

磁気共鳴スペクトロスコピー法による脳障害の評価

—— 神経遊走障害の検討 ——

眞田 敏・浅野 孝・岡 鉄次
河原 道子・栄 勝美・平木 祥夫
大田原俊輔

Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in Patients with Migration Disorders

SATOSHI SANADA, TAKASHI ASANO, EIJI OKA,
MICHIKO KAWAHARA, KATSUMI SAKAE,
NORIO HIRAKI and SHUNSUKE OHTAHARA

1 9 9 9

岡山大学教育学部研究集録
第 110 号 別 刷

Reprinted from the Bulletin of Faculty of Education
Okayama University, No. 110, March 1999

磁気共鳴スペクトロスコピー法による脳障害の評価

—— 神経遊走障害の検討 ——

眞田 敏・浅野 孝*・岡 鎡次*・河原 道子**・栄 勝美**・平木 祥夫**
大田原俊輔***

Proton Magnetic Resonance Spectroscopy (^1H -MRS) can be used to detect cerebral metabolites including N-acetylaspartate (NAA), creatine (Cr) and choline (Ch). Hence, clinical applications of this method for neuropediatric diseases can be expected. However, regarding neuronal migration disorders, there have been only a few reported studies. We therefore examined the ^1H -MRS in six patients with migration disorders, ages ranged from 8 months to 28 years 10 months with a mean of 10 years 10 months. Investigation was performed using Magnetom H15 (Siemens) with a repetition time of 1500 msec and an echo time of 270 msec. The ratio of NAA/Cr, Ch/Cr were examined. The volume of interest with the size of $2 \times 2 \times 2 \sim 3 \times 3 \times 5 \text{ cm}^3$ was chosen in the area including lesions, and a contralateral area without lesions was also investigated. Results were as follows. 1) The ratio of NAA/Cr was low in the area with lesions in all 6 cases; 1.41, 1.95, 2.27 and 1.71 in cases with heterotopic gray matter, 0.99 in one case with polymicrogyria, and 1.30 in one case with hemimegalencephaly, contrasted with a contralateral area without lesions: 1.89, 2.89, 2.87, 2.55, 3.26, 2.03, respectively. 2) The ratio of Ch/Cr showed no consistent difference between the area including lesions and contralateral area without lesions. Our findings of a decreased NAA/Cr ratio can be inferred to reflect the decreased numbers of neuronal cell population, or reduced metabolism in the lesions.

Key words : MR spectroscopy, migration disorder, heterotopic gray matter, polymicrogyria, hemimegalencephaly

1. ま え が き

磁気共鳴法には、画像診断法としてすでに臨床応用が普及している磁気共鳴イメージング (magnetic resonance imaging; MRI) や磁気共鳴アンギオグラフィ (magnetic resonance angiography: MRA) の他に、磁気共鳴スペクトロスコピー (magnetic resonance spectroscopy; MRS) や MRS に位置情

報を付加した化学シフト画像 (chemical shift imaging; CSI) があり、生体内の代謝物質の分布や脳機能の解析を非侵襲的に行うことができるようになった。

MRS は1946年に Bloch ら¹⁾と Purcell ら²⁾により各々独自に基本原理が考案され、その後化学構造の解析法として応用されその有用性が確立されている。本法の生物学領域における応用は1973年の Moon と Richards³⁾ による細胞内 pH 測定が最初のものである。その後超伝導磁気技術の進歩に伴い1981年に初

岡山大学教育学部障害児教育講座 700-8530 岡山市津島中3-1-1

Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in Patients with Migration Disorders

Satoshi SANADA, Takashi ASANO*, Eiji OKA*, Michiko KAWAHARA**, Katsumi SAKAE**, Norio HIRAKI** and Shunsuke OHTAHARA***

Department of Education for Handicapped Children, Faculty of Education, Okayama University, Tsushima, Okayama 700-8530

