

# 3.0 T $^1\text{H}$ - Magnetic Resonance Spectroscopy を用いた 多系統萎縮症における脳幹部 myo - inositol の解析

高 堂 裕 平

新潟大学大学院医歯学総合研究科神経内科学分野

(主任：西澤正豊教授)

## Assessment of Brainstem Myo - inositol in Multiple System Atrophy Using Proton Magnetic Resonance Spectroscopy on a 3.0 T System

Yuhei TAKADO

*Division of Neurology, Niigata University*

*Graduate School of Medical and Dental Science*

*(Director: Prof. Masatoyo NISHIZAWA)*

### 要 旨

【背景】多系統萎縮症 (multiple system atrophy, MSA) は、小脳性運動失調、パーキンソン症状、自律神経症状を呈し、いまだ有効な根本治療法のない神経難病の一つである。MSA 患者の診療においては、臨床症状の重症度の尺度として、Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS) が頻用されている。UMSARS は、臨床症状の有用な評価尺度となるが、治療法を開発するためには、病状の進行をより詳細に評価できるバイオマーカーが必要である。 $^1\text{H}$ -Magnetic Resonance Spectroscopy ( $^1\text{H}$ -MRS) は、グリオーシスや神経細胞の消失といった病理変化を非侵襲的に評価できる手段であり、N-acetylaspartate (NAA), choline containing compounds (Cho), myo - inositol (MI) はそれぞれ神経細胞のマーカー、細胞膜のターンオーバーのマーカー、グリオーシスのマーカーと考えられている。MSA では病態の一つとして、病状の進行とともに広がるグリオーシスが挙げられるため、 $^1\text{H}$ -MRS における MI は病状進行の評価に有用である可能性が考えられる。しかし、MSA 患者における  $^1\text{H}$ -MRS を用いた研究は、NAA 及び Cho の検討が主体であり、グリオーシスに着目して MI の検討を行った報告はこれまでにない。

【目的】橋及び延髄における  $^1\text{H}$ -MRS を用いて、グリオーシスを反映する MI が、小脳型 MSA (MSA-C) 患者における病状進行のバイオマーカーとして有用か検討する。

【方法】15 名の MSA-C 患者 (男性 9 名、女性 6 名； $65.4 \pm 7.8$  歳 (平均  $\pm$  SD)) と神経疾患の既往のない 15 名の健常成人 (男性 8 名、女性 7 名； $65.7 \pm 7.5$  歳) を対象に、橋及び延髄におけるシングルボクセル  $^1\text{H}$ -MRS を撮像した。得られたスペクトルから MI, tNAA (NAA + N-acetylaspartylglutamate), tCho (choline containing compounds) の Cr に対する比を計算

Reprint requests to: Yuhei TAKADO  
Division of Neurology Niigata University  
Graduate School of Medical and Dental Science  
1 - 757 Asahimachi - dori Chuo - ku,  
Niigata 951 - 8585 Japan

別刷請求先：〒951 - 8585 新潟市中央区旭町通 1 - 757  
新潟大学大学院医歯学総合研究科神経内科学分野  
高 堂 裕 平

し、MSA-C患者群と健常対照群の値を比較検討した。また、MSA-C患者群においては、代謝物のCr比と罹病期間との相関について検討した。なお、本研究は新潟大学倫理委員会の承認のもと、書面によるインフォームドコンセントを得て施行した。

【結果】MSA-C患者における橋及び延髄のMI/Cr比は、健常対照に比べて有意に上昇しており、MSA-C患者における橋及び延髄のtNAA/Cr比、tCho/Cr比は健常対照に比べて有意に低下していた。また、MSA-Cにおける橋及び延髄のMI/Cr比は罹病期間と正の相関を認めた。

【考察】橋及び延髄での $^1\text{H}$ -MRSにより、MSA-Cにおけるグリオーシス、神経細胞障害といった病理変化を推測することが可能であった。 $^1\text{H}$ -MRSによる橋及び延髄のMI/Cr比は、罹病期間と正の相関を示し、病状進行のバイオマーカーとして、臨床の場面において利用できる可能性が示唆された。

