

Proton MRS の臨床有用性コンセンサスガイド
2007 年度版(最終案)

Proton MRS の臨床有用性検討ワーキンググループ編
(日本放射線科専門医会・医会)

2007 年6月1日

MRS ワーキンググループ委員 (敬称略、五十音順)

有泉 弘 フィリップスメディカル

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

久保 均 徳島大学医学部診療放射線技術学講座

高梨 潤一 亀田総合病院 小児科

滝沢 修 シーメンス旭メディテック

原田 雅史 徳島大学医学部診療放射線技術学講座

久岡 園花 国立病院機構東徳島病院放射線科

松田 豪 GE 横河メディカル

山下 裕市 東芝メディカル

顧問

西谷 弘 徳島大学大学院病態放射線医学分野

協力者

森田 奈緒美 徳島大学大学院病態放射線医学分野

湊 雅子 徳島大学大学院病態放射線医学分野

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

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

編集にあたって

我々は、放射線科専門医会・医会のワーキンググループとして「proton MRS の臨床有用性検討ワーキング」を発足しました。その活動の一つとして 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試みました。これまでに3回の会合と数回のメール会議を行い、中間検討会として臨床脳機能 MR 研究会(東京、H18年3月開催)にて公開討論をおこないました。これらの検討や討論をもとに、各分野での担当者が中心となって、分野ごとの 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、よみづらく感じることもあるかと思えます。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、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。

本ガイドラインにつきましては、今後も改訂を行い、より良いものにしていきたいと思っておりますので、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ワーキング委員や顧問の先生はじめ、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。

H19年6月1日

原田雅史

masafumi@medsci.tokushima-u.ac.jp

目 次

	ページ
第一章: MRS 測定方法と精度管理 (メーカーアンケート調査を中心に)	P 6
第二章: 脳腫瘍及び腫瘍性病変	P 11
第三章: 急性期脳梗塞	P 23
第四章: 小児神経疾患	P 27
第五章: 変性疾患	P 37
第六章: 前立腺腫瘍	P 42
参考資料: 臨床診断に必要な proton MRS の基礎知識	P 47

第一章：MRS 測定方法と精度管理 (メーカーアンケート調査を中心に)

コンセンサス概要

1. 各メーカーとも STEAM 法と PRESS 法が可能であり、single voxel 法と multi-voxel 法である chemical shift imaging(CSI)法を有している。
2. TR,TE の設定及び各種信号抑制法ともにメーカー間の相違は小さい。
3. 各メーカーとも自動解析により信号強度比等の自動表示が可能である。
4. 各メーカーとも前スキャンは自動で行えるが、手動で行える内容には相違がある。
5. MRS 解析の汎用的ソフトへの対応は、メーカー毎に異なる。

1.目的

本邦にて薬事承認がなされている臨床用 MR 装置における proton MRS の測定方法、後処理手法、および精度管理手法について調査をおこない、MRI と同様に臨床使用するために必要な MR 装置の条件を検討し、装置側はどうあるべきかについて考察する。

2.方法

本邦において 1.5T 以上の MR 装置を販売している医用機器メーカー4社のご協力をいただき、共通項目によるアンケートに回答する形式により調査を行った。

Proton MRS を MRI と同様に臨床で使用するために必要と考えられる事項を検討すると、以下の項目を列挙することができる。

- ・結果の信頼性(再現性)の担保
- ・検査の确实性の担保
- ・検査の安全性の担保
- ・操作の容易さ、後処理の簡便さ
- ・汎用性

上記の項目が具備されているかどうか、あるいは担保可能かどうかを調査するために、以下のよう項目を作成しアンケートを行った。

- ・装置名、機種名
- ・測定シーケンス
- ・設定可能パラメータ
TR, TE, ボクセルサイズ, ボクセル方向

・各種抑制法

1)水抑制法, 脂肪抑制法における

デフォルト手法, デフォルト手法による変更可能パラメータ, 設定可能他手法,
設定可能他手法による変更可能パラメータ

2)OVS (Outer Volume Suppression)

デフォルト方向数, 設定可能最大方向数

・結果表示法 (可能な限り無操作で表示される結果)

1)Single voxel 法

結果表示内容, 必要な操作

2)CSI (Chemical Shift Imaging)

結果表示内容

3)結果表示のための解析アルゴリズムとそのパラメータ

・前スキャン法

1)内容および方法

自動項目, 手動項目, 調整方法および判定基準

2)設定アルゴリズム

・後処理法 (詳細な処理について: メーカー提供)

有無, 使用可能コンソール, ソフトウェア名

・サードパーティ製データ解析ソフトとの互換性

文書によるアナウンスの有無, 可能ソフトウェア名

・精度管理法

MRS に関する精度管理手法の有無, 対象, 評価項目, 頻度,
ファントム, 精度評価ソフトウェア, 精度評価ソフトウェアの内容

アンケート調査を依頼したのは, 以下の4社である.

