

# プロトン磁気共鳴スペクトロスコピーから見た 脳虚血病態

五十嵐 博 中

新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター

## Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in Acute Stage of Cerebral Ischemia

Hironaka IGARASHI

*Center for Integrated Human Brain Science, Brain Research Institute,  
University of Niigata*

### Abstract

Proton magnetic resonance spectroscopy ( $^1\text{H}$ -MRS) non-invasively provides in vivo biochemical information of tissue metabolites. In acute stage of cerebral ischemia, N-acetyl aspartate (NAA), one of  $^1\text{H}$ -MRS observable metabolite, declines gradually reflected in energy impairment due to oxygen depletion. In our study, decline of NAA in the ischemic lesion linearly correlated with the time from the onset of ischemia. NAA can be utilized to time clock biomarker for the acute stage cerebral ischemia.

**Key words:** magnetic resonance spectroscopy, cerebral ischemia

### はじめに

臨床においては近年、プロトン磁気共鳴スペクトロスコピー ( $^1\text{H}$ -MRS) を用いた神経疾患への応用が試みられているが、 $^1\text{H}$ -MRS を用いた神経疾患への応用において、救急疾患である虚血性脳血管障害への応用の報告は未だ少ない。しか

し、脳組織のダイナミックな代謝動態を捉え得るという  $^1\text{H}$ -MRS の特徴は将来、神経救急疾患の decision making に関して重要な武器となる可能性を秘めている。本稿では虚血性脳血管障害  $^1\text{H}$ -MRS の撮像の実際とそのスペクトルから読み取ることができる病態に関して自験例を示しつつ概説する。

**Reprint requests to:** Hironaka IGARASHI  
Center for Integrated Human Brain Science  
Brain Research Institute University of Niigata  
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  
新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター

五十嵐 博 中

### $^1\text{H}$ -MRS 測定の実際

図1-bにヒトの脳の一部分(図1-aの四角の領域)より得た $^1\text{H}$ スペクトルを示す。中心の高いピークが水であり、向かって右側の低いピークが脂肪のピークである。ピークの位置は基準となる物質の共鳴周波数からのずれ(通常の単位はppm)で表される。脳組織の水の濃度は約80M、それに対して目的となる分子の濃度は10mM程度であるので、このままでは測定目的の分子は水と脂肪のピークに埋もれてしまう。このため、 $^1\text{H}$ -MRSでは水のピークを消し去る溶媒除去(solvent suppression)という操作を行い、さらに脂肪の横緩和時間が短いという性質を用い、脂肪のピークを消し去ることにより、埋もれていた分

子のピークを得ることが出来る(図1-c)。しかし、目的とする分子濃度が低いため、このスペクトルでは $2 \times 2 \times 2 \text{ cm}$ の領域からこのスペクトルの得るために64回の積算を行っている。また、図1-dに比較として、脳抽出液より測定された高分解能NMRスペクトルを示す。これを図1-cと比較すると、生体で測定されたスペクトルのピークは、実際には複数のピークからなることが分かる。これは生体からスペクトルを得る時には溶液での測定と比較して種々の制約を伴うため、スペクトルの分解能に制約があることによる。また、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{19}\text{F}$ 、 $^{13}\text{C}$ などの核種では水のようにずば抜けて大きいピークが存在しない為、溶媒除去等の操作は通常必要無いが、いずれの核種も測定感度が $^1\text{H}$ より低いため、現時点では測定に比較的長時

