

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 23 日現在

機関番号：31201

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2015～2016

課題番号：15H06560

研究課題名(和文) 7T超高磁場MRIを用いた新たな無侵襲脳循環代謝評価法の開発とその応用

研究課題名(英文) Development and application of novel non-invasive measurement for cerebral blood flow and metabolism using ultra-high field magnetic resonance imaging

研究代表者

千田 光平 (Chida, Kohei)

岩手医科大学・医学部・助教

研究者番号：30611016

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、7TMRIデータのIVIM解析に最適なDWI撮像パラメータを設定し、一般的なIVIMパラメータであるfivim、D\*、ADCから脳血流量と相関する可能性があるdCBFの算出に成功した。また、健常者10例と慢性脳主幹動脈狭窄・閉塞症患者30例のIVIM撮像および同患者30例の150-PET撮像を達成した。現在、全例における各IVIMパラメータマップを算出し、PET画像との比較を行っている。一方で、撮像時間延長を抑制するため、拡散検出磁場を3軸と設定したため、DT解析に最低限必要な6軸での撮像ができなかったため、dCMR02マップの作成は困難であった。

研究成果の概要(英文)：First, optimal parameters for intravoxel incoherent motion (IVIM) analysis at 7TMRI were defined. And then, the techniques for the fast estimation of the parameters in IVIM analysis such as fivim, D\*, ADC was developed and for calculating dCBF map from the IVIM parameters. 7TMRI were performed in 10 healthy subjects and 30 patients with chronic MCA or ICA occlusive disease. Those patients also underwent 150-PET. The IVIM data are under investigation for comparison with 150-PET data after the co-registration procedure. While scanning with at least six axis of motion probing gradient was necessary for diffusion tensor (DT) analysis, three axis of motion probing gradient was used to reduce scanning time in this study. As the results, we could not obtain the dCMR02 map in this time.

研究分野：脳血管外科、脳循環代謝、脳核医学

キーワード：超高磁場MRI 脳循環代謝 脳酸素摂取率 IVIM 拡散強調画像 頸動脈内膜剥離術後過灌流

### 1. 研究開始当初の背景

慢性脳主幹動脈閉塞狭窄性疾患の重症度や脳梗塞の再発率を評価するためには、positron emission tomography (PET) や single-photon emission computed tomography (SPECT) による脳循環代謝測定が必要不可欠である。中でも PET における酸素摂取率 (oxygen extraction fraction : OEF) 上昇症例は、脳梗塞の再発率が高く血行再建術の適応とされてきた<sup>1)</sup>。また、頸部頸動脈狭窄症に対する血行再建術 (内膜剥離術あるいはステント留置術) 後 1% にみられる過灌流症候群は、神経脱落症状やけいれんを来し、頭蓋内出血を合併した場合の死亡率が非常に高い<sup>2)</sup>。また、過灌流は無症候であっても頸部血行再建術の約 10% に出現する認知機能障害の原因となる<sup>3)</sup>。術後過灌流は術前にアセタゾラミド負荷脳血流 SPECT を行い脳血管反応性低下の有無を評価をすることで、術前予測できる<sup>4)</sup>。

近年超高磁場 7 tesla magnetic resonance imaging (7TMRI) が本邦にも導入されつつある。しかし、7TMRI においては解剖学的微細構造の研究が中心であり、現時点で脳循環代謝の測定法は検討されていない。そこで我々は、MRI における拡散強調画像 (diffusion weighted imaging : DWI) の intravoxel incoherent motion (IVIM)<sup>5)</sup> という概念から灌流と拡散の定量化を行うことで、大脳皮質および白質の空間分解能の高い cerebral blood flow (CBF) の画像化が可能であることに着目した。また MRI における拡散テンソル (diffusion tensor : DT) 解析の fractional anisotropy (FA) 値は神経線維の myelination の程度を反映する<sup>6)</sup> ため、大脳白質の神経線維障害の評価に用いられてきた。さらに内頸動脈狭窄症に対する、頸動脈内膜剥離術後の大脳白質 FA 値の増加は、術後認知機能の改善と関連した<sup>7)</sup>。以上から FA 値は大脳白質の脳代謝と相関する可能性が示唆される。つまり FA 値を測定することで、大脳白質の脳酸素消費量 (cerebral metabolic rate of oxygen : CMRO<sub>2</sub>) の分布を捉えられる可能性があり、これを 7TMRI で行うことで、空間分解能の高い CMRO<sub>2</sub> 画像を得られる。

