

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 9 月 30 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592150

研究課題名(和文) 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

研究課題名(英文) Development of a supporting technology for bypass surgery for complex intracranial aneurysms using a blood flow simulator

研究代表者

片岡 大治 (KATAOKA, HIROHARU)

独立行政法人国立循環器病研究センター・病院・医長

研究者番号：40359815

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は治療困難な脳動脈瘤に対するバイパス併用術後の血行動態を、術前の位相コントラストMRI(PC-MRI)による血流量測定と数値流体力学を用いて予測し、同術の治療成績の向上につなげる支援技術の開発を目的として行われた。まず、シリコンモデル及び健常者によりPC-MRIの撮像条件の最適化を行い、その条件でバイパス併用術を予定された脳動脈瘤患者の術前後の脳血管血流を測定した。その結果、手術により血管径や血流量はダイナミックに変化するが、3ヶ月程度で各血管の術前の剪断応力の値に戻るよう適応していくことを明らかにした。これによりバイパス術後の血行動態を決定する支配法則の一端が解明された。

研究成果の概要(英文)：This study aimed at the prediction of cerebral hemodynamics after revascularization surgery for complex intracranial aneurysms by using phase contrast magnetic resonance imaging (PC-MRI) and computational fluid dynamics (CFD), thus developing a treatment support tool leading to the improvement of operative outcomes. First, we optimized acquisition parameters of PC-MRI using a silicone model and normal volunteers, and then measured pre and post-operative blood flow in cerebral arteries of patients with an intracranial aneurysm undergoing a revascularization surgery using optimized parameters. Blood flow, vessel diameters and wall shear stress (WSS) dynamically changed immediately after surgery, and WSS tended to return to the preoperative value after three months. These results revealed one of the rules determining hemodynamics after revascularization surgery for complex intracranial aneurysms.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：脳動脈瘤 PC-MRI 数値流体解析 CFD バイパス術

### 1. 研究開始当初の背景

(1) くも膜下出血は最も予後不良な脳卒中であり、その主たる原因は脳動脈瘤の破裂である。脳動脈瘤の治療としてはクリッピング術やコILING術が通常選択されるが、大型脳動脈瘤や血栓化脳動脈瘤はこれらの方法で根治させることが困難であり、母血管を閉塞させて脳動脈瘤内への血流を途絶もしくは減少させるとともに、その遠位部の血流確保のためにバイパス術を併用するバイパス併用手術が行われる。この術式では、どこで母血管を閉塞させ、どこにどのようなバイパスを行うかという選択は外科医の経験と勘に依存せざるを得ないため、穿通枝梗塞などの術後合併症を生じたり、瘤の不完全な閉鎖や血流腔の増大など不完全な治療結果を招く可能性は軽視できない。<sup>1)</sup>それは、外科的に修正された血行動態の変化が動脈瘤内や穿通枝を含めた正常脳血管の脳血流動態に及ぼす影響を予測することが困難であることに起因している。この疾患の治療成績を向上させるためには、術前に取得された脳血管の形態および血管ごとの血流量から術後の血流分布を予測できる血流シミュレータの開発が必須である。

(2) 血管内の血流を非侵襲計測する方法として位相コントラスト MRI (Phase-contrast MRI, PC-MRI) や超音波ドップラーがあり、一方、CT や MRI から得られる血管形状を用いて血流をコンピュータにより数値解析する数値流体力学 (Computational Fluid Dynamics, CFD) が近年に注目されている。<sup>2)</sup> PC-MRI 等による血流計測では困難である詳細な血流分布 (せん断応力や圧力分布など) を得ることができるという点が CFD の最大の長所であるが、各血管に特有の血流量を境界条件として組み込むことが求められるという短所も存在する。そこで本研究では、術前に取得された脳血管の形態だけでなく、PC-MRI 等により得られる血流量を境界条件とすることで患者固有の血行動態をコンピュータ上に再現して、手術後の血流動態の変化をシミュレーションする支援技術の構築を目指した。

### 2. 研究の目的

(1) 本研究の最終目標は、大型脳動脈瘤・血栓化脳動脈瘤などに対するバイパス併用手術術前の PC-MRI から取得された血流データをもとに CFD を行い、術後の血流動態をシミュレートするシステムを確立させることである。

(2) そのためにまず、PC-MRI による脳血流測定のための撮像条件の最適化を行い、その測定精度と限界を明らかにする。次にその撮像条件で、同術の術前後の脳血管血流を測定し、術前の血流データから CFD を用いてシミュレーションした予想値と術後の血流データと

