

令和 2 年 4 月 7 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10825

研究課題名(和文) 3次元血流領域における流れの複雑性の定量による脳動脈瘤増大・破裂機序の解明

研究課題名(英文) Clarification of mechanisms of aneurysmal growth and rupture by quantification of 3D-domain hemodynamic irregularity

研究代表者

鈴木 秀謙 (SUZUKI, Hidenori)

三重大学・医学系研究科・教授

研究者番号：90345976

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：数値流体力学的手法を利用して、脳動脈瘤ドーム内の複雑な血流を3次元的に定量可能な新しいパラメータを作成した。この新しいパラメータにより、脳動脈瘤の形状不整を流れの複雑性として定量的に測定可能となった。また、この新しいパラメータと脳動脈瘤の増大や破裂との相関が示唆された。さらに、この新しいパラメータが複雑かつ大型の脳動脈瘤に対する血管内手術の際に、治療効果を術前に予想するシミュレーションに応用可能であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳動脈瘤は破裂すると、くも膜下出血となり、生命に関わる。脳動脈瘤は一般人口の約4%が持つとされ、決して稀ではないが脳動脈瘤全体での破裂率は低く、手術合併症のリスクを冒して全例で予防的手術を受けるのは非現実的である。従来より、不整な形状の脳動脈瘤は破裂リスクが高いことが知られているが、その評価を客観的に捉えることは出来ずに今日に至っている。本研究により脳動脈瘤の不整な形状を客観的に評価可能となり、脳動脈瘤の破裂リスク評価に応用可能となれば、破裂リスクの高い脳動脈瘤を選別し治療可能となり、その社会的意義は大きいと考える。

研究成果の概要(英文)：The investigators performed computational fluid dynamics analyses, and made new hemodynamic parameters which could quantitatively measure complicated 3-dimensional fluid patterns in the dome of cerebral aneurysms. The parameter measurements may reflect the irregularity of aneurysm morphology, and showed a well correlation to the growth or rupture of cerebral aneurysms. In addition, the parameter could be applied to the simulation of treatment efficacy of endovascular treatment for a large and complex aneurysm.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：脳動脈瘤 数値流体力学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

