

平成 30 年 6 月 8 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10294

研究課題名(和文) ASL-MRIを用いた妊娠期脳循環動態の計測

研究課題名(英文) Cerebral blood flow measurement by arterial spin labeling MRI in pregnant women

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) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではMRIの撮影法の一つであるarterial spin labeling (ASL)法を用いて、健常妊婦10例および脳血管障害合併妊娠患者39例の脳循環動態を無侵襲的に計測した。

その結果、1. 全例で撮影中およびその後の妊娠経過に有害事象は見られず、妊娠中の高磁場MRI撮影の安全性が確認された。2. 健常妊婦では妊娠中の脳血流変化は軽度上昇にとどまり、局所の血流分布に変化はみられなかった。一方でもやもや病合併妊婦では、妊娠後期のみ有意な脳血流の低下を認めた。

本研究により健常妊婦、脳血管障害合併妊婦の妊娠中脳血流変化が初めて明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：[PURPOSE] To evaluate the maternal cerebral blood flow (CBF) change measured by arterial spin labeling (ASL) MRI in healthy subjects and in the patients with cerebrovascular disease (CVD). [SUBJECTS AND METHODS] ASL was performed to the healthy non-pregnant women (Group A, n=10), healthy pregnant women (Group B, n=8), and pregnant women with CVD, including 28 cases of moyamoya disease (MMD). 16 of MMD patients also had ASL-MRI at non-pregnant period. [RESULTS] In healthy groups, global CBF showed no significant change during pregnant period. Regional distribution of CBF was also similar between group A and B. Contrarily, the global CBF significantly dropped during pregnancy in the MMD patients. Among the MMD patients, 7 had multiple scans in different trimester of pregnancy and suggested that CBF dropped in the 3rd trimester. [CONCLUSIONS] The result indicated that cerebral hemodynamic may change differently between healthy women and the patients with MMD.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：脳血流 正常妊娠 もやもや病合併妊娠 MRI arterial spin labeling

### 1. 研究開始当初の背景

妊娠に関連した脳血管障害は、わが国における妊産婦死亡の原因として重要な疾患であり、間接妊産婦死亡（妊娠前から存在した疾患又は妊娠中に発症した疾患が妊娠による変化によって悪化して死亡したもの）では最も多い死因である。しかし妊娠関連脳血管障害の病態生理に関する研究は少なく、「妊娠に伴い脳循環動態がどの様に变化するか」という根本的な問題すらも十分には解明されていない。これまでの報告の多くは妊娠中に脳血流が増加するとの見解を示しているが、逆に低下を示唆する報告も見られる。相反する報告が見られる原因の一つとして、妊娠女性においてはX線や放射性同位元素はもとより、通常の MRI perfusion weighted imaging で用いる Gd 造影剤も基本的には使用できないことが挙げられる。そのため現在広く用いられている脳循環計測法のほとんどは妊娠中に施行することは出来ず、超音波ドップラーなどを用いた間接的な脳循環評価しか行えない。

脳局所循環計測には様々な方法があるが、近年 arterial spin labeling (ASL)-MRI 撮影による脳循環計測が注目されている。ASL は造影剤を使うことなく短時間で高分解能の脳循環画像を得ることができ、その定量性、信頼性については多くの報告で証明されている。従って妊婦に対して非侵襲の ASL を用いることで、母体・胎児に悪影響を与えることなく母体脳循環動態を明らかにすることが期待できる。

### 2. 研究の目的

本研究では健常妊婦および脳血管障害合併妊娠患者において arterial spin labeling(ASL) MRI を施行し、

- (1) 妊娠中の脳循環計測法を確立する
- (2) 脳血管障害合併妊娠患者の脳循環動態を ASL 法で計測し、同疾患における妊娠による脳血管障害悪化リスクの有無と程度を明らかにする

ことを目的とした。

### 3. 研究の方法

健常非妊娠女性 10 例、健常妊娠女性 10 例、および脳疾患を有する妊婦 39 例（もやもや病 28 例、その他の脳血管障害 3 例、脳腫瘍 4 例、子癇発作 2 例、外傷その他 2 例）に対して、ASL 撮影で局所及び全脳平均血流量 (ml/100g/min) を測定した。

これらのうち健常非妊娠群と健常妊娠群の脳血流を比較した。またもやもや病合併妊娠人について、非妊娠時と妊娠中の撮影を行った 16 例について非妊娠時と妊娠中の脳血流を比較した。うち 7 例では妊娠第 2 期と第 3 期に 2 回の撮影を行い、妊娠中の経時的な脳血流変化を評価した。

