

# Diffusion, Perfusion Imaging の臨床応用—脳—

恵飛須俊彦

明治鍼灸大学脳神経外科

## はじめに

最近の新しい MRI の臨床応用として特筆すべきは、やはり拡散強調画像 (DWI) と灌流強調画像 (PWI) であり、本稿ではそれらの手法の脳への応用 (動物実験と臨床応用) を中心に解説する。まず、DWI に関しては、1986 年に Le Bihan らが、生体内における拡散計測は頭蓋内疾患の診断に有用であることを報告<sup>1)</sup>して以来、この 10 年間で拡散計測の生体内応用に関する多くの研究が世界でなされてきた。分子拡散とは、分子が微視的なスケールでランダムな不断の運動を繰り返し、時々刻々、その居場所を変えている、いわゆるブラウン運動として知られている現象のことであるが、この拡散状態を生体内で計測することにより、生体内の微小環境や組織・細胞の機能を観察し病態解析を行う手法が DWI である。特に、DWI が注目されたのは、1990 年に Moseley らが初めて報告したネコの局所脳虚血 (中大脳動脈閉塞) の超早期検出 (45 分後に DWI で高信号)<sup>2)</sup>であり、それ以来、DWI の脳虚血診断能に関して一気に注目が集まった。本邦では、初期から筆者らがスピンエコー法を用いて種々の報告を行ってきた<sup>3),4)</sup>が、近年、超高速撮影法であるエコープラナー法の出現などにより日常臨床への応用が可能となってきた。

PWI についても、最近多くの施設で試みられてきている。脳血流の情報は、脳虚血疾患をはじめとして種々の頭蓋内疾患において重要な

情報である。脳血流測定は従来より、Xe-CT や SPECT, PET などの核医学的手法を用いて測定されてきたが、近年 MRI において外因性トレーサーとして造影剤を用いる手法<sup>5),6)</sup>や内因性トレーサーを用いる手法<sup>7)~10)</sup>が報告され、MRI による脳血流測定に期待が高まってきた。

## DWI, PWI はどのようにして得られるのか?

DWI 法に関しては既に種々の総説があり、本テキストでは基礎・理論に関しては別章で詳述される予定なので、本章では省略する。初期の DWI は Stejskal と Tanner の pulsed gradient spin echo (PGSE) sequence<sup>11)</sup>に準じるスピンエコー法を用いた方法が多かったが、ヒトに対する臨床応用という面では測定対象の動きによるアーチファクトが問題であった。10 年近く前より動物実験などで有用性について報告されてきたのに、ここ数年まで (すなわち EPI が日常臨床に導入されるまで) 臨床応用への動きに乏しかったのはここに理由がある。筆者らの経験では頭の強固な固定を使い、症例により比較的良好な画質の場合もあったが、急性期症例などでは動きによる明らかな画質の劣化が生じたり、画像にならないこともあった。ミクロンのオーダーで粒子の動きを観察するのであるから、当然、測定対象の動きや拍動は画質や数値の信頼性に多大な悪影響を及ぼす。しかし、エコープラナー法<sup>12)</sup>に代表される超高速撮影は 100 ms 程度でデータ採取可能であ

キーワード diffusion, perfusion, EPI, stroke

り、測定対象の動きや拍動による影響は最小限となった。この超高速撮影法の登場により、ようやくヒトへの臨床応用の段階に入ったわけである。

PWI 法には種々の方法がある。方法については DWI と同様、本テキストでは基礎・理論に関して別章で扱われる予定なので、本章では簡単に整理するのみにする。本章の主眼である臨床応用という観点からすると、現在の主流は外因性トレーサーとして造影剤を使用した dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI である<sup>5),6)</sup>。ガドリニウム造影剤の経静脈投与直後に脳組織の血管床を通過するとき、T<sub>2</sub>強調 MRI では局所的磁場不均一により急速に信号が低下し、ピークを形成しその後回復する (first pass)。いわゆるガドリニウム造影剤を血管内トレーサーとして使用する方法である。ほかに、最近注目されてきた方法として血管内の水分子に磁化特性を印加して内因性物質として利用する手法がある<sup>7)~10)</sup>。方法論としては、(1)高速断熱通過 (adiabatic fast passage) の条件を満たすように局所傾斜磁場と連続 RF パルスを使用して、測定組織へ流入する血液中の水分子のスピンをすべて反転させてラベリングする continuous tagging (arterial spin labeling) 法<sup>7)</sup>、(2)測定面に血液が流入する直前で水分子をラベリングして撮影した画像と測定面の反対側でラベリングして撮影した画像 (MT 効果をキャンセルする目的) の差から、灌流量を画像化する EPISTAR (echo planar MR imaging and signal targeting with alternating radiofrequency) 法<sup>8)</sup>、(3)測定面の水分子のスピンを選択的に反転させて得られた画像 (測定面への流入血液のフレッシュなスピンを含む) と非選択的にスピンを反転させることにより、フレッシュなスピンを含まない画像との差から灌流量を画像化する FAIR (flow-sensitive alternation inversion recovery) 法<sup>9),10)</sup>な

どが存在する。いずれも造影剤を必要とせず、何度も撮影が可能であり、脳血流量の定量化への期待がもてる手法ではあるが、S/N が悪くスライス数にも限りがあり、現時点ではまだ研究段階の域を越えていないのが現状である。

## DWI 法を用いた動物実験の結果からどのような臨床応用が期待されるのか？

### 1. 脳虚血

1990 年に Moseley らが初めてネコの局所脳虚血 (中大脳動脈閉塞) の超早期検出 (45 分後に DWI で高信号) を報告<sup>2)</sup>し、その後の研究で虚血後 14 分で検出可能であること<sup>13)</sup>や、最近では全脳虚血後数分で ADC の低下が始まることが報告された<sup>14),15)</sup>。Fig. 1 は筆者らが撮影したラット中大脳動脈閉塞モデルの画像であり、閉塞 30 分後のプロトン密度強調エコープラナー画像では明らかでない病巣がエコープラナー DWI で明瞭に描出され、ADC は低下していた。更に、一過性脳虚血後の再開通で信号が急速に正常化するという報告<sup>13)</sup>や、non-competitive NMDA antagonist 使用群では再開通前の DWI 高信号域が再開通後 30 分で縮小したという報告<sup>16)</sup>、ラット中大脳動脈閉塞の 45 分虚血で、再開通前に軽度の ADC の低下しか示さなかった領域のうち 70% 以上で再開通後に梗塞とはならず、再開通後に梗塞になるのを免れる閾値 (ADC の健側、患側の差) は  $0.25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  であったという報告<sup>17)</sup>や、一過性中大脳動脈閉塞モデルで 30 分以内でかつ ADC がコントロールの 70% 以下になる前に再開通したものは可逆的であるという報告<sup>18)</sup>もあり、急性期に DWI で変化した領域にはまだ可逆的な部分を含んでいることが示唆され、ヒトでの血行再建や脳保護治療などのモニターとして DWI を活用できる可能性が期待されてきた。また、実際の脳血流量との対比では、

1998 年 6 月 22 日受理

別刷請求先 〒629-0392 京都府船井郡日吉町 明治鍼灸大学脳神経外科 恵飛須俊彦

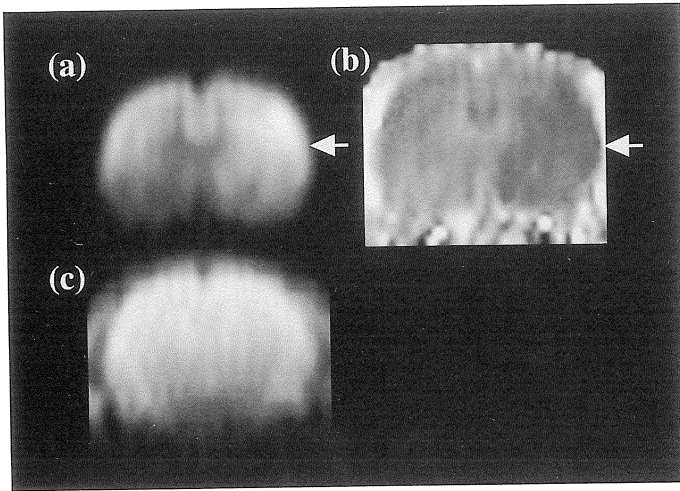


Fig. 1. Diffusion-weighted echo planar imaging and ADC map at 30 minutes after middle cerebral artery occlusion in a rat. (4.7 T imager)

