

博士論文

脳動脈瘤内に留置されたコイルの三次元形状の経時的変化と  
脳動脈瘤コイル塞栓術後の再開通現象に関する研究

脳神経外科学

中川 大地

## 目次

要旨 .....	1
第1章 序文.....	2
1-1. 脳動脈瘤とクモ膜下出血 .....	2
1-2. 脳動脈瘤の治療法.....	6
1-3. 瘤内コイル塞栓術後の再開通現象.....	11
1-4. 脳動脈瘤内に留置されたコイルの経時的な変化.....	15
1-5. コイルの経時的変化を定量解析する際の現状における問題点.....	18
1-6. 研究の目的 .....	19
1-7. 論文の構成 .....	19
第2章 三次元回転血管撮影を用いた観察対象の計測 .....	21
2-1. 背景 .....	21
2-2. 目的 .....	23
2-3. 方法 .....	23
2-3-1. 対象と三次元画像の撮像方法 .....	23
2-3-2. 至適閾値の探索 .....	25

2-3-3.	距離拡大補正処理の精度検証 .....	27
2-3-4.	統計学的解析 .....	27
2-4.	結果 .....	28
2-4-1.	至適閾値の探索 .....	28
2-4-2.	距離拡大補正処理の精度検証 .....	29
2-5.	考察 .....	30
第3章	レジストレーション .....	33
3-1.	背景 .....	33
3-2.	レジストレーションの問題点 .....	40
3-3.	方法 .....	41
3-3-1.	対象 .....	41
3-3-2.	撮像方法 .....	42
3-3-3.	レジストレーションと三次元相関係数 .....	42
3-3-4.	Target Registration Error(TRE) .....	43
3-4.	結果 .....	45
3-4-1.	三次元相関係数 .....	45

3-4-2.	TRE .....	46
3-5.	考察 .....	46
第4章	脳動脈瘤内に留置されたコイルの三次元形状の経時的変化 .....	49
4-1.	背景 .....	49
4-2.	方法 .....	49
4-2-1.	対象 .....	49
4-2-2.	Raymond-Roy Occlusion Classification に基づいた再開通の判定方法および 判定時期 .....	50
4-2-3.	コイルの三次元モデルの作成 .....	52
4-2-4.	コイルの移動・形状変化量を捉えるパラメータの設定 .....	54
4-2-4-1.	中心移動量 .....	55
4-2-4-2.	体積変化率 .....	55
4-2-4-3.	形状変化率 .....	56
4-2-5.	統計学的処理 .....	57
4-3.	結果 .....	58
4-3-1.	中心移動量 .....	60



4-3-2. 体積変化率 .....	62
4-3-3. 形状変化率 .....	66
4-3-3-1. 第一主成分固有値変化率 .....	66
4-3-3-2. 第二主成分固有値変化率 .....	67
4-3-3-3. 第三主成分固有値変化率 .....	69
4-4. 考察 .....	71
第5章 まとめ .....	78
謝辞 .....	83
参考文献 .....	84

## 要旨

瘤内コイル塞栓術は、脳動脈瘤に対する外科的治療として低侵襲かつ良好な予後を期待しうる治療法として確立しつつある。しかし血管内治療に広く共有する再開通率の高さが課題である。再開通が生じたコイルには位置・形状に変化が生じていると推測されてきたが、定量的な研究はほとんど行われてこなかった。そこで本研究では三次元画像処理技術を導入することで、コイルに生じた三次元の変化を可視化し、定量化・解析を行った。結果、非再開通群と比較して再開通群においてはコイルに大きな位置移動・体積増加・形状変化が生じていることが示唆された。本研究の成果は瘤内コイル塞栓術後の再開通のメカニズムの解明に大きく寄与すると考えられた。

## 第1章 序文

### 1-1. 脳動脈瘤とクモ膜下出血

動脈壁が局所的もしくは全体的に拡張・膨隆した状態を動脈瘤と呼ぶ<sup>1</sup>。一般的に、元の血管径の1.5倍以上に動脈が拡張・膨隆した状態を動脈瘤と呼ぶことが多い。動脈瘤は、膨隆した部分の血管壁の構造により、真性動脈瘤と仮性動脈瘤に分類される。真性動脈瘤では、拡張部分においても血管壁の正常構造のかなりの部分が保たれているのに対し、仮性動脈瘤では膨隆部分で血管壁構造が欠落している。脳動脈に発生する動脈瘤のほとんどは、真性動脈瘤である。

真性動脈瘤はその形状によって嚢状動脈瘤と紡錘型動脈瘤に分類される。胸腹部の大動脈瘤の多くが紡錘型動脈瘤であるのに対して、脳動脈瘤のほとんどが嚢状動脈瘤である。紡錘型動脈瘤では比較的まっすぐに走行する血管が全周性に膨隆しており、動脈瘤部分において元々の血管と動脈瘤部分は区別出来ない。一方、嚢状動脈瘤では血管屈曲部の外側や血管分岐部において局所的に膨隆しており、動脈瘤と元々の血管は区別される。嚢状動脈瘤では正常血管と動脈瘤の境界部分はくびれていることが多いため、同部は頸部（ネック）と呼ばれている。動脈瘤の拡張・膨隆した部分を体部（ドーム）と呼ぶ(図1)。嚢状動脈瘤では先端に向か

うほど血管壁の変性が進行しており、先端部の特に壁面が薄くなった場所では小さな隆起（ブレブ）が形成されていることも多い<sup>23</sup>(図2)。

本研究で対象とする脳動脈瘤は、上記で説明したような血管の屈曲部・分岐部に発生する真性かつ囊状の動脈瘤である。



図1 脳動脈瘤の構造

脳動脈瘤の入口部を頸部と呼ぶ。脳動脈瘤は血管分岐部に発生することがほとんどであり、動脈瘤の心臓側の血管を母血管、動脈瘤より末梢側の血管を分岐血管と呼ぶ。



図2 脳動脈瘤の病理組織標本 (Hematoxylin-Eosin 染色)

脳動脈の血管壁が嚢状に拡張して瘤を形成している。動脈瘤頸部においては血管壁が比較的保たれているが、先端に向かうにつれて菲薄化して中膜が欠損している。先端部では一部血管壁が破綻して、フィブリン血栓の付着が見られる。

引用文献：日本病理学会ホームページより抜粋 (日本病理学会より転載許諾済み)

歴史的には、脳動脈瘤の発生には先天的な素因が大きく関与していると考えられてきたが<sup>4</sup>、1980年頃より脳動脈瘤は血管壁の退行性変性によって生じる病変であると認識されている。脳動脈瘤の発生因子としては、マルファン症候群・エーラーズダンロス症候群などの遺伝性結合組織疾患の関与もあるが、むしろ高血圧症・喫煙・動脈硬化症などの血管リスクファクターが重要な因子である<sup>5</sup>。

脳動脈瘤の約90%がウィリス動脈輪近傍に発生している<sup>3</sup>。このウィリス動脈輪では、血管の屈曲が強く、また複雑に分岐しているために、血流ストレスが強

く作用する部位であることが知られている。このような血行力学的要因が発生・成長および破裂に大きく関与している点は脳動脈瘤に特徴的で、大動脈瘤や内臓血管の動脈瘤など他部位の動脈瘤にはない特徴である<sup>5-10</sup>。

脳動脈瘤のほとんどは、破裂する前に診断されることが多い。破裂する前に診断された動脈瘤は未破裂脳動脈瘤と呼ばれる。疫学的に見てみると、本邦における未破裂脳動脈瘤の罹患率は約2%と報告されており、比較的多くの邦人が罹患している疾患である<sup>11</sup>。未破裂脳動脈瘤の罹患率は加齢とともに増加することが分かっており、50歳以上の邦人ではその3~6%もが脳動脈瘤を保有している<sup>12 13</sup>。また人種間で脳動脈瘤の罹患率が異なることが知られている。特に、邦人とフィンランド人で罹患率が高いことが知られている<sup>1</sup>。このように、未破裂脳動脈瘤は本邦における重要な疾患のひとつである。

脳動脈瘤が破裂するとクモ膜下出血が引き起こされる(図3)。脳動脈瘤破裂によるクモ膜下出血は重篤な疾患であり、予後は非常に悪い。脳動脈瘤が破裂すると、1ヶ月以内に約1/3の患者が死亡する。生存できたとしても残りの半数は重篤な後遺障害のために介護を要する状態となり社会生活への復帰ができなくなる<sup>14</sup>。

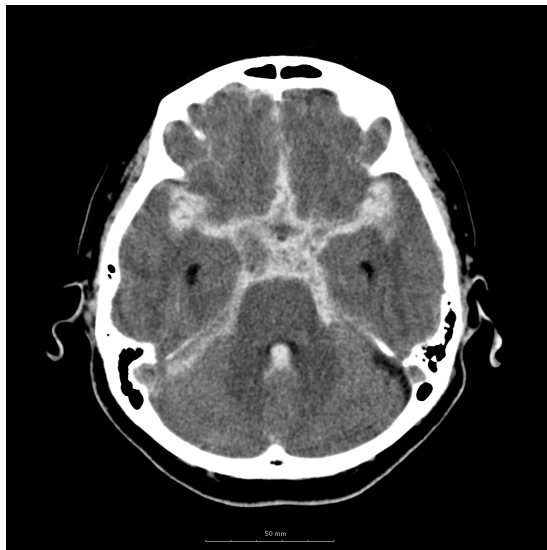


図3 クモ膜下出血の代表的な Computed Tomography 所見  
脳底槽から両側シルビウス槽および大脳半球間裂にかけて、高吸収域を認める。  
また第4脳室の一部にまで高吸収域が及んでおり、脳室内穿破を認める。

## 1-2. 脳動脈瘤の治療法

頭蓋骨内部は閉鎖空間であるため、脳動脈瘤が破裂してクモ膜下腔への出血が持続すると、頭蓋内圧は上昇し続ける。頭蓋内圧が動脈圧を越えるまで上昇すると、頭蓋内への血流が途絶するため最終的に動脈瘤からの出血は止まる。ただ実際にはそこまで出血が持続する前に、動脈瘤の破裂部位の近傍に存在するクモ膜や脳組織が付着することで止血されることも多い。ただ、脳動脈瘤からの出血が止まったとしても、一度破裂した脳動脈瘤は約50%の割合で再出血してしまう。再出血はクモ膜下出血の予後を悪化させる一番の因子であるため、クモ膜下出血の治療においては早急に脳動脈瘤を処置して再出血を起こさぬようにするのが何

よりも重要である<sup>15-18</sup>。また破裂する前に診断された未破裂脳動脈瘤においても、サイズの大きな動脈瘤では破裂する危険率が高い。中でもサイズが10mmを超える動脈瘤は、5年間の破裂率が10%を越えるため、未破裂脳動脈瘤においても将来の出血を未然に防ぐための治療が必要となることがある<sup>12 19</sup>。

現時点では脳動脈瘤からの出血を防ぐための有効な内科治療は存在しない。外科手術では、脳動脈瘤内へ流入する血流を遮断することで動脈瘤からの出血を防ぐ。このような外科手術方法として、直達手術による脳動脈瘤頸部クリッピング術と（図4）血管内手術による瘤内コイル塞栓術（図5）がある。

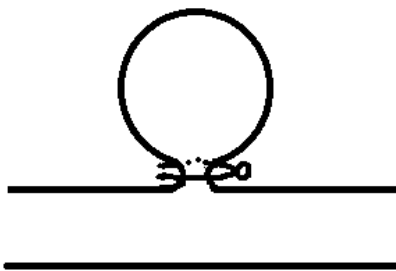


図4 開頭による動脈瘤頸部クリッピング術



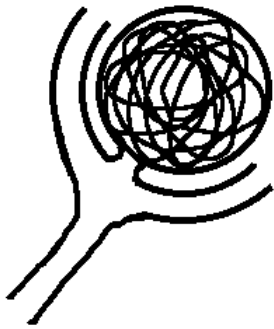


図 5 血管内治療による瘤内コイル塞栓術

脳動脈瘤頸部クリッピング術では、開頭を行って脳動脈瘤を直視下に確認し、脳動脈瘤の頸部にクリップをかけることによって瘤内への血流を遮断する。1930年代にアメリカの脳神経外科医 Dandy により開発された。当初は肉眼で手術が行われていたが、1960年代後半に入ってから手術用顕微鏡を用いるマイクロサージャリーが導入され、直径 1mm 以下の繊細な血管を温存しながら安全な手術が行われるようになった。以後、脳動脈瘤頸部クリッピング術は脳動脈瘤に対する標準的な治療として確立してきた。

一方、血管内手術による瘤内コイル塞栓術では、動脈瘤内をマイクロコイルで充填することで、瘤内への血流を遮断する。動脈瘤内に誘導したマイクロカテーテルを通してマイクロコイルを瘤内に留置していくが、かつてのマイクロコイル

はカテーテルから押し出すことは出来ても、引き戻すことができなかった。このため、思わぬところにコイルが留置されることもあった。1991年に Guglielmi らによって開発された電気離脱式コイルでは、体内に留置されるマイクロコイルとそれを押し出すためのデリバリーワイヤーが通電により離断する物質で接合されており、術者が意図的に切り離すまでコイルの出し入れを繰り返せるようになった。この電気離脱式コイルを用いると、母血管・分岐血管にはみ出させることなく動脈瘤内に安全にコイルを留置出来るようになったため、脳動脈瘤の血管内治療は飛躍的に進歩した<sup>20,21</sup>。本邦においても1997年に使用認可されて以降、瘤内コイル塞栓術の手術件数および割合が年々増加している。

瘤内コイル塞栓術が動脈瘤内の血流を遮断するメカニズムは興味深い。実際のところ、瘤内に留置されるコイルの体積は脳動脈瘤の体積のおおよそ20~30%に過ぎず、残りの70~80%程度は空隙である。ただ、コイルは瘤内の血流速度を著しく減少させるため、動脈瘤内で血栓化が促進され、空隙を凝血塊が埋めてくれる。このように、瘤内コイル塞栓術が行われると動脈瘤内は約2割のコイルと約8割の血栓によって充填されることで血流が完全に遮断される。

動脈瘤頸部クリッピング術と瘤内コイル塞栓術のどちらの術式が望ましいかに

関しては複数の臨床研究が行われている。1990年代後半に症例登録が行われた International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT)では、破裂脳動脈瘤に対する手術法として頸部クリッピング術と瘤内コイル塞栓術が無作為に振り分けられ、1年後の死亡および重篤な機能障害を生じる頻度が比較された。予後不良の症例は、頸部クリッピング術群で30.6%、瘤内コイル塞栓術群で23.7%に認められ、瘤内コイル塞栓術群の方が統計学的に有意に予後不良症例が少なかった。ISATの結果、標準的治療とされてきた頸部クリッピング術よりも、代替治療として認識されていた瘤内コイル塞栓術の方が治療成績が良い可能性が示唆された<sup>22,23</sup>。Barrow Ruptured Aneurysm Trial (BRAT)は「短期的には瘤内コイル塞栓術の予後が良いかもしれないが、長期的には頸部クリッピング術の方が予後が良い」ことを示すために計画された臨床試験である。症例登録は2000年以降に行われ、破裂脳動脈瘤に対する手術方法として頸部クリッピング術と瘤内コイル塞栓術が無作為に割り振られて3年後の予後が比較された。治療3年後の予後不良症例は、頸部クリッピング術群で35.8%に対して瘤内コイル塞栓術群が30%であった。両者の治療成績の差は、統計学的に有意なものではなかったものの、瘤内コイル塞栓術の方が治療成績が良好となる傾向が見られた<sup>24</sup>。このような臨床試験を経て、脳動脈瘤

に対する標準的治療は頸部クリッピング手術から瘤内コイル塞栓術に移行しつつある。

### 1-3. 瘤内コイル塞栓術後の再開通現象

瘤内コイル塞栓術は、低侵襲でありながら従来の標準的治療であった頸部クリッピング術よりも良好な予後を期待出来る治療法となってきた<sup>22-24</sup>。しかしカテーテル手術に広く共有される問題として、治療後の再発および再治療の頻度の高さが挙げられる。例えば、冠動脈病変に対する経皮的冠動脈形成術は、冠動脈バイパス術に比べると再治療率が明らかに高い。カテーテルで拡張した血管が再び狭窄してしまうためである。Bare metal stent を用いた経皮的冠動脈形成術の再狭窄率は20～30%もあり、再治療率は10～15%に達する<sup>25 26</sup>。一方、冠動脈バイパス手術による血行再建術の再治療率は5%に過ぎない<sup>27</sup>。

脳動脈瘤に対する瘤内コイル塞栓術においてもカテーテル治療特有の再発・再治療率の高さという問題がある<sup>28-30</sup>。瘤内コイル塞栓術の直後には動脈瘤内部はマイクロコイルと血栓により充填されているが、時間の経過とともに血栓は器質化・線維化することで動脈瘤は安定化する。ところが脳動脈瘤はもともと血流ス

