

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：51501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500535

研究課題名(和文)次世代の脳動脈瘤治療用ステントのストラットパターンの構築に関する研究

研究課題名(英文)Study on the next generation stent construction for cerebral aneurysm

研究代表者

中山 敏男 (Nakayama, Toshio)

鶴岡工業高等専門学校・その他部局等・その他

研究者番号：80451631

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)：本研究では“FlowDiverterStent”を超える次世代の脳動脈瘤治療用ステントのストラットパターンを構築する方法を見いだすこと目的とする。そこで、アスペクトレイシオに加えて、親血管形状を考慮した流体力学に基づいた新しい脳動脈瘤の分類方法の提案を行った。これにより、ステント設計の効率が上げることが可能となる。ステント設計に血管壁と動脈瘤壁に柔軟性を持たせる流体構造連成解析の導入する。流体構造連成解析を導入することで、これまでの数値流体力学解析より精度高いシミュレーションが可能となり、人に適した脳動脈瘤用ステントの開発が可能となる。次世代ステントストラットパターンを見いだす方法を開発した。

研究成果の概要(英文)：In this study, the purpose is the development method construction of the next generation stent for cerebral aneurysm. First, the classification method of cerebral aneurysm based on fluid dynamics using consideration curvature of the parent artery in addition to Aspect Ratio was developed. Therefore, it becomes possible to design of the effective stent using this classification method. The fluid-structural interaction analysis was introduced in the development of stent design method. The vessel wall and cerebral aneurysm wall are varied due to the influence of the blood flow. The simulation accuracy is higher than conventional numerical fluid dynamics analysis and it is possible to develop the stent adapting for cerebral aneurysm. From study results, it is possible to find the development method construction of next generation stent.

研究分野：医用システム

キーワード：流体力学

1. 研究開始当初の背景

脳動脈瘤の破裂は生命の危機に直面する非常に危険な疾患であり、その年間の発症率は人口一万人に数人の割合と報告されている。この危険な疾患から生命を守るためには未破裂瘤治療が有力である。その治療法は外科的治療と低侵襲治療がある。特に低侵襲治療は血管内にカテーテルと呼ばれる治療器具を挿入し、血管の内側から脳動脈瘤の治療を行う方法である。この治療法では患者の身体的負担が小さく、外科手術に比べリスクが少ないという利点があり、全世界で非常に注目されている。そこで、本研究では工学の観点から低侵襲治療への貢献を考えて着目した。

この低侵襲治療プロセスは、小さな侵襲（ステント、コイル）を脳動脈瘤に留置、動脈瘤内に流入する血流を阻害、血栓化を促進、治癒膜を形成することで脳動脈瘤の完治を図るものである。低侵襲治療で用いられるステントは、脳動脈瘤治療として日本でみとめられたのが 2010 年であり、歴史的に浅いものである。現在のところワイドネック脳動脈瘤におけるコイル保持を目的のために用いられている、ステント単体での治療には認可されていない。今後、日本国内でも脳動脈瘤へのステント単体留置術の認可に向けて動き出すと考えられる。

脳動脈瘤用ステントの血流阻害機能が近年において重要視されつつある。申請者らは脳動脈瘤用ステントが市場化される前から血流阻害機能について研究を行ってきており、ステントストラットのデザインによってその性能は著しく改善されることを明らかにし、流体力学の観点から血流阻害能力の高いステントストラットのデザインについても提唱し続けてきた。