(a) Diffusion-weighted EPI. (TR/TE=5 s/32 ms, Matrix=64×64, b=1665 s/mm<sup>2</sup>)

(b) ADC map

(c) Proton density weighted EPI. (TR/TE=5 s/32 ms, Matrix=64×64)

Diffusion-weighted hyperintensity and decreased ADC is demonstrated in the ischemic region (arrow), in contrast to the normal intensity shown in T<sub>2</sub>-weighted image.

gerbil の一側脳虚血モデルで局所脳血流量が 15~20 ml/100 g/min まで低下したとき、DWI の信号が上昇し始め、DWI の信号上昇はエネルギー代謝障害と関連していることが示唆されるとする報告があったが<sup>19)</sup>、最近では中大脳動脈閉塞モデルの閉塞 30 分と 2 時間の間で ATP が減少する血流の閾値が 13~19 ml/100 g/min であるのに対し、DWI 高信号となる閾値は 34~41 ml/100 g/min であったと報告されており<sup>20)</sup>、やはり DWI 高信号 (ADC 低下) の領域は脳虚血の不可逆的部分と可逆的部分 (いわゆる penumbra<sup>21)</sup>) の両者を含んでいるという考え方が主流である。

脳虚血の早期における ADC の低下は、細胞毒性脳浮腫 (cytotoxic edema) による細胞の膨化に起因するという説が有力である<sup>22)</sup>。細胞毒性脳浮腫が出現すると、細胞の膨化により ADC の低い細胞内腔の割合が増加し、相対的に ADC の高い細胞外腔が減少する。その結果、MRI のボクセル内の ADC は低下するとされている。しかし、このような細胞内外の比率の変化だけでなく、細胞毒性脳浮腫時の細胞膨化による細胞外液の閉じこめ<sup>23)</sup>や、細胞傷害、細胞内微小環境の変化に起因する細胞内液自体の ADC の低下による影響<sup>24)</sup>なども報告されて

おり、おそらくそれら複数の原因によると考えられるが、詳細な機序の定説はいまだにない。

## 2. 脳浮腫

Klatzo は脳浮腫を細胞外に水が増加する血管原性脳浮腫 (vasogenic edema) と細胞内に増加する細胞毒性脳浮腫 (cytotoxic edema) に分類し、前者は血液脳関門 (blood-brain barrier: BBB) 破綻と関連していることを報告した<sup>25)</sup>。通常の T<sub>1</sub>・T<sub>2</sub> 強調画像では、両者とも T<sub>1</sub> 延長、T<sub>2</sub> 延長を示し、両者の鑑別は困難であるが、DWI では容易に両者の鑑別が可能である。筆者らはラットの白質脳浮腫のうち血管原性脳浮腫 (vasogenic edema) のモデルとして凍結損傷を、intramyelinic split による細胞毒性脳浮腫 (cytotoxic edema) のモデルとして有機錫化合物 (triethyltin) 中毒を作成し、画像的に鑑別可能かどうか検討したところ、両者は同様に T<sub>2</sub> 強調画像では高信号を示すが、前者は DWI で低信号、ADC 上昇、後者は DWI で高信号、ADC 低下を示し、同じ白質浮腫でも両者の水分子の微小動態が異なることが示された (Fig. 2)<sup>26)</sup>。

脳梗塞に関しても経時的な両脳浮腫の組み合わせで ADC の経時変化を説明できる。脳虚血早期は細胞毒性脳浮腫により、DWI は高信号

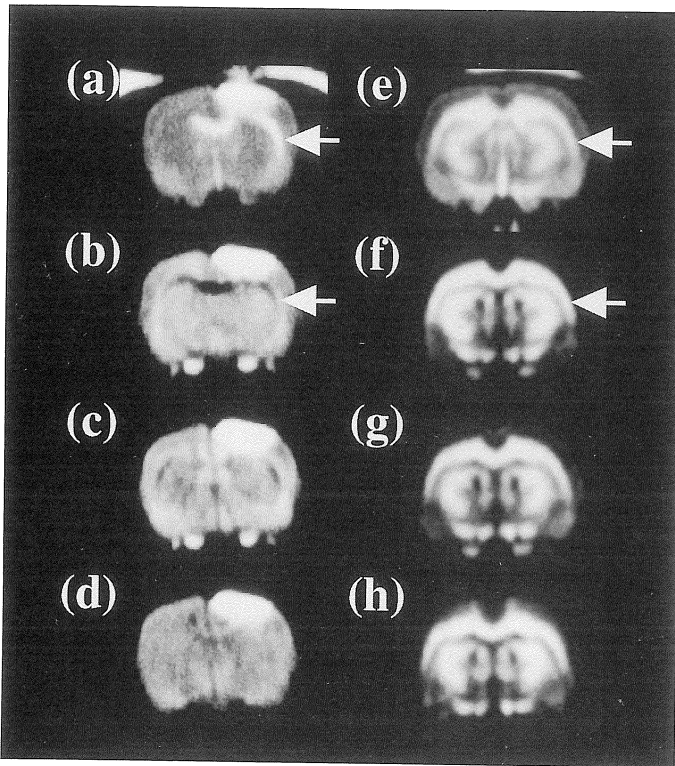


Fig. 2. Diffusion-weighted imaging in vasogenic edema produced by cold injury and TET-induced cytotoxic edema. (4.7 T imager)

(a, e) T<sub>2</sub>-weighted MRI. (TR/TE=2 s/90 ms).

(b, f) DWI (TR/TE=2 s/90 ms, b=927 s/mm<sup>2</sup>). The diffusion gradient is applied in the horizontal direction.

(c, g) DWI (TR/TE=2 s/90 ms, b=927 s/mm<sup>2</sup>). The diffusion gradient is applied in the vertical direction.

(d, h) DWI (TR/TE=2 s/90 ms, b=927 s/mm<sup>2</sup>). The diffusion gradient is applied in the out-of-plane direction.

Water diffusion in vasogenic edema induced by cold injury is faster and anisotropic. In contrast, water diffusion in TET-induced cytotoxic edema is slower and less anisotropic (arrow).

(低いADC)を示すが、時間が経過すると、血管原性脳浮腫 (vasogenic edema) が出現し、両者の脳浮腫のバランスで徐々にボクセル内のADCは上昇する<sup>27)</sup>。更に、組織の壊死や嚢胞化はADCの上昇をもたらす<sup>28)</sup>。

最近、脳挫傷やび慢性脳損傷における脳浮腫の解析も報告されてきた。従来、脳挫傷による脳浮腫は血管原性脳浮腫 (vasogenic edema) であるとされてきたが<sup>29),30)</sup>、筆者らの最近の知見では脳挫傷周囲の皮質に血管原性脳浮腫 (vasogenic edema) と細胞毒性脳浮腫 (cytotoxic edema) が混在していることが明らかとなった<sup>31)</sup>。今後臨床例での検討が必要と考える。

### 3. てんかん

DWIを用いたヒトのてんかん焦点の診断に関してははまだ報告がないが、1993年にZhongらによりはじめて、bicucullineにより

誘発された実験的てんかん重積発作における早期のADC低下が報告された<sup>32)</sup>。大脳皮質のADCはbicuculline腹腔内投与数分後より低下し始め、20~30分でプラトーに達し最大14~18%低下した<sup>32)</sup>。更に、彼らはflurothylにより誘発されたてんかん重積発作モデルでも、flurothyl投与数分後より大脳皮質のADCは低下し始め、最大で17%低下したことを報告した<sup>33)</sup>。異なる薬理作用をもつ薬剤で同様のADC変化を生じたことは、ADC低下は薬剤による直接的な作用によるものでなくててんかん重積発作自体による変化を捕らえていると考えられる。また、ADC低下はflurothyl投与時間と相関することや、低下していたADCは拮てんかん作用をもつpentobarbitalの腹腔内投与で回復しはじめることも報告された<sup>33)</sup>。

また側頭葉てんかんのモデルとされているカイニン酸誘発てんかん重積発作ラットに関して



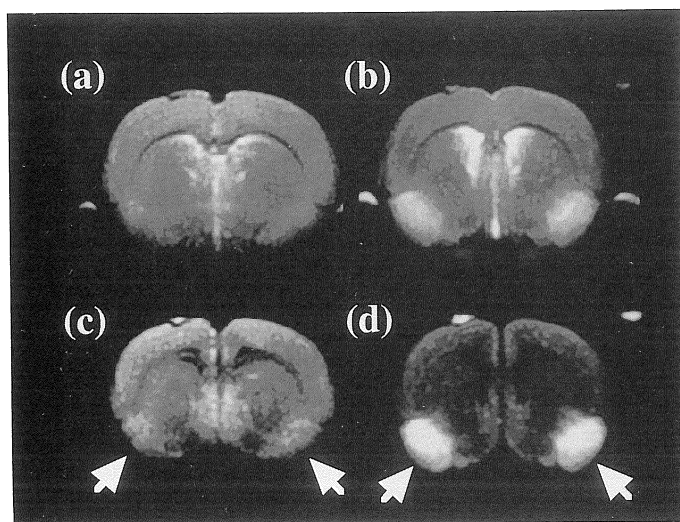


Fig. 3. Diffusion-weighted imaging in kainate-treated rats. (7 T imager)

(a, b) T<sub>2</sub>-weighted MRI at 12 hours (a) and 26 hours (b). (TR/TE=1 s/80 ms).

