

令和元年5月14日現在

機関番号：81404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09942

研究課題名(和文) ASL法による脳循環評価：到達時間マップとASLアーチファクトの応用

研究課題名(英文) Cerebral circulation measurement by ASL imaging: arterial transit time and arterial transit artifact

研究代表者

茨木 正信 (Ibaraki, Masanobu)

秋田県立脳血管研究センター(研究部門)・放射線医学研究部・主任研究員

研究者番号：40360359

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：完全非侵襲なCBF測定法である動脈血スピンラベリング法(Arterial Spin Labeling; ASL)によって得られる画像変動指標(spatial coefficient of variation; sCoV)を、主幹動脈狭窄閉塞症例を対象にPETとの比較研究を通して検討した。sCoVは、PETで得られるCBFおよびMTTとそれぞれ負相関および正相関することが確認された。その程度はMTTに対しての方が強かった。MTTは血液流速と直接関係していることを考えると、この結果は非常に妥当であり、sCoVの脳循環パラメータとしての妥当性を示している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、PETとの比較を通して、非造影MRIの一手法である動脈血スピンラベリング法(Arterial Spin Labeling; ASL)の脳循環評価手法としての可能性・臨床的有用性を明らかにすることを目的としたものである。片側性脳主幹動脈狭窄閉塞症例を対象とした解析により、ASL画像から計算される画像変動指標(spatial coefficient of variation; sCoV)は脳循環パラメータとして利用可能であり、より敏感に循環異常を検出できる臨床ツールと成り得る可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Pseudo-continuous arterial spin labeling (pCASL) is a completely non-invasive method of cerebral perfusion measurement. However, cerebral blood flow (CBF) quantification is hampered by arterial transit artifacts characterized by bright vascular signals surrounded by decreased signals in tissue regions, which commonly appear in patients with reduced cerebral perfusion pressure. Alternatively, ATT-like information can be extracted by calculating the spatial CoV from pCASL CBF images with single-PLD acquisition. The present study demonstrated the correlations between the spatial CoV determined by pCASL and PET-based measures for a patient group with cerebrovascular steno-occlusive disease. This method, although it is currently an ROI-based assessment, is feasible in clinical settings without the need for time-consuming, multi-timing ASL scans and can potentially detect subtle perfusion abnormalities.

研究分野：脳循環イメージング

キーワード：ASL CBF PET 脳循環 到達時間

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 脳血管狭窄・閉塞による脳卒中の診断において、脳循環測定は病態把握や治療方針の決定に有用な情報を与える。PET/SPECT の核医学的手法や CT/MR 造影剤法は、放射性薬剤や造影剤の投与が必要という大きな制限がある。動脈血スピンラベル法 (Arterial spin labeling, ASL) は完全非侵襲的な MRI 法であり、近年の 3T 装置の普及 (SNR 向上, T1 値延長) および pseudo continuous ASL (pCASL) の登場 (ラベル持続時間の延長) により、臨床利用への期待が高まった。

(2) ASL 法による CBF 定量においては、ラベル到達遅延が CBF 誤差要因の一つであり、脳主幹動脈狭窄・閉塞症例では灌流圧低下による到達遅延、それによる信号低下 (CBF 過小評価) が生じる。従来、脳全領域でラベルが組織に到達する十分遅いタイミングで撮像する CBF 定量法 (QUIPSS II 等) が使われてきたが、血流速度の異なるすべての症例に対して最適な撮像タイミングを決定することは現実的には困難であった。マルチタイミング撮像による動的解析法も提案されてきたが (Petersen ET, Magn Reson Med. 2006, 55:219, MacIntosh BJ, AJNR Am J Neuroradiol. 2010, 31:1892), 測定・解析ともに複雑で臨床利用は容易でない。撮像タイミングに依存して見られる血管アーチファクトも問題となる。通常はラベル水が血管通過後に組織に到達した十分遅いタイミングで撮像するが、到達遅延領域では血管成分による高信号アーチファクトが見られ、さらに遅延する領域ではラベル不到達による無信号が生じる。これらの効果が相互に関連し、ASL 画像の解釈は簡単でない。

