

研究種目：若手研究 (B)  
 研究期間：2007 ～ 2009  
 課題番号：19791010  
 研究課題名 (和文) 血行力学的ストレスの観点からの脳動脈瘤の病態生理の解明  
 研究課題名 (英文) Pathophysiology and Hemodynamics of Cerebral aneurysms  
 庄島 正明 (SHOJIMA MASAAKI)  
 東京大学・医学部附属病院・助教  
 研究者番号：80376425

研究成果の概要 (和文)：本研究では 82 個の未破裂脳動脈瘤を三次元回転脳血管撮影および MR アンギオグラフィーで経過観察をした。平均 10.1 ヶ月の経過観察期間のなかで、4 動脈瘤にブレブ形成が認められた。うち 3 動脈瘤を血流解析して、ブレブ形成に関連する血行力学的ストレスの特徴を明らかにすることができた。ブレブは低壁面せん断応力領域のなかで壁面せん断応力値の勾配が高いところに形成されていた。本研究から得られた所見は動脈瘤の進行に関わる血行力学的ストレスの特徴を明らかにしたことに加えて、血流変向術による脳動脈瘤治療の基礎的知見としても意義がある。

研究成果の概要 (英文)：In this research, 82 unruptured cerebral aneurysms were followed with catheter-based 3D rotational angiography, and among them, blister formation was documented in 4 aneurysm during the 10.1 months observation. Three of them could be analyzed here to characterize the hemodynamic features associated with the blister formation. Blister formation occurred at the area of low shear magnitude and high shear gradient. Our findings would contribute to reveal the hemodynamic features leading to the aneurysm progression and provide the basis of the aneurysm treatment via flow alteration.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,000,000	0	1,000,000
2008 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	600,000	3,600,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：脳動脈瘤、血行力学、流体力学、シミュレーション

#### 1. 研究開始当初の背景

脳動脈瘤は血管の分岐部、すなわち血流衝突部位に好発するため、その発生・成長・破裂に至る過程で血行力学的ストレスが大きく

関与すると考えられてきた。

脳動脈瘤は局所的に壁面せん断応力が上昇した部位に発生すること、高い壁面せん断応力が血管壁の内弾性板を断裂させること、高

い壁面せん断応力による一酸化窒素の誘発が脳動脈瘤の発生に関与していることなどが過去の研究結果から明らかにされている。つまり脳動脈瘤の発生には局所的に壁面せん断応力が上昇することが関与している。一方、脳動脈瘤が成長していく過程での血行力学的ストレスの関与に関してはいまだ知見が少ない。脳動脈瘤は成長していくに伴って瘤壁の壁面せん断応力は低下していく。このため、成長・破裂には発生段階とことなった血行力学的ストレスの関与があると推察される。現時点では瘤の成長・破裂に血行力学的ストレスが如何に関与するかに関しては相反する報告がなされており、高壁面せん断応力説と低壁面せん断応力説が提唱されている。

## 2. 研究の目的

本研究では、脳動脈瘤の増大・破裂に血行力学的ストレスが如何に関与しているかを明らかにするのが目的である。

## 3. 研究の方法

血流解析に耐えうる高解像度の三次元画像が得られた未破裂脳動脈瘤を経過観察し、増大・破裂が見られた動脈瘤に関して、増大・破裂部位を三次元画像処理で明らかにし、その部位に作用していた血行力学的ストレスを血流シミュレーションにより明らかにするという方法をとった。

2007年3月から2008年8月の間に93症例119個の脳動脈瘤に対して三次元回転脳血管撮影が行われ、うち62症例82動脈瘤に関して定期的な経過観察が行われた(1~25ヶ月)。平均10.1ヶ月の観察期間に、4動脈瘤で増大もしくは破裂が認められた。内、3動脈瘤で高解像度の三次元画像が増大/破裂前後に得ることができ、本研究の解析対象とすることができた。

### 破裂部位の同定

増大/破裂前後の動脈瘤三次元画像を Normalized Mutual Information 法を用いて Rigid registration を行って、撮像時の頭位の違いを補正した。増大/破裂前後の三次元画像を Overlay させることで動脈瘤の増大/破裂部位を可視化した。

