

令和元年6月14日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10297

研究課題名（和文）数値流体力学的解析とMRマクロファージイメージングによる脳動脈瘤破裂のリスク予測

研究課題名（英文）Prediction of cerebral aneurysm rupture with MRI macrophage imaging and computational fluid dynamics

研究代表者

金丸 和也（KANEMARU, Kazuya）

山梨大学・大学院総合研究部・講師

研究者番号：80402080

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,700,000円

研究成果の概要（和文）： 内頸動脈に発生した脳動脈瘤を、部位ならびに形状で3つに分類し、それぞれに対し、流体力学的解析と手術標本による組織学的検討を行った。流体力学的解析では、動脈瘤を除去した血管モデルも作成した。これにより、動脈瘤の発生ならびに破裂リスクについて解析を行った。動脈瘤壁の部位による流体力学的ならびに組織学的特徴が存在することが確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血は、脳卒中の中でも最も重篤な疾患であり、その発生ならびに破裂の予測因子の解明や予防法の確立が課題となっている。今回、流体力学的解析と組織学的解析、さらに臨床的な動脈瘤の破裂リスク評価とを組み合わせることで解析を行った。さらに検討症例数を増加させた検討や、この解析手法の発展により動脈瘤の治療法の進歩につながると期待できる。

研究成果の概要（英文）： Internal carotid artery aneurysms were classified into three groups by the location and the type, and evaluated with computational fluid dynamics (CFD), and pathological examination with surgical specimen. CFD was also applied to the vascular model in which the aneurysm was deleted. The factors which influence aneurysmal formation and rupture were investigated. The characteristic distribution of the parameters extracted from the study were noted.

研究分野：脳血管障害

キーワード：CFD cerebral aneurysm macrophage pathophysiology

1. 研究開始当初の背景

脳動脈破裂によるくも膜下出血は、近年の診療レベルの向上にもかかわらず、40%が死亡し、30%が後遺障害を生じることが知られており、脳卒中の中でも依然として最も重篤な疾患である。一方近年では、診断機器の進歩により未破裂脳動脈瘤の診断機会が増加している。特に本邦で発達した脳ドックにおいては2-5%もの頻度で未破裂脳動脈瘤が診断されている。未破裂脳動脈瘤の破裂頻度は、従来の動脈瘤の形体的特徴(発生部位、大きさ、形状)から類推されている。個々の動脈瘤の破裂リスクの評価は未だ困難であるが、これを可能とする手段が開発されれば、破裂予防手術の適応をより正確に行うことが可能になり、ひいては、医療資源の適正配分による医療経済学的な貢献や、患者の不安や身体的負担の軽減にも多大な貢献が可能である。

近年、数値流体力学的(Computational Fluid Dynamics: CFD)解析の手法を用いた個々の症例における破裂リスク評価への応用が注目されている。CFD解析は、流体の運動をコンピューターシミュレーションする手法であり、動脈瘤発生部位における、血行力学的各種パラメーター(wall shear stress (WSS), 瘤内血流速度等)の算出が可能となっている。これらのパラメーターを詳細に検討することで、プレブの発生の予測や動脈瘤の破裂部位の予測が可能となることが報告されてきている。しかしながら、これまでのCFD解析の限界は、このように動脈瘤の形状とCFD解析との関連は研究可能なものの、動脈瘤発生や破裂の主因と考えられている動脈壁の脆弱性を惹起する炎症や炎症関連反応とCFD解析の関連を研究するには、外科手術を施行した症例の術中所見や切除動脈瘤壁の組織所見と比較する方法しか存在せず、おのずと多数例での検討が困難なことであった。

一方、脳動脈瘤形成にマクロファージの集積を伴う炎症性変化が関連していることが示されているが、近年、MRIにより、マクロファージの描出が可能となってきた。これは、イオン化鉄磁性体を造影剤として使用し、マクロファージに取り込まれ集積した像をMRIで描出する手法である。頸動脈プラークでの集積などの報告があるが、最近になり脳動脈瘤壁でのマクロファージの描出が可能となった。

2. 研究の目的

本研究では未破裂脳動脈瘤症例に対しCFD解析とMRIマクロファージイメージングの双方を施行し、相互の関連性を検討する。さらに、これらのパラメーターとその後の脳動脈瘤の経過観察期間における形態学的変化(動脈瘤の増大や形状変化等)との関連も検討する。また、外科的治療に至った症例では、術中所見と切除組織所見との関連性を検討する。これらを総合し、数値流体力学およびMRIマクロファージイメージングによる組織学的検討結果と、これら双方の手法の結果を組み合わせることにより、これまでに達成困難であった高精度の動脈瘤壁性状診断と破裂リスクの予測法の確立を目指す。

