

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

令和 4 年 6 月 25 日現在

機関番号：83813

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K15606

研究課題名（和文）次世代超高速撮像造影灌流MRIを用いた脳循環検査法の臨床有用性の確立

研究課題名（英文）Establishment of Clinical Usefulness of Cerebral Perfusion Examination Using Next Generation Ultrafast Imaging Contrast-enhanced Perfusion MRI

研究代表者

高村 朋宏（Tomohiro, Takamura）

地方独立行政法人静岡県立病院機構静岡県立総合病院（救急診療部、循環器病診療部、がん診療部、臨床診療部・放射線部・医長

研究者番号：70644920

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,600,000円

研究成果の概要（和文）：最新MRI撮像技術を用いた超高速SMS-DSC MRIを健常例及びmoyamoya病に対して空間解像度の向上及び時間分解能向上の検討を行った。結果、健常例においては通常の撮像に比して十分な信号雑音比などの画質を担保しつつ、registration精度の向上や、従来の撮像法では困難であった3次元的评价を可能とするisotropic imagingが可能である事が示された。moyamoya病においては時間分解能の向上が定量的により正確な灌流パラメータ及び虚血域/非虚血域の推定をもたらし、複数の灌流画像において有意な画質の向上をもたらすことが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により超高速SMS-DSC MRIによる頭蓋内灌流評価が定量的、定性的に従来法より優れている事が示された。理論上は時間分解能向上によりDSC-MRIの精度や再現性が改善する事が示されているが過去実際の被験者においてこのような検討がなされたことはなかった。本研究の結果によりSMS-DSC MRIでは健常例や慢性虚血性疾患において従来法と比較してより診断的価値の高い灌流画像が得られることがわかり診断精度の向上を通じた社会的意義が期待される。またgold standardとされるSPECTやPETの代替手段としての今後の検討に重要な学術的示唆を提供する意義があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We investigated the improvement of spatial resolution and temporal resolution of SMS-DSC MRI using the latest MRI imaging technology for healthy subjects and moyamoya disease. First, for the healthy cases, we demonstrated the feasibility of an isotropic imaging, which enable to improve registration accuracy or the three-dimensional evaluation, with maintaining a sufficient signal to noise ratio compared with the conventional imaging. Second, in moyamoya disease, we elucidated that the improvement of the temporal resolution led to quantitatively more accurate calculation of perfusion parameters and detection of ischemic/non-ischemic region, and the significant improvement in the image quality for some perfusion maps.

研究分野：神経放射線学

キーワード：DSC MRI SMS perfusion MRI Moyamoya disease

## 1. 研究開始当初の背景

灌流 MRI の一つである DSC-MRI は造影剤急速静注中に一定の時間間隔で経時的に多数の MRI 撮像をすることで、血液の経時的信号変化を得て脳灌流パラメータ (CBF, CBV, MTT, TTP, Tmax など) を解析する脳灌流検査法の一つである。現在、急性期脳梗塞や内頸動脈狭窄症など閉塞性虚血性疾患患者に対する脳血流低下域や脳循環予備能評価には SPECT (single photon emission computed tomography) や PET (positron emission tomography) 検査が Gold Standard とされており国内外のガイドラインにもその臨床的意義が記載されているが、SPECT・PET はともに放射性同位元素を用いるため放射線被曝がある点、装置の普及率と経済面からの臨床的汎用性が比較的制限される点、また SPECT における脳循環予備能評価の際に必要なアセタゾラミド負荷の安全性への懸念(アセタゾラミド適正使用指針 2015 年 4 月)などさまざまな問題点がある。この他の脳灌流検査法としては CT を用いた CT perfusion (CTP) があるが、CTP は放射線被曝量が多く、また灌流評価の際必要なヨード造影剤によるアレルギー等の副作用頻度が高いなどの問題がある。このような現状において、放射線被曝や重篤副作用のリスクが低く簡便に施行できる脳循環検査法が求められている。DSC-MRI はや SPECT や PET との対比で良好な相関が報告されており (Tanaka Y et al. 2006)、一切の放射線被曝なしにより簡便に脳血流低下域や脳循環予備能を評価する手法としてその有用性が示されているが (Kikuchi K et al. 2001)、現状では灌流検査における必須検査として十分に普及しているとはいいがたい。これは時間分解能の低さなどに起因する SPECT・PET との相関精度の低さや、CTP と比較した空間分解能・撮像範囲の低さが要因であるが、こうした点はいずれも MRI 装置の撮像スピードの低さという技術的な限界に起因するものであった。最近、脳神経領域のアプリケーションとして、“Simultaneous Multi-Slice (SMS)” が使用できるようになった。SMS は複数断面を同時収集することでスキャン時間を飛躍的に短縮して撮像を行うことができる技術で、DSC-MRI に適用することで従来法と比較して撮像時間を大幅に短縮し、時間分解能や空間分解能・撮像範囲を数倍向上することが可能である。これにより SMS を用いた超高速 DSC-MRI は一切の放射線被曝なしに SPECT や PET の代替となるのに十分な灌流情報を提供し、CTP と遜色ない高空間分解能・広撮像範囲を実現できる可能性が高く、DSC-MRI の脳灌流評価必須検査法としての普及に大きく寄与しうが、大規模な臨床データに基づいた clinical application の報告はなされていない。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は超高速 DSC-MRI による頭蓋内灌流評価の有用性を証明し灌流評価の必須検査としての evidence を確立するために SMS DSC-MRI による灌流画像の時間分解能、空間分解能・撮像範囲の向上の検証を行うことである。

