

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24300158

研究課題名(和文) 血管内治療のための in vivo 流体構造連成解析システムの開発

研究課題名(英文) Development of in vivo Fluid-Structure Interaction Analysis Systems for Endovascular Treatment

研究代表者

大島 まり(Oshima, Marie)

東京大学・大学院情報学環・教授

研究者番号：40242127

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：腹部大動脈瘤のステント手術後のステントずり上がりに着目し，1) 医用画像解析，2) 構造解析・実験，3) 血管内治療シミュレータ構築の3つのテーマに取り組んだ．1) は，GUIを搭載した医用画像モデリングシステムV-modelerを構築し，曲率や捻れ率等のパラメータより，形状の経時変化を評価した．2) は，実際のステントを用いて曲げ剛性の測定実験を行い，同条件下での解析と比較検討した．3) は，2) の実験結果をもとに，体内の力学条件を考慮した初期屈曲角度と脈動の繰り返し内圧負荷を模擬した条件下で血管壁とステントの動解析を行い，血管壁とステントの変形特性の違いがステントの移動に及ぼす影響を検証した．

研究成果の概要(英文)：In order to prevent the stent migration after a stent surgery for an abdominal aorta aneurysm, this study focused on three topics: 1) analysis of medical images, 2) experiments and analyses for artery and stent, and 3) development of simulation system for vascular surgery. In the topic 1, the system V-Modeler has been developed to investigate changes in vascular and stent geometry over a certain period time after the surgery. In the topic 2, the experimental system was designed to evaluate structural properties of the stent, and the comparison between experiment and analysis was performed. The simulations for contact problems between stent and artery were conducted under the physiological and mechanical conditions based on the results from the topic 2.

研究分野：バイオ流体力学

キーワード：ステントグラフト 動脈瘤 接触解析 流体構造連成解析 形状モデリング

### 1. 研究開始当初の背景

一般に、循環器系疾患と関連のある動脈瘤は、瘤の破裂を未然に防ぐために手術を施すことが多い。最近では、従来の外科的手術と比較して低侵襲で身体への負担が少ないステントグラフト内挿術等による血管内治療を選択する傾向が強くなってきている。血管内治療は、高齢者や合併症をもった患者にも施行でき、また入院期間も短期間で済むため、患者の身体的・経済的負担が軽減されるなどの多くのメリットを持つ。

しかし、一方で図 1.1 に示される腹部大動脈瘤のステントグラフト内挿術に見られるように、屈曲が強いなどの血管形状に特長がある場合には、ステント留置後にデバイスが移動し、エンドリークと呼ばれる「わき漏れ」が起き、再手術をする症例が報告されている。

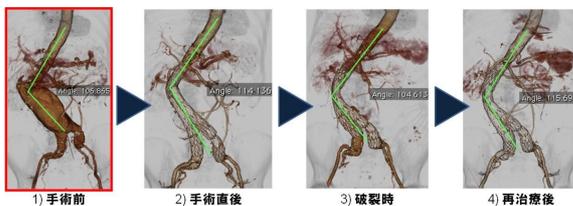


図 1.1 ステントグラフト内挿術による腹部大動脈の経時変化

このようなデバイスのずれは、血流と血管壁およびステントの力学的な相互作用が重要な役割を果たしていると考えられる。したがって、このようなリスクを軽減し、迅速に確実な手術を行うためには、脈動する血流が血管壁およびステントに与える力学的な状況を *in vivo* にシミュレーションで捉えることが重要である。

シミュレーションを手術に応用する試みは、米国 Stanford University の Zarins C. K と Taylor C.A.らのグループにより行われている (Zarins, C. K., et al., *J. Endovasc. Ther.*, 2009)。しかし、血流の血行力学的な情報に力点を置いており、血管壁やステントの構造・材料力学的な情報を考慮していないため、ステントのずれなど手術後の血管の形態変化を予測することは困難である。また、血流と血管壁を別々に考慮するのではなく、相互作用を考慮する必要がある。申請者らは、脳動脈瘤や動脈硬化症に対して医用画像を用いた血管モデリングと血流・血管壁の相互作用を考慮した流体構造連成解析を行ってきた (Torii, R. Oshima, M. et al, *Int. J. Num. Meth. Biomed. Engin.*, 2009)。

