



Title	乳児脳の発達に伴うプロトンMRスペクトロスコピーの変化-前頭葉と頭頂葉との比較
Author(s)	安藤, 久美子; 石藏, 礼一; 森川, 努 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2000, 60(4), p. 199-204
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17288
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

乳児脳の発達に伴うプロトンMRスペクトロスコピーの変化 - 前頭葉と頭頂葉との比較 -

安藤久美子¹⁾ 石藏 礼一¹⁾ 森川 努¹⁾ 富永 了¹⁾ 高安 幸生¹⁾ 三浦 行矣¹⁾
中尾 宣夫¹⁾ 皆川 京子²⁾ 谷澤 隆邦²⁾ 竹村由理子¹⁾ 池田 譲太³⁾

1) 兵庫医科大学放射線医学教室 2) 兵庫医科大学小児科学教室 3) 市立芦屋病院放射線科

Regional Differences of in vivo Proton MR Spectroscopy in Developing Human Brain

Kumiko Ando,¹⁾ Reiichi Ishikura,¹⁾
Tutomu Morikawa,¹⁾ Satoru Tominaga,¹⁾
Yukio Takayasu,¹⁾ Kouji Miura,¹⁾ Norio Nakao,¹⁾
Kyoko Minagawa,²⁾ Takakuni Tanizawa,²⁾
Yuriko Takemura,¹⁾ and Jyouta Ikeda³⁾

The purpose of this study was to clarify regional differences in proton MR spectroscopy (¹H-MRS) in the developing human brain. Proton MR spectra were obtained from 24 infants aged 0 to 24 months old. Proton MR spectroscopy was performed on a 1.5 Tesla clinical MR unit using a 3D-chemical shift imaging sequence (3D-CSI). MR spectra obtained from voxels in frontal white matter and those in parietal white matter were compared. The NAA/Cho ratios of the frontal region were lower than those of the parietal region at birth but increased rapidly during the first six months of life. The rate of increase was reduced in the second year of life. In contrast, NAA/Cho ratios in paracentral areas were already high at birth but increased slowly through the first two years of life. Cho/Cr ratios of the frontal region were stable during the first year of life and started to decrease in the second year of life. In the parietal region, Cho/Cr ratios were decreased throughout infancy. Regional differences in ¹H-MRS spectra were apparent during infancy, and these differences were suggested to reflect regional differences in the maturation of the developing human brain.

Research Code No.: 503.8

Key words: Proton MR spectroscopy, Infant, Central nervous system

Received Aug. 31, 1999; revision accepted Nov. 30, 1999

- 1) Department of Radiology, Hyogo College of Medicine
- 2) Department of Pediatrics, Hyogo College of Medicine
- 3) Department of Radiology, Ashiya Municipal Hospital

別刷請求先
〒663-8501 西宮市武庫川町1-1
兵庫医科大学放射線科
安藤久美子

緒言

乳児の脳は発達途中にあり、特に生後12カ月の間にはMRIにおいて様々な信号変化が見られる。髄鞘化を主とするこれら脳の発達に伴う変化は、部位により時期が異なっていることが知られている¹⁾⁻⁴⁾。

Proton MR spectroscopy (¹H-MRS)においても乳児期から小児期において大きな変化が見られ、ヒトおよび哺乳類においてin vitro, in vivoの報告がなされている⁵⁾⁻¹⁰⁾。しかし、ヒトの¹H-MRSの変化の脳の部位による違いについて報告した文献は少ない¹¹⁾⁻¹⁴⁾。

正常な発達を遂げている脳において、¹H-MRSの部位による違いを明らかにすることは、低酸素性虚血性脳症などの臨床例に¹H-MRSを応用する上で重要と考えられる¹⁵⁾⁻¹⁸⁾。

今回筆者らはマルチボクセル¹H-MRSを用いて、ヒトの脳の発達に伴う変化の、部位による違いを検討したので報告する。

対象および方法

対象は1997年1月から1999年2月に兵庫医科大学病院において、MRIおよび¹H-MRSを施行された修正年齢0カ月から25カ月の乳児24例(男児8例, 女児16例)である。Table 1に示す様に対象の多くは生下時に低出生体重、新生児仮死等のrisk factorがあり、脳の器質性疾患を否定するためMRIが施行された症例であったが、MRI所見が正常で、かつ奇形の合併や代謝性疾患がなく、精神運動発達が正常と判断された症例を対象とした。精神発達は臨床心理士による津守稲毛式乳幼児精神発達評価、運動発達は小児神経科医による運動機能評価に基づいて判定した。なお、MR施行時修正年齢12カ月以下であった症例では、その後少なくとも12カ月間の経過観察において異常の見られなかった例を対象とした。

