

磁気共鳴スペクトロスコピーと拡散テンソル画像を用いた 視神経脊髄炎患者の Normal appearing gray matter の解析

眞 島 卓 弥

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)

Analysis of Normal Appearing Gray Matter in Neuromyelitis Optica with Magnetic Resonance Spectroscopy and Diffusion Tensor Imaging

Takuya MASHIMA

Division of Neurology, Niigata University

Graduate School of Medical and Dental Science

(Director: Prof Masatoyo NISHIZAWA)

要 旨

【目的】視神経脊髄炎 (Neuromyelitis optica : NMO) 患者には認知機能障害が存在し、大脳における異常との関連性が示唆されているが、類似疾患である多発性硬化症 (Multiple sclerosis : MS) と比べて十分な検討はされていない。そこで NMO 患者の大脳における変化を磁気共鳴スペクトロスコピー (Magnetic resonance spectroscopy : MRS) と拡散テンソル画像 (Diffusion tensor imaging : DTI) を用いて検討した。

【方法】NMO 患者 9 名 (女性のみ)、MS 患者 9 名 (女性 7 名、男性 2 名)、健常対照者 17 名 (女性 12 名、男性 5 名) を対象とした。前部帯状皮質、大脳基底核を関心領域とし、Point resolved spectroscopy (PRESS) 法および MEGA-PRESS 法によるシングルボクセル MRS (SVMRS) を撮像し、得られた各代謝物のクレアチン (Cr) 比を比較検討した。DTI は大脳基底核レベルから放線冠レベルの軸位断で撮像し、SVMRS と同じ関心領域で Fractional anisotropy (FA) および Trace を検討した。

【結果】NMO 患者群の前部帯状皮質におけるコリン/クレアチン比 (Cho/Cr) は MS 患者群および対照群よりも有意に低下しており、同部位における Trace 値は対照群よりも有意に上昇していた。また NMO 患者群の基底核における γ -アミノ酪酸/クレアチン比 (GABA/Cr) は対照群よりも有意に上昇していた。前部帯状皮質の Cho/Cr の低下と基底核の GABA/Cr の上昇には有意な相関が認められた。

Reprint requests to: Takuya MASHIMA
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
眞島卓弥

【考察】前部帯状皮質では、大脳皮質障害に伴う細胞密度の低下による細胞膜の総量の低下を反映して Cho/Cr が低下し、それに伴う細胞間腔の相対的な増加を反映して Trace が上昇している可能性が考えられた。また大脳基底核では前部帯状皮質の Cho/Cr と相関した GABA/Cr の変化がみられたことから、皮質障害と関連した変化が起こっている可能性が考えられた。

キーワード：視神経脊髄炎，磁気共鳴スペクトロスコピー，拡散テンソル画像，前部帯状皮質，大脳基底核

緒 言

視神経脊髄炎 (Neuromyelitis optica : NMO) では認知機能障害が存在することが報告されている¹⁾。類似疾患である多発性硬化症 (Multiple sclerosis : MS) では、発症早期より認知機能障害が起こることが知られており、これは従来の MRI では異常の指摘できない白質 (Normal appearing white matter : NAWM) や灰白質 (Normal appearing gray matter : NAGM) での微細な変化が関連していると考えられており、磁気共鳴スペクトロスコピー (Magnetic resonance spectroscopy : MRS)²⁾ や拡散テンソル画像 (Diffusion tensor imaging : DTI)³⁾、磁化移動比 (Magnetization transfer ratio : MTR)⁴⁾ などを用いた検討が行われている。

NMO の認知機能障害にも NAWM や NAGM における何らかの異常が関連していることが予想されるため、MS と同様な手法を用いた検討が試みられている。MTR を用いた研究では、NMO 患者の NAGM における MTR が低下していたとする報告⁵⁾があり、DTI を用いた研究では、前部帯状皮質や中前頭回、脳梁における Fractional anisotropy (FA) の低下や Mean diffusivity (MD) の上昇が認知機能と相関することが報告されている⁶⁾。MRS を用いた研究では、主に NAWM に着目した検討が行われているが、健常者との有意な差を認められていない^{7)–9)}。NMO は脱髄を主体とする MS とは病態が異なるため、NAWM における変化は少ないと考えられており¹⁰⁾、大脳皮質や基底核のような NAGM に着目した検討が必要であると考えられるが、これまで NAGM に

