

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月2日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21591836

研究課題名（和文）MRIを用いた新しい血流解析法による脳動脈瘤の増大、破裂機序の解明
研究課題名（英文）The study for solution of rupture and glowing of cerebral aneurysms
using the novel flow simulation methods with MRI

研究代表者

宮地 茂 (Shigeru Miyachi)

名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：00293697

研究成果の概要（和文）：

脳ドックで発見される頻度の高くなっている未破裂脳動脈瘤に対し、予防的治療に伴うリスクおよび脳動脈瘤の自然経過のリスクの正確な評価は重要である。これを形態的情報だけでなく、可視化するために従来造影剤を用いた三次元造影画像を元にした脳動脈瘤血流解析(Computational Fluid Dynamics, CFD)が大型コンピュータを用いてシミュレーションされてきた。これを簡便化して普及をはかるために今回3.0T MRIを用いたin vivo血流解析(Magnetic Resonance Fluid Dynamics, MRFD)と従来のCFDによる血流解析を実際の脳動脈瘤症例を用いて解析し、従来法と比較検討した。

瘤内血流パターンはround type(type R), vortex type(type V), separate type(type S), disorder type(type D)の4種類に分類した上、量解析法における血流方向、剪断応力(wall shear stress, WSS)を比較した。動脈瘤イメージを8x8のボクセルに分割し、両解析結果を比較検討した。

WSSの分布は両解析方法ともによく相関し、統計上有意に相関関係があることを認めた。

($p < 0.005$) MRを用いた血流解析は従来の血流解析方法と同様な脳動脈瘤血流パターンおよびWSS分布をえることが可能であり、より簡便に情報が得られることから臨床に用いることが可能である。より研究を進めることで未破裂脳動脈瘤破裂予想の新たな知見が得られることが期待される。

研究成果の概要（英文）：

BACKGROUND: Hemodynamics in intracranial aneurysms is thought to play an important role in their growth and rupture. Usual computed fluid dynamics (CFD) based on three-dimensional (3D) computed tomographic (CT) angiography requires a time-consuming process for analysis. Magnetic resonance fluid dynamics (MRFD) based on MR images is a new tool for analyzing flow dynamics and a promising method for obtaining such information more easily. We compared the data from MRFD and CFD and studied the clinical feasibility of MRFD.

METHODS: A total of 15 aneurysms, including two ruptured ones, in 15 patients were investigated with MR imaging and 3D-CT angiography. The flow data of MRFD and CFD, 3D stream lines, flow velocity profile and wall shear stress (WSS) were extracted from the image reconstruction and were compared each other.

RESULTS: Both flow dynamics images showed quite similar 3D flow pattern and WSS map. However, the calculated value of maximum WSS was quite different and there was no significant correlation. Further, in one ruptured case, CFD showed less visualization to evaluate the intra-aneurysmal flow.

Interestingly, one delayed rupture case showed a particular flow pattern with abnormal secondary flow in the bottom of the aneurysm before rupture, which might suggest the specific finding of rupture risk.

CONCLUSION: MRFD is a valuable and less invasive tool to evaluate aneurysmal fluid dynamics. It can be obtained from the usual MRI examination without contrast medium and exposure to radiation.

Although there is a problem of consistency of the absolute value of WSS between MRFD and conventional CFD, it may be useful to predict the risk of enlargement or rupture of aneurysms based on the information of the similar distribution of WSS and flow patterns. The quantifiable analysis and establishment of a meaningful threshold for high risk should be further studied.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：脳神経外科

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：未破裂脳動脈瘤、破裂リスク、コンピューターシミュレーション、三次元画像、MRI、血流解析、wall shear stress

1. 研究開始当初の背景

未破裂脳動脈瘤のすべてが破裂するわけではないため、予防的治療に伴うリスクおよび脳動脈瘤の自然経過のリスクの正確な評価が重要であるが、今後も倫理面などからそのエビデンスの確立は難しいと考えられている。近年脳ドックの普及により無症候性脳血管病変特に未破裂動脈瘤の発見される頻度が高くなっているが、その外科的治療適応については、各施設の経験的な判断により行われているのが現実である。現在の画像上診断機器においては長期間の血流ストレスの結果として見られる形態的变化のみで、将来的な発症や病変進行の予測に言及することはできないため、血流動態の可視化は必要かつ有効な手段と考えられる。一方、とくに脳動脈瘤の手術に際してはどの部分が最も危険でどの部分を確実に治療すべきかの情報は動脈瘤および周辺の血流解析により明らかとなり、治療デザインや

