

1) 論文種別：原著

2) 論文タイトル：Arterial spin labeling における Bright vessel appearance の観察に適した Post labeling delay の検討

3) 著者名：千葉大志¹, 鈴木 隼士², 山口 卓², 西野 克寛²

4) 所属施設：1.市立角館総合病院 放射線科 2.市立角館総合病院 脳神経外科

5) 連絡先：

千葉 大志

市立角館総合病院 放射線科

〒014-0394 秋田県仙北市角館町岩瀬3番地

TEL: 0187-54-2111

FAX: 0187-54-2715

E-mail: renji6481@yahoo.co.jp

6) Key word：MRI, Arterial spin labeling, Post labeling delay, Acute ischemic stroke, Bright vessel appearance

7) 宣誓：本論文を，日本脳神経血管内治療学会機関誌 JNET Journal of Neuroendovascular Therapy に投稿するにあたり，筆頭著者，共著者によって，国内外の他雑誌に掲載ないし投稿されていないことを誓約致します。

要旨)

目的

本研究は物理実験により **Arterial spin labeling (ASL)**における血流強度や血管径・**Post labeling delay (PLD)**の違いにより **Bright vessel appearance (BVA)**の観察が可能か検証する事を目的とした。

方法

自作ファントムへ固定したチューブに模擬血流 (**25 cm/sec, 12.5 cm/sec**)を流し、各速度で **PLD** を可変し **ASL** を撮像した。チューブ内の信号を計測し **Signal Intensity (SI)**を得た後、**T1** 値の変換を行い **SI_{blood}**を得た。脳組織の信号を **ASL** の元画像で計測し **SI_{tissue}**を得た後、**SI_{blood}**と比較した。

結果

チューブ内径が細いと **SI** も減少傾向であった。早い流速より遅い流速で **SI** が低下した。各流速において **SI_{blood}** は **SI_{tissue}** を有意に上回った。

結論

PLD が **1525 msec** から **2525 msec** までスピンと脳組織の信号は区別できる。流速が遅い場合はスピンの信号値が減少するため観察に注意が必要である。本検証より正常灌流が得られる **PLD 1525 - 2525 msec** では **BVA** の観察が行える可能性が示唆された。

緒言)

経皮経管的脳血栓回収療法において、適切な症例選択を行うことで発症から一定の時間が経過した急性脳虚血(**Acute ischemic stroke: AIS**)においても血管内治療の有効性が示された.^{1, 2)} これらのランダム化比較試験では灌流画像による病態評価の重要性も示唆されている. 非侵襲的な灌流画像の取得が可能な **MRI** は **AIS** の治療において重要性が高まっている.

MRI による非造影灌流画像の撮影手法である **Arterial spin labeling (ASL)** は、脳疾患領域で広く適用され、**AIS** においても有用とされる.^{3), 4), 5)} **ASL** では血中の水分子(スピン)をトレーサーとして用いて、脳組織に灌流するまでの一定の待ち時間である **Post labeling delay (PLD)** を設定し灌流像を得る.

脳血管の閉塞や狭窄がある場合、スピンの脳組織への灌流が遅れ、残存したスピンが血管内で高信号に観察される. これは撮影で得られた元画像で観察ができ、側副血行路の存在や **AIS** での閉塞部位を示唆し **Bright vessel appearance (BVA)** と呼ばれている.^{6), 7), 8)}

しかし、**ASL** は血流強度の違いにより、同一の **PLD** でも脳でのスピンの集積量が異なり元画像で脳組織の示す信号強度が異なるため、**Signal to noise ratio (SNR)** が変化するように見える. この変化は **BVA** の観察のしやすさに影響するが、詳細な関係性は明らかではない. 同じく見た目の **SNR** が変化する **PLD** との関係性について物理実験を用いた検証の報告は確認できていない.

今回 **ASL** において血流強度や血管径、各 **PLD** での描出の違いについて物理実験により検証し、**BVA** の検出が可能となるような血流・脳実質の

コントラストを得るための至適 PLD を検討した.

