

令和 3 年 5 月 13 日現在

機関番号：14101  
 研究種目：若手研究  
 研究期間：2018～2020  
 課題番号：18K16556  
 研究課題名（和文）ステント留置に伴う脳動脈瘤内血行力学的変化の多孔質媒体を用いた数値流体力学解析  
  
 研究課題名（英文）Hemodynamic changes in aneurysmal dome after placing intracranial stents: Computational fluid dynamics (CFD) analysis using porous media modeling  
  
 研究代表者  
 辻 正範 (Tsuji, Masanori)  
  
 三重大学・医学部附属病院・医員  
  
 研究者番号：20814908  
 交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：ステント留置による脳動脈瘤内血行力学的変化を短時間で数値流体力学を用いて解析するため、ステント領域を多孔質媒体でシミュレーションし、ステントセルの縮小変化を多孔質媒体の密度変化に置換する手法を試みた。その結果、動脈瘤の大きさに関わらずステントセルが縮小する程、瘤内の血流低下とうっ滞が生じることが明らかになった。一方、瘤内の乱流はステントセルの縮小に伴い小型や中型動脈瘤では一旦、増加した後に減少したが、大型動脈瘤では更にステントセルが縮小すると再増加した。Flow diverterの適応となる大型の動脈瘤では、小型や中型瘤と比べ、ステント留置後の血行力学的変化はより複雑であることが示唆された。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

複雑な形状あるいは広い頸部の脳動脈瘤治療のために頭蓋内ステントを応用することが多くなってきた。しかし、ステント留置による脳動脈瘤内の血行力学的変化は明らかではなかった。本研究では数値流体力学を用いてステント領域を多孔質媒体でシミュレーションし、ステントセルの縮小変化を多孔質媒体の密度変化に置換する手法を考案した。これにより、ステント留置により脳動脈瘤内の血流低下やうっ滞がどのような影響を受けるか、短時間で検討可能になり実臨床で使用可能になった。ステント留置後の血行力学的変化にどのような特徴あるいは違いがあるか、個々の脳動脈瘤で検討することにより、今後の脳動脈瘤治療の改良に役立つと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Placing a neck bridging stent or a flow diverter has enabled the endovascular treatment for a wide-necked cerebral aneurysm by changes in intra-aneurysmal local hemodynamics. The aim of this study was to investigate the hemodynamic changes after placing intracranial stents using computational fluid dynamics (CFD) with porous media modeling. The patient-specific geometry models of unruptured aneurysms were acquired by using three-dimensional (3D) computed tomographic angiography. As volume coverage ratio (VCR) increased, wall shear stress and flow velocity at dome decreased, and relative residence time increased, indicating the induction of stagnant and disturbed blood flow. Oscillatory shear and oscillatory velocity indices in small and medium-sized aneurysms peaked at VCR0.30 or 0.20 and then decreased, while those in a large aneurysm re-increased at VCR0.5. CFD may be useful to determine the therapeutic strategy for endovascular neurosurgeons.

研究分野：脳血管障害

キーワード：数値流体力学 脳動脈瘤 頭蓋内ステント

### 1. 研究開始当初の背景

広い頸部の脳動脈瘤の母血管にステントを留置し、コイルが逸脱しないようにしながら脳動脈瘤を塞栓するステントアシストテクニックとして neck bridging stent が広く使用されている。また、neck bridging stent より遥かにステントセルが細かいステントで、脳動脈瘤の頸部をカバーし脳動脈瘤内の血流を大きく変化させることにより脳動脈瘤を血栓化させる flow diverter (neck occlusion stent) が開発され、良好な脳動脈瘤閉塞率が報告されている。一方、発生頻度は少ないが、flow diverter の重大な合併症として delayed rupture が知られている。しかし、delayed rupture と剪断応力(WSS)やその他の血行力学的パラメータとの関連についての十分な検討は行われていなかった。コンピュータ支援設計(computer aided design: CAD)を用いた neck bridging stent の数値流体力学(CFD)解析はこれまでも行われているが、同様の方法で flow diverter を再現しようとする、より小さいサイズの格子が必要となる。このため計算時間は長時間となり、臨床応用は困難になる可能性が高い。このように従来法の CFD 解析を用いて flow diverter 留置後の脳動脈瘤内の血行力学的変化を予想するのには限界があった。

