

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09397

研究課題名（和文）血管信号抑制ASLによる非侵襲脳循環測定の精度向上技術の開発

研究課題名（英文）Development of a technique to improve the accuracy of noninvasive cerebral perfusion measurement by arterial spin-labeling method using vascular signal suppression.

研究代表者

松田 豪（Matsuda, Tsuyoshi）

岩手医科大学・医歯薬総合研究所・助教

研究者番号：70501641

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：多時相ASL法で画像化の直前にDANTE法を使用することで、高い信号ノイズ比の血管内信号抑制ASL画像が得られ、ボランティアではMSDE法に比し高い信号雑音比の画像を得ることができた。

CBVが変動した場合のASL信号強度式を考案し、ASL解析ソフトウェアを開発した。健常ボランティアのDANTE法の有無によるLTT、CBF、CBV、MTTはMTTを除いて有意差が確認できた。血行力学的脳虚血患者のSPECT CVRとの相関はLTTとCBVとMTTが有意な相関を示した。以上より臨床状態に反映したASL解析ソフトウェアの開発でき、非侵襲的に脳循環動態を評価できる可能性を示せた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多時相ASL法で得られた画像を考案した手法で解析することで、画像診断で用いられる血流動態の評価パラメータであるCBFのみならずCBVとMTTを、血行力学的脳虚血患者で得られる可能性があることを明らかにした。多時相ASLの画像は普及率の高いfMRI装置を使用して造影剤などの薬剤投与なしで得られるために、被曝や薬剤による副作用、コストは生じない。従って繰り返し検査やフォローアップが必要な血行力学的脳虚血患者に対する社会的意義は高いと考えられる。

研究成果の概要（英文）：By using the DANTE method just before imaging sequence of the multi-PLD ASL method, intravascular signal-suppressed ASL images with a high signal-to-noise ratio were obtained. Using the volunteer images, we confirmed that the DANTE method can produce the higher signal-to-noise ratio images than the MSDE method.

We proposed an equation of the ASL signal when CBV was change and developed the ASL analysis software. Significant differences in LTT, CBF, and CBV with and without the DANTE method in the healthy volunteer images were confirmed. On the patients with hemodynamic cerebral ischemia, LTT, CBV and MTT showed significant correlation with SPECT CVR. These results indicate that it is possible to develop ASL analysis software by using DANTE multi PLD ASL images that reflects clinical conditions, and to evaluate cerebral hemodynamics noninvasively.

研究分野：医科学

キーワード：多時相ASL CBF計測 CBV計測 MTT計測 脳虚血

### 1. 研究開始当初の背景

脳主幹動脈の閉塞や狭窄に起因する脳虚血では、灌流圧低下に対して自動調節機能により脳血管が拡張することで、脳血液量(cerebral blood volume, CBV)が増加し脳血流量(cerebral blood flow, CBF)を維持して脳細胞に必要な酸素の供給量を保つ。さらに灌流圧が低下するとCBFの低下により脳細胞の維持に必要な酸素の供給が低下するために最終的に脳梗塞に陥る。従ってこのような脳循環動態の詳細な把握は、脳虚血の重症度評価のみならず、脳梗塞発症・再発の予測、血行再建術の適応・リスク評価などにおいて重要である。

脳循環測定法としては、<sup>15</sup>O-PET による CBF・CBV 計測が最も高精度とされ、臨床では PET よりも利用しやすい SPECT による安静時 CBF やアセタゾラミド負荷による脳血管反応性(cerebrovascular reactivity, CVR)の計測が広く行われている。しかし PET や SPECT は装置の普及率やコスト面という観点から汎用性が低く、放射線被曝によるリスクも生じ、アセタゾラミドは重篤な副作用の可能性があるため、非侵襲的な脳循環計測法の開発が求められている。