戦略決定にきわめて価値ある情報となるとともに、患者本人の疾患理解やインフォームドコンセントにも有用である。過去の脳動脈瘤血流解析の研究はコンピューターを用いてシミュレーションする計算流体解析(Computational Fluid Dynamics, CFD)によるものが多い。これを中心とした基礎研究により剪断応力(wall shear stress, WSS)の脳動脈瘤発生および破裂リスクの検討によるデータ蓄積が行われている。しかしこれまでの現行のCFDは現段階では解析時間もかかり、一件あたり莫大な費用を要するため、そのまま臨床応用することは難しい。我々は、これまでの一連の脳動脈瘤に関する系統的研究の中で、「脳動脈瘤に対する血管壁リモデリング療法の開発」(平成15年-16年)においては、治療法の開発経過において、塞栓後のコイルの移動や瘤の再発は血流ストレスにより生じることが明らかとなった。これをもとに行った、次年度から

の

「脳動脈瘤破裂リスク解析システムの開発」(平成19年-21年)において、**computational fluid dynamics(CFD)**を用いて、脳動脈瘤破裂リスク解析システムにより動脈瘤頸部に位置よる破裂リスクの相違があることが明らかとなった。このように血流解析は破裂リスク研究には大きな比重をしめることを明らかにしてきた。

2. 研究の目的

脳動脈瘤の経時的変化については、現在の画像診断機器においては長期間の血流ストレスの結果として見られる形態的变化のみで、将来的な発症や病変進行の予測に言及することはできないため、血流動態の可視化は最も必要かつ有効な手段と考えられる。一方、とくに脳動脈瘤の手術に際してはどの部分が最も危険でどの部分を確実に治療すべきかの情報は動脈瘤および周辺の血流解析により明らかとなり、治療医の治療デザインや戦略決定にきわめて価値ある情報となるとともに、患者本人の疾患理解やインフォームドコンセントにも有用である。

脳動脈瘤は動脈分岐付近に血管表面にかかる粘性応力の表面に対して平行にかかる剪断応力が原因となり発生するといわれている。脳ドックなど定期検査の段階で脳動脈瘤が発生すると思われる動脈分岐部分のデータを抽出しシミュレーションを行うことで脳動脈瘤発生予防につながり予防的手術の必要の是非についての判断にも役立つ。脳卒中患者のみならず健常人のチェックを含めるとその需要はきわめて大きい。未破裂脳動脈瘤の剪断応力による破裂予想を科学的に裏付け、治療適応を決定するとともに、そのスケール化と他のパラメータとの総合評価により、瘤の発生発育、

破裂、再発リスクを数値化することが本研究の目的である。

3. 研究の方法

研究対象者脳動脈瘤15症例に対し研究登録同意書を得たうえで、3.0Tesla MRI 機器 (GE 3.0T Signa HDX) による位相コントラスト磁気共鳴法 (phase-contrast MRI) での血流解析および従来の3DCTA (TOSHIBA Aquilium64) ベースのCFDによる血流解析を施行した。15症例はすべて外科的治療適応に沿う症例である。

MRFD は(株)アールテック社製市販可視化ソフトである Flow visualization and analysis (Flova) を用い、DICOM 規格ヒト血流データ解析から関心血管部位の血流線図 (stream line) および剪断応力データ画像 (wall shear stress imaging) を作成した。また CFD は名古屋大学情報連携基盤センター (石井克哉教室) で計算を行った。

検討項目は脳動脈瘤内の血流パターン、WSS 分布および WSS 値とした。

瘤内血流パターンは round type (type R), vortex type (type V), separate type (type S), disorder type (type D) の4種類に分類し、WSS の分布は動脈瘤の頸部が一番認識できうる角度同士での比較とし、動脈瘤を 8x8 のボクセルに分割し、それぞれのボクセルを比較しその WSS 一致率を 80% 以上で good、50 から 80% を moderate、50% 未満を poor correspondence と評価し両解析結果を比較検討した。

4. 研究成果

血流パターンは15症例中14症例にて一致していた。WSS の分布は両解析方法ともによく相関し、統計上もピアソン、スぺルマンの解析にて有意に相関関係があることを認めた。(p<0.005, rs=0.60535, r=0.65387)

また、動脈瘤の WSS の最高値を両測定にて比較した。CFD では平均 49.4Pa、MRFD では平均 11.1Pa と CFD で高値な傾向であり、またそれぞれの値同士では明らかな相関関係も認められなかった。

・考察

脳動脈瘤の破裂メカニズムについては CFD のデータ分析アプローチから多くの知見が得られている。近年 MRFD が血流解析として有用であるとの報告が多くみられる。本研究結果も他報告と同様に MRFD と CFD はよく相関していた。血流パターンに差を認めた 1 例は破裂直後と破裂 2 週間後とは動脈瘤の形状が血管撮影所見上、大きく変わっていた。この discrepancy の理由としては、両画像の取得日が異なること、血栓化動脈瘤で正確な瘤内腔の描出が困難であったことが考えられた。CFD と同様の情報が得られるとすれば、MRFD は簡便に解析可能でありかつ post-processing time が短いため急性期治療にも対応できることから、今までの多くの研究で得られた血流解析の蓄積された知見を臨床診療に即活用できる有用な診断機器と考えられた。

