

Title	正常小児脳各部位における代謝物質の加齢に伴う変化の検討-Proton MR spectroscopyによる観察-
Author(s)	田内, 美紀; 原田, 雅史; 橋本, 俊顕 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1996, 56(6), p. 405-410
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18540
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

正常小児脳各部位における代謝物質の加齢に伴う変化の検討

— Proton MR spectroscopyによる観察 —

田内 美紀¹⁾ 原田 雅史¹⁾ 橋本 俊顕²⁾ 西谷 弘¹⁾

1) 徳島大学医学部放射線医学教室

2) 同小児科

現 国立精神神経センター武蔵病院心理・指導部

Age-Dependent Changes in Metabolites of the Normal Brain in Childhood : Observation by Proton MR Spectroscopy

Miki Tanouchi¹⁾, Masafumi Harada¹⁾, Toshiaki Hashimoto²⁾ and Hiromu Nishitani¹⁾

We investigated aging-dependent changes in proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) of the normal brain in childhood, and observed differences in the four portions of the brain. Measurement by ¹H-MRS was carried out on the frontal lobe, parietotemporal lobe, temporal lobe and cerebellum.

The NAA/Cho ratio increased rapidly in the period from 0 to 2 years of age in all portions except for the cerebellum, and gradually increased after three years of age. The number of measurements of the cerebellum was not sufficient to reach a conclusion, but no clear aging-related change was found. The Cho/Cr ratio decreased according to the neural development in all portions except the cerebellum.

Because the T2 relaxation time of water after four years of age was almost the same as that of young adults, we used the relaxation times specified in the literature to quantify the metabolites observed by ¹H-MRS. The subjects used for quantification were aged from 4 to 12 years. The concentration of NAA in the temporal lobe was the lowest of the four portions, and that of Cho and Cr in the cerebellum was the highest in four portions. These results could not be obtained by signal ratios alone, and we considered that the quantification of metabolites is necessary for a better understanding of ¹H-MRS. This study showed that the results of ¹H-MRS vary depending on age and the portion in the brain. Our results may serve as a normal basis for the detection of pathological changes by ¹H-MRS.

Research Code No. : 503.8

Key words : ¹H-MRS, Children, Normal brain

Received Aug. 2, 1995 ; revision accepted Feb. 20, 1996

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

2) Department of Pediatrics, University of Tokushima, School of Medicine

はじめに

MRIで、小児神経の髄鞘化の過程が観察できることは既によく知られており、正常神経発達の指標とされたりすることがある。しかし、MRIで観察できる髄鞘化は正常では1歳程度で完成し、以後は形態や信号強度の変化は認められないのが通常である¹⁾。proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS)は、非侵襲的に脳内の代謝の変化を観察できることが知られており、われわれも腫瘍や炎症等についての¹H-MRSの有用性を報告してきた^{2), 3)}。小児については、年齢によりスペクトルパターンが変化することは報告されており、いくつかの疾患については¹H-MRSの有用性も強調されている⁴⁾。しかし、小児脳の多部位において差を検討した報告は見当たらず、また本邦での小児の¹H-MRSの報告は非常に少ない。われわれは¹H-MRSにおける病的変化を検討するためにはベースラインとして、まず正常小児において年齢と部位による¹H-MRSの違いを明確にする必要があると考えた。

