

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 3 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04952

研究課題名(和文) 広領域循環シミュレータによる脳血管血行再建術支援のための血流制御機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of blood flow control mechanisms for establishing a wide area of simulator of brain circulation after cerebral revascularization

研究代表者

片岡 大治 (Hiroharu, Kataoka)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：40359815

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：脳血行再建術は、脳動脈瘤や虚血性脳血管障害に対する確立された外科治療であるが、術後の血行動態を予測することが困難であるという問題点がある。本研究では位相コントラストMRI(PC-MRI)による脳血管血流計測、PET/SPECTによる脳組織血流計測、数値流体力学(Computational Fluid Dynamics)によるシミュレーション技術を統合して、脳血行再建術後の局所における調節機構と脳全体の血流再配分機構のメカニズムの一端を解明した。本研究の成果は術後の血行動態を再現する広領域脳血流シミュレータの開発に結びつくもので、脳血行再建術の治療成績の向上に貢献するものである。

研究成果の概要(英文)：Cerebral revascularization is an established surgical treatment for intracranial aneurysm and ischemic cerebrovascular disease. However, one problem of this treatment is that we cannot predict the postoperative hemodynamics. In this study, we have integrated the measurement of blood flow in intracranial arteries by phase contrast MRI, measurement of cerebral blood flow by PET/SPECT and computational fluid dynamics (CFD), and have clarified a part of mechanisms of local vascular adjustment and redistribution of cerebral blood flow after revascularization surgery. Results of this study will lead to the development of a simulator for cerebral blood flow in the whole brain area which predicts postoperative hemodynamics, and will contribute to the improvement of treatment results after revascularization surgery.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：バイパス術 数値流体力学 脳動脈瘤 虚血性脳血管障害

1. 研究開始当初の背景

脳血管再建術は、閉塞性動脈硬化性病変、もやもや病、脳動脈瘤などの多くの脳血管疾患に対する治療法として確立された外科治療であり、(1)狭窄血管に対する内膜剥離術やステント留置術、(2)閉塞血管に対する側副血行路の再建を行うバイパス術の2種類に大別できる。

(1) 高度頸動脈狭窄症に対する頸動脈内膜剥離術やステント留置術において、術後過灌流症候群は未だに解決されていない重篤な合併症の一つである。過灌流症候群は、慢性的な脳虚血により脳血管の自動調節能が障害されているため生じると考えられており、その発生を予測できないのは、術前血流情報から脳血管自動調節能を評価しきれないことが原因であると考えられる。

(2) クリップングやコイルングで根治が難しい大型動脈瘤や血栓化動脈瘤に対しては、母血管ごと瘤を閉塞させ、閉塞血管に対する側副血行路の再建のため、バイパス術を併用するが、盲端となった穿通枝の血栓化による脳梗塞や、近位部閉塞を行った場合に瘤の閉塞が不完全に終わるときがあるのが問題点である。動脈硬化性閉塞性疾患やもやもや病などの虚血性脳血管障害に対するバイパス術は、血流改善効果が証明されているが(J Neurosurg. 81:236-244, 1994)、脳梗塞再発予防効果については、肯定的な報告(Surg Cereb Stroke (Jpn) 30:434-437, 2002)と否定的な報告(JAMA. 306:1983-92, 2011)があり、未だに一定の結論が得られていない。バイパス術後の合併症を予測できないのは、術前の血流情報や酸素代謝情報から術後血行動態の変化を評価しきれないことが原因である。

これらの問題点は、脳血管再建術により再配分される血流量の程度や範囲を、脳血流全体としてレシピエント側の抹消血管抵抗や脳組織血流量を含めて包括的に考えられていないことに起因すると考えられる。通常、脳主幹動脈が供給する血流量(supply)と脳組織が需要する血流量(demand)は平衡する。の脳血管再建術後では、血流再配分が脳血流全体の supply-demand 関係に適合していない。そこで、脳血流制御機構の因子の同定と支配法則を導出できれば課題を本質的に解決できると考えた。本研究は、基盤(CX)24592150、血流シミュレータによる治療困難な脳動脈瘤に対するバイパス併用術支援技術の確立)からの発展的継続課題であり、以下の成果に基づいて立案された。