そこで、本研究ではこのような背景のもと、臨床で得られる医用画像や計測データに基づき、血流が血管壁およびステントの相互作用に与える影響を *in vivo* に再現できる流体構造連成解析システムを構築し、より安心・安全な血管内治療に役立てることができる支援手術シミュレータの開発を目的とした。

### 2. 研究の目的

ステントグラフト内挿術による動脈瘤等の血管内治療では、デバイスの移動による瘤の再発が問題となっている。血管内治療の長期成績の向上のためには、ステント留置後に血流が血管壁とステントに与える力学情報を把握し、それに伴って生じるデバイスの変化を予測していくことが重要である。そこで、本研究は血管内治療支援のための *in vivo* 血流・血管壁の流体構造連成シミュレーション・システムの開発を目的とする。腹部大動脈瘤に着目し、以下の3つの事項に着目する。

- 1) 手術前・術後の血管形状の経時変化を定量化するための医用画像解析手法の開発
- 2) ステントのずれ上りを予測するための構造解析と実験
- 3) 血管壁とステントの接触解析を含めた総合的な血流・血管壁の流体構造連成解析手法の開発と検証

これらの3点を中心に東京大学医学部附属大学病院と協力し研究を横断的に推進する。

### 3. 研究の方法

本研究は、腹部大動脈瘤のステントグラフト血管内治療を対象に、医用画像や計測データから得られた患者個別の情報をもとに *in vivo* な血流と血管壁およびステントの相互作用を考慮した流体構造連成解析を行うことにより、患者個別に対応した血管内治療を提案することのできるシステムの開発を目的としている。本研究は平成24年から平成26年の3年間にわたり、以下の3つの研究項目について取り組む。

- 1) 医用画像解析
- 2) 構造解析・実験
- 3) 血管内治療シミュレータの構築

各項目の研究を進めるとともに、最終的に3)に統合することにより、血流の脈動が血管壁とステントに与える力学的な刺激を解析し、ステントグラフトのずれ上りなどを予測できる *in vivo* シミュレーション・システムを構築する。また、3つの研究項目については、東京大学(情報学環と医学部附属病院)と芝浦工業大学の工学系と医学系が連携しながら、研究を推進する。

### 4. 研究成果

本研究で取り組んだ3項目についてまとめる。

#### 4.1) 医用画像解析

患者より得られるCTデータセットから血管壁面上の各点を追跡する事により、血管の経時変化をパラメトリックに追跡することを主眼に医用画像解析手法の開発を行った。解析では、各時刻の時系列を各々に取り扱うのではなく、血管の変形の特長をいかすこ

とにより、パラメトリックにかつ効率的に血管の変形を時系列に追跡できる手法の開発を行う。本研究における時系列 CT データに対する血管形状モデリングは、2つのプロセスから成り立つ。まず、第1のプロセスは基準となるある時刻での血管の3次元形状モデリングである。そして、第2のプロセスはその基準の血管モデルから異なる時刻での血管の変形の追跡である。

図 4.1 に血管の3次元形状のモデリングについての概要を示す。

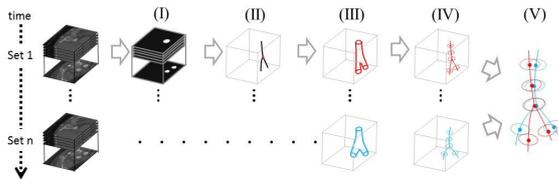


図 4.1 3次元形状のモデリング

まず、1時刻での CT 画像における血管の3次元形状モデリング処理については、領域分割処理と中心線導出、表面の再構築処理の3つの処理から構成される。また、図 4.2 に示されるような GUI を含めたモデリングツール V-modeler として開発を行った。