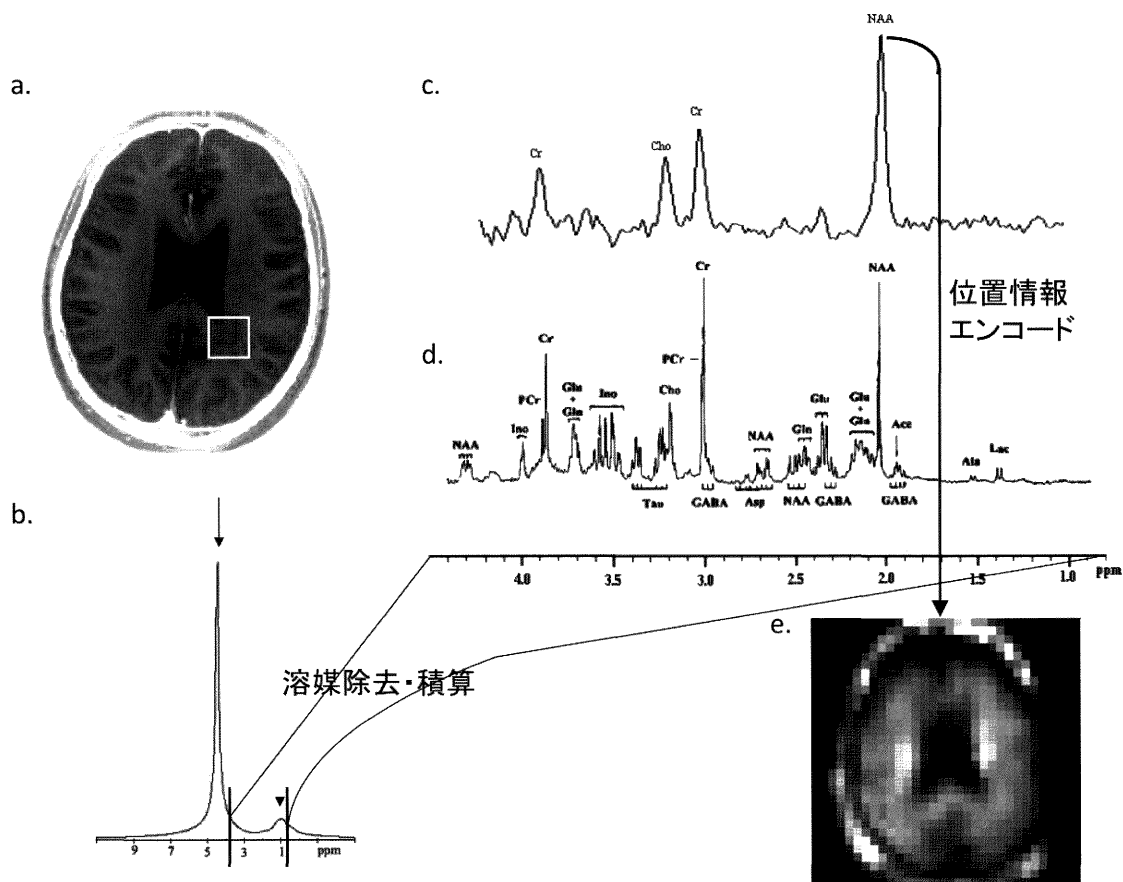


図1 正常脳の $^1\text{H}$ -MRSのスペクトルと $^1\text{H}$ -MRSI (NAA map)

間を要する。さらに、測定時スペクトルに位置情報を付加することにより核種代謝物の mapping も可能であり (図 1 - e), magnetic resonance spectroscopic imaging (MRSI) あるいは Chemical Shift Imaging (CSI) と呼ばれる。

### 脳虚血の病態と機能診断

$^1\text{H}$ -MRS で測定可能な物質の中で、急性期脳虚血の病態診断に有用であるものは直接的、間接的に脳のエネルギー代謝に関連した lactate および NAA である。そこで最初に脳虚血の病態を主にエネルギー代謝という観点から述べる。

脳は体重の約 2-3 % の重量を占めるのみであるのに対し、血中酸素の約 20 % を消費すると考えられる非常に活発なエネルギー代謝を営んでいる。それとともに、脳のエネルギー代謝の特徴として、glycogen の蓄積が非常に少ないために酸素、glucose あるいはこれらを運搬する血液が断たれると直ちに機能障害に陥る。虚血性疾患により脳の血流が閾値以上に低下した場合、最初にかかるのは  $\text{CO}_2$  の蓄積による acidosis であり、これに次いで酸素不足による酸化的燐酸化の障害によりエネルギー代謝の障害、すなわち高エネルギーリン化合物の産生障害が生ずる。このとき組織は酸素なしにエネルギー代謝を維持しようとする結果、嫌気性解糖の亢進が生じその結果、嫌気性解糖の最終代謝産物である lactate が上昇する。更に虚血が進むとミトコンドリアをその反応の主座とした酸化的リン酸化が停止することにより、高エネルギーリン化合物が枯渇し、細胞の膜電位が保てなくなった結果脱分極を来し、これを契機として細胞障害性および防御性の種々のシグナル・カスケードが賦活し、各々の細胞の運命が決定される。一方、NAA の合成には高エネルギーリン化合物が必要であり、この時点で産生が障害されるとともに、同時に脱分極による神経細胞内の NAA の細胞外への放出・分解が生じ、その結果、急性期における NAA の減少が生ずる。

