
MR Iによる脳血流定量法の開発 — 定量値に影響する不確定因子とその補正法の検討

(課題番号：14571309)

平成14年度～平成16年度科学研究費補助金(基盤研究(C)(2))研究成果報告書

平成 17 年 5 月

研究代表者 **椎野 顯彦**

(滋賀医科大学医学部講師)

研究組織

研究代表者

椎野顯彦 (滋賀医科大学 医学部 講師)

研究分担者

犬伏俊郎 (滋賀医科大学 MR 医学総合研究センター 教授)

研究経費

平成 14 年度 900 千円

平成 15 年度 1,200 千円

平成 16 年度 1,200 千円

総計 3,300 千円

滋賀医科大学附属図書館



2004011447

学会誌等

1. 椎野顯彦

MRI による脳血流定量法の開発一定量値に影響する不確定因子とその補正法の検討

インナービジョン 19・7 : 31-32, 2004

2. Shiino A, Nishida Y, Yasuda H, Suzuki M, Matsuda M, Inubushi T.

Magnetic resonance spectroscopic determination of a neuronal and axonal marker in white matter predicts reversibility of deficits in secondary normal pressure hydrocephalus.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Aug;75(8):1141-8.

3. Shiino A, Matsuda M, Morikawa S.

Overheating of Midas Rex MRIV motor by induced current.

Neurosurgery. 2003 Feb;52(2):479. No abstract available.

4. Shiino A, Morita Y, Tsuji A, Maeda K, Ito R, Furukawa A, Matsuda M, Inubushi T.

Estimation of cerebral perfusion reserve by blood oxygenation level-dependent imaging: comparison with single-photon emission computed tomography.

J Cereb Blood Flow Metab. 2003 Jan;23(1):121-35.

5. Watanabe T, Akiguchi I, Yagi H, Onishi K, Kawasaki T, Shiino A, Inubushi T.

Proton magnetic resonance spectroscopy and white matter hyperintensities on magnetic resonance imaging in patients with Alzheimer's disease.

Ann N Y Acad Sci. 2002 Nov;977:423-9. No abstract available.

6. Suzuki M, Kouzaki H, Nishida Y, Shiino A, Ito R, Kitano H.

Cortical representation of hearing restoration in patients with sudden

deafness.

Neuroreport. 2002 Oct 7;13(14):1829-32.

7. Iwami T, Nishida Y, Hayashi O, Kimura M, Sakai M, Kani K, Ito R, Shiino A, Suzuki M.

Common neural processing regions for dynamic and static stereopsis in human parieto-occipital cortices.

Neurosci Lett. 2002 Jul 12;327(1):29-32.

8. Suzuki M, Kitano H, Kitanishi T, Itou R, Shiino A, Nishida Y, Yazawa Y, Ogawa F, Kitajima K.

Cortical and subcortical activation with monaural monosyllabic stimulation by functional MRI.

Hear Res. 2002 Jan;163(1-2):37-45.

口頭発表

1. Shiino A, Higuchi K, Morita Y, Okazawa H, Yamauchi H, Matsuda M:

Correction factors for quantitative measurement of CBF by dynamic susceptibility contrast MRI.

XXIst International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function

(Brain '03 & Brain PET '03), Calgary, June 29-July 3, 2003

2. 樋口一志, 椎野顯彦, 森田恭生, 辻 篤司, 松田昌之 :

BOLD 法を用いた脳白質病変の評価

第 15 回 日本脳循環代謝学会, 豊中, 2003.10.23-24

3. 阿部清子, 椎野顯彦, 松田昌之 :

MR-perfusion における SVD 解析の留意点

平成 15 年度 循環器病研究委託費 14 公-1 超急性期虚血性脳血管障害に対する非侵襲的診断・モニタリングシステムの構築に関する研究

研究班会議, 豊中, 2003.12.15

4. Abe S, Shiino A:

The correlation of MR contrast perfusion quantification base on SVD deconvolution.

International Society for Magnetic Resonance in Medicine.

Twelfth Scientific Meeting and Exhibition, Kyoto, May 15-21, 2004.

5. 椎野顯彦, 森田恭生, 阿部清子, 山内 浩, 松田昌之, 犬伏俊郎 :

SDC 法における CBV 定量値の補正法の検討

第 32 回 日本磁気共鳴医学会大会, 大津, 2004.9.16-18.

6. 椎野顯彦, 阿部清子, 樋口一志, 松田昌之, 山内 浩 :

MR perfusion による定量値の補正法

第 16 回 日本脳循環代謝学会, さいたま, 2004.9.24-25.

7. 椎野顯彦, 阿部清子, 樋口一志, 山内 浩, 松田昌之 :

MRI による脳血流定量のための SVD フィルタリングの新しい手法

第 63 回 日本脳神経外科学会, 名古屋, 2004.10.6-8.

8. 阿部清子, 椎野顯彦, 松田昌之 :

SDC 法における CBF 定量値算出法

平成 16 年度 国立循環器病委託研究班会議, 豊中, 2004.10.12.

はしがき

脳虚血急性期の血栓溶解療法は、血流が早期に回復すれば神経脱落症状を残さず元の人生に患者さんを戻すことができ、反面、優位半球に広汎な梗塞を形成してしまえば言葉も理解できず、リハビリもままならないといった状況に陥る。もしも私自身に中大脳動脈の塞栓症が起きたら、「たとえ発症から3時間以上経過していても血栓溶解療法に望みをかけ、中途半端に生きながらえて家族や病院に負担をかけるのは望まない」と考えるかもしれません。そうはいつでも、3時間を経過してしまった症例や発症時間の詳細がわからない症例において、血栓溶解療法で神経脱落症状の改善が可能な症例を見逃さないようにすること、たとえ3時間以内であっても出血などの重大な合併症を防ぐことが重要であることは言うまでもありません。虚血急性期にCTを先にするかMRを先にするかといった論議もありますが、それは病院の状況、治療チームの経験や考え方、患者さんの状態にもよると思われるので、同じ施設であっても状況によって臨機応変に選択すればよいのではないかと思います。CTでearly ischemic signがなく、明らかに半球症状を伴っており、発症からの経過時間が短ければすぐにでも血栓溶解療法に移行するというのが最も迅速かつ効率的な流れと思われます。それでは何故MRIが必要なのでしょうか？それは、diffusion weighted imaging (DWI)の組織コントラストの明瞭さにあるのではないかと思います。DWIでhyperintensityの領域は、細胞内浮腫をきたしている領域、すなわちエネルギーの枯渇に伴い細胞膜のイオンポンプのホメオスタシスが維持できない状態を示していますが、DWIはこのearly ischemic signを誰の目にも明らかに示すことができます。DWIで広汎な病巣がなく、神経症状との解離がある場合は、perfusion-weighted imaging(PWI)によりmismatchがないかどうか調べる必要があると思います。

さて、私どもはこの数年間、MR-perfusionで脳血流の定量法の開発に取り組んできました。脳血流(CBF)、あるいはMTT、CBVの定量化によりtherapeutic windowの拡大がはかれる可能性があるからです、このことは最近発表されたガイドラインでも触れられております¹⁾。またこの技術は、MRとCT perfusionのどちらにでも応用可能であります。研究発表にあたり、「定量は不可能である」、「それは定量ではない」といった厳しいお言葉をいただいた経緯があり、そして何よりも、「困難で難儀な研究」というのが私自身の感想でもあります。結果が理論通りに出てこないことはしばしばで、この3年間に研究を途中で投げ出したくなることがありました。それでも研究を続けることができたのは、この報告書には名前の載っていない病院のスタッフの皆様の協力、動脈採血やPETといった検査の被験者となっていたいただいた本学の学生の皆様、学会や研究会で貴重なご意見やアイデアをいただいたことなど、偶然の出来事も含めて多くの皆様のお陰であることは間違いありません。また、プログラムの作成や理論的解釈に協力して下さった、旭化成の林 英昭さん、GE 横河メディカルの阿部清子さん、MRのパルス系列を工夫してくださ

ったGE 横河メディカルの松田 豪さんには、この紙面をお借りして深く感謝申し上げます。

脳血流の定量化には依然として様々な問題が残されており、私自身、この報告書の内容で満足しているわけではなく、今後も研究を続ける必要があると考えております。特に、therapeutic window の拡大に貢献できるかどうかは今後に残された大きな課題であり、これからも皆様のご支援とアドバイスをいただきながら精進してゆきたいと考えております。