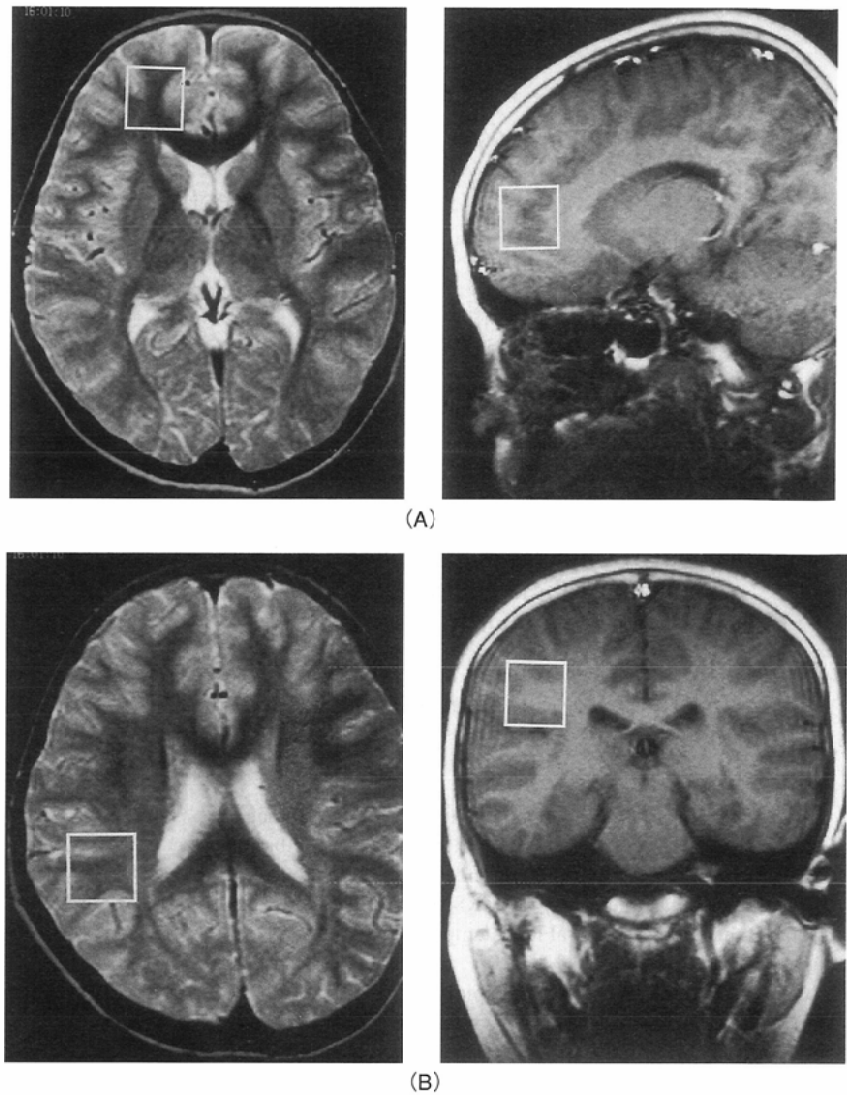
また、MRの信号を決定する重要なパラメーターとして緩和時間があるが、正常脳の発達に伴う緩和時間の変化についてはすでにいくつかの報告がある。それらの報告を確認する意味で水のT2緩和時間を脳の各部位で測定し、年齢による変化を検討した。

これらの緩和時間による検討に基づいて、¹H-MRSの信号強度を補正し、すでにわれわれが報告した方法⁵⁾により代謝物の濃度を算出し、脳の異なる部位での比較も行った。

対象と方法

対象は、明らかな神経学的異常を認めず、精神運動発達も年齢的に正常範囲であり、かつ頭部MRIあるいはCTにて異常が認められない小児55名(生後1カ月から15歳まで、平均7.1歳)である。¹H-MRS施行前に検査の目的と危険性については保護者および可能な範囲で本人に十分な説明を行い、保護者の同意を文書で取得したうえで行った。3歳以下の安静の保てない児にはトリクロールシロップ(50mg/kg)を投与し睡眠時に行った。

装置はSiemens社製Magnetom H-15SP(1.5Tesla)で付属の



頭部専用コイル(Circular Polarized型)を用いた。

[¹H-MRSの測定]

sequenceは、PRESS(Point-resolved Spectroscopy)を用い、TR = 1500ms, TE = 270msに統一した。voxel sizeは、脳の大きさに応じて、3.4mlから8mlの範囲であり、積算回数は、200回あるいは250回とした。データサンプリングには、0.5Hzのローパスフィルターを使用し、データポイントには1024、サンプリング幅は500Hzである。データ処理として、1024ポイントのゼロフィリングを行い、0次の位相補正を行って、ベースライン補正後peakの面積を積分法で測定した。測定部位は、同一児では1部位か2部位において行い、Fig.1に示すように前頭葉、頭頂側頭葉、側頭葉下部あるいは小脳にvoxelを設定し、できるだけ脳室や脳溝を含まない部位とした。それぞれの測定数と平均年齢は、前頭葉21例(6.2歳)、頭頂側頭葉45例(6.5歳)、側頭葉下部15例(7.4歳)、小脳6例(7.0歳)である。

[水のT2緩和時間測定]

年齢による緩和時間の変化について検討するために各部位についての水のT2緩和時間を測定した。測定法は、spin echo法を用い、TR = 2000msに固定しTE = 80msと22msの

