

## 数式とシェーマから読み解く ASL-MRI の理論的背景： Q2TIPS

野口智幸，西原正志，原由紀子，平井徹良  
江頭秀哲，安座間真也，入江裕之

佐賀大学医学部放射線医学教室

### はじめに

アーテリアル・スピン・ラベリング (arterial-spin labeling, 以下 ASL) とは、造影剤を使わず、非侵襲的に脳灌流画像を取得する MRI 手法の一つである<sup>1)</sup>。臨床用 3 テスラ MRI 装置の登場によって、静磁場強度の増加による単純な磁化の増加や血液の T<sub>1</sub> 値が延長し信号雑音比 (signal-to-noise ratio, 以下 SN 比) が向上したため、この撮影法が脚光を浴びつつある<sup>2)</sup>。一般的な ASL の原理としては、まず頸部付近に反転パルスを印加し、そこを通過する動脈血 (arterial blood) の磁化強度を反転させてスピン標識 (spin-labeling) する。それが脳組織に灌流するのを待った後に頭部の画像 (ラベル画像) を取得する。同様のタイミングで動脈血をラベルせずに同位置の画像 (コントロール画像) を取得し、コントロール画像からラベル画像を減算することで灌流画像を得る。造影剤や放射性核種等の外因性トレーサの投与が必要な従来の脳灌流画像検査と違って、電磁気学的に標識された動脈血液を内因性トレーサーとして利用するため、非侵襲的で斬新な脳灌流画像法である<sup>1)</sup>。

スピン標識の手法の違いにより、連続スピン標識法 (continuous ASL, 以下 CASL)<sup>1),3)~7)</sup>

と一回スピン標識法 (pulsed ASL, 以下 PASL)<sup>8)~15)</sup>のおおきく 2 種類に分けることができる。CASL は狭い範囲 (約 1~2 cm のスラブ厚) に連続した反転パルスを連続印加し、そこに流入する動脈血を連続的に標識するのに対し、PASL は比較的広い範囲 (約 10 cm のスライス厚) に反転パルスを 1 回印加し、その域内に存在する動脈血全体を 1 度に標識する。

CASL は、1992 年に Detre によるラットを用いた脳血流測定実験が最初である<sup>1)</sup>。その後、反転パルスから画像取得までの間に遅延時間 post-labeling delay を導入することで、標識血液が脳組織に灌流するまでの時間 (動脈到達時間 arterial transit time, 以下 ATT) の影響を抑制し、より正確な脳血流量 (cerebral blood flow, 以下 CBF) 定量を可能とした<sup>4)</sup>。また、コントロール画像取得において、近位のラベル領域に二つの反転パルス領域を用意し、1 度反転した動脈血の磁化強度をもう一度反転して元に戻す手法を取り入れることにより off-resonance 効果を解消し<sup>7)</sup>、多スライス取得を実現した。その他、Dai らにより断続的な反転パルスを一定時間印加する pseudo-continuous ASL (pCASL) 法<sup>5)</sup>、頭部全体をボリュームとして撮影する 3D-spiral FSE 画像法、並びに灌流に

キーワード ASL, perfusion, cerebral blood flow, Q2TIPS

無関係な静止組織からの信号を抑制する background suppression 法<sup>16)</sup>などの撮影技術を組合わせて製品版 3D ASL<sup>5),6),16)</sup>が市販化された (GE ヘルスケア・ジャパン株式会社, 東京)。

PASL においては, Edelman らが提案した echo planar imaging and signal targeting with alternating radiofrequency (EPSTAR) が最初である<sup>10)</sup>。続けて Wong らは proximal inversion with control for off resonance effects (PICORE) を発表し, コントロール画像取得においてラベル領域選択傾斜磁場なしで反転パルス印加を行う方法で off-resonance 効果を相殺し, 多スライス脳血流画像取得を可能とした<sup>11)</sup>。さらに, 彼らが改良した Quantitative imaging of perfusion using a single subtraction (QUIPPS and QUIPPS II)<sup>12)</sup> およびそれに続く QUIPPS II with thin-slice T<sub>1</sub> periodic saturation (Q2TIPS)<sup>14)</sup> においては, 反転パルスから画像取得までの間に断続的飽和パルス印加を導入することで, ATT の影響を抑制して CBF の定量を可能とした。一方, Kwong らが提案した flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) は PASL のひとつに含まれるが, 全く別の斬新なコンセプトで考案されている<sup>17)</sup>。すなわち, コントロール画像はイメージ領域よりも近位側と遠位側の広い範囲に反転パルスを印加するが, ラベル画像はイメージ領域のみに反転パルスを印加するというものである。さらに Gunther らは FAIR と Look-Locker 法<sup>18)</sup>を組合わせ, 数 100 ms ごとの経時的な多相灌流画像の手法を提案した (Inflow turbo-sampling EPI-FAIR (ITS-FAIR))。さらに近年では, Peterson と Golay らが開発した quantitative STAR labeling of arterial regions (QUASAR) において Q2TIPS と Look-Locker を組合わせ, かつ CBF 定量手法として deconvolution 法を用いることにより, 脳血管や脳組織構造にとらわれない新しい方法を提案した<sup>19)</sup>。

PASL は比較的簡便に絶対血流値が測定できるため, 脳内の各部位間の比較が可能であり, 同一患者の経時変化だけでなく, 患者間や施設間での比較が容易である。一方, CASL は SN 比が高く, 理論上では PASL の約 2.71 倍 (すなわちネイピア数と同じ<sup>12),20)</sup> の SN 比を得られる。しかし, 絶対値を得るには ASL とは別に T<sub>1</sub> 値の分布画像 (T<sub>1</sub> マップ画像) の取得が必要であり, これを正確に作成するには別の追加的撮影シーケンスが必要となる (しかしながら, 現在の製品版 3D ASL においてはラベル後遅延時間 1.5 秒の条件では, 動脈血のラベル信号は血管内にあるとのモデルで解析を行っている)。

