

化学シフトイメージングによる心筋内高エネルギーリン酸代謝の定量的研究

課題番号 06670711

平成7年度科学研究費補助金（一般研究 C）研究成果報告書

平成8年3月

研究代表者 三ッ浪 健一

（滋賀医科大学医学部助教授）



1995017560

は し が き

^{31}P 核磁気共鳴スペクトロスコピー(以下 ^{31}P MRS)は、非破壊的に体内のリン化合物の代謝動態を把握できる優れた方法である。これまでヒトの心臓についての ^{31}P MRSは主に虚血性心疾患・拡張型心筋症・肥大型心筋症および移植心について行われ、特に運動負荷 ^{31}P MRSが心筋虚血を鋭敏に検出できることが報告されている。しかしこれらの報告のほとんどは、それぞれの病態を評価する指標として、PCr/ATP (PCr: phosphocreatine, ATP: adenosine triphosphate)などの ^{31}P スペクトル内のピークどうしの比を用いている。ピーク比は、当然のことながら、分子・分母の両者が変動する場合には偽正常化することがあり、病態の究明のためには自ずから限界を有しており、それぞれのリン代謝物の絶対量定量が望まれている。本研究ではchemical shift imaging (CSI)によるヒト心筋内高エネルギーリン酸化合物の定量を試みたので、ここにその成果を報告する。

研究組織

研究代表者： 三ッ浪 健一 (滋賀医科大学医学部助教授)

研究経費

平成6年度	1,300 千円
平成7年度	800 千円
計	2,100 千円

研究発表

(1) 学会誌等

Takahiro Yabe, Kenichi Mitsunami, Toshiro Inubushi, Masahiko Kinoshita
Quantitative measurements of cardiac phosphorus metabolites in coronary artery disease by ^{31}P magnetic resonance spectroscopy
Circulation Vol 92, No 1, July 1, 1995

(2) 口頭発表

Takahiro Yabe, Kenichi Mitsunami, Mamoru Okada, Ichiro Nakae, Shigehiro Morikawa, Toshiro Inubushi, Masahiko Kinoshita
Quantification of cardiac phosphorus metabolites in coronary artery diseases by ^{31}P -magnetic resonance spectroscopy
67th Scientific Sessions of the American Heart Association, November 16, 1994
矢部隆宏・三ッ浪健一・木之下正彦・森川茂廣・犬伏俊郎
ヒト心筋 ^{31}P 3D-CSIの試み
日本磁気共鳴医学会, 1995年9月12日

研 究 成 果

研究の背景

我々はこれまで、 ^{31}P MRSの中のsingle voxel法の一つであるdepth-resolved surface-coil spectroscopy (DRESS)により、心筋内高エネルギーリン酸の定量を試みてきた¹⁻⁴⁾。それにより、健常者の心筋内PCrおよびATP含量はいずれも年齢と有意な負の相関を示し加齢により低下することや、健常者を40歳未満の若年健常者(C-A)と40歳以上の高齢健常者(C-B)にわけ、高血圧性心疾患・肥大型心筋症・陳旧性前壁梗塞と比較すると、肥大型心筋症と陳旧性前壁梗塞でC-Aに比しPCrとATPが有意に低下することを報告した。しかし、同年齢の健常者でもかなりのばらつきをみたり、ほぼ年齢が同様のC-Bと陳旧性前壁梗塞での有意差が検出できない場合があったり、また健常者での再現性を検討したところ変動係数は約10～20%と高い方であった。その原因の一部として、DRESS法では一次元方向にしか領域を選択できないことや、標準物質を被検者と入れ替えて測定していることも考えられ、二次元方向あるいはそれ以上に領域を選択でき、標準物質と被検者を表面コイルの中心付近で同時に測定できるmultivoxel法であるchemical shift imaging (CSI)による定量を試みる必要性が示唆された。

