

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：32713

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08145

研究課題名（和文）4D Flow MRIの潜因性脳梗塞の塞栓源検索における有用性

研究課題名（英文）Usefulness of 4D Flow MRI in identifying embolic sources in cryptogenic stroke

研究代表者

秋山 久尚（Akiyama, Hisanao）

聖マリアンナ医科大学・医学部・教授

研究者番号：50231840

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：脳梗塞の塞栓源検索を十分に行っても原因が特定できない潜因性脳梗塞は、主に潜在性心房細動（心原性脳塞栓症）や大動脈弓部粥腫（大動脈原性脳塞栓症）による血栓形成が原因と考えられ、この両者を鑑別することは治療戦略が異なり重要である。本研究では特に潜在性心房細動を塞栓源として正確に診断するために非侵襲的検査法4D Flow MRIが有用であるかを検討した。左心房における心臓4D Flow MRIによる立体的血流プロファイル解析（流線解析、淀み解析）により潜在性心房細動の存在（atrial cardiopathy）が予測可能となり、積極的な治療介入で心原性脳塞栓症の再発を予防できる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では4D Flow MRIを用いて左心房や大動脈弓部内での立体的血流プロファイルを解析し可視化・定量化することで血流の淀みや乱流を評価、血栓形成リスクの高い部位を同定し可視化・定量化することで塞栓源を予測できることを示した。非侵襲的検査である4D Flow MRIによる新しい正確な診断法が確立できれば、塞栓機序別の適切な治療介入により脳梗塞の再発低減が可能となり医療費・介護費の低減に寄与できる。

研究成果の概要（英文）：Cryptogenic stroke, the cause of which cannot be identified even after thorough investigation of the embolic source, is thought to be mainly caused by thrombus formation due to covert atrial fibrillation (cardiogenic cerebral embolism) or aortic arch atheroma (aortogenic cerebral embolism), and it is important to differentiate between these two clinical categories because different treatment strategies are required. In this study, we investigated whether the non-invasive method 4D Flow MRI is useful for accurately diagnosing covert atrial fibrillation or atrial cardiopathy as an embolic source. Three-dimensional blood flow profile analysis (streamline analysis and stagnation analysis) using cardiac 4D Flow MRI in the left atrium makes it possible to predict the presence of covert atrial fibrillation, suggesting the possibility that active therapeutic intervention may prevent the recurrence of cardiogenic cerebral embolism.

研究分野：脳卒中学

キーワード：4D Flow MRI 潜因性脳梗塞 atrial cardiopathy 心原性脳梗塞（塞栓症） 潜在性心房細動 立体的血流プロファイル

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

### 1. 研究開始当初の背景

現保険医療制度で脳梗塞の塞栓源検索を十分に行っても原因が特定不能な潜在性脳梗塞は、主に潜在性心房細動(心原性脳塞栓症)や大動脈弓部粥腫(大動脈原性脳塞栓症)での血栓形成が原因とされる。この両疾患に対する再発予防療法はまったく異なり正確な診断が重要となる。しかし、その診断には短(24)時間ホルター心電図が通常行われるも検出率が不十分であり、一方、経食道心臓超音波(TEE)や皮下植込型心電計(Biomonitor m、Reveal LINQ)では侵襲性が高く、脳梗塞の好発年齢である高齢患者、状態の悪い担癌患者への施行負担が大きい。

本研究では潜在性心房細動や大動脈弓部粥腫を塞栓源として正確に診断するための非侵襲的検査法である4D Flow MRIを用いて左心房や大動脈弓部内での立体的血流プロファイルを解析することで血流の淀みや乱流を評価、血栓形成リスクの高い部位を同定し可視化・定量化することができれば塞栓源を予測可能と考えられる。4D Flow MRIによる正確な診断法が確立できれば、適切な治療により脳梗塞の再発低減化が可能となる。

近年、殊に潜在性心房細動では、その検出がなくとも左房のリモデリングや線維化、内皮細胞や心筋細胞の障害等による左心房の変性により血栓形成が惹起され塞栓源となり得ることが示唆されatrial cardiopathyと呼ばれている。このatrial cardiopathyの存在診断には、心電図でのPTFV1高値、premature atrial contraction run出現、血清でのD-dimerやNT-proBNPの高値、経胸壁/経食道心エコーでのLADやLAVIの高値、左心耳流速低下が特徴とされているが、一方で左心房での心臓4D Flow MRIによる潜在性心房細動(atrial cardiopathy)例の立体的血流プロファイル解析は報告されていない。

