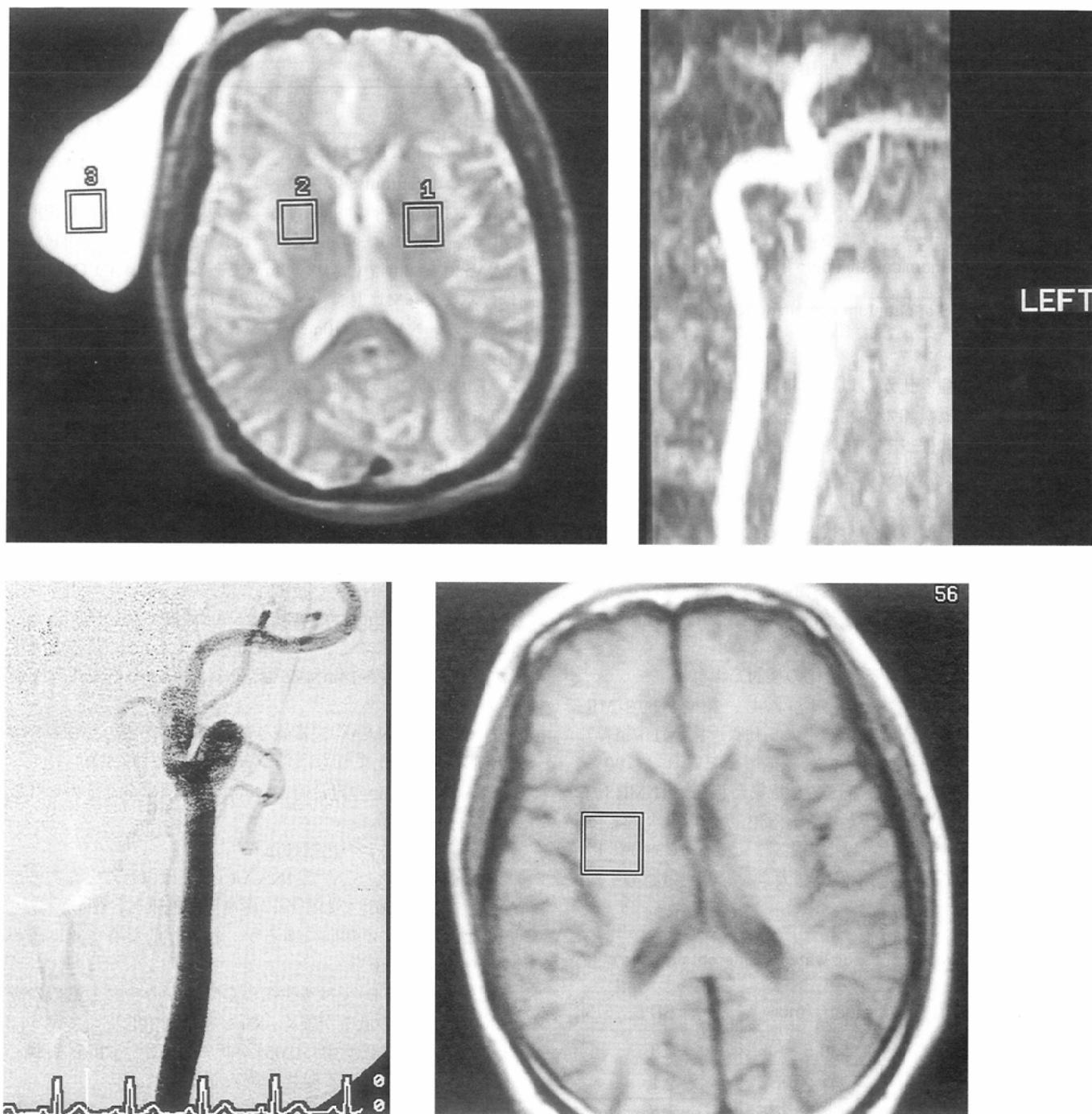


Fig.3 (A) Proton-density weighted image with water bag for compensation of the water concentration in the brain (TR = 5000ms, TE = 10ms, Flip angle = 60°, Matrix size = 256 × 128) (B) MR angiogram on left cervix. The obstruction or severe stenosis was suspected on left internal carotid artery. (C) Digital subtraction carotid angiogram shows complete obstruction of left internal carotid artery. (D) Localization for ¹H-MRS: Voxel size was 8ml (2 × 2 × 2cm³) and bilateral portions of basal ganglia were measured under the same condition.

