

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24560208

研究課題名(和文) ステントによる弾性壁からなる脳動脈瘤内の流れ閉塞に及ぼす効果

研究課題名(英文) Suppression of wall shear stress inside cerebral aneurysm at bifurcation of anterior cerebral artery by stent

研究代表者

山口 隆平 (YAMAGUCHI, RYUHEI)

千葉大学・工学(系)研究科(研究院)・研究員

研究者番号：90103936

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,300,000円

研究成果の概要(和文)：簡単なステントによる頭蓋内動脈瘤による瘤内壁せん断応力の抑制効果を実験的に確立した。動脈瘤発生部位は、前大脳動脈から前交通動脈への分岐部に発生したとするアスペクト比2.0の未破裂動脈瘤である。正弦的に振動する拍動流とし、拍動に伴う壁せん断応力の抑制効果を検討した。ステントの無い場合は、入口端に衝突しながら瘤壁に沿うように旋回流が流入し、瘤底部で小さい。瘤入口端にステントが取り付けられた場合、入口中央から瘤内へ入るが、僅か5%の間隙率のステントでさえ、流速は40%まで抑制される。この影響で、壁せん断の応力は、時間空間平均で47%、最大値では55%と抑制され、瘤内の血栓の発達を促し、瘤を閉塞する。

研究成果の概要(英文)：The effect of a simple bare metal stent on repression of wall shear stress inside a model cerebral aneurysm was experimentally investigated by two dimensional particle image velocimetry in vitro. The flow model simulated a cerebral aneurysm induced at the apex of bifurcation between the anterior cerebral artery and the anterior communicating artery. Wall shear stress was investigated using both stented and non-stented models to assess the simple stent characteristics. The flow behavior inside the stented aneurysm sac was unusual and wall shear stress was much smaller inside the aneurysm sac. Stent placement effectively repressed the temporal and spatial variations, and the magnitude of wall shear stress. Hence, there is an effective possibility that would retard the progress of cerebral aneurysms by even simple stent.

研究分野：脳動脈瘤発生の抑制と破裂予知

キーワード：脳動脈瘤 分岐 壁せん断応力 ステント 血行力学

### 1. 研究開始当初の背景

脳血管障害の代表である脳溢血、脳梗塞は、将来において西側先進国で 1, 2 位を競う死因となろうとしている。この治癒のため、これまではこぶ状の脳動脈瘤をクリッピングし、嚢胞部を切除する治癒がなされていた。近年では、開頭せずにより危険性の少ないマイクロコイルをカテーテルで瘤部に挿入し、流れを淀ませ、瘤内部流れを血栓化し、閉塞させてしまうということが行われている。最近ではこのマイクロコイルとステントによる治癒がなされている。しかしながら、このステントを人体に使用するに際し、欧米に比べて認可基準が厳格な我が国では、人体に使用する認可がおりたのは僅かに数年前余りに過ぎず、その開発が阻害されながらも、我が国でも地道な *in vitro* 研究がつけられてきた。

このような状況で、10 数年前から活発に検証が行われ、実験と、Computational Fluid Dynamics によるアプローチがなされている。当該研究では、純粋に基本的なベアメタルステントのみで瘤内流れに如何ほどの効果があるか、マイクロコイルを併用した時の効果を実験的に推定するものである。

### 2. 研究の目的

一旦発生した動脈瘤の破裂を予知、抑制するため、マイクロコイルや間隙率 95% というステントにより、Dome 壁のせん断応力を抑制するという度合いを、分岐部に動脈瘤を作製した *in vitro* による検討をする。とくに、壁せん断応力(WSS)の抑制に着目し、低 WSS が瘤内部の血栓化を促し、閉塞に大きな役割を演じることを示す。

特に、ステントの効果は WSS の時間、空間平均とその大きさを 2D PIV を使った流れの可視化で検討する。対象とするレイノルズ数、ウオーマスリ数は、人体の脳動脈流れに対応している。

### 3. 研究の方法

対象とする血管部位は、脳内ウイリス輪の動脈瘤の好発部である脳前交通動脈部の分岐点である。流入管となる直径 8mm、一方の流出管 6mm の前大脳動脈 ACA (A1-A2) から、他方の流出管となる直径 3mm の脳前交通動脈 (ACoA) に分岐する流れ分割点に動脈瘤が発生したと考えた場合である。(図 1) 発生した動脈瘤は、瘤径 12mm、ネック径  $N=6\text{mm}$ 、深さ  $D=12\text{mm}$  であり、アスペクト比  $AR=D/N=2.0$  という瘤が破裂し易い状態にある。流路モデルは、作動流体と同一の屈折率 1.41 となるシリコンによった。また、挿入するステントは PIOLAX 社の Simple uncoated bare metal stent (Feel stent) で、Wire diameter 0.25mm, Strut width 8mm, そして Porosity (間隙率) 95% である。作動流体は、53% のグリセリン水溶液である。その特性は、密度  $1.13\text{g/cm}^3$ 、動粘度  $7.00 \times 10^{-6}$