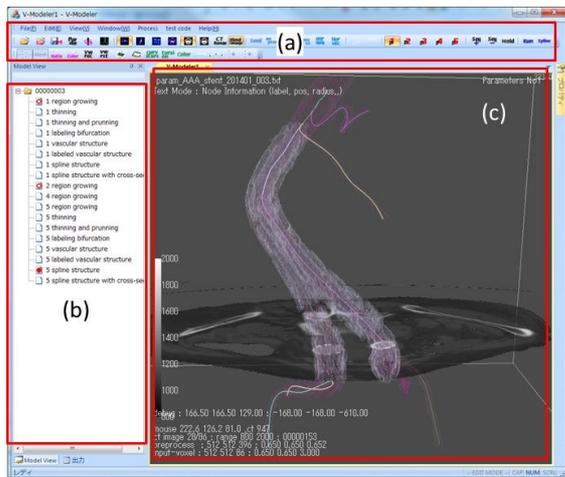


図 4.2 V-Modeler

本手法を図 4.3 に示されているような腹部大動脈瘤 (AAA) の患者に適用した。

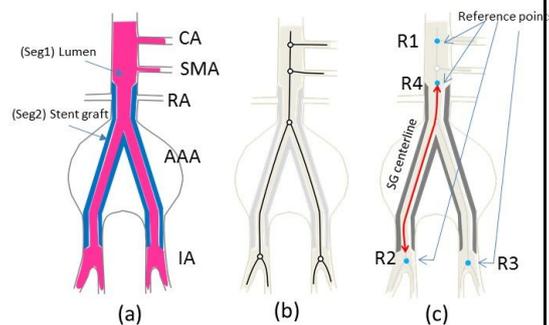
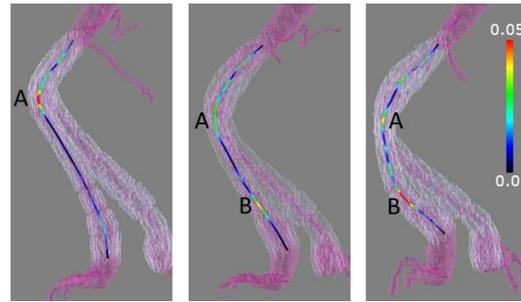
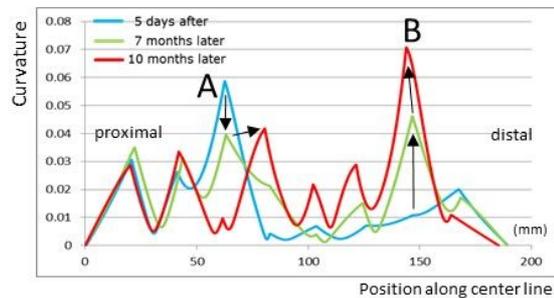


図 4.3 腹部大動脈瘤への適用

血管の継時変化としては、曲率，ねじれ率で評価を行った。図 4.4 に手術直後、7ヶ月後、10ヶ月後におけるステントの曲率の変化をまとめる。



(a) 0 months (b) 7months (c) 10 months



(d) ステントの曲率変化

図 4.4 ステントの曲率の変化について

#### 4.2) 構造解析・実験

実験としては、曲げ剛性の測定実験を行った。

ステントグラフトにアクリルパイプの治具を装着し、4点式の曲げ剛性測定実験を行った。実験装置は固定2点にステントグラフトを置き、アクチュエーターにより上から下に0.01mm/sで強制変位を2点に与え、アクチュエーターの先端に装着されたロードセルで反力を計測した。実験装置として、以下の5点を従前のものより改良した。

ステントグラフトが重力により初期状態で曲がる影響が大きかったので、強制変位を与える方向を下から上に変更した。固定点と強制変位を与える点の距離が近い場合、アクリルシャフトと干渉する問題があった。そこで、2点間の距離を大きくした。強制変位を与えるアクリルだが、円形のシャフトのプレをなくすため、平面のものからV字にカットされているものに変更した。アクリルシャフトと固定点・強制変位を与える点の摩擦が大きいため、ビニールテープからアルミテープ・テフロンテープに変更した。