着目した MRS の研究はなされていない。またこれまでの NMO に関する報告では、MRS で得られる代謝物のうち、N-アセチルアスパラギン酸 (NAA)、コリン化合物 (Cho)、ミオイノシトール (MI) およびそれらのクレアチン (Cr) 比が検討されていたが、editing pulse を用いた MEGA-PRESS 法を用いることにより従来の MRS では測定が困難であった γ -アミノ酪酸 (GABA) やグルタミン (Gln)、グルタミン酸 (Glu) の測定が可能であり、有用と考えられるが、これまでに NMO や MS で MEGA-PRESS 法を用いた MRS の報告はない。そこで本研究では、NMO 患者の大脳の変化を検出することを目的とし、NMO 患者、MS 患者および健常対照者を対象とし、大脳皮質と基底核に着目して MRS と DTI による検討を行った。MRS は従来の Point resolved spectroscopy (PRESS) 法に加えて MEGA-PRESS 法を用いて行った。

対象および方法

対象

NMO 患者 9 名 (女性のみ)、MS 患者 9 名 (女性 7 名、男性 2 名)、および健常対照者 17 名 (女性 12 名、男性 5 名) を対象とした (表 1)。撮像時の年齢は 3 群間で有意な差を認めなかった。NMO 患者群および MS 患者群との間で発症年齢に有意な差を認めなかった。NMO 患者群は全員が抗 AQP4 抗体陽性であり、うち 4 名は視神経炎および脊髄炎を伴い、2006 年の改定 NMO 診断基準¹¹⁾ を満たす Definite NMO であった。残りの 5 人のうち 3 名は視神経炎のみ、2 名は脊髄炎のみ

表 1 対象者のまとめ

	対照例(n=17)	NMO(n=9)	MS(n=9)
性別 (男：女)	5:12	0:9	2:7
年齢 (平均±標準偏差)	43.8±7.4	45.7±7.5	37.2±10.2
発症年齢 (平均±標準偏差)		37.8±13.0	32.9±10.1
視神経炎あり		7/9 (78%)	5/9 (56%)
脊髄炎あり		6/9 (67%)	7/9 (78%)
大脳病変あり		2/9 (22%)	9/9 (100%)
EDSS(平均±sd)		2.9±2.6	1.2±1.6
抗AQP4抗体陽性		9/9 (100%)	0/9 (0%)
治療			
副腎皮質ステロイド内服		8/9 (89%)	1/9 (11%)
免疫抑制剤		4/9 (44%)	0/9 (0%)
インターフェロンβ		0/9 (0%)	7/9 (67%)

略語 NMO：視神経脊髄炎 (Neuromyelitis optica) MS：多発性硬化症 (Multiple sclerosis)

EDSS：Expanded Disability Status Scale AQP4：アクアポリン4 (aquaporin 4)

であり, Limited form of NMO¹⁰⁾ と考えられる症例であった. MS 患者群は 2010 年の改定 McDonald 診断基準を満たした¹²⁾. 疾患の機能障害の程度を表す Expanded Disability Status Scale (EDSS) は NMO 患者群および MS 患者群との間で有意な差を認めなかった. NMO 患者群のうち 8 名, MS 患者群のうち 1 名が MRI 撮像時に副腎皮質ステロイドを内服していた. NMO 患者群の 4 名が免疫抑制剤を内服していたが, MS 患者群では内服していなかった. MS 患者群のうち 7 名がインターフェロンβを使用していたが, NMO 患者群では使用していなかった. 本研究は新潟大学倫理委員会のガイドラインを遵守し, 書面によるインフォームドコンセントを得て施行した.