比較することにより、上記シミュレーションシステムの精度を検証する。術後の血流動態を決定する支配法則を明らかにして、シミュレーションシステムに組み込んで、さらにシミュレータとしての精度を高めていく。

### 3. 研究の方法

(1) シリコンモデルを用いた PC-MRI の撮像条件の最適化

内頸動脈を想定した内径 5mm の自作のシリコンモデルを組み込んだ流体回路を用いて (図 1)、PC-MRI の撮像条件が計測精度に与える影響を定量化した。流体回路に粘度・比重を血液に模した重量比 56% グリセリン水溶液を満たし、遠心ポンプを用いてさまざまな流量の定常流を与え、PC-MRI による計測値と比較した。MRI は GE 社製の 3Tesla MRI (AMEC NCVC-R1) を用いて撮像を行った。

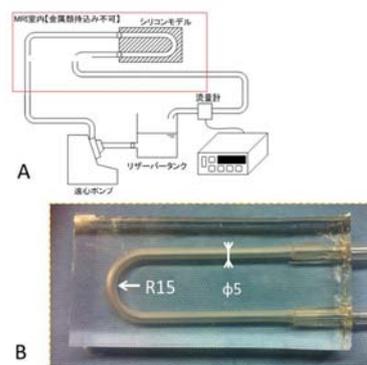


図 1. 流体回路(A)とシリコンモデル(B)

撮像条件としては、ピクセルサイズ、スライス厚、設定最大流速 (VENC)、バンド幅、加算回数 (NEX) を変えて、さまざまな条件による撮像誤差について検討を行い、ヒト頭蓋内血管の流量測定に最適な撮像条件を検討した。また、細動脈において内頸動脈モデルで最適化された撮像条件で同様の計測精度が得られるかを検証するために、1.5mm 及び 3mm のシリコンモデルでも同様の検討を行った。

(2) 健常ボランティアを用いた PC-MRI の撮像条件の最適化

(1) で得られた最適な撮像条件を用いて、健常人ボランティアの PC-MRI を撮像し、ヒト頭蓋内血管の流量測定のための撮像条件の最適化と測定限界について解析を行った。特に、内頸動脈のような径 5mm 程度の大血管と 3mm 以下の細動脈で同じ撮像条件が適用できるかを検討した。

(3) 脳動脈瘤バイパス併用術前後の頭蓋内血管内血流の測定

脳動脈瘤に対してバイパス併用手術を行う患者を対象として、術前に PC-MRI を用いて各脳血管の血流量を測定した。術後 2-4 週間、3 ヶ月、12 ヶ月の時点で、再度 PC-MRI

を施行し、術後どのように血管径、血流量、壁面剪断応力 (Wall shear stress; WSS) が変化していくかを解析し、バイパス術後における血流再分配がどのようなメカニズムによって支配されているかを検討した。

#### (4) 術前データに基づく術後の血行動態の予測

上記患者において、術前に DSA・CTA・MRA の DICOM データから取得した脳血管の形態情報と PC-MRI から取得された脳血流データから CFD を行い、術後の血行動態を予測して、術後 PC-MRI で計測された血行動態と比較を行った。

#### 4. 研究成果

(1) シリコンモデル組み込んだ流体回路を用いた *in vitro* 実験では、MRI の各撮像パラメーターを変えて、それが計測値に及ぼす影響について検討を行ったが、ピクセルサイズ 0.5mm、スライス厚 5mm、バンド幅 64kHz、VENC150cm/s、加算回数 4 回の条件で、計測値の 98%が真値に対して±5%以内であり、良好な再現性が確認され、内径 5mm 程度の頭蓋内血管の最適撮像条件は上記に決定した。また、曲線部では流量依存性に最大 35%の流量誤差を生じるが、曲線部であっても流路に対して垂直な断面で撮像を行うと±5%以内の平均誤差にとどまることが分かった。同様に、直線部で、流路に対して 15 度以上の傾いた断面で撮像を行うと誤差が大きく、正確な測定値を得るためには、垂直断面から 15 度以内の傾きの断面で撮像する必要があることが明らかになった。

