

平成30年6月28日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19998

研究課題名(和文) 流体構造連成解析を用いたくも膜下出血発症時の重症度予測

研究課題名(英文) Prediction for severity of subarachnoid hemorrhage using fluid structure interaction analysis

研究代表者

南部 育 (Nambu, Iku)

金沢大学・附属病院・医員

研究者番号：80735465

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血は、高い死亡率を有する疾患である。今回、数値流体力学解析を用いてくも膜下出血発症時の重症度を予測することを試みた。くも膜下出血発症の内頸動脈瘤のうち、破裂点を同定した16例を対象とし、軽症群(10例)と重症群(6例)に分類した。動脈瘤内に流線を表示し、瘤内の血液の流れと破裂点との位置関係を評価した。早い血流が直接破裂点にあたるものをタイプ1、血流がうっ滞した部分に破裂点があるものをタイプ2、早い血流とは直交する部位に破裂点がある場合をタイプ3とし、重症化しやすいタイプを評価した。タイプ1,2が重症群と、タイプ3が軽症群と関連していた。

研究成果の概要(英文)：Hemodynamic factors play a crucial role in the rupture of intracranial aneurysm, subarachnoid hemorrhage (SAH). We examined hemodynamic characteristics based on computational fluid dynamics (CFD) analysis, and evaluated their relationships with the severity of SAH. We classified 16 internal carotid artery aneurysms presenting with SAH into mild group and severe group. We classified aneurysms into 3 types based on the relationship between flow pattern and rupture point. Type 1: rupture point exists along main flow, type 2: rupture point is related to disturbed flow, type 3: rupture point exists at a distance from main flow. We detected types of flow patterns related to severe group, and evaluated hemodynamic parameters at the rupture point. Type 1 and 2 were correlated with severe group, and type 3 was correlated with mild group.

研究分野：脳神経外科

キーワード：くも膜下出血 重症度 数値流体力学解析

1. 研究開始当初の背景

(1) 脳動脈瘤破裂によって生じるくも膜下出血は、高い死亡率と高い後遺症発現率を有する疾患である。近年、頭部画像検査の普及により、未破裂脳動脈瘤の状態で見ることが多くなってきている。破裂予防目的の未破裂脳動脈瘤の治療適応は、動脈瘤の大きさ・形状・部位などの破裂リスクと、治療に伴う合併症のリスクを天秤にかけて判断している。しかしながら、未破裂脳動脈瘤の中には、小型であっても破裂するもの、大型であっても破裂せずに安定するものもあり、これまでの判断因子だけでは治療適応の決定には不十分である。そこで、数値流体力学 (Computational fluid dynamics: CFD) を用いて新たな判断因子を確立する着想に至った。本研究では、くも膜下出血発症時の重症度を判断因子の1つとして加えることを考えた。

(2) CFD 解析は動脈瘤の発生・増大・破裂の機序を解明するために盛んに行われている。しかし、血管を弾性のない管腔構造として規定していたため、生体環境では弾性に富む血管の特徴が無視されているのが問題の1つである。その問題を解決するために登場したものが流体構造連成 (Fluid structure interaction: FSI) 解析である。FSI 解析では、血管構造に壁の厚さや弾性を与えることにより、より生体に近い状態での血流シミュレーションが可能となる。

2. 研究の目的

- (1) CFD 解析を用いて未破裂脳動脈瘤破裂時の重症度を予測する血行力学的因子を同定する。
- (2) FSI 解析を用いて未破裂脳動脈瘤破裂時の重症度を予測する血行力学的因子を同定する。
- (3) CFD 解析, FSI 解析両者から得られた血行力学的因子を比較検討するとともに、未破裂脳動脈瘤が破裂した際の重症度を予測する方法を確立する。

3. 研究の方法

(1) 対象

くも膜下出血発症の内頸動脈瘤のうち、破裂点を同定した 16 例を対象とした。破裂点は、直達手術で確認した部分、脳血管造影で造影剤が流出していた部分、1 カ所のプレブを認め破裂点と考えられる部分と定義した。入院時の重症度を WFNS 分類 (グレード 1: Glasgow coma scale (GCS) 15, 局所神経症状なし, グレード 2: GCS13-14, 局所神経症状なし, グレード 3: GCS13-14, 局所神経症状あり, Grade4: GCS7-12, 局所神経症状の有無は不問, Grade5: GCS3-6, 局所神経症状の有無は不問) に基づいて振り分けた。本研究では、WFNS グレード 1-3 を軽症群, グレ