脳主幹動脈血流量を非侵襲計測するための Phase Contrast MRI (PC-MRI) の精度検証を *in vitro*, *in vivo* を含めて実施し、PC-MRI の適正撮像条件及び最適血流量計算法を確立した。脳主幹動脈血流量を精度 ± 10% 以内で計測することが可能であることを証明した。

PC-MRI を用いて脳動脈瘤バイパス術前

後の脳主幹動脈血流量・血管径の変化を詳細に分析した。

2. 研究の目的

脳血管再建術は、脳血管障害に対する外科治療の根幹をなす治療の一つである。しかしながら、術後の血行動態を予測することは困難であり、それが症例ごとに最も適した術前計画の立案や術後合併症の回避の妨げになっている。本研究では PC-MRI による脳血管血流計測、PET/SPECT による脳組織血流計測、数値流体力学 (Computational Fluid Dynamics) によるシミュレーション技術を統合することで、脳血流全体の血流再配分機構のメカニズム解明を目的とする。さらに術後の血行動態を再現できる広領域脳血流シミュレータを開発することにより、術前情報から術後血行動態を予測するシステムの構築を目指す。

3. 研究の方法

(1) 脳動脈瘤バイパス併用術前後の脳主幹動脈の血管径・血流量の変化特性の解明

脳動脈瘤に対してバイパス併用術を行った患者に術前、術後 1 か月、3 か月、6 か月、12 か月時点の PC-MRI を施行し、動脈瘤周囲の頭蓋内血管およびバイパス血管の血管径・血流量を計測する。それらの計測値から壁面剪断応力 (Wall shear stress ; WSS) を算出して、その変化を解析した。

(2) EMS 粘度計を用いた脳血管障害患者の血液粘度の測定

本研究で購入した EMS-1000 粘度計 (京都電子工業) を用いて、2016 年 6 月から 12 月間に血管内治療 (脳動脈瘤コイル塞栓術、頸動脈ステント留置術) を行った患者 (男性 11 例、女性 18 例、平均年齢 61.2 歳) を対象に、術前抗血小板剤投与前、術前抗血小板剤投与後、術翌日、術後 1 週間目の時点で、EMS-1000 を用いて 300/s, 400/s, 500/s, 640/s, 800/s, 1000/s の回転数で血液粘度を計測した。また、血液粘度に影響を与える因子について検討した。

(3) 脳血管再建術前後の末梢抵抗の変化特性の解明

脳動脈瘤に対してバイパス併用術を行った患者の術前、術後 1 か月、3 か月、6 か月、12 か月時点の PC-MRI のデータとそのデータを元に行った CFD から末梢血管抵抗を算出し、術前後の末梢血管抵抗の変化の特性について解析を行う。具体的には、各血管で実測した流量を境界条件として CFD から出口動脈圧を取得する。静脈圧力を一定と仮定して、出口動脈圧と出口流量から末梢抵抗を算出した。

(4) 脳血管再建術前後の脳血管内血流量と脳組織血流量の変化特性の解明

健常ボランティアならびに頭蓋外内バイパス術 (EC-IC bypass) を施行した患者の術前、術後 2 週間、6 か月の時点で PC-MRI を行い各脳血管の血流量の総和から脳血管血流量 (Q) を算出する。また同時に撮像した T1 強調画像からイメージソフトウェアを用いて白質及び灰白質の体積 (V) を算出し、それに以前の PET を用いた研究で報告された組織体積あたりの組織血流量(k)を乗じて脳組織血流量を kV として算出する。各時点における Q と kV の関係を解析し、脳血管全体および各脳組織での脳血管流量の変化と関連付けていく。また PET による脳組織血流量 (CBF) と比較することにより本法の妥当性を検証した。

