

ヒト脳主幹動脈の形状と血流：

その正常と異常に関する基礎的研究

Morphologic and hemodynamic analysis of  
human cerebral arteries:

Towards understanding the pathophysiology of  
cerebrovascular diseases

東北大学大学院医工学研究科

杉山慎一郎

B5WD1005

指導教員

東北大学流体科学研究所

太田信 教授

修了年度	2017 年度	課程	博士課程後期 3 年の課程
英文 Abstract			
Title:	Morphologic and hemodynamic analysis of human cerebral arteries: Towards understanding the pathophysiology of cerebrovascular diseases		
Author:	Shinichiro SUGIYAMA		
Supervisor:	Makoto OHTA		
<p>Stroke is one of major causes of death in our country. Hemodynamic disturbance plays a role on the pathophysiology of cerebrovascular diseases including stroke. However, there was no medical modality to examine the hemodynamics in the complex vascular network formed by cerebral arteries. Recent progress of computational fluid dynamics (CFD) has enabled us to investigate the hemodynamics in the circle of Willis. This study proposes the basic knowledge for and the new methodology of computational hemodynamic simulation in human cerebral arteries. In the pre-processing of hemodynamic simulation using CFD, we developed a new threshold-based segmentation method for cerebral vascular trees. For setting inlet boundary conditions, we conducted the measurement of flow rates in internal carotid arteries and basilar arteries by phase-contrast magnetic resonance velocimetry, and found the importance of individual measurement. In post-processing, we proposed two new parameters: blood residence time and inflow rate coefficient. Prolongation of blood residence time was one of risks for atherosclerotic changes in cerebral aneurysms. Inflow rate coefficient was a predictor for the recanalization of coiled aneurysms. Both parameters will be useful for planning treatment strategy of cerebral aneurysms. Results of this study will promote the clinical application of CFD near future.</p>			
和文アブストラクト			
論文題目:	ヒト脳主幹動脈の形状と血流: その正常と異常に関する基礎的研究		
提出者氏名:	杉山慎一郎		
指導教員:	太田信		
<p>脳卒中は、人類の生命および生活を脅かす代表的な疾患群である。その病態生理には、血流の異常が関与しているが、以前には、複雑な構築を持つ脳血管における血行動態を解析する手段が存在しなかった。近年の数値流体力学の進歩は、ウイリス輪における血行動態解析を可能にした。本研究は、CFD を用いた血流シミュレーションの臨床応用を見据え、前処理、境界条件設定、後処理のそれぞれについて、基礎となる知見と新しい技術の両者を提案するものである。具体的には、前処理における 3 次元医用画像データからの血管形状抽出において、新しいセグメンテーション手法を提案した。流入境界条件設定においては、位相コントラスト MR を用いて主幹動脈血流量の測定を行い、症例個々の測定を行うことの重要性を見出した。後処理については、血液滞留時間および血液流入率という新しいパラメータを考案した。血液滞留時間は、脳動脈瘤における壁の動脈硬化性変化予測に、血液流入率は脳動脈瘤コイル塞栓術の治療効果予測に、それぞれ有用であった。両パラメータは脳動脈瘤の治療計画において有益と考えられる。以上の研究結果は、脳血流シミュレーションの臨床応用を促進する一助となりうるものである。</p>			

## 概要

脳血管障害は、人類の生命および生活を脅かす代表的な疾患群である。脳血管障害の代表的なものが脳卒中であり、生活習慣病に伴う動脈硬化症に起因する脳梗塞および脳出血と、脳動脈瘤破裂に伴うくも膜下出血がある。その病態生理には、古典的なウイルヒョウの3要素、すなわち、血管壁の病理、血液性状、血流の異常が関与しているが、とくに脳血管における血流に関しては、それを詳細に検討する手段が存在しなかった。

約30年前より、数値流体力学 (computational fluid dynamics: CFD) を用い、生体内の血流をシミュレーションしようとする試みが始まった。その後のハードウェア、ソフトウェアの長足の進歩に伴い、大血管から始まった血流シミュレーションは、脳血管あるいは脳動脈瘤をも、その解析対象とするようになった。近年では、CFDによる血流シミュレーションを用い、脳卒中の病態生理における血流の役割を研究した報告が数多くなされるようになった。それと同時に、脳血管の血流シミュレーションを臨床応用しようとして試みられるようになる。しかしながら、現在に至るまで、CFDによる脳血流シミュレーションは、臨床現場に普及していない。その大きな原因は、現在に至るまでの研究が、CFDを用いた血流シミュレーションの定量性について、その妥当性と限界を論じてこなかったことにある。

本研究は、CFDを用いた血流シミュレーションの臨床応用を見据え、主にその定量性に着目しながら、前処理、境界条件設定、後処理のそれぞれについて、基礎となる知見と新しい技術の両者を提案するものである。具体的には、前処理における3次元医用画像データからの血管形状抽出において、多断面半値法という新しい手法を提案した。本手法を用いることで、末梢血管までの血管樹を一意に抽出することが可能であった。境界条件設定においては、血液の重要な物性値である粘度および流入境界条件としてのヒト主幹動脈血流量について、基礎的知見を集積しつつ、症例個々の測定的重要性を見出した。後処理については、海洋工学あるいはHVAC分野で用いられている換気効率を血流解析に応用し、血液滞留時間という新しいパラメータを提唱した。その臨床における有用性、すなわち、脳動脈瘤における壁の動脈硬化性変化予測の可能性を示した。さらに、脳動脈瘤の血流シミュレーションについては、流入境界条件に依存しない血液流入率という新しいパラメータを開発した。脳動脈瘤の一般的治療法である脳血管内コイル塞栓術について、血液流入率を用いて治療効果を予測できる可能性を示した。

本研究は、CFD を用いた脳血流シミュレーションの定量性に関する諸問題を明確にした。一方で、その解決方法を提示し、その臨床的有用性までを示した。以上の研究結果は、脳血流シミュレーションの臨床応用を促進する一助となりうるものである。

# 目次

第 1 章 緒言	-1-
1.1 脳血管障害	-1-
1.1.1 脳卒中	-1-
1.1.2 脳内出血・脳梗塞の原因：生活習慣病	-1-
1.1.3 クモ膜下出血の原因：脳動脈瘤	-3-
1.1.4 血管壁・血液・血流	-6-
1.2 数値流体力学的手法による血流シミュレーション	-7-
1.2.1 血流シミュレーションの特徴	-7-
1.2.2 血流シミュレーションの実際	-11-
1.2.3 血流シミュレーションの信頼性	-15-
1.2.4 血流シミュレーションを臨床応用する上での問題点	-17-
1.3 血流シミュレーションを取り巻く状況	-18-
1.3.1 ガイドライン策定の試み	-18-
1.3.2 関連学会主導によるワーキンググループ	-18-
1.4 研究の構成	-18-
第 2 章 血管形状のセグメンテーション	-20-
2.1 緒言	-20-
2.1.1 3次元血管形状を取得するための医用モダリティ	-20-
2.1.2 閾値によるセグメンテーション	-20-
2.1.3 セグメンテーションの一意性	-21-
2.1.4 信号勾配を用いたセグメンテーション	-21-
2.1.5 信号閾値を用いたセグメンテーションの改良	-27-
2.2 ファントム実験	-29-
2.2.1 方法	-29-
2.2.2 結果	-30-
2.2.3 考察	-34-
2.3 臨床データを用いた検討	-35-

2.3.1	対象と方法	-35-
2.3.2	中心線による評価	-38-
2.3.3	血管と脳動脈瘤との癒着	-52-
2.3.4	脳動脈瘤の体積と表面積	-53-
2.4	考察	-53-
2.5	結言	-54-

### 第 3 章 流入境界条件 . . . . . -55-

3.1	緒言	-55-
3.1.1	ヒト脳主幹動脈の 3 つの特徴	-55-
3.1.2	血流シミュレーションの流入境界条件	-56-
3.1.3	超音波測定の特徴	-56-
3.1.4	位相コントラスト MR の特徴	-56-
3.2	取得した画像の処理	-58-
3.2.1	PC-MR で得られる画像	-58-
3.2.2	画像処理	-58-
3.3	結果	-61-
3.3.1	内頸動脈	-61-
3.3.2	脳底動脈	-61-
3.4	考察	-63-
3.5	結言	-64-

### 第 4 章 脳動脈瘤壁における動脈硬化性変化 . . . . . -65-

4.1	緒言	-65-
4.1.1	脳動脈瘤壁における動脈硬化性変化	-65-
4.1.2	能動幕流壁の動脈硬化性変化と血液滞留との関係	-70-
4.1.3	実時間としての血液滞留時間	-71-
4.2	方法	-73-
4.2.1	対象	-73-
4.2.2	計算方法	-73-
4.2.3	ポスト処理	-73-

4.3	結果	-73-
4.3.1	臨床情報	-73-
4.3.2	解析結果	-76-
4.4	考察	-84-
4.5	概念実証研究	-84-
4.5.1	対象と方法	-84-
4.5.2	結果と考察	-85-
4.6	結言	-86-

## 第 5 章 脳動脈瘤コイル塞栓術の治療効果予測

5.1	緒言	-87-
5.1.1	脳動脈瘤コイル塞栓術後の再開通	-87-
5.1.2	研究目的	-87-
5.2	方法	-88-
5.2.1	研究対象	-88-
5.2.2	計算方法	-88-
5.2.3	ポスト処理	-88-
5.3	結果	-90-
5.4	追加研究（親動脈形状と血液流入率）	-94-
5.4.1	方法	-94-
5.4.2	結果	-94-
5.5	追加研究（血液流入率の流入境界条件依存性）	-99-
5.5.1	方法	-99-
5.5.2	結果と考察	-99-
5.6	追加研究（側壁型脳動脈瘤での検証）	-101-
5.6.1	対象と方法	-101-
5.6.2	結果と考察	-102-
5.7	結言	-106-

## 第 6 章 解析例 1（脳動脈瘤の病態解明）

6.1	緒言	-107-
-----	----	-------

6.2	症例呈示	-107-
6.3	方法	-111-
6.4	結果	-112-
6.4.1	定性的観察	-112-
6.4.2	MRA 所見との比較	-113-
6.4.3	周囲組織との関係	-113-
6.5	考察	-115-
6.6	結言	-115-

## 第 7 章 解析例 2 (脳動脈瘤治療計画への応用) . . . . -116-

7.1	緒言	-116-
7.2	症例呈示	-116-
7.3	方法	-120-
7.3.1	ステントのサーフェス・モデル構築	-120-
7.3.2	血流シミュレーション	-120-
7.4	ステント留置による血行動態の変化	-124-
7.4.1	ステント留置による膨隆部への血液流入率の減少	-124-
7.4.2	ステント留置による壁面せん断応力の低下	-124-
7.5	考察	-126-

## 第 8 章 結論 . . . . . -127-

## 引用文献 . . . . . -129-

## 謝辞 . . . . . -137-

## 研究業績 . . . . . -138-



## 付録 A 血管形状取得に関するファントム実験・・・・・・・・-141-

A.1 緒言・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	-141-
A.2 方法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	-141-
A.3 結果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	-144-
A.3.1 ファントム・モデル-A: 取得画像の定性的観察	-144-
A.3.2 ファントム・モデル-B: 造影剤濃度の影響	-147-
A.4 考察・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	-152-
引用文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	-152-

## 付録 B 血管走行の評価・・・・・・・・・・・・・・・・-153-

B.1 緒言・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	-153-
B.1.1 中心線の描出と平滑化	-153-
B.1.2 中心線の定量的評価	-153-
B.2 常螺旋における曲率と振率・・・・・・・・	-154-
B.3 中心線走行の評価方法に関する検証	-155-
B.3.1 方法	-155-
B.3.2 結果と考察	-158-
B.4 内頸動脈の曲率評価・・・・・・・・	-161-
B.4.1 方法	-161-
B.4.2 結果と考察	-161-
B.5 結言・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	-168-
引用文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	-168-

## 付録 C 血液滞留時間の算出・・・・・・・・・・-169-

C.1 緒言・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	-169-
C.2 理論・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	-169-
C.3 数値実験・・・・・・・・・・・・・・・・	-172-
C.3.1 方法	-172-
C.3.2 結果	-172-
C.4 考察・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	-177-
引用文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	-178-

# 第1章 緒言

## 1.1 脳血管障害

脳血管障害とは、頭蓋内血管に発生する疾患の総称である。主要な脳血管障害には、脳内出血、脳梗塞、クモ膜下出血、脳動静脈奇形、もやもや病、並びに、その他の脳血管奇形（海綿状血管腫や硬膜動静脈瘻など）があり、いずれの疾患も、頭蓋内血管の器質的異常がその原因にあることは共通している。そのうちでも、本研究が対象とするのは、脳内出血、脳梗塞、脳動脈瘤破裂に伴うクモ膜下出血の三つであり、これらは、脳卒中の三大原因疾患である。

### 1.1.1 脳卒中

厚生労働省が発表した「平成27年人口動態統計（確定数）の概況」によれば、平成27年1年間の死因別死亡総数のうち、脳血管疾患は111,973人で全死亡数の8.7%を占め、全死因の上位から4番目であり、その内訳は、脳内出血が32,113人、脳梗塞が64,523人、クモ膜下出血が12,476人、その他が2,861人であった。さらに、同省が発表した「平成26年度患者調査の概況」および「平成26年度国民医療費の概況」によれば、脳血管疾患の総患者数は117万9,000人であり、脳血管疾患の年間医療費は1兆7,821億円であった。すなわち、脳内出血、脳梗塞、クモ膜下出血という三疾患の総称である脳卒中は、現代日本における主な死因の一つであり、罹患患者数も多く、多くの医療資源を消費している。

### 1.1.2 脳内出血・脳梗塞の原因：生活習慣病

脳卒中の三大原因疾患のうちでも、脳内出血と脳梗塞は、生活習慣病の成れの果てと言われる。生活習慣病とは、高血圧症、糖尿病、脂質異常症など、生活習慣がその発症に関与する疾患群の総称である。ここでいう生活習慣は、食事内容のほか、喫煙、飲酒、定期的な運動の多少によって規定される。さらに、生活習慣病と慢性肥満症が合併する場合には、メタボリック・シンдрロームと呼ばれる。飽食・多忙な現代日本においては、糖尿病は国民病と言われるまでになった。近年では、健康診断において、メタボリック・シンдрロームの診断項目である腹囲測定が導入された。

生活習慣病は、動脈硬化症を引き起こす。動脈硬化症に起因する主な疾患が、虚血性心疾患、胸腹部大動脈瘤、そして脳血管障害である。すなわち、生活習慣病を放置した結果、動脈硬化症が進行し、その最終段階として脳卒中が起こる。図1.1に、健常な成人男性と脳梗塞を発症した老年男性の脳主幹動脈（Willis動脈輪）の比較を示す。脳梗塞の発症した例において、ウイリス動脈輪を形成する主幹動脈の随所に動脈硬化性変化が生じていることが分かる。

ここで、強調すべきは、生活習慣を是正および適切な投薬といった内科的治療により生活習慣病をコントロールすることで、動脈硬化症の進行を予防できることである。

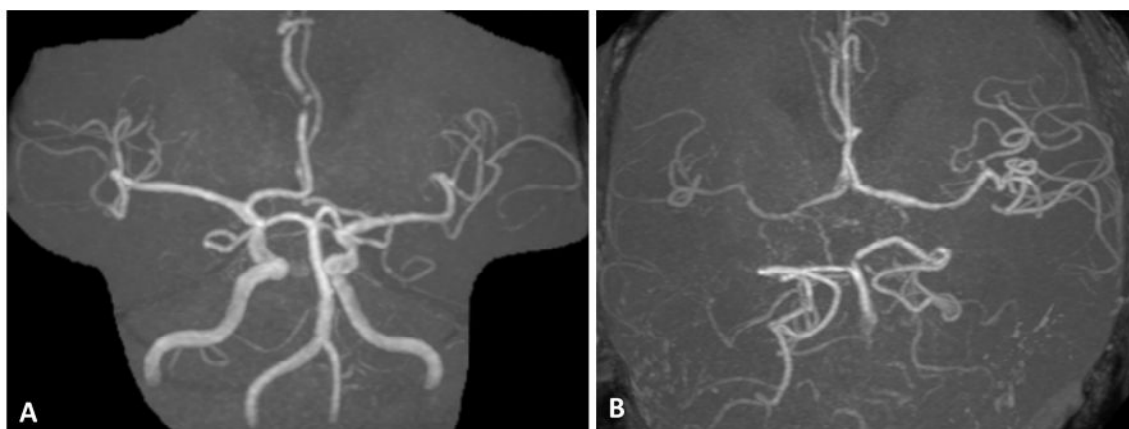


Fig 1.1: Magnetic resonance angiography. A, Circle of Willis in a healthy male adult. B, Circle of Willis in an aged patient with cerebral infarction. Note the remarkable atherosclerotic changes of cerebral arteries in B.

### 1.1.3 クモ膜下出血の原因：脳動脈瘤

脳卒中の三大原因疾患の一つであるクモ膜下出血は、上述の脳内出血や脳梗塞と異なり、動脈硬化症に起因するものではない。クモ膜下出血の約 80%は、脳動脈瘤の破裂で起こる。残りの約 20%は、その他の脳血管障害、例えば、脳動静脈奇形の破裂によって起こる。しかし、社会的に影響が大きいのは、脳動脈瘤破裂に起因するクモ膜下出血である。

脳動脈瘤の有病率は約 5%と高く、ありふれた疾病である。加えて、MRI を用いた脳ドックが普及した本邦においては、未破裂脳動脈瘤の発見数は増加の一途を辿っている。未破裂脳動脈瘤は破裂すると致命的病態をきたし、とくに頭蓋内脳動脈瘤破裂に起因するクモ膜下出血は、現代においても致死率が高い。死亡を免れたとしても、後遺症により社会復帰率が低いことが知られている。さらに、脳動脈瘤破裂によるクモ膜下出血は、老年に特有の疾病ではなく、生産年齢あるいは若年の成人にも多く発症する [1]。

脳動脈瘤は、病理学的に囊状動脈瘤と解離性動脈瘤に分けられる。囊状動脈瘤には好発部位があり、具体的には、脳主幹動脈の形成する Willis 動脈輪の屈曲部あるいは分岐部に多い。後交通動脈分岐部、前交通動脈分岐部が最も多く（それぞれ、約 30%）、中大脳動脈分岐部、脳底動脈先端部（後大脳動脈分岐部）、前大脳動脈遠位部、後下小脳動脈分岐部と続く。それぞれの部位において、様々な程度の血管壁の脆弱性が存在し、それに血管の屈曲・分岐に起因する血行動態の異常が加わることで、脳動脈瘤が発生するものと考えられる。参考として、図 1.2 に、多発脳動脈瘤（6 つ）を有する 1 例の magnetic resonance angiography (MR 血管撮影) を提示した [2]。

脳動脈瘤診療において問題となるのは、未破裂脳動脈瘤のうち破裂に至るものは極めて少数であるという事実である。破裂に至らない脳動脈瘤の大半は無症候性であり、自覚症状を主訴に治療が行われることは稀である。未破裂脳動脈瘤の自然経過を明らかにすべく、世界的にも多くのコホート研究や大規模観察研究（International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms: ISUIA）が行われてきた [3]。本邦においても、全国規模の前向き観察研究（UCAS Japan）が行われている [4]。その結果、約 3 年間に調査された成人 5,720 名（6,697 個の未破裂動脈瘤）において、111 名にクモ膜下出血が発生し、破裂率は年間 0.95%であった [4]。

現在の未破裂脳動脈瘤診療は、UCAS Japan の結果を受けて、脳動脈瘤の大きさ、形状、発生部位から破裂リスクを見積もり、それに患者背景を加味した上で外科治療が提案される [1,5]。外科治療には、開頭クリッピング術と脳血管内コイル塞栓術の大きく 2 つがあり、本邦では、前方循環（内頸動脈から Willis 動脈輪前半部まで）に発生した動脈瘤には開頭クリッピング術、後方循環（椎骨動脈から Willis 動脈輪後半部まで）に発生した動脈瘤には血管内コイル塞栓術が行われる場合が多い（図 1.2）。しかし、いずれの治療も、周術期合併症のリスクは、ゼロではない [1,5]。よって、脳動脈瘤破裂に対する予防的治療の実施には、医師患者間において、十分な説明と同意が得られることが必須である。さらに、近年、その低侵襲性から選択されることが多い脳血管内治療については、治療後の再発という問題がある [6-9]。

脳動脈瘤と診断されても、すぐに治療を行わない場合、定期的に MRI 検査を行い、脳動脈瘤の大きさ、形状が変化を認めれば、その都度、予防的治療の必要性を検討する[1,5,10]。例えば、図 1.2 の症例では、経過観察中に 2 つの動脈瘤が増大し、それらの治療に踏み切った (図 1.3 [2])。しかし、動脈瘤が増大したからといって、必ずしも破裂に至るわけではないのは、統計学的な年間破裂リスクの低さから自明である。すなわち、過剰な予防的外科治療が行われているものと考えられる。

また、予防的治療が行われず、経過観察を継続している場合には、脳動脈瘤破裂への不安に起因する「生活の質 (Quality of Life: QOL)」の低下が問題となる。

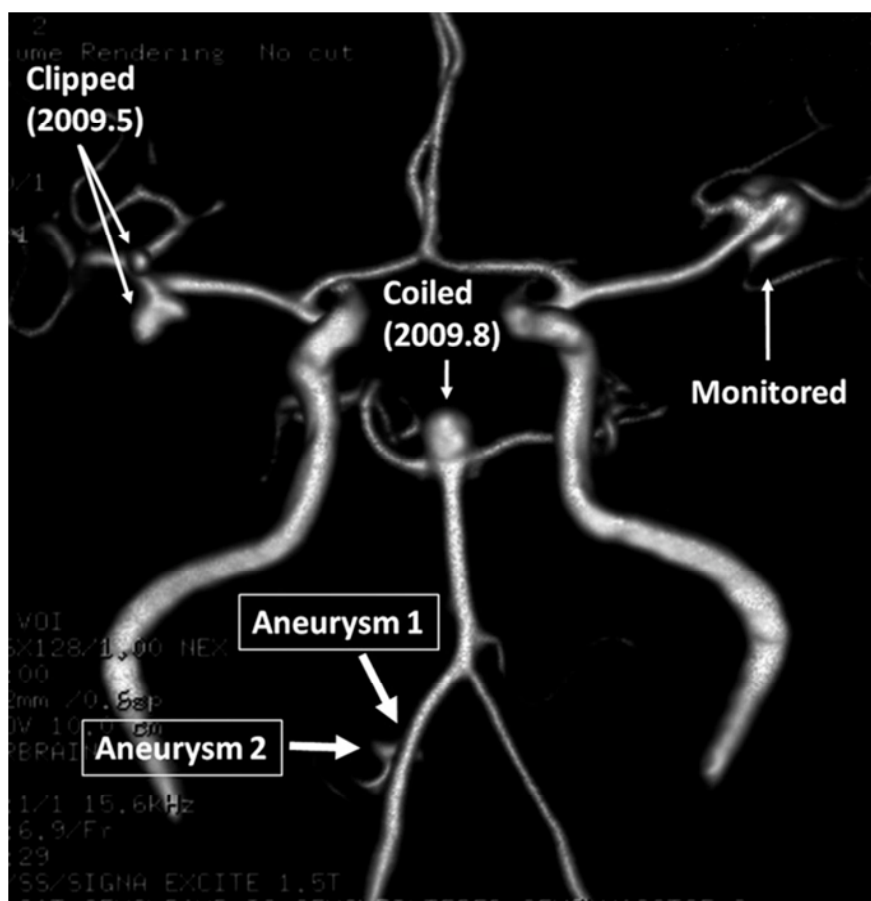


Fig 1.2: Magnetic resonance angiography showing six aneurysms in one patient: two in the right middle cerebral artery, which were clipped; one at the tip of the basilar artery, which was coiled; and one in the left middle cerebral artery and two in the right posterior inferior cerebellar artery, referred to as Aneurysm 1 and Aneurysm 2.

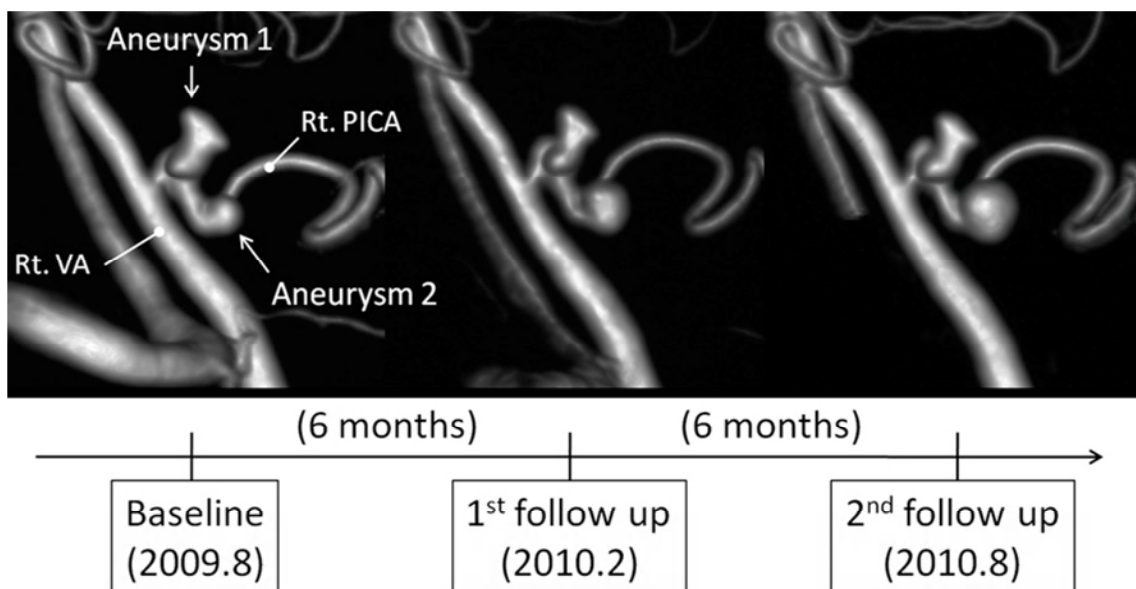


Fig 1.3: Three-dimensional rotational digital angiography of the two PICA aneurysms at three time points: baseline (August 2009), first follow-up (February 2010), and second follow-up (August 2010), showing that they grew over time. Both aneurysms were subsequently clipped in September 2010. PICA, posterior inferior cerebellar artery; Rt., right; VA, vertebral artery.

#### 1.1.4 血管壁・血液・血流

脳卒中を研究するにあたり、その対象は3つに絞られる。すなわち、血管壁、血液、血流である。これらは、動静脈血栓症の病因を説明する Virchow の3要素に当たり、血管内皮細胞の障害、血液性状の変化、血流の緩慢の3つが病的血栓形成の誘引となるという古典的概念である (図 1.4) [11]。本研究は、血栓形成のみに着目するものではないが、脳血管障害を研究する上でも、これら3つの要素が中心的概念になりうる。例えば、前述の脳動脈瘤の発生であれば、元々の血管壁の脆弱性と血管の屈曲・分岐による血行動態の異常、さらには血液内容物の異常 (細菌など) によって、その病因病態を説明することができる。

逆に言えば、血管壁、血液、血流以外に、考慮すべき因子はない。例えば、脳卒中と遺伝的素因の関係について知りたければ、遺伝的素因が血管壁の病態生理に与える影響や血液組成に与える影響を調べればよい。脳卒中と喫煙との関係であっても同様である。

本研究においては、ヒト脳主幹動脈について、その血管壁、血液、血流の正常に関する基礎的知見を蓄積することになる。血管壁については、その形状に関する評価を行うが、病理組織学的検討は行わない。血液に関しては、粘度に着目する。そして、本研究において、最も注力することになるのが、血流に関する研究である。すなわち、数値流体力学的解析手法を用いたヒト脳主幹動脈の血流シミュレーション手法の開発である。

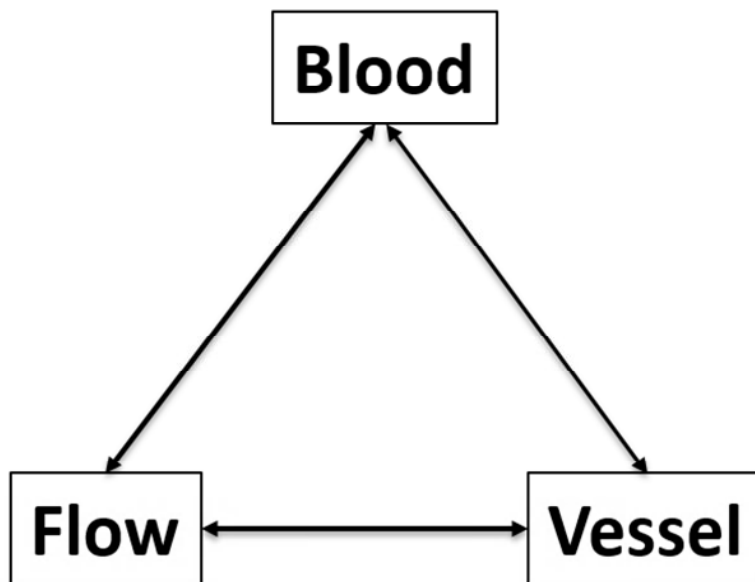


Fig 1.4: Virchow's triad

## 1.2 数値流体力学的手法による血流シミュレーション

数値流体力学は、**computational fluid dynamics** (以下、CFD) の邦訳である。流動現象 (液体、気体、固体の「流れ」) を、コンピューター・シミュレーションを用いて定性的・定量的に解析しようとする流体力学の一大研究分野である。CFD は、たとえば航空機の翼の空力設計、自動車のエンジン開発、はたまた津波の伝播再現など、多種多様な流動現象のシミュレーションに応用されている。

CFD を用いて、人体における血流をシミュレーションしようとする試みは、1980 年代より始まった。かねてより、生体工学 (バイオエンジニアリング) が工学の一分野として存在感を増していたことが、その背景にある。大血管における血流の研究から始まり、その後のハードウェアおよびソフトウェアの進歩に伴い、より複雑な形状を有する脳血管や病的な形状を有する脳血管 (すなわち脳動脈瘤) の血流をシミュレーションすることが可能になった [12]。現在、脳血管の血流シミュレーションは、従来のモダリティでは困難であった頭蓋内の血行動態を詳細かつ定量的に解析する手段として期待されている。血行動態と病態生理との関係性の検討が可能になることで、あらゆる脳血管障害において、全く新しい知見が見出される可能性がある。

### 1.2.1 血流シミュレーションの特徴

脳血管障害は、脳動脈瘤、脳内出血、脳梗塞などの様々な疾患群であることは前に述べた。そして、これら全ての疾患の病態生理に、血流が様々な形で影響を及ぼしている。血行動態は、血管内腔を流れている血液の方向と速度、および圧力で定量的に表すことができる。また、脳血管の血流シミュレーションにおいては、血流が血管壁内腔に及ぼす影響を検討する目的で、しばしば、壁せん断応力が計算される。壁せん断応力は、流速ベクトルに垂直方向の速度勾配と血液の粘性係数から算出する。血流が動脈壁に及ぼす壁せん断応力が生理学的正常範囲を逸脱すると、血管内皮細胞が機能異常を起こすことが、主に *in vitro* の研究によって明らかにされている [13]。

現在、頭蓋内の血行動態を観察するために用いられている代表的なモダリティとして、経頭蓋ドップラー法、位相コントラスト MR、脳血管撮影がある。しかし、既存のモダリティでは、頭蓋内の血行動態を十分に評価し、血行動態が脳血管障害に及ぼす影響を調べることは困難である。経頭蓋ドップラー法は、観察可能な範囲が狭く、また、測定値 (流速) の再現性に乏しい。位相コントラスト MR は、測定値 (血流方向と血流速度) の時間的分解能と空間的分解能が低い。これら 3 つの医用モダリティのうち、ヒト脳主幹動脈の血行動態を知るのに最も有用なのは脳血管撮影である。しかし、脳血管撮影は、通常、解剖学的・幾何学的形状を評価するために行われる。フィリップス社の提供する **Aneurysm Flow** を除けば、脳血管撮影において血行動態に関する定量的評価が行われることは少ない。また、厳密には、血管内に注入された造



影剤の流れは血液の流れと異なる。CFD 解析により、このような脳血管撮影の弱点を補強あるいは補足することができる。

図 1.5 は、左椎骨動脈-後下小脳動脈分岐部に発生した大型未破裂動脈瘤の脳血管撮影である。動脈瘤は親動脈の屈曲部に位置し（図 1.5: A,B）、親動脈の血流がそのまま動脈瘤へと流れ込んでいく様子が定性的に観察できる（図 1.5: C-E）。

図 1.6 は、同じ症例について、流入境界条件を 0.1 [m/s] の一様流と設定して行なった CFD 血流解析の結果である。ポスト処理として、流れ場を流線によって可視化した。左椎骨動脈の狭窄化と流れの発達により流入血流の速度が上昇しており、その最大流速は約 0.5 [m/s] である。さらに、動脈瘤のネック面を設定して速度分布を表示してみると（図 1.6: B, C）、血流は収束した状態で脳動脈瘤へと流入していることが分かる（流入率 $\square$ 1.0, 流入面積/ネック面積 $\square$ 26.7%）。また、動脈瘤遠位の親動脈断面において、血流の速度分布がカーブの外側へと偏心している様子も分かる。

このように、CFD による血流解析を用いると、脳血管撮影所見を、理解しやすい形で可視化することができる。また、観察したい部分に焦点を当てて、詳細な定性的・定量的情報を得ることも可能である。

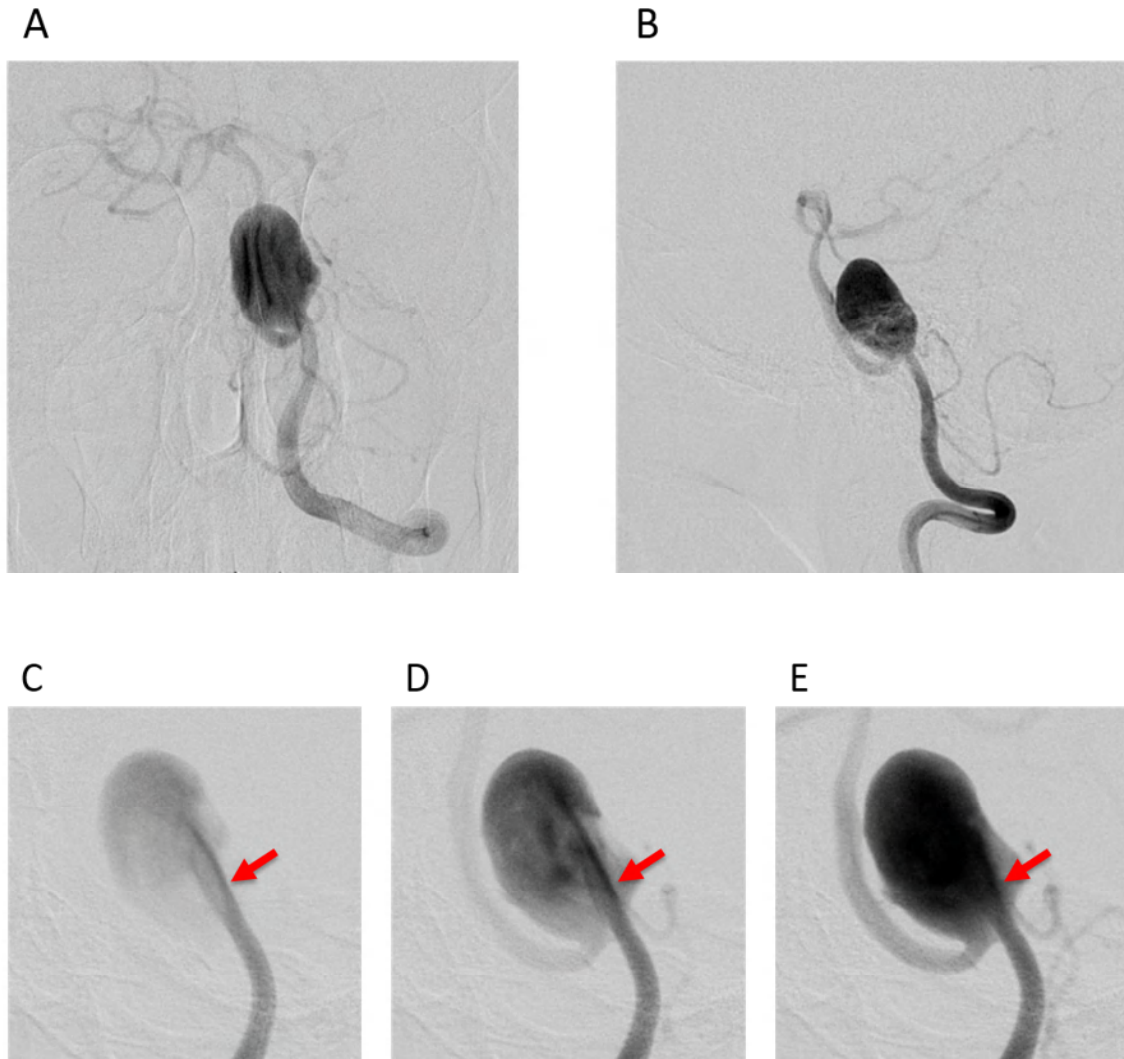


Fig 1.5: Conventional angiography of an aneurysm at the bifurcation of left vertebral artery and posterior inferior cerebral artery. A: Anterior-posterior view. B: Lateral view. C-E: continuous images showing the blood flow entering into the aneurysm (red arrows).

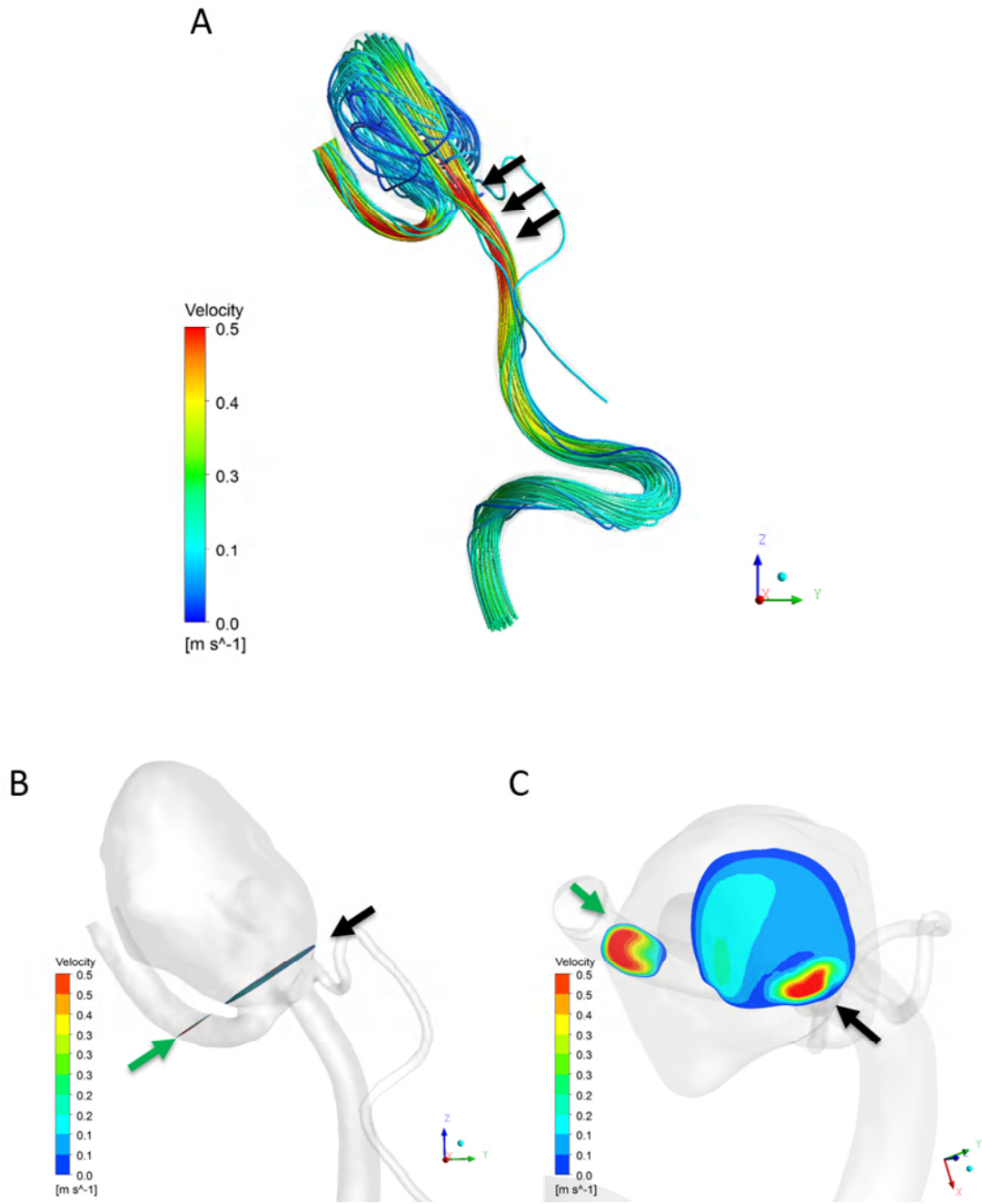


Fig 1.6: Hemodynamic simulation using computational fluid dynamics. A: Streamlines colored by velocity magnitude. B: Cutting planes. One indicated by a black arrow is for aneurysmal neck and the other by a green arrow for a parent artery). C: Contour maps of velocity magnitude on two cutting planes

## 1.2.2 血流シミュレーションの実際

一般に、CFD 解析の手順は大きく三つに分けられる。一つ目のステップは、a) 前処理 (preprocessing)、二つ目のステップは、b) 数値解析 (boundary condition の設定を含む)、三つ目のステップは、c) 後処理 (計算結果の可視化・検証) である。

### a) 前処理

CFD を用いて流れを解析する場合、前処理として、対象となる流路を設定するところから始める。具体的には、次の二つの作業を順に行う。一つ目は、流体 (血液) が通過できないところ (血管壁) の形状構築、二つ目は、流体 (血液) が通過する領域における計算格子作成である。

ヒト脳主幹動脈を対象に CFD を行う場合、3次元情報として 3D rotational angiography や 3D CTA や MRA のデータを使用し、形状抽出を行う。この形状抽出こそ、CFD の結果に最も影響する重要な処理である。流路の壁面は、曲面であっても、微小な三角形 (ポリゴンと呼んでも良い) の集合体として表現される。ヒト脳主幹動脈や脳動脈瘤は複雑な曲面を有するため、形状追従性を確保するために極めて小さいポリゴンが必要となる。図 1.7 は脳動脈瘤サーフェスモデルの 1 例である。

流体領域についても、十分に小さい計算格子を作成する必要がある。サーフェスモデルは微小平面 (三角形) で構成されるが、ここでは、空間を微小な立体 (四面体または六面体) で分割する。作成した各々の計算格子における流速ベクトルと圧力を、次の数値解析で求めることになるため、計算格子が細かいほど正確かつ詳細なデータが得られるが、計算に要する時間は延長する。計算時間は、計算格子数のほか、使用する計算機 (コンピュータ) の性能および計算コード (ソフトウェア) によって決まる。

適切な計算格子を作成するためには、予測される流れ場、計算手法、解析するパラメータその他に関する専門的判断が必要とされる。

### b) 数値解析

前処理で作成した流路の情報 (計算格子) を流体解析ソフトウェアに読み込んだ後、三つの作業を行う。一つ目は作動流体の物性値設定である。具体的には、密度と粘度を設定する。二つ目は境界条件の設定である。三つ目は数値計算である。

まず、作動流体の物性値についてであるが、血液は、非圧縮性のニュートン流体と仮定される場合が多い。先行研究を俯瞰するに、血液の密度は 1050 または 1060 [kg/m<sup>3</sup>]、粘度は、0.0035 または 0.004 [Pa・s] が入力される場合がほとんどであり、症例固有の値が入力される場合は少ない。次に、境界条件の設定であるが、現状、壁は変形しない剛体と仮定される場合が多い。流入境界条件として流速あるいは圧力を入力するが、これらについても症例固有の値ではなく、予測値が使用される場合が多い。

最後に数値計算であるが、ヒト脳主幹動脈における血流シミュレーションにおいては、層流と仮定した計算が行われる。本研究では、主に商用の有限体積法流体解析ソフトウェア (ANSYS Fluent 14.5, ANSYS, USA) を用いている。計算手法には圧力ベースのソルバーを用

い、SIMPLE 法により血流場を解いた。また、勾配・微分計算法にはグリーン・ガウス・ノードベース勾配法、圧力補完法には PRESTO!法、対流離散化手法には QUICK 法をそれぞれ使用した。

c) 後処理 (計算結果の可視化・検証)

以上のような流体計算から得られるのは、数字の羅列 (各計算格子の位置座標における速度ベクトルと圧力) のみであるから、流れ場を理解するためには、計算結果の可視化を行う必要がある。

血流シミュレーションにおいて、頻用される可視化方法 (post visualization) に、ある瞬間の速度ベクトルをなめらかにつなぐことで得られる流線表示 (図 1.6: A) がある。また、流速ベクトルと圧力は、数値解析の結果として最初に得られるパラメータであるが、これら二つから様々なパラメータが二次的に計算できる。血流が血管壁内腔に及ぼす壁面せん断応力 (wall shear stress: WSS) が、血管内皮細胞の機能維持に関与していることが明らかになって以降、WSS や、その関連パラメータが計算されることが多い。一例として、脳動脈瘤の WSS 等値面図を示す (図 1.8)。脳動脈瘤は、親動脈と比較して脳動脈瘤内腔面近傍のせん断速度は小さく、WSS も低い。脳動脈瘤壁が生理学的正常範囲を逸脱した低い WSS に暴露されることで、血管内皮細胞の機能不全や動脈瘤壁の炎症が惹起されるとの報告がある [13,14]。

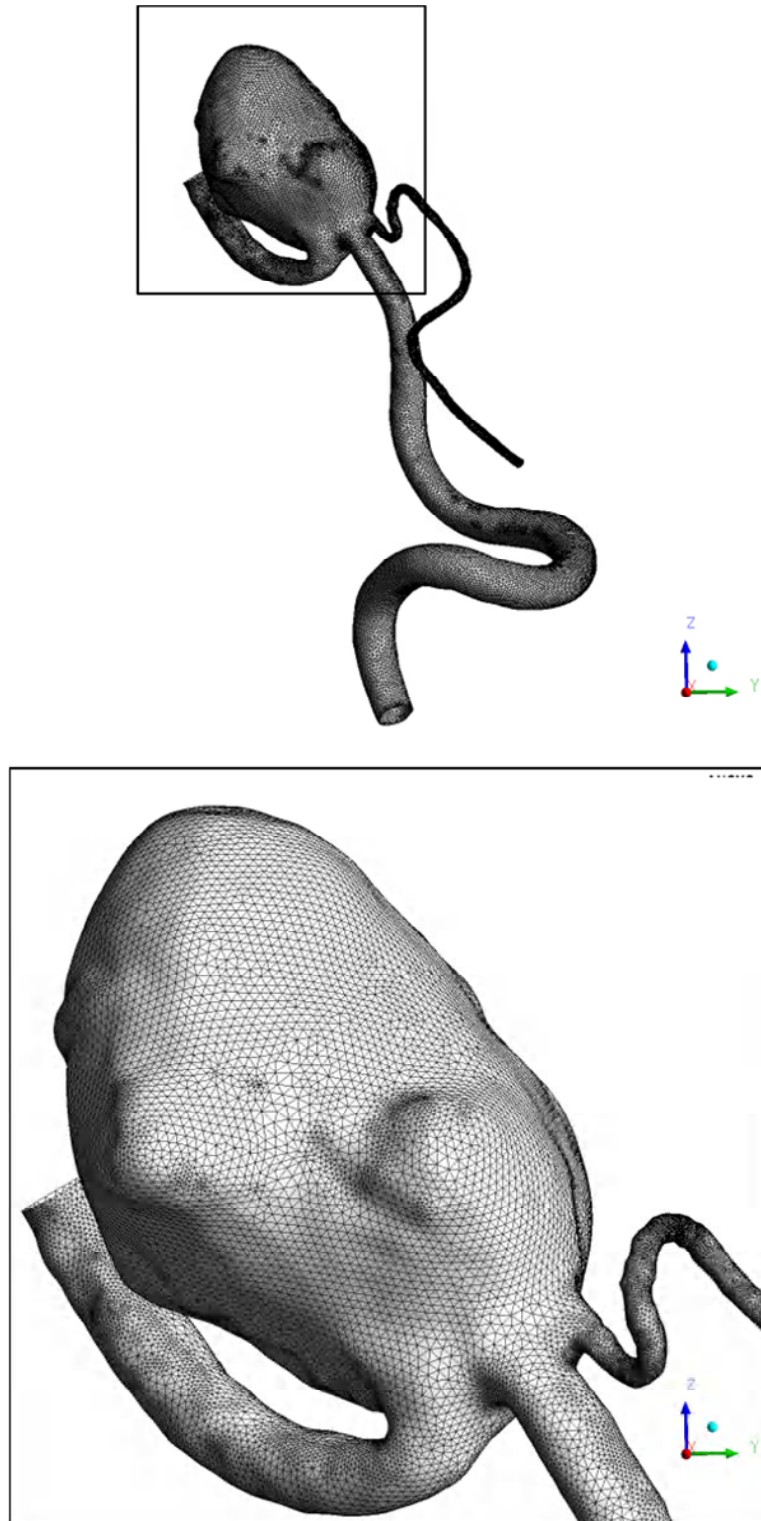


Fig 1.7: A surface model created for computational hemodynamic simulation.

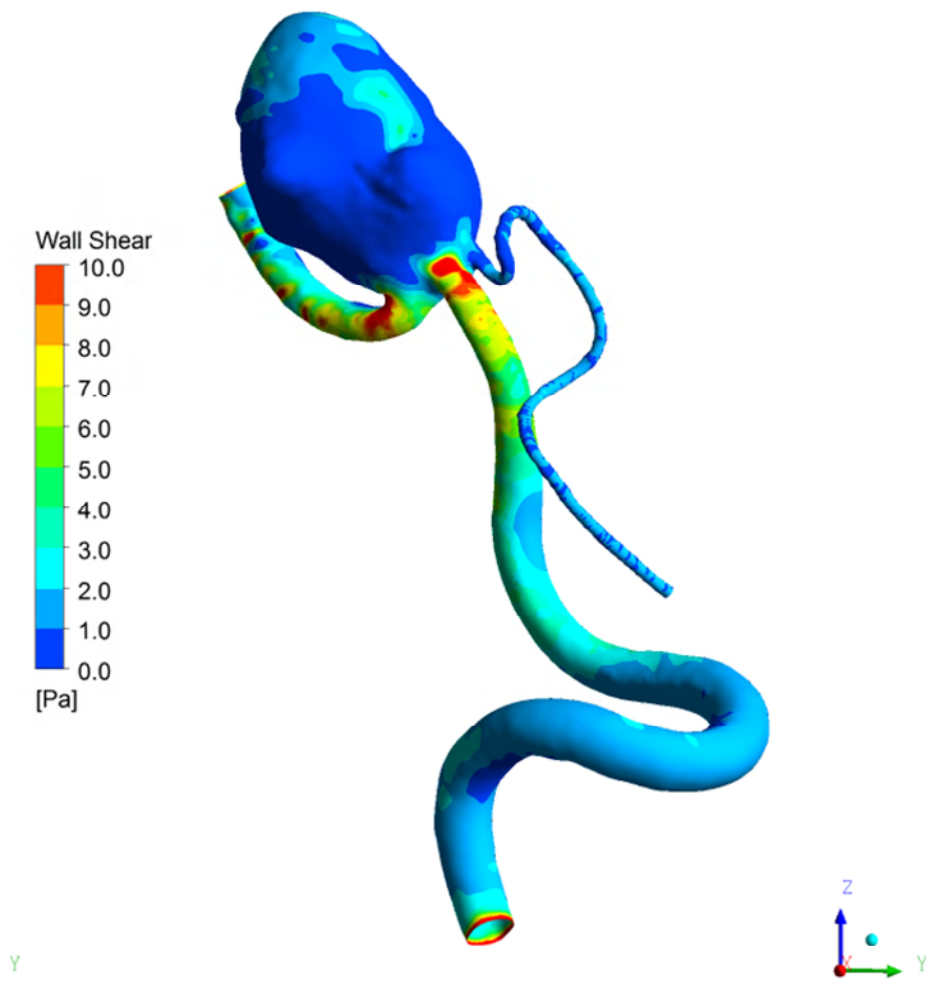


Fig 1.8: A contour map of wall shear stress.

### 1.2.3 血流シミュレーションの信頼性

上述した通り、CFD を用いた血流シミュレーションにおいては、解析対象の様々な要素について仮定に基づく単純化が行われている。血管壁については、弾性が無視され、血液については非ニュートン性が無視されている。また、CFD で求めた方程式の数値解というのは近似解であって、厳密解ではない。よって、CFD 解析の際に行われる血管壁、血液、血流に関する各々の単純化が、どのように、どの程度、シミュレーション結果に影響するのかを把握している必要がある。

そこで、筆者らは、CFD を用いた血流シミュレーションの再現性が実施施設や使用ソフトウェアに依存しないかどうかを検証する国際多施設共同研究を実行した [15]。CFD を用いた血流シミュレーションを行なっている研究施設 (15 カ国・26 施設) の参加が得られ、各々の施設の方法論を用いて同一の脳動脈瘤症例を解析した (図 1.9)。なお、前処理については全施設に同一の血管形状サーフェスモデルが配布され、後処理については壁面せん断応力のみが検討された。その結果、施設と各々の方法論に概ね依存しない壁面せん断応力の定性的な再現性が確認された (図 1.10)。一方で、定量的な再現性には疑問が残る結果となった。また、さらなる追加研究により、入力境界条件の重要性が強調された [16]。

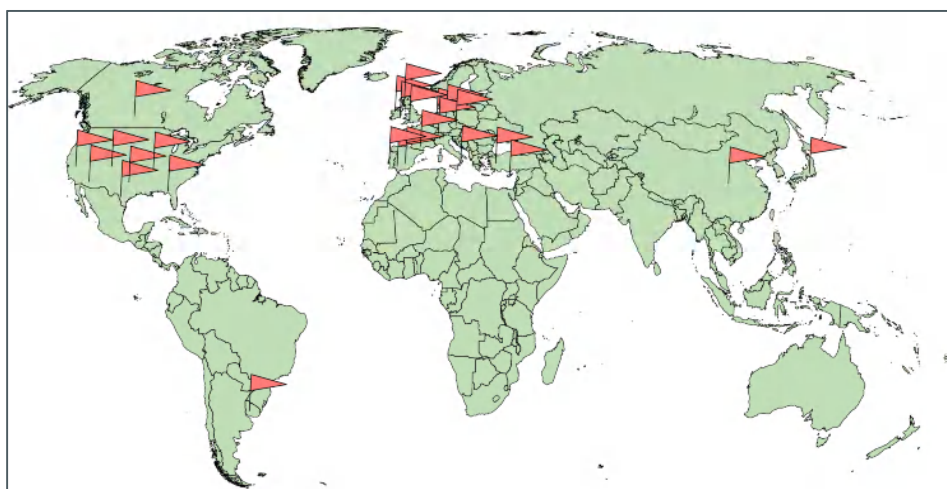


Fig 1.9: Participants of the international collaborative research for the validation of computational hemodynamic simulation.



