

## 臨床MRI/S装置による<sup>1</sup>H-MRSの基礎的検討 とヒト脳組織への応用

\*明治鍼灸大学 臨床医学教室(脳神経外科) \*\*明治鍼灸大学 生理学教室  
\*\*\*京都府立医科大学 脳神経外科

田中 忠蔵\* 樋口 敏宏\* 西川 弘恭\*\*  
成瀬 昭二\*\*\* 上田 聖\*\*\*

**要旨:** ヒト脳組織の<sup>1</sup>H-MR spectrumを臨床用1.5テラスMRI/S装置を用いて測定するために、ファントムにて基礎的検討を行い、さらに健康正常人を対象に実際の測定を行った。装置はGyrosan SI5 (1.5T, Philips)を使用した。通常の画像用コイルと自家製のコイルを使用し、領域選択は、画像上にスペクトルの関心領域を設定し、stimulated echo (STM) 法にて行った。水(H<sub>2</sub>O)信号の抑制は、1-1 pulse sequenceとDante法を用いた。エタノールと乳酸溶液のファントムでは、STM法にて、選択した領域に対応してエタノールや乳酸のmethy (-CH<sub>3</sub>) 基の信号が測定できた。ヒト脳組織では、N-acetyl aspartate(NAA), Phosphocreatine/creatine(Cr), Choline (Cho) の信号が得られ、頭皮の脂肪の信号はみられなかった。さらに、アルコールを負荷した場合、負荷後30分でアルコールのmethyl (-CH<sub>3</sub>) 基の信号の出現が確認できた。本研究を通じて、今後、臨床用MRI/S装置にて<sup>1</sup>H-MRSの臨床応用が可能となった。

### Study of <sup>1</sup>H-MRS using clinical MRI/S apparatus

TANAKA Chuzo\*, HIGUCHI Toshihiro\*,  
NISHIKAWA Yasuhiro\*\*,  
NARUSE Shoji\*\*\* and UEDA Satoshi\*\*\*

\* Department of Neurosurgery, Meiji College of Oriental Medicine

\*\* Department of Physiology, Meiji College of Oriental Medicine

\*\*\* Department of Neurosurgery, Kyoto Prefectural University of Medicine

**Summary:** Localized proton nuclear magnetic resonance spectra were obtained by using a standard imaging coil with a clinical 1.5 tesla MR apparatus. Volume selection was achieved with a stimulated echo pulse sequence (STM). Water suppression was performed using a 1-1 pulse sequence and Dante presaturation method. Localized proton MR spectra of a 100 mM ethanol solution and a 100 mM lactate solution showed resonance lines of the methyl protons of ethanol and lactate respectively. Multi-voxel proton MR spectroscopy using one dimensional phase encoding method was also performed. Spectra obtained by multi-voxel method MRS showed the same spectrum pattern as those obtained from a single voxel method. The proton MR spectrum of human brain showed mainly three resonances consisting of methyl protons of N-acetyl aspartate, phosphocreatine (PCr)/creatine (Cr), and choline (Cho). In one volunteer, 35 ml alcohol (80 ml whisky) was administered and proton MR spectra of brain were measured after drinking 35 ml alcohol. Methyl protons of alcohol (about 1.2 ppm) were observed in the proton MR spectrum of brain 30 min after the oral administration. These evidences might suggest that the proton MR spectroscopy could be well applied to clinical use.