ード 4-5 を重症群に分類し、軽症群は 10 例、重症群は 6 例であった。

(2) 解析モデルの作成と CFD 解析

画像データは、脳血管造影の 3D 回転画像を使用し、DICOM (digital imaging and communicating in medicine) データで抽出した。この DICOM データから Amira (version 5.6, Maxnet Co, Ltd, Tokyo, Japan) を用いて脳動脈瘤の 3D 形状モデルを作成し、STL (standard triangulated language) データに変換した。次に、STL データから ANSYS ICEM CFD (version 16.2, ANSYS Inc, Canonsburg, Pennsylvania) を用いて解析用メッシュを作成した。メッシュは四面体形状を主とした非構造格子で構成しており、壁面近傍には境界層の解析精度向上のため、5 層のプリズムメッシュを採用した。解析は有限体積法に基づく流体解析ソフトウェアである ANSYS CFX (version 16.2, ANSYS Inc.) を使用した。流出条件は平均静圧 0 Pa 固定とし、母血管および瘤壁面は剛体壁、滑りなし条件とした。血液の流体物性は、密度 1.100 kg/m^3 、粘度 0.0036 Pas のニュートン流体と仮定し、非定常解析の流入条件は 1 拍動における内頸動脈の血流量を論文から採用し、拍動 2 回 (時間に換算して 1.8 秒の非定常解析)、タイムステップ 0.5 ms とした。血流量 0.0036 kg/s の定常解析で得られた流速および圧力情報を非定常解析の初期条件として適用した。

(3) 瘤内の流れと破裂点と位置関係によるタイプ分類

動脈瘤内に流線を表示し、瘤内の流れのパターンと破裂点との位置関係を評価した。早い血流が直接破裂点にあたるものをタイプ 1、血流がうっ滞した部分に破裂点があるものをタイプ 2、早い血流とは直交する部位に破裂点がある場合をタイプ 3 とし (図 1)、重症化しやすいタイプを評価した。

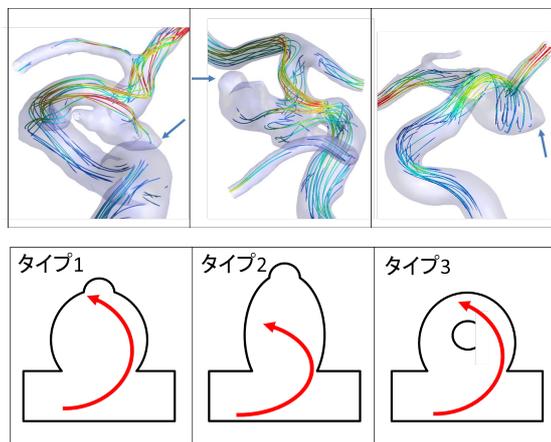


図 1 瘤内の流れと破裂点との位置関係

(4) 形態学的因子

それぞれのタイプに対して、最大径, ネック径, アスペクト比 (高さ/ネック径), ドーム

ネック比(ドーム径/ネック径)を評価した。

(5) 血行力学的因子

それぞれのタイプの破裂点における血行力学的因子(壁面せん断応力, 圧力差)を評価した。圧力差は, 破裂点の圧力と親動脈の圧力の差を親動脈の動圧で割った値であり, 次式で表すことができる。

$$\text{圧力差} = \frac{\text{圧力(破裂点)} - \text{平均圧力(親動脈)}}{\frac{1}{2}\rho V(\text{親動脈})^2}$$

ここで, ρ は血液密度 1100 [kg/m³], V は親動脈における平均速度 [m/s]を表している。

4. 研究成果

(1) タイプ分類の結果

重症群ではタイプ 1, 2, 3 がそれぞれ 4 例, 2 例, 0 例であり, 軽症群ではそれぞれ 2 例, 0 例, 8 例であった。

(2) 形態学的因子の結果

タイプ 2 では, タイプ 3 と比較してアスペクト比が有意に高値を示した。その他の形態学的因子には有意差は認めなかった(表 1)。

表 1 形態学的因子

	タイプ1	タイプ2	タイプ3
最大径	7.7±4.2	11.1±4.5	9.2±2.1
ネック径	4.9±1.7	5.3±1.1	6.3±1.7
アスペクト比	1.2±0.4	1.4±0.1*	0.8±0.1
ドームネック比	1.2±0.4	1.0±0.1	1.4±0.2

*p=0.044

(3) 破裂点の血行力学的因子の結果

タイプ 2 の動脈瘤における破裂点では壁面せん断応力が有意に低く, タイプ 1 では圧力差が高い傾向にあった(表 2)。

表 2 破裂点における血行力学的因子

	タイプ1	タイプ2	タイプ3
壁面せん断応力	9.6±6.6	0.4±0.2* **	6.3±5.1
圧力差	0.60±0.28	0.25±0.16	0.52±0.50