*Present address : Department of Child Neurology, Okayama University Medical School, Shikata, Okayama 700-8558

**Present address : Department of Radiology, Okayama University Medical School, Shikata, Okayama 700-8558

***Present address : Kibi International University Health Sciences School, Iga, Takahashi 716-0018

の臨床応用として Cresshull ら⁴⁾により、ヒトの骨格筋のスペクトル分析が行われた。ついで、1983年に Cady ら⁵⁾により新生児の脳代謝測定に本法が用いられ、神経学領域への応用が注目されるようになった。

MRS による分析が可能な核種は³¹P, ¹H, ¹³C, ¹⁵N, ¹⁹F, ²³Na などであるが、中でも¹H-MRS は感度が高く測定が比較的容易で N-acetylaspartate (NAA), creatine (Cr), choline (Ch) や lactate などの脳代謝物質の測定が可能であることから、すでに脳梗塞、脳腫瘍や脱髄疾患などの患者において病状の把握や治療効果の判定などの臨床応用がなされている。¹H-MRS で測定できる物質の内、NAA は神経細胞と軸索に選択的に存在することが知られ⁶⁾ていることから、NAA は神経細胞や軸索の障害の程度の判定に有用と考え⁷⁾られている。また、Ch は神経伝達物質である acetylcholine の合成成分であり、さらに膜の磷脂質の合成や崩壊にも関与することから髄鞘形成や脱髄を反映すると考え⁸⁾られており、Cr はエネルギー代謝に関与することが考え⁹⁾られている。以上のように、¹H-MRS により中枢神経系の発達過程やその障害に関する情報が得られ、しかも非侵襲的に測定できることから各種脳障害などの小児神経学領域への臨床応用が期待されている。

さて、発達障害やてんかんの原因として神経遊走障害が近年注目されているが、¹H-MRS を用いた神経遊走障害に関する研究として、Hanefeld ら⁹⁾の Hemimegalencephaly, 成瀬ら¹⁰⁾の pachygyria や、Preul ら¹¹⁾の gray matter heterotopia の症例における測定の報告がある。しかし、症例数も少なく十分な検討ではない。そこで、未だ報告のない polymicrogyria の症例を含め各種神経遊走障害における¹H-MRS の測定を行い、同時に本法の有用性も検討することを目的に本研究を行った。

2. 症例および方法

症例は表に示した生後8ヵ月から28歳10ヵ月(平均10歳10ヵ月)のMRI所見から神経遊走障害と診断された6症例で、男性3名、女性3名であった。

また、神経遊走障害の分類、障害部位、合併症も同時に表に示した。神経遊走障害の分類は heterotopic gray matter 4例, polymicrogyria 1例および hemimegalencephaly 1例で、障害部位は前頭葉2例, 頭頂葉1例, 前頭から頭頂葉にかけての領域が2例, 大脳半球が1例であった。また、6例中てんかんが5例, 精神発達遅滞が3例, 睡眠障害が1例に伴っていた。

使用した装置は Siemens 社製 Magnetom H15 (1.5 tesla) で、測定には stimulated echo acquisition mode, STEAM 法を用いた。測定条件は TR 1500 msec, TE 270 msec, 積算回数320回で、水抑制には chemical shift selective, Chess 法を用いた。関心領域は病変部を含む部位に 2 × 2 × 2 cm³ ~ 3 × 3 × 5 cm³ の大きさに設定して測定を行い、同時に反対側の MRI 上障害を認めない対称領域の測定も行い比較検討した。本法では信号の絶対値は得られないため、NAA (2.0 ppm), Cr (3.0 ppm), および Ch (3.2 ppm) の各ピークの面積を求め、ついで面積比 NAA/Cr および Ch/Cr を算出しこれらを検討した。

