

イヌの Phase-Contrast Magnetic Resonance  
Imaging (PC-MRI) による  
頭蓋内評価の基礎研究と臨床応用

酪農学園大学大学院

獣医学研究科

臨床獣医学 伴侶動物医療学 画像診断学

堀 あい

伴侶動物医療教育分野 画像診断学教育ユニット

指導教員 教授 中出 哲也

2021 年度

## 目 次

	頁
凡 例	
緒 言	1
第I章 PC-MRI 法による健常犬の脳底動脈流速測定 ；超音波検査と MRI 検査との比較	4
1. 小 緒	5
2. 材料と方法	7
1) 供試動物	7
2) 麻酔	7
3) 使用機器	8
4) 実験方法	8
5) 統計方法	13
3. 結 果	14
4. 考 察	19
5. 小 括	23
第 II 章 PC-MRI 法を用いた脳底動脈および脳脊髄液動態の評価 ；高張液投与による頭蓋内環境変化の影響	24
1. 小 緒	25
2. 材料および方法	27
1) 供試動物	27
2) 麻酔方法	27
3) MRI 検査	28
4) 実験方法	31
5) 統計学的分析	31
3. 結 果	32
4. 考 察	36
5. 小 括	42

第 III 章 臨床症例における PC-MRI 法を用いた犬の脳脊髄液動態評価	43
1. 小 緒	44
2. 材料および方法	47
1) 対象動物	47
2) 麻酔方法	47
3) MRI 検査	48
4) 画像分析	49
5) 統計学的分析	50
3. 結 果	51
4. 考 察	59
5. 小 括	63
総 括	64
謝 辞	68
引用文献	69
英文要約	76

## 凡例

CBF; cerebral blood flow

CSF; cerebrospinal fluid

CT; X-ray computed tomography

Dia; 拡張期血圧 (diastolic blood pressure)

ET CO<sub>2</sub>; 終末呼気二酸化炭素分圧 (partial pressures of end-tidal CO<sub>2</sub>)

ETSEV; 終末呼気セボフルラン濃度 (partial pressures of end-tidal sevoflurane)

FOV; field of view

MABP; 平均血圧 (mean arterial blood pressure)

MRI; magnetic resonance imaging

PC-MRI; phase-contrast magnetic resonance imaging

Sys; 収縮期血圧 (systolic blood pressure)

US; ultrasonography

VENC; velocity encoding

## 緒 言

核磁気共鳴画像法 (Magnetic resonance imaging, MRI) とは、体内に存在するプロトンの歳差運動を利用し画像化するモダリティであり、X線検査、超音波検査 (US 検査)、および X-ray computed tomography 検査 (CT 検査) といった他の画像検査法に比較して組織分解能に優れ、骨のアーティファクトを受けづらいという利点から、人医療では MRI 検査が頭蓋内疾患や脊髄疾患の診断に用いられることが非常に多い[5, 6, 26, 28, 29, 51, 54, 58]。わが国の獣医療においても、1989年に東京大学附属家畜病院に CT 診断装置、および 1994年に山口大学附属家畜病院に MRI 診断装置が導入されて以来、頭蓋内疾患や脊髄疾患を疑う犬猫をはじめウシなどの動物に対して MRI 検査などの画像検査を実施し、その病因が究明されている[8-10, 12, 13, 17, 22-25, 31, 34, 44, 46, 53, 57]。しかしながら、獣医療における MRI 検査は構造的異常を検出することにとどまるものであった[8, 12, 17, 22, 23, 25, 31, 34, 46, 53, 57]。

近年、犬においても中枢神経系の質的異常を描出する MRI 撮像法が検討され、その有用性が確認されている[9]。言い換えれば、MRI 検査は、水頭症、脳腫瘍、および急性脳症など病因の有無を確認する“存在診断”検査から、病因の種類、神経細胞の変化、および頭蓋内の状態把握が可能な描出に特化した撮像方法を導入した“質的診断”検査に進化し、中枢神経系疾患を有する動物の頭蓋内環境のより詳細な把握や予後診断への活用が期待される。

位相コントラスト法 (Phase-contrast MRI, PC-MRI 法) は、血液などの流体成分と静止組織を識別することで画像化して軟部組織の質的变化をとらえる MRI 撮像法の一つであり、特に流動的に動くプロトンに対し利用され、双極傾斜磁場を用いてプロトンの位相差から速度を計測する撮像方法である。PC-MRI 法はあらゆる関心領域 (Region of interest, ROI) 内の流速を高い精度で測定できるため、非侵襲的流速測定に有用であり、人医療では頭蓋内領域において脳底動脈血流や脳脊髄液 (CSF) の流速測定に用いられている [5, 6, 9, 16, 21, 26, 28, 29, 33, 36-40, 47, 51, 54, 58]。人医療における PC-MRI 法を利用した脳底動脈血流速測定に関する研究では、脳底動脈の血流速は脳血流 (CBF) と相関関係があることが報告されており、脳虚血の診断や脳圧を推定する方法として検討されている [16, 26, 29, 51, 54]。例えば、人医療の MRI 検査においては、脳室の拡張程度を評価するとともに、PC-MRI 法による CSF 流速測定などの CSF 動態の評価を加えた“質的診断”を実施し、症候性水頭症と無症候性水頭症の鑑別や正常圧水頭症の推定によって治療方針を決定している [5, 6, 28, 36, 37, 47, 58]。しかしながら、獣医療においては PC-MRI 法に関する研究報告が少なく [9]、頭蓋内に関して臨床応用した検討は未だ実施されていない。そのため、MRI 検査にて動物の水頭症の診断を行う場合、症例の臨床徴候に加え、脳室の拡張、脳圧亢進の有無、およびそのほかの基礎疾患の有無などの所見を用いて病変の“存在診断”を下すのみにとどまっている現状にある [8, 23, 24, 30, 31, 34, 44, 46, 53, 55, 57]。

以上のことから、本研究では、獣医療における MRI 検査を中枢神経系疾患の

有無を確認する“存在診断”検査から、頭蓋内環境の把握や中枢神経系疾患の予後診断を可能とする“質的診断”検査へ進化させることを目的とし、犬の PC-MRI 法による脳底動脈および CSF の撮像方法と CSF 動態の評価法を検討した。まず、第 I 章では、PC-MRI 法の有用性を検討するために、既に臨床応用されている超音波検査と MRI 検査で得られた流速の値を比較し、互換性を確認した。次いで、第 II 章では、頭蓋内環境を変化させた状況下にて脳底動脈流速と CSF 流速がどのように変化するか検討するとともに、臨床応用する際にどのような所見が得られるかを推測した。これらの結果をもとに、第 III 章では、本学附属動物医療センターに来院した頭蓋内疾患を有する犬に対し PC-MRI 法を実施し、その臨床的有用性について検討した。

## 第 I 章

PC-MRI 法による犬の脳底動脈流速測定

: 超音波検査と MRI 検査との比較



## 1. 小 緒

CT、MRI、および超音波検査法は、頭蓋内環境の非侵襲的評価のために、獣医療で使用されている[8-10, 12, 13, 17, 22-25, 30, 31, 34, 44, 46, 53, 55, 57]。特に超音波ドップラー法は、これらの症例の脳底動脈の流れによって頭蓋内圧を推定することができ、その所見は臨床症状との関連性が高いと報告されている[44]。この撮像法は犬の CBF を予測でき、さらに、海馬などの神経細胞への損傷の程度を推定することができる[18, 19]。超音波検査は非侵襲的で麻酔を用いずに検査ができる点において有用であるが、MRI 検査に比べ頭蓋内領域の組織分解能に劣る、骨のアーチファクトにより頭蓋内全体の評価が困難、および検査者によって検査結果に差がある、などの欠点がある。

MRI 検査における流速測定の一つとして、PC-MRI 法があげられる。PC-MRI 法は、プロトンのスピンに対して正負を入れ替えた 2 種類の傾斜磁場（双極傾斜磁場）を印加し、その 2 回の受信信号差を利用して画像化する方法である。静止した組織では 1 回目の撮像においても 2 回目においても位相の変化は生じないが、常に移動している血液は 1 回目に励起された血液は流れ去り、2 回目に励起された血液が新たに励起を受ける。その為、流れが存在する部位のみ位相差が発生し、画像化される。双極傾斜磁場の大きさ（Velocity encoding, VENC）を調整することで標的とする流体のみを描出することが可能となり、非侵襲的に流速を常に一定に客観的に評価することができる[5, 6, 16, 26, 28, 29, 36, 37, 47,

51, 54, 58]。人医療では、PC-MRI 法によって得られた血流速度測定の臨床的有用性が報告されている[16, 26, 29, 51, 54]。PC-MRI 法による脳底動脈血流速度の測定は、くも膜下出血時の脳循環の予測および脳動脈瘤や動脈血管閉塞時の診断に役立つことが実証されている[1, 26, 29, 51, 54]。また、ステントを動脈に留置する前後の CBF の評価に関する報告では、治療効果の評価に役立つと期待されている[51]。加えて、PC-MRI 法では形態学的変化が観察されない脳底動脈の血流速度を測定できるため、人のめまいの原因の診断に役立つことが報告されている[29, 54]。

人医療では、PC-MRI 法による脳血流速度の測定方法は、従来の超音波ドプラー法と有意な相関があると認識されており、構造的情報を取得することに加えて、治療の診断と評価のための補足的な有用な方法の一つと考えられている[32, 38, 40]。獣医療においては、MRI 検査によりキャバリア・キング・チャールズ・スパニエルズの脳脊髄液の流れと脊髄空洞症の関連性が報告されている[9]。しかし、獣医療においては犬の脳底動脈を PC-MRI 法にて評価した報告はなく、そもそも PC-MRI 法の評価方法としての価値については議論の余地がある。

そこで本章では、PC-MRI 法の獣医療における臨床応用を評価するための基礎研究として、脳底動脈を対象とし、すでに確立されている超音波ドプラー法と PC-MRI 法を比較検討し、PC-MRI 法の流速測定の妥当性、有用性について考察した。

## 2. 材料と方法

### 1) 供試動物

この研究は前向き研究であり、酪農学園大学の実験動物委員会によって承認された（承認番号 VH16B21, VH19B17）。供試動物には、年齢  $6.3 \pm 1.6$  歳（平均  $\pm$  標準偏差, 3 歳 2 か月  $\sim$  9 歳 3 ヶ月）および体重  $11.3 \pm 1.4$  kg（8.9  $\sim$  12.8 kg）の 12 頭の健康なビーグル犬（オス 6 頭とメス 6 頭）を用いた。供試犬は学内で繁殖飼育されているか、商業供給業者（吉木農場, 北山ラボ株式会社, 岐阜）から購入され、酪農学園大学が作成した「実験動物の飼育と使用の手引き」の原則に従って飼育された。すべての供試犬は、一般的な身体検査、血球数、生化学的血液検査に基づいて健康であることを確認した。対象動物は、実験のために麻酔前 12 時間の絶食と約 2 時間の飲水制限を行った。

### 2) 麻酔

供試犬は、実験開始前に 12 時間以上の絶食を行い、実験 2 時間前まで自由飲水とした。前肢の橈側皮静脈に 22G の留置針を設置し、麻酔導入薬としてプロポフォル（プロポフロ 28<sup>®</sup>, ズエティス・ジャパン, 東京）7 mg/kg を静脈内投与した。顎の緊張など脱力を確認した後、直ちに気管内挿管を実施し、純粋な酸素吸入下でセボフルラン（セボフロ<sup>®</sup>, ズエティス・ジャパン）にて麻酔維持した。麻酔中は、呼吸回数 12 回/分の人工呼吸下にて呼吸管理を行なった。麻

酔モニタリングには患者監視装置（動物用生体情報モニタ BP-508<sup>®</sup>, フクダ電子株式会社, 東京）を用い、心電図 II 誘導、心拍数（HR）、オシロメトリック法で非観血的に測定した収縮期血圧（Sys）、拡張期血圧（Dia）、平均血圧（MABP）、終末呼気二酸化炭素分圧（ETCO<sub>2</sub>）、および終末呼気セボフルラン濃度（ETSEV）を、麻酔導入後 5 分毎と脳底動脈計測開始時に記録した。

### 3) 使用機器

超音波検査にはデジタル超音波診断装置（HI Vision Preirus<sup>®</sup>, 日立アロカメディカル株式会社, 東京）およびプローブ（セクタ型深触子 EUP-S52, 日立アロカメディカル株式会社）を用い、脳底動脈の流速を描出した。MRI 検査には 1.5 テスラの MRI 断層撮影装置（SIGNA Creator 1.5T<sup>®</sup>, GE ヘルスケアジャパン株式会社, 東京）を用い、脳底動脈の撮影を行った。その際、コイルは Surface 型 4 チャンネルフレックスコイル（Small Flex Coil, GE ヘルスケアジャパン株式会社）を使用した。

### 4) 実験方法

実験は前向き研究であり、超音波検査と MRI 検査にてそれぞれ脳底動脈の描出を行い、その流速を測定して比較した。また、麻酔導入後の麻酔経過時間の影響を考慮し、Group A 6 頭は超音波検査を先に行った後に MRI 検査を行い、Group B 6 頭は反対に MRI 検査を行った後に超音波検査を行った。

実験条件を一致させるため、供試動物は超音波検査および MRI 検査において全身麻酔下で行い、一定の麻酔管理とした。超音波検査では、供試犬を横臥位にし、頸部を 90 度に屈曲させポジショニングした。頸部を剃毛後、デジタル超音波診断装置を用いて、B モード (3-3.5MHz, 角度補正: $<40^{\circ}$ ) で正中矢状断面にて脳幹の腹側面を走行する脳底動脈を確認した。更に、カラードプラを用いて超音波ビームが血流に沿った方向になるよう走査し、パルスドプラにて脳底動脈の流速波形 (Fig. 1-1) を得て流速測定を行った[44]。流速測定は 3 回行い、収縮期流速 ( $V_s$ )、拡張期流速 ( $V_d$ )、および平均流速 ( $V_m$ ) のそれぞれの平均値を求め、MRI 検査との比較に使用した。

MRI 検査では、超音波検査の描出部位に一致した椎骨動脈分岐の頭側～後小脳動脈分岐の尾側を測定部位とした (Fig.1-2) [12]。まず、T2-weighted image (T2WI) 横断像と矢状断像を撮影して測定部位の解剖学的位置を確認し、PC-MRI 法で流速を計測した。T2WI 横断像は TR: 4000ms、E: 96.4-108 ms、slice thickness: 3.5 mm、FOV: 14 × 7 cm、T2WI 矢状断像は TR: 3000-3300 ms、TE: 99.2-100 ms、slice thickness: 3.0 mm、FOV: 17 × 8.5 cm、および PC-MRI 像は VENC: 50-80 cm/sec、TR: 27-32 ms、TE: 6.6- 6.7 ms、slice thickness: 4.0 mm、FOV: 15×15 cm<sup>2</sup> で撮像した。T2WI 横断像で流速測定部位の脳底動脈径 (背腹側, 左右側; mm) を 3 回計測して平均値を求めた (Fig. 1-2)。得た流速波形 (Fig. 1-3) より、収縮期流速に対応する最大流速 ( $V_s$ ) と拡張期に対応する流速 ( $V_d$ ) を記録し、得られたすべての流速値を加算平均して平均流速 ( $V_m$ ) を求めた。

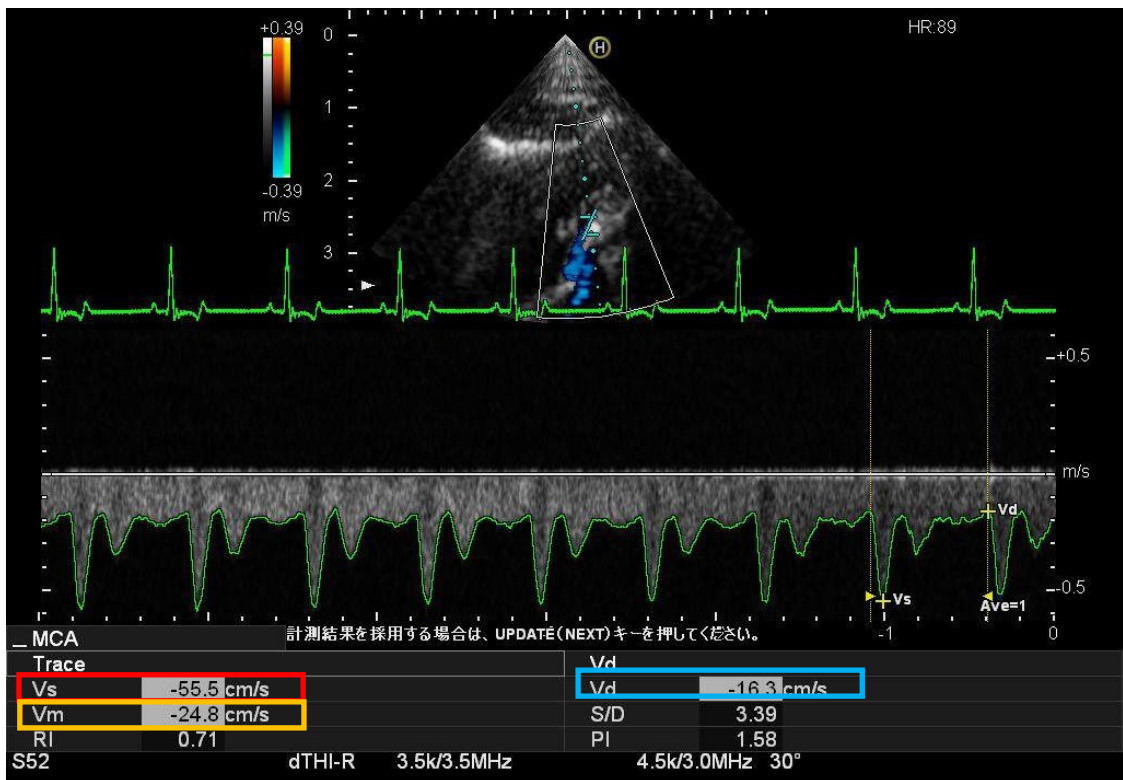


Fig.1-1 超音波検査による脳底動脈の流速測定部位

B モード (3-3.5MHz, 角度補正: $<40^{\circ}$ ) で正中矢状断面にて脳幹の腹側面を走行する脳底動脈を確認し、カラードプラを用いて超音波ビームが血流に沿った方向になるよう走査し、パルスドプラにて脳底動脈の流速波形を得て流速測定を行った。流速測定は 3 回行い、収縮期流速 (Vs: 赤枠)、拡張期流速 (Vd: 青枠)、および平均流速 (Vm: 黄枠) のそれぞれの平均値を求めた。

