

平成 30 年 5 月 23 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09914

研究課題名(和文) 脳虚血性疾患における非侵襲的血流評価法：IVIM-MRIの確立に向けて

研究課題名(英文) Intravoxel-incoherent-motion (IVIM) MRI as a noninvasive method for estimating cerebral blood volume in ischemic brain disease

研究代表者

田村 元 (Tamura, Hajime)

東北大学・医学系研究科・名誉教授

研究者番号：20333817

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：MRIのIVIMイメージングは、拡散強調画像を用い、人体組織の血流成分と、血流以外の組織成分に含まれる水分子の運動を分離して捉え、各々の性質を調べようとするものです。本研究は、それにより得られる情報の信頼性と虚血性疾患での有用性を明らかにしようとしてきました。モデル計算と健常ボランティアを対象とした研究から、血流成分を捉えることが可能でありましたが、得られる信号は微弱で、信頼できる情報を得にくい脳の部位(前部など)もあることが判明しました。臨床研究では、虚血により拡張した血管を捉えることが可能と考えられました。特に、この方法を利用して血液の酸素飽和度を推定できる可能性があることが分かりました。

研究成果の概要(英文)：Intravoxel-incoherent-motion (IVIM) MRI is a noninvasive method for investigating vascular as well as extra-vascular component in living tissue by use of diffusion-weighted MRI. We investigated if this noninvasive method is useful for estimating cerebral blood volume in ischemic brain disease.

We found that the vascular component was detectable, but observed signals were small in the study of normal volunteers. There were regions where reliable information was difficult to obtain such as parts of the frontal brain region. In clinical study, the vascular component was detectable for ischemic disease because of dilatation of blood vessels in those situations. We also found that blood oxygenation of the vascular components could be estimated.

研究分野：放射線診断学

キーワード：拡散強調画像 毛細血管 組織血流 拡散係数 組織血液量

1. 研究開始当初の背景

脳虚血性疾患において、治療方針の決定、予後の推測に局所脳血流の評価が重要である。従来放射性同位元素の投与を行う核医学的手法が用いられてきたが、近年 MRI 技術の進歩により、造影 MRI 灌流画像や造影剤を用いずに非侵襲的に血流評価のできる MRI スピンラベル法が臨床的にも使用可能となってきた。

(1) MRI スピンラベル法の問題点:

スピンラベル法は、脳に流入する動脈血に、流入直前に磁氣的ラベル付けをして、それが脳に流入する様子を画像化する方法で、造影剤を必要としない。しかし、この方法を血流速度の遅い虚血性脳疾患に適用するとき大きな問題が生ずる。それは、血流が遅いため、正常であれば脳組織にラベルが流入するだけの時間が経過しても、まだ動脈内にラベルが残存しており、このため異常な高信号が生じ、血流を評価できないことである。

さらに本質的困難は、磁氣的ラベルの半減期が 1.24 秒 (静磁場強度 3 T の場合) と短いため、脳組織に流入するのに十分な時間を取ると、ラベルが消失してしまうことである。

(2) IVIM (intravoxel incoherent motion) イメージングとその利点:

IVIM イメージングは、画像ボクセル内に含まれる毛細血管全体を、ランダムな方向に折れ曲がりながら走行する管の集合と考え、拡散強調画像を利用してその中を流れる血液を検出するというものである [Le Bihan, et al. (1988) Radiology 168:497]。IVIM の利点は、スピンラベル法と違い、ラベルを必要としないことである。従って、モヤモヤ病や虚血性脳血管障害のように血流が遅い場合でも、原理的には、信号を捉えることが可能と考えられる。この技術が確立されれば、その非侵襲性から、脳虚血の診断に大きく貢献すると考えられる。

(3) IVIM イメージングの現状:

