

令和元年6月10日現在

機関番号：31201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K20024

研究課題名(和文) MRAを用いた数値流体力学解析による未破裂脳動脈瘤の無侵襲予後予測法の確立

研究課題名(英文) Development of non-invasive prognostic prediction on computational fluid dynamics using MR angiography in unruptured cerebral aneurysm

研究代表者

森 太志 (Mori, Futoshi)

岩手医科大学・医歯薬総合研究所・ポスト・ドクター

研究者番号：20633556

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、3テスラMRAを用いたCFD解析による未破裂脳動脈瘤の無侵襲予後予測法を確立するために、ゴールドスタンダードであるCTAによるCFD解析との精度検証を行い、破裂指標である壁せん断応力(WSS)とWSSの空間勾配(WSSG)が3テスラMRAによるCFD解析による脳動脈瘤破裂予測に利用可能であることを明らかにした。今後、脳ドックにおける診断と組み合わせることで、未破裂脳動脈瘤の経時変化を高精度かつ無侵襲に診断する革新的基板の確立に大きく寄与することが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳動脈瘤による破裂リスク予測のCFD解析には、元画像にCTAを用いることがゴールドスタンダードであったが、本研究によってMRAによるCFD解析がCTAによる結果と同等の結果が得られたことから、脳動脈瘤に対する無侵襲なMRAによる解析が可能であることを示すことができた。

脳動脈瘤は、破裂するとくも膜下出血を引き起こす非常に重篤な疾患であり、その多くが破裂することによって初めて分かることが多かった。昨今、日常検診や脳ドックなどで破裂する前に発見されることが多くなり、日常的に撮像されるMRA画像からCFD解析ができれば、無侵襲な破裂リスク予測が可能になり、社会的意義は非常に大きいと考える。

研究成果の概要(英文)：We investigated whether CFD metrics obtained from 3T MRA are comparable to those from CTA regarding unruptured cerebral aneurysm. Wall shear stress and wall shear stress gradient values obtained from MRA showed excellent correlations/agreements with those from CTA, indicating that 3T MRA can be applicable for CFD analyses of unruptured cerebral aneurysm. The combination of brain dock and daily examination and CFD analysis can be used to establish the innovation technique for highly accurate and non-invasive prognostic prediction in the change of unruptured cerebral aneurysm.

研究分野：数値解析

キーワード：数値流体力学解析 未破裂脳動脈瘤 磁気共鳴血管画像 壁せん断応力

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脳動脈瘤の破裂によって引き起こされるくも膜下出血は予後不良であり、予防法の確立が急務といわれている。未破裂脳動脈瘤は、磁気共鳴血管造影(magnetic resonance angiography, MRA)による検診などで発見可能であるが、発見できたとしても経時変化を予測することは容易ではない。一般的に、年齢、性別、血圧、喫煙、脳動脈瘤の大きさ、部位、多発、ブレブ、dome/neck aspect 比、親血管に対するサイズ比などが破裂危険因子として知られており、特に径 7mm 以上の瘤は外科的治療が推奨されている。一方で、径が 7mm 未満の脳動脈瘤においても部位や瘤形態によっては破裂リスクが高いことが報告されているが、従来の指標の破裂予測精度は十分ではなく、治療適応基準は確立されていない。

近年、数値流体力学(computational fluid dynamics, CFD)解析を用いた種々の血管病変に対する生体力学シミュレーションの臨床応用が試みられている。中でも壁せん断応力(wall shear stress, WSS)に関連する指標が動脈瘤や動脈硬化の発生・進行に関連していることが注目されている。脳動脈瘤においても、WSS や壁せん断応力の空間勾配(WSS gradient, WSSG)の低値、振動せん断指数(oscillatory shear index, OSI)の高知が瘤破裂や増大に関連していることが報告されている。

脳動脈瘤の CFD 解析では、元画像に CTA を用いるのがゴールドスタンダードとされている。CTA は、空間解像度とコントラスト分解能が高いため高精度の血管モデル形状を構築することができる反面、放射線被曝や造影剤副作用のリスクがあるため、検診などで広くおこなうことは現実的ではない。一方で、MRA は X 線や造影剤が不要で無侵襲ではあるが、空間分解能が十分ではなく、乱流の影響で瘤や親血管の信号値の低下や信号値の低下を防ぐためにマルチスラプ法で撮像したとしても境界面での歪みや段差が生じることにより、構築する血管モデル形状が不正確となる危険があったため、MRA は CFD 解析には不適切と考えられてきた。近年、高磁場 3 テスラ MRI 装置の登場や装置の性能向上によって MRA の画質は大幅な改善がみられたが、MRA による脳動脈瘤の CFD 解析は未だほとんど試みられていない。

