

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 20 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26282141

研究課題名(和文) 数値流体力学解析に基づく脳動静脈奇形の血流解析と集学的治療への応用

研究課題名(英文) Multidisciplinary Approach for Arteriovenous Malformation Based on Computational Fluid Dynamics

研究代表者

清水 宏明 (Shimizu, Hiroaki)

秋田大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：20506638

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：未破裂脳動静脈奇形に対して、脳血管撮影のデータから数値流体力学(CFD)解析を行った。合わせて、4次元MRIを行い、CFD、4次元MRIともに、十分な分解能をもって流速、wall shear stressなどの血行力学的パラメータが得られた。ただし、出血発症の脳動脈奇形が多かったことなどから十分な症例が集まらず、当初予定したような多数例でのデータベース作成は叶わなかった。

一方、本研究組織においては、協力基盤を強固に形成できた。それを基に、別疾患ではあるが脳動脈瘤における新規ソフトウェア医療機器開発にまでプロジェクトが発展し、全体としては今後のCFD発展むけ、有意義な成果が得られた。

研究成果の概要(英文)：Hemodynamics of arteriovenous malformation (AVM) was successfully analyzed using computational fluid dynamics (CFD). Four dimensional magnetic resonance imaging (4D-MRI) was also performed and compared with CFD. Hemodynamic parameters such as wall shear stress and velocity were provided by both CFD and 4D-MRI. However patients who suffered from AVM mostly had severe physical conditions, and it was difficult to create a large database during three years.

On the other hand, the research team developed a new approach for diagnosing the risk factor of the recurrence after coil embolization of cerebral aneurysms. Based on it, a new software to evaluate the risk for coil embolization is under developing. In conclusion, this project became a foundation for the future development of CFD.

研究分野：脳血管障害

キーワード：脳動静脈奇形 数値流体力学 集学的治療 脳動脈瘤 MRI 脳血管撮影

1. 研究開始当初の背景

脳動静脈奇形 (arteriovenous malformation: AVM) は、危険性の高い疾患である。本邦の報告では、未破裂 AVM の年間出血率は 3.12% と脳動脈瘤の約 3 倍に達し、出血例の再出血は 6.8% にまでのぼる。若年でも出血し、出血による致死率も高い。また、てんかんの原因にもなる。これらを回避するためには無症候性の未破裂 AVM を適切に治療する必要があるものの、手術の危険性は高い。外科的摘出、血管内塞栓術、定位放射線治療を組み合わせた集学的治療が必要になるが、個々の AVM に対してどの治療が効果的かどうかは、一定の見解がない。近年、定位放射線手術が発展し、低侵襲に AVM が治療できる選択肢となったが、治療後直には出血率が低下しないため出血リスクの低い症例を適切に選択する必要がある。しかしながら、現段階では、AVM の個別の出血リスクを算定する方法はないため、治療選択が難しい。また、サイズが大きい、もしくは機能的に重要な部位に生じた AVM に目を向けると、現在の医学では治療不可能であり、経過観察のみしか行えないことも多い。このような症例でも、AVM の中で特に出血しやすい部位を同定することができれば、その部位に限局した治療を行い、出血リスクを軽減できる可能性がある。

近年、全身の血管性病変の解析において数値流体力学的解析 (computational Fluid Dynamics: CFD 解析) が注目されている。CFD 解析とは、流体の運動に関する方程式をコンピュータで解くことにより流れを観察するシミュレーション手法である。流動現象を支配するナビエ・ストークス方程式が非線形の偏微分方程式で記述されており厳密解を得ることが難しいため、代数方程式に近似して解く手法が用いられている。我々のグループは、早期より CFD 解析に着目し、脳動脈瘤の形状を sidewall type と endwall type の大きく 2 型に分類し、両者の血行力学的パターンが異なる可能性を世界に先駆けて提示した実績がある (Hassan T, Tominaga T (研究分担者), et al, J Neurosurg, 2005)。さらには、動脈瘤の破裂点が CFD 解析から得た血行力学的パラメータから予測できることも世界に先駆けて報告し (Omodaka S, Sugiyama S (研究分担者), Tominaga T (研究分担者), et al, Cerebrovasc Dis, 2012) さらには破裂点のみならず、動脈瘤の壁の硬化性変化も予知できることを示し (Suiyama S (研究分担者), Niizuma K (研究分担者), Shimizu H (研究代表者), Tominaga T (研究分担者), et al, Neurosurgery, 2013) CFD 解析のさらなる可能性を示した。最近、CFD 解析を AVM に応用した報告が散見され、AVM の血行動態が解明されることが期待されているが、まだ症例報告の域を出ない。

