様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科研費 KAKENHI

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ３０ 年　 ６ 月 ２０ 日現在

機関番号：１３４０１
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2015～2017
課題番号：１５Ｋ１９９５９

研究課題名（和文）Transit Timeを補正したASL画像における定量的脳血流評価に関する検討

研究課題名（英文）Quantitative evaluation of cerebral blood flow by enhanced arterial spin labeling (eASL) technique in patients with steno-occlusive disease

研究代表者
磯崎　誠（Isozaki, Makoto）

福井大学・学術研究院医学系部門・特別研究員

研究者番号：６０４６４０５４

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,000,000円

研究成果の概要（和文）：現在、脳血管障害において脳血流量を測定する際に、最も信頼性の高い検査はSPECTやPETといわれる放射性物質を用いた検査法である。しかし、これらの検査は検査設備を備えている施設が限定されたり、患者は放射性物質からなる検査薬を投与されるため被曝したり、と欠点もあった。今回我々の研究ではMRIを用いたASLと呼ばれる新たな検査法でこの脳血流量を測定して、その有用性について検討した。合計20名の症例においてSPECT、ASL、PETを測定してその相関を統計解析したところ、統計学的有意に相関関係が認められた。

研究成果の概要（英文）：It is important for treatment of ischemic cerebrovascular disease to evaluate cerebral blood flow. IMP-SPECT and PET are golden standard for evaluation of cerebral blood flow today. On the other hand, the challenge for the quantitative evaluation of cerebral blood flow by the ASL was performed. We thought that how correct was the quantitative evaluation by the ASL compared with PET.This study aimed to investigate the accuracy of ASL technique for quantitative evaluation of CBF in comparison with PET. 14 patients who were performed carotid endarterectomy (CEA) at our hospital from February 2015 to April 2017. We set these inclusion or exclusion criteria and chose 5 patients. Although PCASL slightly overestimated regional CBF values, there was significant correlation between the quantitative CBF values obtained using ASL and PET in all ROI plots.

研究分野：脳血管障害

キーワード：arterial spin labeling　cerebral blood flow

１．研究開始当初の背景

虚血性脳血管障害患者における脳血流および酸素代謝の評価は、脳梗塞発症を予見するために重要である。当時(現在でも)の golden standard は、^{15}O gas & water をトレーサーとしたポジトロン CT (PET)を用いて脳血流量(CBF)や酸素摂取率(OEF)を測定することで、救済可能な脳血流低灌流状態 (misery perfusion)の領域を検出することができる。申請者らはこれまで ^{15}O gas & water PET を用いて脳血管反応性は低下しているが、CBF の低下は認めないような軽度虚血性脳血管障害患者の前向き観察研究を行い、その予後は良好であることを報告した (Annals of Nuclear Medicine 2010 24:371-377)。この研究では脳血管拡張薬であるアセタゾラミドを用いて脳血管反応性を測定した。脳血管反応性の低下も脳梗塞再発の危険因子とされているが、CBF 低下がみられないこの研究対象群では OEF は上昇しておらず、そのため内科的治療による予後は良好であることが示された。また、申請者らはそれ以前に CBF と CVR の両方が低下していてもそのすべてが misery perfusion ではないことを報告(Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007 Jan;34(1):121-9)しており、治療方針の決定やその予後を予見するには misery perfusion の正確な検出が重要であることが再認識された。

２．研究の目的

本研究の目的は 3T(テスラ)核磁気共鳴画像法(magnetic resonance imaging: MRI)を用いて行う、新たな脳潅流画像の撮像技術である Transit time(TT)を補正した Arterial spin labeling(ASL)法による定量的脳血流量評価の虚血性脳血管障害における有用性を動物モデル、臨床の両面において、^{15}O gas & water をトレーサーとしたポジトロン CT(PET)と比較することで検証し、本疾患における画像診断技術の発展に貢献することである。またこの ASL 法による定量的脳血流量評価が虚血性脳血管障害患者に対する血行再建術の効果判定に有用であるかを同時に検証する。

