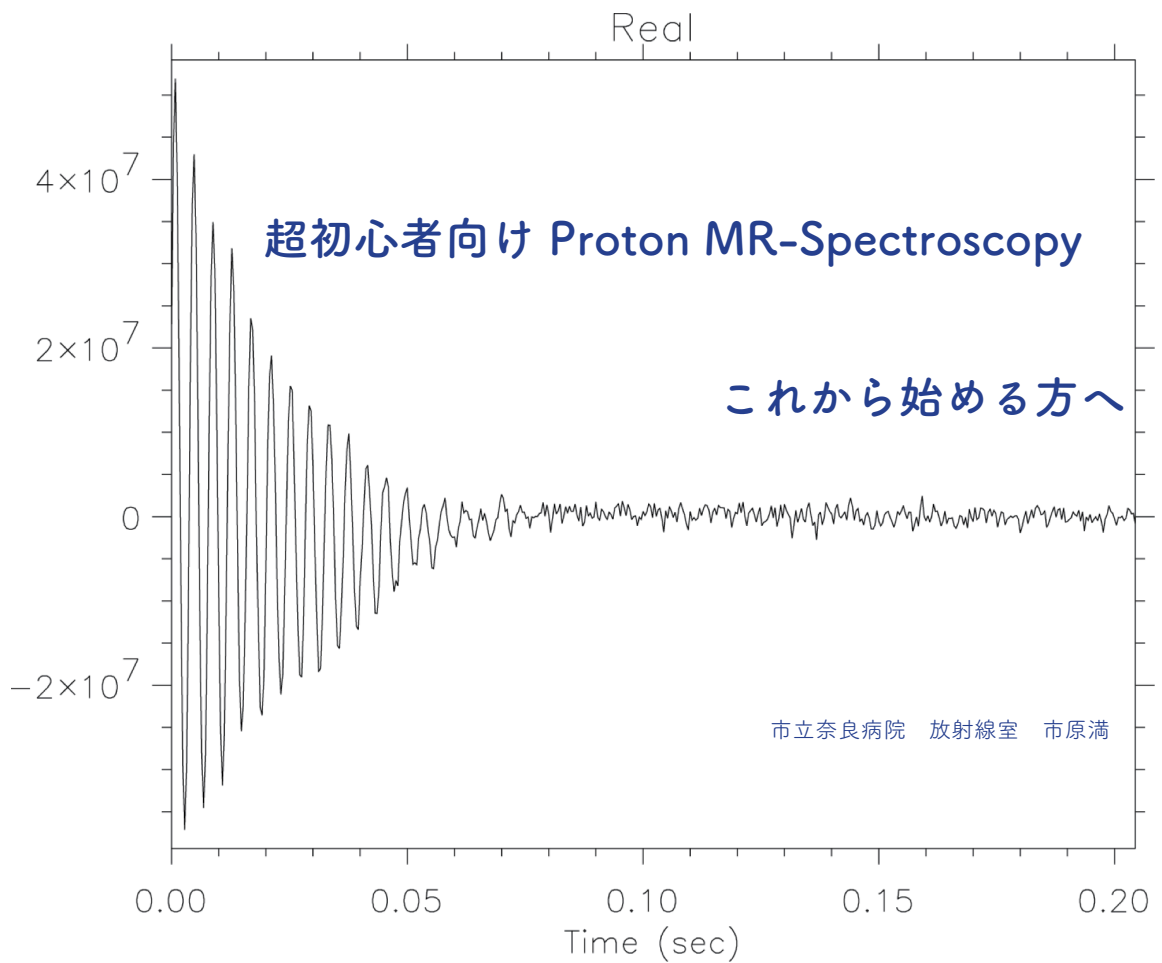




- MRS について
- MRS で何が分かるの？
- NMR の歴史的な流れ
- 最低限覚えなくてはならない専門用語
- シーケンスのパラメータ、TE/TR の設定
- 脳に含まれる代表的な代謝物について
- では、実際に測定してみましょう
- シミングを失敗した時
- 経過観察をおこなう場合
- データ解釈のヒント
- MRS が苦手・ダメな部位、検査が不能になる場合

MR-Spectroscopy (MRS) を知っている方はどれくらいおられるのでしょうか。

実際に臨床で使用した経験のある方はかなり少数ではないでしょうか。

「オーダーされたので検査したけど、出てきたスペクトラムで何が分かるか知らないし、それが良いか悪いかも分からない。」

これではせっかく検査をおこなっても、何も面白くありませんね。

でも、スペクトラムの意味するものがわかってくると、だんだん面白くなってきます。仕事は楽しくやらないと長続きしませんので、少しでも興味が湧くようにお手伝いできればと考えています。

私自身の話で恐縮ですが、MRS との関わりは 1990 年頃に京都で開催された放射線技術学会総会の機器展示会場で、どこかのブースの MRI 担当者から

「脳腫瘍が解明できるかもしれない、MRS はここまで進んでいます」

と説明を受けたことに始まります。

その後、自分で MRS を施行することになったのはそれから 10 年が経過した 2000 年 12 月、埼玉県秩父地方に新規開設した病院に赴任してからで、その人口 6000 人の新病院に導入された GE 社の 1.5T 装置にはプロトン計測用の PROBE (proton brain exam) だけではなく、解析ソフトウェアの SAGE(spectra analysis GE) と多核種 MRS (Multi Nuclear Spectroscopy: MNS)、 ^{31}P 計測用の $^1\text{H}/^{31}\text{P}$ ダブルチューニングコイル、 ^{31}P 専用のフレキシブルコイルも同時に導入されました。

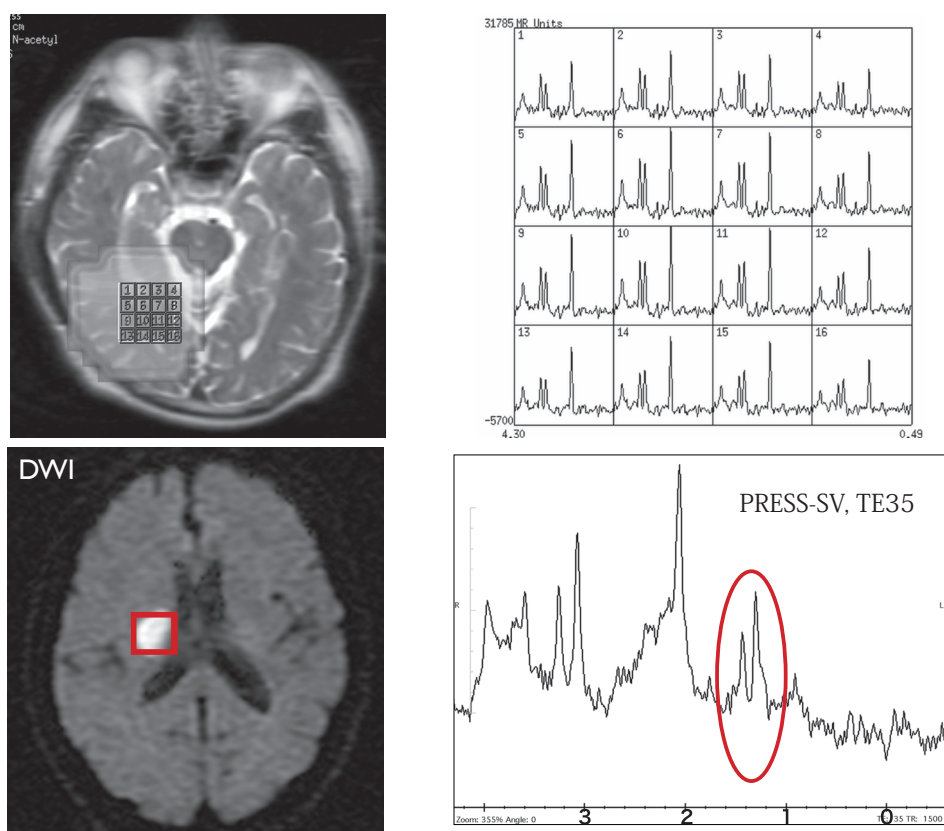
導入されたら結果を出さないわけにいかず、アプリの方に教えて頂いたプロトンの測定方法と装置付属の説明書を頼りに資料がほとんどない状態で始めることになりました。装置立ち上げの際にトレーナーで来て頂いた GE アプリの S 藤さんには本当にお世話になりました。

そして記念すべき 1 例目は装置稼動後 52 人目で、マニュアルどおりに CSI (chemical shift imaging) のスペクトラムが表示されて感激したのを憶えています。(図 1a, 1b)