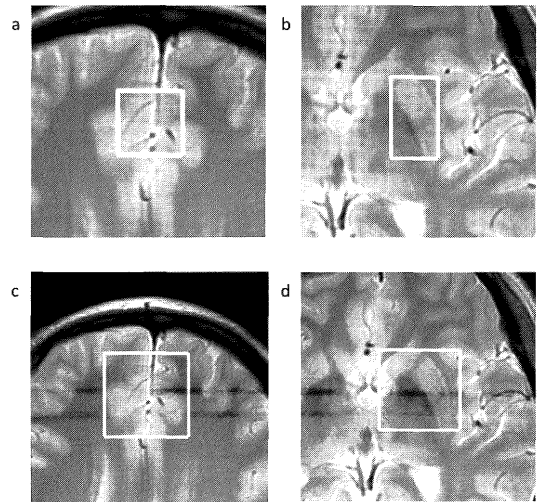


図 1 MRS の関心領域

- 前部帯状皮質の PRESS 法による MRS の関心領域 (16 × 16 × 16mm)
- 被殻の PRESS 法による MRS の関心領域 (前後 26 × 左右 15 × 上下 16mm)
- 前部帯状皮質の MEGA-PRESS 法による MRS の関心領域 (30 × 30 × 30mm)
- 大脳基底核の MEGA-PRESS 法による MRS の関心領域 (30 × 30 × 30mm)

MRI 撮像方法

Signa 3.0Tesla 画像装置 (General Electric Medical System, Waukesha, WI), および 8 チャンネルフェーズドアレイコイルをすべての撮像に使用した. 高速スピネコー (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 (SVMRS) を Point-resolved spectroscopy 法 (PRSSS 法) および MEGA-PRESS 法を用いて施行した. PRESS 法による SVMRS は, 前部帯

表2 対照群, NMO患者群, MS患者群における関心領域毎の代謝物のCr比(平均±標準偏差)

関心領域 (MRSシーケンス)		ctrl	NMO	MS	p value
ACC(PRESS)	NAA/Cr	1.372±0.105	1.341±0.155	1.297±0.155	0.392
	Cho/Cr	0.306±0.022	0.276±0.037	0.307±0.035	0.048
	MI/Cr	0.816±0.091	0.804±0.095	0.816±0.094	0.094
	Glu/Cr	1.439±0.172	1.538±0.325	1.360±0.108	0.215
	Glx/Cr	1.860±0.235	1.993±0.308	1.804±0.143	0.229
ACC(MEGA-PRESS)	NAA/Cr	1.415±0.149	1.345±0.140	1.315±0.226	0.310
	GABA/Cr	0.172±0.080	0.130±0.036	0.169±0.070	0.327
	Glu/Cr	0.686±0.104	0.631±0.080	0.693±0.102	0.329
	Glx/Cr	0.853±0.129	0.795±0.050	0.795±0.108	0.305
puramen(PRESS)	NAA/Cr	1.156±0.088	1.111±0.203	1.097±0.089	0.572
	Cho/Cr	0.251±0.023	0.260±0.017	0.259±0.039	0.682
	MI/Cr	0.487±0.122	0.530±0.135	0.504±0.097	0.763
	Glu/Cr	0.956±0.130	0.947±0.088	0.996±0.126	0.647
	Glx/Cr	1.303±0.209	1.285±0.084	1.515±0.426	0.435
BGL(MEGA-PRESS)	NAA/Cr	1.552±0.093	1.559±0.127	1.495±0.189	0.530
	GABA/Cr	0.208±0.057	0.280±0.042	0.237±0.073	0.019
	Glu/Cr	0.653±0.194	0.617±0.176	0.492±0.305	0.659
	Glx/Cr	0.770±0.106	0.736±0.073	0.695±0.097	0.171

略号 ACC : 前部帯状皮質 (Anterior cingulate cortex) putamen : 被殻 BGL : 大脳基底核 (Basal ganglia)
 ctrl : 対照群 NMO : 視神経脊髄炎 (Neuromyelitis optica) MS : 多発性硬化症 (Multiple sclerosis)
 Cr : クレアチン (Creatine) NAA : N-アセチルアスパラギン酸 (N-acetyl aspartate) Cho : コリン (Choline)
 MI : ミオイノシトール (myo-inositol) Glu : グルタミン酸 (glutamate) Glx : グルタミン+グルタミン酸
 GABA : γ-アミノ酪酸 (Gamma-aminobutyric acid)

状皮質 (16×16×16mm) および被殻 (26×15×16mm) を関心領域とし (図 1-a, b), 以下のパラメータ設定により撮像した (TR: 1.5s, TE: 30ms, NEX: 128). MEGA-PRESS 法による SVMRS は, 前部帯状皮質 (30×30×30mm) および大脳基底核 (30×30×30mm) を関心領域とし (図 1-c, d), 以下のパラメータ設定により撮像した (TR: 1.5s, TE: 68ms, NEX: 256). SVMRS の関心領域は SE 画像で明らかな病変が含まれないことを確認して設定した. 拡散強調画像はエコープラナー法を用い, 基底核レベルから放線冠にかけての軸位断で以下のパラメータ設定により撮像した (撮像野: 200×200mm, 画素数: 128×128, スライス厚: 5.0mm, スライス間隔: 2.5mm, 撮像枚数: 5枚, TR: 5.0s, TE: 82.7ms, NEX: 8, b 値: 1000s/mm²).

