

# 私が歩んできた磁気共鳴医学の道

名古屋大学 脳とこころの研究センター/  
名古屋大学大学院医学系研究科 総合保健学専攻  
バイオメディカルイメージング情報科学  
教授 磯田 治夫

# 本講義のねらい

- 私の個人的な経歴「私の履歴書」を辿りながら、どのような経緯で研究を進めて来たかをお話したいと思います。
- 学生さんや若い研究者を含めた皆様にとって、何かの刺激、セレンディピティになれば幸いです。
- 次のような内容を含みます  
「凍結治療領域の画像化」、「凍結治療装置開発」、  
「脳機能解析」、「流れの可視化の試み」、  
「脳血管機能解析」、「脳動脈瘤の血流解析」、  
「ソフト開発」、「起業」

# 私の履歴書 1

# 私の履歴書 1

幼稚園時  
父から「かがくしゃ になったら」と  
言われた

# 私の履歴書 1

幼稚園時  
父から「かがくしゃ になったら」と  
言われた

小学生低学年時  
エジソン、アインシュタイン  
ニュートンの伝記を読み、将来は  
発明王か科学者になりたいと  
思った

# 私の履歴書 1

幼稚園時  
父から「かがくしゃ になったら」と  
言われた

小学生低学年時  
エジソン、アインシュタイン  
ニュートンの伝記を読み、将来は  
発明王か科学者になりたいと  
思った

機械いじり(タイヤ、  
歯車)が好きだった

# 私の履歴書 1

幼稚園時  
父から「かがくしゃ になったら」と  
言われた

小学生低学年時  
エジソン、アインシュタイン  
ニュートンの伝記を読み、将来は  
発明王か科学者になりたいと  
思った

機械いじり(タイヤ、  
歯車)が好きだった

大学進学時に、工学部進学  
を最初に考えたが、兄の影響を  
受けて医師を志すことに

# 私の履歴書 1

幼稚園時  
父から「かがくしゃ になったら」と  
言われた

小学生低学年時  
エジソン、アインシュタイン  
ニュートンの伝記を読み、将来は  
発明王か科学者になりたいと  
思った

機械いじり(タイヤ、  
歯車)が好きだった

大学進学時に、工学部進学  
を最初に考えたが、兄の影響を  
受けて医師を志すことに

浜松医大の3年から5年時に第2内科の肝臓  
グループ(金井先生、中島先生)の実験の手伝い  
(肝臓癌ラットの血中からAFPを除去し、延命を狙う  
研究)→ 動物実験の手技をマスター



# 私の履歴書 1

幼稚園時  
父から「かがくしゃ になったら」と  
言われた

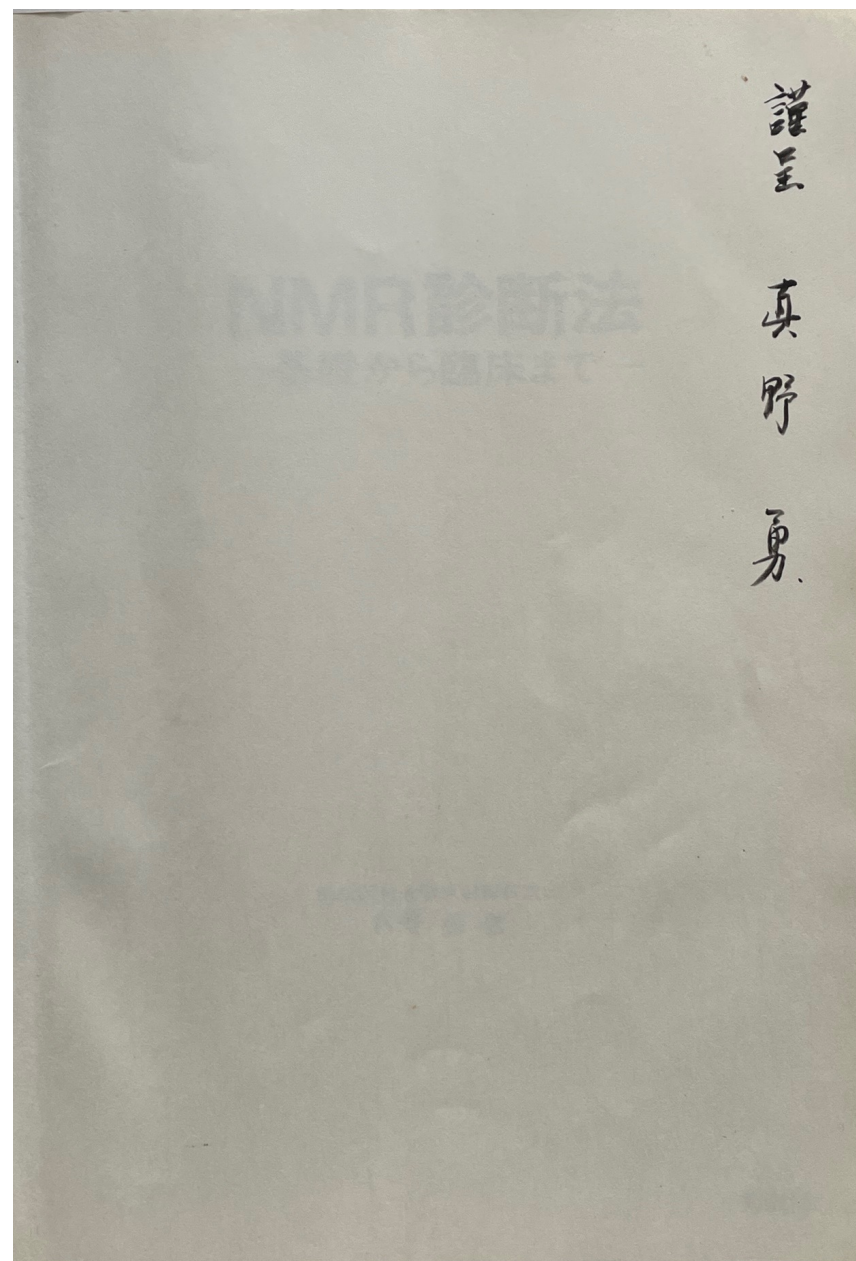
小学生低学年時  
エジソン、アインシュタイン  
ニュートンの伝記を読み、将来は  
発明王か科学者になりたいと  
思った

機械いじり(タイヤ、  
歯車)が好きだった

大学進学時に、工学部進学  
を最初に考えたが、兄の影響を  
受けて医師を志すことに

浜松医大の3年から5年時に第2内科の肝臓  
グループ(金井先生、中島先生)の実験の手伝い  
(肝癌担癌ラットの血中からAFPを除去し、延命を狙う  
研究)→ 動物実験の手技をマスター

1984年  
放射線科の真野先生(日本  
におけるMRIのパイオニア)から  
放射線科入局を勧められた



真野勇（1984）「NMR診断法：基礎から臨床まで」秀潤社

# 私の履歴書 1

幼稚園時  
父から「かがくしゃ になったら」と  
言われた

小学生低学年時  
エジソン、アインシュタイン  
ニュートンの伝記を読み、将来は  
発明王か科学者になりたいと  
思った

機械いじり(タイヤ、  
歯車)が好きだった

大学進学時に、工学部進学  
を最初に考えたが、兄の影響を  
受けて医師を志すことに

浜松医大の3年から5年時に第2内科の肝臓  
グループ(金井先生、中島先生)の実験の手伝い  
(肝癌担癌ラットの血中からAFPを除去し、延命を狙う  
研究)→ 動物実験の手技をマスター

放射線科の真野先生(日本  
におけるMRIのパイオニア)から  
放射線科入局を勧められた

1984年

大学院に入学後、近隣の聖隷浜松病院  
に導入された旭 Mark-J システムの診断  
業務に関わることができた

1986年頃

# 私の履歴書 2

1986年頃

大学院に入学後、近隣の聖隷浜松病院  
に導入された旭 Mark-J システムの診断  
業務に関わることができた

# 私の履歴書 2

1986年頃

大学院に入学後、近隣の聖隷浜松病院  
に導入された旭 Mark-J システムの診断  
業務に関わることができた

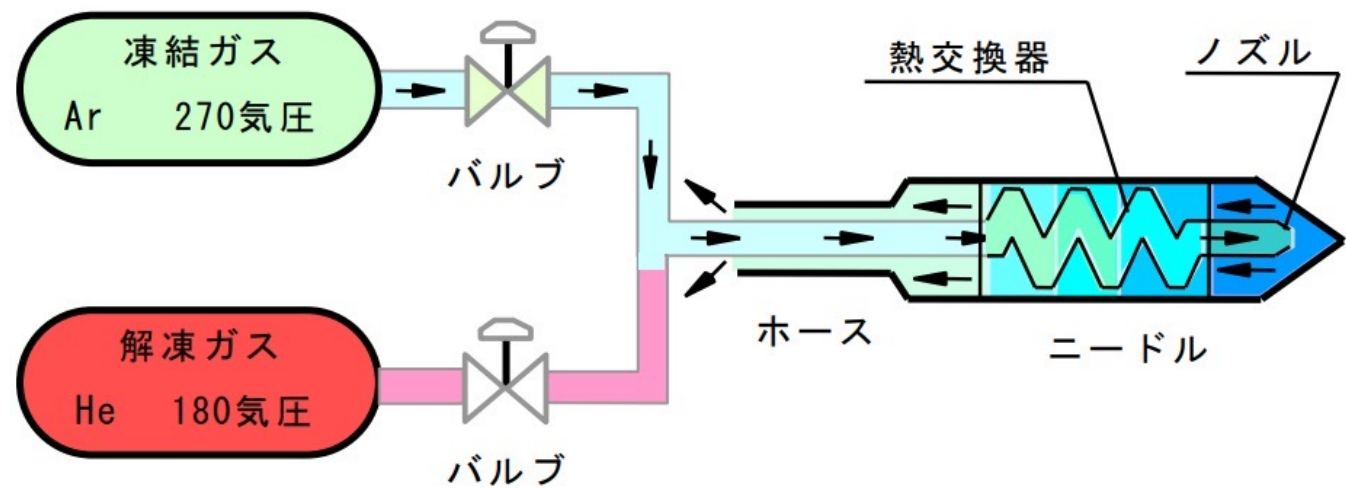
1986-1987年

凍結治療による病変の  
信号変化をMRでモニターする  
研究を行った

# 凍結治療装置



冷凍手術器 CryoHit

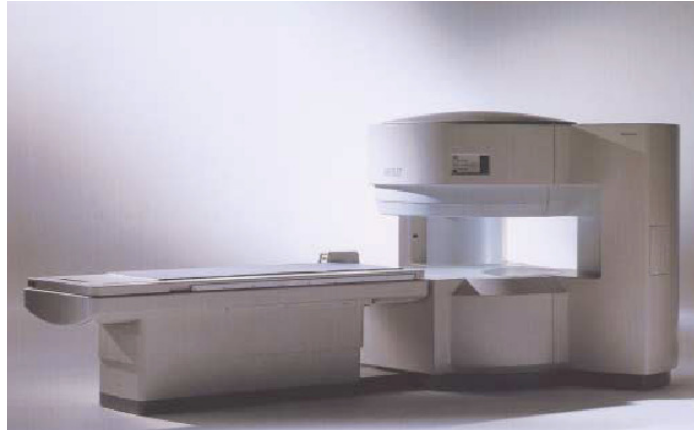


動作原理

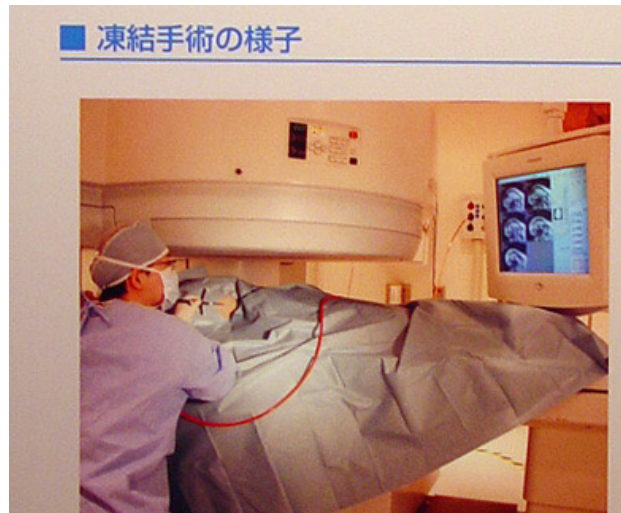
上田尚樹. 凍結療法

# MR-guided cryosurgery for liver cancer

©日立メディコ AIRIS II



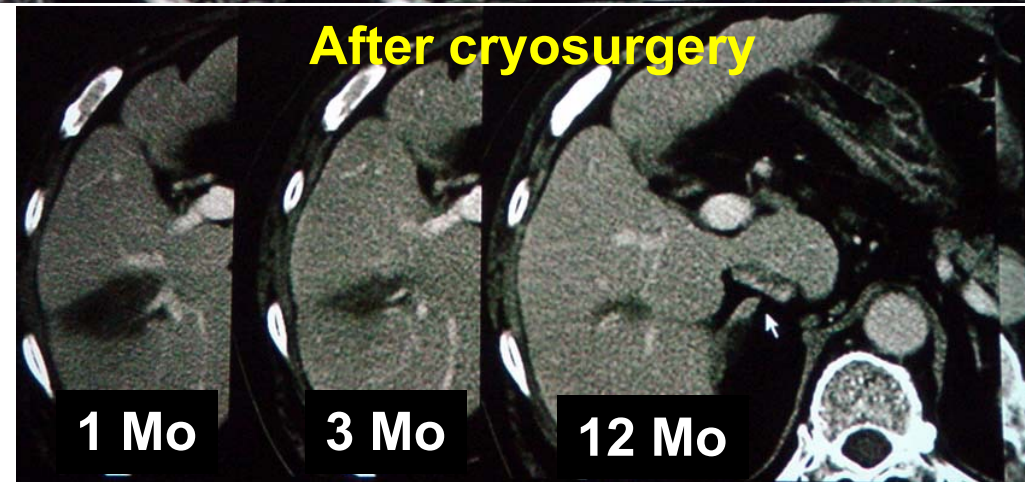
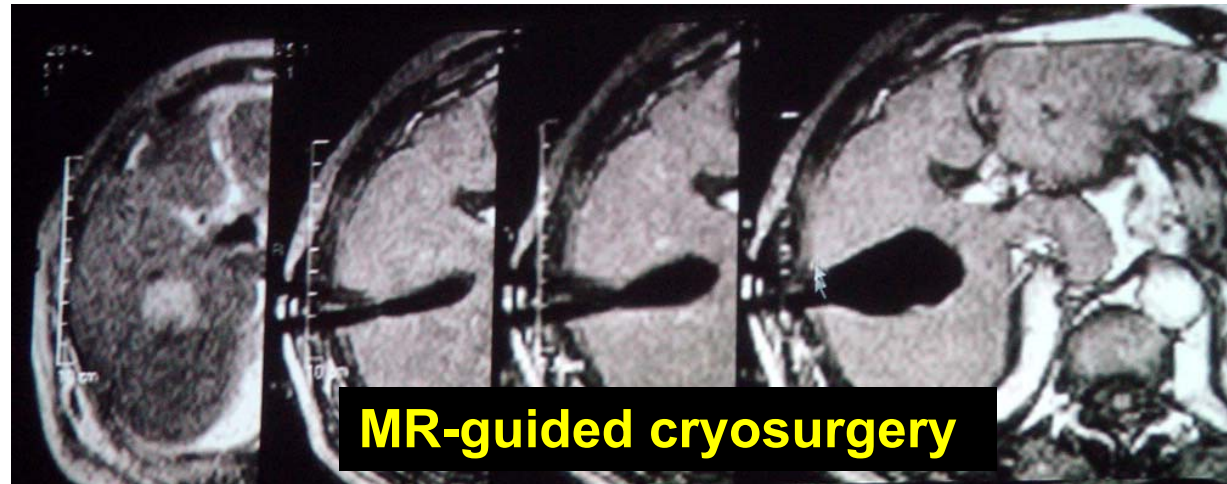
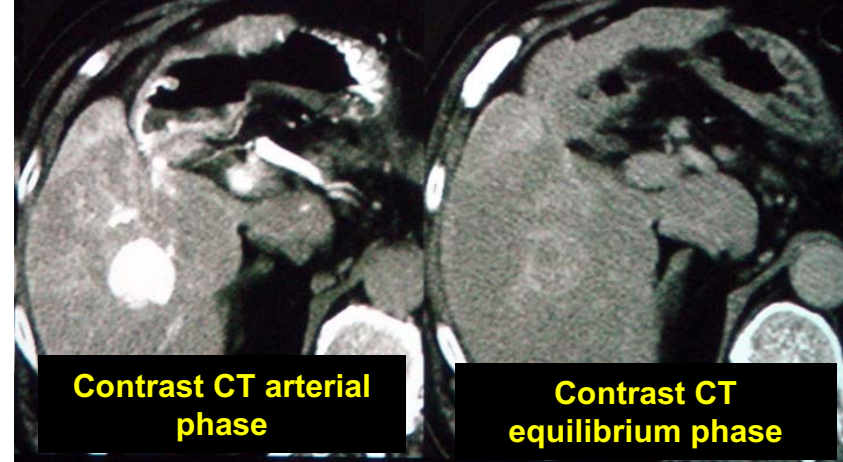
Open type MR scanner



MR-guided cryosurgery

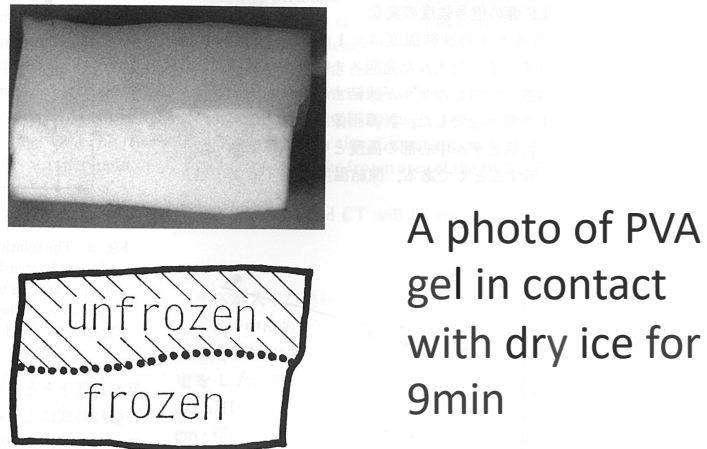
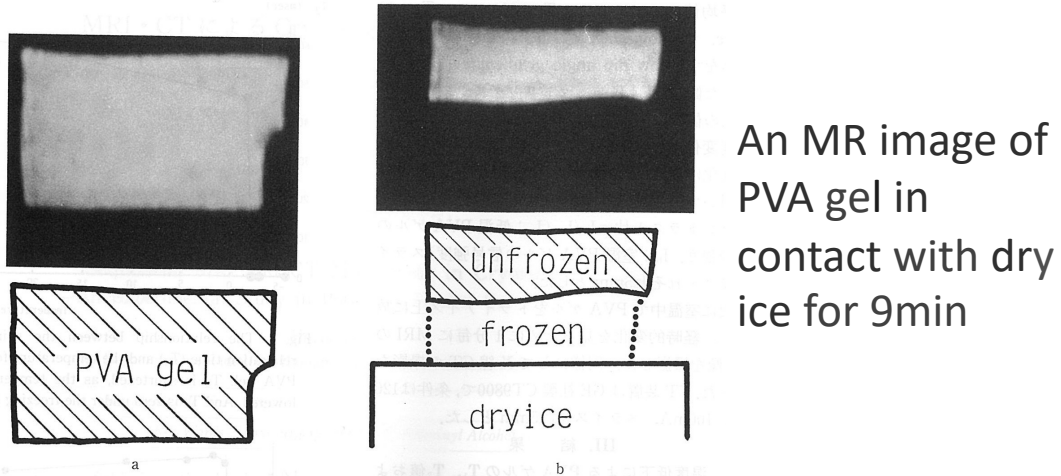
東京慈恵会医科大学  
附属柏病院  
術者は最上拓司先生

(Case from  
Hokkaido Univ.)



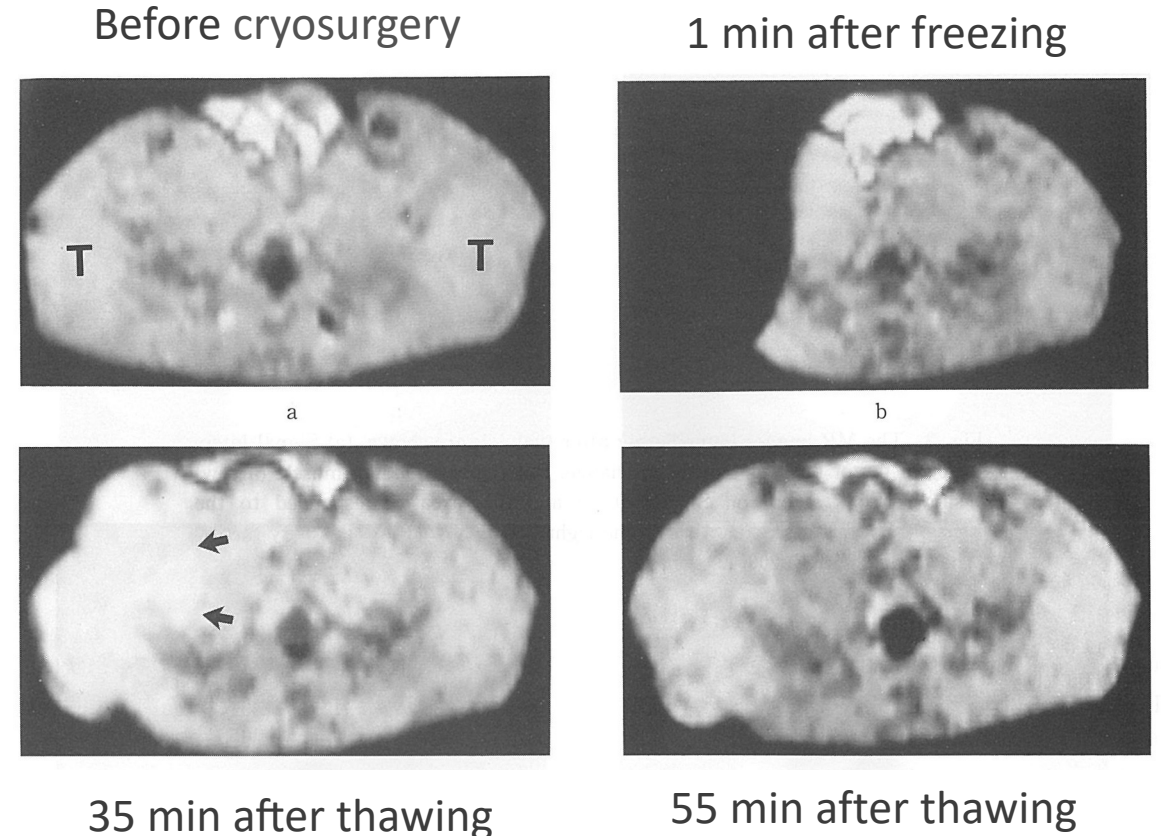
北海道大学  
清水匠先生のご厚意による

# Ice ball imaging during cryosurgery using MRI



GRE MR images and a photo of the PVA gel in contact with dry ice

Isoda H. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi 1989;49:1096–1101.



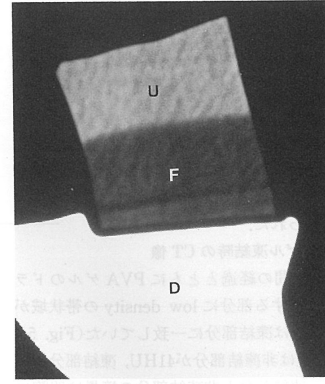
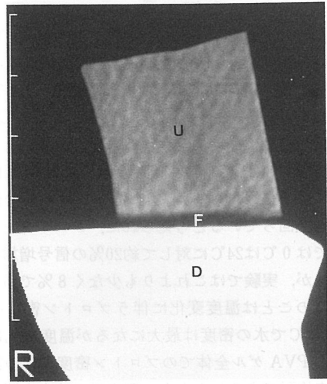
GRE MR images from the beginning of freezing to the end of thawing

Isoda H. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi 1989;49:1499–1508.



# Ice ball imaging during cryosurgery using CT

CT image of PVA gel in contact with dryice for 1 min



CT image of PVA gel in contact with dryice for 11 min

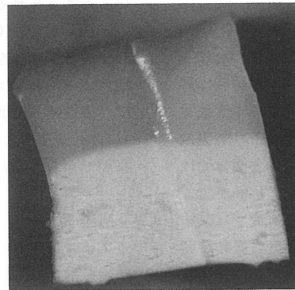
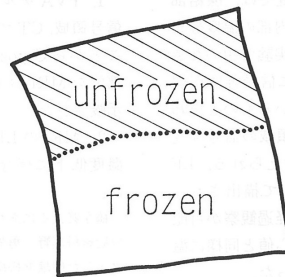
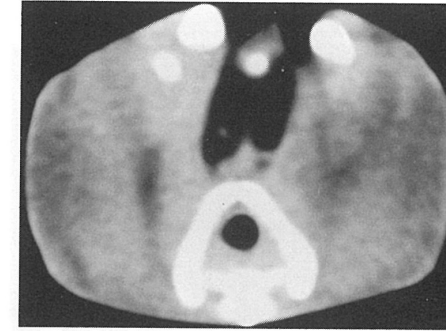


Photo of PVA gel in contact with dryice for 11 min



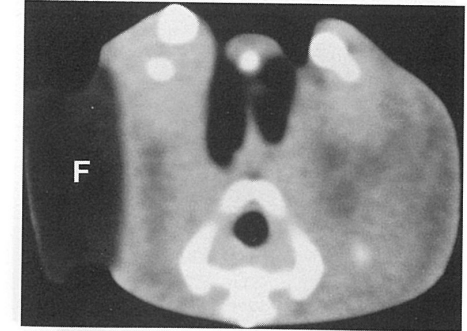
CT images of the PVA gel in contact with dryice

Non contrast enhanced CT image before freezing



a

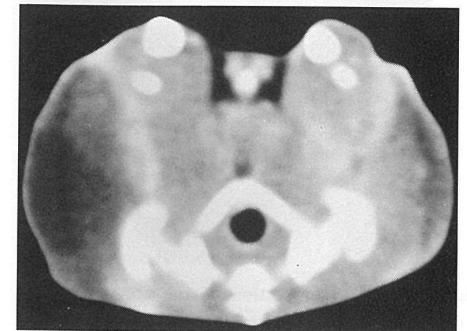
Non contrast enhanced CT image 1 min after freezing



b



c



d

Non contrast enhanced CT image immediately after thawing

Contrast enhanced CT image immediately after thawing

CT images from the beginning of freezing to the end of thawing

Isoda H. et al. Sequential MRI and CT monitoring in cryosurgery--an experimental study in rats. Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi. 1989;49:1499-508.

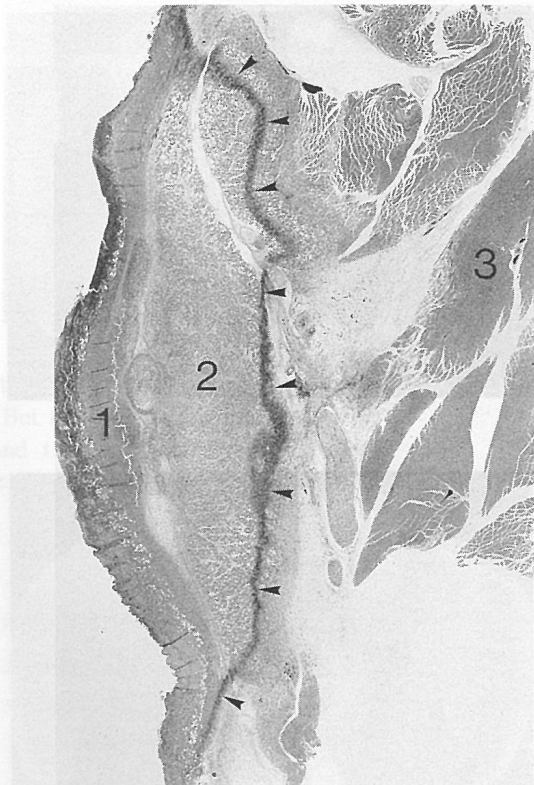
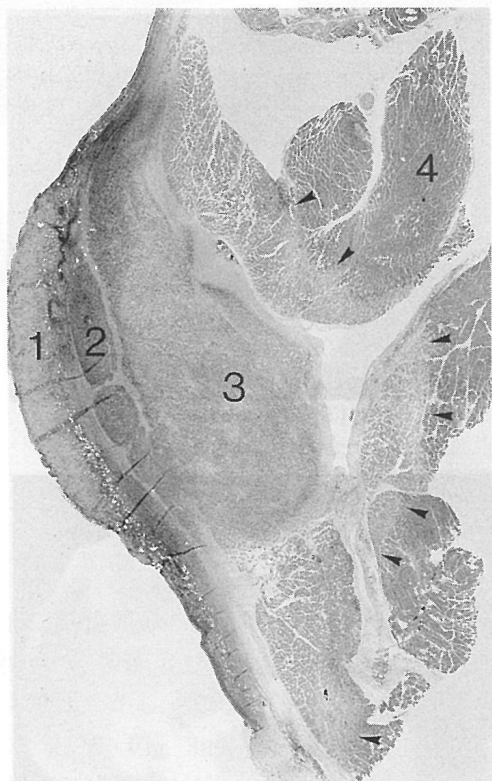


Fig. 5 Histological section of the rat's thigh 2 days after the cryosurgery  
 1; coagulated necrosis, 2; necrotic cancer cells, 3; necrotic cancer cells and necrotic striated muscle with inflammatory cells, 4; striated muscle (Degeneration appeared near the granulation tissue), arrow head; granulation tissue with inflammatory cells

Fig. 6 Histological section of the rat's thigh 7 days after the cryosurgery  
 1; coagulated necrosis, 2; mainly necrotic striated muscle, 3; striated muscle (Degeneration appeared near the granulation tissue), arrow head; granulation tissue containing many inflammatory cells

がった。特に壊死周囲の炎症組織は良好に造影された (Fig. 7d, Fig. 8d).

完全に壊死に陥らせ、正常な組織を温存することである。Cryosurgeryでは凍結部位が肉眼的に把握しにくく、しかも凍結で生じた氷塊各部位で温度・凍結速度などの条件が異なるため、凍結した

左大腿の壊死周囲の筋肉は右大腿筋肉と比較し

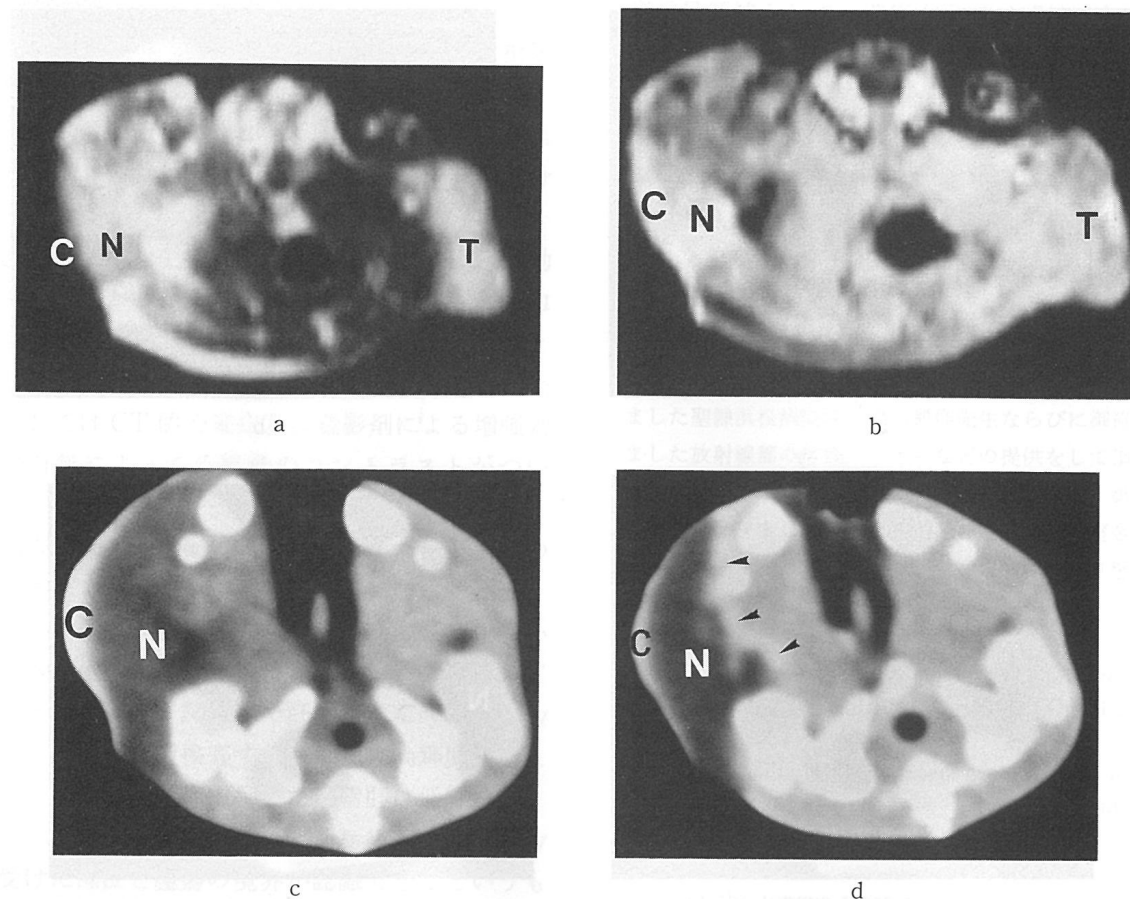


Fig. 7 MRI and CT images 2 days after cryosurgery are shown. (a) The cryonecrosis (N) had high intensity on the SE (1,500/90) image. (b) The necrotic portion showed isointensity on the IR (1,200/400) image. (c) The cryonecrosis (N) was slightly low in density on the plain CT. But it is difficult to make a definite border between the cryonecrosis and surrounding tissues. (d) The cryonecrosis (N) was hypodensity and it was well delineated because the inner part of inflammation appeared as a band-like high density on the postcontrast CT image. N; cryonecrosis, T; tumor, C; coagulated necrosis, arrow head; inflammatory tissue

# MRI-Guided Cryotherapy

Paul R. Morrison, MS,\* Stuart G. Silverman, MD, Kemal Tuncali, MD, and Servet Tatli, MD

Over the last decade the focus of published research on MRI-guided cryotherapy has switched from the study of experimental models to the clinical treatment of patients. The latter reports attest to the safety and feasibility of treating lesions in the liver, kidney, and other sites throughout the body. Further, the published images and initial results speak to the utility of MRI for the task of monitoring this specific procedure. This clinical utility is a realization of the promise of the earlier experimental work that showed the clarity with which interstitial ice is seen under MRI under various pulse sequence parameters. Early adopters have taken advantage of access to the patient that is provided by low and mid-field open scanners; the near future will test the suitability of higher field systems. It has been critical that an FDA-approved cryotherapy system and suitably thin probes were customized for the MRI environment a decade ago by which percutaneous

guided cryotherapy had just begun to be applied in the clinical arena. The advance from experimentation to patient care was made possible with the development of open MRI scanners that were suitable for intervention and cryotherapy devices that were customized for the MRI environment.

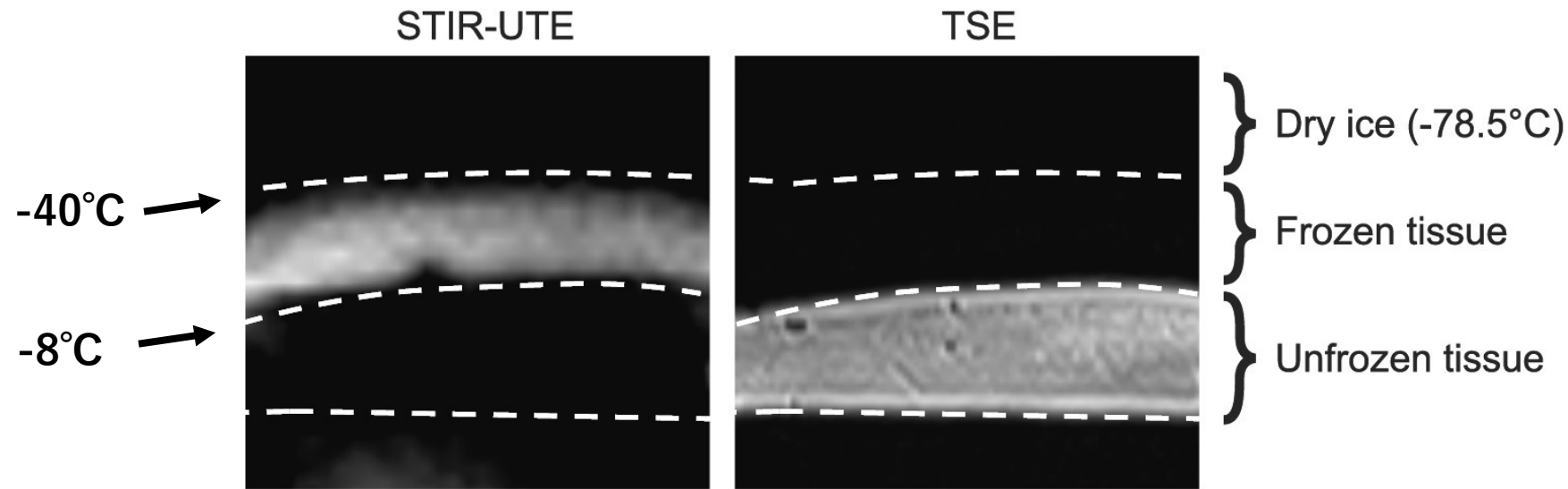
Three years later, around the time of the subsequent 2000/2001 JMRI Special Issues, the first clinical results had been published demonstrating the feasibility and safety of percutaneous MRI-guided cryotherapy in patients. Research continued to provide additional data on the tissue effects of cryotherapy and reassurance of its feasibility and safety in various organ systems. Researchers also proposed methods to optimize MR imaging techniques for improved intraprocedural guidance as well as postprocedural assessment.

Table 1  
Chronology of Experimental and Clinical MRI-Guided Cryotherapy in Closed and Open Bore Scanners

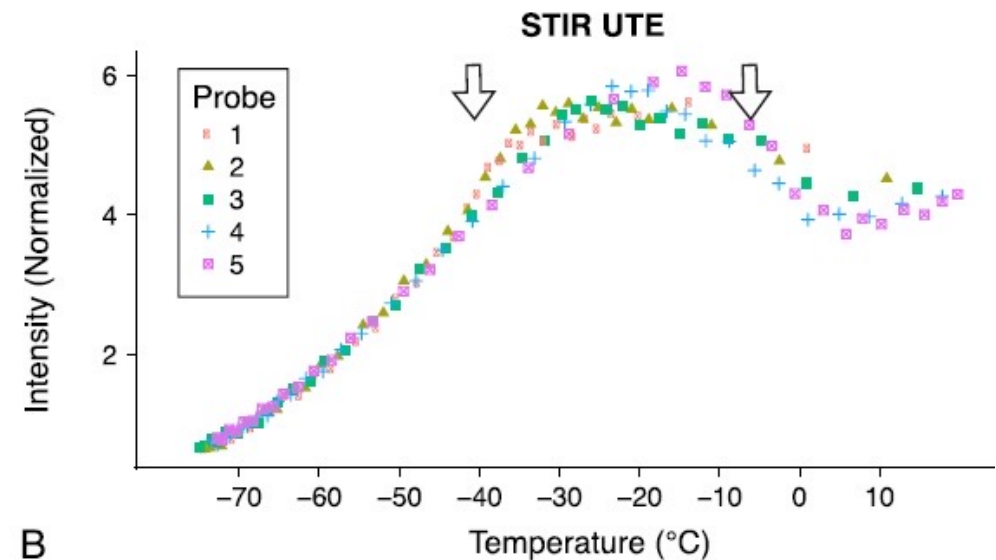
Year	Scanner Field Strength & Configuration	Laboratory:Experimental Model	Clinical:Target Organ
1989	0.1 T Closed Bore	<u>Isoda; Gel phantom</u>	—
"	0.1 T Closed Bore	<u>Isoda; In vivo rat tumor</u>	—
1992	1.5 T Closed Bore	Matsumoto et al; In vitro and in vivo rabbit liver	—
1993	1.5 T Closed Bore	Matsumoto et al; In vivo rabbit liver	—
1994	2.35 T Closed Bore	Hong et al; Gel phantom	—
1995	2.35 T Closed Bore	Pease et al; Gel phantom	—
1997	2.35 T Closed Bore	Gilbert et al; In vivo rabbit liver	—
1997	0.5 T Vertically Open	Klotz et al; In vivo porcine liver	—
1998	1.5 T Closed Bore	Tacke et al; In vivo rabbit liver	—
1999	1.5 T Closed Bore	Daniel et al; In vitro bovine liver, fat, muscle	—
"	1.5 T Closed Bore	Tacke et al; In vitro porcine liver	—
2000	0.5 T Vertically Open	—	Silverman et al; Liver

Morrison PR, J Magn Reson Imaging. 2008; 27:410-420.

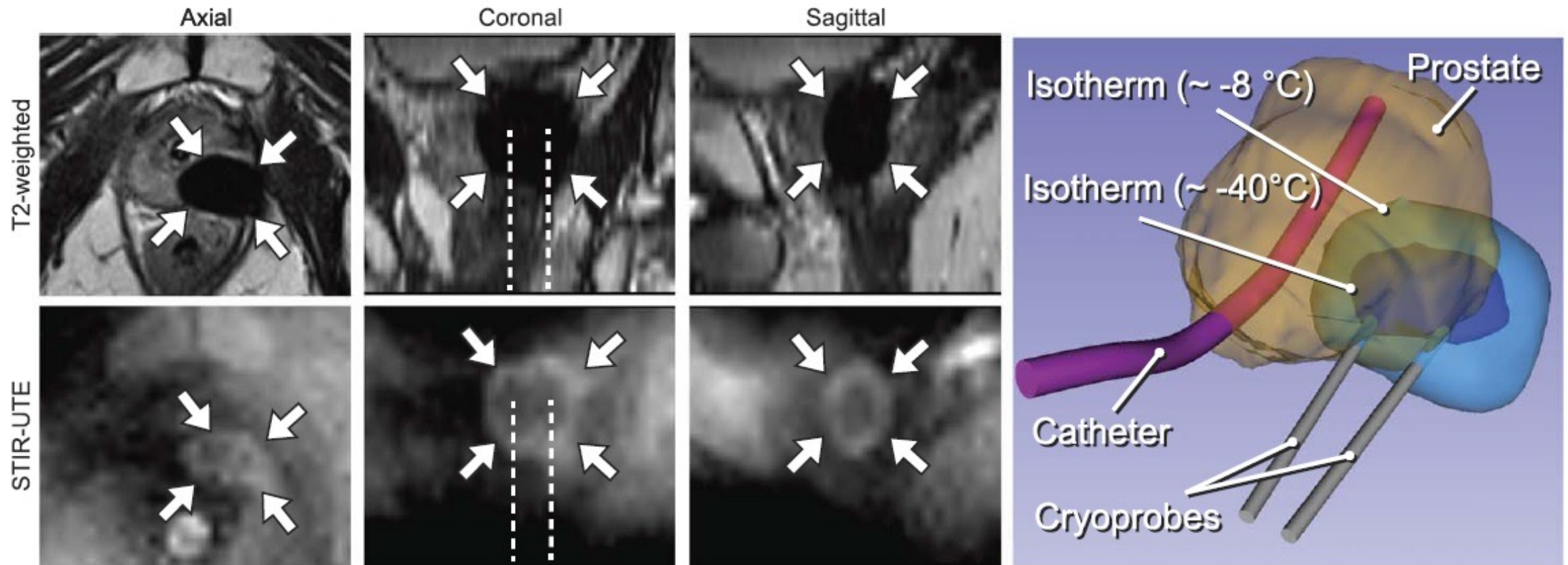
# Temperature-Sensitive Frozen-Tissue Imaging for Cryoablation Monitoring Using STIR-UTE MRI



Tokuda J, et al. Invest Radiol. 2020;55:310-317.



# Temperature-Sensitive Frozen-Tissue Imaging for Cryoablation Monitoring Using STIR-UTE MRI



# 私の履歴書 2

1986年頃

大学院に入学後、近隣の聖隷浜松病院  
に導入された旭 Mark-J システムの診断  
業務に関わることができた

1986-1987年

凍結治療による病変の  
信号変化をMRでモニターする  
研究を行うことができた。

2009-2012年

平成20年度採択育成研究  
「フリーピストン型スターリング冷凍機と  
サーモサイフォンを用いた深部腫瘍性  
病変の凍結治療装置開発」  
2009年4月～2012年3月

浜医、JST、ツインバード、  
日本ゼオンと

# 平成20年度採択育成研究「フリーピストン型スターリング冷凍機とサーモサイフォンを用いた深部腫瘍性病変の凍結治療装置開発」

浜松医科大学  
名古屋大学  
ツインバード  
日本ゼオン

## 研究の特長

- ・サーモサイフォン
  - ・FPSC
- を用いた凍結治療装置の開発

### プローブの凝縮部

FPSCまたは液体窒素で冷やしたアルミブロックで冷却

①冷却された冷媒ガスが凝縮して滴下

②冷却されて液化した冷媒が溜まる

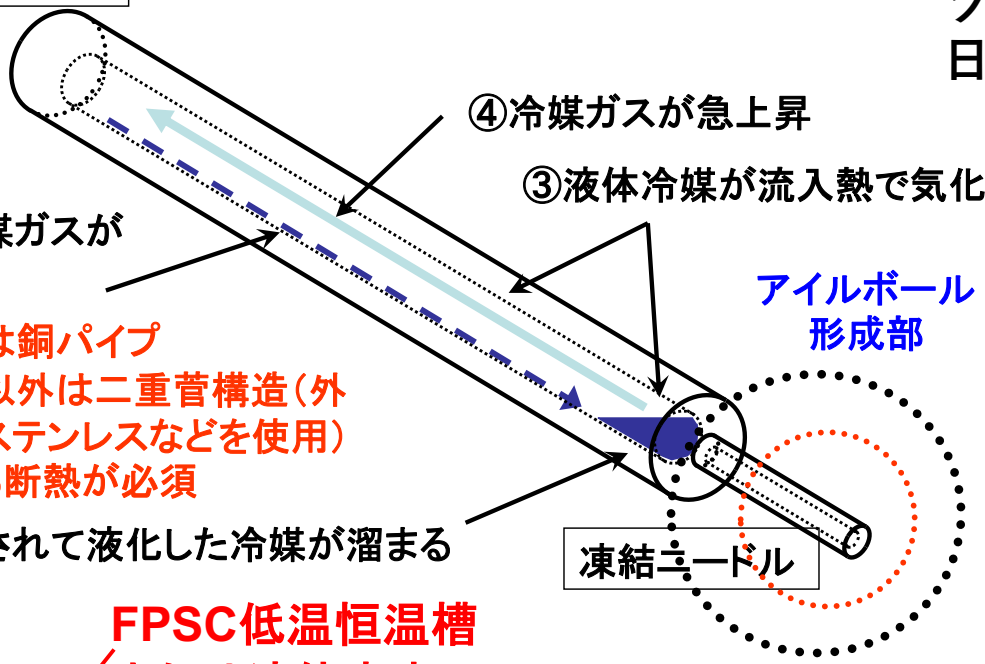
本体は銅パイプ  
先端以外は二重管構造(外管はステンレスなどを使用)による断熱が必須

④冷媒ガスが急上昇

③液体冷媒が流入熱で気化

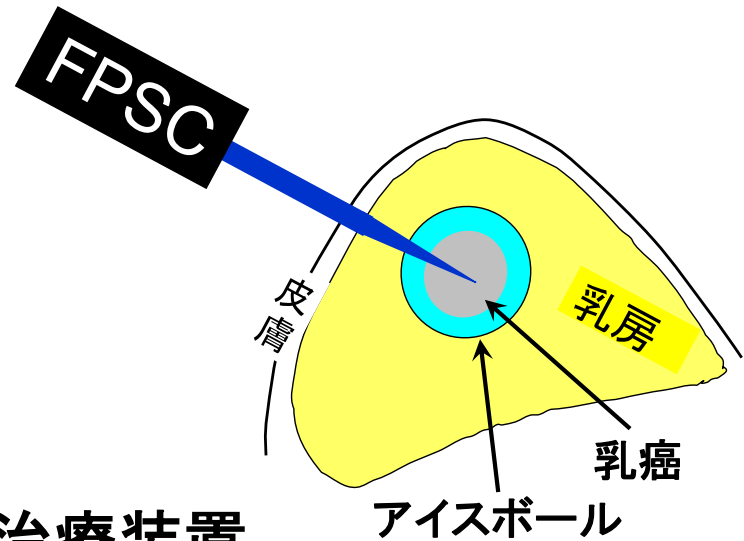
アイスボール形成部

凍結ニードル

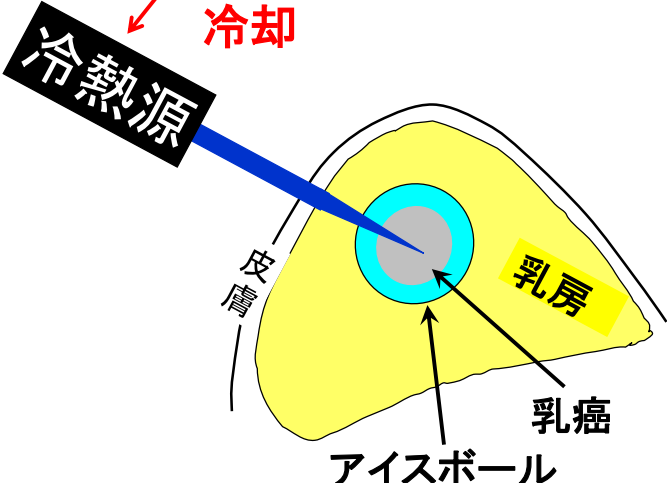


FPSC低温恒温槽  
または液体窒素で冷却

冷熱源

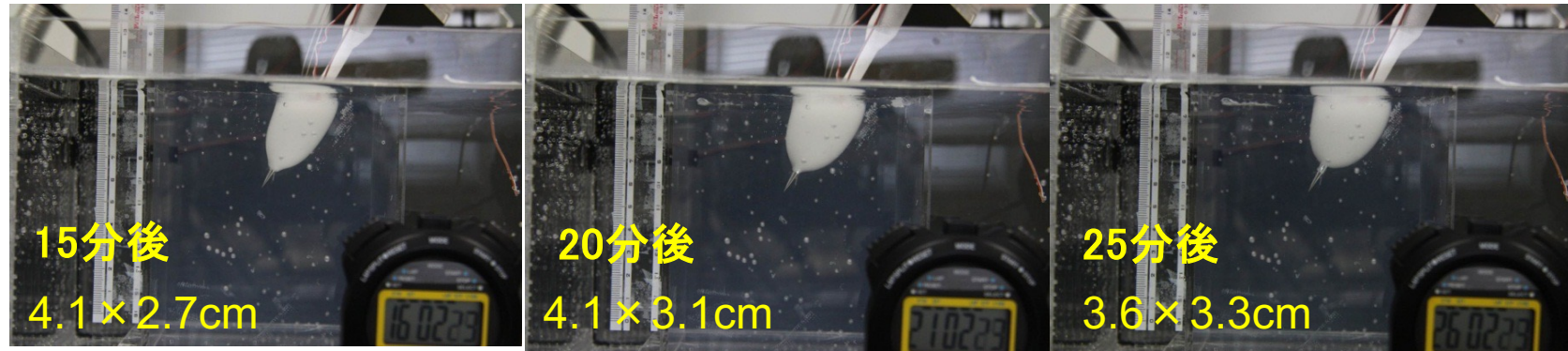
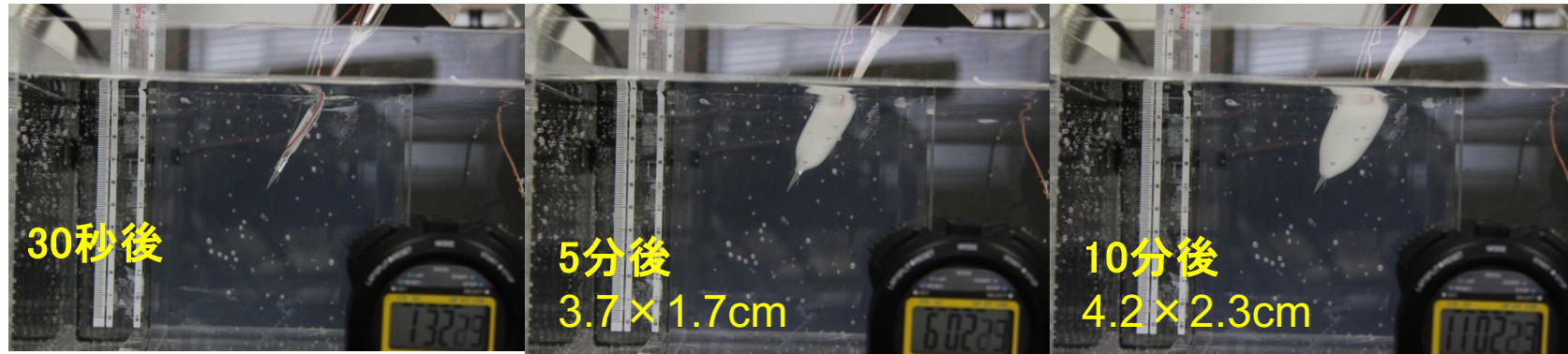


直結型凍結治療装置

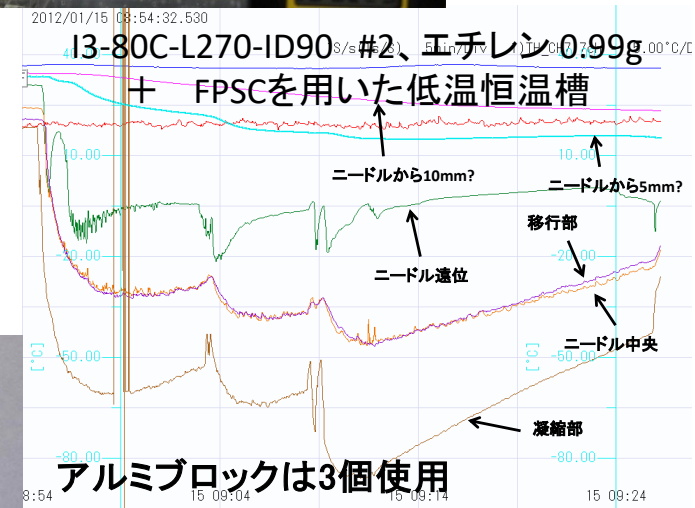
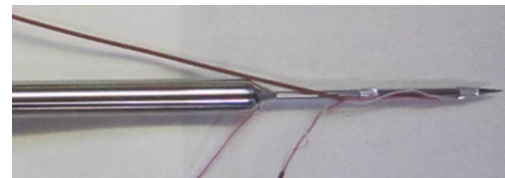


冷熱源型凍結治療装置

# FPSC低温恒温槽で冷却したアルミブロック (-147°C) を用いた冷熱源型凍結治療装置のファントム実験 (その2)

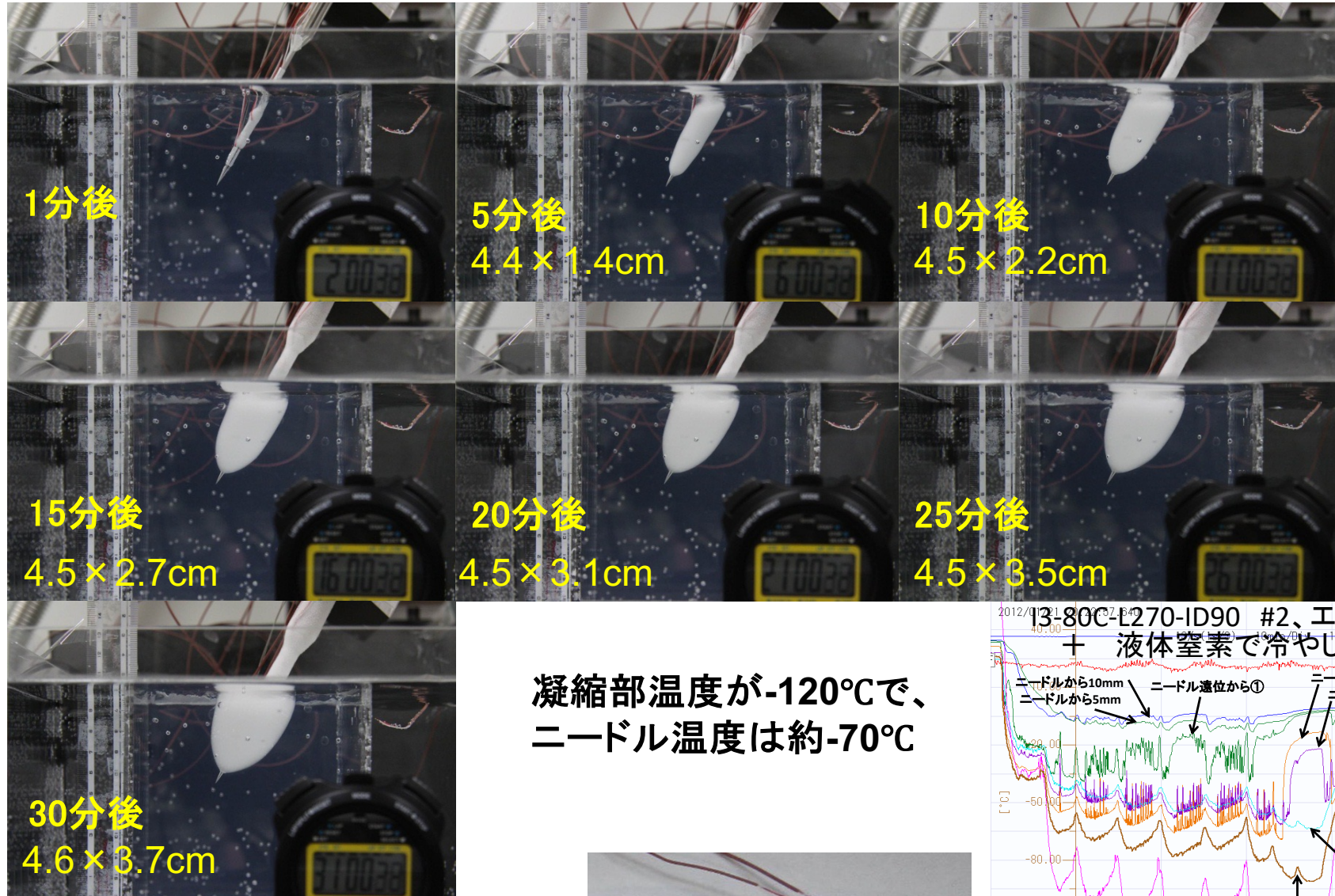


ニードル中部は凝縮部  
温度が-80°C以下で機  
能し、約-45°C

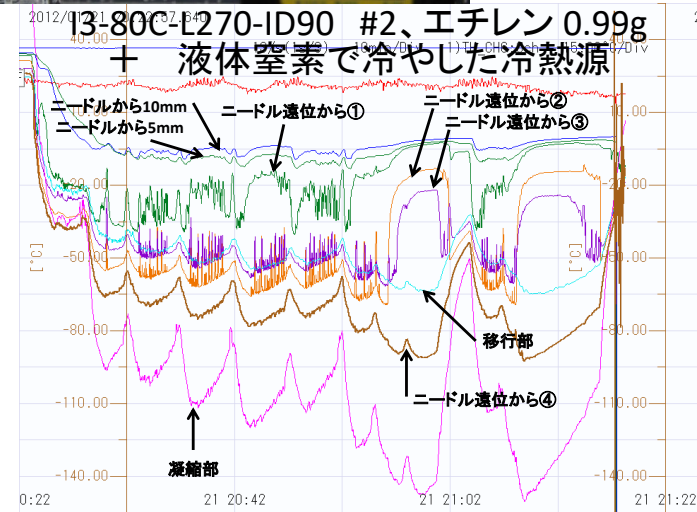
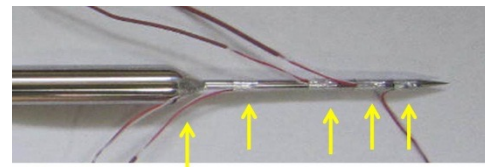




# 液体窒素で冷却したアルミブロック (-196°C) を用いた 冷熱源型凍結治療装置のファントム実験

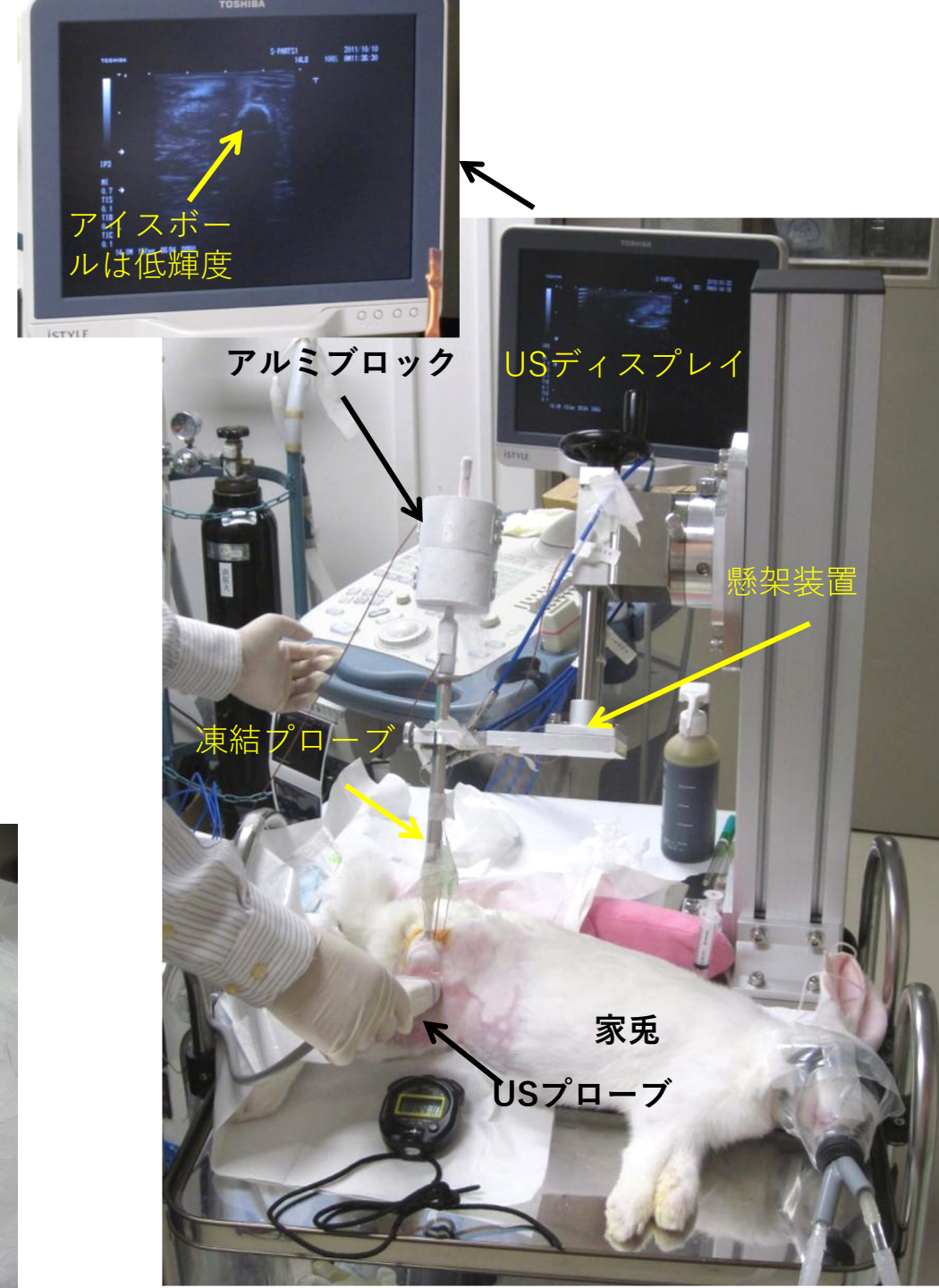


凝縮部温度が-120°Cで、  
ニードル温度は約-70°C

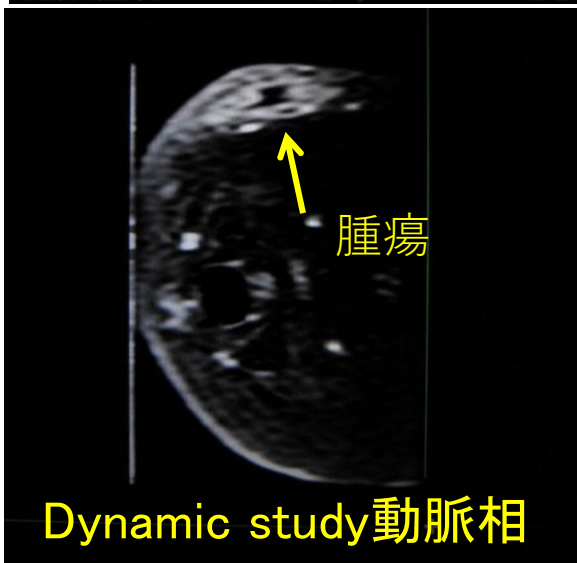
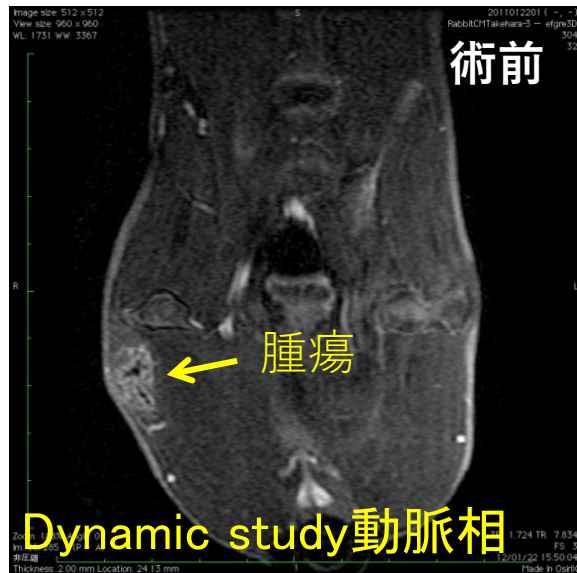


# 家兎を用いた動物実験

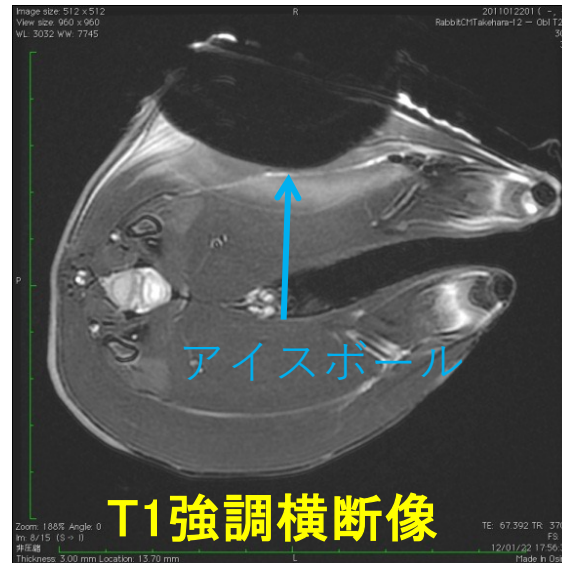
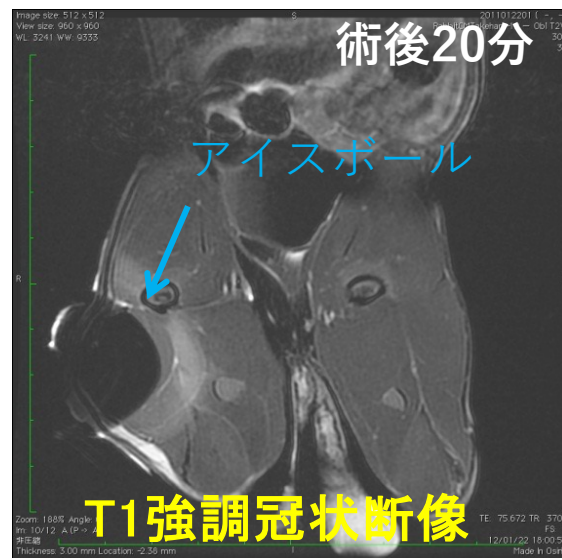
- **新型プローブ** (I3-80C-L270-ID90 #2、三重管、  
ニードル径3mm、ニードル長80mm、導液管内径0.90mm、  
冷媒はエチレン0.99g)
- 担癌家兎 (VX2を右大腿部に移植した日本白色種) 8羽
- **冷熱源型** : アルミブロックは5分毎に脱着
  - アルミブロックを **-196°C** に冷却: 7羽
  - アルミブロックを **-140°C** に冷却: 1羽
- 30分の凍結、10分の自然解凍、30分の凍結



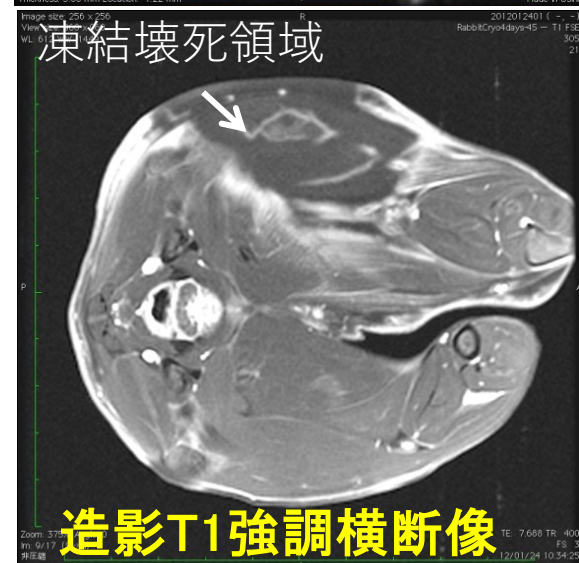
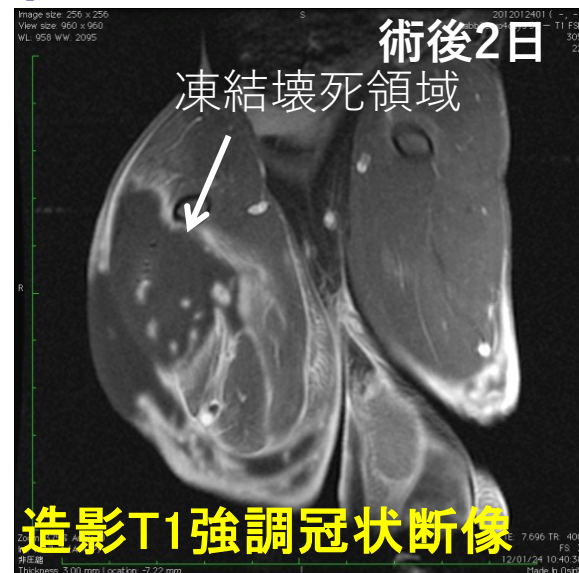
# 磁気共鳴(MR)による術前・術後のモニター