2001 年の 8 月、急性期脳虚血患者さんに MRS を施行する機会があり、DWI の高信号領域に Lac (lactate) のピークが出現 (図 1d 赤丸) するのを見つけてから俄然興味が湧いてきました。その後、脳虚血／梗塞に対して多くの検査を行ったところ、画像に現れない変化をスペクトラムで捉えられることが分かり、2 年ほどかけて症例を集めて学会報告をしました。その後も多くの検査を行い MRS 測定方法についてのコツや OVS (outer volume suppression) の効果的使用法など、検査を行う立場からいろいろな方法について研究してきました。

ここでは NMR/ MRS の難しい理論には一切触れません。これから始める方でも良質なスペクトラムを得られる技術について解説していきたいと思います。

画像データは使用経験のある GE/ Signa Ver8.2-23 を使用しています。他メーカーとスペクトラム表示手法やシムデータの許容値などが異なると思いますが、測定方法には大きな差は無いと思います。



(図 1)

1a, 1b:2001 年某日、記念すべき一例目の MRS は CSI(TE=144ms) でした。検査目的は記憶の彼方となりましたが、マニュアル通りのスペクトラムを出すことができています。

1c, 1d TE=35ms, TR=1500ms: 今では常識ですが、脳虚血に施行したところ、Lac のピークが上昇していることに気が付きました。

1a	1b
1c	1d

MRS について

MRS は当初から脳神経放射線領域で発展してきました。感度が均一な頭部専用の QD コイルが使える検査がし易いことに加え、腹部に比べてコンタミネーションの影響が圧倒的に少なく、脳細胞に特異的な代謝物が存在すること、バイオプシーに比べ安全で再現性が高く非侵襲的に経時的変化の追跡が可能で、何度でも検査ができるためです。MRS は脳腫瘍の評価とフォローアップに不可欠で、神経膠腫の生存期間の予想や変性疾患の分類、治療効果の確認など非常に有用なツールとして世界中で認識されています。

日本では MRI の設置台数は世界一ですが、MRS については残念ながら後進国です。
担当技師が知らない（測定できない）と MRS の臨床使用は不可能です。

MRS では細胞の生命活動による代謝物を非侵襲的に直接測定できるため、画像診断の補助的役割を持っています。

診断に役立てるためには、

1. 疾患（腫瘍）や臓器の特異的な代謝物の特定
2. スペクトラムの特異的な経時的変動の有無
3. 薬物による変動の特定

が必要になります。

MRI は解剖学的情報ですが、MRS は生物学的情報であり分光表示 (spectrum) が主たる表示で、CSI では測定領域内における各代謝物の体内分布を示した代謝画像 (metabolic image) の作成ができます。

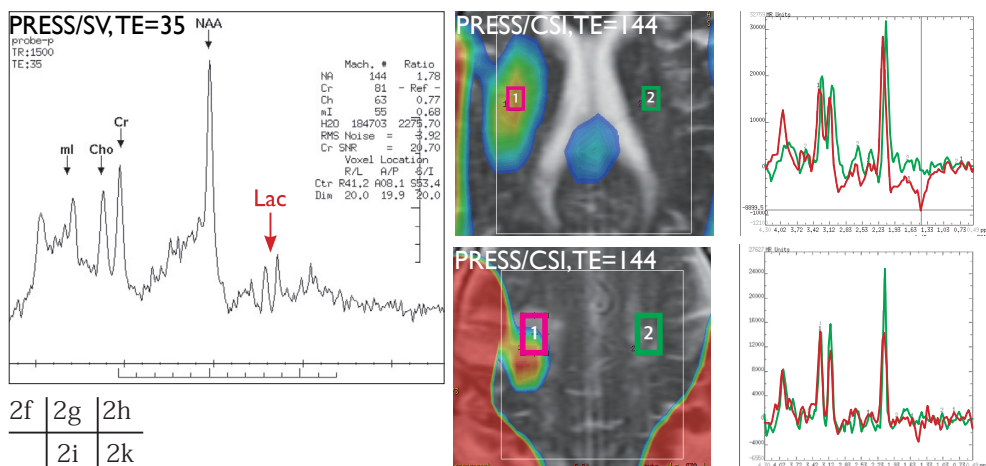
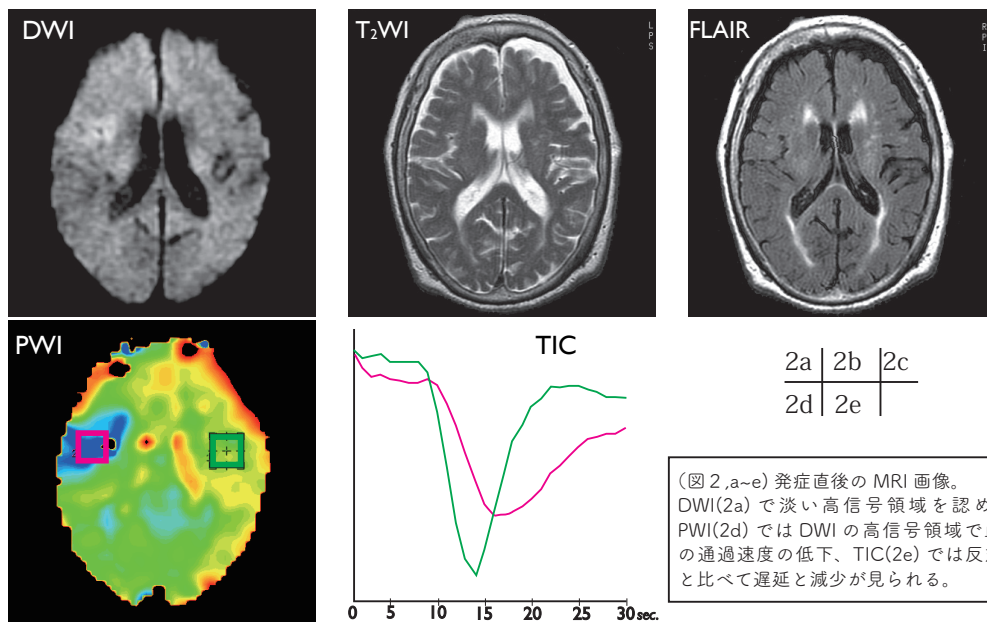
MRI や CT は万能ではありません。MRS は限られた分野にしか利用できないので、検査目的を明確にしなければ何をやっているのか分からなくなります。しかし、目的にかなう測定結果が得られた場合は、他の検査方法では絶対に得ることが出来ない有益な情報が得られます。

「MRI や CT の画像に現れない変化を捉えることが出来るかもしれない、病態解析が可能となるかもしれない」ところに有用性があります。

MRS で何が分かるの？

1.5T で撮像した脳虚血発症直後の画像です。DWI (図 2a) では虚血部位がわずかに信号強度が増加していますが、T₂WI、T₂-FLAIR (図 2b,2c) では変化が認められず、PWI (図 2d) と TIC(time intensity curve, 図 2e) から Type-2* のペナンプラが存在して血栓溶解の対象になることが分かります。しかし、MRI でわかるのはここまでです。(*都立荏原病院 井田先生による分類)