データ解析

SVMRS のスペクトル解析には恣意性を排除するため, 自動解析ソフトである LC Model (Stephan Prevencher Inc. Oakville, Ontario, Canada)¹³⁾ を用いて行った. PRESS 法により測定された代謝物のうち, N-アセチルアスパラギン酸 (NAA), コリン化合物 (Cho), ミオイノシトール (MI) を解析に用いた. このうち NAA は N-アセチルアスパラギン酸および N-アセチルアスパラチルグルタミン酸の合計であり, また Cho はグリセロホスホコリンおよびホスホコリンの合計である. MEGA-PRESS 法では γ-アミノ酪酸 (GABA), グルタミン (Gln), グルタミン酸 (Glu) および Gln と Glu の合計 (Glx) が測定された. 以上の測定された代謝物のクレアチン (Cr) 比について, NMO 患者群, MS 患者群, 対照群の 3 群による一元配置分散分析を行い, 有意差を認めたもの

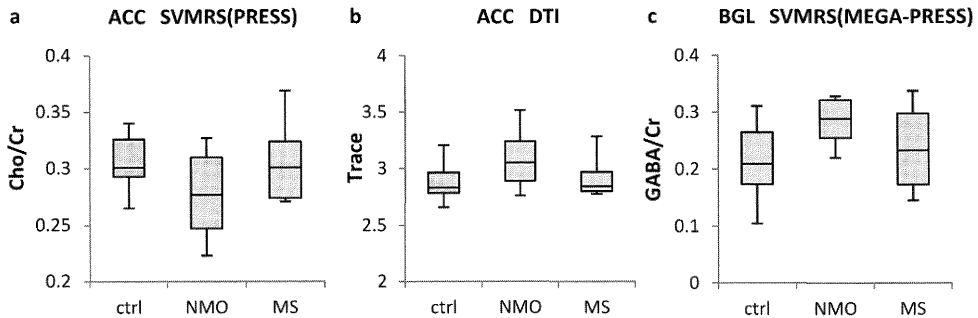


図 2

- a 前部帯状皮質の SVMRS (PRESS 法) による Cho/Cr 比の比較
- b 前部帯状皮質の DTI による Trace の比較
- c 大脳基底核の SVMRS (MEGA-PRESS 法) による GABA/Cr 比の比較

略号 ACC：前部帯状皮質 (Anterior cingulate cortex) BGL：大脳基底核 (Basal ganglia)
ctrl：対照群 NMO：視神経脊髄炎 (Neuromyelitis optica) MS：多発性硬化症 (Multiple sclerosis)
Cho：コリン (Choline) Cr：クレアチン (Creatine) GABA：γ-アミノ酪酸 (Gamma-aminobutyric acid)

について Fisher 法を用いた検定を行った。また前部帯状皮質と代謝物比の相関解析はスピアマン相関係数を用いて検討し、必要に応じてロジスティック曲線へのフィッティングを行った。統計処理には統計ソフトである SPSS16.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) を用い、全ての解析で有意水準は 5% に設定した。

DTI の解析では数値計算ソフトウェアである MATLAB version 7.9 (The MathWorks Inc., Natick, WA) を用い、当教室にて作成したプログラムを用いて各ピクセル毎の Fractional anisotropy (FA) および Trace 値を計算し、FA マップ、Trace マップを作成した。次いで前部帯状皮質および大脳基底核のそれぞれを含むスライスにおいて MRS の関心領域に合わせた関心領域を設定し、関心領域内の FA および Trace 値の平均値を算出した。

結 果

前部帯状皮質における PRESS 法による MRS (表 2) では、NMO 患者群の Cho/Cr が対照群および MS 群と比較して有意に低下していた (図 2-a)。NAA/Cr, MI/Cr, Glu/Cr, Glx/Cr では 3

