

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08111

研究課題名(和文) 新たなASLアプローチを用いたMRAおよび灌流画像の開発と臨床応用

研究課題名(英文) Development and clinical application of MRA and perfusion imaging using a new ASL approach

研究代表者

梶尾 理 (Togao, Osamu)

九州大学・医学研究院・准教授

研究者番号：10452749

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)：本研究では新たなASLアプローチを用いた頭部MRAの開発とその臨床応用を行った。高い信号雑音比を得ることができるラベル技術であるPseudo-continuous ASL (PCASL)を用いたMRAの開発を行った。具体的にはPCASLを用いた4D-MRA、Superselective PCASLを用いた血管超選択的4D-MRAの開発および臨床応用を行った。本研究の成果により非造影かつ短時間の撮像で、脳の血管構造、血行動態の正確な把握が可能となった。Superselective PCASLを用いた血管超選択的4D-MRAによりDSAと同等の情報を得ることが可能となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では新たなASLアプローチを用いた頭部MRAの開発とその臨床応用を行った。高い信号雑音比を得ることができるラベル技術であるPseudo-continuous ASL (PCASL)を用いたMRAにより通常のMRAで描出することが困難な、脳主幹動脈閉塞性疾患における側副血行路を描出することができるようになり、手術適応の判断に役立つ可能性がある。脳動静脈奇形や硬膜動静脈瘻の血管構築を描出することにより、その診断、治療方針の決定、治療後のモニタリングなどが非侵襲的に行うことができるようになった。これにより造影剤を使用する侵襲的検査である脳血管造影の代替となる検査法を確立することができた。

研究成果の概要(英文)：In this study, we developed a head MRA using a new ASL approach and its clinical application. We developed MRA using Pseudo-continuous ASL (PCASL), a labeling technique that can obtain a high signal-to-noise ratio. Specifically, we developed and clinically applied PCASL-based 4D-MRA and superselective PCASL-based vascular 4D-MRA. The results of this study enabled us to obtain accurate information on the vascular structure and hemodynamics of the brain in a non-contrast-enhanced and short imaging time. 4D-MRA with superselective PCASL enabled us to obtain the same information as DSA.

研究分野：放射線医学

キーワード：MRI Arterial spin labeling 脳主幹動脈閉塞性疾患 脳動静脈奇形 硬膜動静脈瘻 4D MR angiography

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在、脳血管の形態および血行動態の評価における標準はデジタルサブトラクション血管造影 (DSA) であるが、DSA は侵襲的であり、動脈解離や脳梗塞などの重大な神経学的合併症のリスクがある。また、検査時間が長く、放射線被ばくや造影剤の副作用のリスクも存在する。日常臨床で広く使用される Time-of-flight (TOF) MR angiography (MRA) は、造影剤を使用せずに高い空間分解能と信号雑音比で脳動脈を画像化できる優れた技術である。しかし、TOF MRA は流入効果に依存するため、特定の血流以外の描出には不向きであり、脳血管狭窄閉塞性疾患や頭蓋内動静脈シャント疾患においては血管描出が損なわれることがしばしばある。また、TOF MRA は時間情報を提供しないため、動的画像すなわち四次元 (4D) 画像を得ることはできない。Arterial spin labeling (ASL) を用いた脳灌流画像は、近年、臨床で広まっている。ASL は動脈血のプロトンスピンをラベリングし、内因性トレーサーとして使用する非侵襲的技術である。ASL ベースの MRA は造影剤を必要としないため完全に非侵襲的である。ASL ベースの MRA 技術は TOF MRA の欠点を克服することが期待される。しかし、現時点では ASL を用いた MRA はまだ十分に開発されておらず、臨床応用もほとんど進んでいない。

2. 研究の目的

本研究の目的は新たな ASL アプローチを用いた頭部 MRA の開発とその臨床応用を行うことである。現在の多くの ASL-MRA 手法で用いられている技術は Pulsed ASL であるが、SNR が小さいという欠点がある。我々はより高い信号雑音比を得ることができるラベル技術である Pseudo-continuous ASL (PCASL) を用いた MRA の開発を行った。具体的には PCASL を用いた 4D-MRA、Superselective PCASL を用いた血管超選択的 4D-MRA の開発および臨床応用を行うことを目的とした。

