

吉田 壽 記念三重医学研究振興会賞申請書研究成果報告書

三重医学研究振興会理事長 竹田 寛 様

申請者

所属 三重中央医療センター 脳神経外科

氏名 辻 正範

○受賞の感想と今後の抱負

吉田壽三重医学研究振興会賞を頂けたことを大変光栄に思います。私は自治医科大学を卒業したため、卒業後9年間は内科医として三重県の地域医療に従事してきました。その間目指すべき脳神経外科領域での仕事を継続するため、数値流体力学による臨床研究を続けてきました。今後は脳神経外科医として研究成果を臨床の場で活かしていきたいと思っております。

○受賞テーマ

多孔質媒体を用いた数値流体力学(computational fluid dynamics, CFD)による脳動脈瘤治療アルゴリズムの確立

○業績の概要と将来展望

概要

脳神経外科領域では脳動脈瘤の破裂率は動脈瘤のサイズや形状(高さが高い、頸部が広い)、動脈瘤壁の不整の有無、発生部位等で評価され、その治療方針は治療方法の利点やリスク、術者の経験や、術前画像の印象で治療方針が決まることが一般的であった。動脈瘤の形状だけではなく、動脈瘤内部の血行力学について解析を行うことで動脈瘤を詳しく評価する技術が数値流体力学 (computational fluid dynamics, CFD) である。CFDで検討する血行力学的ストレスは、血流によって生じる血管壁にかかる応力と、血流とは関係のない応力に分類される。血流によって生じる応力は(1)せん断応力(wall shear stress, WSS)と(2)動圧 (dynamic pressure, DP)であり、血流と関係しない応力として(3)静圧 (static pressure, SP) がある。これらの応力のうちWSSは血管内皮細胞の生理学的応答を制御するため、CFDにおいて重要なパラメータとなっている。我々の研究チームでは、WSSに関連したパラメータや、3次元血流領域におけるパラメータや、動脈瘤内の渦形成についてのパラメータ等、約60個のパラメータを常時検討している。これまでCFDを用いて脳動脈瘤の破裂状態や破裂点の血行力学的特徴、止血血栓形成(本業績に関連する原書学術論文 1.)と血行力学的との関係、動脈瘤の肥厚成りモデリングなどの研究を行ってきた。また現在未破裂脳動脈瘤の破裂リスクの評価をCFDで検討するため、多施設前向き研究が進行中である。

CFDの新しい解析技術に、動脈瘤内血流領域やステント領域を多孔質媒体で数値リモデリングする方法が開発されている。多孔質媒体とはスポンジや吸収紙の様な非常に小さな孔が数多く空いている物質である。その孔の中を流れる流体は流域が非常に複雑な形状をしているので、通常の計算では解析が困難である。多孔質媒体を用いたCFD解析とは無数の球形の孔の直径、配列を一定にすることで、全ての物理量を空間的に平均化し、モデル化し解析処理する手法である。この解析技術の一般的な活用法として、異なる土壌による地下水の拡散の様子をシミュレーションし、適切な場所に地下水の汲み上げポンプ作成したり、タンカー事故の際に原油が拡散する様子をシミュレーションし海洋汚染を最小限に食い止めたり、気付かぬ間に我々の生活に深く関わっている。解析方法については以下の通りである。患者固有の血管形状を3-dimensional (3D) computed tomography (CT) を用いて stereolithography (STL) データとして取り出す。獲得した血管形状から画像処理ソフトを用いて動脈瘤削除モデルを作成し、元の血管形状とのBoolean演算によって3D neckを作成する。3D neckを使用するステントと同じ厚みで offset し、3D stent domain (3DSD) と定義する。3DSDと動脈瘤内血流領域をDarcyの法則に基づく多孔質媒体領域として設定し、数値モデリングを行う(図1.)。四面体と、五層の五面体を用いて約200万個の格子を作成する。想定するステントの面積占有率(metal coverage ratio, MCR)に合わせて多孔質媒体ステント(porous media stent, PMS)の空隙率を調整することによって、様々なステントを想定した解析が可能となる。入口には発達した層流を設定するため、レイノルズ数と血管内径から必要十分な助走距離を計算した後、入口面の垂直方向に延長する。血液密度 1,056 [kg/m³]、粘性率0.0035 [Pa·s] と仮定する。市販の解析ソフトに脳動脈瘤解析のために開発した独自のコードを入力し、time stepは0.0001[s]で、出口は自由端とし、入り口には健康成人内頸動脈のmass flow waveformで生理的なWSSとなるようにポアズイユの法則に基づき設定し、非定常解析を行う。離散化は有限体積法で、質量および運動量などの残差は10⁻⁴未満に設定した。血流は非圧縮性ニュートン流体とし、連続の式とナビエ-ストークス方程式に従うと仮定した。解析時間は約10時間程度を要する。