(3) これら誤差要因を解消して正確な CBF が得られても、脳循環評価としては十分とはいえない。標準手法である PET では、CBF に加え脳血液量 (CBV), 血管通過時間 (MTT), 脳酸素摂取率 (OEF) 等により灌流圧低下の程度を総合的に評価できるとされる。マルチタイミング撮像 ASL では、CBF 解析モデルの 1 パラメータとして到達時間が使われるが、到達時間自体も脳循環指標としての有用性があると考えられる。ただし、ASL で臨床利用に十分な到達時間マップが得られるか検証の余地がある。上記手法に対し、CBF 定量では問題になる ASL アーチファクトを積極的に利用する手法が考えられる。到達遅延による血管高信号、無信号といったアーチファクトが、灌流圧低下指標となる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究は脳循環評価法としての ASL 法の確立を目的とし、特に CBF 測定に限定せず、到達時間マップおよび ASL アーチファクトを脳循環評価指標、より具体的には灌流圧の指標として用いるアプローチを検証する。

- 1) 到達時間マップの定量性および臨床的有用性の検証: マルチタイミング撮像 ASL におけるシーケンスパラメータ、測定条件、解析手法を最適化した上で、脳主幹動脈狭窄・閉塞症例を対象に到達時間マップを解析する。15O PET 測定との比較 (特に MTT, OEF) により脳循環指標としての有用性を検証する。
- 2) 脳循環指標としての ASL アーチファクトの臨床的有用性検証: 撮像タイミングによって血管高信号、ラベル未到達による無信号などが生じる。これらアーチファクトを視覚評価によりスコア化する手法を検討する。脳主幹動脈狭窄・閉塞症例を対象に、スコア化した ASL アーチファクトと PET 脳循環パラメータ値 (特に MTT, OEF) との関連を解析し、ASL 法の有用性を探る。

3. 研究の方法

健常ボランティア (15 例) に対する ASL 測定により、そのシーケンスパラメータの最適化を行った。これをもとに、臨床測定における測定条件は以下に決定した。使用装置は 3T スキャナー (MAGNETOM Verio Dot, Siemens) であり、バックグラウンド抑制 3D GRASE シーケンスによる ASL 測定である。

- 1) single-PLD pCASL acquisition: labeling duration (LD) = 1,800 msec; postlabeling delay (PLD) = 2,000 msec; repetition time (TR)/echo time (TE) = 4,600/14.8 msec; EPI factor = 21; number of repetition (N) = 6 (pairs of control and label; N = 2:6 used for CBF calculations); scanning time = 4 min 6 sec
- 2) multi-timing PASL acquisition: FAIR-Q2TIPS (or PICORE-Q2TIPS?) labeling; TI1 = 700 msec; TI2 = 470 - 3,770 msec (16 time-points); TR/TE = 4,600/21.8 msec; EPI factor = 31; N = 1; scanning time = 5 min 11 sec

なお共通パラメータとして以下の通りである: GRAPPA acceleration factor = 2; turbo factor = 12; field of view = 256×256×144 mm; voxel size = 4.0×4.0×6.0 mm³; 24 slices

ASL 測定の臨床的有用性を検証するため、主幹動脈狭窄閉塞症例 (17 例) を対象に PET との比較研究を行った (主要結果は雑誌論文に報告)。ASL アーチファクトを評価する指標として、本研究期間中に提案された spatial coefficient of variation (CoV) (Mutsaerts HJ, J Cereb Blood Flow Metab 2017; 37:3184-3192) を用いた。

4. 研究成果

- (1) PET および ASL 各パラメータに対する、健常側、患側における平均値と分散を Table 1 にまとめた。OEF を除くパラメータにおいて、健常側 - 患側間の統計的有意差が確認された。

典型症例（右 MCA 閉塞；No.03）の PET および ASL 画像を Figure 1 に示す。PET 画像においては、右半球での CBF と血管反応性の低下、および CBV、OEF、MTT の上昇が見られた。それに対応し、PASL ATT の明瞭な延長が右半球で見られた。pCASL CBF 値の ROI 内分布も同時に示すが、健常側の分布に対して病側における分布は全体的に低値側にシフトする一方、信号内異常高値を反映して高 CBF への tail 成分が見られた。pCASL spatial CoV は患側で 55.9% であり、健側における値（25.0%）の 2 倍以上の高値であった。

Table 1 (雑誌論文 より引用)