CFD の一般的な解析手順は、前処理、演算、後処理の 3 つからなる。前処理：解析

対象および周囲の構造物を格子で表現する。演算：連続した流れ場で格子を用いてナビエ・ストークス方程式を離散化し、方程式を解く。後処理：演算結果を画像や動画に変換して可視化する。広く用いられている解析法はそれぞれの段階において、以下に挙げるような解決すべき問題点を有する。前処理としては、AVM モデルをコンピュータ上で構築する際に、取得した画像データに適用する閾値に依存した形状の違いにより演算結果に大きな違いが生じる。計算結果に直結する問題であるため、我々のグループでは詳細に検討し報告してきた (Omodaka S, Sugiyama S (研究分担者), Funamoto K (研究分担者), Tominaga T (研究分担者), et al, J Biomech, 2012)。この問題は閾値を用いずに形状を抽出する手法を用いることにより解決できる可能性が高い。演算に関しては、血流解析においては流入境界条件によって結果が大きく左右されるにもかかわらず、一般的には流入境界条件に適切な条件が与えられ、また、その演算結果の妥当性も検証されていないことが挙げられる。可能な限り正確な解析結果を求める手法は必須であるため、我々は 2010 年より東北大学客員教授である Meng H らと共同しつつ、phase-contrast magnetic resonance の手法を用い、患者固有の流入動脈、流出動脈の血流量を実測し、それらを演算における境界条件として代入し、かつ計算結果の妥当性検証にも利用した独自の手法を確立している (Sugiyama S (研究分担者), Funamoto K (研究分担者), Tominaga T (研究分担者), et al, World Neurosurg, 2012)。本研究ではそれを発展させ、東北大学放射線科と共同で、4 次元 MR の手法を用いてさらに詳細な血流量実測を実現する。後処理においては、算出された多数のパラメータを同時に可視化すると、情報量が過剰となり重要な情報を抽出できなくなることが問題となる。この問題点は、大規模データを自動的に扱えるコンピュータを用いた情報探索手法であるデータマイニング手法を応用することで解決できると考えられる。我々は、大動脈瘤の CFD 解析において、同手法での解析を確立し、流れ場に関する複数の特徴量の因果関係を客観的に可視化できることを報告した (Morizawa M, Funamoto K (研究協力者), et al, Journal of Visualization, 2011)。AVM 血流解析においても、本手法により研究者の主観にとらわれない新しい知見が得られることが期待される。結果として、図 3 に示すように、CFD 解析のそれぞれのステップにおいて、我々が確立してきた手法を適用することにより個人の事実即した精度の高いデータが得られることが期待できる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、最新の手法である 4 次元

MRI で得られたパラメータを併用した数値流体力学的解析結果から脳動静脈奇形 (AVM) のデータベースを構築し、これにデータマイニング手法を適用し、個々の AVM の破裂リスクや、破裂しやすい部位を同定することである。

医工連携が常態化しているとはいえ、脳血管障害を専門とする臨床医学者(東北大学医学部神経外科学分野)と流体力学を専門とする工学者(東北大学流体科学研究所)が密に連携できる優れた研究環境は国内でも稀である。本研究の基盤となる、貴重な臨床データの蓄積であるデータベースは、公開型データベースとして運用し、研究資源として国内・国外の研究機関へ公開することを視野に入れる。また、データマイニングを用いた非常常流れ場、組織学的所見の解析は、世界的に見ても本研究グループでしか成しえない独創的な研究計画であり、それを可能にする十分な研究対象と専門的知識を有する人的資源がある。実際、脳動脈瘤に対しては、我々は大規模データベースの構築と、データマイニングによる解析にすでに着手しており、AVM に対する研究にも直ちに取り組み始める状態にある。本研究により、AVM の破裂リスク算定を行うことにより、治療が不要な症例への無用な手術を避けることにより、患者の不安軽減による QOL の向上、無用な治療行為の減少とそれに伴う医療費削減が期待され、社会的波及効果は大きい。また、現代医学では根本的に治療が不可能な難治性 AVM に対しても、出血リスクの高い部位を同定し、そこに限局した血管内手術やガンマナイフによる処置を行うことにより、治療可能になることが期待され、若年者を襲う難治性 AVM を治療に持ち込める可能性があり、この観点からも社会的波及効果が大きい。

3. 研究の方法

(1) 大規模 AVM データベースの構築：主に広南病院において、臨床データ(年齢・性別・生活習慣病の有無・喫煙歴・家族歴・AVM の形状・親動脈の流量など)を得た。東北大学医学部内に血流解析室を設置し、流体解析に精通した人員を配置し、AVM の血流解析を行った。その手法は以下の脳動脈瘤解析の報告に若干の修正を加えた(Sugiyama S (研究分担者), Funamoto K (研究分担者), et al, Proceedings of the 11th International Symposium on Advanced Fluid Information and Transdisciplinary Fluid Integration, 2011)。まず、前処理であるが、flat panel detector を用いた 3 次元脳血管撮影または 3-Tesla MR 血管撮影により、AVM に関する十分な解像度の 3 次元 DICOM データを取得した。これらのデータから、CFD 解析に用いるための AVM モデルをコンピュータ上で構築した。さらに、商用ソフトウェアを用いて、解析領域に計算格子を設定し、演算した。このとき、流入境界条件には、前もって 4 次元 MR を用