研究の目的

本研究はCSIによるヒト心筋内高エネルギーリン酸化合物の定量を目的とした。MRSによる代謝物量の定量は一般に大変困難なことでとされている。定量化のためには、1)標本の容量と比重、2)各容量部分における検出コイルの感度、3)励起コイルと検出コイルが別の場合には位相変動によるシグナル損失量、4)各代謝物のスピン-格子緩和時間、5)NMRフリップ角、6)測定時のパルス繰り返し時間におけるスピン-格子緩和による飽和因子、7)励起後シグナル検出までに遅延時間がある時にはシグナルの失われたデータ・ポイントを補正するためのスピン-スピン緩和時間などを知る必要がある。本研究は定量的 ^{31}P MRSのこれらの種々の困難点を逐一検討し克服することにより、CSI法でヒト心筋内の高エネルギーリン酸化合物の絶対値を求め、種々の心疾患、それらの中でも特に虚血性心疾患の病態を究明しようとした。

研究の方法

初年度（平成6年度）には一次元CSIにより、また次年度（平成7年度）には三次元CSIにより検討を行った。以下それぞれの成果について分けて述べる。

一次元CSIによる検討

これについてはすでに学術論文として発表することができた⁵⁾ので、それを以下に掲載する。その要旨を述べると以下のようなものである。

1. 目的

運動負荷タリウム-201心筋シンチグラフィーで左室前壁に再分布を認める狭心症群(n=29)、再分布を認めない梗塞群(n=12)および健常対照群(n=11)について、一次元1D CSIによるヒト心筋内高エネルギーリン酸定量を試み、この方法がそれらを鑑別できるかどうかについて検討した。

2. 方法

装置はSIGNA 1.5Tで、5.75M hexamethylphosphoric triamide (HMPT) 0.5mlを表面コイル(送信8インチ、受信5インチ径)の中心に置き、sagittal方向のスライス選択パルスで左室部分(6-8cm)を選択して、FOV 32cmでcoronal方向に16の位相エンコード(各ステップ32回加算平均)を行う領域選択加味³¹P 一次元CSIを実施した。励起パルス強度と検出感度は一定とし、心電図同期で収縮期に、パルス繰り返し時間は2xRRで信号を収集した。HMPTと健常者心筋の縦緩和時間、パルス繰り返し時間およびファントム実験で求めたHMPT部分と心筋部分でのフリップ角から縦緩和による飽和因子を算出してピーク面積を補正し、ATP(β リン酸基)については心腔内血液からのシグナルの混入についての補正も行った。心筋容積はスピン・エコー像から測定し、比重を1.05として心筋重量を推定した。

3. 結果

左室前壁phosphocreatine含量は対照群 12.14 ± 4.25 [SD] > 狭心症群 7.64 ± 3.00 > 梗塞群 $3.94 \pm 2.21 \mu\text{ moles/g}$ 湿重量で三群間に有意差($p < 0.05$)を認めた。ATP含量は対照群 7.72 ± 2.97 , 狭心症群 6.35 ± 3.17 , 梗塞群 4.35 ± 1.52 で対照群と梗塞群の間に有意差($p < 0.05$)を認めた。

4. 結語

以上より、³¹P 一次元CSI法による心筋内高エネルギーリン酸含量の定量は可能で、左室前壁内ATP含量の定量により心筋viabilityの判定ができる可能性が示唆された。

三次元CSIによる検討

1. 目的

三次元chemical shift imaging(CSI)による心筋内高エネルギーリン酸定量の可能性について検討した。

2. 方法

装置はSIGNA 1.5Tで、表面コイル(送信8インチ，受信5インチ径)を用い、傾斜磁場で一方向にスライス選択(スライス厚2.5cm)し、FOV 40cmで、他の二方向にそれぞれ16の位相エンコードを行う三次元リンCSI (1 voxelは2.5x2.5x2.5立方cm)を次の2つの方法で試みた。