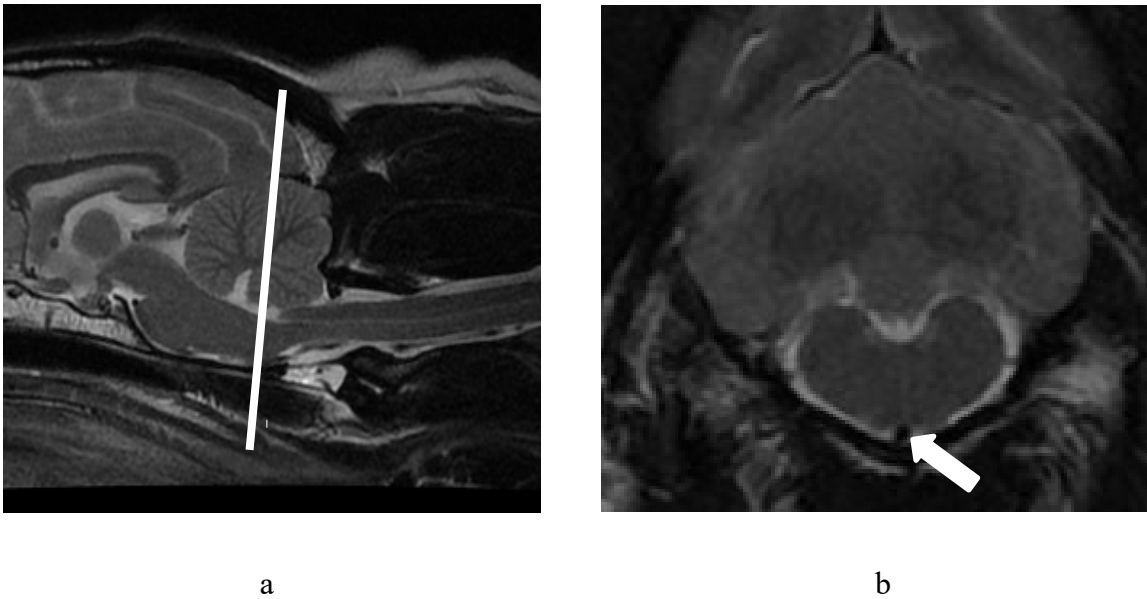
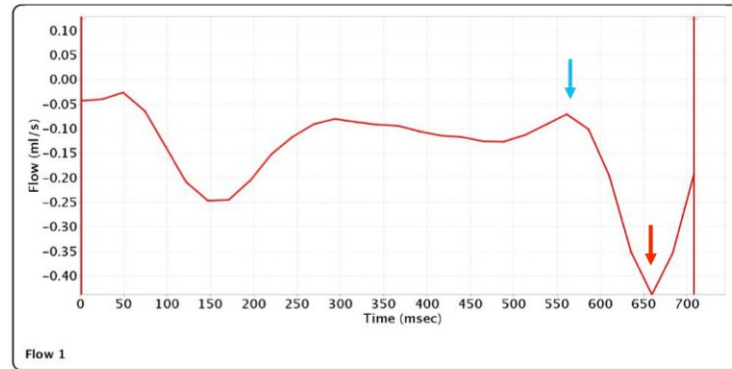


Fig. 1-2 T2-weighted image (T2WI) の矢状断像および横断像

矢状断像 (a) および横断像 (b) にて PC-MRI 法による撮像部位を決定した。矢状断像で示した部位 (白線) が PC-MRI 法に用いた部位であり、横断像で示した断面が実際に PC-MRI 法で撮像に使用した部位の横断像である。椎骨動脈、後小脳動脈の分岐が認められず、血管に対し直行した断面で撮像を行なった。T2WI 横断像より脳底動脈 (矢印) の左右および背腹側の直径を測定し、脳底動脈の大きさを測定した。



Velocity:Flow 1-Main PA		
Phase	PeakPosVel(cm/s)	PeakNegVel(cm/s)
1	0	-7.25
2	0	-5.96
3	0	-3.81
4	0	-8.25
5	0	-17.1
6	0	-27
7	0	-33.2
8	0	-32.6
9	0	-26.3
10	0	-19
11	0	-14.8
12	0	-13.1
13	0	-11.7
14	0	-11.1
15	0	-11.2
16	0	-11.9
17	0	-13.4
18	0	-14.6
19	0	-15.2
20	0	-15.5
21	0	-15
22	0	-13.6
23	0	-12
24	0	-10.5
25	0	-12.7
26	0	-23.3
27	0	-41.8
28	0	-52.8
29	0	-43.2
30	0	-24.8

Fig.1-3 PC-MRI 法 による脳底動脈の流速測定

PC-MRI 法で得られた流速データを示した。流速波形（上図）と一心拍あたりの経時的な流速変化を示した。赤矢印および赤枠が超音波検査で測定した脳底動脈の収縮期流速に対応する収縮期流速（ $V_s$ ）、青矢印および青枠が超音波検査で測定した脳底動脈の拡張期流速に対応する拡張期流速（ $V_d$ ）として記録した。また、すべての流速値（黄枠）を加算して平均値を求めて平均流速（ $V_m$ ）とし、超音波検査で測定した脳底動脈の平均流速値と比較した。



## 5) 統計方法

麻酔管理中の各パラメータは対応のある t 検定を用いて統計学的比較を行い、超音波検査と MRI 検査における麻酔管理状況に差があったかどうかを確認した。また、超音波検査と MRI 検査の 2 つの方法でそれぞれ測定した脳底動脈血流の  $V_s$ 、 $V_d$ 、および  $V_m$  については対応のある t 検定を行い、さらに Bland-Altman 分析を用いて比較した。超音波検査と MRI 検査で得られた測定値を直接比較し、回帰曲線の傾きから、比例的に変化する誤差を類推した。また、二つの測定値の差と平均値をプロットし、測定値の 95%一致限界、相対誤差より検査方法の互換性を調べた。それぞれの統計学的分析において  $p < 0.05$  で有意差ありとし、検査の互換性に関しては相対誤差が平均値の  $\pm 20\%$  以内であるものが 75%以上であった場合を互換性ありとした。

### 3. 結 果

各検査における麻酔管理状況を Table. 1-1 に示した。すべての供試犬において麻酔中に不整脈は検出されず、呼吸循環パラメータは臨床的許容範囲で推移し、超音波検査と MRI 検査の間で統計学的有意差は認められなかった。また、Group A と Group B の間にもいずれの項目に有意な差はなかった。

PC-MRI 法において、スライス断面を脳底動脈に垂直に配置してフリップ角を変化させたが、フリップ角はすべての供試犬で 10 度であった。脳底動脈の直径は  $1.2 \pm 0.2$  (背腹方向) mm  $\times$   $1.3 \pm 0.2$  (左右方向) mm であった。

Fig. 1-4 に超音波検査と MRI 検査で測定した脳底動脈血流速度の散布図を示した。超音波検査の  $V_s$ 、 $V_d$ 、および  $V_m$  の測定値は、それぞれ  $57.8 \pm 14.7$  cm/秒、 $16.0 \pm 4.4$  cm/秒、および  $10.5 \pm 2.3$  cm/秒であった。一方、MRI 検査の  $V_s$ 、 $V_d$ 、および  $V_m$  の測定値は、それぞれ  $33.1 \pm 9.0$  cm/秒、 $10.5 \pm 2.3$  cm/秒、および  $15.9 \pm 3.7$  cm/秒であった。すべての供試犬で、MRI 検査で測定された  $V_s$ 、 $V_d$ 、および  $V_m$  の実数値は、超音波検査で測定された相当する実数値よりも有意に低かった (すべて  $p < 0.01$ )。また、回帰曲線は脳底動脈流速の上昇に従い、MRI 検査の流速は過小評価する傾向が見られた。

Fig. 1-5 にその Bland-Altman プロットを示した。相対誤差は  $V_s$  で 8.3%、 $V_d$  および  $V_m$  で 16.7% であり、すべての項目で互換性は見られなかった (< 75%)。また、 $V_s$  測定値には、95% 信頼区間より逸脱した個体がみられた。

Brand-Altman plot で求めた許容範囲は、Vs で-55.1 ~ 3.91 cm /秒、Vd で-12.7 ~ 1.69 cm /秒、および Vm で-17.9 ~ -1.29 cm /秒であり、Vs の許容範囲は Vd および Vm に比べ広がった。

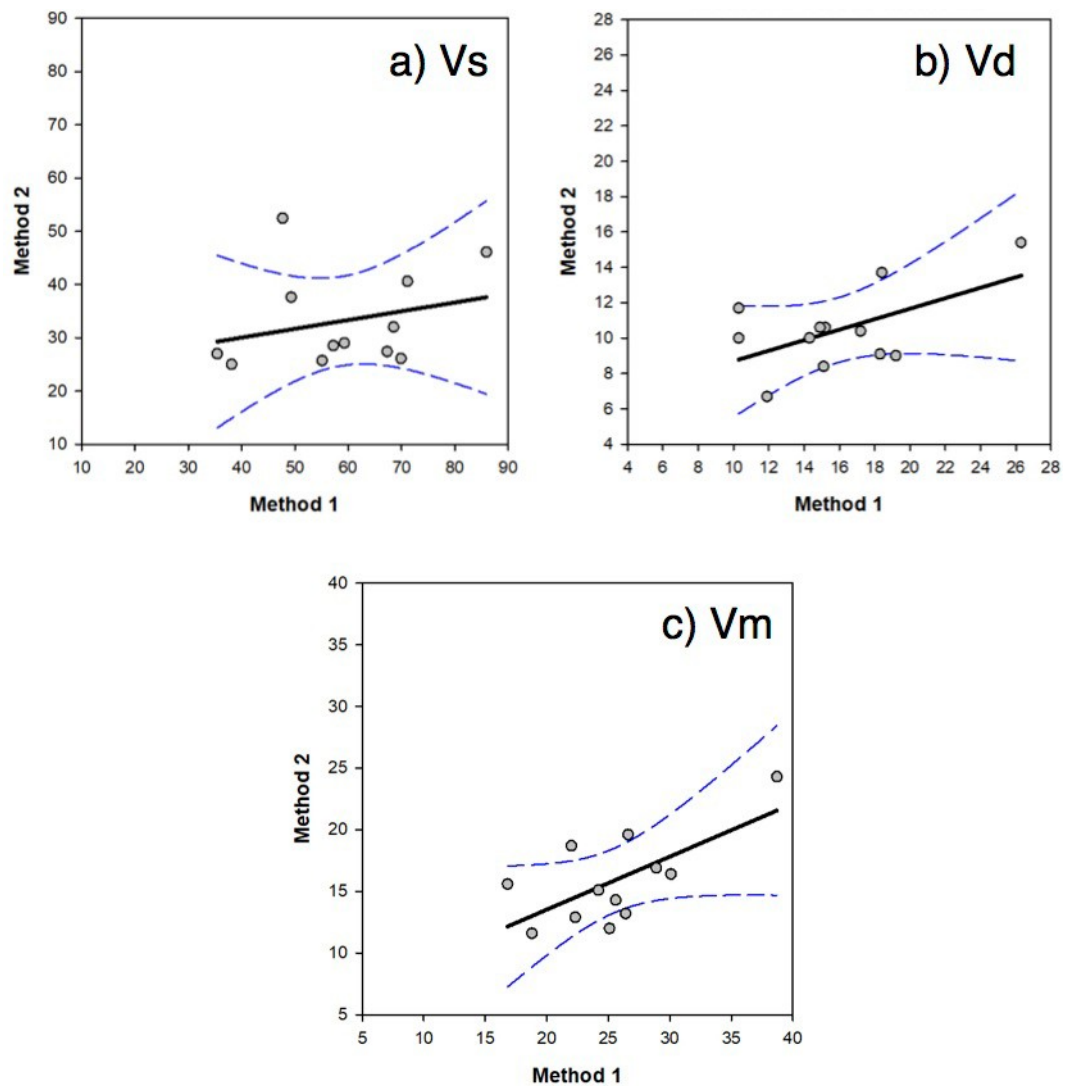


Fig. 1-4 超音波検査と MRI 検査で測定した脳底動脈血流速度の比較

超音波検査 (Method 1) と MRI 検査 (Method 2) で測定した脳底動脈の収縮期流速 (Vs)、拡張期流速 (Vd)、および平均流速 (Vm) の散布図を示した。グラフ中の実線は線形回帰曲線、青点線は 95%信頼区間を示した。

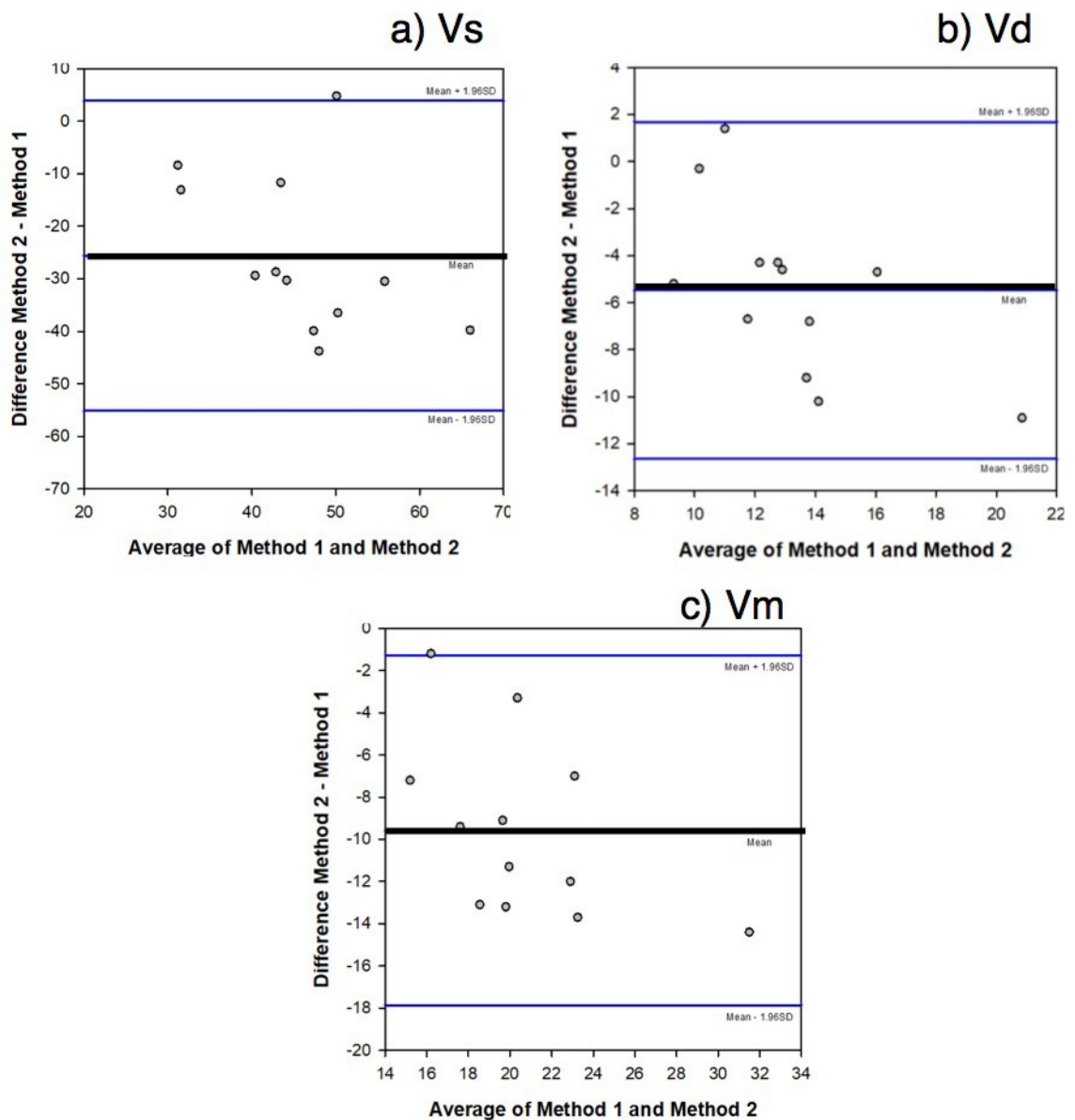


Fig. 1-5 超音波検査と MRI 検査で測定した脳底動脈血流速度の Bland-Altman プロット

超音波検査 (Method 1) と MRI 検査 (Method 2) で測定した脳底動脈の収縮期流速 (Vs)、拡張期流速 (Vd)、および平均流速 (Vm) の Bland-Altman プロットを示した。グラフ中の黒実線は超音波検査および MRI 検査の各測定値の差の平均、青線は 95%信頼区間を示した。

