

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 24 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2009～2011

課題番号：21390346

研究課題名（和文） 脳梗塞における rtPA 治療最適化のための 3TMRI によるバイオマーカーの検討

研究課題名（英文） Biomarker using 3TMRI for application of rtPA therapy in patients with brain infarction

研究代表者 原田 雅史 (HARADA MASAHUMI)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：20228654

研究成果の概要（和文）：脳梗塞急性期における rt-PA 治療のパラメーターとして重要と考えられる非造影脳血流 MRI(ASL 法)について、同一患者に対する脳血流 SPECT と比較し、その相関性の検討を行った。ASL の定量値では、病変部位での相関が平均 $r=0.43$ 、対側では $r=0.57$ であり、中等度の相関は認められるものの、病変では相関が低くなる傾向が認められた。左右比でみると相関は $r=0.75$ と良い相関を示したが、ASL 法では病変の血流が SPECT よりも低い傾向がみられ、虚血程度がより強調されていた。3D-SRT を用いて ASL 画像と SPECT 画像の正規化を行い、各関心領域での定量値の比較を行った。前頭葉・頭頂葉・後頭葉・脳梁・レンズ核等では有意差を認めなかったが、視床や海馬では ASL 法による定量値が高値となり ($p<0.01$)、白質では ASL 法による定量値が低値 ($p<0.01$) となった。以上より、脳血流 SPECT との比較から、ASL 法では大脳皮質や基底核の血流低下を過大評価する可能性はあるが、虚血範囲の有無の診断には有用で、虚血を過大評価された部分では、到達時間が遅延した領域として脳灌流の予備能が低下した部分と推察された。

研究成果の概要（英文）：To compare the cerebral blood flow (CBF) obtained by pulsed-continuous arterial spin labeling (ASL) technique and Iodine-123-N-isopropyl-p-iodoamphetamine (IMP) single-photon-emission CT using 3DSRT that is operator's bias free automatically ROI setting software on the anatomical regions of brain. Fifteen patients with cerebrovascular occlusive disease underwent ASL and IMP imaging. We compare rCBF values of each anatomically regions and calculated the correlation coefficients between ASL and IMP. Moreover, the Asymmetry Index (AI) was calculated using ROIs of ambilateral regions of hemispheres as follows: $100 \times \{(\text{left} - \text{right}) / (\text{left} + \text{right})\}$. The rCBF in most of segments indicated comparable values both ASL and IMP. However, rCBF in thalamus and hippocampus obtained by ASL were significantly higher than that of IMP ($P < 0.0001$ and $P = 0.0009$). Furthermore, rCBF in white matter obtained by ASL were significantly lower than that of IMP ($P = 0.0074$). The calculated AI had significant relationships between both methods ($r = 0.80$, $p < 0.0001$). However, AI of ASL were tended to higher than IMP. The rCBF obtained by ASL had positively relationships with IMP. However, it should be considered that ASL has tendency of low relationships with IMP in some normal regions and affected regions with cerebrovascular occlusive disease.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	7,400,000	2,220,000	9,620,000
2010 年度	3,200,000	960,000	4,160,000
2011 年度	3,300,000	990,000	4,290,000
総計	13,900,000	4,170,000	18,070,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：脳卒中、バイオマーカー、血栓溶解療法

1. 研究開始当初の背景

MRI を用いた rt-PA の検討としては、diffusion/perfusion mismatch の大きさ (DPM) を基準にすることが多く、perfusion MRI (PWI) としては造影剤を用いた dynamic susceptibility contrast (DSC) 法を用いている。しかし、Desmoteplase を用いた DIAS-2 や EPITHET 等では、造影剤による perfusion 評価の不確実性が指摘され、造影剤を用いた DPM による診断基準による血栓溶解療法の結果について否定的なデータが得られている。造影剤を用いた灌流情報では、DPM による診断基準の確率が困難であることが想定されている。

本研究では、MRI による虚血程度の正確な診断が rt-PA 治療の最適化には有用であると期待されることから、DPM を超える新たな虚血程度の診断技術の開発や基準の設定を検討し、実用性も考慮して作定を行い、得られた診断技術や基準の有効性について科学的な裏付けを得る必要がある。

