

令和 4 年 5 月 20 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09462

研究課題名(和文) MRI拡散・灌流情報を用いた脳循環予備能評価のための無侵襲脳血液量計測法の開発

研究課題名(英文) Noninvasive assessment of cerebral blood volume using diffusion and perfusion MRI

研究代表者

上野 育子 (Uwano, Ikuko)

岩手医科大学・医歯薬総合研究所・講師

研究者番号：20468317

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)：脳血液量(CBV)の上昇は脳循環予備能低下を意味し、その程度は脳虚血の重症度指標の一つとして用いられている。本研究ではintravoxel incoherent motion (IVIM)解析の灌流割合(f)が慢性脳虚血患者のCBV上昇を捉えることが可能かを、アセタゾラミド負荷SPECTによる血管反応性(CVR)と比較して精度検証を行った。結果として、f値の患側は健側より有意に高値、患側/健側比は患側CVRと有意な負の相関、CVR低下(<18.4%)の感度/特異度は0.71/0.9であった。IVIM-fによるCBV計測は慢性脳虚血患者における脳循環予備能評価に使用可能であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究にて利用したIVIM解析のような非造影MRIによる無侵襲CBV計測は、PETやSPECTに代わる汎用的な脳循環予備能検査となることが期待される。また、独自に開発済の定量的磁化率画像による脳酸素摂取率(oxygen extraction fraction, OEF)やarterial spin labeling (ASL)法による脳血流量(CBF)と組み合わせることで、包括的な無侵襲脳循環代謝検査に発展させることが可能であり、脳血管障害をはじめとする種々の脳神経疾患の病態解明に役立つことが期待される。

研究成果の概要(英文)：The severity of chronic cerebral ischemia can be assessed using cerebrovascular reactivity (CVR) to acetazolamide challenge, which is measured by SPECT; however, this is an invasive method. We investigated whether intravoxel incoherent motion (IVIM) MRI can assess impaired CVR in preoperative patients with chronic cerebral ischemia and compared it to SPECT-CVR. As result, the IVIM-f value on the affected side was significantly higher than those on the unaffected side and the IVIM-f ratio of the ipsilateral side against the contralateral side showed a significantly negative correlation with the SPECT-CVR value. In addition, IVIM-f ratio detected impaired CVR (< 18.4%) with a sensitivity/specificity of 0.71/0.90. These results suggest that IVIM-f can be a non-invasive alternative to ACZ-SPECT for assessing the severity of chronic cerebral ischemia.

研究分野：MRIによる脳循環代謝解析

キーワード：脳循環予備能 IVIM 脳血液量 MRI

1. 研究開始当初の背景

脳主幹動脈の閉塞や狭窄に起因する脳虚血では、脳灌流圧の低下に対し、脳血管の自動調節能による血管拡張のため脳血液量(cerebral blood volume, CBV)が増加することで脳血流量(cerebral blood flow, CBF)が維持される。これは脳循環予備能と呼ばれ、その程度は脳虚血における重症度指標の一つとして用いられている。脳循環予備能の評価は、脳梗塞発症・再発の予測や血行再建術の適応・リスク評価などにおいて極めて重要である。

脳循環予備能の評価法としては、PET、SPECT、CT、MRI が用いられており、中でも ^{15}O -PET による CBV 計測が最も高精度とされているが、装置の普及率やコスト面から汎用性が低いため、臨床ではアセタゾラミド負荷 SPECT による血管反応性(cerebrovascular reactivity, CVR)計測や、造影 CT/MRI 灌流画像による CBV 計測が行われている。しかし、SPECT・CT は放射線被曝があり、アセタゾラミドや造影剤は重篤な副作用の可能性があるため、非造影 MRI による脳循環予備能の無侵襲計測法の実現が強く望まれている。

非造影 MRI による無侵襲 CBV 計測法としては 1) 拡散強調画像(diffusion weighted image, DWI) を応用した intravoxel incoherent motion (IVIM)法と 2) 多時相 arterial spin labeling (ASL)法の 2 種類が試みられている。しかし、いずれのアプローチも撮像法や解析手法が未成熟なため、定量性や再現性が不十分である。そのため、従来研究での対象は CBV 変化が顕著な脳腫瘍や急性期脳梗塞に限られており、CBV 変化が軽微な慢性脳虚血患者に対する研究は行われておらず、脳循環予備能の評価に適用可能な無侵襲 CBV 計測法は未だ確立されていない。