・GE 横河メディカルシステム株式会社

・株式会社フィリップスエレクトロニクスジャパンメディカルシステムズ

・シーメンス旭目メディテック株式会社

・東芝メディカル株式会社

3. 結果のまとめと考察

アンケート回答内容は別表に示す.

本アンケートの結果, MRS 施行可能な対象機種は 1.5T および 3.0T であり, 臨床において MRS を行うには最低でも 1.5T の磁場強度が必要となる. なお, 今後 3T 装置の本邦での普及が見込ま

れることより、MRS 普及に有利な環境が醸成されると期待される。

MRS で可能な測定シーケンスは FID タイプと echo で測定する方法があり、stimulated echo を取得する STEAM (stimulated echo) 法と spin echo タイプの PRESS (point-resolved spectroscopy) 法が基本である。これらは全メーカーの装置で施行可能であり、中には高速シーケンスやパラレルイメージング手法の併用が可能なものもあった。また、single voxel (SV) 法と multi-voxel 法である chemical shift imaging (CSI) 法が全メーカーで可能であるとともに、一部メーカーにおいては 2D ばかりでなく 3D-CSI が可能なものもあった。

TR や TE 等の設定可能パラメータに関しては、各メーカーほぼ同様な仕様であった。しかし、メーカーによっては自由に变化できない場合もあり、特に TE の設定はスペクトルの性質に影響を与えるために自由度が減少する可能性が考えられた。ボクセル方向に関しては各メーカーとも自由に設定が可能であったが、ボクセルサイズの設定可能最小値に違いがみられた。ただし、設定可能な最小ボクセルサイズは臨床的に実用的でなく、一般的な使用においては各社同様と判断しても問題ないと考えられた。

各種信号抑制法は MRS にとって非常に重要であり、スペクトルの質にも影響を与える。抑制対象は水、脂肪およびボクセル周囲のプロトンであり、抑制手法はボリューム選択励起、周波数選択励起、周波数選択抑制法等がある。水抑制については、全メーカーが周波数選択励起法をデフォルトとして採用している。また、照射周波数や波形等の調整も種類はメーカーによって異なるが可能となっている。脂肪抑制は周波数選択抑制法や inversion recovery (IR)法が用いられている。これらについても、一部メーカーを除いて周波数やフリップ角等の調整が可能となっている。Outer volume suppression (OVS)は全メーカーがデフォルトで 4 から 7 面が可能であり、任意で 6 から 8 方向の追加が可能となっている。

MRS 測定の結果は、そのスペクトルとともに代謝物の量あるいは割合を表示することにより表現される。これらの内容およびその手法は、臨床における使い勝手に大きく影響するものと考えられる。まず自動的に行われる結果の表示であるが、SV 法ではスペクトルの表示と各ピークの信号強度(ピーク下面積)およびクレアチン (Cr)との比が全メーカーで表示されている。その他にはピークの位置、線幅などが表示されるものもあった。なお、同定するピーク(代謝物)は NAA, Cr, Cho および MI が主たるものであるが、メーカーによっては各施設で独自に指定できるものもあった。また、これらの表示に必要な操作はない場合が多く、あってもボタン一つであった(1 社)。なお、これらの結果は MRI と同様に画像として表示され、画像データとして保存されていた。CSI では各ピーク強度の画像が全メーカーで作成されるが、ピーク比の画像が作られるものや各ピクセル毎のスペクトルマップが作成されるものもあった。これらの結果をみると、測定結果の表示に関しては各社ほぼ同

様であり、装置間の差違による臨床的問題は生じないように思われた。また、メーカーによっては施設毎に設定が変更できるようになっているものもあるが、ユーザとしては便利である反面、結果の統一性が保たれない場合もあり MRS の初心者にとっては自由度が高いことによるデメリットも存在する可能性が示唆される。ただし、基本的な部分が統一されておれば、あとは各施設の独自性を発揮できることとなりこれらの機能自体は有用であると考えられた。

このような自動結果表示のためのスペクトル解析アルゴリズムであるが、各社とも多少の順序の違いはあるがほぼ同様であった。つまり、位相補正、フィルタリング、ゼロフィリング、水信号除去、フーリエ変換、ベースライン補正およびカーブフィッティングといった内容である。なお、これらにはそれぞれに手法および各種変数があるが、今回はそれらまで調査することができなかった。しかし、MRS における信号強度に影響を与える非常に重要な過程であるので、臨床使用においてはその特性を十分に理解する必要があると考えられる。何らかの標準ファントムを用いたときの自動解析による結果の装置間補正などを考慮しなければならない可能性もあるかもしれない。なお、CSI に関しても SV と同様であった。