Table 1-1 超音波 (US) 検査と MRI 検査における麻酔管理の比較

	検査別		検査順別	
	US (n=12)	MRI (n=12)	Group A (n=6)	Group B (n=6)
HR (beat / min)	87 ± 18	95 ± 21	95 ± 22	87 ± 17
Sys (mmHg)	99.8 ± 11.5	96.1 ± 9.7	99.1 ± 10.1	96.8 ± 11.3
Dia (mmHg)	52.3 ± 5.3	51.8 ± 7.7	50.8 ± 4.9	53.3 ± 7.7
MABP (mmHg)	68.7 ± 8.1	69.0 ± 8.6	67.4 ± 7.9	70.3 ± 8.5
ETCO <sub>2</sub> (mmHg)	34.5 ± 2.4	35.4 ± 1.5	34.8 ± 2.3	35.2 ± 1.7
ETSEV (%)	2.7 ± 0.4	2.7 ± 0.7	2.4 ± 0.3	3.0 ± 0.3

データは平均値±標準偏差で示した。US 検査と MRI 検査の間で測定された麻酔パラメータのいずれにも有意差は認められなかった ( $p > 0.05$ :  $p = 0.42 \sim 0.96$ )。脳底動脈を測定するにあたって、導入時や麻酔時間による麻酔深度の影響を考慮するため、麻酔管理パラメータの比較を行ったが、超音波検査と MRI 検査の間で測定された麻酔パラメータのいずれにも有意差は認められなかった ( $p < 0.05$ :  $p = 0.22 \sim 1.0$ )。

#### 4. 考 察

本章では、犬の PC-MRI 法による脳底動脈の血流速度評価の妥当性を、その有用性がすでに報告されている超音波ドプラー法で得られた値と比較した。獣医学において、脳底動脈の血流速度は CBF を反映するため頭蓋内圧を予測することが可能であり、血流速度とフローパターンは神経細胞への損傷を反映している可能性があり、ベッドサイドでの頭蓋内環境を評価するのに有用な方法である[18, 19, 44]。本章では、超音波検査と MRI 検査で測定された Vs、Vd、および Vm の実数値に完全な一致はなかった。MRI 検査の実数値は、超音波検査に比べて有意に低く ( $p < 0.01$ )、脳底動脈の流速上昇とともに過小評価する傾向があった。検査間の比較では、超音波検査と MRI 検査の互換性は見られず、Vs や Vm においては 95%信頼区間より逸脱した個体がみられた。また、95%信頼区間は Vs で Vd および Vm に比べ広く、ばらつきの多い結果となった。

脳底動脈の流れに影響を及ぼす要因の一つに麻酔状態の変化が考えられる[3, 13, 32, 44]。麻酔中のさまざまな要因が CBF を変化させる可能性があり、PC-MRI 法を用いた実験においても、脳血管と CBF が血中 CO<sub>2</sub> 濃度の変動に値が左右されることが示されている[3, 13, 32]。これは獣医療においても同様であり、斎藤ら[44]は、血圧、HR、および CO<sub>2</sub> が脳底動脈の流速に影響を与える主要な要因であることを示唆している。本研究では、麻酔中の HR、MABP、ETCO<sub>2</sub>、および ETSEV において超音波検査と MRI 検査の間に有意な差は見られなかつ

た。さらに、Group A と Group B の比較によっても、麻酔管理項目の有意差は見られなかった。よって、超音波検査と MRI 検査による脳底動脈血流速度測定は一定の麻酔状況下で実施しており、導入薬や検査時間による麻酔薬による影響による測定値の変化はないと考えられた。

MRI 検査で流速測定の際に関連する大きな要因として、撮像プロトコルが関連している可能性がある[50]。田中ら[50]によると、PC-MRI 法で脳底動脈を撮像する場合には、フリップアングルの影響を考慮する必要がある。フリップアングルが大きくなるほど信号対雑音比 (S/N ratio) が低くなるため、注意が必要であることが知られており、既報[50]では 8~60 度のフリップアングルが推奨されている。本章では、フリップアングルはすべてで 10 度であり、既報[50]から考慮するとこの値は適切であると考えられた。よって、S/N ratio の低下によって測定値に差が生じた可能性は低いと考えられた。

さらに考慮すべき点として、脳底動脈などの細い血管を MRI 検査で測定する場合は、パーシャルボリュームエフェクトとピクセル選択による誤差を考慮する必要がある[21]。ROI 内のピクセル数が 16 未満のときにエラーが発生することが示唆されている[21]。本章では、脳底動脈の直径は  $1.2 \pm 0.2$  (背腹方向) mm  $\times$   $1.3 \pm 0.2$  (左右方向) mm であり、その面積は約 4 ピクセルと低分解能であった。検査間の比較において超音波検査が有意に MRI 検査の実測値よりも高いことや、Vs は特に 95% 信頼区間より逸脱した個体がみられ、Vs は Vd および Vm に比べばらつきの多い結果 (95% 信頼区間; -55.1 ~ 3.91) であったのは、分



解能の低さからパーシャルボリュームエフェクトが生じ、収縮期の流速の早いジェットフローが正しく適切に測定されなかった可能性が考えられた。この問題を解決する方法の一つは、単純にピクセルボリュームを増やすことである[21]。既報[21]で示唆されているように、ROI 内で 16 ピクセル以上の解像度が必要であると仮定すると、本研究の脳底動脈 ( $1.2 \pm 0.2$  (背腹方向) mm  $\times$   $1.3 \pm 0.2$  (左右方向) mm) には FOV  $15 \times 15$  cm<sup>2</sup> で撮像を行う場合、 $429 \times 429$  ピクセルが必要になる。人の脳底動脈の直径は 3.5~4.5 mm で、本研究で対象とした動物の 2 倍以上であるが、同様の問題が発生する[21, 38]。PC-MRI 法を用いて頸動脈、脳底動脈、中大脳動脈、後大脳動脈の流速測定値と超音波検査を用いた流速測定値には、血管径による差が生じることが知られている[38]。頸動脈のような大血管では MRI 検査は過大評価を、脳底動脈などの小血管では過小評価する可能性が示唆されている[38]。人医療においては、小血管モデルの画像解析を使用し、このような小さな血管のエラーを修正する方法が考慮されている[21]。分解能を上昇させると、撮像時間が延長するため実用的ではないが、人よりも血管径の細い動物では、早い流速を持った小血管で PC-MRI 法を実行する場合は、解像度を上げる他、小血管モデルを使用し修正する、もしくは実数値ではなく、相対的な評価が必要である場合があることを考慮しなければならない。

本研究の主な **Limitation** は、脳底動脈の解像度の欠如と CBF を侵襲的に測定しなかったため、実際の CBF との比較ができなかったことである。既報[19]では心拍出量や CBF と超音波検査での相関関係を示している。しかし、MRI 検

査の欠点として、ベットサイドで行うことができない検査であり、侵襲的な測定と同時、もしくは近い時間での検査が困難である可能性が高い。

今回の研究では、すでに侵襲的な測定方法と相関性が認められている超音波検査と比較を行うことによって PC-MR 法の有用性を検証することであった。PC-MRI 法で小さな血管径を持つジェットフローを観察するときは、速い流速を低解像度で評価するため、過小評価される傾向があり、注意が必要であることが示唆された。脳底動脈血流速度について、超音波検査と MRI 検査による実測値は一致しなかったが、相対指標として流速評価に用いることは可能であると考えられた。

## 5. 小 括

PC-MRI 法による人医療での有用性は多数報告されており、臨床応用されているが、犬の脳底動脈の流速測定に関する報告はない。本研究では、PC-MRI 法によって得られた脳底動脈の流速測定値をすでに有用性が報告されている超音波検査と比較し、獣医療における妥当性や有用性について考察した。超音波検査の  $V_s$ 、 $V_d$ 、および  $V_m$  の測定値はそれぞれ  $57.8 \pm 14.7$  cm /秒、 $16.0 \pm 4.4$  cm /秒、および  $10.5 \pm 2.3$  cm /秒、一方 MRI 検査の  $V_s$ 、 $V_d$ 、および  $V_m$  の測定値はそれぞれ  $33.1 \pm 9.0$  cm /秒、 $10.5 \pm 2.3$  cm /秒、および  $15.9 \pm 3.7$  cm /秒であった。すべての供試犬で、超音波検査で測定された  $V_s$ 、 $V_d$ 、および  $V_m$  の実数値は、MRI で測定された値よりも有意に高かった(すべて  $p < 0.01$ )。Bland-Altman 分析では、 $V_s$  測定において 95% 信頼区間より逸脱した個体がみられ、Brand-Altman plot で求められた許容範囲は、 $V_s$  で  $-55.1 \sim 3.91$ 、 $V_d$  で  $-12.7 \sim 1.69$ 、 $V_m$  で  $-17.9 \sim -1.29$  であり、 $V_s$  の許容範囲は  $V_d$  および  $V_m$  に比べ広がった。脳底動脈で測定された ROI は非常に小さく、特に短時間で高速の流速を示す  $V_s$  は部分的なボリューム効果の影響を受けるため、実測値の比較が困難であり、解釈に注意が必要であると考えられた。しかし、PC-MRI 法を使用した流速測定は、ジェットフローを有する小血管でなければ脳血流の変化を相対的に検出することができ、頭蓋内環境の変化を視覚化するために超音波検査と同等に臨床応用が可能であると考えられた。

## 第 II 章

PC-MRI 法を用いた脳底動脈および脳脊髄液の評価

: 高張液投与による頭蓋内環境変化の影響

## 1. 小 緒

神経細胞とその周囲の細胞、ならびに血液および CSF は、すべて頭蓋骨内に共存している。頭蓋内圧 (ICP) の上昇は、脳に不可逆的な病理学的変化を引き起こす可能性があり、生命を脅かすため、迅速な診断と治療反応が必要である[8, 10, 13, 31]。健常の犬猫では、平均動脈血圧 50~150 mm Hg の範囲であれば、ICP は 5~12 mm Hg に一定に維持される[13]。これは脳の自動調節と呼ばれ、出血、腫瘍、浮腫、水頭症などの臨床的要因によって頭蓋内容積が増加した場合であっても、CBF の減少によって ICP の危険な増加が防止され、CBF 自体は、脳血管抵抗と脳灌流圧によって制御される[13]。生命を脅かす合併症を最小限に抑えるために、非侵襲的モニタリングを使用して自動調節を評価することが重要である。

獣医学では、超音波検査、CT 検査、MRI 検査 などの頭蓋内臨床パラメータを評価する非侵襲的な方法が確立されている[8-10, 19, 31, 44]。例えば、超音波検査による脳底動脈は ICP を反映し、非侵襲的に頭蓋内の状態を評価するための有用な方法であると報告されている[19, 44]。超音波検査は、抵抗指数の計算に使用されている脳底動脈の血流速度から ICP を推測することが可能であり、脳室サイズと抵抗指数の測定から症候性水頭症の犬を識別するための貴重な方法であることが示されている[44]。さらに、超音波検査と侵襲的方法で測定した CBF 速度の間には正の相関があることが示されている[19]。したがって、脳底動

脈の流速は CBF と ICP の両方と有意に関連していることが確認されている。CT 検査と MRI 検査は解剖学的変化の評価に使用でき、ICP の増加を示唆する[8, 10, 31]。特に、マスエフェクトやテント切痕ヘルニアといった MRI 検査所見は高確率で ICP の上昇を明らかにする[8, 31]。

ICP 上昇が示唆された場合、マンニトールや高張食塩水などの高張液を使用し早急に脳圧を低下させる必要があり、高張液は注入された血管の浸透圧勾配を上昇させ、それによって血管に自由水を引き込み、頭蓋内圧を低下させる[3, 7, 11, 14, 15, 27, 41-43, 45, 48, 49, 52, 56]。この方法は、一般的に使用されている治療法であり、その作用や使用方法については幅広く検討されている[3, 7, 11, 14, 15, 27, 41-43, 45, 48, 49, 52, 56]。マンニトールは、CSF と脳組織の水分を減らすことにより作用する ICP 降下剤である[14, 15, 43, 45, 49, 52, 56]。近年、血管と脳脊髄液の流速と CSF 動態を MRI 検査で観察することにより、頭蓋内の状態を推定する非侵襲的な方法が検討されている[5, 6, 9, 26, 28, 29, 33, 36, 37, 47, 51, 54, 58]。人医療の報告では、PC-MRI 法により CSF 動態を調べることにより、非侵襲的に ICP の評価法が期待されている[33, 36, 37, 39]。しかし、獣医学では、PC-MRI 法で頭蓋内の状態を観察する報告は少ない。

そこで、本章では、前章において犬での有用性が示唆された PC-MRI 法を用い、頭蓋内環境に変化を加えた際の脳底動脈血流速度と CSF 動態への影響を評価した。頭蓋内環境を変化させる薬剤として、浸透圧性利尿作用による脳圧低下を目的に臨床例に用いられる高張液のマンニトールを利用した。

## 2. 材料と方法

### 1) 供試動物

この研究は前向き研究であり、酪農学園大学の実験動物委員会によって承認された（承認番号 VH16B21）。供試動物には、年齢  $5.9 \pm 1.8$  歳（平均±標準偏差、3歳～8歳8ヶ月の範囲）および体重  $10.7 \pm 1.5$  kg（9.25～13.05 kg の範囲）の6頭の健康なビーグル犬（オス2頭とメス4頭）を用いた。供試犬は学内で繁殖飼育されているか、商業供給業者（吉木農場、北山ラボ株式会社）から購入した。すべての供試犬は、一般的な身体検査、血球数、生化学的血液検査に基づいて健康であることを確認した。酪農学園大学が作成した「実験動物の飼育と使用の手引き」の原則に従って、すべての供試犬を飼育した。供試犬は、全身麻酔を行う安全性のため、麻酔前12時間の絶食と約2時間の絶水を行った。

### 2) 麻酔方法

すべての供試犬にプロポフォール（プロポフロ 28<sup>®</sup>、ゾエティス・ジャパン、東京）7 mg/kg を静脈内投与して麻酔導入し、気管挿管を行った。麻酔は、純粋な酸素吸入下でセボフルラン（セボフロ<sup>®</sup>、ゾエティス・ジャパン）で維持した。すべての供試犬を MRI 検査中の自発呼吸によるアーチファクトを防止するために臭化ロクロニウム（エスラックス<sup>®</sup>、MSD 株式会社、東京）0.5 mg / kg を静脈内投与して筋弛緩を得て無呼吸とし、人工呼吸器（Nuffield 200 Penlon<sup>®</sup>、

Abingdon, UK) を使用した間欠的陽圧換気により呼吸数 12 回/分および最大気道内圧 7~16 cmH<sub>2</sub>O で呼吸管理した。MRI 検査後、スガマデクスナトリウム (ブリディオ<sup>®</sup>, MSD 株式会社) 4 mg/kg を静脈内投与し、覚醒前に自発呼吸の再開が確認されるまでセボフルランで麻酔維持して間欠的陽圧換気で呼吸管理した。麻酔中には、ETCO<sub>2</sub>、ETSEV、HR、オシロメトリック法で非侵襲的に測定した血圧 (MABP, Sys, Dia) を患者監視装置 (動物用生体情報モニタ BP-508<sup>®</sup>, フクダ電子株式会社, 東京) でモニタリングした。

### 3) MRI 検査

MRI 検査には、1.5 テスラ MRI 断層撮影装置 (SIGNA Creator 1.5T<sup>®</sup>, GE ヘルスケアジャパン株式会社, 東京) と 4 チャンネルフレックスコイル (Small Flex Coil, GE ヘルスケアジャパン株式会社) を使用した。PC-MRI 法の測定部位を決定するために、T2 強調画像の横断像および矢状断像 (first spin echo; repetition time, 3000-4000 ms; echo time, 96.3-108 ms; slice thickness, 3.0-3.5 mm) を撮像した。PC-MRI 画像の脳底動脈のスライス部位を後小脳動脈分岐部の尾側に設定した。PC-MRI 画像上の CSF の部位は中脳水道の吻側に設定し、スライス角は脳底動脈または中脳水道にほぼ垂直に設定した。PC-MRI 画像は、TR: 26~32 ms、TE: 6.6~23 ms、4.0 mm のスライス厚、および 15 × 15 cm<sup>2</sup> の FOV、マトリックスサイズ 244 × 244 で撮影した。VENC は、脳底動脈測定で 50-80 cm/sec、CSF 測定で 0.5-1.0 cm/sec で実施した。CSF のフロー波形は、縦軸に流量 (ml/sec)、横軸に



心拍数あたりの時間 (msec) で表示した。この CSF 波形と同時に、最大および最小の流速 (cm/sec) をソフトウェア (Flowanalysis<sup>®</sup>, GE ヘルスケアジャパン株式会社) にて表示し、平均 CSF 流速 (cm/sec) を算出した。尾側方向性の流れは高信号の正の流れとして検出し、上昇波として確認した。一方、吻側方向の流れは負の流れとして低信号として描出し、下降する流れとして検出した。CSF 流速は、最大と最小の CSF 流速の平均として計算した[36]。CSF 動態は、吻側から尾側および尾側から吻側の方向に移動する双方向の流れとして定義されているため、既報[36] に沿って平均流速として検討に用いた。CSF 動態を明らかにするため、1 心拍あたりの頭尾側方向の CSF の動き (CSF Flow) を CSF 波形 (単位 : waves/beat) のフローパターンとして分析に用いた。尾側から吻側への一方向のフローパターン (Fig. 2-1A) と多方向の CSF 波形 (Fig. 2-1B および C) を計測に用いた。

