

様式 C-19

科学研究費補助金研究成果報告書

平成 22 年 4 月 30 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2006～2009
 課題番号：18591335
 研究課題名（和文） 3T 高磁場 MR 撮像装置による非侵襲的血流代謝機能画像の開発および臨床研究
 研究課題名（英文） The clinical research and development of non-invasive metabolic and perfusion imaging on 3T MR
 研究代表者
 木村 浩彦 (KIMURA HIROHIKO)
 福井大学・医学部・教授
 研究者番号：10242596

研究成果の概要（和文）：Continuous ASL 法の中核となるラベル法の問題点を解決し、その S/N と信頼性の向上を 3T MRI 上にて得ることができた。慢性閉塞性脳血管患者を対象として、PET による脳血流値とピクセル毎に比較することで、その定量性の観点から本手法の妥当性を証明した。

研究成果の概要（英文）：The current version of 3D FSE ASL sequence has successfully demonstrated the feasibility of Continuous ASL-perfusion imaging with ATT compensation in chronic cerebrovascular disease on 3T MRI. The correlation between the values of CASL-CBF and PET-CBF was significant on the pixel by pixel basis comparison.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	2,200,000	0	2,200,000
2007年度	500,000	150,000	650,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
2009年度	400,000	120,000	520,000
年度			
総計	3,600,000	420,000	4,020,000

研究分野：放射線医学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線医学

キーワード：(1)MR (2) Perfusion (3)MRS (4)CASL (5)脳血管障害

1. 研究開始当初の背景

(1) **ASL 課題**： Arterial spin labeling (ASL) は、MR による血流計測の一手法であり臨床機にも導入されている。造影剤を用いなくても灌流画像を得ることができ、完全に非侵襲的手法で臨床応用が期待されていたが、その安定性、血流値の定量性、スピン到達時間の問題、S/N の低さ、信頼性の点で問題があり、広く臨床応用には至っておらず、

ラベル手法の確立とその定量性の妥当性の証明が求められていた。

(2) **MRS 課題**： MRS にて MRS の対象となる脳代謝産物は、比較的濃度の高い NAA、Cr、Cho が主となっていた。脳神経伝達物質、特に Glu、Gln、GABA を定量的に MRS により評価する方法を確立する。定量性を明らかとするために、特に背景の脳組織の組成を

考慮したアプローチが求められていた。

2. 研究の目的

(1) **ASL 課題:** ASL のラベル効果は、スピンの観測面に到達する間に緩和する。これは、時間とともにラベル効果が失われることを意味し、極端な場合スピンの観測面に到達せず血流が0と計算されてしまう。スピンの到達時間を考慮した精度の良い定量的血流画像の開発が求められている。慢性閉塞性脳血管障害症例に ASL を適応するには、到達時間を考慮した手法を開発し、ATT の補正をした CASL 法と PET による血流値の検証を目的とした。

(2) **MRS 課題:** 3T-MR にて、従来困難であった脳内神経伝達物質であるグルタミン酸 (Glu)、 γ -アミノ酪酸 (GABA) の評価が可能となっている。しかし対象となる組織区分 (脳脊髄液、灰白質、白質の割合) が大きな影響をもつものと考えられる。3T-MRS にて Voxel 内の組織区分を加味した解析を可能とし、GABA の正常人の年齢変化を明らかとすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) **ASL 課題:** 3.0T MR 撮像装置 (GE, Signa HD) を用いた。基本のシーケンスは、3DFSE で、TR/TE=10/2.50(ms)、再構成の画像 Matrix = 128x128x36、Nex=3、を基本パラメタとし、頭蓋底部レベルに約 1.6 秒間スピン反転パルス (pseudo continuous 法) を加え、spiral FSE 収集をおこなった。組織の T1 値の違いを補正するため、T1 マップの作成も行った。血液の T1 値を 1700 ms、Brain/Blood の分配係数を 0.9 と仮定し、コンパートメントモデルを用い組織血液灌流量 (ml/min/100g) を pixel 毎に計算し、rCBF map を作成した (Kimura H, et. al. ICS, Vol.1265, 2004, Pp.238-247)。また、transit time の計測をするため、ラベル後の待ち時間を変化させた条件でも収集した。一側の IC 閉塞/狭窄を持つ患者の全脳領域のスライスにおいて rCBF マップを作成した。位置合わせを行い MR 画像に一致させた PET 画像のスライス面との間で rCBF 値を pixel 単位で比較した。

