

平成 29 年 5 月 29 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461836

研究課題名(和文) 超高磁場7テスラMRI流体・透過性解析による脳小血管病の早期診断法の開発

研究課題名(英文) Computational fluid dynamics analysis of cerebral small vessel disease using ultrahigh field magnetic resonance imaging

研究代表者

佐々木 真理 (Sasaki, Makoto)

岩手医科大学・医学部・教授

研究者番号：80205864

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：動脈硬化性病変の画像診断の進歩は著しいが、脳小血管病の画像診断技術は未確立である。本研究では7T超高解像度MRAと数値流体力学解析を組み合わせ、脳梗塞における穿通動脈の軽微な変化を検出することで、脳小血管病の高精度診断技術の確立を試みた。基底核領域の急性期非心原性脳梗塞患者45例に対し7T高解像度MRAを撮像し、レンズ核線条体動脈(LSA)を含む血管形状モデルを作成して数値流体解析を行い、壁せん断応力(WSS)を算出した。LSA梗塞患者における患側LSAのWSSは健側に比し有意な低値を示したが、中大脳動脈では差異を認めなかった。LSAの流体力学的特性が脳小血管病と関連していることが示された。

研究成果の概要(英文)：We performed computational fluid dynamics (CFD) analysis of lenticulostriate arteries (LSAs) in patients with non-cardioembolic acute stroke patients using high-resolution magnetic resonance angiography at 7T. We found that wall shear stress (WSS) and other related metrics of the LSAs ipsilateral to the infarct in the LSA territory were lower than those of the contralateral LSAs. In contrast, these metrics of the proximal middle cerebral artery (pMCA) showed no substantial differences between ipsilateral and contralateral sides. Further, in the patients with infarct in the non-LSA territory, the metrics of LSA and pMCA showed no apparent laterality. These results suggest that impaired WSS and other CFD metrics of the perforating arteries are closely related to infarct generation by small vessel disease. The CFD method we established is considered a promising technique for evaluating progression of small vessel disease and risks of stroke events.

研究分野：神経画像診断学

キーワード：超高磁場MRI 磁気共鳴血管造影 流体解析 脳小血管病 レンズ核線条体動脈

1. 研究開始当初の背景

近年、大動脈・冠状動脈・頸部頸動脈の血管病変を対象とした画像診断は急速に進歩し、CT・MRI・超音波を用いることで、狭窄・石灰化・粥腫などの動脈硬化性変化の存在・広がり・性状について詳細な情報を取得することが可能となり、治療戦略の決定や患者予後向上に貢献している。一方で、頭蓋内穿通動脈などの微細血管病変に対する画像診断技術は未だ確立していない。

脳血管病変として最近注目されているものに脳小血管病(small vessel disease)がある。脳小血管病は、穿通動脈や髄質動脈などの脳微細血管病変によって生じる一連の病態の総称である。主因はおもに高血圧であり、病理学的には微細血管の lipohyalinosis, fibrinoid necrosis などが主病変で、脳卒中イベントのみならず認知症や高齢者うつ病の強力な危険因子であることが明らかとなっている。MRI 画像上は、無症候性ラクナ梗塞、無症候性大脳白質病変、無症候性微小出血といった中間表現型として間接的に捉えられ、高度な場合は種々のイベントのリスクであることが知られている。

脳小血管病の病態機序は未だ不明の点が多い。高血圧による小動脈・細動脈への流体力学的効果や毛細血管の脳血液関門機能への影響が想定されているが、これらを直接可視化・定量化する手法は現時点では存在しない。脳小血管病に対する早期診断・早期治療介入の必要性が叫ばれる今、脳小血管病の高精度早期診断技術の確立が急務である。

一方我々は、本学の最新鋭超高磁場 7 Tesla (7T) MRI を用い、超高解像度 3D-TOF MRA に部分磁化移動パルスを組み合わせた独自の 3 次元微細血管イメージング法を新たに開発した。本法を用いることで従来不可能であったレンズ核線条体動脈(lenticulostriate artery, LSA)などの微細血管構造を明瞭に描出することが可能となった。また、高性能計算(high performance computing, HPC)環境が整備され、高速数値流体力学解析(computational fluid dynamics, CFD)を実施することが可能となり、超高解像度 MRA の微細動脈の解析を行う環境がほぼ整っている。