非侵襲 CBF 計測法として、MRI による動脈血に磁気ラベルして撮像する arterial spin labeling (ASL)法が臨床では普及している。しかし、脳動脈に狭窄や閉塞がある場合、ラベルされた動脈血の組織への到達時間 (label transit time, LTT)がラベル印可後から画像収集開始までの時間(post labeling delay, PLD)よりも遅くなる領域が生じるために CBF を正しく評価できない。近年、LTT 遅延の補正法として複数 PLD 撮像による多時相 ASL が考案されたが、LTT 遅延部では動脈内に残留したラベル血による信号成分を含んでいるため CBF が過大評価となる。したがって、現状では脳虚血における ASL による CBF 測定の精度は不良であり、SPECT の代替検査とはなりえない。

これに対し我々は血管内血液信号抑制法である motion sensitized driven equilibrium (MSDE)法を併用した多時相 ASL 法を試み、SPECT-CBF と対応する画像を取得可能なことを明らかにしたが、MSDE 法による血液信号の抑制効果が不完全なために、血管内に残留しているラベル血の影響で CBF の定量精度は未だ不十分であると考えられた。さらに灌流圧低下に対する自動調節機能時の当初に変化を生じる CBV の検出は ASL 法ではおこなえていない。

### 2. 研究の目的

- (1) 本研究では多時相 ASL 法に血管信号抑制効果の高い delay alternating with nutation for tailored excitation (DANTE)法を併用する DANTE 多時相 ASL 法を開発し高精度に CBF を計測できる技術を開発する。
- (2) DANTE 多時相 ASL 法で得られる経時的な信号強度曲線から CBV や CVR に相当する ASL-CBV 値と平均通過時間(mean transit time, ASL-MTT)を算出する技術を開発する。
- (3) 血行力学的脳虚血患者の CVR と ASL-CBV と ASL-MTT を比較することで、DANTE 多時相 ASL 法で脳循環動態の計測が可能か、また可能な場合の精度を明らかにし、多時相 ASL 法による無侵襲で高精度な脳循環動態評価法の確立を目指すことを目的とした。

### 3. 研究の方法

ボランティアの撮像に関しては本学倫理委員会の承認の元、インフォームドコンセントを取得した後におこなった。また全ての撮像は JIS\_Z\_4951 の安全基準に従っておこなわれた。

#### (1) DANTE 多時相 ASL 法の開発

MRI 撮像シーケンス開発ソフトウェアと異なる流速の設定が可能なフローファントム(図1)を用いて、DANTE 法と MSDE 法の2種類のパルスを切り替えて使用できる多時相 ASL 撮像シーケンスを開発した。

DANTE 法では移動スピンの信号強度を撮像画素外に分散させることで移動スピンの信号強度を低下させる。DANTE 法で使用する RF パルスの位相の種類によって画質が異なるとの報告があるので[1]、0度と180度の位相による type2 と、0度、90度、180度そして270度の位相による type4 の2種類の DANTE 法を設定可能とした(図2上)。画質を評価するために、各々の手法で信号強度とノイズの比を計測した。