本研究の成果により非造影かつ短時間の撮像で、脳の血管構造、血行動態の正確な把握が可能となることが期待できる。Superselective PCASL を用いた血管超選択的 4D-MRA により DSA と同等の情報を得ることが可能となり、臨床のワークフローが劇的に変化することが予想される。

3. 研究の方法

(1) PCASL を用いた 4D-MRA の開発

4D-PACK (4D MRA based on with pseudo-continuous arterial spin labelling combined with CENTRA-keyhole and view sharing) は PCASL を用いて頸部にて動脈血のラベルを行い、ラベル印加時間を変化させながら撮像を複数回繰り返す手法である。PCASL を用いることと、ラベル直後に撮像することにより、高い信号雑音比を得ることができる。ただし撮像時間が延長してしまうため、keyhole および view-sharing 技術を用いて臨床で使用可能な撮像時間 (5-6 分未満) に短縮した。以前には Pulsed ASL を用いた 4D-MRA を開発、使用してきたが、信号雑音比が低く、特に遅い時相 (1000ms 以上) での描出が不良であった。4D-PACK では高い信号雑音比のため 2 秒以上の遅い時相においても十分に高い信号を得ることができる。その原理を図 1 に示す。

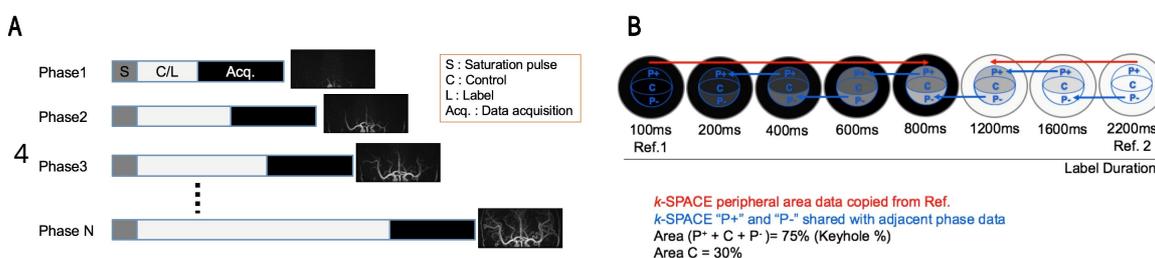


図 1 (A) 4D-PACK では PCASL のラベル時間を変化させながら多時相の撮像を行う。(B) Keyhole と view-sharing により撮像時間を大幅に短縮し、臨床で使用できる撮像時間 (5-6 分) に収める。

(2) Superselective PCASL を用いた血管超選択的 4D-MRA の開発

個々の血管を超選択的にラベルする Superselective pCASL ではラベル面で 2 方向の傾斜磁場のゼロモーメントを変化させることで、任意のサイズのラベルフォーカスを行う。これにより内頸動脈、外頸動脈などの各動脈のみを選択的にラベルすることができる。本手法は灌流画像のために考案されたものであるが、われわれはこの技術を 4D-MRA に応用し、これを superselective 4D-PACK (4D-S-PACK) と名付けた。本手法は選択された血管のみを描出する非造影 4D-MRA であり、DSA 様の画像を提供することができる。DSA と比べると空間分解能は劣るが、時間分解能は同等以上に設定することが可能である。その原理を図 2 に示す。