## I はじめに

臨床MRS (Magnetic resonance spectroscopy) は、エネルギー代謝や細胞膜のリン脂質代謝が観察できる $^{31}\text{P}$ -MRSを中心に行われている。一方、 $^1\text{H}$ -MRSは、脳内のアミノ酸、乳酸や神経伝達物質の測定が行える方法として以前から注目されていた。動物実験では、実験的脳低酸素症、脳腫瘍などの病態解析に応用され、その有用性が報告されている<sup>1,2,3)</sup>。臨床 $^1\text{H}$ -MRSの場合には、生体組織に多量に含まれている水( $\text{H}_2\text{O}$ )の信号が $^1\text{H}$ -MRS上に巨大なピークとなり、他の重要な信号を蔽い隠すため、測定が困難であった。しかし、最近になって、臨床 $^1\text{H}$ -MRSの測定のための方法が改良され、 $^1\text{H}$ -MRSの臨床応用が実際に可能となった<sup>4)</sup>。現在まで、我々は $^{31}\text{P}$ -MRSの臨床応用をわが国で初めて可能とし、 $^{31}\text{P}$ -MRSを用いた臨床研究を進めてきた<sup>5)</sup>。今回は、 $^1\text{H}$ -MRSの臨床応用を可能とするためにファントムおよびボランティアにて基礎的検討を行った。

## II 対象と方法

標準試料は、局在測定の試料として直径15cm、厚さ5.4cmの円筒形に水を満たし、このなかに直径3cmの円筒のファントムを4個おき、100mMの乳酸と100mMのエタノールおよび2つの300mMの無機リン酸溶液(第2リン酸カリウム)を含むものを使用した(Fig. 1a)。

実際の脳組織の $^1\text{H}$ -MRSの測定は、健康正常人で平均23才の男性5例を対象とした。うち1例では、脳内のアルコール代謝産物の出現を観察するためにアルコール負荷を行い、負荷前後の $^1\text{H}$ -MRSを測定した。

装置は、Gyrosan S15 (1.5 Tesla: Philips)を用い、測定コイルは頭部用画像用コイルおよび自家製の Coupled coil (直径16cm) と Bird cage type (直径18cm) を作製し用いた。

$^1\text{H}$  coil にて通常のMRIを施行し、得られた画像に $^1\text{H}$ -MRSの関心領域を設定した。

$^1\text{H}$ -MRSのためのShimmingは、頭部全体で

半値巾10~12Hz (0.16~0.2ppm) にあわせ、さらに localized shimming にて3~6 Hz (0.05~0.1ppm) に調整した。

$^1\text{H}$ -MRSの測定は、局在測定として Stimulated echo (STM) 法を用いた。水の信号の抑制 (water suppression) と信号の選択的励起は、1-1 pulse sequence と Dante 法を組み合わせた。繰り返し時間(Tr)は3秒を標準とし、必要に応じて1.5~2秒とした。エコー時間(echo time: Te)は272msecを標準とし、場合によって82~170msecと変化させた。加算回数は128回を標準とした。

通常の one voxel の $^1\text{H}$ -MRSに加えて、phase encode 法による1D-CSI (one dimensional chemical shift imaging) を検討した。これは、STMで選択した関心領域に一軸のphase encodeを行うことにより、関心領域をphase encode法でスライスし、スライスごとのスペクトルを得る方法である。

なお、得られたスペクトルの信号のケミカルシフト値は、TMS (Tetramethyl Silane) を0.0 ppmとし、N-acetyl aspartateを2.0ppmに表示した。この場合、水の信号は約4.7ppmであった。

## III 結 果

### 1) 標準試料について:

i) 局在測定について: 直径3cmの円筒形容器に封入された標準試料に対して、この試料をふくむ領域を $3 \times 3 \times 3 \text{ cm}$ の大きさに画像上で位置決めをし、STM法にて局在測定を行った。100mMの乳酸と100mMのエタノールを選択した場合には、それぞれのmethyl基の信号が得られた(Fig. 1b, c)。300mMの無機リン酸溶液を選択した場合には、これらの信号がみられず(Fig. 1d)、局在測定の有効性が確認できた。

ii) 1D-CSI: 現在の方法では、一度に16スライスの1D-CSIの測定が可能である。上記の局在測定用ファントムにSTMで選択した領域を白い帯状の部分として示した(Fig. 2a)。この長径12cmの直方体( $12 \times 4 \times 3 \text{ cm}$ )を12スラ

