

高磁場装置を用いた磁気共鳴スペクトロスコピー・イメージング による神経膠腫（grade II および III）の鑑別診断

中 村 公 彦

新潟大学大学院医歯学総合研究科 脳神経外科学分野

（主任：藤井幸彦教授）

Non-invasive Differentiation between Gliomas Classified into Grade II and III Utilizing High-field ¹H Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging

Kimihiko NAKAMURA

Division of Neurosurgery, Niigata University

Graduate School of Medical and Dental Science

(Director: Prof. Yukihiko Fujii)

要 旨

【背景】画像診断を用いて、神経膠腫の grade II および III を鑑別する方法論は現時点では確立されていない。本研究は、この鑑別が、非侵襲に脳組織内の評価する撮像法であるプロトン磁気共鳴スペクトロスコピー (MRS) のうち、マッピングを可能とする MRS・イメージング (MRSI) を用いることにより可能となるかを検証し、従来の測定法であり局所の代謝物定量のみが可能であるシングルボクセル MRS (SVMRS) と比較検討することを目的とした。

【症例および方法】対象は、最終的に病理診断がなされた神経膠腫のうち、grade II および grade III の診断となった初発例 26 例で、全例術前に 3 テスラ装置を用いた MRSI および SVMRS を施行した。SVMRS は関心領域を約 15mm × 15mm × 15mm とし、可能な限り腫瘍に限局するように設けた。MRSI では MRI 上、もっとも腫瘍が大きく含まれるスライス面を対象として撮像を行い、各代謝物のマップを作成、ボクセル毎の数値解析を行った。二つの測定法より得られた代謝物の定量値および代謝物の比率を最終診断によって得られた grade 間で比較した。

【結果】MRS で観測し得る代謝物において grade II および III で有意差を呈したものは、SVMRS では以下の 2 因子であった：①細胞膜の主たる構成物質であるコリン化合物 (Cho) の定量値、および②コリン化合物/クレアチン比 (Cho/Cr)。一方 MRSI では、以下の 3 因子で有意差を認めた：①腫瘍内の Cho/Cr の最大値 (max-Cho/Cr)、② N-アセチルアスパラギン酸/クレアチン比の最小値 (min-NAA/Cr)、③腫瘍領域内において最も Cho ピークの高い部位を対照側の Cho ピークと比をとった値 (rCho)。これらの因子間で多変量ロジスティック回帰分析を行ったところ max-Cho/Cr が有意な独立因子と認められ、単変量判別解析で設定された閾値に対して、感度 70%、特異度が 93.7% であった。

以上の結果より、grade II および III の神経膠腫の鑑別に MRS が有用であった。同一症例にお

Reprint requests to: Kimihiko NAKAMURA
Department of Neurosurgery 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
新潟大学脳研究所脳神経外科学分野 中村公彦

いて MRSI と SVMRS の解析結果を比較し、神経膠腫の不均一性を考慮した解析が可能である MRSI の優位性が示された。

キーワード：神経膠腫、磁気共鳴スペクトロスコピー・イメージング、コリン化合物、関心領域

緒 言

神経膠腫の治療法において、高悪性度神経膠腫 (high-grade glioma: WHO grade III-IV) の治療は外科的切除、化学療法、放射線療法の三者併用であるが、低悪性度神経膠腫 (low-grade glioma: WHO grade I-II) の治療は通常化学療法を行わず、放射線治療を行うかどうかは議論が残る。ここで問題となるのは、grade II および III 間の非侵襲的な検査法による鑑別診断が確立されておらず、最終的な診断を侵襲的な開頭術による組織診断に頼らねばならないことである。現時点において最も汎用される神経膠腫の病態診断法は MRI であるが、通常臨床に用いられる造影 T1 強調画像を含むルーチン撮影では grade II および III の鑑別は困難である¹⁾。

