

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 19 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26670647

研究課題名(和文) 超高解像度血流解析による脳動脈瘤発生の危険因子の同定

研究課題名(英文) Identification of hemodynamic risk factors for the development of cerebral aneurysms using high-resolution computational blood flow analysis

研究代表者

下権谷 祐児 (SHIMOGONYA, Yuji)

東北大学・学際科学フロンティア研究所・助教

研究者番号：30552575

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、脳動脈瘤の発生に關与する血行力学的危険因子を明らかにすることである。中大脳動脈瘤のCT画像に基づいて血管モデルを構築したのち、瘤を人為的に取り除くことによって瘤発生前の形状を近似的に再構築した。計算流体力学による血流解析により、瘤発生部位と正常部位の間でwall shear stress (WSS)などの血行力学量を比較した。その結果、WSSの多方向性の乱れを定量化する血行力学量が瘤発生部位において有意に高値であった。このことから、WSSの多方向性の時間的乱れが脳動脈瘤の発生において重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to identify the hemodynamic risk factors associated with the development of cerebral aneurysms. We constructed the patient-specific arterial models of middle cerebral artery (MCA) aneurysm based on CT images, and then approximately reconstructed the MCA models just before aneurysm development by virtually removing the aneurysm. Blood flow analyses for their models were performed with the computational fluid dynamics technique to compare hemodynamic metrics such as wall shear stress (WSS) between the aneurysm development site and normal site. A hemodynamic metric that quantifies WSS disturbances with multidirectional fluctuations was significantly higher at the aneurysm development site than the normal site. The results suggest that the multidirectionally disturbed WSS plays an important role in the development of cerebral aneurysms.

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

脳動脈瘤の発生の原因としては様々な因子が考えられてきたが、近年では血流による力学的負荷(血流負荷)が瘤発生に不可欠な要素であると考えられている(Aoki et al. Circulation 2007)。血流負荷の中でも特に、wall shear stress(WSS; 血流が血管壁に及ぼす摩擦力)が瘤発生の危険因子の一つとして注目されているが、実験によるWSSの定量的評価は困難である。このような観点から報告者は、実際の症例画像データを用いて構築した血管実形状モデルに対し、流体力学の方程式に基づく血流の数値計算(computational fluid dynamics; CFD)を行うことで、血管壁に作用する血流負荷の詳細な評価を行ってきた。さらに2013年には、脳動脈の血流において乱流性のWSS(大きさ・方向が時間的に激しく変動するWSS)が特異的に生じる場合があることを、超高解像度のCFD解析により明らかにした(トロント大学との共同研究)。一方、過去の細胞実験においては、層流性のWSS(脳動脈において通常みられるshear stress)と乱流性のWSSを血管内皮細胞に課した場合で、内皮細胞の応答が有意に異なるとの報告が多数みられた(たとえばSokabe et al. Am J Physiol 2004)。乱流性WSSの血管病変への関与が疑われる。

2. 研究の目的

上記の背景を踏まえ本研究では、脳動脈瘤の発生に関する仮説「WSSの乱流性(大きさ・方向の時間的な乱れ)が瘤発生を特徴付ける因子である」を提案し、その仮説の検証を本研究の目的とした。

3. 研究の方法

医療機関より、中大脳動脈(middle cerebral artery; MCA)の分岐部に瘤を有する10名の患者について、コンピュータ断層撮影(computed tomography; CT)画像データの提供を受けた(倫理委員会の承認済)。医用画像処理ソフトウェアMimicsおよび3-matic(Materialise, Leuven, Belgium)を用いて、瘤および周辺血管の形状抽出・編集を行った。また、医用画像処理ソフトウェアVascular Modeling Toolkitを用いて瘤の仮想的な除去を行った。これにより瘤発生前の血管形状を近似的に再現した。以上をN=10の症例に適用して実験群とした。これら実験群と比較するための対照群として、瘤の発生していない正常血管群が必要となる。本研究では、同症例の対側の正常な血管についても併せて抽出・編集を行った。これにより、実験群と対応のある同数の対照群を設定した。