肝臓など体幹部臓器を対象にした IVIM イメージングは、これまで多くの報告が見られる一方で、長い間、脳においては、確実に安定した信号検出はできなかった。それは、脳の血液量が 5%以下と少ないためと考えられる。この場合、検出するのに必要な信号雑音比(S/N) は 300 程度になり、これまでの拡散強調画像の S/N の低さから、検出するのが困難であったと考えられる。ようやく最近になり、臨床機の性能向上とともに S/N も上昇し、脳梗塞においてもひとつの報告が見られるようになった [Federau C, et al. (2014) Neuroradiology 56:629]。

しかしながら、その臨床応用には、まだ基礎的研究が不足しており、特に、IVIM イメージングを、虚血性疾患に適用し、ゴールドスタンダードである ^{15}O による PET や、造影 MRI 灌流画像による血流評価などと比較し、その妥当性を検証した報告は見られない。

2. 研究の目的

MRI の IVIM (intravoxel incoherent motion) イメージング法は、拡散強調画像を利用して、組織内を流れる血液の情報をそれ以外の組織成分と分離して抽出する方法である (拡散強調画像は、動いている水分子の信号を捉えることができる)。本研究では、その方法によって抽出された情報が、どのような意義を有するものか、理論的、実験的に明らかにし、虚血性疾患などに応用しようとするものである。

3. 研究の方法

本研究は関係施設の倫理規定に従って行われた。

(1) 信号強度モデル計算

血管に周囲組織や脳脊髄液を加えた数学的モデルとして、毛細血管網を脳実質中の多数の円筒構造がランダムな様々な方向で接続する連なりと考えた。MRI 拡散強調画像の撮像パラメータ、特に、拡散強調用の傾斜磁場のタイミング (1 回の傾斜磁場をかけている時間) と (2 回かける傾斜磁場の間隔) を与えて、計算機シミュレーションにより、得られる信号 (血流スピードによって変化する血液の「疑似拡散係数」: D^*) を計算した。これが血流速度の変化によりどのように変化するか、一定の流速の場合の数値計算と、血管内の流速は中心ほど速い層流と同じ分布とし、血管内水分子は拡散により位置を変え、その位置に応じた速度で移動するとしたモンテカルロシミュレーションを行った。

また、血管とそれ以外の組織の 2 つの成分からなる組織モデルを考え、拡散強調画像の「拡散強調の程度」(b 値) と、「血液成分の割合」($f = \text{CBV}^*$)、 D^* 、組織の「見かけの拡散係数」(D)、細胞膜などによる拡散の制限を示す「拡散尖度」(K)などのパラメータの値を与えて、信号強度を計算し、得られる信号強度をモデルデータとした。そのモデルデータを用いて IVIM 信号解析を行い、その結果得られる f 、 D^* 、 D 、 K と、元のモデルの値 (真値) とを比較した。

(2) 健常ボランティアを対象とした基礎研究

3T の MRI 装置を用いて健常者 8 名を対象に撮像した。撮像条件は、通常のスピンエコー型エコープラナー拡散強調画像の場合 $\text{TR}/\text{TE}=3.0/0.064$ s、反転回復法の場合、 $\text{TR}/\text{TE}=8.0/0.064$ s、反転時間 2.45 s。 b 値は、0、50、100、200、600、1000 mm^2/s 。 $\text{FOV}=230$ mm、matrix を 64、スライス厚を 6 mm、gap 3 mm で 20 回撮像した。