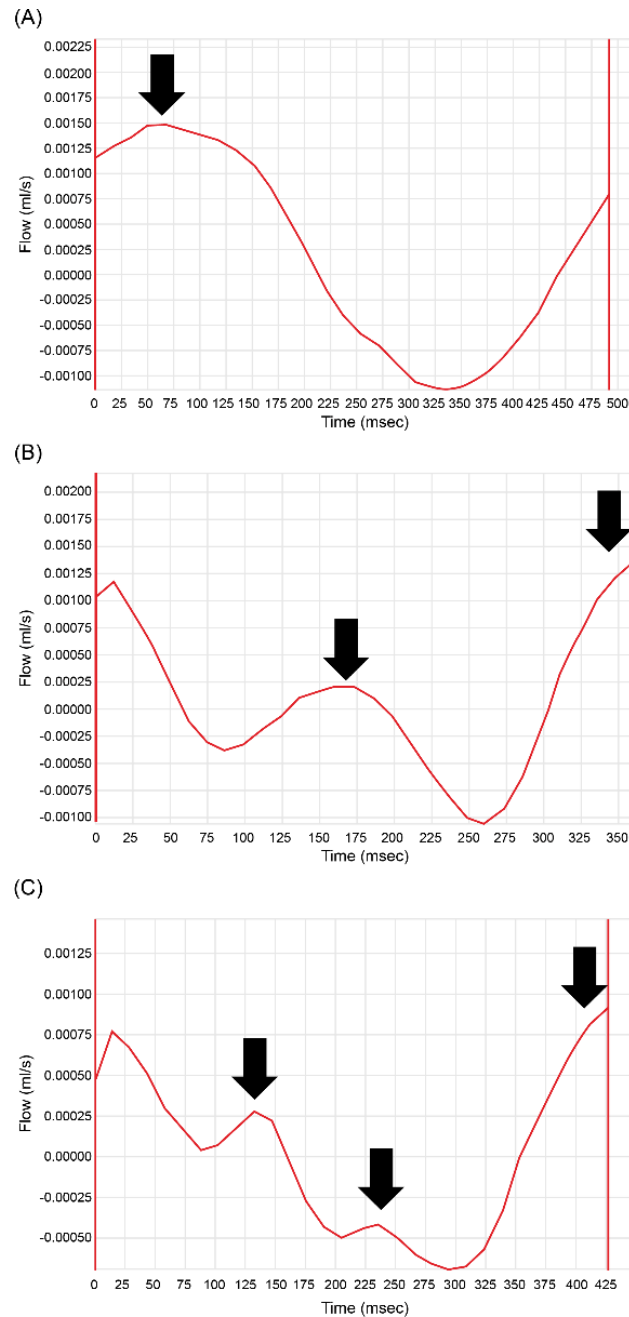


Fig. 2-1 脳脊髄液（CSF）フローパターン分析に使用した流速波形

A～C の各画像では、CSF 波の数（waves/beat）を矢印で示した。A は尾側から吻側方向への一方向の流れであり、B および C は多方向の CSF 波形を示した。この CSF 波形と同時に、最大および最小の流速（cm/sec）がソフトウェアで表示され、平均流速（cm/sec）を求めた。

#### 4) 実験方法

各供試犬を 1 週間以上の間隔で 2 回全身麻酔を実施し、無作為の順で高張液（マンニトール 1 g/kg）または等張液（生理食塩水）投与下で脳底動脈と CSF の流速を測定した。20%マンニトール溶液（20%マンニトール注射液 YD<sup>®</sup>, 株式会社陽進堂, 富山）5 ml/kg（高張液群, n=6）または生理食塩水（テルモ生食<sup>®</sup>, テルモ株式会社, 東京）5 ml/kg（等張液群, n=6）を 20 ml/kg/h の速度で 15 分間かけて持続静脈内投与し、PC-MRI 法で薬剤投与前、投与後 120 分まで 15 分毎に撮像した。各群の実験では、10 年間の画像診断の経験を持つ獣医師（A.H.）が実験群の割り当てを知らされない二重盲検試験で MRI 検査を実施した。

#### 5) 統計方法

すべての統計は、Statistical analysis freeware (R バージョン 3.6.3<sup>®</sup>, R Core Team, Austria) を使用して実施した。Shapiro-Wilk の検定を用いて各群の脳底動脈および CSF の流速データとフローパターンで観察された CSF 波の数について正規性を確認し、正規性がある場合には対応のあるスチューデントの t 検定、正規性が認められない場合には Wilcoxon 検定を使用して、各群内で薬剤投与前のデータと投与後 120 分までの 15 分毎のデータの間、および各タイムポイントでの高張液群と等張液群との間のデータを比較した。すべての統計は、 $p < 0.05$  で有意であるとした。

### 3. 結果

薬剤投与前から観察終了までの脳底動脈血流の平均速度は、高張液群で 27.2 cm/sec (標準偏差[SD]:  $\pm 5.5$  cm/sec, 範囲: 12.6-37.9 cm/sec) および等張液群で 31.3 cm/sec (SD:  $\pm 8.5$  cm/sec, 範囲: 11.9-47.1 cm/sec) であった。脳底動脈血流速度は、投与前から観察終了までのどの時点でも高張液群と等張液群の間で  $p$  値 0.11~0.6 であり、有意差はなかった。等張液群では、供試犬 5/6 頭が生理食塩水投与 15 分後から脳底動脈血流速度の増加を示し、1/6 頭が速度低下を示した (Fig. 2-2a)。一方、高張液群では、マンニトール投与 15 分後で供試犬 3/6 頭の脳底動脈血流速度が増加傾向にあり、残りの 3/6 頭で減少傾向となった (Fig. 2-2b)。マンニトール投与後に脳底血流速度低下を示した供試犬 3 頭では、投与 30 分または 45 分後で脳底動脈血流速度が増加に転じた。その後、脳底動脈血流速度はすべての供試犬で投与 45~75 分後に一時的に低下した。ただし、薬剤投与前と投与後の脳底動脈血流速度を比較すると、いずれの投与後時点においても  $p$  値は高張液群 0.20~0.71 および等張液群で 0.08~0.3 であり、有意差は認められなかった。

CSF 流速の平均速度は、高張液群で 0.14 cm/sec (SD:  $\pm 0.05$  cm/sec、範囲: 0.08~0.25 cm/sec) および等張液群で 0.14 cm/sec (SD:  $\pm 0.05$  cm/sec、範囲: 0.08~0.27 cm/sec) であった。CSF 流速を高張液群と等張液群間で比較したところ、薬剤投与前から投与後のいずれの投与後時点においても  $p$  値は 0.29~0.82 の範

囲にあり、どの時点でも有意差は観察されなかった。等張液群の CSF 速度は、生理食塩水投与 15 分後に供試犬 5/6 頭で減少した (Fig. 2-2c)。一方、高張液群では、マンニトール投与 15 分後に供試犬 5/6 頭が CSF 速度の減少を示し、1/6 頭のみが上昇を示した。さらに、供試犬 5/6 頭ではマンニトール投与 45~60 分後に一過性の CSF 速度低下を示した (Fig. 2-2d)。統計学的には、高張液群 ( $p = 0.08 \sim 0.80$ ) と等張液群 ( $p = 0.16 \sim 0.82$ ) の両方で、薬剤投与前と投与後で有意差はなかった。

同じく、CSF 波の数にも高張液群と等張液群で有意な差は見られなかった ( $p = 0.07 \sim 1.0$ )。薬剤投与前の CSF 波の数は、等張液群ではすべての供試犬で 2 waves/beat であり、高張液群では供試犬 2/6 頭が 3 waves/beat であった。高張液群では、マンニトール投与前に CSF 波数は  $2 \pm 0.5$  waves/beat ( $p = 0.15$ )、投与 60 および 75 分後に  $1 \sim 2$  waves/beat ( $1 \pm 0.4$  waves/beat,  $p = 0.05$ ) であり、供試犬 5/6 頭は投与 60 分後で 1 waves/beat、75 分後で 1/6 頭が 1 waves/beat であった。MRI 検査中、等張液群では CSF 波の変化は観察されず、 $1 \sim 2$  waves/beat ( $2 \pm 0.4$  waves/beat,  $p = 0.35 \sim 1.0$ ) であった。統計学的には、高張液群 ( $p = 0.05 \sim 0.15$ ) と等張液群 ( $p = 0.35 \sim 1.0$ ) の両方で、薬剤投与前との CSF 波の数に有意差はなかった。

MRI 検査中に測定されたすべての麻酔パラメータを Table 2-1 に示した。両グループ間で HR、ETCO<sub>2</sub>、MABP、および ETSEV は一定であり、麻酔時間の経過に伴う変化は観察されなかった。

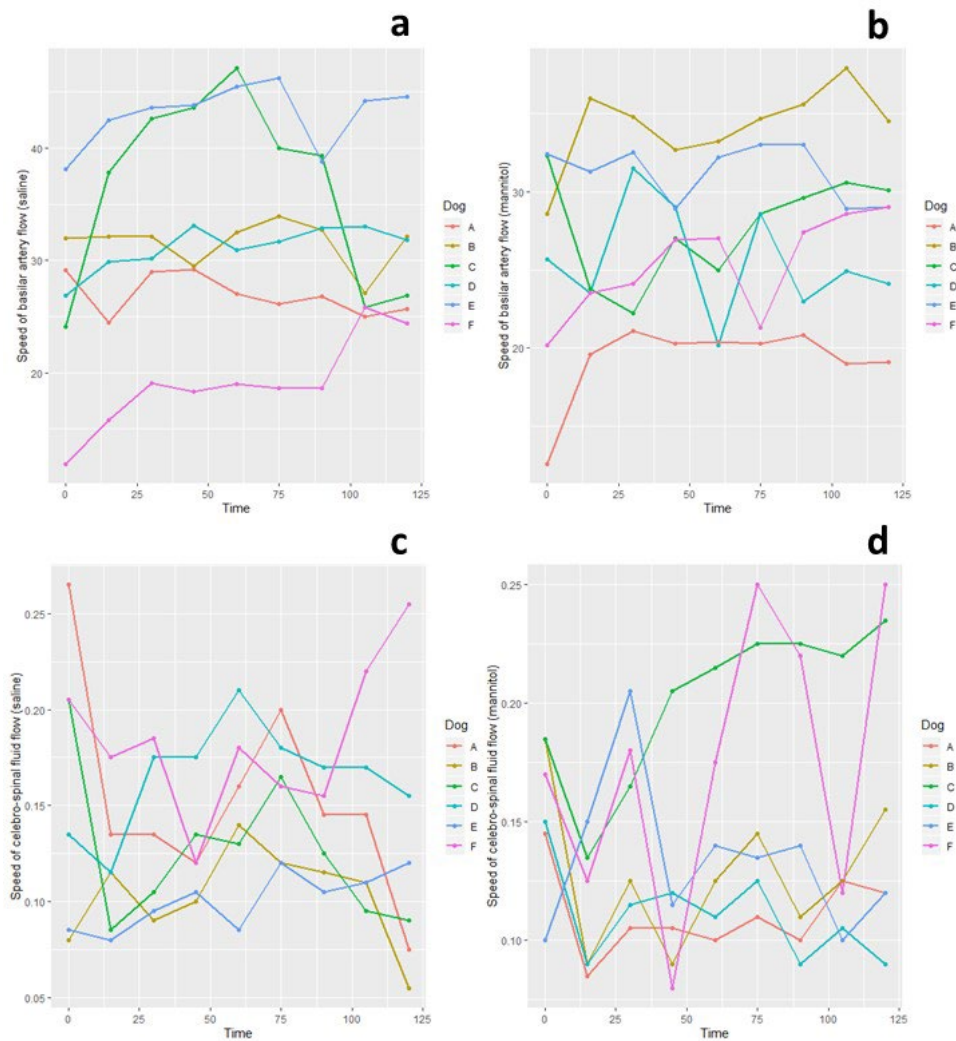


Fig. 2-2 薬剤投与後の脳底動脈血流速度および脳脊髄液（CSF）流速

左上下図は等張液群の脳底動脈血流速度（a）と CSF 流速（c）、右上下図は高張液群の脳底動脈血流速度（b）と CSF 流速（d）を示す。等張液群では、生理食塩水投与 15 分後から供試犬 5 頭で脳底動脈血流速度増加、1 頭で低下を示した。また、等張液群では投与 15 分後に 5 頭が CSF 流速の低下を示した。高張液群では、脳底動脈血流速度がマンニトール投与 15 分後に 3 頭で増加傾向を示し、残り 3 頭で減少傾向にあった後に 30 または 45 分後に増加に転じ、すべての供試犬で投与 45～75 分後に一時的に低下した。また、CSF 速度はマンニトール投与 15 分後に供試犬 5 頭で減少し 1 頭で上昇した後、すべての供試犬で 45～75 分後に一過性に低下示した。

Table 2-1 MRI 検査中に測定されたすべての麻酔パラメータ

		Pre	15 min	30 min	45 min	60 min	75 min	90 min	105 min	120 min
HR (beat/min)	高張液群	100 ± 17	125 ± 9	127 ± 8	125 ± 10	123 ± 13	124 ± 12	124 ± 12	124 ± 13	125 ± 11
	等張液群	115 ± 15	137 ± 15	139 ± 14	138 ± 14	138 ± 12	137 ± 9	134 ± 11	134 ± 9	133 ± 10
MABP (mmHg)	高張液群	68 ± 13	92 ± 10	92 ± 7	96 ± 10	99 ± 9	98 ± 10	94 ± 8	93 ± 6	94 ± 6
	等張液群	75 ± 22	97 ± 24	103 ± 18	102 ± 15	98 ± 20	101 ± 17	95 ± 19	97 ± 11	96 ± 14
Sys (mmHg)	高張液群	108 ± 23	130 ± 16	131 ± 12	137 ± 11	136 ± 8	134 ± 8	134 ± 8	135 ± 7	134 ± 6
	等張液群	107 ± 23	128 ± 26	131 ± 21	134 ± 20	137 ± 19	139 ± 16	133 ± 12	132 ± 12	133 ± 15
Dia (mmHg)	高張液群	53 ± 9	68 ± 5	70 ± 5	73 ± 4	75 ± 6	73 ± 5	72 ± 4	71 ± 5	71 ± 4
	等張液群	56 ± 15	70 ± 18	73 ± 14	74 ± 14	74 ± 13	74 ± 11	73 ± 10	73 ± 10	72 ± 11
ETCO <sub>2</sub> (mmHg)	高張液群	37 ± 2	37 ± 1	38 ± 1	38 ± 1	37 ± 1	37 ± 1	37 ± 2	38 ± 1	37 ± 2
	等張液群	39 ± 3	38 ± 2	39 ± 1	38 ± 1	38 ± 1	38 ± 1	38 ± 1	38 ± 1	38 ± 1
ETSEV (%)	高張液群	2.7 ± 0.6	3.2 ± 0.5	3.2 ± 0.6	3.1 ± 0.6	3.2 ± 0.7	3.3 ± 0.6	3.3 ± 0.6	3.3 ± 0.6	3.3 ± 0.6
	等張液群	2.8 ± 0.7	3.0 ± 0.7	3.1 ± 0.7	3.2 ± 0.7	3.3 ± 0.7	3.4 ± 0.6	3.4 ± 0.7	3.4 ± 0.7	3.4 ± 0.7

データは供試犬 6 頭の平均値±標準偏差で示した。高張液群：20%マンニトール溶液 5 ml/kg を 20 ml/kg/h の速度で 15 分間かけて持続静脈内投与した 6頭、低張液群：生理食塩水 5 ml/kg を 20 ml/kg/h の速度で 15 分間かけて持続静脈内投与した 6 頭、HR：心拍数、Sys：収縮期血圧、Dia：拡張期血圧、MABP：平均血圧、ETCO<sub>2</sub>：終末呼気二酸化炭素分圧、ETSEV：終末呼気セボフルラン濃度。

#### 4. 考 察

本章では、PC-MRI法を使用して脳底動脈とCSFの流れへの計測し、等張液の生理食塩水を持続静脈内投与した場合と高張液のマニトールを持続静脈内投与して頭蓋内環境を変化させた場合の脳底動脈とCSFの流れの変化を客観的に観察した。しかし、等張液と高張液を投与した2つのグループ間の脳底動脈血流速度およびCSF流速の測定値に有意差は認められなかった。脳底動脈血流速度はCBFと相関することが報告されている[19]。CBFは、頭蓋内血管拡張とそれに続く血管収縮を伴う自己調節能による脳灌流圧によって安定化する[13, 14]。高張液のマニトールはその浸透圧増加作用によって血管内容積を増加させることにより血圧を上昇させ、次に、脳灌流圧は自己調節性血管収縮によって増加する[13, 14]。本研究では、これらの生理学的反応が脳底動脈を収縮させ、動脈の血流速度をわずかに変化させた可能性がある。しかし一方で、生理食塩水を投与した等張液群との間に有意な血流速度の差は得られなかった。この実験で使用した供試犬は神経学的に正常であり、MRI検査中の血圧はほぼ一定に維持された。脳底動脈血流速度を変化させる要因の一つに、血中CO<sub>2</sub>分圧が関与している可能性がある。ICPは化学的自動調節能によりCO<sub>2</sub>濃度に大きく影響され、CO<sub>2</sub>は強力な脳血管拡張効果を発揮し、ICPを上昇させる[3, 13, 32]。ICPが正常な犬に高張液のマニトールを投与すると、動脈血CO<sub>2</sub>分圧が高い場合にICPは増加する[3]。本研究では、麻酔中の脳圧とETCO<sub>2</sub>の変化により、



マンニトールの影響を正確に測定できないリスクがあった。よって、MRI 検査中、麻酔の実験条件は一定に保たれる必要があり、これが脳底動脈血流速度の変化に有意な差が得られなかった可能性はある。一方で、等張液の生理食塩水にはそのような効果がないため、血漿量の増加により単純に脳底動脈血流速度が増加したと推測できる。報告によれば、有意差はないが、生理食塩水の投与後に血漿量の増加が観察される場合がある[48]。等張液群における脳底動脈血流速度のわずかな変化は、生理食塩水を投与による循環血漿量の増加と関連している可能性があると考えられる。

