

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

分子精神医学 (2003.10) 3巻4号:317~322.

【脳の理論と新しい画像テクノロジーで心の謎に迫る
—21世紀に精神神経疾患はどう解き明かされるか—】
精神科領域における3.0T Proton MRSの臨床応用

木村輝雄, 中田 力

精神科領域における 3.0 T Proton MRS の臨床応用

木村輝雄* 中田 力*

KEY WORDS

- ・ 3.0 T
- ・ MRS
- ・ NAA
- ・ Glx
- ・ S/N

SUMMARY

磁気共鳴スペクトロスコピー (magnetic resonance spectroscopy, MRS) の臨床応用の代表格は, proton MRS (^1H -MRS) である. 磁場強度を上げることによりもたらされる最大の利点はより高い signal/noise (S/N) の確保であり, 臨床 ^1H -MRS の施行においても, 安定したスペクトルの獲得, 測定時間の短縮, 詳細な関心領域の設定など, 直接的なメリットをあたえる. 加えて, これまであまり検索の対象とされていなかった, グルタミン/グルタミン酸由来の peak の検出が容易になることも, 3.0 T ^1H -MRS の特徴とされる. 構造解析による病態検索が困難な精神疾患において, 機能解析が果たすべき役割は大きく, そのなかでも, MRS は重要な位置を占める. 3.0 T 装置の導入にともない MRS は, 精神疾患の臨床における欠かせない検索過程のひとつとなりつつある.

はじめに

核磁気共鳴 (nuclear magnetic resonance : NMR) とは原子核のスピンのよばれる物理特性を観察する方法論である. したがって, スピンがゼロでない原子核^①はすべて NMR の対象となる. 磁気共鳴スペクトロスコピー (magnetic resonance spectroscopy : MRS) はこの NMR 本来の姿である, NMR 現象を用いた分光法の生体応用である. 理論的には NMR に感受性のある核種の数だけ違った MRS が存在することになるが^②, 機械の能力によってはすべての MRS が施行できるとは限らない.

臨床における MRS の施行は, 磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging : MRI) の装置を用いること

が原則である. MRI は水分子の水素原子核 (proton) を対象とした方法論であり, MRI 装置は, proton に特化されていることが多い. したがって, MRS の立場から言えば, 一般の臨床機とは, proton MRS (^1H -MRS) の専用機である.

装置の磁場強度を上げることによって生ずるさまざまな変化のなかで最も有意な利点は, S/N の上昇である. 常に, 適切な S/N の確保が問題とされる臨床 MRS において, 3.0 T 装置のもたらす S/N の上昇は福音であり, 1.5 T 装置での MRS とは一味違った臨床検索を可能とする.

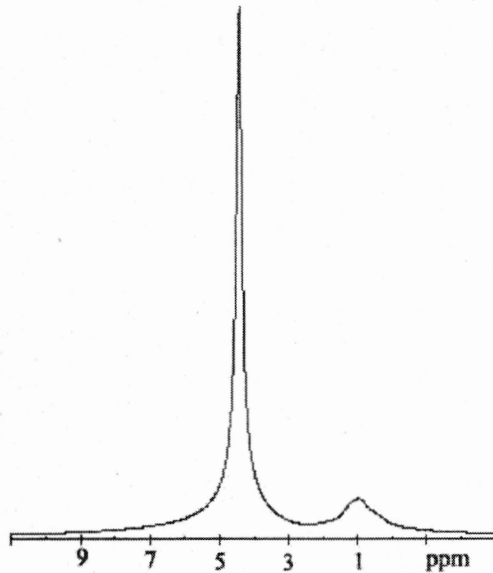


図 1. 成人脳から測定されたスペクトラム。水分子、脂肪酸分子の側鎖に付いた proton からの信号がそれぞれの密度に比例した高さの別々の peak としてとらえられている。

臨床 MRS の基本

1) 化学シフトと溶媒消去

MRI も MRS も NMR としては同一の手法である。MRI は「特定した単一物質がどの部位に、どのように分布しているか」を提示する方法論であり、MRS は「特定した単一部位にどのような物質がどの程度分布しているか」を提示する方法論である。脳神経を含む生体の組織には溶媒としての水と、その水に溶けこんだ溶質としての代謝物質が存在する。形態情報を扱う MRI では非特異的ではあるが強い信号を提供する水分子からの信号が利用され、生化学情報を扱う MRS では信号強度は低い特異的な、代謝物質そのものからの信号を用いる。MRI と MRS の違いはこの NMR 信号の扱い方の相違にある。