DANTE RF パルスは ASL 法で使用する背景抑制(BS)の直前、もしくは画像化シーケンスの直前に印可することが考えられ、印可位

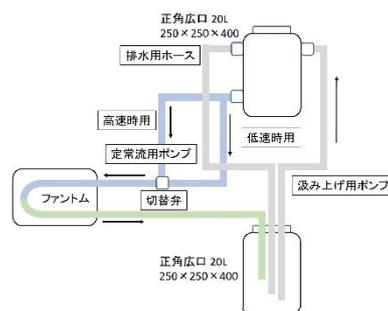


図1 フローファントム

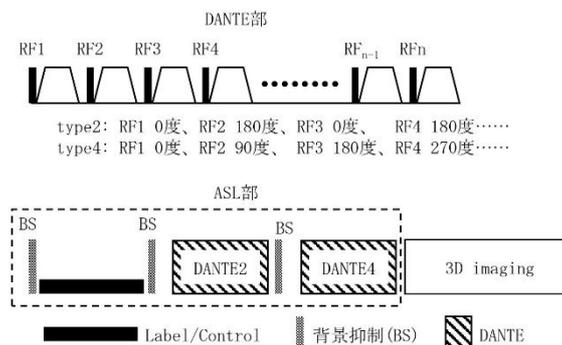


図2 多時相 ASL シーケンス

置によって移動スピンの抑制効果は異なると考えられた。そこで DANTE RF パルスを BS の直前に印可する DANTE 2 と、画像化シークエンスの直前に印可する DANTE 4 を設定可能とした(図 2 下)。移動スピンの抑制効果を確認するために流水と制止部の信号強度を計測した。MSDE 法では b 値を 5.42 と 0.27(sec / mm<sup>2</sup>)に設定した。DANTE2 では 200 回の繰り返しの DANTE パルスで FA10 度と 5 度、DANTE4 では 120 回の繰り返しの DANTE パルスで FA15 度、10 度、5 度の条件で撮像した。また 3 名のボランティアで同様の検討をおこなった。

## (2) ASL 解析ソフトウェアの開発

ASL-CBV 画像と ASL-MTT 画像を算出、出力可能な ASL 解析ソフトウェアは、ファントム画像を使用して開発し、健常ボランティア画像を使用して最適化をおこなった。

CBV が変動した場合の ASL-CBV と ASL-MTT の算出方法は提唱されていないので、以下の理論を考案した。

Buxton らの 2 コンパートメントモデル[2]は Permeability surface product(PS)と CBV が正常の場合として、ラベル血が組織に到達するまでの時間と組織から抜ける移行時定数に既知の値を使用して ASL の信号強度式が提唱されている。しかし脳虚血疾患時にはラベル血が組織から抜ける時定数は延長していることが多い。これは PS と CBV が変化しているためである。そこで新たにラベル血の到達時定数(T1in)と流出時定数(T1out)を導入した数式を改良型 2 コンパートメントモデルを考案した(式 1)。

$$M = 2M_0t \times \times T1t \times CBF \times \exp(-LTT / T1a) \times (\exp[-\max(PLD - LTT, 0) / (T1t + T1in)] - \exp[-\max(LD + PLD - LTT, 0) / (T1t + T1out)]) / \quad (式 1)$$

ここで M: ラベルされた信号強度、M<sub>0t</sub>: 縦磁化が完全に回復した信号強度、T1a: 血液の縦緩和時間、T1t: 組織の縦緩和時間、: 組織血液間分配係数、: ラベル効率、: 静止組織信号強度補正係数である。

多時相 ASL では短い PLD から撮像をおこなうために、ASL の信号にはラベル血の信号が含まれる。そこで DANTE 法を使用してラベル血の信号を十分に低下させて、主幹動脈内のラベル血による信号を排除した複数の PLD による ASL 画像を得る必要がある[3]。複数の PLD による ASL 画像を式 2 の信号強度式に当てはめて、非線形によるフィッティングをおこなうことで、CBV が変動する場合の CBF と LTT と T1in と T1out が算出可能となる。CBF の値は ASL 信号の式 1 のピーク値にあたる。ここで各ピクセルにおける ASL 信号の変化を式 1 から算出する際に、LD 値に各ピクセルの LTT 値を使用する事で、信号強度は 0 から立ち上がり、LTT で最大信号強度である CBF の値に到達し、流出する信号強度式とすることができる。従ってこのパラメータを利用した ASL 信号式を 60 秒で積分することにより CBV を算出し、MTT は CBV/CBF より算出することができると考えた。

開発した ASL 解析ソフトウェアを最適化するために健常ボランティアによる ASL 画像を使用した。健常ボランティア画像は本学附属病院 3 テスラ MRI を用いて、開発した多時相 ASL 法と DANTE 多時相 ASL 法の撮像条件を最適化した後に実施した。