本研究では脳血管壁面および脳動脈瘤壁面に柔軟性を持たせ、血流状態に応じて壁面を動かす流体構造連成解析を導入することで、これまでの剛体壁による CFD と比べてより生体内に近い状態で解析を行う。これにより、これまでの検討より信頼性の高い脳動脈瘤内の血流パターンを得ることが可能となる。これと同時にステント留置シミュレーションでは計算に必要な要素数が莫大に増加するため、ステントおよび脳動脈瘤を数学的にモデル化することで要素数の低減化が可能となる。このステントおよび脳動脈瘤の数学モデル化にも取り組む。最終的にはこれらの解析結果より、血流阻害性の高いストラットパターンを導出するのであるが、ステント設計・開発方法のプロトコル設定までを視野にいれている。このことは今後のステントの発展と脳動脈瘤をもつ患者に対し大きく貢献することが出来ると考えた。また全世界の脳動脈瘤ステントを先導することも可能であると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では欧州で使用されている“FlowDiverterStent”の血流阻害性を超える次世代の脳動脈瘤治療用ステントのストラットパターンを構築する方法を見いだすこと目的とする。

申請者らのグループはこれまでに血流阻害性の高い脳動脈瘤用ステントのストラットパターンに関して研究を行っている。この中で血流阻害性の高い脳動脈瘤用ステントには流体力学の観点が必要不可欠であることがわかってきた。そこで、本研究では数値流体力学 (CFD) 解析および流体構造連成解析を駆使することで、これまで以上に高精度な流体解析が行え、次世代の脳動脈瘤用ステントのストラットパターン構築の方法を提案することが可能になる。

3. 研究の方法

本研究は、(1) 研究対象となる動脈瘤形状の再構築、(2) 数値流体力学解析、(3) 流体・構造連成解析、(4) 動脈瘤の分類を行うことで、次世代ステントストラットパターン構築について検討を行った。以下には、本研究で行った研究方法を上げ、その説明を行う。

(1) 研究対象となる動脈瘤形状とその再構築方法

本研究では理想動脈瘤形状と親血管形状を考慮した理想動脈瘤形状を用いる。その脳動脈瘤形状は、球と直円管を組み合わせて作成した。脳動脈瘤形状の作成にはラビットプロトタイピングソフト (MagicsRP18.01 (Materialise, Belgium)) を使用した。親血管形状作成では医療用画像から血管の三次元形状を再構築し、三次元形状から血管の中心線を抽出、CAD ソフト (Rhino3.0 (Robert McNeel & Associates)) を使用して中心線に直径 4mm のパイプを付けた。

(2) 数値流体力学解析

理想動脈瘤形状および動脈瘤形状にステントを留置した形状に対して CFD 解析を行う。CFD 解析用のメッシュは複雑形状に対応する四面体メッシュを用いる。また CFD 解析には有限体積法を用いる。

CFD 解析用のメッシュはメッシュジェネレーター (ICEMCFD 15 (Ansys, Inc.)) で行った。各々形状に対するメッシュの数は約 1,000,000 要素であるが、ステントストラット周辺の流れを重視するためにメッシュを他の領域より細かくした。

脳動脈瘤内の血流は単純化のため等温・非圧縮・層流のニュートン流体とし、密度は $1050 \text{ [kg/m}^3]$ 、粘性は $0.0035 \text{ [Pa}\cdot\text{s]}$ と設定した。入口端、出口端、血管壁面、瘤壁面、ステント壁面における境界条件は時不変とした。また、脳動脈におけるレイノルズ数を約 240 と仮定したので、入口端では 0.200 [m/s] の一様流を設定した。出口端では圧力 0 [Pa] を設定、血管・瘤・ステント壁面は No-slip と設定した。

ニュートン流体を仮定しているため基礎方

程式は連続の式とナビエ・ストークス方程式であり、基礎方程式の離散化には有限体積法を用いた。数値解法には数値流体力学解析ソルバ (Fluent15 (Ansys. Inc.)) を使用した。