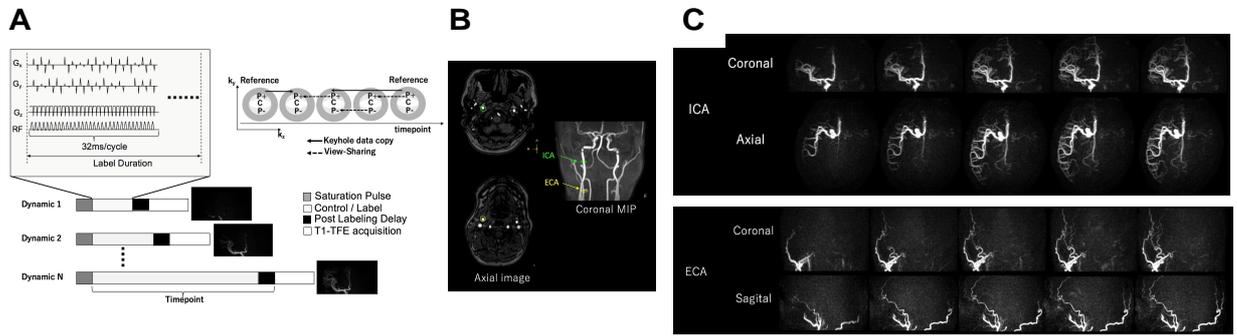


図 2 (A) 4D-S-PACK では血流に直行する XY 平面に追加の傾斜磁場を印加。2 方向でのラベル高率を変化させ面内の一部のみを選択的にラベルする。(B)内頸、外頸、椎骨動脈の選択的なラベルによる撮像、(C)内頸と外頸動脈系の選択的ラベルによる血管の描出

Obara M, Togao O, et al. Magn Reson Imaging. 2020 Nov;73:15-22.

4. 研究成果

(1) PCASL を用いた 4D-MRA の臨床応用

もやもや病の血管イメージングにおいて、4D-PACK と CINEMA を比較する研究を行い、4D-PACK が Pulsed ASL を用いた手法である CINEMA よりも優れていることを示した。具体的には、4D-PACK は遠位中大脳動脈の順行性血流と、後大脳動脈からの皮質下吻合を介した側副血管からの逆行性血流の両方を視覚化する点で優れていた。順行性血流におけるコントラスト対雑音比は CINEMA と比較して約 1.5 倍高く、逆行性血流では約 2 倍高かった。後方循環から前方循環への leptomeningeal anastomosis を介した血流が 4D-PACK を用いて描写することが可能であった。leptomeningeal anastomosis を介した逆行性血流の存在とその範囲を理解することは、脳血管狭窄閉塞性疾患の患者管理において重要であり、バイパス手術の適応を決定するのに役立つと期待される。

脳動静脈奇形 (AVM) のイメージングにおいても、4D-PACK は CINEMA よりも流出静脈を描写する点で優れており、動脈血の到達時間が長い場合でもその優位性が認められた。頭蓋内硬膜動静脈瘻 (DAVF) のイメージングにおいても、4D-PACK はリュウ出静脈と皮質静脈逆流の描写において CINEMA よりも優れていた。7 人の DAVF の患者において 4D-PACK と CINEMA を比較した。4D-PACK は CINEMA に比べて有意に流出静脈および皮質静脈逆流の描出に優れていた。頭蓋内動静脈シャント疾患において関連する血管を特定し、皮質静脈逆流を非侵襲的に評価できる能力は、治療適応と戦略を決定する上で重要な臨床ツールとなりうると考えられた (Togao O, et al. Radiological Society of North America 2020)。図 3 に代表症例を示す。

4D-PACK の使用により、側副血行路を介した逆行性血流や皮質静脈逆流の評価が非侵襲的に可能となり、これにより患者の診断と治療方針の決定が大いに改善される。特に、脳血管狭窄閉塞性疾患や動静脈奇形、硬膜動静脈瘻の患者においては、4D-PACK の高いコントラスト対雑音比と詳細な血管描写能力が臨床的に重要である。このように、4D-PACK は現代の血管イメージングにおいて不可欠な技術であり、さらなる研究と応用が期待される。

