

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592112

研究課題名(和文) 超高磁場MRIによる非侵襲的定量的脳循環代謝評価

研究課題名(英文) Non-invasive cerebral blood flow and metabolism analysis using by high field magnetic resonance imaging

研究代表者

井上 敬 (Inoue, Takashi)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・非常勤講師

研究者番号：70326651

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：超高磁場MRIによる非侵襲的脳循環代謝評価法を新規に開発した。これまでは、放射性同位元素の使用や動脈血採血などの侵襲的手技のみが臨床応用されていた。今回主に脳卒中などの脳血管障害症例を対象に、MRIを用いる事により、脳循環代謝を完全非侵襲に評価する手法を開発した。脳血流量評価としてflow-sensitive attenuated inversion recovery法の臨床応用を行った。従来の手法と同等の精度を確認した。さらに脳代謝測定として、MRSの定量解析を進めた。MRSによる脳温測定を脳卒中症例に応用し、その臨床的有用性を確認した。また、これらの臨床応用の有用性、限界点を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Non-invasive estimation for cerebral blood flow and metabolism using by high field MR imaging was newly developed. Only invasive methods have been sullied for cerebral blood flow and metabolism analysis. We accepted the flow-sensitive attenuated inversion recovery method for estimation to measure cerebral blood flow in patients with stroke. MR spectroscopy was applied for clinical examination to measure brain temperature of patients with stroke. We clarified the utility and limitation for clinical usage of MRI to investigate cerebral blood flow and metabolism.

研究分野：脳神経外科

キーワード：MRI 脳循環代謝 非侵襲 脳卒中

1. 研究開始当初の背景

本邦において脳血管性障害は死亡原因の上位を占め、要介護原因の常に第一位である。現状では発症後に脳神経外科手術が施行される場合も多いが、その適応・有効性・神経損傷後回復過程メカニズムに関しての科学的な解明は今なお進んでいない。近年画像診断装置が発達し、特に MRI を用いることにより、単に解剖学的情報のみならず、脳循環、脳代謝、神経細胞機能・神経線維障害程度までも定量的に評価することが可能となった。応募者はこれまで MRI、特に超高磁場装置による脳神経外科臨床応用に関する研究を行ってきた。通常の MRI 画像では困難な腫瘍硬度を拡散テンソル画像で評価可能であることを示した。また、MRI による脳循環予備能評価を簡便に行う手法についても報告した。今回申請する研究では、脳血管性障害における脳循環代謝を非侵襲的かつ定量的に評価することにより、脳卒中発症危険因子予測、術後評価、患者転帰改善を図ることが可能と考えるに至った。

2. 研究の目的

超高磁場 MRI を用いることにより、放射性同位元素・造影剤を使用しない脳循環代謝評価を行い、脳卒中発症危険因子予測、術後評価、転帰予測に寄与することを目的とした。

まず、脳主幹動脈閉塞症例において、脳循環動態を造影剤や放射性同位元素を用いずに定量的に評価する手法を開発する。具体的には、灌流強調画像(PWI)は従来より用いられていた造影剤を使用した方法に加え、Flow-sensitive attenuated inversion recovery (FAIR) 法という、特殊なシーケンスを用いることにより、完全非侵襲的に評価する手法を開発する。FAIR 法はスピラベリング法の一つで、選択的・非選択的反転パルスを用いることにより、造影剤を使用せずに脳血流量が評価可能となる。さらに独自の手法として、信号変化を block circulant deconvolution 法で解析することにより脳血流量・平均通過時間の定量的解析も可能となると考えている。ついで、BOLD 法を応用することにより、MRI では従来不可能とされていた酸素摂取率(OEF)定量解析法を開発する。次の段階では MRS による脳代謝を評価する手法を確立する。MRS では代謝産物のピーク面積を解析することにより、腫瘍性病変の診断に有用であることはすでに報告されている。しかし、定量的評価には様々な問題があり、その評価法は確立されていない。今回の研究では、MRS ピークの温度による変化に着目した。MRS ピークは温度により信号出現位置が変化することが知られている。これを利用することにより、脳循環動態と脳代謝との関係を定量的に評価する手法を確立する。すなわち、脳主幹動脈閉塞症例では脳循環が低下しているが、代謝が維持されている場合、脳温が上昇すると考えられる。