OEF は CMRO<sub>2</sub> および CBF の関数であることから、IVIM と DT 解析を用いて CBF および CMRO<sub>2</sub> の画像化が可能となれば、一回の DWI 撮像によって OEF の画像化が可能になるという着想に至った。本研究では超高磁場ヒト用 7TMRI による超高精細画像 DWI を用いることにより、新たな無侵襲かつ空間分解能の高い酸素摂取率画像の開発を目指す。さらに頸部頸動脈狭窄症に対する血行再建術後

過灌流の予知に応用し、本法の有用性を明らかにする。

### 2. 研究の目的

7TMRI を使用し、無侵襲に脳循環動態を計測し、現在の脳循環代謝の gold standard である <sup>15</sup>O-PET の結果と比較するという研究は独創的である。また、15年前に研究専用で使用されていた 3TMRI が現在臨床機として稼働しているように、7TMRI も近い将来臨床機となることが期待される。その時に 7TMRI の脳循環代謝動態の測定法が確立されているためには、現時点で新たな測定法の開発が必要である。さらに、脳循環代謝を測定する意義が確立している頸部頸動脈病変に対する血行再建術後合併症の予知へ応用し、本法の有用性を評価しておくことは、意義深いと考える。

本研究では、慢性脳主幹動脈狭窄閉塞性疾患を対象に <sup>15</sup>O-PET および 7TMRI を行い、7TMRI より非侵襲的に撮像で得られた DWI から、大脳白質の空間分解能の高い OEF 画像を作成し、gold standard としての <sup>15</sup>O-PET 画像と比較することで、DWI-OEF 画像が PET-OEF 画像に取って代わられる精度を持つかどうかを明らかにし、DWI-OEF 画像が頸部頸動脈狭窄症に対する血行再建術後過灌流の予知できるかどうかを明らかにすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

本研究では、研究期間である 2 年で以下の達成を目指す。

- (ア) 7TMRI を用いた DWI を最適化し、IVIM 解析により dCBF マップを作成する。
- (イ) 7TMRI を用いた DT 解析用の DWI を最適化し、FA マップから大脳白質の dCMRO<sub>2</sub> マップを作成する。
- (ウ) 慢性脳主幹動脈閉塞性疾患患者において、dCBF および dCMRO<sub>2</sub> の各マップの <sup>15</sup>O-PET で得られる CBF および CMRO<sub>2</sub> に対する精度を、大脳白質を中心に検証する。
- (エ) さらに解析ソフトを用いて dCBF および dCMRO<sub>2</sub> から、大脳白質の dOEF を画像化し、<sup>15</sup>O-PET に対する精度を検証する。
- (オ) 慢性脳主幹動脈閉塞狭窄性疾患患者に対し、SPECT および <sup>15</sup>O-PET の測定を実施する。<sup>15</sup>O-PET においては CBF、CBV、OEF および CMRO<sub>2</sub> を計測および算出する。

#### 【平成 27 年度】

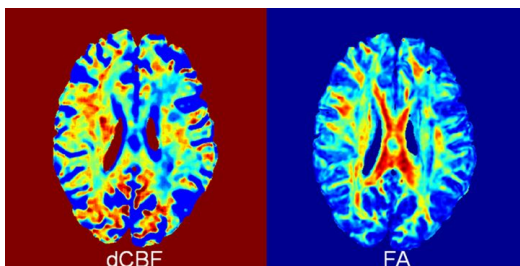
1. データ収集および画像作成法の確立  
健常ボランティアを対象に 7TMRI (Discovery MR950) を用いて DWI を撮像、IVIM パラメータの正常域を算出し、

以下の計算式に基づき dCBF マップを作成する：

$$CBF \text{ (ml/100ml/min)} \\ = 60 \times 6 \lambda_{H2O} / L \langle l \rangle \times f \times 100 \times D \\ = 130 \times f \times D^* \text{ (} 10^{-3} \text{mm}^2 \text{s}^{-1} \text{)}^6$$

ただし  $\lambda_{H2O}$ (信号源水容積)=0.78 L(総毛細血管長)=2mm  $\langle l \rangle$ (平均毛細血管セグメント長)=0.108mm、 $f$ : 灌流比、 $D^*$ : 疑似拡散係数

上記については、健常ボランティア 10 例を対象に同 7TMRI を用いた DWI を撮像、FA 値の画像化を行い、大脳白質の dCMRO<sub>2</sub> マップを作成する。下図は、上記式を元に、過去に撮像した左内頸動脈閉塞症患者データを用いて作成した dCBF map と FA map の例である。