高張液群において、マンニトール投与後の観察時点間に有意差はなかったが、脳底動脈血流速度は、主観的に投与 45～75 分後に減少する傾向があった。ICP が増加した場合には、マンニトールと同様の高張輸液の 1 つとして 7.2% 高張食塩水が使用される場合がある[48, 14, 27]。高張食塩水は、CSF と静脈血の間にナトリウム濃度勾配を作成し、組織液などの遊離水を抽出して、ICP を低下させる[27]。対照的に、マンニトールは同様に ICP を低下させる浸透圧濃度勾配を生成するが、直後に腎臓から排泄され、利尿作用により ICP を低下させる[14, 15, 52]。脳虚血の際にマンニトールを使用すると、CBF の回復が見られない場合があるのは、マンニトールの腎排泄のためである[7]。脳虚血の実験的犬モデルでは、マンニトールを投与した実験群は ICP の低下を示したが、対照群と比較して CBF の回復は見られなかったと報告されている[7]。したがって、マンニトールを投与した高張液群が投与後に脳底動脈速度を低下させる傾向があった

理由は、マンニトールの利尿作用に関連していると考えられる。

CSF の速度に有意な変化が得られなかった理由は、脳の自動調節能に加え、CSF 動態にも起因する可能性が考えられる。CSF の流れは、脳の血流（往復流）による変化と CSF の生成の流れ（バルクフロー）によって引き起こされる拍動流の複合波形として観察される[2, 20, 35]。本研究では、マンニトールを投与し、ICP が低下した状態での流速を観察した。先に述べたようにマンニトールは利尿効果と脳血管および CSF の動態を通じて ICP を低下させる[7, 11, 14, 15, 41, 43, 45, 49, 52, 56]。血清中のマンニトールの濃度と浸透圧は相関しており、ICP は脳組織の体積を減少させることが報告されている[11, 15, 52]。また、ウサギの実験では、CSF 再吸収抵抗の増加と CSF 形成率および脳組織体積の減少により ICP が減少することが示されている[15]。猫の実験では、ICP 低下の主な原因は CSF 体積の減少であることが示唆されている[49]。さらに脳血管では、マンニトールが血管収縮を引き起こす[14]。マンニトール投与後に血圧が上昇すると、脳血管は自己調節性血管収縮によって収縮し、結果として脳血流量が低下する[14]。さらに、マンニトールは血清粘度の低下につながり、それが血管の収縮も引き起こす[14]。こうしたマンニトールの利尿効果による脳コンプライアンスの増加と自己調節性血管収縮の結果、CSF の流速に有意な変化が認められない可能性がある。一方、生理食塩水を投与した等張液群においても CSF 速度に有意な変化はなかった。鈴木ら[48]の報告によると、有意差はないが、デキストランまたは生理食塩水の投与から 15 分後に、血漿量の増加と矢状静脈洞の拡張の傾向が

観察されている。頭蓋内空間は閉鎖空間であり、血液、CSF、脳実質で構成されているため、CBF の増加により ICP がわずかに増加したと考えられる。脳底動脈の速度は CBF と相関するが、CSF の流速は多くの要因に影響を受けるため、CSF 速度の低下の理由は、等張液群と高張液群の供試犬 5/6 頭で、投与 15 分後の一時的な血管拡張による ICP の増加が原因である可能性がある。以上のことから、脳底動脈血流速度と CSF 速度の変化は循環血液量の影響を受けていると一部解釈できる。

人医療においては、脳のコンプライアンスが低下すると CSF 波形が変化することが知られている[20, 39]。アセタゾラミドを投与すると、頭蓋内血流が増加して脳のコンプライアンスが低下し、CSF 波形の振幅が大幅に増加することが報告されている[39]。正常な圧力の水頭症（正常圧水頭症）、無症候性の脳室拡張、脳の萎縮の鑑別診断は、構造的な異常だけでは判断ができない。このような場合、CSF の流速に加えて、CSF の流れの形が検証される[39]。本研究では、吻側および尾側への往復流を確認することにより、CSF 波形を観察した。両群の波形に有意な変化は認められなかったが、高張液群ではマンニトール投与 60 および 75 分後では投与前に比べて CSF 波数が減少する傾向にあった。人医療では、CSF の流れが乱れた場合、頭側から尾側への流れが層流から乱流に変化することが報告されている[58]。マンニトールを 15 分間投与した場合、ICP が最も低い応答時間は理論的には約 60 分後である[56]。そのほかの報告では、脳卒中後に ICP の増加を示した患者は、マンニトール投与後 45 分間で ICP の最低点

に達すると報告されており、マンニトールがより効果的に脳圧降下作用を示しているのは投与 45～60 分後であると考えられる[45]。本研究では、マンニトール投与 60 および 75 分後で CSF 波数が減少しており、層流が増加している可能性が示唆された。本研究の高張液群では、マンニトール投与によって引き起こされた脳コンプライアンスの増加が CSF 波形を変化させたと考えられる。一方、生理食塩水を投与した等張液群では ICP 低下の影響がなかったため、波形は安定している可能性がある。犬においても、CSF 動態を評価する場合には、CSF 速度だけでなく CSF 波形も評価する必要があるかもしれない。

従来、CSF 動態を評価するには、放射性同位元素を用いた脳槽造影法または X 線撮影が必要であったが、その手技は侵襲的で複雑である[4]。対照的に、MRI 検査は非侵襲的なイメージング手法であり、解剖学的評価を同時に行うことができる。CSF は、単一方向ではなく、逆流により変化する方向に流れることが確認されており、このような拍動動態を示す領域に対して PC-MRI 法は有用な情報を提供する[36, 37, 39, 58]。本章の主な Limitation は、頭蓋内環境を評価する他の指標がないことであった。他のいくつかの研究では、ICP、CBV、CBF、および中心静脈圧の測定を含む他のパラメータが観察された[3, 7, 15, 19, 27, 41-43, 45, 49, 52]。しかし、ICP、CBV、CBF、および中心静脈圧は、MRI 検査と同時に実施することが困難である。また、本章では、臨床症例に対して非侵襲的に頭蓋内評価を行う方法を想定して実験を計画したため、侵襲的な ICP モニタリングを適用しなかった。

本章において、脳底動脈血流速度や CSF 流速に有意な変化が観察されなかったもう 1 つの理由は、供試犬として健康なビーグル犬を用いており、脳循環の自己調節が妨害されている実際の臨床神経疾患症例を使用した検討ではなかったことである。PC-MRI 法の有用性を明確にするためには、今後、神経学的異常のある症例犬において、PC-MRI 法による CSF 動態を評価するさらなる研究が必要である。

## 5. 小 括

PC-MRI 法 は頭蓋内の CBF や脳圧を評価する客観的指標となる可能性があり、人医療においても検討されている。本章では前章において犬での有用性が示された PC-MRI 法を用い、健康なビーグル犬で頭蓋内環境を変化させて脳底動脈と脳脊髄液の流れの変化を評価した。頭蓋内環境を変化させる薬剤として、臨床的に用いられる機会の多い高張液のマニトールの浸透圧性利尿作用を用い（高張液群, n=6）、等張液の生理食塩水を投与した群（等張液群, n=6）を対象として、脳底動脈血流速度および CSF 流速度を測定した。さらに、CSF 動態を把握する方法として、一心拍数あたりの頭尾側への動きの CSF 波の数（waves/beat）で観察した。

結論として、PC-MRI 法は、健康なビーグル犬における CSF 動態と脳底動脈の血流速度を非侵襲的に測定するための実施可能な方法であった。ただし、高張液群（20%マニトール 5ml/kg を 15 分で持続静脈内投与）と等張液群（生理食塩水 5ml/kg を 15 分で持続静脈内投与）を比較した場合、脳底動脈血流速度と CSF 動態に有意差は認められなかった。その大きな要因の一つとして、脳の自動調節能があげられた。PC-MRI 法の有用性を明確にするためには、MRI 検査以外の侵襲的パラメータ評価法と比較する、もしくは実際に脳の自動調節能が破綻した脳圧亢進症例を対象として PC-MRI 法で CSF 動態を評価する必要がある。

### 第Ⅲ章

臨床症例における PC-MRI 法を用いた犬の脳脊髄液動態評価

## 1. 小 緒

CSF は“第四の循環”とも呼ばれ、CSF の流れは一方向ではなく、心拍と同期し頭尾側方向に拍動性の動態を示すといわれている[2, 20, 35, 58]。CSF 動態は、脳の血流（往復流）による変化と脳脊髄液の生成の流れ（バルクフロー）によって引き起こされる拍動流の複合波形として観察される[2, 20, 35, 58]。Madsen ら[35]の報告では、この CSF の拍動流は脳室拡張を引き起こす可能性があるとして報告しており、CSF の吸収と生成速度を測定することによってのみでは症候性水頭症を鑑別することは不可能であることが示唆されている[35]。こうした CSF 拍動流を観察する従来の方法はくも膜下腔へのカテーテル挿入や造影剤の投与が必要であるなど、侵襲的であった[35]。例えば、人医療では、CSF の循環を経時的に観察する方法として、くも膜下腔へガドペンテト酸メグルミン（Gd-DTPA）を投与するガドリニウム増強磁気共鳴槽造影法（CE-MRC 法）が報告されている[4]。CE-MRC 法は、造影剤の Gd-DTPA 投与後に T1 強調画像（WI）を撮像するが、観察場所によっては撮像時間が非常に長くなり、撮像後に副作用が発生する可能性がある[4]。また、心拍に同期した CSF の拍動性の動きを確認することができないことが問題であった。

近年、CSF 動態の評価には非侵襲的な方法が報告され、PC-MRI 法を用いることにより CSF の動態を観察することが可能であることが示されている[5, 6, 9, 20, 28, 33, 36, 37, 39, 58]。PC-MRI 法は造影剤を使用せず、CE-MRC 法よりも撮



像時間が短く、副作用もない。PC-MRI 法で CSF 拍動流をなどの CSF 動態を観察することは頭蓋内環境を評価する一助となることが知られており、人医療では水頭症の鑑別に PC-MRI 法の有用性が報告されている[5, 6, 20, 28, 36, 37, 39, 58]。例えば、PC-MRI 法は、閉塞性水頭症の原因となる中脳水道狭窄症の検出に、他のシーケンスの補助として有用であるといわれている[5]。また、症候性水頭症と正常圧水頭症、無症候性の脳室拡張、脳萎縮の鑑別は、解剖学的異常だけでは区別できないが、PC-MRI 法は鑑別の一助になることが知られている[6, 28, 36, 37]。症候性水頭症は、脳萎縮といった生理的な脳室拡張症例に比べて CSF の速度が大幅に上昇し、CSF 波形の振幅が増加することが知られている[36]。加えて、圧力体積応答 (PVR) と CSF の速度の間には正の相関が報告されている[39]。よって、PC-MRI 法は ICP を反映する可能性があり、頭蓋内評価を補助するシーケンスとして期待され、その検討が重ねられている[5, 6, 9, 20, 28, 33, 36, 37, 39, 58]。

人医療では、こうした臨床文献が活発に報告されているが、獣医療における PC-MRI 法を用いた CSF 動態に関する報告は非常に少ない。唯一、Cerda-Gonzalez [9]らが、PC-MRI 法を用いてキャバリア・キング・チャールズ・スパニエルの脊髄空洞症における CSF 動態について報告しているが、動物の頭蓋内疾患における CSF 動態についての報告はない。

第 I 章では、犬においても PC-MRI 法は測定可能であり、相対的な評価が重要であることを明らかにした。第 II 章では、CSF 動態は様々な要因 (脳コンプ

ライアンス, 拍動流を構成する脳血流による往復流, CSF 生成時のバルクフロー) が関与しているため、実際に脳の自動調節能が破綻した脳圧亢進症例を対象として PC-MRI 法で脳底動脈と脳脊髄液の流れの変化を評価する必要性が示された。以上のことから、本章では、実際に頭蓋内疾患により脳のCSF流調節における自動調節能が低下した症例犬PC-MRI 法を用いた脳脊髄液動態評価を実施し、正常犬と比較して神経学的異常のある症例犬の CSF 動態を特徴付けることを目的とした。

## 2. 材料と方法

### 1) 対象動物

2016年3月～2019年5月に酪農学園大学附属動物医療センターに来院し、頭蓋内MRI検査を行った犬162症例を対象とした。すべての症例に身体検査、血液検査、および神経学的検査を実施し、稟告や神経学的検査から Modified Glasgow Coma Scale (MGCS) [13]を記録した。MRI検査の結果、頭蓋内MRI検査所見が正常と判断された症例を健常群、および脳神経疾患が疑われた症例を疾患群とした。また、健常群および疾患群において、体重別に5kg未満、5kg以上10kg未満、および10kg以上のサブグループに分類した。

### 2) 麻酔方法

すべての症例は、プロポフォール（プロポフロ 28<sup>®</sup>, ズエティス・ジャパン, 東京）7 mg/kg もしくはアルファキサロン（アルファキサン<sup>®</sup>, Meiji Seika ファルマ株式会社, 東京）3 mg/kg を静脈内投与して麻酔導入し、気管挿管後、純粋な酸素吸入下でセボフルラン（セボフロ<sup>®</sup>, ズエティス・ジャパン）で麻酔維持した。麻酔中、すべての症例は、人工呼吸器（Nuffield 200 Penlon<sup>®</sup>, Abingdon, UK）を使用した間欠的陽圧換気（換気条件：呼吸数10～12回/分および最大気道内圧7～16 cmH<sub>2</sub>O）で呼吸管理した。

### 3) MRI 検査

MRI 検査は、1.5 テスラ MRI 断層撮影装置 (SIGNA Creator 1.5 T<sup>®</sup>, GE ヘルスケアジャパン株式会社, 東京) と 4 チャンネルフレックスコイル (Small Flex Coil, GE ヘルスケアジャパン株式会社) を使用し、仰臥位もしくは腹臥位で撮像した。中脳水道の CSF 流速は、第 II 章にて得られた方法に沿って測定した。まず、測定部位を決定するため、T2 強調画像の横断像および矢状断像 (first spin echo; repetition time, 3000~4000 ms; echo time, 96.3~108 ms) を撮像した後、PC-MRI 画像上の CSF の部位を中脳水道の吻側に設定し、スライス角を中脳水道にほぼ垂直になる様に設定した。PC-MRI 画像は、TR: 26~32 ms、TE: 6.6~23 ms、4.0 mm のスライス厚、15×15 cm<sup>2</sup> の FOV、マトリックスサイズ 244 × 244 で撮影した。VENC は、0.5~5.0 cm/sec に設定した。得られた画像から CSF 波形と最大および最小流速 (cm/sec) をソフトウェア (Flowanalysis<sup>®</sup>, GE ヘルスケアジャパン株式会社) で表示し、平均 CSF 流速 (cm/sec) を算出した。尾側方向性の流れは高信号の正の流れ (上昇波) として検出し、吻側方向の流れは負の流れとして低信号 (下降波) として検出した。CSF の流速は、最大と最小の CSF 流速の平均として計算された[36]。CSF 動態は吻側から尾側および尾側から吻側の方向に移動する双方向の流れとして定義されているため、既報[36]に沿って平均流速として検討に用いた。CSF 動態を明らかにするため、1 心拍あたりの頭尾側方向の CSF Flow を CSF 波形のフローパターンとして分析に用いた。第 II 章に示した通り、多方向の CSF 波形と、尾側から吻側への一方向のフローパターンを統

計に用いた（第Ⅱ章 2. 材料および方法 3) MRI 検査 参照）。

#### 4) 画像分析

PC-MRI 法にて得られた CSF 流速および CSF 波形との比較項目として、脳室の大きさ (relative ventricle area : 脳室面積比)、脳萎縮程度、MGCS、および脳圧スコアを用いた。脳室面積比は、既報[17]に従って、間脳レベルの横断像における側脳室の大きさと半球の比を算出し、比較に用いた (Fig.3-1a)。側脳室の大きさが非対称の場合は、より大きい側脳室の面積を採用した[17]。脳萎縮程度は、間脳レベルの横断像における視床間橋の高さを用いた (Fig.3-1b)。脳圧スコアについては、各症例の MRI 画像上において脳圧亢進を示す以下の脳圧上昇所見 15 項目[8]の有無を確認し、一つの所見を 1 point として加算した総 point 数を脳圧スコアとして数値化した。脳圧上昇を示す所見は、脳ヘルニア（大後頭孔,尾側テント切痕, 帯状回, 経頭蓋冠, 頭側テント切痕）の有無、mid line shift、マスエフェクトの有無、四丘体槽の狭小化、視床間橋のゆがみ、小脳頭側の扁平化、小脳の尾側変位、側脳室の非対称、15 %以上の第三脳室の圧迫、第四脳室の圧迫、松果体陥凹の圧迫、大脳の脳溝不明瞭、小脳の脳溝不明瞭、脊髓空洞症、トルコ鞍の空洞化、以上の各項目を 1 point とした。