WSS の計算には動脈瘤血管壁の Segmentation を必要とするために MRFD の技術的な観点から WSS の精度の高い値の算出は難しく、より精度をあげた比較が今後必要であると考ええる。

MRFD は現行の臨床での脳動脈瘤の経過観察方法と特別な変更点はなく、侵襲もないため倫理的な観点からも大きな障壁がないと考えられるため、本血流解析方法は未破裂脳動脈瘤の前向き研究にも適しており今後も研究の発展が期待される。多発脳動脈瘤の出血源診断や解離性脳動脈瘤の entry zone の同定にも使用できれば診断の一助になると考えられる。

このシステムを発展させることで血管内治療をはじめとする血行再建手術の術後シミュレーションに用いることができると考えられる。

・結論

MR を用いた血流解析は従来法と同様な脳動脈瘤血流パターンおよび WSS 分布を得ることが可能で有り、より簡便に情報を得られることより、臨床応用が可能である。

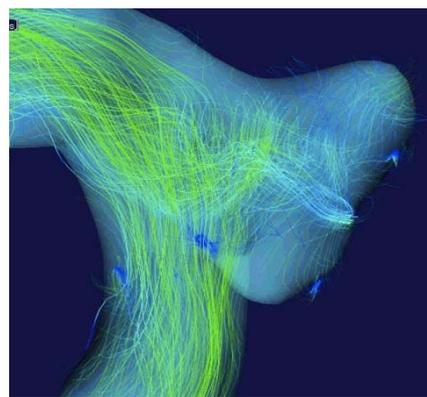


Fig1

A representative case of type V pattern in a case of right IC anterior wall ruptured aneurysm (Case 13). Note that MRFD (B) shows the vortex flow more clearly than CFD image (A).

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 8 件) (全て査読あり)

1. Naito T, Miyachi S, Matsubara N, Isoda H, Izumi T, Haraguchi K, Takahashi I, Ishii K, Wakabayashi T. Magnetic resonance fluid dynamics for intracranial aneurysms – comparison with computed fluid dynamics. Acta Neurochir. 154, 2012 査読あり

DOI 10.1007/s00701-012-1305-5

2. Matsubara N, Miyachi S, Nagano Y, Ohshima T, Hososhima O, Izumi T, Tsurumi A,

Wakabayashi T, Sano A, Fujimoto H. Evaluation of the characteristics of various types of coils for the embolization of intracranial aneurysms with an optical pressure sensor system. *Neuroradiology* 53: 169-175, 2011 査読あり

3. Matsubara N, Miyachi S, Tsukamoto N, Izumi T, Naito T, Haraguchi K, Wakabayashi T. Endovascular coil embolization for saccular-shaped blood blister-like aneurysms of the internal carotid artery. *Acta Neurochir.* 153: 287-294, 2011 査読あり

4. Ichikawa T, Miyachi S, Izumi T, Matsubara N, Naito T, Haraguchi K, Wakabayashi T, Koketsu N. Fenestration of a supraclinoid internal carotid artery associated with dual aneurysms: case report. *Neurosurgery.* 2011;69:E1005-8 査読あり

5. Miyachi S, Izumi T, Matsubara N, Naito T, Haraguchi K, Wakabayashi T The mechanism of catheter kickback in the final stage of coil embolization for aneurysms: the straightening phenomenon. *Interventional Neuroradiology* 18: 353-360, 2010 査読あり

6. Matsubara N, Miyachi S, Nagano Y, Ohshima T, Hososhima O, Izumi T, Tsurumi A, Wakabayashi T, Sakaguchi M, Sano A, Fujimoto H. A novel pressure sensor with an optical system for coil embolization of intracranial aneurysms. Laboratory investigation. *J Neurosurg.* 111:41-7, 2009 査読あり

〔学会発表〕（計 23 件）

1. 宮地 茂 脳卒中外科における産学官連携によるデバイスの開発
第 4 回名古屋大学医学・バイオ系知財フェア 2011 年 12 月 16 日 名古屋

2. Miyachi S. Neuroendovascular coiling for

unruptured intracranial aneurysms. How I do it with assist technique?