トレスが強く作用する部位に発生しているために、コイルが留置された後にも強い血流ストレスが作用し続ける。このために一部の動脈瘤ではマイクロコイルが移動・変形したり、血栓が器質化・線維化という過程をたどらずに溶解してしまうために再開通が起こりえる。現在のところ、瘤内コイル塞栓術で動脈瘤内に十分な量のコイルが留置されて治療直後においては十分な治療効果が得られても、約 20%の症例で再び動脈瘤内に血流が再開通している（図 6, 7）<sup>31</sup>。このため、瘤内コイル塞栓術の再治療率は頸部クリッピング術に比べて高い（17.4% vs 3.8%）<sup>32</sup>。再開通は治療後の動脈瘤からの再出血の原因にもなっている。破裂脳動脈瘤の治療後の再出血は頸部クリッピング術では 1.0%であるのに対して、瘤内塞栓術では 2.6%もある<sup>33</sup>。再開通のほとんどが、瘤内コイル塞栓術後半年から 1 年以内に生じると報告されている。

瘤内コイル塞栓術後の再開通はどのような動脈瘤に起こりやすいのであろうか。様々な研究の結果、サイズが大きい動脈瘤は小さいものよりも再開通が起こりやすいことが判明している。また、11mm 未満のものに比べて 11mm 以上のもので再開通の頻度が増加するとも報告されている<sup>34 35</sup>。その他、瘤壁に血栓が存在しているもの<sup>36</sup>、椎骨・脳底動脈に発生するもの、破裂動脈瘤、コイルの充填率が

低いものなどが再開通しやすい<sup>28-30</sup>。

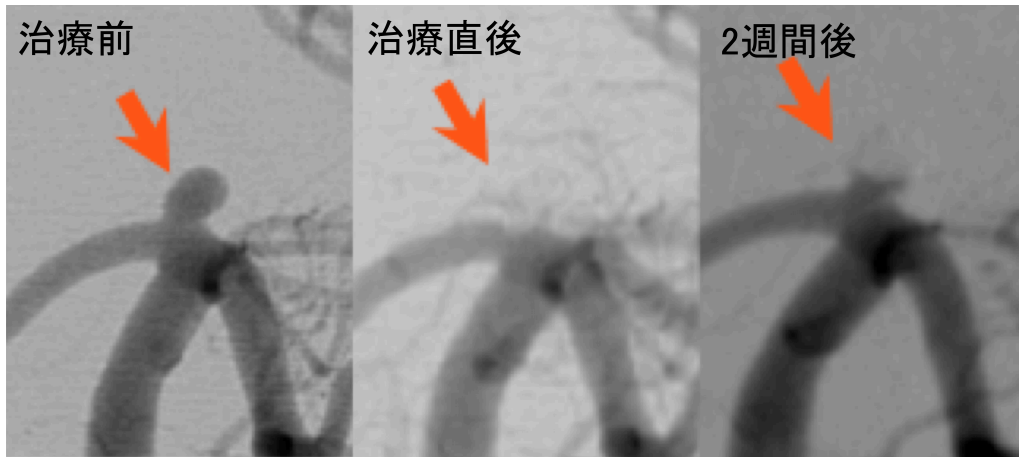


図6 脳動脈瘤の再開通例（1）

脳底動脈先端部の破裂動脈瘤で、大きさは約3mmである（左）。コイルが留置されることで瘤内への造影剤流入は完全に消失した（中央）。約2週間後（右）、動脈瘤頸部に造影剤流入が認められる。この症例ではコイルの間隙への血流は認められなかった。

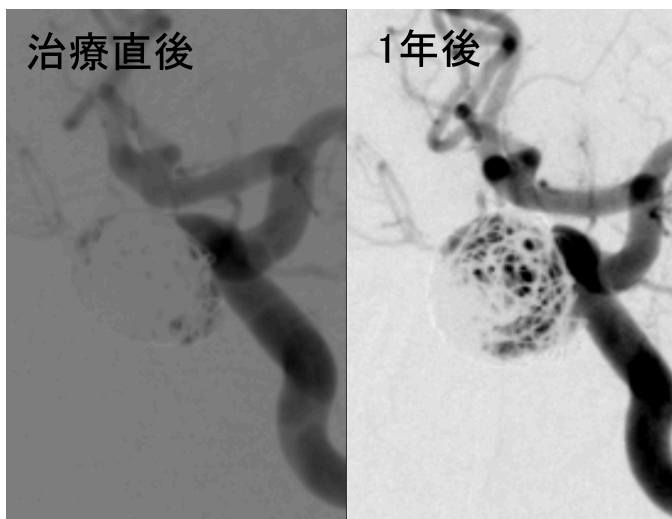


図7 脳動脈瘤の再開通例（2）

左内頸動脈の16mmの動脈瘤である。治療直後（左）には動脈瘤内への造影剤流入はほとんど消失している。しかし1年後（右）には動脈瘤内への造影剤流入は顕著に増加している。この症例では入口部に限局した再開通ではなく、コイルの間隙に造影剤が流入している。

多くの因子は動脈瘤側の因子であるが、コイルの充填率は手術や治療器具の改良により改善させることが可能である。コイルの充填率とは動脈瘤の体積に対する留置されたマイクロコイルの総体積の比率であり、**Packing density**とも呼ばれている。**Packing density**が20%以下の場合、塞栓術後に再開通が生じる頻度が高くなることが知られているために、脳動脈瘤内を出来るだけ密にコイルで充填する技術的な努力が行われている<sup>29 37</sup>。しかしこれには治療の途中で動脈瘤が穿孔するリスクも伴う。また、新しい治療器具を開発するという努力も行われている。動脈瘤内に留置された後に膨潤するようなゲル状物質をマイクロコイル付着させることで**Packing density**を増加させるような工夫も行われており、ある程度の効果を得られつつある<sup>38</sup>。

しかしこのような工夫を凝らしても瘤内塞栓術後に再開通を繰り返す脳動脈瘤があることが報告されている。そのような再開通を繰り返す因子として、サイズが11mm以上<sup>39</sup>、neckが4mm以上、Dome/neck ratioが2未満の動脈瘤においては<sup>40</sup>、治療時の閉塞率が高いにもかかわらず再開通が生じてくることが報告されている。

#### 1-4. 脳動脈瘤内に留置されたコイルの経時的な変化

瘤内コイル塞栓術という治療法が開発された当初から、瘤内塞栓後のコイルには時間経過とともに位置や形状などに変化が生じてくるのではないかと推察されてきた。そして、その変化は瘤内塞栓術後の再開通と深く関与しているのではないかと直感的に考えられてきた。脳血液循環の血液は脳動脈瘤入口近傍で衝突が特に強くなることが報告されており<sup>8</sup>、衝突力が作用したコイルは動脈瘤の囊の奥深くへ押し縮められながら移動して、脳血液循環は動脈瘤の頸部まで到達するのではないかと推測されている。この現象はコイルコンパクションと名付けられた(図 8.A-B)<sup>29,41,42</sup>。また近年の研究から、再開通の際に生じるコイルの変化は、コイルコンパクションだけではない可能性があると考えられ始めている。動脈瘤がなんらかの要因によって再増大することでコイルが外側にばらけて拡張して、コイルの間隙に脳血液循環が流入してくるのではないかと推測されている<sup>34,43,44</sup>。現在のところ、瘤内コイル塞栓術後の再開通現象とコイルの変形は同時に生じているのではないかと推測されている。また、治療後にコイルがこのような状態にある場合は動脈瘤の破裂のリスクが特に高まることが知られており、再治療の必要性が報告されている<sup>30,33</sup>。



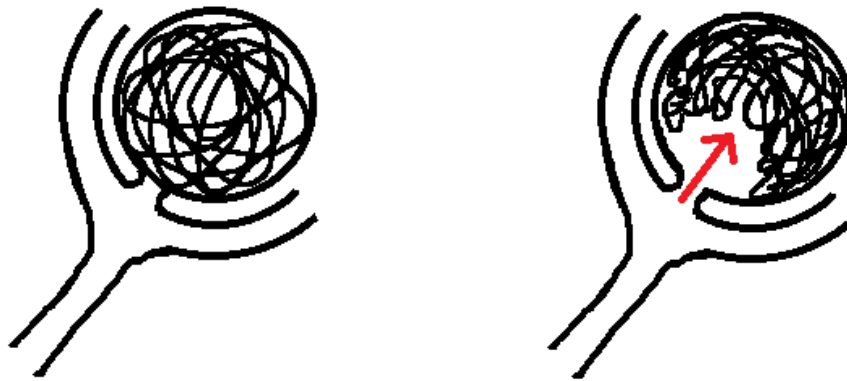


図 8 A:瘤内に留置されたコイル B:コイルコンパクション

どのようなコイルの変化が再開通に関与しているのだろうか。コイルは金属であるために、現状においてコイルを画像化できる医用画像モダリティは X 線を用いたものに限られる。既存の報告を渉猟すると、二次元の医用画像モダリティを用いてコイルの形状の変化を定量解析する試みが始まっている。例えば、X 線単純撮影を用いた解析においては、コイルの長径が 1.1mm 以上変化した場合や、長径に直行する径が 0.9mm 以上変化した場合において、瘤内に再開通が生じている可能性が高いことが示唆されている(図 9.A-B)<sup>45</sup>。また脳血管撮影を用いた解析においては、ワーキングプロジェクション方向に撮像された画像上において動脈瘤の面積が 30%以上増加した場合や、コイルの面積が 30%以上減少した場合におい

て、瘤内に再開通が生じている可能性が高いことが示唆されている(図 10.A-B)<sup>46</sup>。

このように、再開通が生じたコイルには、なんらかの特徴的な変化が生じているのではないかと推測されている。

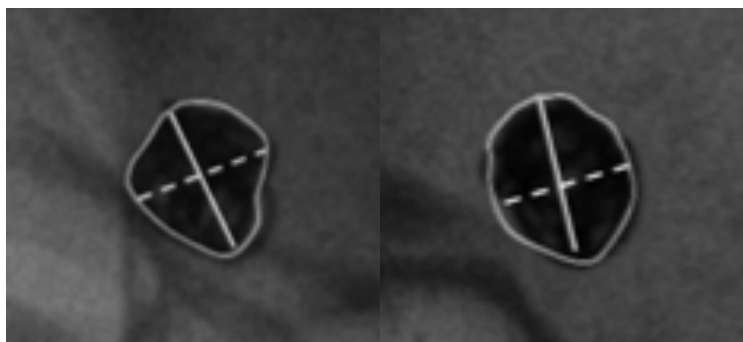


図9 単純 X 線撮像画像を用いたコイルの経時的変化の定量解析  
治療直後のコイル(左)と比較して、経過観察時のコイル(右)の長軸の長さに 1.1mm 以上の変化が生じていた。この症例は脳血管撮影にて再開通が確認された。  
Am J Neuroradiol, 36(2):337-41. 2015 より抜粋 (参考文献 45)

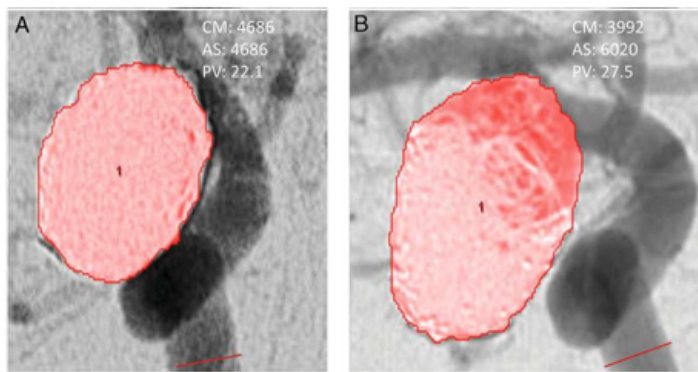


図 10 脳血管撮影検査を用いたコイルの経時的変化の定量解析  
 治療直後(左)においては動脈瘤の面積とコイルの面積は等しく、Raymond-Roy Occlusion Classification(RROC)は grade I (完全閉塞)と判定された。経過観察時(右)においては治療直後と比較してコイルの面積に大きな変化はなかったものの、動脈瘤の面積に 30%以上の拡大を認めた。この症例は脳血管撮影にて再開通が確認されて、Raymond-Roy Occlusion Classification(RROC)は grade III(瘤内への再開通)と判定された。

J Neuroimaging, 24(2):171-5. 2014 より抜粋 (参考文献 46)

#### 1-5. コイルの経時的変化を定量解析する際の現状における問題点

コイルの経時的な位置・形状の変化を二次元画像を用いて定量的に観察する際に問題となるのは、観察する角度によってコイルの変化量を誤って判断する可能性があることである。コイルに生じた位置・形状の変化を定量的に捉えるためには、実際のコイルに忠実な三次元モデルを作成して、移動・変形前後のコイルの位置・形状の違いを三次元のまま定量的に捉える必要がある。

## 1-6. 研究の目的

脳動脈瘤に対する手術方法として、瘤内コイル塞栓術が低侵襲かつ良好な予後を期待しうる治療方法として確立されつつある。しかし、治療後の再開通の頻度が高いこと、頻度は低いながらも一部の治療後の動脈瘤が出血してしまうリスクが従来治療法である頸部クリッピング術よりも高いという問題点が存在する。

本研究では瘤内コイル塞栓術後の再開通を研究テーマに選んだ。瘤内に留置されたコイルの経時的な変化に三次元的に定量的な解析を加えることで、瘤内に留置されたコイルがどのように移動・変形するかに関して、三次元画像処理技術を導入して科学的アプローチから定量化・解析を行うこととした。本研究の成果は瘤内コイル塞栓術後の再開通のメカニズムの解明に大きく寄与するだろうと期待している。

## 1-7. 論文の構成

異なる時点で撮像された三次元画像を比較するためにはいくつかの困難が存在する。セグメンテーション時の閾値設定と、撮像時の頭位の違いをどのように補正するかである。まずこの2つの問題を克服するための基礎研究を行い、その後、

臨床データを用いてコイルの移動・変形に関して定量化を行い、様々な統計処理を行って瘤内コイル塞栓術が行われた後のコイルがどの様に移動・変形して再開通につながるのかを検討した。

本研究は、東京大学大学院医学系研究科倫理委員会による承認を受けた(審査番号 2231)。

## 第2章 三次元回転血管撮影を用いた観察対象の計測

### 2-1. 背景

三次元画像を用いて物体を観察する場合、画像中の多数の画素の中から、観察対象を抽出する必要がある。このような操作をセグメンテーションと呼ぶ。セグメンテーションの手法として閾値法や単純領域拡張法(リージョングロウイング法)やレベルセット法など様々な手法が報告されているが、中でも閾値法は直感的で理解しやすく、操作性に優れていることからデジタル画像処理研究が提案された当初より現在に至るまで最も一般的に用いられているセグメンテーション法のひとつとなっている<sup>47-50</sup>。

しかし、閾値法によるセグメンテーションでは、閾値とともに観察対象の大きさが変化するという問題点がある(図1)。観察対象の三次元的な構造や配置の把握においては閾値の変化による影響を受けづらいが、物体の大きさや位置・体積などの計測においては閾値の変化が非常に敏感であり、三次元画像を用いて定量的解析を行う場合は、セグメンテーションされた観察対象と実物の大きさができるだけ一致するような閾値を適切に選択せねばならない<sup>51 52</sup>。

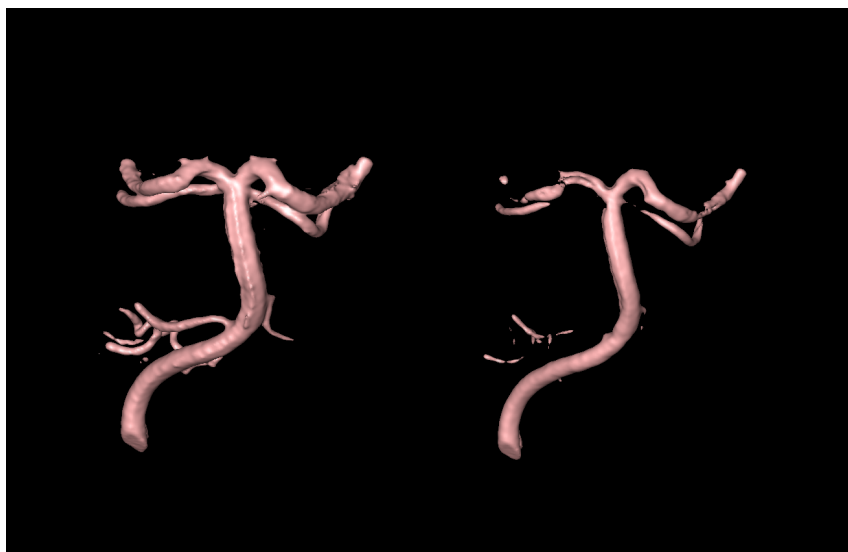


図1 三次元回転血管撮影データに基づいた椎骨脳底動脈の三次元画像  
低い閾値を選択すると血管は太く描出され(左)、高い閾値を選択すると血管は細く描出される(右)

観察対象を的確に三次元描出する閾値は、たとえ観察対象が同一であったとしても医用画像モダリティごとに異なることが報告されている。例えば頭蓋内動脈を三次元描出する際、Computed Tomography Angiography(CTA)や三次元回転血管撮影においては頭蓋内動脈の外表面における最高信号値と頭蓋内動脈の周辺的背景信号値の和の50%が至適閾値であると報告されている一方で<sup>53 54</sup>、Magnetic Resonance Imaging(MRI)のGadolinium-enhanced Time-of-Flight法においては30%が至適閾値であると報告されている<sup>55</sup>。