ASL の原理)

ASL は MRI を用いた非造影下で灌流画像を得る撮像技術である。その手法は、頸部において **Radio frequency (RF)** で磁氣的に血液を標識することで内因性トレーサーとして利用し、一定時間後の脳内の分布を観察する。(Figure.1)

スピンの標識から灌流までの待ち時間を **PLD** で表す。脳疾患領域での適切な **PLD** は成人で 1.5 秒程度とされる。しかし、加齢等の影響で脳組織への血流到達時間が遅延すると、正常灌流像が得られる適切な **PLD** は遅延するため 2 秒や 2.5 秒の設定での撮像が必要となる。⁹⁾

撮像で得た ASL の元画像は背景信号の抑制処理や **Cerebral blood flow (CBF)** の計算が行われ **CBF map** となる。¹⁰⁾ 脳における CBF の信号挙動はコンパートメントモデルが適用される¹¹⁾が、スピン信号自体の信号挙動はプロトンの **T1** 緩和に依存する。⁹⁾ 実験系では脳の循環は考慮しないため、信号式はシーケンスに依存し **Fast Spin Echo** をベースとした理論式(1)を用いる¹²⁾¹³⁾。

$$\text{Signal} = \text{PD} \times (1 - e^{(-\text{TR}/\text{T1})}) \times e^{(-\text{TE}/\text{T2})} \cdot \cdot \cdot (1)$$

(1)式において、**TR** は **Repetition time**, **TE** は **Echo time**, **PD** は **Proton Density** である。

対象と方法)

1.ファントムによる血流模擬方法と撮像条件

本検証におけるファントムは、ASLの信号を測定するために長さ100cmとした3種類のエクステンションチューブを用いた[内径：2.2mm (NIPRO, Osaka, Japan), 内径：1.9mm (MEDIKIT, Tokyo, Japan), 内径：1.1mm (NIPRO, Osaka, Japan)]。3種類のチューブは12cm × 12cm × 4.8cmの四角形のプラスチック容器内に、チューブの一部が容器中央で平行になるよう発砲スチロールを用いてU字型に固定し、周囲をPVAゲルで満たした。

血流はチューブ先端をインジェクターに接続して水道水を流し模擬した。水道水は60mLのシリンジに詰め、撮像時間中インジェクターのドリップ機能で連続注入した(Figure.2)。長さ100cm内容量4mLのチューブを用いて注入圧を1mL/secとすることで、注入速度25cm/sec, その半分の注入圧により注入速度12.5cm/secの2種類に決定し固定した。注入速度はラベル効率が担保される10-100 cm/secの流速¹²⁾の内、低速の流速を想定した。

撮像時のスライス断面は容器中央のチューブの走行に対し横断面とし、範囲は容器の大きさを十分に超えるように設定した。各注入速度に対する各チューブ径でPLDを可変してASLを撮像した。

撮像条件は3D ASL (pCASL), PLD : 1025, 1525, 2025, 2525, 3025 msec, field of view : 240mm, slice thickness : 4.0mm, repetition time : Auto (4948 msec), echo time : 10.5 msec, points : 512, arms : 8, number of signals averaged : 2, band width : 62.5kHzとした。

使用装置は MRI : Signa Explorer 1.5T ver.25.1 , 16-channel NV Head coil (GE Healthcare japan, Tokyo, Japan), Injector :Sonic Shot 7 (Nemoto Kyorindo, Tokyo, Japan)を用いた.

2. 信号強度測定方法と SI_{blood} および SI_{tissue} の定義

ASL で得られた元画像にて流出・流入方向における頭側・中央・尾側方向の計 6 点の信号上に関心領域を配置し, 流出方向と流入方向で信号強度が強い側の 3 点の平均値を算出した. 測定は著者により流速と血管径が明らかな状態で測定順序をランダム化し行った. 各 PLD で日にちを分けて 2 回測定・算出し, その平均値を信号値 Signal Intensity (SI)とした (Figure.3).