A	B
C	D

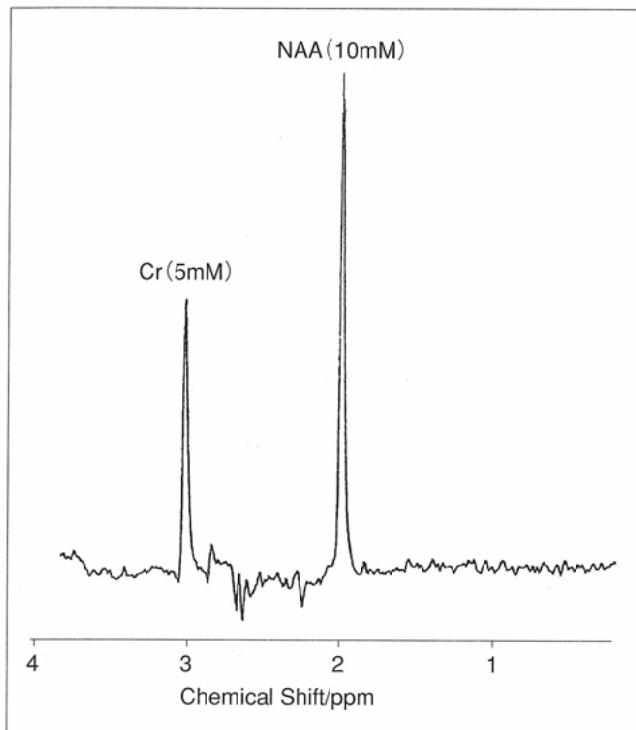


Fig.4 Proton MRS of phantom containing NAA and Cr

た。A/Wの信号強度比から以下のようにボクセル内の水濃度を算出した。緩緩和の飽和はほとんど無視できると仮定し、今回は補正は行っていない。

$$TW(\text{Mol}) = 55.6 \times (A/W)$$

TW：組織においてボクセル内の平均水濃度

脳各部位の水濃度の違いを検討するために正常ボランティア5名(年齢20-22歳、平均24歳)について測定した。測定部位は画像上脳脊髄液を含まず、関心領域内は実質で満たされる前頭葉、側頭葉、基底核部、頭頂葉、後頭葉および小脳の各部位である。

G. 脳虚血性疾患における定量化の検討

頭痛やめまい等軽微な症状で受診し、精査目的のMR angiographyで片側の内頸動脈か中大脳動脈近位(M1中枢側)の高度狭窄か閉塞を指摘され、動脈造影にてこれらに90%以上の狭窄が認められた患者18名を対象とした。¹H-MRS測定時には、全症例で少なくとも発症後3カ月以上経過している慢性期に行い、症状はほとんど無いか軽微であり、T2強調画像、proton密度強調画像でも大きな梗塞巣は認めず、

Table Concentration of tissue water in different portions of the brain

Portion	mean (mol)	SD
Frontal lobe	38.5	2.3
Temporal lobe	41.2	2.1
Basal ganglia	40.6	1.8
Parietal lobe	37.6	1.4
Occipital lobe	38.1	1.4
Cerebellum	42.2	0.99