平成 17 年 5 月 15 日

脳血栓溶解療法は、不可逆的な脳梗塞への移行とその後に予測される disability に対して積極的に行なわれるべき治療であるが、出血による病状悪化の危険性をともなうため、その適応決定は重大な局面である。脳虚血が疑われる患者に最初に施行されるべき画像検査は MRI で、diffusion weighted imaging (DWI) と perfusion の mismatch の存在は、積極的な治療の必要性を示唆している。また DWI で広汎な high intensity area の存在は血栓溶解療法に伴う出血の危険性が高いことを示唆している²⁾。中大脳動脈主幹部の閉塞にともなう虚血症状のある症例に対する血栓溶解療法の適応は、発症から 3 時間以内で DPM が存在し、DWI の high intensity が広くないこと (CT に準拠して MCA 還流領域の約 1/3 以下) といった大まかな指標はあるが、これには異論もあり結論はでていない。また発症から 3 時間を経過していても血栓溶解療法により梗塞巣の進展を阻止しえる症例またはその逆の症例が存在することも事実である。これは、脳梗塞の形成には CBF と虚血時間の双方が関与するためであり、発症からの時間のみで治療の適応を決めることには問題があり CBF の定量が望まれる。

DSC 法による CBF 定量法は Rempp³⁾ や Ostergaard⁴⁾ によって提唱されたが、今日においても challenging な分野である。Ostergaard らは白質に CBF の定数を置くことによって DSC に定量性を持たせようとした。この手法は簡便ではあるが、白質の CBF が正常であることを前提としており現実的ではない。今回我々は、DSC 法における CBF 定量法の問題点とその解決策について研究を行なったので報告する。

1 MR-DSC 法による CBF 定量の問題点

1. AIF にかかわる問題。理論的にはピクセルごとに AIF を求める必要があるが、これは実現不可能であるため、便宜的に proximal の太い動脈から AIF を得ている。このために、AIF と関心領域との間には delay と dispersion の問題が発生する(図 1)。また、閉塞性血管病変の場合には、虚血域の AIF に健側の健常血管を用いて良いかどうかといった問題が発生する(図 16)。MR で設定した 1 ピクセルの大きさに対して、選択した AIF には partial volume effect の問題が存在する(図 2)。
2. κ の問題。これは $\delta R2^*$ と造影剤の濃度との間の定数で、組織や磁場、pulse sequence の設定に依存するため、同一症例であっても測定のために結果が異なる可能性がある。MR-DSC 法における定量値の再現性の悪さの主な原因。
3. Second-pass の混入。造影剤は bolus で injection されても肺循環で dispersion された状態で脳動脈に流入してくるため、虚血域で循環の遅い領域は first-pass と second-pass が重なる場合がある。通常は gamma curve fitting で second-pass の影響を取り除くことができるが、ピクセルごとに fitting をすることは困難であることが多い。また、gamma curve をどのように fitting

させるかによっても結果が異なってくる。

4. Noise の問題。 δR_2^* curve の S/N が低いと deconvolution の結果が異なってくる。

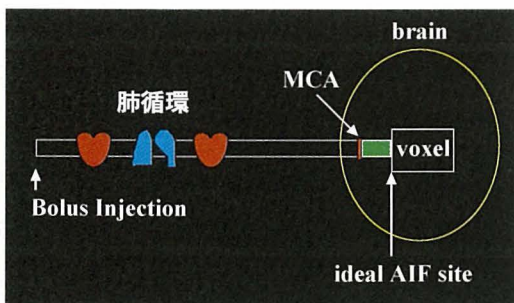


図 1. ある voxel の CBF 定量のためには、直前の AIF を知る必要があるが、これは技術的に不可能である。そこで MCA などの太い動脈から AIF を求めている。図の緑色の部位は測定している AIF と理想的な AIF との間には、時間のズレと造影剤の dispersion が介在していることを示している。

II DSC 法の理論的背景

MR の信号強度と血管内の造影剤濃度との関係は

$$C_m(t) = \delta R_2^*(t) = -\frac{\kappa}{TE} \ln\left(\frac{S(t)}{S_0}\right)$$

ここで δR_2^* は見かけの T_2^* 緩和変化率。 κ は unknown proportionality factor で組織の血管構築や造影剤、パルス系列、測定装置などに依存する。

局所の脳血液量は

$$rCBV = \frac{\kappa_H}{\rho} \cdot \frac{\int_0^\infty C_m(t) dt}{\int_0^\infty AIF(t) dt} \quad \kappa_H = (1 - H_{art}) / (1 - H_{cap})$$

ここで $C_m(t)$ は実測された concentration-time curve、 ρ は脳の密度 ($\rho = 1.04 \text{ g/ml}$)、 H_{art} は動脈血のヘマトクリット、 H_{cap} は毛細血管のヘマトクリット。この式では κ_{AIF} と κ_{tissue} の比を 1 として消去しているが、実際には 1 でないことがわかっている (κ 補正の項を参照)。

Mean transit time は tracer が組織の毛細管を通り抜けるのに必要な時間の平均値であるが、もし tracer が pulse (infinitely short bolus) の状態で入ってきたら MTT は次式で示される。

$$MTT = \frac{\int_0^\infty R(t) dt}{R(t=0)}$$

実測系では tracer は dispersion の影響を受けているので以下のような関係になる。

$$C_m(t) = \kappa_H^{-1} AIF(t) \otimes R(t)$$

$C_m(t)$ を $AIF(t)$ で deconvolute することによって $R(t)$ を求める必要がある。実際には、

$$MTT = \frac{\int_0^\infty R(t) dt}{R_{max}}$$

となる。

III Partial volume effect(PVE)の補正

図 2 は FOV=22cm、128×128 matrix、slice thickness=5mm としたときの 1 ピクセルの大きさと内頸動脈分岐部の模式図である。M1 を AIF として選択すると、X-Y 方向の pixel size よりも slice thickness が PVE 主な原因となる。Slice thickness を小さくすると画像の S/N が悪くなるため、5mm 未満にするのは実際的ではない。MCA の main trunk にしても血管径は 2mm 程度なので、理論上かならず PVE の問題が出てくる。

GE 法の場合は、実際の血管径よりも広い範囲にわたり造影剤の影響を受けるので、SE 法ほど PVE を受けない。PVE は AIF を実際よりも小さくする方向に作用するので、得られる CBF、CBV 値は overestimation となる。この PVE を補正するために我々は上矢状静脈洞を利用することにした。上矢状静脈洞は動脈よりも血管径が太く、また、axial plane に対して直角の方向に流れているため slice thickness による partial volume の影響を受けにくい。

$$PVE = \frac{\int_0^{\infty} AIF(t) dt}{\int_0^{\infty} VOF(t) dt}$$

IV κ の補正

κ の補正は同じ被験者であっても、装置の測定条件によって異なってくるので理論的に求めることは困難である。もし、partial volume の影響を受けていない大きな血管内のピクセルの rCBV は理論的には、

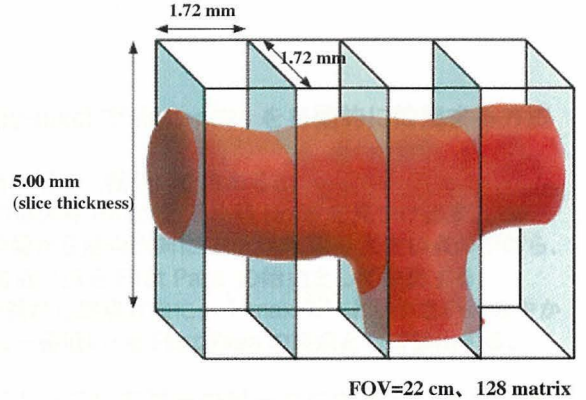
$$rCBV_{LV}^{-1} = \rho_{blood} = 1.04 (g/ml)$$

となるはずである。もし、このピクセルの MTT がわかれば Central Volume Principle にしたがって CBF が算出される。

$$CBF_{LV} = \frac{\rho_{blood}}{MTT_{LV}}$$

この値を代入すれば、結果として κ が補正されたことになる。われわれは実際には、AIF の partial volume effect の補正に用いた VOF にこの数値を代入して補正している。