**Key words:** multiple system atrophy, magnetic resonance spectroscopy, brainstem, myo-inositol

## 緒 言

多系統萎縮症 (multiple system atrophy, MSA) は、小脳性運動失調、パーキンソン症状、自律神経症状を呈し、いまだ有効な根本治療法のない神経難病の一つである<sup>1)</sup>。近年のMSA患者の診療においては、臨床症状の重症度の評価尺度として、Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS) が頻用されている<sup>2)</sup>。UMSARSは、臨床症状の有用な評価尺度となるが、治療法を開発するためには、病状の進行をより詳細に評価できるバイオマーカーが必要である。

侵襲なく繰り返し病状を評価できる手法として、画像法を用いたバイオマーカーは重要性を増しており<sup>3)</sup>、一酸化炭素中毒などの中毒性疾患<sup>4)</sup>の診療の他、アルツハイマー病や多発性硬化症<sup>3)</sup>、MSA<sup>5) - 10)</sup>などのさまざまな神経疾患の評価に利用されている。MSAにおける、画像法を用いたバイオマーカーの検討では、磁気共鳴画像 (Magnetic Resonance Imaging, MRI) による体積計測が主流である<sup>5) - 8)</sup>。しかし、MRIによる体積計測は、日常診療に用いるには手技が煩雑であるという欠点がある。

一方、 $^1\text{H}$ -Magnetic Resonance Spectroscopy ( $^1\text{H}$ -MRS) において、myo-inositol (MI) はグリオーシスを反映し<sup>11)</sup>、N-acetylaspartate (NAA) は神経細胞の機能を反映する<sup>12)</sup>といわれることから、 $^1\text{H}$ -MRSは病理所見を非侵襲的に評価できる簡便で優れた手法である。過去の

MSAの病理に関する研究によると、黒質線条体系やオリブ橋小脳系では神経細胞障害のみならず、グリオーシスが顕著に広がっていることが知られている<sup>13) 14)</sup>。MSAの病理報告では罹病期間が増すほど神経細胞障害が強いという相関関係を見いだされているが、これらの病理所見は、グリオーシスが著明に広がった終末期の時点での検討であるため、グリオーシスの程度と罹病期間との相関関係は認められていない<sup>14)</sup>。病期を問わず侵襲なく実施できる $^1\text{H}$ -MRSが、病理所見のバイオマーカーとして有用と考えられるが、MSA患者において、グリオーシスのバイオマーカーとしてMIの検討を行った報告はこれまでにない。

また、脳幹はMSAにおける著明な変性部位であるが<sup>14)</sup>、MSA患者の脳幹部 $^1\text{H}$ -MRSの過去の研究においては、延髄における検討はなく、橋における検討が二つのみと非常に少ない<sup>15) 16)</sup>。そのため、MSA患者における橋・延髄での障害の広がり推移については、いまだ十分な検討がなされていない。そこで今回我々は、MSAにおける病理所見にかわるバイオマーカーの検討として、 $^1\text{H}$ -MRSを用いて橋・延髄における代謝物の評価を行った。

## 対象および方法

### 1. 対象

本研究では、日本におけるMSA患者数の2/3以上を占めるとされるMSA-C患者<sup>17)</sup>に対象を

限定して検討を行った。15名のMSA-C患者（男性9名、女性6名； $65.4 \pm 7.8$ 歳（平均 $\pm$ SD））と神経疾患の既往のない15名の健常成人（男性8名、女性7名； $65.7 \pm 7.5$ 歳）を対象とした。MSA-Cの診断はGilmanらの分類<sup>18)</sup>によって行った。MSA-C 15名のうち、10名がprobable MSA-Cの診断基準を満たし、5名がpossible MSA-Cの診断基準を満たした。本研究は新潟大学倫理委員会の承認のもと、書面によるインフォームドコンセントを得て施行した。

