

厚生労働科学研究委託費

再生医療実用化研究事業

「長期保存型3次元再生皮下軟骨の医師主導治験の実施」

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 高戸 毅

平成27（2015）年 3月

本報告書は、厚生労働省の再生医療実用化研究委託事業による委託業務として、東京大学が実施した平成27年度「長期保存型3次元再生皮下軟骨の医師主導治験の実施」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）		
「長期保存型3次元再生皮下軟骨の医師主導治験の実施」	_____	3
高戸 毅		
II. 委託業務成果報告（業務項目）		
1. 「画像診断を用いた有用性評価」	_____	5
大友 邦		
2. 「前臨床データの作成、臨床データの解析」	_____	7
星 和人		
3. 「臨床プロトコール作成ならびに治験実施の支援」	_____	9
荒川 義弘		
4. 「治験申請の支援」	_____	10
鈴木 友人		
5. 「治験申請の作成、臨床データの取りまとめ」	_____	12
藤原 タ子		
III. 学会等発表実績	_____	13
IV. 研究成果の刊行物・別刷	_____	15

厚生労働科学研究費委託費（再生医療実用化研究事業）
（委託業務成果報告（総括）業務項目）

「長期保存型3次元再生皮下軟骨の医師主導治験の実施」

業務主任者 高戸 毅 東京大学医学部附属病院 教授

研究要旨 現行の再生軟骨は液状・ゲル状で力学強度に乏しいため、軟骨の極端な低形成や無形成、広範損傷に使用できない。そのため、われわれはポリ乳酸(PLLA)多孔体足場素材を導入して力学強度と3次元形態を有する3次元再生皮下軟骨を開発し、世界に先駆け、東京大学医学部附属病院において口唇口蓋裂の鼻変形患者に臨床応用した。さらに、われわれは、足場素材と培養方法を改良し、4時間しか保存できなかった再生軟骨の保存期間を14日間に延長し、製造機関から遠隔地にある医療機関においても使用できる技術を確認した。平成26年度から東京医科歯科大学、山形大学と連携して、改良された長期保存型3次元再生皮下軟骨のfirst-in-human trialを多施設ヒト幹細胞臨床研究として実施し、その後、富士ソフト社に技術移転して同社が治験を実施し産業化する予定であった。しかし、再生医療に関わる法制度が整い、またPMDA薬事戦略相談により効率よく治験準備が出来るようになったため、長期保存型再生軟骨のfirst-in-human trialをヒト幹細胞臨床研究ではなく医師主導治験として実施し、臨床データを後日実施する富士ソフト社による企業治験に生かすこととした。本研究では、富士ソフト社と協力しながら、医師主導治験（症例数2）で長期保存型再生軟骨のfirst-in-human trailを行い、安全性ならびに有効性を確認することを目的としている。

本年度は、医師主導治験の申請準備として、東京大学医学部附属病院で長期保存型再生軟骨の治験を実施するための体制を整え、PMDAと事前面談を行った。また、医師主導治験の申請書を作成し、IRBで審議を行った。

業務項目の担当責任者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

大友 邦・東京大学・教授
星 和人・東京大学・准教授
荒川 義弘・東京大学・准教授
鈴木 友人・東京大学・特任講師
藤原 夕子・東京大学・助教

A. 研究目的

現行の再生軟骨は液状・ゲル状で力学強度に乏しいため、軟骨の極端な低形成や無形成、広範囲の損傷に使用できない。そのため、われわれはポリ乳酸(PLLA)多孔体足場素材を導入して力学強度と3次元形態を有する3次元再生皮下軟骨を開発し、世界に先駆け、東京大学医学部附属病院において口唇口蓋裂の鼻変形患者に臨床応用した。さらに、われわれは、足場素材と培養方法を改良し、4時間しか保存できなかったこの再生軟骨の保存期間を14日間に延長し、製造機関から遠隔地にある医療機関においても使用できる技術を確認した。本年度から東京医科歯科大学、山形大学と連携して、改良された再生軟骨のfirst-in-human trialを多施設ヒト幹細胞臨床研究として実施し、その後、富士ソフト社に技術移転して同社が治験を実施し産業化する予定であった。しかし、再生医療に関わる法制度が整い、またPMDA薬事戦略相談により効率よく治験準備が出来るようになったため、長期保存型再生軟骨のfirst-in-human trialをヒト幹細胞臨床研究ではなく医師主導治験として実施し、臨床データを後日実施する富士ソフト社による企業治験に生かすこととした。なお、富士ソフト社の長期保存型再生軟骨のPMDA薬事戦略相談は、すでに対面助言を終了している。

本研究では、富士ソフト社と協力しながら、医師主導治験（症例数2）で長期保存型再生軟骨のfirst-in-human trailを行い、安全性ならびに有効性を確認することを目的としている。

本研究では、富士ソフト社と協力しながら、医師主導治験（症例数2）で長期保存型再生軟骨のfirst-in-human trailを行い、安全性ならびに有効性を確認することを目的としている。

B. 研究方法

1. 医師主導治験の申請準備

東京大学医学部附属病院で、長期保存型3次元再生皮下軟骨の治験を実施するための体制を整える。顎口腔外科・歯科矯正歯科のほか、手術部、麻酔科、放射線科、救急部などの医師や看護師、臨床研究コーディネーターなどと連携をとり、プロトコルの詳細を検討する。富士ソフト社と協力して進めてきたPMDA薬事戦略相談での内容を反映させ、医師主導治験の申請書を作成する。

2. 治験届の提出

東京大学医学部附属病院にて、3次元再生皮下軟骨の治験を実施する治験届を提出する（予定症例数2）。3次元再生皮下軟骨は富士ソフト社細胞プロセッシングセンター（CPC）で作製する。

C. 研究結果

1. 医師主導治験の申請準備

東京大学医学部附属病院で、長期保存型3次元再生皮下軟骨の治験を実施するための体制を整えた。顎口腔外科・歯科矯正歯科のほか、手術部、麻酔科、放射線科、救急部などの医師や看護師、臨床研究コーディネーターなどと連携をとり、プロトコールの詳細を検討した。

平成26年12月26日にPMDAと事前面談を行い、医師主導治験と企業治験の位置づけについては、

・医師主導治験は、再生軟骨が問題なく移植できること及び安全性を確認すると同時に、有効性の評価指標及び評価方法を探索的に検討し、その有用性及び適切性を確認することを目的とする。

・医師主導治験の症例数を2例とし、2例目が術後3ヶ月になった時点でデータモニタリング委員会を開催し、重篤な有害事象が認められていなければ、企業治験へ移行する。

・企業治験の目的は安全性・有効性を確認することで問題ないとの見解が示された。

また、対象患者については、医師主導治験ではこれまでのヒト幹細胞臨床研究と同様に20歳以上とし、企業治験では実際の治療対象となる17歳以上を含めた年齢層に拡大して実施することで、了解をいただいた。

更に、医師主導治験を企業治験と同じ評価指標及び評価方法で実施するのであれば、症例数設定、データモニタリング委員会の開催、説明同意文書等の妥当性について、別途、機構の対面助言を行う必要性は低いと考えられること、また、企業治験を開始する前に、先に実施する医師主導治験で得た情報を踏まえ、企業治験の実施計画に反映する事項が無いか検討することが重要と考えられるとのコメントをいただいた。