レーザー変位計をステントグラフトの中心に置き、変位を計測する方法と、動画撮影する2種類の実験を行った。

図 4.5 に曲げ剛性のための測定装置を示す。

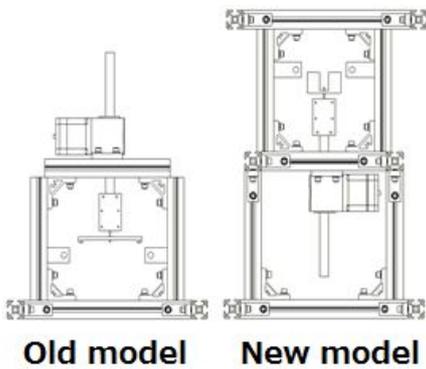


図 4.5 曲げ剛性測定装置

一方、曲げ剛性測定実験を解析で再現するため、ステントグラフトを簡易形状の円筒モデルとして解析を行った。また左右対称であるため、ハーフモデルで解析を行った。拘束条件を図 4.6 に示す。簡易的にするため、接触している円筒を削除し、1 点で拘束した。また、曲げ剛性測定実験では円筒軸方向にアクリルパイプが移動するため、並進 2 軸方向の拘束とした。さらに、左右対称の中心部分に位置するので、常に中心にあると考え面拘束とした。

材料特性は長谷川の内圧負荷試験の数値を使用した。解析モデルはシェル要素で、陰解法の動解析で解析を行った。

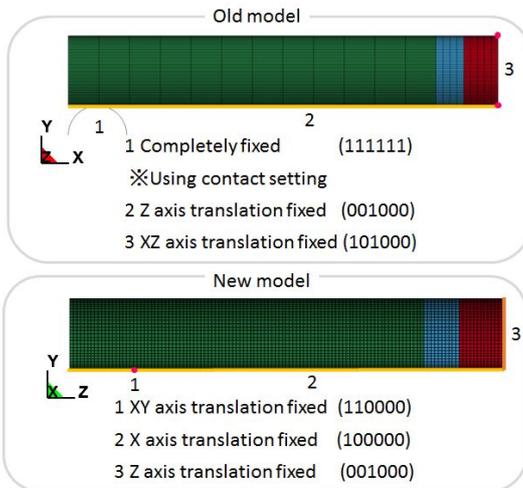


図 4.6 構造解析モデル

曲げ剛性測定実験の動画撮影より 90 度曲げた時の様子を図 4.7 に示す。

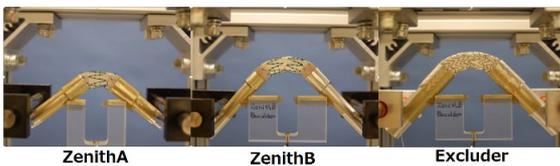


Fig. 4.7 Stent graft の曲げ試験

曲げ剛性測定実験と曲げ剛性測定実験再現解析を比較した反力と変位のグラフを図 4.8 に示す。図 4.8 に曲げ剛性測定実験の

ZenithA・ZenithB・Excluder と曲げ剛性測定実験再現解析の ZenithA をまとめた。

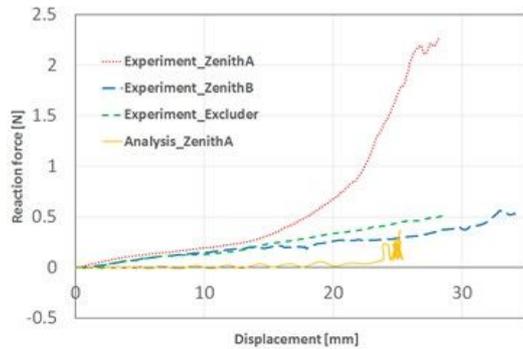


図 4.8 実験と解析の比較

図 4.8 より実験の ZenithA のみが 15mm あたりから反力が増加している。これはビデオ観察より、アクリル部分がステントを押しているためと考えられる。全てのステントグラフトは 90 度まで曲げるように設定しているので、ZenithA のみ 90 度曲げた時に、2N まで力がかかり、ZenithB や Excluder は 0.5N の力がかかっている。

