

Non-invasive Perfusion-weighted MRI の臨床的評価

高 須 深 雪

広島大学医学部放射線医学講座 (主任: 伊藤勝陽教授)

受付 平成12年9月8日

受理 平成12年11月1日

脳灌流の画像化は現在主に single-photon emission computed tomography (SPECT) でなされているが, positron emission tomography (PET) や造影剤を用いた MRI の手法も用いられている。更に近年, MRI の新しいパルス系列として, arterial spin labeling 法 (ASL 法) を用いた MR 脳灌流強調画像が報告されてきている。今回我々は脳疾患患者に対して, 臨床用の 1.5 T 超伝導 MRI 装置を使用し, ASL 法を応用したパルス系列である FAIR (flow-sensitive alternating inversion recovery) と, 造影剤を用いた灌流強調画像 (perfusion-weighted image, 以下 PWI) を比較検討した。

結果は以下の通りである。

1. PWI で高灌流を示した8病変のうち7病変が FAIR 画像でも高信号を示し, 高灌流病変に対する FAIR の検出率は88%であった。
2. PWI で低灌流を示した41病変のうち13病変が FAIR 画像でも低信号を示し, 低灌流病変に対する FAIR の検出率は32%であった。
3. PWI で低灌流を示した病変で, FAIR で検出されたものはそうでないものに比較して相対的脳血液量と相対的脳血流量が有意に低かった。
4. FAIR で灌流異常が検出された病変については, 相対的脳血流量あるいは相対的脳血液量と FAIR の信号強度の間に正の相関が見られた。
5. PWI で無信号を示した7病変のうち, 5病変は FAIR 画像で明瞭な高信号として検出された。

FAIR は background に対する脳実質の信号が低く, 低灌流病変に対する検出能に問題があるが, 半定量的に脳血流の評価が可能であり, 臨床上有用と考えられた。

Key words : Flow-sensitive Alternating Inversion Recovery, Arterial Spin Labeling, Perfusion-weighted Image, Cerebral blood flow

脳器質の疾患に対する非侵襲的検査法としては, 形態学的な検査法として CT, MRI が, 脳血流を中心とする機能検査法として SPECT が知られている。これらの検査法を組み合わせることにより脳器質的疾患の血行動態に関する理解が深まり, 臨床への寄与も増大する。特に脳血流の画像化については, 近年の臨床 MRI 装置の進歩に伴い, MRI による脳血流イメージングが中心的役割を果たすようになってきている。本稿の目的は, 近年注目されつつある内因性 MR 血流イメージングの一手法である FAIR (flow-sensitive alternating inversion recovery) と, MRI を用いた脳血流の評価に関してはその有用性がすでに確立している, 造影剤を用いた perfusion-weighted image (PWI) による灌

流異常を比較検討し, FAIR の有用性について評価することである。

原 理

MRI による灌流の測定法は次の様に分類される。

- 1) 常磁性体造影剤 (Gd 製剤) の急速投与による方法
- 2) BOLD (blood oxygen level dependent) 法^{9,15-17,31,33)}
- 3) ASL 法

これらは磁化率変化を測定する方法であり, 1) は外因性の非拡散物質を用いる方法, 2) は内因性の oxyhemoglobin と deoxyhemoglobin の相対的变化を測定する方法, 3) は血液のプロトンを内因性造影剤と

して用いる方法である。

このうち2) 3) は造影剤を投与しない点で全く非侵襲的であるが2) は脳局所の oxyhemoglobin と deoxyhemoglobin の不均衡を捉える方法であり、直接脳血流量を画像化するわけではない。脳の perfusion の測定には3) が理想的であるが、3) の方法についてはその有用性と限界についての臨床的な検討は十分になされていない。現時点では最もデータ収集が簡便で信頼性の高いため、臨床的に多用されているのは、1) の造影剤による方法である。本研究では、1) 及び、3) の一法である FAIR を比較検討する。

1. 常磁性体造影剤 (Gd 製剤) の急速投与による方法 (以下 PWI)

経静脈性に急速投与された高濃度の Gd 製剤が組織の血管床を通過するとき、血管内の高濃度の Gd と血管周囲のプロトンとの間に大きな磁化率の相違、すなわち局所の磁場勾配が生じ、その結果 T2* 強調像で信号が低下する^{9,15,16)}。特に脳組織では血液脳関門が存在し、Gd 製剤が血管外へ漏出しないため、脳血流量に比例して急激な信号低下とピーク形成、信号回復が計測される。この T2* のダイナミックデータから、見かけの T2* 緩和変化率 ($\Delta R2^*$) が次式により求められる²³⁻²⁵⁾。

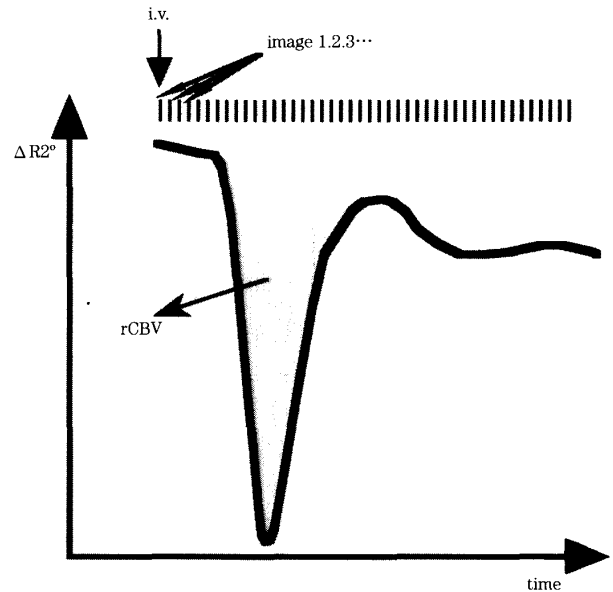


Fig. 1. When a compact bolus of Gadolinium-contrast media is administered and passes through the cerebrovascular system in high concentration, transient signal loss is seen in and around blood vessels on T2*-weighted images.

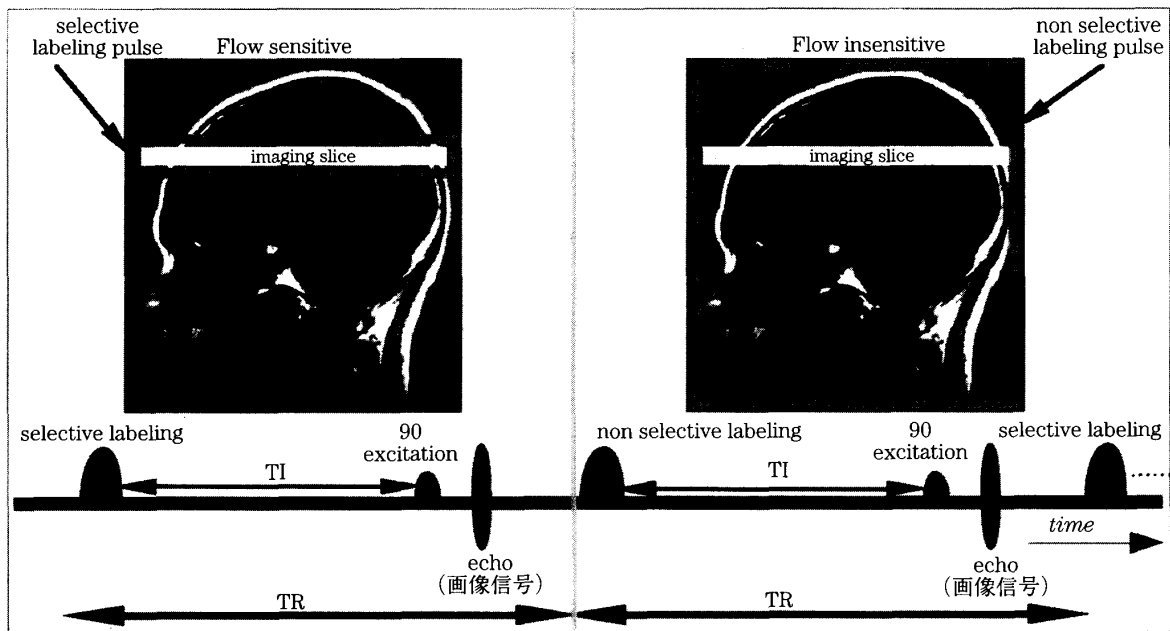


Fig. 2a. Illustration and timing diagram for singleslice FAIR pulse sequence.