2. 治験届の提出

これらのPMDAの見解を受けて、作成したプロトコールを基に、平成27年3月19日に東京大学にてIRBを実施した。現在、指摘事項の修正を行っており、平成27年3月31日に治験届を提出する予定である。

治験実施概要は、以下の通りである。

症例数：2例

実施場所：東京大学医学部附属病院

製造場所：富士ソフト社CPC

評価方法：

(1) 安全性評価項目

①有害事象の発現と内容、②治験製品と因果関係がある有害事象の発現と内容、③治験製品の不具合の発生と内容

(2) 副次的有効性評価項目

①頭部X線規格写真（セファログラム）計測での鼻尖部から鼻根部にかけての高さの増加、②セファログラム計測での面積変化率、③顔貌写真スコア評価方法による顔面及び鼻口部分についての外観評価、④D AS59（Derriford Appearance Scales）による顔面の整容的満足度の変化量、⑤日常生活動作に関するアンケートによる日常生活動作性の変化量、⑥SDS（Self-rating Depression Scales）による抑うつ性の変化量、⑦軟骨組織採取部位の評価、⑧顔貌写真スコア評価方法による鼻の湾曲評価、⑨移植部位の硬さの評価

(3) 探索的な副次的有効性評価項目

①三次元形状モデル（CT）計測での鼻尖部から鼻根部にかけての高さの増加、②CTによる湾曲評価③MRI画像による再生軟骨の移植部位定着の探索的評価④MRI画像による再生軟骨の軟骨成熟度の探索的評価

D. 考察

本年度は、PMDAとの事前面談や治験体制の整備、プロトコールの作成とIRBでの審議など、順調に治験に向けた準備が進んだと考えている。平成27年3月31日に治験届を提出予定であり、来年度はその認可に応じて医師主導治験を行っていく。

E. 結論

東京大学医学部附属病院で長期保存型3次元再生皮下軟骨の治験を実施するための体制を整え、PMDAと事前面談を行った。また、医師主導治験の申請書を作成し、IRBで審議を行った。

F. 健康危機情報

特記事項なし。

G. 研究発表

〈学会発表〉

星 和人：ティッシュエンジニアリング型再生軟骨の臨床導入と産業化について 2015年3月21日 第14回日本再生医療学会総会 パシフィコ横浜（横浜）

〈論文発表〉

高戸 毅，藤原 夕子，星 和人．口唇口蓋裂鼻変形に対するインプラント型再生軟骨の開発．日本臨床（印刷中）

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特に無し

2. 実用新案登録

特に無し

3. その他

特に無し

厚生労働科学研究費委託費 (再生医療実用化研究事業)
委託業務成果報告 (総括・業務項目)

「画像診断を用いた有用性解析」

担当責任者 大友 邦 東京大学医学部附属病院 教授

研究要旨 本研究は、医師主導治験で長期保存型再生軟骨のfirst-in-human trialを行い、安全性ならびに有効性を確認することを目的としている。本年度は、画像診断を用いた3次元再生皮下軟骨の有用性解析の検討と、プロトコルの作成を行った。

A. 研究目的

本研究では、長期保存型3次元再生皮下軟骨のfirst-in-human trialを医師主導治験で実施する。安全性評価項目、副次的有効性評価項目、探索的な副次的有効性評価項目において、画像診断を用いて解析を行う。

B. 研究方法

安全性評価項目、副次的有効性評価項目、探索的な副次的有効性評価項目における臨床機の選別と、具体的なプロトコルの作成を行った。

C. 研究結果

非侵襲的評価項目として頭部X線規格写真(セファログラム)、探索的な副次的有効性評価項目として①三次元形状モデル(CT)計測での鼻尖部から鼻根部にかかった高さの増加、②CTによる弯曲評価、③MRI画像による移植部位定着の探索的評価、④MRI画像による軟骨成熟度の探索的評価を選択した。独)産業技術総合研究所との共同研究でMRI(T2、ADC)が再生軟骨の成熟度と相関が高いことが示されている(厚労科研再生医療実用化研究事業「多施設ヒト幹細胞臨床研究による3次元再生皮下軟骨の有効性確認」平成24-26年度、研究代表者:高戸 毅)。セファログラムの撮影は通常の側貌撮影とし、画像情報は中央評価機関ならびに実施医療機関に提出するプロトコルとした。探索的な副次的有効性評価のためのCT撮影には、Aquilion ONE/ViSION Edition(東芝メディカルシステムズ)を選定し、撮影モードはrotation time 0.5sec, detector collimation 80×0.5mm, helical pitch HP=51.0, PF=0.637, voltage 120kVp, current 200~300mA, image kernel FC64, Image thickness 5mm, Volume data 0.5mm、3次元構築の際のソフトウェアは、Advantage Workstation 4.3(GE Healthcare)を使用することとした。

MRI撮影にはSIGNA HDxt 1.5Tを選定した。デジタルデータ(DICOM形式)を中央評価機関へ提出し、中央評価機関にて評価を行う撮影手順書を作成した。

D. 考察

再生軟骨を新しい医療として広めていくためには、その有効性を適切に示す評価法を導入する必要がある。再生軟骨の評価法はいまだ確立されておらず、本治験における画像検査およびその解析で得られる結果は、有意義な知見になると思われる。

E. 結論

3次元再生皮下軟骨の非侵襲的評価法として、セファログラム、CT、MRIを選定し、撮影条件を定めた撮影手順書を作成した。来年度は、治験において手順書に沿った撮影を行う。

F. 健康危機情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表

<学会発表>

Kamiya K, Kamagata K, Nishikori A, Irie R, Hori M, Miyajima M, Nakajima M, Mori H, Kunimatsu A, Arai H, Aoki S, Ohtomo K. Diffusional kurtosis imaging and cognitive disturbance in idiopathic normal pressure hydrocephalus. RSNA 2014 annual meeting, 2014/11/30-12/5, Chicago, USA

<論文発表>

Goto M, Kunimatsu A, Shojima M, Mori H, Abe O, Aoki S, Hayashi N, Gonoi W, Miyati T, Ino K, Yano K, Saito N, Ohtomo K. Depiction of branch vessels arising from intracranial aneurysm sacs: Time-of-flight MR angiography versus CT angiography. Clin Neurol Neurosurg 126: 177-84, 2014.

Goto M, Abe O, Aoki S, Hayashi N, Ohtsu H, Takao H, Miyati T, Matsuda H, Yamashita F, Iwatsubo T, Mori H, Kunimatsu A, Ino K, Yano K, Ohtomo K. Longitudinal gray-matter volume change in the default-mode network: utility of volume standardized with global gray-matter volume for Alzheimer's disease: a preliminary study. Radiol Phys Technol 8(1): 64-72, 2015.

