

# MRI 灌流画像による脳循環予備能評価 : PET study との比較

遠藤英彦、井上 敬、小笠原邦昭、福田健志

太田 聡、小川 彰

岩手医科大学医学部脳神経外科学講座  
020-8505 盛岡市内丸 19-1

## 1. はじめに

脳血管障害などにより脳灌流圧が低下した際、脳血管の自動調節能による代償性脳血管拡張が生じることが知られている<sup>1, 2)</sup>。この時、脳血液量(cerebral blood volume: CBV)は上昇し、脳血流量(cerebral blood flow: CBF)が保持される<sup>1-4)</sup>。すなわち CBV は脳灌流圧が低下した際に最も初期に変化するパラメータであり、CBV の上昇は脳血管の拡張予備能とされる脳循環予備能(cerebrovascular reserve capacity: CVRC)を反映する。

現在、ヒトにおいてこのような脳循環動態を評価する手法としては positron emission tomography (PET) が最も有用とされており、この手法では脳循環と脳代謝の同時測定により脳循環予備能の詳細な解析が可能である。しかし PET は装置の普及率と経済面から臨床的汎用性は低い。そのため一般臨床では single photon emission computed tomography (SPECT)を利用した簡便法が広く行われている<sup>5-8)</sup>。脳血管拡張物質である acetazolamide に対する反応性の低下が CBV の増加を反映しているものと考えられるため、acetazolamide 投与による CBF の増加率から脳血管の拡張状態を推測し、間接的に CVRC を捉える方法である。しかし PET や SPECT はともに放射性同位元素を用いるため放射線被曝の問題があり、放射線被曝のない、より簡便な脳循環動態評価法が求められていた。

近年 magnetic resonance imaging (MRI)の技術的進歩に伴い、高速撮影により形態学的変化のみならず MRI 灌流画像(perfusion-weighted MRI: PWI)を用いて循環動態の評価が可能となった。PWI は造影剤を経静脈的に bolus 投与し、その際に生じる脳血管内外での磁化率変化による局所磁場の一過性の信号低下を T2\*強調画像で連続的に撮影する方法である<sup>9)</sup>。PWI による脳循環動態評価はかつては定性評価にとどまっていたが<sup>10, 11)</sup>、撮像後処理過程の研究が進み、定量評価が可能となった<sup>12-16)</sup>。実際に、動物<sup>13)</sup>、健常人<sup>14)</sup>、および患者症例<sup>16)</sup>における PET と PWI による定量評価の有意な関係が報告されている。

本研究では脳主幹動脈閉塞性病変を有する患者症例に対し PET と PWI の両者を施行し、得られた脳循環諸量の関係を検討した。特に PET から算出した acetazolamide による CBF の増加率を CVRC とし、PWI から得た CBV との相関を調べることにより CVRC 評価における CBV の有用性を検討した。

## 2. 対象および方法

対象は一側脳主幹動脈閉塞性病変を有する患者 17 例で性別は男性 13 例、女性 4 例、年齢は 24 歳から 76 歳(平均年齢 62.7 歳)であった。発症様式は無症候性が 2 例、一過性脳虚血発作が 3 例、完成中が

12 例であった。脳循環評価は発症から一ヶ月以上経過した慢性期に行った。全例 computed tomography(CT)あるいは MRI 上、大脳皮質に梗塞巣を認めないか、分水嶺梗塞を認めるのみであった。血管病変は 13 例は脳血管撮影で、4 例は magnetic resonance angiography で確認した。血管病変の内訳は内頸動脈狭窄が 3 例、内頸動脈閉塞が 8 例、中大脳動脈狭窄が 3 例、中大脳動脈閉塞が 3 例であった。

また、脳血管障害の既往のない男性 12 例(28 歳から 46 歳、平均年齢 37.0 歳)に対して患者症例と同様の検討を行い、健常者群とした。

PET 装置は HEADTOME IV(Shimadzu Corp, Kyoto, Japan)を用いた。本装置の空間分解能は半値幅 4.5 mm であり、6.5 mm 厚の 14 スライスを撮影した。ポジトロン放出核種としては島津社製小型サイクロトロンにて作成した  $^{15}\text{O}$  標識の  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  を用いた。検査開始前に  $^{68}\text{Ga}$ - $^{68}\text{Ge}$  をポジトロン線源とした transmission scan を施行した。Transmission scan 後、 $\text{H}_2^{15}\text{O}$  1110 MBq 静注法により安静時 CBF を測定した。また、acetazolamide 1 g 静注 15 分後の CBF も測定した。安静時と acetazolamide 負荷後の CBF 測定は同日に行った。

