

令和 2 年 5 月 18 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10398

研究課題名(和文) 腹部大動脈瘤ステントグラフト内挿術後の諸問題解決を目指すMRIの新戦略

研究課題名(英文) MR strategies to solve problems after endovascular aortic repair.

研究代表者

竹原 康雄 (Takehara, Yasuo)

名古屋大学・医学系研究科・寄附講座教授

研究者番号：70188217

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：腹部大動脈瘤に対するEVAR後に最も頻度が高く瘤破裂という重大な結果を生ずる可能性のある問題点にエンドリークがある。これをMRIを用いて早期に正確に診断する方法を確立することが本研究の目的である。本研究により、type IIエンドリーク(EL2)のうち、分枝動脈内血流の流速の振幅が大きいほうが、瘤の増大と関係することが突き止められた。また、type Iエンドリーク(EL1)、type IIIエンドリーク(EL3)では、瘤内の流線解析で、検出できる可能性が示唆された。また、造影MR angiography上で瘤内への造影剤の漏出の検出感度が、造影CTやX線DSAに勝っていることが確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢化が加速する本邦にあって、低侵襲治療であるEVARは今後も増加してゆく可能性が高いが、そのトレンドにあって、瘤破裂につながりかねないEVAR後のエンドリークの問題解決は焦眉の急と考えられる。本研究では、侵襲性の低い造影MR angiographyや4D Flow MRIといった新しい方法で従来法よりも高い感度でエンドリークを診断できる可能性が示された。流れという従来あまり利用されてこなかった学術的にも新規な方法論によって、腹部大動脈瘤の自然史解明につながる知見が得られた意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：Endovascular aneurysm repair (EVAR) has become a viable alternative to conventional surgical open repair owing to its perioperative survival benefit; however, EVAR is associated with a unique complication called endoleak (EL), which continues to perfuse and pressurize the aneurysm sac and cause aneurysm enlargement and rupture. Type I and type III endoleak were more detectable with MR angiography and streamline analysis with 4D Flow within the aneurysm. A comprehensive analysis of concurrent multiple T2EL vessels using 4D-flow MRI may enable prediction of the sac expansion after EVAR by larger amplitude of the flow velocity in the branch arteries.

研究分野：放射線医学

キーワード：腹部大動脈瘤 血流 ステントグラフト EVAR 磁気共鳴画像 MRI MR angiography 4D Flow

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 腹部大動脈瘤 (AAA) に対するステントグラフトによる EVAR (endovascular aortic repair) 治療は、その低侵襲性から、近年多用されるようになり、本邦でも 2011 年以降、開腹による直達手術件数を上回る件数が施行されている。

(2) しかし、それに伴い、種々のタイプのエンドリーク; type I (EL1)、type II (EL2)、type III (EL3)、type IV (EL4) や、脚閉塞による間欠跛行、腎臓等の臓器虚血、腎筋跛行、陰萎、脊髄梗塞等といった術後合併症が問題となってきた。これらの診断には現在は専ら X 線 DSA や造影 CT が行われているが、電離放射線被曝があること、腎機能障害を有する場合には検査が困難であり、しかも、十分な精度とは言えない。特に、エンドリークは最も高頻度に見られ (報告によるが、type II では 20 - 30% に登る)、エンドリークは放置すると動脈瘤の増大から破裂に至る例もあることから、近年、その高精度の診断法開発が注目されている。

(3) 近年、腎機能障害に強みを発揮する MR 用造影剤を使用した造影 MR angiography (MRA) によるエンドリークの評価や、三次元シネ位相コントラスト法 (4D Flow) を用いることにより、血流の可視化と定量化が後方視的 (検査終了後に任意の定量や後処理可能) にできるようになった。

2. 研究の目的

本研究では MRI を用いた 4 次元流速解析や造影 MRA のガドリニウム造影剤漏出検出を駆使し、EVAR 後の合併症の早期検出と高精度病態解明により、より安全で確実な EVAR 実現への道筋を拓くことが目的である。

