

学位申請論文

数値解析に基づいた脳動脈瘤コイル塞栓術に対する
定量的評価方法に関する研究

2020 年 3 月

藤村 宗一郎

目次

第1章 序論	- 1 -
1.1. 緒論	- 1 -
1.2. 脳動脈瘤	- 5 -
1.2.1. 概要	- 5 -
1.2.2. 嚢状脳動脈瘤	- 6 -
1.2.3. 紡錘状脳動脈瘤	- 7 -
1.2.4. 脳の主要な動脈	- 7 -
1.2.5. 脳動脈瘤の好発部位	- 9 -
1.2.6. 発生の原因と頻度	- 10 -
1.2.7. 症状	- 11 -
1.2.8. 診断・検査方法	- 12 -
1.3. 脳動脈瘤に対する外科的治療方法	- 14 -
1.3.1. 開頭クリッピング術	- 14 -
1.3.2. 脳血管内治療	- 15 -
1.3.3. コイル塞栓術の主な問題点	- 23 -
1.4. 脳動脈瘤に対する数値解析技術を用いた研究	- 26 -
1.5. 研究目的	- 29 -
1.6. 本論文の構成と概要	- 31 -
第2章 数値解析手法	- 35 -
2.1. 緒言	- 35 -
2.2. 三次元脳血管形状の生成	- 37 -
2.3. コイルのモデル化手法	- 38 -
2.4. マイクロカテーテルのモデル化手法	- 41 -
2.5. 数値流体力学解析	- 42 -
2.5.1. 計算格子生成	- 42 -
2.5.2. 解析手法	- 43 -
2.6. 数値構造力学解析	- 46 -
2.6.1. 計算格子生成	- 46 -
2.6.2. 解析手法	- 47 -

第 3 章 コイル塞栓術により治療した脳動脈瘤に対する CFD 解析による再開通予測に関する調査	- 53 -
3.1. 緒言	- 53 -
3.2. 解析対象および解析手法	- 55 -
3.2.1. 解析対象患者	- 55 -
3.2.2. 患者臨床情報	- 56 -
3.2.3. 形態学的パラメータ	- 56 -
3.2.4. CFD 解析手法	- 57 -
3.2.5. 血行力学的パラメータ	- 59 -
3.2.6. 統計学的解析手法	- 60 -
3.3. 結果	- 61 -
3.3.1. 再開通症例および非再開通症例の血行力学的特徴	- 61 -
3.3.2. 患者臨床情報に対する Fisher's exact test	- 64 -
3.3.3. 血行力学的, 形態学的パラメータ, 患者臨床情報 (連続変数)に対する統計学的解析 (パラメトリック, ノンパラメトリック検定).....	- 65 -
3.3.4. 血行力学的, 形態学的パラメータ, 患者臨床情報に対するロジスティック回帰解析	- 69 -
3.3.5. 脳動脈瘤の再開通予測式と ROC 解析	- 73 -
3.4. 考察	- 75 -
3.4.1. 再開通症例および非再開通症例との間における血行力学的, 形態学的パラメータ, 患者臨床情報の差異	- 75 -
3.4.2. コイル塞栓術後の脳動脈瘤の再開通予測	- 77 -
3.4.3. リミテーション	- 78 -
3.5. 結言	- 79 -
第 4 章 コイル塞栓術後脳動脈瘤の血流解析における多孔質媒体モデルとリアルコイルモデルの適用における比較検討	- 80 -
4.1. 緒言	- 80 -
4.2. 解析対象および解析手法	- 83 -
4.2.1. 脳動脈瘤の基礎形状モデル	- 83 -
4.2.2. 構造解析によるリアルコイルモデル	- 84 -
4.2.3. 多孔質媒体 (ポーラス)モデル.....	- 85 -
4.2.4. CFD 解析手法	- 86 -
4.3. 結果	- 88 -
4.4. 考察	- 91 -
4.4.1. ポーラスモデルとリアルコイルモデルの違い	- 91 -
4.4.2. リアルコイルモデルにおける同一の VER 条件下での圧力損失 ...	- 92 -