Okuma H, Gono W, Ishida M, Shirota G, Shintani Y, Abe H, Fukayama M, Ohtomo K. Comparison of attenuation of striated muscle between postmortem and antemortem computed tomography: results of a longitudinal study. PLoS One 9(11): e111457, 2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特に無し

2. 実用新案登録

特に無し

3. その他

「前臨床データの作成、臨床データの解析」

担当責任者 星 和人 東京大学医学部附属病院 准教授

研究要旨 本研究では、医師主導治験（症例数2）で長期保存型再生軟骨のfirst-in-human trailを行い、安全性ならびに有効性を確認することを目的としている。本年度は、医師主導治験の申請準備として、東京大学医学部附属病院で治験を実施するための体制を整え、医師主導治験の申請書を作成し、IRBで審議を行った。

A. 研究目的

現行の再生軟骨は液状・ゲル状で力学強度に乏しいため、軟骨の極端な低形成や無形成、広範囲の損傷に使用できない。そのため、われわれはポリ乳酸（PLLA）多孔体足場素材を導入して力学強度と3次元形態を有する3次元再生皮下軟骨を開発し、世界に先駆け、東京大学医学部附属病院において口唇口蓋裂の鼻変形患者に臨床応用した。さらに、われわれは、足場素材と培養方法を改良し、4時間しか保存できなかったこの再生軟骨の保存期間を14日間に延長し、製造機関から遠隔地にある医療機関においても使用できる技術を確認した。本年度から東京医科歯科大学、山形大学と連携して、改良された再生軟骨のfirst-in-human trialを多施設ヒト幹細胞臨床研究として実施し、その後、富士ソフト社に技術移転して同社が治験を実施し産業化する予定であった。しかし、本年、再生医療に関わる法制度が整い、またPMDA薬事戦略相談により効率よく治験準備が出来るようになったため、長期保存型再生軟骨のfirst-in-human trialをヒト幹細胞臨床研究ではなく医師主導治験として実施し、臨床データを後日実施する富士ソフト社による企業治験に生かすこととした。なお、富士ソフト社の長期保存型再生軟骨のPMDA薬事戦略相談は、すでに対面助言を終了している。

本研究では、富士ソフト社と協力しながら医師主導治験（症例数2）で長期保存型再生軟骨のfirst-in-human trailを行い、安全性ならびに有効性を確認することを目的としている。

B. 研究方法

東京大学医学部附属病院で、長期保存型3次元再生皮下軟骨の治験を実施するための体制を整えるため、顎口腔外科・歯科矯正歯科のほか、手術部、麻酔科、放射線科、救急部など連携をとり、プロトコルの詳細を検討する。さらに、それらの検討項目を反映させた医師主導治験の申請書を作成し、IRBで審議を行う。

C. 研究結果

東京大学医学部附属病院で、長期保存型3次元再生皮下軟骨の治験を実施するための体制を整えた。顎口腔外科・歯科矯正歯科のほか、手術部、麻酔科、放射線科、救急部などの医師や看護師、臨床研究コーディネーターなどと連携をとり、プロトコルの詳細を検討した。

平成26年12月26日にPMDAと事前面談を行った。医師主導治験は、再生軟骨が問題なく移植できること及び安全性を確認すると同時に、有効性の評価指標及び評価方法を探索的に検討し、その有用性及び適切性を確認することを目的とすることとなった。また、対象患者については、医師主導治験ではこれまでのヒト幹細胞臨床研究と同様に20歳以上とすることで、了解をいただいた。医師主導治験を企業治験と同じ評価指標及び評価方法で実施するのであれば、症例数設定、データモニタリング委員会の開催、説明同意文書等の妥当性について、別途、機構の対面助言を行う必要性は低いとのコメントをいただいた。

なお、培養細胞の安全性を確保するための品質検査に解析ソフトカール・ツァイス IMARISシステムが必要であったので、購入し、これを用いた。また、足場素材の品質管理のために、足場素材の親水性を規定し、これの軟骨再生への影響を評価する必要があったので、足場素材の親水性の調査をした。これらの資料をもとに、再生軟骨の安全性、有効性を確立し、治験実施に資するデータとした。

以上の内容を踏まえ、臨床研究支援センターと協力して治験申請書を作成し、平成27年3月19日に東京大学にてIRBを実施した。現在、指摘事項の修正を行っており、平成27年3月31日に治験届を提出する予定である。

D. 考察

長期保存型3次元再生皮下軟骨医師主導治験の実施に必要な体制を構築し、治験申請書を作成した。来年度の治験実施に必要な基盤が整ったと思われる。

E. 結論

長期保存型3次元再生皮下軟骨の医師主導治験の申請準備として、東京大学医学部附属病院での体制を整えた。医師主導治験の申請書を作成し、IRBで審議を行った。

F. 健康危機情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表

〈学会発表〉

星 和人：ティッシュエンジニアリング型再生軟骨の臨床導入と産業化について 2015年3月21日 第14回日本再生医療学会総会 パシフィコ横浜（横浜）

〈論文発表〉

高戸 毅, 藤原夕子, 星 和人. 口唇口蓋裂鼻変形に対するインプラント型再生軟骨の開発. 日本臨床 (印刷中)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特に無し

2. 実用新案登録

特に無し

3. その他

特に無し

「臨床プロトコール作成ならびに治験実施の支援」

担当責任者 荒川 義弘 東京大学医学部附属病院 准教授

研究要旨 本研究では、長期保存型再生軟骨の医師主導治験を実施し、安全性ならびに有効性を確認することを目的としている。平成26年度は、臨床プロトコールの作成支援を行った。

A. 研究目的

本研究の目的は、長期保存型再生軟骨の医師主導治験を行い、富士ソフト社が実施予定の企業治験につなげることである。

B. 研究方法

長期保存型再生軟骨の医師主導治験に向けて、体制の検討と、治験プロトコールの作成支援を行う。

C. 研究結果

治験実施者と各関連部署でプロトコールの検討を行い、治験実施計画書（Protocol No. 再生軟骨-T、作成日：2015年3月3日）の作成を支援した。治験のデザインは単施設、単群、非盲検試験とし、目標症例数は2例とした。その他、治験の登録や実施体制、被験者の同意取得や登録、検査・観察項目及び時期、統計解析、データの取扱い及び記録の保管などについてアドバイスを行い、治験実施計画書の取りまとめを行った。

平成27年3月19日に東京大学にてIRBを実施した。現在、指摘事項の修正を行っている。

D. 考察

平成27年3月31日に治験届を提出する予定であり、当初の計画通り順調に進捗していると考えている。

E. 結論

長期保存型再生軟骨の医師主導治験のための臨床プロトコールの作成支援を行った。

F. 健康危機情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表

〈論文発表〉

山田奈央子、玉見 康江、渡部 歌織、戸田智恵子、青木 敦、河原崎秀一、上田 哲也、山崎 力、荒川 義弘. 治験開始前のサンプル検査データ提出における適切な同意取得方法の確立. 臨床薬理 46, 21-27 (2015)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特に無し

2. 実用新案登録

特に無し

3. その他

特に無し

「治験申請の支援」

担当責任者 鈴木 友人 東京大学医学部附属病院 特任講師

研究要旨 本研究では、これまで開発してきた長期保存型再生軟骨の医師主導治験を実施し、安全性ならびに有効性を確認する。平成26年度は、治験申請の支援を行った。

A. 研究目的

長期保存型再生軟骨のfirst-in-human trialは、ヒト幹細胞臨床研究ではなく医師主導治験として実施し、臨床データを後日実施する富士ソフト社による企業治験に生かすことになった。そこで本研究では、医師主導治験（症例数2）で長期保存型再生軟骨のfirst-in-human trialを行い、安全性ならびに有効性を確認することを目的としている。

B. 研究方法

1. 医師主導治験の申請準備

長期保存型3次元再生皮下軟骨の医師主導治験を実施するための体制を整え、プロトコールの詳細を検討する際の支援を行う。PMDA事前面談準備や、面談の内容を反映したプロトコール作成の助言を行う。