(2) **MRS 課題:** 正常被験者で、若年者 (N=12、年齢 24 \pm 2) と高齢者 (N=9、年齢 63 \pm 3) の 2 群を対象とした。SIGNA Excite 3.0T で、MEGA-PRESS (TR/TE=1500/61ms) を使用した。LCModel の定量濃度 (mmol/L) の推定値を用いた。組織区分は Voxel 内に相当する 3D-SPGR の信号を

histogram 解析することで分離した。灰白質を中心とする前部帯状回と若年者では放線冠レベルの白質中心の VOI も検討した。

4. 研究成果

(1) **ASL 課題:** すべての断面で rCBF-MR と rCBF-PET 値の相関は有意であった。到達時間のマップ上にて、白質、後頭葉皮質の到達時間の延長を確認できた。結論:さらなる S/N の向上、ラベル効率の改善や、その他のパラメタの影響など解決されなくてはならない点はあるが、本法は MR による定量的血流計測法として利用可能で、臨床応用可能と考えられた。

図 1. 左内頸動脈狭窄症例への pCASL の応用例。上段より ATT の補正(-)の ASL-CBF 画像、ATT 補正を行った ASL-CBF 画像、PET-CBF 画像、ATT 画像である。左脳皮質部のスピン到達時間が延長している。

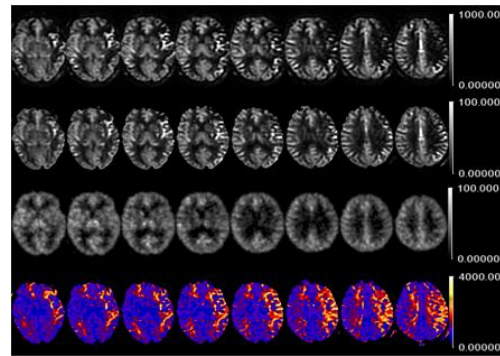
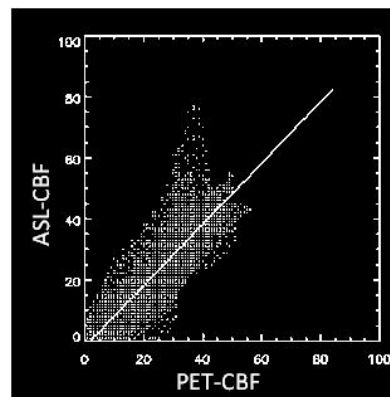


図 2. ASL-CBF と PET-CBF の 2D プロット。側脳室体部レベルでの比較である。ピクセル毎の比較でも両者に良い相関が得られた。



(2) **MRS 課題:** 1) 若年者において、GABA 濃度: 前部帯状回 1.85 \pm 0.47、放線冠白質 1.23 \pm 0.17 となった ($p < 0.001$)。組織区分は、それぞれ灰白質の割合は 63 \pm 6%、白質の割合は 79 \pm 4%であった。2) 若年者と高齢者

の比較で、GABA: 前部帯状回で 1.85 ± 0.47 、放線冠白質 1.3 ± 0.4 となった ($p < 0.05$)。VOI 内の灰白質の割合に有意差はなく、脳脊髄液の割合はそれぞれ $10 \pm 3\%$ 、 $19 \pm 3\%$ で、これを加味した解析で、GABA 濃度に有意な差は認めなかった。結論: 灰白質を中心とする代謝物の正確な変化を言うには VOI 内の組織区分の変化を加味した評価が必要と考えられた。

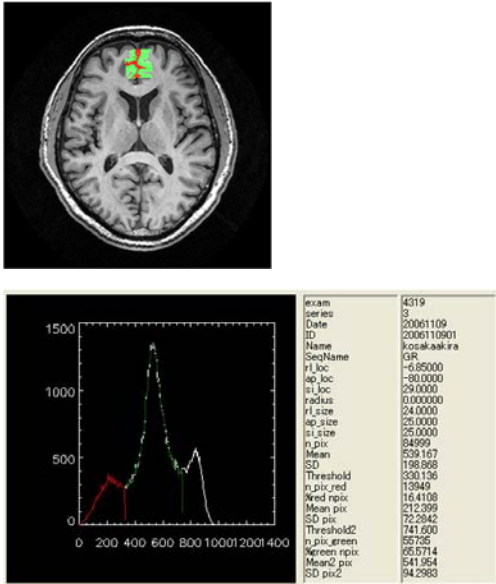


図3. VOI 内の組織比率の評価: MRS の信号を収集した VOI 内の pixel を T1 強調画像の信号の histogram から、CSF (赤)、灰白質 (緑) に色分けしたもの。上記例では、CSF が 16.4%、GM=65.5% となった。

