

脱髄疾患における MR 撮像法の最先端

原田 雅史¹⁾

要旨：脱髄疾患は、時間的・空間的にも様々な変化を生じ、通常の MRI では、 T_2 強調像 (T_2 -WI) や fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) 像で高信号を呈し、活動性のある部位では造影剤による増強効果を示すことが多い。しかし、これらの画像で明らかな異常をみとめないが、症状を呈し臨床的には脱髄性疾患と診断される病変が存在する。これらに対しては特別な撮像法である magnetization transfer contrast 法や diffusion tensor imaging 法、あるいは MR spectroscopy といった advanced MRI の手法が有用である。今後は病理学的な評価のみならず、分子生化学的な変化についても評価をおこなうことで、より症例ごとの詳細な病態把握が可能となり、正確な治療や予後予測などに応用できるようになると期待される。

(臨床神経 2013;53:1094-1096)

Key words : MRI, スペクトロスコピー, 拡散テンソル, 脱髄

はじめに

脱髄疾患は、時間的・空間的にも様々な変化を生じ、通常の MRI では、 T_2 強調像 (T_2 -WI) や FLAIR 像で高信号を呈し、活動性のある部位では造影剤による増強効果を示すことが多い。しかし、これらの画像で明らかな異常をみとめないが、症状を呈し臨床的には脱髄性疾患と診断される病変が存在する。MRI で一見正常にみえる病変のことを normal appearing white matter (NAWM) と称して、検討がおこなわれている。髄鞘を作成するグリア細胞や髄鞘が取りかこむ軸索の評価も重要で、それらには MR spectroscopy (MRS) をもちいることが可能である。これにより NAWM であっても、グリア細胞の増生を反映する所見やニューロンの評価となる代謝物の低下がみられることが知られている。

この論文では、機能的情報を取得できる新しい MRI の発展について、とくに MRS を中心に紹介し、今後の応用について考察する。

NAWM の評価について

NAWM を検出できる手法として、MRI では下記のような方法が提案されている。

Magnetization transfer contrast 法

MRI では主として可動水からの信号をえることができるが、可動水と固形水との間では、プロトンの異動がおこなわれているため、固形水を抑制することで可動水の信号を増加

させることができる。これを利用して、固形水と可動水の割合を算出することができ、この割合が緩和時間の変化よりも鋭敏に NAWM の病変を検出することができることが報告され、NAWM の検出に有用と考えられている。

Diffusion tensor imaging (DTI) と Q space analysis

病変の主座は髄鞘であることから髄鞘化の程度や破壊などを評価できる diffusion tensor imaging によって水の拡散異方性の情報を利用する方法が有用である。異方性の定量値として fractional anisotropy (FA) 値をもちい、みかけの拡散係数である apparent diffusion coefficient (ADC) 値と併せて臨床診断にもちいる。また、定量画像は、正常なデータベースと比較することにより、統計学的な有意差の検出も可能である。最近では水の拡散異方性について Q space 解析による新たな方法も検討されている。これは拡散を検出する傾斜磁場の強度を変化させることで、拡散の分布を評価する手法であり、NAWM における変化を鋭敏に検出できるという報告がみられる。

MR spectroscopy (MRS)

MRS は、組織内の代謝物を非侵襲的に評価する手法であり、NAWM における代謝物の変化を検出でき、正常組織と区別することが可能である。臨床でもちいられる MRS はほとんどが proton を対象とした proton MRS であるが、この手法は、組織内の水以外の代謝物の変化を評価できるという点で、上記二つの手法とは異なっている。Proton MRS では多くの情報を取得できるが、そのためには観察できる代謝物についての基礎的な知識が必要であるため、次項で解説する。

¹⁾ 徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部放射線科学分野 [〒 770-8503 徳島県徳島市蔵本町 3 丁目 18-15]
(受付日 : 2013 年 5 月 30 日)

Table 1 Metabolites observed by Proten MRS.

代謝物	意義
NAA	神経細胞に比較的高濃度に局在している。正常神経細胞の密度に相関すると考えられる。ミトコンドリアの ATP に間接的に依存。
Cr	クレアチンとリン酸化クレアチンの総量を反映する。神経細胞やグリア細胞などの細胞密度に相関するばあいが多い。
Cho	細胞膜代謝に関係するリン脂質の材料となる代謝物であり、細胞膜代謝の破壊や亢進と相関することが多いと考えられる。
Glx	グルタミン酸は興奮性シナプスの神経伝達物質であり、グルタミンは astrocyte でグルタミン酸を合成する材料となる。グルタミン-グルタミン酸サイクルが存在することが知られている。
mIns	astrocyte における濃度が高く、グリア細胞の増殖と相関が高いと考えられている。
lac	嫌気性解糖の結果生じる代謝物であり、エネルギー代謝障害の程度の指標となりえると考えられている。
lipid	脂質代謝の亢進のほか、細胞の壊死や破壊の際にも上昇する。細胞膜の代謝亢進の際にもみとめられることがある。

proton MRS で観察できる代謝物と 多発性硬化症 (MS) における臨床有用性

proton MRS で観察できる主たる代謝物は Table 1 のようなものである。この中で病変に比較的高濃度の代謝物はコリン含有物質 (Cho) であり、細胞膜の合成や破壊に関係し、炎症や腫瘍の際に上昇する。また、N-acetyl aspartate (NAA) は神経細胞や軸索に局在性が高く、ニューロンの障害で低下することが多い。乳酸 (Lac) は嫌気性代謝のばあいに増加がみとめられる。グルタミン酸 (Glu) やグルタミン (Gln) は、神経伝達物質としても利用され、高濃度の Glu は細胞毒性が高いことが知られている。Myo-inositol (mIns) は、アストロサイトなどのグリア細胞に多いことから、グリアマーカーとして利用されることが多い。

