

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究 C

研究期間：2007～2008

課題番号：19560160

研究課題名（和文） 動脈瘤の危険予知と血管内治療に関する研究

研究課題名（英文） Study on Risk Diagnoses and Endovascular Therapy for Aneurysms

研究代表者

高倉 葉子 (TAKAKURA YOKO)

東京農工大学・大学院共生科学技術研究院・助教

研究者番号：10262239

研究成果の概要：

動脈瘤の危険予知と血管内治療に関し、流体力学者の視点を中心に据えながら体外実験と数値計算を行いデータを蓄積した。主な研究成果は、(1)分岐脳動脈瘤の発生・成長過程についての仮説を組み立て、(2)分岐脳動脈瘤の破裂の危険性について論じた。さらに(3)ステント特性の評価法を提示し、(4)効果的なステントの設計として流れ適合ステントを提示した。最後に(5)血管内治療の安全性をめざしてステント装着、カテーテル挿入時の安全指針についても言及した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	3,200,000	960,000	4,160,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：機械工学・流体工学

キーワード：バイオ流体力学

1. 研究開始当初の背景

血管内疾患の一つである動脈瘤は、動脈壁が何らかの原因により局所的に拡張する疾患であり、破裂した場合死亡率が高いことで知られている。近年の検査医療システムの進歩により動脈瘤を破裂前に発見できるようになったので、従来の切開手術の他に、ステントやコイルを瘤部に装着する血管内治療が行なわれるようになってきた。血管内治療とは、カテーテルを用いてマイクロコイルを動脈瘤に詰める塞栓術であり、瘤内の血流の

せん断速度を小さくすることにより瘤内の血液を凝固させて破裂を防止しようとするものである。特に脳に発生した動脈瘤の場合には、危険な頭蓋切開手術を避けることができるので、血管内治療に対する期待は大きい。

しかしながら、近年の検査医療システムや血管内治療は歴史が浅いため、以下の未解明要素が横たわっている。

- (1) 動脈瘤の発生・成長メカニズムに関して確たることは知られていない、
- (2) 動脈瘤の破裂の原因には、血流による壁面せん断応力や圧力などの物理的要因や、

動脈壁の変質などの化学的要因が考えられるが、確かな原因は未だ解明されていない。

- (3) スtent特性の評価は確立されていない。
- (4) 従って効果的なstentの設計には関心が払われていない。
- (5) カテーテル挿入時の血管閉塞による事故や、コイルを装着後瘤内に血流が起こり瘤が更に成長するなどの症例も報告されており、血管内治療の安全性の確立が望まれている。

2. 研究の目的

動脈瘤の成長と破裂の危険性、および治療の可能性について、その形状と流体力学的特徴に関連する知見(Ujiie, H., et al, *Neurosurgery* 45, pp.119-130., 1999; Bando, K. and Berger, S.A., *CFD JOURNAL*, Vol. 11, No.4, pp.528-532, 2003.)として、以下のことが知られている：

- (a) 壁面せん断応力が細胞の変質を招く。
- (b) 瘤の頸部直径に対する瘤の高さの比が1.6以上であると破裂しやすい。
- (c) 剥離再循環流は破裂を招きやすい。
- (d) せん断速度が 100 [1/sec.]以下で血栓が生じる。

これらの知見を評価の基準に置きつつ、瘤の発生・成長メカニズムを考察し、瘤の破裂の危険性を予知し、血管内治療の効果と安全性を高めることを試みる。

本研究における具体的な目的を、背景に記述した未解明要素に対応させて以下に列挙する。

- (1) 動脈瘤の発生・成長メカニズムに関する知見を得る。
- (2) 動脈瘤破裂の危険性の予知に関する知見を得る。
- (3) stent特性の評価法を確立する。
- (4) 効果的なstent設計の指針を得る。
- (5) 血管内治療手術時のカテーテル挿入などの安全性を高めるための指針を得る。

以上を行うにあたって、流体力学者の視点を中心に据えながら体外実験と数値計算を行いデータを蓄積するとともに、医学者および医用器具作製企業との連携により総合的に検討を加えていく。