Magnetization is inverted by applying a slice selective labeling pulse and non-selective labeling pulse. For flow insensitive image, all imaging pulses except non-selective labeling pulse are similar as flow sensitive image. After an inflow time TI, the data (echo) are acquired. Inflow of non-labeled blood is detected by subtraction of the two images.

$$\Delta R2^* = -\ln[SI(t)/SI(0)]/TE$$

SI (t) : 各時間毎の信号強度

SI (0) : 造影剤到達前の信号強度の平均値

TE : エコー時間

次に、関心領域の時間- $\Delta R2^*$ 曲線を作成し (Fig. 1), ガンマ曲線に近似させることで、血行動態に関するパラメータの算出を行う。まず、時間- $\Delta R2^*$ 曲線の時間積分から相対的脳血流量 (rCBV) が計算される。

$$rCBV = \int \Delta R2^* dt$$

次に、各々の時間と $\Delta R2^*$ の積の時間積分を rCBV で除した値を相対的平均通過時間 (relative mean transit time, rMTT) とする。

$$rMTT = \frac{\int (t \Delta R2^*) dt}{\int \Delta R2^* dt} \\ = \frac{\int (t \Delta R2^*) dt}{rCBV}$$

相対的脳血流量インデックス (rCBF index) は Rosenらの方法²⁴⁾に従って、次式で表される。

$$rCBF \text{ index} = rCBV/rMTT$$

ただし関心領域が側副血行路からの供給を受けていないこと、血液脳関門の破綻がないこと、局所の Gd 濃度と $T2^*$ 変化率が量的に相関するモデルであることが前提となる。

2. FAIR

FAIR 法は、造影剤を用いることなく血液のプロトンを選択的に標識する方法である。Fig. 2a は FAIR 法の模式図と印加するパルスの時間経過を表しているが、図の如くまず標識パルスをスライス面に選択的に与え (selective labeling pulse), 一定時間 (inversion time, TI) 後, スライス外の血液がスライス面に流入し信号が変化した時点で echo 信号を採取し, 画像を得る (flow-sensitive image)。次に標識パルスを頭部全体に非選択的に与えて echo 信号を採取し (non selective labeling pulse), 血流に依存しない画像 (flow-insensitive image) を得て, 両者を差分することにより, 流入してきた血液の信号を画像化する^{4-7,10,11,18,24,27,32,40,41,43-48)}。

FAIR は一回の繰り返し時間 (TR) 内に 1 スライス を撮像する singleslice FAIR (Fig. 2a) と, 複数のスライス を撮像する multislice FAIR (Fig. 2b) に分けられる。

Multislice FAIR は, selective labeling pulse の厚みを増加させ, その中に含まれる複数のスライスを同時に励起する方法であり, singleslice 法に比し広い範囲の撮像が可能であるが, Multislice FAIR の短所は, スライス毎に TI が異なることである (Fig. 2b の TI1, TI2...). TI が異なると, labeling bolus が動脈から毛細血管に移行し, 脳実質のプロトンと交換される間の,

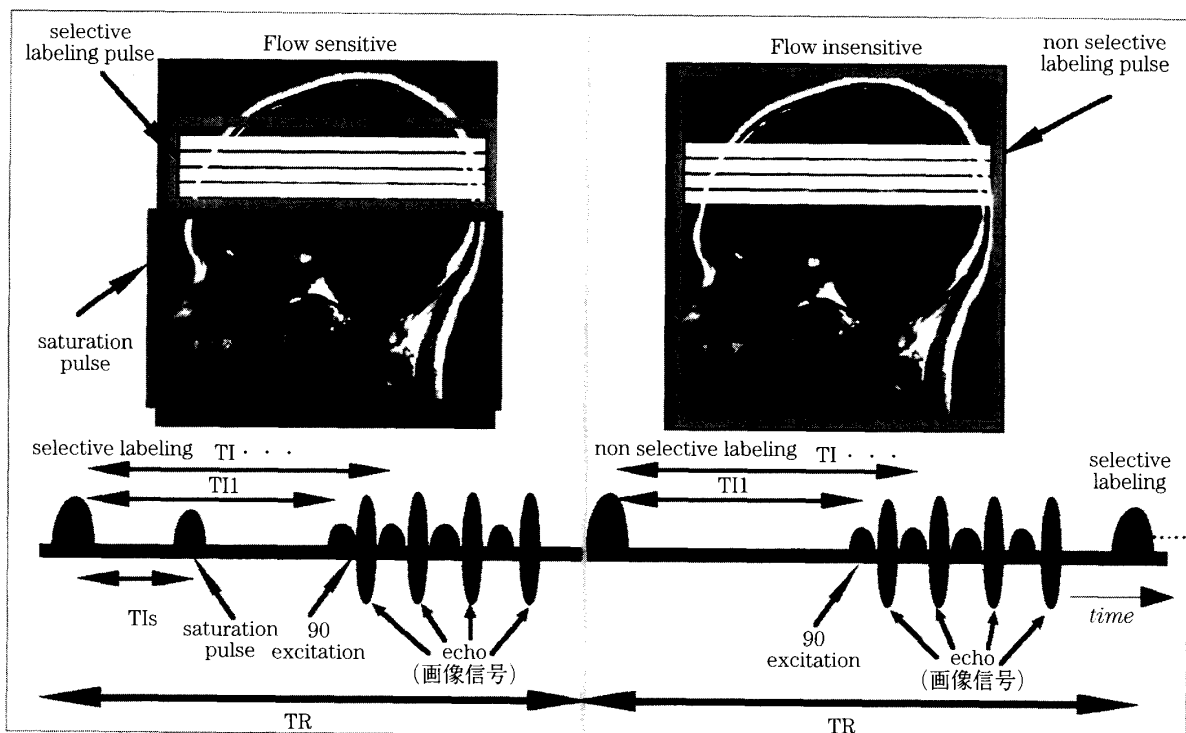


Fig. 2b. Illustration of the multisliceFAIR technique and timing diagram for multislice FAIR pulse sequence. Three to five slices area imaged in one TR while only single slice is acquired in singleslice FAIR. In the multislice FAIR technique, inversion times are different for each imaging slice.

異なる時相を反映することになる。一般に TI が 300 から 600 ms で動脈相, 1200 ms が毛細管相とされており^{27,32)}, 灌流の評価のためには 1200 ms 以上の TI が望ましいとされている。

対象と方法

1. 対象

対象は1997年6月から1999年12月までに当院で頭部の PWI と FAIR を撮像し, rCBV map あるいは rCBF index map で異常を示した47例(男性29例, 女性18例, 1~83才)56病変である(Table 1)。疾患の内訳は脳腫瘍23例25病変(星細胞腫7例8病変, 転移性脳腫瘍7例7病変, 膠芽腫, リンパ腫, 髄膜腫2例, 血管芽腫1例2病変, 神経鞘腫, 血管腫1例), 脳梗塞15例20病変(超急性期3病変, 急性期4病変, 亜急性期2病変, 慢性期11病変), arteriovenous malformation (以下 AVM) 3例4病変, Sturge-Weber 症候群2例, mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (以下 MELAS) 1例2病変(急性期), acute disseminated encephalomyelitis (以下 ADEM), ウイルス性脳炎, もやもや病1例である。

2. 装置及びパルスシーケンス

使用した装置は GE 社製, Signa Horizon 1.5 T である。

1) PWI: 撮像法は single-shot GRE-EPI を用い, パラメータとしては TR/TE/matrix/FOV/slice thickness/interslice gap=500 ms/55 ms/128×128/24

cm/5 mm/2.5 mm とし, Gd-DTPA (0.1 mmol/kg) を bolus 投与しながら 60-80 measurements, 2 slice の T2* 強調像を撮像した。その後 data を workstation へ転送後, 解析用ソフトウェア Advantage Windows FuncTool を用いてピクセル毎に rCBV 及び rCBF index を計算し, rCBV map, rCBF index map を作成した。

2) FAIR: single slice FAIR (44病変) の撮像法は single-shot SE-EPI を用い, パラメータとしては singleslice FAIR では TR/TE/TI/matrix/FOV/slice thickness=2000 ms/20 ms/1000 ms/96×96/24 cm/10 mm とした。Multislice FAIR (12病変) の撮像パラメータは TR/TIs/TI/TE/matrix/FOV/slice thickness/interslice gap=2000 ms/700 ms/スライスにより 1200-1440 ms/26 ms/96×96/24 cm/7.5 mm/0 で, 3-5 slice を撮像した。

3. 方法

1) 撮像条件に関する基礎的検討

Singleslice FAIR については宮坂ら¹³⁾が, multislice FAIR については高羽ら²⁹⁾が至適撮像条件について検討を行っており, これらの報告に基づいて撮像条件を決定した。TI については正常ボランティアで TI を 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400, 1600 ms と変化させた画像を撮像し, 血流相の違いを視覚的に評価した。Multislice FAIR で撮像された対象については, TI が異なることで説明されうるような描出血管の違いが, スライス間で認められるか否かを視覚的に評価した。また, PWI, FAIR 画像の質的な評価として, background と大脳白質の信号強度比を, PWI では最も信号が低下した時間の元画像及び FAIR 画像について求めた。

2) 臨床例における検討

PWI の rCBV map, rCBF index map, FAIR 画像の病変及び, 大脳半球の健常部に設定した region of interest (ROI) の計測値から, 患側健側比を計算し, rCBV ratio, rCBF index ratio, FAIR signal ratio とした。各病変を (1) PWI で高灌流 (rCBV ratio, rCBF index ratio が 1 より大きい), (2) PWI で低灌流 (rCBV ratio, rCBF index ratio が 1 未満), (3) PWI で病変が無信号となったものに分類した。FAIR では各病変について, 著者が年齢と病名のみを知らされている状態で信号強度を視覚的に評価し, 明らかな高信号となる病変を高灌流, 明らかな低信号となる病変を低灌流, 明らかな異常信号域として捉えられないものを検出不可とした。その後 PWI と FAIR 画像の灌流異常及び患側健側比を比較検討した。

Table 1. Summary of 56 lesions

diagnosis	patients	lesions
tumor		
astrocytoma	7	8
metastasis	7	7
glioblastoma	2	2
hemangioblastoma	1	2
lymphoma	2	2
meningioma	2	2
neurinoma	1	1
hemangioma	1	1
infarction	15	20
arteriovenous malformation	3	4
Sturge-Weber syndrome	2	2
MELAS	1	2
ADEM	1	1
viral encephalitis	1	1
Moyamoya disease	1	1