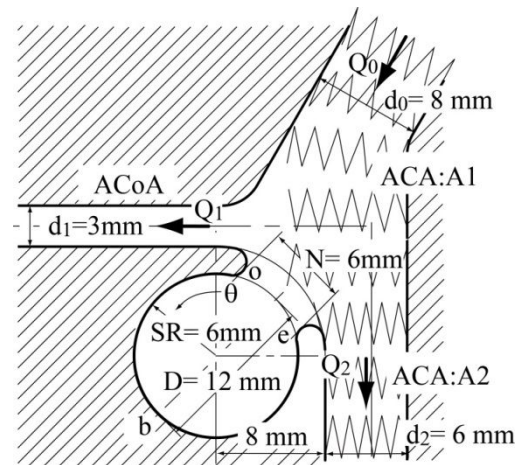


図 1 ステントの配置

$\text{m}^2/\text{s}$ 、屈折率 1.41293K(20 )である。実験モデルでは、サイズを生体の 3.3 倍に Scale up し、これに伴い、動粘度は血液の 2 倍となっている。実験では、平均レイノルズ数 435、ウオーマスリ数 4.0 である。

動脈瘤の治療法としてステント留置と壁弾性の効果を実験的に検討した。拍動流に伴って、瘤壁が膨張収縮する動脈瘤内の流れ構造に及ぼす薄膜の瘤壁弾性の影響、動脈瘤治療としてステント留置による瘤内流れの閉塞に至る治療効果、および弾性壁動脈瘤に対するステント留置の効果を実験的に検討した。弾性壁動脈瘤モデルは薄膜からなり、壁弾性の効果を引き出す工夫として、動脈瘤内を作動流体が通過するとともに、別系統の流路により瘤外壁を取り囲むように満たされた圧力調整室を設けることにより、拍動に対して動脈瘤壁が膨張収縮する構造となっている。同時に、剛体モデル流れと比較検討し、壁弾性の影響とステントによる瘤内流れの閉塞効果を検討した。

脳動脈瘤のアスペクト比が瘤破裂に至る臨界値を超えた  $AR=2.0$  とし、拍動に伴う瘤直径 12mm の膨張収縮比が 4% 程度となるように考慮すると、瘤壁厚さは 0.4mm となった。流れは、上流側から動脈瘤のある流れ分割点に衝突した後、バイパスと下流管に分岐していく。

流れ場の可視化では、2次元 PIV により行った。実験モデルは理想的な球状動脈瘤であり、測定断面は瘤の対称面である中間面の瘤壁近傍とする。信号は、Davis 7 software (Lavisision, GmbH, Goettingen, Germany) により解析した。受光部は、AF NIKKOR Lens (Nikon, Tokyo, Japan) を装着し、Image intense CCD Camera (1376\*1040 pixels) で構成される。光源は、15Hz double pulse Nd-Yag laser with 30mJ output を使用する。散乱粒子として、EBM 社製 FLUOstar 蛍光球形粒子 (直径  $14\mu\text{m}$ 、密度  $1.1\text{g/cm}^3$ ) を使用した。

### 4. 研究成果

(1) 速度ベクトル

ステントの影響を検討するため、Non-stentedとStentを取り付けた場合の瘤流れを、それぞれ図2と3に示す。実験条件は、平均レイノルズ数 435、流量振幅 0.68、ウオームスリ数 4.0 である。ここに示す結果は、50周期分の Imaged frame data を時間平均したもので、収縮初期、最大収縮期、中間拡張期、最大拡張期の代表的な四時刻の結果である。

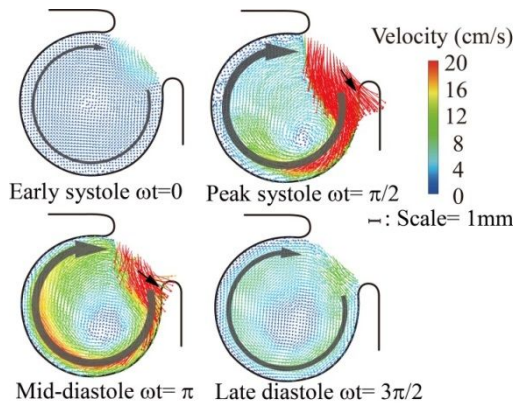


図2 ステントの無い動脈瘤内の流れ (Rem=435, α=4.0, A=0.68)