(3) 流体 - 構造連成解析

生体内の脳動脈瘤壁面および血管壁面は柔軟性を持ち、血液の流れから力を受け変形する。これまでの CFD 解析では瘤壁面と血管壁面を剛体としているため、生体のように変形しない。本研究では動脈瘤壁面と血管壁面が血液の流れから力を受けて変形するシミュレーションシステムを導入する。今回は「流体の支配方程式」と「構造の支配方程式」を互いに関係する情報を交換しながら解法する弱連成を用いた。この手法は流体と構造の支配方程式を同時に解法する強連成より計算コストを抑えることが出来る利点を持つ。流体計算には流体解析ソフトウェア (CFX15 (Ansys. Inc.)), 構造解析には構造解析ソフトウェア (Ansys15 (Ansys. Inc.)) を用いた。本研究では動脈瘤の機械的特性と血管の機械的特性は同一と設定した。密度 $1.15 \times 10^3 [\text{kg/m}^3]$, ヤング率 $1.0 \times 10^8 [\text{Pa}]$, ポアソン比 0.49 とした。

(4) 動脈瘤の分類

脳動脈瘤の形、その発症位置、親血管の湾曲は多種多様である。好発部位はあっても、すべてが同一の動脈瘤は存在しない。このような脳動脈瘤に対して、個々に適合したステントを提供することは出来ない。そこで、流体力学に基づいた分類方法を見いだした。図 1 に示すように親血管の湾曲のみに着目した血管形状とオリジナルの脳動脈瘤の位置より親血管周りに動脈瘤の位置を変化させ、脳動脈瘤ネック部分の血液の流れをもとに、脳動脈瘤の分類法について検討し、新しい脳動脈瘤の分類方法を提案する。

4. 研究成果

(1) 脳動脈瘤の分類法

これまで氏家先生が提案された Aspect Ratio (脳動脈瘤の高さ/脳動脈瘤のネック長) による分類が用いられてきた。この分類

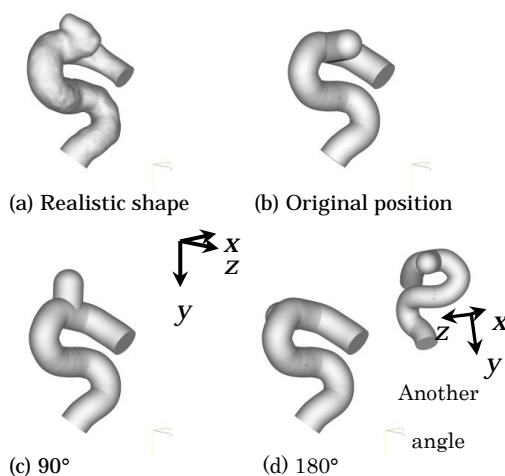
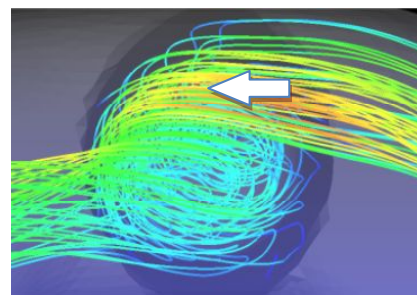
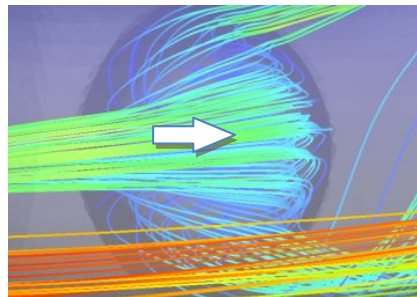


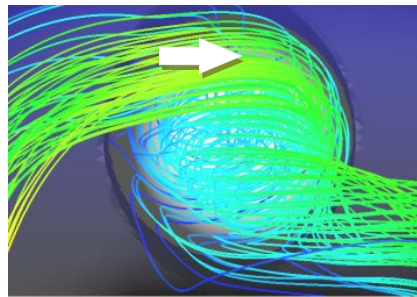
図 1 動脈瘤位置と親血管形状



(a) Original position case



(b) 90° case



(c) 180° case

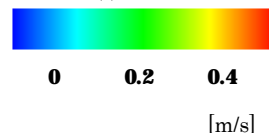


図 2 The stream line (Re = 200)