- (1) 第1法: axial方向にスライス選択し、coronalおよびsagittalの二方向に位相エンコードを行う。外部標準物質の5.72M hexamethylphosphoric triamide (HMPT)はその2mlを表面コイルの中心に置いた。
- (2) 第2法: coronal方向にスライス選択し、axialおよびsagittalの二方向に位相エンコードを行う。この場合、HMPTは被検者の左側胸部にあたる部位に置いた。

いずれも検査時間短縮のためreduced k-space samplingを行った。

3. 結果

(1) 第1法

長さ32cm・幅25cm・高さ10cmの容器に147mMのリン酸溶液を満たしたファントムについて第1法を実施した。ダミー・スキャン数 (NEQVIEWS) 2回，パルス繰り返し時間2秒，積算回数16回で行って測定時間は1時間であった。その時の信号強度（種々の補正前）の分布を図1に示す。HMPTの縦緩和時間(T1)は11.5秒でその部位のフリップ角は145度，147mMリン酸溶液のT1は11.0秒で表面コイルから5cm(ヒトの左室前壁部位に相当)でのフリップ角はファントム実験から75度と推定された。それらより縦緩和による飽和因子を算出して信号強度を補正し，リン酸溶液の濃度を算出したところ139mMと実際の濃度に極めて近く，この方法による定量可能性が示唆された。しかし図1に示すようにかなりのsignal bleedが見られることや，これをヒト心筋に応用したときには，2.5x2.5x2.5立方cmの1 voxelがすべて心筋で満たされることはまれと考えられ，1 voxel内の心筋重量推定が大変困難なことが問題となる。

(2) 第2法

これを上記と同じファントムおよび健常成人について行った。図2に表面コイルから6cmの深さにおける無機リン酸ファントムからの信号強度分布（種々の補正前）を示す。この時のNEQVIEWSは2回，パルス繰り返し時間は10秒，積算回数は4回で，測定時間は1時間であった。受信コイルの内側半分あたりでは強い信号が得られている。しかし，ファントムとヒトでの測定のいずれの場合にも，左側胸部外側に置いたHMPTからの良好な信号は得ることができなかった。すなわち，この方法では標準物質を表面コイルの感度領域内に置くことが困難で心筋内リン化合物の定量には不向きと考えられた。

ヒトに第2法を行ったときの信号獲得領域を図3に示す。この例ではFOVを32cmに設定したので，1 voxelは2x2x2.5立方cmとなっている。心電図同期でパルス繰り返し時間を2xRRとし，積算回数48回で，測定時間は1時間30分であった。得られた信号強度分布をスピン・エコー法によるプロトンMRI画像に重ねて示したのが図4～7である。図4にはPCrのピーク全体についての強度分布を示すが，心筋以外に大胸筋から強い信