		Hemisphere		t	Paired t-test p
		Contralateral	Ipsilateral		
PET	CBF (mL/100 g/min)	46.5 ± 8.9	41.3 ± 9.6	-4.51	<0.001
	CBV (mL/100 g)	3.31 ± 0.45	3.51 ± 0.53	2.85	0.012
	MTT (s)	4.38 ± 0.83	5.31 ± 1.19	4.59	<0.001
	VR (%)	27.8 ± 18.3	17.9 ± 16.5	-3.47	0.003
	OEF (%)	43.8 ± 6.0	44.9 ± 6.6	2.02	0.060
PASL	ATT (ms)	1,059 ± 142	1,305 ± 175	4.99	<0.001
pCASL	CBF (mL/100 g/min)	41.7 ± 6.7	38.4 ± 8.7	-2.93	0.010
	Spatial CoV (%)	29.3 ± 5.2	42.2 ± 10.9	5.49	<0.001

ATT: arterial transit time; CBF: cerebral blood flow; CBV: cerebral blood volume; CoV: coefficient of variation; MTT: mean transit time; OEF: oxygen extraction fraction; PASL: pulsed arterial spin labeling; pCASL: pseudo-continuous arterial spin labeling; PET: positron emission tomography; VR: vascular reactivity. Values are means and standard deviations.

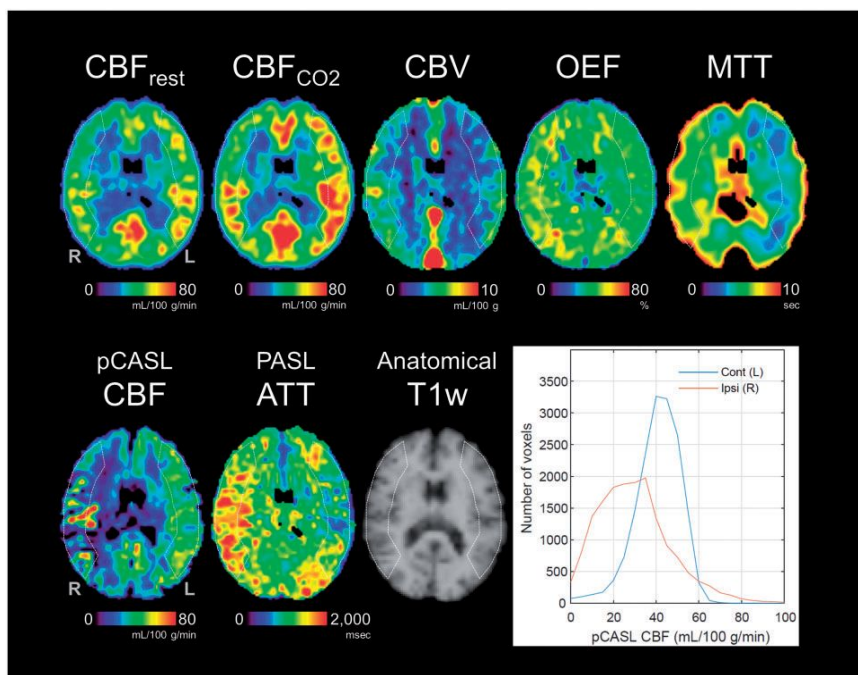


Figure 1 (雑誌論文 より引用)

(2) Figure 2 に pCASL spatial CoV と PASL で独立に測定した ATT の相関プロットを示す。両パラメータは統計的有意な正相関をすることが示された ($r = 0.597$, $p < 0.001$)。

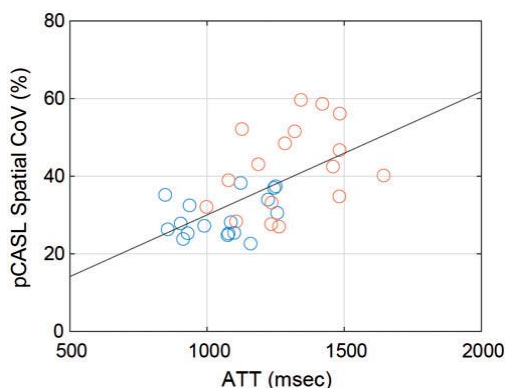


Figure 2 (雑誌論文 より引用)