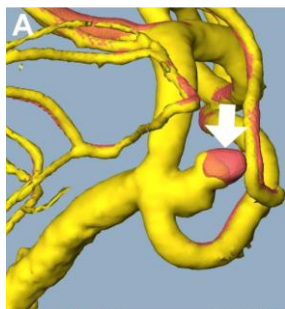


図1: 黄色は増大前、赤色は増大後の動脈瘤およびその近傍血管の三次元形状。動脈瘤の増大部位(矢印)が明瞭に描出されている。増大前後の三次元画像の位置合わせは Normalized Mutual Information 法に基づいて行われている。

## 血流解析

増大/破裂前の動脈瘤三次元画像を元に、動脈瘤近傍の血流動態をコンピューターシミュレーションにより解析した。

解析ソフトウェアには汎用有限体積法ナビエストークスソルバーである SCRYU/Tetra を用いた。動脈瘤形状は Tetrahedron および Prism 40~60万要素からなる非構造格子に分割した。非定常解析を行ったが、ソルバー側でクーラン数が1未満になるようにタイムステップが調節された。入口流速条件には Phase contrast MR velocimetry で計測された流量を Womersley の振動流解析解に基づいて再分布させて入口面に適用した。出口面にはすべて表面圧力ゼロを適用した。血管壁は剛体と仮定し No slip 条件を適用した。血液はニュートン性流体と仮定し、比重 1053kg/m<sup>3</sup>、粘性は 4cP とした。

## 解析

以上から得られた増大/破裂部位と壁面せん断応力分布図を比較することで、将来動脈瘤壁が増大/破裂した部位で如何に壁面せん断応力が作用しているかを調べた。

## 4. 研究成果

将来脳動脈瘤が増大/破裂した領域では、壁面せん断応力は、壁面せん断応力の生理的範囲(1-7Pa)と比較して、低値であった。動脈瘤壁全体の壁面せん断応力値は 0.97 ± 0.39Pa、母血管の壁面せん断応力値は 2.75 ± 0.92Pa、増大/破裂部位に局限した壁面せん断応力値は 0.48 ± 0.12Pa であった(以上3症例の平均 ± 標準偏差)。

### 症例1

58歳女性の未破裂左中大脳動脈瘤、大きさ3.8mm。初回三次元回転脳血管撮影以降、MR アンギオグラフィーで経過を観察していたが、15ヶ月後に増大が診断された。2回目の三次元回転脳血管撮影では最大径は5.7mmであった。動脈瘤の増大は先端部でのみ認められた(図1)。増大が生じた部位には血流衝突はみられなかった(図2)。



図 2：症例 1 の増大前の三次元画像に基づく血流解析画像、流線表示。将来破裂した部位には血流衝突を認めない。

動脈瘤が増大した部位の壁面せん断応力値は 0.61Pa と著しく低値であった。増大部位の近傍ではやや壁面せん断応力値が高いこと（生理的範囲内）、あと増大部内部で壁面せん断応力分布が不均一となっていたのが特徴的であった（図 3）。

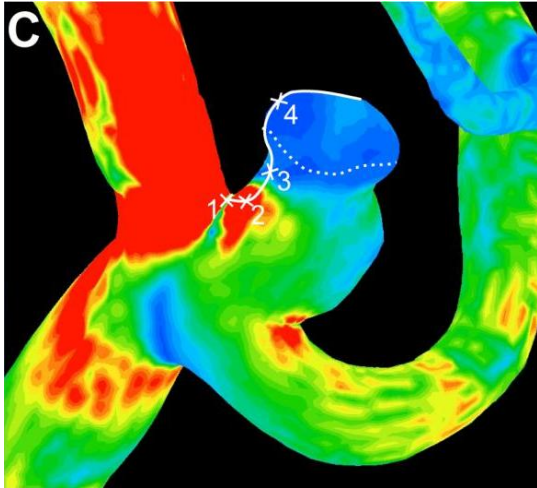


図 3：症例 1 の増大前の三次元画像に基づく血流解析画像、壁面せん断応力分布。点線で動脈瘤増大部位を示している。

#### 症例 2

49 歳女性の未破裂前交通動脈瘤、大きさは 6.6mm。初回三次元回転脳血管撮影が行われた 2 ヶ月後に破裂した。2 回目三時限界点脳血管撮影では動脈瘤先端部で増大が認められた（図 4）。

