



Title	もやもや病におけるCTおよびMRIに関する放射線診断学的研究
Author(s)	大野, 高司
Description	配架番号 : 2286
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12545号
Issue Date	2017-03-23
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k12545
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/68560
Type	doctoral thesis
File Information	Takashi_Ohno.pdf



学 位 論 文

もやもや病における CT および MRI に関する放射線診断学的研究

(Radiological study on CT and MRI in moyamoya disease)

2017 年 3 月

北 海 道 大 学

大 野 高 司

学 位 論 文

もやもや病における CT および MRI に関する放射線診断学的研究

(Radiological study on CT and MRI in moyamoya disease)

2017 年 3 月

北 海 道 大 学

大 野 高 司

目次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
全体の緒言	2 頁
略語表	3 頁
第一章 もやもや病における CT Perfusion の解析精度検証	
緒言 (第一章)	4 頁
方法 (第一章)	5 頁
結果 (第一章)	8 頁
考察 (第一章)	14 頁
第二章 もやもや病における MRI による脳酸素摂取率の定量	
緒言 (第二章)	17 頁
方法 (第二章)	18 頁
結果 (第二章)	21 頁
考察 (第二章)	22 頁
総括および結論	24 頁
謝辞	26 頁
引用文献	27 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は、以下の論文に発表した。

1. Takashi Ohno, Kohsuke Kudo, Greg Zaharchuk, Noriyuki Fujima, Hiroki Shirato
Evaluation of diagnostic accuracy in CT perfusion analysis in moyamoya disease
Japanese Journal of Radiology, 34, 28-34 (2016)

本研究の一部は、以下の学会に発表した。

1. 大野高司、白土博樹、寺江聡、笹木工、工藤與亮、佐々木真理、Greg Zaharchuk
もやもや病における CT Perfusion の解析精度検証
第 125 回日本医学放射線学会北日本地方会、2011 年 10 月、仙台
2. Takashi Ohno, Hiroki Shirato, Kohsuke Kudo, Atsushi Yoshida, Noriyuki Fujima, Osamu Manabe, Takuya Toyonaga, Nagara Tamaki, Kikutaro Tokairin, Haruto Uchino, Ken Kazumata, Kiyohiro Houkin, Toru Shirai
Quantification of oxygen extraction fraction using MRI in moyamoya disease
The 135th Northern Japan Regional Meeting of Japan Radiological Society, October 2016, Sendai

全体の緒言

もやもや病は、内頸動脈・中大脳動脈・前大脳動脈に進行性の狭窄または閉塞を生じる疾患である¹。主な治療法は、低下した脳血流を補うための外科的手術である¹。外科的手術を施行するにあたって術前評価のため、画像診断による様々な指標が利用される。いくつかある指標の中で、脳灌流（perfusion）および脳酸素摂取率（oxygen extraction fraction: OEF）は脳循環代謝を示す重要な指標である。OEFは組織が摂取した酸素の割合を示し、OEFの上昇は貧困灌流を意味するため虚血の重症度に直結する。いずれも定量値であるため、これらの指標から虚血領域の範囲および重症度についての詳細な情報を得ることができる。

画像診断には様々なモダリティが臨床応用されているが、特にCTおよびMRIは広く一般に普及している代表的モダリティである。CTは検査時間が短い、分解能が高いなどの利点を有するが、脳灌流画像として利用した場合には特に放射線被曝が大きいことが最大の欠点である。一方、MRIは放射線被曝を伴わないことが大きな利点であるが、ペースメーカーや体内金属などの禁忌があり、検査時間が長いことなどが欠点である。そのため、状況に応じて最適なモダリティを適用していくことが重要である。脳灌流の定量については、CTおよびMRIともに臨床応用されているが、OEFの定量については、CTでは原理的に不可能であり、MRIでも研究段階である。

本研究においては、もやもや病を対象として、第一章でCT perfusion（CTP）の解析精度について、また、第二章でMRIによるOEFの定量について評価することを目的とする。

略語表

CBF: cerebral blood flow

CBV: cerebral blood volume

CTP: CT perfusion

LSE: least square estimation with adaptive edge preserving filtering

MEDI: morphology enabled dipole inversion

OEF: oxygen extraction fraction

PET: positron emission tomography

PMA: perfusion mismatch analyzer

QSM: quantitative susceptibility mapping

ROI: region of interest

VOI: volume of interest

XeCT: xenon enhanced CT

第一章

もやもや病における CT Perfusion の解析精度検証

緒言（第一章）

もやもや病の診断には脳血流の定量解析が臨床上重要となる。脳血流の定量解析には、CT perfusion (CTP)²、xenon enhanced CT (XeCT)³、magnetic resonance perfusion⁴、arterial spin labeling⁵、single photon emission tomography⁶、positron emission tomography (PET)⁶などが臨床応用されている。これらのモダリティの中で、CTP は検査時間が短い、分解能が高い、特殊装置が不要であるなど他のモダリティにはない多くの利点を有する。CTP は、造影剤を急速静注しながら連続撮像し、CT 値の経時的変化から脳血流を定量解析する検査であり、現在、急性期脳梗塞^{7,8}、脳外傷⁹、くも膜下出血¹⁰、および脳腫瘍¹¹などの診断に広く臨床応用されている。

CTP の利点のひとつに定量性が挙げられるが、急性期脳梗塞においては使用する CTP 解析ソフトウェアの相違により、得られる脳血流量 (cerebral blood flow: CBF) 画像、脳血液量 (cerebral blood volume: CBV) 画像に大きな差が生じることが報告されている¹²⁻¹⁴。しかし、CTP 解析ソフトウェアは多岐にわたり、各メーカーが独自の CTP 解析ソフトウェアを提供しており、その標準化は現在も達成されていない^{15, 16}。また、CBF の定量性向上には血管除去の有用性が報告されているが¹⁷、CTP 解析ソフトウェアごとの最適な血管除去閾値に関する検討はなされていない。

本研究においては、もやもや病を対象として、XeCT の CBF 画像を gold standard とし、各 CTP 解析ソフトウェアの CBF 画像との相関を求め、CTP 解析ソフトウェアごとの最適な血管除去閾値を決定し、CTP 解析ソフトウェアの解析精度を相互比較することを目的とする。

方法（第一章）

対象

もやもや病患者 23 名（25 歳から 68 歳：平均 39.4 歳）を前向き観察研究として対象とした。内訳は、男性 7 名、女性 16 名、両側性 19 名、片側性 4 名、術前 17 名、術後 6 名であった。本研究のプロトコルについて、倫理審査委員会による承認が得られた。すべての患者からインフォームドコンセントが得られた。

CT 検査

CT 検査は eight-channel multi-detector row CT 装置（LightSpeed Ultra、GE）を用いて施行された。XeCT 検査および CTP 検査における撮像レベルを決定するため、全脳の単純 CT を撮像した。その後、XeCT 検査および CTP 検査が施行された。

XeCT 検査

管電圧：80 kVp、管電流：240 mA、スライス厚：10 mm、有効視野：250 mm の条件で 45 秒ごとに 8 回撮像した。最初の 2 回は室内空気吸入下で、残りの 6 回は 28% 濃度の Xe ガス吸入下で撮像した。スライス位置は大脳基底核レベルから半卵円中心レベルまで 4 スライス撮像し、Kety 法³によって CBF 画像を作成した。放射線被曝について、実効線量は 2.2 mSv であった。

CTP 検査

ヨード造影剤（Omnipaque、GE）を急速静注し（注入量：35 ml、注入速度：4 ml/s）、管電圧：80 kVp、管電流：100 mA、スライス厚：10 mm、有効視野：250 mm の条件で 50 秒間連続撮像した。スライス位置は大脳基底核レベルから半卵円中心レベルまで 4 スライス撮像し、全 9 種のソフトウェアにより CBF 画像および CBV 画像を作成した（表 1）。なお、動脈入力関数は前大脳動脈に設定し、静脈出力関数は上矢状静脈洞または直静脈洞に設定し、それぞれ各ソフトウェア間で位置を統一した。放射線被曝について、実効線量は 2.2-4.4 mSv であった。

