

機関番号：14101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20591684

研究課題名（和文） 脳動脈瘤破裂リスクを予測するための4次元CT血管造影法の開発

研究課題名（英文） Development of the Novel Dynamic Four-Dimensional CT Angiography to Predict the Rupture Risk in Cerebral Aneurysms.

研究代表者

松島 聡 (MATSUSHIMA SATOSHI)

三重大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：50252367

研究成果の概要（和文）：

脳動脈瘤の動的変化を評価する目的で、新しい4次元CT脳血管造影法 Dynamic Four-dimensional CT Angiography (DFA) を開発した。チタンクリップ・乾燥骨を用いた静止モデルではアーチファクトはほぼ消失し、脳動脈瘤拍動モデルでは実際の拍動と同様であった。臨床例では、血管の収縮拡張に伴う体積変化や血管の位置が前後に移動していることが示された。以上の研究成果より、この新しい撮影法 DFA を用いることにより、脳動脈瘤の病態生理を明らかにできる可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：

We developed a novel dynamic 4-dimensional CT angiography to accurately evaluate dynamics in cerebral aneurysm. Movie artifacts disappeared on dynamic 4-dimensional CT angiography movies of 2 kinds of stationary phantoms (titanium clips and dry bone). In the virtual pulsating aneurysm model, pulsation on the dynamic 4-dimensional CT angiography movie resembled actual movement in terms of pulsation size. In a clinical study, dynamic 4-dimensional CT angiography showed 2-type motions: pulsation and anatomic positional changes of the cerebral artery. This newly developed 4-dimensional visualizing technique may deliver some clues to clarify the pathophysiology of cerebral aneurysms.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：脳血管障害学、脳動脈瘤、CT脳血管造影

1. 研究開始当初の背景

近年、非侵襲的画像診断技術の進歩により、未破裂脳動脈瘤が発見される機会が多くなってきた。しかし、これらの未破裂脳動脈瘤が実際に破裂するのかどうかを予測することは現状では困難である。本邦においては、

日本未破裂脳動脈瘤悉皆調査などの前向きコホート調査が現在進行中であり、破裂の危険性に関しては、母集団毎に明らかにされることが期待されている。

しかし、大規模調査で得られた破裂の危険性を、目の前の個々の脳動脈瘤にそのまま当

てはめるには自ずと限界がある。また、全ての脳動脈瘤が破裂するわけではなく、逆に予防的治療に伴うリスクも存在する。実際の個々の脳動脈瘤の破裂の危険性には、脳動脈瘤の大きさだけでなく、その形状、blebの有無や数、壁の厚さ、壁の脆弱性、血行力学的要素など、複数の要素が複雑に関与することが予想される。そこで、未破裂脳動脈瘤に対し予防的治療をおこなうべきか否かを判断するためには、個々の脳動脈瘤の破裂の危険性を知る必要がある。

以上のことから、申請者の研究室では、従来の3次元CT血管造影に時間軸を加味した4次元CT血管造影法を個々の脳動脈瘤の破裂リスクの評価に使えないかと考え、開発研究を開始するに至った。

申請者の研究室では、従来より、脳動脈瘤の形態の評価をおこなうために、3次元脳血管撮影を様々な形で臨床応用あるいは改良してきた (Suzuki H, et al. *Neurol Res* 29:58-63, 2007; Suzuki H, et al. *Neurosurgery* 56:335-342, 2005; Ishida F, et al. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 43:369-373, 2003; Shimizu S, et al. *AJNR Am J Neuroradiol* 24:2011-2014, 2003)。これらの経験から、脳動脈瘤評価における3次元脳血管撮影の利点と欠点が明らかになってきた。すなわち、3次元脳血管撮影は脳動脈瘤の静的形態評価に優れ、術前評価には不可欠な検査である。しかし、3次元脳血管撮影で得られる静的形態情報だけでは脳動脈瘤の破裂のしやすさを評価するには限界がある。

