

## Tissue Clock Measurement Device としての MRS

五十嵐博中

(臨床神経 2011;51:1178-1181)

Key words : 脳虚血, 磁気共鳴スペクトロスコピー

プロトン磁気共鳴スペクトロスコピー (<sup>1</sup>H-MRS) をもち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決して多くはない。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 <sup>1</sup>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 <sup>1</sup>H-MRS で観察可能な物質および, その急性期虚血性脳血管障害における変化とメカニズムを自験例を示しつつ概説する。

### 1. 急性期虚血性脳血管障害の biomarker としての MRS visible metabolites

Fig. 1-a に典型的な正常例および脳虚血時のスペクトルを示す。通常の臨床用 MR にて明確にピークが定量可能である代謝物としては, Neuron に特異的に存在すると考えられている N-acetyl aspartate (NAA), Creatine shuttle の基質である Creatine (および Phospho-Creatine), 細胞膜の構成脂質を反映した Choline が通常みとめられ, 病的な状態においてはしばしば乳酸のピークが出現する。各代謝物中で, 脳虚血急性期において著明な変化を呈するのは, 酸素供給の低下による嫌気性解糖後進の結果としての乳酸の増加および, エネルギー代謝障害の結果としての NAA の低下である。NAA はそのほとんどが neuron, とくに axon, synaptosome に局在し<sup>1)</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 neuronal density を反映していると考えられる。一方, 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>2)</sup>, energy dependent であるため, 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産生が低下するとともに, 虚血負荷を受けた細胞のイオン分布障害にともない, 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, 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。

### 2. 急性期脳虚血の MRS 所見と病態

我々は動物実験において, 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>, 臨床データにおいても同様の直線的な低下がみとめられている (Fig. 1-b)。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 <sup>1</sup>H-MRS による評価をもちいることにより, 組織の可逆性をある程度評価できる可能性を示唆している。

一方, lactate の上昇は NAA の低下に先行して, 虚血発症早期からみとめられており, 実験系では虚血発症直後から lactate の上昇がみとめられている<sup>3)</sup>。また, 空間的なスペクトルの変化をみると, Fig. 1-c に示したごとく NAA の低下部位が虚血の強い DWI 陽性病巣周辺に限局しているのに対し, 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) にわたり上昇しているのがわかる。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>4)</sup>。

### 3. MRI で変化のみとめられない部位における障害の検出

Fig. 2 に発症 7 時間後に最初の撮像をおこなった MCA 主幹部の CES, 再開通症例の経時的変化を示す。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 の低下をみとめるとともに, 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 Fig. 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。動物実験においては, 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>5)</sup>, <sup>1</sup>H-MRSI では

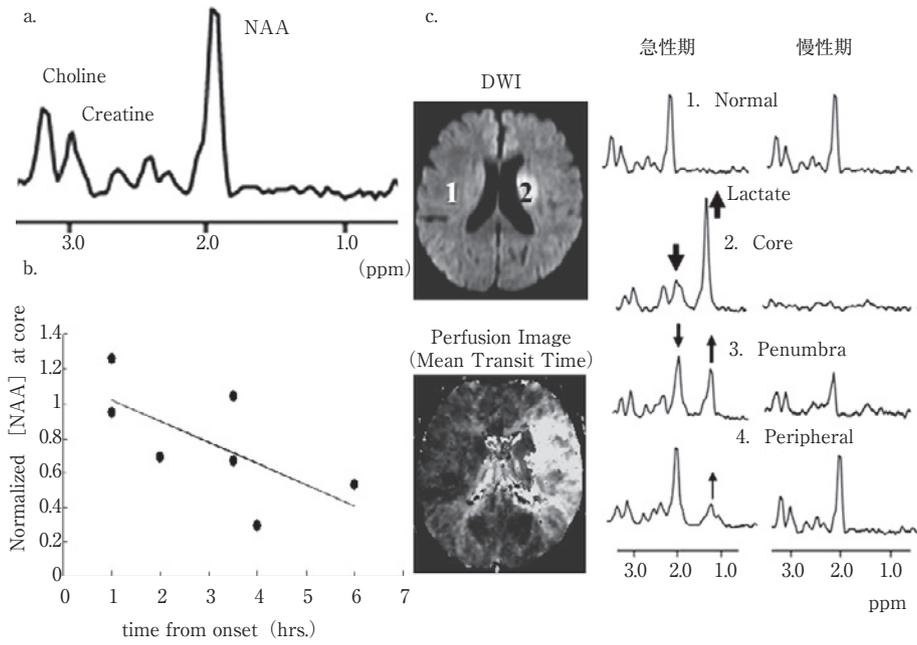


Fig. 1 a. 正常 1H-MRS. b. 虚血時間と共に NAA は直線的に低下している. c. 虚血侵襲の違いによるスペクトルの変化.