#### 【平成 28 年度】

1. dCBF、dCMRO<sub>2</sub> の <sup>15</sup>O-PET に対する精度の検証

慢性脳主幹動脈閉塞狭窄性疾患患者 (50 例) に対し、下記の検査を行う。

- <sup>15</sup>O-PET により CBF、CBV、OEF および CMRO<sub>2</sub> の測定を行う。装置は島津社製 HEADTOME V1 を用い、C<sup>15</sup>O<sub>2</sub>、<sup>15</sup>O<sub>2</sub>、C<sup>15</sup>O ガスをトレーサーとして、定常吸入平衡法 (steady state 法) にて上記パラメータを定量化する。(担当: 大学院生)
- 7TMRI にて前述の確立した測定法を用い dCBF を計測。(担当: 研究協力者藤原、大学院生)
- 同様に 7TMRI にて dCMRO<sub>2</sub> を計測。(担当: 研究協力者藤原、大学院生)

その後 dCBF および dCMRO<sub>2</sub> を各々 <sup>15</sup>O-PET と比較し、大脳白質を中心にその画像の相関を検証する。この際、statistical parametric mapping (SPM) を用い、解剖学的標準化により大脳白質を微細に標準化する。標準化された各微細区域を自動的に割り当て、客観的な解析を行う。(担当: 研究代表者千田)

2. 同 30 症例に対し、7TMRI を用いた DWI を撮像、dCBF および dCMRO<sub>2</sub> の各マップを作成し、画像統計解析ソフトウェア SPM を用いて SPECT および <sup>15</sup>O-PET の

各画像と位置合わせを行い、その精度を検証する。下図は、上記症例の 3TMRI における dCBF および dCMRO<sub>2</sub> マップである。各パラメータの低下部位が <sup>15</sup>O-PET と類似している。

3. さらに下記の計算式に基づき、画像演算にて dCBF と dCMRO<sub>2</sub> から dOEF を算出する。

$$rCMRO_2 = rCBF \times rOEF \times \text{動脈血酸素含量}$$

4. これにより得られた dOEF を SPM を用いて <sup>15</sup>O-PET の OEF 画像と比較し、その精度を検証する。

研究代表者 千田: 専門は脳血管外科、脳核医学、脳循環代謝。研究総括とともに、7TMRI から得られた dCBF、dCMRO<sub>2</sub>、dOEF 画像および <sup>15</sup>O-PET 画像の解析を行い、比較検討する。

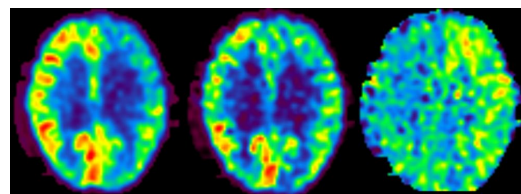
研究協力者 藤原: 専門は磁気共鳴医学。7TMRI を用いた DWI における IVIM パラメータの正常域を算出し、CBF マップを作成するソフトウェアを開発する。また DTI における FA 値の画像化を行い、大脳白質の CMRO<sub>2</sub> マップを作成するソフトウェアを開発する。

大学院生: 7TMRI や <sup>15</sup>O-PET を用いてデータ収集および解析を行う。

#### 4. 研究成果

##### 【平成 27 年度】

初年度は、健常ボランティア 5 名および慢性中脳動脈閉塞症患者 12 名に対して、7TMRI を用いて DWI を実施した。同症例については、<sup>15</sup>O-gas PET の撮像も実施した。また、頸部頸動脈狭窄閉塞症患者については、7TMRI にて DWI を撮像することに加え、脳血流量確認のために SPECT を撮像した。さらに、狭窄率や流速、頸動脈プラークの性状との関連を調査するため、通常の超音波エコー検査に加え、造影超音波エコー検査も実施した。下図は左内頸動脈狭窄症患者の <sup>15</sup>O-PET である。



CBF CMRO<sub>2</sub> OEF

##### 【平成 28 年度】

最終年度までには、以下を達成した。

1. 7TMRI にて IVIM 解析に最適な DWI 撮像パラメータを設定した。
2. 高解像度 IVIM データから、一般的に推

定可能な IVIM パラメータである  $f_{ivim}$ 、 $D^*$ 、ADC を高速に推定可能とし、dCBF の計算を可能とした。

3. 健常者 10 例と慢性脳主幹動脈狭窄・閉塞症患者 30 例の IVIM 撮像を達成した。
4. 同患者 30 例の  $^{15}\text{O}$ -PET 撮像を達成した。

