

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 27 日現在

機関番号：81404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2016

課題番号：24591801

研究課題名(和文) 2回収束型スピンエコー法による拡散強調画像を利用した脳循環代謝評価法の開発

研究課題名(英文) Brain stroke validation from diffusion weighed image of twice-refocused spin-echo sequence

研究代表者

中村 和浩 (Nakamura, Kazuhiro)

秋田県立脳血管研究センター(研究部門)・放射線医学研究部・主任研究員

研究者番号：10312638

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：通常の拡散強調画像撮像法である単一収束型スピンエコー法に比べ、2回収束型スピンエコー法(TRSE-DWI)法では磁化率効果の影響を低減できる。この異なる撮像法から、脳血液量などの脳血管障害を評価できるか検討した。まず、シミュレーションによりADCの変化を検討し、TRSE-DWIで脳虚血領域の評価が可能であることを確認した。動物用MRI装置において、TRSE-DWI法を測定するシーケンスを作成し、虚血モデルラットについて評価をおこなったところ、得られた画像のS/Nは不十分であった。仮説検証について課題は残るものの、健常ボランティアおよび、脳卒中患者からの画像取得、解析を進めている。

研究成果の概要(英文)：Typical single refocused pulsed-gradient spin-echo (SRSE-DWI) sequence is interacted by susceptibility-induced background gradient fields around vessels, while twice-refocused spin-echo (TRSE-DWI) sequence is reduced the effect. The difference between SRSE-DWI and TRSE-DWI will indicate CBV weighted image. We evaluated the ADC reduced ratio in both sequence with computer simulations in a vascular model. We made TRSE-DWI sequence for animal MRI and evaluated on stroke model rats. The simulation results indicate possible criteria for brain stroke validation. The experimental results did not show adequate S/N images. At this moment, we now evaluating the images from normal volunteer and stroke patients.

研究分野：生体医工学

キーワード：脳・神経 放射線 核磁気共鳴画像 拡散強調画像 脳卒中

1. 研究開始当初の背景

コンピュータシミュレーションにより、磁性体の磁化率効果とプロトンの拡散距離を考慮にいれ、脳血液量(CBV)が変化したときの磁気共鳴信号強度の変化を計算することができる。この技法を、拡散強調画像(DWI)撮像法に適用すると、見かけ上の拡散定数(ADC)が CBV といった磁化率効果の影響をうけて大きく変化することが理解される。特に、Motion Probing Gradient (MPG)を用いた通常の DWI 撮像法である単一収束型スピンエコー法の DWI (SRSE-DWI) では、血管の磁化率効果によりみかけの拡散係数が低下するという報告があり、我々が構築した脳血管シミュレーションモデルにおいても、SRSE-DWI で計算される ADC は CBV により変化することを報告した。この磁化率効果に伴う ADC の変化は、MPG と局所磁場の相互作用によるものと考えられており、MPG の印加時間を短くしたり、2 回の 180 度パルスを加える 2 回収束型スピンエコー法の DWI (DRSE-DWI) を用いたりすることで磁化率効果に伴う ADC の変化を低減することが知られている。従って、通常の SRSE-DWI に加えて DRSE-DWI を撮像することによって、この差分画像などの計算画像を取得すれば、磁化率効果の変化を反映した DWI 画像を取得することができる。GRE-EPI 画像においても、酸素代謝亢進に伴うデオキシ化を反映した信号低下域が梗塞の初期過程に見られることが知られており、相対的な CBF 低下から脳酸素摂取率(OEF)の増加傾向に伴う T2*信号の減衰がある。この T2*信号の減衰は組織の磁化率効果の影響によるものであり、DRSE-DWI の画像を利用した計算画像は磁化率効果の影響を含む拡散強調画像となることから、脳梗塞やもやもや病といった脳血管障害における非常に有用な MRI 臨床画像となりうると考えた。