腫瘍の大きさは  
平均 38x11x13 mm



アイスボールの大きさは  
平均 52x20x38 mm



凍結壊死の大きさは  
平均 56x29x43mm

画像は冷熱源を  
-196°Cに冷却し  
た場合

移植されたVX2は8羽中、6羽は同定できず、凍結壊死に陥っていたと考えられた。  
2羽ではアイスボールの範囲外の腫瘍辺縁部に微小の癌組織の残存が疑われた。

# 私の履歴書 2

1986年頃

大学院に入学後、近隣の聖隷浜松病院  
に導入された旭 Mark-J システムの診断  
業務に関わることができた

1986-1987年

凍結治療による病変の  
信号変化をMRでモニターする  
研究を行うことができた。

2009-2012年

平成20年度採択育成研究  
「フリーピストン型スターリング冷凍機と  
サーモサイフォンを用いた深部腫瘍性  
病変の凍結治療装置開発」  
2009年4月～2012年3月

# 私の履歴書 2

1986年頃

大学院に入学後、近隣の聖隷浜松病院  
に導入された旭 Mark-J システムの診断  
業務に関わることができた

1986-1987年

凍結治療による病変の  
信号変化をMRでモニターする  
研究を行うことができた。

2009-2012年

平成20年度採択育成研究  
「フリーピストン型スターリング冷凍機と  
サーモサイフォンを用いた深部腫瘍性  
病変の凍結治療装置開発」  
2009年4月～2012年3月

戦略的基盤技術高度化支援事業  
(サポイン事業)

2014-2015年  
名古屋大学  
浜松医大  
株式会社タイショー  
日本ゼオン

# 私の履歴書 2

1986年頃

大学院に入学後、近隣の聖隷浜松病院  
に導入された旭 Mark-J システムの診断  
業務に関わることができた

1986-1987年

凍結治療による病変の  
信号変化をMRでモニターする  
研究を行うことができた。

2009-2012年

平成20年度採択育成研究  
「フリーピストン型スターリング冷凍機と  
サーモサイフォンを用いた深部腫瘍性  
病変の凍結治療装置開発」  
2009年4月～2012年3月

戦略的基盤技術高度化支援事業  
(サポイン事業)

2014-2015年  
名古屋大学  
浜松医大  
株式会社タイショー  
日本ゼオン

第41回 日本低温医学会会長 (2014年)  
第19回 国際凍結治療学会会長 (2017年)  
リトアニアで開催

# 私の履歴書 2

1986年頃

大学院に入学後、近隣の聖隷浜松病院  
に導入された旭 Mark-J システムの診断  
業務に関わることができた

精神科と共同研究

1986-1987年

凍結治療による病変の  
信号変化をMRでモニターする  
研究を行うことができた。

1990年-

脳機能研究

電総研・産総研の  
中井博士と共同研究

2009-2012年

平成20年度採択育成研究  
「フリーピストン型スターリング冷凍機と  
サーモサイフォンを用いた深部腫瘍性  
病変の凍結治療装置開発」  
2009年4月～2012年3月

戦略的基盤技術高度化支援事業  
(サポイン事業)

2014-2015年  
名古屋大学  
浜松医大  
株式会社タイショー  
日本ゼオン

第41回 日本低温医学会会長 (2014年)  
第19回 国際凍結治療学会会長 (2017年)  
リトアニアで開催

# 私の履歴書 2

1986年頃

大学院に入学後、近隣の聖隷浜松病院  
に導入された旭 Mark-J システムの診断  
業務に関わることができた

精神科と共同研究

1986-1987年

凍結治療による病変の  
信号変化をMRでモニターする  
研究を行うことができた。

1990年-

脳機能研究

電総研・産総研の  
中井博士と共同研究

2010年-

本学に赴任  
脳とこころの研究センター

2009-2012年

平成20年度採択育成研究  
「フリーピストン型スターリング冷凍機と  
サーモサイフォンを用いた深部腫瘍性  
病変の凍結治療装置開発」  
2009年4月～2012年3月

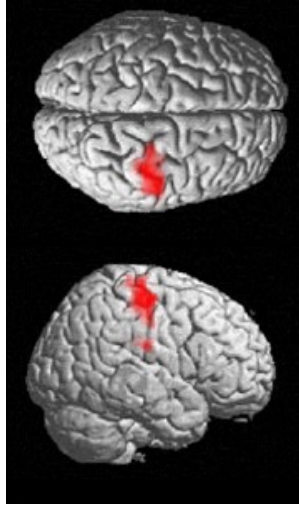
戦略的基盤技術高度化支援事業  
(サポイン事業)

2014-2015年  
名古屋大学  
浜松医大  
株式会社タイショー  
日本ゼオン

第41回 日本低温医学会会長 (2014年)  
第19回 国際凍結治療学会会長 (2017年)  
リトアニアで開催

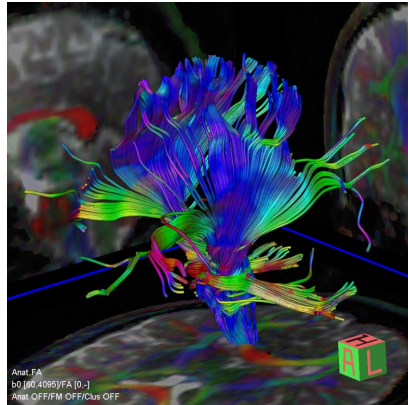


# 磁気共鳴(MR)画像を用いた脳機能解析

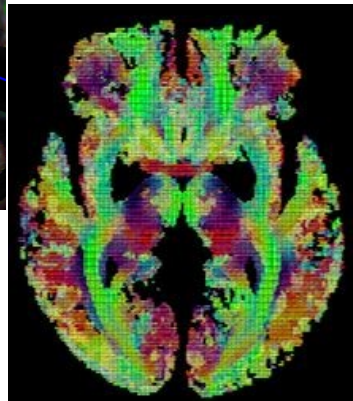


脳内の活動  
部位を知る

左手のtapping施行時のfMRI  
機能的磁気共鳴法  
(functional MRI, fMRI)



左右大脳脚を通る白質線維束  
拡散テンソル画像法  
(diffusion tensor  
imaging, DTI)

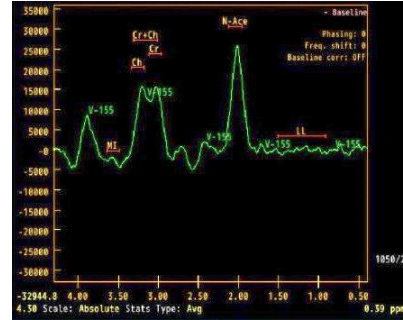


全脳フィクセル図

神経線維の走行位  
置、健康状態を知る



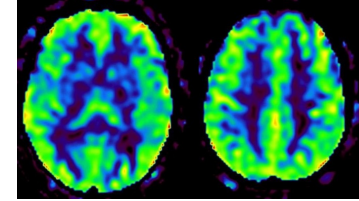
大幸キャンパス  
3T 磁気共鳴装置



MRS

磁気共鳴スペクトロスコ  
ピー (magnetic  
resonance spectroscopy,  
MRS)

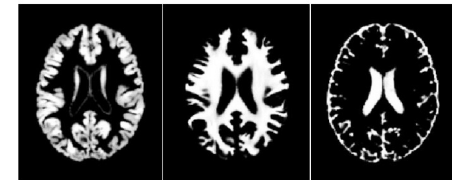
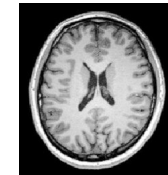
脳内代謝産物の  
局在と量を知る



正常者のarterial spin labeling (ASL)

非侵襲的に  
脳血流を知る

MR 灌流画像 (MR perfusion)



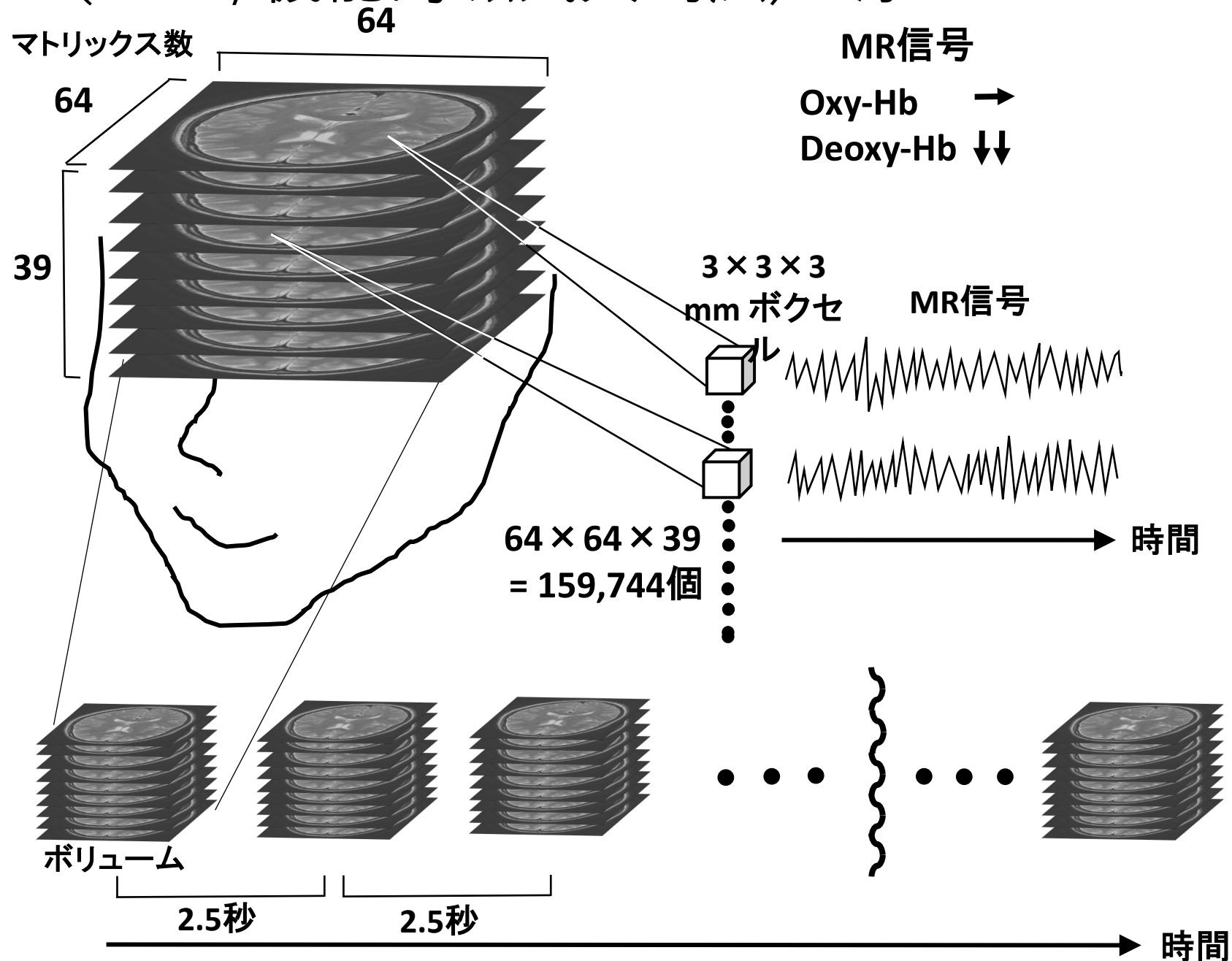
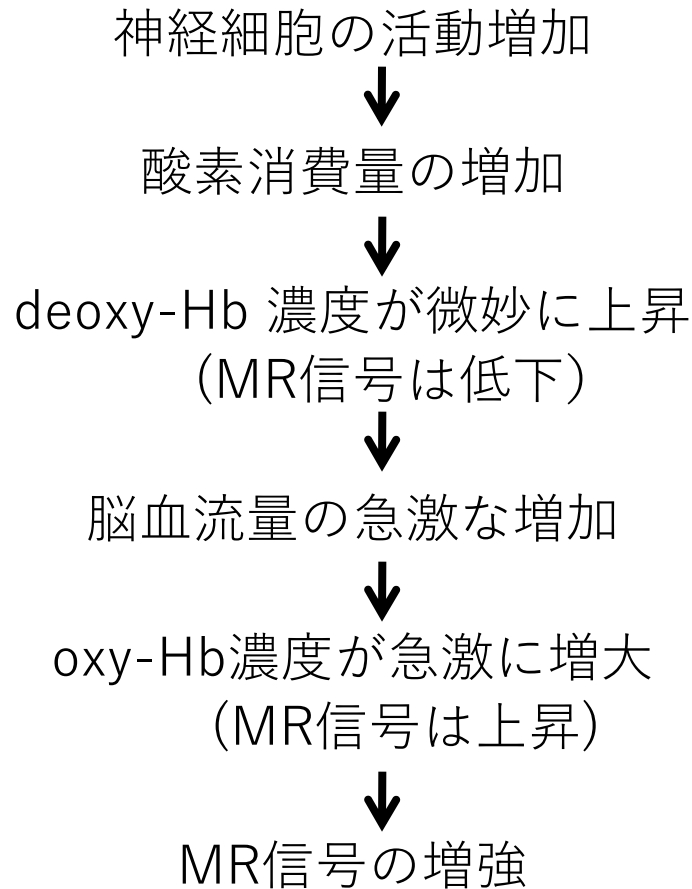
灰白質・白質・髄液の分離

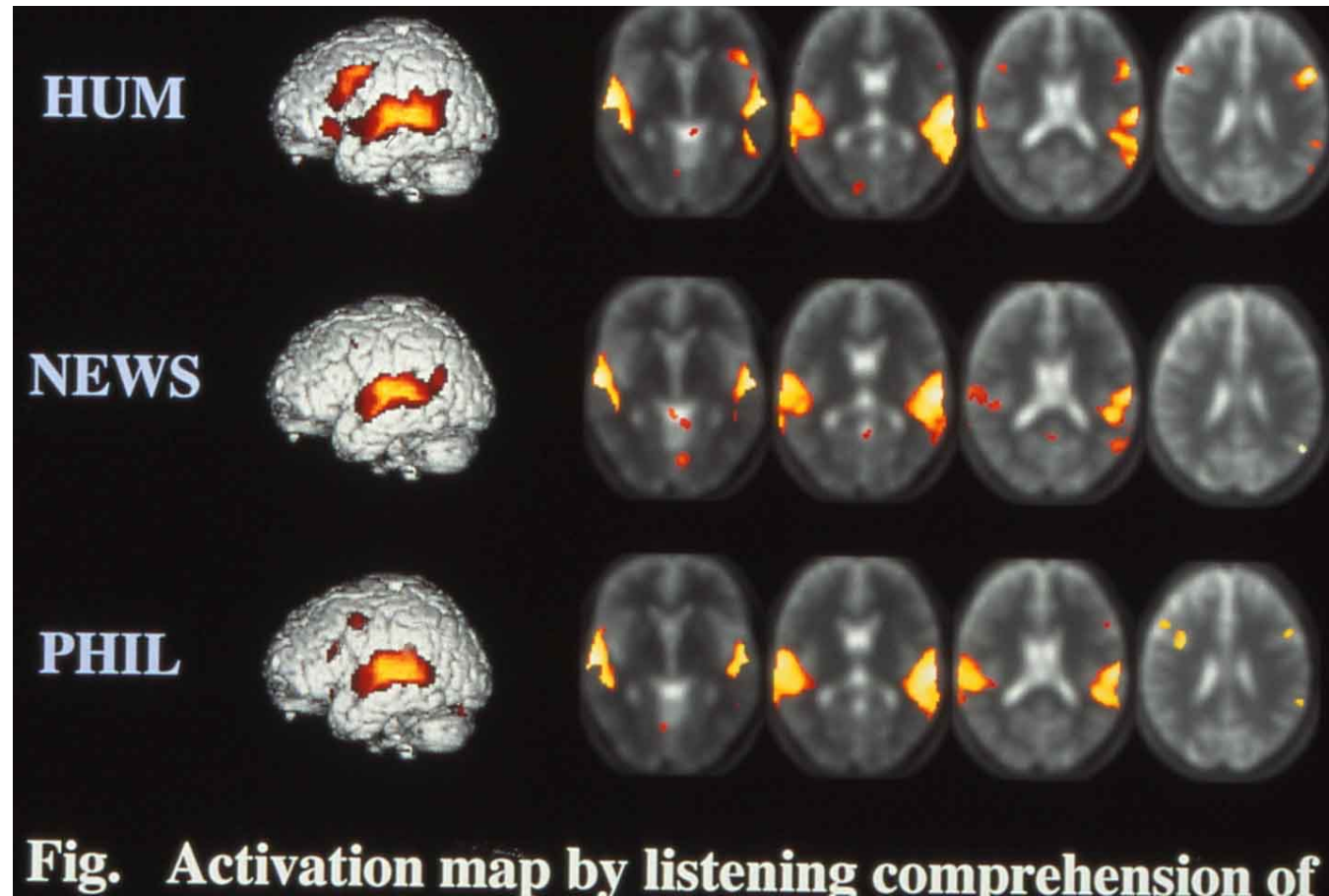
画素に基づいた脳形態計測  
(voxel-based morphometry,  
VBM)

脳形態と特定の因  
子(性別、年齢、  
生活習慣、精神疾  
患)の関係を知る

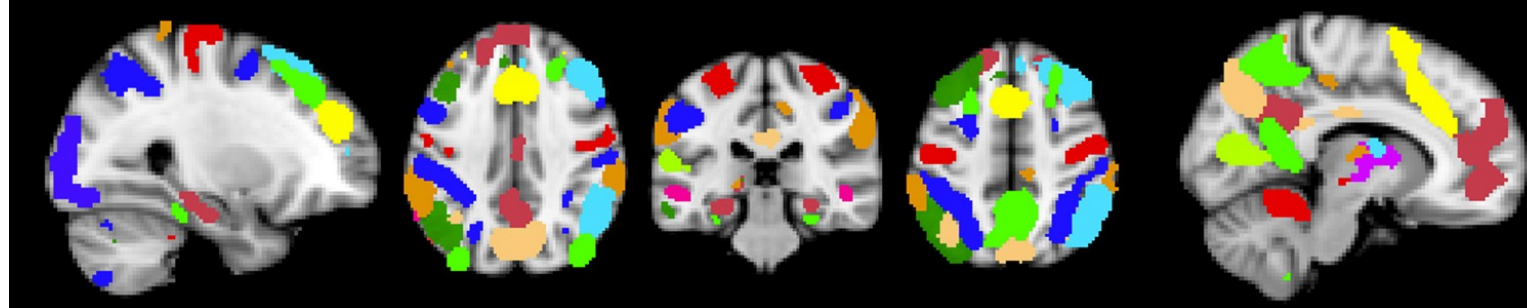
# functional MRI (fMRI, 機能的磁気共鳴法)の原理

## • Bold (blood oxygenation level dependent) 効果



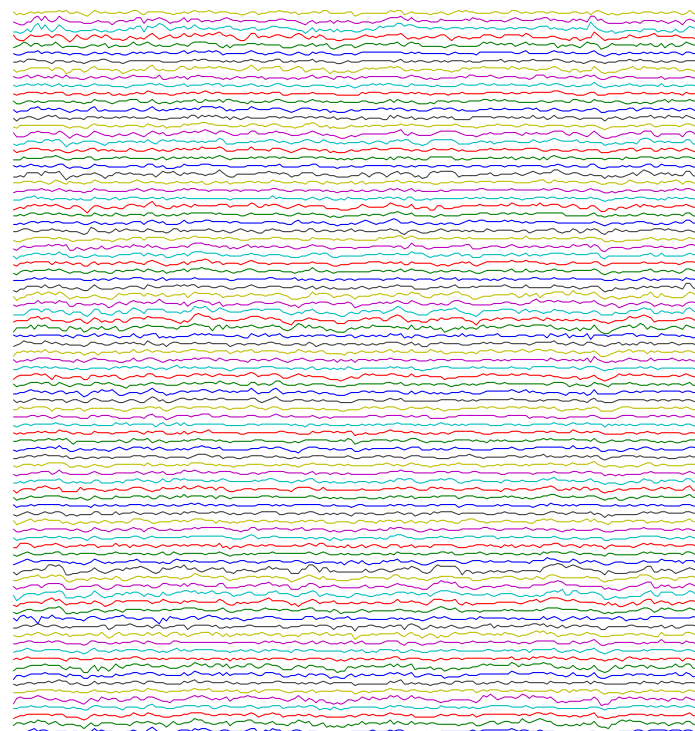


Ozawa F, Matsuo K, Kato C, Nakai T, Isoda H, Takehara Y, Moriya T, Sakahara H. The effects of listening comprehension of various genres of literature on response in the linguistic area: an fMRI study. *Neuroreport*. 2000;11:1141-3

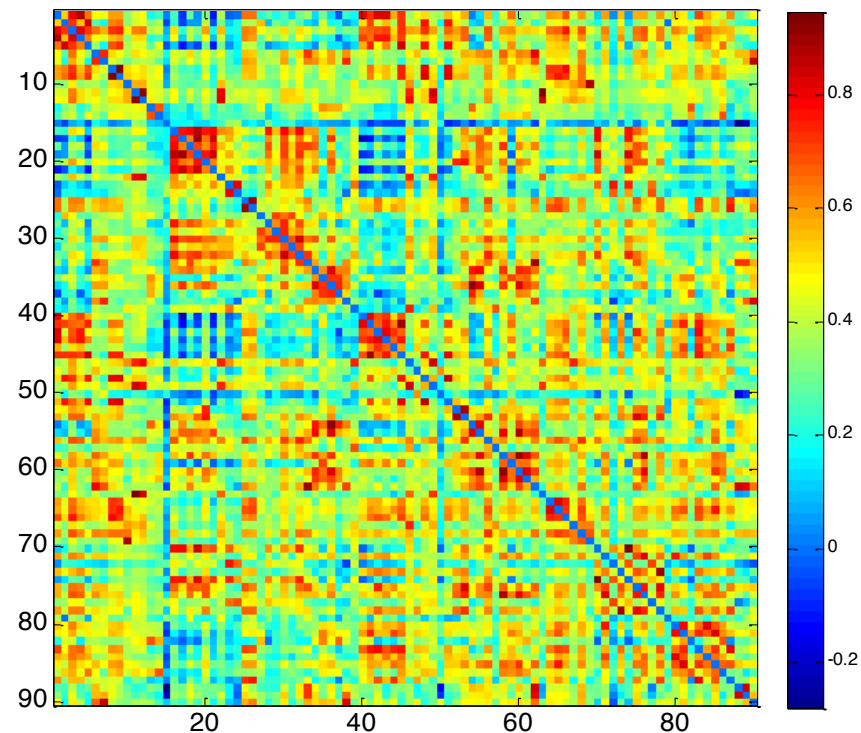


脳を関心領域に分割

経時的信号変化が同期している  
部位が赤い



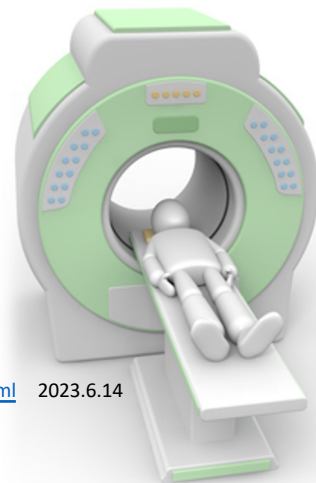
各領域の経時的信号変化



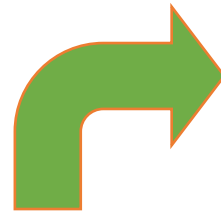
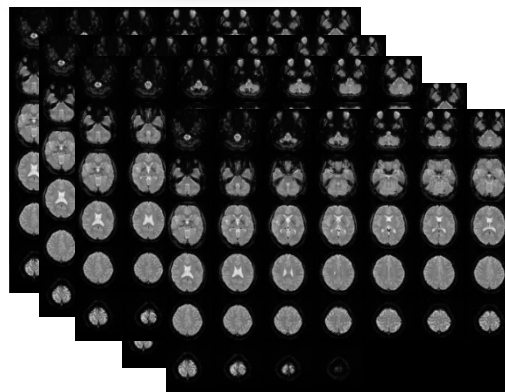
結合マトリックス

# 安静時腦機能解析

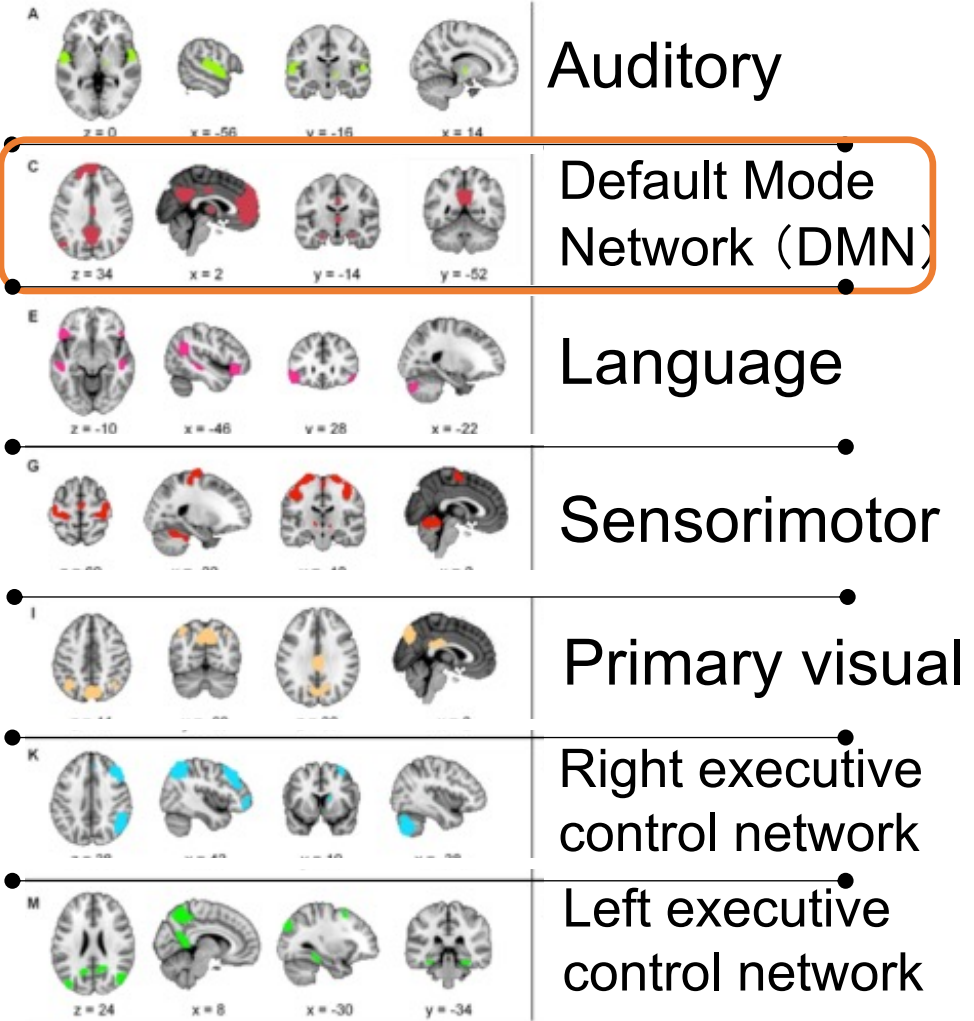
Resting state functional  
MR Imaging



<https://www.deed-jp.com/magfhy.html> 2023.6.14



Resting state networks



# 当研究室に関係した脳機能研究

- ・ 認知処理切り替え機能を検査する臨床fMRIの開発 –若年群と高齢群の比較–
  - 吉田旭宏、山本遼
- ・ 安静時脳内ネットワークと認知機能との関連について
  - 長村晶生
- ・ 安静時時共鳴画像における動的機能的接続性の再現性の検討
  - 佐伯泰典
- ・ DWIにおけるfixel-based analysisのBMRCシーケンスでの再現性検討
  - 天野恵太



# Effects of Gradient Coil Noise and Gradient Coil Replacement on the Reproducibility of Resting State Networks

*Epifanio Bagarinao<sup>1</sup>, Erina Tsuzuki<sup>2</sup>, Yukina Yoshida<sup>2</sup>, Yohei Ozawa<sup>2</sup>, Maki Kuzuya<sup>2</sup>, Takashi Otani<sup>2</sup>, Shuji Koyama<sup>1</sup>, Haruo Isoda<sup>1</sup>, Hirohisa Watanabe<sup>1</sup>, Satoshi Maesawa<sup>1</sup>, Shinji Naganawa<sup>1,3</sup> and Gen Sobue<sup>1\*</sup>*

*<sup>1</sup>Brain and Mind Research Center, Nagoya University, Nagoya, Japan, <sup>2</sup>Department of Radiological Technology, School of Health Sciences, Nagoya University, Nagoya, Japan, <sup>3</sup>Department of Radiology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan*

---

**MAJOR PAPER**

---


## **Effects of Head Motion on the Evaluation of Age-related Brain Network Changes Using Resting State Functional MRI**

Sanae Kato<sup>1</sup>, Epifanio Bagarinao<sup>2,3\*</sup>, Haruo Isoda<sup>1,2,3</sup>, Shuji Koyama<sup>1,2,3</sup>,  
Hirohisa Watanabe<sup>2,4,5</sup>, Satoshi Maesawa<sup>2,6</sup>, Daisuke Mori<sup>2,7</sup>, Kazuhiro Hara<sup>5</sup>,  
Masahisa Katsuno<sup>2,5</sup>, Minoru Hoshiyama<sup>2,3</sup>, Shinji Naganawa<sup>2,8</sup>, Norio Ozaki<sup>2,7</sup>,  
and Gen Sobue<sup>2</sup>





# Reproducibility of functional connectivity metrics estimated from resting-state functional MRI with differences in days, coils, and global signal regression

Sanae Kato<sup>1</sup> · Epifanio Bagarinao<sup>2,3</sup> · Haruo Isoda<sup>1,2,3</sup>  · Shuji Koyama<sup>1,2,3</sup> · Hirohisa Watanabe<sup>3,4,5</sup> · Satoshi Maesawa<sup>3,6</sup> · Kazuhiro Hara<sup>5</sup> · Masahisa Katsuno<sup>3,5</sup> · Shinji Naganawa<sup>3,7</sup> · Norio Ozaki<sup>3,8</sup> · Gen Sobue<sup>3,9</sup>



# Improved Volitional Recall of Motor-Imagery-Related Brain Activation Patterns Using Real-Time Functional MRI-Based Neurofeedback

*Epifanio Bagarinao<sup>1\*</sup>, Akihiro Yoshida<sup>2,3</sup>, Mika Ueno<sup>3</sup>, Kazunori Terabe<sup>4</sup>, Shohei Kato<sup>4</sup>, Haruo Isoda<sup>1,2</sup> and Toshiharu Nakai<sup>2,3</sup>*

*<sup>1</sup> Brain & Mind Research Center, Nagoya University, Nagoya, Japan, <sup>2</sup> Department of Radiological Sciences, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya University, Nagoya, Japan, <sup>3</sup> NeuroImaging and Informatics Lab, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Japan, <sup>4</sup> Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology, Nagoya, Japan*

# 私の履歴書 2

1986年頃

大学院に入学後、近隣の聖隷浜松病院  
に導入された旭 Mark-J システムの診断  
業務に関わることができた

精神科と共同研究

1986-1987年

凍結治療による病変の  
信号変化をMRでモニターする  
研究を行うことができた。

1990年-

脳機能研究

電総研・産総研の  
中井博士と共同研究

# 私の履歴書 2

1986年頃

大学院に入学後、近隣の聖隷浜松病院に導入された旭 Mark-J システムの診断業務に関わることができた

精神科と共同研究

1986-1987年

凍結治療による病変の信号変化をMRでモニターする研究を行うことができた。

1990年-

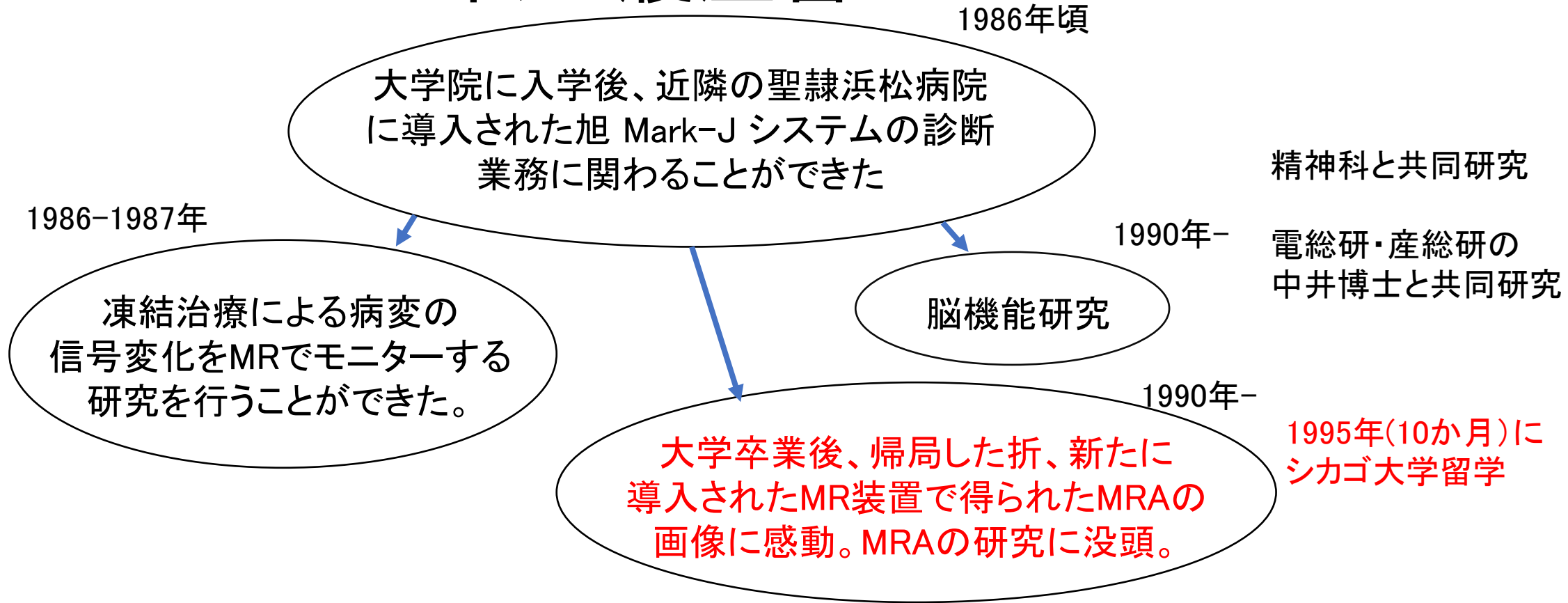
脳機能研究

電総研・産総研の中井博士と共同研究

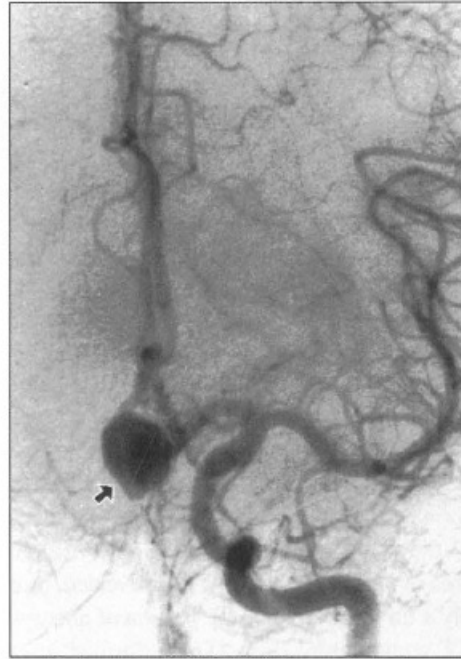
1990年-

大学卒業後、帰局した折、新たに導入されたMR装置で得られたMRAの画像に感動。MRAの研究に没頭。

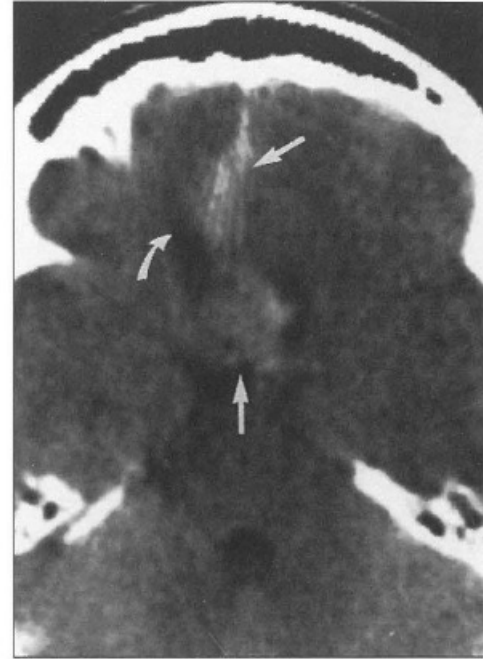
# 私の履歴書 2



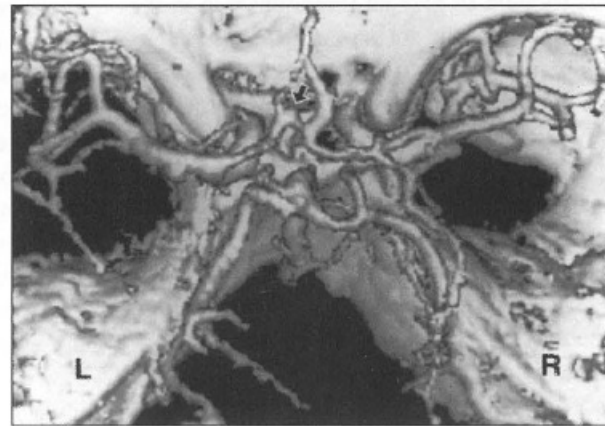
# 自然消失した 破裂後の前交通動脈瘤



A



B



# 私の履歴書 2

1986年頃

大学院に入学後、近隣の聖隷浜松病院に導入された旭 Mark-J システムの診断業務に関わることができた

精神科と共同研究

1986-1987年

凍結治療による病変の信号変化をMRでモニターする研究を行うことができた。

1990年-

脳機能研究

電総研・産総研の中井博士と共同研究

1990年-

大学卒業後、帰局した折、新たに導入されたMR装置で得られたMRAの画像に感動。MRAの研究に没頭。

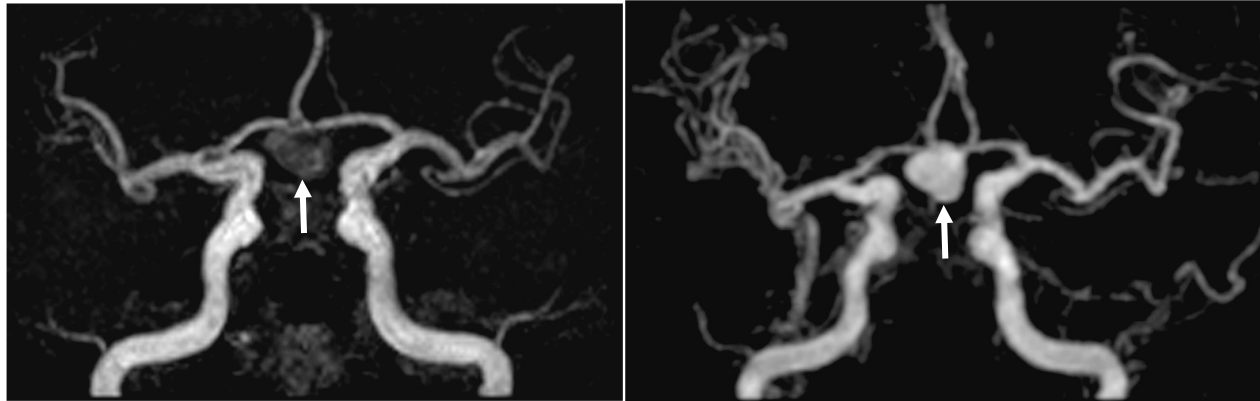
1995年(10か月)にシカゴ大学留学

科研費取得  
1996-1997年

# 磁気共鳴血管撮影 (MRA)

- 非造影3D TOF MRAの欠点

- 遅い血流や乱流のある部位は描出不良
  - 脳動脈瘤や内頸動脈起始部背側部



非造影3D TOF MRA

造影 3D MRA

- Isoda H, et al. J Comput Assist Tomogr. 2000;24:308-15.
- Isoda H, et al. Eur Radiol. 2007;17:1221-5.

- 解決方法

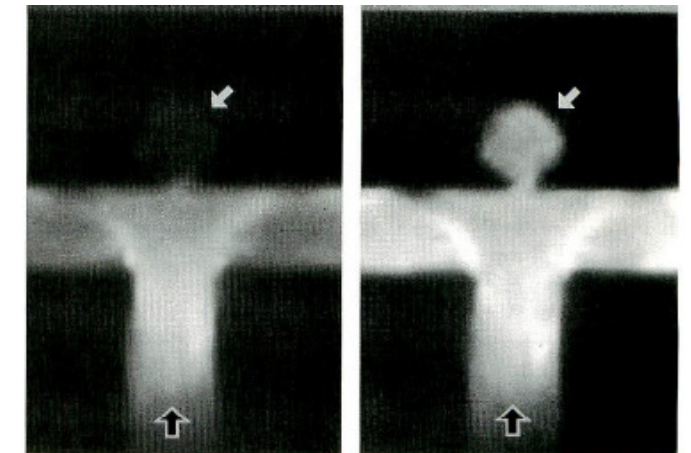
- MRAの撮影パラメータの変更 (短いTE、長いTR)

- Isoda H, et al. MR angiography of aneurysm models of various shapes and neck sizes. AJNR Am J Neuroradiol. 1997;18:1463-1472.



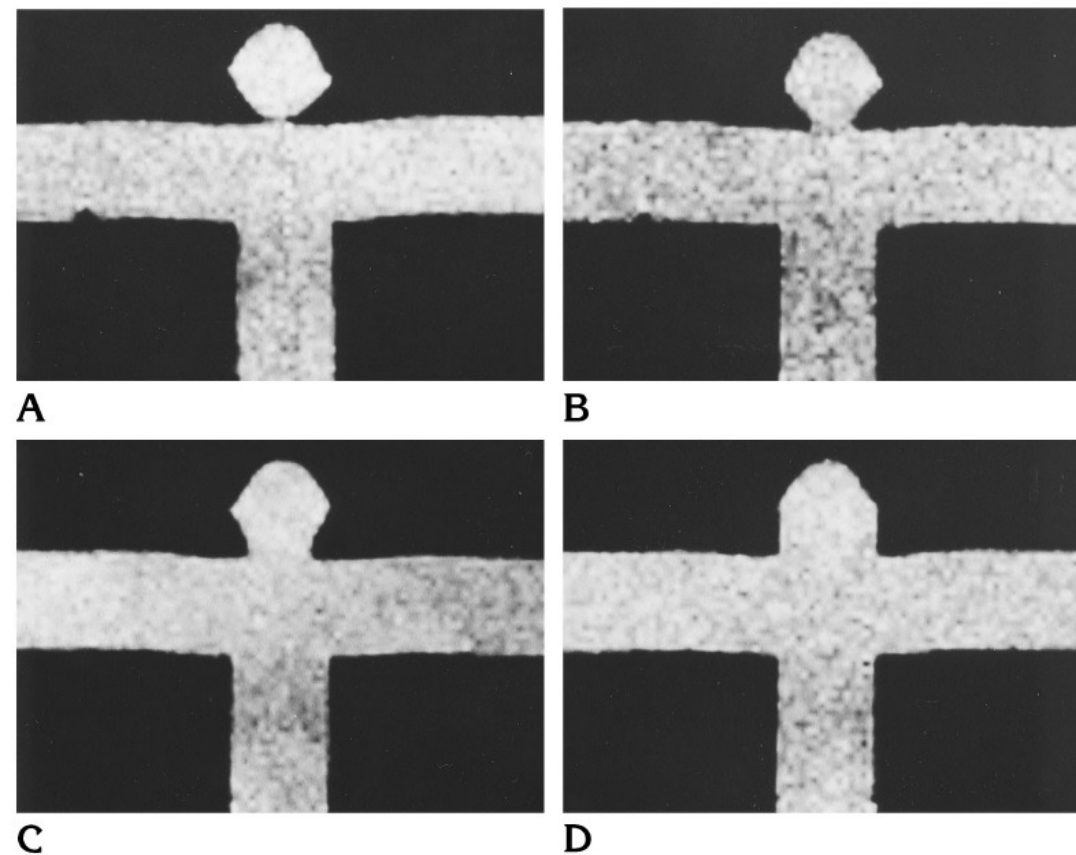
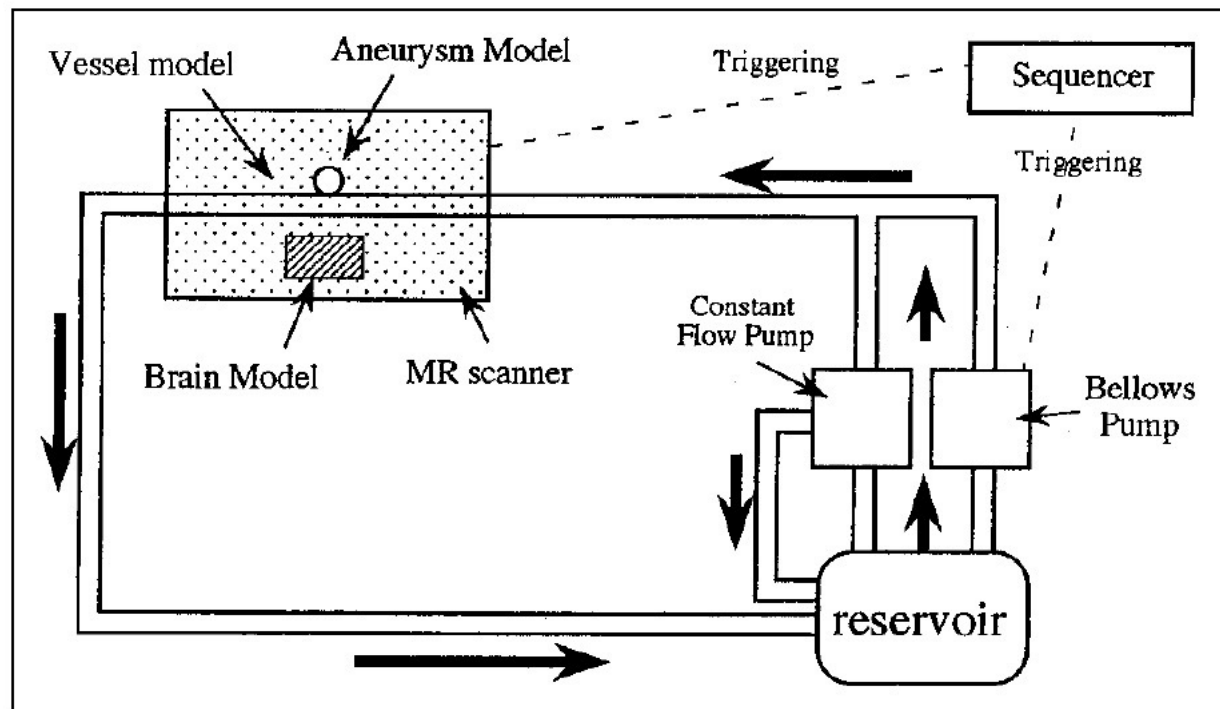
頸動脈分岐部

前交通動脈瘤

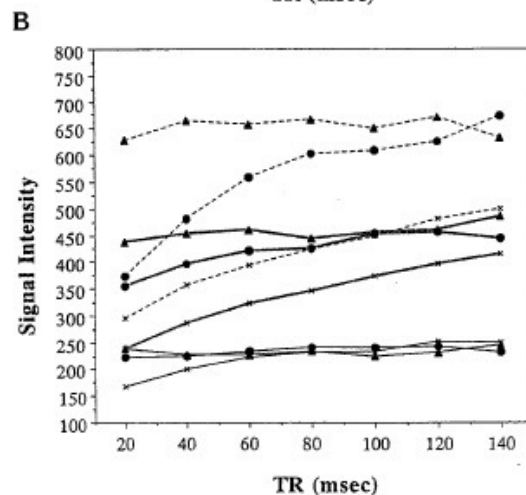
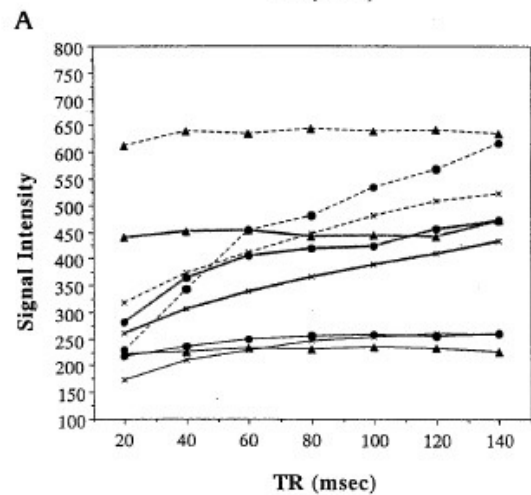
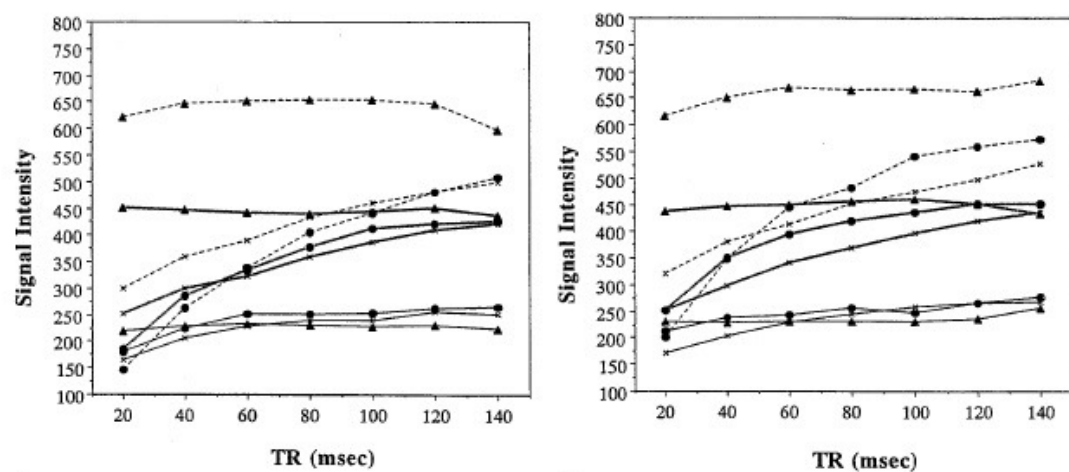


Terminal type 動脈瘤  
モデルのMRA





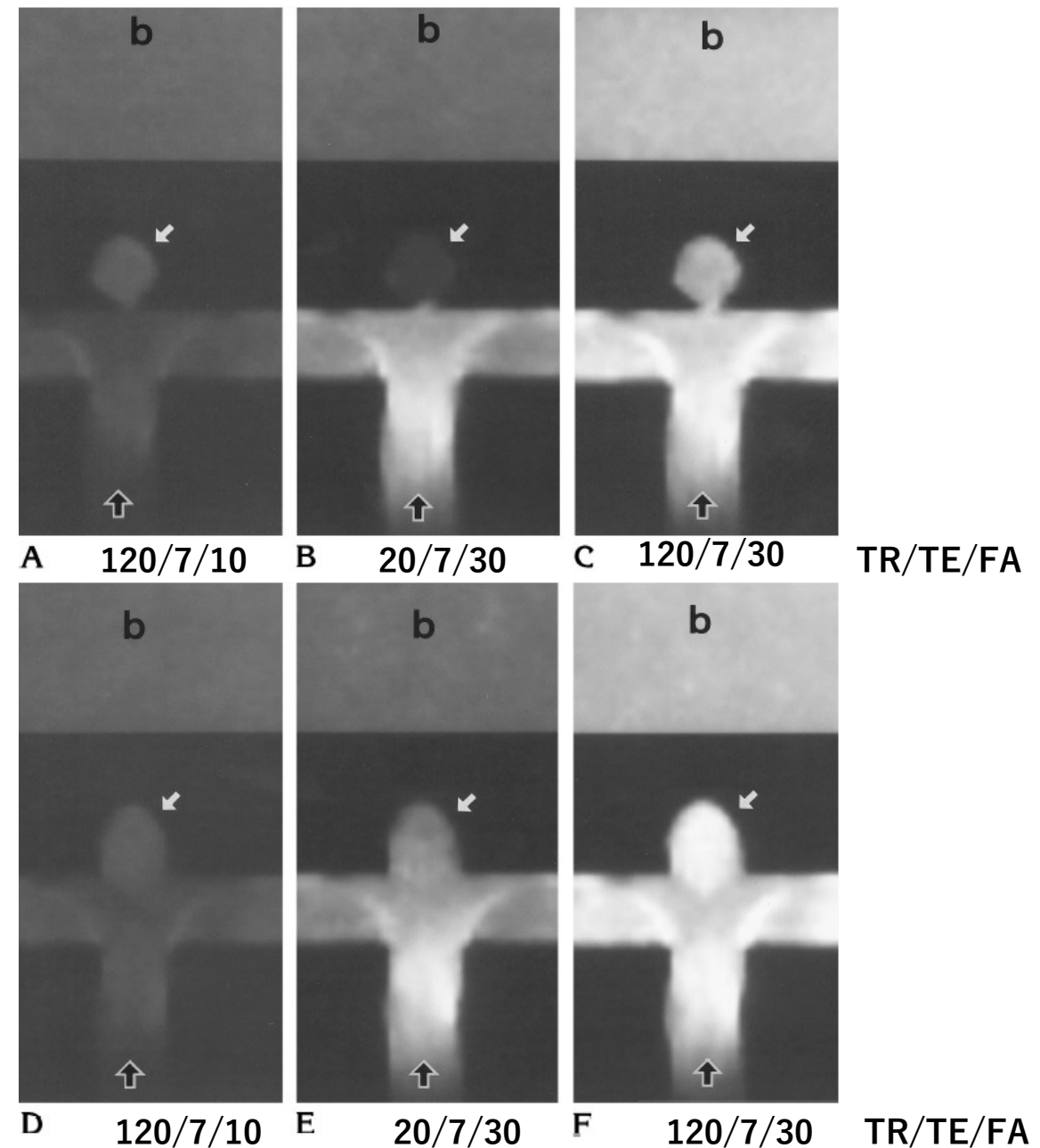
Isoda H, et al. MR angiography of aneurysm models of various shapes and neck sizes. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997;18:1463-1472.



**C**  
Key to Figure 7 (FA indicates degree of flip angle):

- FA=10, Brain Model
- FA=10, Aneurysm Model
- ▲— FA=10, Vessel Model
- FA=20, Brain Model
- FA=20, Aneurysm Model
- ▲— FA=20, Vessel Model
- FA=30, Brain Model
- FA=30, Aneurysm Model
- ▲--- FA=30, Vessel Model

**D**  
Fig 7. Signal intensity for each of three flip angles (10°, 20°, and 30°) of aneurysm models, parent vessel models, and background brain models is plotted as a function of TR (milliseconds) for each of four terminal saccular aneurysm models (neck diameter: A, 2.5 mm; B, 5.0 mm; C, 7.5 mm; D, 10.0 mm). There is little difference in signal among the models at a flip angle of 10°. Signal intensity of vessel models is stronger with larger flip angle and is independent of TR at TR of 60 or greater. Stronger signal intensity and greater slopes were obtained in aneurysm models with wider necks than in those with narrower necks. Signal intensity in each model was greater than that in lateral saccular aneurysms (Fig 5). These findings were dependent on the flow. However, there was little difference between the aneurysm with the 5.0-mm neck and that with the 7.5-mm neck.



Isoda H, et al. MR angiography of aneurysm models of various shapes and neck sizes. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997;18:1463-1472.

# 私の履歴書 2

1986年頃

大学院に入学後、近隣の聖隷浜松病院に導入された旭 Mark-J システムの診断業務に関わることができた

精神科と共同研究

1986-1987年

凍結治療による病変の信号変化をMRでモニターする研究を行うことができた。

1990年-

脳機能研究

電総研・産総研の中井博士と共同研究

1990年-

大学卒業後、帰局した折、新たに導入されたMR装置でえられたMRAの画像に感動。MRAの研究に没頭。

1995年(10か月)にシカゴ大学留学

科研費取得  
1996-1997年

脳動脈瘤を発見するのみでは、患者に利益がない場合もあることを知り(治療に伴うリスク、動脈瘤を持っていると自覚した患者の心理的不安は解消できない)、脳動脈瘤の発生、増大、破裂が画像から推定できることが必要と思った

# 私の履歴書 2

1986年頃

大学院に入学後、近隣の聖隷浜松病院に導入された旭 Mark-J システムの診断業務に関わることができた

精神科と共同研究

1986-1987年

凍結治療による病変の信号変化をMRでモニターする研究を行うことができた。

1990年-

脳機能研究

電総研・産総研の中井博士と共同研究

1990年-

大学卒業後、帰局した折、新たに導入されたMR装置でえられたMRAの画像に感動。MRAの研究に没頭。

1995年(10か月)にシカゴ大学留学

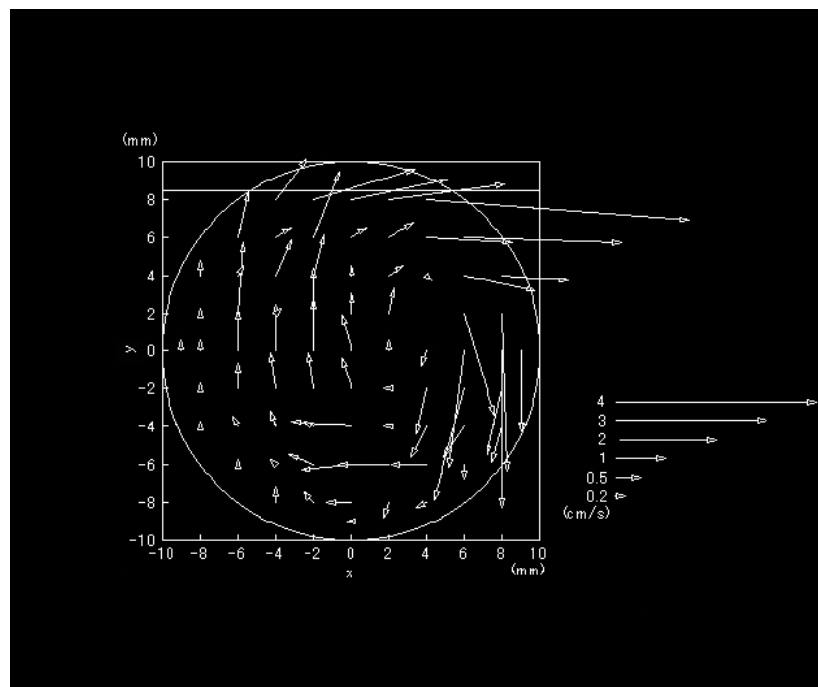
科研費取得  
1996-1997年

脳動脈瘤を発見するのみでは、患者に利益がない場合もあることを知り(治療に伴うリスク、動脈瘤を持っていると自覚した患者の心理的不安は解消できない)、脳動脈瘤の発生、増大、破裂が画像から推定できることが必要と思った

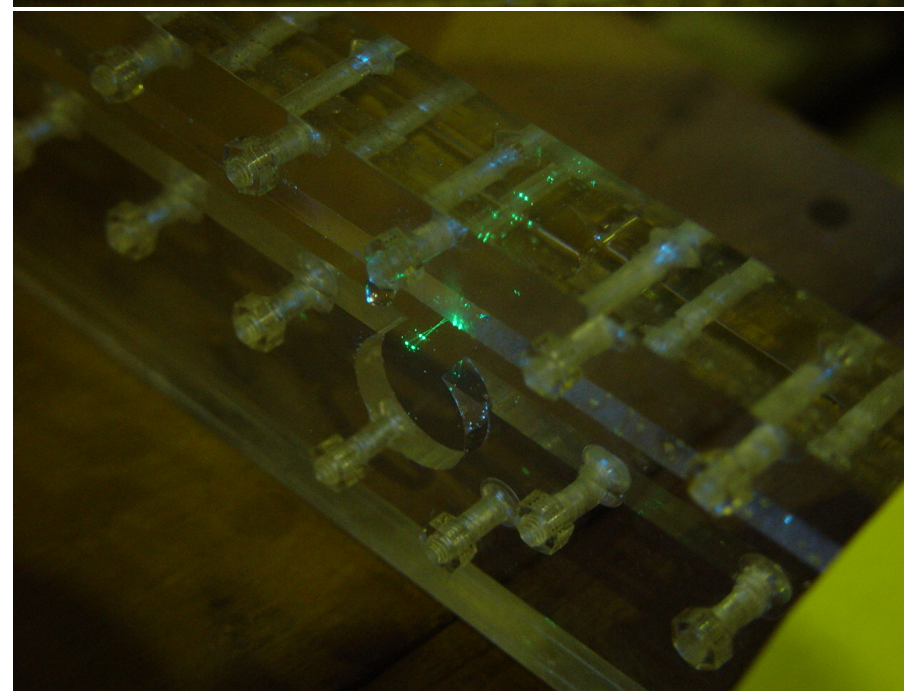
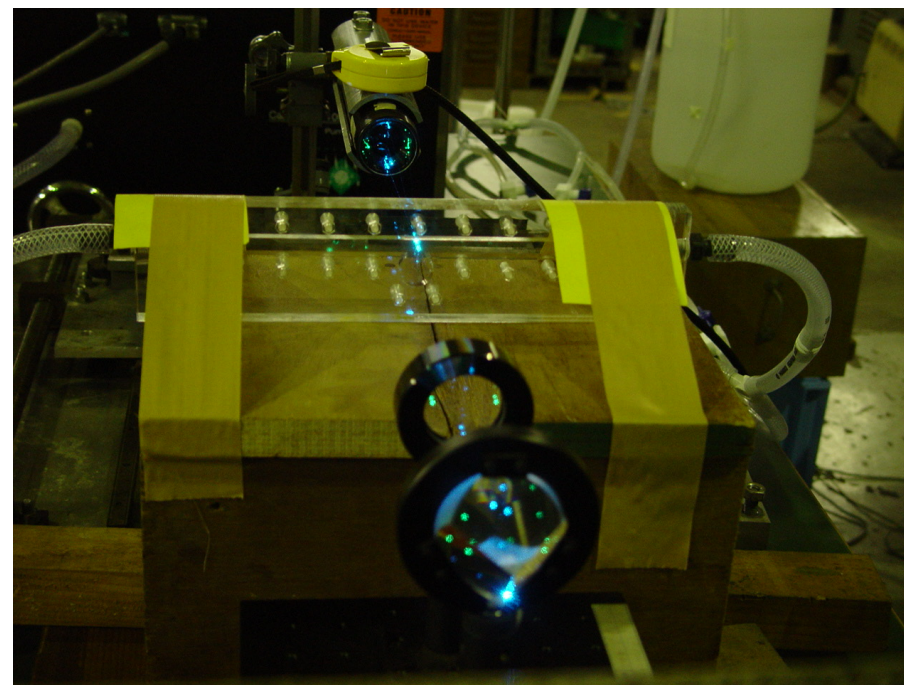
血管病変には血流動態が重要な役割を果たすため、ヒトから直接血流情報を取得する方法を模索していた。

科研費取得  
2000-2001年

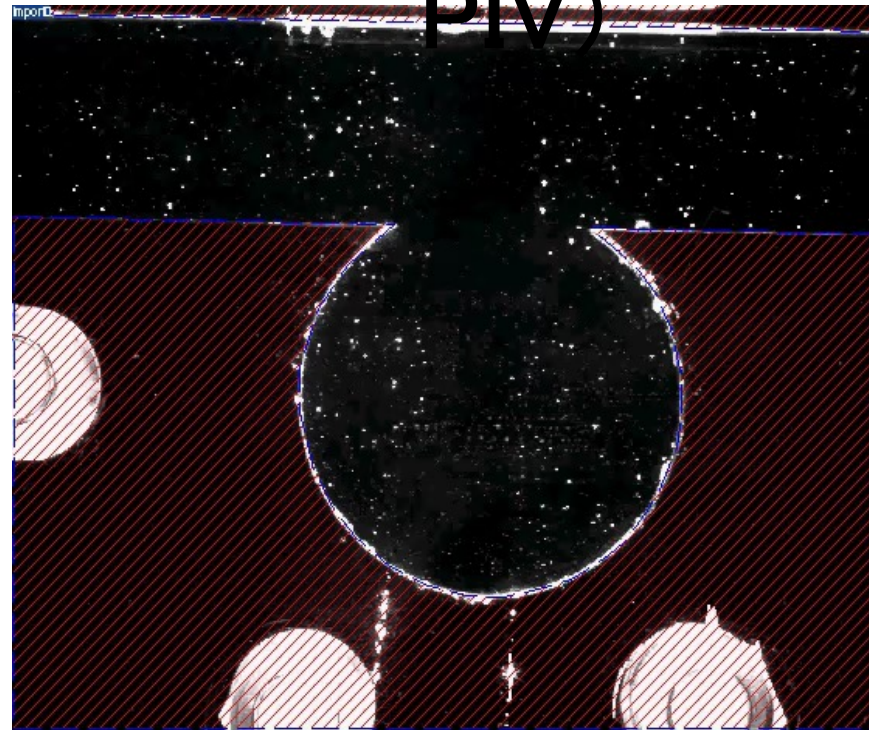
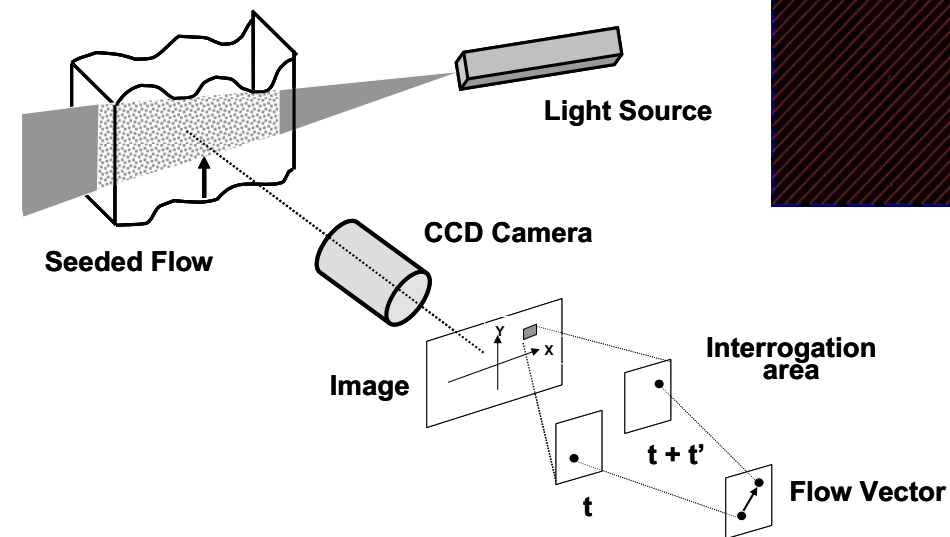
# Laser doppler velocimetry (LDV)



