

〔追加発言〕

7) MRS の臨床応用

新潟大学医学部放射線医学教室 伊藤 猛・木村 元政
 酒井 邦夫
 新潟大学医療技術短期大学部 大久保真樹・藤田 勝三

Clinical Application of Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS)

Takeshi ITO, Motomasa KIMURA and Kunio SAKAI

Department of Radiology, Niigata University School of Medicine

Masaki OOKUBO and Shozo FUJITA

College of Biomedical Technology, Niigata University

Magnetic resonance spectroscopy (MRS) is a non-invasive method that can provide information of metabolism in-vivo. Recently some clinical trials of MRS using whole body scanner had been performed, but its clinical usefulness remains to be answered. In this article, we presented our clinical experiences of MRS using 1.5T superconducting magnet imager (Magnetom H15, Siemens) and discussed its problems to be resolved for future development.

Key words: magnetic resonance spectroscopy (MRS), 31P-MRS, clinical MRS
 MR スペクトロスコピー, 臨床 MRS

はじめに

近年、普及しつつある 1.5Tesla 以上の高磁場 MR 装置ではイメージングだけでなく MR スペクトロスコピー (MRS) の測定も可能である。MRS は溶液の分析や摘出標本、実験動物を対象とした研究では長い歴史を持ち、ヒト生体内の生化学的情報を非侵襲的に測定する手段として期待されているが、その臨床的な有用性は現在のところまだ確立しているとはいえない。ここでは MRS の現況を我々の経験を中心にして述べる。

1. MRS の原理

MRS は核磁気共鳴現象で得られる多くの情報のうち化学シフトをおもにとり扱う。磁場強度 H_0 の静磁場中におかれた核スピンは $\nu_0 = (\gamma/2\pi)H_0$ (γ は核種に固有の定数) で与えられる周波数 ν_0 でラーモア歳差運動をおこなうが、同じ水素原子でも水と脂肪など異なる分子では、核をとりまく電子雲などの影響により共鳴周波数が微妙に変化する。これが化学シフトであり、この現象を利用して測定対象の分析を行おうというのが MRS である。各物質の化学シフトの値から定性的分析が、またピーク面積の積分値から半定量的分析が可能である。

MRS の測定が可能な核種は多数あるが、生体内での

Reprint requests to: takeshi ITO,
 Department of Radiology, Niigata
 University School of Medicine,
 Asahimati-Dori 1, Niigata City,
 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
 新潟大学医学部放射線医学教室
 伊藤 猛

表 1 生体内で MRS 測定可能な主な核種

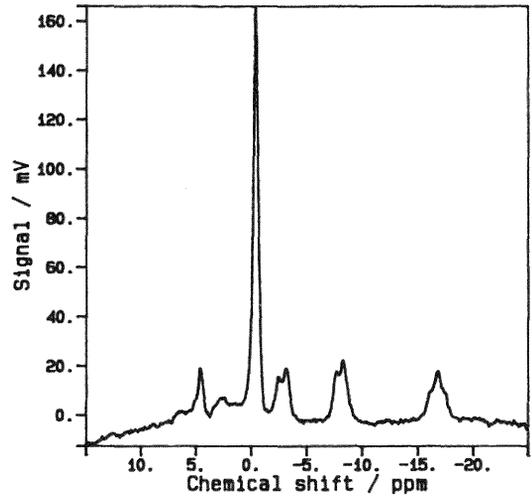
核種	共鳴周波数 at 1.5T	天然存在比 (%)	相対感度 $^1\text{H}=100$	生体応用
^1H	63.87MHz	99.985	100	乳酸産生
^{19}F	60.075MHz	100	83.3	フッ素化合物
^{31}P	25.86MHz	100	6.63	高エネルギーリン酸
^{23}Na	16.89MHz	100	9.25	生体膜機能
^{13}C	16.065MHz	1.108	0.025	グルコース代謝
^{15}N	6.465MHz	0.37	0.00038	アミノ酸代謝

存在量などにより生体に応用可能な核種は限られる。表 1 に生体内で測定可能と考えられる核種をあげ、相対感度と適応例を示した。これらのうち現在のところ人体で測定が可能なものは ^1H , ^{31}P , ^{23}Na , ^{19}F , ^{13}C などであるが、臨床的には主として ^{31}P が利用されている。