4. 研究成果

(1) 脳動脈瘤バイパス併用術前後の脳主幹動脈の血管径・血流量の変化特性

通常のクリッピングやコイリングでは治療困難な大型・血栓化動脈瘤患者 22 名に対して、PC-MRI により血管径と血流量の計測を行った。そのうち 11 名では経過観察もしくはバイパス併用手術以外の治療が行われ、3 名では良好な計測データが得られなかったため、残りの 8 名の患者の 34 血管において検討を行った。バイパス併用術を行った 8 患者 34 血管においては、血管径の 3 乗と血流量が強い正の相関を示した ($r = 0.90$, $P < 0.0001$) (図 1)。

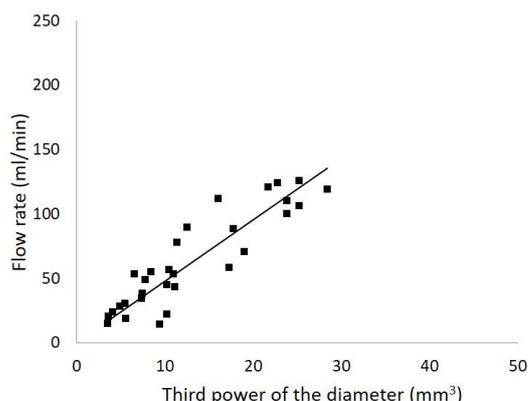


図 1 脳動脈瘤に対するバイパス併用術を行った 8 患者 34 血管における血管径の 3 乗と血流量の関係

また、健常ボランティア 7 名 52 血管についても同様の解析を行ったが、血管径の 3 乗と血流量が強い正の相関を示した ($r = 0.82$, $P < 0.0001$) (図 2)。

脳血管内の血流が Hagen-Poiseuille 流れで、血液粘度が一定であると仮定すると、以上の結果は、健常者においても、脳動脈瘤患者においても脳血管における WSS が一定であることを示している。

また、術後 1 ヶ月、3 ヶ月、12 ヶ月後に PC-MRI を行うことができた 5 患者 18 血管について、各時点における血管径と血流量の関

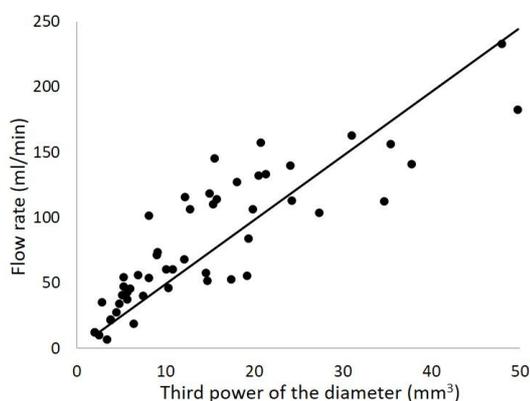


図 2 健常ボランティア 7 名 52 血管血管径の 3 乗と血流量の関係

係を解析すると、バイパス術後にはそれぞれの血管における血管径と血流量は大きく変動し、それに伴って WSS も変動するが、術後 3 ヶ月においては術前の WSS 値に戻るように変化していた。これを、術後の WSS が上昇する群と下降する群に分けて解析すると、上昇群においては術後遠隔期において術前の WSS 値にほぼ復帰するが、下降群においては術前値に戻りきらないことが分かった (図 3)。

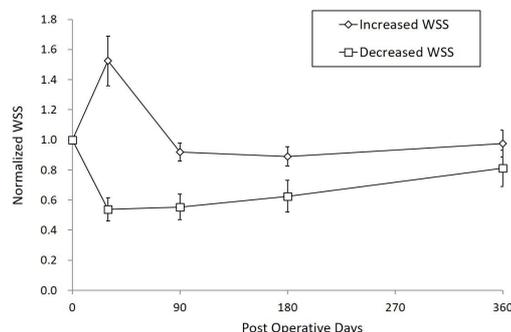


図 3 WSS 上昇群と下降群における術後の WSS の時間経過

以上より、脳血管の局所においては WSS が一定になるような調節機構が働いており、バイパス術後急性期はそれが大きく変動するが、術後 3 ヶ月程度かけて徐々に術前の WSS に戻るように血管径や血流量が調節されるメカニズムが示唆された。

