

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 18 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462220

研究課題名(和文)MRI情報を活用した頭蓋内血流と髄液循環動態の流体力学的解析

研究課題名(英文)CBF and CSF flow using MRI

研究代表者

松前 光紀(MATSUMAE, Mitsunori)

東海大学・医学部・教授

研究者番号：20209604

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：背景および目的：脳脊髄液(CSF)運動生理の理解は神経機能維持に関する生理機能の理解において非常に重要であり、水頭症に代表されるようなCSF運動の異常によって起こる病態の理解にも欠かす事のできないものである。多くの研究でCSFの動態解明の手法が検討されてきた。本研究では健常ボランティア群および正常圧水頭症群のCSF運動を4D-PC法MRIを用いて定量化し、解析を行った。結論：4D-PC法MRIを利用した頭蓋内CSF運動の定量化解析を行い、脳幹前面部の速度および圧力勾配が他の部位に比較し有意に高値であった。よって頭蓋内CSF運動の中心は脳幹前面部であることが示唆される。

研究成果の概要(英文)：Magnetic resonance imaging (MRI) has been determining to ensure not only images of the cerebrospinal fluid (CSF) motion but also physiological factors such as compliance, velocity, pressure gradient. Measurement of these physiological factors is determined ensure understanding to CSF environment. The authors determined to CSF motion in various part of CSF space, changes of the CSF environment with aging process, discriminate the patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) from healthy elder volunteer.

研究分野：脳神経外科

キーワード：レーザー 温熱治療 シミュレーションシステム

1. 研究開始当初の背景

半閉鎖腔である頭蓋内の環境を調べ、そこに発生する病気の病態を解明し、治療計画を立案するためには、非侵襲的方法の選択が望ましい。そしてこの病態評価にあたっては、患者にとって負担が少ない方法で、繰り返し行える検査方法が望まれる。従来髄液循環を評価する方法としては、RI cisternography、Metrizamide CT が行われてきた。しかしこれらの方法は腰椎穿刺が必要で、髄液腔が保ってきた半閉鎖腔といった環境を乱す侵襲的手段である。また血管撮影は、直接造影剤を血流と共に頭蓋内へ送り込むことができ、循環動態を評価するためには優れた方法であるが、患者にとって侵襲的な手技である。近年 MRI は、病気の位置情報や形態学的変化を提供するだけではなく、spectroscopy などの方法を用い細胞の代謝や温度変化などの情報を提供している。さらに Spin labeling technique や Phase contrast method などの MRI 撮影は、頭蓋内を流れる血液や髄液の循環を評価するにあたって非常に有益な生体情報を非侵襲的に提供する。この MRI 情報をコンピュータ解析することにより、血液や髄液の流れを、頭尾側・左右・前後方向など3次元の成分で収集し、これに時間的成分を加え4次元情報とすることにより、流体の流れを完全に把握することが可能となる。MRI 情報に基づいた4次元解析を行うためには、工学系研究者を加えた医工連携チームの構築が不可欠であり、我々は MRI を用いた生体情報の解析に詳しい研究者を迎え、まず髄液の循環動態の解明を行ってきた。過去3年間の研究で、健常者における髄液循環動態を明らかとし論文として公開した。(Matsumae M, et al: Velocity and pressure gradients of cerebrospinal fluid assessed with magnetic resonance imaging. J Neurosurg. August 9 2013. DOI: 10.3171/2013.JNS121859) 以上の研究成果

は preliminary な結果であるが、申請者らが開発してきた手法が頭蓋内を循環する髄液の動態把握に優れていることを示唆している。この研究成果を発展させるためには、幅広い年齢層で健常者データを集積する、髄液循環障害をきたす水頭症患者などのデータを集積する、age matched control 群と患者群の間でデータを比較し、最終的には病態解析を治療法の選択に結びつける必要がある。これらの研究が発展することにより、今まで形態学的と臨床所見から髄液循環異常をきたす疾患を分類してきたが、そこに生理学的解析結果を加える事により、更に診断精度が向上すると考え今回の研究を提案するに至った。

