

機関番号：81404

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008~2010

課題番号：20591467

研究課題名 (和文) MRI 磁化率強調像による虚血性脳血管障害の評価：PET 脳循環代謝測定との対比

研究課題名 (英文) Susceptibility-weighted MR imaging in misery perfusion in patients with ischemic cerebrovascular disease: comparison with ¹⁵O PET

研究代表者

木下 俊文 (KINOSHITA TOSHIBUMI)

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・部長

研究者番号：70314599

研究成果の概要 (和文)：主幹脳動脈閉塞疾患において脳循環代謝 PET で OEF が亢進して貧困還流のみられた 37 例中 30 例で、MRI 磁化率強調像にて閉塞と同側半球の表在大脳静脈や深部静脈の増強所見がみられ、PET で貧困灌流のみられなかった 24 例では磁化率強調像で静脈の増強は認めず、静脈増強所見は虚血に伴う酸素代謝亢進によるデオキシ化を反映していることを示した。一方、GRE-EPI での静脈増強所見は OEF 亢進していた 3 例でのみ観察され、検出頻度は低かった。さらに、急性期脳梗塞症例での GRE-EPI 所見を検討し、デオキシ化を反映した静脈増強所見や虚血領域の実質の信号低下が高率に観察された。

研究成果の概要 (英文)：In 30 of the 37 patients with misery perfusion detected by ¹⁵O PET, susceptibility-weighted MR imaging demonstrated prominently hypointense signal within the superficial and deep cerebral veins ipsilaterally in steno-occlusive lesions. None of the 24 patients without misery perfusion detected by ¹⁵O PET showed prominently hypointense signal within the cerebral veins. Susceptibility-weighted imaging was superior to GRE-EPI for visualization of the prominently hypointense cerebral veins with increased deoxyhemoglobin concentration. Our results suggest that susceptibility-weighted imaging is helpful in identifying misery perfusion in chronic cerebrovascular disease.

On GRE-EPI, engorgement of superficial and deep cerebral veins was frequently seen ipsilaterally in evolving infarction due to acute embolic occlusion.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 20 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
平成 21 年度	600,000	180,000	780,000
平成 22 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	2,200,000	660,000	2,860,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：MRI, 磁化率強調像, PET, 酸素摂取率, ペナンブラ

1. 研究開始当初の背景

(1) MRI 磁化率強調像は高解像度かつ薄いスライス厚の 3D gradient-echo imaging に三次元方向への flow compensation を加えて、

phase image からマスクして subtraction することで得られ、磁化率変化に鋭敏で、出血により血管外へ漏出したヘモグロビン分解産物だけでなく、静脈血中の

deoxyhemoglobin も検出することが可能である。脳虚血において虚血領域の還流静脈が磁化率強調像にて拡張して認められ、脳酸素代謝予備能により酸素代謝が亢進し、還流静脈中の oxyhemoglobin の減少と deoxyhemoglobin の増加によるものと考えられているが、酸素摂取率 (oxygen extraction fraction: OEF) との関連性は十分に検証されていない。一方、 ^{15}O ガスを用いたポジトロン断層撮影法 (positron emission tomography; PET) により脳循環代謝が定量的に測定され、脳血液量 (cerebral blood volume; CBV)、酸素消費量 (cerebral metabolic rate for oxygen: CMRO_2)、OEF、脳血流量 (cerebral blood flow: CBF) が得られ、貧困還流の評価に用いられ、血行再建術の適応に関して有用な情報を提供する。脳循環代謝 PET で得られる OEF 亢進と磁化率強調像の所見とをケースシリーズで直接対比した検討は報告されていない。

(2) Echo-planar T2*強調像 (GRE-EPI) は磁化率効果が反映されるが、磁化率強調像よりコントラストが低い。GRE-EPI は撮像時間が短いため、時間的制限のある急性期脳梗塞の診断では実用性の点で威力を発揮することが期待される。GRE-EPI 所見と脳循環代謝 PET データとの対比、急性期脳虚血における GRE-EPI 所見の経時的変化については充分知られていない。

2. 研究の目的

(1) 慢性期主幹脳動脈閉塞疾患を対象に、 ^{50}O PET で測定される脳循環代謝パラメータと磁化率強調像所見を対比して、OEF 亢進に関連する磁化率強調像所見を明らかにする。