上記の血管形状に対し、CFDソフトウェアANSYS CFX(ANSYS, PA, USA)を用いて、流体力学の方程式に基づく血流の数値計算を行った。頸部の超音波エコー検査により取

得された、患者本人の内頸動脈の流速実測値をCFD解析の流入境界条件として用いた。これにより、血管形状および流入速度に関して患者個別の条件を用いたsubject-specific CFDを実施した。血液は密度1050 kg/m³、粘性係数0.0035 Pa·sのNewton流体、血管壁は剛体と仮定した。血管分岐部における流量分配を各血管径の3乗に比例する形で推定し、その値に基づいて流出境界条件を与えた。ただし、計算領域内の流体の質量保存が自然に満たされるように、複数ある流出血管のうち一本のみ圧力固定の境界条件を設定した。

血流の拍動流計算により得られた速度場データを用いて、WSSの大きさの一周期平均値であるTAWSS(time-averaged WSS)、WSSの空間勾配の一周期平均値であるTAWSSG(time-averaged WSS gradient)、WSSの大きさ・方向の時間的乱れを定量化するOSI(oscillatory shear index)とtransWSS(transverse WSS)、transWSSをTAWSSで規格化したNtransWSS(normalized transWSS)、およびWSS空間勾配の大きさ・方向の時間的乱れを定量化するGON(gradient oscillatory number)を算出した。それぞれの血行力学量を瘤発生側と非瘤発生側の間で比較することにより、脳動脈瘤発生との相関について検討した。

4. 研究成果

脳動脈瘤発生部位および同症例の対側の部位において検査領域を設定したのち、その領域内の血管壁上で、TAWSS、TAWSSG、OSI、GON、transWSS、NtransWSS、それぞれの空間平均値を算出し、瘤発生側と非瘤発生側の間で定量的な比較を行った。その結果、6つの血行力学量の中でNtransWSSのみ、すなわち主流方向と直交する方向も含む多方向性の時間的乱れによって特徴付けられる血行力学量のみが、瘤発生側で有意に高値であった。またこの有意差は、血流計算の流速境界条件として患者本人の流速実測値を用いた場合にのみ得られ、文献から得られる健常成人の平均値を流速境界条件として用いた場合には有意差を認めなかった。

血流の拍動に伴って局所的なWSSの大きさ・方向は時間的に変動するが、その変動の型は様々である。WSSの時間的変動によって誘発される血管内皮細胞のメカノトランスダクションは、WSS変動の型、すなわちWSSがどのような様式で時間的に変動するかに依存することが知られている。例えば多方向性のWSS変動下(主流方向に対して横方向の変動も含む多方向的なWSS変動)では、持続的な炎症性の応答が血管内皮細胞に認められる。一方このような応答は、一方向性のWSS変動下(主流の順方向と逆方向の間でのみ振動するようなWSS変動)では認められない(Chien. Ann Biomed Eng 2008)。またこのときに見られるような炎症性の応答

は、脳動脈瘤の発生と密接に関連している可能性が指摘されている (Aoki et al. Circulation 2007)。

以上より、WSS の多方向性の時間的乱れが、そのような力学的環境に対する血管内皮細胞の何らかの応答を介して、脳動脈瘤の発生に関与している可能性がある。

以上の研究成果をふまえ最終年度(平成 28 年度)は、瘤のより広い段階、とくに瘤の破裂における WSS の役割を調べることを目的として研究を進めた。UCAS Japan という大規模な観察研究により、脳動脈瘤の破裂率は瘤の部位や大きさによって有意に異なることが報告されている。この報告を一つの足掛かりとして、本研究では合計 90 症例に対する血流計算を行い、異なる部位あるいは異なる大きさのグループの間で WSS などの血行力学量を比較し、瘤の破裂率の傾向との相関を調べた。この 90 症例の内訳は、部位による分類では前交通動脈瘤 45 症例と中大脳動脈瘤 45 症例、また大きさによる分類では長径 5 mm 以上が 55 症例で長径 5 mm 未満が 35 症例であった。