(3) PET パラメータに対する相関解析の結果を Table 2 にまとめる。PET パラメータの中で、CBF および MTT は PASL ATT と pCASL spatial CoV の両パラメータと統計学的に有意に相関した。健常側データと患側データを別々に相関解析した場合は、PASL ATT は CBF と MTT と健側において有意な相関がみられる一方、pCASL spatial CoV は患側において有意な相関がみられた。CBF VR との相関係数は、pCASL spatial CoV に対してだけ統計的有意であった。これら PET パラメータ (CBF, MTT, CBF VR) と PASL ATT および pCASL spatial CoV との相関プロットを Figure 3 に示した。残りの PET パラメータ、すなわち CBV と OEF、と PASL ATT および pCASL spatial CoV との有意な相関は見られなかった。

Table 2 (雑誌論文 より引用)

Table 2. Correlation coefficients between ASL and PET-based measures.

	PET	Pooled data		Contralateral only		Ipsilateral only	
		<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
PASL ATT	CBF	-0.480	0.004	-0.537	0.026	-0.311	0.224
	CBV	0.094	0.596	-0.063	0.811	-0.030	0.910
	vs. MTT	0.508	0.002	0.488	0.047	0.268	0.298
	VR	-0.208	0.237	-0.235	0.365	0.123	0.638
	OEF	0.268	0.126	0.158	0.545	0.355	0.162
pCASL Spatial CoV	CBF	-0.541	0.001	-0.374	0.139	-0.570	0.017
	CBV	0.082	0.644	-0.078	0.767	-0.050	0.848
	vs. MTT	0.587	<0.001	0.339	0.183	0.508	0.037
	VR	-0.373	0.030	-0.116	0.657	-0.376	0.137
	OEF	0.074	0.679	-0.039	0.883	0.051	0.845

Note: Numbers in bold italic represent significant correlations ($p < 0.05$). ATT: arterial transit time; CBF: cerebral blood flow; CBV: cerebral blood volume; CoV: coefficient of variation; MTT: mean transit time; OEF: oxygen extraction fraction; PASL: pulsed arterial spin labeling; pCASL: pseudo-continuous arterial spin labeling; PET: positron emission tomography; VR: vascular reactivity.

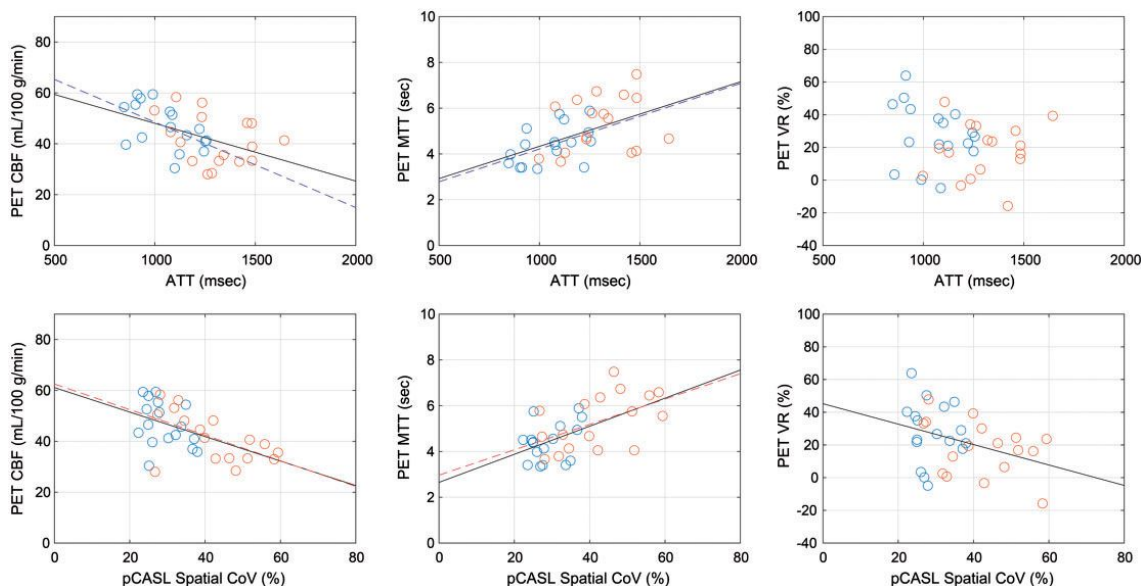


Figure 3 (雑誌論文 より引用)