位置情報の処理をおこなわずに生体組織から得たスペクトルを図 1 に示す^③。水分子、脂肪酸分子の側鎖に付いた proton からの信号がそれぞれの密度に比例した高さの別々の peak としてとらえられている。このように同じ proton からの信号であるにもかかわらず置かれた分子構造の違いから少しずつ共鳴周波数が変化する現象は化学シフト (chemical shift) とよばれる。この化学シフトを利用すれば同一部位に混在する物質を分離、同定することができる。また、それぞれの peak の高さは

信号を与える proton の数に比例することから、同定した物質の定量も可能となる。

実際の臨床において目標とするものは水や脂肪酸の定量ではなく、組織に混在する代謝物質の同定、定量である。図 1 で示したスペクトルにも代謝物質からの信号が含まれているのではあるが、水と脂肪酸からの強い信号に隠されて見えなくなっている^④。そこで¹H-MRS では、最初に水と脂肪酸からの信号を消し去ってしまう操作を加える。これを溶媒消去 (solvent suppression) とよぶ^⑤。

2) 化学シフトの割り当て

得られたスペクトルにおいてそれぞれの peak がどのような物質に対応しているかを決定することを化学シフトの割り当て (chemical shift assignment) とよぶ。図 2 にヒト正常脳の¹H-MRS スペクトル (上) とラットの脳の抽出液から得られた高分解 NMR スペクトル (下) を示す^⑥。¹H-MRS のスペクトルには通常、3 つから 7 つの peak^⑦が見られるが、実際にはそれぞれの peak の影にまたいくつかの peak が隠されているのがわかる。生体から直接信号を取り出す MRS ではさまざまな悪条件が重なり、抽出液でのように高分解のスペクトルを得ることができない。したがって、基本的に¹H-MRS の peak はいくつか種類の違った代謝物質からの

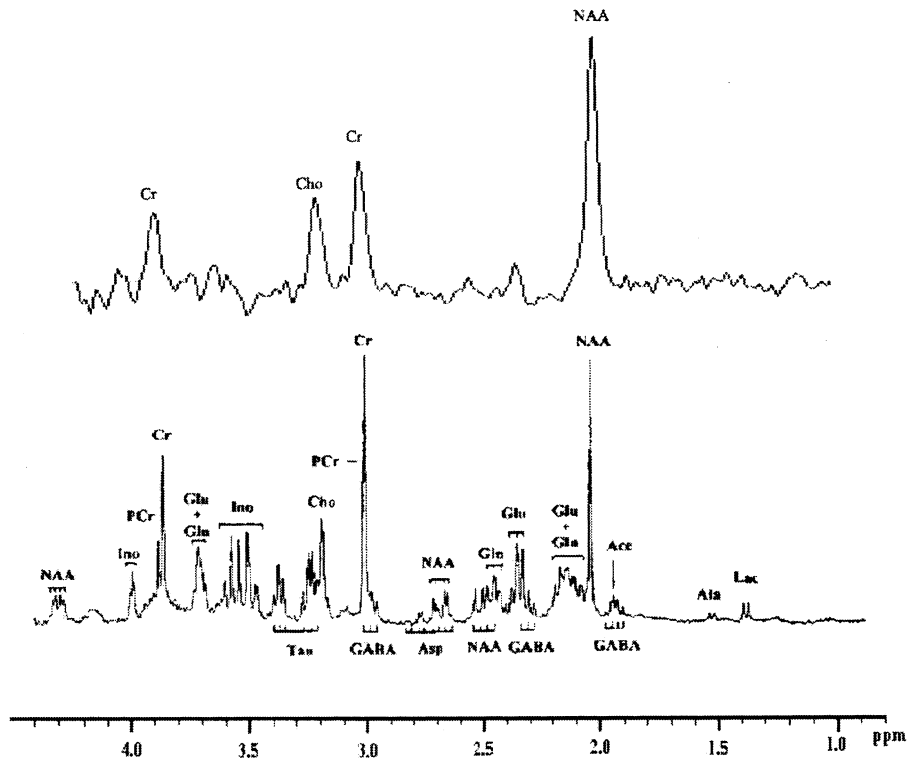


図 2. ヒト正常脳の¹H-MRS スペクトル (上) とラットの脳の抽出液から得られた高分解 NMR スペクトル (下).