測定対象は、従来は表面コイルを用いて体表に近いところにある臓器のスペクトルを測定することが中心であったが、最近では種々の領域選択法を用いて体深部の測定をすることも可能となってきた。傾斜磁場と選択パルスを組み合わせた DRESS¹⁾, ISIS²⁾, STEAM³⁾ などが検討されている。

2. ^{31}P の臨床応用

^{31}P は感度が比較的高くスペクトル幅も広いため測定しやすい。また生体内で高エネルギーリン酸化合物として代謝の重要な役割をはたしていることから、臨床 MRS で最も早くから応用されている核種である。図 1 に人の下腿筋から得られた ^{31}P -MR スペクトルを示す。5本のピークが見られ、それぞれ無機リン (Pi), クレアチンリン酸 (PCr), 3つの ATP (α , β , γ) のリンの原子核に割り当てられている。これらのピーク面積

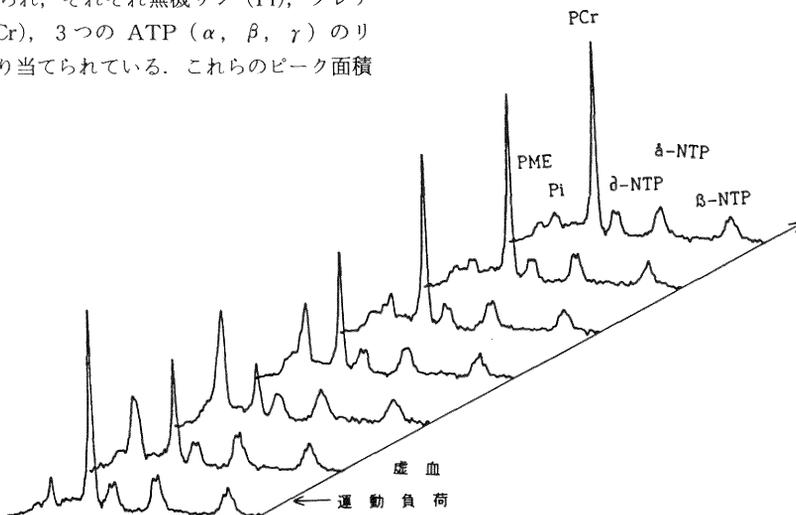
図 1 健康人下腿から得られた ^{31}P -MRS

を測定することにより生体内でのリン酸代謝を観測しようというものである。また、Pi, PCr の化学シフトから細胞内 pH を測定できる⁴⁾⁵⁾。

(1) 骨格筋への応用

四肢の骨格筋に対する研究は分析用 NMR 装置においても可能であったため、以前よりさかんに行われてきた。阻血下や運動負荷時における高エネルギーリン酸代謝や pH の挙動を調べる方法が中心である。

図 2 に健康人前腕屈筋でマンシュレットによる阻血を行ない運動負荷を加えながら測定した ^{31}P -MRS を示

図 2 阻血下運動負荷時の健康人前腕の ^{31}P -MRS

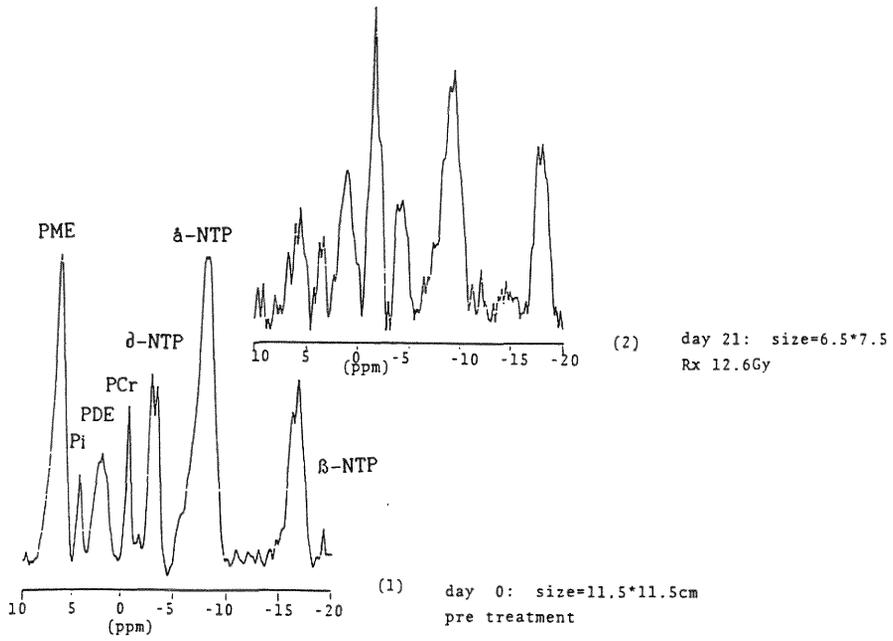


図 3 非ホジキンリンパ腫 (頸部)