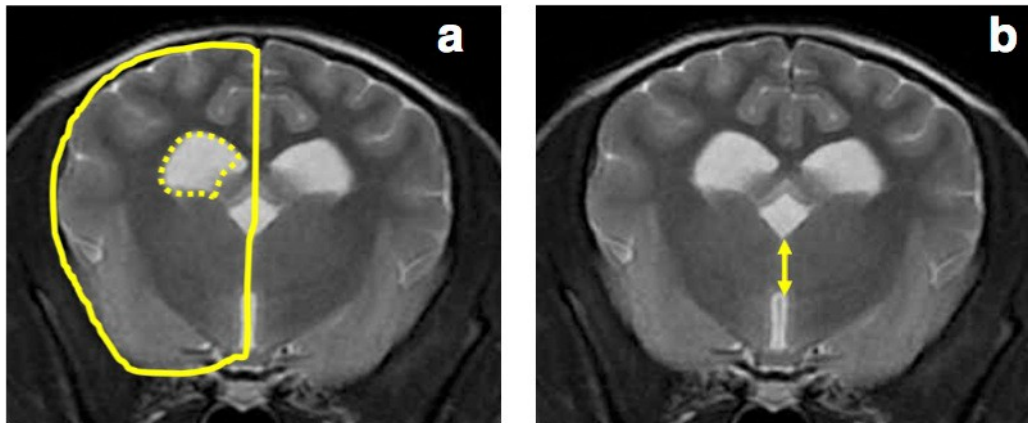


Fig. 3-1 脳室面積比と視床間橋の高さの測定部位

左図 (a) は脳室面積比の測定部位、右図 (b) は視床間橋の測定部位である。間脳レベルの横断像において測定を行った。a では側脳室の面積と大脳半球の面積比を、b では視床間橋の高さを計測した。側脳室の大きさが非対称の場合は、より大きい側脳室の面積を採用した。

## 5) 統計分析

各群内での体重別の CSF の流速差、健常群と疾患群における群間の CSF の流速差を比較するために、Mann-Whitney' U test を用いた。また、CSF 流速と画像分析項目との関連性については、Speaman' s correlation coefficient by rank test を用いてその相関関係を分析した。それぞれの統計学的分析において、 $p$  値 0.05未満で有意差ありとした。

### 3. 結果

対象動物の 162 症例は、健常群 20 頭および疾患群 142 頭に分類された。健常群は、健康診断として MRI 検査を実施した 4 頭その他、耳疾患 6 頭、椎間板ヘルニア 4 頭、眼疾患 2 頭、整形疾患 2 頭、末梢神経疾患 1 頭、筋疾患 1 頭であった。健常群の体重の内訳は、5 kg 未満が 9 頭（健常<5kg 群）、5 kg 以上 10 kg 未満が 9 頭（健常 5-10kg 群）、10 kg 以上が 2 頭（健常 10kg<群）であった。疾患群には、特発性てんかん 40 頭、脳炎疑い 25 頭、水頭症や脊髄空洞症 16 頭、脳腫瘍疑い 32 頭、その他 29 頭：脳萎縮 6 頭、特発性前庭疾患 5 頭、脳出血 4 頭、代謝性疾患 2 頭、脳梗塞 2 頭、頭部外傷 2 頭、原因不明の脳疾患 8 頭が含まれ、体重 5 kg 未満は 70 頭（疾患<5kg 群：特発性てんかん 18 頭、水頭症・脊髄空洞症 12 頭、脳腫瘍疑い 11 頭、脳炎疑い 16 頭、その他 13 頭）、5 kg 以上 10kg 未満は 48 頭（疾患 5-10kg 群：特発性てんかん 15 頭、水頭症・脊髄空洞症 2 頭、脳腫瘍疑い 14 頭、脳炎疑い 7 頭、その他 10 頭）、10 kg 以上は 24 頭（疾患10kg<群：特発性てんかん 7 頭、水頭症・脊髄空洞症 2 頭、脳腫瘍疑い 7 頭、脳炎疑い 2 頭、その他 6 頭）であった。

Fig. 3-2 に健常群と疾患群の CSF 流速の比較を示した。健常群全体の平均 CSF 流速は  $0.76 \pm 0.8$  cm/sec（平均値  $\pm$  標準偏差）、疾患群全体の平均 CSF 流速は  $0.64 \pm 0.6$  cm/sec であり、健常群と疾患群の流速に有意な差は見られなかった ( $p > 0.05$ )。健常群と疾患群との比較において、体重別の CSF 流速差に

有意な差は見られなかった ( $p > 0.05$ )。健常群の CSF 流速は、健常<5kg 群で  $1.04 \pm 1.12$  cm/sec、健常 5-10kg 群で  $0.62 \pm 0.5$  cm/sec、健常 10kg<群で  $0.32 \pm 0.07$  cm / sec であり、有意差はないものの、体重の増加とともに CSF 流速が低下していく傾向があった。疾患群においても、疾患<5kg 群で  $0.68 \pm 0.64$  cm/sec、疾患 5-10kg 群で  $0.60 \pm 0.53$  cm/sec、疾患 10kg<群で  $0.38 \pm 0.44$  cm/sec であり、有意差はないものの疾患<5kg 群と疾患 5-10kg 群が同等の CSF 流速であり、疾患 10kg<群ではその他の群に比べて CSF 流速が低い傾向にあった。

健常群では、CSF 流速と年齢、視床間橋の高さ、脳室面積比の間に有意な相関性がみられた (それぞれ  $r = 0.66$  で  $p < 0.01$ ,  $r = -0.53$  で  $p < 0.05$ ,  $r = 0.62$  で  $p < 0.01$ )。特に、健常<5kg 群では、CSF 流速と脳室面積比の間において高い相関性がみられた ( $r = 0.73$  で  $p < 0.05$ , Fig. 3-3)。

疾患群においても、健常群と同様に、疾患<5kg 群で CSF 流速と年齢、脳室面積比の間 (Fig. 3-4 a) に有意な正の相関関係がみられたが (それぞれ  $r = 0.3$  で  $p < 0.01$ ,  $r = 0.3$  で  $p < 0.05$ )、健常群に比べその相関係数は低かった。疾患別では、構造的異常を認めない特発性てんかんで CSF 流速と脳室面積比の間に正の相関関係がみられた ( $r = 0.49$  で  $p < 0.05$ )。しかし一方で、脳炎疑い、脳腫瘍疑い、水頭症が脊髄空洞症といった構造的異常を認める症例ではその間に相関性は確認されなかった (いずれも  $p > 0.05$ , Fig. 3-4 b~d)。疾患群 5-10kg 群では、CSF 流速と年齢の間に有意な相関関係は見られなかったが ( $p = 0.08$ )、CSF 流速と脳室面積比の間に正の相関性がみられた ( $r = 0.5$  で  $p < 0.01$ )。しかしな



がら、疾患群<5kg 群と同様に、CSF 流速と脳室面積比の間で正の相関性がみられたのは構造的異常のない特発性てんかん症例のみであり ( $r = 0.6$  で  $p = 0.01$ )、脳炎疑い ( $p = 0.27$ ) および脳腫瘍疑い ( $p = 0.25$ ) の症例では CSF 流速と脳室面積比の間に相関関係は見られなかった。疾患 10kg<群では、年齢と脳室面積比の両方に CSF 流速との間に相関性はみられなかった(それぞれ  $p = 0.2, p = 0.14$ )。疾患別にも CSF 流速と脳室面積比の間に有意な相関関係は見られなかったが、 $p$  値は特発性てんかんの症例 ( $p = 0.08$ ) で脳腫瘍疑いの症例 ( $p = 0.3$ ) より低かった。

臨床兆候との比較をするために、疾患群のサブグループの中で最も症例数が多かった疾患<5kg 群とそれに対応する健常<5kg 群において、MGCS および脳圧スコアと CSF 流速およびフローパターンとの関連性について検討した。臨床的に予後注意もしくは予後不良を示した症例は、脳炎疑いの症例 2/16 頭および脳腫瘍疑いの症例 1/11 頭であった。構造的異常を認めなかった特発性てんかんの症例 18 頭は、脳圧スコア 0~3 であった。一方、構造的異常を認めた症例の脳圧スコアは、脳炎疑いの症例 16 頭でスコア 4~13、脳腫瘍疑いの症例 11 頭でスコア 4~17、および水頭症・脊髄空洞症の症例 12 頭でスコア 4~8 であり、すべての症例で脳圧スコア 4 以上を示した。疾患<5kg 群と健常<5kg 群では、脳圧スコアと CSF 流速の間に有意な相関関係は見られなかった ( $p = 0.2$ )。画像上とりわけ脳圧亢進が疑われる脳圧スコア 10 以上の症例は、脳室面積比が 20 未満、および CSF 流速 1.0 cm/sec に存在し、MGCS が予後不良と

なるスコア 14 以下の症例もこの領域に存在した (Fig. 3-5)。CSF 波のフローパターンは、健常<5kg 群で 1~3 waves/beat であり、疾患<5kg 群と同等であった。疾患<5kg 群の中では 2 症例のみ 4 waves/beat であり、この 2 症例はともに MGCS 13 の症例であり、脳圧スコア 6 および脳圧スコア 4 であった。

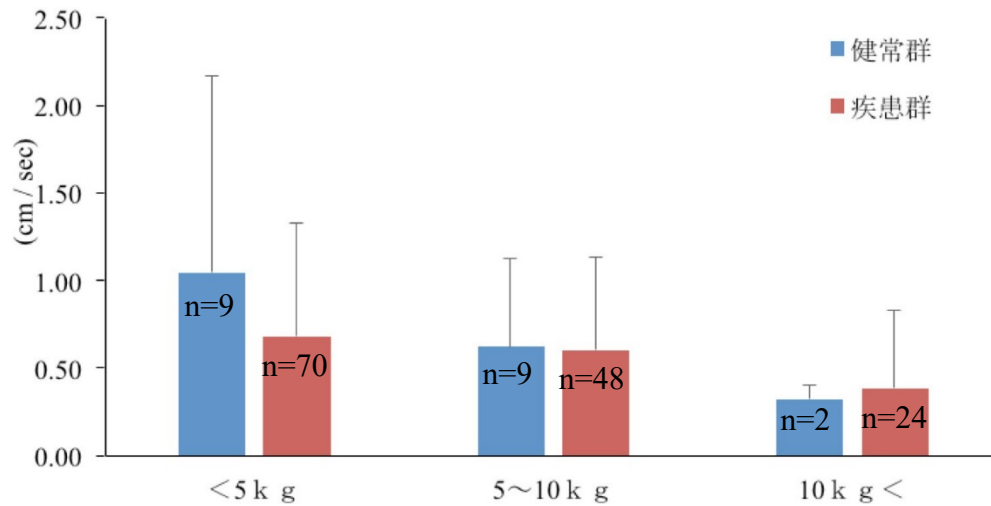


Fig.3-2 健常群と疾患群の脳脊髄液（CSF）流速の比較

データは平均値±標準偏差（エラーバーは標準偏差）を示した。健常群のCSF流速は、健常<5kg群で $1.04 \pm 1.12$  cm/sec、健常5-10kg群で $0.62 \pm 0.5$  cm/sec、健常10kg<群で $0.32 \pm 0.07$  cm / sec であった。一方疾患群では、疾患<5kg群で $0.68 \pm 0.64$  cm/sec、疾患5-10kg群で $0.60 \pm 0.53$  cm/sec、疾患10kg<群で $0.38 \pm 0.44$  cm/sec であった。健常群と疾患群で流速差は見られず、体重別においても流速に有意な差は見られなかった。有意差はないものの、健常群では体重の増加とともに流速が低下する傾向がみられた。疾患群においては、体重 5 kg 未満 (<5kg 群) と体重5kg 以上 10 kg 未満 (5-10kg 群) の症例で同等の流速であり、体重 10 kg 以上 (10kg<群) では他の群に比べて流速が低い傾向にあった。

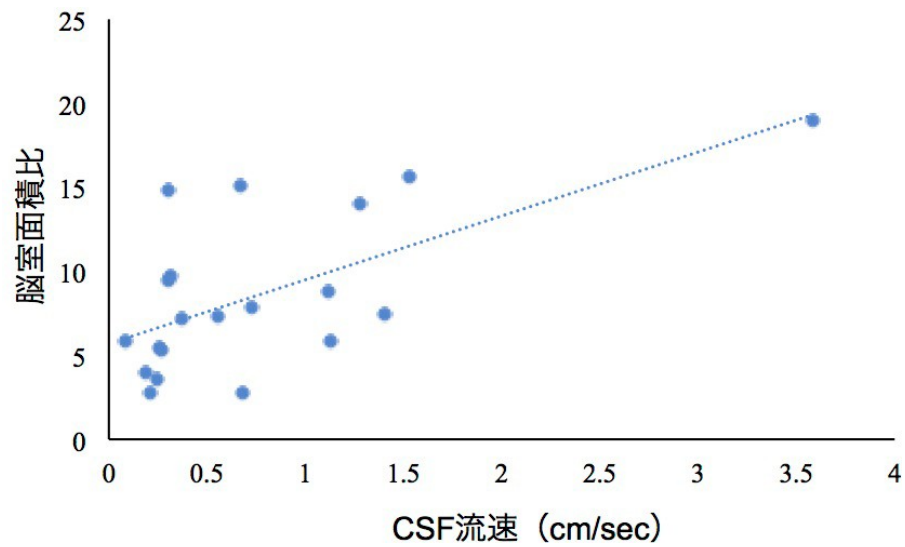


Fig.3-3 健常群の体重 5 kg 未満の症例における  
脳脊髄液 (CSF) 流速と脳室半球比の比較

健常群では流速と脳室面積比に有意な相関性がみられた ( $r = 0.62, p < 0.01$ )。特に、体重 5kg 未満群においては脳室面積比において高い相関関係がみられた ( $r = 0.73, p < 0.05$ )。

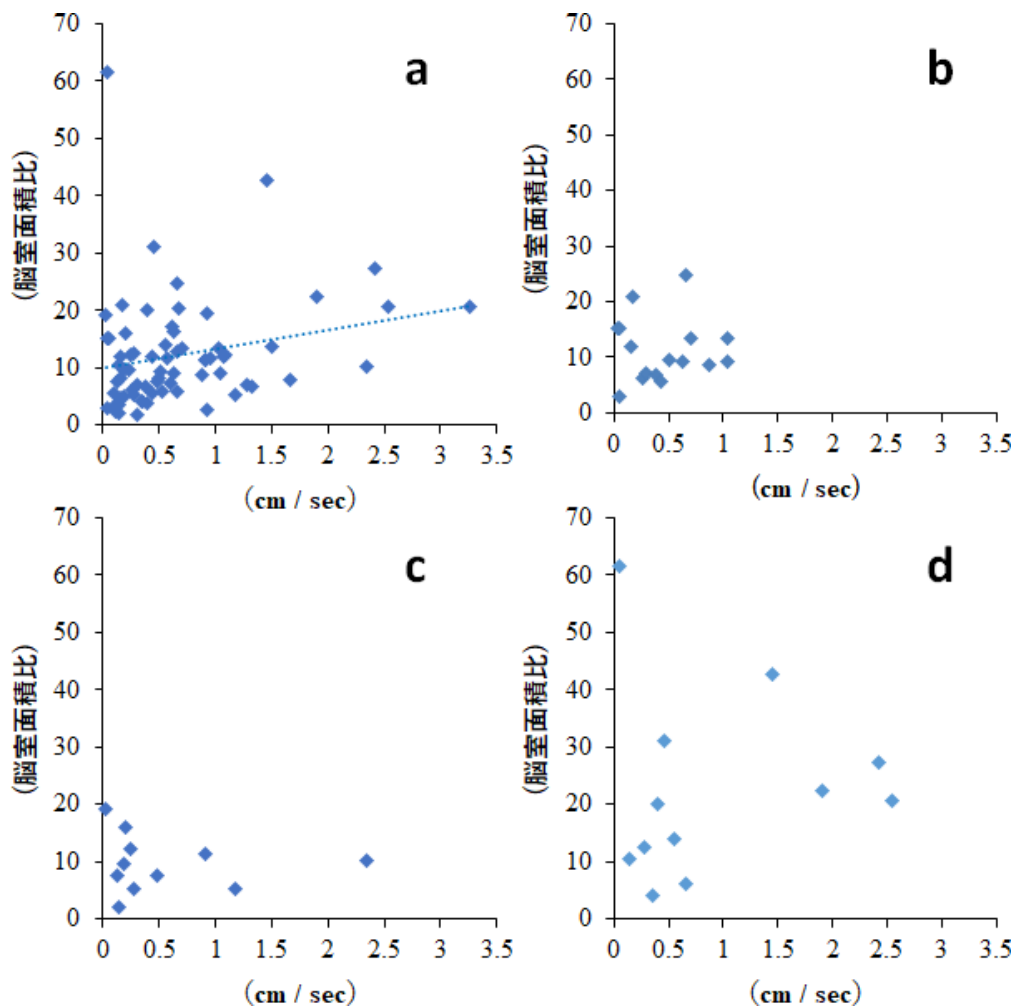


Fig. 3-4 疾患群の体重 5kg 未満症例における  
脳脊髄液 (CSF) 流速と脳室半球比の比較

a) 5 kg 未満症例群全体、b) 脳炎疑い、c) 脳腫瘍疑い、d) 水頭症もしくは脊髄空洞症症例における CSF 流速と脳室面積比の関係を示した。5 kg 未満症例群においても健常群と同様に、脳室面積比に有意な正の相関関係がみられたが ( $r = 0.3, p < 0.05$ )、健常群に比べて相関係数は低下した。脳炎疑い、脳腫瘍疑い、および水頭症が脊髄空洞症といった構造的異常を認める症例ではその相関性は確認されなかった (いずれも  $p > 0.05$ )。