数値流体力学 Computational Fluid Dynamics (CFD) は理論科学、実験科学に続く第三の科学の一つである計算科学であり、近年、コンピューターテクノロジーの進歩により市販のノートパソコンでも実施可能となり、多くの研究者が取り組むようになってきた。CFD を用いると、患者個々の血管内の速度や圧力の3次元分布が可視化でき、主に脳動脈瘤の病態解明に応用され発展してきた。しかし、解析技術の標準化および解の検証や妥当性に関し、未だに多くの課題が残っている。すなわち、患者固有形状モデル作成に使用される形状データの撮影条件や modality 間の違い、解析条件など、解析結果に影響を及ぼす因子が研究者間で統一されていないため、同一の血行力学的パラメーターを計算しても研究者により結果が異なり、施設間の比較や多施設共同研究を阻害する要因になってきた。我々は2007年よりCFD解析による脳動脈瘤の流体解析および構造解析に取り組んできた。CFD解析では、脳動脈瘤壁に血流が及ぼす剪断応力 Wall Shear Stress (WSS) や WSS ベクトルのゆらぎ、その不均一性などを評価する WSS 関連血行力学的パラメーター、3D streamlinesなどを計算、評価し、脳動脈瘤の破裂状態には低いWSSが観察されることを明らかにした。更に脳動脈瘤の破裂点は動脈瘤壁の中でも特に低いWSSであること、厚くて白い動脈瘤壁は高い Oscillatory Shear Index (OSI) と相関することを明らかにした。また、脳動脈瘤はブレブと呼ばれる脳動脈瘤ドームの一部がさらに膨らんだ部分で破裂しやすいが、その破裂点になりやすいブレブの発生に関する血行力学的特徴や、増大する脳動脈瘤の血行力学的特徴、さらにはステント併用コイル塞栓術において頭蓋内ステントが脳動脈瘤に及ぼす血行力学的影響などを報告してきた。最近では脳動脈瘤破裂後の止血状態も、CFD解析により血行力学的特徴を明らかにすることで予測できることを報告した。以上のように、我々はCFD研究に逸早く取り組み、高い技術を有することから本邦でも指導的な立場にある。一方、本邦の未破裂脳動脈瘤に関するコホート研究において、大きい脳動脈瘤が破裂しやすいだけでなく、不整な形状の脳動脈瘤も破裂リスクが高いことが示された。しかし、大きさと異なり、形状不整の評価を客観的に捉えることは出来ずに今日に至っている。我々は、この脳動脈瘤の形状不整を客観的に評価するため、不整な脳動脈瘤内の血流は複雑で不安定と仮定し、パイロット研究を実施した。その結果、脳動脈瘤の形状不整が vortex 数や flow separation といった血流の複雑性および安定性と極めて強い相関を認めることを明らかにした。そこで、これらの血流の複雑性を定量評価可能な血行力学的パラメーターを開発できれば、脳動脈瘤の形状不整を定量化でき、ひいては個々の脳動脈瘤の破裂リスクを客観的に評価可能になると考えた。脳動脈瘤は一旦破裂すると、極めて予後不良であることから、適切に破裂リスクを評価し、破裂前に治療することは極めて有益である。一方で、脳動脈瘤に対する根治治療は現状では手術しかないため、実施するためには一定のリスクを伴う。我々の蓄積してきたCFD技術と知識を駆使することにより、脳動脈瘤の破裂リスクを個別に評価できれば、大きさに関わらず、破裂する前に適切に脳動脈瘤治療が出来るだけでなく、不要な手術を避けることができ、脳動脈瘤患者にとって福音になると考え、本研究を着想した。

2. 研究の目的

本研究では、(1) CFD解析技術の標準化、(2) 脳動脈瘤の破裂リスクを高めるとされる脳動脈瘤の形状不整をCFD的に客観的に定量化するための新たな血行力学的パラメーターの開発、(3) 新たに開発された血行力学的パラメーターを用いて評価された3次元血流領域における流れの複雑性が脳動脈瘤の増大や破裂に与える影響の解明、および(4) これらの新しい血行力学的パラメーターを用いた血管内手術や開頭術における術前シミュレーションへの応用、を目的とした。

3. 研究の方法

(1) まず、3次元脳血管撮影またはCT血管造影から得られた形状データで患者固有モデルを作製し、拍動流によるCFD解析をおこなった。次にWSS、WSS関連血行力学的パラメーター、瘤内血流速度および血流パターンを計算し可視化した。CFD解析結果は使用する画像データの質や種類、格子作成技術、解析条件が大きく影響するため、造影剤注入速度や画像解像度などを含め、手技を標準化し、最適なデータ獲得および解析法を設定した。また、血液粘稠度や血圧の影響について、様々な条件下に検証した。更に、入口の血流条件を、文献的に得られる健常者のもの、頸動脈ドップラーで得られる個々の患者の頸動脈血流、MR angiographyによるMagnetic Resonance Fluid Dynamicにより得られる個々の患者の入口として設定される部位での血流を使用することで、解析結果がどのような影響を受けるか検討し、補正係数を設定する等して、解析結果の最適化を実施した。

(2) 次に、3-matic 7.0 と呼ばれるソフトで分岐部動脈瘤の理想モデルと、複雑な形状の動脈瘤としてブレブモデルを作製した。全てのモデルの形状データはMimics Innovation Suiteにてstereolithographyで出力した。格子作成はANSYS ICEM CFD 14.5で行い、最小格子サイズは0.1 mmとし、tetrahedral elementsでvolume meshを作製した。さらに血管壁において安定した速度勾配を担保するために3層のprism elementsを追加した。数値モデリングはANSYS CFX 14.5を用い、血流は非圧縮性のニュートン流体で、連続の式およびナビエストークスの式を基礎方程式とした。離散化は有限体積法で、質量および運動量の残差は 10^{-4} 未満に設定した。