表1 CTP解析ソフトウェア

ソフト ウェア	メーカー	バージョン	アルゴリズム
PMA1	Original Program	PMA Version 3.0.0.0	Standard SVD
PMA2	Original Program	PMA Version 3.0.0.0	Block-Circulant SVD
G1	GE Healthcare	CT Perfusion 3	SVD
G2	GE Healthcare	CT Perfusion 4	SVD
H1	Hitachi Medical Systems	Perfusion Analysis Version 3.0	Inverse Filter
S1	Siemens Medical Systems	Syngo MMWP VE36A	Maximum Slope
T1	Toshiba Medical Systems	CBP Study Ph8	Standard bMTF
T2	Toshiba Medical Systems	CBP Study Ph8	Low Dose bMTF
T3	Toshiba Medical Systems	CBP Study Ph8	SVD+

データ解析

XeCT-CBF 画像と、各ソフトウェアの CTP-CBF 画像、各ソフトウェアの CTP-CBV 画像をアカデミックソフトウェア (Perfusion Mismatch Analyzer: PMA¹²⁻¹⁴) に読み込んだ。XeCT-CBF 画像と CTP-CBF 画像の間で位置合わせを行い、撮像 4 スライス中、大脳基底核レベルの 1 スライスだけを解析に用いた。脳全体を 24 × 24 ピクセルの正方形の関心領域 (region of interest: ROI) で区切り、各 ROI 内の CBF 値の平均を自動的に算出した (図 1)。XeCT-CBF 画像と CTP-CBF 画像のそれぞれ対応する位置の ROI 同士で CBF 値をとり、X 軸を XeCT の CBF 値、Y 軸を CTP の CBF 値とし、線形回帰分析によりピアソン相関係数を算出し、各ソフトウェアについて 23 症例の平均を求めた。以上の操作を、血管除去閾値を変化させながら繰り返した。血管除去には、相対値血管除去法および絶対値血管除去法の 2 種類の方法を用いた。相対値血管除去法では脳全体で CBV の絶対値の平均をとり、その平均値に係数を乗じた値を閾値とし、CBV 値が閾値を超えるピクセルを除去した。絶対値血管除去法では CBV の絶対値により閾値を定義し、CBV 値が閾値を超えるピクセルを除去した。相対値血管除去法の係数は 0.2 から 5.0 まで (0.2 刻み)、絶対値血管除去法では 1 から 25 ml/100g まで (1 刻み)、それぞれ血管除去閾値の係数または絶対値を変化させ、相関係数が最大となる血管除去閾値 (最適血管除去閾値) をソフトウェアごとに求め、そのときの

相関係数を算出した。

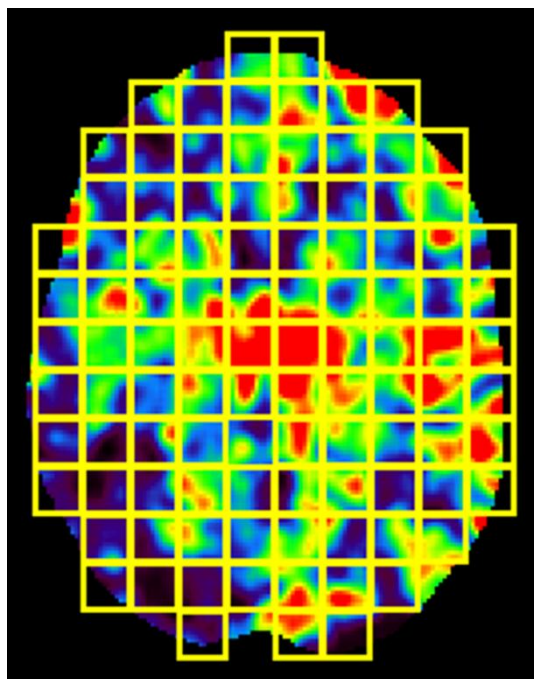


図1 自動 ROI 設定

大脳基底核レベルにおいて、 24×24 ピクセルの正方形 ROI を用いた。

各ソフトウェアにおける血管除去の有無および程度による相関係数比較

相対値血管除去法および絶対値血管除去法それぞれにおいてソフトウェアごとに、血管除去の有無および程度によって相関係数に有意差があるかどうかを1元配置反復分散分析で解析した。さらに、血管除去なしをコントロールとして Dunnett の検定により多重比較を行い、血管除去なしと比較して相関係数に有意差がある血管除去閾値の範囲を求めた。

ソフトウェア間の相関係数比較

相対値血管除去法および絶対値血管除去法それぞれにおいて全ソフトウェア間で、それぞれの最適血管除去閾値における相関係数に有意差があるかどうかを1元配置反復分散分析で解析した。さらに、Tukey-Kramer の HSD 検定により多重比較を行った。

相対値血管除去法と絶対値血管除去法の相関係数比較

ソフトウェアごとに、相対値血管除去法および絶対値血管除去法それぞれの最適血管除去閾値における相関係数に有意差があるかどうかを、対応のある t 検定（両側）で解析した。

すべての統計解析において、有意水準は 0.05 とした。

結果（第一章）

ソフトウェア T1 については全 23 症例中 15 症例の CTP-CBF 画像において、CBF 値が極端に高い領域と低い領域だけからなる画像となったため、解析が正しくなされないと判断し以降の評価からは除外した（図 2）。

