

厚生労働科学研究費補助金

萌芽的先端医療技術推進研究事業

高磁場 NMR 及び MRI を用いた脳虚血病変診断技術の開発

平成14年度 総括研究報告書

主任研究者 飯田 秀博

平成15(2003)年4月

目 次

I. 総括研究報告書	
高磁場 NMR 及び MRI を用いた脳虚血病変診断技術の開発 飯田秀博	1
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	5
III. 研究成果の刊行物別刷	別添

高磁場 NMR 及び MRI を用いた脳虚血病変診断技術の開発

主任研究者 飯田 秀博 国立循環器病センター研究所 放射線医学部長

研究要旨

MRI 画像診断技術においてトレーサを高感度で追跡する撮像技術を開発し、脳虚血性疾患の機能的かつ定量的病態把握と予備能、さらに治療指針の提示と治療効果判定を可能とするような評価システムを確立する。

分担研究者 藤原英明

大阪大学医学部保健学科医
用工学 文部科学教官・教授
菅野巖

秋田県立脳血管研究センタ
ー 副研究局長

安里令人

京都大学医学研究科内科系
専攻（放射線医学講座） 文
部科学教官・講師

服部憲明

BF 研究所 研究員

永田泉

国立循環器病センター・特殊
病棟部 部長

峰松一夫

国立循環器病センター・リハ
ビリテーション部 部長

成富博章

国立循環器病センター・臨床
心理部 部長

現する方法を開発し、従来の核医学的手法などでは得られないような、しかし脳虚血病態生理を理解するために基本的な生理的な情報をイメージとしてとらえることのできる定量評価システムを構築する。虚血急性期におけるニューロンの代謝異常および変性の検出、脳虚血時のグルタミン酸グルタミンサイクルの観察、低体温治療に応用できるような脳組織の温度計測法の確立、また臨床診断の場においては、脳血流量および酸素摂取量の定量化を実現する撮像法とトレーサ解析理論の確立を目指す。

B. 研究方法

1. Gd 造影剤を用いた灌流画像の定量化について正当性に関する検討を行った。多くの解析手法が提案される中、いずれも実験的に正当性が証明されたわけではなく、灌流画像は報告ごとに異なった結果を呈し、正当性がすでに確認されている核医学的手法の結果とも必ずしも一致しない。我々は、Gd 造影剤の動態解析プログラムを独自に開発し、解析方法ごとに灌流画像がどのように異なるのかについて検討した。動態解析モデルを、Oestergard の方法と Lempp の方法のふたつに分類し、これらの解析手法間での相違について調査した。

2. ドイツ国ユーリッヒ研究所の協力に基づき、T2*（横緩和時間）の絶対値を正確に定量することを目的としたパルスシーケンスを MRI

A. 研究目的

本研究では、MRI を用いた機能画像診断において、脳虚血性疾患の病態生理を新しい視点で定量的に把握し、これにより新しい治療指針の樹立に有効な情報を提供するような評価システムを確立することを目標とする。特に MRI 装置を使ったトレーサ追跡を、極めて高感度で実

装置に移植し、 $T2^*$ 定量の臨床的意義について検討した。このシーケンスでは、 90° パルスに引き続き傾斜磁場の反転を繰り返して撮像し、信号強度の減衰曲線を単一指数関数でフィッティングすることで $T2^*$ が定量できると考えられる。実際に、ファントム実験でこの正当性を確認し、さらに健常者および脳虚血患者にて評価を行い、PETと比較した。

3. Xe-129 希ガスをルビジウム蒸気と混合させ、これに強力な円偏光レーザーを照射することで、超偏極 Xe-129 を安定して供給するシステムのプロトタイプを製作した。これを応用して、従来のプロトン MRI ではできなかった新しい生体情報が観察できることを確認した。高感度の Xe-129 の臨床応用として、MRS 共鳴周波数から体内温度を精密測定する方法の基礎検討を行い、絶対周波数スケール (absolute frequency scale) の考えに基づいた多核種標準法 (multinucleus standard method) を考案した。ファントム実験を行い、この計測方法の信頼度を評価した。