図 2 AIFとピクセルサイズ



V 自動的な first-pass の検出

First-pass を P-by-P で検出するためのプログラムの手法を示す。この方法は阿部清子氏によって考案、作成されたプログラムである。

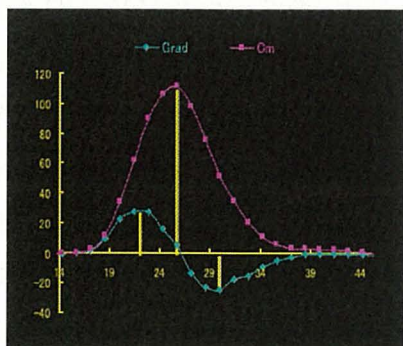
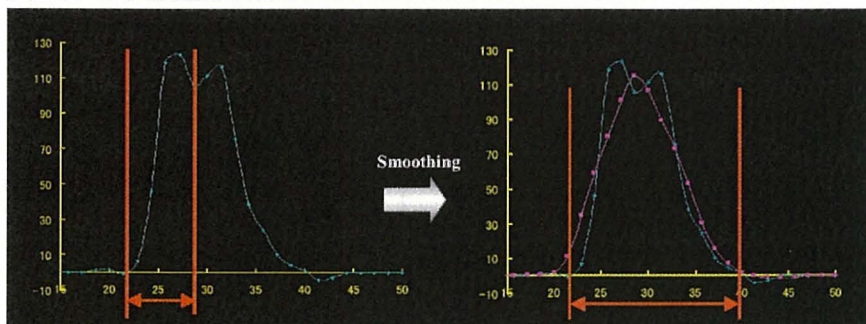


図 3 : Pixel-by-pixel で first-pass を自動的に抽出する方法

1. Cm の各点の傾き（微分）を求める。
2. その微分の最大値 Hmax と最小値 Hmin を見つけ出す。
3. Hmax の位置から始点方向に、Hmax/L より大きい点の中から、t=0 に一番近い点を First Pass の始点として抽出する。
4. Hmin の位置から終点方向に、Hmax/L' より小さい点の中から、t=T に一番近い点を First Pass の終点として抽出する。

ピクセルの δR_2^* curve のピークには、noise がかぶさっていて単一のピークになっているとは限らないため、平滑化処理を行なう(図 4)。しかしながら、これらの処理はあくまでも second-pass が first-pass に重畳していないことを前提にしている。このようにする事によって、ピクセルごとに gamma curve fitting をすることは S/N の問題から好ましい結果が得られないことが多いことから、次に述べる ROI 法による補正法が有効である。

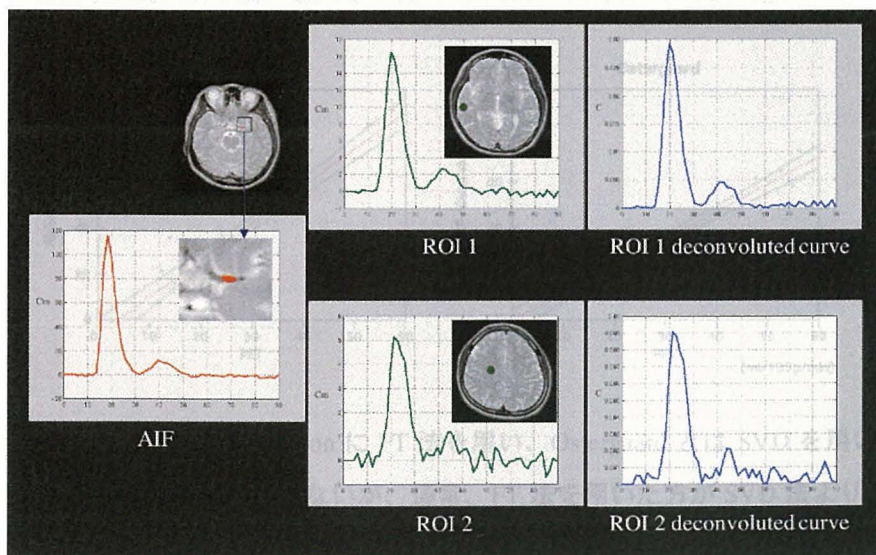
図 4, 5 : 平滑化処理と SVD



δR_2^* curve の平滑化による抽出結果の改善ここでは $n=2$ 。

$$H'(i) = \frac{\sum_{j=i-n}^{i+n} H(i+j)}{2n+1} \quad i \geq n$$

$$H'(i) = \frac{\sum_{j=i}^{i+n} H(i+j)}{n} \quad i < n$$

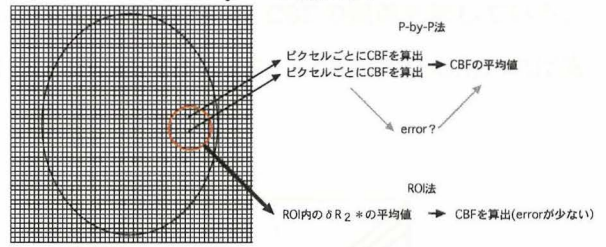


灰白質および白質の δR_2^* curve を AIF で SVD による deconvolution を行なった結果を示す。

VI ROI 法による補正

ある特定の領域の CBF 値を得るためには、CBF マッピングに ROI を設定して求める。これは、設定した ROI に含まれるピクセルごとの CBF 値の平均値を見ていることになる。

図 6: ROI 法と P-by-P の概念図



各々のピクセルの δR_2^* curve の S/N は低いため deconvolution の過程で誤差が発生しやすく、first-pass の始点と終点、time delay の検出の際にも誤差が発生している可能性がある。CBF 算出プロセスの前のデータ、すなわち ROI に含まれる領域の δR_2^* curve の平均値の S/N はひとつのピクセルよりも S/N が高いため、CBF 算出の過程で発生する誤差は少なくなるはずである。もしもピクセルごとに求めた CBF 値に問題がなければ、Pixel-by-pixel、ROI 法のどちらの結果も同じになるはずであるが、結果が異なるのであれば CBF 算出の過程で何らかの誤差が発生したことがわかる。図 7 は横軸に PET で求めた CBF、縦軸に MR-DSC で求めた CBF 値をプロットしたものである。MR-DSC のうち、上段 2 つが pixel-by-pixel、下段 2 つが ROI 法で算出した結果である。Pixel-by-pixel の算出には Dr. View を使用した。ROI 法の方がより PET に近い結果になることがわかる。

図 7: ROI 法と P-by-P 法の CBF の結果

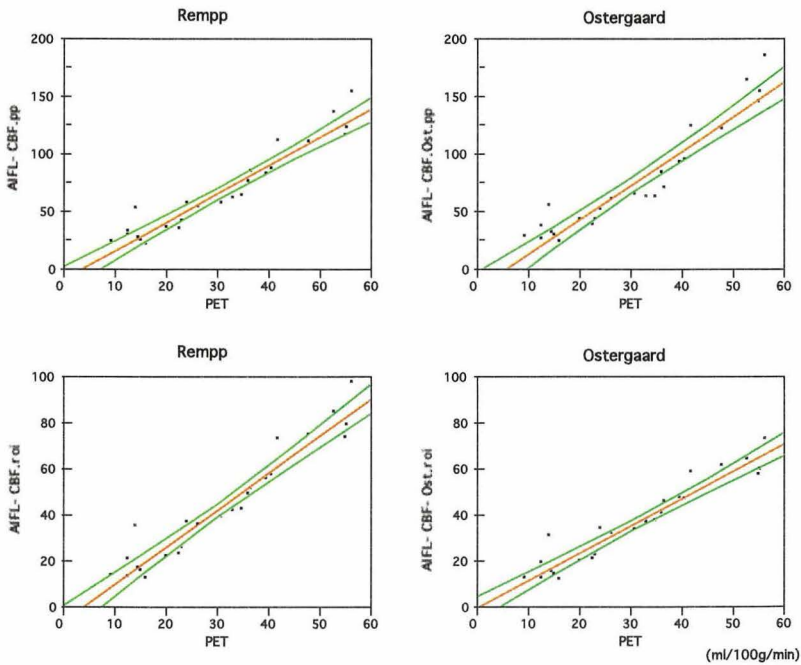
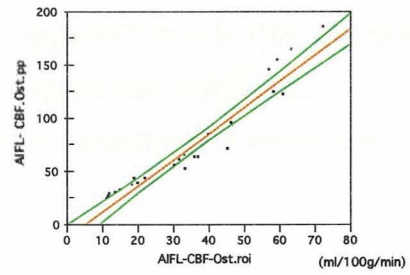


図 7 の Rempp とは、deconvolution に FT 法を用い、Ostergaard とは SVD を用いている。このサンプルではどちらも差が目立たないが、通常、FT 法を用いた方が SVD 法よりも誤差が大きい。