2点での信号強度からT2緩和をmonoexponentialな減衰と仮定して算出した。測定数は、前頭葉、頭頂側頭葉、側頭葉下部および小脳とも15例について行った。

[¹H-MRSの定量化]

すでにわれわれは抑制しない水の信号を内部標準にした定量化の方法を報告している⁵⁾。今回部位による代謝物の濃度を比較するためにこの方法を用いた。NAA等の各代謝物についての緩和時間はToftらの年齢の異なる小児例の報告値⁶⁾とKreisらの若年成人の報告値とがほぼ同等であることより、ばらつきの小さいKreisらの若年成人の正常値を利用した⁷⁾。代謝物の濃度は、水を基準として以下の式に従って算出した。

$$C_{NAA} = (2/3) \times CH_2O \times S_{NAA}/S_{H_2O}$$

$$C_{Cr} = (2/3) \times CH_2O \times S_{Cr}/S_{H_2O}$$

$$C_{Cho} = (2/9) \times CH_2O \times S_{Cho}/S_{H_2O}$$

ここで、 C_{NAA} , C_{Cr} , C_{Cho} , CH_2O は、それぞれN-acetyl-aspartate (NAA), Creatine and phosphocreatine (Cr), Choline含有物質(Cho)および水の濃度であり、 S_{NAA} , S_{Cr} , S_{Cho} , S_{H_2O} 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。過去の報告から若年の小児は年長児と水の緩

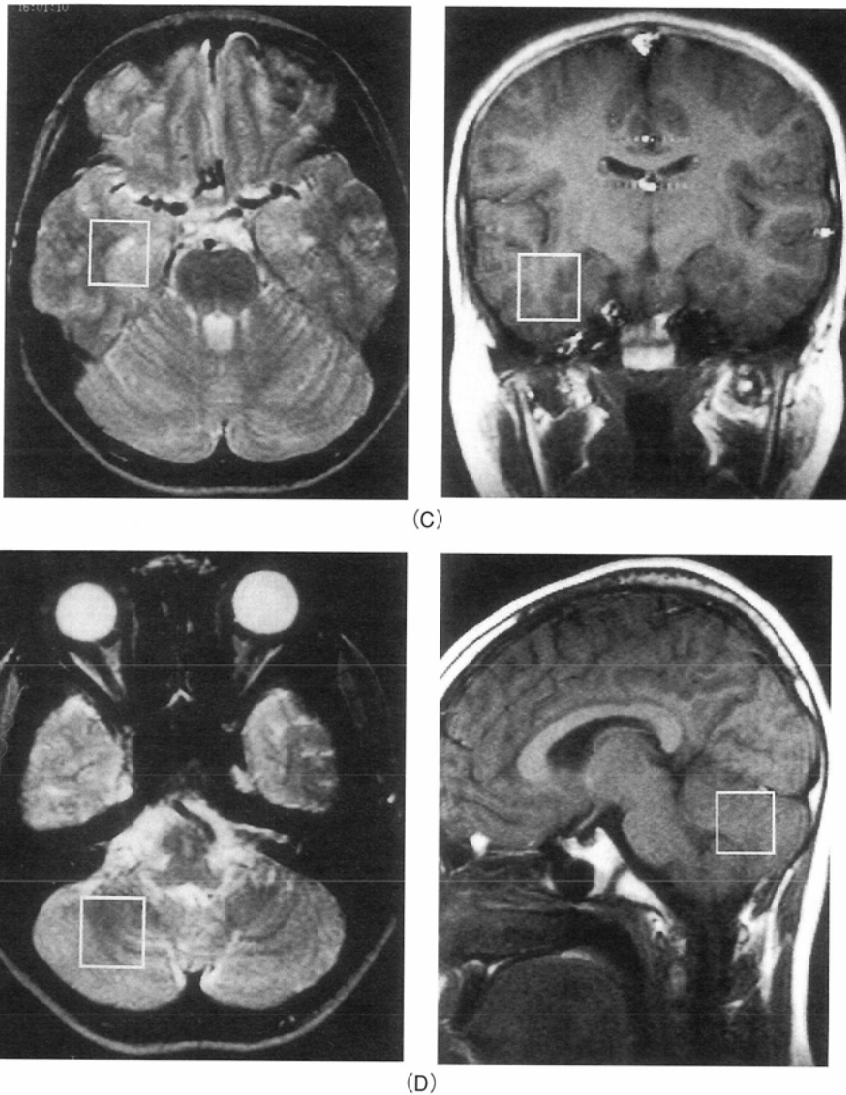


Fig.1 Voxel position for ¹H-MRS
 (A) measurement for the frontal lobe
 (B) measurement for the pariet-temporal lobe
 (C) measurement for the temporal lobe
 (D) measurement for the cerebellum

