# Proton MRS の臨床有用性コンセンサスガイド

2013 年度版

日本磁気共鳴医学会プロジェクト研究 Proton MRSの臨床有用性検討会編

2013年6月10日

日本磁気共鳴医学会プロジェクト研究 Proton MRSの臨床有用性検討会委員(敬称略)

- 井田 正博 荏原病院 診療放射線科
- 楫 靖 獨協医科大学放射線医学講座
- 木村 浩彦 福井大学医学部放射線医学講座
- 豊岡麻里子 福井大学医学部放射線医学講座
- 平井俊範 熊本大学医学部放射線診断科
- 久保 均 徳島大学大学院画像情報医学分野
- 高梨 潤一 亀田総合病院 小児科
- 小畠 隆行 放射線医学総合研究所
- 相田 典子 神奈川県立こども医療センター
- 原田 雅史 徳島大学大学院放射線科学分野
- 古谷 かおり 徳島大学大学院放射線科学分野
- 住谷 さつき 徳島大学病院精神神経科

#### 略語一覧

代謝物 NAA: N-acetyl aspartate Cr: Creatine and phosphocreatine Cho: Choline-containing compounds MI or myoIns: Myo-inositol lac: Lactate Glx: Glutamin and Glutamate complex Glu: Glutamate GABA: γ-aminobutyric acid

シークエンス

STEAM: Stimulated Echo Acquisition Mode PRESS: Point-Resolved Spectroscopy CSI: Chemical Shift Imaging

推奨レベルについて

特に記載のないかぎり次の5段階でおこなっている。 A:行うよう強く勧められる B:行うよう勧められる C1:行うことを考慮しても良いが十分な科学的根拠がない C2:科学的根拠がないので勧められない D:行わないよう勧められる

### 2013 年版編集にあたって

日本磁気共鳴医学会のスタディグループとして作成した Proton MRS の 臨床有用性コンセンサスガイドライン 2009 年度版の改訂を、プロジェクト 研究班の課題の一つとして行い、プロジェクト研究班内の検討委員会に て「Proton MRS 臨床有用性コンセンサスガイドライン 2013 年度版」の作成 を行いました。

これは最近の論文も含めてこれまでの proton MRS の臨床研究論文を レビューし、臨床応用のためのガイドラインの作成を目的に、各分野での 担当者が中心となって、分野ごとに proton MRS の臨床有用性についてコ ンセンサスが得られる内容をまとめました。分野によって proton MRS の臨 床現場における応用方法や有用性が異なり、技術的な選択基準や適応 基準も違うことが予想されたため、各分野でのまとめ方を担当者に一任し、 その後できるだけ記載が共通になるように編集で調整いたしました。従っ て各章ごとにまとめ方や検討方法が異なる部分があり、読みづらく感じる こともあるかと思います。しかし内容的には妥当なものと考えていますので、 編集不足の点につきましてはご容赦いただければと存じます。

ガイドラインとしては EBM としてレベルの高いものを採用すべきですが、 現時点でも proton MRS に関しては多施設試験や前向き調査を行った報 告は乏しく、ランダム化試験はもちろん比較試験ですら良くデザインされ たものは数少ないと思われました。従って、症例報告的な論文も検討対象 とし専門家としての担当者の意見も含めコンセンサスガイドとしてまとめて おります。

今回3Teslaはもちろん7Teslaの高磁場でのMRSの報告も認めますが、 得られた結果は、1.5Teslaの延長線上にあるかと思います。今後高磁場 での新しい動向も注視しながらさらに改訂を行い、より良いものにしていき たいと思っております。利用された方の忌憚ないご意見を頂戴できれば幸 いです。

最後に本企画にご尽力いただきました委員の先生はじめ、とりまとめに ご協力いただいたすべての方に深謝申し上げます。

> H25年6月10日 原田雅史 masafumi@clin.med.tokushima-u.ac.jp

> > 4

目 次

P78

	ページ
第一章:脳腫瘍及び腫瘍性病変	P6
第二章:急性期脳梗塞	P28
第三章:小児神経疾患	P36
第四章:変性疾患	P49
第五章:多発性硬化症	P57
第六章:精神疾患	P61
第七章:前立腺腫瘍	P67
参考資料: 臨床診断に必要な proton MRS の基礎知識	

 $\mathbf{5}$ 

## 第一章:脳腫瘍及び腫瘍性病変

コンセンサス概要と推奨レベル

- 1. Glioma の grading について proton MRS は診断に有用な情報を追加できる可能性 が示唆される。(Grade B)
- 2. Glioma の治療後の viability, radiation necrosis と経過観察に有用な情報を追加で きる可能性が示唆される。(Grade B)
- 3. Glioma と metastasis の区別に proton MRS は有用である可能性が示唆される。 (Grade B)
- 4. 嚢胞性腫瘍と膿瘍との鑑別に proton MRS が有用である可能性が示唆される。 (Grade B)
- 5. Meningioma, shwannoma, metastasis, hemangiopericytoma, subependymoma, central neurocytoma, pilocytic astrocytoma 等の鑑別に有用とする症例報告がある。 (Grade C1)

#### 評価項目

脳腫瘍における、MRS の臨床的有用性に関わる評価項目

- 1) Glioma の grading に関する有用性
- 2) 治療後の glioma の viability、 radiation necrosis と治療後の変化、経過観察
- 3) Glioma versus Metastasis の鑑別に関する有用性
- 4) 腫瘍の組織診、腫瘍と非腫瘍性病変の鑑別に対する有用性
- 5) MRSと MRI 単独、MRI (その他の手法)との比較し、MRS の追加的有用性
- 6) Glioma 以外の治療後の変化、経過観察

#### 1) Glioma の grading に関する有用性

・複数の施設からの腫瘍の MRS を用いて、完全に自動のアルゴリズムによる分類を試みた報告、GBM(87 症例)、meningioma(57)、転移性(39 症例)、低悪性度 glioma(22 症例)を対象としている。 Grading については、AUC 94%(long echo)と 96%(short echo)の結果を得ている。[1] 総数 205 症例、SVMRS、TR/TE=1500-2000/25-35、135-144

・90 患者の MR スペクトルの自動解析を用いた報告。自動解析には、別の 126 患者の detaを training set として利用している。GradingI/II(30)、III(29)、IV(31)の識別は、 sensitivity、specificity が 95%、93%であった。[2] GradeIIIとgradeIVの間では、確信度 (accuracy)は、低い結果であった。 90 症例、SVMRS、TR/TE=1500/135。

・Prospective に集められた、組織学的に確診された 66 症例を対象とした。 Gradel(13)、 gradeII(30)、gradeIII(7)、gradeIV(16)の multi-voxel MRS のデータより、最も Cho ピークの高い voxel のスペクトルを用いて、Cho/Cr+0.49Lac,Lip/Cr の指標をもとに解析すると、AUC 96%がえられた。これは、閾値 1.8 で、sensitivity と specificity が 96% と88%となった。[3]総症例 66 症例、CSI、TR/TE=1000/65

・Glioma grading について、MRS data、perfusion MRI を用いた場合の sensitivity、 specificity, predictive value について解析し、報告している。 単独、及び組み合わ せでrCBV, MRS の Cho/Cr, Cho/NAA を用いることで、grading の sensitivity の上昇 が得られたが、MRS 単独では、Cho/NAA の値 1.66 では、sensitivity、specificity は、 73%と 63%で比較的低く、perfusion MRI が最も識別能が大いと報告している。[4]: 160 patients、CSI、TR/TE=1500/144

・Glioma の悪性度診断に proton MRS の ピーク面積比は、腫瘍グループ間で、統計的に有意な違いを認めた。 Cho/Cr 比が 良性と2 つの悪性群との間で、Lac/Cr 比は、高度悪性群を低悪性度と区別することができた。[5] 27 patients、SVMRS、 TR/TE=2000/272

・Cho/Ref の高値、NAA/Ref の低値は、tumor malignancy を示唆する。[6] 17 gliomas 8 menigiomas、SVMRS、TR/TE=2000/272

・MRSは、brain massの組織鑑別に有用な手法である。NAA/Cho、Cho/Cr, lipids ピークの有無を用いると、tumor grading に有用である。[7] gliomas 60 cases、転移性 7、 SVMRS、TR/TE=3000/20, 270、STEAM

・MRS での lipids methylene ピークは、high grade glioma で low-grade glioma に 比べ有意に高く、glioma grading に有用と報告。[8]:20 patients、SVMRS、 STEAM、 TR/TE=2000/11-15 ms

・High grade glioma は、Cho/NAA、Cho/Cr 比が low-grade glioma に比べ高値を 示す。[9] 27 患者、CSI、TR=1500/TE=135

・MRS の結果とmatrix metalloproteinase-2 (MMP-2)によって反映される astrocytoma の悪性度との関連について検討。41 症例の astrocytoma(16 low-grade astrocytomas (2 pilocytic astrocytomas, 14 grade II astrocytomas) and 25 high-grade astrocytomas (5 anaplastic astrocytomas, 20 glioblastomas))。41 症例のうち 19 症例(8 low-grade

and 11 high-grade) に免疫化学分析を施行。high-grade astrocytoma では Cho/NAA、 Cho/Cr 比、MMP-2 COD ともに low-grade astrocytomas と比べ有意に高値。 Cho/NAAと MMP-2 COD、Cho/Cr と MMP-2 COD の間に強い相関あり。[10]

・normal side creatine (Cr) を internal reference として用いた glioma grade の評価。25 症例の glial brain tumor を検討 (high-grade が 19、low-grade が 6)。maximum Cho/Cr (normal) (max- Cho/Cr(n))と minimum NAA/Cr(normal) (min-NAA/ Cr(n)) は正常部 位の Cr を用いて計測、 maximum Cho/Cr (max- Cho/Cr) と minimum NAA/Cr (min-NAA/Cr)は腫瘍部位で測定された。high-grade group では、max-Cho/Cr(n)は max-Cho/Cr と比べ有意に低値だった。Cr 値は high-grade tumor では低い傾向にあ り、internal reference としては正常部位の Cr を使った方がより客観的な評価となる。ま た Min-NAA/Cr(n)も tumor grading において有意な指標となりうる。[11]

・multivoxel MR spectroscopy によって、生検部位決定のために腫瘍の中で最も aggressive な部位を特定できるか検討。Grades II、III glioma に対し術前に MRS を施行。 その結果を元に 2-3 ヵ所生検を行い、MIB-1 cell proliferation index (PI)、the terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated deoxyuridine triphosphate nick-end labeling cell death index (DI)および細胞密度を測定した。一つの腫瘍の中の異なる部位で、 Cho、NAA と細胞密度、PI、PI/DI 比に相関関係があり、特に Cho/NAA 値ではより強 い関連がみられた。造影効果とは関係なく、MRS が生検の target 決定に有効。[12]

・PWIとproton MRS が high-、low-grade oligodendroglial tumor の鑑別に有用かにつ いて検討。22 症例の oligodendroglioma or oligoastrocytoma (13 low-grade、9 anaplastic tumors) について。Relative cerebral blood volume ratio は low-grade と high-grade 間で有意差がみられた。MRS では、Cho/Cr が low-grade よりも high-grade で有意に高値、Cho/Cr 比のカットオフ値は 2.33 で、high-grade tumor の鑑別におい て最も有効。PWI、MRS ともに anaplastic oligodendroglial tumor と low-grade tumor の 鑑別に有用。[13]

・short echo time (1)H-MR spectroscopy を用いた low-grade gliomas の代謝特性を知ることと、MR imaging-measured sodium ((23)Na) signal intensity と関連づけることを目的とする。

low-grade glioma と思われる 13 症例に Proton ((1)H-MR) spectroscopy と sodium ((23)Na) MR imaging を施行。low-grade glioma では NAA、Glu が有意に低値、mIns、 Cho、sodium signal intensity が有意に高値であり、NAA-Glu 間、NAA-mIn 間および (23)Na signal intensity -NAA 間、(23)Na signal intensity- Glu 間に有意差がみられた。 ・MRS が diffuse low-grade gliomas の proliferative activity とどれほど反映しているか。 82 症例の grade 2 gliomas に対し、MRS 試行後 2 週間以内に外科的切除あるいは生 検を施行。Proliferative activity は Ki-67 immunochemistry (Mb-1)によって評価した。 (1) low Ki-67 proliferation index (PI) (<4%)は Cho/Cr の増加、free lipids および lactates の欠損に関連、(2) intermediate PI (4-8%) は lactates に関連、(3) high PI (>8%)は free lipids に特徴的。free lipids は細胞異型とも関連。(1)HMRS は grade 2 glioma の proliferation activity の評価に有効[15]

2) 治療後の gliomaのviability、radiation necrosisと治療後の変化、経過観察 ・43 症例の放射線療法を受けた 43 症例の gliomaの MRS のによる経時変化の報告。 Choピークの対側の値に対する、50%増加をirradiationでなく腫瘍部とする判断基準を 用いると、sensitivity 72%、specificity 82%であった。[16] 43 症例、CSI、 TR/TE=2000/272

 ・25 症例の再発が疑われた治療後の glioma25 症例について、Cho/NAA(>1.17)、 Cho/Cr(>1.11)の指標を用いると、sensitivity89%、specificity83%で腫瘍の再発残存を 診断できると報告している。[17] 25 症例、3T SVMRS、TR/TE= ?

 ・残存腫瘍や再発が疑われた 20 症例の glioma について、Cho/Cr 比が 1.5 以上を 呈する病変を腫瘍の再発と考えると、sensitivity 64%、specificity 83%であった。[18]
 20 症例、3D-CSI、TR/TE=1500/270、

・治療が加えられた glioma で、正常組織と異常組織の識別は、rCBV の増加だけで見るよりもよい。
 [19] 19 患者、CSI 、TR/TE=1000/144

Low grade gliomaを疑われた症例について、MRS にて経過観察の有用性についての報告。14 患者、7患者で progression と後に診断をうけ、MRS での変化は5患者のMRS で変化を確認できた。MRS の変化を呈した時期に適切に組織学的検索をすることをすすめている。[20] 14 患者(Low grade glioma)、SVMRS、TR/TE=2000/144

Carmustine wafers (Gliadel Wafer)は high-grade gliomas の切除後インプラント型抗癌剤。 high-grade gliomas の切除、Gliadel 埋め込み後の周囲組織の反応を評価する手段として、(1)H MRSI の検討を行う。 GBM の3 症例について術前および術後 5-12 週に MRS を行った。 術前は ChoとLAC の著明な増加、NAA の低下という典型的なパタ

ーンだったが、2 症例では術後の腫瘍辺縁部に NAA/CRE の増加、CHO/NAA の低 下がみられた(対側脳と比べ)。これにより (1)H MRSI が Gliadel 治療による反応部位 を特定する可能性が示唆された。 [21]

・MRS にて代謝異常を示す部位と放射線治療後の再発部位との関連について検討。 Tipifarnib(分子標的治療)と放射線治療を併用した9人の初発のGBM 患者に対し、治療前と、再発前までの2ヵ月毎に23検査を施行した。CNR2以上というのは、しばしば治療後の再発の指標とされるものだが、治療前にT1造影効果+CNR2以上を示した部位の75%で再発時にもCNR2以上を示した。一方、T1造影効果ありでCNRが正常の場合は22%と有意差がみられた。CNR2以上で新しく染まりがみられた部位は、80%がもともとT2WI高信号+CNR2以上であり、MRSが放射線治療後の再発部位を予測するのに役立つ。[22]

・MRS が grade II glioma の生存期間や腫瘍の進行、悪性転化を予測するのに役立つ かどうか検討した。45人の grade II glioma 患者に対し、術前に MRS を施行。MRS デー タの他、 腫瘍の切除範囲、造影効果の有無、大きさおよび組織型、年齢、性別、初 発症状で検討を行った結果、 腫瘍の進行と悪性転化の予測に有意となったのは creatine/phosphocreatine (tCr)、悪性転化に有意差が出たのは診断時の造影効果の 有無、腫瘍の進行で有意差が出たのは切除範囲だった。tCr の低下を示す low-grade gliomas は、より再発および悪性転化までの経過が長い傾向にある。[23]

・low-grade glioma において MRS が腫瘍の進行と関連するか。21 症例の low-grade glioma に対し、少なくとも 3 回の MRS を施行した。治療なしで grade II から grade III に進行したものについては、sensitivity 57.1% (lipids)、specificity 60% (Cho/Cr および Myo/Cr)で、治療下での場合は sensitivity 57.1% (NAA/Cho および Myo/Cr)、specificity 100% (Cho/Cr および lipids)、NAA/Cho が治療前の最もよい指標となると考えられた。[24]

・MRS が治療後の glioma に造影される部位が出現した場合の評価に役立つか。以前 に切除あるいは放射線療法が行われた high-grade glioma に新しく造影される部位が 出現した 28 症例。Cho/NAA と Cho/Cr 比が放射線障害よりも再発腫瘍で有意に高値。 NAA/Cr 比は放射線障害よりも再発腫瘍で低値。Cho/Cr と Cho/NAA 比は正常部位 と比べ放射線障害で有意に高値、NAA/Cr比は低値。ROC 分析で MRS は再発腫瘍 と放射線障害との鑑別に有効。[25]

・タモキシフェン治療を受けている recurrent malignant glioma (WHO grade III or IV) 16

症例に対し、MRS を施行した。患者は治療後 8 週間で responders (7 人)と non-responders (9人)に分類。8週間の時点で、responders ではCr、NAAが高値、Lac、 Lip が低値とnon-respondersと比べ有意差が出ており、8 週間後も responders では安 定した値を示していたが、病気の進行にしたがって変化を生じた。Cho、Lip、 Cho/NAA および Lac/NAA は treatment failure とされる平均 4 週間前から有意に上 昇、Cr は有意に低下、Lac は 8 週間前から上昇していた。化学療法に対する反応とし て代謝産物が変化しており、MRS は treatment failure の予測に有効。[26]

・原発性脳腫瘍の診断のついた、化学療法、手術+放射線療法後の経過で新たな 造影(+)の病変にMRSを追加した25症例を後ろ向きに集め、腫瘍再発と放射線壊 死に分類した。病変部の Cho/NAA、NAA/Cr比と Cho/nNAA (対側の正常と 思われるnNAA) 比が、腫瘍再発に関連した。 感度(sensitivity)と特異度

(specificity)は、Cho/NAAで93%, 70%であった。 Cho/NAA とNAA/Cr が、再 発の識別に最も有用で、Cho/nNAAよりも高かった(Area under the curve = 0.92 versus 0.77, AUC= 0.85 vs. 0.66)。[27]

・ベバシズマブ(VEGFR阻害剤)のGBMに対する治療効果をMRSにて経過観察した報告。2DCSI法により、31名のGBM再発の患者の化学療法後の経過観察に用いられた。化学療法後、day28と56dayの間で、NAA/Cho比の上昇がみられ、抗腫瘍効果に相当すると考えられた。このNAA/Choの変化を用いて、6ヶ月以上の生存を予測すると、day28、day56の変化はAUC74%、95%となり、有意な変化であった。[28]

#### 3) Glioma versus Metastasis

・Gliobalstome 23 症例と metastasis 24 症例について、LPA の pattern ( 1.3ppm と 0.9ppm に見られるピーク比 )で、80% sensitivity、80% specificity で 両者を区別 可能であった。 その他の metabolite 比では、有意な差は、なかった。 [29] 総数 47 腫瘍病変、SVMRS、TR/TE=2.0/30ms

High-grade glioma と metastasis の鑑別に MRS を用いた鑑別点を述べている。
 Lipids ピークは、両者で認めるが、 高い Cr ピークと低い lipids ピークは glioma の可
 能性が高く、転位性の可能性が低い。[30] 31 (glioma)、25 (転移性脳腫瘍)患者、
 SVMRS,、TR/TE=2000/136, 30

・Meningioma、low-grade astrocytoma、anaplastic astrocytoma、GBM、metastasis の鑑別に関するMRSによるアルゴリズムの全体で84%の正診率、GBMとMetastasis について82%の正診率を報告している。[31] 108patients、SVMRS、TR/TE=2000/30

・複数の施設からの腫瘍の MRS を用いて、完全に自動のアルゴリズムによる分類を試みた報告。GBM(87 症例)、meningioma(57)、転移性(39 症例)、低悪性度 glioma(22 症例)を対象。 Grading については、AUC 94%(long echo)と 96%(short echo)の結果を得ているが、GBM と転位性病変の区別に関しては、統計的には有意差があるものの 64%と低い結果。[1] 総数 205 症例、SVMRS、TR/TE=1500-2000/15-35、135-144

・proton MRS による MET と GBM の lipid および Lip/MMs を測定した。1.3-ppm Lip/MM peak は GBM と比べ MET で有意に高値。幅の広い 2.05-ppm、0.09-ppm Lip/MM peaks は MET と GBM で同様の値。幅の狭い 2.05-ppm Lip/MM peak が MET と mucocele でみられることもあった。MET では 2.05-ppm Lip/MM peak も時に高値、 N-acetyl aspartate (NAA)と紛らわしいことがある。[32]

・脳の原発性腫瘍と転移性腫瘍(N=159)患者に、2D-CSIと灌流 MRI、組織学的所見との比較から、病変の鑑別と悪性度診断に有用であると結論づけている。 GBM, metastasis の鑑別には、2D-CSI(病変部と周囲の両者を評価に加えている)と DSC-perfusion MRI を組み合わせた時が最も高い感度と特異度が得られた (p<0.000001)。 悪性度診断に関しても、GII-III グリオーマの鑑別に同様の鑑別力が 得られたが、mixed glioma は鑑別を困難にした。 [33]

#### 4) 腫瘍の組織診、腫瘍と非腫瘍性病変の鑑別に対する有用性

・Brain abscess と necrotic brain tumors の鑑別に diffusion weighted images と proton MRS が有用であるとの報告。 [34] : 14 症例、SVMRS、TE=135、270

・組織が明らかな腫瘍性嚢胞(20 病変)とabscess(29 病変)の鑑別に DWIとH-MRS を用いた鑑別を報告している。 ADC 値を 0.9 +/- 1.3 x 10 mm/s 以下、MRS にては、 乳酸ピークあるいは、succinate, acetate, alanine, and glycine のピークのを指標とした 場合、MRS sensitivity 96%、specificity 100%で、ADC 値と MRS 両者で、76%の sensitivity と 100%の特異性を報告している。[35] 総数 52 症例、SVMRS、 TR/TE=3000/144

・Meningioma 及び shwannoma、metastasis との鑑別に有用。Hemangiopericytomaも menigioma のパターンとは異なる スペクトルを呈する。[36] : 43patients (meniongioma 19、schwannoma 13、metastasis 8、hemangiopericytoma 3)、SVMRS, TE=34/TR=2000ms、 STEAM and PRESS ・Subependymoma、CENTRAL neurocytoma、Subependymal giant cell astrocytoma、 pilocytic astrocytoma など ventricle tumors についての MRSを含めた症例報告。 [37]: 9症例、SVMRS、TE=272

・Low-grade glioma と Focal cortical developmenta malformations(FCD)の鑑別を MRS を用いて報告。[38] : 18 病変(FCD6、DNT2、glioma 10)、CSI、TE=270、 16x16 FOV=16c

・好気性菌によって起こる膿瘍がGBMとの鑑別にMRSで可能か検討。15 症例の膿瘍、 15 症例のGBM に対しMRS を施行。膿瘍の15 症例のうち7 症例で、空洞内に Cytosolic amino acid peaks が認められ、中心の空洞部位での所見は膿瘍、GBM とも に類似。辺縁の染まりを示す部位では、maximum Cho/Cr、Cho/NAA、Cho/Cho-n 比 で有意差。正診率は Cho/Cho-n 比で Cho/Cr、Cho/NAA よりも高かった(93.3% versus 86.7% and 76.7%) [39]