方法では Aspect Ratio が 1.6 を境界として、未破裂・破裂動脈瘤を区別することが可能であると報告している。しかしながら、これまでの研究より Aspect Ratio のみによる分類では不十分であることが分かってきた。そこで流体力学に基づいた分類方法を考案、そして提案する。

図 2 は脳動脈瘤ネック部分の血液の流れを示したものである。図中の矢印は脳動脈瘤へ流入する血液の向きを示す。図中において、Original position と 180° position では脳動脈瘤ネックの一端から流入し、他端から流出する。90° position ではネックの中央付近から流入し、周りから流出した。これらの血流パターンから、前者を “side-type”, 後者を “split-type” と命名した。図 3 に脳動脈瘤内の運動エネルギーを示す。side-type では運動エネルギーが高く split-type では運動エネルギーが低くなった。脳動脈瘤内の血液の流れのパターンも異なる。これらのことから、血流による分類、流体力学に基づいた脳動脈瘤の分類が可能であることが示唆さ

れた。これまでの研究において、ステントストラットパターンへの設計には動脈瘤ネック部分の血流パターンが重要であることを報告してきた。これらの研究結果より、脳動脈瘤ネック部分における血流パターンで分類することで、ストラットパターンの設計の効率化が可能となった。

本研究により提案した脳動脈瘤ネック部分の血流パターンによる脳動脈瘤の分類は、他の研究者も注目し始めた。

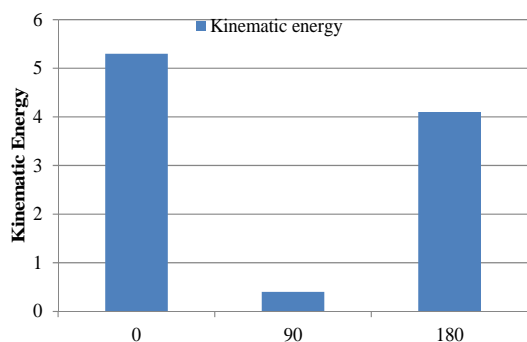


図3 The kinematic energy in cerebral

(2) 流体 - 構造連成解析

流体構造連成解析ではこれまでの脳動脈瘤用ステントに関する研究で議論を行ってきた理想脳動脈瘤形状(図4参照)を用いて検討を行った。

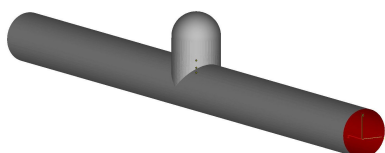


図4 理想脳動脈瘤形状(Aspect Ratio=1.0)

図5はステントを留置していない場合の流体構造連成解析の結果である。流体側では定常解析である。構造側で理想脳動脈瘤形状は入口端のみ固定した。これは脳内の血管はすべて位置で固定されていないことを想定した設定である。この結果より、動脈瘤付近における変形が大きいことがわかる。その変形に関して、脳動脈瘤の形状は前後方向に圧縮され、横方向に拡張される。また、親血管形状はストレートであったものがややU字形に

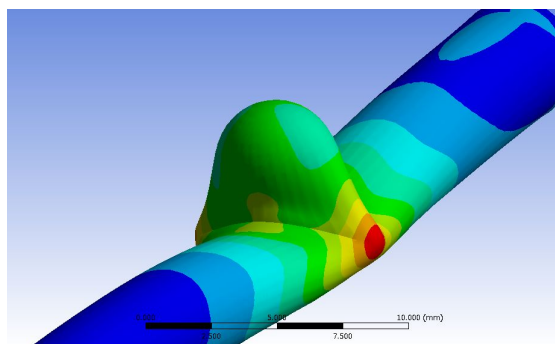


図5 理想脳動脈瘤形状(Aspect Ratio=1.0)