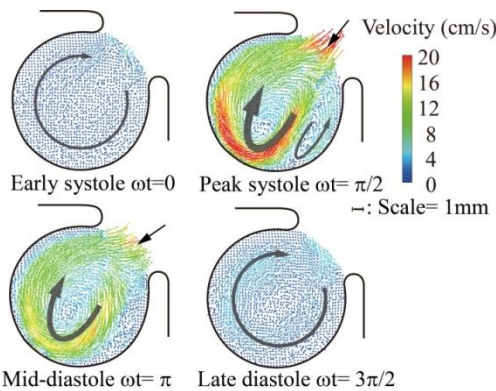


図3 ステントを有する動脈瘤内流れ (Rem=435, α=4.0, A=0.68)

Non-stented の場合、最大収縮期  $\omega t = \pi/2$  では瘤入口流入端 e に衝突し (矢印で示す)、他方瘤底部では流速が小さくなるか、全周期を通じて時計回りの旋回流となる。 $\omega t = 0, 3\pi/2$  では流量は同一であるが、収縮、拡張期、言い換えると、加速と減速期では大きく異なり、減速期である  $\omega t = 3\pi/2$  のほうが、最大加速期の影響が残り、流入端 e に流れが衝突し続け、瘤入口の拡張を誘引する可能性がある。全周期を通じ、瘤底部では流れが淀み、血栓の形成が促進される可能性がある。

同様に、Stent を有する場合、収縮初期、最大収縮期、中間拡張期、最大拡張期の流れを、図3に示す。ステントにより、瘤内に流入する流れは小さくなり、最大収縮期、中間拡張期の流れはステントの無い場合と異なり瘤内を旋回する流れから、流れは分割する。とくに主流が衝突する位置は瘤入口端から

離れ、入口中央部から流入し瘤底部に衝突するため、瘤内流れは大まかに2つに分割する。

流れはステントの無い場合と異なり瘤内を旋回する流れから、流れは分割する。とくに主流が衝突する位置は瘤入口端から離れ、入口中央部から流入し瘤底部に衝突するため、瘤内流れは大まかに2つに分割する。ステントの無いモデルでは、上流母管から十分に発達した流れが瘤入口端に入る。他方、ステントのモデルでは速度分布はステントの抵抗とガイドのため速度分布は変化する。例えば、定常流れであれば瘤入口端前面の放物型速度分布の先端部が、他方ステントのある場合には、一様な速度分布となり、瘤入口端への負荷が減少すると考えられる。

ステントの有無の比較をするため一つの模式図を図4に示す。主流の衝突する位置が瘤入口端から離れるため、マイクロコイルを装着した場合に比べ、瘤入口端にかかる負荷は減少する。このため、瘤の成長を抑制する効果が期待できる。

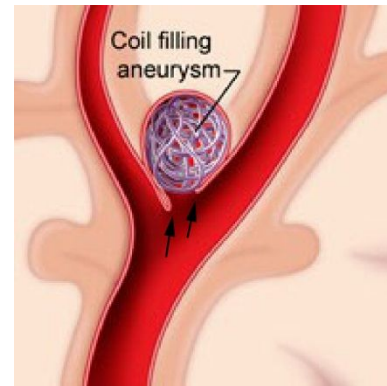


図4 マイクロコイルの装着

(2) 壁せん断応力

ステントの無い場合、収縮初期、最大収縮期、中間拡張期、最大拡張期の代表的な四時刻の瘤内の中間面にある壁に沿う WSS を、図5に示す。縦軸は、上流の母管を平均流量に相当する  $Rem=435$  のポアズユ流れの WSS で無次元化した絶対値で示す。

WSS は周周りで  $\theta=0\sim 180^\circ$  まで小さく、 $\theta=270^\circ$  で増大し、最大収縮期  $\omega t = \pi/2$  で 1.9 の最大値となる。言い換えると、瘤入口端 e

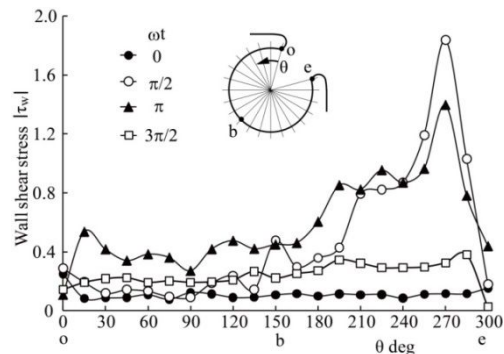


図5 ステントの無い動脈瘤内の流れ (Rem=435, α=4.0, A=0.68)

