

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 2 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462216

研究課題名(和文)被曝のない血管内治療外科の確立に関する研究

研究課題名(英文)Fundamental research about the MR intervention without radiation exposure

## 研究代表者

藤田 敦史 (FUJITA, ATSUSHI)

神戸大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：60379360

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：カテーテルを用いた治療を行う際にはX線透視画像を用いて病変部に器具を誘導する。磁気共鳴画像(MRI)を用いて誘導を行うことが出来れば、放射線被曝をなくすことが出来る。治療に用いられる器具をMRI画像で描出し、それを追従する試みを行い臨床応用を目指す。治療に用いる細径のカテーテル、ガイドワイヤーをMRI画像で描出するために、様々な撮像方法による静的画像による描出の検討を行った。さらに、X装置の透視画像に値する連続撮影によるカテーテルの描出を行い、描出能の評価を行った。カテーテルの描出は良好な結果が得られたが、さらに細径となるガイドワイヤーの描出が難しいと考えられた。

研究成果の概要(英文)：During catheter intervention, we are now using X-ray fluoroscopic images to guide various devices to the pathologic lesion. As the number of catheter interventions have been increasing, the patient's radiation exposure also continue to grow. If we can guide these devices by magnetic resonance fluoroscopy, we would achieve the ideal treatment without radiation exposure for patients. In this study, we investigated the visibility of both the microcatheter and microguidewire by various imaging. Among these images, fully refocused steady-state free precession (SSFP) was thought to be feasible to the catheter tracking with good contrast-noise ratio (CNR). For fluoroscopic imaging, we also investigated the visibility and trackability of these devices. While SSFP imaging could track the microcatheter with acceptable CNR, it was difficult to track the microguidewire with acceptable visibility.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：MR imaging catheter tracking interventional radiology

### 1. 研究開始当初の背景

低侵襲治療が求められる現代の医療情勢では「切らずに治す」と言われるカテーテルを用いた経皮的血管内治療外科の需要は急速に伸びている。病変部とは離れた部分から、血管内に挿入したカテーテルや治療器具を誘導して治療が可能であり、大きな創が出来ることもない点が優れている。「理想の」治療であるかに見える血管内外科であるが、病変部までカテーテル等の治療器具を誘導するためには、X線を体外から照射することで機材を可視化して可能となる。頭頸部領域の治療に際しては、大きく拡大した画像が使用されること、治療が長時間に渡ることも多く、治療を受ける患者の被爆量も増大することになる。よって、低侵襲治療という利点が強調される一方で、患者及び医療従事者への医療被曝の増加という矛盾も生じている。このような状況下では、「無被曝環境下」での血管内外科が可能となれば、「真の」低侵襲治療となりうる可能性があり、実現の可能性が模索されている。本邦の磁気共鳴装置 (Magnetic resonance imaging; MRI) の導入台数は対人口比では世界で類を見ない高い普及率を誇っており、MRIによる治療器具誘導を用いた無被曝環境下での血管外科は、X線被曝を減らすことの出来る理想の方法として期待されるのは当然である。最も問題となるのは治療器具を誘導する時に使用するMRIによる透視画像であるが、最近のハード面の進歩により、高い傾斜磁場を掛けることが可能となったグラジエントエコー法に代表される高速撮影技術はX線透視画像に匹敵するリアルタイムに近い撮影が可能となってきた。現在では汎用臨床機器でも、4-10フレーム/秒という透視撮影に匹敵する連続撮影が可能となり、MRI誘導下の血管外科が現実味を帯びてきた。グラジエントエコー法を用いた撮影方法はリアルタイム撮影が要求される針生検等でのインターベンションでの研究蓄積により、fully refocused steady-state free precession (SSFP) というT2値に依存した間欠的透視撮影が有用で、特に針生検に用いられる道具と同じような比較的太いカテーテル(3mm前後)は間欠的に可視化することが可能となりつつある。しかし、脳血管等の細血管を対象とした血管内治療外科では対象とする血管が非常に細くなり、使用する機材もこれに伴って細径となる。MRI透視画像での対象血管の血管描出の困難性及びカテーテルガイドワイヤー等の機材の描出の難しさから、現在まで実験結果を含めての報告は皆無である。このような状況下において、MRI誘導下の細血管をも対象とした血管内治療外科の実現を目指して、脳血管に使用し得る細径のデバイスで可視化するX線透視に匹敵するリアルタイムMRI透視画像の確立が最も先行すべき課題であるとの認識のもとで本研究の着想に至った。