2. 治験届の提出

治験届の提出に関して支援する。

C. 研究結果

平成26年12月26日にPMDAと事前面談を行い、医師主導治験と企業治験の位置づけについては、

・医師主導治験は、再生軟骨が問題なく移植できること及び安全性を確認すると同時に、有効性の評価指標及び評価方法を探索的に検討し、その有用性及び適切性を確認することを目的とする

・医師主導治験の症例数を2例とし、2例目が術後3ヶ月になった時点でデータモニタリング委員会を開催し、重篤な有害事象が認められていなければ、企業治験へ移行する

・企業治験の目的はの安全性・有効性を確認することで問題ないとの見解が示された。

また、対象患者については、医師主導治験ではこれまでのヒト幹細胞臨床研究と同様に20歳以上とし、企業治験では実際の治療対象となる17歳以上を含めた年齢層に拡大して実施することで、了解をいただいた。また、医師主導治験を企業治験と同じ評価指標及び評価方法で実施するのであれば、症例数設定、データモニタリング委員会の開催、説明同意文書等の妥当性について、別途、機構の対面助言を行う必要性は低いと考えられること、企業治験実施の際には先に実施する医師主導治験で得た情報を踏まえ、企業治験の実施計画に反映する事項が無いか検討する必要性を助言いただいた。

これらのPMDAの見解を受けて、作成したプロトコ

ルを基に、平成27年3月19日に東京大学にてIRBを実施した。現在、指摘事項の修正を行っており、平成27年3月31日に治験届を提出する予定である。

治験実施概要は、以下の通りである。

症例数：2例

実施場所：東京大学医学部附属病院

製造場所：富士ソフト社CPC

評価方法：

(1) 安全性評価項目

①有害事象の発現と内容、②治験製品と因果関係がある有害事象の発現と内容、③治験製品の不具合の発生と内容

(2) 副次的有効性評価項目

①頭部X線規格写真（セファログラム）計測での鼻尖部から鼻根部にかけた高さの増加、②セファログラム計測での面積変化率、③顔貌写真スコア評価方法による顔面及び鼻口部分についての外観評価、④DAS59（Derriford Appearance Scales）による顔面の整容的満足度の変化量、⑤日常生活動作に関するアンケートによる日常生活動作性の変化量、⑥SDS（Self-rating Depression Scales）による抑うつ性の変化量、⑦軟骨組織採取部位の評価、⑧顔貌写真スコア評価方法による鼻の湾曲評価、⑨移植部位の硬さの評価

(3) 探索的な副次的有効性評価項目

①三次元形状モデル（CT）計測での鼻尖部から鼻根部にかけた高さの増加、②CTによる湾曲評価③MRI 画像による再生軟骨の移植部位定着の探索的評価④MRI 画像による再生軟骨の軟骨成熟度の探索的評価

D. 考察

医師主導治験を企業治験と同じ評価指標及び評価方法で実施するのであれば、症例数設定、データモニタリング委員会の開催、説明同意文書等の妥当性について、別途、機構の対面助言を行う必要性は低いとのPMDAからの助言により、これまでの企業治験の準備を生かすことができた。治験届の申請準備もすすんでおり、順調に進捗していると考ええる。

E. 結論

長期保存型再生軟骨の医師主導治験に関して、治験申請の支援を行った。

F. 健康危機情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表

〈論文発表〉

特に無し

〈学会発表〉

鈴木友人. 「橋渡し研究支援拠点としての東大病院TRセンターの取り組み」 東京大学医学部附属病院先端医療シーズ開発フォーラム2015, 2015/1/22, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特に無し

2. 実用新案登録

特に無し

3. その他

特に無し

「3次元皮下再生軟骨の製造」

担当責任者 藤原 夕子 東京大学医学部附属病院 特任助教

研究要旨 長期保存型3次元再生皮下軟骨の治験における評価方法を検討し、手順書を作成した。

A. 研究目的

われわれはポリ乳酸(PLLA)多孔体足場素材を導入して力学強度と3次元形態を有する3次元再生皮下軟骨を開発し、東京大学医学部附属病院において口唇口蓋裂の鼻変形患者に臨床応用した。さらに、足場素材と培養方法を改良し、4時間しか保存できなかったこの再生軟骨の保存期間を14日間に延長し、製造機関から遠隔地にある医療機関においても使用できる技術を確認した。本研究では、医師主導治験で長期保存型再生軟骨のfirst-in-human trailを行い、安全性ならびに有効性を確認することを目的としている。

B. 研究方法

東京大学医学部附属病院で、長期保存型3次元再生皮下軟骨の治験を実施するため評価方法を検討し、手順書を作成する。

C. 研究結果

臨床研究支援センターと連携して、治験プロトコール作成を行った。PMDAとの事前面談で医師主導治験の目的は、再生軟骨を問題なく移植できること及び安全性を確認すること、同時に、有効性の評価指標及び評価方法を探索的に検討し、その有用性及び適切性を確認すること、企業治験の目的は安全性・有効性を確認すること、で差し支えないとのコメントをいただいた。評価方法としては、

(1)安全性評価項目①有害事象の発現と内容、②治験製品と因果関係がある有害事象の発現と内容、③治験製品の不具合の発生と内容

(2)副次的有効性評価項目 ①頭部X線規格写真(セファログラム)計測での鼻尖部から鼻根部にかけた高さの増加、②セファログラム計測での面積変化率、③顔貌写真スコア評価方法による顔面及び鼻口部分についての外観評価、④DAS59(Derriford Appearance Scales)による顔面の整容的満足度の変化量、⑤日常生活動作に関するアンケートによる日常生活動作性の変化量、⑥SDS(Self-rating Depression Scales)による抑うつ性の変化量、⑦軟骨組織採取部位の評価、⑧顔貌写真スコア評価方法による鼻の弯曲評価、⑨移植部位の硬さの評価

(3)探索的な副次的有効性評価項目

①三次元形状モデル(CT)計測での鼻尖部から鼻根部にかけた高さの増加、②CTによる弯曲評価③MRI画像による再生軟骨の移植部位定着の探索的評価④MRI画像による再生軟骨の軟骨成熟度の探索的評価とし、各手順書の作成にとりくんだ。

副次的有効性評価項目 ①頭部X線規格写真(セファログラム)計測での鼻尖部から鼻根部にかけた高さの増加を、自主臨床研究の3症例で測定した。測定者の間で有意な差は認められなかった。また、移植後3か月と6か月で、鼻の高さに有意な変化は認めなかった。

D. 考察

鼻部の増高を評価する方法は確立されておらず、セファログラム計測での鼻尖部から鼻根部にかけた高さの増加を指標にする方法を考案した。方法の妥当性を検討するため、自主臨床研究の3症例で検討したところ、増高傾向を的確に示す有効な方法であり、また、測定者間で誤差の少ないことも明らかとなった。

E. 結論

長期保存型3次元再生皮下軟骨の治験における評価方法を検討し、手順書を作成した。

F. 健康危機情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表

〈論文発表〉

高戸 毅, 藤原夕子, 星 和人. 口唇口蓋裂鼻変形に対するインプラント型再生軟骨の開発. 日本臨床(印刷中)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特に無し
2. 実用新案登録
特に無し
3. その他
特に無し