MRS においては、MRI と同様に本スキャンの前に前スキャンを行う必要がある。しかし、MRI に比して MRS における前スキャンの重要性は大きく、より厳密に行う必要がある。一般的に MRS のおいても自動的に前スキャンが行われるが、1 社を除いては手動スキャンも可能であった。これは、自動スキャンが失敗した際に手動で調整できるものであり、技術を要するものの MRS の場合は必要な状況が生じることがあるかもしれない。前スキャンの内容は各社とも共通であり、中心周波数、送信出力、自動シミングおよび水抑制送信出力の調整であった。なお、その施行順は多少異なっていた。また、中には受信感度の調整や傾斜磁場のチューニングが行えるメーカーもあった。手動で調整できる内容は自動での内容とほぼ同一であり、その判定方法はスペクトル表示によるものであった。なお、自動前スキャンにおける設定アルゴリズムは MRI と同様な手順によっているものと思われた。

MRS の測定結果は自動にて解析表示されるが、生データを保存した上で他のソフトウェアを用いた詳細な解析も可能となっている。これらのソフトウェアは全てのメーカーより供給されており、操作コンソールを含む各コンソールで使用可能となっている。ある 1 社は、X 端末であればどの端末を用いても可能な仕様となっており、自由度が高いものであった。なお、サードパーティによる解析ソフトとして、LCModel と MRUI が代表的であるが、これらについては各社とも積極的には情報提供を行っていない。しかし、マニュアルにてデータ転送について記述があったりと、使用可能を示唆する記述が 3 社に存在した。なお、LCModel, MRUI とともに 3 社が使用可能であった。

装置の精度管理は結果を数字で表す MRS にとっては非常に重要であり、再現性を含めた MRS

測定結果の信頼性に影響を与えるものである。まず MRS に関連した精度管理手法の有無については、各社とも MRS に対応した手法を有していた。ただし、その対象はサービスのみでありユーザーが使用できるものではない。評価は 1 社を除いて MRS 用専用ファントムを用い、全社が定期点検毎の評価を行っていた。その内容はメーカーにより異なるが、S/N 測定や渦電流および磁場均一性の測定等であった。なお、評価は精度評価用のソフトウェアを用いるが、これらのソフトウェアはメーカーによってサービス専用であったりユーザー用であったりした。

4. 委員会意見

MRS を臨床において MRI と同様に使用するには、MRI と同様に簡便かつ再現性良く結果を得ることができなければならない。そのためには、操作は極力簡便にしてオペレータによるバイアスに影響されないものでなければならない。MRS の場合は MRI と異なり処理がやや複雑で、結果が数字で表現されるため、慎重な判断が必要である。また、装置間の差異が大きいと得られた異なる装置間での検討が行えないため、異なる装置間での再現性の検討も必要と考えられる。今回、我々は各装置メーカーの協力により MRS 測定法および精度管理に関する状況をまとめた。臨床的有用性を示すエビデンスの蓄積も重要であるが、得られた測定結果の互換性を担保するためにも装置間の再現性や同一性を確認することは非常に重要であると考えられる。

6. 担当者

(文責) 久保 均、原田雅史

有泉 弘、滝澤 修、松田 豪、山下 裕市

第二章：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, schwannoma, 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 の鑑別にかんする有用性
- 4) 腫瘍の組織診、腫瘍と非腫瘍性病変の鑑別にたいする有用性
- 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

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 data を training set として利用している。Grading I/II (30)、III (29)、IV(31)の識別は、sensitivity、specificity が 95%、93%であった。[2] Grading III と grading IV 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。Grading I(13)、grading II(30)、grading III(7)、grading IV(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られた。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 meningiomas、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

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%であったと報告している。[10] 43 症例、CSI、TR/TE=2000/272

・25 症例の再発が疑われた治療後の glioma 25 症例について、Cho/NAA(>1.17)、Cho/Cr(>1.11) の指標を用いると、sensitivity 89%、specificity 83%で腫瘍の再発残存を診断できると報告している。

[11] 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。[12] 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。
[13] 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。[14] 14 患者 (Low grade glioma)、SVMRS、TR/TE=2000/144

3) Glioma versus Metastasis

・Glioblastoma 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。[15] 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。[16] 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。[17]: 108 patients、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% と低い結果であった。[1] 総数 205 症例、SVMRS、TR/TE=1500-2000/15-35、135-144

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。[18] : 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 $0.9 \pm 1.3 \times 10 \text{ mm}^2/\text{s}$ 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。[19] 総数52症例、SVMRS、TR/TE=3000/144

・Meningioma及びshwannoma、metastasisとの鑑別に有用。Hemangiopericytomaもmeningiomaのパターンとは異なるスペクトルを呈する。[20] : 43patients (meningioma 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。[21] : 9症例、SVMRS、TE=272