3. 成績

図1から図6に、6症例における病変部を含む領域および対称領域におけるスペクトルを、MRI 上設定した関心領域と共に示した。

NAA/Cr 比は表2に示したように、症例1から症例4の heterotopic gray matter の4症例で、患側において各々1.41, 1.95, 2.27および1.71で、対称測定部位における同比、各々1.89, 2.89, 2.87, 2.55に比しいずれも低値であった。また、症例5の polymicrogyria では0.99, 症例6の hemimegalencephaly では1.30で、対称測定部位における同比、各々3.26, 2.03に比しいずれも低値であったが、特に polymicrogyria において対称側との差が著明であった。

Ch/Cr 比は表2に示したように、症例1から症例4の heterotopic gray matter の4症例で、患側において各々2.13, 1.75, 0.97および1.05であった。また、症例5の polymicrogyria では0.49, 症例6の hemimegalencephaly では1.62で、対称測定部位

表1

症例	年齢(性)	対象		
		病変	病変部位	合併症
1	8 m (M)	heterotopic gray matter	右前頭葉	てんかん, 精神遅滞
2	1 y 3 m (M)	heterotopic gray matter	右前頭葉	てんかん, 精神遅滞
3	11 y 2 m (M)	heterotopic gray matter	左頭頂葉	睡眠障害
4	21 y 2 m (F)	heterotopic gray matter	左前頭~頭頂葉	てんかん
5	28 y 10 m (F)	polymicrogyria	左前頭~頭頂葉	てんかん
6	1 y 8 m (F)	hemimegalencephaly	右大脳半球	てんかん, 精神遅滞

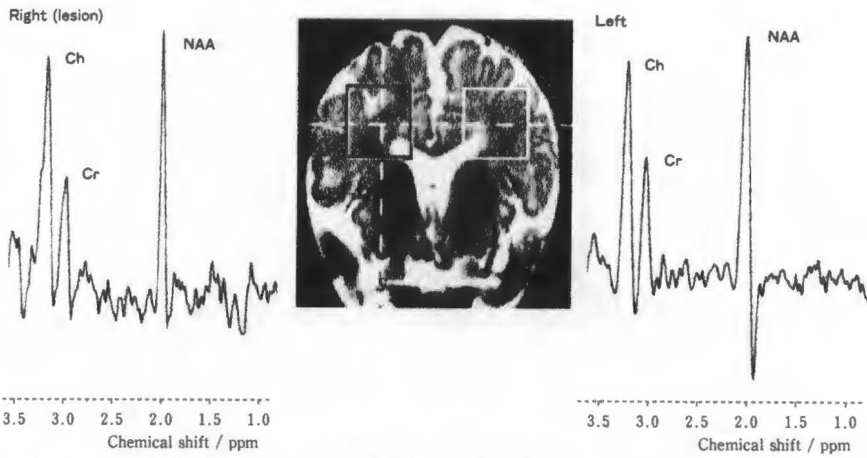


図 1 症例 1 (heterotopic gray matter) における¹H-MRS
 左が病変を含む領域 (MRI 上黒四角), 右が対称側 (MRI 上白四角) におけるスペクトル
 NAA : N-acetylaspartate, Cr : creatine, Ch : choline