脳虚血の急性期において、虚血に陥った組織の侵襲の程度およびその予後を規定する最も重要な

因子は、残存血流と持続時間である。血管閉塞による血流低下が重度である場合には、持続時間が短時間でも脳組織は不可逆性変化に陥り壊死を来す。しかし、残存血流がある程度保たれている場合、脳組織の可逆性は虚血の程度と持続時間の積により規定される<sup>1)</sup>。このとき可及的に血流再開などの治療を行えば組織障害を防げる最長時間即ち組織が可逆性を持ち得る最長時間を therapeutic time window と言う。このことから虚血急性期に際しては脳血流および脳組織の障害程度を評価できれば病態把握、治療法決定に大きな助けとなることがわかる。一方、組織の可逆性を考えるにあたり、時間的な問題とともに、同一時間における空間的な問題を考えることも重要である。臨床にみられる局所脳虚血においては通常、虚血の程度の強い中心領域 (ischemic core) の周囲に、虚血の程度がやや軽い放置すると梗塞に至るものの可逆性を持つ領域が存在する。Astrup<sup>2)</sup> らは脳血流の閾値において、神経細胞の電気的活動停止を示す領域とイオンチャンネルの活動停止により anoxic depolarization を示す領域の間を、神経機能は停止しているものの、可及的な血流再開により機能の回復が望める領域として “penumbra” と名付けた。現在ではこの言葉は、当初より広義に“虚血により機能障害を呈しているものの血流再開により助けることの出来る虚血中心部 (ischemic core) 周囲の領域”の意で用いられることが多く、種々の定義が見られる。いずれにせよ急性期脳虚血においてはこの “penumbra” 領域を救うことが治療の目標であり、このためには急性期に虚血に陥った組織の機能、代謝状態を把握し、予後を予測する客観的な指標が必要である。

### 急性期脳虚血の MRS 所見と病態

脳梗塞急性期に  $^1\text{H}$ -MRS を測定するとスペクトルに著明な変化が見られる。その代表的なものとしては、嫌気性解糖亢進の結果としての乳酸の増加、および神経細胞の機能低下、脱落を反映した N-acetyl aspartate (NAA) の減少である (図 2)。我々はラット中大脳動脈閉塞モデルを用いた実験