また、点光源からの投射映像であるX線画像を用いて観察対象の大きさを計測

する場合、線源と観察対象とフィルムの位置関係によって、距離拡大および歪みの問題が生じる可能性がある。三次元回転血管撮影は X 線を投射した画像に基づいて三次元画像を再構築するため、観察対象が Field of view(FOV)のどこにあるかによって大きさが変化する可能性がある。この問題に対しては、現存するフラットパネル型の三次元回転血管撮影装置においては付属するソフトウェアで内部補正がなされているとは言うものの<sup>56 57</sup>、FOV 内に設置された観察対象の位置の違いによりどの程度観察対象の計測値に変化が出るかに関しては検証が望ましい。

## 2-2. 目的

本章では、三次元回転血管撮影から得られた三次元画像から観察対象を実際の大きさを忠実にセグメンテーションするための最適な閾値の探索と、三次元回転血管撮影装置に内蔵されている距離拡大補正処理の精度を検証する。

## 2-3. 方法

### 2-3-1. 対象と三次元画像の撮像方法

観察対象には 1 円硬貨を用いた。1 円硬貨は直径が 20mm となるように正確に



造幣されており、その誤差は 0.01mm 未満とサイズに関する精度は極めて高い(独立行政法人造幣局本局広報担当 佐久間様に 2015 年 6 月 16 日に電話で確認)。

三次元画像の撮像には、東京大学医学部附属病院に設置されたフラットパネルディテクタ搭載の C アーム型 X 線透視装置 (Allura XperFD20/10; Philips Medical Systems, Best, the Netherlands) を用いた。観察対象を中心に C アームが 4 秒間かけて 210 度回転する間に FOV 30cm×30cm の X 線透視画像が 1024×1024 ピクセルの解像度で 120 枚撮像された。この 120 枚の X 線透視画像はフェルドkamp法に基づいてボクセルサイズ 0.13mm の高解像度の三次元データに変換されたのち、汎用の画像処理ソフトウェア Amira5.4.5<sup>TM</sup>(Visage Imaging, Berlin, Germany)で解析された。以降、本研究で施行した三次元画像処理においては本ソフトウェアを用いた。

1 円硬貨の撮像は計 20 回行った。うち 4 回は FOV の中心領域 (図 2 の A) に 1 円硬貨が設置された状態で撮像を行った。また、FOV の中心からおおよそ 10cm 対角線上に離れた 4 つの場所 (図 2 の B-E) に 1 円硬貨を設置して、それぞれの場所で 4 回の撮像を行った。

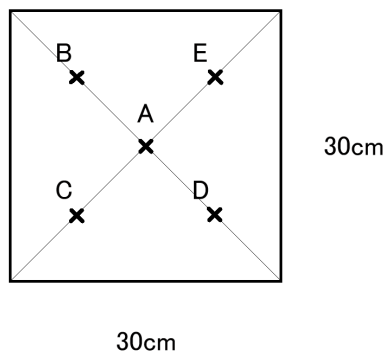


図2 Cアーム型X線透視装置のField-of-View(FOV)のシェーマ

A: FOVの中心領域 B-E: FOVの中心からおおよそ10cm対角線上に離れた領域

### 2-3-2. 至適閾値の探索

サイズを的確に反映する閾値を探索するために、位置Aに1円硬貨が設置されて撮像された三次元データを用いて解析を行った。得られた断層画像の中から1円硬貨の中心断面が撮影されている画像を選択し(図3)、1円硬貨の中心を通る直線上の輝度をプロットした(図4)。1円硬貨の中心部領域の輝度は外表面付近の領域に比較して低い値であったが、これはbeam hardening効果によるものと考えられた<sup>58</sup>。

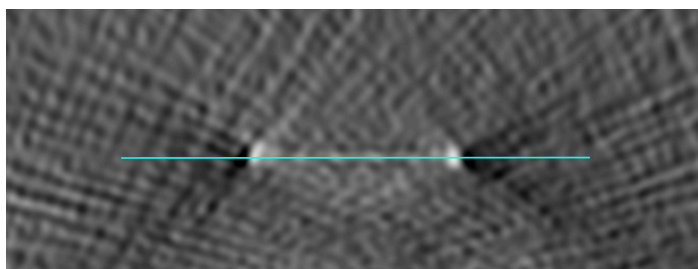


図3 断層画像の中の1円硬貨の中心断面が撮影されている画像  
直線(水色)は1円硬貨の中心を通る。

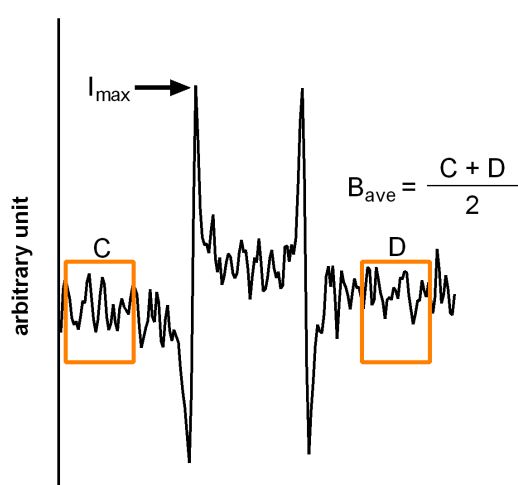


図4 1円硬貨の中心を通る直線上の輝度  
1円硬貨の外表面付近領域の最高信号値を  $Intensity_{max}(I_{max})$ 、1円硬貨の近傍の2箇所の輝度値(図のCとD)の平均を  $Background_{average}(B_{ave})$ とした。

輝度プロットの中から1円硬貨の外表面付近領域の最高信号値を

$Intensity_{max}(I_{max})$ 、1円硬貨の近傍の2箇所の輝度値(図4のCとD)の平均を

$Background_{average}(B_{ave})$ とした。この  $I_{max}$  と  $B_{ave}$  を合計した値を100%と定めて、40%

から70%までの間を5%ごとに変化させて40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%の各

割合ごとの値を閾値として1円硬貨のセグメンテーションを行い、サーフェスレ

ンダリングで表示し、セグメンテーションされた 1 円硬貨の直径を、画像処理ソフトウェアの距離計測機能を用いてマニュアルで計測した。直径の計測は 3 名で行い、その平均値を計測値とした。最小二乗法を用いて、どの閾値を選択すると真の直径である 20mm に最も近づくかを検討した。

### 2-3-3. 距離拡大補正処理の精度検証

FOV の中心からおおよそ 10cm 対角線上に離れた 4 カ所の領域(位置 B-E)に 1 円硬貨を設置して得られたデータを、2-3-2 にて得られた閾値でセグメンテーションし、上記と同様の手法でセグメンテーションされた 1 円硬貨の直径を記録し、それぞれの位置における計測値の平均値を比較した。

### 2-3-4. 統計学的解析

上記の統計学的解析およびグラフ作成には Graphpad Prism version 5 (GraphPad Software, San Diego, California)を用いた。以下、本研究における統計学的解析は本ソフトウェアを用いた。平均値は平均 $\pm$ 標準偏差の形式で記載した。また、位置 B-E に硬貨が設置された時の計測値が位置 A に設置された時の計測値と同等かど

うかに関しては、「0.1mm（1円硬貨の真の直径の0.5%）以下の差の場合は同等とみなす」と仮定して Two One-Sided Tests（2つの片側検定）で検定した。 $p < 0.05$  の場合に有意とした。

## 2-4. 結果

### 2-4-1. 至適閾値の探索

種々の閾値（40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%）のそれぞれを選択した際の最小二乗法による二乗和をグラフに示す（図5）。それぞれの閾値を選択した際の二乗和は、それぞれ 0.20mm、0.04mm、0.003mm、0.04mm、0.21mm、0.55mm、0.99mm であった。50%の閾値を選択した時、1円硬貨の計測値は  $20 \pm 0.03\text{mm}$  であった。

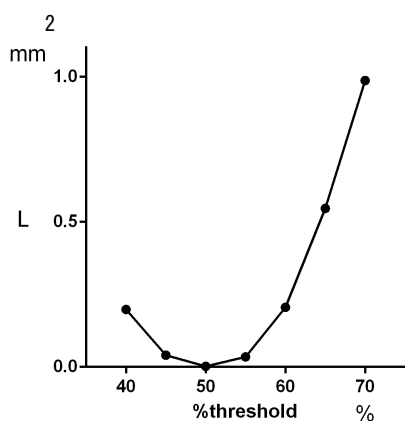


図5 最小二乗法を用いた各閾値による二乗和  
50%の閾値を選択した時、二乗和は最小値となった。L: 二乗和

#### 2-4-2. 距離拡大補正処理の精度検証

上記により 50%の閾値が硬貨の直径を最も正確に反映することが判明したので、位置 B-E に 1 円硬貨が設置されて撮像された三次元データも 50%の閾値でセグメンテーションを行い、直径の計測が行われたところ、B:  $20\pm 0.06\text{mm}$ 、C:  $20.01\pm 0.04\text{mm}$ 、D:  $20\pm 0.04\text{mm}$ 、E:  $20\pm 0.04\text{mm}$  であった(図 6)。Two One-sided Test の結果、全ての位置において上限の片側検定/下限の片側検定がそれぞれ  $p\leq 0.01$  /  $p\leq 0.01$  であった。

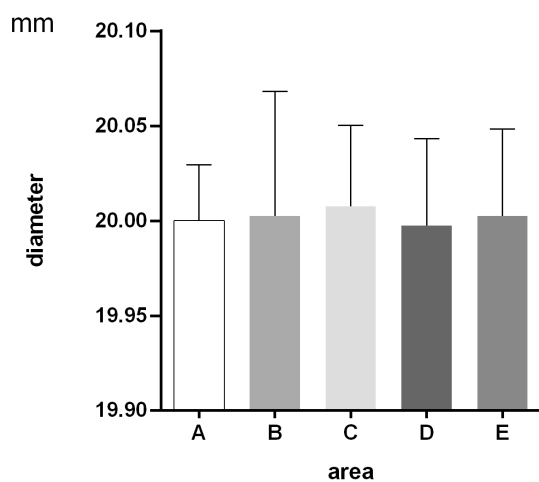


図 6 位置 A-E に設置された 1 円硬貨が描出された直径  $0.1\text{mm}$  (1 円硬貨の真の直径の 0.5%) 以下の差の場合は同等とみなすと仮定した Two One-Sided Tests において、全ての位置において上限の片側検定/下限の片側検定がそれぞれ  $p\leq 0.01$  /  $p\leq 0.01$  であり、同等性が確認された。

## 2-5. 考察

本章での検証の結果、三次元回転血管撮影装置で撮像された三次元データから閾値法を用いて観察対象をセグメンテーションする場合は、観察対象の外表面における最高信号値と観察対象の周辺の背景信号値の和の50%、すなわち平均値を閾値として選択すると、実物と観察対象のサイズの誤差が最小となることが確認された。また、X線透視画像に伴いうる距離拡大に対する装置内部における補正処理の精度は十分に高いことが確認された。実物と観察対象の大きさの差は、FOV中心領域においては0.15%で、中心からおおよそ10cm離れた周辺領域では0.3%であった。

観察対象の外表面における最高信号値と観察対象の周辺の背景信号値の和の50%という値は、半値幅（Full width at Half Maximum）に相当する。この半値幅とは、医用画像の領域にデジタル画像処理技術が導入された当初から、閾値法を用いて観察対象のセグメンテーションを行う際に広く用いられてきた手法である。この半値幅の妥当性は多くのファントムを用いた検証によって確認されており、再現性の優れた手法であることが知られている。また、画像処理に必要な数値が少なく画像処理アルゴリズムも簡便であることから、画像処理時間を大幅に短縮

できる。しかし一方で、冒頭でも述べた通りこの 50%という値はすべての医用画像データに応用できる数値ではなく、モダリティの違いによって至適閾値は変動することが報告されている<sup>49 52 51</sup>。本章における検討の結果、三次元回転血管撮影装置においては 50%が至適閾値であることが確認された。検討に用いた症例数は少なかったが、測定誤差が非常に小さかったことは三次元回転血管撮影装置から得られた三次元データの再現性の高さを示唆していると思われる。

観察対象の外表面における最高信号値と観察対象の周辺の背景信号値の和の平均を閾値として採用した場合、FOV の中心から 10cm 離れていても大きさの誤差は 0.3%に留まっていた。ヒトの頭部の前後径・左右径はともに 20cm 前後であることを考慮すると、頭部のほぼ全ての領域の対象物に対して十分に小さい誤差で対象物の大きさを計測可能であることが確認された。

本手法にはいくつかの限界がある。ひとつは、汎用ソフトウェアにおける 1円硬貨の直径計測における測定者間の誤差があげられる。セグメンテーションされた 1円硬貨の直径はコンピューターディスプレイ上で用手的に計測されたため、計測者の違いによるバイアスが混入しうるが、計測値のばらつきが非常に小さかったことを考えるとこのバイアスの影響はかなり小さいと思われる。また、今回

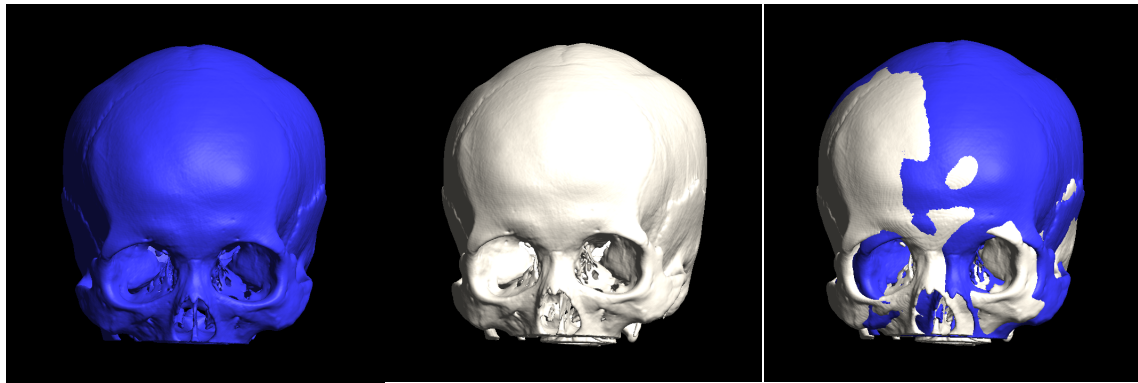


観察対象として用いた対象が1円硬貨のみであり、素材と大きさに関するバイアスを念頭に置く必要がある。骨や造影剤は1円硬貨とは適切な閾値が異なる可能性があり得る。1円硬貨を三次元回転血管撮影にて撮影した際の信号強度はおおよそ3000 arbitrary unit (AU)であった。ただ、造影剤が満たされた血管はおおよそ4000AU、頭蓋骨はおおよそ1000AU、離脱型コイルはおおよそ9000AUであった。対象によって確かに信号強度値に違いが認められたものの、観察対象外領域すなわちbackgroundの信号強度値がおおよそ0AUであることを考慮すると大きな違いがあるとは考えにくく、本研究で対象とする観察対象であれば同様の精度が期待出来るだろうと推察される。

## 第3章 レジストレーション

### 3-1. 背景

本研究では、脳動脈瘤内に留置されたコイルの経時的变化をテーマとしているが、コイルの経時的な変化を定量的に解析する際に問題となるのは、間隔をあけて撮像された三次元データにおいては撮像時の観察対象の位置や向きが通常異なっていることである。撮像時の観察対象の位置や向きが異なっている場合、複数の三次元データを同一方向から観察して比較するのは容易ではない。三次元データに基づいて表示された観察対象の見た目の違いが、観察対象そのものの変化によるものなのか、観察方向が異なるためなのか区別するのが困難である(図 1A-C)。



A

B

C

図1 撮像時の頭位の変位

61歳の左内頸動脈未破裂脳動脈瘤の患者に対して間隔をあけて撮像された三次元CT画像から頭蓋骨を表示した。青と白色の撮像間隔は12ヶ月であり、その間に頭蓋骨の形状変化は認められないが、互いの画像を平行移動させて重ね合わせると、撮像時の頭位の変位が存在することがわかる。

A: 1回目の撮像画像 B: 2回目の撮像画像 C: 1回目と2回目の撮像画像を平行移動させて重ね合わせた画像

位置・向き異なる2つの三次元データセットを並行移動・回転・拡大縮小などを組み合わせて位置を合わせることをレジストレーションと呼ぶ<sup>59</sup>。レジストレーションの歴史はそもそも1970年代にさかのぼる。当初の目的は、振幅スペクトルの波形を重ねて位相を比較・照合することであった<sup>60</sup>。その後、レジストレーションの手法はコンピュータの進化とともに進歩し、1990年代頃より三次元画像への応用が始まった<sup>61-63</sup>。CTを初めとする断層画像では、対象の断面の違いにより病変が描出されるサイズが異なる。特に腫瘍性病変では治療の効果や病変の

進行を評価するために、病変部のサイズを経時的に比較する必要性が高い。そのため初めのレジストレーションの医用画像への応用は胸膜中皮腫で行われた<sup>64</sup>。

