

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 4月31日現在

機関番号：11301
 研究種目：挑戦的萌芽研究
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23659680
 研究課題名（和文）MR エラストグラフィによる非侵襲的頭蓋内圧・コンプライアンス・脳自動調節能評価
 研究課題名（英文）Preliminary experiment for the application of MR elastography for non invasive measurement of intracranial environment
 研究代表者
 中川 敦寛 (NAKAGAWA ATSUHIRO)
 東北大学・病院・助教
 研究者番号：10447162

研究成果の概要（和文）：

本研究の目的はMR elastography (MRE) を用いて頭蓋内圧等の非侵襲的モニタリング法に関する基礎知見を得ることである。模擬生体モデルにおける損傷機序を数値解析、可視化、圧測定で解析し、臨床データと画像所見の比較検討を行った。MRE の撮像条件設定、外部振動条件に関する知見だけでなく、ヒト摘出標本による物性値ライブラリーを開発し、MRE の中枢神経系応用に向け基礎的知見が得られた。

研究成果の概要（英文）：

The purpose of present study is to develop novel minimally invasive method to monitor intracranial pressure, intracranial compliance, and cerebral autoregulation by applying magnetic resonance elastography (MRE) technique, which is emerging application of magnetic resonance imaging (MRI).

The basic experiments for imaging by MRE were conducted using animal traumatic brain injury (TBI) model with known mechanical characteristics. In addition, database for mechanical property (breaking strength and Young's modulus) was developed in both animal model (swine) and human, which would facilitate to validate the data in the future application of MRE.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学

キーワード：物性値 / MR エラストグラフィ / 高エネルギー外傷 / 対側損傷 / 頭部外傷モデル / ヤング率 / 理論解析 / 破断強度

1. 研究開始当初の背景

ICP 亢進は二次性脳損傷の主要な要因であり、その程度と持続時間は転帰に影響する。頭蓋内体積との変化と ICP の関係を示す頭蓋内コンプライアンスは頭蓋内体積の変化に対する緩衝予備能を表わす。たとえば緩衝予備能の低下が認められる場合には、わずかな頭蓋内体積増加に対して ICP は指数関数的に増加する。つまり、頭蓋内コンプライアンスは ICP より鋭敏な指標となり得る。自己

調節能とは一定の圧範囲内において脳血流を概ね一定に維持する制御機構である。抵抗血管は脳灌流圧の変動に対して血管径の変化により脳血流を調節し、体血圧の低下による脳虚血、上昇に伴う過度の脳充血により起こり得る脳損傷を防ぐ機能を果たしている。重症 TBI では多くの症例 (41-87%) において自己調節能の異常、消失が起きており、脳血流は時間経過とともに変動するため前述パラメータのモニタリングは二次侵襲を最