和時間が異なる可能性が高いと考えられたので、今回は4歳から12歳の小児を定量化の対象とした。定量化は44スペクトルで行い、前頭葉7例(平均7.4歳)、頭頂側頭葉20例(平均7.1歳)、側頭葉12例(平均7.6歳)、小脳5例(平均7.3歳)である。比較のために、定量化を行った同一症例での信号強度比も部位別に集計した。

結 果

Fig.2に年齢によるスペクトルの変化の代表例を示す。観察される主要な代謝物はNAA, CrおよびChoの三種類である。全例の年齢による変化を定量的に比較するために、NAA/Cho比およびCho/Cr比を算出した。NAA/Cho比の部位別の年齢による変化をFig.3に示す。ばらつきは、頭頂側頭葉で最も小さく、年齢による上昇が明瞭である。特に生後1~2歳までの変化が大きく、以後はゆるやかな上昇となっている。前頭葉および側頭葉下部では頭頂側頭葉よりばらつきが大きいものの、年齢により高くなる傾向は認められる。側頭葉下部では、2歳以下の若年者については今回測定できていない。小脳は、測定数が十分とはいえないが、年

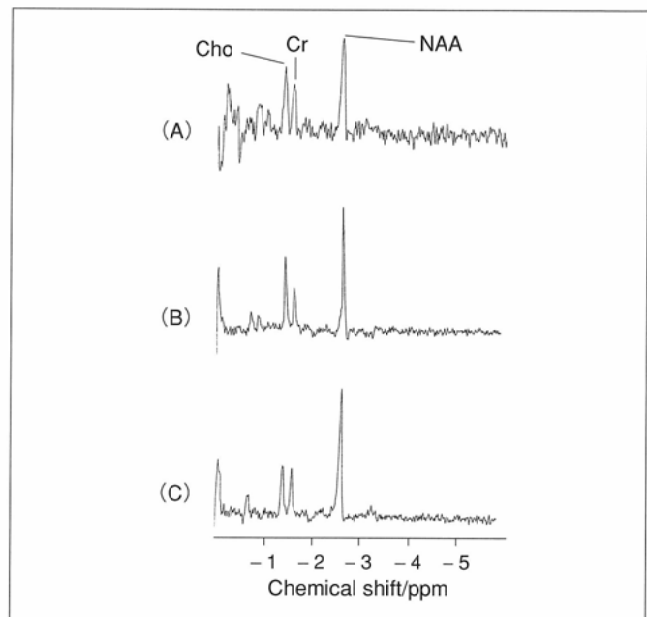


Fig.2 The change of ¹H-MRS on different ages. The voxel of each spectrum was placed on the pariet-temporal lobe. (A)10 months old, (B)3 years old, (C)12 years old NAA, Cr and Cho means N-acetyl-aspartate, creatine and phosphocreatine, and choline-contained substance.