## 2. MRI 撮像方法

Signa 3.0 T画像装置（General Electric Medical System, Waukusha, WI）及びクアドラチャーヘッドコイルをすべての撮像に使用した。橋の上端及び下丘の下端を通る断面に平行なオブリークの断面で、高速 spin echo（SE）法により高解像度形態画像を撮像した後、シングルボクセルMRS（SV-MRS）の関心領域（VOI）を橋と延髄にそれぞれ設定した（図1）。橋のVOIの上下は、橋の上端と下丘の下端を通る断面を上面とし、橋延髄移行部の断面を下面に設定した。橋のVOIの左右径は20 mmとし、前後径は橋の中間部の断面で橋全体が含まれるように設定した。橋のVOIの大きさはMSA-C患者群では5.9 mlから9.2 mlであり、健常対照群では8.0 mlから15.6 mlであった。延髄のVOIの上下径は21 mmとし、橋延髄移行部の断面を上面として設定した。また、VOIの前後左右は下オリーブ核を含む断面で、延髄が前後・左右ともにVOIに含まれるように設定した。延髄のVOIの大きさはMSA-C患者群では3.0 mlから5.9 mlであり、健常対照群では4.4 mlから6.6 mlであった。SV-MRSは、point-resolved spectroscopy法（PRESS法）を用いて以下のパラメータで行った：TR; 1.5 s, TE; 30 ms, NEX; 128回（橋）/196回（延髄）、Spectral Resolution; 2 K, Spectral Width; 5000 Hz。

## 3. データ解析

スペクトルの解析には、カーブフィッティングプログラムであるLCModel（Stephan Provencher

Inc., Oakville, Ontario, Canada)<sup>19)20)</sup>を用いた。このソフトウェアは、スペクトルの位相とケミカルシフトの調整、及びエディカレント補正を自動で行うプログラムである。測定で得られたスペクトルを、basis setとよばれる個々の溶液から得られたスペクトルにフィッティングすることで、測定代謝物の推測を行うことが可能となる。今回のLCModel basis setには、16の代謝物が含まれている（alanin, aspartate, creatine（Cr）、 $\gamma$ -aminobutyric acid, glucose, glutamine（Gln）、glutamate（Glu）、glycerophosphocholine（GPC）、phosphocholine（PC）、lactate, MI, NAA, N-acetylaspartylglutamate（NAAG）、sylo-inositol, tau-rine及びguanine）。basis setはLCModelの作者であるDr. Provencherより入手し、今回測定に用いたMR上で較正を行った上で使用した。

## LCModelの測定誤差

LCModelの代謝物測定の誤差は、推定される濃度のパーセント標準偏差（% SD）で表され、推定される濃度の95%信頼区間を示している。% SD > 50%は代謝物濃度が推定濃度の0から2倍の範囲にあることを示す。それゆえ、% SDが50%以上の代謝物推定濃度は信頼性がないとされる。本研究では、total NAA（NAAとNAAGの合計、tNAA）、total Cho（GPCとPCの合計、tCho）、Cr及びMIに関して、% SDが20%未満のものだけを採用した。

## 4. 統計処理

統計計算にはSPSS 15.0 statistical software（SPSS Inc, Chicago, IL, USA）を用いた。MSA-C患者群の代謝物比と、健常対照群の代謝物比の比較にはStudent t検定を用いた。MSA-C患者群の代謝物比と罹病期間の相関は、スピアマン相関係数を用いて検討した。