(3) IVIM イメージングの虚血性疾患における臨床研究

対象は、モヤモヤ病や頸動脈狭窄で我々の施設で MRI を撮像し、造影剤を用いた灌流画像

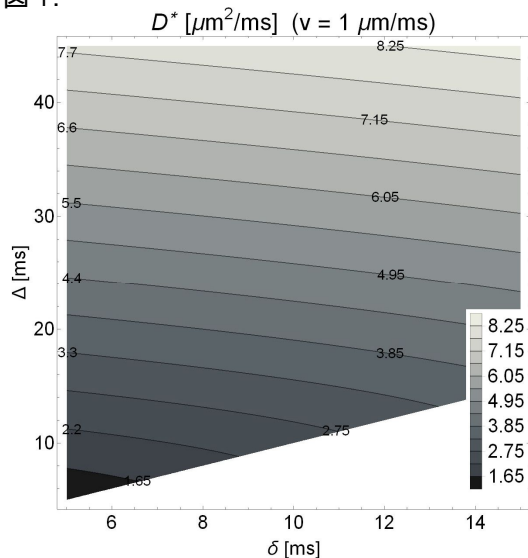
検査が行われ、同意の得られた7名の患者8検査である。上記のIVIMイメージングの撮像シーケンス・解析方法を用い、得られた結果を造影MRI灌流画像で得られる血流評価、特に血液量と比較検証した。

4. 研究成果

(1) 信号強度モデル計算

毛細血管を流れる血流の速度と、拡散係数の関係が明らかとなった。脳毛細血管内を流れる血液のスピードは、 $1\text{ mm/s} = 1\text{ }\mu\text{/ms}$ 程度と考えられるが、その時の D^* は、現在臨床機で用いられている値の $\approx 10\text{ ms}$ で $\approx 30\text{ ms}$ 付近のときに、およそ、 $6\text{ }\mu^2\text{/ms}$ となった(下図1)。

図1:



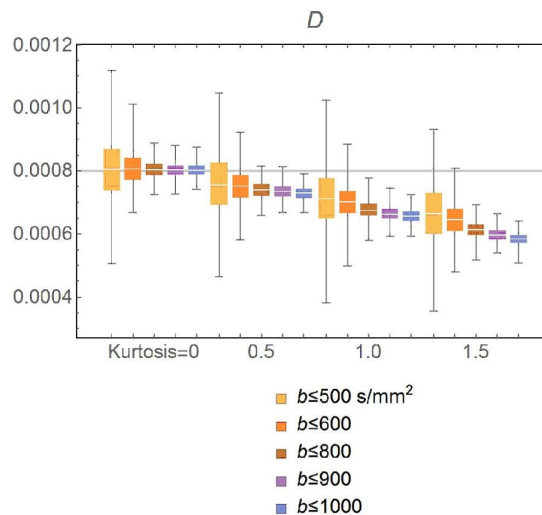
D^* は、臨床的IVIMイメージングでは精度良く求めることが困難なパラメータであり、この値を参考値として用いることができる。この値は、 Δ の値により変化するため、IVIMイメージングでは、あらかじめ、使っているシーケンスの Δ の値を知っておく必要がある。また、 D^* は、これまで考えられていた値よりも小さいことが明らかとなった。これは水の拡散係数に近い(水の $D = 0.003\text{ }\mu^2\text{/ms}$)。このことから脳脊髄液の信号を除去することが重要であることが理解された。さらに、撮像方法についても、同じ撮像時間を考えると、信号雑音比が小さいときは b 値を少なめにして加算を増やし、信号雑音比が大きいときは、加算をせず b 値を多くして撮像すると良い傾向が見られた。

重要な発見として、そのようにして得られる血流成分の情報(血液の横緩和時間)から、血液酸素飽和度を求められる可能性があることが分かった。この値は、臨床的意義が大きいものと期待されるが、脳では血液量が小さいので、まず、腎臓などの血液量の大きな臓器での研究を開始している。

モデルデータ解析では、 K の値が実際は0で

はない場合に、 $K=0$ として、データ解析を行った際得られる D の値(単位 $\text{mm}^2\text{/s}$, 真値 0.0008)が、下図2のようになった。

図2:



ここで、 $b < 500\text{ s/mm}^2$ というのは、解析に用いたデータが $b = 500\text{ s/mm}^2$ 以下のものに限ると言うことを示す。 $K = 0$ の場合は、計算結果はほぼ真値を示すが、有限の K の場合は、 D が過小評価されている。IVIMイメージングで、腫瘍を対象に研究が進んでいるが、悪性である場合 D が小さく K が大きい傾向があることが明らかになってきている。多くの研究で行われている $K = 0$ を仮定した解析では、得られた D に基づいて悪性度を評価する場合 D が過小評価されるため注意が必要であることが分かった。