動脈瘤内血流領域を多孔質媒体領域と数値モデリングした場合、動脈瘤内血流領域に占める多孔質媒体の占有率をコイル充填率 (coil packing density, CPD) に置き換えることで、多孔質媒体コイル(porous media coil, PMC)を用いてコイル塞栓術のシミュレーションが可能となる。多孔質媒体コイル、ステントの技術を組み合わせCPDとMCRを変化させることで、ステント併用コイル塞栓術 (double porous media, DPM) のシミュレーションが可能となる(図2. 図3.)。

検討するパラメータとしては動脈瘤の血栓化の指標として過去に報告のあるWSS、せん断速度 (shear rate, SR) で

図1. 多孔質媒体 (porous media) ステントの作成方法について

多孔質媒体 (porous media) ステント の作成方法



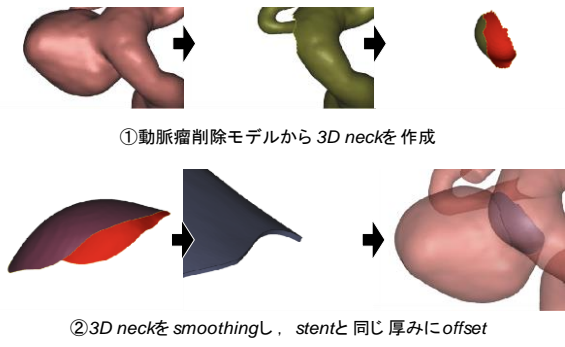


図2. 治療介入前(Control), 多孔質媒体ステント (PMS), 多孔質媒体コイル (PMC), 2つを組み合わせたモデル

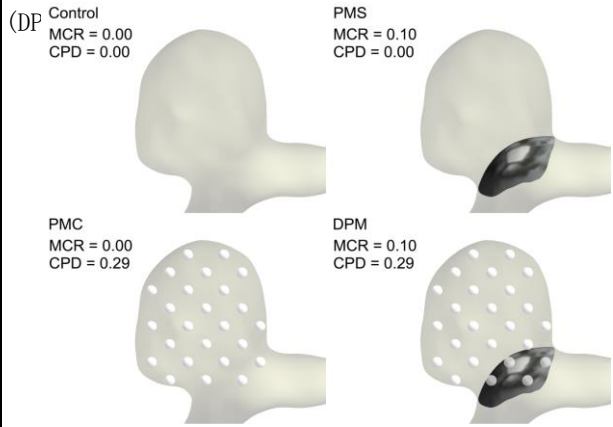


図3. (A) 左から動脈瘤コイル塞栓術前, 術直後, 術後6ヶ月後の血管撮影画像. 術前段階で治療前(B)と治療後(C)の血行力学的パラメータの変化を予測し, 治療後に動脈瘤が血栓化するかどうかのシミュレーションを行っている. 左からWSS, 3次元領域での流線, 瘤内残存血流量(RFV)を可視化している.

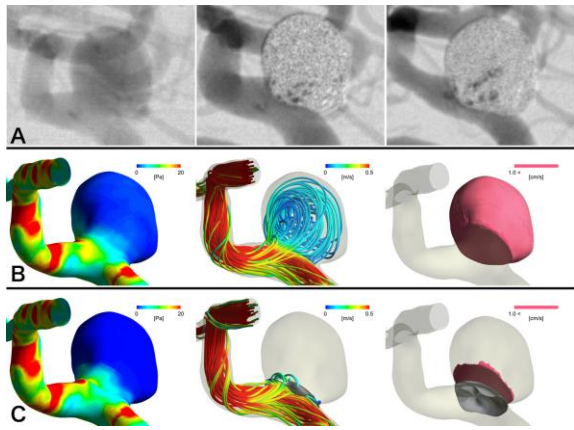
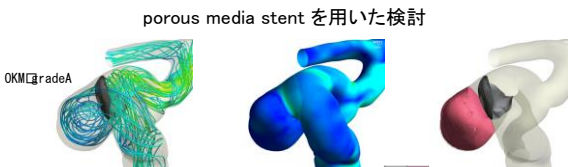
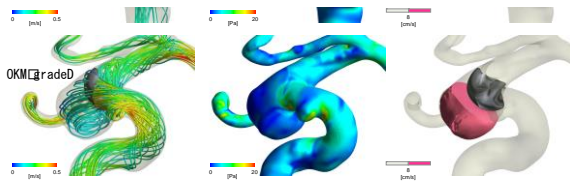


図4. 左からPMS留置後のFV, WSS, RFVを可視化. FD留置後の血栓化の得られない群(OKM gradeA)と比較して血栓化の得られる群(OKM gradeD)ではPMS留置後の動脈瘤内のFV, WSSが低く, RFVが高い.