対象乳児症例は全例で保護者にMR検査および麻酔についての承諾を得ている。

対照成人例は正常ボランティア5例(男性2例, 女性3例, 年齢24-30歳)である。

Table 1 Clinical background of the cases

Case No.	Age at MR Exam. (Months)	Gestation Age at Birth (Weeks)	APGA R Score (1 min./5min.)	Risk Factors
1	0	32	3/6	LBW, IUGR, Asphyxia
2	0	36	9/10	LBW
3	1	37	8/8	None
4	1	31	8/8	LBW, RDS
5	1	32	7/8	ELBW, Twin
6	1	38	6/7	ELBW, RDS
7	6	32	5/7	IUGR
8	6	37	8/9	None
9	8	38	Unknown	None
10	9	32	6/8	LBW, Asphyxia, Twin
11	9	32	3/6	LBW, Asphyxia, Twin
12	9	40	9/10	None
13	12	30	5/8	ELBW
14	12	40	6/7	MAS
15	13	34	6/8	LBW
16	13	39	9/9	None
17	14	40	4/7	Asphyxia
18	15	35	7/8	LBW, Triple
19	15	35	8/9	LBW, Triple
20	22	40	9/10	None
21	24	29	6/7	LBW, Asphyxia
22	24	40	Unknown	None
23	25	37	10/10	None
24	25	40	Unknown	None

LBW = low birth weight, IUGR = intrauterine growth retardation, RDS = respiratory distress syndrome
MAS = meconium aspiration syndrome, PPHT = persistent pulmonary hypertension

前処置としてリン酸トリクロルエチルナトリウムシロップ(1ml/kg)による麻酔を行った。

使用装置はSiemens社製Magnetom Vision (1.5T)で、コイルは頭部用クワドラチャコイルを用いた。MRIはspin echo法T1強調画像横断像、矢状断像、冠状断像(540msec/15msec/2, TR/TE/excitations)およびfast spin echo法T2強調画像横断像(3,000msec/96msec/7/2, TR/effective TE/echo factors/excitations)を撮像した。

¹H-MRSの関心領域は脳梁直上レベルの横断像で、前頭葉と頭頂葉を含み、かつ矢状断像・冠状断像にて頭蓋骨の脂肪をなるべく含まない部位に設定した。

¹H-MRSのデータ収集法は一度に多数のボクセルからデータ収集を行えるchemical shift imaging法(CSI法)を用いた。データ収集条件は1,500msec/270msec/1 (TR/TE/excitations)で、水信号は周波数選択パルス(90°Chessパルス+90°-180°-180°spin echoシークエンス。ChessパルスはGaussianパルスを用いた)の印加により抑制した。シミングは自動で行った。撮像領域は22cm×22cm, スライス厚 2cm, エンコード数は16×16で最終的なボクセルサイズは約1.4×1.4×2.0cmである。データ収集時間は6分30秒であった。

データ解析はMRI装置に付属の¹H-MRSデータ解析ソフト(Luise)を用いた。位相補正, ベースラインの補正は自動で行った。得られたデータから、左右の前頭葉白質と頭頂葉白質のボクセルのスペクトルを選び(Fig. 1), 付属の¹H-

MRSデータ解析ソフトによりN-acetylaspartate (NAA), Choline-containing compounds (Cho), Creatine + Phosphocreatine (Cr)のピーク面積を算定した。左右それぞれのNAA/Cho比, Cho/Cr比を平均したのもをもって前頭葉白質と頭頂葉白質のピーク比とし検討を行った。

結 果

症例の内訳をTable 1に示す。出生時胎齢は29-41週, 中央値37週, APGAR score(5分)は6-10点, 中央値8点であった。

¹H-MRS施行時期は修正0カ月(胎齢40週)~1カ月6例, 6~9カ月6例, 12~15カ月7例, 20~25カ月5例であった。

Fig. 2に代表例の¹H-MRSスペクトルを示す。新生児期, 前頭葉白質ではChoピークが最大で, Crピーク, NAAピークよりも高い。しかし, 頭頂葉白質ではChoピークとNAAピークはほぼ同等の大きさである。

