

平成 21 年 4 月 30 日 現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2008

課題番号：19591670

研究課題名 (和文) 脳動脈瘤破裂リスク解析システムの開発

研究課題名 (英文) The development of the computed analyzing system to predict the rupture risk of cerebral aneurysms

研究代表者

宮地 茂 (SHIGERU MIYACHI)

名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号 00293697

研究成果の概要：

Computational fluid dynamics をもちいて、未破裂脳動脈瘤の形態学的特徴より、破裂リスクを検討した。動脈瘤仮想モデルと実症例の臨床データを分析して、動脈瘤頸部と母血管軸の位置関係を検討した。

仮想動脈瘤と患者特異動脈瘤の両モデルともに、母血管軸に対する頸部の位置関係がわずかに変わるだけで、二次流れの発生など瘤内血流が変化することがわかり、これが破裂へのプロセスに関与することが示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2008 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科

キーワード：脳動脈瘤、破裂、computational fluid dynamics、血流動態解析、隆壁剪断力、二時流れ、母血管軸、仮想モデル

1. 研究開始当初の背景

脳血管障害は高い死亡率とともに、身体的、精神的後遺症による介護問題などが大きな社会問題となっており、ブレインアタックとして現在国民の重大疾病の一つに位置づけられている。近年脳ドックの普及により無症候性脳血管病変（未破裂動脈瘤、脳主幹動脈狭窄）の発見される頻度が高くなっているが、その外科的治療適応については、各施設の経験的な判断により行われているのが現実である。特に破裂すれば致死率の高い未破裂脳動脈瘤が最終的に破裂するかどうかについては、

様々なコホートスタディが行われているが、いろいろなパラメーターが関与するため、現在大きさについての破裂率や家族歴、多発性をもとにそのリスクを論じていることが多い。一方、未破裂脳動脈瘤の治療については、デバイスの進歩や脳血管内治療などの治療法の多様化や技術の発達などによりその成績は飛躍的に向上しているものの、治療に伴う合併症や有害事象による無症候性患者の身体的精神的後遺症は社会問題や医療訴訟にもなっている。このような背景から、未破裂脳動脈瘤が将来破裂するかどうかについての多角的な情報と分析が強く求められている。

2. 研究の目的

脳血管障害の治療前評価における最も重要な因子は、それが将来的に重篤な症状を引き起こすかどうかと、その病変を治療することによる合併症リスクの予測である。脳血管画像情報技術の進歩により、形態的な評価は三次元イメージなどで正確に把握可能となってきたが、これはあくまでも血管の形を表現しているに過ぎない。血管は拍動し、常に内部から圧と血流ストレスを受けている動的器官である。動脈瘤や狭窄などの形態変化はこのストレスにより生じた血管壁の変化であるが、これにより正常な血流動態は大きく変化し、引き続く病的プロセスを促進させることは疑いがない。従って、長期間の血流ストレスの結果として見られる画像状の形態的变化のみで、将来的な発症や病変進行の予測に言及することはできないため、血流動態の可視化は最も必要かつ有効な手段と考えられる。一方、特に脳動脈瘤の手術にあたっては、どの部位が最も危険で、どの部位を確実に治療すべきかの情報は瘤及び周辺の血流解析により明らかとなり、治療医の治療デザインや戦略決定にきわめて価値ある情報となるとともに、患者の疾患理解やインフォームドコンセントにも有用である。また近年、脳動脈瘤は動脈分岐付近に血管表面にかかる粘性応力の表面に対して平行にかかる剪断応力が原因となり発生すると言われている。脳ドックなどの定期検査の段階で脳動脈瘤が発生すると思われる動脈の分岐部分のデータを抽出し、シミュレーションを行えば脳動脈瘤発生の予防につながり、予防的手術の必要の是非についての判断にも役立つ。しかし脳卒中患者のみならず健康人のチェックも含めれば、その需要はきわめて大きく、解析時間が長くては判断の遅延のみならず診療にも支障をきたす危険性がある。我々は名古屋大学情報連携基盤センターの大規模計算支援環境研究部門との連携で、解析と診断を可能にする血流シミュレーションシステムを開発してきた。名古屋大学病院と本学センターとの情報ネットワークを用いて、臨床応用に向けてオンタイムに診療情報の送信と血流解析を行う超高速血流解析システムを開発できれば、さらに動脈瘤破裂予防のための有益な情報を迅速に得ることができる。このコンセプトにしたがって、以下の点を明らかにすることが本研究の目的である。