この応用によって病変の経時的な変化を定量的に解析することが可能となり、レジストレーションの有用性が確認された。レジストレーションによって複数の画像の統合が可能になると複雑な解剖の把握に有用であり、外科術前シミュレーションとしての応用も進められている<sup>65-68</sup>。

レジストレーションの方法は現在までに複数提唱されている<sup>59</sup>。現在主に用いられているレジストレーションアルゴリズムを次頁に列挙する。

＜レジストレーションアルゴリズムの種類＞

アルゴリズム	方法の特徴	メリット・デメリット
複数モダリティ 一体型装置	撮像するモダリティを全て共通の 寝台で行う	位置合わせ不要 装置が高価
手動位置合わせ法	マウスなどにより X,Y,Z 方向移動お よび回転させて位置合わせを行う	簡便・短時間 精度が懸念される
基準値ベース 位置合わせ法	画像上の判別できるマーカーや特徴 点などを用いて位置合わせを行う	簡便・短時間 精度が懸念される
輪郭ベース 位置合わせ法	画像上の体表面などの輪郭を抽出し 輪郭同士の距離が最小となるように 位置合わせを行う	基準値ベース位置合わせ法より データ量が多いため位置合わせ の精度はやや向上する
ボリュームベース 位置合わせ法	画像データ全ての画素値を使用して 位置合わせを行う	高精度な位置合わせが可能 計算時間がかかる
非剛体位置合わせ法	観察対象の変形に合わせて画像を 歪ませて位置合わせを行う	姿勢の違い・呼吸変動にも対応 精度の検証が困難

基準値ベース位置合わせ法とは、観察対象の解剖学的な特徴点や体表に貼付けたマーカーなどを用いて、特徴点あるいはマーカーを自動もしくは手動で認識することにより位置合わせを行なう手法である。簡便に行なえる手法ではあるものの、マーカーを貼付けしたまま2回の検査を実施することの煩雑さや、マーカーを認識する際にバイアスが混入する恐れがあることが問題点である。輪郭ベース位置合わせ法は、体表面などの観察対象の輪郭に着目して位置合わせを行う方法

である。基準値ベース位置合わせ法が数カ所のマーカーあるいは特徴点のみを用いて位置合わせを行うことと比較して、輪郭ベース位置合わせ法は輪郭という比較的大きいデータ量に基づいて位置合わせを行うために位置合わせの精度が向上する。ボリュームベース位置合わせ法とは、マーカーや輪郭などの画像情報の一部分だけではなく、三次元データの全ての信号値を使用して2種類の画像を位置合わせする手法である。基準値ベース位置合わせのようにバイアスの混入の恐れがなく、輪郭ベース位置合わせ法と比較しても扱うデータ量が格段に多いことからレジストレーションの精度が高くなることが特徴である。非剛体位置合わせ法とは、上記のような三次元データを剛体として位置合わせするアルゴリズムと異なり、基準となるレファレンス画像の観察対象に基づいてターゲット画像を非線形的に歪ませて位置合わせを行なう手法である。姿勢の違いや呼吸性変動など、観察対象が変形している際にも対応できる画期的なレジストレーション法ではあるものの、非線形的な画像変換は結果の検証が困難となることがある<sup>59</sup>。本章においては、Cアーム型回転X線透過装置から得られた三次元データを用いて高精度なレジストレーションを得ることが要求されるために、ボリュームベース位置合わせ法を選択した。

ボリュームベース位置合わせ法は主に正規化相互相関法や正規化相互情報量法に分類される<sup>59</sup>。正規化相互相関法はそれぞれの画像の信号値に線形の関係がある場合に有効であり、ふたつの画像上の線形関数の相関係数が最も高くなるように位置合わせを行なう手法である。

$$\text{正規化相互相関} = \sum \frac{(f(r)-\bar{f})}{\sqrt{(f(r)-\bar{f})^2}} \times \frac{(g(r)-\bar{g})}{\sqrt{(g(r)-\bar{g})^2}}$$

$f(r)$ : 画像 A における線形関数

$g(r)$ : 画像 B における線形関数

一方の相互情報量法は、2つの画像の関心領域内の各ボクセルの類似度が最大になるように非線形最適化によってレジストレーションする手法である。

$$\text{相互情報量} = H(A) + H(B) - H(A,B)$$

$$H(A) = -\sum P(a)\log P(a) \quad H(B) = -\sum P(b)\log P(b)$$

$$H(A,B) = -\sum P(a,b)\log P(a,b)$$

$$P(a): \text{画素 } a \text{ の発生確率} \quad P(b): \text{画素 } b \text{ の発生確率}$$

$$P(a,b): \text{画像 } A \text{ と画像 } B \text{ の画素}(a,b) \text{ が対となる画素値の発生確率}$$

正規化相互情報量法は、信号値が正規化されるために、異なるモダリティ間のレジストレーションが可能であるという大きなメリットがある。しかし正規化相互情報量法が画像上の画素値の一致度のみに着目していることに対して、正規化相互相関法は画像上の画素値とその線形相関にも着目しているという理由で、正規化相互相関法の方がレジストレーションの精度が高いことが知られている。本章では同一モダリティ間の位置合わせを行うため、ボリュームベース位置合わせ法の中の正規化相互相関法をレジストレーションアルゴリズムとして選択した。



### 3-2. レジストレーションの問題点

観察対象の三次元形状の変形や移動距離を定量的に解析する際に懸念されるのが、レジストレーションの精度である<sup>69-76</sup>。正規化相互相関法を用いたレジストレーションの精度評価には、通常ふたつの指標が用いられる。ひとつは相関係数であり、もうひとつはターゲットレジストレーションエラーTarget Registration Error(TRE)である<sup>77</sup>。

画像 A における線形関数 $f(r)$ と画像 B における線形関数 $g(r)$ の XY 軸, YZ 軸, XZ 軸における相関係数をそれぞれ  $p_{xy}, p_{yz}, p_{xz}$  とおくと、三次元相関係数( $p_{xyz}$ )は各軸における相関係数の和の平均値として以下の数式のように簡便に求められる。

$$p_{xyz} = \frac{(p_{xy}+p_{yz}+p_{xz})}{3}$$

しかし相関係数による評価は、レジストレーションを行う画像セット毎に最大値が変わってしまうという欠点がある。一方、TRE は実際にレジストレーションが行われたレファレンス画像とターゲット画像の中から特徴点を選択して、レジ

ストレーションの後にレファレンス画像上の特徴点を正解としてターゲット画像上の特徴点がどれほどズレているかを直接計測する手法である。

そこで、この章では、正規化相互相関法を選択して三次元画像をレジストレーションした際の精度評価を三次元相関係数と TRE を用いて評価する。

### 3-3. 方法

#### 3-3-1. 対象

2012年5月から2015年7月までの期間に、東京大学医学部附属病院で三次元回転血管撮影が施行された症例の中から、半年以上の間隔を開けて2回以上の撮像が施行されていた症例を抽出した。それらの症例の中から1回目と2回目の撮像の間に開頭手術が行われた症例や、脊索腫や軟骨肉腫のような頭部領域に骨病変を有する症例を除外した。次頁に対象となった10症例を示す(表1)。

表 1 対象のプロファイル

症例	年齢	性別	疾患	観察対象	観察期間
1	56	女	未破裂脳動脈瘤	右内頸動脈	12 ヶ月
2	52	男	未破裂脳動脈瘤	右内頸動脈	12 ヶ月
3	56	男	未破裂脳動脈瘤	左内頸動脈	12 ヶ月
4	68	女	未破裂脳動脈瘤	前交通動脈	12 ヶ月
5	65	女	未破裂脳動脈瘤	左内頸動脈	13 ヶ月
6	68	男	未破裂脳動脈瘤	前交通動脈	13 ヶ月
7	81	男	内頸動脈狭窄	左内頸動脈	11 ヶ月
8	76	女	硬膜動静脈瘻	左外頸動脈	12 ヶ月
9	57	女	未破裂脳動脈瘤	右内頸動脈	12 ヶ月
10	59	女	未破裂脳動脈瘤	右内頸動脈	12 ヶ月

### 3-3-2. 撮像方法

第 2 章と同様に東京大学医学部附属病院に設置されている C アーム型回転 X 線透過装置を用いて撮像を行った。本章において用いた三次元データは、C アーム型回転 X 線透過装置から得られるデータのうち、患者の解剖学的データを抽出する目的で撮像されるマスクデータを選択した。

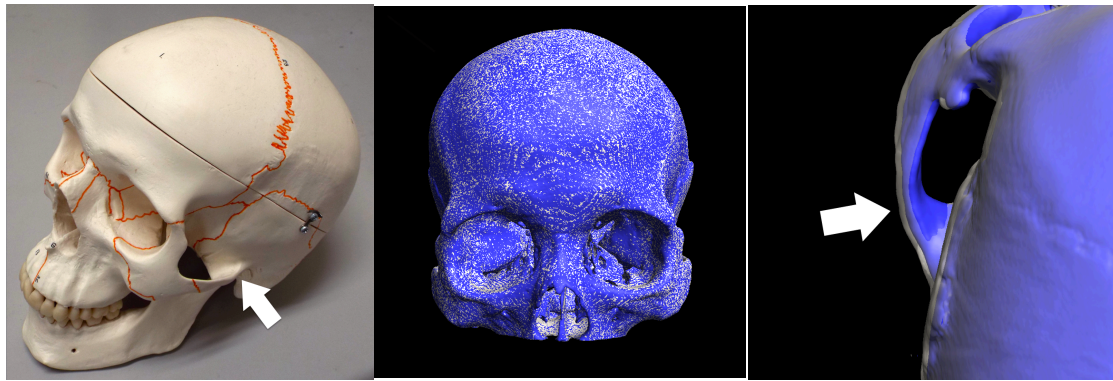
### 3-3-3. レジストレーションと三次元相関係数

C アーム型回転線透過装置から得られた Digital Imaging and Communications in Medicine(DICOM)画像を汎用画像処理ソフトウェア読み込んだ。1 回目の撮像デ

ータをレファレンス画像として、2回目に撮像された画像(ターゲット画像)を手動にて大まかに位置合わせを行った。その後、汎用画像処理ソフトウェアのプログラムを用いて自動的にレジストレーションを行った。レジストレーションアルゴリズムは正規化相互相関法を選択した。この際、レファレンス画像とターゲット画像の三次元相関係数が算出されるので、その値を記録した。

#### 3-3-4. TRE

観察対象はマスクデータに投影された頭蓋骨とした。第2章の結果に基づいて観察対象の外表面における最高信号値と観察対象の周辺の背景信号値の和の50%を閾値として選択して、平行投影法を用いて観察対象をサーフェスレンダリングにて表示した。観察対象内において実際のズレを実測する特徴点は、頭蓋骨の中から頬骨弓根を選択した(図 2A-C)。観察対象のズレは汎用画像処理ソフトウェアの距離計測機能を用いてマニュアルで計測した。観察対象のズレの計測は3名で行い、その平均値を計測値とした。



A

B

C

図2 レジストレーション誤差の計測部位

頭蓋骨の中から頬骨弓根部(図 A の矢印)を Target Registration Error(TRE)の計測部位に選択した。レファレンス画像とターゲット画像をワークステーションにてレジストレーションを行うと、良好な位置合わせが行われた(図 B)。しかし実際の TRE を計測すると 0.13mm であった。

A :頭蓋骨における頬骨弓根部 (矢印)

B :レジストレーション後のレファレンス画像(青)とターゲット画像(白)

C : TRE の計測部位

### 3-4. 結果

10 症例における検討の結果を以下に示す(表 2)。全例において、肉眼的なレジストレーションの不一致は認めなかった。

表 2 三次元相関係数と TRE

症例	三次元相関係数	TRE(mm)
1	0.95	0.06
2	0.96	0.07
3	0.95	0.06
4	0.96	0.05
5	0.96	0.07
6	0.97	0.13
7	0.96	0.08
8	0.95	0.05
9	0.96	0.07
10	0.96	0.08

TRE: Target Registration Error

#### 3-4-1. 三次元相関係数

正規化相互相関法を選択してレジストレーションした際の三次元相関係数は  $0.96 \pm 0.01$  であった。

### 3-4-2. TRE

正規化相互相関法を選択してレジストレーションしたレファレンス画像およびターゲット画像を三次元表示した際の実際のズレ(TRE)は $0.07\pm 0.02\text{mm}$ であった。

### 3-5. 考察

本章での検証の結果、Cアーム型回転X線透過装置にて撮像されたX線透過画像を用いて正規化相互相関法を選択してレジストレーションを行なった際、三次元相関係数は $0.96\pm 0.01$ であり、観察対象が三次元表示された際の実際のズレは $0.07\pm 0.02\text{mm}$ であることが確認された。

相関係数は通常0.8以上の場合に二つの線形関数の相関が非常に強いと判断されており、本結果における三次元相関係数の高さが確認された。結果においてこのような高い三次元相関係数が算出された理由は主にふたつ考えられる。ひとつは、観察対象とした頭蓋骨は経時的な変化を受けにくいことである。本章で対象とした症例はすべて成人例であった。おおよそ1年間の期間における頭蓋骨の形状変化は非常に少なかったことが推測される。もうひとつの理由は、第2章でも述べた通り、本研究に用いたフラットパネルディテクタ搭載のCアーム型回転X

線透過装置より得られる三次元データの解像度の高さが関与していると推測される<sup>78-81</sup>。

レジストレーションが行われたレファレンス画像とターゲット画像の観察対象の実際のズレ(TRE)は、頭蓋骨の頬骨弓根すなわち C アーム型回転 X 線撮像装置の中心より離れた領域において計測したにも関わらず、非常に小さいものであった。このような結果が出た理由は主にふたつ考えられる。ひとつは、レジストレーションアルゴリズムの中から特に高い精度でレジストレーションが可能な正規化相互相関法を選択したことである。またもうひとつの理由は、第 2 章でも述べた通り、観察対象をサーフェスレンダリング表示する際の閾値が的確であったことである。

本手法にはいくつかの限界がある。ひとつは、汎用画像処理ソフトウェアにおける観察対象のズレの計測はコンピューターディスプレイ上で用手的に計測されたため、計測者の違いによるバイアスが混入しうることである。計測値のばらつきが非常に小さかったことを考えるとこのバイアスの影響はかなり小さいと思われる。また、本章においてはレジストレーションのアルゴリズムの中から特に高精度なレジストレーションが可能である正規化相互相関法を選択したものの、試



験的に同一の三次元画像同士をレジストレーションした結果、三次元相関係数は限りなく 1 に近づくものの、1 とはならなかった。理論上、同一の画像同士を正規化相互相関法を選択してレジストレーションした際には、三次元相関係数は 1 とならなければならない。これはワークステーションおよび汎用画像処理ソフトウェアの限界と考えられた。また、本研究に用いた DICOM 画像のボクセルサイズは 0.13mm であったため、計測された TRE は厳密に言えば計測限界値より小さい値であった。この原因は、マーチンキューブ法を用いたサーフェスレンダリングが、一つのボクセル内に様々なセグメンテーションを可能とするアルゴリズムであるためであると考えられた。本章の結果からは TRE がボクセルサイズの 0.13mm を超えるようなことは想定されず、十分に高精度な位置合わせを達成していると考えられた。

## 第 4 章 脳動脈瘤内に留置されたコイルの三次元形状の経時的変化

### 4-1. 背景

第 2 章および第 3 章の検証によって、瘤内に留置されたコイルを三次元表示する手法を確立した。そこで、これらの三次元画像処理技術を実際の臨床データへ応用して、動脈瘤内に留置されたコイルのどのような移動・変形が再開通と関与しているかに関して科学的アプローチから定量化・解析を行う。

### 4-2. 方法

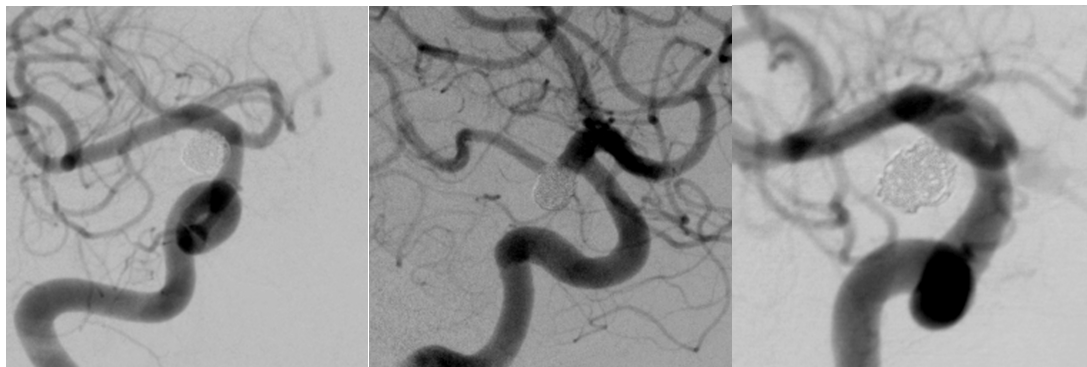
#### 4-2-1. 対象

2010 年 1 月から 2013 年 12 月までの 4 年間に東京大学医学部附属病院脳神経外科にて脳血管内治療が行なわれた症例は 257 例であった。それらの症例のうち、嚢状型脳動脈瘤に対して瘤内コイル塞栓術が施行された症例は 104 症例であった。治療に際して補助的にステントの留置を併用した症例は 3 症例認めたが、この 3 症例においては DICOM 画像上にステントによるアーチファクトを認めたため、コイルの三次元モデルを作成することが困難であった。このため、この 3 症例は

