

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18182

研究課題名（和文）胸腹部大動脈周術期の脊髄血流の定量化と人工知能による脊髄虚血予測モデルの構築

研究課題名（英文）Quantification of spinal cord blood flow in the perioperative period of thoracoabdominal aorta and construction of a spinal cord ischemia prediction model using artificial intelligence.

研究代表者

四條 崇之（Shijo, Takayuki）

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：00644890

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：胸腹部大動脈瘤手術において重篤な合併症は前脊髄動脈の血流障害による対麻痺である。胸腹部移行部の前脊髄動脈は大動脈から分枝する分節動脈から供血されている。脊髄虚血のメカニズムとして、脊髄の血流量の低下や粥腫の飛散（塞栓症）による低灌流が考えられている。分節動脈閉鎖後の脊髄血流の評価及び側副血行路の評価MDCTを用いて行い、これに関わる研究発表を行った。結果として、末梢動脈から脊髄への側腹血行路の発達とその法則、ならびに重要性を明らかにした。並行してMRIによる脊髄血流の評価を試みたが、技術的問題点が多く、血流の定量化には至らず、結果として人工知能利用へのステップアップが課題として残った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胸腹部大動脈瘤手術における脊髄虚血の克服は、大動脈外科領域における長年の課題である。近年は、脊髄血流の要となる前脊髄動脈に直接流入する神経根髄質動脈のみならず、側副血行路が重要とされ始めている。本研究においては、その側副血行路を詳細に解析し、その発達や法則性を明らかとした。また、その側副路の臨床的な意義について、実際の症例から統計学的に解析した。当初の目的とする脊髄血流量の定量評価には至らなかったが、今後の胸腹部大動脈瘤手術における、脊髄保護戦略を構築する上での重要な基礎データになると考えられる。

研究成果の概要（英文）：A serious complication of thoracoabdominal aortic aneurysm surgery is paraplegia due to impaired blood flow of the anterior spinal artery. The anterior spinal artery around thoracoabdominal region is fed by segmental arteries originated from the aorta. The mechanism of spinal cord ischemia is thought to be hypoperfusion of spinal cord due to reduced spinal cord blood flow and atheroma dispersion (embolization). In this study, we evaluated spinal cord blood flow and collateral pathways to the spinal cord after sacrifice of the segmental arteries using MDCT. Then, we revealed the development and law of collateral pathway from peripheral arteries to the spinal cord. Concurrently, we tried to evaluate spinal cord blood flow using MRI, but many technical problems made it difficult to quantify the blood flow. Therefore, the use of artificial intelligence as our next step remained as an issue to be solved. Regarding this study, we contributed an article to the international journal.

研究分野：心臓血管外科学

キーワード：脊髄虚血 脊髄血流側副血行路 胸腹部大動脈瘤 下行大動脈瘤

1. 研究開始当初の背景

胸腹部大動脈瘤は動脈硬化や動脈解離の結果として生じる当該大動脈の病的な拡張であり、破裂した場合は救命困難な重篤な疾患である。治療としては、左開胸・開腹による人工血管置換術やステントグラフトでの血管内治療が選択される。人工血管置換術においては、開胸・開腹の大きな手術創に加え、人工血管吻合のために血流を遮断すると同時に下半身の血流を維持するために下半身体外循環を要し、さらに腹部分枝の再建を必要とするため、本邦でも周術期死亡率は約 10%と高い。特に高齢や並存疾患を有する症例においては極めて侵襲的である。その中でも、とくに臨床的に重篤な合併症は前脊髄動脈の血流障害による脊髄障害、すなわち対麻痺の発症である。発症した場合、下半身麻痺のため患者の ADL は著しく損なわれるばかりではなく、続発する呼吸障害や感染症によって生命予後にも関与する。一方で、ステントグラフトによる治療においては、開胸を必要とせず、直接吻合のための血流遮断の必要性がないため、体外循環不使用での治療が可能である。しかし、ステントグラフト治療においても対麻痺の発生が問題であり、手術侵襲の低減が可能となりつつ現在においても脊髄障害は解決されるべき課題である。脊髄灰白質は脊髄腹側を縦走するたった 1 本の前脊髄動脈(ASA)に栄養されており、この血流障害によって脊髄障害を生じうる。前脊髄動脈は胸腹部移行部近傍においては、大動脈から分枝する分節動脈(SA; 肋間動脈・腰動脈)に由来するたった 1-2 本の神経根髄質動脈(ARMA)から供血されている。このような血流支配のため、胸腹部領域の脊髄は虚血に脆弱である。そこで、術前の CT や MRI といった画像診断によって、あらかじめ ARMA を同定し、温存もしくは再建する工夫がなされている。しかし、ARMA を再建したにも関わらず対麻痺が発生したり、ステントグラフトのように神経根髄質動脈を再建できない術式において対麻痺が発生しにくいことが報告されており、脊髄虚血成立のメカニズム解明が課題である。脊髄障害の発生要因として、脊髄の血流量の絶対的低下や大動脈内粥腫の飛散(塞栓症)による低灌流が考えられているが、ARMA は脊柱管内(Epidural arcade)および脊柱管外(Longitudinal connections)でコミュニケーションを形成しており、これらが神経根髄質動脈を分枝する分節動脈が閉鎖された場合の側副血行路となっている。さらに、体表の動脈(鎖骨化動脈、内腸骨動脈、外腸骨動脈)から分節動脈への側副血行路の発達が確認されている。しかし、個々にどの程度の脊髄血流の予備能があり、どの範囲の分節動脈の閉鎖(即ち治療する大動脈の範囲)に耐えうるのかを術前に評価することは困難である。また、どのような血管性状が塞栓性の脊髄血流障害を生じうるのかを予測することが困難である。

