

令和元年6月6日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10798

研究課題名(和文) 高磁場MRIを用いた無侵襲脳酸素摂取率計測法の開発と臨床応用

研究課題名(英文) Noninvasive assessment of oxygen extraction fraction using high-field 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・助教

研究者番号：20468317

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では定量的磁化率マップ(QSM)を用いた脳酸素摂取率(OEF)の計測手法を開発し、その精度検証として7テスラ・3テスラMRIによるQSM-OEFを、血行力学的脳虚血患者のPET-OEFと比較し良好な相関を認めた。本手法を種々の研究へ適用し、7テスラQSM-OEFがCEA術後過灌流のリスクにある患者を検出可能であること、アセタゾラミド負荷5分後での7テスラQSM-OEF変化が血行力学的脳虚血患者における脳血行動態を把握可能であること、高分解能QSMを用いることによって高い精度でOEF算出可能であることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MRIを用いたOEF計測は、PETやSPECTに代わる第一選択の脳循環代謝検査となることが大いに期待される。また、ASL (arterial spin labeling)法による無侵襲脳血流計測と組み合わせることで、脳酸素代謝率の算出も可能となる。

本手法は無侵襲であり、日常検査としての繰り返し利用を実現し、脳梗塞の予防や治療方針の決定に大きく貢献することができる。また、脳虚血以外にも認知症など多くの脳神経疾患は酸素代謝に変化をもたらしていることから、本研究のOEF計測は多くの脳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)：We investigated whether oxygen extraction fraction (OEF) maps generated by magnetic resonance quantitative susceptibility mapping (QSM) at high-field MRI enabled detection of OEF changes when compared with those obtained with PET. OEF ratios on QSM-OEF images at 7 Tesla and 3 Tesla MRI showed a good correlation with those on PET-OEF images in patients with unilateral steno-occlusive internal carotid artery/middle cerebral artery lesions, suggesting that noninvasive OEF measurement by MRI can be a substitute for PET. In addition, we found that preoperative QSM-OEF at 7 Tesla could identify patients at risk for cerebral hyperperfusion following carotid endarterectomy, and that the 7 Tesla QSM-OEF at 5 min after acetazolamide administration mostly correlates with hemodynamics in the patients with major cerebral arterial steno-occlusive disease. Moreover, correlations between QSM-OEF and PET-OEF in patients with chronic ischemia were improved when using high-resolution source images.

研究分野：MRIによる脳循環代謝解析

キーワード：脳酸素摂取率 高磁場MRI 血行力学的脳虚血 磁化率イメージング

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 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、少ない脳血流からできるだけ多くの酸素を摂取することによって脳の機能が維持される。この脳酸素摂取率(oxygen extraction fraction, OEF)の上昇は貧困灌流(misery perfusion)と呼ばれ、脳虚血における重症度の指標として用いられている。OEF 亢進の程度を把握することは、脳梗塞発生・再発の危険性、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。

OEF は、 $^{15}\text{O}$  標識ガスを用いた PET でしか計測することができない。また、OEF の直接計測ではないが、安静時とアセタゾラミド負荷時の脳血流量から血管反応性を算出する SPECT も代替法として広く利用されている。しかし、PET は放射線被曝があるため同一患者での繰り返し撮像が困難であり、利用可能な施設が限定されコストも高いことから、臨床的汎用性が低いという欠点がある。SPECT は PET に比べるとコンパクトでコストも安く、被曝量も低いが、空間分解能や感度が低いという欠点がある。また、SPECT ではアセタゾラミド投与による重篤な副作用の可能性がある。これに対して、MRI は非侵襲的であり、経時的に何度でも撮像可能で、装置の普及率も高く、高分解能な画像が得られるという多くの利点を有することから、PET や SPECT の代替法として MRI による OEF 計測の実現が強く望まれている。

