

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月21日現在

機関番号：17201

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21791200

研究課題名（和文） MRI-ASL法を応用した血管内信号強調灌流画像における実用的有用性の評価

研究課題名（英文） The practical evaluation of “vascular-signal” weighted image applied for MRI-ASL(arterial spin labeling) technique

研究代表者

西原 正志（NISHIHARA MASASHI）

佐賀大学・医学部・医員

研究者番号：50516557

研究成果の概要（和文）：

アーテリアルスピラベリング（以下 ASL）を用いた灌流画像（以下 ASL 灌流画像）をもやもや病患者に施行し、他の MR 画像や SPECT と比較検討をおこなった。脳血流動態を評価するのに十分役立つと思われた。硬膜動静脈瘻や症候性てんかん患者に対して施行したところ、ASL 灌流画像は血流動態の変化が観察され、経過観察に有用であることが示唆された。脳腫瘍患者における ASL 灌流画像では画像の評価には注意点があることが判明した。

研究成果の概要（英文）：

We examined perfusion imaging by arterial spin labeling (ASL) on moyamoya disease (MMD) and compared ASL perfusion imaging (ASL-PI) with clinical, other MRI findings and SPECT findings in MMD. ASL is expected to be helpful for evaluating the hemodynamic changes in MMD. ASL-PI on patients with intracranial dural arteriovenous fistulas or symptomatic epilepsy showed the hemodynamic behavior, and suggested to be useful for their follow-up. We identified to estimate the ASL-PI on the patient with brain tumor carefully.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

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：核磁気共鳴画像（MRI）、アーテリアル・スピン・ラベリング、ASL

## 1. 研究開始当初の背景

MRI におけるアーテリアルスピラベリング（以下 ASL）を用いた灌流画像（以下 ASL 灌流画像）は、造影剤を使用せず脳血流の評価が可能となった手法である。従来の放射性核種や造影剤を使用した評価方法は特殊装置や検査用薬剤使用のため高価・侵襲的であるのに対し、ASL は薬剤を使わずに脳血流を

測定するため、安価かつ非侵襲的で画期的な検査である。

ASL 灌流画像の健常者における妥当性については、同一被験者での測定誤差、aging の脳血流の変化など、臨床応用における検討については、急性脳梗塞、内頸動脈起始部狭窄症の術前後評価、STA-MCA バイパス術前後の評価、動静脈奇形、脳腫瘍、側頭葉てんかん、

アルツハイマー病・前頭側頭型認知症・レビ  
ー小体型認知症の鑑別、脳室周囲白質軟化症、  
鎌状赤血球症など、すでに多数の解析と検討  
が報告されている。

ASL 灌流画像において、その定量性には多  
くの課題が残るものの、ASL 灌流画像におい  
て特に血管内信号に注目した脳血管疾患の  
検出ではすぐれている。そこで、定量性につ  
いての信頼性の程度を検証しつつ、定性的検  
討について重点的に検討を行い、より臨床に  
根ざした新たな実用的評価を目指した。

## 2. 研究の目的

ASL 灌流画像での最大の課題は血管内信号  
とラベル血液到達時間の2つである。この2  
つは ASL の原理に基づいた問題であり、相互  
に絡み合った現象である。本研究では、定量  
性について SPECT 画像との対比で正確性を  
検証しつつ、様々な脳精神神経疾患毎の定性  
的評価について重点的に検討を行い、より臨  
床に根ざした新たな実用的評価を目指した。

## 3. 研究の方法

(1) 臨床研究・その1 (もやもや病に対する  
研究)

### ①脳血流の検討

もやもや病と診断され3テスラ MRI 装置によ  
る ASL 灌流画像を撮影された症例に対し ASL  
を施行し、その灌流画像について検討した。

②領域別 ASL 血流値と MRA 要素スコアの対比  
3T-MRI 装置での ASL と 3D-TOF-MRA を施行さ  
れたもやもや病症例において、ASL 脳血流量  
マップを標準化し、大脳半球、前頭葉、頭頂  
葉、後頭葉、側頭葉、辺縁葉、レンズ核、視  
床の ROI マップを用いて ASL 血流値 (領域別  
ASL 血流値) を測定した。次に MRA 元画像に  
ついて、MRA 分類 (宝金変法) を用いて MRA  
スコア及びその要素である ICA・MCA・ACA・  
PCA スコア (MRA 要素スコア) を測定した。  
これら領域別 ASL 血流値と MRA 要素スコアの  
対比を行った。