一方、プロトン磁気共鳴スペクトロスコピー (¹H-magnetic resonance spectroscopy: MRS) を用いることにより、脳内の関心領域の代謝物の定量 (single voxel MRS: SVMRS) や脳内のマッピング (MRS imaging: MRSI) が可能であり、様々な神経膠腫の悪性度診断が試みられているが、いずれの結果も臨床的な実用性を満足するものとは言い難い²⁾。その測定側の原因として、大きく以下の二つの問題が考えられる。一つは、MRI の感度の問題である。通常の MRI は脳に約 80M 含まれる水分子から信号を得るのに対し、MRS ではわずか数十 mM の濃度で組織内に含まれる代謝物から信号を得るために、現在汎用されている中磁場 MRI 装置 (静磁場強度 1-1.5 テスラ) では十分な感度を得られず、それに起因する空間分解能の低さにより部分容積効果 (partial volume effect) による周辺非腫瘍組織の影響が無視しえない。第二の問題として、病巣領域選択における恣意性、不確かさが挙げられる³⁾。神経膠腫は浸

潤性であり、かつ腫瘍組織内においても悪性度の不均一性が存在するために、病巣領域の明確な選択基準が存在しない。本研究では、これらの問題を克服するために、以下の工夫を行った：①高磁場 (3 テスラ) MRI 装置を用いた高空間分解能 MRSI を使用した、②部分容積効果を抑え、かつスライス上の脳的全領域の測定が可能なパルスシーケンスを開発した、③測定領域における病巣内の最も悪性度の高いと考えられる部位を自動選択する自作プログラムを用いた。これらの工夫のもとに、本研究では、現時点では困難とされる grade II および III の glioma 神経膠腫の半自動的かつ非侵襲的な鑑別診断が MRSI で可能であることを検証し、その診断精度について、従来臨床の場で行われている目視により腫瘍部位内に測定部位を設定する SVMRS との比較・検討を行うことを目的とした。

材料と方法

1. 対象

2006年4月より2009年8月までに新潟大学脳神経外科にて加療され、開頭生検術ないしは外科的切除標本により病理学的に grade II ないしは III の神経膠腫と診断された初発 26 症例 (男性 14 名、女性 12 名、年齢 50.4 ± 13.9 才) を対象とし、全例に対し術前に 3 テスラ MRSI および SVMRS を施行した。本研究は新潟大学倫理委員会の承認のもと、各症例に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. 撮像法

MRI 装置は General Electric 社 (Wisconsin, USA) 製の Signa LX 3.0T MR system を用い、8 channel phased array head coil を用いて撮像を行

った。まず撮像スライスを決定するために通常の
プロトン密度画像 (Fast Spin Echo, TR/ETE =
5000/40, 撮影領域 (field of view) 20 × 20mm,
Matrix 256 × 256, Slice thickness 5mm, Inter slice
gap 2.5mm) を軸位断で撮像し、腫瘍が最も大き
く描出されるスライスにおいて MRSI を施行し
た。MRSI は通常の 2D-point-resolved spec-
troscopy (PRESS) 法⁴⁾ を改良し、励起帯域
2000Hz の Dhinnal-Le Roux selective excitation
pulses⁵⁾ を volume selection と outer volume satu-
ration に用いることにより、chemical shift regis-
tration error を約 1.7%/100Hz に抑えた pulse
sequence パルスシーケンスを用いた。撮像時
条件は以下の通りである。TR, 1.5sec; TE, 144m
sec; data point, 512; spectral width, 2000Hz; phase
encode steps, 24 × 24 zero-filled into 32 × 32; 撮影
領域 14-18 × 14-18 cm; slice thickness, 10 mm;
number of acquisitions, 1/total phase encode
steps. この条件で撮像を行うことにより、1ピク
セルあたりの実効解像度は 5.25-6.75 × 5.25-
6.75mm となった。MRSI の撮像時間は 14.4 分
であった。

SVMRS は GE 社 single voxel MRS package で
ある Proton Brain Examination/Single Voxel
(PROBE/SV) を使用し、PRESS パルスシーケ
ンス⁶⁾ を用いた。プロトン密度画像にて腫瘍が
最も大きく描出される平面にて、目視下に腫瘍内
に 15 × 15 × 15mm の撮像領域を設定した。撮像
条件は以下の通りである。TR, 1.5sec; TE, 30m
sec; data point 512; spectral width 1000Hz; Number
of acquisition 128-196; 撮影領域 12-20 × 12-
20mm; slice thickness 15mm. この条件で撮像す
ることで、関心領域 (voxel of interest) はおよそ
2.16-6 cm³, 撮像時間は 3 分ないし 5 分であつた。

