

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 2 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591832

研究課題名（和文） 超高磁場 MRI による完全非侵襲脳循環代謝評価法開発

研究課題名（英文） Ultimate non-invasive estimation for cerebral blood flow and metabolism using by high field MR imaging

研究代表者 井上 敬（INOUE TAKASHI）

東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：70326651

研究成果の概要（和文）：脳血管障害における脳循環代謝を完全非侵襲に評価する手法を開発した。脳血流量を定量的に評価する手法として flow-sensitive attenuated inversion recovery 法の臨床応用を行った。従来の放射性同位元素を使用した手法と同等の精度を有することを確認した。さらに脳代謝測定として、MRS の定量解析を進めた。MRS による脳温測定を脳卒中症例に応用し、その臨床的有用性を確認した。脳梗塞急性期症例を中心に、脳温変化と脳浮腫・脳代謝との関係を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Non-invasive estimation for cerebral blood flow and metabolism using by high field MR imaging was developed. Flow-sensitive attenuated inversion recovery method was clarified to measure cerebral blood flow in patients with stroke. MR spectroscopy was firstly applied for clinical examination to measure brain temperature of patients with stroke.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：神経画像診断学

1. 研究開始当初の背景

本邦において脳血管性障害は死亡原因の上位を占め、要介護原因の常に第一位である。現状では発症後に脳神経外科手術が施行される場合も多いが、その適応・有効性・神経損傷後回復過程メカニズムに関しての科学的な解明は今なお進んでいない。近年画像診断装置が発達し、特に MRI を用いることにより、単に解剖学的情報のみならず、脳循環、脳代謝、神経細胞機能・神経線維障害程度ま

でも定量的に評価することが可能となった。応募者はこれまで MRI、特に超高磁場装置による脳神経外科臨床応用に関する研究を行ってきた。通常の MRI 画像では困難な腫瘍悪性度予測を拡散テンソル画像で評価可能であることを示した。また、MRI による脳循環予備能評価は PET に準ずる精度であることも証明した。今回申請した研究では、脳血管性障害における脳循環代謝を完全非侵襲に評価する手法を開発すること、さらにそれ

を用い、手術適応決定、患者転帰改善を図ることが可能と考えるに至った。

2. 研究の目的

まず、脳主幹動脈閉塞症例において、脳循環動態を造影剤や放射性同位元素を用いずに定量的に評価する手法を開発することを目的とした。具体的には、灌流強調画像(PWI)は従来より用いられていた造影剤を使用した方法に加え、Flow-sensitive attenuated inversion recovery (FAIR) 法という、特殊なシーケンスを用いることにより、完全非侵襲的に評価する手法を開発することとした。FAIR 法はスピラベリング法の一つで、選択的・非選択的反転パルスを用いることにより、造影剤を使用せずに脳血流量が評価可能となる。さらに独自の手法として、信号変化を block circulant deconvolution 法で解析することにより脳血液量・平均通過時間の定量的解析も可能となると考えた。ついで、BOLD 法を応用することにより、MRI では従来不可能とされていた酸素摂取率 (OEF) 定量解析法を開発する。次の段階では MRS による脳代謝を評価する手法を確立する。MRS では代謝産物のピーク面積を解析することにより、腫瘍性病変の診断に有用であることはすでに報告されている(井上業績:23)しかし、定量的評価には様々な問題があり、その評価法は確立されていない。今回の研究では、MRS ピークの温度による変化に着目した。MRS ピークは温度により信号出現位置が変化することが知られている。これを利用することにより、脳循環動態と脳代謝との関係を定量的に評価する手法を確立する。すなわち、脳主幹動脈閉塞症例では脳循環が低下しているが、代謝が維持されている場合、脳温が上昇すると考えられる。さらに最終的には、臨床例において、手術前後に経時的に MRI にて脳循環動態変化、脳代謝変化を評価することにより、手術適応、患者転機に寄与する因子を解明する。

3. 研究の方法

初年度は健常ボランティアを中心に、撮像条件の最適化を検討した。撮像方法は従来法である造影剤を用いた MRI 灌流画像を中心に、本研究で開発するスピラベリング法・脳温 MRS を施行した。初年度から次年度は脳主幹動脈閉塞症例に対し、脳循環代謝評価を行い定量性の検討を追加した。最終年度には、脳主幹動脈閉塞症例の経過観察のデータを追加し、転機予測に関して検討した。

MRI 装置は現有する超高磁場 MRI 研究施設の 3.0Tesla MRI 装置を使用した。初年度はまず慢性期症例においての検討を第一に行った。MRI で測定した脳血流量、脳血液量、酸素摂取量、脳温と SPECT で測定した脳血流