　現在の golden standard である 15O gas & water PET による評価法は薬剤合成に高度な設備を要するため施行できる施設が限られており、検査時間も長く、動脈採血ラインを必要とするなど患者への侵襲も大きいという欠点がある。そのため、より短時間、低侵襲で汎用性の高く、かつ正確に misery perfusion を検出できる新しいモダリティの開発が必要であった。代表者らは国内で最も早く低酸素イメージング PET 薬剤の 62Cu-ATSM に着目し、これの虚血性脳血管障害への応用研究に取り組んできた。この薬剤はトレーサーの酸化還元反応を利用してイメージングを行うもので、近年注目されている薬剤である。代表者らはこの 62Cu-ATSM PET を用いて OEF 上昇を認める虚血性脳血管障害患者の misery perfusion 領域を画像化する研究をおこない、その有用性を報告した (Eur J Nucl Med Mol Imaging 2011 Jun;38(6):1075-82)。この研究の手法は早期像(62Cu-ATSM 静脈注射後 3 分間)と後期像(注射後 10 分から 20 分の 10 分間)の平均集積画像を標準化集積値(SUV:Sutandardized Uptake Value)に変換して画像化するものである。SUV は ROI のカウント値を RI 投与濃度と体重で補正した半定量値であり、動脈採血不要で定量的画像を得るための手法である。また、15O gas & water PET も同時期に行い、CBF、OEF や脳酸素代謝率(CMRO2)を測定して、62Cu-ATSM 早期像と CBF、62Cu-ATSM 後期像と CMRO2 が有意な正の相関関係にあることを示した。そして、この早期像と後期像の比をとった画像が OEF と近似した画像となることを示した (Figure 1)。

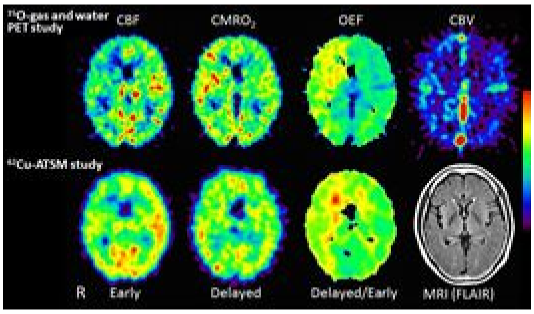


Figure 1 … 15O gas PET と 62Cu-ATSM PET の画像比較。OEF と D/E ratio の画像は近似している。62Cu-ATSM PET は 15O gas PET よりも低侵襲で簡便な手法である。(Eur J Nucl Med Mol Imaging 2011 Jun;38(6):1075-82 より抜粋)

ここまでの研究では従来の golden standard であった 15O gas & water PET と比較して、62Cu-ATSM を用いた新たな撮像技術を用いることで、より簡便に misery perfusion が評価できる可能性を示すことができた。一方で、近年では核磁気共鳴画像法(magnetic resonance imaging: MRI)の撮像技術が飛躍的に進歩しており、中でも新たな脳潅流画像の撮像技術である arterial spin labeling (ASL)法は虚血性脳血管障害患者における脳潅流障害の程度を可視化できる。これは 3T(テスラ) MRI を用いて頚部にて動脈血に labeling を行った後、頭蓋内でその labeling された血流の信号を検出して画像化する技術であり、ガドリニウム造影剤は用いずに脳潅流画像を得ることができる技術である。本学においても 2012 年以降 ASL 法に関する報告を行ってきた(5 本の論文)。代表者らも ASL 法を用いた脳循環評価に関する研究をいち早く行い、国内の学会はもとより国際学会においても数多くその研究成果を発表してきた(現在論文化中)。ASL 法による脳潅流画像は PET や単一光子放射断層撮影(Single

photon emission computed tomography: SPECT)などとは異なり、放射性同位体(radioisotope: RI)を全く使わずに画像を得ることができるというのが最大の特徴である。これは、虚血性脳血管障害患者にとっては、まったく被曝せずに脳循環評価を行うことができるため、その恩恵は非常に大きいと思われる。

しかし、この技術にはいくつかの問題点がある。ASL 法における脳潅流画像では CBF 定量値の信頼性が低い。これは 15O gas & water PET や定量 SPECT と異なり、採血などで実際の血液中の labeling された血液量などは測定できないため、CBF を直接測定することができない。現在福井大学医学部附属病院で行われている定量法は頚部で labeling してから頭蓋内で検出までの時間(Post labeling delay: PLD)を一定に設定し、すでに報告されている方法に基づいて算出する(Cerebral Cortex January 2011;21:233－244)。この方法でも一定の定量性は担保されるが、やはり golded standard である 15O gas & water PET や定量 SPECT と比較するとそのデータにばらつきがある(Figure2)。また、この現在の ASL 法は脳血管の解剖学的相違や脳循環障害の程度による影響を受けやすく、患者間の比較には適さない。つまり、内頚動脈系の前方循環と椎骨脳底動脈系の後方循環では大きく値がことなる症例があったり、脳循環障害の程度により過大評価や科 sy 法評価などのばらつきが大きい。これらの問題点の一番の原因は症例ごとに血流の通過時間(Transit time: TT)が異なるのに、その補正をしていないことである。今までこの TT を補正した ASL 法は確立されておらず、ASL 法による脳血流の定量的評価は PET と比較して信頼性が低い検査とされてきた。しかし近年その方法が報告され、当院では全国で初めてそのプログラムを用いた ASL 画像の撮像を臨床症例で成功させた(Magnetic Resonance in Medicine 2012; 67:1252－1265) 。この TT を補正した ASL 法による定量的脳血流評価は当施設以外では行われておらず、世界的にも最先端の撮像法である。