3. 画像処理および評価法

得られた MRSI データは MR コンソール上で 2
方向の spacial domain に Hamming apodization
を、spectral domain に 2Hz の exponential apodi-
zation を行った後に fast Fourier 変換 (FFT) を
行った。FFT 後、データは 32 × 32 × 512 の dou-
ble byte の形で、IBM PC 上にオフラインで移さ
れ、Windows 上の MATLAB (MathWorks, Natick,
Massachusetts, U.S.A.) を用いて書かれた自作の

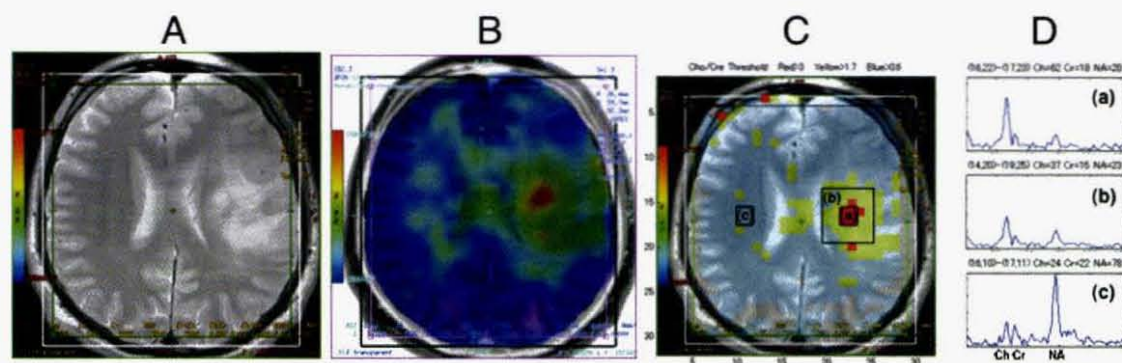


図1 磁気共鳴スペクトロスコピー・イメージング (MRSI) およびスペクトル

- A : プロトン密度画像。
- B : コリン化合物/クレアチン比 (Cho/Cr) マッピング。
- C : 32 × 32 分割した MRSI 画像および選択ボクセル。
(a) ; Cho/Cr 最大となるボクセル, (b) ; プロトン密度画像にて高信号を示す病変部位,
(c) ; 対側正常脳。
- D : (a), (b), (c) それぞれのスペクトル。

略語: Cho, Ch = コリン化合物, Cr = クレアチン, NA = N-アセチルアスパラギン酸

表1 患者背景

	年齢	性別	診断	WHO grade
1	53	女	星状細胞腫	II
2	54	女	星状細胞腫	II
3	55	男	星状細胞腫	II
4	57	男	星状細胞腫	II
5	59	男	星状細胞腫	II
6	33	男	乏突起膠腫	II
7	37	女	乏突起膠腫	II
8	40	男	乏突起膠腫	II
9	44	男	乏突起膠腫	II
10	45	女	乏突起膠腫	II
11	66	女	乏突起膠腫	II
12	38	男	びまん性神経膠腫	II
13	66	女	びまん性神経膠腫	II
14	67	女	びまん性星状細胞腫	II
15	37	女	乏突起星状細胞腫	II
16	41	女	多形黄色星状細胞腫	II
17	35	男	退形成星状細胞腫	III
18	46	男	退形成星状細胞腫	III
19	75	男	退形成星状細胞腫	III
20	30	男	退形成乏突起膠腫	III
21	66	男	退形成乏突起膠腫	III
22	54	男	退形成乏突起星状細胞腫	III
23	55	女	退形成乏突起星状細胞腫	III
24	61	女	退形成乏突起星状細胞腫	III
25	66	男	退形成乏突起星状細胞腫	III
26	21	女	多形黄色星状細胞腫(退形成変化を伴う)	III