量、脳循環予備能を評価するための最適条件を検討した。現有する頭部コイル・表面コイルを用い、まずは健常ボランティア症例において、アーチファクトを最小限に抑えかつ必要な解像度を確保するための最適条件を決定した。脳主幹動脈閉塞症例では責任血管支配領域に ROI をおき、上記測定値を計測した。また、脳梗塞症例での撮像も本年度中に開始する。急性期から慢性期にかけての脳血流量・脳血液量を新しく開発する block circulant 解析による FAIR 画像にて定量的に評価した。手術症例は MRS 温度測定による脳代謝評価も併せて行い、術前後の比較検討も行った。

平成 22 年度以降は平成 21 年度の知見を元に、経時的な変化の検討および手術症例での経過観察、脳卒中発症症例での検討を加えた。これまでの報告では、OEF が上昇している症例では脳卒中再発率は有意に高く、外科的血行再建術により、その頻度を減少させるとされている。今回の研究では、MRI でもとめた OEF および新たに開発する予定の FAIR 法による脳血流量上昇と、脳卒中再発率との検討を行った。また、脳代謝は加齢により減少することが知られているが、外科的血行再建術により、脳代謝が改善するか否かは異論がある。今回の研究では、MRS 温度変化を経時的に測定することにより、脳代謝変化を個々の症例で定量的に解析可能である。これまでの予備実験で、周辺部脳血流の低下した脳動静脈奇形症例で、脳代謝が改善した可能性を示唆する所見を見いだした。本研究において、多数例を検討することにより、脳代謝改善があり得るか否か検討した。

4. 研究成果

脳血管障害における脳循環代謝を完全非侵襲に評価する手法を開発すべく、研究を行った。従来の核医学的手法との比較を行いながら、超高磁場 MRI による脳循環および脳代謝定量解析法を検討した。最終的に脳血流量を定量的に評価する手法として flow-sensitive attenuated inversion recovery 法の臨床応用を行った。術前後評価および経過観察を中心に研究を行ったでは、頭蓋外内血行再建術を施行した症例において、過灌流状態となっていることを、本研究で開発した完全非侵襲脳血流測定法で確認することができた。これは、従来の放射性同位元素を使用した手法と同等の精度を有す

ることを確認した。さらに脳代謝測定としては、MRS の定量解析を進めた。MRS ではエコー時間を変更することにより様々な脳代謝産物が測定されるが、脳血管性障害において、重要と思われる代謝産物としては、コリン、クレアチン、アスパラテートに注目した。本研究ではさらに、脳温測定を脳卒中症例に応用し、その臨床的有用性を確認した。脳梗塞急性期症例を中心に、脳温変化と脳浮腫・脳代謝との関係が明らかになった。脳温は脳梗塞超急性期では低下し、その後徐々に上昇に転ずるが、脳浮腫が軽度な症例では2度以内であった。脳浮腫が急速に進行する症例では、脳温は2度以上急速に上昇することが明らかとなった。これらのデータは本研究で開発した完全非侵襲脳代謝測定法において、はじめて明らかとなった。

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 21 件) 全て査読有り

1. Sugiyama S, Fujimura M, Inoue T, Shimizu H, Watanabe M, Tominaga T. Ruptured aneurysm of a posterior inferior cerebellar artery communicating artery. Case report and histological findings. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52:81-83
2. Inoue T, Shimizu H, Fujimura M, Saito A, Tominaga T. Annual rupture risk of growing unruptured cerebral aneurysms detected by magnetic resonance angiography. *J Neurosurg*. 2012 (in press)
3. Fujimura M, Inoue T, Shimizu H, Saito A, Mugikura S, Tominaga T. Efficacy of prophylactic blood pressure lowering according to a standardized postoperative management protocol to prevent symptomatic cerebral hyperperfusion after direct revascularization surgery for moyamoya disease. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33:436-445
4. Takada S, Inoue T, Niizuma K, Shimizu H, Tominaga T. Hemosiderin detected by t2*-weighted magnetic resonance imaging in patients with unruptured cerebral aneurysms: Indication of previous bleeding? *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2011;51:275-281
5. Sugiyama SI, Meng H, Funamoto K, Inoue T, Fujimura M, Nakayama T, Omodaka S, Shimizu H, Takahashi A, Tominaga T. Hemodynamic analysis of growing intracranial aneurysms arising from a posterior inferior cerebellar artery. *World Neurosurg*. 2011 : PUBMED 22120259[uid]
6. Sonobe S, Fujimura M, Endo H, Inoue T, Shimizu H, Tominaga T. Subarachnoid hemorrhage due to ruptured posterior cerebral artery aneurysm simultaneously associated with multiple remote intracerebral hemorrhages--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2011;51:836-838
7. Shimizu H, Inoue T, Fujimura M, Saito A, Tominaga T. Cerebral blood flow after surgery for unruptured cerebral aneurysms: Effects of surgical manipulation and irrigation fluid. *Neurosurgery*. 2011;69:677-688; discussion 688
8. Sato K, Shimizu H, Fujimura M, Inoue T, Matsumoto Y, Tominaga T. Compromise of brain tissue caused by cortical venous reflux of intracranial dural arteriovenous fistulas: Assessment with diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke*. 2011;42:998-1003
9. Saito A, Shimizu H, Fujimura M, Inoue T, Tominaga T. Predictive role of modified clinical diffusion mismatch in early neurological deterioration due to atherothrombotic ischemia in the anterior circulation. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011;153:2205-2210
10. Saito A, Shimizu H, Fujimura M, Inoue T, Tominaga T. Predictive role of modified clinical diffusion mismatch in early neurological deterioration due to atherothrombotic ischemia in the anterior circulation. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011;153:2205-2210
11. Kawaguchi T, Ogawa Y, Inoue T, Tominaga T. Cerebral arteritis with extremely late onset secondary to bacterial meningitis - case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2011;51:302-305
12. Ito A, Fujimura M, Inoue T, Tominaga T. [asymptomatic intracerebral hemorrhage under strict blood pressure