MRI 装置は SIGNA 3.0 T VH/I(GEYMS, Tokyo, Japan)および標準頭部用コイルを用いた。はじめに PET と PWI により得られた画像の位置合わせを行うために three-dimensional spoiled gradient-recalled acquisition (3DSPGR)画像を撮影した。PWIは single shot spin echo type echo planar imaging 法で撮影した。撮像条件はエコー時間 60 ms、繰り返し時間 1,500 ms、field of view 240 mm、matrix 128×128、スライス厚 7 mm、スライス間隔 8 mm、スライス数 5 枚とし、5 スライスそれぞれで 60 枚の撮像を行った。撮影開始後に造影剤 Gd-HP-DO3A 総量 12 ml を注入速度 3 ml/sec で bolus 投与し、続いて生理食塩水 20 ml で flush し、90 秒間の連続撮像を行った。

PET と PWI から得られた画像は解析処理のためワークステーションへと転送した。解析には画像解析ソフト Dr.View<sup>TM</sup> (Asahikasei, Tokyo, Japan)を用いた。はじめに PET と PWI それぞれの画像を 3DSPGR 画像に対して重ね合わせを行い、続いて PWI を参照画像として PET 画像の画像再構成を行った。PWI の定量解析は Ostergaard 研究グループにより提唱されている手法<sup>10, 11, 13, 14</sup>)を用いて行った。PWI の定量解析に必要な動脈入力関数(arterial input function: AIF)は患者症例群では健側の中大脳動脈より測定した。これに対し、健常者群では AIF は右中大脳動脈から測定するよう統一した。

PET と PWI から得られたデータを比較検討するために関心領域(region of interest:ROI)を設置した。ROI は各脳循環画像とも基底核レベルのスライス上で両側中大脳動脈皮質灌流領域に 1 つずつ設置した。各脳循環画像で患者症例 17 例から全 34 ROIs が得られた。

PET からは安静時 CBF と acetazolamide 負荷後 CBF より以下の式を用いて CVRC を算出した。  
$$\text{CVRC}(\%) = (\text{acetazolamide 負荷後 CBF} - \text{安静時 CBF}) / \text{安静時 CBF} \times 100$$

PET と PWI から得られたデータは mean±SD で表した。両者の関係を評価するために線形回帰分析を用いた。患者症例群では Mann-Whitney U test を用いて各パラメータにおける病側、健側間の有意差の有無を検討した。検定では危険率 5 %未満( $p < 0.05$ )を有意とした。

### 3. 結果

代表症例 2 例をそれぞれ呈示する(Figure 1、2)。定量解析により得られた PWI は PET 画像よりも優れた空間分解能を有していた。また、両者とも安静時においては PWI による CBV 画像が最も著明に脳灌流圧低下領域を描出していた。

本研究における健常者群の PET、PWI による CBF、CVRC、CBV 値を示す(Table 1)。また、患者症例群の病側、健側それぞれの同様の値を示す(Table 2)。患者症例群において PET、PWI の安静時 CBF はともに病側、健側間で有意差を示さなかった。PET の acetazolamide 負荷後 CBF では健側に比べ病側の CBF は有意に低かった( $p = 0.0011$ )。PET から算出した CVRC は病側において有意に低かった( $p = 0.0003$ )。PWI の CBV は病側で有意に高かった ( $p = 0.0001$ )。

全 17 症例 34 ROIs における PET-CBF と PWI-CBF の関係では両者の間に有意な正の相関を認めた ( $r=0.64$ ,  $p<0.0001$ )(Figure 3 A)。PET-CVRC と PWI-CBV の関係では両者の間には有意な負の相関が認められた( $r=-0.70$ ,  $p<0.0001$ )(Figure 3 B)。さらに、我々は健常者群のデータから患者症例群における異常を検出するための基準値を決定した。PET-CVRC では健常者群の  $\text{mean}-2\text{SD}$  である 15.1 %以下を PET-CVRC の異常な低下と判断した。また、PWI-CBV では健常者群の  $\text{mean}+2\text{SD}$  である 15.2 ml/100g 以上を PWI-CBV の異常な上昇と定義することとした。これらの基準値を示す境界線を Figure 3 B 上に記した。PET-CVRC が異常に低下していた 10 ROIs のうち PWI-CBV が異常に上昇していたのは 8 ROIs であった。また、PET-CVRC が正常であった 24 ROIs のうち PWI-CBV も正常であったのは 22 ROIs であった。このことから PWI-CBV により PET-CVRC の異常低下を検出する際の感度は 80 % (8/10 ROIs)、特異度は 92 % (22/24 ROIs)であった。