水道水は 24 時間 MRI と同環境下に置き, Inversion Recovery 法にて T1 値を計測し, T1 値=727msec を得た.

測定した SI は以下の通りに血液の信号値へと変換した. 水道水の T1 値を血液の T1 値へ変換した値を SI_{blood} とした. この時変換に使用した T1 値は 1400 msec である. 以下に変換式 (2) の取得する過程を記す.

SI_{blood} :補正後の信号値, SI_b :(1)式により得られる血液における信号理論値, SI_w : (1)式により得られる水道水での信号理論値, SI:実験での ROI による測定値, PD_b :血液の Proton Density, PD_w :水道水の Proton Density

$$SI_{\text{blood}} = (SI_b / SI_w) \times SI$$
$$= \{ PD_b \times (1 - e^{(-TR/1400)}) \times e^{(-TE/T2b)} \} / \{ PD_w \times (1 - e^{(-TR/\text{水道水の T1 値})}) \times e^{(-TE/T2w)} \}$$

ここで TE は極めて小さいので影響を無視できる. かつ, 両者の

Proton density の差は極めて小さく大きな影響を与えないとする.

$$\doteq ((1 - e^{(-TR/1400)}) / (1 - e^{(-TR/\text{水道水の } T1 \text{ 値})})) \times SI$$

$$SI_{\text{blood}} = SI \times ((1 - e^{(-TR/1400)}) / (1 - e^{(-TR/\text{水道水の } T1 \text{ 値})})) \cdot \cdot \cdot (2)$$

また、臨床画像で正常灌流が得られた ASL の元画像における組織信号値を測定して、以下の通りに脳実質の信号と定義した。基底核レベルにて左右における前方・中央・後方の 6 点を計測し、平均値を算出した。これらを PLD 1525, 2025, 2525 msec の 3 種類においてランダムに 20 例ずつ測定した平均値を SI_{tissue} とし、脳組織との分離におけるカットオフ値として利用した。PLD 1025 msec, PLD 3025 msec は成人においての組織灌流には適正ではないとされる¹⁴⁾ ため、比較の対象から除外した。

3. 検証方法と統計解析

検証は、2 つの模擬血流速の ASL 測定で得られた SI を、5 つの PLD について 3 種類のチューブごとに比較した。また、臨床画像における血管信号と脳実質のコントラストを想定して、 SI_{blood} および SI_{tissue} は 2 つの模擬血流速の 3 つの PLD で 3 種類のチューブごとに比較した。

統計解析はフリーソフト R を用いた。SI の値に対し、指数近似による r 二乗値を算出した。 SI_{blood} と SI_{tissue} の値に対し Wilcoxon signed - rank test を行い、有意差を検証した。

結果)

SI と SI_{tissue} , SI_{blood} のグラフを示す(Figure.4). SI は指数に近似

した減衰を示し、T1 緩和の挙動を示した。

全てのチューブにおいて 25 cm/sec より 12.5 cm/sec で SI が低下し、PLD の延長と共に SI が低下した。チューブ内径が細いと SI も低下傾向であった。また PLD が延長するにつれ、 SI_{tissue} は低下した。 SI_{blood} は 12.5 cm/sec と 25 cm/sec において有意に SI_{tissue} を上回った。また 12.5 cm/sec と比べ 25 cm/sec では PLD の延長に伴い SI_{tissue} と SI_{blood} の差が減少した。

考察)

PLD を延長させると SI が低下したため、PLD の延長と共にスピンの信号は背景ノイズに近づいていく。また血管径が細いとスピン信号も低下することが示唆された。