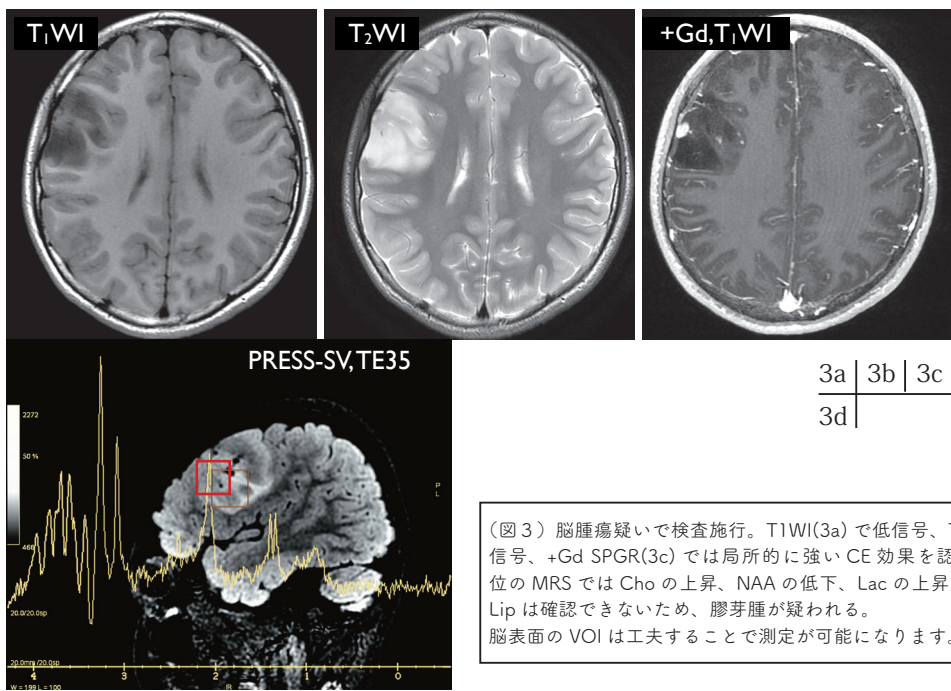
同一スライス虚血部位の MRS-SV(single voxel) のスペクトラム (図 2f) では、嫌気性代謝により Lac の蓄積が始まり 1.33ppm に二峰性のピークが出現しています。CSI のスペクトラム (図 2g,2h) では、健側に対して虚血部位は NAA, Cr, Cho のピーク高さはほぼ同じですが、Lac の負のピークが存在しており、Lac の代謝画像 (metabolic image) では虚血部位に一致して Lac が蓄積しています。また、左右のスペクトラムのズレが生じていることから虚血部位の温度が約 1℃上昇していることが想定されますが、8 日後の CSI (図 2i,2k) では左右の温度差が無くなっています。これらは MRS でのみ知り得る情報です。



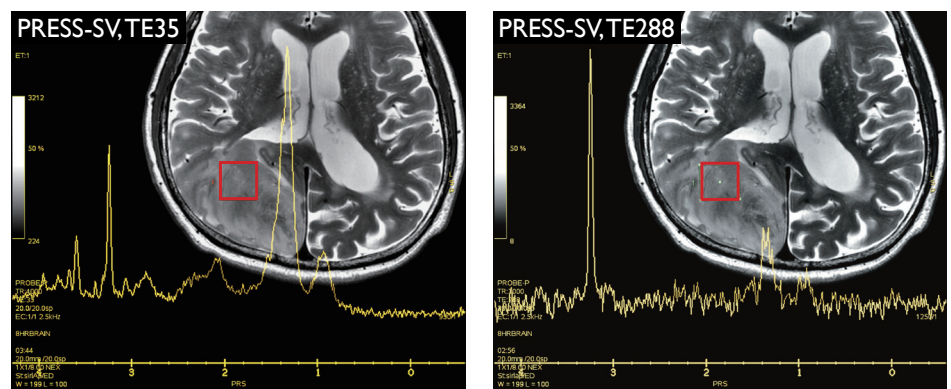
脳腫瘍では、T₂WI, T₁WI, +Gd-T₁WI (図 3a,3b,3c)から腫瘍の存在が分かります。MRS-SV のスペクトラム (図 3d) では Cho が上昇して NAA が低下していますが脱落はしておらず、Lac は二峰性のまま低いピークを示すので、ある程度の灌流が確保されていることが想定されます。また Cho の上昇が大きいこと、Lip が存在しないことから膠芽腫が鑑別としてあげられます。

別の症例 (図 4a,4b) では大きな腫瘍の存在がわかりますが、SV のスペクトラムを見ますと TE=35ms (図 4a) では Lip が大きく上昇しており、腫瘍内部の細胞膜破壊 (細胞壊死) が存在することが想定され、Cho が大きく上昇して Cr, NAA は存在の確認ができないほど低く見えます。TE=288ms (図 4b) では Lip の信号が抑制されて Lac が出現しています。Cho のピークが非常に高く、やはり Cr, NAA は存在しないように見えます。Cho の非常に高いピークは HCC/ CCC の脳転移で見られることが多いため、その鑑別が必要となります。

MRI では Gd 造影剤を使用しても特異度がそれほど向上しないのですが、MRS では画像に現れない変化を捉えており、悪性度の分類を可能にすることができる強力な補助的検査です。



(図 3) 脳腫瘍疑いで検査施行。T₁WI(3a) で低信号、T₂WI(3b) で高信号、+Gd SPGR(3c) では局所的に強い CE 効果を認めるが、同部位の MRS では Cho の上昇、NAA の低下、Lac の上昇が見られるが、Lip は確認できないため、膠芽腫が疑われる。脳表面の VOI は工夫することで測定が可能になります。



4a | 4b

(図 4) TE35(4a) のスペクトラムでは Lip9, Lip13 のピークが大きいため Cho 上昇以外の詳細が不明です。TE288(4b) では Lip の信号が無いので、隠れて見えなかった Lac が出現しています。Cho のピークが非常に高く、Cr は確認できません。NAA は脱落しているようです。このような高い Cho のピークは HCC/CCC の脳転移でよく見られます。

NMR の歴史的な流れ

ある技術について考えるためには、その技術の発展の歴史を知ることが重要である。技術の発展は無秩序に起るものではなく、必ず何らかの必然性に裏打ちされており、その流れを研究開発における様々なヒントが得られる。(中井敏晴、他、NMR から MRI、そして f MRI- その医療福祉技術への応用)

- 1938 年, Rabi が NMR 信号検出に成功: 1944 年ノーベル物理学賞
- 1946 年, Broch (スタンフォード大学) と Percell (ハーバード大学) が核磁気共鳴現象の信号検出に成功: 1952 年ノーベル物理学賞
- 1966 年, Ernst; フーリエ変換分光法の確立: 1991 年ノーベル化学賞
- Lauterbur, Mansfield; NMR 信号の画像化: 2002 年ノーベル医学生理学賞

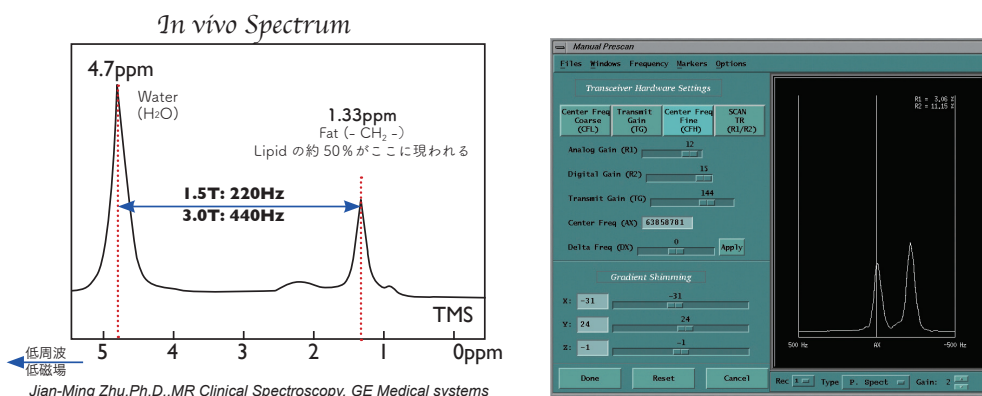
物理学 → 緩和, Inter- and Intra atomic Effects
化学 → 分子構造, Molecular Structure
生化学 → 分子システム, Molecular Systems
生物学 → 複合システム, Complex Systems
薬学 → MRI and MRS
画像診断 → MRI, MRS, DWI, f-MRI

NMR 信号の検出に成功してから物理学、化学、生化学、生物学の分野で発展してきました。

現在では分析用 NMR 装置として、4.7T, 9.4T, 17.6T (プロトン共鳴周波数がそれぞれ 200MHz, 400MHz, 750MHz) の超高磁場マグネットが市販されています。

普段使用されている装置で、脂肪抑制のシミング時に表示されるプラットフォーム (図 5b) には、4.7ppm に水 (H_2O)、1.33ppm に脂肪 ($-\text{CH}_2-$) のピークがあることはご存知だと思いますが、その周波数差は 1.5T で 220Hz、3.0T では 440Hz と静磁場強度が高くなるほど差が広がっていきます (図 5a)。ちなみに、1.5T での Lac の二重線は 7.3Hz 離れています。周波数が高くなると周波数方向の分解能が向上してピーク幅が狭く深くなるため、分析機では 9.4T (プロトンの共鳴周波数が 400MHz) がよく使われます。3T の方が分解能が良好と言われるのは、周波数の差が大きいいことによりますが、磁場強度が高くなると磁化率による影響も大きくなるため、臨床機では必ずしも 3T > 1.5T とはなりません。

CHESS のシミングの時に表示されるスペクトラムは水と脂肪に特化していますが、MRS のスペクトラムと基本的には同じです。ただし、Canon (東芝) の製品は X 軸が左右逆 (右に向かってシフト量が増える) になっています。