それに対し、4次元CT血管造影法は、従来の3次元CT血管造影に時間軸を加味したもので、3次元脳血管撮影をはじめ従来の検査法では全く不可能であった脳動脈瘤の動的形態評価が可能となる。すでに申請者の研究室では世界に先立ち、4次元CT血管造影による脳動脈瘤評価を試み、そのpreliminary studyの結果を発表した (Visualizing the dynamics of cerebral aneurysms with four-dimensional computed tomographic angiography. Ishida F, et al. *Neurosurgery* 57: 460-471, 2005)。この報告で、脳動脈瘤の形態、破裂性か破裂性でないか、増大傾向にあるか否かにより、脳動脈瘤の壁運動が異なることを明らかにし、新たな脳動脈瘤評価法としての可能性を示した。

2. 研究の目的

以上の研究成果より、4次元CT血管造影により得られる脳動脈瘤の壁運動の特徴が、

脳動脈瘤の大きさ、その形状、blebの有無や数、壁の厚さ、壁の脆弱性、血行力学的要素などの複数の要素を総合的に加味した脳動脈瘤壁の破れやすさの指標になるという仮説に至り、本研究を着想した。

この仮説の妥当性を評価するためには、脳動脈瘤の壁運動を正確に評価できる4次元CT血管造影撮影装置が必要である。しかし、現在利用できる4次元CT血管造影は心臓の冠状動脈の撮影を目的として開発されたものであり、脳動脈瘤の撮影を想定していない。そのため、実際に頭蓋内動脈の撮影をおこなうと、現状では、本来動かないはずの頭蓋底骨なども拍動性に動いて見えるというアーチファクトが生じる。実際、前述のpreliminary studyでは、このアーチファクトがみられ評価を困難にした。そこで、脳動脈瘤の正確な評価のために、まず、このアーチファクトの原因を明らかにし、撮影装置を改良する必要がある。この問題を解決できれば、脳動脈瘤壁の運動を正確に可視化することが可能となり、その数値化が可能となる。

今回の研究では、微細な脳動脈瘤の壁運動を客観的に数値化することにより、脳動脈瘤壁の易破裂性を総合的に評価できるような精巧な改良型4次元CT血管造影を開発するのが第一の目的とする。さらに、改良型4次元CT血管造影を開発した後、脳動脈瘤の壁運動の特徴を検討し、実際に個々の脳動脈瘤の破裂の危険性が予想できるか検証する。

3. 研究の方法

DFA撮影にはマルチスライスCT (Aquilion 64 および Aquilion ONE, TOSHIBA Medica Systems Co., Ltd) を用いた。撮影パラメータは120kv/50mA, 0.4 sec totation, 0.5mm x64 dynamic range 32mm とし、Reconstruction は0.4 sec interval, 0.5mm thickness, 0.5mm interval, FC41, QDF02, HALF reconstruction とした。DFA撮影の特徴としてはCTガントリー一回転時間と同じ時間で再構成をおこなっていることである。これにより各phaseがまった同じ放射線入射角となるため、アーチファクトも各phaseで同じとなり、4DCTA movie とした際にアーチファクトを軽減できると思われた。ただし、このままでは0.4secごとのphaseでしか撮影できず、時間分解能に劣る。そこで、各phaseの撮影開始時間から心電図上のR波までの時間を計測し、仮想RR interval に並び替えるをおこなった。(Fig. 1)

まず基礎実験として静止モデル (動脈瘤治療用チタンクリップ、乾燥頭蓋骨模型) を用いてアーチファクトの有無を評価した。また

臨床応用を行う前にシリコンチューブで作成した脳動脈瘤拍動モデルでアーチファクトと拍動に関する基礎実験を行った。

Concept of DFA

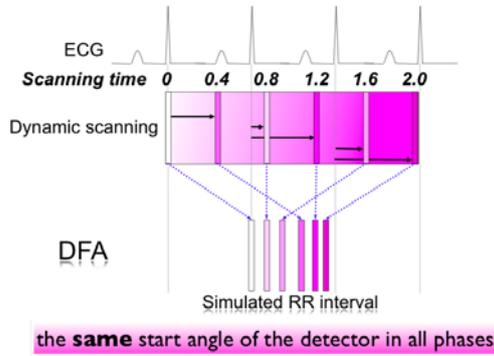


Fig. 1

また臨床応用として未破裂脳動脈瘤 4 症例で DFA をおこなったが、通常の注入方法 (first pass method) では血管内造影剤濃度の変動が大きく、時相を並び替える DFA では拍動に大きく影響すると考えられたため、Dual Shot GX (Nemoto Kyorindo) を使用した DFA 専用の造影剤注入方法 (Second Pass Method) を用いた。これを用いることによって、撮影時間中の血管内造影剤濃度は安定し、さらに血管内に ROI をとり、CT value の変動が少ない撮影のみを select して reconstruction をおこなった。