・Low-grade gliomaとFocal cortical developmental malformations(FCD)の鑑別をMRSを用いて報告している。[22] : 18病変(FCD 6、DNT 2、glioma 10)、CSI、TE=270、16x16 FOV=16cm

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。画像情報のみと比べ、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している。[23] : 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、CE-MRに追加することで、specificity(67%)を低下させることなく、sensitivityが86%から100%にあげることができた。[12] 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。[24] 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。[25]、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。[26] 49 患者、SMRS、TR/TE=1500/135

6) 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。[27] :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。[28] 6 患者、SVMRS、CSI、TE=135

・Tumefactive 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[29] :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。[30] : 1例、SVMRS and CSI、TE=20、135

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 23)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。

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ている。

担当者

木村浩彦

文献検索

検索エンジン PubMed

Key words: MRS & Brain tumor

MR spectroscopy & Brain tumor

Magnetic resonance spectroscopy & Brain tumor

Hit 数:350

Proton 以外、実検動物、手法、解析に主眼が置かれたものは除外した。

特に、感度、特異度をまとめた報告をより重視した。

文献リスト

1. Devos A, Lukas L, Suykens JA, et al. Classification of brain tumours using short echo time

1H MR spectra. J Magn Reson 2004; 170:164-175

2. Herminghaus S, Dierks T, Pilatus U, et al. Determination of histopathological tumor grade in neuroepithelial brain tumors by using spectral pattern analysis of in vivo spectroscopic data. J Neurosurg 2003; 98:74-81
3. Astrakas LG, Zurakowski D, Tzika AA, et al. Noninvasive magnetic resonance spectroscopic imaging biomarkers to predict the clinical grade of pediatric brain tumors. Clin Cancer Res 2004; 10:8220-8228
4. Law M, Yang S, Wang H, 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; 24:1989-1998
5. Meyerand ME, Pipas JM, Mamourian A, Tosteson TD, Dunn JF. Classification of biopsy-confirmed brain tumors using single-voxel MR spectroscopy. AJNR Am J Neuroradiol 1999; 20:117-123
6. Shimizu H, Kumabe T, Tominaga T, et al. Noninvasive evaluation of malignancy of brain tumors with proton MR spectroscopy. AJNR Am J Neuroradiol 1996; 17:737-747
7. Poptani H, Gupta RK, Roy R, Pandey R, Jain VK, Chhabra DK. Characterization of intracranial mass lesions with in vivo proton MR spectroscopy. AJNR Am J Neuroradiol 1995;

16:1593-1603

8. Murphy PS, Rowland IJ, Viviers L, Brada M, Leach MO, Dzik-Jurasz AS. Could assessment of glioma methylene lipid resonance by in vivo (1)H-MRS be of clinical value? *Br J Radiol* 2003; 76:459-463
9. Magalhaes A, Godfrey W, Shen Y, Hu J, Smith W. Proton magnetic resonance spectroscopy of brain tumors correlated with pathology. *Acad Radiol* 2005; 12:51-57
10. Traber F, Block W, Flacke S, 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; 174:33-42
11. Plotkin M, Eisenacher J, Bruhn H, 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; 70:49-58
12. Ando K, Ishikura R, Nagami Y, 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; 64:121-126
13. Henry RG, Vigneron DB, Fischbein NJ, et al. Comparison of relative cerebral blood volume

and proton spectroscopy in patients with treated gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;
21:357-366

14. Reijneveld JC, van der GJ, Ramos LM, Bromberg JE, Taphoorn MJ. Proton MRS imaging in the follow-up of patients with suspected low-grade gliomas. *Neuroradiology* 2005;
47:887-891
15. Opstad KS, Murphy MM, Wilkins PR, Bell BA, Griffiths JR, Howe FA. Differentiation of metastases from high-grade gliomas using short echo time ¹H spectroscopy. *J Magn Reson Imaging* 2004; 20:187-192
16. Ishimaru H, Morikawa M, Iwanaga S, Kaminogo M, Ochi M, Hayashi K. Differentiation between high-grade glioma and metastatic brain tumor using single-voxel proton MR spectroscopy. *Eur Radiol* 2001; 11:1784-1791
17. Majos C, Alonso J, Aguilera C, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy (¹H MRS) of human brain tumours: assessment of differences between tumour types and its applicability in brain tumour categorization. *Eur Radiol* 2003; 13:582-591
18. Lai PH, Ho JT, Chen WL, et al. Brain abscess and necrotic brain tumor: discrimination with proton MR spectroscopy and diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;