3. 研究の方法

(1) 多施設 (浜松医科大学附属病院、名古屋大学附属病院、京都府立医科大学) にて研究を施行。浜松医科大学と名古屋大学附属病院にて、EVAR を予定する腹部大動脈瘤診断の患者に説明と同意のもと、4D Flow を含む MR 撮影を行った。撮影装置には 3T MR 装置 (Discovery MR 750 32-channel torso array coil; GEHC 社製) または skyra あるいは Prisma (Siemens 社製) を使用した。まず、多時相造影 MR angiography (パラメータ省略) を施行。ついて、2 次元位相コントラスト法で、腹部大動脈の近位部の血流を計測した。ついて、4DFLOW を撮影。そのパラメータは、Skyra、Prisma では、TR / TE / FA = 43.5 - 45.3 / 2.7 - 2.9 / 8、FOV (mm) = 294x340、Matrix = 208x144、Pixel bandwidth = 445 Hz/Px、Slab 厚 (mm) = 3.2 - 3.3 mm、Partition = 644 - 736、時相数 = 23、VENC (cm/s) は 2D cine PC で計測した CA 上部大動脈の最大流速値を下回らない値を設定 (safety margin 10%) した。Discovery では、4D Flow のパラメータは、TR/TE/FA/NEX, 4.5 to 5.0 ms/1.6 - 2.0 ms/15 degrees/1; FOV, 34 to 48 cm; matrix, 224 - 256 x 160 - 224; partition thickness, 1 - 2 mm; 40 - 60 partitions; 12 phases; approximate imaging time, 5 - 7 minutes; reduction factor; 2 である。

(2) 解析には flova (R's Tec 社製) あるいは iTFlow (cardioflow design 社製) を用いた。まず造影 MRA の動脈優位相で、大動脈内腔に造影剤が行き渡った時相で segmentation を行った。EVAR 術後で、MRA にて瘤内が増強された場合は、瘤内濃染部も segmentation に含め解析を施行。流速情報の後処理は、三次元ベクトルマップ、三次元流線解析、壁剪断応力マップ (WSS)、OSI マップ (OSI)、vorticity map、energy loss 等を駆使した。まず、主として、流線解析を行い、瘤内の流れを観察。層流、乱流の同定、瘤内の流線の有無。EVAR 後の瘤内の流線が見られた場合にエンドリークの種類 (EL1, 2, 3, 4) を施行。gold standard である EVAR 施行時の最終確認 DSA の所見と比較した。

なお、 $WSS = M \cdot dv/dx$ (M は血液粘度) であり、OSI は

$$OSI = 1 - \left| \int T\omega \right| / \left| \int T\omega \right|$$

(T : Instantaneous WSS vectors)

である。

EVAR 前後で、腹部大動脈瘤内の流線解析を行い、三次元でシネ表示しつつ様々な方向から観察することにより、瘤内にエンドリークによる血流が生じているかどうかを判定した。術前では、壁の WSS と OSI も測定した。また、造影 MRA では、瘤内への造影剤の移行を確認することにより、エンドリークありとし、CT 所見や、EVAR 施行時の DSA と比較した。

更に、EL2 の評価として、下腸間膜動脈、腰動脈といった分枝動脈の血流に断面を設定し、その流速（1 心拍間を 12-23 時相に分割し、平均流速、最大流速、最低流速、振幅など）が計測された。また、腹部大動脈瘤内のエネルギー損失の変動についても EVAR 術前後に検討した。

なお、エネルギー損失は下記の数式を iTFIow に組み込み、自動的に三次元マップに表示し、また、関心領域を設定することにより定量化した。

$$EL = \int (M) \sum_{ij} \frac{1}{2} \left(\frac{\partial U_i}{\partial x} + \frac{\partial U_j}{\partial x_i} \right)^2 dV \quad (M \text{は血液の粘性})$$

4 . 研究成果

(1) EVAR 前の腹部大動脈瘤では非層流が主流であり、壁の WSS は上流の非拡張部よりも低く、OSI は上流の非拡張部よりも高かった。これに対して、上流の非拡張腹部大動脈では、流れは層流であり、渦度は低く、その WSS は高く、OSI は低かった。この傾向は上流の腹部大動脈の径と瘤の内径比が大きいほど顕著であった。WSS が低く、OSI が高いと、血管壁の粥状硬化が進行することが知られており、腹部大動脈瘤では、内径が拡張するに伴い、更に、瘤壁の劣化が進み、動脈瘤の増大を招くであろうことが示唆された。