(2) 脳血管障害患者の血液粘度に影響を及ぼす因子の解析

血液は非ニュートン流体であるため、回転数により血液粘度は変動した。すべての症例において、高回転数ほど血液粘度は低下し、かつばらつきが少なくなる傾向がみられたため (図 4) 回転数 1000/s の結果 (高剪断応力) を用いてその後の解析を行った。

測定された血液粘度は 3-5 (mPa・s) とこれまでの報告に矛盾しない数値であった。血液粘度の経時的変化については、血管内治療直後に低下し、術後 1 週間で術前値に回復する傾向がみられ (図 5) 単変量解析では血液

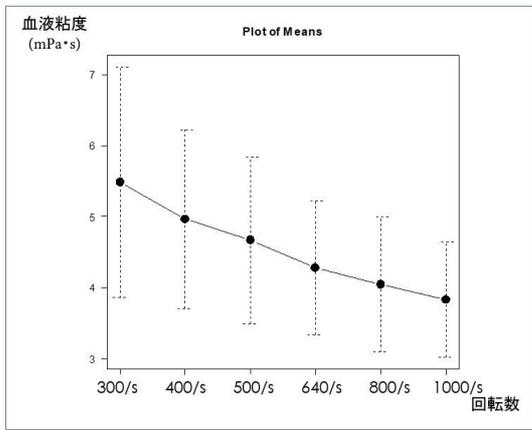


図4 29症例の術前抗血小板剤投与前の血液粘度の測定データ

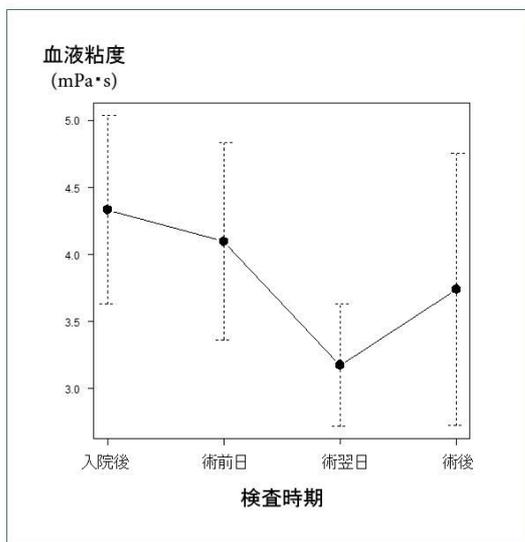


図5 血液粘度の経時的変化の推移

粘度に影響を与える有意な因子となったが、重回帰分析を行うと有意ではなく、術後の血液希釈によるヘマトクリット値の低下が影響しているものと考えられた。

次に、種々の血液データと血液粘度の関係を分析した。これまで報告されてきたように血液粘度はヘマトクリット値と最も強い相関を示し ($P=0.00042$)、他の因子としては、Fibrinogen ($P=0.0015$)、total protein ($P=0.011$)、total cholesterol ($P=0.032$)とも相関がみられた。

(3) 脳血管再建術前後の末梢抵抗の変化特性の解明

本研究では、バイパス手術前後の末梢血管抵抗の変化を調べ末梢血管抵抗は手術後に大きく変動することを見出した。末梢血管抵抗の変化が落ち着いたと推察される1年後の遠隔期を解析対象とし、手術前後の血行動態を流体力学的に分析することで末梢血管抵抗値の変化機序について解明を試みた。一例として、患者の術前および1年後の血行動態を図6に示す。

