

令和 3 年 6 月 27 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08961

研究課題名（和文）未破裂脳動脈瘤の増大に決定的な役割を果たす血行力学的因子の解明

研究課題名（英文）Hemodynamic predictors for the growth of unruptured intracranial aneurysms

研究代表者

杉山 慎一郎（Sugiyama, Shinichiro）

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：30623152

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、数値流体力学（computational fluid dynamics: CFD）を用いて未破裂脳動脈瘤の血流を解析し、脳動脈瘤の増大・変形に決定的な役割を果たしている「血行力学的因子」を特定することであった。研究の結果、流入血流量と動脈瘤増大との正の相関関係が示された。具体的には、流入血流による局所的な圧力上昇が脳動脈瘤の増大に関与していた。その逆に、脳動脈瘤内の血液滞留時間延長は、脳動脈瘤壁の石灰化、すなわち、動脈硬化性変化と相関していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳動脈瘤の有病率は約5%と高く、ありふれた疾病であるにも関わらず、その病態に関しては不明な点が多い。本邦においては、MRI装置の普及により、未破裂脳動脈瘤の発見数が増加の一途を辿っている。脳動脈瘤が破裂すれば、クモ膜下出血という重篤な病態を引き起こす。しかし、脳動脈瘤のうち破裂に至るものは極めて少数である。ここに、個々の症例について破裂リスクを評価し、リスクの高いものに予防的外科治療を行いたいという未解決のニーズがあった。本研究により、脳動脈瘤の増大に関与する血行力学的因子が明らかになったことで、治療介入すべき危険な動脈瘤を、より正確に識別することが可能になった。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to clarify the hemodynamic factors that promotes the growth of unruptured intracranial aneurysms by computational fluid dynamics (CFD) analysis. The results of this study suggested the positive relationship between blood inflow rate and aneurysmal growth. The local elevation of pressure by blood inflow promoted the growth of aneurysms. Conversely, the prolongation of blood residence time coincided with the calcification associated with the atherosclerotic changes on aneurysmal wall.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：脳動脈瘤 数値流体力学 シミュレーション

1. 研究開始当初の背景

(1) 脳動脈瘤の有病率は約 5%と高く、ありふれた疾病であるにも関わらず、その病態に関しては、いまだに不明な点が多い。本邦においては、MRI 装置の普及により、無症候性の動脈瘤、すなわち、未破裂脳動脈瘤の発見数が増加の一途を辿っている。脳動脈瘤が破裂すれば、クモ膜下出血という重篤な病態を引き起こす。クモ膜下出血は、老若男女を問わず発症し、現代医学をもってしても、その致死率は約 30%に達する。また、死亡を免れたとしても、後遺症による社会的生産性の低下が問題となる。しかし、脳動脈瘤のうち破裂に至るものは極めて少数である。ここに、脳動脈瘤について個々の破裂リスクを評価し、リスクの高いものに予防的的外科治療を行いたいという未解決のニーズがあった。

(2) 大規模な前向き観察研究 (UCAS Japan : 文献) の結果、脳動脈瘤の発生部位・大きさ・不整な形状という 3 つの危険因子と、それらに基づく統計学的な年次破裂率が明らかになった。しかし、そのような統計学的データは、脳動脈瘤診療に十分とはいえず、実際、脳動脈瘤破裂への不安から、過剰な予防的治療が行われているのが現状である。経過観察をする場合であっても、脳動脈瘤破裂への不安に起因する Quality of Life の低下が問題になる。さらに、UCAS Japan の副次的解析結果から、患者年齢の関与が明らかにされた。高齢者においては、脳動脈瘤の破裂危険性が高まるとの報告である。本格的な高齢化社会を迎えている本邦においては、健康寿命の延伸のため、破裂危険性の高い脳動脈瘤への治療介入時期を逸してはならない。そこで、どうすれば個々の脳動脈瘤について、その破裂リスクを正確に評価し、適切な時期における治療介入を判断することができるのか、それを可能にする新しい方法論の提案が望まれていた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、数値流体力学 (computational fluid dynamics: CFD) を用いて未破裂脳動脈瘤の血流を解析し、脳動脈瘤の増大・変形に決定的な役割を果たしている「血行力学的因子」を特定することである。血行動態から未破裂脳動脈瘤の増大・変形を説明できれば、最終的な破裂あるいは安定化を含む脳動脈瘤固有の自然歴予測へと大きく前進したことになる。もちろん、未破裂脳動脈瘤の増大を予測できれば、臨床へと直結する大きな成果でもある。