ROI 法の欠点は、ROI の大きさや位置を変更するたびに CBF の算出をやり直さなくてはならないことである。図 8 は横軸に ROI 法、縦軸に pixel-by-pixel で算出した CBF の関係を示している。両者の関係はほぼ直線上にあるため、この傾きを pixel-by-pixel の CBF scale の補正に用いれば実際上問題ないと思われる。

図 8 : ROI 法と P-by-P の CBF の関係



対象

I. Normal volunteer 12 名を対象とした。研究の目的、方法、造影剤の副作用、PET の被爆などの問題があるため、学内の倫理委員会で承認を得た後に研究を開始した。被験者には倫理委員会の指針にもとづいた説明を行ない、同意が得られた者を対象とした。12 名の中で、acetazolamide 負荷を追加したのが 5 名、SE 法を追加したのが 5 名。3 ヶ月後に再度測定したのが 5 名。計 27 回の CBF の測定を行なった。全例 PET による CBF の定量を行ない、acetazolamide 負荷もした 5 名は PET でも同様に負荷後の CBF を定量した。

II. 内頸動脈または中大脳動脈に狭窄または閉塞があり、ほぼ同時期に PET による CBF の定量をした慢性期の血管障害患者 13 例。

DSC の方法

1.5T の MR 装置(GE、Signa-LX)を使用した。SDC の前に、registration 用の脳 3 次元撮像を行なった。TR/TE= 、 slice thickness=1.6mm、ZIP=2、Locs per Slab=100。この際に、右または左の M1 のスライスの位置を確認しておき、この位置を SDC の際のはじめのスライス位置とした。撮像には Gradient Echo、4-shot EPI を用いた。TR/TE=285/23、Flip angle=20°、Band Width=69.93、128×128 matrix、slice thickness=5mm、FOV=22cm。5 スライス、80phase。この条件で実際の TR は 1.426sec であった。肘静脈に 16G の catheter を刺入し、gadodiamide hydrate10ml を約 2 秒で bolus injection した。

Post-processing

MR データは Dr. View 用の format に変換し、画像処理には Dr. View、deconvolution は Yokogawa Medical と共同開発により作成したプログラムを用いた。ターゲットとする主要血管の関心領域のなかから、ピークの位置が高く早いものを自動的に抽出し、3~5 ピクセルの平均を AIF とした。Second-pass の除去は独自に開発したプログラムを用いてピクセルごとに行なった。Deconvolution には singular value decomposition(SVD)を用いた。VOF の抽出は、全スライスの上矢状静脈洞に関心領域を設定し、AIF と同様に抽出した。

PET data のリスライス

DSC-PWI による CBF の data は gap を含んだ特定のスライス角度をもった情報であるため、PET の CBF 値と比較するためには、全脳の CBF の情報をもっている PET の結果を DSC-PWI のスライスと同じ厚みリスライスする必要がある。このために MRI の脳三次元情報(MR-3D)をもとに、PET と MR-3D、DSC-PWI と MR-3D の組み合わせで位置合わせをする。これらの操作はいずれも Dr. View で semi-automatic に施行することが可能である。リスライスが完了したら、任意の部位に関心領域を置き、PET との相関係数、得られた相関直線の傾きを求める。SDC は造影剤が血管外に出ないことを前提としているので、造影剤注射後の T1WI で造影される部位、たとえば

脈絡叢や硬膜などがこの関心領域に入らないようにする。また、関心領域は出来るだけ多くの場所に設定するようにした。

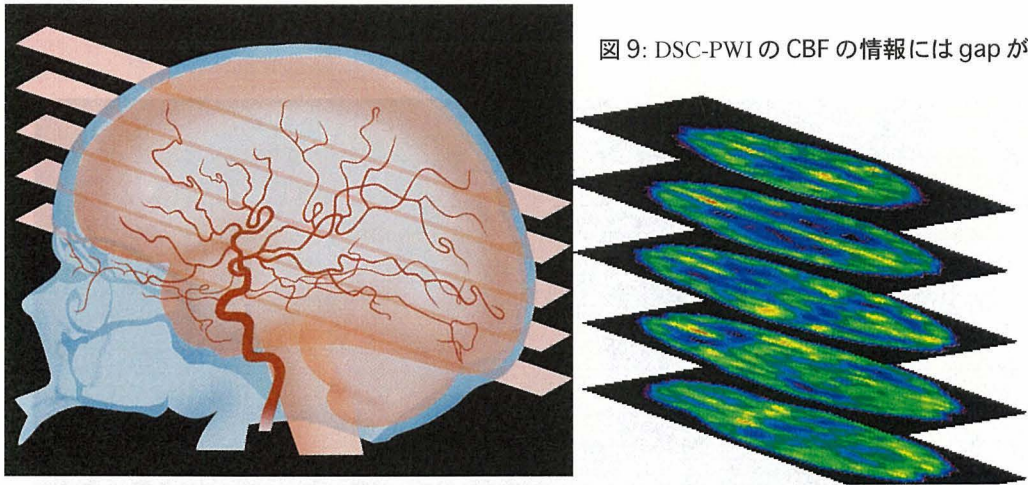


図9: DSC-PWIのCBFの情報にはgapが存在

PETのCBFの情報を3D-MRI(T1WI)で位置合わせしたのち、DSCの位置情報をもとに、PETの情報をリスライスした(図10)

