

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19965

研究課題名(和文)CFDを用いた大動脈解離に対する新しい治療戦略の構築

研究課題名(英文)New treatment strategy for aortic dissection with CFD

研究代表者

阪本 朋彦(Sakamoto, Tomohiko)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：40644993

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究に際して、4D flow MRI解析ソフトを用いて、実臨床におけるB型大動脈解離における偽腔内の血流速、圧、剪断応力の分布を解析し、将来の拡大予測因子や、エントリー閉鎖後の再拡大の予測因子を解析を行っている。現在約20例の症例に対し、非侵襲的検査である4D flow MRI撮影を行い、その因子解析を継続中である。

研究成果の概要(英文)：In this study, we analyzed distribution of blood flow velocity, pressure and shear stress in false lumen in type B aortic dissection using 4D flow MRI analysis software. And we are analyzing factor of expansion or re-expansion after entry closure. Currently about 20 cases of imaging are taken and factor analysis is ongoing.

研究分野：大動脈

キーワード：大動脈解離

1. 研究開始当初の背景
降圧安静治療が第一選択とされていた Stanford B 型大動脈解離の遠隔予後が不良であることが報告され、近年ではステントグラフトを用いたエントリー閉鎖の偽腔拡大抑制効果が注目されている。一方、ステントグラフト治療後に偽腔拡大抑制が得られない症例も認められ、遠隔期の瘤状拡大メカニズム解析が必須であると考えられている。しかしながら本質的な規定因子とされる血流動態、大動脈圧、剪断応力分布変化などの流体力学の変化は未だなされていないのが現状である。
学術的背景

Stanford B 型大動脈解離に対する治療上の問題点

急性期に合併症を認めない Stanford B 型大動脈解離に対する治療は、薬物による降圧安静療法が第一選択治療とされる。同治療により約 90% の人が合併症なく退院可能であり良好な初期成績をえられるが、一方で遠隔期に偽腔拡大や破裂・再解離を来す頻度が高い事が報告されており、3 年以内の遠隔期大動脈イベント発生率 20~50%¹⁾と、**約 3 分の 1 の人が遠隔期に侵襲度の高い手術が必要**となることが問題となっている。このため**遠隔期大動脈イベント発生因子の解析がなされているが、未だ十分には解明されていない。**

大動脈解離に対する手術、低侵襲治療の歴史と現状

大動脈解離に対してはかねてより外科的人工血管置換術や開窓術が行われていたが、依然として周術期の死亡率が高く、合併症発生率が高い事が問題とされている。一方、より低侵襲な治療法である経カテーテル的血管内ステントグラフト内挿術 (thoracic endovascular aortic repair: TEVAR) によるエントリー閉鎖が開発され、主に合併症を有する急性 B 型解離に対する良好な成績が報告されている²⁾³⁾。このため、現在では**急性期の虚血症状のある (complicated) 患者に対する TEVAR は 2010 年の AHA ガイドラインにて class 2 で推奨**されている。しかしながら、急性期を合併症なく経過した B 型大動脈解離の患者において、**遠隔期イベント (瘤拡大など) 予防効果を期待した TEVAR によるエントリー閉鎖の有用性に関しては、未だ明らかではない。**これはエントリー閉鎖後の残存偽腔血流が遠隔期に与える影響が依然として明らかでない為であり、その解明が急務である。

大動脈解離における流体力学的検討

近年、大動脈解離に対する流体力学的観点からの研究が散見されるが、多数のエントリーがあり灌流血管の分岐にも様々なパターンが認められる大動脈解離を単純モデルに置き換えることで、本来の病態にそく

わない解析結果となりがちであった。例えば、Tsai らは 2008 年に拍動ポンプを用い、ヒト血管と同じ弾力、固さの解離血管モデルを作成し、⁴⁾ヒト血液と同じ粘性、温度の液体を用いて、エントリー及びリエントリーの大きさを変化させ、真腔および偽腔内の血圧を測定する事に成功したと報告している。それによると entry, reentry を作成させ、entry を閉塞することにより、偽腔の収縮期圧の低下・拡張期圧の上昇を認める結果となったが、それが如何なる意義を持つのかは不明であり、それに伴う血流変化などの流体力学的検討はなされていない。

4D flow MRI、4D-MDCT を用いた computed fluid dynamics (CFD) シミュレーション

近年では MRI の発達により phase contrast MRI を使用した血流速度分布の正確性について、種々の報告がなされている。⁵⁾ また、時間軸を加えることで、血流動態をさらに正確に把握できるようになってきている (4D-MRI)。⁶⁾ 一方、MDCT においては空間分解能は急速に向上しており、微細な血管構造などの詳細な解剖学的データの取得が可能になっている。さらに、MRI と同様、時間軸を加えることで、大動脈壁の動態などを詳細に分析することが可能になりつつある。⁷⁾

(参考文献)

- 1) Ei jun Sueyoshi et al. Growth Rate of Aortic Diameter in Patients With Type B Aortic Dissection During the Chronic Phase. Circulation 2004; 110(suppl): -256-261
- 2) Kato et al. Experimental assessment of newly devised transcatheter stent-graft for aortic dissection. Ann Thorac Surg 1995;59:908-15
- 3) I Akin, S Kische, H Ince, C.A Nienaber. Indication, Timing and Results of Endovascular Treatment of Type B Dissection. Eur J Vasc Endvasc Surg 2009;37:289-96
- 4) Tsai TT, et al. Tear size and location impacts false lumen pressure in an ex vivo model of chronic type B aortic dissection. J Vasc Surg 2008;47:844-51
- 5) Ley S, et al. Validation of magnetic resonance phase-contrast flow

measurements in the

main pulmonary artery and aorta using perivascular ultrasound in a large animal model.