3. 研究の方法

未破裂脳動脈瘤の形状の特徴を可及的正確に抽出する。全例3T MRIによる高解像度MRAを施行し、同時に、イオン化鉄磁性体を造影剤としたMRIマクロファージイメージング像も撮影する。さらに高解像度CTAや、可能な場合は3DDSAも施行し、Dicomデータを抽出し、血管モデルを作成する。これからCFD解析を行い動脈瘤壁における各種パラメーターを抽出する。以上に加え、症例の基本情報、既往歴、家族歴、さらには血液学的検査所見を加えた統合データベースを作成する。次に、MRAによる経時的な形態変化の検出と、外科的治療に至った例では、顕微鏡下観察所見と可能な場合は切除動脈瘤壁の組織所見も合わせてデータベース登録を行う。最終的に統計学的手法により動脈瘤増大や形態変化、壁の炎症所見に最も影響を与える因子とその組み合わせを検証し、破裂リスク予測

法を確立する。

4. 研究成果

治療を前提として診療を開始した内頸動脈前壁動脈瘤、傍床状突起部内頸動脈瘤、ならびに内頸動脈後交通動脈分岐部動脈瘤の症例を対象としてデータを蓄積した。脳動脈瘤の診断に用いた3

DDSAまたは、3DCTAを基に血管モデルを作成し(図1A)、流体力学的(CFD)解析を施行した。CFD解析においてはWall shear stress(WSS)(図1B)、血管壁圧力、圧力損失等を算出した。また、動脈瘤を除去した血管モデルも作成し、動脈瘤発生に関連する因子の検討も行った(図1C)。これらにより、動脈瘤の発生ならびに破裂リスクについて解析を

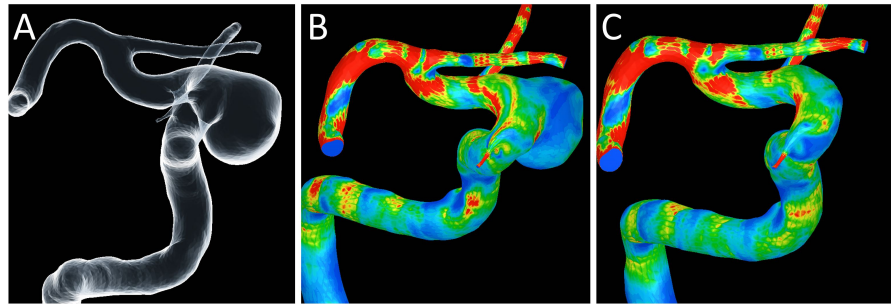


図1 脳動脈瘤のCFD解析

A:3D血管モデル、B:WSS、C:WSS(動脈瘤除去血管モデル)

行った。MRIによるマクロファージイメージングは、マクロファージの造影剤の使用が難しく、全例で行うことが困難となった。このため、手術症例における動脈瘤の摘出病理標本における炎症を代表とする因子との関連について検討し、動脈瘤の種類や発生部位の違いによる相違を確認するためのデータベースを構築した。その結果、WSSは動脈瘤のいわゆるin flow zoneにおいて高値を示す傾向が認められた。これらCFD解析のパラメーターに加え、組織学的にも特徴が存在することが確認された。

今後さらに検討症例数を増加させた検討や、解析手法の発展により動脈瘤の発生ならびに破裂機序解明につながると期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

村山裕明、金丸和也、川瀧智之、木内博之、脳血管障害における数値流体力学(CFD)解析[流体運動をコンピュータでシミュレーションし、脳血管病変のリスクを解析]日本医事新報、査読無、4854、2017、pp.52

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名: 木内 博之

ローマ字氏名: (KINOUCHI, Hiroyuki)

所属研究機関名: 山梨大学
部局名: 大学院総合研究部
職名: 教授
研究者番号(8桁): 30241623

研究分担者氏名: 橋本 幸治
ローマ字氏名: (HASHIMOTO, Koji)
所属研究機関名: 山梨大学
部局名: 大学院総合研究部
職名: 医学研究員
研究者番号(8桁): 10644792

(2)研究協力者
研究協力者氏名: 村山 裕明
ローマ字氏名: (MURAYAMA, Hiroaki)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。