## 結 果

### 1. $^1\text{H}$ -MRSにおけるCr比の変化（図2、表1）

MI/Cr比は、橋および延髄のいずれにおいて

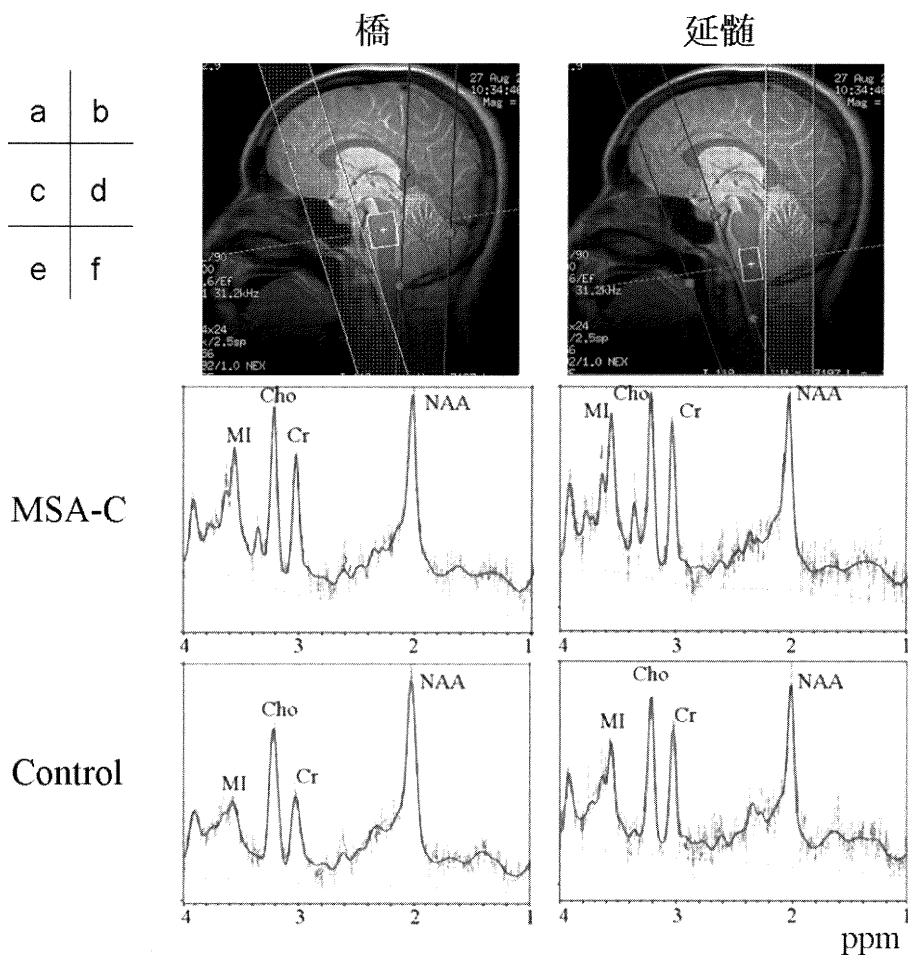


図1 関心領域の設定と典型的なスペクトル

橋 (a) と延髄 (b) に示したシングルボクセル磁気共鳴スペクトロスコピーの関心領域。

MSA-C (61歳, 男性) の橋のスペクトル (c) と延髄のスペクトル (d), 健常対照 (64歳, 男性) の橋のスペクトル (e) と延髄のスペクトル (f). 健常対照に比し, MSA-C患者のスペクトルにおける myo-inositol の上昇が顕著に認められる。

略号: MSA-C; 小脳型多系統萎縮症, Control; 健常対照者, MI; myo-inositol, tNAA; total N-acetylaspartate, tCho; total choline containing compounds, Cr; creatine

も, MSA-C患者群が健常対照群に比し有意に高値であった ( $p < 0.05$ ). tNAA/Cr, tCho/Crは, 橋および延髄のいずれにおいても, MSA-C患者