2. 研究の目的

本研究では、超高磁場 7T MRI による独自の超高解像度脳血管撮像法と高精度 CFD 解析法を用いて、高齢者における穿通動脈などの脳小血管における流体力学的変化の定量解析法を開発し、脳小血管病による微細脳血管変化の無侵襲可視化法を確立するとともに、脳卒中イベントとの関連を明らかにし、早期診断バイオマーカーとしての意義を明らかにすることを目的とする。

本研究課題と同様の研究は国内外ともに現在まで存在しない。無症候性脳病変のような中間表現型としての画像所見に満足せず、7T MRI による超高精細画像と最新の解析技

術を用いて脳小血管病の主病変である穿通動脈の流体力学的変化を直接検出しようとする点が独創的である。それによって、従来不可能であった脳小血管病の早期主病変診断技術を世界に先駆けて確立する点が本研究の大きな特徴である。

本研究によって、脳小血管病における小血管の軽微な異常の早期検出が可能となり、病変進行の予測、適切な早期治療戦略の決定、脳卒中イベントの予測、高次脳機能・精神機能低下の予防、患者予後の向上に寄与することができる。我々の手法は脳小血管病に限らず動脈硬化やや血管炎症などにも応用可能であり、汎用的な微細血管病変イメージングの次世代スタンダードとなることが期待され、今後急速に進歩することが予想される高磁場 MRI の要素技術の一つとして重要な役割を果たす可能性がある。

3. 研究の方法

本研究では、7T MRI を用いた独自の高精細脳小血管形態機能イメージングを用い、以下の方法で研究を進めた。

(1) 対象

本学神経内科を受診した基底核・放線冠の穿通枝領域の急性期非心原性脳梗塞患者で主幹動脈に有意狭窄(TOSS 基準 50%以上)の無い者 45 名(男性 33 名、女性 12 名、年齢 37-82 歳[中央値 66 歳]、患側右 19 例、左 26 例)を前向きに登録した。

(2) 装置・撮像

7T MRI 装置 (Discovery MR950, GE Healthcare)と頭部用 QD 送信 32 チャンネル受信コイル(Nova Medical)を用い、頭蓋内動脈の部分磁化移動パルス併用 3D-TOF MRA を以下の条件で撮像した(撮像時間 15 分)。

repetition time (TR)/echo time (TE), 14/3.4 ms; flip angle, 15 degree; field of view (FOV), 12 cm; reconstruction matrix size, 512×320; slice thickness, 0.60 mm; reconstruction voxel size, 0.23×0.23×0.30 mm after zero-fill interpolation (ZIP) ; number of slices, 192; number of excitations (NEX), 2.

撮像は、発症後 3-25 日 (中央値 11 日)に実施された。

(3) CFD 解析

まず、形状抽出ソフトウェア(Mimics Innovation Suite 17.0, Materialize)を用いて、中大脳動脈水平部(M1)と LSA を含む微細動脈の 3 次元形状を抽出し、メッシュモデル作成ソフトウェア(ICEM CFD 14.5, ANSYS)を用いて、四面体と角柱プリズムで構成されるメッシュモデルを生成した。

次いで、HPC システムと CFD 専用ソフトウェア(FLUENT 14.5, ANSYS)を用いて、Navier-Stokes 方程式・連続方程式($\rho = 1.056 \times 10^3 \text{ kg/m}^3$; $\mu = 3.5 \times 10^{-3} \text{ Pa}\cdot\text{s}$)による 3 サイクル非定常流体解析を実施した。境界条件は、内頸動脈の入力は正規化拍動流、前・中大脳動脈の出力は時間非依存とした。

(4) データ解析

動脈の3次元形状より患側・対側のM1, LSAのROIを作成し、ROI毎のwall shear stress (WSS), WSS gradient (WSSG), mass flow rate (MFR)のROI内平均値を算出した。

2名の放射線科専門医が、患側LSAについて梗塞の責任血管か否かを元画像を用いて視覚的に判定した。また、梗塞の領域についてLSA領域か非LSA領域(前脈絡動脈領域、視床穿通枝領域、Heubner反回動脈領域、長島皮質動脈領域)かを判定した。さらに、梗塞最大径を計測し、ラクナ梗塞(<15mm)と非ラクナ梗塞(≥15mm)に分類した。

M1, LSAのWSS, WSSG, MFRの患側・健側間差異をMann-Whitney testまたはWilcoxon signed rank testにて検定した。また、その識別能を受動者動作特性(ROC)解析によって評価した。