小限に抑えることを目的とした現在の神経集中治療において有用な情報をもたらすと考えられる。現在 ICP モニタリングは TBI 治療の根幹をなしているが、脳実質や脳室内穿刺を要し、一般的に重症 TBI での使用に限定されている。自動調節能も神経集中管理の根幹をなすものであるものの、世界的には Cambridge 大学脳神経外科が開発した ICP 波の slow wave の波形解析から算出する値 (PRx) により経時的変化を捉える方法、あるいは UCSF 脳神経外科が提唱する平均動脈圧と ICP 値の関係から評価方法があるが、新たな機器への多額の投資や専任の技術者を要することから、頭蓋内コンプライアンスの評価と併せ、未だ日常診療で使用可能なモニタリングは存在しない。研究代表者は 2001 年から東北大学流体科学研究所で衝撃波による生体損傷で得られたシーズを応用、展開し手術機器として臨床応用するプロジェクト、また 2008 年から 2 年間は UCSF 脳脊髄外傷センターに Neurotrauma Clinical Fellow として神経外傷分野のトランスレショナルリサーチの研修に従事し、臨床の研究課題として TBI 症例における自動調節能の評価に取り組んできた。前述の現状とこれまでの経験を踏まえ、多くの施設に整備されている MRI を用いた MRI を利用し、これらの情報の非侵襲的モニタリングを行う着想に至った。MRE は生体の力学情報、弾性情報を評価できる非侵襲的な方法としてここ数年急速に開発が進められており、MR 装置内で弾性体を外部から振動を与えながら撮影することにより、局所的な変位を非侵襲的に観察可能とする撮影法である。ICP、頭蓋内コンプライアンス、脳自動調節能と脳の硬さの関連は以前から指摘されるところであり、頭蓋内容積を一定であることに着目し、MRE 情報を圧情報、さらには能自動調節能に関する情報として画像化するといった発想に至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は外傷性脳損傷 (traumatic brain injury: TBI) を中心とした脳神経疾患の病態把握と治療方針決定において重要な情報である頭蓋内圧 (intracranial pressure: ICP)、頭蓋内コンプライアンス、脳自動調節能に関する非侵襲的モニタリング法の開発である。現在 ICP センサーは脳実質、(脳室内)に留置するため、侵襲的であり、適応が重症 TBI に限られる一因となっている。頭蓋内コンプライアンス、あるいは自動調節能に関する情報の重要性は誰もが認めるところであり、30 年以上開発が試みられてきたが、日常臨床で使用可能なモニタリングは開発されていない。本研究では、核磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging: MRI) の新しい応用の一つで、生体の硬さ情報を画像化

する MR elastography (MRE) を用いて前述の 3 つの情報の非侵襲的な画像モニタリングの開発に向けた基礎的知見を得ることを目的とする。

3. 研究の方法

本研究ではラット外傷性脳損傷モデルを作成し、MRE による ICP、頭蓋内コンプライアンス、自動調節能の画像化に関する基礎的知見を得る。具体的には外傷性脳損傷モデルとして確立されている controlled cortical impact (CCI) モデルと研究代表者が主導し、東北大を中心とした国内学際研究グループと米国研究グループ (UCSF / Walter Reed Army Medical Center / Brain Trauma Foundation メンバー) で開発した blast injury モデルを作成、ICP センサーによる ICP モニタリング下に MRE を作成する。前者は臨床的には脳挫傷モデル、後者はびまん性脳腫脹に相当する。ICP は脳損傷後、経時的に変化するため ICP の相違より MRE 上の画像パラメータに差が出るかを検証する。本来 MRE は力学情報、弾性情報を算定するものであるが、頭蓋内は体積が常に一定であるということ及び脳脊髄液と脳実質の力学的特性 (脳脊髄液は非圧縮、脳実質を準非圧縮と仮定する) から、脳実質の力学情報から圧の変動が得ることが可能か、実験的に検証する。また、脳の自動調節能の範囲内に平均動脈圧 (mean arterial pressure: MAP) が存在するかに関しては昇圧剤を用いて MAP challenge test を行い ICP との変動を検討することにより自動調節能の有無を評価が可能であり、自動調節能の有無による所見の相違があるかを検討する。

4. 研究成果

本年度は、脳損傷モデルのプロファイルに関しては、任意の衝撃波を照射後の頭蓋内伝播に関する工学的検討を行った。生体を模擬した多層媒体モデル (ゼラチン (脳)、水 (髄液)、アクリル (頭蓋骨)、空気) の伝播動態を衝撃解析ソフトウェア ANSYS AUTODYN による数値解析、模擬モデル実験での可視化、圧測定を行った。この結果、媒体が複雑化に伴い、水-アクリル界面での反射波到達直後に膨張波が到達することでこの部分での圧力変動は激しくなり、この領域の与える負荷が大きいこと示され、動物実験の結果に合致する所見であった。臨床で得られた自動調節能に関するデータと画像所見の比較検討も行った。MRE に関しては、研究分担者の鷲尾が開発を進め、撮像条件設定、外部振動条件に関して知見が得られ、動物実験での検討を継続した。また、倫理委員会の承認を経て、ヒト脳摘出標本を用いて物性値 (破断強度、ヤング率) ライブラリーを作成しており、標本

