

行政院國家科學委員會專題研究計畫 期中進度報告

以磁共振影氫頻譜評估正常及人類免疫缺乏病毒感染病患
之骨髓、肌肉及脂肪之化學變化以及系列性追蹤(1/3)

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC93-2314-B-002-138-

執行期間：93 年 08 月 01 日至 94 年 07 月 31 日

執行單位：國立臺灣大學醫學院放射線科

計畫主持人：施庭芳

共同主持人：許昭禹，洪健清

報告類型：精簡報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 94 年 5 月 31 日

在肌肉及軟組織系統的頻譜研究，Schick 等曾以 PRESS 方法測定人體肌肉的脂類相關成份，及與水分子的比例，可在肌肉內的脂質找出不同 ppm 的成份---Lipid 1 (olefinic proton 5.3~5.7ppm), Lipid 2 (α or β methylene proton, 2.0~2.8ppm) and Lipid 3 (contained creatinine and phosphocreatinine) and choline 等成份，和脂肪組織不同；Bottomley 等利用氫頻譜測定肌氨酸(total creatine)的含量為 36.2 m mole /kg $\pm$ 5.0, 和肌肉切片的含量一致；並測出各不同的肌肉成份：total creatine at 3.0 ppm, choline and taurine at 3.2 ppm, lipid at 0.9-1.6 ppm; 可利用此法來追蹤疾病治療的肌氨酸代謝。Boesch 等也測定肌肉細胞內脂質 (intramyocellular lipid)在運動前後的變化，而且可以重覆測量。Rico-Sans 等進一步測定肌細胞內、外之三酸甘油脂在劇烈運動前後的變化 (intramyocellular and extramyocellular triglyceride)，發現運動前後細胞內外的脂質含量變化不大，與能量轉換無關；而磷肌氨酸(phospho creatine)則有明顯下降。隔年 Rico-Sanz 等再測定小腿肌肉細胞內的肌氨酸(intracellular creatine)及三酸甘油質(triglycerides), 膽汁素(choline)等成份，發現在不同肌肉(soleus muscle, gastrocnemius muscle, anterior tibial muscle)由於肌纖維排列不同，成份及比例也有所差異。

在代謝性疾病，如糖尿病病患，Mayerson 及 Perseghin 等也利用磁共振頻譜來研究三酸甘油脂的分佈：利如 Rosiglitazone 伴隨胰島素(insulin)使用於治療糖尿病病患時，其血漿的脂肪酸下降約 40%；而肌肉內的細胞外脂質上升 39%，證明脂質的重新分佈。脂肪組織(fat tissue)研究的人較少，Dooms 在 1986 年認為 fat 的 T1 值不受任何年紀、性別的影響，但 T2 值在六十五歲以上或體重明顯減輕的病患則顯著下降；而脂肪之氫頻譜主要在 0.8 ppm methylene (CH_2)_n 及 2.89ppm 之 methyl CH_3 protons of fatty acid; 其他成份較少且不同於肌肉。上述研究皆指出以磁共振氫頻譜，可分析肌肉組織的脂質及其他重要化學成份，而且在代謝性疾病中，也可用來追蹤及分析藥物治療前後肌肉及脂肪組織的相關化學變化。

關於愛滋病的治療，自從 1987 年全世界正式開始使用第一個對抗人類免疫缺乏病毒〈簡稱愛滋病毒〉感染的藥物 (zidovudine; AZT; ZDV)，到 1996，病患使用高效能的抗病毒

藥物（俗稱雞尾酒藥物）後，病毒複製受到控制，免疫功能得以重建。但是，目前已知的雞尾酒藥物不可能根絕體內的病毒；長期不間斷的廣泛使用抗病毒藥物，已經造成不少病患發生了中長期的藥物副作用。

中、長期的副作用主要是周邊神經炎（peripheral neuropathy）、新陳代謝異常、粒線體病變（mitochondrial toxicity）、骨質加速流失（accelerated bone mineral loss）、缺血性骨壞死（osteonecrosis）與脂肪移位症候群（fat redistribution syndrome；lipodystrophy、lipoatrophy）等。而與脂質代謝(lipid metabolism)有關的副作用，為本研究探討的重點，分別敘述如下：