2. 研究の目的

本研究では、1.5 テスラ MRI 装置に比べて画質向上が著しい 3 テスラ MRA 画像を用いて CFD 解析をおこない、脳動脈瘤破裂に関連する指標についてゴールドスタンダードである CTA との結果と同等であるかどうか明らかにする。また、MRA による未破裂脳動脈瘤の無侵襲・高精度な CFD 解析技術を確立し、脳動脈瘤の破裂リスク予後予測指標としての意義を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 3 テスラ MRA による未破裂脳動脈瘤の正確な血管モデル構築法の確立

CFD 解析を用いた様々な血管の解析が行われており、その多くは元画像に空間解像度の高い CT 血管造影(CT angiography, CTA)が用いられることがゴールドスタンダードである。CTA と MRA から構築された血管形状を比較するため、既設にある 3 テスラ MRI において、3D-time of flight (TOF) MRA($0.47 \times 0.47 \times 0.5 \text{mm}^3$)と 64 列マルチスライス CT 装置において造影 CTA($0.21 \times 0.21 \times 0.5 \text{mm}^3$)を撮像した。MRA は、流れが乱れることによって信号が低下することから、RF パルスによる飽和を防ぎ MRA を高画質にする目的で tilted optimized non-saturated excitation(TONE)と magnetization transfer contrast (MTC) パルスを印可した。それぞれの画像から血管モデル形状作成ソフトウェア(Mimics Innovation Suite)を用いて脳動脈瘤を含む血管の血流領域を抽出し、血管モデル形状を構築する。構築した血管モデル形状を volume rendering 法にて可視化し、CTA の血管モデル形状との差異を視覚的に比較検討し、MRA による血管モデル形状の誤差を定量評価した。また、空間的な特徴量を評価するため医療画像解析ソフトウェア Pmod を用いて、CTA 画像に MRA 画像に初期位置をマニュアルで合わせ、脳動脈瘤を中心に領域($25 \times 25 \times 25 \text{mm}^3$)を設定し normalized mutual information によって自動位置合わせを行い、3次元画像解析ソフトウェア 3D slicer を用いて瘤形状のみを抽出し、Dice 係数を算出した。

(2) 3 テスラ MRA による未破裂脳動脈瘤の CFD 指標の精度検証

径が 10mm 未満でかつ破裂リスクが比較的高いとされる UCAS スコア 4 点以上の未破裂脳動脈瘤を有し 3 テスラ MRA と造影 CTA を連続撮像した 64 症例 81 脳動脈瘤を対象とした。CFD 解析の前処理として、MRA と CTA 画像から血流領域を抽出し脳動脈瘤を含む血管モデルを構築した。次に、構築した血管形状モデルに対して、壁面付近に境界層を用いたハイブリッド計算格子を生成した。計算格子生成後、既設にあるハイパフォーマンスクラスタシステムと ANSYS Fluent を用いて、計算条件として、流入である内頸動脈には拍動パルス*を与え、流出は、圧力 0 Pa とし、壁面は、no-slip で剛体として、3cycle の非定常流解析をおこなった。

CFD データ解析として、脳動脈瘤部分に関心領域を設定し、CFD 解析において脳動脈瘤の破裂リスク指標として広く用いられる WSS と WSSG, OSI について平均値を算出し、MRA と CTA 間で比較検討をおこなった。

4. 研究成果

(1) 3 テスラ MRA による未破裂脳動脈瘤の正確な血管モデル構築法の確立

構築した血管モデル形状の MRA と CTA 間における瘤形状の差異は、視覚的にはよい一致が

見られた。また、脳動脈瘤を定量的に評価するために表面積と体積を算出し、その級内相関係数(ICC)と相関係数は、0.97 以上と極めて高い一致率と強い相関が見られた(図 1)。このとき、Dice 係数は、0.62–0.97[中央値: 0.87]であり、Dice 係数が 0.7 以下の 4 症例内 3 症例の瘤径は、7mm 以上であった。