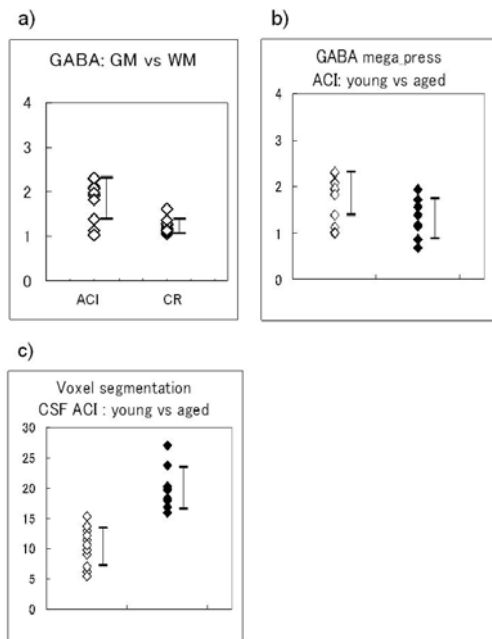


図4. Note)ACI: anterior cingulate gyrus VOI, CR: corona radiata, a) 若年グループ

での ACI と CR 領域での GABA 推定値の比較、b) 若年グループと高齢者グループでの ACI 領域の GABA 推定値の比較、c) 若年グループと高齢者グループでの ACI 領域のボクセル内の CSF 割合(%)

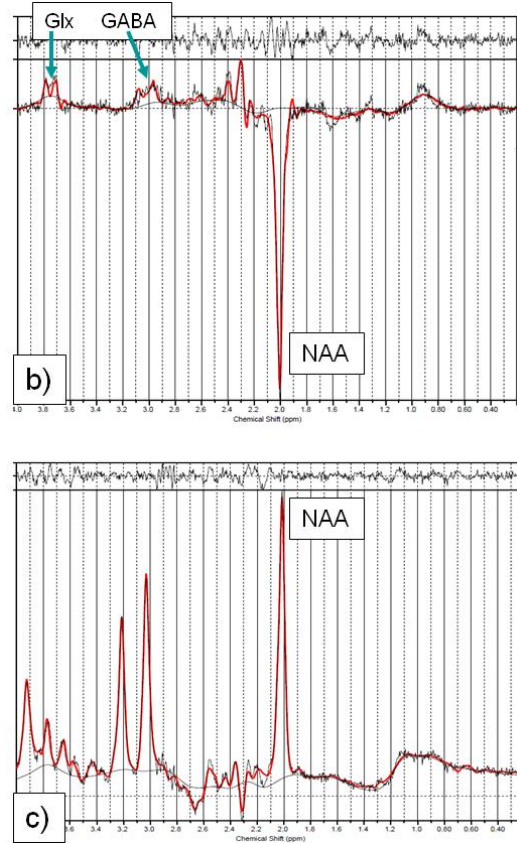


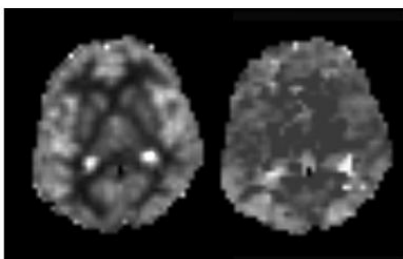
図5. 前部帯状回領域から得られた MEGA-PRESS によるスペクトル(b)と同時に得られる編集パルスなしのスペクトル(c)。MEGA-PRESS の収集では、NAA のピークが GABA 編集パルスのため反転している。

(3) ASL における ATT の妥当性の検証: 【目的】主幹脳動脈閉塞症例において CASL 法で得られた局所のスピン到達時間 (AT) と T2-DSC 法によるピーク到達時間 (TTP) および平均通過時間 (MTT) との関連について検討した。【方法】片側性の主幹脳動脈閉塞または高度狭窄を有する 8 症例の慢性閉塞性脳血管障害患者 (平均 63 ± 7 歳、男性 5 例) を対象にした。いずれも 3T MRI 装置 (Signa HD、GE) を用い、同日に CASL 法と Gd 造影剤を用いた T2-DSC 法による血流評価を行った。CASL 法は TR/TE=10/2.50(ms)、Matrix = 128x128x36、Nex=3、を基本パラメタとし、頭蓋底部レベルに約 1.6 秒間スピン反転パルス (pseudo continuous 法) を加え、spiral FSE 収集をおこなった。血液の T1 値を 1700 ms、Brain/Blood の分配係数を 0.9 と仮定し、スピン到達時間の補正を