A. 在使用抗病毒藥物的患者，脂肪分布異常（fat mal-distribution syndrome、lipodystrophy、lipoatrophy）的發生機會，約為 6-80%；這麼大的差異顯見這個症候群，所代表的可能不是一個疾病，而且，目前仍然缺乏一個公認、具有很好敏感性、特異性的診斷標準。臨床研究顯示 lipodystrophy 與蛋白酶抑制劑的使用相關，而 lipoatrophy 可能與使用核苷酸反轉錄酶抑制劑。但是，兩類藥物經常合併使用，而且病患可能同時出現兩種病徵，因此可能不易獨立分別出這兩種疾病。

發生脂肪分布異常的患者，也容易並有脂肪代謝異常(dyslipaemia)、血糖上升、insulin 抗性（insulin resistance）等。臉部、臀部和四肢的脂肪消失，而頸背部、腹部、乳房變得肥大；和血液檢查異常：血脂肪（膽固醇、三酸甘油酯）上升，葡萄糖耐受性變差，尿酸增加。這個病的成因不明可能與使用蛋白酶抑制劑有關。脂肪分佈改變症候群的治療方法，現在仍不清楚。

B. 脂肪代謝異常或高血脂（hyperlipidemia）的發生，與蛋白酶抑制劑的使用，有明顯的相關，最明顯的脂肪變化是三酸甘油酯（triglyceride）上升，膽固醇通常是輕微或中等度上升。目前容易引起脂肪代謝異常抗病毒藥物使用時間仍然很短，但是，在患者存活時間越來越長時，長期的脂肪代謝異常可能會造成未來心血管疾病增加的機會。

C. 乳酸中毒（Lactic acidosis）主要是發生在使用核苷酸反轉錄酶抑制劑的患者，乳酸中毒的初發病徵並不特殊。嚴重時，開始出現四肢無力、肌肉痛、肝功能異常、嚴重而無法代償的代謝性酸中毒。

- D. 骨質加速流失 (accelerated bone mineral loss)、缺血性骨壞死 (osteonecrosis)。骨質缺少 (osteopenia)、骨質疏鬆 (osteoporosis) 是近幾年在使用抗病毒藥物的患者發現的藥物副作用。根據一美國橫斷性的研究發現：骨質缺少或骨質疏鬆的發生機會，在使用蛋白酶抑制劑的患者發生機會較未使用蛋白酶抑制劑的患者來得高，前者的機會是將近 50%，後者是 20%。我們自民國九十一年三月始，迄民國九十二年九月底，針對在台大醫院定期接受門診追蹤和抗愛滋病毒藥物的感染者，施行骨密度檢查，並定期給予追蹤。在 299 位接受第一次檢查的感染者，其中 279 位是男性，他們的平均年齡為 37 歲(範圍 17 歲~79 歲)，被發現感染愛滋病毒的期間約為 26 個月；而接受抗病毒治療的時間約為 18 個月 (範圍 0~134 個月)。在施行骨密度檢查時，CD4 免疫球數值是 $281/\text{mm}^3$ (範圍 4~1259)，我們發現骨密度中間值 0.936 g/cm^2 (範圍 0.611~1.298)；T-score 值是 -0.74 (範圍 -3.44~2.29)。其中 124 人 (41.5%) 呈骨質缺乏 (osteopenia)；而且 14 人 (4.7%) 呈現嚴重骨質疏鬆 (osteoporosis)。由此研究，顯見骨質流失是愛滋病毒感染者常見的問題。對於接受了抗病毒藥物治療，存活期大為延長時，骨質病變將會成為長期病患照顧一大隱憂，此像研究結果已被接受於 2004 年二月的世界 AIDS 年會中發表。
- E. 在愛滋病患者中，缺血性骨壞死的發生率大約在 0.08%~1.33% 之間，遠高於一般非愛滋病患者的 0.01% 到 0.135%。雖然這結果有一部分要歸因於現在醫師們對於愛滋病患得到缺血性骨壞死的警覺性大大提高，因而較容易診斷出缺血性骨壞死，然而在一個美國國家健康院 (National Institutes of Health, NIH) 在 1999 年曾針對 339 個沒有症狀的愛滋病患者進行核磁共振掃描的研究當中，發現有缺血性骨壞死的變化的高達 4.4%，而在 118 個年齡、性別相近的非愛滋病患者中，卻沒有一個有缺血性骨壞死的變化。可見在愛滋病患者當中，發生缺血性骨壞死的機會確實遠高於一般人。在我們過去九個月的研究當中，對疾病組進行 MRI 的攝影，我們發現了至少 8 例的有症狀的股骨壞死的案例。這些股骨壞死的案例，都已使用雞尾酒治療長達五年以上。至於蛋白酶抑制劑，是否會對缺血性骨壞死造成影響，可能透過造成高脂血症，或是抑制 Cytochrome-P 450 (該酵素負責類固醇的代謝) 的影響，間接造成