急性期脳梗塞時の ASL では、患側は通常低灌流に描出されるため、その領域内における血管内に残存するスピンは周囲と高いコントラストを持つ。⁸⁾⁹⁾ しかし、側副血行路の発達度合いや閉塞部位により、灌流が維持される脳組織は低灌流の状態と比べ信号が高くなる。側副血行路がその近傍を通る際、空間分解能の低い ASL ではスピンの観察において脳組織の信号値と血管内の信号値が近似し判別できなくなる可能性がある。流速ごとに PLD を変化させた結果、脳組織と判別してスピンの観察が可能である事が示唆された。12.5 cm/sec より 25 cm/sec で信号値が高くなったが、これは磁化されたスピンの絶対量が多くなったためと考えられる。また、流速が比較的速い場合は、 SI_{tissue} と SI_{blood} の信号差は PLD の延長と共に減少したため、スピンの観察は PLD の延長と共に困難となる事が示唆され

る。また流速が遅くなると、全ての **PLD** においてスピン信号と組織信号が近づき判別を困難とさせる。

Time-of-flight MRA で撮像された場合、逆行性の血流や遅い流れのような撮像領域内を長く滞在する血流は描出されにくくなる。¹⁵⁾ ¹⁶⁾ したがって、側副血行路を反映する **leptomeningeal anastomosis** の描出には適していないと考えられる。一方、**ASL** は急性期における側副血行路の観察が行える可能性があると考えられる。¹⁷⁾ ¹⁸⁾ ¹⁹⁾ また、撮像手法の原理から血流方向の依存性が無く、全脳で信号を描出できる。以上より、本検証にて信号の観察が可能であると示唆できたことは **AIS** の側副血行路評価において有用であると考える。

本検証では正常灌流が観察可能なコントラストが得られた **PLD1525, 2025, 2525 msec** における脳組織の信号値とスピン信号を比較し、スピン信号が有意に高い値を示したことから **BVA** の観察が可能であると示唆された。このことから **AIS** 時において灌流が維持されている組織と側副血行路が隣接するスライス面においても、側副血行路内のスピンが高信号として認識できることが示唆される。また、**PLD** の延長に伴いスピン信号と背景信号が近づく事と、遅い流速においてスピン信号値が減少する結果となった為、**PLD** の延長を伴う場合や、遅い血流が示唆される際の **BVA** の観察には注意を要する可能性も示された。更に、正常灌流像との比較であるため、臨床における撮像では患者要因に合わせた最適な **PLD** を選択する必要がある。これらを適用した際には、**ASL** は **MRA** で観察できない側副血行路を観察できる手法の一つとなる。

本検証の課題として、物理実験であるためスピン信号が臨床画像の信号強度を反映していない。また背景の脳実質信号と模擬血管の信号強度を同一実験系で比較したものではないので、直接の信号比を検討できていない。さらに模擬血流は定常流であるため生体における拍動流との違いがある。撮影時間の長さにより信号は平均化されると考えられるが実験による比較は行えていない。模擬血流の速度は側副血行路の正確な速度に合わせることでより臨床に近い結果が得られると思われる。

結語)

正常灌流を得るための PLD が設定された ASL では、PLD1525,2025,2525 msec の範囲の元画像にて、BVA の観察が可能であると示唆された。本検討により急性脳虚血での MRI において、至適 PLD を設定した ASL を用いる事で側副血行路の観察が行える可能性が明らかとなった。

本文の要旨は、第 34 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会学術総会（2018 年 11 月，仙台）において発表した。

利益相反開示)

筆頭著者および共著者全員が利益相反はない。

文献)

- 1) Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med.* 2018; 378: 11-21.
- 2) Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med.* 2018; 378: 708-718.
- 3) Wang DJ, Alger JR, Qiao JX, et al. The value of arterial spin-labeled perfusion imaging in acute ischemic stroke: comparison with dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI. *Stroke.* 2012; 43: 1018-1024.
- 4) Bivard A, Krishnamurthy V, Stanwell P, et al. Arterial spin labeling versus bolus-tracking perfusion in hyperacute stroke. *Stroke.* 2014; 45: 127-133.
- 5) Hernandez DA, Bokkers RP, Mirasol RV, et al. Pseudocontinuous arterial spin labeling quantifies relative cerebral blood flow in acute stroke. *Stroke.* 2012; 43: 753-758.
- 6) Zaharchuk G, Do HM, Marks MP, et al. Arterial spin-labeling MRI can identify the presence and intensity of collateral perfusion in patients with moyamoya disease. *Stroke.* 2011; 42: 2485-2491.
- 7) Kronenburg A, Bulder MMM, Bokkers RPH, et al. Cerebrovascular Reactivity Measured with ASL Perfusion MRI, Ivy sign, and Regional Tissue Vascularization in Moyamoya. *World Neurosurg.* 2019; 125: e639-e650. [Epub ahead of print]
- 8) Yoo RE, Yun TJ, Rhim JH, et al. Bright vessel appearance on arterial