・central neurocytoma の 3 症例に対し MRS を施行。3 症例ともに echo time 135ms で glycine、high choline、small NAA および alanine が認められた。Alanine は髄膜腫と同 様に central neurocytomas でも認められる。glycine や NAA が鑑別の役に立つかも知 れない。(N-acetyl aspartate (NAA) 2.0 ppm, choline(Cho) 3.2 ppm, creatine (Cr) 3.0 ppm, lactate (Lac)1.3 ppm, alanine (Ala) 1.48 ppm, inositol (ml), and glycine3.55 ppm) [40]

・MRS によって異なる原発巣からの脳転移を特徴づけることが可能か、治療後の経過 と関連するのかを検討。26人の脳転移症例(治療前が21人、治療開始直後が6人、 治療終了後2ヶ月が4人)に対し、MRSを施行。Principal component analysis (PCA)、 partial least square regression analysis (PLS)を用いて検討。(breast(n = 9), lung (n = 9), malignant melanoma (n = 4), colon(n = 3) and kidney (n = 1))肺がんと乳がんは二 つの集団に分けられたが、悪性黒色腫に一定の傾向はない。1.3、0.9 ppm で lipid が 大半の症例でみられ、脳転移の特徴として最も重要。治療開始前に MRS を施行した 症例の5ヶ月生存率は lipid と関連については不明確。 [41]

 short echo の MRS を用いて、小児の脳腫瘍における mI および Glxe を測定した。59人の種々の脳腫瘍患者に対して MRS を施行。NAA/Cho、Cr/Cho は全てのタイプの 腫瘍で正常脳組織と比べ有意に低値。mI/Cho は未治療の腫瘍で、治療後の腫瘍および正常部位と比べ有意に低値。mI/Cho は diffuse pontine gliomas で高値、 medulloblastomas と supratentorial primitive neuroectodermal tumours で低値。 Glx/Cho は grade 1 astrocytomas と unbiopsied optic gliomas で高値、diffuse pontine gliomas で低値。Lipids and macromolecules はほとんどの腫瘍で認められた。mI と Glx は腫瘍のタイプ間で様々であり、long echo での NAA や Cho、Cr よりも腫瘍の特徴を表している。 mI/Cho は治療前後で異なっており、治療の monitoring に役立つ。[42]

・小児の脳幹病変 5 症例(brainstem glioma, brainstem encephalitis, demyelination, dysmyelination secondary to neurofibromatosis type 1 (NF 1), and possible infection or radiation necrosis)について MRS を施行。MRS は増殖性、非増殖性疾患の鑑別に有効と思われたが、NF-1 では誤診のもととなった。Choの上昇は myelin turnoverの増加のためと推測される。[43]

・小児の未治療小脳腫瘍 35 症例(18 medulloblastomas, 12 pilocytic astrocytomas and five ependymomas) について short-TEの MRS を施行。medulloblastomas では taurine、phosphocholine、glutamate が高値で glutamine が低値、astrocytomas では Cr が低値で NAA が高値、ependymomas では mI と glycerophosphocholine が高値という特徴が あり、glial-cell (astrocytoma + ependymoma) versus non-glial-cell (medulloblastoma) tumours の分類が可能であった。[44]

・小児の小脳腫瘍 30 症例(10 pilocytic astrocytoma, 4 ependymoma, 16 medulloblastoma)に対し、short-TEのMRSを施行。NAA/Cr >4.0 が astrocytomas が分けられ、Cr/Cho <0.75 かつ mIns/NAA <2.1 で ependymomas と medulloblastomas が分けられた。 [45]

・meningiomas5 症例、他の intracranial lesions20 症例、normal control4 症例に対し MRS を施行。

alpha-Glx/glutathione 、beta/gamma-Glx 、total Glx/glutathione が他と比べ meningiomas で有意に高値だった。 Alanineもmeningiomas5 症例のうち4 症例で認め られたが、,そのうち3 症例では lactate が alanine を一部 mask していた。他の intracranial lesions、normal control では Alanine は認められなかった。Alanine が認め られたなかった1 症例を含む4 つの meningiomas ではGlx の上昇がみられた。 meningiomas の鑑別には、glutamate/creatineとalanineの組み合わせが、alanine 単独 よりもより有効となると考えられた。 [46]

・extraventricular neurocytomas1 症例、intraventricular neurocytomas4 症例に対し MRS を施行。NAA の存在と MI and/or Gly の高値が intraventricular neurocytomas の 特徴となるか。Cr と著明な Cho は intra、extra の全てで認められた。 [47] ・intracranial tumour20 症例と non-neoplastic disease15 症例に対し、Multivoxel MRS を施行。

Meningioma は均一な Cho の上昇を示し、Malignant tumour 特に大きな glioblastoma multiforme は腫瘍内の代謝が不均一であった。全ての tumour では nCho >1 と上昇、 non-neoplastic diseases は nCho <1 と有意に低値だったが、亜急性脳梗塞および cryptococcoma では Cho の上昇がみられた。 [48]

・異なる原発巣からの脳転移において、MRS での代謝パラメーターの違いを比較する。 25 症例(lungs (10 cases), colon and rectum (8 cases), breast (3 cases), kidney (2 cases), prostate (1 case), and cardiac muscle (1 case))の比較を行ったところ、 colorectal carcinoma からの転移では、他と比べ mobile lipids (Lip) が大きい値を示し た。Lip/nCr 比 2 以上ならば colorectal carcinoma が疑われる。[49]

・medulloblastomaの小児16症例について原発部位にMRSを行ったところ、転移を伴った患者では、原発巣で有意に高いChoと低いmobile lipidsが認められた。転移性のmedulloblastomaは、原発巣に比べ cell growthが増加、cell death が減少するとされているが、原発巣の代謝が転移巣と似ている場合は、転移再発のrisk が高いと考えられる。[50]

・全部で 253の glioblastoma, meningioma, metastasis および low-grade glial 症例を用いて、MRS による脳腫瘍の自動的な分類が可能な classifier を作成した。glioblastoma versus metastasis は 78%以下だったが、それ以外は 90%程度の正診率が得られた。
 [51]

・MRS は neoplastic と nonneoplastic lesion の鑑別に役に立つのか、PWI は追加的有 用性を持つのか検討した。69 症例 (brain tumors, n = 36; benign lesions, n = 10; stroke, n = 4; demyelination, n = 10; 不明, n = 9) に対し MRS を施行。NAA/Cho, Cho(norm), NAA(norm), NAA/Cr を基にした正診率は 84.2%。Perfusion MR imaging および MRS と PWI の組み合わせは、MRS のみと同等の結果となった。 [52]

・診断が明らかとなった腫瘍病変性(27病変)と非腫瘍性病変(20病変)の鑑別に と H-MRS の tCho の濃度が、悪性の脳腫瘍と低悪性度のグリオーマと非腫瘍性病変(I 感染、梗塞、血腫、血管炎)との鑑別に造影部分の MRS を用い、 最も良い予側指標 は、特異度95%以上のカットオフ値を決定した。(F=26.6,「df:25.833]、p<0.0005) ROC 解析では、tCho の値が正常の 40%以上上昇していると特異度 100%で感度 89.4% で悪性の腫瘍と結論できるとしている。 [53] 総数 252 症例、SVMRS

<sup>1</sup>H-MRS をにて、biopsy を制限できる GBM の診断精度を評価することを目的とした。
 CT, MRI、MRS が施行され、診断に利用された。 2002 年から 2007 年の前向きの89 症例の経過で18回の biopsy が施行された(14GBM, 2Grade II、1 ML、1 anaplastic astrocytoma)。
 MRS はこれらのいくつかの biopsy を制限する可能性があったと結論している。
 MRS の解析に自動診断システム(INTERPRET DSS)を用いている。

・MRSを腫瘍と偽腫瘍病変(梗塞、MS,非特異的炎症、gliosisなど)の鑑別に利用し、 その有用性を評価した。 84症例のうち最初の 56 症例は training-set として、クラス分 けの基準を作り、残りの 28 症例は test-set として tumor と pseudotumor の鑑別を行っ た。 mIns/NAA>0.9 (shortTE)では、感度、特異度は 0.88,0.8 となり、 Cho/NAA>1.90 (longTE)では、感度、特異度は 0.83,0.88、mIns/NAA+Cho/NAA> 3.33 では、感度、特異度が 0.83,1.00 となった。 この基準で test-set を選別したとこ ろ、mIns/NAA>0.9 (shortTE)の精度は 82%、Cho/NAA>1.90 (longTE)の精度は 79%で あった。 また、MR imaging のみの評価に加え、MRS の基準を追加することで、 test-set では、12%の分別精度の上昇がみられた。 MRS は充実性の brain mass の鑑 別の精度を上昇させたと結論づけている。 [55]

#### 5) Proton MRSとMRI 単独、MRI (その他の手法)との比較

・頭蓋内の mass lesion に MRS を追加した場合の診断に対する有用性を 164 spectroscopic data set について評価した。 画像情報のみに比べ、proton-MRS を 加えることで、15.4%で正診、6.2%で誤診、16%でどちらとも断定できなかったとの結 果を報告。 [56] : 176 病変、SVMRS、TE=135

 ・残存腫瘍や再発が疑われた 20 症例の glioma について、Cho/Cr 比が 1.5 以上を 呈する病変を腫瘍の再発と考えると、CE-MR に追加することで、specificity (67%)を低 下させることなく、sennsitivity が 86%から 100%にあげることができた。[18] 20 症例、 TR/TE=1500/270、3D-CSI

・MRS は、perfusion-weighted MRI に比べ brain tumor の悪性度診断の評価により有用。 [57] 55 患者(glioma or metastasis)、SVMRS、TR/TE=2500/30

・MRSピーク面積比により、High grade glioma とlow grade glioma 群を区別可能であった。 Cho/Cr 比は、ADC と相関を認めた。[58] 17患者、2D CSI、

TR/TE=1500/135

・ADC 値とMRS のピーク面積比の両者をもちいると、腫瘍の鑑別と悪性度診断において、単独の場合よりもより有用である。 [59] 49 患者、SMRS、TR/TE=1500/135

・灌流異常が Lac、Cre 代謝に与える影響について検討した。38 症例の high-grade gliomas (17 grade III, 21 grade IV) に対し、MRS imaging、dynamic DSC imaging を施行。灌流異常は only abnormal peak height (aPH)、only abnormal recovery (aRec)、 both abnormal peak height and recovery (aPH+aRec) に分けられた。grade IV gliomas では灌流異常領域の全てで Cho が有意に上昇しており、Cre の低下とLac の上昇は aRec region で認められた。grade III gliomas は aPH region で Cre の増加傾向、aRec region で低下傾向がみられた。 Cre の低下とLac の上昇は血管障害による酸素欠乏 と関連することが確認され、血管異常のある領域と低酸素と細胞増殖の代謝マーカーを知ることが、より悪性度の高い部位の決定に有用であると考えられる。[60]

Glial cancer cell の広がりを評価するために、glioma 患者の正常にみえる脳領域における代謝および微細構造の異常について調べた。10人の glial tumor 患者と9人のhealthy control に対し、T1WI、T2WI、diffusion-weighted echo-planar MR imaging およびwhole-brain NNAA(WBNAA) proton MRSを施行した。患者のWBNAA 値は control 群と比べ有意に低く、mean diffusivity (MD)は高かった。患者のWBNAA とMD には強い逆相関がみられ、control 群には認められなかった。これは微細構造の損傷が、WBNAA の低下に関与する腫瘍細胞の存在に関連していることを示唆している。[61]

・脳腫瘍の grade 分類を非侵襲的に行う二つの MRI 手技を評価した。24 症例(10 low-grade gliomas, 8 glioblastomas, 4 metastases, 2 anaplastic gliomas)に対し、 single-voxel magnetic resonance spectroscopy (MRS), と dynamic susceptibility contrast (DSC) MRI を施行した。high-grade gliomas と metastases では Ch/Cr 比が高 値であり、悪性度に関連して最も有意な差がみられた(92% sensitivity、80% specificity)。relative cerebral blood volume (rCBV)値は異なる腫瘍型での違いは認め られなかったが、DSC-MRI では concentration-time curves から血液脳関門の破綻が 図解され、これは造影 T1WI での染まりと一致し、腫瘍の悪性度を示唆するものであっ た(92% sensitivity、90% specificity)。[62]

・Gliomaのgradingに関して MRSとT2DSCの関係を報告した。 23 例のglioma(Who gradeII、III, IV 13、5、5例)で比較し tumor blood volume と Cho 濃度の推定値 (LCModelによる)との間での優位に相関することを報告した(r<sup>2</sup>=0.74, P<0.005)。特に

Cho/Cr は、grade II と III の間での鑑別に有効で、Lac/Cr は grade III と IV の間の 鑑別に有効なことが確認できた。 [63]

・proton MRS、DTI indices、FA、mean diffusivity (MD) が脳膿瘍と嚢胞性腫瘍との鑑別に有用かどうか検討した。40の脳膿瘍と13の嚢胞性腫瘍に対して MRI を施行。40のうち 32の膿瘍症例で Cytosolic amino acids (AAs)が認められた。嚢胞性腫瘍 13症例のうち、Lac と Cho が認めたれたのは3症例、Lac のみが10症例であった。Proton MRSはDWIよりもDTIと組み合わせて施行した方が両者の鑑別には有効と思われた。
 [64]

intracranial cystic mass lesion に対する MRS および DWI の有用性を評価する。
intracranial cystic mass lesion50 症例(21 pyogenic abscesses, 23 tumor cysts, 3 epidermoid cysts, and 3 arachnoid cysts)。Lactate と cytosolic amino acids は abscess21 中 18 症例で確認された。epidermoid cyst の 3 症例でも Lactate がみられ、 arachnoid cyst と区別することができた。abscess と nonabscess cystic tumor の鑑別に 対する有用性を、MRIのみ、MRS を追加、DWI を追加、MRS と DWI を追加で比較し、 MRS と DWI の追加的有用性を示した。 [65]

 ・小児科のてんかん原性病変(FCD, DNT, GG)の診断に、MRI、DWI(ADC 値)、MRS の組み合わせで、20症例について診断にたいする有用性を調べた。
 単独、および それらの組み合わせで、sensitivity、specificity を調べたところ、MRI+ADC+MRS の 3 者を利用した場合のみ、100%の sensitivity、specificityとなった。Multimodal MRI and MRS の小児科てんかん原性病変の術前診断の追加的価値を示した。

・症候より病変の進行が疑われたが、確診できなかった12症例のglioma(6:grade II、
6:grade III)で、MRSのCho/CrマップとFDG-PETでの半定量的取り込みの値を用いて評価した。<sup>1</sup>H-MRSとFDG-PETのgliomaの進行は75%%と83%の精度であった。
High grade gliomaの識別には、FDG—PETは100%、low-grade grade gliomaには80%の識別率を呈した。 一致率は75%であった。FDG-PETはhigh-gradeで、<sup>1</sup>H-MRSはlow-gradeで精度の向上に寄与し、腫瘍の進行の診断は、両者を組み合わせることで向上すると結論している。[67]

#### 6) Glioma 以外の治療後の変化、経過観察

・33 症例の転移について、γナイフ治療後の放射線壊死と腫瘍再発との鑑別のために
 に MRS を使用した。NAA/Cho ratio <1 かつ Lip/Cho ratio <3 を腫瘍再発の診断基準、Lip/Cho ratio >3 あるいは全ての代謝ピークの低下を放射線壊死として、代謝画

像を pure tumor recurrence (11 cases), partial tumor recurrence (11 cases), radiation-induced tumor necrosis (10 cases), and radiation-induced necrosis of the peritumoral brain (1 case)の4つに分けた。その診断は手術を行った7症例では組織的に確認され、残りも臨床経過に一致しており、MRS は放射線壊死と腫瘍再発との鑑別に効果的であると結論付けられた。[68]

小児の CNS 腫瘍に MRS を用いることによって、代謝情報から予後を予測することができるか検討した。76 症例を検討し、平均生存期間は 52 ヶ月。Cho、lipids and/or lactate、Cho/NAA および腫瘍の悪性度は、生存者、非生存者の間で有意差がみられたが、Cho+0.1Lの Accuracy と specificity はそれぞれ 80%、86%で最もよい指標だった。MRS は標準的な組織病理学よりも予後の推測に有用と考えられた。[69]

#### 7) 症例報告

・Intra-ventricular meningiomaの症例報告、MRS にて、High Cho、low Cr, NAA、Ala ピークを報告している。 [70] 2 症例報告、SVMRS、TE=136

・Gliomatosis cereberi について、MRS を用いた、stable case と progressive case の 分類に有用性を報告している。 Cho/NAA 比の大きな部位での biopsy を勧めている。 [71] 6患者、SVMRS, CSI、TE=135

・Ttumefactive demyelinating lesionのMRS patternは、ある種のhigh grade brain tumorとの鑑別に注意を要するとの症例報告 [72]:1症例、CSI、TE=144

・Gliomatosis cereberi にて、normal Cho レベルでも myo-Ins ピークの増加に注目 する必要性を述べている。症例報告。 [73] : 1例、SVMRS and CSI、 TE=20、 135

・Desmoplastic infantile gangliogliomas (DIG)の Case report。正常部位に比べ、腫瘍部 位では NAA/Cr が低下、Cho/Cr が上昇、mIn/Cr は著変なし。 [74]

・膿瘍形成を伴った Low-grade astrocytoma の 1 例。NAA と Cr が低下、Cho が上昇、 lipid peak の出現がみられ、GBM、メタと思われる所見だった。 [75]

・原発性の CNS lymphoma の症例報告。 経過で slight decrease of NAA/Cr ratio and an increased Cho/Cr ratio→(ステロイド使用) a striking decrease NAA/Cr ratio with a remarkable increase of the Cho/Cr ratio. A high resonance of free lipids and lactates

was also visible. $\rightarrow$ (手術)the choline resonance has returned to normal, without evidence of free lipids resonance. [76]

・松果体の Papillary tumor の症例報告。Cho 上昇、NAA 低下、Lac 軽度上昇。 [77]

・subependymal giant cell astrocytoma の症例報告。Cho/Cr 高値、NAA/Cr 低値と他の脳腫瘍と同様。結節性硬化症の患者で、上衣下結節の腫瘍化の検出には有用か。 [78]

 Conventional MRI で glioblastoma multiforme と思われた1症例について、perfusion MRI と proton MR spectroscopic imaging を施行。perfusion MRI では no hyperperfusion、MRS では lactate を除く全ての代謝産物が低下と非腫瘍性と思われる 結果を示し、結果として necrotizing cerebritis だった。 [79]

#### 考察

MRSをMRIに追加する場合は、追加的な利益があることが期待される。したがって、 放射線科医はマシン時間の追加や読影の時間が、その利益に見合うかを評価するこ とになる。この観点から、MRSの評価のための臨床 study は、MRS 結果による診断感 度、診断特異度が評価されるべきであり、MRI単独の場合にくらべ、追加的な感度、特 異度の増加に注目する必要がある

MRS の診断力を評価する study は、MRI との比較が必用であるが、MRI 所見が高度にある種の診断に示唆的であり、MRS が equivocal な場合、通常放射線科医は、画像所見を重視する傾向にある。この意味では、文献 [56]では、MRI に MRS を加えることで、正診率が 15.4% 増加したと明確に述べている。

統計的に正確なものを求めるとすると、サンプルサイズが大きいことが望まれるのは、 言うまでもない。 Review に採用された study でサンプルサイズが充分大きなものはご く限られていた。

MRS がたとえ主な鑑別診断を変更しない場合でも、いくつかの可能性を除外でき、 それにより biopsy やその他の検査を避けることができる場合もある。 MRI でも単一の シーケンスで、評価することはごくまれであるように、MRS をひとつの撮像法と考えると、 MRS の診断的価値をどのように計るかは、重要な問題である。

MRS study の報告にもかかわらず、cost effectiveness に関する報告は認められなかった。診断的観点からは、その他の追加的検査、biopsy などのコストとの対比が論じられる必要がある。

MRI 以外の分野の発展も MRI (MRS) 自身の有用性に影響を与えることになる。たと

えば、バイオプシーサンプルを用いたDNAマイクロアレイによる分類によれば、腫瘍の grade による遺伝子発現の違いが報告されている。将来的には、こうした分類がより重 視されてゆく可能性もあり、組織学的なもの以外の指標による grade 分類と MRS の対 比なども意味を持つようになると考えられる。

2007 年以降の傾向では Glioma の grading に関しては、悪性度のみならず免疫化学 分析による組織特性との比較の報告がめだった。Glioma 以外の腫瘍の症例報告や鑑 別に対する有用性の報告も増加しており、小児への使用も目立つ。さらに、症例の積 み重ねにより、腫瘍の MRS データを数値化しアルゴリズム作成した報告もみられ、 MRS のより実践的な臨床的利用、汎用性につながっていると思われる報告が多い。

特に最近の報告は、CSIや short echo での解析がめだち、perfusionや組織学的特性や化学療法での monitor としての報告が多くなされている印象をもつ。

#### 委員会意見

脳腫瘍を対象とする MRS の報告は数多いが、撮像法、解析法に主眼が置かれたものや、症例報告に終始したものなど、臨床的意義について必ずしも明確でないものが多い。より実践的な指針の確立が強くのぞまれるが、MRI と MRS の基準を用いた診断フォローチャートによる検討 [80]も報告されており、非常に興味深く今後の検討方針の1つと考えられる。

#### 担当者

木村浩彦、豊岡麻里子、平井俊範

#### 参考文献

- Devos, A., et al., *Classification of brain tumours using short echo time 1H MR spectra.* J.Magn Reson., 2004. **170**(1): p. 164–175.
- Herminghaus, S., et al., Determination of histopathological tumor grade in neuroepithelial brain tumors by using spectral pattern analysis of in vivo spectroscopic data. J.Neurosurg., 2003. 98(1): p. 74–81.
- Astrakas, L.G., et al., Noninvasive magnetic resonance spectroscopic imaging biomarkers to predict the clinical grade of pediatric brain tumors. Clin.Cancer Res., 2004. 10(24): p. 8220–8228.
- 4. Law, M., et al., *Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with*

conventional MR imaging. AJNR Am.J.Neuroradiol., 2003. 24(10): p. 1989-1998.

