

平成 28 年 5 月 19 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2013～2015

課題番号：25713051

研究課題名(和文) 数値流体解析に基づく脳動脈瘤壁性状診断、破裂リスク予知と、治療への応用

研究課題名(英文) Prediction of the wall property and rupture risk of cerebral aneurysms based on the computational fluid dynamics

研究代表者

新妻 邦泰(Niizuma, Kuniyasu)

東北大学・医工学研究科・助教

研究者番号：10643330

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、数値流体力学的解析結果を含む大規模脳動脈瘤データベースを構築し、これにデータマイニング手法を適用し、動脈瘤壁の性状や破裂リスクを算定することである。3年間の研究でデータベース登録を進め、当初予定していたものよりも多い500例規模のものが完成した。本データベースを用いて、動脈瘤の黄色調で固い壁の部位を数値流体力学から予測しうることを報告した。また、特定の脳底動脈瘤を対象に、破裂と血行動態の関連(論文投稿中)や、コイル塞栓術後の再発と血行動態の関連(論文投稿中)などの知見も得られた。データマイニング手法を適用した解析と動脈瘤の血行評価を行う外来システムは解析中・構築検討中である。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to build a large-scale cerebral aneurysm database including computational fluid dynamics (CFD) analysis, and to predict wall property and rupture risk. In the 3 years around 500 cases were included. Based on the database, we reported that the yellowish wall can be predicted by CFD. In addition, we revealed that rupture risk or recanalization after coil embolization could be predicted by CFD. Further analysis based on the database and outpatient clinic system are planned.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：数値流体力学 脳動脈瘤 くも膜下出血

## 1. 研究開始当初の背景

脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血は致死率約30%と致命的疾患であり、これを回避するためには無症候性の未破裂脳動脈瘤を適切に治療する必要がある。疫学的研究により集団としての未破裂脳動脈瘤の破裂率は周知であるが、脳動脈瘤の破裂機序が未解明のため、破裂リスクを個々の脳動脈瘤で評価することは困難である。動脈瘤の発生部位、不整な形状や娘動脈瘤、動脈瘤の増大などから相対的なリスクの高い症例を選別しているが、動脈瘤内の血流、壁の性状や炎症所見など生物学的側面が評価できないことが、個別の破裂リスク評価が困難な一因と考えられる。したがって、現状では破裂を恐れるあまり過剰な予防的治療が行われる上に、治療を行わずに経過観察を選択した場合の患者の不安によるQOL (Quality of Life)の悪化も大きな問題になっている。

近年、脳動脈瘤の解析において数値流体力学的解析 (computational Fluid Dynamics: CFD 解析) が注目されている。CFD 解析とは、流体の運動に関する方程式をコンピュータで解くことにより流れを観察するシミュレーション手法である。流動現象を支配するナビエ・ストークス方程式が非線形の偏微分方程式で記述されており厳密解を得ることが難しいため、代数方程式に近似して解く手法が用いられている。我々のグループは、早期より CFD 解析に着目し、脳動脈瘤の形状を sidewall type と endwall type の大きく2型に分類し、両者の血行力学的パターンが異なる可能性を世界に先駆けて提示した実績がある (Hassan T, Tominaga T (研究協力者), et al, J Neurosurg, 2005)。さらには、動脈瘤の破裂点が CFD 解析から得た血行力学的パラメーターから予測できることも世界に先駆けて報告し (Omodaka S, Sugiyama S (研究協力者), Tominaga T (研究協力者), et al, Cerebrovasc Dis, 2012)、CFD 解析のさらなる可能性を示した。

CFD の一般的な解析手順は、前処理、演算、後処理の3つからなる。前処理：解析対象および周囲の構造物を格子で表現する。演算：連続した流れ場で格子を用いてナビエ・ストークス方程式を離散化し、方程式を解く。後処理：演算結果を画像や動画に変換して可視化する。広く用いられている解析法はそれぞれの段階において、以下に挙げるような解決すべき問題点を有する。前処理としては、動脈瘤モデルをコンピュータ上で構築する際に、取得した画像データに適用する閾値に依存した形状の違いにより演算結果に大きな違いが生じる。計算結果に直結する問題であるため、我々のグループでは詳細に検討し報告してきた (Omodaka S, Sugiyama S (研究協力者), Funamoto K (研究協力者), Tominaga T (研究協力者), et al, J Biomech, 2012)。この問題は閾値を用いずに形状を抽出する手法を用いることによりは解決でき