この TT を補正した ASL 法における CBF 定量値の正確性、信頼性を従来の golden standard である 15O gas & water PET と比較して検証することが本研究の目的である。またこの方法が虚血性脳血管障害患者に対する血行再建術の効果判定に有用であるかを同時に検証することももう一つの目的である。先に述べたようにこの手法は RI を全く使わず、採血も行わないため被曝はなく、侵襲もほとんどない。患者が享受できる利益も大きい手法である。本研究にてこの新しい手法による CBF 定量値が PET と強い相関関係を持つことを証明できれば、将来脳血流評価検査の standard を変えることができる可能性がある。本研究は脳循環評価の画像診断において新機軸を与える発展性の高い研究といえる。

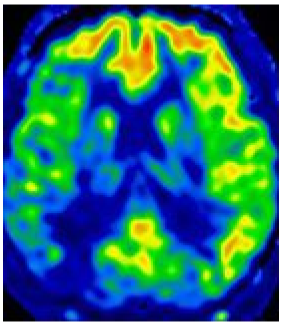


Figure 2 … 3T-MRI による ASL 画像。一定の CBF 評価は可能だが、前方循環(前頭葉：点線)と比較して後方循環(後頭葉：実線)の CBF が低く評価される。解剖学的特徴による定量性のばらつきがみられる。(当院施行の ASL 画像から拝借)

３．研究の方法

脳主幹動脈病変に起因する虚血性脳血管障害患者に対して、^{15}O gas & water PET を行い、脳循環障害を評価する。同時期に 3T-MRI を用いて TT を補正した ASL 画像を撮像して CBF を算出する。また血行再建術施行後、約 3 ヶ月に再び ^{15}O gas & water PET と ASL の両方を行う。術前後の PET で得られた CBF を含む各パラメータに対して ASL で得られた CBF 定量値との相関解析を行い、その正確性、信頼性を検討するとともに術前後で得られたデータから手術の治療効果判定にも有用であるかを検証する。動物実験においては、ラットにて一側の中大脳動脈閉塞モデル(stroke 1989 20:84-91)を作成して ^{15}O gas & water PET と ASL の両方を行い、臨床同様に CBF を含めた各種パラメータに関する相関解析を行う。3 年間で臨床症例数は約 30 例、ラットは約 10 例を予定した。

脳主幹動脈病変に起因する虚血性脳血管障害患者の中で MRI や脳血管撮影などの画像検査にて頚部内頚動脈 70%以上または頭蓋内主幹動脈 50%以上の狭窄病変あるいは閉塞病変を有する患者を抽出し、150 gas & water PET を行う。同時期に Transit time(TT)を補正した ASL 画像の撮像を行う。この撮像法はまず最初に低解像度の TT マッピングというものを行う。GE 社製の 3T-MRI を用いて Labeling Time(LT)を 2 秒、Post labeling delay(PLD)を 0.7、1.3、2.0、2.5、3.0 秒の 5 ポイント設定して撮像を行う。これにより MRI データの Voxel ごとに TT マッピングデータが作成される。この TT マッピングには低解像度の画像データを用いることで理論上 2 分 30 秒で撮像することが可能であり、臨床の中でも十分施行可能な時間である(Figure 1)。次に ASL 画像の元となる高解像度の撮像を行う。これは LT 4.0 秒、PLD 0.7 秒に設定して撮像する。この撮像には約 3 分間必要である。そして、先ほど得られた TT マッピングデータを用いてこの元画像に TT の補正を

行い、最終的に高解像度の TT が補正された ASL 画像(CBF マップ)が得られる(Figure 3)(Magnetic Resonance in Medicine 2012; 67:1252-1265)。