(2) 慢性期主幹脳動脈閉塞疾患を対象に、 ^{15}O PET で測定される脳循環代謝パラメータと GRE-EPI 所見を対比して、OEF 亢進に関連する GRE-EPI 所見を調べる。

急性期脳梗塞を対象に GRE-EPI 所見の経時的変化について明らかにする。

3. 研究の方法

(1) MRA にて片側性主幹脳動脈閉塞のみられた 61 例 {40~81 歳、梗塞発症 43 例 (発症 26 日~2 年後) を含む} と健常ボランティア 12 例を対象として、1.5 テスラ MRI を用いて磁化率強調像と GRE-EPI を撮影した。磁化率強調像の撮影条件は TR, 56 ms; TE, 40 ms; slice thickness, 5 mm; matrix size, 157x256; FOV 230 mm, flip angle, 25°、GRE-EPI の撮影条件は TE, 54 ms; slice thickness, 5 mm; matrix size, 128x128; FOV, 230 mm; flip angle, 90° とした。 ^{15}O 標識トレーサによる PET 検査と MRI 検査の施行時間

の間隔は 4~40 時間であった。 ^{15}O PET 検査では、吸収補正のためトランスミッションスキャンを行った後、 C^{15}O 1.3 GBq ガス吸入、 $^{15}\text{O}_2$ 3.0 GBq ガス吸入、 H_2^{15}O 0.4 GBq の静注を用いて、CBV、 CMRO_2 、OEF、安静時の CBF、 CO_2 負荷および acetazolamide 負荷による CBF を得るために H_2^{15}O 0.4 GBq を静注による PET 測定を繰り返して施行した。CBF が低下し、 CO_2 負荷および acetazolamide 負荷による CBF の上昇が消失もしくは軽度で血管反応性が低下し、CBV がやや上昇して OEF の局所的な亢進のみられる貧困灌流の領域を調べた。OEF の上昇については対側健側比が >1.1 で亢進していると判定した。

(2) (1) と同一の症例を対象に GRE-EPI を撮像した。GRE-EPI の撮影条件は TR, 56 ms; TE, 40 ms; slice thickness, 5 mm; matrix size, 128x128; FOV, 230 mm; flip angle, 90° とした。

急性期塞栓性脳梗塞で MRA にて内頸動脈~中大脳動脈水平部の片側性の閉塞がみられた 46 例 (初回 MRI は発症 50 分~8 時間後、平均 3 時間後) を対象として、静磁場強度 1.5 テスラ MR 装置を用いて GRE-EPI、拡散強調像、T2 強調像、3D time-of-flight MRA を撮影した。Follow-up MRI は発症 1~12 日後 (平均 4 日後) に施行した。GRE-EPI で虚血領域の還流静脈の増強所見と虚血領域の低信号変化を評価した。拡散強調像では梗塞を反映した高信号域を調べ、MRA で脳動脈の狭窄・閉塞病変を同定した。

4. 研究成果

(1) 慢性脳主幹動脈閉塞疾患 61 例中 37 例において ^{15}O ガス-PET で OEF の亢進を認め、貧困灌流であると判定された。貧困灌流であった 37 例中、磁化率強調像にて 4 例で閉塞血管と同側の表在大脳静脈に著明な増強所見がみられ、25 例では軽度の増強所見で、8 例では表在大脳静脈に増強所見は認めなかった。貧困灌流であった 37 例中 12 例で磁化率強調像で閉塞血管と同側の深部静脈に増強所見がみられ、25 例では増強所見は認めなかった。

慢性脳主幹動脈閉塞疾患 61 例中貧困灌流ではなかった 24 例では表在大脳静脈及び深部静脈いずれにも増強所見は認めなかった。

梗塞発症 41 例中 31 例で貧困灌流であった。磁化率強調像に表在大脳静脈で著明な増強効果のみられた 4 例および深部静脈に増強所見のみられた 12 例はいずれも梗塞発症であり、梗塞発症例で静脈増強所見が多く観察された。

健常ボランティア 12 例では ^{15}O ガス-PET で脳循環代謝は正常で、磁化率強調像で静脈増強所見は認めなかった。

以上の結果より、¹⁵O PET での OEF の局所的な亢進のみられる領域と磁化率強調像での静脈の増強所見が直接的に対応することを示した。貧困灌流において、酸素代謝が亢進して還流静脈中の oxyhemoglobin の減少と deoxyhemoglobin の増加、すなわちデオキシ化によって磁化率強調像において虚血領域の還流静脈が増強されることが示唆された。