MRI では血中ヘモグロビンの酸素化・脱酸素化の比率を磁化率変化として捉えることができるため、磁化率変化に鋭敏な T2\*緩和や位相差の情報を基にした OEF 計測の研究が国内外で進められてきた。しかし、これらは特殊な撮像法であることや血流低下の患者に不向きであるため、脳虚血患者に対する研究はほとんど行われておらず、MRI による臨床応用可能な OEF 計測法は現時点で確立されていない。

### 2. 研究の目的

我々は最初の研究(Kudo K, et al. J Cereb Blood Flow Metab 2016, 5 の雑誌論文③)にて、3 テスラ MRI による定量的磁化率マップ(quantitative susceptibility mapping, QSM)を用いて OEF を算出する手法を開発し、血行力学的脳虚血患者における OEF 上昇を捉えることに成功した。しかし先行研究では、QSM-OEF の相対値(患側/健側比)は PET-OEF と良好な相関が得られたものの、絶対値(OEF 値)の精度は不十分であった。これは、QSM による OEF 算出では静脈の磁化率変化を利用しているため、その精度は静脈の描出能や磁化率変化の検出感度に依存するが、先行研究では、細かな静脈の磁化率変化を検出可能な最適撮像パラメータの検討は行っておらず、静脈描出能の精度が不十分であったためと考えられる。また、硬膜静脈洞などの脳実質外静脈の磁化率変化や出血後のヘモジデリン沈着などの脱酸素化ヘモグロビン以外の磁化率変化が OEF 算出にエラーを生じるという課題もあった。

そこで本研究では、磁化率効果の高い7テスラ MRI による高分解能高コントラスト画像を用いて先行研究の問題解決とさらなる技術の発展に取り組み、その解析手法を3テスラ MRI へ応用することで、PET に代わる無侵襲で高精度な OEF 計測法の確立を目指した。具体的には以下の目標を掲げ、研究に取り組んだ。

- (1) 高精度 OEF 算出法の開発： OEF 算出対象外領域の自動除去と微細静脈抽出の画像処理アルゴリズムを開発する。
- (2) 血行力学的脳虚血患者における QSM-OEF 画像の精度検証： 血行力学的脳虚血患者を対象に、7 テスラ MRI と提案手法(1)を用いて高精度 QSM-OEF 画像を生成し、PET-OEF 画像と比較することで、その絶対値・相対値の精度を明らかにする。また、SPECT と比較し、脳卒中イベントや周術期合併症の予測精度を明らかにする。
- (3) 3 テスラ MRI での精度検証： 提案手法(1)を3テスラ MRI にも適用し、PET と比較することで精度検証する。
- (4) 高分解能 QSM による OEF 算出精度の検証： 7 テスラ MRI での高分解能 QSM 画像での OEF 算出精度を明らかにする。

### 3. 研究の方法

#### (1) 高精度 OEF 算出法の開発

QSM 画像内の微細な静脈抽出にはガウシアンハイパスフィルターを、OEF 計算に影響を与える領域(石灰化や出血後のヘモジデリン沈着、硬膜静脈洞などの太い血管)の除外にはガウシアンローパスフィルターを前処理として新たに組み込んだ。QSM 画像からの OEF 算出式は、先行研究と同じく  $\text{OEF} = (\Delta\chi \times P_v) / (\Delta\chi_{\text{do}} \times Hct)$  で、 $\Delta\chi$  は QSM 画像内(VOI サイズ 25×25×25mm)の静脈と周辺組織(つまり、VOI 内の抽出静脈とそれ以外の領域)との磁化率差、 $\Delta\chi_{\text{do}}$  は 0.18ppm (CGS 単位)、 $Hct$  は 0.45、 $P_v$  は 7.0 として計算した。

#### (2) 血行力学的脳虚血患者における QSM-OEF 画像の精度検証

- ① 慢性期の片側性主幹動脈狭窄または閉塞患者 39 例を対象とし、7 テスラ MRI 装置(GE 社製 Discovery MR950)を用いて撮像した。QSM の元画像である T2\*強調画像は 3D-SPGR にて撮像し、ボクセルサイズは 0.5×0.5×0.5mm とした。QSM 画像の作成は、背景位相除去は