(c, d) DWI (TR/TE=1 s/80 ms, b=1314 s/mm<sup>2</sup>) at 12 hours (c) and 26 hours (d). The diffusion gradient is applied in the out-of-plane direction.

Diffusion-weighted hyperintensity is demonstrated in the piriform cortex at 12 hours (arrow), in contrast to the normal intensity shown in T<sub>2</sub>-weighted image.

も筆者の報告も含め数編報告されている<sup>34)~36)</sup>。カイン酸皮下投与後 12 時間では T<sub>2</sub> 強調画像では正常所見であったが、DWI では piriform cortex で高信号を示し (Fig. 3)、ADC の低下を認めた<sup>36)</sup>。もちろんこのまま短絡的にヒトへの応用に直結するわけではないが、これらの動物実験結果は、DWI がてんかん発作焦点のマッピングとして役立つ可能性は示唆している。

### DWI 法の臨床応用

#### 1. 急性期脳虚血

現在、基本的に DWI 法の利点は二つある。一つは超急性期の時期より脳梗塞病巣が検出可能であることと、もう一つは、梗塞巣の新旧鑑別が容易に可能であることである。Fig. 4 は発症 3.5 時間目の脳梗塞症例である。急性期梗塞巣は T<sub>2</sub> 強調画像では検出できなかったが、isotropic DWI で高信号を示した。一方、慢性期梗塞巣は T<sub>2</sub> 強調画像で検出できるが、DWI では不明瞭であった。Fig. 5 は発症 3 時間目の脳梗塞症例である。急性期梗塞巣は T<sub>2</sub> 強調画像では検出できなかったが、isotropic

DWI で高信号を示した。最近、発症 3 時間以内あるいは 6 時間以内の超急性期に tPA (tissue plasminogen activator) などを使用する線溶療法の有効性が報告<sup>37),38)</sup>され、治療に反応する症例が前もって画像的に決定できるか、換言すれば、虚血組織でいまだ可逆的な領域 (いわゆる penumbra<sup>21)</sup>) を同定できるかどうかが話題となっている。DWI がこの治療法に併用されはじめており、今後の結果が期待される。

一方、慢性期では、DWI では病巣ははっきりしなくなり、逆に、T<sub>2</sub> 強調画像で高信号として明瞭に検出できた。動物実験でも示されているように DWI の信号と ADC は脳梗塞の自然経過において経時変化する。しかし、これまでに報告されたラット中大脳動脈閉塞の経時変化 (ADC 低値の持続は 2~3 日)<sup>27)</sup> と異なり、ヒト脳梗塞では、ADC 低値は発症後約 10~14 日持続し、DWI 高信号は約 30 日持続した (Fig. 6)。DWI 高信号が ADC 低値より長く持続するという両者の差異は、DWI には緩和時間、特に T<sub>2</sub> の要素も含んでいるのに対し、ADC には T<sub>2</sub> の要素は含んでいないことによる (例えば、T<sub>2</sub> の延長により T<sub>2</sub> 強調画像で高信号を示す病巣の場合、T<sub>2</sub> 強調画像の信号強

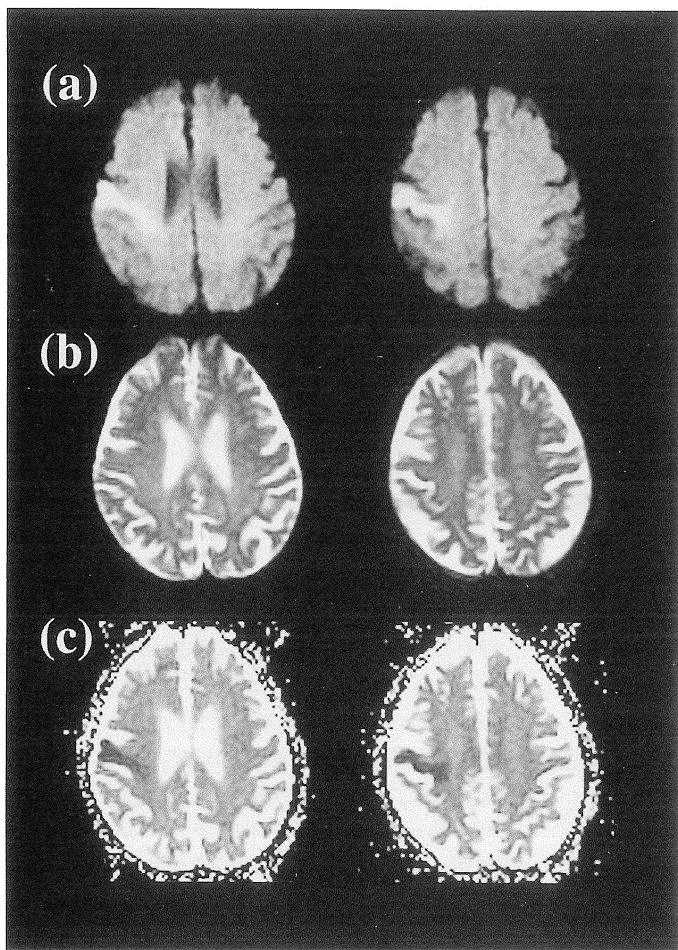


Fig. 4. Isotropic diffusion-weighted echo planar imaging in supracute infarction at 3.5 hours.

(a) Diffusion-weighted EPI (TR/TE=6.5 s/111 ms,  $b=1000 \text{ s/mm}^2$ )

(b) T<sub>2</sub>-weighted echo planar imaging (TR/TE=6.5 s/111 ms)

(c) average ADC map

The cortical infarction lesion is clearly demonstrated in right precentral area using DWI and ADC, in contrast to the normal intensity shown in T<sub>2</sub>-weighted image.

度とDWIの撮影条件であるb値によってはADCが低値でないのにDWIで高信号となりうる。下記の類上皮腫における信号などもその典型例である。こうしたDWIの信号とADCの経時変化は梗塞巣の新旧鑑別（例えば、以前のMRIデータのない患者などで、最近発症した脳梗塞巣を陳旧性脳梗塞、leukoaraiosis, état cribléなどから鑑別する場合）にも有用である。

急性期脳梗塞の診断の際、脳内出血もDWIで高信号（ADC低値）を示すことがあるので注意を要する（Fig. 7）<sup>39</sup>。Fig. 8は高血圧性視床出血（発症4時間）を示している。出血

巣は、DWIで高信号を含む不均一な信号を示すことが多く、また、T<sub>2</sub>強調エコープレーナ画像ではデオキシヘモグロビンによるsusceptibility効果が原因で低信号を含む<sup>39</sup>。

## 2. 類上皮腫とクモ膜嚢胞 (Fig. 9)

類上皮腫とクモ膜嚢胞は共に発生部位、形状や通常のMRI画像所見（髄液と同等のT<sub>1</sub>強調画像低信号域、T<sub>2</sub>強調画像高信号域）、CT画像所見（髄液と同等の低吸収域）は極めて類似しているため、両者の鑑別が困難なことが多く、また信号が髄液と同等なので病巣自体の局在検出さえも困難な症例もある。しかし、DWIでは類上皮腫は高信号を示す一方、クモ