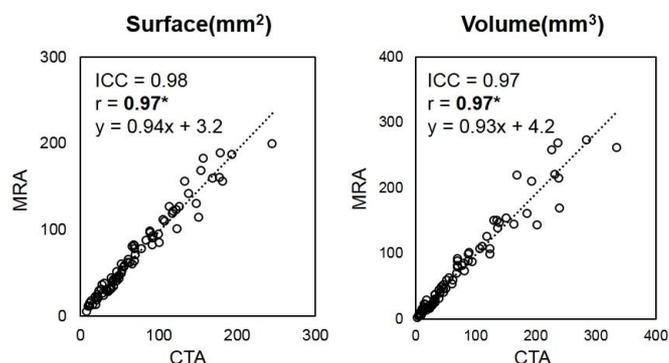


図 1 瘤形状における表面積と体積の CTA と MRA の関係

(2) 3 テスラ MRA による未破裂脳動脈瘤の CFD 指標の精度検証

左中大脳動脈分岐部に未破裂脳動脈瘤が見られた症例において、CTA と MRA における WSS, WSSG, OSI 分布を図 2 に示す。CTA と MRA から構築された瘤形状に違いは見られるが、WSS, WSSG, OSI 分布は視覚的に同様の所見を示していることが分かった。図に示す代表症例では、瘤上部(front)および瘤下部の膨らみ部分(Back)において、WSS および WSSG の低値、OSI の高値がどちらのモダリティーにおいても確認することができた。

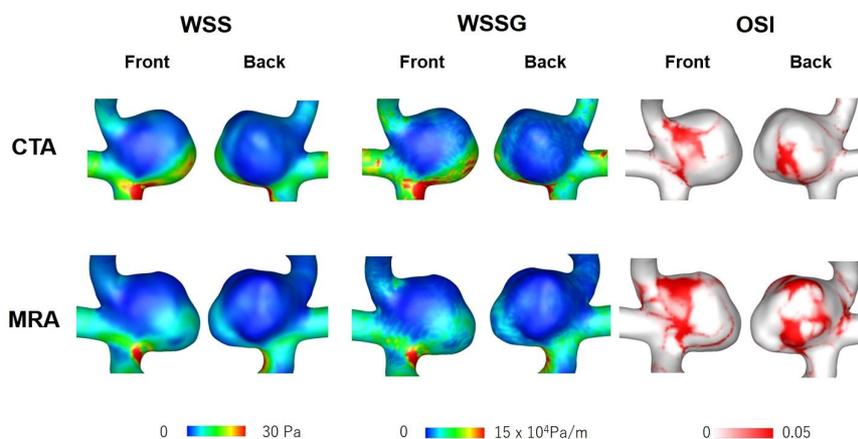


図 2 中大脳動脈分岐部に瘤が見られた症例での CTA と MRA 間における各 CFD 指標の分布図

MRA と CTA 間における各 CFD 指標の級内相関係数(ICC)と相関係数(r)を図 3 に示す。WSS と WSSG は、MRA と CTA 間でよい一致率と有意な相関が見られ、特に WSS では ICC=0.75, r=0.79, 回帰直線 $y=0.66x+1.1$ と最も良好であった。一方で、OSI は ICC=0.37, r=0.37, 回帰直線 $y=0.29x+0.01$ と一致率および相関とも不良であった。このことから、WSS と WSSG については 3 テスラ MRA による CFD 解析に適用可能であることが示された。

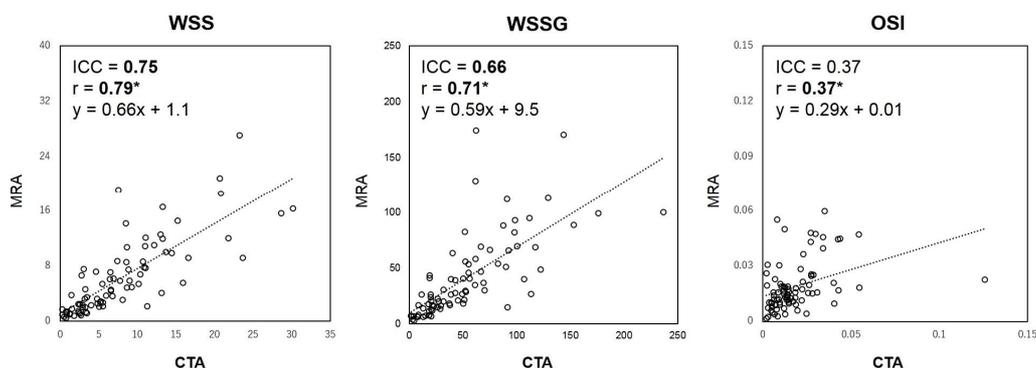


図 2 瘤形状における各 CFD 指標の CTA と MRA の関係

CTA と MRA における各 CFD 指標に対する差や誤差を調べるために Bland-Altman 解析を行った(図 4)。各 CFD 指標の計測値のほとんどが 95%の許容範囲内に存在しているが、WSS や WSSG では軽度の固定誤差がみられ、すべての指標において比例誤差が見られた。Bland-Altman 解析において、許容範囲外であった症例において、CTA と MRA の血管形状を視覚的に評価すると、元画像の解像度の違いから瘤形状にわずかな違いが見られる症例や親血管と瘤形状の位置関係に若干の違いを認めた症例があった。瘤形状の差異と WSS の差異の関係について検討を行った(図 5)。WSS の差は、標準偏差(SD)の 2 倍(2SD)以下、すなわち表面積で 17%以下、体積 24%以下の場合、6.0 Pa 以下と小さい傾向にあったが、形態差が 2SD を越えると大きくばらつく傾向にあった。このことから、CFD の解析精度をより向上させるためには、MRA の画質および空間分解能のさらなる改善が必要であるが、3Tesla MRA は CFD 解析による脳動脈瘤破裂予測に利用可能であることが示唆された。