spin labeling MRI for localizing arterial occlusion in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2015; 46: 564-567.

9) Fujiwara Y, Kimura H. MR perfusion Imaging using arterial spin labeling. *Med Info Sci*. 2015; 32: 37-41.

10) Garcia DM, Duhamel G, Alsop DC. Efficiency of inversion pulses for background suppressed arterial spin labeling. *Magn Reson Med*. 2005; 54: 366-372.

11) Alsop DC, Detre JA. Reduced transit-time sensitivity in noninvasive magnetic resonance imaging of human cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1996; 16: 1236-1249.

12) Dai W, Garcia D, de Bazelaire C, et al. Continuous flow-driven inversion for arterial spin labeling using pulsed radio frequency and gradient fields. *Magn Reson Med*. 2008; 60: 1488-1497.

13) Busse RF, Riederer SJ, Fletcher JG, et al. Interactive Fast Spin-Echo Imaging. *Magn Reson Med*. 2000; 44: 339-348.

14) Alsop DC, Detre JA, Golay X, et al. Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia. *Magn Reson Med*. 2015; 73: 102-116.

15) Kasai T, Doi T: Imaging Technology for Magnetic Resonance. Tokyo, Ohmsha Ltd, 2001, 140-142.

16) Hashemi RH, Bradley WG, Lisanti CJ: MRI The Basics. Second edition, Tokyo, Medical Sciences International Ltd, 2004, 324-336.

17) Zaharchuk G. Arterial spin-labeled perfusion imaging in acute

ischemic stroke. *Stroke*. 2014; 45: 1202-1207.

18) Bulder MM, Bokkers RP, Hendrikse J, et al. Arterial spin labeling perfusion MRI in children and young adults with previous ischemic stroke and unilateral intracranial arteriopathy. *Cerebrovasc Dis*. 2014; 37: 14-21.

19) Petersen ET, Zimine I, Ho YC, et al. Non-invasive measurement of perfusion: a critical review of arterial spin labelling techniques. *Br J Radiol*. 2006; 79: 688-701.

Figure Legends)

Figure.1 ASL overview.

ASL applies Labeling Pulse and then collects signals after Post labeling delay to obtain perfusion images. The state of original images differs depending on the intensity of blood flow in each patient. If signals are collected with delayed perfusion to brain tissue, Spin remains in the blood vessel and becomes the Bright Vessel Appearance. ASL: arterial spin labeling

Figure.2 a.Phantom. b.Experiment layout.

a. Plastic containers have three different inner diameters. Fill the surroundings with PVA gel. PVA: polyvinyl alcohol

b. Arrangement of MRI, Phantom, and Injector in the Experimental System. Run two types of simulated blood flow using tap water.

Figure.3 The placement of the Region of Interest.

a. When measuring the signal on the tube, ROI is placed at six points, each with three points on the outflow side and the inflow side. ROI: region of interest

b. The average value is calculated by measuring brain tissue at six points, left and right, back, middle and forth, in an image in which contrast allowing normal perfusion to be observed is obtained.

Figure.4 Graph of SI and SI_{blood} and SI_{tissue} .

a. SI in 25 cm/sec.

b. SI in 12.5 cm/sec.

c. Relations of SI_{blood} and the SI_{tissue} in 25 cm/sec.

d. Relations of SI_{blood} and the SI_{tissue} in 12.5 cm/sec.

a.b showed behavior of the T1 palliation.

