

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 13 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591789

研究課題名(和文) 高解像度3次元血管壁MRIによる頭蓋内動脈硬化性・解離性病変の無侵襲診断法の確立

研究課題名(英文) Noninvasive evaluation of intracranial vessel wall lesions using high-resolution three-dimensional magnetic resonance vessel wall imaging

研究代表者

佐々木 真理 (Sasaki, Makoto)

岩手医科大学・医学部・教授

研究者番号：80205864

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：独自に開発した高解像度3次元血管壁MRIを用い、頭蓋内動脈壁病変の検出法の確立を試みた。中大脳動脈領域の急性期非心原性脳梗塞では、ほぼ全例で中大脳動脈にプラークと考えられる壁肥厚を認めた。プラーク信号は責任血管やアテローム血栓性梗塞において高値を呈し、脆弱プラークを示唆していると考えられた。急性期脳動脈解離では、従来の撮像法に比し解離の存在診断・質的診断を正確かつ短時間に行うことが可能であった。本手法は頭蓋内動脈壁病変の無侵襲診断法として有効であり、病型鑑別や予後予測に寄与すると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We attempted to evaluate intracranial arterial wall lesions by using a T1-weighted three-dimensional vessel wall imaging (3D-VWI) technique. In patients with acute non-cardioembolic stroke in middle cerebral artery (MCA) territory, wall thickening of the MCA, which is suggestive of atherosclerotic plaques, was observed in all the patients. In addition, signal intensity of the plaque was significantly increased in the ipsilateral MCA and in the patients with atherothrombotic infarction. In patients with acute vertebrobasilar artery dissection, characteristic findings such as luminal stenosis, aneurysmal dilatation, and intramural hematoma were readily depicted on 3D-VWI when compared with conventional imaging techniques. The 3D-VWI technique can directly visualize intracranial arterial wall lesions in patients with ischemic stroke and dissection, and can be helpful to diagnose these disorders particularly in the acute period.

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 血管壁 頭蓋内動脈 動脈硬化 動脈解離

### 1. 研究開始当初の背景

近年、大動脈・冠状動脈・頸部頸動脈の血管壁病変を対象とした画像診断は急速に進歩し、CT・MRI・超音波を用いることで、動脈硬化性プラークや解離腔といった血管壁病変の存在・広がり・性状について詳細な情報を取得することが可能となり、治療戦略の決定や患者予後向上に貢献している。一方で、頭蓋内の血管壁病変に対する画像診断技術は未だ確立していない。

頭蓋内血管壁病変による疾患として注目されているものにアテローム血栓性脳梗塞(特に分枝粥腫型脳梗塞)と脳動脈解離がある。どちらもしばしば予後不良であり、発症早期の適切な治療戦略が重要であるが、従来のMRIでは血管壁の情報不十分のため、確定診断に苦慮する場合が少なくない。

頭蓋内血管壁病変のイメージング法として造影 3-dimensional (3D) gradient echo (GRE) 法、Basiparallel anatomical scan (BPAS)法など複数の手法が提案されているが、頭蓋内動脈は小径で蛇行が強いいため部分容積効果や内腔信号などの影響で偽陽性・偽陰性が多く、十分な精度は期待できない。

そこで我々は、可変フリップ角 3D fast spin-echo (FSE)法 T1 強調画像に血流信号抑制法を組み合わせた独自の 3 次元血管壁イメージング法(3D vessel wall imaging, VWI)を新たに開発した。本法を用いることで血管壁が等信号、血管腔・脳脊髄液が低信号、出血が高信号となる等方性容積画像を短時間で取得できるため、血管壁病変を任意の断面で描出可能となることが期待される。

### 2. 研究の目的

本研究では、独自に開発した 3D-VWI 法を 1.5 Tesla および 3 Tesla MRI に最適化し、急性期脳梗塞患者や急性期脳動脈解離患者に臨床応用することで、頭蓋内血管のプラークや解離病変を高精度かつ無侵襲に検出・評価する技術基盤を確立することを目的とする。

#### (1)高画質 3D-VWI 法の確立

本研究では、まず、我々が 1.5 Tesla MRI で開発に成功した 3 次元血管壁イメージング法を、3 Tesla MRI に移植・最適化し、より高画質化する。

#### (2) 3D-VWI による穿通枝領域急性期脳梗塞における病型診断法の確立

本手法を用いて穿通枝領域の急性期梗塞患者を撮像し、親血管である中大脳動脈のプラークの有無や性状と、梗塞の範囲や病型との関連を検討し、アテローム血栓性脳梗塞(分枝粥腫型梗塞)とラクナ梗塞との鑑別能を明らかにする。