またその他の脳血管障害合併妊婦や子癇発作を合併した妊婦についても ASL 計測を行い、その脳血流の特徴について検討した。

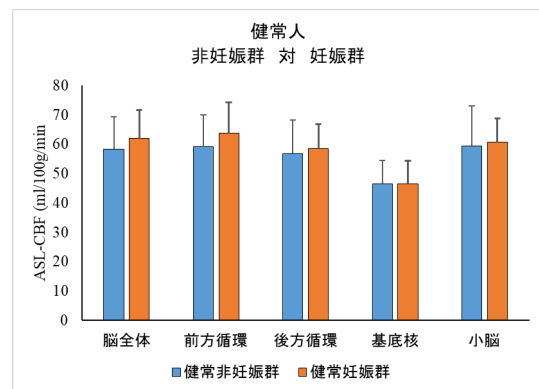
### 4. 研究成果

#### (1) ASL-MRI 計測の安全性

妊婦の ASL-MRI 撮影は 72 回行われ、妊娠時期の内訳は第 1 期：4 回、第 2 期：30 回、第 3 期：38 回であった。全例において撮影時および撮影後に有害事象の発生はなく、また出生児にも異常は見られなかった。今回の撮影は全て 3 テスラという高磁場装置で行われたが、妊娠中においても安全に施行可能であると考えられた。

#### (2) 健常人における妊娠時脳血流変化

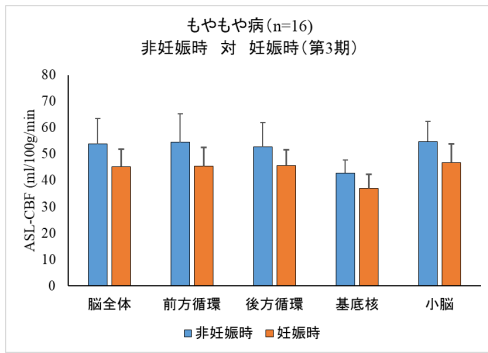
健常人における脳血流の変化は、全脳血流で非妊娠群：58.4±10.9ml/100g/min、妊娠群（第 3 期）：62.1±9.7ml/100g/min であり、妊娠中の上昇傾向を認めたが有意な差は見られなかった。また局所での比較についても有意な差は無く、妊娠中も脳血流は一定に保たれることが判明した（図 1）。



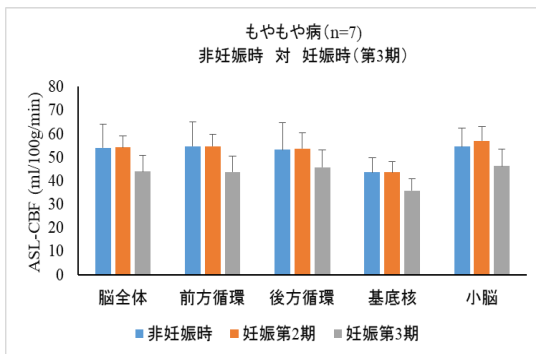
< 図 1 > 健常非妊娠女性（10 名）と健常妊娠女性（10 名）の脳血流比較。全脳および脳前方、後方、大脳深部基底核、小脳に分けた部位での脳血流をそれぞれ群間で比較した。いずれも妊娠女性で脳血流は増加傾向を認めたが、有意な差は見られなかった。

#### (3) モヤモヤ病合併妊婦の脳血流変化

モヤモヤ病合併妊婦における脳血流は、全脳血流で非妊娠時：53.8±9.8ml/100g/min、妊娠時（第 3 期）：45.2±6.6ml/100g/min であり、非妊娠時に比べて妊娠時で全脳、局所とも有意な低下を認めた（図 2）。さらに妊娠中に複数回撮影を行った 7 例で比較すると、妊娠第 2 期までは脳血流の低下を認めず、第 3 期になって低下する事が明らかとなった（図 3）。



< 図 2 > もやもや病妊婦 16 例における妊娠中（第 3 期）と非妊娠時の脳血流比較。全脳および全ての局所において、妊娠中の脳血流は有意な低下を認めた。



< 図 3 > もやもや病妊婦 7 例の妊娠時期における脳血流の変化。いずれの領域においても、妊娠第 3 期の脳血流 ( $44.0 \pm 6.7 \text{ ml/100g/min}$ ) は非妊娠時 ( $54.0 \pm 10.1 \text{ ml/100g/min}$ )、妊娠第 2 期 ( $54.3 \pm 4.8 \text{ ml/100g/min}$ ) と比較して有意に低値だった。また非妊娠時と妊娠第 2 期の脳血流に差は見られなかった。