(2) 名古屋大学では 14 例の EVAR 症例を検査し、type を問わず EL の検出感度において多時相 3D MRA の有用性が認められた。EVAR 後に瘤内に造影剤の逸脱があることで EL の有無を判定するのは CTA と同様であるが、MRI の造影剤感度の良さと電離放射線被曝が皆無であることから、高時間分解能でしかも、撮像時間を自由呼吸下で十分に長く設定可能な事によると思われる。また、更に 4D FLOW を使用することで、瘤内に可視化された流れの存在によりエンドリークが検出され、そのエンドリークのタイプ分けも可能であった。

(3) 浜松医科大学では、Type II エンドリークの責任動脈の血行動態の特徴について 4D FLOW を用いて検討した。EVAR を施行した 155 例の患者のうち 107 症例で CT angiography (CTA) と 4D FLOW が同時期に施行され、一年後の動脈瘤径が CTA で計測された。1 週間後の段階で、39 症例(36.4%)で type II エンドリークが生じていた。その内 28 症例が 1 年後に CTA と 4D FLOW で再評価された。7 症例が動脈瘤の増大を認め(増大群)、21 症例は動脈瘤の増大は見られなかった(非増大群)。7 日目には、28 症例は 4D FLOW にて 80 本の type II エンドリークを検出したが、39 本 (48.8%)は 1 年の経過で flow が消失した (一過性)、ところが、41 本 (51.3%) は flow が持続した (持続群)。持続群のうち、動脈瘤増大群では責任動脈の内部血流の peak flow velocity とその amplitude が有意に大きかった。EVAR 後の動脈瘤の予後は type II エンドリークの血管内の flow dynamics を調べることである程度予想ができる可能性があり、それには 4D FLOW が有用であることがわかった。

(4) EVAR 前の腹部大動脈瘤内部では乱流が生じており、渦度も高く、エネルギー損失は大きかったが、EVAR 後には損失は有意に少なくなっていた。EVAR の効果として、循環系の基本的な機能である血流の運搬において瘤内で余分な運動エネルギーの損失を生じていたものが、ステントで流路が正常化されたことにより、エネルギー損失も限定的になったものと理解された。