関心領域選択プログラム上で処理を行った。まず、スペクトル上のコリン化合物 (choline: Cho) ピークおよびクレアチン (creatine: Cre) ピークの面積を元にコリン化合物/クレアチン比 (Cho/Cre) マップを作成し、これを MRI で撮像した同一スライスのプロトン密度画像と重ね合わせた。これをもとに MRI で示された腫瘍領域内において Cho/Cre が最も高値を示すボクセルを自動的に抽出したものを max-Cho/Cr として悪性度評価の指標に用いた (図 1)。同様に N-アセチルアスパラギン酸 (N-acetylaspartate: NAA)/Cre 比が最も低値を示すボクセルを minimum-NAA/Cre 比 (min-NAA/Cre)、腫瘍領域内において最も Cho ピークの高い部位を対照側の Cho

ピークと比をとった relative Cho (rCho) を求めた。マップ上の 1 ボクセル当たりの実効積はおよそ 0.25 mm³ であり、連続する 2 つのボクセルについて関心領域 (region of interest) を選択し、数値化を行った。

SVMRS にて得られたデータは化学シフト等の a priori のスペクトルに関するデータをもとに、各代謝物のスペクトル分離を行うプログラムである LC Model⁷⁾ により定量解析を施行、組織内の水濃度より算出した Cho, NAA, Cre, ミオイノシトール (myo-inositol: mIn), グルタミン酸およびグルタミン (glutamate + glutamine: Glx)、の脳内の含有量 (mM) および Cho/Cre, Cho/NAA, NAA/Cre の各々の比につき評価した。

表 2

	p 値	閾値	感度	特異度	精度
1H-SVMRS					
Cho	0.022	2.12	90.0	56.2	84.6
Cho/Cre	0.025	0.72	80.0	81.2	69.2
1H-MRSI					
max-Cho/Cre	0.004	3.32	70.0	93.7	73.1
min-NAA/Cre	0.024	0.79	100.0	50.0	69.2
rCho	0.034	2.18	70.0	75.0	69.2

Cho = コリン化合物；Cho/Cre = コリン化合物/クレアチン比；NAA/Cre = N-アセチルアスパラギン酸/クレアチン比；rCho = 最大コリン化合物/対照側比；

表 3 多変量ロジスティック回帰分析

	オッズ比	95%信頼区間	p 値
1H-SVMRS			
Cho	—	—	—
Cho/Cre	—	—	—
1H-MRSI			
max-Cho/Cre	2.83	1.187-6.749	0.019
min-NAA/Cre	—	—	—
rCho	—	—	—

MRS = MRスペクトロスコピー；Cho = コリン化合物；Cho/Cre = コリン化合物/クレアチン比；NAA/Cre = N-アセチルアスパラギン酸/クレアチン比；rCho = 最大コリン化合物/対照側比

4. 統計処理

得られた数値化データは病理診断に応じて、grade II および grade III の二群に分け、MRSI および SVMRS より算出された各々のパラメーターにつき二群間で Mann-Whitney U-test を行った。有意差のあったパラメーターに対して単変量判別解析にて二群間の閾値の設定を試み、この閾値を元にした鑑別診断を行った場合の、組織診断に対する感度、特異度を算出した。さらに群間比較において $p < 0.05$ 以下を呈したデータに対して、多変量ロジスティック回帰解析を行い、鑑別診断における独立因子の選出を試みた。統計には SPSS (SPSS, Chicago, Illinois, USA) および MedCalc version 8.1 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) を用いた。 $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

各症例の年齢、性別、組織診断を表 1 に示す。MRSI では、開発したパルスシーケンスを用いることにより、スライス面の脳全体を、頭部脂肪の混入の無いマッピングをすることが全例可能であった (図 1)。

評価パラメーターにおいて grade II および grade III で有意差を呈したものは、max-Cho/Cre ($p = 0.004$)、min-NAA/Cre ($p = 0.024$)、rCho ($p = 0.034$)、Cho ($p = 0.022$)、Cho/Cre ($p = 0.025$) であった。これらのパラメーターに grade II、III 判別の閾値を設定したときの判別における感度はそれぞれ、70.0%、100.0%、70.0%、90.0%、80.0%、特異度はそれぞれ、93.7%、50.0%、75.0%、56.2%、81.2% であった。多変量ロジスティック回帰解析の結果、max-Cho/Cre のみ有意な独立因子であることが示された (Odds 比; 2.83, 95% 信頼区間; 1.187 - 6.749, $p = 0.019$) (表 2, 3)。