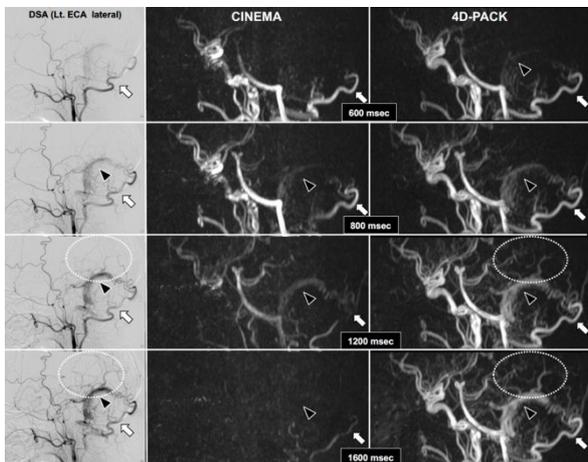


図 3 横静脈 S 状静脈洞部の硬膜動静脈瘻 (DAVF)、左外頸動脈血管造影 (左、側面) は、流入動脈 (白矢印) と流出静脈 (黒矢印頭) を示している。皮質静脈逆流が観察される (破線の円)。CINEMA (中央、矢状断面 MIP) は、流入動脈 (白矢印) は明確に示しているが、ラベルされた血液の飽和のため流出静脈 (黒矢印頭) の信号が低い。4D-PACK (右、矢状断面 MIP) は、流入動脈 (白矢印) と流出静脈 (黒矢印頭) が良好に描出されている。4D-PACK では皮質静脈逆流 (破線の円) が良好に視覚化されるが、CINEMA では視覚化されていない。

(2) Superselective PCASL を用いた血管超選択的 4D-MRA の臨床応用

脳動静脈奇形への臨床応用

本研究(Togao O, et.al. Eur Radiol. 2020 30(12):6452-6463)では脳動静脈奇形の描出において 4D-S-PACK が有用かどうかを検討した。脳 AVM を持つ 15 人の患者(男性 10 人、女性 5 人、平均年齢 44.0 ± 16.9 歳)が対象とし、全患者に対して 4D-PACK (非選択的)、4D-S-PACK、および DSA による画像撮影を行った。観察者は、血管選択性、流入動脈および静脈排出パターンの識別、可視化スコア、各 AVM コンポーネントのコントラスト対雑音比 (CNR) を評価した。これらの測定値は MR 法間で比較された。血管選択性は、観察者 1 が 43/45 (95.6%)、観察者 2 が 42/45 (93.3%) の領域で 4 と評価され、観察者 1 では 2 つ、観察者 2 では 3 つの領域で 3 と評価された。両観察者における流入動脈の識別の感度と特異度は、4D-PACK で 88.9%と 100%、4D-S-PACK でそれぞれ 100%と 100%であった。静脈流出路の識別の感度と特異度は、観察者 1 では両方法ともに 100%、観察者 2 では 4D-PACK で 94.4%と 83.3%、4D-S-PACK で 94.4%と 91.7%であった。1600msec 時点での CNR は、すべての AVM コンポーネントにおいて 4D-S-PACK が 4D-PACK よりわずかに低かった(流入動脈、 $P=.02$; ナイダス、 $P=.001$; 流出動脈、 $P=.02$)。両観察者による可視化スコアは、すべてのコンポーネントにおいて 4D-PACK と 4D-S-PACK で有意差は見られなかった。結論として 4D-S-PACK は、脳 AVM の血行動態を評価するための有用な非侵襲的臨床ツールである可能性がある。血管選択性や流入動脈および静脈流出パターンの識別において高い感度と特異度を示し、可視化スコアにおいても従来の 4D-PACK と遜色ない結果を示した。これにより、4D-S-PACK は DSA に代わる有力な診断ツールとしての可能性が示唆される。脳 AVMs の診断と治療戦略の決定において、4D-S-PACK は重要な役割を果たすことが期待される。特に、非侵襲的に血行動態を詳細に評価できる点で、患者の負担を軽減し、迅速かつ正確な診断を提供する手段として価値が高い。また、今後の研究により、さらに多くの臨床データが蓄積されれば、この技術の有用性が一層明確になることが期待される。