(2) 健常ボランティアを対象とした基礎研究

使用した撮像条件によるイメージングにより血流成分を捉えることが可能であること、脳脊髄液の信号を抑制することが必要であること、得られる血液信号は微弱で、脳の一部では信頼できる情報を得にくい場合があることが判明した(下図3a,b)。

図3a: 脳脊髄液の信号を抑制して5回撮像し、そのデータを加算して得られた血液量のマップの例(視床レベルの軸位断)。カラースケールは0-0.1。

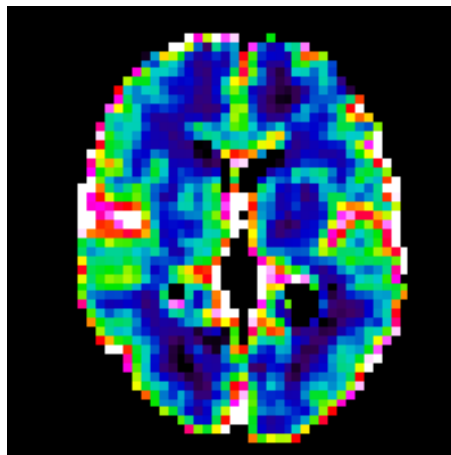
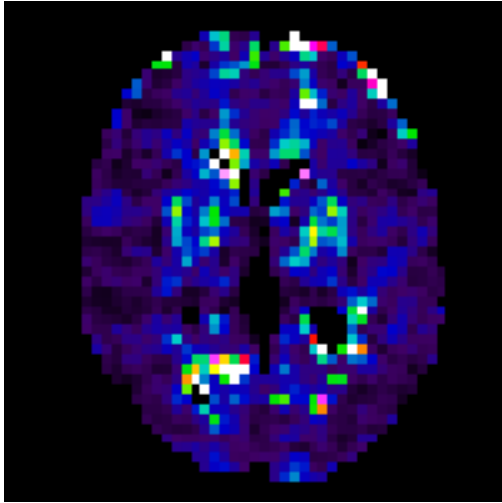


図 3b: 上図 3a における変動係数のマップ: 左前頭葉前部と右後頭葉内側部などで変動係数が大きく、信頼できる値は得られていないことが分かる。カラスケールは0-1。



撮像法と解析法のさらなる研究が必要と考えられた。

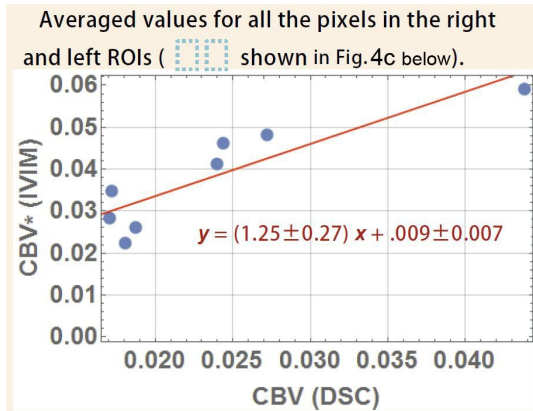
(3) IVIM イメージングの虚血性疾患における臨床研究

脳虚血性疾患において、脳血液量 (CBV) は、病態を反映する重要な指標であるが、現在臨床では、その評価は造影剤を注射する侵襲的な検査により行われている。この CBV を、IVIM イメージングを用いて、非侵襲的に、(上記の健常ボランティアの研究結果から分かるように、十分とは言えないが) 臨床に使える程度の精度で求められる可能性が明らかとなった。その際のポイントは、脳脊髄液からの信号 (脳脊髄液も拍動しているため、運動する血液からの信号と区別ができません) を除去すること、加算により十分な信号強度を得る事、であると考えられた。この2つの条件を同時に考慮し、かつ臨床的に実施可能な数分程度の時間内に撮像できるシーケンスを用いて、IVIM イメージングを行い、組織を流れる血液の量を求め、これま