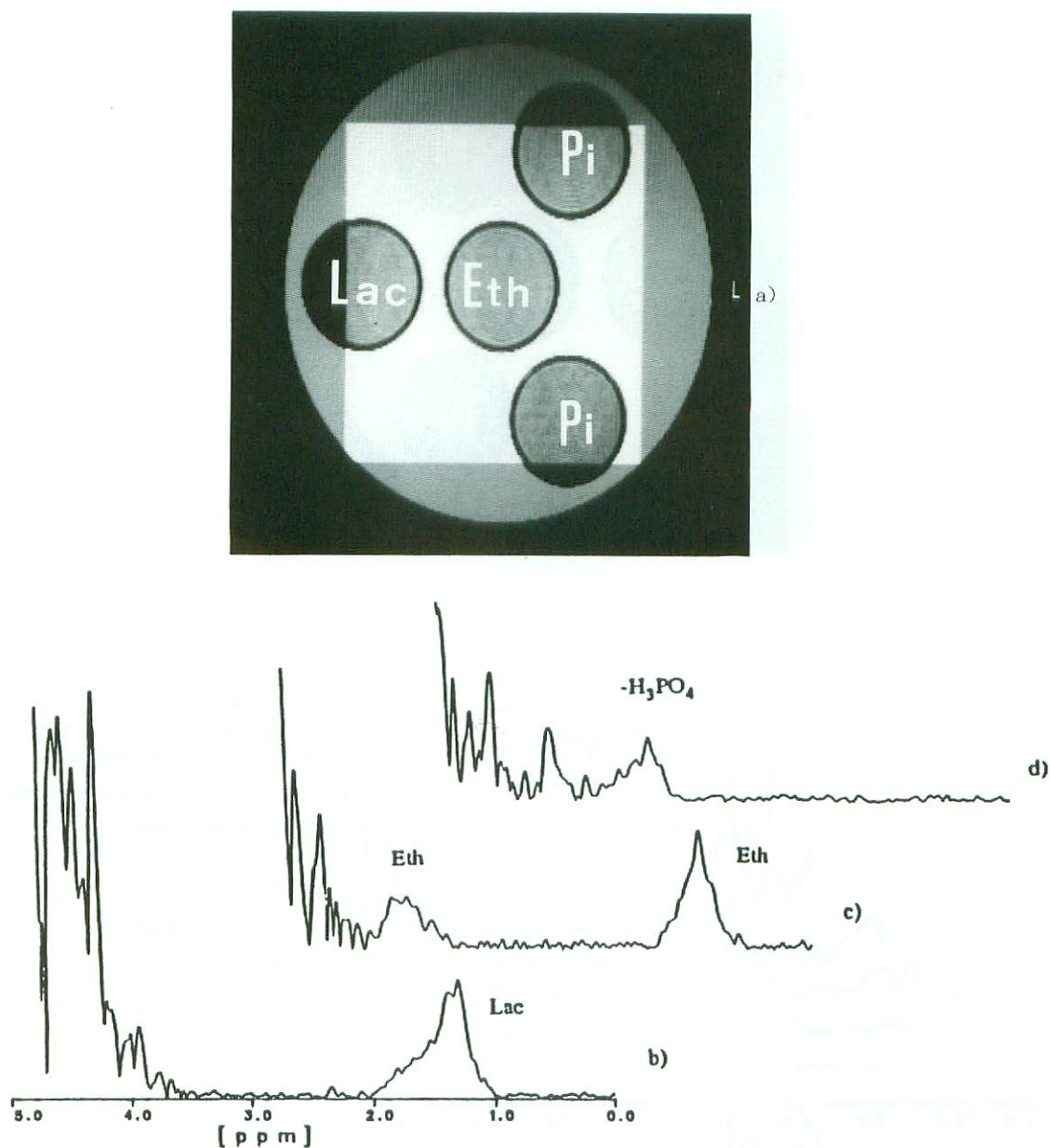


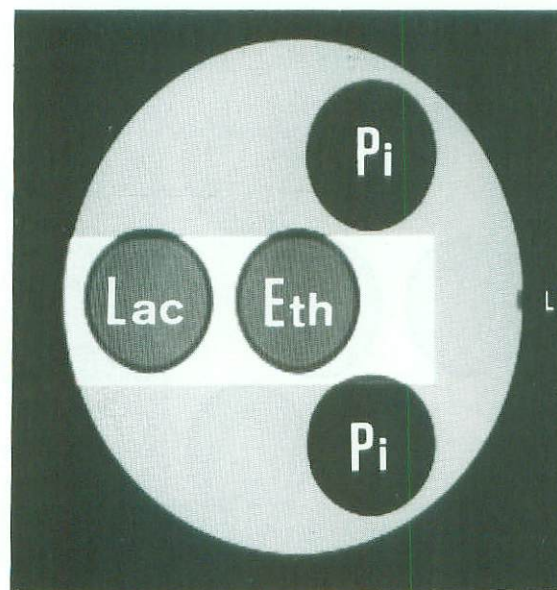
Fig. 1  $^1\text{H}$ -MRI of disk phantom (15 cm in diameter and 4 cm depth) and its localized  $^1\text{H}$ -MR spectra of standard solution in the disk phantom.  $^1\text{H}$ -MRS:  $T_r = 3$  sec,  $T_e = 272$  msec, localized volume:  $3 \times 3 \times 3 \text{ cm}^3$

a) MRI of disk phantom (each small phantom 3 cm in diameter); Lac: 100 mM lactate solution, Eth: 100 mM ethanol solution, Pi: 300 mM solution of inorganic phosphate.

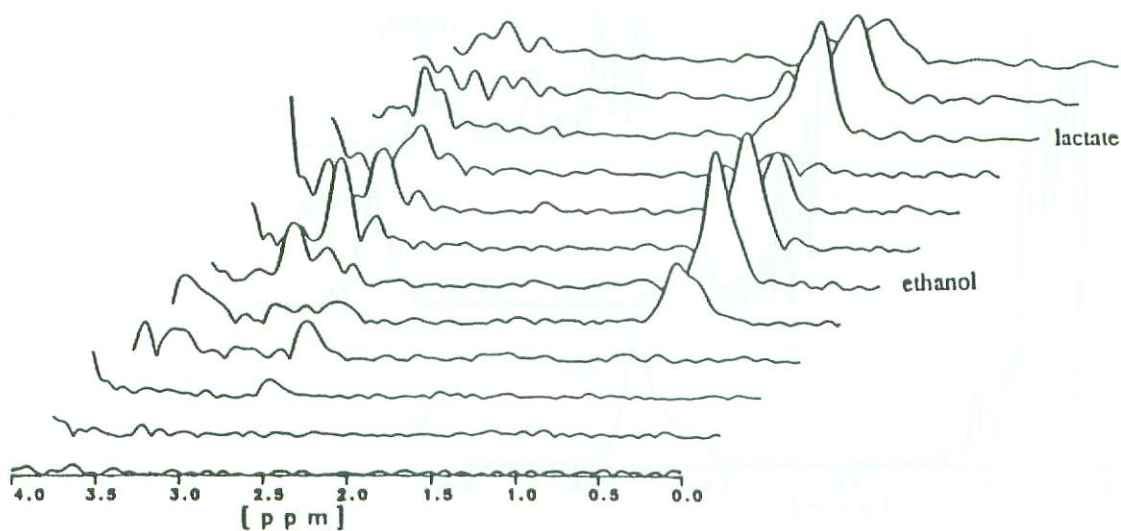
b) Localized  $^1\text{H}$ -MR spectrum of lactate solution

c) Localized  $^1\text{H}$ -MR spectrum of ethanol solution

d) Localized  $^1\text{H}$ -MR spectrum of solution of inorganic phosphate.



a)



b)

Fig. 2  $^1\text{H}$ -MRI of disk phantom and its  $^1\text{H}$ -MR spectra using 1D-CSI.

a) Volume selected region using STM is a white rectangle in this imaging.

b)  $^1\text{H}$ -MR spectra of the rectangular region in the MRI. Averages: 16 times, Phase encoding: 16 slices,  $\text{Tr}=3$  sec, total time:  $16 \times 16 \times 2 = 768$  sec,  $\text{Te}=272$  msec, each localized volume:  $1 \times 4 \times 3 \text{ cm}^3$ .