### ③ivy sign の検討

もやもや病において ivy sign は FLAIR にて  
しばしば見られる所見である。脳血流との更  
なる関連性を模索するため、ivy sign と ASL  
灌流画像との比較を行った。

### ④脳血流 SPECT との比較

もやもや病症例に対して ASL と脳血流 SPECT  
検査を比較した。

### ⑤脈波同期 ASL と SPECT との対比

通常の ASL を用いた非造影脳血流 MRI 画像に  
加え、脈波同期させた ASL-MRI (以下脈波同  
期 ASL-MRI) についての臨床的意義を模索す

る目的で、もやもや病症例に対して脳血流  
SPECT 検査と比較した。

(2) 臨床研究・その2 (硬膜動静脈瘻に対す  
る研究)

硬膜動静脈瘻 (dAVF) 3 例に対し、治療前後に  
ASL を施行し、その所見について検討した。

(3) 臨床研究・その3 (脳腫瘍に対する研究)

ASL 灌流画像において、高悪性度神経膠腫瘍  
は転移性脳腫瘍と比べて腫瘍血流値が高く、  
鑑別に有用とされる。一方、腎細胞癌の脳転  
移巣は富血管性であることが稀ではない。こ  
のため、腎細胞癌を含む転移性脳腫瘍と高悪  
性度神経膠腫瘍の ASL 灌流画像を比較検討し  
た。

(4) 臨床研究・その4 (てんかんに対する研  
究)

MRI 拡散強調像の高信号域に一致して ASL  
灌流画像での高値を認め、数週間以内に改  
善した症候性てんかん発作の 3 例を検討し  
た。

## 4. 研究成果

(1) もやもや病に対する研究

### ①脳血流の検討

もやもや病と診断され3テスラ MRI 装置によ  
る ASL 灌流画像を撮影された 55 例を対象と  
した。MR 検査時年齢と脳血流値に有意な相関  
を認めた (右:  $p < 0.01$ 、左:  $p < 0.05$ )。発症  
年齢及び経過年数の相関関係、性別・手術の  
有無の差においては有意差を認めなかった。  
ASL 灌流画像はもやもや病における脳血流の  
状態を評価するのに役立つと考えられた。

②領域別 ASL 血流値と MRA 要素スコアの対比  
76 名 152 大脳半球に対しこれら領域別 ASL 血  
流値と MRA スコア及び要素スコアとの相関性  
について Bonferroni 補正後 (40 項目) の有意  
水準 0.05 を用いて検討した。ACA スコアは前  
頭葉および後頭葉と、PCA スコアは前頭葉、  
頭頂葉、後頭葉、側頭葉、辺縁葉 と有意な  
負相関を認めた。ICA・MCA スコアは有意な相  
関を認めなかった。もやもや病において、す  
でに ICA・MCA からの血流は貧困状態であり、  
ACA・PCA が主たる血液供給ルートであることを  
反映する可能性が示唆された。

### ③ivy sign の検討

もやもや病 76 例 (平均年齢 30.3 歳、男性 25  
人/女性 51 人、血管吻合術後 49 人) に対し  
FLAIR を施行し、ivy sign について Yoon 分  
類変法によるスコア化 (IVY スコア) 及び脳  
血管病変の有無を評価し、また同時に ASL 脳  
血流画像を施行し各大脳半球の脳血流値 (AS  
値) を算出した。対象群全体、手術の有無・

CVAの有無での細分化群内でのIVYスコアとASL値の比較を行った結果、群全体ではIVYスコアとASL値に相関性は認めず、手術無の群と脳血管病変有の群で有意な逆相関を示した。手術による吻合枝を介した血流の存在や、CVAに至らない虚血性変化の場合にはivy sign 所見の出現に関して修飾が加わるためASL値と必ずしも相関しない可能性が考えられた。