23:1369-1377

19. Mishra AM, Gupta RK, Jaggi RS, 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; 28:540-547
20. Cho YD, Choi GH, Lee SP, Kim JK. (1)H-MRS metabolic patterns for distinguishing between meningiomas and other brain tumors. *Magn Reson Imaging* 2003; 21:663-672
21. Kawaguchi T, Kumabe T, Shimizu H, Watanabe M, Tominaga T. 201TI-SPECT and 1H-MRS study of benign lateral ventricle tumors: differential diagnosis of subependymoma. *Neurosurg Rev* 2005; 28:96-103
22. Vuori K, Kankaanranta L, Hakkinen AM, et al. Low-grade gliomas and focal cortical developmental malformations: differentiation with proton MR spectroscopy. *Radiology* 2004; 230:703-708
23. Moller-Hartmann W, Herminghaus S, Krings T, et al. Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. *Neuroradiology* 2002; 44:371-381
24. Fayed N, Modrego PJ. The contribution of magnetic resonance spectroscopy and echoplanar

perfusion-weighted MRI in the initial assessment of brain tumours. *J Neurooncol* 2005;

72:261-265

25. Yang D, Korogi Y, Sugahara T, et al. Cerebral gliomas: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology* 2002; 44:656-666
26. Bulakbasi N, Kocaoglu M, Ors F, Tayfun C, Ucoz T. Combination of single-voxel proton MR spectroscopy and apparent diffusion coefficient calculation in the evaluation of common brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24:225-233
27. Majos C, Cucurella G, Aguilera C, Coll S, Pons LC. Intraventricular meningiomas: MR imaging and MR spectroscopic findings in two cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20:882-885
28. Bendszus M, Warmuth-Metz M, Klein R, et al. MR spectroscopy in gliomatosis cerebri. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21:375-380
29. Law M, Meltzer DE, Cha S. Spectroscopic magnetic resonance imaging of a tumefactive demyelinating lesion. *Neuroradiology* 2002; 44:986-989
30. Saraf-Lavi E, Bowen BC, Pattany PM, Sklar EM, Murdoch JB, Petito CK. Proton MR

spectroscopy of gliomatosis cerebri: case report of elevated myoinositol with normal choline levels. AJNR Am J Neuroradiol 2003; 24:946-951

第三章：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 拡散異常域と diffusion-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。

・NAA はニューロンやグリア細胞の viability のマーカーとされており、正常組織では 2.02ppm に最も高いピークを形成する。NAA は神経細胞でアスパルギン酸とアセチル CoA から生成され、神経細胞、グリア細胞に特異的に存在しており、神経細胞(ニューロン)、グリア細胞間で NAA - NAA G(N-acetylaspartylglutamate)の代謝回路がある 1)。

・lactate の上昇は嫌気性解糖を反映する。lactate は正常解糖下では検出されないが、嫌気性解糖の最終産物であり、脳虚血急性期に上昇が認められる

2)NAA/Cr, Lactate/Cr による評価が標準的である。

・Cr はエネルギー代謝に関連する中間代謝物質であり、脳虚血急性期で低下するという報告があるが、急性期では比較的安定した物質で一定であり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、適切ではない

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. 評価方法

1) 脳虚血急性期においては lactate の上昇と NAA の低下を認める 2)3)

- ・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[Nicoli F, Stengel A]. 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 4)。
- ・拡散異常出現よりも早期に lactate の上昇が認められる。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[Nicoli F]。

2) 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 (ADC 低下域) の周囲にも lactate 上昇が認められる 7)。
- ・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。ただし虚血障害組織では、乳酸の還流障害も生じるため、亜急性期以降の完全壊死後にも乳酸の蓄積が持続する
- ・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[Nicoli F]。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 8)。
- ・ただ、NAA は脳虚血以外の病的組織で、非特異的に減少する。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 9)。
- ・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はある[Nicoli F]。血栓溶解療法適応基準となる閾値については確実されていない。
- ・Choline が上昇するという報告があるが、脳虚血急性期では殆ど変化は認められない。Choline の上昇は脳腫瘍や、活動性の脱髄疾患などの疾患を考える。

委員会意見

MRS では拡散異常出現よりも早期に、また拡散異常の周囲や最終梗塞巣周囲にも虚血になる代

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

文献リスト

1. 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
2. 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.* 2003 Jul;34(7):e82-7
3. 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.* 2004 Aug;52(2):228-38.
4. Monsein LHM Mathews VP, Baarker PB et al. Irreversible regional ischemia: Serial MR imaging and proton MR spectroscopy in a non human primate model. *AM J Neuroradiol.* 1993; 14:963-970.
5. Rehncrona S, Rosen I, Siesjo BK. Brain lactic acidosis and ischemic cell damage. I. Biochemistry and neurophysiology. *J Cereb Blood Flow Metab* 1981; 1:297-311.
6. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, Baird TA, Darby DG, Byrnes G, Tress BM, Davis SM. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol.* 2002 Jul;52(1):20-8.
7. Henriksen o, Gideon P, Sperling B, Olsen TS, Jorgensen HS, Arlien-Soborg P. Cerebral lactate production and blood flow in acute stroke. *J Magn Reson Imaging,* 1992; 2:511-517.
8. 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.* 1999 Aug;30(8):1577-82.
9. 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* 1995; 15:639-646

第四章：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)
3. 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)
4. 病態に即したパターンを示す疾患として dysmyelination, demyelination, neuronal degeneration, white matter rarefaction, 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、ペルオキシソーム異常症、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。

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 rarefaction; 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 guanidinoacetate (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-acetylneuraminic 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) Succinate dehydrogenase (SDH) deficiency.