FD留置後の血栓化症例は脳動脈瘤はPM modelにおいて
脳動脈瘤内の血流速度、WSSが低く、残存血流量(RFBV)が大きい

○関連分野における本業績の特筆すべき点

○関連分野における本業績の特筆すべき点

多孔質媒体を用いたCFD解析によって、脳動脈瘤の血行力学的特徴を検討した報告は散見するものの、実際の臨床データと照らし合わせ、動脈瘤の血栓化についてまとめた報告は現在のところ発表されていない。PMCやDPMを用いた脳動脈瘤の血栓化のシミュレーションに加えて、FDを想定したPMSの検討も現在行なっている。動脈瘤の血栓化を検討するために最適なパラメータや、その閾値についてin vivoでの報告はない。言い換えると、現在の脳神経外科領域における最新の治療法で、その治療を行った場合に100%の患者が恩恵を受けることができる治療法は存在しない。むしろ治療実績の少ない最新の治療を受けたことによって、合併症を発生してしまう症例も少なくない。臨床の現場から離れ研究のみを行っているのではなく、臨床医である我々が刻々と変化する臨床データとCFD解析を組み合わせることで、より詳細で精度の高いシミュレーションが可能となり、患者の治療方針を決定することができるものとする。医工連携ではなしえない臨床現場の医師が直接解析し結果を検討、さらに臨床経過や治療効果などを含めた解の妥当性を検証することにより、臨床応用に直結した成果をもたらすことができる。

○本業績の将来期待される点

現在の動脈瘤外科的治療には、開頭して行うクリッピング術、カテーテルを使用する血管内手術がある。さらにカテーテルの治療では、コイル塞栓術以外に動脈瘤頸部からのコイルお逸脱を防ぐためにステント併用のコイル塞栓術も行われる。また動脈瘤内の血流測定を低下させ血栓化を促すためにFDが使用されることもある。そのリスク、効果や脳動脈瘤再発についてそれぞれ異なる利点や欠点がある。我々の研究では、術前の患者固有血管形状を基にコンピュータでシミュレーションを行うことで、最も安全に、且つ最も効果的な治療法を選択する技術の確立を目指しています。脳動脈瘤の血栓化閾値が得られる最適のCPDを求め、コイル単独の治療困難と判断した場合はステントを併用したコイル塞栓術を行うのか、FDを留置するのか、FD留置後のコイル塞栓術を追加するのか、等方針は多岐に及びます。また、シミュレーションで血管内手術によって動脈瘤の血栓化が得られないと判断した場合には開頭術を想定したCFD解析も可能である。

開頭術を想定した場合、動脈瘤や親動脈の肥厚性リモデリングや破壊性リモデリングのシミュレーションを行う。肥厚リモデリングとは白色で血管壁が厚く硬い石灰化の所見で、動脈瘤頸部クリッピングの際に肥厚性リモデリング部をクリップした場合、クリップの閉鎖が不十分となり、動脈瘤内への流入血流が残存し動脈瘤の再発を生じる。また親動脈に石灰化が強いと、クリッピングにより親動脈からの分岐血管に捻れや狭窄が生じ、脳梗塞を生じる原因となる。破壊性リモデリングとは血管壁が赤色で薄く脆い所見で、同部位に圧迫を加えると動脈瘤の術中破裂を生じる可能性がある。これらに加えて破裂脳動脈瘤の場合は動脈瘤の血栓形成や破裂点の同定についてもシミュレーションが可能で、血栓が動脈瘤の内側に付着しているのか、外側に形成されているのかも検討し、動脈瘤の破裂点の同定も行います。これらのシミュレーションによって、術野からは死角となる様な通常は決して確認することができない部位の血管壁の状態までも確認することが可能で、個々の患者毎に安全で確実な治療戦略を検討することができる。

○本業績における実績

(症例数、手術件数などの診療実績や講習会の開催などの実績を具体的に記してください。用紙が足りない場合には、適宜追加してください。)

多孔質媒体を用いて個々の症例で動脈瘤血栓化についてシミュレーションを行っている。次に具体例を提示する。

症例は79歳女性で、左内頸動脈に最大直径9.6mmに未破裂脳動脈瘤が確認できた。患者固有血管形状からWSS, RFBVを検討するとコイル塞栓術、ステント併用のコイル塞栓術(SAC)を行っても各パラメータは血栓化閾値を下回ることにはなかった。そのため、本症例は血管内手術での治療が困難と判断し、開頭術を行っている(図5.6.)。