結 果

1. 撮像条件に関する基礎的検討

正常ボランティアで TI を変化させて撮像した画像では、TI=1000 ms まで延長するにつれ主幹動脈の信号が減少していくのが観察されたが、TI=1000, 1200, 1400, 1600 ms の画像には明らかな血流相の違いを指摘できなかった (Fig. 3)。しかし、TI が 1000 ms を越えて延長するにつれ、実質の信号強度は低下した。また multislice FAIR を撮像した全対象で、各スライスは同様の画像コントラストを示しており、スライス間に TI が違うことで説明されるような、信号の違いは認められなかった (Fig. 4)。

FAIR 画像の background に対する大脳白質の信号強度比は、PWI の元画像で平均8.82, singleslice FAIR で平均4.35であった。

2. 臨床例における検討

Table 2 に PWI による灌流異常と FAIR の信号強度との関係を示す。

(1) PWI で高灌流を示した8病変のうち7病変は FAIR 画像でも高信号を示し、高灌流病変に対する FAIR の検出率は88%であった。これらの病変の rCBV ratio は1.738–10.75, rCBF index ratio は1.763–7.559, FAIR signal ratio は1.852–30.4, 疾患

の内訳は、脳腫瘍5病変 (髄膜腫2病変, 膠芽腫, 転移性脳腫瘍, 血管芽腫1病変), MELAS 2病変 (Fig. 5) であった。残る1病変 (星細胞腫) は FAIR 画像で明らかな異常信号域として捉えられなかった。この病変の rCBV ratio は1.764, rCBF index ratio は1.441であった。

(2) PWI で低灌流を示した41病変のうち、13病変が FAIR 画像でも低信号として認められ、低灌流病変に対する FAIR の検出率は32%であった。これらの

Table 2. Comparison of abnormal perfused area on PWI and FAIR.

FAIR	PWI		0
	hyperperfusion	hypoperfusion	
high	7	0	5
low	0	15	0
–	1	26	2
total	8	41	7

On PWI, the lesions that rCBV ratio and rCBF index ratio are revealed to be greater than 1 are assigned to hyperperfusion, and that both ratios are less than 1 are assigned to hypoperfusion. Zero (0) means that mean pixel value of the lesion is zero. Perfusion abnormalities on FAIR images are determined by visual inspection. high means high signal intensity, low means low signal intensity, and minus (–) means undetectable.



Fig. 3. FAIR images of normal brain with different inversion times (TI). Signal intensity of larger arteries are reduced at TI=1000 ms or more. The images of longer TI more than 1000 ms are equivalent regarding vascular phases although parenchymal signal intensities become lower.

Fig. 4. Multislice FAIR images of a 75-year-old female with small metastatic brain tumors. The metastatic lesions are indistinct on these images. a) TI=1200 ms, b) TI=1260 ms, c) TI=1320 ms, d) TI=1380 ms, e) TI=1440 ms. Difference among arterial signals of each slice owing to the different TIs is not obvious.

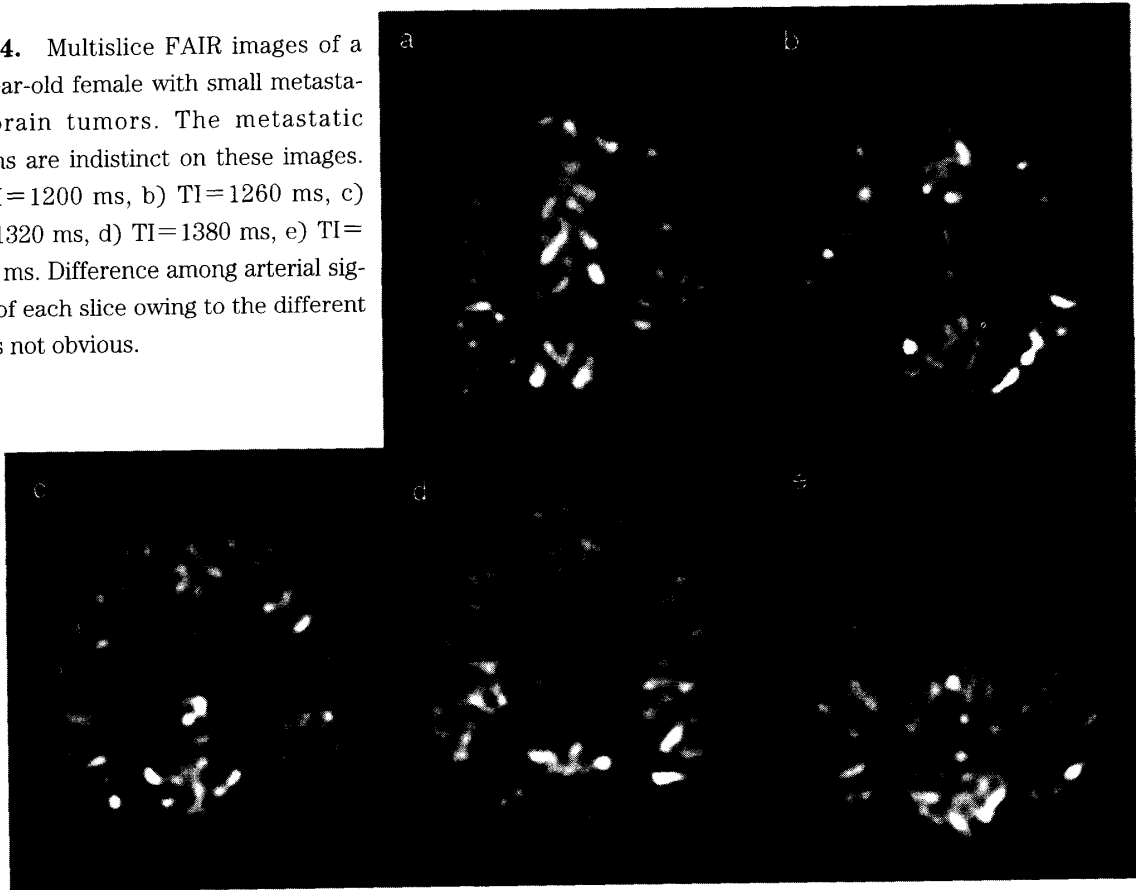


Fig. 5. a) T1-weighted image, b) T2-weighted image, c) FAIR image, d) rCBF index map, e) rCBV map in a 13-year-old male with MELAS. PWI shows a hyperperfused area in the right parietooccipital lobe. FAIR image show very high signal intensity in the same region.

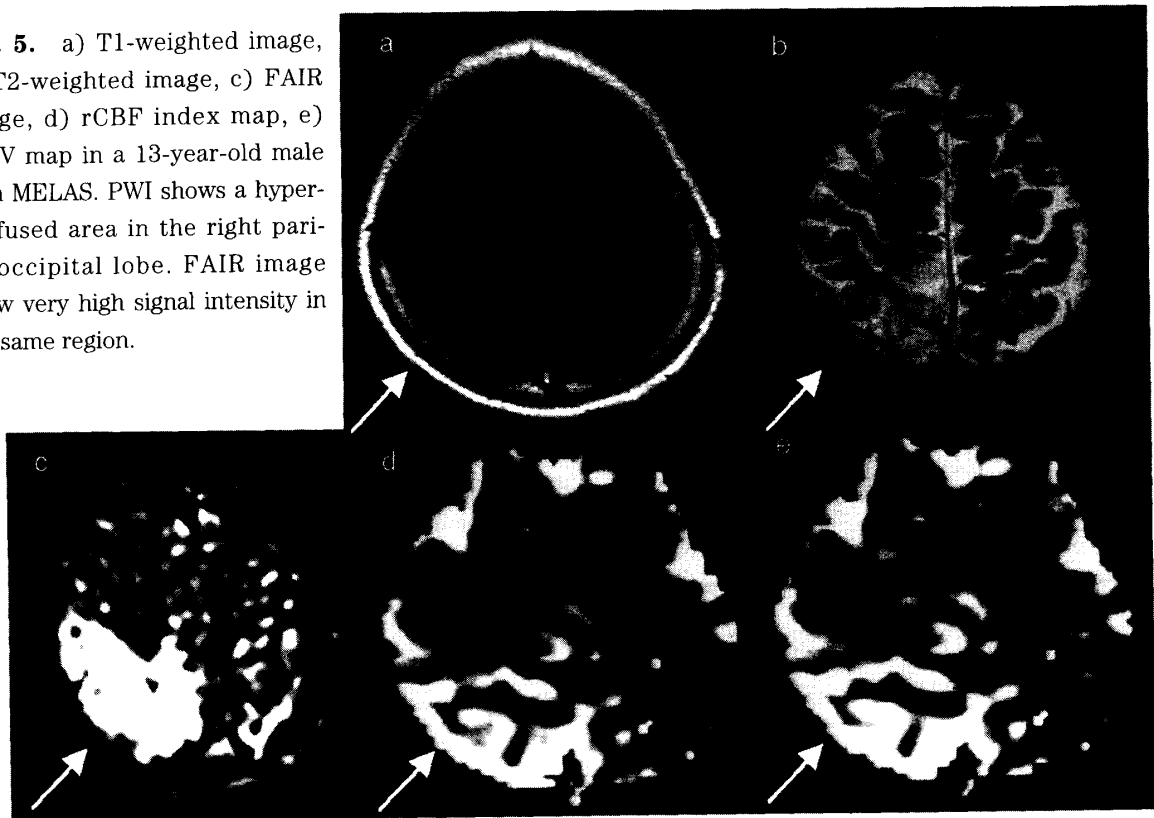


Fig. 6. a) T1-weighted image, b) diffusion-weighted image, c) FAIR image, d) rCBF index map, e) rCBV map in a 48-year-old male with hyperacute left IC occlusion. PWI shows a hypoperfused area in the left ICA territory. FAIR image show low signal intensity in the sameregion.