・SDH 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、mlns/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、mlns と重なるが、グリシンは T2 値が長いので 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、緩徐進行性の神経症状(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)

4.病態に則した MRS 所見

4-1) dys- or hypomyelination

・髄鞘形成不全性疾患は、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。

・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[21, 22]。多くの神経疾患と異なり、白質の NAA は高値を示す。理由としては、病的に増えている oligodendrocyte precursor cell が NAA 有するため、ないし axon density が高いためと想定されている。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)

・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[23]。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[24]。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。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[25]。(有用性 C)

・Krabbe disease は -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[26]。(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[27]。(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[28]。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[28]。(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[29]。(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[30]。(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 acidosis 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[31]。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)

・現時点では病態は不明であるが、high Lac を特徴とする白質脳症が近年報告されている。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[32]。(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

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)

1. 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.
2. 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.
3. 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
7. 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.
10. Grodd W, et al. In vivo assessment of N-acetylaspartate 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. Succinate 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. 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

22. Takanashi J, et al. Brain N acetylaspartate 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

23. Wolf NI, et al. Severe hypomyelination associated with increased levels of N-acetylaspartylglutamate 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
24. 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
25. 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.
26. Brockmann K, et al. Proton MRS profile of cerebral metabolic abnormalities in Krabbe disease. *Neurology* 2003; 60: 819-825.
a), 4 infantile, 2 juvenile, 1 adult Krabbe; b), 2.0T, Siemens; c), SV (WM, GM); d), STEAM 6000/20/10/64; e). LCModel.
27. 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
28. Sitter B, et al. High-resolution magic angle spinning and ¹H magnetic resonance 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.

32. 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.

第五章：変性疾患

コンセンサス概要及び推奨レベル

1. アルツハイマー病では頭頂側頭葉を含む領域で NAA 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 病とその他の認知症 | 27 論文 |
| 2) Parkinson 病 | 6 論文 |
| 3) Huntington 病 | 6 論文 |
| 4) Multiple system atrophy | 3 論文 |
| 5) Amyotrophic lateral sclerosis | 8 論文 |
| 計 | 50 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15論文であり、15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13論文、2T と3T が1論文ずつであった。測定シーケンスでは single voxel PRESS 法8論文、single voxel STEAM 法7論文、Multi-voxel CSI 法3例である。

・測定条件では TR が 1200 ~ 3000ms、TE が 20ms 以下が2論文、30ms が5論文、50ms,90ms,270ms が1論文ずつ、136ms が3論文である。

・用いた解析ソフトは、LCModel3論文、MRUI1論文、SAGE2論文、WIN-NMR2論文。メーカーの種類では、GE9論文、Siemens3論文、Phillips2論文、その他1論文であった。評価に用いた解析パラメーターは、定量値2例、信号強度比10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2論文、側頭葉5論文、頭頂葉7論文、前頭葉2論文、後頭葉(帯状回)2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15論文のうち14論文、有用性が低いとした報告は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。

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) その他の試み

・Falini らは whole brain NAA による評価を行っており、Hancu らは average TE method による PRESS-J による評価を行っている 14)。

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 16)、Hu らは CSI 法により temporoparietal cortex での NAA/Cr 比の低下を認めている 17)。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。

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。

4. ALS の proton MRS による検討

・Motor cortex(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。

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 Geriatr 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. Brain 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. Falini A et al. A whole brain MR spectroscopy study from patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *NeuroImage* 2005;26:1159-1163
15. 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
16. 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
17. 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
18. Baik H-M et al. Proton MR spectroscopic changes in Parkinson's diseases after thalamotomy. *Euro J Radiol* 2003;47:179-187
19. Bender A et al. Creatine supplementation lowers brain glutamate levels in Huntington's disease. *J Neurol* 2005;252:36-41
20. Reynolds NC Jr et al. Heterogeneity in ¹H-MRS profiles of presymptomatic and early manifest Huntington's disease. *Brain Research* 2005;1031:82-89
21. 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
22. Sarchielli P et al. Magnetic resonance imaging and ¹H-magnetic resonance spectroscopy in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroradiol* 2001;43:189-197