の実測値とMR信号値の比較を行い、MREの実用化に向けた成果が得られた。

本研究期間全体としては、頭蓋内コンプライアンス、自動調節能の動物実験におけるプロファイル、ならびに、MREの中樞神経系アプリケーションに向けた基礎的知見が得ることができた。今後は、動物外傷性脳損傷モデルを用いて脳自動調節能の異常を画像化できることに関する非臨床の概念実証を行う予定である。

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 16 件)

1. Nakagawa A, Kumabe T, Ogawa Y, Hirano T, Nakano T, Watanabe M, Yamamoto H, Ohtani K, Satomi S, Takayama K, Tominaga T. Pulsed laser-induced liquid jet: evolution from shock / bubble interaction to neurosurgical application. Shock Waves (2013, in press) 査読有
2. Nakagawa A, Furuya K, Washio T, Mugikura S, Kudo D, Arafune T, Mata Mbemba D, Miyamura N, Tatenno M, Sato T, Karibe H, Kushimoto S, Tominaga T. Hypotension and hypoxia within 72 hours in traumatic brain injury patients: Retrospective analysis of prevalence and impact on hospital discharge death at Japanese tertiary referral hospital. Acta Neurochir (Suppl) (2013, in press) 査読有
3. Nakagawa A, Furukawa H, Kudo D, Abe Y, Sato D, Washio T, Arafune T, Arii M, Yamanouchi S, Kushimoto S, Tominaga T. Chronological analysis in Tohoku University Hospital during the first 72 hours after the Great East Japan Earthquake. IEEE PULSE 4:20-27, 2013. doi: 10.1109/MPUL.2013.2250851 査読有
4. Sato C, Nakano T, Nakagawa A, Yamada M, Yamamoto H, Kamei T, Miyata G, Sato A, Fujishima F, Nakai M, Niinomi M, Takayama K, Tominaga T, Satomi S. Experimental application of pulsed laser-induced water jet for endoscopic submucosal dissection: mechanical investigation and preliminary experiment in swine. Dig Endosc 25: 255-263, 2013 doi: 10.1111/j.1443-1661.2012.01375.x. 査読有
5. Nakagawa A, Manley GT, Gean AD, Armonda R, Ohtani K, Yamamoto H, Takayama K, Tominaga T. Mechanisms of primary blast-induced traumatic brain injury: Insights from shock wave research. 28:

1101-1119, 2011 doi: 10.1089/neu.2010.1442. 査読有

6. Seto T, Yamamoto H, Takayama K, Nakagawa A, Tominaga T. Characteristics of an actuator-driven pulsed water jet generator to dissecting soft tissue. Rev Sci Instrum 82: 055125, 2011 doi: 10.1063/1.3587069. 査読有
7. Ogawa Y, Nakagawa A, Takayama K, Tominaga T. Pulsed laser-induced liquid jet for tumor removal with vascular preservation through the transsphenoidal approach. Pulsed laser-induced liquid jet for tumor removal with vascular preservation through the transsphenoidal approach. Acta Neurochir (Wien) 153: 823-830, 2011 doi: 10.1007/s00701-010-0925-x. 査読有
8. Nakagawa A, Ohtani K, Goda K, Arafune T, Washio T, Hayase T, Tominaga T. Preliminary experiments for investigation on mechanism of contra-coup injury blast-induced traumatic brain injury. Proceedings of the 11th International Symposium on AFI / TFI p. 96-97, 2011 査読有
9. 大谷清伸、中川敦寛、早瀬敏幸、荒船龍彦、鷺尾利克、合田圭介. 生体模擬物質中を伝播する衝撃波現象. 平成 23 年度衝撃波シンポジウム講演論文集 p. 125-126, 2012 査読有
10. ムハマドヒルミビンシャピエン、孫明宇、中川敦寛、富永悌二. 相変化を考慮したレーザー誘起液体ジェットに対するノズル形状の影響. 平成 23 年度衝撃波シンポジウム講演論文集 p137-140, 2012 査読有
11. 中川敦寛、刈部博、古谷桂子、鷺尾利克、荒船龍彦、久志本成樹、富永悌二. 頭部外傷における二次侵襲: 転帰に関する検討と quality assurance. Neuroemergency 17(1): 67-71, 2012 査読有
12. 中川敦寛、富永悌二. 衝撃波による血管病変治療法: 現状と今後の展開. 分子脳血管病 11: 35-39, 2012 査読有
13. 中川敦寛、富永悌二. blast-induced traumatic brain injury (bTBI) と外傷性脳損傷のトランスレーショナルリサーチ. 脳神経外科ジャーナル 20: 896-902, 2011 査読有
14. 石川大樹、孫明宇、中川敦寛、富永悌二. 管壁の弾性変形を考慮したレーザー誘起液体ジェットの数値解析モデルの開発及び液体ジェットの特性評価. 日本機械学会誌 78: 1467-1482, 2012 査読有
15. 古谷桂子、中川敦寛、富永悌二. 頭蓋内圧管理 Brain Nursing 夏季増刊 276-282 2011 査読有