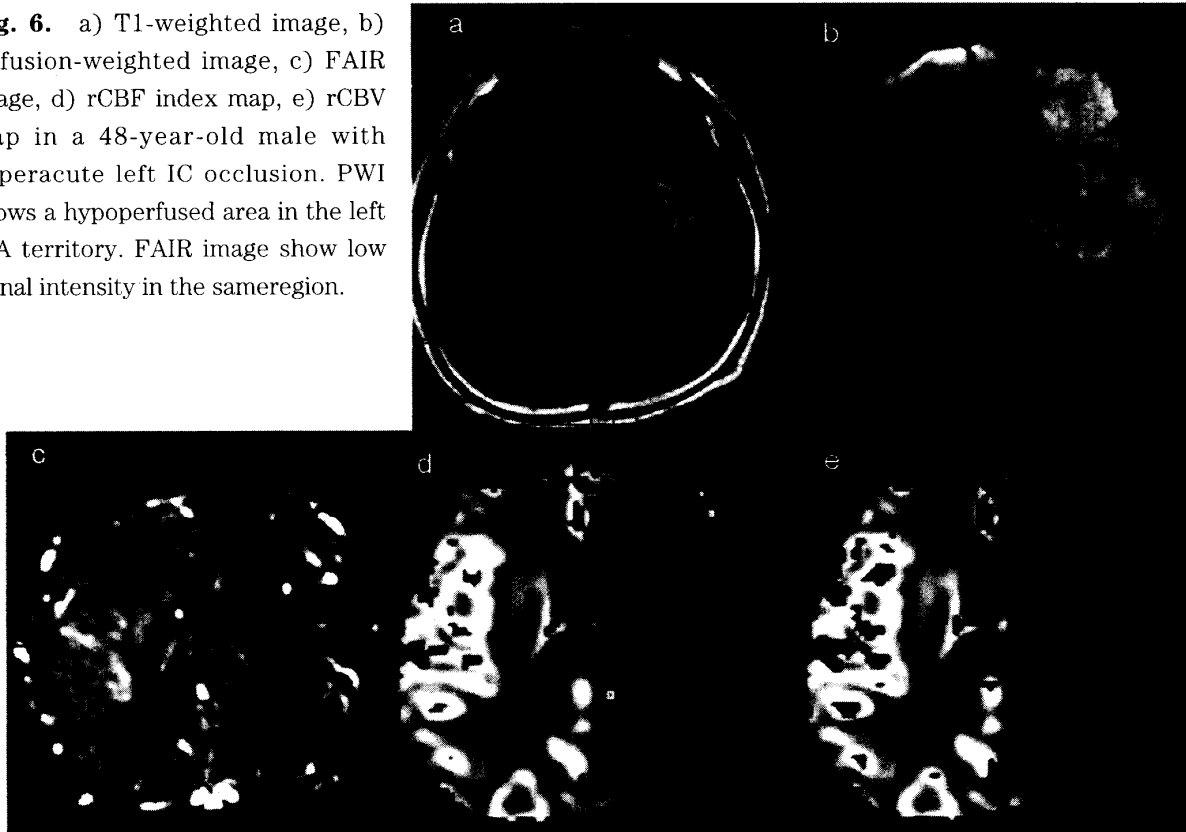


Fig. 7. a) T1-weighted image, b) T2-weighted image, c) FAIR image, d) rCBF index map, e) rCBV map in a 22-year-old male with astrocytoma. PWI shows a hypoperfused area in the left frontal lobe. FAIR image show low signal intensity in the same region.

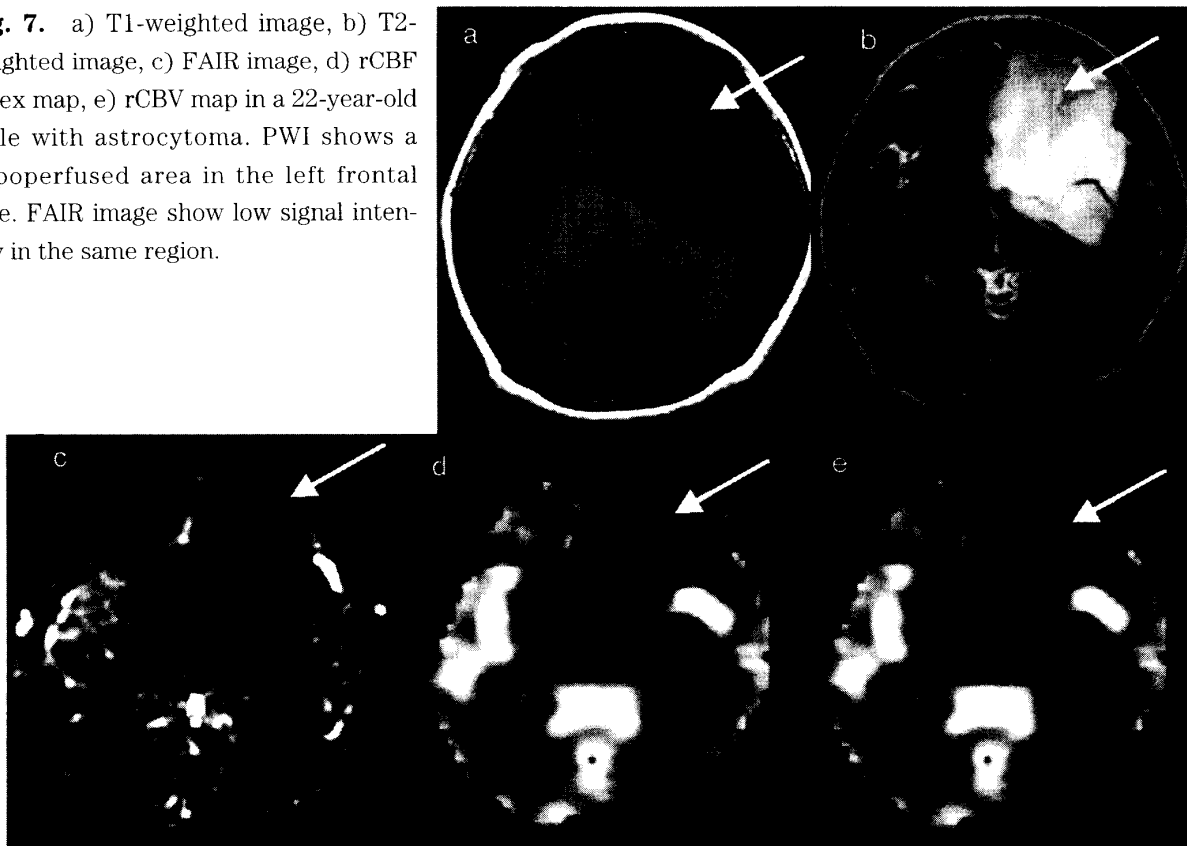


Fig. 8. a) T1-weighted image, b) T2-weighted image, c) FAIR image, d) rCBF index map, e) rCBV map in a 62-year-old male with left MCA stenosis. PWI shows a hypoperfused area in the left ICA territory. FAIR image show no abnormal signal intensity in the same region.