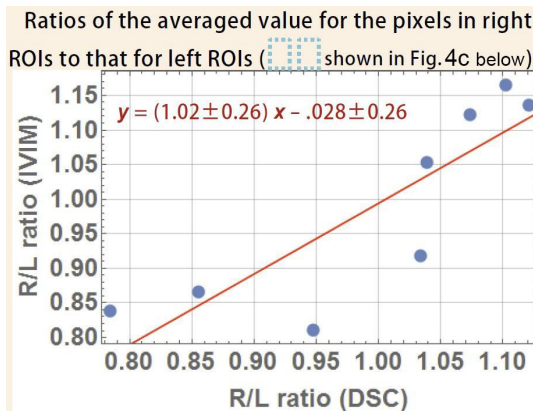
で行われている造影剤を用いた方法 (DSC) と比較したところ、下図 4 のように、ある程度信頼性のある脳血液量が得られることが確認できた。

図 4: IVIM により得られた血液量 $f = CBV^*$ と造影剤を用いた灌流画像 (DSC) により得られた血液量 CBV の比較。

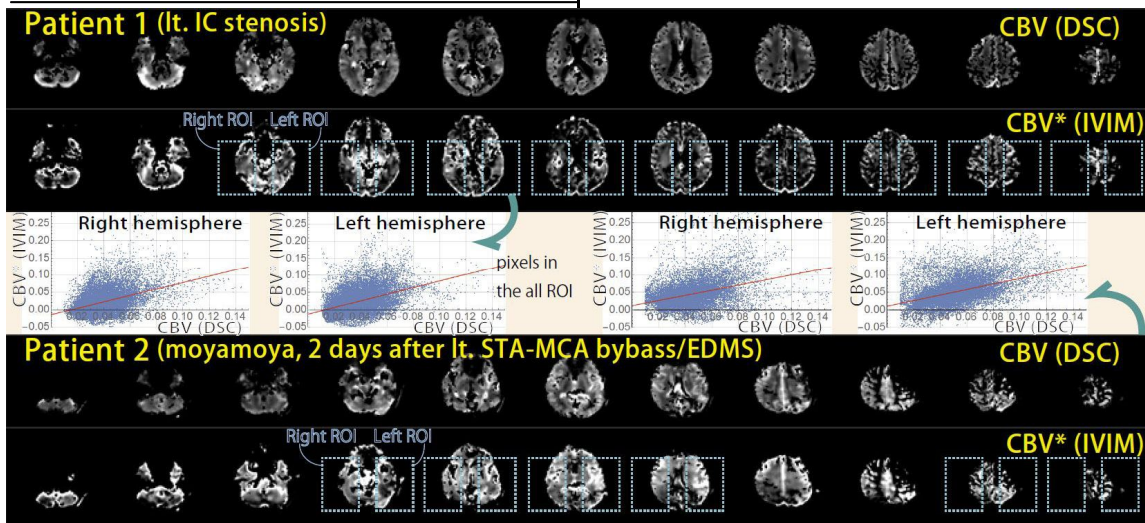
4a: 下図 4c の点線で囲んだ関心領域 (ROI) の平均値の相関。



4b: 下図 4c の点線で囲んだ関心領域 (ROI) の左右比の相関。



4c: IVIM により得られた血液量 $f = CBV^*$ と造影剤を用いた灌流画像 (DSC) により得られた血液量 CBV の比較。



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 0 件)

〔学会発表〕(計 11 件)

1. Hajime Tamura, Shunji Mugikura, Yoshiaki Komori, Kazuomi Yamanaka, Hideki Ota. Estimation and Removal of Partial Volume Effects of Cerebrospinal Fluid (CSF) in Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) Imaging. ISMRM 23rd Annual Meeting. 2015 年 5 月 30 日~6 月 5 日. Toronto, Ontario, Canada.