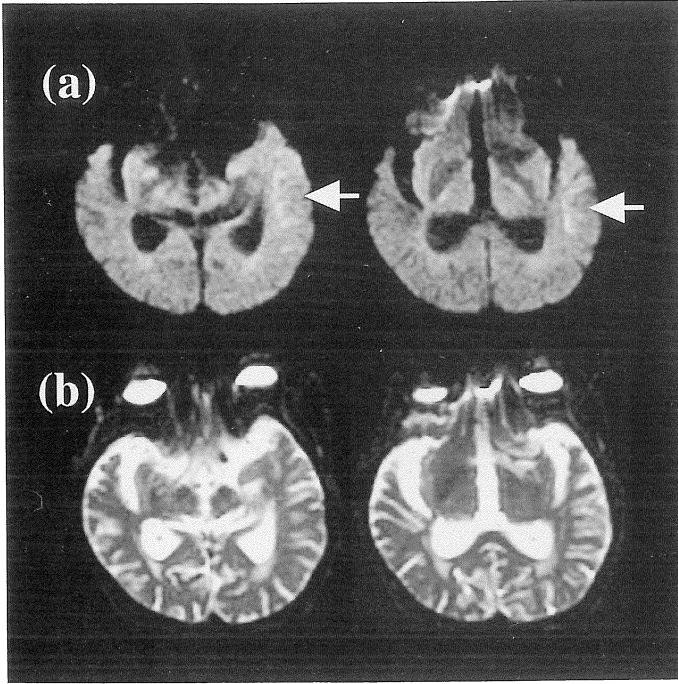


Fig. 5. Isotropic diffusion-weighted echo planar imaging in supratentorial infarction at 3 hours.

(a) Diffusion-weighted EPI (TR/TE=6.5 s/111 ms, b=1000 s/mm<sup>2</sup>)

(b) T<sub>2</sub>-weighted echo planar imaging (TR/TE=6.5 s/111 ms)

The cortical infarction lesion is clearly demonstrated in left temporal area using DWI, in contrast to the normal intensity shown in T<sub>2</sub>-weighted image.

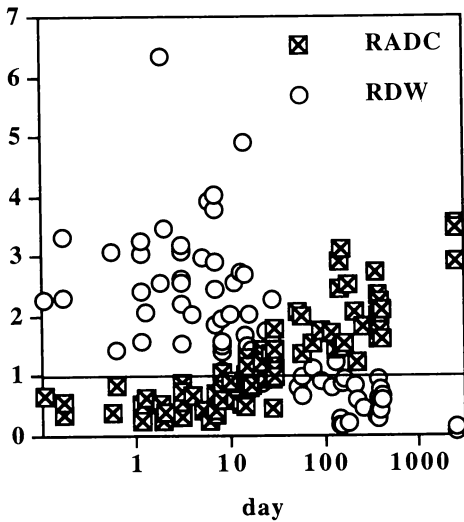


Fig. 6. Time course of relative DWI signal intensity (RDW) and relative ADC (RADC), which are the ratios of DWI signal intensity and ADC in the human infarction lesion to those in contralateral control regions.

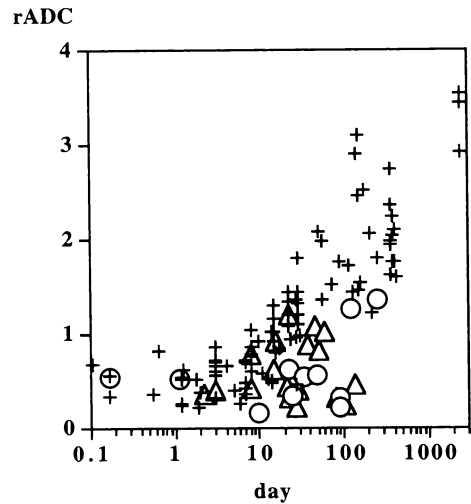


Fig. 7. Time course of relative ADC (rADC) in patients with nonhemorrhagic infarction (+), intracerebral hemorrhage (O), and hemorrhagic infarction (Δ).

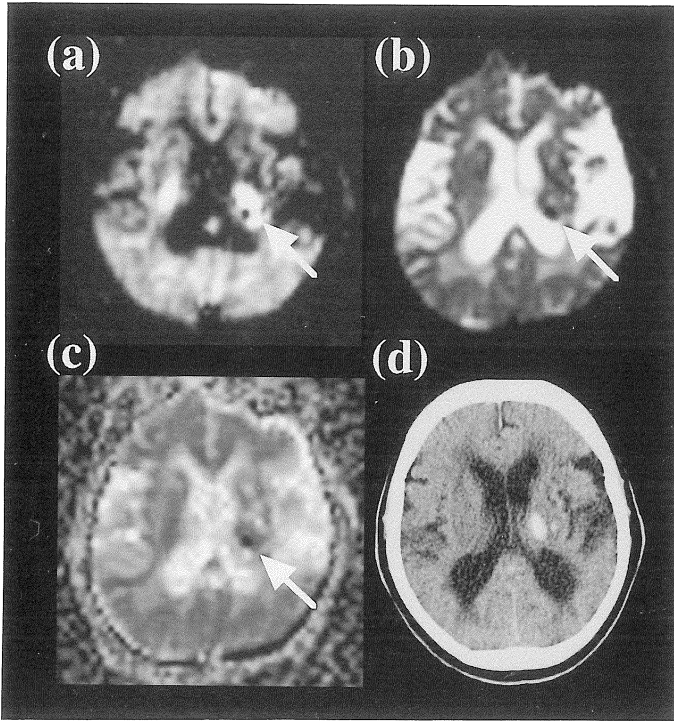


Fig. 8. Diffusion-weighted echo planar imaging in hypertensive intracerebral hemorrhage at 4 hours. (a) Diffusion-weighted EPI (TR/TE=6.5 s/120 ms,  $b=1736 \text{ s/mm}^2$ , diffusion gradient=anterior-to-posterior direction) (b) T<sub>2</sub>-weighted echo planar imaging (TR/TE=6.5 s/120 ms) (c) ADC map (d) X ray CT

DWI shows an area of hyperintensity partially mixed with hypointensity in the upper part of the left thalamus and deep white matter, although the outer zone of this area may include hyperintense areas due, in part, to white matter anisotropy (arrow). Hyperintensity due to an anisotropic effect is also shown in the contralateral deep white matter. T<sub>2</sub>-weighted EPI shows heterogeneous signal intensity, including hypointensity (arrow), probably due to deoxyhemoglobin-induced magnetic susceptibility in acute hemorrhage.

