

令和 3 年 4 月 30 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K18367

研究課題名（和文）脳血管内治療用デバイスの構造力学モデリングによる治療戦略の患者別決定支援

研究課題名（英文）Computational structural modeling of endovascular devices for cerebral diseases

研究代表者

大谷 智仁（Otani, Tomohiro）

大阪大学・基礎工学研究科・講師

研究者番号：40778990

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000 円

研究成果の概要（和文）：脳動脈瘤塞栓用コイルや編み込みステントなど、金属製ワイヤで構成される脳血管疾患の血管内治療用デバイスについて、構造力学的観点からこれらの力学挙動を表現する計算力学シミュレータを構築した。ワイヤの大たわみや接触および摩擦を考慮し、カテーテルを通じてこれらのデバイスを血管内へ留置する際の力学挙動を数値計算により解いた。計算結果から、瘤内への留置過程におけるコイルの座屈挙動がコイルの瘤内分布に与える影響や、ワイヤ内部に蓄積される曲げおよびねじりの弾性エネルギーの観点から、編み込みステントの展開不良メカニズムを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で構築した血管内治療用デバイスの計算力学シミュレータにより、臨床において経験的に理解されてきたデバイスの力学挙動について、構造力学的観点に基づく解釈が可能となった。各デバイスを構成するワイヤの大たわみや摩擦接触を含む複雑な力学挙動を数値計算により精緻に解くことで、本研究で対象とした脳動脈瘤治療用コイルおよび編み込みステントについて、血管への留置過程における力学挙動および展開不良のメカニズムを明らかにした。本研究で構築した計算力学シミュレータにより、種々の血管内治療用デバイスにおける臨床問題の解明や、新規デバイスの開発への貢献が期待される。

研究成果の概要（英文）：This study developed a computational structural simulator to express mechanical behaviors of the endovascular devices consisted of metallic wires such as coils and braided stents for cerebral aneurysms. The mechanical behavior of these devices during deployment through a catheter was represented with considering large deflection of wires and frictional contacts at multiple locations. Obtained results successfully demonstrated that the effects of buckling deformation on resultant coil distributions and the underlying mechanism of the insufficient braided-stent expansion in terms of mechanical energy balances between bending and torsional energies stored in wires.

研究分野：計算バイオメカニクス

キーワード：血管内治療用デバイス 梁要素 共回転系定式化 摩擦接触 脳動脈瘤

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

脳動脈瘤は全人口の 5-8% が罹患する脳血管疾患であり、破裂によりクモ膜下出血を生じ、重篤な事態を招来する。カテーテルを用いた脳動脈瘤への血管内治療は、瘤破裂を防ぐ手段として、その低侵襲性と簡便性から世界的に急速に普及した。形状記憶合金製のワイヤを加工したコイルを瘤内へ留置するコイル塞栓術や、ワイヤを網目状の筒形状にしたステントを瘤の母血管へ展開するステント留置術が提案されており、いずれも瘤内の血流を滞留・血栓化させ、瘤へ流入する血流を遮断することで瘤破裂を予防する。治療効果の維持にはコイルの充填率や分布の均一性、ステントの展開後形状や網目構造の孔径、密度が大きく影響することが知られている。適切な治療効果を発揮するため様々なサイズや物性を持つコイルやステントが考案されているが、患者ごとに適切なデバイス(種類・サイズ)や留置条件を術前に予測する手段がなく、デバイスおよび留置手順の決定は医師の経験と技量に大きく依存する。最適な治療戦略の策定にむけ、十分な治療効果を発揮する最適な治療用デバイス選択および適切な留置条件の術前推定システムが強く望まれる。

脳動脈瘤に対する治療用デバイスを用いた適切な治療戦略の決定にあたり、各デバイスが病変部への留置後にとりうる分布形状や留置条件の影響の把握が必須である。これが現状で未解決である要因として、デバイスの力学的な構造特性を定量的に評価する指針が無く、基本的な力学挙動のパターンを予測する術が無いことが挙げられる。治療用デバイスは金属製のワイヤを組み合わせて構築されることが多く、デバイスの構造特性の把握には、各ワイヤの有限変形を考慮した力学挙動の表現および、ワイヤ間や血管壁との複数個所の摩擦接触の考慮が必須となる。