12カ月齢では前頭葉白質, 頭頂葉白質のスペクトルの違いが減少し, いずれもNAAピークとChoピークはほぼ同等の大きさとなっている。

22カ月齢では前頭葉白質, 頭頂葉白質ともNAAピークがChoピークよりも明らかに大きく, 成人パターンに近づいている。ChoピークとCrピークの差も減少している。

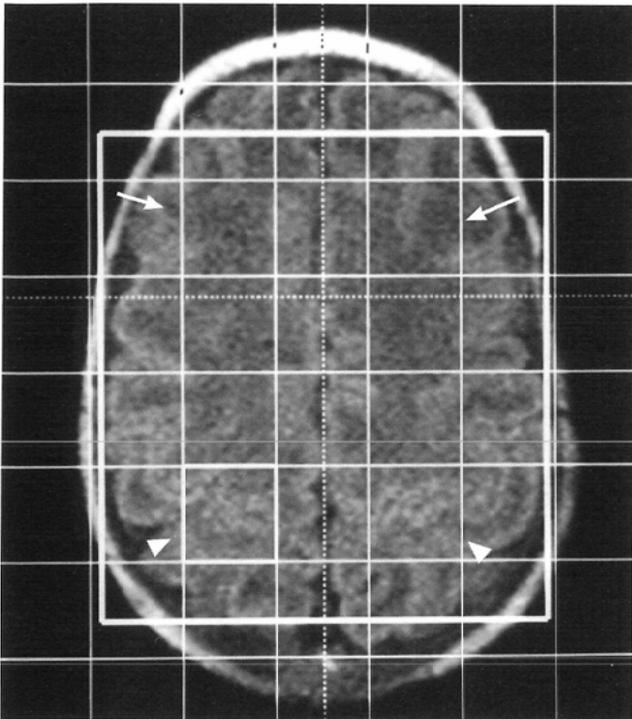


Fig.1 T1-weighted image of a one-month-old boy showing typical locations of studied volumes of interest in frontal white matter (arrow) and parietal white matter (arrowhead).

1. NAA/Cho比 (Fig. 3A)

NAA/Cho比は、前頭葉白質、頭頂葉白質ともに乳児の月齢に伴って増加した ($p < 0.01$, Two-Way Factorial ANOVA)。

前頭葉白質においては0~1カ月齢の新生児期NAA/Cho比は低く、同月齢の頭頂葉白質に比べて低い傾向を示した ($p = 0.11$, student t-test)が、6~9カ月齢までに著明な上昇を認め、頭頂葉白質と同レベルとなった。その後増加速度を減じながら24カ月齢まで緩やかな増加傾向を認めた。

一方頭頂葉白質では新生児期からNAA/Cho比は高い値を示したが、その後の月齢に伴う上昇は全体に緩やかであった。

2. Cho/Cr比 (Fig. 3B)

Cho/Cr比は、前頭葉白質、頭頂葉白質とも月齢が進むにつれて減少する傾向を認めた ($p = 0.04$, Two-Way Factorial ANOVA)。しかし前頭葉白質では新生児期から12~15カ月齢まで変化が少なく、その後減少に転じたのに対し、頭頂葉白質では新生児期から24カ月齢まで一貫して減少傾向を認めた。

考 案

NAAは脳以外の組織に存在せず、また成熟した脳ではneuronに主に存在するため、一般にneuronal markerとして用いられている。その働きは十分に解明されていないが、脂肪酸の合成に関与することが推測されており、髄鞘化に伴って急増することが知られている^{5)-10),19)-22)}。

今回の検討においても、NAA/Cho比は前頭葉白質、頭頂葉白質ともに乳児の月齢が増すに従って増加し、今までの報告と一致していた。一方部位によるNAA/Cho比の変化を比較すると、統計学的に有意差は見られなかったものの、新生児期NAA/Cho比は前頭葉白質で低いがその後6カ月で急増するのに対し、頭頂葉白質では生下時より高いがその後の変化は緩やかである傾向が見られた。

Hashimotoら¹²⁾は1カ月から20歳を対象に前頭葉と頭頂葉の主に皮質領域にsingle voxel法により関心領域を設定し、成長に伴う¹H-MRSの変化を検討しており、NAA/Cho比は頭頂葉で前頭葉よりも大きい傾向があるとし、またNAA/Cho比は頭頂葉においては1カ月から2~3歳の間に上昇が大きく、その後変化が鈍化するのに対し、前頭葉では大きな上昇が4歳まで続くとしている¹²⁾。今回の筆者らの検討はHashimotoらの報告した変化の大きい時期を中心に検討したことになるが、NAA/Cho比の急激な上昇の起こる時期が、前頭葉で頭頂葉よりも遷延するという点において一致している。

