

平成30年6月14日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09935

研究課題名(和文) 大脳水拡散現象を基軸とした新たな完全無侵襲病態診断法の開発

研究課題名(英文) Development of new non-invasive method based on diffusion-weighted imaging for the radiographic diagnosis

研究代表者

藤原 俊朗 (Fujiwara, Shunrou)

岩手医科大学・医学部・助教

研究者番号：60405842

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、MRIの拡散強調像(DWI)信号に含まれる全情報の統合的な解析法を開発し、大脳水拡散現象を基軸とした新たな完全無侵襲病態診断法の開発を目指してきた。動物実験の結果では、ア)生存群では、急激な低灌流に対しても血管拡張(auto-regulation)が働き、重度の虚血が回避されていた、イ)早期死亡群では、血管拡張で代償しきれないほど低灌流となり、皮質が重度の虚血状態に陥ったことがDWIに対するintravoxel incoherent motion解析にて示唆された。今後これらの解析をヒト用7TMRIで撮影したデータに対して適用し、臨床応用を目指す。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we investigated about development of new radiographic diagnosis technique based on diffusion-weighted imaging (DWI) at ultra-high field magnetic resonance (MR) imaging system. In animal experiments, intravoxel incoherent motion (IVIM) based on DWI can non-invasively assess abnormal cerebral hemodynamic states in severe ischemic rats. We will apply the analytical technique for human research using clinical 7 Tesla MR scanner.

研究分野：MRI、医用画像解析

キーワード：MRI 拡散強調 DWI intravoxel incoherent 虚血 chronic ischemia

## 1. 研究開始当初の背景

### 【学術的背景】

MRIは他の装置と異なり、非侵襲的でかつ単独装置で解剖構造から神経機能まであらゆる情報を収集可能であり、本邦では、1.5T MRIに加え3T MRI (2003年薬事認可)がすでに300台以上稼働している。近年MRI装置の発展は目覚ましく、超高磁場ヒト用7TMRIが登場し、本邦でも2014年9月現在当施設を含め3機稼働している。7TMRIは、従来装置である3TMRIに比べ信号雑音比はおよそ倍となり、磁化率変化感受性も向上する。そのため、多くの研究機関ではR2\*や位相画像を用いた微細な血中デオキシヘモグロビン濃度変化や脳深部神経核鉄沈着の定量化が試みられている<sup>1</sup>。

生体内水分子拡散現象を捉えることが可能なMRI撮像法の一つである拡散強調像(DWI)は新たな局面を迎え、開発時より提唱されていたIVIM<sup>2</sup>という概念が再注目されている。本概念は、『微細なボクセル内では毛細血管網灌流と組織内拡散現象は混在して観察される』という考え方に基づき灌流と拡散の定量化が試みられている。現在では肝臓がん<sup>3</sup>、乳がん<sup>4</sup>を対象とした悪性度鑑別法としても注目されている。

### 参考文献

1. Deistung A, Schafer A, Schweser F, Biedermann U, Turner R, et al. Toward in vivo histology: a comparison of quantitative susceptibility mapping (QSM) with magnitude-, phase-, and R2\*-imaging at ultra-high magnetic field strength. *Neuroimage* 2013;65:299-314.
2. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986;161:401-7.
3. Joo I, Lee JM, Han JK, et al. Intravoxel Incoherent Motion Diffusion-weighted MR Imaging for monitoring the therapeutic efficacy of the vascular

disrupting agent CKD-516 in Rabbit VX2 Liver Tumors. *Radiology* 2014;272:417-26.

4. Liu C, Liang C, Liu Z, et al. Intravoxel incoherent motion (IVIM) in evaluation of breast lesions: comparison with conventional DWI. *Eur J Radiol* 2013;82:e782-9.

## 2. 研究の目的

本研究では、DWI信号に含まれる全情報の統合的な解析法を開発し、大脳水拡散現象を基軸とした新たな完全無侵襲病態診断法の開発を目指す。

## 3. 研究の方法

### 【平成27年度】

- (1) まず初年度は、IVIMパラメータの正常値を明らかにするために、ヒト用7TMRI (Discovery MR950)にて健常者30例および動物用17.2Tまたは11.7T MRI (Biospec)にて健常ラット10例のDWI撮像を実施する。撮像は被験者および動物実験の負担を考慮して、一般臨床で利用可能な撮像時間および解像度にて実施するため、b値の総数は8~10個(0~3000 s/mm<sup>2</sup>)とし、b=0を除いたb<=400 s/mm<sup>2</sup>の低b値の数は7~8個、b>400 s/mm<sup>2</sup>の高b値は2~3個とする。また、拡散検出磁場の方向は3~6軸とする。
- (2) 次に、画像データから正常域を算出する。

