

安全性における主要評価項目である投与開始後36時間以内の症候性頭蓋内出血の発現率は5.8% (6例)であり、事前に定めた評価の判断基準値9.6%を下回っていた。症候性頭蓋内出血を起こした6例のうち2例は出血性梗塞、4例は血腫で、うち3例に正中線偏位が認められた。出血性梗塞の1例と正中線偏位を伴った血腫の1例が死亡した。虚血性脳血管障害発症後90日までの死亡は10例であり、死亡率は9.7%であった。3日後までに4例が血管障害で死亡し、うち1例は0日後に脳内出血、その他3例は脳虚血により死亡した。ほか6例の死亡は11日後から87日後の間に起こった。本試験の死亡率は、公表論文のメタアナリシスにおける10~17%、またはNINDS試験におけるプラセボ群の21%より低値であった。これらの結果より、発症後3時間以内の虚血性脳血管障害患者に対しアルテプラナーゼ0.6mg/kgを投与した場合、3か月後の転帰および投与開始後36時間以内の症候性頭蓋内出血の発現率は海外での0.9mg/kg投与における公表論文と同程度であり、日本ではアルテプラナーゼ0.6mg/kgの使用で北米や欧州での報告と同様の有効性、安全性が得られると結論された。

血栓溶解療法を踏まえた 急性期虚血性脳血管障害の治療戦略

欧米ではアルテプラナーゼ静脈内投与方法の実際の臨床現場での検討も進み、適応対象が発症3時間以内であるため、この治療法を受ける患者は脳梗塞全体の10%にも満たないことが明らかにされている⁹⁾。本邦においても発症3時間以内のrt-PA治療ガイドラインの選択基準を満たす症例は脳梗塞全体の7%と報告されている¹⁰⁾。この率を上げるべく、患者および一般医家の教育、救急システムの改善を図ることが重要である。欧米では、脳卒中を“ブレイン・アタック (brain attack)”と呼び、救急搬送体制と専門施設の整備、市民啓蒙活動などのキャンペーンが行われ¹¹⁾、最近では15%まで適応例が増加している地域も出てきているようである。最近では、発症後3時間というtherapeutic time windowを超えて、血栓溶解療法の適応を拡大できないかということに注目が集まっている。ECASS-I試験、ECASS-II

試験、ATLANTIS試験を加えたメタアナリシスでは、rt-PA経静脈的血栓溶解療法は発症後3時間を超え、発症4時間半までは有用である可能性が示されている¹²⁾。拡散強調MRI (diffusion-weighted image)ではより早期に、よりの確に虚血病巣が描出されるので、血栓溶解療法の適応例を選別するのに有効ではないかという意見がある¹³⁾。しかし、一部の变化は可逆性のこともあるので、CTで示される早期CT徴候とまったく同義ではなく、今後アルテプラナーゼ治療における拡散強調MRIの示す早期虚血病変の意義が検討される必要がある。拡散強調MRIと灌流MRI (perfusion-weighted image)を併用して、虚血にさらされているがいまだ傷害されていない(diffusion-perfusion mismatch)領域を描出しようという手法を用いて、発症3~9時間の脳梗塞に対するMRI診断基準を用いたデスマテプラナーゼ単回静注法の第2相臨床試験の結果は、そのような手法が可能であることを示している¹⁴⁾。もう一つの改良は血栓溶解の効率を高めようとする工夫である。血栓溶解療法の静注法と動注法の組み合わせ¹⁵⁾、経カテーテル的血管形成術と血栓溶解療法の組み合わせ¹⁶⁾、さらにはrt-PA療法と神経細胞保護薬との併用療法¹⁷⁾などが試みられている。今後も安全に適応例を拡大する方向で研究が進められると考えられる。

一方、臨床現場では選択基準に違反する症例に対してもアルテプラナーゼによる治療が行われているのが現状であり、大規模調査では、選択基準違反率は全体の30~50%にもものぼると報告されている⁹⁾¹⁵⁾。選択基準に違反した症例にrt-PA治療を実施すると出血性合併症が増加する危険性が指摘されている¹²⁾¹⁸⁾。また、アルテプラナーゼによる治療の経験が少ない施設で死亡率が高いことも報告されている¹⁹⁾。急性期における的確な診断と患者選択、治療指針の遵守が副作用を減らす重要なポイントである。とくに出血性副作用の危険因子、とくに早期CT徴候、重症度を判定するためのNIH stroke scale、凝固系に関して十分な知識や技量が要求される。安全性・有効性の向上のためには、虚血性脳血管障害と血栓溶解療法に対して経験豊かな施設に患者を集中させるようなシステムを構築することが必要

かもしれないし、逆に、広く適応させるためにはある程度幅広い医療施設を活用しなくてはならない。アルテプラゼの導入は、わが国における脳卒中に対する救急医療システムがどのようにあるべきかの問題をまさに突きつけてきているわけであり、場合によってはドラスティックな変化が必要となるかもしれない。現在、日本脳卒中学会がリードして、全国規模で、専門医級の医師を対象にアルテプラゼの適正使用に関するセミナーが行われている。また、製薬企業による市販後調査によって、臨床現場での安全性や有効性の確認が行われることになっている。このような運動や調査は安全で効果的な治療を担保するためには必要であろうが、今後も継続的に、専門医、一般医家、救急隊、さらには市民に対する活動、さらには医療システムまで踏み込んだ調査研究も行っていくことが重要であろう。

おわりに

アルテプラゼによる治療は、血栓の拡大を防ぐ、虚血の拡大を防ぐ、虚血による脳傷害を防ぐといった間接的でやや消極的な治療法とは異なり、虚血をなくすことをめざす直撃的な治療法である。効果は大きさとはうらはらに危険も伴う。外科手術に近いハードな治療である。安全性および有効性を上げ、また適応率を上げるためには、担当医がそのような意志をもち、自らの知識と技量を高め、さらに院内、院外の救急システムを最適化する積極的な努力がいる。治療方針決定に際しては、インフォームド・コンセントがこれまで以上に重要である。

文 献

- 1) Adams HP Jr, Brodt TG, Furlan AJ, et al. Guidelines for Thrombolytic Therapy for Acute Stroke : a Supplement to the Guidelines for the Management of Patients with Acute Ischemic Stroke. A statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1996 ; 27 : 1711.
- 2) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1581.
- 3) Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study : a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA* 1999 ; 282 : 2003.
- 4) 森 悦朗. 血栓溶解療法の現状と展望. *脳神経外科* 2003 ; 31 : 249.
- 5) Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. *Neurology* 1992 ; 42 : 976.
- 6) Yamaguchi T, Hayakawa T, Kikuchi H, et al. Intravenous tissue plasminogen activator ameliorates the outcome of hyperacute embolic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1993 ; 3 : 269.
- 7) 山口武典. わが国の脳卒中診療の現状と21世紀の展望. *脳卒中* 2001 ; 23 : 261.
- 8) Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al. Alteplase at 0.6mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset : Japan Alteplase Clinical Trial. In submission 2006.
- 9) Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE, et al. Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke : the Cleveland area experience. *JAMA* 2000 ; 283 : 1151.
- 10) Yoneda Y, Mori E, Uehara T, et al. Referral and care for acute ischemic stroke in a Japanese tertiary emergency hospital. *Eur J Neurol* 2001 ; 8 : 483.
- 11) Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment : pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004 ; 363 : 768.
- 12) Heuschmann PU, Berger K, Misselwitz B, et al. Frequency of thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke and the risk of in-hospital mortality : the German Stroke Registers Study Group. *Stroke* 2003 ; 34 : 1106.
- 13) Fiebich JB, Schellinger PD, Jansen O, et al. CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order : diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the di-

- agnosis of hyperacute ischemic stroke. *Stroke* 2002 ; 33 : 2206.
- 14) Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, et al. The desmoteplase in acute ischemic stroke trial (DIAS) : a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005 ; 36 : 66.
- 15) Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA, et al. Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke : Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. *Stroke* 1999 ; 30 : 2598.
- 16) Ueda T, Sakaki S, Nochide I, et al. Angioplasty after intra-arterial thrombolysis for acute occlusion of intracranial arteries. *Stroke* 1998 ; 29 : 2568.
- 17) Albers GW, Bates VE, Clark WM, et al. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke : the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* 2000 ; 283 : 1145.
- 18) Graham GD. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice : a meta-analysis of safety data. *Stroke* 2003 ; 34 : 2847.
- 19) Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Roether J, et al. Predictors of in-hospital mortality in patients with acute ischemic stroke treated with thrombolytic therapy. *JAMA* 2004 ; 292 : 1831.

* * *

Trigeminal neuralgia due to pontine infarction

Osamu Iizuka, MD; Yoshiyuki Hosokai, BS; and Etsuro Mori, MD, Sendai, Japan

An 85-year-old man with diabetes mellitus suddenly developed dysesthesia over the left side of the face, which persisted for a few months and then disappeared. Two years later, he experienced intermittent lancinating pain in the territory of the maxillary branch of the left trigeminal nerve triggered by brushing teeth and chewing. Neurologic examination disclosed slightly diminished superficial sensation in the territory of the maxillary branch of the left trigeminal nerve. MRI revealed a tiny wedge-shaped lesion in the pontine base consistent with an old infarction, which has affected the intramedullary portion of the left trigeminal root (figure). Pontine infarction is believed to cause trigeminal neuralgia,^{1,2} and this case documents a clear relationship between the trigeminal root entry zone lesion and trigeminal neuralgia.

Copyright © 2006 by AAN Enterprises, Inc.

Disclosure: The authors report no conflicts of interest.

