

令和 2 年 5 月 28 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04745

研究課題名(和文) 数値流体力学に基づく脳動脈瘤血流解析・リスク評価システムの構築

研究課題名(英文) Development of risk evaluation system 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・教授

研究者番号：10643330

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、数値流体力学的(以下、CFD)解析を用い、脳動脈瘤を中心とする脳血管障害について血流解析を行うことで、診断・治療の理論的根拠を確立すること、さらに、その過程で、血行力学的因子を含む症例レポジトリを構築することである。複数施設からの症例を解析し、脳動脈瘤コイル塞栓を行った症例、あるいはフロー大パーターで治療した症例を解析し、治療後の再発リスクなどの詳細を解析した。また、モヤモヤ病においてはその複雑な血行動態の一部を明らかにした。また、学会と連携し、症例登録、解析のシステムを構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

最新の治療であるフローダイバータにおいて、CFDを用いて治療後の不完全閉塞などと関連する所見を見出し、これは今後の治療法改善や危険因子探索において大きな社会的波及効果を生み出すと考えられた。また、個人レベルで解析するのではなく、学会と連携して、他施設共同でデータを蓄積するとともに、各研究者には解析結果を提供するサービスを構築していった。これは、大きな規模のデータベース化とともに、CFD普及に貢献する取り組みであり、社会的意義も大きいと考える。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to establish a theoretical basis for diagnosis and treatment using computational fluid dynamics (CFD) for mainly cerebral aneurysms. Simultaneously, we constructed a case repository with hemorrhagic factors. We analyzed numbers of cerebral aneurysms treated by coil embolization or flow diverter, and revealed the risk factors for the recurrence of the aneurysms. We also investigated the complex hemodynamics of Moyamoya disease using CFD using large eddy simulation technique.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：数値流体力学 血流 磁気共鳴血管撮影 脳動脈瘤 脳血管障害 血行力学

1. 研究開始当初の背景

< 脳動脈瘤と社会問題 >

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。

< 数値流体力学的解析 (Computational Fluid Dynamics: CFD 解析) >

近年、脳動脈瘤の解析において 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, 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から予測できることも世界に先駆けて報告し (Omodaka S, et al, Cerebrovasc Dis, 2012)、CFD 解析のさらなる可能性を示した。

< CFD 解析手順 >

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 (図 1)。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 (図 2)。広く用いられている解析法はそれぞれの段階において、閾値により大きく結果が変化してしまう、一般的な流入境界条件を用いることにより、個々の血流が反映されない可能性、得られるデータが膨大で解析が困難、といった解決すべき問題点を有する。これらに対して、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、図に示されるような独自の対策を立て、シミュレーションの信頼性を向上、臨床応用を達成した。また、早稲田大学客員准教授の八木と共同研究を開始し、血流悪化度や血管脆弱度の指標やシミュレーション手法につき研究を行っている。

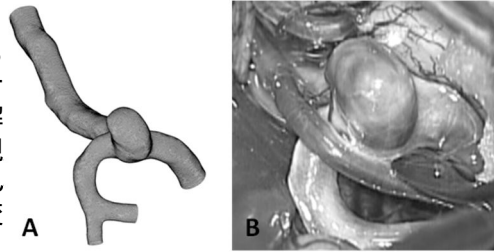


図1 解析対象の格子表現
A 計算格子を設定した脳動脈瘤モデル
B 実際の脳動脈瘤

< 研究の到達段階 >

我々は平成 25 年度から 27 年度にかけて、500 例規模の CFD 情報を含む大規模データベースを作成し、特に endwall の動脈瘤の破裂リスクやコイル塞栓術後の再発リスクを評価するために、動脈瘤への血液流入率が有用な指標となること (Sugiyama S, et al., Stroke, 2016) や、脳底動脈分岐部の分岐様式を分類することにより、動脈瘤内部の血行動態を推察できる (Rashad et al, J Neurosurg, 2018) など、新規の知見を報告した。CFD 解析の有効活用により、動脈瘤破裂や治療後の再発リスクを評価可能と考えられ、無用な治療や有効性の低い治療を避けることによる、患者や家族の QOL 向上や国内の医療費削減につながると考えられた。