部位による比較では WSS の大きさに関して有意差が認められ、破裂率がより高い前交通動脈瘤で WSS の大きさがより低値であった。WSS の時間的乱れに関しては有意差が認められなかったものの、その平均値は前交通動脈瘤でより高値であった。瘤の大きさによる比較では、WSS の大きさだけでなく時間的乱れに関して有意差が認められた。破裂率がより高い長径 5 mm 以上のグループで WSS の大きさがより低値で、かつ時間的乱れがより強く生じていた。以上より、WSS の大きさと時間的乱れに関して、破裂率の傾向との一定の相関が示された。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

Y. Imai, T. Omori, Y. Shimogonya, T. Yamaguchi, T. Ishikawa. Numerical methods for simulating blood flow at macro, micro, and multi scales. Journal of Biomechanics, 49, 2221-2228, 2016, 査読有.
<http://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2015.11.047>

Y. Shimogonya, S. Fukuda. Computational and experimental studies into the hemodynamics of cerebral aneurysms. Journal of Biomechanical Science and Engineering, 11, 15-00488, 2016, 査読有.
<http://doi.org/10.1299/jbse.15-00488>

T. Aoki, K. Yamamoto, M. Fukuda, Y. Shimogonya, S. Fukuda, S. Narumiya. Sustained expression of MCP-1 by low wall shear stress loading concomitant with turbulent flow on endothelial cells of

intracranial aneurysm. Acta Neuropathologica Communications, 4, 48, 2016, 査読有.
<http://doi.org/10.1186/s40478-016-0318-3>

福田 俊一, 下権谷 祐児. 脳動脈瘤の形成・増大・破裂における血行力学的因子の役割について - 計算流体力学(CFD)解析と動物モデルによる実験を相補的に用いた検討 -. 脳神経外科ジャーナル, 23, 661-666, 2014, 査読有.
<http://doi.org/10.7887/jcns.23.661>

〔学会発表〕(計 19 件)

S. Fukuda, Y. Shimogonya. Surface area may be a more useful risk factor for cerebral aneurysm rupture than maximum diameter. Experimental Biology 2017, 23 April 2017, Chicago (USA).

福田 俊一, 下権谷 祐児. 計算流体力学 (CFD) 解析による未破裂脳動脈瘤の最大径および表面積による血行力学的因子の分布の相違の検討. 第 46 回日本脳卒中の外科学会学術集会, 2017 年 3 月 17 日, 大阪国際会議場 (大阪府大阪市).

S. Fukuda, Y. Shimogonya. Wall shear stress strength over the cerebral aneurysm is drastically affected by aneurysm location while the magnitude of disturbed flow is closely related to aneurysm size and surface area. International Stroke Conference 2017, 22 Feb. 2017, Houston (USA).

下権谷 祐児, 福田 俊一. 中大脳動脈瘤と前交通動脈瘤の血行力学的比較. 日本機械学会第 29 回バイオエンジニアリング講演会, 2017 年 1 月 20 日, ウィンクあいち (愛知県名古屋市).

Y. Shimogonya, S. Fukuda. Comparison of hemodynamics between middle cerebral artery and anterior communicating artery aneurysms. 16th International Conference on Biomedical Engineering, 8 Dec. 2016, Singapore (Singapore).

福田 俊一, 下権谷 祐児. 計算流体力学 (CFD) 解析による中大脳動脈瘤と前交通動脈瘤破裂率の相違に関する検討: CFD ABO Study 中間報告. 日本脳神経外科学会第 75 回学術総会, 2016 年 10 月 1 日, 福岡サンパレス (福岡県福岡市).

Y. Shimogonya, S. Fukuda. The importance of disturbed wall shear stress in the development of cerebral aneurysms. 22nd Congress of the European Society of Biomechanics, 12 July 2016, Lyon (France).