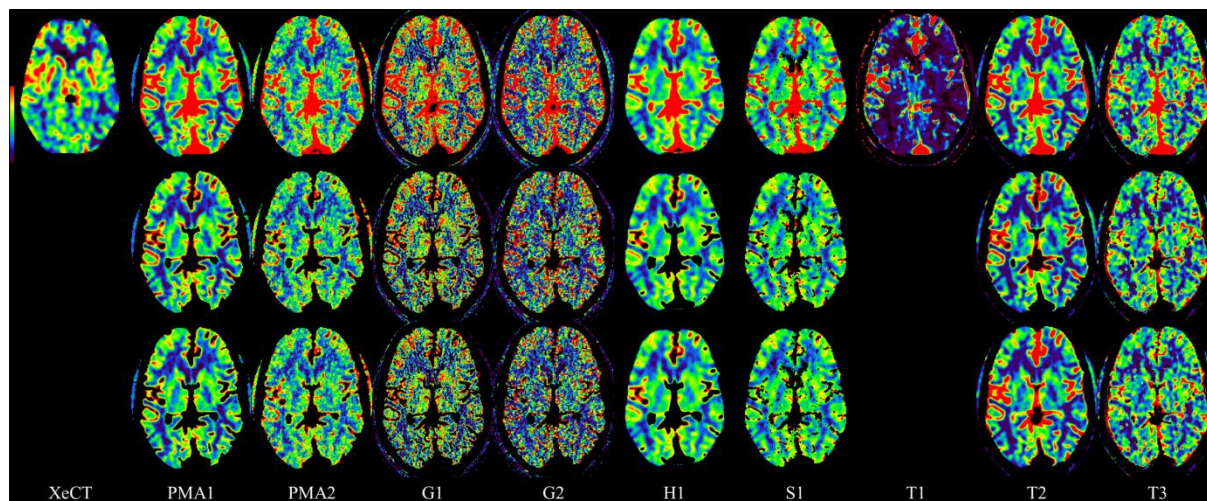
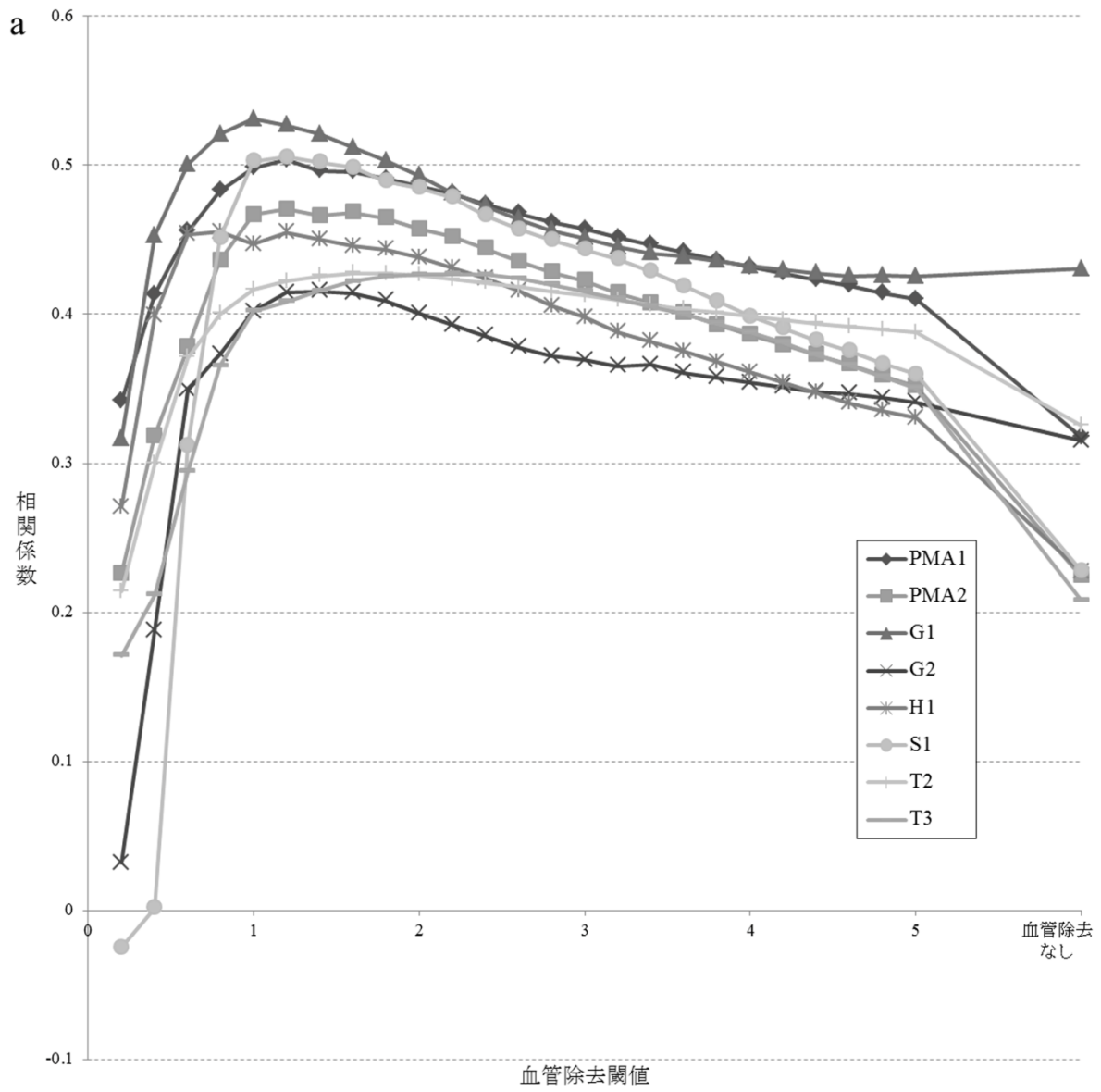


図 2 各 CTP 解析ソフトウェアによる CBF 画像

代表的 1 症例について、全 CTP 解析ソフトウェアによって作成された CBF 画像が示されている。上段は XeCT-CBF 画像および CTP-CBF（血管除去なし）画像、中段は CTP-CBF（相対値血管除去法）画像、下段は CTP-CBF（絶対値血管除去法）画像である。各 CTP 解析ソフトウェアに対して最適血管除去閾値が適用されている。CTP 解析ソフトウェア T1 については、CBF 値が極端に高い領域と低い領域だけからなる画像となっている。

各ソフトウェアにおける血管除去の有無および程度による相関係数比較

相対値血管除去法および絶対値血管除去法ともに、血管除去なしから血管除去閾値を小さくしていくにしたがって、XeCT-CBF と CTP-CBF 間の相関係数が徐々に増大し、ピークの形成後に急激に小さくなっていく傾向が全体的に見られた（図 3）。相対値血管除去法と絶対値血管除去法とでは、相対値血管除去法のほうがその傾向はより顕著であった。また、最適血管除去閾値については、相対値血管除去法および絶対値血管除去法ともにソフトウェアごとに異なる値となった（表 2）。