第六章：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診断に proton MRS は有用である。(Grade B)
2. 移行域の前立腺癌の診断にも 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広い。(Grade C1,C2)
3. 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)
4. 前立腺癌の治療のモニタリングや再発診断に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(辺縁域癌、移行域癌、再生検症例)

・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るため、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、クエン酸ピークは減少する。

・経直腸コイルを用いた MRS では、辺縁域の場合、(コリン+クレアチン)/クエン酸比(ピーク下面積比、CC/C と略)が 0.86 以上であれば、癌の疑いが強くなるという基準が 1996 年に報告されている²⁾。

・高齢者の移行域には、高頻度に前立腺肥大症を合併する。前立腺肥大症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が豊富となり、線維・筋成分が多い場合はクエン酸が低下、コリンピークが高くなったように見える。大半は両成分が混在していることが多いが、両者の割合によって、スペクトルのパターンも変化し、癌を検出しにくくしている。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 voxel にコリンスペクトルのみ同定できる場合は、癌の疑いが強いとされている³⁾。癌におけるコリンが他の部位よりも有意に多いことは確認できるが、移行域癌とコントロール群ではオーバーラップが広く、カットオフ値を決定することは容易ではない。

・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が、この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⁴⁾。生検前に MRS を行うことは有益であり、特に、前回生検で悪性病変が証明され

ないままに、prostate specific antigen (PSA)が上昇傾向にある症例では有用性が高い。

1-2) 前立腺癌の悪性度予測

・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 Gleason score との相関が認められた5)。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。

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も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数少ない方法として 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最も速いスピードで減少していき、次いでコリンやクレアチンが減るとされている6)。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。

1-4) 前立腺癌の再発診断

・放射線治療後には、MRI 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MRS(CC/C>0.5 を再発と診断)を利用すると、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(系統的生検の感度45%、MRIの感度68%、MRSの感度77%)7)。

2. 測定シーケンスと測定条件など

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臨床的には有用である。

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、それも3Dで行われる報告が多い。

(TR 1000-1500 msec, TE 130-145 msec)

2-3) データ後処理は、ワークステーションに付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) 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検討である。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⁸⁾。

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し、コリンが上昇し、癌と見分けがつかなくなる。

また、前立腺は直腸に接しているため、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。

4. 勧告度と注意すべき事項(委員会意見)

できるだけ生検前に施行する方がよいが、生検後であっても8週以上経過した後であれば、MRS測定は可能である。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、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、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、SNR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、前立腺腫瘍マーカーであるPSAが持続して上昇しているとき

3) ホルモン治療、放射線治療の経過観察時

などの状況では、病巣の検出、悪性度の推定、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) Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H, Narayan P, Carroll P, Nelson SJ :Three-dimensional H-1 MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high (0.24-0.7-cm³) spatial resolution. Radiology 1996; 198:795-805
- 3) Zakian, K L. Eberhardt, S. Hricak, H. Shukla-Dave, A. Kleinman, S. Muruganandham, M. Sircar, K. Kattan, M W. Reuter, V E. Scardino, P T. Koutcher, J A. Transition zone prostate cancer: metabolic characteristics at 1H MR spectroscopic imaging--initial results. Radiology 2003; 229: 241-247
- 4) Prando A, Kurhanewicz J, Borges AP, Oliveira Jr EM, Figueiredo E. 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
- 5) 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
- 6) Mueller-Lisse UG, Swanson MG, Vigneron DB, Hricak H, Bessette A, Males RG, Wood PJ, Noworolski S, Nelson SJ, Barken I, Carroll PR, Kurhanewicz J.: 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.
- 7) Pucar D, Shukla-Dave A, Hricak H, Moskowitz CS, Kuroiwa K, Olgac S, Ehora LE, Scardino PT, Koutcher JA, Zakian KL. Prostate cancer: correlation of MR imaging and MR spectroscopy with pathologic findings after radiation therapy-initial experience. Radiology 2005; 236:545-553

8) Lichy MP, Pintaske J, Kottke R, Machann J, Anastasiadis A, Roell S, Hennenlotter J, Diergarten T, Schick F, Stenzl A, Claussen CD, Schlemmer HP. 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

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(H₂O)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(-CH₃)あるいはメチレン基(-CH₂-)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。