Invest Radiol.2008;43:421-6

6) Hope TA, et al. Comparison of flow patterns in ascending aortic aneurysms and volunteers

using four-dimensional magnetic resonance velocity mapping. J Magn Reson Imaging.

2007;26:1471-9

7) Mihalef V, et al. Patient-specific modelling of whole heart anatomy, dynamics and

haemodynamics from four-dimensional cardiac CT images. Interface Focus 2011;1:286-96

2. 研究の目的

B型大動脈解離発症時において、非侵襲的検査法である magnetic resonance imaging (MRI) および computed tomography (CT) をもとに真腔及び偽腔の流体力学的解析を行い、遠隔期の瘤拡大予測を可能にする新しいアルゴリズムを開発し、さらにエントリー閉鎖後に伴う真腔、偽腔の変化を予測しより最適な治療技術を開発することをこの研究の目的とする。

3. 研究の方法

4D-MRI および 4D-MDCT のデータを元にした流体力学的データ解析を可能とする CFD ソフトの開発を行う。

動物実験において急性 B 型大動脈解離モデルを作成し、4D flow MRI および 4D-MDCT を撮影。胸部大動脈領域の真腔および偽腔の流速およびそれより CFD にて算出される圧および剪断応力を測定する。また、流速、圧を実測するとともに、CFD データとの相関を検証する。

急性 B 型大動脈解離を発症し、降圧安静治療を行った患者において 4D flow MRI 及び 4D-MDCT を撮影し、胸部大動脈領域の真腔および偽腔の流速およびそれより CFD にて算出される圧および剪断応力を測定する。

1) 4D flow MRI、4D-MDCT による大動脈解離流体力学解析および治療ナビゲーションソフト作成

4D flow MRI の測定方法

MRI (Signa 3T Excite HD: GE Medical system) を使用し血流動態を解析する。造影はガドリニウムにて行い、撮影条件は TR 6.2ms, TE 2.1ms, フリップ角 10 度, VENC 150-250 とする(心電図、呼吸同期有)。現在当院で施行している予備試験を提示する。以下のように任意の断面で、血流の動態を観察することができ、各ボクセルにおける流速および圧を測定することができた。

(図 2): 1 例を例示。真腔から偽腔に流入した血流は壁に沿って瘤内を旋回し、エントリーから再度真腔に流入。

- の順に時系列で表示

4D Dynamic MDCT

320 列 MDCT (Toshiba, Aquilion, ONE) を使用し、解離大動脈壁および解離中隔壁(フラップ)動態、エントリー・リエントリー位置および瘤からの起始する小血管の詳細解剖を評価する。造影はオムニパーク 300 100ml にて行う。ECG gated Volume CTA (CFA モード) (100kV, 150mA (41mAs), 0.275s/rot, 0.5mm×320, FOV M, FC13, AIDR 3D STD) にて撮影を施行する。また同時に MRI で撮影困難なステント留置部近傍の血流評価のために、解離腔(リエントリー)における真腔、偽腔の造影能、血流評価(4D Dynamic CTA) を施行。(リエントリーからステント留置遠位部までの指定 16cm 範囲。真腔、偽腔の造影 Time Density Curve 解析を実施。Ao(T)・Ao(F) にて ROI 計測し、AT(t), PT(t), PH(ΔHU), PT-AT(t) など算出) 血流動態の評価が可能が同時に検討する。

B 型大動脈解離の血流動態解析、治療ナビゲーション CFD ソフトの開発

基本となるソフトとして、ANSYS CFD: ANSYS Japan を用いる。CFD を行う条件としては連続式・Navier-Stokes 方程式を用いた有限要素法により行う。血液は非圧縮性の一様なニュートン流体で $3.127 \times 10^{-3} \text{ Pa} \cdot \text{sec}$ の粘性を持つものとする。大動脈解離の血流動態を検討する上で、必要な壁の運動、大動脈壁の弾性度(大動脈壁および解離中隔壁の動態より計算)、エントリー・リエントリーの大きさおよび位置、瘤から起始する小血管などもパラメーターの一つとし、MDCT にて得られた大動脈壁の形状を抽出し、計算格子化することで、4D flow MRI から測定された速度分布を元に各大動脈壁にかかる圧力や剪断応力を計算できるようにする。さらに、

大動脈壁の月単位の伸展率も一つのパラメーターとし、患者背景および上記で算出した大動脈壁の弾性度から伸展率を計算することで、その血行動態に一定期間暴露された際の大動脈の形態変化を予測できるようにする。また、エントリー・リエントリーを閉鎖する、拡大する、あるいは一部を人工血管で置換するなどの治療介入をシミュレーションし、その治療を行った際の将来の大動脈の形態変化を予測できるようにし、臨床における大動脈解離に対する治療ナビゲーション機能を確立する。

4. 研究成果

本研究に際して、4D flow MRI 解析ソフトを用いて、実臨床におけるB型大動脈解離における偽腔内の血流速、圧、剪断応力の分布を解析し、将来の拡大予測因子や、エントリー閉鎖後の再拡大の予測因子解析を行っている。現在約20例の症例に対し、4D flow MRI撮影を行い、その因子解析を継続中である。リエントリーを介した血流解析を行い、どのような症例に対し、ステントグラフトを用いたエントリー閉鎖が有効であるか、またリエントリーに対する遠隔期の治療介入を要さない症例の特徴などにつき解析を進めている

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0件)

〔学会発表〕(計 0件)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

阪本 朋彦 (SAKAMOTO, Tomohiko)
大阪大学 大学院医学系研究科 助教
研究者番号：40644993