有意な脳萎縮は認めない。年齢は46-68歳(平均59.6歳)である。測定場所は、基底核を中心とした領域で、できるだけ脳脊髄液を含まない部分を選択し、虚血側および正常側両方において対称的な位置で行った。プロトン密度強調像による水の濃度の補正も両側の基底核部でそれぞれ行った。Fig.3に症例におけるプロトン密度強調像(Fig.3-A)、頸部MRA(Fig.3-B)、左総頸動脈造影(Fig.3-C)および¹H-MRSの右基底核部位置決め画像(Fig.3-D)を示す。MRA、左総頸動脈造影にて左内頸動脈の閉塞が認められるが、頭部MRIではほとんど異常を指摘できなかった。¹H-MRSの検討には、信号強度比(NAA/Cho、NAA/Cr、Cho/Cr比)と前述の方法により算出されたNAA、Cr、Choの定量値を用いた。

結果

1. ファントム測定結果

Fig.4にphantomのスペクトルの1例を示す。T1値は、水 $3500 \pm 160\text{ms}$ (平均±標準偏差、以下同様)、NAA $1500 \pm 240\text{ms}$ 、Cr $1400 \pm 90\text{ms}$ であった。T2値は水 $600 \pm 90\text{ms}$ 、NAA $520 \pm 82\text{ms}$ 、Cr $410 \pm 95\text{ms}$ であった。NAAとCrの濃度は、水を 55.6M として、NAA $9.2 \pm 1.2\text{mM}$ 、Cr $5.6 \pm 0.7\text{mM}$ であった。NAAは、 10mM 、Crは、 5mM に調製しており比較的近い値が得られた。

2. 脳内の異なる場所での水濃度

Tableに示すように場所により平均値では38Mから42Mと差が認められ、小脳と側頭葉で高く頭頂葉で低値であったが、標準偏差でみると多少のばらつきがみられた。

3. 慢性脳虚血性疾患における臨床有用性の検討

a) 各々のスペクトルでの信号強度比と定量値との相関(Fig.5)

NAA/Cho比とNAAの定量値とは比較的良い正の相関が認められ、NAA/Cho比が高いほどNAA濃度も高い傾向にあった(Fig.5-A)。しかし、NAA/Cho比が1.3-1.5の間の症例では、NAA濃度が $5\text{-}14\text{mM}$ の幅があり、NAAの有意な低下がみられる症例もあった。

NAA/Cr比とNAAの定量値では弱い相関が認められるものの、NAA/Cho比よりもばらつきが大きい(Fig.5-B)。

Cho/Cr比とChoの定量値との間には相関は全く認められなかった(Fig.5-C)。

b) 虚血側と対側との比較(Fig.6)

信号強度比(Fig.6-A)ではNAA/Cr比ではほとんど左右差がなく、NAA/Cho比でわずかに虚血側で低下し、Cho/Cr比で虚血側で上昇する傾向にあるが、統計学的な有意差は認めなかった($P > 0.05$)。

定量値(Fig.6-B)では多少のばらつきがみられるものの虚血側でのNAAの低下が強く、Crも虚血側で低下しており、統計学的にも有意差($P < 0.05$)が認められた。Choは両側で差がなく、虚血による変化は認めなかった。

