

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15年度 総括研究報告書

主任研究者 飯田 秀博

平成16（2004）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	7
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
成富博章
国立循環器病センター・臨床
心理部 部長

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かつ生理的な情報をイメージとしてとらえることのできる評価システムの構築を目指す。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、また従来は PFT でのみ可能だった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

Gd 造影剤を用いた灌流画像の診断において、Gd 造影剤の脳血管内における動態解析理論ごとに灌流画像かどのように異なるのかについて検討した。慢性期脳梗塞疾患患者 16 名において、PFT および Gd 造影剤 MRI 検査を施行し、得られた脳血流量画像の一致を評価した。動態解析モデルについては 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とそれぞれの問題点、誤差要因について整理した。さらに MRI 信号強度と Gd 造影剤濃度との関係を考慮した新しい解析手法を開発し、この補正の効果を評価した。

2 酸素代謝量および酸素摂取率の診断

MRI 撮像における代表的パラメータである $T2^*$ および $T2$ を同時に撮像する独自のシーケンス開発を行った。本シーケンスは 90 度パルスに続き傾斜磁場の反転を高速に繰り返すことにより得た時系列画像を数値解析することで脳全体の $T2^*$ および $T2$ 画像を正確に定量化する。従来の手法と比べて 1 桁以上高速かつ正確であることが理論的に予想されている。本シーケンスを、基礎的なファントム実験、およびカニクイザルを用いた動物実験によって評価し、その臨床応用への妥当性について検討した。

3 新しい造影剤—超偏極キセノンを用いた MRI 脳機能検査

超偏極キセノンを安定して供給するシステムを構築し、カニクイザルおよび健康ホラントピアにおいて脳信号の周波数解析を行った。ホーラス吸入の後に FID 信号の時間変化を観察し、それぞれの周波数毎に時間依存曲線をコンパートメントモデルによりフィットし、脳血流量およびキセノンの縦緩和時間 (T1) の正確な計測を行った。この生理パラメータを繰り返し計測した際の再現性、および生理的な妥当性の評価を行った。一方、小動物（ラットおよびマウス）においても本システムにおいて脳血流量および T1 の絶対計測を行った。ウサギ血液においては周波数の温度依存性を計測し、プロトンにおける温度依存性と比較を行った。また、血液中におけるキセノンとプロトンの二次元 NMR 計測を行い、キセノン分子の血球膜を介した拡散の移行速度定数の定量評価を行った。

4 C-13MRS 撮像法の脳虚血性疾患への応用

プロトンと C-13 のカップリングを実現するための Litz 型コイルを開発し、さらに糖代謝産物の同定に必要な二次元 HSQC スペクトロスコピーのパルス系列を 9.4T の MRI/MRS 装置で動作するよう撮像システムを構築した。まずマウス *in vivo* 測定においてその妥当性を検討し、各撮像シーケンス毎に C-13 スペクトロスコピーによる代謝物の検出限界を確認した。

（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

なくととめた。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。また系統的な PET との比較検討では、これらの不一致は慢性期脳梗塞の症例では頻繁に観察され、特に約 20% の症例では患側健側比が PET は逆でありかつ疾患部位で血流上昇（逆転現象）することを確認した。

2 T2*および 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、麻酔下のカニクイザル、さらに健康者および脳虚血患者において、鮮明な T2 および T2*の定量画像が得られた。さらに本法で得た T2*値および T2 値はおよそ 5% の再現性を有することを確認した。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。臨床症例においては、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 超偏極キセノンを使った MRI 検査においては、1 回当たりの取り出し量が約 250mL の条件下で偏極度が 10% 以上の純 Xe ガスを約 10 分間隔で繰り返し単離するシステムが確立できた。またこの造影剤を液体窒素温度にて固化することで超偏極の寿命を長くし、施設を超えた運搬が可能であることを確認した。MRS 共鳴周波数から体内温度を精密測定する方法では、絶対周波数スケール多核種標準法 (multinucleus

standard method)により、プロトン NMR よりも一桁大きな温度係数を示した。ヒツシ血を用いた実験によっては、RBC 溶解信号か媒質の水に溶解した信号と分離して観察される場合には、両者の化学シフト差を測定することにより精密温度測定が可能であった。また、超偏極キセノン吸入後の MRI 信号強度の時間変化から、脳局所血流量値および T1 緩和時間の同時計測が可能であった。

4 C-13 MRS については、二次元 HSQC 法によりグルタミンおよびグルタミン酸それぞれのスペクトルを確認してきた。ただし、スペクトルの収集にとどまり、画像化に十分な SN を得ることはできなかった。

D 考察

1 Gd 造影剤を用いた灌流画像においては、現在の臨床診断法には重大な問題があることが示された。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は理由にはならず別の要因があることを示唆する。一方、Gd 造影剤と信号強度との非線形性に対する補正は本質的であり、このモデルを組み込むことで画像の診断精度が大きく改善すると考えられる。すなわち