る可能性が高い。演算に関しては、脳動脈瘤血流解析においては流入境界条件によって結果が大きく左右されるにもかかわらず、一般的には流入境界条件に適切な条件が与えられ、また、その演算結果の妥当性も検証されていないことが挙げられる。可能な限り正確な解析結果を求める手法は必須であるため、我々は2010年より東北大学客員教授である Meng H らと共同しつつ、phase-contrast magnetic resonance の手法を用い、患者固有の脳動脈瘤への流入脈の血流量を実測し、それらを演算における境界条件として代入し、かつ計算結果の妥当性検証にも利用した独自の脳動脈瘤データベースの構築を開始しており、施設倫理委員会の承認のもと20例の臨床的データを解析し、基本的方法論の検討を行い、同解析手法を確立した (Sugiyama S (研究協力者), Funamoto K (研究協力者), Tominaga T (研究協力者), et al, World Neurosurg, in press)。後処理においては、算出された多数のパラメータを同時に可視化すると、情報量が過剰となり重要な情報を抽出できなくなることが問題となる。更に脳動脈瘤血流解析の場合、心拍動に応じた非定常計算を行うが、時間ステップでの変化をも捉える必要が出てくるため、探索すべき情報量は膨大となるため、さらに情報の抽出は困難になる。これらの問題点は、大規模データを自動的に扱えるコンピュータを用いた情報探索手法であるデータマイニング手法を応用することで解決できると考えられる。我々は、大動脈瘤の CFD 解析において、同手法での解析を確立し、流れ場に関する複数の特徴量の因果関係を客観的に可視化できることを報告した (Morizawa M, Funamoto K (研究協力者), et al, Journal of Visualization, 2011)。脳動脈瘤血流解析においても、本手法により研究者の主観にとらわれない新しい知見が得られることが期待される。結果として、CFD 解析のそれぞれのステップにおいて、我々が確立してきた手法を適用することにより個人の事実即した精度の高いデータが得られることが期待できる。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、数値流体力学的解析結果と、術中に採取した動脈瘤壁の組織学的所見を含めた大規模脳動脈瘤データベースを構築し、これにデータマイニング手法を適用し、脳動脈瘤壁の性状や破裂リスクを算定することである。さらに、実際には治療方針や患者の満足感に反映されていない流体解析結果を客観的かつリアルタイムに提示する独自の外来システムを構築し、臨床の場に還元する。個別の破裂リスクに基づいた手術適応の選択により、無用な治療行為の減少と多大な医療費削減が期待され、患者の不安、生活の質の悪化も回避し得る。さらに、脳動脈瘤のみならず狭窄性病変を含めた全身の血管病変の血流解析結果を提示する外来システ

ムを展開することにより、国内全体の医療費削減にも波及効果が生じる可能性がある。組織学的所見との対比から数値流体解析を壁の炎症等を評価する新規分子イメージング手法としての応用も検討することも目的とした。

### 3. 研究の方法

平成 25 年度には脳動脈瘤の組織採取を含めたデータベースの登録を行い、平成 26 年度以降にはデータベース登録の継続と共にデータマイニングによる情報探索と外来システムの構築を行う方針とした。

(1) 大規模脳動脈瘤データベースの構築：脳動脈瘤 500 例の臨床・血流解析データを用いて、データベースを構築する。主に広南病院において、臨床データ（年齢・性別・生活習慣病の有無・喫煙歴・家族歴・脳動脈瘤の形状・親動脈の流量や壁の性状など）を得る。東北大学医学部内に脳動脈瘤血流解析室を設置し、流体解析に精通した人員を配置した。

(2) データマイニングによる情報探索：データベース登録症例について、データマイニング手法を用いて複数の血行力学的パラメータを探索し、脳動脈瘤破裂と血行動態との因果関係を調査した。

(3) 外来システムの構築：CFD 解析の結果を可視化するソフトウェアを完備した外来設備を設置し、個別の破裂リスクなどに関する客観的データを提示し治療方針を検討する。具体的には、撮像後直ちに高速な定常計算を行い、ただちにリスクの概算を伝える。精密計算結果は後日患者に説明することにより患者の不安を最大限に軽減すると共に二度目の説明時に冷静な判断を促す。