変形、動脈瘤方向へ圧縮、横方向へ拡張される

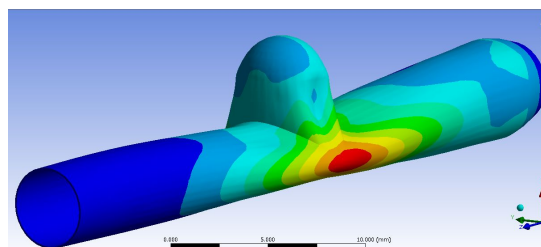


図6 流体構造連成解析結果(ステント有)

図6は動脈瘤付近にステントストラットを1本留置した形状による流体構造連成解析結果である。こちらの場合も動脈瘤ネック付近の動脈瘤と親血管が横方向に拡張され、同部分の親血管は動脈瘤方向へ圧縮される傾向がみられるが、留置されたステントにより親血管の変形はやや抑えられる

これらの形状変化は動脈瘤の部分で断面積が急激に広がり圧力低下が生じることにより動脈瘤および血管が圧縮され、横方向へは拡張されると考えられる。

形状が変化することにより、脳動脈瘤内での血液の流れ方(フローパターン)が異なる可能性が示唆される。

また、脳動脈瘤ネックに留置されたステントストラットは親血管へ向けた力が受ける。このため、ステントストラットが柔らかい材料であると親血管にステントストラットが出てきてしまう可能性がある。親血管にストラットが掛かると血液を脳動脈瘤内へ誘導する作用が生じる。動脈瘤内の血流速度を低下させることが出来ない。ステントの硬度についても今後検討の必要性を示唆した。

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 4 件)

- (1) Daichi SUZUKI, Kenichi FUNAMOTO, Shinichiro SUGIYAMA, Toshio NAKAYAMA, Toshiyuki HAYASE, Teiji TOMINAGA, Investigation of characteristic hemodynamic parameters indicating thinning and thickening sites of cerebral aneurysms, Journal of Biomechanical Science and Engineering, 10,
- (2) Sugiyama S, Niizuma K, Nakayama T, Shimizu H, Endo H, Inoue T, Fujimura M, Ohta M, Takahashi A, Tominaga T., Relative Residence Time Prolongation in Intracranial Aneurysms: A Possible Association With Atherosclerosis, Neurosurgery, 73(5), pp.767-776. 査読有
- (3) Toshio Nakayama, Shin-ichiro Sugiyama, Makoto Ohta, Classification of Blood Flow in Cerebral Aneurysm Considering

the Parent Artery, ASME 2013 International Mechanical Engineering Congress and Exposition, 3A, 2013, CD-ROM. 査読有

- (4) Futoshi MORI, Toshio NAKAYAMA, Teruo MATSUZAWA, Makoto OHTA, Observation of the Expansion Behavior and Quantitative Evaluation of Elastic Recoil of a Balloon-Expandable Stent in Three Dimensions Using a Micro-CT system, Technology and Health Care 20, 2012, pp 305-315. 査読有

[学会発表](計 14 件)