缺血性骨壞死的發生。

在第一年研究中，除了已發現八例股骨頭缺血性骨壞死外，主持人已成功發展骨骼及肌肉系統的氫頻譜分析：

- (1) 測定頻譜的部位則取 1cm^3 大小，位於股骨頭部之中央。先以縱軸面定位後再加以橫切面影像以定位。頻譜則採用 STEAM 方法， $\text{TR}=2000\text{ms}$ ， $\text{TE}=30\text{ms}$ ，數據點為 2048，頻寬為 2500Hz ，取 32excitation。再經 Fourier transform 轉換式，取得脂肪及水分子的頻譜。

圖 1A

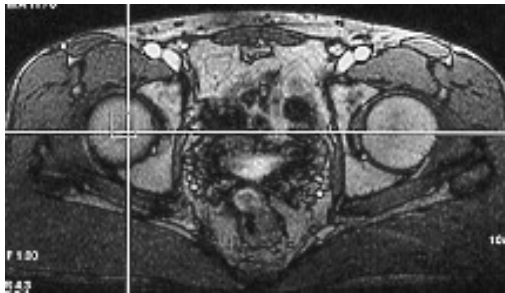
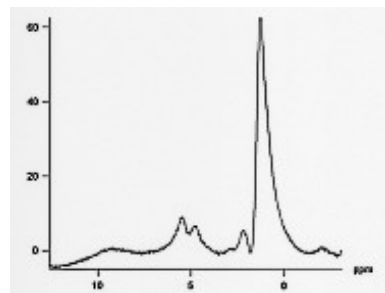


圖 1B



在本研究中，主持人成功地以此法測試病患受試者單側股骨頭內黃骨髓的氫頻譜，分析其成份。

- (2) 第三節腰椎椎體之氫頻譜測定。腰椎椎體含造血骨髓，可為紅骨髓的代表，其成份及脂肪含量和黃骨髓不同；故病患受試者亦將接受 third lumbar vertebra 之氫頻譜測定。

測定頻譜的部位則取 $(1.25\text{cm})^3$ 大小，位於椎體橫切面之中央。先以縱軸面定位後再加以橫切面影像以定位。頻譜則採用 STEAM 方法， $\text{TR}=2000\text{ms}$ ， $\text{TE}=30\text{ms}$ ，數據點為 2048，頻寬為 2500Hz ，取 32excitation。再經 Fourier transform 轉換式，取得脂肪及水分子的頻譜。