考 察

本研究では、独自に開発した全脳スライスをカ

パーする MRSI 撮像法を、神経膠腫の悪性度評価に応用することにより、良好な鑑別成績を得ることが出来た。近年、技術の進歩に伴い臨床の現場における SVMRS は、脳の代謝異常、局所病変を呈する疾患の病態評価法として徐々に定着してきているものの、この手法は 1 回の測定においてただ 1 つの関心領域の測定を行えるのみである。また局所病変の診断に関しては高磁場 MRI においても最小で 2-3 cm³ 程度の関心領域が必要であること、局所選択に関しては目視で行うために恣意性を孕むことが問題となる。この欠点を克服した MRS の測定法が phase encoding による位置情報を測定信号に付加することで観測領域の各代謝物ピークのマッピングを行う MRSI⁸⁾ である。しかし、従来の MRSI の手法では頭蓋骨に近接する脳実質のスペクトルにおいて、頭蓋骨内の骨髄の脂肪ピークの混入が生ずるために、脳スライス面全体における代謝物のマッピング、スペクトルの評価は困難であり、特に頭蓋骨に近接した局所病変の評価は困難であった⁴⁾⁹⁾。本研究で用いた方法論は、これらの欠点を高磁場 MRI の良好な S/N 比¹⁰⁾、および RF パルスの改良により克服し⁵⁾、全脳スライスに渡る高空間分解能 MRSI を日常臨床で導入可能な撮像時間で得ることが出来た。さらに、自動関心領域選択プログラムを用いることにより、恣意性を廃したデータ解析の導入が可能となった。

MRS で観測可能な代謝物のピーク中で神経膠腫の悪性度評価に最も有用と考えられている Cho のピーク¹¹⁾ は、遊離コリン、グリセロリン酸コリン、リン酸コリンの組織内濃度を反映したものであり¹²⁾、特に後二者はリン脂質の合成に関与していることから¹³⁾、細胞膜の交替を反映していると考えられている¹²⁾。このピークは腫瘍をはじめとする細胞増殖性疾患において細胞増殖の速さに比例して上昇することより、通常細胞増殖の速い悪性度の高い組織においては低悪性度の組織と比較して高値となると考えられる¹⁴⁾。このため、MRS においては組織中の水濃度を基準として計算される Cho の組織内濃度ないしは、MRS で観測可能なピーク中で比較的濃度が安定

していると考えられる $Cr^{14}^{15)}$ との比 (Cho/Cr) をもって悪性度評価を行う試みが以前よりなされている。同様に NAA は神経細胞内に多く存在し腫瘍化により減少するとされ、NAA の低下をもつて悪性度を評価した報告もみられる⁸⁾¹¹⁾。ただし、これらの過去における試みは前章において述べたように、種々の解決すべき問題を孕んでいる。このため MRS は、正常脳ではないと判断する感度は高いものの、その特異度は低く、神経膠腫の悪性度評価は未だ研究段階とされている⁷⁾。MRSI を用いた研究においても悪性度評価に関する感度が低いとする報告もある¹⁶⁾。一方で、3 テスラ MRI 装置を用いた SVMRS における神経膠腫の悪性度評価の報告もあるが、grade II, III を判別するには到らず、ボクセルサイズを小さくした MRSI 解析に期待している¹⁷⁾。McKnight らは、1.5 テスラ MRSI を用いて grade II, III の神経膠腫の悪性度評価を試みているが有意に関連する因子は見出しておらず、Cho/NAA 比が細胞密度と相関したと報告している¹⁶⁾。本研究では、3 テスラ MRI 装置を用いた MRSI による神経膠腫の悪性度評価を臨床において実用化することに向けて、これらの問題の解決を試みた。