(1) 脳動脈瘤内血流動態解析による破裂予想点の検索

動脈瘤内での血流動態解析により、最も負荷がかかり破裂すると思われる予想点を検出する。これを実際の手術時の所見との照合により検証する。また既破裂群と未破裂群における血流動態の違いについて比較する。

(2) 脳血管血流解析による動脈瘤増大及び破裂限界のシミュレーション

多くの血管分岐パターンや狭窄に伴う血流の乱れ（乱流、渦流など）及び剪断応力による血管壁へのストレスを調べ、将来的な破裂の予測をもとに病変の長期経時的観察を行う。また、長期的血管壁ストレスの結果として瘤の形態変化をバーチャルに表現することにより、数年後の瘤の増大、形状変化を予測する。

(3) 一般診療現場からの DICOM 情報の転送と解析処理時間の短縮化及び解像度の改善

当初三次元 CT 血管撮影元画像の転送から血流解析終了までの時間は数時間要していたが、我々のシステムの開発により国内でも最速である 1 時間程度で解析可能となった。これを外来診療にて臨床応用できるように数十分単位まで短縮できるかのモデル実験を行う。

(4) マルチスライス四次元 CT 血管撮影による最大拍動部との相関

瘤の脆弱性を示唆する所見である、時間軸をもって連続的に瘤の拍動を表示できる 64 列マルチスライス CT を用いて、血流動態のコンピューターシミュレーションにより想定された脆弱部との一致性を検証する。

(5) 脳血管内治療（瘤内コイル塞栓術）における選択的瘤内造影による脆弱ポイントの同定

3. 研究の方法

(1) コンピューター動脈瘤モデル

初めに、コンピューター上の直交座標系にて単純な dome 5 mm、neck 3 mm、母血管と側枝 3 mm の Terminal type 動脈瘤仮想モデルを作製した。動脈瘤頸部の位置が母血管軸に対して対称な場合 (Model A)、頸部が片側に 1.5 mm ずれている場合 (Model B)、頸部が 3 mm ずれている場合 (Model C) の 3 type に分けた (Fig. 1)。

次に、DICOM データを基に作製した実症例の動脈瘤モデルについて、同様な修飾を加えて動脈瘤モデルを作成した。元の動脈瘤は、未破裂内頸動脈分岐部動脈瘤で、dome は 6.0 mm、neck は 5.5 mm であった (Model α)。動脈瘤頸部の位置を片枝方向に 1.5 mm ずらしたものを Model β 、3.0 mm ずらしたものを Model γ とした (Fig. 2)。

(2) コンピューター血流動態解析

解析のチャートを Table 1 に示す。また画像データの解析に用いたソフトの使用は以下の通りである。

A. 画像データの抽出

16列ヘリカルCTスキャン（東芝：Aquilion：名古屋大学病院など）

B. 解析処理用スーパーコンピューター（名古屋大学情報基盤センター）

VPP5000（分散メモリ型のベクトル並列計算機） PE台数：64

- 総メモリ容量1024GB IPEのメモリ容量：16GB
C. 汎用計算サーバー gpcs
D. 可視化アプリケーション VisPlus
E. 可視化プログラム Evoxel

血流動態解析には、FUJITSU α -FLOW ソフトウェアを用いた。血液は非ニュートン流体、血管壁は非伸展性と仮定した。流入血流速度は、ある患者の中大脳動脈経頭蓋ドップラー超音波の所見を元にした。

画像解像度について、すでにボクセルモデリングを使って得られた粗い数値計算結果から、血管表面に分布する剪断応力を視覚的に判断しやすい画像の作成に成功している。具体的にはボクセルで表現された血管の表面に三角メッシュを張る自動メッシュジェネレーターを作成し、それぞれの三角形で求められた法線と、ボクセルモデリングより得られた応力テンソルを掛け合わせるにより応力分布の局所的均一化が実現した。今回の研究では現段階では表面を構成している三角形の大きさが最も小さい単位である為、凹凸が大きな所では表現しきれず、従来と変わらぬ凹凸になってしまっていることを改善する為、大きなユニットの三角形のメッシュを組み合わせるによりスムージングの精度の向上をはかった。