### 2. 研究の目的

脳動脈瘤の血行力学的特徴を評価する方法として CFD 解析はかなり広く行われるようになってきた。CFD 解析を用いた脳動脈瘤に対するステント留置前後での血行力学的変化についての報告は散見されるものの、これらはステントのストラットを一定とした解析で、ステントセルの縮小変化による血行力学的変化について評価した報告は我々が渉猟した限りでは見当たらない。CAD を用いたステント形状再現は、膨大な格子数となり、市販されているコンピュータを用いて我々の数値モデリングで計算すると、flow diverter の場合 1 週間以上の時間を必要とする。したがって実臨床で用いるのには非現実的で、また、実際のステントのストラット変化を反映できないなど、問題が多い。一方、CFD 解析の新たな解析方法として、動脈瘤内を多孔質媒体で数値リモデリングする解析方法がある。そこで従来までの CFD 解析での時間的課題を克服するため、ステント領域を多孔質媒体で数値リモデリングし、CFD 解析する方法を考案し、ステントセルの縮小変化を多孔質媒体の密度変化に置換し、脳動脈瘤内の血行力学的変化をより短時間にシミュレーションできるか検討することを目的とした。

### 3. 研究の方法

患者固有形状モデルは、3次元 CT 血管造影で得られた血管形状を mimics innovation suite 16.0、3-matic 8.0、Magics 17.0(Materialise Japan, Yokohama, Japan)を用い、1mm 未満の血管等のトリミングとスムージングを行った後、stereolithography (STL) ファイルに変換し出力した。次に 3-matic 8.0 を用いて脳動脈瘤削除モデルを作成した。周囲の血管形状との歪みを小さくするために、再現された頸部周囲の血管形状を 3%増大させ、Boolean 演算によって 3D neck を作成し、これを 2%縮小した。今回は Enterprise VRD (Johnson & Johnson Codman, Miami, FL, USA) の素線径に対応する等価直径である 0.064mm を particle diameter とする球状粒子でステント領域を置換した。そのため 3D neck を 0.064mm で offset し、3D stent domain (3DSD) と定義し、多孔質媒体として数値リモデリングした。STL ファイルを ANSYS ICEM CFD16.1 (Ansys Inc., Canonsburg, PA, USA)に取り込み、格子を作成した。格子は 3DSD 以外の部位では最低 0.1mm、最大 0.6mm の 4 面体で作成し、3DSD では多孔質媒体の particle diameter 以下となるように 0.05mm の 4 面体の格子を用いた。格子どうしの接触を避けるために、3DSD 以外の血管形状の表面には 6 層の 5 面体を設定し、3DSD には 5 層、親動脈を 3 層の 5 面体を設定した。数値リモデリング、解析、可視化には ANSYS CFX 16.1 (Ansys Inc., Canonsburg, PA, USA)を使用した。血液は密度 1056kg/m<sup>3</sup>、粘性率 0.0035Pa・s と仮定した。Time step は 0.0001sec で、出口は自由端とし、入口には十分に発達した層流を設定するため、断面積の等価直径に応じて延長した。血流量は内頸動脈の健常成人 mass flow waveform を等価直径に応じて症例毎に計算し、非定常解析を行った。離散化は有限体積法で、質量および運動量の残渣は 10<sup>-4</sup>未満で設定した。血流は非圧縮性ニュートン流体とし、連続の式とナビエ-ストークス方程式に従うと仮定した。方程式は

$$\nabla \cdot v = \text{div } v = 0$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} + (v \cdot \nabla)v = -\frac{1}{\rho} \nabla p + \frac{\mu}{\rho} \nabla^2 v + F$$