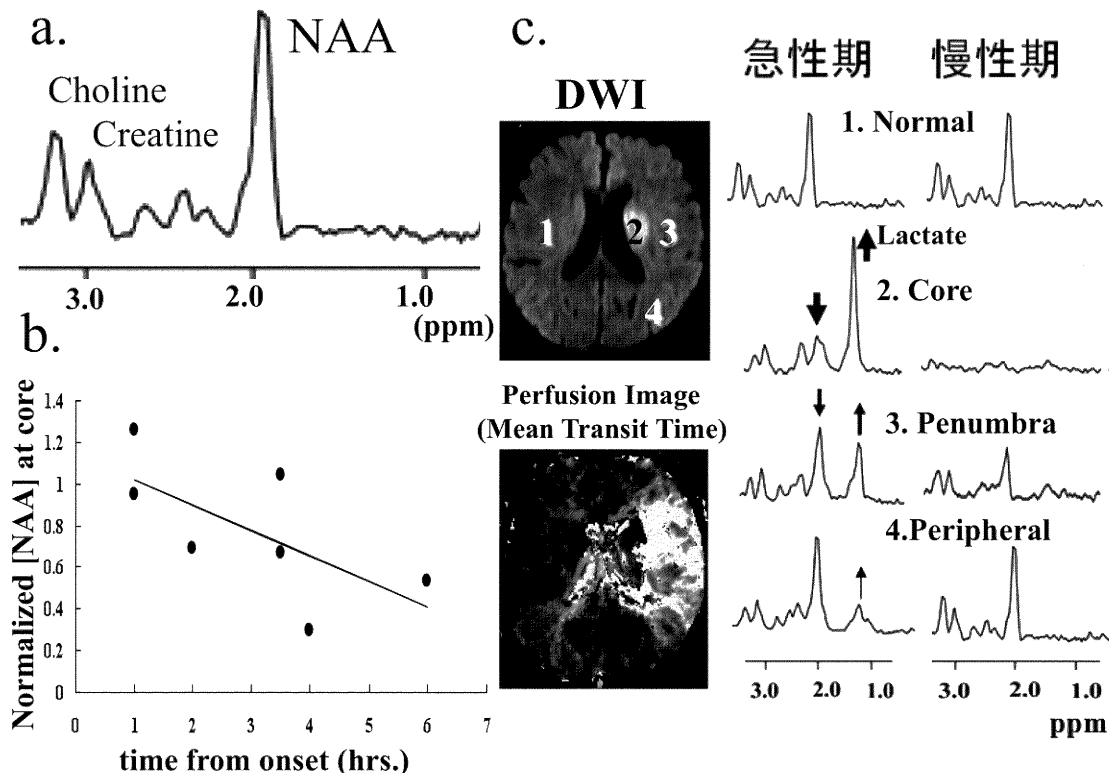


図2 a. 正常 $^1\text{H}$ -MRS, b. 虚血時間と共にNAAは直線的に低下している.  
c. 虚血侵襲の違いによるスペクトルの変化.

に於いて、NAAの低下は虚血侵襲の強さに比例した速さで、虚血時間と共にほぼ直線的に低下することを報告しており<sup>3)</sup>、発症6時間以内の臨床例においても同様の直線的な低下を確認している(図2-b)<sup>4)</sup>。このことは、個々の急性期脳虚血症例の組織可逆性を判断する時に、発症時間がはっきりしない症例においても $^1\text{H}$ -MRSによる評価を用いることにより、組織の可逆性を評価できる可能性を示唆している。

NAAはその殆どがneuron、特にaxon, synaptosomeに局在し<sup>5)</sup>、脳組織のエネルギー代謝が比較的安定している場合には神経細胞密度を反映していると考えられるが、脳虚血急性期などのエネルギー代謝が著しく阻害される場合には間接的にmitochondriaの機能障害を反映して急速に減少す

る<sup>6)</sup>と考えられ、このことより脳組織のviabilityを反映すると考えられている。NAAの代謝経路はneuron, oligodendrocyte, astrocyte間でcompartmentationを形成しており<sup>7)</sup>、各細胞のNAA代謝における役割は以下のように考えられている。

1. **Neuron:** NAAはneuronのmitochondriaでAcetyl-CoAとAspartateからL-aspartate N-acetyltransferase (AAT)により合成される。その合成経路はミトコンドリア内においてTCA cycleと共役して側副路(mini TCA cycle)を形成していると考えられており<sup>8)</sup>、energy dependentであるため、虚血時には低下あるいは停止する。Mitochondriaで合成されたNAAは細胞質内に移動し、ここに主として存在する<sup>9)</sup>。NAAは絶えずneuronで合