(4) 本研究では、single-PLD pCASL から得られる spatial CoV パラメータの、ATT の代理パラメータとしての有用性を検討した。具体的には、閉塞性脳血管障害例に対して MCA 領域に設定した ROI 解析から得られた spatial CoV は、ATT (これは single-PLD pCASL では得られない情報である) と直接的に関係することが示された。脳循環パラメータとしての spatial CoV は Mutsaerts らによって最初に提案され、そこでは vascular-crushed CBF と non-crushed CBF の差異より ATT を間接的に推定する FEAST 法を用いて、高血圧高齢者群において spatial CoV と ATT の関連が示された。FEAST 法による ATT 測定の問題点は、得られる ATT 値が PLD と流速カットオフ値の設定に依存するため、絶対値でなく相対値としてとらえる必要があることである。本研究の強みは、より一般的な手法であるダイナミック PASL 測定から直接的に ATT 絶対値を求め、閉塞性脳血管障害例に対して pCASL spatial CoV との相関をより明確に確認したことである。臨床測定においては主に測定時間と画像 SNR の観点から vascular crusher なしの single-PLD pCASL が使われることが多い。しかしながら、その条件では症例によっては Figure 1 でも示したように ATA により CBF 評価は困難である。この状況を考えると、推奨条件の臨床スキャンのみから ATT 情報が得られる本手法は、臨床検査において今後より重要になると思わ

れる。

(5) 本研究で我々は、ATT と ATT-like パラメータである pCASL spatial CoV それぞれの、脳循環測定法のスタンダードである PET 測定で得られるパラメータとの関連を調べた。ATT と pCASL spatial CoV の両方共に、CBF との負相関、MTT(=CBF/CBF)との正相関がみられたが、その程度は MTT に対しての方が強かった。MTT と ATT は両者ともにタイミングパラメータであり血液流速と直接関係していることを考えると、この結果は非常に妥当であり、pCASL spatial CoV の ATT-like パラメータとしての妥当性を示しているといえる。CBF、MTT に加え CO₂ 吸入 CBF 測定より評価した VR に対しても pCASL spatial CoV は有意な負相関がみられ、これは ATT では見られなかった。閉塞性症例においては、CBF が保たれている軽度な灌流圧低下状態から VR が低下しうる。今回の結果は pCASL spatial CoV は ATT に比べてより敏感に脳循環異常、つまりより軽度な灌流圧低下を検出できる可能性を示している。

(6) 健常側データと患側データを別々に相関解析した場合は、ATT と pCASL spatial CoV では異なる傾向を示した。CBF と MTT に対して、PASL ATT は健側のみで相関するが、pCASL spatial CoV は患側のみで相関がみられた。この結果は、PASL の個人間変動は健常側と患側で同程度 (138 msec vs 180 msec) であるが、pCASL spatial CoV の個人間変動は健常側では患側に比べて大幅に小さい (5.1% vs 11.0%)、Figures 2 and 3 からも見えて取れるが、このことから説明できるかもしれない。ATT は physiologic perfusion fluctuation の影響を受けるが、spatial CoV は SD を平均値でノーマライズした量であり影響は小さく、よって正常領域における変動がより小さく、患側における循環異常をより鋭敏にとらえることができるかもしれない。実際 Table 1 で示したように、PET を含む解析対象としたパラメータの中で、pCASL spatial CoV は最大の t 検定統計量であり、患側 - 健常側間の分離が最も良かった。

(7) 今回のアプローチ、すなわち pCASL CBF マップに ROI 解析を適用し spatial CoV を計算するという手法の問題点は、この手法が voxel-by-voxel ではなく ROI ベースの手法であるということである。すなわち、CBF マップや ATT マップとは異なり局所性を評価することはできず、大きな ROI に対する評価しかできない。ROI をより小さくした場合、もし ROI に ATA が含まれなければ、明らかに脳循環異常を反映する妥当なパラメータにはならない。ATA を反映する数値指標として spatial CoV より適切な指標、例えば SD ではなく高次モーメント用いた指標や texture analysis から得られる指標等があるかもしれない。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計3件)