2. 研究の目的

脊髄血流量を非侵襲的に評価し、加えて種々の背景因子、解剖学的因子、周術期因子を加味して、計画手術における脊髄虚血リスクを解明し、胸腹部大動脈瘤の治療戦略の構築に寄与することである。

- 1) 非侵襲的な脊髄血流の評価法の確立
- 2) 人工知能による脊髄虚血発生予測

3. 研究の方法

- 1) 胸腹部大動脈瘤患者のデータベースを作成する。
- 2) 新規症例において術前後の脊髄血流の測定(QMRA)を行う。
- 3) 上記データから術後の脊髄血流低下および脊髄虚血の発生要因の統計学的に解析を行う。
- 4) 蓄積データから機械学習を行い脊髄虚血発生のリスク解析を行う。蓄積データをテストデータとして、モデル性能の評価を行い、脊髄虚血発生予測法が可能な最適なモデルを作成する。

4. 研究成果

上記目的の前段階として、分節動脈閉鎖後の脊髄血流の評価及び側副血行路の評価を MDCT を用いて行い、これに関わる研究発表を行った。並行して MRI による脊髄血流の評価を試みたが、技術的問題点が多く、血流の定量化には至らず、結果として人工知能利用へのステップアップが課題として残った。

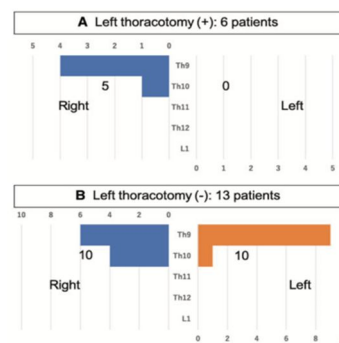
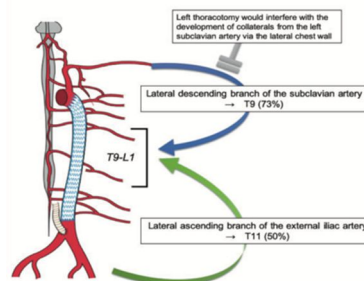
1) 脊髄血流側副路の画像的解析の研究

方法：2006 年 1 月から 2018 年 12 月までに当院で施行した TAAA に対する TEVAR は 96 例あり、Th9 から L1 の分節動脈を全て閉塞した 38 例のうち半年後の CT が得られた 19 例を対象とした。平均年齢 60 ± 13 歳、男女比 10:9 で、6 例に左開胸による大動脈手術の既往があった。術式は腹

部分枝バイパスと TEVAR を組み合わせたハイブリッド手術が 16 例、分枝型デバイスを用いた TEVAR が 3 例であった。脊髄保護には全例スパイナルドレナージを用い、TEVAR 後の血圧は平均血圧 90mmHg 以上を維持した。ハイブリッド手術では TEVAR は 2 期的に行った。術後半年の CT で末梢動脈から Th9 から L1 の分節動脈への側副血行路の経路と数、分布、及び左開胸歴との関係について検討した。

結果：術後 CT での平均ステントグラフト長は 300 ± 77 cm で、脊髄障害を認めなかった。鎖骨下動脈 (SCA)、内腸骨動脈 (IIA)、外腸骨動脈 (EIA) から胸壁、腹壁を介して Th9-L1 の分節動脈へ計 94 本の側副血行路を認めた。内訳としては 53% (50/94) が EIA、28% (26/94) が SCA、19% (18/94) が IIA からであり、左右差はなかった (右:左=45:49)。SCA からの側副路の多く (25/26; 96%) は胸壁の外側を下行する枝を介して Th9 から L1 の分節動脈に合流していた。また、EIA からの側副路の多く (43/50; 86%) は腹壁の外側を上行する枝を介して Th9 から L1 の分節動脈に合流していた。左開胸歴のある 6 症例 (0 本) では左開胸歴のない 13 症例 (10 本) と比較して、胸郭の外側を下行する左 SCA の分枝からの側副路の発達が有意に少なかった ($p=0.009$)。