MRIにおける髄鞘化による信号変化の文献によると、中心溝周囲の頭頂葉白質は生後1カ月より髄鞘化が見られるのに対して、前頭葉白質は生後1カ月では髄鞘化が見られず、その後1年の間に髄鞘化が進行することが知られている¹⁾⁻³⁾。

今回の検討において、前頭葉白質のNAA/Cho比が急激に上昇する時期と同部に髄鞘化が進行する時期は一致しており、NAA/Cho比の変化の違いは脳の部位による髄鞘化の進行の違いを反映していると考えられる。

Choのピークは脳内Choline化合物の全体を反映し、このピークにはcholine, glycerophosphorylcholine, phosphorylcholine, betaine等が含まれる。これらは細胞膜の構成物質であり、特に髄鞘に多く存在する¹⁹⁾。

Hidaら¹⁰⁾はラットの成長に伴う¹H-MRSおよび³¹P-MRSの変化を検討し、ラットの脳全体ではCho/Cr比は成長に伴い減少傾向を示したとしており、今回の検討と一致している^{10),21)}。

Cho/Cr比の減少のメカニズムについては、cholineが前駆物質としてmyelinに消費されるのを主に反映しているとする報告の他、¹H-MRS定量的検討では乳児期に成長に伴うChoの変化を認めず、むしろCrの成長に伴う増加、すなわち脳エネルギー代謝の成熟を反映するという報告もみられる^{10),19),21),22)}。いずれも、Cho/Cr比が成熟に伴い低下する点では一致しており、その高値は脳の未熟さを反映するものと考えられる。