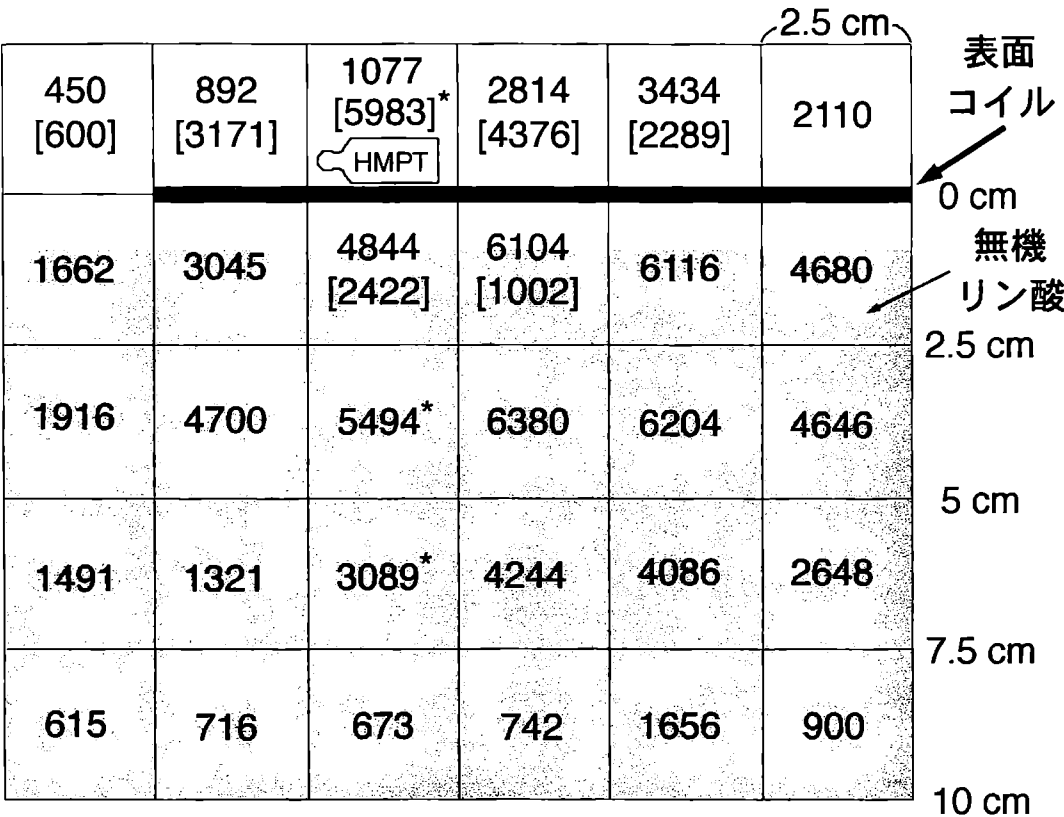


図1 三次元CSI(第1法)による無機リン酸ファントムの信号強度分布. []内はHMPTの値. * の数値を用いて濃度を算出.

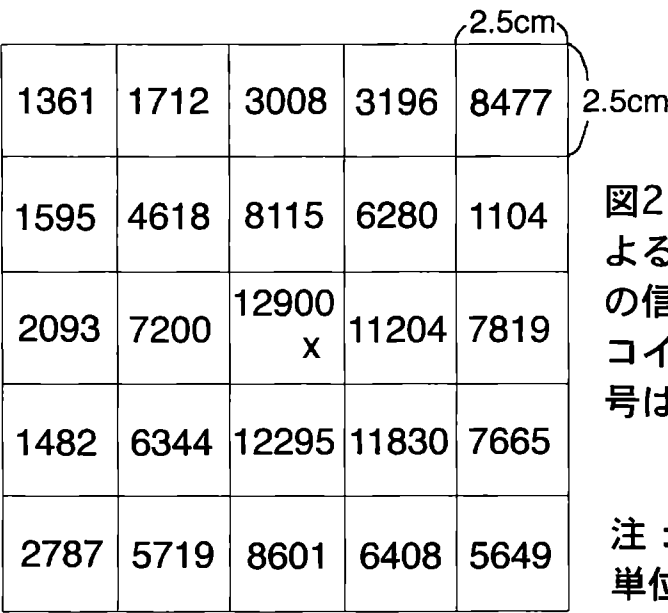


図2 三次元CSI(第2法)による無機リン酸ファントムの信号強度分布. xは表面コイルの中心. HMPTの信号は検出されなかった.

注：図1，図2ともに数値の単位はarbitrary units.