16. 井上昌子、中川敦寛、富永悌二。循環動態 Brain Nursing 夏季増刊 36-41, 2011 査読有

〔学会発表〕(計 28 件)

1. 中川敦寛、大谷清伸、古川宗、荒船龍彦、鷺尾利克、富永悌二。爆風脳損傷の機序解明：頭蓋模擬モデルにおける可視化、圧測定、理論解析。第36回日本脳神経外傷学会 2013年3月8日 ウィンクあいち、名古屋市
2. 中川敦寛、富永悌二。神経・血管温存下に最大限の病変摘出を行う手術用治療器（パルスウォータージェットメス）の開発」文部科学省 橋渡し研究加速ネットワークプログラム 平成24年度成果報告会「イノベーションをマーケットへ」2013年3月2日 丸ビルホール、東京都
3. 中川敦寛、荒船龍彦、鷺尾利克、富永悌二。最大限の病変摘出と術後の機能温存を支援するパルスジェットメス。若手研究者のサイエンストーク。東北大学イノベーションフェア2013 仙台 2013年1月17日 仙台国際センター、仙台市
4. 中川敦寛、小川欣一、隈部俊宏、岩崎真樹、遠藤俊毅、新妻邦泰、荒船龍彦、鷺尾利克、富永悌二。細血管温存下に組織破砕可能なパルスジェットメス：脳腫瘍摘出術への臨床応用。日本放射線腫瘍学会 第25回学術集会 2012年11月24日 東京国際フォーラム、東京都
5. 中川敦寛、小川欣一、石井 雄道、田原 重志、天野 耕作、川俣 貴一、堀口 健太郎、矢野 茂敏、倉津 純一、佐伯 直勝、岡田 芳和、寺本明、富永 悌二。最大限の病変摘出と機能温存の両立を支援するパルスジェットメス：多施設臨床試験 中間報告。日本脳神経外科学会第71回学術総会 2012年10月17日 大阪国際会議場、大阪市
6. Nakagawa A, Furukawa F, Kudo D, Matsumura T, Yamanouchi S, Egawa S, Kushimoto S, Tominaga T. How to continue functioning as Disaster Base Hospitals? Lessons from Great East Japan Earthquake and implications toward future preparedness. 8th APRU Research Symposium on Multi-hazards around the Pacific Rim. Tohoku University, Sendai. 2012.9.21
7. Nakagawa A, Ohtani K, Goda K, Arafune T, Washio T, Hayase T, Tominaga T. Propagation of Shock Wave within Complex Biomaterial Layer: Implications for the Mechanism Blast-Induced Traumatic Brain Injury. 9th International Conference on Flow Dynamics. Sept 20 ホテルメトロポリタン仙台、仙台市
8. 中川敦寛。頭部外傷 高齢者社会とどう向き合うか。(社)日本脳神経外科学会市民