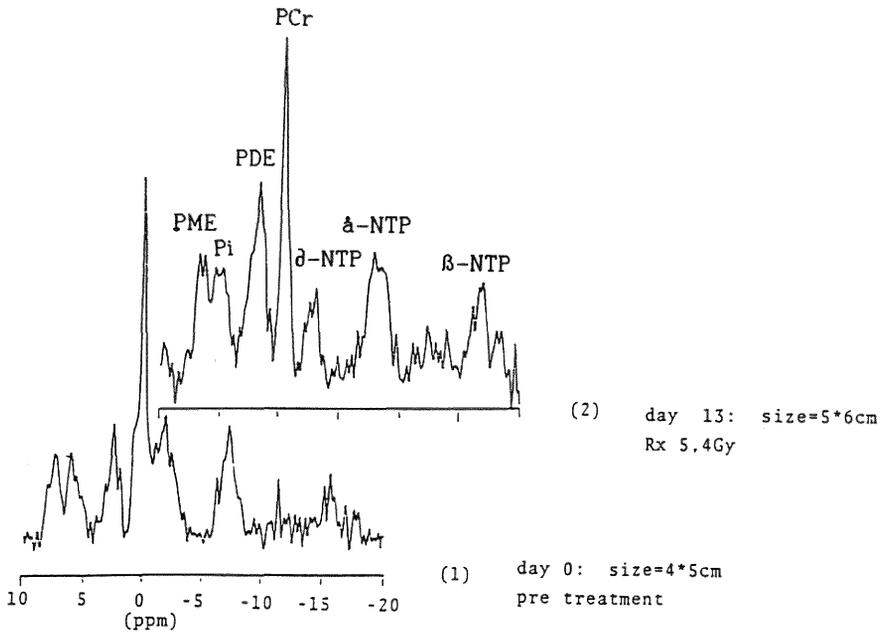


図 4 頸部リンパ節転移癌 (原発不明)

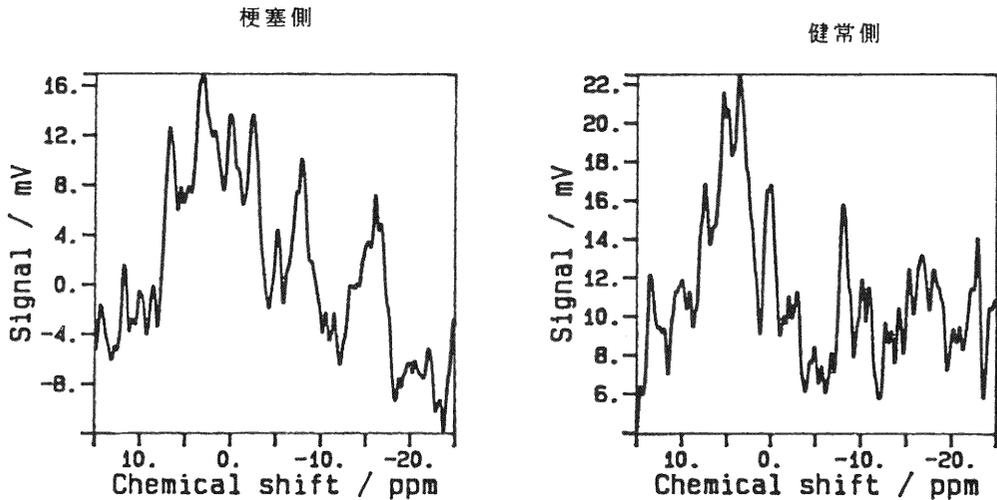


図 5 ISIS にて得られた脳の局所スペクトル

す。高エネルギーリン酸の減少と無機リンの増加、および pH のアシドーシス側へのシフトが観測されるが、その回復の過程を検討することにより、末梢循環障害の評価⁶⁾や筋ジストロフィー⁷⁾⁸⁾、Mc-Ardle 症候群⁹⁾、ミトコンドリアミオパチー¹⁰⁾といった神経筋疾患の診断に応用されている。また、スポーツ医学への応用も期待されている。