#### ④脳血流 SPECT との比較

3 テスラ MRI 装置による Q2TIPS 法を用いた ASL 脳血流検査 (MR-ASL) 及び 123I-IMP による安静時 (安静時 IMP) 及びアセトゾラミド負荷時 (負荷時 IMP) の脳血流 SPECT 定量検査を施行したもやもや病 9 例 (男:4、女:5、MR 検査時年齢:21-66 歳(42.2(+/-)15.3 歳)。MR-ASL、安静時 IMP 及び負荷時 IMP で算出された脳血流量マップを SPM にて標準化後、pickatlas 法で作成した左右大脳半球の関心領域 (ROI) マップを用いてその脳血流値を取得した。更にそれを元に、脳血流予備能 (%) を  $\{(\text{負荷時 IMP}) - (\text{安静時 IMP})\} / (\text{安静時 IMP})$  にて計算した。ASL、安静時 IMP、負荷時 IMP の脳血流値 (<平均> ± <標準偏差> mL/100g 脳/分) は各 20.6 ± 14.2、25.4 ± 5.8、32.8 ± 11.5、脳血流予備能 (%) は 27.5 ± 23.4 であった。ASL と安静時 IMP ( $r^2 = 0.575, p < 0.01$ )、ASL と負荷時 IMP ( $r^2 = 0.595, p < 0.01$ )、ASL と脳血流予備能 ( $r^2 = 0.217, p < 0.05$ )、の全てで有意な相関を認めた。特に ASL と負荷時 IMP の相関性が最も強いことが明らかとなった。

#### ⑤脈波同期 ASL と SPECT との対比

3 テスラ MRI 装置による Q2TIPS 法を用いた通常の ASL-MRI 及び脈波同期 ASL-MRI、123I-IMP による安静時 (安静時 IMP) 及びアセトゾラミド負荷時 (負荷時 IMP) の脳血流 SPECT 定量検査を施行したもやもや病 16 例 (7-67 歳)。ASL-MRI、脈波同期 ASL-MRI、安静時 IMP 及び負荷時 IMP で算出された脳血流量マップを SPM2 にて標準化後、pickatlas 法で作成した左右大脳半球 (32 大脳半球) の関心領域 (ROI) マップを用いてその脳血流値を取得した。更にそれを元に、脳血流予備能 (%) を  $\{(\text{負荷時 IMP}) - (\text{安静時 IMP})\} / (\text{安静時 IMP})$  にて計算した。ASL-MRI、脈波同期 ASL-MRI、安静時 IMP、負荷時 IMP の脳血流値 (mL/100g 脳/分) は各 25.6 ± 11.9、23.7 ± 13.3、32.7 ± 6.9、42.4 ± 10.7、脳血流予備能 (%) は 33.1 ± 41.5 であった。ASL-MRI と負荷時 IMP (相関係数  $r = 0.807, p < 0.01$ )、ASL-MRI と脳血流予備能 ( $r = 0.702, p < 0.01$ )、脈波同期 ASL-MRI と安静時 IMP ( $r = 0.544, p < 0.01$ ) で有意な相関を認めた。

#### (2) 硬膜動静脈瘻に対する研究

症例 1 では、術前に血流増加していた両側小脳半球は、術後に血流が低下していた。症例 2 では、術前に皮質静脈逆流が原因と思われる血流の低下を認めた左レンズ核は、術後に改善を認めた。症例 3 では、術前に顕著なシャント血流を反映した右小脳半球の血流増加が術後に改善した。結論として ASL 灌流画像は dAVF の治療前後における血行動態の変化を把握するのに役立つと考えられた。

#### (3) 脳腫瘍に対する研究

当院にて病理組織学的に診断された高悪性度神経膠腫瘍 5 例、腎細胞癌性転移性脳腫瘍 3 例、非腎細胞癌性転移性脳腫瘍 4 例 (肺癌 3 例、S 状結腸癌 1 例) を対象とした。高悪性度神経膠腫瘍の相対的 ASL 値は非腎細胞癌性転移性脳腫瘍と比べ高い傾向にあったが、高悪性度神経膠腫瘍と腎細胞癌性転移性脳腫瘍、及び非腎細胞癌性と腎細胞癌性転移性脳腫瘍では有意差を認めなかった。ASL 灌流画像を用いた高悪性度神経膠腫瘍と転移性脳腫瘍との鑑別のピットフォールとして富血管性である腎細胞癌由来の転移性脳腫瘍を考慮に入れる必要があると思われた。