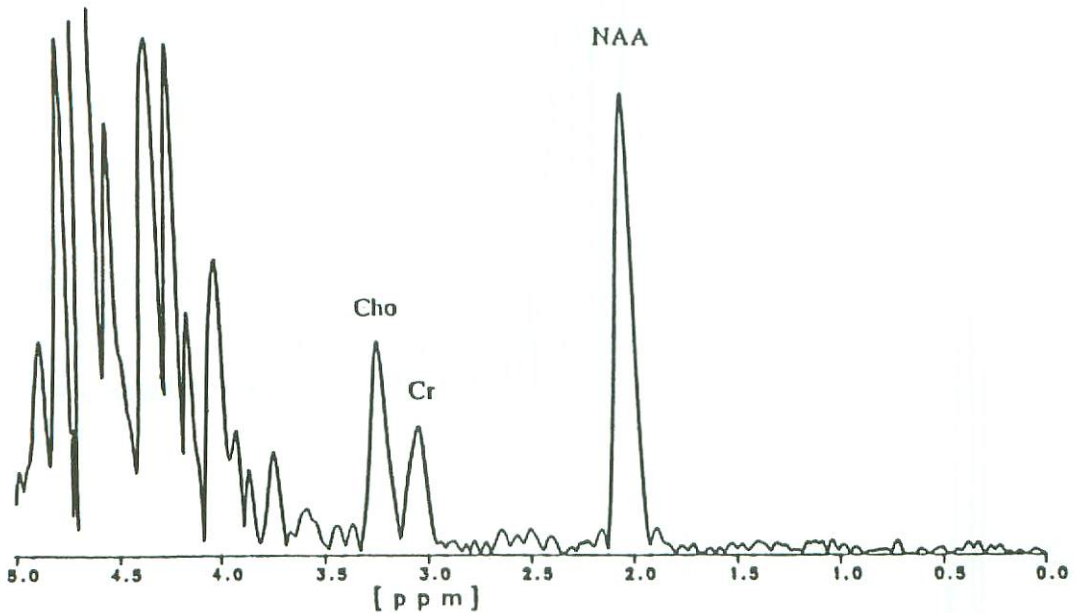


Fig. 3  $^1\text{H}$ -MR spectrum of human brain.  $T_r=3$  sec,  $T_e=272$  msec, localized volume:  $7 \times 8 \times 3.5 \text{ cm}^3$ , NAA: N-acetyl aspartate, Cr: phosphocreatine and creatine, Cho: Choline.

イスの multivoxel として 1 D-C S I にて測定した (Fig. 2b). スペクトルは、下から上の順序が MRI 上の向かって右から左 (y 軸) に対応する. 1 D-C S I では一つの voxel の大きさは、y, x, z 軸にそれぞれ  $1 \times 4 \times 3$  (12)  $\text{cm}^3$  である. MRI 上のエタノールと乳酸の溶液に対応した位置に、それぞれの methyl 基の信号が出現した. 繰り返し時間は 3 秒で 16 回の加算を行い、16 スライスの phase encode を加えるため測定時間は  $3 \times 16 \times 16 = 768$  秒を要した. 通常の one voxel のスペクトルと比較しても小さな体積で S/N 比の良いスペクトルが得られた.

## 2) ヒト脳組織について:

i) 正常脳組織の  $^1\text{H}$ -MRS: 脳組織の  $^1\text{H}$ -MRS を Fig. 3 に示した. 右側の高い信号が N-acetyl aspartate (2 ppm) であり、さらに creatin (3 ppm), choline (3.2 ppm) の信号がみられる. 左側には、suppression しきれていない水の信号がみられた. 通常、N-acetyl aspartate の右側に乳酸 (1.3 ppm) の位置に小さな信号が

みられるが、今回の測定では乳酸の同呈が困難であった.

ii) alcohol 負荷の  $^1\text{H}$ -MRS: 健康人に 35 ml の alcohol 負荷 (43% の whisky 80 ml を 2 分で飲酒) を行うと、飲酒後 30 分から methyl 基の位置に信号の出現がみられ、経時的な測定で、一時間後にもこの信号がみられた (Fig. 4).