#### (3) 3D-VWI による急性脳動脈解離の高精度診断法の確立

本手法を用いて急性期脳動脈解離が疑われる患者を撮像し、従来の MRI・MRA 検査所見と比較検討して、本手法の診断能を明らかにする。

### 3. 研究の方法

いずれの研究も本学倫理委員会の承認を得、インフォームドコンセントを取得した後に行った。すべての MRI 撮像は第一次水準管理モードで行った。

#### (1) 高画質 3D-VWI の確立

##### 3 Tesla 装置への移植

我々が既設の 1.5 Tesla MRI (Signa HDxt, GE Healthcare)で独自に開発した 3D-VWI 法 (motion probing gradient 付加 T1-Cube; TR/TE 500/18 ms, FOV 25 x 19 cm, matrix 256 x 256 x 128, slice thickness 1 mm, partition 248, voxel size after zero-fill interpolation 0.5x 0.5 x 0.5 mm<sup>3</sup>, b-value 2.2 s/mm<sup>2</sup>, NEX 1, acquisition time 4 min 56 s)を既設の 3 Tesla MRI (Discovery MR750, GE Healthcare)に移植した。

##### 3 Tesla 装置での最適化

健常者ボランティア 8 名を対象に、3 Tesla MRI にて高画質 3D-VWI を撮像した。得られた画像データより、多断面再構成法 (multiplanar reformation, MPR)、曲面再構成法 (curved planar reformation, CPR)を用いて、中大脳動脈、椎骨動脈、脳底動脈の血管壁の全体像・縦断面像、横断面像を作成し、血管壁の描出能を視覚的に評価し、撮像条件の最適化を行った。

#### (2) 3D-VWI による穿通枝領域急性期脳梗塞における病型診断法の確立

##### 1.5 Tesla 装置での検討

中大脳動脈穿通枝領域の急性期非心原性脳梗塞患者 18 名(男 11 名, 33-89 歳)を対象に、発症 2 週以内に 1.5 Tesla MRI (3D-VWI, T2 強調画像[T2WI], 拡散強調画像[DWI], MR 血管造影[MRA])を撮像した。

患側・健側の中大脳動脈近位部の短軸 MPR 像を作成し、プラークの有無・形状を視覚的に評価した。また、プラークの信号強度を計測し、脳梁の信号強度とのコントラスト比 (contrast ratio, CR)を算出した(図 1)。また、MRA にて同部の狭窄率を TOSS 法にて計測した。判定は 2 名が独立かつブラインドで 2 回実施した。

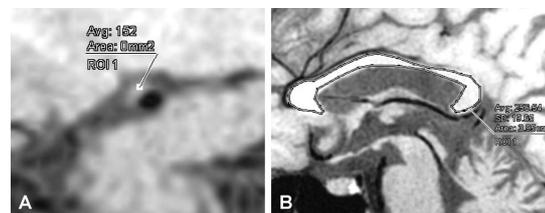


図 1 中大脳動脈プラーク(A)と脳梁(B)の信号強度計測

##### 3 Tesla 装置での検討

の結果を踏まえ、3 Tesla MRI を用いて、中大脳動脈穿通枝領域の急性期非心原性脳梗塞患者 16 名(男 7 名, 45-85 歳)を対象に、発症 2 週以内に 3D-VWI, 造影 3D-VWI, T2WI, DWI, MRA を撮像し、と同様の視覚的判定と計測を行った。また、一か月後の MRI 所見や臨床所見を元に、アテローム血栓性脳梗塞、動脈原性脳塞栓、ラクナ梗塞の病型判定を行った。

**(3) 3D-VWI による急性脳動脈解離の高精度診断法の確立**

脳動脈解離を疑う急性期脳虚血患者 25 名 (男 19 名、35–81 歳) を対象に、発症 1 か月以内に 1.5 Tesla MRI を用いて (3D-VWI, DWI, MRA, BPAS, T1WI, 造影 3D-GRE を撮像した。3D-VWI では、左右の椎骨動脈および脳底動脈の短軸 MPR 像・長軸 CPR 像を作成した。

2 名の判定者が、a) 3D-VWI のみ、b) 従来法 (MRA, BPAS, T1WI, MRA 元画像、造影 3D-GRE の組み合わせ) を用いて、壁内高信号、内膜フラップ・二重腔、内腔狭窄、外径拡大の有無について、独立かつブラインドで視覚的に判定した。判定は 2 週間の間隔において 2 回実施した。

**4. 研究成果**

**(1) 高画質 3D-VWI の確立**

**3 Tesla 装置への移植**

1.5 Tesla 装置で開発した独自の 3D-VWI のシークエンスを 3 Tesla 装置に移植することができた。

**3 Tesla 装置での最適化**

ボランティア撮像によって、以下の撮像条件で良好な画質を得ることができた。

TR/TE 400/18 ms, FOV 24 x 19 cm, matrix 256 x 256 x 128, slice thickness 1 mm, partition 256, voxel size after zero-fill interpolation 0.46 x 0.46 x 0.5 mm<sup>3</sup>, b-value 2.2 s/mm<sup>2</sup>, NEX 1, acquisition time 3 min 36 s.