さらに最終的には、臨床例において、手術後に経時的に MRI にて脳循環動態変化、脳代謝変化を評価することにより、手術適応、患者転機に寄与する因子を解明する。

近年超高磁場 MRI 装置と呼ばれる 3.0Tesla 以上の磁束密度を有する MRI が国内でも稼働し始めた。今回の研究で使用予定の装置ではパラレルイメージング用コイルの導入・ソフトウェアのアップグレードも行われている。この組み合わせにより、通常の頭部コイルを用いるよりもさらに信号雑音比を向上させ、なおかつアーチファクトの少ない脳灌流画像を撮像することが可能となる。本研究においては、高解像度かつゆがみのない画像を撮像する必要があるため、上記システムは必須と考えられる。

脳主幹動脈閉塞症例において、これまで手術適応決定因子・転機予測因子としては放射性同位元素を用いた手法である SPECT や PET が主に用いられてきた。しかしどちらも内部被爆の問題があり、また装置が導入されている施設も限られている。今回の研究では MRI により定量的に評価する点で、これまでになく独自の研究である。また脳代謝を評価するには PET が必須であったが、今回は MRS による定量的評価を開発することも目的とした。

3. 研究の方法

まずは健常ボランティアを中心に、撮像条件の最適化を検討する。撮像方法は従来法である造影剤を用いた MRI 灌流画像を中心に、本研究で開発するスピラベリング法・脳温 MRS を施行する。初年度から次年度は脳主幹動脈閉塞症例に対し、脳循環代謝評価を行い定量性の検討を追加する。最終年度には、脳主幹動脈閉塞症例の術前後評価、発症後経時的評価を行い、転機予測に関して検討する。

MRI 装置は現有する超高磁場 MRI 研究施設の 3.0Tesla MRI 装置を使用した。初年度はまず慢性期症例における検討を第一に行った。MRI で測定した脳血流量、脳血液量、酸素摂取量、脳温と SPECT で測定した脳血流量、脳循環予備能を評価するための最適条件を検討する。現有する頭部コイル・表面コイルを用い、まずは健常ボランティア症例において、アーチファクトを最小限に抑えかつ必要な解像度を確保するための最適条件を決定する。脳主幹動脈閉塞症例では責任血管支配領域に ROI をおき、上記測定値を計測する。また、脳梗塞症例での撮像も本年度中に開始する。急性期から慢性期にかけての脳血流量・脳血液量を新しく開発する block circulant 解析による FAIR 画像にて定量的に評価する。手術症例は MRS 温度測定による脳代謝評価も併せて行い、術前後の比較検討も行う。症例数は正常ボランティア、虚血性病変それぞれ 30 例を予定している。症例数が予定に達しない場合には、本年度は正常ボランティア症例での研究を推進し、定量精度

を高めることを第1目的とした。

2年目以降は初年度の知見を元に、経時的な変化の検討および手術症例での経過観察、脳卒中発症症例での経時的検討を加えた。これまでの報告では、OEFが上昇している症例では脳卒中再発率は有意に高く、外科的血行再建術により、その頻度を減少させるとされている。今回の研究では、MRIでもとめたOEFおよび新たに開発する予定のFAIR法による脳血流量上昇と、脳卒中再発率との検討を行う。また、脳代謝は加齢により減少することが知られているが、外科的血行再建術により、脳代謝が改善するか否かは異論がある。今回の研究では、MRS温度変化を経時的に測定することにより、脳代謝変化を個々の症例で定量的に解析可能である。これまでの予備実験で、周辺部脳血流の低下した脳動静脈奇形症例で、脳代謝が改善した可能性を示唆する所見を見いだした。本研究において、多数例を検討することにより、脳代謝改善があり得るか否か検討する。このことが明らかになれば、脳血管性痴呆を外科的手術により予防できる可能性がしめされる。また脳梗塞急性期から慢性期にMRSで脳温を評価する。これまでPETによる脳循環代謝が測定されているが、装置の普及などの点から、慢性期評価に限られてきた。本研究ではMRIの迅速性を活かし、急性期から脳循環代謝評価を行う。さらに、最終年度までに、経過観察を終了した症例を検討することにより、これまで放射性同位元素にて行われていた手術適応決定が、MRIにより求めたOEFや脳血液量で完全非侵襲的に行う手法が確立された。

