

令和 4 年 6 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K11570

研究課題名(和文)MRI-ASLによる急性脳症の血流異常の評価と治療効果判定

研究課題名(英文)Evaluation of abnormal cerebral blood flow for acute encephalopathy using arterial spin labeling MRI

研究代表者

武信 洋平 (Takenobu, Yohei)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：60641818

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、MRI Arterial Spin Labeling (ASL) 法の最適なプロトコルを作成/検証し、急性脳障害を対象に、本法による病態の経時的評価/治療効果判定の可視化を目指した。痙攣重積において、臨床症状からは診断困難な非けいれん性てんかん重積(non convulsive status epilepticus)の検出および治療効果判定を可視化を可能にした。頸動脈ステント留置後の血流評価として、撮像条件を適正化することで、ステントの金属アーチファクト低減し、顆間流現象の検出を可能にした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳血流異常を呈する急性脳障害および脳血管再建術後患者において、ASL-MRIの撮像プロトコルをより短時間で安定して撮像可能なものに改良した。それを用いて、表面脳波、SPECT、MRI-ASLを反復して撮像し、治療効果判定の指標とすることができた。非侵襲的で、反復可能な本法により、重篤な脳症に対する治療成績が向上すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to establish methods for evaluating abnormal cerebral blood flow for acute encephalopathy using arterial spin labeling(ASL) MRI. In status epileptics, ASL-MRI adequately visualize abnormal cerebral blood flow and enables the evaluation of treatment effect. In carotid stenting, optimizing the image acquisition protocol succeeded in reducing the metallic artifacts and detecting the hyper perfusion phenomenon.

研究分野：神経集中治療

キーワード：Arterial Spin Labeling 過灌流現象 急性脳症 けいれん重積

1. 研究開始当初の背景

頭部外傷、脳血管障害等の急性脳障害における意識障害において、非けいれん性てんかん重積の重要性が注目されており、また、頭頸部動脈狭窄症に対する血行再建術における過灌流現象は、適切な病態把握と積極的な治療介入を行わなければ重篤な神経後遺症を生じることが強調されている。てんかん重積の診断は表面脳波による検出が標準的であるが、非けいれん性のもものでは脳波異常の検出感度が低いことが問題であった。これを補完するため、PET、SPECT を用いて、二次的な脳血流代謝異常による診断が広く行われてきた。しかしながらこれらの核医学検査は、経時的な評価が必要な急性脳障害の病態に対して、撮影時間も長く、反復施行することが困難であり、治療効果判定には不向きであった。我々はこれまでに 3T-MRI による ASL-MRI 法を用いて脳血流評価を行ってきた。けいれん重積患者を対象にした予備的な研究では、脳波による発作焦点、SPECT による過灌流部位と、ASL-MRI 法による過灌流部位に一致を見ており、また鎮静下での抗けいれん薬治療の効果判定にも有用であり、その経験を報告してきた。

2. 研究の目的

研究の対象となるてんかん重積や血行再建術後過灌流現象においては、意識障害以外に特異的な症状を示さないことが多く、診断が困難であり、治療に遅れが生じることがあった。この診断困難な疾患群を、MRI で簡便に、反復して評価可能にする方法を確立することを目的とした。

急性脳障害における脳灌流異常を評価するため、従来の PET、SPECT による脳循環代謝測定を基準に、MRI-ASL 法によって得られた脳灌流画像を比較し、以下を明らかにすることを目指した。

- ① 急性脳障害を呈する患者に、3T-MRI による ASL 画像を安定して短時間で撮像するプロトコルを作成する。
- ② 上記プロトコルにて得られた MRI-ASL 画像を、PET、SPECT による定量画像を用いて校正を行う。
- ③ けいれん重積状態、脳虚血血行再建術後の脳灌流異常を呈する症例と、年齢/性をマッチさせた健常被験者に対して MRI-ASL の撮像を行う。患者群においては同時期に PET、SPECT による脳循環代謝測定 も行い、各モダリティの比較を行う。
- ④ 各パラメータの変化と、病態の変化、投薬などの治療効果との関連を検討する

3. 研究の方法

急性脳障害を呈する患者に、ASL-MRI 法を安定して短時間で撮像するプロトコルを作成する。Pulsed ASL + 2D-EPI, pseudo-continuous ASL + 3D-FSE, 3D-FAIR ASL の比較検討を行う。その他、ラベル条件、ラベル後待ち時間、加算回数など諸条件を見直し、撮像時間と SN 比の最適化を図る。高灌流領域での線型性も確認するため、PET, SPECT を基準に校正を行い、妥当性を検証する。また、血流速度上昇による偽性高灌流の問題を解消するため、血管撮影時の造影剤到達時間や、エコーで測定される血流速度を用いて補正を行う。