3. 研究の方法

本研究では脳動脈瘤を対象とし、側壁瘤と分岐末端瘤を扱う。分岐末端瘤とは血管分岐部近傍に発生する瘤であり、脳動脈に多く見

られる。

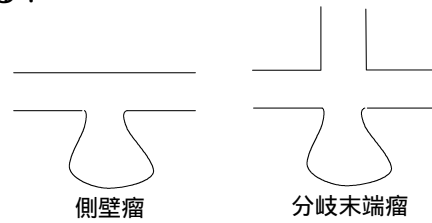


図 3.1 動脈瘤の発生部位

体外実験と数値計算では、モデル化された動脈瘤形状を用いる。動脈瘤モデルは、内径 $D=14\text{mm}$ のアクリル円管を動脈に見立て、そこにガラス製の瘤を付けて作製した。研究目的で述べた知見(b)によると、破裂しやすい動脈瘤はアスペクト比 $AR (=h/n) = 1.6$ 以上とされているので、動脈瘤モデルは直径 $d=23.4\text{mm}$ 、高さ $h=31.2\text{mm}$ 、頸部直径 $n=14\text{mm}$ とし、アスペクト比 $AR=2.2$ となる形状にした(図 3.2)。

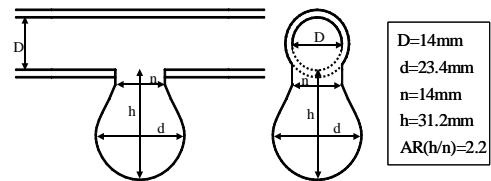


図3.2. 動脈瘤モデル

Reynolds 数と Womersley 数を調節することにより脳動脈流れの相似流をつくり、定常流入条件及び拍動流入条件の下で管形状、瘤形状、stent、カテーテルが瘤内流れに及ぼす影響を調べる。

3.1. 体外実験

実験装置の概略を図 3.3 に示す。作動流体として水を用い、オーバーフロー・ヘッドタンク方式により流体を駆動し、バルブで流量調節を行う。整流のためバルブの後方にはハニカム構造の整流装置を取り付けた。定常流を用いた基礎的な計測とともに、可制御ステップング・モーターを用いた拍動装置を作成して用い、人の拍動周波数・波形に近い相似流のもとでも計測を行う。

測定部に瘤 - 動脈モデル(側壁瘤モデル、分岐末端瘤モデル)を設置する。瘤前後の圧力損失を微差圧計(Validyne 社製圧力トランスデューサ: DP15-20-N-3-S-4-A 及び DP103-10-N-3-S-4-D)により測定し、流れ場の計測には PIV 法 (Particle Image Velocimetry: 粒子画像流速測定法)を用いる。トレーサとしてローダミン B 水溶液を用い、実験モデルの可視化したい面にレーザーシート光(厚さ 1mm)を照射し、CCD ビデオ

カメラで撮影する。撮影した映像から速度分布を求め、これよりせん断応力分布図や流線図を描く。計測断面は、円管と瘤の中心軸を通る鉛直方向断面：Side View，瘤の中心軸を通り Side View に垂直な断面：Front View，水平方向断面：Bottom View である。

流れ場の計測を行う際、屈折による計測画像の歪みが問題となる。このため撮影時に瘤の周囲を作動流体と同じ水で満たすことにより屈折率補正を行った。

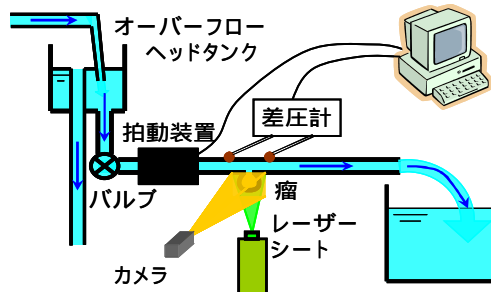


図 3.3 実験装置の概要

3.2 数値計算

境界整合型ブロック構造格子を用いる。連続の式、及び非圧縮性 Navier-Stokes 方程式を有限体積法により離散化し、SIMPLE 法 (Semi-implicit Method for Pressure-Linked Equation)を用いて解く。

初期条件における速度及び圧力は全ての計算点において零とする。壁境界では速度にすべりなし条件、圧力にノイマン条件を与える。流入境界では各計算条件におけるハーゲン・ポアズイユ流の速度分布を与え、流出側の速度は零次外挿する。また、流出側での圧力値零とする。分岐管の場合は、左右の流出質量比は常に等しくなるように設定した。