絶対血流量の算出方程式については, いくつかの異なるタイプの撮影法が考案され, それらを用いた絶対血流量の解析法も同時に提案されている。しかし, 撮影法固有の複数のパラメータや, 各著者により数式の表現方法がまちまちで, それら解析法の含有する構造的意義について理解するのは容易ではない。また, 論文ごとに撮影方法が微妙に改良されているため, それに伴って方程式も微妙に変更されている。これら多種多彩な ASL の定量理論をうまくまとめた解説書がないため, ASL による脳血流値の解析法の含有する構造的意義とその限界について理解するのは容易ではない。したがって, 脳血流定量の前提条件から明らかに逸脱していることに気付かず, ピットフォールにはまってしまう場合も考えられる。本稿の目的は, ASL の理論的背景, 特に Q2TIPS の血流量定量方法について, より具体的な図解を駆使して解説する。

## PASL の基本構造

核磁気共鳴 (nuclear magnetic resonance, 以下 NMR) にかかわる磁化強度は水素原子核

2013 年 8 月 8 日受理 2013 年 10 月 9 日改訂

別刷請求先 〒849-8501 佐賀市鍋島 5-1-1 佐賀大学医学部放射線医学教室 野口智幸

のスピンの運動から生じる。生体は様々な水素化合物の混合から構成されるため、NMR 信号も様々な水素化合物由来の NMR 成分を考慮しなければならない。しかし、臨床 MRI 装置での生体血流測定においては、血流を担う NMR 信号が水分子 H<sub>2</sub>O 由来のみであると仮定している。これを考慮したうえで、PASL を理解するために、基本的なシェーマを用意した (Fig. 1)。これは、y 軸方向が静磁場下でのプロトンの縦磁化強度 (M) を表し、十分緩和した状態を正、x 軸方向は反転パルス照射開始からの経過時間 (t) として表している。また、動脈血液は時間とともに頭側へ移動する。そこで位置情報も加味して表現することし、頸部付近の反転パルスを照射する領域 (ラベル領域) の頭側の境界を 0 点にとり、動脈血が頭側へ移動する場合の位置を正とし、その x 軸の正方向に灌流画像の撮影領域 (イメージング領域) が存在することと仮想した (Fig. 1A)。初めにラベル領域のすべてに反転パルスを印加する (Fig. 1B)。すると同部に含まれる血管内の水分子の磁化強度ベクトルも反転される。その後、血流と共に反転ベクトルをもつ水分子が脳組織に流れていく (Fig. 1C)。やがてこの反転ベクトルの水分子が脳組織に分布する (Fig. 1D)。これを見計らってラベル画像を撮影する。このラベル画像はすでに脳血流強調像ではあるものの、脳実質信号も混在している。そこで、反転パルスを印加しないコントロール画像を同様のタイミングで撮影する (Fig. 1E)。このコントロール画像からラベル画像を引算すれば、理論的には脳組織信号は消去され、血流分布のみを反映した画像を得られる。

### Q2TIPS による脳血流量定量方程式

Buxton<sup>20)</sup> らが唱えた理論を基に、ASL による脳血流量の定量化における一般的解法が明確に示された。また Wong らが発表した PASL の撮影シーケンスである QUIPPSII<sup>12)</sup> および

Q2TIPS<sup>14)</sup> は、大変有用かつ精度の高い脳血流マップ画像を生み出すことが可能となった。そして、Detre らのグループによる validation study<sup>8)</sup> を機に、製品版 Q2TIPS が市販化され (シーメンス・ジャパン株式会社、東京)、それまで特定機関での研究的利用から、一般臨床への応用が始まりつつある。ここでは PASL における基本的な手法を理解するため大まかな解説をする。Wong らが発表した Q2TIPS<sup>14)</sup> での定量に関する方程式として、

$$\Delta M(TI_2) = 2M_{0B} \cdot f \cdot TI_1 \cdot e^{-TI_2/T_{1B}} \cdot q$$

$$(TI_1 < \tau \text{ かつ } TI_1 + \Delta t < TI_2 < \tau + \Delta t) \dots \dots (1)$$

$$\text{ただし } q = e^{k \cdot TI_2} (e^{-k \cdot \Delta t} - e^{-k(TI_1 + \Delta t)}) / k \cdot TI_1$$

$$\text{かつ } k = 1/T_{1B} - 1/T_1'$$

ここで、 $\Delta M$  は 1 g の脳組織の磁化強度におけるスピン標識ありとなしでの差である。実際には、コントロール画像からラベル画像を引算した時の信号強度に当たる。 $M_{0B}$  は 1 mL の動脈血が静磁場でもつ磁化強度である。 $f$  は脳血流量で、(1) 式で扱う単位は mL/100 g/分ではなく mL/g/秒である。 $T_{1B}$  は動脈血の  $T_1$  値、 $T_1'$  は脳組織の  $T_1$  値、 $q$  は血液と脳組織とのスピン交換による  $T_1$  値遅延効果およびラベルされた血液が静脈によって脳組織から流出する効果を説明する補正係数 (ただし、実際には静脈による流出の影響は非常に小さいとされる)、 $\tau$  はラベル動脈血が脳組織内で飽和状態になり信号雑音比の向上が見られなくなる量のラベル動脈血がラベル領域から流出するまでの時間、 $\Delta t$  は反転パルスを印加後ラベル血液がイメージング領域に最初に到達するまでの遅延時間である。また  $TI_1$  と  $TI_2$  は任意に設定できるパラメータである。 $TI_1$  は反転パルス印加時から飽和パルスの印加開始までの経過時間であり、ラベルされた動脈血の血液量と関連する。 $TI_2$  はラベル領域での反転パルス印加時からイメージング領域での画像のデータ収集開始までの経過時間である。