(4) 脳動脈瘤における血流解析：CFD の手法は以下の報告に若干の修正を加えた(Sugiyama S (研究協力者), Funamoto K (研究協力者), et al, Proceedings of the 11th International Symposium on Advanced Fluid Information and Transdisciplinary Fluid Integration, 2011)。前処理であるが、flat panel detector を用いた 3 次元脳血管撮影または 3-Tesla MR 血管撮影により、脳動脈瘤に関する十分な解像度の 3 次元 DICOM データを取得し、前述したように閾値設定によらない、変曲点を利用した形状抽出法により安定したモデルを構築する。さらに、商用ソフトウェアを用いて、前もって phase-contrast MR を用いて取得した個々の症例の流入流量（拍動波形）を流入境界条件として代入し、演算する。計算後に実際の流出流量と計算結果を比較し、その妥当性を検証する。最後に後処理であるが、血行力学的パラメータとして壁せん断応力の時間平均と最大値、壁せん断応力が最大となる時間、せん断応力との標準偏差と平均値の比、OSI、relative residence time (RRT) その他を算出する。また、開頭手術を行った症例では、術中の動脈瘤壁の性状を記録するとともに、安全に動脈瘤壁を切

除できる場合には切除し、菲薄化、硬化や炎症所見などを組織学的に検討する予定だったが、安全に切除できる動脈瘤の症例はなかった。

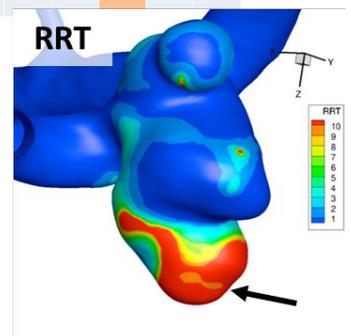
これらの数値情報と可視化した画像、および臨床情報（破裂/未破裂の別・臨床経過・年齢・性別・生活習慣病の有無・喫煙歴・家族歴・脳動脈瘤の形状に関するパラメータ・親動脈の流量や組織学的所見など）を、個人情報完全に削除した後に、データベースに登録した。

### 4. 研究成果

3 年間の研究でデータベース登録を進め、500 例規模のデータベースを完成した。本データベースを用いて、動脈瘤の黄色調で固い壁の部位を数値流体力学から予測しうることを報告した。具体的には 30 例の中大脳動脈瘤を抽出し、その中で黄色の壁を有する例は 5 例 7 か所。統計学的には男性であることと Relative residence time (RRT) というパラメータが高値であることが黄色の壁のリスク因子であった（表・図）。

また、特定の脳底動脈瘤を対象に、破裂と血行動態の関連（論文投稿中）や、コイル塞

	性別	年齢 (y)	径 (mm)	BMI	喫煙	HT	DM	HL	Max RRT	Max OSI	Min WSS
瘤壁硬化 (+): 5 例	男 4 (80%)	63.2 ± 8.9	6.6 ± 1.8	23.6 ± 2.4	4 (80%)	4 (80%)	1 (20%)	1 (20%)	21.7 ± 13.3	0.20 ± 0.12	0.15 ± 0.07
瘤壁硬化 (-): 25 例	男 6 (24%)	59.1 ± 9.5	5.8 ± 1.6	24.0 ± 3.7	7 (28%)	12 (48%)	3 (12%)	9 (36%)	8.9 ± 7.9	0.26 ± 0.12	0.49 ± 0.32
単変量解析	0.031	0.373	0.334	0.806	0.047	0.210	0.538	0.891	0.024	0.938	0.064
多変量解析	0.005								0.004		



栓術後の再発と

血行動態の関連（論文投稿中）などの知見も得られた。

データマイニング手法を適用した解析に関しては、現在解析を継続中であり、本研究期間終了後にはなるが解析結果を報告予定である。

脳動脈瘤の血行評価を行う外来システムに関しては、特定の動脈瘤においてはリスク因子などを見いだせたものの、前動脈瘤に一般化できる治験はまだ得られた以内。従って、外来システムを構築できる段階にはなく、今

後の研究発展と共に構築を検討する。

## 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3件、その他2件投稿中)

Niizuma K, Yagi T, Sugiyama SI, Nakagawa A, Tominaga T. Prediction of the initiation of cerebral aneurysms. The 2<sup>nd</sup> International Symposium on Multidisciplinary Computational Anatomy, 査読無, 2016年, 巻・項なし (proceeding)

新妻邦泰、杉山慎一郎、遠藤英徳、松本康史、富永悌二. 脳動脈瘤壁の硬化性変化, 脳神経外科速報, 査読無, 24巻, 2014年, 640-643項

Sugiyama SI, Niizuma K, Nakayama T, Shimizu H, Endo H, Inoue T, Fujimura M, Ohta M, Takahashi A, Tominaga T. Relative residence time prolongation in intracranial aneurysms: a possible association with atherosclerosis. Neurosurgery, 査読有, 73巻, 2013年, 767-776項

〔学会発表〕(計10件、うち招待講演2件)