で、 $v$  は血流速度、 $p$  は圧力、 $\rho$  は血液の密度、 $\mu$  は粘性率、 $F$  は外力を示す。

ステント留置後の CFD 解析はステント留置前の血管形状を用い、ステント内血流領域を Darcy の法則に基づいた多孔質媒体領域に設定した。多孔質媒体領域内血流の圧力は外力とのつり合いにより、 $0 = -\nabla p - K v$  と表される。このとき  $K$  は透化係数で多孔質媒体の抵抗を表し、 $K = \alpha |v| + \beta$  と表される。係数  $\alpha$  と  $\beta$  は粒子が詰められた多孔質媒体の圧力損失を求めるため Ergun の式によって計算され、

$$\alpha = \frac{1.75\rho(1-\kappa)}{\kappa^3 D_p}, \quad \beta = \frac{150\mu(1-\kappa)}{\kappa^3 D_p^2}$$

と表される。 $D$  は粒子直径で、全例  $D$  は Enterprise VRD の素線径に対する等価直径である 0.064mm とする<sup>2</sup>。素線径という用語は通常はブレイデッドタイプのステントに用いられるため、レーザーカットタイプである Enterprise VRD には不適當な用語ではある。しかし、それに変わる用語を渉猟できなかったため今回は便宜的に素線径という用語を使用した。 $\kappa$  は空隙率で、3DSD 内に占めるステント体積比を volume coverage ratio (VCR) と定義すると、

$$\kappa = 1 - \frac{VCR}{100}$$

となる。これまでの研究では Enterprise VRD と Pipeline Embolization Device の VCR はそれぞれ 0.10、0.30 と想定されているので、VCR を 0 (VCR0.00) から 0.1 ずつ変化させ、現在臨床応用されている flow diverter の VCR を超えた領域 (VCR0.50) まで変化させた際の各種血行力学的パラメータを非定常解析で求めた。

形態学的パラメータを計算し、動脈瘤内の WSS、WSS 関連血行力学的パラメータ、3次元血流量領域関連速度ベクトル関連パラメータ、瘤内の平均血流速度 (flow velocity: FV) について、VCR の変化との関係性を評価した。

#### 4. 研究成果

形態学的パラメータは以下の通りであった。

Morphological parameters	Case 1	Case 2	Case 3
Aneurysm Depth, mm	3.78	7.26	14.36
Projection Length, mm	3.91	7.48	14.63
Maximum Size, mm	5.19	9.32	20.58
Neck Width, mm	3.58	6.05	14.29
Parent Artery Diameter, mm	3.71	3.34	3.50
Aspect Ratio	1.06	1.20	1.00
Projection Ratio	1.09	1.24	1.02
Size Ratio	1.40	2.79	5.87
Neck Area, cm <sup>2</sup>	0.11	0.30	1.40
Dome Area, cm <sup>2</sup>	0.50	1.94	8.73
Dome Volume, cm <sup>3</sup>	0.04	0.30	2.87
VOR, mm	3.74	9.90	20.55

VOR indicates Volume-to-ostium area ratio.

血行力学的パラメータでは、3症例全てで VCR の増加に伴い WSS と FV は低下し、動脈瘤内のうっ滞を示す relative residence time (RRT) は増加した。WSS ベクトルと FV ベクトルの時間依存性の揺らぎを示すパラメータである oscillatory shear index (OSI) と oscillatory velocity index (OVI) は、Case 1 では VCR 0.30、Case 2 では VCR 0.20 をピークとし、その後、低下した。一方、大型 (Case 3) の動脈瘤の OSI と OVI は VCR0.20 でピークとなった後、VCR0.40 まで低下し、VCR0.50 で再増加した。