臨床において、測定上最も重要な問題は、腫瘍が局所において不均一であることである。このため関心領域の配置および可能な限り関心領域を小さくすることは非常に重要である。病理組織診断は摘出腫瘍の悪性度の高い部位を診断根拠とするものであり、MRS における関心領域設定を、高悪性度を想定した部位に設けることは理にかなっており、目視による関心領域の設定を併用した MRSI 測定の試みがいくつか報告されている。我々と同様に高空間分解能の MRSI を目指した研究として、Stadlbauer ら¹⁸⁾ は、MRSI を用いて関心領域の設定を行い、Cho/NAA を用いて glioma 神経膠腫 grade II, III の鑑別の可能性を示唆している。彼らの研究の検討課題としては 1.5tesla MR を使用していることにより、得られたデータの S/N 比が低いこと、頭部脂肪の混入を防ぐためスライス脳に内接した撮影領域を設けており、皮質に近い腫瘍は一部撮影領域より外れるため、

厳格な関心領域設定をしたとは言い難いことが挙げられる。もう一つの報告として、Senft ら¹⁹⁾ は 3 テスラ MRSI を用いた神経膠腫の悪性度評価を報告している。彼らは腫瘍全体の Cho 値 (Chomean) と Cho が最大となるボクセルでの Cho 値 (Chomax) を LC Model を用いて解析し、比較している。grade II と grade III + IV の比較において、Chomax が Chomean よりも鋭敏なパラメーターであったと結論づけ、さらに Chomax では grade II と III に有意差がみられたと報告している。この研究は我々の結果を支持するものであるが、彼らも脂肪の混入を避けるために基本的にスライス脳に内接した撮影領域である点に検討の余地がある。本来神経膠腫の悪性度評価において最も重要な分水嶺は、治療法が変わる grade II, III 間であり²⁰⁾、また通常の造影 MRI において最も鑑別が難しいのもこの境界であることより²¹⁾、画像取得範囲の制限を解除する撮像法の開発は非常に重要である。今回の研究により全脳スライスでの MRSI 撮像の有用性が示されたと考えられる。

日常臨床に於ける生体観測モダリティの重要な成立条件として、測定の専門家でなくても、ある程度の知識を得ることにより、個体間で測定条件の変動が小さい測定が出来るということが挙げられる。このためには極力、人間の目やパターン認識に依存した測定条件の設定は避けなければならない。本研究により、腫瘍および腫瘍周辺の脳浮腫を併せた非造影 MRI 上の異常信号領域が最も大きく描出されるスライスで MRSI を撮像し、データ解析を行うことにより grade II, III 間の判別をし得る可能性を示唆され、日常臨床において、MRSI を用いた非侵襲的な神経膠腫の悪性度評価への可能性が開かれたと考えられる。

結 論

临床上重要な grade II および III の神経膠腫の鑑別に、MRS が有用であった。同一症例において MRSI と SVMRS の解析結果を比較し、神経膠腫の不均一性を考慮した解析が可能である MRSI の優位性が示された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、研究の機会を与えてくださいました新潟大学脳研究所脳神経外科学分野 藤井幸彦教授、新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター 中田力教授、御指導いただきました新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター 五十嵐博中教授に深謝申し上げます。また、研究を支えていただきました脳研究所脳神経外科ならびに統合脳機能研究センターの皆様にも併せて感謝いたします。