考察

¹H-MRSに関する定量化の報告は、異なる方法でいくつか発表があり^{2),3)}、われわれも水を内部標準とする定量化につ

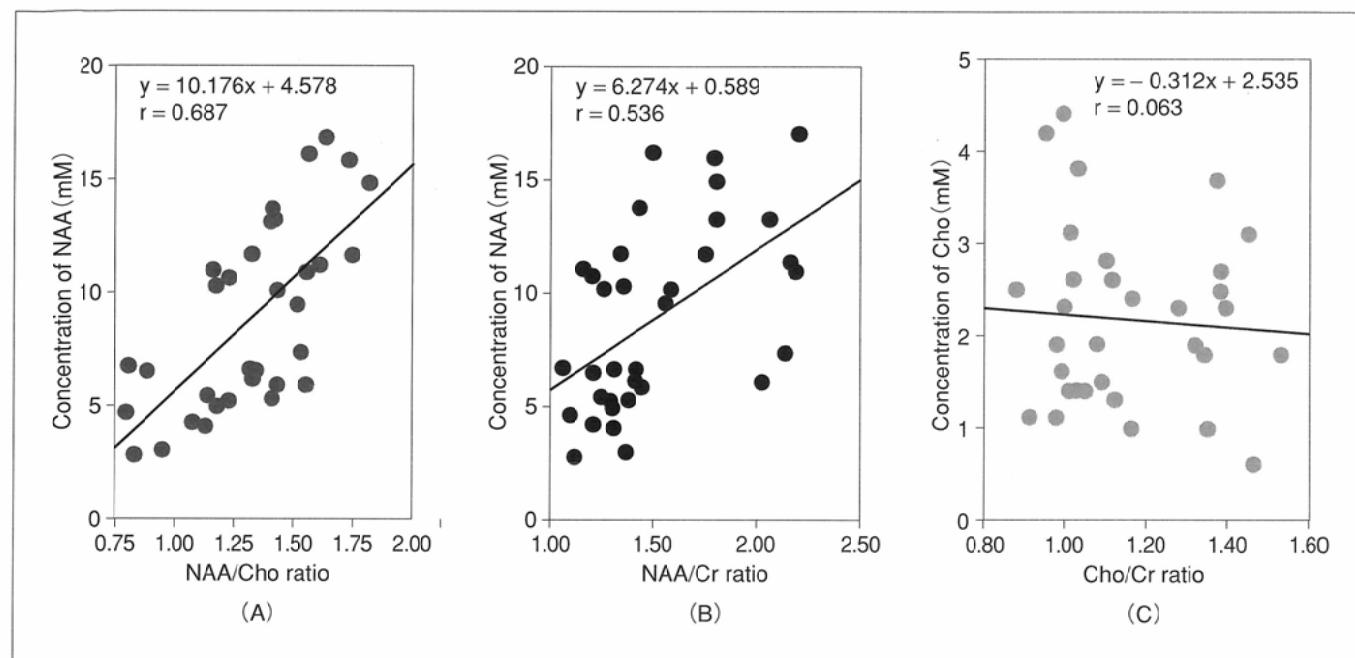


Fig.5 Correlation between the concentrations of metabolites and signal ratios
 (A)NAA and NAA/Cho ratio (B)NAA and NAA/Cr ratio (C)Cho and Cho/Cr ratio

いて、すでに報告している¹⁾。その中でわれわれの方法による正常者での検討と他論文値との比較を行い、差はほとんど認められず、臨床的に応用できる可能性を示した¹⁾。しかし、本法の再現性と精度についての把握は非常に重要と考えられたので、今回ファントムにて検討を行った。その結果、NAA10mMにおいて測定値9.2mM、Cr5mMにおいて5.6mMと近く、それぞれの標準偏差も1割程度であり臨床値としては許容できる範囲の精度で再現性が認められた。この精度については、装置により差があることが予想され、また装置の調整程度にも左右される可能性がある。Henriksenらは、多施設における同一定量手法によるばらつきを検討し、現時点では外部標準法より内部標準法による定量の方がばらつきが少ないことを報告しているが、内部標準法においても、正常脳内のNAA濃度に施設により5.8mMから12.0mMのばらつきが認められている⁴⁾。

また、本法のばらつきの原因として、緩和時間測定における精度についても問題は残されている。特に横緩和時間については、今回2点でしか評価しておらず誤差が含まれている可能性は否定できない。しかし、臨床においては測定時間の制限もあり、この問題を解決することは容易ではないと思われる。解決法の一つとしてmulti-echoシークエンスの応用が考えられるが、装置の性能によっては信号の定

量性が低下するかもしれない。緩和時間の影響の少ないlong TR、short TEのシークエンスを利用する方法も可能であるが、現実にはTEの短縮に限界がある。緩和時間の問題についてはさらに検討する必要があると考えられる。

内部標準による定量化の短所として、内在性の水を基準とするため、基準自身の濃度が変化する可能性があげられる。これを補正するために今回われわれは、組織の水濃度の測定をプロトン密度強調SE像をもとに行つた。同一スライスでのwater bagの信号強度と脳組織の信号強度の比から計算したが、コイルの感度補正是行っていない。これは、事前のコイル感度の調整によって、head coilの場所による感