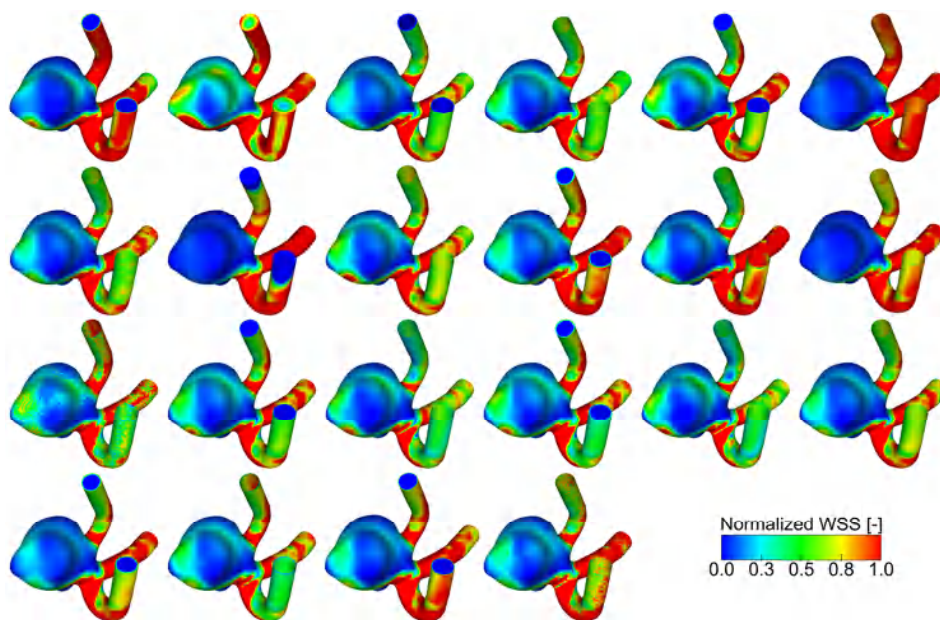


Fig 1.10: Contour maps of wall shear stress.

#### 1.2.4 血流シミュレーションを臨床応用上での問題点

これまで概説してきたことを要約しつつ、血流シミュレーションを臨床応用上での問題点および本研究の目的を述べる。

血流シミュレーションは、最終的に臨床現場において活用されることが望ましい。しかし、古今東西の脳血管の血流シミュレーション研究を俯瞰すれば、ほとんどの研究が、シミュレーション結果の定量的評価に関する正当性検証、その限界、得られた計算値の境界条件に対するロバストネス、の3点について無自覚であることが分かる。

血流シミュレーションを臨床応用する場合、対象疾患に関連する何らかの血行動態について、定量的評価を行うことが想定される。一般に、血流シミュレーションによって、観察したい対象領域の詳細な血行動態、とくに血流方向と血流速度に関しては、十分な時間的・空間的解像度を有する計算結果が得られる。しかしながら、得られた計算結果の解釈については、十分に注意を払わなければならない。血流シミュレーションは、前述のような経頭蓋ドップラー法、位相コントラストMR、あるいは脳血管撮影と異なり、直接、眼前にある現象を観測・測定しているわけではないことが、その理由である。血流シミュレーションにおいては、流体の振る舞い、血管壁の物理学的性質、血液の物性値について、何らかの仮定に基づく単純化が行われているため、実際の血行動態と血流シミュレーション結果とを定量的に比較した場合、両者には必然的な差異があるからである。また、血流速度については、流入境界条件に大きく依存することに、特別な注意を払わなければならない。まとめると、現時点において、脳血管の血流シミュレーションは、定量的評価の信頼性に関して、見解が定まっておらず、そのために、医療現場が期待する役割を果たすことができていない。

本研究は、CFDを用いたヒト脳主幹動脈の血流シミュレーションを臨床応用することを目的としている。上述を踏まえ、本研究のテーマを大きく3つに絞った。

まず、1つ目は、一意的かつ妥当な preprocessing 方法の確立である。次に、2つ目のテーマは、一意的かつ妥当な境界条件設定方法の探索である。最後のテーマは、臨床に有益なポスト処理方法および計算条件にロバストなパラメータの開発である。

## 1.3 血流シミュレーションを取り巻く状況

### 1.3.1 ガイドライン策定の試み

CFD を用いた血流解析が普及するためには、方法論の標準化が必須である。現在、厚生労働省は次世代医療機器評価指標の策定を推進しており、血流解析ソフトについても、ガイドライン策定ワーキンググループが活動中である。CFD を用いた血流解析は医用画像処理の範疇に入り、そのためのソフトウェアは医療機器審査の対象である。早晚、ガイドラインに準じた血流解析ソフトウェアが、医療機器として認可されることになるであろう。

### 1.3.2 関連学会主導によるワーキンググループ

CFD を用いた血流解析が未だ臨床現場に縁遠い存在であることの最大の原因は、臨床における確固たる有用性が証明されていないからに他ならない。CFD を用いた血流解析が臨床現場に普及することで、臨床上的様々な有用性が報告されることが期待されるが、現状では、CFD を用いた血流シミュレーションを実施できるのは、一部の施設に限られる。そこで、CFD の臨床応用を促進するために、関連学会主導による研究会、あるいはワーキンググループが立ち上げられている。まず、日本機械学会バイオエンジニアリング部門と NPO 法人日本脳神経血管内治療学会とが「脳血管内治療に関する医工学連携研究会」を立ち上げ、両学会の交流促進のために活動中である。また、一般社団法人脳卒中の外科学会および NPO 法人日本脳神経血管内治療学会が「CFD 解析実用化委員会」を立ち上げ、その普及に取り組んでいる。

## 1.4 研究の構成

本研究は、第 2 章から第 8 章までの全 7 章からなる。構成は以下の通りである。

- 第 2 章では、医用画像から血管形状を抽出する方法について述べる。3 次元医用画像データから血管形状を抽出する場合の問題点を指摘し、CFD による血流シミュレーションにおいては、入力に対する 1 対 1 対応の出力こそ第一の目的であることを述べる。その目的意識に基づいて筆者らが考案した多断面半値法について提示し、ファントム・モデルおよび臨床データを用いた既存の方法論との比較検証を行う。
- 第 3 章では、流入境界条件に注目する。すなわち、2 種類の脳主幹動脈、内頸動脈と脳底動脈の血流量測定である。位相コントラスト MR を用いた血流測定結果を提示する。さらに、constant wall shear stress theory と呼ばれる血管直径と血流量との関係を検証する。

- 第4章では、脳動脈瘤の血行動態を検討する際の新しいポスト処理手法として、動脈瘤内の血液滞留時間の有用性を提示する。多発動脈瘤の例を用い、血液滞留時間によって動脈瘤壁の動脈硬化性変化を指摘できるという臨床的な有用性を示す。さらに、臨床データを用いた概念実証研究について報告する。
- 第5章では、CFDを用いた血流シミュレーションが脳動脈瘤治療への可能性を示す。すなわち、現代において一般的な脳動脈瘤治療方法である脳動脈瘤コイル塞栓術について、その治療効果を血流シミュレーションで予測できるという概念実証研究の成果を提示する。
- 第6章においては、第2章および第3章で得られた知見を基に、血流シミュレーションの具体例を示す。さらに、脳動脈瘤の病態解明に向けた血流シミュレーションの可能性について述べる。
- 第7章では、血流シミュレーションによる脳血管内治療計画支援の1例としての解析例を提示した。ヒト脳主幹動脈における血流シミュレーションが応えるべき多くのニーズが、このような方向性にあると予想される。
- 第8章は結論である。

## 第2章 血管形状のセグメンテーション

### 2.1 緒言

Computational fluid dynamics (CFD)を用いてヒト脳主幹動脈の血流解析を行う際には、前処理として、3次元医用画像データからの血管形状抽出を行う。医用画像診断において、血管形状を可視化することは日常的に行われている。しかし、CFDによる血流解析の前処理としての血管形状抽出は、それとは全く異なる作業であることを認識しなければならない。医用画像診断における血管形状の可視化は、取得した信号の濃淡を調節して血管壁を強調すれば事足りる。一方、CFD解析の前処理としての血管形状抽出は、血管壁の空間的位置情報（座標）を取得することに他ならない。

一つの入力画像に対して一つの血管形状抽出結果が得られる手法として、筆者らは多断面半値法という手法を考案した。その有用性を、既存の手法と比較、検討する。

#### 2.1.1 3次元血管形状を取得するための医用モダリティ

3次元血管形状を取得するための代表的な医用モダリティとして脳血管撮影、CT血管撮影、およびMR血管撮影の3つがある。脳血管撮影およびCT血管撮影は、ヨード造影剤を血管内腔に注入することで放射線非透過性とし、放射線透過性の差異を画像化する方法である。MR血管撮影には、通常、TOF (time-of-flight) 法が用いられる。TOF法によるMR血管撮影は、血液の流入効果によって血管を高信号とする。すなわち、連続励起パルス照射によって撮像面内の組織信号を飽和させて低信号とする。一方、撮像面内に流入してくる血液は、励起パルスの影響を受けておらず、相対的に高信号となる。

#### 2.1.2 閾値によるセグメンテーション

血管形状を評価するためには、取得した3次元医用画像において血管に当たる部分を抽出する作業、すなわち、セグメンテーションを行う。一般的なセグメンテーションの方法として、信号閾値 (threshold) を用いる手法がある。すなわち、高信号を呈している血管内腔から低信号を呈している周囲組織へと連続する信号カーブにおいて、どこかに血管内外を隔てる血管壁があるはずである (図2.1)。その閾値を恣意的に決定することで、血管内外を区別する。しかし、閾値設定の恣意性が問題となる。

我々は過去の研究において、閾値設定を変化させた場合のセグメンテーションに関する影響を調べた [1]。4種類の閾値を用いて脳動脈瘤 (n=11) の3次元形状モデルを構築し、その体積を検討したところ、無視できない差異が生じることが分かった (図2.2)。さらに、各々の3

次元形状モデルを用いて同じ境界条件下に CFD を用いた血流解析を行った。計算結果を用いて血流が血管内腔に及ぼす壁面せん断応力を算出したところ、やはり、無視できない差異が生じることが分かった (図 2.3)。

### 2.1.3 セグメンテーションの一意性

このような研究結果があるにも関わらず、近年においても、恣意的なセグメンテーション手法を用い、その詳細を記述していない報告が散見される。ここで強調すべきは、元の医用画像において、血管内外を隔てる境界 (血管壁) を識別することは困難であるという事実である。現代においても、医用画像からの血管構造抽出手法は大きな研究テーマであり続けている。よって、セグメンテーションの正確性は、常に意識すべき問題点ではあるが、現時点では解決が難しい。

しかし、CFD による血流シミュレーションを臨床応用しようとする場合、セグメンテーションの正確性よりも、むしろ、一意性を追求すべきと考えられる。ここで、セグメンテーションの一意性とは、入力する画像データに対して出力される血管形状モデルが、1つに定まることとする (図 2.4)。前処理において、1つの入力画像に対して1つのセグメンテーション結果が出力されるようになれば、前処理に引き続いて行われる数値計算の結果を収束させるための第一歩になる。

### 2.1.4 信号勾配を用いたセグメンテーション

3次元医用画像からの血管形状抽出における一意性と可及的な正確性を担保するセグメンテーション手法として、Antiga らは、gradient-based segmentation を提唱し、そのために用いるオープンソース・ソフトウェアを公開している (vascular modeling tool kit (VMTK): <http://www.vmtk.org>) [2,3]。信号強度曲線において勾配が最大となる点の信号値を threshold とする手法である。同ソフトウェアを用いた血管構築結果を示す (図 2.5)。

Gradient-based segmentation は、使用するソフトウェアのコードが開示されており、この手法を用いて前処理を行った血流シミュレーション研究が数多く報告されている [2-5]。しかし、このソフトウェアにおいては、抽出する対象血管を1本1本、操作者が指定しながらセグメンテーションを進める必要がある。脳動脈瘤における血流シミュレーションを行う場合など、計算の対象領域が明確な場合には余分な分枝を抽出することなくセグメンテーションを終えることができるが、一方で、広範囲の血管構築を抽出するには不向きである。また、抽出作業に時間と人的労力を要する。

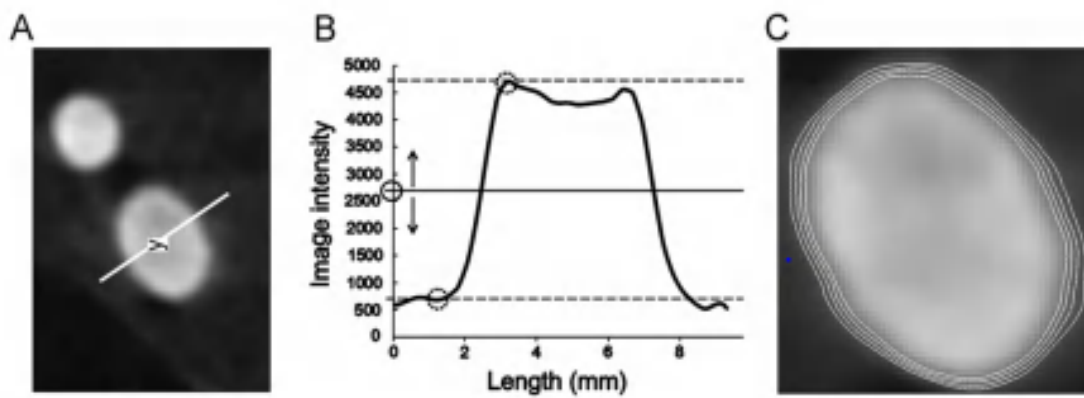


Fig 2.1: Threshold determination method in vascular model reconstruction. A: A line probe set across the coronal cross-section of the proximal parent artery on a 3-dimensional rotational angiography (3DRA) image. B: Calculated profile curve (image intensity) of the line probe. C: Segmented lumen boundaries determined by four threshold values were superimposed on a 3DRA image.

$$\text{Threshold value} = \alpha (\text{Maximum Intensity} - \text{Baseline Intensity}) + \text{Baseline Intensity}$$

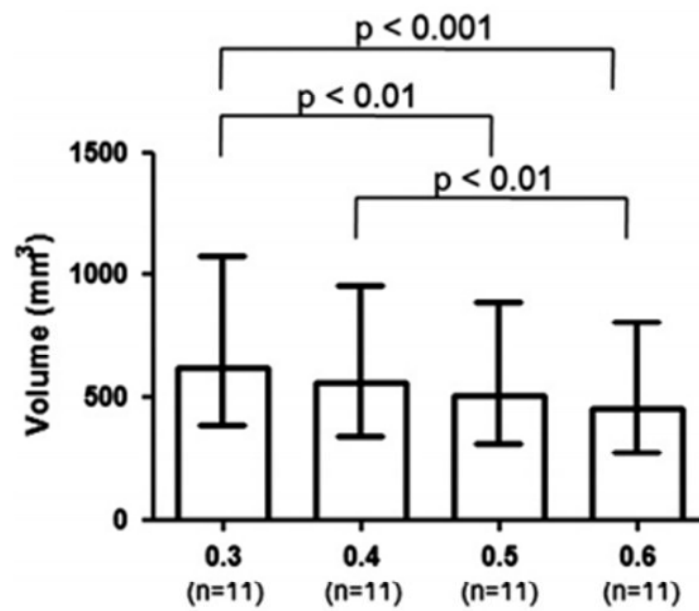


Fig 2.2: Effects of threshold value differences on vascular model configuration ( $\alpha=0.3, 0.4, 0.5,$  and  $0.6$ ). Error bars indicate data range.



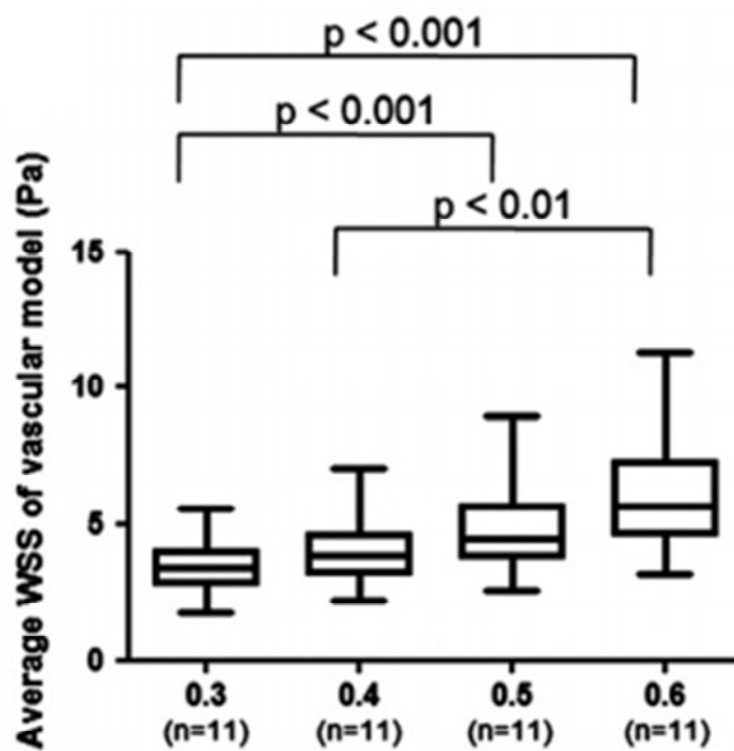


Fig 2.3: Box and whisker plot showing the effects of threshold value differences on the wall shear stress (WSS) distribution of a vascular model. ( $\alpha=0.3, 0.4, 0.5,$  and  $0.6$ )

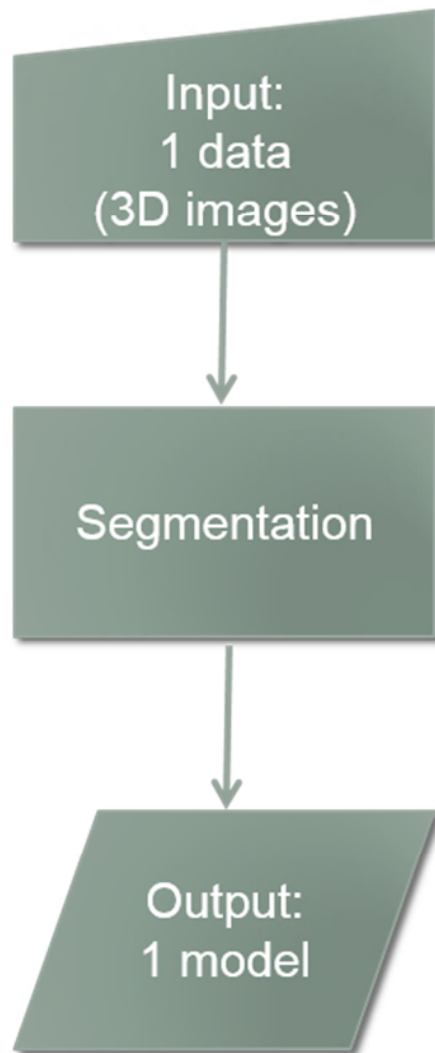


Fig 2.4: A scheme of segmentation for computational hemodynamic simulation.

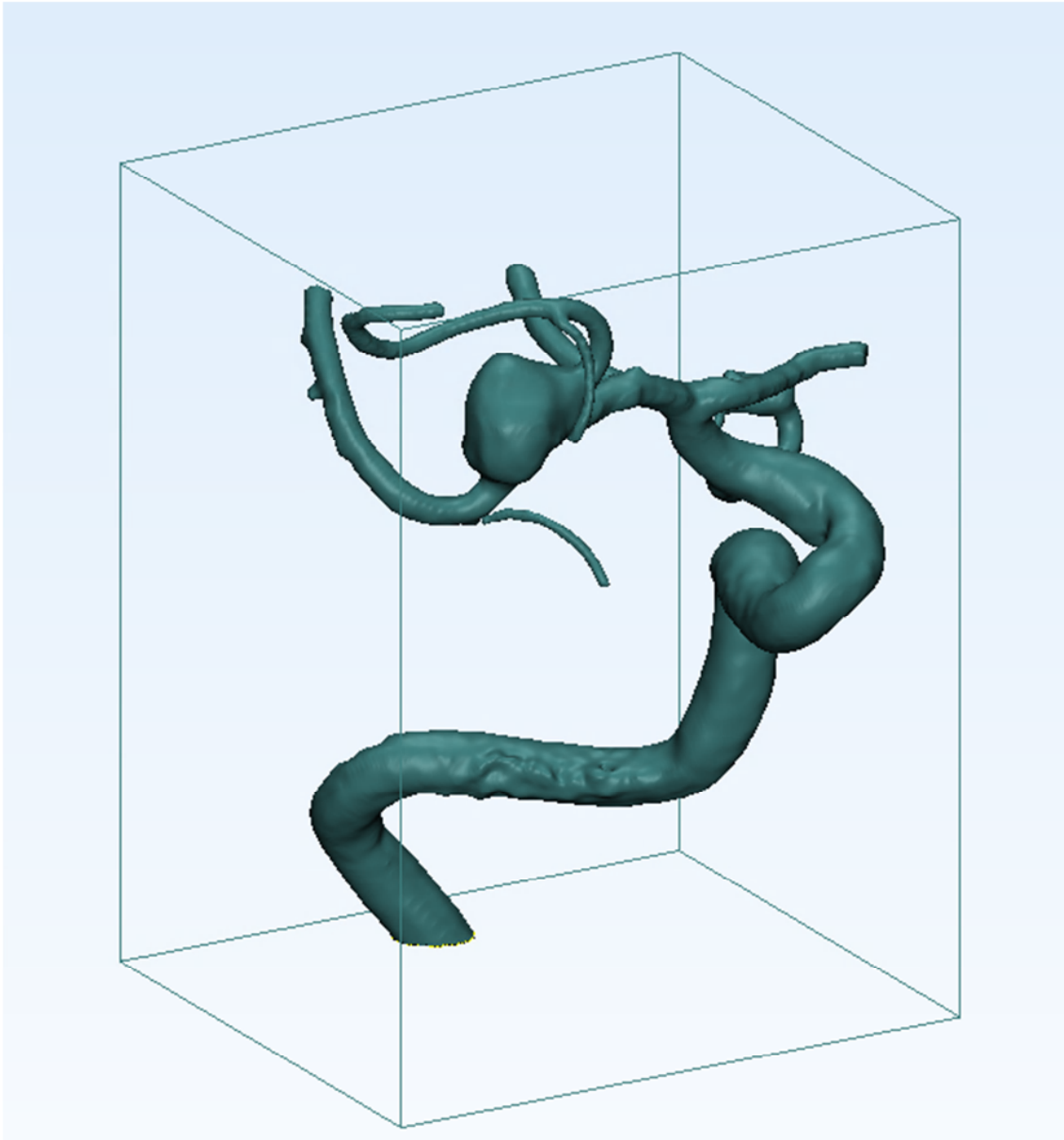


Fig 2.5: Gradient-based segmentation.

### 2.1.5 信号閾値を用いたセグメンテーションの改良

信号閾値を用いたセグメンテーション (threshold-based segmentation) においては、選択する閾値によってセグメンテーション結果が異なるという問題点があった。しかし、最大信号値の50% (半値) を閾値とすると決めてしまえば、セグメンテーションの一意性が確保されるかにみえる。しかし、関心領域のどこで最大信号値を取得するかという問題が残っている。

例えば、3次元脳血管撮影において、注入された造影剤の血管内腔における濃度は、血管分岐を経るごとに減少していく。血管内腔を関心領域とした場合、最大信号値は、造影剤注入部位の近傍において得られる。その半値によるセグメンテーションは、末梢の血管において妥当な結果を与えてくれない (図2.6)。

一般に、元の3次元画像から、任意の軸に垂直な断面の集合を作成することができる。筆者らは、これら断面の各々において血管内腔の最大信号値を求め、その半値を用いてセグメンテーションを行う手法を考案した (図2.7)。このような多断面半値法 (multi-slice half-threshold method) により、入力データに対して1対1のセグメンテーション結果が得られる。また、造影剤濃度の減少による信号減衰の影響を受けないため、末梢血管までを抽出することが可能である。

本章の目的は、multi-slice half-threshold methodによる抽出血管モデルの妥当性について、gradient-based segmentationで得られた血管モデルとの比較検討を行うことである。

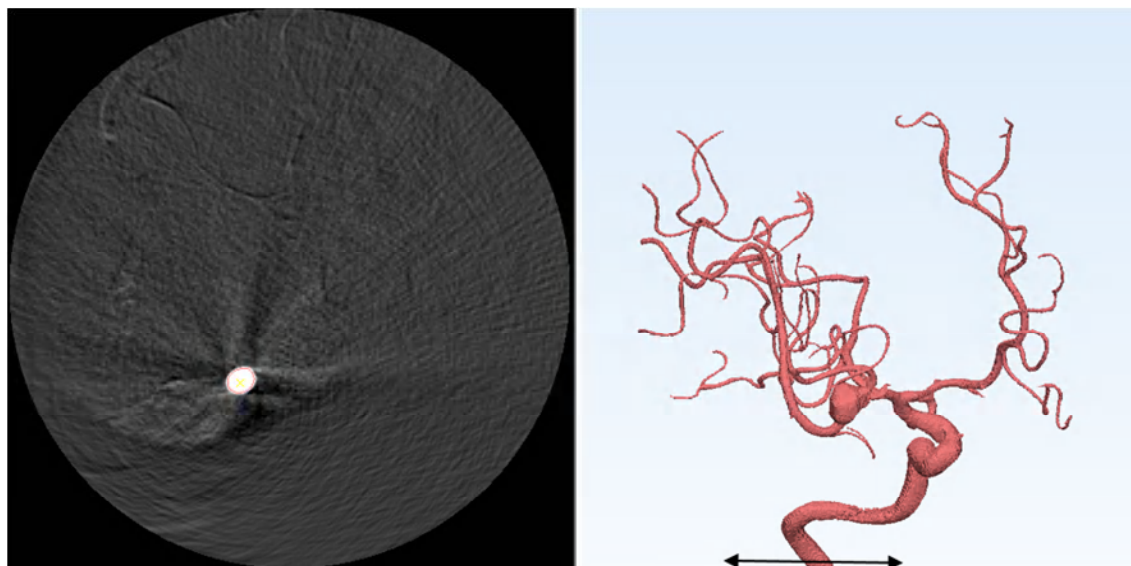


Fig 2.6: Threshold-based segmentation by half-value method. In this case, threshold value was determined at the cutting plane indicated in the right image (black arrow).

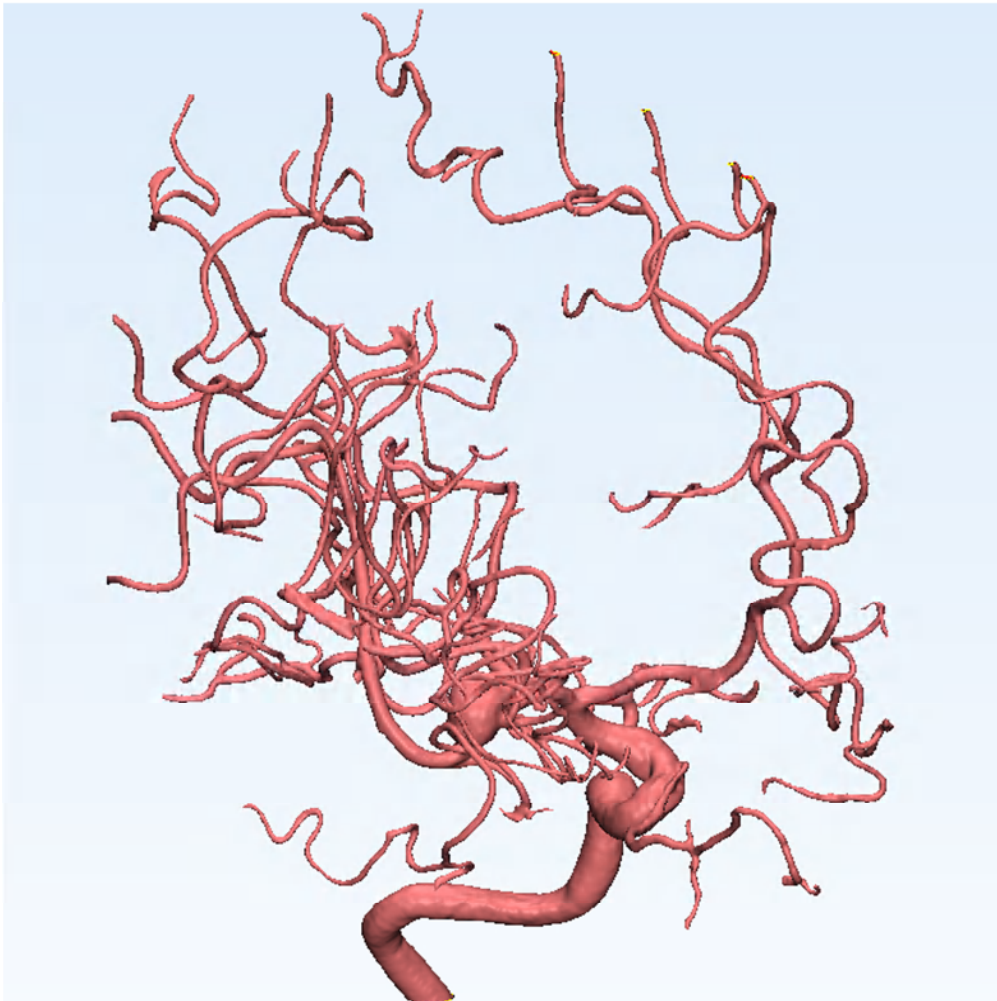


Fig 2.7: Threshold-based segmentation by multi-slice half-threshold method. Note the proper segmentation of peripheral arteries. See also figure 2.6.

## 2.2 ファントム実験

直径が既知の直円管を用いてファントム・モデルを作成し、前述の2種類のセグメンテーション手法、すなわち、**gradient-based segmentation** と **threshold-based segmentation** の妥当性を検証した。

ただし、放射線を用いた医用画像取得方法については、回転検出器に対して平行方向と直角方向で得られる画像に不可避の差があることが知られている [6,7]。すなわち、セグメンテーションを行う以前の問題として、入力画像としての医用画像の正確性についても検証する必要があると考えられる。そこで、血管撮影用ユニットを用いた3次元回転撮影および3次元 **computed tomography (CT)** 撮影の2種類の撮像方法を用いて画像を取得し、平行方向と直角方向の画像の差異について検討した結果を、付録Aに記載した。さらに、上記の放射線を用いた医用画像取得方法においては、直円管内部のヨード造影剤濃度がCT値を決定する。造影剤濃度のセグメンテーションに対する影響についても検討した。

まとめると、ファントム実験の目的は、入力情報としての医用画像の特性検証と、セグメンテーション方法の妥当性検証の2つに分けられる。医用画像の取得については付録Aに記載し、本項は、医用画像が適切に取得されたという前提で、その後のセグメンテーション方法の妥当性検証についての研究を進める。このような研究目的を鑑み、ファントム内の流体は静止した状態での実験を計画した。

### 2.2.1 方法

2種類のファントム・モデル（ファントム・モデル-A およびファントム・モデル-B）を作成したが、本項では、ファントム・モデル-A を用いた研究について述べ、ファントムモデルBを用いた研究については付録Aに詳述する。

ファントム・モデル-A は、内腔の直径が0.006 [m]で、長さ0.2 [m]のプラスチック製の直円管を直角に交差した位置で固定し、内部にヨード造影剤（オムニパーク 350）の原液を充填したものである。

3次元回転撮影は、血管撮影用バイプレーン・ユニット（Innova 3131; GE Healthcare Japan, Tokyo, Japan）を用いて行った。30 [フレーム/秒]・5秒間で200°の回転撮像を行い、取得した150枚のコーンビーム画像を、20 [mm]×20 [mm]×20 [mm]のFOV (field of view)に512×512×512 [個]の等方位ボクセルを有する3次元データに再構築した。

3次元CT撮影は、64列マルチスライスCT（GE Healthcare Japan）を用いたヘリカル・スキャンで行った。

セグメンテーションは、信号勾配を用いた方法（**gradient-based segmentation**）と信号閾値を用いた方法（**threshold-based segmentation**）を行った。このうち、**gradient-based segmentation**については、オープンソース・ソフトウェアであるVMTK（**vascular modeling tool kit** :

<http://www.vmtk.org/>) を用い、血管抽出に行う場合と全く同様の方法でセグメンテーションを行った。一方、**threshold-based segmentation** については、まず、対象領域の最大値を計測し、その半値を求めた。次に、抽出される領域の内部に **seed point** を置き算出した半値に至る **marching cube** 法によってセグメンテーションを行った。

セグメンテーション後のデータは **stereolithography (STL)** データに変換した。商用の STL 編集ソフトウェア (**3-matic, Meterialize, Belgium**) を用い、ファントム・モデル-A では **0.01 [m]** おきに断面図を作成した。直円管の直径を、断面積の等価直径として計算し、既知の直径と比較した。

さらに詳細な比較を行うために、中心線を用いた解析を行った。中心線の算出および評価方法については、付録 B に詳述した。2つのセグメンテーション方法で得られた STL 形状について中心線を算出し、その際に得られる内接円半径を、中心線上の長さ **0.001 [m]** (=1 [mm]) の間隔でプロットした。

## 2.2.2 結果

ファントム・モデル-A の回転検出器に対して垂直方向に置いた直円管のデータのうち、水平方向に置いた直円管の影響を受けていない部分について、血管撮影用バイプレーン・ユニットを用いて撮像したデータを入力画像として用いた。

図 2.8 に、2種類のセグメンテーション方法 (**gradient-based segmentation** と **threshold-based segmentation**) を用いて抽出した形状データ (STL データ) を呈示した。定性的観察においては両者に大きな差は認めなかった。

図 2.9 に、2種類のセグメンテーション方法を用いて抽出した 3次元形状の直径を計測した結果をグラフで表す。ファントム・モデルに用いたプラスチック・チューブの直径 **6.0[mm]** を既知 (control) とし、抽出した立体を直円管と見なした場合に、抽出体積が 5%の減少で収まる値 (=5.848 [mm]) を同時に表示した。2つのセグメンテーション方法の両者とも、control (=6.0 [mm]) と比較して、抽出した 3次元形状の直径は小さかったが、直円管として体積に換算すれば、その差は 5.0%以内に収まっていた。その平均値および標準偏差は、**gradient-based segmentation** で **5.874 (±0.02871) [mm]**、**threshold-based segmentation** で **5.874 (±0.01625) [mm]** であった。

図 2.10 に、抽出した直円管の内接円半径に関する定量的比較の結果を示す。その平均値および標準偏差は、**gradient-based segmentation** で **2.866 (±0.00419) [mm]**、**threshold-based segmentation** で **2.865 (±0.00508) [mm]** であった。

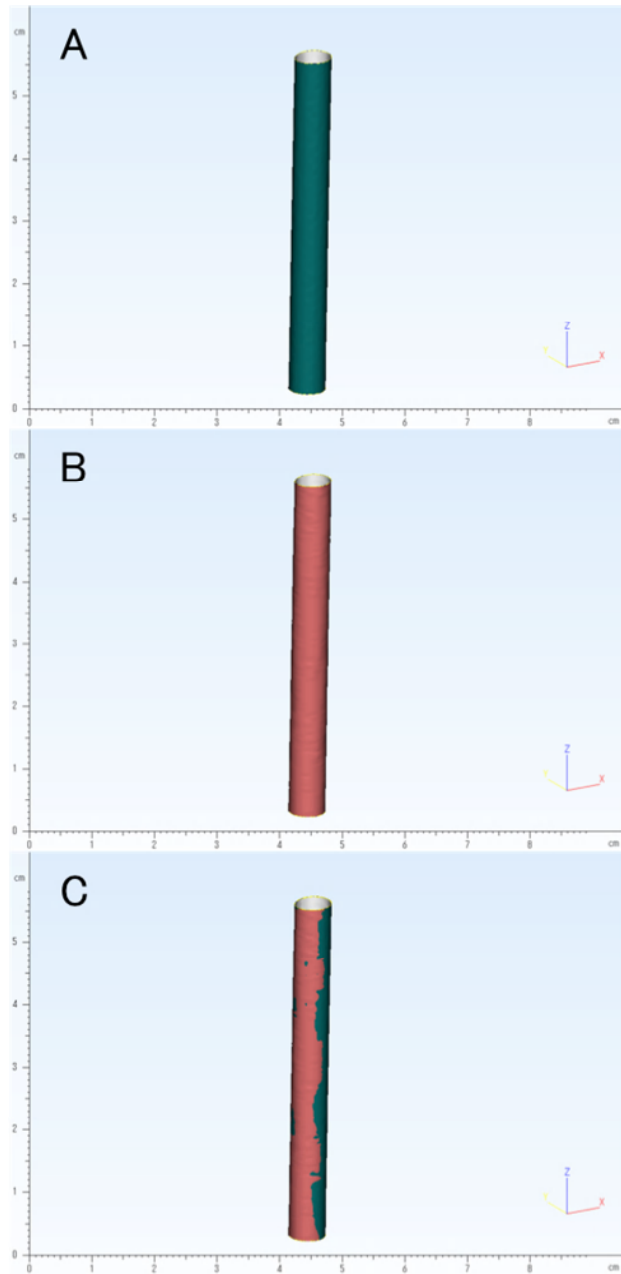


Fig 2.8: Results of segmentation. A, gradient-based segmentation (green). B, threshold-based segmentation (pink). C, an overlapping image.



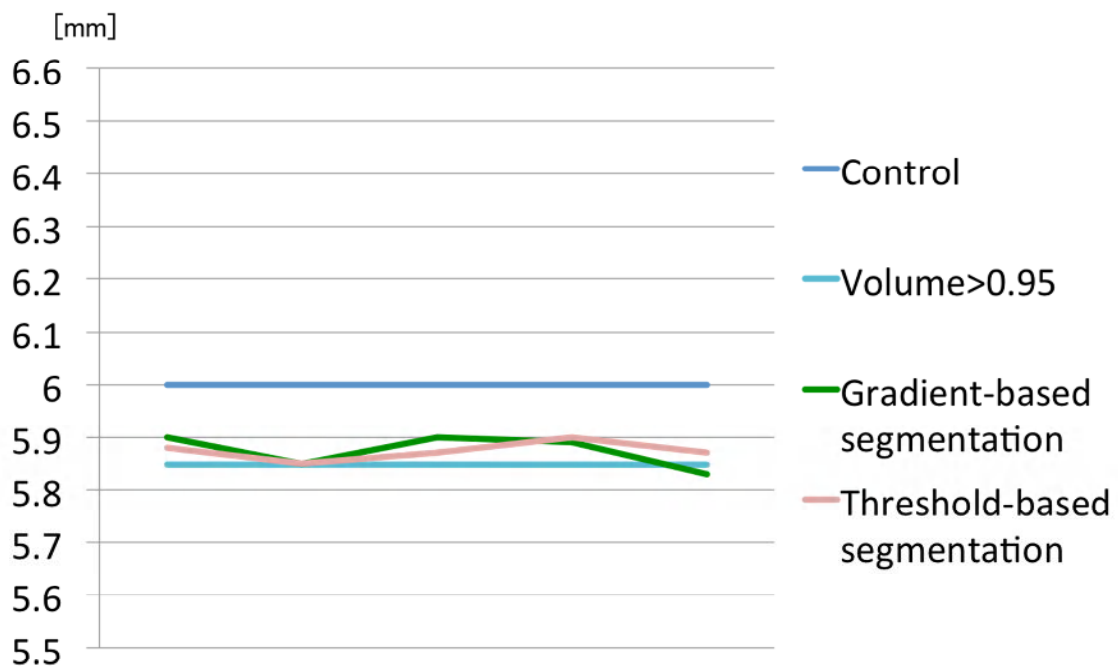


Fig 2.9: Diameter of three-dimensional model created by segmentation results.

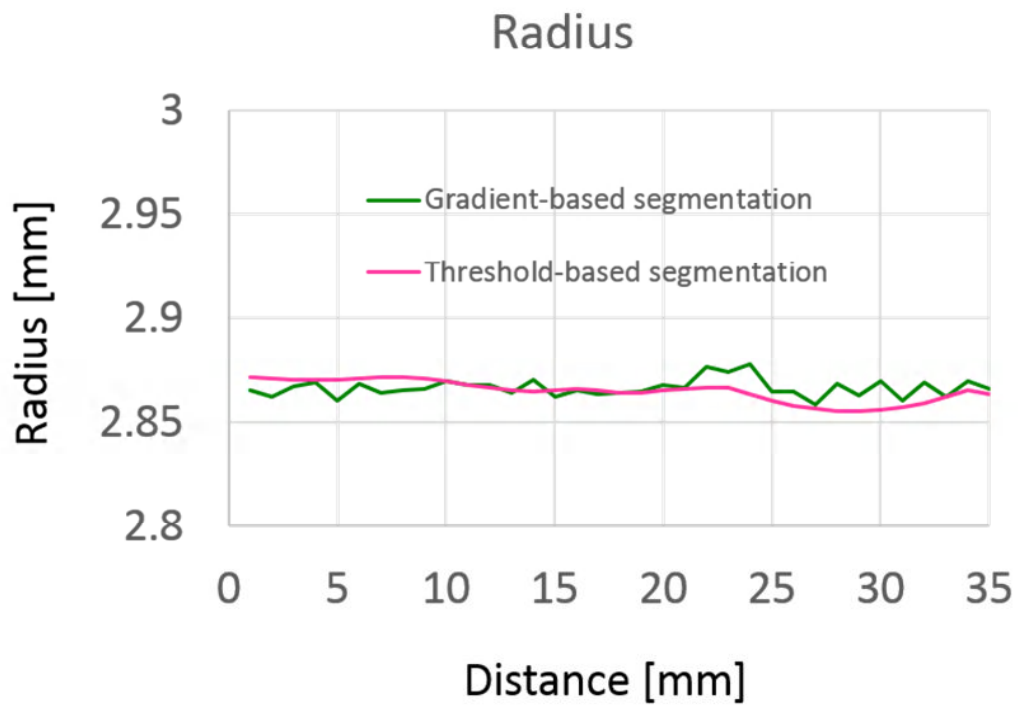


Fig 2.10: Radius of the Voronoi spheres. Note that the radius of the phantom (a straight tube filled with 100% contrast medium) was 3.0 [mm].

### 2.2.3 考察

2つのセグメンテーション方法を比較したところ、血管撮影用パイプライン・ユニットにおいては、ほぼ一致したセグメンテーション結果が得られた。既知の値よりも、短く（小さく）抽出されてしまうのは、**partial volume effect**が主な理由であろうと考えられる。ただし、その減少量は、体積換算で5%未満にとどまっていた。ここで、体積換算で5%未満というのは、血流シミュレーションの分野で、計算対象となる3次元形状にスムージング操作を行う場合に、慣例的に用いられている基準であり、CFD計算に用いるモデルとしての妥当性を科学的に評価されたものではない。

また、本実験においては、**threshold-based segmentation**の方が**gradient-based segmentation**と比較して、抽出された直円管形状直径に関する標準偏差が小さかった。この理由として、本実験ではセグメンテーションの対象領域が小さかったため、**threshold-based segmentation**において、1つの閾値のみを使用したことが挙げられる。しかしながら、次項で述べる多断面半値法においては、各断面について異なる閾値が設定される。よって、多断面半値法における抽出血管直径の標準偏差については、別の検討を要する

本実験は、セグメンテーションの妥当性検証を目的としているため、直円管内の流体は静止しており、さらに、その流体は希釈されていない100%の濃度のヨード造影剤である。医用画像における脳血管内部の造影剤は、血液の希釈を受けており、また、流れ場の影響で不均一に分布している。対象血管内の造影剤濃度は、セグメンテーション結果に影響する可能性が高い（付録A）。そのような、造影剤による信号濃度が不均一な入力画像に対するセグメンテーション結果の妥当性を検証するためには、将来、以下のファントム実験が必要である。1つは、ウイリス輪を模したファントムを用いた実験、もう1つは、管内に流れを生じさせた場合の実験である。

さらに、血管内の信号取得に放射線透過性を用いない医用モダリティ、つまりMRIについても、同様の検討が必要である。将来、血流シミュレーションを臨床応用する場合には、侵襲性の高い脳血管撮影や、高濃度で大量のヨード造影剤投与を必要とするCT血管撮影よりも、より低侵襲なMR血管撮影の使用が望ましいからである。

## 2.3 臨床データを用いた検討

### 2.3.1 対象と方法

前方循環に発生した脳動脈瘤の精査のために3次元脳血管撮影を行った10症例を対象とした。各々の症例は、中大脳動脈分岐部(M2)に未破裂脳動脈瘤を有しており、以下に述べる通り、2種類のセグメンテーション方法について、血管の抽出結果に関する検討および脳動脈瘤の抽出結果に関する検討の2通りの検討が可能である。

3次元脳血管撮影は、血管撮影用パイプライン・ユニット (Innova 3131; GE Healthcare Japan, Tokyo, Japan) を用いて行った。専用の infusion pump を用い、ヨード系造影剤を約 24 [ml] (4 [ml/秒]×6 [秒])、内頸動脈に留置したカテーテル先端部より注入した。注入中に、30 [フレーム/秒]・5秒間で200°の回転撮像を行った。取得した150枚のコーンビーム画像を、20 [mm]×20 [mm]×20 [mm]のFOV (field of view)に512×512×512 [個]の等方位ボクセルを有する3次元データに再構築した。

得られた3次元データを入力画像とし、2つのセグメンテーション方法 (gradient-based segmentation および multi-slice half-threshold method) を用いて血管モデルを構築した (図 2.11)。血管モデルは、stereolithography (STL) データとして保存した後、商用 STL 編集ソフトウェア上で、2つのモデルの重ね合わせを含む定性的観察を行った。

また、定量的評価として、次の2つを行った。

1つ目は、抽出血管走行の定量的比較である。比較する対象として、2つのモデルの内頸動脈を選択した。内頸動脈は、ヒト脳主幹動脈における Willis 動脈輪前方の血流シミュレーションを行う際に入り口部分となる重要な部分であるが、屈曲・蛇行の多い部位でもある。すなわち、頸部内頸動脈は海面静脈洞部 (C3) から硬膜輪を経て頭蓋内内頸動脈となるが、頭蓋底において骨を貫通する際に一度、前方へと大きく屈曲し、それから後方へと戻る。よって、本研究では、海綿静脈洞部 (C4 から C2 まで) を完全に含むように、つまり、近位側は C5、遠位側は C1 にある同一面で2つのモデルを切断して関心領域を作成した (図 2.12)。

関心領域の中心線をそれぞれ算出した後、中心線に垂直な断面を 0.1 [mm]おきに作成した。各々の作成断面における内接円の半径を求め、血管径とみなした。さらに、中心線に対し、空間曲線に関する微分幾何学的視点から、その曲率と捩率を算出した。

以上の中心線の評価方法の詳細については、付録 B に記載した。

定量的評価の2つ目は、脳動脈瘤抽出の妥当性の検討である。用手的に脳動脈瘤ネック面を設定して脳動脈瘤を分離し、その体積・表面積・ネック面積を比較した (図 2.19)。

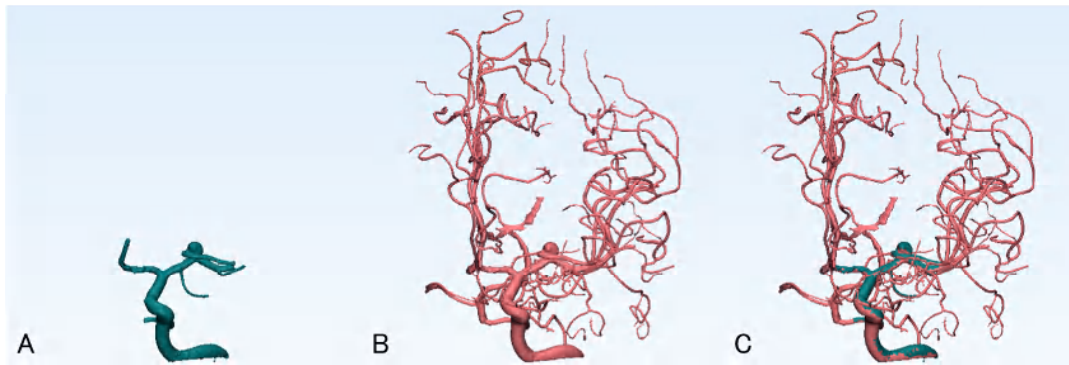


Fig 2.11: Results of segmentation. A: Gradient-based segmentation model. B: Multi-slice half-threshold segmentation model. C: An overlapping image.

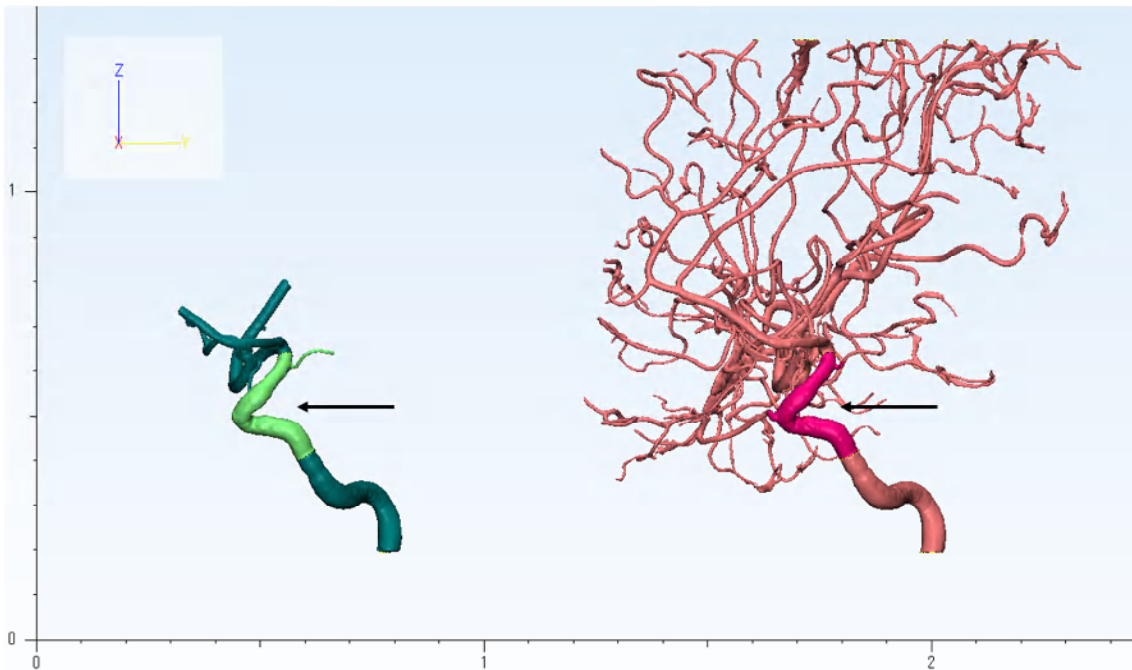


Fig 2.12: Region of interest for centerline analysis of internal carotid artery (black arrows). Left (green), the 3D model created by gradient-based segmentation. Right (pink), the 3D model by threshold-based segmentation.

3D: Three-dimensional.

### 2.3.2 中心線による評価

対象とした 10 症例のうち、2 例で血管同士の癒着（内頸動脈と眼動脈との癒着）を認め、自動的なセグメンテーションが難しいため、解析から除外した。

図 2.13 から図 2.17 に、代表症例の解析結果を示した。図 2.13 は、中心線を基準とした内接円半径の解析結果である。近位側から遠位側に向かって血管径が細くなるに従い、内接円半径も減少している。ここで、海面静脈洞部 (C3) における血管の屈曲部を挟んで、その近位側 (C4)、C3、およびその遠位側 (C2 以遠) の 3 領域において、階段状に血管径が減少していくことが分かった (図 2.13C)。

さらに、2 種類のセグメンテーション方法で構築した血管モデルの比較であるが、図 2.14 の散布図に示す通り、両者の内接円半径は有意に相関していた。近似曲線の傾きから判断すると、**threshold-based segmentation** を用いて作成したモデルの内接円半径の方が **gradient-based segmentation** を用いて作成したモデルのそれよりも小さい傾向にあり、その差異は約 1.3%であった。

図 2.15 は、曲率の解析結果である。海綿静脈洞部 (C3) の屈曲部で曲率が上昇している。また、図 2.16 に示す通り、2 つのセグメンテーション方法の間には、強い相関を認めた。

図 2.17 は、振率の解析結果である。振率に関しては、2 つのセグメンテーション方法の間に相関を認めなかった。

次に、解析対象とした 8 例について、2 つのセグメンテーション方法の比較結果を提示する。本稿においては、信頼性の高い内接円半径の検討についてのみ記載する。なお、曲率の検討については、付録 B に記載した。

図 2.18 に示すとおり、どちらのセグメンテーション結果においても、血管径（内接円半径）は、増減を伴いながら末梢へと細くなっていく。しかし、上述のような段階的な減少傾向を呈する症例がある一方 (Case 1, 3, 5, 6)、C3 でいったん血管径が増加する症例を認めた (Case 2, 7, 8)。

表 2.1 に、内接円半径の最大値、最小値と平均値を示した。2 つのセグメンテーション方法を比較すると、全ての算出値において **threshold-based segmentation** の方が大きく、**gradient-based segmentation** から得られたモデルにおける算出値 (G) から、**threshold-based segmentation** で得られたモデルにおける算出値 (T) の差(G-T)を取り、G の値で除した値は、全て 5%未満であった。また、全 8 症例の平均値で見ると、最大値、最小値、平均値の差(G-T)/G は、それぞれ、-0.017、-0.020、-0.018 であった。

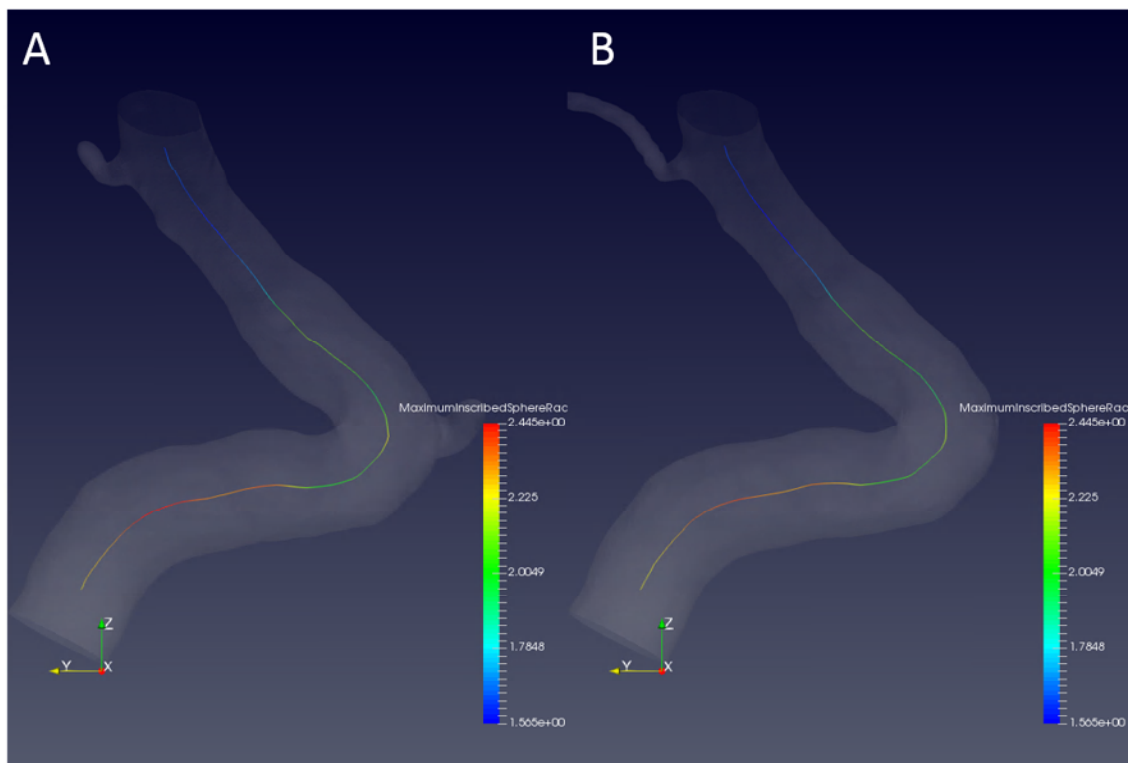


Fig 2.13: A and B, centerlines of a threshold-based segmentation model (A) and a gradient-based segmentation model (B). Each centerline was colored by the vessel radius. C, a graph showing the vessel radius of the two models.