今回の検討にてCho/Cr比は、頭頂葉白質では乳児の月齢が増すに従って減少したのに対し、前頭葉白質では12カ月齢までは変化が少なくその後減少に転じた。

前頭葉白質と頭頂葉白質におけるCho/Cr比の変化の違いは、同部のエネルギー代謝の成熟の違いを反映している可能性がある。髄鞘化とは異なる指標として興味深い。

本検討の問題点としては、検討例の周産期にrisk factorが

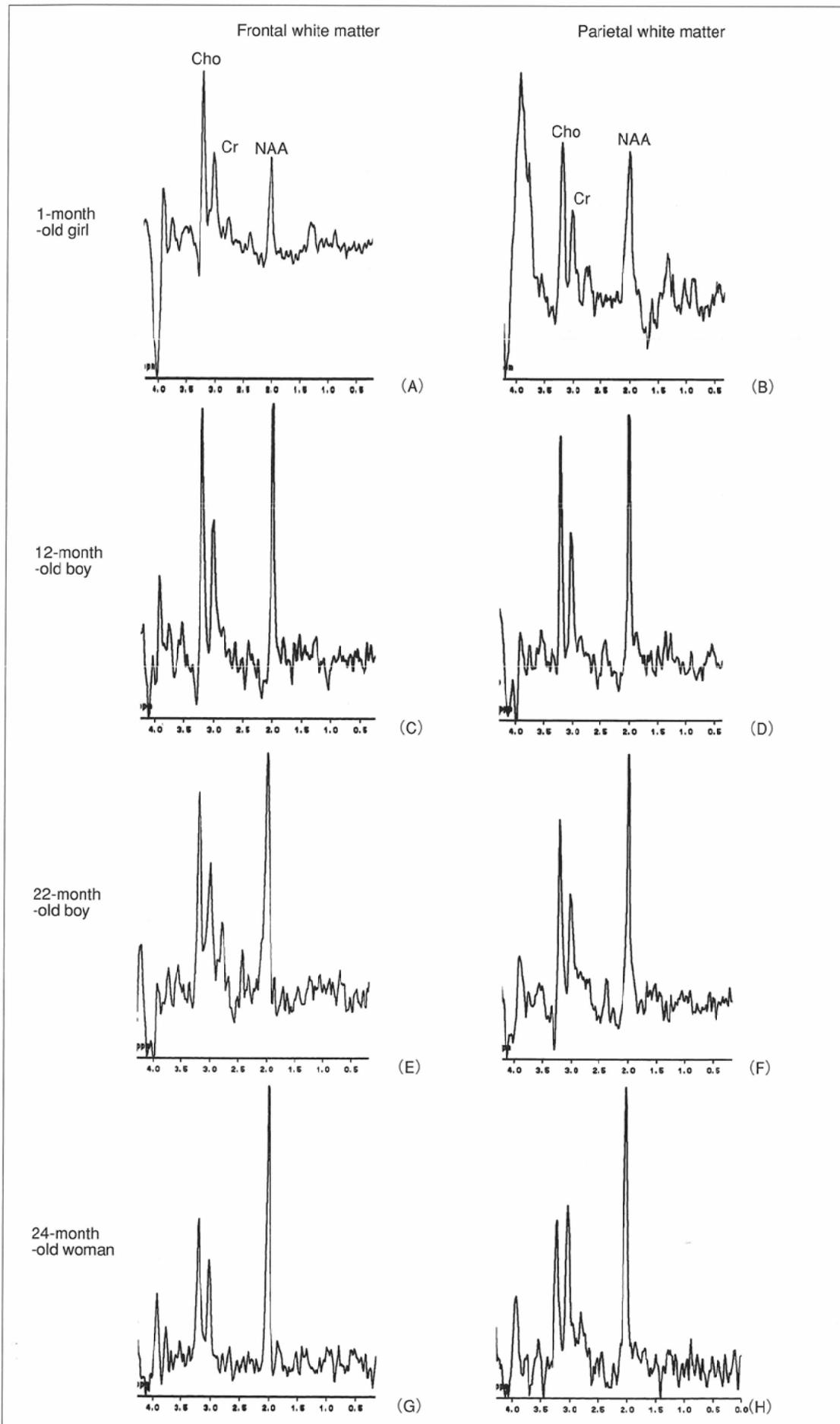


Fig. 2 In vivo ¹H-MRS spectra in right frontal white matter (left column) and right parietal white matter (right column) at the ages of one month (A, B), 12 months (C, D), and 22 months (E, F) and adulthood (G, H).

