

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16414

研究課題名(和文)MRIと流体シミュレーションによる脳脊髄液の動態生理と正常圧水頭症の病態の解明

研究課題名(英文)MRI and computational study on fluid dynamics of cerebrospinal fluid flow and mechanisms of normal pressure hydrocephalus.

研究代表者

鎌田 裕基 (Kamada, Hiroki)

東北大学・大学病院・医員

研究者番号：00789836

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：脳脊髄液流れを対象とした3D cine PC MRIを撮像したところ、脳室間での拍動性の流れを定量化することはできたが、脳室内の流れは非常に緩徐で、ノイズとの区別が困難だった。そこで、大血管を対象とした3D cine PC MRIを撮像し、CFDを融合させた流体解析を実施した。大動脈弁狭窄症や肺高血圧症の治療により、効率的な血液供給が得られることを定量的に明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

非侵襲な画像診断法であるMRIや流体シミュレーションを融合させることで、生理流体の流体解析が可能となった。本研究では、脳脊髄液の動態生理を探求することはできなかったが、大血管を対象とした血流解析では、病的状態での血流や治療前後の変化を明らかにすることができた。本研究で用いた手法は、血流が関連する様々な疾患の病態理解や治療効果評価のために、有用かつ重要な手段であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：3D cine phase contrast (PC) MRI was performed for cerebrospinal fluid (CSF) flow. A pulsatile CSF flow inter-ventricle was observed. Since the flow velocity in the ventricle was quite low, it could not be distinguished from signal noise. Thus, we carried out hemodynamic analysis of large vessel diseases such as aortic valve stenosis and pulmonary hypertension by use of 3D cine PC MRI and computational fluid dynamics. It is revealed that blood flow increased after surgical or intervention therapy, achieving effective blood transport to the distal organ.

研究分野：放射線診断学

キーワード：MRI 3D cine PC MRI CFD 脳脊髄液流れ 血流

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

脳脊髄液は、脳室やクモ膜下腔を流れる無色透明な液体である。脳脊髄液は、脳室内の脈絡叢で産生され、頭蓋内ではクモ膜顆粒や脳表の毛細血管、頭蓋外では鼻粘膜組織のリンパ管で吸収されると考えられている。脳脊髄液の産生・吸収および循環に障害が起きると、正常圧水頭症(NPH; Normal Pressure Hydrocephalus)が発症する。特発性正常圧水頭症(iNPH; idiopathic NPH)の原因は脳脊髄液の循環障害と考えられてきたが、その機序については十分に解明されていない。

近年、MRIのTime-SLIP法を用いて、脳脊髄液の動きが観察されるようになった。しかし、正常例とNPH症例の脳脊髄液の循環動態の差異を理解するためには、脳室や脳室間の流れを定量的な評価が必要であるという問題点があった。

## 2. 研究の目的

本研究の当初の目的は、生理流体の定量化が可能である3D-cine PC (Phase Contrast) MRI (4D flow MRI)とCFD (Computational Fluid Dynamics)を用いて、脳脊髄液の流体解析を行い、脳脊髄液の動態生理やNPHの病態を明らかにすることであった。

## 3. 研究の方法

### ◆MRIの撮像

健常人ボランティア3名(20歳代1名, 30歳代2名)を対象に脳脊髄液流れに対するMRIを撮像した。3T MRI (MAGNETOM Trio; Siemens Healthcare)を使用した。心電同期あり、呼吸同期なし、撮像パラメータは、TR/TE=47.4/8.51 ms, flip angle = 15 degrees, velocity encoding (VENC), 4 cm/s; spatial resolution, 1.0×1.0×1.0 mm<sup>3</sup>; time resolution 15 phase/cardiac cycleとした。

### ◆流れの可視化と定量化

MRIで得られた速度データの可視化や強度画像からの流路の抽出にはpost processingソフトウェア(4D-flow Demonstrator version 2.3; Siemens Healthcare)を用いた。流量や渦度、ヘリシティ密度などの流体力学的な指標を定量化するために、MATLAB (MathWorks)やC言語やPythonによるコードを用いた。