### 2. 研究の目的

血管内にカテーテルを挿入して病変を治療するカテーテル治療を行う際には、治療器具の誘導にX線透視画像が必須であり、治療が長時間に及ぶ場合は患者や医療従事者の被爆も問題となる。磁気共鳴装置 (Magnetic resonance imaging; MRI) を用いてカテーテルや治療機材を病変部まで誘導することが可能となれば、被曝のない環境下での治療が可能となり、理想の低侵襲治療が可能となる。本研究では、頭頸部(頭蓋内を含む)の治療の際に使用可能な、患者被曝のないカテーテル誘導装置の開発を行い、臨床応用の可能性を探究することである。前述のような背景から、MRI誘導血管内治療外科においては今後二つの方向性が考えられる。MRIでの視認性を重視した専用の特殊な機材の開発を行うことで実現に到達する方向性と、撮影技術の開発、改良により我々が臨床で使い慣れた既存の機材の可視化が予測される方向性である。我々は、現在臨床で既に用いられているカテーテル、ガイドワイヤー等の既存のデバイスを使用した新しい撮像技術の開発により臨床応用の機会を早期に実現することを目指す。本研究では、MRI誘導下での脳血管内手術の実現を目指すため、使用するカテーテルは先端2Fr(0.66mm)、ガイドワイヤーは0.010inch(0.25mm)の細径の器具を用いてX線透視画像に近いフレームレートで連続画像として明瞭に描出し、病変部まで誘導することを可能にする撮影技術の確立を目指す。血管内治療外科で通常使用されるX線透視画像は15-7.5フレーム/秒であり、これに対応する連続撮影が可能となれば、手技に支障を及ぼすことはないと考えられる。本研究ではMRIによる連続透視画像の解像度も重要であり、透視画像でありながら細動脈レベルの脳血管の描出が可能となることを明らかにする。

### 3. 研究の方法

平成25年度には頭蓋内病変に使用可能な細径カテーテル、ガイドワイヤーが静止状態でMRIにより明瞭に描出されることを目標として撮像シーケンスの改良に取り組む。平成26年度には、これらの治療機器が連続透視画面で明瞭に描出されることを目標とする。最終年度である平成27年度には、治療に使用される機材の可視化を実現し、実際の治療に応用出来るようにする。

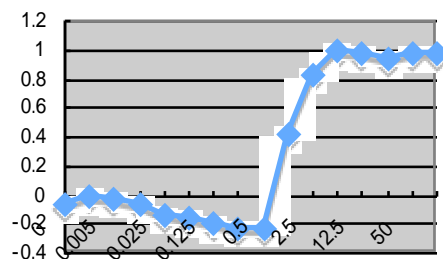
平成25年度：初年度の目標は細径カテーテル、ガイドワイヤーの静止状態での明瞭な可視化を目標とする。拍動血管モデルファントム(持続灌流型)を用い、1.5TMRI装置を用いてカテーテル、ガイドワイヤーの可視化を検討する。細血管の治療に用いる2Fr(0.66mm)のカテーテル、0.010inch(0.25mm)ガイドワイヤーを静止画像で明瞭に描出することを初年度目標とする。カテーテル、ガイドワイヤー等の治療機器の可視化の方法としては、考えられる方法としては大きく分