2. 研究の目的

本研究は髄液循環に留まらず、脳血管の血流解析に発展させることが可能である。髄液の流れは 3-15 cm/sec 程度とかなり遅い。この遅い流体の流れを正確に描出し、流速や圧力格差を定量値で表すことを我々が開発した手法は可能とした。この方法を例えば未破裂脳動脈瘤の病態解析に用いる場合、動脈瘤内部の血流を正確に4次元でベクトル表示する、動脈瘤内部と近傍血管における圧力分布を画像表示する、動脈瘤内部における乱流の発生状況を画像化する、血流の流速・圧力分布・乱流の程度などを任意の関心領域で定量値として表示するなどが可能となる。これらのデータは、血管分岐の特性に応じた動脈瘤の発生機序とその増大に関して、新しい知見をもたらすと考え今回の研究を提案するに至った。

3. 研究の方法

医工連携研究で確立された MRI を用いた流体の解析ソフトは、流体の流速、圧力格差、乱流の程度などを画像化し、更に定量値として研究者に提供することを可能とした。提案する研究では、頭蓋内を循環する髄液と血液の循環動態を、新たな視点で解析し各種疾患

の病態解析を推進する。 髄液循環動態を、20歳から80歳までの volunteer で撮像する。 Volunteer の髄液循環動態を解析し、加齢に伴う循環動態の変化を明らかとする。

水頭症など髄液循環動態に異常をきたす疾患のデータと、age matched volunteer group で比較検討し新しい病態の解析を推進する。 流体解析ソフトを髄液循環から血液循環の解析に発展させるため、血流ファントムを作成しその精度を検証する。 未破裂脳動脈瘤患者を対象とし、dome と parent artery の血流動態を解析する。 血流動態解析の結果から、未破裂動脈瘤増大の危険因子を推測することが可能か検討する。平成 25 年度までに推進してきた研究成果として、頭蓋内を循環する髄液の流速・圧力勾配・乱流を MRI 情報から可視化し定量化する手法を生み出した。(Matsumae M, et al: Velocity and pressure gradients of cerebrospinal fluid assessed with magnetic resonance imaging. J Neurosurg. August 9 2013. DOI: 10.3171/2013.JNS121859)

研究のスタートとなる平成 26 年度は健常者のデータベースを構築するため、20 歳から 80 歳までの volunteer を対象に、MRI による髄液循環の撮像を実施し、流体力学的手法から得られた髄液腔各部位における定量値の年齢による変化を観察し、のちに患者から得られるデータと比較するために、基本的なデータベースを構築する。目標 volunteer 数は、20 歳から 49 歳まで 25 例、50 歳以上を 25 例とする。脳血管を流れる血流の解析は、基本的に流速が血液と髄液との間で違うのみで、その解析には我々の開発した手法をそのまま応用可能である。しかし患者データの解析には、血管分岐や血管壁の硬度を変化させたファントム装置を作成し、このファントムを用いた拍動流による実験が必要である。既に我々の研究チームは、髄液の研究において同様のファントムを作成しているので、本研究

では既存のファントム装置を改良し平成 26 年度に実験を行う。計上した研究費の消耗品は、このファントム改良に充当される。髄液循環動態の解析は、引き続き患者データを収集し臨床の現場にデータをフィードバックする。血流解析は、血流の速度に応じた MRI の撮像条件を決定するためファントム実験のデータを活用し、平成 27 年度当初に至適条件を決定する。その後、未破裂脳動脈瘤患者の血流動態解析に関する研究について本学附属病院の倫理委員会に申請を行い、許可を得たのち患者データの収集を MRI 装置で開始する。対象とする脳動脈瘤は当初血栓化を伴わない脳動脈瘤とし、脳動脈瘤の局在・形状・大きさ・患者の年齢から判断し経過観察となった症例に対しては、6 か月毎の経時的 MRI 撮像を行いその変化を解析する。血流動態解析は、動脈瘤全体と neck 周囲の parent artery を撮像対象とし、観察項目は以下のごとくとする。 流速・圧力勾配・乱流をコンピュータ解析で動画解析する。 dome と bleb 内部の圧力勾配と乱流を定量化し、経時的観察で動脈瘤の形状変化に与える影響を考察する。 neck 周囲の parent artery 動脈壁に負荷をかける圧力勾配と乱流の状況を、既知の技術で算出できる wall shear stress と比較検討する。以上の成果を統合し、脳動脈瘤の成因と発見後の自然経過を客観的な定量値として臨床の現場に提供する。