- Meyerand, M.E., et al., *Classification of biopsy-confirmed brain tumors using* single-voxel MR spectroscopy. AJNR Am.J.Neuroradiol., 1999. 20(1): p. 117–123.
- Shimizu, H., et al., Noninvasive evaluation of malignancy of brain tumors with proton MR spectroscopy. AJNR Am.J.Neuroradiol., 1996. 17(4): p. 737–747.
- Poptani, H., et al., *Characterization of intracranial mass lesions with in vivo proton MR spectroscopy.* AJNR Am.J.Neuroradiol., 1995. 16(8): p. 1593–1603.
- Murphy, P.S., et al., Could assessment of glioma methylene lipid resonance by in vivo (1)H-MRS be of clinical value? Br.J.Radiol., 2003. 76(907): p. 459-463.
- Magalhaes, A., et al., Proton magnetic resonance spectroscopy of brain tumors correlated with pathology. Acad.Radiol., 2005. 12(1): p. 51–57.
- Zhang, K., et al., Evaluation of invasiveness of astrocytoma using 1H-magnetic resonance spectroscopy: correlation with expression of matrix metalloproteinase-2. Neuroradiology, 2007. 49(11): p. 913-9.
- Yerli, H., et al., Evaluation of cerebral glioma grade by using normal side creatine as an internal reference in multi-voxel 1H-MR spectroscopy. Diagnostic and interventional radiology, 2007. 13(1): p. 3–9.
- McKnight, T.R., et al., Correlation of magnetic resonance spectroscopic and growth characteristics within Grades II and III gliomas. Journal of neurosurgery, 2007. 106(4): p. 660–6.
- Spampinato, M.V., et al., Cerebral blood volume measurements and proton MR spectroscopy in grading of oligodendroglial tumors. AJR. American journal of roentgenology, 2007. 188(1): p. 204–12.
- Bartha, R., J.F. Megyesi, and C.J. Watling, *Low-grade glioma: correlation of short* echo time 1H-MR spectroscopy with 23Na MR imaging. AJNR. American journal of neuroradiology, 2008. 29(3): p. 464-70.
- Guillevin, R., et al., Proton magnetic resonance spectroscopy predicts proliferative activity in diffuse low-grade gliomas. Journal of neuro-oncology, 2008. 87(2): p. 181-7.
- 16. Traber, F., et al., [1H-MR Spectroscopy of brain tumors in the course of radiation therapy: Use of fast spectroscopic imaging and single-voxel spectroscopy for diagnosing recurrence]. Rofo, 2002. **174**(1): p. 33-42.
- Plotkin, M., et al., 123I–IMT SPECT and 1H MR-spectroscopy at 3.0 T in the differential diagnosis of recurrent or residual gliomas: a comparative study.
  J.Neurooncol., 2004. 70(1): p. 49–58.
- 18. Ando, K., et al., [Usefulness of Cho/Cr ratio in proton MR spectroscopy for

*differentiating residual/recurrent glioma from non-neoplastic lesions].* Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi, 2004. **64**(3): p. 121–126.

- Henry, R.G., et al., Comparison of relative cerebral blood volume and proton spectroscopy in patients with treated gliomas. AJNR Am.J.Neuroradiol., 2000. 21(2): p. 357–366.
- 20. Reijneveld, J.C., et al., *Proton MRS imaging in the follow-up of patients with suspected low-grade gliomas.* Neuroradiology, 2005. **47**(12): p. 887-891.
- Dyke, J.P., et al., Monitoring the effects of BCNU chemotherapy Wafers (Gliadel) in glioblastoma multiforme with proton magnetic resonance spectroscopic imaging at 3.0 Tesla. Journal of neuro-oncology, 2007. 82(1): p. 103-10.
- 22. Laprie, A., et al., Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in newly diagnosed glioblastoma: predictive value for the site of postradiotherapy relapse in a prospective longitudinal study. International journal of radiation oncology, biology, physics, 2008. **70**(3): p. 773–81.
- Hattingen, E., et al., Prognostic value of choline and creatine in WHO grade II gliomas. Neuroradiology, 2008. 50(9): p. 759–67.
- 24. Alimenti, A., et al., *Monovoxel 1H magnetic resonance spectroscopy in the progression of gliomas.* European neurology, 2007. **58**(4): p. 198–209.
- Zeng, Q.S., et al., Multivoxel 3D proton MR spectroscopy in the distinction of recurrent glioma from radiation injury. Journal of neuro-oncology, 2007. 84(1): p. 63-9.
- Sankar, T., et al., Prospective serial proton MR spectroscopic assessment of response to tamoxifen for recurrent malignant glioma. Journal of neuro-oncology, 2008. 90(1): p. 63–76.
- Elias, A.E., et al., MR spectroscopy using normalized and non-normalized metabolite ratios for differentiating recurrent brain tumor from radiation injury. Academic radiology, 2011. 18(9): p. 1101–8.
- 28. Kim, H., et al., *Serial magnetic resonance spectroscopy reveals a direct metabolic effect of cediranib in glioblastoma.* Cancer research, 2011. **71**(11): p. 3745–52.
- Opstad, K.S., et al., Differentiation of metastases from high-grade gliomas using short echo time 1H spectroscopy. J.Magn Reson.Imaging, 2004. 20(2): p. 187–192.
- Ishimaru, H., et al., Differentiation between high-grade glioma and metastatic brain tumor using single-voxel proton MR spectroscopy. Eur.Radiol., 2001. 11(9): p. 1784–1791.
- 31. Majos, C., et al., Proton magnetic resonance spectroscopy ((1)H MRS) of human brain tumours: assessment of differences between tumour types and its applicability in brain

tumour categorization. Eur.Radiol., 2003. 13(3): p. 582-591.

- Opstad, K.S., et al., Apparent T(2) relaxation times of lipid and macromolecules: a study of high-grade tumor spectra. J.Magn Reson.Imaging, 2008. 27(1): p. 178–184.
- 33. Bendini, M., et al., Primary and metastatic intraaxial brain tumors: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging (CSI) proton MR spectroscopy, perfusion MRI, and histopathological findings in a group of 159 patients. Acta neurochirurgica, 2011. 153(2): p. 403-12.
- Lai, P.H., et al., Brain abscess and necrotic brain tumor: discrimination with proton MR spectroscopy and diffusion-weighted imaging. AJNR Am.J.Neuroradiol., 2002.
  23(8): p. 1369-1377.
- 35. Mishra, A.M., et al., Role of diffusion-weighted imaging and in vivo proton magnetic resonance spectroscopy in the differential diagnosis of ring-enhancing intracranial cystic mass lesions. J.Comput.Assist.Tomogr., 2004. 28(4): p. 540-547.
- Cho, Y.D., et al., (1)H-MRS metabolic patterns for distinguishing between meningiomas and other brain tumors. Magn Reson.Imaging, 2003. 21(6): p. 663-672.
- Kawaguchi, T., et al., 201Tl-SPECT and 1H-MRS study of benign lateral ventricle tumors: differential diagnosis of subependymoma. Neurosurg.Rev., 2005. 28(2): p. 96–103.
- Vuori, K., et al., Low-grade gliomas and focal cortical developmental malformations: differentiation with proton MR spectroscopy. Radiology, 2004. 230(3): p. 703–708.
- Lai, P.H., et al., In vivo differentiation of aerobic brain abscesses and necrotic glioblastomas multiforme using proton MR spectroscopic imaging. AJNR. American journal of neuroradiology, 2008. 29(8): p. 1511–8.
- Krishnamoorthy, T., et al., *Alanine peak in central neurocytomas on proton MR spectroscopy*. Neuroradiology, 2007. 49(7): p. 551-4.
- 41. Sjobakk, T.E., et al., *Metabolic profiling of human brain metastases using in vivo* proton MR spectroscopy at 3T. BMC cancer, 2007. 7: p. 141.
- Peet, A.C., et al., Short echo time 1 H magnetic resonance spectroscopy of childhood brain tumours. Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery, 2007. 23(2): p. 163-9.
- Porto, L., et al., Proton magnetic resonance spectroscopy in childhood brainstem lesions. Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery, 2007. 23(3): p. 305-14.
- 44. Davies, N.P., et al., *Identification and characterisation of childhood cerebellar tumours* by in vivo proton MRS. NMR in biomedicine, 2008. **21**(8): p. 908–18.
- 45. Harris, L.M., et al., *The use of short-echo-time 1H MRS for childhood cerebellar*

*tumours prior to histopathological diagnosis.* Pediatric radiology, 2007. **37**(11): p. 1101–9.

- Hazany, S., et al., Utilization of glutamate/creatine ratios for proton spectroscopic diagnosis of meningiomas. Neuroradiology, 2007. 49(2): p. 121–7.
- 47. Ueda, F., et al., Automated MR spectroscopy of intra- and extraventricular neurocytomas. Magnetic resonance in medical sciences : MRMS : an official journal of Japan Society of Magnetic Resonance in Medicine, 2007. 6(2): p. 75-81.
- Nagar, V.A., et al., Multivoxel MR spectroscopic imaging--distinguishing intracranial tumours from non-neoplastic disease. Annals of the Academy of Medicine, Singapore, 2007. 36(5): p. 309-13.
- 49. Chernov, M.F., et al., Comparison of 1H-MRS-detected metabolic characteristics in single metastatic brain tumors of different origin. Brain tumor pathology, 2006. 23(1): p. 35-40.
- Peet, A.C., et al., Magnetic resonance spectroscopy suggests key differences in the metastatic behaviour of medulloblastoma. European journal of cancer, 2007. 43(6): p. 1037-44.
- Garcia-Gomez, J.M., et al., Multiproject-multicenter evaluation of automatic brain tumor classification by magnetic resonance spectroscopy. Magma, 2009. 22(1): p. 5-18.
- 52. Hourani, R., et al., *Can proton MR spectroscopic and perfusion imaging differentiate between neoplastic and nonneoplastic brain lesions in adults?* AJNR. American journal of neuroradiology, 2008. **29**(2): p. 366–72.
- 53. Porto, L., et al., Cutoff value of choline concentration reliably reveals high-grade brain tumors among other contrast-enhancing brain lesions. Journal of neurological surgery. Part A, Central European neurosurgery, 2012. 73(3): p. 147-52.
- 54. Fellows, G.A., et al., Combined use of neuroradiology and 1H-MR spectroscopy may provide an intervention limiting diagnosis of glioblastoma multiforme. Journal of magnetic resonance imaging : JMRI, 2010. 32(5): p. 1038-44.
- 55. Majos, C., et al., Proton MR spectroscopy improves discrimination between tumor and pseudotumoral lesion in solid brain masses. AJNR. American journal of neuroradiology, 2009. 30(3): p. 544-51.
- 56. Moller-Hartmann, W., et al., *Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions.* Neuroradiology, 2002. 44(5): p. 371-381.
- 57. Fayed, N. and P.J. Modrego, *The contribution of magnetic resonance spectroscopy* and echoplanar perfusion-weighted MRI in the initial assessment of brain tumours.

J.Neurooncol., 2005. 72(3): p. 261–265.

- 58. Yang, D., et al., *Cerebral gliomas: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusion-weighted MRI.* Neuroradiology, 2002. **44**(8): p. 656–666.
- 59. Bulakbasi, N., et al., Combination of single-voxel proton MR spectroscopy and apparent diffusion coefficient calculation in the evaluation of common brain tumors. AJNR Am.J.Neuroradiol., 2003. 24(2): p. 225–233.
- 60. Lupo, J.M., et al., Analysis of metabolic indices in regions of abnormal perfusion in patients with high-grade glioma. AJNR. American journal of neuroradiology, 2007.
  28(8): p. 1455-61.
- 61. Inglese, M., et al., *Whole-brain N-acetylaspartate spectroscopy and diffusion tensor imaging in patients with newly diagnosed gliomas: a preliminary study.* AJNR. American journal of neuroradiology, 2006. **27**(10): p. 2137–40.
- Fayed, N., et al., Malignancy assessment of brain tumours with magnetic resonance spectroscopy and dynamic susceptibility contrast MRI. European journal of radiology, 2008. 67(3): p. 427-33.
- 63. Toyooka, M., et al., *Tissue characterization of glioma by proton magnetic resonance spectroscopy and perfusion-weighted magnetic resonance imaging: glioma grading and histological correlation.* Clinical imaging, 2008. **32**(4): p. 251–8.
- Nath, K., et al., Role of diffusion tensor imaging metrics and in vivo proton magnetic resonance spectroscopy in the differential diagnosis of cystic intracranial mass lesions. Magnetic resonance imaging, 2009. 27(2): p. 198–206.
- 65. Lai, P.H., et al., Proton magnetic resonance spectroscopy and diffusion-weighted imaging in intracranial cystic mass lesions. Surgical neurology, 2007. 68 Suppl 1: p. S25-36.
- 66. Fellah, S., et al., Epileptogenic brain lesions in children: the added-value of combined diffusion imaging and proton MR spectroscopy to the presurgical differential diagnosis. Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery, 2012. 28(2): p. 273-82.
- 67. Imani, F., et al., Comparison of proton magnetic resonance spectroscopy with fluorine-18 2-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for assessment of brain tumor progression. Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging, 2012. 22(2): p. 184-90.
- 68. Chernov, M.F., et al., Multivoxel proton MRS for differentiation of radiation-induced necrosis and tumor recurrence after gamma knife radiosurgery for brain metastases.
   Brain tumor pathology, 2006. 23(1): p. 19–27.

- 69. Marcus, K.J., et al., Predicting survival of children with CNS tumors using proton magnetic resonance spectroscopic imaging biomarkers. International journal of oncology, 2007. 30(3): p. 651–7.
- Majos, C., et al., Intraventricular meningiomas: MR imaging and MR spectroscopic findings in two cases. AJNR Am.J.Neuroradiol., 1999. 20(5): p. 882–885.
- Bendszus, M., et al., *MR spectroscopy in gliomatosis cerebri.* AJNR Am.J.Neuroradiol., 2000. 21(2): p. 375–380.
- 72. Law, M., D.E. Meltzer, and S. Cha, *Spectroscopic magnetic resonance imaging of a tumefactive demyelinating lesion*. Neuroradiology, 2002. **44**(12): p. 986–989.
- Saraf-Lavi, E., et al., Proton MR spectroscopy of gliomatosis cerebri: case report of elevated myoinositol with normal choline levels. AJNR Am.J.Neuroradiol., 2003. 24(5):
   p. 946–951.
- 74. Balaji, R. and K. Ramachandran, *Imaging of desmoplastic infantile ganglioglioma: a spectroscopic viewpoint*. Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery, 2009. 25(4): p. 497–501.
- Tsai, T.H., et al., Low-grade astrocytoma associated with abscess formation: case report and literature review. The Kaohsiung journal of medical sciences, 2008. 24(5): p. 262–9.
- Taillibert, S., et al., Brain lymphoma: usefulness of the magnetic resonance spectroscopy. Journal of neuro-oncology, 2008. 86(2): p. 225-9.
- 77. Inoue, T., et al., *Papillary tumor of the pineal region: a case report.* Brain tumor pathology, 2008. **25**(2): p. 85–90.
- 78. de Carvalho Neto, A., E.L. Gasparetto, and I. Bruck, Subependymal giant cell astrocytoma with high choline/creatine ratio on proton MR spectroscopy. Arquivos de neuro-psiquiatria, 2006. 64(3B): p. 877-80.
- 79. Pivawer, G., M. Law, and D. Zagzag, Perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging in differentiating necrotizing cerebritis from glioblastoma multiforme. Magnetic resonance imaging, 2007. 25(2): p. 238–43.
- Al-Okaili, R.N., et al., Intraaxial brain masses: MR imaging-based diagnostic strategy--initial experience. Radiology, 2007. 243(2): p. 539-50.

## 第二章:急性期脳梗塞

コンセンサス概要と推奨レベル

- 1. MRS は脳虚血性疾患急性期の代謝障害の早期検出に有用である。(Grade C1)
- 2. NAA と lactate を評価する。(Grade C1)
- 3. 拡散画像や灌流画像と比較して評価する. ただし超急性期脳虚血組織の可逆性の判定、血栓溶解療法の適応基準については確立されていない(Grade C2)
- 1. 撮像方法についての推奨事項
  - 1)1.5-T 以上の装置を用いる。
  - 2)TE=270msまたは 135msを用いる
  - 3)CSI 法を用い,対象健常側と比較する.

4)脳虚血急性期においては①拡散異常域と②diffusion-perfusion mismatch の領域,もしくはそれが推定される領域が測定対象となる.

2. 解析方法についての推奨事項

1)NAA と lactate を評価する。

a)NAA (N-acetyl aspartic acid)

NAA は proton MRS において、2.02ppm に最も高いピークを形成する。NAA はその殆どが neuron、特に axon, synaptosome に局在し[1]、脳組織のエネルギー代謝が比較的安定している場合には neuronal density を反映していると考えられるが、脳虚血急性期などのエネルギー代謝が著しく阻害される場合には間接的に mitochondria の機能障害を反映して急速に減少する[2]と考えられ、このことより脳組織の viability を反映すると考えられている。NAA の代謝経路は neuron, oligodendricyte, astrocyte 間で compertmentaion を形成しており[3]、各細胞の NAA 代謝における役割は以下のように考えられている。

- I. Neuron: NAA は neuron の mitochondria で Acetyl-CoA と Aspartate から L-aspartate N-acetyltransferase (AAT)により合成される。この合成は energy dependent であり 4)、虚血時には低下あるいは停止する。 Mitochondria で合成された NAA は細胞質内に移動し、ここに主として存 在する[5]。NAA は絶えず neuron で合成されており、その turnover は約 13 時間と考えられている[6]。
- II. Oligodendrocyte: Neuron で生成された NAA の大部分は Oligodendrocyte に移行し、ここで aspartoacylase (ASPA)により acetate と aspartate に分解され、acetate は myelin lipid の合成に供すると考えられ

ている[7]。

III. Astrocyte: Neuron において一部の NAA は glutamate と共に neurotransmitter である

NAAG (N-acetylaspartylglutamate)の合成に供する。Neurotransmitter と して放出された NAAG は astrocyte 表面の NAAG 分解酵素(主に glutamate carboxypeptidase II, GCPII)で再び NAA に分解されると共に Astrocyte に取り込まれ、血液中に放出されると考えられている[5,6]。

・脳虚血急性期における NAA の急速な低下は Neuron による NAA 合成の低下、 neuron からの NAA 放出と分解の促進によると考えられる。

b) lactate

lactate の上昇は嫌気性解糖の亢進、好気性解糖の障害を反映する。lactate は正常解糖下では脳のほとんどの部位で検出されないが,解糖系の最終産物 であり,脳虚血急性期[8]、低酸素血症[9]などの TCA 回路(好気性解糖)が障害 された状態や、ミトコンドリア病[10]、てんかん発作期[11]、脳腫瘍の一部[12]など エネルギー消費が供給を上回った状態で上昇が認められる。上昇時期に関して は発症24時間以内の32例にてMRSIを施行した研究ではlactateの上昇はDWI 高信号の出現に先んじて出現し、他の metabolite の変化はそれに遅れ出現し、 各々 metabolite の変化の大きさは血清グルコース濃度に相関したという報告が見 られる[13]。

2) 代謝物の評価に関しては、CSI 法を用い,対象健常側の当該代謝物と比較 することが望ましいが、SVMRS などにおいて代謝物の比で見る場合には NAA/Cr, Lactate/Cr による評価が標準的である.

・Cr はエネルギー代謝(creatine shuttle)に関連する creatine および phospho-creatine からなるピークであり、慢性期では明らかな低下を見、脳虚 血急性期で低下する[14]という報告も見られるが、少なくとも発症 24 時間以内 では比較的変動が少なく[14,16]相対比を求める時の標準として用いられること が多い。

・NAA/lactate や NAA/cho, lactate/cho は両代謝物質が変動する可能性があり[15], 適切ではないと考えられる。

3)急性期臨床における定量評価法については確立されていない

- 3. 急性期における所見
- ・ 脳虚血急性期においては lactate の上昇と NAA の低下を認める[17,18]。
- ・ lactate の上昇は NAA の低下に先行して、虚血発症早期から認められる[17,18]。 実験系では虚血発症直後から乳酸の上昇が認められている[19]。発症24時間以 内の 32 例にて MRSI を施行した研究では lactate の上昇は DWI 高信号の出現に 先んじて出現し、他の metabolite の変化はそれに遅れ出現した[5,6,13]。また、虚 血強度が強いほど lactate 上昇は大きい[5,6].
- ・ Lactate の上昇はADCの低下と相関する[17,20]。
- ・ 高血糖状態に合併した脳虚血では lactate 上昇の程度が大きい。拡散異常域(A DC低下域)の周囲にも lactate 上昇が認められる[21]。
- Core 周囲の灌流異常域辺縁部では lactate 上昇は軽度であるが, 拡散異常を呈する虚血中心 core にいたるにつれて求心状に lactate 上昇が著明となる[17]。ただし虚血障害組織では、梗塞が完成されていると考えられる亜急性期以降にも乳酸の蓄積が持続し、その原因としては灌流障害[14]およびグリオーシスに陥った組織の代謝系が正常の脳組織と異なる事が示唆されている[22]。
- ・ 超急性期脳虚血においては NAA の低下領域は拡散強調画像高信号領域にほぼ 一致する。NAAの低下はADCの低下と相関する[17,20]。
- ・ 脳虚血急性期における NAA の低下の程度は機能的予後とも相関する[23]。
- ・ 慢性期以降の梗塞壊死組織に NAA ピーク残存を認めることがあるが, 必ずしも viable な神経細胞を反映するわけではない[24]。
- ペナンブラ診断における有用性は確立されていないが、可逆的なペナンブラを評価できる可能性がある。乳酸上昇域は灌流異常域内の拡散異常域よりも広い範囲(diffusion perfusion mismatch 領域)におよぶ。乳酸の軽度上昇のみで、NAAの低下のない領域ではまだ viable で、可逆的な虚血の可能性がある[17]。
- ・ 血栓溶解療法適応基準となる閾値については検証されていない.
- ・ Choline が上昇するという報告があるが、急性期では一旦低下し、急性期(24時間)

以降は軽度の低下に留まるものの[16]、他のピークを形成する物質の低下がより 激しいために、特に SVMRS では見掛け上他の物質より高く見えるという報告が多 い[25]。一方では31人の発症28時間以内の急性期脳梗塞症例にMRSIを施行し、 3-7日後の MRI 所見との比較において、梗塞が最終的に拡大した領域(initial で DWI で正常だたg、follow up で梗塞に陥った領域)と、その周囲の梗塞を免れた領 域の予測がMRS にて可能かを検討した。その結果有意差が見られたのは Choline 濃度のみであり梗塞に陥った領域は Choline 濃度が上昇していたという報告も見ら れ[27]、Choline の変化が急性期の組織予後予測に有用である可能性が示されて いる。

- 内頸動脈閉塞を伴う症例では、脳の局所症状を伴うTIAないしは minor stroke を 生じ、半年以内の症例では内頸動脈灌流領域のNAAが低下していた[26]が、無 症候性の内頸動脈閉塞[28]、ないしはTIAとして一過性黒内症のみを生じた症例
   [29]ではNAAの低下は見られなかった。脳の局所症状を伴うTIAないしは minor strokeを生じた症例を経時的に検討した報告では、NAAの低下は発症12か月目 以降は正常に復した[29]。50 例の MRI 上、病巣の認められない発症 5 年以内に TIA,RIND を呈した IC ないしは MCA の 70%以上の狭窄例では NAA↓、Cho↑が 認められ、lactate は 12 人で観測された。また変化の度合いは神経兆候と相関した [30]。
- Classic definition of TIA においては、35 例の発症 72 時間以内に、MRS および PI を施行した症例に於いて、病側大脳半球の NAA/Cr 比は健側に比較して低かっ た。また、DWI で病巣の認められた症例では lac/NAA 比が有意に上昇していた [31]。
- ・出血性梗塞の予測に関しては、動物実験レベルでは lactate の上昇の激しい領域 は出血性梗塞を呈するという報告[32]が認められるが、2012 年になり発症 72 時間 以内の急性期脳梗塞例で病巣 glutathion 濃度を測定、出血性梗塞を呈しなかっ た症例では glutahion が正常より上昇していたが、出血性梗塞を呈した症例では上 昇が認められなかったという臨床研究が初めて報告された[33]。
- ・ 脳卒中発症後の neuronal plasticity については、現時点では MRS を用いた論文 は見られないが、2012 年に深部脳梗塞にて上肢を含む麻痺を呈した例に、hand grasping を用いた fMRI を施行し、M1 を同定、同部の MRS を測定し、dyng back degeneration を評価し、病巣側の NAA, Glx 濃度は Fugl-Meyer Upper Extremity Scale (FMUE)[34]と相関したという報告[35]が見られており、今後この研究領域が

発展する可能性が示唆されている。

#### 委員会意見

MRS では拡散異常出現よりも早期に拡散異常の周囲や最終梗塞巣周囲において 虚血による代謝障害を検出できる可能性があるが、その臨床的意義は確立されてい ない.発症3時間以内にrt-PAによる血栓溶解療法の適応が考えられる症例では、 rt-PA投与開始の律速段階にならない範囲でMRSを施行する。

#### 担当者

井田 正博、五十嵐 博中

文献リスト

- Tallan HH, Moore S, Stein WH. N-Acetyl-L-aspartic acid in brain. J Biol Chem. 219:257-264, 1956
- Muñoz Maniega S, Cvoro V, Chappell FM, Armitage PA, Marshall I, Bastin ME, Wardlaw JM. Changes in NAA and lactate following ischemic stroke: a serial MR spectroscopic imaging study. Neurology. 71:1993–1999, 2008.
- Baslow MH. Functions of N-acetyl-L-aspartate and N-acetyl-L-aspartylglutamate in the vertebrate brain: role in glial cell-specific signaling. J Neurochem. 75:453-459, 2000
- Bates TE, Strangward M, Keelan J, Davey GP, Munro PM, Clark JB: Inhibition of N-acetylaspartate production: implications for 1H MRS studies in vivo. Neuroreport 7: 1397-1400, 1996
- Moffett JR, Ross B, Arun P, Madhavarao CN, Namboodiri AM. N-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. Prog Neurobiol. 2007 Feb;81(2):89-131.
- Choi IY, Gruetter R. Dynamic or inert metabolism? Turnover of N-acetyl aspartate and glutathione from D-[1-13C]glucose in the rat brain in vivo. J Neurochem. 91:778-787, 2004
- Benarroch EE. N-acetylaspartate and N-acetylaspartylglutamate: neurobiology and clinical significance. Neurology. 70:1353–1357, 2008
- Rehncrona S, Rosén I, Siesjö BK. Brain lactic acidosis and ischemic cell damage: 1. Biochemistry and neurophysiology. J Cereb Blood Flow Metab. 1:297-311,1981
- Krohn KA, Link JM, Mason RP. Molecular imaging of hypoxia. J Nucl Med. 2008 Jun;49 Suppl 2:129S-48S.