C

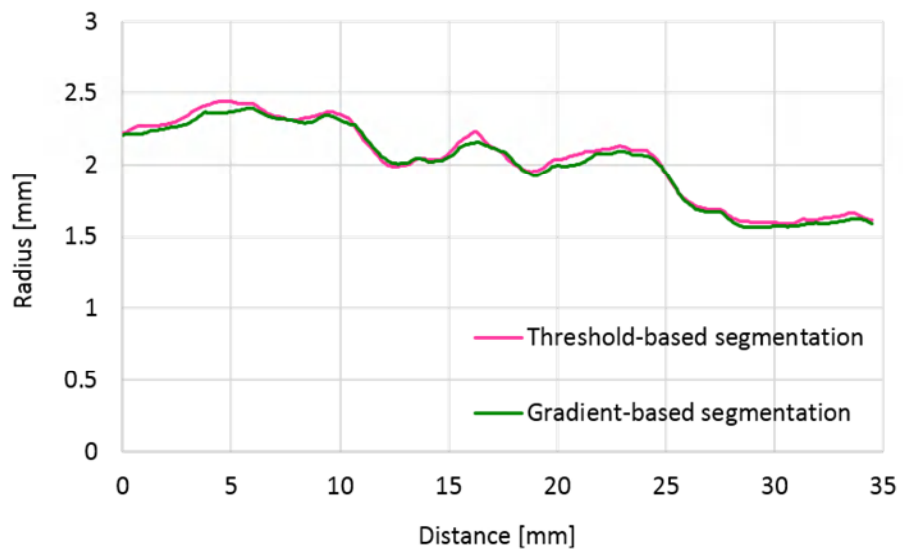


Fig 2.13: (Continued.) C, a graph showing the vessel radius of the two models.

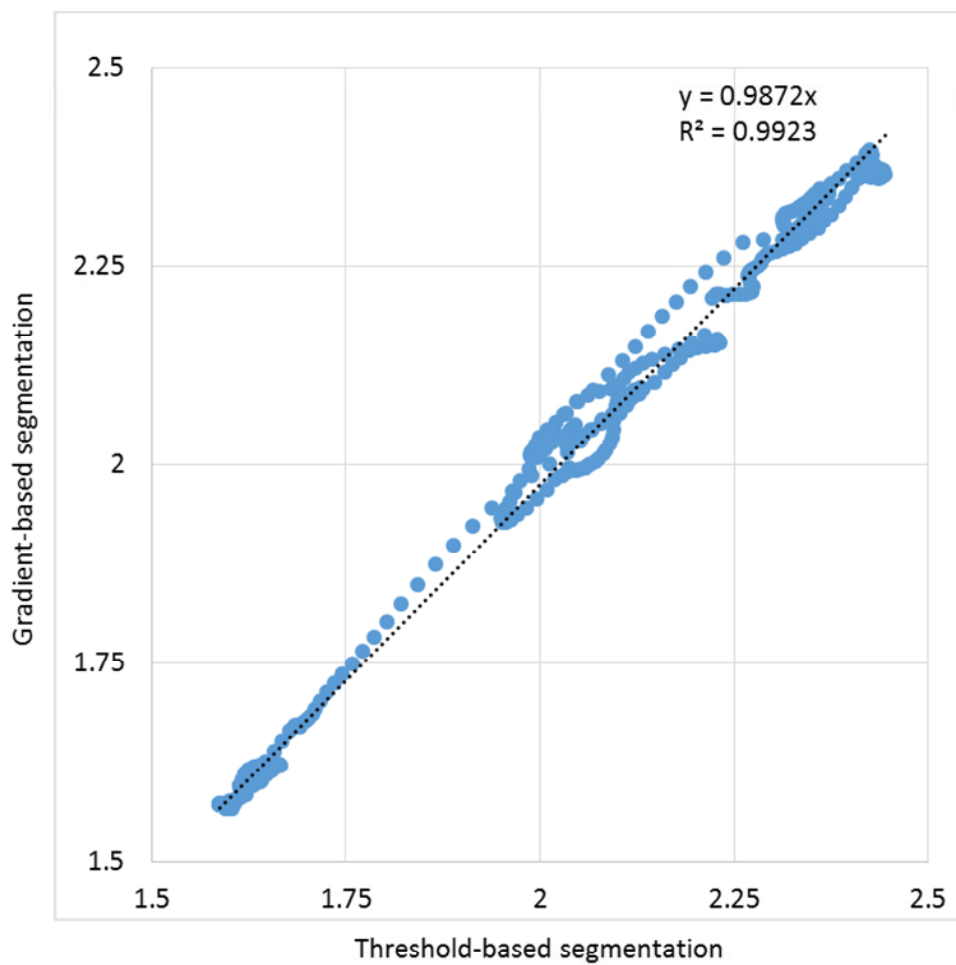


Fig 2.14: A scatter plot of the vessel radii of two models.

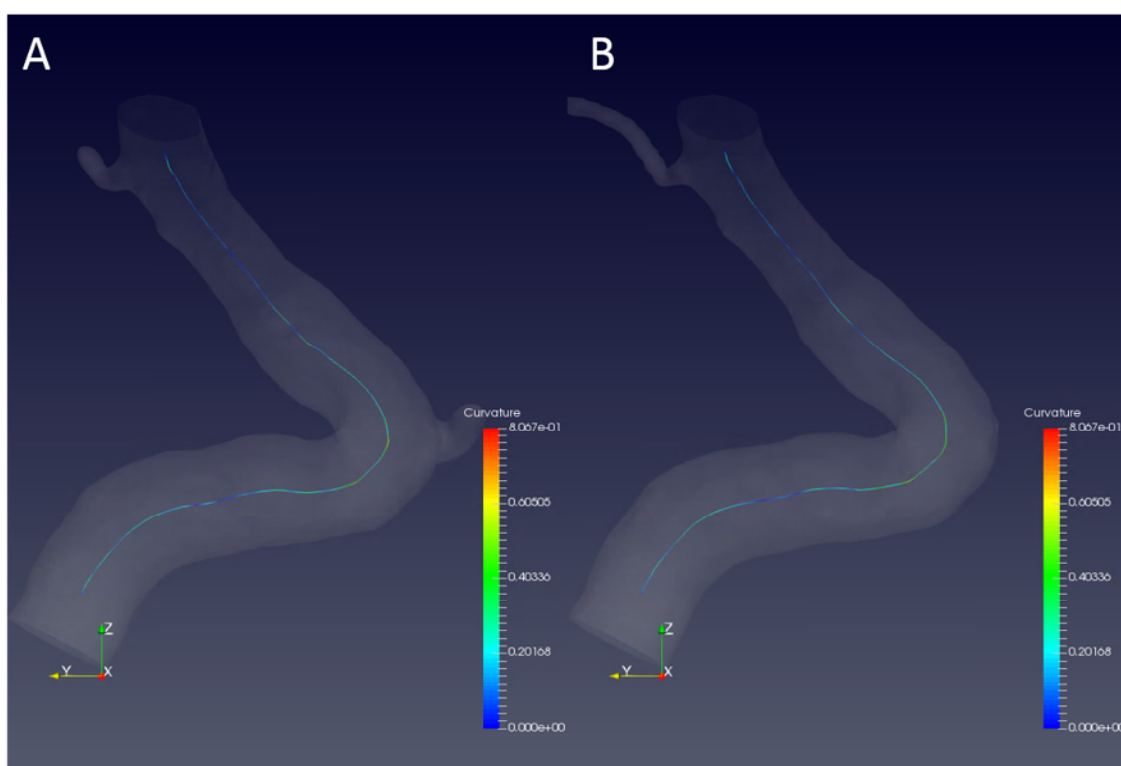


Fig 2.15: A and B, centerline analysis of a threshold-based segmentation model (A) and a gradient-based segmentation model (B). Each centerline was colored by the curvature.

C

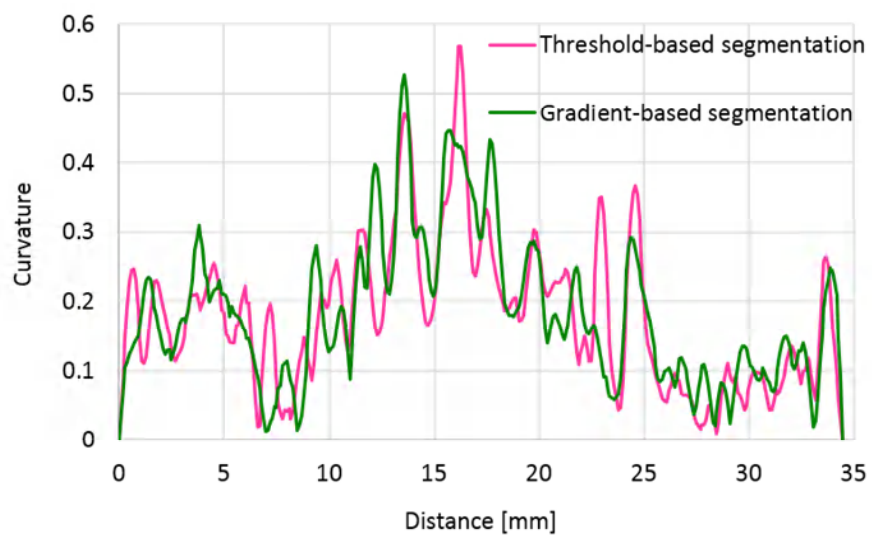


Fig 2.15: (Continued.) C, a graph showing the curvature of the two centerlines.

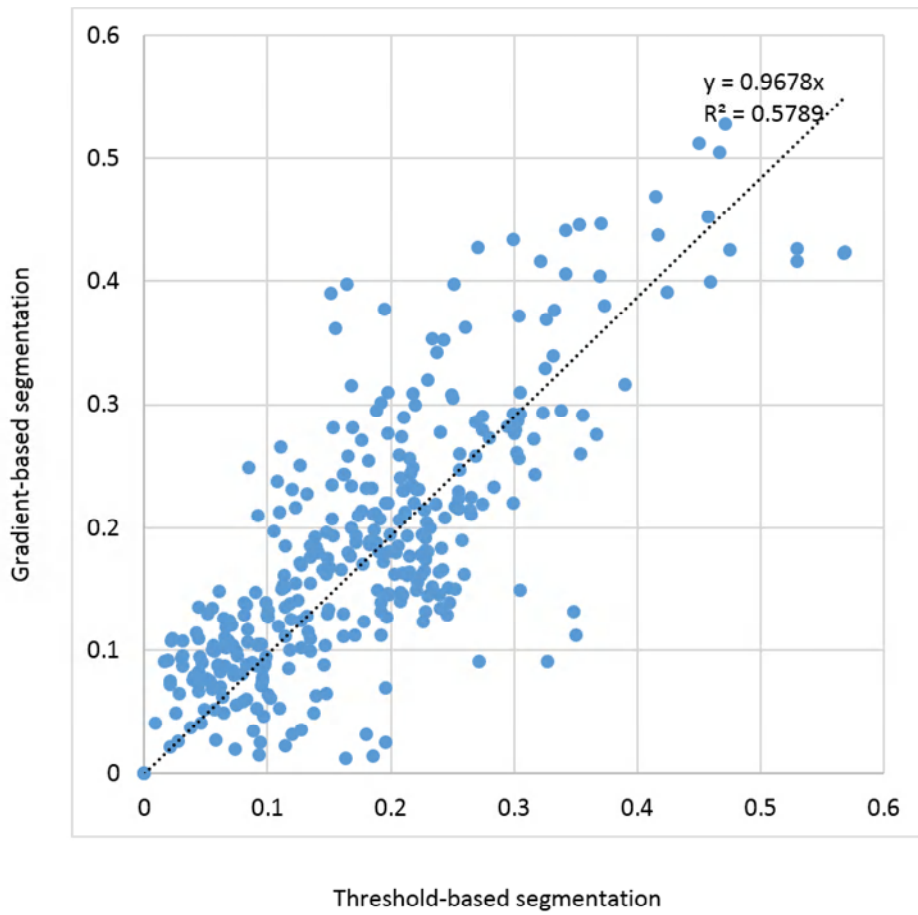


Fig 2.16: A scatter plot of the vessel curvature of two models.

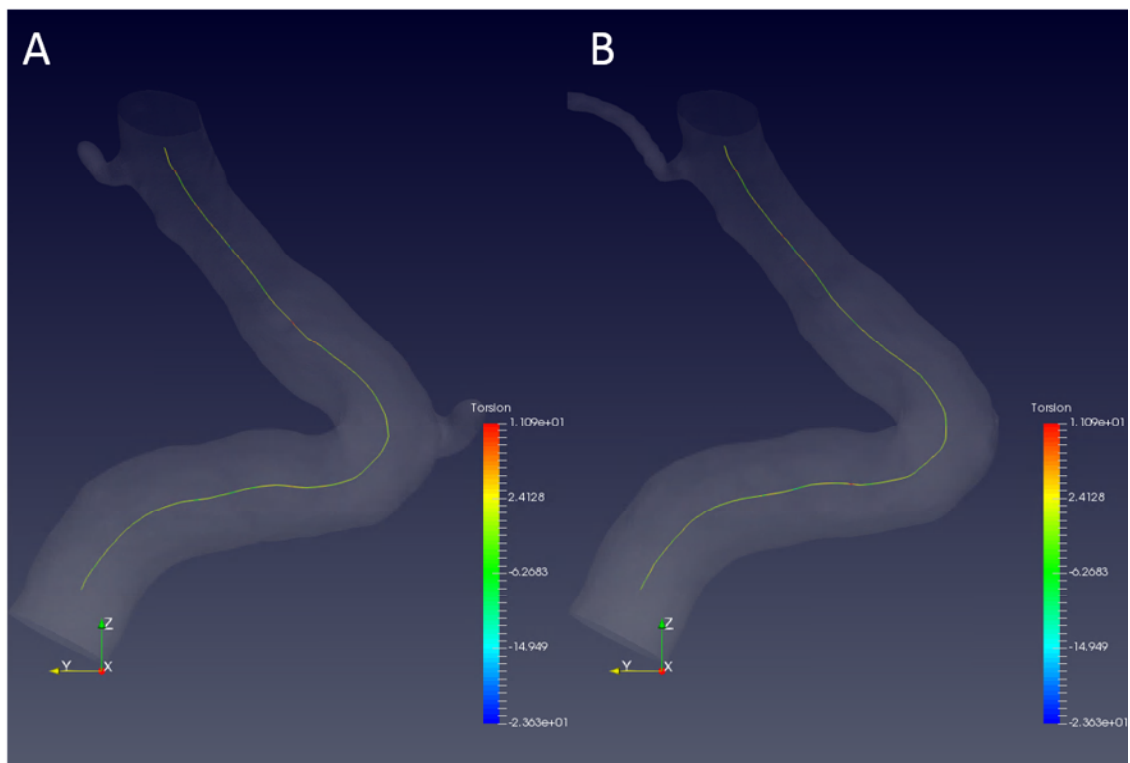


Fig 2.17: A and B, centerline analysis of a threshold-based segmentation model (A) and a gradient-based segmentation model (B). Each centerline was colored by the torsion.

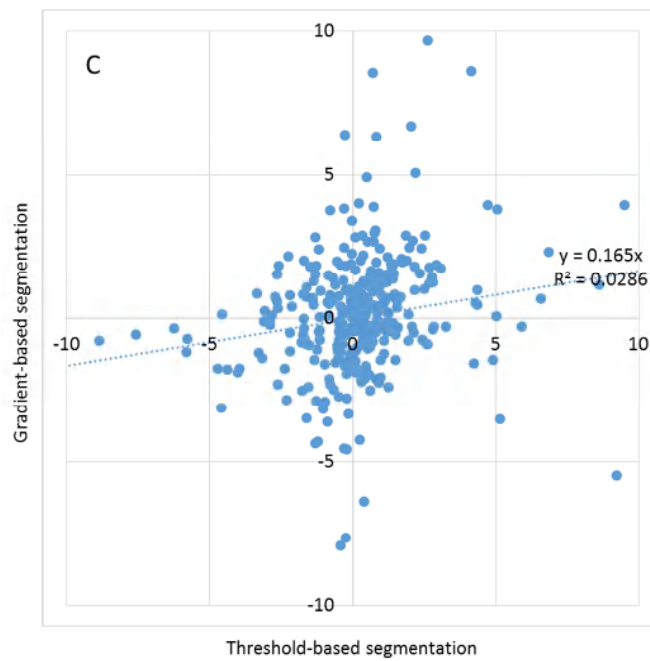


Fig 2.17: (*Continued.*) C, a scatter plot of the vessel torsion of two models.

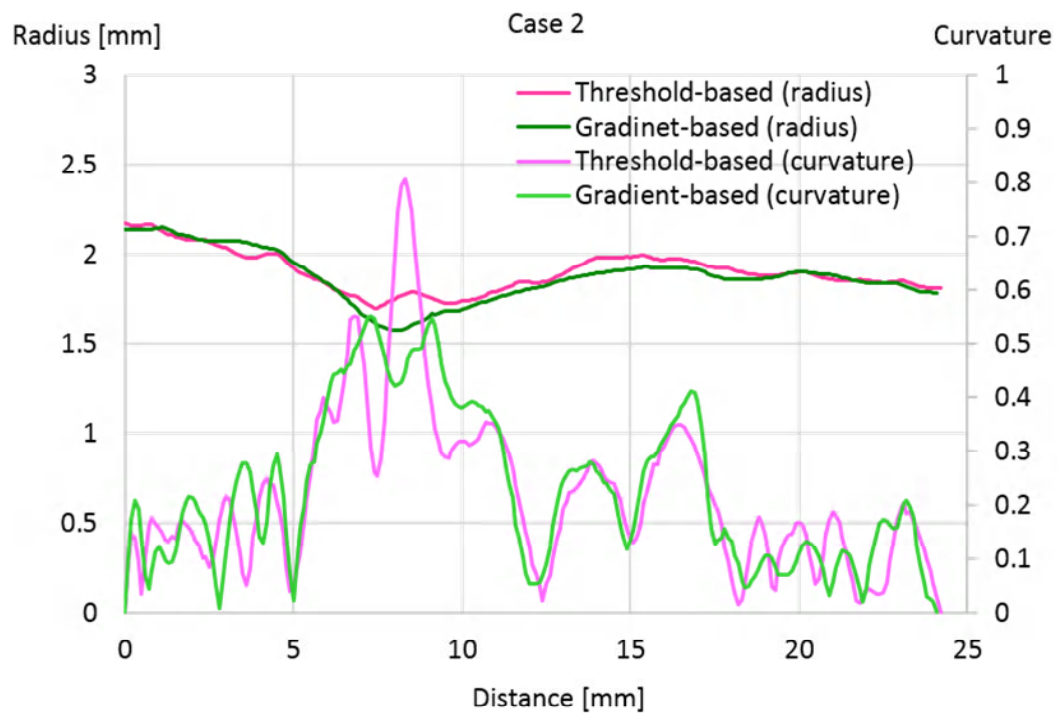
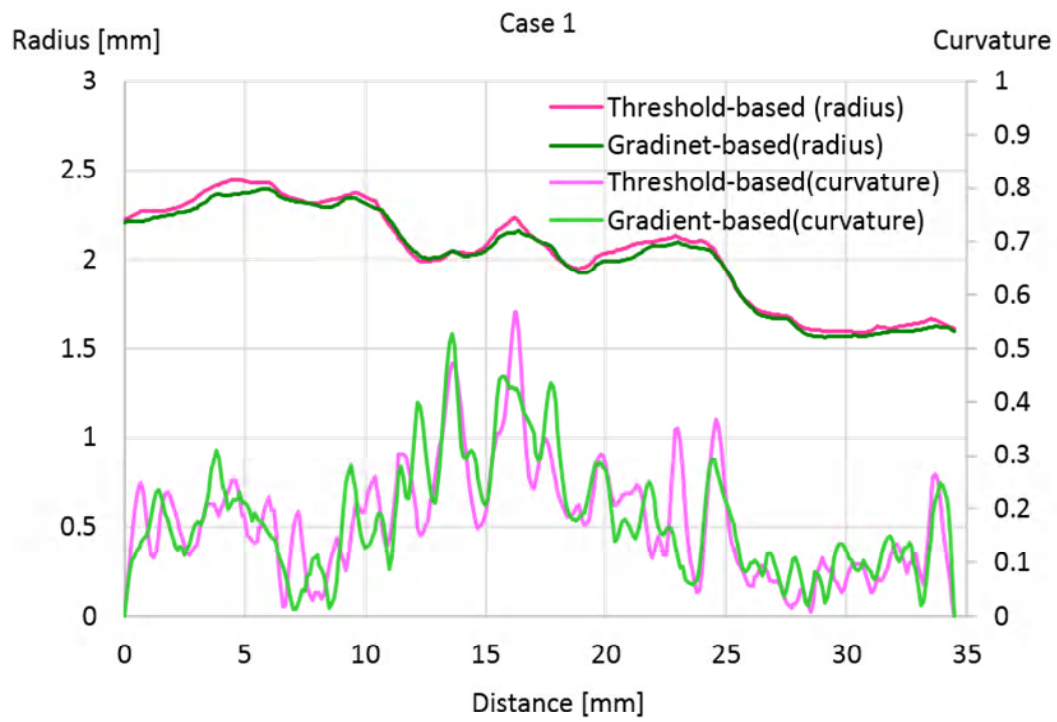


Fig 2.18: Centerline analysis of inscribed sphere radius and vessel curvature (case 2).



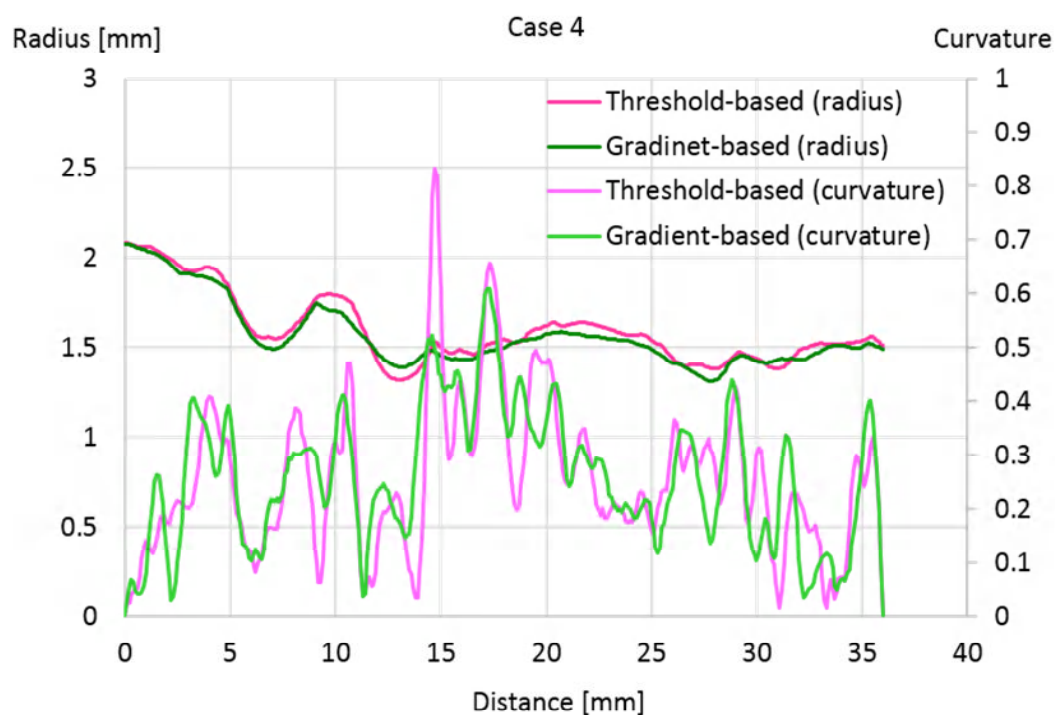
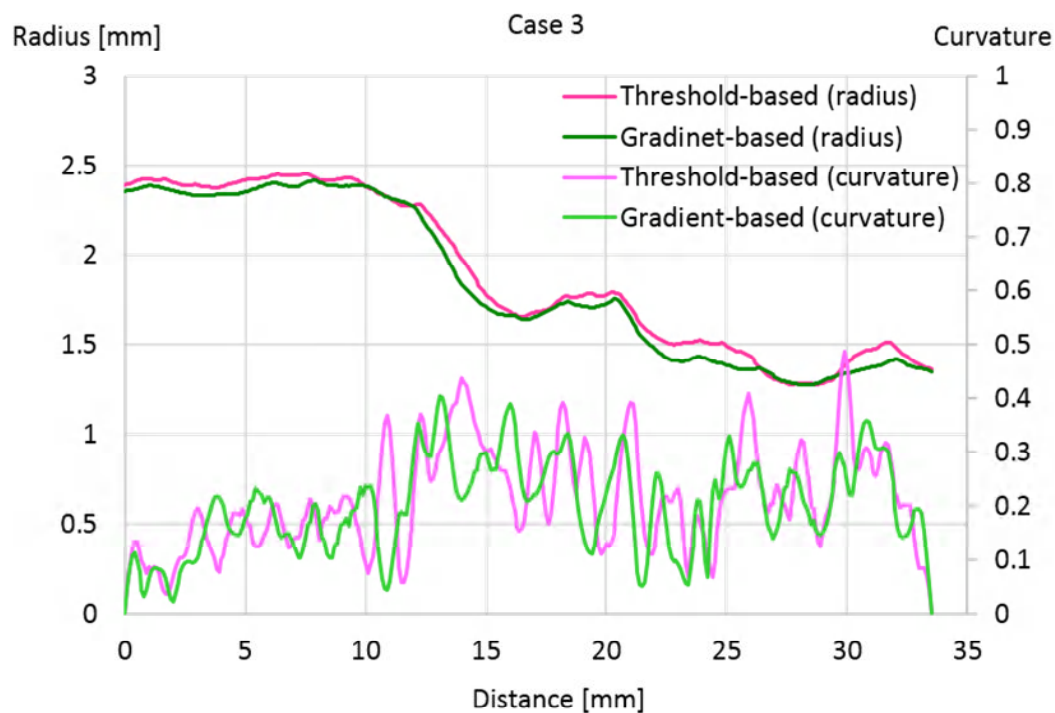


Fig. 2.18: (Continued.) centerline analysis of case 3 and case 4.

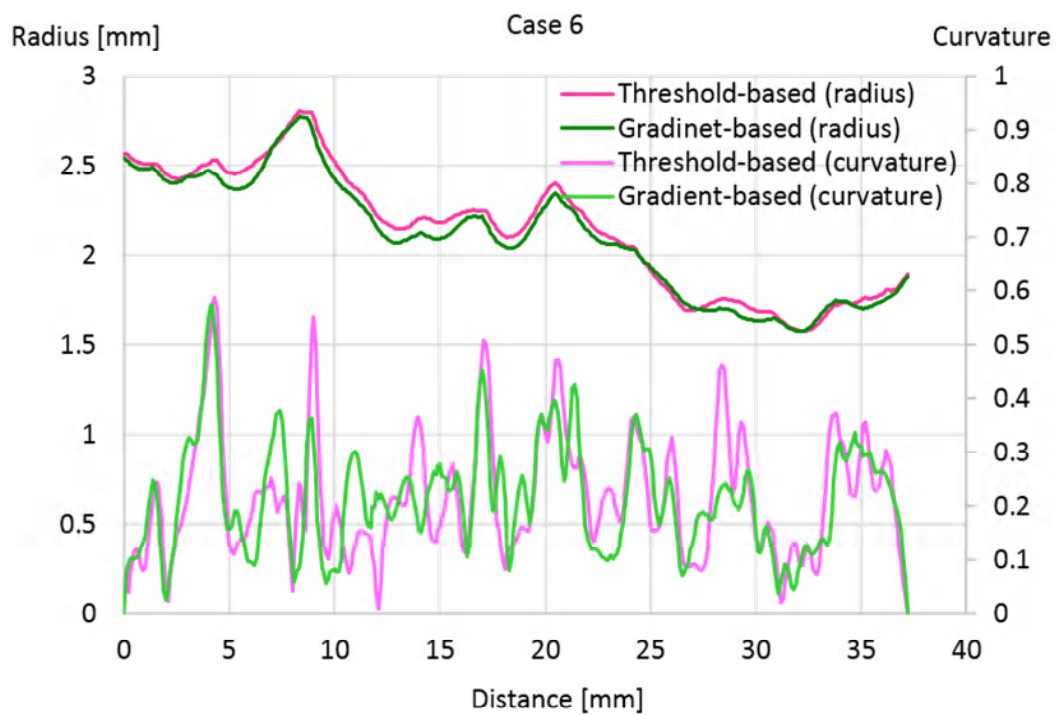
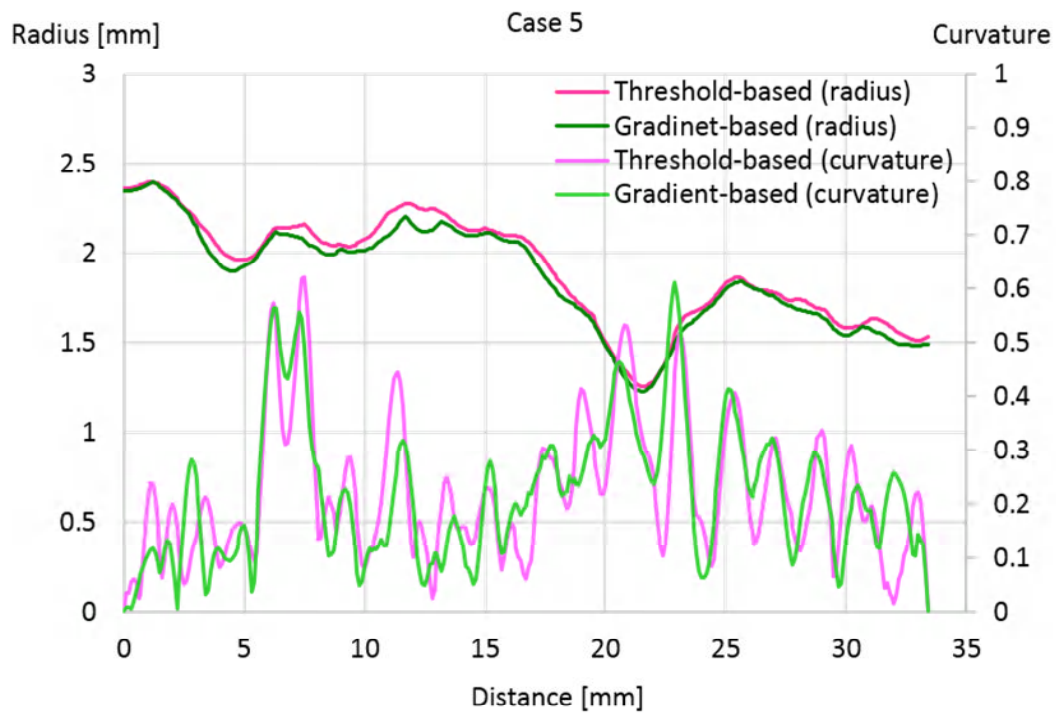


Fig. 2.18: (Continued) centerline analysis of case 5 and case 6.

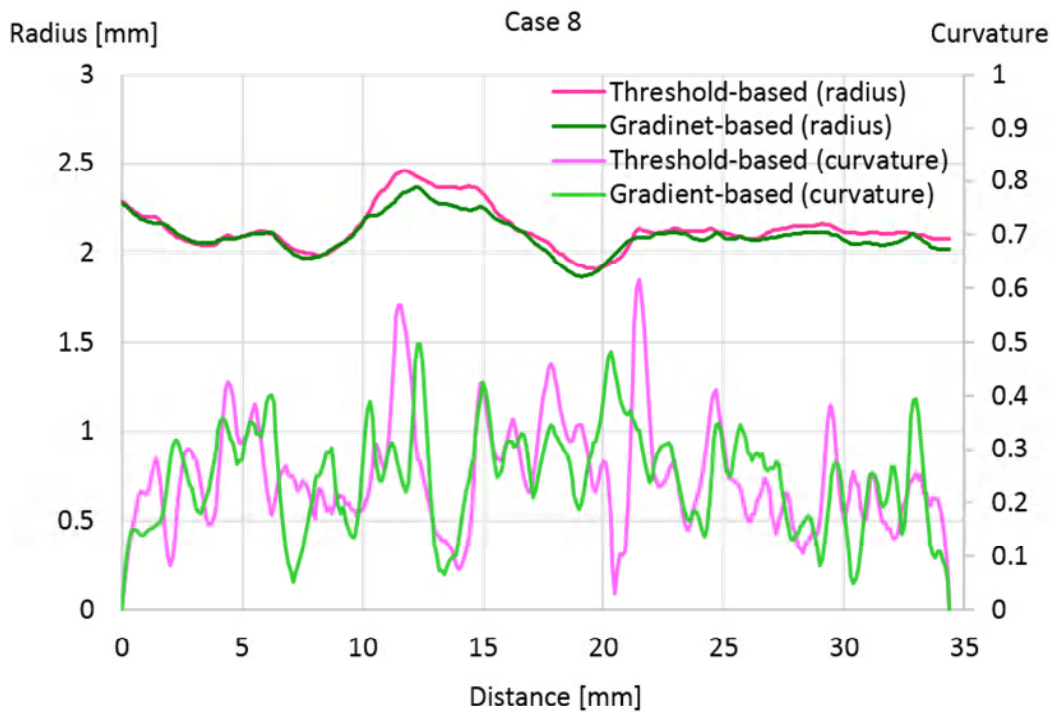
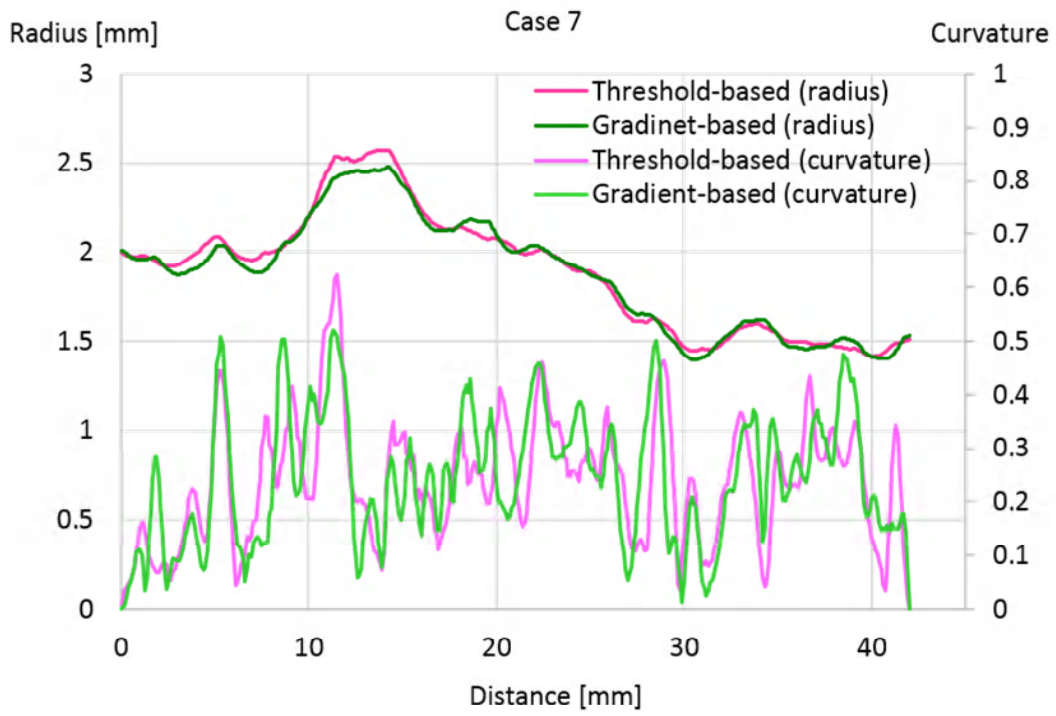


Fig. 2.18: (Continued) centerline analysis of case 7 and case 8.

	Maximum radius [mm]			Minimum radius [mm]			Mean radius [mm]		
	Gradient (G)	Threshold (T)	(G-T)/G	Gradient (G)	Threshold (T)	(G-T)/G	Gradient (G)	Threshold (T)	(G-T)/G
1	2.394	2.445	-0.0213	1.565	1.587	-0.01406	2.017	2.043	-0.01289
2	2.151	2.174	-0.01069	1.573	1.697	-0.07883	1.874	1.902	-0.01494
3	2.418	2.453	-0.01447	1.273	1.277	-0.00314	1.84	1.89	-0.02717
4	2.079	2.0794	-0.00019	1.312	1.318	-0.00457	1.565	1.595	-0.01917
5	2.394	2.4	-0.00251	1.226	1.255	-0.02365	1.858	1.903	-0.02422
6	2.778	2.805	-0.00972	1.573	1.578	-0.00318	2.101	2.142	-0.01951
7	2.479	2.576	-0.03913	1.396	1.414	-0.01289	1.875	1.89	-0.008
8	2.364	2.457	-0.03934	1.865	1.909	-0.02359	2.1	2.133	-0.01571
Mean	2.382	2.424	-0.01717	1.473	1.504	-0.02049	1.904	1.937	-0.0177

Table 2.1: Difference in vessel radii between gradient-based segmentation models and threshold-based segmentation models.

### 2.3.3 血管と脳動脈瘤との癒着

定量的評価の2つ目は、脳動脈瘤抽出の妥当性の検討である。用手的に脳動脈瘤ネック面を設定して脳動脈瘤を分離し、その体積・表面積・ネック面積を比較した（図2.19）。

10例中3例において、動脈瘤周囲を走行する中大脳動脈の分枝と動脈瘤体部との境界の識別が困難であり、2種類のセグメンテーション方法のどちらを用いても適切な血管形状の構築ができなかった。血管形状を作成するためには、入力画像に対して人為的操作を行うことが必要であったが、本研究の目的は、セグメンテーション方法の比較であるため、これら3例は以後の検討から除外した。

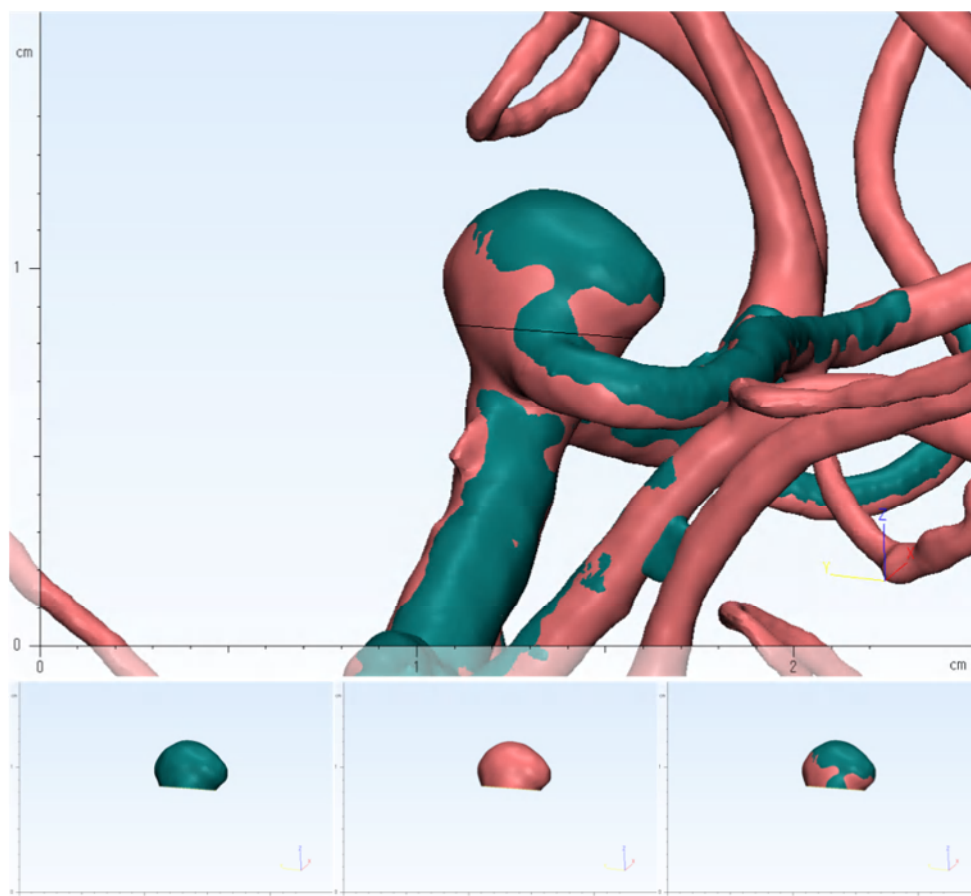


Fig 2.19: Quantitative analysis of the aneurysmal geometry. Aneurysmal domes of the 2 models were cut off at the same plane.

### 2.3.4 脳動脈瘤の体積と表面積

対象とした7例において、定性的観察においては、2つのモデルに大きな差を認めなかった。

しかし、表2.3に示すごとく、動脈瘤の体積、表面積・ネック面積の計測を行ったところ、異なる結果が得られた。2つのセグメンテーションから得られたモデルの比較のため、**gradient-based segmentation** から得られたモデルにおける算出値 (G) から、**threshold-based segmentation** で得られたモデルにおける算出値 (T) の差(G-T)を取り、Gの値で除した値(G-T)/Gを計算したが、とくに、**case 3** と **case 4** において、その値が大きかった。

セグメンテーションの手順を確認したところ、この2つの例においては、**gradient-based segmentation** を行う際のステップの一つにおいて、抽出モデルを縮小させるような原因があることが分かった。すなわち、この2例においては、脳動脈瘤と周囲血管との間に癒着があり、それを避けるために、癒着部分が抽出されないような設定が行われていた。

	Volume [mm3]			Surface [mm2]			Neck surface [mm2]		
	Gradient (G)	Threshold (T)	(G-T)/G	Gradient (G)	Threshold (T)	(G-T)/G	Gradient (G)	Threshold (T)	(G-T)/G
1	64.6476	64.2217	0.006588	66.4401	65.3659	0.016168	18.6942	19.7794	-0.05805
2	25.397	26.8756	-0.05822	35.538	37.1308	-0.04482	9.6929	10.2966	-0.06228
3	55.3608	72.3723	-0.30728	74.2815	86.7169	-0.16741	8.5803	9.2915	-0.08289
4	19.9647	24.7662	-0.2405	28.8351	34.179	-0.18533	9.5218	10.0889	-0.05956
5	316.8262	346.4076	-0.09337	188.6253	200.2672	-0.06172	67.5361	69.8352	-0.03404
6	59.6382	58.9664	0.011265	72.5206	72.832	-0.00429	10.4308	10.5829	-0.01458
7	92.9854	105.8467	-0.13832	83.5863	91.0143	-0.08887	33.1559	35.6882	-0.07638

Table 2.3: Comparison of segmentation results by two methods

## 2.4 考察

臨床データを用いて、**gradient-based segmentation** と **multi-slice half-threshold segmentation** による抽出結果を検討した。

まず、抽出血管径であるが、これについては、2つのセグメンテーション方法に大きな差があるとは言えなかった。つまり、中心線を基準とした内接半径を求めて比較を行ったところ、

threshold-based segmentation は gradient-based segmentation と比較して、血管が太く抽出されることが分かったが、その差は、長さにして2%以内であった。すなわち、筆者らが提唱する multi-slice half-value segmentation による一意の血管形状抽出により、既存の gradient-based segmentation と比較して遜色ない結果が得られることが分かった。

しかし、血管走行について、曲率を用いた検討を行ったところ、平均値で、その差は3%以内であったが、極値を取る点に注目してみると、中心線上の長さにして数ミリメートルの際を認める場合が多かった。

さらに、動脈瘤の体積、表面積を算出してみると、2つのセグメンテーション方法による抽出結果について、無視できない差を示す2例が見出された。この原因を追究したところ、この2例においては、脳動脈瘤と血管との癒着があった。そして、gradient-based segmentation を行う際に、癒着部分の信号値に応じて抽出範囲を狭める操作が行われていた。従来、このような操作の抽出結果の影響は無視されてきたが、本研究における threshold-based segmentation との比較において、図らずも、その影響が明らかとなった。筆者らもまた、このような操作がセグメンテーションに与える影響は軽微であるものと考えていたが、完全に自動化されている multi-slice half-threshold segmentation と比較した場合、gradient-based segmentation の抽出結果に、体積で5%以上の減少が生じていた。なお、体積で5%の変化というのは、抽出形状に対するスムージングを行う上で慣用的に使用される値である。

血管同士、あるいは血管内腔と脳動脈瘤の内腔が、癒着によって識別できない場合には、自動的な形状抽出ができない。人為的操作が加わることで、必然的に、一意のセグメンテーション結果が得られないことは、血流シミュレーションを行う際に念頭に置くべきである。将来的には、人工知能を用いた解決が試されるべきであろう。

また、本研究に用いた入力画像取得に用いた医用モダリティは、放射線画像診断装置である。核磁気共鳴装置、すなわち magnetic resonance imaging (MRI) については、別の問題が潜んでいる可能性がある。MRI データのセグメンテーションについても、今後の重要な検討課題である。

## 2.5 結言

3次元医用画像の入力に対して常に一定したセグメンテーション結果を出力する方法論として、multi-slice half-threshold segmentation を提案した。Gradient-based segmentation と比較し、その特徴を明らかにした。

両者とも入力画像に対して1対1対応のセグメンテーション結果を出力できるが、出力画像における構造物同士の癒着が生じた場合に手動的に形状を編集する必要がある。現時点で、この編集作業に関する恣意性を避ける方法論が存在せず、今後の研究課題である。

## 第3章 流入境界条件

### 3.1 緒言

ヒト脳主幹動脈は、頭蓋外から頭蓋内へと流入する左右の内頸動脈および左右の椎骨動脈に始まる。内頸動脈はそれぞれ、同側の前大脳動脈、中大脳動脈へと分岐する。左右の椎骨動脈は、まず、合流して脳底動脈となり、脳底動脈は左右の後大脳動脈へと分岐する。

ヒト脳主幹動脈の解剖は、人体の他の臓器における動脈とは異なる特徴を有する。それらの特徴は、目的論的に解釈すれば、脳血流の恒常性維持という生理学的特異性を達成するためのものと考えられる。脳組織のエネルギー産生はグルコースの酸化的代謝に依存するが、脳内にはグルコースおよび酸素の十分な備蓄がない [1]。もし、脳血流が途絶えた場合、約5分で虚血性の非可逆的細胞障害が始まり、脳梗塞に至る。また、覚醒時の脳は、外界からの刺激を絶え間なく感知し、刺激を統合・解釈し、反応しなければならない。神経活動を行っている脳組織において血流量が増えることが知られており、そのためには、常時、十分な脳血流が供給されている必要があるものと予想される。

#### 3.1.1 ヒト脳主幹動脈の3つの特徴

脳血流の恒常的供給を可能とするため、ヒト脳主幹動脈には大きく3つの特徴がある。すなわち、autoregulation、血管壁構築、ウイリス動脈輪である。

脳血流の autoregulation は、よく知られた現象である。人体における各臓器の血流量は、血圧に依存することが常であり、血圧が高い場合は灌流血流量が多く、血圧が低い場合は灌流血流量が少ない。一方、脳血流は、血圧変化に依存しない。

また、脳動脈の血管壁構築は特異である。動脈には、弾性動脈と筋性動脈があり、両者とも内膜、中膜、外膜の3層構造であるが、血管壁内の弾性線維の量と分布に大きな差があることが知られている [2]。胸腹部大動脈、総頸動脈、総腸骨動脈などの弾性動脈は、中膜に豊富な弾性線維を有する。一方、それらより末梢の動脈は、中膜の平滑筋層が内膜との境界に発達している筋性動脈である。そして、体血管の筋性動脈が外弾性板と内弾性板を持つのに対し、脳血管は外弾性板が存在しない。この構造は、脈波伝播を緩和するという意味で、合目的であると考えられる。

最後に、頭蓋内主幹動脈はウイリス動脈輪を形成する。前交通動脈は、左右の前大脳動脈を連結している。つまり、左右どちらかの前方循環が絶たれた場合に、対側からの血液供給を可能にしている。後交通動脈は、同側の内頸動脈と後大脳動脈を連結している。つまり、前方循環あるいは後方循環が絶たれた場合に、他方からの血液供給を可能にしている。



### 3.1.2 血流シミュレーションの流入境界条件

以上のごとく、ヒト脳主幹動脈は血流量の恒常性を保持する特徴を有する。そして、この事実は、ヒト脳主幹動脈における血流シミュレーションにおいて、有利に働く。すなわち、もし、何らかの瞬間の脳血流量が測定できれば、その個体においては、ある程度、その血流量が保持されているであろうと考えられるからである。すなわち、流入境界条件は、血流量として一定に保持されていると仮定できる。

しかしながら、現在までの脳主幹動脈に関する血流シミュレーションは、それとは全く程遠い流入境界条件で行われている。実は、正常ボランティアから入手された血流波形を用いる場合がほとんどである [3,4]。一般的に、臨床現場で親動脈の血流量を測定することが困難であることが、その理由である。しかし、脳主幹動脈の血流シミュレーションにおいて、症例固有の流入境界条件を用いる重要性を指摘する報告も散見されるようになった [5-7]。そこで、本章の目的は、ヒト脳主幹動脈の血流シミュレーションを念頭に、流入境界条件となるべき脳血流量を、内頸動脈および脳底動脈のそれぞれについて測定することである。

### 3.1.3 超音波測定の特徴

カラードップラーを用いた超音波診断装置は、心臓および頸部頸動脈の血流評価に有用である。また、頭蓋骨越しに頭蓋内主幹動脈の血流を評価する経頭蓋ドップラー (TCD: transcranial Doppler) 法も、臨床においては頻用されている。超音波測定の長所は、その低侵襲性と時間的解像度の高さにある。一方、その短所は、測定の再現性の低さと空間的解像度の低さにある。本研究では、主に頭蓋内主幹動脈における血流の評価を行うが、単純に解剖学的な理由により探査子を置くことができず、超音波検査が困難な場所である。

### 3.1.4 位相コントラスト MR の特徴

本研究では、MRI 装置を用いた位相コントラスト法 (phase contrast: PC 法) によってヒト脳主幹動脈における血流を測定する (図 3.1)。その撮像原理は、双極傾斜磁場を用いて静止しているプロトンと血流によって動いているプロトンの位相差を作り出し、その流速を計測するというものである。これを心電図同期することにより、心周期における各時相の画像を得る。PC 法の長所は、超音波検査の困難な頭蓋内内頸動脈および脳底動脈の血流測定が可能であることであり、その妥当性については数多くの先行報告がある [5-9]。一方、短所は、一箇所の撮像に数分を要するため、測定時間中の平均値としてしか計測値が得られないことである。

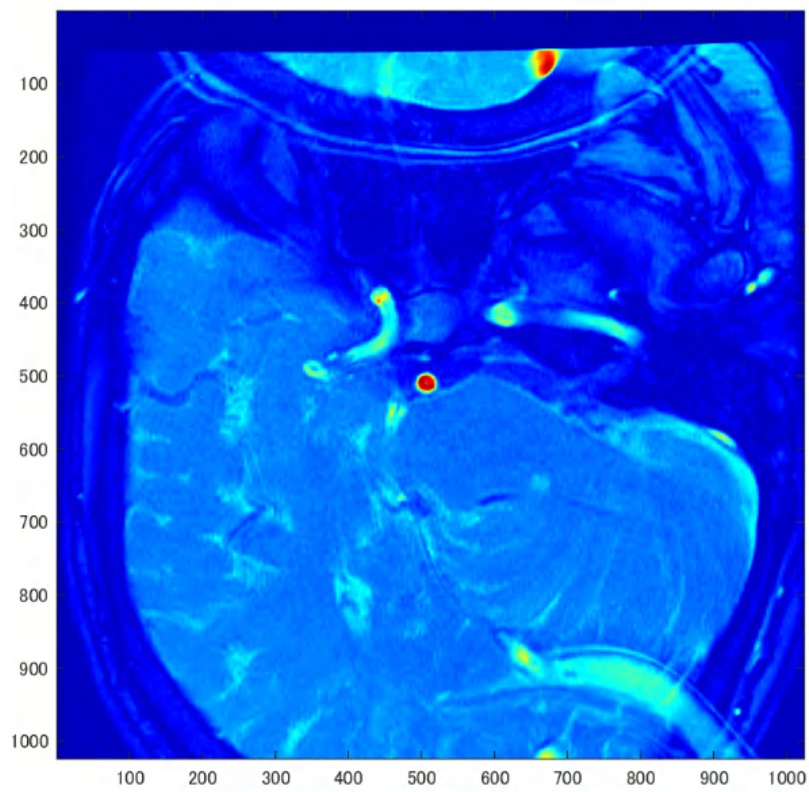


Fig 3.1: Phase-contrast magnetic resonance velocimetry

### 3.3 取得した画像の処理

#### 3.3.1 PC-MR で得られる画像

一回の撮像で、計測対象部位のマグニチュード画像と位相画像が得られる、普通、一心拍を30-60分割する。よって、一心拍を60分割した場合には、60組のマグニチュード画像と位相画像が得られる。

#### 3.3.2 画像処理

本研究では、商用ソフトウェア MATLAB (The MathWorks, Inc. Massachusetts, USA) を用いた自作アルゴリズムによって画像処理を行った。

PC-MR 画像の一般的な処理手順であるが、まず、マグニチュード画像と位相画像の2種類の画像から、血管内腔を関心領域 (region of interest: ROI) として選択する (図 3.2)。次に、関心領域内の各ピクセルの持つ位相から、流速を求める。流速に、各ピクセルの面積を乗じた値が血流量となる (図 3.3)。

しかし、本研究の対象となるヒト脳主幹動脈の走行は、拍動性に変化している。MRI のワークステーションに付属のソフトウェアでは、全ての画像について手動で ROI を選択する必要があり、ROI 選択の恣意性の問題と多大な労力の問題があった。そこで、半自動的に ROI を設定して画像を処理するコードを MATLAB によって開発し、流速、流量に加え、血管の中心点および直径を算出するようにした (図 3.4)。

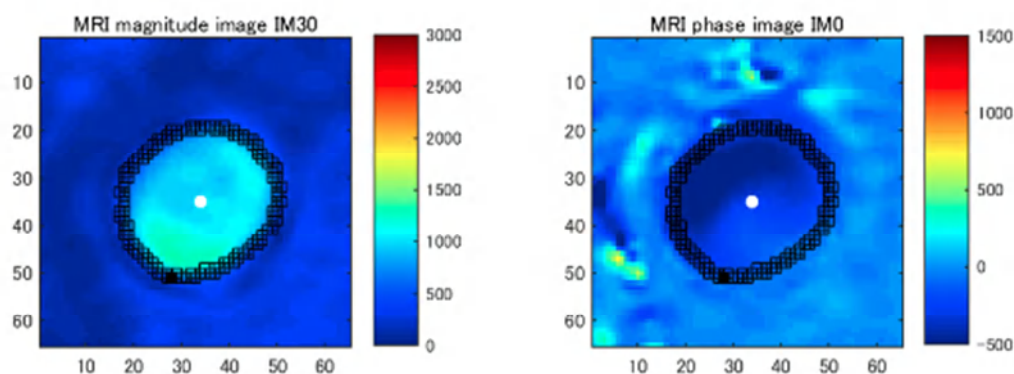


Fig 3.2: Semi-automatic analysis of phase-contrast magnetic resonance images. Left: Region of interest (ROI) on the magnitude image. Right: the ROI copied from the magnitude image to the phase-contrast image.