健常ボランティアの画像より LTT 画像、CBF 画像、ASL-CBV 画像、ASL-MTT 画像を算出できるように演算時のパラメータを調整し、得られた画像は核医学検査で使用される Three-Dimensional Stereotaxic ROI Template を使用して、中大脳動脈と小脳で 4 つの領域の関心領域(region of interest: ROI)から信号強度を得て、DANTE 法の有無による各種算出値をウィルコクソンの符号付き順位検定で解析し評価した。

## (3) 多時相 ASL 法による脳循環動態評価の可能性

今回提唱した多時相 ASL 法による ASL-CBV 値と ASL-MTT 値で脳循環動態の評価をおこなえるかの可否を確認するために、血行力学的脳虚血患者で多時相 ASL 法による撮像を実施し、算出された LTT 画像、CBF 画像、ASL-CBV 画像、ASL-MTT 画像を SPECT CVR 画像と比較した。

58 名の患者にて多時相 ASL 画像を取得し、そのうちアセタゾラミド負荷による <sup>123</sup>I-IMP SPECT 検査がおこなわれ、かつ有意な脳疾患が片側のみに観察された 17 症例を対象として解析がおこなわれた。SPECT CVR は crossed cerebellar hypoperfusion による影響を排除するために、各患者で小脳 CBF の対側 / 病側比を 1.0 として正規化した。算出された ASL-CBF、LTT、ASL-CBV そして ASL-MTT は SPECT CVR と、(2)同様に信号を得て相関を解析することで、各種算出画像と SPECT CVR 画像を比較した。また ASL-CBV、ASL-MTT の LTT との相関も解析した。

## 4 . 研究成果

### (1) DANTE 多時相 ASL 法

type2 と type4 による信号雑音比

静止部との信号強度は type2 で 174.2、type4 で 172.1 であった。従って特に差は無いと判断し、移動スピンがある場合に良好な結果になると報告されている type4 を使用する事とした。

DANTE 2、DANTE 4 における、DANTE RF パルスの FA による信号強度変化

静止部との信号強度は、MSDE 法で b 値 5.42(sec / mm<sup>2</sup>)を使用することで 0.52、b 値 0.27(sec / mm<sup>2</sup>)を使用することで 0.86 となった。DANTE2 では FA10 度で 0.88、FA10 度で 0.92 であった。DANTE4 では FA15 度で 0.85、FA10 度で 0.87、FA5 度で 0.89 であった。

フロ一部の静止部との信号強度比は、MSDE 法で b 値 5.42(sec / mm<sup>2</sup>)を使用すると 0.28、b 値 0.27(sec / mm<sup>2</sup>)を使用すると 0.42 であった。DANTE2 では FA10 度で 0.39、FA10 度で 0.99 であった。DANTE4 では FA15 度で 0.26、FA10 度で 0.68、FA5 度で 1.00 であった。

以上より MSDE と同等の血管信号抑制効果を DANTE 法で得るためには、DANTE2 では FA12 程度、DANTE4 では FA14 程度であり、各々で信号ノイズ比は 0.52、0.88、0.85 程度になると見込まれ、DANTE 法を使用することで高い信号ノイズ比で血管内信号抑制 ASL 画像が得られる事が確認された。DANTE2 では撮像開始までの時間が DANTE4 よりも長いために、DANTE パルス終了後に撮像面内に流入するラベル血が DANTE4 よりも多くなると考えられる。従ってフロー部の抑制効果が高く、撮像面内に流入するラベル血が少ない DANTE4 を使用する事にした。

#### ボランティアによる DANTE 多時相 ASL 法の評価

ボランティアによる ASL 法の信号強度はファントム実験と同様の傾向の結果が得られた。さらに DANTE 法では MSDE 法に比べ高い信号雑音比であった。これは MSDE 法では画像収集までのタイミングであるエコータイムが MSDE による横緩和で延長するために、信号強度の低下が生じたことが原因と考えられた。また MSDE 法では静止組織内の水信号を低下させる効果があることも、信号強度低下の一因として考えられた。信号抑制効果に関しては DANTE 法は画像の均一性が高く均一に流れの信号を抑制できることが分かった。これは DANTE では MSDE 法より低い FA を使用するために、送信波の不均一の影響が低いことと、MSDE 法では複数の異なる送信波による横緩和間を使用するために、送信波の不均一効果が重積するために、DANTE 法では MSDE 法よりも信号強度が均一になったと考えた。