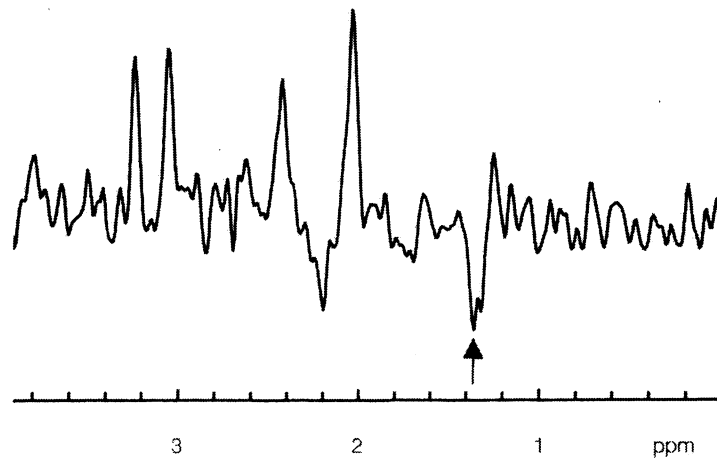


図 3. 脳膿瘍周囲の脳浮腫 (3.4 cm²) の¹H-MRS (Lactate の peak (↑ 矢印) を認める)
TE: 144 msec TR: 2000 msec 96 回加算 測定時間 3 分 52 秒

信号の複合体として扱うのが妥当である。そのなかでも 3 つの peak (NAA, Cr, Cho) はその由来がある程度限定できるものであり、¹H-MRS の代表的存在となっている⁸⁾。

N-acetyl-aspartate (NAA) は成熟脳で glutamate のつぎに豊富なアミノ酸であり、その所在が神経細胞に

限局していることから神経細胞のマーカーとして名高い。クレアチン化合物 (Cr) の peak は磷酸クレアチンとクレアチンの両者が合わさった peak であり、³¹P-MRS での磷酸クレアチン (PCr) のように直接エネルギー代謝の標準物質として扱うことはできない。その反面、神経細胞、膠細胞を問わずすべての細胞に共通した

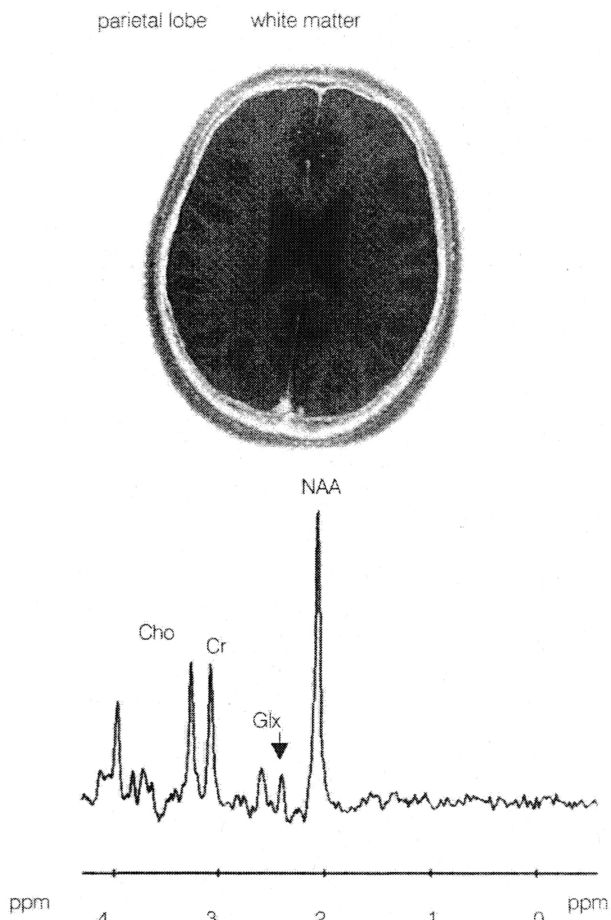


図 4 a 約 2 分 48 秒 (TR: 2000 msec, 64 回積算) で測定されたスペクトラム

Single-Voxel PRESS 法を用いて、成人の頭頂葉白質 (関心領域 8 ml) から測定 (TE: 80 msec). MR 装置のディスプレイに表示される、自動処理されたスペクトルをそのまま提示している。Choline 含有物質 (Cho), Creatine/Phosphocreatine (Cr), Glutamine/Glutamate (Glx, 矢印↓), N-acetyl-aspartate (NAA).