①すでに確立したと考えられてきた MRI 脳血流量検査法にもまた大きな問題が内在し ②物理プロセスをよりよく理解した上で動態解析モデルを構築する必要があること、が明らかになった。今後、系統的な撮像シーケンスの最適化と、正確なトレーサ解析モデルの構築が必要である。

2 T2*および T2 の正確な定量評価は本シーケンスプログラムの開発によって初めて可能になった。ファントム実験および動物実験にて確認したとおり、十分に高い精度で定量評価を行うことができる。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、この定量化の開発によって将来は 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示唆された。

3 超偏極キセノンは血液を介して脳組織によく溶解し、脳組織中のキセノン縦緩和時間および周波数シフトを計測することで脳組織の病態を高い感度で計測できるユニークな利点がある。血流量だけでなく温度計測、および組織中の酸素飽和度の診断が可能であることが示され、組織温度については低体温治療やハイパーサーミア治療中の組織温度計測に、また T1 計測値は酸素飽和度の推定に貢献することが期待された。また本研究で開発したキセノン生成システムは基本的な実験研究を行うためには十分であったか、将来臨床研究に応用するためには、より大容量かつ高偏極率のキセノンを生成するシステムの開発が本質的であると考えられた。

4 C-13 MRS 二次元 HSQC 法は 脳組織内のフトウ糖解糖プロセス、特に脳虚血時のグルタミンおよびグルタミン酸のサイクルを観察するのに有効であると期待される。実験小動物においては、被験体の体積が小さいこと故に、今回開発したコイルで脳梗塞実験モデルにおける虚血部位毎の詳細な観察を行うことは困難であった。より高い感度を有するコイルの開発が本質的である。しかし、本研究で開発した撮像シーケンスを利用すると、正常脳における全脳レベルでの検討が可能になり、今後フトウ糖代謝の意義についての基礎研究に貢献することが期待される。新たなコイルの開発についても、目標となる感度が明確になったので、継続して開発研究を行う予定ている。

E 結論

NMRおよびMRIは高周波パルスと傾斜磁場変化のシーケンスにより数多くの生理情報が観察できる。しかし、すでに広く臨床利用されている撮像法でさえまた多くの問題を内蔵し、基礎的な検討の必要性が示唆された。一方、極めて多くの可能性を秘めた診断技術であり、本研究で明らかになったように、NMR およびMRI 撮像装置を用いて、従来にはない新しい診断情報の提供が可能である。脳組織の灌流画像の定量化は 信号強度の非線形性が本質的な問題であり、これを解決することで PET によく一致する画像が提供してきた。今後撮像シーケンスの改良と合わせてさらに系統的な研究が不可欠である。プロトンの T2*および 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った。超偏極 Xe-129 は安定して生成でき、脳組織血流量だけでなく、組織酸素飽和度、酸素摂取率、脳組織温度、細胞膜を介したキセノン分子の移行速度定数などの、新しい機能画像の定量化法が臨床研究に応用可能となった。

F 健康危機情報

なし

G 研究発表

1 論文発表

Hayashi T, Watabe H, Kudomi N, Kim KM, Enmi J, Hayashida K, Iida H A theoretical model of oxygen delivery and metabolism for physiological interpretation of quantitative CBF and CMRO₂ *J Cereb Blood Flow Metab.* 23 1314 1323, 2003

Wakai A, Kershaw J, Nakamura K, Iida H, Tamura H, Kondoh Y, Kanno I Magnetic resonance spectra of hyperpolarized ¹²⁹Xe in human blood and living rat chest

MRMS Vol 2-4 189-194, 2003

Enmi J, Hayashi T, Watabe H, Moriwaki H, Yamada N, Hayashida K, Iida H Measurement of cerebral blood flow with dynamic susceptibility contrast MRI and comparison with ¹⁵O Positron Emission Tomography *Magn Reson Med*: in preparation 2004

Fujiwara H, Kimura A, Wakayama T Hyperpolarized Xe 129 as a Pulmonary Contrast Agent in MRI Experimental Results with Mice at 9.4T eds Iida H, Shah N J, Hayashi T, In *Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI* Amsterdam, Elsevier Science, in press, 2004

Enmi J, Hayashi T, Watabe H, Moriwaki H, Yamada N, Iida H Measurement of cerebral blood flow with dynamic susceptibility contrast MRI and comparison with O-15 Positron Emission Tomography eds Iida H, Shah N J, Hayashi T, In *Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI* Amsterdam, Elsevier Science, in press, 2004