## 4. 研究成果

Fig. 1に2D PC-MRIによるモンロー孔でのCSF流れを示す。側脳室からモンロー孔を介して第三脳室に向かう流れや第三脳室下部～中脳水道間の流れを観察することができる。脳室間の流れは拍動性であったが、心周期に対応したものではなく、呼吸性変動や脳血管の拍動などの影響も受けている可能性が考えられた。4D-flow MRIで脳室を撮像すると、モンロー孔や中脳水道付近では脳室へ向かう流れが描出されたが、脳室内のCSF流れは大部分が非常に緩徐であった(Fig. 2)。脳室内の流れについては、撮像時のノイズとの区別が困難であることがわかった。本研究で用いた使用機や撮像方法ではノイズ低減のために長い撮像時間が必要であり、臨床への適応は不可能と考えられた。今後は、4D-flow MRIの高速撮像法や呼吸同期を含めた体動の影響の低減化法の開発・導入が必要と考えられた。

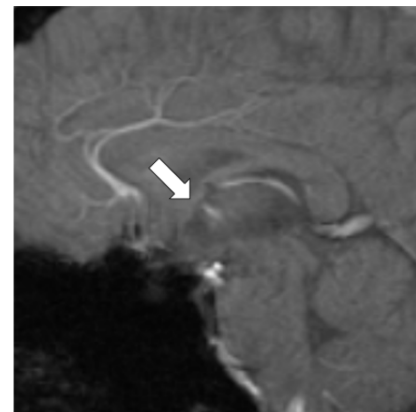


Fig. 1. 脳室間のCSF流れ。

本研究では、4D-flow MRIを用いて、大血管疾患(大動脈弁狭窄症や肺高血圧症)を対象とした血流解析も行い、それぞれ治療前後の血行動態の変化について検討した。

### ◆大動脈弁狭窄症 (AS; Aortic valve Stenosis)に対する外科的治療前後の血行動態の変化

大動脈弁狭窄症の症状である狭心症や意識障害には冠動脈や脳血管への血流が関与すると考えられる。大動脈弁置換術(AVR; Aortic Valve Stenosis)は、胸部大動脈の血流を増加させ、ASの症状を改善する。AVR後に、胸部大動脈から弓部三分枝を介してどのように脳を含めた上半身に血流が分布するかは不明である。そこで、4D-flow MRIとCFDを用いて、AVR前後の胸部大動脈の血行動態の変化を検討した。

Phase = 7/15

Phase = 14/15

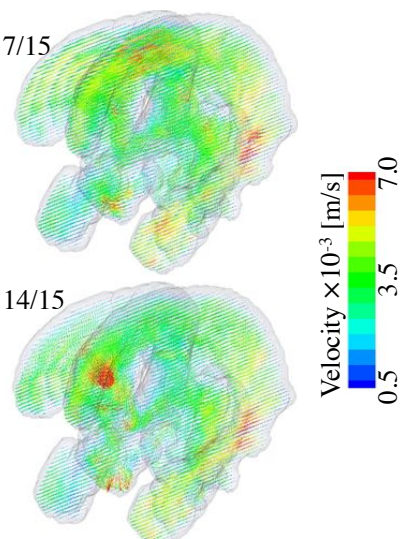


Fig. 2. 脳室間・脳室内のCSF流れ。

11名(男性6名, 女性5名)のAS患者を対象と

して、胸部の 4D-flow MRI を撮像した。CSF 流れの撮像に用いたものと同様に 3T MRI を使用し、AVR 前後（術後平均  $27 \pm 5.5$  日後）に撮像した。撮像パラメータは、TR/TE = 42.6/2.54 ms, flip angle = 15 degrees, velocity encoding (VENC), 160-360 cm/s; spatial resolution,  $2.5 \times 1.8 \times 2.5$  mm<sup>3</sup>; time resolution 14-24 phase/cardiac cycle とした。