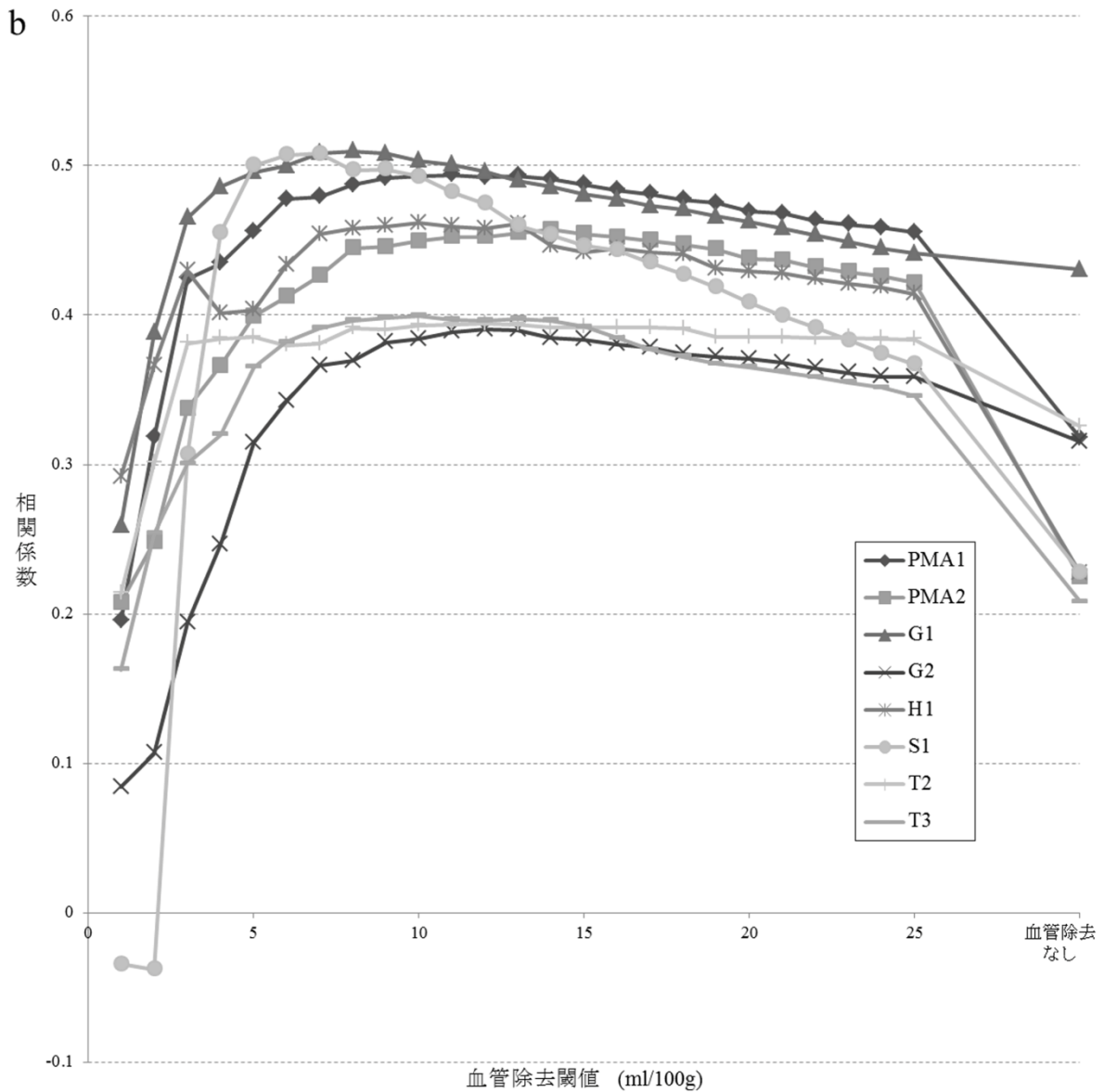


図3 相関係数と血管除去閾値の関係

相対値血管除去法 (a) および絶対値血管除去法 (b) とともに、血管除去なしから血管除去閾値を小さくしていくにしたがって、XeCT-CBF と CTP-CBF 間の相関係数が徐々に増大し、ピークの形成後に急激に小さくなっていく傾向が全体的に見られる。また、相関係数が最大となる血管除去閾値 (最適血管除去閾値) については、CTP 解析ソフトウェアごとに異なる値となっている。

表2 最適血管除去閾値および最適血管除去閾値における相関係数

ソフト ウェア	最適血管除去閾値		血管除去なしより相関係数が 有意に大きくなる血管除去閾値の範囲		最適血管除去閾値における相関係数		
	相対値 血管除去	絶対値 血管除去 (ml/100g)	相対値 血管除去	絶対値 血管除去 (ml/100g)	相対値 血管除去	絶対値 血管除去	血管除去 なし
PMA1	1.2	11	0.4-5.0	3-25	0.50	0.49	0.32
PMA2	1.2	14	0.4-5.0	4-25	0.47	0.46	0.22
G1	1.0	8	0.6-2.0	6-11	0.53*	0.51*	0.43
G2	1.4	12	1.0-2.4	-	0.42*	0.39*	0.32
H1	0.8	10	0.4-4.6	2-25	0.46	0.46	0.23
S1	1.2	7	0.8-5.0	4-25	0.51	0.51	0.23
T2	1.6	12	1.0-3.8	-	0.43*	0.39*	0.33
T3	2.2	10	0.6-5.0	3-25	0.43*	0.40*	0.21

*相対値血管除去と絶対値血管除去の間で有意差あり (P<0.05)

相対値血管除去法では全ソフトウェアで血管除去の有無および程度によって相関係数に有意差が認められ ($P < 0.05$)、血管除去なしより相関係数が有意に大きくなる血管除去閾値の範囲が存在した ($P < 0.05$ 、表 2)。しかし、絶対値血管除去法では全ソフトウェアではなく、G2・T2 以外のソフトウェアで相関係数に有意差が認められ、血管除去なしより相関係数が有意に大きくなる血管除去閾値の範囲が存在し、G2・T2 においては有意差が認められず、血管除去なしより相関係数が有意に大きくなる血管除去閾値の範囲が存在しなかった。

ソフトウェア間の相関係数比較

相対値血管除去法および絶対値血管除去法ともに、最適血管除去閾値における相関係数にはソフトウェアによる有意差が認められ ($P < 0.05$)、相関係数が大きいグループ (PMA1・G1・S1)、相関係数が中程度のグループ (PMA2・H1)、相関係数が小さいグループ (G2・T2・T3) の 3 グループに分類がなされた (表 3)。相関係数が大きいグループ (PMA1・G1・S1) は、相関係数が小さいグループ (G2・T2・T3) より相関係数が有意に大きくなった ($P < 0.05$)。一方、相関係数が大きいグループ (PMA1・G1・S1) と相関係数が中程度のグループ (PMA2・H1)、相関係数が中程度のグループ (PMA2・H1) と相関係数が小さいグループ (G2・T2・T3) の間では有意差は認められなかった。ただし、相対値血管除去法においては G1 (相関係数が大きいグループ) と H1 (相関係数が中程度のグループ) の間で、絶対値血管除去法においては H1 (相関係数が中程度のグループ) と G2 (相関係数が小さいグループ) の間でも、それぞれ例外的に有意差が認められた ($P < 0.05$)。

表 3 相関係数の最大値（最適血管除去閾値における相関係数）の比較

相対値血管除去								
	(B) PMA1	(B) PMA2	(B) G1	(B) G2	(B) H1	(B) S1	(B) T2	(B) T3
(A) PMA1				(A) > (B)*			(A) > (B)*	(A) > (B)*
(A) PMA2								
(A) G1				(A) > (B)*	(A) > (B)*		(A) > (B)*	(A) > (B)*
(A) G2	(A) < (B)*		(A) < (B)*			(A) < (B)*		
(A) H1			(A) < (B)*					
(A) S1				(A) > (B)*			(A) > (B)*	(A) > (B)*
(A) T2	(A) < (B)*		(A) < (B)*			(A) < (B)*		
(A) T3	(A) < (B)*		(A) < (B)*			(A) < (B)*		
絶対値血管除去								
	(B) PMA1	(B) PMA2	(B) G1	(B) G2	(B) H1	(B) S1	(B) T2	(B) T3
(A) PMA1				(A) > (B)*			(A) > (B)*	(A) > (B)*
(A) PMA2								
(A) G1				(A) > (B)*			(A) > (B)*	(A) > (B)*
(A) G2	(A) < (B)*		(A) < (B)*		(A) < (B)*	(A) < (B)*		
(A) H1				(A) > (B)*				
(A) S1				(A) > (B)*			(A) > (B)*	(A) > (B)*
(A) T2	(A) < (B)*		(A) < (B)*			(A) < (B)*		
(A) T3	(A) < (B)*		(A) < (B)*			(A) < (B)*		

*CTP 解析ソフトウェア (A) と CTP 解析ソフトウェア (B) の間で有意差あり (P < 0.05)

相対値血管除去法と絶対値血管除去法の相関係数比較

全ソフトウェアにおいて相対値血管除去法のほうが絶対値血管除去法よりも最適血管除去閾値における相関係数は大きく、または、等しくなった。G1・G2・T2・T3の4ソフトウェアについては有意差が認められた (P < 0.05、表 2)。

考察（第一章）

本研究の結果から、もやもや病の CTP 解析において血管除去を併用することで、gold standard である XeCT との相関がよくなることが明らかとなり、血管除去の有用性が示された。この結果は、慢性期脳虚血の CTP 解析における血管除去の有用性に関する過去の報告¹⁷と矛盾しない。CTP の造影剤は非拡散性トレーサとして作用するが、XeCT の造影剤は拡散性トレーサとして作用する。したがって、CTP の脳血流は血管内血流（灌流）を反映することになるが、XeCT の脳血流は血管外に移行した脳実質の血流を反映する。このため、CTP では大きな血管を含んだピクセルの CBF 値が過大評価されてしまうが、血管除去によりその影響を緩和することで解析精度が改善される。また、相対値血管除去法および絶対値血管除去法ともに、最適血管除去閾値はソフトウェアごとに異なることが明らかとなった。慢性期脳虚血の絶対値血管除去法については、8 ml/100g を最適血管除去閾値とする報告があるが¹⁷、これはソフトウェア 1 種だけを対象とした結果であるため、ソフトウェアが異なれば最適血管除去閾値も変化することが推測される。最適血管除去閾値がソフトウェアごとに異なる結果となったのは、血管除去閾値を定義する CTP-CBV 画像がソフトウェアごとに異なるためと考えられる。もやもや病患者に CTP を施行する場合、適用するソフトウェアに応じて最適血管除去閾値を設定することで、より精度の高い CBF 画像が得られることが示唆される。