次に、血管径 3mm や 1.5mm の細動脈を模したシリコンモデルで上記の条件で撮像を行うと、強度信号値低下により血管形状が不鮮明になるが、これはピクセルサイズやスライス厚を小さくして面内解像度を上げることにより解決できることが分かった。また、VENC150cm/s では、ノイズが大きく流速分布形状がはっきりしないが、50cm/s では等高線が同心円状の流速分布形状を確認することができた。以上の結果より、内径 1.5-3mm の細血管に対する最適撮像条件は、ピクセルサイズ 0.3mm、スライス厚 3mm、バンド幅 64kHz、VENC50cm/s、加算回数 4 回と決定した。

(2) (1) で求めた撮像条件で、健常者の内頸動脈、中大脳動脈 (M1 部、M2 部)、前大脳動脈 (A1 部、A2 部)、後交通動脈の血流量を PC-MRI にて計測を行い、*in vitro* 実験で決定された撮像条件が、*in vivo* でも適用できるかどうかを検討すると、ピクセルサイズ 0.5mm、スライス厚 5mm、バンド幅 64kHz、VENC150cm/s、加算回数 4 回の条件では、3mm 程度までの血管において、血管形状が境界鮮明な強度画像と同心円状の理想的な流速分布を示した。(図 2)

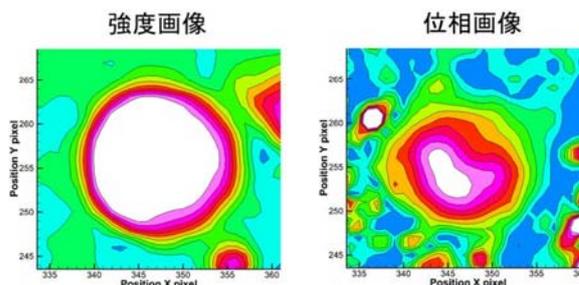


図 2. 理想的な強度画像と位相画像

3mm 以下の血管を同条件で撮像すると、*in vitro* 実験と同様に速度分布が粗となり同心円状の分布を示さなかった。一方、サイズ 0.3mm、スライス 3mm、バンド幅 64kHz、VENC50cm/s、加算回数 4 回の細動脈用の高解像度条件で撮像を行うと、すべての血管において、血管形状の境界が不鮮明な強度画像と、斑状の速度分布を示す位相画像が得られ、高解像度化による背景ノイズの上昇がその原因と考えられた。以上より、細動脈用の高解像度条件は、*in vivo* では適用できず、3mm 以下の小動脈の流量計測は困難であることが明らかになった。

また、頭蓋内内頸動脈に関しては、いかなる撮像条件でも三日月状の強度画像となり、これは隣接する副鼻腔の空気による磁化率アーチファクトが原因と考えられた。そこで、内頸動脈の撮像部位を頭蓋内 C7 部から頸部 C1 部まで変えて撮像を行うと、頸部 C1 部においてはこの影響が最小限となり、理想的な強度画像と位相画像が得られることが明らかとなった。

(3) (1) (2) で決定した撮像条件を用いて、脳動脈瘤に対するバイパス併用術を行った 12 症例に術前後の PC-MRI を撮像した。部位は内頸動脈 4 例、中大脳動脈 3 例、前大脳動脈 1 例、脳底動脈-上小脳動脈分岐部 2 例、脳底動脈 1 例、椎骨動脈 1 例で、低流量バイパスが 7 例、高流量バイパスが 5 例であった。また、手術によって脳動脈瘤に流入する血流を減少もしくは途絶させ、その遠位部にバイパスを行う flow reduction type が 6 例、手術で動脈瘤近位部の母血管を閉塞させるため術後に血流方向の反転がみられる flow reversal type 6 例に分類した。症例 1 は、Flow reduction type の代表例で、左脳底動脈-上小脳動脈分岐部の血栓化動脈瘤に対して、左上小脳動脈及び後側頭動脈を閉塞させ、同血管に対して浅側頭動脈を用いた低流量バイパスを行った症例である。(図 3) 術前 123.6ml/min であった脳手動脈の流量が、術後 1 ヶ月で 107.8ml/min、術後 3 ヶ月で 80.1ml/min と低下していき、右後大脳動脈の流量は術前の 21.9ml/min から術後 1 ヶ月では 49.3ml/min と一時的に増加したが、術後 3 ヶ月では 27.2ml/min と術前の値に近づいた。術後 1 から 3 ヶ月にかけて動脈瘤内の血栓化