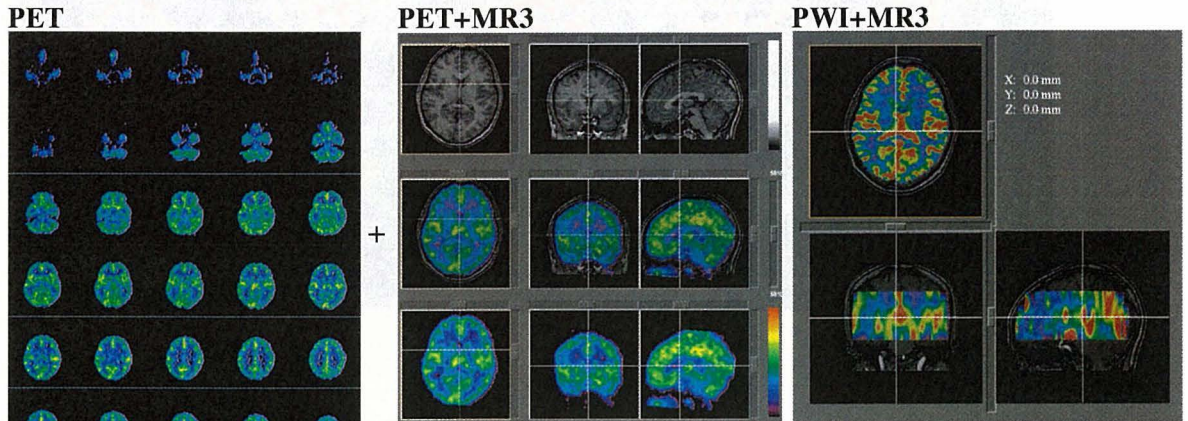
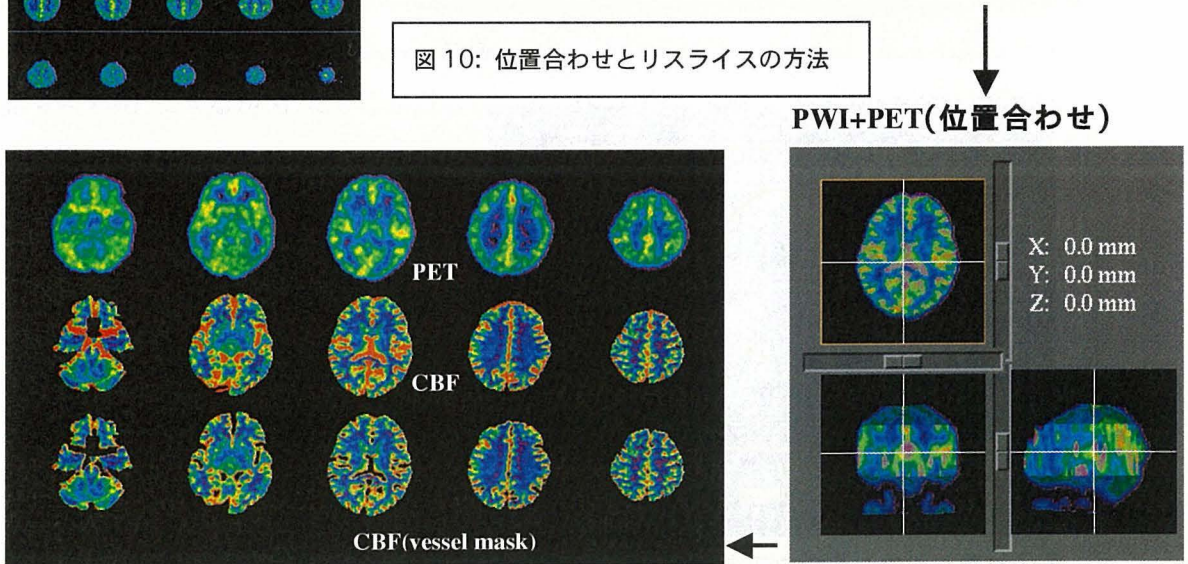
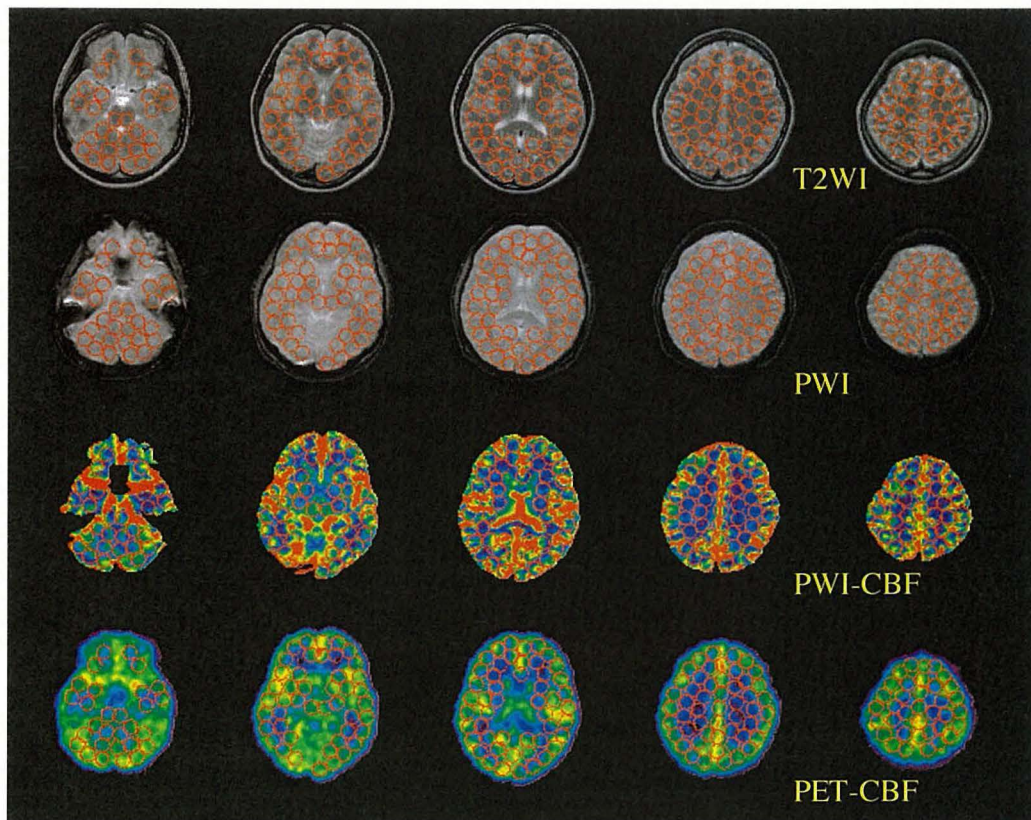


図10: 位置合わせとリスライスの方法



リスライス

図 11 はリスライスした PET 画像と MRI-DSC の CBF マップに ROI を設定しているところを示す。MRI と PET の位置マッチングが良好なことがわかる。ROI はできるだけ広い範囲に設定した。



結果

I Gradient Echo(GE)法と Spin Echo(SE)法

撮像条件を GE にするか SE にするかといった議論があるが、理想的には SE 法の方が良いはずである。GE 法は SE 法よりも直径が太い血管の影響を受けやすい。CBF は本来、毛細血管レベルでの血流量が反映されるべきであるため、脳の代謝に関係しない太い動静脈の血流はできるだけ測定から除外する必要がある。

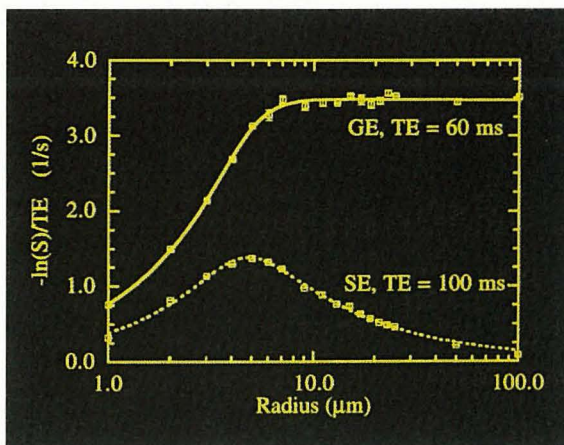
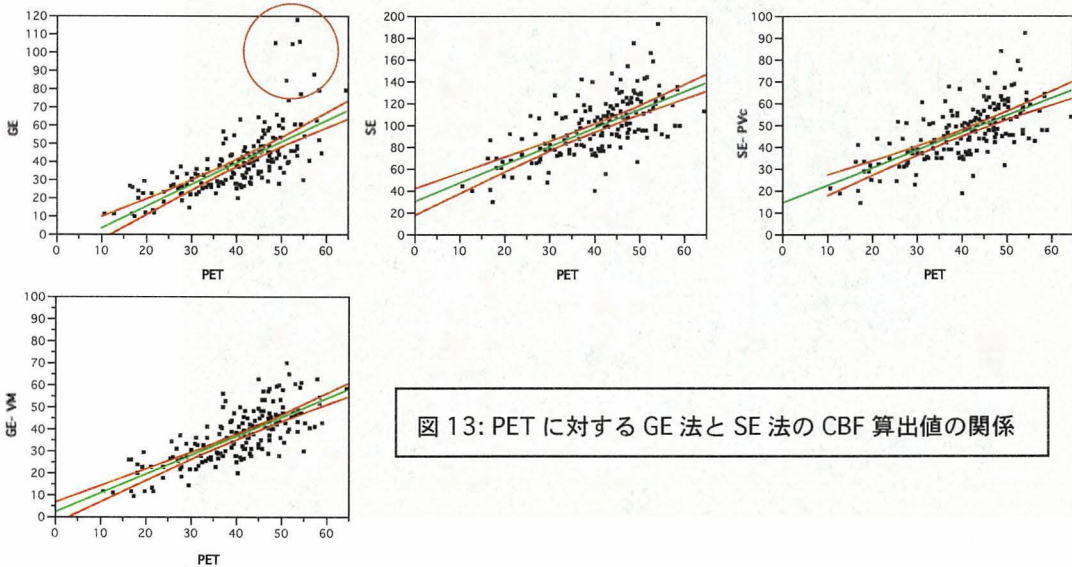


図 12: SE 法と GE 法の血管径における感度の差 (MRM 34:555-566, 1995)

GE 法では、susceptability の影響を強く受けるため、太い血管周囲にもその影響が及んでいる可能性がある。

図 12 は Boxerman らがシミュレートした血管径と造影剤による信号変化の関係を示している。SE 法は GE 法よりも信号の変化は少ないが、太い血管の影響を受けにくいことがわかる。このことから、SE 法で計測された脳血流量は GE 法のそれよりも低い値になると思われがちであるが、決してそのようなことにはならない。



グラフ(図 13)は横軸に PET で測定した CBF 値、縦軸に MRI で測定した CBF 値を示している。上段左から順に GE 法、SE 法、SE 法で partial volume の補正をしたもの、下段は GE 法で vessel mask をしたものである。GE 法に対して SE 法で CBF 値が高いのは、SE 法での AIF の partial volume effect が大きいいため、我々の開発した補正法で補正されていることがわかる。上段左のグラフで赤丸で囲んでいる領域は、相関直線からはずれて異常に高い数値を示している。これは ROI のなかに太い血管が含まれているため、下段のグラフは vessel mask を施したもので、これらの異常高値が補正されている。SE 法で得られた結果は GE 法に比較して直線からのばらつきが若干大きくなっている。図 14 は、3 名の normal volunteer における GE 法と SE 法の CBF map を示している。GE 法では、sylvius 内の MCA や静脈洞などの太い血管の影響を強く受けているが、他は SE 法とそれほど大差はない。臨床の現場では、GE 法が選択されていることが多い。これは SE 法よりも感度の良い GE 法が好まれるためと思われる⁵⁾。