上記プロトコルにしたがって、急性脳障害、脳虚血血行再建術後患者のうち、脳灌流異常が疑われる群を対象に SPECT, MRI-ASL, DWI, FLAIR, 表面脳波などを同時期に行う。いずれかに異常の見られた群には、さらに同内容を反復して行い、病態との比較、薬剤の治療効果判定を行う。

4. 研究成果

けいれん重積、血行再建後両者とも、予定数の症例の蓄積を行うことができた。頸動脈ステントの術後血流評価において、当初は金属アーチファクトによる RF 信号印加不良により、血流評価ができない状態であったが、Pulsed ASL + 2D-EPI PICORE 法から Pulsed ASL 3D-FAIR 法に変更することで、Ni-Ti 合金製ステントにおいて、脳血流を良好に画像化することを可能にした。Co-Cr 製ステントにおいては、合金の特性である高磁化率が問題となり、アーチファクトが大きく生じたが、pseudo-continuous ASL + 3D-FSE として、ラベリング位置および撮像範囲を通常より遠位に位置することで、Co-Cr 製ステントにおいても脳血流の画像化を可能にした。研究期間中に、金属量の多い Ni-Ti 製 dual-layer stent が上市され、このステントにおいても、pseudo-continuous ASL + 3D-FSE 法を用いて、ラベリング位置をステント留置部より十分遠位にすることで脳血流の画像化を可能にした。頸動脈ステント留置後の ASL-MRI による血流評価は、国内 MRI の 2 大ベンダー、S 社および P 社両者の MRI において有効性を確認した。

また、非けいれん性癲癇重積と脳虚血の鑑別の有用性について症例を蓄積した。初期評価だけでなく、治療効果判定にも有用であり、脳波所見との相関も良好であった。病態評価に加えて、治療の escalation および de-escalation の指標とすることが可能で、患者の良好な転帰に寄与する可能性が示唆された。

本研究結果により、急性脳障害および血行再建術後の過灌流現象に対して、ASL-MRI は簡便で、反復施行性に優れることを示すことができた。核医学による脳血流検査より汎用性が高く、普及が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kazuo Kitagawa, Hisatomi Arima, et al	4. 巻 45(4)
2. 論文標題 Intensive or standard blood pressure control in patients with a history of ischemic stroke: RESPECT post hoc analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hypertens Res .	6. 最初と最後の頁 591-601.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-022-00862-y	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 該当する

1. 著者名 SVIN COVID-19 Registry, the Middle East North Africa Stroke and Interventional Neurotherapies Organization (MENA-SINO); Japanese Society of Vascular and Interventional Neurology Society (JVIN).	4. 巻 -
2. 論文標題 Decline in subarachnoid haemorrhage volumes associated with the first wave of the COVID-19 pandemic	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stroke and Vascular Neurology	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) 10.1136/svn-2020-000695	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 該当する

1. 著者名 SVIN COVID-19 Global Stroke Registry	4. 巻 -
2. 論文標題 Global Impact of COVID-19 on Stroke Care and Intravenous Thrombolysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurology	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) 10.1212/WNL.0000000000011885	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 該当する

1. 著者名 SVIN COVID-19 Global Stroke Registry	4. 巻 -
2. 論文標題 Global impact of COVID-19 on stroke care	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Stroke	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) 10.1177/1747493021991652	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 該当する

1. 著者名 Yamao Yukihiro, Ishii Akira, Matsukawa So, Nishi Hidehisa, Ikeda Hiroyuki, Okawa Masakazu, Takenobu Yohei, Kikuchi Takayuki, Miyamoto Susumu	4. 巻 140
2. 論文標題 A Case of Intracerebral Hemorrhage During the Untreated Course of a Benign Dural Arteriovenous Fistula	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 208 ~ 212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2020.04.237	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 該当する