### 2. 研究の目的

脳動脈瘤治療用デバイス(コイル・ステント)を形状記憶合金製ワイヤで構成される機械構造物として捉え、構造力学の知見に基づいてデバイスの計算力学モデルを構築し、その力学的構造特性を明らかにする。本研究では、脳動脈瘤塞栓用コイルと、金属製のワイヤが編み込まれて構成される編み込みステント(braided stent)を主たる研究対象とする。塞栓用コイルは瘤内部に空間的に均一に分布するよう留置されることが望ましいが、瘤内への留置過程において複雑な力学挙動をとるため、臨床では医師の試行錯誤が必須となる。また、編み込みステントについて、屈曲血管への展開の際、ステントの展開不良が生じ、ステント形状が扁平化する flattening 現象が報告されているが、そのメカニズムは明らかでない。これらのデバイスの計算力学シミュレータを構築し、臨床にて問題となる複雑な力学挙動の解明を試みた。

### 3. 研究の方法

治療用デバイスの挙動の表現にあたり、デバイスを構成するワイヤを Kirchhoff's rod theory に基づきモデル化し、ワイヤの弾性抵抗として長軸方向に対する引張圧縮、曲げ、ねじりの 3 つの弾性エネルギーを定義した。ワイヤを 2 節点で構成される梁要素で有限要素分割し、Battini and Pacoste (2002) の共回転系梁要素の定式化を用いて梁要素の内力を求めた。本定式化では、梁要素の各要素に独立な座標系(要素座標系)を定義し、まず要素座標系において微小変形・微小ひずみの仮定のもとで定義される内力を求め、次に要素座標系の回転を考慮して、要素座標系から全体座標系へ内力を座標変換する。これにより幾何学的非線形性を伴うワイヤの大変形を効率的に扱うことが可能となる。ワイヤと血管壁、もしくはワイヤ間の接触力について、法線方向の接触力はペナルティ法を用いて設定し、接線方向の接触力は slip-stick を考慮した一般化 Coulomb 則に従う摩擦力を与えた。以上の内力と接触力をワイヤの運動方程式に与え、逐次的に解くことで、大変形および摩擦接触を考慮してワイヤの力学挙動を表現した。対象とする血管内治療用デバイスとして、脳動脈瘤塞栓用コイルと、複数のワイヤを編み込むことで構成される編み込みステント(braided stent)について、下記の計算例を実施した。

#### (1) 脳動脈瘤へのコイル留置時の力学挙動評価

脳動脈瘤に対するコイル塞栓を考え、脳動脈瘤を想定した球(径 6 mm)に対するコイル(全長 250 mm)の挿入シミュレーションを実施した。実際のコイルの物性を前述のワイヤの計算力学モデルに設定することでコイルの力学挙動を表現した。コイルの無負荷時形状は直線状と簡略化し、直線状のカテーテルの先端を瘤内部に設定し、コイル末端に強制変位を与え、カテーテルを通じてコイルを瘤内へと留置した。

#### (2) 編み込みステントの展開不良メカニズムの検討

ステント形状の表現にあたり、径 0.04 mm の円形断面を持つ 24 本のワイヤを編み込んだ筒状構造を構築した。ステントの初期形状は径 5 mm、全長 22.7 mm とし、ワイヤ材料として Co-Cr 合金(ヤング率 225 GPa、剛性率 95 GPa)を想定した。

ステントの留置シミュレーションにあたり、径 4 mm の屈曲血管内へのステント留置を考え、カテーテル径を 0.7 mm と設定した。まず、ステントを直線状のカテーテル内に設置し、留置する屈曲血管の曲率と一致するまでカテーテルを準静的に屈曲させた。その後、屈曲血管の中心軸にカテーテルの中心軸を固定し、カテーテルを血管の下流側から上流側に沿って段階的に後退させ、屈曲血管内にステントを留置した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 瘤内への留置過程におけるコイルの力学挙動評価