撮影した動画を見ると、ZenithA はグラフトが曲がりきり、ステント部を押している事が分かる。ZenithB は ZenithA よりもグラフト部分が多く、90 度まで曲がってもグラフト部のみが屈曲していたと考えられる。Excluder の結果と ZenithB を比較すると同じような反力であった。したがって、Excluder と Zenith タイプのグラフト部と曲がる強さは似ていると考えられる。

#### 4.3) 血管内治療シミュレータの構築

腹部大動脈瘤におけるずりあがり再現するために、有限要素解析のためのモデル化を行った。腹部大動脈、腸骨動脈、ステントグラフト (Zenith) と解析に用いた有限解析モデルの対応関係を図 4.9 に示す。なお、計算の簡略化のため、左右に二分したハーフモデルを作成した。

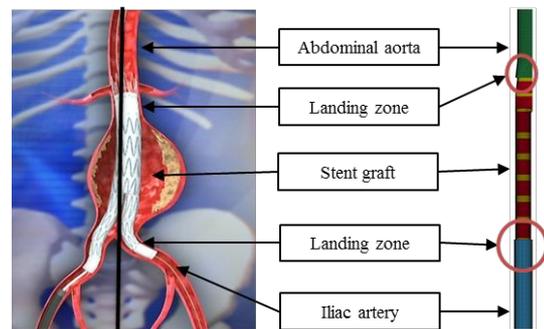


図 4.9 有限要素解析のためのモデル化

腹部大動脈は直径 20mm、厚さ 1.5mm、長さ 55mm、腸骨動脈は直径 12mm、厚さ 1mm、

長さ 70mm とした。ステントグラフトは腹部大動脈側の直径を 20mm、腸骨動脈側の直径を 12mm、腹部大動脈の固定部からステントグラフト分岐部までの長さを 40mm とし、分岐部から下端部までの長さを 120mm とした。ステントグラフトと腹部大動脈、腸骨動脈のランディングゾーンはそれぞれ 15mm、20mm とした。

血管等の各物質の物性は線形弾性体とした。腸骨動脈とステントグラフト間の静止摩擦係数、動摩擦係数はそれぞれ 0.45、0.36 とした。

解析に与えた境界条件を図 4.10 に示す。腸骨動脈の下端部に回転の強制変位を与えることで、ステントグラフトの屈曲の角度を再現した。また、血压拍動として腹部大動脈、ステントグラフト、腸骨動脈に対し内部から 70-140mmHg の拍動を 5 周期分与えた。

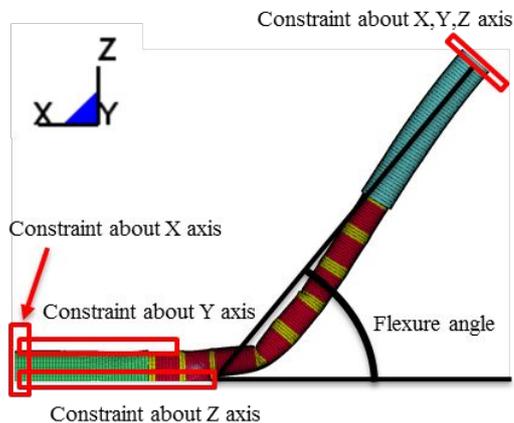


図 4.10 解析条件

ずり上がり量の評価のため、ステントグラフト下端部の節点と近傍の腸骨動脈の節点との 2 点間距離を計測した。強制変位後の 2 点間距離を基準とし、各拍動後の距離の変化を評価し、さらに屈曲角度とずり上がり量の関係を検証した。