圖 2A

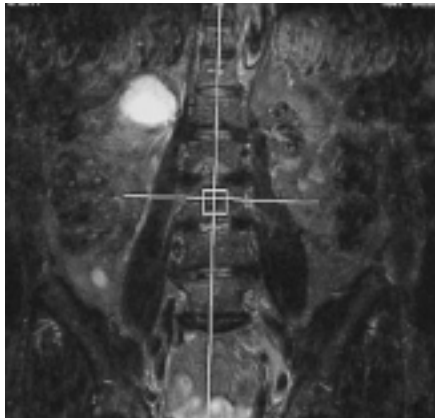
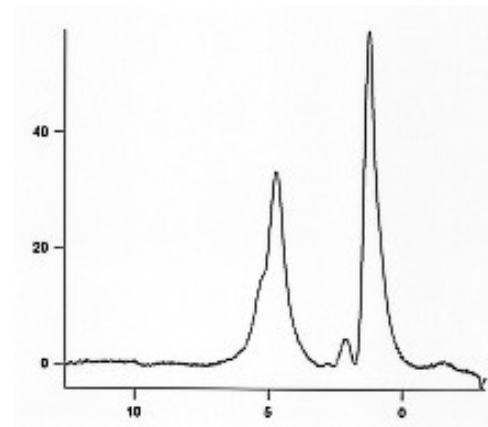


圖 2B



(3) 肌肉氫頻譜測定---包括單側腰大肌(Psoas muscle)及大腿內側之內收肌(Adductus muscle)。

測定頻譜的部位取 $(1.25\text{cm})^3$ 的 voxel size，位於上述肌肉，先以縱軸面定位再加橫切面影像以三度空間定位。以 PRESS 方式(point resolved spectroscopy sequence) TE=135 msec, TR=1500 msec，數據點 2048，頻寬 2500 Hz，取 32excitation。再經 Fourier 轉換式，取得頻譜。

圖 3A

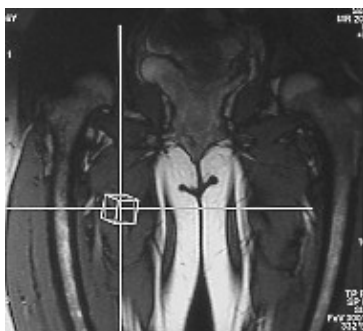


圖 3B

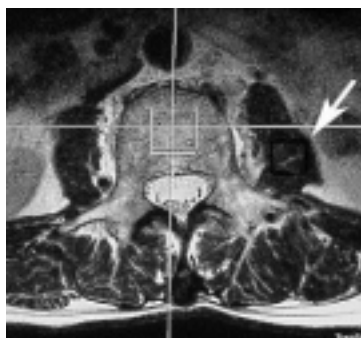
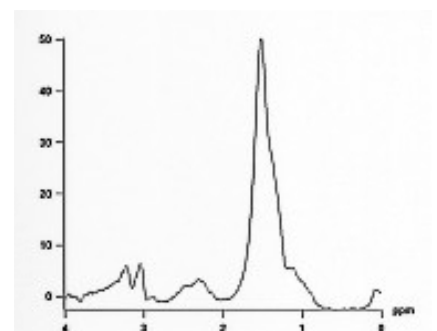


圖 3C



截至目前，主持人已先克服 MRS 技術上的問題，進行約四十五位正常人受試者以及五十位 AIDS 病患的氫頻譜；操作過程順利，約須三十至四十分鐘掃描時間；而且頻譜品質優良，在肌肉 MRS 可分別在下列 ppm 範圍找出不同 peak 的成份(0.8-0.92ppm,

1.07-1.10ppm, 1.28-1.36ppm, 1.48-1.61ppm, 2.20-2.42ppm, 3.02-3.16ppm, 3.19-3.31ppm)作為分析。在骨髓亦然(0.80-0.95ppm, 1.18-1.34ppm, 2.18-2.30ppm, 4.30-4.40ppm, 4.68-4.78ppm, 5.20-5.62ppm)，可作分析。