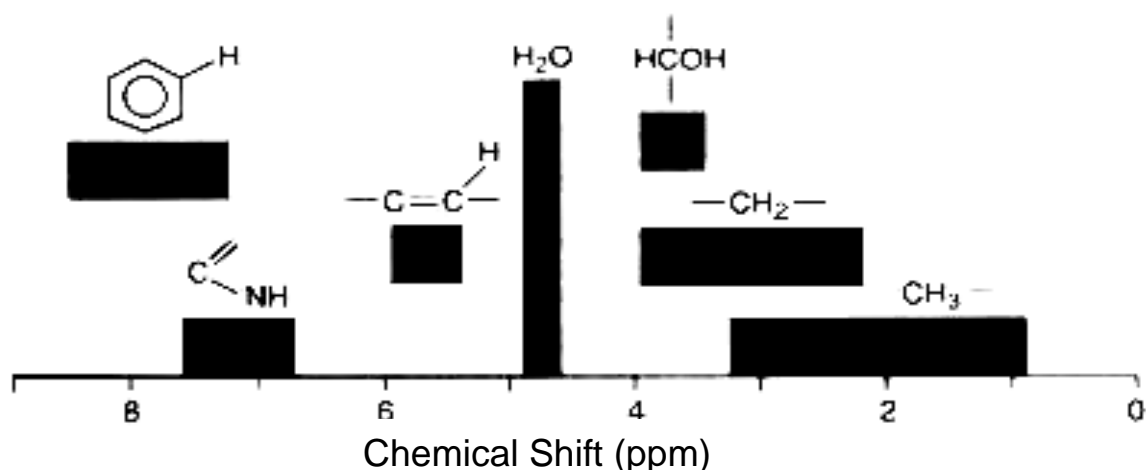


図1:化学構造とproton MRSによる化学シフトについて

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。

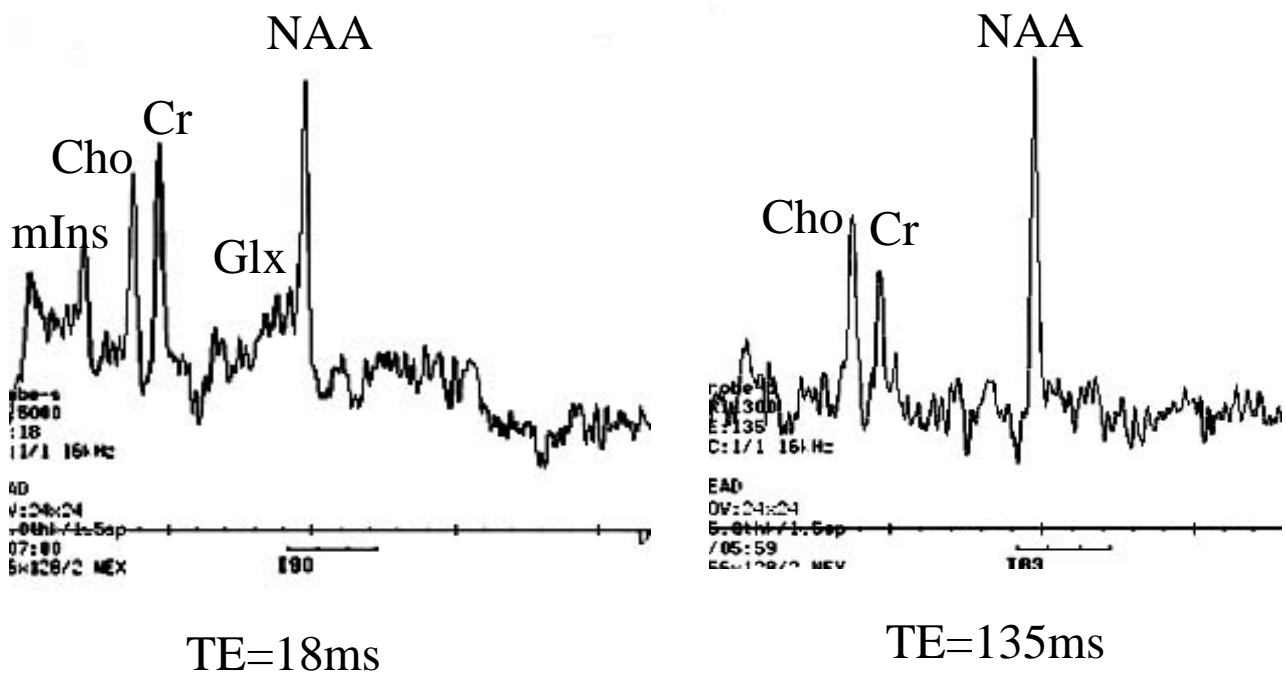


図2:正常成人におけるproton MRS例

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
β, γ -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
α -Glx	3.65-3.8
glucose(second peak)	3.8
mannitol	3.8
Cr(second peak)	3.9
myo-inositol(mIns, second peak)	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ことが多い。
Cho	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-グルタミン酸サイクルが存在することが知られている。
mIns	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	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。細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.測定シーケンス

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。

表3:STEAM法とPRESS法の特徴と相違

	STEAM	PRESS
最小TE	短	長
局在精度	高	低
Signal/Noise比	低	高

文責:原田雅史