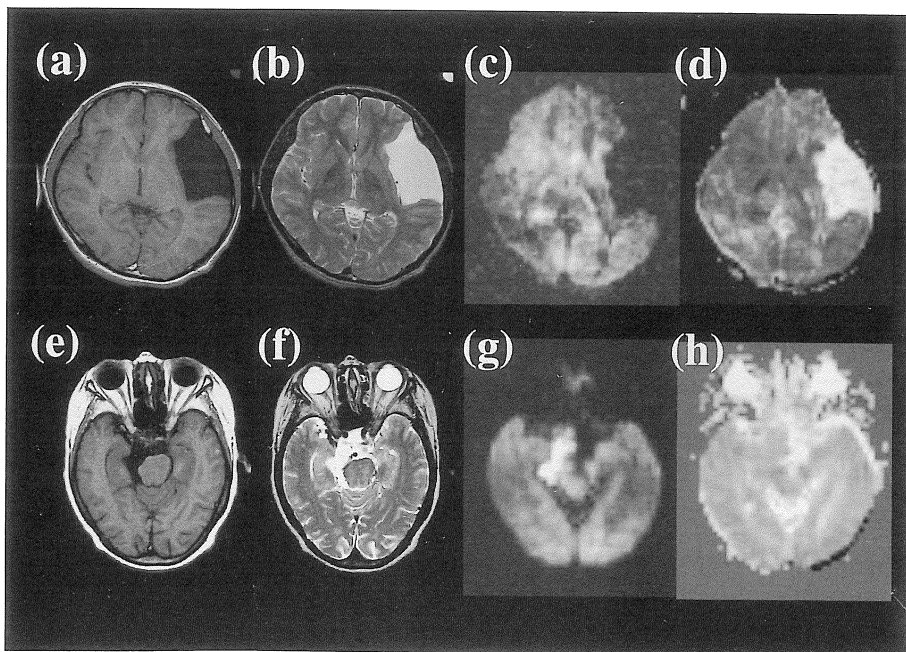


Fig. 9

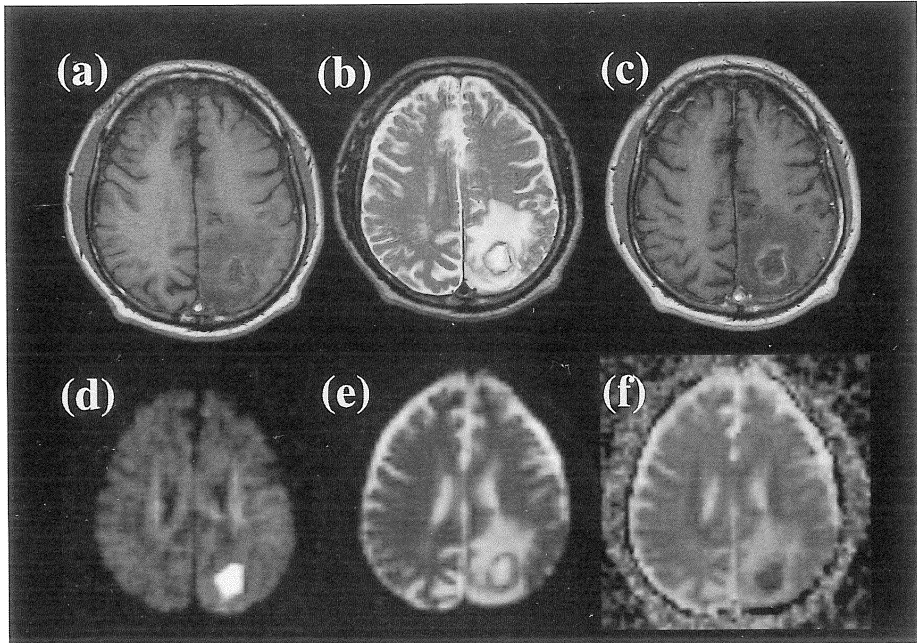


Fig. 10. Diffusion-weighted echo planar imaging in brain abscess.

- (a) T<sub>1</sub>-weighted SE (TR/TE=400 ms/9 ms)
- (b) T<sub>2</sub>-weighted FSE (TR/TE=4 s/105 ms, ETL=8)
- (c) Contrast-enhanced T<sub>1</sub>-weighted SE (TR/TE=400 ms/9 ms)
- (d) Diffusion-weighted EPI (TR/TE=6.5 s/120 ms, b=1736 s/mm<sup>2</sup>, diffusion gradient=anterior-to-posterior direction)
- (e) T<sub>2</sub>-weighted EPI (TR/TE=6.5 s/120 ms)
- (f) ADC map

High signal intensity is observed in the abscess, associated with low ADC.

膜嚢胞は髄液と同等の低信号を示し、両者は容易に鑑別可能であり<sup>40)</sup>、類上皮腫に関しては手術後の残存の有無の確認や経過観察にも有用である。

### 3. 脳膿瘍と脳腫瘍 (Fig. 10)

嚢胞性脳腫瘍や中心壊死を伴った脳腫瘍（転移性脳腫瘍など）は時に脳膿瘍と鑑別困難な症

例がある。いずれも嚢胞内は T<sub>1</sub> 強調画像で低信号、T<sub>2</sub> 強調画像で高信号を示し、ガドリニウムでリング状に増強される。一般に腫瘍は膿瘍に比べリング状増強は不規則、不均一で、膿瘍は内部の膿汁の圧で緊満しているのに対し、中心壊死などは内部圧は高くなく緊満しないとされ、通常の MRI 画像で鑑別可能な症例も確

Fig. 9. Diffusion-weighted echo planar imaging in arachnoid cyst and epidermoid.

- (a, e) T<sub>1</sub>-weighted SE (TR/TE=400 ms/9 ms)
- (b, f) T<sub>2</sub>-weighted FSE (TR/TE=3 s/126 ms, ETL=12)
- (c, g) Diffusion-weighted EPI (TR/TE=6.5 s/120 ms, b=1736 s/mm<sup>2</sup>, diffusion gradient=anterior-to-posterior direction)
- (d, h) ADC map

The arachnoid cyst shows hypointensity in DWI. In contrast, high signal intensity is shown in epidermoid.



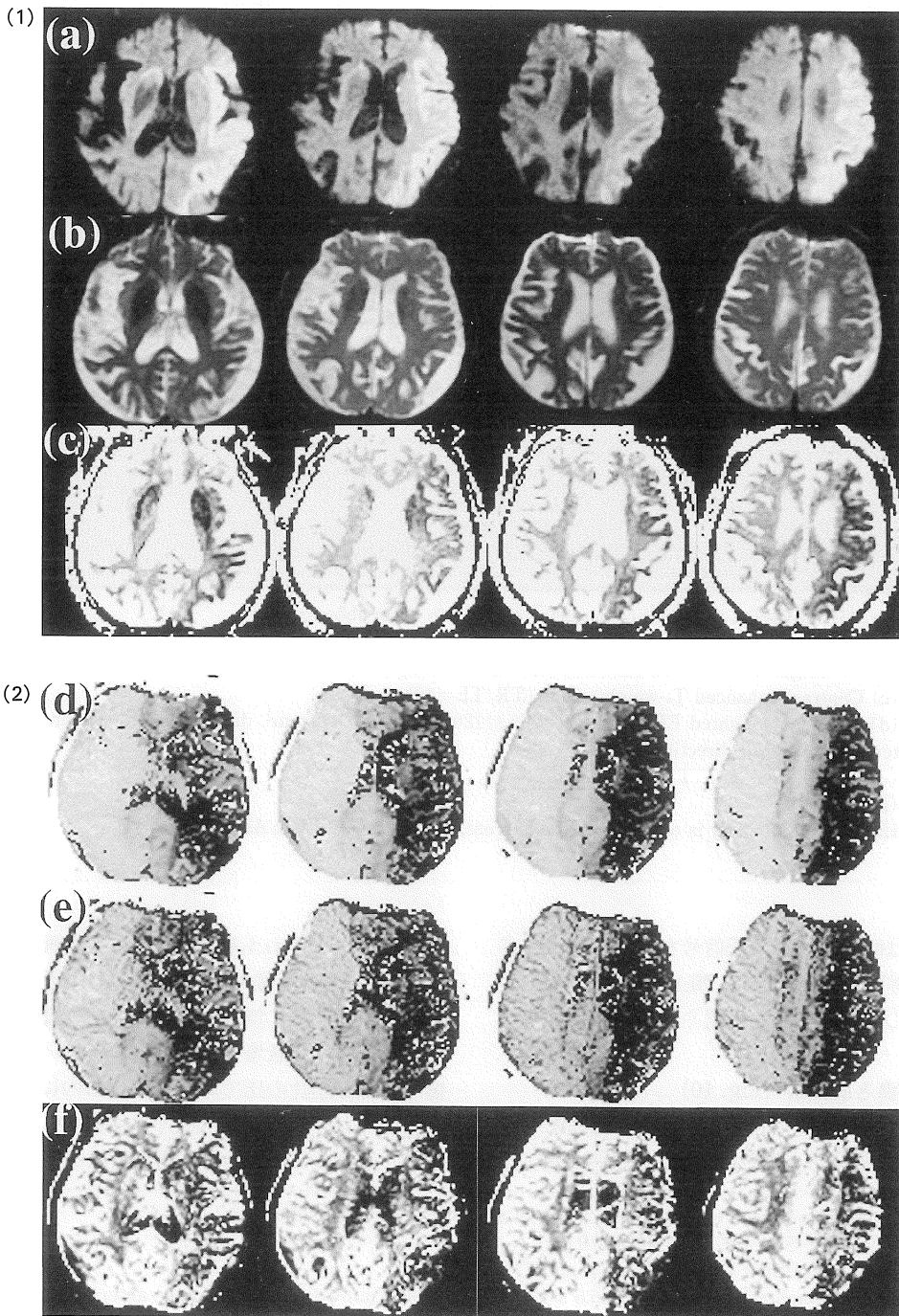


Fig. 11

かに存在する。しかし実際には、この法則が成り立たない鑑別困難な症例も少なくないのが事実である<sup>41),42)</sup>。脳腫瘍の中心壊死や嚢胞はDWIで等信号ないし低信号で、ADCは高値が報告されてきた<sup>43),44)</sup>が、筆者らは最近脳膿瘍内の膿汁がDWIで高信号を示した症例を経験し、DWIによる両者の鑑別は容易であったことを報告した<sup>45)</sup>。この所見が普遍的に通用するかどうかは今後の症例の積み重ねが必要である。