Fig. 3 に示すように、4D-flow MRI の強度画像から抽出した胸部大動脈の血管形状に 15 断面（上行 4、弓部 5、下行 6 断面）および弓部三分枝のそれぞれに断面を設置した。この断面における①流量  $Q$ 、②流れの方向  $\theta$ （大動脈の中心軸に対する角度）を評価した。

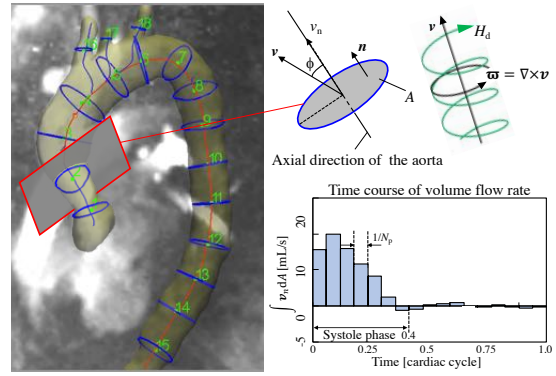


Fig. 3. 4D-flow MRI による大動脈の流れの評価。

Fig. 4.1 に示すように、AVR 後に上行大動脈や弓部三分枝の血流量は有意に増加した（上行大動脈、治療前  $59.2 \pm 8.7$  mL/s vs. 治療後  $77.3 \pm 6.2$  mL/s,  $P < 0.05$ ; 弓部三分枝、治療前  $26.5 \pm 2.8$  mL/s vs. 治療後  $35.8 \pm 3.3$  mL/s,  $P < 0.001$ ）。一方で、下行大動脈の血流量には有意な変化が認められなかった（治療前  $60.5 \pm 4.6$  mL/s vs. 治療後  $57.4 \pm 4.2$  mL/s,  $P = 0.35$ ）。

Fig. 4.2 に示すように、大動脈の中心軸に対する角度は、上行・弓部大動脈で AVR 後に減少した（上行大動脈、治療前  $39.2 \pm 2.7$  degrees vs. 治療後  $25.2 \pm 1.7$  degrees,  $P < 0.0001$ ; 弓部大動脈、治療前  $19.3 \pm 2.0$  degrees vs. 治療後  $13.4 \pm 0.9$  degrees,  $P < 0.001$ ）。一方で、下行大動脈では有意な変化は認められなかった（治療前  $11.1 \pm 1.2$  degrees vs. 治療後  $10.5 \pm 0.9$  degrees,  $P = 0.45$ ）。

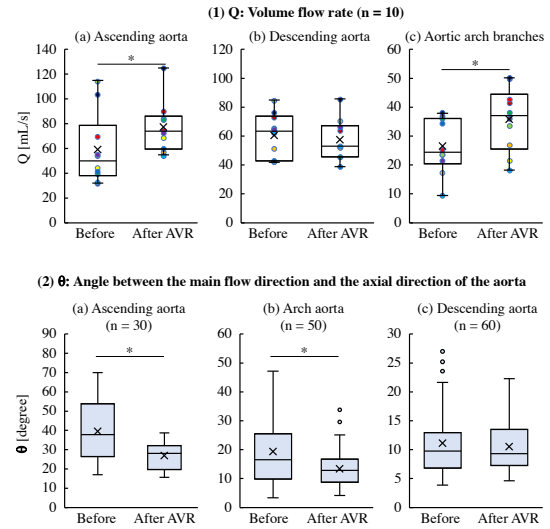


Fig. 4. 流量の変化と流れの方向の変化。

AVR 前後の血流の変化を検討するため、治療に上行大動脈や弓部三分枝での血流量が著明に増加した AS 患者における流線図とヘリシティ密度の分布を評価した。ヘリシティ密度は、速度  $v$  と渦度  $\omega$  の内積で計算され、ある位置における渦度の方向や回転の強さを表現し、流れの複雑性に関連する流体力学的な指標である。