一般に、IVIMパラメータはb値の数に対応した9~13個の計測値に対する関数当てはめにて推定される。応募者らは、興味領域(ROI)計測値と各ピクセルの両方からIVIMパラメータを高速に推定可能なソフトウェアをすでに開発<sup>1</sup>しており、修正して本研究に用いる。推定されたIVIMパラメータについて、健常者30名または健常ラット10例の平均値±標準偏差×1.96を算出し、これらを正常域の上下限值とする。患者から得ら

れた各パラメータが、この正常域上限値より高い場合には  $p < 0.05$  の確率にて異常上昇、正常域下限値より低い場合には  $p < 0.05$  にて異常低下と定義する。

【平成 28 年度】

- (1) 次年度は、健常例撮像が症例数に達成していない場合には継続して撮像を実施する。
- (2) 上記と並行して、各症例撮像を実施する。

各症例の DWI は、健常例と同一設定にて撮像を実施する。それ以外に、病態で異なる撮像および解析は以下のように実施する：

慢性脳虚血症例については、 $^{15}\text{O}$  ガスを用いて PET (SET-3000GCT/M) にて脳循環代謝画像 (脳血液量：CBV、脳血流量：CBF、脳酸素消費量：CMRO2、脳酸素摂取率：OEF) を撮像・算出する。各症例において、前大脳動脈、中大脳動脈、後大脳動脈各灌流域に ROI を設定し、同 ROI から推定される  $f_{ivim}$  と、PET の CBV との相関係数を算出し、 $f_{ivim}$  の精度を検証する。また、 $f_{ivim}$  について、頸動脈内膜剥離術後の脳虚血発作再発の予知精度 (感度、特異度、陽性予測率、陰性予測率) を求める。

と並行して、結紮する動脈の本数を変えたラット撮像を実施する (図 2)。

【平成 29 年度】

- (1) 最終年度は、これまで得られたデータに対して two-compartment model<sup>2</sup> を適用し、提案手法で得られた IVIM パラメータと比べ、どちらの精度が高いか検証する。
- (2) これらの結果をまとめ、国際誌および

国際会議にて成果発表を実施する。

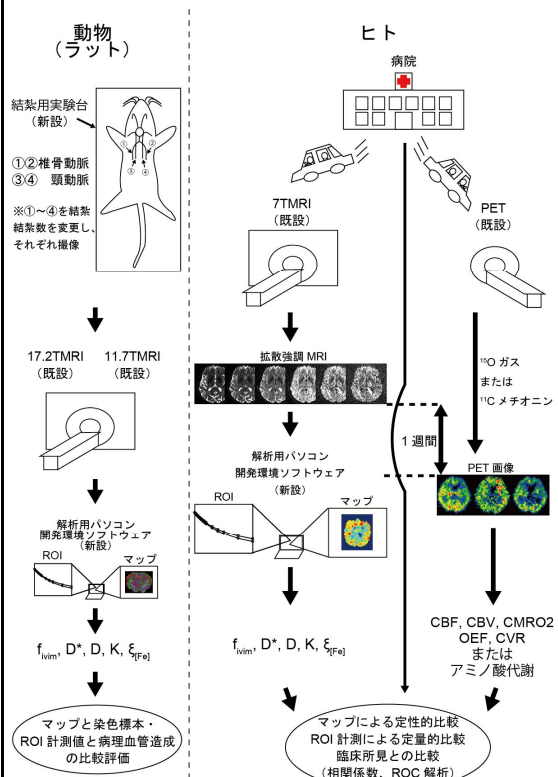


図 2 研究実施の流れ図

4. 研究成果

動物用 11.7TMRI を用いた実験では、Wister ラット 27 匹を用い、最終的に、雌の Wister ラット 11 匹 (8 週齢、平均体重 157 g) に対して BCCAO の処置をした。検討の結果、一側閉塞から両側閉塞までまでの期間は 6 日とした。11 例中 1 例が BCCAO 直後に死亡したため、10 例で縦断的な撮像を実施した。10 例中 1 例の画質が不良であったため、9 例を解析対象とした。

9 例中 7 例は 4~21 日目の間に死亡し、2 例は 21 日目以降も生存したが、衰弱がひどく、21 日目以降の撮像は困難であった。そこで、同処置をしたラットの生存・死亡の差が、何によって決定されるかを明らかにする必要があると考え、3 週目 (21 日目) まで生存した群を生存群、それ以外を早期死亡群とし、処置前、一側閉塞後、BCCAO 後の皮質における灌流および拡散能を比較することとした。