この定量のための方程式を理解するために、

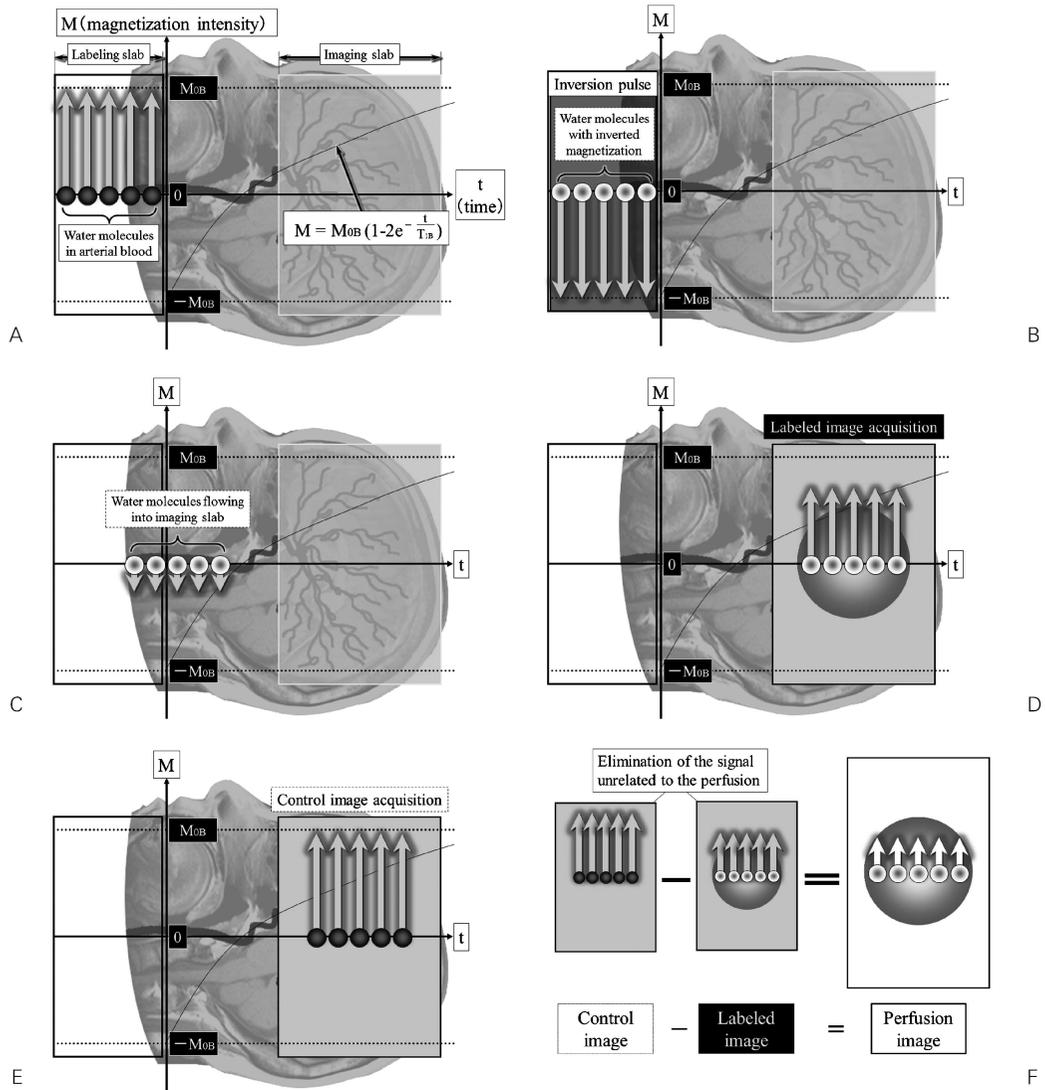


Fig. 1. The schematic graph for explaining the fundamentals of ASL-MRI. (A) X-axis and y-axis are the elapsed time (t) from applying the inversion pulse and the longitudinal magnetization intensity (M) of the arterial blood, respectively.  $M_{0B}$  represents the fully relaxed longitudinal magnetization intensity per unit volume. Since the arterial blood moves to the head side with time, x-axis could indicate the positional information. That is, the labeling slab and imaging slab are assumed to be at 0 point and at some positive distance from 0 point, respectively. The arterial blood is assumed to move to the positive direction of x-axis with time. (B) Magnetization intensity vector of the water molecules of the arterial blood is inverted when applying the inversion pulse on the labeling slab. (C) The water molecules with an inverted vector flow along with the blood into the brain tissue. (D) The labeled image is taken after the arterial blood reaches in the imaging slab. (E) The control image is also acquired in the same timing without the inversion pulse. (F) The perfusion image reflecting only the blood flow distribution is generated from the control image subtracted by the labeled image.