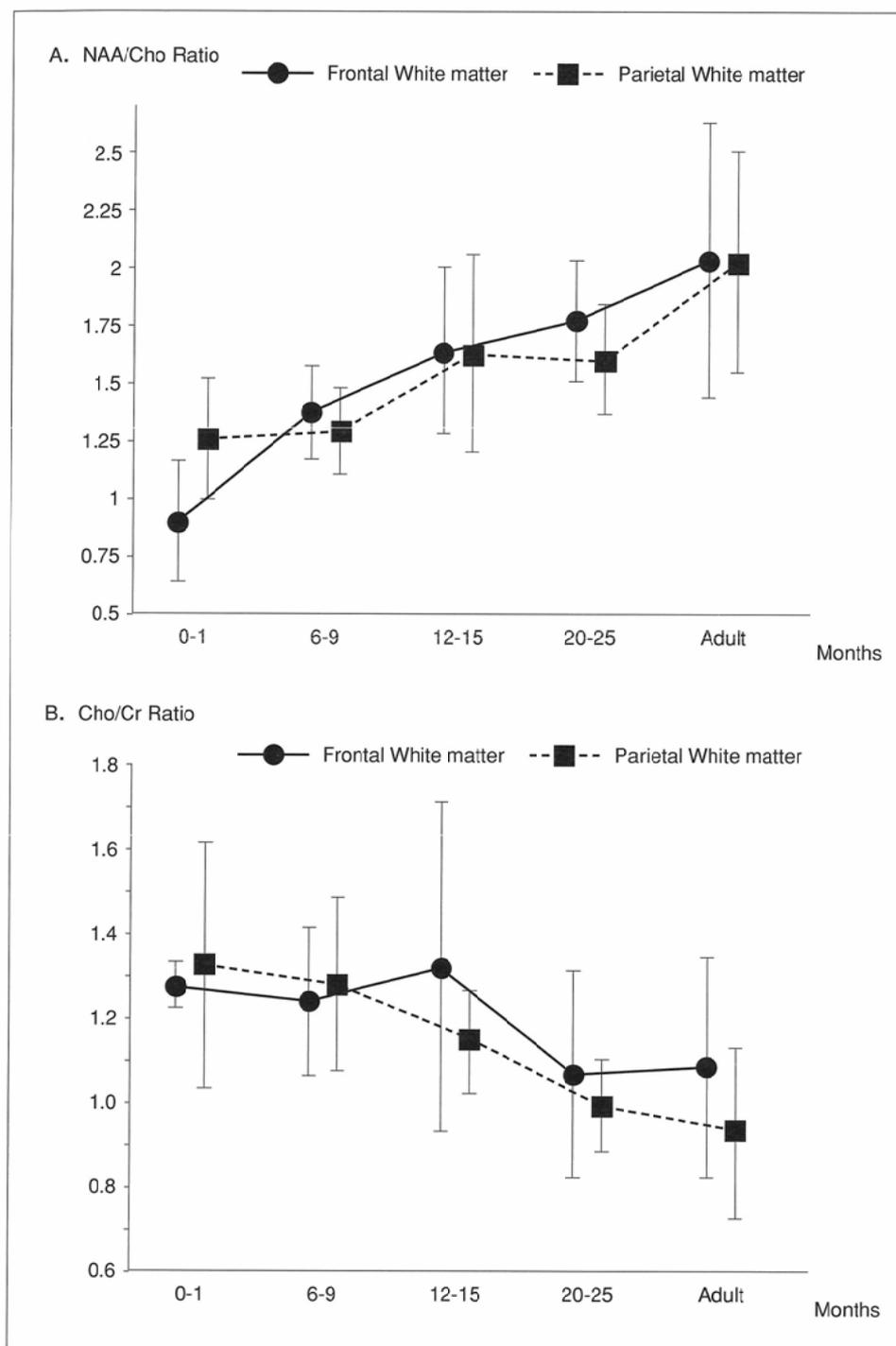


Fig. 3 Developmental changes in MRS in frontal white matter and parietal white matter during infancy: A, NAA/Cho ratio; B, Cho/Cr ratio.

あり周産期低酸素状態を疑う症例も含まれていることがあげられる。その後の精神運動発達に問題のなかった症例を対象としているが、正常満期産における正常発達の課程を検討したとはいえない。しかし乳児にとってMRIは麻酔を要する侵襲的な検査であり、正常満期産で周産期および経過中になんら異常を認めない症例を対象に検討を行うことは困難である。一方riskがある児について正常発達を認めた場合の変化を明らかにすることは、今後低酸素性虚血性脳症における¹H-MRSの変化を検討していく上で、重要と思

われる。

もう一つの問題点としては、¹H-MRSが定量的評価ではなく、定性評価である点があげられる。

成人においてはCrの値が安定しているため、CrとNAA、Choの比をもって定性評価することは妥当と考えられるが、乳児においては、NAA、Crとも変化することが知られており、またChoの変化の有無については意見が分かれている(5)-10)、21)、22)。

理想的には定量評価をすることが望ましいが、multi-voxel

法の定量評価法は、いまだ一般に普及しておらず、また single voxel法においても定量評価には少なくとも通常の2倍程度のデータ収集時間を要する^{6),7),10),23)-25)}。一方で臨床の場においては、麻酔をかけた状態の患児をMR装置の中に長時間入れておくのは望ましくない。

定性的な評価であっても、臨床検査に加えて行える範囲のデータ収集法での傾向を捉えておくことは、今後¹H-MRSを臨床例に応用する上で重要と考える。

また、そういう観点では、一度に多くのデータ・ポイントの情報を得られるmulti-voxel法は臨床応用に適したデータ収集法と考えられる。

結 語

正常発達の乳児の脳¹H-MRSの変化を、multi-voxel法にて検討した。乳児脳は成熟に伴って、NAA/Cho比の上昇、Cho/Cr比の減少が見られる。しかしその変化と時期は脳の部位により違っており、前頭葉白質の変化は頭頂葉白質の変化に遅れて現れる。髄鞘化など成熟に伴う変化の、脳の部位による違いを反映するものと考えられる。