#### (4) てんかんに対する研究

全 3 症例において、ASL 灌流画像での高値で異常を認めた時期に一致して脳波異常も認めた。てんかん発作に伴う血行動態変化を反映している可能性が考えられた。ASL は簡便、低侵襲かつ繰返し検査が可能であるため、てんかん発作に伴う脳局所血流の増減を鋭敏に検出できる可能性が示唆され、また、経過観察にも有用であった。

#### 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. Noguchi T, Kawashima M, Irie H, Ootsuka T, Nishihara M, Matsushima T, Kudo S. Arterial spin-labeling MR imaging in moyamoya disease compared with SPECT imaging. Eur J Radiol. 2011 Dec;80(3):e557-62. Epub 2011 Feb 18.
2. Jin Q, Noguchi T, Irie H, Kawashima M, Nishihara M, Takase Y, Gong H, Uchino A, Matsushima T, Kudo S. Assessment of moyamoya disease with 3.0-T magnetic resonance angiography and magnetic resonance imaging versus conventional

angiography. Neurol Med Chir. 51(3):195-200. 2011

3. Yakushiji Y, Nanri Y, Hirotsu T, Nishihara M, Hara M, Nakajima J, Eriguchi M, Nishiyama M, Hara H, Node K. Marked cerebral atrophy is correlated with kidney dysfunction in nondisabled adults. Hypertension Research 33:1232-1237. 2010
4. Noguchi T, Irie H, Takase Y, Kawashima M, Ootsuka T, Nishihara M, Egashira Y, Nojiri J, Matsushima T, Kudo S. Hemodynamic Studies of Intracranial Dural Arteriovenous Fistulas Using Arterial Spin-labeling MR Imaging. Interv Neuroradiol. Dec; 16(4):409-19. 2010
5. 野口智幸, 西原正志, 入江裕之, 吉浦敬, 工藤祥 ASL の理論と臨床 映像情報 Medical 41(14):81-84. 2009

[学会発表] (計 20 件)

1. Noguchi T, Irie H, Ootsuka T, Nishihara M, Kudo S. Clinical validation study for cerebral blood flow value variance between different numbers of measurements of arterial spin-labeling MR imaging. 35h ESNR Annual Meeting, Belgium, September 22-25, 2011.
2. Noguchi T, Irie H, Ootsuka T, Nishihara M, Kawashima M, Matsushima T, Kudo S Pulse-wave-synchronized arterial spin-labeling MR imaging on Moyamoya disease compared with SPECT imaging 49th American Society of Neuroradiology, Seattle, June 4-9, 2011.
3. 西原正志, 野口智幸, 入江裕之, 笹栗弘平, 河島雅到, 松島俊夫, 工藤祥 神経血管圧迫による舌咽神経痛の 3.0T-MRI 所見、第 70 回日本医学放射線学会総会 2011.4.7-10. (WEB 開催)
4. Nishihara M, Noguchi T, Irie H, Sasaguri K, Kawashima M, Matsushima T, Kudo S. MR imaging at 3.0-tesla of glossopharyngeal neuralgia by neurovascular compression. 23th European Congress of Radiology, Wien, March 2-7, 2011
5. Noguchi T, Irie H, Nishihara M, Suzuki M, Hirai T, Hara Y, Matsushima T, Kudo S. Arterial spin labeling perfusion imaging on moyamoya disease. 23th European Congress of Radiology, Wien, March 2-7, 2011
6. 野口智幸, 入江裕之, 大塚貴輝, 西原正志, 河島雅到, 松島俊夫, 工藤祥. もやもや病における ASL-MRI : 脈波同期 ASL と SPECT との対比 第 40 回日本神経放射線学会 2011.2.24-26. 東京都
7. 西原正志, 野口智幸, 入江裕之, 工藤祥, 岩崎めぐみ, 岡田竜一郎, 原英夫. ASL (Arterial Spine-Labeling) 灌流画像で一過性高値を示した症候性てんかんの 3 例、第 172 回日本医学放射線学会九州地方会 2011.2.5-6. 宮崎市
8. 野口智幸, 入江裕之, 笹栗弘平, 西原正志, 平井徹良, 工藤祥 Flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) による定量評価の理論的背景 第 46 回日本医学放射線学会秋季大会 2010.9.18-20. 横浜市
9. Noguchi T, Irie H, Nishihara M, Ootsuka T, Jin Q, Kawashima M, Matsushima T, Kudo S Arterial Spin Labeling perfusion imaging on Moyamoya disease: Comparison of regional ASL perfusion value with MR imaging finding. 48th American Society of Neuroradiology, May 15-20, 2010, Boston
10. 金倩娜, 野口智幸, 入江裕之, 西原正志, 河島雅到, 松島俊夫, 工藤祥 もやもや病における 3 テスラ MRI : 1.5 テスラ MR との対比. 第 69 回日本医学放射線学会総会 2010.4.8-11. 横浜市
11. Nishihara M, Noguchi T, Irie H, Imaizumi T, Quianna J, Egashira Y, Arterial spin labeling perfusion imaging for brain tumor: A pitfall in the differentiation between high-grade glioma and metastatic brain tumor 22th European Congress of Radiology, March 4- 8, 2010, Wien
12. Noguchi T, Irie H, Nishihara M,