- Mathews PM, Andermann F, Silver K, Karpati G, Arnold DL. Proton MR spectroscopic characterization of differences in regional brain metabolic abnormalities in mitochondrial encephalomyopathies. Neurology. 43:2484-2490, 1993
- Lazeyras F, Blanke O, Zimine I, Delavelle J, Perrig SH, Seeck M. MRI, (1)H-MRS, and functional MRI during and after prolonged nonconvulsive seizure activity. Neurology. 55:1677-1682, 2000
- 12. Alger JR, Frank JA, Bizzi A, Fulham MJ, DeSouza BX, Duhaney MO, Inscoe SW, Black JL, van Zijl PC, Moonen CT, et al. Metabolism of human gliomas: assessment with H-1 MR spectroscopy and F-18 fluorodeoxyglucose PET. Radiology. 177:633-641, 1990
- 13. Dani KA, An L, Henning EC, Shen J, Warach S; National Institute of Neurological Disorders and Stroke Natural History of Stroke Investigators Multivoxel MR spectroscopy in acute ischemic stroke: comparison to the stroke protocol MRI. Stroke. 2012;43:2962-2967.
- 14. Gideon P, Henriksen O, Sperling B, Christiansen P, Olsen TS, Jørgensen HS, Arlien-Søborg P. Early time course of N-acetylaspartate, creatine and phosphocreatine, and compounds containing choline in the brain after acute stroke. A proton magnetic resonance spectroscopy study. Stroke. 23:1566-1572, 1992
- 15. Igarashi H, Kwee IL, Nakada T, Katayama Y, Terashi A. 1H magnetic resonance spectroscopic imaging of permanent focal cerebral ischemia in rat: longitudinal metabolic changes in ischemic core and rim. Brain Res. 907:208-221, 2001
- 16. Muñoz Maniega S, Cvoro V, Armitage PA, Marshall I, Bastin ME, Wardlaw JM. Choline and creatine are not reliable denominators for calculating metabolite ratios in acute ischemic stroke. Stroke. 39:2467-2469, 2008
- Nicoli F, Lefur Y, Denis B, Ranjeva JP, Confort-Gouny S, Cozzone PJ. Metabolic counterpart of decreased apparent diffusion coefficient during hyperacute ischemic stroke: a brain proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. Stroke. 34:e82-87, 2003
- Stengel A, Neumann-Haefelin T, Singer OC, Neumann-Haefelin C, Zanella FE, Lanfermann H, Pilatus U. Multiple spin-echo spectroscopic imaging for rapid quantitative assessment of N-acetylaspartate and lactate in acute stroke. Magn Reson Med. 52:228-238, 2004
- Monsein LH, Mathews VP, Barker PB, Pardo CA, Blackband SJ, Whitlow WD, Wong DF, Bryan RN. Irreversible regional ischemia: Serial MR imaging and proton spectroscopy in a non -human primate model. AM J Neuroradiol. 14:963–970,

1993

- 20. Singhal AB, Ratai E, Benner T, Vangel M, Lee V, Koroshetz WJ, Schaefer PW, Sorensen AG, Gonzalez RG. Magnetic resonance spectroscopy study of oxygen therapy in ischemic stroke. Stroke. 38:2851–2854, 2007
- Henriksen O, Gideon P, Sperling B, Olsen TS, Jørgensen HS, Arlien-Søborg P. Cerebral lactate production and blood flow in acute stroke. J Magn Reson Imaging, 1992; 2:511-517.
- 22. Rothman DL, Howseman AM, Graham GD, Petroff OA, Lantos G, Fayad PB, Brass LM, Shulman GI, Shulman RG, Prichard JW. Localized proton NMR observation of [3-13C]lactate in stroke after [1-13C]glucose infusion. Magn Reson Med. 21:302-307,1991.
- 23. Pereira AC, Saunders DE, Doyle VL, Bland JM, Howe FA, Griffiths JR, Brown MM. Measurement of initial N-acetyl aspartate concentration by magnetic resonance spectroscopy and initial infarct volume by MRI predicts outcome in patients with middle cerebral artery territory infarction. Stroke. 30:1577-1582, 1999
- 24. Sager TN, Laursen H, Hansen AJ. Changes in N-acetyl-aspartate content during focal and global brain ischemia of the rat. J Cereb Blood Flow Metab 15:639-646, 1995
- Law M. MR spectroscopy of brain tumors. Top Magn Reson Imaging. 15:291–313, 2004
- 26. Rutgers DR, van Osch MJ, Kappelle LJ, Mali WP, van der Grond J. Cerebral hemodynamics and metabolism in patients with symptomatic occlusion of the internal carotid artery. Stroke. 34:648–652, 2003.
- 27. Karaszewski B, Thomas RG, Chappell FM, Armitage PA, Carpenter TK, Lymer GK, Dennis MS, Marshall I, Wardlaw JM. Brain choline concentration. Early quantitative marker of ischemia and infarct expansion? Neurology. 2010;75:850-856.
- 28. D Lythgoe, A Simmons, A Pereira, M Cullinane, S Williams and H S Markus Magnetic resonance markers of ischaemia: their correlation with vasodilatory reserve in patients with carotid artery stenosis and occlusion. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 71;58-62, 2001
- 29. Rutgers DR, Klijn CJ, Kappelle LJ, van der Grond J.Cerebral metabolic changes in patients with a symptomatic occlusion of the internal carotid artery: a longitudinal 1H magnetic resonance spectroscopy study. J Magn Reson Imaging. 11:279-286, 2000
- 30. Zhang M, Lu J, Jiao L, Ma Q, Li K. Proton magnetic resonance spectroscopy in

patients with symptomatic unilateral internal carotid artery / middle cerebral artery stenosis or occlusion. J Magn Reson Imaging. 2011;34:910-916

- 31. Tong T, Zhenwei Y, Xiaoyuan F. 1H-MR spectroscopy changes in transient ischemic attack patients and their correlation with perfusion-weighted imaging. Int J Neurosci. 2010;120:596-601.
- 32. Dreher W, Kühn B, Gyngell ML, Busch E, Niendorf T, Hossmann KA, Leibfritz D. Temporal and regional changes during focal ischemia in rat brain studied by proton spectroscopic imaging and quantitative diffusion NMR imaging. Magn Reson Med. 1998;39:878-888.
- 33. An L, Dani KA, Shen J, Warach S; Natural History of Stroke Investigators Pilot results of in vivo brain glutathione measurements in stroke patients. J Cereb Blood Flow Metab. 2012;32:2118-2121.
- 34. Fugl-Meyer AR, Jaasko L, Leyman I, Olsson S, Steglind S. The poststroke hemiplegic patient. 1. A method for evaluation of physical performance. Scand J Rehabil Med. 1975;7:13-31
- 35. Cirstea CM, Brooks WM, Craciunas SC, Popescu EA, Choi IY, Lee P, Bani-Ahmed A, Yeh HW, Savage CR, Cohen LG, Nudo RJ. Primary motor cortex in stroke: a functional MRI-guided proton MR spectroscopic study. Stroke. 2011;42:1004-1009.

### 第三章:小児神経疾患

コンセンサス概要と推奨レベル

- 1. NAA の欠失あるいは Cr の欠失等あるべきピークが存在しない場合、特異的な 疾患が示唆される。(Grade A)
- 2. NAA のピークが著高を示す場合特異的な疾患が示唆される。(Grade A)
- 通常存在しないピークが存在する場合特異的な疾患が示唆される。(Grade B,C1)
- 病態に即したパターンを示す疾患として dysmyelination, demyelination, neuronal degeneration, white matter rarefraction, hyperammonemia, mitochondrial disorder があり、proton MRS の追加が有用である。(Grade B ないしC1)

小児神経疾患(変性・代謝疾患)は、原因によってライソソーム異常症、ペルオキソ ゾーム異常症、ミトコンドリア異常症などに大分されている。本報告では新たな試み として MRS 所見から小児神経疾患を分類してみた。各論における有用性は MRS>MRI (A 行うよう強く勧められる), MRS=MRI (B 行うよう勧められる), MRS<MRI (C 行う よう勧められるだけの根拠がない)の3段階にて分類した。

総説的な文献として下記を参照した。

総-1) Cecil KM, Kos RS. Magnetic resonance spectroscopy and metabolic imaging in white matter diseases and pediatric disorders. Top Magn Reson Imaging 2006; 17: 275-293. 総-2) Van der Voorn JP, Pouwels PJ, Hart AA, et al. Childhood white matter disorders: quantitative MR imaging and spectroscopy. Radiology 2006; 241: 510-517.

#### 疾患特異的な MRS 所見

 1.あるべきピークが存在しない疾患 1), NAA の欠失; 2), Cr の欠失
 2.ピークが著高を示す疾患 1), NAA の著高
 3.通常存在しないピークが存在する疾患 病態に則した MRS 所見
 4.病態に則したパターンを示す疾患 1), dysmyelination; 2), demyelination; 3), neuronal degeneration; 4), white matter rarefraction; 5), hyperammonemia; 6),
## mitochondrial disorders.

### 1. あるべきピークが存在しない疾患

## 1-1), NAA の欠失

・NAA が欠失する疾患は世界で1例のみ報告されている[1]。NAA 欠失はすべての検 査領域(灰白質、白質、基底核、小脳)に認められ、他の代謝物質は正常であった。 MRI では髄鞘化遅延を認めるが、非特異的である。(有用性 A) 症例は3歳の男児で、 発達遅滞が主訴である。本疾患の原因は不明である。NAA が全くなくても、神経症 状の程度は軽く、neuronal marker としての NAA の意義にも疑問が生じる。

## 1-2), Cr の欠失

・Cr deficiency syndrome には、現在3種類の病型が知られている。(1),Guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) deficiency, (2), creatine transporter (CRTR) deficiency, (3), arginine:glycine amidinotransferase (AGAT) deficiency であり、いずれもけいれん、発達 障害を呈しうる。GAMT deficiency では、錐体外路症状を呈しうる。

## (1) GAMT deficiency.

・MRS 上 Cr は欠失しており、3.7-3.9 ppm に guanidineacetate (GAA, precursor of Cr)の
出現を見る[2,3]。Cr 以外の代謝物質に関しては明確な記載はないが、掲載図を見る
限り明らかな異常はないようである。MRI は正常[2,3]、ないし淡蒼球に T2 高信号[4,5]
を呈する。Cr の補充療法で、臨床的改善、MRS でのCr ピーク出現が観察される[3,5]。
(有用性 A)

## (2) CRTR deficiency.

・MRS 上 Cr は欠失しており、3.7-3.9 ppm に GAA peak の出現を認める[6]。Cr 以外 の代謝物質に関しては明確な記載はないが、掲載図を見る限り明らかな異常はないよ うである。MRI は正常[7] ないし側脳室拡大、前角周囲グリオーシス[8] などを呈す る。Cr の補充療法で、臨床的、MRS 上の改善は認めない[7]。(有用性 A)

#### (3) AGAT deficiency.

・MRS 上 Cr は欠失しており、MRI は正常[9]である。Cr 以外の代謝物質に関しては 明確な記載はないが、掲載図を見る限り明らかな異常はないようである。Cr の補充 療法で、臨床的、MRS上の改善を認める[9]。(有用性 A)

## 1-3). NAA, Cr 以外の欠失

・Cho, mIns などが単独に欠損する疾患は報告がない。mIns は、高アンモニア血症下 で時に欠失するが、Glutamine/glutamate の高値、Cho 低下を伴い、4-5) で後述する。

#### 2. ピークが著高を示す疾患

## 1). NAA の著高

### (1)Canavan disease.

・Canavan disease は aspartoacylase 活性低下により NAA が蓄積し高値を呈する。1990年の報告[10]以来有名であるが、実際の NAA の定量値は正常から2倍の範囲である[11,12]。Cr, Cho は WM rarefraction を反映して低値であり、mIns は高値とされる[11,12]。
大頭症を呈し、MRI では皮質下白質から広範な T2 高信号を呈するが、疾患特異性は低い。(有用性 A)

## (2)Salla disease

・Salla disease はシアル酸代謝異常症で、N-acethylneuraminic acid (NANA)が蓄積する。
NANA と NAA は 1.5T MRS では区別できないため、NAA の高値 (+34%) を呈する[13]。
Cr の高値 (+47%)、Cho の低値 (-35%)も合わせて認められる。病理の報告はごくわずかであるが loss of axons and myelin sheath, astrogliosis の記載がある。Cr 高値はastrogliosisを、Cho 低値はdecreased membrane synthesis&turnoverの反映とも考えうる。
MRI では、白質の広範な高信号 (dysmyelinating pattern)を認め、Pelizaeus-Merzbacher disease (PMD) と近似する[13]。臨床的にも発達遅滞、眼振、失調、低緊張など PMD と重なり合う部分が多い。MRS 所見においても NAA 高値の機序は異なるが、PMD でも NAA, Cr 高値、Cho 低値が認められる(後述)。(有用性 B)

### 3.通常存在しないピークが存在する疾患

#### 1)Sjogren-Larsson's syndrome (SLS).

・SLS は fatty aldehyde dehydrogenase 欠損による脂質代謝異常症で、先天性魚鱗癬、 精神発達遅滞、痙性両麻痺を呈する。MRS では、0.9, 1.3 ppm に2つのピーク(long chain fatty alcohols)を認める[14, 15]。0.9 ppm のピークは T2 value が短く、short TE で のみ観察される[14]。病理では、深部白質を中心とした髄鞘の淡明化、グリオーシス を認める。MRI は、側脳室周囲から半卵円中心にびまん性の T2 高信号を呈する。(有 用性 B)

## 2)Succunate dehydrogenase (SDH) deficiency.

・SHD 欠損症はミトコンドリア脳症 (complex II 欠損症)の原因の一つである。白質の

**MRS** で、乳酸のピークに加え、2.40 ppm に succinate (コハク酸) のピークを認める [16]。GM, BG には同ピークは認めない。MRI では、側脳室周囲(特に前頭、後頭部) に進行性のT2 高信号を認める、U-fiber は侵されない。(有用性 A)

## 3)Maple syrup urine disease (MSUD).

・MSUD は分岐鎖アミノ酸(バリン、ロイシン、イソロイシン)の代謝異常症で、重 篤な脳症を呈しうる。新生児マススクリーニングの対照疾患の一つで、早期発見、早 期治療(食事療法)が必要である。MRS では、0.9-1.0 ppm に branched chain amino acid, keto acid を反映したピークを認める[17]。NAA 低下、Lac ピーク出現も認める。治療 により、MRS 所見は正常化する。新生児期には、髄鞘内浮腫を反映し脳幹、基底核、 小脳に T2, DWI 高信号 (MSUD edema)を呈する。(有用性 B)

## 4)ガラクトース血症 (Galactocemia)

・ガラクトース血症はガラクトース代謝に関わる3つの酵素異常(ガラクトキナーゼ 欠損など)で生じる。Galactitol (Gal-ol)の蓄積により脳症、白内障を呈しうる。MRS では、Gal-olを反映して3.67, 3.74 ppm にピークを認める[18]。NAA/Cr, Cho/Cr は正 常、mIns/Cr は低下している。治療により異常ピークは消失する。MRI では U-fiber を含む皮質下白質にT2 高信号を呈する。(有用性A)

## 5)Nonketotic hyperglycinemia (NKH).

・NKH はグリシン開裂酵素の異常で、新生児期に昏睡、てんかん(EIEE)を呈しうる。
 MRS では、グリシンの蓄積を反映して 3.55 ppm にピークを認める。Short TE では、
 mIns と重なるが、グリシンは T2 値が長いため long TE でも残存する[19]。NAA, Cr, Cho は正常範囲。新生児期の MRI では、valuolating myelinopathy を反映して髄鞘化部位に
 拡散能の低下(DWI 高信号)を認める。脳梁のひ薄化、大脳萎縮、髄鞘化遅延も報告 されている。(有用性 C)

#### 6)Ribose-5-phosphate isomerase (RPI) 欠損症

・RPI 欠損症は polyols 代謝異常の一つであり、緩除進行性の神経症状(小脳失調、視神経萎縮、痙性麻痺、てんかん、末梢神経障害)を呈する。MRS では、polyols の蓄積を反映して 3.6 ppm (D-arabitol), 3.8 ppm (ribitol) のピークが認められる。Short TE ではいずれも上向きの duplet spectrum として、long TE では atabitol は下向きのピーク として観察される[20]。MRI は、皮質下白質優位の広範な T2 高信号を認める(脳梁 は低信号)。(有用性 A)

## 7)Sandhoff disease

Sandhoff disease は hexosaminidases A and B 欠損によるライソソーム病であり、正常発達の後退行し、てんかん、低緊張から痙性四肢麻痺などを呈する。Cherry red spot が認められる。MRS では 2.07 ppm に N-acetylhexosamine のピークを認める [21]。
 NAA 低下、mIns は上昇する。(有用性 B)

## 8)Phenylketonuria

・Phenylketonuria は phenylalanine を分解するフェニルアラニン水酸化酵素の遺伝的欠 損により、体内に多量のフェニルアラニ ンが蓄積する先天性アミノ酸代謝異常症. 新生児マススクリーニング検査により、わが国ではすべて出生直後より診断される. けいれん、茶色の髪,精神発達遅滞などを呈するが,食事療法により予後は良好であ る.

MRI では、T2 強調像にて大脳白質にびまん性左右対称性に淡い高信号を認めることが多い。軽度の髄鞘内浮腫が原因と考えられている. MRS では、phenylalanineの蓄積を反映して7.36 ppm にピークを認め,血中濃度と相関する [22]。NAA, Cr, Cho, mIns は正常。

## 9)Fucosidosis

・α-L-fucosidase 欠損による劣勢遺伝性ライソソーム病であり、発達退行、けいれん、 粗野な顔貌、反復する気道感染、肝脾腫などを呈する。MRIでは広範な白質信号異常 に加えて、淡蒼球のT1高信号・T2低信号を呈しうる。MRSは1例のみであるが、3.8-3.9 ppmにピークを認めると報告されている [23]。(有用性 B)

## 10)GABA transaminase 欠損症

・Glutamate から、GABA→succinic semialdehyde (SSA)→succinate (コハク酸) へと代 謝され TCA cycle に入る代謝経路は GABA shunt と呼ばれる。GABA transaminase は、 GABA を SSA へ代謝する酵素であり、その欠損は精神運動発達遅滞、てんかん、急 性脳症を呈しうる。MRI では皮質下白質、内包に拡散能低下・T2 高信号を認め、MRS では GABA の異常高値を認める [24]。(有用性 A)

### 11)Succinic semialdehyde dehydrogenase (SSADH) 欠損症

・SSADH は GABA shunt 内で SSA を succinate(コハク酸)に代謝する酵素であり、その 欠損は精神運動発達遅滞、てんかんを呈しうる。MRS では GABA 高値に加え、 gamma-hydroxybutyric acid (GHB)を認める [25]。(有用性 B)

## 12). 3-hydroxy-3-mehtylglutaryl-CoA lyases (HMG-CoA) 欠損症

 ・HMG-CoA は HMG-CoA を acethy-CoA に転換する酵素で、その欠損症は Reye 症候 群に似て代謝性アシドーシス、代謝性脳症、低ケトン性低血糖、肝機能障害、けいれ んなどを呈する。T2 強調画像で、広範な白質軽度の信号異常(脳梁、U fiber は保た れる)に加え多発性の高信号領域が認められる。MRS では、NAA 低下、Cho, mIns の高値に加え、2.42ppm にピーク (3-hydroxyisovalerate and/or 3-hydroxy-3-methylglutarate) を認める [26]。

# 13). Adenylosuccinate lyase (ADSL) deficiency

・ADSL deficiency はまれなプリン代謝異常症である。臨床症状は新生児期の致死性 脳症から軽度発達遅滞、自閉症まで幅広い。MRI では白質信号異常を認める。MRS では、succinyladenosine (S-Ado) を反映して 8.3ppm にピークを認める [27]。Cr, mIns の高値を合わせて認める。(有用性 A)

# 4.病態に則した MRS 所見

## 4-1)dys- or hypomyelination

・先天性大脳白質形成不全症は、髄鞘構成タンパクの異常により髄鞘が形成されない 疾患である。従って、MRIでは新生児とほぼ同じパターンを示す。MRS 所見として、 Cre (p=0.03), mIns (p<0.001) 高値[総-2]、Cho 低値を呈する。

・代表的疾患である Pelizaeus-Merzbacher disease (PMD) における MRS 所見は特徴的 である[28, 29]。多くの神経疾患と異なり、白質の NAA は高値を示す。グリオーシス を反映して mIns, Cr, glutamine は高値を示し、Cho は正常ないし低下 (ミエリン合成・ 代謝の低下) する。(有用性 B) PMD モデルマウス (Msd マウス)の検討では、NAA, NAAG, creatine, glutamine, glutamate の高値、Choの低値を呈する。NAAを aspartoacylase に より分解する成熟乏突起膠細胞が存在しないため NAA が分解されずに蓄積し、二次的に NAAG が高値を呈していると推測されている[30]。

・また、PLP 遺伝子異常を認めない PMD 様の臨床症状、MRI 上 dysmyelination を有 する 2 女児の MRS では PMD 同様、NAA, Cr, mIns 高値、Cho 低値を認める[31]。髄液 の NAAG が高値であり、MRS 所見も NAAG 高値を反映している可能性が示唆される。

・Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum (H-ABC) では、NAA, Cho は正常範囲、mIns, Cr は高値とされる[32]。MRI は白質の広範な髄鞘形成不全に 加え特徴的な基底核、小脳の萎縮を示す。(有用性 C)

# 4-2) demyelination.

・脱髄疾患には、adrenoleukodystrophy (ADL), metachromatic leukodystrophy (MLD), Alexander disease, Krabbe disease などが含まれる。