2. 研究の目的

造影剤を用いた灌流評価に代わりえる虚血程度の定量的な評価方法の検討を行い、rt-PA 治療後の有効性評価としての T2*-WI の有用性についても検討する。

3. 研究の方法

1) 造影剤を用いない虚血程度の定量評価

血流に MRI にてパルスを照射し、脳組織の灌流を評価する方法である ASL 法の手法について単一パルスを利用した方法 (PASL) と疑似連続パルス (pCASL) を用いた方法を比較検討し、それぞれの特徴を明確にした。これにより、実用性と精度が高い方法を選択し、臨床応用を試みた。当院の SCU で治療された症例を対象に選択された ASL 法と I-123 IMP による脳血流 SPECT を施行し、比較検討を行った。画像処理として ASL 法、SPECT とともに標準脳に変換するとともに、全脳を自動的に分割して同一の関心領域を設定して、相関を検討した。また、虚血域と対側との血流比も算出し、両者で比較検討を行った。相関が不良な症例にたいして、MRA や DWI を含む総合評価を行い、相関が低下している原因について考察を行った。

2) T2*-WI による虚血程度の評価と rt-PA 治療後の変化の検討

T2*-WI では還元型ヘモグロビンが磁化率効果により低信号の原因となり、虚血領域の血管や脳実質が低信号を呈することがある。これらの所見を視覚的及び定量的に評価を試み、血栓溶解療法を含む治療後の変化についても検討した。

さらに、rt-PA 治療による副作用後の出血の評価も T2*-WI を用いて視覚的及び出血量の容積を定量的に評価して行った。出血の種類について ECASS 分類を用いた。臨床所見の変化については NIHSS を用いて、4 点以上の低下を改善、4 点以上の増加を増悪とした。

4. 研究成果

1) 造影剤を用いない虚血程度の定量評価

1-a) PASL と pCASL の比較

信号を与えた後の画像取得までの時間 (Post labeling delay: PLD) による画像コントラストの変化をヒストグラム解析で検討した (図 1, 2)。その結果 PASL では、PLD の相違による変化が大きく、pCASL では小さいことが示唆された。この結果から、pCASL の方が血流速の変化に対するコントラストの違いが小さいと考えられ、虚血等による流速低下時でも灌流評価の誤差が小さいと考えら得た。

以上より臨床症例においては、pCASL による ASL 法を選択することとした。

図 1: PASL の TLD による変化

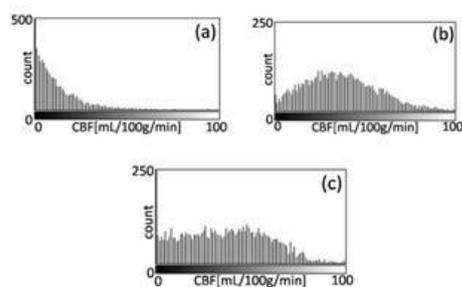
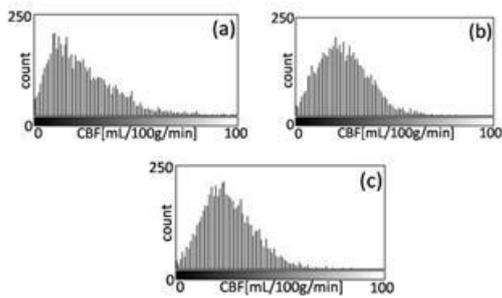


図 2 : pCASL の TLD による変化



1-b) 虚血症例における ASL と SPECT との比較
 pCASL 法による ASL 法の灌流画像と SPECT による脳血流シンチとの定量値の比較を行った(図 3)。その結果、大脳皮質における定量値には有意差は認められず、ほぼ同様の値が得られた。しかし、使用及び海馬では ASL 法の定量値が高値であり、大脳白質では ASL 法の定量値が低値であった。これらにより大脳深部における定量値は ASL 法と SPECT とでは異なることが示唆された。

図 3 : 脳領域の CBF 値の比較

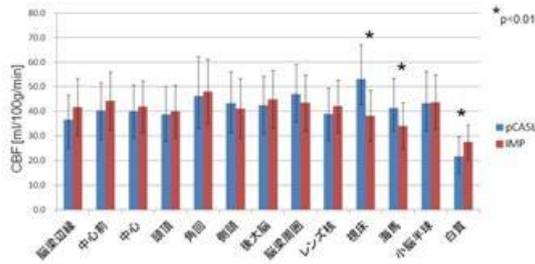
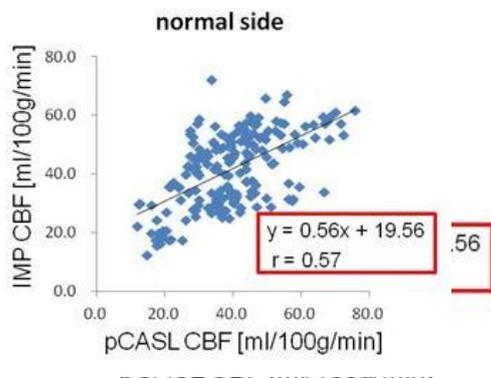