さきほど使ったシェーマをさらに詳しく設定を行ったうえで説明する (Fig. 2). すなわち, 脳組織ブロックを 1 g, 血管内の動脈血 1 mL の磁化強度を  $M_{0B}$ , 血管内には動脈血が血流量  $f$  (mL/g/秒) で流れているとする (Fig. 2A). 次にラベル領域のすべてに反転パルスを加した時間を経過時間 0 秒とする (Fig. 2B). その後, 経過時間  $TI_1$  秒後にラベル領域の頭側に飽和パルスを断続的に印加する (Fig. 2C). これによって, 経過時間 0 から  $TI_1$  秒の間にラベル領域から流れ出た動脈血のみがスピン標識を受けており, 残りは飽和パルスでスピン標識が消去される. 動脈血は血流量  $f$  で流れているから, 経過時間  $TI_1$  後のラベル血液の容量は  $f \cdot TI_1$  (mL) である. またラベル血液は経過時間 0 秒で反転後, 動脈血の  $T_1$  値である  $T_{1B}$  で緩和していくから, 経過時間  $TI_1$  後の 1 mL 当たりの磁化強度は  $M_{0B}(1-2e^{-TI_1/T_{1B}})$  で表される. さらにこのラベル血液が脳組織に到達し灌流するまで待ち, 経過時間  $TI_2$  秒後に, ラベル画像を撮影する. このとき, 全ラベル血液がもつ磁化強度の総量は  $M_{0B}(1-2e^{-TI_2/T_{1B}})f \cdot TI_1$  である (Fig. 2D). そして今度は, 反転パルスを印加しないコントロール画像を同様のタイミングで撮影する (Fig. 2E). この時ラベル無しの動脈血がもつ磁化強度の総量は  $M_{0B} \cdot f \cdot TI_1$  である. コントロール画像からラベル画像を引算して得られる実測の信号差  $\Delta M(TI_2)$  は,  $M_{0B} \cdot f \cdot TI_1$  から  $M_{0B}(1-2e^{-TI_2/T_{1B}})f \cdot TI_1$  を引算することにより,  $2M_{0B} \cdot f \cdot TI_1 \cdot e^{-TI_2/T_{1B}}$  が得られる (Fig. 2F). しかしながら, 実際には, 血液と脳組織とのスピン交換による  $T_1$  値遅延効果およびラベルされた血液が静脈によって脳組織から流出するため, 実測の信号差  $\Delta M(TI_2)$  は計算値  $2M_{0B} \cdot f \cdot TI_1 \cdot e^{-TI_2/T_{1B}}$  よりも低くなる. これを補正する補正項  $q$  を掛ける (文献によれば,  $T_{1B}$  が脳組織の  $T_1$  値である  $T_1'$  に近づくと  $q$  は 1 に近づくが, 経験的には 0.85~1.0 の値を示すとされる)<sup>11)</sup>. これによって(1)式が出来上がる.

ところが, (1)式は, 併記の通りパラメータ  $TI_1, TI_2$  が  $TI_1 < \tau$  かつ  $TI_1 + \Delta t < TI_2 < \tau + \Delta t$  である場合のみに成立する. それ以外の条件下においては以下の方程式で表せる.

$$\Delta M(TI_2) = 0 \quad (TI_2 < \Delta t) \dots\dots\dots (2)$$

$$\Delta M(TI_2) = 2M_{0B} \cdot f \cdot (TI_2 - \Delta t) \cdot e^{-TI_2/T_{1B}} \cdot q \quad (\Delta t < TI_2 < TI_1 + \Delta t) \dots\dots (3)$$

$$\Delta M(TI_2) = 2M_{0B} \cdot f \cdot TI_1 \cdot e^{-TI_2/T_{1B}} \cdot q \quad (TI_1 + \Delta t < TI_2 < \tau + \Delta t) \dots\dots (4)$$

(あるいは(1))

$$\Delta M(TI_2) = 2M_{0B} \cdot f \cdot \tau \cdot e^{-TI_2/T_{1B}} \cdot q \quad (\tau + \Delta t < TI_2) \dots\dots (5)$$

ただし

$$q = e^{k \cdot TI_2} (e^{-k \cdot \Delta t} - e^{-k \cdot TI_2}) / k \cdot (TI_2 - \Delta t) \quad (\Delta t < TI_2 < TI_1 + \Delta t)$$

$$= e^{k \cdot TI_2} (e^{-k \cdot \Delta t} - e^{-k(TI_1 + \Delta t)}) / k \cdot TI_1 \quad (TI_1 + \Delta t < TI_2 < \tau + \Delta t)$$

$$= e^{k \cdot TI_2} (e^{-k \cdot \Delta t} - e^{-k(\tau + \Delta t)}) / k \cdot \tau \quad (\tau + \Delta t < TI_2)$$

これらのうち, (2)式は反転パルス印加後からラベル血液が脳組織に流入する直前までの状態でこの間は血流信号が検出されない. (3)式はラベル血液が脳組織に流れ込んでいる途中の状態, 血流信号は検出されるものの過小評価になる. (4)(あるいは(1))は全ラベル血液が脳組織に灌流した状態である. また(5)式は,  $TI_1$  を延長させるとやがて全ラベル血液量が脳組織に流れ込むことになり, それ以上  $TI_1$  を延長させても信号差  $\Delta M(TI_2)$  は増加しなくなる状態を想定しており, その最大限に達する  $TI_1$  が  $\tau$  になる<sup>14)</sup>.

