

Mapping of Cerebral Oxygen Extraction Fraction Changes using Susceptibility-weighted Phase Imaging

(MRI磁化率強調画像の位相画像を利用した、脳酸素摂取率の変化量マップ)

学位論文内容の要旨

【背景と目的】 脳酸素摂取率(OEF)は組織の酸素需要に対する相対的な供給欠乏の情報を与えてくれる重要なパラメータである。ポジトロン断層撮影法(positron emission tomography: PET)により得られる OEF 上昇は、脳灌流の深刻な低下すなわち貧困灌流(misery perfusion)と呼ばれる状態を反映しているとされる。実際に、症候性脳主幹動脈閉塞症患者において、OEF 上昇は脳梗塞再発に対し独立した予後因子と判明しており、OEF を求めるには PET が最も信頼性が高いとされるが、近年は磁気共鳴画像法(magnetic resonance imaging: MRI)でも OEF が測定されている。MRI では、常磁性体という性質を示す静脈内のデオキシヘモグロビンから生じる磁化率変化を利用し、静脈内の酸素飽和度から OEF を定量することが可能と考えられている。MRI で OEF を定量する方法は、現在、大きく分けて二つの方法がある。一つは脳のデオキシヘモグロビンから生じる磁化率変化を反映した $T2^*$ ($T2$ に外部からの作用を加えた横緩和の時定数) 短縮作用や $T2'$ (外部要因のみの横緩和の時定数) 短縮作用によって生じる信号低下から、脳実質の酸素飽和度を測定する方法である。動脈血酸素飽和度は安定して概ね 100%に近いと仮定した時、静脈血酸素飽和度を Y とすると、OEF は $OEF = 1 - Y$ として、概ね静脈血酸素飽和度のみに関与するとされる。このため静脈血酸素飽和度を求めることで OEF を推定している。もう一つの MRI で OEF を定量する方法は、上述のデオキシヘモグロビンによる磁化率変化を反映した位相変化そのものを測定し静脈血酸素飽和度を算出する方法である。前者は全脳のマップを作成できるが、脱酸素化血液量を測定したり、デオキシヘモグロビン以外に位相分散を生じ得る他の要素を除外したりする方法は複雑で、測定の精度に影響が及ぶ可能性がある。後者は静脈内のデオキシヘモグロビンのみを抽出することでより簡便に正確な OEF 算出が可能と考えられるが、全脳のマップを作成した報告は未だない。今回、磁化率強調画像(SWI)の位相画像を用いて、OEF 変化量のマップを作成し、脳血流量(CBF)の変化に伴って生じ得る OEF 変化を描出できるか確認した。

【対象と方法】 この研究は北海道大学医学部医学研究科、医の倫理委員会に承認された。同意が確認された 8 名の健常人ボランティア (29.8 ± 4.6 歳) に対し、以下に述べる 6 つの状態と、各々のベースライン状態で、それぞれ磁化率強調画像(Susceptibility-weighted imaging: SWI) と動脈血スピン標識法(Arterial spin labeling: ASL)法を撮像した。6 種類の状態とは、2 回の安静状態、3 種類の呼吸負荷(過換気状態、酸素吸入、カルボジェン吸入)、1 種類の薬物負荷(アセタゾラミド)である。

これら各種状態とベースラインとの差分を行い、SWI から OEF 変化を、ASL から CBF 変化を算出した。統計学的解析は 6 種類の状態に対し一元配置分散分析で有意差の有無を確認し、安静状態の一つをコントロールとして残り 5 種類の状態とダネットの多重比較を行った。