次に脳室拡大を呈する正常圧水頭症、閉塞性水頭症、アルツハイマー型痴呆患者群で同様の手法を用いた MRI 撮像と解析を行い、臨床症状と画像所見に基づいた病態分類に、髄液循環を流体力学的に解析して得た結果を加味した分析を行う。各病態群における具体的検討項目は以下のとおりとする。 正常圧水頭症群では、中脳水道における髄液の流速と圧勾配を age matched control と比べ、shunt responder の抽出が可能か。 正常圧水頭症シャント施行群で、中脳水道における

髄液の流速と圧勾配の変化が臨床症状の改善と相関するか。閉塞水頭症では、シャントや第三脳室底開窓術後における圧力勾配の減少や乱流の改善などが観測可能か。第三脳室底開窓術後の経時的観察で、開窓部の patency が観測可能か。アルツハイマー型痴呆群は正常圧水頭症群と対比し、髄液循環動態の流体力学的解析から両者の明確な区別が可能か。これらの解析を遂行するためのデータ収集を開始する。

4. 研究成果

脳幹前面部の圧力勾配(232.90 ± 61.86 Pa/m)は明らかに他の部位と比較しても高値であった。したがって、脳幹前面は大脳円蓋部と比較して圧力勾配が有意に高値であった ($p < 0.001$)。脳室系において、第三脳内のCSF 圧力勾配(110.93 ± 57.25 Pa/m)は側脳室 (54.36 ± 13.91 Pa/m; $p = 0.011$)と比較して高値であり、第四脳室(92.79 ± 27.85 Pa/m; $p = 0.011$)との比較でも統計上の有意な差を認めた。圧力勾配は、速度画像の結果と同様にモンロー孔と中脳水道で滑らかに伝達することが示された。健常ボランティア群での頭蓋内各部位におけるCSF運動の定量化・解析を行い、顕著な圧力勾配が速度を増加させ、脳幹前面における旋回する様なCSF運動を引き起こし、低い速度や圧力勾配は、大脳の円蓋部における弱い振幅のCSF運動をもたらしていることを示した。脳室系では、CSF速度および圧力勾配は第三脳室で最も高く、これはモンロー孔と中脳水道を介して隣接する脳室にCSFの動きを伝搬させた。CSF運動が特に脳幹前面部にて頭蓋内CSF腔では最大を示しており、頭蓋内辺縁部(大脳円蓋部)で最も低い事が明らかとなった。本研究の結果は、明らかにCSF運動がCSF空間全体にわたって均一ではなく、定量化したデータから頭蓋内CSF運動の不均一性を示した。

本研究にはいくつかの制限が存在する。本研究では、対象患者使用による許容撮影時間に

限りがあるため、比較的粗い空間分解能を使用する。このため、パーシャルボリューム効果の存在下でのCSF空間の分割は、この研究の重要な技術的な問題の一つであった。これまでの研究によると自動化されたセグメンテーションは、臨床医の手動セグメンテーションよりも正確であることを示している。本研究で使用されるセグメンテーション法²⁵⁾に関しても、部分体積効果の下でも専門家の臨床医のマニュアルセグメンテーションと同等であった。従って、我々は、自動化されたセグメンテーションに基づく統計定量分析を採用した。