*p=0.046, **p=0.044

(4) タイプ 1 が重症化する理由

タイプ 1 の動脈瘤は, 早い血流が破裂点に向かっており, 破裂点に高い圧力差を認めた。高い圧力は, 動脈瘤壁の内皮細胞に対して機械的損傷を引き起こし, 炎症性変化が生じることによって, 動脈瘤壁の変性が起こるとされる。破裂点に対して強い血流が衝突するこ

とにより, 破裂時の出血量が増加することが, 重症化の原因であると考えられる。

(5) タイプ 2 が重症化する理由

タイプ 2 の動脈瘤は, アスペクト比が高い形状であり, 瘤先端部分は血流がうっ滞しており, その結果, 破裂点の壁面せん断応力は低い値を示していた。低い壁面せん断応力は, 動脈瘤壁の変性と菲薄化を引き起こすとされる。菲薄した部分が破裂した際には, 破裂孔が大きく, 出血量が多いため, 重症化する傾向があるのではないかと考える。

(6) FSI 解析を行わなかった理由

当初, 本研究では, CFD 解析に加えて FSI 解析を加える予定であったが, 以下の理由で CFD 解析のみを施行した。現時点では, FSI 解析の検証と妥当性確認がまだ十分に行われていないと考えたからである。CFD 解析に関しては, 実際に剛体の動脈瘤モデルに粒子を流して流体の流れをみる粒子画像流速測定法 (particle image velocimetry: PIV) が行われ, 得られた実験データと CFD 解析から得られた数値データを検証することによって CFD 解析の妥当性が報告されている。一方で, FSI 解析の妥当性を検証するためには, 弾性のある動脈瘤モデルを用いて実験をする必要があると考えるが, 実験手法が難しく, まだ十分な検討はなされていない。弾性のある動脈瘤モデルは, 3D プリンターで作成したシリコンモデルによって代用が可能と思われる。当施設では 3D プリンターを用いたシリコンモデルの作成が可能であり, 今後は, 他学部と連携して実験的に FSI 解析の妥当性の証明に取り組んでいきたいと考える。

(7) 本研究結果をどのように活用するか

本研究の結果, タイプ 1, 2 の流れのパターンを示す動脈瘤は破裂時に重症化し, タイプ 3 の動脈瘤は重症化する確率が低い可能性がある。よって, タイプ 1, 2 の動脈瘤症例に対しては, より積極的に破裂予防の治療を勧めることが必要であると考えられる。未破裂脳動脈瘤の治療適応の判断因子の 1 つとして有用である可能性が示唆された。

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)

[雑誌論文](計 3 件)

Nambu I, Misaki K, Uchiyama N, Mohri M, Suzuki T, Takao H, Murayama Y, Futami K, Kawamura T, Inoguchi Y, Matsuzawa T, Nakada M

High pressure in virtual postcoiling model is a predictor of internal carotid artery aneurysm recurrence after coiling

Neurosurgery 2018 掲載予定

DOI: 10.1093/neuros/nyy073

Kamide T, Misaki K, Nambu I, Mohri M, Uchiyama N, Nakada M
Delayed asymptomatic coil migration toward different arteries after aneurysmal embolization: case report
Acta Neurochir.2017;159:593-598
DOI: 10.1007/s00701-017-3083-6

Yoshiki K, Misaki K, Nambu I, Fukui I, Mohri M, Uchiyama N, Nakada M
Intraoperative rupture of unruptured cerebral aneurysm during craniotomy: a case report
Case Reports in Neurology.2017;9:261-266
DOI: 10.1159/000480425

〔学会発表〕(計 4 件)

南部育, 見崎孝一, 内山尚之, 毛利正直, 中田光俊:
数値流体解析を用いたくも膜下出血発症時の重症度予測
第 43 回 日本脳卒中学会学術集会
2018 年

南部育, 見崎孝一, 内山尚之, 毛利正直, 中田光俊:
数値流体解析による内頸動脈後交通動脈分岐部瘤に対する瘤内コイル塞栓術後再発予測
第 42 回 日本脳卒中学会学術集会
2017 年

Nambu I, Misaki K, Uchiyama N, Mohri M, Nakada M
High pressure in virtual post-coiling model is a predictor of internal carotid artery aneurysm recurrence after coiling
CNS 2017 annual meeting

南部育, 見崎孝一, 内山尚之, 毛利正直, 中田光俊:
数値流体解析による内頸動脈瘤に対する瘤内コイル塞栓術後再発予測
第 76 回 日本脳神経外科学会学術総会
2017 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

南部 育 (NAMBU, Iku)
金沢大学・附属病院・医員
研究者番号: 80735465

(4)研究協力者

見崎 孝一 (MISAKI, Kouichi)
内山 尚之 (UCHIYAMA, Naoyuki)
毛利 正直 (MOHRI, Masanao)
松澤 照男 (MATSUZAWA, Teruo)