コイル挿入の初期段階において、コイルは瘤壁面に沿って規則的かつ二次元的なループ構造をとるが、接触時における摩擦係数の違いにより、コイルの最終的な分布形状は異なった(図1)。摩擦係数が低い場合、瘤内のコイル分布は規則的なループ構造を維持するが、摩擦係数が高い場合には挿入過程でコイル分布は不規則な構造へと遷移した。ここで摩擦係数が高くなるにつれ、コイル分布は挿入過程のより早い段階で不規則な構造となった。

コイル分布の摩擦係数への依存性について考察するため、挿入過程においてコイル末端に生じる反力を調べた(図2)。コイル挿入の初期段階において、コイル末端に負荷される反力は単調に増加し、急に減少したのち(図2(a)-(d))、再び増加に転じた。このときの瘤内におけるコイル形状を確認すると、カテーテルから解放された直後のコイルの軸方向に対する座屈が観察された。この原因として、瘤内に配置されたコイルと瘤壁面との摩擦抵抗に対するコイルの降伏が考えられる。また、コイルの座屈後構造は摩擦係数に応じて2つのパターンが見られた。摩擦係数が低い場合、瘤内に留置されたコイル全体が瘤表面に沿って滑り、その規則的な構造を維持した。一方、摩擦係数が高い場合には、瘤内に留置されたコイル全体の滑り運動は生じず、カテーテルから解放された直後のコイルに大きなたわみが発生し、これが瘤内のコイルと干渉することで、規則的なコイル構造を崩壊させ、不規則な構造を形成し始めた。これらの結果は、摩擦抵抗によるコイルの軸方向座屈および座屈後のコイルの挙動が、瘤内におけるコイルの分布形状の傾向を大きく変化させる要因であることを示唆する。以上より、構築した計算力学モデルおよび得られた結果は、コイルが瘤内で取りうる分布形状について、力学的見地からの理解への糸口となり得る。