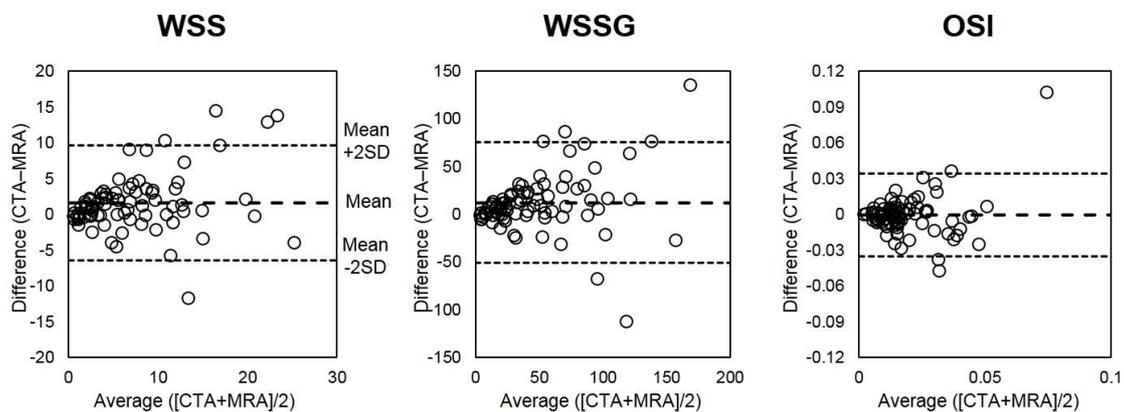


図 4 各 CFD 指標における Bland-Altman 解析結果：

壁せん断応力(左)、壁せん断応力の空間勾配(中央)、振動せん断指数(右)

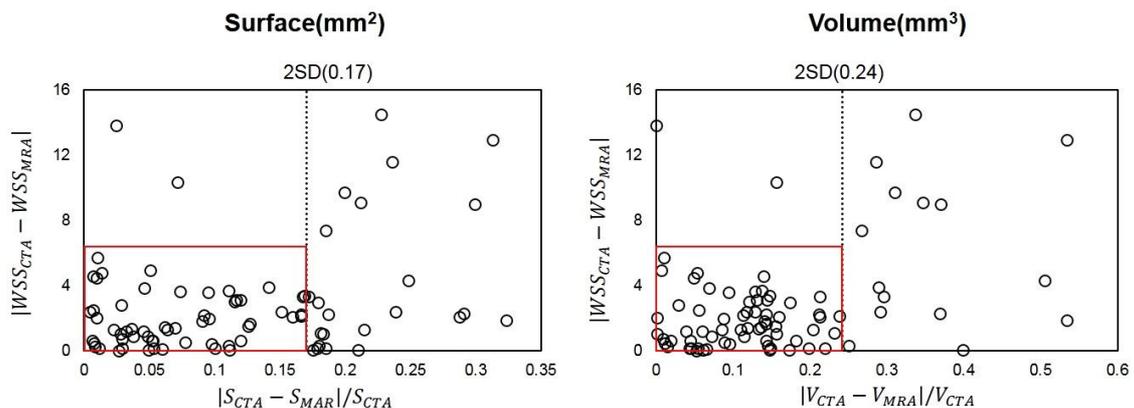


図 5 瘤形状の差異と WSS の差異の関係: 表面積(左)、体積(右)

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

無し

〔学会発表〕(計 1 件)

森太志、佐々木真理、藤本健太郎、幸治孝裕、久保慶高、小笠原邦昭、” 3T MRA を用いた未破裂脳動脈瘤における数値流体力学指標の精度 -CTA との比較-、第 46 回日本磁気共鳴医学会大会(2018.9)

〔図書〕(計0件)

無し

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

無し

取得状況(計0件)

無し

〔その他〕

無し

6. 研究組織

(1)研究協力者

研究協力者氏名：佐々木 真理

ローマ字氏名：Sasaki Makoto

研究協力者氏名：小笠原 邦昭

ローマ字氏名：Ogasawara Kuniaki

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、研究者個人に帰属されます。