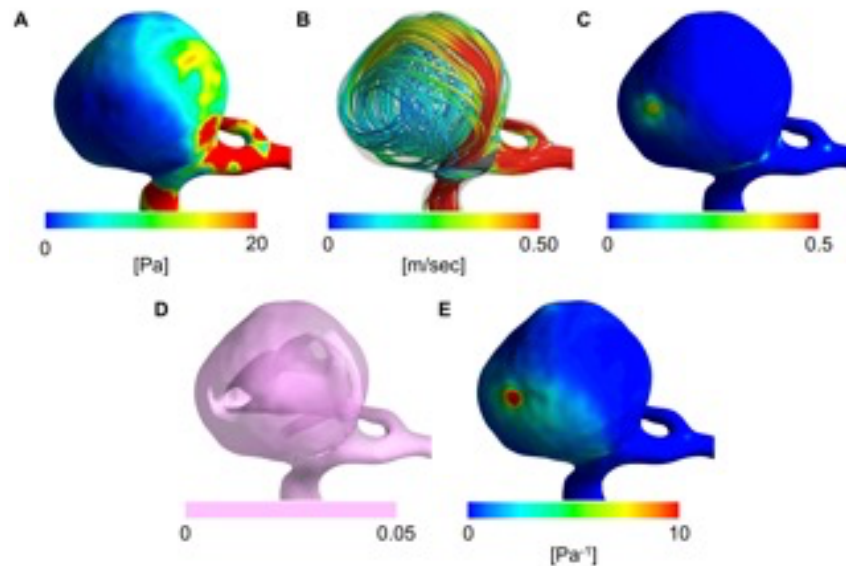
	VCR0.00	VCR0.10	VCR0.20	VCR0.30	VCR0.40	VCR0.50
<b>WSS, Pa</b>						
Case 1	4.555	1.641	0.413	0.127	0.048	0.024
Case 2	1.082	0.441	0.070	0.013	0.004	0.002
Case 3	2.944	1.516	0.292	0.033	0.006	0.002
<b>FV, m/sec</b>						
Case 1	0.197	0.092	0.029	0.011	0.004	0.002
Case 2	0.077	0.044	0.013	0.003	0.001	0.001
Case 3	0.133	0.095	0.042	0.011	0.003	0.001
<b>OSI</b>						
Case 1	0.002	0.017	0.018	0.020	0.016	0.008
Case 2	0.005	0.015	0.029	0.019	0.011	0.010
Case 3	0.014	0.019	0.042	0.040	0.018	0.038
<b>OVI</b>						
Case 1	0.002	0.009	0.008	0.010	0.008	0.004
Case 2	0.006	0.013	0.023	0.009	0.004	0.004
Case 3	0.031	0.036	0.045	0.033	0.011	0.017

RRT, $\times 10^{-2} \text{ Pa}^{-1}$						
Case 1	0.003	0.013	0.068	0.219	0.741	1.667
Case 2	0.013	0.036	0.259	1.531	5.256	11.010
Case 3	0.009	0.016	0.087	0.627	2.700	7.917

WSS indicates wall shear stress; FV, flow velocity; OSI, oscillatory shear index; OVI, oscillatory velocity index, and RRT; relative residence time.

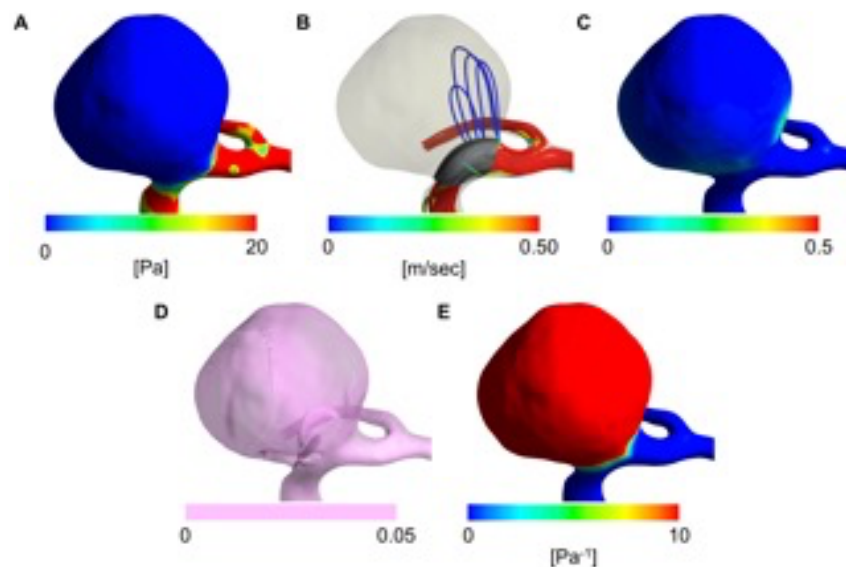
Case 3 の WSS、3 次元流線、OSI、OVI と RRT を VCRO.00 と VCRO.50 において可視化したものを示す (Fig. 1, Fig. 2)。VCRO.50 では 3DSD を通過して血流が流入しない様子が確認できた。

Fig. 1



WSS (A), 3D streamline (B), OSI (C), OVI (D), and RRT (E) of representative large internal cerebral artery aneurysm (Case 3) with the volume coverage ratio of 0.00.