公開講座「脳の病気と脳神経外科」 2012年9月1日 長陵会館、仙台市

9. 中川敦寛、古谷桂子、鷺尾利克、宮村奈美子、麦倉俊二、Daddy Matas、工藤大介、荒船龍彦、久志本成樹、富永悌二。外傷性脳損傷受傷早期の二次侵襲・栄養と退院時転帰に関する検討。第26回東北救急医学会総会・学術集会 2012年6月30日 仙台国際センター、仙台市
10. Nakagawa A, Furukawa H, Abe Y, Kudo D, Washio T, Arafune T, Sato D, Konishi R, Yamanouchi S, Kushimoto S, Tominaga T. How to maintain function as disaster control hospital? - Lessons from the chronologies of Great East Japan Earthquake at 14 designated hospitals for disaster control and Miyagi Prefecture Survey - BASIC Weekly Seminar at SFGH. University of California, San Francisco June 7, 2012 (San Francisco, CA)
11. Nakagawa A, Furukawa H, Abe Y, Kudo D, Washio T, Arafune T, Sato D, Konishi R, Yamanouchi S, Kushimoto S, Tominaga T. How to maintain function as Disaster Control Hospital? - Lessons from the chronologies of Great East Japan Earthquake at 14 designated hospitals for Disaster Control and Miyagi Prefecture Survey-. カリフォルニア州地震安全委員会 2012年6月5日 カリフォルニア州議事堂、Sacramento, CA
12. 中川敦寛、小川欣一、隈部俊宏、岩崎真樹、鷺尾利克、荒船龍彦、孫明宇、仲井正昭、新家光雄、富永悌二。最大限の病変摘出と機能温存を両立するパルスジェットメス - 脳外科顕微鏡手術への臨床応用。第51回日本生体医工学学会大会 2012年5月10日
中川敦寛。重症頭部外傷の管理。第35回日本脳神経外傷学会 脳神経外科教育セミナー 2012.3.10 学術総合センター 東京
13. 中川敦寛、古谷桂子、鷺尾利克、宮村奈美子、麦倉俊二、Daddy Matas、工藤大介、荒船龍彦、久志本成樹、富永悌二。外傷性脳損傷受傷早期の二次侵襲・栄養管理。第35回日本脳神経外傷学会 2012.3.9 学術総合センター、東京都
14. 中川敦寛、古川宗、阿部喜子、工藤大介、遠藤智之、山内聡、久志本成樹、富永悌二。激甚災害被災直後の基幹医療施設における対応の全容：東北大学病院 第49回 日本人工臓器学会大会 2011.11.27 都市センターホテル 東京
15. Nakagawa A, Furuya K, Washio T, Mugikura S, Kudo D, Arafune T, Mata Mbemba Daddy, Miyamura N, Tateno M, Sato T, Karibe H, Kushimoto S, Tominaga T. Hypotension and hypoxia within 72 hours in traumatic brain injury patients: Retrospective

analysis of prevalence and impact on hospital discharge death at Japanese tertiary referral hospital. XV International Conference on Brain Edema and Cellular Injury 2011.11.24 Nichidai Kaikan, Tokyo

16. 中川敦寛、工藤大介、阿部喜子、遠藤智之、古川宗、山内聡、久志本成樹、富永悌二 震災報告・東北大学病院 一震災直後から情報通信の復旧まで：ヒトとモノのながれ—東北大学電気・情報 東京フォーラム 2011 2011.11.18 学術総合センター 東京

17. Nakagawa A, Ohtani K, Goda K, Arafune T, Washio T, Hayase T, Tominaga T. Preliminary Experiments for Investigation on Mechanism of Contra-Coup Injury in Blast-Induced Traumatic Brain Injury. 11th International Symposium on AFI / TFI 2011.11.10 Metropolitan Hotel, Sendai

18. 中川敦寛、荒船龍彦、鷺尾利克、中野徹、古谷桂子、齊藤茜、館野美沙子、久志本成樹、富永悌二。爆風による脳損傷研究：機序解明と機器開発へのトランスレーショナルリサーチ 第 39 回日本救急医学会学術総会 2011.10.20 京王プラザホテル