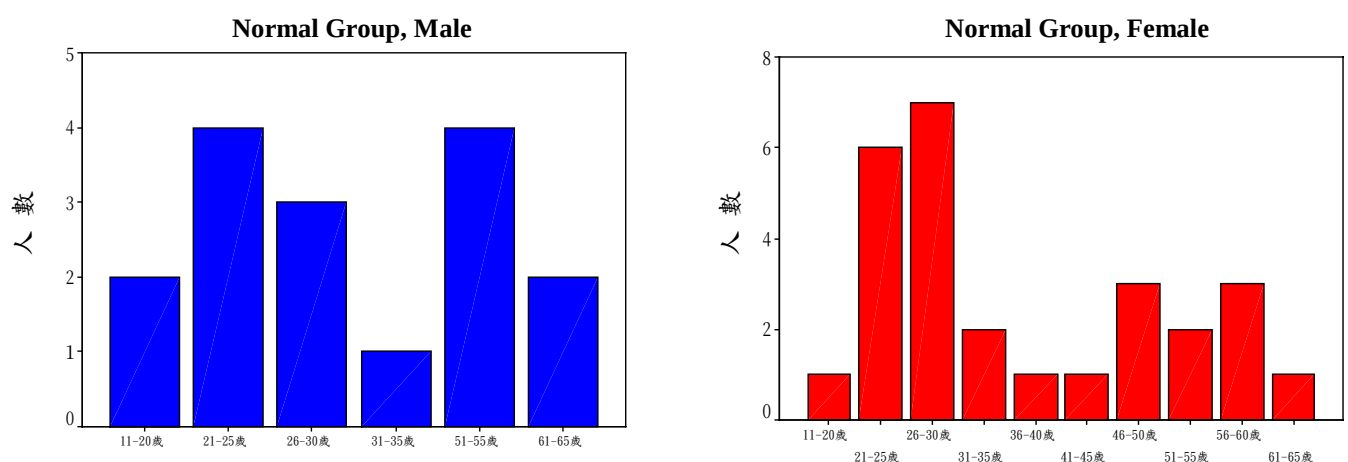
進行步驟

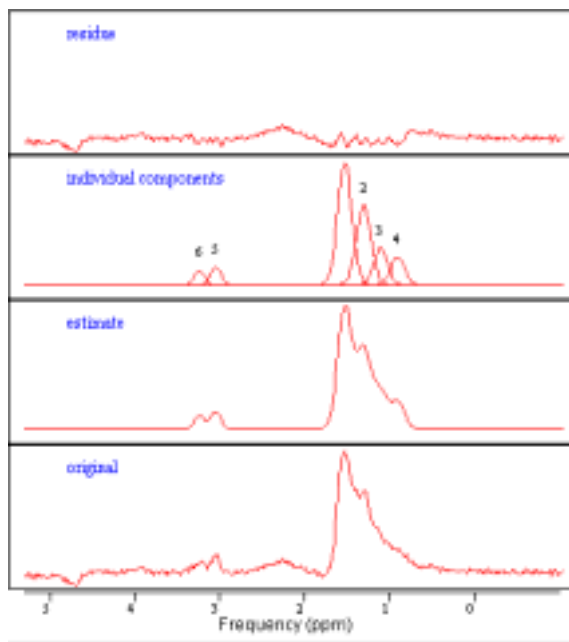
台大醫院目前有 450 至 500 位愛滋病患，其中約 300 位固定在共同主持人之內科醫師門診追蹤及服藥，他們平均年齡為 37 歲(範圍 17~79 歲)，被發現感染愛滋病毒的期間平均約 26 個月，而接受抗病毒治療時間平均約 18 個月(範圍 0~134 個月)；其中約 25 位定期追蹤 CD4 lymphocyte count 大於 350/uL，故未接受藥物治療。每年新增加的新個案約 70~80 位。這些病患受試者依其意願決定要不要參加此研究計畫，並填寫受試者同意書。接受磁共振氫頻譜時間採預約方式，為週一至週五晚上(原排定病患檢查完成之後)及週六日工作外時間。在進行磁共振氫頻譜的同一天或一週內，由內科照顧愛滋患者的研究護士或研究助理，抽取血液檢查 CD4 lymphocyte count、Cholesterol、High density lipoprotein...等)。磁共振儀器(MR scanner 1.5 Tesla, Siemens Sonata, Erlanger, Germany)為主持人工作單位內所有，利用日常運作以外之夜間及假日時段，進行研究工作。