$$H_d = v \cdot \omega = v \cdot (\nabla \times v) \quad (1)$$

ヘリシティ密度は流れの方向や渦の回転方向により正負の値を取り得る。そこで、空間的かつ時間的なヘリシティ密度の強度を評価するため、以下の  $MH_d$  (Magnitude of Helicity density) を定義した。

$$MH_d = \sum N_p \int |H_d| dV / (VN_p) \quad (2)$$

ここで、 $V$  は対象とする領域の体積、 $N_p$  は 4D-flow MRI における phase 数 (=time resolution 14-24 phase/cardiac cycle) である。

Fig. 5 に流線図を示す。治療前には大動脈基部に jet 流と渦巻き状の流れが観察できる。また、上行大動脈にはらせん流も観察できる。治療後には jet 流は消失し、上行～弓部大動脈のらせん流も縮小している。治療後に正常例の流線図(Fig. 5.3)に近づいていることがわかる。Fig. 6 に、収縮期におけるヘリシティ密度の分布を示す。上行～弓部大動脈には治療後にヘリシティ密度が減少している領域が認められるが、下行大動脈では治療前後で概ね変化がないことが観察できる。

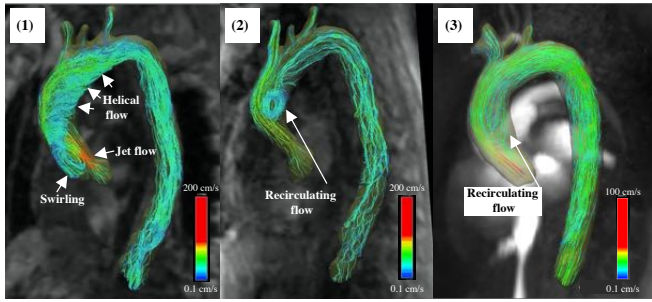


Fig. 5. 治療前後(1,2)および正常例(3)の流線図.

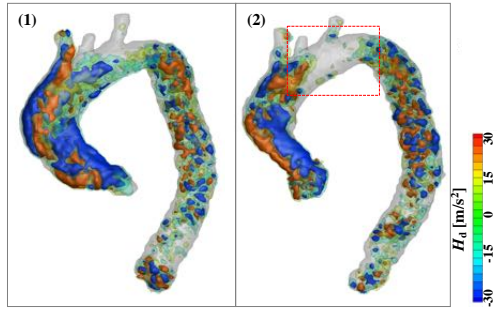


Fig. 6. 治療前後のヘリシティ密度の分布.

Fig. 7 に上行～弓部大動脈と下行大動脈における  $MH_d$  の治療後変化を示す. 上行～弓部大動脈では, 治療後に  $MH_d$  の有意な低下が認められた (治療前,  $7.6 \pm 1.0 \times 10^8 / (\text{m} \cdot \text{s})^2$  vs. 治療後,  $5.7 \pm 0.6 \times 10^8 / (\text{m} \cdot \text{s})^2$ ,  $P < 0.01$ ). 一方, 下行大動脈では, 有意な変化は認められなかった (治療前,  $2.8 \pm 0.5 \times 10^8 / (\text{m} \cdot \text{s})^2$  vs. 治療後,  $2.5 \pm 0.4 \times 10^8 / (\text{m} \cdot \text{s})^2$ ,  $P = 0.63$ ).