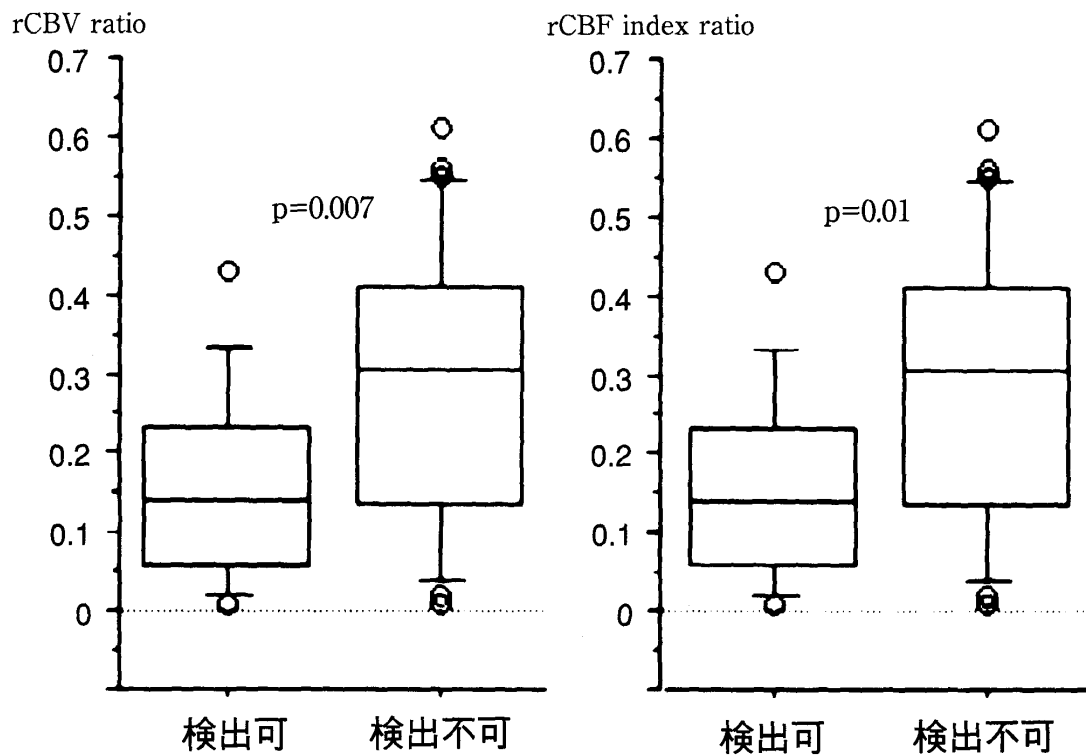
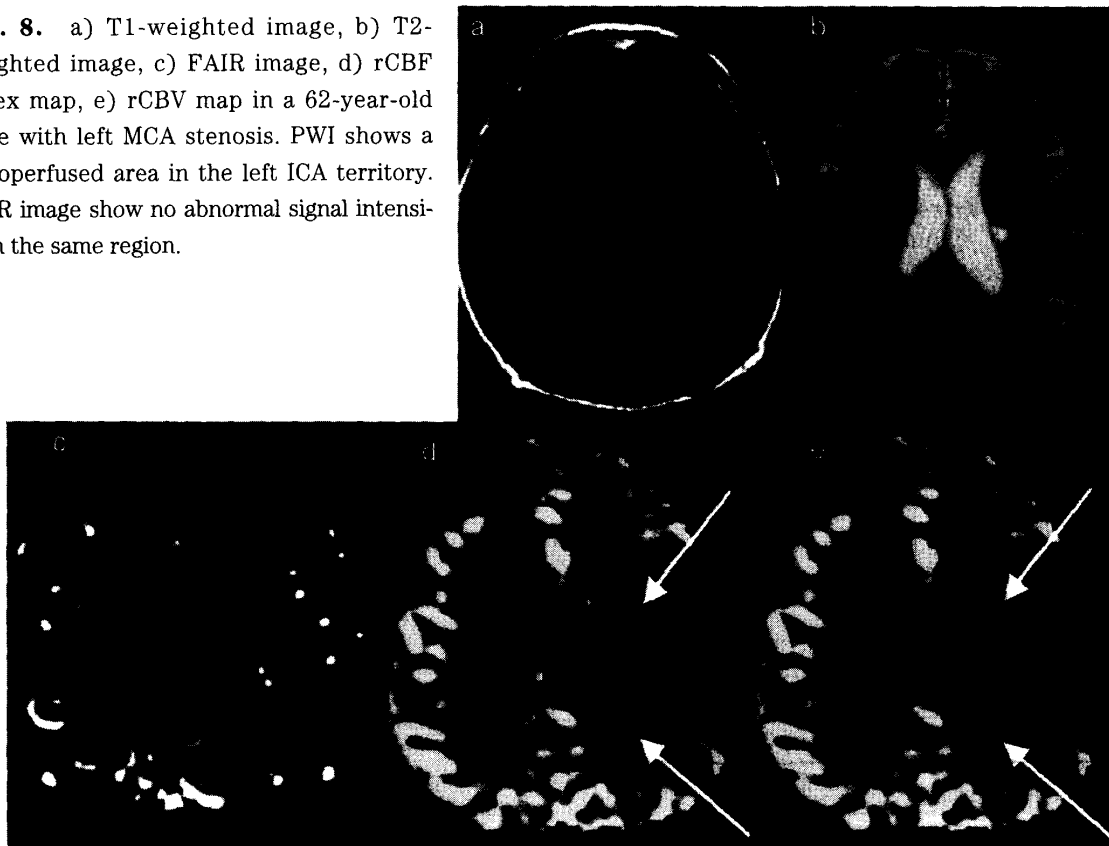


Fig. 9. rCBV- and rCBF index ratios of hypoperfused lesions detected on FAIR were significantly lower than that of lesions which were not detected on FAIR.

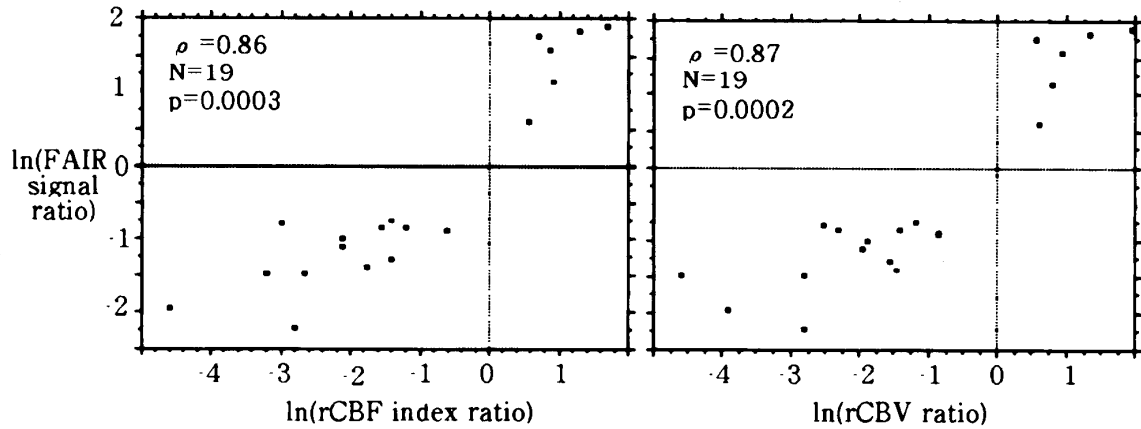
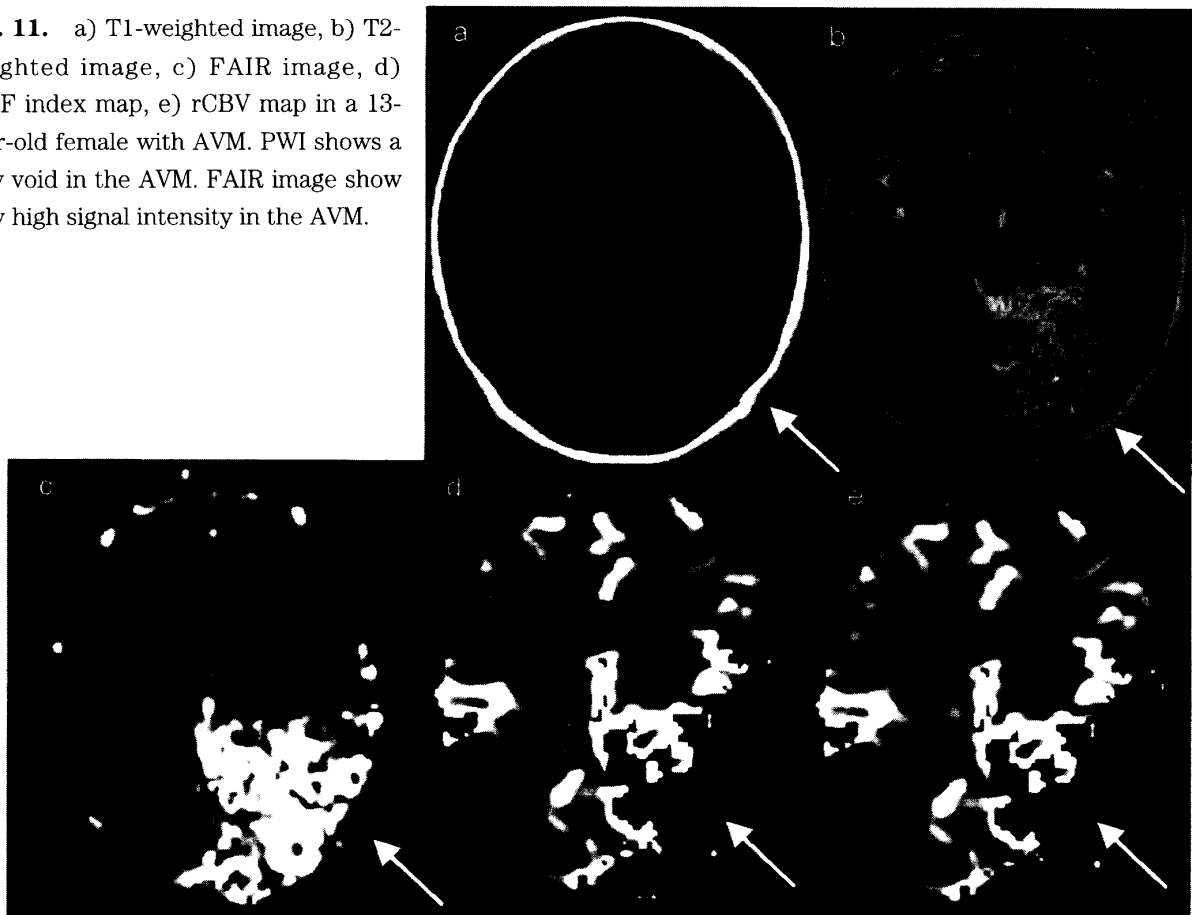


Fig. 10. The rCBV- and rCBF index ratios of the lesions detected on FAIR showed positive correlation with FAIR signal ratio.

Fig. 11. a) T1-weighted image, b) T2-weighted image, c) FAIR image, d) rCBF index map, e) rCBV map in a 13-year-old female with AVM. PWI shows a flow void in the AVM. FAIR image show very high signal intensity in the AVM.