本研究の結果から、全 9 種のソフトウェアを XeCT との相関の大小から、相関係数が大きいグループ（PMA1・G1・S1）、相関係数が中程度のグループ（PMA2・H1）、相関係数が小さいグループ（G2・T2・T3）の 3 グループに分類することができた。これらの結果から、同グループのソフトウェアを用いることで、より近似した CBF 画像が得られる可能性がある。また、T1 を含めた全 9 種のソフトウェア中では、相関係数が小さいグループ（G2・T2・T3）の 3 ソフトウェアよりも、相関係数が大きいグループ（PMA1・G1・S1）の 3 ソフトウェアのほうが、より正確に解析できることが示唆される。T1 については、動脈入力関数および静脈出力関数の位置を T2・T3 と全く同様に設定したにもかかわらず、全 23 症例中 15 症例で正しく解析がなされなかった。ただし、動脈入力関数および静脈出力関数の位置を数ピクセルだけ変化させれば正しく解析がなされた症例もあり、T1 は動脈入力関数および静脈出力関数に対する感受性が他のソフトウェアより高い可能性がある。本研究では、メーカーが同じであっても、相関係数が異なるグループに分類されたソフトウェアが存在した。PMA1 は相関係数が大きいグループであったが、PMA2 は相関係数が中程度のグループであった。また、G1 は相関係数が大きいグループであったが、G2 は相関係数が小さいグループであった。PMA1 と PMA2 の相違について、前者はトレーサ遅延効果の影響を受けるソフトウェア、後者はトレーサ遅延効果の影響を受けないソフトウェアである。G2 も G1 の改良形で、トレーサ遅延効果を補正するソフトウェアとして知られている。急性期脳梗塞ではトレーサ遅延効果の影響がないほうが正確に解析されると報告さ

れており¹²⁻¹⁴、トレーサ遅延効果の影響を受けない PMA2 のほうが PMA1 より XeCT との相関はよくなり、また、トレーサ遅延効果を補正する G2 のほうが G1 より XeCT との相関はよくなるのが予想されていた。しかし、本研究の結果はいずれも予想される結果とは逆となった。その原因として、トレーサ遅延効果以外の要因が影響していると考えられる。以上から、メーカーが同一であっても、トレーサ遅延効果などの他の要因によってソフトウェアの解析精度は変化してくることが示唆される。

本研究の結果から、血管除去法の相違によっても解析精度が異なることが明らかとなった。G1・G2・T2・T3 の 4 ソフトウェアについては、絶対値血管除去法より相対値血管除去法を用いたほうが、より精度の高い CBF 画像が得られた。相対値血管除去法の利点として、血管除去閾値の症例間差異が打ち消されることが挙げられる。絶対値血管除去法は CBV の絶対値により血管除去閾値を定義するため、もともと CBV 値が高い傾向にある症例であっても低い傾向にある症例であっても、すべて同様に血管除去閾値を設定し、それを越えたピクセルを除去する。しかし、相対値血管除去法は脳全体で CBV の絶対値の平均をとってから係数を乗じて血管除去閾値を定義するため、もともと CBV 値が高い傾向にある症例では血管除去閾値も大きくなり、低い傾向にある症例では血管除去閾値も小さくなる。そのため、絶対値血管除去法より相対値血管除去法のほうが、より精度の高い CBF 画像が得られたと考えられる。現在も、血管除去法については標準的な方法が確立していないが、本研究の結果から、絶対値血管除去法より相対値血管除去法を用いたほうが、より正確に解析できる可能性が高くなると推測される。

定量性は CTP の最大の利点であるが、その信頼性は十分ではない。本研究の結果から、CTP 解析の定量性向上には血管除去が有用であること、そして、その最適血管除去閾値はソフトウェアごとに異なることが明らかとなった。今後、CTP の普及を図るためには、ソフトウェアの標準化を進め、そのソフトウェアの最適血管除去閾値を適用するようにしていくことが重要であると考えられる。

放射線被曝は CTP の最大の欠点である^{8,18}。放射線被曝をどれだけ軽減できるかが CTP の今後の大きな課題である。

本研究においては、いくつかの制限がある。第一に、XeCT を gold standard とすることが前提であるため、CTP の解析精度を直接的に評価しているわけではない。他のモダリティを gold standard として同様に解析した場合、結果が変わる可能性がある。ただし、モダリティが異なれば画像コントラストなども変わってくるため、位置合わせが複雑となる。また、XeCT であれば CTP と同時に検査を施行することが可能であるが、モダリティが異なれば検査をわけなければならず、患者負担も大きくなる。これらの点を考慮して、本研究では XeCT を gold standard とした。第二に、大脳基底核レベルのスライスだけを評価に用いたが、他のスライスレベルを用いて同様に解析した場合、結果は大きく異なったかもしれない。第三に、XeCT-CBF 画像と CTP-CBF 画像を比較する際、ROI については 24×24 ピクセルの正方形を用いたが、より小さな ROI を設定することで局所脳血流の比較をすることができたと考えられる。しかし、

ROI を大きくとることで、位置合わせの影響、ノイズの影響、血管分布の影響などを平滑化することができる。小さな ROI を用いることは CTP 解析におけるより大きなバラツキを生み出してしまう危険性を含んでいる。

第二章

もやもや病における MRI による脳酸素摂取率の定量

緒言 (第二章)

もやもや病の虚血重症度の診断においては、脳酸素摂取率 (oxygen extraction fraction: OEF) の定量解析が臨床上重要となる。第一章において評価した脳血流は、CTP²、XeCT³、magnetic resonance perfusion⁴、arterial spin labeling⁵、single photon emission tomography⁶、PET⁶などの様々な方法によって定量されるが、OEFはPETによる定量が gold standard とされている。しかし、PET 検査は検査施設が限られ、反復検査ができない、および放射線被曝などの欠点を有する。その結果、PET による OEF 定量は広く臨床応用されていない。

近年の MRI 領域の発展により、MRI を用いた新しい OEF 定量法が開発されてきている。定量的磁化率画像 (quantitative susceptibility mapping: QSM) に基づいた OEF 定量法はそのひとつである¹⁹。QSM は 1 回の MRI 位相画像撮像により磁化率を定量することができる新しい技術である。QSM に基づいた OEF 定量法では、静脈中のデオキシヘモグロビンの割合を算定することにより、OEF の絶対値を定量することが可能である。この方法は MRI を用いるため、T1 強調画像および T2 強調画像などとともに 1 回の検査で OEF も定量することができ、患者負担を大幅に軽減することが可能となる。また、PET のような特殊装置を必要とせず、反復検査が可能であり、放射線被曝を伴わないなどの多くの利点を有する。先行研究においては、OEF 画像を作成するために morphology enabled dipole inversion (MEDI) を QSM 解析に用いている。QSM 解析アルゴリズムには least square estimation with adaptive edge preserving filtering (LSE) のような様々な種類が存在するが、QSM 解析アルゴリズムの相違による OEF 定量画像の評価については過去に報告がない。異なる QSM 解析アルゴリズムを用いて OEF 画像を作成することで、より精度の高い OEF 定量を実現できる可能性がある。

本研究においては、もやもや病を対象として、LSE による OEF 画像と MEDI による OEF 画像を比較し、PET による OEF 画像との相関に差があるかどうかを評価することを目的とする。

方法（第二章）

対象

術前評価のために北海道大学病院に入院したもやもや病患者を後向き観察研究として対象とした。内頸動脈または中大脳動脈に両側性狭窄または両側性閉塞を有し、MRI および PET 検査の両検査を施行された患者を組み入れ基準とし、もやもや病患者 8 名（男性 4 名、女性 4 名）が対象となった。患者年齢は 1 歳から 68 歳で平均 39.6 歳であった。本研究のプロトコルについて、倫理審査委員会による承認が得られた。