拍動によるずり上がりの現象として、屈曲角 70° における 2 点間距離の拍動時の変化を例として、図 4.11 に示す。拍動ごとに 2 点間の距離は増加しており、このことから屈曲した血管形状においては血压の拍動によりステントグラフトのずり上がりが生じる可能性があるといえる。

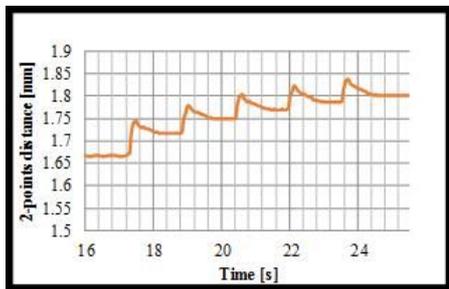


図 4.11 ずりあがり量

しかし、1 拍動ごとのずり上がり量に注目すると、拍動を重ねるごとにずり上がり量は小さくなっている。

次に 50° ~ 90° の各屈曲角度におけるステントグラフトのずり上がり量を図 4.12 に示す。60°、90° に例外が見られるものの全体的に屈曲角度が増加するにつれてずり上がり量が増加する傾向が得られた。このことから屈曲角度の大きい。

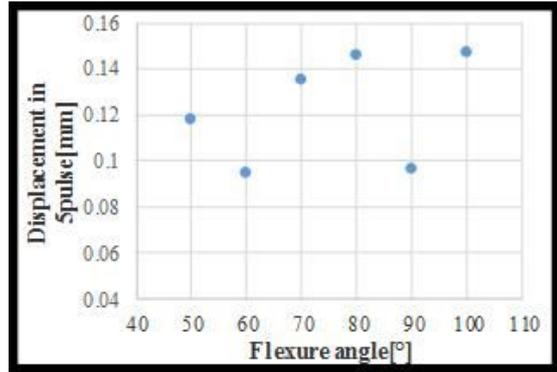


図 4.12 屈曲角度とテントグラフトのずり上がり量

## 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 9 件)

大島まり、血液循環系の流体力学、パリテイ、査読有 vol.31, No.01、2015、p.33-35

Takafumi Akai, Katsuyuki Hoshina, Sota Yamamoto, Hiroaki Takeuchi, Youkou Nemoto, Marie Ohshima, Kunihiro Shigematsu, Tetsuro Miyata, Haruo Yamauchi, Minoru Ono, Toshiaki Watanabe, Biomechanical Analysis of an Aortic Aneurysm Model and Its Clinical Application to Thoracic Aortic Aneurysms for Defining “Saccular” Aneurysms, 査読有, Vol.4, Journal of the American Heart, 2015, e001547

Masaharu Kobayashi, Katsuyuki Hoshina, Sota Yamamoto, Youkou Nemoto, Takafumi Akai, Kunihiro Shigematsu, Toshiaki Watanabe, Marie Ohshima, Development of an Image-Based Modeling System to Investigate Evolutional Geometric Changes of a Stent Graft in an Abdominal Aortic Aneurysm, Circulation Journal, vol. advpub, 査読有, vol.79, No.7, 2015, pp.1534-1541, doi: 10.1253/circj.CJ-15-0037

大島まり、予測医療のためのマルチスケール血流シミュレーション、査読有、循環制御、Vol.35, No.2、2014、pp.13-16

Oshima, M., Torii, R., Tokuda, S., Yamada, S., Koizumi, A., Patient-Specific Modeling and Multi-Scale Blood Simulation for

Computational Hemodynamic Study on the Human Cerebrovascular System, Current Pharmaceutical Biotechnology, 査読有, Vol. 13, No. 11, 2012, pp.2153-2165

Torii, R., Oshima, M., An integrated geometric modelling framework for patient-specific computational haemodynamic study on wide-ranged vascular network, Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering, 査読有, Vol.15, No.6, 2012, pp.615-625  
大島まり、血管障害における流体力学的アプローチの果たす役割 -in vivo シミュレーションを目指した試み-, Angiology Frontier, 査読有, Vol.11, No.3, 2012, pp. 1-5