RESHARP 法<sup>1)</sup>、磁化率算出は微細静脈の描出能に優れている MUDICK 法<sup>2)</sup>を用いた。PET(島津社製 SET-3000GCT/M)は<sup>15</sup>O<sub>2</sub>持続吸入法にて撮像した。QSM-OEF 算出処理は(1)の手法を適用した。ROI 計測には 3D Stereotaxic ROI Template (3D-SRT)<sup>3)</sup>の中大脳動脈(MCA)領域を用い、QSM-OEF と PET-OEF との絶対値と患側/健側比を比較した。また、過去研究<sup>4)</sup>から PET-OEF の患側/健側比 1.09 以上を上昇群、以下を正常群として評価した。統計には Pearson の相関係数、線形回帰分析、ROC 解析を用い、本手法による QSM-OEF と PET-OEF を比較し精度評価を行った。

- ② 片側性主幹動脈狭窄 77 例に対し、頸動脈内膜剥離術(CEA)術前に 7 テスラ MRI を実施し、①と同撮像条件・処理手法にて QSM-OEF を算出した。CEA 術前と術直後の SPECT により脳血液量(CBF)を計測した。3D-SRT を用いて MCA 領域の ROI を計測し、QSM-OEF の患側/健側比と術後過灌流(術前 CBF に比して術後 CBF が 100% 増以上)との予測精度について検討した。
- ③ 片側・両側の脳主幹動脈狭窄・閉塞患者 70 例に対し、7 テスラ MRI にてアセタゾラミド負荷を実施し、①と同条件にて負荷前と負荷後 5 分・10 分・15 分・20 分の 5 時点撮像し、①と同処理手法にて各時点の QSM-OEF を算出した。患側 97 半球における負荷前後の QSM-OEF の変化量(負荷前との比)と<sup>15</sup>O<sub>2</sub>-PET での各脳循環代謝量との関係について検討した。

### (3) 3 テスラ MRI での精度検証

慢性期の片側性主幹動脈狭窄・閉塞患者 27 例を対象とし、3 テスラ MRI 装置(GE 社製 Signa HDxt)を用いて撮像した。QSM の元画像である T2\*強調画像は 3D-SPGR にて撮像し、ボクセルサイズは 0.5×0.5×2.0mm とした。以降は(2)-①と同処理手法にて QSM-OEF を算出した。MCA の ROI を計測し、3 テスラ MRI による QSM-OEF と PET-OEF を比較し精度評価を行った。

### (4) 高分解能 QSM による OEF 算出精度の検証

これまでに開発した QSM-OEF 計測法について、画像分解能の違いが OEF 算出精度に与える影響を検証した。内容としては、慢性期片側性主幹動脈狭窄・閉塞患者 37 例を対象とし、7 テスラ MRI にて撮像した 2 種類の T2\*強調画像(ボクセルサイズ：高分解能は 0.25×0.25×0.5mm、低分解能は 0.5×0.5×0.5mm)から、(2)-①と同処理手法にて QSM-OEF を算出した。MCA の ROI を計測し、各分解能の QSM-OEF の絶対値と患側/健側比を PET-OEF と比較した。

## 4. 研究成果

### (1) 高精度 OEF 算出法の開発

ガウシアンローパスフィルターを前処理として適用したことにより、石灰化や出血後のヘモジデリン沈着、太い静脈などを概ね除去することが可能となった。また、ガウシアンハイパスフィルターにより、微細な静脈の抽出が可能となった。本処理は以下の(2)～(4)の研究成果に適用した。本処理では、OEF 算出エラー領域の一部(深部灰白質の生理的鉄沈着などの高磁化率領域)は、ローパスフィルターのみでは除外しきれなかったため、今後は改善手法を検討することにより、さらなる信頼性向上をめざす予定である。

