

Time-Resolved Three-Dimensional Phase-Contrast MRI を 用いたヒト脳動脈瘤インビボ血流解析の 初期検討[大会長賞記録]

儀田 治夫¹, 大倉 靖栄², 瀬尾 太郎², 小杉 隆司²,
竹田 浩康¹, 平野 勝也³, 山下 修平¹, 稲川 正一¹,
竹原 康雄¹, 野崎 敦³, 永澤 清³, Marcus T. Alley⁴,
Norbert J. Pelc⁴, 阪原 晴海¹

¹浜松医科大学医学部放射線科 ²㈱アールテック
³㈱GE 横河メディカルシステム ⁴スタンフォード大学医学部放射線科

緒 言

脳動脈瘤の発生、進行や破裂に血管壁剪断応力は重要な因子である¹⁾。血管壁に加わる剪断応力は血管壁近傍の剪断速度と粘度の積で表される²⁾。したがって、個々の脳動脈瘤壁近傍の血流速度が正確に得られれば、脳動脈瘤壁剪断応力も求められることになる。この結果に基づき、将来破裂する脳動脈瘤が推定可能となれば、予防的治療を受ける患者のリスクが減り、医療経済にも寄与できる。

Time-resolved three-dimensional phase-contrast MRI (4D-Flow) はボクセルごとに速度 3 成分の情報をもつ経時的 3 次元画像を得る MR 撮像法であり、ヒト血流情報を有する³⁾。本研究の目的は、4D-Flow をヒト脳動脈瘤に対して施行し、得られたデータを自作のソフトを用いて 3 次元流線図で可視化するとともに血管壁剪断応力分布図を求め、螺旋流の頂点と血管壁剪断応力の関係を検討することである。

対象と方法

1. 対象

対象はインフォームドコンセントを得た脳動脈瘤をもつ患者 10 名（男 5 名，女 5 名，51～83 歳，平均 66.1 歳）で，未破裂脳動脈瘤 11 個（径は 4～10 mm，平均径 6.7 mm）が含まれていた。脳動脈瘤の内訳は前交通動脈瘤 2 個，中大脳動脈分枝部動脈瘤 2 個，内頸動脈 C2-3 segment 動脈瘤 2 個，内頸動脈後交通動脈瘤 2 個，脳底動脈先端部動脈瘤 2 個，脳底動脈上小脳動脈瘤 1 個であった。

2. 撮影法

MR 装置は GE 社製 1.5T MR 装置 Signa Infinity Twinspeed with Excite (version 12) を用いた。Time-resolved three-dimensional phase-contrast MRI (4D-Flow) は各ボクセルに速度 3 成分の血流情報をもつ経時的 3 次元画像を得る撮像法³⁾で，撮影パラメータは TR/TE/NEC=5.8/2.1/1，FA=15，FOV=160×160×32 mm，Matrix=160×160×20，voxel size=1×1×1.6 mm（再構成後 1×1×0.8），VENC=60 cm/s，BW=62.5 kHz，slew rate=120 mT/m/ms，撮影時間=20～30 分，横断像，20

キーワード intracranial aneurysms, hemodynamics, MR imaging, cine phase contrast MR imaging

フェーズであった。画像再構成には約1時間を要した。脳動脈瘤内の血流速度は相対的に低く、VENCが高すぎると壁近傍の低い流速が評価しにくいので、今回は60 cm/sに設定した。

血管壁抽出のために非造影MRAを施行し、撮影パラメータはTR/TE/NEX=40/2.2/1, FA=30, FOV=160×160×32 mm, Matrix=160×160×20, voxel size=1×1×1.6 mm (再構成後1×1×0.8), BW=32 kHz, 撮影時間=2分40秒, 横断像であった。

3. 後処理

上記で得られたデータをDICOMフォーマットでPCに転送し、以下の処理を行った。まず、DICOMデータから脳動脈瘤を含む関心領域のデータを抽出した。次に3D TOF MRA又は4D-Flowの信号強度図に域値を設定し、血管壁を抽出し、Marching cube法で血管形態を構築した。Cine phase contrast MRIの信号強度は速度に対応していることを利用し、0.5×0.5×0.5 mmの空間分解能で格子状速度情報(空間3次元, 速度3成分)を補間計算した。流線を発生させるクリップを動脈瘤内や親動脈に複数個設定し、3次元流線図を描いた。

次に血管壁剪断応力分布を求めた。まず、血管壁の1点S0における法線上に壁から等間隔(d)に4つの点S0~S3を定め(S1~S3は血管内側方向に取る), S1~S3それぞれにおける流速ベクトルを周囲64個の実測点からHermite補間によって算出した。壁面上の点S0における流速をゼロと仮定し, S0~S3計4点の速度ベクトルから, Lagrangeの多項式近似曲線を算出し, その式から, 壁面上の点S0における勾配(微分値)を算出した。これを「壁面上の点S0における速度勾配ベクトル」と呼ぶ。「壁面上の点S0における速度勾配ベクトル」の, 点S0における接平面に水平な成分を算出し, そのベクトルの大きさ(=剪断速度)