### 2. 研究の目的

現保険医療制度で短(24)時間ホルター心電図、TTE、貼付型長時間(最長1か月)心電計Duranta®、皮下植込型心電計、TEEを駆使してまでも塞栓源検出ができない潜在性脳梗塞例に対し心臓4D Flow MRIを行い、左心房・大動脈弓部での血栓形成指標(淀み領域、WSS、流量、oscillatory shear (OSI)、エネルギー損失(EL)、渦度)、塞栓源同定指標(流線、パスライン)等の立体的血流プロファイル解析を行い、血流の淀みや乱流を評価することで血栓形成リスクの高い部位を、また流線解析とパスライン解析から頸動脈等の頭蓋内血管へ流入するparticleの発生元をたどることで塞栓源を同定し、侵襲的な皮下植込型心電計、TEEを施行せずとも塞栓源における血栓形成の可視化・定量化により病型診断ができ、潜在性心房細動(atrial cardiopathy)例に対しても適切な治療法の選択を可能とすることで脳梗塞再発の低減化を目指すことを目的とした。

### 3. 研究の方法

当院に2021年から現在までに、虚血性脳卒中急性期で入院し、頭部CTまたはMRIで脳塞栓症が疑われるも、入院時、既往歴に心房細動が認められない26例(男性19例、平均年齢75.7±9.8歳)を対象として、心臓4D Flow MRIを施行した。

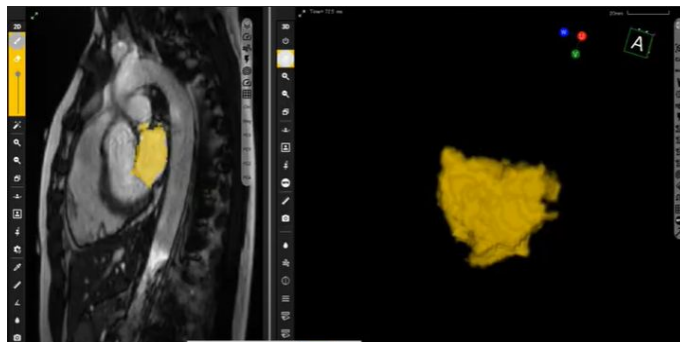
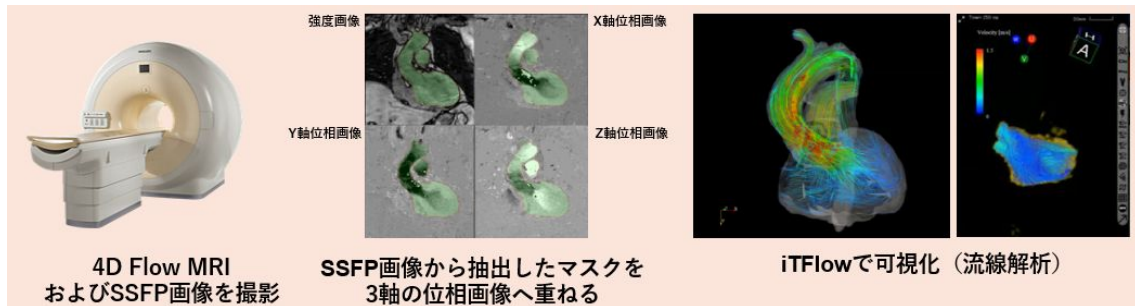
(1)同意取得後、非侵襲的貼付型長時間転送テレメトリー式心電計Duranta®による長期間連続モニタリングを開始し、30秒以上持続する心房細動を認めた場合に心原性脳塞栓群、心房細動がなく大動脈病変が疑われる場合を非心原性脳塞栓群(=大動脈原性脳塞栓症群)とした。

<長連続転送テレメトリー式心電計Duranta®による長期間連続モニタリング>



(2) 続いて4D Flow MRIおよびSegmentation用SSFP画像の撮像を実施した。

撮影データは DICOM として出力し、左心房・大動脈弓部内で得られたデータを解析ソフト Cardio Flow Design 社の iTFlow を用い、X (横) 軸、Y (縦) 軸、Z (奥行) 軸の 3 軸の位相画像から左心房内の血流速度ベクトルを計算、続いて 3 次元の速度分布と血管内腔の形状から流体力学的な演算を行い血栓形成指標 (淀み領域、wall shear stress (WSS)、流量、osillatory shere index (OSI)、energy loss (EL)、渦度)、塞栓源同定指標 (流線、パスライン) 等の立体的血流プロファイル指標を算出した。