### (2) 血行力学的脳虚血患者における QSM-OEF 画像の精度検証

- ① 本手法により作成された QSM-OEF 画像は PET-OEF 画像と視覚的にも良く一致する結果となった(図 1)。QSM-OEF と PET-OEF の患側/健側比における相関係数は、全症例(39 名)では 0.69 ( $P<0.001$ )、PET-OEF 上昇群(11 名)では 0.79 ( $P=0.004$ )と高い相関を示した。また、PET-OEF 上昇群での絶対値における相関係数は、0.64 ( $P=0.001$ )と高い相関を示したが、全症例・正常群では有意な相関は認められなかった。PET-OEF 上昇群のうち QSM-OEF 上昇となったのは 9 名、PET-OEF 正常群(28 名)のうち QSM-OEF が正常であったのは 24 名であり、感度は 0.82、特異度は 0.86 となった。以上のことから、本手法における QSM-OEF の患側/健側比は、血行力学的脳虚血の重症度判定に使用可能であることが示唆された。本成果は 5 の雑誌論文②にて報告した。

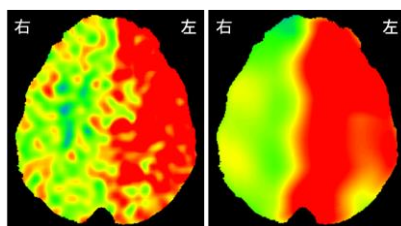


図 1 : 74 歳男性、左内頸動脈閉塞の患者の PET-OEF 画像(左図)と QSM-OEF 画像(右図)。QSM-OEF(患側/健側比 1.35)では PET-OEF(患側/健側比 1.46)と同様に左大脳半球の OEF の上昇が認められた。

- ② 13%(10 例)で術後過灌流を認めた。多変量解析では QSM-OEF の高い患側/健側比が CEA 後過灌流の発症に有意に関与していた。CEA 術後過灌流発症の予知に対する QSM-OEF 患側/健側比の感度 90%、特異度 84%であった。以上のことから、QSM-OEF は CEA 術後過

灌流のリスクにある患者を検出可能であることが示唆された。本成果は5の雑誌論文①にて報告した。

- ③ アセタゾラミド負荷後の QSM-OEF 変化量は、5 分で最も大きく、10 分・15 分・20 分と経時的に低下した。QSM-OEF 変化量は、PET にて計測した脳血液量(CBV)および OEF と正の相関を示したが、20 分後には相関係数は低下した。以上のことから、アセタゾラミド負荷 5 分後での QSM-OEF 変化は、血行力学的脳虚血患者における脳血行動態を把握可能であることが示唆された。本成果は5の学会発表①にて報告した。

### (3) 3 テスラ MRI での精度検証

3 テスラ MRI での QSM-OEF 画像についても7テスラ MRI と同様に、PET-OEF 画像と視覚的にも良く一致する結果となった(図 2)。QSM-OEF と PET-OEF の患側/健側比における全症例での相関係数は 0.71 ( $P<0.001$ )と高い相関を示した。また、感度は 0.83、特異度は 0.86 となった。このことから、本手法が7テスラ MRI だけでなく3テスラ MRI にも適用可能であり、血行力学的脳虚血の重症度判定に使用可能であることが示唆された。本成果は5の学会発表③にて報告した。

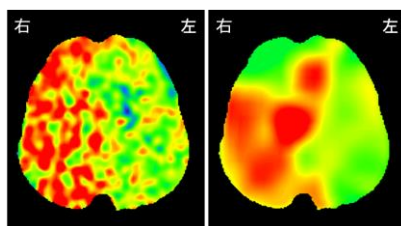


図 2 : 74 歳男性、右内頸動脈閉塞の患者の PET-OEF 画像(左図)と QSM-OEF 画像(右図)。QSM-OEF(患側/健側比 1.27)では PET-OEF(患側/健側比 1.46)と同様に右大脳半球の OEF の上昇が認められた。