三次元スパイラル高速スピネコーを使用した DANTE 多時相 ASL の撮像条件は、繰り返し時間 6741ms、エコー時間 最短ラベル印可時間 4000ms、DANTE4 type 2、2 回加算、4 arm、640 ポイント、バンド幅 62.4kHz とし、PLD は 800, 1161, 1539, 1941, 2377, 2867, 3458ms とし、ラベリング RF のフリップアングルは 28 度、傾斜磁場強度は 7mT/m とした。

#### 血行力学的脳虚血患者 2 名による ASL 画像

ファントム実験ならびにボランティア同様、DANTE 法が MSDE 法よりも高い信号強度の画像を得ることができた。しかしラベル血液による残存血管内信号は両手法で明確に認識できず、残存血管内信号の差は検討する事ができなかった。

#### (2) ASL 解析ソフトウェア

健常ボランティアと血行力学的脳虚血患者の画像をもちいて、CVB 算出の際の非線形パラメータの最適化と、各種画像の信号強度の閾値を設定した。

健常ボランティアの DANTE 法の有無による LTT、CBF、CBV、MTT の ROI の平均値は、DANTE ASL で LTT は 1704.4ms (標準偏差 122.6)、CBF は 41.7ml/100mL/min (4.1)、ASL-CBV は 2.1 ml/100mL (0.2)、ASL-MTT は 2.5 sec (0.1) であった。一方で DANTE 無しの ASL では LTT は 1418.5ms (142.0)、CBF は 45.1ml/100mL/min (2.2)、ASL-CBV は 1.8 ml/100mL (0.2)、ASL-MTT は 2.6sec (0.3) であった。ウィルコクソンの符号付き順位検定の結果は LTT で  $p$  値が 0.018、CBF で 0.043、ASL-CBV で 0.028、ASL-MTT で 0.612 となり、ASL-MTT 以外では  $p$  値 0.5 で有意差が確認できた。

DANTE 法を使用すると血管内の残存ラベル血は低減するために、LTT 値には血管から組織にラベル血が到達する時間が加わる。そのために DANTE 法を使用すると LTT 値は延長し、式 1 より CBF 値は低下し、その結果 ASL-CBV 値は DANTE 法を使用しない場合よりも上昇したと考えられる。今回の我々の検討では血管から組織にラベル血が到達する時間はおおよそ 300msec であった。従って DANTE 法を使用した ASL 信号強度変化は脳組織内の ASL 信号強度変化をより正確に反映していると考えられた。一方 MTT に差が生じなかったのは、ラベル血が血管内、もしくは組織から抜けるための時定数は組織より静脈側で定まるために、DANTE の有無にかかわらずほとんど同じ時間定数となり、その結果ほぼ同一値になったと考えられる。

#### 多時相 ASL 法による脳循環動態評価の可能性

血行力学的脳虚血患者の SPECT CVR との相関は、LTT で  $r = -0.468$  [ $p = 0.001$ ]、 $y = -275.3x + 1886.9$ 、CBF で  $r = -0.335$  [ $p = 0.016$ ]、 $y = -10.63x - 63.84$ 、CBV で  $r = 0.773$  [ $p < 0.001$ ]、 $y = -1.412x + 4.054$ 、MTT で  $r = -0.454$  [ $p < 0.001$ ]、 $y = -0.368x + 2.956$  となり、LTT と CBV と MTT が有意な相関を示した(図 3)。

ASL-CBV、ASL-MTT と LTT の相関は CBV で  $r = 0.573$  [ $p < 0.001$ ]、 $y = 0.0018x - 0.0585$ 、