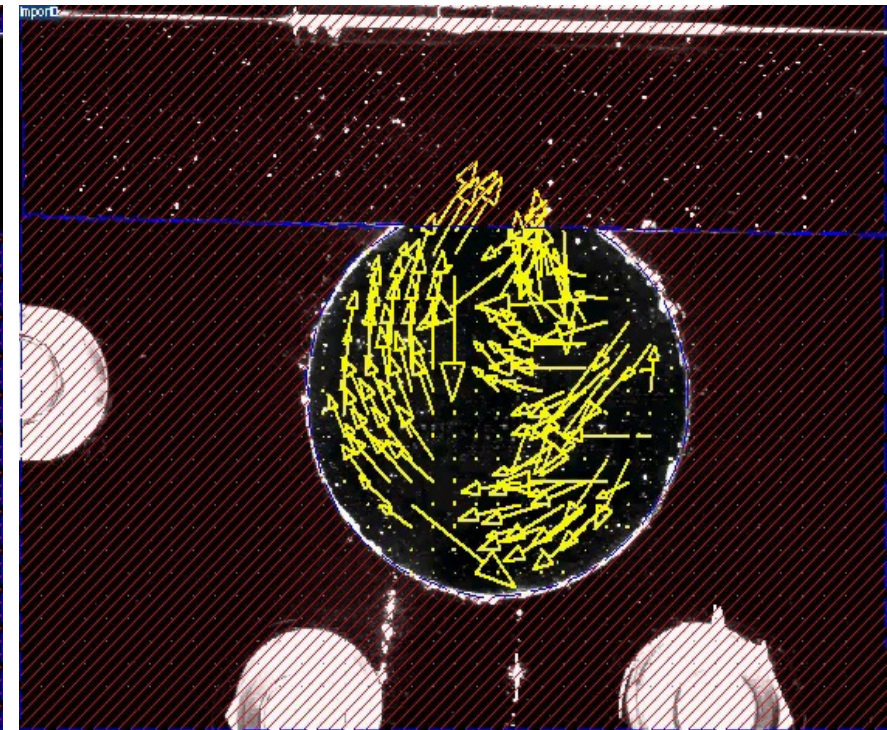
脳動脈瘤モデルのLDV解析



# 粒子画像速度測定 (Particle image velocimetry, PIV)



Particle image

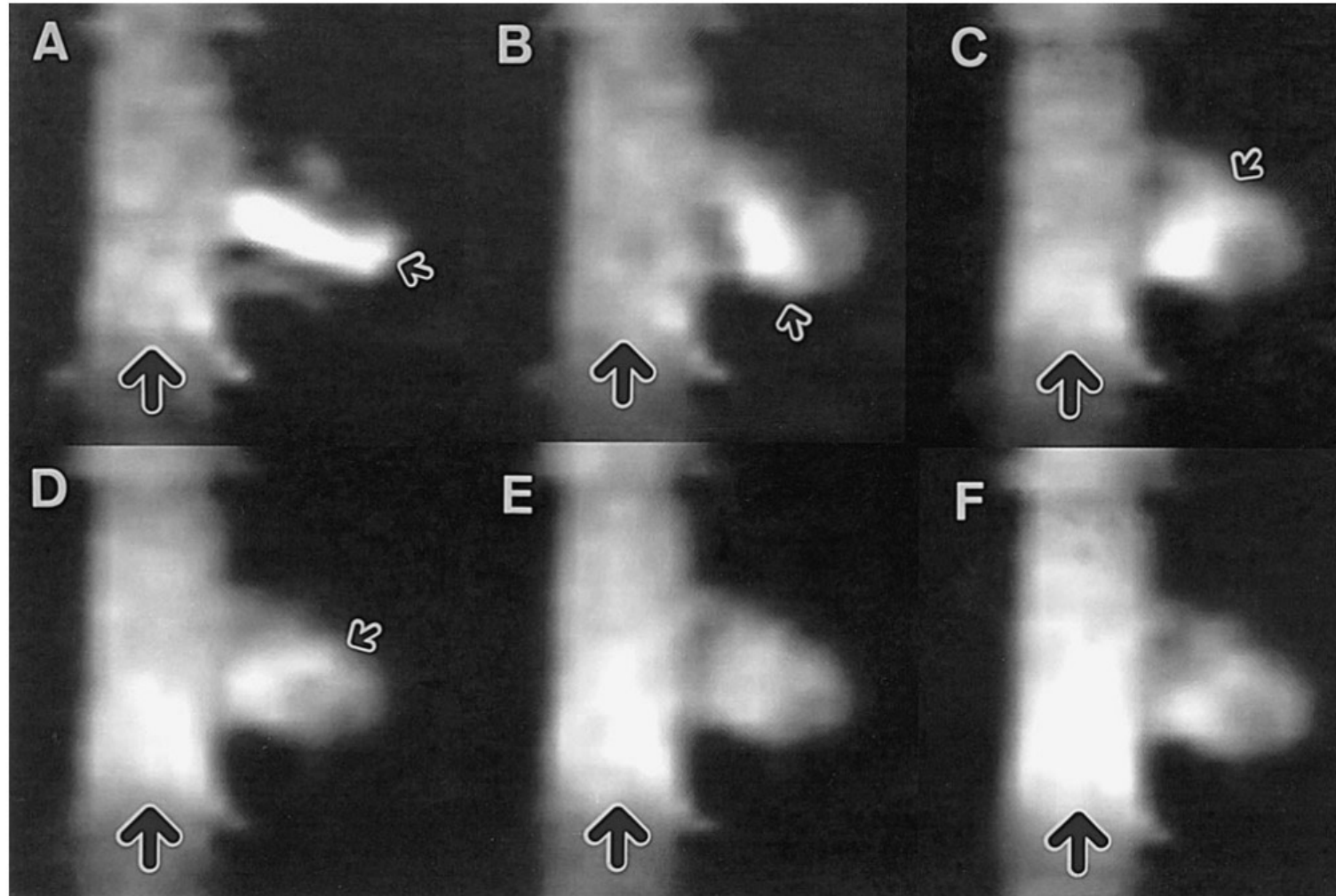


Particle image velocimetry

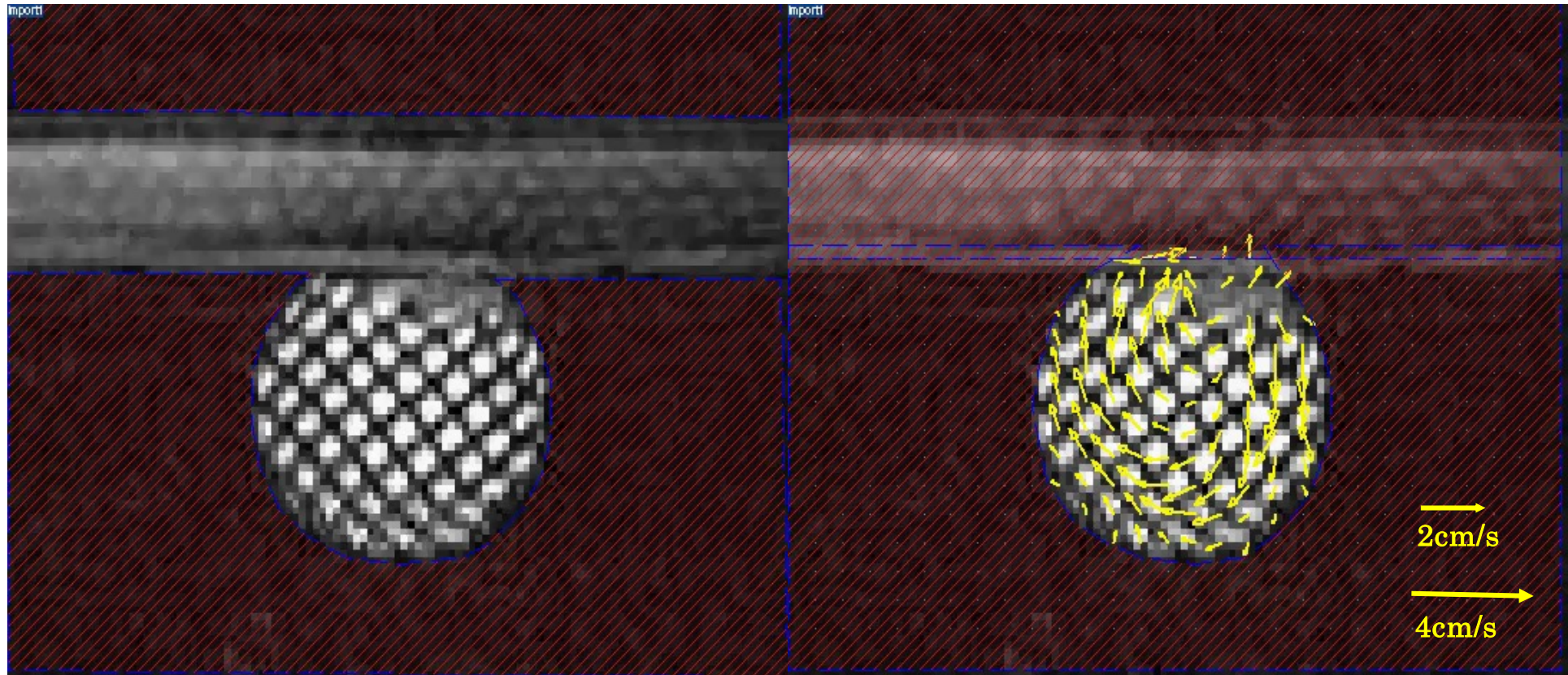
→  
2cm/s  
→  
4cm/s

## 脳動脈瘤モデルのPIV

# 脳動脈瘤モデルのTagged MRI



# Tagged MR image velocimetry



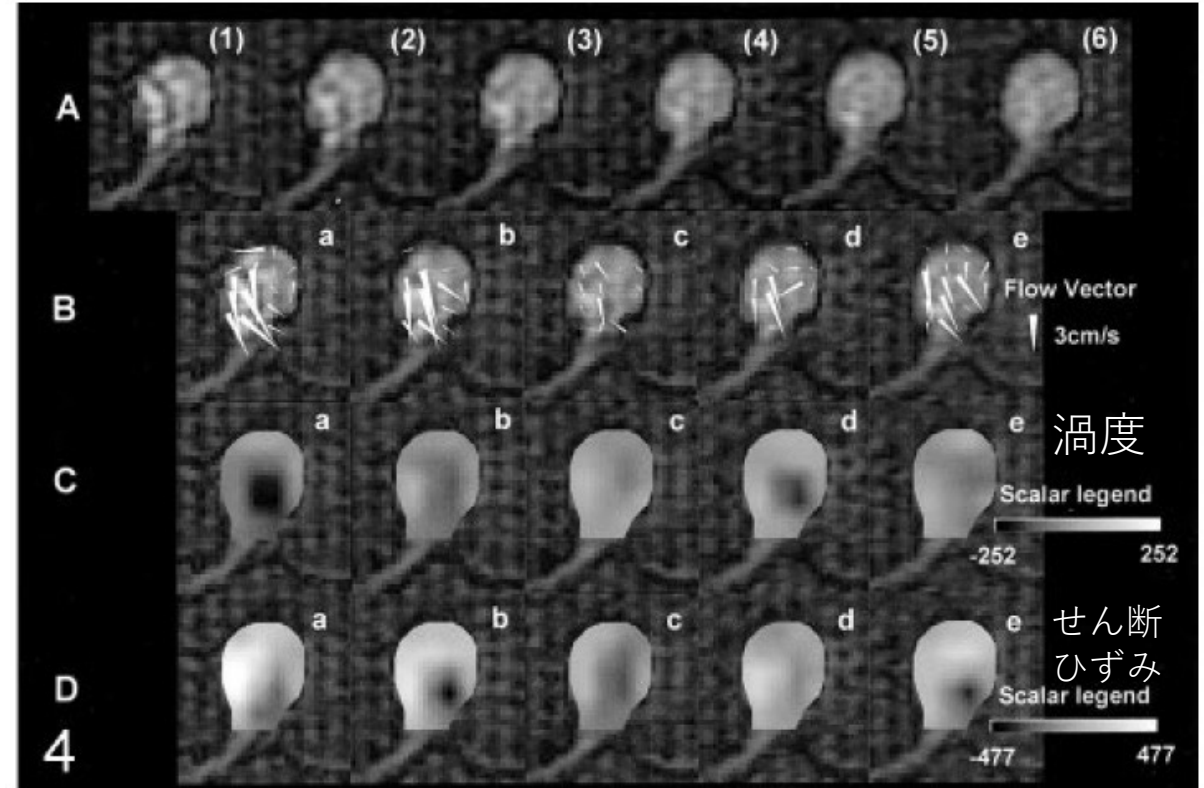
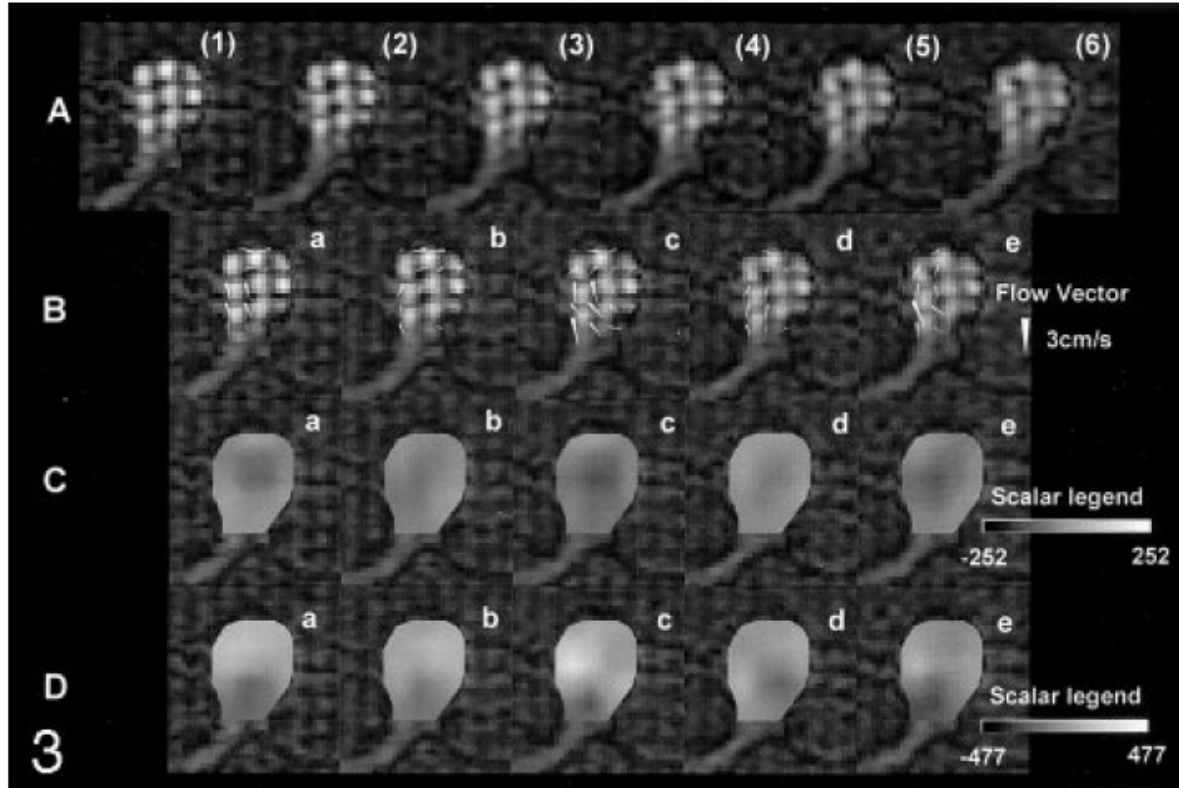
Tagged MR image

Tagged MR image velocimetry

脳動脈瘤モデルの血流解析

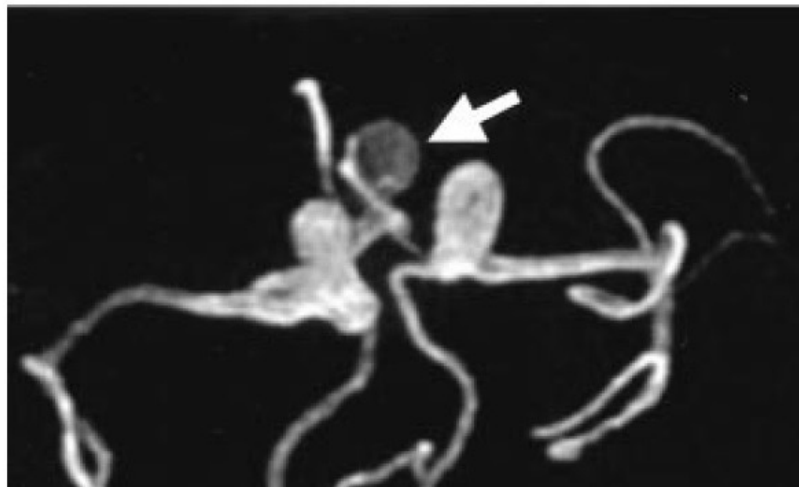


# Tagged MR image velocimetry



拡張期

収縮期



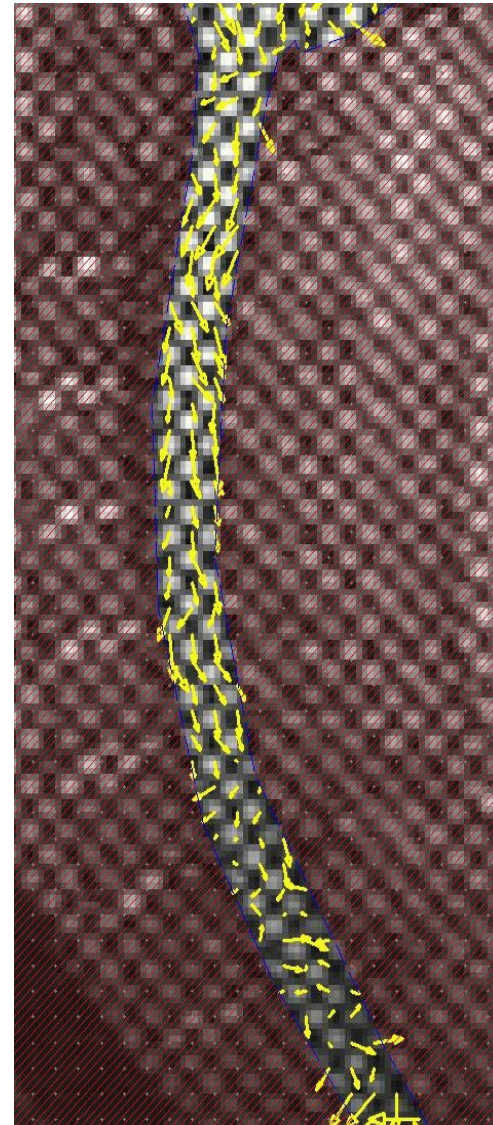
脳動脈瘤モデルのMRA

Isoda H, et al. AJNR Am J Neuroradiol 2003;24:604-607

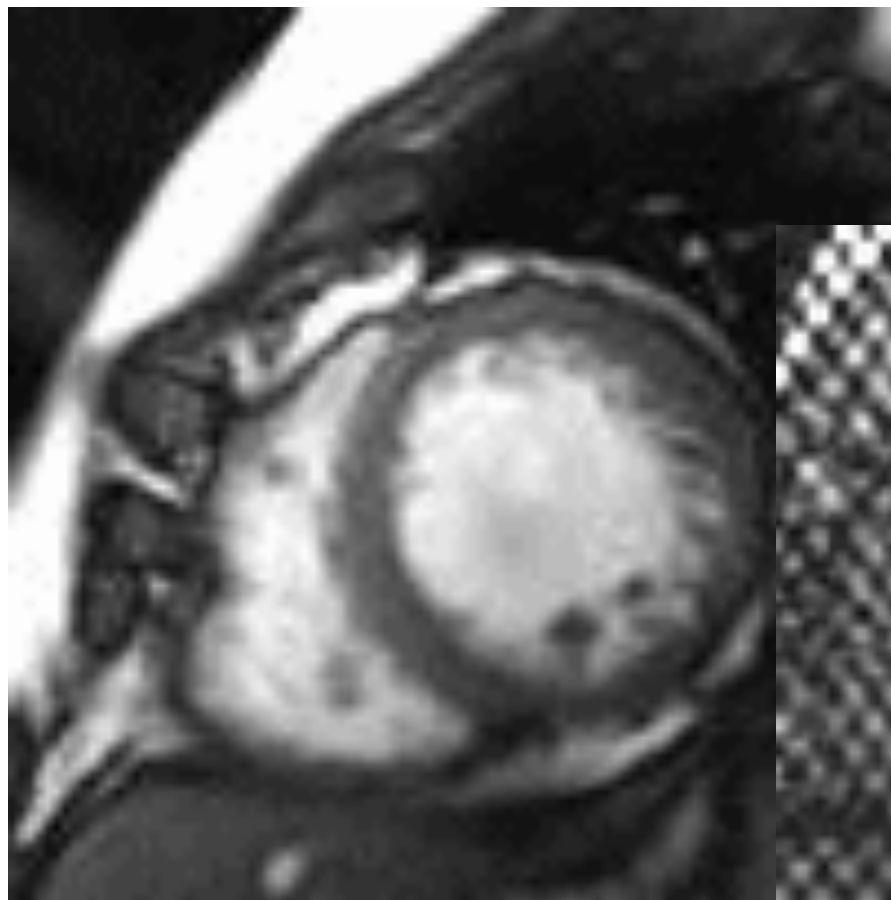
# Tagged MR image velocimetryによる脊髄運動の検討



Tagged MR imaging



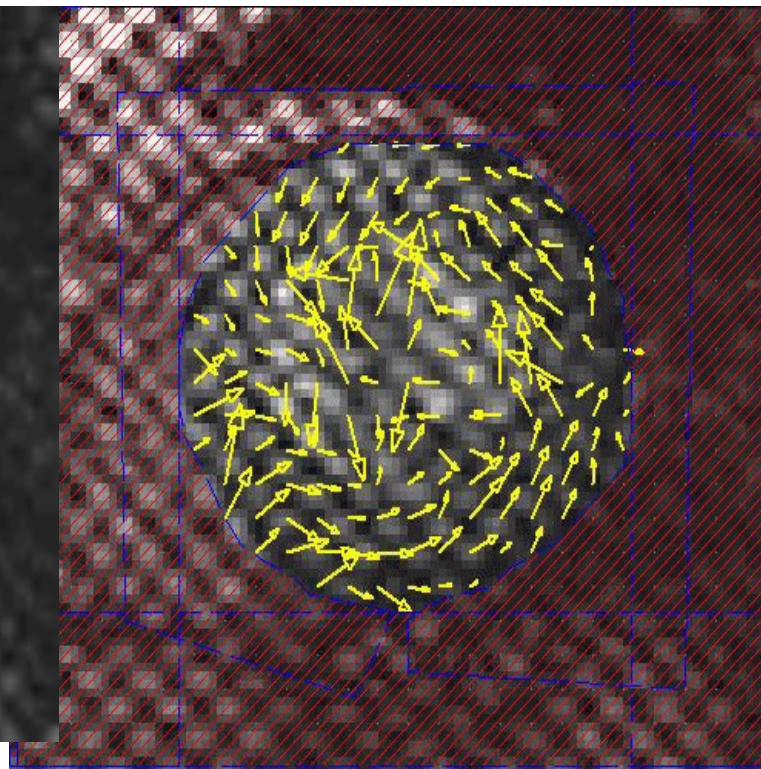
PIV 解析後



FIESTA



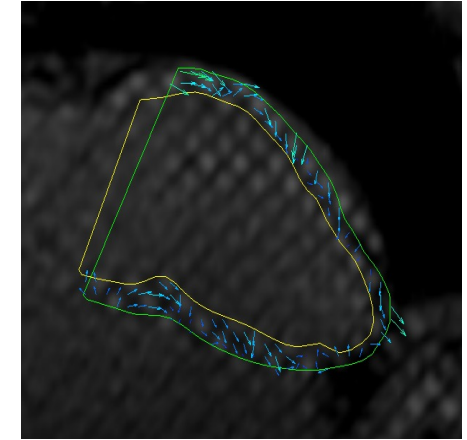
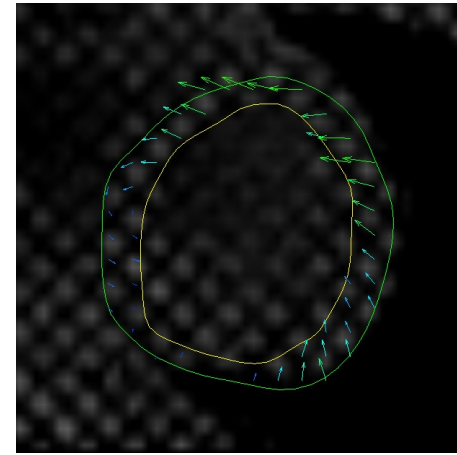
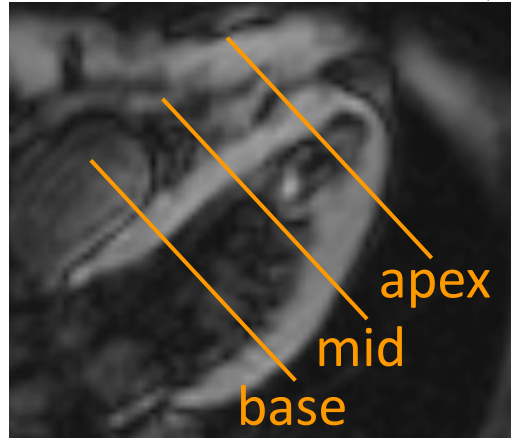
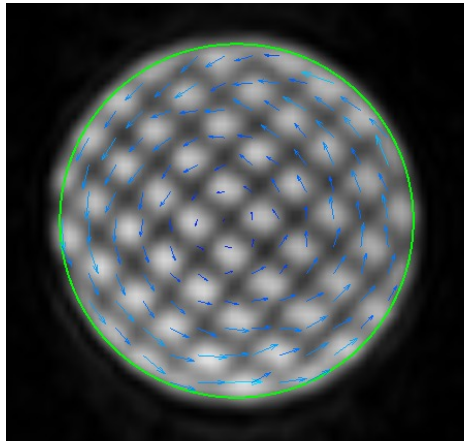
Tagged MRI



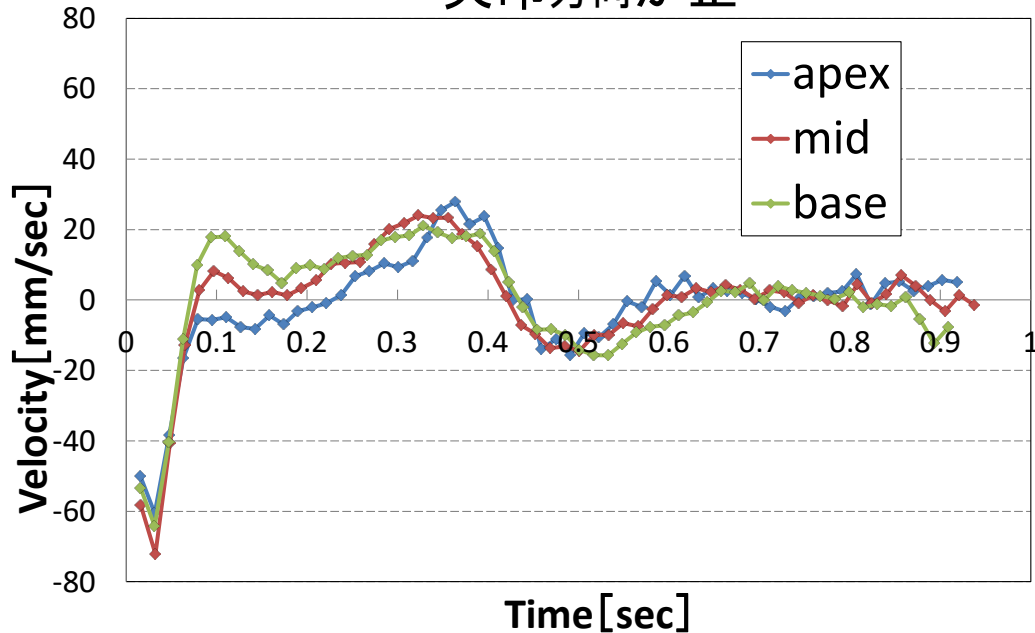
PIV解析後

健常人短軸像(44歲)

# オプティカルフロー解析を用いたタグ標識磁気共鳴法によるヒト心筋運動解析



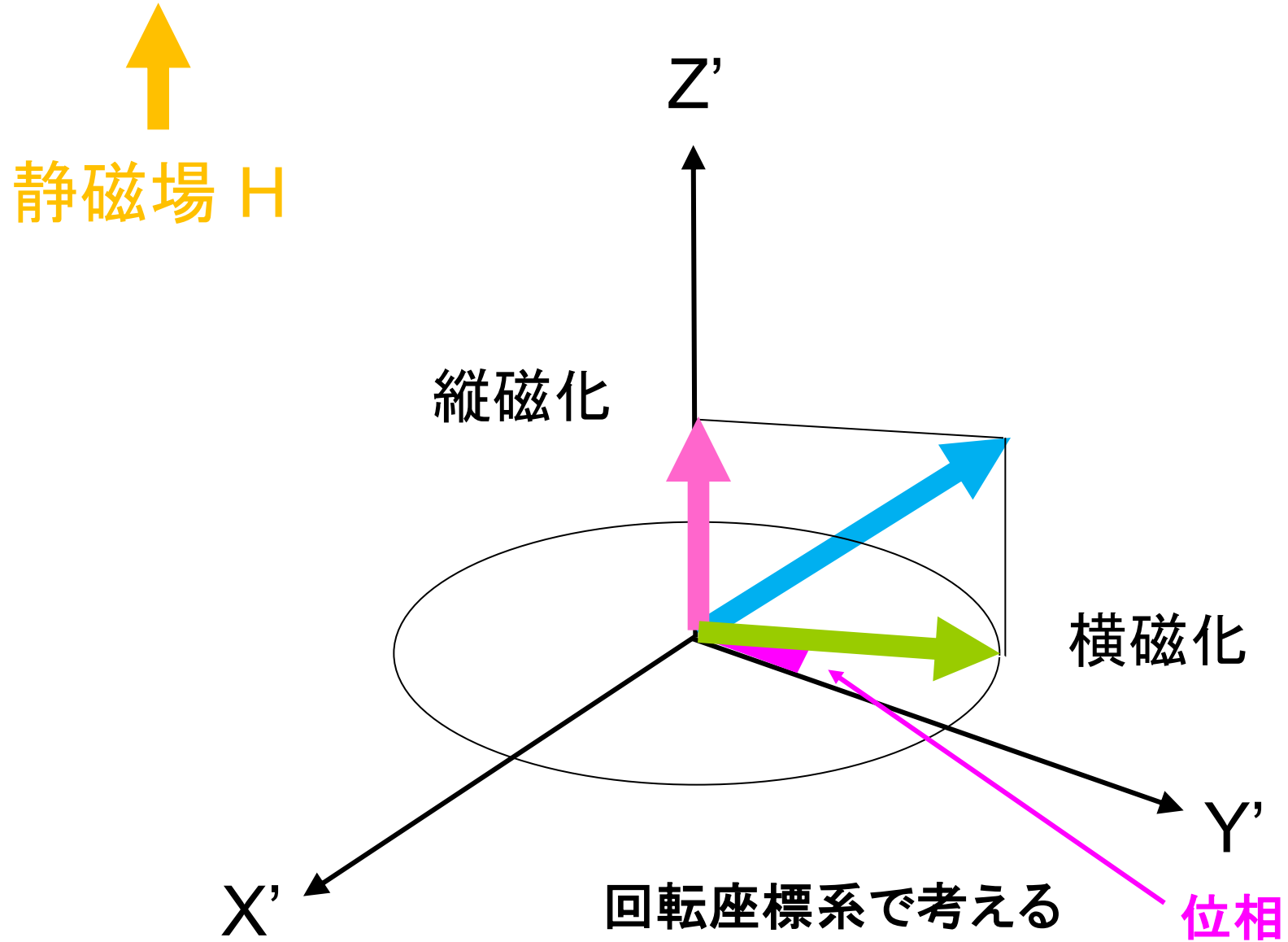
矢印方向が正



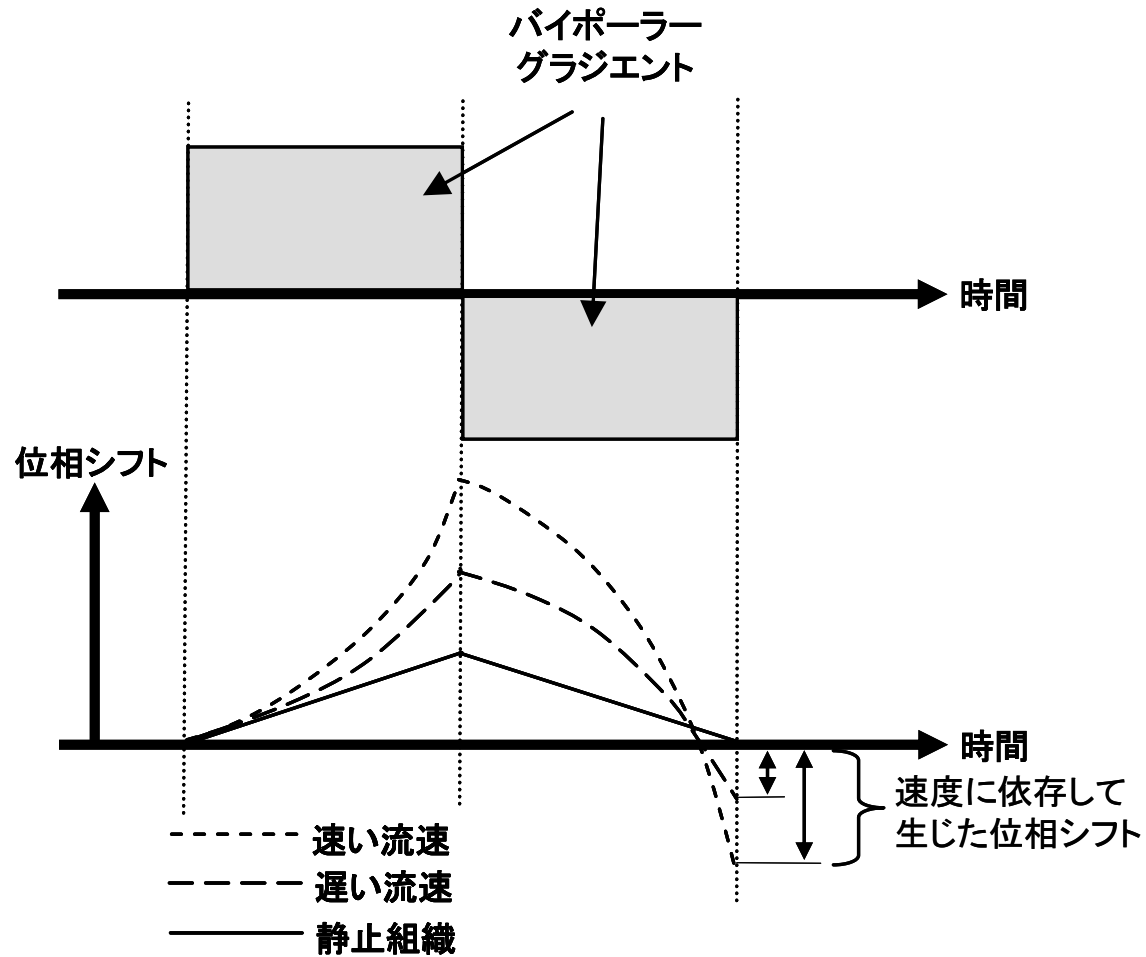
短軸データを基にした回旋方向の解析結果

Tabata D, Isoda H, et al. Radiol Phys Technol. 2018;11:202-211.

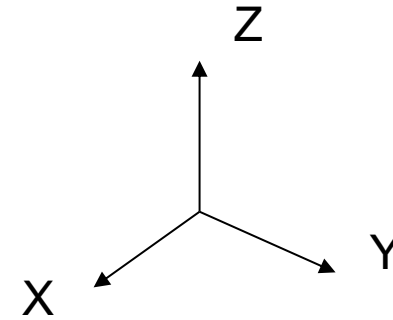
# 巨視的磁化



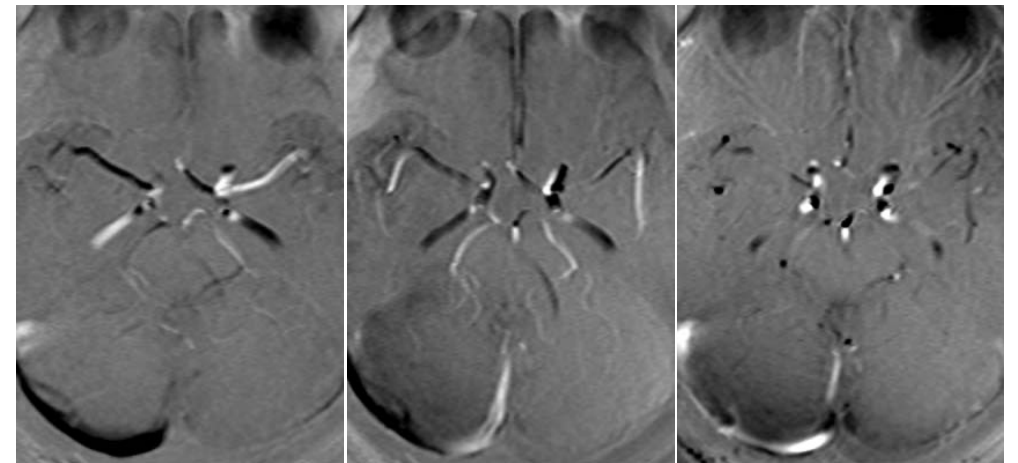
# シネ位相コントラスト磁気共鳴法 (Cine Phase Contrast [PC] MRI) の原理



バイポーラーグラジエントと生じた位相シフトとの関係



3軸にエンコードでき、  
速度3成分が得られる

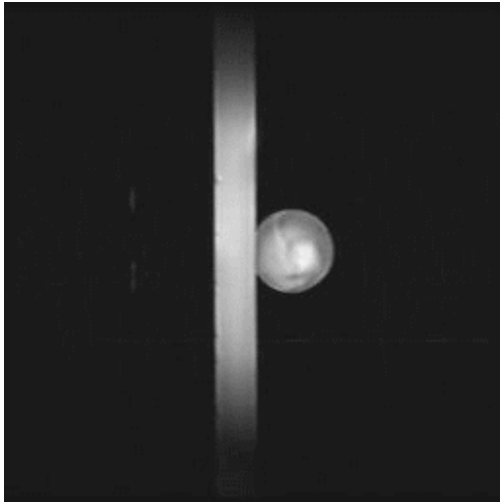


R→Lが  
高輝度

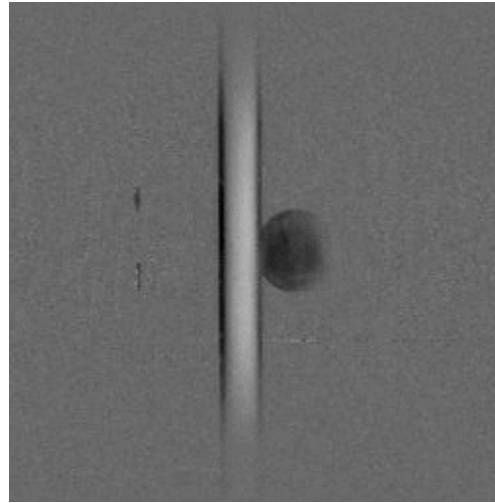
A→Pが  
高輝度

S→Iが  
高輝度

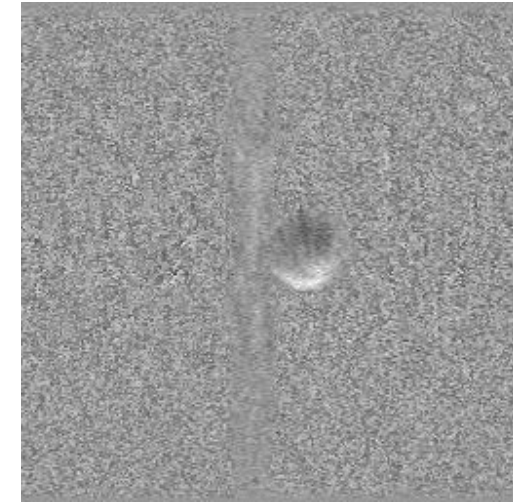
# 2次元シネ位相コントラスト磁気共鳴法 (2D cine phase contrast MRI, 2D cine PC MRI)



マグニチュード画像



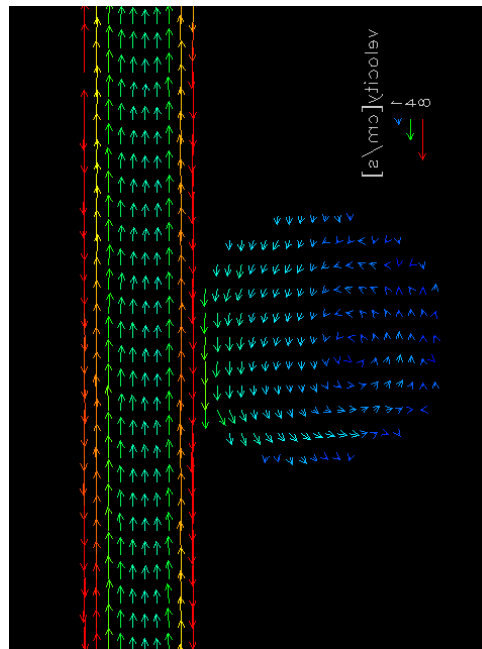
X方向にエンコード  
した位相画像



Y方向にエンコードした  
位相画像

位相情報を合成して  
得たベクトルマップ

(東北大学工学部  
との共同研究)



2D PC cine MRIにおける位相画像  
と速度の関係  
「速度＝位相画像のピクセル値」

# 私の履歴書 2

1986年頃

大学院に入学後、近隣の聖隷浜松病院に導入された旭 Mark-J システムの診断業務に関わることができた

精神科と共同研究

1986-1987年

凍結治療による病変の信号変化をMRでモニターする研究を行うことができた。

1990年-

脳機能研究

電総研・産総研の中井博士と共同研究

1990年-

大学卒業後、帰局した折、新たに導入されたMR装置でえられたMRAの画像に感動。MRAの研究に没頭。

科研費取得  
1996-1997年

脳動脈瘤を発見するのみでは、患者に利益がない場合もあることを知り（治療に伴うリスク、動脈瘤を持っていると自覚した患者の心理的不安は解消できない）、脳動脈瘤の発生、増大、破裂が画像から推定できることが必要と思った

血管病変には血流動態が重要な役割を果たすため、ヒトから直接血流情報を取得する方法を模索していた。

科研費取得  
2000-2001年



# 私の履歴書 3

↓

血管病変には血流動態が重要な役割を果たすため、ヒトから直接血流情報を取得する方法を模索していた。

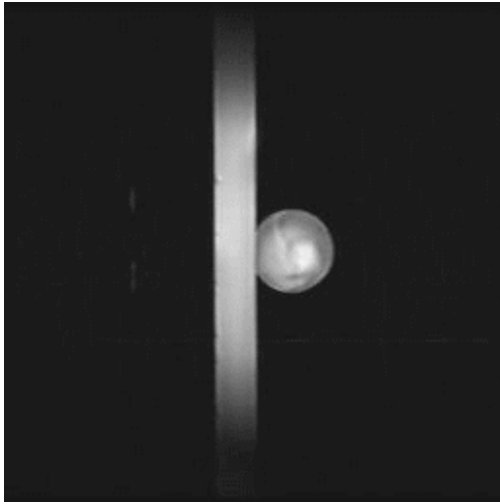
科研費取得  
2000-2001年

↓

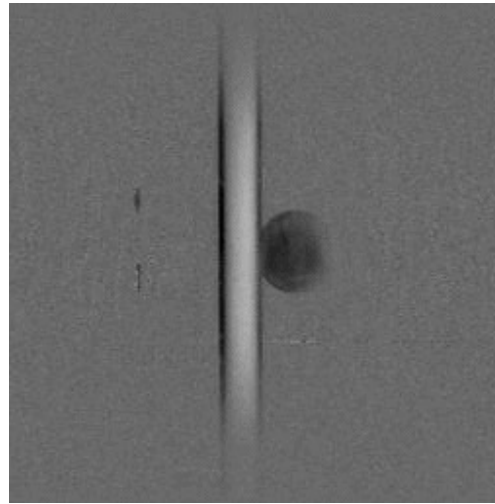
3D cine PC MRI (4D Flow MRI)  
との出会い

2004年

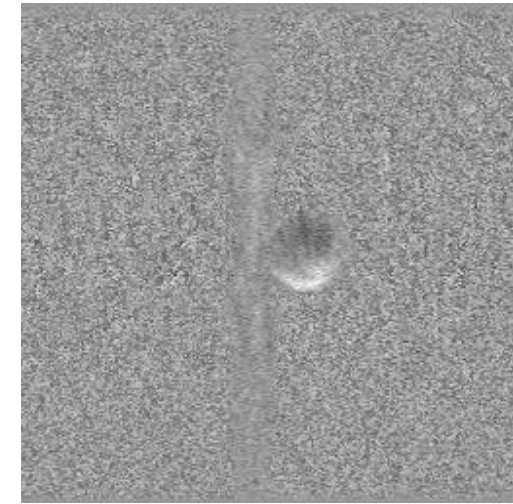
# 2次元シネ位相コントラスト磁気共鳴法 (2D cine phase contrast MRI, 2D cine PC MRI)



マグニチュード画像



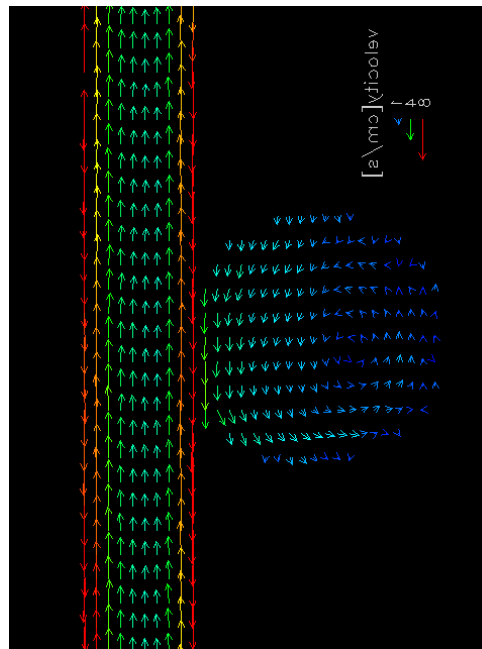
X方向にエンコード  
した位相画像



Y方向にエンコードした  
位相画像

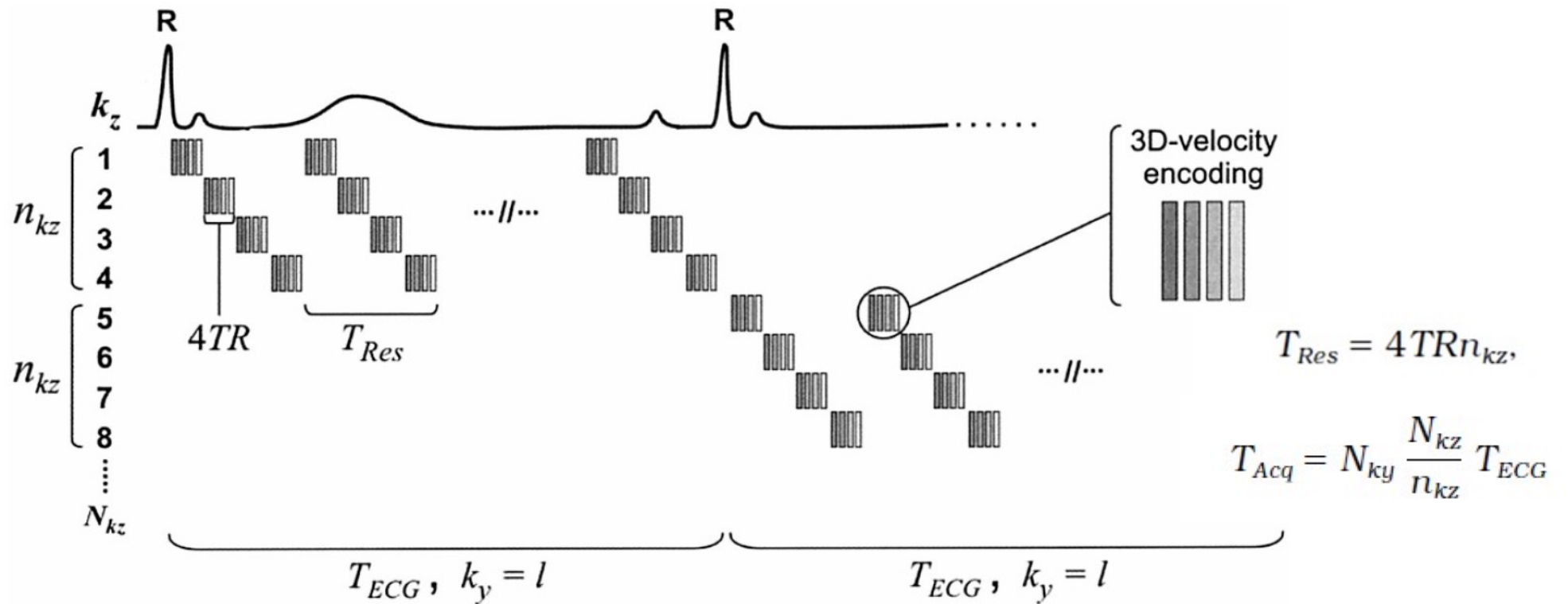
位相情報を合成して  
得たベクトルマップ

(東北大学工学部  
との共同研究)



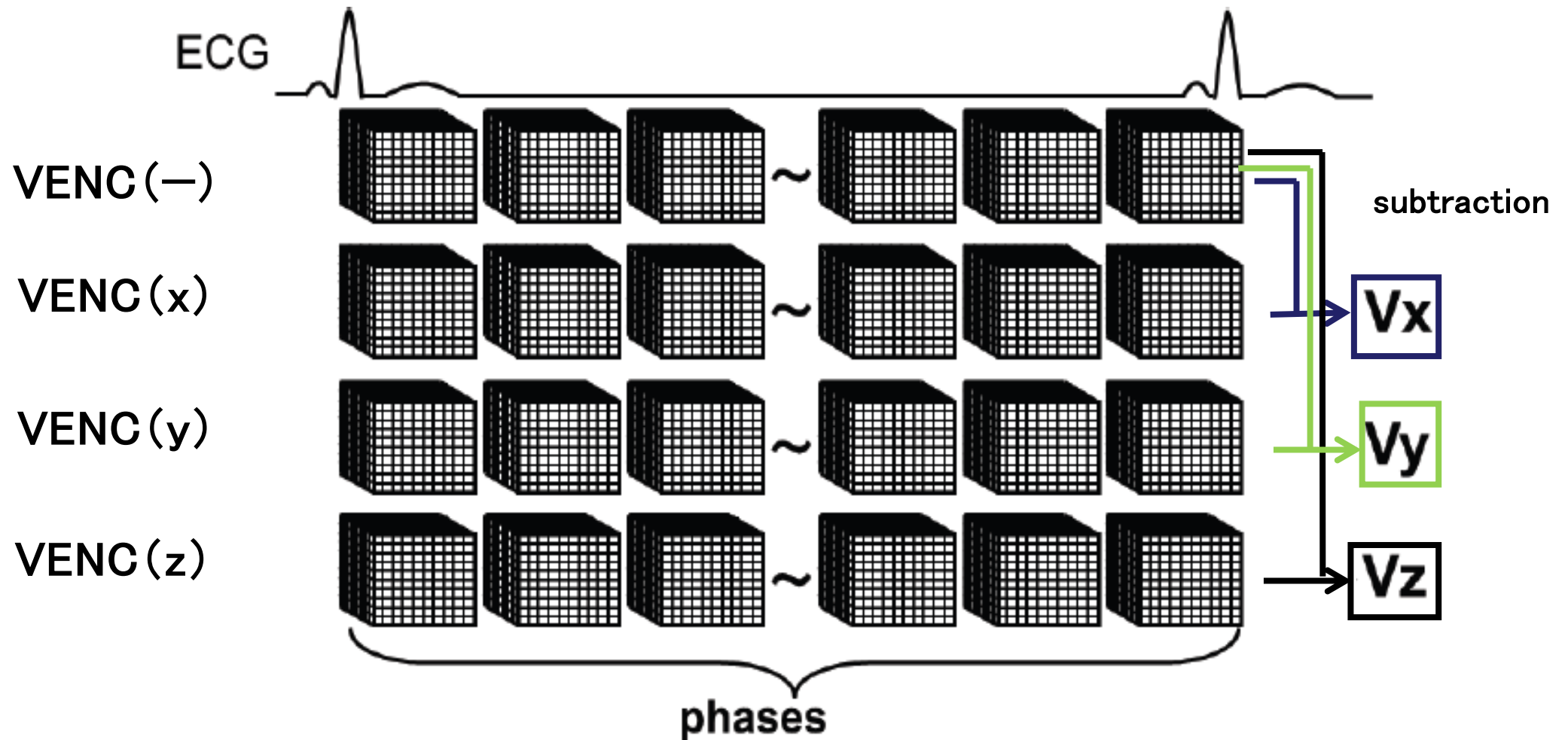
2D PC cine MRIにおける位相画像  
と速度の関係  
「速度＝位相画像のピクセル値」

# 4D Flow MRIのエンコーディング



**Figure 1.** Phase-encoding scheme for an ECG-gated 4D-Flow acquisition with flow encoding along all spatial directions and a selected number of  $n_{kz} = 4$  slice-encodes for each cardiac cycle. Two adjacent ECG-cycles for the  $l^{\text{th}}$   $k_y$  phase encoding step and the first two subsections ( $n_{kz}$ ) of a total of  $N_{kz}$  slice encodes are shown. Three-directional velocity encoding is illustrated by the gray shaded bars representing pulse sequences with different first moments but otherwise identical parameters.

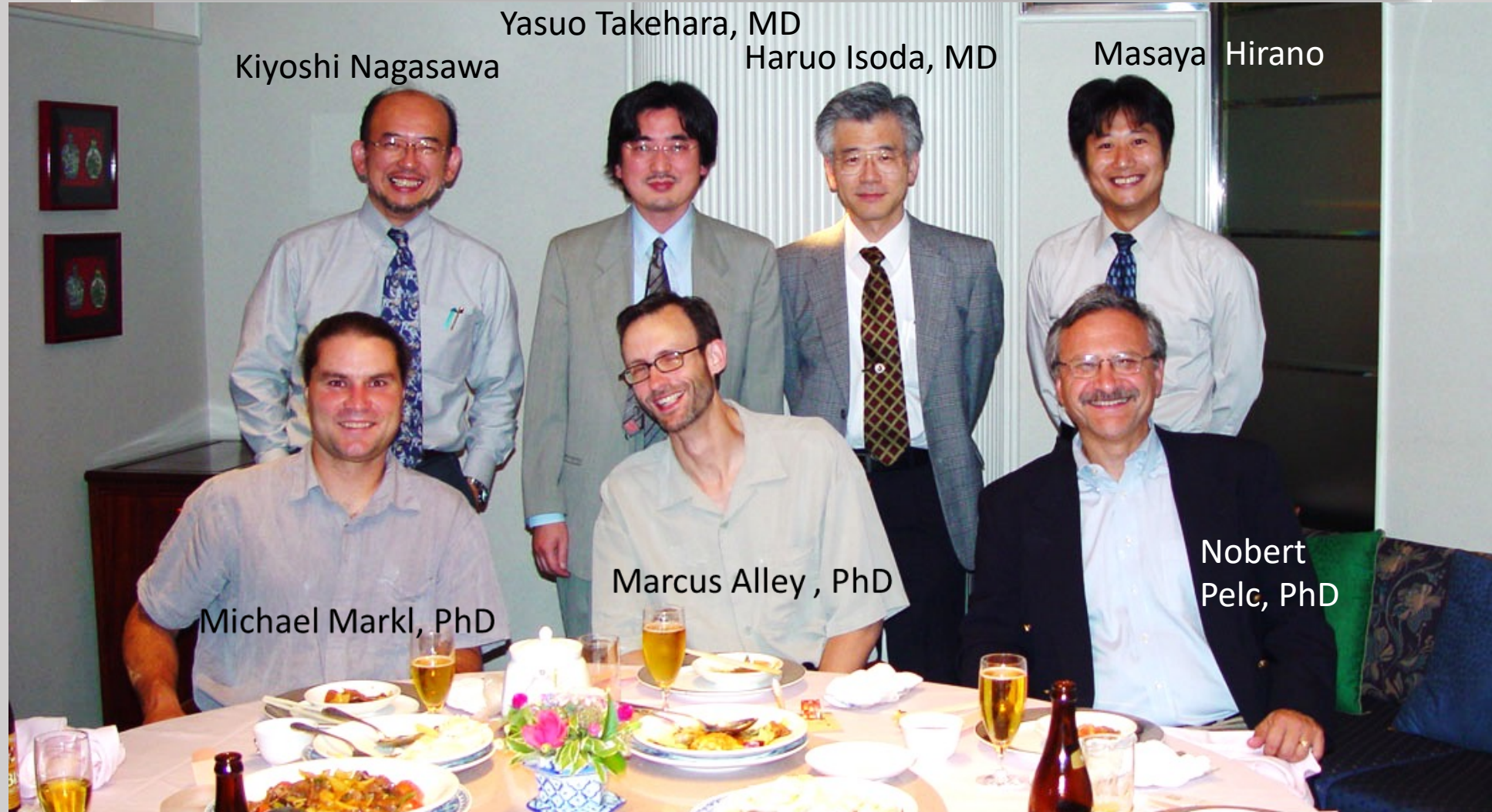
# 3次元シネ位相コントラスト磁気共鳴法 (3D cine phase contrast MRI, 4D Flow MRI)



INTERNATIONAL SOCIETY FOR MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE  
**Twelfth Scientific Meeting and Exhibition**

**15-21 MAY 2004**

KYOTO INTERNATIONAL CONFERENCE HALL, KYOTO, JAPAN



Kiyoshi Nagasawa

Yasuo Takehara, MD

Haruo Isoda, MD

Masaya Hirano

Michael Markl, PhD

Marcus Alley, PhD

Nobert Pelc, PhD



2022年8月にロサンゼルスで開催されたSociety for magnetic resonance angiography での一コマ

# 私の履歴書 3

血管病変には血流動態が重要な役割を果たすため、ヒトから直接血流情報を取得する方法を模索していた。

科研費取得  
2000-2001年

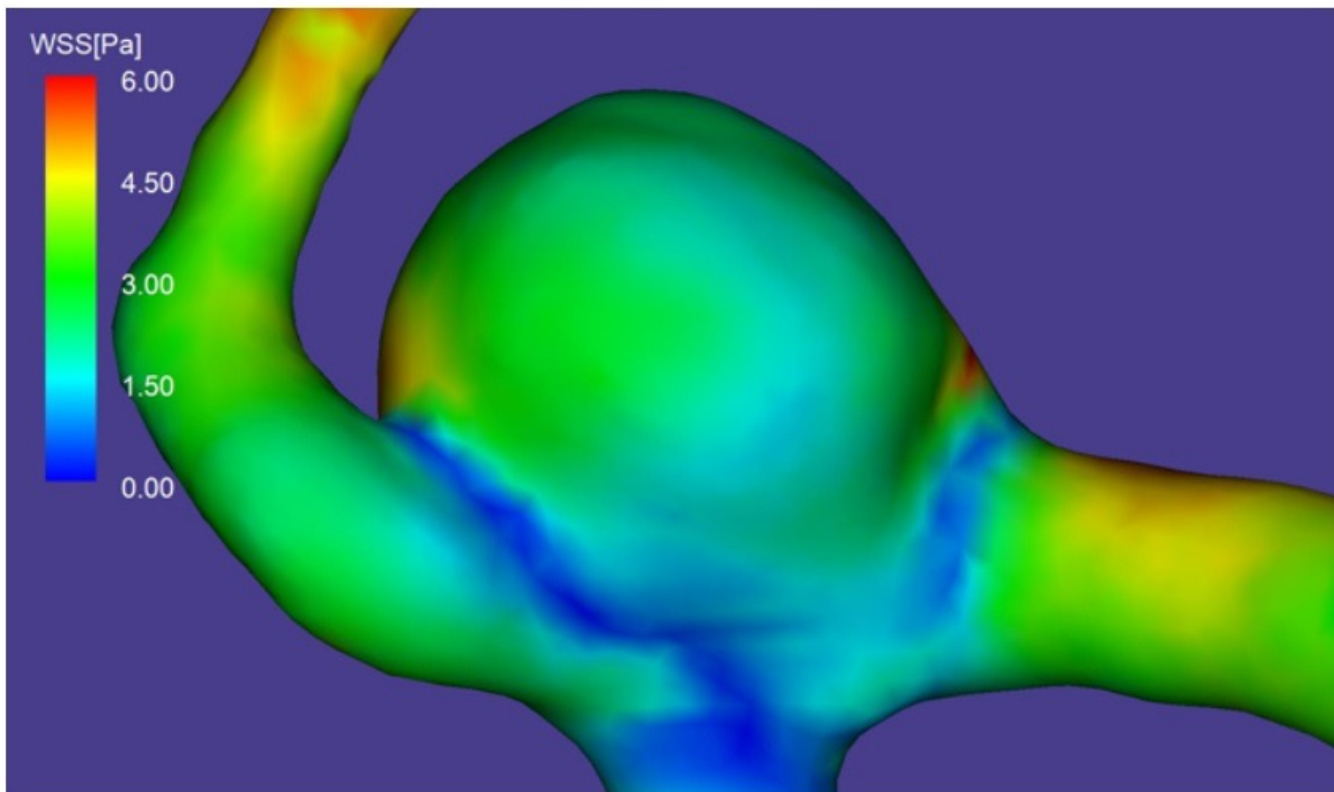
3D cine PC MRI (4D Flow MRI)  
との 出会い

2004年

独立行政法人情報処理推進機構

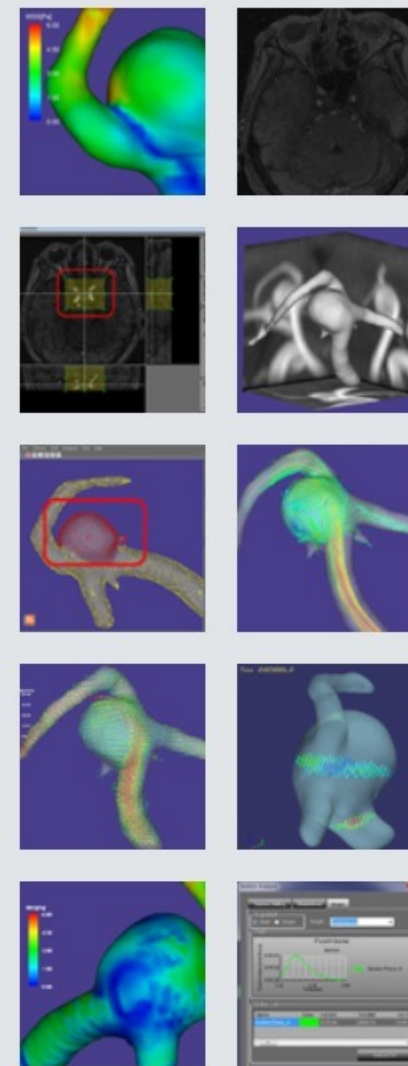
血流解析ソフト  
Flovaの開発

R' Techと共同研究



磁気共鳴画像の一つであるcine PC MRIの撮像法で得られる生体内での3次元血管内の経時的な血流情報をもとに、所望の血管壁近傍における流れ場の状況と剪断応力の発生状況を算出するためのプログラムです。

血流動態を把握し、その評価指標を定量化・可視化するとともに、CFD解析へのデータを受け渡すこともできます。



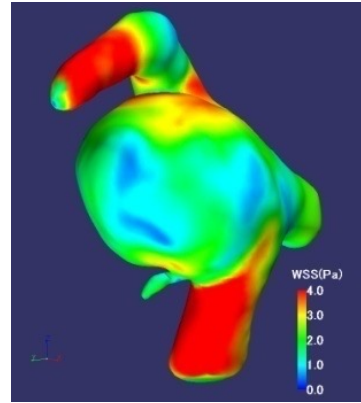
※ クリックすると画像が表示されます。



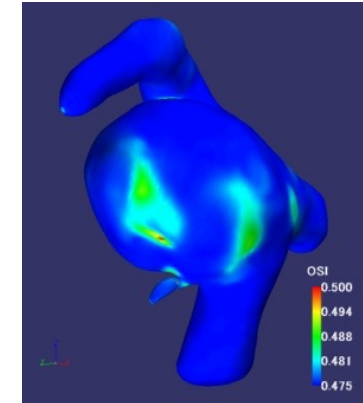
# 脳動脈瘤の血流解析



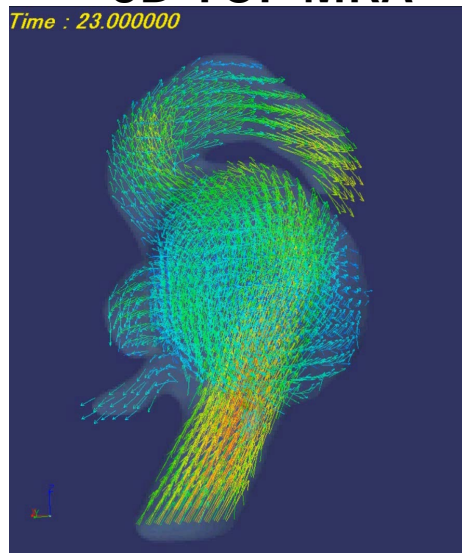
3D TOF MRA



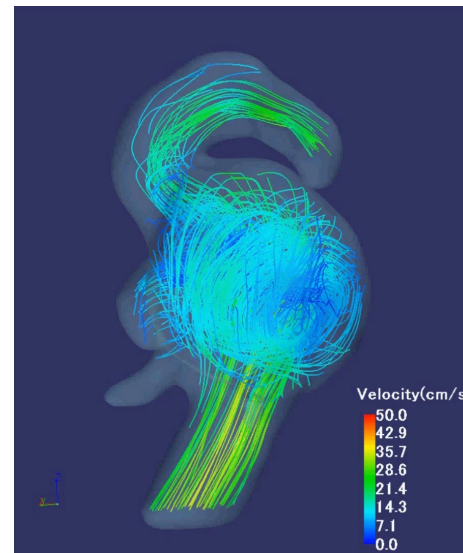
壁剪断応力図



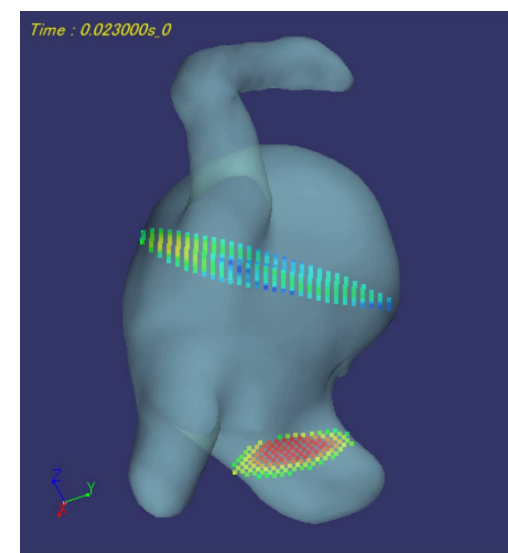
OSI 図



3次元 ベクトル図



3次元 流線図



3次元 粒子追跡図

3次元シネ位相コントラスト磁気共鳴法（3D cine phase-contrast MR imaging [4D-Flow]）を用いた血流解析

# 私の履歴書 3

血管病変には血流動態が重要な役割を果たすため、ヒトから直接血流情報を取得する方法を模索していた。

科研費取得  
2000-2001年

3D cine PC MRI (4D Flow MRI)  
との 出会い

2004年

独立行政法人情報処理推進機構

血流解析ソフト  
Flovaの開発

R' Techと共同研究

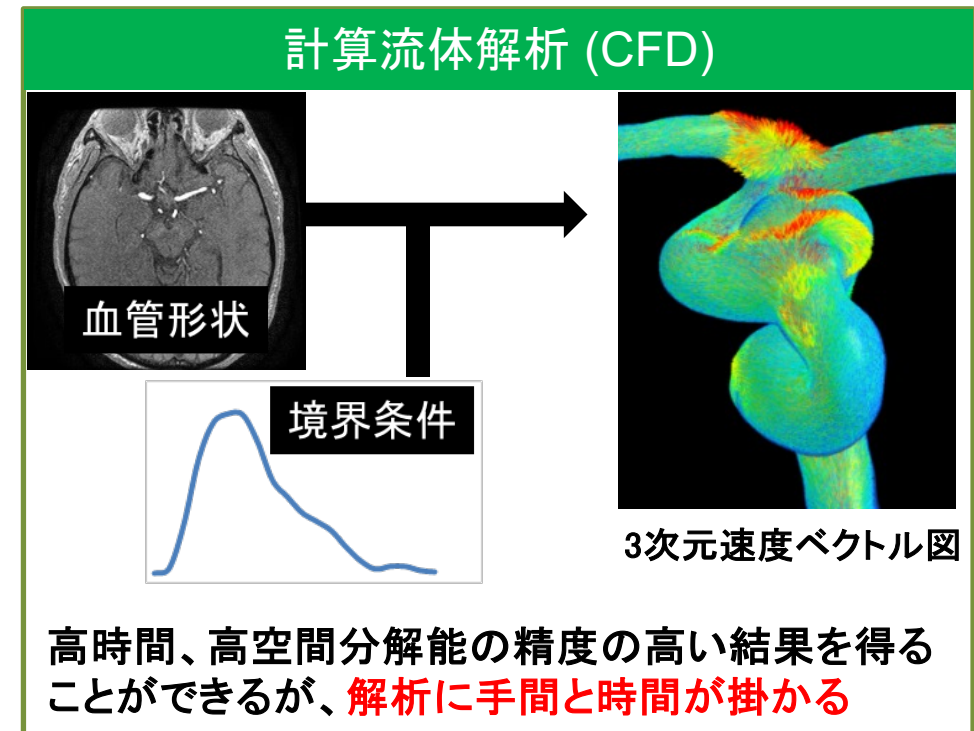
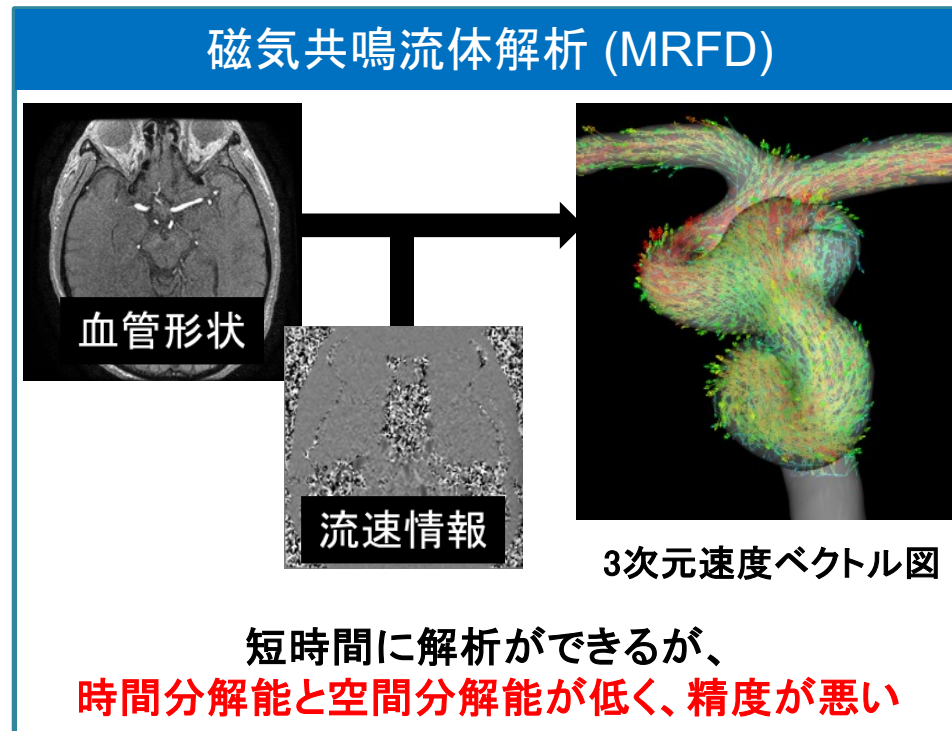
文科省特別教育研究経費

FlovaにCFD計算  
補助の機能を付加

R' Techと共同研究

# MRFD と CFD について

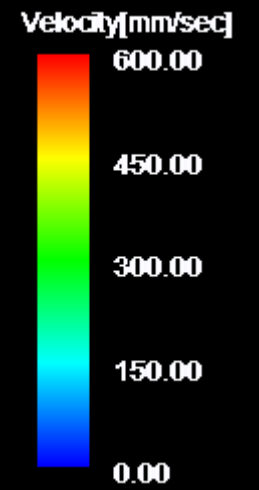
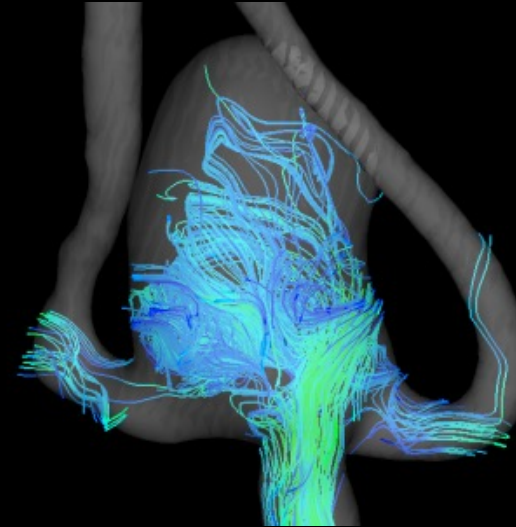
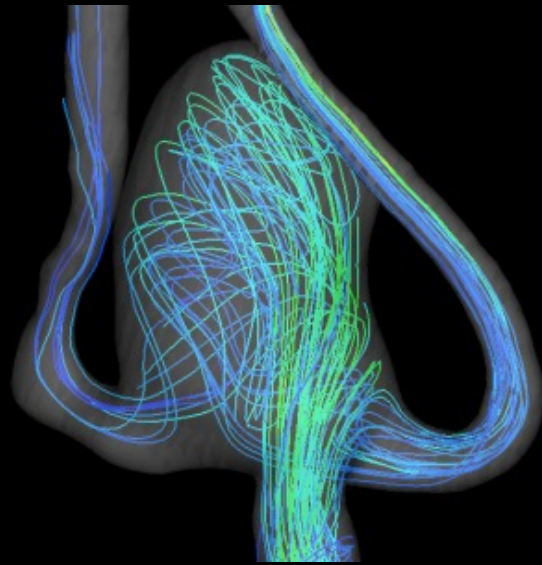
- 脳血管血流動態を評価する方法には、磁気共鳴流体解析 (magnetic resonance fluid dynamics, MRFD) 計算流体解析 (computational fluid dynamics, CFD) がある<sup>1,2</sup>
- MRFDは、4D Flow MRI<sup>3</sup> データを利用した血流動態解析法



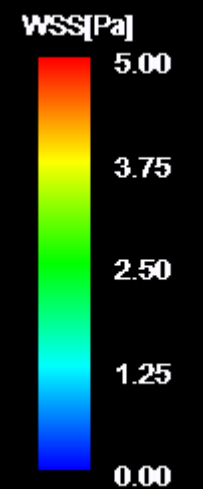
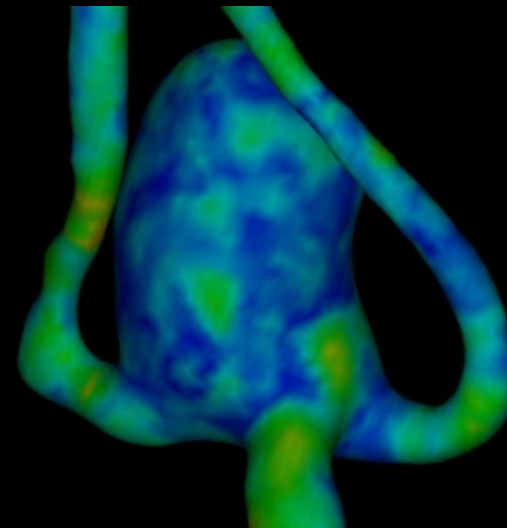
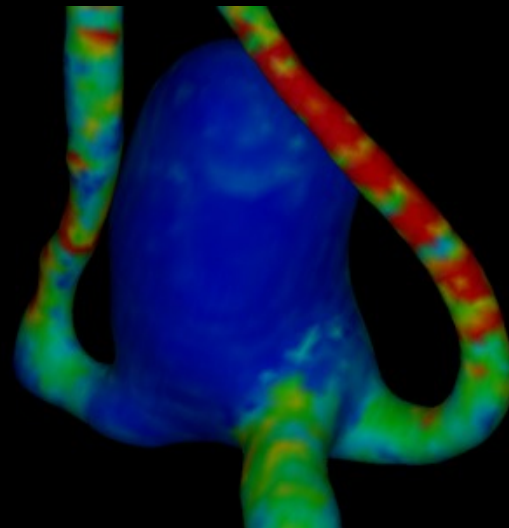
1. Isoda H, et al. Neuroradiology 2010; 52: 913-920.
2. Isoda H, et al. Neuroradiology 2010; 52: 921-928.
3. Markl M, et al. J Magn Reson Imaging 2003; 17: 499-506.