^1H Images Showing Anatomical Locations for 3D CSI Data Acquisition

Data were acquired as a 16x16 array of spectra with 2x2x2.5-cm³-volume elements

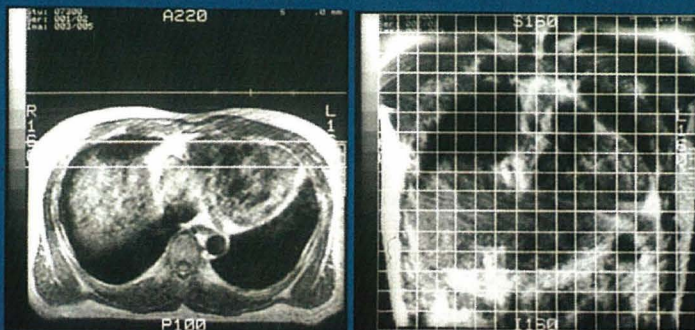


図3 三次元CSI（第2法）における信号獲得領域

Imaging of
total PCr
by P-31
3D CSI

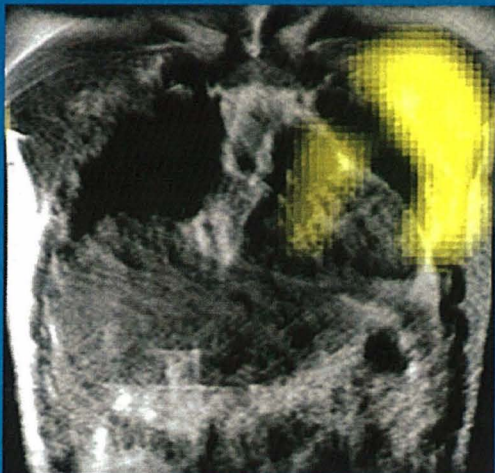


図4 三次元CSI（第2法）によるPCr（ピーク全体）の信号強度分布

Imaging of
PCr at Higher
Magnetic Field
by 3D CSI

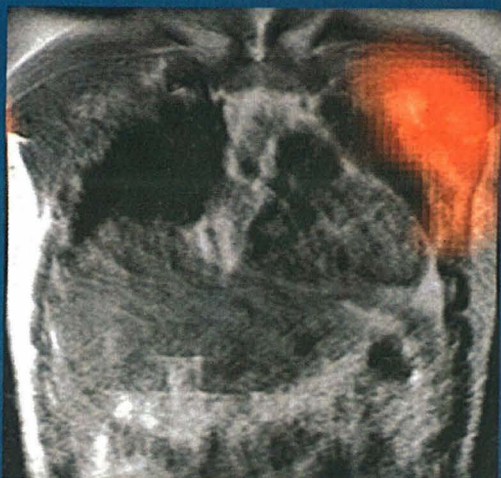


図5 三次元CSI（第2法）による高磁場側PCrの信号強度分布

Imaging of
PCr at Lower
Magnetic Field
by 3D CSI

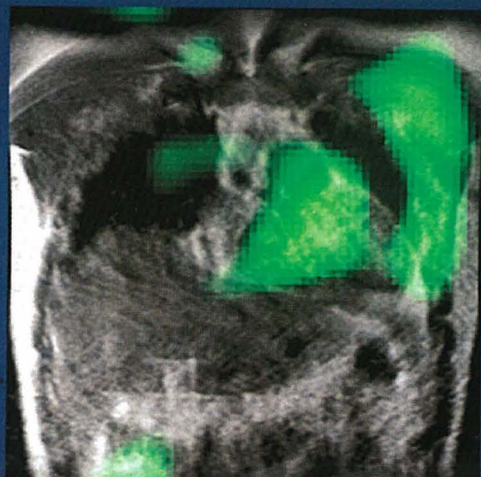


図6 三次元CSI（第2法）による低磁場側PCrの信号強度分布

Imaging of
Beta-Phosphate
of ATP
by 3D CSI

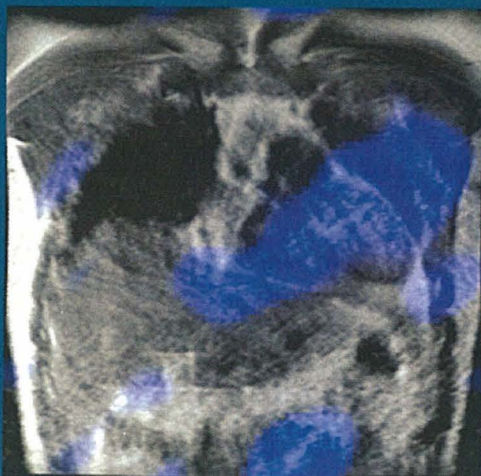


図7 三次元CSI（第2法）によるATPの信号強度分布

号が得られていることがわかる。そこで心筋のPCr（化学シフトは0 ppm）よりやや高磁場側にあるPCrのピーク（化学シフト -1ppm）について信号強度分布をみると、図5にみるようにほとんどが大胸筋から得られている。それより低磁場側のPCr（化学シフト0 ppm）の分布は図6のようで、心筋と大胸筋の両者から得られている。すなわち大胸筋のPCrには心筋のPCrと異なる化学シフトを示すものがあることが示されたわけで、これはsusceptibilityの違いによるものと考えられる。このように三次元CSIは信号の由来部位と各部位での化学シフトの違いを示すのに有用で、リン化合物の定量よりむしろそのような目的に用いるべきように思われる。図7にはATPの信号強度分布を示した。

4. 結語

三次元CSIによる心筋内リン化合物定量は、外部標準物質を表面コイルの中心に置き、axial方向にスライス選択し、coronalおよびsagittalの二方向に位相エンコードを行う方法を用いれば可能ではあるが、1 voxel内の心筋重量の測定が困難である難点がある。

全体のまとめ

以上の二年間の成果をまとめると、以下の1～5のようである。

1. ^{31}P CSIによる心筋内高エネルギーリン酸化合物の定量は可能である。
2. 一次元CSI（特に領域選択を加えたもの）により心筋内高エネルギーリン酸化合物量を定量することで、虚血性心疾患における心筋viabilityの評価ができる可能性がある。
3. 現時点では、心筋内高エネルギーリン酸化合物の定量の目的には、一次元CSIが、一方向にスライス選択して他の二方向に位相エンコードする三次元CSIよりも適している。その原因は主に1 voxel内の心筋重量を測定することが困難な点にあるが、これはecho planar imaging (EPI)などの超高速撮像法が可能になれば、克服できる可能性がある。
4. 三次元CSIの中では、axial方向にスライス選択し、coronalおよびsagittalの二方向に位相エンコードを行う方法が、標準物質を同時に測定できるという点で定量に向いている。