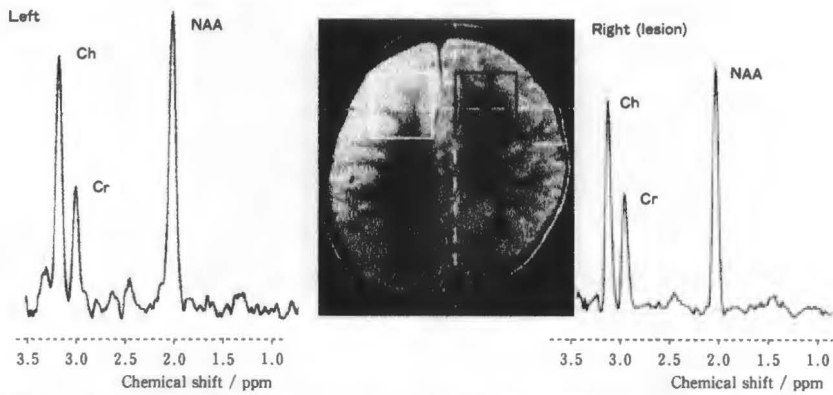


図 2 症例 2 (heterotopic gray matter) における¹H-MRS
 右が病変を含む領域 (MRI 上黒四角), 左が対称側 (MRI 上白四角) におけるスペクトル
 NAA : N-acetylaspartate, Cr : creatine, Ch : choline

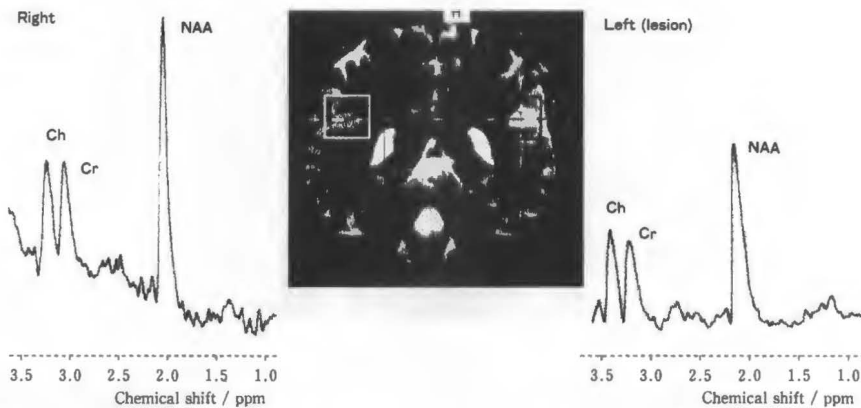


図 3 症例 3 (heterotopic gray matter) における¹H-MRS
 右が病変を含む領域 (MRI 上黒四角), 左が対称側 (MRI 上白四角) におけるスペクトル
 NAA : N-acetylaspartate, Cr : creatine, Ch : choline

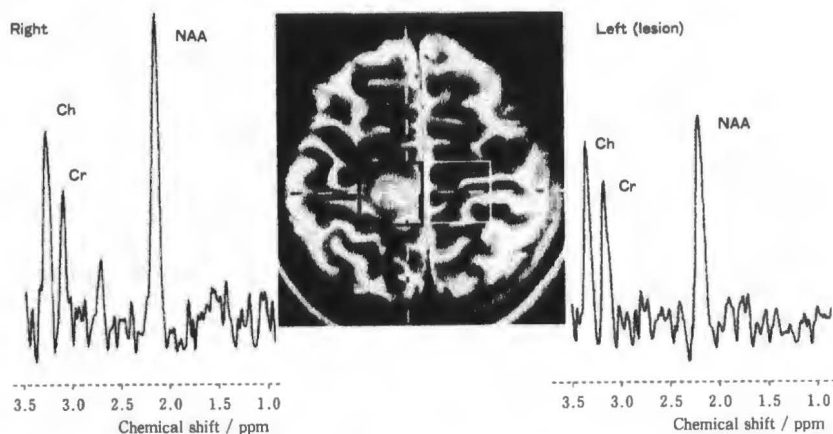


図4 症例4 (heterotopic gray matter) における¹H-MRS
 右が病変を含む領域 (MRI 上黒四角), 左が対称側 (MRI 上白四角) におけるスペクトル
 NAA : N-acetylaspartate, Cr : creatine, Ch : choline