考慮したコンパートメントモデルを用い組織血流量(ASL-CBF)とスピン到達時間(AT)をピクセル毎に計算した (Kimura H, et al. ICS, Vol. 1265, 2004, Pp. 238-247)。T2-DSC 法では健側の内頸動脈から入力関数を得て、ピクセル毎に deconvolution 法を用いて脳血流 (DSC-CBF)、脳血液量 (DSC-CBV)、平均通過時間 (DSC-MTT) を計算した (サイオ社製脳血流評価ソフト)。各症例ごとに側脳室体部レベルで左右大脳半球皮質部に 4 カ所ずつ ROI を設定し、両手法で得られたパラメタを比較した。

【結果と考察】AT と TTP の間には強い相関 (母相関係数の点推定 $r=0.83$) を認めた。さらに AT と MTT との間にも中等度の相関 (同推定 $r=0.66$) を認めた。定義的に近いものであると思われる AT と TTP 間の相関はある程度予想通りであった。スピンの到達時間の計測が正確に行われていると考えられた。一方、AT と MTT 間にも相関があることから、AT はスピンの毛細血管レベルへの到達時間とその通過時間にも関連している可能性が考えられた。【結論】主幹脳動脈閉塞症例において 2 種類の脳血流量定量画像によって求められる時間に関する各パラメタ間には良好な相関が見られる。今後、ASL の慢性脳虚血性疾患へのさらなる応用が期待された。

(4) ASL, ATT mapping の最適化: 目的は、3.0 テスラの高磁場 MRI 装置を用いて、造影剤を用いない脳の灌流画像の撮像から定量化 (局所脳血流量および血流の通過時間の算出) までを従来の手法を改善し、撮像の高感度化および解析の効率化を図ることで、これまでは不可能であった臨床に応用可能な時間内での ATT mapping 法を開発すること。



rCBF map ATT map

5分以下の撮像で
取得可能

現在最適化にむけ、開発中であるが、2010/05/01-07 ISMRM (Stockholm, Sweden) にて成果を報告した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 10 件)

- ① T. Tsujikawa, M. Yoneda, Y. Shimizu, H. Uematsu, M. Toyooka, M. Ikawa, T. Kudo, H. Okazawa, M. Kuriyama, H. Kimura : Pathophysiologic evaluation of MELAS strokes by serially quantified MRS and CASL perfusion images. Brain Dev, 32(2), 143-149, 2010. 02. 査読有
- ② 山元龍哉, 木村浩彦: 3T-MRI による脳腫瘍の血流評価. 日獨医報, 54(3-4), 270-282, 2009. 12. 査読無
- ③ S. Ikawa, H. Okazawa, K. Arakawa, T. Kudo, H. Kimura, Y. Fujibayashi, M. Kuriyama, M. Yoneda : PET imaging of redox and energy states in stroke-like episodes of MELAS. Mitochondrion, 9(2), 144-148, 2009. 04. 査読有
- ④ H. Kimura, Y. Arai, H. Okazawa : Arterial Spin Labeling (ASL) による脳血流計測: スピン到達時間の補正についての試み. 脳循環代謝, 20(2), 52-56, 2009, 02. 査読無
- ⑤ Isao Yamaguchi, Eiji Kidoya, Masayuki Suzuki, Hirohiko Kimura : Evaluation of required saline volume in dynamic contrast-enhanced computed tomography using saline flush technique. Computerized Medical Imaging and Graphics, 33(1), 2009.01. 査読有

- ⑥ Isao Yamaguchi, Hiroyuki Hayashi, Masayuki Suzuki, Katsuhiko Ichikawa, Eiji Kidoya, Hirohiko Kimura: Operation of bolus tracking system for prediction of aortic peak enhancement at multidetector row computed tomography. Radiation Medicine, 26(5), 278-286, 2008.06. 査読有
- ⑦ N.Kosaka, T.Tsuchida, H. Uematsu, H.Kimura, H.Okazawa, H.Itoh : 18F-FDG PET of common enhancing malignant brain tumors. 190(6), W365-W369, 2008. 06. 査読有
- ⑧ Mariko Toyooka, Hirohiko Kimura, Hidemasa Uematsu, Yasutaka Kawamura, Hiroaki Takeuchi, Harumi Itoh: Tissue characterization of glioma by proton MR spectroscopy and perfusion-weighted MR imaging. glioma grading and histological correlation. Clinical Imaging, 32(4), 251-258, 2008. 07-08. 査読有
- ⑨ 木村浩彦, 豊岡麻理子: 臨床 MRS の基礎と応用. 日本磁気共鳴医学会雑誌, 28(4), 263-272, 2008 査読無
- ⑩ 木村浩彦: ASLパーフェュージョンイメージングの最新報告: 臨床応用を目指した演題を中心に. VIEWS RADIOLOGY, 9(5), 16-23, 2007 査読無