Address correspondence and reprint requests to Dr. Osamu Iizuka, Department of Behavioral Neurology and Cognitive Neuroscience, Tohoku University Graduate School of Medicine, 2-1, Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980-8575, Japan; e-mail: oiizuka@mail.tains.tohoku.ac.jp

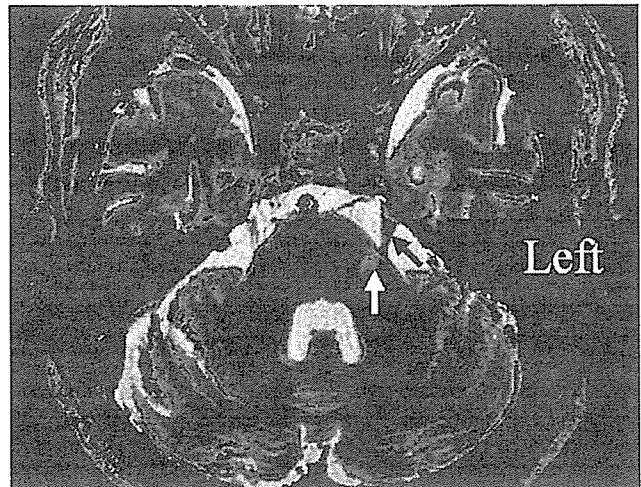


Figure. T2-weighted MRI superimposed on a three-dimensional constructive interference in the steady state image revealing a tiny wedge-shaped lesion in the pontine base consistent with an old infarction (white arrow), which has affected the intramedullary portion of the left trigeminal root. Black arrow indicates the left trigeminal nerve.

1. Balestrino M, Leandri M. Trigeminal neuralgia in pontine ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:297-298.
2. Kim JS, Kang JH, Lee MC. Trigeminal neuralgia after pontine infarction. *Neurology* 1998;51:1511-1512.

第3回北海道ブレインアタックフォーラム

急性期脳梗塞の画像診断：CTを中心に

佐々木真理*

要旨：拡散強調画像によって急性期脳梗塞の検出能は大幅に向上したが、血栓溶解療法における意義は十分に確立していない。頭部単純CTの果たす役割は大きいですが、撮影法・表示法や判定法を吟味し、初期虚血変化の診断能向上を図る必要がある。CT灌流画像はMR灌流画像に比し定量性など利点が多いが、検査被曝の低減や解析結果の信頼性向上が急務である。CTもしくはMRI単独で迅速に必要な情報を取得することが理想だが、現時点では両者とも課題が多い。

Key words：急性期脳梗塞，頭部単純CT，early CT signs，CT灌流画像，マルチスライスCT

はじめに

MRI、とりわけ拡散強調画像（diffusion-weighted image: DWI）の出現によって急性期脳梗塞の画像診断は飛躍的進歩を遂げた。DWIと灌流強調画像（perfusion-weighted image: PWI）を主軸とした複合的MRI検査は広く受け入れられ、多くの施設で用いられている。しかしながら、MRI全盛の現在においても、血栓溶解療法（薬事未認可）の治療適応基準のスタンダードは未だ頭部CTとされている^{1,2)}。これは主にMRIのavailabilityの低さと科学的根拠の不足に起因すると思われる。本稿では、急性期脳梗塞のCT診断についてMRIと比較しながら解説することで、両者の特徴を明らかにするとともに、今後の検査戦略のありかたを考えていきたい。

頭部単純CT

血栓溶解療法の適応決定において頭部単純CTは重要な役割を果たしている。CTでは、出血性病変の否定の他、初期虚血変化（early CT signs）の判定が重要である³⁾。Early CT signsは、レンズ核の不明瞭化、皮髄境界の不明瞭化、脳溝の狭小化を指し、患者予後や重大合併症の予測因子

であることが知られている（図1）。Early CT signsが無いかがごく軽微である場合、血栓溶解療法の適応となる^{1,2)}。MRIでは同種の基準は未だ確立していない。

前方循環系の心原性脳塞栓症では、early CT signsはDWIと同時期、同範囲に出現することが多く、T2強調画像、FLAIR画像より鋭敏である。ただし、ラクナ梗塞や後方循環系の梗塞では無力である。Early CT signsは軽微な変化なため、DWIに比べ客観性が劣る。熟練度によって診断能が異なること、判定者間格差が大きいことが知られている⁴⁾。また、画質によって描出能が大きく左右されるため、撮影条件や表示条件には細心の注意を払う必要がある³⁾。局所線溶療法のランダム化比較試験（RCT）であるMELT-Japan（MCA-embolism local fibrinolytic intervention trial）では、CTの撮影法、表示法、判定法を標準化することで、early CT signsの診断能向上を達成している（<http://melt.umin.ac.jp>）。なお、MDCTは一般に画質面で不利なため、撮影条件には特に配慮する必要があるが、最近ではMDCTならではの高画質化技術が登場しつつある。

Makoto Sasaki: CT imaging in acute stroke.

*岩手医科大学 放射線医学講座

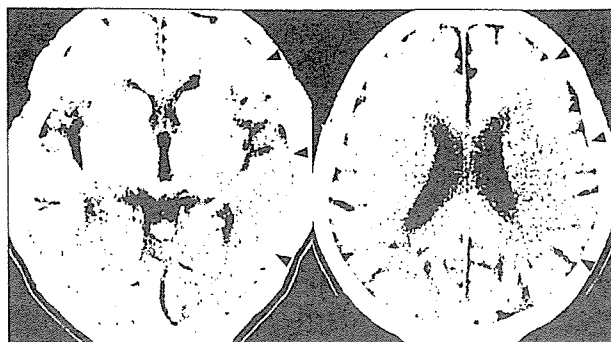


図1 頭部単純CTの初期虚血変化 (early CT signs) と ASPECTS

左中大脳動脈閉塞、発症15時間。

左島皮質の不明瞭化 (白矢頭)、皮質領域の皮髄境界の広汎な不明瞭化 (黒矢頭) を認める。本所見のみで、血栓溶解療法の適応外であること、予後が不良であることがわかる。

Early CT signsがI, M1~M6領域に認められるので、ASPECTSは3点となる。

Early CT signsの範囲判定に関する基準の中では、“中大脳動脈領域の1/3以下” (1/3 MCA rule) が有名である。これは多くのRCTなどで採用されているが、具体的な判定法は公開されておらず、客観的尺度としては問題が多いことが指摘されて

いる。より客観的なものとしてASPECTS (Arberta stroke program early CT score) がある⁵⁾。代表的な2断面において中大脳動脈領域を10区域に分けスコア化した平易なもので、読影者間一致率が高いことが知られている (図1)。

その他、頭部単純CTでは新鮮な塞栓子を高吸収領域として検出できる場合がある (hyperdense MCA sign)⁶⁾。しかし検出率が1/3程度と低く、MRIのflow void消失やFLAIRのintraarterial signalに比べ明らかに劣る。なお、出血の否定に関しては、MRI T2*強調画像でCTを代替可能であることが報告されているが⁷⁾、同時に検出される無症候性微小出血などをどのように扱っていくのかは今後の課題である。

CT灌流画像

CT灌流画像 (CT perfusion: CTP) はヨード造影剤を血管内トレーサとして用いる脳循環検査である。MDCTでは多断面撮影が可能なことと解析ソフトの性能向上によって普及しつつある。CTPはMRI PWIと原理を同じくするが、実際には異なる点も多い⁸⁾。CTPはPWIに比べ空間分解

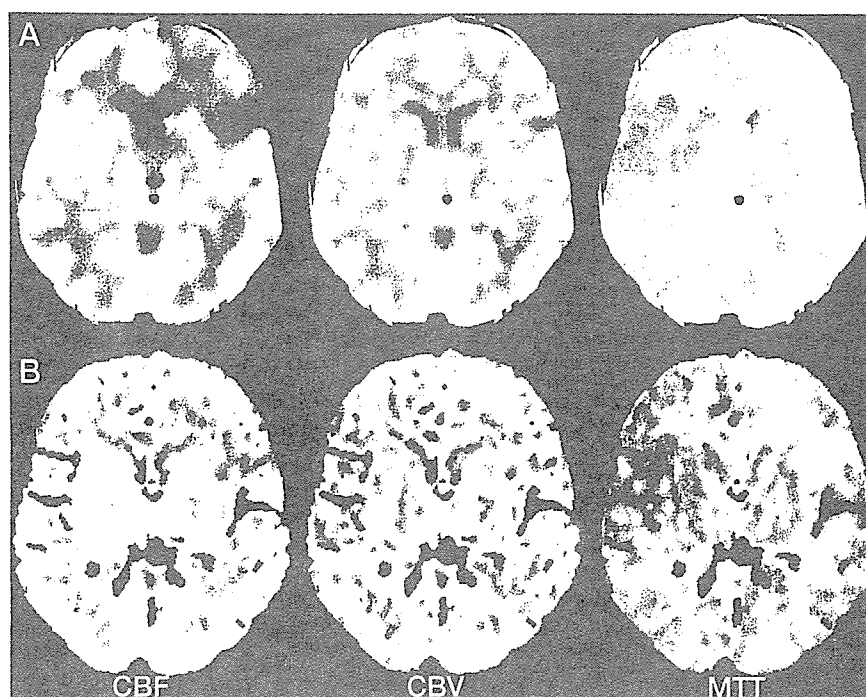


図2 急性期脳梗塞のCT灌流画像

左中大脳動脈分枝閉塞、発症3時間。

左中大脳動脈前枝領域の広汎なMTTの遅延、左前頭弁蓋部のCBFの低下を認める同一データにおいても、解析ソフトによって定量値や画質は大きく異なる (A, B)