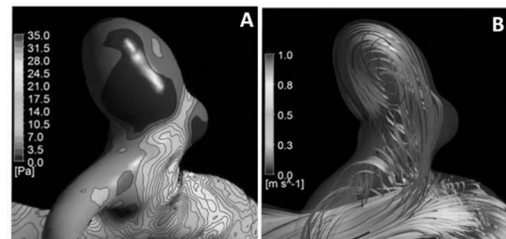


図 2 脳動脈瘤血流解析における可視化の例
A 壁せん断応力の可視化
B 流線の可視化

< 以前の研究から判明した問題点や限界 >

以下のような解決すべき問題点や限界も明らかになった。(1)施設ごとの治療方針や成績が異なるため、単一施設での解析のみでは解釈を一般化できず限界があること。(2)現状では国内各機関で CFD 手法が統一化されておらず、施設ごとの差異が大きいこと。(3)すべての動脈瘤の破裂リスクや治療後の再発リスクなどを予測する指標はいまだ確立していないこと。

複数施設で統一した手法でデータ蓄積・解析を行うことにより、以上の問題は改善できると考えられ、遠隔地からデータを受け取り、CFD の結果を報告するとともにデータを蓄積し、多施設での解析を行う基盤の構築が必須と考えられた。また、日常的にデータが蓄積されている磁気

共鳴血管撮影 (MRA) を画像ソースとして利用できればデータが飛躍的に蓄積するため、MRA で CFD を行う手法の開発も重要と考えられた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、遠隔地を含む複数施設から脳動脈瘤の画像データを受け取り、数値流体力学解析 (CFD 解析) を行い、結果を報告するシステムの基盤を構築することである。利用者側からは、高度な知識と技術を要する CFD 解析を一般診療レベルにまで落とし込み利用可能となり、データ解析側には複数施設からの多様なデータが蓄積し、CFD 解析自体の精度向上や、将来的な CFD の標準手法確立を見込める。

3. 研究の方法

・CFD 解析：患者の血管撮影データから形状を抽出し、standard template library 形式のファイルに変換し、詳細は割愛するが、Ansys CFX を用いて解析した。得られた血流シミュレーションデータから、動脈瘤の血行力学的な危険因子や再発予測因子などを算出するとともに、Large eddy simulation 法などを用いた新たな解析手法確立にも取り組んだ。

4. 研究成果

平成 29 年度から令和 1 年度にかけて、複数施設からの提供された症例に対する CFD 血流解析を行った。以下に対象とした動脈瘤ならびに解析結果を概説する。

内頸動脈後交通動脈分岐部動脈瘤の 40 症例について解析を行った結果、血行動態に加えて幾何学的形状の重要性が再確認された。すなわち、脳動脈瘤頸部平面と動脈瘤の最大突出部とのなす角が大きい動脈瘤は、内部の血行動態に関わらず、コイル塞栓術に抵抗性であった。本研究結果は、脳動脈瘤の突出方向がコイル塞栓術の難易度に関与するとの先行報告を支持するとともに、脳動脈瘤の突出方向がコイル充填の難易度を決定する可能性、さらに、治療手技 (コイル充填) の稚拙が血行動態因子よりも重要である可能性の 2 つを明確にした点で重要である。

フローダイバーターで治療した 70 症例の解析の結果、O'Kelly-Marotta grading scale において、grade C と判定される症例においては、フローダイバーション治療後における脳動脈瘤頸部平面での高流速部位に remnant が生じることを発見した。今後、さらに多くの症例を蓄積することで、治療デバイスの種類、サイズの選択に有用な知見が得られる見込みである。

順天堂大学の協力を得て広南病院の症例と併せて、フローダイバーターを用いた大型動脈瘤治療の 40 例を抽出解析した。動脈瘤頸部における metal coverage ratio が 20% 前後を超えると治療効果が高いと考えられた。また、血管内部の幾何学的な形状によりフローダイバーターの設置長が変化し、metal coverage ratio も変化することから、血管の形状なども重要な因子であることが示唆された。

フローダイバーターを用いて治療した海綿静脈洞部内頸動脈瘤 18 例の解析においては、血流が動脈瘤内で長く停滞しているものほど動脈瘤壁の硬化性変化が生じ、それが、フローダイバーター留置後の不完全閉塞と関連するという知見を見出した。2020 年 5 月現在論文投稿中である。

