

学 位 論 文 題 名

水素核磁気共鳴スペクトロスコピーの

脳虚血性疾患への臨床応用

学位論文内容の要旨

水素核磁気共鳴スペクトロスコピー（proton magnetic resonance spectroscopy: ^1H -MRS）法は水素原子を有する各種の化学物質の定量分析が可能な方法であり、近年、臨床用 MRI 装置を用いて生体局所より spectrum を得る in vivo MRS 法が実用化され、各種の中樞神経系疾患への臨床応用が進められている。脳虚血性疾患においては、 ^1H -MRS 法にて乳酸ピークの出現、N-acetyl-aspartate (NAA)をはじめとする正常代謝物の信号低下、消失等の dynamic な変化が観察されている。NAA については従来より、神経細胞に局在していることが知られておりこれらの代謝物変動から脳組織の viability を推測できる可能性があるのではないかと考えられてきた。当初、in vivo MRS 法の臨床応用は、空間的に領域選択を行った一つの立方体から signal を得る single voxel MRS 法からが開始されたが、single voxel MRS 法では、領域性を持った病変において、病変内の各部における代謝物変化を比較するといった検討を行うことは非常に困難であった。脳虚血の際には、虚血部外縁に ischemic penumbra と称される、神経細胞としての機能は停止しているが細胞死には至らない領域が存在すると考えられており、核医学的手法、電気生理学的手法にてその特徴が記述されている。脳組織の viability が代謝物変化の観点から推測可能であるか検討する為には、ischemic penumbra を含むと考えられる、虚血部の周辺部における代謝物変動を虚血中心部等と比較することが必要であるが、従来の in vivo MRS 法では、臨床例で多数の領域の代謝物変動を同時に観察することは事実上不可能であった。

本研究では、発症後 24 時間以内の脳梗塞急性期症例 5 例に対し、phase encoding を利用して空間定位を行い、一度の測定にて多数の部位より signal を得ることが可能である multi voxel MRS 法 ^1H -CSI/MRSI 法を用いて、虚血部の周辺領域を含めた脳内各部の代謝物変化を観察し、各代謝物の変動を対側 N-acetylated compound (NA) 値との比にて半定量的に評価した。さらに、各症例の慢性期 MRI 画像と発症後早期の代謝物変化とを比較することによって、発症後早期の代謝物変化から、最終的に梗塞巣となる領域が推定可能であるか

検討した。また健常成人例を用いて、臨床用 MRI 装置を用いた ^1H -CSI/MRSI 法の再現性の検討も行った。

結果として、全症例の虚血部において、発症後早期(4 時間以内)より、MRI 上の変化に先行して乳酸信号の出現が観察された。また、最終的に梗塞巣内部、正常領域との境界部、隣接する正常領域となった部位の間では、出現した乳酸値に有意差が認められた($P<0.05$)。乳酸の信号を *in vivo* MRS 法にて観察することにより、脳梗塞早期における虚血部位の診断が可能で、また乳酸値により虚血の程度を判断することが可能であると考えられた。ついで、発症後の経過時間による代謝物の変動を検討したところ、発症後早期であれば、最終的に梗塞巣の内部となる部位においても NA 値の有意な変動は認められなかったが、発症後 12 時間以上経過した症例においては、梗塞巣内部で NA 値の有意な低下が認められた($P<0.0001$)。また、隣接する正常部に含まれる voxel の中で NA/対側 NA 比が normal volunteer 群の平均 $\pm$ SD の範囲にあるものは全体の 76%、平均 $\pm$ 2SD の範囲にあるものは全体の 92%であったが、NA/対側 NA 比が normal volunteer 群の平均-SD、-2SD 以下に低下した voxel では、その 88%、92%が最終的に梗塞となった。虚血の程度、細胞傷害の程度により NA 信号の低下の機序が異なる可能性があると考えられるが、早期に著明な NA 低下を示す領域の組織の viability は極めて低いと考えられた。他の代謝物に関しては、発症後経過時間による有意な信号値の変化は観察されなかった。また、健常成人例を用いた再現性の検討では、各代謝物比の変動係数は 1.4~27%となった。

臨床例において、代謝物の値と虚血後の組織の最終像との関係を統計学的に検討した報告は過去にはなく、本研究の結果、NA、乳酸等の *in vivo* MRS 法にて観察できる代謝物の変動から、最終的に梗塞となる領域が推測可能であり、また、組織の viability の有無について判断する際にも、有益な情報を得ることが可能であると考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 阿 部 弘