#### PWI法の臨床応用（特にdynamic susceptibility contrast-enhanced MRIを用いて）

##### 1. 核医学的検査における脳血流測定法とdynamic susceptibility contrast-enhanced MRI法

これまで臨床の間では、脳血流測定法としてはsingle photon emission computed tomography (SPECT)や脳血流測定法のgolden standardとも言うべきpositron emission tomography (PET)などが主流であった。したがって、dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI法<sup>5),6)</sup>による脳血流測定法の臨床応用には、これまでの核医学手法との対比が必要であるので、簡単に解説する。

PETにおけるPWIは脳血流の定量が可能で、最近では空間分解能にも優れており、有用な方法である。脳組織内に自由に拡散する $C^{15}O_2$ や $H_2^{15}O$ をrCBF測定に拡散型トレーサー

として、 $C^{15}O$ をrCBV測定に血管内トレーサーとして使用している<sup>46)</sup>。しかしPETは特殊な施設のみしか導入されておらず、一般臨床に普及しているとはいえない。一方、SPECTはこれまで臨床的に最も普及してきた方法で、主にN-isopropyl [ $^{123}I$ ] iodoamphetamine ( $^{123}I$ -IMP)<sup>47)</sup>、 $[^{99m}Tc]$ -hexamethyl propyleneamine oxime ( $^{99m}Tc$ -HMPAO)<sup>48)</sup>、 $[^{99m}Tc]$ -ethyl cysteinate dimer ( $^{99m}Tc$ -ECD)<sup>49)</sup>などの蓄積型トレーサーを使用することが多い。いずれも高い脂溶性を有し初回循環で高率に脳組織に取り込まれその後長時間脳内に停留する性質をもつ。各々のトレーサーには長所・短所がある。例えば、(1)IMPは脳における1回循環での摂取率は高く、血液中への逆拡散は少なく、投与直後はほぼ脳血流と一致した脳内分布を示すが、反面、その後刻々と脳内分布は変化していくため、同じ早期像であっても撮像時期により分布の差がみられる点や、放射性医薬品の供給を受けなくてはならないので、緊急検査が困難である点などの問題がある。(2)HMPAOは短寿命の $^{99m}Tc$ による標識化合物のため、大量投与が可能で画質に優れ、投与時点での脳血流分布を示す放射能分布がいつまでも保たれる長所と緊急検査が可能である長所がある反面、脳組織からの血液中への逆拡散が多く、虚血部におけるコントラストが低い傾向が指摘されており、その補正が必要である。(3)ECDは比較的最近開発されたトレーサーであり、HMPAO

Fig. 11. Diffusion-weighted and perfusion-weighted echo planar imaging in superacute cerebral ischemia.

(1) Diffusion map

(a) Diffusion-weighted EPI (TR/TE=6.5 s/111 ms, b=1000 s/mm<sup>2</sup>)

(b) T<sub>2</sub>-weighted EPI (TR/TE=6.5 s/111 ms)

(c) average ADC map

The cortical infarction lesion is clearly demonstrated in left cerebral hemisphere using DWI, in contrast to the normal intensity shown in T<sub>2</sub>-weighted image.

(2) Perfusion map

(d) Time-to-peak map (TTP)

(e) Mean transit time map (MTT)

(f) Cerebral blood volume (CBV)

The area with decreased cerebral perfusion in TTP and MTT is wider than that with decreased ADC. The area with decreased cerebral blood volume is approximately consistent with that with decreased ADC.

の長所に加え、HMPAOで問題となる逆拡散の影響が少ない長所があるが、脳梗塞の亜急性期におけるluxury perfusion域では高灌流であっても低集積を示し、必ずしも分布が血流を反映しないことがある<sup>50),51)</sup>ので注意が必要である。しかし、いずれにしてもSPECTは、脳組織に取り込まれたトレーサーの脳内分布が局所脳血流量に比例することから、脳組織内放射能を測定することで脳血流量(cerebral blood flow, CBF)や脳血液量(cerebral blood volume, CBV)を測定する方法である。

それに対し、dynamic susceptibility contrast-enhanced MRIでは、血液脳関門があるため血管外に漏出しないガドリニウム造影剤を使用している(いわゆる血管内トレーサー)点で前述した核医学的手法と異なる。ガドリニウム造影剤が経静脈投与直後に脳組織の血管床を通過するとき、T<sub>2</sub>強調MRIでは急速に信号が低下し、ピークを形成し回復する(first pass)。この低信号が生じる理由は、血液脳関門によりガドリニウム造影剤が血管外には漏出しないため血管内と血管周囲の間に大きな磁化率の相違が生じ、局所的磁場不均一が生じるためである。MRIによるPWI検査はX線の被曝がなく、DWIなど他のMRIの手法と同時に撮影でき、しかも空間分解能に非常に優れていることが長所である。しかし、実際の測定値はあくまでT<sub>2</sub>\*強調画像(susceptibility contrast)の信号強度であり、必ずしも造影剤の濃度とは直接相関しない。また、造影剤の動脈内濃度を測定することも困難なことなどから、脳血流量の定量には困難な点が多い<sup>52)</sup>。更に撮像条件により多少反映する血管床の血管の大きさが異なる可能性<sup>53)</sup>などの問題点がある。しかしながら、これまでのSPECTなど核医学的手法と同様に、このような方法論的限界と造影剤というトレーサーの特性を承知した上で臨床に有用な数値データを出していきることが、これからの臨床応用に必要なことと考える。

現在、我々が用いている撮像条件と画像処理法を示す。撮像条件はgradient echo EPI, single shot, TR=2000 ms, TE=30 ms, FA=90, FOV=24 cm, slice thickness=5~7 mm, 6 slices, 造影剤投与前に20秒間10セットの画像を撮影しておき、ガドリニウム造影剤(0.2 mmol/kg)をインジェクター(メドラッド社製)で3 ml/秒で注入し、total 2分間撮影を続ける。画像処理はsparc 20上でMRvisionソフトウェアを使用し、time-to-peak (TTP), mean transit time (MTT), cerebral blood volume (CBV), cerebral blood flow (CBF)の計算画像を作成して診断している。

## 2. 急性期脳虚血疾患と慢性主幹動脈閉塞性疾患

急性期脳虚血疾患および慢性主幹動脈閉塞性疾患での具体的症例を呈示する。Fig. 11は左内頸動脈閉塞超急性期症例で、脳梗塞発症3時間のDWIおよびdynamic susceptibility contrast-enhanced MRIによるPWIの画像である。DWIで左大脳皮質にgyral patternで広範な脳梗塞巣を認めたが、TTPおよびMTT画像では深部白質も含む更に広範囲な灌流低下が示され、CBV画像でもDWI高信号領域と同等な範囲に血管床の低下を認めた。本症例は直ちに線溶療法を施行したが、2日後のDWIでは初日のTTP画像の灌流低下領域にはほぼ一致する領域で高信号となり、予後不良であった。Fig. 12は左中大脳動脈狭窄に伴う左深部白質における穿通枝梗塞の症例で、発症約2週間目における安静時およびダイアモックス負荷時のdynamic susceptibility contrast-enhanced MRIによるPWIである。灌流低下領域の検出にはTTP画像が最も感度が高く、MTT画像もSPECT(HMPAO)の所見と安静時およびダイアモックス負荷時で比較的一致する傾向にあった。SPECT画像に関してはカラー表示にて講義当日スライドで供覧する。Fig. 13は、左内頸動脈狭窄症例で、脳梗塞慢性期におけるdynamic susceptibility contrast-enhanced MRI