群が健常対照群に比し有意に低下していた ( $p < 0.05$ ). MSA-C患者及び健常対照者の典型的なスペクトルを, 図1に示した。

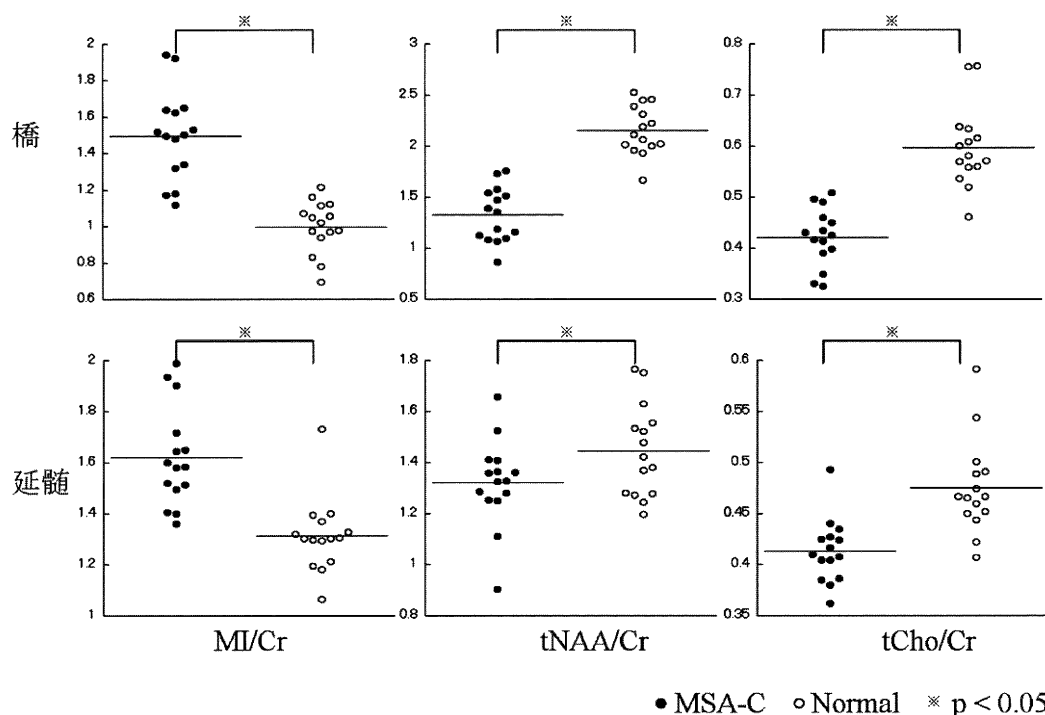


図2 MSA-C 患者群と健常対照群における橋（上段）、延髄（下段）における代謝物のCr比

橋及び延髄ともに、MI/Cr比ではMSA-C群が有意に高く（ $p < 0.05$ ），tNAA/Cr比及びtCho/Cr比ではMSA-C群が有意に低かった（ $p < 0.05$ ）。水平棒は、平均をあらわす。

略号：MSA-C；小脳型多系統萎縮症，MI；myo-inositol，tNAA；total N-acetylaspartate，tCho；total choline containing compounds，Cr；creatine

## 2. MSA-C 患者群の罹病期間と代謝物の相関（図3）

MSA-C 患者群の罹病期間は、 $3.2 \pm 1.9$  年（平均  $\pm$  SD）であった。橋の MI/Cr 比は、MSA-C 患者群の罹病期間と正の相関を認めた（ $r = 0.67$ ， $p < 0.05$ ）。また、延髄における MI/Cr 比も、MSA-C 患者群の罹病期間と正の相関を認めた（ $r = 0.72$ ， $p < 0.05$ ）。

## 考 察

高磁場 MR を用いることにより、今まで困難と

されてきた橋と延髄各々における代謝物測定が可能であることが本研究によって示された。橋には橋小脳路があり、延髄には自律神経を司る神経核が多く存在するため<sup>21)22)</sup>、橋と延髄それぞれにおける代謝物測定は、小脳性運動失調や自律神経症状との関連を検討するうえで意義が大きいと考えられる。延髄での  $^1\text{H}$ -MRS は VOI の小ささゆえ測定が困難であるとの記載があるように<sup>23)</sup>、これまで MSA-C 患者の延髄において  $^1\text{H}$ -MRS を測定し得た報告はない。脳幹の萎縮が MSA-C 患者ほどには目立たない筋萎縮性側索硬化症患者においては、延髄の  $^1\text{H}$ -MRS の報告があり、そ

表1 MSA-C 患者群と健常対照群における、橋及び延髄における各代謝物の Cr 比 (平均値±標準偏差)

Location	MI/Cr	tNAA/Cr	tCho/Cr
Pons			
MSA-C (n = 15)	1.50 ± 0.25	1.33 ± 0.27	0.42 ± 0.06
Control (n = 15)	1.00 ± 0.13	2.18 ± 0.23	0.60 ± 0.07
<i>P</i> value	< .05	< .05	< .05
Medulla			
MSA-C (n = 15)	1.62 ± 0.19	1.32 ± 0.17	0.41 ± 0.03
Control (n = 15)	1.27 ± 0.10	1.47 ± 0.18	0.48 ± 0.04
<i>P</i> value	< .05	< .05	< .05

