

## 学位論文の要旨

学位の種類	博士	氏名	折本 亮介
学位論文題目			
Changes in circulation dynamics of internal carotid artery aneurysms and the parent arteries associated with endovascular therapy.			
(血管内治療に伴う内頸動脈瘤と母血管の循環動態の変化)			
共著者名			
和田始、露口尚弘、鎌田恭輔			
Neurologia medico-chirurgicaに投稿中			
研究目的			
<p>脳血管造影検査の手法であるDigital subtraction angiography(DSA)は一般的に普及しているモダリティーで、その時間分解能、空間分解能の高さから脳血管評価のgold standardである(引用文献1)。しかし、画像による視覚情報だけでは脳血流動態を直接評価する事は困難である。そこで我々はDSAの解析を工夫することで、脳血流動態を数値化し、その変化を臨床応用するための研究を行った。</p> <p>基礎研究では、上記プログラムから計測される各種パラメーターと、実際の液体の単位時間当りの流量との相関を確認するために、血管モデルを作成しファントム実験を行った。</p> <p>臨床研究では、頭蓋内内頸動脈瘤症例を対象とし、動脈瘤の近傍の母血管の血流動態変化を解析することで、動脈瘤の血流動態とコイル塞栓術前後の母血管の血流動態の変化を評価した。</p>			
材料・方法			
<p>(解析)</p> <p>DSA装置は、基礎実験ではPhilips社製の血管撮影装置Allura Clarity FD 20/20を用いた。 臨床研究では上記またはSiemens社製のArtis Zeegoを用いた。 画像データをDICOMとして抽出し、personal computerに取り込み、Linux上でデータ解析を行う。</p>			

脳血流動態の数値化は、任意の血管に関心領域 (Region of Interest 以下ROI) をDSA画像上で設定、ROI内の信号強度の経時変化から、時間-濃度曲線を作成する。その曲線から各種パラメーターを計測する。時間-濃度曲線上で、始点および終点を設定する。始点から、濃度がピークの5%まで上昇するまでの時間をArrival time (以下AT) とする。濃度輝度曲線のカーブ下面積を計算し、その面積重心が示す点をGとする。GからATを差し引いたものをMean transit time (以下MTT) とする。ATから濃度がピークに達するまでの時間とtime to peak (以下TTP) とする。

#### (基礎実験)

流速を制御できるポンプ (血管内治療手術シミュレーターIV-1 FAIN - Biomedical社製) と、5個の動脈瘤と1つのループを含むシリコン製の血管モデルを接続し、実験系を作成した。実験系内には通常の水に界面活性剤を含んだ液体を通過させた。液体の流速は50~400ml/hrの範囲内でコントロールした。血管モデル内に300mgI/mlのヨード造影剤を注入して、DSA撮影を行った。上記液体および造影剤は1度実験系内を通過したら、循環はさせず実験系外へ排出した。排出される液体の質量を測定し、1分間あたりに実験系を通過する液体量を計算した。

DSAの画像データから上記プログラムを利用して各種パラメーターを算出し、上記方法で測定した単位時間当たりの流量との相関を検討した。

#### (臨床実験)

コイル塞栓術にて治療を行った内頸動脈瘤症例21例 (男:1例、女:21例、 $66.6 \pm 12.9$ 歳) を対象としretrospectiveに解析を行った。また脳腫瘍や脳血管障害等何らかの理由で検査DSAを行った症例のうち、病変を含まない21例23例 (男性13例、女性8例、年齢 $69.1 \pm 11.7$ 歳) の画像データをコントロール群とした。頭蓋内内頸動脈C1からC5の各部位にROIを設定し、それぞれのMTTを計測した。動脈瘤の近位側および遠位側のMTTの変化、コイル塞栓術による治療前後でのMTTの変化を検討した。更に、動脈瘤の近位側と遠位側の内頸動脈のMTTの比と、動脈瘤の大きさとの相関を検討した。本研究は旭川医科大学倫理委員会で承認を受けている (承認番号14148-2)。

## 成 績

#### (基礎実験)

他のパラメーターも検討したが、MTTが流量と強い負の相関関係を示した ( $R^2=0.9171$ )。これはMTTが脳血流および、その途中の灌流経路から影響を受けることを示している。

#### (臨床実験)

コントロール群では、MTTの値は頭蓋内内頸動脈のどの部位においてもほぼ一定であった。C2及びC3に動脈瘤が存在する場合に、動脈瘤の遠位側で有意にMTTが延長していた( $p=0.00576$ 、 $p=0.0199$ )。また遠位側と近位側のMTTの比と、動脈瘤の大きさに強い相関が認められた( $R^2=0.874$ )。脳動脈瘤コイル塞栓術後には、延長していたMTTが有意に短縮していた( $p=0.0273$ )。

#### 考 案

基礎研究の結果より、脳血流を最もよく反映するパラメーターはMTTであることが示された。臨床研究で、コントロール群では内頸動脈内でMTTの値はほぼ一定であるのに対して、脳動脈瘤症例でその母血管内で、動脈瘤の遠位側のMTTが延長し、治療により短縮する傾向にある事が示された。