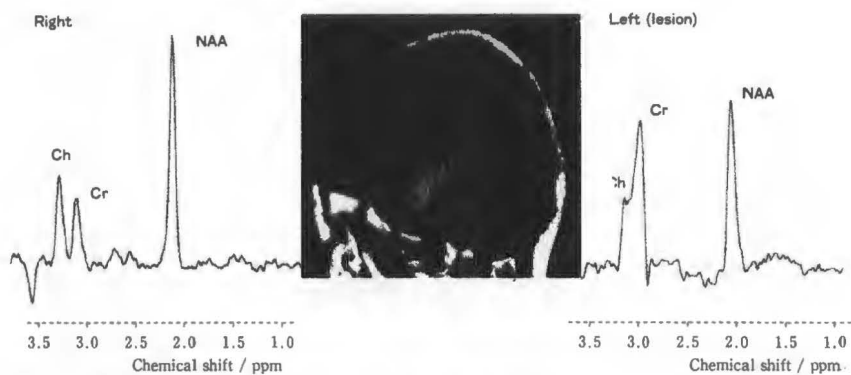


図5 症例5 (polymicrogyria) における¹H-MRS
 右が病変を含む領域 (MRI 上黒四角), 左が対称側におけるスペクトル
 NAA : N-acetylaspartate, Cr : creatine, Ch : choline

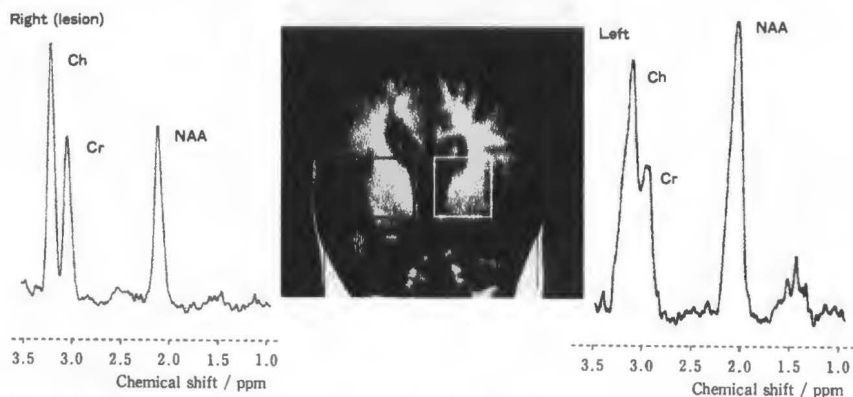


図6 症例6 (hemimegalencephaly) における¹H-MRS
 左が病変領域 (MRI 上黒四角), 右が対称側 (MRI 上白四角) におけるスペクトル
 NAA : N-acetylaspartate, Cr : creatine, Ch : choline

表 2 6 症例における NAA/Cr および Ch/Cr 比

症例	NAA/Cr 比	Ch/Cr 比
1	1.41 (1.89)	2.13 (1.82)
2	1.95 (2.89)	1.75 (2.19)
3	2.27 (2.87)	0.97 (1.16)
4	1.71 (2.55)	1.05 (1.72)
5	0.99 (3.26)	0.49 (1.29)
6	1.30 (2.03)	1.62 (1.83)

() 内の数値は対称測定部位における同比

における同比, 各々1.82, 2.19, 1.16, 1.72, 1.29, 1.83に比し低い症例が5例あったが, 症例1の heterotopic gray matter では患側が対称側に比し高く一致した成績は得られなかった。

また, 症例5の polymicrogyria では NAA/Cr 比と同様, 対称側に比し著しく低値であることが注目された。

4. 考 察

van der Knaap ら¹²⁾は生後1ヵ月から16歳の健常児41名の傍側脳室の深部白質および一部灰白質を含む広範な領域の部位における同比の ¹H-MRS の検討から, NAA/Cr 比は年齢と共に増加し, 一方 Ch/Cr 比は年齢と共に減少すること, また, これらの変化は特に生後3歳までが急激であることを明らかにしている。また, 橋本ら¹³⁾は生後1ヵ月から15歳の健常児31名の頭頂部の ¹H-MRS の測定を行い, van der Knaap らの成績と同様の NAA/Cr 比および Ch/Cr 比の発達の变化を報告している。これら2つの報告を比較すると, NAA/Cr 比および Ch/Cr 比のいずれも各年齢を通じて橋本らの成績が低値であるが, これら成績の違いは, 脳の測定部位の違いや, 測定装置や測定条件の相違によるものと思われる。