### 動脈血磁化強度 $M_{0B}$ の測定および算出方法

動脈血磁化強度  $M_{0B}$  は, 静磁場下で動脈血の縦磁化強度が十分緩和する程度の時間経過後, ラベル画像あるいはコントロール画像と同じ条件下でのシーケンスで撮影された画像 ( $M_0$  画像) から算出された 1 mL の動脈血の信

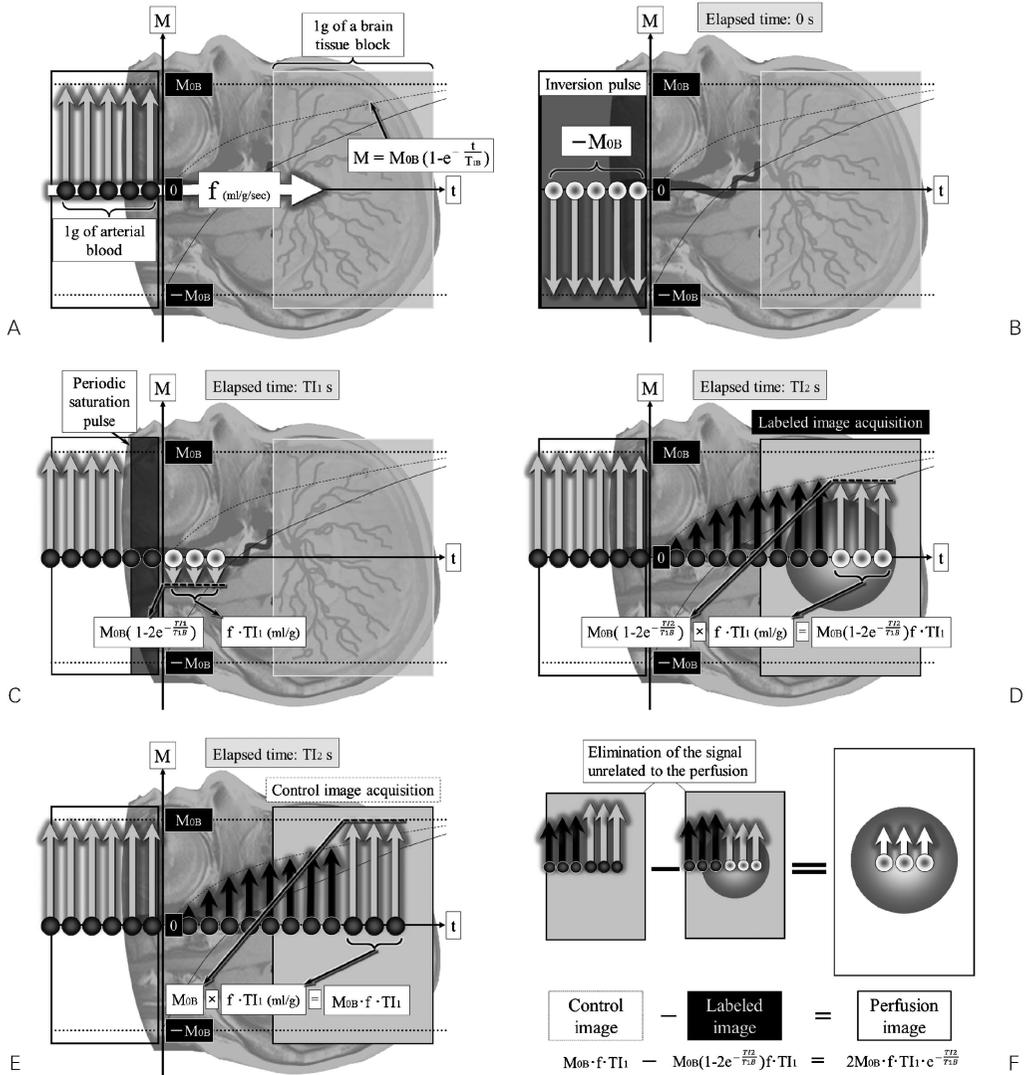


Fig. 2. The schematic graph for the blood flow quantification by Q2TIPS. (A) The magnetization intensity of 1 mL of the intravascular arterial blood is hypothesized as  $M_{0B}$  (no unit). The arterial blood is assumed as flowing at a blood flow rate of  $f$  (mL/g/s) into 1 g of a brain tissue block found in the imaging slab. (B) The elapsed time is set to 0 at the application of the inversion pulse to the labeling slab. (C) After the elapsed time of  $T_{I1}$ s, the periodic saturation pulse is performed. The labeled blood volume that is not saturated with the saturation pulse amounts  $f \cdot T_{I1}$  (mL). As the inverted magnetization of the labeled blood recovers with the arterial blood  $T_1$  value ( $T_{1B}$ ), the magnetization intensity per 1 mL after the elapsed time of  $T_{I1}$ s is expressed as  $M_{0B}(1-2e^{-T_{I1}/T_{1B}})$ . (D) The labeled image is taken at  $T_{I2}$  s when the labeled arterial blood is assumed to fully distribute in the brain tissue block. At this time, the total amount of the magnetization intensity of the labeled blood is  $M_{0B}(1-2e^{-T_{I2}/T_{1B}}) \cdot f \cdot T_{I1}$ . (E) Next, the control image to which the inversion pulse has not been applied is acquired with the same timing. At this time, the total amount of magnetization intensity of the unlabeled arterial blood is  $M_{0B} \cdot f \cdot T_{I1}$ . (F) The signal difference  $\Delta M(T_{I2})$  measured by subtracting labeled images from control images is theoretically equals  $2M_{0B} \cdot f \cdot T_{I1} \cdot e^{-T_{I2}/T_{1B}}$  which is calculated from the subtraction of  $M_{0B}(1-2e^{-T_{I2}/T_{1B}}) \cdot f \cdot T_{I1}$  from  $M_{0B} \cdot f \cdot T_{I1}$ .