存在であり病的変化の少ないことから internal reference として使われることが多い。コリン化合物 (Cho) の peak は細胞膜の磷脂質である phosphatidylcholine と神経伝達物質である acetylcholine の代謝物質に由来する。膜代謝の活発な腫瘍などで特に高値を示すことが知られている。これら恒常的な peak に加え、嫌気性解糖が進んだ状態で現れるもうひとつの重要な peak が lactate である (図 3)。

3.0 T 装置での臨床¹H-MRS では、1.5 T 装置での臨床¹H-MRS では対象になりにくかったもうひとつの peak を容易に確認することができる。これは、一般に、

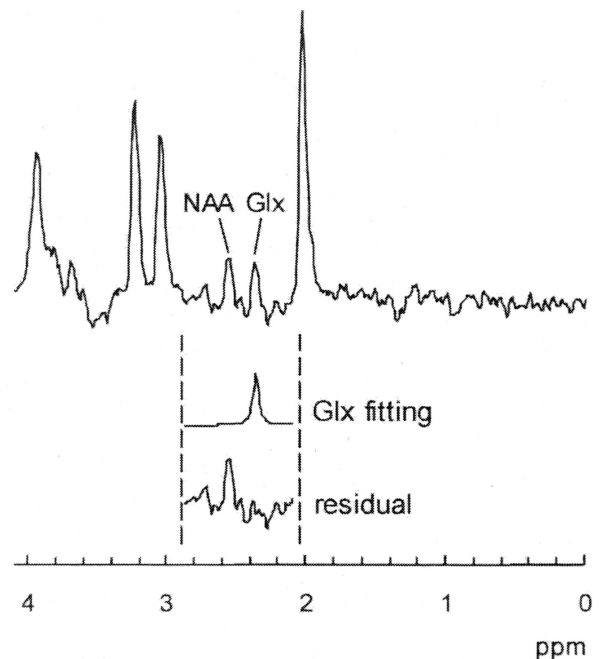


図 4 b Glutamine/Glutamate (Glx) の評価

Glx ピークをカーブフィッティングした結果、良好なピークの定量が可能である。スペクトラムの測定条件は図 4 a と同様
測定時間: 約 2 分 48 秒, TE: 80 msec.

Glx と記載されるもので、glutamine や glutamate などの複合と考えられている。前者は神経細胞とグリア (神経膠細胞) の相互代謝における重要物質であり、後者は成熟脳で最も豊富なアミノ酸で、興奮性神経伝達物質の代表としても名高いものである。

実践例

3.0 T 装置 (GE SIGNA LX-3 T) で測定された、¹H-MRS の実践例を図 4 a に示す。single-voxel point-resolved spectroscopy (PRESS) 法を用いて、成人の頭頂葉の白質 (関心領域 8 cm³) を測定した結果である。測定時間は約 2 分 48 秒 (TR: 2000 msec, 64 回積算) である。S/N の高いスペクトルに明らかな Glx の peak が認められ (矢印)、3.0 T ¹H-MRS の特性をよくあらわしている。Glx の定量解析を図 4 b に示す。