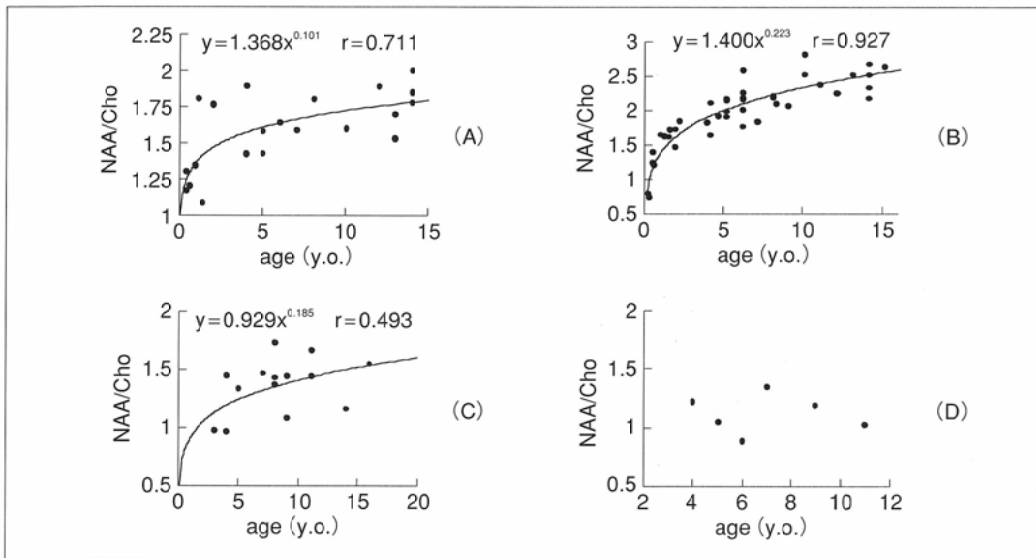


Fig.3 The changes of NAA/Cho ratio depending on aging in four different portions of the brain. (A) Frontal lobe, (B) Parietotemporal lobe, (C) Temporal lobe, (D) Cerebellum.

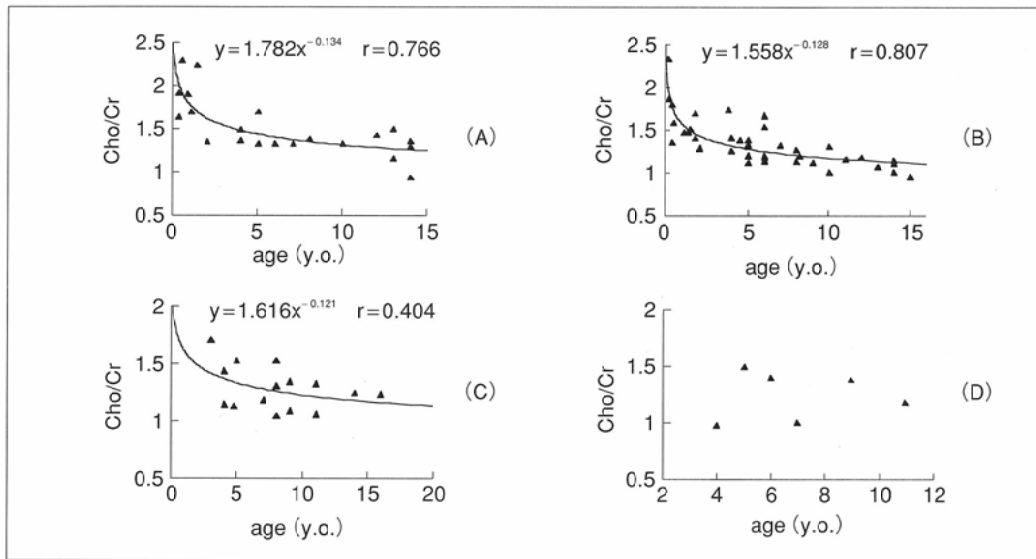


Fig.4 The changes of Cho/Cr ratio depending on aging in four different portions in the brain. (A) Frontal lobe, (B) Parietotemporal lobe, (C) Temporal lobe, (D) Cerebellum.

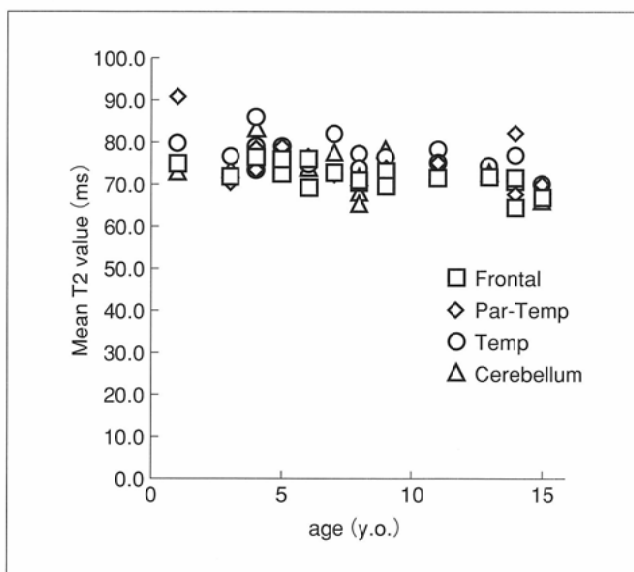


Fig.5 Mean T2 values of water in four different portions of the brain. "Par-Temp" and "Temp" means parietotemporal lobe and temporal lobe, respectively.