(3) 臨床研究

実症例の臨床データを分析して、動脈瘤頸部と母血管軸の位置関係を、破裂動脈瘤と未破裂動脈瘤について検討した。2005年1月から2006年12月の間に、厚生連加茂病院と名古屋大学附属病院の2施設で診断された、小型 Terminal type 動脈瘤について、後方視的研究を行った。直径 10 mm 以上の大型や巨大動脈瘤はその瘤内血流環境が小型とは異なると考えて、除外した。

46 個の Terminal type 動脈瘤を渉猟し得た。20 個は破裂、26 個は未破裂であった。平均 dome 径は 5.3 mm (2.4 - 9.9 mm) であった。これらの動脈瘤を Fig. 3 のように母血管軸と頸部開口部の位置関係について 3 つの Type に分類した。分類には 3D 回転撮影を使用した。

4. 研究成果

(1) 仮想モデル

Model A では、瘤内血流は対称的な整流がみられた。Type C では、瘤内を一周する整流がみられた。一方、Type B では瘤内で本流から二次流れ (flow separation) が分かれた。二次流れは本流と逆向に流れ、血流速度は極端に遅かった。いずれのモデルでも瘤壁剪断応力は小さく差がみられなかった (Fig. 4)。

(2) 患者特異モデル

オリジナルの動脈瘤モデル (Model α) では、瘤内血流は比較的速く、血流の停滞や二次流れの発生はみられなかった。Model β では、本流とは別の遅い流れ (二次流れ) が観察された。Model γ では、瘤壁に沿って一周する遅い流れが観察された。

(3) 臨床研究

結果を Table 2 に示す。破裂動脈瘤群では、20 個中で Type B を 11 個認めた。一方、未破裂動脈瘤群では 26 個中で Type B は 5 個のみであった。統計学的有意差を持って、Type B 動脈瘤は破裂群に多かった ($P=0.025$, chi-square test)。

以上の結果より動脈瘤内血流は、動脈瘤頸部の位置が母血管軸に対して、わずかに変わるだけでも大きく影響されることが判明した。

多くの研究者が in vitro とコンピューターモデルによって動脈瘤破裂に対する血流動態の影響を報告している。しかし、高血流速・高圧力あるいは低血流速・低血圧の瘤内環境どちらが破裂に関わっているのかは結論が出ていない。我々は、この研究の結果より、安定している未破裂動脈瘤が間歇的な瘤内血流の停滞によって、破裂へと導かれるのではないかと推測した。無症候性未破裂動脈瘤の瘤壁の血管内皮細胞は組織学的に正常である。一方、症状を伴った未破裂動脈瘤や破裂動脈瘤の血管内皮細胞は macrophage の浸潤がみられて脆弱である。また、血管内皮細胞は壁剪断応力 20 dyn/cm² 未満では変性することが証明されている。

瘤内の二次流れは、局所の間歇的な血流停滞と解釈できる。規則正しい層流は、血管に対して保護的に作用する。一方、乱流は血管内皮細胞を変性させて、様々な炎症性変化を引き起こすことが証明されている。つまり、二次流れは未破裂動脈瘤を破裂へ導くのではないだろうか。

今回の臨床研究では、統計学的な有意差を持って、Type B 動脈瘤は破裂発症群に多くみられた。コンピューター血流動態解析の結果、Type B のような母血管軸と頸部の関係のときに二次流れが観察された。これらの結果から、頸部開口部が母血管軸に部分的に重なっているような動脈瘤は、破裂の危険が高いのではないかと推測された。

解析速度は従来よりスピードアップが得られたが、マルチスライス 4 次元 CT 研究との相関および選択的瘤造影との相関については、十分なデータ情報が得られず今回結論を出すことはできなかった。

今後さらに多くのコンピューター血流動態解析のデータを蓄積により、もっと詳細な形態学的危険因子が明らかになると思われる。将来的には、この血流動態解析を用いて、安定している未破裂動脈瘤と危険な未破裂動脈瘤を区別できるようにすることが期待される。

結論

仮想動脈瘤モデルと患者特異動脈瘤モデルの両者ともに、母血管軸に対して頸部の位置がわずかに変わるだけで、瘤内血流は大きく変わることがわかった。また、頸部開口部が母血管軸に部分的に重なっているような動脈瘤では、二次流れが発生することがわかった。そのような血流の不均衡が動脈瘤壁の