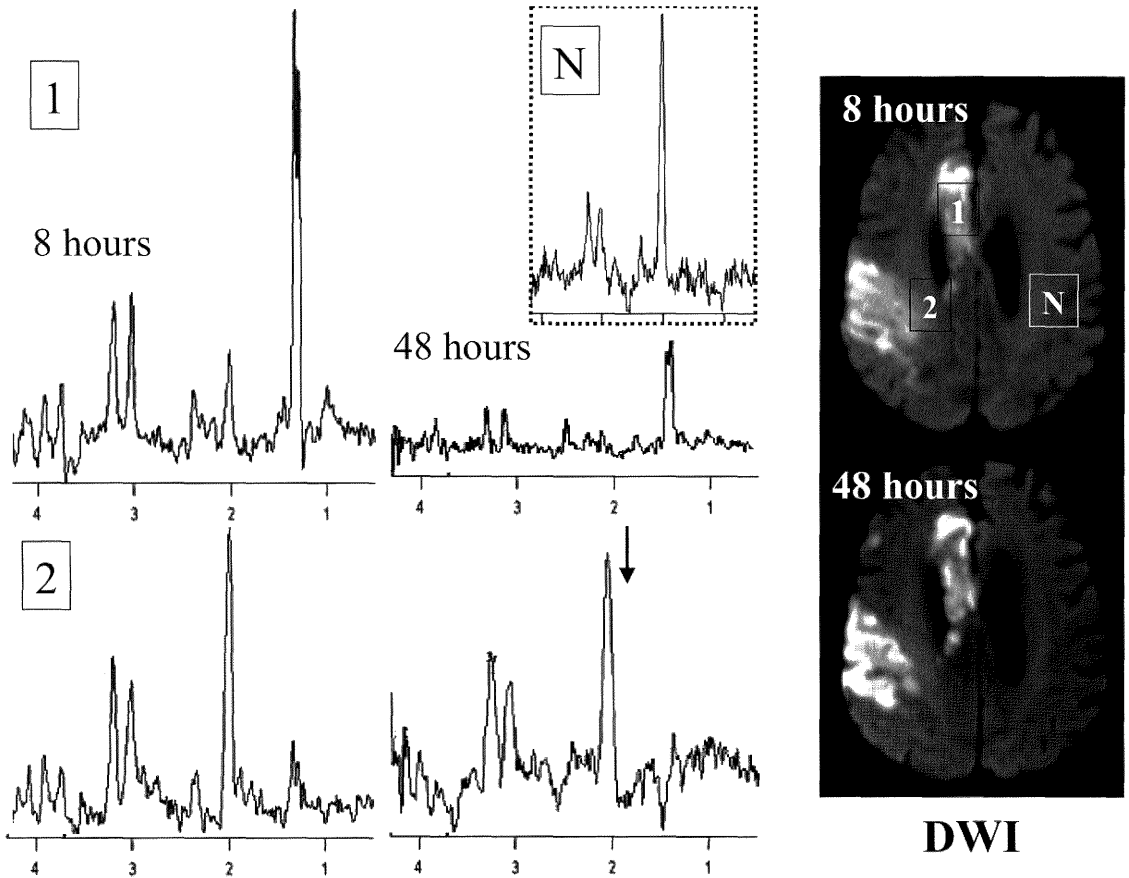


図3 発症6時間後の中大脳動脈主幹部閉塞後再開通を来したと思われる症例。

成されており、その turnover は約 13 時間と考えられている<sup>10)</sup>。

2. **Oligodendrocyte:** Neuron で生成された NAA の大部分は Oligodendrocyte に移行し、ここで aspartoacylase (ASPA) により acetate と aspartate に分解され、acetate は myelin lipid の合成に供すると考えられている<sup>11)</sup>。
3. **Astrocyte:** Neuron において一部の NAA は glutamate と共に neurotransmitter である NAAG (N-acetylaspartylglutamate) の合成に供される。Neurotransmitter として放出された NAAG は astrocyte 表面の NAAG 分解

酵素（主に glutamate carboxypeptidase II, GCP II）で再び NAA に分解されると共に Astrocyte に取り込まれ、血液中に放出され则认为られている<sup>9)11)</sup>。

脳虚血急性期においては、NAA はミトコンドリアの機能障害により産生が低下するとともに<sup>11)</sup>、虚血負荷を受けた細胞のイオン分布障害に伴い、神経細胞外に大量に放出され、分解されると考えられており<sup>12)</sup>、この影響で急性期における NAA の急激な低下が生ずると考えられている。