2. 研究の目的

本研究課題は通常の DWI 撮像法における ADC の計算値が CBV といった磁化率効果の影響をうけて大きく変化することに着目し、異なる 2 つの DWI 撮像法を利用した計算画像を求めることで、脳梗塞といった脳血管障害における新たな MRI 画像診断法を提案するものである。そこで本研究課題では、まず、脳血管モデルを利用したシミュレーション実験により、SRSE-DWI と DWSE-DWI の差分信号が虚血領域で変化するかどうかを検討する。脳虚血領域でこの差分信号は磁化率効果に伴う MPG と局所磁場の相互作用を反映した画像になることが予想されるが、単純な CBV 強調画像ではなく、血管径の分布や密集度を反映した指標になる可能性がある。次に、動物用 MRI 装置において TRSE-DWI 法を測定するシーケンスを作成し、脳梗塞モデルラットでその有用性を検討

したうえで、ヒトの臨床応用を行う。

3. 研究の方法

(1) DWI 信号のシミュレーションにおいては、虚血領域で血管径が増大するとして、直径が 10%、20% 増大した 2 点の血管拡張率の ADC を計算し、正常組織、虚血周辺領域、虚血領域の 3 領域に相当する拡散係数としてそれぞれ、 $1.0 \times 10^{-5} \text{cm}^2/\text{sec}$ 、 $0.75 \times 10^{-5} \text{cm}^2/\text{sec}$ 、 $0.45 \times 10^{-5} \text{cm}^2/\text{sec}$ を仮定した。血管径の変化と DWI 信号の関係は、3 次元のシミュレーション空間内に複数の血管を模擬した磁化率の異なる円柱(模擬血管)をランダムに配置するモデルを用いた。各模擬血管はラットの測定データに基づきその模擬血管径に分布を持たせて配置し、血管体積が 2% となるようにした。またエコータイム(TE)は 100ms とした。SRSE-DWI についてシーケンスプログラムの模式図を図 1 に示す。

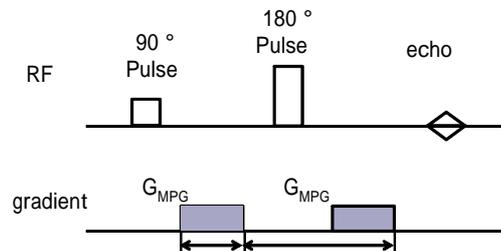


図 1: SRSE-DWI シーケンスプログラムの模式図。は MPG の印加時間、は 2 つの MPG の始まりから始まりの間隔を示す。GMPG は MPG による磁場強度を示す。

SRSE-DWI のシミュレーションでは、MPG は Z 軸方向の 1 軸のみに加えると仮定し、GMPG を MPG による磁場強として、b 値は(1)式の関係式で表される。

$$b = \gamma^2 G_{MPG}^2 \left(\frac{\tau}{3} \right) \quad (1)$$

ここで、本研究では、GMPG は制限がないものと考え、より理想的な条件として、 τ を 1ms とし、 γ を 2ms とした。

TRSE-DWI についてシーケンスプログラムの模式図を図 2 に示す。この図に示すように、TRSE-DWI 法は 180 度パルスを 2 回使用する。この 2 つの 180 度パルスを TE の半分の時間で前後に等間隔に配置することが最適であるとの報告があり、TRS-DWI 法のシミュレーションでは 25ms、75ms において 180 度パルスを配置した。180 度パルスの印加は 25ms から 75ms の間で、位相変化量を (-1) 倍することで模擬した。TRSE-DWI のシミュレーションでも、MPG は Z 軸方向の 1 軸のみに加えると仮定し、GMPG を MPG による磁場強として、b 値は(2)式の関係式で表される。

$$b = \gamma^2 G_{MPG}^2 \cdot 2/3 \quad (2)$$

ただし、 $\tau = \tau_1 + \tau_2 = \tau_3 + \tau_4$ とする。

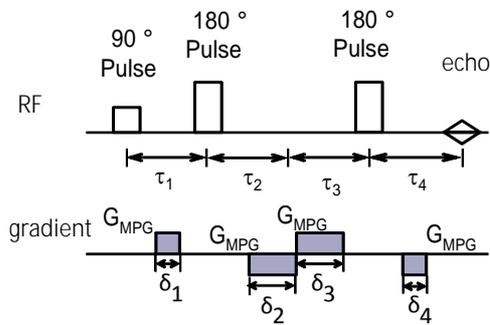


図 2 : TRSE-DWI シーケンスプログラムの模式図。1、2、3、4、は MPG の印加時間、 τ_1 、 τ_2 、 τ_3 、 τ_4 は RF パルスの間隔を示し、RF パルスはそれぞれの MPG 間の中央に配置される。GMPG は MPG による磁場強度を示す。