Fig. 2



WSS (A), 3D streamline (B), OSI (C), OVI (D), and RRT (E) of representative large internal cerebral artery aneurysm (Case 3) with the volume coverage ratio of 0.50.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Tanioka S, Ishida F, Kishimoto T, Tsuji M, Tanaka K, Shimosaka S, Toyoda M, Kashiwagi N, Sano T, Suzuki H	4. 巻 11
2. 論文標題 Quantification of hemodynamic irregularity using oscillatory velocity index in the associations with the rupture status of cerebral aneurysms	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neurointerv Surg	6. 最初と最後の頁 614 ~ 617
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/neurintsurg-2018-014489	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Valen-Sendstad K, ..., Tsuji M, ..., Steinman DA	4. 巻 9
2. 論文標題 Real-World Variability in the Prediction of Intracranial Aneurysm Wall Shear Stress: The 2015 International Aneurysm CFD Challenge	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cardiovasc Eng Technol	6. 最初と最後の頁 544 ~ 564
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13239-018-00374-2	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 該当する

1. 著者名 石田藤麿、辻正範、谷岡悟、田中克浩、霜坂辰一、鈴木秀謙	4. 巻 696
2. 論文標題 脳動脈瘤頭蓋内ステント留置の治療効果予測技術の開発 -多孔質媒体モデルを用いた数値流体力学による血行力学的評価-	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 三重医報	6. 最初と最後の頁 28 ~ 30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Beppu M., Tsuji M., Ishida F., Shirakawa M., Suzuki H., Yoshimura S	4. 巻 41
2. 論文標題 Computational Fluid Dynamics Using a Porous Media Setting Predicts Outcome after Flow-Diverter Treatment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 2107 ~ 2113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3174/ajnr.A6766	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 Ishida F, Tsuji M, Tanioka S, Tanaka K, Yoshimura S, Suzuki H	4. 巻 132
2. 論文標題 Computational Fluid Dynamics for Cerebral Aneurysms in Clinical Settings	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Neurochir Suppl	6. 最初と最後の頁 27～32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-030-63453-7_4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuji M, Ishida F, Kishimoto T, Furukawa K, Miura Y, Shiba M, Sano T, Fukazawa K, Tanaka K, Tanemura H, Umeda, Yasuda R, Shimosaka S, Suzuki H	4. 巻 1
2. 論文標題 Double porous media modeling in computational fluid dynamics for hemodynamics of stent-assisted coiling of intracranial aneurysms: A technical case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Hemorrhages	6. 最初と最後の頁 85～88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heest.2020.01.004	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3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Kishimoto T, Ishida F, Tsuji M, Tanioka S, Tanaka K, Shimosaka T, Shiba M, Miura Y, Suzuki H
2. 発表標題 Possibility for preoperative diagnosis of cerebral aneurysm walls based on hemodynamics using computational fluid dynamics (CFD)
3. 学会等名 The 14th Korea-Japan Joint Conference on Surgery for Cerebral Stroke (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 辻 正範, 吉村紳一, 別府幹也, 村上幸己, 中野芙美, 谷岡 悟, 田中克浩, 梅田靖之, 石田藤麿, 鈴木秀謙
2. 発表標題 多孔質媒体とコンピュータ支援設計を用いたFlow diverter留置モデルの血行力学的検討
3. 学会等名 日本脳神経外科学会 第78回学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 辻 正範
2. 発表標題 脳動脈瘤の血管内治療における数値流体力学の役割
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第77回学術総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

三重大学大学院脳神経外科学 臨床・研究活動 <a href="http://www.medic.mie-u.ac.jp/neurosurgery/research/index/index.html">http://www.medic.mie-u.ac.jp/neurosurgery/research/index/index.html</a>
--

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