3. 研究の方法

(1) 本研究の開始までに本研究グループが構成した 600 症例超のデータベースを用いた。3 次元脳血管撮影データに基づく幾何学的情報および位相差 magnetic resonance (MR) 測定に基づく親動脈血流量を、CFD 解析への入力情報として用いた。血管形状のセグメンテーションにおいて、オープンソース・ソフトウェア (vascular modeling tool kit; vmtk.org.) を用いた。商用の有限体積法ソルバーを用い、親動脈平均血流量を流入境界条件とする定常計算を行った。得られた解析結果に基づき、未破裂脳動脈瘤の成長に関与する血行力学的因子、および安定化に関与する血行力学的因子を検討した。

(2) 成長に関与する血行力学的因子として、血液流入量および血流が動脈瘤壁に及ぼす「圧力」の 2 つに着目した。前処理において、脳動脈瘤ネック面を定義しておき、後処理において、同平面を通過して動脈瘤内へと入る血流量を血液流入量とした。また、後処理において、圧力係数 (pressure coefficient) を算出し (文献) 図 1 のごとく、流路の形状に依存した圧力分布の特徴を検討した。

脳動脈瘤の成長様式は、大きく 3 つ存在する。一つ目は、動脈瘤全体が膨張する場合であり、脳動脈瘤体積の増加として定量化できる。二つ目は、動脈瘤の一部が大きく突出し、「ブレイブ (bleb)」を形成する場合であるが、本研究では微分幾何学的手法 (とくに、ガウス曲率) を用いて定量化した。三つ目は、動脈瘤の一部に血豆用の小突起を形成する場合であり、このような、いわゆる「ブリストア (blister)」形成を、平面曲率の変化によって可視化した。

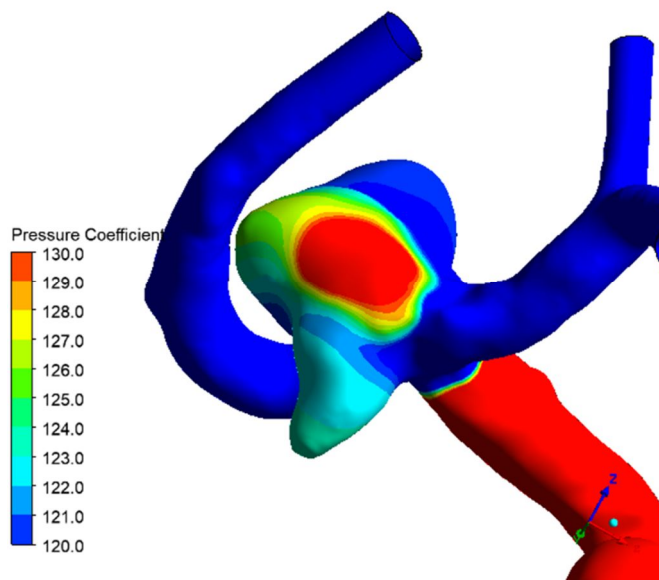


図1 不整形の動脈瘤における圧力係数コンター図

(3) 安定化に關与する血行力学的因子として、「血液滞留時間」に着目した(文献)。CFD 解析において得られた速度場から血液滞留時間を算出し、脳動脈瘤の安定化に寄与していると考えられる動脈硬化性変化との相関を検討した。脳動脈瘤壁の動脈硬化性変化は、3次元脳血管撮影データにおいて石灰化を同定することによって診断した。

4. 研究成果

(1) 脳動脈瘤の体積増加率は、流入血流量と正の相関関係にあった。

(2) 脳動脈瘤の成長は、圧力係数の高い部分に生じることが明らかとなった。また、圧力係数の上昇は、流入血流に起因していた。

図2に、複数の bleb を有する不整形の動脈瘤に関する解析結果を示す。流線によって可視化された流入血流が、動脈瘤壁へと衝突することで淀み点を形成し、同部位の圧力係数の上昇をきたしている。さらには、血流との位置関係から、各々の bleb の圧力係数の大きさが決定されることが分かる。

(3) 脳動脈瘤の形状情報を可視化する手法として、曲率を用いた手法を提案した。図3にガウス曲率による脳動脈瘤の可視化例を示す。動脈瘤の bleb あるいは blister が明瞭に識別可能となっていることが分かる。さらに、重要な点は、本手法により、動脈瘤形状の定量的評価が可能となったことである。

(4) 脳動脈瘤の動脈硬化性変化(石灰化)は、血液滞留時間が延長した位置に生じていた。図4に、代表症例を示す。

血液滞留時間の延長部位をオレンジ色に可視化し(左図)、一方で、3次元脳血管撮影データから同定した石灰化病変を黄色で表示した(右図)。また、血液滞留時間の延長は、親動脈血流量と動脈瘤体積に依存していた。

(5) 以上の結果、脳動脈瘤の成長に血流が果たしている役割の大半が解明できたものと考えられる。最も決定的な役割を果たしているパラメータの一つが、親動脈血流量であった。

