

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592115

研究課題名(和文)水透過性の変化を考慮した無侵襲ASL-MRI脳循環計測法の確立

研究課題名(英文)Arterial spin labeling MRI measurement is affected by water permeability change.

研究代表者

田中 洋次(TANAKA, YOJI)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80323682

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：MRIを用いた無侵襲な脳循環計測法であるarterial spin labeling(ASL)法を、その他の脳循環計測法と比較して、ASL法の定量性に影響を及ぼす因子について検討した。その結果、ASL法は脳組織における水透過性の変化により、その定量性が変化することが明らかとなった。またその他に循環時間の遅延もASL法の定量性に大きな影響を及ぼすことを明らかとした。これらの因子を考慮して計測・解析を行うことで、ASL法の定量性はさらに向上すると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Arterial spin labeling (ASL) MRI is a useful method to measure cerebral blood flow (CBF) non-invasively. However, the improvement of quantitativity of ASL is still needed. We evaluated the accuracy of ASL method by comparing with other modalities as positron CT and single photon emission CT. It was clarified that both transit delay and permeability change were the important factors that affected the ASL-CBF differently. Taking into account with these parameters will improve the accuracy of ASL-CBF measurement.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：MRI arterial spin labeling cerebral ischemia blood brain barrier water permeability transit time

1. 研究開始当初の背景

虚血性脳血管障害の病態を把握して最適の治療法を選択するためには、個々の患者における脳循環代謝動態を把握することが必要である。特に脳の酸素代謝の亢進している、すなわち乏血状態 (misery perfusion) にある患者では、脳梗塞へと移行するリスクが高く、正確な脳循環代謝動態の把握が重要となる。またバイパス手術など一部の外科治療の適応決定にもやはり脳循環動態の把握が重要である。

MRI を用いた脳血流の評価法 (Perfusion weighted imaging, PWI) には、自己の血液に磁場を印加して造影剤の代わりに活用する方法 (Arterial spin labeling, ASL 法) があり、近年臨床応用の報告が増えている。患者に対する侵襲という点では、ASL 法は完全に無侵襲であり、さらに造影剤を使用しないため短期間に繰り返しの検査が可能である。そのため再現性のある、定量的な脳循環計測が可能であれば、ASL 法は脳循環計測の理想的な検査法といえる。

しかし ASL 法による脳血流 (cerebral blood flow, CBF) の定量性には改善の余地があることも知られている。組織の T1 緩和時間、循環時間が定量性に影響を及ぼす事が報告されている。さらに我々は以前に ASL 法の CBF 値が脳血液関門の破綻による水の透過性亢進により影響を受けることを報告した⁴。これはすなわち脳梗塞後の再開通状態や、脳腫瘍などの病変では CBF の定量性が低下するという、病的状態ほど正確な測定が困難となることを意味している。従って今後 ASL 法の定量性を改善するためには、水の透過性も考慮した ASL-CBF 計測法の確立が必要となる。

2. 研究の目的

動物モデル及び臨床例で ASL 計測を行い、ASL 法で計測した CBF 値 (ASL-CBF) が脳組織の水透過性変化に対してどのような影響を受け

るかを明らかにすることが目的である。

3. 研究の方法

基礎研究ではラットの脳梗塞後再灌流モデルを作成し、7 テスラ実験用 MRI を用いて ASL 撮影と水透過性撮影を行った。MRI における水透過性の撮影は、ガドリニウム造影剤を静脈投与してその漏出から透過性を推測した。

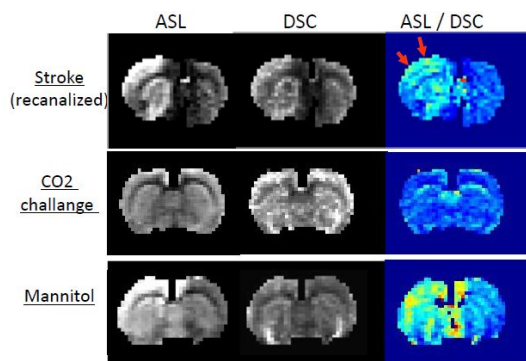
臨床例ではもやもや病や動脈硬化性脳血管障害患者に対して ASL 撮影、ポジトロン CT (PET) 及びシングルフォトンエミッション CT (SPECT) 撮影を行い、CBF 値の比較を行って、ASL-CBF に影響を与える因子を検討した。さらに脳腫瘍患者で ASL と SPECT 撮影を行い、水透過性が ASL 計測に及ぼす影響を検討した。