頭蓋内硬膜動静脈瘻(DAVF)への臨床応用

本研究(Togao O, et al. AJNR Am J Neuroradiol.202;43(3):368-375)では、頭蓋内 DAVF を持つ 21 人の患者(男性 12 人、女性 9 人、平均年齢 62.2 ± 19.2 歳)を対象とした。各患者は DSA、4D-S-PACK、および非選択的 4D-PACK で画像化された。シャントの位置、静脈流出パターン、流入動脈の識別、および Borden 分類を、2 人の観察者が別々の機会に両方の MRA 法を用いて評価した。血管選択性は 4D-S-PACK で評価した。結果としてシャントの位置は、両方の観察者が両方の MRA 法で全 21 患者において正確に評価できた。図 4 に代表例を示す 4D-S-PACK では、観察者 1 が 95 本の流入動脈中 76 本 (80.0%、 $p<0.001$)、観察者 2 が 73 本 (76.8%、 $p<0.001$) を検出できたのに対し、非選択的 4D-PACK では、それぞれ 39 本 (41.1%) と 46 本 (48.4%) を検出した。両観察者は、DSA で確認された 11 人の皮質静脈逆流患者のうち 10 人を 4D-S-PACK および 4D-PACK で正確に識別することができた(感度=90.9%、特異度=90.9%)。また、20 人の患者において正確な Borden 分類を両方の MRA 法で行うことができた (95.2%)。84 の血管領域のうち、血管選択性は観察者 1 によって 73 領域 (91.2%)、観察者 2 によって 66 領域 (88.0%) で 3 または 4 と評価された。結論として 4D-S-PACK は、流入動脈の識別および頭蓋内 DAVF の正確な分類に有用であり、非侵襲的な臨床ツールとして有用と考えられた。この方法は、特に治療計画において重要な役割を果たしうる。シャントの位置、静脈流出パターン、流入動脈の識別、および Borden 分類において高い精度を示し、頭蓋内 DAVF の詳細な評価を可能にする。これにより、治療の適応と戦略の決定が改善され、患者に対する負担を軽減し、迅速かつ正確な診断を提供する手段としての価値が高いといえる。今後の研究により、さらに多くの臨床データが蓄積されれば、この技術の有用性が一層明確になることが期待される。