ドブラ波形を入口に設定し、出口は自由端とし、time step は 0.0001 sec で非定常解析をおこなった。それぞれのモデルのドームにおける血流速度の 3 次元流線を可視化し、WSS および WSS ベクトルのゆらぎを示す Oscillatory Shear Index を定量した。

(3) 複雑な 3 次元血流の定量化を可能とする新しい血行力学的パラメーターとして、時間依存性のゆらぎ Oscillatory Velocity Index (OVI)、ベクトルに沿った速度勾配 Flow Velocity Gradient (FVG)、速度勾配ベクトルの時間依存性ゆらぎ Fluctuation FVG Index (FFI) を考案し、3 次元血流領域内における速度ベクトルに基づき計算式を作製した。これらの新しい血行力学的パラメーターが形態不整に伴う血流の複雑性を定量化できるかプレブの数を増やすなど、より形態が複雑な脳動脈瘤モデルなどで検証し、改良した。完成した新しい血行力学的パラメーターが脳動脈瘤の増大や破裂と関連するか、現在までに蓄積した脳動脈瘤データベースで、後方視的に従来の形態のおよび血行力学的パラメーターと比較検討しつつ検証した。

(4) さらに、新しい血行力学的パラメーターを用いて血管内手術や開頭術における術前シミュレーションへの応用が可能か検討した。

(5) また、三重大学病院を中心とし、三重県内の地域病院 9 病院との間に三重県脳動脈瘤ネットワークを構築し、新しく開発した血行力学的パラメーターが脳動脈瘤の増大や破裂予測に有効か、前向き検討を開始した。

4. 研究成果

(1) 3 次元脳血管撮影または CT 血管造影から得られた形状データで患者固有モデルを作製し、拍動流による CFD 解析を実施した。CFD 解析は市販のアプリケーションソフトに独自プログラム (コード) で改良を加えて実施し、目標通り、手技を標準化し、最適なデータ獲得および解析法を確立した。

(2) 血管分岐部に発生した脳動脈瘤モデルを複数作製し、全てのモデルの脳動脈瘤ドームにおける血流速度の流線を可視化し、WSS および WSS ベクトルのゆらぎを示す Oscillatory Shear Index を定量した。

(3) 複雑な 3 次元血流の定量化を可能とする新しい血行力学的パラメーターとして、時間依存性のゆらぎ、ベクトルに沿った速度勾配、速度勾配ベクトルの時間依存性ゆらぎを示すパラメーターの計算式を作成し、改良した。

$$OVI = \frac{1}{2} \left(1 - \frac{\left| \int_0^T \dot{f}_v dt \right|}{\int_0^T |f_v| dt} \right)$$

where f_v is the instantaneous FV vector and T is the duration of the cycle.

$$FVG = \sqrt{\left(\frac{\partial \dot{f}_v}{\partial u} \right)^2 + \left(\frac{\partial \dot{f}_v}{\partial v} \right)^2 + \left(\frac{\partial \dot{f}_v}{\partial w} \right)^2}$$

where \dot{f}_v is the FV vector, the u -direction is corresponds to the time-averaged direction of the v -direction is perpendicular to u and the w -direction is perpendicular to v .

$$FFI = 1 - \frac{\left| \int_0^T \dot{f}_{vg} dt \right|}{\int_0^T |f_{vg}| dt}$$

where f_{vg} is the instantaneous FV gradient vector and T is the duration of the cycle.