MRI 検査

MRI 検査は 3.0 Tesla 装置（Achieva、Philips）を用いて施行された。3 次元 T1 turbo field echo シーケンスの画像を QSM 解析に用いた。スキャンパラメータはフリップ角：15 degree、繰り返し時間：35 ms、エコー時間：30 ms、スライス厚：2 mm、有効視野：220 mm、マトリクス：440×440、再構成マトリクス：512×512 であった。撮像範囲は大脳基底核レベルから半卵円中心レベルまでであった。

再構成された強度画像、実画像、および虚画像から、2 種類の異なる QSM 解析アルゴリズム MEDI および LSE を用いて QSM 画像を作成した。OEF 画像は先行研究と同様の方法を用いて QSM 画像から作成した¹⁹。まず、100×100×25 ボクセルの関心領域（volume of interest: VOI）を用いて、local threshold 法により静脈抽出画像を作成した。閾値は VOI 内における静脈ボクセルに対して、平均+2 標準偏差とした。静脈と周囲組織の間の磁化率差を各 VOI 内において算出した。オキシヘモグロビンがすべてデオキシヘモグロビンに変化した場合の磁化率差に OEF を乗ずることで、静脈と周囲組織の間の磁化率差が求められるため、ここから逆算的に OEF を算出した。VOI を sliding window 法によりスライドさせていくことにより画像全体にあてはめることで、OEF 画像を作成した（図 4）。

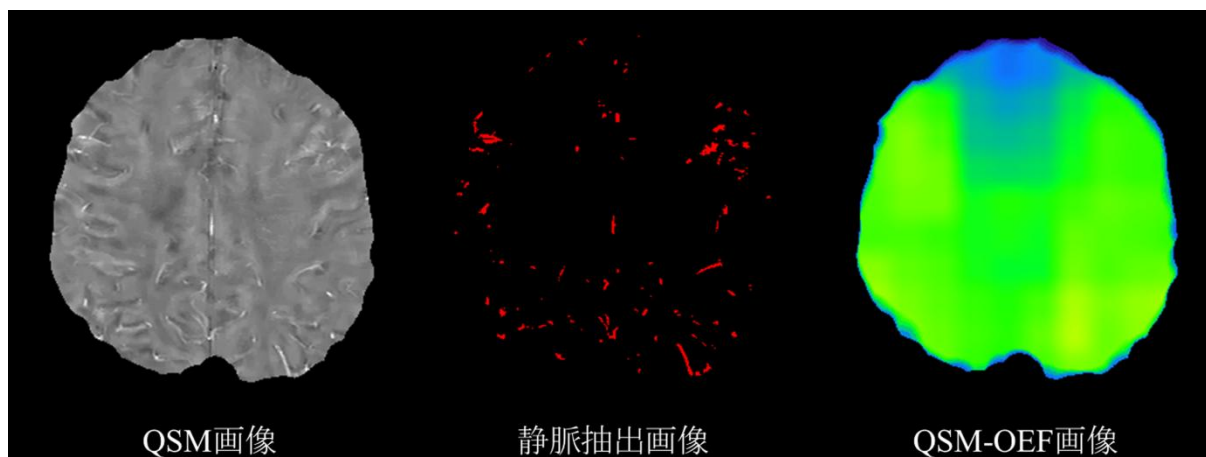


図4 OEF 画像の作成

代表的 1 症例について、QSM 画像（左）、静脈抽出画像（中）、および QSM-OEF 画像（右）が示されている。QSM 画像においては、デオキシヘモグロビン量の上昇によって静脈が高信号となって描出されている。静脈抽出画像は local threshold 法により作成され、静脈抽出画像から QSM-OEF 画像が作成された。

PET 検査

PET 検査は PET 装置（ECAT EXACT HR、Siemens）を用いて施行された。スキャンパラメータは水平解像度：4.5 mm、垂直解像度：3.7 mm、スライス厚：2.4 mm であった。画像スライスは orbitomeatal line に平行で、撮像範囲は大脳基底核レベルから半卵円中心レベルまでであった。エミッションスキャンの前にトランスミッションスキャンを施行した。CBV を測定するために、 $C^{15}O$ （2 GBq）吸入および static スキャン（3 分）を用いた。 $^{15}O_2$ （7.5 GBq）吸入後、steady state 法により OEF 画像を作成した。OEF の算出には、以下の関係式を用いた。

$$OEF = (C_i' / C_i \times C_a / C_p' - C_a / C_p) / (C_a' / C_p' - C_a / C_p)$$

$C_i' = O_2$ PET count

$C_i =$ equilibrium CO_2 PET count

$C_a' = O_2$ blood count

$C_a =$ equilibrium CO_2 blood count

$C_p' = O_2$ plasma count

$C_p =$ equilibrium CO_2 plasma count

データ解析

MRI 強度画像と PET-OEF 画像の間で位置合わせを行い、位置合わせされた PET-OEF 画像と QSM-OEF 画像をアカデミックソフトウェア（Perfusion Mismatch Analyzer: PMA¹²⁻¹⁴）に読み込んだ。撮像スライス中、半卵円中心レベルの 1 スライスだけを解

析に用い、ROI 測定を行った。直径 20 ピクセルの 24 個の円形 ROI を用いて、各 ROI 内における QSM-OEF 値および PET-OEF 値の平均値を算出した (図 5)。各症例に対して、QSM-OEF 画像と PET-OEF 画像の間で線形回帰分析を行い、ピアソン相関係数を算出した。MEDI および LSE の各 QSM 解析アルゴリズムに対して、全症例に対する相関係数の平均値を算出した。対応のある t 検定 (両側) を用いて、MEDI と LSE 間で相関係数に有意差が生じるかどうかを解析した。なお、有意水準は 0.05 とした。

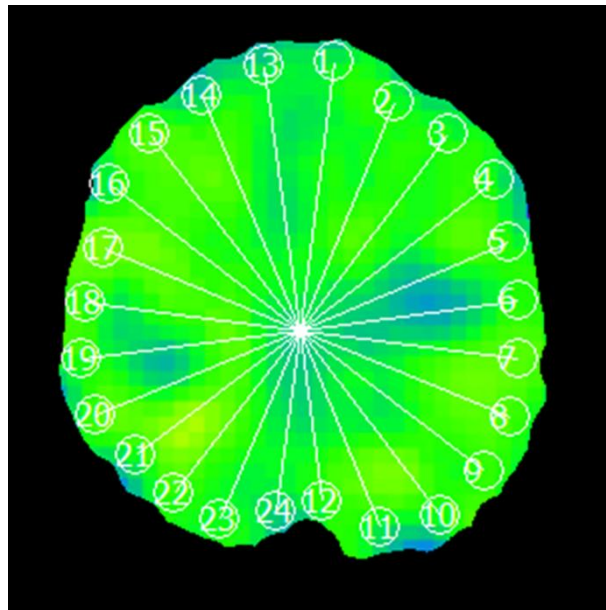


図 5 自動 ROI 設定

半卵円中心レベルにおいて、直径 20 ピクセルの 24 個の円形 ROI を用いた。

結果（第二章）

全8症例中の1症例について、MEDIおよびLSEの各QSM解析アルゴリズムに対するQSM画像、静脈抽出画像、QSM-OEF画像、およびPET-OEF画像を示した（図6）。全症例に対する相関係数の平均値はMEDIにおいて 0.18 ± 0.23 、LSEにおいて 0.23 ± 0.23 であった（表4）。どちらの相関係数も大きい値ではなかったが、LSEの相関係数のほうがMEDIの相関係数より有意に大きかった（ $P < 0.05$ ）。

