

平成 30 年 6 月 4 日現在

機関番号：14401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2016～2017

課題番号：16H06917

研究課題名(和文)脳動脈瘤コイル塞栓術時の瘤内における血栓形成の術前予測シミュレータ構築

研究課題名(英文)Computational modeling of thrombus formation in coiled cerebral aneurysms

研究代表者

大谷 智仁(Otani, Tomohiro)

大阪大学・基礎工学研究科・助教

研究者番号：40778990

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：治療用コイルが密に留置された脳動脈瘤について、瘤内の血流場を高効率かつ高精度に解析可能な数値流体計算フレームワークを構築したとともに、コイル塞栓後における瘤内での血栓形成を現象論的に表現する数理モデルを構築した。構築した計算フレームワークにより、コイルの充填率や空間分布が瘤内の血流動態に与える影響を統計的に明らかにし、さらに血栓形成の数理モデルを組み込むことで、瘤内の血栓形成の度合に対するコイル分布形状の影響をコンピュータ上で表現することに成功した。

研究成果の概要(英文)：This study developed a computational framework to analyze the blood flow characteristics in densely coiled cerebral aneurysms and a numerical model of the thrombus formation in the coiled aneurysm by representing the mechanical interaction between the thrombus formation and blood flow stagnation. The computational framework allowed us to estimate effects of coil packing density and configurations on the extent of blood flow stagnation in the aneurysm statistically. Furthermore, the phenomenological model of the thrombus formation successfully expressed effects of the coil configuration on the extent of thrombus formation in densely coiled aneurysms.

研究分野：計算バイオメカニクス

キーワード：脳動脈瘤 数値流体計算 直交格子法 コイル塞栓術 血栓

1. 研究開始当初の背景

コイル塞栓術は脳動脈瘤の破裂を防ぐ治療法であり、内視鏡手術により金属製のコイルを瘤内へ留置し、瘤内血流の滞留および血栓化をもたらすことで瘤全体を塞栓する。治療効果は瘤内に留置されるコイルの充填率や分布形状に大きく依存するが、治療に最低限必要なコイルの充填率は患者ごとに異なるうえ、適切なコイル挿入には医師の高度な技量と経験が求められる。患者ごとにコイル塞栓術の治療計画を策定するため、各患者に最適なコイル充填率や分布、ひいてはコイル塞栓術により見込まれる治療効果の評価と、それを受けた最適なコイルの選定・治療計画の予測手法の構築が望まれる。

コイル塞栓術による治療効果の維持は瘤全体の血栓化により達成される。すなわち、コイル留置後の瘤内における血栓形成度合の予測は、コイル塞栓術の治療効果を最も直接的に予測する手段となる。血栓は主に血流の滞留により形成され、コイルの充填率や分布形状の影響はもちろん、瘤形状や血流動態といった患者個別の違いにも大きく左右される。そのためコイル留置後の瘤内における血栓形成予測のためには、患者個別の状態を考慮し、コイルの留置による瘤内血流動態の変化、そして血栓形成に至る一連のメカニズムを統一的に理解することが強く求められる。

コイル留置後の瘤内における血栓形成予測には、I) コイルの留置による瘤内血流動態の変化と II) 瘤内血流場における血栓形成の相互依存する二つの事象をともに考慮する必要が生じる。しかし、瘤内に留置されたコイルの複雑形状の表現や、数値流体計算におけるコイル間の微細な流路形状の表現は困難であり、従来研究での瘤内血流解析は全て I) の段階にとどまっていた。

2. 研究の目的

コイル留置後の脳動脈瘤内部において、瘤内全体での血栓化に求められる血流動態の流体力学的変化を明らかにし、コイルの留置から血栓化により瘤全体の塞栓に至るまでの一連のメカニズムの解明を目指す。コイルが密に充填された脳動脈瘤内の血流を解析するための計算力学フレームワークを構築し、コイルの充填率や分布形状の違いが瘤内での血流動態に与える影響を調べる。さらに、血流の滞留による血栓形成を現象論的に表現する数理モデルを構築し、コイル留置後における瘤内での血栓形成の進行を予測する。