## 3. 研究の方法

健常例における空間解像度の向上、もやもや病における時間分解能の向上による定量性、定積的画質向上の検討を行った。

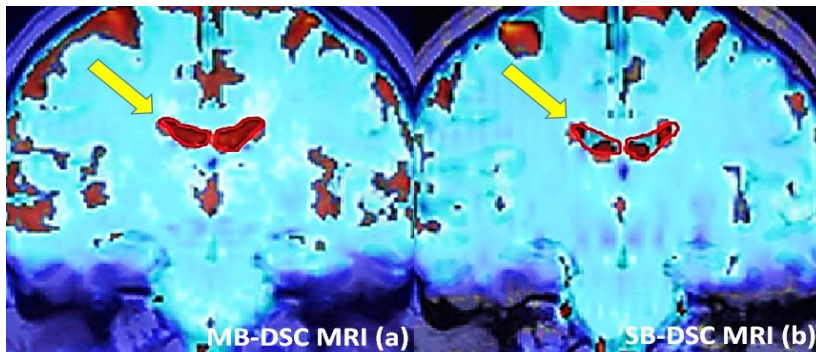
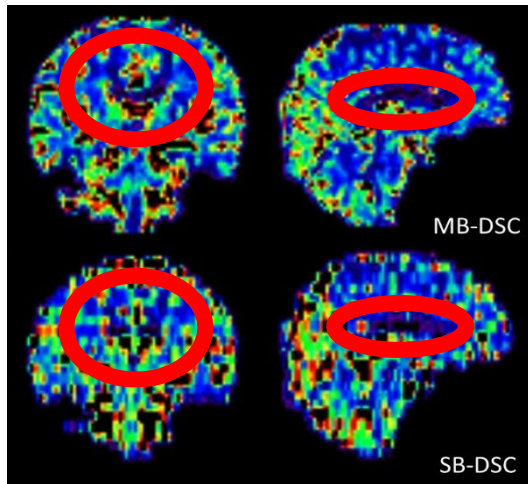
1. 健常例における空間解像度向上の予備的検討：健常例に対して DSC MRI を行った 4 例を対象とし、3T 装置にて SB と MB を用いた DSC MRI の撮像を行い灌流画像解析を行った。SB (通常の撮像)、MB (SMS-DSC MRI) 間で、raw T2\*WI の SNR の一致性の評価、CBV 及び CBF 定量値の相関および一致性の評価 (大脳基底核レベルで左右 16 個の ROI を抽出し、各 ROI ごとに Spearman 順位相関係数及び ICC を用いて評価)、registration 精度 (MPRAGE とそれに registration した raw T2\*WI を fusion し側脳室境界の一致性を視覚的に評価) の比較を行った。

2. もやもや病に対する時間分解能向上の検討：研究登録期間内にもやもや病 29 症例が登録された。既往症として末梢動脈疾患：0 症例、高血圧症：9 症例、糖尿病：1 症例、脂質異常症：6 症例であった。生活歴として喫煙歴を有する症例は：1 症例であった。平均体重：59.8 ± 11.1 kg, eGFR：23.3 ± 4.7 mL/min/1.73m<sup>2</sup> であった。誤登録や重複登録など、登録上の問題はなかったが、1 例は DICOM ヘッド情報の破損と思われる灌流 miscalculation が生じ除外とした。SMS-DSC MRI を用いて撮像した時間分解能 0.5s の高時間分解能データとこのデータから subsampling した従来法相当の時間分解能データで灌流パラメータの定量的および定性的比較を行った。具体的には、脳血流量 (CBF)、脳血液量 (CBV)、平均通過時間 (MTT)、time to peak (TTP) および Tmax に関して、0.5s データセット及びそれらから 1.0s ~ 4.0s まで 0.5s 間隔で subsampling した時間分解能データセットを用いて灌流 map を作成し、0.5s データセットの灌流パラメータを gold standard として、各々の時間分解能の map による定量値を、慢性虚血域 (Tmax > 2 s) と非虚血域 (Tmax < 2 s) とに分けて比較した。またこれらのデータセットから作成した灌流 map の image quality を 0.5s を gold standard として視覚的に比較した。