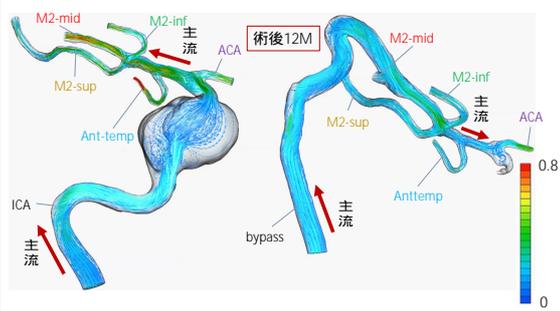


図6 手術前(左)術後12ヶ月(右)での血行動態の変化(数値流体計算による流線図)

術前において、ICAから流入する血液の約75%が中大脳動脈(MCA)を流れた。MCAに流れた血液は、MCAに血流とは逆向きに進展する前側頭動脈(Ant temp)に流れ込む。MCAは、M2sup、M2mid、M2infの3つに分岐するが、M1とほぼ同一直線上にあるM2midに約55%と最も多く流れた。術後12ヶ月後では、主流入血管がバイパス血管となっている。バイパス血管はM2midに端側吻合されている。術前と比較すると、バイパス血管がつけられたM2midには多量の血液が流れ込むこととなり、M2midの末梢血管抵抗が増加していた(図7)。バイパス血管からの血流の一部は中大脳動脈へと流れ込むが、M2supとM2infはMCAへの流れと逆方向に分岐していた。このようにバイパス手術後に流れが逆方向になった血管では、末梢血管抵抗が下がっていた(図7)。

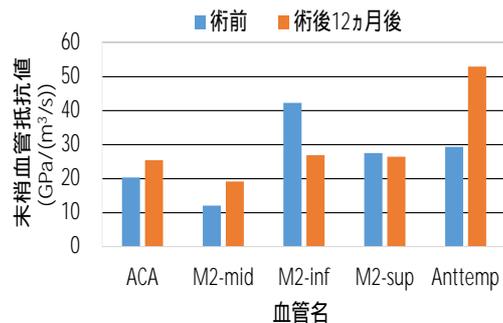


図7 手術前(青)術後12ヶ月(橙)における末梢血管抵抗の変化

以上、他の症例の結果とも合わせて総合的に考察すると、以下の3つの仮説により、バイパス手術の末梢血管抵抗の変化機序が説明できることがわかった。

1) バイパス血管が繋がれた血管の末梢血管抵抗は増加する。2) 親血管の血流の向きに対して順方向に進展接続する娘血管が、バイパス手術による親血管の血流方向の変化により逆方向に進展接続するようになった場合、末梢血管抵抗は減少する。逆に、娘血管の進展接続方向が逆方向から順方向になった場合は、末梢血管抵抗は増加する。3) クリッピングなどにより娘血管の1つが遮断されたにも関わらず、術前と同量の血流が親血管に流入する場合、他の娘血管は末梢血管抵

抗を下げる。

これら 3 つの機序仮説により、19 血管中 18 血管の末梢血管抵抗の遠隔期変化傾向について説明できた。

(4) 脳血管再建術前後の脳血管内血流量と脳組織血流量の変化特性

本研究では、PC-MRI で測定された両側内頸動脈及び脳底動脈の血流量の総和を脳血管内血流量 (Q) とし、MRI T1 強調画像から計算される脳白質・灰白質に組織体積 (V) に PET を用いた先行研究で導き出された単位脳組織体積当たりの脳組織血流量 (k) を乗じた脳組織血流量 (kV) を比較して、脳に供給される血流と脳組織血流量の関係を明らかにしようとした。上記の計測を、1) 若年健常者 13 名 (平均年齢 26.8 ± 4.8 歳)、高齢健常者 8 名 (平均年齢 69.3 ± 2.8 歳)、脳動脈瘤に対しバイパス術を行った患者 4 名 (平均年齢 61.0 ± 7.4 歳)、虚血性脳卒中に対しバイパス術を行った患者 5 名 (平均年齢 62.8 ± 9.5 歳) に対して行った。