Annual meeting of Korean Society of Intravascular Neurosurgery 2011.12.2 Seoul Korea

3. 宮地 茂 脳動脈瘤塞栓術における adjunctive technique

第 27 回日本脳神経血管内治療学会 CEP セミナー2011 年 11 月 26 日 幕張

4. 宮地 茂 コイル塞栓術の Tips & Tricks - 中盤と後半をどう攻めるか -

第 27 回日本脳神経血管内治療学会 2011 年 11 月 24-26 日 幕張

5. Miyachi S. Coil embolization for cerebral aneurysms using the multiple technique and various coils

WFNS educational course in Mongolia 2011.8.5-8 Ulaanbaatar Mongolia

6. 宮地 茂 脳血管内治療における工学技術の応用

第 34 回生体機能の解明とその応用に関する研究会 2011 年 3 月 18 日 名古屋

7. Miyachi S, Matsubara N, Ohshima T, Hososhima O, Izumi T, Tsurumi A, Kinkori T, Yoshida J, Nagano Y, Sano A, Sakaguchi M, Fujimoto H Automatic coil insertion system - with the aid of the sensor to evaluate the insertion stress- The 31st ABC-WIN meeting 2011.1 15-21, Val d'Isere, France

8. 宮地 茂、本村絢子、泉 孝嗣、内藤 丈裕、原口健一、若林俊彦

内頸動脈前壁動脈瘤に対するコイル塞栓術 第 69 回日本脳神経外科学会総会（2010 年 10 月 27-29 日）福岡

9. 内藤丈裕、宮地 茂、泉孝嗣、松原功明、原口健一、磯田治夫、若林俊彦 MRI を用いた脳動脈瘤血流解析 - 3D-CTA ベースによる CFD との比較

第 69 回日本脳神経外科学会総会 (2010 年 10 月 27-29 日) 福岡

10. 宮地 茂、泉 孝嗣、松原功明、内藤丈裕、原口健一、市川 剛、若林俊彦
治療困難な内頸動脈瘤に対する Advanced technique を用いた血管内治療の適用と問題点

第 16 回日本血管内治療学会総会 (2010 年 7 月 23-24 日) 名古屋

11. Miyachi S, Izumi T, Matsubara N, Ichikawa T, Naito T, Haraguchi K, Wakabayashi T

Mechanism of catheter kickback in the final stage of coil embolization for aneurysms - "straightening phenomenon" -The 29th ABC-WIN meeting (2010.1.10-17) Val d'Isere, France

12. 内藤丈裕、宮地 茂、泉孝嗣、松原功明、原口健一、磯田治夫、寺田理希、若林俊彦
MRI を用いた脳動脈瘤血流解析 3D 再構成画像による CFD との比較

第 25 回日本脳神経血管内治療学会総会 (2009 年 11 月 19-21 日)

13. Miyachi S Advanced technique and tools for neuroendovascular therapy ICCVS09 (9th International Conference on Cerebrovascular Surgery) (2009.11.11-14) Nagoya

14. 宮地 茂、泉 孝嗣、松原功明、内藤丈裕、原口健一、市川 剛、若林俊彦

治療困難な内頸動脈瘤に対する血管内治療の適用と問題点 第 68 回日本脳神経外科学会総会 (2009 年 10 月 14-16 日) 東京

15. 内藤丈裕、宮地 茂、泉孝嗣、松原功明、原口健一、磯田治夫、寺田理希、若林俊彦
MRI を用いた脳動脈瘤血流解析 3D 再構成画像による CFD との比較

第 68 回日本脳神経外科学会総会 (2009 年 10 月 14-16 日) 東京

16. Miyachi S, Ohshima T, Hattori K, Takahashi I, Ishii K, Yoshida J The Risk of Aneurysmal Rupture: The Importance of Position of the Neck Orifice - Assessment Using Computational Flow Simulation

ICS09 (6th international intracranial stent meeting 2009) (2009.8.5-7) Sendai

17. Naito T, Miyachi S, Izumi T, Matsubara N, Haraguchi K, Ichikawa T, Isoda M, Wakabayashi T. Flow dynamics of cerebral aneurysms using Time-resolved 3-dimensional phase-contrast MRI ICS09 (6th international intracranial stent meeting 2009) (2009.8.5-7) Sendai

[図書] (計 2 件) (査読なし)

1. 宮地 茂. 脳動脈瘤塞栓術後のフォローアップ. 脳動脈瘤コイル塞栓術ハンドブック 滝 和郎編 pp.143-148、診断と治療社、2010

2. 宮地 茂. 未破裂脳動脈瘤の血管内手術 —私の戦略. NS Now 9. 無症候性脳外科疾患の治療戦略. pp.50-62, メジカルビュー、寺本 明、新井 一、塩川芳昭、大畑健治編、2010

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮地 茂 (Shigeru Miyachi)

名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：00293679

(2) 研究分担者

内藤 丈裕 (Takehiro Naito)

名古屋大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：10467297 (H21)

(3) 連携研究者 なし