図 4 : 正常側での SPECT と ASL 法の定量値の相関



また、図 4 に示すように虚血側と対側での相関の比較では、虚血側での ASL 法と SPECT との相関が低い傾向にあった。これは、虚血においては、血流側の違いもあり、脳灌流の定

量値が必ずしも SPECT と同じにならず、脳灌流以外の要因が加わっている可能性が示唆された。しかし、図 5 のように虚血側/対側の血流比では、良好な相関が認められた。但し、虚血の程度は ASL 法の血流比の方が強く認められ、SPECT に比べると ASL 法では血流低下が過大評価される傾向が示唆された。

図 5 : 虚血側での SPECT と ASL 法の定量値の相関

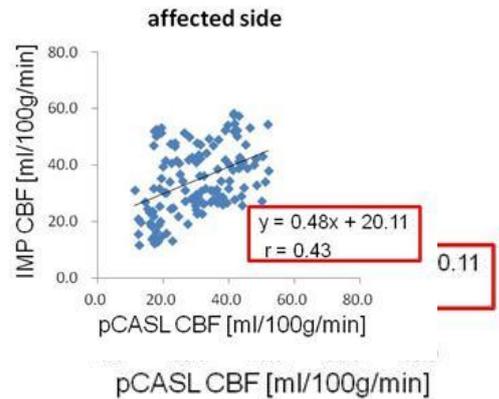
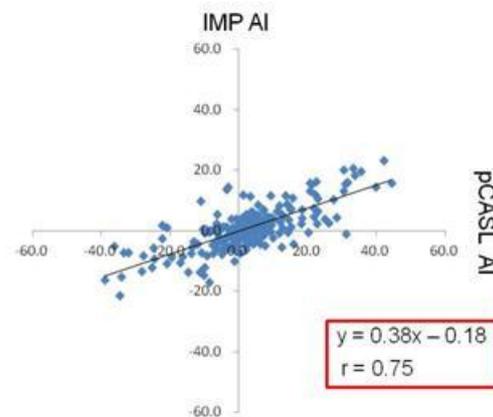


図 6 : 虚血側と対側の血流比の相関



2) T2*-WI による脳虚血と治療後の評価
 2-a) 脳虚血の治療による T2*-WI 所見の変化
 代表的な例として内頸動脈剥離術を行った脳虚血症例を呈示する。
 術前に左放線冠に小さな梗塞巣を認め、T2*-WI で虚血側の血管の低信号と実質の低信号を認めた(図 7)。術後では、これらの所見が消失しているのが認められた(図 8)。

図 7 : CEA 前の DWI, ADC 及び T2*-WI 所見

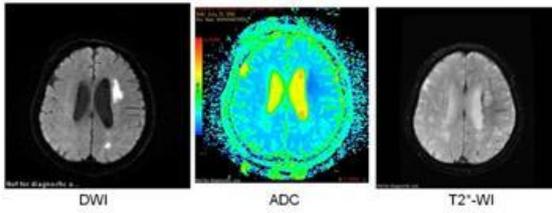
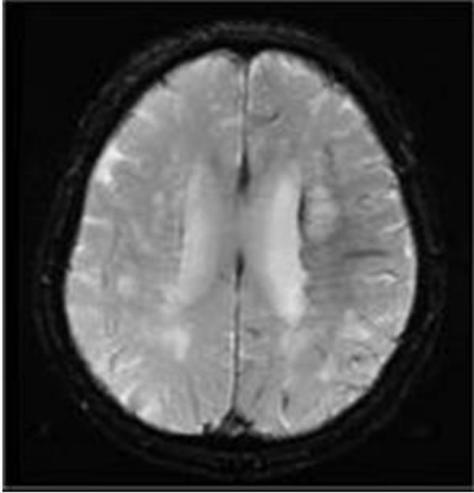
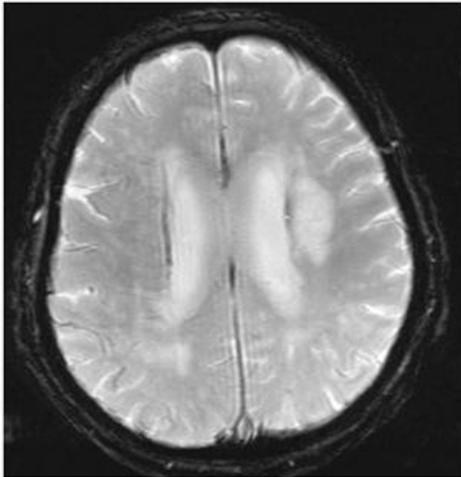