- Ootsuka T, Jin Q, Kawashima M\*, Matsushima T\*, Kudo S. Arterial Spin Labeling in Moyamoya disease compared with SPECT imaging 22th European Congress of Radiology, March 4- 8, 2010, Wien
13. 野口智幸、入江裕之、西原正志、ジンチェンナ、河島雅到、松島俊夫、工藤祥. もやもや病における ivy sign の検討：ASL 脳血流画像との比較第 70 回日本医学放射線学会九州地方会 2010.2.13-14. 大分市
  14. 野口智幸、入江裕之、西原正志、Jin Qianna、松島俊夫、工藤祥. もやもや病における ASL 灌流画像の検討・その 2：領域別 ASL 血流値と MRA スコアの対比第 39 回日本神経放射線学会総会，2010.2.11-13，東京都
  15. Noguchi T, Irie H, Nishihara M, Suzuki M, Hirai T, Hara Y, Matsushima T, Kudo S Arterial spin labeling perfusion imaging on moyamoya disease 95th Scientific Assembly and Annual Meeting of Radiological Society of North America, Chicago, Nov 29-Dec 4, 2009
  16. 野口智幸，入江裕之，西原正志，ジンチェンナ，工藤祥 Continuous arterial spin labeling (CASL) による定量評価の理論的背景. 第 45 回日本医学放射線学会秋季臨床大会 2009.10.29-31. 和歌山市
  17. 西原正志，野口智幸，入江裕之，今泉猛，ジンチェンナ，大塚貴輝，江頭秀哲，工藤祥 脳腫瘍の ASL 灌流画像：原発性脳腫瘍と転移性脳腫瘍との鑑別におけるピットフォール. 第 45 回日本医学放射線学会秋季臨床大会 2009.10.29-31. 和歌山市
  18. 金倩娜，野口智幸，入江裕之，西原正志，松島俊夫，工藤祥. もやもや病における 3.0-T MR アンフィオグラフィーの検討：血管造影所見との比較. 第 37 回日本磁気共鳴医学会 2009.10.1-3. 横浜市
  19. 野口智幸，入江裕之，西原正志，鈴木宗村，原由紀子，大塚貴輝，河島雅到，工藤祥，松島俊夫，井村千明. もやもや病におけるアーテリア・スピン・ラベリング (ASL) の検討；脳血流 SPECT との比較. 第 169 回日本医学放射線学会九州地方会 2009.7.4-5. 福岡市
  20. 野口智幸，入江裕之，西原正志，鈴木宗村，北野庸，大塚貴輝，高瀬幸徳，松島俊夫，井村千明，江頭秀哲，野尻淳一，工藤祥. 硬膜動静脈瘻における ASL 灌流画像の検討. 第 68 回日本医学放射線学会総会 2009.4.16-19. 横浜市
6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
西原 正志 (NISHIHARA MASASHI)  
佐賀大学・医学部・医員  
研究者番号：50516557
  - (2) 研究分担者  
なし
  - (3) 連携研究者  
なし