・MRS では、髄鞘代謝の亢進(破壊)を反映し Cho 高値、2 次的な axonal and neuronal degeneration を反映して NAA 低下、グリオーシスを反映して mIns, glutamine>Cr の高 値を認める。正常小児に比しての報告では、Cho (p=0.02), mIns (p<0.001) が優位に高 値とされる[総-2]。髄鞘崩壊で生じる lipid&protein を反映して 0.9-1.3 ppm の広いピー クや、Macrophage の増加を反映して Lac を認めることもある。これらのパターンは、 急性の炎症性疾患 (ADEM, MS, 脳症) でも呈するため、鑑別は時に困難である。

・ALD は、アシル CoA シンテターゼ欠損による極長鎖脂肪酸の蓄積が病因である。 MRI では、後頭葉白質、聴覚路、外側膝状体に T2 高信号を認めやすい。MRS では、 NAA, Glutamate (neuron marker)の低値、Cr 低値(エネルギー代謝の障害)、Cho, mIns, Glutamine (glial marker), lipid+Lac の高値を認める[33]。(有用性 C)

・Krabbe disease は β-galactosidase の欠損により、cerebroside が白質に蓄積する。MRI

では、大脳小脳白質、錐体路の T2 高信号が特徴である。MRS では、NAA 低値、mIns, Cr (astrogliosis), Cho (active demyelination)高値を認め、WM>GM で変化が強い[34]。(有用性 C)

・Alexander disease は、巨頭症を呈する白質脳症であり、glial fibrillary acidic protein (GFAP)遺伝子異常により発症する。MRI では、前頭葉優位の白質 T2 高信号(Ufiber を含む)を特徴とする。MRS では、NAA 低値、mIns, Lac 高値を認め、Cho は正常ないし高値、Cr は正常ないし低値と報告されている[35]。(有用性 C)

## 4-3)Neuronal degeneration.

・Neuronal degeneration では1次的に神経細胞が変性、消失し、それに伴い軸索、髄 鞘が変性する。従って NAA の低下は皮質でより著明である。MRI で萎縮が明らかと なる前から、NAA の低下は認められる。

・代表疾患である Neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN) は、常染色体劣性遺伝疾患であり、視力障害、てんかん(PME)、退行を呈する。Infantile form (CLN1)での MRS 所見は、NAA, Cr 低下、mIns 高値である。Energy metabolism の低下 (Cr)、グリオーシス (mIns) を反映していると考えられる[36]。脳病理組織 (frontal cortex) の MRS では加えて、GABA, Glutamate の低下(neuronal loss の反映) も認められる。(有用性 C)

## 4-4)White matter rarefraction.

・White matter rarefraction, cystic degeneration を特徴とする疾患には、vanishing white matter disease (VWM)、sulfite oxidase deficiency/molybdenum cofactor deficiency があげられる。

・代表疾患である VWM は eIF2B 遺伝子異常により発症し、oligodengrocyte, astrocyte が障害され、他の細胞は保持される。小脳失調、痙性麻痺が寛徐に進行するが、感染、 外傷に伴い急速に進行し昏睡に至ることもある。MRI は特徴的であり、白質は CSF と同様の信号を呈する。MRS では、白質で代謝物質は徐々に低下し消失する。CSF にほぼ置き換わると Lac, glucose を認めうる[37]。(有用性 B)

## 4-5)hyperammonemia.

・hyperammonemia (高アンモニア血症、高アンモニア性脳症)は、尿素サイクル異常症 で認められる。脳内では astrocyte でのみ、アンモニア+グルタミン酸→グルタミンの 反応が進行しアンモニアを解毒する。そのため astrocyte の細胞性浮腫を生じ、高アン モニア性脳症にいたる。MRI 所見は、急性期に皮質腫脹、慢性期には白質の T2 高信 号を呈する。MRS では、Glx (glu+gln)の高値、mIns, Cho の低値を認める。これらの変 化は、病期の進行と相関し、肝臓移植で正常化する[38]。(有用性 A)

## 4-5)mitochondrial disorders.

・Mitochondria はエネルギー産生 (TCA cycle) に携わる細胞内小器官であり、その異

常は嫌気性解糖の亢進、Lac の蓄積を引き起こす。臨床症状から MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosism and stroke-like episodes), MERRF (myoclonus epilepsy with ragged red fibers), Kearns-Shy 症候群, Leigh 脳症などに分類され、各々ミト コンドリア DNA の異常が報告されている。MRI 所見は疾患ごとに異なるが、基底核 は侵されやすい。MRS では、neuronal dysfunction and loss を反映して NAA, Glutamate の低値、Cr の低値(Energy metabolism の低下)に加えて、Lac, Alamine の高値が観察 される[39]。CSF で 4.0mmol/l 以上の Lac が存在すると、MRS で Lac が認められると されるが、例外も多い。(有用性 B)

Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation (LBSL) は mitochondrial aspartyl-tRNA synthetase をコードする DARS2 遺伝子異常により発症する。寛徐進行性の錐体路、小脳、後索症状を呈し、MRI 上大脳・小脳白質、 錐体路、後索路、LM,小脳脚など特徴的な病変分布を呈する。MRS では、NAA の低 値、mIns, Cho の高値に加え Lac の高値が特徴とされる[40]。(有用性 B)

## 5.そのほかの疾患

5-1). 結節性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)は常染色体優性遺伝の神経皮膚 症候群であり、MRI では皮質結節、上衣下結節、巨細胞星細胞腫、大脳白質の放射状遊 走線などが認められる。皮質結節の MRS では NAA 低値、Cho, GABA 高値が観察され る [41]。(有用性 C)

5-2). 18q- 症候群はミエリン塩基性タンパク遺伝子 (MBP gene) を含む領域が欠損す るため、その病態は hypomyelination とされてきた。しかし最近の神経病理学的検討 ではグリオーシスを認めるものの、髄鞘化は正常とされている。MRS でも Cho, mIns, Cr 高値 (NAA は正常レベル) [42]とされ、Cho が低値を示す hypomyelination とは異 なっている。(有用性 B)

5-3). Wernicke 脳症はビタミン B1 欠乏による脳症であり、MRI で視床、中脳水道周囲の異常信号が認められる。MRS では Lac の高値を認める(NAA, Cr, Cho は正常)[43]。B1 が補酵素である pyruvate dehydrogenase complex, α-ketoglutarate dehydrogenase 活性低下によるとされる。(有用性 B)

5-4). 二相性脳症 (AESD, acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion) は二相性の臨床経過と遅発性の画像所見を特徴とし、インフルエンザに代表される急性脳症の中で最多のサブタイプ (29%) である。MRI では病日 3 以降に皮質下白質に拡散低下 (BTA, bright tree appearance) を呈する。MRS では NAA 低下、Glx (Glu+Gln)高値を呈し [44] し、興奮毒性が病態として想定されている。(有用性 B)

## 委員会意見

小児神経疾患、特に変性・代謝疾患は多岐にわたり、まれな疾患ばかりといっても 過言ではない。そのため、小児神経疾患におけるプロトン MR スペクトルスコピー (MRS)の報告は、成人における多発性硬化症や痴呆性疾患のような大規模試験の報告は皆無である。症例対照研究ないしは少数例の症例報告(エビデンスレベル III)に限られる。

この報告書では、ルーチンの MRI 検査に MRS を追加した場合、MRI 所見に付加 できる有用な情報が期待される疾患とその MRS 所見について記載する。MRS>MRI (A 行うよう強く勧められる), MRS=MRI (B 行うよう勧められる), MRS<MRI (C 行うよ う勧められるだけの根拠がない) の3段階にて分類した。

#### 担当者

高梨潤一、相田典子、小畠隆行

文献リスト(a, 対照、b, 磁場強度、製造会社、c, single or multi voxel、d, 撮像条件、e, 解 析方法)

 Martin E, et al. Absence of N-acetylaspartate in human brain: impact on neurospectroscopy. Ann Neurol 2001; 49: 518-521.

a), 3Y, boy, b), 2T; c), SV; d) PRESS, 6000/30; e), LCModel.

- Sijens PE, et al. H chemical shift imaging of the brain in guanidine methyltransferase deficiency, a creatine deficiency syndrome; guanitinoacetate accumulation in the gray matter. Eur Radiol 2005; 15: 1923-1926.
   a). 3Y GAMT def.; b). 1.5T, Siemens; c), MV; d). 1500/135; e), unknown.
- Ensenauer R, et al. Guanidinoacetate methyltransferase deficiency: differences of creatine uptake in human brain and muscle. Mol Genet Metab 2004; 82: 208-213.
   a), 7Y GAMT def; b), 1.5T, Bruker; c), SV (GM); d), PRESS 3000/30/96; e). LCModel.
- 4. Leuzzi V, et al. Brain creatine depletion: Guanidinoacetate methyltransferase deficiency (improving with creatine supplementation). Neurology 2000; 55; 1407-1409.
  a). 4Y GAMT def.; b), unknown; c), SV (GM, WM); d), STEAM 2000/30/13.7/256 (TR/TE/TM/NEX); e). unknown.
- 5. Ganesan V, et al. Guanidinoacetate methyltransferase deficiency: new clinical features. Pediatr Neurol 1997; 17: 155-157.
  a), 5Y GAMT def.; b), unknown; c), SV (BG); d), long echo; e). unknown
- 6. Sijens PE, et al. H MR spectroscopy of the brain Cr transporter defect. Mol Genet Metab 2005; 86: 421-422.
  a), 8Y CRTR def.; b). unknown; c), MV; d), 1500/135; e), GAA/Cr ratio
- deGrauw TJ, et al. The clinical syndrome of creatine transporter deficiency. Mol Cell Biochem 2003; 244: 45-48.

a). 7Y CRTR def.; b). 1.5T; c) SV (FWM); d). PRESS 2000/35; e), unknown.

- 8. Mancini GMS, et al. Two novel mutations in *SLC6A8* cause creatine transporter defect and distinctive X-linked mental retardation in two unrelated Dutch families. Am J Med Genet 2005; 132: 288-295 MRI 所見のみ。
- 9. Battini R, et al. Creatine depletion in a new case with AGAT deficiency: clinical and genetic

study in a large pedigree. Mol Genet Metab 2002; 77: 326-331

a). 5Y AGAT def.; b). 1.5T, GE; c), SV (WM, GM, Cerebellum); d). STEAM, short echo; e), unknown.

 Grodd W, et al. In vivo assessment of N-acethylaspartate in brain in spongy degeneration (Canavan disease) by proton spectroscopy. Lancet 1990;336 (8712): 437-438.

a). 7M, Canavan disease; b), 1.5T, Siemens; c), SV, (occipital); d), PRESS 1500/135, 270; e), unknown.

**11.** Gripp KW, et al. Imaging studies in a unique familial dysmyelinating disorder. AJNR 1988; 19: 1368-1372.

a), 8M, Canavan; b), unknown; c), SV (BG, WM); d), STEAM, 1600/20/30 (TR/TE/TM); e), unknown.

- 12. Van der Knaap MS, Volk J. Magnetic resonance of myelin and myelin disorders.2005; 874.
  a). A boy with Canavan at 4M and 1Y; b), 1.5T; c). SV (WM); d), STEAM 6000/20; e), unknown.
- 13. Vorho TV, et al. A new metabolite contributing to N-acethyl signal in H MRS of the brain in Salla disease. Neurology 1999;52:1668-1672.
  a), 8 patients with Salla disease; b), 1.5 T, Siemens; c), SV (LPWM&LBG); d), 6000/135, 270/50; e). 水を外部標準に使用して T2 補正して定量。
- 14. Mano T, et al. Proton MR spectroscopy of Sjogren-Larsson syndrome. Clinical and MRI/MRS findings in FALDH-deficient patients. AJNR 1999;20:1671-1673.
  a), 2 patients with SLS (5, 6Y); b). 1.5T; c), SV (WM, GM, BG); d). STEAM 2000/18, 140, 270/128; e). Cr ratio
- 15. Van Domburg PHMF,et al. Sjogren-Larsson syndrome. Clinical and MRI/MRS findings in FALDH-deficient patients. Neurology 1999; 52: 1345-1352.
  a). 6 patients with SLS (7-15Y); b). 1.5T, Siemens; c), SV or MV; d). 2500/30, 4000/135 for SV, 2000/135 for MV; e), unknown.
- 16. Brockmann K, et al. Succunate in dystrophic white matter: a proton magnetic resonance spectroscopy finding characteristic for complex II deficiency. Ann Neurol 2002; 52: 38-46.
  a), 3 patients with SDH def.; b). 2.0 T, Siemens; c).SV (WM, GM, BG); d), STEAM 6000/20/10/64; e), unknown.
- 17. Jan W, et al. MR diffusion and MR spectroscopy of maple syrup urine disease during acute metabolic decompensation. Neuroradiology 2003; 45: 393-399.
  a), 4 patients with MSUD; b), 1.5T, Siemens; c), SV (BG, Th) or MV; d), PRESS 1600/135 or 270, 2D PRESS CSI; e), Cr ratio.
- 18. Otaduy MCG, et al. Proton MR spectroscopy and imaging of a galactosemic patient before and after dietary treatment. AJNR 2006; 27: 204-207.
  a). A 6M boy with Galactocemia; b), unknown; c), SV (WM); d), STEAM 1500/30; e), Cr ratio.

**19.** Huisman TAGM, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain of a neonate with nonketotic hyperglycinemia: in vivo-in vitro (ex vivo) correlation. Eur Radiol 2002; 12: 858-861.

a), a newborn with NKH; b), 2T, Bruker; c), SV (WM); d), PRESS 2000/32, 136; e), ファ ントムで定量化。

**20.** Huck JHJ, et al. Ribose-5-phosphate isomerase deficiency: new inborn error in the pentose phosphate pathway associated with a slowly progressive leukoencephalopathy. Am J Hum Med 2004; 74: 745-751.

a), a boy with RPI deficiency; b), unknown; c), SV (WM); d), STEAM 6000/20, PRESS 3000/135; e), unknown

- 21. Wilken B, Dechent P, Hanefeld F, et al. Proton MRS of a child with Sandhoff disease reveals elevated brain hexosamine. Eur J Pediatr Neurol 2008; 12: 56-60.
  a), 13-months girl with Sandhoff disease; b), 2T, Siemens; c), SV (WM, GM, Thalamus); d), STEAM 6000/20, 64; e), LCModel
- 22. Leuzzi V, Tosetti M, Montanaro D, et al. The pathogenesis of the white matter abnormalities in phenylketonuria. A multimodal 3.0 tesla MRI and magnetic resonance spectroscopy (<sup>1</sup>H MRS) study. J Inherit Metab Dis 2007; 30: 209-216.

a), 31 patients with phenylketonuria; b), 3.0T, GE; c), SV (WM); d), PRESS 2000/35/128; e), SAGE/IDL software

 Oner AY, Cansu A, Akpek S, et al. Fucosidosis: MRI and MRS findings. Pediatr Radiol 2007; 37: 1050-1052.

a), 6-year-old girl; b), 1.5T, GE; c), MV; d), 2920/35, 135/2; e), Cr ratio

- 24. Tsuji M, et al. A new case of GABA transaminase deficiency facilitated by proton MR spectroscopy. J Inherit Metab Dis 2010; 33: 85-90.
  a). 8-month-old female; b), 1.5T Siemens; c) SV (WM, BG); d), PRESS 5000/30/6; e), LCModel
- 25. Ethofer T, Seeger U, Klose U, et al. Proton MR spectroscopy in succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. Neurology 2004; 62: 1016-1018. a), 20 year-old patient with SSADH def.; b), 3.0T, 1.5T Siemens; c), SV (GM, WM); d), PRESS 2000/30/128; e), LCModel (GHB の basis set を LCModel に入れている)
- 26. Yalcinkaya C, Dincer A, Gunduz E, et al. MRI and MRS in HMG-CoA lyase deficiency. Pediatr Neurol 1999; 20: 375-380.
  a), 3 children with HMG-CoA def.; b), 1.5T, GE; c), SV (parietal WM); d), PRESS 1500/270/128, STEAM 2000/30/192; e), Cr ratio.
- 27. Henneke M, et al. In vivo proton MR spectroscopy findings specific for adenylosuccinate lyase deficiency. NMR Biomed 2010; 23: 441-445.
  a), 3 chindren; b), 3T Siemens, 1.5T, Siemens; c), SV (WM, BG); d), PRESS 6000/30, 2000/136, STEAM 6000/20/10 or 30; e), LCModel.
- 28. Henefeld FA, et al. Quantitative proton MRS of Pelizaeus-Merzbacher disease. Evidence of dys- and hypomyelination. Neurology 2005; 65: 701-706
  a), 5 PMD; b), 2.0T, Siemens; c), SV (WM, GM, BG); d), STEAM 6000/20/10/64; e), LCModel
- **29.** Takanashi J, et al. Brain N acetyaspartate is elevated in Pelizaeus-Merzbacher disease. Neurology 2002; 58: 237-241.

a), 5 PMD with PLP1 duplication; b) 1.5T, GE; c), SV (WM); d) PRESS 5000/30/64; e), LCModel

- **30.** Takanashi J, et al. *N*-acetylaspartate in model mouse of Pelizaeus-Merzbacher disease. J Magn Reson Imaging 2012; 35; 418-425.
- 31. Wofl NI, et al. Severe hypomyelination associated with increased levels of N-acetyaspartylglutamate in CSF. Neurology 2004; 62: 1503-1508.
  a), 2 girls resembling PMD with normal PLP gene; b). unknown; c), SV (WM, GM); d), STEAM 6000/20/10/64; e), LCModel
- 32. Van der Knaap MS, et al. New syndrome characterized by hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum. AJNR 2002; 23: 1466-1474.
  a), 7 patients; b), 1.5T; c), SV (PWM, BG, P-cor, Vermis); d).STEAM 6000/20/10/64; e), LCModel
- 33. Oz G, et al. Assessment of adrenoleukodystrophy lesions by high field MRS in non-sedated pediatric patients. Neurology 2005; 64: 434-441.
  a), 17 ALD boys; b), 4T, Oxford Magent; c), SV (F&O WM, splenium); d), STEAM 5000/4.5/42; e). LCModel.
- 34. Brockmann K, et al. Proton MRS profile of cerebral metabolic abnormalities in Krabbe disease. Neurology 2003; 60: 819-825.
  a), 4 infantile, 2 juvemile, 1 adult Krabbe; b), 2.0T, Siemens; c), SV (WM, GM); d), STEAM 6000/20/10/64; e). LCModel.
- 35. Brockmann K, et al. Cerebral proton magnetic resonance spectroscopy in infantile Alexander disease. J Neurol 2003; 250: 300-306.
  a), 4 Alexander with GFAP mutation; b), 2T, Siemens; c), SV (WM,GM,BG, cerebellum);
- d), STEAM 6000/20/10/64; e), LCModel
  36. Sitter B, et al. High-resolution magic angle spinning and 1H magnetic resonanace spectroscopy reveal significantly altered neuronal metabolite profiles in CLN1 but not in CLN3. J Neurosci Res 2004; 77: 762-769.
  a), 3 CLN1; b), 1.5T, Siemens; c), SV (Thalamus); d), STEAM 3000/20, 270/30; e), SPW software.
- 37. Van der Knaap MS, et al. A new leukoencephalopathy with vanishing white matter. Neurology 1997; 48: 845-855.
  a), 5 VWM; b), 1.5T, Siemens; c), SV (GM, WM); d), PRESS 2500/135, 270/128, STEAM 2500/20/128; e), Cr ratio.
- 38. Takanashi J, et al. Distinctly abnormal brain metabolism in late-onset ornithine transcarbamylase deficiency. Neurology 2002; 59: 210-214.
  a), 5 ornithine transcarbamylase deficiency; b), 1.5T, GE; c), SV (WM); d), PRESS 5000/30/64; e), LCModel.
- 39. Moller HE, et al. Magnetic resonance spectroscopy in patients with MELAS. J Neurol Sci 2005; 229-230: 131-139.
  a). 6 MELAS; b), 1.5T, Siemens; c), SV (affected GM); d), STEAM 3000/20/128; e), LCModel.
- 40. Van der Knaap, MS, et al. A new encephalopathy with brainstema and spinal cord involvement and high lactate. Ann Neurol 2003; 53: 252-258.
  a), 8 patients; b), 1.5T, Siemens; c), SV (GM, WM); d), STEAM 6000/20, PRESS

3000/135; e), LCModel.

- 41. Mori K, et al. Decreased benzodiazepine receptor and increased GABA level in cortical tubers in tuberous sclerosis complex. Brain Dev 2012; 34: 478-486.
  a), 4 patients; b), 3T, GE; c), SV (cortical tuber); d), STEAM 5000/15, MEGA PRESS (GABA); e), LCModel.
- **42.** Tada H, et al. MR spectroscopy in 18q- syndrome suggesting other than hypomyelination. Brain Dev in press.

a), 5-year-old boy; b), 1.5T, Siemens; c), SV (WM); d), PRESS 5000/30; e), LCModel.

**43.** Lance H, et al. MR spectroscopy in pediatrics Wernicke encephalopathy. Neurology 2013; 80: 969.

a), 7-year-old girl; b), unknown; c), unknown; d), TE=144; e), subjective.

44. Takanashi J, et al. Excitotoxicity in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. Report of 3 cases. AJNR Am J Neuroraiol 2009; 30: 132-135.
a), 3 Japanese infants; b), 1.5T, Siemens; c), SV (WM); d), PRESS 5000/30; e), LCModel.