図 14: GE 法と SE 法の CBF マップの差

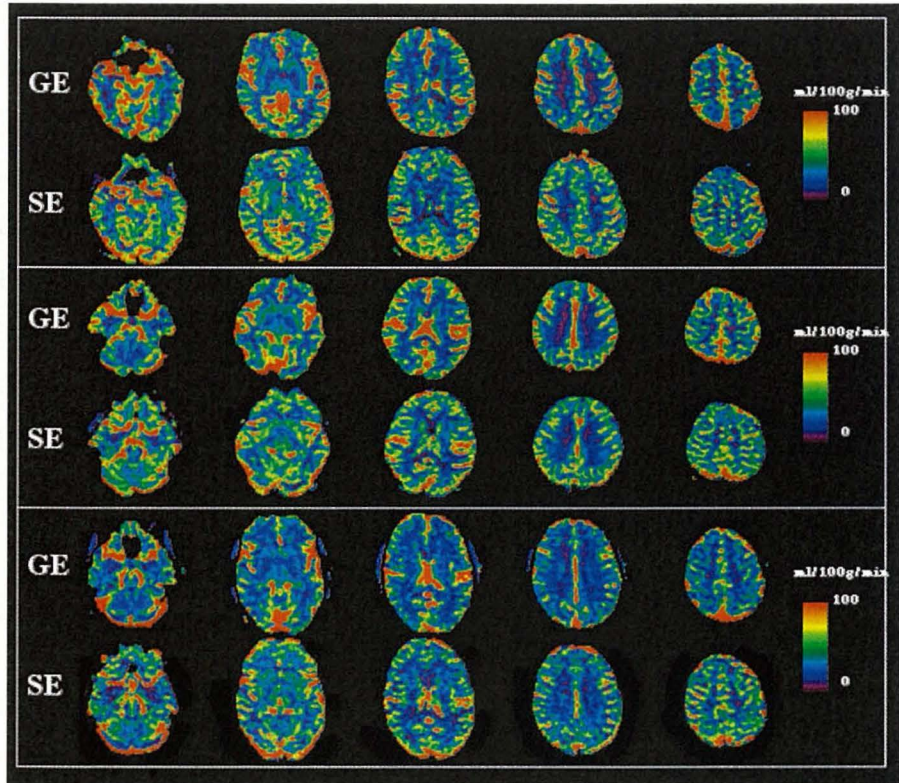
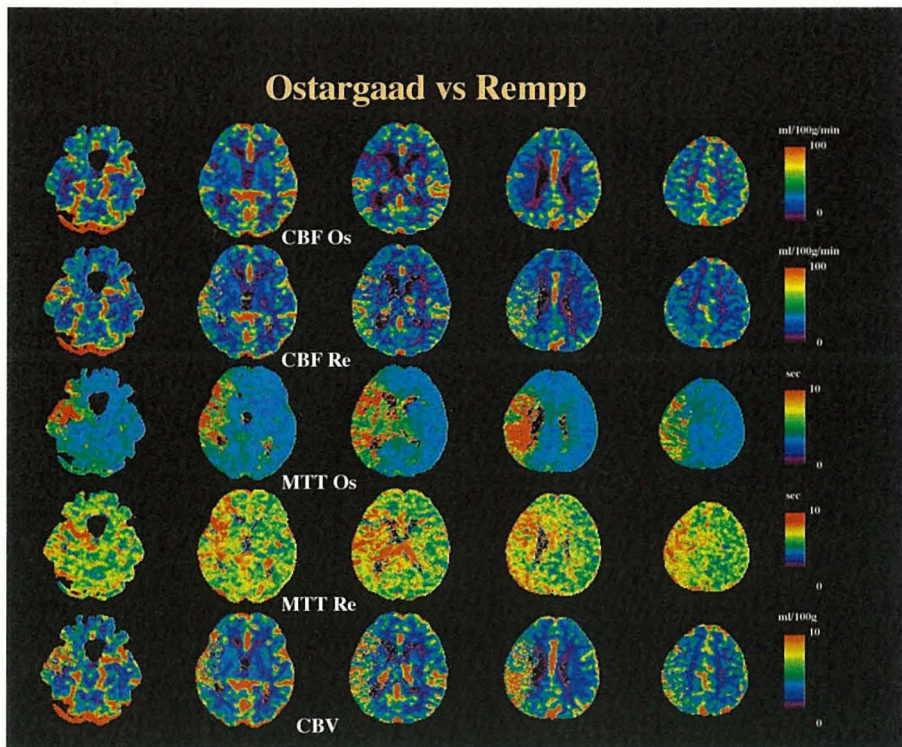


図 15 : Ostergaard 法と Remp 法の差



II AIF の選択の問題

図 16 は中大脳動脈に狭窄がある場合の模式図である。AIF をピクセルごとに求めることは理論上不可能であるので、M1 など太い動脈から便宜的に求めている。健常者の場合には、AIF をどの血管に設定してもあまり問題はないと思われるが、狭窄または閉塞がある場合には問題となる可能性がある。この図では狭窄している血管の支配領域の CBF 値が問題となる。そこで、AIF の選択を左右の M1、右または左の P1、患側の M3 に設定した場合の CBF 定量値を観察した。

図 16: 狭窄性病変と AIF

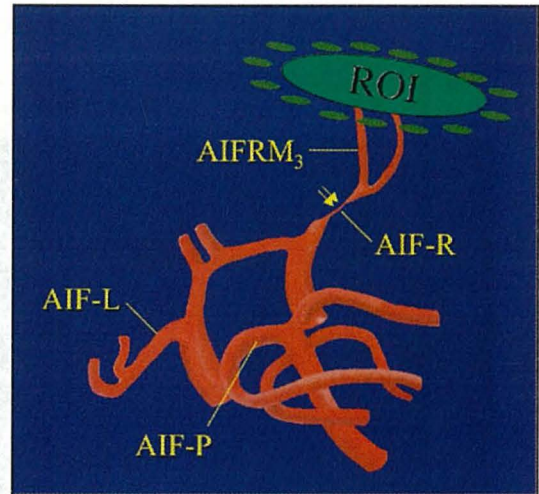
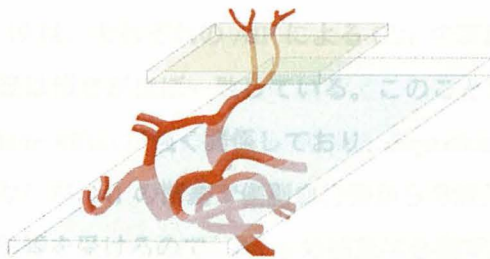
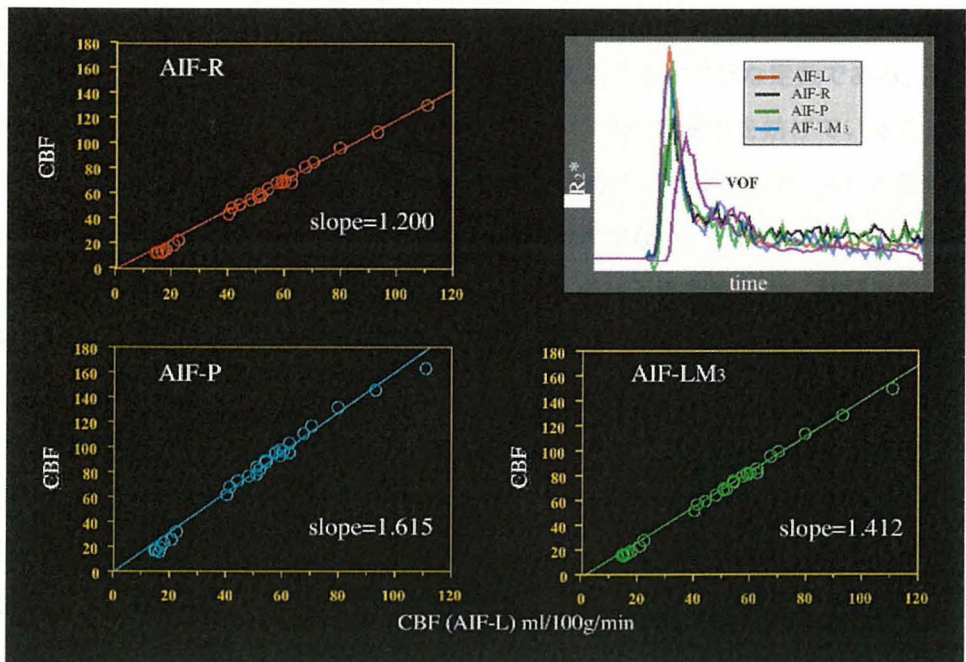