学会等発表実績

委託業務題目「再生医療実用化研究事業」

機関名： 東京大学

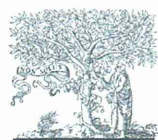
1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果(発表題目、口頭・ポスター発表の別)	発表者氏名	発表した場所(学会等名)	発表した時期	国内・外の別
Diffusional kurtosis imaging and cognitive disturbance in idiopathic normal pressure hydrocephalus.(口頭)	Kamiya K, Kamagata K, Nishikori A, Irie R, Hori M, Miyajima M, Nakajima M, Mori H, Kunimatsu A, Arai H, Aoki S, Ohtomo K.	RSNA 2014 annual meeting:	2014/11/30-12/5	国外
ティッシュエンジニアリング型再生軟骨の臨床導入と産業化について(口頭)	星 和人	第14回日本再生医療学会総会	2015/3/21	国内
橋渡し研究支援拠点としての東大病院TRセンターの取り組み(口頭)	鈴木友人	東京大学医学部附属病院先端医療シーズ開発フォーラム2015	2015/1/22	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文(発表題目)	発表者氏名	発表した場所(学会誌・雑誌名等)	発表した時期	国内・外の別
口唇口蓋裂鼻変形に対するインプラント型再生軟骨の開発	高戸 毅, 藤原夕子, 星 和人	日本臨床	印刷中	国内
Depiction of branch vessels arising from intracranial aneurysm sacs: Time-of-flight MR angiography versus CT angiography.	Goto M, Kunimatsu A, Shojima M, Mori H, Abe O, Aoki S, Hayashi N, Gono W, Miyati T, Ino K, Yano K, Saito N, Ohtomo K.	Clin Neurol Neurosurg 126: 177-84	2014/11	国外
Longitudinal gray-matter volume change in the default-mode network: utility of volume standardized with global gray-matter volume for Alzheimer's disease: a preliminary study.	Goto M, Abe O, Aoki S, Hayashi N, Ohtsu H, Takao H, Miyati T, Matsuda H, Yamashita F, Iwatsubo T, Mori H, Kunimatsu A, Ino K, Yano K, Ohtomo K.	Radiol Phys Technol 8(1): 64-72	2015/1	国外

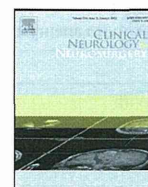
Comparison of attenuation of striated muscle between postmortem and antemortem computed tomography: results of a longitudinal study.	Okuma H, Gonoï W, Ishida M, Shirota G, Shintani Y, Abe H, Fukayama M, Ohtomo K	PLoS One 9(11): e111457	2014/11	国外
治験開始前のサンプル検査データ提出における適切な同意取得方法の確立.	山田奈央子、玉見康江、渡部 歌織、戸田智恵子、青木 敦、河原崎秀一、上田 哲也、山崎 力、荒川 義弘	臨床薬理 46, 21-27	2015/2	国内



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Neurology and Neurosurgery

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clineuro

Depiction of branch vessels arising from intracranial aneurysm sacs: Time-of-flight MR angiography versus CT angiography

Masami Goto^{a,*}, Akira Kunimatsu^b, Masaaki Shojima^c, Harushi Mori^b, Osamu Abe^e, Shigeki Aoki^f, Naoto Hayashi^d, Wataru Gonoi^b, Tosiaki Miyati^g, Kenji Ino^a, Keiichi Yano^a, Nobuhito Saito^c, Kuni Ohtomo^b^a Department of Radiological Technology, University of Tokyo Hospital, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan^b Department of Radiology, University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan^c Department of Neurosurgery, University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan^d Department of Computational Diagnostic Radiology and Preventive Medicine, University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan^e Department of Radiology, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan^f Department of Radiology, Juntendo University, Tokyo, Japan^g Graduate School of Medical Science, Kanazawa University, Kanazawa, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 May 2014

Received in revised form 1 September 2014

Accepted 13 September 2014

Available online 22 September 2014

Keywords:

Aneurysm

Angiography

Computed tomography

VR-rotational DSA

Time-of-flight

ABSTRACT

Background: To evaluate the sensitivity, specificity, and accuracy of time-of-flight MR angiography (MRA) compared with CT angiography (CTA) for detection of branch vessels arising from the intracranial aneurysm sac, using a 3-tesla MR scanner and an area detector CT scanner.**Methods:** Fifty patients with an intracranial aneurysm (25 patients with a branch vessel arising from the sac and 25 patients without) underwent rotational intraarterial digital subtraction angiography (rotational DSA), MRA, and CTA. The following six image sets were assessed using a 3-point scale for the existence of a branch vessel: (1) volume rendering with MRA (MRA-VR); (2) CTA-VR; (3) source images with MRA; (4) source images with CTA; (5) VR and source images with MRA ('MRA-VR + source images'); and (6) 'CTA-VR + source images'. Each set comprised the data of all 50 patients. Three radiologists then performed consensus review and calculated the sensitivity, specificity, and accuracy for MRA and CTA; rotational DSA was considered as the gold standard.**Results:** Higher accuracies were obtained in review using VR + source compared with both VR and source alone. In addition, higher accuracies were obtained in review using MRA compared with CTA. The highest accuracy of 0.96 was obtained for 'MRA-VR + source images'; in contrast, accuracy on 'CTA-VR + source images' was 0.86.**Conclusions:** The results show that 3-tesla MRA is an ideal non-invasive imaging examination for detection of a branch vessel arising from an intracranial aneurysm sac. Higher accuracy, especially sensitivity, with MRA compared with CTA was found in ICA, but accuracy with MRA was same as that with CTA in MCA.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Intracranial aneurysm is reported to be present in 1–10% of the general population [1,2]. The risk of rupture is estimated to be 1–2% per year and is affected by factors such as site and size [3–5]. Endovascular coiling for intracranial aneurysms has been accepted as an alternative to surgical clipping, and has lower

morbidity/mortality rates in selected cases. However, if there is a branch vessel arising from the aneurysmal sac, there is a major risk of it being occluded during the coiling procedure [6]. Therefore, as well as providing information regarding the size and site of the aneurysm, diagnostic imaging has an important role in detecting the presence of a branch vessel arising from the aneurysm sac.

Rotational intraarterial digital subtraction angiography (rotational DSA) is considered the gold standard for detecting intracranial aneurysms [7]. However, the invasive nature of the DSA procedure is a disadvantage, carrying an approximate 0.5% rate of persistent neurological complications and an approximate 1% complication risk related to arterial puncture and catheter

* Corresponding author at: Department of Radiological Technology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan. Tel.: +81 3 3815 5411; fax: +81 4 7183 3337.

E-mail address: car6-pa2.rw@yahoo.co.jp (M. Goto).

Table 1
Maximum aneurysm diameter and maximum width of branch vessels arising from the aneurysmal sac as measured on VR-rotational DSA.