In graph c and d, it is suggested that BVA can be observed because the value of SI_{blood} is significantly higher than the value of SI_{tissue} .

The spin signal and the background signal approach each other with the extension of the PLD, and the spin signal value decreases at a low flow rate. PLD: post labeling delay, BVA: bright vessel appearance

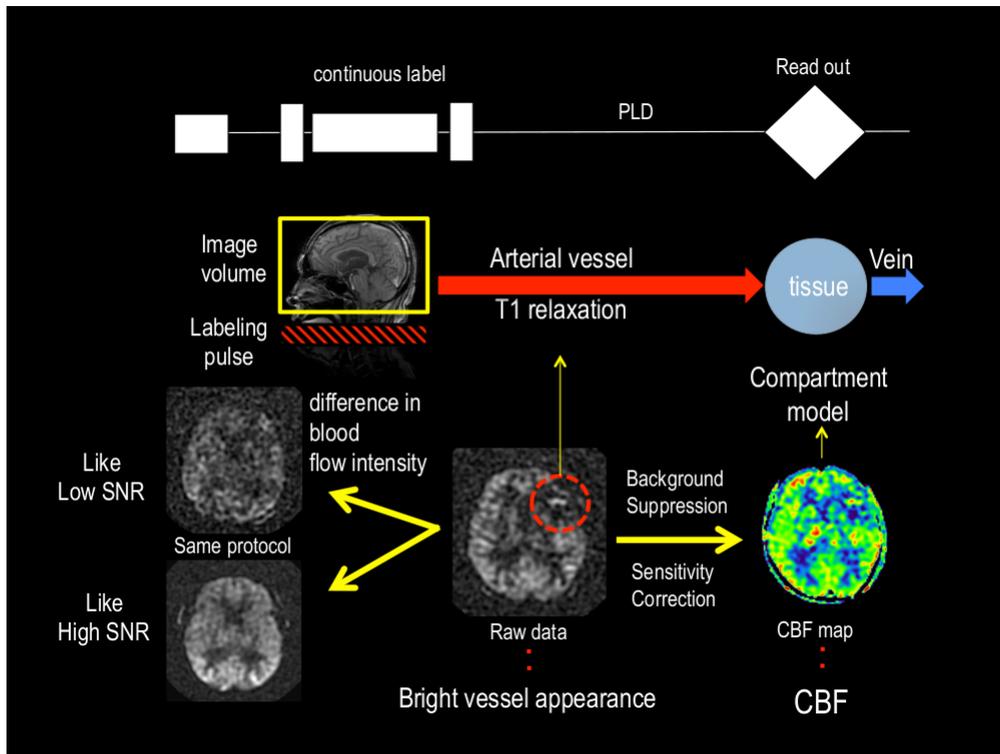


Figure.1 ASL overview.

ASL applies Labeling Pulse and then collects signals after Post labeling delay to obtain perfusion images. The state of original images differs depending on the intensity of blood flow in each patient. If signals are collected with delayed perfusion to brain tissue, Spin remains in the blood vessel and becomes the Bright Vessel Appearance. ASL: arterial spin labeling

72x54mm (350 x 350 DPI)