(5) 倫理的配慮

本研究は、本学倫理委員会(H24-68)の承認を得、全患者からインフォームドコンセントを得た上で実施した。

4. 研究成果

(1) 脳微細動脈解析法と評価指標の確立

7T超高解像度MRAを元に四面体と角柱の混合メッシュモデルを作成することによって、LSAのCFD解析を初めて実施可能とした。また、非正常流解析を最適化することで、LSAのWSS, WSSG, MFRの算出に初めて成功した。さらに、LSAのCFD指標のROI解析法を初めて確立した。

(2) 脳梗塞における微細流体力学変化の解明と発症予測指標の確立

45例中MRI検査が閉所恐怖症のため実施できなかった1例、得られた画像が体動アーティファクトのため不良であった5例を除いた39例(患側左21例、右18例)についてCFD解析を実施した(図1)。

LSA領域梗塞群(24例)では、患側LSA(責任血管・非責任血管含む)のWSS, MFR (2.36 ± 0.86 Pa, $6.29 \pm 3.87 \times 10^6$ kg/s [median \pm IQD])は健側(3.44 ± 1.57 Pa, $8.56 \pm 8.47 \times 10^6$ kg/s)に比し有意に低下していたが($p = 0.04$)、M1では差異を認めなかった($p = 0.26-0.83$)(図2)。ROC解析によるWSS, MFRの患側予測能の曲線下面積は0.61, 0.62、感度/特異度は0.52/0.78, 0.35/0.90であった。

一方、非LSA領域梗塞群(15例)では、LSA, M1のWSS, WSSG, MFRは患側と健側で差異を認めなかった($p = 0.10-0.98$)。

なお、ラクナ梗塞群におけるLSAのWSS (2.08 ± 0.58 Pa)は非ラクナ梗塞群(2.81 ± 1.06 Pa)に比し低下傾向を示した($p = 0.09$)。

以上のことから、LSA領域の梗塞では患側LSAのWSS, MFRが選択的に低下しており、特にラクナ梗塞例にて低下が顕著であることが明らかとなった。また、WSSとMFRの低下は梗塞側を高い特異度で予測可能であることが示された。

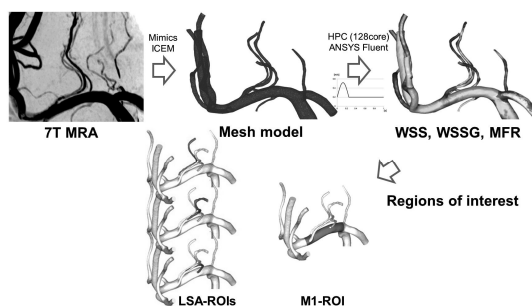


図1 LSAのCFD解析とROI計測

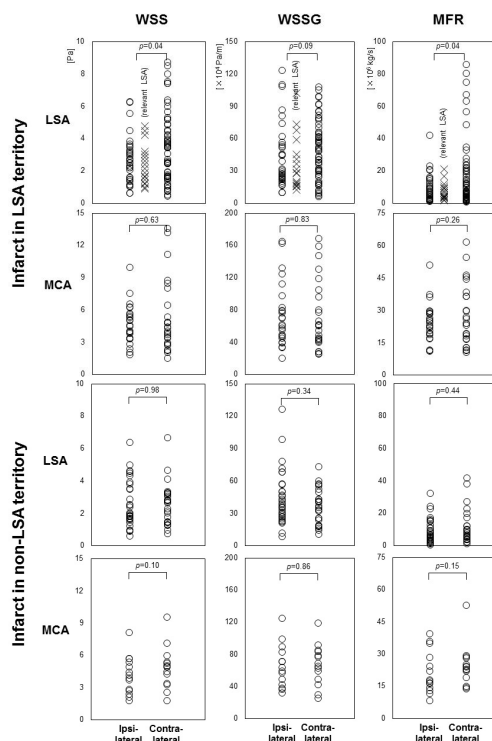


図2 脳梗塞におけるLSAのCFD指標

本研究によって、脳梗塞患者における脳微細動脈の流体力学的変化を捉えることに初めて成功した。

一般に、WSS, MFRの低値は動脈硬化や血管炎症のリスクであることが知られている。本研究によって、LSA自体におけるWSSやMFRの低値が脳小血管病に起因すると考えられる脳梗塞の発症に関連していることが明らかとなり、脳微細動脈の流体力学的特性が脳小血管病の誘因の一つとなっていることが示唆された。

今回の研究では、WSS, MFRの梗塞側予測能は必ずしも十分なものではなかった。今後、7T超高解像度MRAの分解能の向上や形状抽出法、メッシュモデル作成法、CFD解析法の改善によって、診断精度の更なる向上が期待される。今回確立した手法は、今後の脳小血管病の発症リスク指標の一つとして有望と考えられる。