結後：胸腹部大動脈瘤に対する血管内治療において、胸腹部移行部の分節動脈が広範囲に閉塞された場合、SCA、EIA などの末梢動脈から法則性を持って胸壁外側や腹壁外側を介して側副血行路が発達し、左開胸歴は左胸壁を下行する側副路の発達を阻害すると考えられた。この研究成果をヨーロッパ心臓胸部外科学会で発表・論文化し出版された。



2) 脊髄虚血と血管性状、神経根髄質動脈 (ARMA)、側副血行路としての下肢動脈についての研究

方法：2011 年から 2018 年の間に胸部大動脈ステントグラフト内挿術 (TEVAR) を受けた 293 人の患者のうち、再手術症例と ARMA が同定されていない症例を除く 136 人の患者 (79% の男性; 平均年齢 76 ± 7.4 歳) を対象とした。ロジスティック回帰分析を使用して単変量および多変量分析を実施し、術前/術中の要因と術後の脊髄虚血 (SCI) との関係性を評価しました。

結果：SCI は 9 人の患者 (6.8%) で観察された。重度のアテローム [オッズ比 (OR) 6.23; $p = 0.014$] および腸骨動脈アクセス (OR 4.65; $p = 0.043$) は、単変量解析によって SCI の予測因子として特定された。さらに、ARMA の閉鎖と腸骨アクセスの複合 (OR 10.1; $p = 0.002$)、ARMA の閉鎖と重度のアテロームの複合 (OR 13.7; $p = 0.001$) も大きなリスク因子となった。

結後：重度のアテロームと腸骨動脈アクセスは、TEVAR 後の SCI の独立した予測因子であり、特に ARMA の閉塞を必要とするアクセス血管の細い症例は SCI のハイリスクと考えられた。この研究成果をヨーロッパ心臓胸部外科学会で発表・論文化し出版された。

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 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Shijo Takayuki, Kuratani Toru, Shimamura Kazuo, Kin Keiwa, Masada Kenta, Goto Takasumi, Ide Toru, Takahara Mitsuyoshi, Sawa Yoshiki	4. 巻 30
2. 論文標題 Extrathoracic collaterals to critical segmental arteries after endovascular thoraco-abdominal aneurysm repair	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery	6. 最初と最後の頁 932 ~ 939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/icvts/ivaa024	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 -

1. 著者名 Seike Yoshimasa, Fukuda Tetsuya, Yokawa Koki, Horinouchi Hiroki, Inoue Yosuke, Shijo Takayuki, Uehara Kyokun, Sasaki Hiroaki, Matsuda Hitoshi	4. 巻 69
2. 論文標題 Severe intraluminal atheroma and iliac artery access affect spinal cord ischemia after thoracic endovascular aortic repair for degenerative descending aortic aneurysm	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 General Thoracic and Cardiovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 1367 ~ 1375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11748-021-01593-6	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7件（うち招待講演 2件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 四條崇之、湯川孝樹、井上陽介、清家愛幹、上原京勲、佐々木啓明、松田 均
2. 発表標題 Strategy of thoracic endovascular aortic repair for aortic dissection to minimize perioperative complication.
3. 学会等名 第48回日本血管外科学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 四條崇之、湯川孝樹、井上陽介、清家愛幹、上原京勲、佐々木啓明、松田 均
2. 発表標題 Midterm outcomes of thoracic endovascular repair for uncomplicated type B aortic dissection with double-barrel type .
3. 学会等名 第5回Z-conference on Web. (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 四條崇之、湯川孝樹、井上陽介、清家愛幹、上原京勲、佐々木啓明、松田 均
2. 発表標題 Current treatment strategy and future perspective for chronic aortic dissection repair in NCVC.
3. 学会等名 Medtronic Endovascular Masters Japan Meeting (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清家愛幹、四條崇之、湯川孝樹、井上陽介、上原京勲、佐々木啓明、松田 均
2. 発表標題 Severe intraluminal atheroma and iliac artery access affect spinal cord ischemia after thoracic endovascular aortic repair for degenerative descending aortic aneurysm
3. 学会等名 欧州心臓胸部外科学会 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 四條 崇之
2. 発表標題 胸腹部大動脈瘤に対するTEVARにおける胸腹部分節動脈への側副血行の検討
3. 学会等名 日本心臓血管外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 四條 崇之
2. 発表標題 Hybrid repairおよびTotal endovascular repairを基本術式とした胸腹部大動脈手術の治療成績の検討
3. 学会等名 日本血管外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takayuki Shijo
2. 発表標題 Extrathoracic Collateral to Critical Segmental Arteries after Endovascular Thoracoabdominal Aneurysm Repair
3. 学会等名 欧州心臓胸部外科学会（国際学会）
4. 発表年 2019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	清家 愛幹 (Seike Yoshimasa)		
研究協力者	井上 陽介 (Inoue Yosuke)		
研究協力者	陽川 孝樹 (Yokawa Koki)		
研究協力者	上原 京勲 (Uehara Kyokun)		
研究協力者	松田 均 (Matsuda Hitoshi)		

6. 研究組織（つづき）

	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	佐々木 啓明 (Sasaki Hiroaki)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関