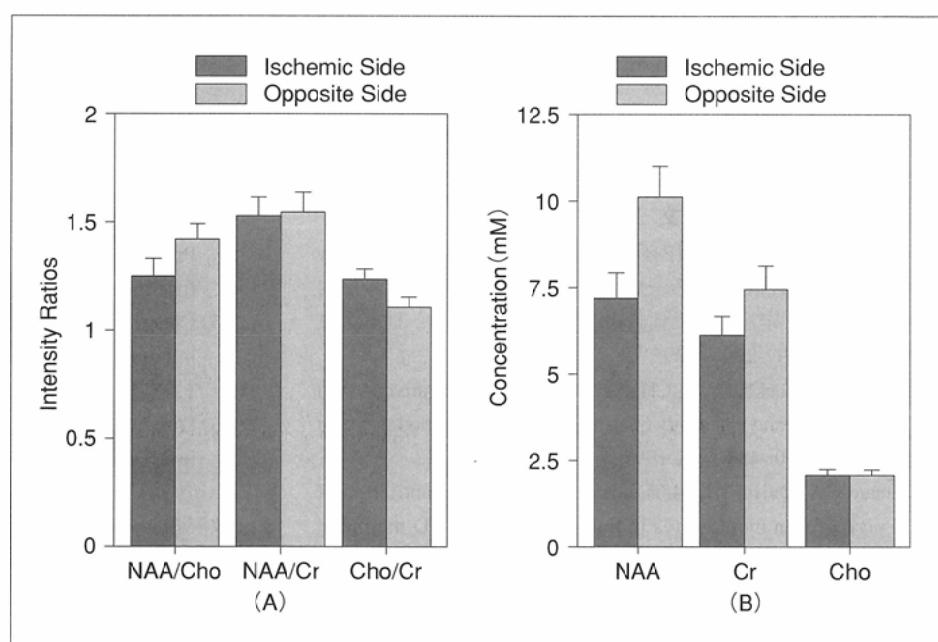


Fig.6 Comparison between the ischemic and opposite sides by signal ratios (A) and concentrations of metabolites (B)

度差が5%以内であることと、生体の個体差を含めた感度補正が困難と考えたためである。脳組織の水濃度は、部位により、多少の異なりが認められ、小脳や側頭葉で高く、頭頂葉で低い傾向が認められたが、最も高い部分と低い部分との差は1割以下であった。脳脊髄液の含有率や白質／灰白質の割合が異なるためかと考えられるが、ばらつきを考慮すると有意差とはいがたい。Christiansenらも同様に異なる場所での水濃度を測定し、新生児期を除き、35.8Mから39.6Mまでのばらつきを認めているが、有意差はないとしている⁵⁾。今回われわれが用いた定量法では、使用する内部標準の濃度(CH_2O)はボクセル内の平均水濃度であるから、脳脊髄液の含有率に関わらずプロトン密度強調像から得られる水濃度を基準値として使用することができると考えた。

臨床応用では定量値と信号強度比との比較を行い、定量化の臨床的意義について検討した。MRIで有意な脳萎縮は認められず、左右対称的な基底核部を測定しているため、測定範囲内における実質の容積の左右差はほとんど無いと考えられる。それにもかかわらず定量結果においては虚血側のNAA、Cr濃度が、正常側より低下していた。一方信号強度比ではNAA/Cr比はほとんど左右差がなかったが、これはNAA濃度のみならずCr濃度も虚血側で低下していることを反映していると考えられ、定量結果と矛盾しない。NAA/Cho比では、左右差が少しあり、NAA濃度の低下を反映していると考えられるが、定量値ほど明瞭ではない。これはCho濃度に左右差はないもののばらつきがあり、しかもCho 1分子はNAA 1分子の3倍の信号強度があるためにNAA/Cho比をとると、分母(Cho)の影響が大きくなり、分子(NAA)の変動による変化が反映されにくいためかと考えられた。今回の検討で認められた脳虚血側におけるNAA、Crの低下は、Duijinら⁶⁾およびMiller⁷⁾の報告と同様である。NAAのみならずCrも低下することは虚血の影響が神経細胞のみならずグリア細胞等支持組織にも及ぶためかと推察される。また、MillerはChoについてpreliminaryな結果とはしながらも脳虚血による上昇を示唆している⁷⁾。一方、われわれの検討ではChoはほとんど差がみられず、Duijinらの報告で