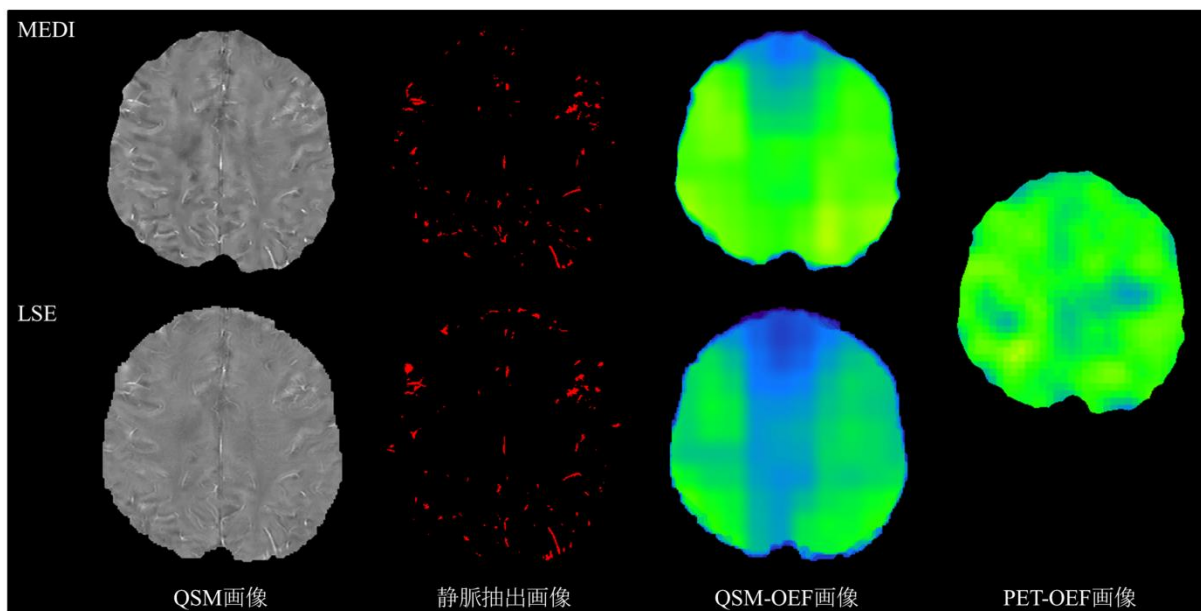


図6 各QSM解析アルゴリズムによるOEF画像

代表的1症例について、MEDIおよびLSEの各QSM解析アルゴリズムに対するQSM画像、静脈抽出画像、QSM-OEF画像、およびPET-OEF画像が示されている。上段はMEDI、下段はLSEであり、左から順にQSM画像、静脈抽出画像、QSM-OEF画像、およびPET-OEF画像である。

表4 PET-OEF画像に対するQSM-OEF画像の相関係数

相関係数	
MEDI	LSE
0.18 ± 0.23	0.23 ± 0.23

考察（第二章）

PETはOEF定量のgold standardとされているが、PET検査は検査施設が限られ、反復検査ができない、および放射線被曝などの欠点を有する。その結果、PETによるOEF定量は広く臨床応用されていない。それに対して、MRI検査は広く一般に施行され、反復検査ができ、放射線被曝を伴わず、非侵襲的である。したがって、MRIによるOEF定量が高い精度で実現できれば、もやもや病患者的の術前評価に有用であると考えられる。

本研究におけるMRIによるOEF定量について、LSEによるOEF画像のほうがMEDIによるOEF画像よりPET-OEF画像との相関がよくなることが示された。MRIによるOEF画像においては、まずQSM画像から静脈抽出画像を作成し、次に静脈抽出画像からOEF画像が作成される。MEDIよりもLSEのほうがよい相関が得られた要因として、LSEのほうが静脈をより正確に抽出できたことが考えられる（図6）。ヘモグロビンは酸素との結合により磁性が変化する。オキシヘモグロビンは反磁性体であり磁化率は負であるが、組織に酸素を放出しデオキシヘモグロビンに変化すると常磁性体となり磁化率は正に切り替わる。その時の磁化率変化をQSM画像で捉えて定量することにより、OEF値を定量することが可能となる。LSEはMEDIと比べて、細い静脈の磁化率変化をより敏感に捉えることができるQSM解析アルゴリズムであると推測される。

MRIによるOEF定量におけるQSM解析アルゴリズム間の相違については、本研究で初めて検討がなされた。2種類のQSM解析アルゴリズムが比較されたが、QSM解析アルゴリズムは他にも種類が存在するため、それらの比較を検討することも必要である。しかし、本研究の結果から、少なくともQSM解析アルゴリズムによってOEF定量精度は有意に異なることは明らかとなった。この結果は、MRIによるOEF定量における最適なQSM解析アルゴリズムを今後さらに検討していく第一歩になるはずである。

本研究においては、いくつかの制限がある。第一に、LSEを用いても、相関は十分に大きくはなかった。これは、OEF値の算出にデオキシヘモグロビンだけではなく、静脈抽出の程度、静脈解剖の個人差、部分容積効果、鉄沈着、出血、および石灰化などの他要素が依存しているという事実起因していると考えられる。OEF定量の精度を向上させるためには、QSM画像自体の画質を向上させることに加えて、静脈抽出の精度向上も必要である。また、繰り返し時間およびエコー時間などのMRIスキャンパラメータの最適化もOEFの正確な定量には必要であると考えられる。さらに、患者背景が影響していた可能性もあり、今回対象とした患者群ではOEF上昇が十分ではなかったため、PET-OEFとの相関が小さかった可能性がある。第二に、半卵円中心レベルのスライスだけを評価に用いたが、他のスライスレベルを用いて同様に解析した場合、結果は大きく異なったかもしれない。しかし、鉄沈着の磁化率に対する影響を考慮すると、大脳基底核を含むスライスレベルは避けなければならない。この間

題点を解消するためには、より正確な静脈抽出法の適用が必要である。第三に、QSM-OEF 画像と PET-OEF 画像を比較する際、ROI については直径 20 ピクセルの円形を用いたが、より小さな ROI を設定することで局所 OEF の比較をすることができたと考えられる。しかし、ROI を大きくとることで、位置合わせの影響、ノイズの影響、血管分布の影響などを平滑化することができる。小さな ROI を用いることは OEF 定量におけるより大きなバラツキを生み出してしまう危険性を含んでいる。

総括および結論

本研究全体から得られた新知見

- もやもや病における CTP 解析では、血管除去を最適化することにより XeCT との CBF の相関はよくなり、その解析精度は向上する。しかし、血管除去を適用する際の最適な血管除去閾値は CTP 解析ソフトウェアごとに異なる。
- もやもや病における CTP 解析では、相対値血管除去法のほうが絶対値血管除去法より XeCT との CBF の相関はよくなる。
- もやもや病における CTP 解析では、全 9 種の CTP 解析ソフトウェアは XeCT との相関の大小から 3 グループに分類され、CTP の解析精度は CTP 解析ソフトウェアごとに異なる。
- もやもや病における OEF 定量解析では、QSM による OEF 画像と PET による OEF 画像の間の相関は QSM 解析アルゴリズム間で有意に異なる。
- 本研究の患者群においては、LSE による OEF 画像のほうが MEDI による OEF 画像より PET による OEF 画像との相関はよりよくなる。

新知見の意義

CTP は様々な疾患の診断に広く臨床応用されているが、定量性向上には血管除去が有用であることが全 CTP 解析ソフトウェアに対して示された。CTP 解析ソフトウェアごとの最適な血管除去閾値については本研究で初めて検討された結果であり、使用する CTP 解析ソフトウェアに応じて、最適な値を適用していくことが望まれる。現在も、血管除去法については標準的な方法が確立していないが、本研究の結果から、絶対値血管除去法より相対値血管除去法を用いたほうが、より正確に解析できる可能性が高くなると推測される。また、使用する CTP 解析ソフトウェアの相違により、得られる CBF 画像に大きな差が生じることが CTP の大きな問題であるが、本研究においても、CTP の解析精度は CTP 解析ソフトウェアごとに異なる結果となった。CTP 解析の標準化を達成させることが CTP の普及につながっていくと考えられる。