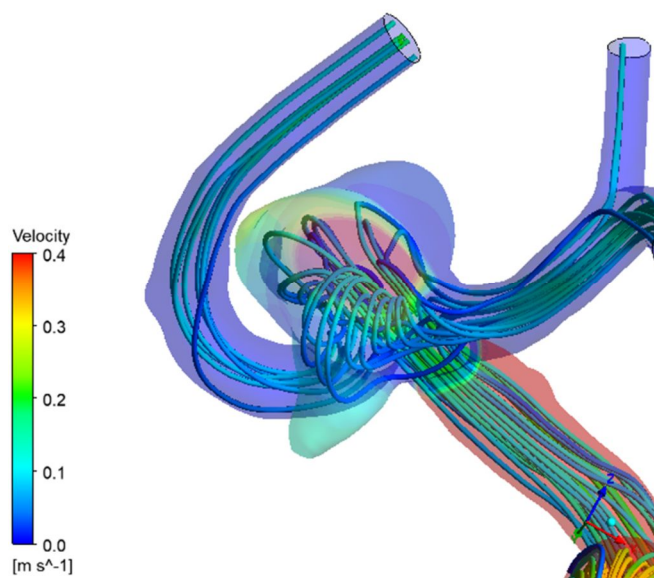


図2 流線による瘤内血行動態の可視化

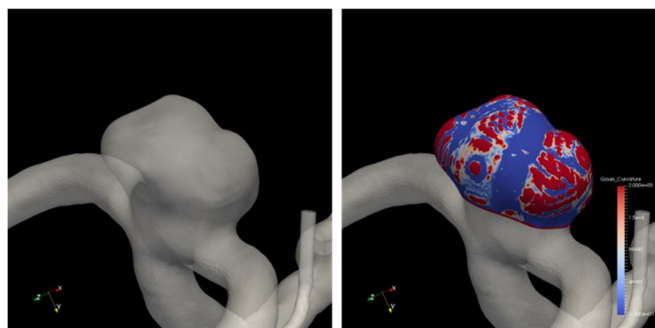


図3 ガウス曲率による脳動脈瘤の可視化

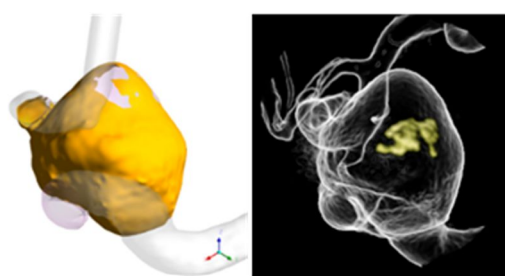


図4 血液滞留時間と石灰化

<引用文献>

The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. UCAS Japan Investigators, Morita A, Kirino T, Hashi K, Aoki N, Fukuhara S, Hashimoto N, Nakayama T, Sakai M, Teramoto A, Tominari S, Yoshimoto T. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2474-2482. doi: 10.1056/NEJMoa1113260.

Determining the Presence of Thin-Walled Regions at High-Pressure Areas in Unruptured Cerebral Aneurysms by Using Computational Fluid Dynamics. Suzuki T, Takao H, Suzuki T, Kambayashi Y, Watanabe M, Sakamoto H, Kan I, Nishimura K, Kaku S, Ishibashi T, Ikeuchi S, Yamamoto M, Fujii Y, Murayama Y. *Neurosurgery.* 2016;79(4):589-95. doi: 10.1227/NEU.0000000000001232.

Computational Hemodynamic Analysis for the Diagnosis of Atherosclerotic Changes in Intracranial Aneurysms: A Proof-of-Concept Study Using 3 Cases Harboring Atherosclerotic and Nonatherosclerotic Aneurysms Simultaneously. Sugiyama SI, Endo H, Niizuma K, Endo T, Funamoto K, Ohta M, Tominaga T. *Comput Math Methods Med.* 2016;2016:2386031. doi: 10.1155/2016/2386031.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 杉山慎一郎 新妻邦泰 富永悌二
2. 発表標題 Computational hemodynamic analysis: towards clinical application in neuro-endovascular therapy
3. 学会等名 第35回日本脳神経血管内治療学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉山慎一郎 新妻邦泰 富永悌二 ほか
2. 発表標題 コンピュータを用いた脳動脈瘤の可視化と定量化
3. 学会等名 一般社団法人日本脳神経外科学会 第77回学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉山慎一郎 新妻邦泰 富永悌二 ほか
2. 発表標題 フローダイバージョン治療後の脳動脈瘤吸収遅延
3. 学会等名 一般社団法人日本脳神経外科学会 第79回学術総会
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
研究分担者	新妻 邦泰 (Niizuma Kuniyasu) (10643330)	東北大学・医工学研究科・教授 (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------