能や造影増強効果の線形性が高く、動脈入力関数の取得も容易である。そのため、PWIでは困難な脳血流量 (cerebral blood flow: CBF) などの定量値を算出することができる。頭部単純CTに引き続き短時間で施行できる点も魅力である。一方、検査被曝が大きいこと、撮影範囲がMDCTでも20~40mmと狭いことが問題であるが、被曝に関しては種々の被曝低減技術によって通常の2~5倍程度まで減少した。

CTPの解析手法としては、PWIと異なり、deconvolution法を用いるのが一般的である。脳組織の時間濃度曲線を動脈入力関数で逆畳込演算して平均通過時間 (mean transit time: MTT) を、時間濃度曲線下面積 (area under the curve: AUC) を静脈で補正して脳血液量 (cerebral blood volume, CBV) を求め、Meierのcentral volume theoremに則り、CBVをMTTで除してCBFを求めることが多い。解析上の課題は、元画像の画質、deconvolution法の種類、ノイズ除去フィルタの種類や強さ、血管除去法の有無や種類、動脈入力関数の取得部位などによって解析結果が大きく変動する点である^{8,9)}。現時点では装置間・施設間の差異はあまりに大きく、同一環境における安定性も低いため、普遍的な指標とはなりがたい (図2)。ただし、国内でCTPの標準化作業が進行しており、既に一定の成果を挙げつつある (<http://ctp.umin.jp>)。近い将来安定した脳循環検査技術となることが期待される。なお、PWIでも従来AUCや重心法MTTといった定性解析に替わり、deconvolution法による定量解析が試みられつつあるが、CTPの解析上の問題点は全てPWIにも当てはまることを忘れてはならない。

急性期脳虚血の重症度は残存CBFと虚血の持続時間に依存する。CBFが一定以下に低下すると脳組織は可逆的な酸素代謝障害 (ischemic penumbra) に陥り、低下の程度に応じて刻一刻と非可逆的な虚血、即ち梗塞に移行する¹⁰⁾。梗塞に陥った組織は血栓溶解療法などによる血行再開通によって救済できないばかりか、むしろ症候性出血などの重大合併症を引き起こす危険が増加する。従って、脳循環検査によって虚血の重症度を判定することで、患者予後向上に寄与できる可能性がある。とりわけ、血栓溶解療法の有効性が証

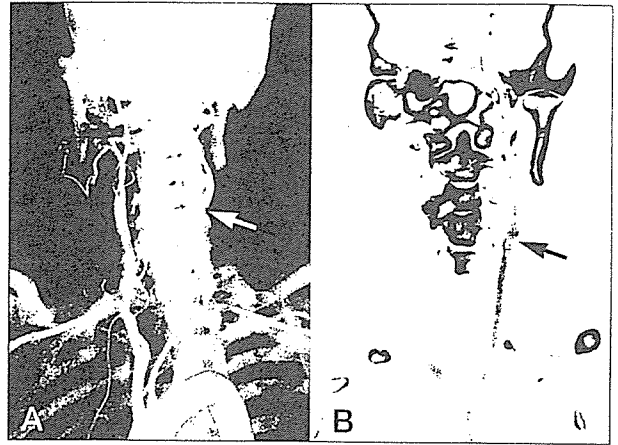


図3 64列MDCTによる頭部血管CTA

左内頸動脈狭窄、撮影時間8秒。A: volume rendering, B: curved planar reconstruction (白黒反転)。大動脈弓から頭蓋内血管までの良好な画像が得られている。短時間で撮影が終了しているため、静脈の重なりが殆ど無い。左頸動脈分岐部に潰瘍形成を伴う狭窄を認める (矢印)。(藤田保健衛生大学放射線医学教室 片田和廣先生のご厚意による)

明されていない発症3時間以降の適応決定に役立つと考えられており、即時性の高いCTP, PWIに対する期待は大きい¹¹⁾。

虚血の重症度判定法には、Xe-CTやSPECTによる定量値、半定量値 (対側比、小脳比) があり、重大合併症や患者予後の予測因子としての意義が既に確立している¹¹⁾。一方、MRIではdiffusion-perfusion mismatchが普及しているが、penumbraとの乖離がある、閾値判定ではなく領域判定である、CBFを利用できない、灌流異常の指標にコンセンサスが得られていない、治療適応基準が確立していない、患者予後向上への寄与を示唆する科学的根拠に乏しいなど課題も多い。それに対し、CTPではCBFを容易に得ることができるため、Xe-CT, SPECTと同様の閾値による重症度判定が可能となる。また、最近ではCBV-CBF mismatch (prognostic map) といった閾値と領域の両者の情報をもつ指標も提唱されており¹²⁾、解析技術の進歩や標準化の推進によって信頼性・安定性が担保できるようになれば、近い将来標準的な検査となる可能性がある。

CTA

CTで脳血管の情報を得るには、造影剤を用い

たCTAを施行せねばならないが、実際にはCTPに引き続き短時間で検査を行うことができる。造影剤はCTPで40mL程度、CTAで60mL程度を用いればよく、総使用量は通常と変わらない。CTAでは頭蓋底や石灰化がしばしば狭窄病変判定の障害となるが、近年の画像処理法の進歩によってこれらの問題は克服されつつある。最新型の64列MDCTではCTAの画質は飛躍的に向上する。大動脈弓から頭蓋内までを0.5mm厚でほんの7～8秒でカバーできるため、静脈の重なりのない精緻な画像をえることができ、超音波検査と同等以上の頸部血管病変の評価が可能となると思われる(図3)。

おわりに

急性期脳梗塞の画像診断についてCTの最近の動向を中心に述べた。血栓溶解療法のtherapeutic time windowの極端な狭さを考慮すると、単一の検査で短時間に複合的情報が得られることが理想である。現時点では、CT、MRIのどちらか1つを施設の状況に応じて選択することが妥当と思われる。しかし、両者とも多くの課題を抱えており、まずそれらを解決していかねばならない。そのためには検査の標準化、科学的根拠の創出、ガイドラインの策定を平行して進めていく必要がある、それによって真に患者の予後向上に寄与する検査としての意義を確立できると考える。

文 献

- 1) Adams, H.P., Adams, R.J., Brott, T. et al.: Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. *Stroke* **34** : 1056 - 1083, 2003.
- 2) 脳卒中治療ガイドライン2004. 共和企画 東京 2004 (<http://www.jsts.gr.jp/jss08.html>)
- 3) 前田正幸：頭部単純CT：拡散強調画像との比較. *日磁医誌* **24** : 137 - 147, 2004.
- 4) Fiebach, J., Jansen, O., Schellinger, P. et al.: CT with diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. *Stroke* **33** : 2206 - 2210, 2002.
- 5) Barber, P.A., Demchuk, A.M., Zhang, J. et al.: Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet* **355** : 1670 - 1674, 2000.
- 6) Tomsick, T., Brott, T., Barsan, W. et al.: Prognostic value of the hyperdense middle cerebral artery sign and stroke scale score before ultra-early thrombolytic therapy. *AJNR* **17** : 79 - 85, 1996.
- 7) Kidwell, C.S., Chalela, J.A., Saver, J.L. et al.: Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* **292** : 1823 - 1830, 2004.
- 8) 工藤興亮：CT灌流画像：MR灌流画像との比較. *日磁医誌* **24** : 159 - 173, 2004.
- 9) Kudo, K., Terae, S., Katoh, C. et al.: Quantitative cerebral blood flow measurement with dynamic perfusion CT using the vascular-pixel elimination method: comparison with H₂(15)O positron emission tomography *AJNR* **24** : 419 - 426, 2003.
- 10) Johns, T.H., Morawetz, R.B., Crowell, R.M. et al.: Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg* **54** : 773 - 782, 1981.
- 11) Latchaw, R.E., Yonas, H., Hunter, G.J. et al.: Guidelines and recommendations for perfusion imaging in cerebral ischemia. *Stroke* **34** : 1084 - 1104, 2003.
- 12) Wintermark, M., Reichhart, M., Cuisenaire, O. et al.: Comparison of admission perfusion computed tomography and qualitative diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke patients. *Stroke* **33** : 2025 - 2031, 2002.

大規模試験の遂行に行政の壁

小川 彰氏

岩手医大脳神経外科教授



EBMの普及に伴い、日本人におけるエビデンスの不足が指摘されている。われわれ研究者は、臨床試験の推進に努めているが、その実施に当たっては行政上の数々の制約が足かせになっている。

3者3様の行政見解に困惑

例えば、私が主任研究者を務める多施設共同ランダム化比較試験の一つに、「MELT (MCA-Embolic Local Fibrinolytic Intervention Trial)-Japan」がある。これは厚生科学研究費による研究で、入院受療、QOLを低下させる疾患として最も多い脳梗塞を対象としている。急性期脳梗塞患者を局所線溶療法群と対照群に割り付け、同療法の有効性を検証しようとするものだ。

研究班は当初、局所線溶療法には血栓溶解薬のt-PAを使いたいと厚生労働省に申し出た。だが、同省保険局の回答は、「保険適応外の薬剤を使うのであれば、混合診療になる。入院費すべてを研究費として各施設に負担してもらおう」というものだった。そんな余裕があるはずもなく、結局、保険診療の枠内でウロキナーゼを使うことになった。

ところが、その後、同省医政局からは、「なぜ今さらウロキナーゼを用いた試験など行うのか。新たな治療薬であるt-PAを使って試験されたい」

という趣旨の公式文書を受け取った。そこで今度は同省の医薬局（現在は医薬・食品局）に出向いたところ、「現在、t-PAは脳への適応拡大の治験を行っている最中。そのため、他の用途では使わないでほしい」と言われた。こうした3者3様の意見に振り回されながら、私は何度となく厚労省内をかけずり回った。