解析は、一般的な IVIM-DWI 信号式 A)に加え、B)および C)も用い、どの信号式が脳循環代謝メカニズムに近いかについても検討した：

$$A) S = S_0[f_{ivim} \exp(-bD^*) + (1-f_{ivim}) \exp\{-bD + K(bD)^2/6\}]$$

$$B) S = S_0[f_{ivim} \exp(-bD^*) + (1-f_{ivim}) \exp(-bD)]$$

$$C) S = S_0[f_{ivim} \exp(-bD^*) + (1-f_{ivim}) \exp\{f_{slow} \exp(-bD_{slow}) + (1-f_{slow}) \exp(-bD_{fast})\}]$$

B)は、IVIM-DWI の原法であり、灌流以外の生体内水拡散現象は自由水のような非制限拡散であることを仮定しているが、生理的な現象を反映しにくく、今回は対照実験として解析を実施した。また、C)は、灌流以外の生体内水拡散を、早い拡散（脳脊髄液等）と遅い拡散（細胞内または組織に付随したプロトンの動き）として仮定した式であり、A)が提案される以前に B)と比較され議論された式である。

結果として、A)の式を用いた場合に、生存群では、CBV と相関する  $f_{ivim}$  (IVIM-CBV) が BCCAO 後、有意に上昇し、早期死亡群では、IVIM-CBV と ADC(拡散能 虚血の程度)が、処置前に比べ有意に低下していた。以上から、ア)生存群では、急激な低灌流に対しても血管拡張 (autoregulation) が働き、重度の虚血が回避されていた、イ)早期死亡群では、血管拡張で代償しきれないほど低灌流となり、皮質が重度の虚血状態に陥ったことが示唆された。これは、ラット生来の側副血行路の違いが原因ではないかと推測された。

ヒト 7TMRI では、これまでに健常者 13 例、もやもや病 32 例、一側内頸動脈狭窄・閉塞症 42 例の撮像を実施した。もやもや病に関しては、全例にて PET および SPECT 撮像を、一側内頸動脈狭窄・閉塞症では全例にて SPECT 撮像をそれぞれ実施し、Technetium-99m ethyl cysteinate dimer ( $^{99m}\text{Tc-ECD}$ ) や  $^{123}\text{I}$ -iomazenil も用いて脳循

環代謝評価を行った。収集した MRI データについて今後 IVIM 解析を実施し、PET/SPECT との相関について統計学的に検証する。

## 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 10 件)

1. Tsutsui S, Nanba T, Yoshioka Y, Sasaki M, Fujiwara S, Kobayashi M, Yoshida K, Miyoshi K, Sato S, Ogasawara K. Preoperative brain temperature imaging on proton magnetic resonance spectroscopy predicts hemispheric ischemia during carotid endarterectomy for unilateral carotid stenosis with inadequate collateral blood flow. *Neurol Res*. 2018;1-7.
2. Sato S, Kojima D, Shimada Y, Yoshida J, Fujimato K, Fujiwara S, Kobayashi M, Kubo Y, Yoshida K, Terasaki K, Tsutsui S, Miyoshi K, Ogasawara K. Preoperatively reduced cerebrovascular contractile reactivity to hypocapnia by hyperventilation is associated with cerebral hyperperfusion syndrome after arterial bypass surgery for adult patients with cerebral misery perfusion due to ischemic moyamoya disease. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;271678X18757621.
3. Namba T, Nishimoto H, Yoshioka Y, Murakami T, Sasaki M, Uwano I, Fujiwara S, Terasaki K, Ogasawara K. Apparent brain temperature imaging with multi-voxel proton magnetic resonance spectroscopy compared with cerebral blood flow and metabolism imaging on positron emission tomography in patients with unilateral chronic major cerebral artery steno-occlusive disease. *Neuroradiology*. 2017 Sep;59(9):923-935. doi: 10.1007/s00234-017-1890-3. Epub 2017 Aug 3.
4. Nomura JI, Uwano I, Sasaki M, Kudo K, Yamashita F, Ito K, Fujiwara S, Kobayashi M, Ogasawara K. Preoperative Cerebral Oxygen Extraction Fraction Imaging Generated from 7T MR Quantitative Susceptibility Mapping Predicts Development of Cerebral Hyperperfusion following Carotid Endarterectomy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017 Dec;38(12):2327-2333. doi: 10.3174/ajnr.A5390. Epub 2017 Oct 5.
5. Fujiwara S, Yoshioka Y, Matsuda T, Nishimoto H, Ogawa A, Ogasawara K, Beppu T. Relation between brain temperature and white matter damage in subacute carbon monoxide poisoning. *Sci*