Hattori M Developments of Apparatus for Hyperpolarization of Xe-129 Optimized Structure of Cell for Efficient Spin Exchange at a High Concentration of Optically Pumped Rubidium eds Iida H, Shah N J, Hayashi T, In *Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI* Amsterdam, Elsevier Science, in press, 2004

Sato H, Enmi J, Hayashi T, Teramoto M, Kawachi N, Watabe H, Hattori M, Takei N, Iwadate Y, Abe S, Iida H, Sawada T, Tsukamoto T, Nagasawa K Dynamic Spectroscopy of Hyperpolarized Xe 129 in Rat Lung eds Iida H, Shah N J, Hayashi T, In *Quantitation in Biomedical Imaging*

with PET and MRI Amsterdam, Elsevier Science, in press, 2004

Wakai A, Nakamura K, Kershaw J, Kanno I
In vivo MR spectroscopy of Hyperpolarized Xe-129 in Rat Brain eds Iida H, Shah N J, Hayashi T, In Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI Amsterdam, Elsevier Science, in press, 2004

Kawata Y, Kamiya T, Miura H, Kimura A, Fujiwara H
Practical Application of NMR spectra of ¹²⁹Xe dissolved in RBC Temperature Dependence and Magnetization Transfer eds Iida H, Shah N J, Hayashi T, In Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI Amsterdam, Elsevier Science, in press, 2004

Narazaki M, Wakayama T, Kimura A, Fujiwara H
MRI and MRS of Hyperpolarized ¹²⁹Xe in the Chest of Mouse Effect of Contrast Agents on the MRS eds Iida H, Shah N J, Hayashi T, In Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI Amsterdam, Elsevier Science in press, 2004

Wakayama T, Oose T, Narazaki M, Kimura A, Fujiwara H
MRI and MRS of Mouse Head at 9.4T Using Hyperpolarized Xenon Gas eds Iida H, Shah N J, Hayashi T, In Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI Amsterdam, Elsevier Science, in press, 2004

2 学会発表

Enmi J, Hayashi T, Urayama S, Watabe H, Iida H, Yamada N
Measurement of cerebral blood flow with dynamic susceptibility contrast MRI and comparison with O-15 PET ISMRM 11th Scientific Meeting & Exhibition (トロント、2003年6月)

Enmi J, Hayashi T, Urayama S, Watabe H, Yamada N, Iida H
Measurement of cerebral blood flow with dynamic susceptibility contrast MRI and comparison with PET 11th International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function(カルガリー、2003年7月)

Fujiwara H, Kimura A, Wakayama T
Hyperpolarized Xe-129 as a Pulmonary Contrast Agent in MRI Experimental Results with Mice at 9.4T International Workshop on Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI 2003 1 27 Osaka

Enmi J, Hayashi T, Watabe H, Moriwaki H, Yamada N, Iida H
Measurement of cerebral blood flow with dynamic susceptibility contrast MRI and comparison with O-15 Positron Emission Tomography International Workshop on Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI 2003 1 27 Osaka

Hattori M
Developments of Apparatus for Hyperpolarization of Xe-129 Optimized Structure of Cell for Efficient Spin Exchange at a High Concentration of Optically Pumped Rubidium International Workshop on Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI 2003 1 27 Osaka

Sato H, Enmi J, Hayashi T, Teramoto M, Kawachi N, Watabe H, Hattori M, Takei N, Iwadate Y, Abe S, Iida H, Sawada T, Tsukamoto T, Nagasawa K
Dynamic Spectroscopy of Hyperpolarized Xe-129 in Rat Lung International Workshop on Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI 2003 1 27 Osaka

Wakai A, Nakamura K, Kershaw J, Kanno I
In vivo MR spectroscopy of Hyperpolarized Xe-129 in Rat Brain International Workshop on Quantitation in Biomedical Imaging with

PET and MRI 2003 1 26 Osaka

Kawata Y, Kamiya T, Miura H, Kimura A, Fujiwara H Practical Application of NMR spectra of ^{129}Xe dissolved in RBC Temperature Dependence and Magnetization Transfer International Workshop on Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI 2003 1 26 Osaka

Narazaki M, Wakayama T, Kimura A, Fujiwara H MRI and MRS of Hyperpolarized ^{129}Xe in the Chest of Mouse Effect of Contrast Agents on the MRS International Workshop on Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI 2003 1 26 Osaka

Wakayama T, Oose T, Narazaki M, Kimura A, Fujiwara H MRI and MRS of Mouse Head at 9.4T Using Hyperpolarized Xenon Gas International Workshop on Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI 2003 1 26 Osaka

圓見純一郎、佐藤博司、林拓也、寺本昇、澤田徹、飯田秀博 T_2^* 定量化による脳酸素飽和度測定の検討 第31回日本磁器共鳴学会（山梨 2003年9月）

竹井直行、佐藤博司、圓見純一郎、岩館雄治、寺本昇、河地有木、渡部浩司、林拓也、飯田秀博、澤田徹、塚元鉄二、永澤清 キセノンガス偏極度の測定法の検討 -一定常状態ガスとの比較 第31回日本磁器共鳴学会（山梨、2003年9月）