(2) 腫瘍への応用

動物に移植した腫瘍を用いて多くの研究がなされてきたが、最近になり臨床応用も試みられている¹¹⁾。

図 3 は放射線照射によく反応した頸部非ホジキンリンパ腫から治療前と治療開始 7 日目 (前回測定から 21 日目) に得られたスペクトルである。phosphomonoester (PME) と phosphodiester (PDE) と呼ばれる 2 つの大きなピークが特徴的であるが、これらのピークは治療開始直後より著明に減少しているのが明らかである。一方図 4 は治療に反応しなかった原発不明の頸部リンパ節転移腺癌から得られたやはり治療前と治療開始直後のスペクトルである。さきほどの例とは逆に PME と PDE のピークは増大している。

このような治療に伴うスペクトルの変化を利用して治療効果を早期に予測することができないかとの期待が持たれているが、現在はまだ検討中の段階である。この他にも腫瘍の悪性度の診断や最適な治療法を選択する手段としての応用が考えられているが、これらの検討をするためには基礎データの収集が必要であり、条件を厳密に設定した測定が求められている。

(3) 脳への応用

脳においても動物を利用した多くの成果があるが、ヒト生体では深部での領域選択が必須となるため臨床応用はこれまで新生児¹²⁾などに限られていた。最近になり ISIS などの領域選択法が導入され、脳の任意の部位からのスペクトルの測定が可能となった。図 5 に脳梗塞の患者の梗塞部と健常部から ISIS で得られた局所スペクトルを示す。PCr のピークなどに差があることがわかる。将来は脳の虚血による障害の評価や治療効果判定などに使用できる可能性がある。また、新生児の脳のミエリネーションの観察などにも期待が持たれている。

(4) 肝、腎、心への応用

これらの臓器はいずれも体深部に位置し、また呼吸や心拍動による動きがあるため臨床応用は非常に困難である。しかし虚血性心疾患、肝機能障害、腎不全などへの応用とならんで、移植臓器の viability の測定に大きな期待が寄せられている。

3. その他の核種の利用

(1) ¹H-MRS

水素は感度もよく存在量も非常に多いため、測定しやすい核種である。しかし化学シフトがせまい範囲に集中しているため分離が難しく、また水の信号が圧倒的に多いため、この信号の除去が必要であるなどの技術的困難さがある。しかし最近、CHESS (Chemical shift selective) 法¹³⁾により水信号を抑制して脳から得られたスペクトルでは N-acetyl aspartate や Lactate のピークが分離されており今後の発展が期待される。

(2) ^{19}F -MRS

^{19}F は感度は高いが生体内にはほとんど存在しない。そのため体外から投与した 5-FU や FDG, 人工血液などの代謝動態の測定が行なわれようとしている。

(3) ^{13}C -MRS

^{13}C は存在量が非常に少ないため、体外から標識化合物を投与してその代謝を測定することが中心となる。グルコース代謝など興味深い核種であるが、同位元素の安価な供給が課題である。

(4) ^{23}Na -MRS

ナトリウムは感度は高いが、細胞内外のナトリウムを区別できないため化学シフトに関する情報は乏しい。しかし、生体に投与できるシフト試薬が開発されれば有用な核種である。現在はおもに画像法に期待が寄せられている。

おわりに

MRS の現状について概説した。臨床 MRS はまだ未完成的な技術であり、測定の精度、データの信頼性などはかなり不十分なものである。しかし、機能的、生化学的情報の非侵襲的診断法としての期待は大きく、今後の発展が期待される分野である。