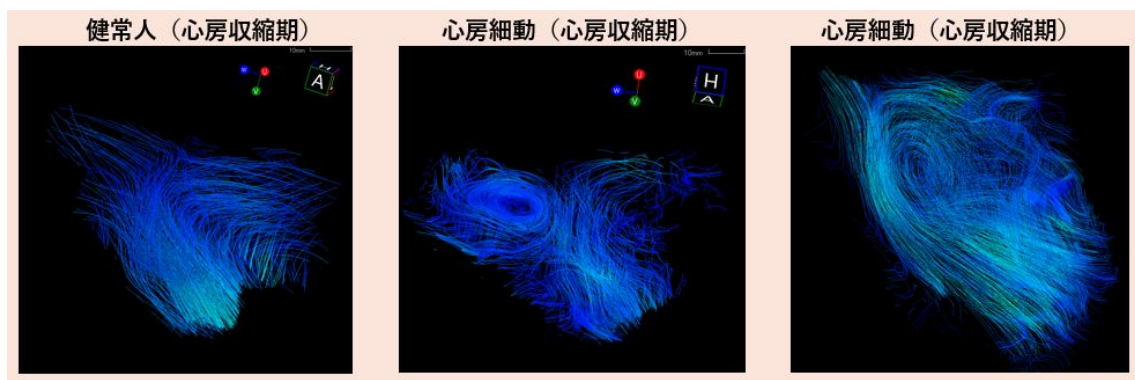


最終的に発作性心房細動が確認された潜在性心房細動 (atrial cardiopathy) 3 例 (男性 2 例、平均年齢  $78.7 \pm 4.2$  歳) を対象として血栓形成指標、塞栓源同定指標等の立体的血流プロファイルを解析ソフト iTFlow (Cardio Flow Design 社) を用い検討することができた。

#### 4. 研究成果

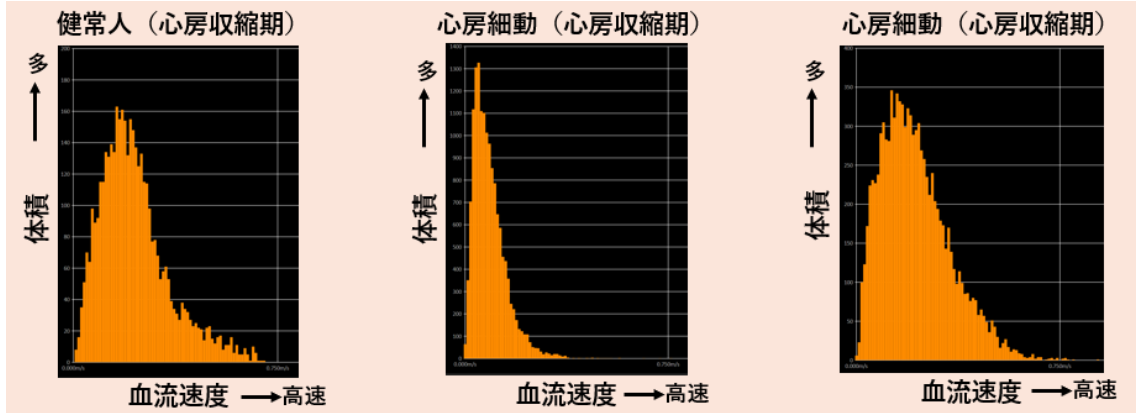
##### (1) 4D Flow MRI 流線解析

4D Flow MRI 流線解析を行うと、健常人では洞調律時の心房収縮期に心房内の渦が消失し、拡張期に渦が発生していた。一方で潜在性心房細動例では左心房内の流速が全体的に遅く、心房収縮期に渦が発生し、拡張期に渦が消失していた。