3. 研究の方法

(1) 数値流体計算によるコイル留置後の脳動脈瘤内の血流解析

コイルが留置された脳動脈瘤内の血流場を高精度かつ高効率に解析するための数値流体計算フレームワークを構築した。コイル

の複雑形状の表現に当たり、瘤内の流体領域を Volume fraction (VOF) 法により直交格子中に投影した(図 1)。数値流体計算には Fractional step 法に基づく分離解法により、非圧縮性 Navier-Stokes 方程式と連続の式を連立し、有限差分法により解いた。ここで壁面境界条件には BDI 法 (Weymouth and Yue, *J. Compt. Phys.*, 2011) を用いた。

構築したフレームワークを用いて、実際の患者の CT 画像から構築した脳動脈瘤形状に対し、コイルの局所的な充填率の違いが瘤内血流の滞留度合に与える影響を調べた。コイルの挿入条件を変えて挿入シミュレーションを行い、各症例について 50 例の異なるコイル分布形状を得た。ここで挿入するコイルは全例について同一のものとし、コイルの充填率が臨床において適切な値の範囲 (>25%) であるよう設定した。全例についてそれぞれ血流解析を行い、コイルの分布形状と瘤内血流の滞留度合を評価した。

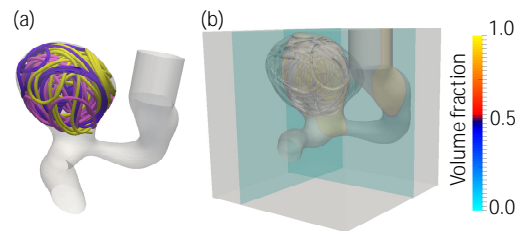


図 1 コイル留置後の脳動脈瘤形状 (a) と Volume fraction (VOF)法を用いた直交格子中での形状の表現 (b)。

(2) コイル留置後の脳動脈瘤内における血栓形成の数理モデリング

コイル留置後における瘤内での血栓形成と血流の滞留との相互作用を現象論的に表現する数理モデルを構築した。血栓形成のトリガーとして、血流のせん断率の低下を考え、せん断率の低下に伴う血流中の血栓化の進行を設定した。また、血流中に生成される血栓を均質かつ等方な多孔質体としてモデル化し、血流への流体抵抗を Darcy 則により血流速度と比例する外力として与えた。血栓化領域には低レイノルズ数流れを仮定し、透水係数の設定に Kozeny-Carman の式を導入した。(1) に血栓形成の数理モデルを組み込んだ血流解析を実施し、コイル留置後の脳動脈瘤内における血栓化の度合を調べた。

4. 研究成果

(1) コイルの充填率・分布形状が瘤内血流動態に与える影響

脳動脈瘤内の血流の滞留度合を評価する流体力学的指標として、コイル塞栓前後における瘤内全域の血流の運動エネルギー変化率に着目した。瘤と母血管との境界面(ネック)から 0.5 mm ずつ区間を分割し、0-0.5, 0.5-1, 1-1.5 mm の各領域におけるコイルの充填率を局所充填率として定義し、この値と運動エ

エネルギーの変化率を比較した(図2). 結果として,母血管からの距離が0-0.5 mmの領域において,コイルの局所充填率と,瘤全域における血流の運動エネルギー変化率には有意な負の相関が生じ,この傾向は,瘤のネックから中心部に近づくにつれて小さくなった.この結果は,コイルが密に充填されている場合でも,ネック近傍におけるコイルの留置が不十分であれば,瘤内の運動エネルギーが十分に減少せず,瘤全域の血栓化,ひいては長期間の瘤塞栓が達成されない可能性を示唆する.以上より,構築したフレームワークを用いた数値流体計算により,コイルの充填率・空間分布および瘤内の運動エネルギーとの統計的関連を示すことに成功した.