図 8 : CEA 前後での T2*-WI の所見の変化
CEA 前



CEA 後

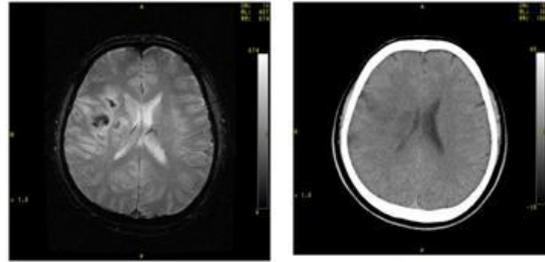


左放線冠に認められた血管低信号や実質の低信号が消失している。

2-b) rt-PA 治療後の T2*-WI による出血所見の評価

rt-PA 治療後では、CT よりも T2*-WI による低信号な出血の所見が高頻度に認められる(図 9)。

図 9 : rt-PA 治療後の同一症例の T2*-WI 及び CT 所見



従って、ECAS 分類に従い HI と PH に分類し、大きさによりそれぞれを type1 と 2 に分けると下記のような結果を得た。

表 1 : T2*-WI (3TMRI) による出血分類

ICH type subtype	HI		PH		Total					
	HI1	HI2	PH1	PH2						
No. of cases	11(26%)	11(26%)	1(2.3%)	2(4.7%)	25(58%)					
No. of recanalization	10	10	1	1	22					
Outcome	Good	Deteriorate	Good	Deteriorate	Good	Deteriorate				
No. of cases	9	0	9	1	0	0	0	2	18	3
No. of recanalization	9	0	9	0	0	0	0	1	18	1

CT による他文献と比較すると下記のようになった。

	J-ACT	本検討 (T2*-WI)
全出血頻度	37%	58%
HI 頻度	25%	52%
PH 頻度	5.8%	4.7%

この結果から、T2*-WI で全出血頻度が高いのは、HI 症例を高頻度に検出するためであり、PH 症例の検出頻度は CT と大差ないことが示唆された。これにより T2*-WI で認められる HI 症例の多くは、血管再開通症例が原因で、予後は比較的良好なことが示唆された。

3) 結論

ASL 法による脳血流定量値は、正常な脳灌流では精度良く評価できるが、虚血においては血流低下の程度が課題に描出されると考えられ、SPECT による定量値よりは低値を示す特徴に留意すべきである。一方 T2*-WI では、虚血に伴う酸素代謝の異常を鋭敏に検出できると考えられ、虚血程度の評価の Biomarker として使用できる可能性が示唆された。また、rt-PA 後に認められる T2*-WI による HI 所見は、再開通を示唆し、予後良好の biomarker と考えられた。

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）

①Tada Y, Matsubara S, Harada M, et al. Reversibility of ischemic findings on 3T T2*-weighted imaging after emergency superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in patients with progressive ischemic stroke. *Neurol Med Chir* 2010, 査読あり, 50: 1006-1011

https://www.jstage.jst.go.jp/article/nmc/50/11/50_11_1006/_article

②Harada M, et al. Incidence and clinical correlation of intracranial hemorrhages observed by 3-tesla gradient echo T2*-weighted images following intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator. *Cerebrovasc Dis.* 2010, 査読あり, 29: 571-575

DOI: 10.1159/000306644

③Morita N, Harada M, et al. Evaluation of initial diffusion-weighted image findings in acute stroke patients using a semiquantitative score. *Magn Reson med Sci.* 2009, 査読あり, 8: 47-53

https://www.jstage.jst.go.jp/article/mrms/8/2/8_2_47/_article

〔学会発表〕（計 2 件）

①岩永 崇、原田雅史、他 pseudo-CASL の虚血性疾患における局所脳血流定量性-123I-IMP SPECT との比較- 第 39 回日本磁気共鳴医学会大会 2011.09.29 リーガホテル小倉(北九州市)

②原田雅史, 高磁場 MRI による脳卒中画像診断:-特に酸素とエネルギー代謝評価を中心に- 第 36 回脳卒中学会総会 *Stroke* 2011, 2011.3.24、京王プラザホテル(東京都)

〔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〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

原田 雅史 (HARADA MASAFUMI)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：20228654

(2) 研究分担者

梶 龍児 (KAJI RYUJI)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：00214304

永廣 信治 (NAGAIHIRO SHINJI)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：60145315

(3) 連携研究者

久保 均 (KUBO HITOSHI)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・准教授

研究者番号：00325292