### (4) 高分解能 QSM による OEF 算出精度の検証

QSM-OEF と PET-OEF の患側/健側比(相対値)における全症例(37 名)での相関係数は、高分解能では 0.70、低分解能では 0.65 といずれも高い相関が得られた。このことから、脳虚血における重症度の指標となる OEF 相対値の変化は、高分解能 QSM でなくとも把握可能であることが示された。一方、OEF 上昇群(11 名)における QSM-OEF 絶対値は、高分解能では PET-OEF と有意な相関を認めたが、低分解能では認めなかった。高分解能 QSM で描出される微細静脈が、局所の OEF 算出の精度向上に寄与していると考えられ、より真値に近い OEF 値を得るためには高分解能 QSM が必要であることが示唆された。本成果は5の学会発表②にて報告した。

### <参考文献>

1) Sun H, et al. Magn Reson Med. 2014;71(3):1151-1157. 2) Sato R, et al. Magn Reson Med Sci. 2017;16(4): 340-350. 3) Takeuchi R, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004;31(4):578-589. 4) Chida K, et al. J Nucl Med. 2011;52(4):511-518

### 5. 主な発表論文等

#### [雑誌論文] (計 8 件)

- ① 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. AJNR Am J Neuroradiol. 2017;38(12):2327-2333 査読あり  
doi: 10.3174/ajnr.A5390
- ② Uwano I, Kudo K, Sato R, Ogasawara K, Kameda H, Nomura JI, Mori F, Yamashita F, Ito K, Yoshioka K, Sasaki M: Noninvasive Assessment of Oxygen Extraction Fraction in Chronic Ischemia Using Quantitative Susceptibility Mapping at 7 Tesla. Stroke. 2017;48(8):2136-2141 査読あり  
doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017166
- ③ Kudo K, Liu T, Murakami T, Goodwin J, Uwano I, Yamashita F, Higuchi S, Wang Y, Ogasawara K, Ogawa A, Sasaki M: Oxygen extraction fraction measurement using quantitative susceptibility mapping: Comparison with positron emission tomography. J Cereb Blood Flow Metab. 2016;36(8):1424-33 査読あり  
doi: 10.1177/0271678X15606713

#### [学会発表] (計 3 件)

- ① 藤本健太郎、上野育子、島田泰良、吉田純、大志田創太郎、小島大吾、野村順一、藤原俊朗、小林正和、佐々木真理、小笠原邦昭：定量的磁化率強調画像上のアセタゾラミド負荷直後の脳血流変化を用いた血行力学的脳虚血の重症度検出。第 44 回日本脳卒中学会学術集会。2019 年 3 月 (横浜)

- ② 上野育子、藤本健太郎、小笠原邦昭、伊藤賢司、佐々木真理：7T 高分解能定量的磁化率マップピングを用いた慢性脳虚血患者の OEF 計測. 第 46 回日本磁気共鳴医学会大会. 2018 年 9 月 (金沢)
- ③ 上野育子、大志田創太郎、藤本健太郎、小笠原 邦昭、山下典生、伊藤賢司、森太志、松田豪、工藤與亮、佐々木真理：3 Tesla 定量的磁化率マップを用いた慢性脳虚血患者の OEF 計測：PET との比較. 第 24 回東北脳循環カンファレンス. 2017 年 11 月 (仙台)

〔図書〕 (計 0 件)

無し

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

無し

○取得状況 (計 0 件)

無し

〔その他〕

無し

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：小笠原 邦昭

ローマ字氏名：(OGASAWARA, Kuniaki)

所属研究機関名：岩手医科大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号 (8 桁)：00305989

研究分担者氏名：佐々木 真理

ローマ字氏名：(SASAKI, Makoto)

所属研究機関名：岩手医科大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号 (8 桁)：80205864

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：工藤 與亮

ローマ字氏名：(KUDO, Kohsuke)

研究協力者氏名：山下 典生

ローマ字氏名：(YAMASHITA, Fumio)

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。