略号：Pons；橋, Medulla；延髄, MSA-C；小脳型多系統萎縮症,

Control；健常対照者, MI；myo-inositol, tNAA；total N-acetylaspartate,

tCho；total choline containing compounds, Cr；creatine

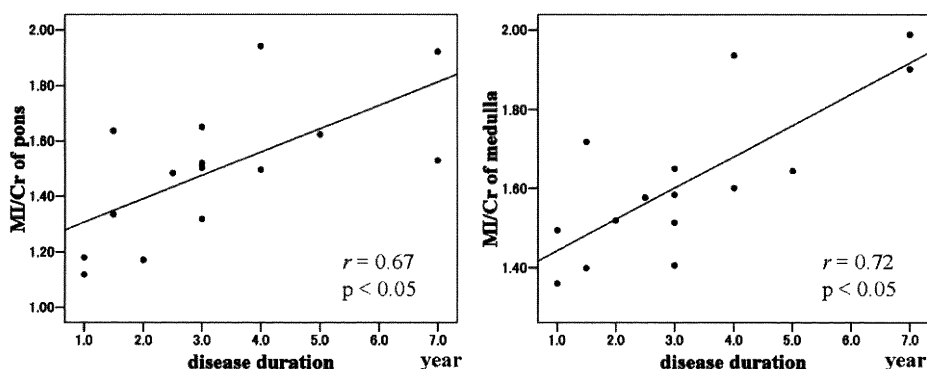


図3 MSA-C 患者における橋 (左)・延髄 (右) における MI/Cr 比と罹病期間の相関関係

橋及び延髄において、MI/Cr 比が罹病期間と正の相関を示した ( $p < 0.05$ ).

略号：pons；橋, medulla；延髄, MI；myo-inositol, Cr；creatine

の報告では短い TE と NEX を十分に増やすことが、延髄でのスペクトルを得るのに有用であったとの記載がある<sup>24)</sup>。その既報では、MRS imagingでの撮像を行い、延髄のスペクトルを得るために13分を費やしているが、本研究における撮像時間は6分未満であった。この撮像時間の違いは、撮像法の違いのみならず、本研究が高磁場 MR で行われたことによるアドバンテージによるものと考

えられる。以上より、短い TE と必要十分な NEXに加えて、3 T の高磁場 MR を用いることが、延髄の<sup>1</sup>H-MRS の臨床応用を行う際の条件と考えられる。

さらに本研究により、MSA-C 患者群の橋及び延髄における MI/Cr 比が、病状進行のバイオマーカーとして有用であることが示された (図3)。著者が検索し得た限りでは、MSA-C において

MI/Cr 比について検討している論文は、本研究以外に一つのみであり<sup>16)</sup>、健常対照との有意差を同定できたものはみられなかった。MSA-C 患者の橋及び延髄には、グリオーシスが高度に出現することが病理学的検討から知られていることと<sup>14)</sup>、MI は主に astrocyte に存在すると考えられている<sup>11)</sup>ことを考慮すると、本研究における MSA-C 患者の橋及び延髄における MI/Cr 比の上昇は、グリオーシスを反映した結果と考えられる。MI/Cr を測定する際の 3 T MR Scanner と LCModel のアドバンテージは既報で報告されており<sup>25)26)</sup>、1.5 T MR Scanner と MR 機に組み込まれた解析ソフトでの検討を行っていた報告<sup>16)</sup>では、MI/Cr 比の上昇を的確に捉えきれていなかった可能性が推測される。また、アルツハイマー病に関する既報では、MI/Cr の上昇と NAA/Cr の低下を組み合わせて評価することが、軽度認知機能障害との鑑別に有用であると記載されており<sup>27)</sup>、本研究で示されたように、神経変性疾患において、MI がグリオーシスのバイオマーカーとして有用であることを支持している。

一方、tNAA/Cr 比と MSA-C 患者群の罹病期間の間に有意な相関関係は認めなかった。NAA は神経系のさまざまな機能を反映し、 $^1\text{H}$ -MRS で同定される NAA の低下は神経細胞の消失・機能低下を反映していると解釈されている<sup>12)</sup>。また、MSA-C 患者の病理所見では、グリオーシスは罹病期間との相関が認められなかったが、神経細胞障害の程度は罹病期間の長さと相関していた、との記載がある<sup>14)</sup>。以上のことより、tNAA/Cr 比と罹病期間の間に相関関係がみられなかった理由としては、グリオーシスに比べて神経細胞障害の進行は緩徐に悪化する、もしくは遅れて出現する、という可能性が推測される。ただし、これは今回設定した VOI の検討での結果であり、より限局した VOI で  $^1\text{H}$ -MRS が可能であれば、tNAA が罹病期間と逆相関を示す可能性は否定できない。この点の解決には、現時点の撮像法では限界があり、撮像法の改良、あるいはより高磁場での検討が必要になると考えられる。