(5) 造影 MRA と 4D Flow を駆使することにより、従来法と比較して、高感度でエンドリークを検出し、また、瘤増大の傾向を流速から探ることができるなど、X 線被曝なく得られることがわかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Watanabe T, Isoda H, Fukuyama A, Takahashi M, Amano T, Takehara Y, Oishi N, Kawate M, Terada M, Kosugi T, Komori Y, Fukuma Y, Alley M.	4. 巻 -
2. 論文標題 Accuracy of the Flow Velocity and Three-directional Velocity Profile Measured with Three-dimensional Cine Phase-contrast MR Imaging: Verification on Scanners from Different Manufacturers.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Magn Reson Med Sci.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.2463/mrms.mp.2018-0063.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Katahashi K, Sano M, Takehara Y, Inuzuka K, Sugiyama M, Alley MT, Takeuchi H, Unno N.	4. 巻 -
2. 論文標題 Flow dynamics of type II endoleaks can determine sac expansion after endovascular aneurysm repair using four-dimensional flow-sensitive magnetic resonance imaging analysis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Vasc Surg	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1016/j.jvs.2018.09.048.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Uchida W, Tokuda Y, Takehara Y, Usui A.	4. 巻 -
2. 論文標題 Mechanical haemolytic anaemia assessed with four-dimensional flow cardiac magnetic resonance.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Cardiothorac Surg	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1093/ejcts/ezz031.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Watanabe T, Isoda H, Takehara Y, Terada M, Naito T, Kosugi T, Onishi Y, Tanoi C, Izumi T.	4. 巻 60(5)
2. 論文標題 Hemodynamic vascular biomarkers for initiation of paraclinoid internal carotid artery aneurysms using patient-specific computational fluid dynamic simulation based on magnetic resonance imaging.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 545-555
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1007/s00234-018-2002-8.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyazaki S, Itatani K, Furusawa T, Nishino T, Sugiyama M, Takehara Y, Yasukochi S.	4. 巻 32
2. 論文標題 Validation of numerical simulation methods in aortic arch using 4D Flow MRI.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Heart Vessels	6. 最初と最後の頁 1032-1044
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-017-0979-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Motoyama D, Ishii Y, Takehara Y, Sugiyama M, Yang W, Nasu H, Ushio T, Hirose Y, Ohishi N, Wakayama T, Kabasawa H, Johnson K, Wieben O, Sakahara H, Ozono S.	4. 巻 46
2. 論文標題 Four-dimensional phase-contrast vastly undersampled isotropic projection reconstruction (4D PC-VIPR) MR evaluation of the renal arteries in transplant recipients: Preliminary results	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Magn Reson Imaging	6. 最初と最後の頁 595-603
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmri.25607	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Natsume K, Shiiya N, Takehara Y, Sugiyama M, Satoh H, Yamashita K, Washiyama N.	4. 巻 153
2. 論文標題 Characterizing saccular aortic arch aneurysms from the geometry-flow dynamics relationship	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Thorac Cardiovasc Surg	6. 最初と最後の頁 1413-1420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtcvs.2016.11.032	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Sugiyama M, Takehara Y, Wakayama T, Nozaki A, Alley M, Ushio T, Naganawa S, Sakahara H.
2. 発表標題 Blood flow measurement using 3D cine PC MRI within the abdominal aortic aneurysm and visceral arteries in pre- and post-EVAR condition; blood flow in the SMA might be improved after EVAR.
3. 学会等名 Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 Sugiyama M, Takehara Y, Wakayama T , Nozaki A, Alley M, Ushio T, Naganawa S, Sakahara H.
2 . 発表標題 4D-Flow: When and How?
3 . 学会等名 Radiological Society of North America 2018 (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Sugiyama M, Takehara Y, Alley M, Unno N, Katahashi K, Wakayama T, Nozaki A, Naganawa S, Sakahara H.
2 . 発表標題 Flow volume of the abdominal visceral arteries increase after EVAR treatment
3 . 学会等名 European Congress of Radiology 2019 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Takehara Y.
2 . 発表標題 Quality Control in 2D and 4D Flow Imaging
3 . 学会等名 2017 Society for Cardiovascular Magnetic Resonance ' s (SCMR) 20th Annual Scientific Sessions (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Takehara Y.
2 . 発表標題 unenhanced MR angiography
3 . 学会等名 The German Roentgen Congress 2017 (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1. 発表者名 Sugiyama M, Takehara Y, Alley M, Wakayama T, Nozaki A, Kabasawa H, Ushio T, Ito Y, Sakahara H.
2. 発表標題 4D-Flow enables depictions and quantitative analysis of the characteristic flow fluctuations in the infrarenal aorta and diastolic suction flow in renal arteries
3. 学会等名 ISMRM 25th Annual Meeting & Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takahashi M, Takehara Y, Tooyama N, Ichijo K, Amano T, Matsumoto T, Okuaki T, Fukuma Y, Sakahara H.
2. 発表標題 The assessment of gallstones using three dimensional ultra-short echo time in vivo
3. 学会等名 ISMRM 25th Annual Meeting & Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 竹原康雄
2. 発表標題 MR Angiographyに関する最新技術と知見
3. 学会等名 日本脈管学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

4D FLOW研究会 https://sites.google.com/view/4dflow/home

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	牛尾 貴輔 (Takasuke Ushio) (00402313)	浜松医科大学・医学部・助教 (13802)	
研究分担者	海野 直樹 (Naoki Unno) (20291958)	浜松医科大学・医学部・特任研究員 (13802)	
研究分担者	磯田 治夫 (Haruo Isoda) (40223060)	名古屋大学・脳とこころの研究センター・教授 (13901)	
研究分担者	長縄 慎二 (Shinji Naganawa) (50242863)	名古屋大学・医学系研究科・教授 (13901)	
研究分担者	板谷 慶一 (Keiichi Itatani) (70458777)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・講師 (24303)	
研究分担者	駒田 智大 (Tomohiro Komada) (80718354)	名古屋大学・医学部附属病院・助教 (13901)	