その結果、健常者においても若年者の方が高齢者に比較して Q、kV とともに高い値であること、健常者と脳動脈瘤患者を合わせた非脳虚血疾患群では $Q > kV$ の関係が成り立つが、脳虚血疾患群では $Q < kV$ となっていることが明らかになった。(図 8)

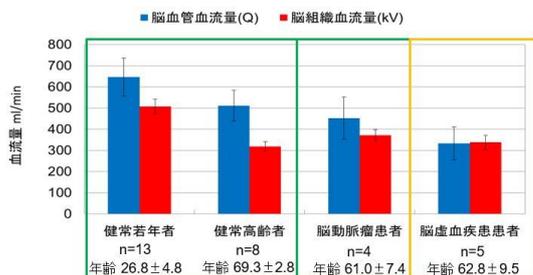


図 8 若年健常者、高齢健常者、脳動脈瘤に対しバイパス術を行った患者、虚血性脳卒中に対しバイパス術を行った患者の脳血管内血流量 (Q) と脳組織血流量 (kV) の関係

この結果は、Q と kV の差異がいわゆる脳循環予備能に相当し、その差が消失した状態が血行力学的虚血であることを示唆している。現在では PET や acetazolamide 負荷の SPECT といった限られた施設しか行えない核医学検査でしか分からない血行力学的虚血の診断が非侵襲的な MRI 検査によって行える可能性がある。

さらにバイパス術を行った症例においては、術後 2 週間、術後 6 ヶ月後にも PC-MRI 及び MRI 検査を行い、脳血管内血流量 (Q) と脳組織血流量 (kV) の変化を検討した。さらに PET における脳組織血流量も測定し、MRI から推定される脳組織血流量 (kV) の妥当性も検証した。1 例を図 9 に示す。

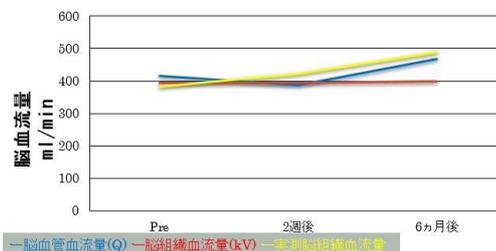


図 9 左内頸動脈閉塞に対して左 STA-MCA 吻合術を行った症例の脳血管内血流量 (Q) と脳組織血流量 (kV)、PET による全脳の脳組織血流量の経時的変化

本症例では、術前 Q と kV がほぼ同程度であったが、術後 6 ヶ月後には $Q > kV$ の関係になっており、kV の変化は PET により定量された脳組織血流量とほぼ同様の変化を示していた。本症例は、術前 TIA を繰り返していたが、術後は一度も虚血症状を呈しておらず、バイパス術により血行力学的虚血が是正されているものと考えられる。このように、PC-MRI と T1 強調画像による Q、kV の測定により、バイパス術の効果を評価することができるものと思われる。

他の 4 症例においても同様の結果が示されており、今後は全脳ではなく各血管支配領域においても同様のことが適用できるかを検討していく予定である。

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)

1. Ikedo T, Minami M, Kataoka H, Hayashi K, Nagata M, Fujikawa R, Yamazaki F, Setou M, Yokode M, Miyamoto S. Imaging mass spectroscopy delineates the thinned and thickened walls of intracranial aneurysms. *Biochem Biophys Res Commun*. 495: 332-338, 2018.

2. Ikedo T, Minami M, Kataoka H, Hayashi K, Nagata M, Fujikawa R, Higuchi S, Yasui M, Aoki T, Fukuda M, Yokode M, Miyamoto S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor anagliptin prevents intracranial aneurysm growth by suppressing macrophage infiltration and activation. *J Am Heart Assoc* 6: e004777, 2017.