内皮を障害して、動脈瘤を破裂へと導くのではないかと推測された。

Table 1: 本研究で用いた解析システム

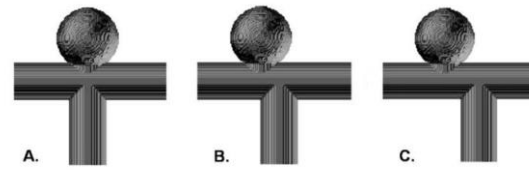
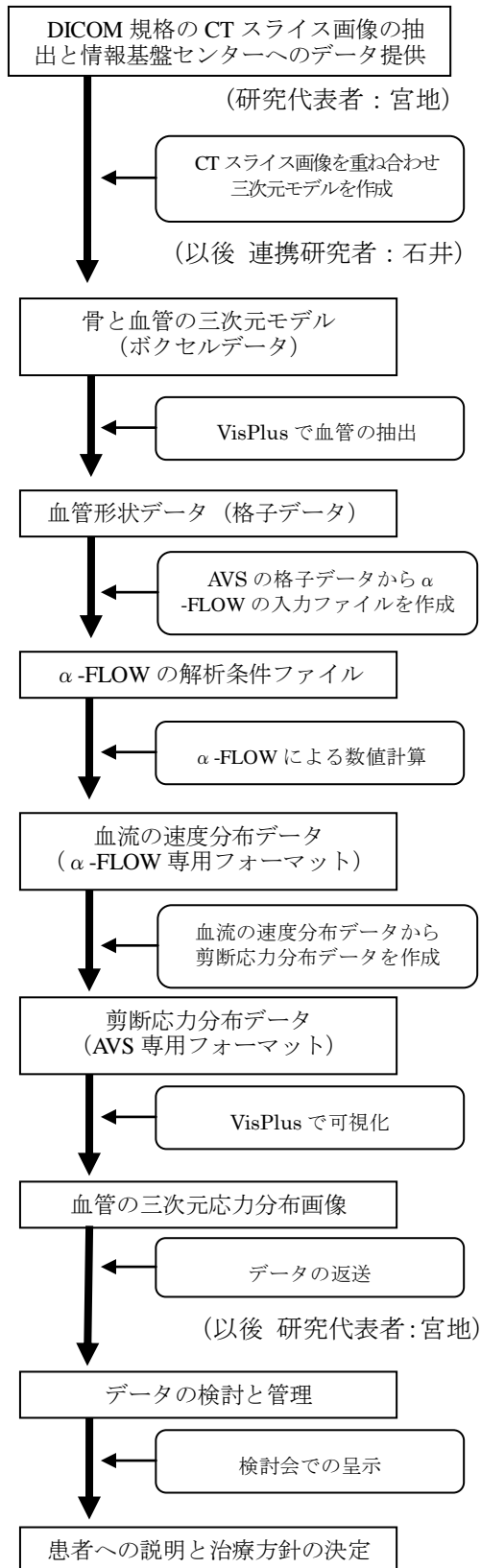


FIGURE 1. Computational simple idealized models showing: (A) Symmetrical basic model. (B) Neck orifice has shifted 1.5 mm toward unilateral branch. (C) Neck has shifted 3.0 mm.

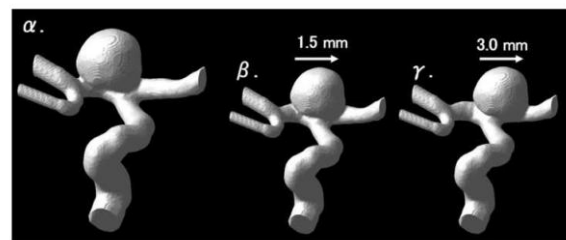


FIGURE 2. Patient-specific models showing. (A) Original model based on a case of unruptured left internal carotid artery terminal aneurysm. (B) Neck orifice has shifted 1.5 mm toward middle cerebral artery. (C) Neck has shifted 3.0 mm.

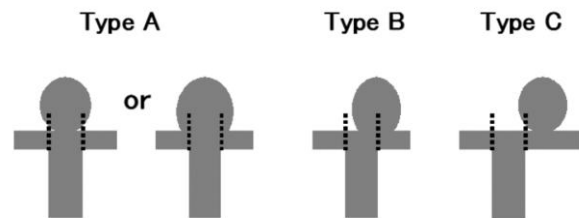


FIGURE 3. Schema of relationship between neck position and axis of parent artery. Type A: Both neck points are inside or outside in relation to axis of parent artery. Type B: Neck orifice has partially overlapped axis of the parent artery, resembling Model B. Type C: Both neck orifice positions confined entirely to one branch far from the extended line of the parent artery.