脱髄性疾患の MS における MRS 所見は以下のように報告されている。Bakshi ら¹⁾によれば急性期病変や NAWM で Cr, Cho, mIns, Glu の上昇をみとめ、NAA の低下をみとめている。また、Rovira らは急性期では Cho, Lac, Lipid, mIns, Glu の上昇を NAA の低下をみとめているが、慢性期では mIns の上昇および NAA の低下をみとめ、Cho, Lac, Lipid は正常化することを報告している²⁾。さらに、Glu は急性期病変のみで上昇がみられ、急性期病変における軸索損傷と Glu による神経毒性との関連が示唆されている。Mader らは NAA は急性期、慢性期いずれも低下しているが、可逆的な部分では若干の回復がみられることを報告している³⁾。Cho, lac, Lipid は急性～亜急性期 (3～6 ヶ月) まで上昇し、その後徐々に低下し、慢性期には正常化するが、mIns は急性期～慢性期に上昇するとしている。一方 Cr は急性期にはほぼ不変であるが、慢性期に若干上昇することがある。

以上より、MS における MRS の所見は下記のようにまとめることができる。

- 1) MS の病変の時期により相違がみられる。
- 2) 急性期でも病変により NAA の低下がみとめられ、軸索損傷や変性が示唆される。
- 3) 急性期に mIns の上昇がみとめられるばあいと正常範囲に留まるばあいがある。

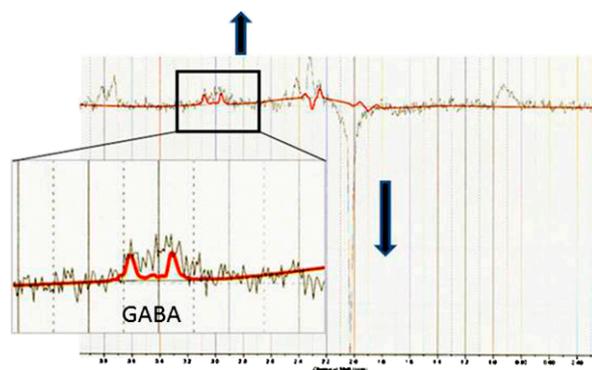


Fig. 1 GABA signal observed by MEGA-PRESS.

- 4) 急性期の Glu/Gln の上昇を示唆する報告があり、軸索損傷や変性との関連が示唆される。

MS における proton MRS の有用性は、NAWM の評価が可能であるほか、MS 病変の活動性の評価や発症時期の推測、NAA をもちいた軸索損傷の程度の評価、mIns をもちいたグリア増生の評価およびグルタミン酸放出による神経細胞毒性の程度の評価などを挙げるができる。

信号編集による微量代謝物の評価

Glu が興奮系の神経伝達物質の代表的物質であるが、抑制系の代表的な神経伝達物質としては γ -アミノ酪酸 (GABA) が挙げられる。Glu と GABA の両方を評価することは、神経の興奮と抑制という調節機能を検討する上で重要と考えられるが、GABA は Glu よりも濃度が低いため通常の MRS では評価が困難であった。しかし、信号編集の手法をもちいれば神経伝達物質である GABA などの微量物質の評価も可能である。Fig. 1 は MEGA-PRESS と呼ばれる周波数選択的パルスにより GABA の信号編集をおこなってえられた GABA のスペクトルであり、3.01 ppm に二峰性の信号がみとめられる。さらにこの手法をもちいると抗酸化物質であるグルタチオンやアスコルビン酸といった微量代謝物も検出が可能である。

このように信号編集をもちいた MRS による非侵襲的な代

謝物評価は、これまで観察が困難であった微量代謝物を分離して評価することができ、今後疾患との関連や病態評価についての有用性が検討されることになると考えられる。

結語

脱髄性疾患では通常の画像における病態や病勢の正確な評価が困難であることが多く、そのため組織や分子レベルでの動態を評価できる機能的な MRI の手法がとくに有用であると考えられる。今後は病理学的な評価のみならず、分子生化学的な変化についても評価をおこなうことで、より症例ごとの詳細な病態把握が可能となり、正確な治療や予後予測などに応用できるようになると期待される。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Bakshi R, Thompson AJ, Rocca MA, et al. MRI in multiple sclerosis: current status and future prospects. *Lancet Neurol* 2008;7:615-624.
- 2) Rovira A, Leon A. MR in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: an overview. *Eur J Radiol* 2008;67:409-414.
- 3) Mader I, Rauer S, Gall P, et al. 1H MR spectroscopy of inflammation, infection and ischemia of the brain. *Eur J Radiol* 2008;67:250-257.

Abstract

Cutting-edge of advanced MRI for demyelinating diseases

Masafumi Harada, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Radiology, University of Tokushima

Demyelination shows different pathological changes spatially and temporarily, but conventional MRI cannot correctly demonstrate such pathological differences. Recently several advanced MRI techniques are introduced and especially magnetization transfer contrast, diffusion tensor imaging and MR spectroscopy are reported as the useful techniques to detect pathological and neurochemical differences on demyelinating diseases. By these newly-developed techniques, it may be possible to detect pathological and neurochemical changes on demyelinating diseases more correctly, leading to more appropriate therapy and correct prediction of patient's prognosis.

(*Clin Neurol* 2013;53:1094-1096)

Key words: MRI, MRS, DTI, demyelination