頭蓋内血管の拍動評価については、DFA の DICOM データを INTAGE Volume Editor (Cybernet Systems Co., Ltd.) を使用し、STL ファイルに変換し、解析は Magics13.0 (Materialise Japan) を用いて、頭蓋内血管の体積定量や拍動の大きさの可視化を行った。

4. 研究成果

静止モデルを用いた実験では、従来の心電図同期 4D-CTA と比較をおこなった。クリップ、乾燥頭蓋骨ともに DFA movie ではアーチファクトはほぼ消失した。脳動脈瘤拍動モデルによる基礎実験では、心電図同期 4D-CTA、また近年報告されている Dynamic CT angiography との比較を行ったが、明らかにアーチファクトは減少しており、DFA は高い時間分解能、空間分解能を有していることが判明した。また拍動評価では仮想動脈瘤の体積、表面積を各 phase にて計測し、拍動の大きさを定量化した。DFA は再現性をもって拍動を検出することが可能であった。また壁変位としては最大 0.7mm であり、最小 0.2mm 前後の拍動が検出可能であった。(Fig. 2)

臨床応用では血管拍動を定量化するため MCA (M1) での各 phase の表面積、体積を計測した。M1 の体積、表面積はともに R interval

40%程度でピークを認めた。これは経頭蓋超音波で観察された MCA 血流速度のピークとほぼ一致し、DFA は正常頭蓋内血管の拍動を検出することが可能であった。(Fig. 3)

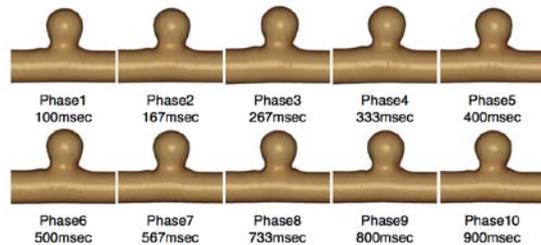


Fig. 2

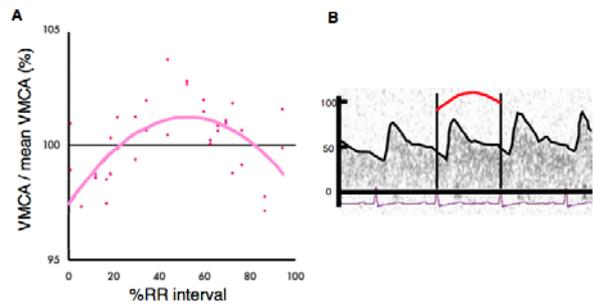


Fig. 3

また DFA movie を詳細に観察すると血管自体が一心拍で全体的に前後に移動する動きが観察された。これはすべての症例において、MCA, PCA などの頭蓋内血管の位置が前後に移動していたが、後頭骨などの拍動に影響されない部位では前後への動きは観察されなかった。(Fig. 4)

Positional change of artery, aneurysm and bone

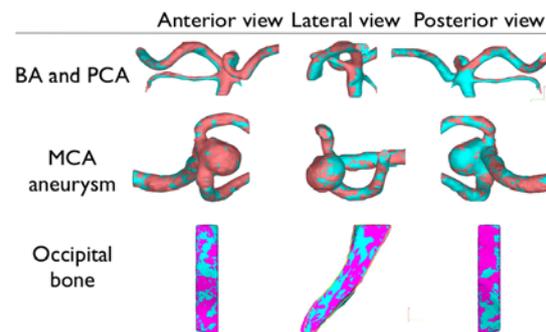


Fig. 4

以上の研究成果より、DFA は高い時間分解能と空間分解能を有した撮影方法で、血管の体積変化と位置移動という 2 種類の拍動を可視化できることが明らかになった。さらに今後は血管自体の位置移動を補正し、脳動脈瘤の心拍による局所的壁変位を定量化するこ

とによって動脈瘤壁の構造を予測できる可能性が示唆された。構造解析を行い、動脈瘤壁の弾性評価などができれば、動脈瘤の増大や破裂のメカニズムに関する新たな情報を獲得できる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計2件)