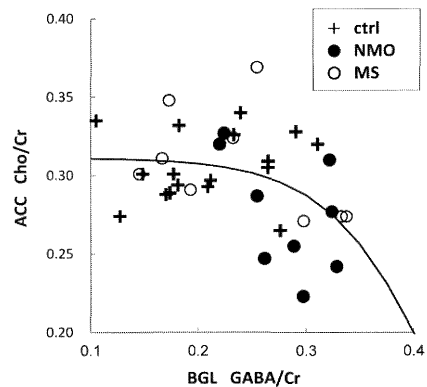


図 3 大脳基底核の GABA/Cr と前部帯状皮質の Cho/Cr の関係

略号 ACC：前部帯状皮質 (Anterior cingulate cortex)
BGL：大脳基底核 (Basal ganglia)
ctrl：対照群
NMO：視神経脊髄炎 (Neuromyelitis optica)
MS：多発性硬化症 (Multiple sclerosis)
Cho：コリン (Choline)
Cr：クレアチン (Creatine)
GABA：γ-アミノ酪酸 (Gamma-aminobutyric acid)

群間に有意な変化を認めなかった。また MEGA-PRESS 法により得られた GABA/Cr, Glu/Cr, Glx/Cr のいずれについても 3 群間に有意な変化を認めなかった。DTI の解析では、前部

帯状皮質における Trace が対照群と比較して有意に上昇していた (図 2-b). FA では 3 群間に有意な変化を認めなかった.

大脳基底核における MEGA-PRESS 法による MRS (表 2) では, NMO 患者群の GABA/Cr が対照群より有意に上昇していた (図 2-c). また, 大脳基底核の GABA/Cr は前部帯状皮質の Cho/Cr と有意な相関を認めた (図 3). 被殻における PRESS 法による MRS ではいずれの代謝物についても有意な変化を認めなかった. DTI の解析では FA および Trace 値に有意な変化を認めなかった.

考 察

本研究では NMO 患者群の前部帯状皮質において, MRS の結果 NMO 患者群では対照群および MS 患者群と比較して前部帯状皮質の Cho/Cr が有意に低下しており, DTI の解析では NMO 患者群では対照群と比較して同部位の Trace が有意に上昇していた. NMO における皮質の病理変化に関してはいまだ報告は少ないものの, Popescu らは皮質において局所的な神経脱髄, gliosis が伴うことを報告している¹⁴⁾. また一般に NMO 症例において画像上大脳白質の異常を呈するものは約 10% と少ないこと¹⁵⁾¹⁶⁾, MRS を用いた白質の検討で正常例と有意差が認められないこと^{7)–9)} が報告されており, 皮質の変化が primary である可能性が示唆されている. NMO 患者では抗 AQP4 抗体が高率に認められ, その標的抗原である AQP4 は中枢神経系ではアストロサイトの足突起に発現し, 抗 AQP4 抗体によりアストロサイト障害が起こる¹⁷⁾ ことが現時点での疾患発症のメカニズムの一つと考えられており, 標的となる AQP4 は大脳皮質において高度に発現していること¹⁸⁾ も皮質病変の存在を示唆するものである. 一方, 今回得られた所見の解釈として, MRS に関しては Cho の低下ないしは Cr の増加がみられた可能性がある. MRS で見られる Cho は細胞膜のリン脂質の主要な構成成分であり, その前駆物質あるいは崩壊産物であるホスホコリンやグリセロ

ホスホコリンが MRS の信号に関与し, 細胞密度を反映する¹⁹⁾ ことが報告されており, 神経脱髄・グリオーシスを伴う変性疾患をはじめとした病理変化に伴い低下することが報告されている²⁰⁾. 一方, Cr のピークは Creatine shuttle を構築するクレアチンとホスホクレアチンを含むと考えられる. 脳内クレアチンの供給源は血液脳関門 (blood brain barrier: BBB) に存在するクレアチントランスポーターを介して血液より脳組織内に移行する経路が主であり, これをグリア細胞でのクレアチン合成が補完していると考えられる²¹⁾. NMO においては BBB の障害が示唆されており²²⁾²³⁾, 当該の病態において脳内 Cr の上昇している可能性は少ないと考えられ, MRS における Cho/Cr の低下は主に Cho の低下を反映しているものと考えられた. さらに, Trace の上昇は脳組織内の見かけ上の水拡散を規定する因子の一つである細胞間隙 (inter-cellular space : ICS) の相対的な増加をきたす病態, 即ち細胞密度の低下等をきたす疾患に幅広く認められる所見である^{24)–27)}. 以上を併せて考えると, 本研究における前部帯状皮質の所見は, 大脳皮質障害に伴う細胞密度の低下による細胞膜の総量の低下を反映して Cho/Cr が低下し, それに伴う ICS の相対的な増加を反映して Trace が上昇している可能性が考えられた.