2. 田村 元, 麦倉俊司, 永坂竜男、根本 整、藤村 幹、諏訪 亨. 脳脊髄液の部分容積効果を除去した IVIM イメージング法による脳血液量の推定と DSCMRI で得られた CBV との比較. 第 43 回日本磁気共鳴医学会大会、2015 年 9 月 10 日~12 日、東京ドームホテル、東京.

3. 前谷津文雄、山口さや香、浅利まみ、長谷部誠、田村 元. 非侵襲的な手法である 1.5-T MR IVIM イメージングの脳疾患への応用. 第 5 回東北放射線医療技術学術大会、2015 年 10 月 1 日~11 月 1 日、山形テルサ、山形市.

4. 浅利まみ、前谷津文雄、山口さや香、長谷部誠、麦倉俊司、田村 元. 1.5-T MRI 装置を用いた IVIM イメージングによる非侵襲的な perfusion fraction (脳血液量 CBV^{*}) の評価. 第 41 回日本脳卒中学会、2016 年 4 月 14 日~16 日、ロイトン札幌、札幌市.

5. Tatsuo Nagasaka, Hideki Ota, Hajime Tamura. Estimation of Oxygen Saturation in Renal Blood Using Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) Imaging by FLAIR DWI. ISMRM 24th Annual Meeting. 2016 年 5 月 7 日~13 日. Singapore, Singapore.

6. Hajime Tamura, Akiko Shimauchi, Naoko Mori, Tatsuo Nagasaka, Hideki Ota. A model of water diffusion in isotropic tissue: a relationship between diffusion kurtosis and tissue microstructure. 第 44 回日本磁気共鳴医学会大会、2016 年 9 月 9 日~11 日、大宮ソニックシティ、大宮市.

7. Tatsuo Nagasaka, Hideki Ota, Hitoshi Nemoto, Hajime Tamura. Detectability of Oxygen Saturation in Renal Blood Using Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) Imaging. ISMRM 25th Annual Meeting. 2017 年 4 月 22 日~27 日. Honolulu, HI, USA.

8. 田村 元、永坂竜男、麦倉俊司. 脳組織血管モデルを用いた IVIM イメージングにおける fast (pseudo) -diffusion coefficient (D^{*}) の推定. 第 45 回日本磁気共鳴医学会大会、2017 年 9 月 14 日~16 日、栃木県総合文化センター、宇都宮市.

9. 田村 元、IVIM イメージング: 流れと拡散と T2 の微妙な関係、東北 MR 技術研究会、2017 年 7 月 8 日、仙台市民会館、仙台市.

10. 中村和浩、豊嶋英仁、田村元、栗林秀人、漆畑勇太、木下俊文、横緩和時間修飾パルスを用いた拡散強調画像撮像法の検討、電子情報通信学会 MBE 研究会、2018 年 3 月 13 日~14 日、機械振興会館、東京.

11. Hajime Tamura, Hideki Ota, Tatsuo Nagasaka, Naoko Mori, Shunji Mugikura. Non-Gaussian diffusion restriction effects in intravoxel incoherent motion imaging acquired at b-values below 1000 s/mm². Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB. 2018 年 6 月 16 日~21 日, Paris, France.

〔図書〕(計 0 件)

〔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:
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

田村 元 (TAMURA Hajime)

東北大学・医学系研究科・名誉教授

研究者番号: 20333817

(2) 研究分担者

麦倉 俊司 (MUGIKURA Shunji)
東北大学・大学病院・講師
研究者番号：20375017

木下 俊文 (KINOSHITA Toshibumi)
秋田県立脳血管研究センター・放射線医学研
究部・副センター長
研究者番号：70314599

藤村 幹 (FUJIMURA Miki)
東北大学・医学系研究科・准教授
研究者番号：00361098