【結果】 過換気負荷によるベースラインからの変化は、コントロールとなる安静時の変化と比べ有意な CBF の減少 (-29.3%, $p < 0.001$) と OEF 増加 (+5.2%, $p < 0.001$) が認められた。アセタゾラミド投与では有意な CBF の増加 (+39.7%, $p < 0.001$) と OEF の減少 (-3.4%, $p = 0.040$) が認められた。カルボジェン吸入では有意でないが CBF 増加 (+16.2%, $p = 0.090$) を認め、OEF は有意に減少した (-4.2%, $p = 0.003$)。酸素吸入では有意な CBF 減少を認めたが (-27.2%, $p < 0.001$)、OEF は有意な変化を認めなかった (-0.6%, $p = 0.999$)。

【考察】 各種状態により概ね予測通りの OEF 変化が引き起こされた。ただし、酸素吸入時には CBF 減少に相応する OEF 変化は得られなかった。PET の報告では過酸素血症で CBF は減少し、OEF は増加したとあり、酸素吸入による MRI の磁化率変化に由来する位相変化は、CBF 減少のためオキシヘモグロビン分画が減少が生じたと同時に、過酸素血症によるオキシヘモグロビンの増加によって、オキシヘモグロビンとデオキシヘモグロビンの分画が相殺され、見かけの OEF の変化が過小評価されたと考えられる。酸素吸入時の変化を除き、位相変化に基づく手法での OEF 変化量マップは代謝予備能の指標となる OEF 変化を明らかにする可能性が示唆された。位相変化に基づく OEF 測定は、静脈内デオキシヘモグロビンと背景組織との間の位相差を利用したものである。この位相変化は血流の存在に影響され得るが、流速補正法によってこの影響を最小限に抑えることが可能である。従って、この測定法は概ねデオキシヘモグロビンの量によってのみ影響されるため、動脈血酸素飽和度が 100%であるという仮定の元、静脈血酸素飽和度は OEF に変換され得る。これまで報告されている位相変化を用いた酸素飽和度測定は一本の静脈の位相変化を抽出するものあり、時間と労力を要する上、脳全体の変化をマップ化することは未だ実現していなかった。今回の方法は非侵襲的な方法であるため、臨床的にはスクリーニング目的に頻回に反復する場合に応用可能と考える。OEF が上昇する領域が特定できれば、例えば、バイパス術のスクリーニングを目的とした内頸動脈閉塞の患者で貧困灌流、血栓溶解療法の適応を確認するための急性期脳梗塞の患者ではペナンプラの存在を同定できるという大きな意義がある。OEF 測定のスタンダードは PET であるが、緊急時に PET を利用できない施設もあり、また放射線被曝も生じる。また OEF は CBF や酸素消費量などから間接的に算出される。MRI は汎用性があり、静脈内のデオキシヘモグロビンを直接測定可能である。ただし、今回の手法にはいくつか限界がある。連続撮像が必要である点、呼吸負荷を伴う検査を完遂するため撮像時間を大幅に短縮させた点、基底核と視床に限定した領域のみを評価した点、マップで評価するのは脳実質そのものでなくその領域を走行している静脈である点、ASL ではラベルされた血液が到達する遅延時間が各種負荷により変化することによる CBF 値の変動の可能性などである。今回は健常人ボランティアが対象であったため PET は施行していないが、最終的には PET の OEF により評価すべきであり、患者での検証も要する。今回の手法はこれらの限界を踏まえ、更なる改善を要する。

【結論】 SWI の位相画像から作成された OEF 変化量マップは、様々な状態により生じる CBF 変化に相応する OEF 変化を示した。将来的には脳血管疾患やその他の脳疾患に位相画像を応用することで、得られる酸素代謝の変化が治療方針決定に役立つ可能性も期待される。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 玉 木 長 良
副 査 教 授 趙 松 吉
副 査 教 授 白 土 博 樹
副 査 教 授 石 川 正 純

学位論文題名

Mapping of Cerebral Oxygen Extraction Fraction Changes using Susceptibility-weighted Phase Imaging

(MRI磁化率強調画像の位相画像を利用した、脳酸素摂取率の変化量マップ)