4. 研究成果

今回の研究では、超高磁場MRIを用いることにより、放射性同位元素・造影剤を使用しない脳循環代謝評価を行い、脳卒中発症危険因子予測、術後評価、転帰予測に寄与することを目的とした。

3年目の平成26年度は実際の症例を中心に、これまでの経過観察を進めた。また、MRIと他の診断装置との測定値の誤差を検討した。そのことによりMRI臨床応用の有用性、限界点を確認した。臨床面での実際の撮像法としては、MRIはスピラベリング法を用いて行った。同一症例において、SPECTでは動脈血および静脈血を採取することによる、定量CBFを測定した。MRI装置は超高磁場MRI研究施設の3.0Tesla MRI装置を使用した。脳血管性障害を有する症例においての検討においては、ROI法による各部位毎の定量値を測定し、相関を検討した。またMRSによる脳温および代謝産物測定も施行した。MRIで測定した脳血流量、脳温とSPECTで測定した脳血流量、脳循環予備能を比較検討した。使用コイルは昨年度より頭部用コイルを使用している。SPECTによるCBF定量測定に関しては動脈血と静脈血の間で良好な相関が得られ、スクリーニングとしては静脈採血による

定量CBF計測が可能となった。これは本研究により初めて明らかになったものであり、英文誌にすでに掲載された。手術症例において施行したMRS温度測定による脳代謝評価に関しては、術前脳循環予備能との良好な相関が得られた。本知見も海外英文誌に掲載された。

3年間の総括としては、これまでの技術的な困難を克服した上での非侵襲的脳循環代謝測定が臨床応用可能であることが示されたと考える。

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22件)

1. Sato K, Shimizu H, Inoue T, Fujimura M, Matsumoto Y, Kondo R, Endo H, Sonoda Y, Tominaga T. Angiographic circulation time and cerebral blood flow during balloon test occlusion of the internal carotid artery. J Cereb Blood Flow Metab 2014;34:136-143. 10.1038/jcbfm.2013.176 査読あり
2. Niizuma K, Shimizu H, Inoue T, Watanabe M, Tominaga T. Maximum preservation of the media in carotid endarterectomy. Neurol Med Chir (Tokyo) 2014;54:812-818. 査読あり
3. Haryu S, Endo T, Sato K, Inoue T, Takahashi A, Tominaga T. Cognard type V intracranial dural arteriovenous shunt: case reports and literature review with special consideration of the pattern of spinal venous drainage. Neurosurgery 2014;74:E135-142; discussion E142. 10.1227/NEU.0000000000000069 査読あり
4. Fujimura M, Sato K, Kimura N, Inoue T, Shimizu H, Tominaga T. A Case of Bilateral Giant Internal Carotid Artery Aneurysms at the Cavernous Portion Managed by 2-stage Extracranial-Intracranial Bypass with Parent Artery Occlusion: Consideration for Bypass Selection and Timing of Surgeries. Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association 2014;23:e393-398. 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.02.020 査読あり
5. Fujimura M, Niizuma K, Inoue T, Sato K, Endo H, Shimizu H, Tominaga T. Minocycline prevents focal neurological deterioration due to cerebral hyperperfusion after extracranial-intracranial bypass for moyamoya disease. Neurosurgery 2014;74:163-170; discussion 170. 10.1227/NEU.0000000000000238 査読あり

り

6. Fujimura M, Niizuma K, Endo H, Sato K, Inoue T, Shimizu H, Tominaga T. Quantitative analysis of early postoperative cerebral blood flow contributes to the prediction and diagnosis of cerebral hyperperfusion syndrome after revascularization surgery for moyamoya disease. *Neurological research* 2014;1743132814Y0000000432. 査読あり

7. Sugiyama S, Niizuma K, Nakayama T, Shimizu H, Endo H, Inoue T, Fujimura M, Ohta M, Takahashi A, Tominaga T. Relative residence time prolongation in intracranial aneurysms: a possible association with atherosclerosis. *Neurosurgery* 2013;73:767-776. 10.1227/NEU.0000000000000096 査読あり