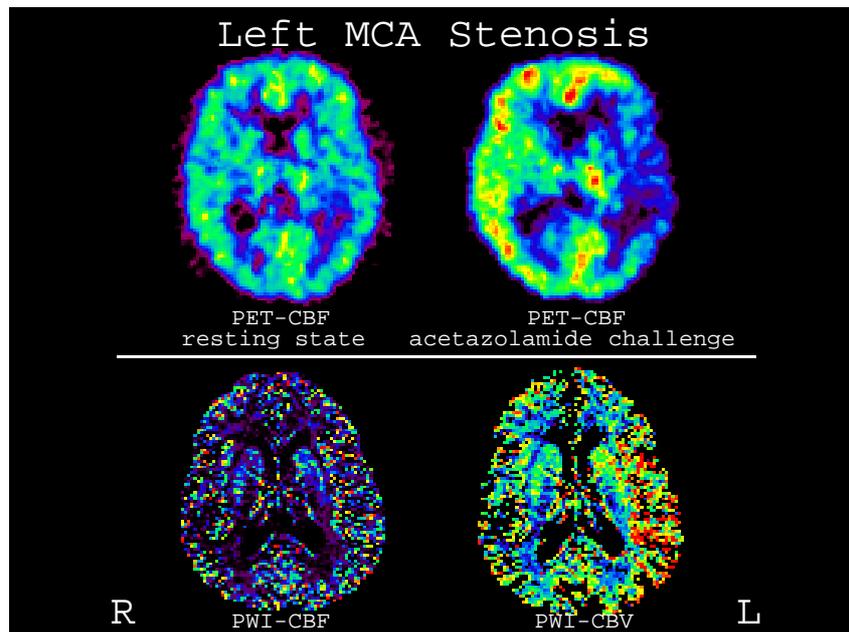


Figure 1

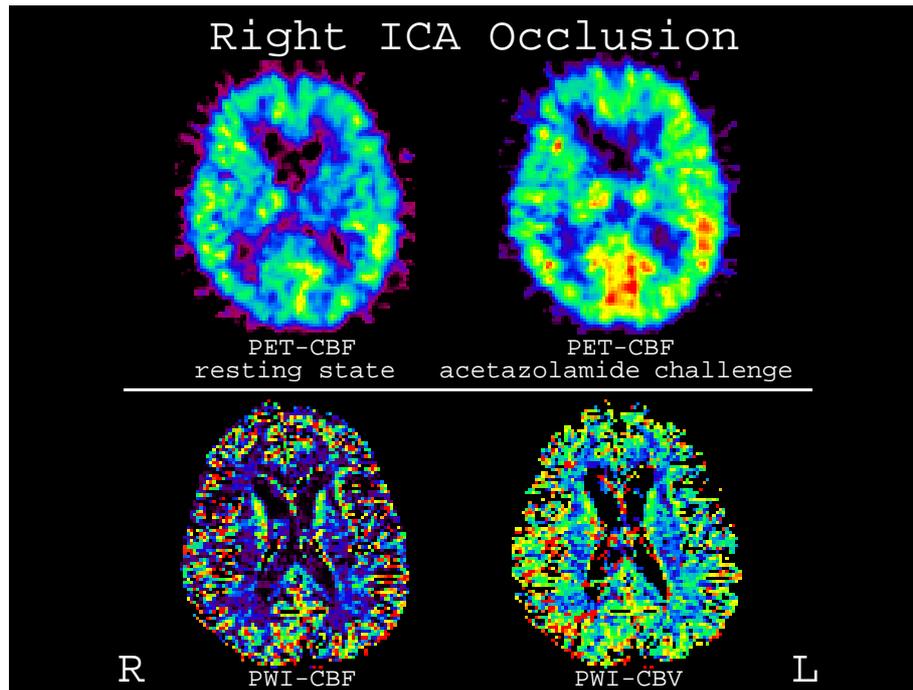


Figure 2

Table 1. Hemodynamic Data in the Healthy Volunteer Group

	PET (n=12)	PWI (n=12)
CBF resting state (ml/min/100g)	44.5 ± 7.5	45.5 ± 12.5
CBF acetazolamide challenge (ml/min/100g)	59.7 ± 9.1	————
CVRC (%)	34.5 ± 9.8	————
CBV (ml/100g)	————	9.94 ± 2.6