(4) 新しく開発した血行力学的パラメーターが脳動脈瘤の増大、破裂、止血パターンと良く相関することを、既に蓄積した脳動脈瘤データベースを用いて後方視的に明らかにし、複数の論文として発表した。

(5) さらにこれらの新しい血行力学的パラメーターが複雑かつ大型の脳動脈瘤に対する血管内手術の際に、ステントをどの様に留置すれば治療効率が良いかを術前に予想するシミュレーションに応用可能であることを明らかにした。

(6) また、三重大学病院を中心とし、三重県内の地域病院 9 病院との間に三重県脳動脈瘤ネットワークを構築し、既に 400 瘤以上を登録し、現在も登録中である。新しく開発した血行力学的パラメーターが脳動脈瘤の増大や破裂予測に有効か前向きに検討中である。

(7) 前向き研究で予想通りの結果が得られれば、本研究により脳動脈瘤の不整な形状を客観的に評価可能となる。その結果、脳動脈瘤の破裂リスクを個別に評価可能になれば、破裂リスクの高い脳動脈瘤のみを選別して治療することが可能となり、その社会的意義は大きいと考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 石田藤麿、辻正範、谷岡悟、田中克浩、霜坂辰一、鈴木秀謙	4. 巻 696
2. 論文標題 脳動脈瘤頭蓋内ステント留置の治療効果予測技術の開発 -多孔質媒体モデルを用いた数値流体力学による血行力学的評価-	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 三重医報	6. 最初と最後の頁 28 ~ 30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanioka S, Ishida F, Kishimoto T, Tsuji M, Tanaka K, Shimosaka S, Toyoda M, Kashiwagi N, Sano T, Suzuki H	4. 巻 11
2. 論文標題 Quantification of hemodynamic irregularity using oscillatory velocity index in the associations with the rupture status of cerebral aneurysms	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neurointerv Surg	6. 最初と最後の頁 614 ~ 617
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/neurintsurg-2018-014489	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sano Takanori, Ishida Fujimaro, Tsuji Masanori, Furukawa Kazuhiro, Shimosaka Shinichi, Suzuki Hidenori	4. 巻 98
2. 論文標題 Hemodynamic Differences Between Ruptured and Unruptured Cerebral Aneurysms Simultaneously Existing in the Same Location: 2 Case Reports and Proposal of a Novel Parameter Oscillatory Velocity Index	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 World Neurosurg	6. 最初と最後の頁 868.e5 ~ 868.e10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.wneu.2016.12.047	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shiba M, Ishida F, Furukawa K, Tsuji M, Shimosaka S, Suzuki H	4. 巻 5
2. 論文標題 Computational fluid dynamics for predicting delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Neurol Disord Stroke	6. 最初と最後の頁 1120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miura Yoichi, Ishida Fujimaro, Kamei Yusuke, Tsuji Masanori, Shiba Masato, Tanemura Hiroshi, Umeda Yasuyuki, Shimosaka Shinichi, Suzuki Hidenori	4. 巻 4
2. 論文標題 A Case of Vertebral Artery Fusiform Aneurysm Treated by Flow Alteration: Successful Prediction of Therapeutic Effects Using Computational Fluid Dynamics	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 NMC Case Rep J	6. 最初と最後の頁 107 ~ 110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.2176/nmccrj.cr.2017-0025	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shiba Masato, Ishida Fujimaro, Furukawa Kazuhiro, Tanemura Hiroshi, Tsuji Masanori, Shimosaka Shinichi, Suzuki Hidenori	4. 巻 11
2. 論文標題 Relationships of Morphologic Parameters and Hemodynamic Parameters Determined by Computational Fluid Dynamics Analysis with the Severity of Subarachnoid Hemorrhage	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 JNET	6. 最初と最後の頁 512 ~ 519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.5797/jnet.oa.2016-0099	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Umeda Yasuyuki, Ishida Fujimaro, Tsuji Masanori, Furukawa Kazuhiro, Shiba Masato, Yasuda Ryuta, Toma Naoki, Sakaida Hiroshi, Suzuki Hidenori	4. 巻 12
2. 論文標題 Computational fluid dynamics (CFD) using porous media modeling predicts recurrence after coiling of cerebral aneurysms	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1371/journal.pone.0190222	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Furukawa Kazuhiro, Ishida Fujimaro, Tsuji Masanori, Miura Yoichi, Kishimoto Tomoyuki, Shiba Masato, Tanemura Hiroshi, Umeda Yasuyuki, Sano Takanori, Yasuda Ryuta, Shimosaka Shinichi, Suzuki Hidenori	4. 巻 13