第一年已完成的研究工作：

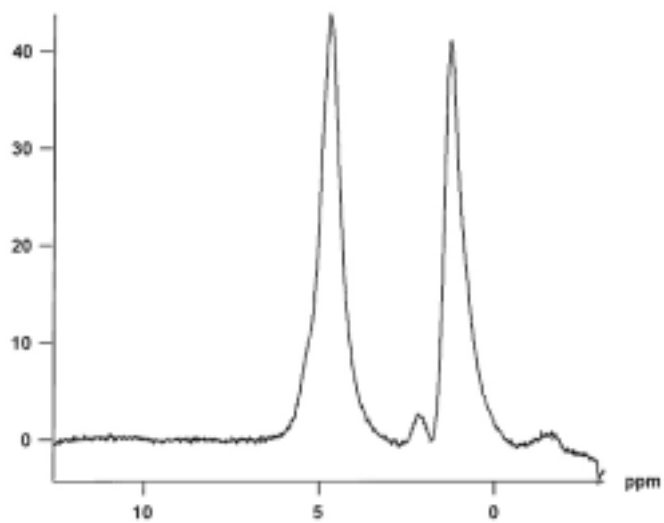
建立磁共振氫頻譜於脂肪、肌肉、黃紅骨髓的操作及適當的 Protocol，並制訂數據後處理的方式，完成：