病変の rCBV ratio は0.002–0.431, rCBF index ratio は0.001–0.539, FAIR signal ratio は0.032–0.484, 疾患の内訳は, 脳梗塞9病変 (Fig. 6), 脳腫瘍3病変 (星細胞腫2病変 (Fig. 7), 転移性脳腫瘍1病変), ウイルス性脳炎1病変であった。PWIで低灌流を示した41病変のうち, 28病変はFAIR画像で明らかな異常信号域としては捉えられなかった。これらの病変の

rCBV ratio は0.013–0.607, rCBF index ratio は0.009–0.617, 疾患の内訳は脳梗塞11病変 (Fig. 8), 脳腫瘍14病変 (転移性脳腫瘍5病変, 星細胞腫5病変, リンパ腫2病変, 膠芽腫, 神経鞘腫1病変), もやもや病, ADEM, Sturge-Weber症候群1病変であった。

PWIで低灌流を示した病変で, FAIRで検出された

ものはそうでないものに比較して rCBV ratio と rCBF index ratio が有意に低かった ($p=0.007$, $p=0.01$, Mann-Whitney U-test, Fig. 9)。

また, FAIR で検出可能であった全病変の rCBV ratio, rCBF index ratio と FAIR signal ratio の間に正の相関が認められた (それぞれ $\rho=0.873$, $p=0.0002$, $\rho=0.858$, $p=0.0003$, Spearman rank correlation coefficient, Fig. 10)。

(3) 7病変では PWI で無信号を示した。そのうち 5病変は FAIR 画像で高信号であり, 4病変が AVM (Fig. 11), 1病変は血管芽腫の γ ナイフ治療後であった。残る 2病変はそれぞれ血管腫, Sturge-Weber 症候群であり, FAIR で明らかな異常信号域として検出されなかった。

Multislice FAIR で撮像された12病変のうち, PWI で高灌流を示した 4病変全てが高信号として描出されたが, PWI で低灌流を示した 8病変はいずれも multislice FAIR で明らかな異常信号域としては捉えられなかった。

考 察

FAIR は脳血流測定 of completely non-invasive method として, 1995年に Kwong らによって報告された¹⁰⁾。造影剤を用いず“ラベルされた”動脈血のプロトンを測定することで, 脳血流量の定量が可能とされているが, 一方で, background に対する脳実質の信号の低さ, 撮像時間の長さ (約 3分強) という大きな欠点がある。

1. 結果に対する考察

本研究においても PWI で低灌流を示した41病変のうち, FAIR で低信号として検出されたのは13病変 (32%) と低かった。主な原因は脳実質の信号が PWI の元画像の平均8.82と比較して平均4.35と低いことであり, Fig. 8 に示すような低灌流の程度が低い病変も検出されにくかった。また, 転移性脳腫瘍や穿通枝領域の梗塞等, 面積が小さい病変も検出されにくい傾向にあった。病変が大きいほど検出され易いことは想像に難くないが, 髄膜腫の様に mass effect による周囲脳表静脈の偏位を伴ったり, 大脳基底核等, 白質より血流量が多い部位に生じた低灌流病変の中には, 小さくとも検出されたものがあり, サブトラクションすることで血流量の違いが強調されたためと思われる。このように, FAIR の低灌流病変に対する検出率を決定する要因は灌流低下の程度, 病巣の大きさ, 周囲との血流差であると考えられた。

Multislice FAIR で撮像された12病変のうち, PWI で

は低灌流を示していた 8病変全てが multislice FAIR では検出できなかった。FAIR 全体の低灌流病変に対する検出率が32%であり, multislice FAIR は singleslice FAIR より明らかに検出率が低い。これは主に, multislice FAIR で撮像された病変に小さいものが多かったためと考えられた。

PWI で高信号を示した病変では 1病変を除き FAIR でも高信号を示した。さらに 7病変の内 6病変で FAIR signal ratio は rCBV ratio や rCBF index ratio よりも大きかった。これには FAIR が差分画像であるため健常部の信号がより低下し高灌流部とのコントラストが強調される, あるいは加算回数が多いため, スライス面内に静止しているプロトンが何度も反転パルスを受けるうちに飽和され, スライス外から流入してくるフレッシュなプロトンとのコントラストが強調されるといった機序が考えられた。

FAIR の信号強度は TI が一定であれば各ピクセル内のラベルされたプロトンの量に依存するため, rCBV ratio, rCBF index ratio と FAIR signal ratio には正の相関が存在することが充分予想される。本研究では FAIR は PWI で表現される灌流異常を定性的に反映することが可能であり, PWI での高灌流病変は高信号に, 低灌流病変は低信号に描出された。また, FAIR で検出可能であった病変では rCBV ratio, rCBF index ratio と FAIR signal ratio に正の相関が見られた (それぞれ $\rho=0.873$, $p=0.0002$, $\rho=0.858$, $p=0.0003$)。PWI による rCBF 値と FAIR の信号強度との比較については, これまでに Qiu らによる動物実験が報告されているのみであり²¹⁾, rCBF 値と FAIR の信号強度の相関係数は0.7456であった。本研究より相関係数が若干低いのは, 本研究では高灌流, 低灌流病変の両方を対象としているのに対し, Qiu らは低灌流病変のみであったためと思われる。

7病変 (AVM 4病変, 血管腫, 血管芽腫の γ ナイフ治療後, Sturge-Weber 症候群 1病変) は PWI で無信号を示したが, この理由は病変の種類によって異なると思われる。PWI では高濃度の Gd 製剤による局所磁場の乱れを画像化するため, 磁場の不均一性に鋭敏な T2* 強調像を gradient echo 法で撮像する。血管腫や Sturge-Weber 症候群の病変には石灰化が認められており, これが強い susceptibility artifact を生じ, PWI で無信号を示したと考えられた。一方 AVM の nidus は 4病変全て PWI で無信号となり, 流れによって信号が消失する flow void 現象によるものと思われるが, 無信号の周囲には高灌流域が見られ, 動静脈シャントによる静脈拡張を示すと考えられた。FAIR で

はこの高灌流域を含め、病変全体が明瞭な高信号として描出可能であった。これは静脈拡張がある領域については、前述したように、FAIR が差分画像であるため、あるいは脳実質の飽和効果のため健常部の信号がより低下し、静脈とのコントラストが強調されるといった機序が考えられた。血管芽腫γナイフ治療後の1病変では、PWI で無信号を示し、FAIR では高信号であった。この病変は治療前には PWI, FAIR ともに高灌流域として認められていた。治療後の PWI での無信号の原因として、出血による susceptibility artifact や治療によって生じた AV shunt が考えられたが、T1 強調像で出血を示す高信号が見られなかったこと、無信号域の周辺に AVM と同様ともいえる高灌流域が認められており、AV shunt による静脈鬱滞がその原因として推察された。

FAIR の検出能を、PWI による灌流異常別にまとめると、FAIR は低灌流病変の検出には問題があるが、とくに高灌流病変や PWI の無信号領域には有用ということになる。

2. FAIR の特徴と問題点

FAIR 画像のコントラストを決定する重要な因子に TI があり、PWI の同じ灌流異常も、TI の選択によっては異なって表現される可能性があるため、この点についての考察は重要である。撮像スライス内の静止しているスピンのみならず、反転パルス後は徐々に縦緩和を生じるため、スライス外から流入した、ラベルされたプロトンとのコントラストが充分得られるように、最適の TI において血流画像を得ることが必要である。一般に TI が 300 から 600 ms で動脈相、1200 ms が毛細管相とされており^{27,32)}、灌流の評価のためには 1200 ms 以上の TI が望ましい。しかし、TI が長くなるにつれ background に対する脳実質の信号強度が低下するため、本研究では宮坂ら¹³⁾の報告に基づき TI を single slice FAIR で 1000 ms としている。Multislice FAIR では一回の TR 内で複数のスライスを撮像するため、スライス毎に TI、すなわち反映される血流相が異なってくる^{7,46)}。従って、スライス毎の血流相の違いが目立たなくなる毛細管相 (1200 ms) 以降の TI を選択した。multislice FAIR を最大枚数 5 枚で撮像したときの TI は最短で 1200 ms、最長では 1440 ms であり、PWI の rCBV map や rCBF index map との単純な比較は、厳密には不適切であるかもしれない。しかし、正常ボランティアや対象症例の視覚的評価では 1000 ms を越える TI では、異なる TI がもたらす血流相の違いは明らかでなく、この影響は無視しうるものと考えられた。

FAIR 画像の最大の欠点は、background に対する脳実質の信号強度が低い点にある (平均4.35)。これを改善するには幾つかの方法がある。一つはマトリックスを下げてピクセルを大きくすることで、信号強度を上昇させる方法である。また、撮像スライスを厚くすることにも同様の効果がある。しかし、FAIR のマトリックスは96×96、スライス厚は singleslice FAIR で 10 mm、multislice FAIR では T1 強調像、T2 強調像等、他の撮像法とスライスレベルを一致させる必要があるため 7.5 mm としており、これ以上のピクセルサイズの増大は、空間分解能の低下をもたらす。その他の手段として、加算回数の増加があるが、撮像時間が著しく延長し、实际的でない。