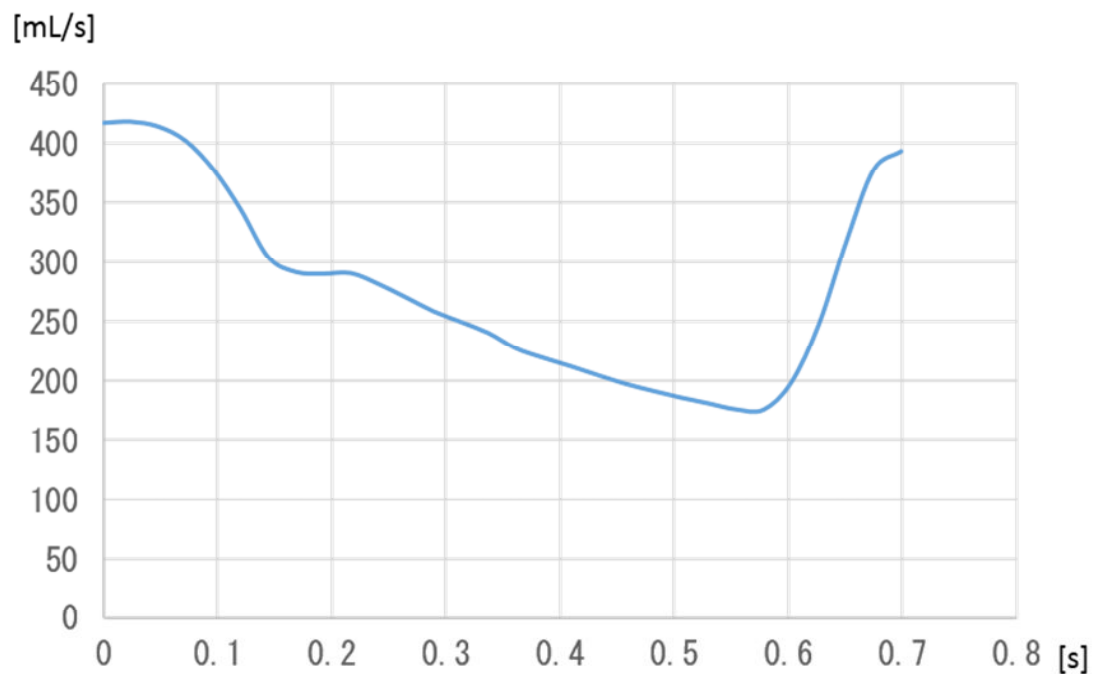


Fig 3.3: Pulsatile waveform measured by phase-contrast MR

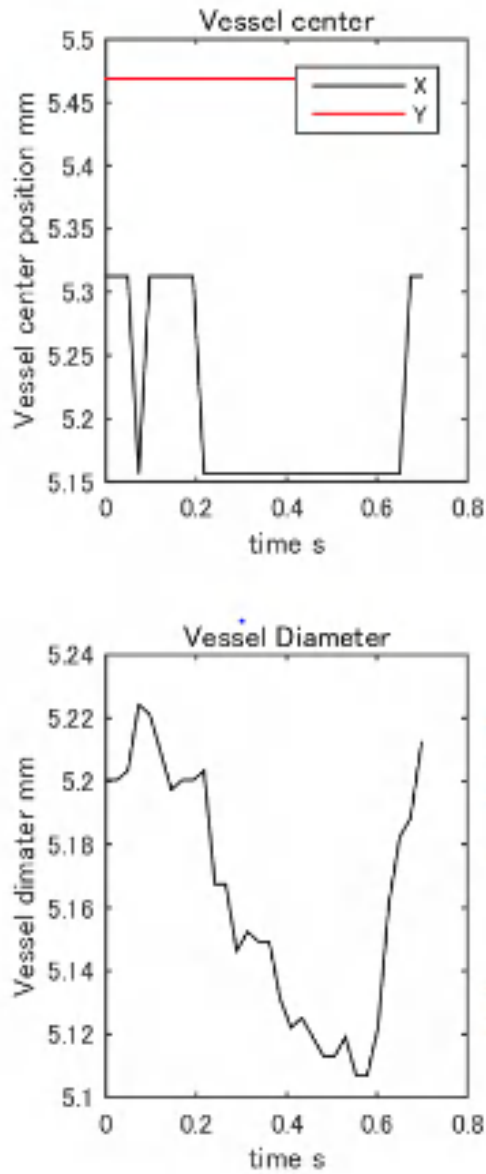


Fig 3.4: Additional analyses of phase-contrast images. Upper: Position of vessel center during a cardiac cycle. Lower: Vessel diameter during a cardiac cycle

### 3.3 結果

#### 3.3.1 内頸動脈

位相差MRによる内頸動脈 (n=45) の血流量測定結果を示した (図3.5)。測定対象者は、全て、前方循環に未破裂脳動脈瘤を有する患者である。直径の3乗を横軸に取り、血流量との相関について検討した。血管径と血流量に正の相関を認めたものの ( $p<0.001$ )、良い線形近似曲線を得ることはできなかった。

#### 3.3.2 脳底動脈

位相差MRによる内頸動脈 (n=18) の血流量測定結果を示した (図3.6)。測定対象者は、全て、後方循環に未破裂脳動脈瘤を有する患者である。直径の3乗を横軸に取り、血流量との相関について検討した。血管径と血流量に正の相関を認めたが ( $p<0.001$ )、良い近似曲線を得ることはできなかった

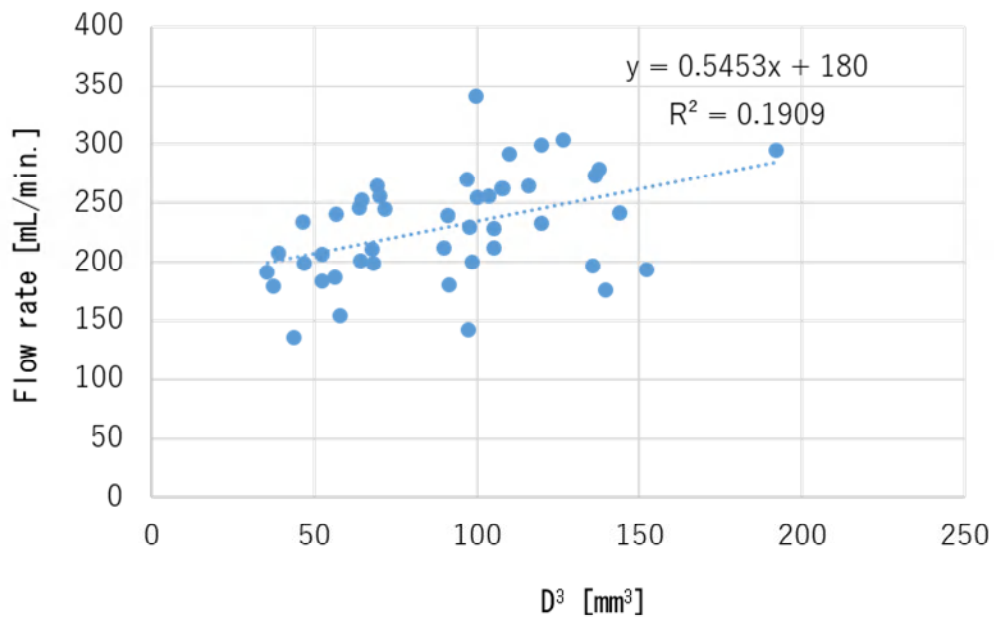


Fig 3.5: Measurement of flow rates in internal carotid arteries (n=45).

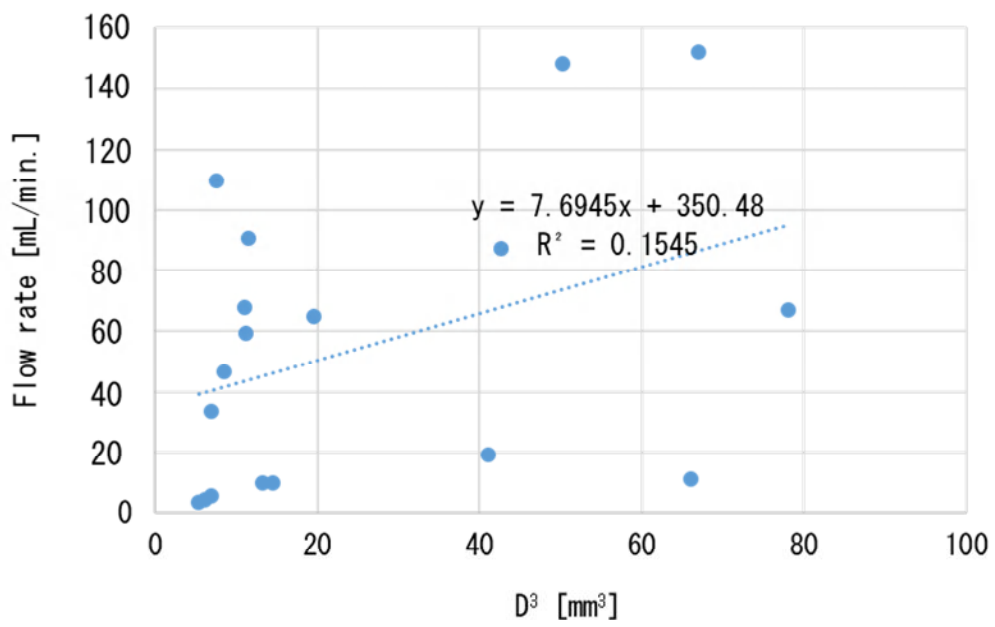


Fig 3.6: Measurement of flow rates in basilar arteries (n=18).

### 3.4 考察

Zarins らは、実験的に生体内に動静脈短絡を作成することで腸骨動脈内の血流量を増加させたところ、6ヶ月には血管径が太くなっていたことを報告している [10]。

定量的には、血管断面積の等価直径を  $D$  としたとき、直円管におけるポアズイユ流れに関する(1)式において、 $\tau=1.6$  [Pa] となるように  $D$  が決定されていた。

$$Q = \frac{\tau\pi}{32\mu} D^3 \quad (1)$$

これが、いわゆる **constant wall shear stress theory** と呼ばれるものであり、 $Q$  [m<sup>3</sup>/s]は血流量、 $\tau$  [Pa]は血流が血管内腔に及ぼす壁面せん断応力、 $\mu$  [Pa・s]は血液粘度、 $D$  [m]は血管径である。

ここで注意しなくてはならないのは、Zarins らが報告しているのは、同一個体における適応であるという点である。本章の研究結果から、異なるヒトにおいて、血管径から脳血流量を予測することは難しいことが示唆された。無論、前述の通り、脳血流を一定とする **autoregulation** が存在するため、同一個体であれば、脳血流量の変化を血管径の変化で予測することができる可能性がある。

また、(1)式から分かる通り、血液粘度の関与も疑われる。血液粘度は、各個体固有の値であり、そのバリエーションも大きい (付録A)。今回の検討では、血液粘度を一定値 (0.004 [Pa・s]) としていたが、各症例固有の血液粘度を測定して(1)式に代入すれば、**constant wall shear stress theory** が成り立つ可能性は残されている。

一方、血流シミュレーションにおける流入境界条件設定を考えた場合、血管径から予測値を算出することは難しい。ここで、2つの重要な点が示唆される。1つは、可能な限り、症例固有の流入境界条件を使用するように努めるべきことである。本章の研究で用いたような **PC-MR** が利用できれば、最も良い。流入境界条件への依存性が高い壁面せん断応力や、その関連パラメータを検討しようとする場合には、とくに留意すべき点であろう [5,11,12]。

2つ目の重要な点は、そのような症例固有の流入境界条件を使用できない場合には、ポスト処理において工夫をすべきだということである。すなわち、流入境界条件に依存しないようなパラメータを設計する必要がある。例えば、第6章において、脳動脈瘤の血行動態を検討する際の「血液流入率」について述べる。血液流入率は、親動脈から脳動脈瘤へと流入する血液の割合であり、比較的、流入境界条件に依存しないパラメータである [13]。

### 3.5 結言



Constant wall shear stress の有用性を確認するための研究であったが、予想に反して、脳主幹動脈の血管径から血流量は難しいことが分かった。解決策として、本章の研究で使用したような位相差 MR を用いて個々の症例について測定を行うことが勧められる。症例固有の値が不明である場合には、解析結果の定量的解釈には十分に注意が必要であると考えられた。

## 第4章 脳動脈瘤壁における動脈硬化性変化

### 4.1 緒言

#### 4.1.1 脳動脈瘤壁における動脈硬化性変化

本章では、第2章および第3章で検討してきたヒト脳主幹動脈の血流解析手法を用いて、脳動脈瘤壁における動脈硬化性変化と血行動態について検討する。

人体における動脈において、動脈壁における炎症が動脈硬化を惹起する。すなわち、動脈壁への炎症性細胞浸潤・脂質貪食に伴う動脈壁構造の破壊と、破壊された動脈壁構造に対する線維組織への置換や石灰化などの多彩な炎症反応が動脈硬化の本態である [1]。一方、脳動脈瘤壁においても動脈硬化に類似した病理学的変化が起こることが知られている [2]。これを、脳動脈瘤壁の動脈硬化性変化と呼ぶことにする。脳動脈瘤の自然歴において、脳動脈瘤壁の動脈硬化性変化は、破裂を防ぐ生体側の防御反応とも考えられる。一方で、開頭脳動脈瘤クリッピング術を行う場合には、脳動脈瘤壁の動脈硬化性変化は、手術を阻害する因子となる。すなわち、動脈瘤壁の肥厚あるいは石灰化は、脳動脈瘤の外側から親動脈を保存しつつ、その頸部をクリップで閉鎖する障害となる。このように、動脈硬化性変化を伴う脳動脈瘤に対して治療を行う場合には、開頭クリッピング術ではなく、血管内コイル塞栓術が良い適応であろうと考えられる。開頭クリッピング術とは反対に、脳血管内治療においては、脳動脈瘤壁が硬く肥厚していることは、治療を容易にするからである。

代表症例を提示する。図4.1は、60歳男性の右中大脳動脈分岐部に発生した未破裂脳動脈瘤の脳血管撮影像である。また、図4.2には、医用画像診断において頻要される3次元画像を呈示した。動脈瘤の大きさは、長径9 [mm]と5 [mm]を超えており、また aspect ratio (動脈瘤の高さ/動脈瘤頸部長) の大きい縦長の不整形を呈しており [3]、大規模前向き観察研究の結果を参考に、将来の破裂の危険性が高いと考えられた [4]。予防的治療法として、開頭クリッピング術と血管内コイル塞栓術の2通りが考えられるが、本邦においては、抽台脳動脈瘤に対しては開頭クリッピング術が選択されることが多い。その理由は、血管内コイル塞栓術と比較した開頭クリッピング術の侵襲性よりも、万が一、治療中に破裂が起こった際の安全性が重視されるからである。

図4.3に、手術所見を示す。動脈瘤壁全体に黄色の動脈硬化性変化を認めた。動脈瘤頸部でのクリッピングを試みたが、硬く肥厚した動脈瘤壁に阻まれ、不可能であった。側頭筋より採取した筋肉片によって動脈瘤壁周囲を補強し(動脈瘤ラッピング術を行い)、手術を終了した。

この症例は、後日、血管内コイル塞栓術を行い、無事に予防的治療を終えた(図4.4)。しかし、結果論ではあるが、最初から脳血管内治療を受けていれば、開頭術に伴う侵襲を受けずに

済んだ症例であったことは確かである。すなわち、脳動脈瘤壁における動脈硬化性変化を予測できれば、適切な治療方針を選択することが可能になる。

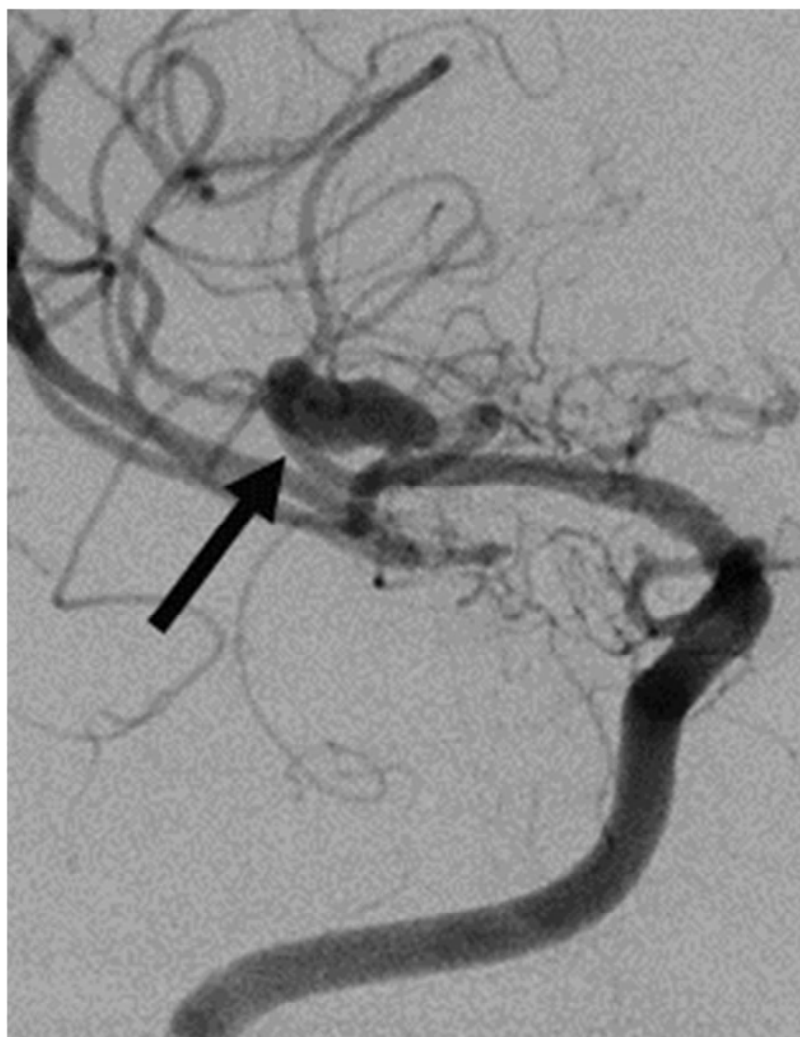


Fig 4.1: Conventional catheter angiography (right internal carotid angiography). A black arrow indicates right middle cerebral artery aneurysm.

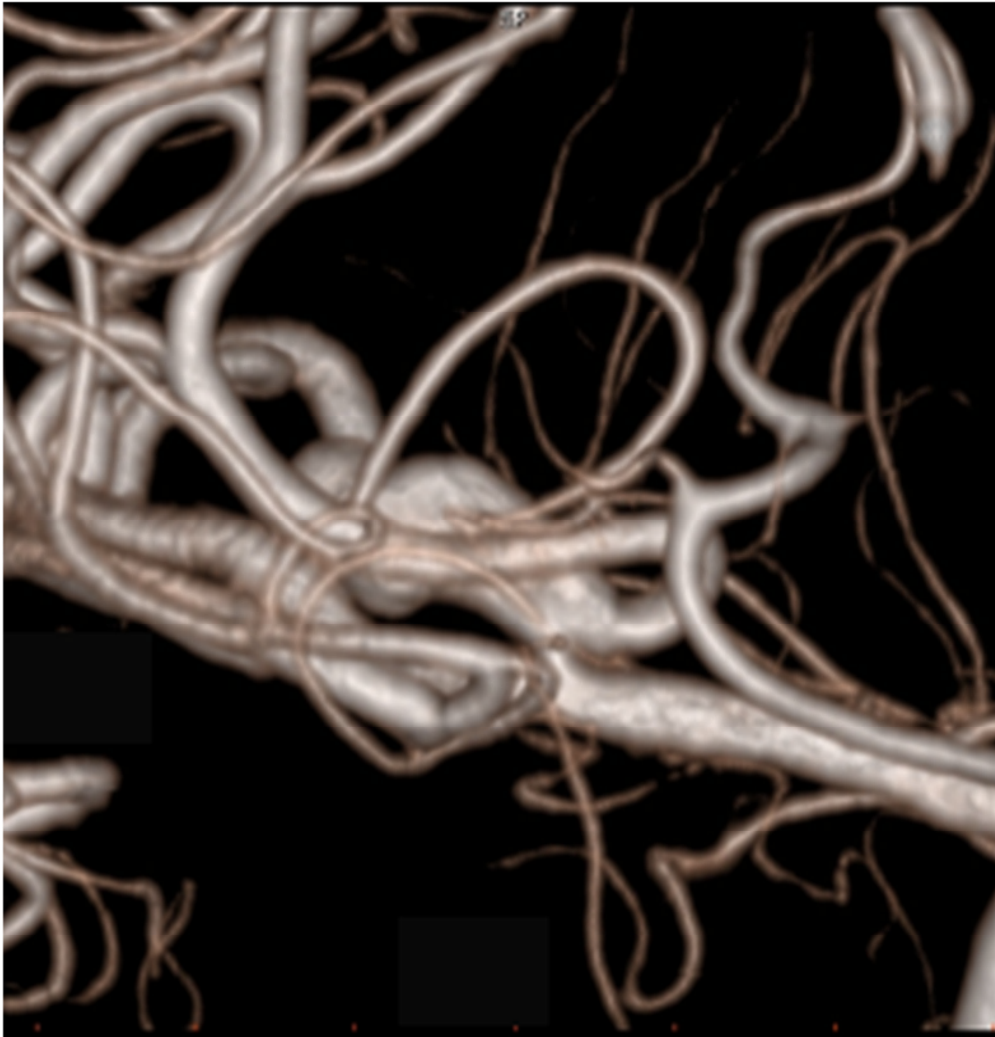


Fig 4.2: Three-dimensional rotational angiography showing a right middle cerebral artery aneurysm.

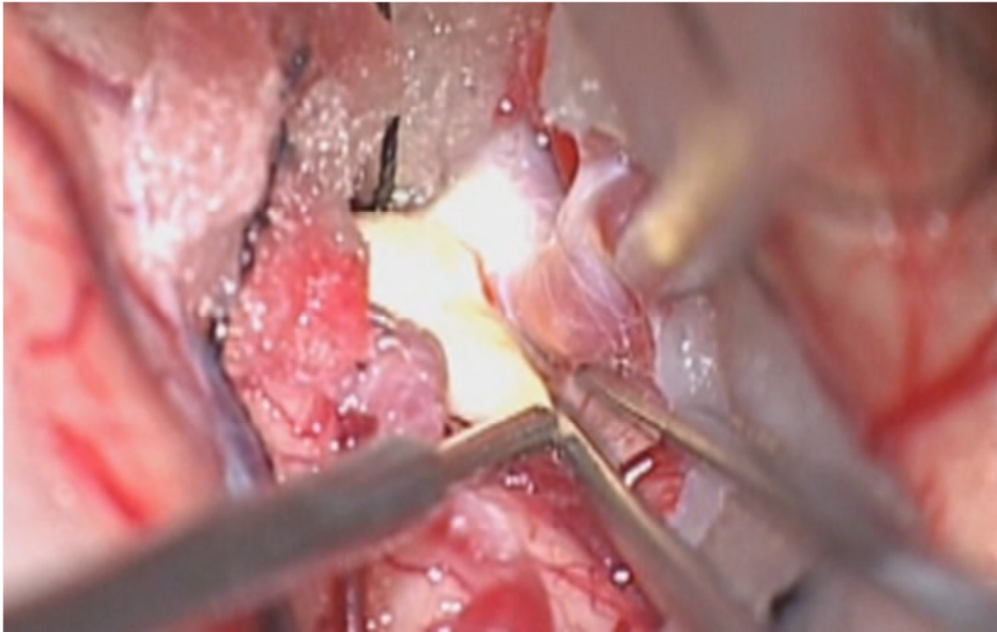


Fig 4.3: An intra-operative picture showing an aneurysm with remarkable atherosclerotic change.



Fig 4.4: Right internal carotid angiography after coil embolization. A black arrow indicates a coil mass inside the aneurysm.

#### 4.1.2 脳動脈瘤壁の動脈硬化性変化と血液滞留との関係

筆者らは、先行論文において、computational fluid dynamics (CFD) を用いた血流シミュレーションによって脳動脈瘤壁における動脈硬化性変化を予測できる可能性を報告した [5]。

まず、CFD を用いた血流シミュレーションにより、一心拍分に相当する流れを求める。その結果から、流れが動脈瘤内腔面へと及ぼす壁面剪断応力 wall shear stress (WSS) を算出し、一心拍分の平均値を time averaged WSS (*taWSS*) を求める [6]。

$$taWSS = \frac{1}{T} \int_0^T |\vec{\tau}_w| dt \quad (1)$$

ここで、 $\vec{\tau}_w$  は WSS ベクトルを表す。

次に、WSS ベクトルの方向変化を表すために提唱されたパラメータである oscillatory shear index (OSI) を計算する [7]。

$$OSI = \frac{1}{2} \left[ 1 - \frac{\left| \int_0^T \vec{\tau}_w dt \right|}{\int_0^T |\vec{\tau}_w| dt} \right] \quad (2)$$

OSI は、0 から 0.5 までの範囲の値を取り、OSI が 0 であれば、WSS ベクトルの拍動性変化がない完全に一方向性の流れ、OSI が 0.5 であれば、WSS ベクトルが拍動性に反対方向へと変化する完全に振動する流れを表す。

数値流体力学の分野において、OSI は一般的なパラメータではないが、血流が血管壁に及ぼす WSS の影響を調べる際には、WSS の絶対値を *taWSS* で、WSS の方向変化を OSI で、それぞれ定量的に評価することが多い。

Himburg らは、*taWSS* と OSI の値から、流体の壁近傍における滞留時間を相対的に評価するパラメータとして、relative residence time (RRT) を提案した [8]。

$$RRT = \frac{1}{(1 - 2 \times OSI) \times taWSS} = \frac{1}{\frac{1}{T} \left| \int_0^T \vec{\tau}_w dt \right|} \quad (3)$$

(3)式で示されるように、RRT は *taWSS* が小さい、あるいは OSI が大きい場合に延長する。直感的に説明すると、*taWSS* が小さく OSI が大きいような血流というのは、流速が小さく、かつ拍動性変化の大きい不安定な流れであり、血管の分岐部や脳動脈瘤のような膨隆部にしばしば見られる流れである。RRT は、そのような不安定な流れを識別するために考案されたものである。

筆者らは、RRT の延長で識別される脳動脈瘤壁近傍の血流鬱滞部位が動脈硬化性変化の位置と一致することを発見した (図 4.5) [5]。両者が一致する理由として、大血管における病理病態を敷衍することができる、筆者らは考えている。すなわち、大血管においては、RRT が延長するような不安定な血流が、動脈硬化を惹起することが知られている [9]。脳動脈瘤壁も、元々は動脈壁の一部であることから、同様の病理病態を有していても不思議ではない。RRT が延長するような不安定な流れに暴露された血管内皮細胞は、機能不全に陥り、動脈硬化の原

因となる。さらに、RRT の延長は、血管内腔近傍の血流滞留時間の延長を意味しており、炎症性細胞の浸潤や脂質の取り込みが促進されるものと考えられる。

#### 4.1.3 実時間としての血液滞留時間

上述のごとく、筆者らは先行論文において、血流の鬱滞を表す指標として壁面せん断応力ベクトルから算出される RRT [1/Pa]を用いた。しかし、単位を見ても分かるとおり、RRT は相対的な指標である。実時間との関係性が明確でないパラメータであるため、2つの大きな問題点がある。1つは、現実の生理学的現象との関連が不明であることである。つまり、どの程度の血液滞留時間が動脈硬化性変化を生じさせるのかが評価できない。2つ目の問題点は、症例間の比較ができないことである。

そこで、広く工学分野に視野を転じると、海洋工学あるいは HVAC (Heating, Ventilating, and Air Conditioning) 領域で使用される流体齢あるいは空気齢の概念を転用できる可能性に思い至った [10,11]。海洋工学においては、汚染された海水の挙動を検討するために、HVAC 領域においては、例えば、建物内の空気循環を評価するために、流体あるいは気体の滞留時間、すなわち、流体齢あるいは空気齢の算出がなされる。これらの方法論を応用し、血液滞留時間を血液齢として算出することで、実時間としての血液滞留時間を評価することが可能になる。なお、流体齢あるいは空気齢の計算手法については、付録 B で詳述した。



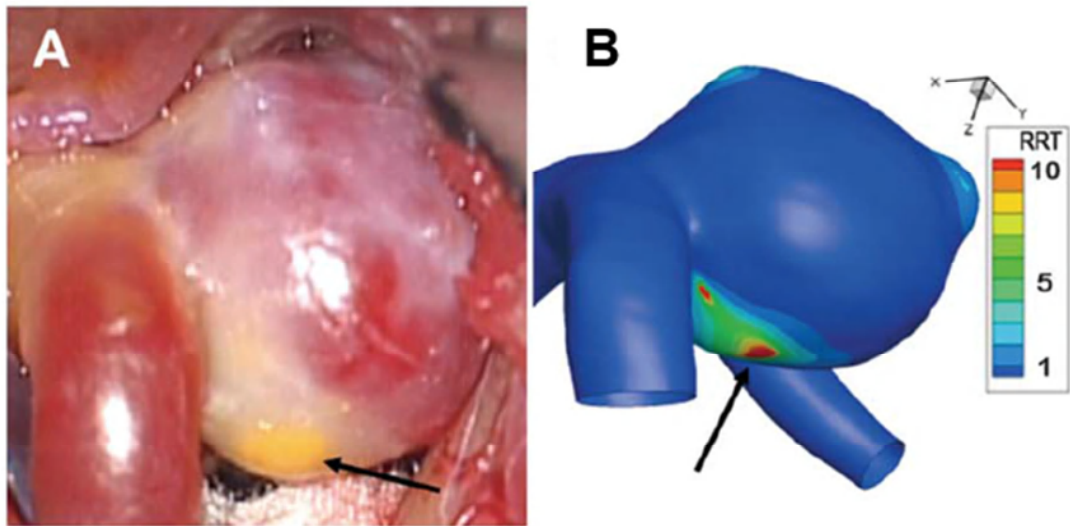


Fig 4.5: Atherosclerotic change and RRT prolongation. A: An intra-operative picture showing yellowish atherosclerotic change on aneurysmal wall (black arrow). B: a contour map of RRT. Note the prolongation of RRT that coincided with the atherosclerotic change (black arrow).

## 4.2 方法

### 4.2.1 対象

多発性の未破裂脳動脈瘤を有し、予防的開頭術を受けた症例のうち、以下の特徴的な所見を呈した3症例を対象とした。これら3つの症例の特徴は、同時に2つから4つの脳動脈瘤を有し、少なくとも1つの動脈瘤には、壁の動脈硬化性変化を認めるというものである。

### 4.2.2 計算方法

前処理として、3次元脳血管撮影を入力データとして *gradient-based segmentation* を行い、親動脈を含む血管形状を構築した。商用の計算格子生成ソフトウェア (ICEM CFD, ANSYS, USA) を用い、0.1 [mm] から 0.4 [mm] の大きさの四面体型計算格子を作成した。壁近傍には、5層の六面体型格子を設定した。

数値計算には、商用の有限体積法流体解析ソフトウェア (ANSYS Fluent 14.5, ANSYS, USA) を用いた。計算手法には圧力ベースのソルバーを用い、SIMPLE 法により血流場を解いた。また、勾配・微分計算法にはグリーン・ガウス・ノードベース勾配法、圧力補完法には PRESTO! 法、対流離散化手法には QUICK 法をそれぞれ使用した。

血液は非圧縮性の非ニュートン流体と仮定し、Herschel-Bulkley モデルで近似した [12,13]。流入境界条件には、位相コントラスト MR で測定した各症例固有の流量波形を用い、1拍動を100分割した非定常計算を3周期分、行った [5,6]。ポスト処理には、3周期目の計算結果を用いた。

### 4.2.3 ポスト処理

数値計算で得られた速度場を用いて、各々の動脈瘤における流体齢（血液齢）を算出した。流体齢の算出方法については、付録 B に詳述した。

## 4.3 結果

### 4.3.1 臨床情報

表 4.1 に、対象とした3例の臨床情報を示す。また、図 4.6 に、対象3症例における動脈硬化性変化を認めた動脈瘤を含む全ての動脈瘤の位置および血流シミュレーションに用いた3次元形状を図示した。

Case No.	Age Sex	Number of Aneurysms	Location of Aneurysms	Smoking	Other Risks of Atherosclerosis
1	62 F	7	Left ICA (1), Left MCA (3), Right ICA (1), Right MCA (1) , BA (1)	No	Hypertension
2	65 F	3	Left MCA (2), Right MCA (1)	No	Hypertension Dislipidemia
3	61 M	2	Right ICA (1), Right MCA (1)	Yes	Cerebral infarction

Table 4.1: Clinical information in 3 patients with multiple intracranial aneurysms

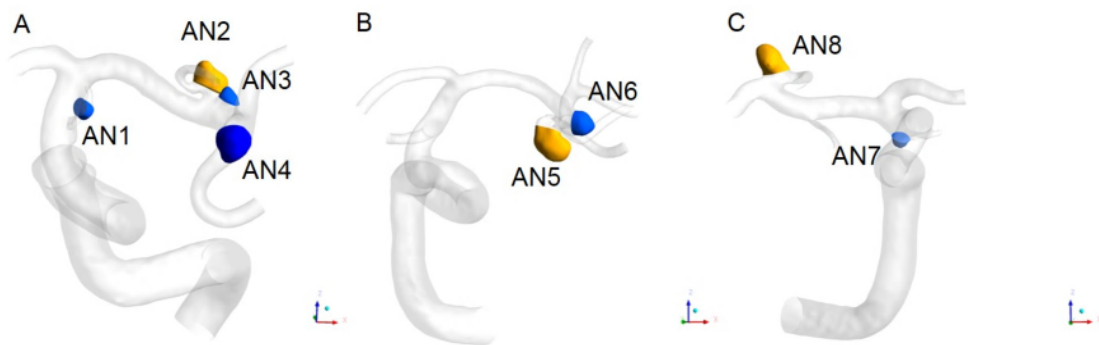


Fig 4.6: Computational domains and segmentation of aneurysms in Case 1 (a), Case 2 (b), and Case 3 (c). Aneurysms with atherosclerotic changes are colored yellow (AN2, AN5, and AN8) and others without atherosclerotic changes blue.

### 4.3.2 解析結果

まず、症例1について述べる。

図4.7に、症例1の術中所見を示す。4つの脳動脈瘤のうち、AN2にのみ、黄色の動脈硬化性変化を認める。

図4.8aに、位相コントラストMRによって測定した親動脈の血流波形を示す。これを流入境界条件として、血流シミュレーションを行った。図4.8bおよび図4.8cは、それぞれ、各動脈瘤への血液流入量および動脈瘤内の平均血流速度を示す。これらは、心拍動に同期して変化していた。一方、図4.8dおよび図4.8eに、各動脈瘤内の平均血液滞留時間および最大血液滞留時間を示したが、これらは心拍動と逆の周期で変化していた。また、図4.8eに示すとおり、AN2においては、血液滞留時間の最大値について傾き1の単調増加を示し、拍動性変化を認めなかった。

図4.9は、AN2における血液滞留時間のコンター図、断面図および速度ベクトルを示している。動脈瘤の突出部を中心に、壁近傍において血液滞留時間が延長している一方、脳動脈瘤内部の血液滞留時間は延長していないことが分かる。AN2の突出部には、2次流れが生じている。

図4.10に、血流シミュレーション結果から得られたtaWSS, OSI, RRTのコンター図を示す。他の動脈瘤と比較して、AN2においてRRTが延長していることが分かる。

症例2,3については、術中所見および位相コントラストMRを用いて測定した親動脈血流波形および血流シミュレーションから算出した血液滞留時間の定量的評価についてのみ、呈示する。図4.11、図4.12は症例2について、図4.13、図4.14は症例3に関する結果である。どちらの症例においても、黄色の動脈硬化性変化を認めた症例において、血液滞留時間が延長していることが分かる。

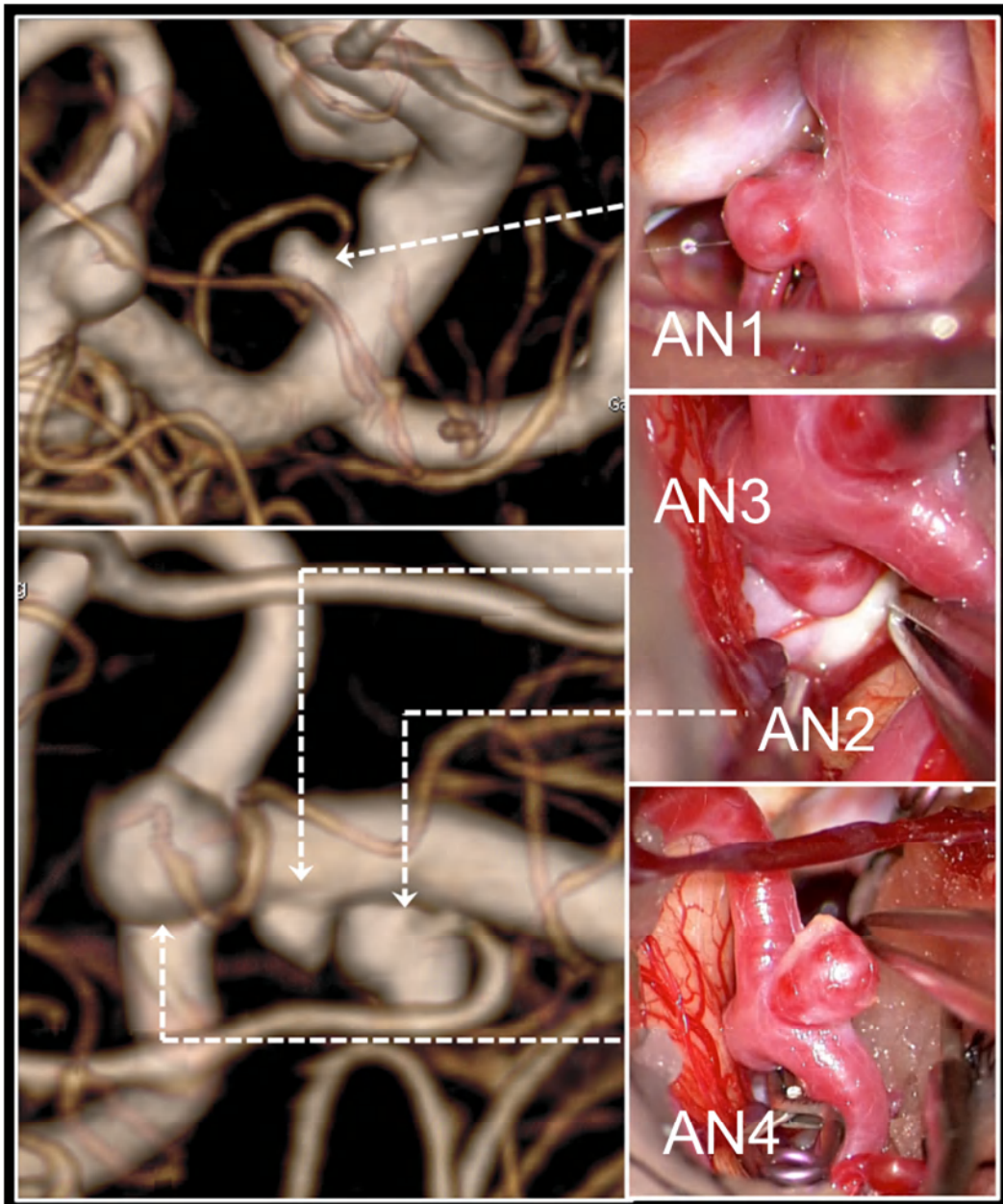


Fig 4.7: Images of rotational angiography and intraoperative photographs showing the locations and appearances of aneurysms in case 1. Atherosclerotic changes were observed in AN2.

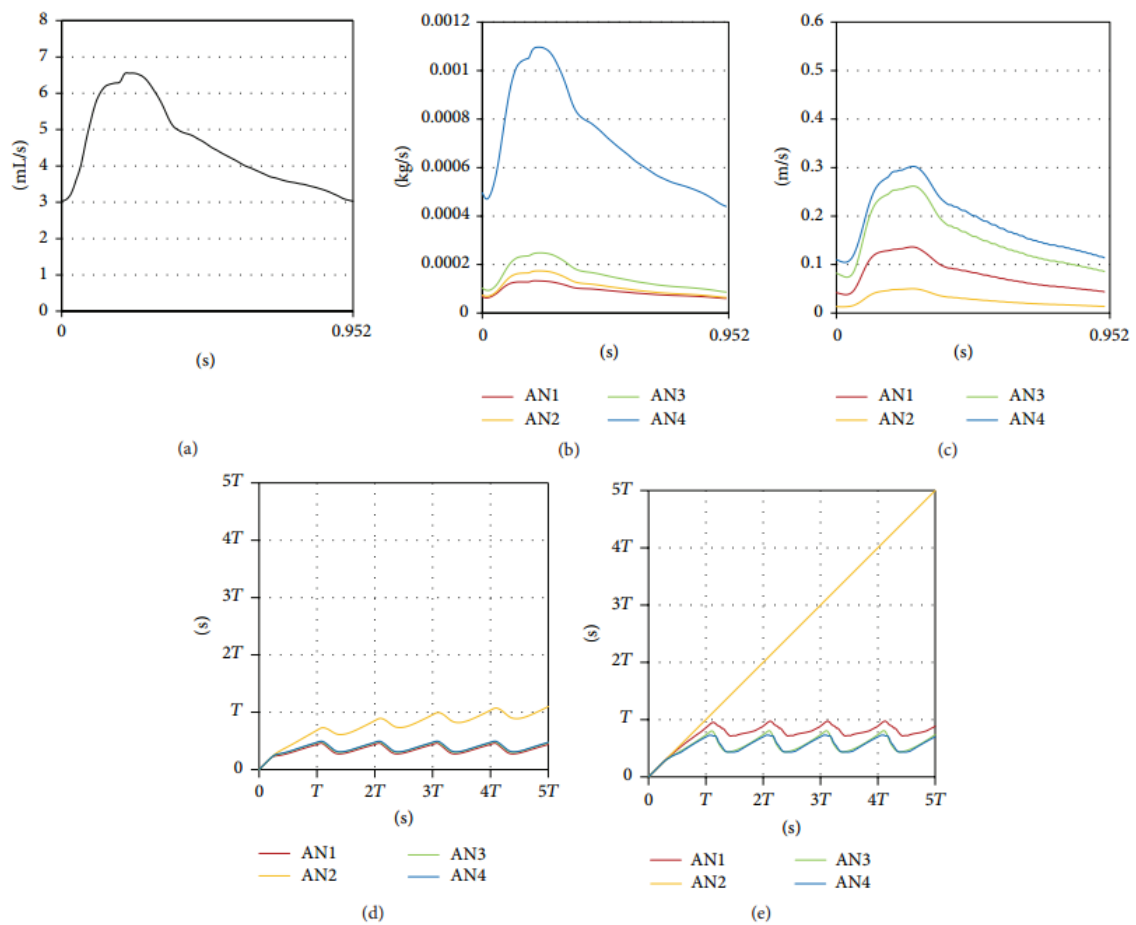


Fig 4.8: (a)-(e), Graphs showing the results of computational hemodynamic analysis in case 1. The graph of the atherosclerotic aneurysm (AN2) is colored yellow. (a), Pulsatile flow rates of the internal carotid artery measured by phase-contrast MR (volume; 271.7 [mL/min.], heart rate; 63 [bpm], heart beat duration (T); 0.952 [s]). (b), Volume of inflow. (c), Mean flow velocity inside aneurysms. (d) and (e), Mean and maximum values of blood age over five cardiac cycles. Note that the maximum age inside AN2 increased linearly, and the inclination was unity.

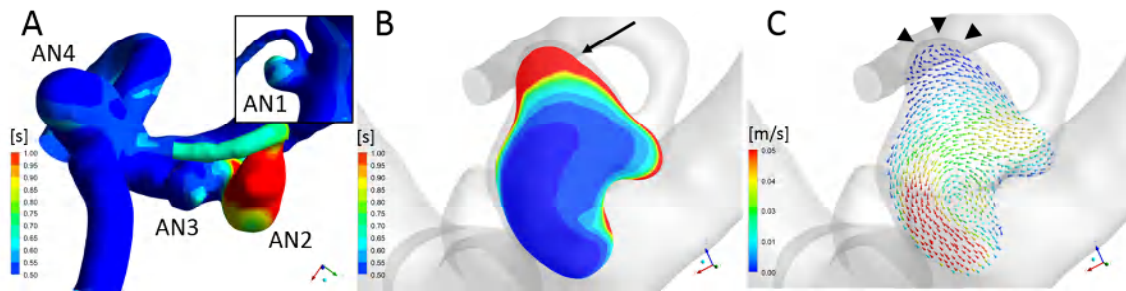


Fig 4.9: A-C, a surface (A) and a cutting plane (B) of the contour of blood age, and velocity vectors on the cutting plane (C) in AN2 after 5 cardiac cycles ( $t=5T$ ). Old blood was seen near the wall (a black arrow in B) due to recirculatory flow (arrowheads in C).

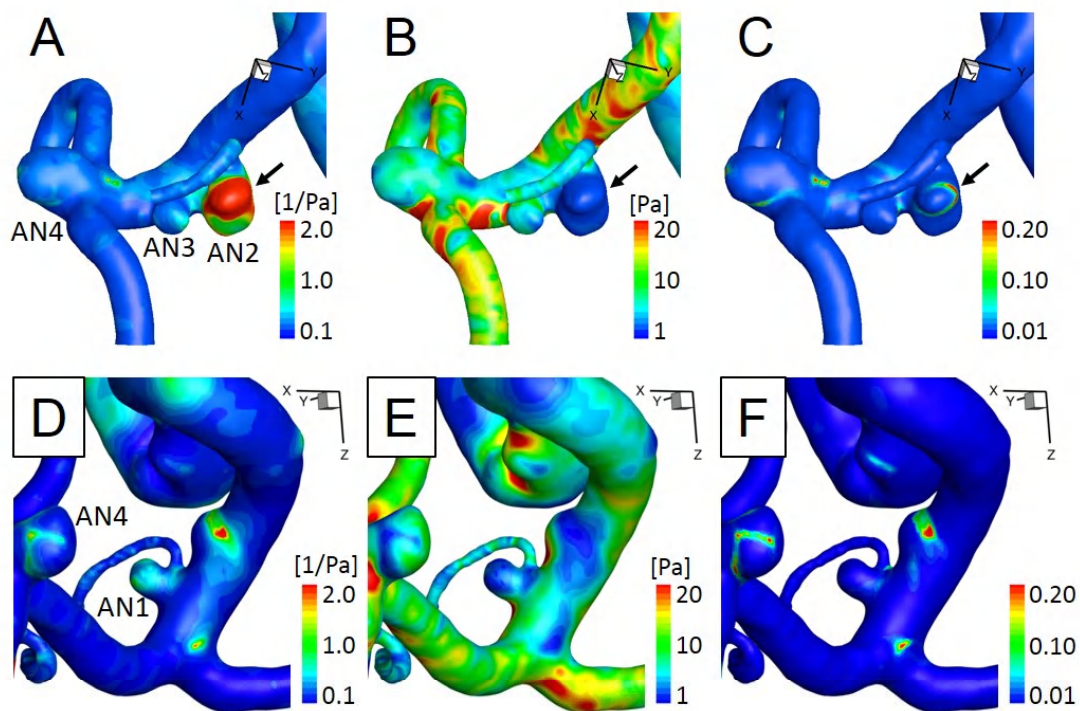


Fig 4.10: Contour maps of RRT (A and D), time-averaged WSS (B and E), and OSI (C and F) in case 1. The aneurysm with atherosclerotic changes (AN2) presented with long RRT and low WSS. Black arrows indicated the point with longest RRT (117.3 [1/Pa]), lowest WSS (0.02 [Pa]), and highest OSI (0.36) in AN2.



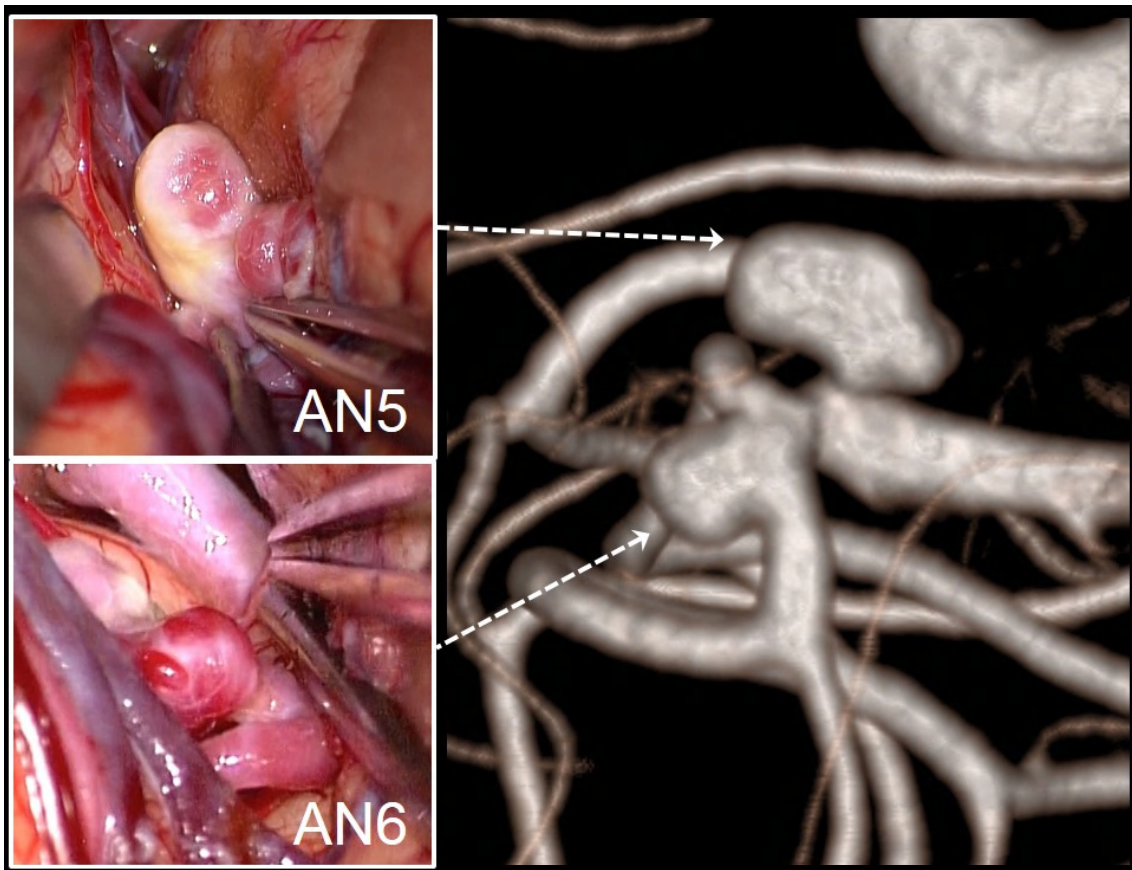


Fig 4.11: Images of rotational angiography and intraoperative photographs showing the locations and appearances of aneurysms in case 2. Atherosclerotic changes were observed in AN5.

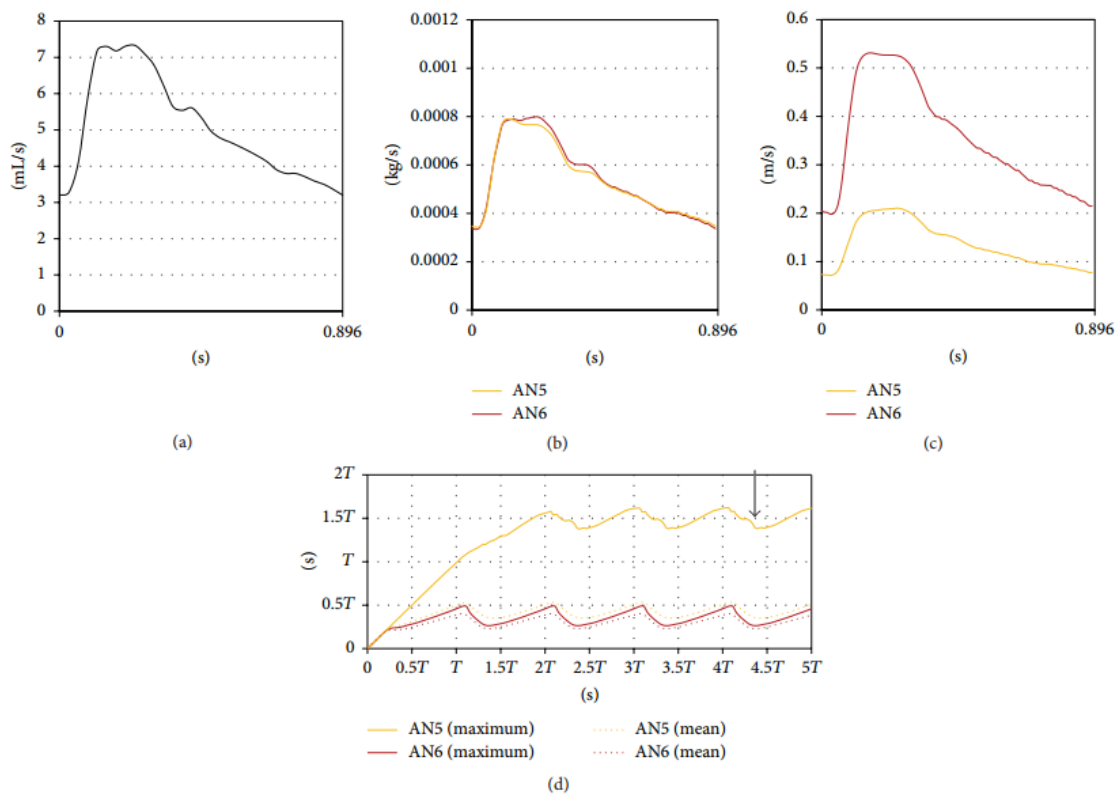


Figure 4.12: (a)-(d), Graphs showing the results of computational hemodynamic analysis in case 2. The graph of the atherosclerotic aneurysm (AN5) is colored yellow. (a), Pulsatile flow rates of the internal carotid artery (volume; 305.2 [mL/min.], heart rate; 67 [bpm] ), heart beat duration (T); 0.896 [s]). (b), Volume of inflow. (c), Mean flow velocity inside aneurysms. (d), Mean and maximum values of blood age over 5 cardiac cycles.