4. 研究成果

1) ラットの脳梗塞後再灌流モデル実験

脳梗塞後に閉塞動脈の再開通を行い、過灌流を来したラットの CBF 計測を行った。ASL 法及び造影剤を用いた dynamic susceptibility contrast (DSC) 法で計測したところ、いずれの方法でも CBF を過大評価するが、その程度は ASL 法でより顕著であった。同様の現象はマンニトールを動注して脳血液関門 (BBB) を破壊したラットでも認められたが、一方で BBB を破壊せず脳血流だけを上昇させた炭酸ガス (CO₂) 負荷試験では ASL 法の過大評価は起こらなかった。BBB の破綻が水透過性の亢進を来し、水分子のプロトンを自己トレーサーとして用いる ASL 法で CBF の過大評価を来すと考えられた。水透過性の変化による ASL-CBF 値の過大評価は DSC-CBF に比べ、最大で 25% であることを明らかとした。下図にそれぞれのラットの CBF マップおよび ASL-CBF を DSC-CBF で除したマップを記す。BBB の破壊された脳梗塞モデルとマンニトールモデルでは ASL-CBF/DSC-CBF 比が上昇しているのに対し、BBB の破壊を伴

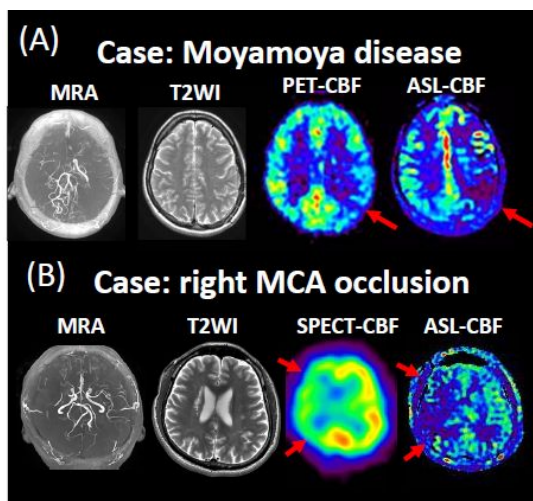
わない炭酸ガス負荷モデルでは、比の上昇は見られていない。



2) 臨床 ASL 計測

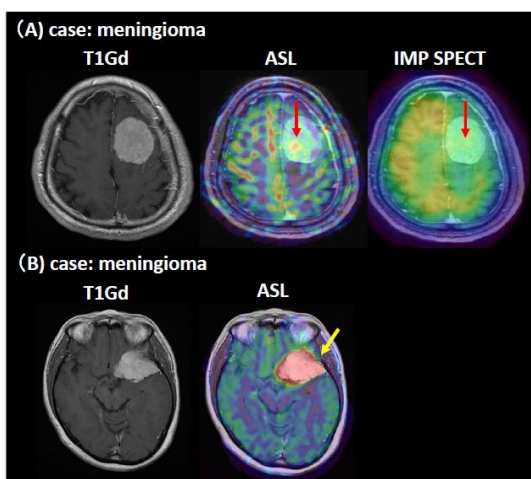
虚血性脳血管障害患者に対して ASL 撮影、DSC 撮影、及び PET、SPECT 撮影を行ったところ、ASL-CBF 値は PET や SPECT の CBF と比べて有意な相関を認めた。

しかし特に循環時間の遅延している部分では、AS - CBF 値は他のモダリティと比べて過小評価する傾向を認めた。これは循環遅延の程度に依存し、とくに DSC 法で求めた平均通過時間 (mean transit time, MTT) の遅延が 1.5 秒以上のとき、その定量性は著しく低下した。ASL 計測では循環遅延もまた定量性に大きな影響を及ぼすことを明らかとした。下図にもやもや病と動脈硬化性脳動脈閉塞症例を記す。両者とも PET と ASL の CBF マップは良く相関しているが、ASL マップの方が CBF 低下は著しい。



3) 脳腫瘍における透過性変化と ASL

脳血液関門 (BBB) を持たない脳腫瘍患者において ASL 撮影、透過性計測と SPECT 撮影を行い、両者の CBF を比較した。その結果、腫瘍の透過性に応じて ASL による CBF の過大評価が起こることを明らかとした。下図に髄膜腫の 2 症例を記す。上段の症例では腫瘍の透過性はあまり亢進しておらず、ASL マップでは局所で軽度の CBF 過大評価を認めるのみである (赤矢印)。一方で腫瘍の透過性が大きく亢進している症例では、ASL で著しい CBF の過大評価が起こっていた (白矢印)。



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4件)