- Rep. 2016 Nov 7;6:36523. doi: 10.1038/srep36523.
6. Ogasawara Y, Sato Y, Narumi S, Sasaki M, Fujiwara S, Kobayashi M, Yoshida K, Terayama Y, Ogasawara K. Preoperative 3D FSE T1-Weighted MR Plaque Imaging for Severely Stenotic Cervical ICA: Accuracy of Predicting Emboli during Carotid Endarterectomy. *Int J Mol Sci*. 2016 Oct 27;17(11). pii: E1791.
  7. Kojima D, Ogasawara K, Kobayashi M, Yoshida K, Kubo Y, Chida K, Oshida S, Yoshida J, Fujiwara S, Terasaki K. Effects of uncomplicated carotid endarterectomy on cognitive function and brain perfusion in patients with unilateral asymptomatic severe stenosis of the internal carotid artery by comparison with unoperated patients. *Neurol Res*. 2016 Jun 1;1-7. [Epub ahead of print]
  8. Fujiwara S, Yoshioka Y, Matsuda T, Nishimoto H, Murakami T, Ogawa A, Ogasawara K, Beppu T. Brain temperature measured by (1)H-magnetic resonance spectroscopy in acute and subacute carbon monoxide poisoning. *Neuroradiology*. 2016 Jan;58(1):27-32. doi: 10.1007/s00234-015-1600-y. Epub 2015 Oct 7.
  9. Yoshida J, Ogasawara K, Chida K, Oikawa K, Matsumoto Y, Nomura JI, Ogasawara Y, Fujiwara S, Kobayashi M, Yoshida K, Terasaki K, Ogawa A. Preoperative prediction of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy using middle cerebral artery signal intensity in 1.5-tesla magnetic resonance angiography followed by cerebrovascular reactivity to acetazolamide using brain perfusion single-photon emission computed tomography. *Neurol Res*. 2016 Feb 19:1-9. [Epub ahead of print]
  10. 小笠原 靖, 久保 慶高, 幸治 孝裕, 佐藤 由衣子, 藤原 俊朗, 小笠原 邦昭. くも膜下出血と脳梗塞を同時期に発症した前交通動脈に局限した解離と思われた1例. *Neurological Surgery 脳神経外科*. 2016年3月44巻3号, 233-238 (Ogasawara Y, Kubo Y, Koji T, Sato Y, Fujiwara S, Ogasawara K. [Anterior Communicating Artery Dissection Presenting with Subarachnoid Hemorrhage and Cerebral Infarction]. *No Shinkei Geka*. 2016 Mar;44(3):233-8. doi: 10.11477/mf.1436203262. Japanese. ).
- る超急性期の脳血管拡張および皮質内 IVIM パラメータと予後との関係 . 第 24 回東北脳循環カンファランス、江陽グランドホテル、仙台、2017 年 11 月 25 日 .
2. 藤原 俊朗, 森 勇樹, Daniela Martinez de la Mora, 小笠原 邦昭, 吉岡芳親. 両側総頸動脈閉塞モデル超急性期における脳血管拡張はラットの予後に関与するか? . 日本脳神経外科学会第 76 回学術総会、名古屋国際会議場、名古屋、2017 年 10 月 12 日 - 14 日 (ポスター).
  3. 藤原 俊朗, 森 勇樹, Daniela Martinez de la Mora, 小笠原 邦昭, 吉岡芳親. 両側総頸動脈閉塞 (BCCAO) ラットにおける超急性期の脳血管拡張および皮質内 IVIM パラメータと予後との関係 . 第 45 回日本磁気共鳴医学会大会、栃木県総合文化センター他、宇都宮、2017 年 9 月 14 - 16 日 (口頭).
  4. 藤原 俊朗, 森 勇樹, Daniela Martinez de la Mora, 小笠原 邦昭, 吉岡芳親. 両側総頸動脈 (BCCAO) ラットの予後関連因子は? ~BCCAO モデル超急性期の脳血管拡張および皮質内 IVIM パラメータ~ . 脳循環代謝サマーキャンプ 2017、富山国際会議場、富山、2017 年 7 月 15 日 (口頭).
  5. 藤原 俊朗, 森 勇樹, Daniela Martinez de la Mora, 小笠原 邦昭, 吉岡芳親. 両側総頸動脈閉塞ラットを用いた IVIM-DWI による CBV 測定法の検証 . 第 59 回日本脳循環代謝学会学術集会、あわぎんホール、徳島、11 月 11 ~ 12 日 (ポスター).
  6. 藤原 俊朗, 森 勇樹, Daniela Martinez de la Mora, 小笠原 邦昭, 吉岡芳親. 両側総頸動脈閉塞ラットを用いた IVIM-DWI 脳循環代謝測定法の検証 . 日本脳神経外科学会第 75 回学術総会、福岡国際会議場、福岡、2016 年 9 月 29 日 - 10 月 1 日 (口頭).
  7. Fujiwara S, Mori Y, de la Mora DM, Ogasawara K, Yoshioka Y. Detection of abnormal cerebral hemodynamic change by intravoxel incoherent motion (IVIM) analysis in bilateral common carotid artery occlusion (BCCAO) rat. 第 44 回日本磁気共鳴医学会大会、大宮ソニックシティ、大宮、2016 年 9 月 9 - 11 日 (口頭).
  8. Ogasawara Y, Ogasawara K, Sato Y, Narumi S, Sasaki M, Kobayashi M, Fujiwara S, Yoshida K, Terayama Y, Ogawa A. Relationship between the position of the plaque signal intensity identified by 3D-FSE T1W MR plaque imaging and development of microembolic signals on transcranial Doppler during exposure