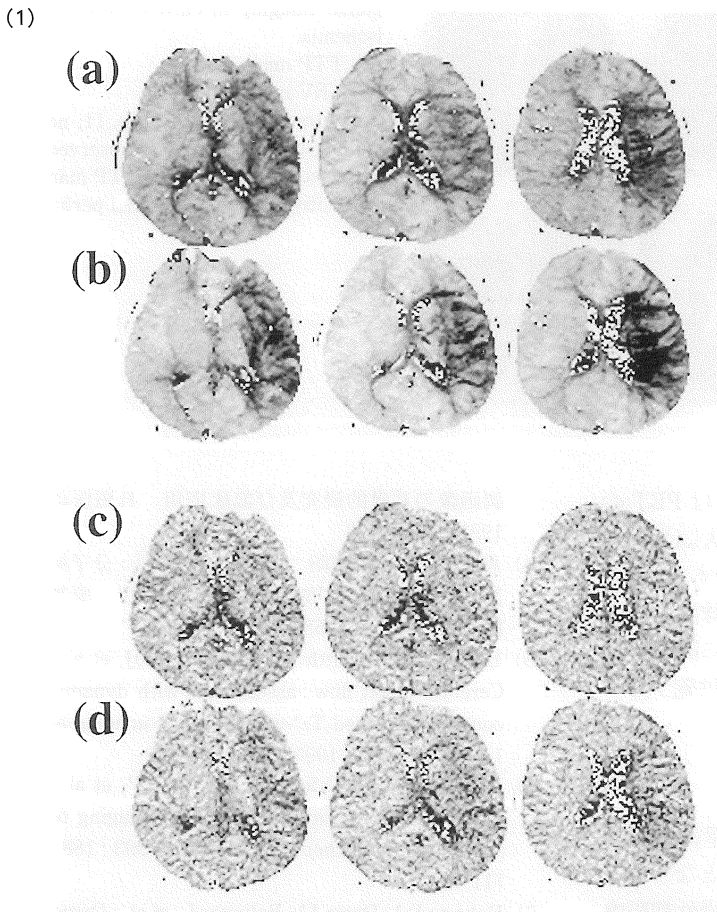


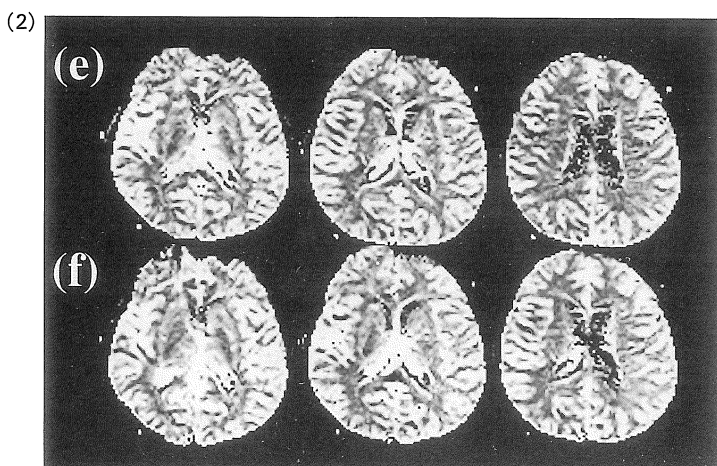
Fig. 12. Acetazolamide test using perfusion-weighted echo planar imaging in chronic cerebral ischemia.

(1)  
(a, b) TTP map before (a) and after (b) acetazolamide administration

(c, d) MTT map before (c) and after (d) acetazolamide administration

(2)  
(e, f) CBV map before (e) and after (f) acetazolamide administration

In contrast to a case in Fig. 11, no definite change in CBV is observed in the ischemic area. The TTP map is the most sensitive to detect reduced perfusion.



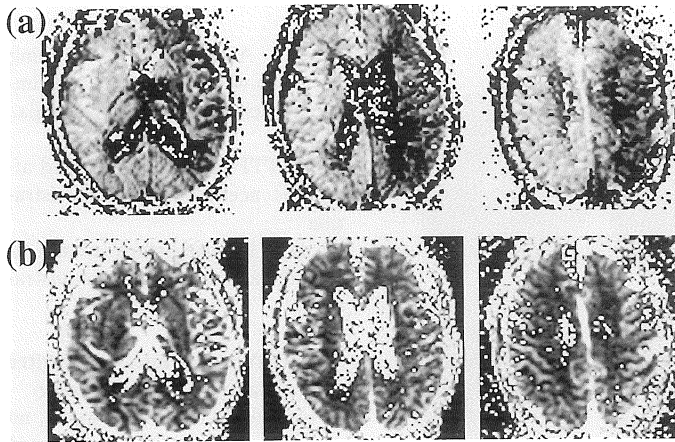


Fig. 13. Perfusion-weighted echo planar imaging in chronic cerebral ischemia.

(a) TTP map

(b) CBV map

In contrast to a case in Fig. 11, no definite change in CBV is observed in the ischemic area. The TTP map is sensitive to detect reduced perfusion.

によるPWIである。TTP画像ではPETのCBF画像の所見と良く一致して左大脳半球の灌流低下を示した。またCBV画像もPETのCBV画像の所見と良く一致して半球間での著明な差は認めなかった。PET画像に関してはカラー表示にて講義当日スライドで供覧する。

### 結 語

DWIやPWIは、もはや脳血管障害診断のスタンダードとして日常診療の手段となりつつある。今後、血行再建など急性期・慢性期脳虚血治療のモニターなど種々の臨床研究が進んでいくであろう。

### 文 献

- 1) Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. : MR imaging of intravoxel incoherent motions : application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986 ; 161 : 401-407
- 2) Moseley ME, Cohen Y, Mintorovitch J, et al. : Early detection of regional cerebral ischemia in cats : comparison of diffusion-and T<sub>2</sub>-weighted MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med* 1990 ; 14 : 330-346
- 3) 恵飛須俊彦, 成瀬昭二, 堀川義治, 他 : 拡散強

調画像の基礎的研究及び臨床応用. *日磁医誌* 1991 ; 11 : 20-28

- 4) 恵飛須俊彦, 成瀬昭二, 堀川義治, 他 : 分子拡散強調MRI画像の脳神経疾患への応用. *脳神経* 1991 ; 43 : 677-684
- 5) Edelman RR, Mattle HP, Arkinson DJ, et al. : Cerebral blood flow : assessment with dynamic contrast-enhanced T<sub>2</sub>\*-weighted MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 1990 ; 176 : 211-220
- 6) Kucharczyk J, Vexler ZS, Roberts TP, et al. : Echo-planar perfusion-sensitive MR imaging of acute cerebral ischemia. *Radiology* 1993 ; 188 : 711-717
- 7) Roberts DA, Detre JA, Bolinger L, et al. : Quantitative magnetic resonance imaging of human brain perfusion at 1.5 T using steady-state inversion of arterial water. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 33-37
- 8) Edelman RR, Siewert B, Darby DG, et al. : Quantitative mapping of cerebral blood flow and functional localization with echo-planar MR imaging and signal targeting with alternating radio frequency. *Radiology* 1994 ; 192 : 513-520
- 9) Kwong KK, Chesler DA, Weisskoff RM, et al. : MR perfusion studies with T<sub>1</sub>-weighted echo planar imaging. *Magn Reson Med* 1995 ; 34 : 878-887
- 10) Kim SG : Quantification of relative cerebral blood flow change by flow-sensitive alternation inversion recovery (FAIR) technique : applica-