# 第四章:変性疾患

コンセンサス概要及び推奨レベル

- アルツハイマー病では頭頂側頭葉を含む領域で NAA,Glu 低下、MI 上昇を認める。 (GradeB)
- 2. MCI では側頭葉で NAA 低下があり、MI 上昇は乏しいことがある。(GradeC1)
- 3. vascular dementia では NAA 低下、Cho 上昇が広い分布で認められることがある。 (GradeC1)
- 4. Parkinson 病では皮質で NAA 低下が認められることがある。(GradeC1)
- 5. Huntington 病では NAA 低下、Glx 上昇、Lac 上昇、Cr 低下がみられるが、variation あり。(GradeC1)
- 6. ALS では運動野の NAA 低下、延髄での NAA 低下と Glx 上昇を認めることがある。 (GradeC1)

検討対象疾患と検討論文数

- 1) Alzheimer 病とその他認知症 46 論文
- 2) Parkinson 病 11 論文
- 3) Huntington 病 10 論文
- 4) Multiple system atrophy 5 論文
- 5) Amyotrophic lateral sclerosis 16 論文
- 計 88 論文

## 1. Alzheimer 病とその他の認知症

Alzheimer 病に関する proton MRS 論文のうち、今回有用性の評価が可能であったのは 25 論文であり、25 論文における内容を整理した。

1-1)装置及び測定方法や解析方法の種類

・装置の磁場強度による違いは 1.5T が 19 論文、2T と 3T 及び 4T が 1 論文ずつであった。
 測定シークエンスでは single voxel 法 19 論文、Multi-voxel CSI 法 3 例である。

・測定条件ではTRが1200~3000ms、TEが35ms以下が12論文、30ms、50ms,90ms,270ms が1論文ずつ、90ms以上が8論文である。

・用いた解析ソフトとして記載があったものは、LCModel(3 論文)、MRUI(1 論文)、
 SAGE(2 論文)、WIN-NMR(2 論文)であった。評価に用いた解析パラメーターは、定量値4

例、信号強度比15例、Asymmetry ratio2例、その他1例である。

・測定部位としては、海馬及び海馬傍回3論文、側頭葉6論文、頭頂葉8論文、前頭葉2 論文、帯状回後部8論文、帯状回前部1論文であった。

1-2)Alzheimer 病における proton MRS の評価

・proton MRS が有用とした報告は 24 論文のうち 21 論文、有用性が低いとした報告は 2 論文、スペクトルの質に対する警告 1 論文であった。

・proton MRS の所見としては NAA の低下あるいは NAA/Cr 比の低下が認められ、 mIns(myo-inositol)の上昇あるいは MI/Cr,MI/NAA の上昇が認められる。Cho/Cr 比は変化 しないか軽度の上昇を認める。

・変化が認められる部位としては、海馬及び海馬傍回、帯状回後部、側頭葉後部、頭頂葉 である。今回前部帯状回の mIns/Cr 異常を報告した論文が 1 論文ある[18]。また 2007 年以 降では後部帯状回を対象とした検討が増加している。[19~22]

・Donepezil あるいは Memantine の投与効果について、臨床スケールに加えて proton MRS を施行した論文があり、proton MRS は投与効果のモニターに利用できることが示唆されて いる[23,24]。

### 1-3)代表的論文による評価

a)Shonk 論文[1]

・CSF 補正定量法と信号強度比を使用。測定部位は後頭葉皮質。AD では NAA 低下と MI 上昇を認め、加齢性認知症では NAA 低下と MI 正常である。MI/Cr 比により感度 82%、特 異度 64%であり、negative predictive rate は 80%である。AD と正常者の鑑別は MI/NAA 比により感度 83%、特異度 98%であった。

## b)Dixon 論文[6]

・CSF 補正定量法(TE=90ms)を用いており、測定部位は海馬でADと正常者との区別がNAA 低下により行える。また、MRI による volumetry と比較し、萎縮程度以上に NAA の低下 が認められる。

#### c)Herminghaus 論文[8]

・TE=20ms, LCModel を使用。測定部位は5箇所である。AD と vascular dementia (VD) ともに NAA/Cr 比の低下と MI/Cr 比の上昇を認めるが、AD では側頭頭頂葉のパターンで あり、VD では全体の皮質下優位に認められる。また VD では Cho/Cr 比の上昇が著明である。問題点として脳表はスペクトルの質が低下するため評価から除外している点を上げている。

# d)Chantal 論文[11]、Ackl 論文[13]

・TE=15ms で MRUI を使用。AD,MCI(mild cognitive impairment)及び normality の比較。 測 定 部 位 は medial temporal lobe(MTL), parietotemporal cortex(PTC), prefrontal cortex(PFC)である。Lt. MTL で NAA/H2O, Cho/H2O 低下が AD, MCI ともに認められるが、 AD では Rt. PTC で MI/H2O が上昇している。

## e)Fayed 論文[14]

・119例の MCI の経時的検討を行い、後部帯状回と後頭葉皮質の NAA/Cr 比により MCI から認知症に移行する区別を高感度(感度 82%,78%,特異度 72%,69%) に可能であった。
 AD と MCI の区別も MRS で可能である。

## f)Bartha 論文[15]

 Donepezil 治療による変化について 4T 装置にて海馬を測定して評価した。4ヶ月の治療 により、NAA, Cho, NAA/Cr, Cho/Cr 及び mIns/Cr の低下が観察された。NAA 及び NAA/Cr の低下は神経細胞の障害へ改善が乏しいことに、Cho 及び mIns/Cr の低下は治療効果を反 映する可能性がある。

### g)その他の試み

・Falini らは whole brain NAA による評価を行っており[16]、Hancu らは average TE method による PRESS-J による評価を行っている[17]。

・Henigsberg らは、Donepezil 投与前と投与後で proton MRS を施行し、治療有効群では NAA/Cr の上昇、mIns/Cr の低下を認め、臨床所見と相関していた[23]。Modrego らは、 Memantine あるいは Donepezil の投与群に対して proton MRS を施行し、NAA/Cr 比が Alzheimer's disease assessment scale cognitive part(ADAS-cog)と相関することを示唆し ている[24]。

 Fayed らは、両側帯状回後部について proton MRS を施行し、AD 症例で NAA の他グル タミン酸(Glu)の低下を認めた

## 2. Parkinson 病の proton MRS による検討

・基底核での異常は乏しい。Lucettiらによる運動野脳皮質でのNAA/Cr比の低下の報告が

あり[26]、Huらは CSI 法により temporoparietal cortex での NAA/Cr 比の低下を認めてい る[27]。皮質の NAA の低下が痴呆と関連あるかどうかは未検討である。最近では運動野脳 皮質の NAA/Cr, Cho/Cr は低下しているが、ドーパミン治療により、運動野脳皮質の Cho/Cr が上昇し、治療と相関性がある可能性が示唆されており[29]、また別に基底核の DBS によ っても皮質の NAA/Cho, NAA/Cr の上昇が報告されている[30]。最近帯状回後部の Glu の 低下を認める報告がある[31]。2012 年に Emir らが 7Tesla の MR 装置を用いて、脳幹部で の GABA の上昇を報告している[32]。

### 3. Huntington 病の proton MRS による検討

・病態によりバリエーションがあるが、NAA 低下、Glx 上昇、Lac 上昇、Cr 低下の場合が ある。Cr 低下は presymptomatic patient で見られることが多い。優位半球で NAA 低下、 Glx 上昇の変化が強い。Cr 投与による Glx,Glu の低下の報告もある。

・最近では視床での NAA/Cr 低下を 35)、前頭葉の Cho の低下[36]を示唆する報告が認め られるが、一方で症状発現前の早期脳病変の検出感度は高くないとする報告もある[37]。

・2011 年に van den Bogaard らが 7Tesla の MR 装置を用いて、尾状核や被殻の NAA 及 び Glu の低下を報告している[38]。

#### 4. ALS の proton MRS による検討

・Motor cortesx(precentral gyrus)で NAA の低下あるいは NAA/Cr の低下を認める。症状 の強い側の NAA 低下が著明。延髄の測定では NAA/Cr 比の低下のほか Glx/Cr 比の上昇を 認めた報告がある。皮質脊髄路の高信号や脳溝の拡大等の MRI 所見の検出率(43%)に対し、 MRS の検出率(cutoff 2.5, 79%)が高い。最近では皮質に特化した MRS の測定により病変の 強い側のみならず弱い側でも NAA/(Cr+Cho)の低下が認められ、白質には認めなかった[41]。 また運動野皮質では NAA/Cr 比の低下のほか Glx/Cr 低下,Cho/Cr 上昇が認められる[42]。 ALS モデルである Transgenic mouse(G93A-SOD1)の検討でも Glutamine と GABA の低 下が認められている[43]。2012 年に Foerster らは ALS 症例の運動野の皮質でも GABA の 低下を認めている[44]。

#### 5. これまでの proton MRS 検討の問題点

・報告された論文の測定条件では short TE と long TE とが混在しており、測定部位もそれ ぞれで異なることが多い。評価方法も信号比のほか定量値や asymmetry rate をもちいてい るものがあり、用いた解析ソフトも様々である。

・しかし、short TE では 30ms 程度が、long TE では 135ms 程度の測定が多く、信号強度

比での評価が多いが、LCModelによる定量値の検討も複数みられた。

・proton MRSの評価で問題となるのが、緩和時間の影響と partial volume 効果によるデ ータの不正確さであり、測定部位によってはスペクトルの質においても問題が生じること がある。今回検討した範囲では、測定条件や測定部位、解析方法を統一した多施設の前向 き調査は認められない。

・また、MRI と同様に感度や特異度を含めた診断精度評価は少なく、また他の画像診断モ ダリティと比較して診断精度を検討した報告はほとんど認められず、evidence レベルが高 い評価に乏しいことが問題である。

#### 6. Proton MRS を用いた臨床診断への注意点と今後の方向性について(委員会意見)

信号強度比よりも定量値のほうが精度が高いように思われるが、定量値には仮定が入っ ており、また測定誤差も含まれることから定量値を過信せず信号強度比と併せて検討する ことが重要と思われる。さらに TE の設定は、short TE と long TE の特徴に応じて、評価 したい代謝物に合わせて行う必要がある。測定部位の設定が疾患の診断や鑑別には重要で あるが、測定部位によりスペクトルの質や測定精度が異なることにも留意する必要がある。

今後 proton MRS の臨床有用性を明らかにするためには、診断のための cutoff 値を設定 し、MRI や他の診断手法との感度や特異度及び Predict value 等の指標を示す必要がある。 診断能向上について ROC 解析等による統計学的裏づけの必要があると考えられる。

## 担当者

原田雅史、久岡園花

## 文献リスト

1. Shonk TK et al., Probable alzheimer disease:Diagnosis with proton MR spectroscopy. Radiology 1995;195:65-72

2. Heun R et al., Proton magnetic resonance spectroscopy in dementia of Alzheimer type. Int J Geriat Psychiat 1997;12:349-358

3. Parnetti L et al., Proton magnetic resonance spectroscopy can differentiate Alzheimer's disease from normal aging. Mechan Ageing Develop 1997;97:9-14

4. Lazeyras F et al. Metabolic brain mapping in Alzheimer's disease using proton magnetic resonance spectroscopy. Psychiat Research Neuroimaging 1998;82:95-106

5. Murata T et al. MRI white matter hyperintensities, 1H-MR spectroscopy and cognitive function in geriatric depression. Int J Geriatr Psychiatry 2001;16:1129-1135
6. Dixon RM et al. Longitudinal quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of

the hippocampus in Alzheimer's disease. Brain 2002;125:2332-2341

7. Block W et al. In-vivo proton MR spectroscopy of the human brain. Amino Acids 2002;23:317-323

8. Herminghaus S et al. Bain metabolism in Alzheimer disease and vascular dementia assessed by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy. Psychiat Research 2003;123:183-190

9. Catani M et al. Axonal injury within language network in primary progressive aphasia. Ann Neurol 2003;53:242-247

10. Waldman AD et al. The relationship between cognitive impairment and in vivo metabolite ratios in patients with clinical Alzheimer's disease and vascular dementia. Neuroradiol 2003;45:507-512

11. Chantal S et al. Similar 1H magnetic resonance spectroscopic metabolic pattern in the medial temporal lobes of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer disease. Brain Research 2004;1003:26-35

12. Kizu O et al. Posterior cingulate metabolic changes in frontotemporal lobar degeneration detected by magnetic resonance spectroscopy. Neuroradiol 2004;46:277-281

13. Ackl N et al. Hippocampal metabolic abnormalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Neuroscience Letters 2005;384:23-28

14. Fayed N et al. Utility of different MR modalities in mild cognitive impairment and its use as a predictor of conversion to probable dementia. Acad Radiol 2008; 15: 1089-1098

15. Bartha R et al. High field 1H MRS of the hippocampus after donepezil treatment in Alzheimer disease. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2008; 32: 783-793

16. Falini A et al. A whole brain MR spectFoscopy study from patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. NeuroImage 2005;26:1159-1163

17. Hancu I et al. 1H MR spectroscopy using TE averaged PRESS:A more sensitive technique to detect neurodegeneration associated with Alzheimer's disease. Magn Reson Med 1999;53:777-782

18. Shinno H et al. A decrease in N-acetylaspartate and an increase in myoinositol in the anterior cingulated gyrus are associated with behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease. J Neurol Sci 2007; 260:132-138

19. Griffith HR et al. Brain metabolism differs in Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia. Alzheimers Dement 2008; 4: 421-427

20. Garcia Santos JM et al. Magnetic resonance spectroscopy performance for detection of dementia, Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in a community-based

survey. Dement Genitr Cogn Disord 2008; 26: 15-25

21. Ding B et al. Diffusion tensor imaging correlates with proton magnetic resonace spectroscopy in posterior cingulated region of patients with Alzuheimer's disease. Dement Geniatr Cogn Disord 2008; 25: 218-225

22. Okada T et al. Reproducibilities of magnetic resonance spectroscopy in correlation with signal-to-noise ratio. Psychiatry Res 2007; 156: 169-174

23. Henigsberg N et al. 1H MRS changes in dorsolateral prefrontal cortex after donepezil treatment in patients with midl to moderate Alzheimer's disease. Coll Antropol 2011; 35: 159-162

24. Modrego PJ et al. Memantine versus donepezil in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized trial with magnetic resonance spectroscopy. Eur J Neurol 2010; 17: 4050412

25. Fayed N et al. Brain glutamate levels are decreased in Alzheimer's disease: a magnetic resonance spectroscopy study. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2011; 26: 405-456

26. Lucetti C et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of motor cortex and basal ganglia in de novo Parkinson's disease patients. Neurol Sci 2001;22:69-70

27. Hu MTM et al. Evidence for cortical dysfunction in clinically non-demented patients with Parkinson's disease: a proton MR spectroscopy study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;67:20-26

28. Baik H-M et al. Proton MR spectroscopic changes in Parkinson's diseases after thalamotomy. Euro J Radiol 2003;47:179-187

29. Lecetti C et al. Influences of dopaminergic treatment on motor cortex in Parkinson disease: a MRI/MRS study. Mov Disord 2007; 22: 2170-2175

30. Llumiguano C et al. 1H-MRS experiences after bilateral DBS of the STN in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2008; 14: 229-232

31. Griffith HR et al. Reduced brain glutamate in patients with Parkinson's disease. NMR Biomed 2008; 21: 381-387

32. Emir UE et al. Elevated pontine and putamenal GABA levels in mild-moderate Parkinson disease detected by 7 tesla proton MRS. PLoS One 2012; 7: e30918

33. Bender A et al. Creatine supplementation lowers brain glutamate levels in Huntington's disease. J Neurol 2005;252:36-41

34. Reynolds NC Jr et al. Heterogeneity in 1H-MRS profiles of presymptomatic and early manifest Huntington's disease. Brain Research 2005;1031:82-89

35. Ruocco HH et al. Evidence of thalamic dysfunction in Humtington disease by proton magnetic resonace spectroscopy. Mov Disord 2007; 22: 2052-2056

36. Gomez-Anson B et al. Decreased frontal choline and neuropsychological performance in preclinical Huntington disease. Neurology 2007; 68: 906-910

37. van Oostrom JC et al. 1H magnetic resonance spectroscopy in preclinical Huntington disease. Brain Res 2007; 1168: 67-71

38. van den Bogaard SJ et al. Exploratory 7-tesla magnetic resonance spectroscopy in Huntington's disease provides in vivo evidence for impaired energy metabolism. J Neurol 2011; 258: 2230-2239

39. Chan S et al. Motor neuron diseases comparison of single-voxel proton MR spectroscopy of the motor cortex with MR imaging of the brain. Radiology 1999;212:763-769

40. Sarchielli P et al. Magnetic resonance imaging and 1H-magnetic resonance spectroscopy in amyotrophic lateral sclerosis. Neuroradiol 2001;43:189-197

41. Unrath A et al. Brain metabolites in definite amyotrophic lateral sclerosis. A longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy study. J Neurol 2007; 254: 1099-1106

42. Sarac H et al. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy in a patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. Coll Antropol 2008; 32: 205-210

43. Niessen HG et al. Metabolic progression markers of neurodegeneration in the transgenic G93A-SOD1 mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. Eur J Neurosci 2007; 25: 1669-1677

44. Forester BR et al. Decreased motor cortex  $\gamma$ -aminobutyric acid in amyotrophic lateral sclerosis. Neurology 2012; 78: 1596-15600

# 第五章:多発性硬化症(MS)

コンセンサス概要及び推奨レベル

1.MS の病態把握や診断に MRS は有用である(GradeB)。

2.MSの治療効果判定や monitoring に MRS は有用である可能性が示唆される(GradeC1)。

3.CIS(Clinically Isolated Syndrome ) suggestive of MS から definite MS への転化の予測に MRS は有用である(gradeC1)。

4.Spinal Cord の MRS 所見は病態把握に有用である可能性がある(GradeC1)。

評価方法

1. MS の病態把握および診断に MRS は有用である。

1-1)Stefano 論文[1]

convensional MRI(T2 lesion load など)での指標が、臨床症状とあまり相関しないのに対して、MRSのNAA低下が障害の程度と強く相関した。NAA低下は病理学的な障害程度を示していると思われる。

1-2)Bakshi 論文[2]

・acute enhancing lesion や NAWM(Normal Appering White Matter)で

Cr, Cho, myoIns, Glutamate  $\uparrow$  、 NAA  $\downarrow$ 

• chronic non-enhancing lesion  $\mathcal{C}$  myoIns  $\uparrow$  、NAA  $\downarrow \downarrow$  、glutamate  $\rightarrow$ 

1-3)Rovira 論文[3]

・急性期(脱随巣及び NAWM)では Cho, Lac, Lipid, myoIns, Glutamate↑、NAA↓

・慢性期(脱随巣及び NAWM)では myoIns ↑ や NAA ↓ は持続するが、Lac, Cho, Lipid は 正常化。

・Cho 上昇は脱髄による細胞膜破壊により、Lac 上昇は炎症細胞の代謝を反映していると 考えられる。myoIns 上昇はグリア増生を示唆。NAA 低下は axonal injuriy を反映してい ると思われる。Glutamate は急性期病変のみで上昇が見られ、急性病変における axonal injury と glutamate による神経毒性との関連が示唆される。

1-4)Mader 論文[4]

MSの MRS(lesion・NAWM)の経時的変化を記載

・NAA は急性期~慢性期いずれも低下しているが、可逆的な部分の若干の回復は見られる。 ・Cho, Lac, Lipid&MM は急性~亜急性期(3-6 ヶ月)まで上昇し、その後徐々に低下し、慢性 期には正常化する。

- ・myoIns は急性期~慢性期いずれも上昇する(急性期は variable)
- ・Cr は急性期には不変だが、慢性期に若干上昇する。

1-5)Cianfoni 論文[5]

・Tumefactive MS と腫瘍との鑑別に有用な MRS 所見を検索した論文。

・両者とも非特異的な Cho,Lac,Lipid 上昇、NAA 低下が見られたが、tumefactive MS では glutamate/glutamine の著明な上昇が見られ、腫瘍との鑑別点になると思われる。

1-6)Kapeller 論文[6]

・MS plaque と加齢による白質病変(white matter lesion:WML)の鑑別に有用かどうかを調べた論文。MS plaque と WML は共に NAA 低下が見られたが、MS plaque のみで myoIns 上昇が見られ、鑑別点となる可能性が示唆された。

1-7) Aboul-Enein 論文[7]

 ・3Tesla MRI を用いた定量的 proton MRS を施行し、NAWM の軸索損傷について評価を 行い、relapsing-remitting MRS よりも secondary progressive MS で NAWM の NAA が 低下しており、将来の進行を予測できる可能性が示唆された。

2. MS の治療効果判定や monitoring に MRS は有用である。

2-1)Khan 論文[8]

・MS の GA(glatiramer acetate)治療の効果を MRS にて長期 follow した論文

・GA 治療を受け続けた MS 患者は、2 年間で NAA/Cr の上昇を認めた。長期 GA 治療は、 axonal function を維持し致死的な障害から保護することが示唆された。また MS の follow に MRS は有用である可能性が示唆された。

3. CIS から MS への転化の予測に MRS は有用である。

3-1)Wattjes 論文[9]

・3Tにて CIS→MS に移行する最適な予測因子を探すための論文。CIS25 人と control20 人の NAWM の MRS を測定し、経過観察した。25 人中 9 人が MS に転化。MS 転化した患者は、転化しなかった患者に比し、有意に初期の NAWM の NAA↓が見られた。myoIns ↑も見られたが、有意差まではなかった。初期段階での NAWM の tNAA↓↓が MS 転化の ハイリスク因子になると思われる。

3-2)Summers 論文[10]

・62人の CIS を7年経過観察し、予後予測因子を検索。28人が MS 発症した。

・最初の3年間でのNAWMのmyoIns上昇が、機能悪化に関連している。

4. Spinal Cord の MRS 所見は病態把握に有用である。

4-1)Blaimire 論文[11]

・MS では spinal cord の有意な NAA 低下、顕著な萎縮が見られた。spinal cord の NAA は神経学的評価との相関が見られた。

4-2)Ciccarelli 論文[12]

・14 人 MS (C1-3 に発症した MS 患者)と 13 人 control における MRS 所見の比較

・MS 患者では tNAA 低下が見られた。EDSS(Expanded Disability Status Scale)と mIns, Cho,Cr との相関が見られた。HPT(9-hole peg test)と Cr が相関していた。MRS 所見は急 性障害の評価に有用である。

文献リスト

- De Stefano N, et al. Axonal damage correlates with disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis results of a longitudinal magnetic resonance spectroscopy. Brain 1998; 121: 1469-1477
- Bakshi R, et al, MRI in multiple sclerosis current status and future prospects. Lancet Neurol 2008; 7: 615-625
- 3. Rovira A, et al. MR in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: An overview. Eur J Radiol 2008; 67: 409-414
- 4. Mader I, et al. 1H MR spectroscopy of inflammation, infection and ischemia of the brain. Eur J Radiol 2008; 18: 314-319
- Cianfoni A, et al. Metabolite findings in tumefactive demyelinating lesions utilizeing short echo time proton magnetic resonance spectroscopy. AJNR 2007; 28: 272-277
- Kappeler P, et al. Discrimination of white matter lesions and multiple sclerosis plaques by short echo quantitative 1H-magnetic resonance spectroscopy. J Neurol 2005; 252: 1229-1234
- Abul-Enein F, et al. Reduced NAA-levels in the NAWM of patients with MS is a feature of progression. A study with quantitative magnetic resonance spectroscopy at 3 Tesla. PLoS one 2010; 5: e11625
- Khan O, et al. Long-term study of brain 1H-MRS study in multiple sclerosis effect of glatiramer acetate therapy on axonal metabolic function and feasibility of long term 1H-MRS monitoring in multiple sclerosis. J Neuroimaging 2008; 18: 314-319
- 9. Wattjes MP, et al. Axonal damage but no increased glial cell sctivity in the normal

appearing white matter of patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis using hi-field magnetic resonance spectroscopy. Am J Neuroradiol 2007; 28: 1517-1522

- 10. Summers M, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis can be predicted by imaging early in the disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79: 955-958
- 11. Blamire AM, et al. Axonal damage in the spinal cord of multiple sclerosis patients detected by magnetic resonance spectroscopy. Magn Reson Med 2007; 58: 880-885
- 12. Ciccarelli O, et al. Spinal cord spectroscopy and diffusion-based tractography to assess acute disability in multiple sclerosis. Brain 2007; 130: 2220-2231

# 第六章:精神疾患

コンセンサス概要と推奨レベル

- 1. 統合失調症患者では前頭葉、側頭葉、海馬、視床における NAA の低下が見られる。 (GradeC1)
- 2. 大うつ病患者の脳内代謝物変化に関しては現在のところ統一見解がない。(GradeC2)
- 3. 双極性障害患者では基底核における NAA の低下がみられる。(GradeC1)
- 4. 不安障害患者や摂食障害患者の脳内代謝物変化に関しては現在のところ統一見解がな
- $\nu_{\circ} \quad (GradeC2)$

# 【方法】

検索エンジン PubMed

解説や手法に主眼が置かれたものは除外し、少なくとも 10 例以上の身体合併症を持たない 各疾患群を対象としているものを選択し検討論文とした。

【結果】

1. 統合失調症

統合失調症は精神疾患の中では最も数多くのプロトン MRS 研究が行われている疾患であ る。1994年から 2012年までに 103のプロトン MRS を用いた統合失調症の脳内代謝物変 化に関する報告がある。近年高磁場装置を用いた研究報告も見られ、3T 装置を用いた研究 は 21 あり、2T、4T 装置を用いた研究も8 ずつ見られるが多くは 1.5T 装置を用いたもので ある。ほとんどが疾患群と健常対象群との脳内代謝物質の比較検討を行っているが、それ 以外に、治療前後における変化、使用中の抗精神病薬との関連、初発であるか慢性期であ るかといった臨床特徴の違いにおける検討、発症年齢や認知機能低下との関連も調べられ ている。