けて二通がある．X線透視と同じ考え方でカテーテルの信号強度のコントラストのみで透視画像にカテーテルを描出する受動的なカテーテル追尾表示法と、カテーテルそのものがラジオ波を発生することを可能にして静磁場内での動きを捕らえる能動的なカテーテル追尾表示法の二つの方法である．しかしながら、後者はカテーテル先端に装着可能な特殊なマイクロコイルやループレスアンテナを必用とし、これらを前述の細径カテーテルに装着することは現段階では技術的な問題も多い．このため本研究で用いるカテーテル追尾法は受動的追尾表示の実現を目標とする．カテーテル追尾に用いるリアルタイム撮影用には、前述のSSFP撮影を用いるが、撮影時間を100ms以内（これにより、10フレーム毎秒の連続透視を可能とする）にすることを目標にシーケンスの調節を行い、off-lineコンピューターを用いることなく、画像再構築の時間を短縮させてモニター上でのリアルタイム透視画面表示を可能とする．SSFP以外に透視画像として用いる予定のシーケンスとしてはunspoiled and spoiled gradient echo, echo-planner, balanced and radial imagingを予定しており、それぞれの撮影で時間分解能、空間分解能の両視点からカテーテル、ガイドワイヤーの視認性を検討する．灌流する溶液では、得られる信号強度を改善するために、ガドリニウム溶液を灌流することも予定した．以上の連続透視画像、カテーテル誘導のための3D-MRAの実験的撮像において、SNR（信号雑音比）、CNR（造影雑音比）を算出し、カテーテル追尾に最適な撮像を開発する．カテーテル、ガイドワイヤーの描出にはT1短縮効果を利用した造影剤を利用することで低信号域の血管内に高信号のカテーテルの描出が可能である．初期の段階ではマイクロカテーテル内にT1短縮効果を有する造影剤を灌流させることで持続的造影効果を得ることを目標とした．平成26年度：カテーテル、ガイドワイヤーの連続透視画面での機材の追従性及び様々な治療器具の誘導を目標とする．カテーテルの追従性（連続透視）を重視し、治療器具（コイル、ステント等）の体内設置シュミレーションにつながる誘導まで発展させる．これには血管形態の正確な描出、観察、治療器具の誘導までの全ての過程をMRI誘導下血管内治療外科手技で行うことを目標とする．現在治療で用いられているコイル、ステント等の体内留置器具の誘導に際しては、前年後までの研究結果のみならず、治療器具の誘導中の可視化及び留置中の可視化、留置後の可視化の項目の評価が必要となる．血管内に描出されるカテーテル、ガイドワイヤーに関しては、前年度に予定する研究は可視化を行うことを目標としたが、カテーテル類がT1短縮効果を有する造影剤により陽性効果をもって血管内に描出することを目標とした一方で、上記非磁性体の治療器具はその大きさがさ

らに小さくなるために、前年度の研究で得られたT1短縮効果のみでは描出が困難なことが予測される．このため、血管内陰性効果による機材の描出も研究課題の一つに入れる．ガドリニウム造影剤の表面コーティングをしたカテーテルは、低輝度に描出される血管内腔に接して高輝度のリムを有した低輝度に描出されることがわかっている．この効果により、マイクロカテーテルと同様、または更に微細な機器の描出が可能となることが予測される．これらの治療機材はカテーテルのように持続的に造影剤等を灌流することが出来ないために、薬剤塗布により視認性を得ることが可能と考えられるが、各々の特徴を有する治療器具の描出方法についても検討する．血管拍動モデルに灌流する薬剤としては臨床的にガドリニウム静注にて得られるT1短縮効果に近い環境をつくることを目的として、ガドリニウムの灌流液を用いるが、同時にガドリニウム動注のシュミレーションとなる血管造影に関しても検討する．平成27年度：カテーテル、ガイドワイヤーの連続透視画面で様々な治療器具の誘導を目標とする．二年間で得られた知見を元に、治療に用いられる様々な機材の誘導を確立する．

#### 4. 研究成果

初年度の目標として、実際の治療に用いられる細径のカテーテル、ガイドワイヤーを静止状態で明瞭に可視化することを目標とした．1.5 tesla MRI装置を用いてカテーテル、ガイドワイヤーの可視化を検討した．細血管の治療に用いる2Fr (0.66mm)のカテーテル、0.010inch (0.25mm)ガイドワイヤーを静止画像で明瞭に描出することで次年度の連続透視下で明瞭に視認性が得られることを目標とした．カテーテル追尾に用いるリアルタイム撮影用には、fully refocused steady-state free precession (SSFP)撮影を用いた．連続透視のためには、最高10フレーム毎秒の撮影が可能となることを目標にして撮影時間を100ms以内にするようにシーケンスの調節を行った．図に示すファント