## V 考 察

$^1\text{H}$ -MRS の臨床応用上に、従来は以下の問題点が指摘されていた.

(1) 測定対象のアミノ酸の濃度が数 mmol であるのに対して、水 ( $\text{H}_2\text{O}$ ) の濃度が約 70 mol もあり、水の信号の抑制が必要である. (2) 観測範囲が約 5 ppm ときわめて狭い化学シフト ( $^{31}\text{P}$ -MRS では 50 ppm) であるため、極めて良好な磁場の均一度が要求される. (3) 測定対象のアミノ酸などの緩和時間が様々で、すべての物質を観察するためには、短いエコー時間を必要とする. (4)  $^1\text{H}$ -MR スペクトルでは、スペクトル上の

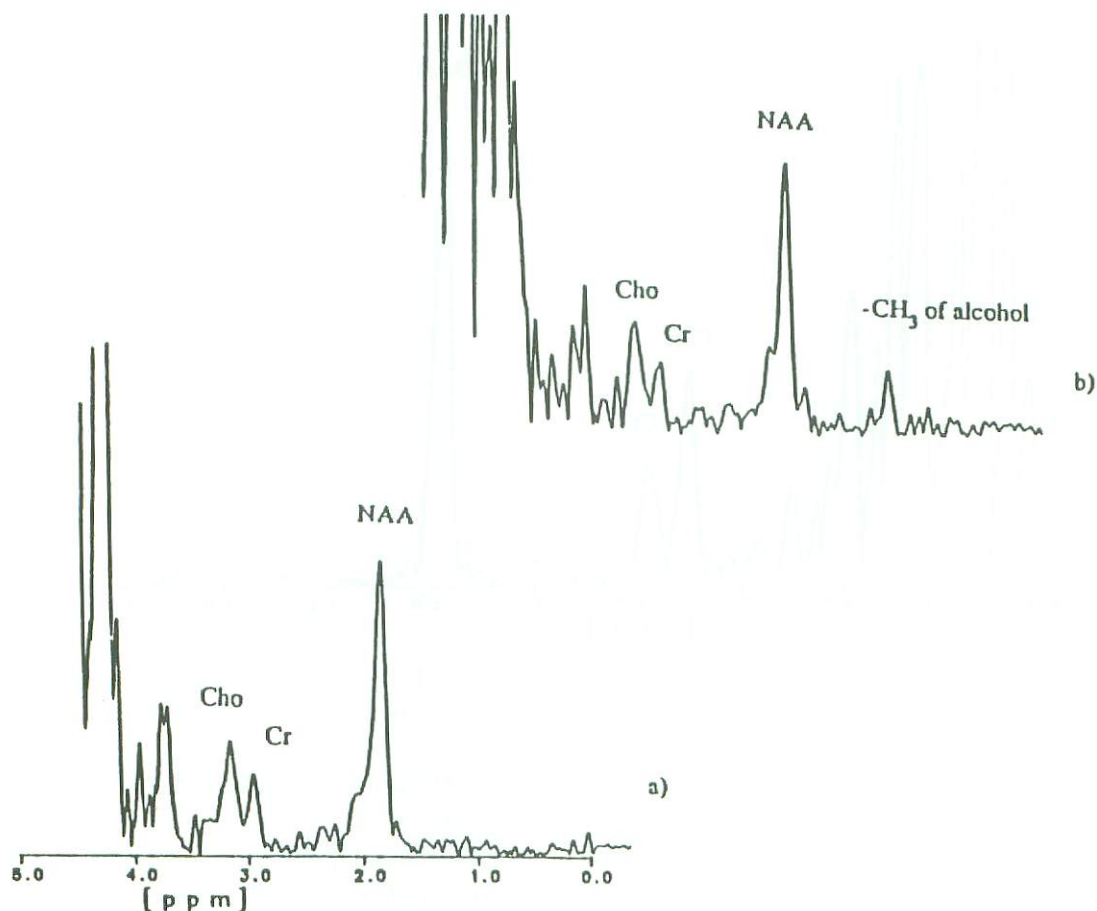


Fig. 4  $^1\text{H}$ -MR spectra of human brain.  $T_r=3$  sec,  $T_e=272$  msec, localized volume:  $7 \times 8 \times 3.5 \text{ cm}^3$ .

4a) pre-drink of alcohol.

4b) Thirty min after drink of alcohol. This spectrum shows methyl protons of alcohol at about 1.2 ppm.

各信号はそれぞれの物質の結合基 ( $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-$  など) を表わしているが、その信号から単一の物質を同定することが難しい。今回の検討から、臨床用MRI/Sを用いて、MRIで得られた画像上の局在部位から $^1\text{H}$ -MRスペクトルの測定が可能であることがわかった。これは、水の信号の抑制が充分であり、局在シムの調整 (localized shimming) によって3.2ppm程度までに存在する信号が検出できることを意味してい

る。従って、上記の問題点のうち(1)、(2)は解決可能である、と言える。

しかし、今回の測定上の問題点として、(1) 水の信号の傍にあるGABAやTaurineなどを検出するには、磁場の均一度をさらに改善する必要がある。(2) エコー時間 ( $T_e$ ) が最低で100msecと長く、緩和時間の短い物質の検出には、 $T_e$  が50msec以下で測定できなければならない。(3) 実用上の測定領域の大きさは、感度の良い自家製の

コイルを用いても  $2 \times 2 \times 2 \text{ cm}$  であり、もっと高感度のシステムが必要である。加えて、(4) 現在使用しているコイルの磁場均一度はやや問題があり、疾患にスペクトル上のより小さな変化を捉えるには、さらに均一度の高いコイルの開発が必要とされる。