	Patient No.	Aneurysm size (mm)	Width of branch (mm)	site
With branch	1	6.1	0.8	ICA
	2	2.3	0.9	ICA
	3	7.6	1.3	MCA
	4	3.9	0.8	ICA
	5	3.4	0.5	ICA
	6	6.5	1.1	ACA
	7	4.9	0.9	ICA
	8	12.0	2.0	ACA
	9	3.7	0.7	ICA
	10	5.8	0.9	ICA
	11	3.5	0.8	ICA
	12	4.2	0.5	ICA
	13	5.6	0.5	VA
	14	4.7	0.7	ACA
	15	4.3	1.1	ICA
	16	4.7	0.7	ICA
	17	10.3	1.7	MCA
	18	6.0	1.4	MCA
	19	10.2	0.7	ICA
	20	4.6	0.9	ICA
	21	4.6	1.3	MCA
	22	3.4	0.8	ICA
	23	4.9	1.2	VA
	24	1.5	1.0	ICA
	25	4.8	1.5	MCA
Without branch	26	4.9	Not observed	ICA
	27	3.1	Not observed	ACA
	28	16.5	Not observed	ICA
	29	6.8	Not observed	ICA
	30	4.9	Not observed	ICA
	31	2.6	Not observed	ICA
	32	5.4	Not observed	ICA
	33	6.8	Not observed	VAG
	34	4.7	Not observed	ICA
	35	4.7	Not observed	ICA
	36	5.8	Not observed	ICA
	37	4.6	Not observed	ICA
	38	6.6	Not observed	ICA
	39	5.0	Not observed	ACA
	40	2.8	Not observed	ICA
	41	1.8	Not observed	ICA
	42	8.0	Not observed	ICA
	43	10.3	Not observed	ICA
	44	7.8	Not observed	ICA
	45	4.8	Not observed	ICA
	46	5.0	Not observed	ICA
	47	4.4	Not observed	ICA
	48	2.4	Not observed	ICA
	49	6.0	Not observed	ICA
	50	3.2	Not observed	ICA

manipulation [8]. Thus, there is a need for an accurate noninvasive screening test for investigation of intracranial arteries. Numerous previous studies have compared time-of-flight MR angiography (MRA) with CT angiography (CTA) for detection of intracranial aneurysms, showing that the two modalities have a similar overall accuracy of about 0.90 [9–11]. In contrast, there are only a few reports (systematically investigation report by Villablanca et al. [12] and case report by Goto et al. [13]) about the detection of branch vessels arising from an aneurysmal sac. However, no study has systematically investigated the detection of branch vessels arising from an aneurysmal sac with a 3-tesla MR scanner. We expect that the detectability of a branch vessel arising from the sac is not the same as the detectability of the aneurysm sac itself.

The aim of the present study is to compare the abilities of MRA and CTA in detecting a branch vessel arising from an intracranial aneurysm sac, using a 3-tesla MR scanner and an area detector CT scanner. Rotational DSA was used as the gold standard.

2. Patients and methods

2.1. Subjects

We performed a retrospective study using the images of 50 patients with a non-ruptured cerebral aneurysm: 25 consecutive patients (7 males and 18 females; mean age and standard deviation, 58.6 ± 14.3 years; age range, 26–83 years) with a branch vessel arising from the aneurysmal sac, and 25 consecutive patients (6 males and 19 females; mean age, 56.6 ± 10.1 years; age range, 40–73 years) with no branch vessel arising from the aneurysmal sac. All patients underwent MRA, CTA, and rotational DSA as part of the protocol for pretreatment planning. The existence or not of a branch vessel arising from the sac was confirmed on rotational DSA images by a neurosurgeon with 16 years experience in neurointerventional radiology. The aneurysm sizes and branch vessel diameters are summarized in Table 1. This retrospective study using radiological images was approved by the Ethical Committee

of our institution. Written informed consent was obtained from all patients.

2.2. Image acquisition

Non-contrast time-of-flight MRA was performed using a 3-tesla MR system (Signa EXCITE HDx, GE Healthcare). An 8-channel brain phased-array coil was used as the receiver coil. The imaging parameters were as follows: fast spoiled gradient-echo sequence, TR 24–26 ms, TE 2.6–3.4 ms, flip angle 20°, 512 × 512 matrix (using zero-fill interpolation), 18–24 cm field of view, 0.8–1.0 mm slice thickness, parallel imaging reduction (ASSET) factor 2.0, magnetization transfer, one acquisition. The mean voxel size of the MRA source images was 0.41 mm × 0.41 mm × 0.82 mm.

CTA was performed using an area detector CT scanner (Aquilion ONE, Toshiba). Approximately 100 mL (i.e., body weight × 2 mL) of nonionic contrast material (iopamidol 300; Bracco Diagnostics, Milan, Italy) was administered into the antecubital vein, using a pump injector at 4 mL/s with an imaging delay of 15–20 s. Imaging delay was defined by a bolus tracking facility, or was set as 17 s. The area of interest was scanned in one rotation in 0.5–1.0 s. Other parameters were 512 × 512 matrix, 120 kV, 200–270 mA, 11–23 cm field-of-view, and slice thickness of 0.4–0.5 mm. The mean voxel size for the CTA source images was 0.30 mm × 0.30 mm × 0.50 mm.

2.3. Image processing

For the purpose of image review, a zoomed MRA VR image (MRA-VR) and a zoomed CTA VR image (CTA-VR) were reconstructed on offline workstations (Advantage Workstation, GE Healthcare) by a technician with 13 years experience in clinical image processing. The single best view that depicted the existence or non-existence of a branch vessel arising from the aneurysmal sac was selected. The target aneurysm was indicated by an arrow in both the zoomed VR image and the source images. Patient information was stripped from all images.

2.4. Image review

Two board-certificated radiologists (with 18 and 15 years experience in neuroradiology) performed an independent image review. The cases were presented to the reviewer in random order. MRA-VR, MRA-source images, CTA-VR, and CTA-source images were

Table 2
Interobserver agreement.

Modality	Reviewed image	Weighted κ statistics
MRA	VR	0.89 (excellent agreement)
	Source	0.52 (fair agreement)
	VR + source	0.88 (excellent agreement)
CTA	VR	0.72 (good agreement)
	Source	0.56 (fair agreement)
	VR + source	0.92 (excellent agreement)

prepared for the image review. The image review consisted of six viewing patterns: (1) MRA-VR, (2) CTA-VR, (3) MRA source images, (4) CTA source images, (5) MRA-VR + MRA source images, and (6) CTA-VR + CTA source images. The viewing patterns were reviewed on different dates at least a week apart to minimize the memory of the cases. The existence of a branch vessel was assessed on a three-point scale: 'definite branch', 'indeterminate branch', and 'no branch'. Any mismatches in the independent review were reassessed in a consensus review by the initial two radiologists and another senior radiologist (22 years experience in neuroradiology).

2.5. Statistical analyses

The weighted κ statistic was used to assess interobserver agreement for independent image review. 'Excellent' agreement was defined as a κ value of 0.8 or above, 'good' agreement as 0.6–0.8, 'fair' agreement as 0.4–0.6, and 'poor' agreement as less than 0.4.

To compare the abilities of MRA and CTA in detecting a branch vessel arising from an aneurysm, the sensitivity, specificity, and accuracy of each viewing pattern were estimated using the result of the consensus study together with the 95% confidence interval. For the purpose of the calculations, 'definite branch' was categorized as positive; and 'indeterminate branch' and 'no branch' were categorized as negative.

3. Results

Interobserver agreement was excellent for the viewing patterns 'MRA-VR + source images', 'CTA-VR + source image', and 'MRA-VR' alone. Interobserver agreement was only fair for 'MRA source images' and 'CTA source images'. These results are summarized in [Table 2](#).

Table 3
Comparative detection performance between MRA and CTA.