統合失調症患者の脳内の複数の部位における NAA レベルの低下はほぼ一致した結果となっている。メタアナリシスでも前頭葉と視床における NAA の低下、前頭葉、視床、海馬、 側頭葉における NAA/Cr の低下が示されている。特に慢性期や解体型で認知機能障害が強い場合や発症年齢が低い統合失調症患者に低下が大きいとの報告もある。使用薬物との関 連が問題となるが、未治療患者でも NAA レベルが低下しているという報告や治療前後で不 変であるという報告も見られる。また、基底核における Cho レベルの上昇も複数報告され ているが、Cr と Cho に関してはメタアナリシスでは健常者との有意な差はみられていない。 統合失調症の病態生理にはドーパミンやセロトニンなどのモノアミン系神経伝達物質以外 にもグルタミン酸の関与が示唆されており、高磁場装置を用いて Glu と Gln を分離して測 定した結果に関心が高まるが、現在のところ一致した見解は得られていない。 統合失調症患者では前頭葉、視床、海馬、側頭葉における NAA の低下が見られる。(GradeC1)

2. 大うつ病(単極性うつ病)

大うつ病(単極性うつ病)に関するプロトン MRS 研究は 1998 年から 2012 年までに 60 見 られ、統合失調症と比較して報告数は少ない。デザインは大きく分けて健常者との比較と 同一人の治療前後における比較がある。報告の内容は測定部位も代謝物質の種類もまちま ちであり、統一見解はない。NAA の変化については尾状核や視床で低下していたという報 告もあるが、健常者と差がないという報告が多い。また、基底核、被核における Cho レベ ルの上昇の報告、帯状回や前頭葉で Glx が低下していたという報告も見られる。最も被検 者数の多い報告では側頭葉内側部の Cho/Cr が低かったとされている。メタアナリシスでは、 NAA の変化は見出されないものの基底核の Cho/Cr の減少と前頭葉の Glx 低下が示された。 アミノ酸系神経伝達物質については 3T 装置を用いた研究で後頭葉の GABA の低下が報告 されている。

大うつ病患者の脳内代謝物変化に関しては現在のところ統一見解がない。(GradeC2)

3. 双極性障害(躁うつ病)

1996年から2012年までの間に52のプロトンMRSを用いた双極性障害患者の脳内代謝物 変化に関する報告がある。双極性障害患者の脳内代謝物変化に関する報告は典型的な躁う つ病である双極 I 型患者を対象としたものが多い。前頭葉、海馬、基底核における NAA の 低下が複数の報告で見られるが、変化がないという報告や海馬や DLPFC では上昇してい るという報告も見られる。最近のメタアナリシスでは基底核における NAA の低下と DLPFC における増加を有意としているが、基底核では NAA の低下があるものの NAA/C r では有意差はなく、海馬では反対に NAA/Cr は低下しているが NAA には差がない。基底 核、前頭葉、海馬に置ける Cho レベルの上昇も複数報告されている。双極性障害群、統合 失調症群、健常群の3群比較では、統合失調症に見られた帯状回における NAA レベルの低 下や Cho レベルの上昇が、双極性障害群にはみられなかったという報告と慢性患者の前部 前頭葉においては統合失調症患者と同様に NAA レベルが低下していたという報告がある。 これまでのところ Cho に関しての報告はまちまちである。Glx は状態像に関わらず上昇し ているという報告が多いが、最近のメタアナリシスでは、服薬の有無や部位に関わらず上 昇しておりこれは成人の前頭葉に限定して解析しても同様の結果であったとされている。

一方、Glx/CrやGluをターゲットとした解析では健常対象群と有意な差は見られなかった とされている。3T装置を用いて大うつ病患者と双極性障害患者の後頭葉での代謝物質を比 較した研究では両疾患ともGABAの低下が報告されている。また、双極性障害患者を対象 とした研究にはリチウムや非定型抗精神病薬といった治療薬物の使用と脳内代謝物に関係 する報告も比較的多く見られる。 また、3T装置を用いて大うつ病患者と双極性障害患者の後頭葉での代謝物質を比較した研 究では両疾患とも GABA の低下が報告されている。双極性障害に関しては撮像部位や撮像 時の病状の違い(躁状態、うつ状態、正常気分)、服薬との関連を統制する研究が求められる。 双極性障害患者の基底核では NAA の低下がみられる。(GradeC1)

4. 不安障害

4-1) 強迫性障害

・1999 年から 2012 年までの間に 13 のプロトン MRS を用いた強迫性障害患者の脳内代謝 物変化に関する報告がある。強迫性障害では他の機能画像研究で眼窩前頭前野や尾状核、 視床の異常が多く指摘されており、これらの部位を関心領域とした研究が見られるが今の ところ統一見解はない。

4-2)パニック障害

・1994 年から 2012 年までの間にパニック障害に関しては6の報告があるが、測定部位が まちまちであり統一見解はない。3T 装置を用いた未治療のパニック障害患者の前頭葉にお ける GABA やグルタミン酸のレベルは健常者と変わらなかったとされている。

4-3) 外傷後ストレス障害 (PTSD)

・PTSD に関して 2012 年までに 10 の報告がある。海馬領域で NAA レベルが低下していたという報告と変化がなかったという報告がある。今のところ統一見解はない。

4-4)社会不安障害

・2 つの報告があり、ひとつはグルタミン酸レベルが前部帯状回で高いというもの、一方は multi voxel で脳全体のグルタミン酸やGABAの上昇を報告しているが全体の症例数は少な い。

## 不安障害患者の脳内代謝物変化に関しては現在のところ統一見解がない。(GradeC2)

担当 住谷さつき、原田雅史

【文献】

1. Bustillo JR, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy during initial treatment with antipsychotic medication in schizophrenia.Neuropsychopharmacology. 2008 Sep;33(10):2456-66.

2. Molina V, et al. Dorsolateral prefrontal N-acetyl-aspartate concentration in male patients with chronic schizophrenia and with chronic bipolar disorder. Eur Psychiatry. 2007 Nov;22(8):505-12.

3. Ohrmann P, et al. Cognitive impairment and in vivo metabolites in first-episode

neuroleptic-naive and chronic medicated schizophrenic patients: a proton magnetic resonance spectroscopy study. J Psychiatr Res. 2007 Oct;41(8):625-34.

4. Jessen F, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in subjects at risk for schizophrenia.

Schizophr Res. 2006 Oct;87(1-3):81-8.

5. Tanaka Y, et al.Quantitative magnetic resonance spectroscopy of schizophrenia: relationship between decreased N-acetylaspartate and frontal lobe dysfunction. Psychiatry Clin Neurosci. 2006 Jun;60(3):365-72.

6. Pae CU, et al. Neuronal dysfunction of the frontal lobe in schizophrenia. Neuropsychobiology. 2004;50(3):211-5.

7. Théberge J, et al. Glutamate and glutamine in the anterior cingulate and thalamus of medicated patients with chronic schizophrenia and healthy comparison subjects measured with 4.0-T proton MRS. Am J Psychiatry. 2003 Dec;160(12):2231-3.

8. Sigmundsson T, et al. N-acetylaspartate correlates with psychopathology in schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study.

Schizophr Res. 2003 Nov 1;64(1):63-71.

9. Delamillieure P, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) in schizophrenia: investigation of the right and left hippocampus, thalamus, and prefrontal cortex. Schizophr Bull. 2002;28(2):329-39.

10. Théberge J, et al. Glutamate and glutamine measured with 4.0 T proton MRS in never-treated patients with schizophrenia and healthy volunteers. Am J Psychiatry. 2002 Nov;159(11):1944-6.

11. Bustillo JR, et al. High choline concentrations in the caudate nucleus in antipsychotic-naive patients with schizophrenia. Am J Psychiatry. 2002 Jan;159(1):130-3.

12. Delamillieure P, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the medial prefrontal cortex in patients with deficit schizophrenia: preliminary report. Am J Psychiatry. 2000 Apr;157(4):641-3.

13. Deicken RF, Hippocampal neuronal dysfunction in schizophrenia as measured by proton magnetic resonance spectroscopy. Biol Psychiatry. 1998 Apr 1;43(7):483-8.

14. Fukuzako H, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the left medial temporal and frontal lobes in chronic schizophrenia: preliminary report. Psychiatry Res. 1995 Nov 10;61(4):193-200.

15. Gabbay V, et al. Lateralized caudate metabolic abnormalities in adolescent major depressive disorder: a proton MR spectroscopy study. Am J Psychiatry. 2007 Dec;164(12):1881-9.

16. Mu J, et al. 1H magnetic resonance spectroscopy study of thalamus in treatment resistant depressive patients. Neurosci Lett. 2007 Sep 20;425(1):49-52.

17. Bhagwagar Z, et al. Reduction in occipital cortex gamma-aminobutyric acid concentrations in medication-free recovered unipolar depressed and bipolar subjects. Biol Psychiatry. 2007 Mar 15;61(6):806-12.

18. Vythilingam M, et al. Focal and lateralized subcortical abnormalities in unipolar major depressive disorder: an automated multivoxel proton magnetic resonance spectroscopy study. Biol Psychiatry. 2003 Oct 1;54(7):744-50.

19. Mervaala E, et al. Quantitative MRI of the hippocampus and amygdala in severe depression. Psychol Med. 2000 Jan;30(1):117-25.

20. Auer DP, et al. Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. Biol Psychiatry. 2000 Feb 15;47(4):305-13.

21. Olvera RL, et al. Low levels of N-acetyl aspartate in the left dorsolateral prefrontal cortex of pediatric bipolar patients. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2007 Aug;17(4):461-73.

22. Atmaca M, et al. Hippocampal 1H MRS in patients with bipolar disorder taking valproate versus valproate plus quetiapine. Psychol Med. 2007 Jan;37(1):121-9.

23. Atmaca M, et al. Hippocampal 1H MRS in first-episode bipolar I patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2006 Sep 30;30(7):1235-9.

24. Deicken RF, et al. Lower concentration of hippocampal N-acetylaspartate in familial bipolar I disorder. Am J Psychiatry. 2003 May;160(5):873-82.

25. Kato T, et al. Choline-containing compounds detected by proton magnetic resonance spectroscopy in the basal ganglia in bipolar disorder. J Psychiatry Neurosci. 1996 Jul;21(4):248-54.

26. Pollack MH, et al. High-field MRS study of GABA, glutamate and glutamine in social anxiety disorder: response to treatment with levetiracetam. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2008 Apr 1;32(3):739-43.

27. Sumitani S, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy reveals an abnormality in the anterior cingulate of a subgroup of obsessive-compulsive disorder patients. Psychiatry Res. 2007 Jan 15;154(1):85-92.

28. Ham BJ, et al. Decreased GABA levels in anterior cingulate and basal ganglia in medicated subjects with panic disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007 Mar 30;31(2):403-11.

29. Whiteside SP, et al. A magnetic resonance spectroscopy investigation of

obsessive-compulsive disorder and anxiety. Psychiatry Res. 2006 Mar 31;146(2):137-47. 30. Kimbrell T, et al. Relationship of in vivo medial temporal lobe magnetic resonance spectroscopy to documented combat exposure in veterans with chronic posttraumatic stress disorder. Psychiatry Res. 2005 Oct 30;140(1):91-4.

31. Phan KL, et al. Anterior cingulate neurochemistry in social anxiety disorder:1H-MRS at 4 Tesla. Neuroreport. 2005 Feb 8;16(2):183-6.

32. Castro-Fornieles J, et al. Adolescent anorexia nervosa: cross-sectional and follow-up frontal gray matter disturbances detected with proton magnetic resonance spectroscopy. J Psychiatr Res. 2007 Dec;41(11):952-8.

33. Roser W, et al. Metabolic changes in the brain of patients with anorexia and bulimia nervosa as detected by proton magnetic resonance spectroscopy. Int J Eat Disord. 1999 Sep;26(2):119-36.

34. Kraguljac et al. Neurometabolites in schizophrenia and bipolar disorder-A systematic review and meta-analysis.Psychiatry Res 2012,203:111-125

35.Steen RG, et al. Measurement of brain metabolites by 1H magnetic resonance spectroscopy in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis.2005 Neuropsychopharmacology 2005 Nov; 30(11): 1949-1962

36. Brugger S, et al.Proton magnetic resonance spectroscopy and illness stage in schizophrenia-a systematic review and meta-analysis. Biol. Psychiatry 2011 Mar; 69: 495-503

37. Yildiz-Yesiloglu A, et al. Review of 1Hmagnetic resonance spectroscopy findings in major depressive disorder: a meta-analysis. Psychiatry Res 2006; 147: 1-25

38. Sarramea Crespo F, et al.Biochemical changes in the cingulum in patiants with schizophrenia and chronic bipolar disorder. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2008 Oct; 258(7): 394-401

39. Gigante AD, et al. Brain glutamate levels measured by magnetic resonance spectroscopy in patients with bipolar disorder: a meta-analysis. Bipolar Disorder. 2012 Aug; 14: 478-487

40. Karl A, et al. The use of proton magnetic resonance spectroscopy in PTSD research-meta-analyses of findings and methodological review.Neurosci Biobehav Rev.2010Jan; 34(1):7-22

# 第七章:前立腺腫瘍

コンセンサス概要と推奨レベル

1.辺縁域の前立腺癌の検出に proton MRS は有用である. (Grade B)

2.移行域の前立腺癌の検出にも proton MRS が有用な場合があるが, コントロールとのオー

バーラップが大きい. (Grade C1)

3.辺縁域癌・移行域癌の検出について, proton MRS 単独よりも T2 強調像, 拡散強調像, ダ イナミック造影法と組み合わせて診断すると検出能が高くなる. (Grade B)

4.前立腺癌の悪性度予測に proton MRS が有用である可能性が示唆される. (Grade C1)

5.前立腺癌に対する放射線治療やホルモン治療のモニタリングや再発診断に proton MRS が有用である可能性が示唆される. (Grade C1)

### 1. MRS 診断の有用な疾患名

1-1) 前立腺癌の検出

a. 健常部の代謝と癌の代謝

・正常前立腺細胞には高濃度に亜鉛が分布しており, 亜鉛はクエン酸回路のアコニターゼの活性を抑制する作用がある[1]. このためクエン酸は消費されず,前立腺細胞内に貯留し 腺腔内へ分泌される.しかし,前立腺癌細胞は代謝経路が異なり,クエン酸の貯留はほと んどない.プロトン MRS では,健常な辺縁域には 2.6ppm の位置にクエン酸ピークが認め られる.一方,前立腺癌では旺盛な膜合成と破壊,細胞密度の上昇などを示唆するコリンピ ーク(3.2ppm)が高く,クエン酸ピークは低下する.

・前立腺の頭側背側には精嚢が存在し、グリセロフォスフォコリンを含む精嚢液が入っている.精嚢直下の前立腺の領域は中心域であり、ここには射精管が通りその内腔に精液の成分として精嚢液が含まれている[2].精嚢近傍や中心域のスペクトルを評価する際には、コリン信号の混入の可能性を考えておく.

・前立腺は加齢に伴い大きく変化する臓器であり, MRI の T2 強調像では年齢により健常辺 縁域の信号が変化する. MRS でも, 51 歳より年齢が高いグループのほうが 45 歳未満のグル ープと比較して(コリン+クレアチン) / クエン酸比(ピーク下面積比,以下 CC/C と略) は低い値を呈する傾向があり,特に辺縁域でその差が大きかったとされている [3].

b. 癌の診断基準について

・経直腸コイルを用いた MRS では,辺縁域で CC/C が 0.86 以上のとき癌の疑いが強くなるという基準が 1996 年に報告された[4].他にも,コリン/クエン酸比,コリン/クレアチ

ン比などのパラメータの評価も行われ、これらの比の逆数を用いて評価する文献もある.こ れらの比について良性悪性のカットオフ値は様々であるが、健常部の値の 3sd を越える値 とする報告が多い.

・移行域では加齢とともに前立腺肥大結節を合併する頻度が高くなる.肥大結節は腺組織 成分が増大する型と線維・筋成分が主体となる型に分けることができる.MRSでは腺成分 が多ければクエン酸ピークが高いが,線維・筋成分が多い場合はクエン酸ピークが低く コ リンピークが高く見える.大半は両成分が様々な割合で混在していることが多く,移行域癌 の CC/C と肥大結節の CC/C はオーバーラップが大きい。このように移行域癌ではカットオ フ値を決定しづらいが、1.5T装置での MRS による移行域癌の検出の報告では,移行域に置 かれた 1 つのボクセルでクエン酸ピークが消失しコリンピークのみ同定できる場合は,癌 の疑いが強いとされている[5].

c. MRS による前立腺癌検出能の検討

・MRS で癌検出を行った論文をメタアナリシスの手法でまとめ、前立腺辺縁域癌に対する プロトン MRS の統合診断能を報告した論文がある[6]. それによると、前立腺癌と確定し た領域ごとの検討を行った論文では、感度 68 %、特異度 85 %であった. これらを患者年齢 が 66 歳以上、病理学的悪性度を表すグリソンスコア (GS) が 7 以上、腫瘍径が 5 mm を 超える、などを満たす場合を高リスク群とし、prostate specific antigen (PSA)値が 10 ng/mL 未満、または前回生検が陰性の場合を低リスク群として検討した.その結果、低リス ク群では感度 58 %、特異度 91 %、高リスク群では感度 74 %、特異度 78 %との結果が得ら れた. コストや効率の検討も必要だが、前立腺癌について、低リスク群の患者に rule in テ ストとして使う可能性が示唆された.

・MRS による前立腺癌検出能に関して、2つの多施設共同研究が発表されている. American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) 主導で、2004 年から 2005 年に症例が登録された多施設前向き研究では、辺縁域癌の局在診断に関して、MRI に MRS を追加する意義を検討している [7]. 110 症例が解析された結果、腫瘍の局在診断に関して は、MRI に MRS を追加する価値を見出せなかった.考察には、①対象患者は、低リスク、 腫瘍体積の小さい症例が多く、平均 PSA 値も低い、②ボクセルサイズが 0.34 cc と大きい、 ③施設間の MRS の質の差、経験の差あり、④症例の selection bias、などの限界が示され た.

もう一つは、2004 年から 2006 年にかけてヨーロッパを中心に中国や米国の施設も加え た国際多施設共同研究 [International Multi-Centre Assessment of Prostate MR Spectroscopy (IMAPS) trial] である [8]. 病理学的に確認された前立腺癌 99 症例を対象 とし、良性の辺縁域の CC/C 中央値は 0.28、良性移行域では 0.36 であった. これに対し、 辺縁域に生じた癌病巣の CC/C 平均値は 0.91, 中央値 0.68 であった. 癌と良性変化の鑑別 の診断能を ROC 解析で検討すると, 辺縁域では AUC が 0.88, 移行域では 0.76 であった. これにより, プロトン MRS には前立腺辺縁域癌と良性変化を鑑別する能力があることが示 されたと, 結論づけられている. こちらでは, 前述の ACRIN の検討と異なり, MRI に MRS を追加する意義について検討しているわけではない.

d. 前立腺生検とMRS

・前立腺癌は生検によって検出されて初めて癌と診断される.前立腺生検は系統的に行われ ているもののサンプリング陽性率はそれほど高くない. MRS であらかじめ癌が疑わしいと ころを決めておき,系統的12カ所生検の陽性率と,MRS で疑われた部位の陽性率を比較し たところ,4%と56%であった[9].生検前にMRS を行い,癌の疑いが高い領域を把握した 上で生検を行うことは,有益であることがわかる.また,生検前であれば生検による出血の 影響がないことから,MRIの画質も良好になる.

e. 前回生検陰性で PSA 値が持続上昇する症例の再生検前検査

・前回生検で悪性病変が証明されないままに、PSA 値が上昇傾向にある症例では、再生検前 に MRI および MRS による評価を行う有用性が高いことが、多くの論文で報告されている. 一例として、MRS の診断能を検討した論文によれば、再生検前に MRI/MRS 両者を考慮す ると癌の局在診断能は感度 73~100 %/ 特異度 44~96 %程度となる. その中で、MRI や MRS で疑わしい領域をねらって生検した検体からは実際に 57 % で癌が検出されており、 系統的生検と比較して陽性率が有意に高いことが示されている [10].

f. 他の撮像法との比較・組み合わせによる検出(multiparametric MRI) について T2 強調像と MRS, ダイナミック造影法による前立腺癌検出能の比較をした論文では, ROC 解析の AUC でみると T2 強調像 0.68, MRS 0.80, ダイナミック造影法 0.91 となり, T2 強 調像に比べて MRS やダイナミック造影法はそれぞれ有意に診断能が高いと報告されてい る [11]. ただし, この論文でのダイナミック造影法は2秒に1枚という時間分解能の高い撮 像方法であり, コンパートメント解析がなされている.また, 1つのボクセルの 70%以上の 体積を腫瘍が占拠している場合は, 拡散強調像で得られる ADC 値と MRS のデータを合わ せて評価すると正診率が向上し, 特に特異度が増すとする論文もある[12]. このように最近 では MRS と他のシーケンスとの診断能を比較するだけでなく, multiparametric MRI と して総合的な成績の報告が増えてきた. 例えば Radiology 誌のある論文では, 検出に関する 感度は T2 強調像が 70%, T2 強調像と MRS を組み合わせると 81%, T2 強調像と拡散強調像 を組み合わせると 85%, T2 強調像とダイナミック造影法を組み合わせると 83% とされて いる. T2 強調像で得られる形態情報にその他の機能情報を組み合わせることで, 辺縁域お よび移行域における検出能が上昇する [13].また, AJR 誌のある論文では, 形態を表す T2 強調像,機能を表現する MRS や拡散強調像,ダイナミック造影法に加え,遊離 PSA/総 PSA の比を加えることで検出能が更に上昇するとしている[14].他にも同様な論文が多数 あるが,対象症例の悪性度や診断基準などが異なり,成績をまとめることはむずかしい.

1-2)前立腺癌の悪性度予測

#### a. GS について

・MRSで得られたCC/Cと腫瘍のスペクトルパターンを呈するボクセルの数(腫瘍体積) は、前立腺癌の病理学的悪性度を表す GS との相関が認められた[15]. すなわち、非侵襲的 に腫瘍の悪性度を予測する可能性が見いだされた. その後も同様な報告が数多くなされて いる. 3T装置を用いたKobusらの検討では、辺縁域と移行域両者ともに、CC/C あるいは コリン/クレアチン比によって癌を低悪性度、中間、高悪性度に分ける可能性が示唆され た[16]. 他の論文でも、MRS を用いて低悪性度の中から中間程度の悪性度の癌を抽出する のに役立つとされている[17].

・MRI/MRS によって得られるパラメータと、臨床から得られるパラメータ(GS、臨床 病期, PSA 値)、および摘出検体から得られる癌の進展に関与する分子マーカー(Ki-67:増 殖のマーカー、phospho-Akt:増殖やアポトーシス、血管増生に関与するマーカー、androgen receptor)との関連性を見たところ、3つの分子マーカーはMRI/MRS データと相関があっ た.特に、臨床病期と GS は、MRI/MRS データと強い相関が示された.MRS も合わせて 評価は、前立腺癌の再発を予測する変数として利用できるかもしれない[18].

#### b. Insignificant cancer

・前立腺癌の場合,大きさが小さく病理学的悪性度も低く,予後に影響しない癌を臨床的 に意義の少ない癌"insignificant cancer"と呼んでいる.その定義を,前立腺に限局し,腫瘍 体積が 0.5cc 以下で,病理学的に低分化な成分を有しないものとした場合,insignificant cancer と significant cancer とを見分ける際に,MRSのデータが有効であると報告されて いる (AUC 0.91) [19]. また,別の論文では,MRI でみた癌の大きさ,MRS で癌の所見 を呈したボクセル数などを利用し, significant cancer かどうか判断する材料としている [20].