(図 5a) 1.5T と 3.0T の違いと、(図 5b) CHESS のシミング時に表示されるプラットフォーム

5a | 5b

最低限覚えなくてはならない専門用語（各社共通）

- spectrum；スペクトラム（分光表示）
- VOI (volume of interest)；測定領域・・・voxel ではありません、念のため。
- OVS (outer volume suppression)；MRS で使用するプリサチュレーション
- contamination(コンタミネーション)；VOI 周囲からの信号の混入・・・これが非常に厄介な現象です
- PRESS (point resolved spectroscopy), STEAM (stimulated echo acquisition mode)；臨床用 MRI 装置で利用できるシーケンス。多くは SNR の良好な PRESS を使用しており、STEAM の使用は限定的です。
- SV (single voxel)
- CSI (chemical shift imaging), SI (spectroscopic imaging), multi voxel；この3つは同じものを指しますが、メーカーにより呼び方が異なります
- metabolic image（代謝画像）；カラーマップとも呼ばれ、各々の代謝物の信号強度をカラー表示したもので、基準物質との比 (Cho/Cr, NAA/Cr 等) を表示することも可能です。
- 主要代謝物名の略号とフルスペル (NAA: N-acetylaspartate, Cr: creatine, Cho: choline, mIo:myo-inositol, Lac: lactate)、ケミカルシフト (ppm) と、使用している装置での正常脳のピークの平均値

スペクトラム：spectrum について

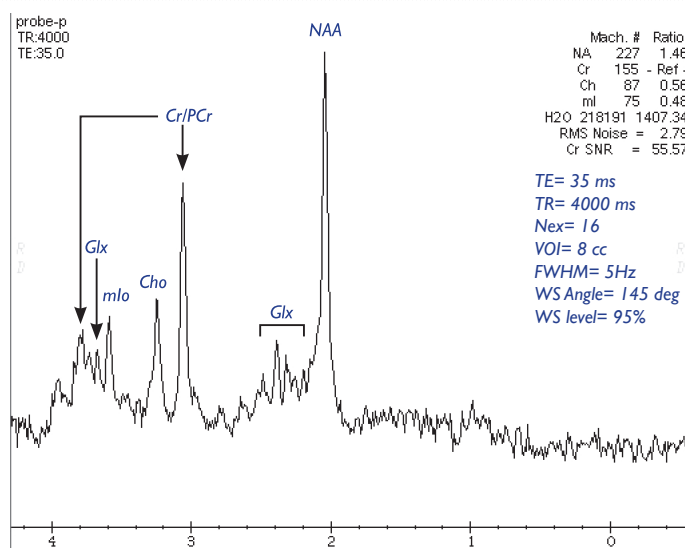
周波数成分を分離することを分光法 (spectrum) と呼びます。

化学構造や化学的性質の違いから生じる代謝物からの異なる周波数の信号を分離し、化学シフトとして表現すること*で、過去からの慣習により右に基準物質の TMS (0.00ppm) を置き、左に向かってシフト量が増える書式が国際的な決まりになっています。基準物質の共鳴周波数との差を測定し、Hz 単位で表わすことができますが (Hz 単位では静磁場の 1H 共鳴周波数に依存します)、測定周波数で除して 10^6 倍にした ppm 単位で表すことで磁場依存性がなくなります。

*原田雅史、他、乳腺 proton MRS の測定法と有用性：基礎から臨床まで

使用する装置メーカーやソフトウェアによりスペクトラムの表示方法が異なるため、他社データとの直接比較ができません。

(図6) は GE/Signa 3.0T による PROBE-SVTE=35ms、TR=4000ms で計測したの健康人のスペクトラムです。GE/PROBE-SV では、スペクトラムの Y 軸に目盛りが付きませんので、画像右上に表示される数値を読む必要があります。



(図6) GE/3T による健康者の標準的な脳スペクトラム
メジャーピークのケミカルシフトを覚えましょう。
PRESS-SV TE=35, TR=4000, Nex=16, VOI=8cc, FWHM=5Hz

スペクトラムについて、GE/PROBE の例で説明します。

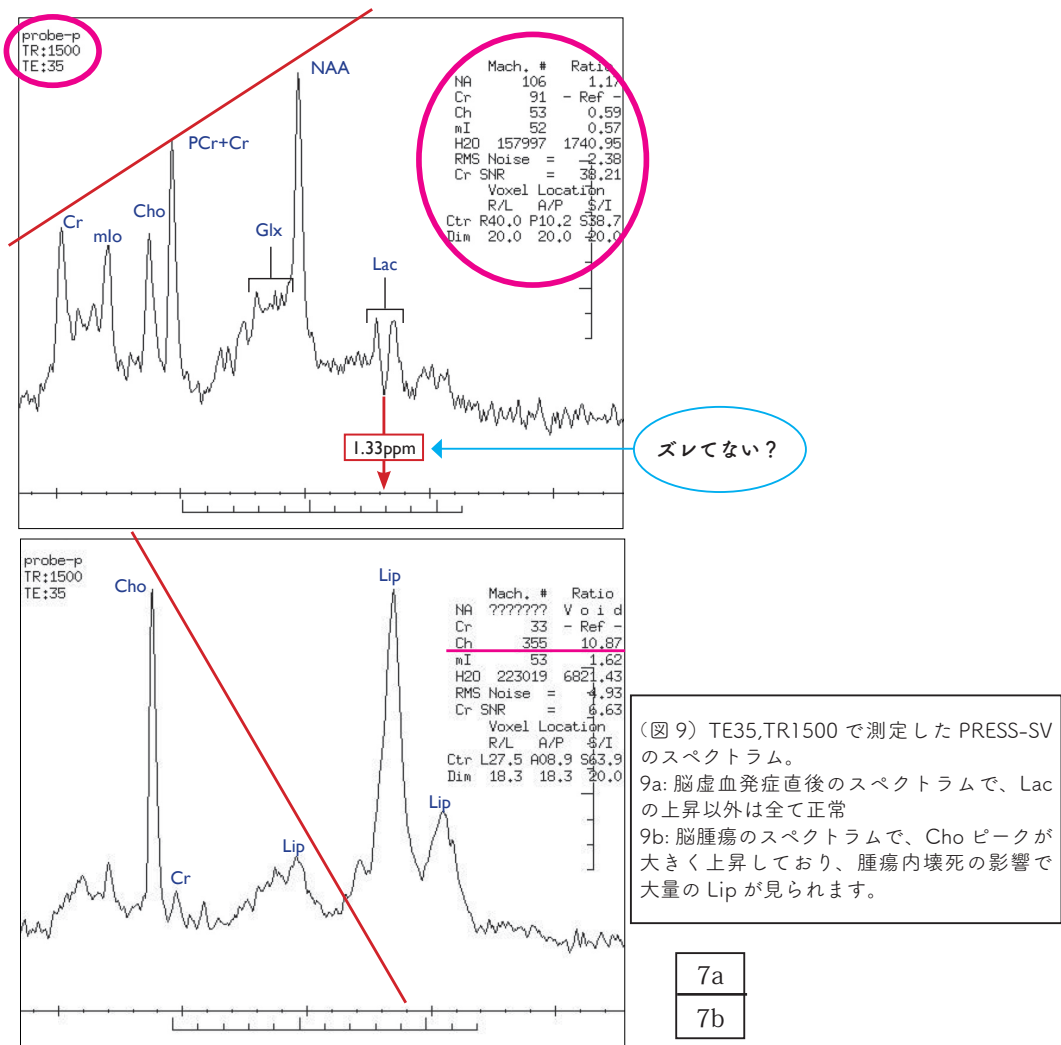
PROBE では Y 軸（縦軸）に目盛りが付いていないことに注意して下さい。

Lac が分かりやすいように脳虚血発症直後のスペクトラムを使用しました。（図 7a）

虚血発症直後の脳は代謝機能は正常なのですが、この症例（87 歳）では NAA が少し低く Cr が上昇しているように見えるのは加齢変化だと思われます。NAA, Cr, Cho のピークを結ぶ線はいわゆる「右上りの正常パターン」を示しています。Lac は正常の脳に含まれることは稀なので、1.33ppm 近くに二重線のカップリングが現れた時は Lac の蓄積が始まっている証明になります。カップリングする代謝物のケミカルシフトはカップリング中央の谷底を読みますが、この時に X 軸の目盛りとズレが生じる要因としては、虚血部位 (VOI) の嫌気性代謝による局所温度の上昇が考えられます。・・・中級者向けで解説します。