参考文献

- 1) Bottomley, P.A., Foster, T.H. and Darrow, R.D.: Depth-resolved surfacecoil spectroscopy (DRESS) for in vivo ^1H , ^{31}P and ^{13}C NMR. *J. Magn. Reson.*, **59**: 338, 1984.
- 2) Ordidge, A., Connely, A. and Lohman, J.A.B.: Image-selected in vivo spectroscopy (ISIS). A new technique for spatially selective NMR spectroscopy. *J. Magn. Reson.* **66**: 283, 1986.
- 3) Frahm, J., Merboldt, K-D. and Hanicke, W.: Localized proton spectroscopy using stimulated echoes. *J. Magn. Reson.*, **72**: 502, 1988.
- 4) Moon, R.G. and Richard, J.H.: Determination of intercellular pH by ^{31}P magnetic resonance. *J. Biol. Chem.*, **248**: 7276, 1973.
- 5) Yoshizaki, K., Nishikawa, H., Yamada, S., Morimoto, T. and Watari, T.: Intercellular pH measurements of frog muscle by means of ^{31}P -NMR. *Jpn. J. Physiol.*, **29**: 211, 1979.
- 6) Wilson, J.R., Fink, L.F., Maris, J.M., Ferraro, N., Power-Vanwart, J., Elleff, S. and Chance, B.: Evaluation of energy metabolism in skeletal muscle of patients with heart failure with gated phosphorus-31 nuclear magnetic resonance. *Circulation*, **71**: 57, 1985.
- 7) Edwards, R.H.T., Dawson, M.J., Wilkie, D.R., Cordon, R.E. and Shaw, D.: Clinical use of nuclear magnetic resonance in the investigation of myopathy, *Lancet*, March, **27**: 725, 1982.
- 8) Newman, R.J., Bore, P.J., Chan, L., Gadian, D.G., Styles, P., Taylor, D. and Radder, G.: nuclear magnetic resonance studies of forearm muscle in Duchenne dysrophy, *Brit. Med. J.*, **284**: 1072, 1982.
- 9) Ross, B.D., Radda, G.K., Gadian, D.G., Rocker, G., Esiri, M. and Falconer-Smith, J.: Examination of a case of suspected McArdle's syndrome by ^{31}P nuclear magnetic resonance, *New Engl. J. Med.*, **304**: 1338, 1981.
- 10) Itoh, M., Iio, M., Kawai, M., Takizawa, O., Ootomo, K., Minami, M., Aoki, S., Niida and Watanabe, T.: ^{31}P -NMR spectroscopy of myopathies: clinical application of whole-body MR. *Radiation Medicine*, **4**: 51, 1986.
- 11) 伊藤 猛, 木村元政, 大久保真樹, 藤田勝三, 酒井邦夫: 表在性悪性腫瘍の治療に伴う ^{31}P -MRS の変化. *日磁医誌*, **10**: 75, 1990.
- 12) Hope, P.L., Costello, A.M. de L., Cady, E.B., Delpy, D.J., Tofts, P.S., Chu, A., Hamilton, P.A., Reynolds, E.O.R. and Wilkie, D.R.: Cerebral energy metabolism studied with phosphorus NMR spectroscopy in normal and birth-asphyxiated infants. *Lance*, **ii**: 366, 1984.
- 13) Haase, A., Frahm, J. and Hanicke, W.: ^1H -NMR chemical shift selective (CHESS) imaging. *Phys. Med. Biol.*, **30**: 341, 1985.

司会 以上で予定された演者のご発表を終わったわけですが、もう既に予定の時間を経過しております、ディスカッションの時間がなくなりました。そこで、私の方から各演者に対して、1つの共通した質問を致したいと思います。一部の方にとっては繰り返しになるかもしれませんが、いろいろな画像診断法の中で、MRIを現在どのように位置づけているのかについて、簡単にお話して下さい。脳の領域ではどうでしょうか、岡本先

生。

岡本 非常に有用だということをお大分宣伝したんですが、MRI がないと例えば診断が決まらないとか、治療が決まらないということは、現時点ではほとんどないのです。性能のいい CT があれば、かなりのことができます。また、救急医療においては MRI は、特に高磁場装置は役に立たないと考えていいので、医療の第一線においては、まだまだその占める重要性は CT にかかわらない点があります。ただ腫瘍の場合ですとか、先程も申しました様に、ある病気では Sensitivity が高い。特に神経内科領域では、病変が有無を判定するには、やはり MRI が必要であろうということと、それから腫瘍の広がりをみたり、外科的アプローチをするときには、やはりどうしても立体的に把握できる MRI が必要であると考えられます。ですので、治療を選択する時の画像診断としてはやはり MRI は必要であろうと考えられます。