8. Sato K, Endo T, Niizuma K, Fujimura M, Inoue T, Shimizu H, Tominaga T. Concurrent dural and perimedullary arteriovenous fistulas at the craniocervical junction: case series with special reference to angioarchitecture. *J Neurosurg* 2013;118:451-459. 10.3171/2012.10.JNS121028 査読あり

9. Inoue T, Takada S, Shimizu H, Niizuma K, Fujimura M, Sato K, Endo H, Tominaga T. Signal changes on T2*-weighted magnetic resonance imaging from the acute to chronic phases in patients with subarachnoid hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2013;36:421-429. 10.1159/000355897 査読あり

10. Inoue T, Shimizu H, Fujimura M, Saito A, Yoshioka Y, Matsuda T, Tominaga T. Noninvasive measurement of human brain temperature adjacent to arteriovenous malformation using 3.0T magnetic resonance spectroscopy. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115:445-449. 10.1016/j.clineuro.2012.06.022 査読あり

11. Inoue T, Fujimura M, Shimizu H, Takahashi Y, Tominaga T. Quantitative assessment of cerebral hemodynamics using single photon emission computed tomography with venous blood sampling. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115:684-689. 10.1016/j.clineuro.2012.08.020 査読あり

12. Endo H, Matsumoto Y, Kondo R, Sato K, Fujimura M, Inoue T, Shimizu H, Takahashi A, Tominaga T. Medullary infarction as a poor prognostic factor after internal coil trapping of a ruptured vertebral artery dissection. *J Neurosurg* 2013;118:131-139. 10.3171/2012.9.JNS12566 査読あり

13. Aoki Y, Endo H, Niizuma K, Inoue T, Shimizu H, Tominaga T. [Efficacy of

fusion image for the preoperative assessment of anatomical variation of the anterior choroidal artery]. *No Shinkei Geka* 2013;41:1075-1080. 査読あり

14. Sugiyama S, Meng H, Funamoto K, Inoue T, Fujimura M, Nakayama T, Omodaka S, Shimizu H, Takahashi A, Tominaga T. Hemodynamic analysis of growing intracranial aneurysms arising from a posterior inferior cerebellar artery. *World Neurosurg* 2012;78:462-468. 10.1016/j.wneu.2011.09.023 査読あり

15. Sugiyama S, Fujimura M, Inoue T, Shimizu H, Watanabe M, Tominaga T. Ruptured aneurysm of a posterior inferior cerebellar artery communicating artery. Case report and histological findings. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2012;52:81-83. JST.JSTAGE/nmc/52.81 [pii] 査読あり

16. Shimoda Y, Fujimura M, Inoue T, Shimizu H, Tominaga T. Temporal profile of de novo development of moyamoya vasculopathy in an adult: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2012;52:339-342. 査読あり

17. Omodaka S, Sugiyama S, Inoue T, Funamoto K, Fujimura M, Shimizu H, Hayase T, Takahashi A, Tominaga T. Local hemodynamics at the rupture point of cerebral aneurysms determined by computational fluid dynamics analysis. *Cerebrovasc Dis* 2012;34:121-129. 10.1159/000339678 査読あり

18. Omodaka S, Inoue T, Funamoto K, Sugiyama S, Shimizu H, Hayase T, Takahashi A, Tominaga T. Influence of surface model extraction parameter on computational fluid dynamics modeling of cerebral aneurysms. *Journal of biomechanics* 2012;45:2355-2361. 10.1016/j.jbiomech.2012.07.006 査読あり

19. Kuzu Y, Inoue T, Kanbara Y, Nishimoto H, Fujiwara S, Ogasawara K, Ogawa A. Prediction of motor function outcome after intracerebral hemorrhage using fractional anisotropy calculated from diffusion tensor imaging. *Cerebrovasc Dis* 2012;33:566-573. 10.1159/000338904 査読あり

20. Inoue T, Shimizu H, Fujimura M, Saito A, Tominaga T. Annual rupture risk of growing unruptured cerebral aneurysms detected by magnetic resonance angiography. *J Neurosurg* 2012;117:20-25. 10.3171/2012.4.JNS112225 査読あり