文 献

- 1) Kondziolka D, Lunsford LD and Martinez AJ: Unreliability of contemporary neurodiagnostic imaging in evaluating suspected adult supratentorial (low-grade) astrocytoma. *J Neurosurg.* 79: 533 - 536, 1993.
- 2) Dowling C, Bollen AW, Noworolski SM, McDermott MW, Barbaro NM, Day MR, Henry RG, Chang SM, Dillon WP, Nelson SJ and Vigneron DB: Preoperative proton MR spectroscopic imaging of brain tumors: correlation with histopathologic analysis of resection specimens. *AJNR.* 22: 604 - 612, 2001.
- 3) Sibtain NA, Howe FA and Saunders DE: The clinical value of proton magnetic resonance spectroscopy in adult brain tumours. *Clinical Radiology.* 62: 109 - 119, 2007.
- 4) Luyten PR, Marien AJ, Heindel W, van Gerwen PH, Herholz K, den Hollander JA, Friedmann G and Heiss WD: Metabolic imaging of patients with intracranial tumors: H-1 MR spectroscopic imaging and PET. *Radiology.* 176: 791 - 799, 1990.
- 5) Pauly J, LeRoux P, Nishimura D and Macovski A: Parameter Relations for the Dhinnar - Le Roux Selective Excitation Pulse Design Algorithm. *IEEE Trans. Med. Imag.* 10: 53 - 65, 1991.
- 6) Bottomley PA: Spatial localization in NMR spectroscopy in vivo. *Ann N Y Acad Sci.* 508: 333 - 348, 1987.
- 7) Provencher SW: Automatic quantitation of localized in vivo ¹H spectra with LCModel. *NMR Biomed.* 14: 260 - 264, 2001.
- 8) Fulham MJ, Bizzi A, Dietz MJ, Shih HH, Raman R, Sobering GS, Frank JA, Dwyer AJ, Alger JR and Di Chiro G: Mapping of brain tumor metabolites with proton MR spectroscopic imaging: clinical relevance. *Radiology.* 185: 675 - 686, 1992.
- 9) Stadlbauer A, Gruber S, Nimsky C, Fahlbusch R, Hammen T, Buslei R, Tomandl B, Moser E and Ganslandt O: Preoperative grading of gliomas by using metabolite quantification with high-spatial-resolution proton MR spectroscopic imaging. *Radiology.* 238: 958 - 969, 2006.
- 10) Nakada T: Clinical application of high and ultra high-field MRI. *Brain Dev.* 29: 325 - 335, 2007.
- 11) Meng Law: MR Spectroscopy of Brain Tumors. *Top Magn Reson Imaging.* 15: 291 - 313, 2004.
- 12) de Graaf RA: In vivo NMR spectroscopy - Static Aspects. Robin A, de Graaf RA (eds), *In vivo NMR spectroscopy: principles and techniques.* 2nd ed, John Wiley & Son Inc, West Sussex, England, pp44 - 110, 2007.
- 13) Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K and Walter P: *Molecular Biology of the Cell.* 5th ed, Garland Science, New York, 2008.
- 14) Gilles RJ and Morse DL: In vivo magnetic resonance spectroscopy in cancer. *Ann Rev Biomed Eng.* 7: 287 - 326, 2005.
- 15) Saunders DE, Howe FA, van den Boogaart A, Griffiths JR and Brown MM: Aging of the adult human brain: in vivo quantitation of metabolite content with proton magnetic resonance spectroscopy. *J Magn Reson Imaging.* 9: 711 - 716, 1999.
- 16) McKnight TR, Lamborn KR, Love TD, Berger MS, Chang S, Dillon WP, Bollen A and Nelson SJ: Correlation of magnetic resonance spectroscopic and growth characteristic within Grade II and Grade III gliomas. *J Neurosurg.* 106: 660 - 666, 2007.
- 17) Kim JH, Chang KH, Na DG, Song IC, Kwon BJ, Han MH and Kim K: 3T ¹H - MR spectroscopy in Grading of Cerebral Gliomas: Comparison of Short and Intermediate Echo Time Sequences. *AJNR Am J Neuroradio.* 27: 1412 - 1418, 2006.
- 18) Stadlbauer A, Gruber S, Nimsky C, Fahlbusch R, Hammen T, Buslei R, Tomandl B, Moser E and

- Ganslandt O: Preoperative grading of gliomas by using metabolite quantification with high - spa - cial - resolution proton MR spectroscopic imag - ing. Radiology 238: 958 - 969, 2006.
- 19) Senft C, Hattingen E, Pilatus U, Franz K, Schänzer A, Lanfermann H, Seifert V and Gasser T: Diagnostic value of proton magnetic resonance spectroscopy in the noninvasive grading of solid gliomas: Comparison of maximum and mean choline values. Neurosurgery 65: 908 - 913, 2009.
- 20) Rees J and Wen PY: Neuro - oncology. Blue Books of Neurology 36, Saunders Elsevier Inc, Philadelphia, 2010.
- 21) Price SJ: Advances in imaging low - grade gliomas. Adv Tech Stand Neurosurg. 35: 1 - 34, 2010.

(平成 24 年 1 月 10 日受付)