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 1件)

- 1) 佐々木真理. 先端 MRI 技術の脳ドックへの応用の可能性と課題. 日本脳ドック学会報 2(2):3-6, 2016年9月

[学会発表](計 18件)

- 1) 佐々木真理. 超急性期脳虚血の画像診断. 第42回日本脳卒中学会、2017年3月16日、大阪
- 2) 佐々木真理. 大脳白質病変・未破裂脳動脈瘤のクラウド診断支援システム. 第42回日本脳卒中学会、2017年3月16日、大阪
- 3) 佐々木真理. 脳神経 MRI の新たな可能性. 第40回日本脳神経 CI 学会、2017年3月3日、鹿児島
- 4) Sasaki M. Stroke imaging using ultrahigh field MRI. 13th International Symposium on Thrombolysis Thrombectomy and Acute Stroke Therapy (TTST2016)、2016年11月1日、神戸
- 5) 森太志、亀田浩之、原田太以佑、大庭英樹、寺山靖夫、山下典夫、佐々木真理. 7 Tesla 高解像度 MRA による急性期脳梗塞患者におけるレンズ核線条体動脈の数値解析. 第43回日本磁気共鳴医学会大会、2015年09月10日、東京
- 6) 森太志、佐々木真理、亀田浩之、石田藤磨、名取達徳、宮澤晴奈、大庭英樹、原田太以佑、山下典夫、寺山靖夫. 7Tesla 高解像度 MRA による急性期脳梗塞におけるレンズ核線条体動脈の数値流体力学解析. 第41回日本脳卒中学会総会(STROKE2016)、2016年04月15日、札幌
- 7) 森太志、佐々木真理、亀田浩之、石田藤磨、名取達徳、宮澤晴奈、大庭英樹、原田太以佑、山下典夫、寺山靖夫. 7Tesla 高解像度 MRA を用いた急性期脳梗塞におけるレンズ核線条体動脈の数値流体力学解析. 第23回東北脳循環カンファランス、2016年11月19日、仙台
- 8) 佐々木真理. 急性期脳梗塞の画像診断 update. 第32回日本脳神経血管内治療学会、2016年11月24日、神戸
- 9) 佐々木真理. 超急性期脳虚血画像診断の現状と課題. 第75回日本脳神経外科学会、2016年10月1日、福岡
- 10) 佐々木真理. 脳血管解剖の画像化はどこまで可能か. 第36回日本脳神経外科コンgres、2016年5月21日、大阪
- 11) Sasaki M. Perfusion imaging: basic principles and clinical applications. 20th International Conference on Flow Dynamics、2015年10月27日、仙台

- 12) 佐々木真理. 7 Tesla MRI の現状と可能性. 第51回日本医学放射線学会秋季臨床大会、2015年10月4日、盛岡
- 13) 佐々木真理. 臨床 MRI 近未来展望. 第18回日本臨床脳神経外科学会、2015年7月18日、神戸
- 14) Mori F, Kameda H, Harada T, Ohba H, Terayama Y, Yamashita F, Sasaki M. Computational fluid dynamics analysis of lenticulostriate arteries in patients with acute ischemic stroke using 7-T high-resolution magnetic resonance angiography. Congress Secretariat of the 10th Asian Oceanian Congress of Neuroradiology (AOCNR 2015)、2015年6月11日、福岡
- 15) 佐々木真理. 超急性期脳梗塞画像診断を議論する—神経放射線科の立場から—. 第56回日本神経学会、2015年5月21日、新潟
- 16) 佐々木真理. 高磁場 MRI による脳画像診断の新しい展開. 第15回日本脳神経核医学研究会、2014年11月8日、大阪
- 17) 佐々木真理. 超高磁場 MRI の現状と将来. 第55回日本神経学会、2014年5月23日、福岡
- 18) 佐々木真理. 急性期脳梗塞の画像診断. 第34回脳神経外科コンgres、2014年5月18日、横浜

[図書](計 0件)

[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

6. 研究組織

(1)研究代表者

佐々木真理 (SASAKI, Makoto)
岩手医科大学・医学部・教授
研究者番号: 80205864

(2)研究分担者

寺山 靖夫 (TERAYAMA, Yasuo)
岩手医科大学・医学部・教授
研究者番号: 70146596
山下 典生 (YAMASHITA, Fumio)
岩手医科大学・医学部・講師
研究者番号: 90628455

(3)連携研究者

該当無し

(4)研究協力者

該当無し