また本研究においてボランティアが仰臥位で4D-PCのイメージングを行ったが、その結果は、直立姿勢、座るなどを行う人間の日常生活の中で共通している姿勢に一般化できない可能性がある。第二にPC法はまた、心拍周期にCSF運動は依存しているが、呼吸などの他のCSFの動きに影響を与える要因は、本研究では考慮されなかった。呼吸連動のリアルタイム撮像および評価方法や平衡収束定常状態自由歳差運動を利用したTime-SLIP法やMSDE法などのような他の新しい撮像シーケンスの画像化技術は、CSF運動の呼吸による影響を示すためなどに使用されている。また、4D-PC法は、大脳の血管周囲の空間として、狭い空間で発生したCSFの静かな振動や、bulk flowを検出することは現状では不可能である。最近の仮説によると、CSFがCSF腔全体で恒久的に産生され、毛細血管壁から周囲の脳組織へ濾過し、水成分の再吸収が行われていると提唱されている。その生理学的・生化学的な問題としてCSF腔全体で産生吸収されたCSFの微小な水の分子運動を精査する必要がある。

今後の詳細な研究は、CSF運動がどのように動脈の拍動、静脈の脈動、脳のポンプ作用、および呼吸運動に影響されるかといった問題の解決が期待される。

本研究では、頭蓋内各部位における 4D-PC 法 MRI を用いた CSF 運動の定量分析を行い、CSF 運動の速度および圧力勾配が CSF 空間全体で不均一であることを示した。また CSF 運動の中心は従来提唱されてきた脈絡叢や脳室系ではなく脳幹前面部であることが示唆された。

この4D-PC分析の結果は、CSFの生理学の新たな理解を提供し、CSF疾患に関連する研究において、さらなる有益な情報を提供する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 12 件)

Matsumae M, Hirayama A, Atsumi H, Yatsushiro S, Kuroda K: Velocity and pressure gradients of cerebrospinal fluid assessed with magnetic resonance imaging. J Neurosurg 120: 218-227, 2014

Atsumi H, Matsumae M, Hirayama A, Kuroda K: Measurements of intracranial pressure and compliance index using 1.5-T clinical MRI machine. Tokai J Exp Clin Med 39(1): 34-43, 2014

Hirayama A, Matsumae M, Yatsushiro S, Abdulla A, Atsumi H, Kuroda K: Visualization of pulsatile CSF motion around membrane-like structures with both 4D velocity mapping and time-slip technique. Magn Reson Med Sci 14(4):263-273, 2015

Hayashi N, Matsumae M, Yatsushiro S, Hirayama A, Abdullah A, Kuroda K: Quantitative analysis of cerebrospinal fluid pressure gradients in healthy volunteers and patients with normal pressure hydrocephalus. Neurol Med Chirur (Tokyo) 55 (9):657-62, 2015

Matsumae M, Sato O, Hirayama A, Hayashi N, Takizawa K, Atsumi H, Sorimachi T, : Research into the physiology of Cerebrospinal Fluid Reachse a New Horizon: Intimate Exchange between Cerebrospinal Fluid and Interstitial Fluid may Contribute to Maintenance of Homeostasis in the Central Nervous System. Neurol Med Chirur (Tokyo) 56:416-441, 2016

〔学会発表〕(計 6 件)

簡単な設定で短時間に髄液の動きを観察できる新しい撮像法 第 40 回日本松前光紀 脳神経 CI 学会 2017-03 「鹿児島サンロイヤルホテル(鹿児島県・鹿児島市)」

当院における術中 MRI の際に生じた諸問題ー現状と近未来ー

西山 淳 第 40 回日本脳神経 CI 学会 2017-03 「鹿児島サンロイヤルホテル(鹿児島県・鹿児島市)」

神経内視鏡の術前および術後において脳脊髄液運動を手早く可視化する撮像法

滝沢 賢 第 23 回日本神経内視鏡学会 2016-11 「東京ドームホテル(東京都・文京区)」

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松前 光紀 (MATSUMAE, Mitunori)

東海大学・医学部・教授

研究者番号: 20209604

(2) 研究分担者

黒田 輝 (KURODA, Kagayaki)

東海大学・情報理工学部・教授

研究者番号: 70205243

反町 隆俊 (SORIMACHI, Takatoshi)

東海大学・医学部・教授

研究者番号: 50534731

厚見 秀樹 (ATSUMI, Hideki)

東海大学・医学部・准教授

研究者番号: 30307269