佐藤博司 圓見純一郎、竹井直行 岩館雄治、寺本昇 河地有木 渡部浩司、林拓也 飯田秀博 澤田徹、塚元鉄二 永澤清 超偏極 キセノンガスによるラット肺の画像化の試み 第31回日本磁器共鳴学会（山梨 2003年9月）

圓見純一郎、林拓也、渡部浩司、寺本昇、山田直明、飯田秀博 MRIによる脳酸素代謝測定 第15回日本脳循環代謝学会総会（大阪 2003年10月）

圓見純一郎 林拓也、渡部浩司、森脇博、飯田秀博 DSC-MRIによる脳血流量および脳血液量の測定精度の検討 PETとの比較 第43回日本核医学会総会（東京、2003年10月）

圓見純一郎、佐藤博司、林拓也、寺本昇、渡部浩司、澤田徹、飯田秀博 T_2^* 定量化による脳酸素飽和度測定に関する基礎的検討 第42回NMR討論会（大阪、2003年11月）

H 知的財産権の出願 登録状況（予定を含む。）

1 特許取得

MRIによる脳酸素摂取率測定装置

発明者 飯田秀博、圓見純一郎、佐藤博司

出願日 平成15年11月13日

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）

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
Fujiwara H, Kimura A, Wakayama T	Hyperpolarized Xe-129 as a Pulmonary Contrast Agent in MRI Experimental Results with Mice at 9.4T	Ida H, Shah N J, Hayashi T	Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI	Elsevier Science.	Netherlands	2004	in press
Enmi J, Hayashi T, Watabe H, Moriwaki H, Yamada N, Ida H	Measurement of cerebral blood flow with dynamic susceptibility contrast MRI and comparison with O-15 Positron Emission Tomography	Ida H, Shah N J, Hayashi T	Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI	Elsevier Science.	Netherlands	2004	in press
Hattori M	Developments of Apparatus for Hyperpolarization of Xe 129: Optimized Structure of Cell for Efficient Spin Exchange at a High Concentration of Optically Pumped Rubidium	Ida H, Shah N J, Hayashi T	Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI	Elsevier Science.	Netherlands	2004	in press
Sato H, Enmi J, Hayashi T, Teramoto M, Kawachi N, Watabe H, Hattori M, Takei N, Iwadata Y, Abe S,Ida H, H, Sawada T, Tsukamoto T, Nagasawa K	Spectroscopy of Hyperpolarized Xe 129 in Rat Lung	Ida H, Shah N J, Hayashi T	Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI	Elsevier Science.	Netherlands	2004	in press
Wakai A , Nakamura K, Kershaw J, Kanno I	In vivo MR spectroscopy of Hyperpolarized Xe-129 in Rat Brain	Ida H, Shah N J, Hayashi T	Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI	Elsevier Science.	Netherlands	2004	in press

Kawata Y, Kamiya T, Miura H, Kimura A, Fujiwara H	Practical Application of NMR spectra of ^{129}Xe dissolved in RBC Temperature Dependence and Magnetization Transfer	Iida H, Shah N J, Hayashi T	Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI	Elsevier Science	Netherlands	2004	in press
Narazaki M, Wakayama T, Kimura A, Fujiwara H	MRI and MRS of Hyperpolarized ^{129}Xe in the Chest of Mouse Effect of Contrast Agents on the MRS	Iida H, Shah N J, Hayashi T	Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI	Elsevier Science,	Netherlands	2004	in press
Wakayama T, Oose T, Narazaki M, Kimura A, Fujiwara H	MRI and MRS of Mouse Head at 9.4T Using Hyperpolarized Xenon Gas	Iida H, Shah N J, Hayashi T	Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI	Elsevier Science,	Netherlands	2004	in press

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
Hayashi T, Watabe H, Kudomi N, Kim KM, Enmi J, Hayashida K, Iida H	A theoretical model of oxygen delivery and metabolism for physiological interpretation of quantitative CBF and CMRO_2	<i>J Cereb Blood Flow Metab</i>	23	1314-1323	2003
Wakai A, Kershaw J, Nakamura K, Iida H, Tamura H, Kondoh Y, Kanno I	Magnetic resonance spectra of hyperpolarized ^{129}Xe in human blood and living rat chest	<i>MRMS</i>	Vol 2 4	189-194	2003
Enmi J, Hayashi T, Watabe H, Moriwaki H, Yamada N, Hayashida K, Iida H	Measurement of cerebral blood flow with dynamic susceptibility contrast MRI and comparison with ^{15}O Positron Emission Tomography	<i>Magn Reson Med</i>	in preparation		2004