1. 四十三位正常、健康受試者的 MRS。性別及年紀分佈如下圖：

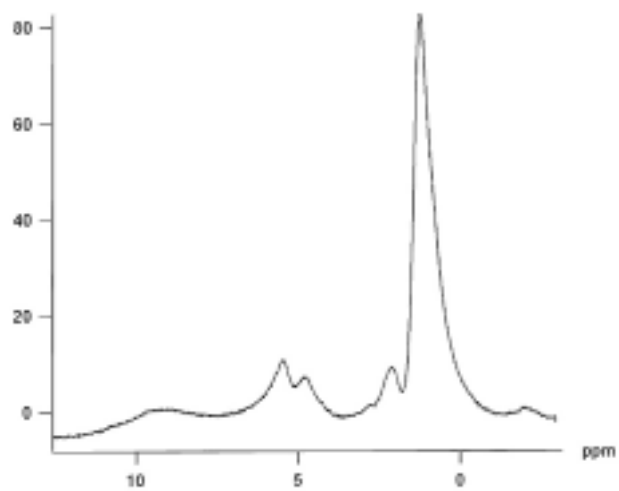




Normal group, MRS of adducts muscle

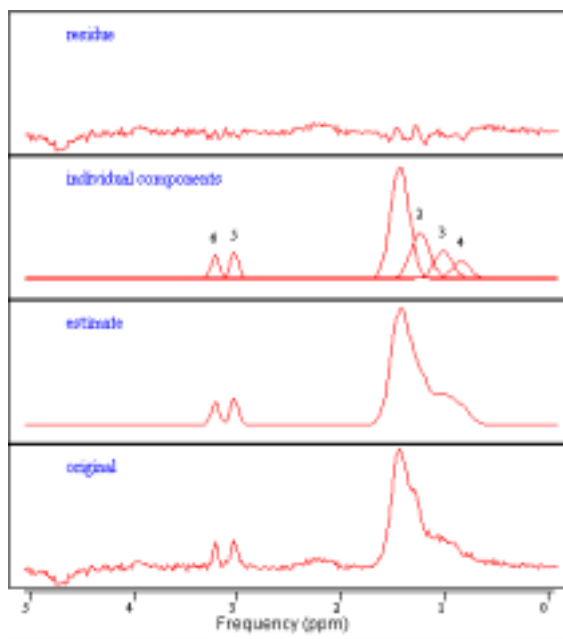
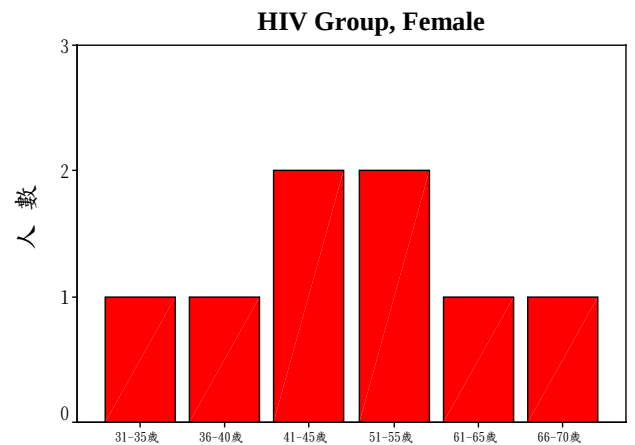
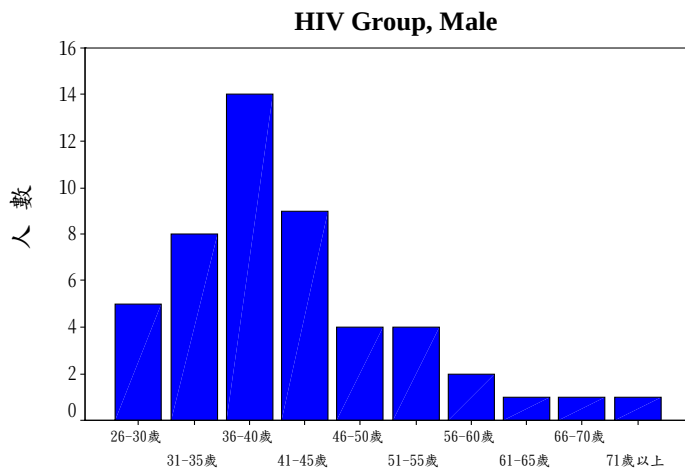


Normal group, MRS of L3 spine

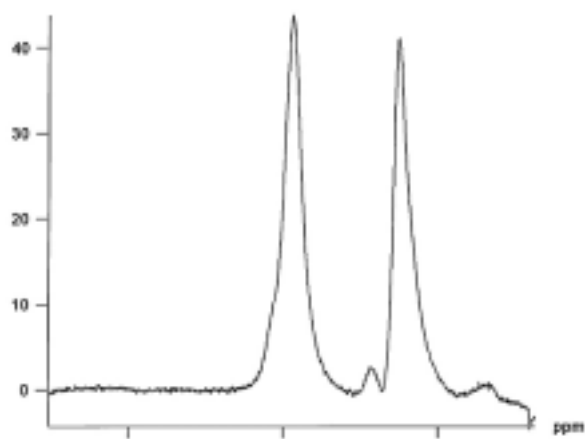


Normal group, MRS of femoral head

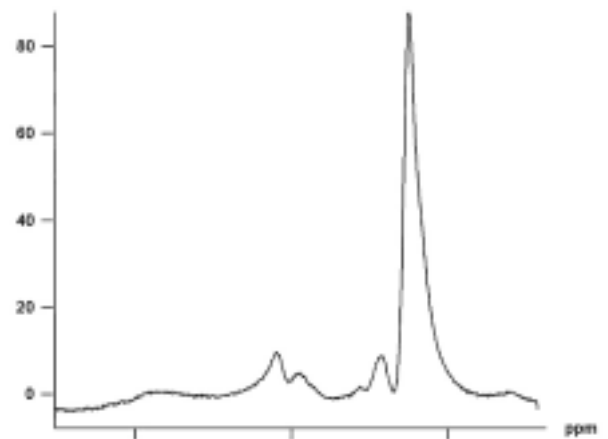
2. 完成五十七位台大醫院原有之人類免疫缺乏病毒感染病患，而且已接受抗病毒藥物治療之病患受試者的 MRS。性別及年紀分佈如下圖，其中已有八位被發現其股骨頭出現缺血性壞死：



HIV group, MRS of adducts muscle



HIV group, MRS of L3 spine



HIV group, MRS of femoral head