PET indicates positron emission tomography; PWI, perfusion-weighted magnetic resonance imaging; CBF, cerebral blood flow; CBV, cerebral blood volume; CVRC, cerebrovascular reserve capacity. Values are mean ± SD.

Table 1

Table 2. Comparisons of Hemodynamic Data in the Patient Group

		affected side (n=17)	contralateral side (n=17)	<i>p</i>
PET	CBF resting state (ml/min/100g)	33.4 ± 7.9	38.0 ± 8.6	N.S.
	CBF acetazolamide challenge (ml/min/100g)	36.8 ± 9.6	50.7 ± 10.8	0.0011
	CVRC (%)	10.6 ± 17.8	34.1 ± 11.9	0.0003
PWI	CBF resting state	48.5 ± 14.8	50.9 ± 16.3	N.S.
	CBV (ml/100g)	14.3 ± 3.6	7.7 ± 4.9	0.0001

Comparisons are made between the affected side and the contralateral side in patients (*p*). PET indicates positron emission tomography; PWI, perfusion-weighted magnetic resonance imaging; CBF, cerebral blood flow; CBV, cerebral blood volume; CVRC, cerebrovascular reserve capacity; N.S., not significant. Values are mean ± SD.

Table 2

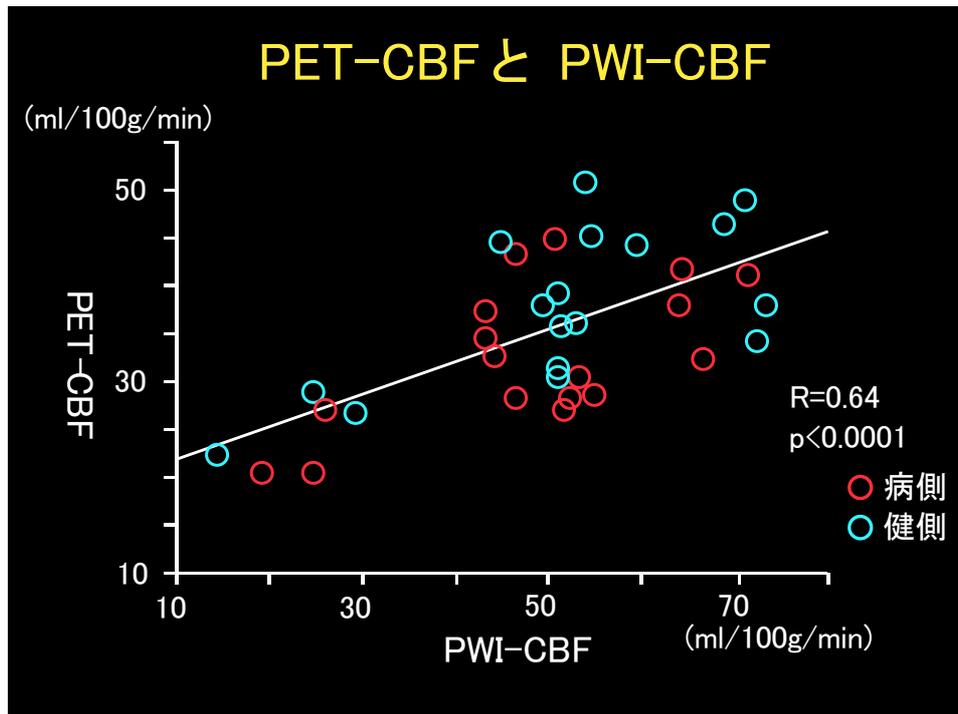


Figure 3A

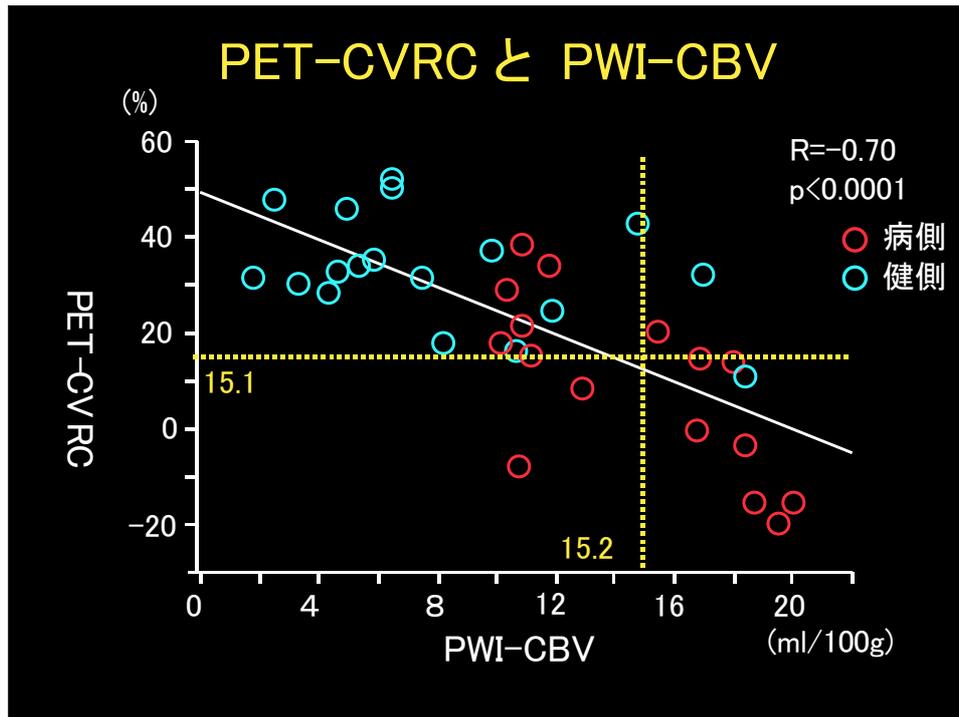


Figure 3B