司会 それでは、脊椎・脊髄領域で本間先生。

本間 脊椎・脊髄では X 線 CT よりも MRI の方がはるかに有用性が高いので、むしろ近い将来、もし可能ならば単純 X 線と平行して、ほぼ同じ数だけ撮像する様な方向が、おそらく来るだろうと思います。そういう意味では、MRI でないと診断できない病態が非常に沢山ありますので、非常に重要な、むしろ基本的な検査に入ってくるだろうと思います。

司会 それでは心臓・大血管の領域で笹川先生。

笹川 形態の面に関しては、心エコーをしのいでいると考えます。簡便性の面では、ちょっと問題がありますが……。それから、機能の面では左室の容積とかそういうものは、将来的に MRI で正確に測られるものだと思いますので、この点でも非常に有用だと思います。あと組織性状に関しては、今のところ Pending ということで、代謝に関しても Pending ということです。

司会 それでは、武田先生どうですか、腹部骨盤領域で。

武田 上腹部に関しましては、やはり CT、エコーが第一選択で、残念ながら MRI は今のところは第一選択とはなりません。骨盤に関しましては、特に婦人科領域、子宮に関しましては MRI が必須の検査となると思います。卵巣に関しては、やはり X 線 CT の方が勝っていると思います。それから前立腺では CT では描出できないものがほとんどですので、今後はやはり MRI がどんどん用いられていくものと思います。

司会 その他に何かご発言のある方はおられますでしょ

うか、はい、どうぞ。

本村 荒木先生は、胸部腹部の場合は、0.5 テスラーの方が 1.5 よりもいいだろうというご意見だったので、その他の演者の先生方に、頭部・脊椎領域、骨盤部領域ではどうなのか、ということをお聞きしたい。とくに本間先生は低磁場のご経験もおありですので、ご意見をお聞かせ願いますでしょうか。

本間 最初の 2 年間は低磁場のものを使ったんですが、私達一番困ったのは、どうしても小さいものが写らない、うまく出ないというのが最大の問題でした。それでやはり、磁場の高いものの方がいいな、という感覚ももっています。

司会 荒木先生、今の問題で何か追加発言ございますでしょうか。

荒木 今言われたように、動かない所では圧倒的に高磁場が、今のレベルでは 1.5 テスラーが 1 番高いわけですけれど、いいと思います。あと 1 つは、高速撮影法をすると、理論的には磁場が高い方が有利なんですけれども、今の段階ではモーション・アーチファクトに対する対応がメーカーの方で非常に遅れているということで、そういう意味で、理論的には高磁場の方がいいんですけれども、実際に使ってみると、リライアビリティが低いということがあります。それからあと 1 つは、今日のお話にはあまり出てきませんでしたが、MRI が非常にいい所として関節があるんですけど、山梨医大の整形外科の先生はほとんど興味を示してくれませんが、患者さんがいなくて周りの方から患者さんを送って頂いて、少しやっております。新潟の方ではよくやってらっしゃるのかどうかわかりませんが、日本人には病気が少ないのかな、という感じもあるんですけども、うちの場合はうちの職員がスポーツ好きなもので、スキーとか野球とかテニスとか、ゴルフをみんなやってるもので、必ずどこかに病気があって、撮るとみんな出てくるんですね。それでよくわかるぞと言って、それで少し普及したという面もあるんですが、その辺はどうなのでしょう。

司会 本間先生、どうぞ。

本間 たしかに見せて頂いた関節の半月板の像は、とてもきれいだと思うんですけど、私共の整形外科の傾向としては、今、画像よりも直接、関節鏡を入れてのぞいた方が簡単なものですから、あまり関節をやっている人達も、そちらの方には興味を示しません。整形外科のそういう患者さんは、すごく数が多いものですから、検査に時間のかかるものはやっぱりその次になってしまいます。現在の様に、MRI がすぐに撮れない状態で、関

節鏡だと決断してから1時間もあればとれますので、やはりそちらの方へ流れてしまいます。それは社会的要因だと思えます。

司会 どうもありがとうございました。まだいろいろディスカッションがあろうかとは思いますが、すでに予定の時間を大幅に超過しておりますので、これで終了したい

と思います。本日のシンポジウムは非常に up to date な話題でありまして、しかも演者の方々にそれぞれ興味深いご発表を頂いたために、非常に有意義なものになったと思います。演者の方々に厚く御礼申し上げまして、シンポジウムを閉じさせていただきます。どうもありがとうございました。