図5. ステントを併用し、CPDを40%まで上げてWSSの血栓化閾値(0.41 [Pa])を下回ることはない。

wall shear stress

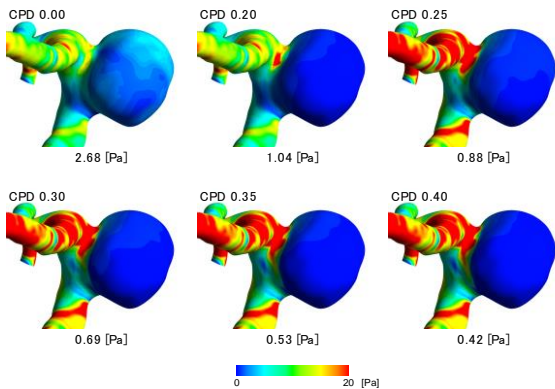
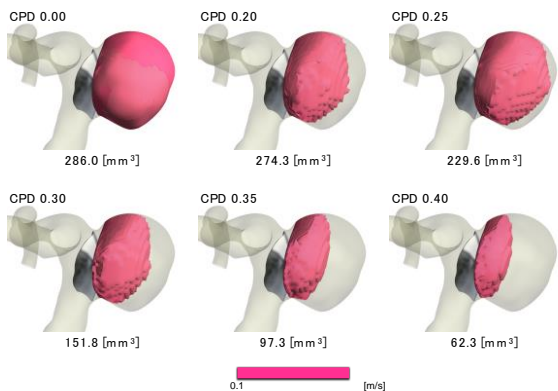


図6. スtentを併用し、CPDを40%まで上げててもRFVの血栓化閾値(10.6mm³)を下回ることはない。

Residual Flow Volume



○本業績に関連する原書学術論文

(重要なものから順に番号を付して記載してください。論文の掲載された雑誌の最新のImpact Factor(IF)、引用回数(citation)も併記してください。用紙が足りない場合には、適宜追加してください。)

論文名 (Index Medicusに準じて記載してください。)	IF	citation
1. Tsuji M, Ishikawa T, Ishida F, et al. Stagnation and complex flow in ruptured cerebral aneurysms: a possible association with hemostatic pattern. J Neurosurg. 2017 May;126(5):1566-1572. doi: 10.3171/2016.3.JNS152264. Epub 2016 Jun 3.	4.3	14
2. Tsuji M, Ishihda F, Kishimoto T, et al. Computational fluid dynamics using double porous media modeling to simulate stent-assisted coiling of cerebral aneurysm. Proc Neurosci 2016; 17(2):100-100	*1	
3. Tsuji M, Toma N, Simosaka S, et al. Hemodynamic changes after placing intracranial stents: computational fluid dynamics (CFD) analysis using porous media modeling in the stent assisted coiling. J Neurosurg. 2017 Jun;126(6):1444-1451	0	0
4. 辻正範, 石田藤麿, 岸本智之. 2種類の多孔質媒体モデル数値流体力学(CFD)によるStent-assisted coilingのシミュレーション. 映像メディカル. 2017年1月:50-51.	0	0
*1 Proc Neurosciは廃刊となったため、現在IFなし		
	4.3	14

○本業績に対し学会などから授与された賞など

1. 第89回日本脳神経外科中部支部学術集会優秀論文賞, 数値流体力学を用いた内頸動脈瘤破裂点における局所血行力学, 2016年4月9日受賞
2. 第80回東海総合画像医学研究会優秀論文賞, 2種類の多孔質媒体モデル数値流体力学 (CFD) によるStent - assisted coilingのシミュレーション, 2016年8月6日受賞

○略歴

名前 (ふりがな)

辻 正範 (つじ まさのり)

生年月日

昭和58年8月29日

所属、役職

独立行政法人国立病院機構 三重中央医療センター 脳神経外科

学歴

平成21年3月31日 自治医科大学医学部医学科 卒業

平成25年4月1日 三重大学大学院医学系研究科(博士課程) 生命医科学専攻 臨床医学系講座 脳神経外科学分野
入学

平成29年3月31日 同(博士課程) 修了

職歴、研究歴

平成21年4月1日 伊勢赤十字病院 初期研修

平成23年3月31日 同 初期研修終了

平成23年4月1日 紀南病院組合立紀南病院 内科 勤務

平成25年3月31日 同 退職

平成25年4月1日 三重大学医学部附属病院 脳神経外科 勤務

平成26年3月31日 同 退職

平成26年4月1日 紀南病院組合立紀南病院 内科 勤務

平成28年3月31日 同 退職

平成28年4月1日 独立行政法人国立病院機構三重中央医療センター脳神経外科 勤務

平成29年3月31日 同 退職

平成29年4月1日 紀南病院組合立紀南病院 内科 勤務

平成30年3月3日 同 退職

平成30年4月1日 独立行政法人国立病院機構三重中央医療センター脳神経外科 勤務

専門分野

脳神経外科一般

医学博士、専門医資格など