NMO 患者群の大脳基底核では対照群に比べて有意に GABA/Cr が上昇していた. 大脳基底核の GABA/Cr は前部帯状皮質の Cho/Cr と有意な相関を認めたことから, 皮質における変化を反映している可能性が考えられた. これまでに NMO や MS における大脳基底核の GABA に関する報告はないが, 精神疾患では本研究と同様の方法を用いた基底核の GABA に関する検討が行われており, 統合失調症患者では基底核の GABA が低下し²⁸⁾, また抗精神病薬の内服により変化しうることが報告されている²⁹⁾. また死後脳による研究であるが, Parkinson 病患者では線条体における GABA 濃度が上昇していることが報告されている³⁰⁾³¹⁾.

MS 患者群の前部帯状皮質における MRS において, いずれの代謝物についても対照群との有意な変化を認めなかった. MS 患者の NAGM およ

び NAWM では NAA/Cr が低下することが報告されている³²⁾が、インターフェロン治療を受けている場合、受けていない患者よりも NAWM における NAA が高いことが報告されている³³⁾。本研究の MS 患者の多くはインターフェロン治療を受けており、治療内容が結果に影響した可能性は否定できない。

今回の NMO 患者の多くは副腎皮質ステロイド治療を受けているため、その影響を考慮する必要がある。副腎皮質ステロイドはホスホリパーゼ A2 の阻害作用による細胞膜安定化作用があり、Khat らは、Cushing 病患者の前頭葉白質および視床において Cho/Cr が低下すること³⁴⁾、また治療によりそれが正常化すること³⁵⁾を報告している。一方で Khat らは副腎皮質ステロイドを内服している医原性 Cushing 病患者では Cho/Cr の有意な低下を認めなかったことを報告しており³⁶⁾、また Scheel らは、健常者に対し短期間の副腎皮質ステロイド内服の前後に MRS を行い、皮質および白質における代謝物に変化がないことを報告している³⁷⁾。従って副腎皮質ステロイド内服による MRS の結果への影響は Cushing 病に比べて小さいと考えられる。厳密な評価のためには、ステロイドを休薬した状態での検討が必要であるが、無治療では再燃のリスクが高いため現実的ではない。

結 論

MRS および DTI を用いて NMO 患者、MS 患者および対照者の前部帯状皮質、大脳基底核に関心領域をおいた検討を行った。NMO 患者群の前部帯状皮質では Cho/Cr の低下、Trace の上昇がみられ、大脳基底核では GABA/Cr の上昇がみられた。大脳基底核の GABA/Cr は前部帯状皮質の Cho/Cr とは有意な相関を示し、皮質における異常が反映されると考えられた。

謝 辞

御指導頂きました新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター 生体磁気共鳴学分野 五十嵐博中教授、神経

内科 河内 泉先生、及び研究の機会を与えて下さった神経内科 西澤正豊教授、統合脳機能研究センター 中田力教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Blanc F, Zè phir H, Lebrun C, Labauge P, Castelnovo G, Fleury M, Sellal F, Tranchant C, Dujardin K, Vermersch P and de Seze J: Cognitive functions in neuromyelitis optica. Arch Neurol 65: 84 - 88, 2008.
- 2) Christodoulou C, Krupp LB, Liang Z, Huang W, Melville P, Roque C, Scherl WF, Morgan T, MacAllister WS, Li L, Tudorica LA, Li X, Roche P and Peyster R: Cognitive performance and MR markers of cerebral injury in cognitively impaired MS patients. Neurology 60: 1793 - 1798, 2003.
- 3) Roca M, Torralva T, Meli F, Fiol M, Calcagno M, Carpintiero S, De Pino G, Ventrice F, Marti n M, Vita L, Manes F and Correale J: Cognitive deficits in multiple sclerosis correlate with changes in fronto - subcortical tracts. Mult Scler 14: 364 - 369, 2008.
- 4) Filippi M, Tortorella C, Rovaris M, Bozzali M, Possa F, Sormani MP, Iannucci G and Comi G: Changes in the normal appearing brain tissue and cognitive impairment in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 68: 157 - 161, 2000.
- 5) Rocca MA, Agosta F, Mezzapapa DM, Martinelli V, Salvi F, Ghezzi A, Bergamaschi R, Comi G and Filippi M: Magnetization transfer and diffusion tensor MRI show gray matter damage in neuromyelitis optica. Neurology 62: 476 - 478, 2004.
- 6) He D, Wu Q, Chen X, Zhao D, Gong Q and Zhou H: Cognitive impairment and whole brain diffusion in patients with neuromyelitis optica after acute relapse. Brain Cogn 77: 80 - 88, 2011,
- 7) Bichuetti DB, Rivero RL, de Oliveira EM, Oliveira DM, de Souza NA, Nogueira RG, Abdala N and Gabbai A: White matter spectroscopy in neuromyelitis optica. A case control study. J Neurol 255: 1895 - 1899, 2008.
- 8) Aboul - Enein F, Krssák M, Hö fberger R, Prayer