副 査 教 授 田 代 邦 雄

副 査 教 授 宮 坂 和 男

学 位 論 文 題 名

水素核磁気共鳴スペクトロスコピーの ・脳虚血性疾患への臨床応用

水素核磁気共鳴スペクトロスコピー法(^1H -MRS 法)は、水素原子を有する各種の化学物質の定量分析が可能な方法であり、近年、臨床用MRI装置を用いて生体局所より spectrum を得る in vivo MRS 法が実用化され、各種の中樞神経系疾患への臨床応用が進められている。脳虚血性疾患においては、乳酸ピークの出現、N-acetyl-aspartate (NAA)をはじめとする正常代謝物の信号低下、消失等の dynamic な変化が観察されている。NAA については、従来より神経細胞に局在していることが知られており、これらの代謝物の変動を観察することにより、脳組織の viability を推測できる可能性があるのではないかと考えられてきた。本研究では、発症後 24 時間以内の脳梗塞急性期症例 5 例に対し、 ^1H -MRS 法にて発症後早期の代謝物変化を観察し、急性期の代謝物変化から、最終的に梗塞巣となる領域が推定可能であるかを検討した。また健康成人例を用いて、臨床用MRI装置を用いた ^1H -CSI/MRS 法の再現性の検討も行った。使用装置は 1.5T 臨床用MRI装置で、撮像シーケンスは、一度の測定にて多数の部位より signal を得ることが可能な multi voxel MRS 法である、chemical shift imaging(CSI)法を用いた。健康成人例を用いた再現性の検討の結果、各代謝物比の変動係数は10%程度であり、臨床例に対しても評価可能であると考えられた。ついで、各症例の慢性期MRI T2強調画像から、正常白質より+2SD 高輝度を呈する点を梗塞巣の輪郭線として抽出し、それを急性期のCSI上に重ね合わせ、全症例において、測定されたvoxelを梗塞巣の内部、境界部、隣接する正常部の3群に分類し、集計した。各代謝物は、対側NA値との比にて半定量的に評価した。全症例にて、MRI上の変化に先行して乳酸信号の出現が観察され、虚血部位が明瞭に描出された。また、最終的に梗塞巣内部、正常領域との境界部、隣接する正常領域となった部位の間では、出現した乳酸値に統計学的有意差が認められた($P<0.05$)。発症後の経過時間による代謝物の変動を検討したところ、12時間以上経過した群にて、梗塞巣内部でNAの有意な低下が認められた($P<0.0001$)。また、最終的に隣接する正常部となったvoxelでは、NA/対側NA比がnormal volunteer群の

平均±SD の範囲にあるものは、全体の 76%、平均±2SD の範囲にあるものは、全体の 92%となったが、NA/対側NA 比が normal volunteer 群の平均±SD および、-2SD 以下に低下した voxel では、その 88%、92%が最終的に梗塞となった。他の代謝物に関しては、梗塞巣の内部、境界部、隣接する正常部の 3 群の間で、有意な信号変化は観察されず、発症後の経過時間による変動も有意ではなかった。本研究の結果より、乳酸信号にて脳虚血の早期診断が可能であり、また、乳酸値にて虚血の程度を推定することが可能であると考えられた。また、虚血の程度、細胞傷害の程度により NA 信号の低下の機序が異なる可能性があると考えられるが、早期に著明な NA 低下を示す領域の tissue viability は極めて低いと考えられた。

公開発表において、宮坂和男教授より、撮像領域の設定に関する質問、代謝物変動による ischemic penumbra の予測の可能性についての質問があった。ついで田代邦雄教授より、代謝物の評価方法について、また、治療内容の代謝物変化に与える影響について質問があった。さらに阿部弘教授から、臨床例における一過性脳虚血の際の代謝物変化についての質問があった。いずれの質問に対しても、申請者は自らの研究に基づく経験や、他の文献の結果を引用し、豊富な知識に基づいて適切に回答した。

本研究の結果、MRS 法にて観察できる代謝物の変動から最終的に梗塞となる領域が推測可能であり、また、組織の viability の有無について判断する際にも、有益な情報を得ることが可能であると考えられた。現在まで、臨床例において、代謝物の値と虚血後の組織の最終像との関係を統計学的に検討した報告はなく、今後、本研究の成果は、脳梗塞急性期における治療法選択の際に役立つものと期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。