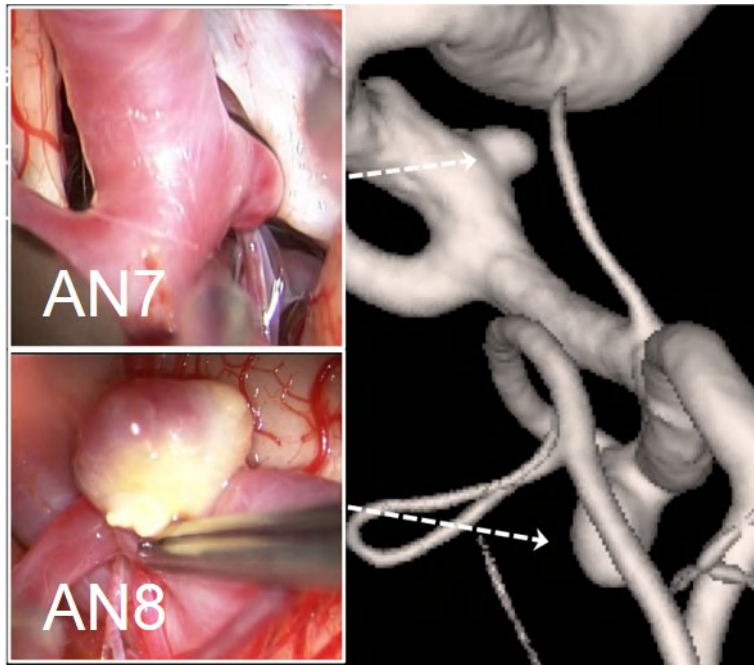


Fig 4.13: Images of rotational angiography and intraoperative photographs showing the locations and appearances of aneurysms in case 3. Atherosclerotic changes were observed in AN8.

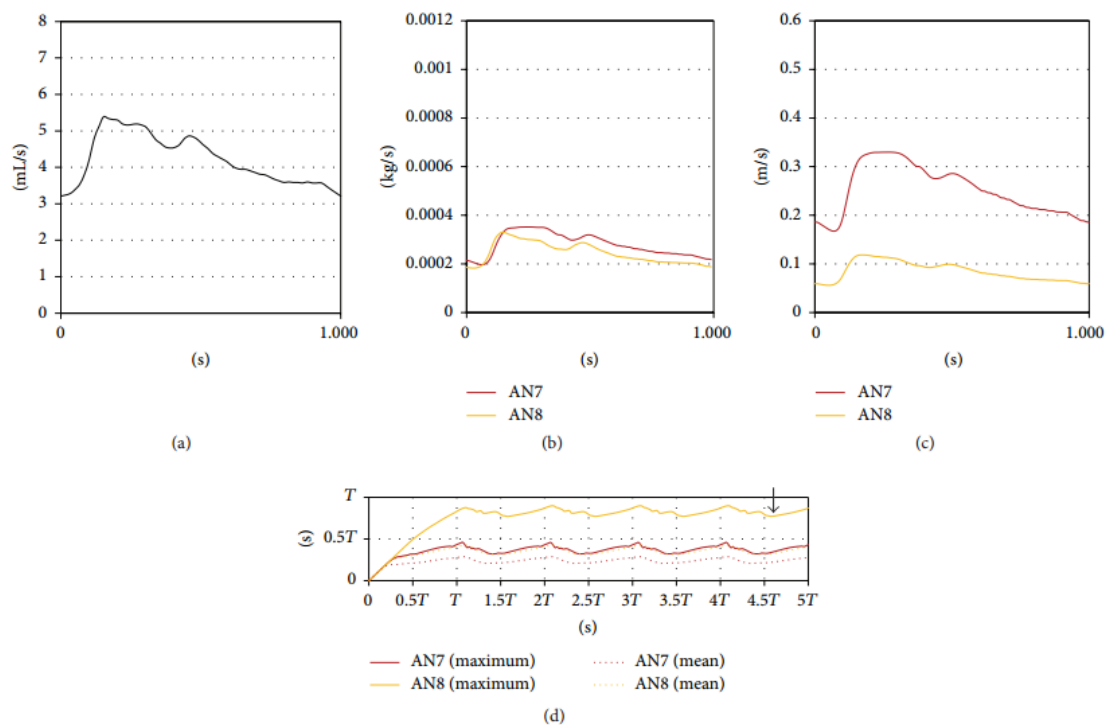


Fig 4.14: (a)-(d), Graphs showing the results of computational hemodynamic analysis in case 3. The graph of the atherosclerotic aneurysm (AN8) is colored yellow. (a), Pulsatile flow rates of the internal carotid artery (volume; 252.7 [mL/min.], heart rate; 60 [bpm] ), heart beat duration (T); 1.000 [s]). (b), volume of inflow. (c), Mean velocity inside aneurysms. (d), Mean and maximum values of blood age over 5 cardiac cycles.

## 4.4 考察

血流シミュレーションを用いて脳動脈瘤内の血液滞留時間を算出することで、脳動脈瘤壁に生じる動脈硬化性変化の予測できる可能性が示唆された。先に、筆者らは、RRTを用いた同様の研究を報告していたが、RRTは実時間と無関係のパラメータであり、症例間での比較ができないことが問題であった。

本研究で提唱した血液滞留時間は、実時間であることから、その問題点を解決することができるが、個体間の差異を検討する前に、同一個体に同時発生した多発脳動脈瘤において、その概念実証を行った。同一患者における多発脳動脈瘤においては、各々の動脈瘤の暴露される遺伝学的因子、生活習慣因子は、ほぼ同等であると考えられる。すなわち、血管壁、血液、血流の3因子のうち、血流のみが大きく異なり、その差異が血流の鬱滞にあることが強く示唆される結果であった。

## 4.5 概念実証研究

前項における多発脳動脈瘤を用いた研究は、少数の症例を用いた検討であることから、さらに多くの症例を含むコホートを用いて概念実証研究を行う必要がある。つまり、CFDによる血流シミュレーション結果から血液滞留時間を算出することで、脳動脈瘤壁に生じた動脈硬化性変化を予測できるという可能性の証明である。

### 4.5.1 対象と方法

開頭手術を受けた未破裂中大脳動脈瘤連続35症例(39動脈瘤)を対象とした。CFD解析の詳細は前述したものと同様であるが、血液をニュートン流体とした。3次元脳血管撮影を入力データとしてgradient-based segmentationを行い、親動脈を含む血管形状を構築した。商用の計算格子生成ソフトウェア(ICEM CFD, ANSYS, USA)を用い、0.1 [mm]から0.4 [mm]の大きさの四面体型計算格子を作成した。壁近傍には、5層の六面体型格子を設定した。数値計算には、商用の有限体積法流体解析ソフトウェア(ANSYS Fluent 14.5, ANSYS, USA)を用いた。計算手法には圧力ベースのソルバーを用い、SIMPLE法により血流場を解いた。また、勾配・微分計算にはグリーン・ガウス・ノードベース勾配法、圧力補完法にはPRESTO!法、対流離散化手法にはQUICK法をそれぞれ使用した。

本研究においては、血液は非圧縮性のニュートン流体と仮定した。流入境界条件には、位相コントラストMRで測定した各症例固有の流量波形を用い、1拍動を100分割した非定常計算を3周期分、行った[5,6]。ポスト処理には、3周期目の計算結果を用い、数値計算で得られた

速度場を用いて、各々の動脈瘤における流体齢（血液齢）を算出した。血液齢が最長となる心拡張末期において、脳動脈瘤内の平均血液齢と最大血液齢を算出した。

#### 4.5.2 結果と考察

手術において、10 症例（28.6%）・10 動脈瘤（25.6%）に、黄色の動脈硬化性変化を認めた。

動脈硬化性変化を認めた動脈瘤（n=10）と、動脈硬化性変化を認めなかった動脈瘤（n=29）との2群に関する比較検討を行った（図 4.15 および図 4.16）。その結果、動脈硬化性変化を認めた群においては、有意に平均血液齢（滞留時間）が延長しており（ $p=0.00874$ ）、最大血液齢（滞留時間）に関する両群の差に関する  $p$  値はさらに小さかった（ $p=0.000878$ ）。

また、不均一な動脈硬化性変化を認めた動脈瘤においては、前項の研究結果と同様に、動脈硬化性変化をきたした部位の近傍における血流滞留時間が著しく延長していた。

以上より、CFD を用いて動脈瘤内の血液滞留時間を算出することで、壁の動脈硬化性変化を予測できる可能性が示された。

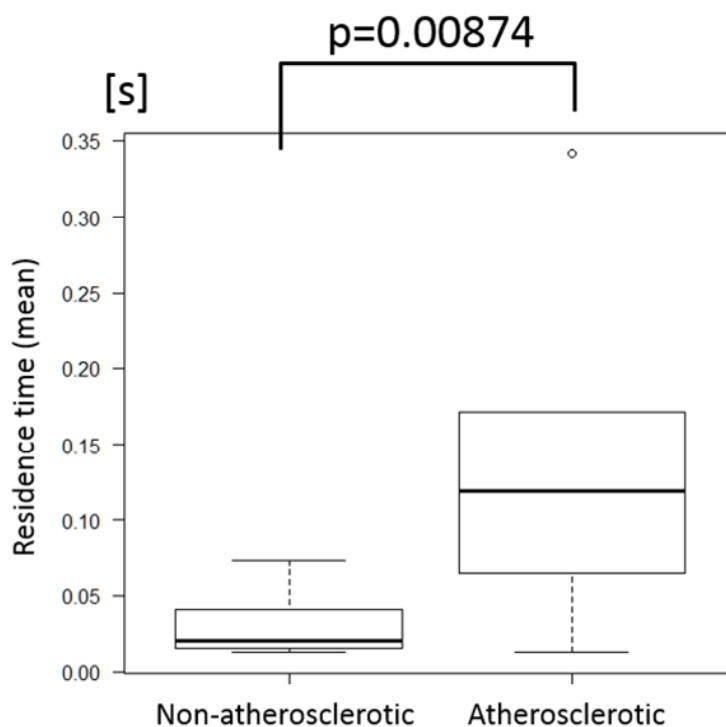


Fig 4.15: Mean residence time inside aneurysms at late diastolic phase. Residence time of blood was significantly longer in atherosclerotic aneurysms than in non-atherosclerotic aneurysms ( $p=0.00874$ ).

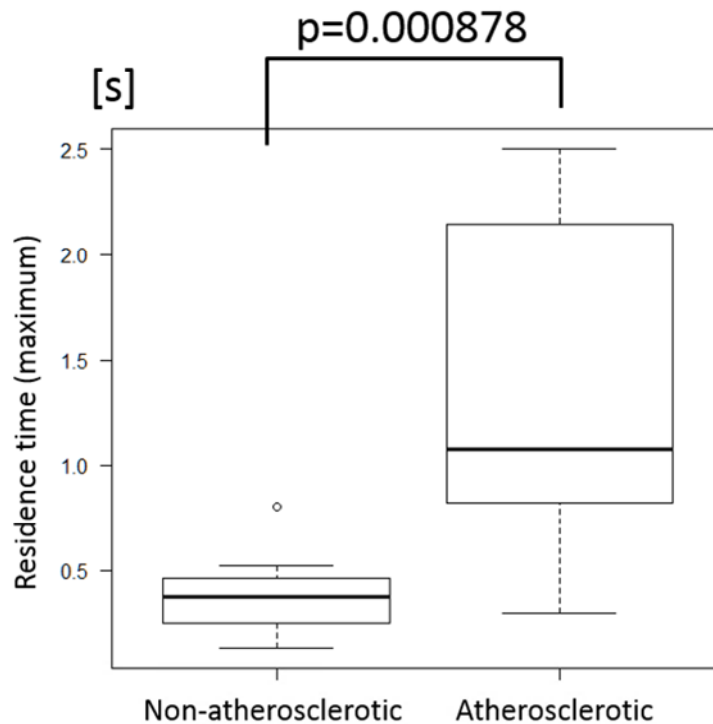


Fig 4.16: Maximum residence time inside aneurysms at late diastolic phase. Maximum residence time of blood was significantly longer in atherosclerotic aneurysms than in non-atherosclerotic aneurysms ( $p=0.000878$ ).

## 4.6 結言

CFD を用いた血流シミュレーションにおける新しいポスト処理方法として、海洋工学あるいは HVAC 領域で用いられている流体年齢計算を援用した血液滞留時間を呈示した。さらに、血液滞留時間を用い、脳動脈瘤の動脈硬化性変化を予測するという臨床的ニーズを解決できる可能性を示した。未破裂脳動脈瘤における動脈硬化性変化の予測は、適切な治療方針の選択に寄与するため、脳動脈瘤臨床において有用である。

# 第5章 脳動脈瘤コイル塞栓術の治療効果予測

## 5.1 緒言

第2章から第4章において、computational fluid dynamics (CFD) を用いたヒト脳主幹動脈における血流シミュレーション手法の改善を図ってきた。その目的は、CFD を用いた血流シミュレーションの臨床への応用に他ならない。臨床行為は大きく、診断と治療に大別される。脳血管の血流シミュレーションを診断に生かそうとする試みが、第4章の脳動脈瘤壁における動脈硬化性変化の予測であった。本章では、脳動脈瘤の治療に、脳血管の血流シミュレーションを役立てることを試みる。

### 5.1.1 脳動脈瘤コイル塞栓術後の再開通

脳動脈瘤に対するコイル塞栓術は、標準的治療法として確立されたものであり、血管から脳動脈瘤内へと誘導したカテーテルを通じて、脳動脈瘤内に金属性のコイルを充填し、脳動脈瘤の血栓化を促進する血管内治療法である [1-4]。開頭クリッピング術と比較して低侵襲であることが長所である [5-8]。しかし、治療後に約20%の症例において、血流の再開通に伴う脳動脈瘤の再発が起こる [9-11]。脳動脈瘤の再発は、患者の生活の質を著しく損ない、再治療を要することで本邦の医療経済を圧迫する。

再開通に影響する因子として、脳動脈瘤の大きさ、位置、開口部の大きさ、破裂の既往、壁に血栓の有無、コイル充填率の大小が報告されている。これらのリスク因子は、統計学的手法を用いたコホート研究から明らかにされたものである。しかしながら、それらが基づく病態生理またはバイオメカニカルな理由は不明である。CFD を用いて、血行動態の面からの解明を企図した先行報告も散見されるが、確固たるエビデンスは得られていない [12-15]。

### 5.1.2 研究目的

臨床の現場においては、コイル塞栓術後の再発に、血行動態が大きく関与しているのではないかと認識があった。すなわち、脳動脈瘤への流入血流の大小が、コイル塞栓術の奏功率に影響を与えているのではないかと仮説である。そこで、筆者らは、CFD を用いた血流シミュレーションによって、その仮説を証明することを企図した。本研究は、コイル塞栓術後の再開通リスクが高い脳底動脈先端部動脈瘤について、その血行動態との関係を調査したものである。加えて、その血行動態と親動脈形状との関係についても検討した。



## 5.2 方法

### 5.2.1 研究対象

2008年1月から2014年12月までの7年間に、脳底動脈先端部動脈瘤に対してコイル塞栓術が行われた連続111例を後方視的に検討した。対象症例の選択基準は以下のごとくである。

- (1) 脳底動脈先端部の囊状動脈瘤であること
- (2) コイル塞栓術後、1年間以上にわたって経過観察されていること
- (3) 形状入力データとして、3次元脳血管撮影が使用可能であること

経過観察は、6ヶ月毎に magnetic resonance angiography (MRA) を用いて行われた。MRA で再開通が疑われた場合には、直ちに脳血管撮影を行って診断を確定し、必要な場合には追加治療を行った。

脳血管撮影において、コイル塞栓術後の再開通が行っていると確定診断された症例群を再開通群 (recanalized group)、再開通をきたさなかった症例群を非再開通群 (nonrecanalized group) と定義した。

### 5.2.2 計算方法

前処理における形状構築は、3次元脳血管撮影データを入力とし、第2章において概説した multi-slice half-threshold segmentation を用いて行った。作成した血管モデルに対し、汎用 STL 編集ソフトウェア (3-matic, Materialize, Belgium) を用い、計算領域を抽出した。流入血管として、入り口形状を中心線方向へと等価直径の5倍に延長し、流出血管として、出口形状を中心線方向へと等価直径の10倍に延長した。商用流体解析ソフトウェア (hemoscope, EBM corporation, Japan) を用い、0.05 [mm]から0.25 [mm]の範囲で四面体型格子を作成し、壁近傍には5層の六面体型格子を生成した。計算対象によって異なるが、100万要素数から200万要素数の計算要素を用いた。

血液は非圧縮性ニュートン流体と仮定し、密度を1050 [kg/m<sup>3</sup>]、粘度を0.004 [Pa・s]に設定した。流入および流出境界条件は、第3章で述べたごとく、constant wall shear stress theory に基づいて設定した。流体の支配方程式である3次元 Navier-Stokes 方程式と連続の式を、前述の有限体積法ソフトウェア (hemoscope) によって解いた。対流離散化手法には、オイラー法および二次風上差分スキームを使用した。

### 5.2.3 ポスト処理

本研究では、計算結果の新しいポスト処理手法として、動脈瘤血液流入率 (aneurysmal inflow rate coefficient) を提案する。ここで、血液流入率とは、血流シミュレーションの結果を用い、図5.1の  $Q_a/Q_b$  で計算される。ここで、親動脈の血流量を  $Q_b$  [mL/s]、脳動脈瘤への流入血流量を  $Q_a$  [mL/s]とする。

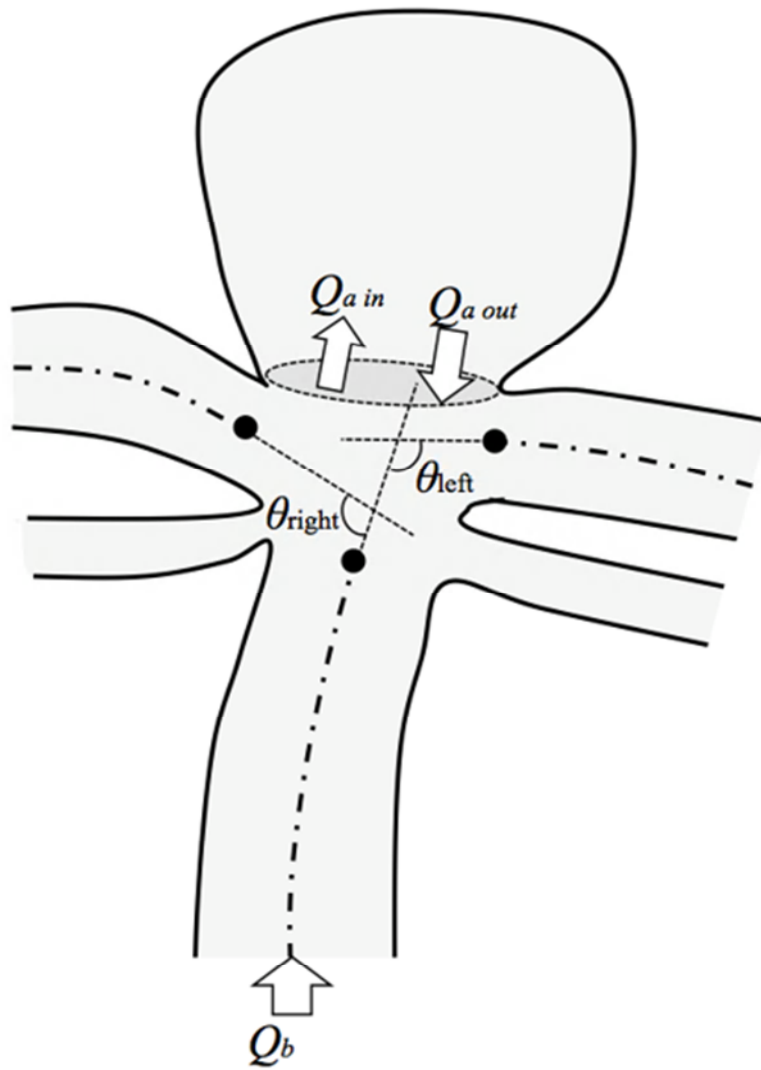


Fig 5.1: Definition of aneurysmal inflow rate coefficient.

### 5.3 結果

研究対象となった患者背景について、再開通群と非再開通群に有意な差を認めなかった (表 5.1)。治療内容に関わる因子として、コイル塞栓術支援用ステント使用の有無、あるいは、Raymond-Roy 分類 ([9]) に有意な差を認めなかった。しかし、最終的なコイル充填率が 30% 未満であった症例が、再開通群で有意に多いという結果であった (表 5.2)。

血液流入率は、再開通群で有意に高く、その cut off 値は receiver-operating characteristic curve を用いて 0.5 と算出された (表 5.3・図 5.2)。また、脳動脈瘤の形状について、ネック面の大きさ、動脈瘤の高さ、aspect ratio が、再開通群において有意に大きかった (表 5.3)。

コイル充填率 30%未満、血液流入率、および動脈瘤のネック面の大きさの 3 因子に関する多変量解析を行ったところ、コイル充填率 30%未満 ( $p=0.0275$ ) と血液流入率 ( $p=0.0143$ ) が、独立で有意なコイル塞栓術後再開通の予測因子であった。

	Recanalized group (n = 19)	Non-recanalized group (n = 38)	p value
Age	58.5 (34-77)	60.7 (30-80)	0.4917
Male sex	3 (15.8%)	11 (28.9%)	0.2766
Ruptured aneurysms	7 (36.8%)	14 (36.8%)	1.0000
Mean observation period [days]	1765.4 (436-2598)	1553.6 (367-2776)	0.2927

Table 5.1: Patient characteristics.

	<b>Recanalized group (n = 19)</b>	<b>Non-recanalized group (n = 38)</b>	<b>p value</b>
Stent-assisted coil embolization	2 (10.5%)	10 (26.3%)	0.1681
Mean filling ratio [%]	30.35 (13.1-90.5%)	34.69 (14.8-79.1%)	0.3232
Filling ratio <30%	14 (73.7%)	16 (42.1%)	<b><u>0.0244</u></b>
Raymond-Roy Class 1	2 (10.5%)	10 (26.3%)	0.1681
Raymond-Roy Class 3	9 (47.4%)	10 (26.3%)	0.1120

Table 5.2: Detail of treatments.

	<b>Recanalized group (n = 19)</b>	<b>Non-recanalized group (n = 38)</b>	<b>p value</b>
Basilar artery flow rate ( $Q_b$ [mL/min.])	70.16 (27.32-184.14)	64.81 (25.57-129.94)	0.5279
Aneurysmal inflow rate ( $Q_a$ [mL/min.])	46.12 (5.26-127.33)	30.03 (4.13-118.80)	0.0542
Aneurysmal inflow rate coefficient ( $Q_a/Q_b$ )	0.64 (0.1-1.25)	0.45 (0.07-1.08)	<u>0.0189</u>
Neck size [mm]	6.13 (2.45-11.13)	5.05 (2.32-8.52)	<u>0.0437</u>
Height [mm]	6.30 (1.33-12.85)	4.24 (0.91-11.24)	<u>0.0102</u>
Aspect ratio	0.99 (0.54-1.72)	0.84 (0.33-1.37)	<u>0.0458</u>

Table 5.3: Hemodynamic and morphologic factors

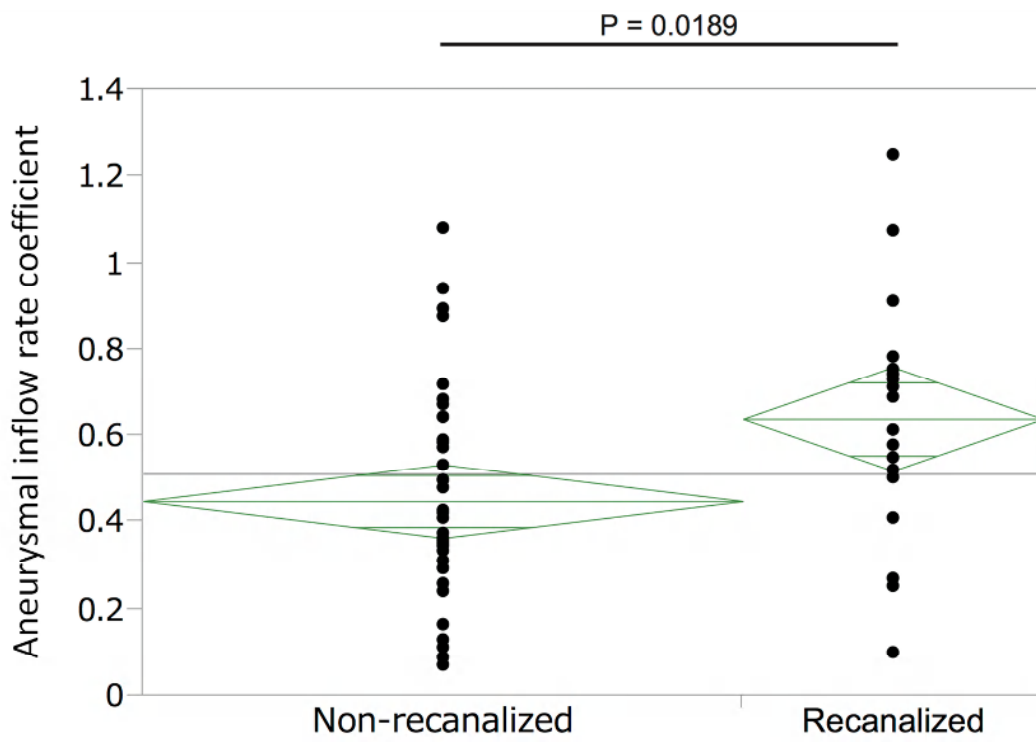


Fig 5.2: The difference in the aneurysmal inflow rate coefficient between the recanalized and nonrecanalized groups.

## 5.4 追加研究（親動脈形状と血液流入率）

以上の研究結果から、脳底動脈先端部動脈瘤に対するコイル塞栓術において、血液流入率が治療後の再開通を予測する因子であることが示された。一般に、脳動脈瘤の血行動態は、親動脈の形状に強く依存する。そこで、筆者らは、血液流入率と脳底動脈先端部形状との関係について、さらなる研究を行うこととした。

### 5.4.1 方法

図 5.1 に示すように、脳底動脈および両側の後大脳動脈に関する 3 本の中心線を描出する。脳底動脈の中心線と後大脳動脈の中心線がなす角度  $\theta$  とし、以下の 3 つに分ける。

- (1)  $\theta > 100^\circ$  : hand-up-type
- (2)  $80^\circ - 100^\circ$ : hand-horizontal-type
- (3)  $\theta < 80^\circ$  : hand-down-type

すると、脳底動脈先端部の形状は図 6.3 のごとく、6 種類に分類できる。これら 6 種類を upward tendency (UU)、horizontal tendency (UH/HH/UD)、downward tendency (HD/DD) の 3 つに、あらためて分類した。

### 5.4.2 結果

図 5.4 のごとく、脳底動脈先端部の形状は血液流入率と相関していた。すなわち、upward tendency における血液流入率が有意に低く、downward tendency における血液流入率が有意に高かった。さらに、脳底動脈先端部の形状とコイル塞栓術後の再開通率を調べてみると（図 5.5）、downward tendency では、upward tendency および horizontal tendency と比較して、有意に再開通率が高いことが分かった ( $p=0.0021$ )。

流線を用いた定性的観察から、upward tendency では、脳底動脈からの血流が左右の後大脳動脈および動脈瘤へと 3 分割されるのに対し、downward tendency では、ほぼ全ての血流が動脈瘤へと流入する（図 5.6）。この血行動態の差が血液流入率の差となり、ひいては、コイル塞栓術の奏功率に影響を与えているものと考えられた。

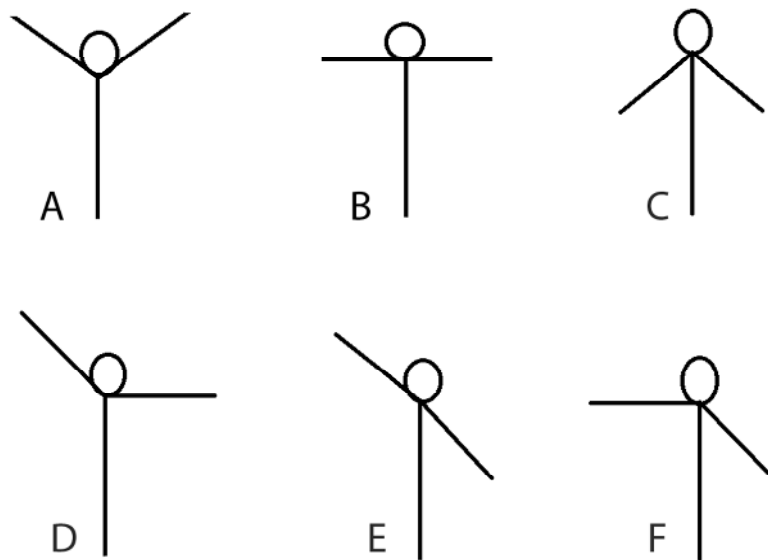


Fig 5.3: Schematic of the bifurcation classifications. A: Both-hands-up type (UU). B: Both-hands-horizontal type (HH). C: Both-hands-down type (DD). D: Hand-up-hand-horizontal type (UH). E: Hand-up-hand-down type (UD). F: Hand-horizontal-hand-down type (HD).



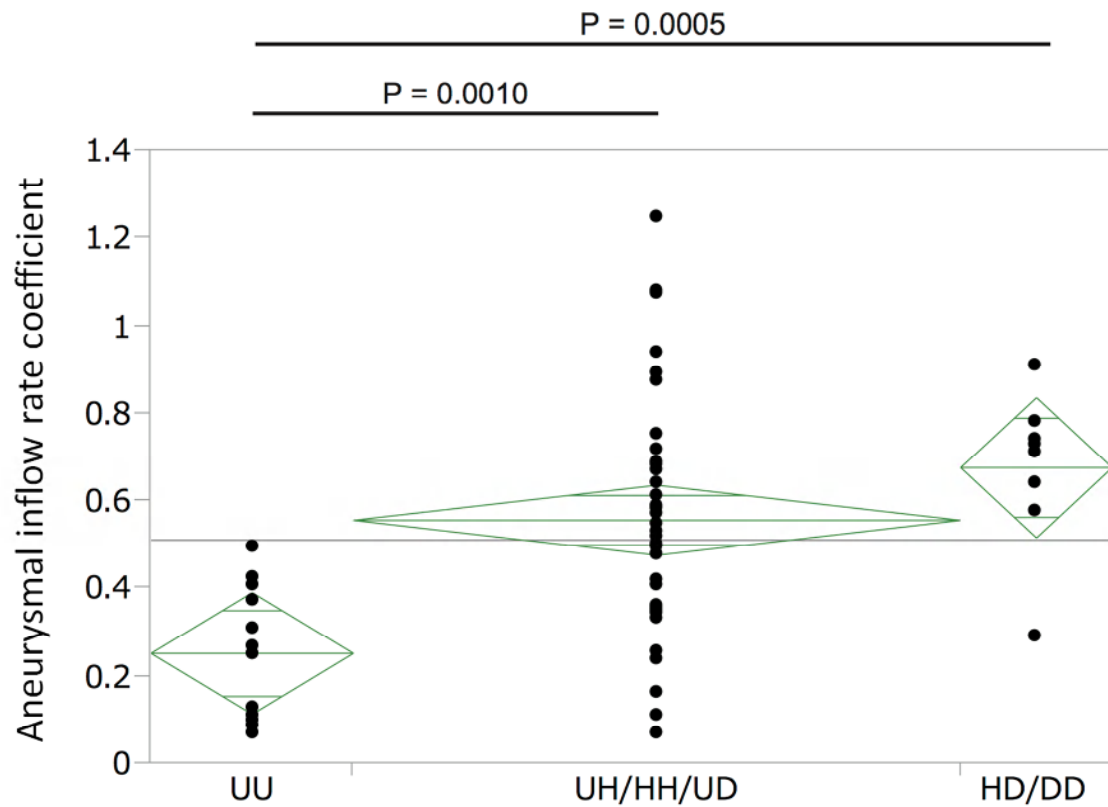


Fig 5.4: Correlation between the type of basilar bifurcation configuration and the aneurysmal inflow rate coefficient. DD indicates both-hands-down type; HD, hand-horizontal/hand-down type; HH, both-hands-horizontal type; UD, hand-up/hand-down type; UH, hand-up/hand-horizontal type; and UU, both-hands-up type.

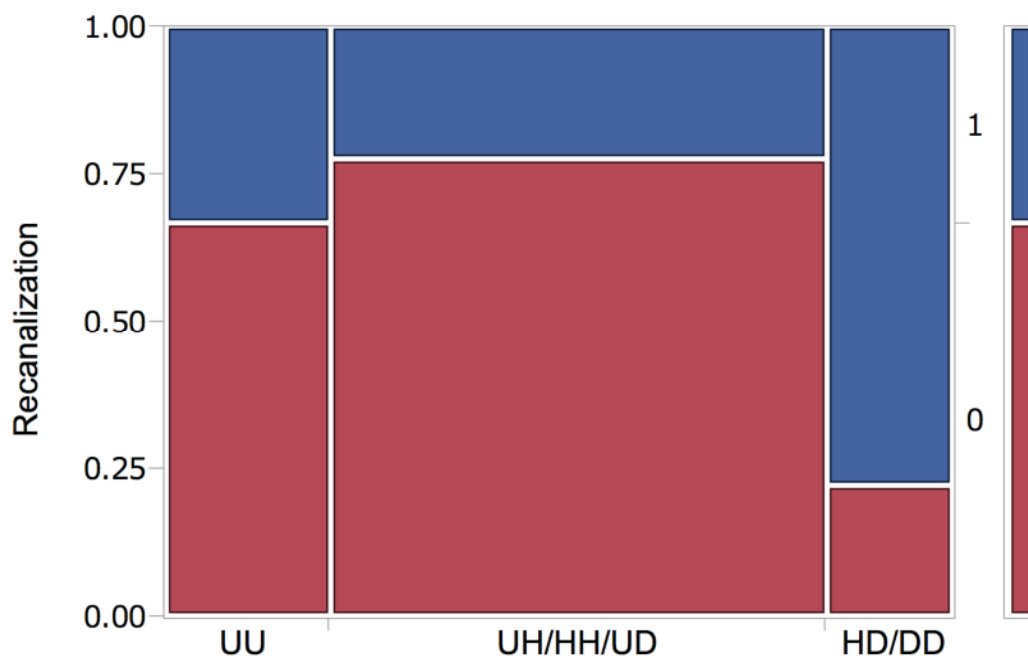


Fig 5.5: A graph demonstrating the correlation between the type of basilar bifurcation configuration and recanalization. DD indicates both-hands-down type; HD, hand-horizontal/hand-down type; HH, both-hands-horizontal type; UD, hand-up/hand-down type; UH, hand-up/hand-horizontal type; and UU, both-hands-up type.

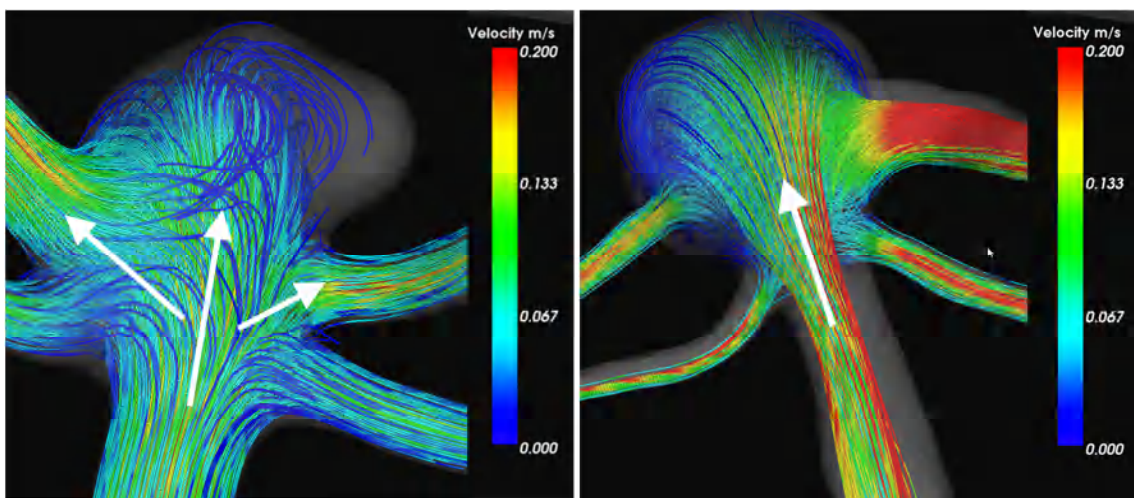


Fig 5.6: Representative cases with aneurysms of each bifurcation configuration type. Left: A representative case with an aneurysm at the bifurcation of the both-hands-up type. Right: A representative case with an aneurysm at the basilar bifurcation of the both-hands-down type.

## 5.5 追加研究（血液流入率の流入境界条件依存性）

本章の研究では、流入境界条件を constant wall shear stress theory に基づいて設定している。しかし、第3章で述べた通り、constant wall shear stress theory に基づいた予測血流量の妥当性には疑問が残る。そこで、血液流入率が流入境界条件にどの程度依存するのかについて、追加検討を行った。

### 5.5.1 方法

本研究で対象としていた 57 症例の計算結果を確認し、血液流入率が 0.4 未満、0.4 以上 0.8 未満、0.8 以上の症例をランダムに 5 つずつ選択した。定常計算で用いていた予測血流量を 1 とし、心拡張期から心収縮期にかけて、0.68 倍から 1.66 倍の間で変動する流量波形を作成した。作成した流量波形を流入境界条件とする非定常計算を行い、心拡張期および心収縮期の動脈瘤への血液流入量および血液流入率を算出した。

### 5.5.2 結果と考察

計算結果を表 5.4 に示した。まず、血液流入量（表の  $Q_a$  [mL/min]）であるが、非定常計算の結果は流入境界条件の変化に応じて変化していた。一方、血液流入率（表の AIRC）は、流入境界条件の拍動性変化にも関わらず、一定の値に収束する傾向があった。さらに、その収束値は、予測血流量を用いた定常計算の結果との比較において、約 10% の範囲内に収まっていた。血液流入率が流入境界条件に依存せず、一定の値に収束する傾向を示す理由として、流れ場が血管形状に強く依存して生じていることが考えられる。すなわち、前項（5.4）で述べたように、脳底動脈と両側後大脳動脈が形成する幾何学的位置関係が、親動脈から脳動脈瘤へと流入する血流の割合を強く規定しているものと考えられた。

	Steady state simulation			Pulsatile simulation		
	Qb [mL/min]	Qa [mL/min]	AIRC	Qb [mL/min]	Qa [mL/min]	AIRC
1	49.53	13.64	0.28	33.6-82.18	10.4-26.37	0.31-0.32
2	40.78	5.21	0.13	27.73-67.63	3.51-10.76	0.13-0.16
3	57.84	13.26	0.23	39.35-96.14	9.68-23.11	0.25-0.24
4	51.04	17.80	0.35	34.66-84.75	12.03-30.24	0.35-0.36
5	62.08	21.69	0.35	42.23-103.0	17.5-46.59	0.41-0.45
6	55.57	43.18	0.78	37.77-92.28	30.57-69.27	0.81-0.75
7	44.85	31.63	0.71	30.43-74.41	23.9-57.89	0.79-0.78
8	68.51	41.73	0.61	46.61-114.0	25.96-62.44	0.56-0.55
9	42.60	28.93	0.68	28.95-70.74	21.27-54.46	0.73-0.77
10	39.37	23.08	0.59	26.73-65.35	17.82-48.33	0.67-0.74
11	57.94	54.36	0.94	39.36-96.27	41.8-83.92	1.06-0.87
12	40.84	37.77	0.92	27.72-67.73	28.44-65.26	1.03-0.96
13	93.09	83.60	0.90	63.26-154.7	59.34-144.0	0.94-0.93
14	44.24	39.52	0.89	30.08-73.45	28.29-72.34	0.94-0.98
15	143.61	110.28	0.77	97.83-238.6	50.05-116.4	0.51-0.49

Table 5.4: Aneurysm inflow rate coefficient calculated from the results of steady state simulation and pulsatile simulation.

Qb: Predicted flow rates in parent artery (basilar artery)

Qa: Flow rate entering into an aneurysm through the neck

AIRC: Aneurysmal inflow rate coefficient

## 5.6 追加研究（側壁型脳動脈瘤での検証）

第1章にて、脳動脈瘤には好発部位があることを詳述した。それぞれの好発部位を形成する親動脈の位置関係は、各部位に特徴的ではあるものの、大きく分けて終末型分岐部と側壁型の2つに分類可能である。そして、終末型動脈瘤に生じる流れ場と側壁型動脈瘤に生じる流れ場は、まったく異なることが知られている。

これまで、本章で扱ってきた脳底動脈先端部動脈瘤（BA-tip 動脈瘤）は、終末型動脈瘤の代表的なものである。一方で、側壁型分岐部に分類される脳動脈瘤の好発部位として、内頸動脈-後交通動脈分岐部動脈瘤（IC-PC 動脈瘤）がある。側壁型の IC-PC 動脈瘤では、終末型と全く異なる流れ場が生じているため、BA-tip 動脈瘤において証明されたような血液流入率の大小とコイル塞栓術の奏効率との相関関係が成立するのかどうかは未知である。そこで、IC-PC 動脈瘤に対するコイル塞栓術の奏効率と血液流入率との関係について、追加研究を行うこととした。

### 5.6.1 対象と方法

コイル塞栓術によって治療された未破裂 IC-PC 動脈瘤 40 例および未破裂 BA-tip 動脈瘤 24 例を対象とした。対象症例の選択基準は以下のとおりである。

- (1) 内頸動脈-後交通動脈分岐部の嚢状動脈瘤であること
- (2) コイル塞栓術後、1 年間以上にわたって経過観察されていること
- (3) 形状入力データとして、3 次元脳血管撮影が使用可能であること

経過観察は、6 ヶ月毎に magnetic resonance angiography (MRA) を用いて行われた。MRA で再開通が疑われた場合には、直ちに脳血管撮影を行って診断を確定し、必要な場合には追加治療を行った。

脳血管撮影において、コイル塞栓術後の再開通が行っていると確定診断された症例群を再開通群（recanalized group）、再開通をきたさなかった症例群を非再開通群（nonrecanalized group）と定義した。

CFD を用いた血流解析の方法は、前述した通りである。3 次元脳血管撮影データを入力とし、multi-slice half-threshold segmentation を用いて血管モデルを作成した。商用流体解析ソフトウェア（hemoscope, EBM corporation, Japan）を用い、0.05 [mm]から 0.25 [mm]の範囲で四面体型格子を作成し、壁近傍には 5 層の六面体型格子を生成した。計算対象によって異なるが、100 万要素数から 200 万要素数の計算要素を用いた。

血液は非圧縮性ニュートン流体と仮定し、密度を 1050 [kg/m<sup>3</sup>]、粘度を 0.004 [Pa・s]に設定した。流入および流出境界条件は、constant wall shear stress theory に基づいて設定した。流体の支配方程式である 3 次元 Navier-Stokes 方程式と連続の式を、前述の有限体積法ソフトウェア（hemoscope）によって解いた。対流離散化手法には、オイラー法および二次風上差分スキームを使用した。

ポスト処理において、各症例の血液流入率を算出した。まず、IC-PC 動脈瘤 40 例について、コイル塞栓術後の再開通群と非再開通群の 2 群に分け、血液流入率を比較した。さらに、IC-PC 動脈瘤群と BA-tip 動脈瘤群の 2 群について、両者の血液流入率を比較した。

### 5.6.2 結果と考察

図 5.7 に、IC-PC 動脈瘤の代表症例について、流れ場を流線で表示した。終末型動脈瘤と異なり、側壁型動脈瘤では流れが進行方向へと回転しながら分枝へと流出していく。

図 5.8 に、血液流入率についての再開通群と非再開通群との比較を示す。BA-tip 動脈瘤の場合と異なり、IC-PC 動脈瘤においては、血液流入率について再開通群と非再開通群の間に有意差を認めなかった。

図 5.9 に、コイル塞栓術後の再開通リスクについて、IC-PC 動脈瘤群と BA-tip 動脈瘤群とを比較した Kaplan-Meier 曲線を示す。Log-rank 検定を行ったところ、BA-tip 動脈瘤群は IC-PC 動脈瘤群と比較して、再開通のリスクが有意に高かった。さらに、図 5.10 に示す通り、両群の血液流入率を比較すると、BA-tip 動脈瘤群は IC-PC 動脈瘤群と比較して、有意に高値であることが分かった。

以上の結果から、側壁型動脈瘤の代表である IC-PC 動脈瘤においては、もともと血液流入率が低く、コイル塞栓術後の再開通リスクが低いことが示唆された。つまり、側壁型動脈瘤は、コイル塞栓術の良い適応であると考えられる。一方で、終末型動脈瘤は血液流入率が高く、コイル塞栓術後の再開通リスクが高いことが再確認された。

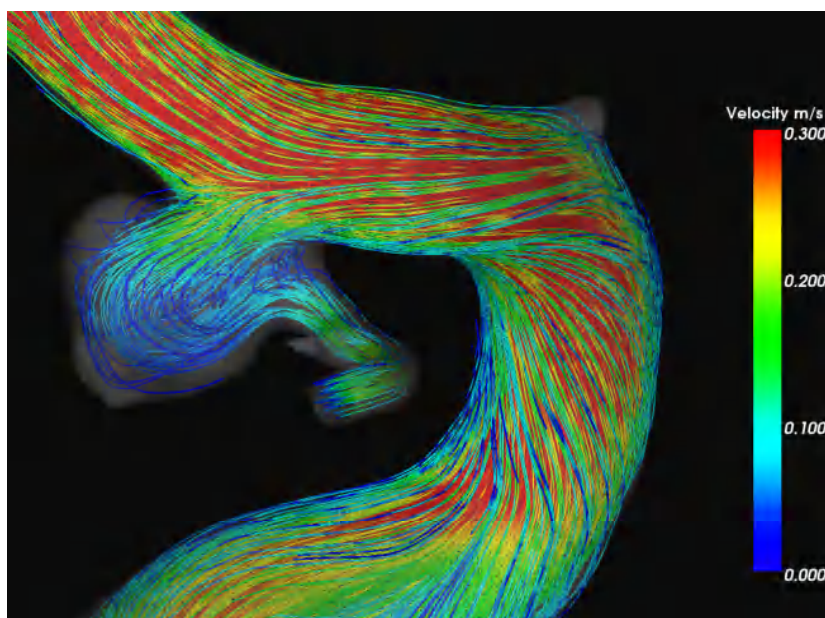


Fig 5.7: A representative case with an aneurysm at the bifurcation between an internal carotid artery and a posterior communicating artery. Streamlines are colored by the velocity magnitude.

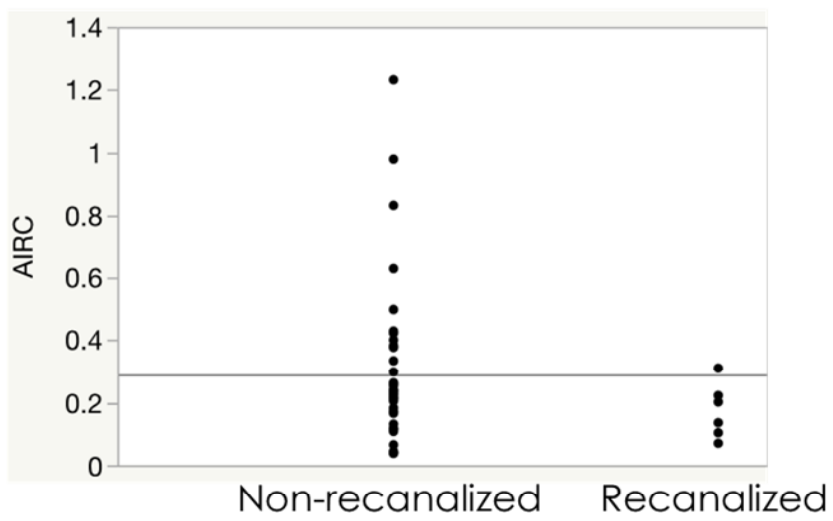


Fig 5.8: Aneurysmal inflow rate coefficient (AIRC) of the recanalized and nonrecanalized groups.



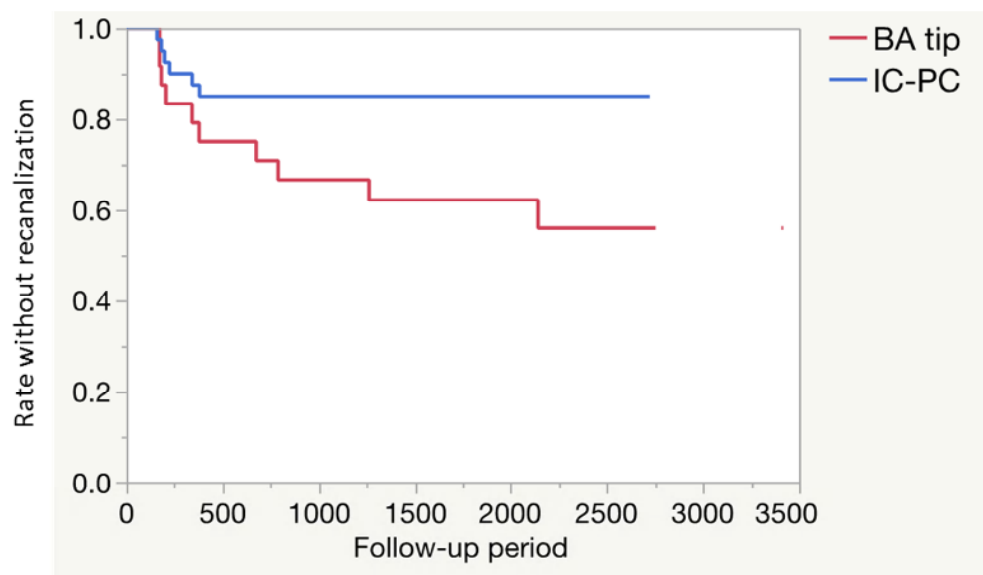


Fig 5.9: Kaplan-Meier curve.

BA tip: Basilar artery tip, IC-PC: Internal carotid artery-posterior communicating artery.

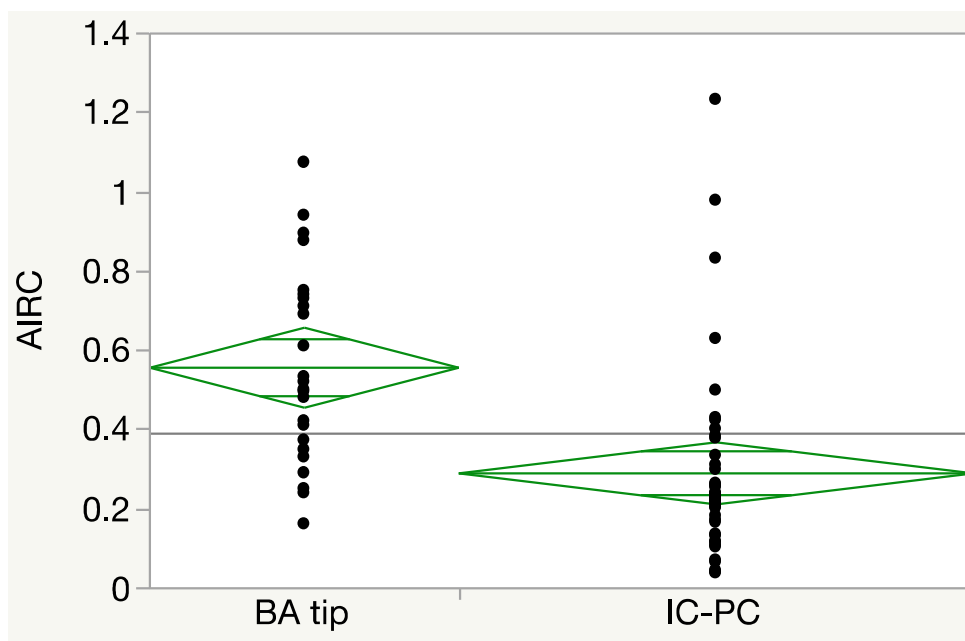


Fig 5.10: The difference in the aneurysmal inflow rate coefficient between the basilar tip aneurysms and the internal carotid artery-posterior communicating artery aneurysms.