Rashad S, Sugiyama SI, Niizuma K, Sato K, Endo H, Matsumoto Y, Fujimura M, Tominaga T. Bifurcation configuration as a criterion affecting risk of aneurysm rupture in Basilar artery aneurysms. European congress on computational methods in applied sciences and engineering, 2016年6月5-10日, Crete Island (Greece)

新妻邦泰、杉山慎一郎、遠藤英徳、佐藤健一、藤村幹、松本康史、富永悌二. 脳動脈瘤のCFD. 第9回脳血管手術研究会. 2016年4月24日, ウィンクあいち(愛知県・名古屋市)(招待講演)

杉山慎一郎、新妻邦泰、遠藤英徳、佐藤健一、松本康史、船本健一、太田信、富永悌二. The CFD rupture challenge 2013: Prediction of rupture status in intracranial aneurysms. 第38回日本脳神経CI学会. 2016年2月13-14日, ウィンクあいち(愛知県・名古屋市)

新妻邦泰、杉山慎一郎、遠藤英徳、佐藤健一、藤村幹、松本康史、富永悌二. 脳疾患領域における Computational Fluid Dynamics: 最新の知見. SENDAI 脳・心血管疾患 JOINT Symposium 2015. 2015年2月25日, 江陽グランドホテル(宮城県・仙台市)(招待講演)

新妻邦泰、杉山慎一郎、遠藤英徳、佐藤健一、松本康史、藤村幹、富永悌二. 破裂瘤の治療後早期に破裂した前交通動脈瘤の一例 血行力学的変化の検討. 第26回日本脳循環代謝学会. 2014年11月21-22日, 岡山コンベンションセンター(岡山県・岡山市)

Niizuma K, Sugiyama SI, Endo H, Sato K, Matsumoto Y, Fujimura M, Tominaga T. A Case of Anterior Communicating Artery Aneurysm Ruptured after the Treatment of Another Ruptured Aneurysm. Asia Pacific Stroke Conference 2014, 2014年9月12-14日, Taipei (Taiwan)

新妻邦泰、杉山慎一郎、遠藤英徳、清水宏明、藤村幹、井上敬、近藤竜史、松本康史、船本健一、富永悌二. 脳動脈瘤に対する数値流体力学的アプローチ. 第43回日本脳卒中の外科学会学術集会, 2014年3月13-15日, 大阪国際会議場(大阪府・大阪市)

Sugiyama SI, Niizuma K, Funamoto K, Nakayama T, Tominaga T. Stagnant Blood Flow in Intracranial Aneurysms. ICBME 2013, 2013年12月4-7日, Singapore (Singapore)

新妻邦泰、杉山慎一郎、遠藤英徳、鈴木一郎、近藤竜史、松本康史、富永悌二. 破裂瘤の治療後早期に破裂した前交通動脈瘤の一例 血行力学的変化の検討. 第29回日本脳神経血管内治療学会学術総会. 2013年11月21-23日, 朱鷺メッセ(新潟県・新潟市)

新妻邦泰、杉山慎一郎、遠藤英徳、清水宏明、近藤竜史、松本康史、長嶺義秀、藤原悟、富永悌二. CFD解析による脳動脈瘤壁性状の予測. 第22回日本脳ドック学会総会, 2013年6月21-22日, 江陽グランドホテル(宮城県・仙台市)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 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 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

新妻 邦泰 (NIIZUMA KUNIYASU)

東北大学・医工学研究科・助教  
研究者番号：10643330

(2)研究分担者  
( )

研究者番号：

(3)連携研究者  
( )

研究者番号：

(4)研究協力者  
杉山 慎一郎 (SUGIYAMA SHIN-ICHIRO)  
東北大学病院・非常勤講師  
研究者番号：30623152

中川 敦寛 (NAKAGAWA ATSUHIRO)  
東北大学病院・助教  
研究者番号：10447162

早瀬 敏幸 (HAYASE TOSHIYUKI)  
東北大学・流体科学研究所・教授  
研究者番号：30135313

太田 信 (OHTA MAKOTO)  
東北大学・流体科学研究所・准教授  
研究者番号：20400418

船本 健一 (FUNAMOTO KENICHI)  
東北大学・流体科学研究所・助教  
研究者番号：70451630

荒船 龍彦 (ARAFUNE TATSUHIKO)  
東京電機大学・理工学部・助教  
研究者番号：50376597

鷺尾 俊克 (WASHIO TOSHIKATSU)  
独立行政法人産業技術総合研究所・ヒュー  
マンライフテクノロジー研究部門・主任研  
究員  
研究者番号：40358370