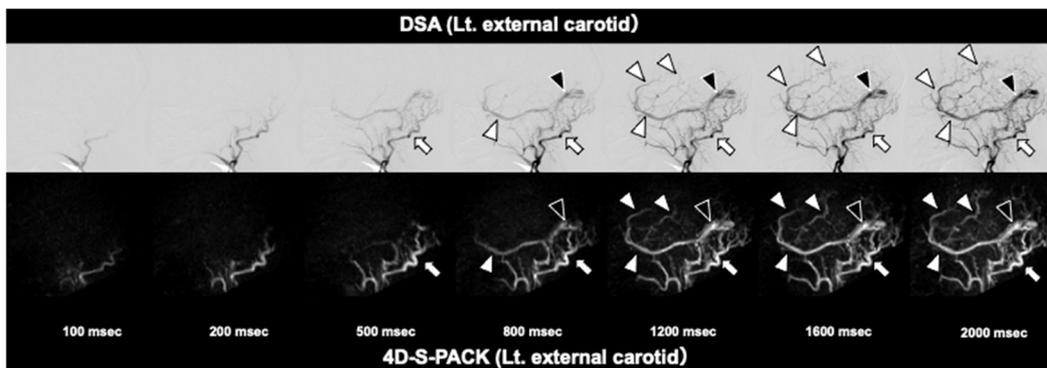


図 4 左の横静脈洞 S 静脈洞部の硬膜動静脈瘻 (DAVF)、左外頸動脈血管造影 (上) と左外頸動脈をラベリングした 4D-S-PACK (下) では左横側頭洞のシャントが認められる。主に左後頭動脈からの多数の栄養動脈が観察される。4D-S-PACK は、流入動脈 (白矢印)、流出静脈 (黒矢印頭)、および皮質静脈逆流 (白矢印頭) を DSA と同様に明瞭に描出することができている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Murazaki Hiroo, Wada Tatsuhiro, Togao Osamu, Obara Makoto, Helle Michael, Yamashita Yasuo, Kobayashi Kouji, Nishie Akihiro, Ishigami Kousei, Kato Toyoyuki	4. 巻 85
2. 論文標題 Optimization of 4D-MR angiography based on superselective pseudo-continuous arterial spin labeling combined with CENTRA-keyhole and view-sharing (4D-S-PACK) for vessel-selective visualization of the internal carotid artery and vertebrobasilar artery systems	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 287 ~ 296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mri.2021.10.040	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Togao O., Obara M., Kikuchi K., Helle M., Arimura K., Nishimura A., Wada T., Murazaki H., Van Cauteren M., Hiwatashi A., Ishigami K.	4. 巻 43
2. 論文標題 Vessel-Selective 4D-MRA Using Superselective Pseudocontinuous Arterial Spin-Labeling with Keyhole and View-Sharing for Visualizing Intracranial Dural AVFs	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 368 ~ 375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3174/ajnr.A7426	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Obara Makoto, Togao Osamu, Helle Michael, Murazaki Hiroo, Wada Tatsuhiro, Yoneyama Masami, Hamano Hiroshi, Nakamura Masanobu, Van Cauteren Marc	4. 巻 73
2. 論文標題 Improved selective visualization of internal and external carotid artery in 4D-MR angiography based on super-selective pseudo-continuous arterial spin labeling combined with CENTRA-keyhole and view-sharing (4D-S-PACK)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 15 ~ 22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mri.2020.07.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Togao Osamu, Obara Makoto, Helle Michael, Yamashita Koji, Kikuchi Kazufumi, Momosaka Daichi, Kikuchi Yoshitomo, Nishimura Ataru, Arimura Koichi, Wada Tatsuhiro, Murazaki Hiroo, Iihara Koji, Van Cauteren Marc, Hiwatashi Akio	4. 巻 30
2. 論文標題 Vessel-selective 4D-MR angiography using super-selective pseudo-continuous arterial spin labeling may be a useful tool for assessing brain AVM hemodynamics	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Radiology	6. 最初と最後の頁 6452 ~ 6463
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00330-020-07057-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Togao Osamu, Obara Makoto, Yamashita Koji, Kikuchi Kazufumi, Wada Tatsuhiro, Murazaki Hiroo, Arimura Koichi, Nishimura Ataru, Horie Nobutaka, van de Ven Kim, Van Cauteren Marc, Ishigami Kousei	4. 巻 -
2. 論文標題 Arterial Spin Labeling Based <sc>MR</sc> Angiography for Cerebrovascular Diseases: Principles and Clinical Applications	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmri.29119	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 梅尾 理
2. 発表標題 Superselective pCASLを用いた血管選択的4D-MRAによる頭蓋内硬膜動静脈瘻の描出能の検討
3. 学会等名 第81回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 梅尾 理
2. 発表標題 Arterial Spin Labeling MRIの開発と臨床応用
3. 学会等名 佐賀CT・MRI研究会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 梅尾 理
2. 発表標題 新たなArterial Spin Labeling技術を用いたMRAおよび灌流画像の開発と臨床応用
3. 学会等名 第33回 臨床MR 脳機能研究会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Osamu Togao
2. 発表標題 Multi-phase Arterial Spin Labeling MRI for Dementia and Neurovascular disease
3. 学会等名 JKTHS Neuroradiology workshop 2022 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 梅尾 理、樋渡 昭雄、小原 真、他
2. 発表標題 可変TRスキームに最適化背景抑制パルスを用いたダイナミックpCASLによるもやもや病の脳血流評価
3. 学会等名 第49回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Togao O, et al.
2. 発表標題 4D Arterial Spin Labeling MR Angiography for Visualization of Brain Arteriovenous Malformations: A Comparison of Methods
3. 学会等名 RSNA2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Togao O, et al.
2. 発表標題 Vessel-selective 4D-MRA Using Superselective pCASL Combined with CENTRA-Keyhole (4D-S-PACK) for Intracranial Dural Arteriovenous Fistulas
3. 学会等名 ISMRM2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔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	菊地 一史 (Kikuchi Kazufumi) (20529838)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	
研究分担者	樋渡 昭雄 (Hiwatashi Akio) (30444855)	九州大学・医学研究院・准教授 (17102)	

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