#### (4) その他の脳血管障害合併妊娠の脳血流評価

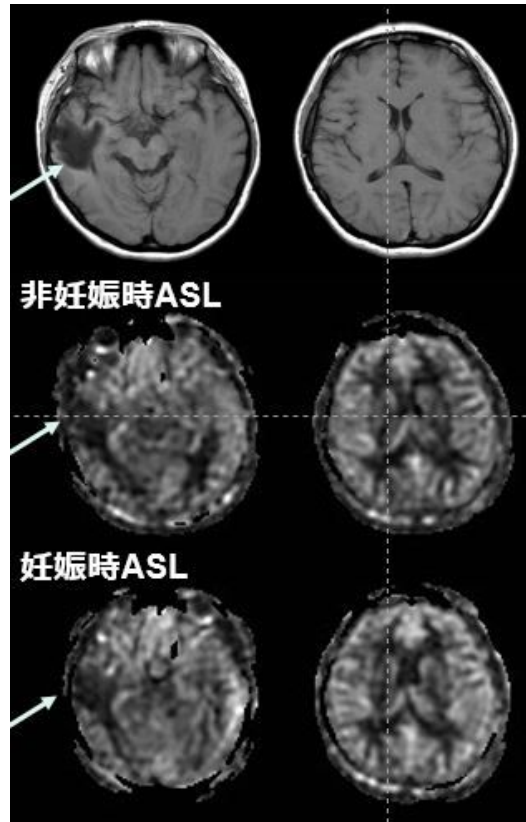
脳出血の既往がある妊婦の脳血流について検討を行った。脳動脈に奇形、狭窄などを認めない場合は、陳旧性の病変部位のみで脳血流は低下するが、全脳の血流は健常妊婦と変わらないことが判明した（図 4）。

#### < 図 4 の説明 >

右側頭葉の陳旧性脳出血の患者。27 才時に脳出血を発症、保存的治療で軽快。脳血管 MRA では異常を認めなかった。40 歳妊娠時に ASL 撮影を行ったが、非妊娠時の ASL と比較して局所、あるいは全脳の脳血流に変化は見られなかった。

#### (5) 結果のまとめ

本研究は健常人および脳血管障害の既往、現病のある妊婦の脳血流変化を明らかとした。脳血管障害の病型や妊娠時期により、妊娠中の脳血流は異なることが解明された。今後はさらに症例を蓄積することで、妊娠関連脳血管障害の病態生理やリスク因子の解明、予防戦略の確立に役立てることができると考えられる。



< 図 4 >

#### 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 3 件)

Hara S, Tanaka Y, Ueda Y, Hayashi S, Inaji M, Ishiwata K, Ishii K, Maehara T, Nariai T. Noninvasive Evaluation of CBF and Perfusion Delay of Moyamoya Disease Using Arterial Spin-Labeling MRI with Multiple Postlabeling Delays: Comparison with 150-Gas PET and DSC-MRI. AJNR. American journal of neuroradiology 査読有、38 巻 2017 年 696-702  
doi: 10.3174/ajnr.A5068.

田中洋次, 成相直, 前原健寿、虚血性脳血管障害における脳循環代謝計測の意義と MRI 灌流画像の現状、脳神経外科速報、査読無、2017 490-497

[学会発表](計 4 件)

Tanaka Y 他、Evaluation of maternal cerebral blood flow change by arterial spin labeling MRI in healthy subjects and in the patients with moyamoya disease. XXIth Symposium Neuroradiologicum、2018 年

田中洋次他、妊婦に対する ASL を用いた脳循環計測、第 41 回日本脳神経 CI 学会、2018 年

田中洋次他、もやもや病合併妊婦における妊娠中の脳血流変化に関する検討、第 46 回日本神経放射線学会、2017 年

〔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：なし

## 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

宮坂 尚幸 (MIYASAKA, Naoyuki)  
東京医科歯科大学・生殖機能協関学・教授  
研究者番号：70313252

成相 直 (NARIAI, Tadashi)  
東京医科歯科大学・脳神経外科学・准教授  
研究者番号：00228090

### (3) 連携研究者

なし

### (4) 研究協力者

なし