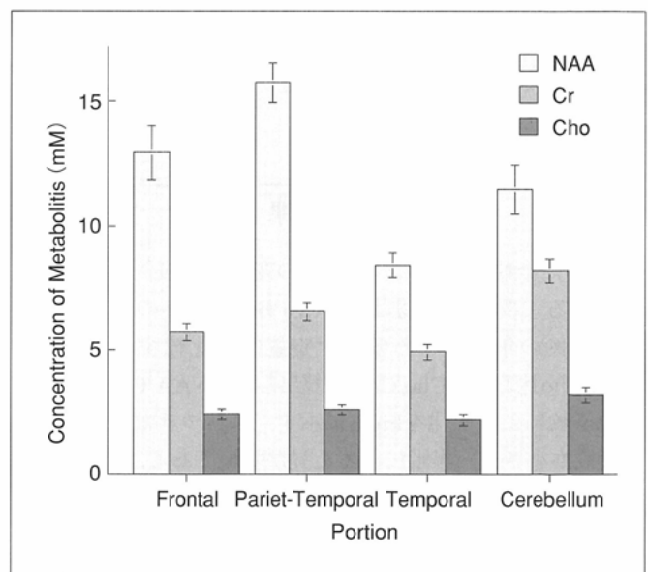


Fig.6 Quantified concentration of three major metabolites in four different portions of the brain. The error bar shows standard deviation.

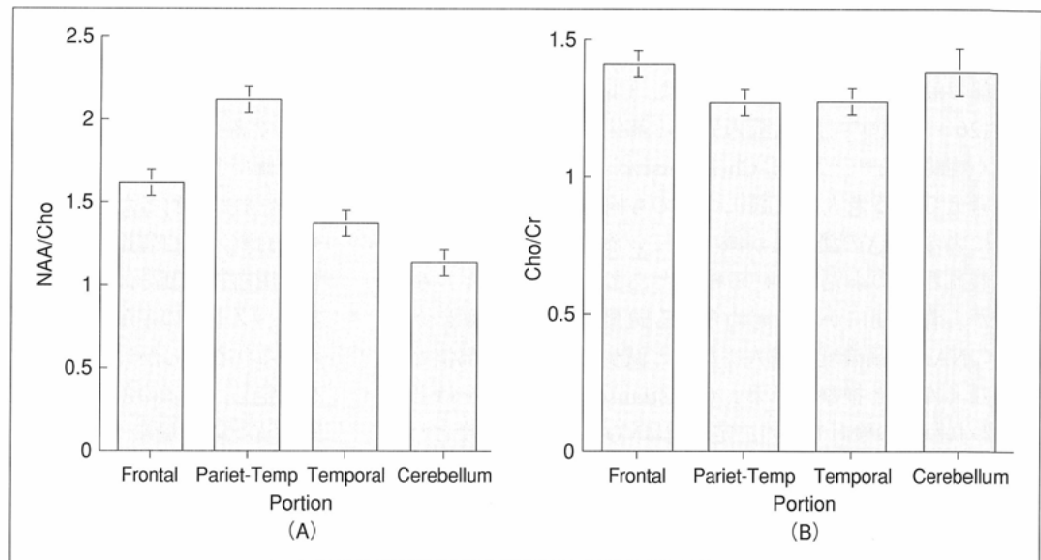


Fig.7 The NAA/Cho ratio and Cho/Cr ratio in different four portions of the brain. The objects for this calculation are the same as those of quantification of metabolites concentration (Fig.6).

齢に伴う上昇は認められなかった。

Fig.4に、部位別のCho/Cr比の年齢による変化を示す。NAA/Cho比とは逆に前頭葉、頭頂側頭葉および側頭葉下部において年齢に伴う低下が認められ、変化はやはり1~2歳までが大きかった。小脳は、NAA/Cho比と同様明らかな傾向は認めなかった。

脳の各部位における水のT2緩和時間と年齢との関係についてFig.5に示す。全年齢を通して見ると、緩やかな低下が認められる。しかし、今回われわれが定量化を行った4歳から12歳までの範囲でみると、すべての部位で70msから80msの間であり、測定精度を考慮すると部位や年齢による有意差は認めないといえる。