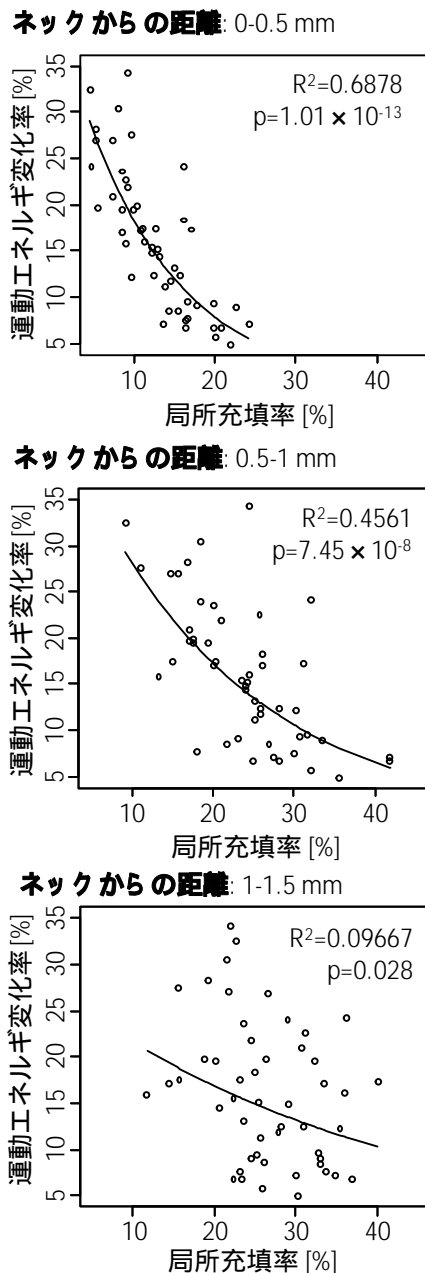


図2 コイルの局所充填率と瘤内部の運動エネルギーの変化率との関係 (Otani et al., J. Biomech. Eng., 2018 より一部改変).

(2) コイル塞栓後における脳動脈瘤内の血栓形成シミュレーション

コイル留置後の瘤内断面において,血栓形成の進行開始時点と,進行が十分に進み,平衡状態となった時点での血栓含有率の分布を図3に示す.血栓形成の進行開始時点において,瘤深部では血流の滞留により血栓化が生じていた.血栓形成の進行により,瘤内部のほぼ全域が血栓化した,瘤のネック部において,局所的に血栓が生じなかった.

同様に,血栓形成の進行前後における瘤内断面の速度分布を図4に示す.血栓形成の進行前では,瘤入口から瘤内部に向かうにつれて速度は段階的に減少したが,進行後では,瘤のほぼ全域の速度が小さくなった一方で,瘤入口付近では流れが維持され,血栓形成前よりも局所的に速い流れが生じた.計算結果は臨床での観察所見とよく一致しており,密にコイル塞栓を行った場合でも,瘤全体の血栓化が生じない症例の原因の究明に向けて,血流計算だけでなく,瘤内での血栓化の影響の重要性を示す.

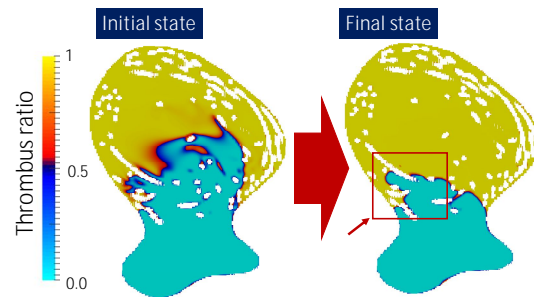


図3 コイル留置後の脳動脈瘤内部断面における血栓含有率の空間分布

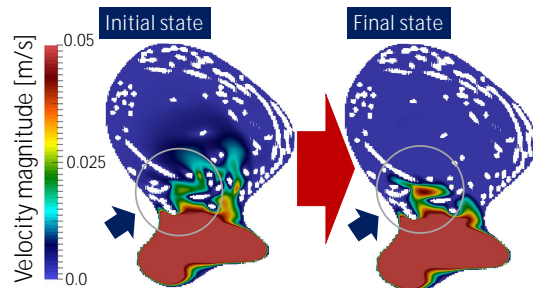


図4 コイル留置後の脳動脈瘤内部断面における血流速度の空間分布

最後に,構築した計算フレームワークを左心房内血流の患者個別解析にも応用した.心原性脳梗塞の主要因である左心房内血栓症の患者別リスク評価にむけ,患者個別の左心房形状および動態を計算フレームワークに入力し,患者個々の状態を反映した心房内血流場の予備的な再現に成功した.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計2件)