- tion to functional mapping. *Magn Reson Med* 1995 ; 34 : 293-301
- 11) Stejskal EO, Tanner JE : Spin diffusion measurements : spin-echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys* 1965 ; 42 : 288-292
  - 12) Turner R, Le Bihan D, Maier J, et al. : Echo-planar imaging of intravoxel incoherent motions. *Radiology* 1990 ; 177 : 407-414
  - 13) Mintrovitch J, Moseley ME, Chileuitt L, et al. : Comparison of diffusion- and T<sub>2</sub>-weighted MRI for the early detection of cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Magn Reson Med* 1991 ; 18 : 39-50
  - 14) Davis D, Ulatowski J, Eleff S, et al. : Rapid monitoring of changes in water diffusion coefficients during reversible ischemia in cats and rat brain. *Magn Reson Med* 1994 ; 31 : 454-460
  - 15) van der Toorn A, Sykova E, Dijkhuizen RM, et al. : Dynamic change in water ADC, energy metabolism, extracellular space volume, and tortuosity in neonatal rat brain during global ischemia. *Magn Reson Med* 1996 ; 36 : 52-60
  - 16) Minematsu K, Fisher M, Li L, et al. : Effect of a novel NMDA antagonist on experimental stroke rapidly and quantitatively assessed by diffusion-weighted MRI. *Neurology* 1993 ; 43 : 397-403
  - 17) Hasegawa Y, Fisher M, Latour LL, et al. : MRI diffusion mapping of reversible and irreversible ischemic injury in focal brain ischemia. *Neurology* 1994 ; 44 : 1484-1490
  - 18) Miyabe M, Mori S, van Zijl PCM, et al. : Correlation of the average water diffusion constant with cerebral blood flow and ischemic damage after transient middle cerebral artery occlusion in cats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996 ; 16 : 881-891
  - 19) Busza AL, Allen KL, King MD, et al. : Diffusion-weighted imaging studies of cerebral ischemia in gerbils : potential relevance to energy failure. *Stroke* 1992 ; 23 : 1602-1612
  - 20) Kohno K, Hoehn-Berlage M, Mies G, et al. : Relationship between diffusion-weighted MR images, cerebral blood flow, and energy state in experimental brain infarction. *Magn Reson Imaging* 1995 ; 13 : 73-80
  - 21) Astrup J, Siesjo BK, Symon L : Thresholds in cerebral ischemia—the ischemic penumbra. *Stroke* 1981 ; 12 : 723-725
  - 22) Benveniste H, Hedlund LW, Johnson GA : Mechanism of detection of acute cerebral ischemia in rats by diffusion-weighted magnetic resonance microscopy. *Stroke* 1992 ; 23 : 746-754
  - 23) Norris DG, Niendorf T, Leibfritz D : Healthy and infarcted brain tissues studied at short diffusion times : the origins of apparent restriction and the reduction in apparent diffusion coefficient. *NMR Biomed* 1994 ; 7 : 304-310
  - 24) Wick M, Nagatomo Y, Prielmeier F, et al. : Alteration of intracellular metabolic diffusion in rat brain in vivo during ischemia and reperfusion. *Stroke* 1995 ; 26 : 1930-1934
  - 25) Klatzo I : Neuropathological aspects of brain edema. *J Neuropathol Exp Neurol* 1967 ; 26 : 1-14
  - 26) Ebisu T, Naruse S, Horikawa Y, et al. : Discrimination between different types of white matter edema with diffusion-weighted MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1993 ; 3 : 863-868
  - 27) Knight RA, Ordidge RJ, Helpert JA, et al. : Temporal evolution of ischemic damage in rat brain measured by proton nuclear magnetic resonance imaging. *Stroke* 1991 ; 22 : 802-808
  - 28) Takahashi M, Fritz-Zieroth B, Chikugo T, et al. : Differentiation of chronic lesions after stroke in stroke-prone spontaneously hypertensive rats using diffusion weighted MRI. *Magn Reson Med* 1993 ; 30 : 485-488
  - 29) Fishman AP : Brain edema. *New Engl J Med* 1975 ; 293 : 706-711
  - 30) Kimelberg HK : Current concepts of brain edema. *J Neurosurg* 1995 ; 83 : 1051-1059
  - 31) 梅田雅宏, 山木垂水, 田中忠蔵, 他 : 実験的脳挫傷における脳浮腫の検討—MRI 分子拡散強調画像と拡散係数による定性的, 定量的解析—. *神経外傷* 1996 ; 19 : 79-83
  - 32) Zhong J, Petroff OAC, Prichard JW, et al. : Changes in water diffusion and relaxation properties of rat cerebrum during status epilepticus. *Mag Reson Med* 1993 ; 30 : 241-246
  - 33) Zhong J, Petroff OAC, Prichard JW, et al. : Bar-

- biturate-reversible reduction of water diffusion coefficient in flurothyl-induced status epilepticus in rats. *Magn Reson Med* 1995 ; 33 : 253-256
- 34) King MD, van Bruggen N, Ahier RG, et al. : Diffusion-weighted imaging of kainic acid lesions in the rat brain. *Magn Reson Med* 1991 ; 20 : 158-164
- 35) Righini A, Pierpaoli C, Alger JR, et al. : Brain parenchyma apparent diffusion coefficient alterations associated with experimental complex partial status epilepticus. *Magn Reson Imaging* 1994 ; 12 : 865-871
- 36) Ebisu T, Rooney WD, Graham SH, et al. : MR spectroscopic imaging and diffusion-weighted MRI for early detection of kainate-induced status epilepticus in the rat. *Magn Reson Med* 1996 ; 36 : 821-828
- 37) 菊池晴彦, 山口武典, 早川 徹 : 脳塞栓症に対する SM-9527 (duteplase ; rt-PA) の早期線溶療法. *医学のあゆみ* 1994 ; 169 : 893-917
- 38) Marler JR, et al. : The national institute of neurological disorders and stroke rt-PA stroke study group : tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1581-1587
- 39) Ebisu T, Tanaka C, Umeda M, et al. : Hemorrhagic and nonhemorrhagic stroke : diagnosis with diffusion-weighted and T<sub>2</sub>-weighted echo planar MR imaging. *Radiology* 1997 ; 203 : 823-828
- 40) Tsuruda JS, Chew WM, Moseley ME, et al. : Diffusion-weighted MR imaging of the brain : value of differentiating between extraaxial cysts and epidermoid tumors. *AJNR* 1990 ; 11 : 925-931
- 41) Heimes AB, Zimmerman RD, Morgello S, et al. : MR imaging of brain abscesses. *AJNR* 1989 ; 10 : 279-291
- 42) Kjos BO, Brant-Zawadzki M, Kucharczyk W, et al. : Cystic intracranial lesions : magnetic resonance imaging. *Radiology* 1985 ; 155 : 363-369
- 43) Tien RD, Felsberg GJ, Friedman H, et al. : MR imaging of high-grade cerebral gliomas : value of diffusion-weighted echo planar pulse sequences. *AJR* 1994 ; 162 : 671-677
- 44) Le Bihan D, Turner R, Patronas N. Diffusion MR imaging in normal brain and in brain tumors. In : D. Le Bihan, ed. *Diffusion and Perfusion Magnetic Resonance Imaging*. New York, USA : Raven Press, 1995 ; 134-140
- 45) Ebisu T, Tanaka C, Umeda M, et al. : Discrimination of brain abscess from necrotic or cystic tumors by diffusion-weighted echo planar imaging. *Magn Reson Imaging* 1996 ; 14 : 1113-1116
- 46) Frackowiak RSJ, Lenzi GL, Jones T, et al. : Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using <sup>15</sup>O<sub>2</sub> and positron emission tomography : theory, procedure and normal values. *J Comput Assist Tomogr* 1980 ; 4 : 727-736
- 47) Kuhl DE, Barrio JR, Huang SC, et al. : Quantifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-p-[<sup>123</sup>I]iodoamphetamine (IMP) tomography. *J Nucl Med* 1982 ; 23 : 196-203
- 48) Matsuda H, Tsuji S, Syuke N, et al. : A quantitative approach to technetium-99m hexamethyl propylene amine oxime. *J Nucl Med* 1992 ; 195-200
- 49) Matsuda H, Yagishita A, Tsuji S, et al. : A quantitative approach to technetium-99m ethyl cysteine dimer : a comparison with technetium-99m hexamethyl propylene amine oxime. *Eur J Nucl Med* 1995 ; 22 : 633-637
- 50) Lassen NA, Sperling B : <sup>99m</sup>Tc-bicisate reliability images CBF in chronic brain diseases but fails to show reflow hyperemia in subacute stroke ; report of a multicenter trial of 105 cases comparing <sup>133</sup>Xe and <sup>99m</sup>Tc-bicisate (ECD, Neurolite) measured by SPECT on same day. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994 ; 14 : S44-S48
- 51) Shishido F, Uemura K, Murakami M, et al. : Cerebral uptake of <sup>99m</sup>Tc-bicisate in patients with cerebrovascular disease in comparison with CBF and CMRO<sub>2</sub> measured by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994 ; 14 : S66-S75
- 52) Weisskoff RM, Chesler D, Boxerman JL, et al. : Pitfalls in MR measurement of tissue blood flow with intravascular tracers : which mean transit time? *Magn Reson Med* 1993 ; 29 : 553-559
- 53) Boxerman JL, Hamberg LM, Rosen BR, et al. : MR contrast due to intravascular magnetic susceptibility perturbations. *Magn Reson Med* 1995 ; 34 : 555-566

## Clinical Applications of Diffusion and Perfusion Imaging : Brain

Toshihiko EBISU

*Department of Neurosurgery, Meiji University of Oriental Medicine  
Hiyoshi-cho, Funai-gun, Kyoto 629-0392*

The ultrafast capability of echo planar imaging (EPI) has made diffusion/perfusion MR imaging (DWI, PWI) practical without the need for head fixation or exclusion of uncooperative patients. DWI and ADC studies have been useful in the detection of hyperacute stroke. Furthermore, DW-EPI has also been useful for distinguishing acute infarction from chronic infarction, epidermoid cyst from arachnoid cyst, and brain abscess from cystic or necrotic brain tumor. In addition, dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI is useful for semiquantitative evaluation of cerebral blood flow. Decreased perfusion in time-to-peak (TTP) and mean transit time (MTT) maps both correlate well with decreased CBF by SPECT or PET in acute and chronic ischemia. This review highlights the promising techniques of DWI and PWI in routine clinical practice for patients with brain disease, especially cerebrovascular accidents.