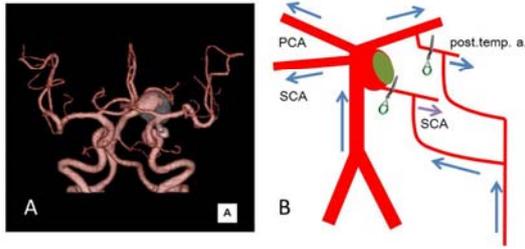


図 3. 症例 1 の 3D-CTA (A) 及び手術計画 (B)

が進行し、瘤内血流腔は縮小した。この間の動脈瘤近傍の各血管における血管径、血流量、WSS の変化を図 4 に示す。各血管の血管径と血流量は術後 1 から 3 ヶ月にかけてさまざまに変化するが、WSS は術後 1 ヶ月後の時点ですべての血管において増加し、3 ヶ月後には術前の WSS の値に戻るような変化を示した。

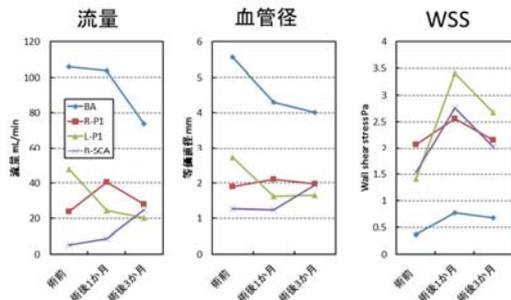


図 4. 症例 1 における各パラメーターの変化

症例 2 は、flow reversal type の代表例であり、左内頸動脈傍鞍部の解離性動脈瘤に対して動脈瘤の trapping と外頸動脈から中大脳動脈にかけて橈骨動脈グラフトを用いた高流量バイパスを行った。(図 5)

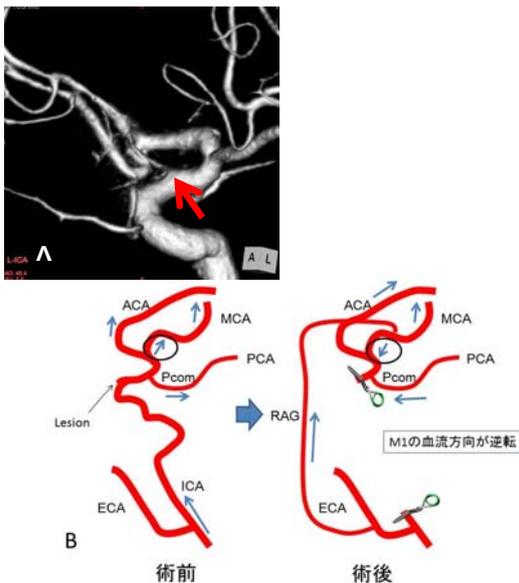


図 5. 症例 2 の 3D-DSA (A) 及び手術計画 (B)

術後 1 ヶ月後では 78.4ml/min であった橈骨動脈グラフトの血流は、3 ヶ月後に 141.6ml/min と約 2 倍に増加していた。また、術後 1

ヶ月の時点では、中大脳動脈水平部の血流は順行性で 28.1ml/min であったが、3 ヶ月後には血流方向が逆転し、逆行性に 42.9ml/min となっており、術後 1-3 ヶ月の間に血流動態がダイナミックに変化していることが明らかになった。各血管の血管径や血流量は症例 1 と同様に術後 1 ヶ月の時点ではさまざまに変化した。一方 WSS は 1 ヶ月後では上昇する血管と下降する血管があるが、術後 3 ヶ月後には、術前の WSS の値の戻るように適応してることが分かった。12 ヶ月後の WSS は、3 ヶ月後と著変なく、上記のような適応が術後 3 ヶ月程度で完遂することが示唆された。(図 6)

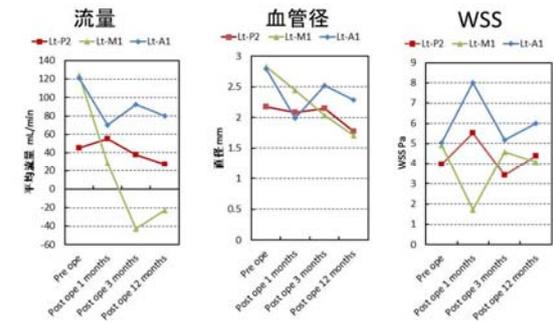


図 6. 症例 2 における各パラメーターの変化

図 7 は、術前の WSS を 1 としたときの、各血管における術後の WSS の相対値を plot したものである。Flow reduction type では、ほとんどすべての血管で術直後に WSS が上昇し、3 ヶ月後に術前値に戻る変化を示すのに対して、Flow reversal type では、術直後は WSS が下がる血管も上がる血管も存在して、やはり 3 ヶ月には術前値に戻るような変化をする傾向があることが分かった。