（倫理面への配慮）

倫理面への配慮として動物実験は、「動物の保護及び管理に関する法律」（昭和 48 年 10 月 1 日法律第 105 号）、及びこの法律を受けた「実験動物の飼育及び保管等に関する基準」（昭和 55 年 3 月 27 日総理府告示第 6 号）に基づき、当該施設の動物委員会で承認された方法で行った。すなわち、実験動物が被る苦痛を可能な限り少なくとどめた。国立循環器病センター実験動物管理施設の指針に従い、適切な麻酔剤を用い動物の苦痛をできるかぎり軽減した。臨床検査の実施は、各々の施設の倫理委員会で承認を得た上で実施し、画像データ、血液を含むあらゆるサンプルの採取には、必ず事前に患者本人の同意を得た。また本研究以外の目的での用途でサンプルを用いなかった。

C. 研究結果

1. Gd 造影剤を用いた灌流画像は、ふたつの異なる解析法で大きく異なり、また共に PET で観察した血流分布とも異なることが示された。この理由として、Gd 造影剤の虚血領域における遅延および形の歪みが正しく補正されていないことが明らかになった。

2. $T2^*$ を正確に定量するシーケンスプログラムにおいては、ファントム実験でこの正当性を確認し、さらに健常者および脳虚血患者、さらに健常のカニクイザルにて評価を行った。カニクイザルにおいては呼吸数を変化させ、血中の二酸化炭素濃度を変化させた。この結果、 $T2^*$ は高い再現性で観察することができ、また血中の二酸化炭素濃度を変化させたときには、これによく反応して変化した。これらにより、 $T2^*$ の定量検査は十分に高い精度実施できることが示された。ただし理論通りに従わない現象も観察しており、磁化率アーチファクトに基づく磁場の不均一性が原因と推察された。また、 $T2^*$ は脳局所における微小血管内の酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンの比率に影響することが予想されるので、この定量化によって脳局所の酸素摂取率が計測できることが期待できる。実際に、一側性の内頸動脈閉塞により半球の局所酸素摂取率が上昇していることを PET で確認した症例において、 $T2^*$ 値が PET で測定した酸素摂取率と良好な相関を示していた。

3. 1回当たりの取り出し量が約 60 ml の条件下で偏極度が 10% 以上の純 Xe ガスを約 30 分間隔で繰り返し単離することが出来た。絶対周波数スケール (absolute frequency scale) の考えに基づいた多核種標準法 (multinucleus standard method) による温度計測は、ファントム実験から、十分に高い精度を有することが示された。外部磁場の空間的および時間的変動や磁化率の不均一性などを補償した精度の高い体

内温度測定法となることが期待できた。また血液サンプルの温度変化に対してNMR共鳴周波数が大きく変化し、この変化はプロトンの周波数シフトよりもほぼ一桁高いことが確認された。

D. 考察

1. これらの治験に基づき、遅延と歪みを同時に補正する新しい動態解析モデルの構築に着手し、今後PET血流量画像にどのように一致するかについて検討を開始する。

2. 将来はMRIを用いても脳局所酸素摂取率の定量は可能であることが確認できた。今後は、理論に従わない減衰曲線の物理的理由付けを行い、さらに精度の高いT2*定量化プロトコルの確立を試みる必要がある。

3. 今後実験動物に適用を行い、周波数シフトから精密な脳温度計測法を確立させる。2次元NMRの手法でユニークな情報が得られることも確認した。また、T1緩和時間の計測を行い、赤血球の還元プロセス、および酸素摂取率の定量評価を行う予定である。さらにXe-129スピンをプロトンに移行させ、これにより従来のMRIの撮像感度を飛躍的に上昇させる技術についても検討する。

E. 結論

NMRおよびMRI撮像装置を用いて、従来がない新しいトレーサ追跡が可能であることが示された。脳組織の灌流画像の定量化は、まだ解析法に問題を有することが明らかとなり、今後撮像シーケンスの改良と合わせて系統的な研究が不可欠である。T2*の定量も可能であり、酸素摂取率の定量化へ応用可能であると考えられた。超偏極Xe-129は安定して生成でき、今後新しい機能画像の定量化法が臨床研究に応用可能であると考えられた。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kashikura K, Kershaw J, Yamamoto S, Zhang X, Matsuura T, Kanno, I. Temporal characteristics of event-related BOLD response and visual-evoked potentials from checkerboard stimulation of human V1: A comparison between different control features. *Magn Reson Med*; 45, 212-216, 2001.