に粘度を乗じて, 点S0における剪断応力を算出した。今回はd=0.5 mmとして施行した。

以上の画像処理は自作ソフトにより行い, 画像処理の時間は約1時間半であった。

4. 評価

個々の脳動脈瘤の3次元流線図を観察し, 螺旋流の個数や位置を評価した。経時的血管壁剪断応力図を観察し, 正常脳血管, 脳動脈瘤全体, 脳動脈瘤内螺旋流頂点の領域を選択し, それぞれの血管壁剪断応力を求めた。時間平均の血管壁剪断応力について「脳血管 vs. 脳動脈瘤全体」, 「脳動脈瘤全体 vs. 脳動脈瘤内螺旋流の頂点」に差があるかどうかをMann-Whitney U-testを用いて検定した。

結 果

全例でヒト脳動脈瘤の経時的3次元流線図, 壁剪断応力分布図が得られ, 任意方向から観察が可能であった。動脈瘤内に少なくとも1個の螺旋流が認められ, 螺旋流1個の動脈瘤が7個, 螺旋流2個の動脈瘤が4個であった。脳動脈瘤全体の剪断応力は血管壁の剪断応力よりも低かった(Table)。脳動脈瘤内螺旋

Table. Average Wall Shear Stress during One Cardiac Cycle

Portion	Wall shear stress
Vessel	2.86 +/- 0.78 [#]
Aneurysm	1.93 +/- 0.54 ^{#, §}
The apex of the spiral flow	1.08 +/- 0.40 [§]

[#]: There is statistical significant difference in average wall shear stress between vessels and aneurysms (P<0.05).

[§]: There is statistical significant difference in average wall shear stress between aneurysms and the apex of the spiral flows (P<0.01).

Unit of wall shear stress is Pa.

Comparison is made by Mann-Whitney U-test.

流の頂点の血流は遅く、頂点近傍の動脈瘤壁剪断応力は脳動脈瘤全体の剪断応力よりも低かった (Table).

考 察

血管内皮の機能を保つには適切な血管壁剪断応力 (>1.5 Pa) が必要であり、低い剪断応力 (<0.4 Pa) で動脈硬化が生じる²⁾。脳動脈瘤発生には回転する低い剪断応力の関与⁴⁾、高い剪断応力の関与⁵⁾を示唆する報告がある。将来のブレブの発生、動脈瘤の増大や破裂には高い剪断応力の関与^{6),7)}と弱い剪断応力の関与^{5),8),9)}の報告があるが、最近は後者の論文が多い。弱い剪断応力による内皮の変性やアポトーシスが疑われる。Isodaらは4D-Flowを用いてインビトロの脳動脈瘤モデル血流解析を行い、脳動脈瘤内の螺旋流の頂点はほぼブレブに一致し、この頂点付近の渦流の流速は低く、頂点に達した螺旋流は動脈瘤中心部に流れ込んだことを報告した¹⁰⁾。このこととブレブの剪断応力が低いという過去の論文と合わせて考えると螺旋流頂点と剪断応力には何らかの関連が疑われた。本研究では親血管壁剪断応力よりも脳動脈瘤全体の壁剪断応力が低く、さらに脳動脈瘤内の螺旋流頂点の剪断応力が低いことが示された。剪断応力が低いことは内皮に変性を惹起する可能性がある²⁾。また、螺旋流の先端では速度ベクトルが回転するため、剪断応力が周期的に変化することになる。このことも内皮に変性を与える可能性が強くなると推定される²⁾。

今回は示していないが、我々の基礎的研究では真の血管壁剪断応力を求めるためには速度情報は0.2 mm以下の空間分解能が必要である。今回の4D-Flowの空間分解能は $1 \times 1 \times 1.6$ mmであり、正確な血管壁剪断応力を求めるには不十分である。また、正確な速度勾配を求めるためには正確な血管壁の位置が大切である。血管壁の位置を正確に求めるためには高空間分解能であることや流れに伴う脳動脈瘤内の信号低下

がないことが必要である。したがって、さらに真の血管壁剪断応力に近づくためには4D-FlowやMRAの信号雑音比向上、空間分解能向上、MRA信号の均一高信号化のために3T MRIや造影剤が必要と考えられる。一方、血管壁抽出法として今回はMarching cubeを用いた。閾値に依存して血管壁の位置が変動することが問題であり、将来的に解決する必要がある。このように血管壁剪断応力を求める現段階の我々の手法は完璧でなく、改善の余地がある。しかし、脳動脈瘤の螺旋流頂点における血管壁剪断応力は他部位のそれと統計学的に有意差があったことは、それが正確でなくとも、臨床的に有用な情報になる可能性が高い。更に研究を続けたいと考えている。