(2) 過渡的脳虚血モデルラットを用いた測定において、動物実験は秋田県立脳血管研究センター動物実験室運営会議の承認のもと、動物実験倫理について充分配慮したうえでおこなった。オスの Sprague-Dawley (SD) ラット 8 匹を実験に用い、虚血モデルラットはハロセン麻酔下において左総頸動脈より塞栓糸を挿入し左中大脳動脈を閉塞した後、覚醒させ自由行動下に置き、再び麻酔下において閉塞 60 分後に塞栓糸を除くことにより準備された。モデルラットは脳虚血再灌流 1 日後に MRI 装置 (Varian Inova 4.7T) に配置され、SRSE-DW、TRSE-DWI の測定をおこなった。SRSE-DWI では、 $TR/TE = 3200/90$ ms、 $\tau = 13.68$ ms、 $\delta = 50$ ms、 $G_{MPG} = 40$ mT/m とした。TRSE-DWI は Pampel らの論文に従い、図 2 の模式図で示されるシーケンスプログラムを作成し、利用した。測定にあたっては、 $TR/TE = 3200/100$ ms とし、MPG は背景磁場の影響を最小にできる値として、 τ_1 、 τ_2 、 τ_3 、 τ_4 をそれぞれ、15.33ms、20.17ms、21.83ms、13.68ms とし、 δ_1 、 δ_2 、 δ_3 、 δ_4 をそれぞれ、24.33ms、24.17ms、25.83ms、25.68ms とした。

(3) 健常ボランティアについては、研究目的を説明し、MRI 検査を受診することに同意を得た被験者を対象とした。また、脳卒中患者の評価時期は、発症日から 2 週間程度の時点の測定日、および、発症日から 1 カ月後の測定日の 2 回とした。被験者は Siemens 社製 3 Tesla MRI 装置 (Verio) のベッドに仰向けに横たわり、頭部は 32ch マルチアレイヘッドコイル内に配置される。健常ボランティアについては、SRSE-DWI および、DRSE-DWI の測定をおこない、患者を対象とする場合は、通常の臨床画像の取得後、SRSE-DWI および、DRSE-DWI の測定を行う。SRSE-DWI、DRSE-DWI はそれぞれ、数分以内の測定で終了する。

4. 研究成果

(1) シミュレーションで仮定した拡散係数とシミュレーション実験から得られた ADC 値との比を ADC Ratio として、異なる血管拡張率での変化を計算したところ、SRSE-DWI では模擬血管による磁化率変化の影響をうけて、推定された ADC 値は低下しているが、TRSE-DWI ではその影響が軽減されていた。仮定した異なる 3 つの拡散係数いずれにおいても、2 つのシーケンスで得られる ADC 値は明らかに異なっていた。図 3 に、2 つの異なるシーケンスで得られる ADC Ratio の差を示した。ADC Ratio の差は仮定した拡散係数と血管拡張率双方の影響を受けて変化していることが見てとれる。虚血周辺域に相当する拡散係数では ADC Ratio の差が大きく、虚血中心部に相当する拡散係数では、むしろ、ADC Ratio の差が小さな値となっている。

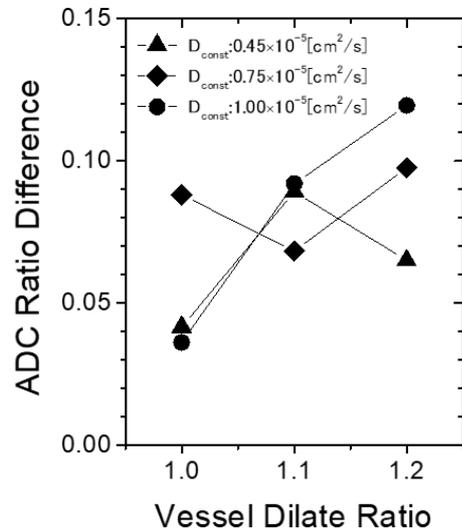


図 3 : SRSE-DWI と TRSE-DWI で推定された ADC Ratio の差を示した。△、◇、○ はそれぞれ、虚血中心部、虚血周辺部、正常領域に相当する 3 つの拡散係数の違いを示す。