3. Yang T, Higashino Y, Kataoka H, Hamano E, Maruyama D, Iihara K, Takahashi JC. Correlation between reduction in microvascular transit time after superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass surgery for

moyamoya disease and the development of postoperative hyperperfusion syndrome. J Neurosurg. 2017 May 12:1-7. [Epub ahead of print]

〔学会発表〕(計 11 件)

1. 牧野恭秀. Phase Contrast MRI を用いた脳動脈瘤に対するバイパス併用術前後の血行動態の評価. 第 74 回日本脳神経外科学会学術集会. 2015 年 10 月. 札幌

2. 片岡大治. Phase Contrast MRI を用いた脳血管バイパス術前後の血行動態の評価. 第 45 回日本脳卒中の外科学会総会. 2016 年 4 月. 札幌

3. 牧野恭秀. Phase Contrast MRI を用いた EC-IC バイパス術前後の脳血流量の測定. 第 45 回日本脳卒中の外科学会総会. 2016 年 04 月. 札幌

4. 片岡大治. Phase Contrast MRI を用いた動脈瘤治療支援バイパス術前後の血行動態の評価. 第 28 回日本脳循環代謝学会総会. 2016 年 11 月. 徳島

5. 牧野恭秀. Phase Contrast MRI を用いた動脈瘤治療支援バイパス術前後の血行動態の評価. 第 75 回日本脳神経外科学会学術集会. 2016 年 9 月. 福岡

6. 牧野恭秀. Phase Contrast MRI と MRI 単純撮影を用いた脳血流量と脳組織血液需要の関係性の検討. 第 46 回日本脳卒中の外科学会総会. 2017 年 3 月. 大阪

7. 岡田明大. Phase Contrast MRI と MRI 単純撮影を用いた脳血流量と脳組織血液需要の関係性の検討. 第 76 回日本脳神経外科学会学術集会. 2017 年. 名古屋

8. 片岡大治. 脳動脈瘤に対するバイパス併用治療. 第 76 回日本脳神経外科学会学術集会. 2017 年. 名古屋

9. 片岡大治. ICA blood blister-like aneurysm の治療戦略. 第 47 回日本脳卒中の外科学会総会. 2018 年 3 月. 福岡

10. 岡田明大. Phase Contrast MRI と MRI 単純撮影を用いた脳血流量と脳組織血液需要の関係性の検討. 第 47 回日本脳卒中の外科学会総会. 2018 年 3 月. 福岡

11. 中村匡徳. 脳血管バイパス手術による末梢血管抵抗変化に対する流体力学的解釈. 2017 年度機械学会年次大会. 2017 年 9 月. 埼玉

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

片岡 大治 (KATAOKA, Hiroharu)
国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医長 (平成 29 年 12 月 31 日まで)

京都大学・医学研究科・講師 (平成 30 年 1 月 1 日より)

研究者番号: 4 0 3 5 9 8 1 5

(2) 研究分担者

八木 高伸 (YAGI, Takanobu)

早稲田大学・理工学術院・客員准教授

研究者番号: 0 0 4 6 8 8 5 2

中村 匡徳 (NAKAMURA, Masanori)

埼玉大学・理工学研究科・准教授 (平成 29 年 3 月 31 日まで)

名古屋工業大学・工学研究科・教授 (平成 29 年 4 月 1 日より)

研究者番号: 2 0 4 4 8 0 4 6

飯田 秀博 (IIDA, Hidehiro)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・部長 (平成 29 年 3 月 31 日まで)

研究者番号: 3 0 3 2 2 7 2 0

樋口 隆弘 (HIGUCHI Takahiro)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・部長 (平成 29 年 4 月 1 日より)

研究者番号: 3 0 7 3 9 8 5 0

梅津 光生 (UMEZU, Mitsuo)

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号: 9 0 1 3 2 9 2 7

宮本 享 (MIYAMOTO, Susumu)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号: 9 0 2 7 0 7 2 7

高橋 淳 (JUN, Takahashi)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・部長

研究者番号: 9 0 5 5 1 4 0 8