2. 論文標題 Hemodynamic characteristics of hyperplastic remodeling lesions in cerebral aneurysms	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1371/journal.pone.0191287	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Satoru Tanioka, Fujimaro Ishida, Atsushi Yamamoto, Shigetoshi Shimizu, Hiroshi Sakaida, Mitsuru Toyoda, Hidenori Suzuki	4. 巻 2
2. 論文標題 Machine learning classification of cerebral aneurysm rupture status with morphological variables and hemodynamic parameters	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Radiology: Artificial Intelligence	6. 最初と最後の頁 e190077
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1148/ryai.2019190077	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masanori Tsuji, Fujimaro Ishida, Tomoyuki Kishimoto, Kazuhiro Furukawa, Yoichi Miura, Masato Shiba, Takanori Sano, Keiji Fukazawa, Katsuhiko Tanaka, Hiroshi Tanemura, Yasuyuki Umeda, Ryuta Yasuda, Shinichi Shimosaka, Hidenori Suzuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Double porous media modeling in computational fluid dynamics for hemodynamics of stent-assisted coiling of intracranial aneurysms	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Hemorrhages	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.hest.2020.01.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Fujimaro Ishida, Hidenori Suzuki
2. 発表標題 CFD for cerebral aneurysms in clinical settings
3. 学会等名 9th European-Japanese Cerebrovascular Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hidenori Suzuki, Fujimaro Ishida
2. 発表標題 Computational fluid dynamics simulations of flow alteration treatment for cerebral aneurysms
3. 学会等名 The 2nd Meeting of China-Japan Neurosurgery Alliance (The 10th China-Japan Friendship Neurosurgical Symposium) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木秀謙
2. 発表標題 脳動脈瘤の流体解析とスパズムへの挑戦
3. 学会等名 第30回弘前脳疾患臨床セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masato Shiba, Hidenori Suzuki
2. 発表標題 Computational fluid dynamics in subarachnoid hemorrhage: potential applications for early detection of delayed cerebral ischemia
3. 学会等名 The 14th International Conference on Neurovascular Events after Subarachnoid Hemorrhage (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田中 克浩, 石田 藤麿, 山本 秀樹, 川村 公人, 岸本 智之, 谷岡 悟, 辻 正範, 霜坂 辰一, 鈴木 秀謙
2. 発表標題 非ニュートン流体特性を設定した数値流体力学 (CFD) による頸部頸動脈狭窄症の血行力学的評価
3. 学会等名 一般社団法人日本脳神経外科学会第76回学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木秀謙
2. 発表標題 脳動脈瘤とくも膜下出血：我々の取り組みと最近の話題
3. 学会等名 第10回信濃町脳血管障害セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masato Shiba, Fujimaro Ishida, Hidenori Suzuki
2. 発表標題 Computational fluid dynamics for cerebral aneurysms in clinical settings
3. 学会等名 The 14th Korea-Japan Joint Conference on Surgery for Cerebral Stroke (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomoyuki Kishimoto, Fujimaro Ishida, Hidenori Suzuki
2. 発表標題 Possibility for preoperative diagnosis of cerebral aneurysm walls based on hemodynamics using computational fluid dynamics (CFD)
3. 学会等名 The 14th Korea-Japan Joint Conference on Surgery for Cerebral Stroke (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>三重大学大学院脳神経外科学 臨床・研究活動 http://www.medic.mie-u.ac.jp/neurosurgery/research/index/index.html</p>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	石田 藤磨 (ISHIDA Fujimaro)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	当麻 直樹 (TOMA Naoki)		