#### 4. 考察

近年、脳主幹動脈閉塞性症例における CVRC 評価の臨床的有用性が報告されている<sup>6-8)</sup>。それによると acetazolamide 反応性の定量的測定によって症候性脳血管障害を有する患者における将来の脳虚血再発作の有無を予知出来るとされている<sup>6, 8)</sup>。そのため CVRC を正確に評価することは重要であり、acetazolamide 負荷などを行わず、安静時のファクターのみで CVRC を評価することは臨床的に価値があると考えられる。本研究において我々は安静時の CBV を測定することにより CVRC を評価しようと仮定し、結果として PET-CVRC と PWI-CBV の有意な相関を示し得た。過去の報告においても CVRC と CBV の有意な関係が報告されている<sup>17-20)</sup>。Okudaira らは脳血管障害を含む様々な患者症例において xenon-enhanced CT を用いて算出した CVRC と contrast-enhanced CT により測定した CBV は有意な負の相関を示したと報告している<sup>18)</sup>。しかし、この報告においても PET や SPECT による研究と同様に放射線被曝の問題が残されている。

PWI に使用される造影剤は PET や SPECT に用いられるような拡散性トレーサではなく血管内トレーサであり脳血液関門を通過しない。そのため PWI は動脈や静脈を含めた血管内容積を正確に反映しているものと考えられる<sup>21)</sup>。それに加え造影剤を使用した PWI により捉えられる磁化率変化は主に毛細血管レベルの細い血管から起因するものであり、太い血管からの信号は逆に抑制されるとされている<sup>22)</sup>。そのため PWI は脳血管自動調節能に直接関与する抵抗血管の情報に鋭敏であり、CBV をより正確に反映していると考えられる。

本研究では CVRC は低下しているが CBV は上昇を示さない症例を 2 例認めた。その理由としては CVRC は CBV のみならず cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO<sub>2</sub>) の影響も受けるためと考えられる<sup>20)</sup>。生理学的には acetazolamide による脳血管拡張作用は脳組織からの CO<sub>2</sub> 除去作用を有する酵素(carbonic anhydrase)の働きを阻害することにより行われる。CMRO<sub>2</sub> の低下した症例はこの carbonic anhydrase の減少を伴っているため acetazolamide への反応性も低下していると考えられる。さらに、CMRO<sub>2</sub> の低下した症例のなかには脳血管が最大拡張を越え、すでに脳血管の虚脱に至っている症例もあり、結果として