悪性パターン（図 7b、転移性脳腫瘍）では Cho と NAA のピークを結ぶ線が右下がりとなることが知られていますが、NAA が脱落したり、あるいは脂肪や高分子化合物のピーク (Lip20, MM20 等) などで判断できなくなることがあります。その時は Cr との差 (Cho/Cr 比。正常は 1.2 程度) を見て下さい。この症例では Cho/Cr=355/33=10.87 と大きく差が開いています。

GE /PROBE-SV ではスペクトラムで表示される代謝物のうち最もピークが高い値を Y 軸の最高点として正規化しているため正常部分との比較を行う際には注意が必要で、画像右上に示されている信号強度の数値を読む必要があります。正常例の Cho は“53”ですが、この悪性パターンでは“355”と 7 倍程の数値となっています。この 2 つは同一のシーケンスを使用しているため直接比較することが可能です。



臨床で使用するためには、今使用している装置の正常値を知ることが大変重要であり、可能であれば年齢別（新生児、小児、成人に分けるなど）、領域別（白質・灰白質・橋など）に基礎データを測定して世代による平均値を求めておくことは解析をするためにも重要です。

また、シム値を含むデータシートの作成（図 8） をすることも是非お勧めします。

TE/TR を含めてシムデータが開示されていない、何の情報も無いスペクトラムを提示している報告を見かけますが、これは化学の世界ではあり得ないことで、最低でも TE/TR とシムデータの開示がないと何もわかりません。

シムデータが開示されないと使用するスペクトラムの信憑性が低くなるため、VOI の位置と TE/TR, FWHM の値、水抑制レベルの数値、使用した解析ソフトウェアの明示は必要です。

GE では、R1: アナログゲイン、R2: デジタルゲイン、TG: トータルゲイン、AX: 水の中心周波数 (Hz) ,FWHM: 水の半値全幅、WS angle : 水抑制パルスのフリップアングル、WS level : 水信号の抑制レベル (%) が操作画面に表示されます。記録を忘れても画像表示してコマンドラインに [TPS] と入力すれば数値の記載されたプラットフォームが現れますが、一度画像サーバーに読み込んだものを再度表示したら DICOM tag が消えていることがあるので、その前に記録をする習慣をつけておきましょう。

データシート例

sequence	TE/TR/Nex	R1	R2	Tg	Ax	FWHM	WS ang.	WS	備考	NAA	Creatine	Choline	mlo	Lac	H2O	NAA/Cr	Ch/Cr	ml/Ch	RMS Noise	Cr SNR
PRESS-SV	35/2000/48	13	29	173	7505	7	145	97	tumor	20	27	39	44	+	44	0.74	1.44	1.63	0.34	77.90
PRESS-SV	288/1500/64	13	30	186	7466	7	145	95	視神経腫芽腫	2	3	5	-	D+	Not Det	0.67	1.67	▲	0.38	8.39
PRESS-SV	35/2000/48	13	29	187	7466	7	145	96	視神経腫芽腫	12	14	16	14	Lip	14	0.86	1.14	1.00	0.37	37.42
PRESS-SV	35/3000/48	13	29	177	7428	6	122	99	Brain tumor	19	27	28	23	D+	23	0.70	1.04	0.85	0.37	73.04
PRESS-SV	288/1500/128	13	30	176	7428	7	145	94	Brain tumor	3	3	5		+		1.00	1.67	0.00	0.21	16.91
PRESS-SV	35/2000/48	13	29	151	7430	8	105	99		32	41	32	25	D+	25	0.78	0.78	0.61	0.55	73.82
PRESS-SV	288/2000/80	13	30	151	7427	7	145	91		8	10	10	not det	+	not Det	0.80	1.00	▲	0.43	22.10
	35/2000/48	13	29	163	7430	8	145	95	brain stem tumor	24	34	28	21	D+	21	0.71	0.82	0.62	0.48	70.81
	288/2000/80	13	30	163	7430	8	145	88		5	8	7	Not Det	D+	Not Det	0.63	0.88	▲	0.43	17.50
PRESS-SV	35/2000/48	13	29	267	7423	10	107	98		28	32	26	19			0.88	0.81	0.59	0.49	
PRESS-SV	288/2000/80	13	30	165	7420	9	145	85		4	4	4	NotDet			1.00	1.00	▲	0.26	
PRESS-SV	35/4000/16	13	29	167	7361	8	145	97		33	49	37	27		27	0.67	0.76	0.55	0.93	
PRESS-CSI	144/1000/12x12	13	29	176	7384	12	145	94	健側	22080	12544	13168				1.76	1.05	0.00		

(図 10) Excel を使用したデータシートの一例
使用したシーケンス、コイル、全てのシムデータ、各代謝物のピーク値など表示される全てのデータを記入しておきます。後から必要になることが度々ありますので、忘れないようにしてください。
CSI は解析後に ROI の代謝物ピーク値を記入します。数値が SV と全く異なる場合がありますが、正確に記入してください。

シーケンスのパラメータ、TE/TR の設定について (PRESS の使用が前提です)

測定するためには、まず最初に TE と TR を決めなくてはなりません。

TE の設定

TE の値によってスペクトラムが大きく変化するため (図9)、プロトコルを作成するために最初に決めなくてはならない最も重要なファクターです。診断する際にもまず最初に TE 値を確認して下さい。

装置メーカーにより多少数値が異なりますが、TE は大きく 3 種類に分けることができ、それぞれに特徴があります。

- **short TE= 35ms 以下**

SNR は TE が短いほど良好となります。Short TE では脳の代表的な代謝物全てが測定可能なので、スクリーニングに適しています。ベースラインが歪みやすいとされますが、mIo (myo-inositol) は short TE での測定が必要になります。Ala (alanine), Lac は正のピークとなります。

解析ソフト“LC model”では TE=35ms 以下が推奨されています。

- **intermediate TE= 127 ~ 144ms 近辺**

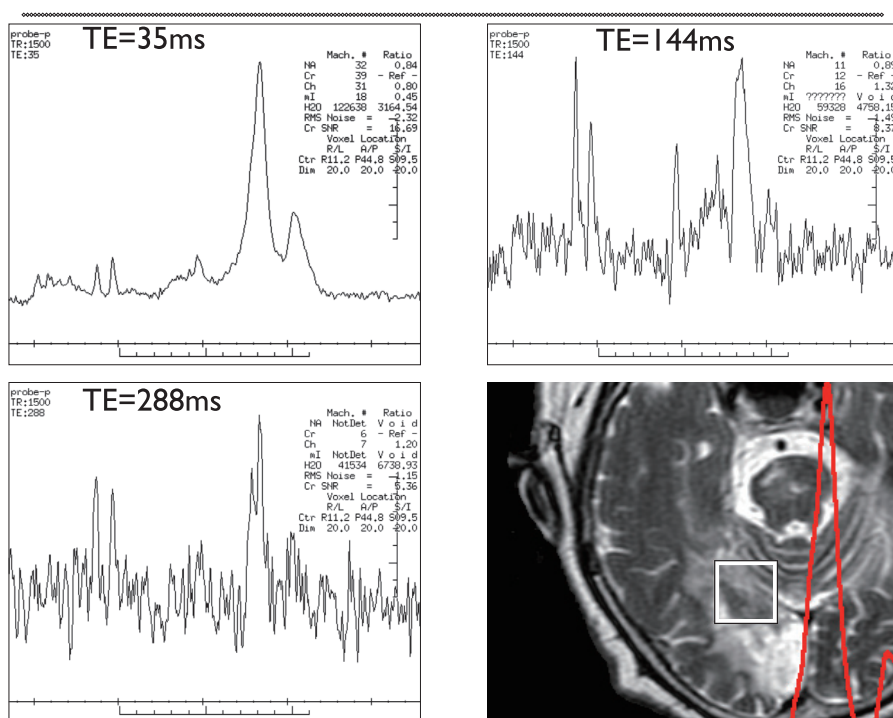
MRS ガイドライン (2015) で使用を勧められています。

1 回の加算で得られる SNR は TE=35ms の 1/2 程度に低下してベースラインが平坦化します。mIo は検出不能で Lac, Ala は負のピークとなります。

- **Long TE= 270-288 ms**

MRS ガイドライン (2015) で使用を勧められています。

SNR は TE=35ms の 1/5 程度にまで低下するため、大幅な加算回数の増加が必要になります。Lac, Ala は正のピークとなり mIo を含む短い T_2 値の代謝物は検出できなくなります。Lip(lipid, 脂肪) の信号が抑制されるため、Lip に含まれる Lac の検索が可能になります。