〔学会発表〕(計 13 件)

1. 藤原 俊朗, 森 勇樹, Daniela Martinez de la Mora, 小笠原 邦昭, 吉岡芳親. 両側総頸動脈閉塞 (BCCAO) ラットにおけ

procedure of carotid arteries in endarterectomy. ISMRM 24th Annual Meeting and Exhibition 2016, Suntec Singapore Convention & Exhibition Centre, Singapore, May 7-13, 2016.

9. Fujiwara S, Yoshioka Y, Matsuda T, Nishimoto H, Murakami T, Ogawa A, Ogasawara K, Sasaki M, Beppu T. Diffusion-weighted thermometry using subarachnoid space cerebrospinal fluid in subacute carbon monoxide poisoning patients, ISMRM 23rd Annual Meeting and Exhibition 2015, Toronto, Canada, May 30-June 5 2015.
10. Fujiwara S, Yoshioka Y, Matsuda T, Nishimoto H, Murakami T, Nanba T, Ogawa A, Ogasawara K, Beppu T. Relationship between brain temperature and white matter damage in subacute carbon monoxide poisoned patients. 1st Congress of the European Academy of Neurology, Berlin, Germany, June 20-23, 2015.
11. Fujiwara S, Yoshioka Y, Matsuda T, Nishimoto H, Murakami T, Ogawa A, Ogasawara K, Beppu T. Assessment of brain temperature and white matter damage in subacute carbon monoxide poisoned patients using diffusion tensor imaging. European Society of Neuroradiology (ESNR), 38th Annual Meeting, Naples, Italy, 17-20 Sep, 2015.
12. 藤原 俊朗, 吉岡 芳親, 松田 豪, 西本 英明, 村上 寿孝, 小川 彰, 小笠原 邦昭, 別府 高明. 一酸化炭素中毒急性期・亜急性期における脳温. 第 43 回日本磁気共鳴医学会、東京ドームホテル、東京、2015 年 9 月 10 ~ 12 日 (口演).
13. 藤原 俊朗, Boucif Djemai, Luisa Ciobanu, Denis Le Bihan. 17.2T 動物用 MRI を用いた拡散係数の拡散強調信号モデルへの依存性の検証. 日本脳神経外科学会第 74 回学術総会 (ポスター) ロイトン札幌、札幌、2015 年 10 月 14 ~ 16 日.

[図書](計 1 件)

1. 藤原俊朗, 小笠原邦昭. 脳ドックに関わる最近の文献情報 画像検査と脳卒中. 日本脳ドック学会報. 第 2 報 (2016) p.48.

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

藤原 俊朗 (Fujiwara Shunrou)  
岩手医科大学・医学部・助教  
研究者番号: 60405842

### (2)研究分担者

別府 高明 (Beppu Takaaki)

岩手医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 70275543

和田 司 (Tsukasa Wada)  
岩手医科大学・医学部・准教授  
研究者番号: 00275570

### (3)連携研究者

小笠原 邦昭 (Kuniaki Ogasawara)  
岩手医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 00305989

### (4)

#### 研究協力者

吉岡 芳親 (Yoshioka Yoshichika)  
森 勇樹 (Mori Yuki)