号強度である。したがって通常  $M_0$  画像は、ASL シーケンスを撮影する前に  $M_0$  画像を取得し、それを用いて測定することになる。ところが、当然ながら動脈血は生体内に静止した状態でプールされている組織構造はないため、事実上正確な測定は困難である。そこで、いくつかの代替の測定値から算出している。Wong らは動脈血の代わりに上矢状静脈洞内の静脈血の縦磁化強度  $M_{0B}$  を利用している<sup>12),14)</sup>。これは頭蓋内にリンパ組織がないため、静脈血と動脈血の水分量は同等であるとの仮定を根拠としている。しかし、ラベル画像の解像度は低く、上矢状静脈洞に関心領域 (region-of-interest, 以下 ROI) を設定して正確に測定するのは実際上困難である。そこで、まずプロトン密度強調像 (proton density weighted image, 以下 PD 画像) で測定する血液の信号値と白質の信号値を測定する。それらの信号値の比  $R$  は陽子密度の比とほぼ等しいので、 $M_0$  画像で測定されるべき縦磁化強度  $M_{0B}$  と、白質の縦磁化強度  $M_{0WM}$  との比とほぼ等しいと考えられる。すなわち、

$$M_{0B} = R \cdot M_{0WM} \dots \dots \dots (6)$$

Wong らは  $M_0$  画像としてエコープラナー法 (echo planar imaging technique, 以下 EPI) を利用している。その EPI で繰り返し時間 (repetition time, 以下 TR) を  $\infty$ , 実効エコー時間 (effective echo time, 以下実効 TE) を  $TE_{eff}$ , 血液の信号強度を  $S_{0B}$ , 血液の  $T_2^*$  値を  $T_{2^*B}$ , 白質の信号強度を  $S_{0WM}$ , 白質の  $T_2^*$  値を  $T_{2^*WM}$ , とすると、(6)は

$$\frac{S_{0B}}{e^{-TE_{eff}/T_{2^*B}}} = R \cdot \frac{S_{0WM}}{e^{-TE_{eff}/T_{2^*WM}}} \dots \dots \dots (7)$$

$$\leftrightarrow S_{0B} = R \cdot S_{0WM} \cdot e^{(1/T_{2^*WM} - 1/T_{2^*B}) TE_{eff}} \dots \dots \dots (7)$$

となり、PD 画像の白質、上矢状静脈洞内の静脈血、および  $M_0$  画像の白質を測定することにより、 $S_{0B}$  が算出される。一方  $\Delta M(TI_2)$  は実際にはコントロール画像とラベル画像の差分信

号値だが、 $S_{0B}$  と同じ TE を用いた EPI 画像からの差分値なので問題は生じない。しかし、この方法では付加的な PD 画像の取得と、マニュアル ROI 測定が必要であり煩雑である。

一方、Wang らは脳組織-血液間の水分比率係数 brain-blood partition coefficient for water ( $\lambda$ ) を利用している<sup>8)</sup>。単位として (組織内水分グラム)/(脳組織グラム)/(血液内水分ミリリットル)/(血液ミリリットル)<sup>8)</sup> が利用されている。前述したとおり、生体血流測定においては、血流を担う NMR 信号が水分子  $H_2O$  由来であると仮定しているから、脳組織の磁化強度を  $M_0$  とすると

$$\lambda = \frac{\text{tissue water content}}{\text{blood water content}} = \frac{M_0}{M_{0B}}$$

$$\leftrightarrow M_{0B} = \frac{M_0}{\lambda} \dots \dots \dots (8)$$

が成り立つ。さらに脳組織の  $\lambda$  はあらゆる部位で一定であると仮定の元に  $M_0$  画像で得られた脳組織信号値に  $\lambda$  をピクセルごとに算出したものを利用している。これにより完全自動化された CBF マップ画像作成が可能となり、現在の製品化 Q2TIPS はこれが基になっている。

### Q2TIPS 製品版

(2)-(5)式は、血流量  $f$  が一定と言う条件下で、 $TI_2$  を 0 から徐々に増加した場合の変化を反映している。したがって、 $f$  が変化するような状態、特に脳梗塞や脳血管狭窄閉塞症など血流低下や血流速度低下が起こるような患者では、適合式を選択するかあるいは  $TI_1$  と  $TI_2$  を調節することが必要である。しかし、製品版の Q2TIPS では CBF 算出に下記の方程式のみが用いられている。

$$\Delta M(TI_2) = 2\alpha M_0 / \lambda \cdot f \cdot TI_1 \cdot e^{-TI_2/T_{1B}} \dots \dots \dots (9)$$

これは(4) (あるいは(1)) 式の  $M_{0B}$  の代わ

りに前述の  $M_0/\lambda$  を代入し,  $q$  を 1 と仮定し, 反転パルス効率として  $\alpha$  を代入したものである. また製品版では  $\alpha$  を 95% と設定している. この単一式をあらゆる血流の状態に適応する実際的な状況下では, ASL で測定した脳血流値と真の脳血流値に差異が生じるが, これを大まかに把握する方法として, 以下の式を提示する.

$$f' = 0 \quad (0 < f < f_{min}) \quad \dots\dots\dots (A)$$

$$f' = \frac{TI_2}{TI_1} \cdot (f - f_{min})$$

$$\left( f_{min} < f < \frac{TI_2}{TI_2 - TI_1} \cdot f_{min} \right) \quad \dots\dots\dots (B)$$

$$f' = f \quad \left( \frac{TI_2}{TI_2 - TI_1} \cdot f_{min} < f < f_{peak} \right) \quad \dots\dots\dots (C)$$

$$f' = f_{peak} \quad (f_{peak} < f) \quad \dots\dots\dots (D)$$

ここで,  $f'$  は ASL で測定された脳血流値,  $f$  は真の脳血流値を指している. (A)式について説明すると,  $f_{min}$  は任意に設定した  $TI_2$  でコントロール画像とラベル画像の信号差  $\Delta M(TI_2)$  が検出され得る最小の脳血流値である. すなわち  $f$  が  $f_{min}$  に達しない限り,  $f'$  は ASL で検出し得ず, 0 のままである. なお, ラベル血液がイメージ領域にたどり着くまでの経路における仮想的な動脈血管内容積を  $v_1$  とすると,  $v_1 = f_{min} \cdot TI_2$  が成り立つ. つぎに(B)について説明すると, 脳血流値が  $f_{min}$  より増加しても  $f'$  は  $f$  よりも過小評価される. これは, 本来なら(3)式を使用すべきであるが,  $f'$  は(4)式を使って算出されるためである. したがって,