作成した各 IVIM パラメータマップと PET 画像との位置合わせを行い、現在比較を行っている。

また、慢性脳主幹動脈狭窄・閉塞症患者では、一般的に脳循環代謝評価に用いられている single photon emission tomography および 1.5TMRI も撮像し、これらの精度について学会発表を行った。これらの結果は、今回提案した方法で得られた結果と比較する予定である。一方で、IVIM 解析に最適な撮像パラメータの設定は達成できたが、撮像時間延長を抑制するため、拡散検出磁場 (motion probing gradient : MPG) を 3 軸と設定した。そのため、DT 解析に最低限必要となる MPG6 軸での撮像ができず、dCMRO<sub>2</sub> マップの作成が困難であった。

#### <引用文献>

1. Yamauchi H, Higashi T, Kagawa S, Nishii R, Kudo T, Sugimoto K, Okazawa H, Fukuyama H. Is misery perfusion still a predictor of stroke in symptomatic major cerebral artery disease? *Brain* 135:2515-2526, 2012
2. Ogasawara K, Sakai N, Kuroiwa T, Hosoda K, Iihara K, Toyoda K, Sakai C, Nagata I, Ogawa A, Japanese Society for Treatment at Neck in Cerebrovascular Disease Study G. Intracranial hemorrhage associated with cerebral hyperperfusion syndrome following carotid endarterectomy and carotid artery stenting: retrospective review of 4494 patients. *J Neurosurg* 107:1130-1136, 2007
3. Ogasawara K, Yamadate K, Kobayashi M, Endo H, Fukuda T, Yoshida K, Terasaki K, Inoue T, Ogawa A. Postoperative cerebral hyperperfusion associated with impaired cognitive function in patients undergoing carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 102:38-44, 2005
4. Oshida S, Ogasawara K, Saura H, Yoshida K, Fujiwara S, Kojima D, Kobayashi M, Yoshida K, Kubo Y, Ogawa A. Does preoperative measurement of cerebral blood flow with acetazolamide challenge in addition to preoperative measurement of cerebral blood flow at the resting state increase the predictive accuracy

of development of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy? Results from 500 cases with brain perfusion single-photon emission computed tomography study. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 55:141-148, 2015

5. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 161:401-407, 1986
6. Nair G, Tanahashi Y, Low HP, Billings-Gagliardi S, Schwartz WJ, Duong TQ. Myelination and long diffusion times alter diffusion-tensor-imaging contrast in myelin-deficient shiverer mice. *Neuroimage* 28:165-174, 2005
7. Sato Y, Ito K, Ogasawara K, Sasaki M, Kudo K, Murakami T, Nanba T, Nishimoto H, Yoshida K, Kobayashi M, Kubo Y, Mase T, Ogawa A. Postoperative increase in cerebral white matter fractional anisotropy on diffusion tensor magnetic resonance imaging is associated with cognitive improvement after uncomplicated carotid endarterectomy: tract-based spatial statistics analysis. *Neurosurgery* 73:592-598; discussion 598-599, 2013
8. Le Bihan D, Turner R. The capillary network: a link between IVIM and classical perfusion. *Magnetic resonance in medicine: official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 27:171-178, 1992

#### 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 1 件)

1. Yoshida J, Ogasawara K, Chida K, Oikawa K, Matsumoto Y, et al. 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* 38:1-9, 2016 doi: 10.1080/01616412.2015.1114291

〔学会発表〕(計 2 件)

1. Kohei Chida、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、Asia Pacific Stroke Conference 2016、平成 28 年 7 月 15 日、ブリスベン(オーストラリア)
2. 千田光平、頸部頸動脈血行再建術後過灌注予知における頭部 MRA の有用性と acetazolamide 負荷脳血流 SPECT 施行の効率化、第 45 回脳卒中の外科学会学術集会、平成 28 年 4 月 15 日、さっぽろ芸術文化の館(北海道・札幌)

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

千田 光平 (CHIDA, Kohei)  
岩手医科大学・医学部・脳神経外科学講座・助教  
研究者番号：30611016

### (2)研究分担者

( )

研究者番号：

### (3)連携研究者

( )

研究者番号：

### (4)研究協力者

藤原 俊朗 (FUJIWARA, Shunro)  
岩手医科大学・脳神経外科学講座・助教