- D and Kristoferitsch W: Diffuse white matter damage is absent in neuromyelitis optica. *AJNR* 31: 76 - 79, 2010.
- 9) de Seze J, Blanc F, Kremer S, Collongues N, Fleury M, Marcel C and Namer IJ: Magnetic resonance spectroscopy evaluation in patients with neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81: 409 - 411, 2010.
- 10) Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ and Weinshenker BG: The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 6: 805 - 815, 2007.
- 11) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF and Weinshenker BG: Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 66: 1485 - 1489, 2006.
- 12) Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg - Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B and Wolinsky JS: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 69: 292 - 302, 2011.
- 13) Provencher SW: Automatic quantitation of localized in vivo 1H spectra with LCModel. *NMR Biomed* 14: 260 - 264, 2001.
- 14) Popescu BF, Parisi JE, Cabrera - Gómez JA, Newell K, Mandler RN, Pittock SJ, Lennon VA, Weinshenker BG and Lucchinetti CF: Absence of cortical demyelination in neuromyelitis optica. *Neurology* 75: 2103 - 2109, 2010.
- 15) Nakashima I, Fujihara K, Miyazawa I, Misu T, Narikawa K, Nakamura M, Watanabe S, Takahashi T, Nishiyama S, Shiga Y, Sato S, Weinshenker BG and Itoyama Y: Clinical and MRI features of Japanese patients with multiple sclerosis positive for NMO - IgG. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77: 1073 - 1075, 2006.
- 16) Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF and Weinshenker BG: Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 63: 390 - 396, 2006.
- 17) Sabater L, Giralt A, Boronat A, Hankiewicz K, Blanco Y, Llufríu S, Alberch J, Graus F and Saiz A: Cytotoxic effect of neuromyelitis optica antibody (NMO - IgG) to astrocytes: an in vitro study. *J Neuroimmunol* 215: 31 - 35, 2009.
- 18) Mobasheri A, Marples D, Young IS, Floyd RV, Moskaluk CA and Frigeri A: Distribution of the AQP4 water channel in normal human tissues: protein and tissue microarrays reveal expression in several new anatomical locations, including the prostate gland and seminal vesicles. *Channels (Austin)* 1: 29 - 38, 2007.
- 19) Miller BL, Chang L, Booth R, Emst T, Cornford M, Nikas D, McBride D and Jenden DJ: In vivo 1H MRS choline: correlation with in vitro chemistry/histology. *Life Sci* 58: 1929 - 1935, 1996.
- 20) Takado Y, Igarashi H, Terajima K, Shimohata T, Ozawa T, Okamoto K, Nishizawa M and Nakada T: Brainstem metabolites in multiple system atrophy of cerebellar type: 3.0 - T magnetic resonance spectroscopy study. *Mov Disord* 26: 1297 - 1302, 2011.
- 21) Tachikawa M, Hosoya K, Ohtsuki S and Terasaki T: A novel relationship between creatine transport at the blood - brain and blood - retinal barriers, creatine biosynthesis, and its use for brain and retinal energy homeostasis. *Subcell Biochem* 46: 83 - 98, 2007.
- 22) 河内 泉: Humoral and cellular immune responses in neuromyelitis optica. *臨床神経* 50: 873 - 874, 2010.
- 23) Shimizu F, Sano Y, Takahashi T, Haruki H, Saito K, Koga M, Kanda T: Sera from neuromyelitis optica patients disrupt the blood - brain barrier. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011 Nov 19. [Epub ahead of print]
- 24) Chabriat H, Pappata S, Poupon C, Clark CA, Vahedi K, Poupon F, Mangin JF, Pachot - Clouard M, Jobert A, Le Bihan D and Bousser MG: Clinical severity in CADASIL related to ultrastructural damage in white matter: in vivo study with diffusion tensor MRI. *Stroke* 30: 2637 - 2643, 1999.
- 25) O'Sullivan M, Summers PE, Jones DK, Jarosz JM, Williams SC and Markus HS: Normal -