(図7) 同一症例で TR=1500ms、TE を 35, 144, 288ms で測定した例。(すべて PRESS を使用)

TE が長くなるとピーク値が低くなっていることに注意してください。

Cr 値 (TE=35: 39, TE=144: 12, TE=288: 6)

TR の設定

TR は T_1 の影響を除外して分解能を向上させるために出来るだけ長く設定 (1200ms 以上、可能であれば 10000ms 以上) する必要がありますが、検査時間に直接影響するため臨床使用では限界があります。

メーカーで組まれているシーケンスは 1000 ~ 2000ms で設定されていることが多いようです。TR を延長すると SNR と分解能が同時に改善されるため少し長めの 3000 ~ 4000ms に変更し、加算回数を少なくして検査時間とのバランスを取ると、同じ検査時間でもスペクトラムが改善されます。臨床ではこのような使用方法が適していると思われます。

緊急使用では TR=1000ms でも計測は可能ですが、SNR が低下するので TE=20 ~ 35ms との組み合わせが良いと思います。

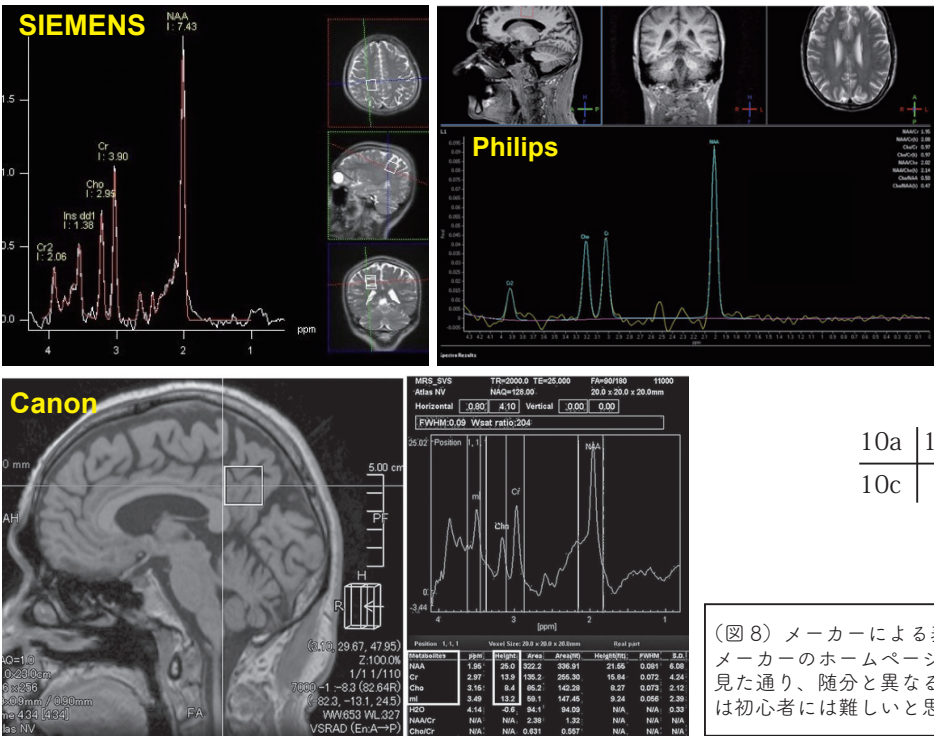
“LC model” では 5000 ms 以上が推奨されていますので、使用されている施設ではそのように設定します。GE/PROBE-SI (CSI) は TE=144ms, TR=1000 ~ 1500ms で最適化されていますので、デフォルトで使用します。ファントム実験では 20 ~ 30sec に設定することもあります。

加算回数 の設定

MRI 同様、加算回数を増やすと SNR は改善されます。MRS では単純に加算回数分得られた信号量をスペクトラムに積み上げるので、増やせば増やすほど SNR は改善されます。MRI と比較すると信号量が絶対的に少ないため、GE ではデフォルトでも 64 回程度の加算を行う設定になっています。Long TE(270 ~ 288ms) では相当 SNR が低下しますので、かなり加算回数を増やす (128 回以上に) 必要が生じることも珍しくありません。

メーカーによる表示の違い (図 10)

画像は代表的な装置メーカー (Phillips:10a, Siemens:10b, Canon:10c) のスペクトラム表示です (メーカーのホームページから借用しました)。Philips と Siemens ではベースラインが平坦化していますが、その手法は解析ソフトウェアが異なるので同一ではありません。Canon はシムデータが表示されています。メーカーにより同一人物でもスペクトラムの表示が違うので、直接比較することは難しくなります。



(図 8) メーカーによる表示の違い。(画像は各メーカーのホームページから拝借) 見た通り、随分と異なるので、直接比較するのは初心者には難しいと思われます。

静磁場強度による違い、1.5T と 3T では実際のところどう違いますか？

結論的には 3T が水と脂肪の差が 440Hz と 1.5T の 2 倍あるため周波数方向の分解能が高く、スペクトラムが精密になります。ただし磁化率の変化には敏感なので、3T では VOI の近くに金属（沈着含め）や出血、微小出血癍痕があるとシミングで苦勞することもあり、シミング不良により検査が中止になる事もあります。

当院で使用中の Canon / 1.5T と GE / 3.0T の違いを（表 1）にまとめました。GE に一日の長があり、装置の調整に使用する MRS 専用ファントムの存在やシーケンスの自由度などに大きな差があります。

“LC model” などのサードパーティーソフトウェアで使用する MRS 用データフォーマットも GE/ Philips/ Siemens/ Varian/ Bruker などでは用意されていますので、さらに詳細な解析も可能です。データの取得方法については装置メーカーにお問い合わせください。

脳に含まれる代表的な代謝物について

- **NAA: *N-acetyl aspartate*, 2.02ppm**
脳細胞に特異的に含まれる物質で、脳に何らかの障害が発生すると多くの場合で減少します。
- **Cr: *creatine and phosphocreatine*, 3.03ppm**
疾患による変動が少ないため、分母として使用することが多い。
- **Cho: *choline containing substances*, 3.20ppm**
新生児で高く、成長とともに低下します。腫瘍組織などにおいては細胞の増殖が亢進するのに伴って上昇します。
- **mlo: *myo-inositol*, 3.626ppm**
疾患による変動率が最も大きく T₂ 値が短いため short TE で測定しなければなりません。肝性脳症では大きく低下することが知られています。
- **Glu: *Glutamate & Glutamine* (Gln)**
アミノ酸の一種ですが、1.5T では分解能が低くよくわかりません。肝性脳症では大きく上昇するので、判断材料として使用できます。
- **Lac: *Lactate*, 1.332ppm**
乳酸は正常の脳にも微量で存在しますが検出限界以下であり、通常の MRS では見えません。嫌気性代謝の最終生成物であり、二峰性のピークで検出され j-coupling の影響で TE により向きが変わります。
[TE=35(+), 144(-), 288(+)]

表 1 Canon 1.5T Titan と GE Signa 3.0T HDxt の比較

	Canon 1.5T Titan	GE Signa 3.0T HDxt
SNR	100%	200%
スペクトラム分解能	3T の 1/2	1.5T の 2 倍
磁化率の影響	有り	強く受ける
追加 OVS	無し	最大 6 本追加
TE の自由度	数種類に固定	任意入力
point 数の設定	固定	任意入力
使用可能シーケンス	SV, 2D-CSI PRESS, STEAM	SV, 2D-CSI, 3D-SCI PRESS, STEAM, PRESS-CSI, 他
解析ソフトウェア	自動解析	自動解析 (PROBE) 手動解析 (Ready View, SAGE-7)
MRS data file 形式	?	p-file, FTP 経由で取り出し可能

では、実際に測定してみましょう。

GE の MRS ファントムには代表的な代謝物が正常脳と同じ割合で含まれているので、練習にはちょうど良いと思います。ボランティアでおこなう時は、大脳白質部分に VOI に脳室が含まれないように設定しましょう。