## 5.6 結言

脳動脈瘤に対するコイル塞栓術において、治療前の3次元医用画像を入力とする血流シミュレーションを行った。ポスト処理において、計算結果から得られた血液流入率は、コイル塞栓術後の再開通に関する独立で有意な予測因子であった。

さらに、血液流入率は、親動脈の分岐角度に依存する各症例固有の値であった。そのため、血液流入率は、流入境界条件に左右されにくいパラメータであることが示唆された。

また、終末型動脈瘤は側壁型動脈瘤と比較して血液流入率が高く、コイル塞栓術後の再開通リスクが高いことが分かった。一方で、側壁型動脈瘤は、血液流入率が低く、コイル塞栓術の良い適応であると考えられた。

以上より、脳動脈瘤治療において、CFDを用いた血流シミュレーションを行って血液流入率を評価することにより、血管内コイル塞栓術と開頭クリッピング術のどちらを選択するかの一助とすることができるものと考えられた。

## 第6章 解析例1（脳動脈瘤の病態解明）

### 6.1 緒言

第3章において、流入境界条件、すなわち親動脈血流量を血管径から予測することは困難であり、可能な限り症例固有の測定値を使用すべきことを述べた。本章では、第2章および第3章で得られた知見を基に血流シミュレーションを行った脳動脈瘤の1例を紹介する [1]。この症例では、magnetic resonance angiography (MRA)によって、脳動脈瘤内の血流の一部を確認することができるため、血流シミュレーションの妥当性を確認することが可能であった。加えて、脳動脈瘤の変形、増大における病理病態と血行動態との関係についての有意義な知見が得られた。

### 6.2 症例呈示

75歳の男性で、左側の脳梗塞を発症した。入院中に、MRAで大型の右内頸動脈瘤を指摘され、退院後もMRAを用いて経過観察が行われた。退院後18ヶ月間は、動脈瘤に変化を認めなかった。しかし、その6ヶ月後、動脈瘤の一部にブレブ形成を認めた。さらに6ヶ月後には、ブレブの増大を認めたため、手術目的に入院した（図6.1）。MRAでは、ジェット様の血流がブレブ発生部位に衝突しているものと考えられた。

ブレブ出現前後の血管形状を、gradient-based segmentationを用いて構築し、重ね合わせることでブレブ発生位置を3次元的に決定した（図6.2）。この症例におけるブレブ発生について、computational fluid dynamicsを用いた血流シミュレーションを用いて、その原因を追究することを企図した。しかし、この症例は病変側内頸動脈の動脈硬化が強く、血管径からその血流量を予測することは困難であると考えられた。

また、次項より示す血流シミュレーションの結果により、心収縮期に血流が衝突する部位に新生ブレブが生じたことが明らかとなった。危険な状況と判断して開頭手術を行ったところ、手術所見において新生ブレブは薄く赤い壁を有していた（図6.3）。

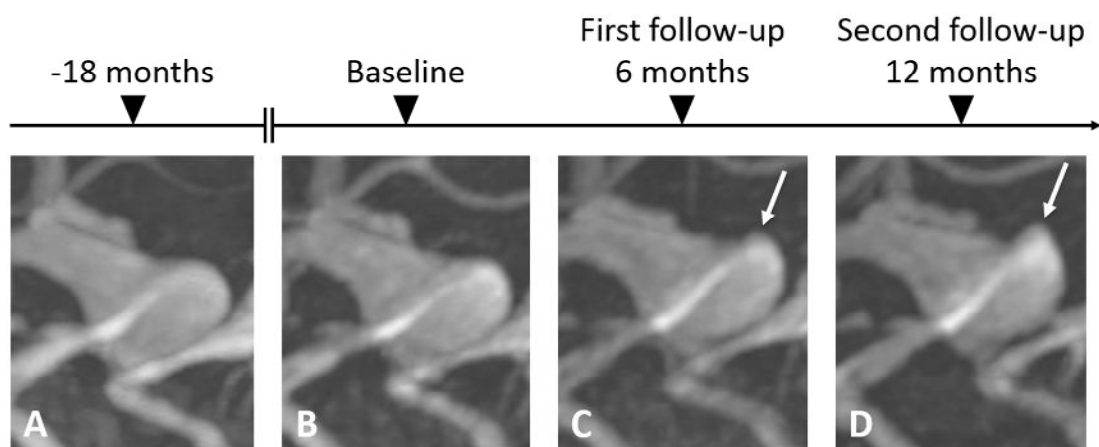


Fig 6.1: Magnetic resonance angiography of the right ICA large aneurysm at four time points. A daughter sac developed in relation to the inflow jet (white arrow in C and D). ICA, internal carotid artery

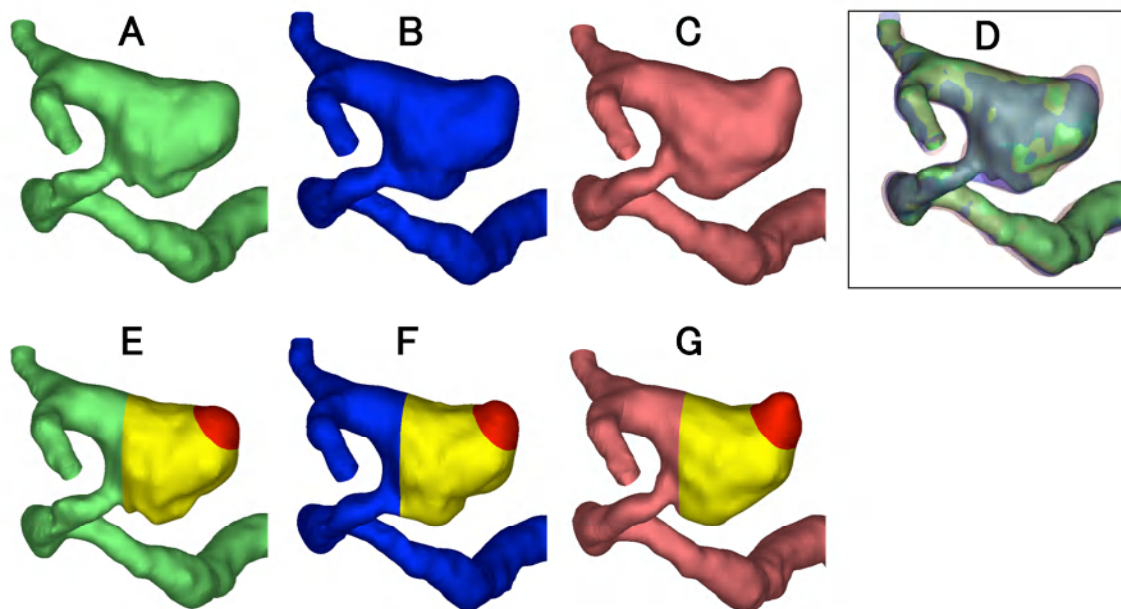


Fig 6.2: Segmentation of daughter sac. A–C: Three-dimensional geometries reconstructed from magnetic resonance angiography at the baseline (A: green), at the first follow-up (B: blue), and at the second follow-up (C: pink). D: An overlapping image of the three geometries. E–G: Segmentation of the geometries into three parts based on the overlapping image: a daughter sac (red), a dome (yellow), and a parent artery at the baseline (E: green), at the first follow-up (F: blue), and at the second follow-up (G: pink).

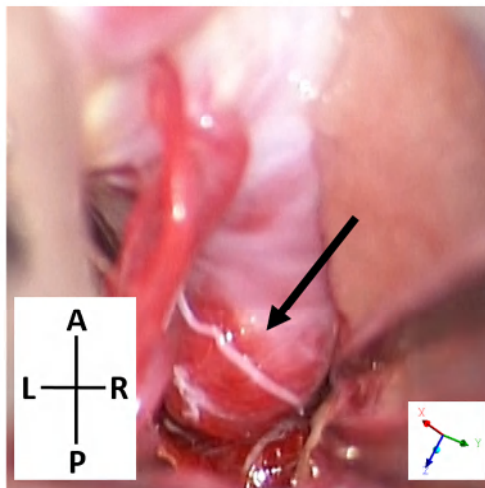


Fig 6.3: Intra-operative photograph. The daughter sac had a reddish translucent wall (black arrow). L, left. R, right. A, anterior. P, posterior.

## 6.3 方法

位相コントラストMRによる血流測定を行ったところ、図4.3に示すような血流波形を得ることができた。これを流入境界条件とするCFD解析を、筆者らが報告している方法論を用いて行った [2-4]。

前処理として、3次元MRAを入力データとして *gradient-based segmentation* を行い、親動脈を含む血管形状を構築した。商用の計算格子生成ソフトウェア (ICEM CFD, ANSYS, USA) を用い、0.1 [mm]から0.4 [mm]の大きさの四面体型計算格子を作成した。壁近傍には、5層の六面体型格子を設定した。

数値計算には、商用の有限体積法流体解析ソフトウェア (ANSYS Fluent 14.5, ANSYS, USA) を用いた。計算手法には圧力ベースのソルバーを用い、SIMPLE法により血流場を解いた。また、勾配・微分計算法にはグリーン・ガウス・ノードベース勾配法、圧力補完法にはPRESTO!法、対流離散化手法にはQUICK法をそれぞれ使用した。

血液は非圧縮性のニュートン流体と仮定した。流入境界条件には、位相コントラストMRで測定した図6.3に示される拍動流量について、入り口面積で除した平均流速を一様流として設定した。1拍動を1000分割し、3周期分の非定常計算を行った。ポスト処理には、3周期目の計算結果を用いた。

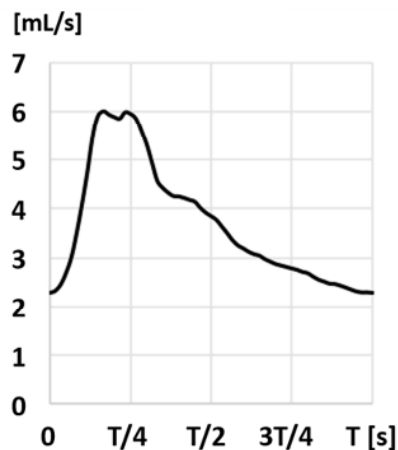


Fig 6.3: Inlet flow rates measured by phase-contrast magnetic resonance velocimetry. Heart beat interval ( $T$ ) = 1.05263 s, heart rate = 57 bpm, stroke volume = 3.9 mL/beat, flow volume = 222.06 mL/min.



## 6.4 結果

### 6.4.1 定性的観察

図 6.4 に、ブレブ発生前後の血流シミュレーションの結果を示す。ポスト処理において、流线による流れ場の観察、流速等値面による流入血流の観察、壁面せん断応力および圧力（入り口からの差圧）のコンター面による血流が壁に及ぼす影響の観察を行った。なお、全ての画像は、心収縮期における計算結果を可視化したものである。

脳動脈瘤壁のうち、将来にブレブとなり、その後、増大をきたしてくる部位に対して、流入血流が一直線に衝突している。衝突部位においては、壁面せん断応力および圧力の上昇を認める。差圧の拍動性変化を調べてみたところ、ブレブの発生・増大部位においては、他の部分に比べて大きな拍動性変化が認められた。

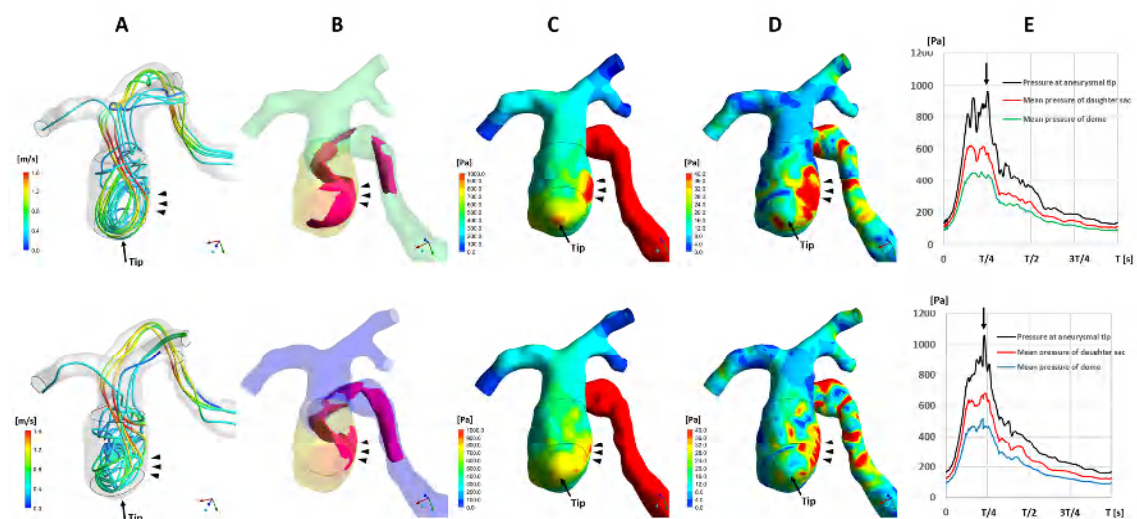


Fig 6.4: Results of hemodynamic simulation at the baseline (upper row: A-1, B-1, C-1, D-1, and E-1) and at the first follow-up (lower row: A-2, B-2, C-2, D-2, and E-2). A-1 and A-2, streamlines colored by velocity. B-1 and B-2, iso-velocity surfaces. C-1 and C-2, contour maps of pressure. D-1 and D-2, contour maps of wall shear stress. All four images were captured at peak systolic phase (indicated by black arrows in E-1 and E-2). Blood inflow impinged on two sites: the right side of the aneurysmal body (arrowheads) and the tip of the aneurysm (black arrow). E-1 and E-2, graphs showing three variables of pressure: pressure at the aneurysmal tip, mean pressure of the daughter sac, and the mean pressure of the dome except for the daughter sac.

#### 6.4.2 MRA 所見との比較

図 6.5 に、心収縮期における流速の等値面を呈示する。図 4.1 の MRA で認められたジェット状の流入血流が、血流シミュレーションによって再現されていることが確認された。また、動脈瘤入り口の狭窄部位で加速された血流が、ブレブ発生位置に衝突していることが分かった。

#### 6.4.3 周囲組織との関係

図 6.6 に、この脳動脈瘤と周囲の脳組織との関係を示す。脳動脈瘤の右側の壁は海馬鉤に接している。図 6.4 に示すとおり、この部位も流入血流の影響を受けている部位であるが、経過中に増大してくることはなかった。

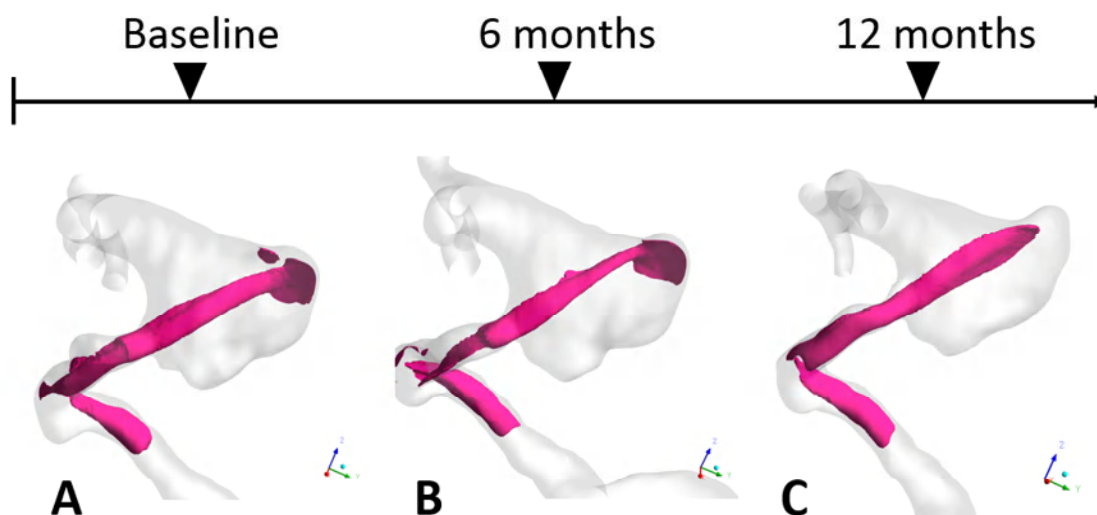


Fig 6.5: Surface images created by the velocity of 1.2 m/s. Note the inflow jet inside the aneurysm which was observed in the magnetic resonance angiography.

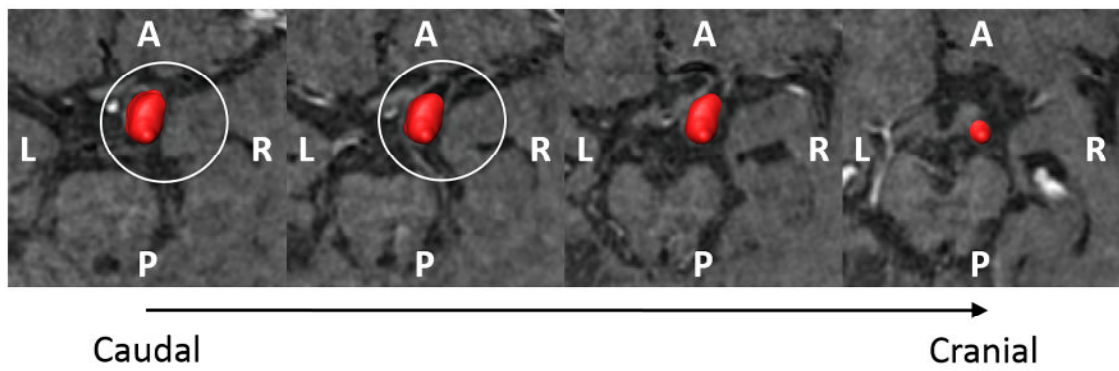


Figure 6.6: Enhanced T1 weighted images showing perianeurysmal structures. The aneurysm was segmented and colored red to demonstrate the positional relation between the aneurysm and the surrounding tissue. Note that the right side of the aneurysmal body contacted with uncus (white circles).

## 6.5 考察

本症例に対する血流シミュレーション結果から、以下の3つが示唆された。すなわち、流入血流の衝突がブレブ形成の原因の一つであること、そのような血流衝突部位では圧力の拍動性変化が大きいこと、脳動脈瘤の成長には周囲組織が関係していることである。

流入血流がブレブ形成の一因であることを支持する2つの先行報告がある。Cebra1らは、20個の脳動脈瘤についてCFDによる血流シミュレーションを行い、ブレブが、流入血流が動脈瘤から流出していくまでの主流上に存在することを見出した[5]。Russellらは、27個の脳動脈瘤について同様のCFD研究を行い、Cebra1らが報告した結果を追認している[6]。また、最近の報告では、血流が脳動脈瘤壁に及ぼす圧力が高い部位に、壁のひびく化が起きる可能性が報告されている。

脳動脈瘤の成長と周囲組織との関係については、Sforzaらによる少数例の報告にとどまる。脳動脈瘤の周囲には脳組織、脳神経、骨が存在する。血管外にある生体組織の影響については、今後の検討課題であろう。

## 6.6 結言

流入血流に起因するブレブ発生・増大を認めた脳動脈瘤の一例について、血流シミュレーションの結果を呈示した。血流シミュレーション結果は、MRA所見と合致していた。血流シミュレーションは、血流が脳動脈瘤の自然歴に及ぼす影響について検討する有力な手段であることが示唆された。

## 第7章 解析例2（脳動脈瘤治療計画への応用）

### 7.1 緒言

本論において、ヒト脳主幹動脈における血流解析の方法論と留意すべき点について述べた。すなわち、3次元医用画像から1対1で対応する血管壁の位置情報を取得し、コンピュータ上で3次元モデルを作成する。計算格子を作成して数値計算を行うが、流入境界条件には十分な注意を払う。さらに、ポスト処理においては、血液流入率のような流入境界条件に対してロバストなパラメータを使用する、といった点である。

本章では、筆者らが目指している脳動脈瘤治療の近未来像を紹介する目的で、難治性脳動脈瘤に対する血流解析手法の臨床応用例を提示する。

### 7.2 症例提示

図7.1に示すのは、22歳女性の両側後大脳動脈に発生した解離性動脈瘤の例である。クモ膜下出血で来院したが、3つの膨隆部を含む病変全てを治療する手段はなく、また、出血点と考えられる膨隆部への姑息的治療（コイル塞栓術）を行うにも、塞栓すべき膨隆部から穿通枝が起始しており、虚血性合併症が避けられないものと考えられた。そのため、初回のクモ膜下出血の際には保存的加療を行ったところ、再出血あるいは脳血管攣縮をきたさず、大きな後遺症を残さずに自宅退院することができた（modified Rankin Scale (mRS) 1）。その後、定期的に経過観察を行っていたところ、図7.2Aの矢印に示す膨隆部の増大を認めたが、前述の理由で予防的治療の実施を逡巡していたところ、初回のくも膜下出血から1年後に再出血をきたした。

経時的観察において増大した左P1の膨隆部を出血源と考え、再出血防止を目的に、基部から起始する穿通枝を温存しつつの姑息的なコイル塞栓術を行った（図7.2B）。その後、再出血あるいは脳血管攣縮をきたすことなく自宅退院できたが（mRS 1）、この状態で病変を放置することは危険と考えられた。再出血から3ヵ月後、抗血小板療法を行いつつ、整流効果を期待して、コイル塞栓術支援用のLVISステントを留置した（図7.3A）。この治療から3ヵ月後の脳血管撮影で、左P1の膨隆部に著変を認めず、左P2の膨隆部は消失した（図7.3B）。

この症例に対する治療計画の妥当性を検討する目的で、周術期を通じてCFDによる血流解析を行った。

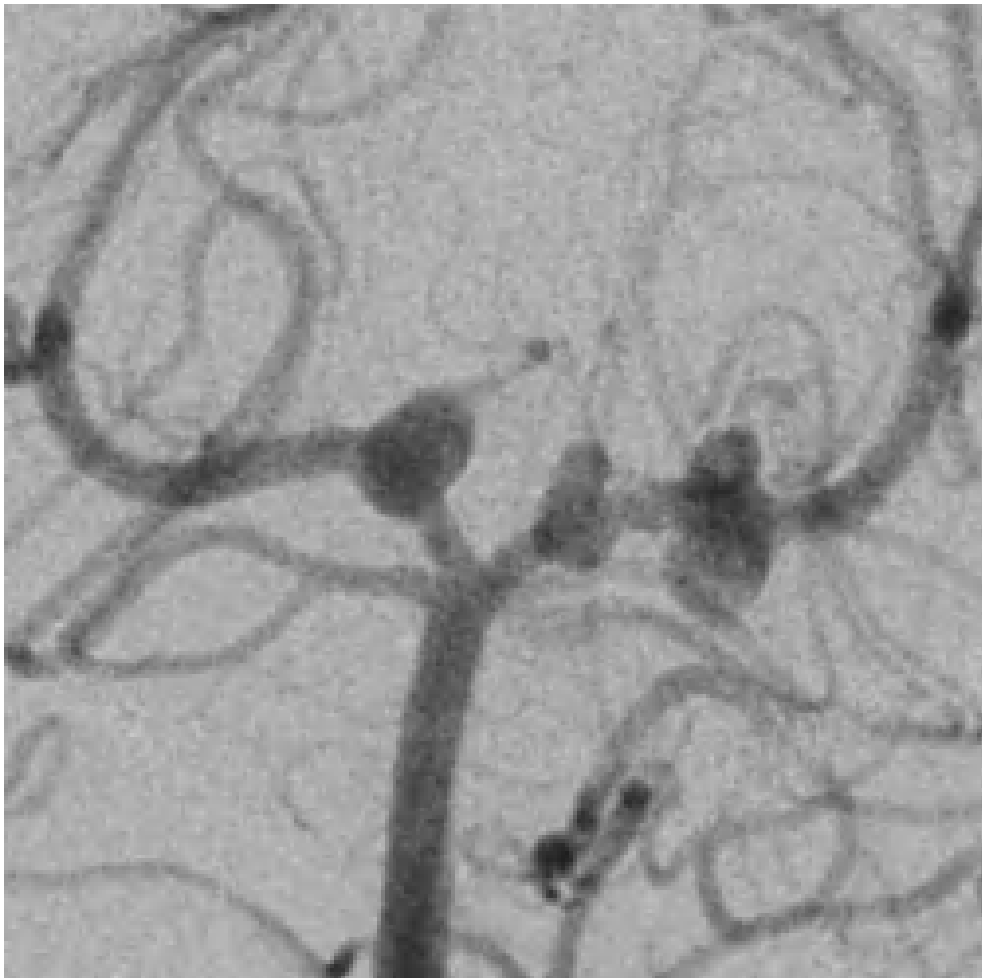


Fig 7.1: Conventional angiography showing a dissecting aneurysm with three protrusions in bilateral posterior cerebral arteries.

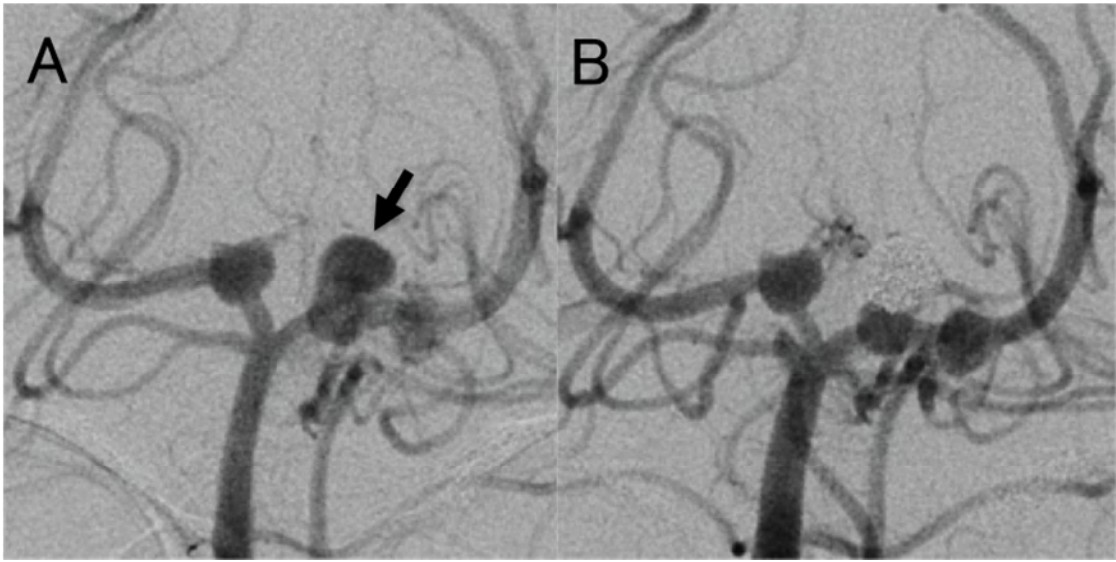


Fig 7.2: A, angiography just after re-bleeding. One of three protrusions enlarged (black arrow). B, angiography after coiling for the ruptured site.

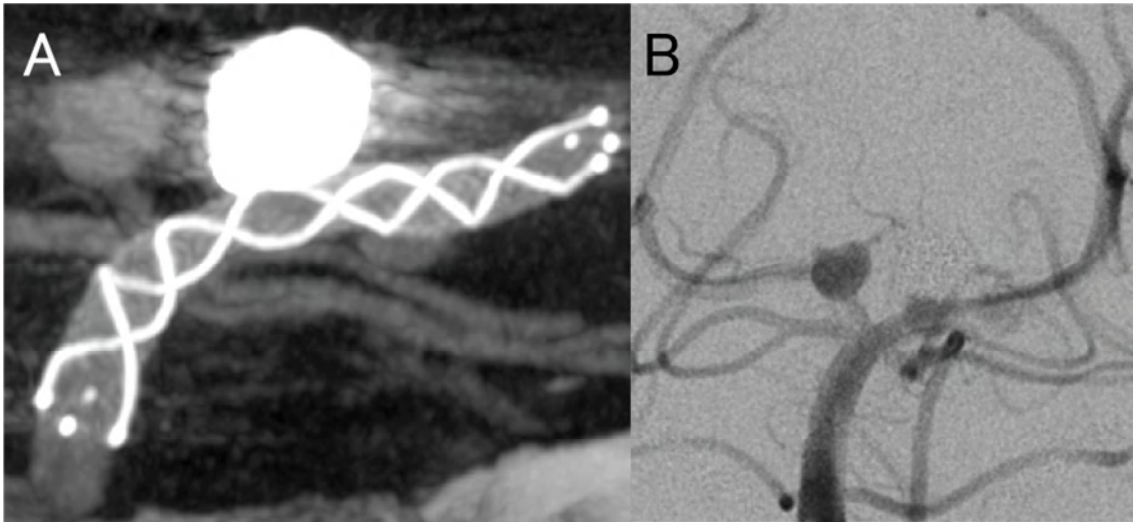


Fig 7.3: A, angiography showing coil mass and Lvis stent. B, angiography 6 months after the stent placement.



## 7.3 方法

### 7.3.1 ステンットのサーフェス・モデル構築

ステントによる膨隆部への流入血流抑制効果を検証するためには、コンピュータ上でステントの3次元形状を構築しなければならない。コンピュータ上において血管形状の内腔に仮想ステントを留置する **virtual stenting** と呼ばれる手法については、いくつかの先行報告がある [1-3]。それらを参考に、筆者らは、**virtual stenting** を行うための独自のアルゴリズムを考案した。図7.4に、その概念図を示す。

対象血管のセグメンテーション手法は第2章に、そのうちに中心線を作成し、その曲率と振率を計算する手法は付録Cで述べた通りである。中心線周囲に、ステントのワイヤー直径、構成本数、巻き数を考慮した初期形状を構築した後、血管壁に接触するか、設定したステント直径に達するまで初期形状を徐々に拡大する。

図7.5に、本症例における **virtual stenting** の結果を示す。

### 7.3.2 血流シミュレーション

第2章で述べたごとく、3次元脳血管撮影のデータを用いて血管壁の位置情報を取得し、コンピュータ上で3次元形状を構築した。入力データとして、ステント留置前のデータおよびステント留置1週間後のデータを用いた。2つのデータを用いる意味は、ステント留置後にはステントの剛性によって血管走行の直線化が起こるためである。

また、第3章で述べたごとく、妥当な流入境界条件を得るために、位相差MRを用いて脳底動脈の血流測定を行った。測定結果を図7.6に示す。得られた拍動波形から平均血流量を求め、流入部位の面積で除すことで平均流速を算出した上で、求めた平均流速の一樣流を流入境界条件とする定常計算を行った。計算条件の詳細は、第1章および第3章で述べた通りである。

得られた計算結果を用い、3つの膨隆部の各々に仮想ネック面を設定して血液流入率を算出した。血液流入率については、第5章で詳述した。

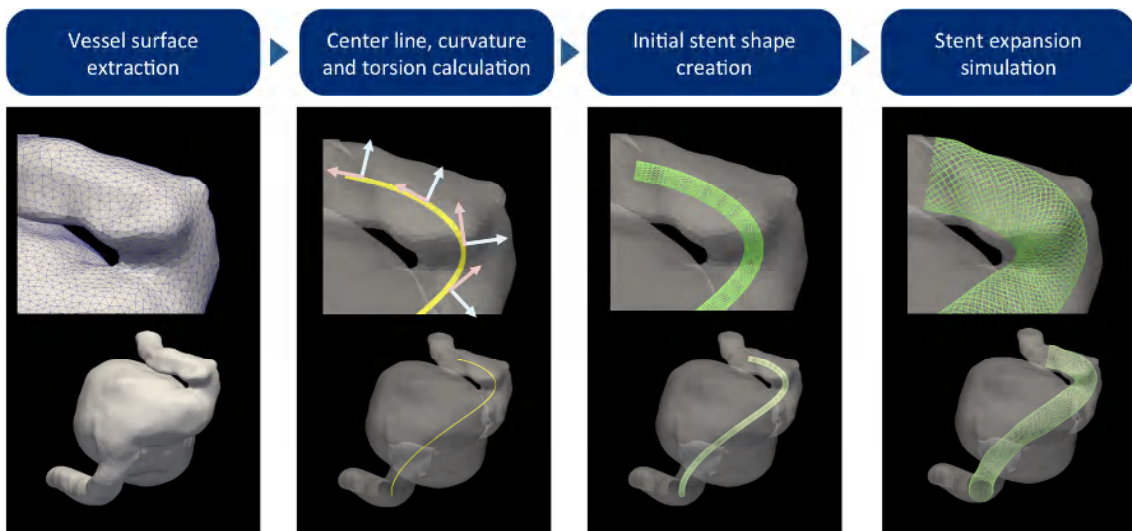


Fig 7.4: Schematic illustration of the virtual stenting method.

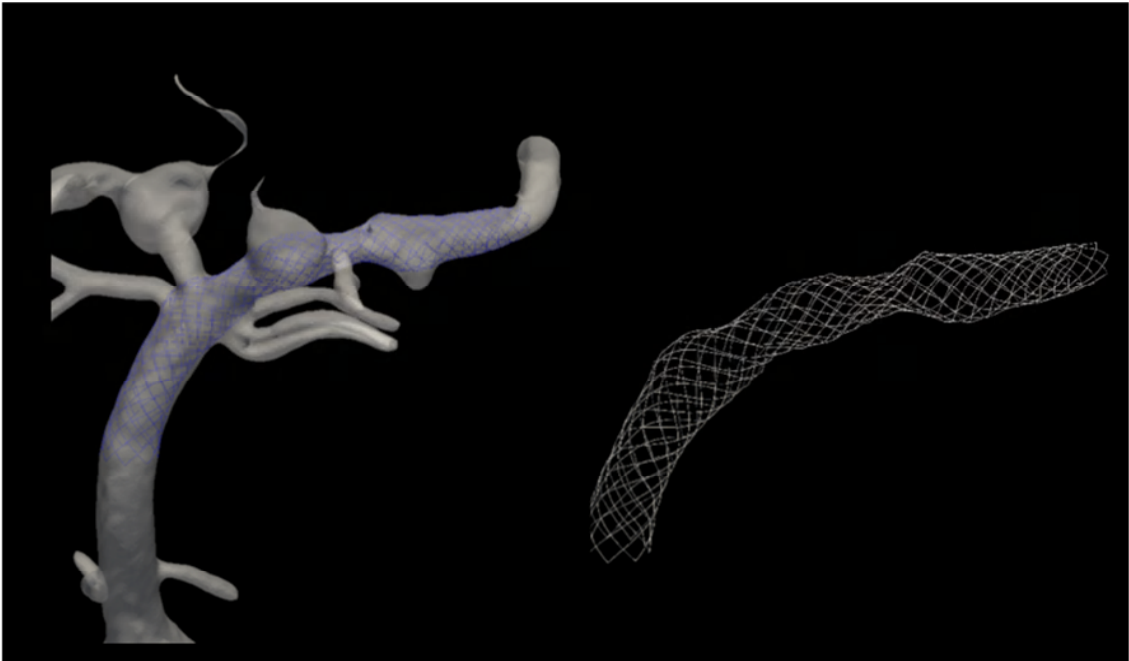


Fig 7.5: Virtual stenting.

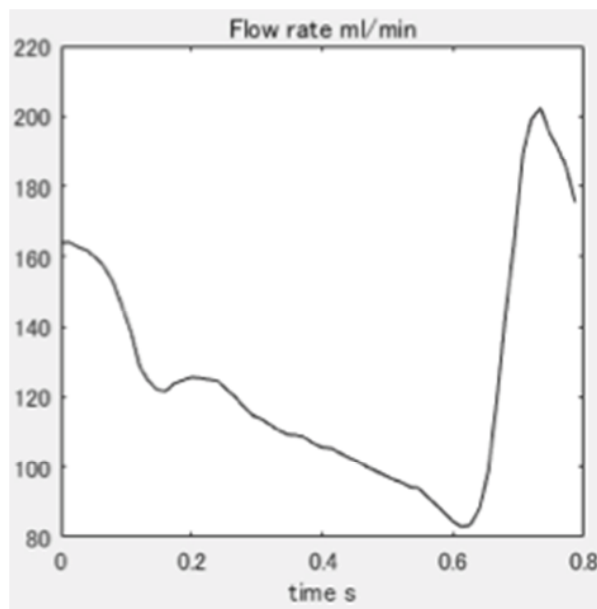


Fig 7.6: Blood flow rates of a basilar artery. Mean flow volume was 126.1 [mL/min.].

## 7.4 スtent留置による血行動態の変化

### 7.4.1 Stent留置による膨隆部への血液流入率の減少

図 7.7 は、CFD で得られた計算結果を、流線を用いて可視化したものである。Stent留置によって、とくに左後大脳動脈に発生した2つの膨隆への血流が減少していることが示唆された。実際、3つの膨隆部への血液流入率は、以下のように変化していた。すなわち、Stent留置前後における血液流入率は、右後大脳動脈の膨隆部で0.45 から0.31 へ、左後大脳動脈近位部の膨隆部で0.33 から0.10 へ、左後大脳動脈遠位部の膨隆部で0.33 から0.04 に減少していた。また、矢印で示した部分の流速が減少しているのは、Stentの剛性に起因する血管形状の直線化の影響と考えられた。

### 7.4.2 Stent留置による壁面せん断応力の低下

図 7.8 は、壁面せん断応力の等値面図である。Stent留置前後の比較において、血流が血管壁に及ぼす壁面せん断応力が全体的に低下している。上述の血管形状の直線化に伴う流速の低下により、血管壁へのストレスが軽減されていることが示唆される。

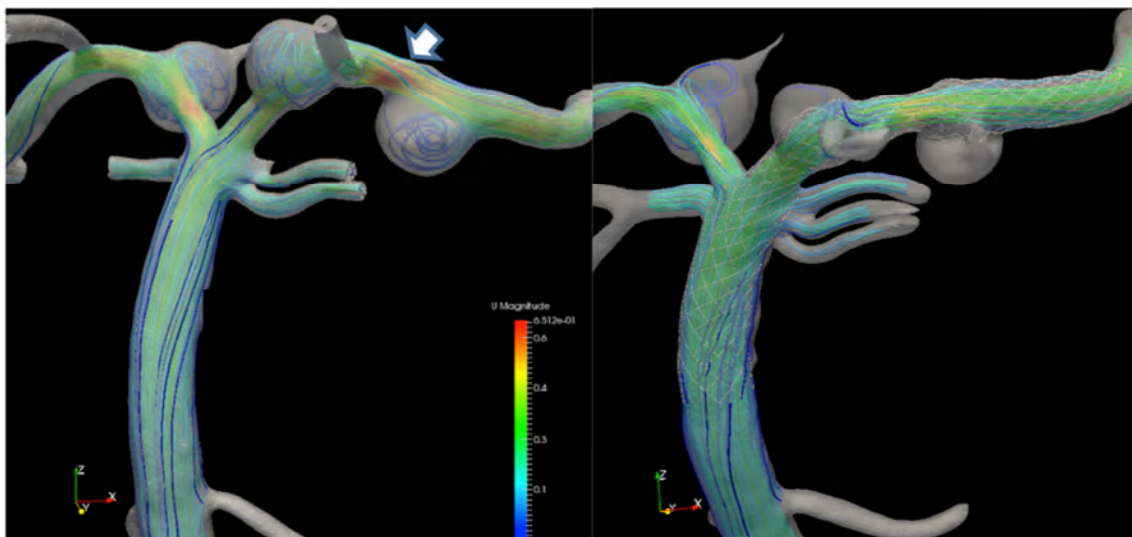


Fig 7.7: Streamlines colored by velocity magnitude before (*left*) and after (*right*) stent placement. Note the decrease of velocity magnitude (*white arrow*).

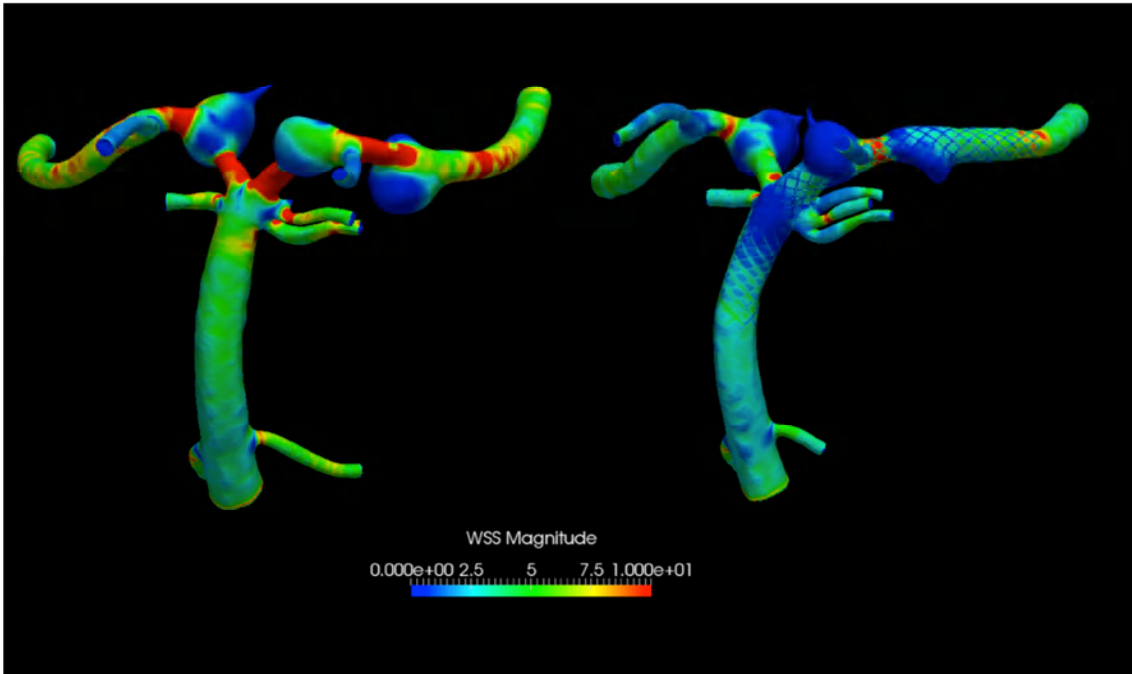


Fig 7.8: Contour maps of wall shear stress before (*left*) and after (*right*) stent placement.

## 7.5 考察

脳動脈瘤に対する通常の治療方法として、開頭クリッピング術と脳血管内コイル塞栓術の2つが存在する。しかし、そのどちらの治療方法をもってしても、治療困難な症例が存在する。そのような難治性動脈瘤の症例に対しては、ステントの留置やバイパス術の併用など、非定型的で複雑な治療を計画することになるが、明確な理論的根拠に基づいて治療効果を予測することは難しい。そこで、血流シミュレーションを用いて、難治性動脈瘤の治療計画を支援する試みがなされている [1-3]。

本症例のような解離性脳動脈瘤は、難治性動脈瘤の代表ともいえるべきものである。その形状や病変長からクリッピングやコイルリングが困難なことが多い。そこで、病変部への血流を遮断するような治療方法（トラッピングや親動脈閉塞術）が考慮されるが、本症例のように病変部から穿通枝が分岐する場合には虚血性合併症の可能性が高く、治療の実施を躊躇せざるを得ない。このような場合に、親血管へステントを留置し、その整流効果による治癒を期待する、いわゆるフローダイバージョン治療が注目を集めている。本章では、血流シミュレーションを用いてステントの整流効果を定量的に評価し、治療効果との関係を調べた。整流効果については、第5章において詳述した血液流入率を用いて評価した [4]。その結果、留置したステントの整流効果（血液流入率の減少）に応じた病変の縮小が認められた。このように、解離性動脈瘤に対する治療効果を血行動態から説明した報告は未だ少ないが、血流シミュレーションが、その治療計画に有用である可能性を示唆するものと考えられる。

また、現在においても、脳血管内治療は長足の進歩を遂げており、新規デバイスが次々と登場してきている [5]。本章で用いた方法論、すなわち、コンピュータ上でデバイス形状を再現し、その血流への影響を評価するといった方法論を用いることで、臨床的なエビデンスの少ない各種の治療方法、治療デバイスを比較検討できるものと期待される。

## 第8章 結論

本論文は、ヒト脳主幹動脈の形状と血流について、その正常と異常に関する基礎的知見を調べることにより、CFD を用いた脳血管における血流シミュレーションの問題点を解決することを目指したものである。本論文で得られた成果は、すでに各章において述べられているが、その主要な成果を概説することを以って本論分の結論とする。

まず、第1章では、脳血管における血流シミュレーションを臨床応用するに当たっての問題点を、先行研究を概説しつつ、前処理、境界条件設定、および後処理のそれぞれについて指摘した。

第2章では、血管形状のセグメンテーションについて、まず第1に要求される出力形状の一意性を確保するための取り組みについて述べた。血管形状のセグメンテーションは、CFD を用いた脳血管の血流シミュレーションにおける最も重要な pre-processing である。筆者らは、従来、使用されている半値法を一步進め、多断面半値法の開発に取り組んだ。多断面半値法を用いることで、幹動脈から末梢動脈へ至るまでの信号強度低下を克服し、良好かつ一意的なセグメンテーションが可能であることを示した。

第3章では、血流シミュレーションにおける流入境界条件としての、ヒト脳主幹動脈における血流量に注目した。位相コントラストMRを用いて、内頸動脈および脳底動脈の血流量を測定し、血管径との関係について検討した。その結果、従来、提唱されていた壁面せん断応力一定理論、すなわち血管径から血流量を予測する手法の限界が明らかとなり、個々の症例における流入境界条件測定が望ましいことが分かった。

第4章では、新しいポスト処理方法としての血液滞留時間の計算について、その有用性を示した。脳動脈瘤壁の動脈硬化性変化は外科的治療のリスクであり、その予測は重要な臨床からのニーズである。本研究では、多発脳動脈瘤の症例を用い、血液滞留時間を指標とすることで、動脈瘤壁の動脈硬化性変化を指摘できる可能性を示した。

第5章は、本研究が提唱するもう一つの新しいポスト処理手法である血液流入率について、その脳動脈瘤コイル塞栓術における有用性について示した。血液流入率は、従来の血行力学的パラメータ、例えば壁面せん断応力などと比較し、流入境界条件に対してロバストである。血液流入率を用いることで、難治性動脈瘤の代表でもある脳底動脈先端部動脈瘤について、コイル塞栓術の奏功率を予測できる可能性を示した。

第6章では、脳主幹動脈における血流シミュレーションの有用性を示す1例として、経過観察中にブレブが発生した脳動脈瘤に関するCFD解析結果を提示した。血流シミュレーションにより、脳動脈瘤の成長と血行動態との関係が明確に示された症例報告である。

第7章では、血流シミュレーションを用いた脳動脈治療計画支援の近未来像を示す目的で、難治性の解離性脳動脈瘤に対するステント治療の解析結果を提示した。



本研究により、CFD を用いた脳血管の血流シミュレーションに関する問題点のいくつかを克服し、また、それを克服するための方向性を示すことができたものとする。そして、その基本的な考え方は、以下の2つに集約される。1つは、血流シミュレーションを行う際に無視されてきた諸々の因子について、それらを実測することで、シミュレーション結果への影響を再考することである。本論文では、第2章、第3章がそれに相当する。もう1つは、シミュレーションの限界性を認めた上で、比較的、ロバストな結果は何かを探索することである。本論文では第5章で、ロバストなパラメータの1例を示した。これら2つの考え方は、今後、血流シミュレーション研究を進めていく上で、基本的なものであり続けるであろうと考える。

しかしながら、将来の研究については、異なる方向性もまた、重要であろう。もっとリアルスティックな血流シミュレーションを可能にすべく、血管壁の厚さと物性値の実測あるいはそれらの予測方法の確立から、流体構造練成解析あるいは multi-physics 解析によって、血管の弾性を考慮したシミュレーション手法を行う研究が進められている。また、他の観測モダリティとシミュレーションとの融合、例えば、4次元位相コントラスト MR と CFD との融合も、精力的に研究が進められている一分野である。これらの研究は、臨床の現場で求められる確固とした信頼性を血流シミュレーションに付加しようとする方向性において、共通している。

理論と実験に引き続く第3の研究手法とも呼ばれるシミュレーション科学であるが、それを研究目的ではない医療現場において運用する試みには、相当の困難が伴っているのが現実である。本研究は、血流シミュレーションの最も信頼できる部分を示し、その医療応用への端緒を開いた。将来、血流シミュレーションがさらなる現実性と信頼性を獲得し、研究および臨床の両面において、患者の病苦を軽減し、人類の健康に役立つことを切に願う。

# 引用文献

## 第 1 章

1. Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, Hoh BL, Kirkness CJ, Naidech AM, Ogilvy CS, Patel AB, Thompson BG, Vespa P; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **43**:1711-1737, 2012.
2. Sugiyama S, Meng H, Funamoto K, Inoue T, Fujimura M, Nakayama T, Omodaka S, Shimizu H, Takahashi A, Tominaga T. Hemodynamic analysis of growing intracranial aneurysms arising from a posterior inferior cerebellar artery. *World Neurosurg* **78**:462-468, 2012.
3. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC; International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* **362**:103-110, 2003.
4. UCAS Japan Investigators, Morita A, Kirino T, Hashi K, Aoki N, Fukuhara S, Hashimoto N, Nakayama T, Sakai M, Teramoto A, Tominari S, Yoshimoto T. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med* **366**:2474-2482, 2012.
5. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G; European Stroke Organization. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* **35**:93-112, 2013.
6. Gallas S, Januel AC, Pasco A, Drouineau J, Gabrillargues J, Gaston A, Cognard C, Herbreteau D. Long-term follow-up of 1036 cerebral aneurysms treated by bare coils: a multicentric cohort treated between 1998 and 2003. *AJNR Am J Neuroradiol* **30**:1986-1992, 2009.
7. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* **366**:809-817, 2005.
8. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M, Rischmiller J; ISAT Collaborators. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol* **8**:427-433, 2009.

9. Thornton J, Debrun GM, Aletich VA, Bashir Q, Charbel FT, Ausman J. Follow-up angiography of intracranial aneurysms treated with endovascular placement of Guglielmi detachable coils. *Neurosurgery* **50**:239–249, 2002.
10. Inoue T, Shimizu H, Fujimura M, Saito A, Tominaga T. Annual rupture risk of growing unruptured cerebral aneurysms detected by magnetic resonance angiography. *J Neurosurg* **117**:20-25, 2012.
11. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol* **143**:180–190, 2008
12. Steinman DA, Milner JS, Norley CJ, Lownie SP, Holdsworth DW. Image-based computational simulation of flow dynamics in a giant intracranial aneurysm. *AJNR Am J Neuroradiol* **24**:559-566, 2003.
13. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA* **282**:2035-42, 1999.
14. Meng H, Tutino VM, Xiang J, Siddiqui A. High WSS or low WSS? Complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: toward a unifying hypothesis. *AJNR Am J Neuroradiol* **35**:1254-1262, 2014.
15. Janiga G, Berg P, Sugiyama S, Kono K, Steinman DA. The Computational Fluid Dynamics Rupture Challenge 2013—Phase I: prediction of rupture status in intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* **36**:530-6, 2015.
16. Berg P, Roloff C, Beuing O, Voss S, Sugiyama S, Aristokleous N, Anayiotos AS, Ashton N, Revell A, Bressloff NW, Brown AG, Chung BJ, Cebra JR, Copelli G, Fu W, Qiao A, Geers AJ, Hodis S, Dragomir-Daescu D, Nordahl E, Bora Suzen Y, Owais Khan M, Valen-Sendstad K, Kono K, Menon PG, Albal PG, Mierka O, Münster R, Morales HG, Bonnefous O, Osman J, Goubergrits L, Pallares J, Cito S, Passalacqua A, Piskin S, Pekkan K, Ramalho S, Marques N, Sanchi S, Schumacher KR, Sturgeon J, Švihlová H, Hron J, Usera G, Mendina M, Xiang J, Meng H, Steinman DA, Janiga G. The Computational Fluid Dynamics Rupture Challenge 2013—Phase II: Variability of Hemodynamic Simulations in Two Intracranial Aneurysms. *J Biomech Eng* **137**:121008. 2015.

## 第 2 章

1. Omodaka S, Inoue T, Funamoto K, Sugiyama S, Shimizu H, Hayase T, Takahashi A, Tominaga T. Influence of surface model extraction parameter on computational fluid dynamics modeling of cerebral aneurysms. *J Biomech* **45**: 2355-2361, 2012.
2. Antiga L, Piccinelli M, Botti L, Ene-Iordache B, Remuzzi A, Steinman DA. An image-based modeling framework for patient-specific computational hemodynamics. *Med Biol Eng Comput* **46**: 1097-1112, 2008.
3. Antiga L and Steinman DA. Robust and objective decomposition and mapping of bifurcating vessels. *IEEE Trans Med Imaging* **23**:704-713, 2004.

4. Omodaka S, Sugiyama S, Inoue T, Funamoto K, Fujimura M, Shimizu H, Hayase T, Takahashi A, Tominaga T. Local hemodynamics at the rupture point of cerebral aneurysms determined by computational fluid dynamics analysis. *Cerebrovasc Dis* **34**:121-129, 2012.
5. Xiang J, Varble N, Davies JM, Rai AT, Kono K, Sugiyama S, Binning MJ, Tawk RG, Choi H, Ringer AJ, Snyder KV, Levy EI, Hopkins LN, Siddiqui AH, Meng H. Initial Clinical Experience with AView—A Clinical Computational Platform for Intracranial Aneurysm Morphology, Hemodynamics, and Treatment Management. *World Neurosurg*, 2017. pii: S1878-8750(17)31537-1. doi: 10.1016/j.wneu.2017.09.030.
6. Saint-Felix D, Troussset Y, Picard C, Ponchut C, Romeas R, Rougee A. In vivo evaluation of a new system for 3-D computerized angiography. *Phys. Med. Biol* **39**:583–595, 1994.
7. Brady ML. A fast discrete approximation algorithm for the radon transform. *SIAM Journal of Computing* **27**:107–119, 1998.
8. Anxionnat R, Bracard S, Ducrocq X, Troussset Y, Launay L, Kerrien E, Braun M, Vaillant R, Scomazzoni F, Lebedinsky A, Picard L. Intracranial aneurysms: Clinical value of 3-D digital subtraction angiography in the therapeutic decision and endovascular treatment. *Radiology* **218**:799–808, 2001.
9. Riddell C and Troussset Y. Rectification for cone-beam projection and backprojection. *IEEE Trans Med Imaging* **25**:950-62, 2006.

### 第3章

1. Diemel GA: Energy metabolism in the brain. In: From Molecules to Networks: an Introduction to Cellular and Molecular Neuroscience, 2<sup>nd</sup> Ed, ed by Byrne JH, Roberts JL, Academic Press, London, pp 49-110, 2009.
2. 増岡徹, 林央周, 堀恵美子, 桑山直也, 遠藤俊郎. 頭蓋内外内頸動脈の血管構造に関する検討. 第11回臨床解剖研究会記録 No.8, pp 6-7, 2007.
3. Cebal JR, Mut F, Weir J, Putman CM. Association of hemodynamic characteristics and cerebral aneurysm rupture. *AJNR Am J Neuroradiol* **32**:264-270, 2011.
4. Xiang J, Natarajan SK, Tremmel M, Ma D, Mocco J, Hopkins LN, Siddiqui AH, Levy EI, Meng H. Hemodynamic-morphologic discriminants for intracranial aneurysm rupture. *Stroke* **42**:144-152, 2011.
5. Karmonik C, Yen C, Grossman RG, Klucznik R, Benndorf G. Intra-aneurysmal flow patterns and wall shear stresses calculated with computational flow dynamics in an anterior communicating artery aneurysm depend on knowledge of patient-specific inflow rates. *Acta Neurochir (Wien)* **151**:479-485, 2009.
6. Sugiyama S, Meng H, Funamoto K, Inoue T, Fujimura M, Nakayama T, Omodaka S, Shimizu H, Takahashi A, Tominaga T. Hemodynamic analysis of growing intracranial aneurysms arising from a posterior inferior cerebellar artery. *World Neurosurg* **78**:462-468, 2012.

7. Sugiyama S, Endo H, Omodaka S, Endo T, Niizuma K, Rashad S, Nakayama T, Funamoto K, Ohta M, Tominaga T. Daughter sac formation related to blood inflow jet in an intracranial aneurysm. *World Neurosurg* **96**:396-402, 2016.
8. Zhao M, Amin-Hanjani S, Ruland S, Curcio AP, Ostergren L, Charbel FT. Regional cerebral blood flow using quantitative MR angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* **28**:1470-1473, 2007.
9. Eker OF, Boudjeltia KZ, Jerez RA, Le Bars E, Sanchez M, Bonafé A, Costalat V, Courbebaisse G. MR derived volumetric flow rate waveforms of internal carotid artery in patients treated for unruptured intracranial aneurysms by flow diversion technique. *J Cereb Blood Flow Metab* **35**:2070-2079, 2015.
10. Zarins CK, Zatina MA, Giddens DP, Ku DN, Glagov S. Shear stress regulation of artery lumen diameter in experimental atherogenesis. *J Vasc Surg* **5**:413-420, 1987.
11. 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**:767-776, 2013.
12. Sugiyama S, Endo H, Niizuma K, Endo T, Funamoto K, Ohta M, Tominaga T. Computational hemodynamic analysis for the diagnosis of atherosclerotic changes in intracranial aneurysms: A proof-of-concept study using 3 cases harboring atherosclerotic and nonatherosclerotic aneurysms simultaneously. *Comput Math Methods Med*:2386031, 2016.
13. Sugiyama S, Niizuma K, Sato K, Rashad S, Kohama M, Endo H, Endo T, Matsumoto Y, Ohta M, Tominaga T. Blood flow into basilar tip aneurysms: A predictor for recanalization after coil embolization. *Stroke* **47**:2541-2547, 2016.