上行～弓部大動脈では治療後に二次流が減少し, 流れの複雑性が軽減していることが示唆された. 大動脈基部の流れの方向と上行～弓部大動脈および下行大動脈での  $MH_d$  との関連性を, CFD を用いて検討した. 流体シミュレーションには, Lattice-Boltzmann 法を用いた. 血管形状は, 各患者の MRI データを元に作成し, 大動脈基部を入口, 弓部三分枝と下行遠位大動脈を出口とした. 格子間サイズは  $4.7 \times 10^{-4}$  m, 時間ステップは  $1.0 \times 10^{-4}$  s とした. 境界条件として, 入口部に平均速度  $0.5$  m/s の定常流を与え, 出口には圧力  $0$  を与えた. 入口部の流れの方向を, 2つの角度  $\alpha$  と  $\beta$  で決定される単位ベクトル  $m_{\alpha, \beta}$  とした. Fig. 8 に示すように,  $\alpha$  は  $\theta$  に対応する角度で,  $\beta$  は断面における投影角度である.  $\alpha = 0, 5, 10, 15, 20$  degree,  $\beta = 0, 30, 60, \dots, 360$  degree の範囲で変化させ CFD を行い, 上行～弓部大動脈を対象として,  $R(\alpha, \beta) = MH_{d, \alpha, \beta} / MH_{d, 0}$  を計算した. ここで,  $MH_{d, 0}$  は,  $\alpha = 0$  の場合で, 流入速度の方向  $m_{\alpha, \beta}$  が断面の単位法線ベクトルに一致するときの  $MH_d$  である.

Fig. 9 に,  $R(\alpha, \beta)$  のコンター図を示す.  $R(\alpha, \beta)$  の分布には歪みがあるが, 角度  $\alpha$  が大きくなるほど,  $R(\alpha, \beta)$  の値が大きくなり, 上行～弓部大動脈での流れの複雑性が増大することが示唆された.

以上から, AVR 後に, ①上行大動脈や弓部三分枝での血流量が増加すること, ②上行～弓部大動脈では流れの方向が大動脈の軸方向に近づき, 流れの複雑性が減少することが明らかになった. 重症あるいは症候性 AS では, 大動脈基部に jet 流や渦巻き状の流れ, 上行大動脈にらせん流が認められた. AVR 後に大動脈弁の弁尖の可動制限が軽減し, 流量の増加と流れの方向の修正が得られる. その結果, 異常な流れは退縮し, 流れの方向が大動脈の軸に近づいたと考えられた. AVR 後の胸部大動脈の血行動態の変化は, 流れの複雑性を改善し, 効率的な血流をもたらすことで, 脳を含めた上半身の血流を促し, AS の症状を改善させることが明らかになった.

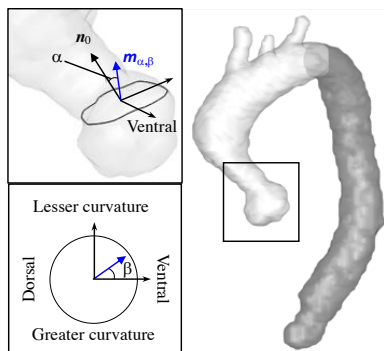
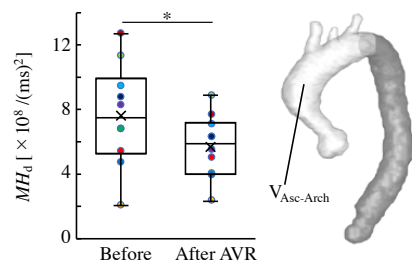


Fig. 8. 大動脈基部での流入方向.

(1) Ascending to proximal arch aorta (n = 10)



(2) Descending aorta (n = 10)

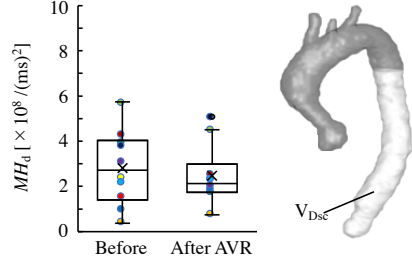


Fig. 7. 上行～弓部大動脈の  $MH_d$  の変化.