5. 三次元CSIは、心筋以外の部位からの信号の混入状況の把握や、いろいろな部位での化学シフトの評価に有用である。

文献

- 1) Kenichi Mitsunami, Mamoru Okada, Tohru Inoue, Masataka Hachisuka, Masahiko Kinoshita, Toshiro Inubushi: In Vivo ^{31}P Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Patients with Old Myocardial Infarction. Jpn Circ J 56:614-619, 1992
- 2) Mamoru Okada, Kenichi Mitsunami, Takahiro Yabe, Shigehiro Morikawa, Toshiro Inubushi: Influence of aging and hypertrophy on the human heart: concentrations of phosphorus metabolites measured by ^{31}P NMR spectroscopy. Circulation 86(4) Supplement I: I-694, 1992
- 3) Mamoru Okada, Kenichi Mitsunami, Takahiro Yabe, Masahiko Kinoshita, Shigehiro Morikawa, Toshiro Inubushi: Quantitative measurements of phosphorus metabolites in normal and diseased human hearts by ^{31}P NMR spectroscopy. Book of Abstracts for the Eleventh Annual Scientific Meeting of the Society of Magnetic Resonance in Medicine (volume 2) 2305-2305, 1992
- 4) Mamoru Okada, Kenichi Mitsunami, Takahiro Yabe, Masahiko Kinoshita, Shigehiro Morikawa, Toshiro Inubushi: Quantitative comparison of cardiac ^{31}P NMR spectroscopy and ^{201}Tl SPECT imaging in patients with old myocardial infarction. Proceedings for the Twelfth Annual Scientific Meeting of the Society of Magnetic Resonance in Medicine (volume 3) 1090-1090, 1993
- 5) Takahiro Yabe, Kenichi Mitsunami, Toshiro Inubushi, Masahiko Kinoshita: Quantitative measurements of cardiac phosphorus metabolites in coronary artery disease by ^{31}P magnetic resonance spectroscopy, Circulation 92(1):15-23,1995