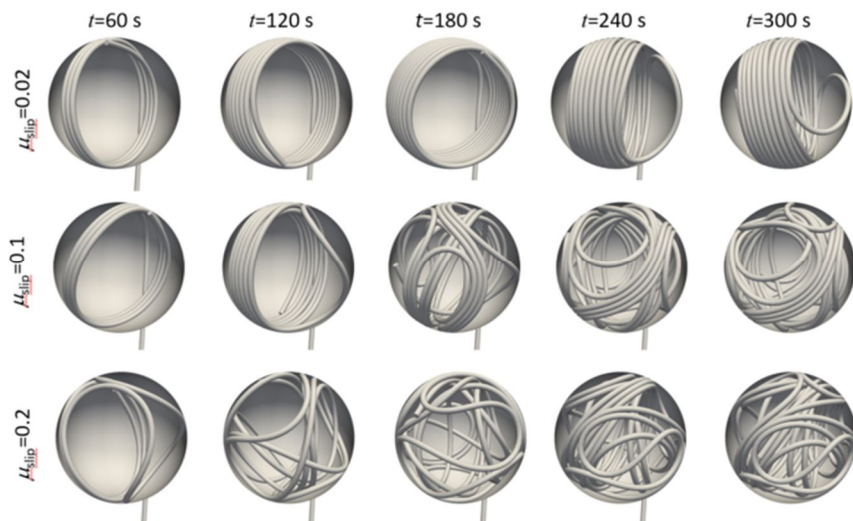


図1 コイル挿入過程のスナップショット。接触時の摩擦係数は上段から下段に向けて0.02, 0.1, 0.2と設定した(Otani et al., 2020)。

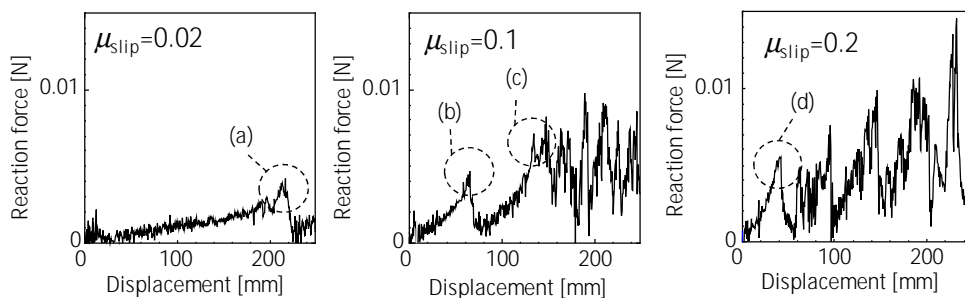


図2 脳動脈瘤への挿入過程においてコイル末端に負荷される反力と変位の関係(Otani et al., 2020)。

(2) 編み込みステントの展開不良メカニズムの検討

計算例として、曲率  $0.05 \text{ mm}^{-1}$  (Case A) と  $0.094 \text{ mm}^{-1}$  (Case B) の 2 種類の屈曲血管内へのステント留置シミュレーションを実施した。留置前後のステント形状を図 3 に示す。Case A において、ステントは血管全体を沿うように完全に展開したが、Case B では上流側のステント末端部の断面に flattening 現象が見られた。

力学的観点からステントの展開後形状の違いを考察するため、ステントに蓄積される弾性エネルギー(曲げ・ねじりエネルギー)について、血管中心軸に沿う曲線座標系における空間分布を調べた(図 4)。Case A について、留置前ではステント全体に曲げエネルギーが蓄積されており、留置後にはほぼ解放された。一方で、Case B では、留置前ではステント全体に曲げエネルギーが蓄積されると同時に、屈曲中心部において相対的に高いねじりエネルギーの蓄積が見られた。留置後においても、ねじりエネルギーは屈曲中心部に留置前と同程度の値で蓄積されたまま解放されず、曲げエネルギーの解放も限定的となった。これらの結果は、屈曲中心部にステントに蓄積されるねじりエネルギーが曲げエネルギーの解放を阻害し、ステントの展開を阻害する Flattening 現象を導く可能性を示唆する。

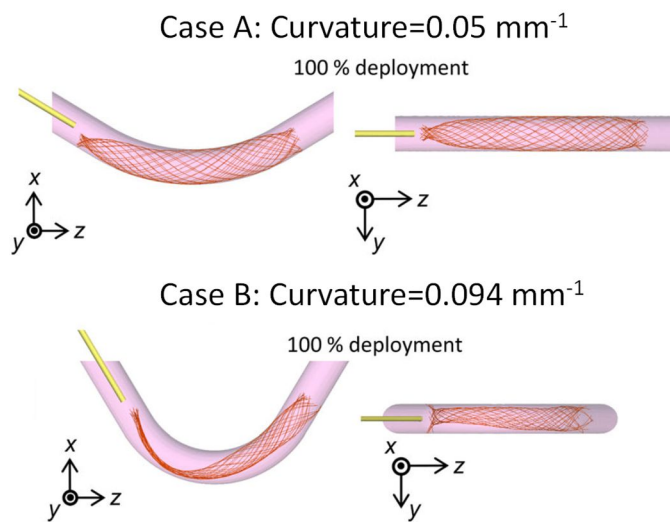


図 3 曲率の異なる 2 ケースの屈曲血管内へのステント留置シミュレーション結果 (Case A, Case B), Shiozaki et al.(2020)より一部改変。