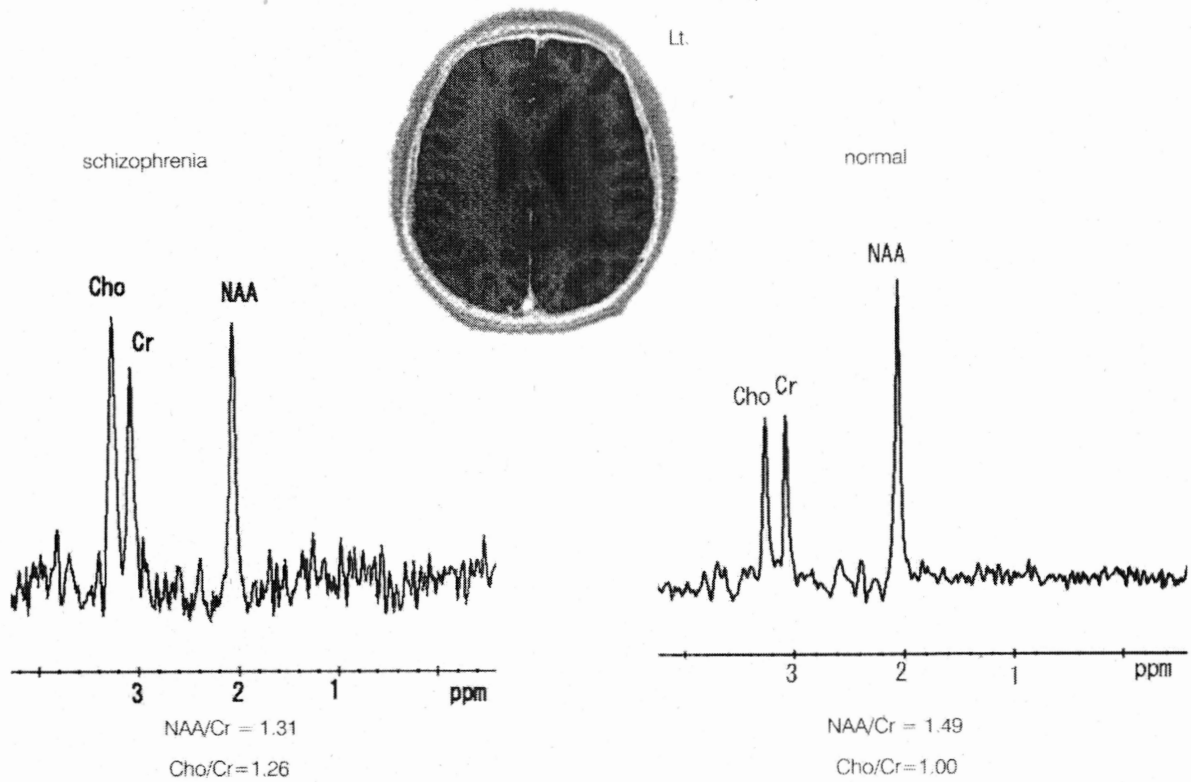


図 5. 統合失調症の患者（左）と正常者（右）の左前頭葉白質（3.4 cm³）の¹H-MRS
TE : 80 msec, TR : 2000 msec, 96 回加算, 測定時間 3 分 52 秒