## c. HGPIN について

・前癌状態と言われる High-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN)について, 径 6 ミリ以上の病変の特徴を MRS で観察したところ,健常部・HGPIN・癌部の平均 CC/C は 0.34, 0.50, 0.78 の値を呈し, HGPIN は健常部と癌のちょうど中間程度であることがわか った[21].ただし, HIGPIN のほとんどは前立腺癌と併存し,また大きさも小さいものが多 いので, MRS で HIGPIN を過大評価することは無いと思われる. HGPIN について他施設か らの報告では、30 病変(径 6mm 以上, 平均 12mm)について, 生検前に 1.5T 装置により経 直腸コイルと体表コイルの組み合わせで, 3D-CSI を検討した結果では, HGPIN 部は T2 強調像の信号が下がらないことと CC/C の値により, HGPIN の特徴付けが可能とされた [22] . また, 慢性炎症と HGPIN と癌を調べた研究では, コリンの代謝産物を定量的に評 価することによりグループ分けが可能であった [23].

#### d. 特殊な前立腺腫瘍の MRS

・前立腺癌の特殊なタイプとして、前立腺粘液癌がある.粘液成分が主体であり、辺縁域 に生じた場合は、T2強調像で観察すると周囲正常辺縁域と区別がつかない高信号を呈する. 粘液癌に関する MRS 報告は1論文しかないが、3 症例中1症例で悪性パターン(コリン ピーク増高、クエン酸ピーク低下)を呈し、他の2 例は悪性パターンとは言えなかった[24].

#### 1-3) 前立腺癌治療のモニタリング

・ホルモン治療や放射線治療後により辺縁域は萎縮し低信号を呈するため,治療後残存癌と 健常組織の萎縮を区別するために MRS は利用できる. MRS でホルモン治療に対する反応 を観察した報告では,ホルモン治療により健常前立腺の代謝産物のうちクエン酸が早い時 期から減少していき,次いでコリンやクレアチンが減るとされている[25]. このため治療開 始から測定までの期間によっては, CC/C 比が上昇したように見える時期がある. ホルモン 治療を続けると,健常組織の萎縮が進行し,MRS で代謝産物を測定できない状態(total metabolic atrophy)となる. クエン酸がほとんど消失したボクセル内でコリンの高いピー クが存在するときは,残存を強く疑う. 3T 装置を用いた検討では,放射線照射後6ヶ月時 点でコリンピークが正常化する症例は,照射後1年時の PSA 値が 0.5ng/ml 以下になると 推測可能とされている[26].治療に対する反応性を予測するもので,治療前と治療後のどの 段階で MRS 検査すればよいかという検討も含まれている.

1-4)前立腺癌の再発診断

・放射線治療後には、T2 強調像では辺縁域の信号が低下し、残存・再発腫瘍と治療による修飾を区別しがたくなるが、このような状況で CC/C > 0.5 を再発基準とすると、系統的生検 に比べて MRI と MRS は高い感度で再発を診断できる(系統的生検 45%、MRI 68%、MRS 77%) [27].

#### 2. 測定シーケンス・測定条件・評価法など

2-1)前立腺では一回の測定で複数の領域のスペクトルを得ることが可能なマルチボクセル 法が有用である.

2-2) 使用されるパルスシーケンスは Point-RESolved Spectroscopy (PRESS) 法を基にし

た PRESS-CSI 法が広く用いられており, 最近は 2D よりも 3D で行われる報告が多い. 1.5T 装置では TR 1000-1500 msec, TE 130-145 msec の条件で測定される. 3T 装置に関する注 意は後述する.

2-3) データ後処理は、ワークステーションに附属のソフトを使う場合や、オフラインで他のコンピューターに取り込んで解析するものもある. 基本的には以下の項目を含む.

Apodization (1-Hz Gaussian function) Time domain-FFT Phase correction Baseline correction Curve fitting

2-4) 信号評価法としては、コリン、クレアチンのピークが充分分離できないため、この両者 のピーク下面積を測定して分子とし、クエン酸のピーク下面積を分母とした代謝産物比 (CC/C) を用いる場合が多い.緩和時間の考慮はない.

2-5) スペクトル評価方法については CC/C の値だけで評価するのではなく,スペクトルの quality を加味した評価システムも提案されており,正診率,異なる読影者間の κ 値も高い [28,29]. 今後,標準的評価方法として用いられる可能性がある.また,1.5T装置により経直 腸コイルを用いた検査で,同一症例の3D-CSI 結果を定性的 (パターン分類) に評価した場 合と,定量的評価の結果を比較すると,低リスク癌の解釈には若干差が出たが,基本的に同 程度の評価が可能であることがわかった [30].

2-5) 欧米の論文はほとんどが受信用に経直腸コイルを使用した研究である.体表コイルを 用いた検討もあり,良悪性の診断は可能であるが,スペクトルの質は低下する[31].ただし, 最近の3T装置では基本的に高い信号雑音比が得られるため,3T装置で体表コイルを用い た研究も報告されるようになってきた [32,33].米国よりも欧州でその傾向が強く,ヨー ロッパ泌尿器放射線学会(ESUR)が作成した Prostate MR guideline では,スクリーニン グであれば,体表コイルの使用を勧めている [34].ただし,3T装置であっても経直腸コイ ルを用いるほうが信号雑音比は高くなるので,目的・コスト・現場の負担などを考慮して選 択する[35].

2-6) 3T 装置における測定でも, 基本となる撮像シーケンスは PRESS 法である.しかし, 高磁場化に伴う J 変調によりクエン酸スペクトルが複雑なピークを呈し評価しにくくなる. 評価を容易にするために, エコー時間・τ 時間との関連からの検討や, J 変調を固定する MLEV パルスを加えたシーケンスなどが考案されている[36,37].一方, 同じ部位のスペク
トル評価に磁場強度は影響するかどうかを検討した論文もある.同一症例の健常部について 1.5TMRS と3TMRS を比較すると,同じ部位から信号を得ているはずなのに平均 CC/C は3Tのほうが 0.39, 1.5T では 0.11 となった[38].すなわち同じ部位のスペクトルでも3T のほうが 1.5T よりも悪性度が高く見えたと報告されている.3Tのシーケンスは MLEV パルスが入った PRESS で,クエン酸のJ 変調が固定されたことが影響している可能性もある. MLEV パルスの有無にかかわらず,J 変調を生じるクエン酸について,異なる磁場強度の MRS を比較する際は注意する.

2-7) 再現性に関する報告もなされている. 1.5T 装置で経直腸コイルを用い, 3D-CSI 法で 前立腺を複数回測定し, ボクセルの標準偏差を得た。この変動が癌の評価に影響を与えるほ どかどうか検討した結果, 癌の評価を同じ基準で行っても差が生じない程度の再現性があ ることが確認された[39].

#### 3. 診断限界や例外的病態について

・前立腺の良性病変であっても組織を破壊し、クエン酸が消失するような病態、たとえば肉 芽腫、強い炎症、などではクエン酸が消失、コリンピークが増高し、癌と見分けがつかなく なる.

・前立腺は直腸に接しているので、直腸内のガスが多く測定中にガスが移動する場合や、前 立腺生検後の血腫が前立腺内に広く存在する時には、スペクトルが劣化し診断不能となる こともある[40].前立腺が局所的に萎縮した場合も癌と間違えやすいとの報告もある[41].

#### 4. 勧告度と注意すべき事項(委員会意見)

初発前立腺癌に対しては、MRS をできるだけ生検前に施行する方がよいが, 生検後に MRS 測定をする場合は 8 週間以上間隔をあけた方が良い[42].検査前夜に下剤を投与するなど直 腸ガスを排除する工夫をし, 質の高いスペクトルの測定を目指す. シミングに利用する時間 をあらかじめ決めておき, 1.5T の場合水の半値幅が 10Hz 以下になれば測定可能である. MRS 測定に慣れていない撮像者は, ファントム測定やボランティア測定で測定手順を熟知

しておく.経験が少ない場合は、可能であれば経直腸コイルを用いた測定から始める方がよい.体表コイルに比べ、信号雑音比が良いためである.被験者ならびにコイルのポジショニングに注意し、磁場中心に前立腺を位置させるようにする.

MRS 測定側の条件が上記のように整った状態であれば、

1) MRI で異常信号を検出したとき

2) 前回生検で悪性所見が得られず, PSA 値が持続して上昇しているとき

3) PSA 監視療法や, ホルモン治療, 放射線治療の経過観察時

などの状況では、検出、悪性度の推定、悪性度の変化、治療効果判定などに MRS が役立つ ので施行するとよい.特に、有用と思われるのは、直腸切断術後、痔瘻、などの理由で経直 腸的な生検を行う事ができない場合であり,非侵襲的に腫瘍の局在と悪性度を評価することで経会陰的生検の標的をはっきりさせることができる.

# 担当者 楫 靖

文献リスト

1. Costello LC, Franklin RB.: Concepts of citrate production and secretion by prostate: 1. metabolic relationships. Prostate 1991; 18: 25-46.

2. Lynch MJ, Masters J, Pryor JP, et al. : Ultra high field NMR spectroscopic studies on human seminal fluid, seminal vesicle and prostatic secretions. J Pharm Biomed Anal 1994; 412 : 5-19.

3. Weis J, Jorulf H, Bergman A, et al.: MR spectroscopy of the human prostate using surface coil at 3T: metabolite ratios, age-dependent effects, and diagnostic possibilities. J Magn Reson Imaging 201; 34: 1277-1284.

4. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H, et al. : Three-dimensional H-1 MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high (0.24-0.7-cm<sup>3</sup>) spatial resolution. Radiology 1996; 198: 795-805.

5. Zakian, K L. Eberhardt, S. Hricak, H. et al. : Transition zone prostate cancer: metabolic characteristics at 1H MR spectroscopic imaging--initial results. Radiology 2003; 229: 241-247.

6. Umbehr M, Bachmann LM, Held U, et al.: Combined magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy imaging in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol 2009; 55: 575-590.

 Weinreb JC, Blume JD, Coakley FV, et al.: Prostate cancer ; Sextant localization at MR imaging and MR spectroscopic imaging before prostatectomy--results of ACRIN prospective multi-institutional clinicopathologic study. Radiology 2009; 251 : 122-133.
Scheenen TW, Fütterer J, Weiland E, et al. : Discriminating cancer from noncancer tissue in the prostate by 3-dimensional proton magnetic resonance spectroscopic imaging: a prospective multicenter validation study. Invest Radiol 2011; 46: 25-33.

9. Prando A, Kurhanewicz J, Borges AP, et al.: Prostatic biopsy directed with endorectal MR spectroscopic imaging findings in patients with elevated prostate specific antigen levels and prior negative biopsy findings: early experience. Radiology 2005; 236: 903-910.

10. Lawrentschuk, N., Fleshner, N et al. : The role of magnetic resonance imaging in targeting prostate cancer in patients with previous negative biopsies and elevated

prostate-specific antigen levels. BJU Int 2009; 103: 730-733.

11. Fütterer JJ, Heijmink SW, Scheenen TW, et al: Prostate cancer localization with dynamic contrast-enhanced MR imaging and proton MR spectroscopic imaging. Radiology 2006; 241: 449-458.

12. Reinsberg SA, Payne GS, Riches SF, et al.: Combined use of diffusion-weighted MRI and 1H MR spectroscopy to increase accuracy in prostate cancer detection. AJR Am J Roentgenol 2007; 188:91-98.

13. Aydin H, Kizilgöz V, Tatar IG, et al: Detection of prostate cancer with magnetic resonance imaging: optimization of T1-weighted, T2-weighted, dynamic-enhanced T1-weighted, diffusion-weighted imaging apparent diffusion coefficient mapping sequences and MR spectroscopy, correlated with biopsy and histopathological findings. Radiology 2011; 259: 162-172.

14. Vilanova JC, Barceló-Vidal C, Comet J, et al.: Usefulness of prebiopsy multifunctional and morphologic MRI combined with free-to-total prostate-specific antigen ratio in the detection of prostate cancer. AJR Am J Roentgenol 2011;196:W715-722.

15. Zakian KL, Sircar K, Hricak H, et al. : Correlation of proton MR spectroscopic imaging with Gleason score based on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy. Radiology 2005; 234: 804-814.

16. Kobus T, Vos PC, Hambrock T, et al. : Prostate cancer aggressiveness: in vivo assessment of MR spectroscopy and diffusion-weighted imaging at 3 T. Radiology 2012; 265: 457-467.

17. Nagarajan R, Margolis D, Raman S, et al.: MR spectroscopic imaging and diffusion-weighted imaging of prostate cancer with Gleason scores. J Magn Reson Imaging 2012; 36:697-703.

18. Shukla-Dave A, Hricak H, Ishill N, et al. : Prediction of prostate cancer recurrence using magnetic resonance imaging and molecular profiles. Clin Cancer Res 2009; 15 : 3842-3849.

19. Shukla-Dave A, Hricak H, Ishill NM, et al.: Correlation of MR imaging and MR spectroscopic imaging findings with Ki-67, phospho-Akt, and androgen receptor expression in prostate cancer. Radiology 2009; 250: 803-812.

20. Shukla-Dave A, Hricak H, Akin O, et al.: Preoperative nomograms incorporating magnetic resonance imaging and spectroscopy for prediction of insignificant prostate cancer. BJU Int 2012; 109: 1315-1322.

21. Hom JJ, Coakley FV, Simko JP, et al.: High-grade prostatic intraepithelial neoplasia in patients with prostate cancer: MR and MR spectroscopic imaging features--initial experience. Radiology 2007; 242: 483-489.

22. Sciarra A, Panebianco V, Salciccia S, et al.: Value of magnetic resonance spectroscopy (MRS) and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance (DCEMR) imaging for the characterization of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) foci. Urol Oncol 2011; 29:634-640.

23. Sciarra A, Panebianco V, Ciccariello M, et al.: Magnetic resonance spectroscopic imaging (1H-MRSI) and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance (DCE-MRI): pattern changes from inflammation to prostate cancer. Cancer Invest 2010; 28: 424-432. 24. Westphalen AC, Coakley FV, Kurhanewicz J, et al.: Mucinous adenocarcinoma of the prostate ; MRI and MR spectroscopy features. Am J Roentgenol 2009; 193 : W238-243.

25. Mueller-Lisse UG, Swanson MG, Vigneron DB, et al: Time-dependent effects of hormone-deprivation therapy on prostate metabolism as detected by combined magnetic resonance imaging and 3D magnetic resonance spectroscopic imaging. Magn Reson Med 2001; 46:49-57.

26. Crehange G, Maingon P, Gauthier M, et al : Early choline levels from 3-tesla MR spectroscopy after exclusive radiation therapy in patients with clinically localized prostate cancer are predictive of plasmatic levels of PSA a t1 year. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 81:e407-e413.

27. Pucar D, Shukla-Dave A, Hricak H, et al. : Prostate cancer: correlation of MR imaging and MR spectroscopy with pathologic findings after radiation therapy-initial experience. Radiology 2005; 236:545-553

28. Jung JA, Coakley FV, Vigneron DB, et al:Prostate depiction at endorectal MR spectroscopic imaging: investigation of a standardized evaluation system. Radiology 2004; 233: 701-708.

29. Fütterer JJ, Scheenen TW, Heijmink SW, et al.: Standardized threshold approach using three-dimensional proton magnetic resonance spectroscopic imaging in prostate cancer localization of the entire prostate. Invest Radiol 2007;42:116-122.

30. Klijn S, De Visschere PJ, De Meerleer GO, et al: Comparison of qualitative and quantitative approach to prostate MR spectroscopy in peripheral zone cancer detection. Eur J Radiol 2012; 81: 411-416.

31. Lichy MP, Pintaske J, Kottke R, et al.: 3D proton MR spectroscopic imaging of prostate cancer using a standard spine coil at 1.5 T in clinical routine: a feasibility study. European Radiology 2005; 15: 653-660.

32. Kaji Y, Kuroda K, Maeda T, et al. : Anatomical and metabolic assessment of prostate using a 3-Tesla MR scanner with a custom-made external transceive coil ; Healthy volunteer study. J Magn Reson Imaging 25 : 517-526, 2007. 33. Scheenen TW, Heijmink SW, Roell SA, et al. : Threedimensional proton MR spectroscopy of human prostate at 3 T without endorectal coil ; Feasibility. Radiology 245 : 507-516, 2007.

34. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al: ESUR prostate MR guidelines 2012. Eur Radiol 2012; 22: 746-757.

35. Yakar D, Heijmink SW, Hulsbergen-van de Kaa CA : Initial results of 3-dimensional 1H-magnetic resonance spectroscopic imaging in the localization of prostate cancer at 3 Tesla: should we use an endorectal coil? Invest Radiol 2011; 46: 301-306.

36. Scheenen TW, Gambarota G, Weiland E, et al: Optimal timing for in vivo 1H-MR spectroscopic imaging of the human prostate at 3T. Magn Reson Med 2005; 53:1268-1274.

37. Chen AP, Cunningham CH, Kurhanewicz J, et al: High-resolution 3D MR spectroscopic imaging of the prostate at 3 T with the MLEV-PRESS sequence. Magn Reson Imaging 2006; 24:825-832.

38. Chitkara M, Westphalen A, Kurhanewicz J, et al.: Magnetic resonance spectroscopic imaging of benign prostatic tissue: findings at 3.0 T compared to 1.5 T-initial experience. Clin Imaging 2011; 35: 288-293.

39. Lagemaat MW, Zechmann CM, Fütterer JJ, et al. Reproducibility of 3D 1H MR spectroscopic imaging of the prostate at 1.5T. J Magn Reson Imaging 2012; 35:166-173.

40. Shukla-Dave A, Hricak H, Eberhardt SC, et al.: Chronic prostatitis ; MR imaging and 1H MR spectroscopic imaging findings— initial observations. Radiology 2004; 231 : 717-724,.

41. Prando A, Billis A : Focal prostatic atrophy ; Mimicry of prostatic cancer on TRUS and 3D-MRSI studies. Abdom Imaging 34 : 271-275, 2009.

42. Qayyum A, Coakley FV, Lu Y, et al.: Organ-confined prostate cancer: effect of prior transrectal biopsy on endorectal MRI and MR spectroscopic imaging. AJR Am J Roentgenol 2004; 183:1079-1083.

### 参考資料 臨床診断に必要な Proton MRS の基礎知識

#### 1.各代謝物の化学シフトと分子構造

MRI では水(H<sub>2</sub>0)の分子を構成するプロトン原子核のもつ角運動量(エネルギー)を反映 する信号を利用している。MRS では水以外の代謝物を構成するプロトン原子核からの信号 も周波数解析を行い化学シフトとして表示するが、その多くはメチル基(-CH<sub>3</sub>)あるいはメチ レン基(-CH<sub>2</sub>-)からなる。各 proton 原子はそれぞれの環境や構造に応じて一定の周波数上の 化学シフトをもつが、化学シフトの基準は有機化学の分野で使用されている基準がそのま ま使われている。水プロトンの化学シフト値を 4.7ppm として表示することが多いが、これ はテトラメチルシラン(TMS)を基準としているためである。また、慣習として化学シフトの 右側を高磁場側、左側を低磁場側と呼ぶことが多い。

化学シフトは化合物内の電子による外部磁場の遮蔽によって生じるため、その値は代謝 物の構造に対応している。メチル基のプロトンは電子遮蔽が大きく、高磁場側(右側)に 出現する(図 1)。これに対し、水素結合によって電子をはぎ取られた水酸基プロトンは遮 蔽が小さくなり、低磁場側に出現する。



## 図1:化学構造とproton MRSによる化学シフトについて

図2にproton MRSの正常例を示し、代表的な代謝物の化学シフトを表1にまとめた。 このうち比較的T2値が長く、長いTEの測定でも認められる代謝物としてはNAA, Cr, Cho 及び乳酸(lac)がある。T2値が短いため、短いTEによる測定でなければ評価が難しい代謝 物としてはmIns, Glx, GABA等がある。それぞれの代謝物の脳内における生理的な意義を 簡単に表2にまとめた。



TE=18ms

TE=135ms

# 図2:正常成人におけるproton MRS例

#### 表1:代表的な代謝物の化学シフト

•	代謝物	化学シフト(ppm)
	Ethanol (triplet)	1.16
	lactate (doublet)	1.33
	alanine (doublet)	1.48
	NAA(first peak)	2.02
	$\beta$ , $\gamma$ –Glx	2.05 - 2.5
	NAA(second peak)	2.6
	GABA	2.9
	Cr(total,first peak)	3.03
	Cho(total)	3.36
	scyllo-inositol	3.56
	glucose	3.43
	myo-inositol(mIns, first peak)	3.56
	glycine	3.56
	$\alpha$ –Glx	3.65 - 3.8
	glucose(second peak)	3.8
	mannitol	3.8
	Cr(second peak)	3.9
	myo-inositol(mIns, second pea	uk) 4.06

#### 表2:代謝物の意義

代謝物	意 義	
NAA	神経細胞に比較的高濃度に局在している。正常神経細胞の密度に 相関すると考えられる。	
Cr	クレアチンとリン酸化クレアチンの総量を反映する。神経細胞や グリア細胞等の細胞密度に相関する場合が多い。	
Cho	ho 細胞膜代謝に関係するリン脂質の材料となる代謝物であり、細胞 膜代謝の破壊や亢進と相関することが多いと考えられる。	
Glx	グルタミン酸は興奮性シナプスの神経伝達物質であり、グルタミンはastrocyteでグルタミン酸を合成する材料となる。グルタミンーグルタミン酸サイクルが存在することが知られている。	
mlns	Ins astrocyteにおける濃度が高く、グリア細胞の増殖と相関が高いと 考えられている。	
lac	嫌気性解糖の結果生じる代謝物であり、エネルギー代謝障害の程 度の指標となりえると考えられる。	
lipid	ipid 脂質代謝の亢進のほか、細胞の壊死や破壊の際にも上昇する。約 胞膜の代謝亢進の際にも認められることがある。	

#### 2.スピン結合による分裂とJ変調

水では2つのプロトン原子が他のスピン結合による影響をうけることがないため分裂し ていないが、通常メチル基やメチレン基が連続している代謝物の場合はプロトン原子核が 隣のメチル基やメチレン基等に存在するプロトン原子のスピン結合の影響を受けることに なる。臨床例において乳酸のメチル基の信号が隣接する C-H 基のプロトンとのスピン結合 により、等強度の二本線に分裂しているのが観察できる。

180°パルスを利用するスピンエコーの測定の場合、スピン結合した2つのスピンの磁化が同時に反転されれば、エコー信号は1/Jの変調をうける。乳酸の信号がTE=135msでNAAやCrと異なり反転してみえるのは、この変調を利用したものである。

#### 3.測定シークエンス

proton MRS の測定方法は single voxel による方法と multivoxel 法があるが、代謝物や 緩和時間の定量を検討する場合には single voxel 法を用い、代謝物の分布を検討する場合は multivoxel 法が望ましいと思われる。 single voxel 法では PRESS 法と STEAM 法があるが、 それぞれの特徴と短所については表 3 にまとめた。各施設における装置の特徴や測定対象 に合わせて選択してよいと思われる。

multivoxel 法では chemical shift imaging(CSI)法が最も使用されているが、シミング精 度の向上が必要で、測定時間が長くなるのが欠点である。最近測定時間は長くなるが MRI と同様の多断面の CSI も実用化されている。

# STEAMPRESS最小TE短局在精度高Signal/Noise比低

# 表3:STEAM法とPRESS法の特徴と相違

文責:原田雅史