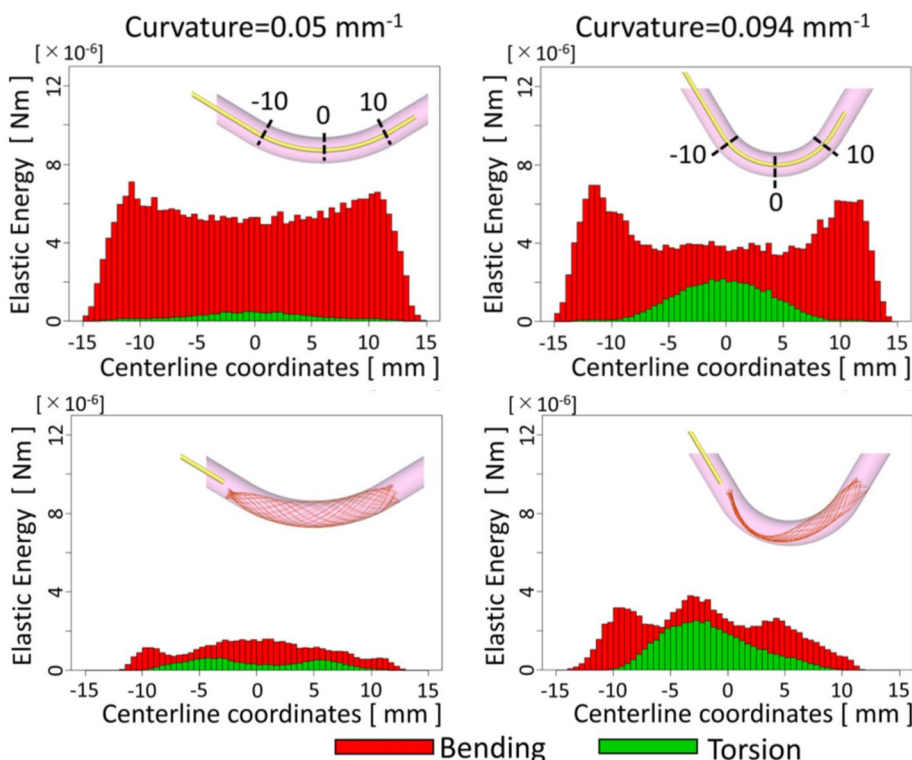


図 4 ステントに蓄積された弾性エネルギー(曲げ・ねじりエネルギー)について、血管中心軸上(図 3)の空間分布, Shiozaki et al.(2020)より一部改変。

上述した数値計算の結果から、編み込みステントの展開不良には、カテーテルから展開する以前にステントに蓄積される弾性エネルギーが大きく寄与すると考えられる。そこで、編み込みステントを設置したカテーテルを、屈曲血管を模した容器に入れ、カテーテル内部の編み込みステント形状のマイクロCT計測を行った。結果から、カテーテルを設置した模擬血管形状の曲率を増加させることで、カテーテル内部のステント中心部が平坦化し、カテーテル内ですでに flattening が生じることを明らかにした（図 5）。この発見は数値計算の結果とも整合し、ステントの展開不良に対して、カテーテル内部のステントの力学状態の影響を簡易的な実験からも裏付ける。

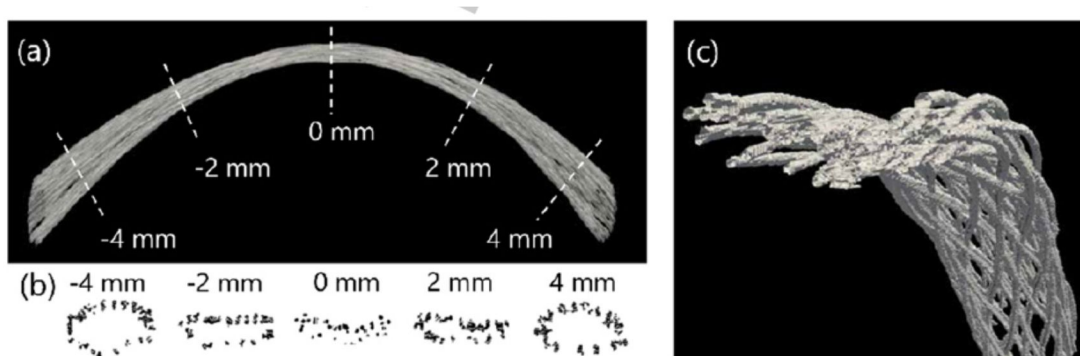


図 5 曲率  $0.25 \text{ mm}^{-1}$  の容器に挿入したカテーテル内部の編み込みステント形状(Shigematsu et al., 2020)

#### 引用文献

- Battini, J.-M., Pacoste, C., 2002. Co-rotational beam elements with warping effects in instability problems. *Comput. Methods Appl. Mech. Eng.* 191, 1755–1789.
- Otani, T., Wada, S., Tanaka, M., 2020. Modeling of endovascular coiling for cerebral aneurysms: Effects of friction on coil mechanical behaviors. *Int. J. Mech. Sci.* 166, 105206.
- Shigematsu, T., Otani, T., Tomotake, S., Shiozaki, S., Wada, S., 2020. A braided stent becomes flattened inside a curved catheter tube: A micro-CT imaging study. *Biomed. Mater. Eng.* 31, 373–380.
- Shiozaki, S., Otani, T., Fujimura, S., Takao, H., Wada, S., 2020. Computational modeling of braided-stent deployment for interpreting the mechanism of stent flattening. *Int. J. Numer. Method. Biomed. Eng.* online publication.