Kashikura K, Kershaw J, Yamamoto S, Zhang X, Matsuura T, Kanno, I. Hyperoxia modified activation-induced blood oxygenation level-dependent response of human visual cortex (V1): an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett*; 299, 53-56, 2001.

Fukutomi J, Suzuki E, Shimizu T, Kimura A, Fujiwara H. Analysis of the Effect of Foreign Gases in the Production of hyperpolarized ¹²⁹Xe Gas on a Simple System working under Atmospheric Pressure. *J Magn Reson*, 160, 26-32. 2003.

Iida H, Hayashi T, Watabe H. Quantitative assessment of CBF and CMRO₂ using PET. eds. Frackowiak RJ, Magistretti PJ, Shulman RG, Altman JS, Adams M, In: *Neuroenergetics: relevance for functional brain imaging*. Strasbourg, Human Frontier Science Program; 71-81, 2001.

Watabe H, Kondoh Y, Kim KM, Shidahara M, Iida H. Shortening rCBF measurement interval in [¹⁵O] H₂O PET. eds. Senda M, Kimura Y, P H, In: *Brain Imaging Using PET*. San Diego, Academic Press; 195-200, 2002

2. 学会発表

Enmi J, Hayashi T, Urayama S, Watabe H, Moriwaki H, Yamada N and Iida H.
Comparison and error analysis of deconvolution methods in dynamic susceptibility contrast MRI .
8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain
(仙台、2002年6月)

・圓見純一郎、林拓也、渡部浩司、森脇博、飯田秀博.PET との比較による DCS-MRI より得られた脳灌流画像の検討.第 42 回日本核医学会総会（神戸,2002年11月）

・圓見 純一郎、佐藤 博司、飯田 秀博、澤田 徹. T2*定量用シーケンスによる T2*絶対値画像計測の試み.第 30 回日本磁気共鳴学会（東京、2002年9月）

・圓見純一郎、佐藤博司、林拓也、寺本昇、澤田徹、飯田秀博. MRI を使った脳循環代謝の定量診断について.偏極キセノンと脳機能画像（秋田、2003年1-2月）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

プログラム著作権

Gd 造影剤を使った MRI 灌流画像の定量化プログラム（登録番号 p 第 7743 号-1）

T2*計測シーケンスプログラム（予定）

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Iida H, Hayashi T, Watabe H.	Quantitative assessment of CBF and CMRO ₂ using PET.	Frackowiak RJ, Magistretti PJ, Shulman RG, Altman JS, Adams M	Neuroenergetics: relevance for functional brain imaging	Human Frontier Science Program	Strasbourg	2001	71-81
Watabe H, Kondoh Y, Kim KM, Shidahara M, Iida H.	Shortening rCBF measurement interval in [¹⁵ O] H ₂ O PET.	Senda M, Kimura Y, Herscovitch P,	Brain Imaging Using PET.	Academi Press	San Diego	2002	195-200

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Kashikura K, Kershaw J, Yamamoto S, Zhang X, Matsuura T, Kanno, I.	Temporal characteristics of event-related BOLD response and visual-evoked potentials from checkerboard stimulation of human V1: A comparison between different control features.	<i>Magn Reson Med,</i>	45	212-216	2001
Kashikura K, Kershaw J, Yamamoto S, Zhang X, Matsuura T, Kanno, I.	Hyperoxia modified activation-induced blood oxygenation level-dependent response of human visual cortex (V1): an event-related functional magnetic resonance imaging study.	<i>Neurosci Lett</i>	299	53-56	2001
Fukutomi J, Suzuki E, Shimizu T, Kimura A, Fujiwara H	Analysis of the Effect of Foreign Gases in the Production of hyperpolarized ¹²⁹ Xe Gas on a Simple System working under Atmospheric Pressure.	<i>J Magn Reson</i>	160	26-32	2003