このような理由で、わが国の大規模臨床試験は多くの場合、保険診療の枠内で行わざるを得ないのが現状だ。新薬の治験とは異なり、患者さんにはそれ相応の金銭的負担もかかる。患者さんにとって、臨床研究の対象になることに何のメリットもない。また、現場の医師はインフォームド・コンセントを取り、患者さんやご家族の納得を得るのに多大な労力を使っている。要は、現場の医師の熱意と、患者さんと医師の信頼関係だけを頼りに試験を行っているのが実情だ。症例数が集まらず大規模臨床研究が進まない理由の一つはここにある。

MELT-Japanの場合、当初、症例を3年間で200例集める予定だったが、実際には50数例（2003年末）にとどまっている。

硬直的な研究費の使用目的

臨床試験では、患者に有害事象が生じた場合の補償も欠かせないが、この損害保険料の支払いについても

矛盾がある。民間保険会社には年度初めに保険料を支払わなければならないが、国からの研究費が支払われるのは年度末であり、事実上、施設側が立て替え払いをせざるを得ない。

前年度分の研究費で翌年度4月に保険料を支払おうとしても、年度ごとに研究評価が行われるため、次年度分の支出はできない。立て替えをするにしても、研究の継続が決定した後になる。「研究費を保険料に充ててもよい」と厚労省はいうが、実質的には支払えないのである。

行政の柔軟な対応を求む

国際的に認められる大規模研究が少ないからといって、日本の医学研究レベルが欧米に比べて遅れているというわけでは決してない。米国の学会からの評価も高く、日本の研究者が発案した試験基準を用いて海外で大規模試験が行われていたりもする。しかし、わが国では少人数での試験にとどまっておき、国際的に認められる結果が出されていないことが残念でならない。

そもそも米国とは、医学研究に費やされる予算が20～30倍も違う。国の財政難は重々承知しているが、厚労省は、日本人におけるエビデンスの蓄積を推進する以上、せめて縦割り行政の弊害を取り除くなど体制を見直し、われわれの研究を支援してもらいたいと切に願っている。（談）

MELT Japan のその後

井上敬, 小笠原邦昭

INOUE Takashi, OGASAWARA Kuniaki

岩手医科大学脳神経外科

MCA-Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial Japan : MELT Japan はウロキナーゼを用い急性期局所線溶療法の有効性を評価することを目的に平成13年度より開始された。現在登録症例は48例(2003年11月10日現在)であるが、2群間で有意差は得られていない。本研究では同時にCT撮像法および読影法の標準化をおこなった。その結果、初期虚血変化判定能が有意に向上したことが読影実験で確認された。今後は画像診断が適応基準に入っている研究では、標準化は必須の手段となる可能性が考えられた。

Key Words

CT, MELT, 中大脳動脈閉塞, 標準化

はじめに

脳梗塞急性期にt-PA静脈投与をおこなうことにより、患者転帰が改善することが大規模ランダム化比較試験にて示されている。しかしいまだわが国では認可が下りていない。また局所投与が静脈投与に比べその効果にすぐれているか否かは検討されていない。

超急性期局所線溶療法多施設共同試験(MCA-Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial Japan : MELT Japan)はウロキナーゼを用い、急性期局所線溶療法の有効性を評価することを目的に平成13年度より開始された。

1 研究概要

MELT Japanは実際の症例登録は平成14年1月より開始された。対象は急性中大脳動脈閉塞による虚血性脳血管障害患者とした。選択基準は、1)血管撮影で急性中大脳動脈閉塞が確認された患者、2)発症時刻が特定可能で発症後6時間以内に局所線溶療法を開始できる患者、3)入院直後のCTでまったく変化を認めないか、病側に軽微な初期虚血変化のみを認めるもの、4)CT撮像後より2時間以内に局所線溶療法を開始できる患者、5)年齢20歳以上75歳以下、の5項目を満たすこととした。局所線溶療法群はウロキナーゼ動注をおこない、対照群は局所線溶療法(動注、静注どちらも)以外の一般的治療をおこなうこととした。エンドポイントは発症3ヵ月でのmodified Rankin Scale(0-2)を予後良好群とした。

本研究の特徴は、1)インターネット上での割り付けによる超急性期治療に対するランダム化試験であること、2)CT撮像法の標準化をおこなったこと、3)CT読影法の標準化をおこなったことである。

1. インターネット上での割り付け

MELT Japanでは対象症例が発症から6時間以内に治療開始できる症例に限定されている。そのため、大学医療情報ネットワーク(UMIN)の協力のもと、暗号通信システムによるインターネットを用いた割り付けがおこなわれた。研究者は事前に登録し、独自のIDおよびパスワードが付与され、これを用いることにより、24時間症例の登録、割り付けが可能となった(<http://melt.umin.ac.jp/>)。実際の登録方法は、血管撮影以外の選択基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しない対象候補患者があった場合ただちに患者のイニシャルと生年月日をもってpre-registrationをおこなう。つづいて血管撮影をおこない、血管撮影の条件に合致し、インフォームドコンセントが得られた時点で、registrationをおこない、治療群の割り付けを得る。治療群の割り付けは、対象例を無作為にNIHSS、年齢、施設に関して最小化法で2群の平衡をとりながらおこなう。割り付けられた治療をただちにこなう。

このような流れに沿って、これまで重大な問題点なく運用されている。ただし、脳血管撮影室にインターネットアクセス可能なコンピュータがなく、医局などの別室から実際に療法をおこなっている医師に電話で連絡を取りつつ、割り付けをおこなったなどの報告があった。本

研究のようにリアルタイムで症例の登録、割り付けをおこなう必要がある疾患の場合、セキュリティーの問題さえクリアすれば、インターネットを用いる手法は有効であることが確認された。

2. CT撮像法の標準化

MELT Japanでは画像による適応症例の判断に、CTのみを用いた。これに関しては、研究開始当初さまざまな意見が存在した。MRI拡散強調画像、SPECTなどによる脳血流画像の必要性も考慮されたが、最終的に、装置が普及していること、24時間使用可能なこと、発症から6時間以内に治療を開始しなくてはならないことからCTのみを必須の検査とするに至った。ただし、初期虚血変化を鋭敏に描出するために特化した条件での撮像を義務づけた。CTでの適応基準はCTでまったく変化を認めないか、病側に軽微な初期虚血変化(島皮質、前頭・側頭弁蓋部に限局する吸収値のわずかな低下やシルビウス裂の消失、レンズ核の不鮮明化)のみを認めるもの、ただしCT撮影後より2時間以内に局所線溶療法を開始できる患者とした。

CT撮像条件を表⑩に示す。ヘリカルスキャンを不可としたが、これはヘリカルスキャンでは初期虚血変化を判定するに十分な信号雑音比を得るのが困難だからである。実際の条件としては250mA、2秒スキャン以上の条件にて、比較的良好な信号雑音比が得られた。

各施設には上記条件にて実際に撮像したフィルムを画像判定中央委員会に送付してもらい、十分な画像が得られているか否かを症例登録に先立って検討した。

表⑩ 術前判定基準における初期虚血変化の判定

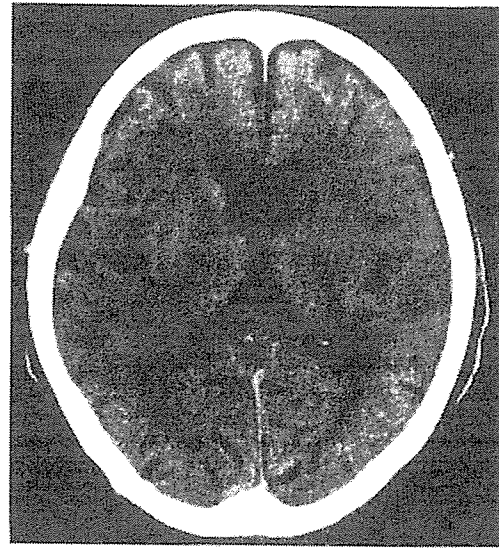
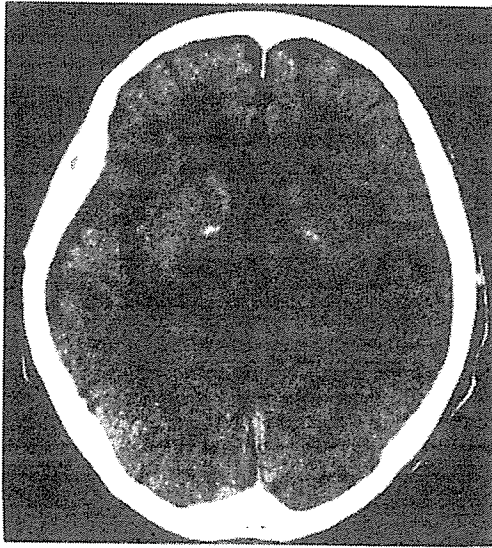
- 1) スキャン方式は装置の世代に関わらずコンベンショナルスキャンとする(ヘリカルスキャンは不可)。
- 2) スライス厚は原則として TENT 上は 8-10mm 厚とする。
- 3) 再構成関数(フィルタ)は最適のものを選択する(頭部用に特に用意されていない場合は standard で可)。
- 4) CRT 上での観察、フィルムへの焼き付けは十分狭い Window 幅で行う(Window 幅 80 以下を推奨)。
- 5) 管電圧、管電流、回転速度はメーカー、機種によって状況が大きく異なるので、推奨条件の設定は行わなかったがただし、回転速度(スキャン時間)は最新機種であっても 180 度/秒以下(2 秒/回転以上)が望ましいとした。一般に管電圧、管電流は高いほど、回転速度は遅いほどコントラスト分解能は高くなり同時に患者被曝、X線管球の発熱/負荷も増大することをふまえ、各装置ごとに最適の条件で撮像するよう心がけるものとした。

(MELT Japan ウェブページ (https://endai.umin.ac.jp/islet/melt/ct/ct_g101.htm) より許可を得て転載)