ムを用いた造影剤灌流実験により、造影材濃度と signal to noise (S/N)比を検討し、1%以上であればカテーテル、ガイドワイヤーを数種の撮影時間で良好なSN比が得られることがわかった．1%ガドリニウム灌流液を用いた連続撮影シーケンスの調整により、off-line

コンピューターを用いることなく、画像再構築の時間を短縮させてモニター上でのリアルタイム透視画面表示を可能とした。SSFP 以外に透視画像として unspoiled and spoiled gradient echo, echo-planner, balanced and radial imaging 等の撮影を時間分解能、空間分解能の両視点からカテーテルの視認性を検討した。

撮像方法	CNR	
	3F/s	5F/s
SSFP	32.55	22.82
Unspoiled gradient echo	23.47	16.56
spoiled gradient echo	23.21	16.38
echo-planner imaging	19.55	15.21
Balanced imaging	27.39	18.87

この検討から、SSFP で得られる 3F/s の撮影画像で良好な S/N 比が得られることを確認できた。機材の動きをストレスなく描出するには更なる撮影時間の短縮 (7F/s 以上) が望ましく、今後の検討課題である。次年度には、拍動血管ファントムを導入して、生体と環境を同じくした拍動血流を模倣した条件下で、機材の静止状態、動きを可視化する検討を行った。透視画像としては、前年度に検討した SSFP 撮影による連続透視画像を用いた。これを 3 フレーム/毎秒の透視と疑似して、カテーテル、ガイドワイヤーの追従性を検討した。

デバイス	静止画像	連続画像 (3f/s)
マイクロカテーテル	2.5	1.2
マイクロガイドワイヤー	0.33	0.31

3: good, 2: fair, 1: poor, 0: unacceptable で評価

マイクロカテーテルに関してはある程度の可視化は可能であったが、拍動流下では視認性が低下することが判明した。さらにマイクロガイドワイヤーの視認性低下は著しく、臨床応用を考えると解決すべき問題である。拍動流ファントムで得られる MR angiography (MRA) を標的血管の目標レファレンスとして用いることを試みたが、ガドリニウム灌流血管の良好な MRA 画像が得られず、評価は出来なかった。レファレンス画像としての MRA 改良が望まれる。拍動血流の中では、比較的大きい機材 (カテーテル) の表示は可能であったが、ガイドワイヤーの視認性は低下して可視化は難しかった。また、実際のカテーテル誘導には、X 線透視装置でのロードマップ機能に相当する道筋の指標が必要であり、MRA 画像をモニター上に表示することが必須となる。この画像にオーバーラップさせるように SSFP 画像を表示させることは現段階では難しく、こちらに関しては今後の検討課題と考

えた。最終年度では、前年度までの検討により、人体と環境を同じくすべく導入した拍動血流を模倣した条件下では、細径の機材の静止状態、動きの視認性が低下することがわかったため、透視画像である SSFP 撮影の撮像条件の再検討を行った。これまでの検討で用いた 3F/s の透視を使用して、カテーテル、ガイドワイヤーの追従性を検討した。近年臨床で頻用されるステンレスに比べて比較的アーチファクトが出にくい nitinol の影響を利用してカテーテル誘導に役立てることを考えた。マイクロカテーテルはこれまでの non-blade カテーテル、nitinol-blade カテーテルを静的撮影で比較検討した。

	CNR	
	3F/s	5F/s
	33.41	18.77
	13.40	10.92

blade 入りカテーテルでは良好な CNR が得られないことがわかり、さらなる視認性の向上には新たなアプローチが必要であることも示唆された。これまでの結果から、極小サイズであるマイクロカテーテルなどには、非常に高濃度のガドリニウム造影剤 (ないしはジスプロジウム化合物などの報告がある) を表面にコーティングするなどの処置が必要になると考えられ、今後は産学連携を視野に入れて臨床応用に向けて改良を加えていく。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計1件)

Mizowaki T, Fujita A, Imahori T, Uyama A, Inoue S, Kohta M, Hamaguchi H, Sasayama T, Hosoda K, Kohmura E. Duplex-assisted carotid artery stenting without administration of contrast medium for patients with chronic kidney disease or allergic reaction. *Neuroradiology*. 2016 Apr 11. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27067204.

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

藤田 敦史 (FUJITA, Atsushi)  
神戸大学・大学院医学研究科・助教  
研究者番号: 60379360