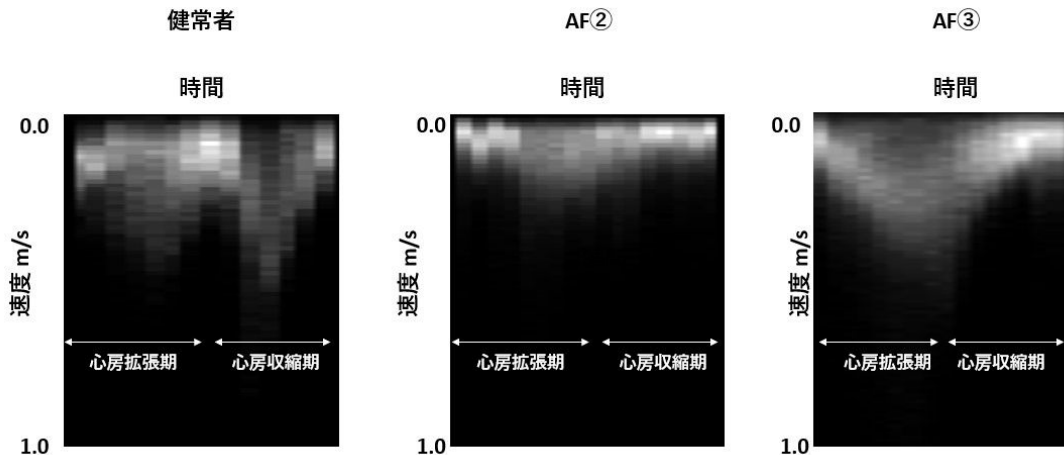
##### (2) 心房内の単一時相血流速度ヒストグラム

心房内の単一時相（心房収縮期）血流速度ヒストグラムを解析（淀み解析）すると、潜在性心房細動例では、健常者とは異なり全体的に低速域に偏る速度変化が少ない一峰性のピーク、または健常者に近いパターンを認めた。



### (3) 心房内の全時相血流速度ヒストグラム

心房内の心房収縮期と拡張期における全時相ヒストグラムを解析（淀み解析）すると、潜在性心房細動例では、健常者で見られる二峰性の速度ピークは消失し、全体的に低速域に偏る速度変化が少ない一峰性のピークとなっていた。



本研究では、脳卒中領域で未開拓の心臓 4D Flow MRI を応用し、潜在性心房細動 (atrial cardiopathy) 例の左心房における立体的血流プロファイル解析を行った。4D Flow MRI 流線解析では、潜在性心房細動 (atrial cardiopathy) 例で、1 心拍を通じて流速が遅くなり、心房収縮期に渦が発生し拡張期に渦が消失する血流パターンが認められ、健常人とは異なるタイミングで渦流が発生していた。これは潜在性心房細動 (atrial cardiopathy) 例における心房ストレイン低下を反映している可能性が考えられた。

また、心房内の血流速度ヒストグラム解析では、健常人で二峰性のピークがありメリハリのある速度変化が認められるのに対して、潜在性心房細動 (atrial cardiopathy) 例では低速域に偏る速度変化が少ない一峰性のピークとなり得ることを可視化した。これは潜在性心房細動 (atrial cardiopathy) 例では心房内平均血流速度が低下することで心室への血流駆出が下がり、血栓形成リスクを増加させている可能性が考えられた。また経食道心臓超音波の代用として血流速度も測定可能であることも示された。

今後、症例数を増やし血栓形成の経過データを追加することで、血流パターンによる血栓形成の定性的な評価、ヒストグラム計測値から定量的な評価により血栓形成リスクを評価できる可能性が示唆された。4D Flow MRI による左心房での立体的血流プロファイル解析により、潜在性心房細動 (atrial cardiopathy) による心原性脳塞栓症の予測が可能かもしれないと考えられた。

本研究でのまとめとしては、潜在性心房細動による脳塞栓症例を対象に心臓 4D Flow MRI による左心房内の立体的血流プロファイル解析を行い、4D Flow MRI の有用性を検討したところ、左心房における心臓 4D Flow MRI による立体的血流プロファイル解析（流線解析や淀み解析）により潜在性心房細動 (atrial cardiopathy) による心原性脳塞栓症の予測が可能かもしれないという結果が得られた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 秋山久尚、中谷勇亮、市川剛大、星野俊、鈴木祐、深野崇之、清水高弘、三橋里美、山野嘉久
2. 発表標題 潜在性心房細動 (atrial cardiopathy) による心原性脳塞栓症に対する4D Flow MRIの有用性
3. 学会等名 第49回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2024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
研究分担者	小林 泰之 (Kobayashi Yasuyuki) (40285804)	聖マリアンナ医科大学・医学研究科・教授  (32713)	

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
---------	---------