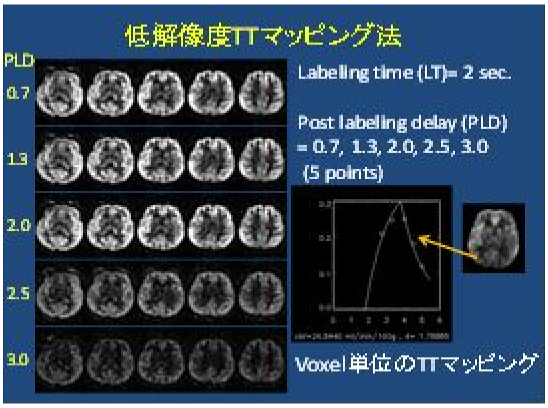
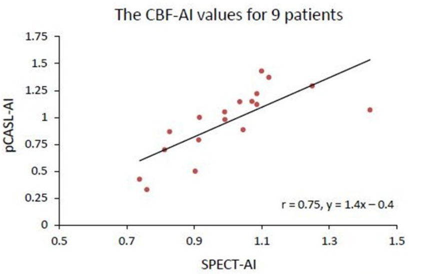


Figure 3
低解像度 Transit time マッピング法。5 ポイントの PLD から得られた値で左図のような TT マッピングを行う。このマッピングは各 Voxel ごとに行われる。(当院施行の試験データより拝借)

４．研究成果

合計 20 名の内頚動脈狭窄症患者およびモヤモヤ病患者において SPECT、ASL、PET を測定してその相関を統計解析したところ、ASL と PET において統計学的有意に相関関係が認められた($r=0.60$、$y=0.9x-1.8$, $p<0.05$)。また健側との比をとった Asymmetry Index (AI) を用いた検討では ASL-AI と PET-AI ではより統計学的により強い相関関係が認められた。($r=0.76$、$y=1.1x-0.3$, $p<0.001$)。TD を補正した ASL による CBF 定量法は PET と比較して若干値が低くなる傾向があったが、撮像時間は短く臨床応用できる可能性があるため、今後も症例を増やして検討していく必要がある。



The correlation of AI values (anterior and posterior MCA territories) showed better than that of quantitative CBF values.

５．主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計　1　件）

Cerebral hyper perfusion syndrome resulting in subarachnoid hemorrhage after carotid artery stenting.
<u>Makoto Isozaki</u>, Yoshikazu Arai, Yoshifumi Higashino, Hidehiko Okazawa, Ken-ichiro Kikuta.
Annals of nuclear medicine
DOI 10.1007/s12149-016-1108-5

〔学会発表〕（計　7　件）

1, もやもや病に対する Arterial spin labeling(ASL)法による定量的脳血流評価の検討
東野芳史、<u>磯崎誠</u>、竹内香代、北井隆平、木村浩彦、菊田健一郎
第 40 回日本脳神経 CI 学会

2, もやもや病に対する Arterial spin labeling(ASL)法による定量的脳血流評価の検討
東野芳史、<u>磯崎誠</u>、有島英孝、小寺俊昭、北井隆平、木村浩彦、菊田健一郎

3, もやもや病に対する Arterial spin labeling(ASL)法による定量的脳血流評価の検討
東野芳史、<u>磯崎誠</u>、有島英孝、小寺俊昭、北井隆平、木村浩彦、菊田健一郎
STROKE2017

4, もやもや病に対する Arterial spin labeling(ASL)法による定量的脳血流評価の検討
東野芳史、<u>磯崎誠</u>、有島英孝、小寺俊昭、北井隆平、木村浩彦、菊田健一郎
第 76 回日本脳神経外科学会学術総会

5, もやもや病に対する Arterial spin labeling(ASL)法による定量的脳血流評価の検討
東野芳史、<u>磯崎誠</u>、有島英孝、小寺俊昭、北井隆平、菊田健一郎
STROKE2018

6, もやもや病に対する、Arterial spin labeling(ASL)法による定量的脳血流評価の検討
東野芳史、<u>磯崎誠</u>、赤澤愛弓、山田真輔、荒井大志、常俊顕三、松田謙、有島英孝、小寺俊昭、北井隆平、木村浩彦、菊田健一郎
日本脳神経外科学会　第 75 回　学術総会

7, もやもや病に対する、Arterial spin labeling(ASL)法による定量的脳血流評価の検討
東野芳史、<u>磯崎誠</u>、竹内香代、金本雅行、有島英孝、小寺俊昭、北井隆平、木村浩彦、菊田健一郎
日本神経放射線学会　第 46 回
検討

〔図書〕（計　0　件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計　0　件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計　0　件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

６．研究組織
(1)研究代表者
磯崎　誠（Isozaki Makoto　）
福井大学　学術研究院医学系部門　特別研究員
研究者番号：60464054