**(2) 3D-VWI による穿通枝領域急性期脳梗塞における病型診断法の確立**

**1.5 Tesla 装置での検討**

3D-VWI では 17 例 (94%) において患側・健側の中大脳動脈水平部にプラークと考えられる三日月型 (35/41%) または全周性 (59/65%) の壁肥厚を認め、MRA では 1 例 (6%) で患側中大脳動脈に有意狭窄を認めるのみであった (図 2)。

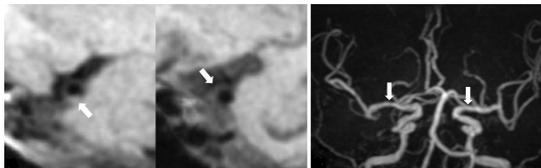


図 2 右中大脳動脈領域梗塞。両側中大脳動脈にプラークを認めるが、患側が高信号を呈している (左側)。MRA では有意狭窄を認めない (右側)。

プラーク信号のコントラスト比 (CR) は、患側 (49–57% [中央値 53%]) において、健側 (42–47 [47%]) と比較して有意に高信号を呈しており ( $p = 0.028$ , Wilcoxon test)、脆弱プラーク (脂質・出血主体) を示唆していると考えられた (図 3)。一方で、プラーク形状や MRA の狭窄率 (患側 6–22% [13%], 健側 4–18% [11%]) には左右差を認めなかった。

本研究によって、3D-VWI によって、頭蓋内動脈の動脈硬化性プラークを MRA に比し鋭敏に検出可能であること、プラークの信号強度が脳卒中イベントと関連していることを明らかにすることができた。

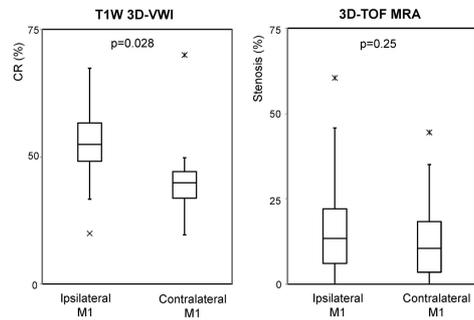


図 3 中大脳動脈領域梗塞において患側中大脳動脈のプラーク信号強度は有意に上昇しているが、MRA 狭窄率には有意差を認めない。

**3 Tesla 装置での検討**

3D-VWI では 16 例 (100%) において患側・健側の中大脳動脈水平部にプラークと考えられる壁肥厚を認めた (図 4)。壁の造影効果は非ラクナ梗塞 (アテローム血栓性脳梗塞・動脈原性脳梗塞) 患者のみに認められ、患側 2 例 (13%)、健側 3 例 (19%) で認めた。MRA では患側・健側とも有意狭窄を認めなかった。

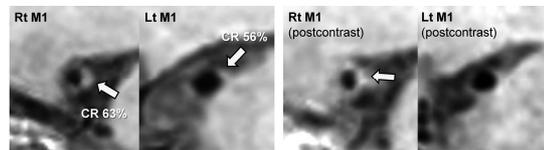


図 4 右中大脳動脈領域梗塞。両側中大脳動脈にプラークを認め、患側が高信号を呈している (左側)。造影後は患側プラークが造影されている (右側)。

プラーク信号のコントラスト比 (CR) は、患側 (49–55% [中央値 53%]) において健側 (39–52 [43%]) と比し有意に高信号を呈していた ( $p = 0.001$ , Wilcoxon test)。また、非ラクナ梗塞患者 (9 名) ではラクナ梗塞患者 (7 名) に比し有意に高信号を呈していた ( $p = 0.02$ , Mann-Whitney test) (図 5)。MRA の狭窄率は、患側 0–22% [0%], 健側 0–0% [0%] であり、有意差を認めなかった。

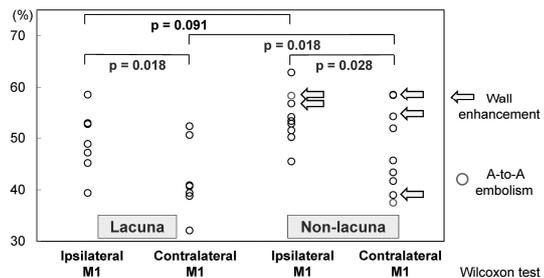


図 5 ラクナ梗塞、非ラクナ梗塞とも、患側中大脳動脈のプラーク信号強度は有意に上昇している。ラクナ梗塞に比し、非ラクナ梗塞においてプラーク信号が高値を示している。