19. 中川敦寛、刈部博、古谷桂子、鷺尾利克、表倉俊司、館野美沙子、宮村奈美子、久志本成樹、富永悌二。外傷性脳損傷のプレホスピタルケアから集中治療早期の転帰悪化因子の検討：転帰改善に向けた多職種チームによる取り組み、データベース。第 70 回日本脳神経外科学会総会 2011.10.14 パシフィコ横浜

20. 中川敦寛、齊藤竜太、富永悌二。脳神経外科領域における機器開発研究の現状と課題。東北大学金属材料研究所共同研究ワークショップ 日本バイオマテリアル学会東北地域講演会 次世代金属系バイオマテリアル開発の新たな展開。2011.9.29 東北大学金属材料研究所講堂

21. 中川敦寛、工藤大介、阿部喜子、遠藤智之、古川宗、山内聡、久志本成樹、富永悌二。東北大学病院 / 高度救命救急センター72 時間の記録 - 次の「想定外」を想定する ポストン日本人研究者会特別講演 (講演 招待) 2011.9.2 Harvard 大学公衆衛生学大学院, Boston, MA, United States

22. Nakagawa A, Furukawa H, Abe Y, Kudo D, Yamanouchi S, Kushimoto S, Tominaga T. Clues to deal with “unexpected” disaster and huge mismatching during the first 72 hours: Lessons from the chronologies. IEEE EMBC (シンポジウム招待) 2011.9.1 Boston, MA, United States

23. 中川敦寛、工藤大介、阿部喜子、遠藤智之、古川宗、山内聡、久志本成樹、富永悌二。東北大学病院 / 高度救命救急センター72 時

間の記録 - 次の「想定外」を想定する - 国際モダンホスピタルショウ 2011 ホスピタルショウカンファレンス (講演 招待) 2011.7.13 東京ビッグサイト

24. 中川敦寛、富永悌二。衝撃波のトランスレーショナルリサーチ - 臓器損傷研究から機器開発まで - 平成 22 年度「衝撃波学際応用研究 寄付講座部門」成果発表講演会 2011.6.15 東北大学流体科学研究所

25. Nakagawa A, Teiji Tominaga. Mechanisms of blast-induced traumatic brain injury (bTBI): Insight from shock wave research. Translational research at Tohoku University. Invited lecture, Miami Project to Cure Paralysis (講演 招待) 2011.6.9 University of Miami, Miami, FL, United States

26. Nakagawa A, Kudo D, Abe Y, Endo T, Furukawa H, Yamanouchi S, Kushimoto S, Tominaga T. Eastern Japan Great Earthquake. Insight form chronology during first 72 hours. Preparing for next coming “unexpected”. Disaster Preparedness meeting, (講演 招待) 2011.6.7 Palo Alto City Chamber Hall, Palo Alto CA, United States

27. 中川敦寛、工藤大介、阿部喜子、遠藤智之、古川宗、山内聡、久志本成樹、富永悌二。M 9.0 東北大学病院高度救命救急センター72 時間の記録 - 次の「想定外」を想定するために何を学び、何を準備するか - 第 52 回 JBC フォーラム 緊急企画 LSJ / JTPA / JBC 合同フォーラム (講演 招待) 2011.6.7 Li Ka Shing Center, Stanford University, Palo Alto, CA, United States

28. 中川敦寛、久志本成樹、富永悌二。東日本大震災報告 - 医療を支援するテクノロジーとシステム提案に関するこれまでの取り組みと併せて - 千葉大学フロンティアメディカル工学研究開発センター医工学研究会 (講演 招待) 2011.5.27 千葉大学病院

[その他]

ホームページ等

分野横断型医工学連携プラットフォーム **BASIC** <http://basic.umin.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中川 敦寛 (NAKAGAWA ATSUHIRO)

東北大学・病院・助教

研究者番号：10447162

(2) 研究分担者

鷺尾 利克 (WASHIO TOSHIKATSU)

独立行政法人 三郷技術総合研究所・

ヒューマンライフテクノロジー研究部門
・主任研究員
研究者番号：40358370

荒船 龍彦 (ARAFUNE TATSUHIKO)
東京大学・工学研究科・助教
研究者番号：50376597