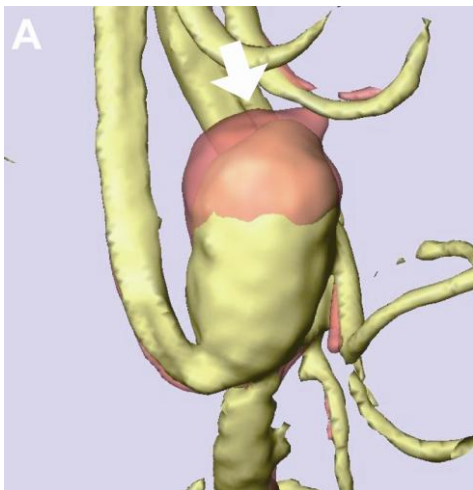


図 4：症例 2 の破裂前後の三次元回転脳血管撮影、Overlay 画像。黄色、破裂前。赤、破裂後。

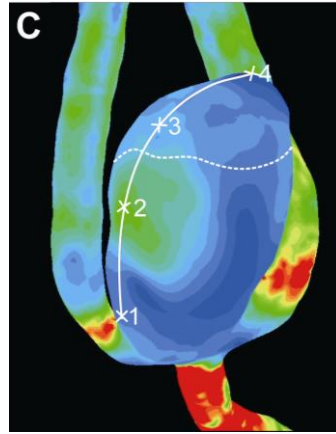


図 5：症例 2 の破裂前の血管形状から算出した壁面せん断応力分布。点線で増大した部位を示す。

将来増大した部位の近傍には 2Pa 程度の中程度の大きさの壁面せん断応力が出現しているが、増大した部位の壁面せん断応力値は 0.40Pa と著しく小さい。

#### 症例 3

59 歳男性の未破裂脳底動脈瘤、大きさは 9.7mm。初回三次元回転脳血管撮影の 1 ヶ月後に破裂した。破裂後には小さな膨隆部が動脈瘤後壁に認められた（図 6）。同部位の壁面せん断応力は著しく低値であった（図 7）。