本研究によって、3D-VWI における中大脳動脈プラークの信号強度が脆弱プラークの指標として使用可能であり、脳卒中イベントの責任病変や病型の推定に有望であることが示唆された。一方、プラークの造影効果は脆弱プラークの指標としては不十分と考えられた。

### (3) 3D-VWI による急性脳動脈解離の高精度診断法の確立

3D-VWI において、椎骨動脈または脳底動脈の内腔狭窄、外径拡大、壁内血腫、内膜フラップを其々16例(100%)、11例(69%)、16例(100%)、1例(6%)で認め、全例で脳動脈解離の診断が可能であった。従来法では各15例(94%)、12例(75%)、12例(75%)、12例(75%)であり、4例で診断に至らなかった(図6)。

本研究によって、3D-VWI は従来の撮像法に比し解離の存在診断・質的診断を正確かつ短時間に行うことが可能であり、特に壁内血腫の信号変化を鋭敏に検出可能であることが明らかになった。本手法は脳動脈解離の診断法としても有効と考えられた。

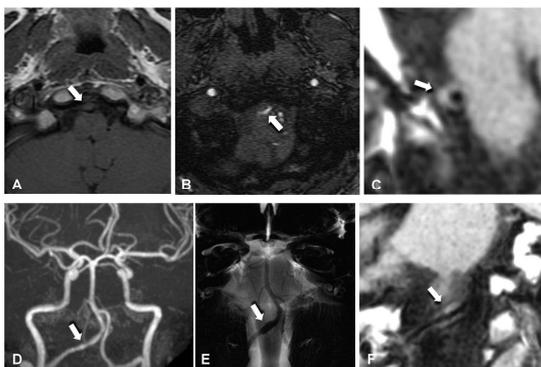


図6 右椎骨動脈急性解離。T1WI (A), MRA 元画像(B), MRA (C), BPAS (D)では、解離の診断は容易でないが、3D-VWI (E, F)では壁内血腫および外径拡大を明瞭に認め、確定診断が可能である。

### 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 2件)

1. Natori T, Sasaki M, Miyoshi M, Ohba H, Yamaguchi M, Narumi S, Harada T, Kabasawa H, Terayama Y. Detection of vessel wall lesions in spontaneous symptomatic vertebrobasilar artery dissection using T1-weighted 3-dimensional imaging. J Stroke Cerebrovasc Dis 査読有 2014 (in press)
2. Natori T, Sasaki M, Miyoshi M, Ohba H, Katsura N, Yamaguchi M, Narumi S, Kabasawa H, Kudo K, Ito K, Terayama Y. Evaluating middle cerebral artery atherosclerotic lesions in acute ischemic stroke using magnetic resonance T1-weighted 3-dimensional vessel wall imaging. J Stroke Cerebrovasc Dis 査読有 2014; 23: 706-711

[学会発表](計 11件)

1. 佐々木真理. Plaque imaging. 第39回日本脳卒中学会. 2014年3月14日、大阪
2. Sasaki M. Non-invasive assessment of cerebral blood flow and metabolism by using advanced MR imaging techniques. Radiological Society of North America 2013, 2013年12月1-6日、シカゴ

3. Natori T, Sasaki M, et al. Evaluating middle cerebral artery atherosclerotic lesions in acute ischemic stroke using magnetic resonance T1-weighted three-dimensional vessel-wall imaging. European Stroke Conference 2013, 2013年5月29-31日、ロンドン
4. 佐々木真理. プラークイメージングと血管壁イメージング. 第72回日本医学放射線学会. 2013年4月12-14日、横浜
5. 佐々木真理. プラークイメージングの進化. 第38回日本脳卒中学会. 2013年3月21日、東京
6. Sasaki M. Recent progress of stroke imaging. Asia Pacific Stroke Conference 2012. 2012年9月12日、東京
7. 佐々木真理. 脳神経外科疾患のMRI診断—最近の進歩—. 第15回日本病院脳神経外科学会. 2012年7月14日、函館
8. 佐々木真理. MRプラークイメージングの現状と将来. 第35回日本脳神経CI学会. 2012年3月3日、横浜
9. 佐々木真理. 脳血管障害画像診断の最前線. 第34回日本高血圧学会. 2012年10月20日、宇都宮
10. 佐々木真理. 頸動脈プラークイメージングの標準化と新技術の動向. 第36回日本脳卒中学会. 2011年7月23日、京都
11. 佐々木真理. 頸部頸動脈・脳主幹動脈の狭窄性病変における画像診断. 第31回日本脳神経外科コンgres 2011年5月6日、横浜

[図書](計 0件)

[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:無し

### 6. 研究組織

(1)研究代表者  
佐々木真理 (SASAKI, Makoto)  
岩手医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 80205864

(2)研究分担者  
寺山 靖夫 (TERAYAMA, Yasuo)  
岩手医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 70146596

(3)連携研究者  
無し