① Umeda Y, Ishida F, Hamada K, Fukazawa K, Miura Y, Toma N, Suzuki H, Matsushima S, Shimosaka S, Taki W. Novel dynamic four-dimensional CT angiography revealing 2-type motions of cerebral arteries. Stroke 42: 818-818, 2011. 査読有り

② 三浦洋一, 石田藤麿, 濱田和秀, 深澤恵児, 梅田靖之, 鈴木秀謙, 松島 聡, 霜坂辰一, 滝 和郎. 動眼神経麻痺で発症した内頸動脈後交通動脈分岐部動脈瘤における術中所見とCFD解析. 脳神経外科ジャーナル 19: 767-772, 2010. 査読有り

[学会発表] (計10件)

① 石田藤麿, 梅田靖之, 深澤恵児, 古川和博, 鈴木秀謙, 松島 聡, 霜坂辰一, 滝和郎. Dynamic Four-dimensional CT Angiography (DFA)を用いた拍動解析による新たな脳動脈瘤治療戦略. 第40回日本神経放射線学会, 2011年2月24-26日, 東京.

② 石田藤麿, 梅田靖之, 深澤恵児, 古川和博, 鈴木秀謙, 松島 聡, 霜坂辰一, 滝和郎. Dynamic Four-dimensional CT Angiography (DFA)を用いた脳動脈瘤の拍動解析の試み. 第69回日本脳神経外科学会学術総会, 2010年10月27-29日, 福岡.

③ Umeda Y, Ishida F, Fukazawa K, Matsushima S, Shimosaka S, Taki W. The computational flow dynamic study of middle cerebral artery aneurysms concerning the rupture risk. 7th International Intracranial Stent Meeting, September 13-16, 2010, Houston.

④ 梅田靖之, 石田藤麿, 濱田和秀, 深澤恵児, 三浦洋一, 鈴木秀謙, 松原年生, 松島 聡, 霜坂辰一, 滝 和郎. 新しい4D-CTA(DFA, Dynamic Four-dimensional CT Angiography)の臨床応用. 第39回日本脳卒中の外科学会, 2010年4月15-17日, 盛岡.

⑤ 梅田靖之, 濱田和秀, 三浦洋一, 石田藤麿, 松島 聡, 霜坂辰一, 滝 和郎. Dynamic Four-dimensional CT Angiography (DFA)の

改良と臨床応用. 第39回日本神経放射線学会, 2010年2月11-13日, 東京.

⑥ Umeda Y, Hamada K, Miura Y, Fukazawa K, Ishida F, Matsushima S, Taki W. Improvement of Dynamic Four-dimensional CT Angiography. 9th International Conference on Cerebrovascular Surgery, November 11-13, 2009, Nagoya.

⑦ Hamada K, Ishida F, Miura Y, Fukazawa K, Umeda Y, Matsushima S, Shimosaka S, Taki W. Relationship between rupture point detected in intracranial aneurysm surgery and computational fluid dynamics study of ruptured cerebral aneurysms. 9th International Conference on Cerebrovascular Surgery, November 11-13, 2009, Nagoya.

⑧ Ishida F, Miura Y, Hamada K, Fukazawa K, Umeda Y, Matsushima S, Shimosaka S, Taki W. Intraoperative findings and computational fluid dynamics of ruptured cerebral aneurysms. 6th International Intracranial Stent Meeting, August 5-7, 2009, Sendai.

⑨ Umeda Y, Hamada K, Fukazawa K, Miura Y, Ishida F, Matsushima S, Shimosaka S, Taki W, Ota M. Improvement of Dynamic Four-dimensional CT Angiography (DFA) and apply to the computational fluid dynamics. 6th International Intracranial Stent Meeting, August 5-7, 2009, Sendai.

⑩ 濱田和秀, 石田藤麿, 梅田靖之, 太田信, 三浦洋一, 松島 聡, 霜坂辰一, 滝和郎. Dynamic Four-dimensional CT Angiography (DFA)の改良とCFDへの応用. 第38回日本脳卒中の外科学会, 2009年3月20-22日, 松江.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松島 聡 (MATSUSHIMA SATOSHI)
三重大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号: 50252367

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者

石田藤麿 (ISHIDA FUJIMARO)
国立病院機構三重中央医療センター

梅田靖之 (UMEDA YASUYUKI)
三重大学医学部附属病院