# A-com動脈瘤

3次元流線図



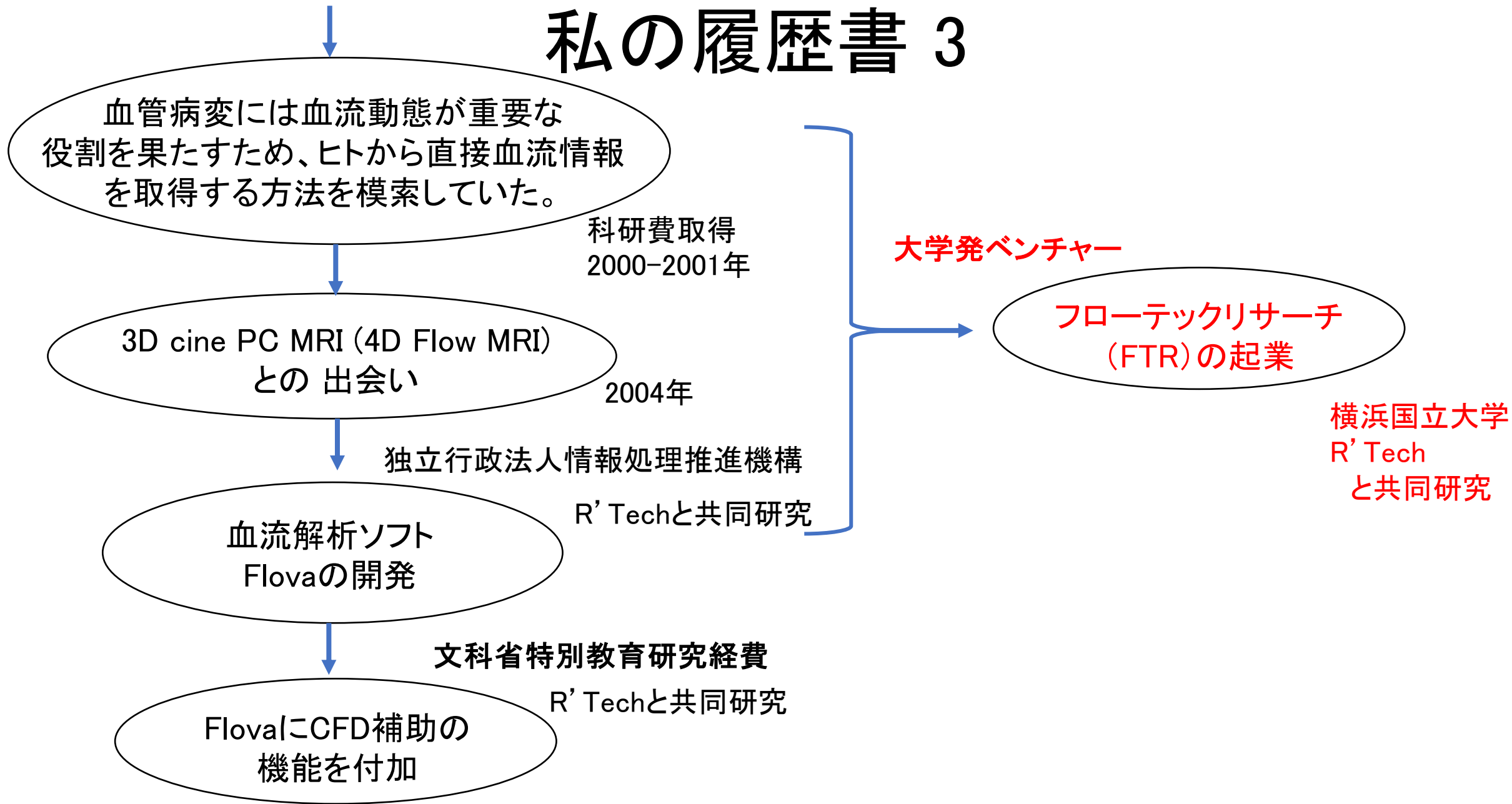
WSS 図



CFD

MRFD

# 私の履歴書 3

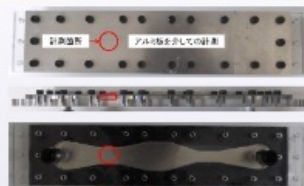


## PIV計測は フローテック・リサーチ

多彩な流れ場の可視化・流体計測システムの設計・開発・販売・受託計測サービスを通じて  
世界に通用する高度多次元流体計測ソリューションを提供します

### UVPによるアルミ製 流路の計測

NEW



アルミ板  
外側から  
計測した  
深さ  
5mmの

流路内流速分布計測です。  
(適用例：熱交換器、冷却器、バッテ  
リーなど)

#### 新製品

#### FtrHPD

(高速フォトディテクタ)



小型・軽量の外形で  
超高速流体の速度計  
算を実現したレーザ  
波形観測機器

### UVP:超音波流速分布計



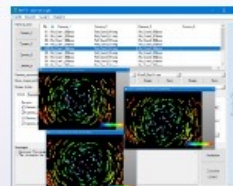
UBERTONE社  
のUltrasonic  
Velocity  
Profiler(UVP :

超音波流速分布計)を取扱っておりま  
す。

NEW 土木工学での適用例掲載！

### 3次元PTV解析 FtrPTV-3D

NEW



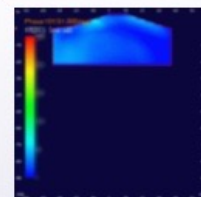
最新版3次元  
PTV

GUI改善、  
Win10対応、  
高速処理等、

特長多数。ご確認ください！

### FtrPIV-Cruise

NEW



高速度カメラなど  
による大量画像デ  
ータの自動解析ツ  
ールです。アンサ  
ンプル平均(位相  
平均)処理が標準

機能として実装されています。詳細  
はこちら。

#### FtrTSPIV

(トモグラフィックステレオPIV)



トモグラフィーとス  
テレオPIVを融合し  
た効率的なフルボリ  
ュームPIVシステム

#### FtrPIV-Dynamic

(ダイナミックPIVシステム)



ハイスピードカメラ  
と高繰返しレーザに  
より経時的な流れ場  
の変化を鮮明に捉え  
ます

#### FtrLFV-E1000

(エンジンシリンダ流動試験装置)



世界初の『可視化エ  
ンジン計測ユニッ  
ト』登場。エンジン  
開発の新しいスタン  
ダードへ

## システム

#### PIV/PTV

流速計測システム

#### PIA

粒子計測システム

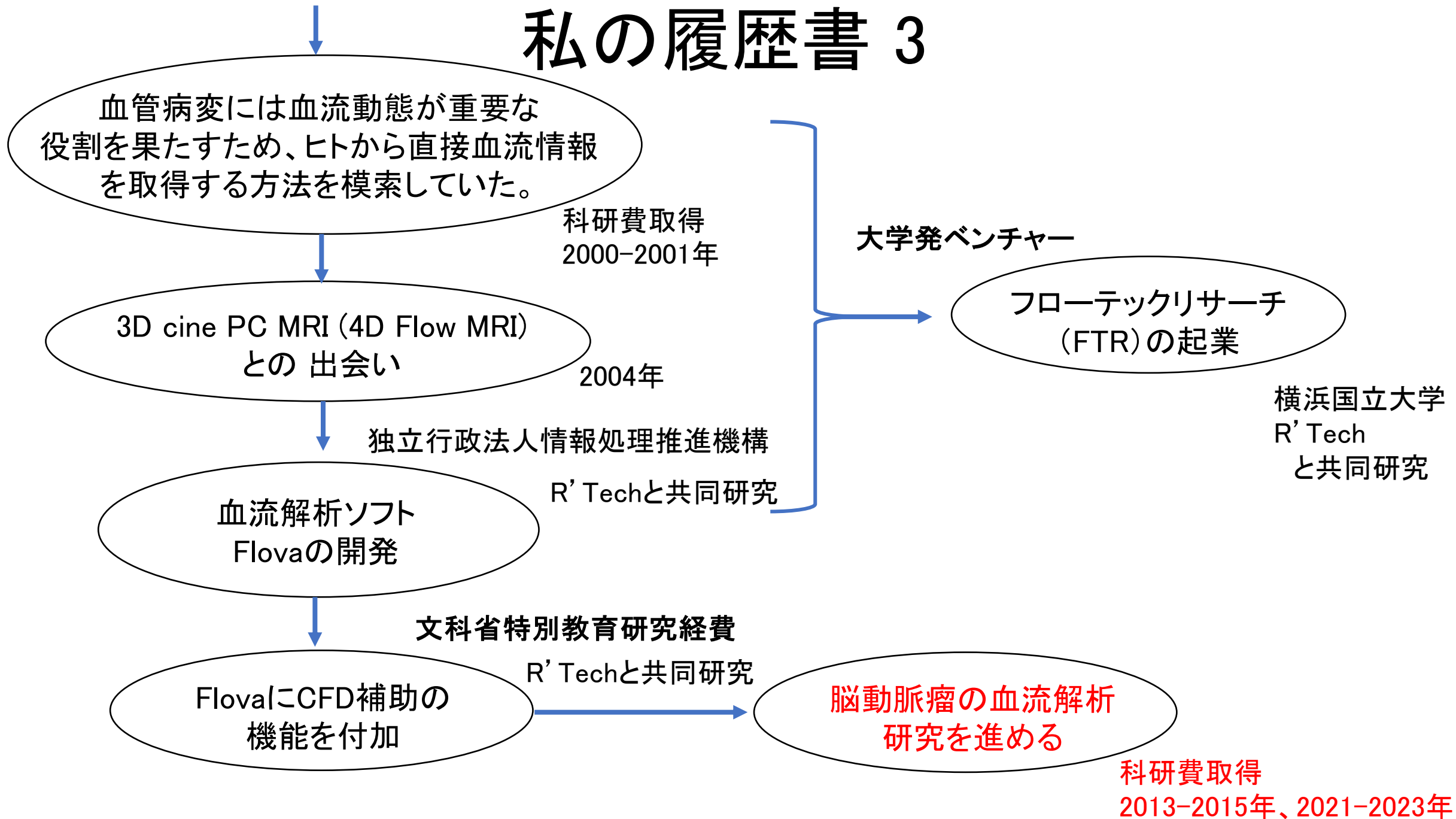
#### LFV

レーザ可視化システム

#### FtrLFV SSS

レーザ安全・安心対策システム

# 私の履歴書 3



# 脳動脈瘤の血流解析

- 背景

- 脳動脈瘤の基礎知識と血流解析の意義
- 血流動態と血管病変

- 脳動脈瘤の血流解析

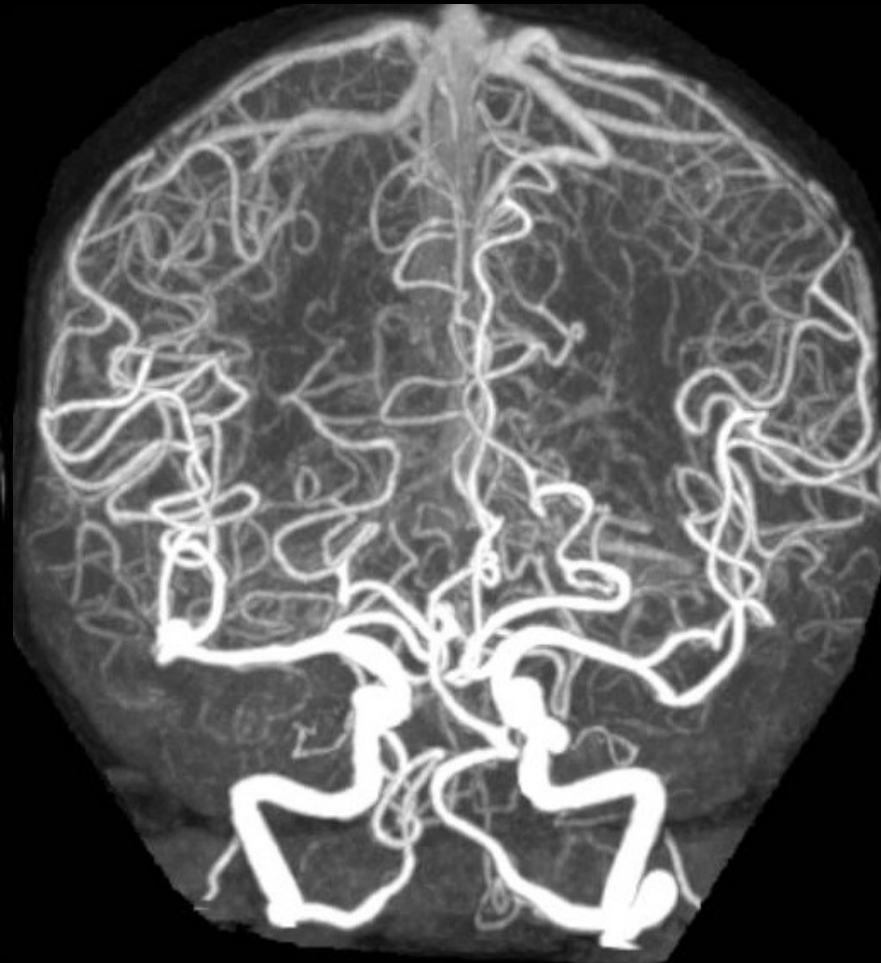
- 血流解析の種類
  - 磁気共鳴血流解析(MRFD)と計算流体解析(CFD)について
- 磁気共鳴血流解析(MRFD)の精度検証
- 今までに報告されている脳動脈瘤の血流動態
- 当研究室の脳動脈瘤の発生、成長、破裂に関連する血流動態解析



# 脳動脈瘤とクモ膜下出血



CT

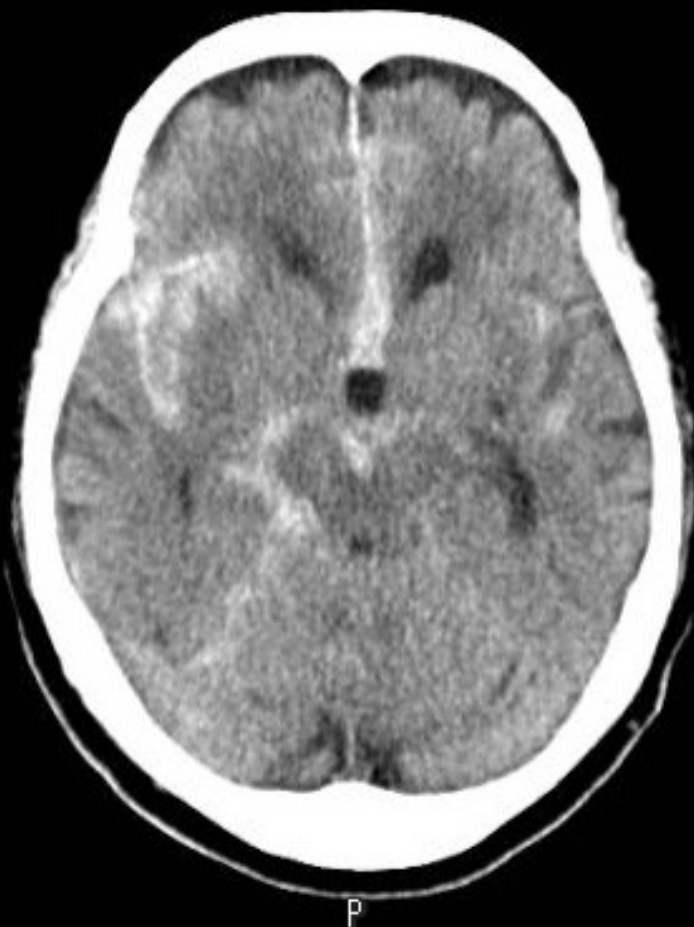


最大輝度投影法(MIP)

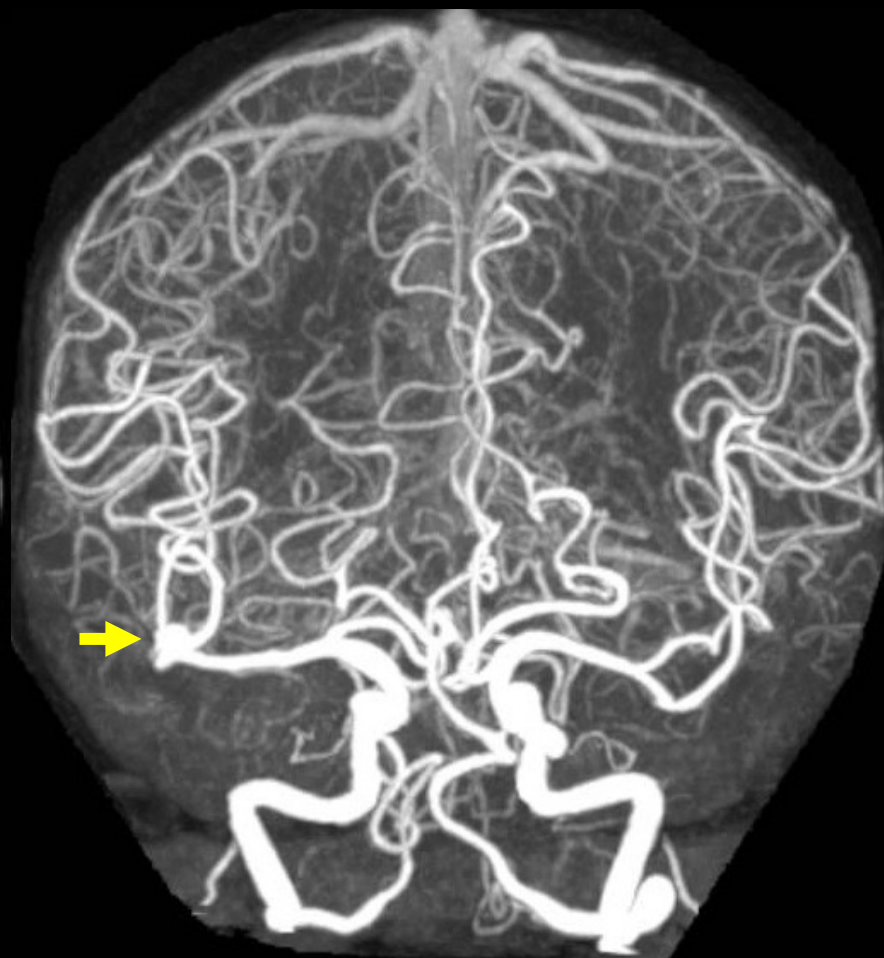


サーフェスレンダリング法

# 脳動脈瘤とクモ膜下出血



CT



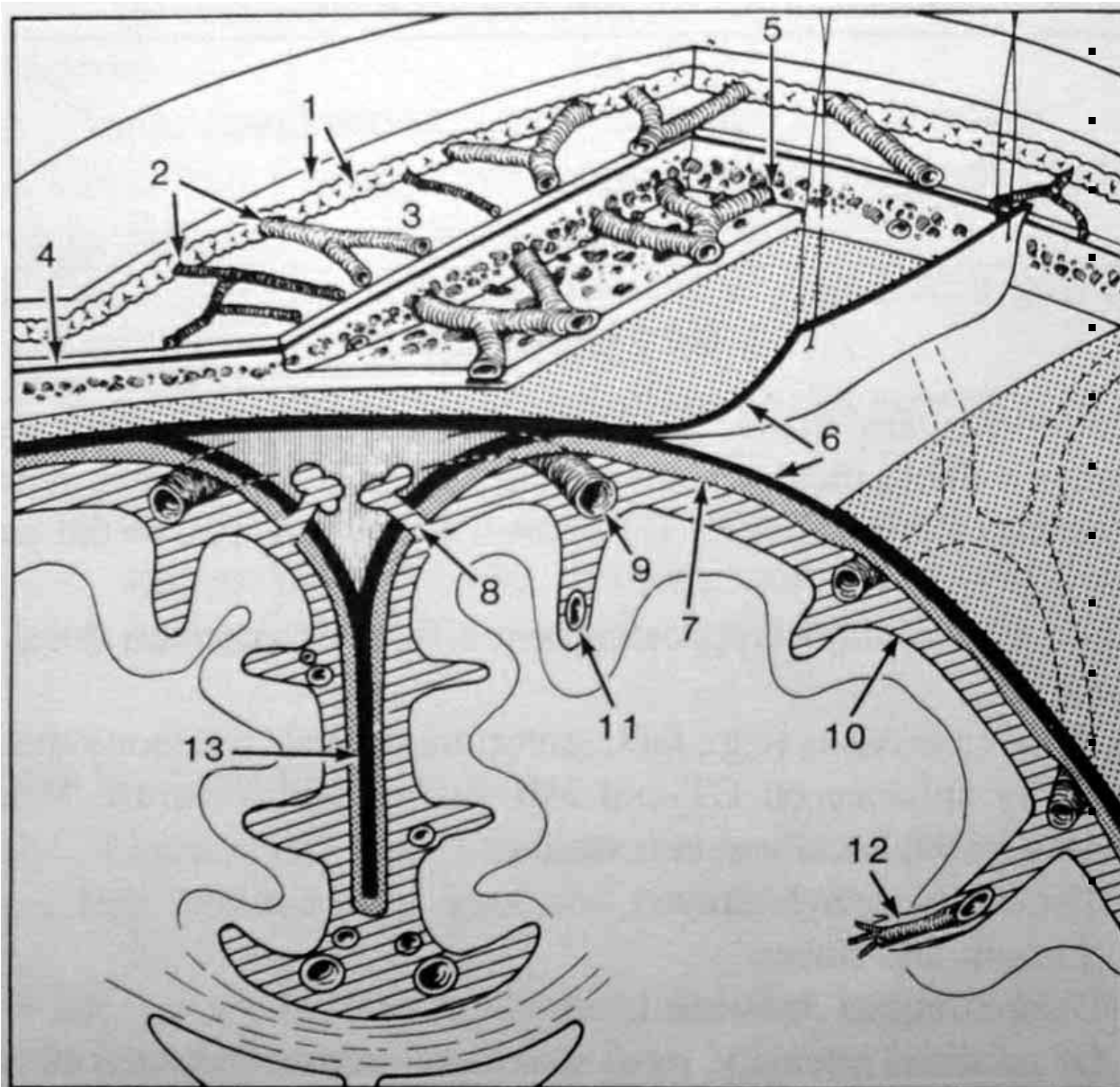
最大輝度投影法(MIP)



サーフェスレンダリング法

10 mm  
H  
R A  
E

# 脳表の解剖図



1. 頭皮、皮下脂肪
2. 頭皮の動静脈
3. 帽状腱膜
4. 帽状腱膜下腔と骨膜
5. 頭蓋骨の板間静脈
6. 硬膜
7. クモ膜
8. クモ膜顆粒
9. 皮質静脈
10. 軟膜
11. 軟膜動脈
12. 血管周囲腔
13. 大脳鎌

# 脳動脈瘤、クモ膜下出血



CT



最大輝度投影法(MIP)



サーフェスレンダリング法

10 mm  
H  
R A  
E

# クモ膜下出血

- 原因
  - クモ膜下出血の原因の約 80% が脳動脈瘤
- 症状
  - 突然始まる、強い持続性の頭痛  
(「金属バット、ハンマーで殴られたような」)
- 合併症
  - 血腫の影響で脳の動脈攣縮→脳梗塞(発症後4日から14日)
  - くも膜下出血による髄液循環不全→水頭症
- 治療
  - 手術:クリッピング
  - 血管内治療:コイル塞栓術、ステント、flow diverter

# 脳動脈瘤とその血流解析の意義

- 脳動脈瘤有病率: 2~5%
- 動脈瘤破裂率: 年間1%
- 破裂後の予後: 死亡 1/2・後遺症 1/4・社会復帰 1/4
- 現在の脳動脈瘤破裂リスク推定:
  - 動脈瘤のサイズ・位置・形状
  - 患者のクモ膜下出血歴や家族歴・年齢・併存疾患 など
- 血管内治療と開頭クリッピング術のリスク: 5~10%
- 脳動脈瘤の発生・成長・破裂に脳動脈瘤血流動態が深く関与
- 脳動脈瘤の血流動態解析で脳動脈瘤破裂リスクが推定可能か？

# 脳動脈瘤の血流解析

- 背景

- 脳動脈瘤の基礎知識と血流解析の意義
- 血流動態と血管病変

- 脳動脈瘤の血流解析

- 血流解析の種類
  - 磁気共鳴血流解析(MRFD)と計算流体解析(CFD)について
- 磁気共鳴血流解析(MRFD)の精度検証
- 今までに報告されている脳動脈瘤の血流動態
- 当研究室の脳動脈瘤の発生、成長、破裂に関連する血流動態解析

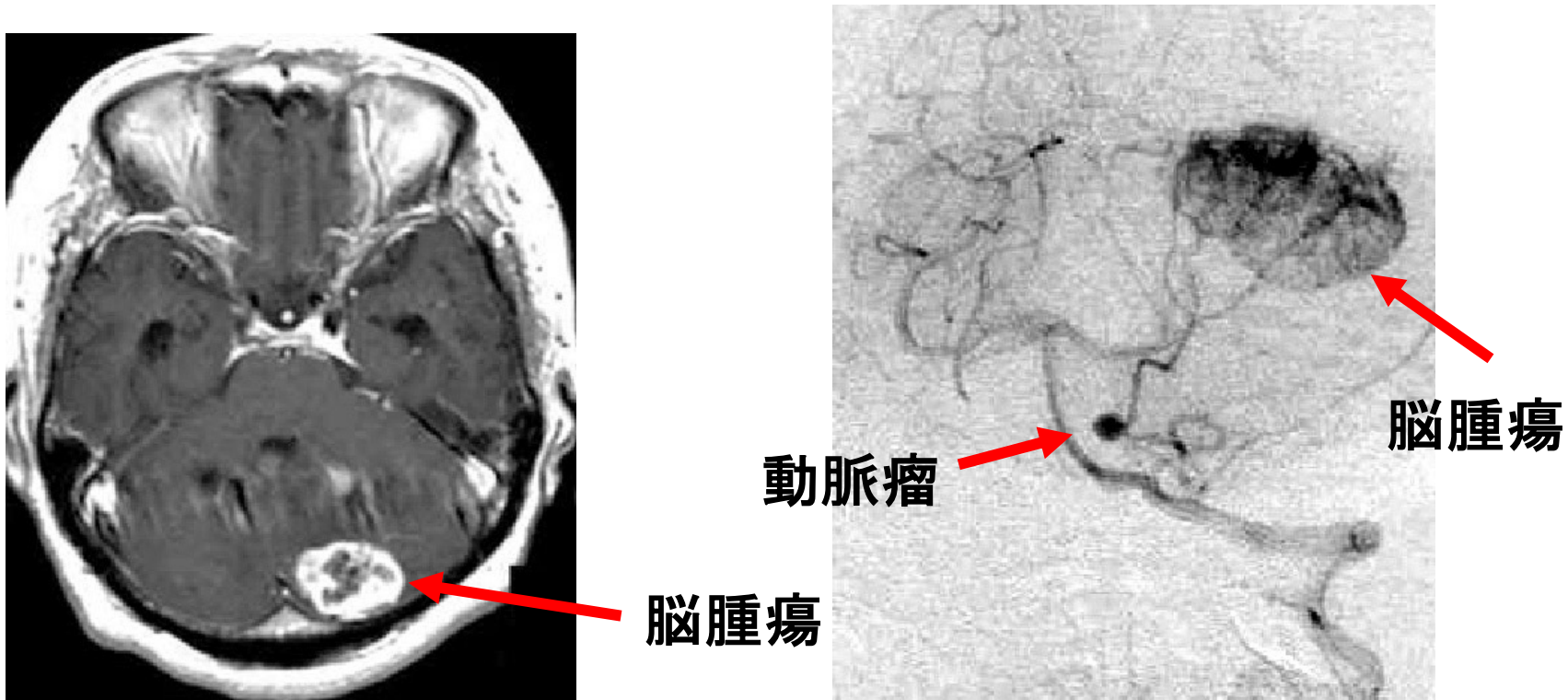
# 脳動脈瘤には好発部位が存在する

- 脳動脈瘤
  - 内頸動脈後交通動脈分岐部
  - 前交通動脈
  - 中大脳動脈分岐部
- 解離性大動脈瘤：頸部大血管起始部を血液流入部



# 血流動態が変化すると病変が発生

- **血流に富んだ脳腫瘍**の出現後に脳動脈瘤が出現することが知られている。



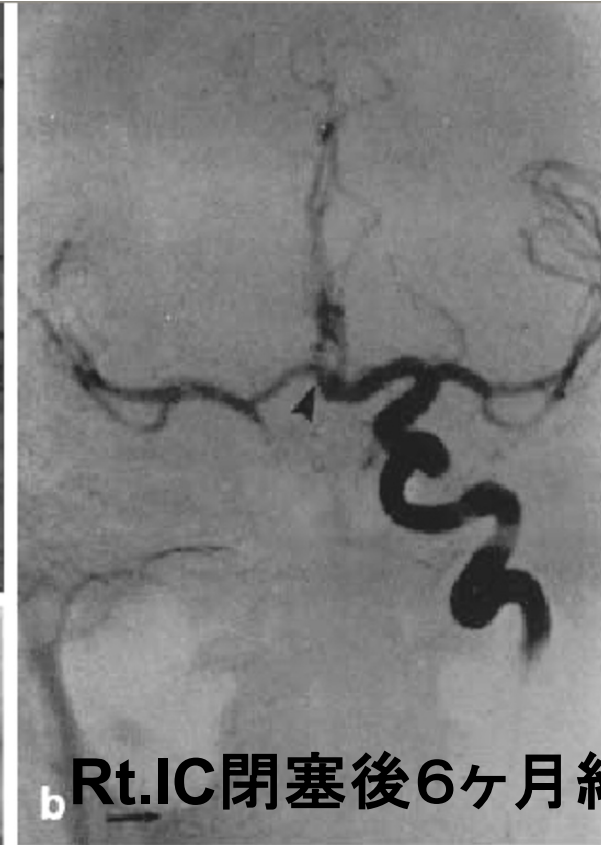
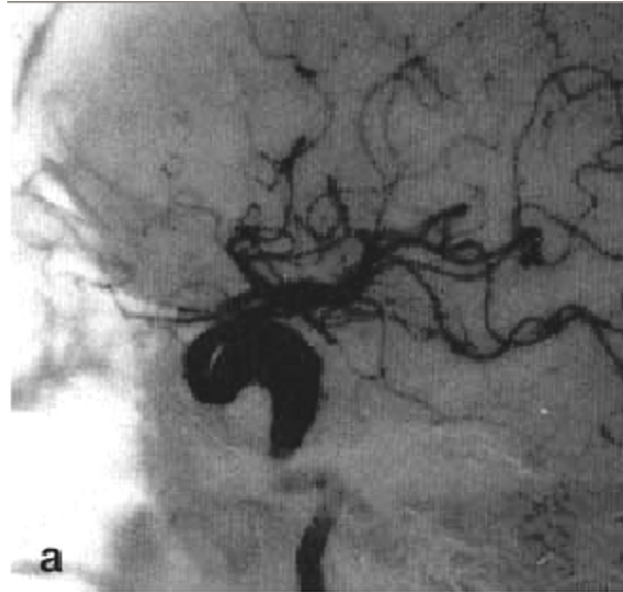
血管芽腫の67歳女性

(春江病院 河村 泰孝 先生のご厚意による)

# 血流動態が変化すると病変が発生

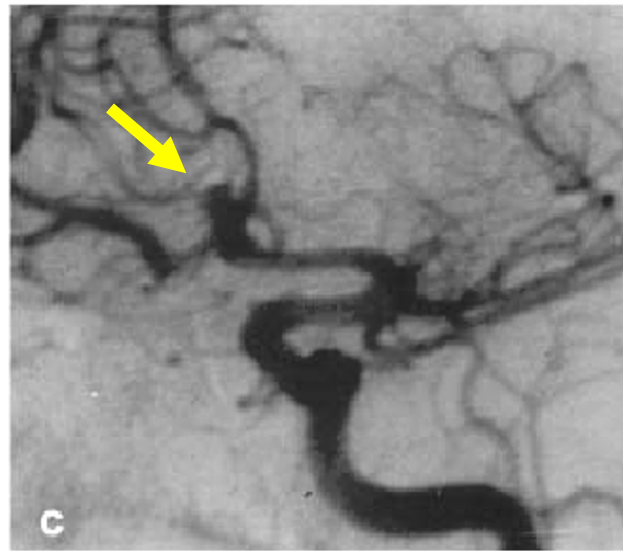
- **一側内頸動脈閉塞後**に脳動脈瘤が発生することが知られている。

Rt. IC serpentine aneurysm



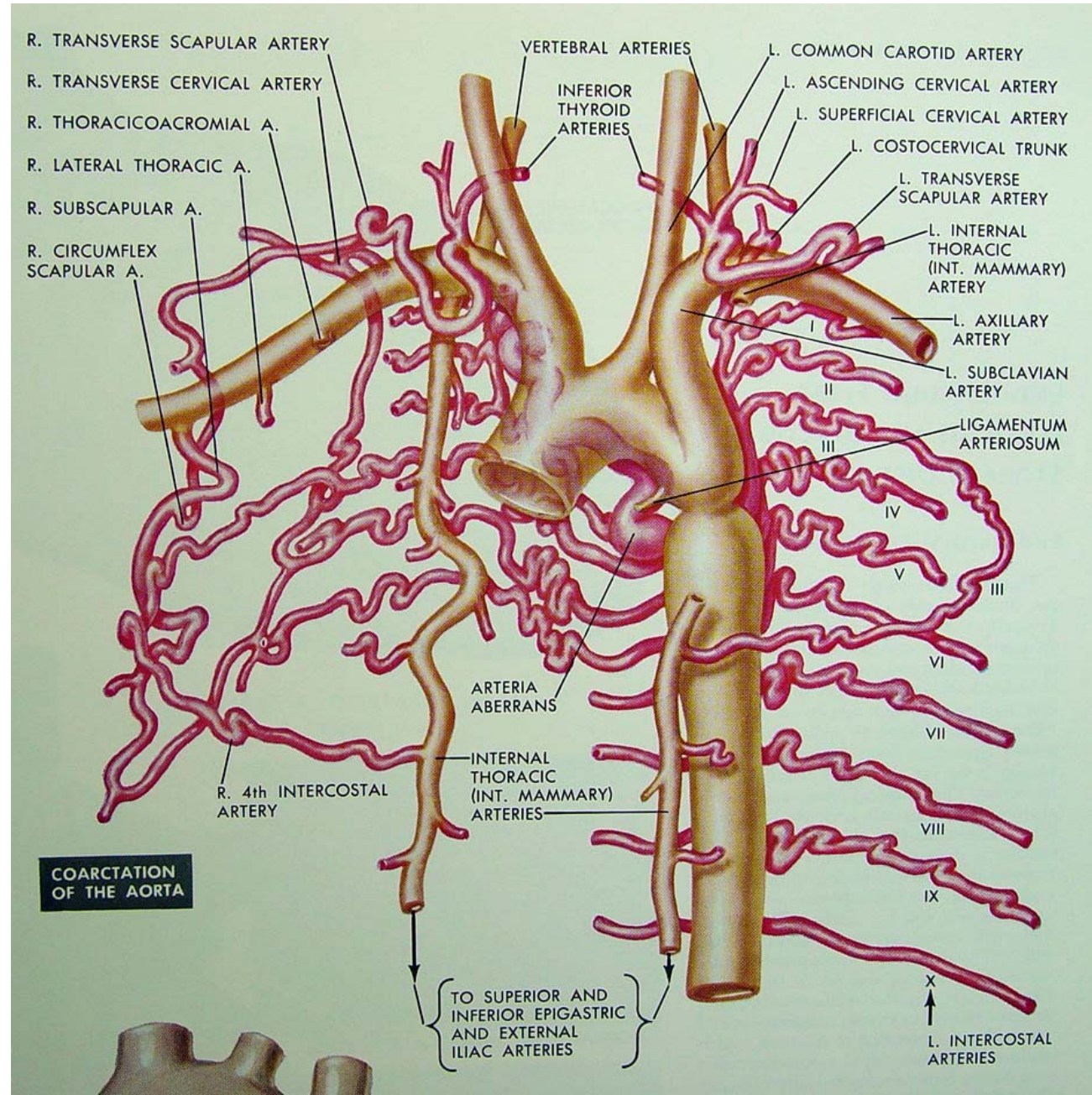
Rt.IC閉塞後6ヶ月経過

Rt.IC閉塞後9年経過



Neuroradiology  
2002;44:604-609

# 大動脈縮窄症



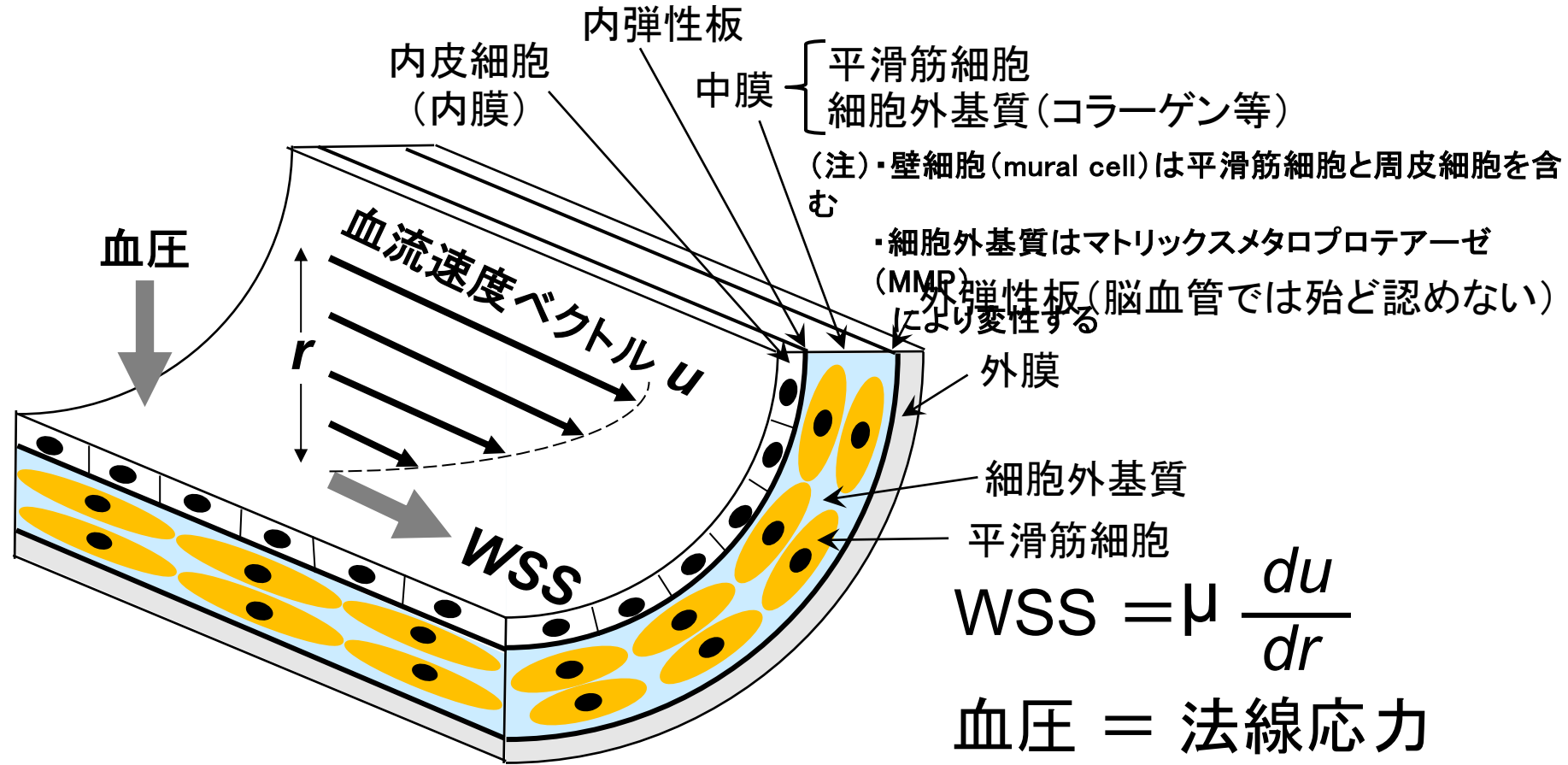
- 脳動脈瘤発生頻度は10%

The Ciba collection of medical illustration; vol 5

**以上の事から**

**血流動態に伴う血管壁の主応力や  
剪断応力などが脳動脈瘤の発生や  
進行の重要な因子の一つ**

# 血管壁の構造と血管壁に加わる力



$u$ : 血管内の血流速度ベクトル  
 $r$ : 血管壁から血流速度ベクトルまでの距離  
 WSS (wall shear stress): 壁剪断応力、壁ずり応力  
 $\mu$ : 血液の粘度  
 $du/dr$ : 剪断速度 (ずり速度、速度勾配)

これらの機械的ストレスが内皮細胞に応答反応を引き起こすメカニズムが近年解明されつつある



# 問題

- ・内径4mmの血管に平均流速40cm/sの血流が流れた時
- ・内径15mmの血管に平均流速80cm/sの血流が流れた時

に内皮細胞が感じる血流の速さは  
ヒトの1m目の前を動く次の物のうちどの程度でしょうか  
？

- ・ 歩く人
- ・ 走る人
- ・ 自転車
- ・ 自動車
- ・ 特急列車
- ・ 新幹線
- ・ リニアモーターカー
- ・ ジェット機
- ・ ロケット



\*

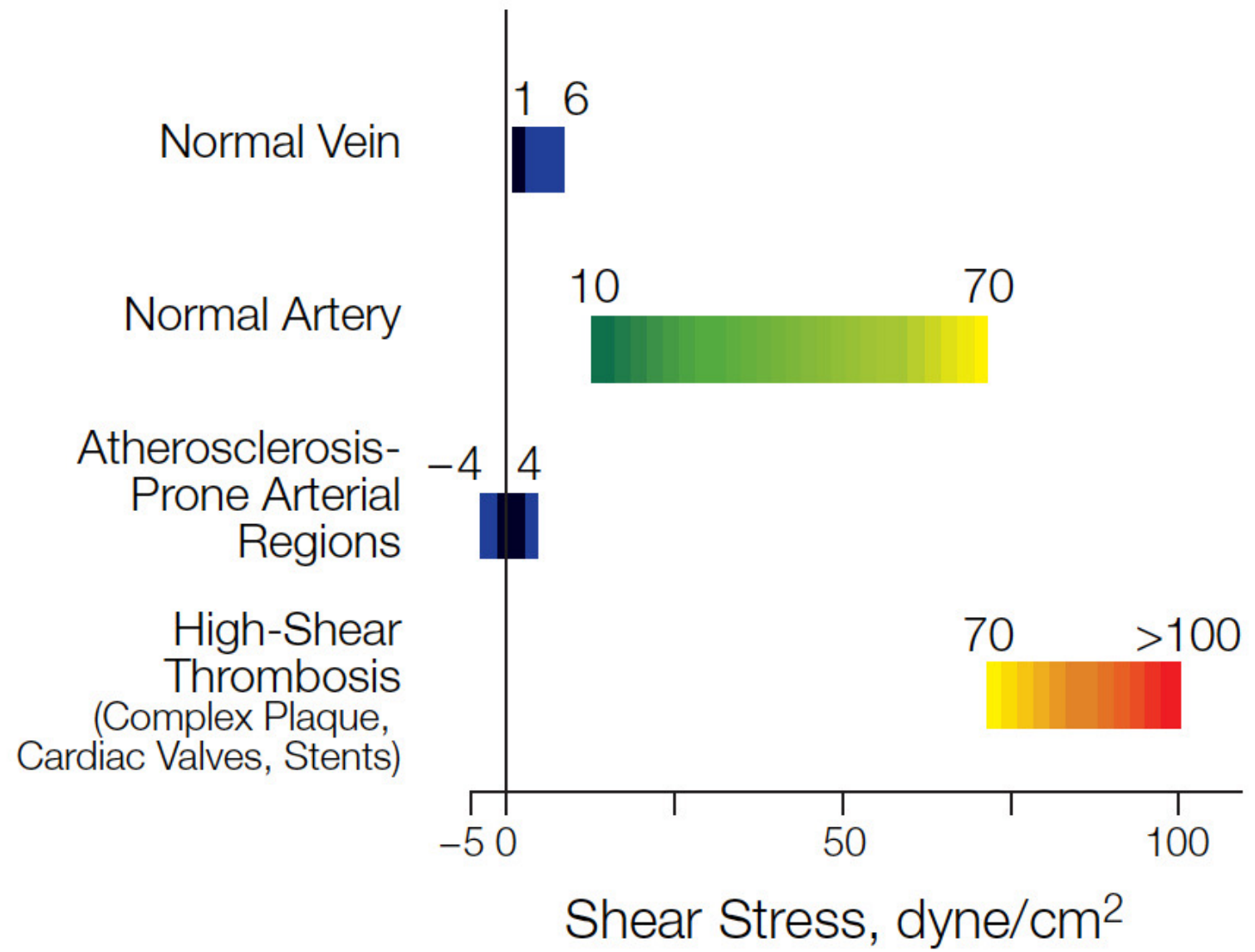


$$\text{層流の剪断速度} = (4 * \text{流量}) / (\pi * \text{半径}^3)$$

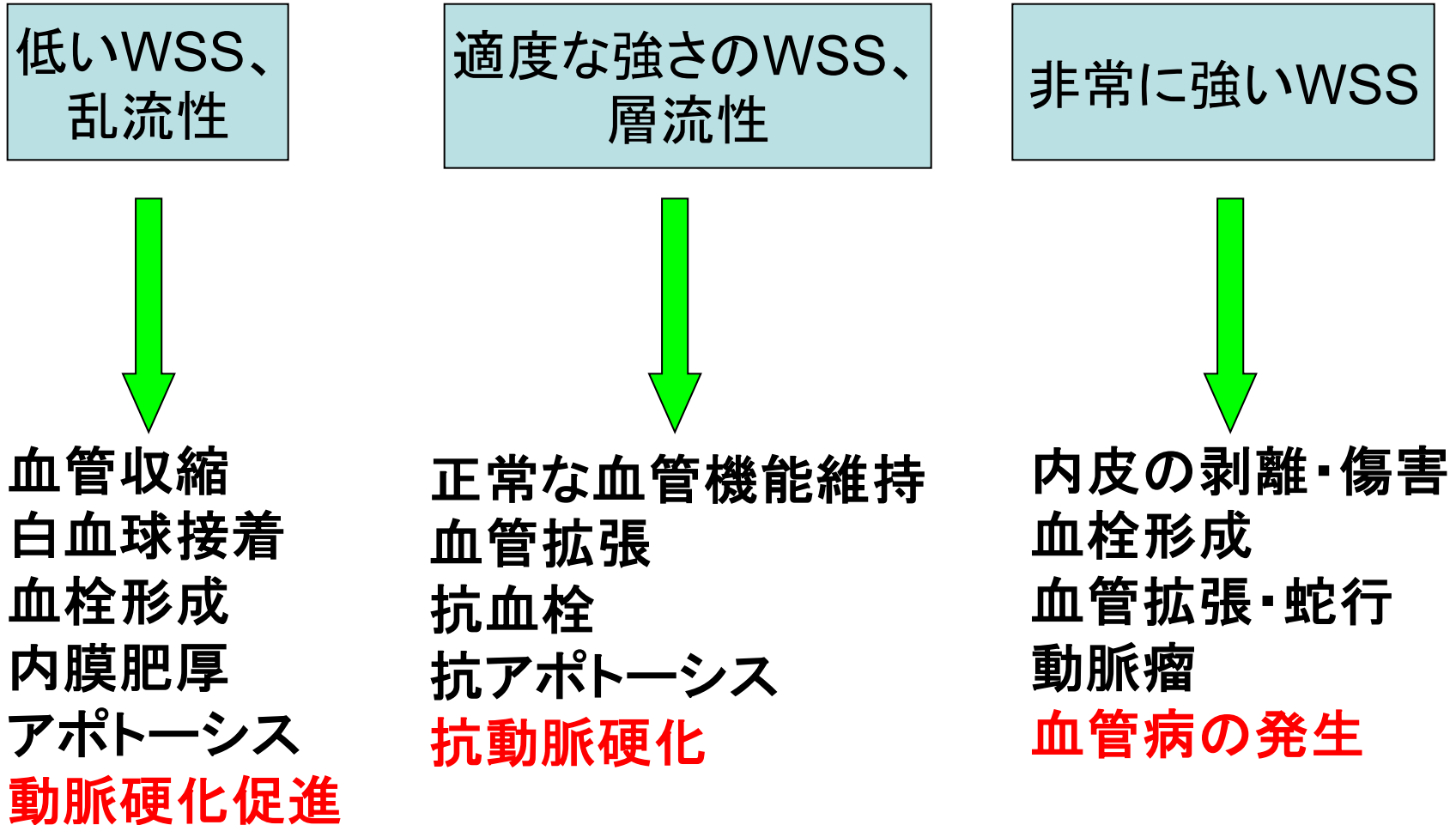
- ・ 剪断速度

- 内径4mmの血管に平均流速40cm/s: 800/s
- 内径15mmの血管に平均流速80cm/s: 213/s
- ヒトの1m目の前を動く次の物
  - ・ 人が歩く(秒速 1.1m/s、時速 4km/h): 1.1/s
  - ・ 人が走る(秒速 3.3m/s、時速 12km/h): 3.3/s
  - ・ 自転車(秒速 10m/s、時速 36km/h): 10/s
  - ・ 車(秒速 20m/s、時速 72km/h): 20/s
  - ・ 特急列車(秒速 33.3m/s、時速 120km/h): 33.3/s
  - ・ 新幹線(秒速 69m/s、時速 250km): 69/s
  - ・ リニアモーターカー(秒速139m/s、時速 500km): 139/s
  - ・ ジェット機(秒速 278m/s、時速 1000km): 278/s
  - ・ ロケット(秒速 0.7-11.2km/s、時速 2500km/h-4万km/h) : 700-11200/s

# Range of Wall Shear Stress Magnitude

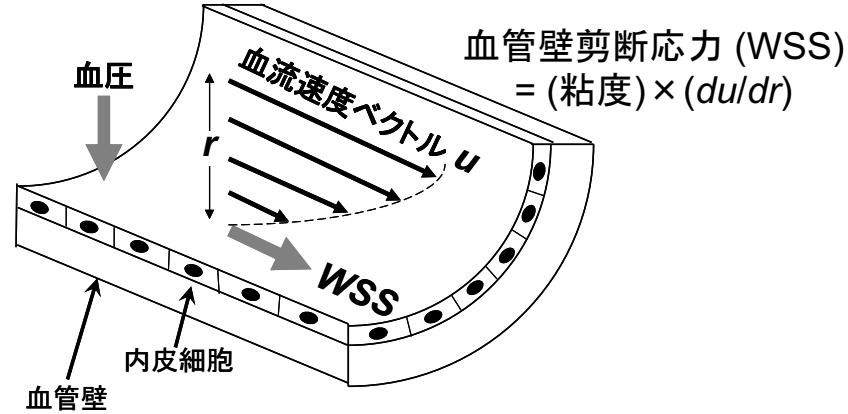


# 血管壁剪断応力 (WSS) が 血管におよぼす効果



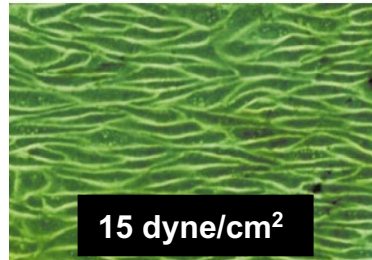
# 脳動脈瘤の血流解析

血管壁に加わる力は「血圧」と「WSS」

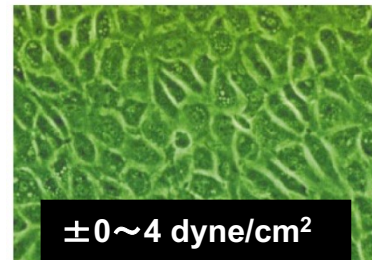


剪断応力による内皮細胞の形態変化 (24時間)

Physiologic Arterial Hemodynamic Shear Stress ( $\tau_s > 15 \text{ dyne/cm}^2$ )



Low Arterial Hemodynamic Shear Stress ( $\tau_s \sim \pm 0\text{-}4 \text{ dyne/cm}^2$ )



剪断応力による血管壁の反応

血管壁剪断応力 (血流動態)

血管内皮細胞を刺激

遺伝子発現

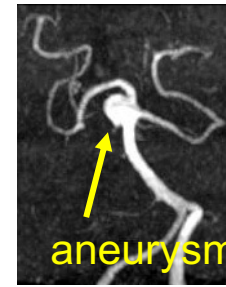
様々な化学物質産生

血管内皮細胞の応答

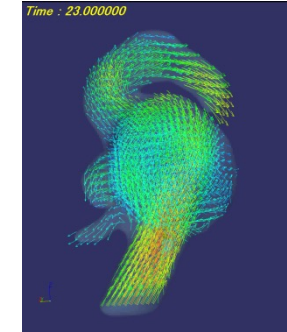
血管壁の変化 (血管病変)

血管形態の変化

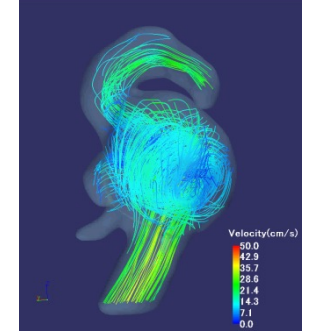
3D cine PC MRI (経時的3次元画像で各ボクセルが速度3成分を持つ)の脳動脈瘤血流解析への応用



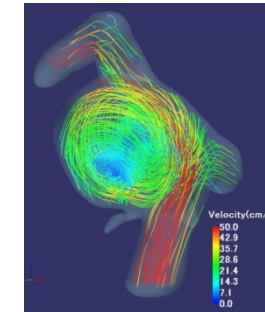
3D TOF MRA



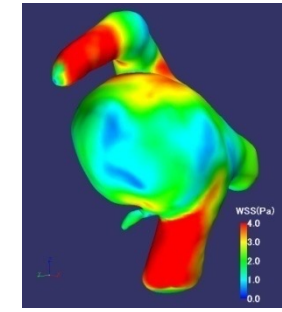
3次元ベクトル図



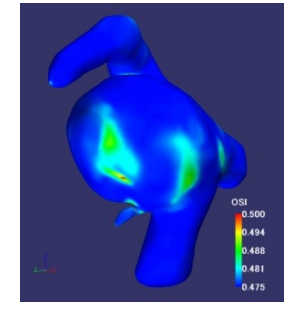
3次元流線図



3次元流線図



平均WSS

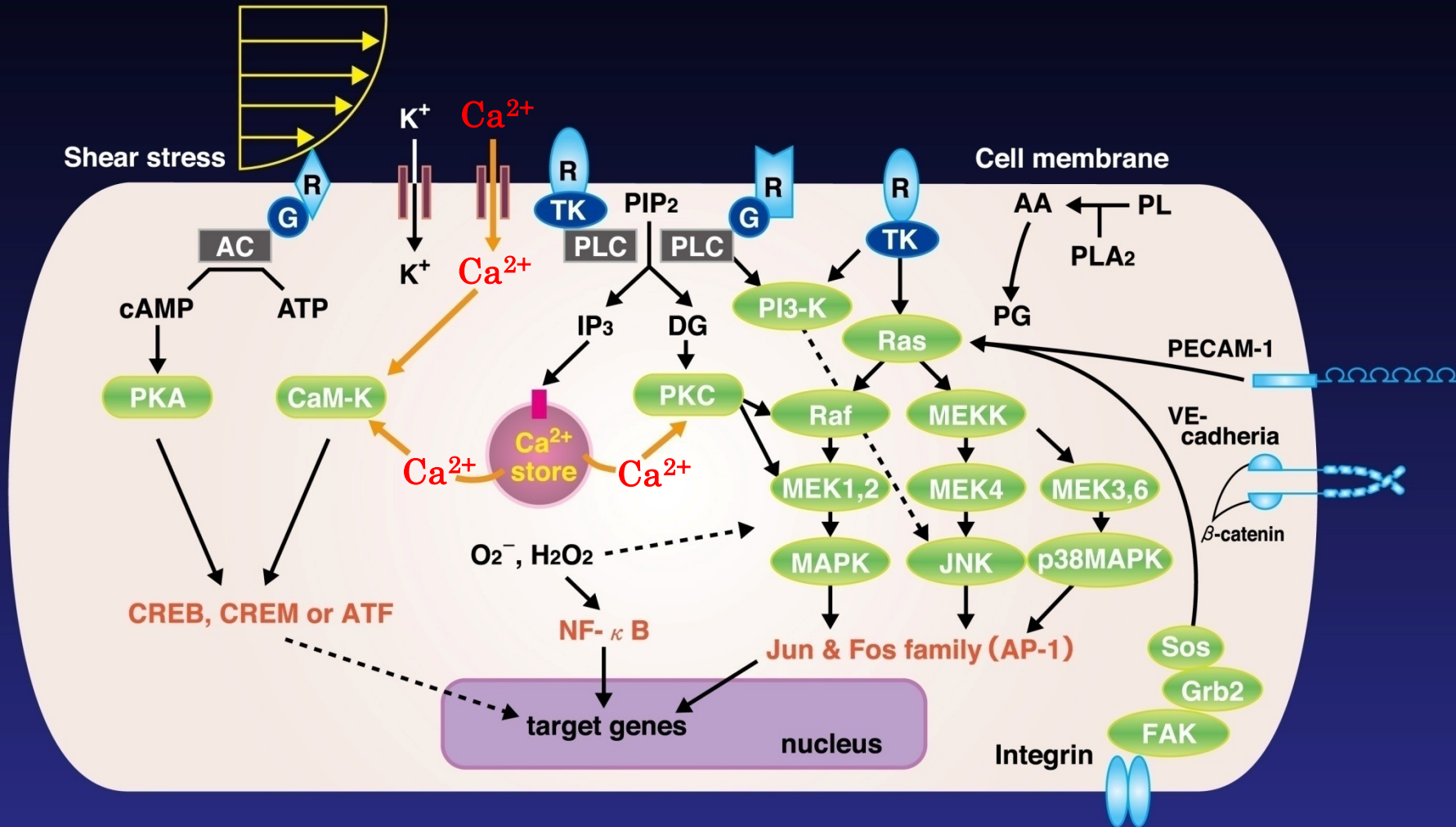


OSI

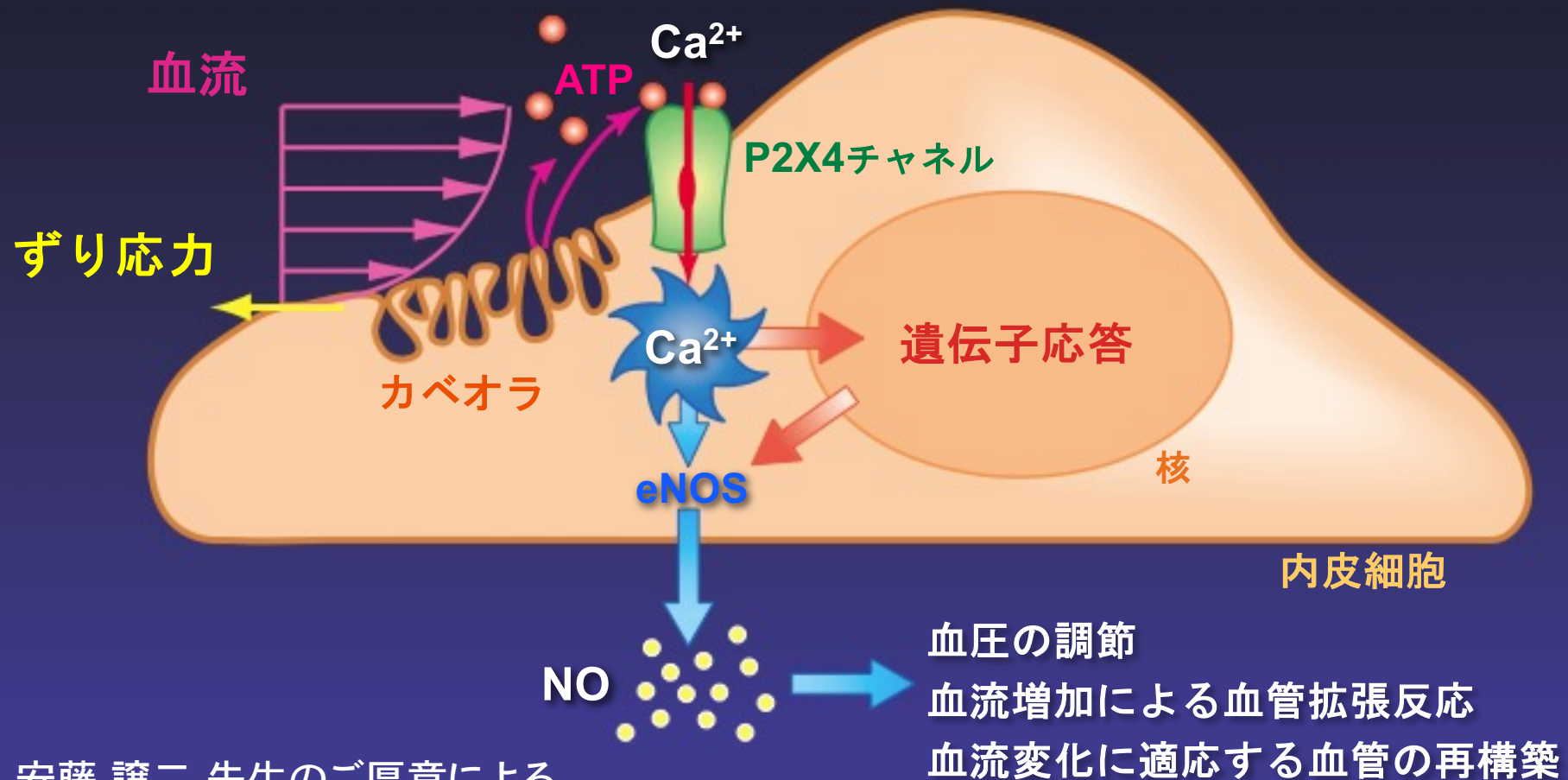
(Isoda H et al. Neuroradiology 2010;52:921-928)

血流解析による血管機能の評価。将来の脳動脈瘤発生・成長・破裂の推定、脳動脈瘤の発生や成長の予防や治療方針決定に役立つことを目指す。

# 流れずり応力の細胞内情報伝達経路



# P2X4を介した血流センシングが循環系の機能調節に果たす役割



獨協大学 安藤 譲二 先生のご厚意による

# 脳動脈瘤の血流解析

- 背景
  - 脳動脈瘤の基礎知識と血流解析の意義
  - 血流動態と血管病変
- 脳動脈瘤の血流解析
  - 血流解析の種類
    - 磁気共鳴血流解析(MRFD)と計算流体解析(CFD)について
  - 磁気共鳴血流解析(MRFD)の精度検証
  - 今までに報告されている脳動脈瘤の血流動態
  - 当研究室の脳動脈瘤の発生、成長、破裂に関連する血流動態解析

# 各血流解析法の比較

血流解析法	インビトロ (in vitro) 実験流体力学 (EFD)	インシリコ (in silico) 計算流体力学 (CFD)	インビボ (in vivo) 磁気共鳴流体力学 (MRFD)
空間分解能	1mm以下	1mm以下	1mm
時間分解能	数ミリ秒も可	数ミリ秒も可	約50ミリ秒
信頼性	モデル形状、実験条件に依存	最も信頼性高いが、血管形状・仮説・境界条件に依存	空間分解能、時間分解能は他と比べ劣る
工程と時間	モデル作成: 数日～1週間 測定:数時間～数日	モデリング、メッシュ作成: 2～3時間 計算:3～15時間	検査時間:20分程度 後処理:20分程度

処理時間は目安を示した。処理血管の大きさや条件により異なる。

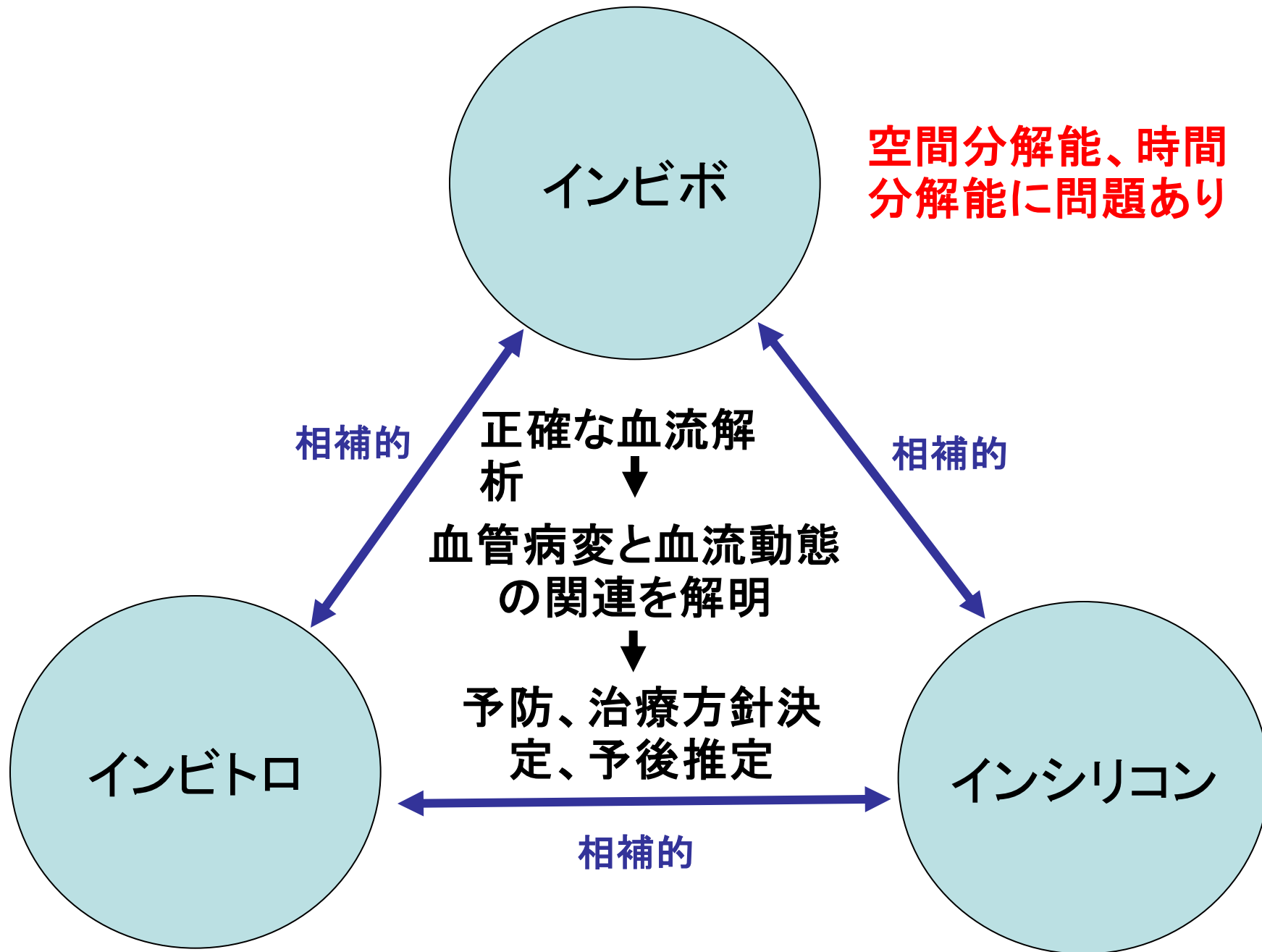
EFD, experimental fluid dynamics

CFD, computational fluid dynamics

MRFD, magnetic resonance fluid dynamics

EFDには、粒子画像流速測定法 (particle image velocimetry, PIV) やレーザードップラー流速測定法 (laser Doppler velocimetry, LDV) などが含まれる