$$2M_{0B} \cdot f' \cdot TI_1 \cdot e^{-TI_2/TI_1} \cdot q$$

$$= 2M_{0B} \cdot f \cdot (TI_2 - \Delta t) \cdot e^{-TI_2/TI_1} \cdot q$$

$$\leftrightarrow f' = \frac{TI_2 - \Delta t}{TI_1} \cdot f \quad \dots\dots\dots (10)$$

一方, 脳血流値  $f$  が増加すると  $\Delta t$  は短くなっていく. ここで, ラベル血液は同じ経路を通ると仮定すると,

$$v_1 = TI_2 \cdot f_{min} = \Delta t \cdot f \quad \dots\dots\dots (11)$$

が成り立つ. これを代入すると, (B)式になる. また  $f$  がさらに増加するとやがて  $f'$  は(4)式が有効になるので, やがて(C)式である  $f' = f$  が成り立つ. この条件としては  $(TI_2)/(TI_2 - TI_1) \cdot f_{min} < f$  の状態になった時であるが, これは(B)の  $f'$  の代わりに  $f$  を代入して得られる. またやがて,  $f$  が増大しても  $\Delta M(TI_2)$  が変化しなくなり,  $f'$  は特定の血流値  $f_{peak}$  で一定となる. これが(D)式である. これはラベル領域でのラベル血液量が最大限に達したからであり, この最大血液量を  $v_{label}$  とすると  $v_{label} = f_{peak} \cdot TI_1$  が成り立つ. もし, ラベル領域のサイズを無限大に拡大できる条件下では, 1g 脳組織の脳血液量 (cerebral blood volume; CBV) =  $f_{peak} \cdot TI_1$  となる.

これら(A)-(D)式をグラフ化したものが Fig. 3 である. このグラフにおける太線は  $TI_1 = 700, TI_2 = 1800$  (ms) の条件下で, 測定対象が  $f_{min} = 20$  (mL/100 g/min),  $f_{peak} = 90$  (mL/100 g/min) であった場合を想定している. また, この同じ対象に対して,  $TI_2 = 2400$  (ms) に変更したのが細線である. すなわち, 同じ対象患者に対して, 反転パルス印加から画像データ取得開始までの経過時間を, 二つの異なる条件下で撮影して得られた脳血流値を想定している. 細線は太線に比べて, (C)式の範囲が延長すなわち真の血流値に一致する範囲が拡大し, かつ(B)式での傾きが急峻になることを示唆している. したがって, 正確な脳血流測定のためには  $TI_2$  を延長が理想的であることがわかる. しかし,  $TI_2$  延長により SN 比の低下をも招来するため, 正確な脳血流測定の効果打ち消してしまう可能性も考えられる. したがって実際には  $TI_2$  の延長と共に, SN 比を改善する工夫を講ずることも必要となろう. なお, 人間の脳には複数の供血経路が存在すること, 脳血流量が低下する状況では様々な側副路が形成・発達すること等から, 実際にはこの方程式に一致す

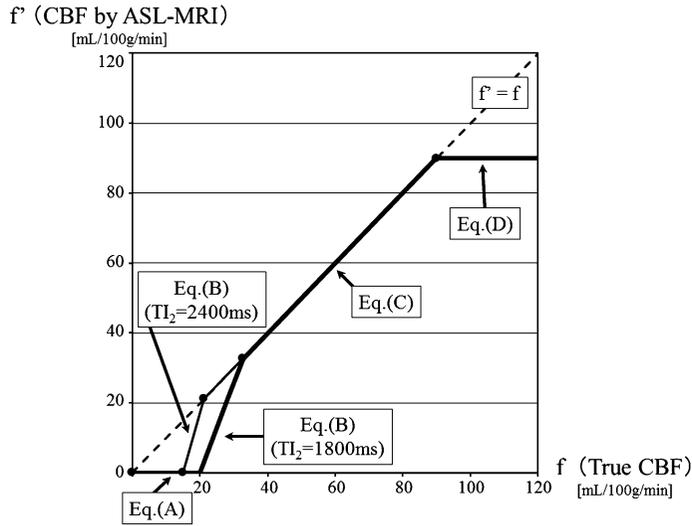


Fig. 3. The virtual graph showing the relationship between true CBF ( $f$ ) and CBF ( $f'$ ) measured by ASL-MRI with fixed  $TI_1$  and  $TI_2$ . The thick line is made with 700 ms of  $TI_1$ , 1800 ms of  $TI_2$ , 90 (mL/100 g/min) of  $f_{peak}$ , and 20 (mL/100 g/min) of  $f_{min}$ . The thin line represents the state in which  $TI_2$  is changed to 2400 (ms). Equation (A) shows the situation in which no signal difference is obtained by ASL-MRI due to the low value of  $f$  and  $f'$  is therefore a state of 0. Equation (B) means that the signal difference can be measured with ASL when  $f$  increases but  $f'$  is still lower than  $f$ . However, Equation (C), that is,  $f' = f$  holds when  $f$  increases further. When the signal difference eventually stops changing even though  $f$  increases,  $f'$  becomes fixed at a specific blood flow value of  $f_{peak}$ . The thin line expresses that when  $TI_2$  is changed from 1800 to 2400 ms in the same condition, the range of Equation (C) is extended and the inclination of the Equation (B) becomes steep as compared with the thick line.