下權谷 祐児, 福田 俊一. 計算流体力学による破裂脳動脈瘤に関する検討: DISTURBED FLOW の観点から. 第 39 回日本バイオレオロジー学会年会, 2016 年 6 月 19 日, 東海大学校友会館 (東京都千代田区).

S. Fukuda, Y. Shimogonya, M. Fukuda, T. Tsukahara. Hemodynamic localizations in anterior communicating artery aneurysms in comparison with middle cerebral artery aneurysms with computational fluid dynamics analysis. International Stroke Conference 2016, 17 Feb. 2016, Los Angeles (USA).

福田 俊一, 下權谷 祐児. CFD 解析は未破裂脳動脈瘤の診断・治療に貢献しうるか? 多施設前向き臨床研究: CFD ABO Study 中間解析結果. 日本脳神経外科学会第 74 回学術総会, 2015 年 10 月 15 日, ロイトン札幌 (北海道札幌市).

Y. Shimogonya, S. Fukuda. Computational fluid dynamics for simulating the blood flow in arteries: its applications to hemodynamic analyses of the cerebral aneurysm formation. 40th Annual Meeting of Japanese Society for Microcirculation Satellite Symposium, 24 Sep. 2015, Kyoto (Japan).

Y. Shimogonya, S. Fukuda, T. Ishikawa, T. Yamaguchi. Hemodynamic study on the initiation of cerebral aneurysms using left-right comparison method. 8th Asian Pacific Conference on Biomechanics, 17 Sep. 2015, Sapporo (Japan).

Y. Shimogonya, S. Fukuda, Y. Imoto. Hemodynamic analysis of the development of human cerebral aneurysms. 18th International Conference on Finite Elements in Flow Problems, 16 March 2015, Taipei (Taiwan).

S. Fukuda, Y. Shimogonya, M. Fukuda, K. Hasegawa. Investigations using a combination of computational fluid dynamics technique and an animal model of experimentally induced cerebral aneurysms suggest important roles of wall shear stress on the cerebral aneurysm development. International Stroke Conference 2015, 11 Feb. 2015, Nashville (USA).

下權谷 祐児, 福田 俊一, 井本 恭秀, 熊丸 博滋. 壁面せん断応力の時間的变化に注目した実形状脳動脈瘤の血行力学解析. 日本機械学会第 27 回バイオエンジニアリング講演会, 2015 年 1 月 10 日, 朱鷺メッセ (新潟県新潟市).

Y. Shimogonya, K. Valen-Sendstad, D.A. Steinman. Wall shear stress fluctuations in disturbed blood flow: calculation and classification. 11th International Conference on Flow Dynamics, 8 Oct. 2014, Sendai (Japan).

井本 恭秀, 下權谷 祐児, 福田 俊一, 熊丸 博滋, 伊藤 和宏. 流速実測値に基づく境界条件を用いた脳動脈瘤の血行力学解析. 日本機械学会第 25 回バイオフロンティア講演会, 2014 年 10 月 3 日, とりぎん文化会館 (鳥取県鳥取市).

Y. Shimogonya, K. Valen-Sendstad, D.A. Steinman. A novel framework for classifying wall shear stress phenotypes in arterial disturbed blood flow. 7th World Congress of Biomechanics, 7 July 2014, Boston (USA).

Y. Shimogonya, K. Valen-Sendstad, D.A. Steinman. A framework for classifying and comparing wall shear stress fluctuations in disturbed blood flow. International Symposium on Integrated Nanobiomechanics, 6 July 2014, Boston (USA).

〔図書〕(計 1 件)

下權谷 祐児 他. 基礎からよくわかる 実践的 CFD (数値流体力学) 入門 脳血管編. メディカ出版, 107-112, 2017.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

下權谷 祐児 (SHIMOGONYA, Yuji)
東北大学・学際科学フロンティア研究所・助教
研究者番号: 30552575