は、むしろ虚血側で低下していた⁶⁾。Gideonらは6例と症例数は少ないものの脳梗塞後の長期間における¹H-MRSの変化を検討しているが、ほとんどの症例でChoは低め(0.3-2.6mM)であり、経時的変化に乏しい⁸⁾。われわれの検討も含めると、当初Millerが期待していたような虚血における明瞭な変化はChoには認められないのではないかと推察される。

今回の検討では、信号強度比のみでは、各代謝物の変動を明瞭にできず、定量によって信号強度の変化の理解が容易となり、臨床的にも有用な情報が得られたと考えられた。これまでには、Crは病態による変動が少ないと考えられており、NAA/Cr比を神経細胞の傷害の指標とすることが多いが、Duijinらやわれわれの検討のように症例によってはCr濃度も変動することがあり、信号強度比のみでは病態による変化がとらえきれない場合も予想される。

定量値の精度については、ファントム結果からもみると本装置では1割強のばらつきがあることを考慮して、結果の解釈には多角的な検討が不可欠と考えられた。また、本法ではMRS測定部位内は脳実質で満たされていたため、脳脊髄液の容積等は補正していない。脳萎縮等が強く、測定部位内に脳脊髄液等実質と異なる物質がある場合、この補正も必要である。容積補正をしない場合、われわれの方法でえられる定量値は測定部位内の平均濃度であることに留意すべきであろう。

しかし、今回の検討から定量化によって¹H-MRSの情報量は増加し、病態の診断が容易になることが予想される。定量化の精度については、さらに検討の余地があるが、定量化によって¹H-MRSの臨床有用性は非常に向上すると期待された。

謝 辞

本研究にご協力いただいた徳島大学医学部脳神経外科教室の宇野昌明先生に深謝いたします。本研究の一部は文部省科学研究費補助金奨励研究(A)(No.08770728)に拠った。

文 献

- 1) 原田雅史、三好弘一、田内美紀、他：Proton MR spectroscopy (MRS)の定量評価の試み—各代謝物の緩和時間と水信号を内部標準として定量化した代謝物の濃度について—。日本医学会誌 55: 597-299, 1995
- 2) Barker PB, Blackband SJ, CHatham JC, et al: Quantitative Proton Spectroscopy and Histology of a canine brain tumor model, Magn Reson Med 30: 458-464, 1993
- 3) Husted CA, Duijin JH, Matson AA, et al: Molar quantitation of *in vivo* proton metabolites in human brain with 3D magnetic resonance spectroscopic imaging. Magn Reson Imaging 12: 661-667, 1994
- 4) Henriksen O, Cady E, Barbiroli B, et al: Comparison of calibration strategies for quantitation of brain metabolite concentrations in multi-center trials. -An international proton MRS study. Proceedings of the Society of Magnetic Resonance third scientific meeting, p259, 1995
- 5) Christiansen P, Toft PB, Gideon P, et al: MR-visible water content in human brain: A proton MRS study. Magn Reson Imaging 12: 1237-1244, 1994
- 6) Duijin JH, Maston GB, Maudsley AA, et al: Human brain infarction: Proton MR spectroscopy. Radiology 183: 711-718, 1992
- 7) Miller BL: A review of chemical issues in ¹H NMR spectroscopy: N-acetyl-L-aspartate, creatine and choline. NMR Biomed 4: 47-52, 1991
- 8) Gideon P, Sperling B, Arlien-Soborg P, et al: Long term follow-up of cerebral infarction patients with proton magnetic resonance spectroscopy. Stroke 25: 967-973, 1994