3. PWI の問題点

本研究は PWI を standard として FAIR の検出能を評価したものであるが、一方 PWI にもいくつかの問題点がある。第一は造影剤の血管外漏出の問題である。正確な時間- $\Delta R2^*$ 曲線を得るためには、高濃度の造影剤が脳組織に到達し、通過するまで bolus 性を保ったまま完全に血管内に留まっている必要があるが、造影効果のある病変、すなわち血液脳関門が破綻している病変では、造影剤の血管外漏出が生じる。すると血管内外の造影剤の濃度勾配が減少するため first pass effect が減少する。また、同時に造影剤が first pass の間に細胞外腔に集積し T1 が短縮するため、信号強度が上昇する。この二つの因子で、本来なら血管内に留まっている造影剤で生じるはずの信号減衰が減少するため rCBV, rCBF index が過小評価されたり^{12,35)}、造影剤の washout が遅延することで first pass と second pass が重なる可能性がある¹⁹⁾。本研究では17病変が PWI で低灌流あるいは高灌流を示しかつ造影効果を示した。このうち15病変では rMTT の遅延を伴っておらず、PWI で脳血流が過小評価されているかもしれない。残る 2 病変は、それぞれ急性期、亜急性期の脳梗塞で rMTT が遅延しており、PWI の rCBV map や rCBF index map 上で脳血流が正しく表現されていない可能性があり、これらの病変は FAIR の検出率に誤差を生じた可能性がある。

造影効果が FAIR 画像にもたらす影響についての報告はないが、血液脳関門が破綻した部位から間質にプロトンが流出し、見かけの信号強度が上昇する可能性はあると思われる。しかし、本研究で PWI で低灌流を示し、造影効果を示したのは11病変であったが、いずれも FAIR では低灌流あるいは検出不可であり、プロトンの血管外流出による信号上昇効果があったとしても、定性的評価には影響はないと思われた。最近、

造影剤の T1 短縮効果を除き, T2* 短縮効果のみを画像化する dual-echo dynamic susceptibility contrast 法が報告されているか^{8,12,14,37,38}), 未だ研究段階であり使用施設が限られている。

第二に, PWI は造影剤を用いるという方法上, 反復することができず, 特に安静を保てない患者の撮像に際して問題となる。また, FAIR では反復が容易であるため, functional MRI への応用にはいくつかの報告があるが^{4,6,11,42}), PWI では困難である¹⁾。

第三は, 定量化に関する問題である。PWI による脳血流定量化には, 動脈内の造影剤濃度の経時的变化を示す arterial input function を測定する必要があるが^{3,20,22,25,26}), 適切なエコー時間の選択³⁴⁾や, 動脈に設定した ROI 内に周囲組織が含まれてしまう partial volume effect の影響³⁶⁾, また時間- $\Delta R2^*$ 曲線や arterial input function の計算方法等^{2,19,28,30,39}), 多くの項目が最終的な脳血流量の値に影響する。一方 FAIR は, Wong ら⁴³⁾により saturation pulse を用いる方法が報告されて以来, 正確な定量化に向けては解決すべき課題があるものの, 定量化が現実的なものとなりつつある。

4. まとめ

脳循環動態の評価法として PWI と FAIR の役割をまとめると, FAIR は造影剤を用いることなく脳血流の評価が可能であり, 高灌流病変や PWI で無信号となる病変にはきわめて有用である。一方問題点としては比較的小さい低灌流病変の検出能には問題があり, background に対する脳実質の信号強度を上昇させる必要がある。これにはマトリックスを下げる, スライス厚を上げる, 加算回数を増やす等の手段があるが, その代わりに空間分解能の低下や撮像時間の延長が必要となり, 実際的ではない。従って, MRI 装置の磁場を強くする, 磁場の均一性や傾斜磁場コイルの質を高める等, ハードウェアの向上に頼らざるを得ない。

FAIR の利点の一つとして, 反復可能であり, 薬剤負荷前後の撮像や functional MRI への応用が可能である。また, 造影剤を用いないため非侵襲的であり, 腎機能が低下した症例や造影剤アレルギーの場合にも用いることができる。しかし FAIR には撮像時間が長いため虚血性病変の急性期には撮像プロトコルに組み込みにくい, CBV や CBF, MTT など脳血流に関するパラメータの算出が不可能であるなどの欠点があるため, 現段階では PWI の代替手段とはなりにくい。最終目標である脳血流の定量化については, 解決すべき課題があるものの, 現実的なものとなりつつある。

付 記

本研究の要旨の一部は第59回日本医学放射線学会学術発表会 (於: 横浜), International Society for Magnetic Resonance in Medicine (Eighth Scientific Meeting and Exhibition) (於: Denver), 第23回日本脳神経 CI 学会総会 (於: 横浜) にて発表した。

謝 辞

稿を終えるに当たり, 御懇切な御指導, 御校閲を賜りました広島大学放射線医学講座伊藤勝陽教授に, 深甚なる感謝の意を表します。また, 終始御指導御教授を賜りました広島県立保健福祉大学放射線学科梶間敏男教授に, 感謝の意を述べさせていただきます。さらに本研究に於いて数々の御支援, 御助言を賜りました広島大学脳神経外科栗栖 薫教授並びに教室員の諸先生方, 高羽順子 MR 検査主任に心より深謝致します。

参 考 文 献

1. **Belliveau, J. W., Rosen, B. R., Kantor, H. L., Rzedzian, R. R., Kennedy, D. N., McKinstry, R. C., Vevea, J. M., Cohen, M. S., Pykett, I. L. and Brady, T. J.** 1990. Functional cerebral imaging by susceptibility-contrast NMR. *Magn. Reson. Med.* 14 : 538-546.
2. **Hunsche, S., Schreiber, W. G., Gawehn, J. and Stoeter, P.** 1999. Absolute quantification of cerebral blood flow from contrast enhanced dynamic echo-planar imaging, p. 1862. *Proceedings of the ISMRM 7th Annual Meeting, Philadelphia.*
3. **Jezzard, P.** 1998. Advances in Perfusion MR Imaging. *Radiology* 208 : 296-299.
4. **Kim, S. G.** 1995. Quantification of relative cerebral blood flow change by flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) technique: application to functional mapping. *Magn. Reson. Med.* 34 : 293-301.
5. **Kim, S. G. and Tsekos, N. V.** 1997. Multi-slice perfusion-based functional MRI using the FAIR technique, p. 375. *Proceedings of the ISMRM 5th Annual Meeting, Vancouver.*
6. **Kim, S. G. and Tsekos, N. V.** 1997. Perfusion Imaging by a Flow-sensitive Alternating Inversion Recovery (Fair) Technique: Application to Functional Brain Imaging. *Magn. Reson. Med.* 37 : 425-435.
7. **Kim, S. G., Tsekos, N. V. and Ashe, J.** 1997. Multi-slice perfusion-based functional MRI using the FAIR technique: comparison of CBF and BOLD effect. *NMR. biomed.* 10 : 191-196.
8. **Kuperman, V. Y., Karczmar, G. S., Blomley, M.**