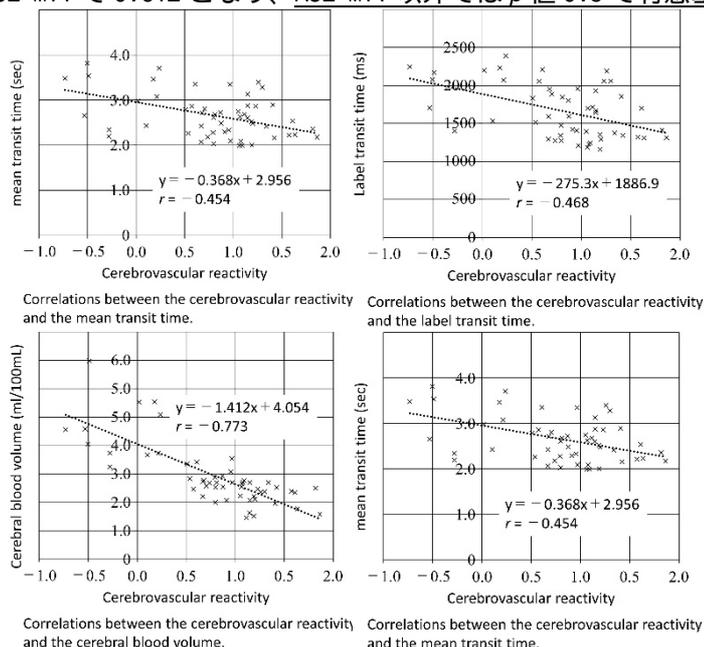


図 3 血行力学的脳虚血患者における SPECT CVR と ASL による LTT, CBF, CBV, MTT の相関

MTT で  $r = 0.925$  [ $p < 0.001$ ,  $y = 0.0013x + 0.5353$  と有意に高い相関を示した。

CBV と CVR は逆比例の関係にあることは既知である。従って今回の我々が考案した CBV が変化している場合の ASL-CBV の算出方法は、臨床状態に反映した結果を示していると考えられる。MTT は CBF と CBV から算出されるために、相関が低くなったのは妥当であると考えられた。臨床画像を観察すると、脳虚血の疾患部では ASL の LTT は延長し、核医学画像では CBF が低下している場合が多く、経験的に CBV が延長しているであろうと推測することが多い。今回の ASL-CBV、ASL-MTT と LTT の相関の結果は、これらの推測がある程度正しいことを示していると考えられた。

以上の我々の結果より、多時相 ASL 法を使用することで、非侵襲的に脳循環動態を評価できる可能性が高い事を示した。しかし今回の検討で対象となった血行力学的脳虚血患者はもやもや病が主体の患者群であったために、LTT は軽度の延長で CBF の変化は少ない。従って MRI 信号が消失する前に ASL 信号のピークを検出でき、脳循環動態を精度良く評価できたと考えられる。また LTT は前方循環と後方循環で大きく異なる事がわかっているために、今回は中大脳動脈のみを解析した。今後は他の疾患や後方循環でも脳循環動態を評価できるかの検証が必要であるが、ASL 信号のピークとなる LTT が最長 PLD よりも長くなると想定される疾患では、原理的に算出が不可能なので、本手法が適応となる疾患は限られる可能性がある。

[1] Bram F Coolen , et al. NMR Biomed, 2021. [2] Buxton RB, et al. Magn Reson Med, 1998. [3] Dai W, et al. Magn Reson Med, 2012.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	小笠原 邦昭  (Kuniaki Ogasawara)  (00305989)	岩手医科大学・医学部・教授    (31201)	
研究分担者	佐々木 真理  (Makoto Sasaki)  (80205864)	岩手医科大学・医歯薬総合研究所・教授    (31201)	
研究分担者	上野 育子  (Uwano Ikuko)  (20468317)	岩手医科大学・医歯薬総合研究所・講師    (31201)	

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
---------	---------