## 4. 研究成果

上記の各研究方法に対する研究成果は下記の通りである。

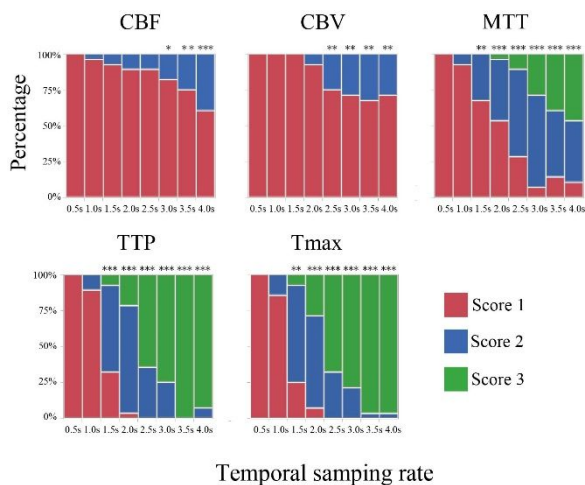
**1. 健常例における空間解像度向上の予備的検討：**MB-DSC MRI と SB-DSC MRI の CBV と CBF は高い相関( $r > 0.851$ ,  $p < 0.001$  for all)、一致性を示した (ICC 平均値: CBV=0.909/ CBF=0.917)。SNR も高い一致性を示した ( $p = 0.2735$ , ICC = 0.855)。視覚評価において MB-DSC MRI は SB-DSC MRI と比べ registration 精度が優れていた。これらの研究成果は下記の学会にて発表済みである。



- ・Yasuaki Tsurushima<sup>1</sup>, Ryuji Nojiri<sup>1</sup>, Tomohiro Takamura, et al. Slice-Accelerated Gradient-Echo Echo-Planar Imaging: Feasibility and Utility of Isotropic Perfusion Imaging. : Proc 27th Annual Meeting ISMRM, Paris; 2018
- ・Multi-Band Accelerated EPI を用いた Isotropic Perfusion Imaging の検討：日本磁気共鳴医学会大会，金沢；2018