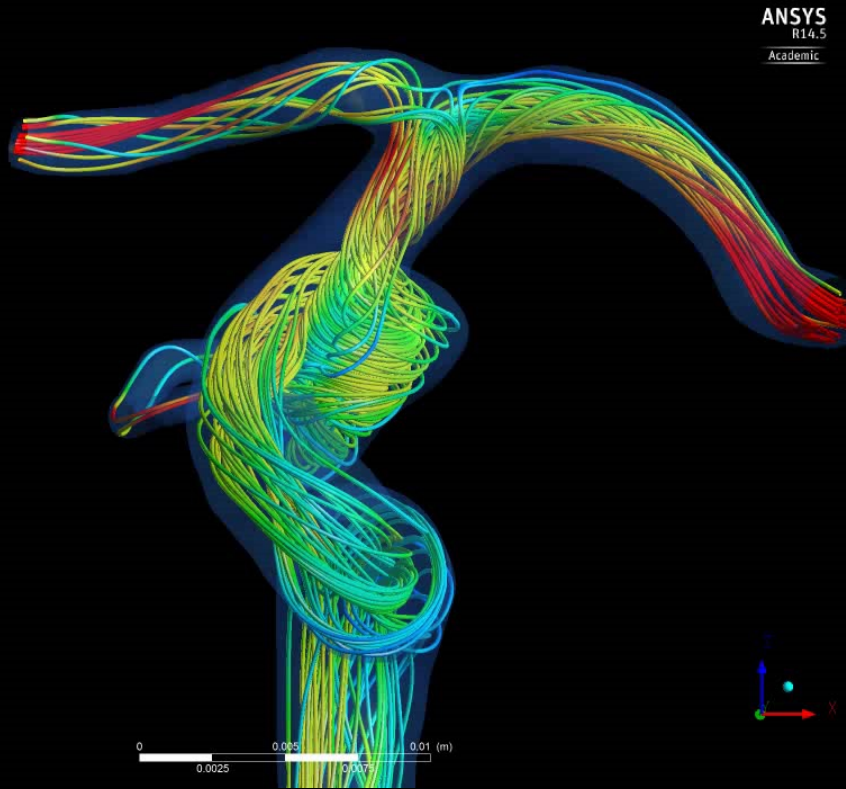




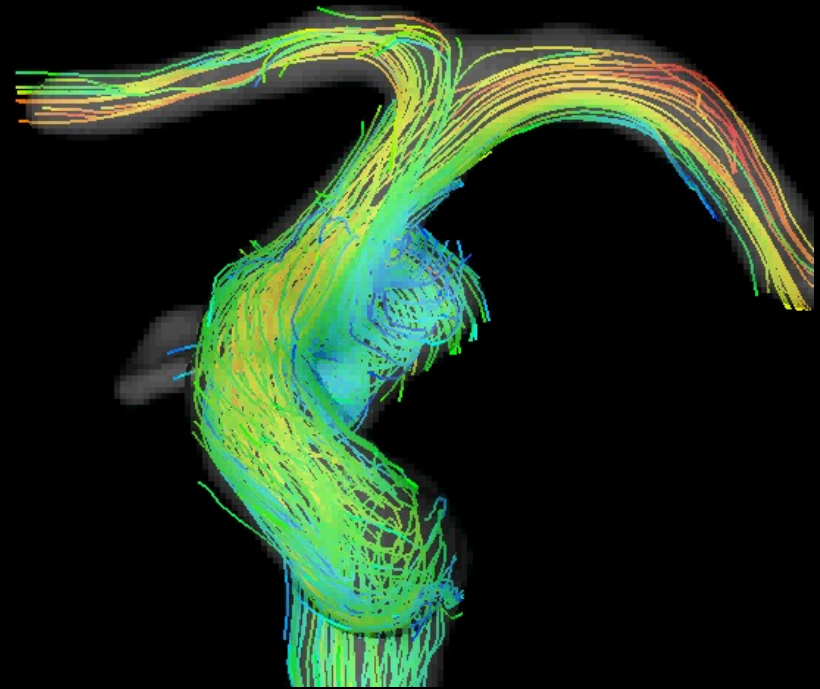
形状、実験条件に問題あり

仮説、形状、境界条件に問題あり

# IC-PC動脈瘤



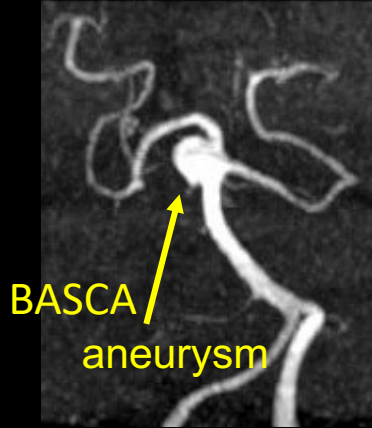
CFD



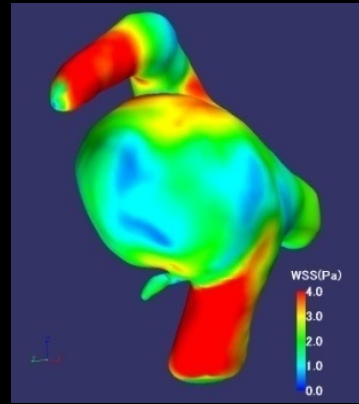
MRFD

收縮期流線圖

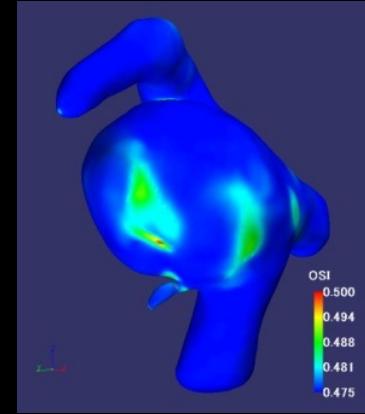
# BA-SCA動脈瘤



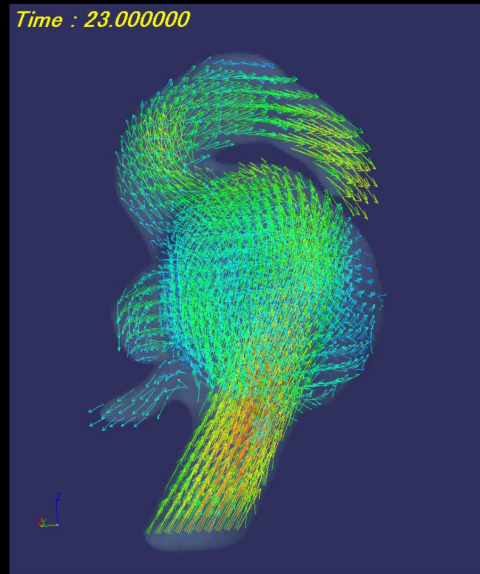
3D TO MRA



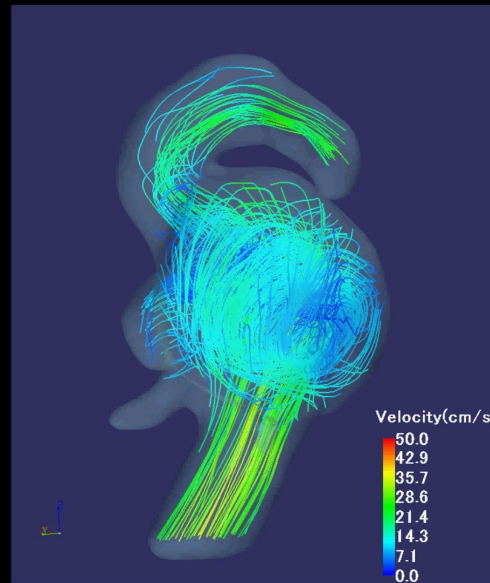
WSS 図



OSI 図

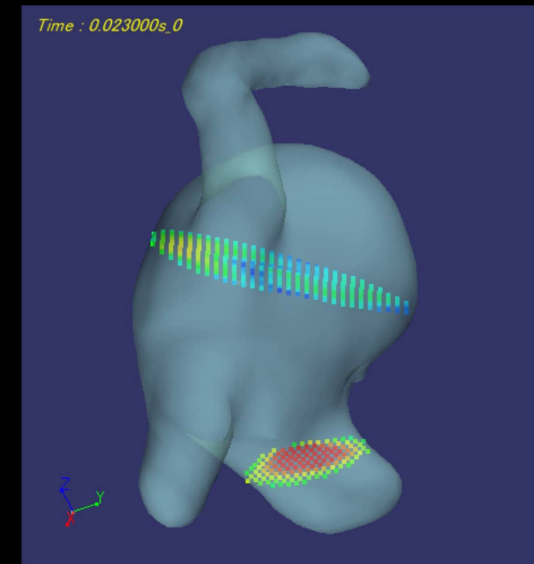


3次元ベクトル図



3次元流線図

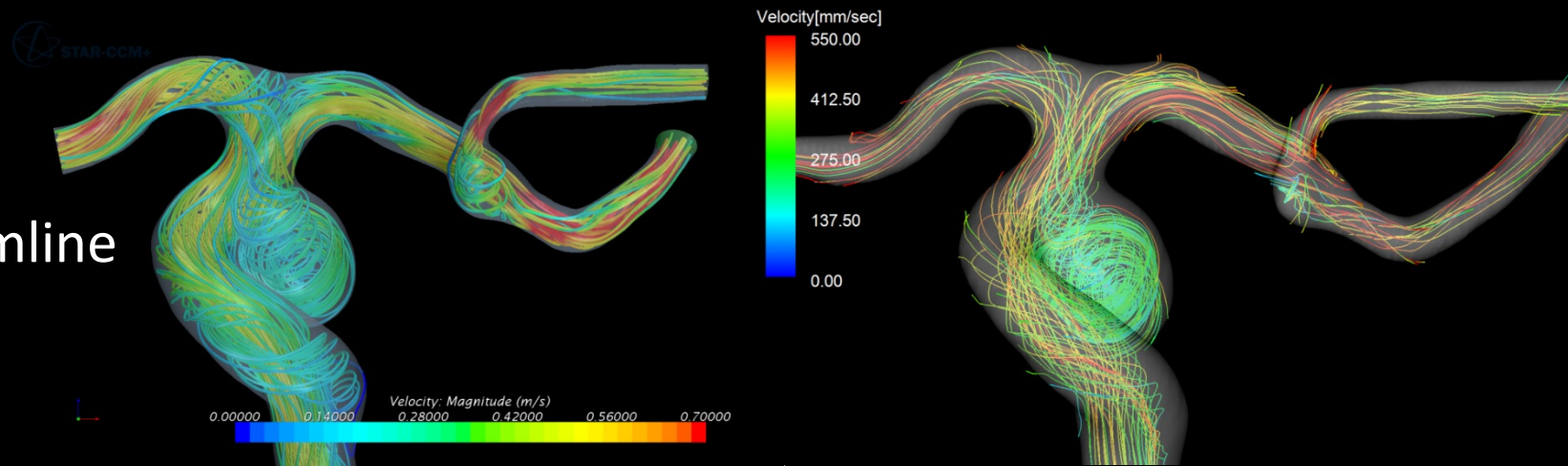
MRFD



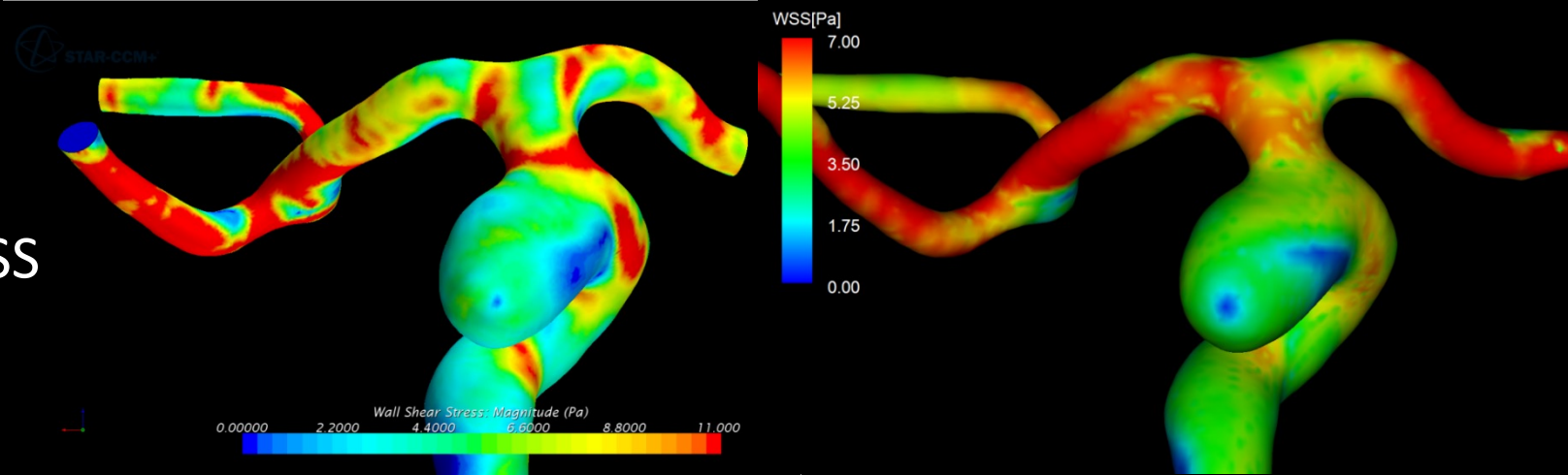
3次元粒子追跡図

# IC-PC動脈瘤

Streamline



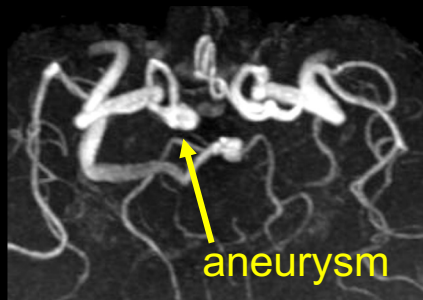
WSS



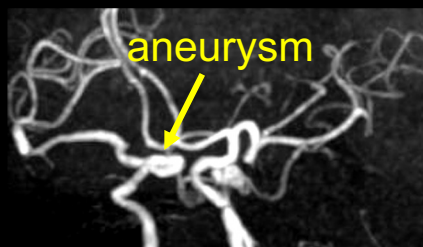
CFD

MRFD

# 右ICPC動脈瘤



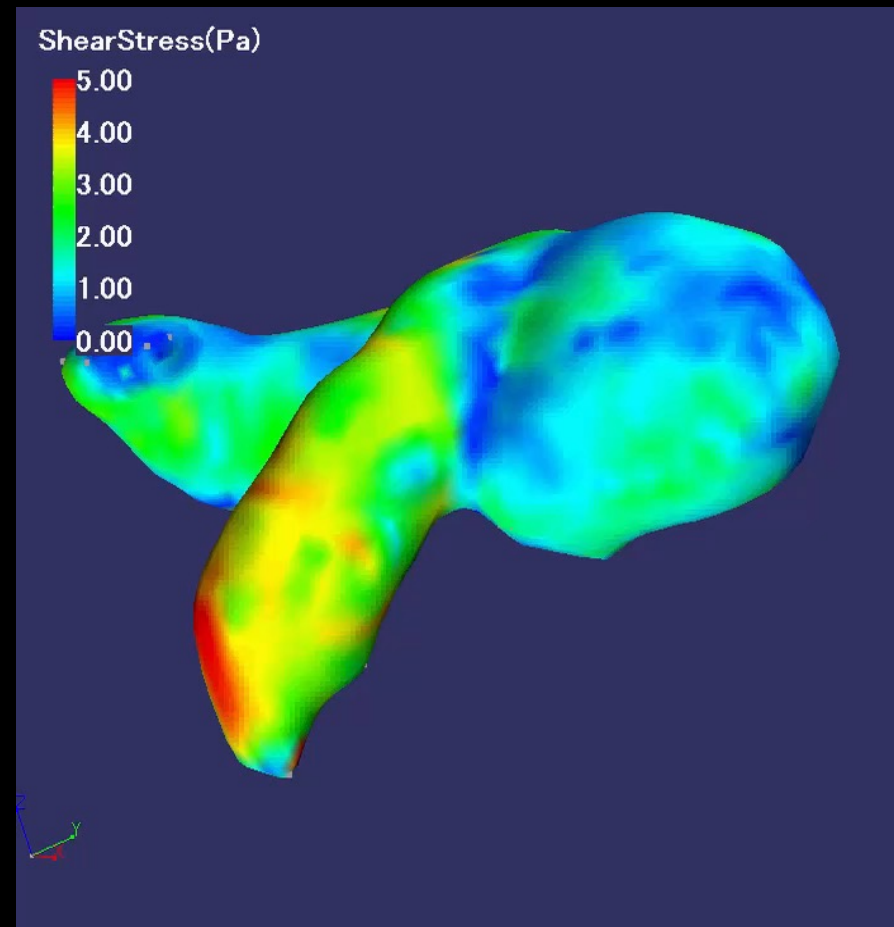
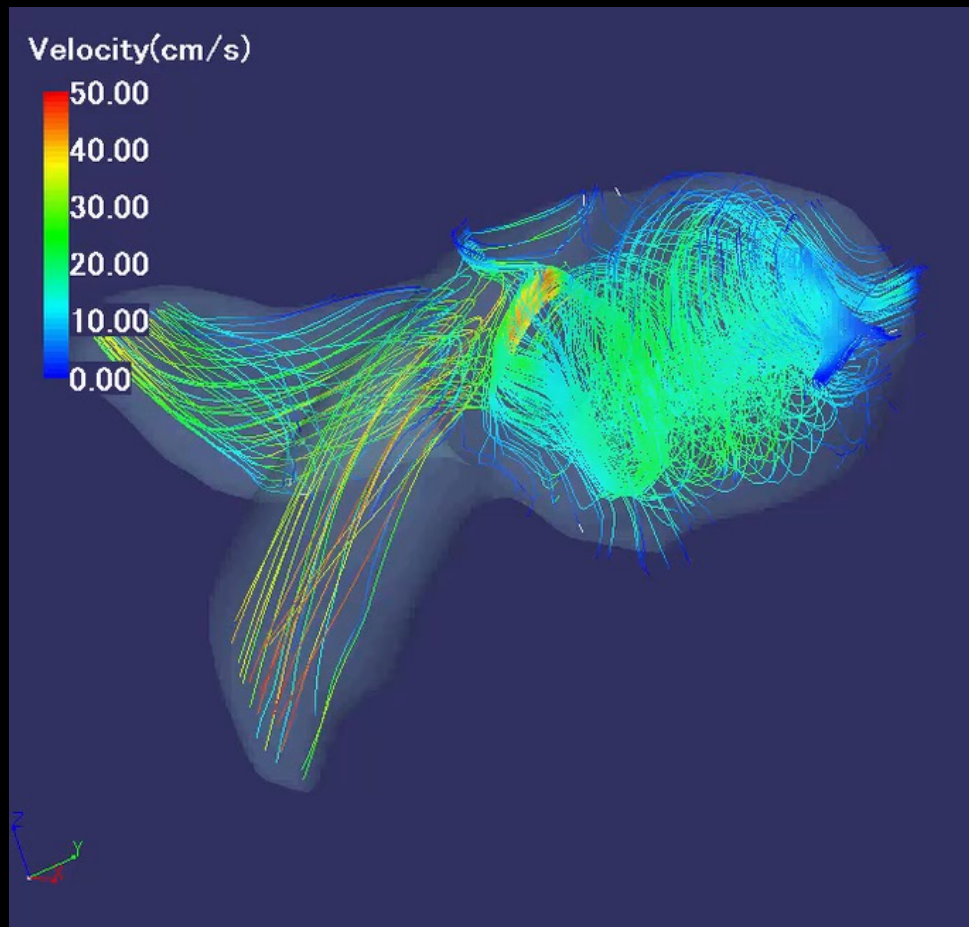
axial view



rt. anterior  
oblique view

(diameter: 8mm)

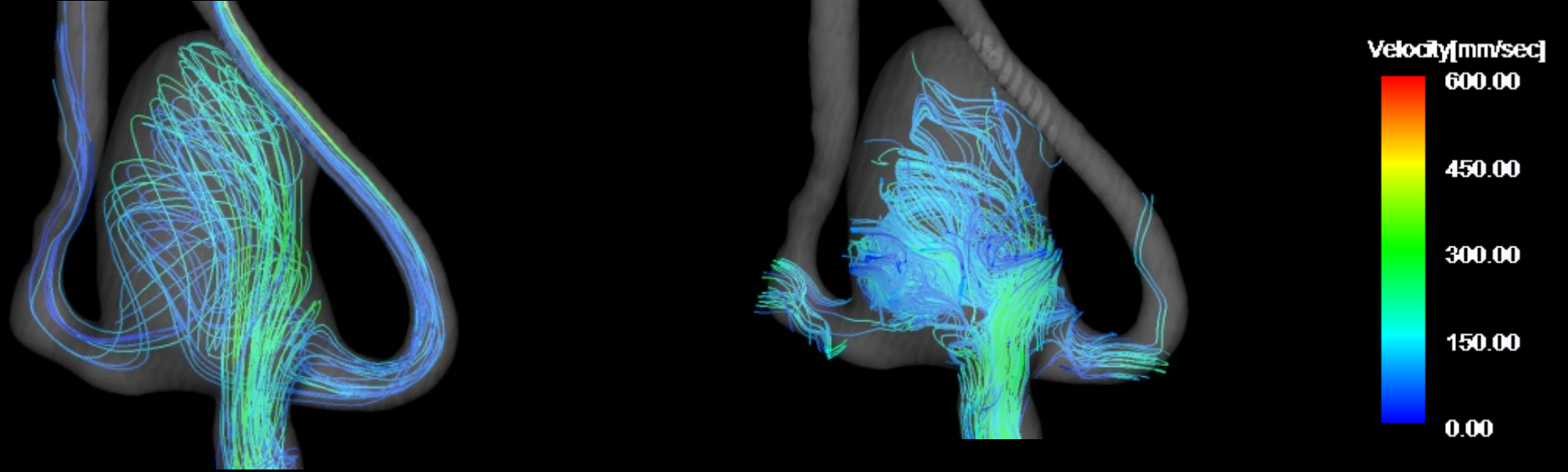
3D TOF MRA



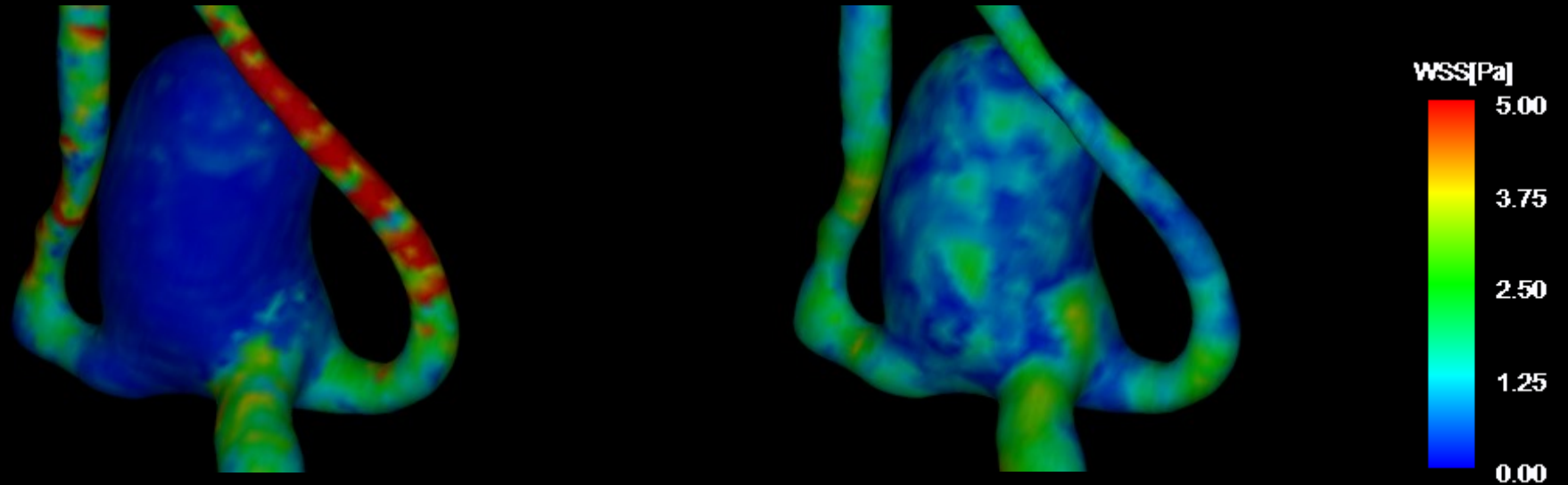
MRFD

# A-com動脈瘤

3次元流線図



WSS 図

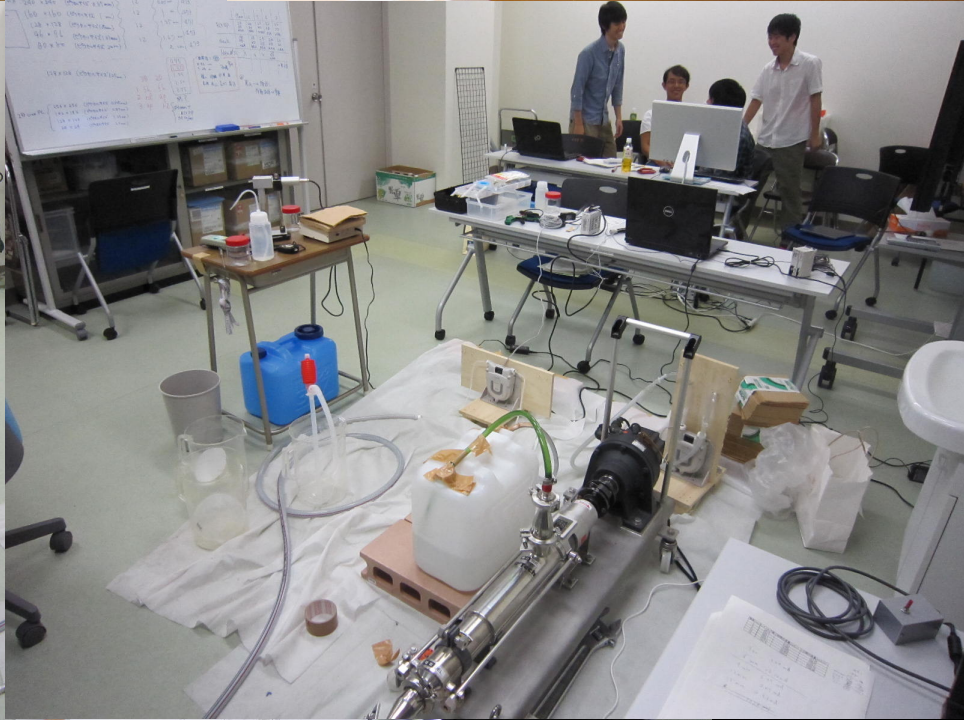


CFD

MRFD

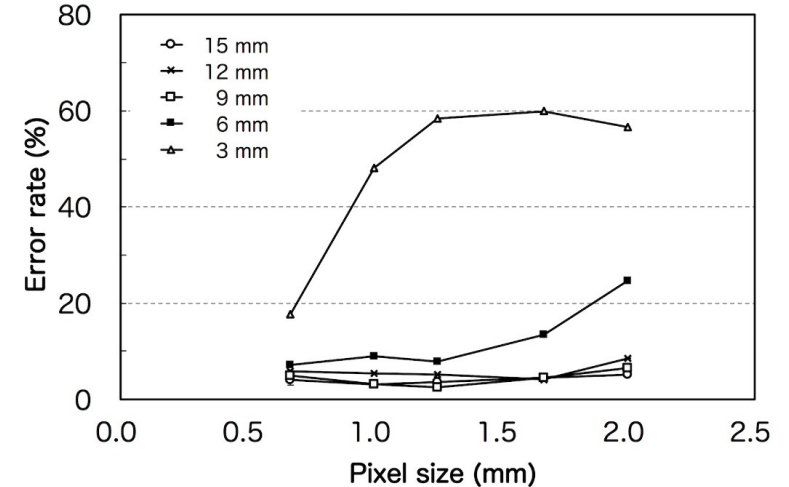
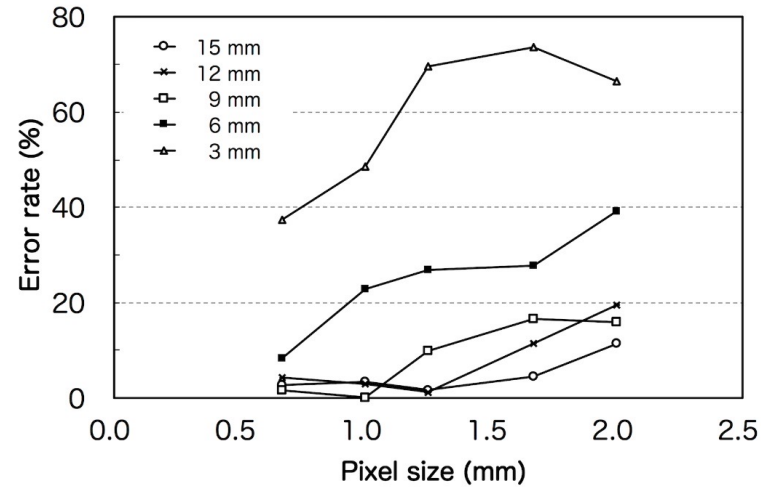
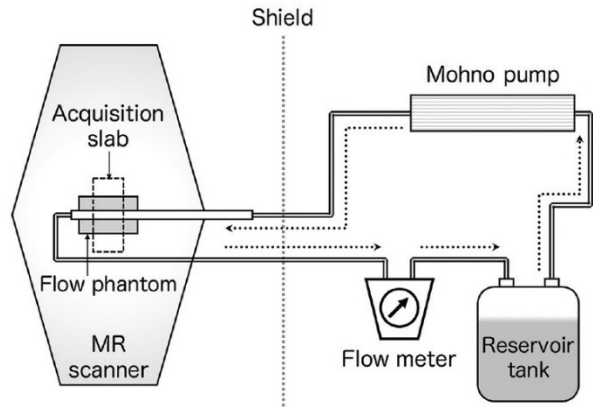
# 脳動脈瘤の血流解析

- 背景
  - 脳動脈瘤の基礎知識と血流解析の意義
  - 血流動態と血管病変
- 脳動脈瘤の血流解析
  - 血流解析の種類
    - 磁気共鳴血流解析(MRFD)と計算流体解析(CFD)について
  - 磁気共鳴血流解析(MRFD)の精度検証
  - 今までに報告されている脳動脈瘤の血流動態
  - 当研究室の脳動脈瘤の発生、成長、破裂に関連する血流動態解析





# 空間分解能が4D Flow MRIの精度に与える影響



Fukuyama, et al. MRMS 2017; 16; 311–316.

最高流速の誤差率

断面平均流速の誤差率

内径に対するピクセルサイズの割合 < 10%

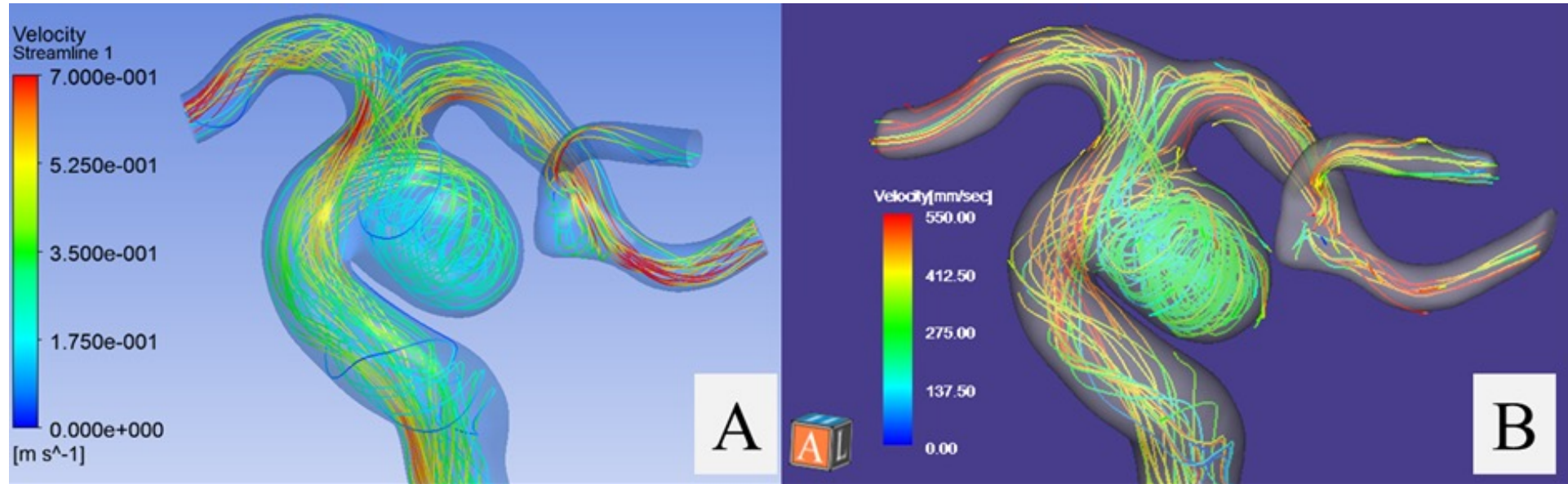
最高流速の誤差率 < 10%

内径に対するピクセルサイズの割合 < 30%

断面平均流速の誤差率 < 10%

本実験時に、3mm管は上記の誤差率を満たさなかったが、近年のSNRの優れた装置、受信コイルでは上記を満たす

# 磁気共鳴流体解析(MRFD)と計算流体解析(CFD) の流線の比較



**CFD**

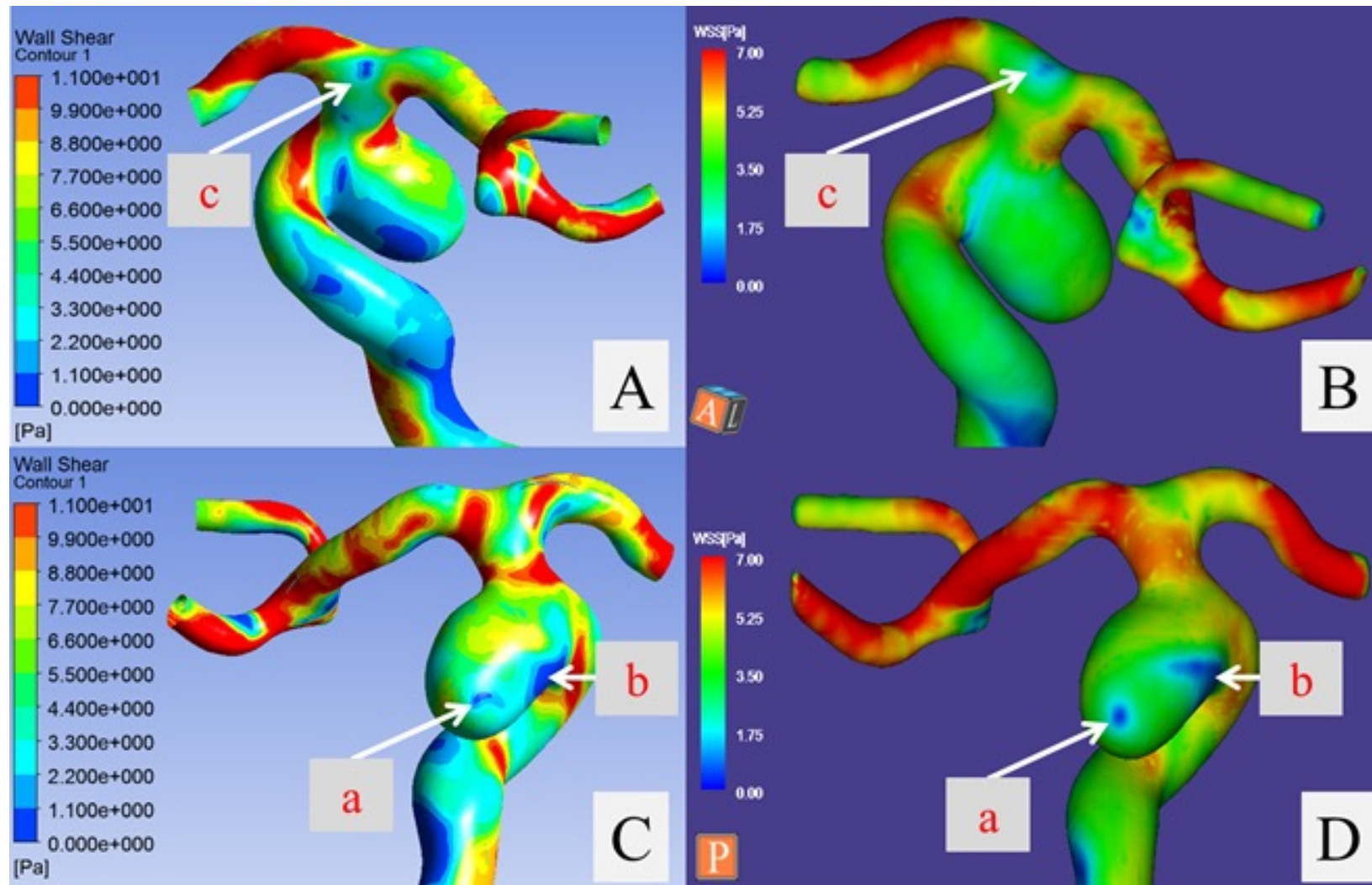
**MRFD**

収縮期血流量を用いたシリコン製脳動脈瘤モデル流体実験

# 磁気共鳴流体解析(MRFD)と計算流体解析(CFD)の壁剪断応力(wall shear stress, WSS)の比較

AP  
view

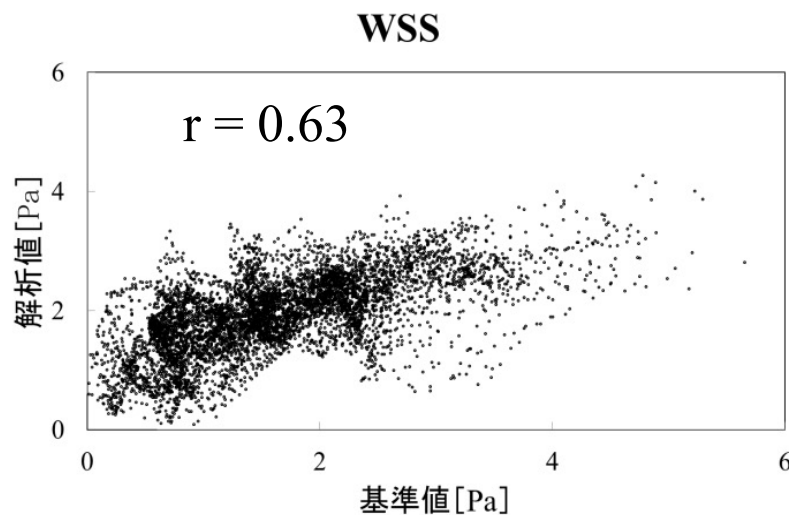
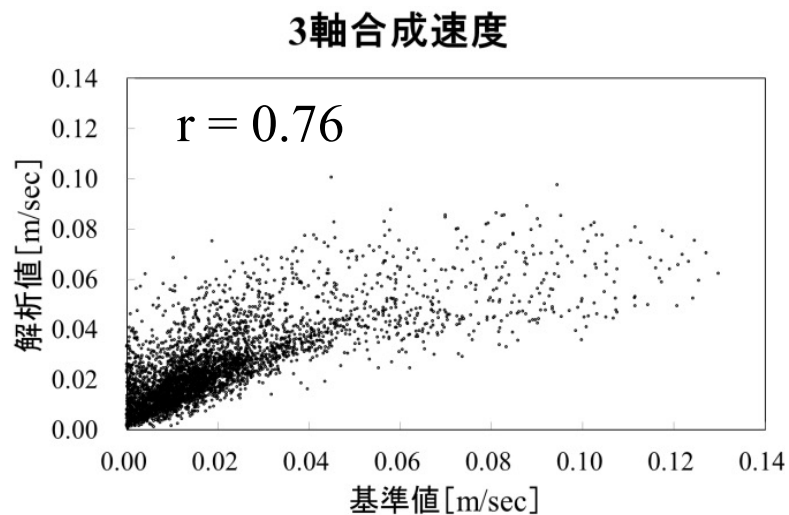
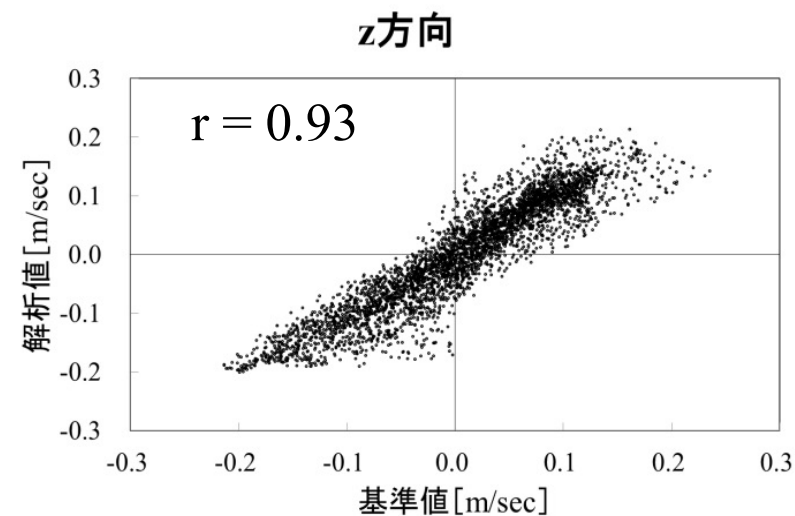
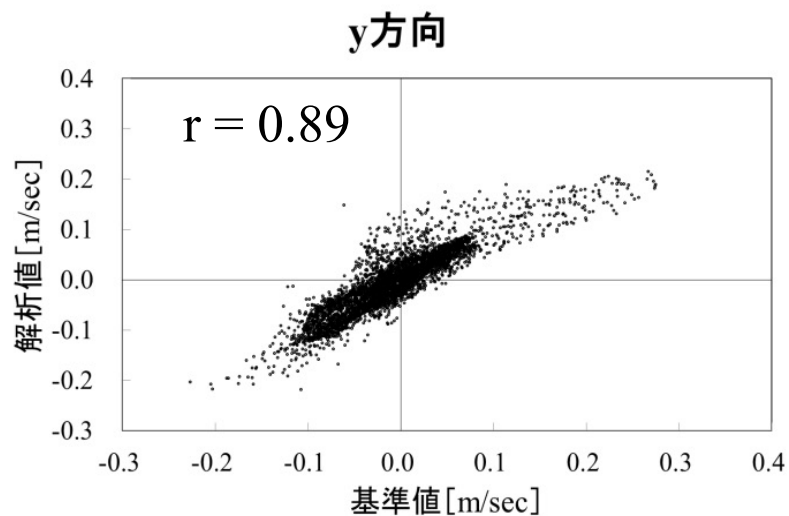
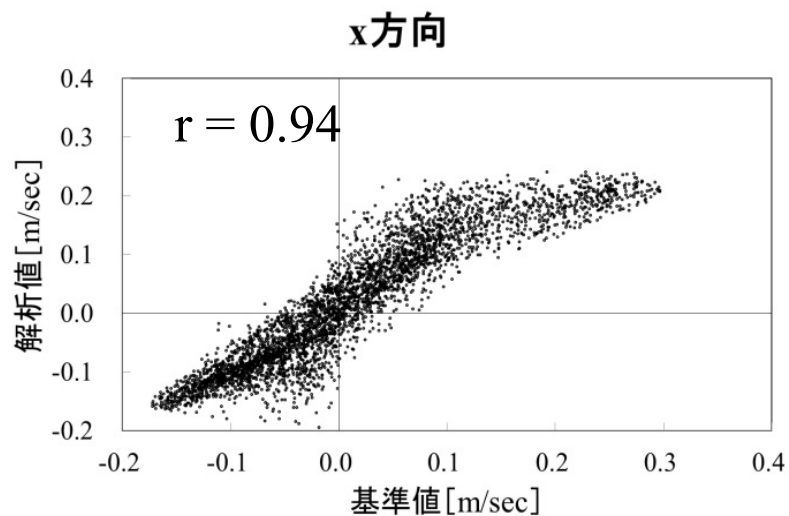
PA  
view



CFD

MRFD

# 流速とWSSの基準値に対する相関

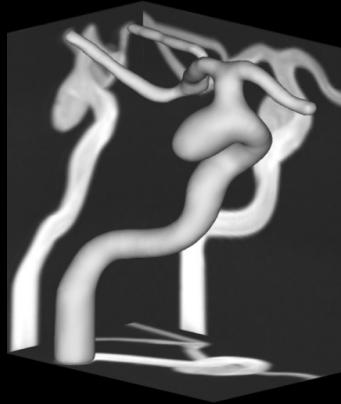


# 脳血管4D Flow MRIの精度について

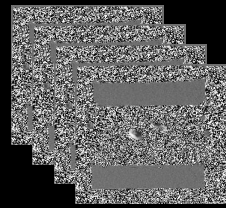
- 流速はCFDなどの基準値と比較すると低値であるが、中等度以上の相関がある
- 壁剪断応力(WSS)はCFDなどの基準値と比較すると低値であるが、中等度以上の相関があり、相対的な分布はほぼ同様
- 流線のパターンはCFDなどと比較するとよく相関している
  - Bousset, et al. Mag Reson Med 2009;61:409-417
  - Isoda, et al. Neuroradiology 2010;52:913–920
  - van Ooij, et al. AJNR 2013;34:1785–1791
- CFDや粒子画像流速測定法(PIV)などの空間分解能を4D Flow MRI程度に下げると、流速、WSSの差はなくなる
  - Roloff C, et al. J Neurointervent Surg 2019;11:275-282
  - Brindise, et al. J R Soc Interface 2019; 16:20190465.
  - Medero, et al. Ann Biomed Eng 2020;48:2484-2493

# MRFD と CFD

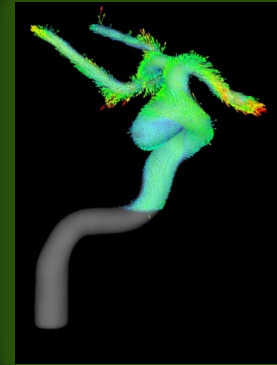
MRFD



Region growing法で作成された形状

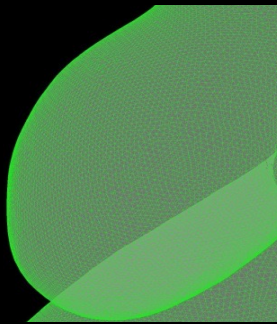


4D flow MRI

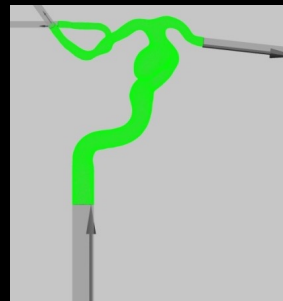


3次元速度ベクトルの描出

CFD

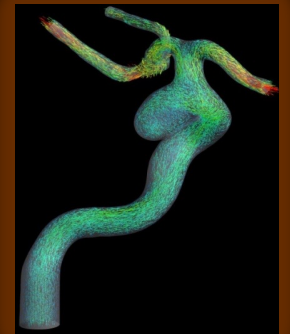


血管形状をメッシュに分割



シミュレーションの為  
の境界条件を入力

境界条件  
MRFDで算出した  
各血管の血流量



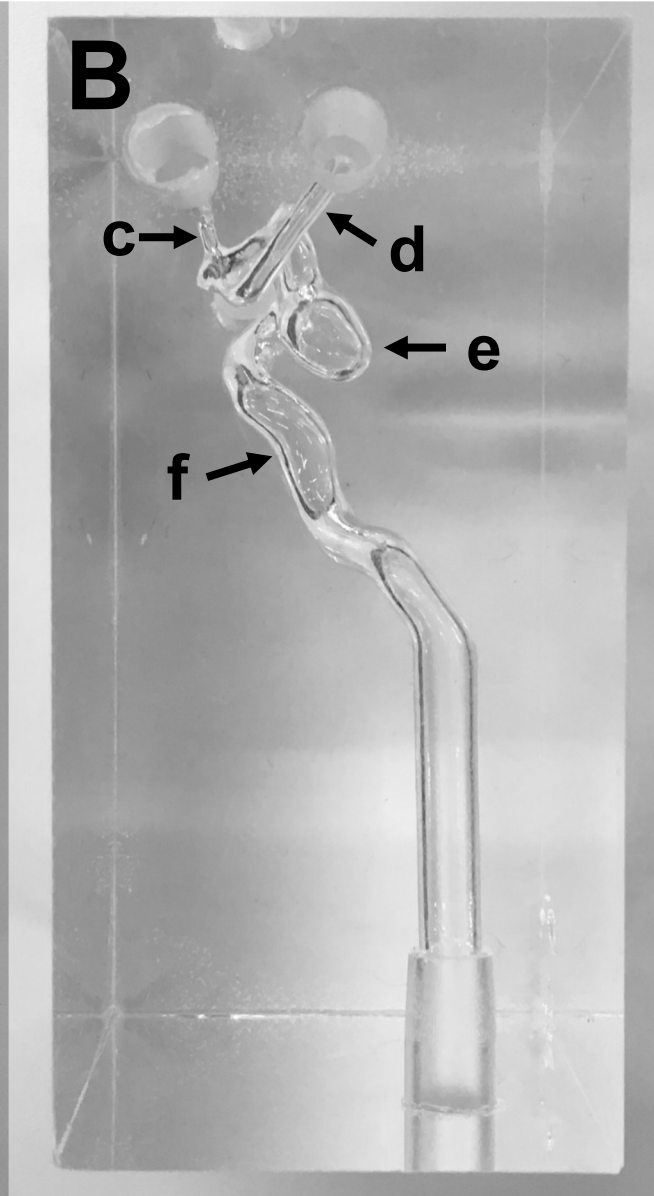
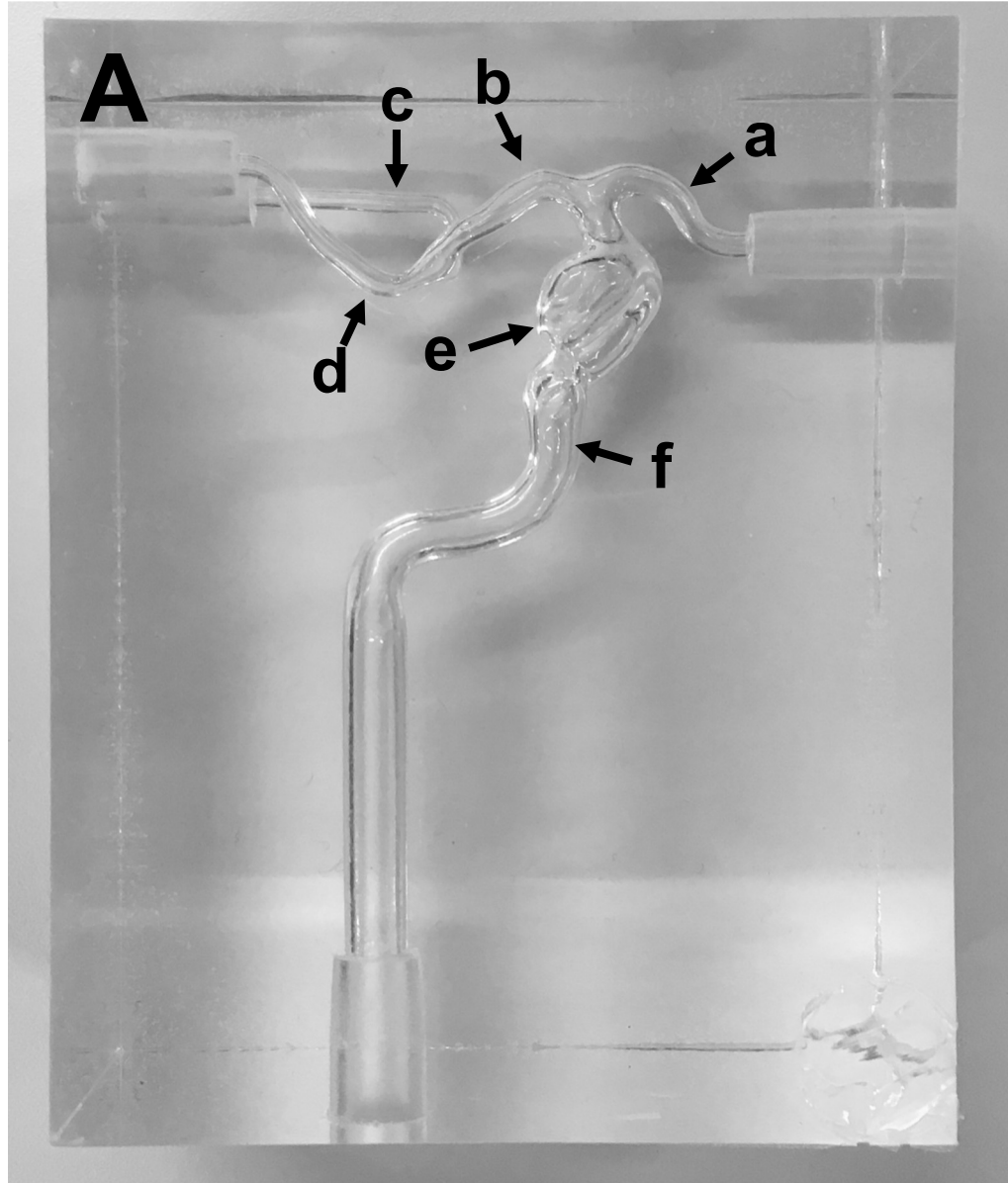
3次元速度ベクトルの算出



# Evaluation of magnetic resonance angiography as a possible alternative to rotational angiography or computed tomography angiography for assessing cerebrovascular computational fluid dynamics

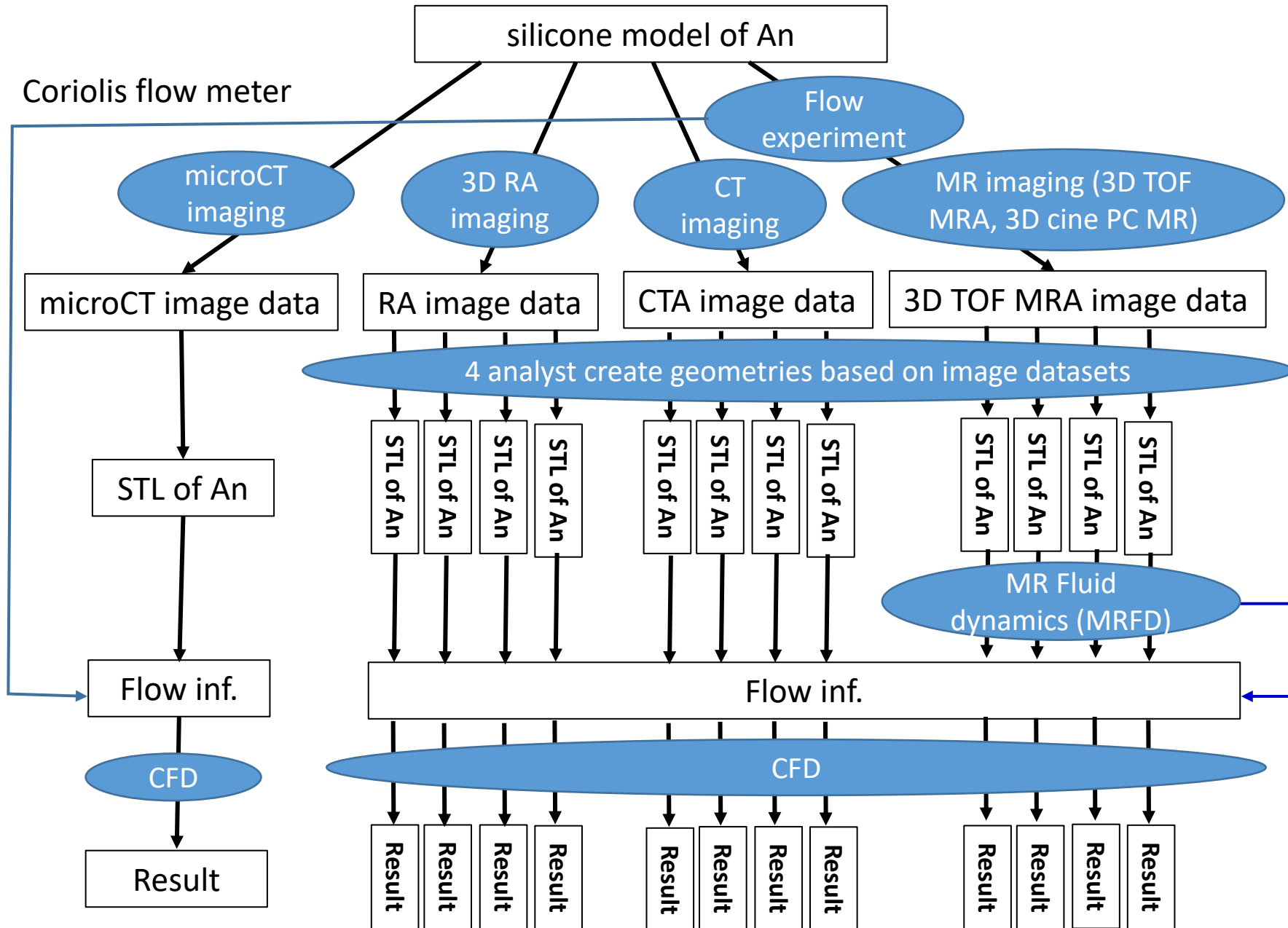
Yuya Yoneyama<sup>1,10</sup>  · Haruo Isoda<sup>1,2,3</sup>  · Kenta Ishiguro<sup>1,11</sup>  · Masaki Terada<sup>4</sup>  · Masaki Kamiya<sup>5,4</sup>  · Kenichi Otsubo<sup>4</sup>  · Roshani Perera<sup>1</sup>  · Takashi Mizuno<sup>6,1</sup>  · Atsushi Fukuyama<sup>1,12</sup>  · Kazuya Takiguchi<sup>1,13</sup>  · Tomoya Watanabe<sup>1,14</sup>  · Takafumi Kosugi<sup>7</sup>  · Yoshiaki Komori<sup>8</sup>  · Shinji Naganawa<sup>9</sup> 

脳血管の計算流体解析 (CFD) に用いる血管形状に、回転血管撮影やCT画像の代わりにMRAが使用できるか否か？





# 実験の概略

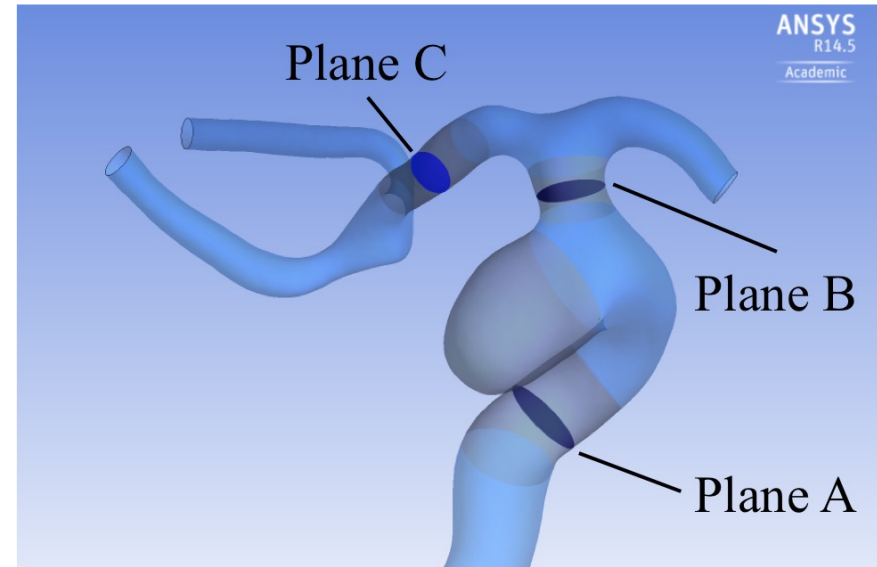
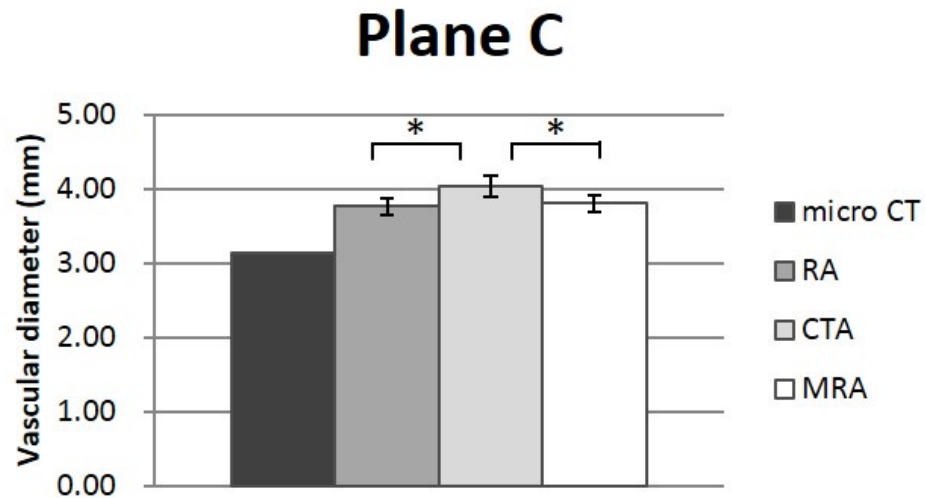
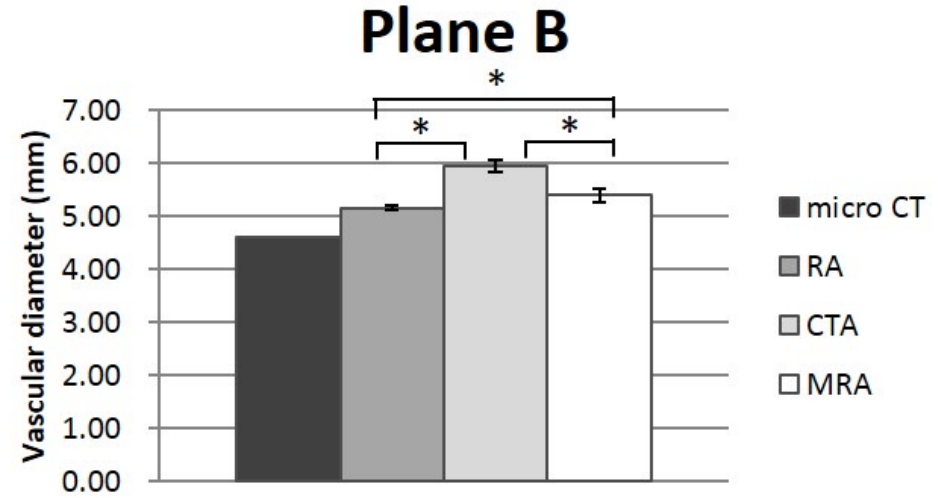
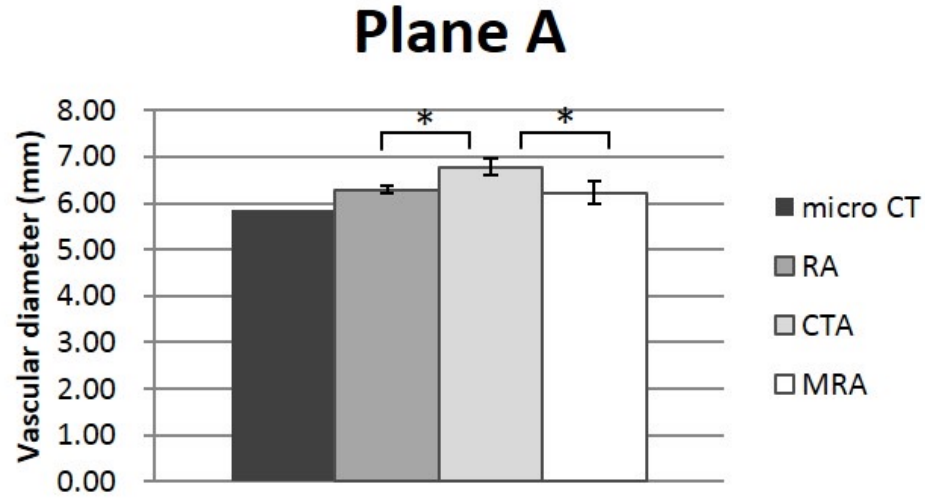


### 3つの異なるモダリティから得られた血管径、断面最大速度、空間平均WSS についての、クラス内相関と、解析者間変動の95%信頼区間の下限と上限

Evaluation items	Modality	ICC (95% CI) of inter-analyst variability
Vascular diameters	RA	0.995 (0.974-1.000)
	CTA	0.989 (0.940-1.000)
	MRA	0.970 (0.844-0.999)
Cross section maximum velocities	RA	0.943 (0.729-0.998)
	CTA	0.586 (0.040-0.986)
	MRA	0.857 (0.458-0.996)
Spatially averaged WSS	RA	0.960 (0.839-0.997)
	CTA	0.882 (0.595-0.991)
	MRA	0.922 (0.709-0.994)

ICC, intraclass correlation; CI, confidence interval; RA, three dimensional rotational angiography; CTA, computed tomography angiography; MRA, magnetic resonance angiography

# 血管径

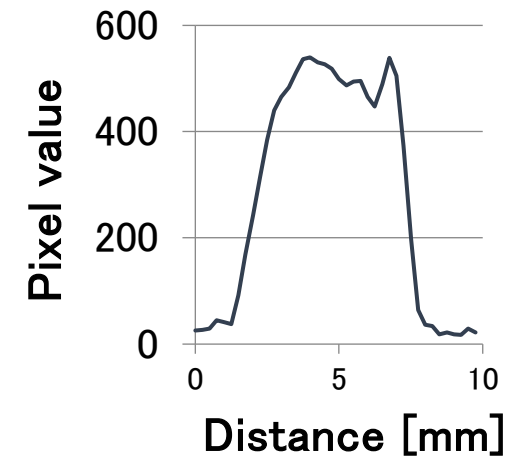
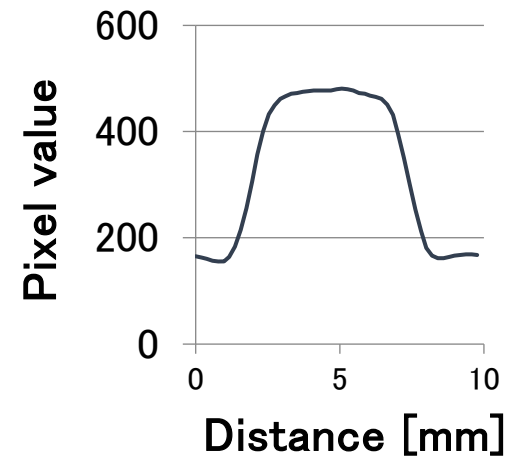
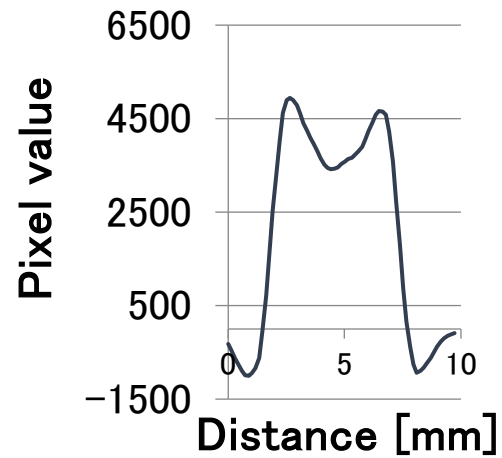
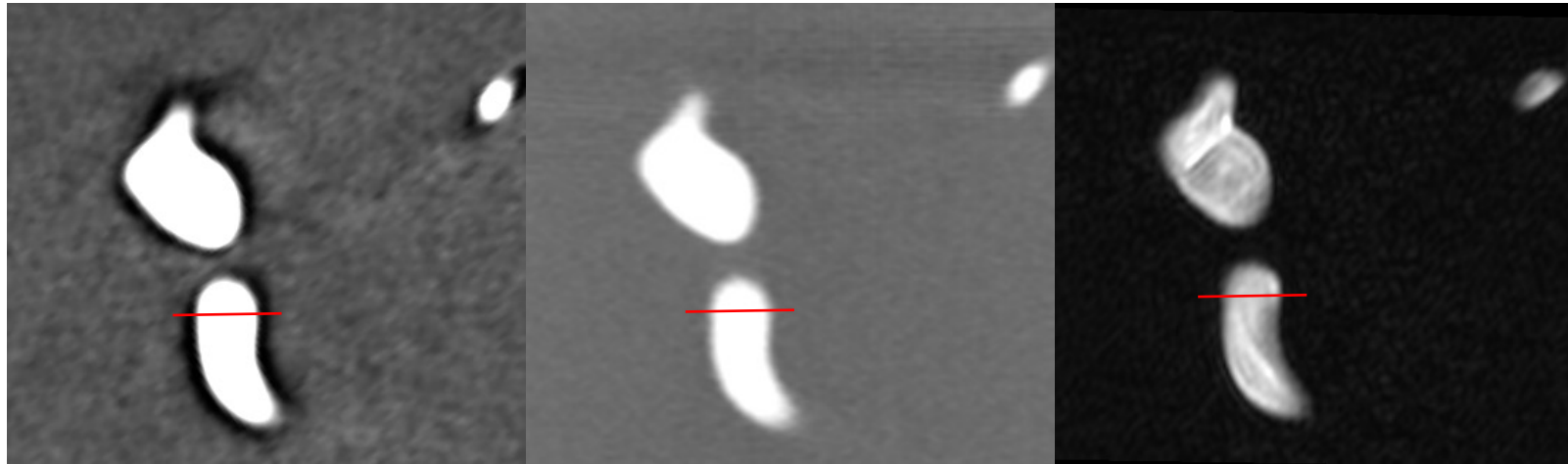