#### 第4章

1. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* **105**:1135-1143, 2002
2. Meng H, Tutino VM, Xiang J, Siddiqui A. High WSS or low WSS? Complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: toward a unifying hypothesis. *AJNR Am J Neuroradiol* **35**:1254-1262, doi: 10.3174/ajnr.A3558, 2014.
3. Ujiie H, Tachibana H, Hiramatsu O, Hazel AL, Matsumoto T, Ogasawara Y, Nakajima H, Hori T, Takakura K, Kajiya F. Effects of size and shape (aspect ratio) on the hemodynamics of saccular aneurysms: a possible index for surgical treatment of intracranial aneurysms. *Neurosurgery* **45**:119-129, 1999.
4. UCAS Japan Investigators, Morita A, Kirino T, Hashi K, Aoki N, Fukuhara S, Hashimoto N, Nakayama T, Sakai M, Teramoto A, Tominari S, Yoshimoto T. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med* **366**:2474-2482, doi: 10.1056/NEJMoa1113260, 2012.

5. 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**:767-776, 2013.
6. Sugiyama S, Meng H, Funamoto K, Inoue T, Fujimura M, Nakayama T, Omodaka S, Shimizu H, Takahashi A, Tominaga T. Hemodynamic analysis of growing intracranial aneurysms arising from a posterior inferior cerebellar artery. *World Neurosurg* **78**:462-468, doi: 10.1016/j.wneu.2011.09.023, 2012.
7. Ku DN, Giddens DP, Zarins CK, Glagov S. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arteriosclerosis* **5**:293-302, 1985.
8. Himburg HA, Grzybowski DM, Hazel AL, LaMack JA, Li XM, Friedman MH. Spatial comparison between wall shear stress measures and porcine arterial endothelial permeability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **286**:H1916-1922, 2004.
9. Hoi Y, Zhou YQ, Zhang X, Henkelman RM, Steinman DA. Correlation between local hemodynamics and lesion distribution in a novel aortic regurgitation murine model of atherosclerosis. *Ann Biomed Eng* **39**:1414-1422, 2011.
10. Haines R. Using residence time for the extraction of recirculation regions. *14th Computational Fluid Dynamics Conference*:345-354, 1999.
11. Jongen T. Extension of the age-of-fluid Method to unsteady and closed-flow systems. *AIChE Journal* **50**:2020-2037, 2004.
12. Rayz VL, Boussel L, Lawton MT, Acevedo-Bolton G, Ge L, Young WL, Higashida RT, Saloner D. Numerical modeling of the flow in intracranial aneurysms: prediction of regions prone to thrombus formation. *Ann Biomed Eng* **36**:1793-1804, 2008.
13. Xiang J, Tremmel M, Kolega J, Levy EI, Natarajan SK, Meng H. Newtonian viscosity model could overestimate wall shear stress in intracranial aneurysm domes and underestimate rupture risk. *J Neurointerv Surg* **4**:351-357, 2012.

## 第 5 章

1. Gallas S, Januel AC, Pasco A, Drouineau J, Gabrillargues J, Gaston A, et al. Long-term follow-up of 1036 cerebral aneurysms treated by bare coils: a multicentric cohort treated between 1998 and 2003. *AJNR Am J Neuroradiol* **30**:1986-1992, 2009.
2. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, et al; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding,

- subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* **366**:809–817, 2005.
3. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M, et al; ISAT Collaborators. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol* **8**:427–433, 2009.
  4. Thornton J, Debrun GM, Aletich VA, Bashir Q, Charbel FT, Ausman J. Follow-up angiography of intracranial aneurysms treated with endovascular placement of Guglielmi detachable coils. *Neurosurgery* **50**:239–249, 2002.
  5. Murayama Y, Viñuela F, Duckwiler GR, Gobin YP, Guglielmi G. Embolization of incidental cerebral aneurysms by using the Guglielmi detachable coil system. *J Neurosurg* **90**:207–214, 1999.
  6. Sturiale CL, Brinjikji W, Murad MH, Lanzino G. Endovascular treatment of intracranial aneurysms in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* **44**:1897–1902, 2013.
  7. Tateshima S, Murayama Y, Gobin YP, Duckwiler GR, Guglielmi G, Viñuela F. Endovascular treatment of basilar tip aneurysms using Guglielmi detachable coils: anatomic and clinical outcomes in 73 patients from a single institution. *Neurosurgery* **47**:1332–1339, 2000.
  8. McDonald JS, McDonald RJ, Fan J, Kallmes DF, Lanzino G, Cloft HJ. Comparative effectiveness of unruptured cerebral aneurysm therapies: propensity score analysis of clipping versus coiling. *Stroke* **44**:988–994, 2013.
  9. Roy D, Milot G, Raymond J. Endovascular treatment of unruptured aneurysms. *Stroke* **32**:1998–2004, 2001.
  10. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G; European Stroke Organization. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* **35**:93–112, 2013.
  11. Campi A, Ramzi N, Molyneux AJ, Summers PE, Kerr RS, Sneade M, Yarnold JA, Rischmiller J, Byrne JV. Retreatment of ruptured cerebral aneurysms in patients randomized by coiling or clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Stroke* **38**:1538–1544, 2007.
  12. Cha KS, Balaras E, Lieber BB, Sadasivan C, Wakhloo AK. Modeling the interaction of coils with the local blood flow after coil embolization of intracranial aneurysms. *J Biomech Eng* **129**:873–879, 2007.
  13. Li C, Wang S, Chen J, Yu H, Zhang Y, Jiang F, Mu S, Li H, Yang X. Influence of hemodynamics on recanalization of totally occluded intracranial aneurysms: a patient-specific computational fluid dynamic simulation study. *J Neurosurg* **117**:276–283, 2012.
  14. Luo B, Yang X, Wang S, Li H, Chen J, Yu H, Zhang Y, Zhang Y, Mu S, Liu Z, Ding G. High shear stress and flow velocity in partially occluded aneurysms prone to recanalization. *Stroke* **42**:745–753, 2011.

15. Otani T, Nakamura M, Fujinaka T, Hirata M, Kuroda J, Shibano K, Wada S. Computational fluid dynamics of blood flow in coil-embolized aneurysms: effect of packing density on flow stagnation in an idealized geometry. *Med Biol Eng Comput* **51**:901-910, 2013.

## 第 6 章

1. **Sugiyama S**, Endo H, Omodaka S, Endo T, Niizuma K, Rashad S, Nakayama T, Funamoto K, Ohta M, Tominaga T. Daughter Sac Formation Related to Blood Inflow Jet in an Intracranial Aneurysm. *World Neurosurg* **96**:396-402, 2016.
2. Omodaka S, **Sugiyama S**, Inoue T, Funamoto K, Fujimura M, Shimizu H, Hayase T, Takahashi A, Tominaga T. Local hemodynamics at the rupture point of cerebral aneurysms determined by computational fluid dynamics analysis. *Cerebrovasc Dis* **34**:121-129, 2012.
3. **Sugiyama S**, Meng H, Funamoto K, Inoue T, Fujimura M, Nakayama T, Omodaka S, Shimizu H, Takahashi A, Tominaga T. Hemodynamic analysis of growing intracranial aneurysms arising from a posterior inferior cerebellar artery. *World Neurosurg* **78**:462-468, 2012.
4. **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**:767-776, 2013.
5. Cebal JR, Sheridan M, Putman CM. Hemodynamics and bleb formation in intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* **31**:304-310, 2010.
6. Russell JH, Kelson N, Barry M, Percy M, Fletcher DF, Winter CD. Computational fluid dynamic analysis of intracranial aneurysmal bleb formation. *Neurosurgery* **73**:1061-1068, 2013.
7. Sforza DM, Putman CM, Tatehima S, Vinuela F, Cebal JR. Effects of perianeurysmal environment during the growth of cerebral aneurysms: a case study. *AJNR Am J Neuroradiol* **33**:1115-1120, 2012.

## 第 7 章

1. Hassan T, Ezura M, Timofeev EV, Tominaga T, Saito T, Takahashi A, Takayama K, Yoshimoto T. Computational simulation of therapeutic parent artery occlusion to treat giant vertebrobasilar aneurysm. *AJNR Am J Neuroradiol* **25**:63-68, 2004.
2. Hassan T, Ezura M, Takahashi A. Treatment of giant fusiform aneurysms of the basilar trunk with intra-aneurysmal and basilar artery coil embolization. *Surg Neurol* **62**:455-462, 2004.
3. Shojima M, Morita A, Kimura T, Oshima M, Kin T, Saito N. Computational fluid dynamic simulation of a giant basilar tip aneurysm with eventual rupture after Hunterian ligation. *World Neurosurg* **82**:535.e5-9, 2014.



4. **Sugiyama S**, Niizuma K, Sato K, Rashad S, Kohama M, Endo H, Endo T, Matsumoto Y, Ohta M, Tominaga T. Blood flow into basilar tip aneurysms: A predictor for recanalization after coil embolization. *Stroke* **47**:2541-2547, 2016.
5. Caroff J, Mihalea C, Da Ros V, Yagi T, Iacobucci M, Ikka L, Moret J, Spelle L. A computational fluid dynamics (CFD) study of WEB-treated aneurysms: Can CFD predict WEB “compression” during follow-up? *J Neuroradiol* **44**:262-268, 2017.

## 謝辞

本研究は、著者が一般財団法人広南会広南病院での脳卒中診療の現場において臨床データを取得しつつ、東北大学大学院医工学研究科において工学的見地からの分析を行った3年6ヶ月に及ぶ研究活動の成果である。

本研究の遂行に当たっては、東北大学流体科学研究所の太田信教授に、工学的なものの見方を一から御教示いただいた。大変、御迷惑であったであろうという思いとともに、寛大な教育に深く感謝申し上げる次第である。

さらに、東北大学流体科学研究所の早瀬敏幸教授と東北大学加齢医学研究所の山家智之教授には、両教授の有益な御講義を拝聴させていただいたのに加え、大変、御多忙中にも関わらず、研究の審査を快諾下さり、また、懇切丁寧な御指導をいただいた。学生として過ごす時間の少なかつた筆者には、素晴らしい体験であった。

このような社会人大学院生としての研究機会を下さった広南病院院長の藤原悟先生にも感謝申し上げます。臨床・研究の両立に御配慮いただいた。

本研究の遂行には、数え切れない方々の御協力があったことが思い返される。その全ての方々に、感謝の意を表す。とくに、早稲田大学の八木高伸先生と東北大学の清水彩子先生には、大変に御世話になった。

最後に、東北大学大学院医学系研究科神経外科学分野の富永悌二教授には、著者の脳神経外科学に関する全てを教わっただけではなく、今後の医工学への期待、本邦における産学連携のあり方など、広く深い視点からの御指導をいただいた。この場をお借りして、畏敬と深謝の念を表すものである。

研究活動を支えてくれた妻に心から感謝しつつ、本稿を終える。

# 研究業績

## 学位論文に関する研究業績

### 学術雑誌論文

1. **Sugiyama S**, Niizuma K, Sato K, Rashad S, Kohama M, Endo H, Endo T, Matsumoto Y, Ohta M, Tominaga T. Blood Flow Into Basilar Tip Aneurysms: A Predictor for Recanalization After Coil Embolization. *Stroke* **47**:2541-2547, 2016. (featured on cover of *Stroke*) (第5章)
2. **Sugiyama S**, Endo H, Niizuma K, Endo T, Funamoto K, Ohta M, Tominaga T. Computational Hemodynamic Analysis for the Diagnosis of Atherosclerotic Changes in Intracranial Aneurysms: A Proof-of-Concept Study Using 3 Cases Harboring Atherosclerotic and Nonatherosclerotic Aneurysms Simultaneously. *Comput Math Methods Med*:2386031, 2016. (第4章)
3. **Sugiyama S**, Endo H, Omodaka S, Endo T, Niizuma K, Rashad S, Nakayama T, Funamoto K, Ohta M, Tominaga T. Daughter Sac Formation Related to Blood Inflow Jet in an Intracranial Aneurysm. *World Neurosurg* **96**:396-402, 2016. (第6章)
4. Janiga G, Berg P, **Sugiyama S**, Kono K, Steinman DA. The Computational Fluid Dynamics Rupture Challenge 2013--Phase I: Prediction of Rupture Status in Intracranial Aneurysms. *AJNR American Journal of Neuroradiology* **36**:530-536, 2015. (第1章)

### 国際会議

1. **Sugiyama S**, Matsumoto Y, Niizuma K, Sato K, Rashad S, Endo H, Endo T, Ohta M, Tominaga T. Blood flow into basilar tip aneurysms: A predictor for recanalization after coil embolization. *Interdisciplinary Cerebrovascular Symposium (ICS 2016)*, Kobe, Japan; 11/2016. (Best Poster Award) (第5章)
2. **Sugiyama S**, Ohta M, Tominaga T. Stagnant blood flow in cerebral aneurysms. *European congress on computational methods in applied Sciences and Engineering (ECCOMAS 2016)*, Crete island, Greece; 06/2016. (第4章)
3. **Sugiyama S**, Ohta M, Tominaga T. Stagnant blood flow in cerebral aneurysms. *12<sup>th</sup> International Conference on Flow Dynamics (ICFD 2015)*, pp. 302-303, Sendai, Japan; 10/2015. (第4章)
4. **Sugiyama S**, Tominaga T, Ohta M. Human blood viscosity measured by an electromagnetic spinning sphere viscometer. *14<sup>th</sup> International Conference on Flow Dynamics (ICFD 2017)*, pp.280-281, Sendai, Japan; 11/2017. (第3章)

## 国内学会

### (シンポジウム)

1. **杉山慎一郎**, 太田信, 富永悌二, ほか. 脳動脈瘤に対する flow diversion の治療効果 : Computational fluid dynamics による分析. 第 32 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会学術総会. 神戸; 11/2016 (第 7 章)
2. **Sugiyama S**, Niizuma K, Endo H, Sato K, Matsumoto Y, Funamoto K, Ohta M, Fujiwara S, Tominaga T. The CFD rupture challenge 2013: Prediction of rupture status in intracranial aneurysms. *The 38<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japan Society for CNS Computed Imaging*. 名古屋; 02/2015. (Senior Investigator Award) (第 1 章)

### (口演)

1. **杉山慎一郎**, 太田信, 富永悌二, ほか. 内頸動脈後交通動脈分岐部動脈瘤の血行動態に関する数値流体力学的解析. 第 33 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会学術総会. 東京; 11/2017 (第 5 章)
2. **杉山慎一郎**, 太田信, 富永悌二, ほか. 脳底動脈瘤への血液流入率評価 : 脳動脈瘤コイル塞栓術の効果予測. 第 32 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会学術総会. 神戸; 11/2016 (第 5 章)
3. 杉山慎一郎, 太田信, 富永悌二, ほか. 脳動脈瘤における血液滞留時間と動脈硬化性変化との関係. 第 59 回日本脳循環代謝学会学術集会 *BRAIN Japan 2016 in TOKUSHIMA*. 徳島, 11/2016 (第 4 章)

## 受賞

1. 平成 29 年度 第 33 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会公募論文賞 金賞 (第 5 章)
2. Interdisciplinary Cerebrovascular Symposium 2016 Best Poster Award (第 5 章)
3. 平成 27 年度 第 38 回日本脳神経 CI 学会総会 Senior Investigator Award (第 1 章)

## その他の研究業績

### 学術雑誌論文

1. Xiang J, Varble N, Davies JM, Rai AT, Kono K, Sugiyama S, Binning MJ, Tawk RG, Choi H, Ringer AJ, Snyder KV, Levy EI, Hopkins LN, Siddiqui AH, Meng H. Initial Clinical Experience with AView—A Clinical Computational Platform for Intracranial Aneurysm Morphology, Hemodynamics, and Treatment Management. *World Neurosurg*, 2017. pii: S1878-8750(17)31537-1. doi: 10.1016/j.wneu.2017.09.030.
2. Kohama M, Sugiyama S, Sato K, Endo H, Niizuma K, Endo T, Ohta M, Matsumoto Y, Fujimura M, Tominaga T. Difference in Transcranial Doppler Velocity and Patient Age between Proximal and Distal Middle Cerebral Artery Vasospasms after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Cerebrovasc Dis Extra* 6:32-39, 2016
3. Rashad S, Sugiyama S, Niizuma K, Sato K, Endo H, Omodaka S, Matsumoto Y, Fujimura M, Tominaga T. Impact of bifurcation angle and inflow coefficient on the rupture risk of bifurcation type basilar artery tip aneurysms. *J Neurosurg*, 2017. doi: 10.3171/2016.10.JNS161695.
4. Berg P, Roloff C, Beuing O, Voss S, Sugiyama S, Aristokleous N, Anayiotos AS, Ashton N, Revell A, Bressloff NW, Brown AG, Chung BJ, Cebal JR, Copelli G, Fu W, Qiao A, Geers AJ, Hodis S, Dragomir-Daescu D, Nordahl E, Bora Suzen Y, Owais Khan M, Valen-Sendstad K, Kono K, Menon PG, Albal PG, Mierka O, Münster R, Morales HG, Bonnefous O, Osman J, Goubergrits L, Pallares J, Cito S, Passalacqua A, Piskin S, Pekkan K, Ramalho S, Marques N, Sanchi S, Schumacher KR, Sturgeon J, Švihlová H, Hron J, Usera G, Mendina M, Xiang J, Meng H, Steinman DA, Janiga G. The Computational Fluid Dynamics Rupture Challenge 2013--Phase II: Variability of Hemodynamic Simulations in Two Intracranial Aneurysms. *J Biomech Eng* 137:121008, 2015. doi: 10.1115/1.4031794.

# 付録 A 血管形状取得に関するファントム実験

## A.1 緒言

第2章で述べた通り、放射線を用いた医用画像取得方法については、回転検出器に対して平行方向と直角方向で得られる画像に差がある [1-4]。Computational fluid dynamics による血流シミュレーションを念頭に、入力画像としての妥当性を検討するためにファントム実験を行った。血管撮影用ユニットを用いた3次元回転撮影および3次元 computed tomography (CT) 撮影の2種類の撮像方法を用いた撮像を行い、平行方向と直角方向の画像の差異について検討した。

また、放射線吸収性を信号化する医用モダリティにおいては、直円管内部のヨード造影剤濃度がCT値を決定するが、セグメンテーションを行う際に造影剤濃度が影響するかどうかを合わせて検証した。

## A.2 方法

2種類のファントム・モデル（ファントム・モデル-A およびファントム・モデル-B）を作成した。ファントム・モデル-A は、医用画像の妥当性およびセグメンテーション方法の正確性の検証を目的とし、内腔の直径が0.006 [m]で、長さ0.2 [m]のプラスチック製の直円管を直角に交差した位置で固定し、内部にヨード造影剤（オムニパーク 350）の原液を充填したものである（図 A.1）。ファントム・モデル-B は、造影剤濃度のセグメンテーションに対する影響の検討を目的として作成したもので、内腔の直径が既知（9.9 [mm]）である医療用の注射シリンジ2.5 [mL]（テルモ）に生理食塩水で5段階に希釈したヨード造影剤（オムニパーク 350; 100%, 75%, 50%, 25%, 0%）を充填した（図 A.10）。

3次元回転撮影は、血管撮影用パイプライン・ユニット（Innova 3131; GE Healthcare Japan, Tokyo, Japan）を用いて行った。30 [フレーム/秒]・5秒間で200°の回転撮像を行い、取得した150枚のコーンビーム画像を、20 [mm]×20 [mm]×20 [mm]のFOV (field of view)に512×512×512 [個]の等方位ボクセルを有する3次元データに再構築した。

3次元CT撮影は、64列マルチスライスCT（GE Healthcare Japan）を用いたヘリカル・スキャンで行った。

ファントム・モデル-A では、取得した医用画像の定性的観察を行った。取得したデータの一部を入力画像とするセグメンテーションについては、第2章に詳述している。

ファントム・モデル-B から得られたデータについては、第2章と同様、信号勾配を用いた方法 (gradient-based segmentation) と信号閾値を用いた方法 (threshold-based segmentation) を用いてセグメンテーションを行った。このうち、gradient-based segmentation については、オープンソース・ソフトウェアである VMTK (vascular modeling tool kit : <http://www.vmtk.org/>) を用い、血管抽出に行う場合と全く同様の方法でセグメンテーションを行った。一方、threshold-based segmentation については、まず、対象領域の最大値を計測し、その半値を求めた。次に、抽出される領域の内部に seed point を置き算出した半値に至る marching cube 法によってセグメンテーションを行った。

セグメンテーション後のデータは stereolithography (STL) データに変換した。商用の STL 編集ソフトウェア (3-matic, Materialize, Belgium) を用い、0.005 [m]おきに断面図を作成した。直円管の直径を、断面積の等価直径として計算し、既知の直径と比較した。

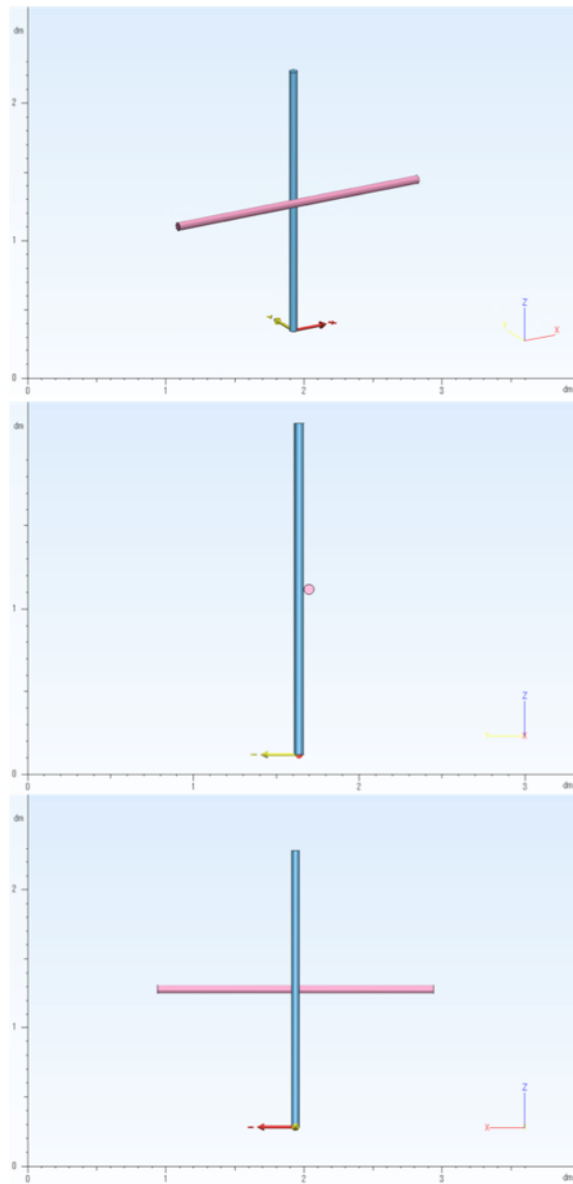


Fig A.1: A schema of phantom model-A.



## A.3 結果

### A.3.1 ファントム・モデル-A: 取得画像の定性的観察

図 A.2 に、血管撮影用バイプレーン・ユニットで撮像したファントム・モデル-A の再構成像 (2 方向) を示す。それぞれ、ウインドウ・レベル・ウインドウ幅と拡大率は、任意に変更している。回転検出器に対して平行方向 (x 方向) に置かれた直円管の信号値は、回転検知面に対して垂直方向 (z 方向) に置かれた直円管の信号値と比較して、著しく低値であった。

また、図 A.3 は図 A.2 に示した x-y 断面像の拡大図であるが、内腔と外壁の境界を正確に識別することは困難である。

図 A.4 に、64 列マルチスライス CT を用いて撮像したファントム・モデル A の断面像 (2 方向) を示す。それぞれ、ウインドウ・レベル・ウインドウ幅と拡大率は、任意に変更している。回転検出器に対して平行方向 (x 方向) に置かれた直円管の信号値は、回転検知面に対して垂直方向 (z 方向) に置かれた直円管の信号値と比較して低値であったが、血管撮影用バイプレーン・ユニットと比較して、その差は小さかった。

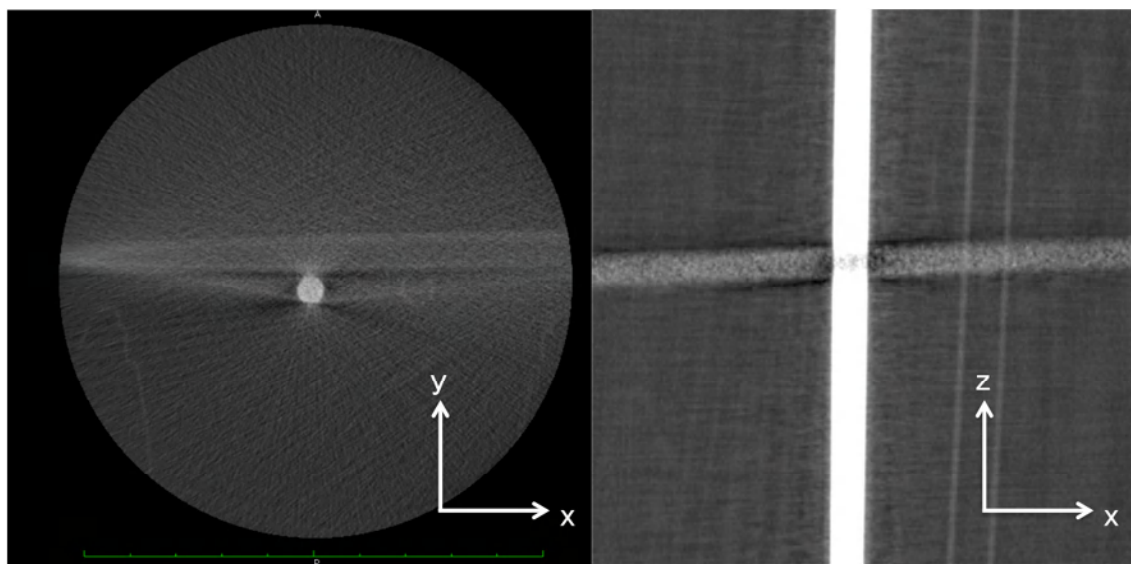


Fig A.2: Reconstructive images of phantom model-A obtained by angiography suite.

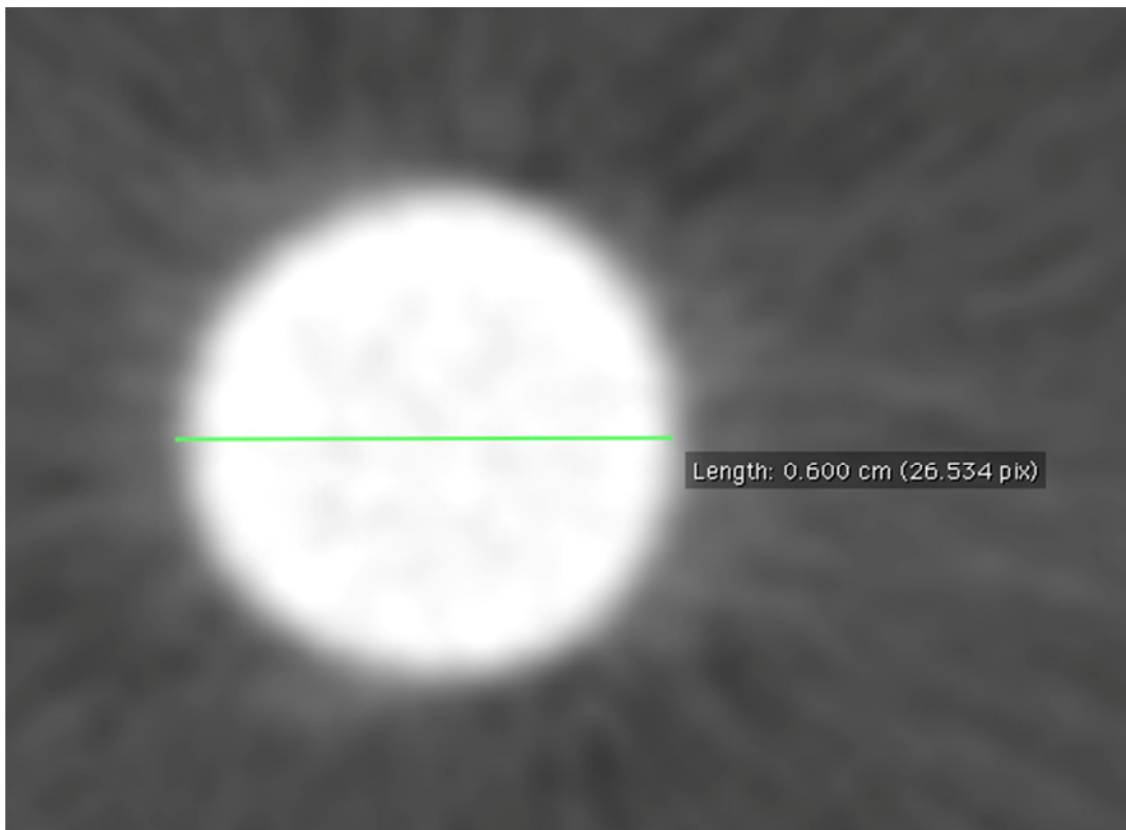


Fig A.3: An enlarged view of the right image in Fig 2.9.

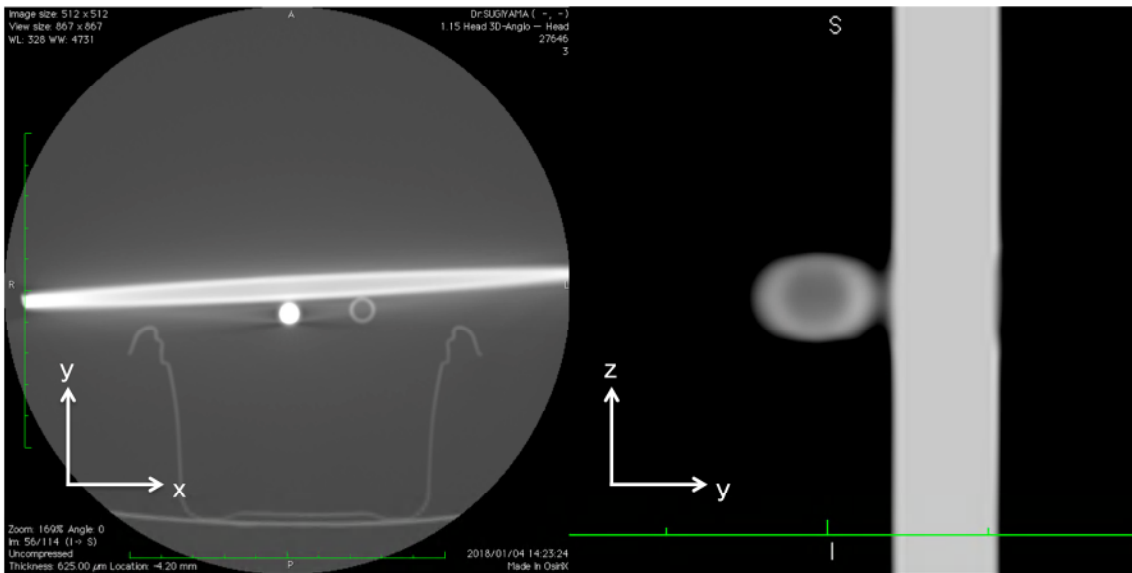


Fig A.4: Reconstructive images of phantom model-A obtained by computed tomography.

### A.3.2 ファントム・モデル-B: 造影剤濃度の影響

CT を用いて撮像したファントム・モデル B の 3 次元画像を入力画像とし、前述の 2 種類のセグメンテーション方法を用いて形状抽出を行った。図 A.5 に撮像した 3 次元画像の 1 枚を示す。

図 A.6 に、2 つのセグメンテーション方法を用いて構築した 3 次元形状 (STL モデル) を示す。定性的観察においては、造影剤濃度が 100%、75%、50% の 3 段階において、どちらのセグメンテーション方法においても抽出結果に大きな差異を認めなかった。この 3 つの濃度では、CT 値の最高値が 3071 で等しかった。一方、造影剤濃度が 25% では、CT 値の最高値は 2540 であった。

図 A.7 に、100% の濃度の造影剤を用いた場合について、2 種類のセグメンテーション方法を用いて抽出した 3 次元形状の直径を計測した結果をグラフで表す。既知の 9.9 [mm] を control とし、抽出した立体を直円管と見做した場合に、抽出体積が 5% の減少で収まる値 (=9.649 [mm]) を同時に表示した。Gradient-based segmentation を用いて抽出した 3 次元形状の直径は、既知の直径と比較して、直径は小さかったが、直円管として体積に換算すると、その差は 5.0% 以内に収まっていた。平均値および標準偏差は、9.788 ( $\pm 0.06242$ ) であった。一方、threshold-based segmentation を用いた場合には、抽出体積が 5% の減少で収まる値以下の直径が計測された。平均値および標準偏差は、9.338 ( $\pm 0.07494$ ) であった。

図 A.8 に、25% の濃度の造影剤を用いた場合について、2 種類のセグメンテーション方法を用いて抽出した 3 次元形状の直径を計測した結果をグラフで表す。既知の 9.9 [mm] を control とし、抽出した立体を直円管と見做した場合に、抽出体積が 5% の減少で収まる値 (=9.649 [mm]) を同時に表示した。この造影剤濃度では、どちらのセグメンテーション方法も正確な 3 次元形状抽出を行うことはできなかった。つまり、体積変化を 5% に抑える値よりも下回った。両者の平均値および標準偏差は、それぞれ、9.150 ( $\pm 0.03033$ ) および 8.572 ( $\pm 0.01389$ ) であり、threshold-based segmentation の標準偏差は低値であった。

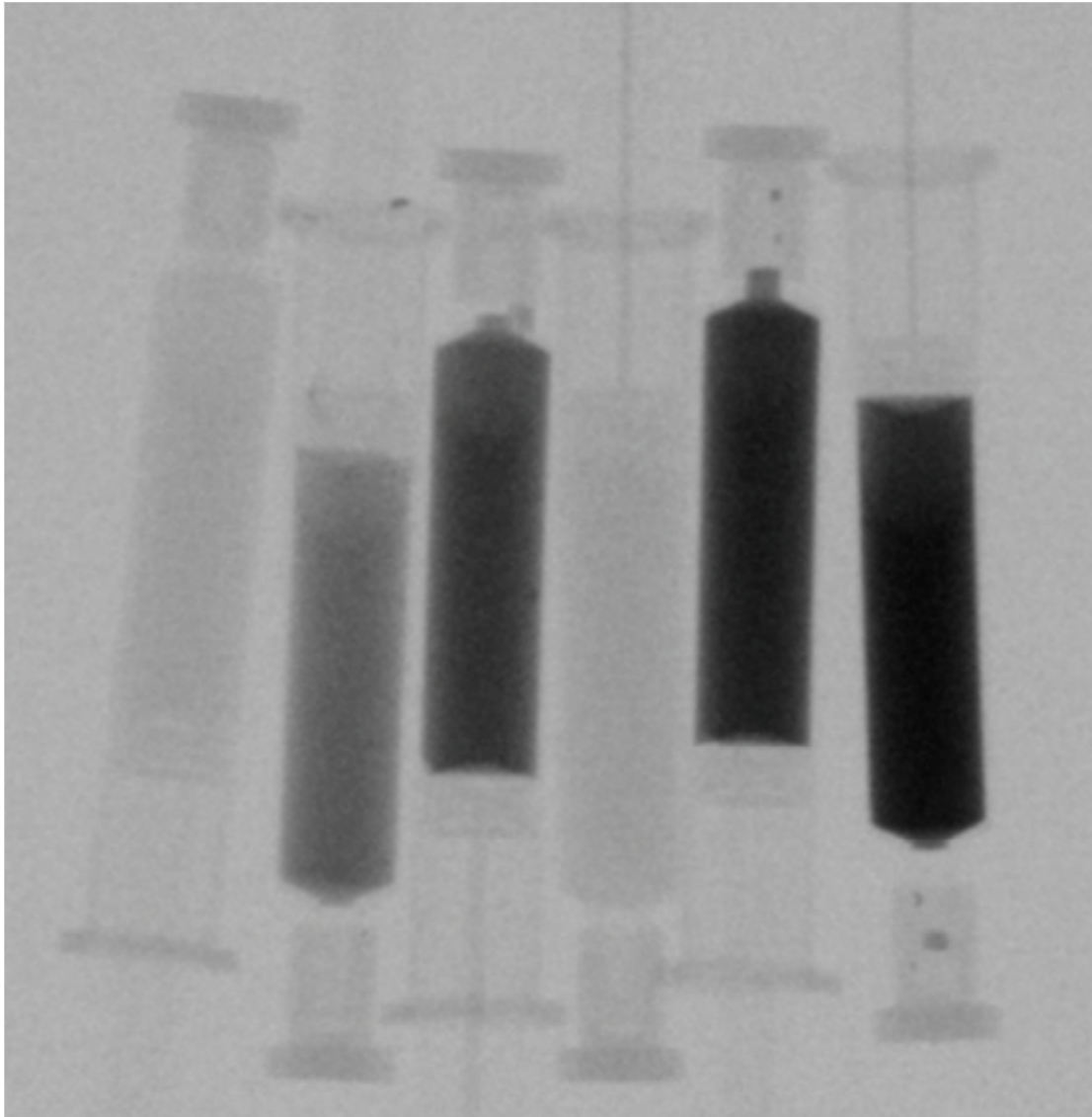


Fig A.5: Reconstructive images of phantom model-B obtained by angiography suite. Each syringe was filled with 5.0 [mL] of contrast medium at a concentration of 0%, 25%, 75%, 0%, 75%, and 100%, from left to right.

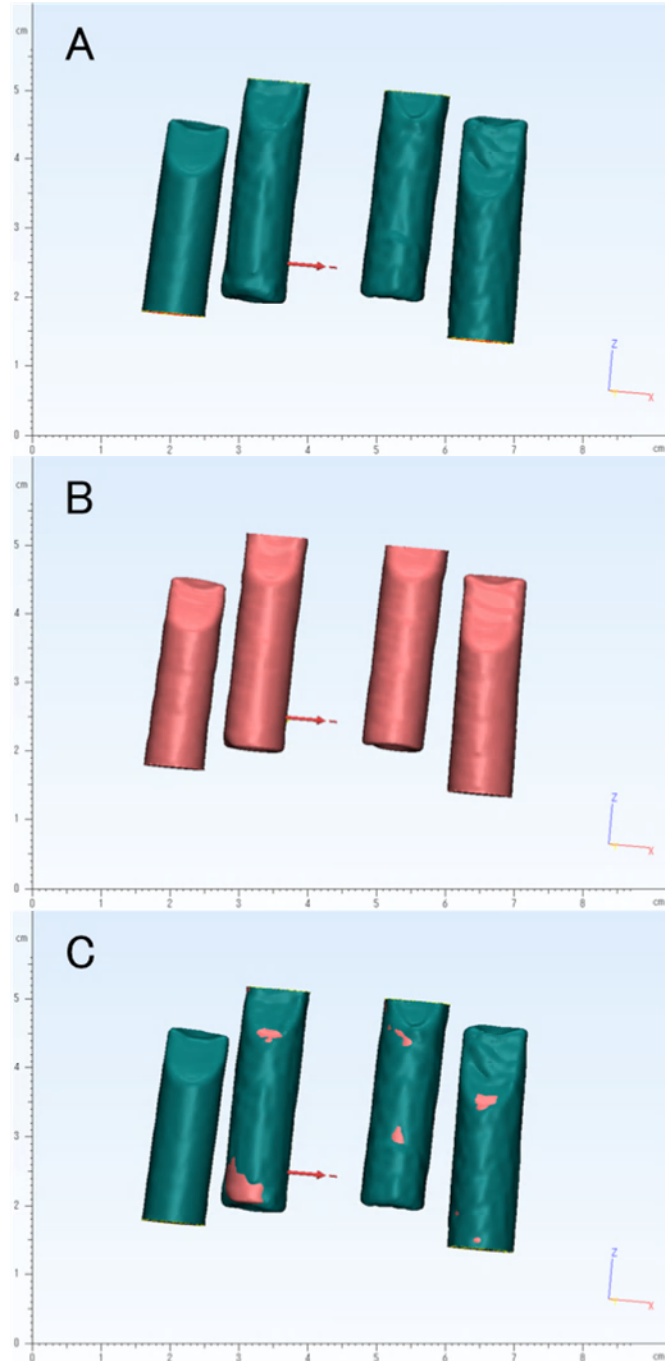


Fig A.6: Segmentation results of phantom model-B. A, gradient-based segmentation (green). B, threshold-based segmentation (pink). C, an overlapping image.

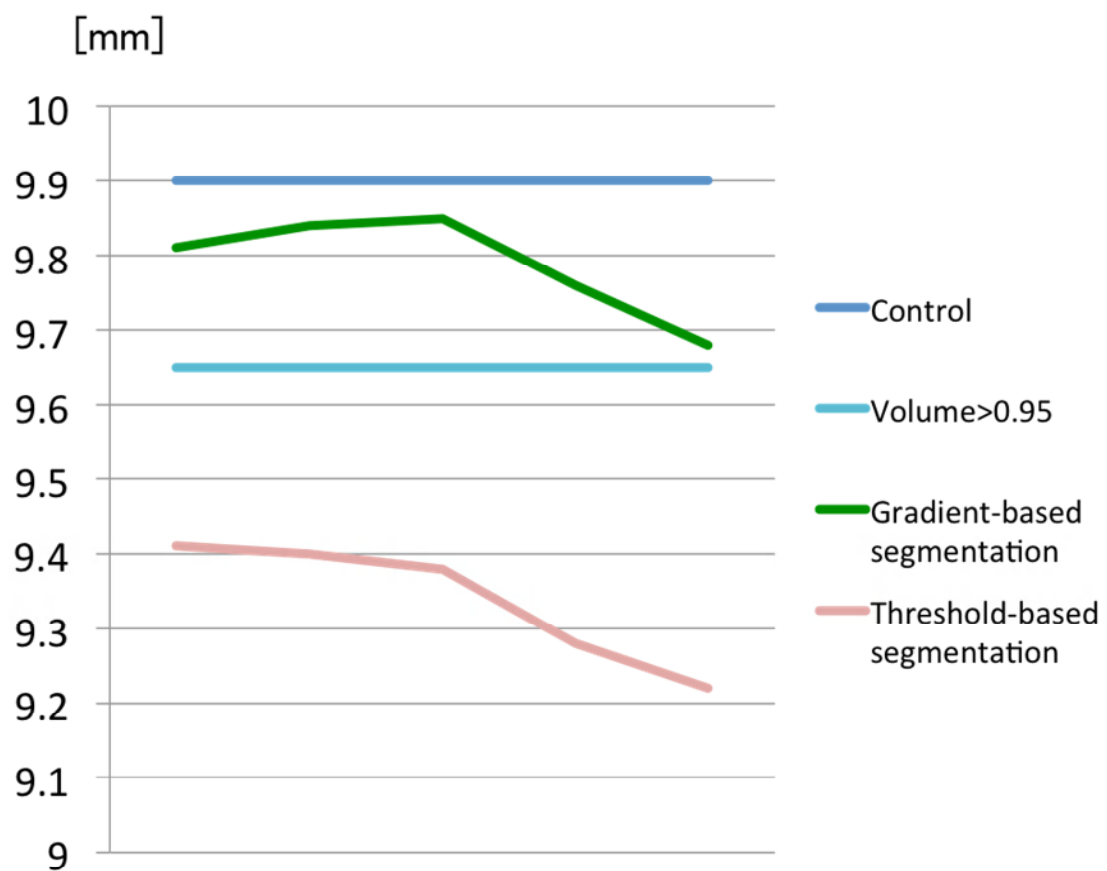


Fig A.7: Diameter of three-dimensional model created by segmentation results (100% contrast medium).

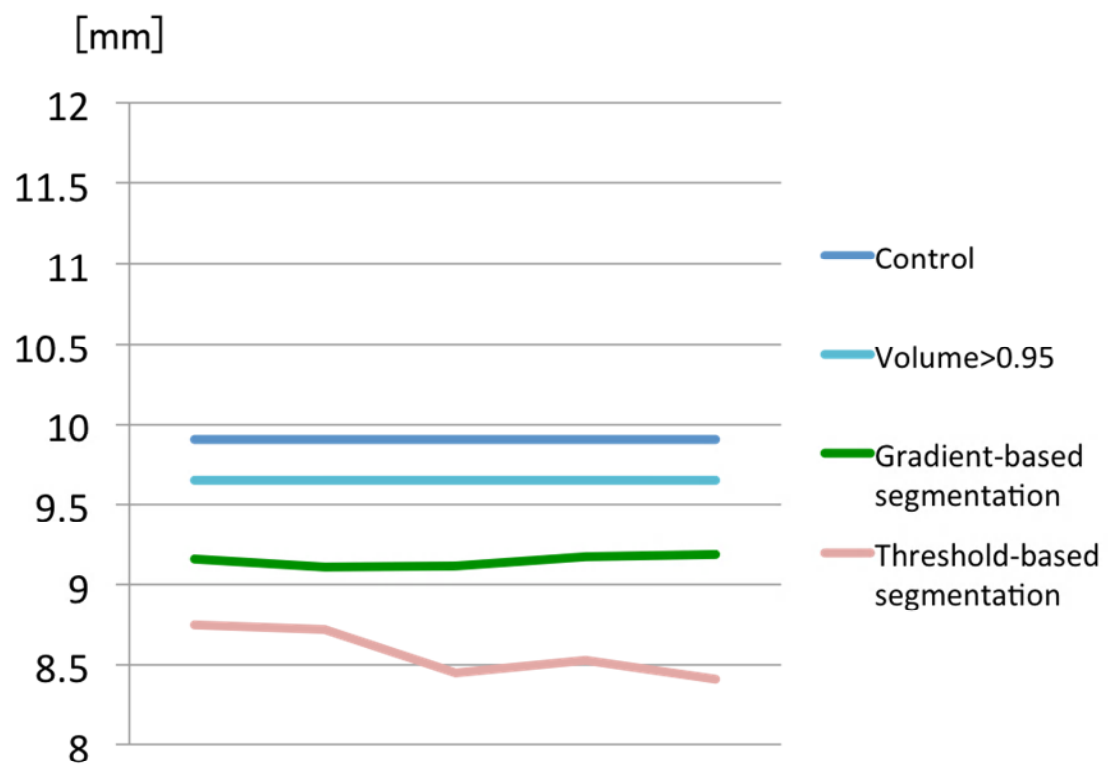


Fig A.8: Diameter of three-dimensional model created by segmentation results (25% contrast medium).



## A.4 考察

2種類ファントム・モデルと2種類の放射線撮像方法を用いた実験により、以下の医用画像の特徴が明らかになった。3次元撮像においては、回転検知面によってX線透過度が検出される。よって、検出器の回転方向に対する造影剤分布が、信号強度に影響する。これは、先行報告に合致する特徴である [1-4]。仰臥位でヒト脳主幹動脈を検査する場合を考える。尾側から頭側への向きをz軸正の向きとし、前と右をそれぞれy軸、x軸の正の向きとする。Willis輪においては、中大脳動脈水平部がx軸方向と一致しており、他の主幹動脈と比較して信号強度が減衰する可能性が示唆された。

造影剤濃度の影響については、CT値が確認できるという利点から、64列マルチスライスCTを用いて取得したデータを用いて行なった。本実験結果から、造影剤濃度が25%以上50%未満のどこかから、それまで同じ最高値に達していたファントム内腔のCT値が減少していくことが示唆された。この現象は、2つのセグメンテーション方法のどちらの抽出結果にも影響を与えた。通常の3次元CT血管撮影において、ある程度の定性的観察が可能であればCT値が問題にされることはなかった。血流シミュレーションの入力情報として、3次元CT血管撮影のデータを考えた場合、静脈投与された造影剤が、脳主幹動脈においてどのくらいのCT値を取っているのかを、今後、検証する必要がある。

さらに、threshold-based segmentationを用いて3次元CT血管撮影データの処理を行う場合には、半値では域値が高すぎる可能性が示唆された。抽出のばらつきは小さいため、域値の設定を適切に行うことが、適切な抽出結果を得るために必要と考えられた。

## 引用文献

1. Saint-Felix D, Trouset Y, Picard C, Ponchut C, Romeas R, Rougee A. In vivo evaluation of a new system for 3-D computerized angiography. *Phys. Med. Biol* **39**:583–595, 1994.
2. Brady ML. A fast discrete approximation algorithm for the radon transform. *SIAM Journal of Computing* **27**:107–119, 1998.
3. Anxionnat R, Bracard S, Ducrocq X, Trouset Y, Launay L, Kerrien E, Braun M, Vaillant R, Scomazzoni F, Lebedinsky A, Picard L. Intracranial aneurysms: Clinical value of 3-D digital subtraction angiography in the therapeutic decision and endovascular treatment. *Radiology* **218**:799–808, 2001.
4. Riddell C and Trouset Y. Rectification for cone-beam projection and backprojection. *IEEE Trans Med Imaging* **25**:950-62, 2006

## 付録 B 血管走行の評価方法

### B.1 緒言

血管形状の定量的評価において、3つの方向性が考えられる。1番目は、血管のサイズに関する評価であり、血管径、一定長さにおける血管内腔の表面積・体積が挙げられる。2番目の方向性は、血管の分岐に関する評価である。3番目の方向性は、血管の走行に関する評価である。血管の走行を評価する際に有用な方法論が、中心線の描出である。

#### B.1.1 中心線の描出と平滑化

血管は3次元の管腔構造を持っており、それに対応する3次元の中心線を描出することができる。医用画像処理においては、しばしば、中心線の描出を必要とする。そのため、各種の商用画像処理ソフトウェアあるいはワークステーションには、血管の中心線を描出する機能が付随している。しかしながら、どのような手法を用いて中心線を求めているのかについては、ブラックボックスの中にある。

3次元医用画像から血管の中心線を求める方法として、細線化 (skeletonization) を用いた手法がある [1]。また、医用画像から得られた中心線にはノイズが含まれるため、その平滑化が必須となる。近年においても研究が行われているが、たとえば、小林らはスプライン関数を用いたスプラインフィッティングの有用性を提唱し、彼らの開発する医用画像モデリングシステムに実装している [2]。

本研究においては、Piccinelli らが提唱し、オープンソース・ソフトウェア VMTK (vascular modeling tool kit: <http://www.vmtk.org/>) に実装されている Voronoi diagram を用いた手法によって中心線を描出する [3]。簡単に言えば、血管内腔を内接円で分割しつつ、最大半径を取る内接円中心の集合として中心線を抽出する手法である。

#### B.1.2 中心線の定量的評価 [3, 4]

血管中心線の定量的評価を、空間曲線に関する基礎的な微分幾何的知識を用いて行う。

3次元ユークリッド空間中の曲線  $C(s)$  について考える。ここで、 $s$  は曲線の弧長パラメータとする。すなわち、

$$\|C'(s)\| = 1 \quad (1)$$

いま、 $C''(s) \neq 0$  と仮定する。空間曲線  $C(s)$  に対して、moving frame (Frenet frame) を以下のように定義する。

$$\begin{aligned}
e_1(s) &= C'(s) \\
e_2(s) &= \frac{C''(s)}{\|C''(s)\|} \\
e_3(s) &= e_1(s) \times e_2(s)
\end{aligned} \tag{2}$$

このとき、 $e_1(s)$ の長さを $\kappa(s)$ と書き、空間曲線  $C(s)$ の曲率 (curvature) と呼ぶ。すなわち、

$$\kappa(s) = \|e_1'(s)\| = e_1'(s) \cdot e_2(s) \tag{3}$$

また、空間曲線  $C(s)$ に対する捩率 (torsion) を $\tau(s)$ と書き、次式で定義する。

$$\tau(s) = e_2'(s) \cdot e_3(s) \tag{4}$$

以上をまとめると、空間曲線  $C(s)$ の Frenet frame に対して、以下の Frenet-Serret の公式が得られる。

$$\frac{d}{ds} \begin{pmatrix} e_1(s) \\ e_2(s) \\ e_3(s) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & \kappa(s) & 0 \\ -\kappa(s) & 0 & \tau(s) \\ 0 & -\tau(s) & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} e_1(s) \\ e_2(s) \\ e_3(s) \end{pmatrix} \tag{5}$$

曲率  $\kappa$  は空間曲線  $C(s)$ が直線からどれだけ離れているかを示し、捩率  $\tau$  は  $C(s)$ が平面からどれだけ離れているかを示す。

また、血管中心線の走行を簡便に表現する別の方法として、2つの端点を選択した場合の tortuosity ( $\chi$ ) を以下の通り定義する。

$$\chi = \frac{L}{D} - 1 \tag{6}$$

ここで、2点を結ぶ中心線の長さを  $D$ 、2点間の距離を  $L$  とする。

## B.2 常螺旋における曲率と捩率

曲率および捩率が既知の空間曲線の1例として、常螺旋を取り上げる。

### B.2.1 常螺旋の曲率と捩率

常螺旋は、以下の式で与えられる。

$$x = a \cos t, \quad y = a \sin t, \quad z = bt \quad (a > 0) \tag{7}$$

いま、

$$\sqrt{\left(\frac{dx}{dt}\right)^2 + \left(\frac{dy}{dt}\right)^2 + \left(\frac{dz}{dt}\right)^2} = \sqrt{a^2 + b^2} \quad (8)$$

であるから、弧長パラメータ  $s$  は、以下で与えられる。

$$s = \sqrt{a^2 + b^2} \cdot t \quad (9)$$

(7)式を書き直すと、

$$x = a \cos \frac{s}{\sqrt{a^2 + b^2}}, \quad y = a \sin \frac{s}{\sqrt{a^2 + b^2}}, \quad z = \frac{bs}{\sqrt{a^2 + b^2}} \quad (10)$$

(10)式を微分して、(5)式を用いれば、常螺旋の曲率と捩率が得られる。

$$\kappa = \frac{a}{a^2 + b^2}, \quad \tau = \frac{b}{a^2 + b^2} \quad (11)$$

常螺旋の曲率と捩率は、一定であることが分かる。また、数学的に、曲率と捩率の2つが定まれば1本の空間曲線が定まることを付記しておく。

## B.3 中心線走行の評価方法に関する検証

小林らは、上述のような曲率と捩率が既知の常螺旋を用い、彼らが開発したソフトウェアにおける中心線走行の評価方法を検証している [2]。それに倣い、常螺旋を用いて中心線走行の評価方法を検証した。

### B.3.1 方法

図 B.1 に示すように、常螺旋を中心線とする直径 1.0 の曲がり管をコンピュータ上で作成した。作成には、商用の STL 編集ソフトウェア (3-matic, Materialize, Belgium) を用いた。常螺旋は、(7)式において、 $a=2, b=6/2\pi, 0 < t < 2\pi$  として描いた。(11)式より、曲率および捩率を計算すると、それぞれ、0.407 および 0.194 である。

作成した常螺旋を STL 形式として保存し、あらためて VMTK によって処理を行った。まず、図 B.2 に示すように、Voronoi diagram を用いて中心線を抽出した。得られた中心線状の各点における内接円半径、曲率、捩率を算出した。

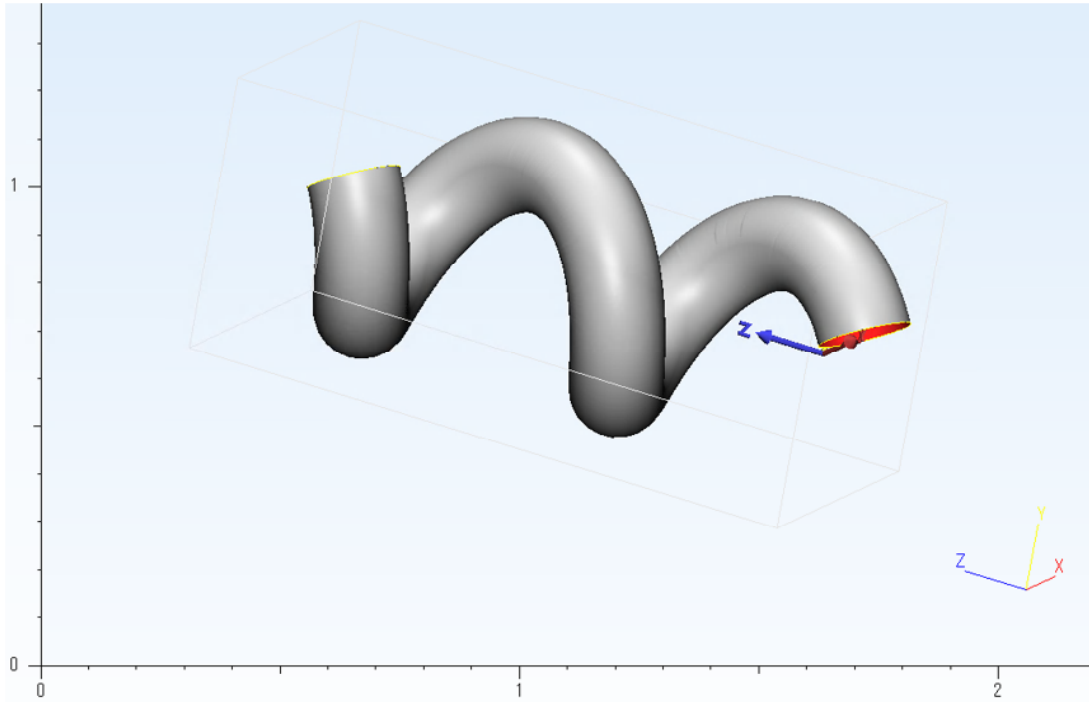


Fig B.1: A helical tube.