このような症例は CVRC が低下しているにも関わらず、CBV は正常、もしくは低下を示すと考えられる。

前述したように、PWI による脳循環動態定量評価は臨床的に有用であると考えられるが、その使用の際にはいくつかの留意点がある。PWI は造影剤の脳組織への到達遅延に鋭敏であることから心拍出量などの個人的要素が強く影響するため<sup>23)</sup>、心拍出量が極端に低下した症例などでは解析の正確さに欠けるとの指摘がされている<sup>14, 24)</sup>。また、定量解析に必要な AIF をどの血管から測定するのが最も望ましいかはまだ結論付けられていない。病側と健側より AIF を測定し、その各々を用いて決定した PWI の定量値は PET との相関に有意な差を示さなかったとの報告もあれば<sup>25)</sup>、AIF は健側の中大脳動脈から測定するのが望ましいとする報告もある<sup>26)</sup>。本研究では患者症例群において AIF は健側の中大脳動脈から測定し、良好な結果を得た。

PET と PWI はその撮影原理自体が大きく異なるが、本研究において両者の定量値は良い相関を示した。また、PWI-CBV で PET-CVRC の低下を検出する試みにおいても健常者群から決定した基準値による感度、特異度はともに高く、PWI による脳循環動態定量評価の臨床的有用性を示唆するものであった。

PWI は放射線被曝がなく、また短時間で施行出来るため他の脳循環動態評価法よりも患者に対する負担は少ない。また PWI 以外の MRI 撮影法も同時に行えるため一度の検査で多くの情報を得ることが出来る。

本研究で示した CVRC 評価法としての PWI の臨床的有用性が確立されれば、より多くの施設で簡便に脳梗塞のハイリスク患者を選別することが可能になると考えられる。

## 5. 結語

1. PET と PWI それぞれから求めた脳循環パラメータの定量値は有意な相関を示し、PWI による脳循環動態定量評価の臨床的有用性が示唆された。
2. PWI-CBV により PET-CVRC の低下を検出する試みにおいて、健常者群から決定した基準値による感度、特異度はともに高く、CVRC 評価における CBV の有用性を示唆するものであった。

## 文献

- 1) **Gibbs JM, Leeders KL, Wise RJS, et al.:** Evaluation of cerebral perfusion reserve in patients with carotid artery occlusion. *Lancet* 1, 310-314, 1984.
- 2) **Powers WJ and Raichle ME:** Positron emission tomography and its application to the study of cerebrovascular disease in man. *Stroke* 16, 361-376, 1985.
- 3) **Powers WJ, Grubb RL and Raichle ME:** Physiological responses to focal cerebral ischemia in humans. *Ann Neurol* 16, 546-552, 1984.
- 4) **Herold S, Brown MM, Frackowiak RS, et al.:** Assessment of cerebral hemodynamic reserve: correlation between PET parameters and CO<sub>2</sub> reactivity measured by the intravenous 133 xenon injection technique. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51, 1045-1050, 1988.
- 5) **Hirano T, Minematsu K, Hasegawa Y, et al.:** Acetazolamide reactivity on <sup>123</sup>I-IMP single photon emission computed tomography in patients with major cerebral artery occlusive disease: correlation with positron emission tomography parameters. *J Cereb Blood Flow Metab* 14, 763-770, 1994.
- 6) **Kuroda S, Houkin K, Kamiyama H, et al.:** Long-term prognosis of medically treated patients with internal carotid or middle cerebral artery occlusion: can acetazolamide test predict it?. *Stroke* 32, 2110-2116, 2001.
- 7) **Ogasawara K, Ogawa A, Terasaki K, et al.:** Use of cerebrovascular reactivity in patients with symptomatic major cerebral artery occlusion to predict 5-year outcome: comparison of xenon-133 and iodine-123-IMP single-photon emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 22, 1142-1148, 2002.