一方、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ており、実験系では虚

血発症直後から lactate の上昇が認められている<sup>3)</sup>。また、空間的なスペクトルの変化を見ると、図2-cに示したごとく NAA の低下部位が虚血の強いDWI陽性病巣周辺に局限しているのに対し、lactateはいわゆる penumbra を含むと考えられる灌流障害を呈している部位(図ではMTT延長部位)に渡り上昇しているのが分かる。前述したようにNAAは虚血侵襲の強さに比例した速さで時間とともに低下するのに対し、lactateは発症数時間から12時間程度をピークに漸減する<sup>3)</sup>。

### Selective Neuronal Loss: MRIで変化を認めない部位における 虚血性変化の検出

図3に発症7時間後に最初の撮像を行ったMCA主幹部閉塞後再開通した症例の経時的变化を示す。発症8時間でlactateの著明な上昇とNAAの低下をみた虚血中心部は、発症48時間目の再撮像時には8時間目と比較し、lactateの低下を認めるとともに、他のすべてのピークが減少していることがわかる。それと共に、興味深いのが、当初lactateの上昇のみを呈し、再撮像時にもDWI陽性を示していない図2の[2]の部位で発症48時間後には軽度ではあるがNAAの低下がみられることである。動物実験に於いては、虚血の持続時間が短い場合、あるいは虚血時の血流低下が軽度なpenumbraを含む部位において、組織は梗塞には陥らないものの虚血24時間以降に神経細胞の選択的な脱落(selective neuronal loss)を呈することが報告されており<sup>13)</sup>、<sup>1</sup>H-MRSではselective neuronal lossを呈した部位のNAAが発症24時間目以降に有意に低下することが報告されている<sup>3)</sup>。この病態を呈した組織は通常のMRIでは描出出来ないものの、同様の病態は病理組織や<sup>11</sup>C-flumazenilを用いたPET study<sup>14)</sup>で臨床においても報告されており、この軽度NAA低下のみを示す所見はselective neuronal lossを見ている可能性があると考えられる。Selective neuronal lossを見ているのではないかと考えられる臨床病態として、大血管の閉塞・狭窄によるTIA

で脳の局所症状を示した症例における病側半球の広範なNAAの低下が認められている。内頸動脈閉塞を伴う症例においては、脳の局所症状を伴うTIAないしはminor strokeを生じ、半年以内の症例では内頸動脈灌流領域のNAAが低下していた<sup>15)</sup>が、無症候性の内頸動脈閉塞<sup>16)</sup>、ないしはTIAとして一過性黒内症のみを生じた症例<sup>17)</sup>ではNAAの低下は見られなかったという報告が見られる。

### まとめ：<sup>1</sup>H-MRS所見と組織予後

以上の知見から、<sup>1</sup>H-MRSにおいては、

1. NAAの低下とlactateの著明な増加を伴う非可逆性変化を示していると考えられる虚血中心領域。(図2-c, [2])
2. lactateの増加とNAAの軽度の低下を伴う虚血周辺領域。この領域はいわゆるpenumbraを包括し、積極的な治療により救済し得ても、時間経過と共にselective neuronal lossを来す可能性があると考えられる。(図2-c, [3])
3. lactateの軽度増加のみを示す虚血周辺領域。代謝の側面からは可逆性の変化と考えられる。(図2-c, [4])

の三領域に病態を分類することが可能と考えられる。現時点では虚血性脳血管障害における最も効果的な治療法である血栓溶解療法を始めとした急性期血行再建のindication決定に関する研究は未だ報告されていないものの、前述したようにNAAは虚血侵襲の強さに比例した速さで直線的に低下する傾向が認められるために、発症からの時間というfactorとは独立して血行再建時の組織の可逆性を評価することができる可能性を有している。また、急性期血行再建の最も深刻なadverse effectである出血性梗塞の増加に関しても、動物実験レベルではあるものの、lactateの組織濃度の高い場合は出血性梗塞を来しやすいことが報告されており<sup>18)</sup>、他のMR modalityとの併用によりMRIが急性期虚血性脳血管障害のone stop diagnostic toolとなる可能性が期待される。