(2) 過渡的脳虚血モデルラット作成 24 時間後に測定した SRSE-DWI と TRSE-DWI の典型的な画像を図 4 に示す。測定した 8 匹のラットいずれにおいても、TRSE-DWI の画像において著名な S/N 低下が認められた。実際の測定結果では S/N が悪く、シミュレーションで得られた結果を確認することはできなかったため、パラメータを適切に設定し、より S/N の高い画像を取得していかなければならないことが理解された。急性期の脳梗塞患者では、脳組織が不可逆的な変化を示す虚血中心部と penumbra 領域を鑑別することが重要とされており、penumbra 領域では磁化率効果の変化は CBV だけでなく、酸素代謝の変化等、脳梗塞領域に現れる急性期の画像所見を反映する重要な指標である。シミュレーション結果では肯定的な結果が得られたことから、拡散定数の変化と磁化率効果の変化を合わ

せて画像に反映できる手法を今後検討していく。

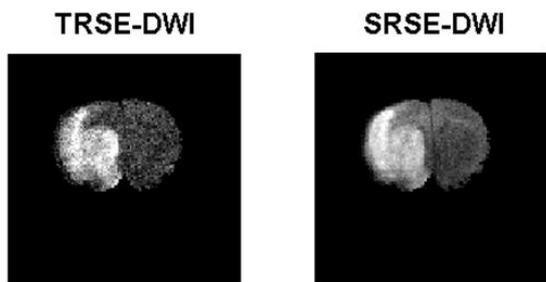


図4：過渡的脳虚血モデルラット作成 24 時間後に測定した SRSE-DWI と TRSE-DWI の画像

(3) ヒト臨床画像の検討のため、MRI 装置において 2 回収束型、1 回収束型双方の拡散強調画像を取得できるようになった。所内の倫理委員会の認可も得られ、臨床患者、ボランティアからのデータの取得が可能な状態になっている。現在、対象者を検討し、画像を取得している段階である。

一方、先行的におこなった脳機能画像の研究では安静時 fMRI の解析手法を検討し、運動機能の習得効果を定性的に評価した。さらに、独立成分分析の解析をおこなうことで、運動機能の特徴量が出現している頻度から経時的な変化を定量的にとらえる手法を開発した。また、短い繰り返し時間で構成されていたため、従来の解析方法では賦活領域を見いだせなかった研究課題について、独立成分分析の手法により、賦活領域を抽出できることを見出した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 9 件)

- 中村, 河村, 近藤, 豊嶋, 宮田, 木下, "Resting state fMRI を利用した脳虚血も得るラットの解析", 日磁医誌, 査読無, 33S, 2013, 203
- 中村, 近藤, 水沢, 木下, "平滑筋機械モデルシミュレーションによる脳血流量自動調整能の検討", 脳循環代謝, 査読有, 25, 2014, 43-49, DOI 10.16977/cbfm.25.2_43
- 中村, 近藤, 木下, "2 回収束型スピンエコー法を用いた脳循環代謝評価法の検討", 電子情報通信学会技術報告, 査読無, MBE2014-120, 25-28
- 中村, 河村, 近藤, 宮田, 木下, "MRI 位相画像展開方法によるラット過渡的脳虚血領域評価の変化", 電子情報通信学会技術報告, 査読無, MBE2015-59, 33-36
- 中村, 河村, 近藤, 宮田, 木下, "過渡的脳虚血モデルラットの一過性過灌流に対する血管新生との関連性", 電子情報通信学会技術報告, 査読無, MBE2015-112, 51-54
- 中村, 武藤, 佐々木, 瀧, 石川, "ラドン変換法を用いた共焦点レーザー顕微鏡画像に対する脳微小循環速度推定法の検討",