対象より除外した。残りの 101 症例のうち、治療直後および経過観察時に当院にて三次元回転血管撮影が施行されていた症例は 58 症例認めた。このため、以降の解析はこの 58 症例を対象として行った(対象のプロファイルを 4-3. 結果に記す表 1)。

#### 4-2-2. Raymond-Roy Occlusion Classification に基づいた再開通の判定方法および判定時期

脳血管撮影を行って、動脈瘤の三方向画像(正面像、側面像、ワーキングプロジェクション)を得た(図 1A-C)。動脈瘤に対するコイルの塞栓状態を Raymond-Roy Occlusion Classification(RROC)(図 2)に基づいて 3 名の脳神経外科専門医で読影した。



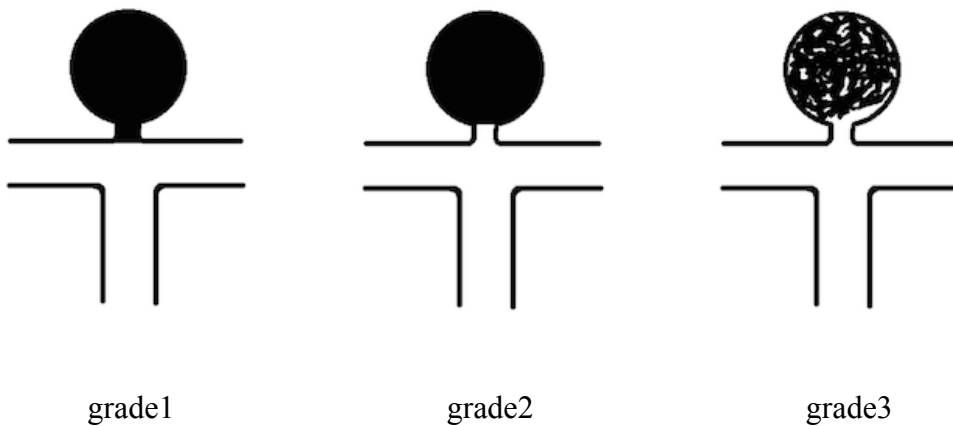
A

B

C

図1 瘤内コイル塞栓術直後に行った脳血管撮影による動脈瘤の三方向画像  
50代女性。偶発的に発見された最大径 6.0mm ネック 2.8mm の右内頸動脈の未破裂脳動脈瘤に対して、瘤内コイル塞栓術を行った。コイル充填率は 36%であった。  
治療直後の Raymond-Roy Occlusion Classification は grade1 と判定された。

A：正面像 B：側面像 C：ワーキングプロジェクション



grade1

grade2

grade3

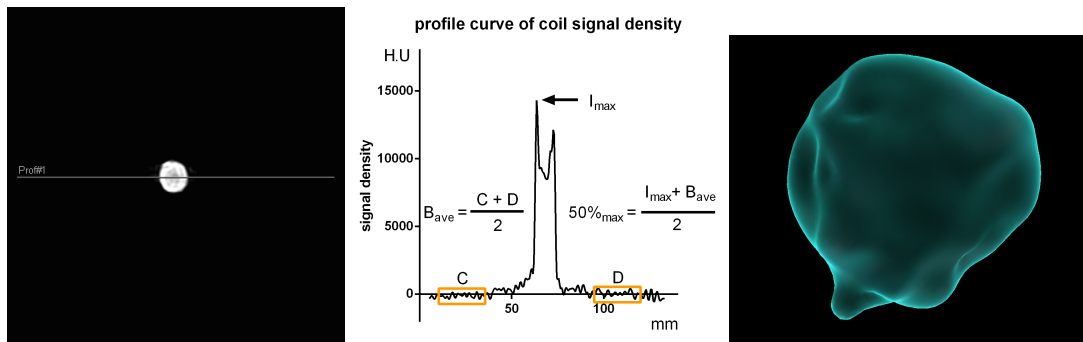
図2 Raymond-Roy Occlusion Classification のシェーマ

瘤内コイル塞栓後の脳血管撮影の画像所見に基づいて、コイルの塞栓の状態を 3 つに分類している。grade1 は complete occlusion(完全閉塞)であり、ネック部分にも造影剤の流入は認めない。grade2 は residual neck (ネックの開通) であり、瘤内に造影剤の流入は認めないものの、ネックの部分に造影剤の流入を認める。grade3 は residual aneurysm (瘤内の開通) であり、瘤内に造影剤の流入を認める。

治療直後と経過観察時の RROC の grade を比較することで、再開通の有無を判定した。RROC の grade が悪化している症例(grade1 から grade2 に変化した症例、grade2 から grade3 に変化した症例、grade1 から grade3 に変化した症例)を再開通があると判定した。瘤内コイル塞栓術より半年以上が経過して RROC の grade の悪化がない症例を再開通がないと判定した。

#### 4-2-3. コイルの三次元モデルの作成

治療直後のコイルの三次元モデルの作成は、治療直後に行われた三次元回転血管撮影から得られたマスクデータを用いた。経過観察時のコイルの三次元モデルの作成は、経過観察時に行われた三次元回転血管撮影から得られたマスクデータを用いた。第 2 章における結果に基づいてコイルの三次元モデルのセグメンテーションを行った(図 3 A-C)。第 3 章における結果に基づいて、治療直後のマスクデータと経過観察時のマスクデータをレジストレーションを行った(図 4)。なお、レジストレーションを行う際は、治療直後と経過観察時のマスクデータの中から下顎骨およびコイルの信号値を人為的に削除した。



A

B

C

図3 コイルの三次元モデルの作成

脳血管撮影検査から得られた断層画像の中からコイルの中心断面が撮影されている画像を選択して、コイルの中心を通る直線を作成した(図 A)。直線上の輝度プロットに基づいてコイルの外表面付近領域の最高信号値を  $Intensity_{max}(I_{max})$ 、コイルの近傍の 2 箇所(図 B の C と D)の輝度値の平均を  $Background_{average}(B_{ave})$  として  $I_{max}$  と  $B_{ave}$  の和の 50% を選択して(図 B)、コイルの三次元モデルを作成した(図 C)。レンダリングはサーフェスレンダリングを選択した。

A: 断層画像の中のコイルの中心断面が撮影されている画像

B: コイルの中心を通る直線上の輝度

C: 作成したコイルの三次元モデルの例

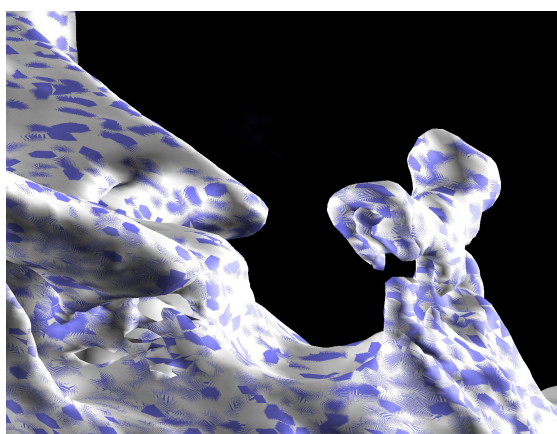


図4 正規化相互相関法を用いたレジストレーション

Cアーム型X線透過装置を用いて得られた治療直後と経過観察時のマスクデータに基づき、正規化相互相関法を用いてレジストレーションを行った。三次元データの信号値に基づき、50%の閾値を選択して頭蓋骨をサーフェスレンダリングで表示した。

青：治療時の頭蓋骨像 白：経過観察時の頭蓋骨像

#### 4-2-4. コイルの移動・形状変化量を捉えるパラメータの設定

コイルの経時的な変化の中から①位置の変化、②体積の変化、③形状の変化に着目して、以下のようなパラメータを設定した(表1)。それぞれのパラメータは平均値として捉えた。

表1 コイルの変化とパラメータ

コイルの変化	パラメータ
位置の変化	中心移動量
体積の変化	体積変化率
形状の変化	第一主成分固有値変化率 第二主成分固有値変化率 第三主成分固有値変化率

#### 4-2-4-1. 中心移動量

サーフェスレンダリングにて表示した三次元コイルの内部は均一であると仮定して、治療直後および経過観察時のそれぞれのコイルの三次元モデルの重心の位置座標を汎用画像処理ソフトウェアにて自動的に求めた。本章においては、この座標をコイルの中心座標と定めた。三平方の定理を用いて、ふたつのコイルの中心座標間の距離を算出して、この距離をコイルの中心移動量とした(図 5)。

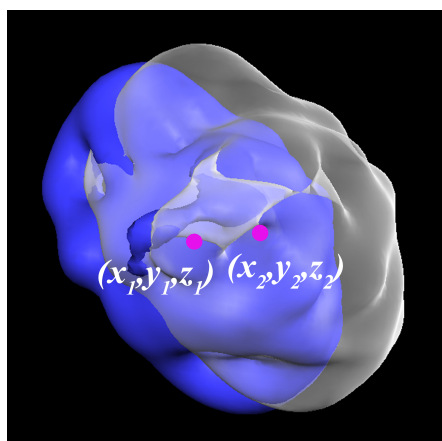


図 5 治療直後および経過観察時の三次元コイルモデルと中心移動量  
治療直後の三次元コイルモデル(青)と経過観察時の三次元コイルモデル(白)の中心座標はそれぞれ $(x_1, y_1, z_1)$ と $(x_2, y_2, z_2)$ であり、三平方の定理を用いて  
中心移動量 =  $\sqrt{(x_2 - x_1)^2 + (y_2 - y_1)^2 + (z_2 - z_1)^2}$ を求めた。

#### 4-2-4-2. 体積変化率

コイルの体積は、サーフェスレンダリングにて表示したコイルの内部の体積、すなわちコイルの占有体積とした。コイルの体積は、汎用画像処理ソフトウェア



にて自動的に算出した。治療時から経過観察時に至る体積の変化量を比率として算出して、この比率を体積変化率と定めた(図 6)。

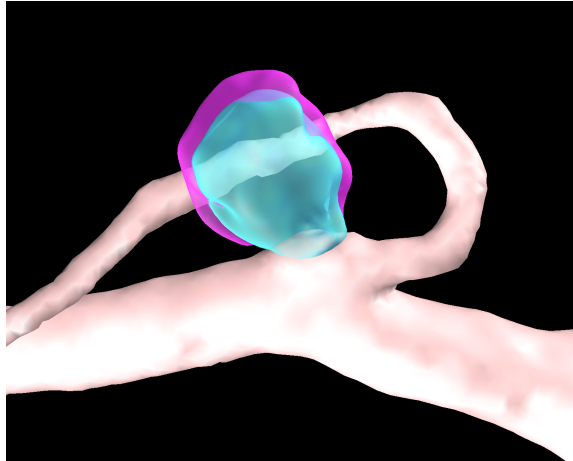


図 6 治療直後および経過観察時の三次元コイルモデルと体積変化率  
治療直後の三次元コイルモデル(水色)と経過観察時の三次元コイルモデル(紫色)の体積をワークステーションにて自動的に算出して、体積変化率を求めた。母血管は、治療直後の三次元回転血管撮影データを用いて第 2 章の結果に基づいた半値幅を閾値として選択してサーフェスレンダリングにて表示した。

#### 4-2-4-3. 形状変化率

コイルの三次元形状の変化量は汎用画像処理ソフトの主成分分析解析機能を用いて自動的に行った。第一主成分はコイルの内部の分散が最も大きくなる軸とした。第二主成分は、第一主成分の重心を通り第一主成分に直行する軸のうち、最も分散が大きくなる軸とした。第三主成分は第一主成分および第二主成分と直行する軸とした。各主成分の固有値の変化は治療直後から経過観察時に至る比率と

して算出して、この比率を各主成分固有値の変化率と定めた(図 7)。

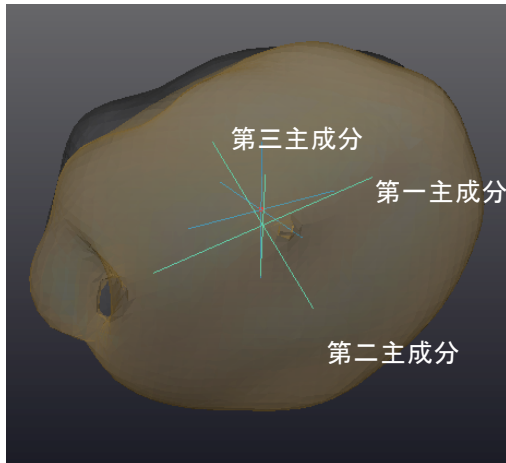


図 7 治療直後および経過観察時の三次元コイルモデルと形状の主成分分析  
治療直後の三次元コイルモデル(黄色)と経過観察時の三次元コイルモデル(半透明)の第一主成分・第二主成分・第三主成分固有値をワークステーションにて自動的に算出して、主成分固有値変化率を求めた。

#### 4-2-5. 統計学的処理

対象を再開通群と非再開通群に分けて、各パラメータの正規性及び F 検定による等分散を確認した上で T 検定を用いて比較した。T 検定にて有意差を認めた場合、受信者動作特性曲線に基づいて area under the curve(AUC)と cut off 値、陽性率および偽陽性率を求めた。また、算出された cut off 値を用いて、各パラメータと再開通リスクファクターとの関与を解析した。Fisher の正確確率検定を用いて解析を行い、自由度・オッズ比・上限 95%信頼区間・下限 95%信頼区間を求めた。

再開通リスクファクターは、過去の報告から示唆されている動脈瘤サイズ 11mm 以上・ネックサイズ 4mm 以上・コイル充填率 20%未満・破裂・治療直後の RROC が 2 以上に加えて、動脈瘤に対して最初に塞栓したコイル（ファーストコイル）のサイズが動脈瘤のサイズの 70%未満とした。 $p<0.05$  の場合、有意と判定した。

#### 4-3. 結果

対象となった動脈瘤は合計 58 個であった。平均年齢は  $60.7\pm 12.1$  才、男性 19 例、女性 39 例であった。破裂例は 13 例であった。平均経過観察期間は  $12.1\pm 6.3$  ヶ月であった。動脈瘤のサイズは 2.9mm から 17.7mm まで分布しており、平均は  $6.9\pm 3.4$ mm であった。ネックのサイズは  $3.9\pm 1.9$ mm であった。ドーム/ネック比は  $1.9\pm 0.6$  であった。1 本 1 本のコイルの体積を加算することによって算出されたコイル塞栓術時のコイルの充填率は 9.7%から 55.5%まで分布しており、平均  $29.6\pm 10.2\%$  であった。動脈瘤の部位は、前大脳動脈 18 例、内頸動脈瘤 28 例、中大脳動脈 6 例、後方循環 6 例であった。58 症例のうち、再開通と判定された症例は 11 症例であり、再開通率は 19.0%であった。再開通と判定された 11 例のうち、再治療が必要と判断されて再治療が行われた症例は 7 例で、全体の 12.1%であっ

た(表 2)。

表 2 動脈瘤のプロファイル

項目	動脈瘤 ( n = 58 )
年齢	60.8 ± 12.1
女性	39(67.2%)
破裂	13(22.4%)
経過観察期間 (ヶ月)	12.1 ± 6.3
動脈瘤サイズ(mm)	6.9 ± 3.4
動脈瘤頸部サイズ(mm)	3.9 ± 1.9
ドーム / ネック 比	1.9 ± 0.6
コイル充填率	29.6 ± 10.2
動脈瘤の部位	
前大脳動脈	18(31.0%)
内頸動脈	28(48.3%)
中大脳動脈	6(10.3%)
後方循環	6(10.3%)
再開通	11(19.0%)
再治療	7(12.1%)

#### 4-3-1. 中心移動量

コイルの中心移動量は 0.15mm から 3.1mm まで分布しており、平均は  $0.89\pm 0.61$ mm であった。非再開通群では  $0.80\pm 0.08$ mm、再開通群では  $1.25\pm 0.18$ mm であり、再開通群において中心移動量は有意に大きかった( $p=0.03$ )(図 8)。受信者動作特性曲線に基づいた中心移動量の cut off 値は 0.68mm であり、AUC は 0.73 であった。この cut off 値を用いた場合の再開通の陽性率は 91%であり、偽陽性率は 53%であった(図 9)。また、コイルの中心移動量が 0.68mm 以上となることと再開通リスクファクターの関係においては、コイルの充填率が 20%未満においてはオッズ比が 9.78 であり( $p=0.02$ )、治療時のファーストコイルのサイズが動脈瘤のサイズの 70%未満においてはオッズ比が 4.52 であった( $p<0.01$ ) (表 3)。