Fig.6に、4~12歳の小児におけるの定量結果を部位別にまとめて示す。NAA, Cr, Choの値はvoxel内の平均濃度を示す。NAAでは、頭頂側頭葉が最も高く、前頭葉、小脳、側頭葉下部の順である。CrとChoは、小脳で最も高い傾向にあり、他の部位では大きな差はなかった。同様の年齢群(4~12歳)を対象とした信号強度比による比較をFig.7に示す。NAA/Cho比では、前頭葉、頭頂側頭葉、側頭葉下部の順番はNAAの濃度の順番と同等であるが、小脳のNAA/Cho比が最も低い値となっている。Cho/Cr比は、4部位でほとんど差がなく、小脳と大脳の各部位との違いは認められなかった。

考 察

小児の¹H-MRSの報告は、PedenやKnaapらが1990年に発表してから、現在までに若干の報告が散見される^{8), 9)}。年齢による変化はすでに当初から知られており、最近では定量化による評価も試みられている⁷⁾。しかし、測定部位は1カ所か2カ所であり、多部位にわたる比較は行われていない。従来の報告で最も多く測定されているのは頭頂葉か後頭葉であり、今回のわれわれの検討では頭頂側頭葉とした測定部位が報告例に最も近い。われわれの結果でも頭頂葉付近

は、ばらつきが最も少なく、他の報告と同様の年齢による変化が認められた。頭頂葉や後頭葉は、周囲に骨や空気等の磁化率の異なる物質が少なく、susceptibilityの影響を最も受けにくい場所と考えられる。一方、今回われわれが検討した前頭葉や側頭葉下部は、骨や空気等が近くsusceptibilityの影響を受けやすいと考えられ、これが、頭頂側頭葉に比べ、データがばらついた理由の一つと推察された。それでもこれらの部位でも年齢に依存したNAA/Cho比の上昇とCho/Cr比の低下がみられ、脳の発達を反映するものと考えられた。一方小脳は、症例数が少なく今回の結果のみで断定はできないが、年齢による変化がはっきりせず、大脳の各部位とは相違があることも考えられた。

Kreisらは、神経発達の¹H-MRSの報告の中で、水のT2緩和時間の年齢による変化を検討しているが、出生直後の変化が最大で急速に減少し、3~4歳以上では、ほぼ成人と同等になっている⁷⁾。今回のわれわれの検討は1歳から14歳であり、Kreisらの報告した急激な変化の時期の検討は含まれていない。われわれの検討では14歳までの年齢範囲でも、ゆるやかな減少傾向が大脳の各部位で認められ、正常脳の水の緩和時間は、年齢とともにわずかに変化しうるのであることが示唆された。しかし1歳以下の急速に変化する時期に比べれば、1歳以上の変化は非常に緩徐であり、報告されている成人脳の緩和時間(70~100ms)とほとんど差がない。Toftらの正常小児脳での緩和時間の検討でもgestational ageが100週以上ではほぼ成人と同等の緩和時間であることが報告されており⁶⁾、われわれの結果もそれらと矛盾するものではなく、年長小児の脳の緩和時間はほぼ正常成人と等しいと考えられた。

¹H-MRSの定量化には緩和時間の情報が不可欠であるが、その測定には長時間を要し、今回のような短時間の測定を要求される小児症例には困難である。水の緩和時間が4歳以上の小児では、成人と同等であることから、ToftらやKreisらの報告とあわせて検討し、今回われわれが定量化の対象とした4~12歳までの水と代謝物の緩和時間は、若年成

人のそれらとほぼ同等であろうと推察された。

定量結果は、頭頂側頭葉のNAAの濃度が最も高く、側頭葉下部で最も低かった。この結果は、Christiansenらが若年成人(20~30歳)の正常大脳の異なる部位で定量化した結果とよく相関する¹⁰⁾。さらにChristiansenらは、60~80歳の正常と考えられる老人の大脳についても同様の検討を行い、部位によるNAAの濃度差が減少していることを報告している。われわれの小児における検討とあわせて考えると、小児期から青年期にかけて認められる頭頂葉から後頭葉にかけてのNAAの高濃度が老人になると減少し大脳の他部位と差がなくなると推察される。Christiansenらの報告をはじめ、われわれの検討も含め、定量化はVOI内の平均濃度として行っている。われわれの検討では、正常者を対象としているために脳萎縮はみられず、VOIを脳室や脳溝を可能な限り含まない部位に設定し、組織内濃度をほぼ反映するようにしているが、より正確にはVOI内の脳実質の体積割合で補正する必要がある。Christiansenらの老人での測定については、論文に記載がないために確認できないが、脳萎縮がある場合しばしば実質の体積補正を行わなければならないことともあると思われる。