4. 研究成果

研究目的の節で述べた事柄の番号に対応させて、(1)～(5)の番号順に以下に記す。

(1) 分岐脳動脈瘤の発生・成長過程について

脳動脈瘤の興発部位は脳動脈の分岐部が多い。そこでまず血管を模した単純形状のT字分岐管モデルに関して $Re=450 \sim 840$ における流れ構造を実験的に調べた。その結果、図 4.1.1のような縦渦と擬似カルマン渦との干渉構造が観察された。

第2節の研究目的に記述した動脈瘤の形状と流体力学的特徴に関連する知見に照らし合わせてみると、分岐部中央(よどみ点)

から少し離れた分岐管壁面上の2箇所、壁面せん断応力の高い領域が発現され、これより図 4.1.2に示すように2とおりの瘤発生過程が示唆される。Case 1(両方の高せん断応力部で細胞変質が起こり、流入圧力により、よどみ点を起点として瘤が発生する場合)と Case 2(流入中心からずれていずれかの高せん断応力領域に瘤が発生する場合)である。

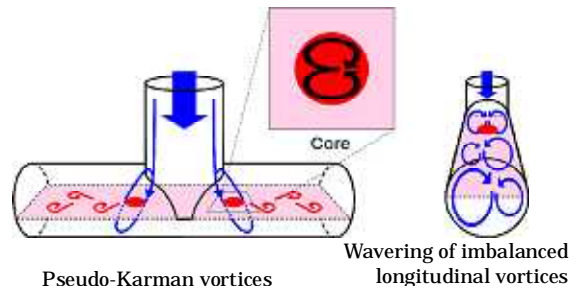


図 4.1.1. T字管内の流れ構造： $Re=630$

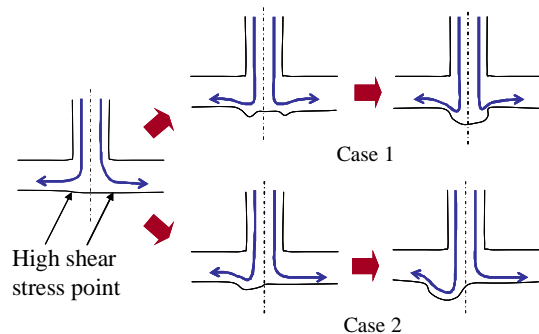


図 4.1.2. 瘤発生過程の仮説

以上に示した脳動脈瘤の発生・成長過程に関しては、体外実験と数値計算からの仮説の段階であるが、今後臨床データの蓄積による検証を行っていく上で意義深い。

(2) 分岐脳動脈瘤の破裂の危険性について

前述の場所

Case1：流入管直下

Case2：流入管直下から少しずれた場所に発生した瘤が成長した場合を想定し、どのような瘤壁面せん断応力と流れパターンを形成するのかを実験と数値計算により調べ、瘤の破裂の危険性について検討した。

瘤モデル(図 3.2)のT字分岐管における据付場所を変えて3種類の瘤-分岐脳動脈モデルを用意する。図 4.2.1に示すように、基準となる Model T は流入管直下に瘤が付いたもの、Model A は瘤中心線が流入管中心線から半径分ずれているもの、Model B は直径分ずれているものである。

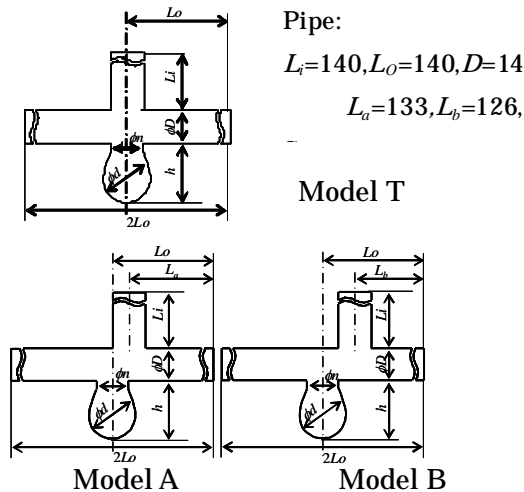


図 4.2.1. 瘤-分岐脳動脈モデル

Re=840 のもとでの実験におけるせん断応力分布と流れパターンを調べた結果、以下の結論を得た。

せん断応力は、瘤の配置に応じて Model T では瘤壁面底部，Model A では瘤主部壁面全体，Model B では瘤主部中央付近で高くなった。

壁面せん断応力が細胞の変質を招き動脈瘤破裂の危険性を招くという観点では、3種類の瘤の配置において Model T, Model A が破裂の危険性が高いと考えられる。

瘤内部で剥離再循環流があると血流による栄養の供給がなくなり、破裂を招きやすいという観点から考えると、その傾向がみられた Model B において危険性が高い可能性がある。

すなわち、瘤の位置から危険性を評価する指針が得られた。

(3) スtent特性の評価法の確立

アスペクト比 2.2 の側壁瘤に 3 種類の Stent A, B, C を装着し、Re=840~7000 の範囲の定常流で実験を行った。特に着目したレイノルズ数 Re=7000, 2800, 840 は、円管内の流れでは乱流域、遷移域、層流域に相当し、人体の血流では Re=7000, 2800 は大動脈流、Re=840 は脳動脈流に相当する。

最初に Stent 特性を把握した。Stent 装着円管の Stent 前後の圧力損失を計測し、さらに Stent の長さ依存性が無い管摩擦係数 λ を算出し、図 4.3.1 にまとめた。管摩擦係数は Stent C, B, A の順に大きい。

次に各 Stent による瘤内流れへ影響を調べた。PIV による速度計測結果とせん断応力分布を調べ、さらに流れパターンを

4.3.2 にまとめた。Stent A, B, C の順に瘤内に入る流れを抑制する効果が大きい。

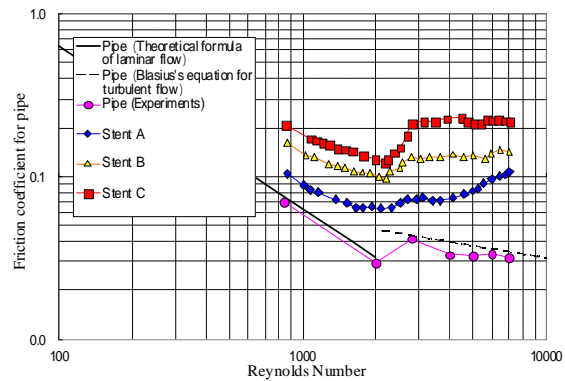


図 4.3.1 Stent 装着円管の管摩擦係数

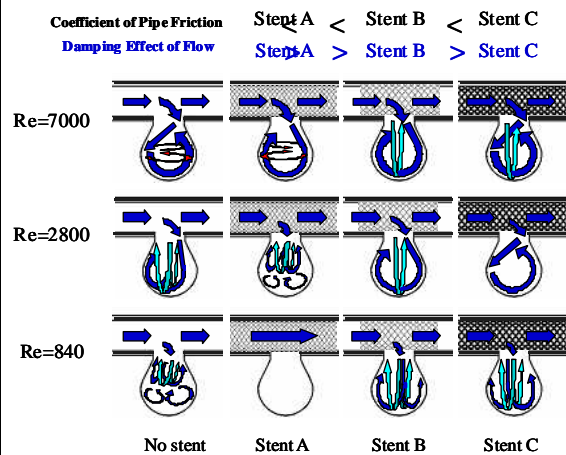


図 4.3.2 瘤内流れパターン

以上より、以下の結論を得た。

Bottom view 断面のせん断応力が卓越する傾向があるが、Stent を留置すると Side view 断面の流れが支配的になる。

Stent の網目が細かいほど薄いほど瘤内への流入を抑制する効果があるが、Stent の網目が粗いか厚いとき逆に瘤内への流入を促進してしまう場合がある。

管摩擦係数は Stent 特性の評価パラメータになり得る。すなわち管摩擦係数の小さい Stent のほうが瘤内流れの抑制効果を持つ。

このように、Stent の評価法が得られたことは意義深い。

(4) 効果的 Stent 設計：流れ適合 Stent

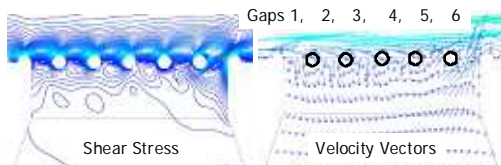
最初に 2 次元数値計算により、Stent の設計指針を得る。ここでは最大レイノルズ数 $Re_{max}=840$ 、ウォーマースリー数 $\alpha=3$ の脳動脈拍動流れを考える。

ステントの設計は、瘤頸部における空隙率一定という制約のもとでステント素線の分布を変化させることにより行う。研究目的の節で記述した破裂の危険性に関する知見(a)と(d)に基づき、瘤壁面せん断応力(WSS)と瘤内せん断速度(SR)をいかに低くせしめるかによりステントの評価を行う。

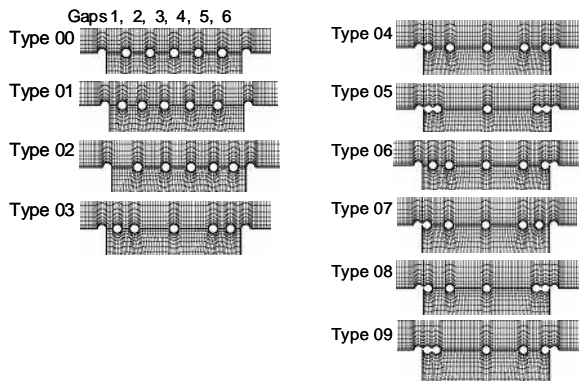
まず標準ステント装着時の流れ場を示す。頸部末梢側(下流側)における WSS が最大値を取る時刻における動脈瘤付近の流れ場を、図 4.4.1 に示す。流体はステントの基部側(上流側) gap 1~4 を通じて瘤内に流れ込み、主に末梢側の gap 6 を通じて瘤内から親管へ流れ出すために WSS は末梢側壁面で高くなることわかる。

これより抹消側 gap に着目して、図 4.4.2 に示すステント素線の分布に対し、拍動下での WSS と SR を調べ、以下の結果を得た。

- ・ WSS の絶対値の小さい順：
Type 08, Type 05 < Type 04, Type 09 < Type 06 < Type 01 < Type 00 < Type 07
- ・ 最大SRの小さい順：
Type 08, Type 06, Type 04 < Type 01 < Type 05, Type 09 < Type 00 < Type 07



Flow Field near neck
図 4.4.1 最大 WSS を持つ時刻の流れ場



(a) 壁隙間開型ステント (b) 壁隙間開型ステント
図 4.4.2 ステント素線の分布(効果の比較)

以上より、最適化されたステントは以下のようなものであるという結論を得た。

瘤壁面WSSを下げるために、素線を頸部の末梢側および基部側壁面に付着させて壁隙間を閉じることが効果的である。より多くの素線を末梢側に付着させるとよい。瘤内SRを下げるため、壁面から離れた中央においても素線を適切に配置させる。

次にらせん形状のステントを用いた実験によりステントの効果を確かめた。この際ピッチは数値計算におけるものと同一とした。

実験における結論は数値計算における結論を補強した。

ここで流れ適合ステントの概念が初めて提示された。実験的にも効果が確認され、今後の実用化に向けての展望が得られた。

(5) 血管内治療の安全性をめざして

血管内治療では、ステントを装着してからカテーテルと呼ばれる細い管を用いて瘤にマイクロコイルを詰める。これにより瘤内の血液を凝固させて破裂の危険性を取り除くのが目的である。しかし長時間血管内にカテーテルが留置するため、治療中の血管内に流れの変化が生じる。研究成果(3)により、ステントが瘤内流れに及ぼす効果を示した。ここではそれに加え、カテーテルの血流に対する影響を調べ、より安全な血管内治療を目指したデータの蓄積を示す。

実験は、側壁瘤モデルに関してレイノルズ数 $Re=840 \sim 7000$ の範囲で圧力損失測定、可視化実験と PIV 計測を行った。

まず瘤のない円管にカテーテルを挿入した。カテーテルを挿入しない場合に比べ、挿入時の方が圧力損失は高くなる。またカテーテル壁面近傍に流れがあたり渦が生じているのが観察された。

次に瘤モデルを有する円管に、図 4.5.1 の位置にカテーテルを挿入したときの流れパターンとせん断応力分布を調べた。

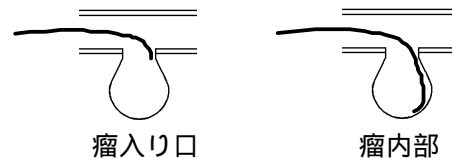


図 4.5.1 カテーテル挿入位置

以上より次のような結論を得た。

円管内においてカテーテル挿入時の方が、挿入しない場合に比べて圧力損失は高くなる。

血管内カテーテル近傍においてせん断速度が低下し血栓が生じる危険性がある。カテーテルに沿う様な形で流れが瘤内に入る場合があった。

瘤破裂に関して、せん断応力がその原因であるとの観点に立てば、カテーテルを挿入することにより危険性が増すとは考えにくい。

このように、血管内治療の安全性の指針(特に と)が得られたことの意義は大きい。

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6件)

小西善史, 塩川芳昭, 深作和明, 竹内昌孝, 新井紀夫, 高倉葉子, 尾棹敦, “脳動脈瘤の分岐部血流評価,” In vitro study, 2008, pp.311-316 (査読有).

Atsushi OSAO, Yoko TAKAKURA, Norio ARAI, “Characteristic Flow Phenomena on a Tee-Branch Pipe,” Journal of Visualization, Vol.11, No.4, 2008, pp.283-284 (査読有).

Gulbahar, W., Kobori, T., Takakura, Y., Arai, N., Konishi, Y., and Fukasaku, K., “Numerical Simulation of Flows in a Pipe with an Aneurysmal Sac (Effects of Aneurysmal Models and Stents),” Advanced Materials Research, Vols.33-37, 2008, pp.1025-1030 (査読有).

Takakura, Y., Gulbahar, W., Arai, N., Konishi, Y., and Fukasaku, K., “Numerical Study on Flow-Adaptive Stents,” Advanced Materials Research, Vols.33-37, 2008, pp.1031-1036 (査読有).

Osao, A., Gulbahar W., Takakura, Y., Arai, N., Konishi, Y., and Fukasaku, K., “In vitro Study on Branch Flows with a Cerebral Aneurysm,” Advanced Materials Research, Vols.33-37, 2008, pp.1037-1042 (査読有).

高倉葉子, 小堀達也, 新井紀夫, 小西善史, 深作和明, 菊池伸匡, “動脈瘤モデルを有する管内流れとステント特性,” 日本機械学会論文集 7 4 巻 7 3 7 号 B 編, 2008 年, pp.16-24 (査読有).

[学会発表](計6件)

小西善史, “動脈瘤への流れとカテーテルの影響の解析-安全な血管内治療を目指して,” 第34回日本脳卒中学会 松江, 2009年3月21日.

小西善史, 塩川芳昭, 深作和明, 新井紀夫, 高倉葉子, 尾棹敦, “脳動脈瘤の分岐部血流評価,” 第67回脳神経外科総会, 岩手, 2008年10月1日-3日.

Konishi Y., “Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms: using new coils Clinical and experimental study,” the 8th Meeting of the Asian-Australasian Federation of Interventional and Therapeutic Neuroradiology, Taiwan, April 18, 2008.

Takakura, Y., Gulbahar W., Arai, N., Konishi, Y., and Fukasaku, K., “Numerical Study on Flow-Adaptive Stents,” FEOFS2007, August 29, 2007, Urumqi, Xinjiang University, China.

Osao, A., Gulbahar W., Takakura, Y., Arai, N., Konishi, Y., Fukasaku, K., and Kikuchi, N., “In vitro Study on Branch Flows with a Cerebral Aneurysm,” FEOFS2007, August 29, 2007, Urumqi, Xinjiang University, China.

Gulbahar W., Kobori, T., Takakura, Y., Arai, N., Konishi, Y., and Fukasaku, K., “Numerical Simulation of Flows in a Pipe with an Aneurysmal Sac (Effects of Aneurysmal Models and Stents),” FEOFS2007, August 28, 2007, Urumqi, Xinjiang University, China.

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

高倉 葉子 (TAKAKURA YOKO)
東京農工大学・大学院共生科学技術研究院・助教
研究者番号: 10262239

(2) 研究分担者 (2007年度)

次項(3)に記す2008年度の連携研究者は、2007年度は研究分担者として参加

(3) 連携研究者 (2008年度)

新井 紀夫 (ARAI NORIO)
東京農工大学・大学院共生科学技術研究院・教授
研究者番号: 20126288

小西 善史 (KONISHI YOSHIFUMI)
杏林大学・保健学部・教授
研究者番号: 10175333

深作 和明 (FUKASAKU KAZUAKI)
理化学研究所・生体力学シミュレーション特別研究
ユニット・客員主管研究員
研究者番号: 80283266