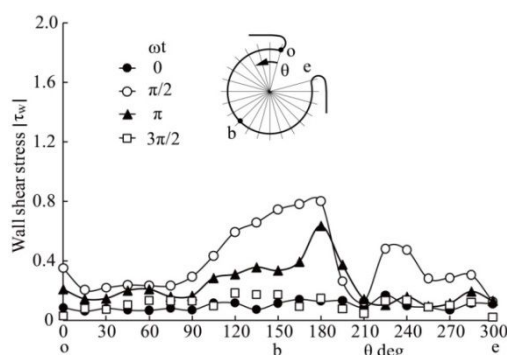


図6 スtentを有する動脈瘤内流れ  
(Rem=435,  $\alpha=4.0$ , A=0.68)

から 30 度瘤に入った内側で瘤の発達につながることを意味する。このときの、WSS の時間・空間平均値は 0.38 である。

Stentを入れた場合、図6に示す。WSSは全般的に減少し、最大値は収縮期 $\omega t = \pi/2$ で0.82と減少し、同じくWSSの時間・空間平均値は0.2まで減少する。したがって、最も基本的なSimpleベアメタルStentを瘤入口に挿入しただけで、WSSは1/2減に少すことが示された。

### (3) 研究の結論

脳内動脈瘤を想定し、分岐部の剛体動脈瘤開口部に間隙率 95%のストレートなベアメタルStentを留置することにより、瘤内流れの閉塞効果を検討した。分岐部に取り付けたこの基本的なStentで、流れが阻害されることから流れ構造の変化が生じ、瘤内壁のせん断応力はStentにより、最大値で55%、空間・時間平均値で47%低減した。

現状では、未だマイクロコイルによる治療が広く行われているが、本研究の意味するところは、分岐形状に沿った複雑なY型Stentによるよりも、治療時間を短縮し、患者への負担軽減が期待でき、マイクロコイルの欠点である瘤端にかかる負荷を大きく低減する効果が期待できる。

さらに、ここまで記した剛体壁モデルに対して、実際の動脈瘤壁は薄膜弾性壁であることを考慮して検討を行っているが、時間・空間平均値で10%せん断応力が緩和される結果も出始めている。

## 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4件)

(1) Lijian Xu, Ryuhei Yamaguchi, Gaku Tanaka, Hao Liu, Effect of elasticity on wall shear stress inside cerebral aneurysm at anterior cerebral artery, Journal of Fluids and Structures, 2015, in press. 査読有

(2) Ryuhei Yamaguchi, Gaku Tanaka, Hao Liu, Hiroshi Ujiie, Repression of wall shear

stress inside cerebral aneurysm at bifurcation of anterior cerebral artery by stents, Heart and Vessels, 2015, DOI 10.1007/s00380-015-0665-1. 査読有

(3) 金子誠、氏家弘、山口隆平、Stentによる側壁脳動脈瘤内流れの可視化と閉塞現象、可視化情報学会論文集, Vol.33, No.4(2013-4), pp.1-6. 査読有

〔学会発表〕(計6件)

(1) 山口隆平、徐利建、他2名、弾性壁動脈瘤モデルの壁せん断応力の変動、第37回日本バイオロロジ学会年会抄録集、p.67、大宮ソニックセンター(2014年6月5,6日)、さいたま市、埼玉県。

(2) 酒井秀幸、田中学、山口隆平、脳動脈瘤内流れに及ぼす血流量波形の影響、日本機械学会第27回バイオエンジニアリング講演会論文集, No.14-67, pp.81-82, 2015年9,10日、新潟朱鷺コンベンションセンター、新潟市、新潟県。

(3) Xu, L., Yamaguchi, R., Liu, H., Simulated-based prediction of occlusion inside cerebral aneurysm at bifurcation of anterior communicating artery. 7th WCB, F31, 2014年7月6-11日、ボストン、コプリースケアコンベンションセンター、USA。

(4) 山口隆平、氏家弘、拍動流中にある弾性壁動脈瘤モデルの壁せん断応力の変動、第36回日本バイオロロジ学会年会抄録集、p.41, 2013年6月7,8日、九州大学西プラザ、博多市、福岡県。

(5) Matsuzawa, T., Ujiie, H., Yamaguchi, R., Occlusion Phenomenon in Cerebral Aneurysm Model induced at Bifurcation by Stent, ESB 2013 19TH Congress, CD-ROM S40.4-044, 2013年8月25-28日、ギリシャ、パトラ、パトラ大学。

〔図書〕(計1件)

(1) 山口隆平、氏家弘、“脳神経外科(脳血管障害:分担執筆)、“堀智勝監修、照林社(2013-9)、pp.32-38。

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

山口隆平 (YAMAGUCHI RYUHEI)  
千葉大学・大学院工学研究科・研究員  
研究者番号: 90103936

(2) 研究分担者

田中学 (TANAKA GAKU)  
千葉大学・大学院工学研究科・准教授  
研究者番号: 20292667