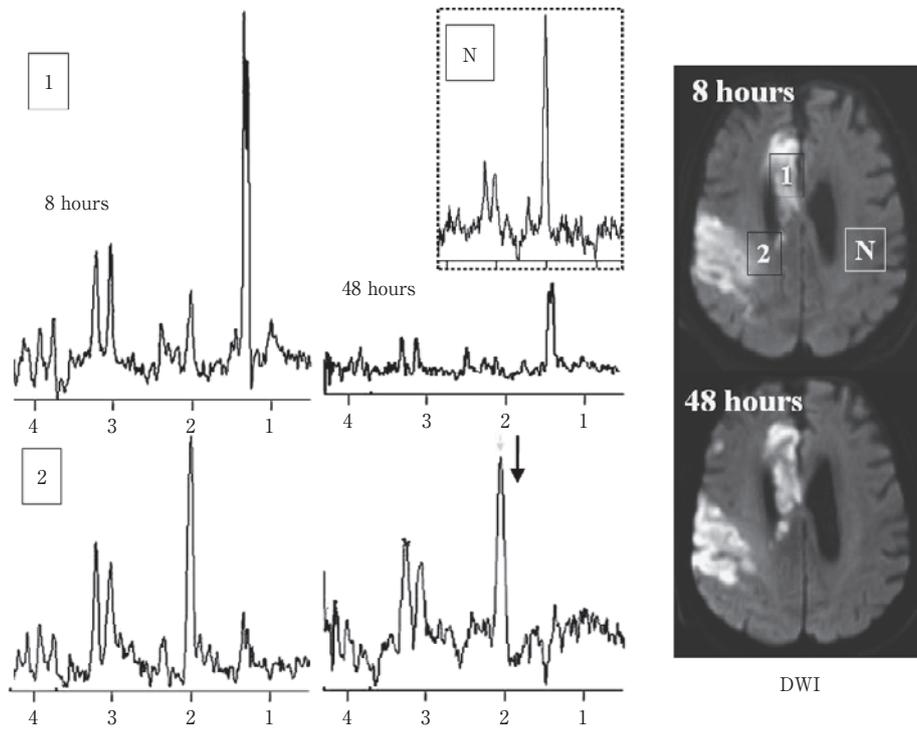


Fig. 2 発症 6 時間後の CES, MCA 主幹部閉塞後再開通をきたしたと思われる症例.

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 では描出できないものの、同様の病態は病理組織や <sup>11</sup>C-flumazenil をもちいた PET study<sup>6)</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 をみている可能性があると考えられる。Selective neuronal loss をみ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 で大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 の低下がみとめられている。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>7)</sup>が、無症候性の内頸動脈閉塞<sup>8)</sup>、ないしは TIA として一過性黒内障のみを生じた症例<sup>9)</sup>では NAA の低下はみられなかったという報告がみられる。

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 (Fig. 1-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えても、時間経過と共に selective neuronal loss をきたす可能性があると考えられる (Fig. 1-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 (Fig. 1-c, 右 [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もっと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まだみられていないものの、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みとめられるために、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秘めている。また、急性期血行再建のもっとも深刻な 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きたしやすいことが報告されており<sup>10)</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、<sup>1</sup>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。

## 文 献

- 1) Tallan HH, Moore S, Stein WH. N-Acetyl-L-aspartic acid in brain. *J Biol Chem* 1956;219:257-264.
- 2) Bates TE, Strangward M, Keelan J, et al. Inhibition of N-acetylaspartate production: implications for <sup>1</sup>H-MRS studies in vivo. *Neuroreport* 1996;7:1397-1400.
- 3) Igarashi H, Kwee IL, Nakada T, et al. <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopic imaging of permanent focal cerebral ischemia in rat: longitudinal metabolic changes in ischemic core and rim. *Brain Res* 2001;907:208-221.
- 4) Muñoz Maniega S, Cvorovic V, et al. Changes in NAA and lactate following ischemic stroke: a serial MR spectroscopic imaging study. *Neurology* 2008;71:1993-1999.
- 5) Memezawa H, Smith ML, Siesjö BK. Penumbra tissues salvaged by reperfusion following middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke* 1992;23:552-559.
- 6) Baron JC. How healthy is the acutely reperfused ischemic penumbra? *Cerebrovasc Dis* 2005;20(Suppl 2):25-31.
- 7) Rutgers DR, van Osch MJ, Kappelle LJ, et al. Cerebral hemodynamics and metabolism in patients with symptomatic occlusion of the internal carotid artery. *Stroke* 2003;34:648-652.
- 8) Lythgoe D, Simmons A, Pereira A, et al. Magnetic resonance markers of ischaemia: their correlation with vasodilatory reserve in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:58-62.
- 9) Rutgers DR, Klijn CJ, Kappelle LJ, et al. Cerebral metabolic changes in patients with a symptomatic occlusion of the internal carotid artery: a longitudinal <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy study. *J Magn Reson Imaging* 2000;11:279-286.
- 10) Franke C, Brinker G, Pillekamp F, et al. 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* 2000;20:583-591.

**Abstract****Proton magnetic resonance spectroscopy as a time clock measurement device in cerebral ischemia**

Hironaka Igarashi, M.D., Ph.D.

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

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

(Clin Neurol 2011;51:1178-1181)

**Key words:** brain ischemia, Magnetic Resonance Spectroscopy

---