	Modality	Reviewed image	Radiologist 1	Value (95% confidence interval)	
				Radiologist 2	Consensus study
Sensitivity	MRA	VR	0.72 (0.51, 0.88)	0.76 (0.55, 0.91)	0.72 (0.51, 0.88)
		Source	0.92 (0.74, 0.99)	0.68 (0.46, 0.85)	0.84 (0.64, 0.95)
		VR + source	0.88 (0.74, 0.99)	0.92 (0.74, 0.99)	0.92 (0.74, 0.99)
	CTA	VR	0.60 (0.39, 0.79)	0.64 (0.43, 0.82)	0.60 (0.39, 0.79)
		Source	0.80 (0.59, 0.93)	0.80 (0.59, 0.93)	0.84 (0.64, 0.95)
		VR + source	0.84 (0.64, 0.95)	0.80 (0.59, 0.93)	0.80 (0.59, 0.93)
Specificity	MRA	VR	0.96 (0.80, 1.00)	1.00 (0.89, 1.00)	1.00 (0.89, 1.00)
		Source	0.92 (0.74, 0.99)	0.76 (0.55, 0.91)	0.92 (0.74, 0.99)
		VR + source	0.96 (0.80, 1.00)	0.96 (0.80, 1.00)	1.00 (0.89, 1.00)
	CTA	VR	0.92 (0.74, 0.99)	0.96 (0.80, 1.00)	0.96 (0.80, 1.00)
		Source	0.80 (0.59, 0.93)	0.68 (0.46, 0.85)	0.84 (0.64, 0.95)
		VR + source	0.92 (0.74, 0.99)	0.88 (0.74, 0.99)	0.92 (0.74, 0.99)
Accuracy	MRA	VR	0.84 (0.71, 0.93)	0.88 (0.76, 0.95)	0.86 (0.73, 0.94)
		Source	0.92 (0.81, 0.98)	0.72 (0.58, 0.84)	0.88 (0.76, 0.95)
		VR + source	0.92 (0.81, 0.98)	0.94 (0.83, 0.99)	0.96 (0.86, 1.00)
	CTA	VR	0.76 (0.62, 0.87)	0.80 (0.66, 0.90)	0.78 (0.64, 0.88)
		Source	0.80 (0.66, 0.90)	0.74 (0.60, 0.85)	0.84 (0.71, 0.93)
		VR + source	0.88 (0.76, 0.95)	0.84 (0.71, 0.93)	0.86 (0.73, 0.94)

Table 4

The results of 'VR + source images' classified by site of artery.

Estimation for 25 patients with a branch vessel arising from the sac				
	ACA (n = 3)	ICA (n = 15)	MCA (n = 5)	VA (n = 2)
True positive on 'MRA-VR + source images'	3 cases	14 cases	5 cases	1 case
True positive on 'CTA-VR + source images'	3 cases	11 cases	5 cases	1 case
False negative on 'MRA-VR + source images'	Non	1 case	Non	1 case
False negative on 'CTA-VR + source images'	Non	4 cases	Non	1 case
Estimation for 25 patients without a branch vessel arising from the sac				
	ACA (n = 2)	ICA (n = 22)	MCA (n = 1)	VA (n = 1)
True negative on 'MRA-VR + source images'	2 cases	22 cases	1 case	1 case
True negative on 'CTA-VR + source images'	1 case	21 cases	1 case	1 case
False positive on 'MRA-VR + source images'	Non	Non	Non	Non
False positive on 'CTA-VR + source images'	1 case	1 case	Non	Non

Higher accuracies were observed on MRA (VR, 0.86; source images, 0.88; VR + source images, 0.96) compared with CTA (VR, 0.78; source images, 0.84, VR + source images, 0.86) (Table 3). Among the viewing patterns, higher accuracies were observed on VR + source (MRA, 0.96; CTA, 0.86) compared with VR alone (MRA, 0.86, CTA, 0.78) or source images alone (MRA, 0.88; CTA, 0.84). In addition, we showed the results of 'VR + source images' classified by site of artery in Table 4.

3.1. Representative cases

The finding of false negative on 'CTA-VR + source images' and true positive on 'MRA-VR + source images' was observed in four cases; false positive on 'CTA-VR + source images' and true

negative on 'MRA-VR + source images' was observed in two cases. In contrast, the finding of false negative on 'MRA-VR + source images' and true positive on 'CTA-VR + source images' was observed in one case. There was no case of false positive on 'MRA-VR + source images' and true negative on 'CTA-VR + source images'. In summary, 'MRA-VR + source images' was superior to 'CTA-VR + source images' for the detection of a branch vessel arising from the sac in six cases, while 'CTA-VR + source images' was superior in one case.

Case 1: False negative on 'CTA-VR + source images' and true positive on 'MRA-VR + source images' due to poor contrast-to-noise ratio in the CTA (Fig. 1). Based on voxel size, the spatial resolution of the CTA was higher than that of the MRA (CTA voxel size, 0.39 mm × 0.39 mm × 0.5 mm; MRA voxel size,

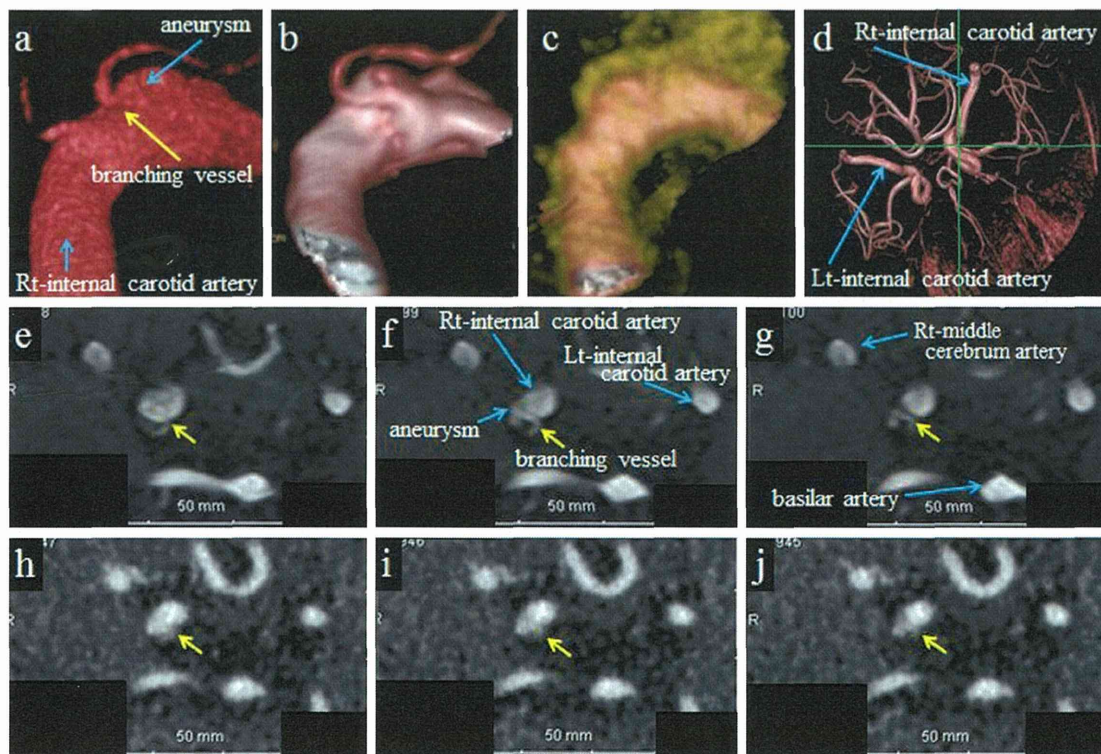


Fig. 1. False negative on 'CTA-VR + source images' and true positive on 'MRA-VR + source images' observed in patient 5. (a) VR-rotational DSA; (b) MRA-VR; (c) CTA-VR; (d) global image of (b). The aspect is the same in (a)–(c), and is shown in (d). (e)–(g) MRA source images. (h)–(j) CTA source images. The yellow arrows indicate a branch vessel arising from the aneurysm sac, which is positioned at the center of image (d). For subfigures (e)–(g) and (h)–(j), the image slices run superior to inferior, from left to right. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of the article.)