- J. K., Lewis, M. Z., Lubich, L. M. and Lipton, M. J.** 1996. Differentiating between T1 and T2* changes caused by gadopentetate dimeglumine in the kidney by using a double-echo dynamic MR imaging sequence. *J. Magn. Reson. Imaging.* 6 : 764-768.
9. **Kwong, K. K., Belliveau, J. W., Chesler, D. A., Goldberg, I. E., Weisskoff, R. M., Poncelet, B. P., Kennedy, D. N., Hoppel, B. E., Cohen, M. S. and Turner, R.** 1992. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 59 : 5675-5679.
10. **Kwong, K. K., Chesler, D. A., Weisskoff, R. M., Donahue, K. M., Davis, T. L., Ostergaad, L., Campbell, T. A. and Rosen, B. R.** 1995. MR Perfusion Studies with T1-Weighted Echo Planar Imaging. *Magn. Reson. Med.* 34 : 878-887.
11. **Li, T. Q., Kastrup, A., Takahashi, A. M. and Mosley, M. E.** 1999. Functional MRI of Human Brain during Breath Holding by BOLD and FAIR Techniques. *Neuroimage.* 9 : 243-249.
12. **Li, T. Q., Ostergaad, L. and Skejoe, P.** 1998. Simultaneous blood flow, blood volume and permeability mapping using dual-echo SPIRAL Imaging: Methodology and initial validation with SPIRAL-FAIR. p. 1189. Proceedings of the ISMRM 6th Annual Meeting, Sydney.
13. 宮坂健司 1999. Arterial spin labeling 法を用いた MR 脳灌流強調画像の臨床応用に関する研究. 広大医誌. 47 : 55-68.
14. **Miyati, T., Banno, T., Mase, M., Kasai, H., Shundo, H., Imazawa, M. and Ohba, S.** 1997. Dual dynamic contrast-enhanced MR imaging. *J. Magn. Reson. Imaging.* 7 : 230-235.
15. **Ogawa, S., Lee, T. M., Nayak, A. S. and Glynn, P.** 1990. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn. Reson. Med.* 14 : 68-78.
16. **Ogawa, S., Menon, R. S., Tank, D., Kim, S. G., Merkel, H., Ellermann, J. M. and Ugurbil, K.** 1993. Functional brain mapping by BOLD contrast MRI: a comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys. J.* 64 : 803-812.
17. **Ogawa, S., Tank, D., Menon, R. S., Ellermann, J. M., Kim, S. G., Merkel, H. and Ugurbil, K.** 1992. Intrinsic signal changes accompanying sensory Stimulation: functional brain mapping with MRI. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 89 : 5951.
18. **Pell, G. S., Thomas, D. L., Lythgoe, M. F., Calamante, F., Howseman, A. M., Gadian, D. G. and Ordidge, R. J.** 1999. Implementation of Quantitative FAIR Perfusion Imaging With a Short Repetition Time in Time-Course Studies. *Magn. Reson. Med.* 41 : 829-840.
19. **Perkio, J., Aronen, H. J., Karonen, J., Liu, Y., Savolainen, S. and Ostergaad, L.** 2000. Determination of cerebral blood volume and mean transit time by dynamic contrast enhanced MR imaging in patients with acute stroke: a comparison of four post processing methods, p. 527. Proceedings of the ISMRM 8th Annual Meeting, Denver.
20. **Perman, W. H., Gado, M. H., Larson, K. B. and Perlmutter, J. S.** 1992. Simultaneous MR acquisition of arterial and brain signal-time curves. *Magn. Reson. Med.* 28 : 74-83.
21. **Qiu, B., An, L., Meng, X., Gao, Y., Sato, H. and Ma, X.** 2000. The evaluation of the perfusion imaging in rabbits with acute cerebral ischemia using FAIR sequence and MR dynamic perfusion imaging with Gd-DTPA, p. 703. Proceedings of the ISMRM 8th Annual Meeting, Denver.
22. **Rempp, K. A., Brix, G., Wenz, F., Becker, C. R., Gueckel, F. and Lorenz, W. J.** 1994. Quantification of regional cerebral blood flow and volume With dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 193 : 637-641.
23. **Rosen, B. R., Belliveau, J. W. and Chien, D.** 1989. Perfusion imaging by nuclear magnetic resonance. *Magn. Reson. Q.* 5 : 263-281.
24. **Rosen, B. R., Belliveau, J. W. and Fordham, J.** 1992. The role of dynamic magnetic imaging in the assessment of stroke. *Neuroimaging. Clin. North. Am.* 2 : 559-576.
25. **Rosen, B. R., Belliveau, J. W., Vevea, J. M. and Brady, T. J.** 1990. Perfusion imaging with NMR contrast agents. *Magn. Reson. Med.* 14 : 249-265.
26. **Schreiber, W., Essig, M., Grueckel, F., Stritzke, P., Knopp, M., Brix, G. and Thelen, M.** 1998. Absolute quantification of cerebral blood flow from susceptibility-contrast enhanced dynamic echo-planar imaging: a volunteer study, p. 1209. Proceedings of the ISMRM 6th Annual Meeting, Sydney.
27. 白水一郎, 町田 徹, 野田正信, 山上哲央, 土居逸平, 佐藤博司, 松田 豪, 高橋良行 1999. 虚血性脳血管障害の脳血流イメージング. 臨放. 44 : 1361-1368.
28. **Smith, A. M., Grandin, C. B., Duprez, T., Mataigne, F. and Cosnard, G.** 2000. Whole brain quantitative CBF, CBV and MTT measures from bolus tracking imaging: application to hyperacute stroke patients, p. 718. Proceedings of the ISMRM 8th Annual Meeting, Denver.
29. 高羽順子, 澤本恵美, 大石康子, 中島健雄, 玖島利男, 松田 豪 1999. 脳灌流画像における multi slice FAIR 法の基礎的検討. 日放技学誌. 55 : 863.

30. **Thacker, N. A., Zhu, X., Jackson, A. and Lacey, A. J.** 2000. A new approach for the estimation of MTT in bolus passage perfusion technique, p. 524. Proceedings of the ISMRM 8th Annual Meeting, Denver.
31. **Thulborn, K. R., Waterton, J. C., Matthews, P. M. and Radda, G. K.** 1982. Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochem. Biophys. Acta* 714 : 265-270.
32. **Tsekos, N. V., Zhang, F. Y., Merkle, H., Nayayama, M., Iadecola, C. and Kim, S. G.** 1998. Quantitative Measurements of cerebral blood flow in rats using the FAIR technique: correlation with previous iodoantipyrine autoradiographic studies. *Magn. Reson. Med.* 39 : 564-573.
33. **Turner, R., Le-Bihan, D., Moonen, C. T., Despres, D. and Frank, J.** 1991. Echo planar time course MRI of cat brain oxygenation changes. *Magn. Reson. Med.* 22 : 159-166.
34. **Uematsu, H., Maeda, M., Koshimoto, Y., Kimura, H., Sadato, N., Yamada, H., Kawamura, Y., Hayashi, N., Yonekura, Y. and Ishii, Y.** 1999. Cerebral perfusion study with short TE gradient echo MRI, p. 1867. Proceedings of the ISMRM 7th Annual Meeting, Philadelphia.
35. **Uematsu, H., Maeda, M., Sadato, N., Matsuda, T., Koshimoto, Y., Kimura, H., Yadama, H., Kawamura, Y., Yonekura, Y. and Itoh, H.** 2000. Underestimation in MR measurement of blood volume of brain tumors, p. 750. Proceedings of the ISMRM 8th Annual Meeting, Denver.
36. **van Osch, M. J. P., Vonken, E. P. A., Bakker, C. J. G., Vincken, K. L. and Viergever, M. A.** 1999. Complex analysis of the arterial input function, p. 1855. Proceedings of the ISMRM 7th Annual Meeting, Philadelphia.
37. **Vonken, E. P. A., Bakker, C. J. G. and Viergever, M. A.** 1999. Simultaneous quantitative perfusion and permeability measurement by a posteriori blood-brain-barrier-breakdown correction, p. 1859. Proceedings of the ISMRM 7th Annual Meeting, Philadelphia.
38. **Vonken, E. P. A., van Osch, M. J. P., Bakker, C. J. G. and Viergever, M. A.** 1999. Measurement of cerebral perfusion with dual-echo multi-slice quantitative dynamic susceptibility contrast MRI. *J. Magn. Reson. Imaging.* 10 : 109-117.
39. **Wirestam, R., Andersso, L., Ostergaard, L. and Stahlberg, F.** 1999. Measurements of rCBF using dynamic susceptibility contrast MRI: comparison of different deconvolution technique and different location of the arterial input function, p. 605. Proceedings of the ISMRM 7th Annual Meeting, Philadelphia.
40. **Wong, E. C., Buxton, R. B. and Frank, L. R.** 1996. Quantitative imaging of perfusion using a single subtraction (QUIPSS). *Neuroimage.* S5.
41. **Wong, E. C., Buxton, R. B. and Frank, L. R.** 1996. Quantitative perfusion imaging using EPIS-TAR and FAIR, p. 13. Proceedings of the ISMRM 4th Annual Meeting, New York.
42. **Wong, E. C., Buxton, R. B. and Frank, L. R.** 1997. Implementation of quantitative perfusion imaging techniques for functional brain mapping using pulsed arterial spin labeling. *NMR. biomed.* 10 : 237-249.
43. **Wong, E. C., Buxton, R. B. and Frank, L. R.** 1998. Quantitative Imaging of Perfusion Using a Single Subtraction (QUIPSS and QUIPSS2). *Magn. Reson. Med.* 39 : 702-708.
44. **Wong, E. C., Frank, L. R. and Buxton, R. B.** 1997. Quantitative multislice perfusion imaging using QUIPPS2, EPIS-TAR, FAIR, and PICORE, p. 85. Proceedings of the ISMRM 5th Annual Meeting, Vancouver.
45. **Wong, E. C., Frank, L. R. and Buxton, R. B.** 1997. QUIPPS2: a method for improved quantitation of perfusion using pulsed arterial spin labeling, p. 1761. Proceedings of the ISMRM 5th Annual Meeting, Vancouver.
46. **Yang, Y., Frank, J. A., Hou, L., Ye, F. Q., McLaughlin, A. C. and Duyn, J. H.** 1998. Multislice Imaging of Quantitative Cerebral Perfusion with Arterial Spin Labeling. *Magn. Reson. Med.* 39 : 825-832.
47. **Zhou, J., Mori, S. and van Zijl, P. C. M.** 1998. FAIR Excluding Radiation Damping (FAIRER). *Magn. Reson. Med.* 40 : 712-719.
48. **Zhou, J. and van Zijl, C. M.** 1999. Perfusion Imaging Using FAIR With a Short Predelay. *Magn. Reson. Med.* 41 : 1099-1107.

Clinical Evaluation of Non-invasive Perfusion-weighted MRI

Miyuki TAKASU

Department of Radiology, Hiroshima University School of Medicine

(Director: Katsuhide ITO)

A spin labeling method to measure cerebral blood flow without a contrast medium was developed and applied clinically to obtain a non-invasive perfusion-weighted image. The purpose of this study is to compare the non-invasive perfusion-weighted image using FAIR with the well-established PWI using a bolus injection of Gd-DTPA.

Of 41 lesions which revealed decreased perfusion, 13 were shown to be low signal intensity areas on FAIR. Therefore, detection rate of FAIR for hypoperfusion was 32%. Of 8 lesions which revealed increased perfusion, 7 demonstrated high intensity on FAIR. Therefore, detection rate of FAIR for hyperperfusion was 88%. 7 lesions were found to have a mean pixel value of zero on PWI. Of these lesions, 5 lesions could be detected as high signal intensity area on FAIR.

The rCBV- and rCBF index ratios of hypoperfused lesions detected on FAIR were significantly lower than those of lesions which were not detected on FAIR ($p=0.007$, $p=0.01$).

As concerns the lesions detected of FAIR, there were positive correlation between rCBV- or rCBF index ratio and FAIR signal ratio (rCBV ratio: $\rho = 0.873$, $p=0.0002$, rCBF index ratio: $\rho = 0.858$, $p=0.0003$).

FAIR is valuable clinical tool to detect perfusion abnormality semi-quantitatively without contrast medium, although it showed relatively low detection rate for hypoperfused lesions.