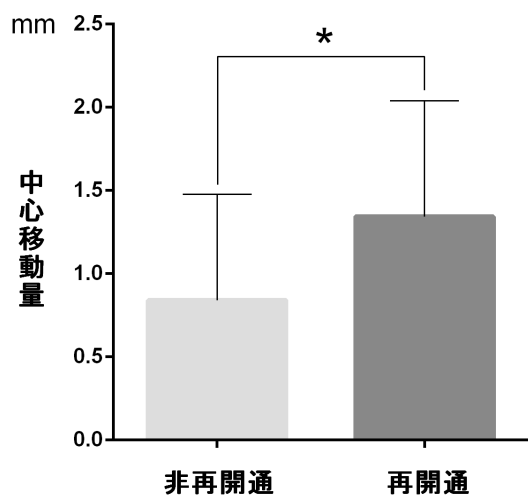


図 8 非再開通群および再開通群におけるコイルの中心移動量 (T 検定)  
 非再開通群と比較して、再開通群において中心移動量が有意に大きかった( $p=0.03$ )。  
 \* :  $p < 0.05$

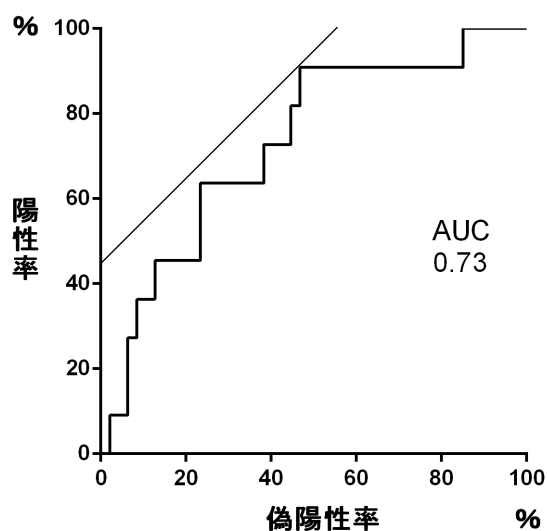


図 9 中心移動量における受信者動作特性曲線  
 cut off 値は 0.68mm であり、AUC は 0.73 であった。陽性率は 91%であり、偽陽性率は 53%であった。AUC : area under the curve

表3 再開通リスクファクターとコイルの中心移動量(0.68mm 以上)に対する Fisher 正確確率検定

	自由度	オッズ比	下側 95%	上側 95%	P 値
動脈瘤サイズ 11mm 以上	1	1.71	0.29	10.19	0.68
ネックサイズ 4mm 以上	1	1.86	0.61	5.68	0.41
コイル充填率 20%未満	1	9.78	1.15	83.33	0.02*
破裂	1	2.15	0.58	8.01	0.35
治療直後の RROC が 2 以上	1	0.45	0.13	1.54	0.25
治療時、ファーストコイルのサイズが動脈瘤のサイズの 70%未満	1	4.52	1.47	13.92	<0.01**

RROC: Raymond-Roy Occlusion Classification

\* :  $p < 0.05$       \*\* :  $p < 0.01$

#### 4-3-2. 体積変化率

コイルの体積変化率は 0.65 倍から 1.65 倍まで分布しており、平均は  $1.01 \pm 0.16$  倍であった。全 58 症例のうち 26 症例は体積変化率が 1 倍未満であった。全 58 症例を対象とした場合の体積変化率は、非再開通群では  $0.98 \pm 0.02$  倍であり、再開通群では  $1.14 \pm 0.04$  倍であり、再開通群においてコイルの体積変化率が有意に大きかった( $p < 0.01$ )(図 10)。受信者動作特性曲線に基づいた体積変化率の cut off 値は 1.07 倍であり、AUC は 0.72 であった。この cut off 値を用いた場合の再開通の陽性率は 55%であり、偽陽性率は 9%であった(図 11)。体積変化率が 1 倍未満

であった 26 症例のみを対象として解析した結果、非再開通群で  $0.89 \pm 0.02$  倍であり、再開通群では  $0.92 \pm 0.05$  倍であり、非再開通群および再開通群間で体積変化率に有意差は認めなかった( $p=0.6$ )(図 12)。体積変化率が 1 倍以上であった 32 症例のみを対象として解析した結果、非再開通群で  $1.07 \pm 0.03$  倍であり、再開通群では  $1.23 \pm 0.04$  倍であり、再開通群間で体積変化率が有意に大きかった( $p < 0.01$ )(図 13)。また、コイルの体積変化率が 1.07 倍以上となることと再開通リスクファクターの関係においては、破裂においてはオッズ比が 3.43 と高かったものの、統計学的には有意ではなかった( $p=0.08$ )(表 4)。

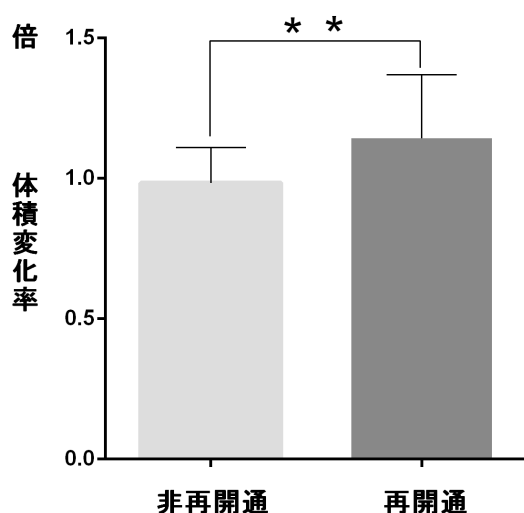


図 10 非再開通群および再開通群におけるコイルの体積変化率 (T 検定)  
非再開通群と比較して、再開通群において体積変化率が有意に大きかった( $p < 0.01$ )。 \*\* :  $p < 0.01$



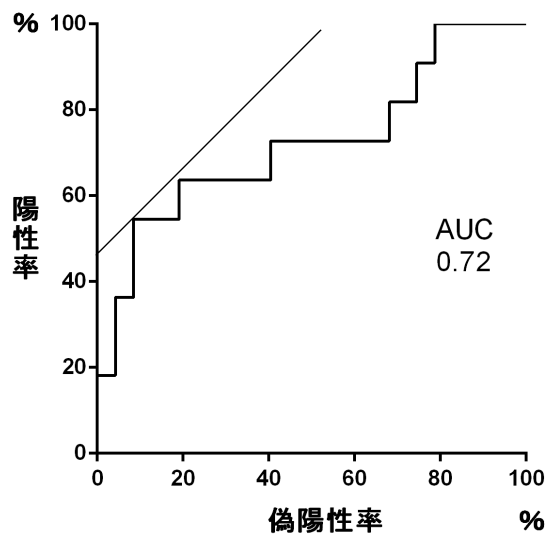


図 11 体積変化率における受信者動作特性曲線  
cut off 値は 1.07 倍であった。AUC は 0.72 であった。陽性率は 55%、偽陽性率は 9%であった。AUC : area under the curve

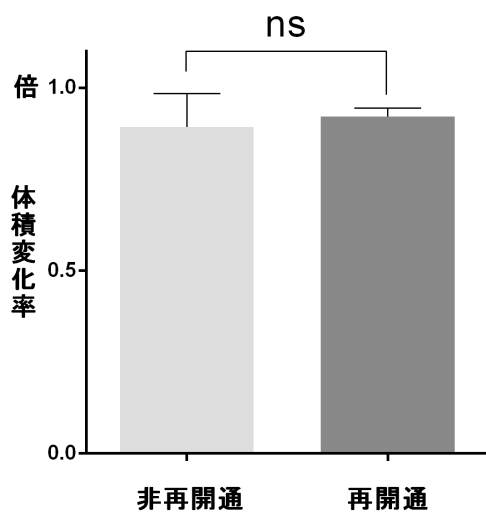


図 12 体積変化率が 1 倍未満の症例を対象とした際の非再開通群および再開通群の体積変化率 (T 検定)  
非再開通群および再開通群の間に有意な差は認めなかった( $p=0.6$ )。  
ns : not significant

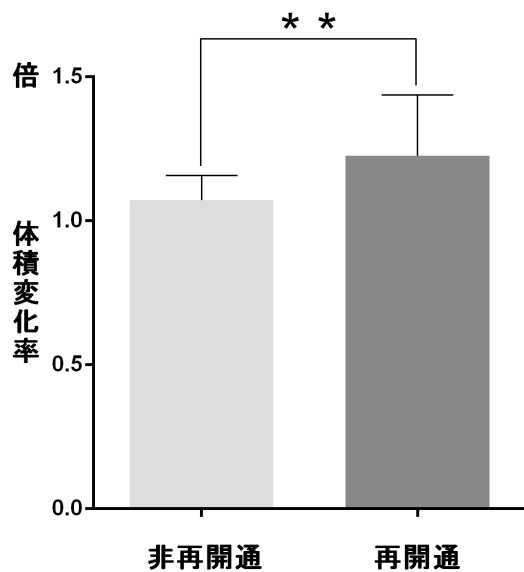


図13 体積変化率が1倍以上の症例を対象とした際の非再開通群および再開通群の体積変化率 (T検定)

非再開通群と比較して再開通群群で体積変化率が有意に大きかった( $p < 0.01$ )。

\*\* :  $p < 0.01$

表4 再開通リスクファクターとコイルの体積変化率(1.07倍以上)

に対する Fisher 正確確率検定

	自由度	オッズ比	下側 95%	上側 95%	P 値
動脈瘤サイズ 11mm 以上	1	3.33	0.59	18.72	0.17
ネックサイズ 4mm 以上	1	1.38	0.41	4.65	0.75
コイル充填率 20%未満	1	1.29	0.29	5.78	0.71
破裂	1	3.43	0.92	12.74	0.08
治療直後の RROC が 2 以上	1	1.06	0.28	4.00	1.00
治療時、ファーストコイルのサイズが 動脈瘤のサイズの 70%未満	1	1.44	0.44	4.70	0.56

RROC: Raymond-Roy Occlusion Classification

### 4-3-3. 形状変化率

#### 4-3-3-1. 第一主成分固有値変化率

コイル形状の第一主成分固有値の変化率は0.80倍から1.15倍まで分布しており、平均は  $0.99 \pm 0.07$  倍であった。第一主成分固有値の変化率は、非再開通群においては  $0.98 \pm 0.01$  倍、再開通群においては  $1.02 \pm 0.02$  倍であり、統計学的な有意差は認めなかった(図 14)( $p=0.06$ )。

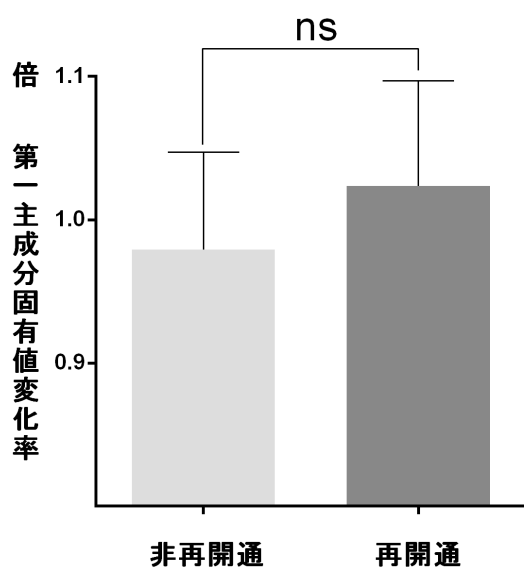


図 14 非再開通群および再開通群におけるコイルの第一主成分固有値変化率 (T 検定)

各群の間に有意な差は認めなかった( $p=0.06$ ) ns : not significant

#### 4-3-3-2. 第二主成分固有値変化率

コイル形状の第二主成分固有値の変化率は0.86倍から1.22倍まで分布しており、平均は  $1.01 \pm 0.06$  倍であった。第二主成分固有値の変化率は、非再開通群においては  $1.01 \pm 0.01$  倍、再開通群においては  $1.06 \pm 0.02$  倍であり、統計学的な有意差を認めた(図 15)( $p < 0.01$ )。受信者動作特性曲線に基づいた第二主成分固有値変化率の cut off 値は 1.019 倍であり、AUC は 0.80 であった。この cut off 値を用いた場合の再開通の陽性率は 91%であり、偽陽性率は 34%であった(図 16)。また、コイル形状の第二主成分固有値変化率が 1.019 倍以上となることと再開通リスクファクターの関係においては、動脈瘤のサイズが 11mm を超える場合にオッズ比が 2.73 と高かったものの、統計学的には有意ではなかった( $p=0.39$ ) (表 5)。

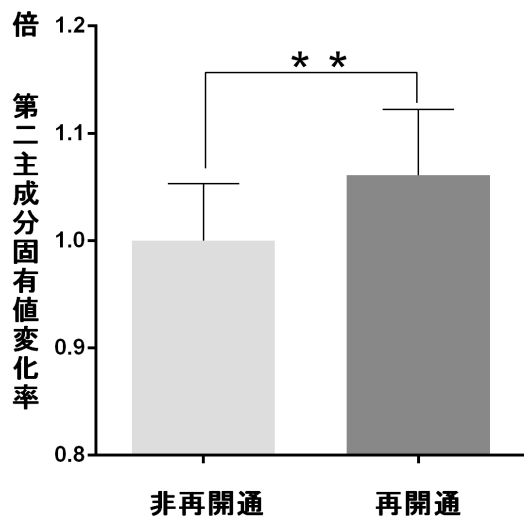


図 15 非再開通群および再開通群におけるコイルの第二主成分固有値変化率 (T 検定)

非再開通群と比較して、再開通群における第二主成分固有値変化率が大きかった ( $p < 0.01$ )

\*\* :  $p < 0.01$

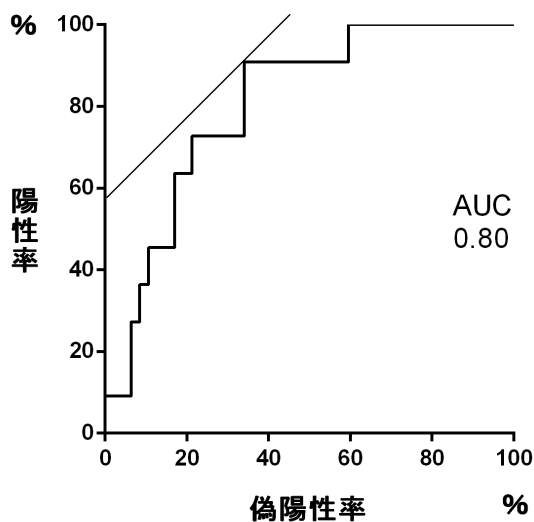


図 16 第二主成分固有値変化率における受信者動作特性曲線

cut off 値は 1.019 倍であった。AUC は 0.80 であった。陽性率は 91%、偽陽性率は 34%であった。 AUC : area under the curve

表 5 再開通リスクファクターとコイル形状の第二主成分固有値変化率

(1.019 倍以上)に対する Fisher 正確確率検定

	自由度	オッズ比	下側 95%	上側 95%	P 値
動脈瘤サイズ 11mm 以上	1	2.73	0.46	16.24	0.39
ネックサイズ 4mm 以上	1	1.38	0.46	4.08	0.59
コイル充填率 20%未満	1	0.79	0.20	3.15	1.00
破裂	1	1.60	0.46	5.52	0.54
治療直後の RROC が 2 以上	1	0.37	0.11	1.21	0.14
治療時、ファーストコイルのサイズが 動脈瘤のサイズの 70%未満	1	0.97	0.34	2.74	1.00

RROC: Raymond-Roy Occlusion Classification

#### 4-3-3-3. 第三主成分固有値変化率

コイルの第三主成分固有値の変化率は 0.86 倍から 1.26 倍まで分布しており、平均は  $1.01 \pm 0.07$  倍であった。非再開通群での変化率は  $1.00 \pm 0.01$  倍、再開通群での変化率は  $1.03 \pm 0.02$  倍であり、統計学的な有意差は認めなかった(図 17)( $p=0.25$ )。

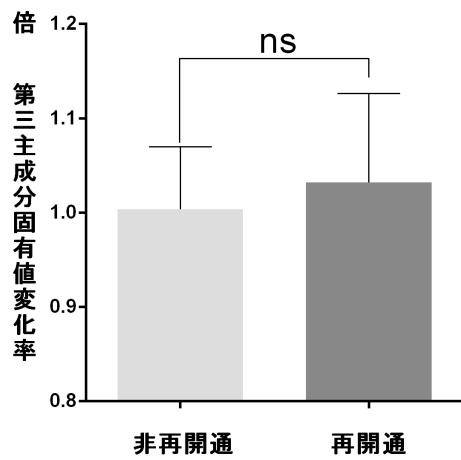


図 17 非再開通群および再開通群におけるコイルの第三主成分固有値変化率 (T 検定)

各群の間に有意な差は認めなかった( $p=0.25$ )

ns : not significant

#### 4-4. 考察

本章では、瘤内に留置されたコイルが再開通をきたした際に経時的にどのように移動・変形するかに関して、三次元画像処理技術を導入して科学的アプローチから定量化・解析を行った。非再開通群と比較して、再開通群においてはコイルの中心移動量は大きく、コイルの体積変化率も大きく、第二主成分固有値変化率も大きかった。