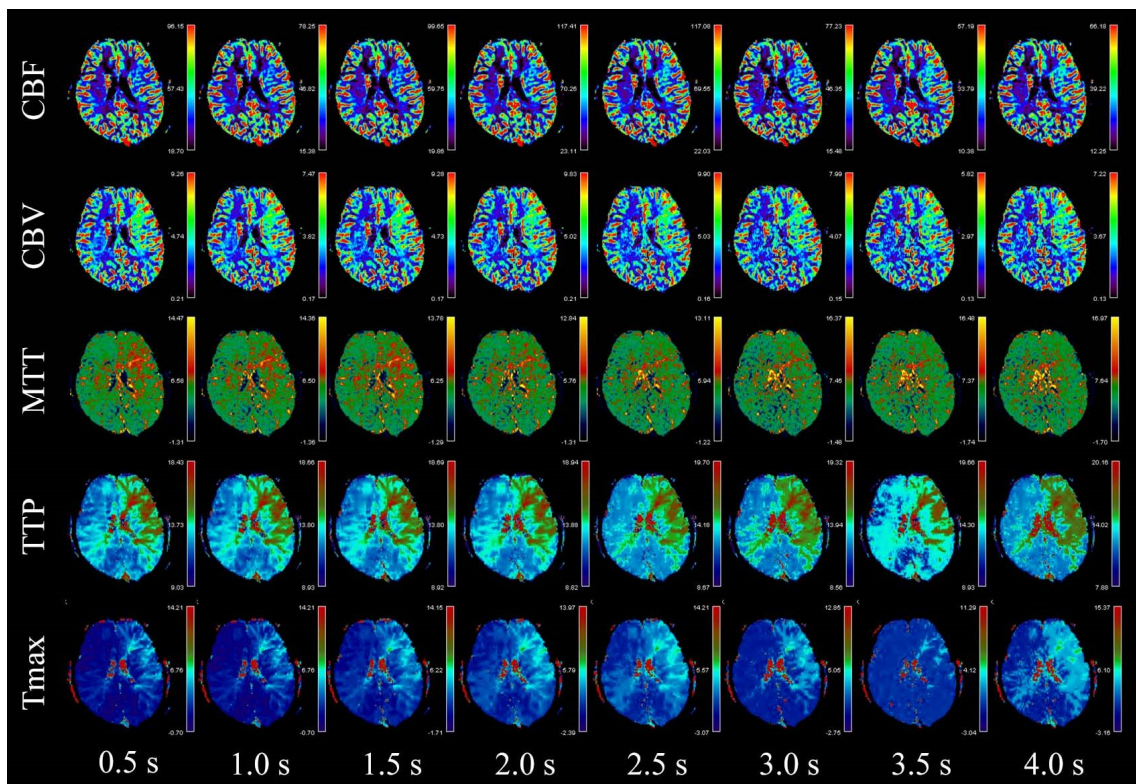
**2. もやもや病に対する時間分解能向上の検討：**CBF と CBV と Tmax は 0.5s データセットに比して subsampling したデータセットの値が過小評価される傾向があったが、MTT と TTP 値にはほとんど有意な差は見られなかった。0.5s と 1.0s の定量的検討では Tmax 値が非虚血領域で 1.0s にて過大評価されたが、その他の灌流パラメータでは 0.5s と 1.0s の違いは見られなかった。3.0s 以上の時間分解能においては慢性虚血領域の容積は有意に過小評価されていた。Image quality の検討では CBF と CBVmap ではそれぞれ 3.0s と 2.5s まで有意な画質の劣化は見られなかった(Fig.1 及び Fig.2)。

Fig.1 灌流 map の定性的評価結果



一方で MTT、TTP、Tmax map の画質は 0.5s と 1.0s では有意差が見られなかったが、1.5s 以上では有意な画質劣化が見られた。

Fig.2 0.5s(gold standard)と subsampling 時間分解能データから計算した灌流画 map の例



これらの結果は下記の査読付き論文に受理され現在オンラインで先行公開されている。  
 ・Takamura T, Hara S, Nariai T, et al. Effect of Temporal Sampling Rate on Estimates of the Perfusion Parameters for Patients with Moyamoya Disease Assessed with Simultaneous Multislice Dynamic Susceptibility Contrast-enhanced MR Imaging. Magn Reson Med Sci 2022 (Online ahead of print.)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Takamura T., Motosugi U., Ogiwara M., Sasaki Y., Glaser K.J., Ehman R.L., Kinouchi H., Onishi H.	4. 巻 42
2. 論文標題 Relationship between Shear Stiffness Measured by MR Elastography and Perfusion Metrics Measured by Perfusion CT of Meningiomas	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 1216 ~ 1222
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3174/ajnr.A7117	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Tomohiro Takamura	4. 巻 51
2. 論文標題 Influence of Age on Global and Regional Brain Stiffness in Young and Middle-Aged Adults	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Magn Reson Imaging	6. 最初と最後の頁 727-733
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jmri.26881	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Takamura Tomohiro, Hara Shoko, Aoki Shigeki, et al.	4. 巻 ahead of print
2. 論文標題 Effect of Temporal Sampling Rate on Estimates of the Perfusion Parameters for Patients with Moyamoya Disease Assessed with Simultaneous Multislice Dynamic Susceptibility Contrast-enhanced MR Imaging	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 ahead of print
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2463/mrms.mp.2021-0162	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Yasuaki Tsurushima
2. 発表標題 Slice-Accelerated Gradient-Echo Echo-Planar Imaging: Feasibility and Utility of Isotropic Perfusion Imaging
3. 学会等名 Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB 2018（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasuaki Tsurushima
2. 発表標題 Multi-Band Accelerated EPIを用いたIsotropic Perfusion Imagingの検討
3. 学会等名 核磁気共鳴医学会2018年金沢
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomohiro Takamura
2. 発表標題 Relationships between Shear Stiffness Measured by Magnetic Resonance Elastography and Perfusion Parameters Measured by Perfusion Computed Tomography of Meningiomas. Radiological Society of North America 105th Scientific Assembly and Annual Meeting
3. 学会等名 Radiological Society of North America 105th Scientific Assembly and Annual Meeting (RSNA), 2019.12.1, Chicago, USA (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------