# 血管内外のコントラスト

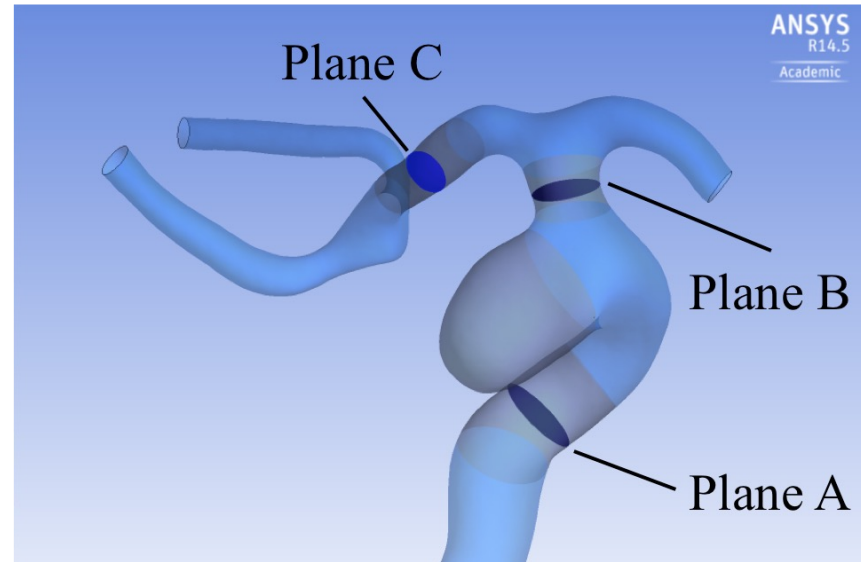
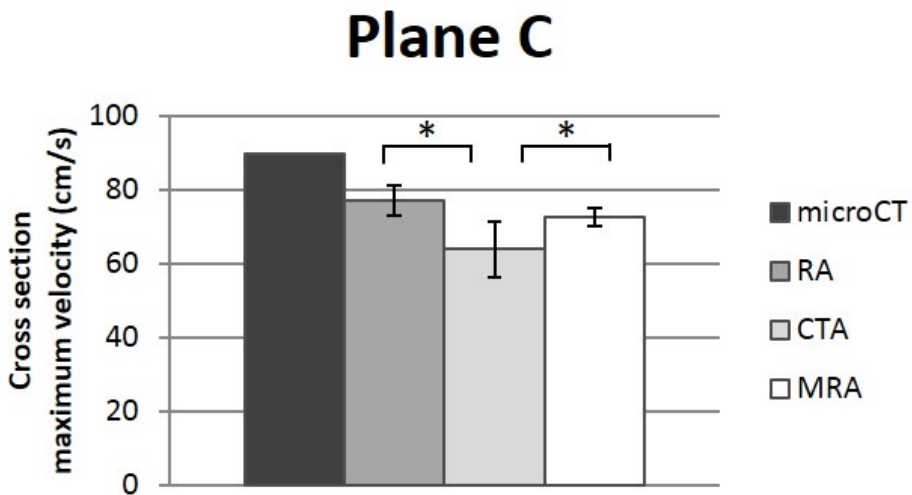
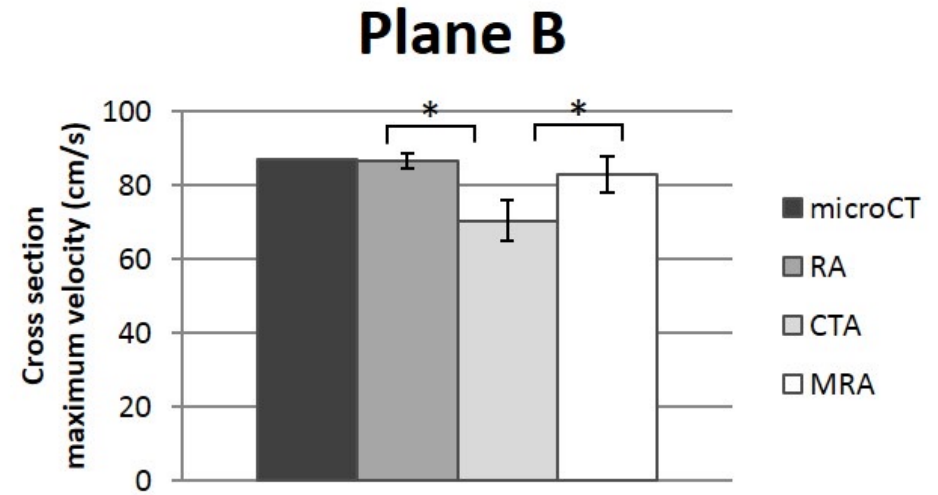
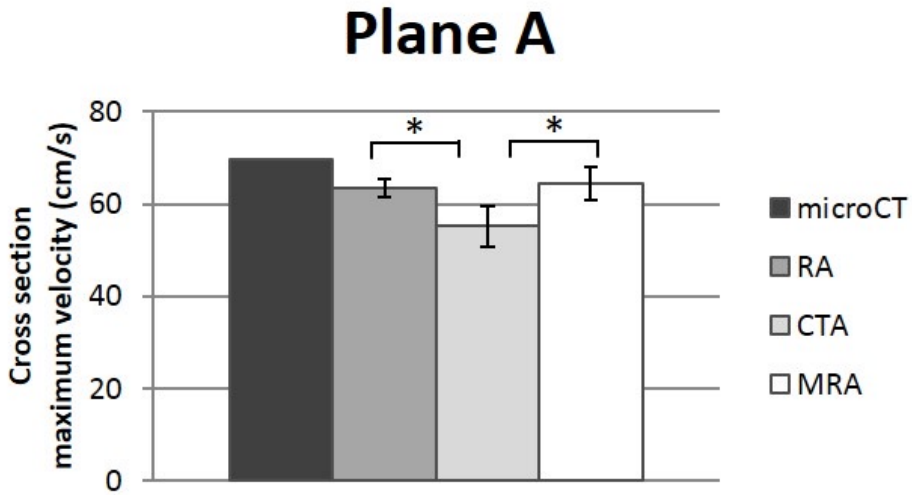
RA

CTA

MRA

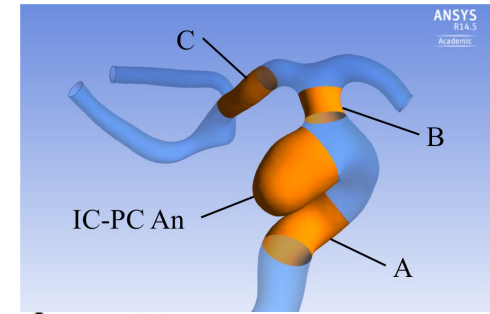


# 断面最高流速

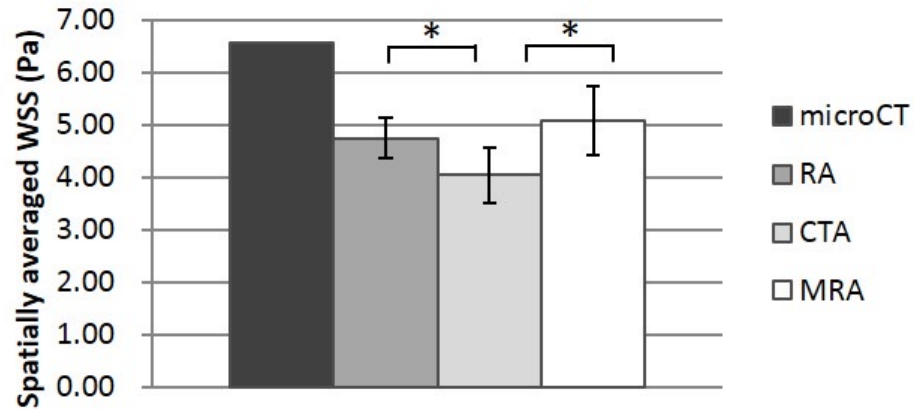


# RESULTS

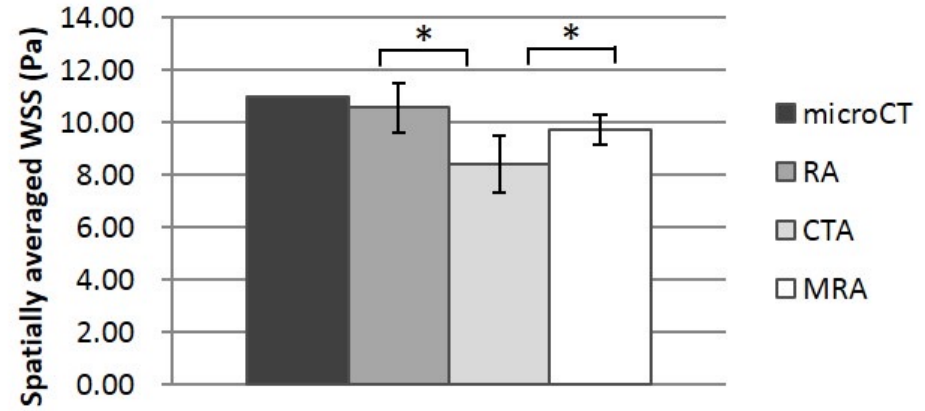
## Spatially averaged WSS



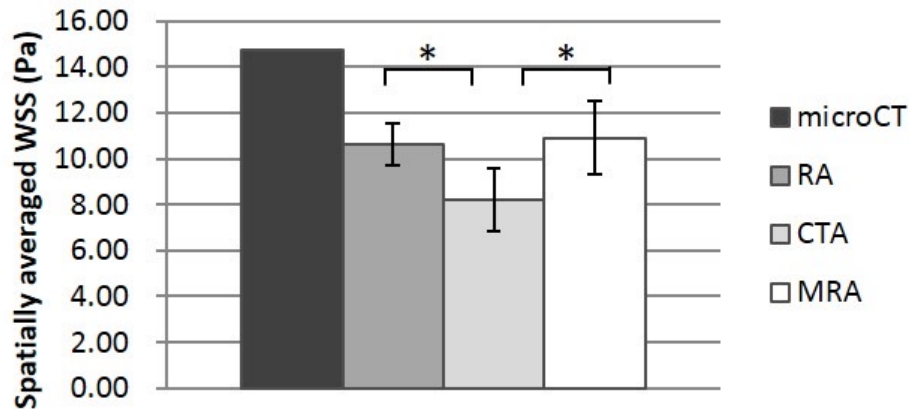
### Region A



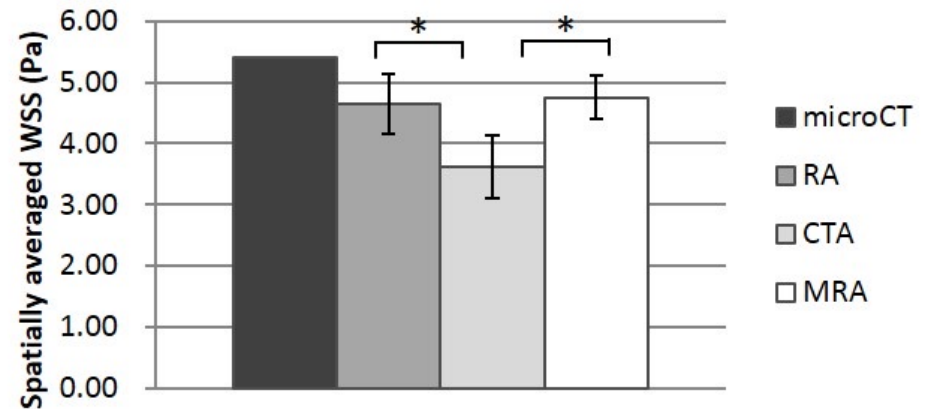
### Region B



### Region C



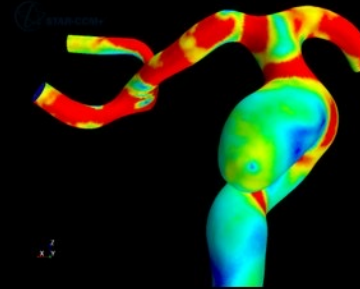
### Region IC-PC An



# RESULTS

# WSS distribution

micro CT



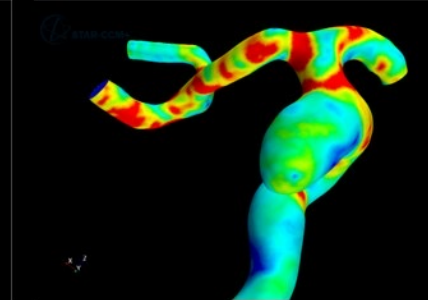
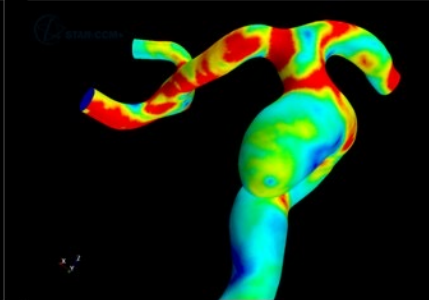
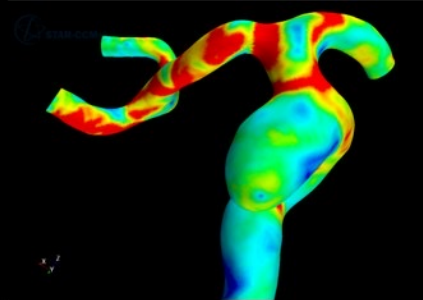
Analyst 1

Analyst 2

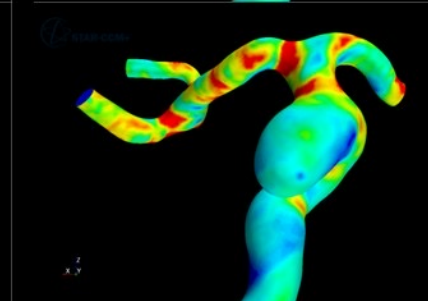
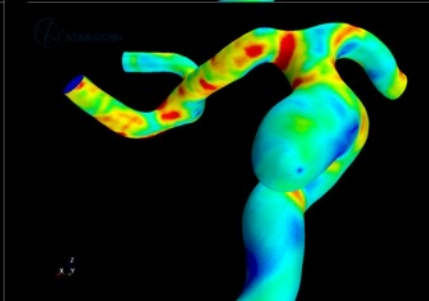
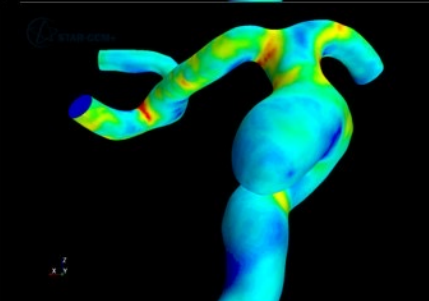
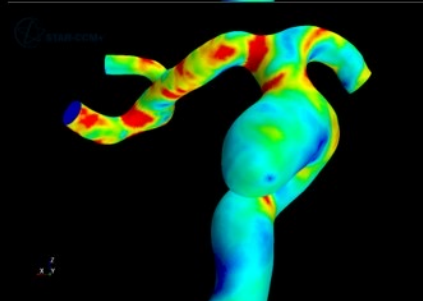
Analyst 3

Analyst 4

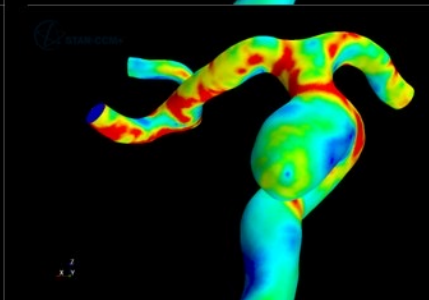
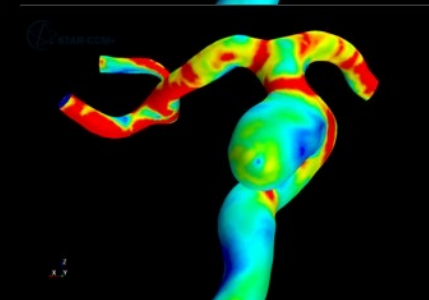
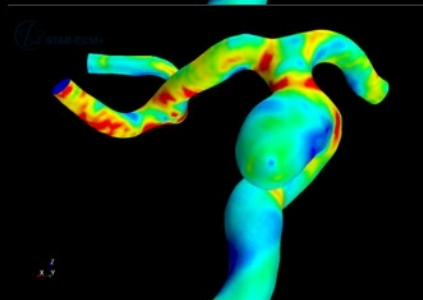
RA



CTA



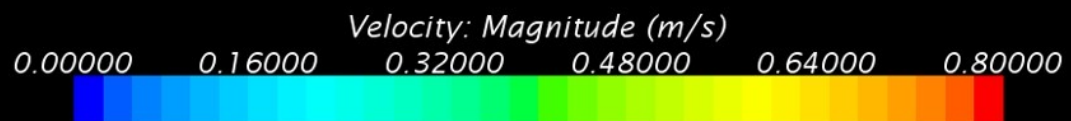
MRA



# RESULTS

## Streamlines

micro CT



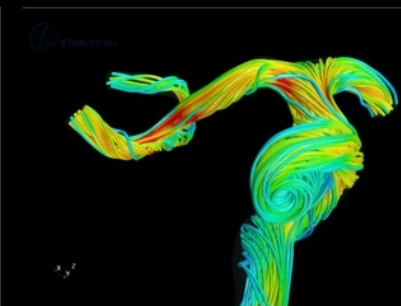
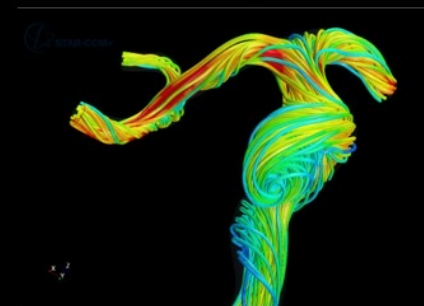
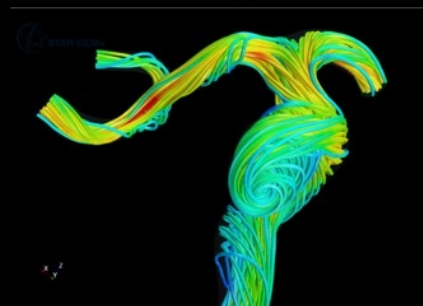
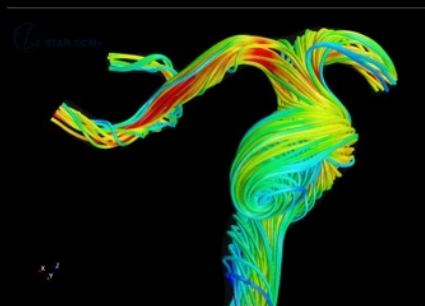
Analyst 1

Analyst 2

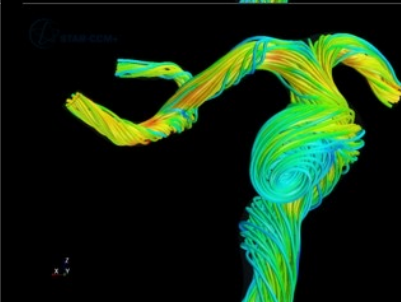
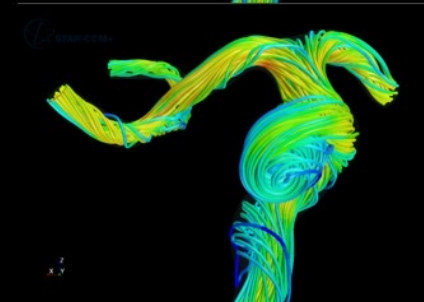
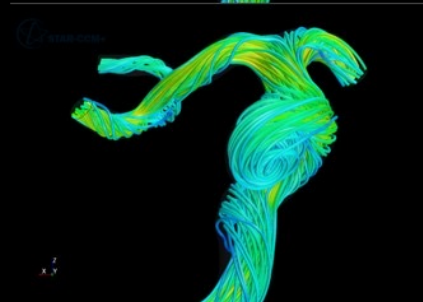
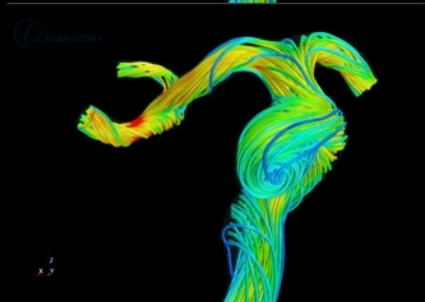
Analyst 3

Analyst 4

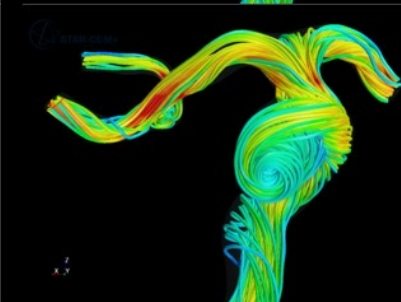
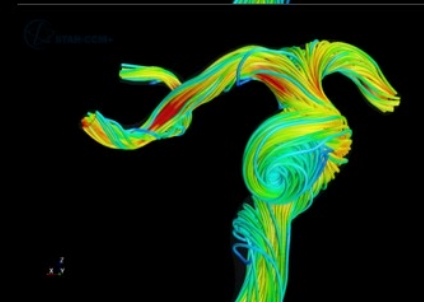
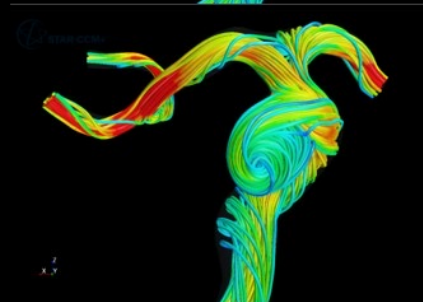
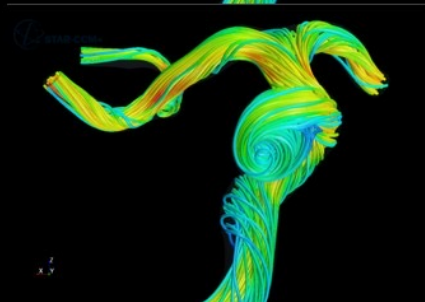
RA



CTA



MRA

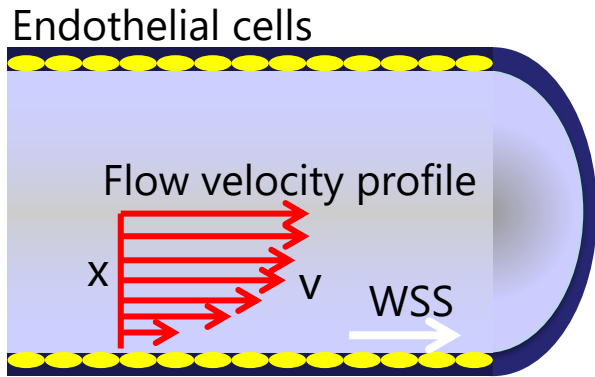




# 脳動脈瘤の血流解析

- 背景
  - 脳動脈瘤の基礎知識と血流解析の意義
  - 血流動態と血管病変
- 脳動脈瘤の血流解析
  - 血流解析の種類
    - 磁気共鳴血流解析(MRFD)と計算流体解析(CFD)について
  - 磁気共鳴血流解析(MRFD)の精度検証
  - 今までに報告されている脳動脈瘤の血流動態
  - 当研究室の脳動脈瘤の発生、成長、破裂に関連する血流動態解析

# 主な血管壁のバイオマーカー: WSSとその誘導指数



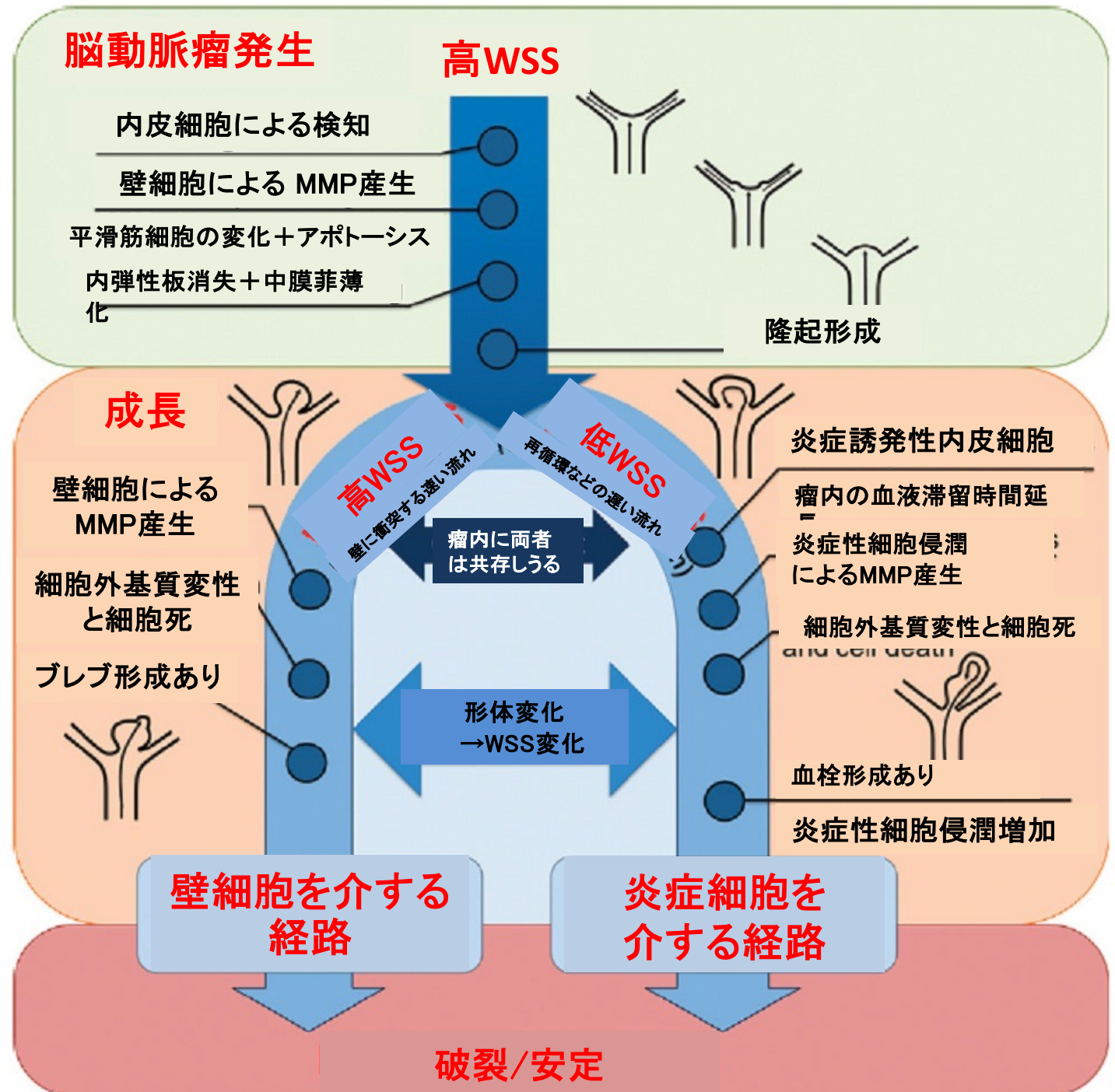
$$WSS = \mu \frac{dv}{dx}$$

バイオマーカー	意味	数式
壁剪断応力 (wall shear stress, WSS)	血管壁面に沿って流れる粘稠な血液によって引き起こされる摩擦力	WSS (vector), $\overrightarrow{WSS} = \mu \frac{\partial u}{\partial z} \Big _{z=0}$ WSS (magnitude) = $\ \overrightarrow{WSS}\ $
壁剪断応力空間勾配 (spatial WSS gradient, SWSSG)	WSS の空間的勾配	SWSSG (vector), $\overrightarrow{SWSSG} = \frac{\partial WSS_X}{\partial x} \vec{e}_X + \frac{\partial WSS_Y}{\partial y} \vec{e}_Y$ SWSSG (magnitude) = $\ \overrightarrow{SWSSG}\ $
振動剪断指数 (oscillatory shear index, OSI)	WSSの時間的揺らぎ	$OSI = \frac{1}{2} \left( 1 - \frac{\ \overrightarrow{WSS}\ }{\ \overrightarrow{WSS}\ } \right) = \frac{1}{2} \left( 1 - \frac{\ \int_0^T \overrightarrow{WSS} dt\ }{\int_0^T \ \overrightarrow{WSS}\  dt} \right)$
勾配振動数 (gradient oscillatory number, GON)	SWSSG の時間的揺らぎ	$GON = 1 - \frac{\ \overrightarrow{SWSSG}\ }{\ \overrightarrow{SWSSG}\ } = 1 - \frac{\ \int_0^T \overrightarrow{SWSSG} dt\ }{\int_0^T \ \overrightarrow{SWSSG}\  dt}$

SWSSG, OSI, GONの日本語の公式名称は知られていないが、ここでは英語名から適切と思われる名称を記した。

$\mu$ : 粘度     $u$ : 壁近傍の速度     $Z$ : 壁から法線方向の距離     $X$  と  $Y$ : 接平面の座標系  
 $\vec{e}_i$ :  $i$  軸方向の単位ベクトル

# 脳動脈瘤の発生・増大・破裂における高WSSと低WSSを合わせた役割



Meng H, et al. High WSS or low WSS? Complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: toward a unifying hypothesis. AJNR Am J Neuroradiol. 2014;35:1254-62. 図4の日本語訳

# 脳動脈瘤の発生・増大・破裂に果たす 高WSSと低WSSの 血流動態に誘発される2つの生物学的反応経路

	壁細胞を介する反応経路	炎症細胞を介する反応経路
血流	鋭く噴射する速い血流	渦流、再循環などの遅い血流
血管壁の バイオマーカー	高WSSとpositive WSSG	低WSSと高OSI
血管壁のバイオマーカー に応じた 病理生物学的反応	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 内皮細胞損傷</li> <li>• 内皮細胞交代</li> <li>• 壁細胞による MMP産生</li> <li>• 細胞外基質変性</li> <li>• 中膜菲薄化</li> <li>• 壁細胞アポトーシス</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 透過性亢進や粘着性のある炎症誘発性内皮細胞</li> <li>• 活性酸素増加</li> <li>• 炎症性細胞浸潤増加</li> <li>• マクロファージによるMMP産生</li> <li>• 血管平滑筋細胞増殖と遊走</li> <li>• 血栓形成</li> </ul>
病理生物学的反応で 生じる血管形状の変化	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 脳動脈瘤発生</li> <li>• 小さな動脈瘤の成長や破裂</li> <li>• ブレブの成長や破裂</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 大きな動脈瘤</li> <li>• 動脈硬化性動脈瘤の増大と破裂</li> </ul>
反応経路に応じて よく見られる脳動脈瘤	Type I (全脳動脈瘤の27%) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4mm以下の小さな脳動脈瘤</li> <li>• 壁は均一に薄い</li> <li>• 手術時に内部の血流を透見可能</li> <li>• 壁に細胞が少ない</li> </ul>	Type II (全脳動脈瘤の8%) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10mm以上の大きな動脈瘤</li> <li>• 壁は厚い</li> <li>• 動脈硬化性変化や血栓化</li> <li>• 手術時に内部の血流を透見できない</li> </ul>

WSS: wall shear stress (壁剪断応力)

WSSG: WSS gradient (剪断応力勾配)

壁細胞: 内皮細胞を周囲から取り囲む周皮細胞や血管平滑筋細胞の総称

細胞外基質(細胞外マトリックス): 細胞外を埋めるコラーゲンなどの物質

MMP: matrix metalloproteinase (細胞外基質のタンパク質を分解する蛋白分解酵素)

Type I とType II の混合型動脈瘤がある(全脳動脈瘤の65%)

Meng H, et al. AJNR Am J Neuroradiol. 2014;35:1254-62. を参考に纏めた

## 血管病変に関連する血管壁バイオマーカーの傾向

血管病変 バイオ マーカー	粥状動脈硬化	脳動脈瘤発生・ ブレブ発生	脳動脈瘤 増大
WSS	低	高	低/高
SWSSG		陽性	
OSI	高	高	高/
GON		高	

WSS, wall shear stress; SWSSG, spatial WSS gradient;  
OSI, oscillatory shear index; GON, gradient oscillatory number

脳動脈瘤増大について、WSSは 低/高の 2説あり。

# 破裂脳動脈瘤

- Aspect ratio高値

- Ujiie H, et al. Neurosurgery 2001; 48:495-503
- Jing L, et al. PLoS One 2015; 10:e0132494
- Chung BJ, et al. AJNR 2018; 39:1860-1866

- Size ratio高値

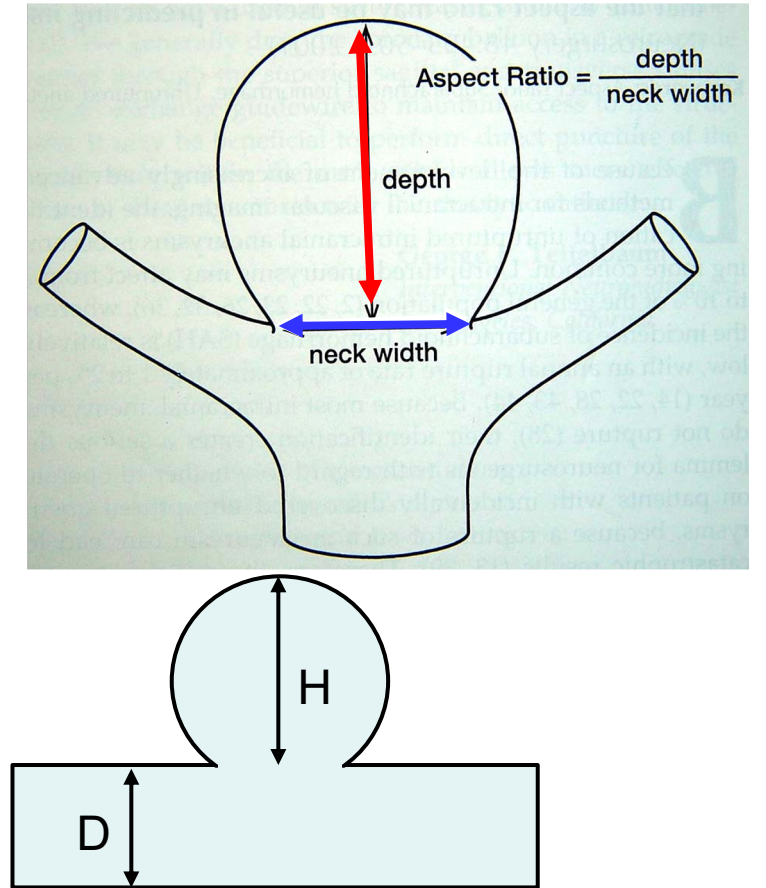
- Dhar S, et al. Neurosurgery 2008; 63:185-197
- Chung BJ, et al. AJNR 2018; 39:1860-1866
- Xiang J, et al. Stroke 2011; 42:144-152
- Amigo N, et al. J. Med. Biol. Eng 2019; 39:329-335

- Blebの存在

- UCAS Japan Investigators, N Engl J Med 2012; 366:2474-2482

- Non sphericity index 高値

- Raghavan ML, et al. J Neurosurg. 2005; 102:355-62
- Chung BJ, et al. AJNR 2018; 39:1860-1866



# 破裂脳動脈瘤

- Aspect ratio高値

- Ujiie H, et al. Neurosurgery 2001; 48:495-503
- Jing L, et al. PLoS One 2015; 10:e0132494
- Chung BJ, et al. AJNR 2018; 39:1860-1866

- Size ratio高値

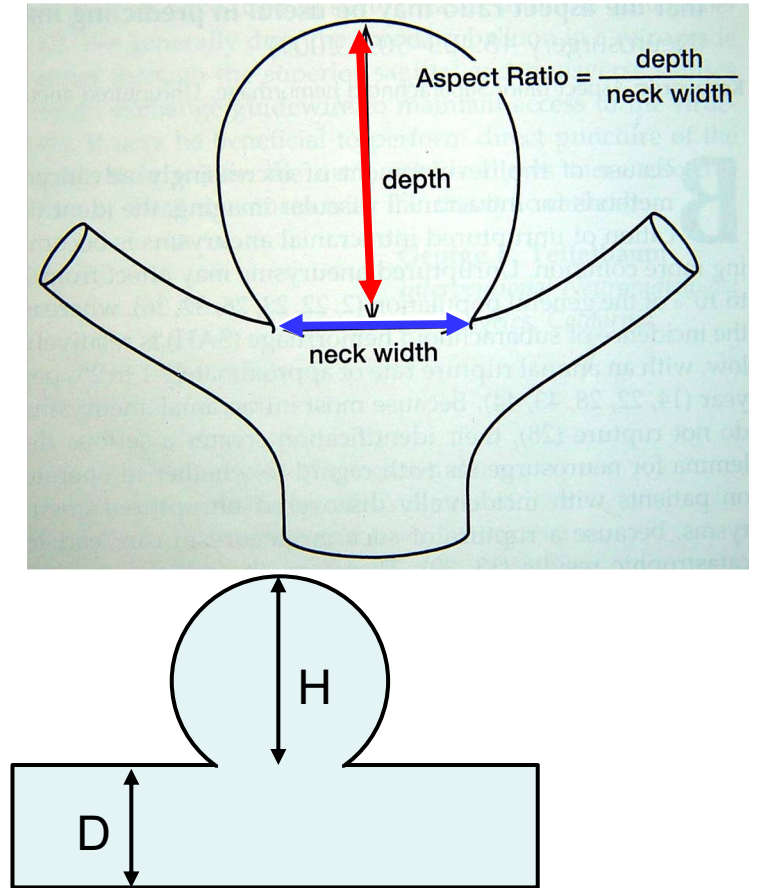
- Dhar S, et al. Neurosurgery 2008; 63:185-197
- Chung BJ, et al. AJNR 2018; 39:1860-1866
- Xiang J, et al. Stroke 2011; 42:144-152
- Amigo N, et al. J. Med. Biol. Eng 2019; 39:329-335

- Blebの存在

- UCAS Japan Investigators, N Engl J Med 2012; 366:2474-2482

- Non sphericity index 高値

- Raghavan ML, et al. J Neurosurg. 2005; 102:355-62
- Chung BJ, et al. AJNR 2018; 39:1860-1866



# 破裂腦動脈瘤

- OSI高值

- Xiang J, et al. Stroke 2011; 42:144-152
- Meng H, et al. AJNR 2014; 35:1254-1262
- Amigo N, et al. J. Med. Biol. Eng 2019; 39:329-335

- RRT高值

- Xiang J, et al. Stroke 2011; 42:144-152
- Amigo N, et al. J. Med. Biol. Eng 2019; 39:329-335

- WSS高值

- Jing L, et al. PLoS One 2015; 10:e0132494
- Chung BJ, et al. AJNR 2018; 39:1860-1866
- Xiang J, et al. Stroke 2011; 42:144-152
- Amigo N, et al. J. Med. Biol. Eng 2019; 39:329-335




# 脳動脈瘤の血流解析

- 背景
  - 脳動脈瘤の基礎知識と臨床的問題点
  - 血流動態と血管病変
- 脳動脈瘤の血流解析
  - 血流解析の種類
    - 磁気共鳴血流解析(MRFD)と計算流体解析(CFD)について
  - 今までに報告されている脳動脈瘤の血流解析
  - 磁気共鳴血流解析(MRFD)の精度検証
  - 脳動脈瘤の発生、成長、破裂に関連する血流動態



# Hemodynamic vascular biomarkers for initiation of paraclinoid internal carotid artery aneurysms using patient-specific computational fluid dynamic simulation based on magnetic resonance imaging

Tomoya Watanabe<sup>1,2</sup> · Haruo Isoda<sup>1,3</sup>  · Yasuo Takehara<sup>4,5</sup> · Masaki Terada<sup>6</sup> · Takehiro Naito<sup>7,8</sup> · Takafumi Kosugi<sup>9</sup> · Yuki Onishi<sup>10</sup> · Chiharu Tanoi<sup>8</sup> · Takashi Izumi<sup>11</sup>

Received: 5 October 2017 / Accepted: 21 February 2018 / Published online: 8 March 2018

© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

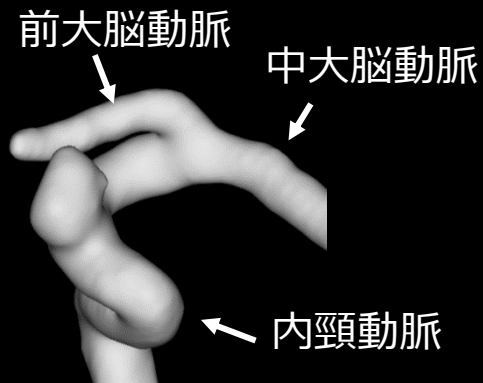
MRに基づく患者固有のCFDによる 内頸動脈瘤発生の血流動態バイオマーカー

# 結果

# 定性評価

- A群（動脈瘤を所持する群の患側）の解析結果の1例（正面像）

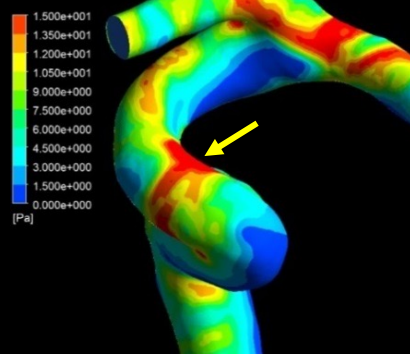
動脈瘤削除前形状



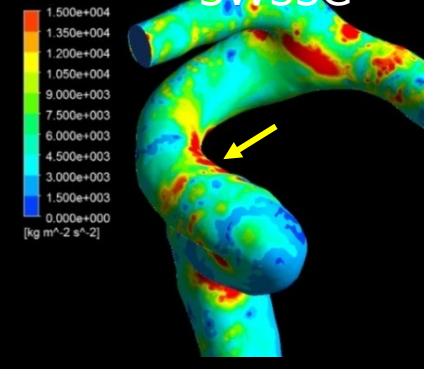
動脈瘤削除後形状



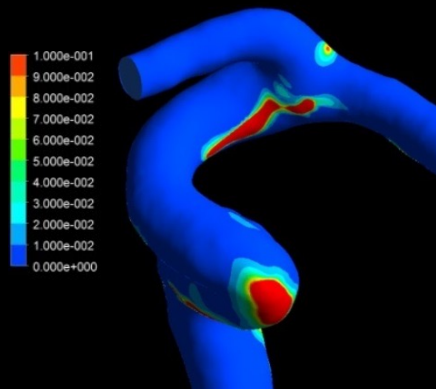
収縮期  
WSS



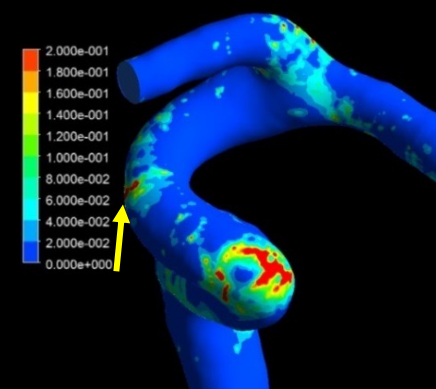
収縮期  
SWSSG



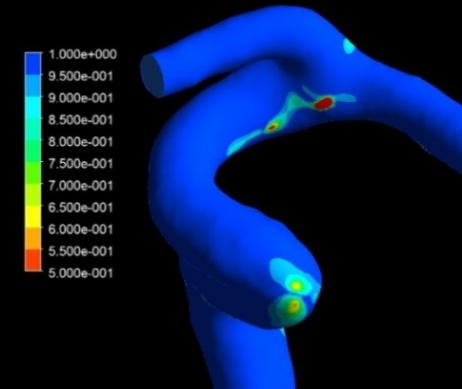
OSI



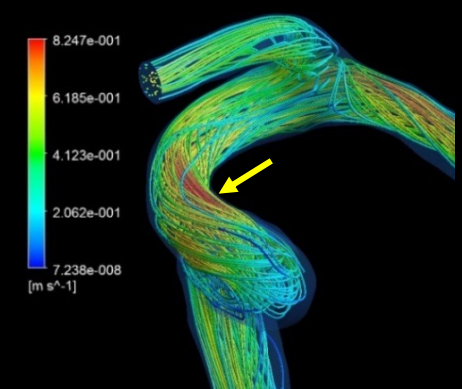
GON



AFI



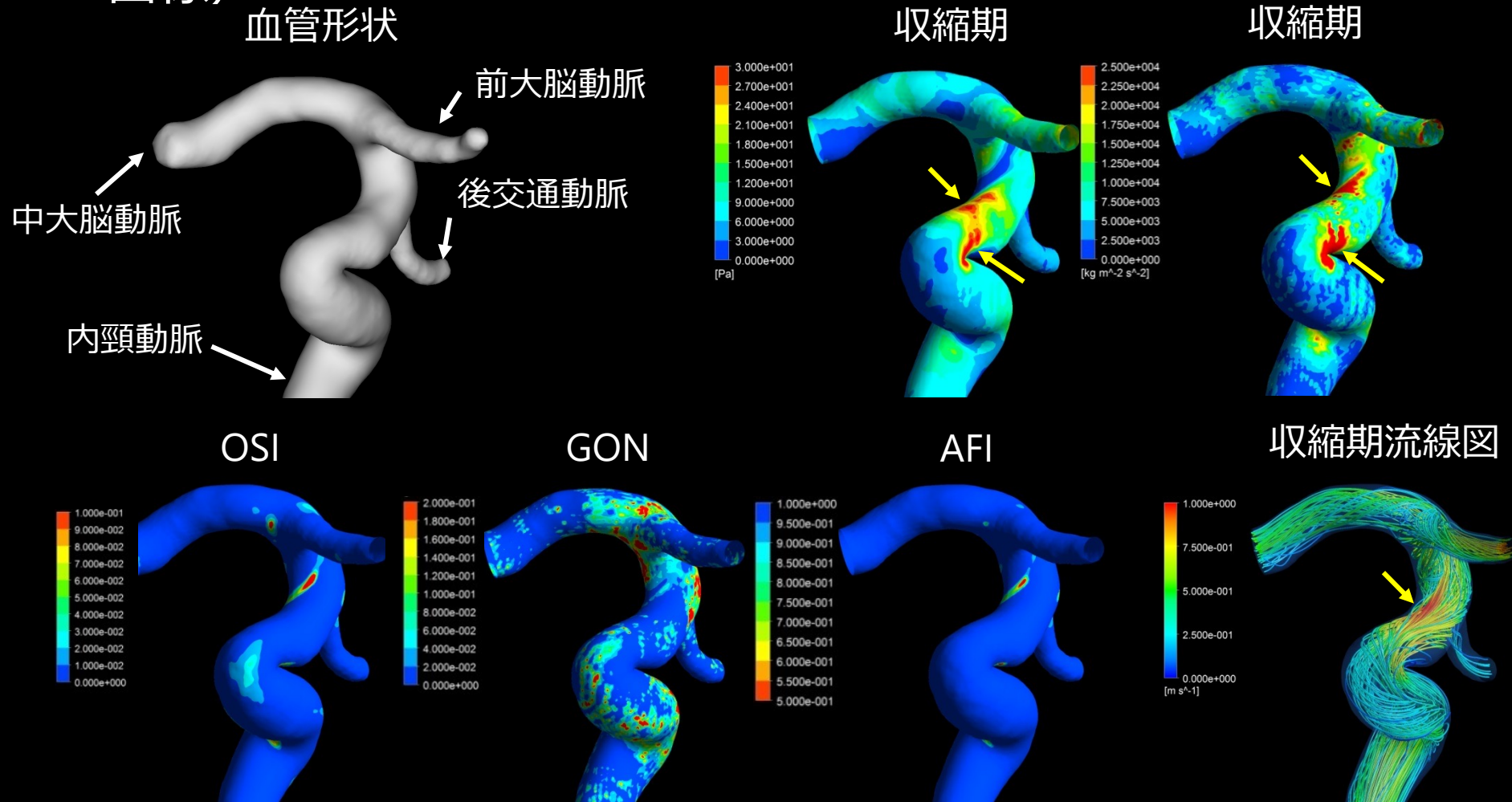
収縮期流線図



# 結果

# 定性評価

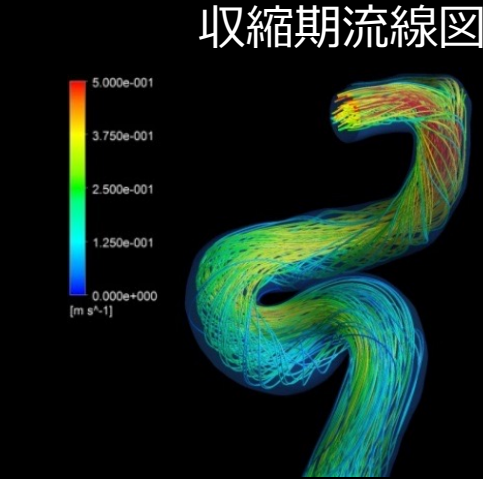
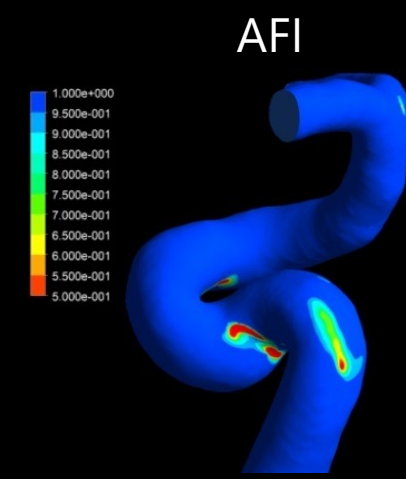
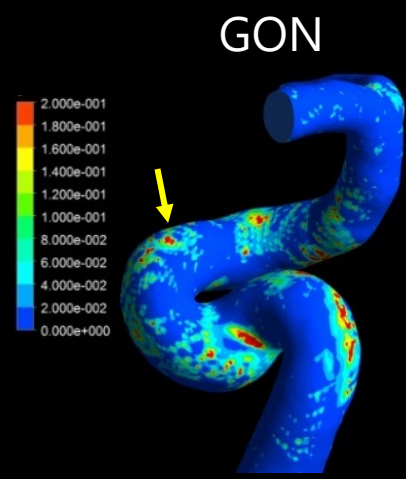
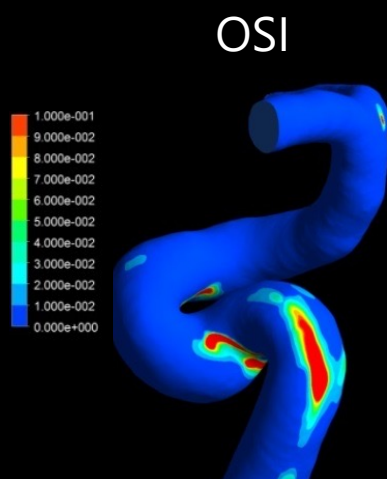
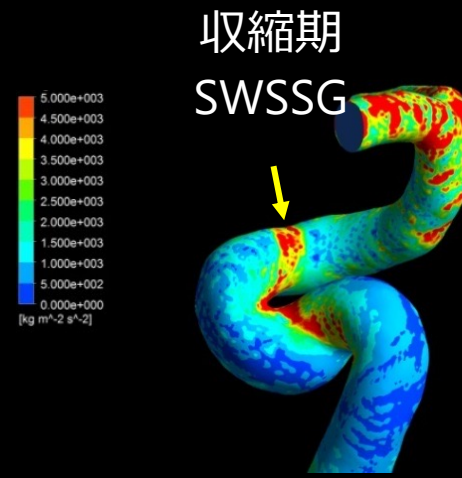
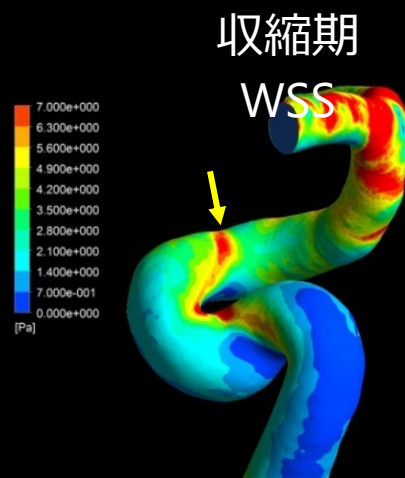
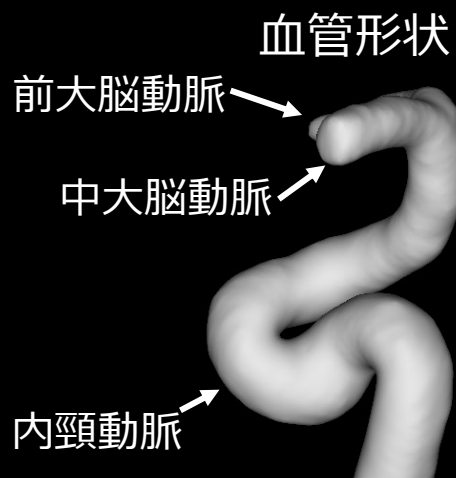
- B群（動脈瘤を所持する群の健側）の解析結果の1例（傍前面像）



# 結果

# 定性評価

- C群（動脈瘤が無い群）の解析結果の1例（左側面像）



# 結果 定性評価のまとめ

- A群における定性評価の結果を全例まとめたものを以下の表に示す

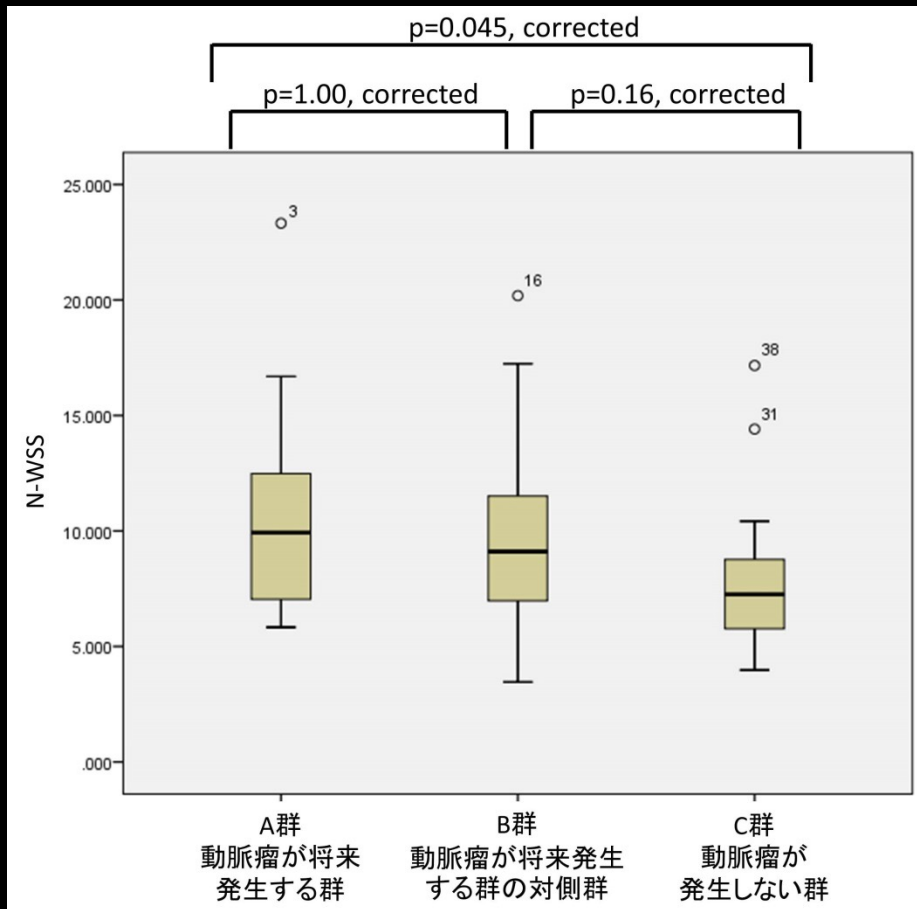
各種バイオマーカー	症例数 / 全症例数
収縮期に高WSS	13/15
収縮期に高SWSSG	13/15
高OSI	1/15
高GON	7/15
低AFI	1/15
収縮期に速い流速	11/15

- 定性的には動脈瘤が発生した部位でWSS, SWSSGが高かった
- しかし、動脈瘤が無い群でも内頸動脈C2, C3セグメントに同様の分布を示した
- GONも高い分布を示したが、ノイズの様な分布を示した  
また、WSS, SWSSGと同一位置で高い分布を示さなかった

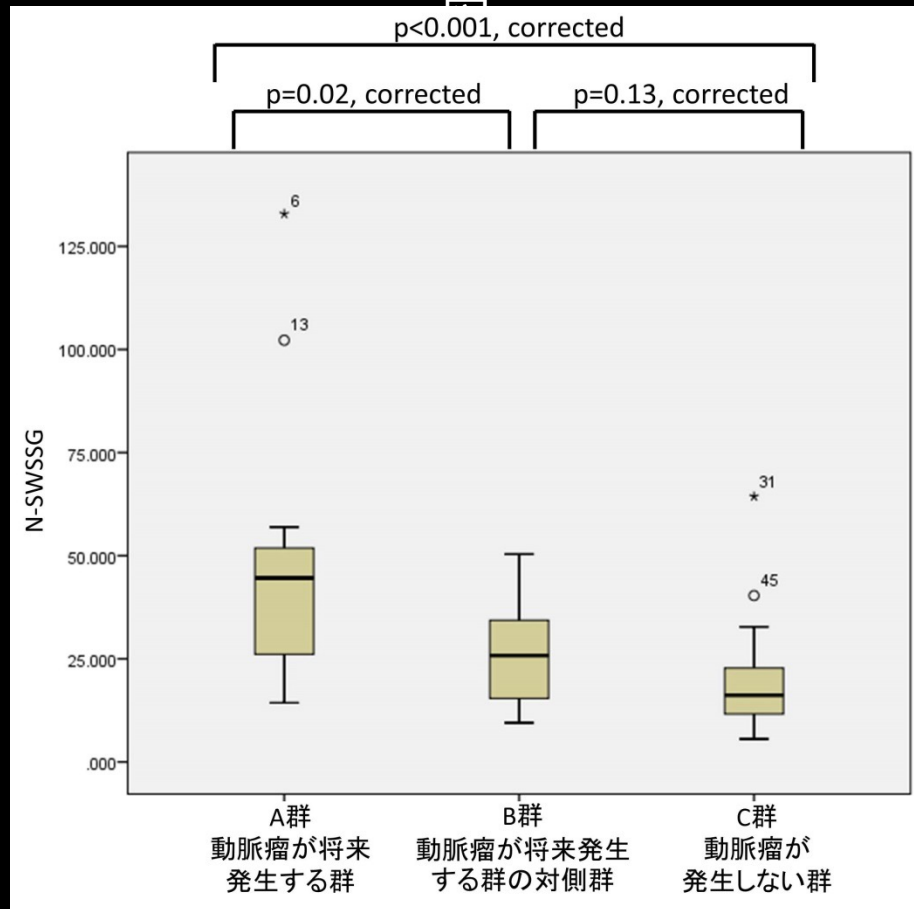
# 結果

# 定量評価

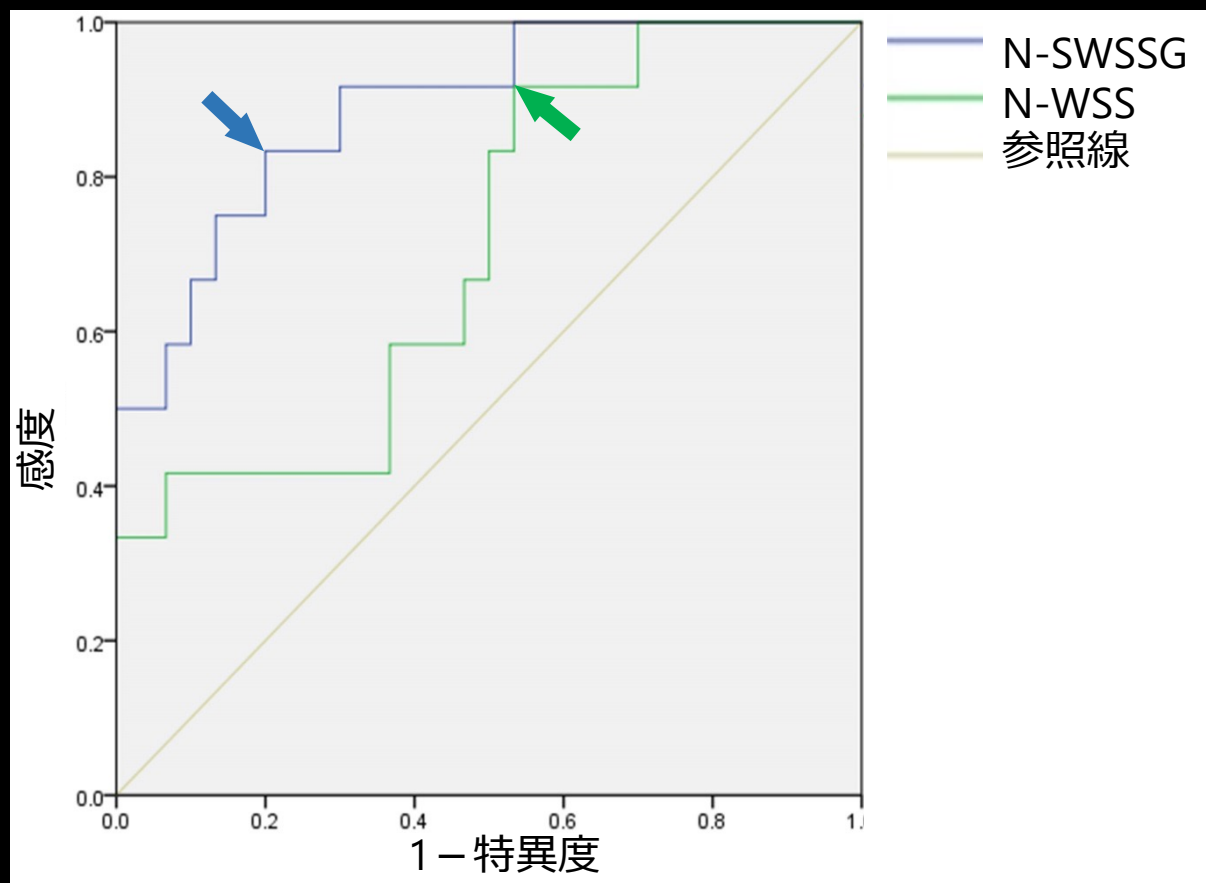
### N-WSSの箱ひげ図



### N-SWSSGの箱ひげ図



# 結果 定量評価 ROC解析



	閾値	感度	特異度	正診度
N-WSS	6.34	0.92	0.47	1.38
N-SWSSG	22.96	0.83	0.80	1.63



# 脳動脈瘤の増大に関連する血流動態

# 方法

## 【対象】

- 0.5~19年間で2回以上の経時的な撮影が行われた75人の患者の89の脳動脈瘤。
- 経時的に撮像した形状を比較した際に、以下の条件をすべて満たす症例を成長群とみなす。
  - 1方向以上で空間分解能以上の増大を示す
  - 1年あたり0.18mm以上の増大を示す<sup>1)</sup>

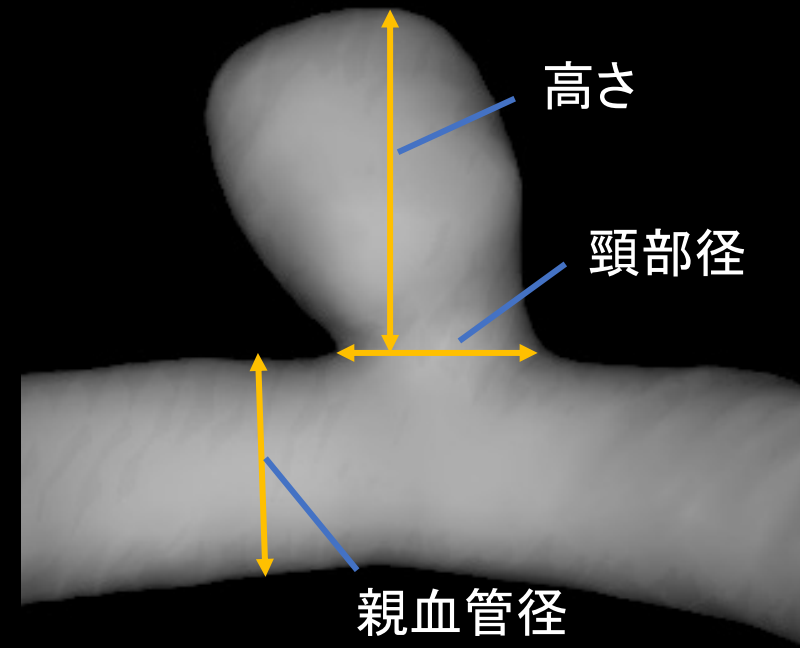
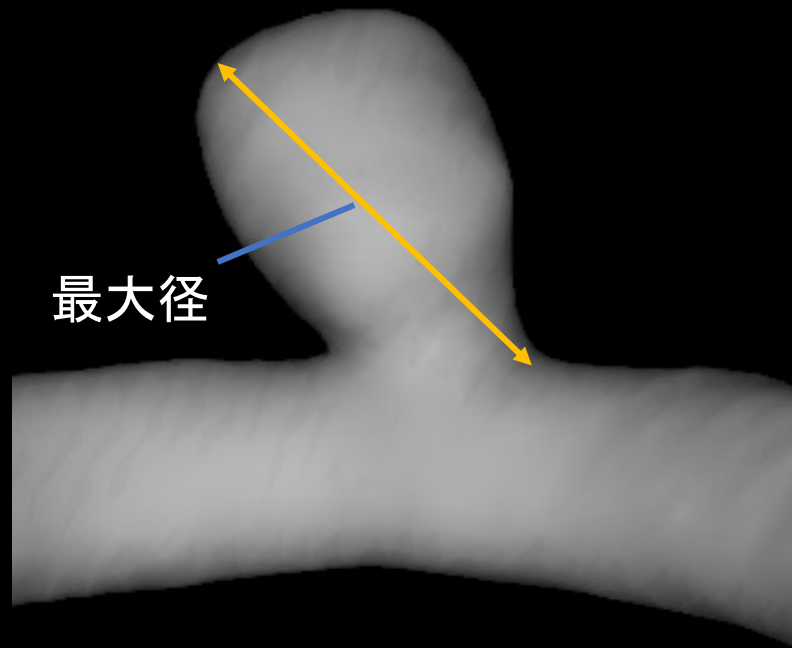
患者及び動脈瘤の特徴		成長群 (n=18)	安定群 (n=71)
年齢 (平均±標準偏差)		69.0 ± 14.0	68.6 ± 10.4
性別	女性	14	48
	男性	4	23
動脈瘤の形状の種類	分岐部動脈瘤	11	32
	側壁型動脈瘤	7	39

## 方法 検討① 形態学的評価

- 対象の動脈瘤の体積、高さ、サイズ、頸部径、親血管径を測定した。
- 測定結果からサイズ比 (size ratio, SR)、アスペクト比 (aspect ratio, AR) を算出した。

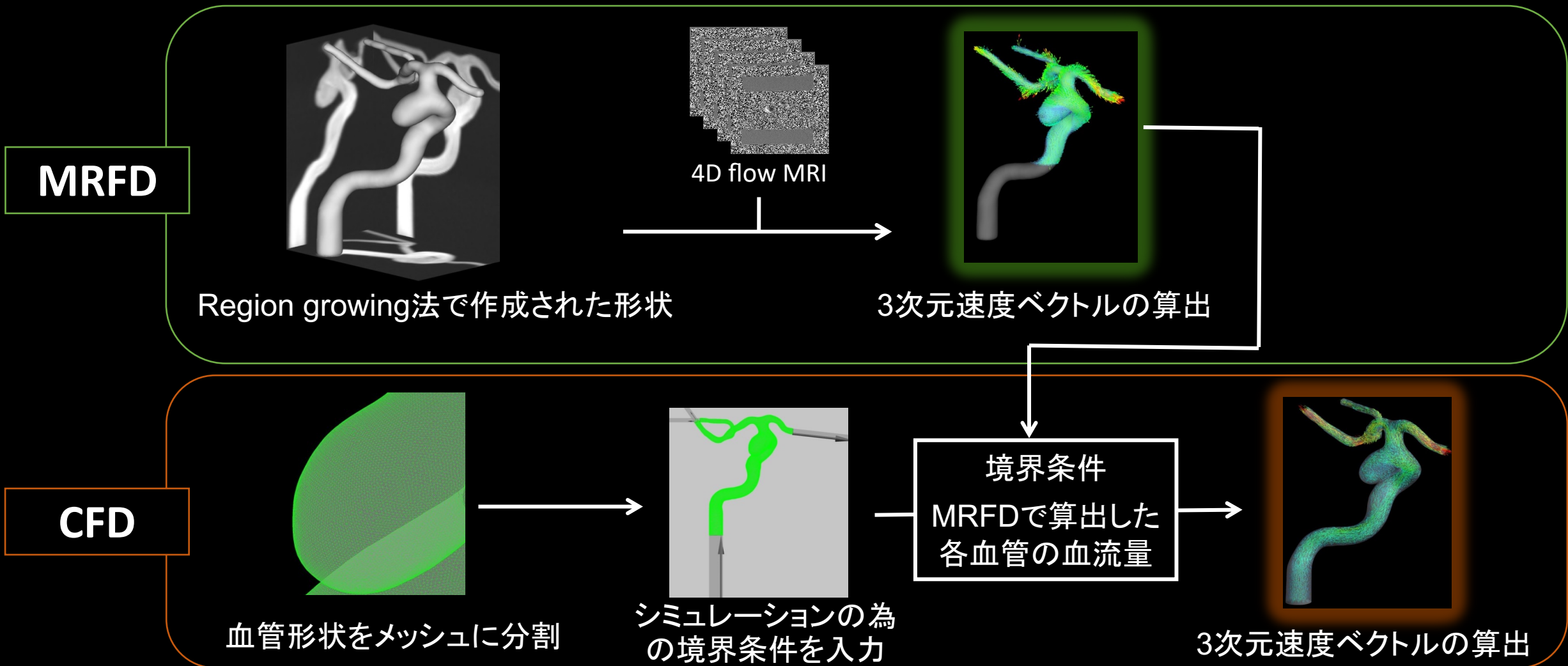
➤  $SR = \text{高さ} / \text{親血管径}$

➤  $AR$



## 方法 検討② 血流動態評価

- MRFD解析とCFD解析の方法を以下に示す。



## 方法 検討② - 1 成長群と安定群の血流動態バイオマーカーの比較

- 成長群と安定群の血流動態バイオマーカーを比較した。
  - 全体で比較
  - 脳動脈瘤の形状の種類 (分岐型 or 側壁型) で分類後にそれぞれ比較

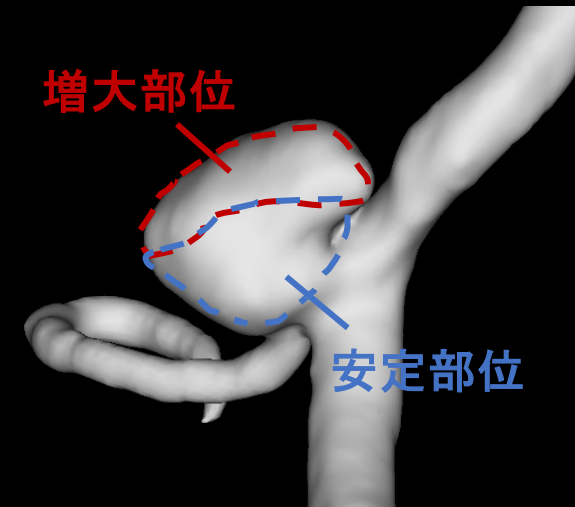


## 方法 検討② - 2 成長群増大部位の年間増大率とWSS・SWSSGの相関

- 成長群の脳動脈瘤全体を増大部位と安定部位に分けた。
  - 局所的に増大した成長群が対象。
- 成長群増大部位の長さ・体積・表面積の年間増大率と血流動態バイオマーカーの相関を調べた。
  - 縦軸: 血流動態バイオマーカー
  - 横軸: 長さ・体積・表面積の年間増大率

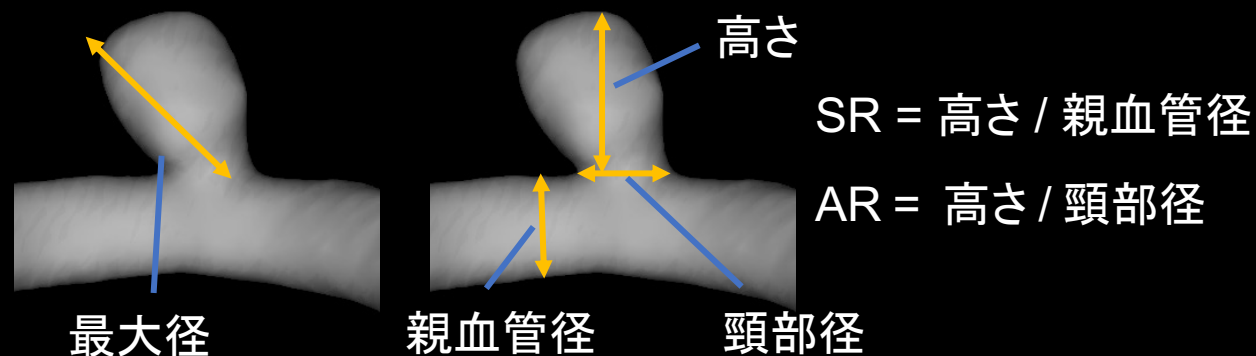
MRFD: 8例

CFD : 13例



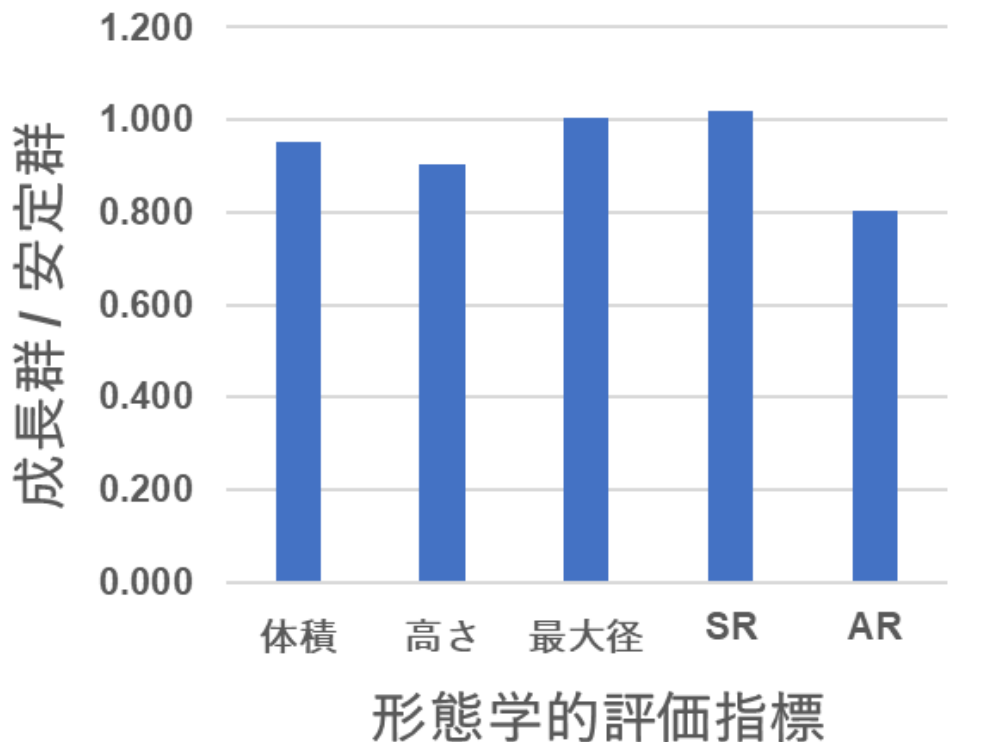
## 結果 検討① 形態学的評価

- 動脈瘤の形態学的評価を以下に示す.
- 成長群 (18症例)、安定群 (71症例)



成長群と安定群の平均値

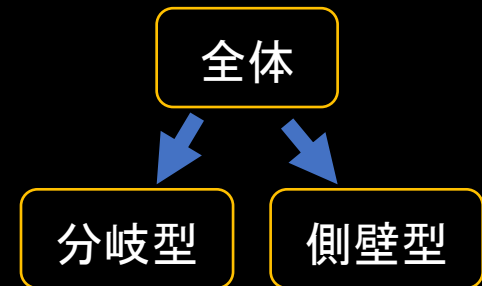
	体積	高さ	最大径	SR	AR
成長群	52.47	3.00	5.46	1.12	0.54
安定群	55.15	3.32	5.44	1.10	0.67
P値	0.909	0.520	0.923	0.624	0.096



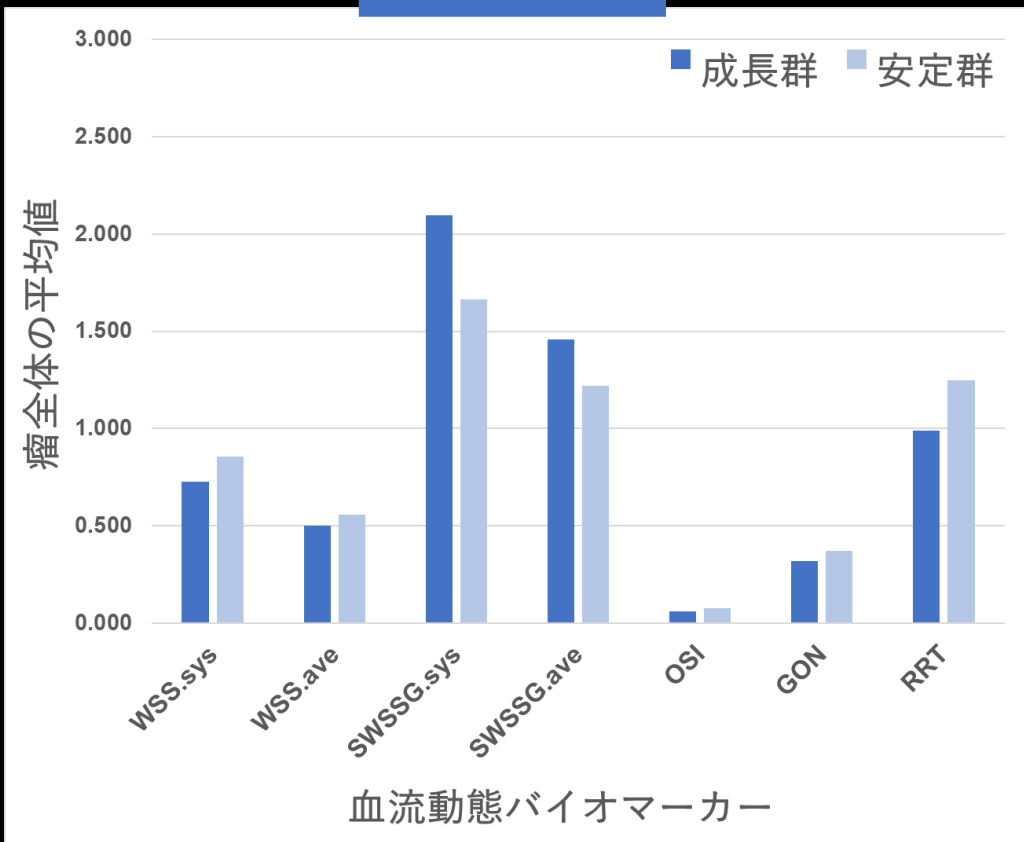
# 結果 検討② - 1 成長群と安定群の血流動態バイオマーカーの比較

## ● 全体で比較

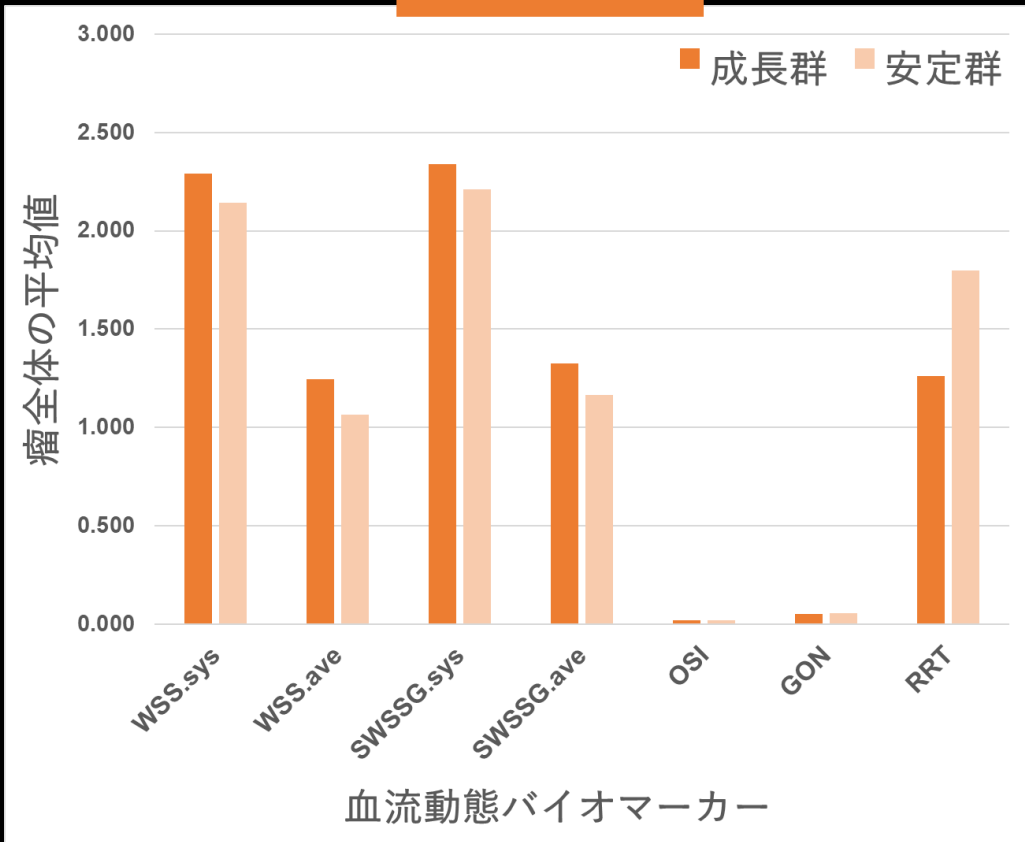
- MRFD (成長群 : 9例 安定群 : 71例)
- CFD (成長群 : 18例 安定群 : 71例)



MRFD



CFD

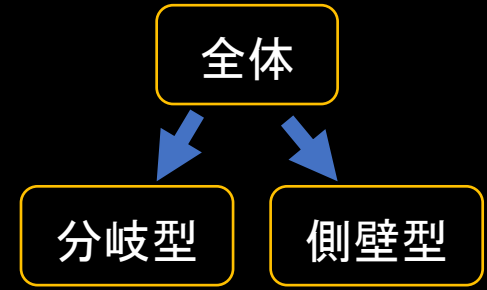
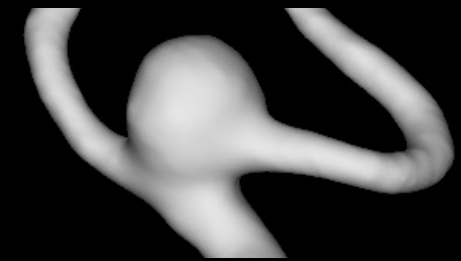




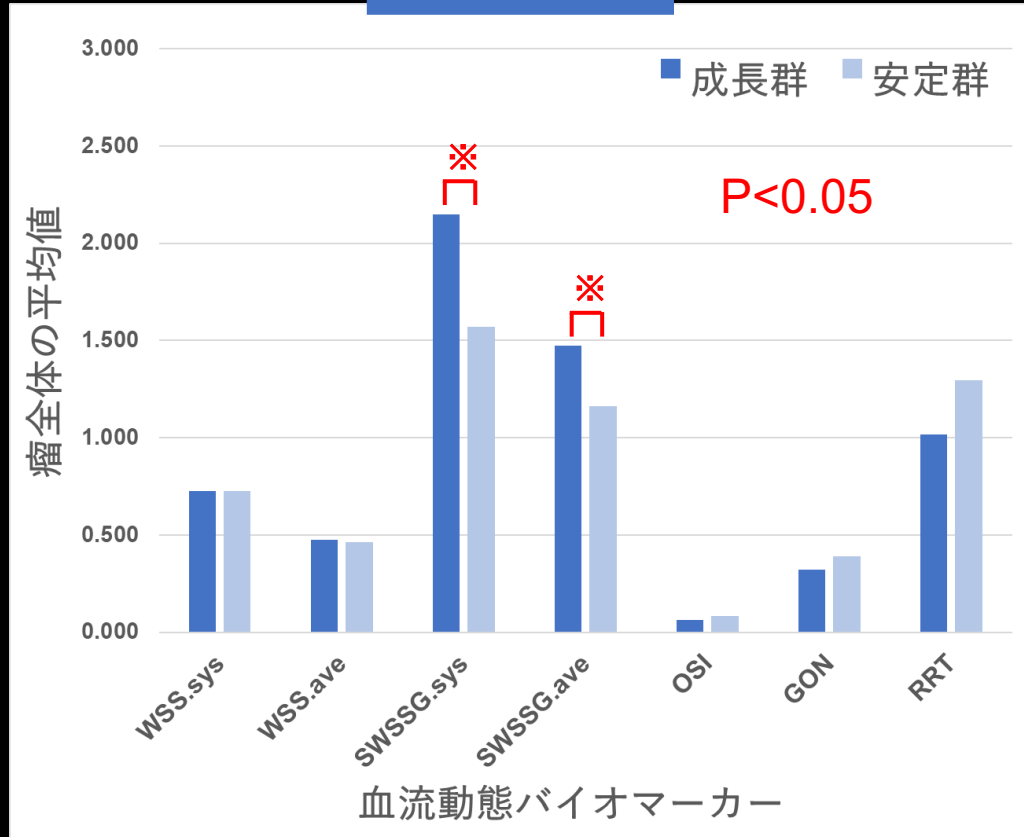
# 結果 検討② - 1 成長群と安定群の血流動態バイオマーカーの比較

## ● 分岐型動脈瘤で比較

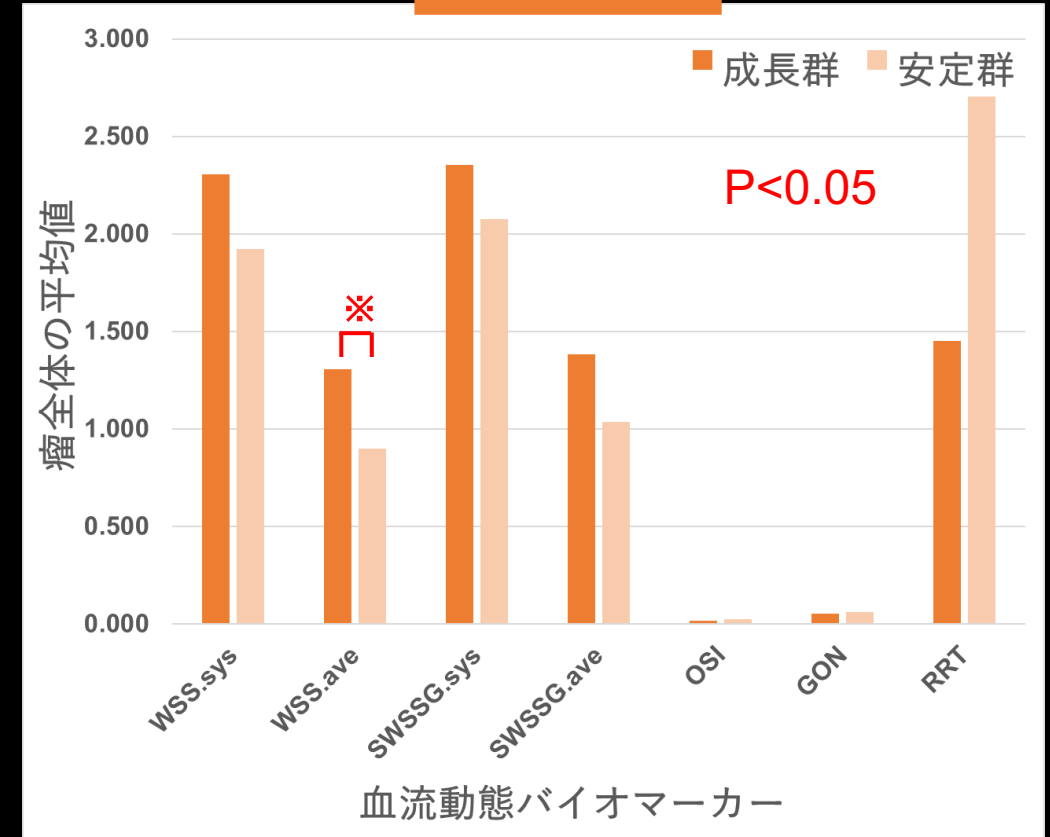
- MRFD (成長群：7例 安定群：32例)
- CFD (成長群：11例 安定群：32例)



MRFD



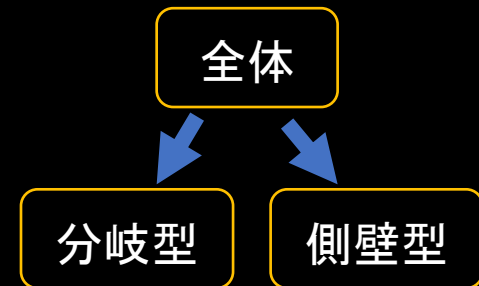
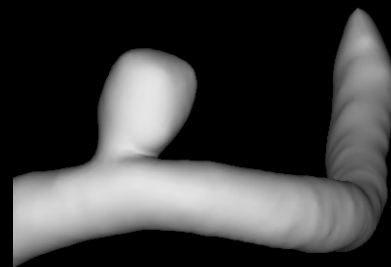
CFD



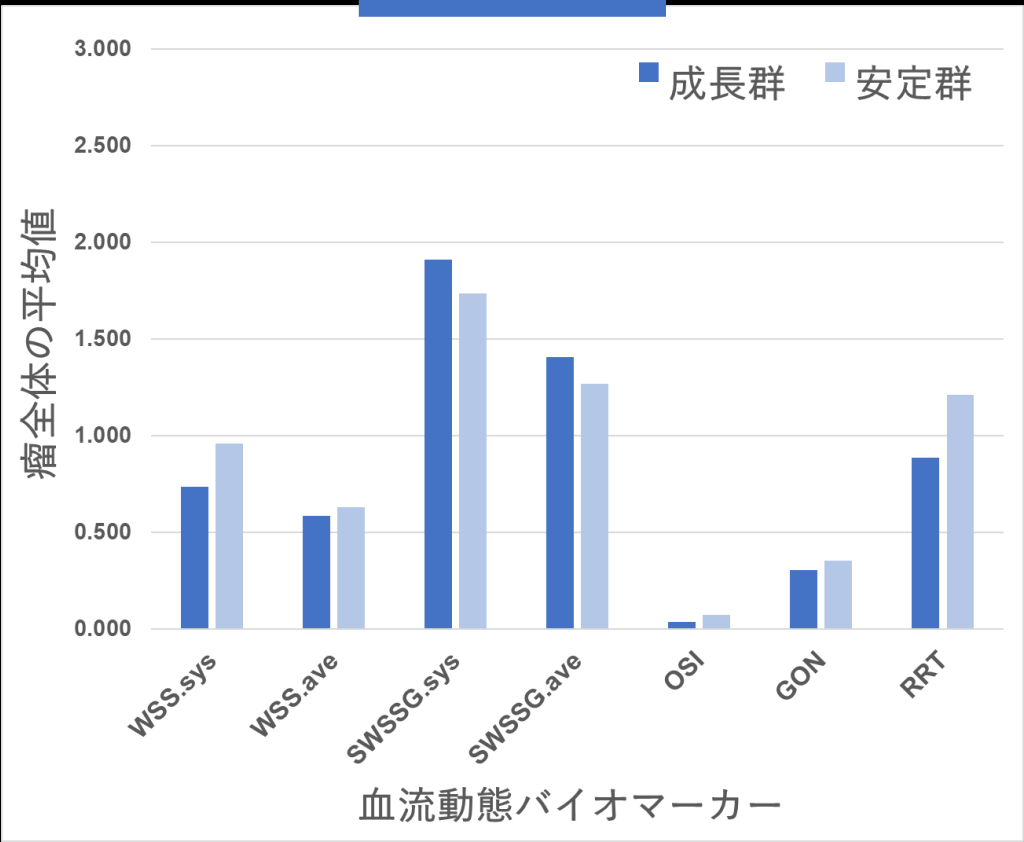
# 結果 検討② - 1 成長群と安定群の血流動態バイオマーカーの比較

## ● 側壁型動脈瘤で比較

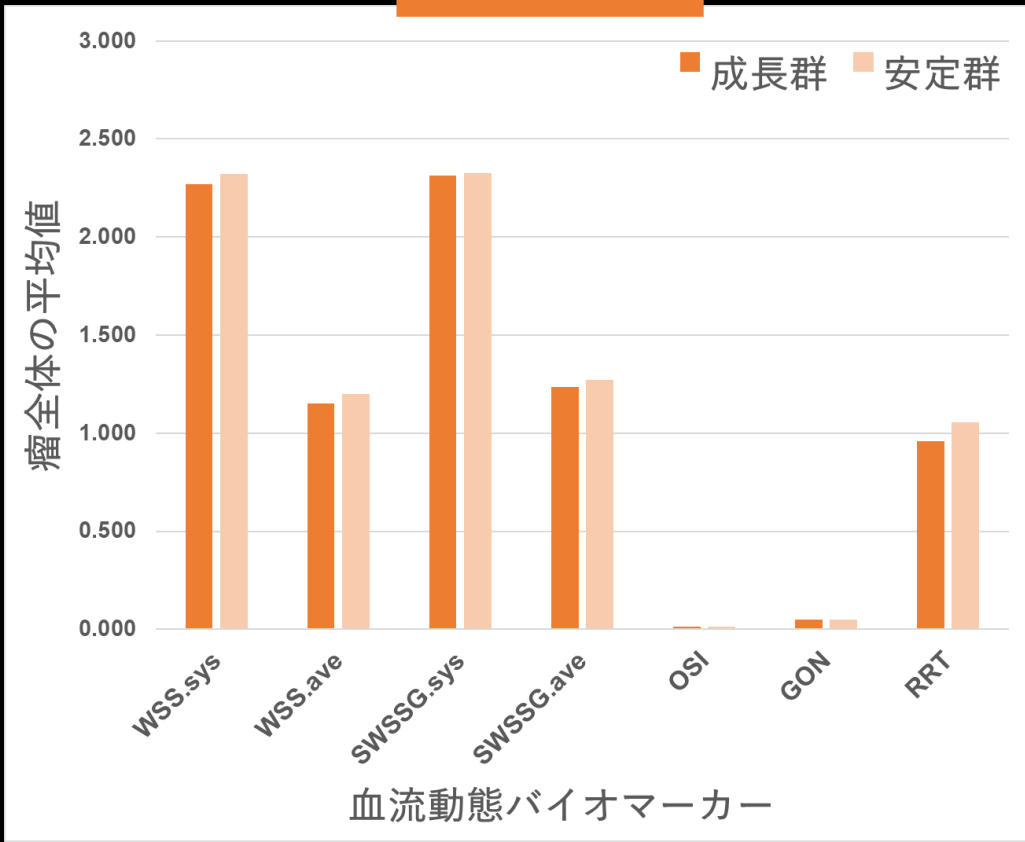
- MRFD (成長群 : 2例 安定群 : 39例)
- CFD (成長群 : 8例 安定群 : 39例)



MRFD

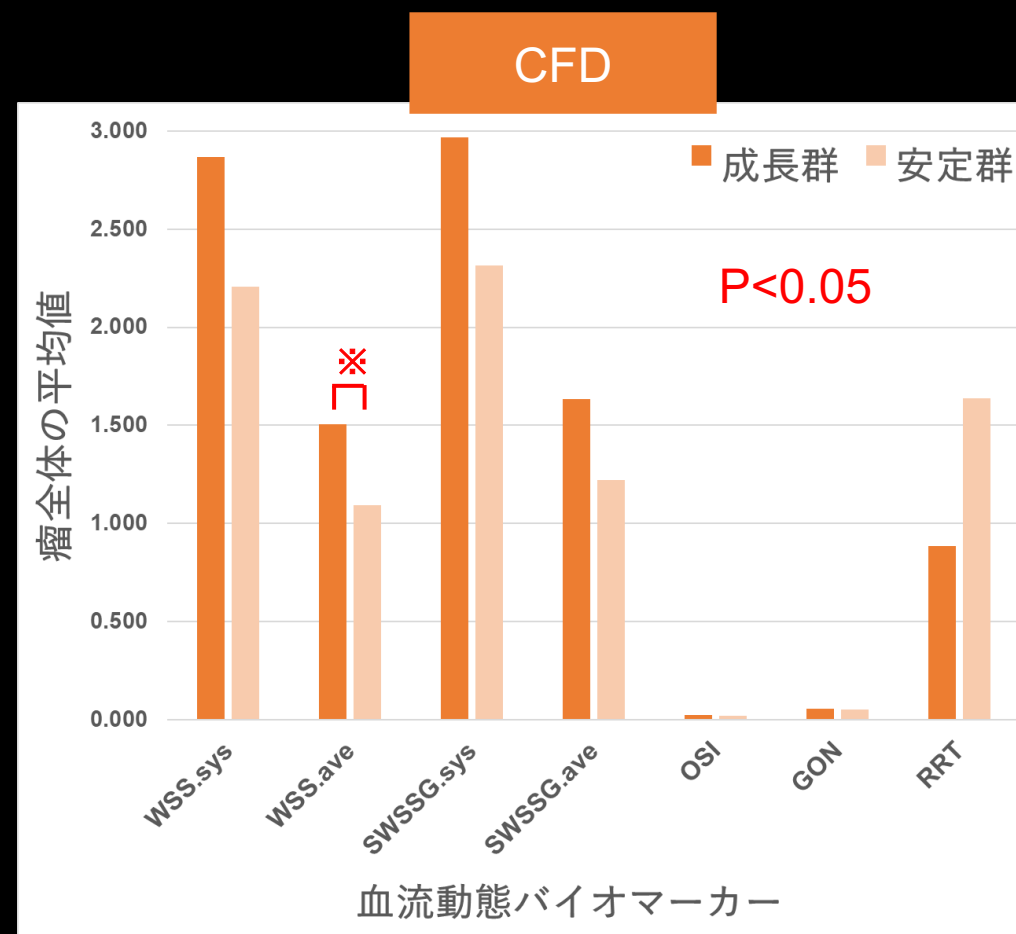
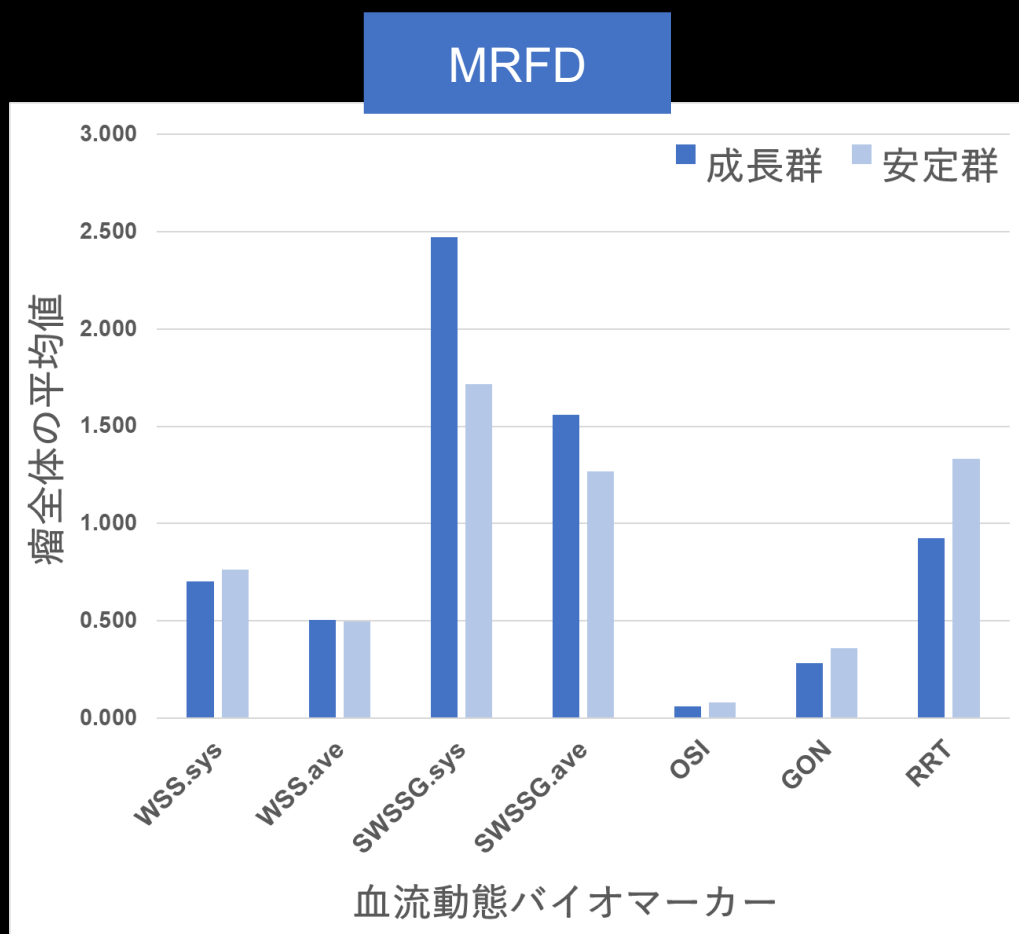


CFD



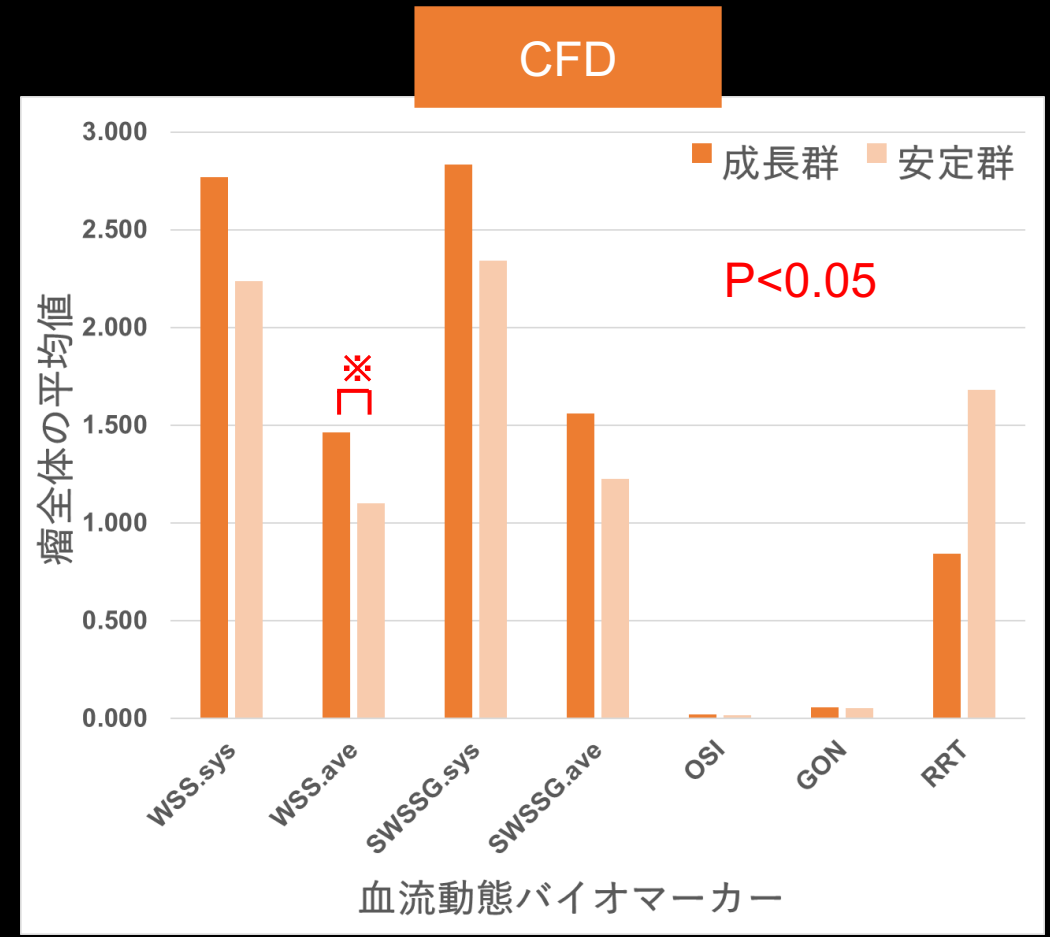
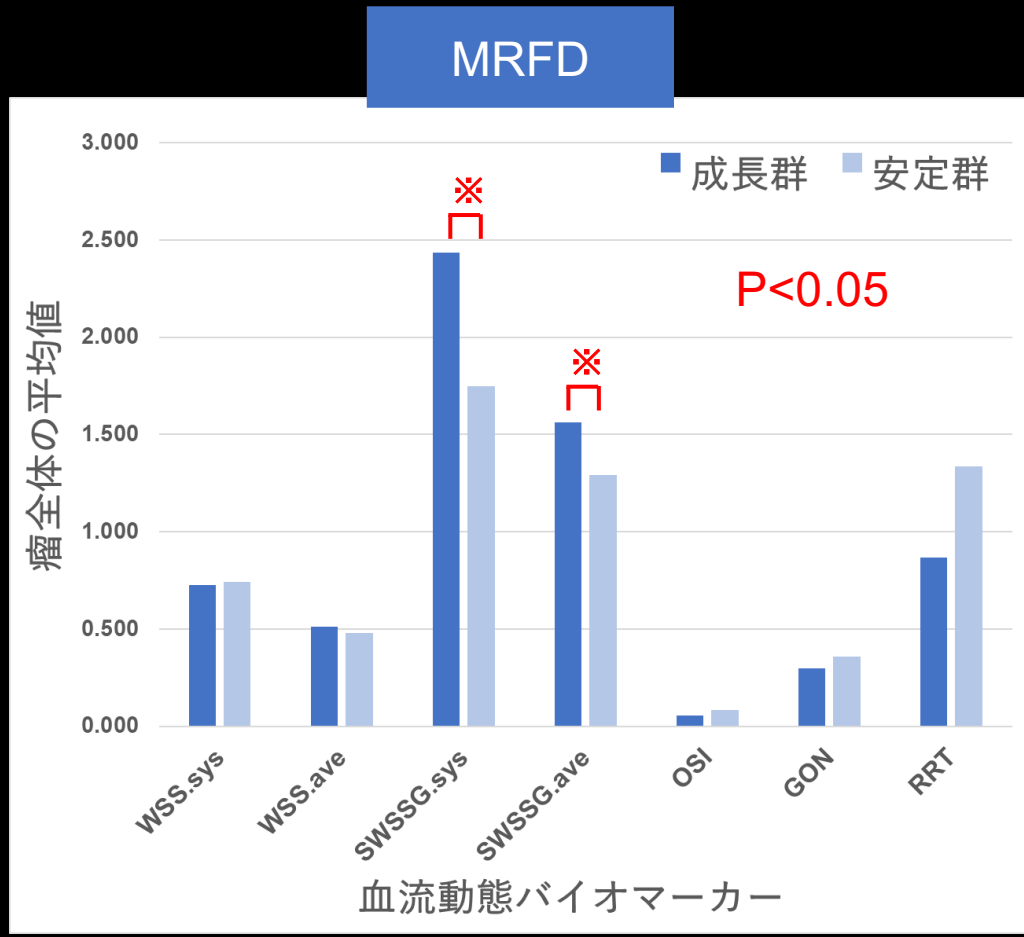
# 結果 検討② - 1 成長群と安定群の血流動態バイオマーカーの比較

- 最大径が6mm未満の脳動脈瘤で比較。
  - MRFD (成長群：12例 安定群：44例)
  - CFD (成長群：6例 安定群：44例)



# 結果 検討② - 1 成長群と安定群の血流動態バイオマーカーの比較

- 体積が40mm<sup>3</sup>未満の脳動脈瘤で比較。
  - MRFD (成長群：10例 安定群：47例)
  - CFD (成長群：5例 安定群：47例)

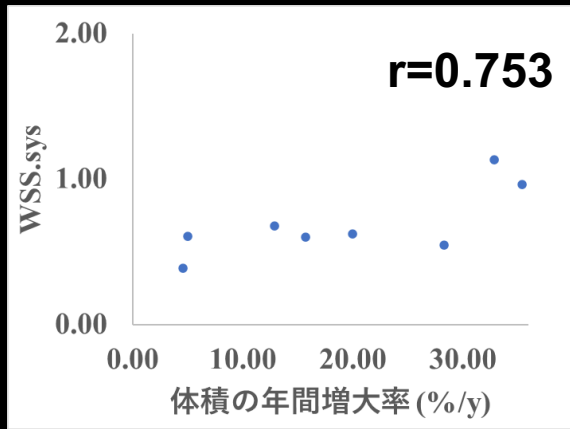


# 結果 検討② - 2 成長群増大部位の年間増大率と血流動態バイオマーカーの相関

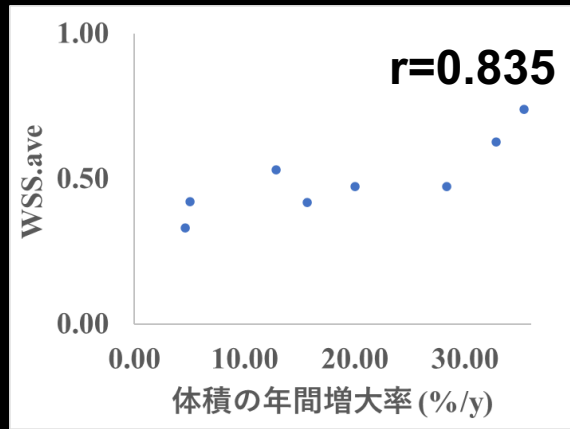
●MRFD : 8例

体積

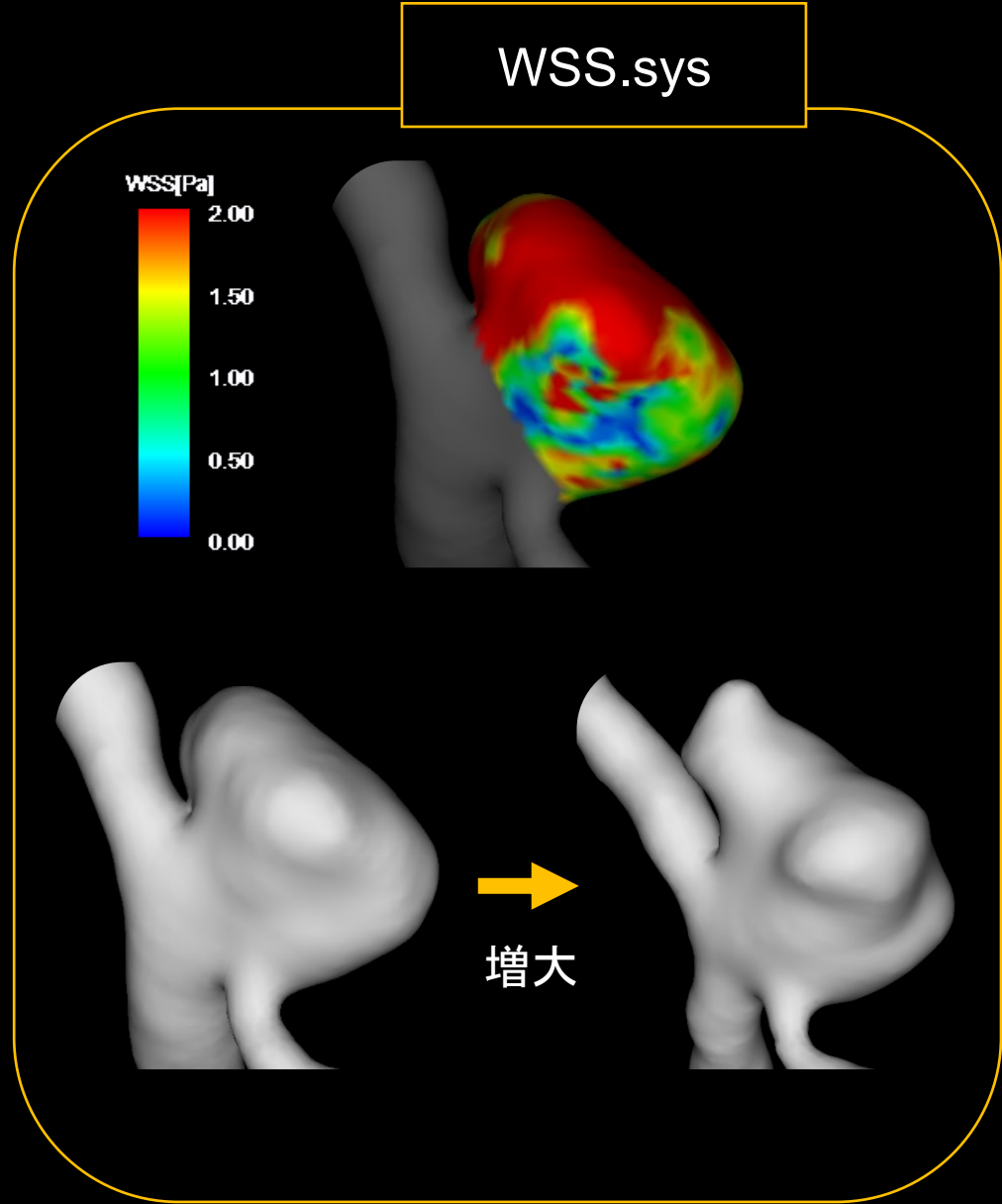
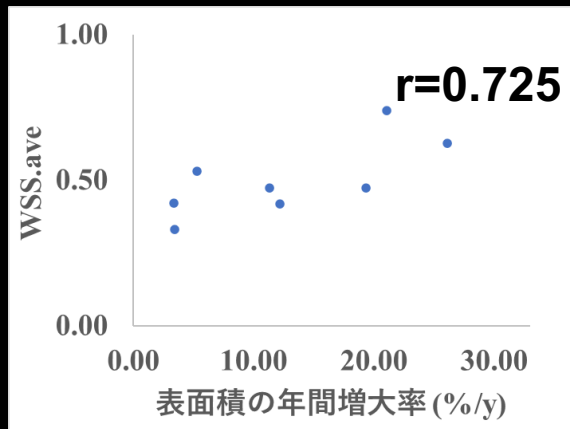
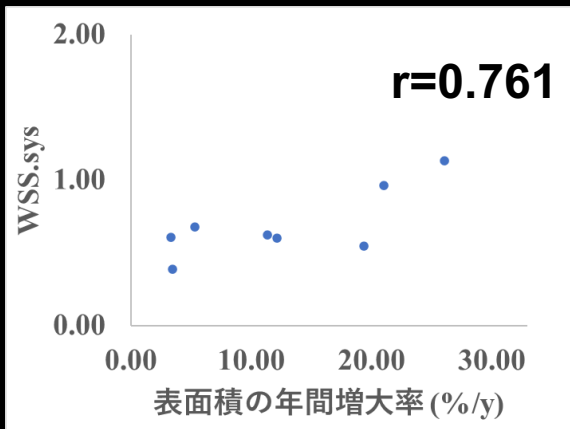
WSS.sys



WSS.ave



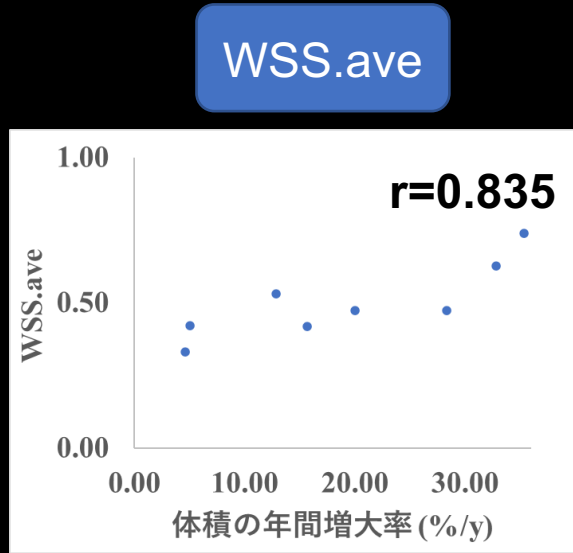
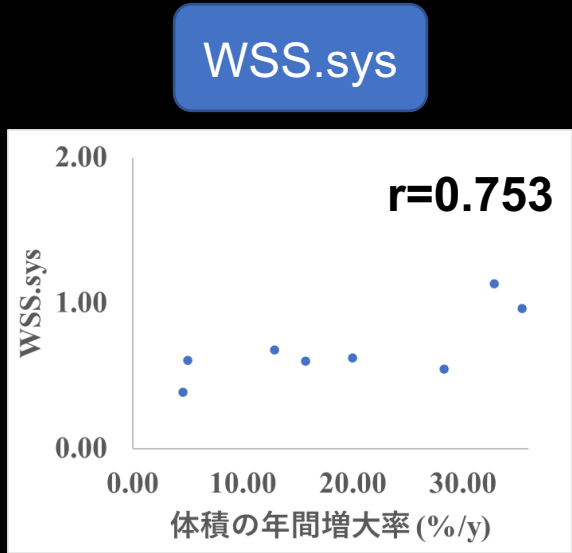
表面積



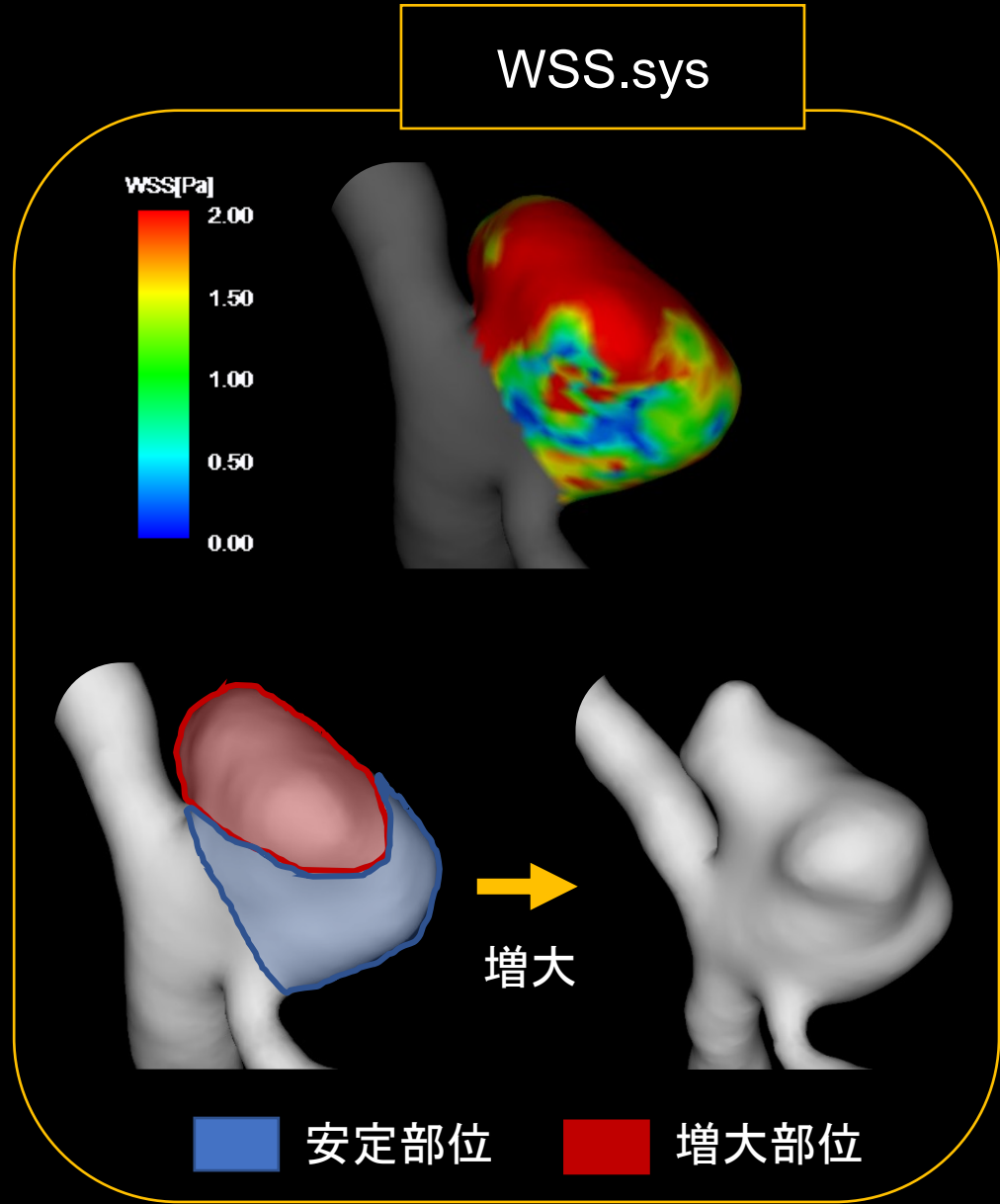
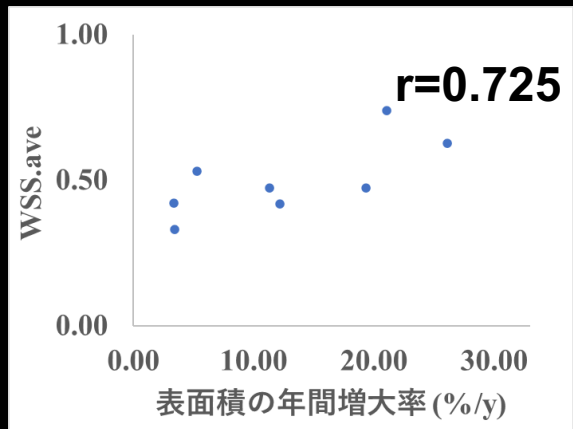
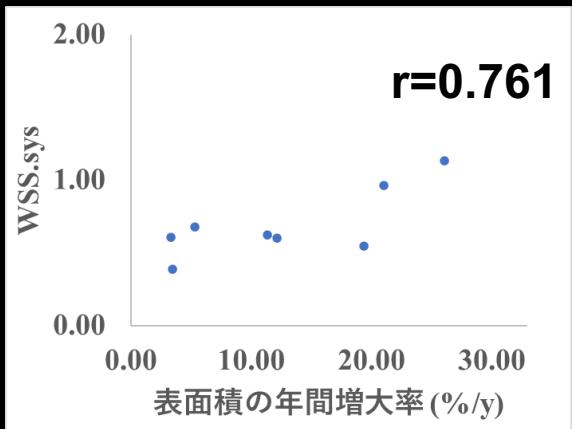
# 結果 検討② - 2 成長群増大部位の年間増大率と血流動態バイオマーカーの相関

●MRFD : 8例

体積



表面積

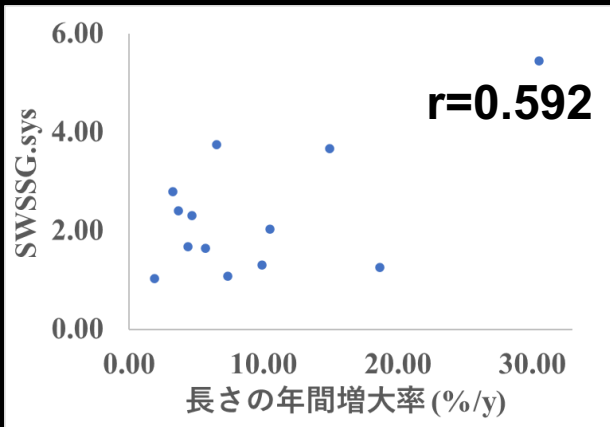


# 結果 検討② - 2 成長群増大部位の年間増大率と血流動態バイオマーカーの相関

- CFD : 13例

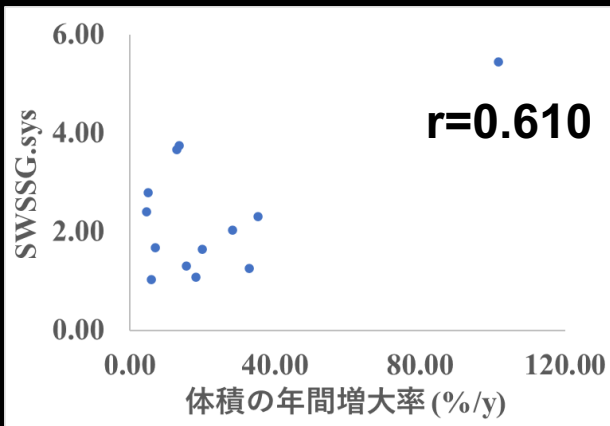
SWSSG.sys

$r=0.592$



体積

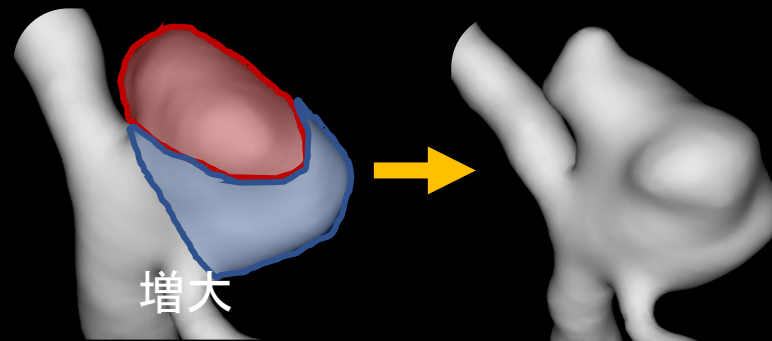
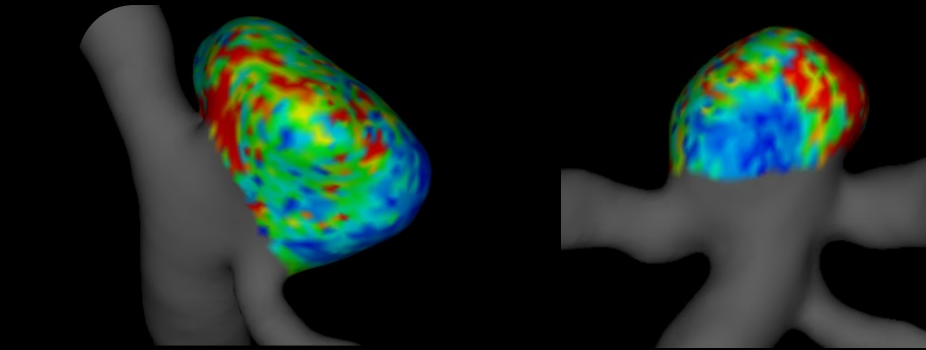
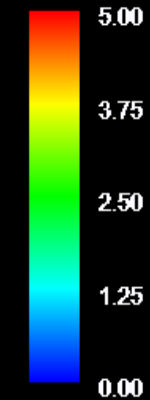
$r=0.610$



表面積

SWSSG.sys

SWSSG[Pa/mm]



安定部位

増大部位

## 結語

- 分岐型動脈瘤、大きさが小さい動脈瘤の成長を予測する指標として、WSS、SWSSGが有用であることが示唆された。
- 増大部位を特定し、SWSSGを経時的に追跡、測定することで、瘤の成長速度を予測できることが示唆された。



---

**MAJOR PAPER**

---

**Assessing the Risk of Intracranial Aneurysm Rupture  
Using Morphological and Hemodynamic Biomarkers  
Evaluated from Magnetic Resonance Fluid Dynamics  
and Computational Fluid Dynamics**

Roshani Perera<sup>1</sup>, Haruo Isoda<sup>1,2\*</sup>, Kenta Ishiguro<sup>1,3</sup>, Takashi Mizuno<sup>1,4</sup>,  
Yasuo Takehara<sup>5,6</sup>, Masaki Terada<sup>7</sup>, Chiharu Tanoi<sup>8</sup>, Takehiro Naito<sup>8,9</sup>,  
Harumi Sakahara<sup>10,11</sup>, Hisaya Hiramatsu<sup>12</sup>, Hiroki Namba<sup>12</sup>, Takashi Izumi<sup>13</sup>,  
Toshihiko Wakabayashi<sup>13</sup>, Takafumi Kosugi<sup>14</sup>, Yuki Onishi<sup>15</sup>, Marcus Alley<sup>16</sup>,  
Yoshiaki Komori<sup>17</sup>, Mitsuru Ikeda<sup>1</sup>, and Shinji Naganawa<sup>6</sup>

# 脳動脈瘤破裂リスク評価のための 磁気共鳴流体解析と計算流体解析による 形態ならびに血流動態バイオマーカーの検討

- 目的 Roshani Perera, Haruo Isoda, et al. Magn Reson Med Sci 2020; 19; 333–344
  - 破裂のリスクを評価するために、磁気共鳴流体解析(MRFD)およびMRデータを用いた患者固有の計算流体力学(CFD)を使用して、頭蓋内動脈瘤のinvivo血行動態および形態学的バイオマーカーを評価
- 方法
  - 研究対象: 本学を含めた3施設の203例、297個の脳動脈瘤のうち、破裂脳動脈瘤10個と未破裂脳動脈瘤38個(除外基準を設定するとともに、破裂脳動脈瘤と未破裂脳動脈瘤の場所・大きさを可能な範囲で一致させた)
  - 解析方法: MRFDとCFDを施行(CFDはMRFDの基準値)。
    - 6つの形態バイオマーカー
    - 10個の血流動態バイオマーカー
  - 脳動脈瘤破裂に特徴的なバイオマーカーがあるか否かを検討

# 方法

- 総計48個の破裂および未破裂脳動脈瘤
- 「MRFD」および「患者固有のMRに基づいたCFD」で解析

破裂群(10)

経過観察中に破裂した脳動脈瘤

未破裂群(38)

経過観察中に破裂しなかった脳動脈瘤

## 動脈瘤の位置と各グループの動脈瘤の数

動脈瘤の位置	破裂群	未破裂群
AComA	1	7
MCA	1	16
ICPComA	3	7
ICAnt.ChoA	1	2
Basilar Tip	1	5
VAPICA	1	0
BASCA	2	1

AComA An., anterior communicating artery aneurysm; MCA An., middle cerebral artery aneurysm; ICPComA An., internal carotid posterior communicating artery aneurysm; ICAnt.ChoA An., internal carotid anterior choroidal artery aneurysm; BA Tip An., basilar artery tip aneurysm; BASCA An., basilar artery-superior cerebellar artery aneurysms; VAPICA An., vertebral artery-posterior inferior cerebellar

# 結果

「破裂グループ」と「未破裂グループ」の間で、「3つの形態学的バイオマーカー」が統計的有意差を示した。

- An. Size
- An. Volume
- Size Ratio

「破裂グループ」と「未破裂グループの間」で、「4つの血行力学的バイオマーカー」が統計的有意差を示した。

- OSI.ave
- OSI.max
- RRT.ave
- RRT.max

# 形態学的バイオマーカー 単変量分析

バイオマーカー	未破裂群	破裂群	p value
<b>An. size</b>	4.975 (2.09)	7.66 (6.23)	0.021*
<b>An. volume</b>	28.038 (42.01)	175.118 (288.66)	0.035*
<b>Aspect ratio</b>	0.601 (0.29)	0.849 (0.58)	0.121
<b>Size ratio</b>	1.048 ± 0.43	1.408 ± 0.62	0.039*

Parametric variables are denoted with mean  $\pm$  SD and nonparametric variables with median (IQR). An. size, size of the aneurysm; An. volume, volume of the aneurysm

\*statistically significant at  $p < 0.05$ .

# 血行力学的バイオマーカー 単変量分析

バイオマーカー	MRFD 解析			CFD 解析		
	未破裂群	破裂群	p value	未破裂群	破裂群	p value
ICI	0.436 (0.67)	0.791 (1.04)	0.310	0.842 (0.92)	1.140 (0.80)	0.477
TAWSS.ave	1.353 ± 0.39	1.157 ± 0.41	0.173	2.442 (2.72)	1.852 (2.05)	0.275
TAWSS.max	3.003 ± 1.04	2.868 ± 1.01	0.714	12.412 ± 5.98	13.687 ± 9.15	0.596
TAWSS.min	0.416 ± 0.15	0.331 ± .134	0.103	0.096 (0.24)	0.049 (0.12)	0.104
<b>OSI.ave</b>	0.075(0.08)	0.120 (0.08)	0.141	<b>0.011 (0.01)</b>	<b>0.026 (0.02)</b>	<b>0.008*</b>
<b>OSI.max</b>	<b>0.442 (0.08)</b>	<b>0.475 (0.05)</b>	<b>0.037*</b>	<b>0.288 (0.15)</b>	<b>0.405 (0.08)</b>	<b>0.010*</b>
OSI.min	0.0019 (0.01)	0.0016 (0.003)	0.264	0.0001 (.0001)	0.0001(0.000)	0.879
<b>RRT.ave</b>	<b>1.111 (0.58)</b>	<b>2.012 (1.26)</b>	<b>0.035*</b>	0.879 (1.52)	1.533 (4.54)	0.187
<b>RRT.max</b>	12.377 (19.70)	28.453 (73.24)	<b>0.054†</b>	<b>20.277 (62.58)</b>	<b>100.477 (133.72)</b>	<b>0.045*</b>
RRT.min	0.382 (0.20)	0.390 (0.21)	0.63	0.079 (0.07)	0.089 (0.08)	0.526

Parametric variables are denoted with mean±SD and nonparametric variables with median (IQR). MRFD, magnetic resonance fluid dynamics; CFD, computational fluid dynamics; ICI, inflow concentration index; TAWSS, time averaged wall shear stress; TAWSS.ave, spatially averaged TAWSS; TAWSS.max, spatially maximum TAWSS; TAWSS.min, spatially minimum TAWSS; OSI, oscillatory shear index; OSI.ave, spatially averaged OSI; OSI.max, spatially maximum OSI; OSI.min, spatially minimum OSI; RRT, relative residence time; RRT.ave, spatially averaged RRT; RRT.max, spatially maximum RRT; RRT.min, spatially minimum RRT. \*statistically significant at p<0.05. †marginally significant at p<0.05.

# 受信者動作特性 (ROC) 分析結果

- ROC分析により、すべての有意差のあったバイオマーカーの曲線下面積 (AUC) 値が0.7より大きい

Biomarker	AUC	Threshold (Sensitivity, Specificity)
An. size	0.739	8.525 (0.50, 0.97)
An. volume	0.718	152.315 (0.60, 0.97)
Size ratio	0.708	1.188 (0.80, 0.71)
OSI.max-MRFD	0.716	0.459 (0.70, 0.74)
RRT.ave-MRFD	0.718	1.494 (0.80, 0.76)
OSI.ave-CFD	0.774	0.021 (0.80, 0.84)
OSI.max-CFD	0.766	0.358 (0.80, 0.74)
RRT.max-CFD	0.708	31.719 (0.80, 0.63)

AUC, area under the curve of receiver operating characteristic analysis curve; An. size, size of the aneurysm; An. volume, volume of the aneurysm; OSI, oscillatory shear index; RRT, relative residence time; OSI.max-MRFD, spatially maximum OSI obtained using MRFD; RRT.ave-MRFD, spatially averaged RRT obtained using MRFD; OSI.ave-CFD, spatially averaged OSI obtained using CFD; OSI.max-CFD, spatially maximum OSI obtained using CFD; RRT.max-CFD, spatially maximum RRT obtained using CFD. Threshold values were obtained using Yuden Index.

# MRFDとCFDで得られた血行力学的バイオマーカーの相関

- TAWSS.ave、TAWSS.min、OSI.max、RRT.ave、RRT.max、およびICIについて、中程度から強い正の単調相関あり

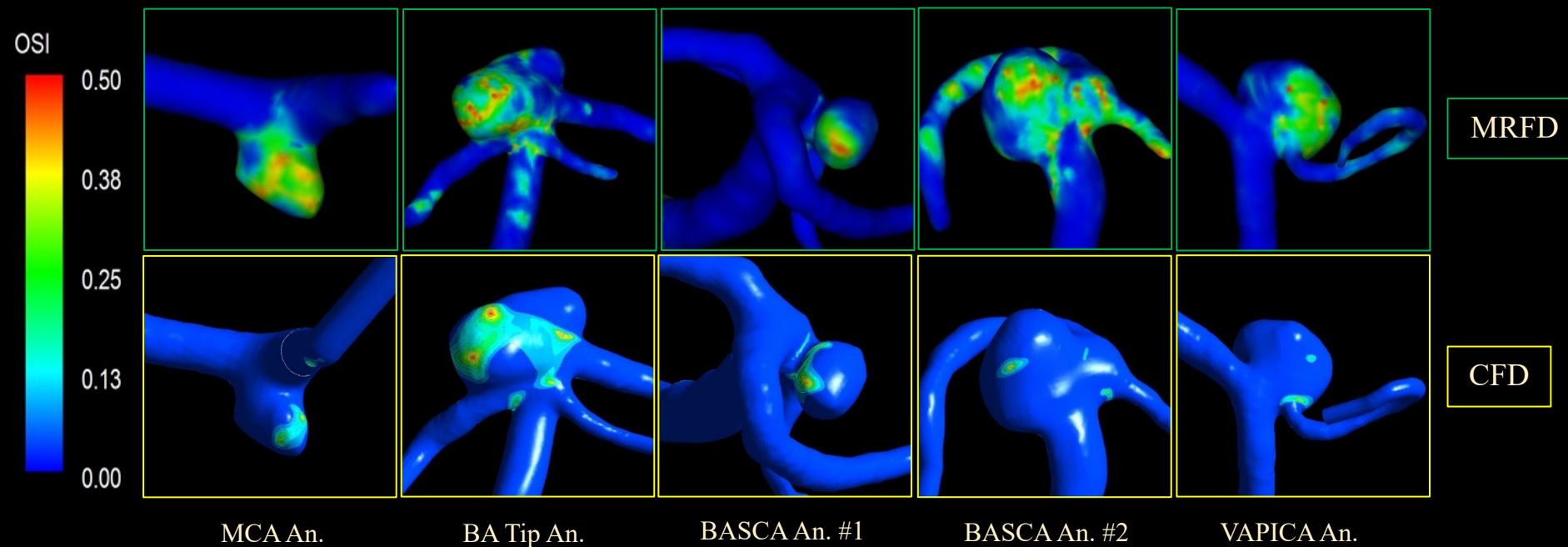
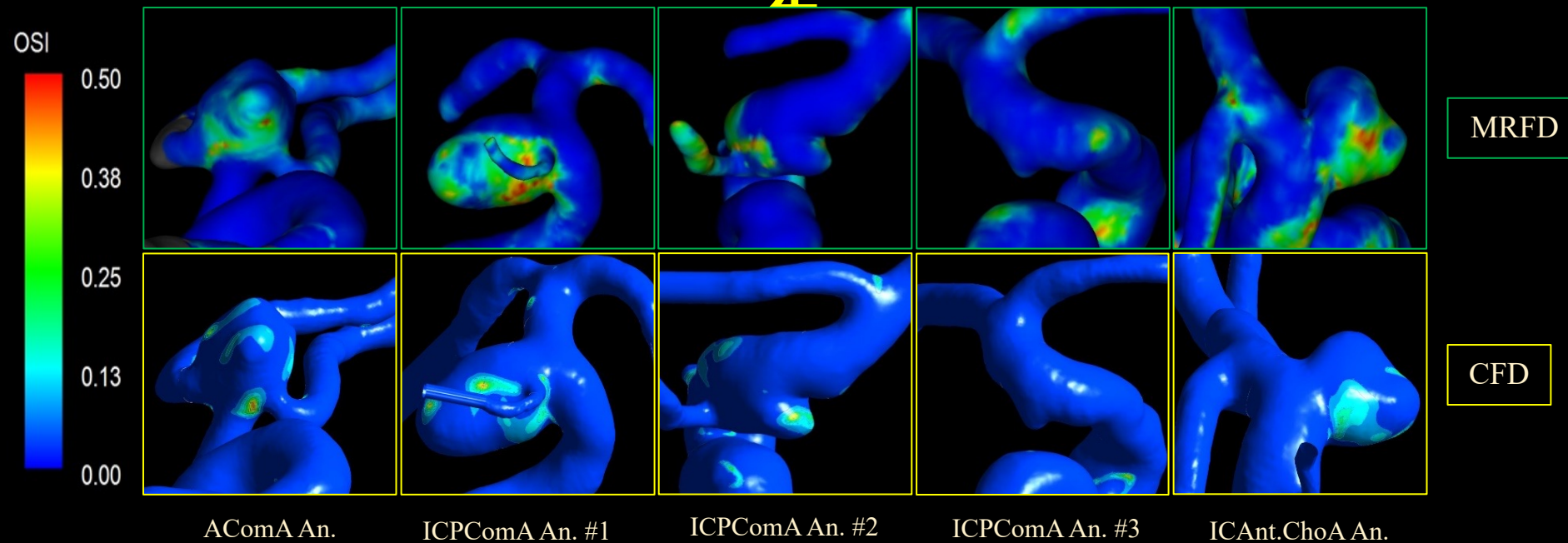
Biomarker	Correlation coefficient	p value
ICI	0.863*	0.000
TAWSS.ave	0.413*	0.004
TAWSS.max	0.257	0.078
TAWSS.min	0.506*	0.000
OSI.ave	0.318*	0.028
OSI.max	0.419*	0.003
OSI.min	-0.030	0.842
RRT.ave	0.447*	0.001
RRT.max	0.434*	0.002
RRT.min	0.171	0.245

ICI, inflow concentration index; EL, energy loss; PLc, pressure loss coefficient; TAWSS, time averaged wall shear stress; TAWSS.ave, spatially averaged TAWSS; TAWSS.max, spatially maximum TAWSS; TAWSS.min, spatially minimum TAWSS; OSI, oscillatory shear index; OSI.ave, spatially averaged OSI; OSI.max, spatially maximum OSI; OSI.min, spatially minimum OSI; RRT, relative residence time; RRT.ave, spatially averaged RRT; RRT.max, spatially maximum RRT; RRT.min, spatially minimum RRT. \* Correlation is significant at the 0.05 level.

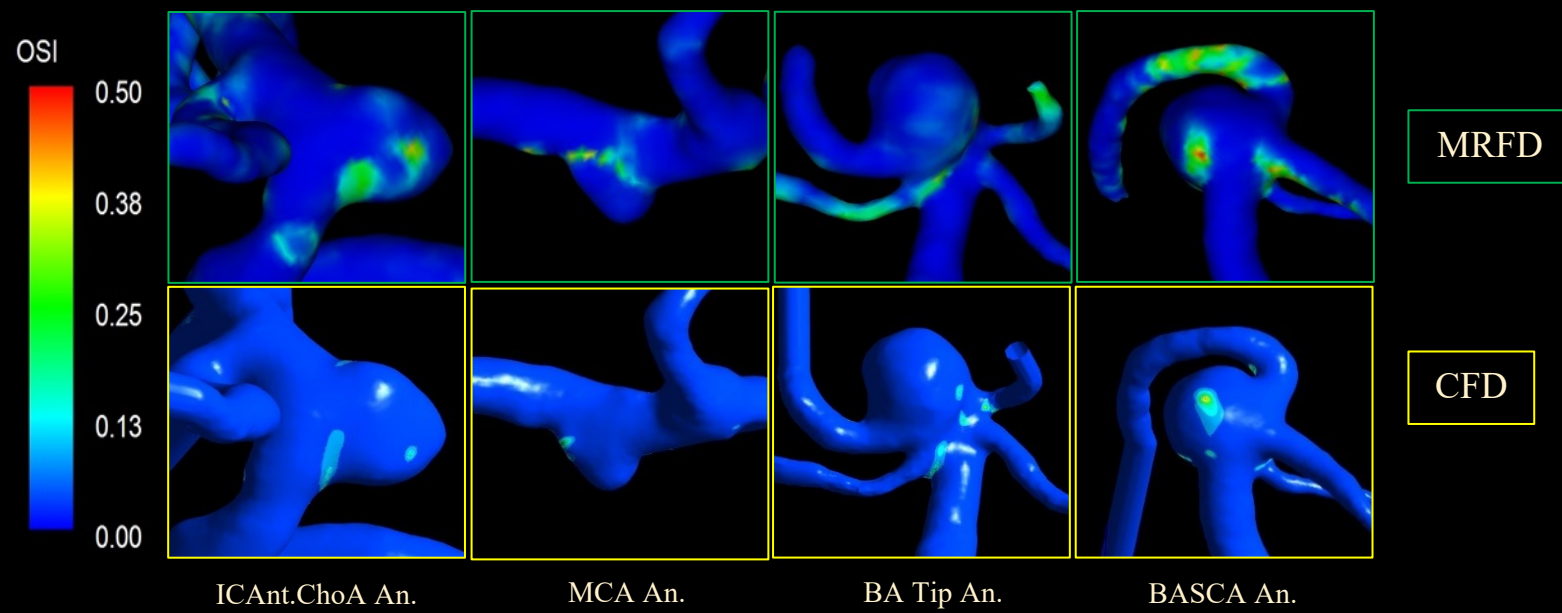
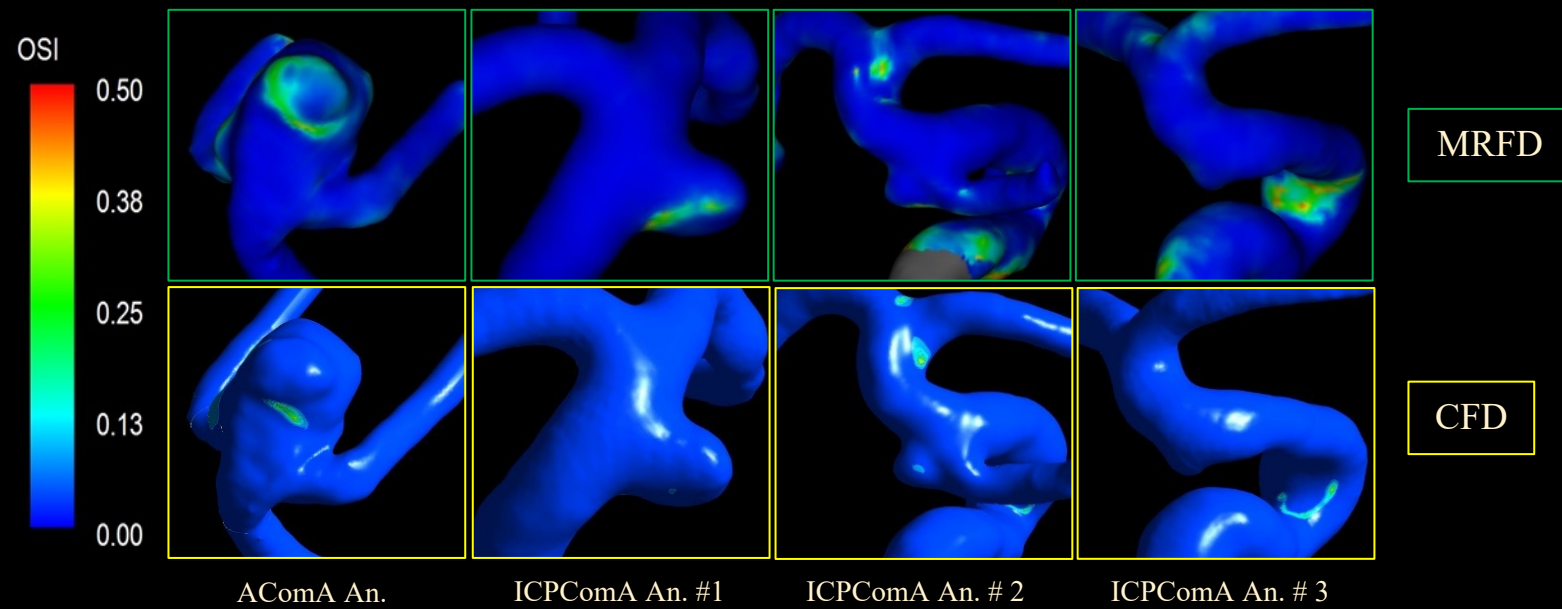


# 破裂した脳動脈瘤のMRFDおよびCFD分析によるOSIの分

左



# 破裂した動脈瘤と同様の位置と形状を持つ代表的な未破裂脳動脈瘤のMRFDおよびCFD分析によるOSIの分布



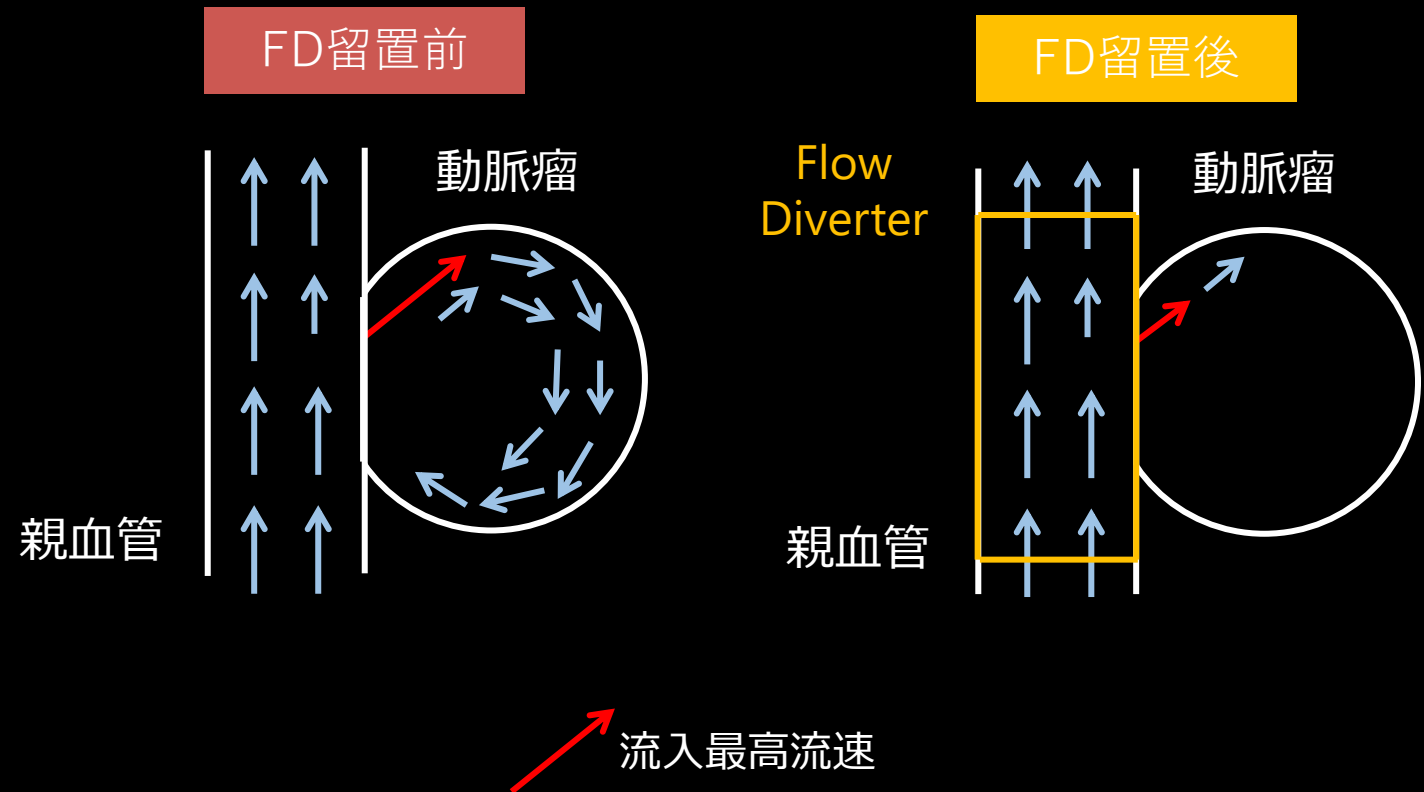
## 本論文の結論

- 形態学的および血行力学的バイオマーカーの両方が脳動脈瘤破裂に重大な影響を及ぼす。
- 動脈瘤の大きさ、体積、サイズ比、振動せん断指数、および相対滞留時間は、動脈瘤破裂リスクを評価できる将来性のあるバイオマーカーと考えられた。

# Flow diverter 治療効果予測に果たす 4D Flow MRIの役割

# Flow diverter

- FD 留置により、瘤内の血流を低下させ、血栓化を期待する。



# Flow Diverter留置前後の脳動脈瘤血栓化の予測因子の検討 —4D-Flowを用いた血流動態解析による検討—

藪島啓史1), 磯田 治夫2)3), 泉孝嗣4), 塚田哲也5), 長縄慎二4), 櫻井康雄6)

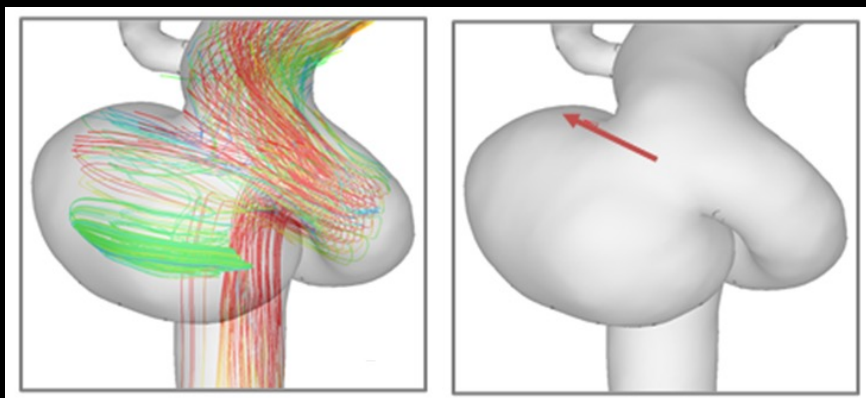
1)名古屋大学大学院医学系研究科医療技術学専攻 2)名古屋大学大学院医学系研究科総合保健学専攻 3)名古屋大学脳とこころの研究センター  
4)名古屋大学大学院医学系研究科総合医学専攻 5)名古屋大学医学部附属病院脳神経外科 6)名古屋大学医学部附属病院医療技術部放射線部門

## ❖ 目的

FD留置前後における血流動態を比較し、脳動脈瘤の血栓化の予測因子を検討すること

## ❖ 方法

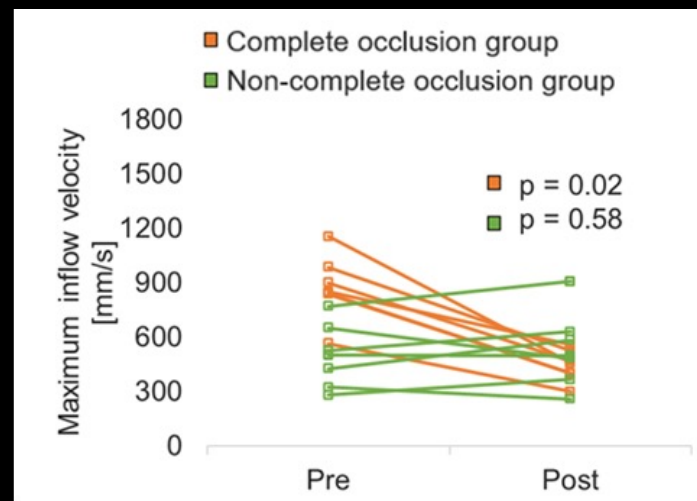
- ✓ FD留置前後に4D-Flowが撮像された脳動脈瘤患者15名を解析対象とした
- ✓ 4D-Flowに基づいた血流動態解析からFD留置前後における脳動脈瘤内に流れ込む流入最高流速に着目した評価指標を算出し、完全閉塞群と非完全閉塞群の間で比較した



流線図を基にして抽出した流入最高流速

## ❖ 結果

- ✓ 完全閉塞群では、FD留置後の流入最高流速が有意に減少した ( $P < 0.001$ )
- ✓ FD留置前後の流入最高流速の変化量を示す評価指標であるNVRのAUC、感度、特異度はそれぞれ、0.94、0.75、1.00を示した



各群の流入最高流速のFD留置前後の比較

## ❖ 結語

流入最高流速に着目した血行動態は、FD留置後の脳動脈瘤血栓化を予測できる評価指標になり得ると考えられた

# 4D Flow MRIによるFDの評価

▪ Sindeev et al, PLoS One. 2018 Jan 5;13(1)

– 3例の検討で、Flow diverter (FD) 留置後の動脈瘤閉塞のない2症例は約30–50%の平均血流速度減少、閉塞の1症例では平均血流速度減少は80%

▪ Brina et al, AJNR Am J Neuroradiol. 2019;40:2117–2123

– 23例を対象に術前、術後2日以内の4D Flow MRIを撮影し、FD留置による動脈瘤内平均流速の割合を表すProportional Velocity–Reduction Ratioが、半年後に血栓化した症例(68.8%)、1年後に血栓化した症例(66.2%)、1年後に血栓化しなかった症例(55%)の順に減少したが、統計的に有意差なし

# 深層学習を用いた磁気共鳴流体解析のノイズ低減

中島 美来<sup>1</sup> 磯田 治夫<sup>2,1</sup> 平野 祥之<sup>1</sup>

1. 名古屋大学大学院医学系研究科 総合保健学専攻
2. 名古屋大学脳とこころの研究センター



# 目的

---

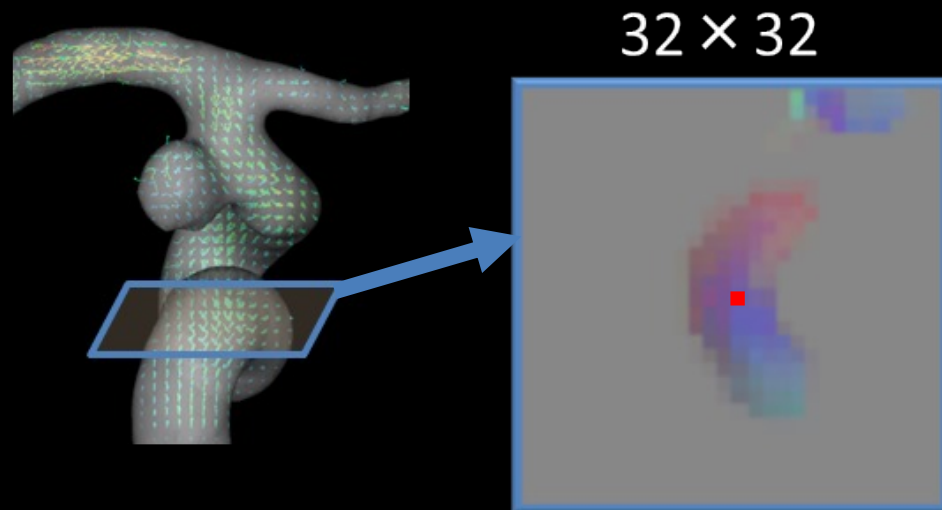
本研究の目的は、MRFDの3次元速度ベクトルに影響を与えるノイズを低減し、CFDに匹敵する精度を持つ結果に変換する深層学習モデルを開発すること

# 方法 教師データ(正解データ)の作成

- 本研究では、教師あり学習を用いて、2つのノイズ低減深層学習モデルを開発した
  - 2次元ノイズ低減深層学習モデル : 空間2次元モデル
  - 3次元ノイズ低減深層学習モデル : 空間2次元に時間の要素を追加したモデル

## 2次元ノイズ低減深層モデルの正解データ

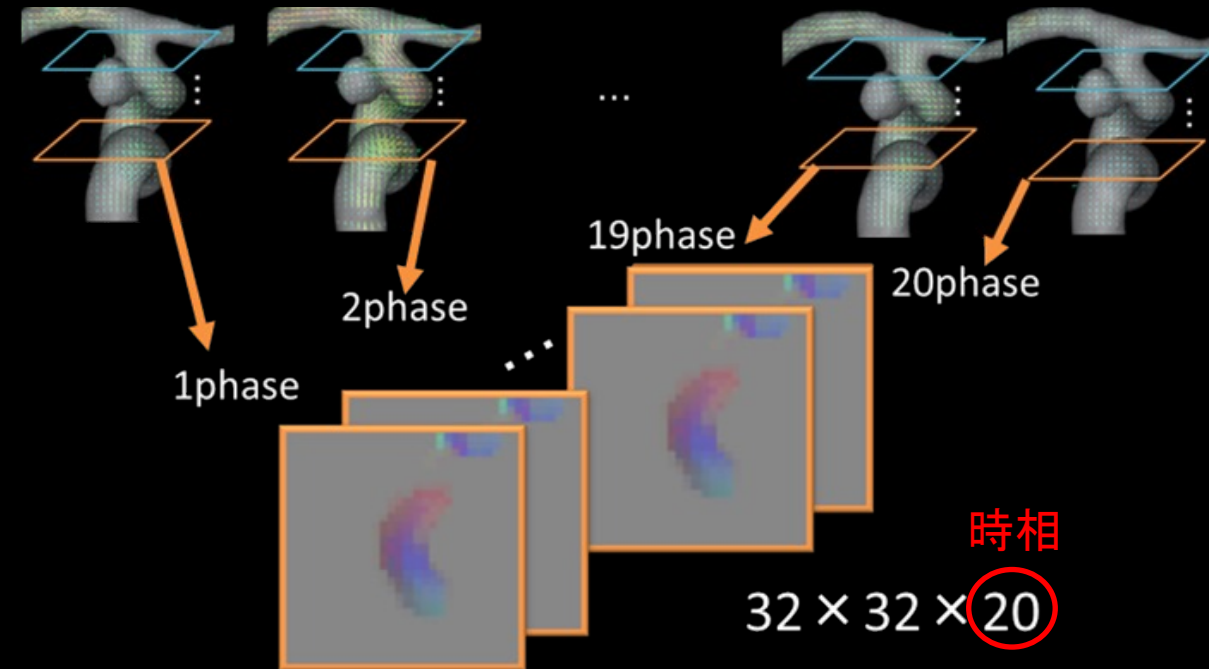
CFD3次元速度ベクトルデータ



速度3成分 ( $V_x, V_y, V_z$ ) を、RGB成分として作成

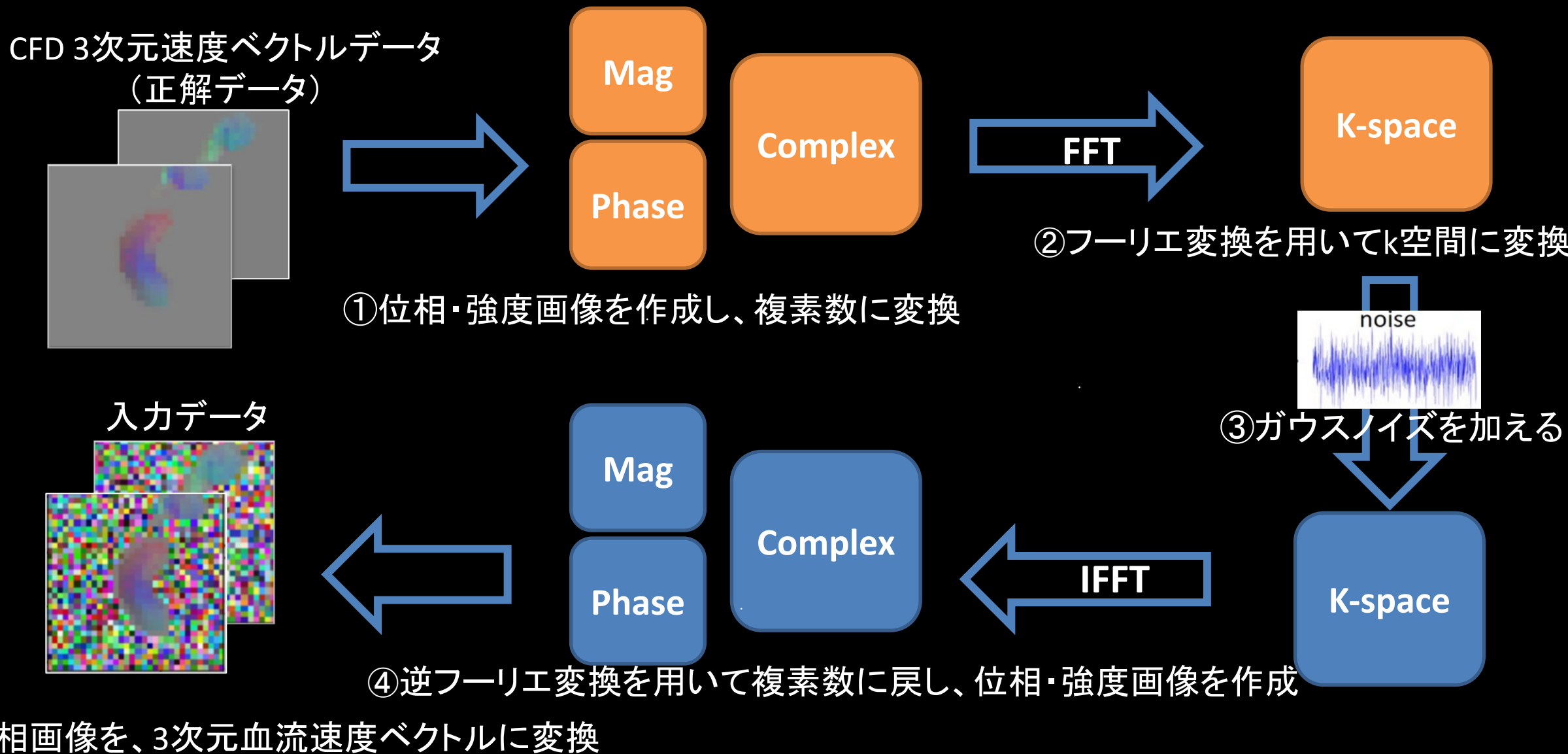
ランダムに選択した血管部分を中心とし、「 $32 \times 32$ 」の大きさ  
収縮期・拡張期を含む4時相分の全てのスライスを使用

## 3次元ノイズ低減深層モデルの正解データ



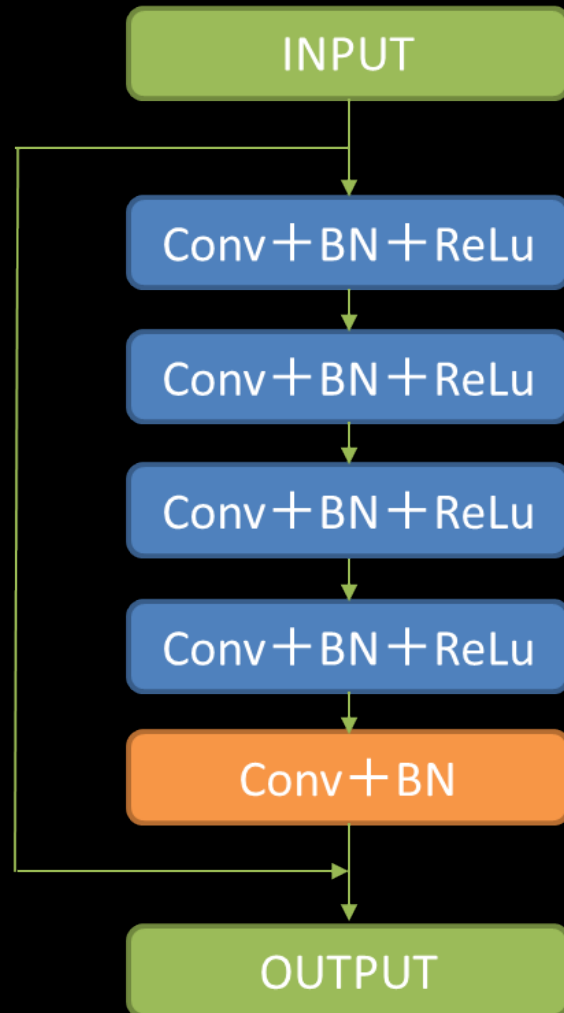
全20時相を並べ、「 $32 \times 32 \times 20$ 」の大きさ  
全てのスライスを使用

# 方法 教師データ(入力データ)の作成



# 方法 深層学習モデルの構造

- ノイズ除去モデルであるWin5-RB<sup>5)</sup>の構造を使用した



## 特徴

- 5層の畳み込み層で構成
- 入力層と出力層を結ぶshortcut connection
- 損失関数:MSE
- 最適化関数: Adam(学習率=0.0001)

フレームワーク:  
KerasおよびTensorFlow1.12.0

構築環境:  
スーパーコンピュータ「不老」

5) Liu P, et al. arXiv e-prints arXiv :1707.05414 (2017)

# 方法 学習モデルの精度検証

- 2種類のテストデータを用いて、2次元深層学習モデル・3次元深層学習モデルの精度検証を行った
- 対象：研究協力2施設で、4D Flow MRIが撮像された脳動脈瘤患者5症例のCFD解析結果とMRFD解析結果

CFD

血管形状と境界条件を与えて得られる、  
シミュレーション解析

MRFD

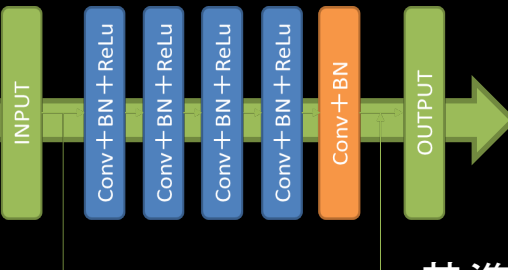
4D Flow MRIを用いた血流解析  
(4D Flow MRI由来のノイズが含まれる)

CFDを用いたテスト

学習済みモデル

(2次元 or 3次元 深層学習モデル)

CFD+  
ノイズ



Predict

基準

精度検証

CFD

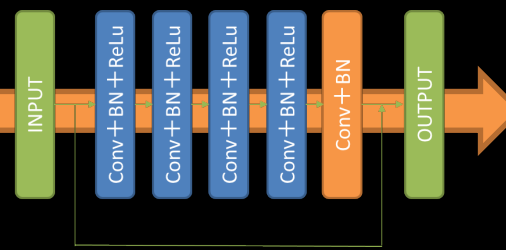
精度検証

MRFDを用いたテスト

学習済みモデル

(2次元 or 3次元 深層学習モデル)

MRFD



Predict

比較検討

# 方法 学習モデルの精度検証

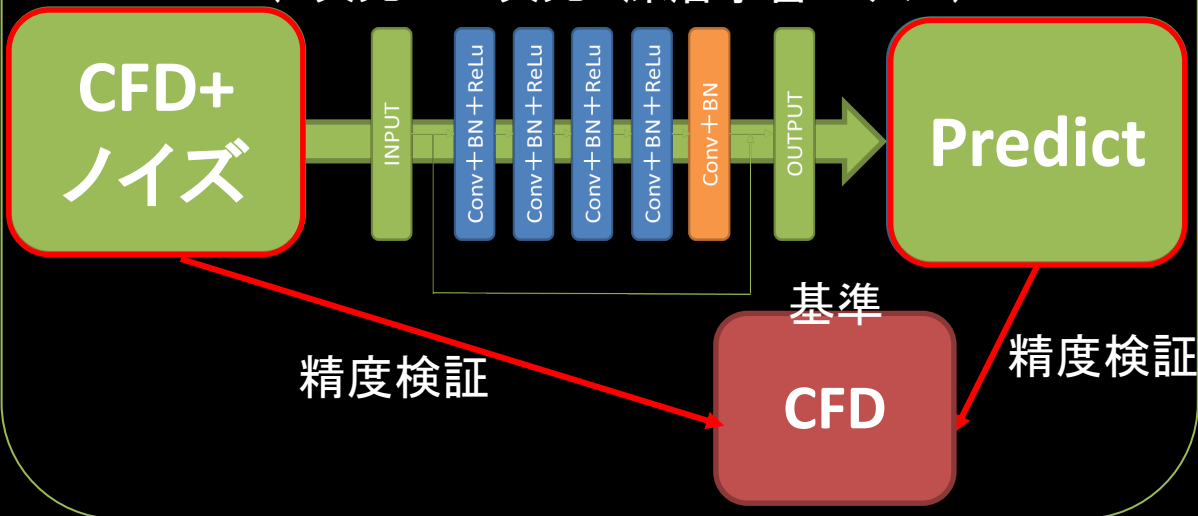
- 2種類のテストデータを用いて、2次元深層学習モデル・3次元深層学習モデルの精度検証を行った
- 対象：研究協力2施設で、4D Flow MRIが撮像された脳動脈瘤患者5症例のCFD解析結果とMRFD解析結果

CFD

血管形状と境界条件を与えて得られる、  
シミュレーション解析

CFDを用いたテスト

学習済みモデル  
(2次元 or 3次元 深層学習モデル)

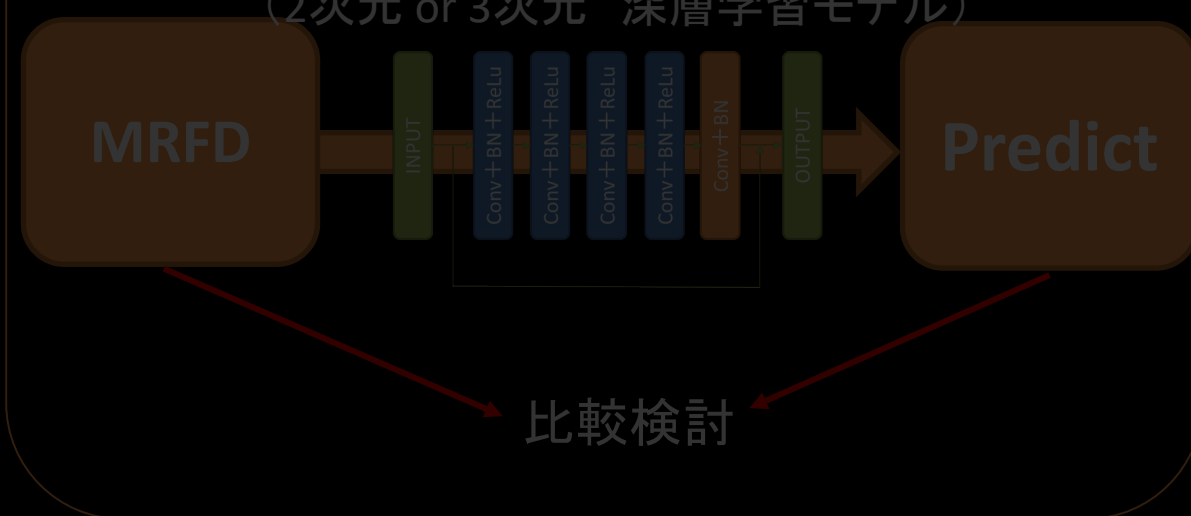


MRFD

4D Flow MRIを用いた血流解析  
(4D Flow MRI由来のノイズが含まれる)

MRFDを用いたテスト

学習済みモデル  
(2次元 or 3次元 深層学習モデル)



# 結果 CFDを用いたテスト(定性評価)

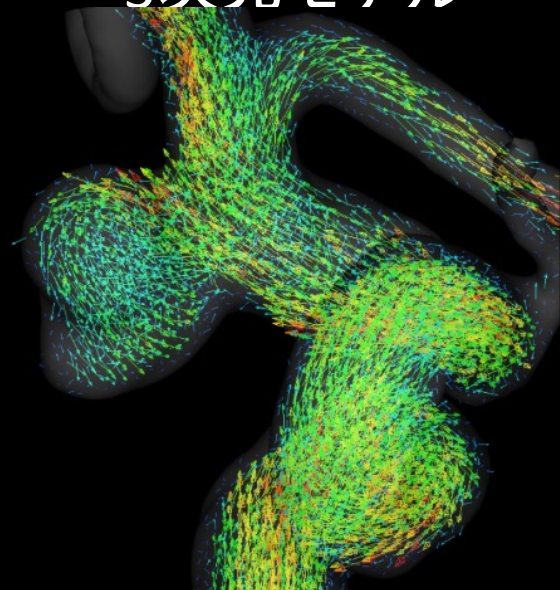
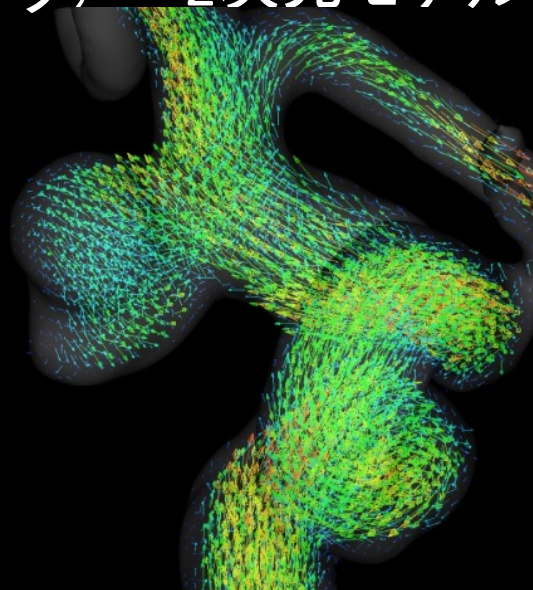
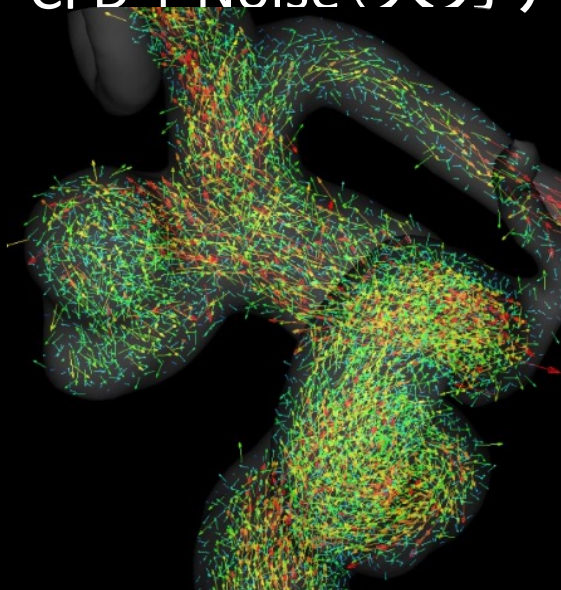
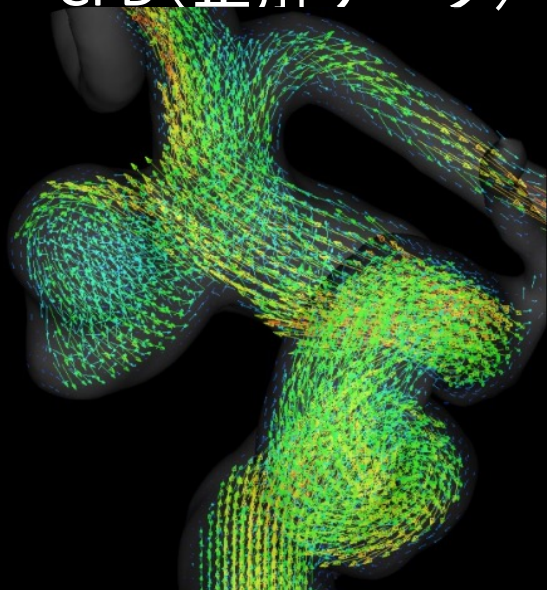
CFD(正解データ)

CFD+Noise(入力データ)

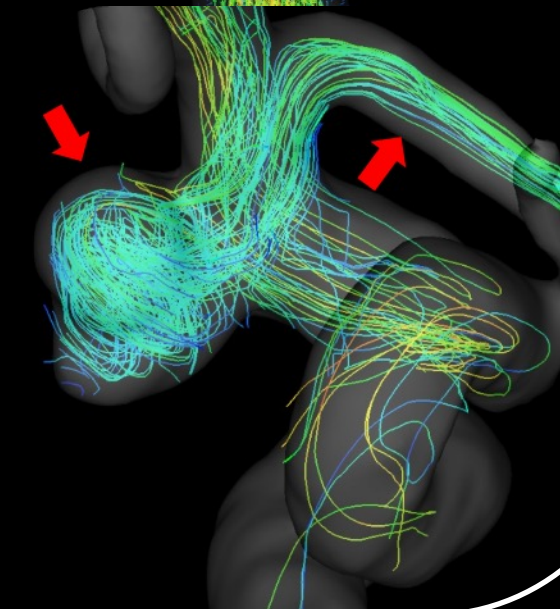
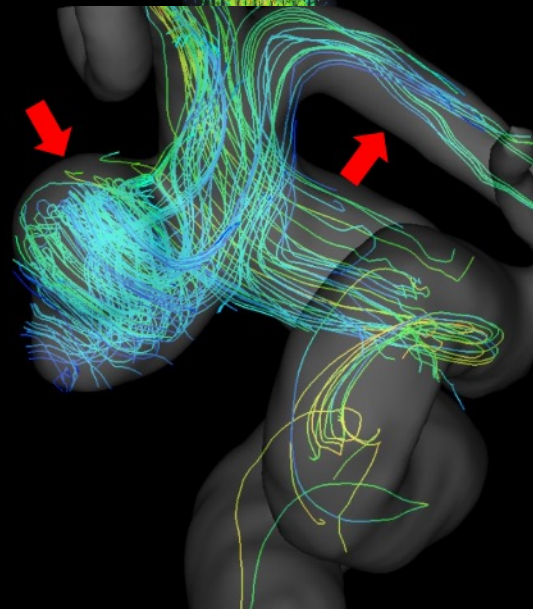
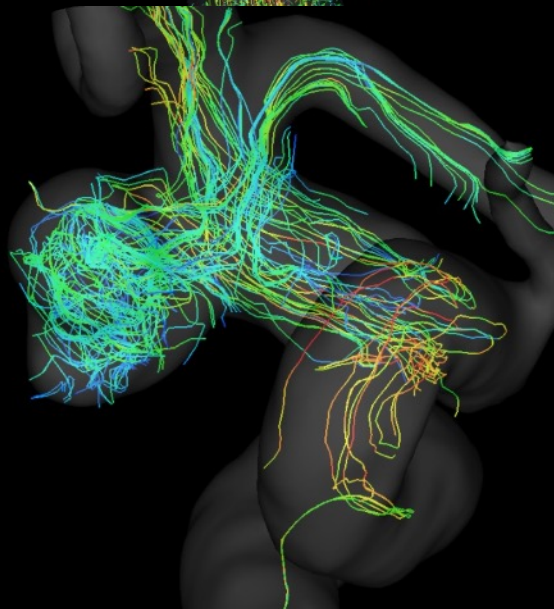
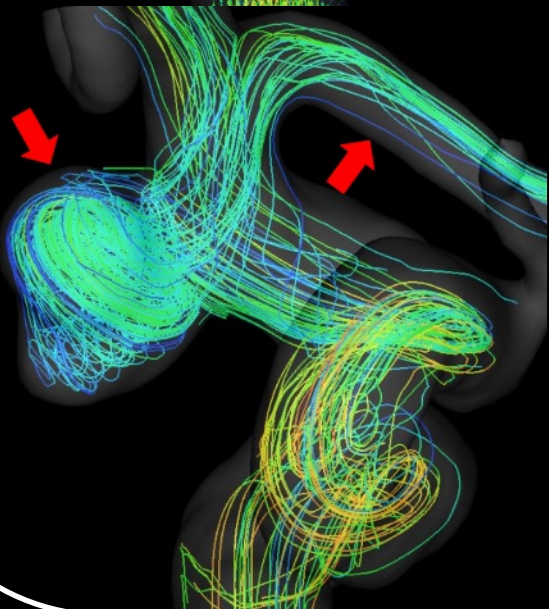
2次元モデル

3次元モデル

三次元ベクトル図



流線図

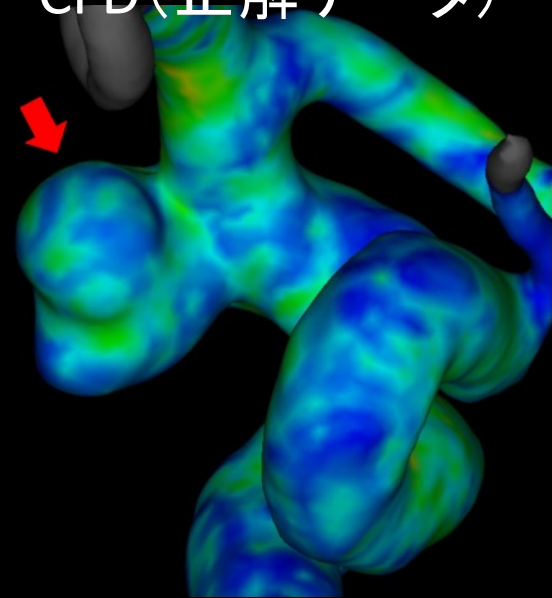


# 結果 CFDを用いたテスト

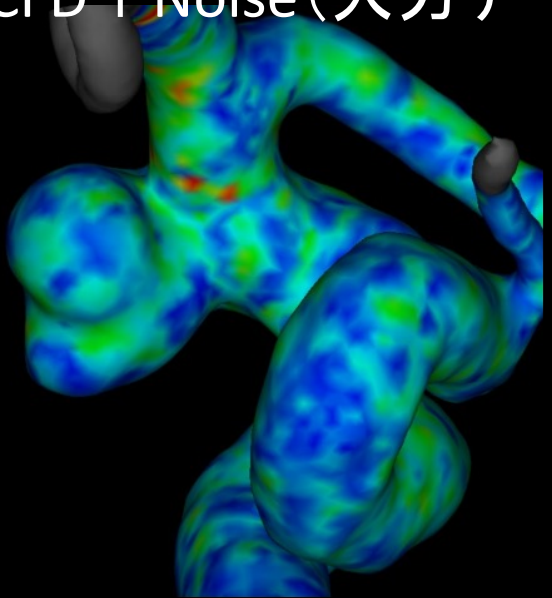
期

WS S分布 (収縮)

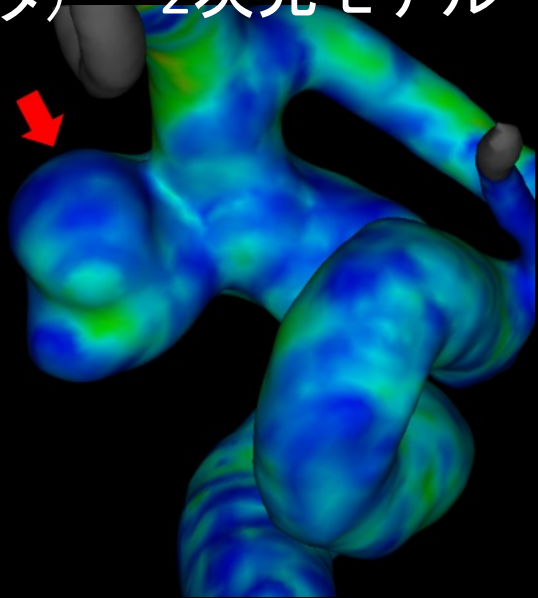
CFD (正解データ)



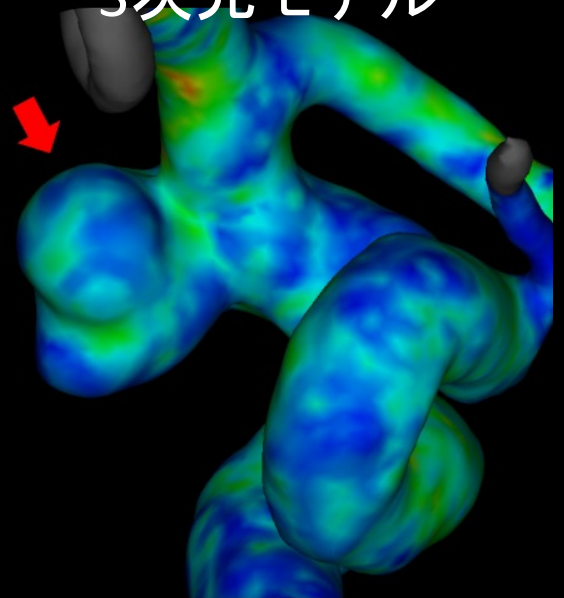
CFD + Noise (入力データ)



2次元モデル

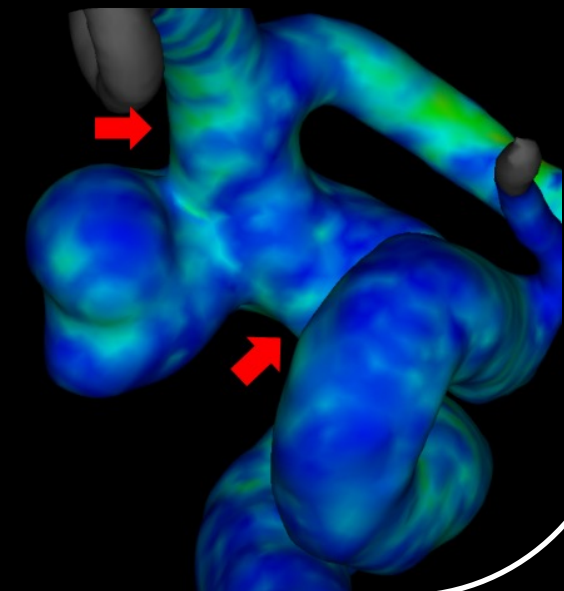
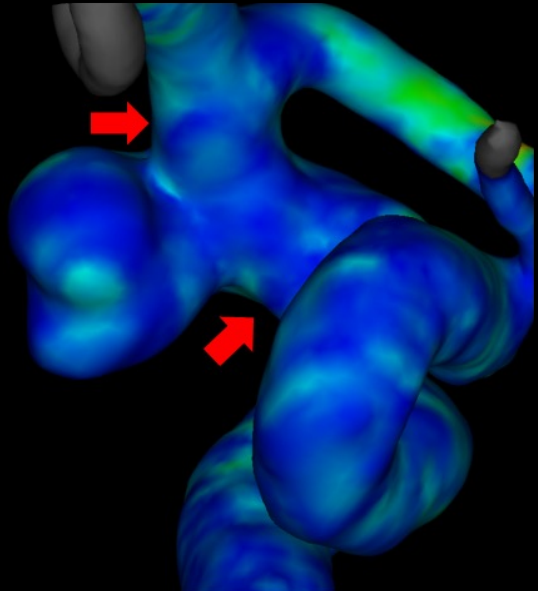
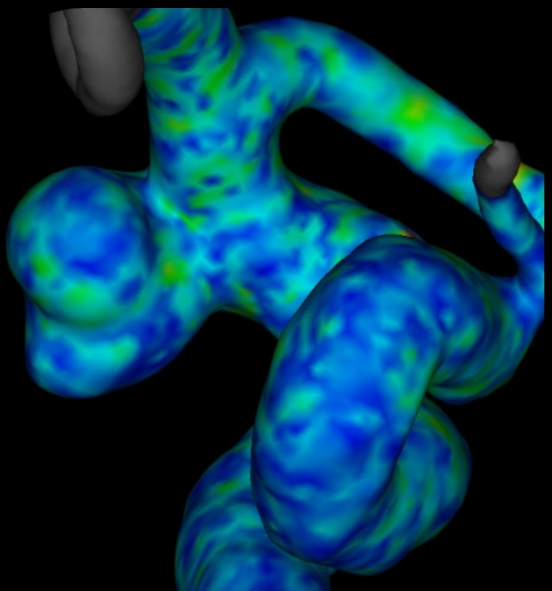
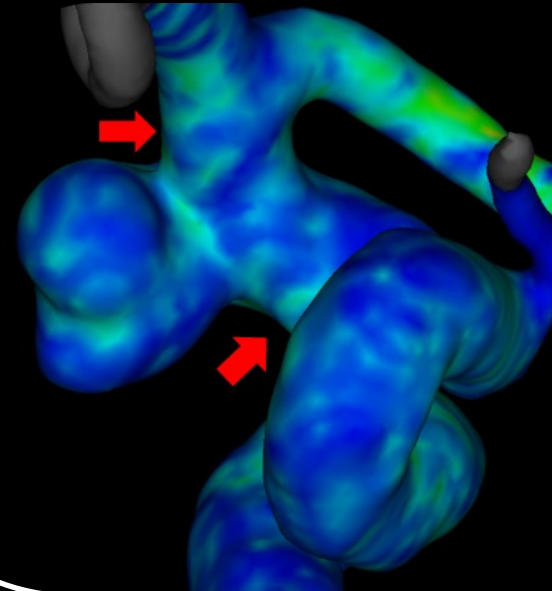


3次元モデル



期

WS S分布 (拡張)





# 方法 学習モデルの精度検証

- 2種類のテストデータを用いて、2次元深層学習モデル・3次元深層学習モデルの精度検証を行った
- 対象 : 研究協力2施設で、4D Flow MRIが撮像された脳動脈瘤患者5症例のCFD解析結果とMRFD解析結果

CFD

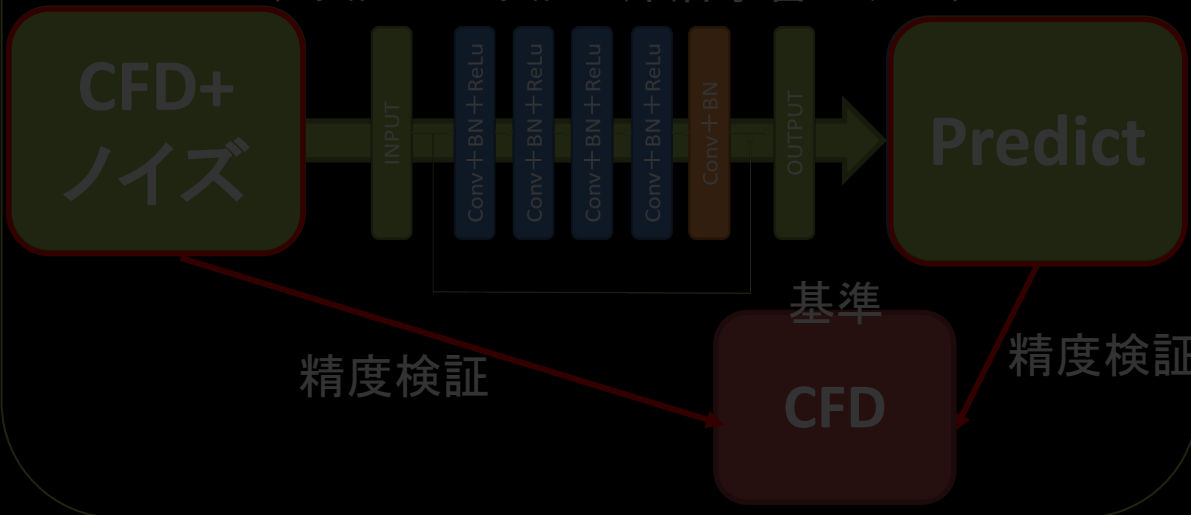
血管形状と境界条件を与えて得られる、  
シミュレーション解析

MRFD

4D Flow MRIを用いた血流解析  
(4D Flow MRI由来のノイズが含まれる)

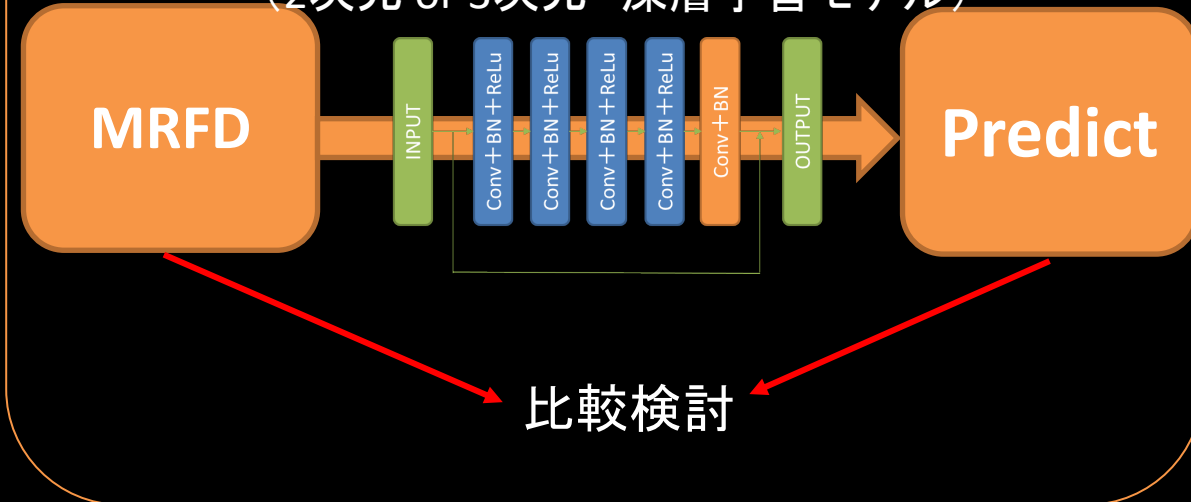
CFDを用いたテスト

学習済みモデル  
(2次元 or 3次元 深層学習モデル)



MRFDを用いたテスト

学習済みモデル  
(2次元 or 3次元 深層学習モデル)



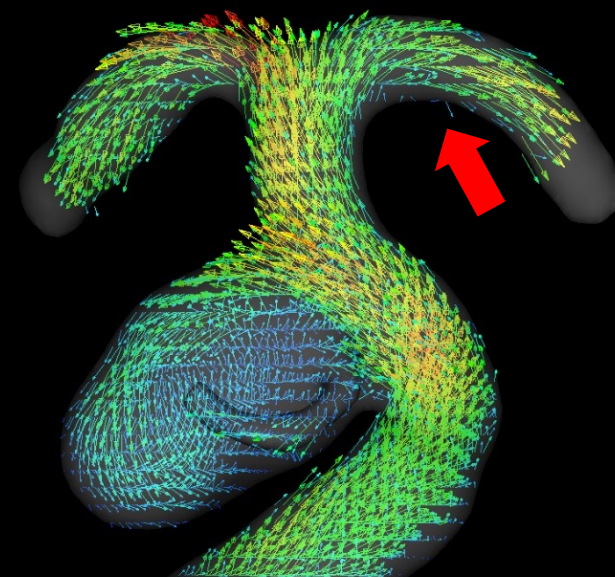
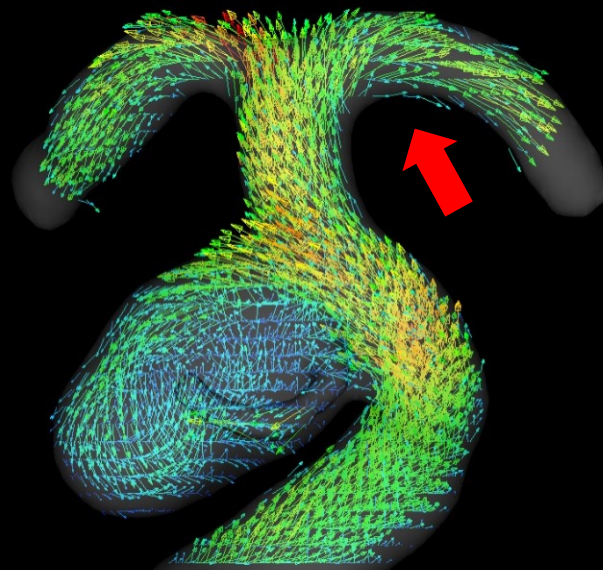
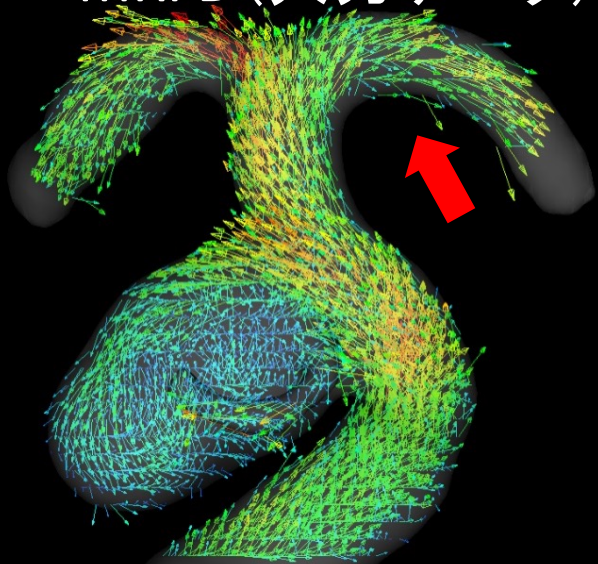
# 結果 MRFDを用いたテスト(定性評価)

MRFD(入力データ)

2次元モデル

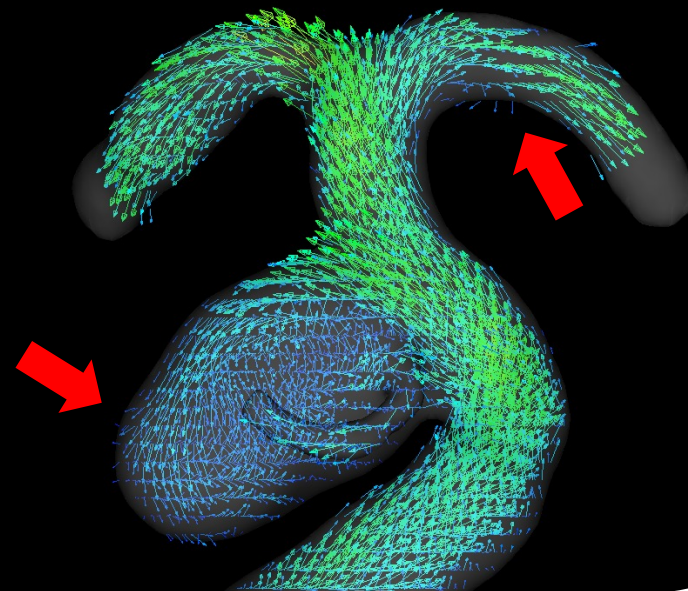
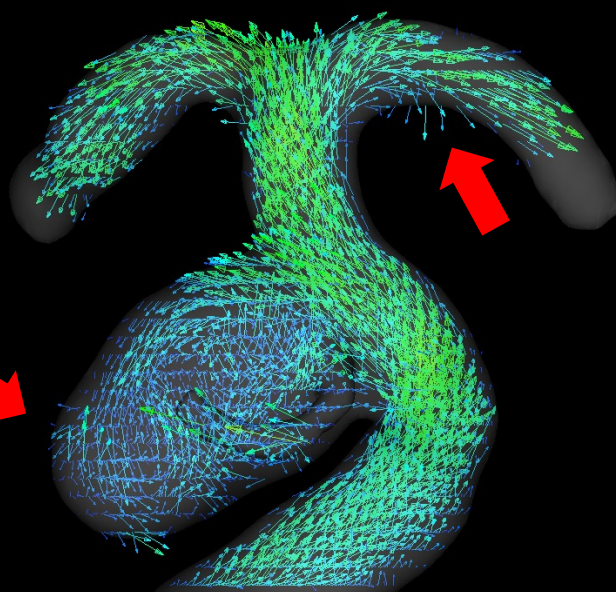
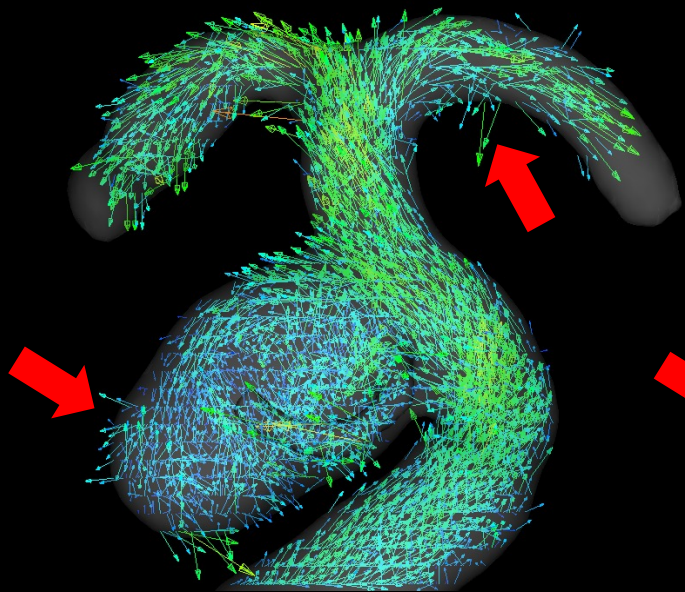
3次元モデル

収縮期



三次元ベクトル図

拡張期



# 結果 MRFDを用いたテスト(定性評価)

MRFD(入力データ)

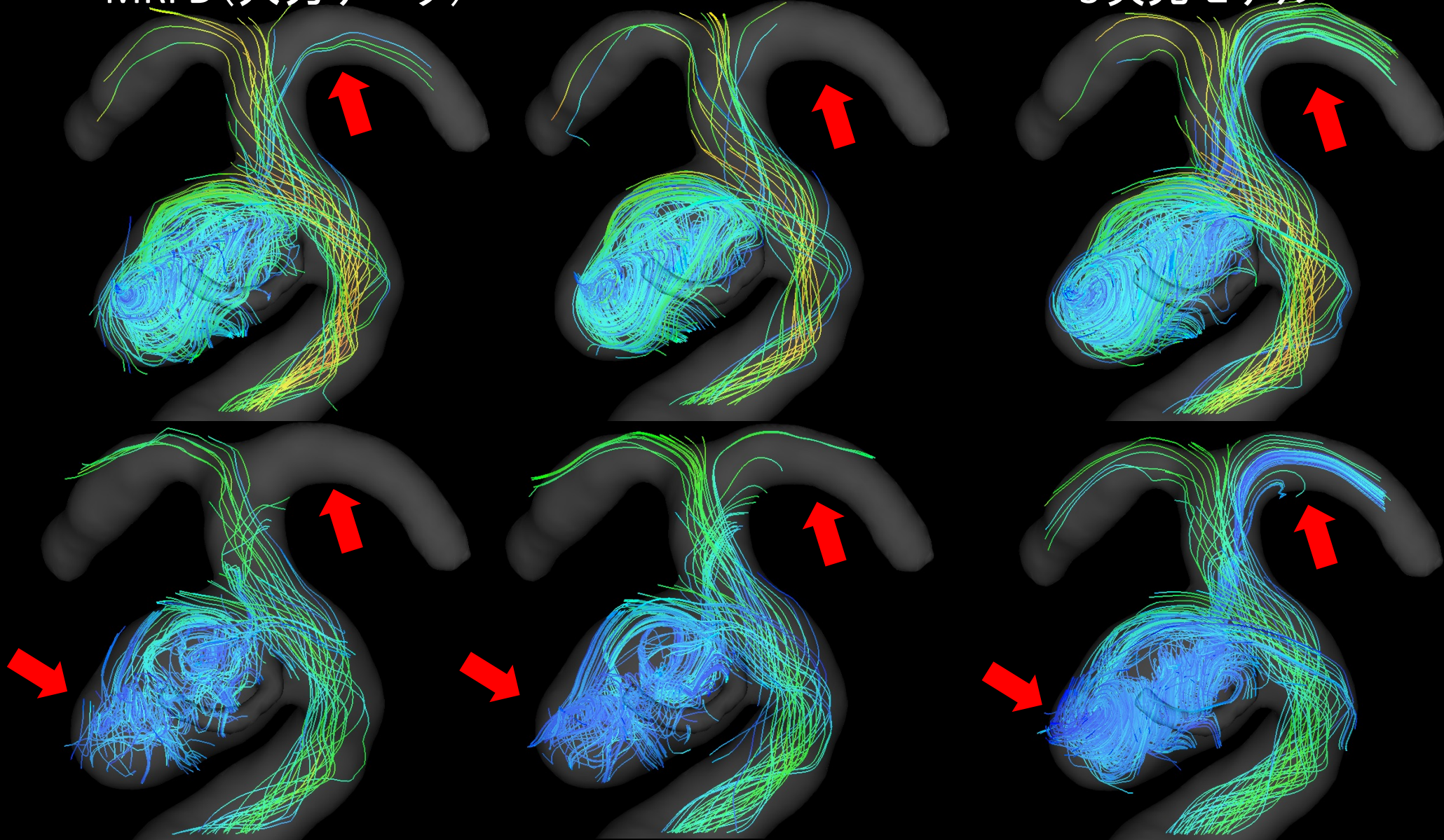
2次元モデル

3次元モデル

収縮期

三次元ベクトル図

拡張期



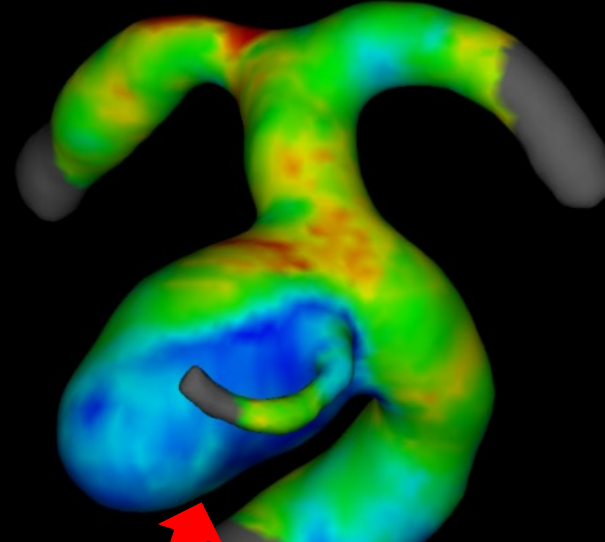
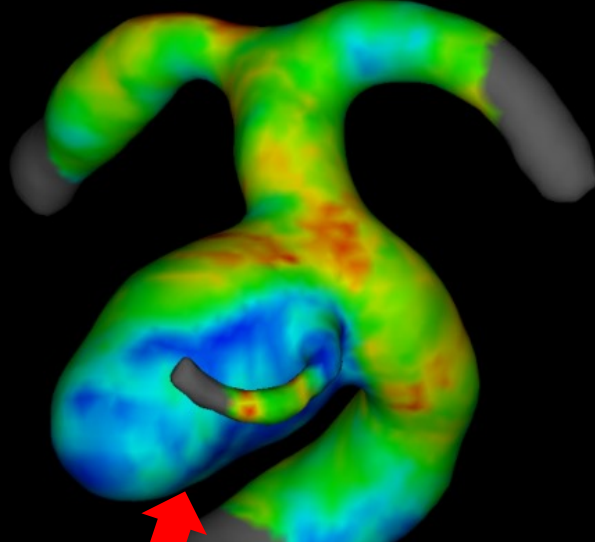
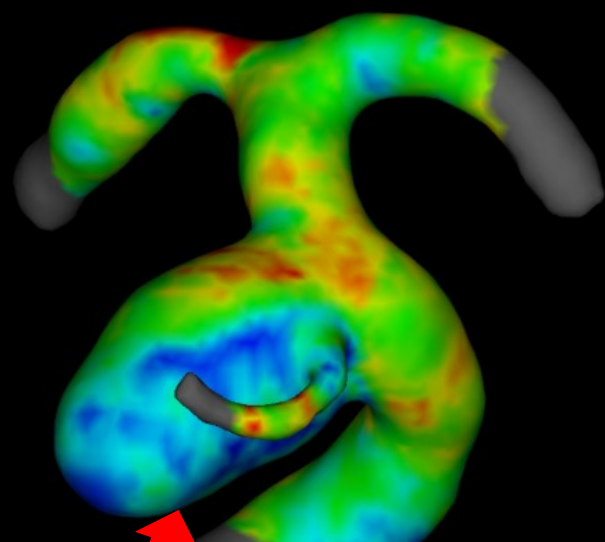
# 結果 MRFDを用いたテスト(定性評価)

MRFD(入力データ)

2次元モデル

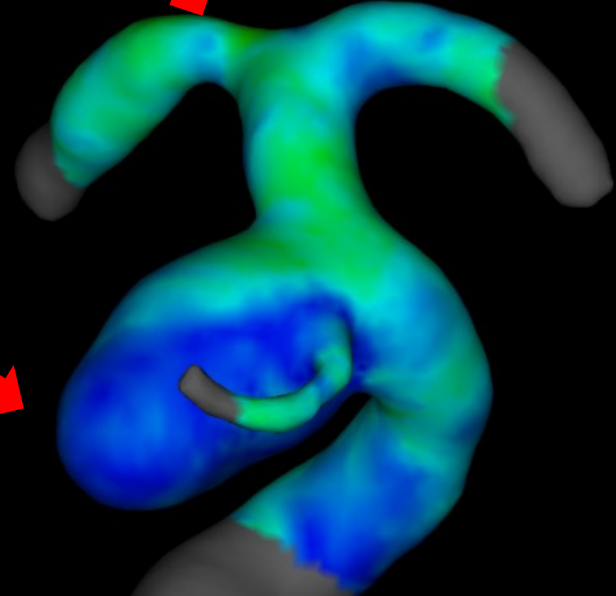
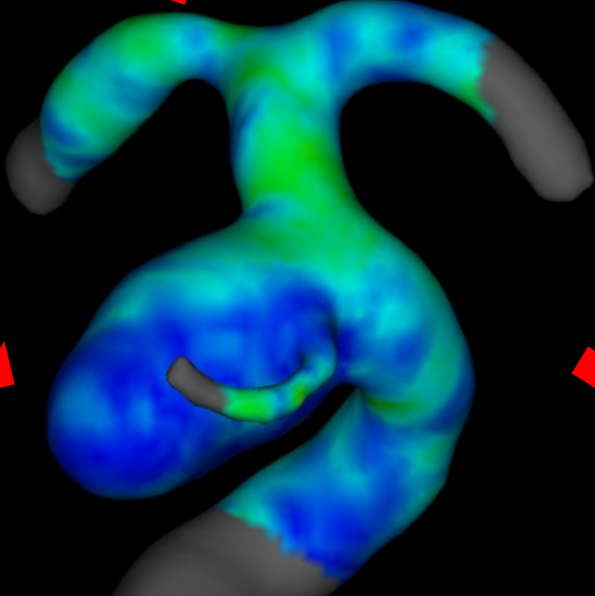
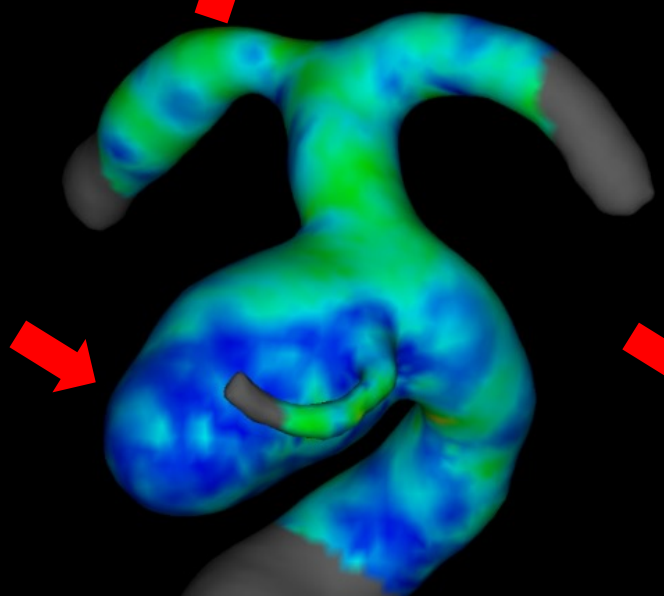
3次元モデル

収縮期



WSS分布図

拡張期



# まとめ

- 自分の興味に任せて研究を行って来た結果をお示ししましたが、様々な関係者の皆様、機械やソフトとの出会いに恵まれ、ある程度の結果を出せたと思います。
- 私の夢の実現に向けて協力頂いた、研究室に所属していた学生の皆さんに感謝したいと思います。





# 謝辞

## 研究にご協力頂きました皆様に感謝申し上げます

私の研究室に所属した全ての学生さん

脳とこころの研究センターの関係者の皆様

金子 昌生 先生(浜松医大)

真野 勇 先生(浜松医大)

阪原 晴海 先生(浜松医大)

Michael Markl先生(スタンフォード、ノースウェスタン)

竹原 康雄 先生(浜松医大、名大)

寺田 理希 先生(磐田市立)

永澤 清 様(GE)

平野 勝也 様(GE)

野崎 敦 様(GE)

竹田 浩康 先生(浜松医大)

中井 敏晴 先生(長寿研)

西野 耕一 先生(横浜国立大学)

武田 伸一郎 様(フローテック)

大西 有希 先生(東工大)

福山 篤司 先生(名大、日本医療)

田ノ井 千春 先生(磐田市立)

内藤 丈裕 先生(磐田市立)

平松 久弥 先生(浜松医大)

難波 宏樹 先生(浜松医大)

泉 孝嗣 先生(名大)

若林 俊彦 先生(名大)

池田 充 先生(名大)

長縄 慎二 先生(名大)

福永 雅喜 先生(生理研)

定藤 規弘 先生(生理研)

小森 芳秋 様(シーメンス)

(株)アールテック

JST

ツインバード

日本ゼオン

株式会社タイショー

GE ヘルスケア

シーメンスヘルスケア

(括弧内は 当時のご所属の略称等)