また、より新しい CFD 解析法の開発にも着手し、一般に困難とされるもやもや病の CFD 解析を乱流モデルである Large eddy simulation 法を用いて行った。もやもや病においては、狭窄した中大脳動脈において、Blood hammer 効果が生じることが示された。すなわち、狭窄部における急激な血流減少により、その上流において衝撃や圧の上昇が生じる。またもやもや病においては血管の形態なども関与しながらランキン渦なども生じ、複雑な血行動態の中で血流不全が生じてくるということが明らかになった。本知見は、Scientific reports 誌に報告した (図 3。Rashad et al., Sci Rep 10:3700, 2020)。

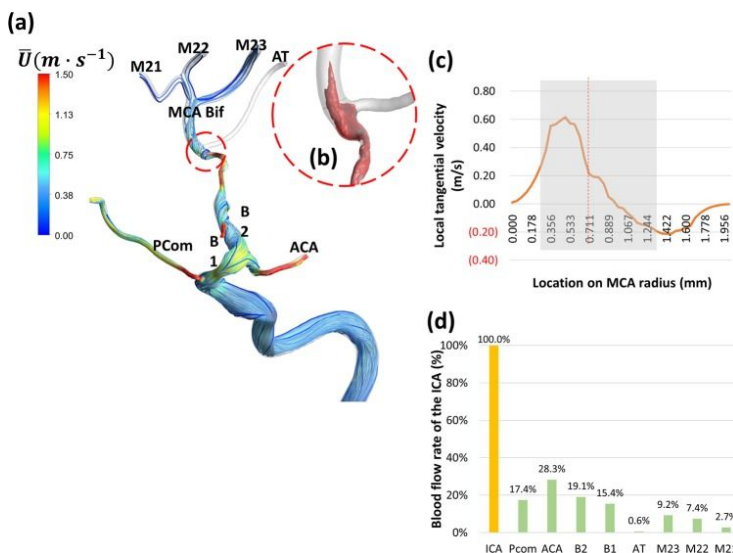


図 3 もやもや病における複雑な血行動態を CFD で可視化

データ登録・収集については、個人、大学のグループレベルなどで活動するよりも、学会レベルでのデータ収集を行い、公共の利益につながることが望ましいと考えられたため、日本脳神経外科学会、日本脳神経血管内治療学会の CFD 実用化ワーキンググループとして、CFD 解析サービスや、データ登録、他施設共同研究のシステムを構築した。個人レベルで解析するのではなく、学会と連携して、他施設共同でデータを蓄積するとともに、各研究者には解析結果を提供するサービスである。大きな規模のデータベース化とともに、CFD 普及に貢献することが見込まれ、社会的意義も大きいと考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Valen-Sendstad K, Bergersen AW, Shimogonya Y, Goubergrits L, Bruening J, Pallares J,...Niizuma K, ...Steinman DA.	4. 巻 9
2. 論文標題 Real-world variability in the prediction of intracranial aneurysm wall shear stress: The 2015 international aneurysm CFD challenge	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cardiovascular Engineering and Technology	6. 最初と最後の頁 544-564
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s13239-018-00374-2	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 該当する
1. 著者名 Omodaka S, Endo H, Niizuma K, Fujimura M, Inoue T, Endo T, Sato K, Sugiyama SI, Tominaga T.	4. 巻 131
2. 論文標題 Circumferential wall enhancement in evolving intracranial aneurysms on magnetic resonance vessel wall imaging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 1262-1268
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3171/2018.5.JNS18322	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 Saqr KM, Rashad S, Tupin S, Niizuma K, Hassan T, Tominaga T, Ohta M.	4. 巻 40
2. 論文標題 What does computational fluid dynamics tell us about intracranial aneurysms? A meta-analysis and critical review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism	6. 最初と最後の頁 1021-1039
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/0271678X19854640	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 該当する
1. 著者名 Rashad S, Saqr K M, Fujimura M, Niizuma K, Tominaga T.	4. 巻 10
2. 論文標題 The hemodynamic complexities underlying transient ischemic attacks in early-stage Moyamoya disease: an exploratory CFD study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 Article No.3700
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-60683-2	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 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Sherif Rashad, Kuniyasu Niizuma
2. 発表標題 The hemodynamic complexities underlying transient ischemic attacks in early Moyamoya disease: a CFD study
3. 学会等名 第35回NPO法人日本脳神経血管内治療学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 新妻邦泰
2. 発表標題 脳動脈瘤に対する治療シミュレーション・再発予測
3. 学会等名 第43回脳神経CI学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------------------------	-----------------------	----