冒頭でも述べた通り、瘤内コイル塞栓術という治療法が開発された当初から、瘤内コイル塞栓術後の再開通においてコイルは大きく移動しているのではないかと直感的に考えられてきた<sup>29, 41, 42</sup>。しかし瘤内コイル塞栓術という治療法が開発されて20年以上経過した現在に至るまで、瘤内コイル塞栓後にコイルが移動する現象を定量的に解析した報告がなかった要因は、コイルというわずか数ミリの観察対象を的確に三次元描出して、コイルの移動量を三次元的に定量的解析しうる三次元画像処理技術が乏しかったためと考えられる。本章においては高精度の三次元画像処理技術を駆使してコイルの三次元モデルを作成して、非再開通群と再開通群では位置の変化量に違いがあることが確認された。この結果は従来の直感的な推測と一致した。また、コイルの中心移動量に関して0.68mmをcut off値と



した場合の再開通に対する陽性率は91%であり、コイルの中心移動量は瘤内コイル塞栓後の再開通を予測するパラメータであることが確認された。その一方で、cut off 値を0.68mmとした場合の偽陽性率は53%と比較的高い値であった。また、ほぼ移動していないと推測された非再開通群においても、コイルの中心移動量は $0.80\pm 0.08\text{mm}$ と比較的大きい値であった。この要因は、頭蓋内動脈の経年的な形状変化や、瘤内コイル塞栓後に形成される動脈瘤内外の器質化および動脈瘤頸部の内皮形成によってもたらされる動脈瘤周囲の脳動脈の変形であると推測された。コイルの中心移動量と既知の再開通リスクファクターとの関係を解析した Fisher 正確確率検定の結果、コイルの充填率が20%未満である場合と治療時のファーストコイルのサイズが動脈瘤のサイズの70%未満である場合において、コイルの中心移動量が大きくなる可能性が示唆された。このことから、動脈瘤内部のコイルの塞栓の状態がやや不完全な場合や、コイルの外枠の役目を担うファーストコイルのサイズが動脈瘤のサイズに対して特に小さい場合、コイルの移動は特に大きくなるのではないかと推察された。

従来、瘤内コイル塞栓術後に再開通が生じた際、コイルはコンパクションすなわちコイルの体積が小さくなっているのではないかと直感的に考えられてきた<sup>29)</sup>

41, 42。本章における検証の結果においても、確かに再開通の症例の中にはコイルの体積が減少している例を僅かに認めた。しかし、統計学的に検討した結果、非再開通群と比較して再開通群において有意に体積が増加していることが確認された。この結果は従来から提唱されていることとは異なっていた。第2章におけるセグメンテーションにおける検証においては、Cアーム型回転X線透過装置を用いて観察対象のサイズを計測した際の誤差は0.3%であることが確認されており、本結果の妥当性は高いと考えられた。瘤内コイル塞栓後の再開通には、コイルの体積が拡張して再開通に至るタイプと、コイルの体積が縮小して再開通に至るタイプのふたつのメカニズムが関与しているのではないかと考えられた。このため、経過観察時においてコイルの体積が増加したグループと減少したグループのサブグループに分けて再検討した。しかしいずれのグループにおいても非再開通群と比較して再開通群においてコイルの体積が小さくなる傾向は見いだせなかった。このことより、再開通にはコイルの体積増大が関与していることが示唆された。コイルの体積の増大とはコイルのループが外側に向かってばらけていくことであり、動脈瘤内のコイルの密度の低下が再開通現象のメカニズムとして大きく関与しているのではないかと推察された。

腹部大動脈瘤に対するコイル塞栓術においては、治療後の動脈瘤に再増大が生じることがあると報告されている。過去の文献によると、周術期に抗血小板剤の内服があった症例においては再増大に対するオッズ比が 3.1 と上昇することが確認されており、抗血小板剤の内服は再増大のリスクであると報告されている<sup>82</sup>。

本章で対象とした症例に対しては日本脳神経血管内治療学会が作成したガイドラインに則り瘤内コイル塞栓術が行われたため、未破裂脳動脈瘤症例に対しては全例抗血小板剤の内服がなされていた。そのため、抗血小板剤の内服の有無による体積の変化率の違いに関しては検証することはできなかった。

瘤内に留置されたコイルの形状の変化を定量解析した報告は、現在のところ渉猟する限りにおいては認めない。瘤内コイル塞栓術後のコイルには複雑な形状変化が伴っていると予想された。本研究においてはコイルをひとつの塊と仮定して、形状変化をより客観的に判断することが可能な主成分分析を選択して解析した。

その結果、再開通が生じたコイルには第二主成分の固有ベクトルの向きに沿って拡張が生じるという特徴的な形状変化を捉えた。この形状変化は、細長くいびつな形状であったコイルが拡張しながらより球形に近づいていく変化と表現することができる。本章においては再開通が生じたコイルの体積は増大する傾向が確認

されており、この知見の妥当性は高いと考えられた。

本章による検討から、瘤内に留置されたコイルの位置や体積の変化に加えて、コイルの形状の変化が再開通に強く関与していることが示唆された。動脈瘤の周辺領域に対する流体解析の結果から、脳血液循環の血液は脳動脈瘤入口近傍で特に衝突が強くなることも報告されており<sup>8</sup>、動脈瘤周囲の脳血液循環がコイルの位置や体積および形状の変化に大きく関与していると推測された。今後、コイル塞栓後の動脈瘤周囲および瘤内の脳血液循環の血流解析を進めていくことによって、どのような血流動態がコイルの変化に影響を及ぼしているのかははっきりしてくることが予想される。瘤内に留置されたコイルに経時的な変化が生じないような素材の開発は、もしかしたら更なる再開通率の低下に貢献できるかもしれない。

本章にはいくつかの限界を含んでいる。まず、症例数が少ないことおよび単一施設での検討であることがあげられる。本章で対象とした動脈瘤は、年齢や性別、動脈瘤の部位や再開通率をみても一般的なプロフィールであった。症例数を増やすことおよび多施設での症例を研究に含めることは、より詳細な検討を可能とすると考えられる。二つ目として、コイルの中心座標を求める際にコイルの内部の密度は一定であると仮定したことである。X線透視装置を用いて金属を撮影する

際に生じる beam hardening 効果によって<sup>58</sup>、コイル内部の信号値を正確に検出することはできなかった。アーチファクトを更に減衰させることが可能な beam hardening フィルターの開発や瘤内の血流の解析を進めることは、コイルの再開通のメカニズムに関してもう少し知見を深めるだろう。三つ目として、コイルの中心移動量は頭蓋骨の位置合わせに基づいて算出されたことである。頭蓋内におけるコイルの位置は、動脈瘤の母血管の拍動<sup>83</sup>や移動に大きく影響されると推測される。非剛体レジストレーションは、観察対象の移動・拡大・縮小に加えて観察対象のねじれも加味して位置合わせが可能な理想的なアルゴリズムである。しかし、頭蓋内血管は生体内でも特に複雑な形状及び変形を伴うため、頭蓋内血管のデータに基づいた非剛体レジストレーションを行うことは現状において困難であった。将来的に非剛体レジストレーションの臨床応用が進み、時間経過とともに変形が生じた頭蓋内動脈のデータに基づいて位置合わせが可能となれば、また違った知見が得られるかもしれない。四つ目はコイルの形状変化を主成分分析によって解析することの限界があげられる。コイルに大きな形状の変化が生じた場合、治療直後におけるコイルの各主成分の固有ベクトルと経過観察時におけるコイルの各主成分の固有ベクトルが対応しない可能性がある。本章で対象とした全 58

症例においてはコイルに大きな形状の変化が生じている症例は認めず、治療直後と経過観察時のコイルの各主成分の固有ベクトルが対応していない症例は認めなかった。また、本章における解析は頭蓋内動脈を無視したものであるため、母血管や動脈瘤頸部と各主成分の固有ベクトルの方向との関係までは解析できていない。将来的に頭蓋内血管のデータを用いたレジストレーションが可能となれば、頭蓋内動脈の形状と変形との関係をより詳細に解析できるようになると考えられる。さらには、コイルを一つの塊としてではなくコイルのループを1本1本描出することが可能となれば、有限要素法などを用いたより詳細な形状変化の解析が可能となると考えられる。5つ目は、本章においてはコイルの経時的な変化には着目したものの、動脈瘤自体の変形に関しては解析できていないことである。現状において脳動脈瘤の壁を検出できるモダリティはMRIに限られるが、瘤内コイル塞栓術後のコイルが留置された動脈瘤の壁をMRIを用いて検出することはできなかった。動脈瘤の変形とコイルの変形の関連性を解析していくことは今後の課題である。

## 第5章 まとめ

瘤内コイル塞栓術は、脳動脈瘤に対する外科的治療として低侵襲かつ良好な予後を期待しうる治療法として確立しつつある。しかし血管内治療に広く共有する問題点である再開通率の高さが課題として残っている。再開通が生じたコイルには位置・形状に変化が生じていると推測されてきたが、定量的な研究はほとんど行われてこなかった。そこで、本研究では三次元画像処理技術を導入することで、コイルに生じた三次元の変化に対して科学的アプローチから定量化・解析を行った。コイルに生じる経時的な変化の中から ①位置の変化 ②体積の変化 ③形状の変化 の3つに着目して、それぞれの項目に対して以下のような知見を得た。

- ① 位置の変化：従来、瘤内コイル塞栓術後に再開通が生じた際、コイルには位置の変化が生じているのではないかと推測されてきた<sup>28-30, 41, 42, 84</sup>。本研究においても、非再開通群と比較して再開通群においてはコイルの中心移動量が大きいことが示唆された。中心移動量において cut off 値を 0.68mm と定めた際、再開通の予測に対する陽性率は 91%であり、偽陽性率は 53%であった。コイルの

中心移動量と既知の再開通リスクファクターとの関係を解析した結果、コイルの充填率が 20%未満である場合や治療時のファーストコイルのサイズが動脈瘤のサイズの 70%未満である場合において、コイルの中心移動量が大きくなる可能性が示唆された。

- ② 体積の変化：従来、瘤内コイル塞栓後に再開通が生じた際、コイルの体積は減少しているのではないかと推測されていた<sup>29,41,42</sup>。従来の報告通り、本研究においても再開通群の中にコイルの体積が減少している症例を認めた。しかし、その割合は 27%に過ぎなかった。非再開通群と比較して、再開通群においてはコイルの体積は増加する傾向にあることが示唆された。体積変化率において cut off 値を 1.07 倍と定めた際、再開通の予測に対する陽性率は 55%であり、偽陽性率は 9%であった。

- ③ 形状の変化：本研究により、再開通が生じたコイルにおいては特徴的な形状変化が生じている可能性が示唆された。再開通群においては、第一主成分と第三主成分固有ベクトル方向には有意な変化がみられなかったものの、第二主成分



固有ベクトル方向にコイルが拡張する傾向を認めた。第二主成分固有値変化率において cut off 値を 1.019 倍と定めた際、再開通の予測に対する陽性率は 91% であり、偽陽性率は 34%であった。

コイルの中心移動量において cut off 値を 0.68mm に定めた際、再開通に対する陽性率は 91%と高かったものの偽陽性率も 53%と高かった。これは頭蓋内血管の拍動<sup>83</sup>や経時的な変形が影響しているためと推測された。本研究においては治療直後と経過観察時の脳血管撮影検査から得られた頭蓋骨のデータに基づいて位置合わせを行い、治療直後と経過観察時のコイルの位置の変化を定量解析した。経時的な形状変化を伴う頭蓋内動脈のデータに基づいた非剛体レジストレーションは、現状においては精度検証に課題がある<sup>59</sup>。しかし今後この課題を克服して頭蓋内血管のデータに基づいてコイルの位置の変化を定量解析することで、コイルの位置の変化に関するより詳細な解析が可能となることが予想される。

瘤内コイル塞栓後の再開通時の最も重要なメカニズムと提唱されているコイルコンパクションを認めた症例は、本研究においては少数であった。ファントムを

用いた基礎実験により、脳血管撮影検査から得られたデータに基づいて適切な閾値を用いてセグメンテーションされた観察対象のサイズ誤差は非常に小さいと考えられ、本研究における結果は妥当性が高いと考えられた。また、再開通が生じたコイルは第二主成分固有ベクトル方向に拡張する傾向が示唆されたが、これはコイルが再開通時に体積が増加するという変化の様式を捉えたのではないかと推察された。

受信者動作特性曲線に基づいた AUC と陽性率および偽陽性率を用いてコイルに生じた種々の変化を比較すると、第二主成分固有値変化率というパラメータにおいて AUC や陽性率および偽陽性率が最も優れていた。再開通時にコイルに生じた様々な変化のうち、第二主成分固有値の変化が重要な因子であることが示唆された。このようなコイルの変化には動脈瘤周囲および瘤内の脳血液循環が深く関与していることが推測される。今後、瘤内コイル塞栓術前後の動脈瘤周囲および瘤内の脳血液循環の血流解析を進めていくことによって、どのような血流がコイルの変化に影響を及ぼしているのかははっきりしてることが予想される。

本研究では、瘤内コイル塞栓後に再開通が生じた際、コイルにはより大きな位置・形状変化が生じている可能性が示唆された。しかし本研究は **retrospective study**

であり、その因果関係までは証明されない。この仮説を証明するためには prospective study が必要である。今回採用した画像データは C アーム型回転 X 線透過装置から得られるデータのうち患者の解剖学的構造を抽出する目的で行われるマスクデータのみである。現状では瘤内コイル塞栓後の再開通の診断には脳血管撮影を用いることがゴールドスタンダードであり、侵襲性が高い造影剤やカテーテルが必須であることが課題である。本手法は瘤内コイル塞栓術後の再開通の予測を低侵襲かつ短時間に可能とするものであり、日常の外来診療においても貢献できる可能性がある。また、短時間および低侵襲に行うことができる本手法は、prospective study に組み入れることも比較的容易と考えられる。

以上、本研究では瘤内コイル塞栓後のコイルの移動・変形に関して三次元画像処理技術を導入して科学的アプローチから定量化・解析を行い、瘤内コイル塞栓後の再開通へ至る過程への関与に関して考察を行った。

## 謝辞

稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えて下さり御指導頂きました東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学教授・齊藤延人先生に心より感謝致します。本研究にあたり研究の初歩から論文作成法まであらゆる面において御指導頂きました東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学講師・庄島正明先生に深く感謝致します。研究に行き詰まった際に様々なアドバイスを頂きました東京大学大学院医学系研究科臨床情報工学教授・小山博史先生、同大学院医学系研究科脳神経外科学准教授・中富浩文先生、同講師・今井英明先生、同助教・金太一先生、同元助教・吉野正紀先生、同助教越智崇先生、東京大学大学院医学系研究科臨床情報工学助教・斎藤季先生に感謝致します。貴重な臨床情報の提供に御協力頂きました東京大学医学部脳神経外科医局員の先生方に感謝致します。本研究にあたり、特にワークステーションを用いた三次元コイルモデル作成に際しまして、企業という枠を超えたアドバイスや御協力・御指導を頂きました株式会社マックスネット・米山繁様、石村貴暢様に感謝致します。

## 参考文献

1. Weir B, M.R., Intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage: An overview. In: Wilkins R, Rengachary S, eds. Neurosurgery, NY: McGRAW-HILL;: p. 2191-2213. 1996.
2. 太田富雄, 川原信隆, 西川亮, 野崎和彦, 吉峰俊樹, 脳動脈瘤. 脳神経外科学, 改訂 11 版: p. 766-919. 2012.
3. Albert L. Rhoton, J., M.D., ANEURYSMS. Neurosurgery 51([Suppl 1]): p. 121-158. 2002.
4. Yamada S., U.M., Inoue K., Nozaki K., Inoue S., Takenaka K., Hashimoto N., Koizumi, A., Genome-wide scan for Japanese familial intracranial aneurysms: linkage to several chromosomal regions. Circulation, 110(24): p. 3727-33. 2004.
5. WE, S., Etiology of intracranial berry aneurysms. . J Neurosurgery, 70: p. 823-831. 1989.
6. Sekhar LN, H.R., Origin, growth, and rupture of saccular aneurysms: A review. Neurosurgery, 8: p. 248-260. 1981.

7. Ujiie H, T.H., Hiramatsu O, Hazel AL, Matsumoto T, Ogasawara Y, Nakajima H, Hori T, Takakura K, Kajiya F., Effects of size and shape (aspect ratio) on the hemodynamics of saccular aneurysms: a possible index for surgical treatment of intracranial aneurysms. *Neurosurgery*, 45(1): p. 119-29. 1999.
8. Shojima M, N.S., Morita A, Oshima M, Watanabe E, Saito N., Role of shear stress in the blister formation of cerebral aneurysms. *Neurosurgery*, 67(5): p. 1268-74. 2010.
9. Hoi Y, M.H., Woodward SH, Bendok BR, Hanel RA, Guterman LR, Hopkins LN., Effects of arterial geometry on aneurysm growth: Three-dimensional computational fluid dynamics study. *J Neurosurgery*, 101: p. 676-681. 2004.
10. Imbesi SG, K.C., Analysis of slipstream flow in a wide-necked basilar artery aneurysm: Evaluation of potential treatment regimens. *Am J Neuroradiol*, 22: p. 721-724. 2001.
11. Rinkel GJ, D.M., Algra A, van Gijn J., Prevalence and risk of rupture of

- intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke*, 29(1): p. 251-6. 1998.
12. Investigators, T.U.J., The Natural Course of Unruptured Cerebral Aneurysms in a Japanese Cohort. *N Engl J Med*, 366: p. 2474-82. 2012.
  13. Nakagawa T, H.K., D.M.Sc., The incidence and treatment of asymptomatic, unruptured cerebral aneurysms. *J Neurosurg*, 80(2): p. 217-223. 1994.
  14. Hop JW, R.G., Algra A, van Gijn J., Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke*, 28(3): p. 660-4. 1997.
  15. Haley EC Jr, K.N., Torner JC., The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. The North American experience. *Stroke*, 23(2): p. 205-14. 1992.
  16. Kassell NF, T.J., Haley EC Jr, Jane JA, Adams HP, Kongable GL., The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg*, 73(1): p. 18-36. 1990.