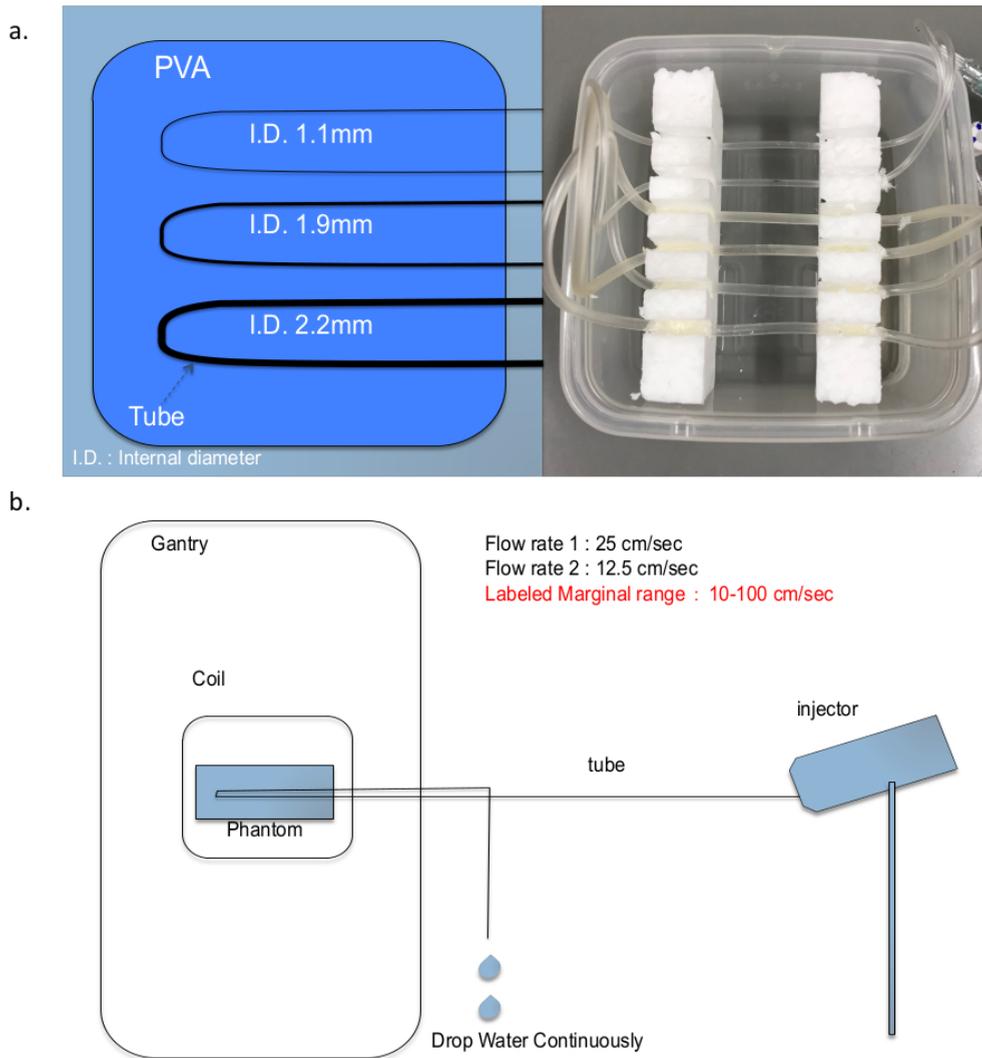


Figure.2 a.Photom. b.Experiment layout.

a. Plastic containers have three different inner diameters. Fill the surroundings with PVA gel. PVA: polyvinyl alcohol

b. Arrangement of MRI, Phantom, and Injector in the Experimental System. Run two types of simulated blood flow using tap water.

65x72mm (350 x 350 DPI)