本研究における6例の健常と思われる対称側関心領域の NAA/Cr 比は van der Knaap らの各年齢別標準値に比し, いずれも2.5パーセントイル以下であり, 橋本らの健常児頭頂葉の成績に近似するものであった。また, Ch/Cr 比も橋本らの健常児頭頂葉の成績に近似するものであった。本研究の測定装置は橋本らの使用した装置と同じ Siemens 社1.5tesla 超伝導製方式 Magnetom であり, また測定条件も TR に相違 (橋本ら; 500msec, 本研究; 1500msec) があるものの, その他の条件はすべて共通しており, 彼等の成績を標準値として参考にし得るものと考えられる。また, 橋本らは測定部位による違いについても検討し頭頂部より前頭部の方が NAA/Cr 比は低く (頭頂部; 2.55±0.53, 前頭部; 2.11±1.75), Ch/Cr 比は高い (頭頂部; 1.35±0.26, 前頭部;

1.49±0.38) と述べている。これら測定部位による差異を考慮すると本研究における6例の対称側関心領域における NAA/Cr 比および Ch/Cr 比はいずれも橋本らの標準値から2SD以内にあり正常範囲内と考えられた。

さて本研究の症例5の polymicrogyria の病変を含む領域の NAA/Cr 比は橋本ら¹³⁾の標準値に比し2.5SD以下の低値であるが, その他の症例では年齢や測定部位を考慮すると橋本らの標準値に比し2SD以内と考えられ, 明らかな異常値とは言えない。これは測定領域に病変部位のみならず周辺の健常と思われる組織も含まれていることより, 明瞭な異常値として現れなかったことが考えられる。いずれにせよ, 本研究の6例全例において病変を含む領域が対称側に比し低値を示したことは神経遊走障害の病態を反映しての NAA/Cr 比の低下と推測される。この NAA/Cr 比の低下は今までに報告された Hanefeld ら⁹⁾の Hemimegalencephaly, 成瀬ら¹⁰⁾の pachygyria や, Preul ら¹¹⁾の gray matter heterotopia の症例における測定結果と一致するものであった。

NAA/Cr 比の低下には NAA の低下と Cr の増加が考えられるが, Cr は各種代謝状態を通じて一定である¹⁴⁾こと, Cr はエネルギー貯蔵レベルを反映する¹²⁾ことより病変部で Cr が上昇することは考え難く, NAA が低下しているものと推測される。NAA の生体における役割についての知見は未だ十分には明らかにされていないが, van der Knaap ら¹²⁾は年齢に伴う NAA 上昇の説明として軸索の発達や樹状突起やシナプス接続の増加を挙げており, 神経細胞の成熟過程を反映することを示唆している。また, 成瀬¹⁵⁾は NAA が神経細胞やその枝に特異的に存在するアミノ酸であることから神経細胞の機能評価に有用としている。神経遊走障害における NAA/Cr 比の低下の理由として, まず病変部における神経細胞の減少を反映していることが考えられる。しかし, 本研究で polymicrogyria の症例で NAA/Cr 比の低下が最も著明であり, polymicrogyria は病理学的には細胞減少層が乏しく神経細胞や軸索が比較的多いことが知られている¹⁶⁾ことより, 同比の低下は病変部における神経細胞の減少よりもむしろ機能低下をより反映したものと推測される。

Ch は神経伝達物質である acetylcholine の成分であり, また膜リン脂質の合成と分解に関与し⁷⁾, 髓鞘の形成が盛んな乳児期に多いと考えられる。本研究の多くの症例で Ch/Cr 比が低下しており, これは髓鞘化の異常を反映したものの可能性があるが, 全例に一致した成績ではなく今後の検討を要する。