21. Fujimura M, Inoue T, Shimizu H, Tominaga T. Occipital artery-anterior inferior cerebellar artery bypass with microsurgical trapping for exclusively intra-meatal anterior inferior cerebellar

artery aneurysm manifesting as subarachnoid hemorrhage. Case report. Neurol Med Chir (Tokyo) 2012;52:435-438. 査読あり

22. Fujimura M, Inoue T, Shimizu H, Saito A, Mugikura S, Tominaga T. Efficacy of Prophylactic Blood Pressure Lowering according to a Standardized Postoperative Management Protocol to Prevent Symptomatic Cerebral Hyperperfusion after Direct Revascularization Surgery for Moyamoya Disease. Cerebrovasc Dis 2012;33:436-445. 000336765 [pii] 10.1159/000336765 査読あり

〔学会発表〕(計 12 件)

1. Inoue T, Shimizu H, Fujimura M, Sato K, Endo H, Niizuma K, Sakata H, Tominaga T. Quantitative measurement of cerebral blood flow using single photon emission computed tomography with venous blood sampling, XXVIIth International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function, Vancouver, Canada, 2015.06.27
2. Inoue T, Fujimura M, Niizuma K, Tominaga T. Prediction of the onset day using by T2* weighted magnetic resonance imaging in patients with subarachnoid hemorrhage, 23rd International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Toronto, Canada 2015.06.03
3. Inoue T, Fujiwara S, Ezura M, Uenohara H, Fujimura M, Tominaga T. Cerebral blood flow measurement using single photon emission computed tomography with venous blood sampling, 24th European Stroke Conference, Vienna, Austria 2015.05.13
4. 井上敬、藤村幹、佐藤健一、遠藤英徳、新妻邦泰、坂田洋之、江面正幸、上之原広司、藤原悟、富永悌二、CEA 術前後に SPECT は必須か?、第 26 回日本脳循環代謝学会、岡山コンベンションセンター、岡山 2014.11.21
5. Inoue T, Fujimura M, Endo H, Fujiwara S, Ezura M, Uenohara H, Tominaga T. The rupture risk of growing aneurysms and the adequate follow up interval, The 12th Korean and Japanese Friendship Conference on Surgery for Cerebral Stroke, Umeda Sky Building, Osaka, 2014. 9.27
6. 井上敬、高田志保美、清水宏明、上之原広司、藤原悟、富永悌二、T2*強調画像による脳動脈瘤破裂時期予測、第 41 回日本磁気共鳴医学会、アスティ徳島、徳島 2013.9.20
7. Inoue T, Shimizu H, Fujimura M, Endo H,

Uenohara H, Tominaga T, The rupture risk of growing unruptured cerebral aneurysms, The 6th Korean Japan Joint Stroke Conference, Congre Convention Center, Osaka, 2013.10.6

8. 井上敬、富永悌二、血管内時代を迎えた脳動脈瘤手術、第 33 回日本脳神経外科コンgres、大阪国際会議場、大阪、2013.5.10
9. 井上敬、対側閉塞および両側脳循環予備能低下を認める症候性高度頸動脈狭窄症例に対する治療、脳卒中学会、新高輪プリンスホテル、東京、2013.3.22
10. 井上敬、くも膜下出血転帰不良因子の検討、スパズムシンポジウム、新高輪プリンスホテル、東京、2013.3.21
11. 井上敬、教育講演 21 中枢神経急性期脳虚血、日本画像医学会、東京ステーションコンファレンス、東京、2013.2.23
12. Inoue T, The risk of growing and rupture for unruptured cerebral aneurysms. Japanese Korean Friendship Conference for Cerebrovascular Surgery, Seoul Korea, 2012.9.15

〔図書〕(計 1 件)

1. 井上敬、脳神経外科診療プラクティス、286、文光堂、2014

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織
(1) 研究代表者
井上 敬 (INOUE TAKASHI)
東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師
研究者番号：70326651

(2)研究分担者

富永 悌二 (TOMINAGA TEIJI)
東北大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：00217548

(3)連携研究者

なし