今後の課題として、以上の問題点を解決し、神経伝達物質をはじめとして緩和時間の短い物質のスペクトルの測定を可能としたい。

$^1\text{H}$ -MR スペクトルは、感度の点から、 $^{31}\text{P}$ -MR スペクトルに比べて優れており、今後の臨床応用が期待できる。さらに、最近では、 $^1\text{H}$ -MRS による2次元のCSIの開発が行われている。実際にNAAのケミカルシフトイメージが画像として報告されるようになってきている。今回、我々は1D-CSIを試みたが、十分に臨床応用に耐える方法であることがわかった。今回の方法を発展させ、2D-CSIが可能となるようにし、さらにはケミカルシフトイメージングを行いたい。

## 文 献

- 1) Behr K L, den Hollander J A, Stromski M E et al: High-resolution  $^1\text{H}$  nuclear magnetic resonance study of cerebral hypoxia in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* **80**: 4945~4948, 1983.
- 2) Behar K L, Rothman D L, Shulman R G et al: Detection of cerebral lactate in vivo during hypoxemia by  $^1\text{H}$  NMR at relatively low-field strengths (1.9 tesla). *Proc Natl Acad Sci USA* **81**: 2517~2519, 1984.
- 3) Tanaka C, Naruse S, Horikawa Y et al: Proton nuclear magnetic resonance spectra of brain tumors. *Magn Reson Imag* **4**: 503~508, 1986.
- 4) Frahm J, Bruhn H, Grbgell M L et al: Localized high-resolution proton NMR spectroscopy using stimulated echoes; Initial applications to human brain in vivo. *Magn Reson Med* **9**: 79~93, 1989.
- 5) 田中忠蔵, 成瀬昭二, 堀川義治ほか: 脳腫瘍・脳血管障害の局在 $^{31}\text{P}$ -MRS. *CT研究* **10**: 539~545, 1988.