本法により非侵襲的な脳代謝物質の測定が可能で

あり、神経遊走障害において脳機能評価に有用と考えられた。今後、各種脳障害や発達障害の機能的側面の評価法としての本法の役割が期待される。

引用文献

- 1) Bloch F, Hansen WW, Packard ME : Nuclear induction. *Phys Rev* (1946) 69, 127.
- 2) Purcell EM, Torrey HC and Pound RV : Resonance absorption by nuclear moments in a solid. *Phys Rev* (1946) 69, 37—38.
- 3) Moon RB and Richards JH : Determination of intracellular pH by ³¹P magnetic resonance. *J Biol Chem* (1973) 248, 7276—7278.
- 4) Cresshull I, Dawson MJ and Edwards RHT : Human muscle analyzed by ³¹P nuclear magnetic resonance in intact subjects, *J Physiol* (1981) 317, 18.
- 5) Cady EB, Costello AM del and Dawson MJ : Non-invasive investigation of cerebral metabolism in newborn infants by phosphorus nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Lancet* (1983) 1, 1059—1062.
- 6) Koller KJ, Zacker R and Coyle JT : N-acetyl-aspartyl-glutamate : regional levels in rat brain and the effects of brain lesions as determined by a new HPLC method. *J Neurochem* (1984) 43, 1136—1142.
- 7) van der Knaap MS, van der Grond J, Luyten PR, den Hollander JA, Nauta JJP and Valk J : ¹H and ³¹P magnetic resonance spectroscopy of the brain in degenerative cerebral disorders. *Ann Neurol* (1992) 31, 202—211.
- 8) Asakura T and Sasahira M : Magnetic resonance spectroscopy and chemical shift imaging of the brain. *Neuroscience* (1994) 20, 83—101.
- 9) Hanefeld F, Kruse B, Holzbach U, Christen HJ, Merboldt KD, Hänicke W and Frahm J : Hemimegalencephaly : Localized proton magnetic resonance spectroscopy in vivo. *Epilepsia* (1995) 36, 1215—1224.
- 10) 成瀬昭二, 高屋和志, 吉岡 博 : 磁気共鳴法による脳の代謝機能画像—小児神経疾患への適応を中心に—. *脳と発達* (1995) 27, 138—145.
- 11) Preul MC, Leblanc R, Cendes F, Dubeau F, Reutens D, Spreafico R, Battaglia G, Avoli M, Langevin P, Arnold DL and Villemure JG : Function and organization in dysgenic cortex. Case report. *J Neurosurg* (1997) 87, 113—121.
- 12) van der Knaap MS, van der Grond J, van Rijen PC, Luten PR, Faber JAJ, Valk J, and Willemse K : Age dependent changes in localized proton and phosphorus MR spectroscopy of the brain. *Radiology* (1990) 176, 509—515.
- 13) 橋本俊顕, 田山正伸, 宮崎雅仁, 藤井笑子, 原田雅史, 三好弘一, 田内美紀, 黒田泰弘 : 脳の ¹H-MRS. *脳と発達* (1994), 26, 26—31.
- 14) Siesjo BK, Folbergrova J, MacMillan V : The effect of hypercapnia upon intracellular pH in the brain, evaluated by the bicarbonate-carbonic acid method and from the creatine phosphokinase equilibrium. *J Neuro-chem* (1971) 19, 2483—2495.
- 15) 成瀬昭二 : 磁気共鳴法による脳の代謝機能画像—小児神経疾患への適用を中心に—. *脳と発達* (1994) 26, S82.
- 16) Barkovich AJ, Chuang SH and Norman D : MR of Neuronal Migration Anomalies. *Am J Radiol* (1988) 150, 179—187.

(平成10年10月29日受理)