電子情報通信学会技術報告, 査読無, MBE2016-96, 71-74

K.Nakamura, T.Mutoh, K.Sasaki, Y.Taki, T. Ishikawa, "Cerebral blood velocity changes during dobutamine administration for experimental subarachnoid hemorrhage in mice", Stroke, 査読有, 48, 2017, AWWNP27

K.Sasaki, T.Mutoh, K.Nakamura, R. Kawashima, T. Ishikawa, "MRI-based CBF analysis to predict functional outcome after murine experimental SAH", Critical Care Medicine, 査読有, 44, 2016, 258, DOI:10.1097/01.ccm.0000509405.14135.d5

T.Mutoh, K.Sasaki, K.Nakamura, T.Mutoh, Y.Taki, T. Ishikawa, "Reversal of microvascular dysfunction by neuroprotective hyperdynamic therapy for post SAH vasospasm", Critical Care Medicine, 査読有, 44, 2016, 261, DOI:10.1097/01.ccm.0000509417.64821.24

〔学会発表〕(計 10 件)

K. Nakamura, T. Takahashi, Y. Kondoh, G. Chen, T. Kinoshita, "Availability for brain ischemic lesions validation from diffusion weighted image difference between single-refocused and twice-refocused spin-echo sequence." Intl Soc Mag Reson Med, 2012/5, Melbourne, Australia

中村, 築瀬, 陳, 木下, "シミュレーションモデルを用いた拡散機能 MRI 信号の時系列特性の解析", 電子情報通信学会 MBE 研究会, 2013/3, 東京

K. Nakamura, J. Kawamura, Y. Kondoh, H. Miyata, T. Kinoshita, "Evaluation of phase unwrapping methods in MRI for assessment of OEF in transient ischemic brain tissue in rats." Brain 13 & Brain PET 13, 2013/5, Shanghai, China

K. Nakamura, J. Kawamura, Y. Kondoh, H. Miyata, T. Kinoshita, "Asymmetric magnetization transfer effects for perfusion imaging in transient ischemic brain tissue in rats", Intl Soc Mag Reson Med, 2014/5, Milan, Italy

K. Nakamura, Y. Kondoh, S. Mizusawa, T. Kinoshita, "Mathematical model simulation of brain blood vessels based on a theoretical parameter for the myogenic response", 日本生体医工学会大会, 2014/6, 仙台

中村, 橋本, 上田, 豊嶋, 木下, "短時

間繰り返し課題を用いた fMRI に対する独立成分分析法の評価”, 脳循環代謝学会, 2014/11, 岡山

K. Nakamura, T. Mutoh, K. Sasaki, Y. Taki, T. Kinoshita, T. Ishikawa, "Acute cerebral blood flow decrease after subarachnoid hemorrhage in mice with continuous arterial spin labelling", 日本磁気共鳴医学会大会, 2016/9, 大宮

中村, 皆方, "Resting state fMRI の手法を用いた非利き手操作習熟に伴う脳内賦活領域の変化", 生体医工学シンポジウム 2016, 2016/11, 大阪

K. Nakamura, T. Mutoh, K. Sasaki, Y. Taki, T. Kinoshita, T. Ishikawa, "Vasodilatory regulation failure in transient postischemic hyperperfusion in rats", Society for Neuroscience 2016, 2016/11, San Diego, USA

中村, 武藤, 佐々木, 瀧, 石川, "モデルマウスを用いたクモ膜下出血後における脳血流量変化の評価", 日本脳循環代謝学会, 2016/11, 徳島

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中村 和浩 (NAKAMURA Kazuhiro)
秋田県立脳血管研究センター (研究部門)・放射線医学研究部・主任研究員
研究者番号: 10312638

(2) 研究分担者

豊嶋 英仁 (TOYOSHIMA Hideto)
秋田県立脳血管研究センター (研究部門)・放射線医学研究部・特任研究員
研究者番号: 00595077

木下 俊文 (KINOSHITA Toshibumi)
秋田県立脳血管研究センター (研究部門)・放射線医学研究部・放射線医学研究部長
研究者番号: 70314599

近藤 靖 (KONDOH Yasushi)
秋田県立脳血管研究センター (研究部門)・神経内科学研究部・特任研究員
研究者番号: 70360360