control due to postoperative cerebral hyperperfusion in a patient with moyamoya disease]. No Shinkei Geka. 2011;39:681-686

13. Fujimura M, Shimizu H, Inoue T, Mugikura S, Saito A, Tominaga T. Significance of focal cerebral hyperperfusion as a cause of transient neurologic deterioration after extracranial-intracranial bypass for moyamoya disease: Comparative study with non-moyamoya patients using n-isopropyl-p-[(123)]iodoamphetamine single-photon emission computed tomography. Neurosurgery. 2011;68:957-964; discussion 964-955
14. Endo H, Fujimura M, Inoue T, Matsumoto Y, Ogawa Y, Kawagishi J, Jokura H, Shimizu H, Tominaga T. Simultaneous occurrence of subarachnoid hemorrhage and epistaxis due to ruptured petrous internal carotid artery aneurysm: Association with transsphenoidal surgery and radiation therapy: Case report. Neurol Med Chir (Tokyo). 2011;51:226-229
15. Chonan M, Fujimura M, Inoue T, Tominaga T. [ruptured aneurysm at the anterior wall of the internal carotid artery in a patient with systemic lupus erythematosus and secondary antiphospholipid syndrome]. No Shinkei Geka. 2011;39:675-680
16. Sato K, Shimizu H, Fujimura M, Inoue T, Matsumoto Y, Tominaga T. Acute-stage diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting outcome of poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Cereb Blood Flow Metab. 2010;30:1110-1120
17. Saito A, Fujimura M, Inoue T, Shimizu H, Tominaga T. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 and matrix metalloproteinase expression in ruptured and unruptured multiple dissections of distal middle cerebral artery: Case report. Acta Neurochir (Wien). 2010;152:1235-1240
18. Saito A, Fujimura M, Inoue T, Shimizu H, Tominaga T. Relationship between lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 expression and preoperative echogenic findings of vulnerable carotid plaque. Acta Neurochir (Wien). 2010;152:589-595
19. Omodaka S, Fujimura M, Endo T, Inoue T, Shimizu H, Tominaga T. De novo

formation of orbital cavernous malformation 9 years after surgical management of dural arteriovenous fistula in the anterior middle fossa: Case report. Neurol Med Chir (Tokyo). 2010;50:324-327

20. Endo H, Fujimura M, Inoue T, Shimizu H, Tominaga T. Paradoxical association of moyamoya syndrome with large middle cerebral artery aneurysm and subarachnoid hemorrhage. Case report. Neurol Med Chir (Tokyo). 2010;50:1088-1091
21. Hirooka R, Ogasawara K, Inoue T, Fujiwara S, Sasaki M, Chida K, Ishigaki D, Kobayashi M, Nishimoto H, Otawara Y, Tsushima E, Ogawa A. Simple assessment of cerebral hemodynamics using single-slab 3d time-of-flight mr angiography in patients with cervical internal carotid artery steno-occlusive diseases: Comparison with quantitative perfusion single-photon emission ct. AJNR Am J Neuroradiol. 2009;30:559-563

[学会発表] (計 3 件)

1. 井上敬、静脈血採血スペクトによる脳血流量定量法、2011年7月31日、京都
2. 井上敬、頭部外傷後の遷延性意識障害症例に対する3T-MRI評価、第33回日本脳神経外傷学会、2010年3月5日、東京
3. 井上敬、Preoperative evaluation of cerebral blood flow and metabolism in patients with arteriovenous malformation using 3.0T magnetic resonance imaging、国際脳卒中学会、2009年11月11日、名古屋

[図書] (計 2件)

1. 井上敬、メディカ出版、ブレインナーシング、230 2011
2. 井上敬、株式会社シナジー、functional MRIでの言語野同定の限界、197-200, 2010

6. 研究組織

(1) 研究代表者

井上 敬 (INOUE TAKASHI)

東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：70326651

(2) 研究分担者

富永 悌二 (TOMINAGA TEIJI)

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：00217548

(3) 連携研究者
なし