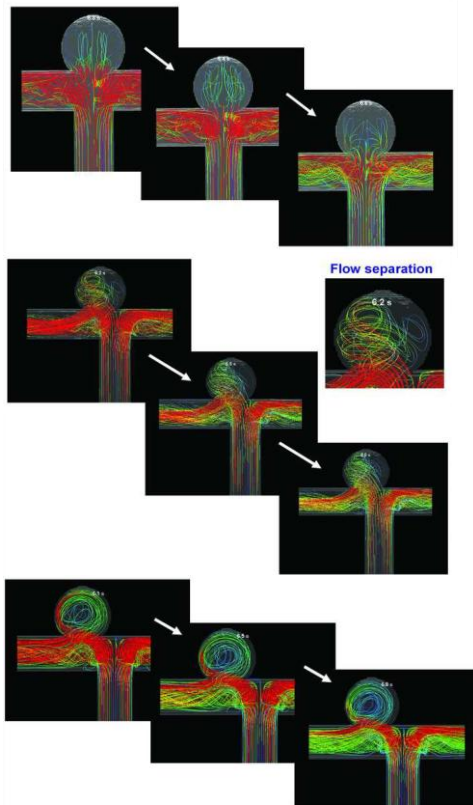


FIGURE 4. Results of computational flow dynamic analyses (Model A-C). Red lines show the highest velocity, while blue ones show the lowest velocity. (A) The intra-aneurysmal flow clearly shows two symmetrical main streams. (B) Flow separation is seen in aneurysm. Separated flow is low velocity compared with main stream. (C) Intra-aneurysmal flow shows a round circulation along entire aneurysmal wall without flow separation.

TABLE 2. Results of clinical research: Distribution of aneurysms based on positioning of the neck orifice

	Type A	Type B	Type C	total
Ruptured	7	11	2	20
Unruptured	18	5	3	26

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 4件)

1. Ohshima T, Miyachi S, Hattori K, Takahashi I, Ishii K, Izumi T, Yoshida J.

Risk of aneurysmal rupture: the importance of neck orifice positioning – assessment using computational flow simulation. Neurosurgery 62: 767-775 2008 (査読有り)

2. Iizuka H, Miyachi S, Ohshima T, Izumi T, Tsurumi A, Yoshida J

Morphological study of aneurysms at the junction of the superior cerebellar artery Interventional Neuroradiology 14, 259-266, 2008 (査読有り)

3. Miyachi S, Izumi T, Ohshima T, Tsurumi A, Hososhima O, Matsubara N, Kinkori T, Yoshida J. Long term results of the embolization for unruptured cerebral aneurysms. Interventional Neuroradiology 13 (Suppl 3.: 53, 2007 (査読無し)

4. 宮地 茂

ステントを用いた脳動脈瘤コイル塞栓術 Medical torch 2(3): 26-27, 2007 (査読無し)

[学会発表] (計 21件)

1. 宮地 茂

最新の脳血管内治療

第54回医科学応用財団講演会 (2008年11月26日) 名古屋

2. 宮地 茂

脳卒中の予防的治療 –最新の脳血管内治療– 桑名脳卒中勉強会 (2008年11月20日) 桑名

3. 大島共貴、宮地 茂

血流動態モデルによるコイル留置目標ラインの検討 –VA-PICA 分岐部動脈瘤編. 第24回日本脳神経血管内治療学会 (2008年11月13-15日) 名古屋

4. 内藤丈裕、宮地 茂、泉 孝嗣、鶴見有史、細島 理、松原功明、若林俊彦

Time-resolved three-dimensional phase-contrast MRI を用いた脳動脈瘤の血流動態解析

第24回日本脳神経血管内治療学会 (2008年11月13-15日) 名古屋

5. 宮地 茂

脳卒中の予防外科 –血管内治療–

第2回東名セミナー (2008年10月4日) 名古屋

6. 宮地 茂、相馬孝博、高橋英夫、宮田はるみ、後藤百万、若林俊彦

脳神経外科における医療事故とリスク管理 第67回日本脳神経外科学会総会 (2008年10月1-3日) 盛岡

7. 内藤丈裕、宮地 茂、泉 孝嗣、鶴見有史、細島 理、松原功明、若林俊彦

Time resolved three-dimensional phase-contrast MRI を用いた脳動脈瘤の血流動態解析

第67回日本脳神経外科学会総会 (2008年10月1-3日) 盛岡

8. 宮地 茂

内頸動脈瘤塞栓術後の再発と再治療

第4回デバイス&テクニックセミナー (2008年7月4-6日) 大沼

9. Miyachi S
Contribution of the embolization for unruptured aneurysms on the technical point of view and the risk management
9th meeting of Asian-Australasian federation of interventional & therapeutic neuroradiology (AAFITN)
Apr. 5-8, 2008 Taipei