2. 研究の目的

本研究では、IVIM と ASL の両アプローチにおける高精度 CBV 計測法を開発し、軽微な CBV 変化を検出可能な無侵襲 CBV 計測法の確立を目指す。特に研究期間内では、IVIM 解析による CBV 計測に取り組み、慢性脳虚血患者における脳循環予備能の判定精度をアセタゾラミド負荷 SPECT と比較検討した。

本研究によって IVIM 解析による CBV 計測の精度や問題点を明らかにすることにより、撮像法の最適化や解析アルゴリズムの改良など精度向上へ向けた取り組みへとつなげることが可能となる。将来的に IVIM による高精度な CBV 計測法が確立されることにより、PET や SPECT に代わる汎用的脳循環予備能検査となることが期待される。また、独自に開発済の定量的磁化率画像による脳酸素摂取率(oxygen extraction fraction, OEF)や ASL による CBF と組み合わせることで、包括的な無侵襲脳循環代謝検査に発展させることが可能であり、脳血管障害をはじめとする種々の脳神経疾患の病態解明に役立つことが期待される。

3. 研究の方法

対象は慢性期片側性内頸動脈狭窄患者 47 名で、内訳は男性 44 名・女性 3 名、年齢 37-86 歳(中央値 71 歳)、症候性 34 名・無症候性 13 名、狭窄率 70-85%(中央値 90%)。

3T MRI にて以下パラメータで撮像：TR 4000 ms, TE 80 ms, マトリックスサイズ 128×128 (再構成後 256×256), NEX 2, スライス厚 3 mm, FOV 22 cm, MPG 3 軸, b 値 11 個(0, 20, 40, 60, 80, 120, 160, 200, 400, 600, 800 s/mm²), 撮像時間 4 分 12 秒。 ^{123}I -IMP SPECT による CBF 計測は、MRI 検査の前後平均 4.4 日(中央値 2 日、範囲 0-48 日)に施行し、マトリックスサイズは 128×128×75-128(1.72 mm の等方ボクセル)。アセタゾラミド負荷 SPECT は、安静時 SPECT の前後平均 3.5 日(中央値 2 日、範囲 2-13 日)に施行した。

IVIM は、水分子の拡散と血管網の微小灌流を同時に評価可能であり、パラメータの一つである灌流割合(perfusion fraction, f)は CBV を反映するとされている。IVIM- f は、bi-exponential のフィッティングモデル($S_b/S_0 = f \times e^{-bD^*} + (1-f) \times e^{-bD}$)を用いて算出した。ここで、 S_b は $b=20-800$ s/mm² での信号値、 S_0 は $b=0$ での信号値、 f は灌流割合、 D は真の拡散係数、 D^* は疑似拡散係数である。IVIM- f 画像上での脳脊髄液領域は顕著に高値となるため、 b_0 画像から作成した脳実質のマスクを用いて除外した。また、 $f > 25\%$ はエラー値として除外した。

IVIM- f 画像と SPECT-CBF 画像は SPM12^[1]を用いて解剖学的標準化し、3D Stereotaxic ROI Template^[2]の中大脳動脈領域を ROI 計測した。SPECT-CVR(%)は、(アセタゾラミド負荷時 CBF - 安静時 CBF)÷安静時 CBF×100 により求めた。評価は IVIM- f 値と患側/健側比を SPECT-CBF 値と患側 CVR を比較した。また、CVR 低下(< 18.4%^[3])の検出能について ROC 解析を行った。

4. 研究成果

図 1 は CVR 低下の患者(左内頸動脈 95%狭窄で症候性の 74 歳男性)の IVIM- f と SPECT 画像である。IVIM- f 画像では患側の左半球にて上昇が認められ、アセタゾラミド負荷時 CBF 画像で

CVR 低下を認める領域と一致している。統計解析でも、患側の IVIM-*f* 値は健側よりも有意に高値を示した(中央値: 患側 7.74%, 健側 7.45%, ウィルコクソン符号順位検定 $p = 0.027$)(図 2)。IVIM-*f* の患側/健側比は、患側 SPECT-CVR 値と中程度の有意な負の相関を示した($r = -0.40$, $p = 0.006$)(図 3)が、患側 *f* 値と患側 CVR 値との間には有意な相関は認められなかった($r = -0.20$, $p = 0.18$)。CVR 低下(<18.4%)群 17 例の患側/健側比は、CVR 正常群よりも有意に高値を示した(平均値: CVR 低下群 1.088, CVR 正常群 1.003, マン・ホイットニーの U 検定 $p = 0.002$)。CVR 低下の検出能に関する ROC 解析では、IVIM-*f* 患側/健側比のカットオフ値を 1.067 とした場合、AUC 0.78、感度 0.71、特異度 0.90 であった。