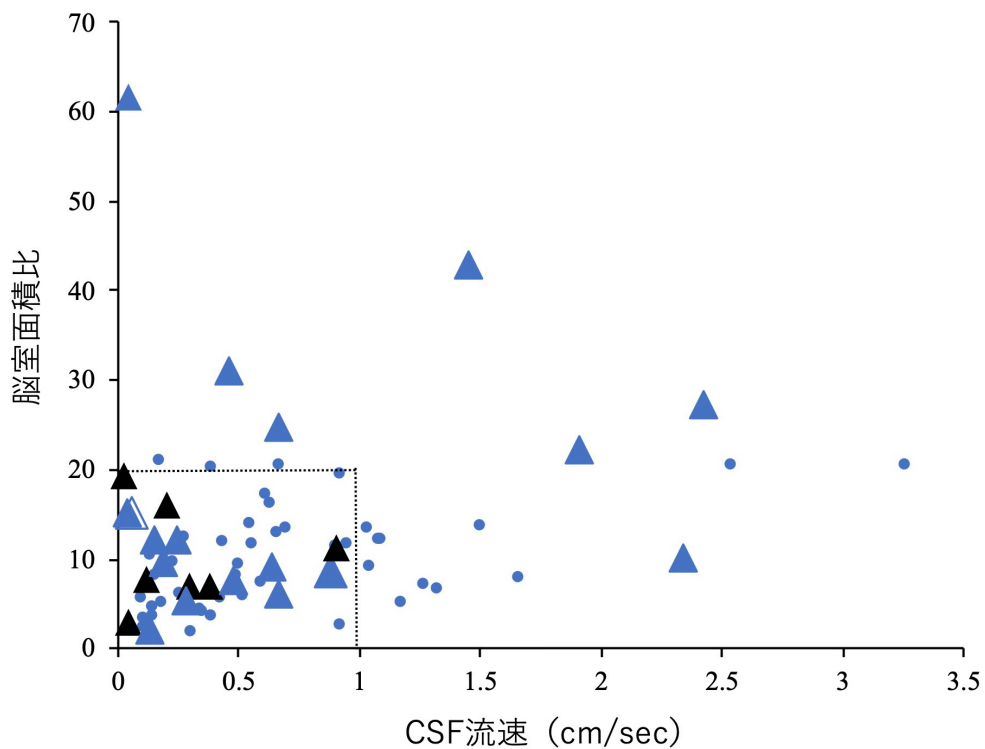


Fig. 3-5 頭蓋内 MRI 検査で脳神経疾患が疑われた体重 5kg 未満の症例  
における脳脊髄 (CSF) 流速と脳室面積比の関係

頭蓋内 MRI 検査で脳神経疾患が疑われた体重 5kg 未満の症例 (疾患 < 5 kg 群) の中で、脳圧スコア 4 以上を示す症例を青三角、脳圧スコア 10 以上を示す症例を黒三角で示した。脳圧スコアと CSF 流速の間に有意な相関関係は見られなかった ( $p = 0.2$ )。しかし、画像上特に重度な脳圧亢進が疑われる脳圧スコア 10 以上の症例では、脳室面積比 20 未満および CSF 流速 1.0 cm/sec 未満の範囲内に存在した。破線は、脳室面積比 20 および CSF 流速 1.0 cm/sec を示した。

#### 4. 考 察

本章の目的は、犬臨床例に PC-MRI 法を用いて CSF 動態を評価し、脳神経疾患を有する症例犬の CSF 動態を特徴付けることであった。人医療では、PC-MRI 法による CSF 流速測定は水頭症や脳室拡張症の診断に有用であるといわれており [5, 6, 28, 36, 37]、MRI 検査で脳室拡張がみられた場合にはその所見が「偶発所見であり無症候性脳室拡張や脳萎縮なのか？」または「治療を要する症候性水頭症であるのか？」を鑑別に苦慮する場合に PC-MRI 法が利用されている [36, 37]。獣医療においても、同様に脳室拡張所見に対して鑑別診断に苦慮する場面に遭遇するが、現状では、臨床兆候に加え、画像上脳室の大きさを元に診断を行っている [24, 30, 53, 55, 57]。しかし、獣医療においては超小型犬種から大型犬までを同等の脳室の大きさを扱うことは適切ではなく、水頭症の特に超小型犬種の脳室は大型犬に比べて有意に大きいことが知られている [17, 46]。また、脳室の大きさが基準値より逸脱した症例であっても、小型犬種の場合、臨床的に健常であることもよく遭遇する [46]。今回の検討では、体重別の CSF 流速に有意な差は見られず、健常群と疾患群でも CSF 流速に有意な差は見られなかったが、CSF 流速は年齢や脳萎縮程度との間に正の相関性が確認された。人医療の報告では、脳萎縮と症候性の水頭症において、CSF 流速測定が有効な鑑別方法であることが報告されているが [6, 28, 36, 37]、獣医療においては健常犬でも脳室拡張を有することが多く存在するため、病的でなくとも CSF 流速が上昇している

可能性があり、CSF 流速の測定値のみでは疾患群との鑑別診断を行うことは不可能であることが示唆された。

本章において明らかな有意差は見られなかったものの、健常群では体重の増加と共に CSF 流速が上昇する傾向にあり、疾患<5kg 群および疾患 5-10 kg 群は同等の CSF 流速であり、疾患 10kg<群は他の体重サブグループに比べて CSF 流速が低下している傾向にあった。人医療では、脳室の拡張と共に CSF 流速は上昇していくことが知られている[6, 28, 36, 37]。本章の健常<5 kg 群では、脳室面積比と CSF 流速により強い正の相関関係がみられたことから、潜在的に脳室拡張を持つ 5 kg 未満の小型犬種においては、脳室の拡張程度に応じて CSF 流速が上昇している傾向があるのかもしれない。特に、頭蓋内に構造的異常を認める脳炎疑い、脳腫瘍疑い、および水頭症疑いの症例においては、脳室面積比と CSF 流速の相関関係は認められなかった。臨床兆候との比較では、重篤な脳圧亢進を示す脳圧スコア 10 以上の症例は、脳室面積比 20 未満および CSF 流速 1.0 cm / sec 未満であり、予後注意もしくは予後不良を示す MGCS 14 以下の症例もこの範囲に存在した。人医療においては、CSF 流速は脳のコンプライアンスを示すと報告されている[36, 39]。しかし同時に、CSF 流速が上昇するのは脳コンプライアンスが中等度に上昇したときであり、さらに脳圧が上昇すると脳の圧代償機能が破綻し、CSF 流速が低下する可能性が指摘されている[36]。本章において、脳圧スコア 10 以上や MGCS 14 以下の症例が脳室面積比 20 未満および CSF 流速 1.0 cm / sec 未満の範囲に存在していたことは、これらの症例で



はすでに脳の代償機能が破綻した状態であり、著しく脳コンプライアンスが低下した危険な状況にあったことが推察された。CSF のフローパターンは、脳圧亢進に伴って中脳水道の CSF 動態が層流から乱流に変化する可能性が示唆されている[58]。しかし、すでに脳の代償機能が低下しているであろう疾患<5kg 群の中でも、CSF のフローパターンが健常群と同等の症例が多く、健常群と比較し CSF 波の数が 4 waves/beat と多かった症例は 2 症例のみであった。脳圧亢進を示す場合、原因疾患によるマスキングや浮腫などによって構造的に中脳水道は狭小化し、不明瞭になる[8]。脳圧が重度に上昇したにも関わらず、フローパターンが明瞭に確認できなかったことは、脳圧亢進に構造的な変化による測定に関連する問題が存在していたかもしれない。

本章の主な Limitation は、健常群の個体数が少なかったことである。特に健常 10kg<群は 2 頭と 10 kg 以上の大型犬の個体数が少なく、健常犬の体重別の比較が不十分であった。今後、さらに症例数を増やして検討を進めることで、体重別の差がより明確にできると期待される。また、本章では侵襲的 ICP 測定などの比較を実施しておらず、脳圧スコアや CSF 動態との比較ができなかった。人医療においては、侵襲的 ICP モニターとともに PC-MRI 法が行われ、その有用性について検討されている[33]。臨床症状とともに、侵襲的 ICP モニターおよび PC-MRI 法の比較によって、犬における CSF 動態を測定する有用性がさらに検討できると考えられる。

本章では、人医療で用いられている CSF 流速の上昇を元に犬臨床例の評価を

行うことは適切ではないことが明らかになった。それは、犬においては健常犬でも加齢に伴う CSF 流速上昇や、小型犬における潜在的な脳室拡張に伴う CSF 流速の上昇が存在するためである。そこで、脳室の大きさと CSF 流速との相関性に注目し、脳室拡張があるにも関わらず CSF 流速が遅い症例や、脳室拡張に乏しいにも関わらず CSF 流速が上昇している症例では、脳コンプライアンスの低下が示唆されるため、注意が必要であると考えられた。

## 5. 小 括

第 I 章において、犬においても PC-MRI 法は測定可能であり、相対的な評価が重要であることが確認された。また、第 II 章では、CSF 動態は様々な要因（脳コンプライアンス、拍動流を構成する脳血流による往復流、CSF 生成時のバルクフロー）が関与しているため、脳の自動調節能が破綻した状況下で初めて CSF 動態に変化が観察される可能性があることが示唆された。以上を考慮し、本章では、実際の犬臨床症例において CSF 動態の把握を試みた。

体重 5kg 未満の健常犬において CSF 流速と年齢や脳萎縮に伴う脳室拡張に相関関係があり、加齢に伴う CSF 流速変化を考慮しなければならないことが示唆された。特に脳圧亢進症を伴う疾患群と健常群の CSF 流速が同等であることが確認された。一方、CSF 流速のみでは評価が困難であるものの、疾患群では構造的異常を持つ症例において、健常群でみられた脳室の大きさと CSF 流速の相関関係が乏しくなる、もしくは失われることが示唆された。

人医療では、CSF 流速が水頭症において脳室拡張程度と共に上昇することから、CSF 流速測定が脳室拡張や脳萎縮と水頭症の鑑別に有用であるとされているが、そのまま犬に外挿することは不適切であると考えられた。脳炎、脳腫瘍、および水頭症などの構造的異常を示す犬症例で CSF 流速が低下している場合には脳のコンプライアンスが低下している可能性が高いため、脳室拡張の程度に関わらず早期の治療開始を考慮するべきであると考えられた。

## 総 括

獣医療においても、人医療同様に核磁気共鳴画像法（Magnetic resonance imaging, MRI）検査を行う機会が増加している。特に、頭蓋骨に囲まれ、骨のアーティファクトを受けやすい脳領域では、MRI 検査が頭蓋内環境を視覚化する最も有用な診断機器である。獣医療における従来の MRI の撮像目的は、脳腫瘍、脳炎、水頭症、および出血など頭蓋内の構造的な異常を検出するにとどまるものであった。しかし近年では、高磁場 MRI 装置の導入により、神経細胞の損傷程度や頭蓋内圧の予測といった機能的な撮影法が行われるようになった。獣医療における MRI 検査は、水頭症、脳腫瘍、および急性脳症など病因の有無を確認する“存在診断”検査から、病因の種類、神経細胞の変化、および頭蓋内の状態把握が可能な描出に特化した撮像方法を導入した“質的診断”検査に進化し、中枢神経系疾患を有する動物の頭蓋内環境のより詳細な把握や予後診断への活用が期待される。

位相コントラスト法（Phase-contrast MRI, PC-MRI 法）は、血液などの流体成分と静止組織を識別することで画像化して軟部組織の質的变化をとらえる MRI 撮像法の一つであり、人医療ではその有用性が多数報告されている。しかしながら、獣医療における PC-MRI 法の報告は少ない。本研究では、犬において、PC-MRI 法による脳底動脈の血流速度および脳脊髄液（CSF）の動態の評価法について検討した。

第 I 章では、犬における PC-MRI 法の妥当性を検討するために、健康なビーグル犬 6 頭を用い、全身麻酔下で超音波ドップラー法による脳底動脈血流速度測定値と PC-MRI 法による脳底動脈血流速度測定値について実験的に比較した。超音波検査と MRI 検査の実測値の一致は見られず、MRI 検査の実数値は有意に超音波検査に比べて有意に低かった。検査間の比較では収縮期流速 ( $V_s$ ) や平均流速 ( $V_m$ ) において 95%信頼区間より逸脱した個体がみられた。また、95%信頼区間は  $V_s$  で拡張期流速 ( $V_d$ ) および  $V_m$  に比べて広くばらつきの多い結果となった。人医療でも指摘されているが、PC-MRI 法は脳底動脈の様な小さな直径で、流速の早いジェット流を有する小血管対象とする場合には、パーシャルボリュームエフェクトが出現しやすい。これは人よりも脳底動脈の小さい犬においては容易に起こりうることであり、分解能を上げ、撮像時間を延長するなどの対策が必要と考えられた。しかし、小血管にジェット流を有するような場所であれば、犬においても PC-MRI 法は利用可能であると考えられた。

第 II 章では、頭蓋内環境を変化させた状況下にて PC-MRI 法を行い、脳底動脈血流速度と CSF 動態がどのように変化するか健康なビーグル犬 6 頭を用いて実験的に検討した。全身麻酔下で頭蓋内環境を変化させる方法として、浸透圧性利尿薬である 20%マンニトール 5mL/kg を静脈内投与した群（高張液群）と生理食塩水 5mL/kg を静脈投与した群（等張液群）について比較したが、脳底動脈血流速度と CSF 動態について群間に有意な差は得られなかった。この結果は、供試犬は脳の自動調節能が温存された健常犬であり、薬剤投与によっても頭蓋

内環境が一定に維持されたためであると考えられた。しかし、薬剤投与直後とマンニトール最大効果時間において CSF 流速が低下する傾向が認められたことから、PC-MRI 法はわずかな CSF 流速の変化を検出できる可能性があり、実際に脳の自動調節能が破綻した症例での検討が必要であると考えられた。

第 I 章および第 II 章において PC-MRI 法が犬においても脳底動脈血流速度と CSF 流速の変化を検出できる可能性が示され、CSF 動態の評価できると期待されたことから、第 III 章では実際の犬臨床症例に PC-MRI 法による CSF 動態の評価法を応用し、頭蓋内 MRI 検査所見が正常と判断された 20 頭（健常群）および脳神経疾患が疑われた 142 頭（疾患群）において比較した。その結果、CSF 流速のみでは評価が困難であるものの、疾患群では構造的異常を持つ症例において、健常群でみられた脳室の大きさと CSF 流速の相関関係が乏しくなる、もしくは失われることが示唆された。人医療では、CSF 流速が水頭症において脳室拡張程度と共に上昇することから、CSF 流速測定が脳室拡張や脳萎縮と水頭症の鑑別に有用であるとされているが、そのまま犬に外挿することは不適切であると考えられた。脳炎、脳腫瘍、および水頭症などの構造的異常を示す犬症例で CSF 流速が低下している場合には脳のコンプライアンスが低下している可能性が高いため、脳室拡張の程度に関わらず早期の治療開始を考慮するべきであると考えられた。

本研究によって、PC-MRI 法は、脳の MRI 検査において構造異常を検出するだけでなく、脳脊髄液や脳底動脈といった頭蓋内構成する因子の動きを観察す

ることで、臨床兆候や病態を把握する新たな方法であることが示された。また、PC-MRI 法による CSF 動態の評価においては、対象とする血管径や流速の違いから人医療の結果を外挿することはできないことが明らかとなった。本研究に基づき、犬における無症候性水頭症と水頭症の鑑別、術前後の頭蓋内変化の指標、早期の頭蓋内圧亢進症の検出に PC-MRI 法が積極的に利用されると期待される。そして、獣医療における MRI 検査は、中枢神経系疾患の有無を確認する“存在診断”検査から、頭蓋内環境の把握や中枢神経系疾患の予後診断を可能とする“質的診断”検査へと大きく進化するであろう。

## 謝 辞

本論文作成にあたり終始厚く御指導賜りました酪農学園大学大学院獣医学研究科画像診断学 中出哲也教授に心から感謝申し上げます。また、本研究の論文作成にあたり、終始懇切なご指導と御校閲を賜った酪農学園大学大学院獣医学研究科獣医麻酔学山下和人教授、同運動器・神経病治療学上野博史教授に深謝いたします。本研究の遂行と論文作成にあたり御指導ご校閲頂きました本学大学院獣医学研究科麻酔学 三好健二郎講師、放射線学 華園 究講師に厚く御礼申し上げます。また、本研究の論文作成に多大なご協力とご助言を賜りました本学大学院獣医学研究科疫学 蒔田浩平教授に深く感謝申し上げます。第 I 章、II 章、III 章にわたり、MRI 設定やアプリケーションに関しご助言を頂きました GE Healthcare Japan 酒井政人様に感謝いたします。第 I 章、第 II 章の実験協力を頂きました、瀬尾和加子先生をはじめ、本学獣医学卒業生 角田亜子さん、本学獣医学伴侶動物医療分野画像診断学、放射線学の学生みなさんに心から感謝いたします。最後になりましたが、本研究を進めるにあたり基礎研究の実験動物として用いたアウディ、よもぎ、サン、マーニー、ポニョ、ソルテイ、みそ、ずんだ、ごま、きなこ、あんこ、ハク、ダッジ、てんちゃん、カルーアに敬意と感謝の意を表します。また、本稿作成にあたり、精神的な支えとなり、あたたかく見守ってくれた最愛の夫 豪浩と愛犬愛猫のパーちゃん、たびおに心の底から深謝いたします。