図 17: AIF とスライスの位置関係



この場合、左右の M1 の位置が両方ともスライス面の中心にくることは稀で、図 17 に示すように、どちらかは中心をそれているはずである。また、患側の M3 の血管は M1 よりも細く、かつ狭窄の影響を受けているはずである。スライスのある側にある側の M1 からの AIF を基準にその他 3 箇所 AIF からの CBF 値との関係を調べてみた。

図 18: AIF の選択による CBF 値の結果の差



結果は図 18 に示した。異なる AIF による CBF 定量値の差には delay、dispersion、partial volume effect が介在しているはずである。この図から明らかなように、プロットされた点はほぼ直線上に留まっており、AIF による差は直線の傾きのみである。

図 19: 異なる AIF による CBF 差の VOF による補正結果

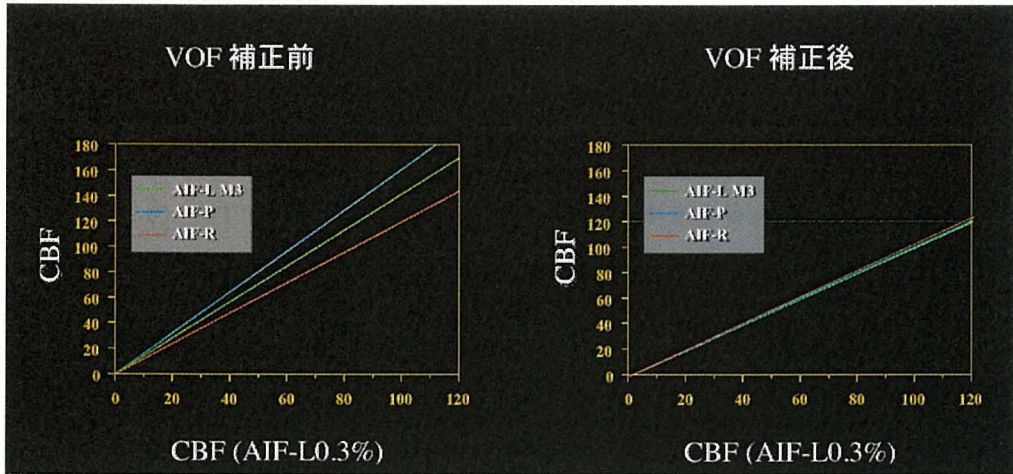


図 19 は、それぞれの AIF による CBF の算出値を VOF で補正した結果の相関直線である。補正後は傾きがほぼ一致している。このことから、選択した AIF による定量値の差は、partial volume effect が強く関係しており、dispersion の影響はあまりないと思われる。ここでは示していないが、M1 の閉塞で側副血行路からの流入動脈によって還流されている様な場合には、delay の影響を受けるので、delay の補正は必須である。

III κ の補正

この係数は相対的な MR 信号の変化を造影剤の濃度に置き換えるときに必要な定数である。問題は、この定数が磁場や装置によっても変化するため MR-DSC 法の定量性を妨げていることにある。AIF を導入すると見かけ上キャンセルされるため、現時点では $\kappa_{\text{tissue}} / \kappa_{\text{AIF}} = 1$ と仮定して定量値を求めることが多いが、同一症例でも測定値に再現性がない。これは実際には、 $\kappa_{\text{tissue}} / \kappa_{\text{AIF}} = \kappa'$ は測定のたび一定でないことを示唆している。 κ の補正のためには、動脈内の造影剤の濃度を測定する以外に方法はないが、これは実際には困難である。Ostergaard らは、白質の CBF 値に 22ml/min/100g を代入している。ここで明らかなように、この手法は定量法ではなく、白質のどの部位を選択するかによっても結果は異なってくるため、再現性も悪い。MR-DSC の特徴は、空間分解能が良いことと血管内の造影剤の濃度を用いている点であり、これらを考慮すると、PET や SPECT といった CBF 定量法とは全く異なる手法を用いることが可能である。我々は、「血管内 CBV は血液そのものである」という仮説をたてて、

$CBV_{LV}=104\text{ml}/100\text{g}$ を代入することにより κ の補正をこころみた。すなわち、

$$rCBV_{LV} = \frac{\kappa' \cdot \kappa_H}{\rho} \cdot \frac{\int_0^{\infty} C_m(t) dt}{\int_0^{\infty} AIF(t) dt} = 104(\text{ml}/100\text{g})$$

から $\kappa_{AIF} / \kappa_{\text{tissue}}$ を求める。実際には partial volume に用いた上矢状静脈の血管内ボクセルの TIC である VOF の CBV 値にこの値を代入する。Ostergaard らは、MTT の算出には CBV/CBF を用いているが、理論上の MTT は、

$$MTT = \frac{\int_0^{\infty} R(t) dt}{R_{\max}}$$

この式から VOF の MTT を求めることにより VOF の CBF が求まる。すなわち、

$$CBF_{\text{VOF}} = CBV_{\text{VOF}} / MTT_{\text{VOF}}$$

この補正法を用いて、脳血管構築に障害のある症例において検討した結果を示す。図 23 は対象 13 症例の MR-DSC と PET の CBF、CBV マップである。1 例目は右半球に広汎な AV shunt のある患者で半球全体が large vessels で埋め尽くされたような症例である(図 20)。

図 21 は、Ostergaard らの方法に従って、健側の白質に ROI を設定して $22\text{ml}/\text{min}/100\text{g}$ を代入した結果を PET と比較したものである。症例 1 以外に症例 2、3、4 の傾きが大きいの、これらの症例が両側性病変をもっているためと思われる。その他の症例においても、PET との比が 1.154 から 2.607 とばらつきが大きい。図 22 は、同様に VOF に CBF 値を代入して補正したものである。Ostergaard らの手法よりも PET との傾きのばらつきが改善されていることがわかる。