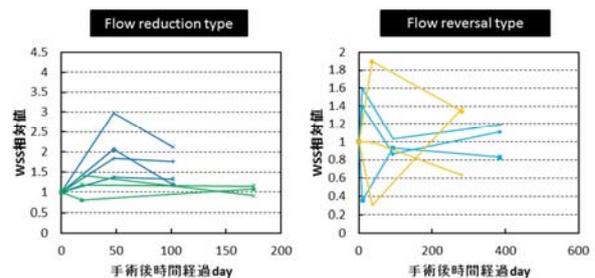


図 7. 術後の WSS の経時的変化

以上の結果より、脳動脈瘤に対するバイパス併用術後では、動脈瘤周囲の血管の流量がダイナミックに変化し、血管径もそれに合わせて変化しようとするが、急性期には血流量の変化に応じた変化が適切に起こらないため、WSS が変動し、3 ヶ月の期間を経て術前の WSS に戻るような適応が徐々に生じるものと考えられた。また、Flow reduction type と Flow reversal type では、異なるタイプの変化が生じることが示唆された。

(4) 最後に術前の PC-MRI から取得した流量

波形を入口境界条件として CFD を行うことを試みたが、計算が途中で破綻してしまい、シミュレーションすることができなかった。原因としては、PC-MRI の流量波形が不連続であること、PC-MRI の流量が質量保存則を満たしていないことなど、PC-MRI の精度の問題が大きく、これらは今後改善すべき課題である。また、バイパス術前後で、それぞれの血管の末梢血管抵抗は変化しないという仮定で、計算を行ったが、実際には脳の皮質動脈は脳表で吻合しており、バイパス術後で末梢血管抵抗は変化しているものと思われる。この問題を解決するためには、組織脳血流の要素を解析に取り入れて、脳の各部位の血液需要に応じた血流再分配機構を再現できる広域脳血流シミュレータの開発が必要であると考えられた。

#### 〔引用文献〕

- 1) Darsaut TE, Darsaut NM, Chang SD, Silverberg GD, Shuer LM, Tian L, Dodd RL, Do HM, Marks MP, Steinberg GK. Predictors of clinical and angiographic outcome after surgical or endovascular therapy of very large and giant intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 68:903-15, 2011.
- 2) Cebal JR, Castro MA, Burgess JE, Pergolizzi RS, Sheridan MJ, Putman CM. Characterization of cerebral aneurysms for assessing risk of rupture by using patient-specific computational hemodynamics models. *AJNR Am J Neuroradiol*. 26:2550-9, 2005.

#### 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 10 件)

- ① Kataoka H. Molecular mechanisms of the formation and progression of intracranial aneurysms. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 55:214-29, 2015. 査読有. 10.2176/nmc.ra.2014-0337.
- ② 高村兼司、八木高伸、片岡大治(4/10)、中村匡徳(9/10)、梅津光生(10/10)ら。脳血管バイパス術前後の血行動態の適応に関する検討. 第27回バイオエンジニアリング講演会, 14: 325-326, 2015. 査読有.

#### 〔学会発表〕 (計 17 件)

- ① 片岡大治、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44回日本脳卒中の外科学会総会.2015.3.26 広島県広島市.
- ② 片岡大治、PC-MRI を用いた flow alteration treatment 術前・術後の血行動態の評価. 第26回日本脳循環代謝学会

総会. 2014.11.21 岡山県岡山市.

- ③ 片岡大治、PC-MRI を用いた flow alteration treatment 術前・術後の血行動態の評価. 第43回日本脳卒中の外科学会総会. 2014.3.13 大阪府大阪市.

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称: 血管手術後の血流分配を予測する方法及び予測プログラム

発明者: 中村匡徳

権利者: 埼玉大学

種類: 特許

番号: 特願 2013-170839

出願年月日: 2013 年 8 月 20 日

内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

片岡 大治 (KATAOKA, Hiroharu)

独立行政法人国立循環器病研究センター・病院・医長

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・講師

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

研究者番号: 2 0 4 4 8 0 4 6

斉藤こずえ (SAITO, Kozue)

独立行政法人国立循環器病研究センター・病院・医師

研究者番号: 8 0 3 9 8 4 2 9

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

飯原 弘二 (IIHARA, Koji)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号: 9 0 2 7 0 7 2 7