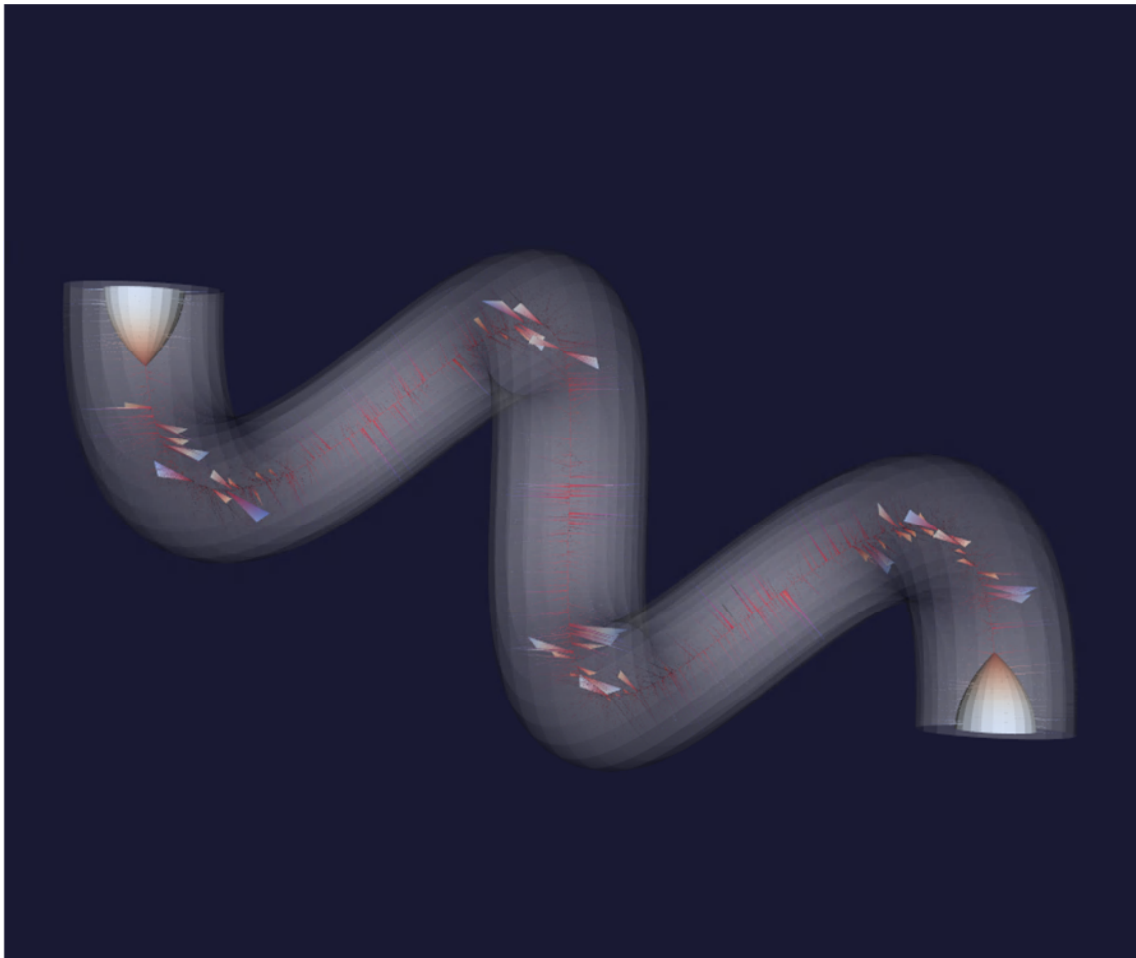


Fig B.2: Voronoi diagram for computing a centerline.

### B.3.2 結果と考察

図 B.3-5 に、曲線の内接円半径、曲率、振率の算出値を示す。横軸は、端点 ( $x=2, y=0, z=0$ ) からの距離を示している。

図 B.3 に示すごとく、内接円半径については、コンピュータ上で作成したファントムの直径 (=1.0) と同じ値が得られた。内接円半径の平均値および標準偏差は 1.0002 (0.00023) であった。コンピュータ上でファントムを作成する際には、同程度の誤差を許容する必要がある。よって、本研究で用いている中心線描出方法、すなわち、円管内腔を内接円で分割しつつ、最大半径を取る内接円中心の集合として中心線を抽出する方法の妥当性が示された。

図 B.4 に示すごとく、曲率については、ファントム作成時に設定した値 (0.407) と同程度の値が得られた。端点からの距離が、5.0~20.0 における範囲の曲率の平均値および標準偏差は、それぞれ 0.410 (0.0011) であった。

一方、図 B.5 に示すごとく、振率については、連続な値を得ることができなかった。端点からの距離が、5.0~20.0 における振率の平均値および標準偏差は、それぞれ 0.198 (0.0204) であった (設定値=0.194)。曲率と比較して、振率においては連続な値が得られず、ばらつきが大きかった。その理由として、(2)~(4)式で分かるとおり、曲率と比較して振率は求める際の微分回数が 1 回多いことが考えられた。

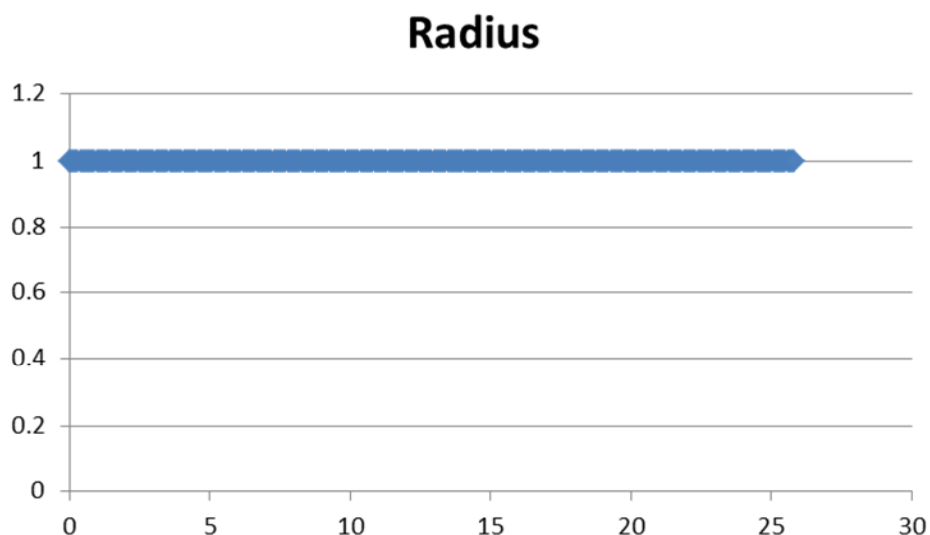


Fig B.3: The radius of the helical tube calculated by Voronoi diagram.

## Curvature

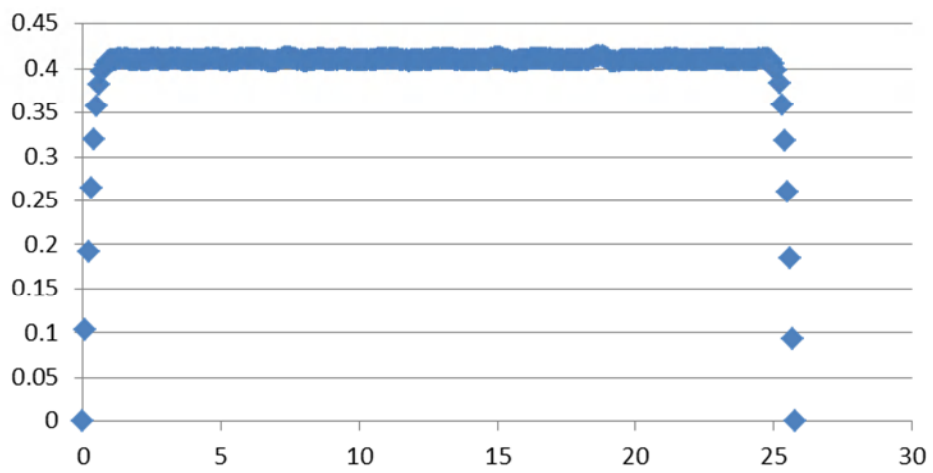


Fig B.4: The curvature of the helical tube (theoretical value; 0.407).



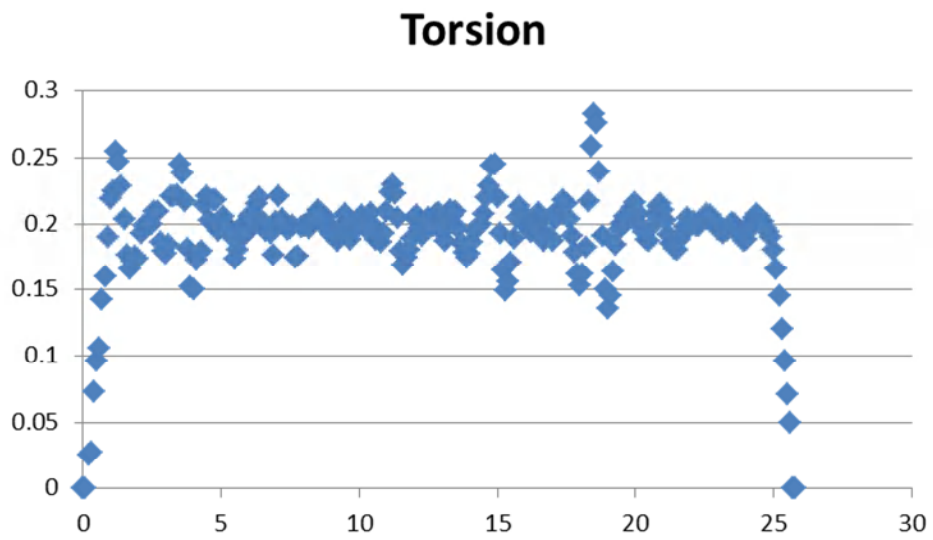


Fig B.5: The torsion of the helical tube (theoretical value; 0.194).

## B.4 内頸動脈の曲率評価

第2章において、臨床データ8例の血管モデルを2種類のセグメンテーション方法、すなわち、**threshold-based segmentation** と **gradient-based segmentation** を用いて作成し、その中心線を求めた。そして、それらの2種類のセグメンテーション結果を比較するために、血管モデルの内頸動脈 (C4-C2) について、血管モデルの内接円半径を算出した。しかし、同章においては、曲率および振率の検討は、代表症例1例のみに行うにとどめた。その理由は、前項で述べた通り、振率の妥当な算出が困難だからである。曲率については、振率と比較すれば妥当な値を算出できる可能性があったが、前述の通り、空間曲線は曲率と振率の2つのパラメータによって一意に定まる。よって、曲率のみの検討では、空間曲線の検討としては不十分である。

しかし、血管の曲がりの大小を表す曲率だけであっても、臨床に有用な情報を与えてくれる可能性がある。そこで、本項では、第2章で作成した8例(16個)の血管モデルに対する中心線の曲率を算出し、血管径との関係について検討した。

### B.4.1 方法

入力画像として、3次元脳血管撮影から得られたデータを用いた。3次元脳血管撮影には、血管撮影用バイプレーン・ユニット (Innova 3131; GE Healthcare Japan, Tokyo, Japan) を用いた。専用の **infusion pump** を用い、ヨード系造影剤を約 24 [ml] (4 [ml/秒]×6 [秒])、内頸動脈に留置したカテーテル先端部より注入した。造影剤注入中に、30 [フレーム/秒]・5秒間で 200°の回転撮像を行った。取得した 150 枚のコーンビーム画像を、20 [mm]×20 [mm]×20 [mm]の FOV (field of view)に 512×512×512 [個] の等方位ボクセルを有する 3次元データに再構築した。

得られた3次元データを入力画像とし、2つのセグメンテーション方法 (**gradient-based segmentation** および **multi-slice half-threshold method**) を用いて血管モデルを構築した。海綿静脈洞部 (C4 から C2 まで) を完全に含むように、つまり、近位側は C5、遠位側は C1 にある同一面で2つのモデルを切断して関心領域を作成した (第2章・図 2.12 参照)。

関心領域の中心線をそれぞれ算出した後、中心線に垂直な断面を 0.1 [mm]おきに作成した。各々の作成断面における内接円の半径と曲率をグラフ化した。

### B.4.2 結果と考察

表 B.1 に、曲率の最大値および平均値と標準偏差を示す。**Gradient-based segmentation** から得られたモデルにおける算出値 (G) から、**threshold-based segmentation** で得られたモデルにおける算出値 (T) の差(G-T)を取り、G の値で除した値 (平均曲率の差(G-T)/G) は、-6.1%から 3.8% の間にあり、絶対値平均で 2.7%の差であった。

	Maximum curvature		Mean curvature		(G-T)/G	Standard deviation	
	Gradient (G)	Threshold (T)	Gradient (G)	Threshold (T)		Gradient (G)	Threshold (T)
1	0.5279	0.5689	0.1835	0.1785	0.027248	0.1069	0.1058
2	0.5525	0.8067	0.2282	0.2194	0.038563	0.146	0.1524
3	0.4028	0.4871	0.2005	0.2128	-0.06135	0.0861	0.0959
4	0.6084	0.833	0.2592	0.2541	0.019676	0.1266	0.1412
5	0.6119	0.6197	0.2193	0.2216	-0.01049	0.1297	0.1273
6	0.5279	0.5689	0.1835	0.1785	0.027248	0.1069	0.1058
7	0.5199	0.6238	0.2444	0.2401	0.017594	0.1221	0.116
8	0.4962	0.6157	0.2458	0.2486	-0.01139	0.0952	0.1027
Mean	0.5309	0.6405	0.2201	0.2192	0.026694*	0.1149	0.1184

Table B.1: Difference in vessel curvature between gradient-based segmentation models and threshold-based segmentation models.

\*: Average of absolute values.

図 B.6 に、対象とした全 8 例の解析結果（第 2 章 図 2.18）を再掲した。第 2 章で述べたとおり、近位側から遠位側に向かって血管径が細くなるに伴って内接円半径が減少する。そこで、曲率の変化を参照すると、内頸動脈の解剖学的特徴を表す変化を呈していた。すなわち、本検討の関心領域に含まれる 2 つの大きな解剖学的屈曲、つまり、前方へと走行する C4 の内頸動脈が海面静脈洞部（C3）に向かっておおよそ垂直上方へ向きを変える部分と、C3 から C2 への移行部で上方から後方へと向きを変える部分に 2 ヶ所において、曲率の増加を認めた。このような変化は、5 例（case 1, 2, 4, 5, 8）において明瞭であるが、3 例（case 3, 6, 7）では不明瞭である。これは、前者における内頸動脈が、上方への屈曲後、直線的に走行する部分を有しているのに対し、後者では、上方への屈曲から後方への屈曲へと連続的に曲がっていく様子を表している。

曲率を算出することで、血管走行の曲がり具合に関する定量的評価が可能であることが示唆された。しかし、各々の曲率のグラフが細かいピークを有する点については、改善すべきである。入力データとして用いた医用画像がノイズを含むことは不可避であり、抽出した中心線としての点群の非連続性が、曲率の非連続性の原因となる。そこで、その解決策として、中心線として求めた点群を用いて高次のスプライン曲線を算出し、それを中心線として曲率を計算することが提唱されている [2]。Non-Uniform Rational B-Spline (非一様有理 B スプライン, NURBS) の算出は、現在の商用 computer-aided design (CAD) ソフトウェアに標準的な機能であることから、利用しやすいかもしれない。以上の議論は、振率算出にも当てはまる。

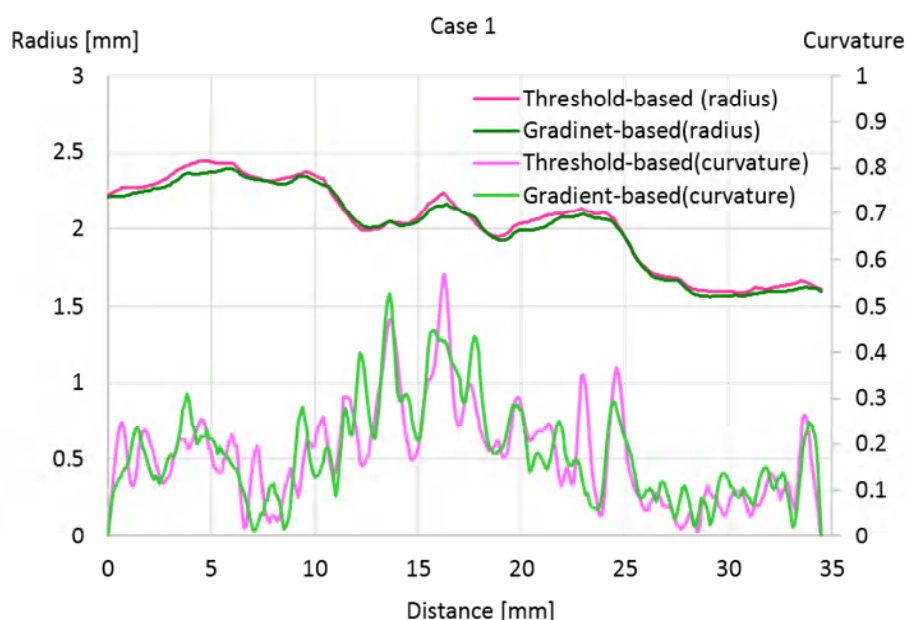


Fig B.6: Centerline analysis of inscribed sphere radius and vessel curvature (Case 1).

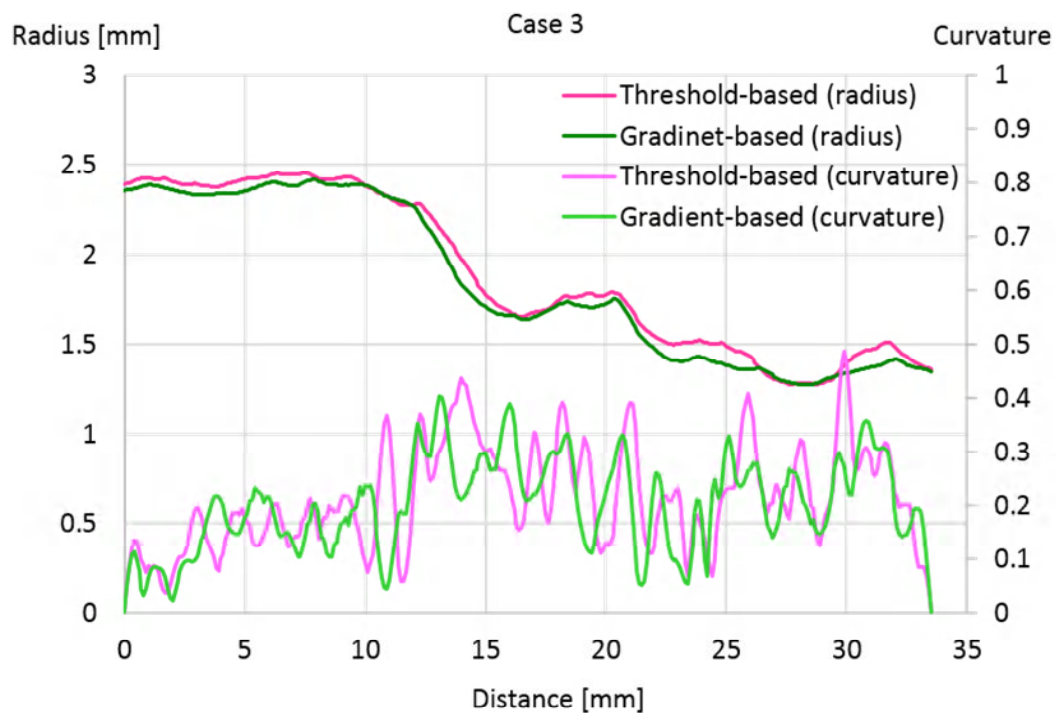
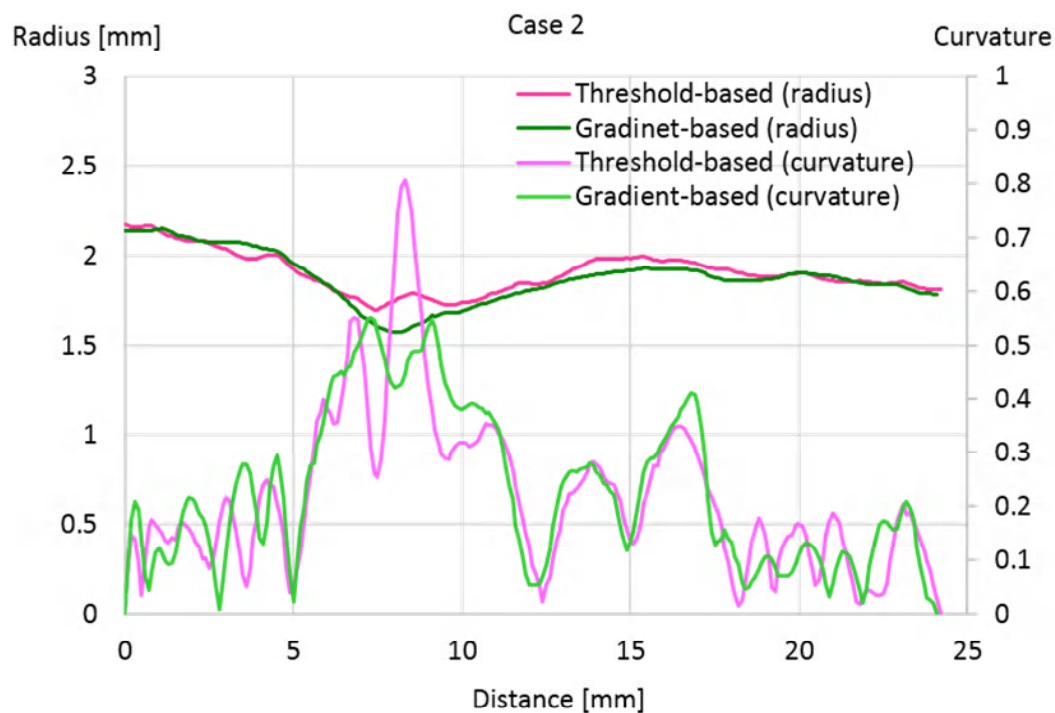


Fig B.6: Centerline analysis of inscribed sphere radius and vessel curvature. Upper row, case 2. Lower row, case 3.

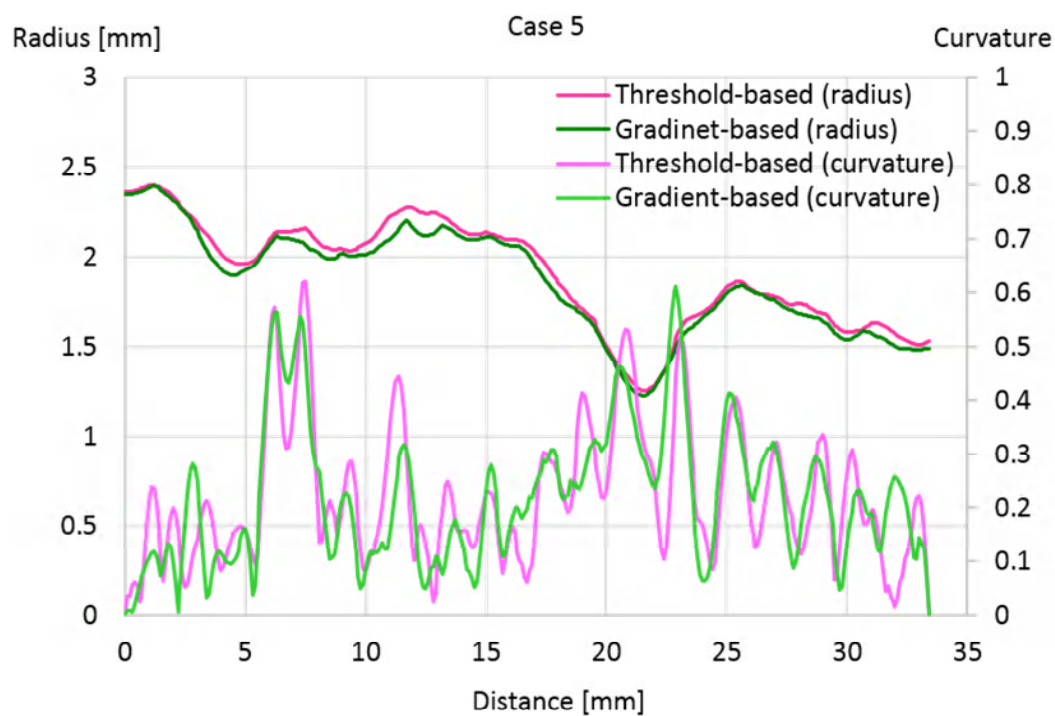
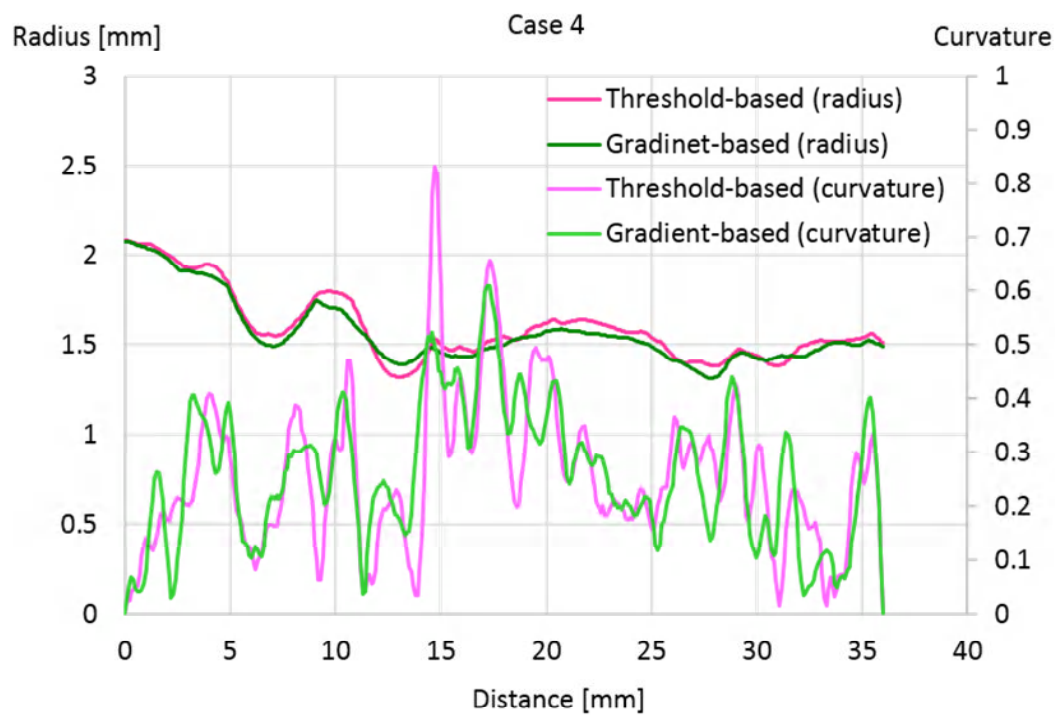


Fig B.6: (Continued.) Centerline analysis of case 4 and case 5.

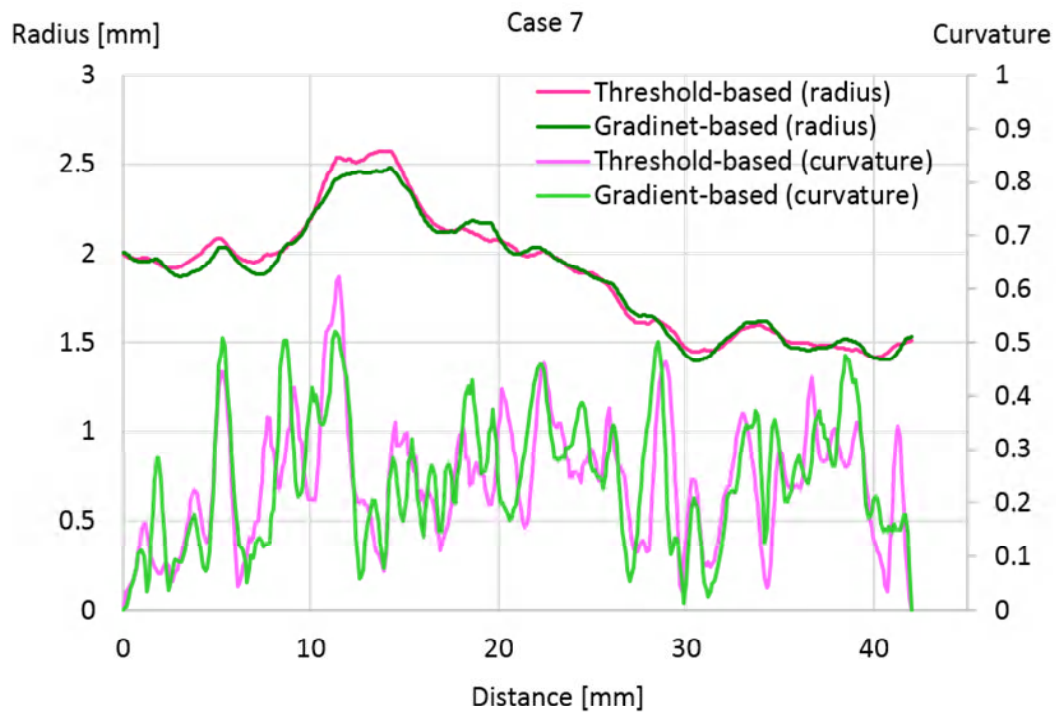
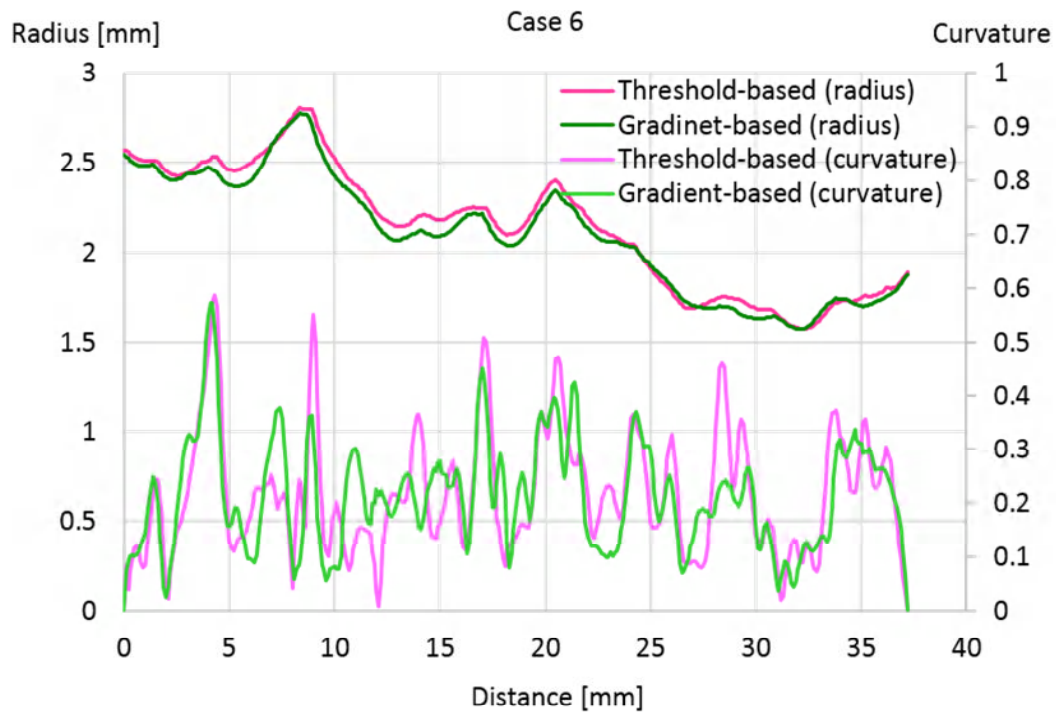


Fig B.6: (Continued.) Centerline analysis of case 6 and case 7.



Fig B.6: (Continued.) Centerline analysis (Case 8).



## B.5 結言

血管走行の評価方法論として、中心線の曲率と捩率の使用を提案した。その理論的背景として、空間曲線に関する微分幾何的知識を紹介した。さらに、コンピュータ上に作成した常螺旋を用いて数値実験を行い、オープンソース・ソフトウェアを用いた方法論の妥当性を確認した。

内接円半径および曲率と比較して、捩率のばらつきは大きい。その原因として、捩率の計算において、微分回数が多いたことが挙げられる。臨床例において捩率の検討を行う際には、中心線として求めるべき点の個数、平滑化の程度について、さらなる検討が必要と考えられる。

さらには、中心線として求めた点群を用いて高次スプライン曲線を求めることで、より正確な曲率・捩率の算出が可能になると予想される。曲率・捩率が決定されれば、空間曲線が一意に定まる。すなわち、ヒト脳主幹動脈の走行に関する信頼性の高い定量的評価方法として使用可能であると期待される。

## 引用文献

1. Kobayashi M, Hoshina K, Yamamoto S, Nemoto Y, Akai T, Shigematsu K, Watanabe T, Ohshima M. Development of an image-based modeling system to investigate evolutionary geometric changes of a stent graft in an abdominal aortic aneurysm. *Circulation Journal* **79**: 1534-1541, 2015.
2. 小林匡治, 根元洋光, 保科克行, 高木周, 大島まり. 医用画像から取得した血管中心線の曲率と捩率の最適化のための Penalized Spline 手法. *生産研究* **68**: 235-240, 2016.
3. Piccinelli M, Veneziani A, Steinman DA, Remuzzi A, Antiga L. A Framework for Geometric Analysis of Vascular Structures: Application to Cerebral Aneurysms. *IEEE Trans Med Imaging* **28**: 1141-1155, 2009.
4. 小林昭七 著. 曲線と曲面の微分幾何 (改訂版). 裳華房.

## 付録 C 血液滞留時間の算出

### C.1 諸言

脳動脈瘤壁に生じた動脈硬化性変化は、開頭脳動脈瘤クリッピング術を行う際の障害となる。すなわち、動脈硬化性変化によって硬く肥厚した動脈瘤壁を、親動脈を温存しつつクリップを用いて閉鎖するのは、しばしば困難である。よって、動脈硬化性変化を予測することは、脳動脈瘤臨床において重要な意味を有する。

筆者らは、先行論文において、computational fluid dynamics (CFD) を用いた血流シミュレーションによって、脳動脈瘤壁における動脈硬化性変化を予測できる可能性を報告した [1]。CFD を用いた血流シミュレーションにより、一心拍分に相当する流れを求める。その結果から、流れが動脈瘤内腔面へと及ぼす壁面剪断応力 wall shear stress (WSS) を算出し、その値から relative residence time (RRT) を算出する。

$$RRT = \frac{1}{\bar{T} \left| \int_0^T \vec{\tau}_w dt \right|} \quad (1)$$

ここで、 $\vec{\tau}_w$  は、WSS [Pa]を表す。

(1)式から、RRT の単位は[1/Pa]であり、実時間とは無関係であることが分かる。そこで、筆者らは、海洋工学あるいはHVAC (heating, ventilating, and air conditioning) 領域で使用される流体齢あるいは空気齢の概念を応用し、実時間としての血液滞留時間を算出することを試みた [2-5]。

本章では、computational fluid dynamics (CFD) を用いて得られる速度場から流体の滞留時間を計算する方法を詳説する。さらに、コンピュータ上で行った数値実験の結果を報告する [3]。

### C.2 理論

流体の滞留時間、すなわち、流体齢 (age of fluid) または空気齢 (age of air) は、ラグランジアン齢をオイラー齢へと変換することで求められる。いま、CFD を用いて得られた速度場において、1本の流線上を動いていく流体に着目する (図 C.1)。流体齢とは、流入部位 ( $t_0=0$ ) を通過してからの経過時間である。いま、時間  $t$  における位置ベクトルが  $\mathbf{r}(t)$  で表される流線に沿って流れていく流体を考える。位置ベクトル  $\mathbf{r}(t)$  は、時間  $t_0$  と時間  $t$  の間の速度ベクトル  $\mathbf{u}$  を用いて以下のように表される。

$$\mathbf{r}(t) = \mathbf{r}(t_0) + \int_{t_0}^t \mathbf{u}[s, \mathbf{r}(s)] ds \quad (2)$$

時間  $t$ 、位置ベクトル  $\mathbf{r}$  における流体齢  $a[t, \mathbf{r}(t)]$  は、次式で表わせる。

$$a[t, \mathbf{r}(t)] \equiv t - t_0 + a[t_0, \mathbf{r}(t_0)] \quad (3)$$

いま、時間  $t_0=0$  の流体齢を 0 としよ。

$$a[t_0, \mathbf{r}(t_0)] \equiv 0 \quad (4)$$

よって、

$$\mathbf{r}(t) - \mathbf{r}(t_0) = \int_{t-a[t, \mathbf{r}(t)]}^t \mathbf{u}[s, \mathbf{r}(s)] ds \quad (5)$$

(5)式は、流体齢が、流線に沿った移動時間と等しいことを表しているに過ぎない。

(3)式を流線に沿って微分すると (ラグランジュ微分)、次式が得られる。

$$\frac{D}{Dt} a[t, \mathbf{r}(t)] = 1 \quad (6)$$

(6)式をオイラー形式で表すと、

$$\frac{\partial}{\partial t} a + \nabla \cdot (\mathbf{u}a) = 1 \quad (7)$$

CFD を用いて流れ場 (流速ベクトル) が定まれば、(7)式を用いて流体齢を算出することができる。

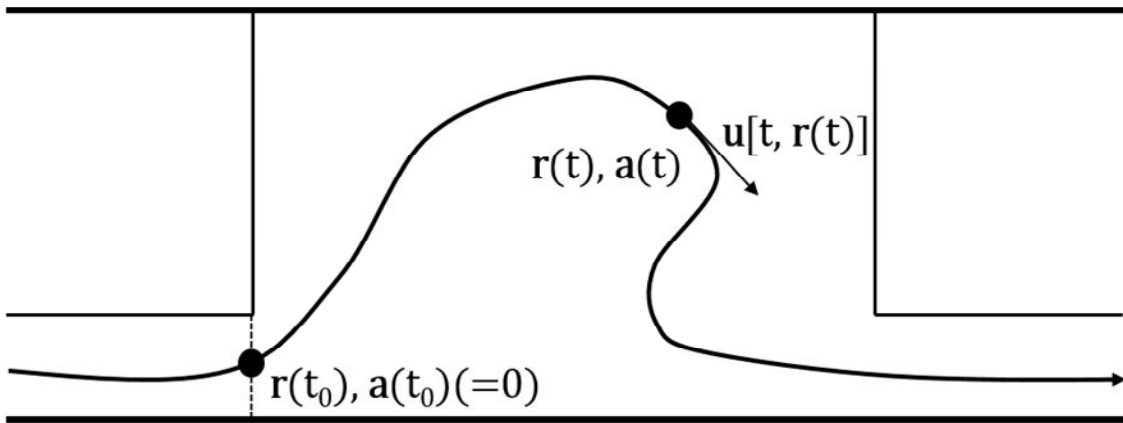


Fig C.1: A fluid particle path with the position, velocity, and age vectors.

## C.3 数値実験

流体齢の妥当性およびパラメータの特徴を検討するため、コンピュータ上で単純な形状を作成し、数値実験を行った。

### C.3.1 方法

コンピュータ上で2本の直円管(直径 0.002 [m]・長さ 0.5 [m])と1つの半球(直径 0.002 [m])および4種類の長さの直円管(直径 0.002 [m]・長さ 0.001・0.002・0.003・0.004 [m])を組み合わせ、5段階の高さの突出部を持つ動脈瘤を模した3次元モデル(Model-1, -2, -3, -4, and -5)を作成した(図 C.2.A)。それぞれのモデルについて、流体領域に約150万個の計算格子(壁近傍に3層のプリズム・メッシュを含むテトラヘドラル・メッシュ)を作成した。作動流体は、密度 1,050 [kg/m<sup>3</sup>]・粘度 0.0035 [kg/s]の非圧縮性ニュートン流体とした。平均流速 0.2 [m/s]、周期 1.0 [s]の三角波を流入境界条件とし(図 C.2.B)、流出圧力境界条件を 0 [Pa]に設定した。商用の有限体積法ソルバー(Fluent 15.0, ANSYS, USA)を用い、5周期分の非定常計算を行った。

得られた速度場を用いて(7)式から流体齢を算出し、モデルの中心軸を通る平面における等値面図を作成した。さらに、突出部における流体齢の最大値の時間的変化に関するグラフを作成した。

### C.3.2 結果

図 C.3 に示す通り、突出部が高くなるにつれて、その先端部に流体齢の高い部位、つまり滞留時間の長い領域が増加した。図 C.4 に、3つのモデル(Model-1, -3 and -5)についての速度場の計算結果を、速度ベクトルを用いて表示した。とくに、Model-5 においては、突出部の先端部に2次流れを認め、同部位における流体齢の増加(滞留時間の延長)の原因になっていた。

図 C.5 に、突出部における流体齢の最大値の時間的変化を示す。突出部の高さが低い Model-1 および Model-2 においては、流入境界条件とした三角波の周期 1.0 [s]に一致した周期性変化に到達し、それぞれ最大値、最小値は異なるものの、その間を振動する一種の定常状態となる。一方、Model-3 においては、4周期目より周期性変化を認めるが、流体齢は増加を続ける。さらに、Model-4 および Model-5 においては、5周期(= 5.0 [s])を経過後も、周期性変化を認めなかった。

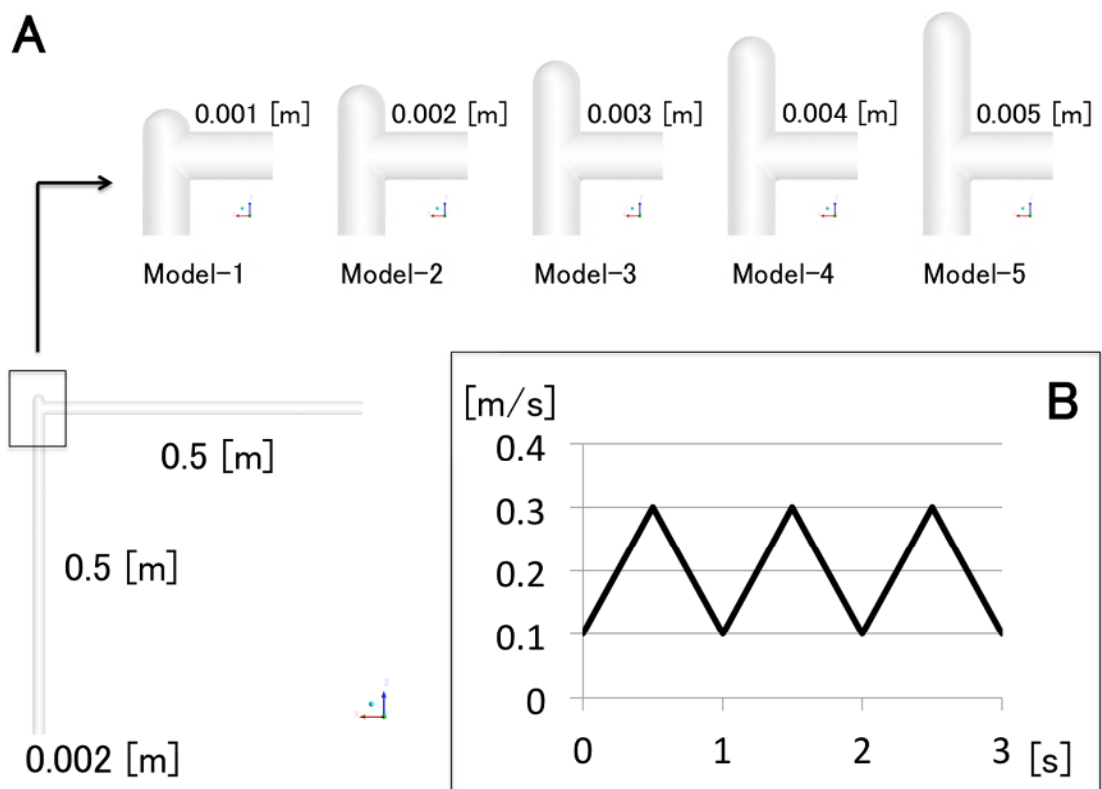


Fig C.2: A, five models with different protrusion. B, triangle waveform for inlet condition.

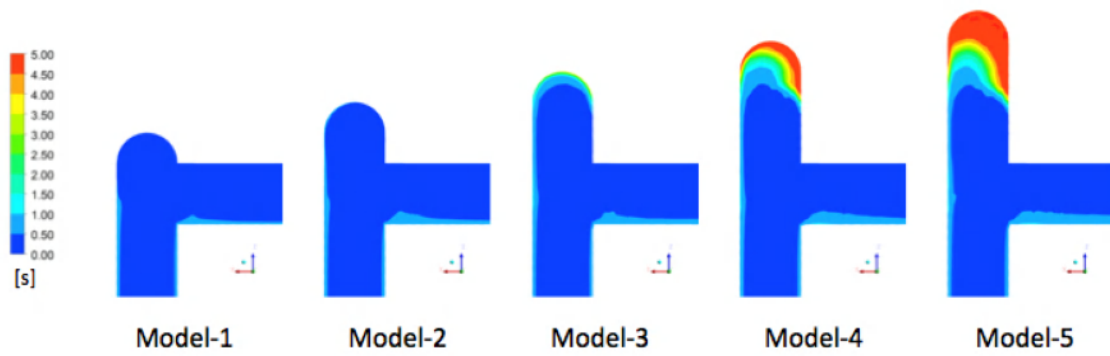


Fig C.3: Contour maps of age of fluid.

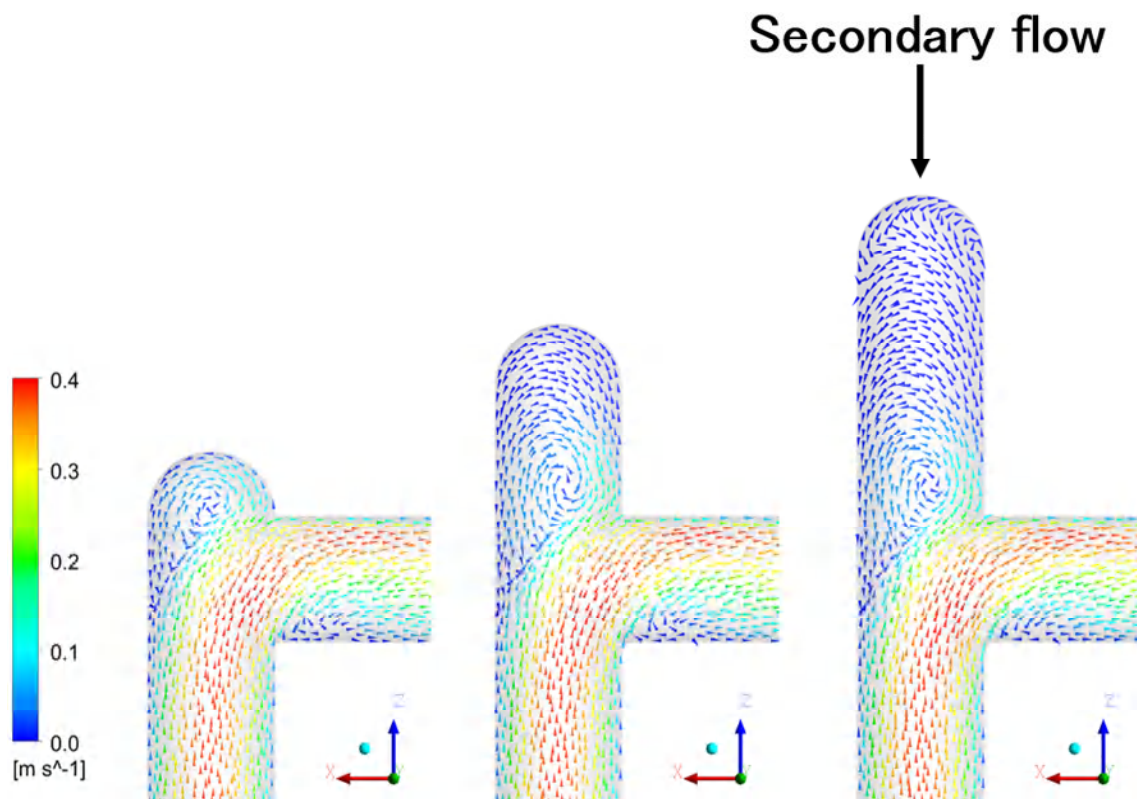


Fig C.4: Velocity vectors colored by magnitude.



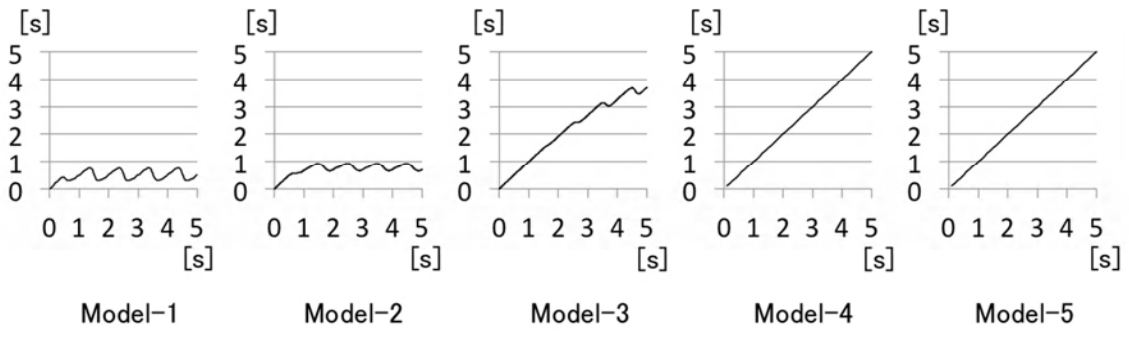


Fig C.5: Maximum age of fluid.

## C.4 考察

脳動脈瘤を模した単純形状をコンピュータ上で作成し、血液を模した作動流体を設定して流体齢算出の妥当性および最大値の変化に関する基礎的知見を得た。

もともと、流体齢を提案した Haines は、不安定な流れ場を同定するためのパラメータとしての利用を考えていた [2]。すなわち、2 次流れが生じるような場所は、流体齢が高値を示す領域として識別できる。一方、海洋工学あるいは HVAC 領域では、実時間としての流体齢に着目し、それぞれ海洋汚染の調査や建築物内の換気効率の検討に用いられている [3-5]。海洋汚染や建築物内の換気効率は、実際の計測が難しく、CFD シミュレーションが力を発揮しているのである。

脳動脈瘤は円管の曲がり、あるいは分岐部に生じた突出部と考えられる。突出部には、その形状に応じて、2 次流れなどの不安定な血流が生じる。そして、流体齢を算出することで、そのような不安定な血流を識別できる。しかし、不安定な血流を滞留時間の延長として識別するだけであれば、WSS ベクトルから(1)式を用いて算出される RRT であっても代用可能である。

流体齢を算出することの最大の利点は、海洋工学や HVAC 領域で使用されるのと同様であろう。すなわち、脳動脈瘤内の血液滞留時間を実測するのは難しい。しかし、RRT は他の部位との相対評価に過ぎない。実時間としての血液滞留時間を流体齢として求めることができれば、その生理学的意義を検討することが可能である。

また、RRT は WSS ベクトルから算出するため、壁近傍の評価しかできない。一方、流体齢は流体領域の全てで算出可能である。よって、脳動脈瘤内の全ての領域、さらには血管内の全ての領域について滞留時間が算出できる。これは、例えば、脳動脈瘤に対するバイパス術を用いた flow alteration の治療効果、あるいは脳動脈瘤に対するステント留置による flow diversion 効果を検討するといった目的にも使用できることを意味している。

理論の項（本章 C.2）で説明した通り、流体齢は速度場のみから算出され、1 本の流線に沿ってラグランジュ微分を行い、それをオイラー形式へと変換するというのが、その基本概念である。よって、その妥当性は、CFD によって計算される速度場に依存している。ただし、流体には、大きく対流効果と粘性効果がある。流速が著しく遅い領域においては、粘性効果とともに流体の拡散現象を考慮に入れなければ現実的でない可能性がある [2]。本章では、コンピュータ上で作成した仮想ファントムを用いた数値実験を行なったが、実時間として計算された流体齢を実測値と比較することは行っていない。無論、そのような検討に関する多くの報告はあるものの、流体齢を臨床において使用する場合には、流体の粘性効果の影響を含め、何らかの検証を行う必要があるであろう。例えば、脳血管撮影における造影剤の滞留時間とを比較することで、計算結果の妥当性を検証することが可能であると考えられる。

## 引用文献

1. Sugiyama S, Niizuma K, Nakayama T, Shimizu H, Inoue T, Fujimura M, Ohta M, Takahashi A, Tomihaga T. Relative residence time prolongation in intracranial aneurysms: a possible association with Atherosclerosis. *Neurosurgery* **73**:767-776, 2013.
2. Haines R. Using residence time for the extraction of recirculation regions. *14th Computational Fluid Dynamics Conference*:345–354, 1999.
3. Jongen T. Extension of the age-of-fluid Method to unsteady and closed-flow systems. *AIChE Journal* **50**:2020-2037, 2004.
4. Delhez E, Campin JM, Hirst AC, Deleersnijder E. Toward a general theory of the age in ocean modeling. *Ocean modeling* **1**: 17-27, 1999
5. Delhez E, Deleersnijder E, Mouchet A, Beckers JM. A note on the age of radioactive tracers. *Journal of Marine Systems* **38**:277-286, 2003