いて取得した個々の症例の流入流量(拍動波形)を代入した。流出境界条件については、AVM の位置に応じた設定が必要である。計算後に実際の流出流量と計算結果を比較し、その妥当性を検証した。

最後に後処理であるが、血行力学的パラメータとして壁せん断応力の時間平均と最大値、壁せん断応力が最大となる時間、せん断応力との標準偏差と平均値の比、OSI、relative residence time (RRT)、その他を算出した。

(2) データマイニングによる情報探索

まず、血流解析から得られた複数のパラメータを、自己組織化マップによって、似た性質を持つグループ(クラスター)に分類する。自己組織化マップとは、2 層からなるフィードフォワード型の教師なしニューラルネットワークモデルであり、多次元の入力データの特徴(類似・相関関係)を保持したまま、2 次元平面状に射影する。こうして、クラスター毎に分類された結果を元の流れ場上に直接マッピングした後に、流れ場とクラスター分析の結果を照合し、流れ場の現象を同定する。最後に、分類・同定された結果にベイジアンネットワークを適用することで、現象の因果関係を導き出す。ベイジアンネットワークとは、変数の確率的な依存関係をグラフ構造で表現したグラフィカルモデルの一種である。事象をノードとして表現し、事象間の依存関係は原因から結果へと向かう有向グラフで図示し、その事象間の因果関係を条件付き確立で定量化し、モデル化する手法を選択した。

(3) 治療後のフォローアップとデータベースの更新

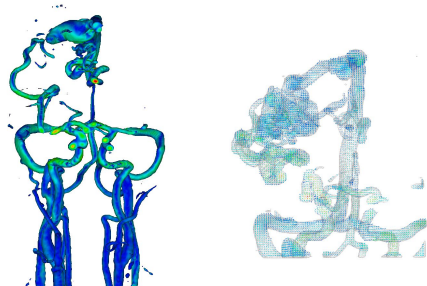
データベースが構築され、データマイニングの手法により、研究者の主観にとらわれない、客観的な患者個別の知見が得られた後に、その結果に基づいた治療を提案する。出血リスクが低いと判定された症例に関しては、根本的に治療する必要性が低いために、経過観察を提示する。これにより、無用なリスクの回避、医療費の多大な削減、evidence をもった経過観察による患者の不安軽減、QOL 改善が見込まれる。出血リスクが高く、かつ通常の治療リスクである症例に対しては、従来と同様の治療を提示する。従来では治療が不可能であった、巨大 AVM や、機能的に重要な部位(運動中枢、言語中枢など)に生じた AVM の症例については、出血リスクの高い部位を CFD 解析から同定し、同部位に限局した血管内治療やガンマナイフ治療を追加するという、新たなオプションを提示する。この斬新な治療オプションにより、難治性 AVM の克服を目指した。

4. 研究成果

未破裂 AVM に対して、脳血管撮影のデータから数値流体力学(CFD)解析を行った。合わせて、4 次元 MRI を行い、CFD、4 次元 MRI

ともに、十分な分解能をもって流速、wall shear stress などの血行力学的パラメータが得られた(図)。ただし、出血発症の脳動脈奇形が多かったことなどから十分な症例が集まらず、当初予定したような多数例でのデータベース作成は叶わなかった。

図：4D-MRI



Wall shear stress

流速

一方、本研究組織においては、協力基盤を強固に形成できた。それを基に、別疾患ではあるが脳動脈瘤における新規ソフトウェア医療機器開発にまでプロジェクトが発展し、全体としては今後の CFD の発展にむけ、有意義な成果が得られた。

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)

[学会発表](計1件)

新妻邦泰、杉山慎一郎、遠藤英徳、佐藤健一、藤村幹、松本康史、富永悌二 脳動脈瘤の CFD 第9回脳血管手術研究会(招待講演) 2016年4月24日 名古屋

6. 研究組織

(1)研究代表者

清水 宏明 (SHIMIZU HIROAKI)
秋田大学医学系研究科・教授
研究者番号：20506638

(2)研究分担者

富永 悌二 (TOMINAGA TEIJI)
東北大学医学系研究科・教授
研究者番号：00217548

新妻 邦泰 (NIIZUMA KUNIYASU)
東北大学医工学研究科・助教
研究者番号：10643330

杉山 慎一郎 (SUGIYAMA SHIN-ICHIRO)
東北大学病院・非常勤講師
研究者番号：30623152

大田 英揮 (Ota Hideki)
東北大学病院・助教

研究者番号：40586905

船本 健一 (FUNAMOTO KENICHI)
東北大学学際科学フロンティア研究所・准教授
研究者番号：70451630

鷺尾 利克 (WASHIO TOSHIKATSU)
国立研究開発法人産業技術総合研究所・研究員
研究者番号：40358370

荒船 龍彦 (ARAFUNE TATSUHIKO)
東京電機大学理工学部・准教授
研究者番号：50376597