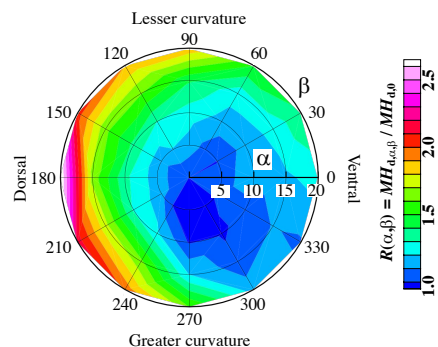


Fig. 9. 流入角度と上行～弓部大動脈の  $MH_d$  の関係.

#### ◆肺高血圧症に対する血管内治療前後の血行動態の変化

40 歳代女性の大血管炎に随伴する右肺動脈狭窄による肺高血圧症に対する血管内治療（バルーン拡張およびステント留置）の前後における血行動態の変化についても検討した。

4D-flow MRI を撮像し、主肺動脈および左右の肺動脈の血流量の変化を評価した。その結果、治療介入した右肺動脈や主肺動脈の血流量は増加した（右肺動脈；治療前 23 mL/s vs. 治療後 47.5 mL/s, 主肺動脈；治療前 71.2 mL/s vs. 治療後 82.5 mL/s）。一方で、左肺動脈の血流量は減少した（治療前 46.2 mL/s vs. 治療後 31.7 mL/s）。この症例では、血管内治療により、全肺血流量の増加を定量化することが可能であり、左右肺動脈の血流量比が正常に近づくこと（治療前 右:左= 33.1:66.9, 治療後 右:左= 60.0:40.0）が明らかになった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Hiroki Kamada, Hideki Ota, Masanori Nakamura, Yohsuke Imai, Shunichi Ishida, Wenyu Sun, Ko Sakatsume, Ichiro Yoshioka, Yoshikatsu Saiki, Kei Takase	4. 巻 32(1)
2. 論文標題 Perioperative hemodynamic changes in the thoracic aorta in patients with aortic valve stenosis: A prospective serial 4D-flow MRI study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Seminars in thoracic and cardiovascular surgery	6. 最初と最後の頁 25-34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.semtcvs.2019.07.006	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 Hiroki Kamada Hideki Ota, Tatsuo Aoki, Tatsuo Aoki, Nobuhiro Yaoita, Hiroaki Shimokawa, Kei Takase	4. 巻 15(39)
2. 論文標題 4D-flow MRI assessment of blood flow before and after endovascular intervention in a patient with pulmonary hypertension due to isolated pulmonary artery involvement in large vessel vasculitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Radiology case report	6. 最初と最後の頁 190-194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.radcr.2019.11.019	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

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件／うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Hiroki Kamada, Hideki Ota, Masanori Nakamura, Yohsuke Imai, Wenyu Sun, Yoshiaki Komori, Ko Sakatsume, Yoshikatsu Saiki, and Kei Takase
2. 発表標題 Postoperative changes in volume flow rate in the thoracic aorta and the aortic arch branches in patients with aortic valve stenosis: a prospective serial 4D flow MRI study
3. 学会等名 International Society for Magnetic Resonance in Medicine 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroki Kamada, Hideki Ota, Yohsuke Imai, Masanori Nakamura, and Kei Takase
2. 発表標題 Perioperative hemodynamic changes in the patient with pulmonary arterial hypertension by use of thoracic 4D-flow MRI.
3. 学会等名 8th World Congress of Biomechanics (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroki Kamada, Hideki Ota, Nobuhiro Yaoita, Tatsuo Aoki, Koichiro Sugimura, Kentaro Takanami, Kei Takase
2. 発表標題 A case of pulmonary hypertension caused by isolated large-vessel vasculitis in proximal pulmonary arteries: imaging and intervention
3. 学会等名 第85回日本心臓血管放射線研究会/ASCI2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究協力者	大田 英揮  (Ota hideki)		
研究協力者	中村 匡徳  (Nakamura Masanori)		