大島まり、血管障害における流体力学的アプローチの果たす役割、Angiology Frontier, 査読有, Vol.11, No.2, 2012, pp.2-5

大島まり、ステントによる血流障害のレオロジー、International Review of Thrombosis, 査読有, 2012, Vol.7, No.1, pp.33-38

〔学会発表〕(計10件)

Masaharu Kobayashi, Atushi Harada, Hao Zhang, Shigeki Yamada, Masamichi Oishi, Marie Oshima, Development of an integrated 1D-0D simulation system for patient specific cerebral circulation, Interdisciplinary Cerebrovascular Symposium Intracranial Stent Meeting, 2015.11.13, Gold Coast, Australia

M. Oshima, M. Kobayashi, H. Zhang and S. Yamada, "Multi-domain blood flow simulation using multimodal image data", Turbulence, Heat and Mass Transfer, 2015, 9.17, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

山口影平、大島まり、山本創太、保科克行、江渡優紀、腹部大動脈ステントグラフトの分岐角度のずり上がりへの影響に関する研究、第27回バイオエンジニアリング講演会、2015.1.9、朱鷺メッセ新潟コンベンションセンター(新潟県・新潟市)  
保科克行、赤井隆文、根元洋光、大島まり、山本創太、山内治雄、小野稔、重松邦広、渡邊聡明、大動脈のシミュレーション研究における医工連携とその成果、第55回日本脈管学会総会、2014.10.30、倉敷市芸文館(岡山県・倉敷市)

保科克行、赤井隆文、竹内浩明、山本創太、大島まり、根元洋光、西山綾子、宮原拓也、保坂晃弘、岡本宏之、重松邦広、宮田哲郎、渡邊聡明、大動脈瘤の二次元構造解析による嚢状瘤の定義、会議名：第114回日本外科学会定期学術集会、2014.4.4、国立京都国際会館(京都府・京都市)

Oshima, M., Kobayashi, M., Numerical

Investigation of the Effects of the Cerebrovascular & Neck Circulations on multi-Scale Simulation, The 3rd International Conference on Computational & Mathematical Biomedical Engineering, (Invited Lecture), 2013.12.17, Kowloon, Hong Kong

Masaharu Kobayashi, Marie Oshima, "Development of an Image-based Modeling System to Investigate Evolution of the Morphological Changes of an Abdominal Aortic Aneurysm", APCOM & ISCM 2013 (5th Asia Pacific congress on computational mechanics & 4th international symposium on computational mechanics), 2013.12.11, Singapore

保科克行、佐土原寛幸、小林匡治、長谷川智也、赤井隆文、山本創太、大島まり、保坂晃弘、宮原拓也、岡本宏之、重松邦広、宮田哲郎、渡邊聡明、"嚢状"瘤とは何か、第113回日本外科学会定期学術集会、2013.4.12、福岡国際会議場(福岡県・福岡市)

Oshima, M., Image-based Modeling and Multi-scale Simulation for Cardiovascular Diseases, 1st. Spain-Japan Workshop on Computational Mechanics, (Invited Lecture), 2012.9.17, Barcelona, Spain

Oshima, M., Multiscale simulation of the blood-wall interactions with applications to cardiovascular diseases, 10th World Congress on Computational Mechanics (Invited Lecture), 2012.7.11, São Paulo, Brazil

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

〔その他〕

HPにて、最新の情報を発信

<http://www.oshimalab.iis.u-tokyo.ac.jp/japanese/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大島まり (OSHIMA Marie)  
東京大学・大学院情報学環・教授  
研究者番号：40242127

(2) 研究分担者

大石正道 (OISHI Masamichi)  
東京大学・生産技術研究所・技術専門職員  
研究者番号：70396901

保科克行 (HOSHINA Katsuyuki)  
東京大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：90571761

山本創太 (YAMAMOTO Sota)  
芝浦工業大学・工学部・准教授  
研究者番号：80293653