表② 術前判定基準における初期虚血変化の判定

1) CTでまったく変化を認めない	→ 治療適応
2) シルビウス裂に限局する軽微な虚血変化 (島皮質、前頭側頭弁蓋部に限局する吸収値のわずかな低下 やシルビウス裂の消失あるいは／かつレンズ核の不鮮明化)	→ 治療適応
3) シルビウス裂以外の皮質領域の脳溝の消失や淡い低吸収域	→ 治療非適応

(MELT Japan ウェブページ (https://endai.umin.ac.jp/islet/melt/ct/ct_gl01.htm) より許可を得て転載)



図① CTによる適応基準 (初期虚血変化の範囲)

初期虚血変化が緑の領域のみに限定している場合は、治療適応あり。赤の領域に及んでいる場合は、治療非適応とした。(MELT Japan ウェブページ (https://endai.umin.ac.jp/islet/melt/ct/ct_gl01.htm) より許可を得て転載)

3. CT読影法の標準化

CTにおける初期虚血変化の判定は決して平易ではなく、判定医は判定規準を十分に理解するとともに、所見判定に十分習熟している必要がある。判定の誤りは重大なプロトコール違反に直結し、本試験の質の低下につながる。との認識のもと、読影法の標準化をおこなった。また、インターネット上で実際の症例を用いた読影練習ができるシステムも構築し (https://endai.umin.ac.jp/islet/melt/ct/ct_gl01.htm)、登録者であればいつでも練習可能なようにした。CTによる適応基準を表②および図①に示す。

4. CT撮像法および読影法標準化の効果

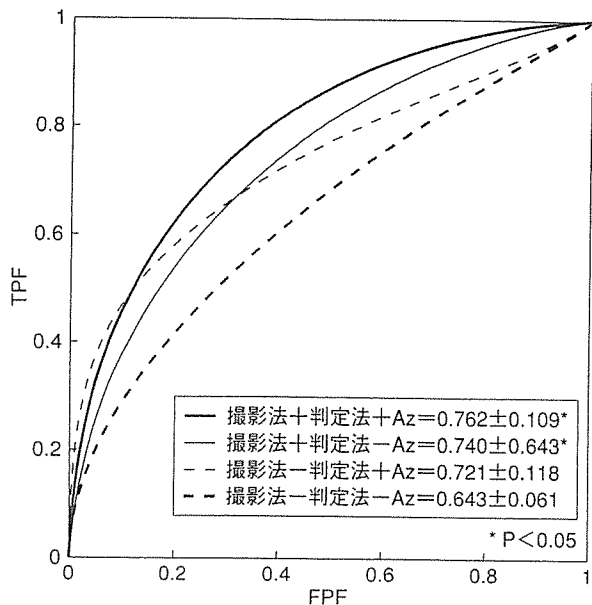
上記のとおり、MELT JapanではCT撮像法および読影法の標準化をおこない、適応基準を厳しく評価した。

また本研究では、標準化により局所線溶療法適応決定にかかわる診断能が向上するか否かを検討するために読

影実験をおこなった。発症4時間以内の急性期脳塞栓症例のCT画像を50部用意し、これを10名の放射線科医、脳神経外科医、神経内科医が2組に分かれて読影した。第一組は簡単なガイダンス後にすぐに読影をおこなった。第2組はガイダンスに加え上記標準化にもとづいた所見判定訓練プログラムを実施し、その後に読影をおこなった。その結果をreceiver operating characteristics (ROC) 解析した。その結果、撮像法標準化のみおよび読影法標準化のみではどちらも局所線溶療法適応判定能は向上する傾向はみられたが、有意差は認めなかった。しかし両者を併用した場合に、非標準化群にくらべて有意に判定能が向上した (図②)

2 | 中間解析

2003年11月10日現在で登録症例は48例である。これは目標症例の200例の半分以下にとどまっており、非常



図② 標準化による局所線溶療法判定能
 撮像法、読影法ともに非標準化の場合（太波線 ---）
 にくらべ、両者を標準化した群（太実線 —）では
 有意に判定能が向上した。

に厳しい現状である。2003年9月に参加施設を対象に過去2年間の脳塞栓症例をリストアップしたが、その結果予想以上に高齢者が多く、年齢による条件を満たさず、適応外とされた症例が多数みられた。また、発症数時間で来院した症例においても、本研究のCT撮像条件、読影法を使用した場合適応外となる初期虚血変化がみられることもわかった。症例数が予想をはるかに下回っている理由は上記2点が考えられる。

現時点で、割り付けは治療群、対照群で均等に割り付けられている。治療群において良好な臨床転帰が得られている症例が多く報告されているが、全体の症例数が少ないため有意差は得られていない。

プロトコル違反は数例あり、ほとんどはCT画像にて治療適応外の領域に初期虚血変化がみられているにもかかわらず、登録された症例であった。

おわりに

MELT Japanを通して、CT画像標準化の重要性が明らかになった。現在国内に広く普及しているCTであるが、撮像条件により初期虚血変化を鋭敏にとらえることができることは、意外に理解されていないと思われる。もちろんMRI拡散強調画像などの有用性を否定するものではないが、できるかぎりすみやかに治療を開始しなくてはならない中大脳動脈閉塞症のような疾患の場合、CTのみで適応を決定することは重要と思われる。また、撮像法の標準化をおこなうことはこれまでの研究ではほとんどおこなわれてこなかった。今回の研究を通して、日本国内においてさえ、またCT画像でさえ、標準化をおこなわなければ施設間での画質の差が研究結果に影響するほどの差異であることが確認された。今後は画像診断が適応基準に入っている研究では、標準化は必須の手段となる可能性が考えられた。

研究期間は残すところ数ヶ月となっているが、可能なかぎり登録証例数を増やすべく、努力をつづけているところである。

MELT Japan Homepage URLはつぎのとおりである。

<http://melt.umin.ac.jp/>

いのうえ・たかし

井上 敬 岩手医科大学脳神経外科

1966年、大阪府生まれ。

1993年、東北大学医学部卒業。1999年、脳神経外科専門医。

2000年、医学博士。同年、岩手医科大学脳神経外科および付属

超高磁場MRI研究施設助手。専門は、脳卒中の外科治療、MRI

画像診断、脳機能画像。研究テーマは、MRIによる脳神経外科

術前術後診断、脳機能画像。趣味は、旅行、読書。

Computational Simulation of Therapeutic Parent Artery Occlusion to Treat Giant Vertebrobasilar Aneurysm

Tamer Hassan, Masayuki Ezura, Eugene V. Timofeev, Teiji Tominaga, Tsutomu Saito, Akira Takahashi, Kazuyoshi Takayama, and Takashi Yoshimoto

Summary: We applied computational fluid dynamics (CFD) analysis to assess 3D digital subtraction angiography findings in a patient with a giant vertebrobasilar aneurysm to simulate and compare the consequences of left and right vertebral artery occlusion. The balloon occlusion test suggested that occlusion of the right vertebral artery is the better way to treat this patient's aneurysm from the point of view of aneurysmal thrombosis and isolation from the circulation. The computer simulation supported this conclusion, at the same time indicating that from the point of view of pressure distribution on the wall of the aneurysm, the right vertebral occlusion may be also accompanied by an undesirable effect. A high-pressure area on the aneurysm wall in systole was revealed. This high pressure potentially could lead to subsequent aneurysmal growth, which indeed occurred, as was revealed by a follow-up examination 6 months later. This study is a good example of possible future applications of CFD in patients with cerebrovascular disease before therapeutic intervention.

Endovascular occlusion of vertebral arteries has been established as one of the treatment modalities for vertebrobasilar aneurysms (1–6). This approach is based on the fact that hemodynamics play a crucial role in the formation of aneurysms and that the changes in hemodynamic flow pattern (ie, in velocity, pressure, and shear stress distributions) may potentially enhance thrombosis within aneurysms, which is favorable for their treatment.

In the present work, computational fluid dynamics (CFD) analysis based on 3D digital subtraction angiography findings in a patient with giant vertebrobasilar aneurysm was applied to simulate and compare hemodynamic consequences of left and right vertebral artery occlusion before endovascular therapy.

Case Presentation

A 66-year-old man presented to our hospital complaining of recent headache, right hearing loss, dysarthria, right facial palsy, and history of left homonymous hemianopia (2 years earlier). Previous MR and angiographic studies disclosed a giant aneurysmal mass with flow void located in the perimesencephalic and cerebellopontine angle cisterns that progressively increased in size over the past 2 years of conservative follow-up and eventually exerted marked compression on the brain stem and cerebellum, as shown in Figure 1.

Three-dimensional rotational digital subtraction angiography clearly elucidated that the giant aneurysm involved the two vertebral arteries and the basilar artery junction, with maximal aneurysmal dilatation at the exit of the right vertebral artery into the basilar artery, as shown in Figure 1. Poor collateral flow of the bilateral posterior communicating arteries was also observed during conventional digital subtraction angiography study (not shown).

The geometry of this aneurysm was so complex that it was difficult to decide which vertebral artery occlusion was the best treatment for this patient. To choose the best strategy, it was decided to carry out a balloon occlusion test. In addition, the surface geometry of the aneurysm was extracted from angiographic data and used for computational simulation of either left or right vertebral artery occlusion with subsequent analysis of the hemodynamic patterns in both cases.

Balloon Occlusion Test and Embolization Procedures

Balloon occlusion test and embolization procedures were performed with neuroleptic anesthesia to allow clinical neurologic examination. The balloon microcatheter (Copernic; Balt, Montmercy, France) was introduced in either vertebral artery through a 6F introducing catheter. Contralateral vertebral artery and bilateral internal carotid artery angiography were performed during the balloon occlusion test with a 5F diagnostic catheter.

During the balloon occlusion test, contrast material washout times and patterns were compared for right and left vertebral occlusions. Right vertebral artery therapeutic occlusion was found to be better than the left vertebral artery, because in this case contrast material washout time and contrast material stasis in the aneurysm was longer, indicating lower blood velocity inside the aneurysm and, hence, better conditions for aneurysmal thrombosis.

The patient underwent permanent right vertebral occlusion on the same day after balloon occlusion test by detachable coils. Under systemic heparinization, the right vertebral artery was catheterized by a 6F introducing catheter, through which a microcatheter (Excelsior 14, Boston Scientific, Watertown, MA) and guidewire (GT 12; Terumo, Tokyo, Japan) were inserted. Heparin was administered for 1 day after the procedure and tapered off without reversal.

Received January 31, 2003; accepted after revision March 6.

From the Department of Neuroendovascular Therapy (T.H., M.E., A.T.), Tohoku University Graduate School of Medicine, Shock Wave Research Center, Institute of Fluid Science (E.V.T., T.S., K.T.), Tohoku University, and Department of Neurosurgery (T.T., T.Y.), Tohoku University, Sendai, Japan; and Ioffe Physico-Technical Institute, Russian Academy of Sciences (E.V.T.), St. Petersburg, Russia.

Address correspondence to Dr. Tamer Hassan, Department of Neuroendovascular Therapy, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980-8574, Japan.

© American Society of Neuroradiology

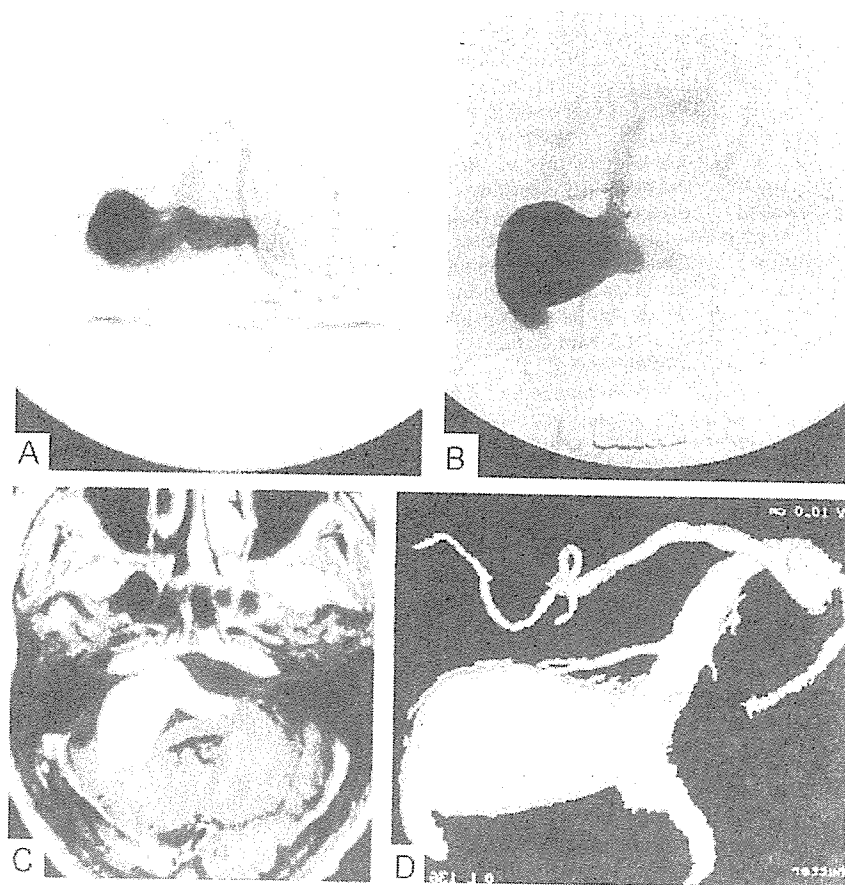
FIG 1. Pretreatment MR and angiographic images.

A, Left vertebral artery angiogram in the anteroposterior view, arterial phase, on the patient's first clinical presentation 2 years ago shows the vertebrobasilar aneurysm and poor visualization of the basilar artery.

B, Recent follow-up of the left vertebral artery angiogram in the anteroposterior view, arterial phase, shows progressive aneurysmal growth.

C, T1-weighted MR image with gadolinium injection demonstrates the aneurysmal mass effect in the posterior cranial fossa.

D, 3D digital subtraction angiogram with volume rendering through left vertebral injection shows giant aneurysm involving both vertebral arteries and basilar artery, with maximum dilatation over the right vertebral artery exit to basilar artery.



A cine MR imaging study was conducted before and after endovascular surgery, and the pattern of blood flow within the aneurysm was compared with the computer simulation results.

Computational Analysis

Rotational Angiography

An Advantx UNV system (GE Medical Systems, Milwaukee, WI) is used at our institution. A workstation (Advantage Workstation 3.1, GE Medical Systems) with data from rotational angiography was used to perform 3D digital subtraction angiography. Three-dimensional data sets were obtained from rotational series consisting of two rotations. The first one provided the subtraction mask. The C-arm was rotated 200° within 5 seconds at the exposure rate of 8.8 frames per second. A total of 44 images with matrix size of 512 × 512 pixels were acquired. The second rotation was performed during the administration of contrast material. Seventeen milliliters of contrast medium were automatically injected at a flow rate of 3 mL/s through a catheter positioned in the left vertebral artery by using a power injector (Medrad Mark V Plus; Sugan, Osaka, Japan). All 88 images of the mask data and contrast material data were immediately transferred to the Advantage Workstation for volume analysis via the network. A three-dimensional reconstruction algorithm based on the algebraic reconstruction technique was used to digitally produce 3D digital subtraction angiograms on the workstation within 8 minutes. Reconstructed images, including maximum intensity projection (MIP) and surface shaded display (SSD), and virtual endoscopic images were produced from the data. The algorithms used were MIP and SSD at an isosurface with mean threshold value of 1100 HU.

Cine MR Imaging

Cine MR imaging data were acquired by using cardiac gating to form a "movie" sequence of the blood flow pattern inside the aneurysm before and after therapeutic occlusion by using a 1.5-T MR imaging (Signa Horizon; GE Medical Systems) equipped with a standard head coil. After acquiring image in the sagittal plane (survey imaging), cardiac gated cine MR imaging (gradient echo sequence, 50/15/2 [TR/TE/NEX], flip angle, 45°; matrix, 256 × 192; and field of view, 24 cm) was then performed in the axial section, which crosses the aneurysm, and basilar artery (5 mm thickness). Imaging time was approximately 5–7 minutes.

Computational Flow Dynamics Modeling

The procedure of the extraction of surface geometry data from 3D digital subtraction angiograms and subsequent volume grid generation has been described in detail elsewhere (7, 8). The grid-generation software ICEM CFD, version 4.1 (ICEM CFD Engineering) was used to discretize the computational domain by using the boundary-fitted tetrahedral mesh containing 25,374 nodes and 123,838 tetrahedrons.

The governing equations are the three-dimensional incompressible unsteady Navier-Stokes equations written in strong conservative form for mass and momentum. They are discretized with a finite-volume method and solved in time-marching manner by using the pseudocompressibility technique. The simulation was performed with the following material constants: blood density, 1060 kg/m³; blood dynamic viscosity, 0.004 Poiseuille (Pa.s). Blood was considered as a Newtonian fluid.

The software Fluent, version 6.0.12 (Fluent, Inc., Lebanon, NH) was applied to simulate physiologic pulsating flow in our

patient-specific computational model. The boundary conditions at open inflow boundaries (left and right vertebral arteries) were specified as the Fluent "velocity-inlet" boundary condition and were based on the pulsatile periodic flow rate obtained by Doppler ultrasonography (GE Medical Systems) of both vertebral arteries in the neck, which amounted to a mean velocity of 0.90 m/s. On the vessel walls, which were considered rigid, we applied the nonslip and nonpenetration conditions (ie, all velocity components at the vessel walls were set to zero—the "wall boundary" condition). The same condition was used to close ("occlude") inflow boundaries. For the outflow boundary (basilar artery), the Fluent "outflow boundary" condition was used. The simulation produced relative pressure values to be considered with respect to a basal pressure.

The simulation was initially performed for 3 seconds (over three cardiac cycles) with both vertebral arteries open. Then the occlusion of the left vertebral artery was modeled by applying the "wall-boundary" condition at the corresponding inflow boundary (the right vertebral artery remained open), and the computation was continued for another 3 seconds. Finally, the occlusion of the right vertebral artery was performed in the same manner ("wall boundary" condition at the inflow boundary of the right artery and "velocity-inlet" boundary condition at the inflow boundary of the left artery), followed by next 3 seconds of computation.

The SIMPLE method for solving the discretized equations was chosen. The unsteady flow was computed with a time step of 0.025 seconds. The time step was found to be sufficient from the point of view of accuracy. In the computational sequence described above, the results corresponding to the last (third) second of the cardiac cycle were considered to be independent from the initial conditions and used for flow analysis.

The simulation necessitated approximately 12 hours on a single processor of SGI Origin 2000 (Silicon Graphics, Inc, Mountain View, CA). To improve the convergence speed, relaxation factors were applied to velocity and pressure modifications. Flow visualization of Fluent's results was performed by means of the software Enight, version 7.3.0 (Computational Engineering International, Inc., Berkeley, CA). We also created a movie of the unsteady blood flow through the aneurysm before and after occlusion of either vertebral artery (one movie frame is shown in Figure 2).

Discussion

Several studies have been conducted to evaluate the hemodynamic effects of therapeutic vertebral artery occlusion to treat posterior circulation aneurysms, considering several model designs in a generalized approach (9–14). Cerebral arteries and, in particular, aneurysms are very different in shapes, sizes, and wall characteristics, making it difficult to judge their flow dynamic behavior and necessitating a "case-by-case" approach to each patient to determine the manner of treatment.

Vascular geometry appears to be an important factor in determining blood flow patterns. Computational flow simulation of every patient's vascular geometry may be a promising technique to reveal blood flow behavior, especially in geometrically difficult cases (7, 8, 14). Application of CFD to the case presented in this article, with poor bilateral cross posterior communicating artery flow, was especially useful because the posterior circulation was nearly isolated from the anterior one.

It is important to remember that any computer model is based on a number of assumptions. In the present study, for instance, blood is considered as a

Newtonian fluid, and vessel and aneurysm walls as rigid. It seems safe to consider these assumptions to be of secondary importance in comparison with the influence of geometry and pulsating nature of blood flow, which are the most significant factors for prediction of possible aneurysmal growth. In fact, the entire strategy of treating patients with difficult giant vertebrobasilar aneurysms by unilateral vertebral artery occlusion (ie, by altering the geometry) is based on the assumption that this occlusion may change the local aneurysmal hemodynamics and, accordingly, enhances its thrombosis (1–3).

In addition to the model assumptions, another limitation of computational analysis is that it is not possible, with current computer resources and time limitations inherent to clinical practice, to evaluate the influence on the aneurysm hemodynamics of all model parameters (such as heart rate and rhythm, blood pressure, etc.) and their variations in time. Although computer modeling allows for easy manipulation with these parameters, at present we usually deal with just a few representative cases revealing only the most essential hemodynamic features of the aneurysm under study.

During the diagnostic angiography procedure, we observed that injection of contrast material through the left vertebral artery resulted in better visualization of the basilar artery than when contrast material was injected into the right vertebral artery, in which case the basilar artery was not visualized at all (not shown). Moreover, the results of the balloon occlusion test showed longer contrast material washout time and contrast material stasis in the aneurysm during right vertebral artery occlusion.

The above-mentioned angiographic findings were very useful in determining that occlusion of the right vertebral artery is more effective; however, they supplied us only with general blood flow patterns. Neither diagnostic angiography nor balloon occlusion test can give us any data regarding details of velocity distribution and its variation or other hemodynamic parameters, such as pressure (normal stress), shear stress, etc. Assisting computational simulation of vertebral occlusion may be needed to study each hemodynamic parameter in more detail and interpret them separately and in combination.

Our computer simulation results confirmed that right vertebral artery blood flow contributes more to the flow inside the aneurysm than does the flow coming from the left artery (Fig 2); however, the surface pressure map for the geometry under investigation after right vertebral artery occlusion showed significant pressure variations over the whole surface (of the order of 6 mm Hg in peak systole). In particular, a localized high-pressure spot was revealed on the aneurysm wall, right in front of the blood stream coming from the left vertebral artery. This finding led us to conjecture that future aneurysm re-growth may begin at this location. Six-month follow-up showed that this conjecture was correct: such re-growth has eventually occurred, as shown in Figure 3.

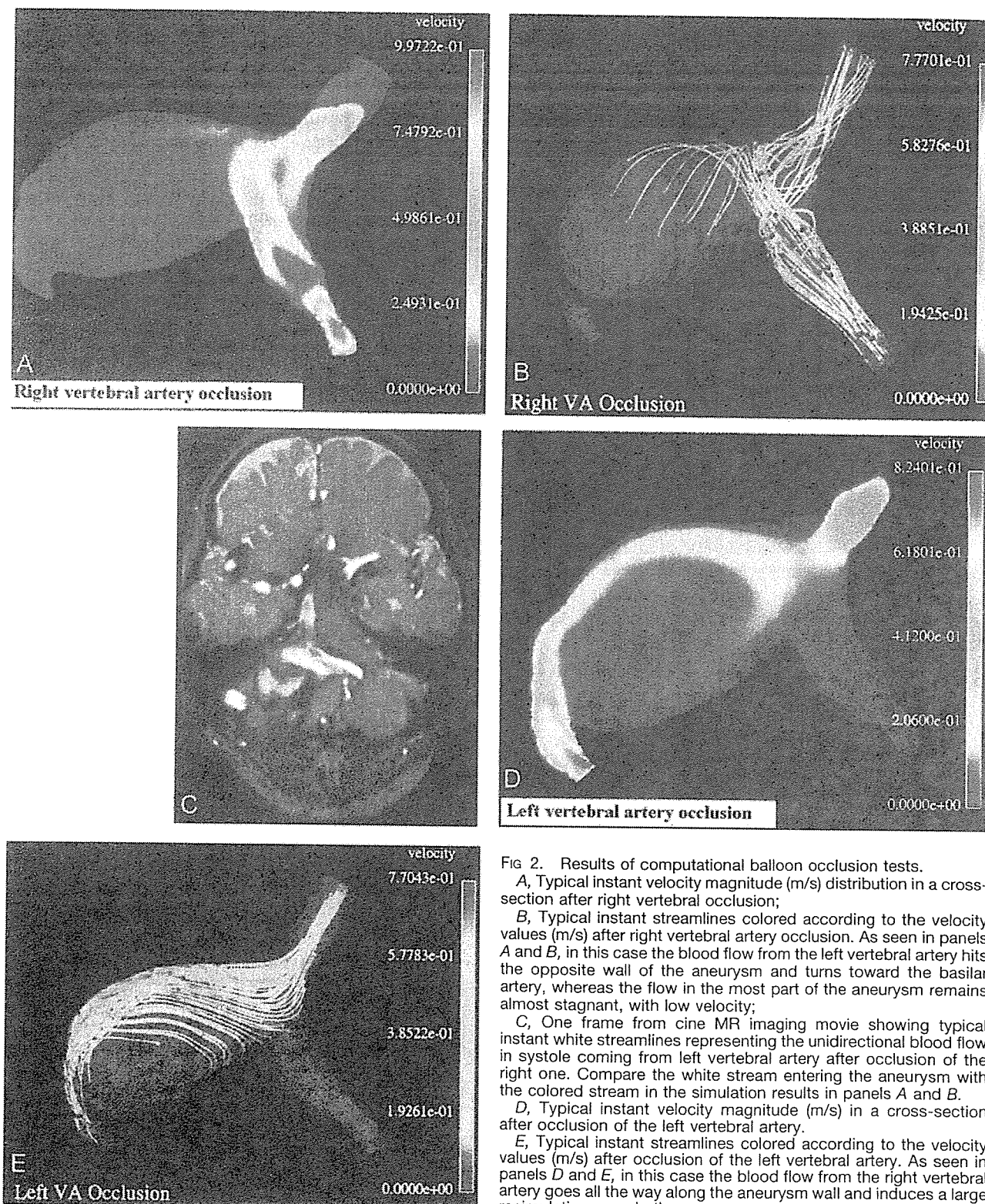


Fig 2. Results of computational balloon occlusion tests.
 A, Typical instant velocity magnitude (m/s) distribution in a cross-section after right vertebral occlusion;
 B, Typical instant streamlines colored according to the velocity values (m/s) after right vertebral artery occlusion. As seen in panels A and B, in this case the blood flow from the left vertebral artery hits the opposite wall of the aneurysm and turns toward the basilar artery, whereas the flow in the most part of the aneurysm remains almost stagnant, with low velocity;
 C, One frame from cine MR imaging movie showing typical instant white streamlines representing the unidirectional blood flow in systole coming from left vertebral artery after occlusion of the right one. Compare the white stream entering the aneurysm with the colored stream in the simulation results in panels A and B.
 D, Typical instant velocity magnitude (m/s) in a cross-section after occlusion of the left vertebral artery.
 E, Typical instant streamlines colored according to the velocity values (m/s) after occlusion of the left vertebral artery. As seen in panels D and E, in this case the blood flow from the right vertebral artery goes all the way along the aneurysm wall and induces a large recirculation zone in the aneurysm.

Cine MR imaging was performed before and after therapeutic occlusion to compare the blood flow patterns and visually inspect how much of the aneurysm volume is eventually clotted after the occlusion. Preoperative cine MR imaging movie revealed vortex flow within the aneurysm (not shown); such vortex flow disappeared completely

after therapeutic occlusion. Instead, postoperative unidirectional flow was observed in the left vertebral artery and adjacent area of the aneurysm, together with significant aneurysmal thrombosis (3 months after endovascular treatment). These findings were found to be in correspondence with our computational results, as shown in Figure 2.