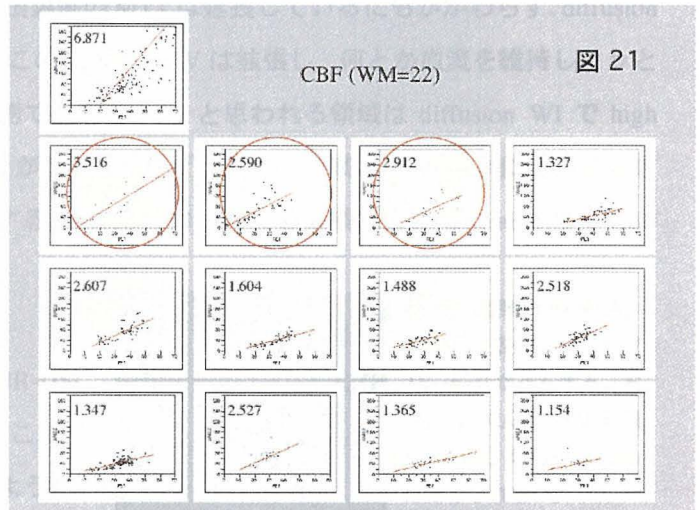


図 21

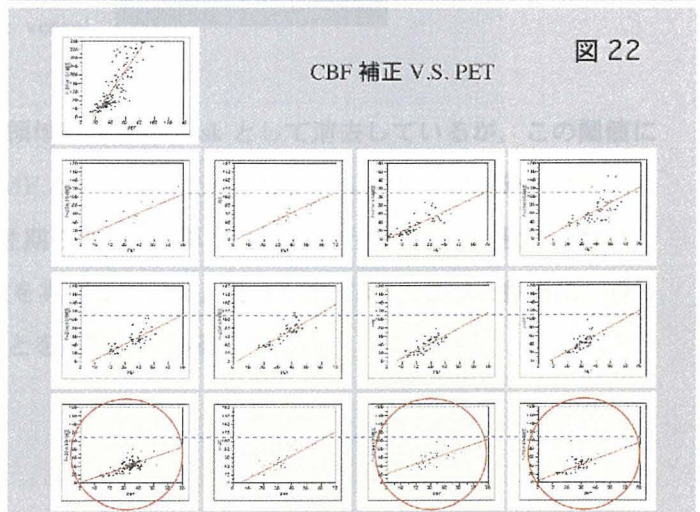
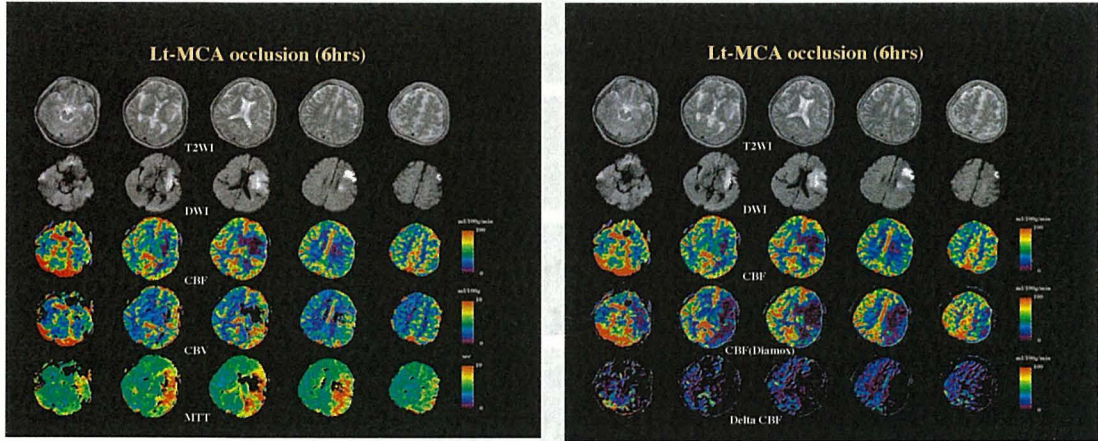


図 22

IV 脳虚血急性期における MR-DSC

図 24 は、脳虚血発症 6 時間後の MR 検査の症例である。この症例で diffusion-perfusion mismatch があるのは明らかである。MR-DSC 法は、CBF 以外に CBV と MTT の情報を持つことに着目したい。

図 24



この症例は MI の閉塞であるが、その頭頂葉側の MTT は延長しているにもかかわらず、diffusion WI では high intensity になっていない。この領域の CBV は拡張し、何とか血流を維持しようとしていることがわかる。一方、前頭葉側で虚血の core と思われる領域は diffusion WI で high intensity にみえる領域よりも小さいことがわかる。なぜならその領域の CBF は 0 に近い数値を示している。この症例に diamox を負荷すると、先ほどの頭頂葉の領域の血流は steal されて CBF は低下することがわかる。

まとめ

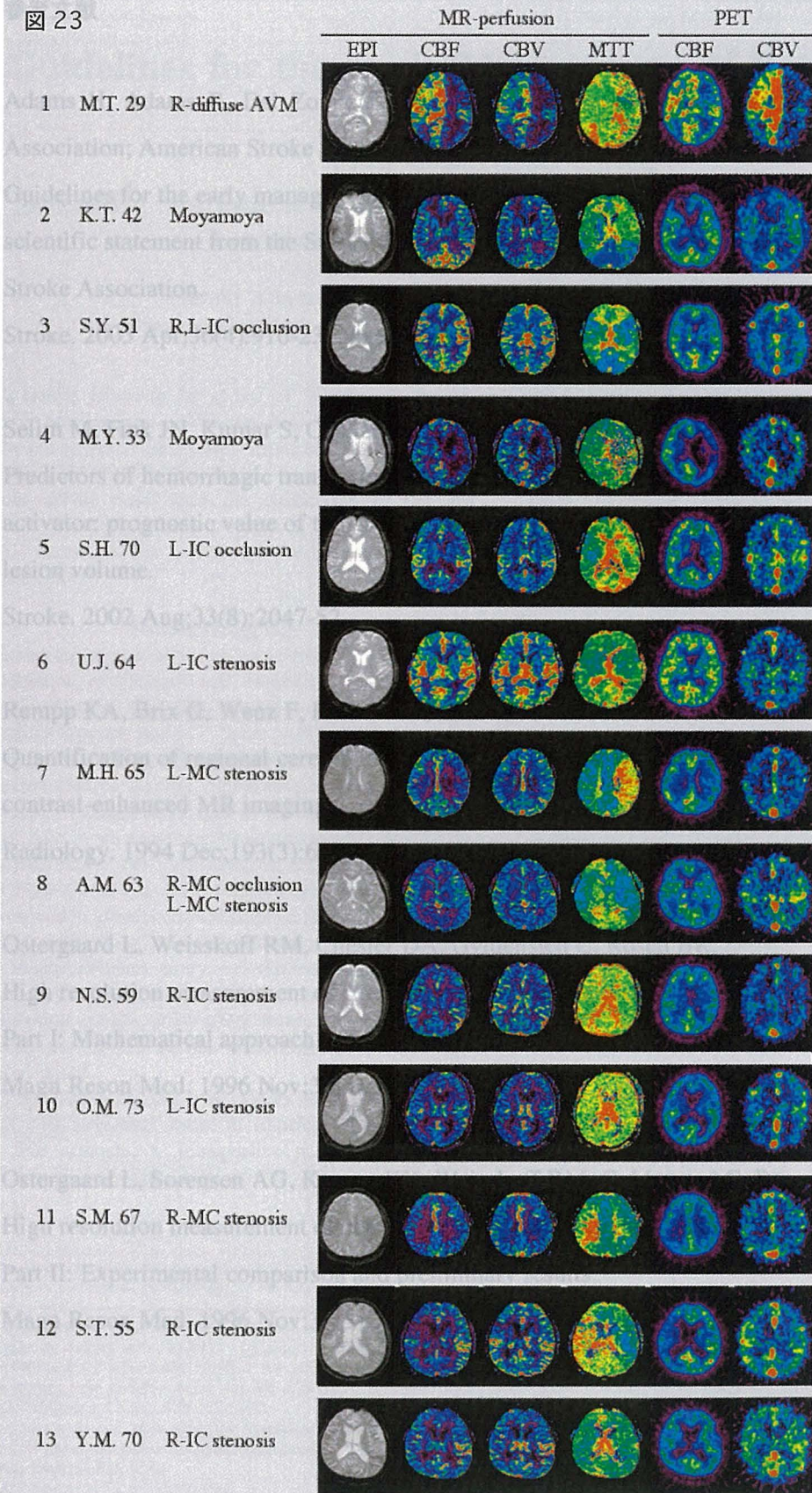
この研究が終了する時点で、ようやく MR-DSC 法による定量の可能性が見えてきたところであるが、先ほどの症例 13(diffuse AVM)のように、この手法は毛細血管レベル以外の large vessel の情報も含まれてしまっている。

現時点では、極端に高い CBF 値を示す領域は vessel mask として消去しているが、この閾値には根拠がない。現在考案中の手法は、AIF と同じ立ち上がりの function をもつ成分を除去するプログラムを考案中である。脳虚血急性期の CBF の算出は迅速に行なえないと意味がないため、full-auto のプログラミングの必要性を実感している。近い将来 CBF 定量値を参考に、新しい therapeutic window の発見ができることを期待している。



図 20 : 症例 13 の MRA。
右半球に広範囲にわたり AV shunt が存在する。右半球の ACA と MCA 拡張している。明らかな nidus は認められない。

图 23



参考文献

Adams H, Adams R, Del Zoppo G, Goldstein LB; Stroke Council of the American Heart Association; American Stroke Association.

Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: 2005 guidelines update a scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association.

Stroke. 2005 Apr;36(4):916-23. No abstract available.

Selim M, Fink JN, Kumar S, Caplan LR, Horkan C, Chen Y, Linfante I, Schlaug G.

Predictors of hemorrhagic transformation after intravenous recombinant tissue plasminogen activator: prognostic value of the initial apparent diffusion coefficient and diffusion-weighted lesion volume.

Stroke. 2002 Aug;33(8):2047-52.

Rempp KA, Brix G, Wenz F, Becker CR, Guckel F, Lorenz WJ.

Quantification of regional cerebral blood flow and volume with dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging.

Radiology. 1994 Dec;193(3):637-41.

Ostergaard L, Weisskoff RM, Chesler DA, Gyldensted C, Rosen BR.

High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: Mathematical approach and statistical analysis.

Magn Reson Med. 1996 Nov;36(5):715-25.

Ostergaard L, Sorensen AG, Kwong KK, Weisskoff RM, Gyldensted C, Rosen BR.

High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part II: Experimental comparison and preliminary results.

Magn Reson Med. 1996 Nov;36(5):726-36.