- appearing white matter in ischemic leukoaraiosis: a diffusion tensor MRI study. *Neurology* 57: 2307 - 2310, 2001.
- 26) Yamada K, Matsuzawa H, Uchiyama M, Kwee IL and Nakada T: Brain developmental abnormalities in Prader - Willi syndrome detected by diffusion tensor imaging. *Pediatrics* 118: e442 - 448, 2006.
- 27) Shimony JS, Sheline YI, D'Angelo G, Epstein AA, Benzinger TL, Mintun MA, McKinstry RC and Snyder AZ: Diffuse microstructural abnormalities of normal - appearing white matter in late life depression: a diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry* 66: 245 - 252, 2009.
- 28) Goto N, Yoshimura R, Moriya J, Kakeda S, Ueda N, Ikenouchi - Sugita A, Umene - Nakano W, Hayashi K, Oonari N, Korogi Y and Nakamura J: Reduction of brain gamma - aminobutyric acid (GABA) concentrations in early - stage schizophrenia patients: 3T Proton MRS study. *Schizophr Res* 112: 192 - 193, 2009.
- 29) Tayoshi S, Nakataki M, Sumitani S, Taniguchi K, Shibuya - Tayoshi S, Numata S, Iga J, Ueno S, Harada M and Ohmori T: GABA concentration in schizophrenia patients and the effects of antipsychotic medication: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Schizophr Res* 117: 83 - 91, 2010.
- 30) Perry TL, Javo - Agid F, Agid Y and Fibiger HC: Striatal GABAergic neuronal activity is not reduced in Parkinson's disease. *J Neurochem* 40: 1120 - 1123, 1983.
- 31) Kish SJ, Rajput A, Gilbert J, Rozdilsky B, Chang LJ, Shannak K and Hornykiewicz O: Elevated γ - aminobutyric acid level in striatal but not extrastriatal brain regions in Parkinson's disease: correlation with striatal dopamine loss. *Ann Neurol* 20: 26 - 31, 1986.
- 32) Chard DT, Griffin CM, McLean MA, Kapeller P, Kapoor R, Thompson AJ and Miller DH: Brain metabolite changes in cortical grey and normal - appearing white matter in clinically early relapsing - remitting multiple sclerosis. *Brain* 125: 2342 - 2352, 2002.
- 33) Toprak MK, Cakir B, Ulu EM, Arat Z, Benli US, Can U and Agildere M: The effects of interferon beta - 1a on proton MR spectroscopic imaging in patients with multiple sclerosis, a controlled study, preliminary results. *Int J Neurosci* 118: 1645 - 1658, 2008.
- 34) Khiat A, Bard C, Lacroix A, Rousseau J and Boulanger Y: Brain metabolic alterations in Cushing's syndrome monitored by proton magnetic resonance spectroscopy. *NMR Biomed.* 12: 357 - 363, 1999.
- 35) Khiat A, Bard C, Lacroix A and Boulanger Y: Recovery of the brain choline level in treated Cushing's patients as monitored by proton magnetic resonance spectroscopy. *Brain Res* 862: 301 - 307, 2000.
- 36) Khiat A, Yared Z, Bard C, Lacroix A and Boulanger Y: Long - term brain metabolic alterations in exogenous Cushing's syndrome as monitored by proton magnetic resonance spectroscopy. *Brain Res* 911: 134 - 140, 2001.
- 37) Scheel M, Ströhle A, Bruhn H. Effects of short-term, stress - like cortisol on cerebral metabolism: a proton magnetic resonance spectroscopy study at 3.0T. *J Psychiatr Res* 44: 521 - 526, 2010.

(平成 23 年 12 月 14 日受付)