17. Kassell NF, T.J., Jane JA, Haley EC Jr, Adams HP., The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 2: Surgical results. *J Neurosurg*, 73(1): p. 37-47. 1990.
18. Miyaoka M, S.K., Ishii S., A clinical study of the relationship of timing to outcome of surgery for ruptured cerebral aneurysms. A retrospective analysis of 1622 cases. *J Neurosurg*, 79(3): p. 373-8. 1993.
19. Greving JP, W.M., Brown RD Jr, Morita A, Juvela S, Yonekura M, Ishibashi T, Torner JC, Nakayama T, Rinkel GJ, Algra A., Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol*, 13(1): p. 59-66. 2014.
20. Guglielmi G, V.F., Sepetka I, Macellari V., Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. *J Neurosurg*, 75(1): p. 1-7. 1991.
21. Guglielmi G, V.F., Dion J, Duckwiler G., Electrothrombosis of saccular



aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. *J Neurosurg*, 75(1): p. 8-14. 1991.

22. Molyneux A, K.R., Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, Holman R; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group., International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet*, 360(9342): p. 1267-74. 2002.
23. Molyneux AJ, K.R., Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group., International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet*, 366(9488): p. 809-17. 2005.
24. McDougall, C.G., Spetzler, R. F., Zabramski, J. M., Partovi, S., Hills, N.

- K., Nakaji, P., Albuquerque, F. C., The Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg*, 116(1): p. 135-44. 2012.
25. Moses JW, L.M., Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE; SIRIUS Investigators., Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*, 349(14): p. 1315-23. 2002.
26. Fischman DL, L.M., Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M., A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*, 331(8): p. 496-501. 1994.
27. Ferrante G, P.P., Valgimigli M, Morice MC, Pagnotta P, Belli G, Corrada E, Onuma Y, Barlis P, Locca D, Eeckhout E, Di Mario C, Serruys PW., Percutaneous coronary intervention versus bypass surgery for left main coronary artery disease: a meta-analysis of

- randomised trials. *EuroIntervention*, 7(6): p. 738-46. 2011.
28. Sluzewski M, v.R.W., Rinkel GJ, Wijnalda D., Endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms with detachable coils: long-term clinical and serial angiographic results. *Radiology*, 227(3): p. 720-4. 2003.
29. Sluzewski M, v.R.W., Slob MJ, Bescós JO, Slump CH, Wijnalda D., Relation between aneurysm volume, packing, and compaction in 145 cerebral aneurysms treated with coils. *Radiology*, 231(3): p. 653-8. 2004.
30. Raymond, J., Guilbert, F., Weill, A., Georganos, S. A., Juravsky, L., Lambert, A., Lamoureux, J., Chagnon, M., Roy, D., Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. *Stroke*, 34(6): p. 1398-403. 2003.
31. Ferns, S.P., Sprengers, M. E., van Rooij, W. J., Rinkel, G. J., van Rijn, J. C., Bipat, S., Sluzewski, M., Majoie, C. B., Coiling of intracranial aneurysms: a systematic review on initial occlusion and reopening and

retreatment rates. *Stroke*, 40(8): p. e523-9. 2009.

32. Campi, A., Ramzi, N., Molyneux, A. J., Summers, P. E., Kerr, R. S., Sneade, M., Yarnold, J. A., Rischmiller, J., Byrne, J. V., Retreatment of ruptured cerebral aneurysms in patients randomized by coiling or clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT).

*Stroke*, 38(5): p. 1538-44. 2007.

33. Molyneux AJ, K.R., Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M, Rischmiller J; ISAT Collaborators., Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol*, 8(5): p. 427-33. 2009.

34. Gallas S, P.A., Cottier JP, Gabrillargues J, Drouineau J, Cognard C, Herbreteau D., A multicenter study of 705 ruptured intracranial aneurysms treated with Guglielmi detachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol*, 26(7): p. 1723-31. 2005.

35. Murayama Y, V.F., Ishii A, Nien YL, Yuki I, Duckwiler G, Jahan R.,  
Initial clinical experience with matrix detachable coils for the  
treatment of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*, 105(2): p. 192-9.  
2006.
36. Lubicz B, L.X., Gauvrit JY, Lejeune JP, Pruvo JP., Giant  
vertebrobasilar aneurysms: endovascular treatment and long-term  
follow-up. *Neurology*, 55(2): p. 316-6. 2004.
37. Tamatani S, I.Y., Abe H, Koike T, Takeuchi S, Tanaka R., Evaluation of  
the stability of aneurysms after embolization using detachable coils:  
correlation between stability of aneurysms and embolized volume of  
aneurysms. *Am J Neuroradiol*, 23(5): p. 762-7. 2002.
38. White PM, L.S., Gholkar A, Sellar RJ, Nahser H, Cognard C, Forrester  
L, Wardlaw JM; HELPS trial collaborators., Hydrogel-coated coils  
versus bare platinum coils for the endovascular treatment of  
intracranial aneurysms (HELPS): a randomised controlled trial. *Lancet*,  
377(9778): p. 1655-62. 2011.

39. Murayama Y, N.Y., Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Frazee J, Martin N, Viñuela F., Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. *J Neurosurg*, 98(5): p. 959-66. 2003.
40. Debrun GM, A.V., Kehrli P, Misra M, Ausman JI, Charbel F., Selection of cerebral aneurysms for treatment using Guglielmi detachable coils: the preliminary University of Illinois at Chicago experience. *43, 6(1281-95; discussion 1296-7)*. 1998.
41. Byrne J, S.M., Molyneux A., Five-year experience in using coil embolization for ruptured intracranial aneurysms: outcomes and incidence of late rebleeding. *J Neurosurg*, 90: p. 656-663. 1999.
42. Kang HS, H.M., Kwon B, Kwon OK, Kim SH., Repeat endovascular treatment in post-embolization recurrent intracranial aneurysms. *Neurosurgery*, 58(60-70). 2006.
43. Bavinzski G, T.V., Killer M, Richling B, Gruber A, Gross C, Gross and microscopic histopathological findings in aneurysms of the human brain treated with Guglielmi detachable coils. *J Neurosurg*, 91: p.

- 284-293. 1999.
44. Mericle RA, W.A., Lopes DK, Lanzino G, Guterman LR, Hopkins N.,  
Delayed aneurysm regrowth and recanalization after Guglielmi  
detachable coil treatment. *J Neurosurg*, 89: p. 142-145. 1998.
  45. Ahn, S.J., Kim, B. M., Jung, W. S., Suh, S. H., Efficacy of skull plain  
films in follow-up evaluation of cerebral aneurysms treated with  
detachable coils: quantitative assessment of coil mass. *Am J  
Neuroradiol*, 36(2): p. 337-41. 2015.
  46. Abdihalim, M., Watanabe, M., Chaudhry, S. A., Jagadeesan, B., Suri, M.  
F., Qureshi, A. I., Are coil compaction and aneurysmal growth two  
distinct etiologies leading to recurrence following endovascular  
treatment of intracranial aneurysm? *J Neuroimaging*, 24(2): p. 171-5.  
2014.
  47. 石田隆行, 桂., 藤田広志, 医用画像ハンドブック. オーム社, 第1版(第13  
章 領域分割): p. 265-283. 2010年11月25日.
  48. Bescós JO, S.M., Slump CH, Sluzewski M, van Rooij WJ., Volume

- measurement of intracranial aneurysms from 3D rotational angiography: improvement of accuracy by gradient edge detection. *Am J Neuroradiol*, 26(10): p. 2569-72. 2005.
49. 金子智博, 加., 原 孝則, FPD システムを用いた頭部 3D-DSA における視野サイズの検討. *日本放射線技術学会雑誌*, 65(6): p. 788-94. 2008.
50. Manniesing, R., Velthuis, B. K., van Leeuwen, M. S., van der Schaaf, I. C., van Laar, P. J., Niessen, W. J., Level set based cerebral vasculature segmentation and diameter quantification in CT angiography. *Med Image Anal*, 10(2): p. 200-14. 2006.
51. Hoffmann KR, D.J., Nazareth DP, Miskolczi L, Nemes B, Gopal A, Wang Z, Rudin S, Bednarek DR., Vessel size measurements in angiograms: manual measurements. *Med Phys.*, 30(4): p. 681-8. 2003.
52. Hoffmann KR, N.D., Miskolczi L, Gopal A, Wang Z, Rudin S, Bednarek DR., Vessel size measurements in angiograms: a comparison of techniques. *Med Phys.*, 29(7): p. 1622-33. 2002.
53. Jay K. Varma, K.S., Jacob Durgan Full width at half maximum as a



measure of vessel diameter in computed tomography angiography.

Medical Imaging, 5372: p. 447-54. 2004.

54. Henri Boumaa, J.O.a.B., Anna Vilanova, Frans A. Gerritsen, Unbiased Vessel-Diameter Quantification based on the FWHM Criterion. Medical Imaging, 6512: p. 94-. 2007.
55. Westenberg JJ, v.d.G.R., Wasser MN, van der Linden EL, van Walsum T, van Assen HC, de Roos A, Vanderschoot J, Reiber JH., Vessel diameter measurements in gadolinium contrast-enhanced three-dimensional MRA of peripheral arteries. Magn Reson Imaging, 18(1): p. 13-22. 2000.
56. Fahrig R, F.A., Lownie S, Holdsworth DW., Use of a C-arm system to generate true three-dimensional computed rotational angiograms: preliminary in vitro and in vivo results. Am J Neuroradiol, 18(8): p. 1507-14. 1997.
57. Ishihara S, R.I., Piotin M, Weill A, Aerts H, Moret J., 3D Rotational Angiography: Recent Experience in the Evaluation of Cerebral

- Aneurysms for Treatment. *Interv Neuroradiol*, 30(6(2)): p. 85-94. 2000.
58. Brooks RA, D.C.G., Beam hardening in x-ray reconstructive tomography. *Phys Med Biol*, 21(3): p. 390-8. 1976.
59. 石田隆行, 桂., 藤田広志, 医用画像ハンドブック. オーム社, 第1版(第8章 融合画像): p. 1061-1071. 2010年11月25日.
60. Hines, C.D.K.a.D.C., The phase correlation image alignment method. *Proc. Int. Conf. Cybernetics and Society*: p. 163-165. 1975.
61. G. Q. Maguire, J., M. E. Noz, E. M. Lee, J. H. Schimpf, Correlation methods for tomographic images using two and three dimensional techniques. *Information Processing in Medical Imaging*: p. 266-279. 1985.
62. C. R. Maurer, J.a.J.M.F., A review of medical image registration. *Interactive Image-Guided Neurosurgery*: p. 17-44. 1993.
63. Viergever, J.B.A.M.a.M.A., A survey of medical image registration. *Med Image Anal*, 2. 1998.
64. Okazaki H, N.K., Watanabe H, Matsuki Y, Uozumi, T, Kakeda S,

- Kamada K, Oda N, Nakata H, Katsuragawa S, Doi K, , Improved detection of lung cancer arising in diffuse lung diseases on chest radiographs using temporal subtraction1. *Academic Radiology*, 11(5): p. 498-505. 2004.
65. Kin T, Nakatomi H, Shojima M, Tanaka M, Ino K, Mori H, Kunimatsu A, Oyama H, Saito N., A new strategic neurosurgical planning tool for brainstem cavernous malformations using interactive computer graphics with multimodal fusion images. *J Neurosurg*, 117(1): p. 78-88. 2012.
66. Kin T, Oyama H, Kamada K, Aoki S, Ohtomo K, Saito N., Prediction of surgical view of neurovascular decompression using interactive computer graphics. *Neurosurgery*, 65(1): p. 121-8. 2009.
67. Kin T, Shin M, Oyama H, Kamada K, Kunimatsu A, Momose T, Saito N., Impact of multiorgan fusion imaging and interactive 3-dimensional visualization for intraventricular neuroendoscopic surgery. *Neurosurgery*, 69(1): p. 40-8. 2011.

68. Saito N, Kin T, Oyama H, Yoshino M, Nakagawa D, Shojima M, Imai H, Nakatomi H., Surgical simulation of cerebrovascular disease with multimodal fusion 3-dimensional computer graphics. *J Neurosurg*, 60(Suppl 1): p. 24-9. 2013.
69. A. C. Evans, T.M.P., D. L. Collins, P. Neelin, C. Gabe, Image registration based on discrete anatomic structures. *Interactive Image Guided Neurosurgery*: p. 63-80. 1993.
70. A. C. Evans, S.M., D. L. Collins, T. M. Peters, Anatomical- functional correlative analysis of the human brain using three dimensional imaging systems. *Medical Imaging III: Image Processing, Proc. SPIE* 1092: p. 264-274. 1989.
71. Maurer CR Jr, F.J., Wang MY, Galloway RL Jr, Maciunas RJ, Allen GS., Registration of head volume images using implantable fiducial markers. *IEEE Trans Med Imaging*, 16(4): p. 447-62. 1997.
72. D. Jones, D.A.C., J. T. Washington, M. D. Hafermann, J. W. Rieke, J. J. Travaglini, S. S. Vermeulen, A frameless method for stereotactic

- radiotherapy. *Br. J. Radiol.*, 66: p. 1142-1150. 1993.
73. V. R. Mandava, J.M.F., C. R. Maurer, Jr., R. J. Maciunas, G. S. Allen,  
Registration of multimodal volume head images via attached markers.  
*Medical Imaging VI: Image Processing, Proc. SPIE 1652*: p. 271–282.  
1992.
74. Hill DL, H.D., Gleeson MJ, Cox TC, Strong AJ, Wong WL, Ruff CF,  
Kitchen ND, Thomas DG, Sofat A, Accurate frameless registration of  
MR and CT images of the head: applications in planning surgery and  
radiation therapy. *Radiology*, 191(2): p. 447-54. 1994.
75. Strother SC, A.J., Xu XL, Liow JS, Bonar DC, Rottenberg DA.,  
Quantitative comparisons of image registration techniques based on  
high-resolution MRI of the brain. *J Comput Assist Tomogr*, 18(6): p.  
954-62. 1994.
76. Hemler PF, N.S., Sumanaweera TS, Pichumani R, van den Elsen PA,  
Martin D, Drace J, Adler JR, Perkash I., Registration error  
quantification of a surface-based multimodality image fusion system.

- Med Phys, 22(7): p. 1049-56. 1995.
77. J. Michael Fitzpatrick, J.B.W., Calvin R. Maurer, Jr., Predicting error in rigid-body point-based registration. IEEE Transactions on medical imaging, 17(5): p. 694-702. 1998.
78. Anxionnat R, B.S., Ducrocq X, Troussel Y, Launay L, Kerrien E, Braun M, Vaillant R, Scomazzoni F, Lebedinsky A, Picard L., Intracranial aneurysms: clinical value of 3D digital subtraction angiography in the therapeutic decision and endovascular treatment. Radiology, 218(3): p. 799-808. 2001.
79. van Rooij, W.J., Sprengers, M. E., de Gast, A. N., Peluso, J. P., Sluzewski, M., 3D rotational angiography: the new gold standard in the detection of additional intracranial aneurysms. Am J Neuroradiol, 29(5): p. 976-9. 2008.
80. van Rooij, S.B., van Rooij, W. J., Sluzewski, M., Sprengers, M. E., Fenestrations of intracranial arteries detected with 3D rotational angiography. Am J Neuroradiol, 30(7): p. 1347-50. 2009.

81. Ernemann UU, G.E., Duffner FB, Guervit O, Claassen J, Skalej MD.,  
Influence of geometric and hemodynamic parameters on aneurysm  
visualization during three-dimensional rotational angiography: an in  
vitro study. *Am J Neuroradiol*, 24: p. 597-603. 2003.
82. Chikazawa G, H.A., Totsugawa T, Tamura K, Ishida A, Sakaguchi T,  
Yoshitaka H, , Influencing Factors for Abdominal Aortic Aneurysm Sac  
Shrinkage and Enlargement after EVAR: Clinical Reviews before  
Introduction of Preoperative Coil Embolization. *Ann Vasc Dis*, 7(3): p.  
280-5. 2014.
83. Hean C. Chen, V.P., Jutta Wiek, Salman M. Rassam, Eva M. Kohner  
Vessel diameter changes during the cardiac cycle. *Eye*, 8: p. 97-103.  
1994.
84. Li MH, G.B., Fang C, Angiographic follow-up of cerebral aneurysms  
treated with Guglielmi Detachable Coils: an analysis of 162 cases with  
173 aneurysms. *Am J Neuroradiol*, 27: p. 1107-1112. 2006.