るとは限らない。あくまで ASL で測定した脳血流値と真の脳血流値の差異を大まかに把握する目的で簡略化した数式であることを再度強調しておきたい。

### 最後に

ASL-MRI による脳血流量定量を説明する数式を理解することは容易ではない。本稿がその基本構造を理解する助けになれば幸いである。また、これら数式の中には留意すべき様々な仮定条件を含有しており、その適応条件と例外事

項を理解しておくこともピットフォールに陥らないために大切である。しかしながら、数式はあくまでも複雑な現象を単純化した様式でしかない。雑多な現象から成る複雑系を探求するには、根幹を見通す想像力こそ重要であると信じる。

### 文献

- 1) Detre JA, Leigh JS, Williams DS, Koretsky AP : Perfusion imaging. Magn Reson Med 1992; 23: 37-45

- 2) Wang J, Alsop DC, Li L, Listerud J, Gonzalez-At JB, Schnall MD, Detre JA : Comparison of quantitative perfusion imaging using arterial spin labeling at 1.5 and 4.0 Tesla. *Magn Reson Med*, 2002; 48: 242-254
- 3) Williams DS, Detre JA, Leigh JS, Koretsky AP : Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 212-216
- 4) 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
- 5) Dai W, Garcia D, de Bazelaire C, Alsop DC : Continuous flow-driven inversion for arterial spin labeling using pulsed radio frequency and gradient fields. *Magn Reson Med* 2008; 60: 1488-1497
- 6) Jarnum H, Steffensen EG, Knutsson L, et al. : Perfusion MRI of brain tumours: a comparative study of pseudo-continuous arterial spin labelling and dynamic susceptibility contrast imaging. *Neuroradiology* 2010; 52: 307-317
- 7) Alsop DC, Detre JA : Multisection cerebral blood flow MR imaging with continuous arterial spin labeling. *Radiology* 1998; 208: 410-416
- 8) Wang J, Licht DJ, Jahng GH, Liu CS, Rubin JT, Haselgrove J, Zimmerman RA, Detre JA : Pediatric perfusion imaging using pulsed arterial spin labeling. *J Magn Reson Imaging*. 2003; 18: 404-413
- 9) Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, et al. : Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 5675-5679
- 10) Edelman RR, Siewert B, Darby DG, Thangaraj V, Nobre AC, Mesulam MM, Warach S : Qualitative 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
- 11) Wong EC, Buxton RB, Frank LR : Implementation of quantitative perfusion imaging techniques for functional brain mapping using pulsed arterial spin labeling. *NMR Biomed* 1997; 10: 237-249
- 12) Wong EC, Buxton RB, Frank LR : Quantitative imaging of perfusion using a single subtraction (QUIPSS and QUIPSS II). *Magn Reson Med* 1998; 39: 702-708
- 13) Golay X, Stuber M, Pruessmann KP, Meier D, Boesiger P : Transfer insensitive labeling technique (TILT): application to multislice functional perfusion imaging. *J Magn Reson Imaging* 1999; 9: 454-461
- 14) Luh WM, Wong EC, Bandettini PA, Hyde JS : QUIPSS II with thin-slice T1 periodic saturation: a method for improving accuracy of quantitative perfusion imaging using pulsed arterial spin labeling. *Magn Reson Med* 1999; 41: 1246-1254
- 15) Petersen ET, Lim T, Golay X : Model-free arterial spin labeling quantification approach for perfusion MRI. *Magn Reson Med* 2006; 55: 219-232
- 16) Garcia DM, Duhamel G, Alsop DC : Efficiency of inversion pulses for background suppressed arterial spin labeling. *Magn Reson Med* 2005; 54: 366-372
- 17) Kwong KK, Chesler DA, Weisskoff RM, Donahue KM, Davis TL, Ostergaard L, Campbell TA, Rosen BR. MR perfusion studies with T1-weighted echo planar imaging. *Magn Reson Med* 1995; 34: 878-887
- 18) Look DC, Locker DR. Time saving in measurement of NMR and EPR relaxation times. *Rev Sci Instrum* 1970; 41: 250-251
- 19) Petersen ET, Lim T, Golay X. Model-free arterial spin labeling quantification approach for perfusion MRI. *Magn Reson Med* 2006; 55: 219-232
- 20) Buxton RB, Frank LR, Wong EC, Siewert B, Warach S, Edelman RR. A general kinetic model for quantitative perfusion imaging with arterial spin labeling. *Magn Reson Med* 1998; 40: 383-396

## **Schematic Interpretation of Quantitative Arterial Spin-labeling MR Imaging using Q2TIPS**

Tomoyuki NOGUCHI, Masashi NISHIHARA, Yukiko HARA,  
Tetsuyoshi HIRAI, Yoshiaki EGASHIRA, Shinya AZAMA,  
Hiroyuki IRIE

*Department of Radiology, Faculty of Medicine, Saga University  
5-1-1, Nabeshima, Saga, Saga 849-8505*

Various arterial spin-labeling magnetic resonance imaging (ASL-MRI) techniques have developed, each of which has its own analytical equations for measuring absolute cerebral blood flow (CBF). However, the properties of these equations are mostly difficult to comprehend and the misunderstanding of the prerequisites or limits in quantification of CBF might cause serious problems. We visually interpreted the mathematical formula of ASL-MRI and showed the system of CBF measurement using QUIPSS II with thin-slice TI<sub>1</sub> periodic saturation (Q2TIPS) and graphic explanations to aid understanding of the principle of CBF measurements based on ASL-MRI.