10. 宮地 茂, 泉 孝嗣, 大島共貴, 鶴見有史, 細島 理, 錦古里武志, 松原功明, 吉田 純
未破裂脳動脈瘤塞栓術における術中トラブルに対する予防法とトラブルシューティング (シンポジウム)
第 37 回日本脳卒中の外科学会 (2008 年 3 月 20-22 日) 京都

11. 泉 孝嗣, 宮地 茂, 大島共貴, 鶴見有史, 細島 理, 松原 功明, 錦古里 武志
長期成績から見た未破裂脳動脈瘤に対する塞栓術の功罪
第 33 回日本脳卒中学会総会 (2008 年 3 月 20-22 日) 京都

12. 細島 理, 宮地 茂, 泉 孝嗣, 鶴見有史, 松原功明, 内藤丈裕, 若林俊彦
内頸動脈瘤に対する眼動脈起始部を含む血管内トラッピング術の有用性と安全性
第 37 回日本脳卒中の外科学会 (2008 年 3 月 20-22 日) 京都

13. 宮地 茂
困難な脳動脈瘤に対する塞栓術の Tips & Pitfall
第 37 回日本脳卒中の外科学会 (2008 年 3 月 20 日) 京都

14. 宮地 茂
脳動脈瘤塞栓術のコツとピットフォール
備後脳神経外科医会学術講演会 (2008 年 3 月 14 日) 福山

15. 大島共貴, 宮地 茂, 吉田 純
血流動態解析モデルによる動脈瘤破裂危険因子の検討: Terminal type 動脈ルウにおける動脈瘤頸部と母血管軸の位置関係について
第 23 回日本脳神経血管内治療学会 (2007 年 11 月 14-17 日) 神戸

16. 大島共貴, 宮地 茂, 吉田 純
血流動態解析モデルによる動脈瘤破裂危険因子の検討: Terminal type 動脈瘤における動脈瘤頸部と母血管軸の位置関係について
第 67 回日本脳神経外科学会総会 (2007 年 10 月 3-5 日) 東京

17. 宮地 茂, 泉 孝嗣, 大島共貴, 鶴見有史, 細島 理, 松原功明, 錦古里武志, 吉田 純
未破裂脳動脈瘤に対する塞栓術の長期成績-有効性とピットフォール-
第 67 回日本脳神経外科学会総会 (2007 年 10 月 3-5 日) 東京

18. Miyachi S, Izumi T, Oshshima T, Tsurumi A, Hososhima O, Matsubara N, Kinkori T, Yoshida J. Long term results of the embolization for unruptured cerebral aneurysms.
The 9th Congress of the World Federation of

Interventional and Therapeutic Neuroradiology. Sep 9-17, 2007, Beijing, China

19. Ohshima T, Miyachi S, Yoshida J
Additional coil embolization following for the recurrent saccular intracranial aneurysms. The 9th Congress of the World Federation of Interventional and Therapeutic Neuroradiology. Sep 9-17, 2007, Beijing, China

20. Ohshima T, Miyachi S, Hattori K, Takahashi I, Ishii K, Yoshida J.
The risk of aneurysmal rupture: the importance of neck position? – assessment using computational flow simulation. The 9th Congress of the World Federation of Interventional and Therapeutic Neuroradiology. Sep 9-17, 2007, Beijing, China

21. Ohshima T, Miyachi S, Hattori K, Takahashi I, Ishii K, Yoshida J.
Computational analysis of flow dynamics in the intracranial aneurysms for assessing risk of rupture by computational models. The 4th International Intracranial Stent Meeting, ICS07, April 18-20, 2007, Kyoto, Japan

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮地 茂 (MIYACHI SHIGERU)
名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号: 00293697

(2) 連携研究者

石井克哉 (ISHII KATUYA)
名古屋大学・情報連携基盤センター・教授
研究者番号: 60134441