小脳においては同様の定量化を行った報告はなく、われわれの検討数も十分とはいえない。したがって断定はできないが、われわれの検討から小脳でのCho,Crの濃度が大脳に比べ増加している可能性が示唆され、今後さらに症例数を重ね明らかにしていく必要があると考えられた。

一方、信号強度比による脳の部位による違いの検討では、NAA/Cho比は小脳で最も低い結果となり、NAAの定量結果とは異なった。これは、信号強度比では小脳での高いCho濃度を反映するためと考えられた。神経細胞の発達や障害の検出には神経細胞特異的なNAAのみの評価が理想であ

り、信号強度比を用いた場合必ずしもNAAのみの評価とはならず、誤って解釈する危険性が危惧された。また、Cho/Cr比では4部位に差がなかったが、Cho,Cr単独の濃度は、小脳で高く、このような小脳における特徴が信号強度比では評価できないと考えられた。

われわれの行った定量評価と信号強度比による評価いずれも、白質/灰白質比の影響は除外できていない。VOI内の白質/灰白質の割合は測定部位により異なっており、部位によるスペクトルの差が、この割合の違いによる可能性もあると考えられる。しかし、Kreisらは白質と灰白質の代謝物の濃度を測定し、両者の差が小さいことを報告しており¹¹⁾、白質/灰白質比の影響については、今後さらに詳細に検討すべき課題と考えられる。

今回のわれわれの検討から¹H-MRSの臨床応用にあたっては、年齢や測定部位による差に留意し、検討していく必要があると考えられるが、信号強度比のみでは評価に限界や誤りが生じる可能性があり、今後は代謝物の濃度という絶対値もあわせた評価が不可欠と考えられた。その際は、VOI内の平均濃度のみならず、VOI内の組織体積補正も考慮した組織内平均濃度の検討も必要であろう。

本報告は、¹H-MRSにおける正常小児脳の一基準となりうると考えられるが、今後さらに症例の蓄積と緩和時間も含めた定量化による検討により、¹H-MRSの臨床における有用性を評価していきたいと考えている。

¹H-MRS測定にご協力いただいた三好弘一博士に深謝いたします。

本研究の一部は、文部省科学研究費奨励研究A(No.06857059)に依った。

文 献

- 1) Klucznik RL, Wolpert SM, Anderson ML : Congenital and developmental abnormalities of the brain. Wolpert SM, Barnes PD ed : (In)MRI in pediatric neuroradiology. p.83-85, 1992, Mosby
- 2) Harada M, Tanouchi M, Nishitani H, et al : Non-invasive characterization of brain tumor by in-vivo proton magnetic resonance spectroscopy. Jpn J Cancer Res 86: 329-332, 1995
- 3) Harada M, Tanouchi M, Miyoshi H, et al : Brain abscess observed by localized proton magnetic resonance spectroscopy. Magn Reson Imaging 12 : 1269-1274, 1994
- 4) Austin SJ, Connelly A, Gadian DG, et al : Localized ¹H NMR spectroscopy in Canavan's disease : A report of two cases. Magn Reson Med 19 : 439-445, 1991
- 5) 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脳度について—。日本医放会誌 55 : 70-75, 1995
- 6) Toft PB, Leth H, Lou HC, et al : Metabolic concentrations in the developing brain estimated with proton MR spectroscopy. JMRI 4 : 674-680, 1994
- 7) Kreis R, Ernst T, Ross BD : Development of the human brain : In vivo quantification of metabolic and water content with proton magnetic resonance spectroscopy. Magn Reson Med 30 : 424-437, 1993
- 8) Knaap MS, Grond J, Rijen PC, et al : Age-dependent changes in localized proton and phosphorus MR spectroscopy of the brain. Radiology 176 : 509-515, 1990
- 9) Peden CJ, Cowan FM, Bryant DJ, et al : Proton MR spectroscopy of the brain in infants. J Comput Assist Tomogr 14 : 886-894, 1990
- 10) Christiansen P, Toft P, Larsson HBW, et al : The concentration of N-acetyl aspartate, creatine+phosphocreatine, and choline in different parts of the brain in adulthood and senium. Magn Reson Imaging 11 : 799-806, 1993
- 11) Kreis R, Ernst T, Ross BD : Quantitative proton MRS in the human brain : Biochemical and clinical benefits. Abstracts of eleventh annual meeting of the Society of Magnetic Resonance in Medicine, p.1920, 1992