Spatial coefficient of variation in pseudo-continuous arterial spin labeling cerebral blood flow images as a hemodynamic measure for cerebrovascular steno-occlusive disease: A comparative 150 positron emission tomography study., [Ibaraki M](#), [Nakamura K](#), Toyoshima H, Takahashi K, Matsubara K, [Umetsu A](#), Pfeuffer J, Kuribayashi H, Kinoshita T., J Cereb Blood Flow Metab. 2019 Jan;39(1):173-181. doi: 10.1177/0271678X18781667. Epub 2018 Jun 5. PMID: 29869933 (査読有)

150-PET による脳循環測定：他モダリティ評価のためのツールとして、[茨木正信](#)，脳循環代謝 30：53～58，2018 (査読無)

[Nakamura K](#); [Ibaraki M](#); Toyoshima H; Kinoshita T, ASL Perfusion Imaging: Clinical Experience in Patients with Cerebrovascular Steno-Occlusive Disease, MAGNETOM Flash Issue Number 71 · 2/2018 RSNA Edition, p56 (査読無)

[学会発表](計11件)

Validation of a non-invasive analysis method for CBF PET, [Ibaraki M](#), Matsubara K, Kinoshita T, WFNMB18 (世界核医学会,メルボルン)(国際学会), 2018年

pCASL CBF 測定における動脈血 T1 値の個人差由来誤差, [茨木正信](#), [中村和浩](#), [篠原祐樹](#), [松原佳亮](#), [木下俊文](#), 第 61 回日本循環代謝学会学術集会, 2018年

非採血 150 PET の再検討：短時間投与法による相対 CBF, OEF 測定, [茨木正信](#), [松原佳亮](#), [木下俊文](#), 第 58 回日本核医学会学術総会, 2018年

Effect of background suppression and motion correction on pseudo-continuous arterial spin labeling CBF measurement, [M. Ibaraki](#), [K. Nakamura](#), H. Toyoshima, K. Takahashi, K. Matsubara, J. Pfeuffer, H. Kuribayashi, T. Kinoshita, Brain & Brain PET 17 (国際学会), 2017年

教育講演「脳血流測定：CT/MR perfusion と PET」, [茨木正信](#), 第 32 回山陰核医学研究会 (招待講演), 2017年

pCASL CBF マップ変動係数による脳循環評価の可能性：PET との比較による検証, [茨木正信](#), [中村和浩](#), [豊嶋英仁](#), [高橋一広](#), [松原佳亮](#), [木下俊文](#), [Josef Pfeuffer](#), [栗林秀人](#), 第 60 回日本循環代謝学会学術集会, 2017年

pCASL による CBF 測定：バックグラウンド信号抑制と体動補正処理の効果, [茨木正信](#), [豊嶋英仁](#), [中村和浩](#), [松原佳亮](#), [高橋一広](#), [木下俊文](#), [Josef Pfeuffer](#), [栗林秀人](#), 第 59 回日本循環代謝学会学術集会, 2016年

酸素 15 ガス PET による脳循環代謝測定：原理, 臨床, 応用, [茨木正信](#), 第 20 回日本医療ガス学会学術大会・総会 (招待講演), 2016年

ASL アーチファクトによる脳循環評価の可能性 15O PET による検討 , 梅津篤司, 茨木正信, 豊嶋英仁, 中村和浩, 松原佳亮, 木下富美子, 木下俊文, 第 133 回日本医学放射線学会北日本地方会, 2015 年

脳主幹動脈閉塞・狭窄症例における動脈血反転時間・反転ラベル後待機時間延長の効果, 中村和浩, 豊嶋英仁, 茨木正信, 梅津篤司, 栗林秀人, 木下俊文, 第 43 回日本磁気共鳴医学会大会, 2015 年

ASL アーチファクトによる脳循環評価の可能性; 15O PET による検討, 茨木正信, 梅津篤司, 豊嶋英仁, 中村和浩, 松原佳亮, 木下富美子, 木下俊文, 第 27 回日本脳循環代謝学会総会, 2015 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 中村 和浩

ローマ字氏名: (NAKAMURA, Kazuhiro)

所属研究機関名: 秋田県立脳血管研究センター (研究部門)

部局名: 放射線医学研究部

職名: 主任研究員

研究者番号 (8 桁): 10312638

研究分担者氏名: 梅津 篤司

ローマ字氏名: (UMETSU, Atsushi)

所属研究機関名: 東北大学

部局名: 大学病院

職名: 助教

研究者番号 (8 桁): 40370259

(2) 研究協力者

研究協力者氏名:

ローマ字氏名:

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。