- (1) Toshio Nakayama, Makoto Ohta, Blood flow analysis in cerebral aneurysm and around stent using CFD, 1st International symposium for collaborative research between Tohoku University and Technische Universitaet Braunschweig. 2014年11月11日~2014年11月12日, Deutschland, Braunschweig. (招待講演)
- (2) Wataru Sakuma, Toshio Nakayama, Hitomi Anzai, Makoto Ohta, A Comparison of Experimental and CFD Analyses for Permeability of Cancellous Bone, 1st International symposium for collaborative research between Tohoku University and Technische Universitaet Braunschweig. 2014年11月11日~2014年11月12日 Deutschland, Braunschweig. (招待講演)
- (3) Y.J. Li, H. Anzai, T. Nakayama, Y. Shimizu, Y. Miura, A.K. Qiao, M. Ohta, Hemodynamic Numerical Simulation in Artery Complicated with both Stenosis and Aneurysm in Different Shape and Position, The 5th Asia Pacific Congress on Computational Mechanics(APCOM2013), 2013年12月11日~2013年12月14日, Singapore, Singapore
- (4) Shin-ichiro Sugiyama, Toshio Nakayama, Kenichi Funamoto, Daichi Suzuki, Kuniyasu Niizuma, Makoto Ohta, Teiji Tominaga, Stagnant Blood Flow in Intracranial Aneurysms: A Possible Association with Atherosclerosis, The 10th ICFD, 2013年11月25日~2013年11月27日, Sendai, Japan
- (5) Makoto Ohta, Hitomi Anzai, Toshio Nakayama, Xiaobo Han, Noriko Tomita, Optimized Stent, The 10th ICFD, 2013年11月25日~2013年11月27日, Japan, Sendai(招待講演)
- (6) Toshio Nakayama, Makoto Ohta, Classification of flow pattern in neck based considering the parent artery curves and stent implantation, ICS, 2013年11月13日~2013年11月14日, Argentina, Buenos Aires
- (7) 中山 敏男, 郭 信圭, Karkenahalli SRINIVAS, 太田 信, 親血管形状による動脈瘤の分類に対するステントストラットパターンの最適化に関する研究, 第25回 バイオエンジニアリング講演会, 2013年01月09日~2013年01月11日, 日本, つくば市
- (8) 太田 信, S. Wetzel, 安西 眸, 中山 敏男, 韓 笑波, 清水 康智, 小澤 桂, 富田 典子, 医療デバイス周りの血流流体力学的見地からの血栓形成, 日本バイオマテリアル学会大会シンポジウム2012, 2012年11月26日~2012年11月27日, 日本, 仙台市
- (9) Toshio Nakayama, Shinkyu Jeong, Karkenahalli Srinivas, Makoto Ohta, Study on the classification of cerebral aneurysms on blood flow reduction using optimized stent implantation, GRADUATE SEMINAR SPONSORED BY: MECHANICAL ENGINEERING and MATERIALS SCIENCE, Pittsburgh, Oct.11 (招待講演)
- (10) Makoto Ohta, Toshio Nakayama, Hitomi Anzai, Flow analysis of stenosis and aneurysm using hydrogel for comparison to computational simulation, GRADUATE SEMINAR SPONSORED BY: MECHANICAL ENGINEERING and MATERIALS SCIENCE, Pittsburgh, Oct.11 (招待講演)
- (11) Toshio Nakayama, Shinkyu Jeong, Makoto Ohta, Karkenahalli Srinivas, Classification of Flow Pattern in Neck Based on Parent Artery Configuration and Optimized Stent Implantation, The 9th Intracranial Stent Meeting (ICS12), 2012年10月08日~2012年10月10日, USA, Madison
- (12) Makoto Ohta, Yukihisa Miura, Hitomi Anzai, Toshio Nakayama, Modeling Flow Diverter Stent using Porous Media, The 9th Intracranial Stent Meeting (ICS12), 2012年10月08日~2012年10月10日, USA, Madison
- (13) 中山 敏男, 郭 信圭, Karkenahalli SRINIVAS, 太田 信, ステントストラットパターンの最適化を用いたステント開発に関する研究, 日本機械学会2012年度年次大会, 2012年09月09日~2012年09月12日, 日本, 金沢市
- (14) Toshio Nakayama, Development of stent for cerebral aneurysm using fluid dynamics, 2012 Beijing International Symposium on Biomechanics, Sept. 4, 2012, Beijing, China (招待講演)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中山 敏男 (NAKAYAMA TOSHIO)
鶴岡工業高等専門学校・制御情報工学科・
助教
研究者番号：80451631

(2) 研究分担者

太田 信 (OHTA MAKOTO)
東北大学・流体科学研究所・准教授
研究者番号：20400418

(3) 連携研究者

()

研究者番号：