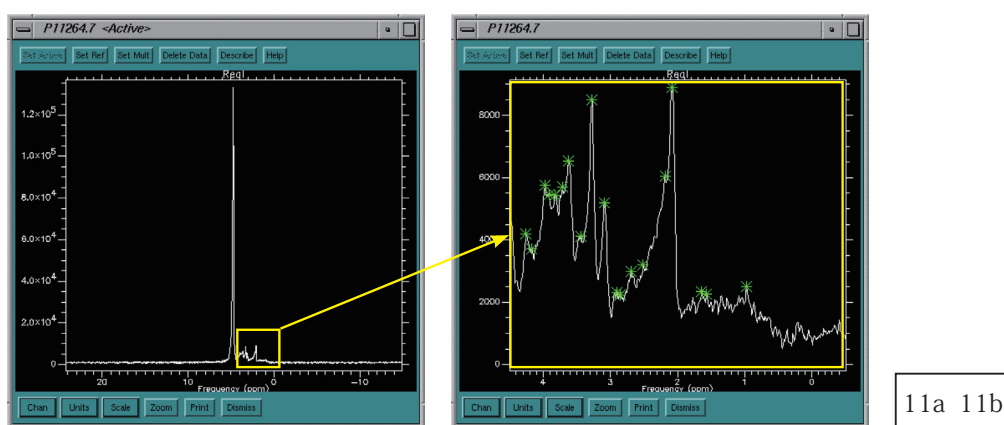
MRS の信号量は水信号のおよそ 1/5000 程度と非常に少ないため (図 1 1)、SV では $2 \times 2 \times 2 \text{ cm}$ の 8cc が基本的な VOI の大きさで (図 1 2 a) 全メーカーで磁場強度に係らず共通です。

「一片が 2cm では VOI が大きすぎる」

と多くの方が思われがちですが、スペクトラムを作成可能な信号量を確保するためにはこれくらいの容積が必要で、実用下限は $1.5 \times 1.5 \times 1.5 \text{ cm}$ の 3.375 cc 程度と考えて下さい。

VOI はサイコロのような立方体であり位置決め画像より厚みがあるため、設定する時は必ず 3 断面でスライス位置を動かしながら VOI に脂肪や空気が含まれていないことを確認します。

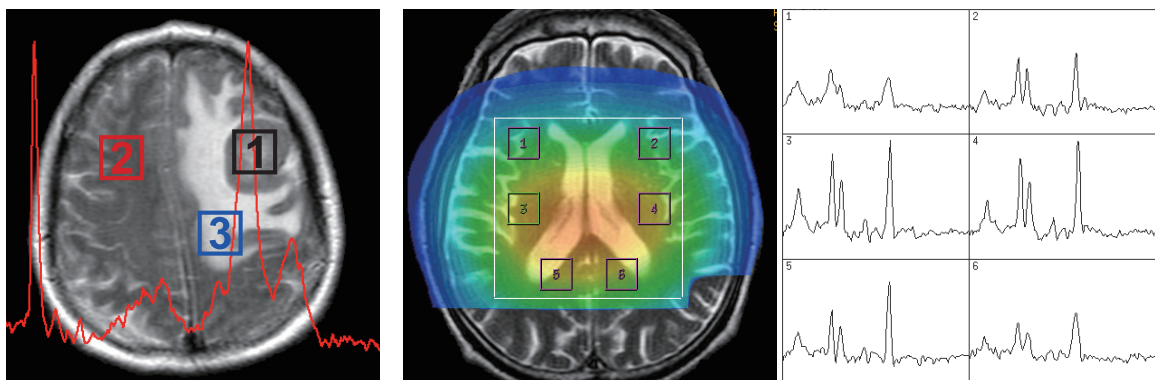
目的とするものが腫瘍であれば腫瘍に VOI を内接するように、虚血であればその領域に設定します。脳表面や頭蓋底は測定に困難を伴いますので、シム値が悪いときは諦めることも必要になります。(脳表面に接している VOI の測定には OVS 設定の技術が必要です・・・中級で解説にします)



11a 11b

SAGE での解析

プロトン MRS では水の値は水抑制をしても NAA の 20 倍以上のピーク値を持っています (図 1 1 a)。この小さな信号量で解析を行うので、FWHM が不良で水のピーク幅が広くなると、その肩の部分に重要なピークが乗ってしまうので、正確な値が得られなくなります (図 1 1 b)。FWHM の値を下げることは最も重要な調整作業です。



12a 12b 12c

(図 1 2 a) SV の VOI 設定例。腫瘍に VOI が内接するように設定して①、反対側の正常部分②、浮腫と正常の境界領域③の 3 箇所を計測します。

(図 1 2 b,c) CSI では関心領域を含んで頭蓋骨に内接するように VOI を設定します。髄膜腫の様に脳表面の腫瘍については困難を伴うことも少なくありません。スペクトラムは ROI を関心領域と正常部分を含んだ数カ所に設定して、比較するために同時に表示します。

腫瘍では、腫瘍本体①と腫瘍の反対側の正常部分②、境界領域③の3箇所を測定し(図12a)、時間の余裕があれば複数のTEでデータ収集します。特に②の正常部分を忘れないようにして下さい。

失敗しないために、VOIの角の部分に骨髄や皮下脂肪が含まれないようにして、脳室(CFS)も避けたほうが懸命です。脳表面の髄膜腫、脳下垂体、超神経鞘腫、脳幹部については難易度が高くなります。

CSIは広い範囲のデータ収集を一度におこなって、全体、あるいは設定したマトリクスで個別のスペクトラムを得ることができます(図12b)。許容されるFWHMの範囲はVOIの容積によって異なりますが、大きいほど許容範囲が広がります。

VOIは頭蓋骨内縁に内接するように空気や脂肪が含まれないように設定しますが、SV同様に厚みがある分を見越さなければなりませんので、最初のうちはあまり欲張らない方が良いでしょう。

関心領域と反対側または近傍の正常部分を同時に表示して比べられるようにしましょう。(図12C)

設定が終われば装置のマニュアルに従ってシミングを行い、シミングが終了すると画面の何処かにシムデータが表示されると思いますので、許容範囲であることを確認して“Go”となります。忘れないように全項目をデータシートに記載します。

自動シムのおかげで測定すること自体は非常に簡単になりましたが、結果はどうでしたか？

表2、SVとCSIの特徴 (GE-PROBEの場合)

	SV (PROBE-P)	CSI (PROBE-SI)
TE	- 自由に設定できる - 長くするとSNRが低下して検出可能な代謝物が減少する - LC modelは35msを推奨	144msで最適化されている
TR	- 自由に設定できる - 長いとSNRは改善されるが、実用上限は5000ms程度 - LC modelは5000ms以上を推奨	自由度はあるが、通常1500msで使用する
VOI	2×2×2cmの8ccが基準 - 大きくするとSNRは向上する - TEを変えながら数カ所測定することがある	2Dと3Dが選択できる - 自由度が高く、広範囲の設定も可能(3Dでは全脳検査も可能) - 患部と健側を直接比較可能で、数値がわかる
分解能	高い(ポイント数設定が可能)	- 設定するマトリクスに依存する(マトリクスを高くすると計測時間が延長する) - メタボリック・イメージ(カラーマップ)の作成が可能

シミングを失敗した時

シミング失敗の原因のほぼ全てが VOI の設定位置に起因します。

VOI 周囲の組織からのコンタミネーションや金属・空気など磁化率の影響が原因です。装置マニュアルには、何回かオートプリスキャン (auto prescan: APS) を施行して、FWHM の改善を・・・とありますが、経験上 1 回目の APS でシムデータが不良の場合、APS を繰り返し施行しても改善することはほとんどありません。GE では直前のシムデータを基にして 2 回目のシミングをおこなうので、理論上は回数を増やすと改善方向へ向かうはずなのですが、そう簡単には行かないということです。

追加した OVS の位置を少し動かしてみることは最も有効です。この作業には経験が必要になりますが、OVS をコンタミネーションの発生場所に設定することで大きく改善することがあります (中級者向けで解説します)。

VOI については、目標を外さないように移動すると改善できることがあるので、MRI で VOI 周囲の組織について再確認を行う必要があります。

微小出血瘢痕と鉄沈着については T_2^* -W、もしくは磁化率強調画像 (SWI, SWAN など) が無いと分からないことも多いので、撮像しておくことは MRS を成功させるためにも重要です。この微小出血と鉄沈着は脳 MRS の大敵です。