## 引用文献

1. Aaslid, R., Markwalder, T. M. and Nornes, H. 1982. Noninvasive transcranial doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J. Neurosurg.* **57**: 769-774.
2. Adolph, R. J., Fukusumi, H. and Fowler, N. O. 1967. Origin of cerebrospinal fluid pulsations. *Am. J. Physiol.* **212**: 840-846.
3. Abou-Madi, M., Trop, D., Abou-Madi, N. and Ravussin, P. 1987. Dose a bolus of mannitol initially aggravate intracranial hypertension? *Br. J. Anaesth.* **59**: 630-639.
4. Algin, O. and Turkbey, B. 2013. Intrathecal gadolinium-enhanced MR cisternography: a comprehensive review. *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* **34**: 14-22.
5. Algin, O. Hakyemez, B. and Parlak, M. 2009. Phase-contrast MRI and 3D-CISS versus contrast-enhanced MR cisternography on the evaluation of the aqueductal stenosis. *Neuroradiology* **52**: 99-108.
6. Algin, O., Hakyemez, B. and Parlak, M. 2010. The efficiency of PC-MRI in diagnosis of normal pressure hydrocephalus and prediction of shunt response. *Acad. Radiol.* **17**: 181-187.
7. Arai, T., Tsukahara, I., Nitta, K. and Watanabe, T. 1986. Effects of mannitol on cerebral circulation after transient complete cerebral ischemia in dogs. *Crit. Care. Med.* **14**: 634-637.
8. Bittermann, S., Lang, J., Henke, D., Howard, J. and Gorgas, D. 2014. Magnetic resonance imaging signs of presumed elevated intracranial pressure in dogs. *Vet. J.* 201:101-108.
9. Cerda-Gonzalez, S., Olby, N. J., Broadstone, R., McCullough, S and Osborne, J. A. 2009. Characteristics of cerebrospinal fluid flow in cavalier king charles spaniels analyzed using phase velocity cine magnetic resonance imaging. *Vet. Radiol.*

- Ultrasound*. **50**: 467-476.
10. Chai, O., Peery, D., Bdolah-Abram, T., Moscovich, E., Kelmer, E., Klainbert, S., Milgram, J. and Shamir, M. H. 2017. Computed tomographic findings in dogs with head trauma and development of novel prognostic computed tomography - based scoring system. *Am. J. Vet. Res.* **78**: 1085-1090.
  11. Cloyd, J. C., Snyder, B. D., Cleeremans, B., Bundlie, S. R., Blomquist, C. H. and Lakatua, D.J. 1986. Mannitol pharmacokinetics and serum osmolality in dogs and humans. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **236**: 301-306.
  12. Delahunta, A., Glass, E. and Kent, M. 2014. Neuroanatomy gross description and atlas of transverse sections and magnetic resonance images. pp. 6-44. *In: Veterinary neuroanatomy and clinical neurology*, 4th ed. (Rudolph, P., Starke, K., Patterson, J., Reid, M. and Schriefer, T. eds.) Saunders, Philadelphia.
  13. Dewey, C. W. and da Costa, R. C. 2016. Chapter 8: Head-trauma management. pp. 237-248. *In: A Practical Guide to Canine and Feline Neurology*, 3rd ed. Ames, Iowa.
  14. Diringer, M. N. and Zazulia, A.R. 2004. Osmotic therapy: fact and fiction. *Neurocrit. Care.* **1**: 219-233.
  15. Donato, T., Shapira, Y., Artru, A. and Powers, K. 1994. Effect of mannitol on cerebrospinal fluid dynamics and brain tissue edema. *Anesth. Analg.* **78**: 58-66.
  16. Enzmann, D. R., Ross, M. R., Marks, M. P. and Pelc, N. J. 1994. Blood flow in major cerebral arteries measured by phase-contrast cine MR. *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* **15**: 123-129.
  17. Esteve-Ratsch, Kneissl, S. and Gabler, C. 2001. Comparative evaluation of the ventricles in the Yorkshire Terrier and the German Shepherd dog using low-field MRI. *Vet. Radiol. Ultrasound.* **42**: 410-413.
  18. Fukushima, U., Sasaki, S., Okano, S., Takase, K. and Hagio, M. 1999. The comparison between the cerebral blood flow directly measures and cerebral blood flow velocity in the middle and basilar cerebral arteries measured by transcranial

- doppler ultrasonography. *J. Vet. Med. Sci.* **61**: 1293-1297.
19. Fukushima, U., Sasaki, S., Okano, S., Oyama, T., Yoshikawa, T., Hagio, M. and Takase, K. 2000. Non-invasive diagnosis of ischemic brain damage after cardiopulmonary resuscitation in dogs by using transcranial doppler ultrasonography. *Vet. Radiol. Ultrasound.* **41**: 172-177.
  20. Hamit, H. F., Beall, A.C. Jr. and Debaquey, M. E. 1965. Hemodynamic influences upon brain and cerebrospinal fluid pulsations and pressures. *J. Trauma.* **5**: 174-184.
  21. Hoogeveen, R. M., Bakker, C. J. and Viergever, M. A. 1999. MR phase-contrast flow measurement with limited spatial resolution in small vessels: value of model-based image analysis. *Magn. Reson. Med.* **41**: 520-528.
  22. Hori, A., Hanazono, K., Miyoshi, K. and Nakade, T. 2015. Porencephaly in dogs and cats: relationships between magnetic resonance imaging (MRI) features and hippocampal atrophy. *J. Vet. Med. Sci.* **77**: 889-892.
  23. Hori, A., Suzuki, K., Koiwa, M., Miyoshi, K. and Nakade, T. 2019. Low-field magnetic resonance imaging and computed tomography of a calf with aqueductal stenosis caused by web: comparison with normal calves. *J. Vet. Med. Sci.* **81**: 42-47.
  24. Hudson, J. A., Simpson, S. T., Buxton, D. F., Cartee, R. E. and Steiss, J. E. 1990. Ultrasonographic diagnosis of canine hydrocephalus. *Veterinary. Radiology.* **31**: 50- 58.
  25. 井尻 篤木, 吉木 健, 根本 洋明, 田中 浩二, 島崎 等, 前谷 茂樹, 峰岸 則之, 中村 晃三, 森本 陽美記, 堀 あい, 米富 大祐, 中出 哲也. 2010. 嚢胞性髄膜種に対し摘出術を行った犬 3 例. *獣医麻酔外科誌.* **41**:53-57.
  26. Isoda, H., Takehara, Y., Kosugi, T., Terada, M., Naito, T., Tanoi, C., Amaya, K. and Sakahara, H. 2015. MR-based computational fluid dynamics with patient-specific boundary conditions for the initiation of a sidewall aneurysm of a basilar artery. *Magn. Reson. Med. Sci.* **14**: 139-144.

27. Ito, N., Suzuki, K., Koie, H., Tsumagari, S., Kanayama, K., Miyahara, M. and Asano, R. 2006. The effect of 7.2% hypertonic saline solution on the duration of sodium gradient between the cerebrospinal fluid and the venous circulation in the dog. *J. Vet. Med. Sci.* **68**: 183-185.
28. Kartal, M. G. and Algin, O. 2014. Evaluation of hydrocephalus and other cerebrospinal fluid disorders with MRI: An update. *Insights. Imaging.* **5**: 531-541.
29. Kato, T., Indo, T., Yoshida, E., Iwasaki, Y., Sone, M. and Sobue, G. 2002. Contrast-enhanced 2D cine phase MR angiography for measurement of basilar artery blood flow in posterior circulation ischemia. *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* **23**: 1346-1351.
30. Kii, S., Uzuka, T., Taura, Y., Nakaichi, M., Takeuchi, A., Inoukuma, H. and Onishi, T. 1997. Magnetic resonance imaging of the lateral ventricles in bragle - type. *Vet. Radiol. Ultrasound.* **38**: 430-433.
31. Lewis, M. J., Olby, N. J., Early, P. J., Mariani, C. L., Muñana, K. R., Seiler, G. S. and Griffith, E. H. 2016. Clinical and diagnostic imaging features of brain herniation in dogs and cats. *J. Vet. Intern. Med.* **30**: 1672-1680.
32. Liu, Y. J., Huang, T. Y., Lee, Y. H. and Juan, C. J. 2012. The cerebral vasomotor response in varying CO<sub>2</sub> concentrations, as evaluated using cine phase contrast MRI: flow, volume, and cerebrovascular resistance indices. *Med. Phys.* **39**: 6534-6541.
33. Lokossou, A., Balédent, O., Garnotel, S., Page, G., Balardy, L., Czosnyka, Z., Payoux, P. and Schmidt, E. A. 2018. ICP monitoring and phase-contrast MRI to investigate intracranial compliance. *Acta. Neurochir. Suppl.* **126**: 247-253.
34. Mai, W. 2018. Chapter 5: Congenital and developmental disorders. pp. 161-171. *In: Diagnostic MRI in Dogs and Cats*, 1st ed. CRC Press, Florida.
35. Madsen, J. R., Egnor, M. and Zou, R. 2006. Cerebrospinal fluid pulsatility and hydrocephalus: the fourth circulation. *Clin. Neurosurg.* **53**: 48-52.
36. Mase, M., Yamada, K., Banno, T., Miyachi, T., Ohara, S. and Matsumoto, T. 1998. Quantitative analysis of CSF flow dynamics using MRI in normal pressure

- hydrocephalus. *Acta. Neurochir. Suppl.* **71**: 350-353.
37. Mase, M., Miyati, T., Kasai, H., Demura, K., Osawa, T., Hara, M., Shibamoto, Y. and Yamada, K. 2008. Noninvasive estimation of intracranial compliance in idiopathic NPH using MRI. *Acta. Neurochir. Suppl.* **102**: 115-118.
  38. Meckel, S., Leitner, L., Bonati, L. H., Santini, F., Stalder, A. F., Lyrer, P., Markl, M. and Wetzel, S. G. 2013. Intracranial artery velocity measurement using 4D PC MRI at 3T: comparison with transcranial ultrasound techniques and 2D PC MRI. *Neuroradiology* **55**: 389-398.
  39. Miyati, T., Mase, M., Banno, T., Kasuga, T., Yamada, K., Fujita, H., Koshida, K., Sanada, S. and Onoguchi M. 2003. Frequency analyses of CSF flow on cine MRI in normal pressure hydrocephalus. *Eur. Radiol.* **13**: 1019-1024.
  40. Nomura, K., Yamano, S., Minami, S., Fujimoto, S., Yamamoto, Y., Fukui, R., Takaoka, M. and Dohi, K. 1999. Measurement of blood flow velocity in the carotid artery by MRI flow mapping: comparison with ultrasonic doppler. *Neurosonology* **12**: 1-6.
  41. Ravussin, P., Archer, D. P., Meyer, E., Abou-Madi, M., Yamamoto, L. and Trop, D. 1985. The effects of rapid infusions of saline and mannitol on cerebral blood volume and intracranial pressure in dogs. *Can. Anaesth. Soc. J.* **32**: 506-515.
  42. Ravussin, P., Archer, D.P., Tyler, J. L., Meyer, E., Abou-Madi, M., Diksic, M., Yamamoto, L. and Trop, D. 1986. Effects of rapid mannitol infusion on cerebral blood volume. A positron emission tomographic study in dogs and man. *J. Neurosurg.* **64**: 104-113.
  43. Robinson, R., Schwendenwein, I., Wacek, S., Nell, B. and Mosing, M. 2011. Plasma volume and electrolyte changes following intravenous infusion of hypertonic hydroxyethyl starch versus mannitol in healthy dogs. *Vet. J.* **190**: 268-272.
  44. Saito, M., Olby, N. J., Spaulding, K., Munana, K. R. and Sharp, N. J. H. 2003. Relationship among basilar artery resistans index, degree of ventriculomegaly, and

- clinical signs in hydrocephalic dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound*. **44**: 687-694.
45. Schwarz, S., Schwab, S., Bertram, M., Aschoff, A. and Hacke, W. 1998. Effects of hypertonic saline hydroxyethyl starch solution and mannitol in patients with increased intracranial pressure after stroke. *Stroke* **29**: 1550-1555.
  46. Spaulding, K. A. and Sharp, N. J. H. 1990. Ultrasonographic imaging of the lateral cerebral ventricles in the dog. *Vet. Radiol*. **31**: 59-64.
  47. Stoquart-El Sankari, S., Lehmann, P., Gondry-Jouet, C., Fichten, A., Godefroy, O., Meyer, M. E. and Baledent, O. 2009. Phase-contrast MR imaging support for the diagnosis of aqueductal stenosis. *AJNR. Am. J. Neuroradiol*. **30**: 209-214.
  48. Suzuki, K., Koie, H., Matsumoto, T. and Asano, R. 2007. The effect of hypertonic saline solution on vasodilatation of the superior sagittal sinus using magnetic resonance imaging in normovolemic dogs. *Res. Vet. Sc*. **84**: 465-470.
  49. Takagi, H., Saitoh, T., Kitahara, T., Ohwada, T. and Yada K. 1984. The mechanism of intracranial pressure-reducing effect of mannitol. *No. To. Shinkei*. **36**: 1095-1102.
  50. Tanaka, H., Fujita, N., Takahashi, H., Sakai, M., Nagao, T., Murase, K. and Nakamura, H. 2009. Effect of flip angle on volume flow measurement with nontriggered phase-contrast MR: in vivo evaluation in carotid and basilar arteries. *J. Magn. Reson. Imaging*. **29**: 1218-1223.
  51. Tanaka, H., Watanabe, Y., Nakamura, H., Takahashi, H., Arisawa, A., Fujiwara, T., Matsuo, C. and Tomiyama, N. 2018. Multiple blood flow measurements before and after carotid artery stenting via phase-contrast magnetic resonance imaging: an observational study. *PLoS. One*. **13**
  52. Tanaka, M., Yoshiyama, Y., Kobayashi, T., Tomonaga, F., Kondo, R., Takagi, H. and Ohwada, T. 1991. Pharmacokinetic basis of mannitol administration in the treatment of raised ICP. *No. Shinkei. Geka*. **19**: 619-624.
  53. Thrall, D. E. 2018. Chapter 12 Magnetic resonance imaging features of brain disease in small animals. pp. 204-2229. *In: Textbook of veterinary diagnostic*

radiology, 7th ed. Saunders, Philadelphia.

54. Tominaga, S., Seo, T., Ishikura, R., Tabuchi, Y. and Nakao, N. 1996. Quantitative flow measurement of the ventebro-basilar circulation for positional vertigo by using 2D phase contrast technique. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zaasshi* **56**: 257-263.
55. Tuka, T., Okamura, S., Nakaichi, M., Une, S. and Taura, Y. 2002. Transorbital echoencephalography in cattle. *Vet. Radiol. Ultrasound*. **43**: 55-61.
56. Wakamatsu, H. and Nan, J. 2004. Theoretical analysis of the intracranial pressure change corresponding to mannitol administration. *Jpn. J. Appl. Phys.* **34**:145-152.
57. Wisner, E and Zwingenberger, A. 2015. Chapter 2 Brain. pp. 155- 164. *In: Atlas of CT and MRI*, 1st ed. Ames, Iowa.
58. Yamada, S. and Kelly, E. 2016. Cerebrospinal fluid dynamics and the pathophysiology of hydrocephalus: new concepts. *Semin. Ultrasound. CT. MR.* **37**:84-91.

Basic and clinical research of intracranial condition evaluated by phase-contrast  
MRI (PC-MRI) in dogs

Ai Hori

Image Diagnosis, Small Animal Clinical Sciences, School of Veterinary  
Medicine, Rakuno Gakuen University, Ebetsu, Hokkaido, Japan

PC-MRI is a useful method to evaluate the intracranial conditions in human, but there are no reports in veterinary medicine. In this study, we investigated the imaging and evaluation methods of basilar artery and cerebrospinal fluid by PC-MRI. The aim of this study was to investigate the method of imaging and evaluation of basilar artery and CSF dynamics by PC-MRI in dogs.

1. The purpose of the current study was to evaluate the utility of PC-MRI by compared ultrasonography, which has already been correlated with the invasive method of measurement. We measured systolic, diastolic, and mean flow velocities in the basilar artery. There was no agreement between ultrasonography and MRI examinations on actual measurements. On PC-MRI, the velocity of systolic flow was tend to be underestimated because of low resolution. Although there was no agreement on measured values, the values measured by PC-MRI had 95% limits of agreement compared to the values measured by ultrasonography. It was suspected that PC-MRI could be a relative indicator to evaluate the velocity.
2. In this study, we used PC-MRI to assess the velocity of the basilar artery and CSF under changing the intracranial conditions. The osmotic diuretic effect of mannitol, which was often used clinically to decrease intracranial pressure, was used and compared to isotonic saline. We could investigate the velocity of CSF dynamics and basilar artery in healthy beagle dogs on PC-MRI. However, compared 20% mannitol and saline administration, there was no significant difference in basilar artery and CSF dynamics. One of the major factors could be brain autoregulation. It



is suspected that significant changes may be obtained by performing the study in cases which have increased intracranial pressure.

3. In Chapter 3, PC-MRI was performed in clinical cases because PC-MRI was expected to be measurable in dogs in Chapters 1 and 2. We compared intracranial disease and normal cases. Based on Chapters 1 and 2, because the measurements of CSF velocity may have been unreliable due to lack of resolution and the brain autoregulation, we examined the correlation with the CSF velocity and items such as age, weight, severity of disease, and ventricular size. In normal group, there were significant correlation with CSF velocity and age, degree of brain atrophy and ventricular size. On the other hand, the correlation between ventricular size and CSF velocity was lost in the disease group. In addition, in cases with severely increased intracranial pressure reduced velocity less than 1.0 cm/sec. The velocity less than 1.0 cm/cm was seen in normal dogs, so there was overlap with severe cases. In human, the increased CSF velocity has been associated with clinical symptoms. However, there is a possibility that the CSF velocity may have increased in healthy dogs as a result of aging, and there may be cases of severe increased intracranial pressure in some cases of low CSF velocity. It is necessary to investigate the correlation between ventricular size and CSF velocity rather than only flow velocity. Also, it should be careful to evaluate cases with a poor correlation between ventricular size and CSF velocity because these cases may have decreased brain compliance and decreased CSF velocity.

The present study was to assess a new method on MRI for investigating intracranial conditions by not only detecting structural abnormalities, but also observing the dynamics of intracranial components such as CSF and basilar arteries. It was revealed that CSF velocity was increased by physiological changes even in healthy dogs, so it is difficult to extrapolate human studies. Based on this study, it was expected that PC-MRI would be used to differentiate hydrocephalus from asymptomatic hydrocephalus, as an indicator of intracranial condition before and after surgery, and to detect early

intracranial hypertension.