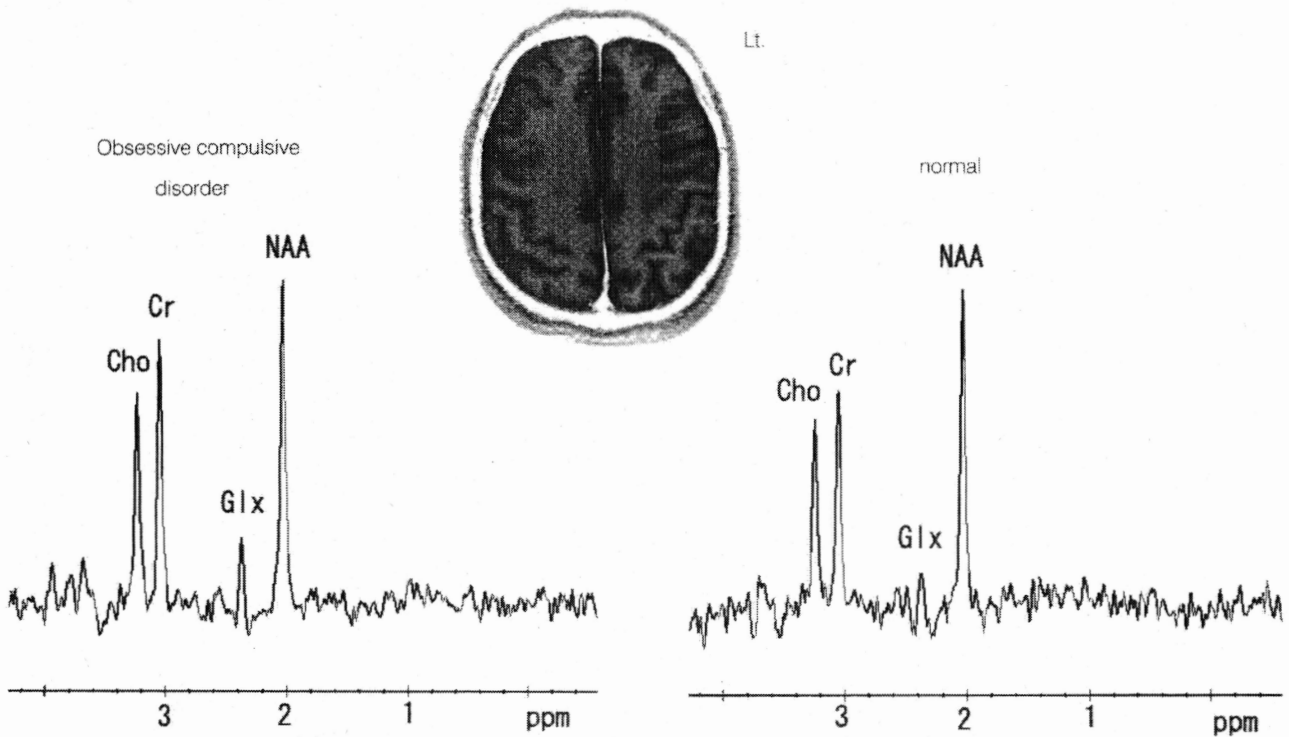


図 6. 強迫性障害の患者（左）と正常者（右）の前部帯状回皮質（3.0 cm³）の¹H-MRS
TE : 80 msec, TR : 2000 msec, 128 回加算, 測定時間 4 分 56 秒

症例

1) 症例 1

42歳 女性 統合失調症

主症状は、持続性の被害妄想と不適切な感情表出である。図5左にスペクトルを示す。年齢をマッチさせた正常者(図5右)と比較して、明らかにNAA/Crが低下している。多くのMRS研究で、統合失調症におけるNAAの低下が指摘されているが、超高磁場MRSにおいては、患者個人レベルでも明らかに確認できる。

2) 症例 2

24歳 女性 強迫性障害

主症状は、「ポットの電源を抜き忘れたのではないか」という確認強迫である。図6左にスペクトルを示す。年齢をマッチさせた正常者(図6右)と比較して、Glx由来の共鳴信号が大きい傾向を認める。薬物療法による強迫症状の改善とともにGlxが減少したとする症例研究や、強迫性障害におけるグルタミン酸仮説に矛盾しない。

おわりに

MRSは生体内の代謝動態を非侵襲的に「透視」する画期的な方法論である。にもかかわらず臨床への普及は極端に遅れており、いまだに画一された検査法として市民権を得るまでには至っていない。MRSの機械は同時にMRIの機械でもあり、機械へのaccessが限られた状態では優先順位がMRIに偏る。臨床MRSの将来は現場の臨床医がどこまでMRSを身近に感じることで

きるかにかかっていると云っても過言ではない。施行の容易な¹H-MRSが重要な位置を占める由縁でもある。構造解析による病態検索が困難な精神疾患において、機能解析が果たすべき役割は高く、そのなかでも、MRSは重要な位置を占める。3.0 T装置の導入にともないMRSは、精神疾患の臨床における欠かせない検索過程のひとつとなりつつある。

注釈

- ① 陽子の数か、陽子と中性子を合わせた数が奇数である原子核。
- ② ¹H (proton), ³¹P, ¹³C, および¹⁹F MRSがその代表である。
- ③ これも広義のproton MRSである。
- ④ この水分子からの強度なNMR信号がMRIの元である。
- ⑤ 溶媒除去にもさまざまな技法があるが、ここでは詳細に触れないことにする。
- ⑥ 死後変化のない脳の抽出液を得るためにmicrowave固定を施したラットの脳を用いた。図2に示すようにヒトの脳のスペクトル(上)と違いはほとんどない。
- ⑦ 正確にはresonanceという。
- ⑧ ちなみにこれらのpeakには「NMRとしてとらえやすい窒素に直接結合したメチル基からの信号」という共通点がある。この「NMR信号としてのとらえやすさ」は一般にvisibilityとよばれ、物質の濃度と並んでpeakの高さを決定する重要な因子である。