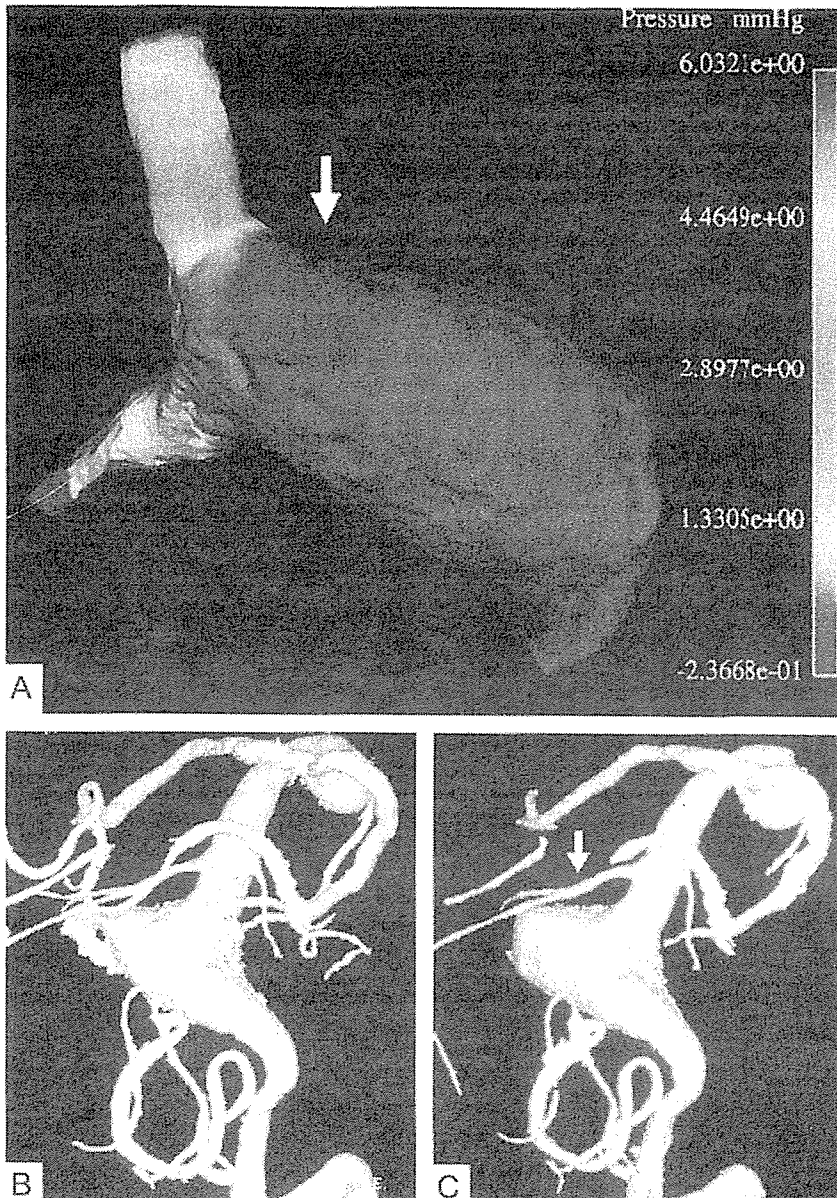


FIG 3. Comparison of the computational result for the right vertebral artery occlusion with follow-up angiograms.

A, Typical instant surface pressure (mm Hg) for the entire geometry after occlusion of the right vertebral artery, showing a higher pressure area (white arrow) on the wall opposite to the blood stream coming from the right vertebral artery. The locally higher normal stress may lead to subsequent growth of the aneurysm at this location.

B, 3D digital subtraction angiogram with volume rendering through left vertebral injection 3 months (B) and 6 months (C) after occlusion of the right vertebral artery. Note that the aneurysm started to grow again in the highest pressure area (white arrow) that was predicted computationally (see panel A).

Conclusion

Our computer simulation confirmed that right vertebral artery occlusion is the best available option for this patient. At the same time, the discovery of a higher pressure area after the occlusion, on the aneurysmal wall opposite to the blood stream coming from the left vertebral artery, indicated that this treatment might be ineffective for this patient in the long term because of possible future growth of the aneurysm. Such re-growth was indeed detected by the follow-up examination 6 months later. This case study provides an example of possible future applications of CFD in patients with cerebrovascular disease before therapeutic intervention.

References

1. Aymard A, Gobin P, Hodes JE, et al. Endovascular occlusion of vertebral arteries in the treatment of unclippable vertebrobasilar aneurysms. *J Neurosurg* 1991;74:393-398
2. Drake CG. Ligation of vertebral arteries (unilateral or bilateral) or basilar artery in the treatment of large intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1975;43:255-274
3. Hoh BL, Putman CM, Budzik RF, et al. Combined surgical and endovascular techniques of flow alteration to treat fusiform and complex wide-necked intracranial aneurysms that are unsuitable for clipping or coil embolisation. *J Neurosurg* 2001;95:24-35
4. Redkop G, TerBrugge K, Willinsky R. Subarachnoid hemorrhage from vertebrobasilar dissecting aneurysm treated with staged bilateral vertebral artery occlusion: the importance of follow-up angiography: technical case report. *Neurosurgery* 1999;45:1258-1263
5. Steinberg GK, Drake CG, Peerless SJ. Deliberate basilar or vertebral artery occlusion in the treatment of intracranial aneurysms: immediate results and long-term outcome in 201 patients. *J Neurosurg* 1993;79:161-173
6. Taki W, Nakahara I, Sakai N, et al. Large and giant middle to lower basilar trunk aneurysms treated by surgical and interventional methods. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1998;38:826-835
7. Hassan T, Saito T, Timofeev E, et al. Numerical simulations of blood flow in cerebral vessels with aneurysms. In: *Proceedings of the Fifth International JSME-KSME Fluids Engineering Conference*. Nagoya, Japan, November 17-21, 2002;235-240
8. Hassan T, Timofeev E, Ezura M, et al. Hemodynamic analysis of an adult vein of Galen aneurysm malformation by use of 3D image-

- based computational fluid dynamics. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24:1075-1082
9. Kawanishi M, Nagasawa S, Ohta T, et al. Simulation study on therapeutic vertebral artery occlusion for VA-PICA giant aneurysm. *Neurol Res* 1994;16:100-103
 10. Kerber CW, Knox HK, Buxton RB, Meltzer HS. Flow dynamics in a fatal aneurysm of the basilar artery. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17:1417-1412
 11. Nagayasu S. Parent artery occlusion therapy for giant aneurysms of the vertebrobasilar system: hemodynamic analysis by hydraulic vascular model. *Nippon Geka Hokan* 1992;61:156-167
 12. Nagasawa S, Kawanishi M, Tada Y, et al. Simulation of therapeutic parent artery occlusion for basilar head aneurysms: hemodynamic effect of occlusion sites and diameters of collateral arteries. *Neurol Res* 1999;21:180-184
 13. Tateshima S, Murayama Y, Villablanca P, et al. Intraaneurysmal flow dynamics study featuring an acrylic aneurysm model manufactured using a computerized tomography angiogram as a mold. *J Neurosurg* 2001;95:1020-1027
 14. Foutarakis GN, Yonas H, Sclabassi RJ. Finite element methods in the simulation and analysis of intracranial blood flow. *Neurol Res* 1997;19:174-186

Computational Replicas: Anatomic Reconstructions of Cerebral Vessels as Volume Numerical Grids at Three-Dimensional Angiography

Tamer Hassan, Eugene V. Timofeev, Tsutomu Saito, Hiroaki Shimizu, Masayuki Ezura, Teiji Tominaga, Akira Takahashi, and Kazuyoshi Takayama

BACKGROUND AND PURPOSE: We present a relatively simple approach that physicians can use to reconstruct cerebral vessels as 3D numerical grids or *computational replicas*. The method accurately duplicates their geometry to provide computer simulations of their blood flow.

METHODS: Initial images were obtained by using any medical imaging technique, such as MR angiography, CT angiography, or 3D digital subtraction angiography. The data were collected in DICOM format and converted by a DICOM reader into a 3D gray-scale raster image. The image was then processed by using commercial visualization and mesh generation software, which allowed extraction of the luminal surface of the blood vessel (by using the isosurfacing technique). The subsequent final output was an unstructured tetrahedral grid that can be directly used for detailed analysis of cerebral vascular geometry for patient-specific simulations of blood flow.

RESULTS: Four examples of grid reconstruction and blood flow simulation for patients with ruptured aneurysms were validated with angiographic and operative findings. The ruptured areas were correlated with areas of high fluid-induced wall-shear stress.

CONCLUSION: This approach promises to be a practical tool for planning treatment and follow-up of patients after neurosurgical or endovascular interventions with 3D angiography. The proposed commercial packages or conceptually similar ones seem to be relatively simple and suitable for direct use by neurosurgeons or neuroradiologists.

The treatment of vascular diseases of the brain requires an understanding of hemodynamic factors that play an important role in their development. Numerous studies have been conducted to understand the initiation, progression, and rupture of intracranial an-

eurysms because of their fatal outcomes (1). Researchers have used tubes made of rigid glass (2, 3), acrylic (4), or silicon rubber (5, 6) for in vivo works in animal aneurysmal models (7) and human anatomic replicas of cerebral vessels imitating real aneurysmal geometries (5, 6). Simple aneurysmal geometries have been studied by using computational fluid dynamics (CFD) to understand the properties of blood flow around aneurysms (8–15).

Tremendous developments in computer hardware and software during the last decade have made it more feasible to create a user-oriented computational system to reveal the individual patterns of hemodynamic flow in patients with cerebrovascular diseases. These systems aim to display individual physiologic variations in a practical and time-efficient way and provide a bridge between medical professionals and flow dynamicists. The present study may be considered as a step toward this goal. It focused on detailed anatomic reconstructions of cerebral vessels with complex geometry to serve as accurate 3D grid models (computational replicas) for computer simulations of their blood flow.

Received October 6, 2003; accepted after revision January 15, 2004.

From the Departments of Neuroendovascular Therapy (T.H., M.E., A.T.) and Neurosurgery (T.T.), the Aerospace Research Laboratory (T.S.), Department of Mechanical System Engineering, Muroan, Japan, the Tohoku University Biomedical Engineering Research Organization (E.V.T., T.S., K.T.), Tohoku University, and the Department of Neurosurgery, Kohnan Hospital (H.S.), Sendai, Japan, and the Department of Mechanical Engineering, McGill University, Montreal, Canada (E.V.T.).

Supported by the Government of Japan as a part of the 21-Century Center of Excellence (COE) program.

Presented in part at the 19th Annual Meeting of the Japanese Society of Intravascular Neurosurgery, Yokohama, Japan, November 17, 2003.

Address reprint requests to Tamer Hassan, MD, Department of Neuroendovascular Therapy, Tohoku University Graduate School of Medicine, 2-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980-8574, Japan.

© American Society of Neuroradiology