1. Zhang X, Tong F, Li CX, Yan Y, Nair G, Nagaoka T, Tanaka Y, Zola S, Howell L. A fast multiparameter MRI approach for acute stroke assessment on a 3T clinical scanner: preliminary results in a non-human primate model with transient ischemic occlusion. Quant Imaging Med Surg. 2014 Apr;4(2):112-22. (査読有り)
2. Ishii Y, Nariai T, Tanaka Y, Mukawa M, Inaji M, Maehara T, Ohno K. Practical

clinical use of dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging for the surgical treatment of moyamoya disease. *Neurosurgery*. 2014 Mar;74(3):302-9. doi: 10.1227/NEU.000000000000266. (査読有り)

3. Momose T, Nariai T, Kawabe T, Inaji M, Tanaka Y, Watanabe S, Maehara T, Oda K, Ishii K, Ishiwata K, Yamamoto M. Clinical benefit of 11C methionine PET imaging as a planning modality for radiosurgery of previously irradiated recurrent brain metastases. *Clin Nucl Med*. 2014 Nov;39(11):939-43. doi: 10.1097/RLU.0000000000000561. (査読有り)
4. Imai H, Tanaka Y, Nomura N, Tsutsumi Y, Doi H, Kanno Z, Ohno K, Ono T, Hanawa T. Three-dimensional quantification of susceptibility artifacts from various metals in magnetic resonance images. *Acta Biomater*. 2013 Sep;9(9):8433-9. (査読有り)

[学会発表](計10件)

1. 田中洋次、成相直、石井洋介、上田泰弘、原祥子、稲次基希、前原健寿. 虚血性脳血管障害における脳循環時間計測の意義. 第37回日本脳神経CI学会 2014年2月28日 - 3月1日 大宮市(埼玉)
2. 田中洋次、成相直、石井洋介、上田泰弘、原祥子、稲次基希、前原健寿. 虚血性脳血管障害における脳循環時間計測の有用性. 第43回日本神経放射線学会 2014年3月21日 - 23日 鳥取市(鳥取)
3. Tanaka Y, Nariai T, Hara S, Ueda Y, Inaji M, Ishii Y, Maehara T. Utility and Limitation of Arterial Spin

Labeling MRI Technique for the patient with occlusive cerebrovascular disease. Congress of Neurological Surgeons 2013 Annual Meeting, San Francisco USA Oct 19-23, 2013.

4. 田中洋次、工藤琢巳、稲次基希、前原健寿. アネキシン2を用いた脳梗塞急性期血栓溶解療法の検討. 第18回日本脳神経外科救急学会 2013年2月8-9日 弘前市(青森)
5. 田中洋次、成相直、上田泰弘、原祥子、稲次基希、前原健寿. 虚血性脳血管障害におけるArterial spin labeling法MRI撮影. 第42回日本神経放射線学会 2013年2月15-16日 北九州市(福岡)
6. 田中洋次、成相直、原祥子、上田泰弘、稲次基希、青柳傑、前原健寿. 虚血性脳血管障害におけるArterial spin labeling法MRI撮影. 第38回日本脳卒中学会総会 2013年3月21-23日 品川(東京)
7. 田中洋次、成相直、稲次基希、上田泰弘、大野喜久郎: Arterial spin labeling法MRI撮影による閉塞性脳血管障害の脳血流評価. 第35回日本脳神経CI学会 2012年3月2-3日 横浜市(神奈川)
8. 田中洋次、上田泰弘、大野喜久郎: Arterial spin labeling MRIによる脳血流計測に循環遅延が及ぼす影響. 第41回日本神経放射線学会 2012年2月2-3日 志摩市(三重)
9. 田中洋次、成相直、稲次基希、上田泰弘、大野喜久郎 Arterial spin labeling法MRI撮影による閉塞性脳血管障害の脳血流評価. 第37回日本脳卒中学会総会 2012年4月26-28日 博多(福岡)
10. 田中洋次、成相直、上田泰弘、原祥子、稲次基希、青柳傑、大野喜久郎: Arterial spin labeling法MRI撮影による脳血流の至適定量的評価法の探求. 第71回日

本脳神経外科学会総会 2012 年 10 月
17-19 日 大阪市（大阪）

〔図書〕（計 1 件）

1. 田中洋次、成相直、前原健寿．脳神経外科領域における 3D ASL 撮影の有用性．GE today In Technology Vol. 45:12-15 2014

6．研究組織

(1)研究代表者

田中 洋次（TANAKA Yoji）

東京医科歯科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80323682

(2)研究分担者

成相 直（NARIAI Tadashi）

東京医科歯科大学・大学院医師学総合研究科・准教授

研究者番号：00228090

(3)連携研究者

稲次 基希（INAJI Motoki）

東京医科歯科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：00422486