さらに本研究では、橋と延髄いずれにおいても

tCho/Cr の低下を認めた。既報では Cho/Cr に関して、脳幹では低下を認めたもの<sup>16)</sup>、有意な差を認めなかったもの<sup>15)</sup>と一定の見解は得られていない。tCho は、リン脂質の合成経路に関与することが知られており、それゆえ細胞膜のターンオーバーが亢進すると増加すると考えられている<sup>28)</sup>。MSA においては、神経細胞の障害のみならず、オリゴデンドログリアの障害も指摘されており<sup>29)</sup>、これらの細胞の変性により細胞膜のターンオーバーが全体として低下している可能性は考えられる。ただし、Cr が astrocyte に多く存在するとの報告もあり<sup>11)30)</sup>、tCho/Cr の低下は astrocytosis による Cr の増加による影響も考えられる。tCho/Cr の低下については、個々の代謝物を検討したうえで、Cho の低下、Cr の上昇のどちらが関与しているかを確認していく必要がある。

本研究は、MSA-C 患者の橋及び延髄における MI/Cr 比が、病状進行のバイオマーカーとして有用であることを示した最初の報告である。非侵襲的で簡便な手法である  $^1\text{H}$ -MRS によって見出されたこの知見は、今後の臨床の場面に応用できる可能性がある。

## 謝 辞

ご指導いただきました新潟大学大学院医歯学総合研究科神経内科学分野 西澤正豊教授、及び新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター 中田 力教授、五十嵐博中准教授、新潟大学医歯学総合病院医療情報部 寺島健史准教授に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lang AE, Lantos PL, Litvan I, Mathias CJ, Oliver E, Robertson D, Schatz I and Wenning GK: Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 163: 94 - 98, 1999.
- 2) Wenning GK, Tison F, Seppi K, Sampaio C, Diem A, Yekhelef F, Ghorayeb I, Ory F, Galitzky M, Scaravilli T, Bozi M, Colosimo C, Gilman S, Shults CW, Quinn NP, Rascol O and Poewe W:

- Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). *Mov Disord* 19: 1391 - 1402, 2004.
- 3) Frank R and Hargreaves R: Clinical biomarkers in drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov* 2: 566 - 580, 2003.
  - 4) Terajima K, Igarashi H, Hirose M, Matsuzawa H, Nishizawa M and Nakada T: Serial assessments of delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning using magnetic resonance spectroscopy and diffusion tensor imaging on 3.0T system. *Eur Neurol* 59: 55 - 61, 2008.
  - 5) Minnerop M, Specht K, Ruhlmann J, Schimke N, Abele M, Weyer A, Wullner U and Klockgether T: Voxel - based morphometry and voxel - based relaxometry in multiple system atrophy - a comparison between clinical subtypes and correlations with clinical parameters. *Neuroimage* 36: 1086 - 1095, 2007.
  - 6) Brenneis C, Egger K, Scherfler C, Seppi K, Schocke M, Poewe W and Wenning GK: Progression of brain atrophy in multiple system atrophy. A longitudinal VBM study. *J Neurol* 254: 191 - 196, 2007.
  - 7) Hauser TK, Luft A, Skalej M, Nagele T, Kircher TT, Leube DT and Schulz JB: Visualization and quantification of disease progression in multiple system atrophy. *Mov Disord* 21: 1674 - 1681, 2006.
  - 8) Brenneis C, Boesch SM, Egger KE, Seppi K, Scherfler C, Schocke M, Wenning GK and Poewe W: Cortical atrophy in the cerebellar variant of multiple system atrophy: a voxel - based morphometry study. *Mov Disord* 21: 159 - 165, 2006.
  - 9) Kanazawa M, Shimohata T, Terajima K, Onodera O, Tanaka K, Tsuji S, Okamoto K and Nishizawa M: Quantitative evaluation of brainstem involvement in multiple system atrophy by diffusion-weighted MR imaging. *J Neurol* 251: 1121 - 1124, 2004.
  - 10) Terajima K, Matsuzawa H, Shimohata T, Akazawa K, Nishizawa M and Nakada T: Tract - by - tract morphometric and diffusivity analyses in vivo of spinocerebellar degeneration. *J Neuroimaging* 19: 220 - 226, 2009.
  - 11) Brand A, Richter - Landberg C and Leibfritz D: Multinuclear NMR studies on the energy metabolism of glial and neuronal cells. *Dev Neurosci* 15: 289 - 298, 1993.
  - 12) Clark JB: N - acetyl aspartate: a marker for neuronal loss or mitochondrial dysfunction. *Dev Neurosci* 20: 271 - 276, 1998.
  - 13) Wenning GK and Stefanova N: Recent developments in multiple system atrophy. *J Neurol* 256: 1791 - 1808, 2009.
  - 14) Ozawa T, Paviour D, Quinn NP, Josephs KA, Sangha H, Kilford L, Healy DG, Wood NW, Lees AJ, Holton JL and Revesz T: The spectrum of pathological involvement of the striatonigral and olivopontocerebellar systems in multiple system atrophy: clinicopathological correlations. *Brain* 127: 2657 - 2671, 2004.
  - 15) Watanabe H, Fukatsu H, Katsuno M, Sugiura M, Hamada K, Okada Y, Hirayama M, Ishigaki T and Sobue G: Multiple regional 1H - MR spectroscopy in multiple system atrophy: NAA/Cr reduction in pontine base as a valuable diagnostic marker. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 103 - 109, 2004.
  - 16) Mascalchi M, Cosottini M, Lolli F, Salvi F, Tessa C, Macucci M, Tosetti M, Plasmati R, Ferlini A, Tassinari CA and Villari N: Proton MR spectroscopy of the cerebellum and pons in patients with degenerative ataxia. *Radiology* 223: 371 - 378, 2002.
  - 17) Watanabe H, Saito Y, Terao S, Ando T, Kachi T, Mukai E, Aiba I, Abe Y, Tamakoshi A, Doyu M, Hirayama M and Sobue G: Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain* 125: 1070 - 1083, 2002.
  - 18) Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, Wood NW, Colosimo C, Durr A, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lees A, Poewe W, Quinn N, Revesz T, Robertson D, Sandroni P, Seppi K and Vidailhet M: Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 71: 670 - 676, 2008.