磁化率強調像のデオキシ化を反映した静脈増強所見を ¹⁵O ガス-PET で得られる OEF の局所的な亢進と直接対比して示したことが本研究の独創的な点と言える。

(2) (1) と同一の対象症例に磁化率強調像に続いて GRE-EPI を撮影した結果、GRE-EPI では 3 例の貧困灌流の症例にのみ表在大脳静脈の増強所見が認められた。深部静脈の増強所見はいずれの症例にも観察されなかった。慢性期主幹脳動脈閉塞疾患における貧困灌流の検出は GRE-EPI に比して磁化率強調像が優れていることが示唆された。

次に急性期塞栓性脳梗塞 46 例を対象に GRE-EPI、拡散強調像、T2 強調像、MRA を撮影し、所見を検討した。初回 GRE-EPI にて、表在大脳静脈に 23 例で著明な増強所見、14 例で軽度の増強所見が認められ、9 例では表在大脳静脈の拡張はみられなかった。また、深部静脈について 7 例で著明な増強所見、16 例で軽度の増強所見が認められ、23 例では深部静脈の拡張はみられなかった。虚血領域の実質の信号については 4 例で著明な低信号変化、6 例で軽度の低信号変化が認められ、36 例では虚血領域の信号変化はみられなかった。これらの表在大脳静脈の増強所見、深部静脈の増強所見、虚血領域実質の低信号変化は虚血に伴う酸素代謝亢進によるデオキシ化を反映した所見と考えられた。

初回 GRE-EPI で表在大脳静脈の増強所見のみられた 23 例において静脈増強所見のみられた領域と拡散強調像の高信号域を比較して、両者がほぼ同一の領域でマッチしていたのは 11 例であった。拡散強調像での高信号域は限局して観察されて GRE-EPI で同側大脳半球に広い範囲にわたって静脈増強所見のみられたミスマッチ症例が 9 例、拡散強調像では高信号域を認めずに GRE-EPI にて塞栓子のみられた血管支配領域から還流する表在大脳静脈に低信号増強所見を認めたミスマッチ症例が 3 例であった。ミスマッチ症例は発症 2.3±1.4 時間後で、マッチ症例は発症 3.4±1.9 時間後で、ミスマッチ症例はより早期にみられた。

Follow-up MRI にて早期完全再開通を生じた 27 例では GRE-EPI でのデオキシ化を反映した静脈低信号変化は消失した。再開通を生

じなかった 19 例では発症翌日に静脈の低信号変化は減弱傾向を示したが、発症 4 日後まで静脈低信号変化が強くみられる症例も存在した。

初回 GRE-EPI にて虚血領域の実質に低信号変化がみられた 11 例中 8 例では follow-up 拡散強調像にて高信号を呈する梗塞の領域が拡大した。3 例では早期に再開通し、follow-up MRI で梗塞拡大は認められなかった。GRE-EPI での低信号域と拡散強調像の高信号域のミスマッチ領域は進行性の虚血で梗塞の拡大していくポテンシャルを示し、一部にペナンプラ（可逆的虚血領域）が含まれていることが示唆された。

GRE-EPI のデオキシ化を反映した低信号変化は主幹動脈の塞栓性閉塞に伴う急性期脳虚血における貧困灌流および梗塞の初期過程にみられることが示唆された。

急性期脳梗塞の診断に際して GRE-EPI は短時間に施行することが可能で、有用であり、脳循環がダイナミックに変化する急性期脳梗塞において、GRE-EPI がデオキシ化を反映した所見を鋭敏に捉えていることを示した点が独創的であり、急性期脳梗塞の治療指針に新たな情報を提供する可能性が期待される。

(3) 慢性期主幹脳動脈閉塞疾患の検討の際に健常ボランティアに ¹⁵O PET を施行して、貧血のボランティアで OEF がびまん性に上昇している例が存在した。脳循環パラメータの血液データの依存性について調べるために健常ボランティア 17 例と片側性狭窄・閉塞疾患 44 例の健常側について、CBF、OEF、CMRO₂ を測定し、末梢血のヘモグロビン値との相関を調べた結果、CBF と OEF は末梢血ヘモグロビン値と逆相関し、CMRO₂ はヘモグロビン濃度に影響されないことを明らかにした。CBF と OEF のヘモグロビン依存性は脳循環代謝 PET でのデータ解釈に重要であることが示唆された。