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Shiozaki Shunya, Otani Tomohiro, Fujimura Soichiro, Takao Hiroyuki, Wada Shigeo	4. 巻 online first
2. 論文標題 Computational modeling of braided-stent deployment for interpreting the mechanism of stent flattening	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering	6. 最初と最後の頁 1-14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/CNM.3335	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 Otani Tomohiro, Wada Shigeo, Tanaka Masao	4. 巻 166
2. 論文標題 Modeling of endovascular coiling for cerebral aneurysms: Effects of friction on coil mechanical behaviors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Mechanical Sciences	6. 最初と最後の頁 105206 ~ 105206
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijmecsci.2019.105206	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 Shigematsu Taiki, Otani Tomohiro, Tomotake Shotaro, Shiozaki Shunya, Wada Shigeo	4. 巻 31
2. 論文標題 A braided stent becomes flattened inside a curved catheter tube: A micro-CT imaging study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bio-Medical Materials and Engineering	6. 最初と最後の頁 373 ~ 380
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3233/BME-206011	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 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 3件／うち国際学会 4件）

1. 発表者名 塩崎峻也、大谷智仁、和田成生
2. 発表標題 Braided stentのFlattening現象に関する構造力学的検討
3. 学会等名 日本機械学会第32回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shiozaki Shunya、Otani Tomohiro、Shigeo Wada
2. 発表標題 Development of a computational model of braided stent for cerebral aneurysm treatment
3. 学会等名 Summer Biomechanics, Bioengineering and Biotransport Conference (SB3C) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Otani Tomohiro、Shiozaki Shunya、Shigeo Wada
2. 発表標題 Computational modeling of braided stent based on corotational beam element formulation, 6th International Conference on Computational and Mathematical Biomedical Engineering
3. 学会等名 6th International Conference on Computational and Mathematical Biomedical Engineering (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Otani Tomohiro, Ii Satoshi, Hirata Masayuki, Wada shigeo
2. 発表標題 An efficient computational framework to analyze the effect of coil distribution on blood flow stagnation in densely coiled cerebral aneurysms
3. 学会等名 8th World Congress of Biomechanics (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塩崎峻也、大谷智仁、高尾洋之、藤村宗一郎、和田成生
2. 発表標題 共回転系梁要素を用いた血管内治療ステントの屈曲血管内留置シミュレーション
3. 学会等名 日本機械学会第31回計算力学講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大谷智仁、塩崎峻也、和田成生
2. 発表標題 脳血管内治療用デバイスの力学挙動評価のための数値シミュレーション
3. 学会等名 第34回NPO法人日本脳神経血管内治療学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塩崎峻也、大谷智仁、和田成生
2. 発表標題 ワイヤの編み込みを考慮したフローダイバーターステンツの計算力学モデルの構築
3. 学会等名 日本機械学会第29回バイオフロンティア講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大谷智仁、塩崎峻也、和田成生
2. 発表標題 共回転定式化に基づく脳血管内治療用デバイスの数値モデル化
3. 学会等名 日本機械学会2018年度年次大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大谷智仁、平田雅之、和田成生
2. 発表標題 コイル塞栓術後の脳動脈瘤内血流解析のための高効率な数値流体計算フレームワークの提案
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第77回学術総会（招待講演）
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 大谷智仁
2. 発表標題 計算バイオメカニクスによる脳血管障害の診断・治療支援
3. 学会等名 第89回バイオメカニクスフォーラム21研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Otani Tomohiro, Shiozaki Shunya, Fujimura Soichiro, Takao Hiroyuki, Shigeo Wada
2. 発表標題 Computational study on flapping phenomena of the braided stent during deployment into curved arteries
3. 学会等名 Summer Biomechanics, Bioengineering and Biotransport Conference (SB3C) (国際学会)
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

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