結 論

4D-Flowで得られた1心周期の経時的3次元速度ベクトル情報を基にヒト脳動脈瘤インビボ血流解析が可能であった。血管壁よりも脳動脈瘤壁全体の剪断応力が低かった。脳動脈瘤には少なくとも一つの螺旋流が存在し、この頂点付近の血流が遅く、さらにこの部位の血管壁剪断応力は脳動脈瘤壁全体の剪断応力よりも低かった。

文 献

- 1) Imbesi SG, Kerber CW: Analysis of slipstream flow in two ruptured intracranial cerebral aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1703-1705
- 2) Malek AM, Alper SL, Izumo S: Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA* 1999; 282: 2035-2042
- 3) Markl M, Chan FP, Alley MT, et al.: Time-resolved three-dimensional phase-contrast MRI. *J Magn Reson Imaging* 2003; 17: 499-506
- 4) Mantha A, Karmonik C, Benndorf G, Strother C, Metcalfe R: Hemodynamics in a cerebral artery

- before and after the formation of an aneurysm. AJNR Am J Neuroradiol 2006 ; 27 : 1113-1118
- 5) Shojima M, Oshima M, Takagi K, Torii R, Hayakawa M, Katada K, Morita A, Kirino T : Magnitude and role of wall shear stress on cerebral aneurysm : computational fluid dynamic study of 20 middle cerebral artery aneurysms. Stroke 2004 ; 35 : 2500-2505
 - 6) Tateshima S, Murayama Y, Villablanca JP, Morino T, Nomura K, Tanishita K, Vinuela F : *In vitro* measurement of fluid-induced wall shear stress in unruptured cerebral aneurysms harboring blebs. Stroke 2003 ; 34 : 187-192
 - 7) Hassan T, Timofeev EV, Saito T, Shimizu H, Ezura M, Tominaga T, Takahashi A, Takayama K : Computational replicas : anatomic reconstructions of cerebral vessels as volume numerical grids at three-dimensional angiography. AJNR Am J Neuroradiol 2004 ; 25 : 1356-1365
 - 8) Ujiiie H, Tachibana H, Hiramatsu O, et al. : Effects of size and shape (aspect ratio) on the hemodynamics of saccular aneurysms : a possible index for surgical treatment of intracranial aneurysms. Neurosurgery 1999 ; 45 : 119-129
 - 9) Jou LD, Wong G, Dispensa B, Lawton MT, Higashida RT, Young WL, Saloner D : Correlation between luminal geometry changes and hemodynamics in fusiform intracranial aneurysms. AJNR Am J Neuroradiol 2005 ; 26 : 2357-2363
 - 10) Isoda H, Hirano M, Takeda H, Kosugi T, Alley MT, Markl M, Pelc NJ, Sakahara H : Visualization of hemodynamics in a silicon aneurysm model using time-resolved, 3D, phase-contrast MRI. AJNR Am J Neuroradiol 2006 ; 27 : 1119-1122

**Preliminary Study of *in Vivo* Hemodynamic Analysis of Intracranial Aneurysms
Using Time-resolved Three-dimensional Phase-contrast MRI
and In-house Software [Presidential Award Proceedings]**

Haruo ISODA¹, Yasuhide OHKURA², Taro SEO²,
Takashi KOSUGI², Hiroyasu TAKEDA¹, Masaya HIRANO³,
Shuhei YAMASHITA¹, Shoichi INAGAWA¹, Yasuo TAKEHARA¹,
Atsushi NOZAKI³, Kiyoshi NAGASAWA³, Marcus T. ALLEY⁴,
Norbert J. PELC⁴, Harumi SAKAHARA¹

¹*Department of Radiology, Hamamatsu University School of Medicine
1-20-1 Handayama, Hamamatsu, Shizuoka 431-3192*

²*Renaissance of Technology Corporation*

³*GE Yokogawa Medical Systems*

⁴*Department of Radiology, Stanford University School of Medicine*

We calculated *in vivo* wall shear stress (WSS) and streamlines of intracranial aneurysms and analyzed the relationships between the hemodynamics and WSS of the aneurysms using time-resolved three-dimensional (3D) phase-contrast magnetic resonance (MR) imaging (4D-Flow) and in-house software. We studied 10 subjects with 11 aneurysms. 4D-flow was performed using a 1.5T GE MR scanner with head coil. 3D time-of-flight (TOF) MR angiography was performed for geometric information. The software calculated the WSS based on interpolated shearing velocity using the data set obtained by 4D-flow near the wall and provided us with 3D streamlines. We acquired 3D streamlines and WSS distribution maps in arbitrary directions during the cardiac phase for all intracranial aneurysms, and each intracranial aneurysm in this study had at least one spiral flow. We noted lower WSS with lower flow velocities at the apex of the spiral flow.