[学会発表] (計 6 件)

- ① Kimura Hirohiko, Okazawa Hidehiko, Matsuda Tsuyoshi, Arai Yoshikazu, Shankaranarayanan Asit, Alsop David D : Cerebral Blood Flow and Arterial Transit Time Measurements in

Patients with Chronic Occlusive Cerebrovascular Disease Using 3D Spiral SE Arterial Spin Labeling on 3T-MR : Correlative Study with O¹⁵ Labeled H₂O PET Examination. ISMRM 2009, 2009. 4. 18-24, Hawaii

- ② 木村浩彦: 造影剤を用いない脳血流測定法 CASL(Continuous Arterial Spin Labeling)の理論と臨床応用, 第 20 回日本脳循環代謝学会総会, MR 画像の進歩—どこまでできるか—, 2008. 11. 6-7, 東京都
- ③ 木村浩彦, 豊岡麻理子, 土田龍郎, 岡沢秀彦, 新井良和, 椛沢宏之, 松田 豪: スピン到達時間の補正をした ASL 法による定量的血流画像: PET data との全脳領域での pixel 単位での比較, 第 36 回日本磁気共鳴医学会大会, 2008. 9. 11-13, 旭川市
- ④ 木村浩彦, 豊岡麻理子, 土田龍郎, 岡沢秀彦, 新井良和: Continuous arterial spin labeling 法による脳血流測定法: PET data との全脳領域での pixel 単位での企画. 第 20 回臨床 MR 脳機能研究会, 2008. 3. 15, 東京都
- ⑤ H. Kimura, H. Takeuchi, H. Kabaswa, M. Toyooka, N. Kosaka, H. Uematsu, H. Itoh : Perfusion imaging of glioma using continuous arterial spin labeling (CASL): Comparison with histopathological features. Joint annual meeting of ISMRM and ESMRMB Proceedings. 2007. 5. 19-25, Berlin, Germany.

- ⑥ Y. Fujiwara, H. Kimura, H. Kabasawa, Y. Ishimori, I. Yamaguchi, T. Miyati, K. Higashimura, H. Itoh : A new ASL scheme of repeated labeling based on FAIR sequence. Joint annual meeting of ISMRM and ESMRMB, Proceedings. 2007.5. 19-25, Berlin, Germany.

[図書] (計1件)

- ① 木村浩彦 (分担) : MRI:診断と治療社, 脳神経外科アドバンス, 28-37, 2008.12

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称 : MEGA PRESS 法を用いた GABA, Glu, Gln の定量方
発明者 : 松田 豪, 木村浩彦
権利者 : GE 横河メディカルシステム㈱
種類 : 特願
番号 : 2008-146664
出願年月日 : 2008/06/04
国内外の別 : 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

木村 浩彦 (KIMURA HIROHIKO)
福井大学・医学部・教授
研究者番号 : 10242596

(2) 研究分担者

植松 秀昌 (UEMATSU HIDEMASA)
福井大学・医学部・講師
研究者番号 : 00313768

土田 龍郎 (TSUCHIDA TATSURO)
福井大学・医学部附属病院・講師
研究者番号 : 70303386

豊岡 麻理子 (TOYOOKA MARIKO)
福井大学・医学部附属病院・助教
研究者番号 : 00397275

玉川 洋一 (TAMAGAWA YOUICHI)
福井大学・工学研究科・准教授
研究者番号 : 40236732
(H18~H19)

石森 佳幸 (ISHIMORI YOSHIYUKI)
茨城県立医療大学・保健医療学部・講師
研究者番号 : 30401970
(H18~H19)

(3) 連携研究者

玉川 洋一 (TAMAGAWA YOUICHI)
福井大学・工学研究科・准教授
研究者番号 : 40236732
(H20~H21)

石森 佳幸 (ISHIMORI YOSHIYUKI)
茨城県立医療大学・保健医療学部・講師
研究者番号 : 30401970
(H20~H21)