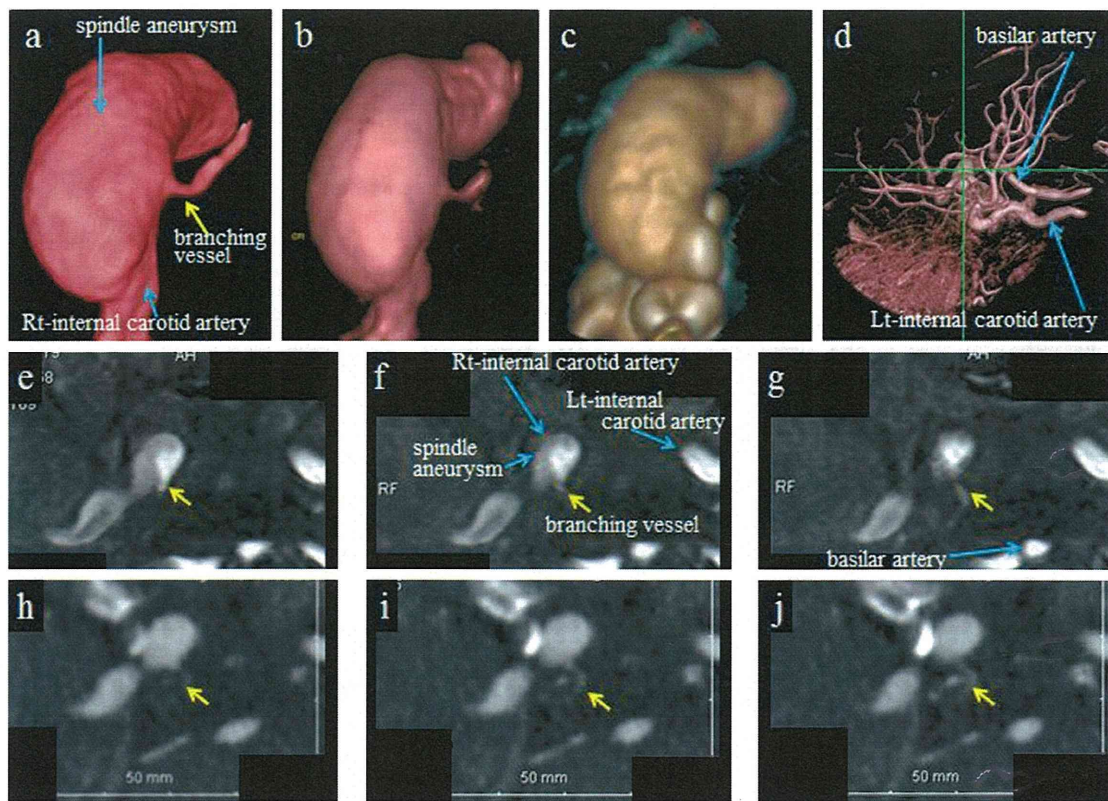


Fig. 2. False negative on 'CTA-VR+source images' and true positive on 'MRA-VR+source images' observed in patient 19. (a) VR-rotational DSA; (b) MR-VR; (c) CTA-VR; (d) global image of (b). The aspect is the same in (a)–(c). (e)–(g) MRA source images. (h)–(j) CTA source images. The yellow arrows indicate a branch vessel arising from the sac of the aneurysm, which is positioned at the center of image (d). For subfigures (e)–(g) and (h)–(j), the image slices run superior to inferior, from left to right. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of the article.)

0.39 mm × 0.39 mm × 0.8 mm); however, the branch vessel arising from the sac could be identified on the MRA source images but not on the CTA source images.

Case 2: False negative on 'CTA-VR+source images' and true positive on 'MRA-VR+source images' due to high-signal structures obliterating the branch vessel arising from the aneurysm on the CTA (Fig. 2). Retrospectively, the branch vessel arising from the aneurysm sac could be identified on the MRA and CTA source images, but both Radiologist 1 and 2 missed the branch vessel in their review of the 'CTA-VR+source images'. On the MRA, the only structure of high signal in the vicinity of the aneurysm was the branch vessel arising from the aneurysm; in contrast, the numerous high-signal structures (veins and bones) in this region on the CTA prevented visualization of the branch vessel arising from the aneurysm.

Case 3: False negative on 'CTA-VR+source images' and true positive on 'MRA-VR+source images' (Fig. 3). Retrospectively, the branch vessel could be identified on the CTA source images. However, the clinoid process of near-aneurysm obliterated the branch vessel on the CTA-VR image.

Case 4: False positive on 'CTA-VR+source images' and true negative on 'MRA-VR+source images' (Fig. 4). On the CTA source images, the radiologists misinterpreted a vein superimposed on the target aneurysm as a branch vessel. This vein was not depicted on the MRA source images.

4. Discussion

The results of the present report reveal that 3-tesla MRA is superior to CTA in detecting a branch vessel arising from an intracranial

aneurysm sac. Sensitivity, specificity, and accuracy were higher for MRA than for CTA in the present report (higher accuracy, especially sensitivity, with MRA compared with CTA was found in ICA, but accuracy with MRA was same as that with CTA in MCA). In addition, false negative on ICA with CTA was prominent especially (see Table 4).

The study by Villablanca et al. [12] concluded that CTA was better than DSA and 1.5-tesla MR for detecting branches, but the present study concludes that MRA was better than CTA for detecting branches. There are some causes of inconsistent result between both reports. First is difference of the location of the aneurysm. There were 37.5% of MCA aneurysms and 25% of ICA aneurysms in the study by Villablanca et al. [12], but there are 74% of ICA aneurysms and 10% of MCA aneurysms in the present study. This difference influences accuracy of detecting branches with CTA. ICA has surrounding structures as the bone, but MCA has surrounding structures as brain tissue. The bone obstructs the observation of the blood vessel (i.e., IAC) because signal of the bone with CTA is high intensity. This raises the issue of the best imaging option may be dependent on the location of the aneurysm. In the fact, higher accuracy, especially sensitivity, with MRA compared with CTA was found in ICA, but accuracy with MRA was same as that with CTA in MCA (see Table 4). Second is difference of the static magnetic field strength of MR scanner. The study by Villablanca et al. [12] used 1.5-tesla, but the present study used 3-tesla. The introduction of 3-tesla MR systems, which enable a higher signal-to-noise ratio (SNR) and longer T1 relaxation times compared with those of lower magnetic field strength systems, combined with advances in parallel imaging techniques, has greatly improved the performance of MRA in terms of spatial resolution, acquisition