以上示したように、現時点では今後知見の蓄積

が必要ではあるものの、今後のデータの積み重ねにより、 $^1\text{H}$ -MRSは急性期脳虚血の病態診断・予後予測において強力な武器となる可能性を秘めている。

### 参考文献

- 1) Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, Marcoux FW, FitzGibbon SJ, DeGirolami U and Ojemann RG: Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg*, 54: 773 - 782, 1982.
- 2) Astrup J, Siesjö BK and Symon L: Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke* 12: 723 - 725, 1981.
- 3) Igarashi H, Kwee IL, Nakada T, Katayama Y and Terashi A:  $^1\text{H}$  magnetic resonance spectroscopic imaging of permanent focal cerebral ischemia in rat: longitudinal metabolic changes in ischemic core and rim. *Brain Res*. 907: 208 - 221, 2001.
- 4) 五十嵐博中, 井田 正博, 吉澤 寿: 虚血性脳血管障害. 成瀬 昭二 編, 磁気共鳴スペクトルの医学応用, 第1版, インナービジョン, 東京, pp183 - 190, 2012.
- 5) Tallan HH, Moore S and Stein WH: N - Acetyl - L - aspartic acid in brain. *J Biol Chem*. 219: 257 - 264, 1956.
- 6) Muñoz Maniega S, Cvorovic V, Chappell FM, Armitage PA, Marshall I, Bastin ME and Wardlaw JM: Changes in NAA and lactate following ischemic stroke: a serial MR spectroscopic imaging study. *Neurology*. 71: 1993 - 1999 2008.
- 7) 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.
- 8) Bates TE, Strangward M, Keelan J, Davey GP, Munro PM and Clark JB: Inhibition of N - acetyl - aspartate production: implications for  $^1\text{H}$  - MRS studies in vivo. *Neuroreport* 7: 1397-1400, 1996.
- 9) Moffett JR, Ross B, Arun P, Madhavarao CN and Namboodiri AM: N - Acetyl aspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. *Prog Neurobiol*. 81: 89 - 131, 2007.
- 10) Choi IY and Gruetter R: Dynamic or inert metabolism? Turnover of N - acetyl aspartate and glutathione from D - [1 -  $^{13}\text{C}$ ]glucose in the rat brain in vivo. *J Neurochem*. 91: 778 - 787, 2004.
- 11) Benarroch EE: N - acetyl aspartate and N - acetyl aspartylglutamate: neurobiology and clinical significance. *Neurology*. 70: 1353 - 1357, 2008.
- 12) Sager TN, Fink - Jensen A and Hansen AJ: Transient elevation of interstitial N - acetyl aspartate in reversible global brain ischemia. *J Neurochem*. 68: 675 - 682, 1997.
- 13) Memezawa H, Smith ML and Siesjö BK: Penumbra tissues salvaged by reperfusion following middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke*. 23: 552 - 559, 1992.
- 14) Baron JC: How healthy is the acutely reperfused ischemic penumbra? *Cerebrovasc Dis*. 20 (Suppl 2): 25 - 31, 2005.
- 15) Rutgers DR, van Osch MJ, Kappelle LJ, Mali WP and van der Grond J: Cerebral hemodynamics and metabolism in patients with symptomatic occlusion of the internal carotid artery. *Stroke*. 34: 648 - 652, 2003.
- 16) Lythgoe D, Simmons A, Pereira A, Cullinane M, Williams S and Markus HS: Magnetic resonance markers of ischaemia: their correlation with vasodilatory reserve in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 71: 58 - 62, 2001.
- 17) Rutgers DR, Klijn CJ, Kappelle LJ and van der Grond J: Cerebral metabolic changes in patients with a symptomatic occlusion of the internal carotid artery: a longitudinal  $^1\text{H}$  magnetic resonance spectroscopy study. *J Magn Reson Imaging*. 11: 279 - 286, 2000.
- 18) Franke C, Brinker G, Pillekamp F and Hoehn M: Probability of Metabolic Tissue Recovery After Thrombolytic Treatment of Experimental Stroke: A Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging Study in Rat Brain. *J cereb blood flow metab*. 20: 583 - 591, 2000.