MRI による OEF 定量は現在も臨床応用されておらず、まだまだ PET と比較すると定量の精度は低い。しかし、本研究の結果から、QSM 解析アルゴリズムによって OEF 定量精度は異なることが明らかとなったため、MRI による OEF 定量に最適な QSM 解析アルゴリズムを今後さらに検討していくことが、その定量性向上につながるはずである。近年の MRI 領域の急速な発展を考慮すれば、MRI 画像のさらなる精度向上が見込まれるため、MRI による OEF 定量は大きな可能性を秘めている。

本研究で得られた新知見から今後どのような研究が展開されうるか

本研究においては、もやもや病を対象として様々な新知見が得られた。しかし、

もやもや病以外の疾患でも同様の結果が得られるかどうか検討していくことも必要である。

脳血流の定量解析には、CTP および XeCT 以外にも様々なモダリティが臨床応用されている。XeCT 以外のモダリティを gold standard として同様に解析することで新たな知見が得られる可能性がある。

MRI による OEF 定量の精度は、まだまだ低い。LSE を用いても、相関は十分に大きくはなかった。これは、OEF 値の算出にデオキシヘモグロビンだけではなく他の要素が依存しているという事実起因していると考えられるが、その要素を解明していくことが今後必要である。

今後の課題

CTP は放射線被曝が最大の欠点である。もやもや病は子供の患者が他の疾患と比べて多いため、放射線被曝をどれだけ軽減できるかが CTP の今後の大きな課題である。

MRI は金属の影響を受けてしまうことが欠点である。鉄沈着の磁化率に対する影響から、大脳基底核を含むスライスレベルは評価できず、出血の存在も OEF 定量に影響を与える。これらの問題点をどのようにして解消していくかが今後の大きな課題である。MRI は PET にはない様々な利点を有するため、さらなる検討を重ね、MRI による OEF 定量が臨床応用されることが望まれる。

謝辞

本研究のご指導をいただきました、白土博樹教授（北海道大学大学院医学研究科 放射線医学分野）に感謝申し上げます。

本研究のご指導をいただきました、工藤與亮准教授（北海道大学病院 放射線診断科）に感謝申し上げます。

本研究を進めるにあたり、ご助言をいただきました、Greg Zaharchuk 准教授（Stanford 大学）に感謝申し上げます。

本研究を進めるにあたり、患者データをご提供いただきました、寶金清博教授（北海道大学大学院医学研究科 脳神経外科学分野）および玉木長良教授（北海道大学大学院医学研究科 核医学分野）に感謝申し上げます。

最後に、本研究にご協力いただきました、すべての皆様に感謝申し上げます。

引用文献

1. Scott, R.M. & Smith, E.R. Moyamoya disease and moyamoya syndrome. *N. Engl. J. Med.* 360, 1226-1237 (2009).
2. Eastwood, J.D., Lev, M.H. & Provenzale, J.M. Perfusion CT with iodinated contrast material. *AJR Am. J. Roentgenol.* 180, 3-12 (2003).
3. Johnson, D.W., Stringer, W.A., Marks, M.P., Yonas, H., Good, W.F. & Gur, D. Stable xenon CT cerebral blood flow imaging: rationale for and role in clinical decision making. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 12, 201-213 (1991).
4. Lev, M.H. & Rosen, B.R. Clinical applications of intracranial perfusion MR imaging. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 9, 309-331 (1999).
5. Zaharchuk, G. Arterial spin-labeled perfusion imaging in acute ischemic stroke. *Stroke* 45, 1202-1207 (2014).
6. Wintermark, M., Sesay, M., Barbier, E., Borbély, K., Dillon, W.P., Eastwood, J.D., Glenn, T.C., Grandin, C.B., Pedraza, S., Soustiel, J.F., Nariai, T., Zaharchuk, G., Caillé, J.M., Dousset, V. & Yonas, H. Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *Stroke* 36, e83-99 (2005).
7. Wintermark, M., Meuli, R., Browaeys, P., Reichhart, M., Bogousslavsky, J., Schnyder, P. & Michel, P. Comparison of CT perfusion and angiography and MRI in selecting stroke patients for acute treatment. *Neurology* 68, 694-697 (2007).
8. Latchaw, R.E., *et al.* Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke* 40, 3646-3678 (2009).
9. Wintermark, M., van Melle, G., Schnyder, P., Revelly, J.P., Porchet, F., Regli, L., Meuli, R., Maeder, P. & Chioloro, R. Admission perfusion CT: prognostic value in patients with severe head trauma. *Radiology* 232, 211-220 (2004).
10. Pham, M., Johnson, A., Bartsch, A.J., Lindner, C., Müllges, W., Roosen, K., Solymosi, L. & Bendszus, M. CT perfusion predicts secondary cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 69, 762-765 (2007).
11. Jain, R. Perfusion CT imaging of brain tumors: an overview. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 32, 1570-1577 (2011).
12. Kudo, K., Sasaki, M., Ogasawara, K., Terae, S., Ehara, S. & Shirato, H. Difference in tracer delay-induced effect among deconvolution algorithms in CT perfusion analysis: quantitative evaluation with digital phantoms. *Radiology* 251, 241-249 (2009).
13. Kudo, K., Sasaki, M., Yamada, K., Momoshima, S., Utsunomiya, H., Shirato, H. & Ogasawara, K. Differences in CT perfusion maps generated by different commercial software: quantitative analysis by using identical source data of acute stroke patients. *Radiology* 254, 200-209 (2010).
14. Kudo, K., *et al.* Accuracy and reliability assessment of CT and MR perfusion analysis

- software using a digital phantom. *Radiology* 267, 201-211 (2013).
15. Wintermark, M., Albers, G.W., Alexandrov, A.V., Alger, J.R., Bammer, R., Baron, J.C., Davis, S., Demaerschalk, B.M., Derdeyn, C.P., Donnan, G.A., Eastwood, J.D., Fiebach, J.B., Fisher, M., Furie, K.L., Goldmakher, G.V., Hacke, W., Kidwell, C.S., Kloska, S.P., Köhrmann, M., Koroshetz, W., Lee, T.Y., Lees, K.R., Lev, M.H., Liebeskind, D.S., Ostergaard, L., Powers, W.J., Provenzale, J., Schellinger, P., Silbergleit, R., Sorensen, A.G., Wardlaw, J., Wu, O. & Warach, S. Acute stroke imaging research roadmap. *Stroke* 39, 1621-1628 (2008).
 16. Wintermark, M., *et al.* Acute Stroke Imaging Research Roadmap II. *Stroke* 44, 2628-2639 (2013).
 17. Kudo, K., Terae, S., Katoh, C., Oka, M., Shiga, T., Tamaki, N. & Miyasaka, K. Quantitative cerebral blood flow measurement with dynamic perfusion CT using the vascular-pixel elimination method: comparison with H₂(15)O positron emission tomography. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 24, 419-426 (2003).
 18. Wintermark, M. & Lev, M.H. FDA investigates the safety of brain perfusion CT. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 31, 2-3 (2010).
 19. Kudo, K., Liu, T., Murakami, T., Goodwin, J., Uwano, I., Yamashita, F., Higuchi, S., Wang, Y., Ogasawara, K., Ogawa, A. & Sasaki, M. Oxygen extraction fraction measurement using quantitative susceptibility mapping: comparison with positron emission tomography. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 36, 1424-1433 (2016).