本研究では、片側性内頸動脈狭窄患者における IVIM-*f* 患側/健側比が高い感度・特異度にて CVR 低下の検出が可能であることを明らかにした。この結果から、IVIM 解析は慢性脳虚血患者における CBV の軽微な変化を検出可能であり、脳循環予備能評価に使用可能であることが示唆された。本研究の成果は国際論文誌(Uwano I, et al. J Stroke Cerebrovasc Dis. 30:106107, 2021)にて報告した。本研究のもう一つの研究課題である ASL-CBV 解析については現在解析中であり、今後学会等で発表する予定である。

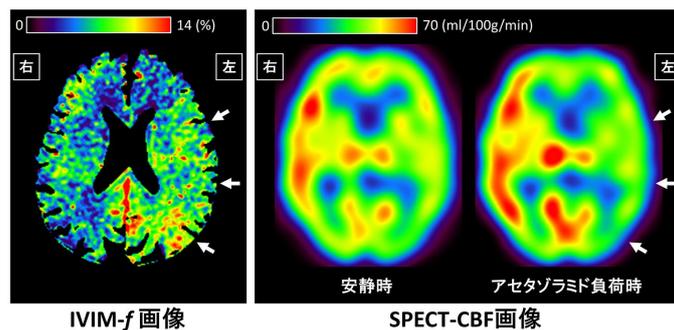


図 1 左内頸動脈狭窄症患者(74 歳男性、狭窄率 95%、症候性)の IVIM-*f* と SPECT-CBF 画像。安静時・アセタゾラミド負荷時の SPECT 画像で CVR 低下を示す領域で IVIM-*f* の増加が認められる(矢印)。IVIM-*f* 患側/健側比は 1.21、患側 SPECT-CVR 値は-11.5%であった。

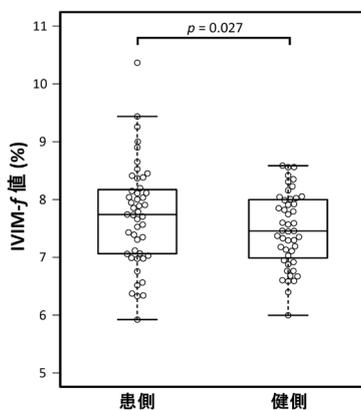


図 2 患側と健側の中大脳動脈領域における IVIM-*f* 値の比較。患側(中央値 7.74%)は健側(7.45%)より有意に高値を示した(ウィルコクソン符号順位検定 $p = 0.027$)。

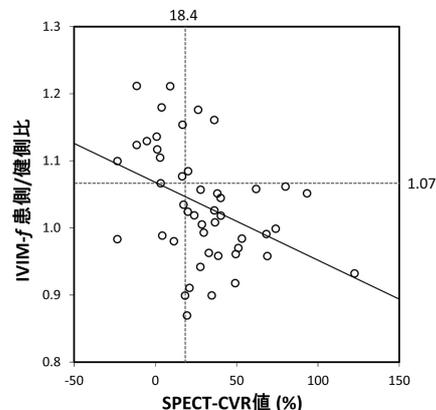


図 3 IVIM-*f* 患側/健側比と患側 SPECT-CVR の関係。IVIM-*f* 患側/健側比と患側 CVR 値には有意な負の相関が認められた($r = -0.40$, $p = 0.006$, $y = -0.12 \times 10^{-2}x + 1.07$)。水平と垂直方向の破線はそれぞれ IVIM-*f* 患側/健側比(ROC 解析にて決定した 1.07)と患側 CVR(過去研究^[3]から引用した 18.4%)の正常範囲のカットオフ値を示している。

<参考文献>

- [1] Ashburner J. Neuroimage. 62:791-800, 2012.
- [2] Takeuchi R, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 31:578-589, 2004.
- [3] Ogasawara K, et al. J Nucl Med. 44:520-525, 2003.

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 1件）

1. 著者名 Uwano Ikuko, Kobayashi Masakazu, Setta Kengo, Ogasawara Kuniaki, Yamashita Fumio, Mori Futoshi, Matsuda Tsuyoshi, Sasaki Makoto	4. 巻 30
2. 論文標題 Assessment of Impaired Cerebrovascular Reactivity in Chronic Cerebral Ischemia using Intravoxel Incoherent Motion Magnetic Resonance Imaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 106107
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106107	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0件

〔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	小笠原 邦昭 (Ogasawara Kuniaki) (00305989)	岩手医科大学・医学部・教授 (31201)	
研究分担者	佐々木 真理 (Sasaki Makoto) (80205864)	岩手医科大学・医歯薬総合研究所・教授 (31201)	

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