(4) ¹⁵O PET を施行した慢性期主幹脳動脈閉塞疾患群には 320 列面検出器 CT で CT 灌流画像を施行した症例が存在した。¹⁵O PET と CT 灌流画像を同時期に施行した 10 例の片側性狭窄・閉塞疾患を対象に PET の CBF 画像と CT 灌流画像の CBF 画像を直接対比した。SPM2 により CT 灌流画像の CBF 画像を PET の CBF 画像に registration して両者間に有意な相関がみられた ($r=0.52-0.85$, $P<0.001$)。また、虚血領域と対側の健常領域との CBF の比は CT 灌流画像と PET でほぼ同一であった ($P=0.804$)。以上の結果より面検出器 CT を用いた全脳 CT 灌流画像の低血流状態の評価の妥当性を示した。

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5件)

- ① 木下俊文. 脳機能画像診断の進歩 MRI. 総合リハビリテーション. 査読無. 37: 37-40, 2009.
- ② 木下俊文. 脳機能画像診断の進歩 核医学検査 (SPECT, PET). 総合リハビリテーション. 査読無. 37:227-230, 2009.
- ③ 木下俊文. 脳卒中治療の新しい展開 画像診断 CT・MR. 臨牀と研究. 査読無. 86:1612-1618, 2009.
- ④ Ibaraki M, Shinohara Y, Nakamura K, Miura S, Kinoshita F, Kinoshita T. Interindividual variation of cerebral blood flow, oxygen delivery, and metabolism in relation to hemoglobin concentration measured by positron emission tomography in humans. J Cereb Blood Flow Metab. 査読有. 30:1296-1305, 2010.
- ⑤ Shinohara Y, Ibaraki M, Ohmura T, Sugawara S, Toyoshima H, Nakamura K, Kinoshita F, Kinoshita T. Whole-brain perfusion measurement using 320-detector row computed tomography in patients with cerebrovascular steno-occlusive disease: comparison with 150-positron emission tomography. J Comput Assist Tomogr. 診断有. 34:830-835, 2010.

[学会発表] (計6件)

- ① 木下俊文、篠原祐樹、茨木正信、中村和浩、豊嶋英仁、木下富美子. 主幹脳動脈閉塞疾患における MRI 磁化率強調像の有用性の検討: 脳循環代謝 PET との比較. 第36回日本磁気共鳴医学会大会、2008年9月11日~13日、旭川市・市民文化会館
- ② Kinoshita T, Toyoshima H, Ibaraki M, Nakamura K, Shinohara Y, Kinoshita F. Susceptibility-weighted MR imaging findings associated with misery perfusion on ¹⁵O positron emission tomography in patients with chronic cerebrovascular disease. American Society of Neuroradiology, 48th Annual Meeting, 2010年5月15日~20日、ボストン・Hynes Convention Center.
- ③ Kinoshita T, Kinoshita F, Shinohara Y. T2*-weighted gradient-echo type echo-planar imaging in diagnosis of ischemic stroke. American Society of Neuroradiology, 48th Annual Meeting,

2010年5月15日~20日、ボストン・Hynes Convention Center.

- ④ 木下俊文、篠原祐樹、豊嶋英仁、中村和浩、梅津篤司、茨木正信、木下富美子. 急性期脳虚血における酸素代謝亢進に伴うデオキシ化を反映した GRE-EPI 所見の変化についての検討. 第38回日本磁気共鳴医学会大会、2010年9月30日~10月1日、つくば国際会議場
- ⑤ 木下俊文. 神経放射線診断における脳核医学の役割 脳血管障害 神経放射線診断. 第50回日本核医学学術総会、2010年11月11日~13日、さいたま市・大宮ソニックシティ
- ⑥ 木下俊文. 脳血管障害 (虚血性病変). 代34回日本脳神経 CI 学会、2011年2月4日~5日、米子市・コンベンションセンター

[図書] (計1件)

- ① 小川敏英、木下俊文. 画像診断—形態学的診断—. 脳卒中症候学. 西村書店, 2010.

[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

本研究結果に関するホームページの記載はありません。

6. 研究組織

(1) 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

篠原 祐樹 (SHINOHARA YUKI)

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・流動研究員
研究者番号: 60462470

木下 富美子 (KINOSHITA FUMIKO)

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: 50304225