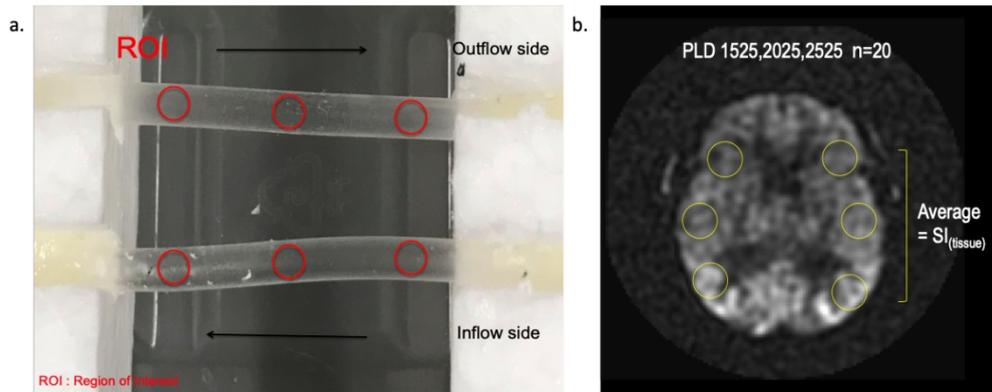
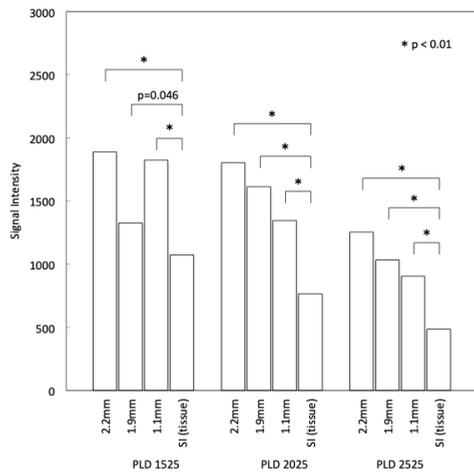
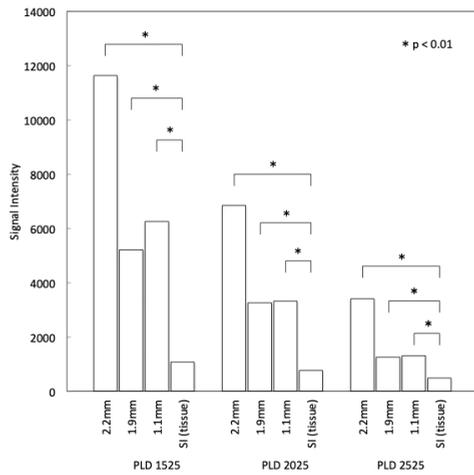
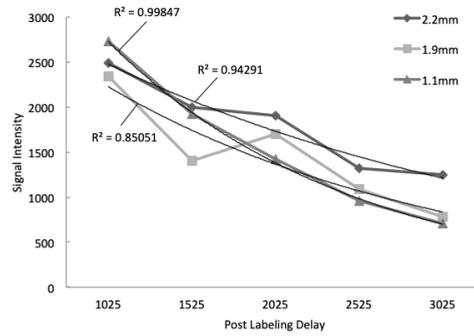
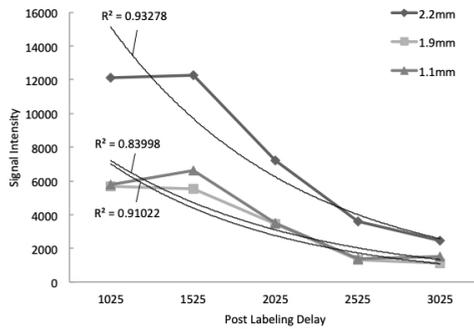


Figure.3 The placement of the Region of Interest.a. When measuring the signal on the tube, ROI is placed at six points, each with three points on the outflow side and the inflow side. ROI: region of interestb. The average value is calculated by measuring brain tissue at six points, left and right, back, middle and forth, in an image in which contrast allowing normal perfusion to be observed is obtained.

87x35mm (350 x 350 DPI)



SI(tissue) : Signal Intensity(tissue), PLD : Post labeling delay

a	b
c	d

Figure.4 Graph of SI and SIBlood and SITissue.

a. SI in 25 cm/sec.

b. SI in 12.5 cm/sec.

c. Relations of SI blood and the SITissue in 25 cm/sec.

d. Relations of SI blood and the SITissue in 12.5 cm/sec.

a.b showed behavior of the T1 palliation. In graph c and d, it is suggested that BVA can be observed because the value of SIBlood is significantly higher than the value of SITissue.

The spin signal and the background signal approach each other with the extension of the PLD, and the spin signal value decreases at a low flow rate. PLD: post labeling delay, BVA: bright vessel appearance

87x87mm (350 x 350 DPI)