- 8) **Ogasawara K, Ogawa A and Yoshimoto T:** Cerebrovascular reactivity to acetazolamide and outcome in patients with symptomatic internal carotid or middle cerebral artery occlusion: a xenon-133 single-photon emission computed tomography study. *Stroke* 33, 1857-1862, 2002.
- 9) **Apruzzese A, Silvestrini M, Floris R, et al.:** Cerebral hemodynamics in asymptomatic patients with internal carotid artery occlusion: a dynamic susceptibility contrast MR and transcranial Doppler study. *AJNR Am J Neuroradiol* 22, 1062-1067, 2001.
- 10) **Ostergaard L, Weisskoff RM, Chesler DA, et al.:** High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passage: part I. mathematical approach and statistical analysis. *Magn Reson Med* 36, 715-725, 1996.
- 11) **Ostergaard L, Sorensen AG, Kwong KK, et al.:** High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passage: part II. experimental comparison and preliminary result. *Magn Reson Med* 36, 726-736, 1996.
- 12) **Rempp KA, Brix G, Wenz F, et al.:** Quantification of regional cerebral blood flow and volume with dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 193, 637-641, 1994.
- 13) **Ostergaard L, Smith DF, Vestergaard-Poulsen P, et al.:** Absolute cerebral blood flow and blood volume measured by magnetic resonance imaging bolus tracking: comparison with positron emission tomography values. *J Cereb Blood Flow Metab* 18, 425-432, 1998.
- 14) **Ostergaard L, Johannsen P, Host-Poulsen P, et al.:** Cerebral blood flow measurements by magnetic resonance imaging bolus tracking: comparison with [<sup>15</sup>O]H<sub>2</sub>O positron emission tomography in humans. *J Cereb Blood Flow Metab* 18, 935-940, 1998.
- 15) **Smith AM, Grandin CB, Duprez T, et al.:** Whole brain quantitative CBF, CBV, and MTT measurements using MRI bolus tracking: implementation and application to data acquired from hyperacute stroke patients. *J Magn Reson Imaging* 12, 400-410, 2000.
- 16) **Lin W, Celik A, Derdeyn C, et al.:** Quantitative measurements of cerebral blood flow in patients with unilateral carotid artery occlusion: a PET and MR study. *J Magn Reson Imaging* 14, 659-667, 2001.
- 17) **Nariai T, Suzuki R, Hirakawa K, et al.:** Vascular reserve in chronic cerebral ischemia measured by the acetazolamide challenge test: comparison with positron emission tomography. *AJNR Am J Neuroradiol* 16, 563-570, 1995.
- 18) **Okudaira Y, Bando K, Arai H, et al.:** Evaluation of the acetazolamide test vasoreactivity and cerebral blood volume. *Stroke* 26, 1234-1239, 1995.
- 19) **Kikuchi K, Murase K, Miki H, et al.:** Measurement of cerebral hemodynamics with perfusion-weighted MR imaging: comparison with pre- and post-acetazolamide 133Xe-SPECT in occlusive carotid disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 22, 248-254, 2001.
- 20) **Yamauchi H, Okasawa H, Kishibe Y, et al.:** Reduced blood flow response to acetazolamide reflects pre-existing vasodilation and decreased oxygen metabolism in major cerebral arterial occlusive disease. *Eur J Nucl Med* 29, 1349-1356, 2002.
- 21) **Boxerman JL, Hamberg LM, Rosen BR, et al.:** MR contrast due to intravascular magnetic susceptibility perturbations. *Magn Reson Med* 34, 555-566, 1995.
- 22) **Weisskoff RM, Zuo CS, Boxerman JL, et al.:** Microscopic susceptibility variation and transverse relaxation: theory and experiment. *Magn Reson Med* 31, 601-610, 1994.
- 23) **Sorensen AG, Tievsky AL, Ostergaard L, et al.:** Contrast agents in functional MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 7, 47-55, 1997.
- 24) **Calamante F, Gadian DG and Connelly A:** Delay and dispersion effects in dynamic susceptibility contrast MRI: simulations using singular value decomposition. *Magn Reson Med* 44, 466-473, 2000.

- 25) **Mukherjee P, Kang HC, Videen TO, et al.:** Measurement of cerebral blood flow in chronic carotid occlusive disease: comparison of dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging with positron emission tomography. *AJNR Am J Neuroradiol* 24, 862-871, 2003.
- 26) **Lythgoe DJ, Ostergaard L, Williams SCR, et al.:** Quantitative perfusion imaging in carotid artery stenosis using dynamic susceptibility contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 18, 1-11, 2000.