Tomohiro Otani, Takuya Shindo, Satoshi Ii, Masayuki Hirata, Shigeo Wada, Effect of local coil density on blood flow stagnation in densely coiled cerebral aneurysms: a computational study using a Cartesian grid method, *Journal of Biomechanical Engineering*, 査読有, 140(4). 2018

DOI: 10.1115/1.4039150.

Tomohiro Otani, Satoshi Ii, Masayuki Hirata, Shigeo Wada, Computational study of the non-Newtonian-effect of blood on flow stagnation in a coiled cerebral aneurysm, *日本レオロジー学会誌*, 査読有, Vol. 45, 5, 2017, 243-249

DOI:

<https://doi.org/10.1678/rheology.45.243>

[学会発表](計10件)

大谷智仁, 足利洋志, 和田成生, 直交格子法を用いた左心房内血流の患者個別解析, *日本機械学会第30回バイオエンジニアリング講演会*, 京都, 2017年12月.

Tomohiro Otani, Shigeo Wada, Toward a development of medical support simulator of endovascular coiling using high performance computing, *Fourteens International Conference of Flow Dynamics*, 2017年11月, 招待講演

大谷智仁, 大規模数値流体解析による左心房内血栓症の患者別リスク予測への挑戦, *日本機械学会年次大会*, 埼玉, 2017年9月, 招待講演

Tomohiro Otani, Satoshi Ii, Masayuki Hirata, Shigeo Wada, A computational framework to analyze the extent of blood flow stagnation in densely coiled cerebral aneurysms, *5th Switzerland-Japan workshop on Biomechanics 2017 (SJB2017)*.

Tomohiro Otani, Satoshi Ii, Masayuki Hirata, Shigeo Wada, Computational Analysis of the Blood Flow Characteristics during Thrombus Formation in the Coiled Cerebral Aneurysm, *XXVI Congress of the International Society of Biomechanics (ISB2017)*, 2017.

大谷智仁, 計算力学解析によるコイル塞栓された脳動脈瘤の血栓化予測の試み, *日本機械学会バイオエンジニアリング部門 脳神経血管内治療に関する医工学連携研究会*, 愛知, 2017年1月, 招待講演

大谷智仁, 循環器系疾患の患者個別治療にむけた計算力学解析の試み, *統計数理研究所 数学協働プログラム ワークショップ「工学と現代数学の接点を求めて(2)」*, 大阪, 2016年12月, 招待講演

Tomohiro Otani, Satoshi Ii, Tomoyoshi Shigematsu, Toshiyuki Fujinaka, Tomohiko Ozaki, Masayuki Hirata, Shigeo Wada, Computational modeling of the thrombus formation in the cerebral aneurysm after the endovascular coiling: a Pilot Study, *13th interdisciplinary cerebrovascular symposium international intracranial stent meeting*, 2016.

大谷智仁, 伊井仁志, 和田成生, コイル塞栓術後の脳動脈瘤内における血栓形成と血流場の相互作用: 計算力学シミュレーションによる検討, *第64回レオロジー討論会講演要旨集*, 212-3 大阪, 2016年10月

Tomohiro Otani, Satoshi Ii, Tomoyoshi Shigematsu, Toshiyuki Fujinaka, Tomohiko Ozaki, Masayuki Hirata, Shigeo Wada, Blood flow characteristics in the process of thrombus formation in the cerebral aneurysm after endovascular coiling, *The 12th World Congress on Computational Mechanics (WCCM) and The 6th Asia-Pacific Congress on Computational Mechanics (APCOM)*, 2016

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大谷 智仁 (OTANI, Tomohiro)

大阪大学・大学院基礎工学研究科・助教

研究者番号: 40778990