1. 著者名 YOSHIDA Kazumichi, FUNAKI Takeshi, KIKUCHI Takayuki, TAKENOBU Yohei, ISHII Akira, TAKAGI Yasushi, MIYAMOTO Susumu	4. 巻 47
2. 論文標題 Therapeutic Strategy for Carotid Artery Stenosis Based on Vessel Wall Imaging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Surgery for Cerebral Stroke	6. 最初と最後の頁 121 ~ 125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2335/scs.47.121	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 小原 次郎, 西 秀久, 安部倉 友, 宮本 享, 山尾 幸広, 石井 暁, 清水 大功, 菊池 隆幸, 武信 洋平, 小松 克也, 池田 宏之, 稲田 拓	4. 巻 47
2. 論文標題 症例 くも膜下出血急性期に腹腔内出血を併発したsegmental arterial mediolysisと考えられた1例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurological Surgery 脳神経外科	6. 最初と最後の頁 97 ~ 103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1436203902	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 Koyanagi Masaomi, Ishii Akira, Imamura Hiroto, Satow Tetsu, Yoshida Kazumichi, Hasegawa Hitoshi, Kikuchi Takayuki, Takenobu Yohei, Ando Mitsushige, Takahashi Jun C., Nakahara Ichiro, Sakai Nobuyuki, Miyamoto Susumu	4. 巻 129
2. 論文標題 Long-term outcomes of coil embolization of unruptured intracranial aneurysms	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 1492 ~ 1498
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2017.6.JNS17174	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10件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 玉城駿介、武信洋平、野村倫子、池田一俊、長谷部祥子、辻雄太、山川健太郎、高橋牧郎
2. 発表標題 経過中に脳血流が再上昇した難治性NCSEの一例
3. 学会等名 大阪脳神経合同カンファレンス
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池田一俊、武信洋平、玉城駿介、野村倫子、長谷部祥子、辻雄太、山川健太郎、高橋牧郎
2. 発表標題 左鎖骨下動脈コイル塞栓術後の盲端部が塞栓源と考えられた右小脳梗塞の一例
3. 学会等名 第118回神経学会近畿地方会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 野村倫子、武信洋平、玉城駿介、池田一俊、長谷部祥子、辻雄太、山川健太郎、高橋牧郎
2. 発表標題 片頭痛性脳梗塞との鑑別を要した若年性脳梗塞の一例
3. 学会等名 第31回関西頭痛懇話会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池田一俊、武信洋平、玉城駿介、野村倫子、長谷部祥子、辻雄太、山川健太郎、高橋牧郎
2. 発表標題 右手足のしびれ、右耳の聞こえにくさを主訴に来院した50歳女性
3. 学会等名 大阪神経内科の集い
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池田一俊, 武信洋平, 玉城駿介, 野村倫子, 長谷部祥子, 辻雄太, 山川健太郎, 高橋牧郎
2. 発表標題 聴覚障害で発症したCreutzfeldt-Jakob病(CJD)の一例
3. 学会等名 第59回亀山正邦記念神経懇話会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長谷部祥子, 武信洋平, 玉城駿介, 野村倫子, 池田一俊, 辻雄太, 山川健太郎, 高橋牧郎
2. 発表標題 慢性頭痛と緩徐進行性のふらつきを呈する43歳女性
3. 学会等名 大阪脳神経合同カンファレンス
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yohei Takenobu, Akira Ishii, Kazumichi Yoshida, Yasushi Takagi, Susumu Miyamoto
2. 発表標題 Evaluation of Hyperperfusion Phenomenon After Carotid and Cerebral Revascularization Using Arterial Spin Labeling Perfusion MRI
3. 学会等名 International Stroke Conference 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武信 洋平, 菊池 隆幸, 吉田 和道, 高木 康志, 宮本 享
2. 発表標題 Arterial Spin Labeling MRIにより脳梗塞と非痙攣性てんかんを鑑別しえた一例
3. 学会等名 第45回日本救急医学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 武信 洋平, 石井 暁, 菊池 隆幸, 山尾 幸広, 池田 宏之, 安部倉 友, 西 秀久, 宮本 享
2. 発表標題 CAS後の脳血流評価におけるArterial Spin Labeling MRI 3D-FAIR法での画質改善
3. 学会等名 第33回日本脳神経血管内治療学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yohei Takenobu
2. 発表標題 Arterial Spin Labeling MRI -clinical application for acute brain disorder-
3. 学会等名 the 10th KST meeting (招待講演)
4. 発表年 2017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
連携研究者	吉田 和道 (Yoshida Kazumichi) (90598921)	京都大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授 (14301)	
連携研究者	舟木 健史 (Funaki Takeshi) (70555094)	京都大学・医学(系)研究科(研究院)・特定講師 (14301)	
連携研究者	岡田 知久 (Okada Tomohisa) (30321607)	京都大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授 (14301)	

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