脳酸素摂取率 (OEF) 変化量のマップを、MRI の磁化率強調画像 (SWI) の位相画像を用いて作成し、脳全体において脳血流量 (CBF) の変化に伴って生じ得る OEF 変化を描出できるか確認された。健康人ボランティア 8 名 (男性 5 名、女性 3 名) を対象とし、6 種類の状態 (2 種類の安静状態、過換気状態、酸素吸入、カルボジェン吸入、アセタゾラミド投与) において、OEF 変化量のマップを作成するために SWI が、CBF 変化を確認するために Arterial spin labeling (ASL) 法が撮像された。この OEF 変化量マップは、様々な状態により生じる CBF 変化に相応して MRI で期待される OEF 変化を示した。本検討にて作成された OEF 変化量マップの特徴は、MRI で位相変化を利用して初めて脳全体のマップが作成されたこと、主にデオキシヘモグロビンだけの変化を抽出可能であること、差分手法を用いることにより静脈の静磁場に対する角度の影響を排除したこと、その方法が比較的簡便であることの 4 点である。将来的には脳血管疾患やその他の脳疾患に位相画像を応用することで、得られる酸素代謝の変化が治療方針決定に役立つ可能性も期待される。

次いで、以下の事項に関して質疑応答が行われた。(1) 2 種類の安静状態の違いについて。同じ条件で 2 回繰り返したが、その理由は再現性を確認するためであった。(2) 検査に要した時間について。全体で 1 時間半程度であった。(3) PET と比較検討していない理由について。MRI では OEF 変化の撮像を行う際、CBF 撮像も同時にかつ同じ条件で行うため、負荷によって引き起こされた CBF 変化に一致する OEF 変化を確実に取得できる。健康ボランティアでの検討では侵襲性やコストの問題もあるが、次の段階では、PET と比較検討するつもりである。(4) 過去の位相を用いた報告では静脈単位での測定のみであるが、今回はマップを作成した理由について。位相を用いた方法では静脈が MRI 静磁場と織りなす角度の影響を強く受けるため、様々な方向に走行する静脈の角度を測定することは困難であり、これまでは静磁場と並行に走行する血管のみを測定していた。今回は二つの位相変化を差分することにより角度の影響を完全に排除したため、脳全体のマップを作成することが可能となった。(5) 静脈からの位相を抽出した際の閾値の設定について。CBV は 3

～5%であるが、負荷により更に増加することを予測し、全ての血液内のデオキシヘモグロビンを含むためには、平均+1.5SD（片側で93.3%）以上と設定した。脳実質の位相は、デオキシヘモグロビンからの信号との重複を防ぐため、1SD以下に設定した。(6) ASLでの遅延時間の影響について。ASLにより血液がラベルされてから撮像スライスに到達するまでの時間は負荷によって変化するため、ASLの画像からCBFを算出する公式には遅延時間を考慮する必要がある。(7) 酸素吸入によって有意なOEF変化は認めなかったが、臨床への酸素負荷の応用方法について。過去の文献を引用し、ペナンプラでは位相変化が減少し、健常側では変化しないと予測されるため応用可能である。(8) MRIの機器の違いや磁場強度による影響について。機器によって画像から得られる絶対値は多少変化すると予測されるが、高磁場では信号雑音比の改善による恩恵が大きく、より高磁場での検討が望まれる。(9) OEF変化の左右差の検出について。マップの分解能は低いですが、左右の大脑半球の比較であれば十分に抽出可能である。(10) 血流量などの変化による影響に関して。T2*やT2'を用いた方法では、静脈血液量の影響を強く受けるが、位相を用いた方法では静脈内のデオキシヘモグロビンを抽出しているため血液量の変化の影響はなく、流速補正法により血流による位相変化への影響も全て補正されるため、OEF変化のみを反映し得る。

この論文は、MRIのSWIを利用して脳全体のOEFの変化を的確に計測できることを確認した報告として高く評価され、今後各種脳神経疾患での病態把握と治療方針決定へと応用されることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。