この論文の要旨は第57回日本医学放射線学会総会において発表した。

文 献

- 1) Barkovich AJ, Kjos BO, Jackson DE, et al: Narmat maturation of the neonatal and infant brain: MR imaging at 1.5T unit. *Radiology* 166: 173-180, 1988
- 2) Van der Knaap MS and Valk J: MR imaging of the various stages of normal myelination during the first year of life. *Neuroradiology* 31: 459-470, 1990
- 3) 井上佑一: 脳の発達とMRI. 日本小児神経学会卒後教育委員会編: 小児神経学の進歩 第18集, 23-39, 1989, 診断と治療社, 東京
- 4) Nakagawa H, Iwasaki S, Fukusumi A, et al: Normal myelination of anatomic nerve fiber bundles: MR analysis. *AJNR* 19: 1129-1136, 1998
- 5) Tzika AA, Vigneron DB, Ball WS, et al: Localized proton MR spectroscopy of the brain in children. *JMRI* 3: 719-729, 1993
- 6) Huppi PS, Posse S, Lazeyras F, et al: Magnetic resonance in preterm and term newborns: ¹H-spectroscopy in developing human brain. *Pediatric Research* 30: 574-578, 1991
- 7) Burri R, Bigler P, Straehl P, et al: Brain development: ¹H magnetic resonance spectroscopy of rat brain extracts compared with chromatographic methods. *Neurochemical Research* 15: 1009-1016, 1990
- 8) Kato T, Nishima M, Matushita K, et al: Neuronal maturation and N-acetyl-L-aspartic acid development in human fetal and child brains. *Brain Development* 19: 131-133, 1997
- 9) Kimura H, Fujii Y, Itoh S, et al: Metabolic alterations in the neonate and infant brain during development: evaluation with proton MR spectroscopy. *Radiology* 194: 483-489, 1995
- 10) Hida K, Kwee IL, and Nakada T: In vivo ¹H and ³¹P NMR spectroscopy of the developing rat brain. *Magnetic Resonance in Medicine* 23: 31-36, 1992
- 11) Tanouchi M, Harada M, Hashimoto T, et al: Age-dependent changes in metabolites of the normal brain in childhood: observation by proton MR spectroscopy. *Nippon Acta Radiologica* 56: 405-410, 1996
- 12) Hashimoto T, Tayama M, Miyazaki M, et al: Developmental brain changes investigated with proton magnetic resonance spectroscopy. *Developmental Medicine and Child Neurology* 37: 398-405, 1995
- 13) Huppi PS, Fusch C, Boesch C, et al: regional metabolic assessment of human brain during development by proton magnetic resonance spectroscopy in vivo and by high-performance liquid chromatography/gas chromatography in autopsy tissue. *Pediatric Research* 37: 145-150, 1995
- 14) Penrice J, Cady EB, Lorek A, et al: Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain in normal preterm and term infants, and early changes after perinatal hypoxia-ischemia. *Pediatric Research* 40: 6-14, 1996
- 15) Peden CJ, Rutherford MA, Sargentoni J, et al: Proton spectroscopy of the neonatal brain following hypoxic-ischemic injury. *Developmental Medicine and Child Neurology* 35: 502-510, 1993
- 16) Hanrahan JD, Cox JJ, Edwards AD, et al: Persistent increases in cerebral lactate concentration after birth asphyxia. *Pediatric Research* 44: 304-311, 1998
- 17) Shu SK, Ashwal S, Holshouser BA, et al: Prognostic value of ¹H-MRS in neonatal CNA insults. *Pediatric Neurology* 17: 309-318, 1997
- 18) Penrice J, Lorek A, Cady EB, et al: Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain during acute hypoxia-ischemia and delayed cerebral energy failure in the newborn piglet. *Pediatric Research* 41: 795-802, 1997
- 19) Miller BL: A review of chemical issues in ¹H NMR spectroscopy: N-acetyl-L-aspartate, creatine and choline. *NMR in Biomedicine* 4: 47-52, 1991
- 20) Pouwels PJW and Frahm J: Regional metabolite concentrations in human brain as determined by quantitative localized proton MRS. *MRM* 39: 53-60, 1998
- 21) Kreis R, Ernst T, and Ross BD: Development of the human brain: In vivo quantification of metabolite and water content with proton magnetic resonance spectroscopy. *MRM* 30: 424-437, 1993
- 22) Burri R, Bigler P, Staehl P, et al: Brain development: ¹H magnetic resonance spectroscopy of rat brain extracts compared with chromatographic methods. *Neurochemical Research* 15: 1009-1016, 1990
- 23) Leth H, Toft PB, Pryds O, et al: Brain lactate in preterm and growth-retarded neonates. *Acta Paediatrica* 84: 495-499, 1995
- 24) Cady EB: Quantitative combined phosphorus and proton PRESS of the brains of newborn human infants. *Magnetic Resonance Medicine* 33: 557-63, 1995
- 25) 吉川宏起, 井上優介, 浅井佐江, 他: プロトン化学シフト映像法の臨床応用. *日本医放会誌* 59: S157, 1999