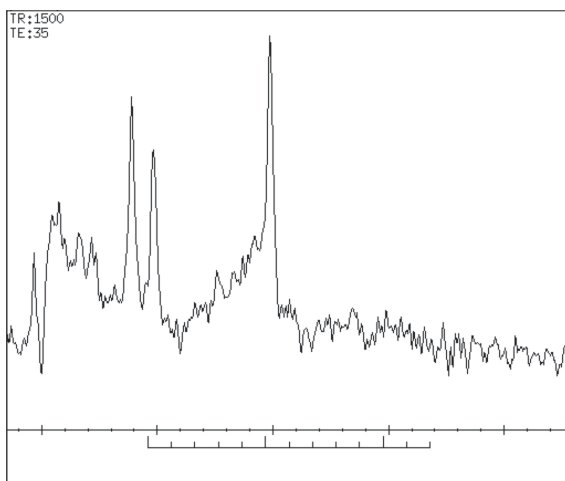
また装置メーカーにより、コンタミネーションの発生原因やコンタミネーションが発生しやすい方向が異なると考えられますので、装置の癖をつかむことはとても重要です。

FWHM が 2Hz (図 13a) と 9Hz (図 13b) のスペクトラムを提示します。

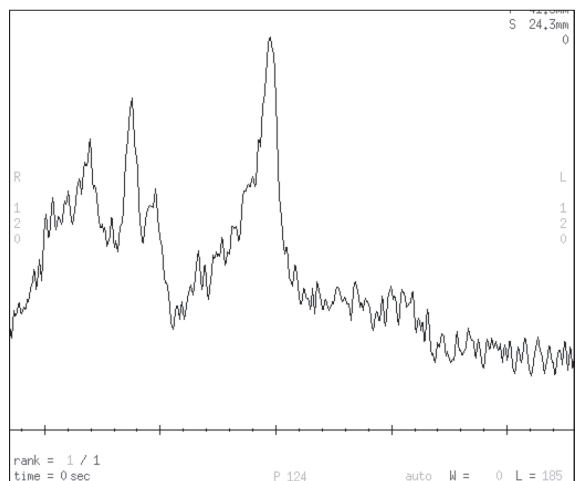
2Hz のスペクトラムではピークが鋭く深くなっていますが、9Hz ではピークの幅が広く浅く (特に Cr と Cho の間) なっているため、詳細がよく分からなくなります。FWHM が 7 Hz 増えただけでこれほど結果が変わってしまうので、シミングの重要性が理解できると思います。FWHM の許容範囲は装置メーカーにより異なりますが、通常どのメーカーでも値が小さいほど結果は良好で、GE では最低が 2Hz です。1.5T と 3.0T 装置では周波数差が 2 倍あるので許容の幅は概ね 1.5T の 2 倍と考えてください。

3.0T では 1.5T より分解能は高くなりますが、磁化率の影響を強く受けやすいので思ったほど良好なシミングが出来ないこともあります。

経験を積むことで測定しやすい場所、シムが悪くなる理由や状況がわかってきますので、色々な場所の測定をおこなってみてください。



1.5T, PROBE, TE35ms, FWHM=2Hz



1.5T, PROBE, TE35ms, FWHM=9Hz

13a | 13b

経過観察をおこなう場合

変性疾患や腫瘍では経過観察を MRS で行うことがありますが、シーケンスは TE/TR を含めて毎回完全に同じでなければなりません。

途中で TE を変更するとデータの連続性がなくなるため、特に術前から術後経過では出血やドリル片、Lip の影響が生じることがあり、影響の少ない long TE の使用も考慮して初回は複数の TE で計測しておく必要があります。

毎回、同じ位置に VOI と OVS を設定するためには MRI のスライス位置も同様に同じでなくてはなりません。その際 3D シーケンス (Cube, SPGR など) の MPR などを活用すると誤差は少なくなります。

Gd 造影検査を同時に行う場合は造影後の画像を使用できるので位置合わせが非常に楽になりますが、intermediate TE は Gd により影響を受ける可能性があるため、short または long TE を使用するようにします。シム値も同じになるように努力が必要ですが、様々な原因で達成できないこともあるため、状況に応じた対応をおこないます。

データ解釈のヒント

TE 値によりスペクトラムが異なるので、まず最初にその確認をおこないます。

Y 軸に目盛りがあるメーカーではその数値を読みます。GE/ PROBE では Y 軸のスケールファクターに注意して表示画面右上の数値を読みます。

代謝物は各々に意味があるので個別に考えてから全体を考慮しますが、比較的安定したピーク値となる Cr との比を使用することが多く、

正常値	異常値
NAA/ Cr= 2	< 1.6
NAA/ Cho= 1.6	< 1.2
Cho/ Cr= 1.2	> 1.5

が目安となります。

VOI に含まれる代謝物の信号量は測定条件が同じなら再現性が高く、疾患で変動する代謝物は Cho, mIo, Lac が主です。

Cho は腫瘍組織の細胞分裂の際に代謝物として生産されてピークが上昇しますが、そのみで悪性と判断できるほどのエビデンスがありません。(脳梗塞後に Cho が上昇することがあります)

診断の一例

腫瘍／膿毒性線維症？	・・・	Cho 上昇 → 腫瘍
虚血／正常	・・・	Lac 上昇 → 虚血
アルツハイマー？	・・・	m Io 正常 → No
リンパ腫／感染症	・・・	Cho, Lac, Lip 上昇 → リンパ腫
出血／腫瘍	・・・	Lac 上昇、Cho 低下 → 出血

MRS が苦手・ダメな部位、検査が不能になる場合

ラクナ梗塞や小さすぎる腫瘍（転移性脳腫瘍、髄膜腫などで 8cc 以下）では、VOI に占める腫瘍の容積が小さいため、目的以外の信号が多くなり正確なスペクトラムが表示されにくくなります。

脳表面や頭蓋底に存在する腫瘍、下垂体腫瘍、聴神経鞘腫、眼窩内腫瘍、骨腫瘍、皮下腫瘍などではコンタミネーションの影響が大きく、苦手です。

術後の出血やドリル片が存在する場合や脳出血後、微小出血瘢痕、鉄分沈着部位、金属性インプラント（経験では歯列矯正のワイヤー装着例と磁石装着型の義歯が絶望的にダメでした）、含気骨近傍では磁場空間が歪んでシミングが悪くなり、検査不能となることがあります。

脳梗塞や腫瘍壊死（細胞破壊）などで大量の脂質や脂肪酸 (fatty acid) が蓄積すると、Lip のピークが巨大となりやすいため short TE を諦めなくてはならないことがあります。・・・mlo を諦めて long TE で代用することで Lac が分かったりします。

また、体動の抑制ができないなど様々な理由で測定が不能となるケースがあり、現場判断で諦めることもあります。

まとめ

- ・ 脳神経疾患に対する MRS の有用性は世界中で認められており、MRS のみで得られる情報があります。
- ・ 必要最低限の専門用語と代表的な代謝物のケミカルシフト、普段使用しているシーケンスでの正常のピーク高（数値）を覚えましょう。
- ・ Shim 値とピーク値をデータシートに記録することを習慣にしましょう。
- ・ TE/TR の使い分け、SV と CSI の違い、使い方と、苦手・検査不能となる部位を覚えるために色々な部位の計測に挑戦してください。
- ・ どう調整しても不可能となる場合があるので、諦めることも重要です。

現在、MRS は調査研究目的のみ使用が認められています。

被験者本人の承諾が必要で、施設によっては倫理委員会の承認が必要となる場合もあります。

今回、20 年間 MRS と関わって得た自身の経験を基に、初めての方が検査するときに必要な知識と技術について解説してみました。

MRS は得られたデータが全てであり、MRI のように撮像後に加工して・・・ということできませんが、MRS でのみ得ることができる情報が数多くあることは事実です。

測定の方法は一つではありませんし、他にも優れた手法が存在すると思います。

最良のスペクトラムを得るためには細かな作業を繰り返さなくてはならず、全てを基準値内に収めるため面倒と覚えることもあると思います。検査をするうちにいろいろ疑問が生じてくるとは思いますが、諦めずに同じことを繰り返すことが上達の近道でもあります。

この資料が少しでも皆様のお役に立つことができれば幸いです。

今後、新たな知見が生じた場合、本文の一部、または全部を修正・訂正する可能性があります。

2020年12月

参考資料

- ・ 成瀬昭二、他、磁気共鳴スペクトルの実際、臨床応用マニュアル、医学書院、1995
- ・ 成瀬昭二、他、磁気共鳴スペクトルの医学応用、MRS の基礎から臨床まで、インナービジョン、2012
- ・ Lara A. Brandao, Romeu C. Domingues; MR SPECTROSCOPY of the BRAIN, 2004; Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA
- ・ Ralph Hurd, Thomas Raidy; MR Spectroscopy program; GE Medical Systems
- ・ 藤本登志郎、中野寿彦：スペクトルの理解. 井形明弘、朝倉哲彦（編）；脳神経疾患の MRS. 先端医療技術研究所、1997