- 19) Provencher SW: Automatic quantitation of localized in vivo  $^1\text{H}$  spectra with LCModel. *NMR Biomed* 14: 260 - 264, 2001.
- 20) Provencher SW: Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med* 30: 672 - 679, 1993.
- 21) Ozawa T: Morphological substrate of autonomic failure and neurohormonal dysfunction in multiple system atrophy: impact on determining phenotype spectrum. *Acta Neuropathol* 114: 201 - 211, 2007.
- 22) Benarroch EE: Brainstem respiratory chemosensitivity: new insights and clinical implications. *Neurology* 68: 2140 - 2143, 2007.
- 23) Mascalchi M, Brugnoli R, Guerrini L, Belli G, Nistri M, Politi LS, Gavazzi C, Lolli F, Argenti G and Villari N: Single - voxel long TE  $^1\text{H}$  - MR spectroscopy of the normal brainstem and cerebellum. *J Magn Reson Imaging* 16: 532 - 537, 2002.
- 24) Pioro EP, Majors AW, Mitsumoto H, Nelson DR and Ng TC:  $^1\text{H}$  - MRS evidence of neurodegeneration and excess glutamate + glutamine in ALS medulla. *Neurology* 53: 71 - 79, 1999.
- 25) Srinivasan R, Vigneron D, Sailasuta N, Hurd R and Nelson S: A comparative study of myo - inositol quantification using LCModel at 1.5 T and 3.0 T with 3 D  $^1\text{H}$  proton spectroscopic imaging of the human brain. *Magn Reson Imaging* 22: 523 - 528, 2004.
- 26) Fayed N, Modrego PJ and Medrano J: Comparative test - retest reliability of metabolite values assessed with magnetic resonance spectroscopy of the brain. The LCModel versus the manufacturer software. *Neurol Res* 31: 472 - 477, 2009.
- 27) Miller BL, Moats RA, Shonk T, Ernst T, Woolley S and Ross BD: Alzheimer disease: depiction of increased cerebral myo - inositol with proton MR spectroscopy. *Radiology* 187: 433 - 437, 1993.
- 28) Griffin JL, Mann CJ, Scott J, Shoulders CC and Nicholson JK: Choline containing metabolites during cell transfection: an insight into magnetic resonance spectroscopy detectable changes. *FEBS Lett* 509: 263 - 266, 2001.
- 29) Wenning GK, Stefanova N, Jellinger KA, Poewe W and Schlossmacher MG: Multiple system atrophy: a primary oligodendroglialopathy. *Ann Neurol* 64: 239 - 246, 2008.
- 30) Urenjak J, Williams SR, Gadian DG and Noble M: Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy unambiguously identifies different neural cell types. *J Neurosci* 13: 981 - 989, 1993.

(平成 21 年 12 月 17 日受付)