脳動脈瘤が存在する事により母血管の血流動態に変化が生じる事や、その結果合併症につながってしまう事例もある事等が報告されている(引用文献2,3)。

近年Flow diversion stentが本邦でも使用されるようになってきている。これは大型脳動脈瘤や紡錘状動脈瘤に対して使用され、動脈瘤内への血行を制御して破裂や増大を抑えつつ、母血管を温存する非常に有用なdeviceであるが、これを用いた治療後に、その遠位側で脳出血を来す症例がある事が報告されている(引用文献3)。これは動脈瘤内で乱流を形成していた血液が直接母血管の遠位側に誘導されることによると考えられる。我々の臨床研究結果はこの事象を裏付けるものと考えられる。また脳動脈瘤の大きさとMTTの延長度に相関が認められたことは、我々の計測が実際の脳血流を反映している事を示していると考えられる。

本研究ではDSAにおける2次元平面内の造影剤濃度の変化を反映しており、PETやSPECT等のように3次元脳血流解析を行う事は今後の課題となるが、DSA解析によるMTTは脳動脈瘤による脳血流動態の変化を捉えるために簡便な指標であると考えられる。

#### 結 論







我々は基礎研究の結果を基に臨床研究を行った。脳動脈瘤はその母血管の血流動態に影響を及ぼし、特にその遠位側でMTTを延長させる。過去の報告で、モデル実験や動物実験、臨床的知見から報告されていた事象を、本研究でMTTを利用して定量的に示した。

我々の計測手法は、脳血管障害の治療をより安全で確実にを行うための指標となり得ることを示した。

引 用 文 献

- 1)A.S.Ahmed,Y.Deuerling-Zheng C.M.Strother,et al:Impact of intra-arterial injection parameters on arterial,capillary,and venous time-concentration curves in a canine model.Am J Neuroradiol 30:1337-41,2009
- 2)Ujiie Hiroshi, Tachibana Hiroyuki, Hiramatsu Osamu, 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 45(1):119-29, 1999
- 3)Satoshi Tateshima:Treatment of Intracranial Aneurysm with Pipeline Flow Diversion Stent.No Shinkei Geka 43(9):775-785,2015

# 学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第 号		
学位の種類	博士(医学)	氏名	折本 亮介
<p>審査委員長  </p> <p>審査委員  </p> <p>審査委員  </p>			
<p>学位論文題目</p> <p>Changes in circulation dynamics of internal carotid artery aneurysms and the parent arteries associated with endovascular therapy.</p> <p>(血管内治療に伴う内頸動脈瘤と母血管の循環動態の変化)</p>			

脳血管の撮影手法である digital subtraction angiography(DSA)は一般的に普及しているモダリティーで、脳血管評価の gold standard である。しかし画像による視覚情報だけでは脳血流動態を直接評価する事は困難である。そこで論文提出者らは、DSAの解析方法を工夫する事で脳血流動態を数値化し、それを臨床応用するための研究を行った。

まず、基礎研究として、流速を制御できるポンプとシリコン製の血管モデルを接続し、その血管モデル内にヨード造影剤を注入して DSA 撮影を行い、任意の血管部位に関心領域 (Region of interest 以下 ROI) を DSA 画像上で設定し、ROI 内の信号強度の経時変化から、時間・濃度曲線を作成し、血流動態の数値化を行った。即ち、時間・濃度曲線上の始点から、濃度がピークの 5%まで上昇するまでの時間を arrival time(AT)とし、時間・濃度曲線のカーブ下面積を計算し、その面積重心が示す点を G とする。G から AT を差し引いたものを Mean transit time(MTT)として計測し、実際の流量との関係をみたところ、各種指標の中で MTT が最もよく相関し、流量を反映していることが明らかとなった。

この結果をもとに、コイル塞栓術にて治療を行った内頸動脈瘤症例 21 例の DSA 画像において、上述の MTT を計測し、動脈瘤の近位側および遠位側の MTT の変化、コイル塞栓術による治療前後での MTT の変化を検討した。更に、動脈瘤の近位側と遠位側の内頸動脈の MTT の比と、動脈瘤の大きさとの相関を検討する臨床研究がおこなわれた。なお、脳腫瘍や脳血管障害等で検査 DSA を行った症例のうち、内頸動脈病変を含まない 21 例 23 側をコントロール群として、頭蓋内内頸動脈 C1 から C5 の各部位に ROI を設定し、それぞれの MTT を計測した。

その結果、コントロール群では、MTT の値は頭蓋内内頸動脈のどの部位においてもほぼ一定であったのに対し、C2 及び C3 に動脈瘤が存在する場合に、動脈瘤の遠位側で有意に MTT が延長していることが明らかとなった( $p=0.00576$ ,  $p=0.0199$ )。さらに、脳動脈瘤コイル塞栓術後には、延長していた MTT が有意に短縮していたこと ( $p=0.0273$ )、および、遠位側と近位側の MTT の比と、動脈瘤の大きさに強い相関が認めることが証明された ( $R^2=0.874$ )。

MTT という指標を用いた DSA 上の血行動態の定量的評価が臨床例でも応用可能であったことが示されただけでなく、脳動脈瘤がその母血管の血流動態に影響を及ぼし、特にその遠位側で MTT を延長させることを明らかにし、臨床的知見から報告されていた事象を、本研究で MTT を利用して定量的に示すことができる方法論を確立した。

さらに、動脈瘤を治療すると MTT の延長が改善されていることも本研究で明らかとなり、コイルによる動脈瘤治療のエンドポイントを設定する上でも、役に立つ指標が本研究の成果であり、本研究の計測手法は、脳血管障害の治療をより安全で確実に行うための指標となり得ることが示された。

なお、論文提出者に対し各審査委員より、本論文のその関連領域に関して諮問が行われた結果、適切な回答が得られ、高い資質を有することが示された。

以上より、本論文は博士の学位論文として適切であると判定した。