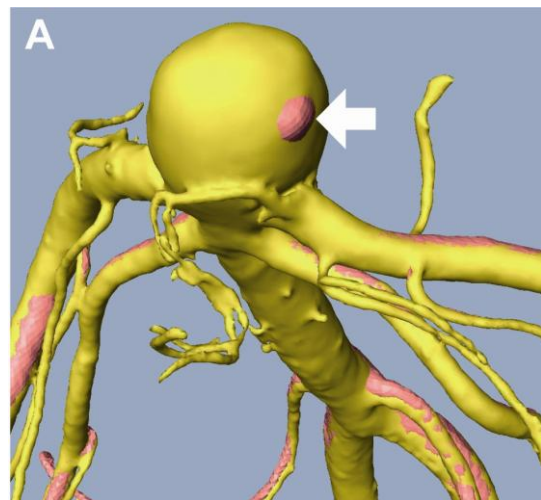


図 6：症例 3 の破裂前後の三次元画像。黄色、破裂前。赤色、破裂後。



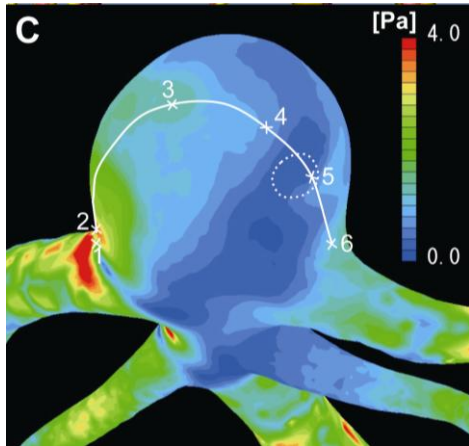


図 7: 症例 3 の壁面せん断応力分布。将来増大した部位の壁面せん断応力値は著しく低値である。

以上、解析結果をまとめると、脳動脈瘤の増大／破裂は壁面せん断応力値が生理的範囲を下回る領域で認められた。また、増大／破裂部位の近傍では壁面せん断応力分布が不均一となっており、壁面せん断応力勾配が高い領域で増大／破裂に関与すると思われる。壁面せん断応力が生理的範囲を下回る領域では、血管壁に慢性的な炎症が起り易い。これが脳動脈瘤壁の脆弱性と増大／破裂につながる病態生理ではないかと推察された。また、壁面せん断応力勾配が高い領域も血管壁の慢性炎症が起りやすい部位とされている。さらに血管壁の内皮細胞は壁面せん断応力の大小よりも、壁面せん断応力勾配を検知しやすいとされている。このため、動脈瘤の増大／破裂は低壁面せん断応力領域の中でも壁面せん断応力勾配が大きい領域で生じたのではないかと推察された。本研究では動脈瘤の増大／破裂には低壁面せん断応力が関与するという説を支持する結果が得られた。また、壁面せん断応力勾配の高い領域で動脈瘤の増大／破裂が起り易いという新しい知見が得られた。

##### 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 5 件)

- ① 庄島正明、脳動脈瘤の血行力学、脳神経外科速報、査読無、第 17 巻、2007、592-599
- ② Masaaki Shojima, Takahiro Miyata, Shigeru Nemoto, Three-dimensional Rotational Angiography Basic and Advanced Application in Interventional Neuroradiology、第 22 回日本脳神経血管内治療学会総会講演集、2007、7-10 査読無
- ③ 庄島正明、脳動脈瘤の血流解析における

SCRUYU/Tetra system の役割、ソフトウェアクレイドルユーザーカンファレンス 2007 プロシーディング、査読無、D2\_1-D2\_13

- ④ 庄島正明、コンピューターシミュレーションを用いた脳動脈瘤内部における血流動態の解析、自治医科大学紀要、査読無、第 30 巻、187-188
- ⑤ 庄島正明、脳動脈瘤の発生機序 (流体力学的考察を含めて)、Pharma Medica、査読無、2007、17-20

[学会発表] (計 10 件)

- ① Flow impingement and rupture of cerebral aneurysms、4<sup>th</sup> International Intracranial Stent Meeting -ICS07、2007 年 4 月 19 日、Kyoto
- ② 脳動脈瘤の血行力学、第 53 回関東脳神経外科懇話会、2007 年 6 月 9 日、東京
- ③ 脳動脈瘤の血流解析における SCRUYU/Tetra system の役割、ソフトウェアクレイドルユーザーカンファレンス 2007 年 10 月 26 日、東京
- ④ 脳動脈瘤破裂部位における血行力学的ストレス、第 23 回日本脳神経血管内治療学会、2007 年 11 月 16 日、兵庫
- ⑤ 脳動脈瘤に作用する壁面せん断応力の大きさと役割、第 23 回日本脳神経外科血管内治療学会、2007 年 11 月 16 日、兵庫
- ⑥ Hemodynamic analysis of the aneurysms which later ruptured or enlarged, 5<sup>th</sup> International Intracranial Stent Meeting -ICS08, 2008 年 5 月 8 日、Ankara, Turkey
- ⑦ 脳動脈瘤が破裂へ至る過程における血行力学的ストレスの関わり、第 67 回日本脳神経外科学会総会、2008 年 10 月 3 日、岩手
- ⑧ 脳動脈瘤が増大し破裂へ至る過程における血行力学的ストレスの役割、第 24 回日本脳神経血管内治療学会総会、2008 年 11 月 13 日、名古屋
- ⑨ 脳動脈瘤の血行力学的ストレスとブレブの形成、第 68 回日本脳神経外科学会総会、2009 年 10 月 16 日、東京
- ⑩ Flow dynamics and endovascular treatment of cerebral aneurysms, 9<sup>th</sup> International Conference on Cerebrovascular Surgery, 2009 年 11 月 13 日、名古屋

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 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 0 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〕  
なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

庄島 正明 (SHOJIMA MASA AKI)  
東京大学医学部附属病院・助教  
研究者番号：80376425

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし