

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K12765

研究課題名(和文) 脳動脈瘤破裂の血行力学的危険因子の同定

研究課題名(英文) Identification of hemodynamics risk factors for the rupture of cerebral aneurysms

研究代表者

下権谷 祐児 (SHIMOGONYA, Yuji)

日本大学・工学部・准教授

研究者番号：30552575

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、脳動脈瘤の増大に關する血行力学的因子を明らかにすることである。増大症例の増大前のCT画像データおよび非増大症例のCT画像データから作成した実形状モデルに対して血流の数値解析を行い、各種血行力学量を比較した。また、増大症例における増大前後の血行力学量についても比較を行った。その結果、瘤発生時と類似の「高い壁せん断応力+強い乱れ」が瘤増大時にneck領域に生じている可能性があることがわかった。また、瘤増大と破裂では血行力学的環境が全く異なるということを示唆する結果が得られた。血行力学的環境が切り替わるかどうか「安定化する瘤」と「破裂へと移行する瘤」の分岐点である可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の最終的な目標は、脳動脈瘤破裂の危険因子を同定し、破裂リスクの新しい診断法の創出を通じて臨床に貢献することである。今回の研究により、瘤増大と破裂では血行力学的環境が全く異なるということを示唆する結果が得られた。血行力学的環境が切り替わるかどうか「安定化する瘤」と「破裂へと移行する瘤」の分岐点(すなわち、環境が切り替わった時点が破裂リスクの高い状況)である可能性がある。今回の成果を足掛かりとして、血行力学的環境が切り替わる要因を明らかにすることが今後の課題である。それを明らかにし、脳動脈瘤破裂の血行力学的なリスク評価を行えるようになれば、新しい診断法の創出に繋がると期待される。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to clarify the hemodynamic factors involved in cerebral aneurysm enlargement. Numerical analysis of blood flow was performed on a realistic geometrical model created from pre-enlargement CT image data of enlarged cases and CT image data of non-enlarged cases, and various hemodynamic parameters were compared. Hemodynamic quantities before and after enlargement in the enlarged cases were also compared. The results showed that "high wall shear stress + strong disturbance" similar to that at the time of aneurysm initiation may occur in the neck region at the time of aneurysm enlargement. The results also suggested that the hemodynamic environment is completely different between aneurysm enlargement and rupture. The switch in the hemodynamic environment may be the point of divergence between a "stabilizing aneurysm" and a "rupturing aneurysm"

研究分野：生体流体力学

キーワード：脳動脈瘤 血流 血行力学 計算流体力学 wall shear stress

1. 研究開始当初の背景

日本で年間 1 万人以上もの命が失われているクモ膜下出血の主原因は、脳動脈瘤の破裂である。破裂のメカニズムは不明であり、そのため現在は有効な破裂リスク診断法や治療薬が存在せず、破裂メカニズムの解明が喫緊の課題となっている。申請者が本研究課題で取り組む核心的「問い」は「脳動脈瘤はなぜ、どのようにして破裂するのか？何がトリガーとなっているのか？」である。その実体の同定を通じて、将来的に新しい診断法の創出へと繋げたいと考えている。

血流に起因する力学的負荷（血流負荷／血行力学的負荷）が瘤破裂において重要な役割を果たすことが指摘されているため（Etmann and Rinkel, *Nat Rev Neurol* 2016）、本研究では血流負荷、特に血流が血管壁に及ぼす摩擦力である壁せん断応力（wall shear stress; WSS）に注目する。実験による壁せん断応力の評価は困難であるが、計算流体力学（computational fluid dynamics; CFD）の手法を適用することによりその困難さを克服することが可能となる。

2. 研究の目的

脳動脈瘤の「増大」はそれが進行すると最終的に「破裂」に至り、その結果クモ膜下出血が引き起こされる。したがって脳動脈瘤の増大は、破裂と切り離すことのできない非常に重要な現象である。そこで本研究では、脳動脈瘤の増大に関与する血行力学的因子を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

共同研究先の医療機関より、脳動脈瘤増大症例と非増大症例の CT 画像データの提供を受けた。CT 画像を 3 次元的に積層したボリュームデータを対象として、画像中の輝度値情報を利用して血管壁を捉えることで、対象の脳動脈実形状を精密に抽出した。その後、CFD 解析（血流計算）に必要な計算格子の生成（全体を多数の小領域に分割すること）と境界条件の設定を各症例に対して行った。具体的には、共同研究先の医療機関で超音波エコー計測された内頸動脈等（対象となる脳動脈実形状モデルの流入血管）の流量データを境界条件として用い、それを血管 3 次元モデルと組み合わせることにより血流計算を行った。血流計算に用いた基礎方程式は非圧縮 Navier-Stokes 方程式であり、拍動を考慮した非定常計算を行った。使用した CFD ソフトウェアは CFX14.5（ANSYS 社）である。また血液はニュートン流体と仮定し、密度は $1,050 \text{ kg/m}^3$ 、粘性係数は $0.0035 \text{ Pa} \cdot \text{s}$ と設定した。血管壁は剛体と仮定した。図 1 は CFD 解析を行った実際の例を示している。

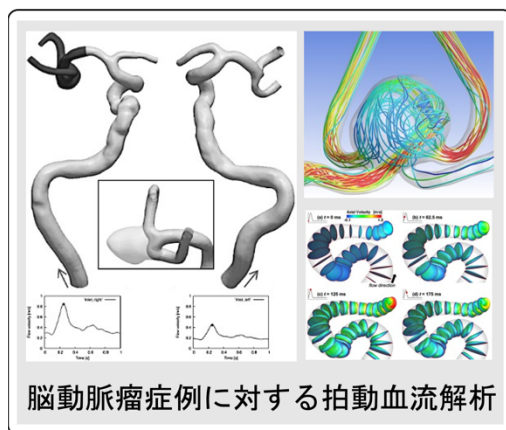


図 1 CFD 解析の例

血流計算により得られた速度場のデータをもとにして、以下の血行力学量を計算した。

- TAWSS (time-averaged wall shear stress)
- TAWSSG (time-averaged wall shear stress gradient)
- OSI (oscillatory shear index)
- GON (gradient oscillatory number)
- transWSS (transverse wall shear stress)
- NtransWSS (normalized transverse wall shear stress)

ここで、TAWSS は血管壁上の各点における壁せん断応力の大きさの拍動一周期平均値、TAWSSG は壁せん断応力の空間勾配の拍動一周期平均値、OSI、GON、transWSS は壁せん断応力の大きさ・方向の時間的な乱れを評価する量 (OSI および GON は無次元量、transWSS は有次元量)、NtransWSS は transWSS を無次元化した量である。

これらの血行力学量について、(1)増大症例 36 例の増大前の CT 画像データから作成した実形状モデルと非増大症例 109 例 (瘤の全領域)、(2)増大症例 36 例と非増大症例 47 例 (領域別) に対して、瘤の大きさ、部位、年齢、性別、高血圧、喫煙歴、家族歴、クモ膜下出血の既往を含めた多変量解析を行った。ここで脳動脈瘤の領域の定義については、瘤の neck 部から頭頂部までの高さを H とするとき、 $0 \sim 0.1H$ を neck 領域、 $0.1H \sim 0.5H$ を body 領域、 $0.5H \sim H$ を dome 領域と定義し、neck から半径 10 mm 以内の上流側血管を母血管と定義した。(3)増大症例 36 例における増大前後の血行力学量についても比較を行った。

4. 研究成果

(1) 増大症例と非増大症例の動脈瘤全領域に対する比較結果

増大瘤 (瘤の発生部位は限定しない) では壁せん断応力の大きさが大きく、壁せん断応力の時間的乱れは小さかった。また、対象を中大脳動脈瘤に限定した解析においては、増大中大脳動脈瘤で壁せん断応力の大きさが大きく、壁せん断応力の時間的乱れについては transWSS が大きく他の血行力学量は小さかった。

(2) 増大症例と非増大症例の領域別の比較結果

動脈瘤 neck 領域については、増大瘤では壁せん断応力の大きさが大きく、壁せん断応力の時間的乱れについては transWSS が大きく他の血行力学量は小さかった。動脈瘤 body 領域については、増大瘤では壁せん断応力の大きさが大きく、壁せん断応力の時間的乱れは全て小さかった。動脈瘤 dome 領域についても、増大瘤では壁せん断応力の大きさが大きく、壁せん断応力の時間的乱れは全て小さかった。また、動脈瘤 body と dome を結合した領域についても、増大瘤では壁せん断応力の大きさが大きく、壁せん断応力の時間的乱れは全て小さかった。一方、母血管については、増大瘤では壁せん断応力の大きさが小さく、壁せん断応力の時間的乱れも全て小さかった。

(3) 増大症例における増大前後の比較結果

動脈瘤全領域の比較においては、増大後に壁せん断応力の大きさが半減し、壁せん断応力の時間的乱れについては transWSS が減少し他の血行力学量は増加した。動脈瘤 neck 領域については、増大後に壁せん断応力の大きさが半減し、壁せん断応力の時間的乱れについても全て減少した。動脈瘤 body 領域については、増大後に壁せん断応力の大きさが半減し、壁せん断応力の時間的乱れについては transWSS が減少し他の血行力学量は増加した。動脈瘤 dome 領域についても、増大後に壁せん断応力の大きさが半減し、壁せん断応力の時間的乱れについては transWSS が減少し他の血行力学量は増加した。また、動脈瘤 body と dome を結合した領域についても、増大後に壁せん断応力の大きさが半減し、壁せん断応力の時間的乱れについては transWSS が減少し他の血行力学量は増加した。一方、母血管については、増大後に壁せん断応力の大きさが半減し、壁せん断応力の時間的乱れについては transWSS が減少し他の血行力学量には大きな変化がなかった。増大症例における増大前後の比較の一例を図 2 に示す。

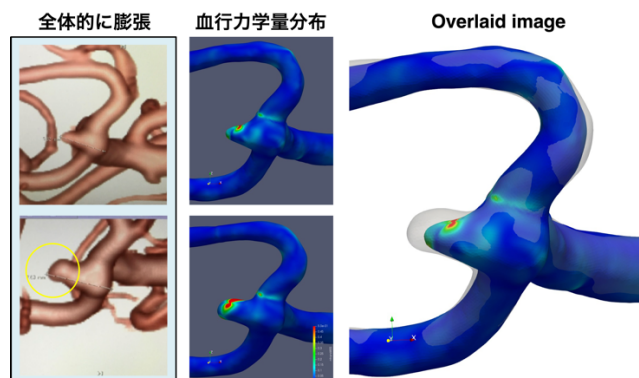


図 2 増大症例における増大前後の比較例

(4) 脳動脈瘤の増大に関与する血行力学的因子について

transWSS については neck 領域などで局所的に増加している可能性があり、瘤発生時と類似の「高い壁せん断応力+強い乱れ」が瘤増大時に neck 領域に生じている可能性が考えられる。ま

た先行研究において、破裂瘤は壁せん断応力が低下し乱れが強い傾向にあると報告されていることから、本研究の結果は、瘤増大と破裂では血行力学的環境が全く異なるということを示唆している。血行力学的環境が切り替わるかどうかは「安定化する瘤」と「破裂へと移行する瘤」の分岐点（すなわち、環境が切り替わった時点が破裂リスクの高い状況）である可能性がある。血行力学的環境が切り替わる要因を明らかにすることが今後の課題の一つである。

<引用文献>

- ① Etminan N, Rinkel GJ. Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management. *Nat Rev Neurol.* 2016 Dec;12(12):699-713. doi: 10.1038/nrneurol.2016.150. Epub 2016 Nov 3. Erratum in: *Nat Rev Neurol.* 2017 Feb 1;13(2):126. PMID: 27808265.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Fukuda S, Shimogonya Y, Yonemoto N; CFD ABO Study Group	4. 巻 40
2. 論文標題 Differences in cerebral aneurysm rupture rate according to arterial anatomies depend on the hemodynamic environment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 834 ~ 839
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3174/ajnr.A6030	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Fukuda S, Shimogonya Y, Nakamura M, Yamada T, Suzuki K, Yamamoto Y, Kanou K, Okada N, Pan F, Okudaira T, Kuwahara S, on behalf of the CFD-BIO study group	4. 巻 33
2. 論文標題 Review on the formation and growth of cerebral aneurysms	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biorheology	6. 最初と最後の頁 43 ~ 52
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.17106/jbr.33.43	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 福田 俊一, 下権谷 祐児
2. 発表標題 未破裂脳動脈瘤の増大における血行力学的リスク因子の検討 : CFD ABO Study
3. 学会等名 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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------