4.4.3. リミテーション	- 93 -
4.5. 結言	- 94 -
第5章 コイルの特性が脳動脈瘤内部でのコイル分布と血流抑制効果に与える影響の検証	- 96 -
5.1. 緒言	- 96 -
5.2. 解析対象および解析手法	- 98 -
5.2.1. 脳動脈瘤の基礎形状モデル	- 98 -
5.2.2. 塞栓用コイルモデル	- 100 -
5.2.3. 構造解析手法	- 101 -
5.2.4. CFD 解析手法	- 101 -
5.2.5. 評価パラメータ	- 102 -
5.3. 結果	- 104 -
5.3.1. 脳動脈瘤内におけるコイル分布と量	- 104 -
5.3.2. Bifurcation type 脳動脈瘤におけるコイルの特性を変化させた場合の NVER, VRR	- 104 -
5.3.3. Side-wall type 脳動脈瘤におけるコイルの特性を変化させた場合の NVER, VRR	- 105 -
5.4. 考察	- 110 -
5.4.1. コイル塞栓術におけるこれまでの定説と本研究結果の意義	- 110 -
5.4.2. コイル特性の変化による脳動脈瘤内でのコイルの分布の差	- 112 -
5.4.3. 脳動脈瘤内におけるコイルの分布と流速低減率との関係	- 113 -
5.4.4. 臨床現場における判断と今回の研究	- 114 -
5.4.5. リミテーション	- 115 -
5.5. 結言	- 116 -
第6章 First coil 留置時におけるコイル形状制御のためのマイクロカテーテル位置に関する調査	- 118 -
6.1. 緒言	- 118 -
6.2. 解析対象および解析手法	- 119 -
6.2.1. 脳動脈瘤の基礎形状モデル	- 119 -
6.2.2. 塞栓用コイルモデル	- 121 -
6.2.3. 構造解析手法	- 121 -
6.2.4. CFD 解析手法	- 122 -
6.2.5. 評価パラメータ	- 123 -
6.3. 結果	- 124 -
6.4. 考察	- 128 -
6.4.1. コイル塞栓術後における脳動脈瘤内の流速低減率	- 128 -

6.4.2. マイクロカテーテル先端位置の変更によるコイル形状のコントロール	- 128 -
6.4.3. リミテーション	- 130 -
6.5. 結言	- 131 -
第7章 総論	- 133 -
7.1. 結論	- 133 -
7.2. 今後の課題	- 135 -
参考文献	- 139 -
本論文を構成する主論文	- 151 -
謝辞	- 152 -
付録 A コイル等価ヤング率及びコイル等価剛性率	- 156 -
A.1 コイル等価ヤング率およびコイル等価剛性率の導出方法	- 156 -
A.2 バリデーション	- 159 -
A.3 リミテーション	- 162 -

第1章 序論

1.1. 緒論

厚生労働省が発表した平成 30 年 (2018 年)における人口動態統計月報年計(概数)の概況によれば、我が国における死亡数は 136 万 2482 人であり、人口 1000 人あたりの死亡率は 11.0 であった^[1]。死亡数の年次推移をみると、昭和 50 年代後半から増加傾向となり、このうち 75 歳以上の高齢者の死亡数については平成 24 年より死亡者数の 7 割を超えている (図 1-1 参照)。死因別にみると、死因順位第 1 位は悪性新生物<腫瘍> (全死亡者における割合 27.4%)、第 2 位は高血圧性を除く心疾患 (同 15.3%)、第 3 位は老衰 (同 8.0%)、第 4 位は脳血管疾患 (同 7.9%)、第 5 位は肺炎 (同 6.9%)となっている (図 1-2 参照)。このうち、脳血管疾患は昭和 45 年をピークとして以降は減少傾向にあり、昭和 60 年には高血圧性を除く心疾患に代わって第 3 位、平成 30 年には老衰に代わって第 4 位の死因となった (図 1-3 参照)。一方で、死因第 5 位である肺炎により死亡した割合を年齢別に見ると約 97%が 65 歳以上であり、高齢者の肺炎の 70%以上は誤嚥性肺炎であるとされている^{[2],[3],[4]}。誤嚥性肺炎は、ものを飲み込む働きである嚥下機能の障害のため唾液や食べ物、胃液などと共に細菌を気道内に吸引してしまうことにより発症する。この種の肺炎は高齢者や中枢神経障害などで寝たきりの患者に発症し、慢性的に繰り返し発症する場合もある。寝たきり患者も含む要介護 5 レベル (介護無しに日常生活を送れない状態)の患者のうち、約 31%は脳血管疾患の発症を原因とするものである^[5]。このことは、肺炎により死亡した者の中には脳血管疾患を原因とする者も相当数いることを示しており、脳血管疾患を根本的な原因とする年間の死亡者数はかなりの数であることが推察される。また、脳血管疾患は年齢が高いほど罹患する率が高い^[6]。我が国は超高齢化社会を迎えつつあり、2035 年には人口の約 1/3 が高齢者になるとされている^[7]。この様

な背景から、脳血管疾患を根本的な原因として死亡する者の数は今後更に増加すると考えられ、同疾患は依然として日本人の主な死因の一つであるといえる。

脳血管疾患とは脳内を巡る血管の異常によって脳細胞が破壊されて発生する病気の総称であり、悪性新生物、心疾患とともに日本の三大疾病の一つに数えられている。主な脳血管疾患には脳血管が詰まることで発生する虚血性脳血管疾患（脳梗塞など）と、脳血管が破れることで発生する出血性脳血管疾患（脳出血、くも膜下出血）の2種類がある。これらを総称して脳卒中と呼ぶこともある（脳血管疾患と脳卒中の違いはほとんどないが、脳卒中に該当しない脳血管の病気は脳血管疾患となる）。このうち、くも膜下出血（SAH: Subarachnoid Hemorrhage）は脳を覆っている3層の膜（内側より、軟膜、くも膜、硬膜）のうち、軟膜とくも膜との間の空間（くも膜下腔と呼ばれ通常は脳脊髄液で満たされている）にある血管が破れるなどして発生する出血を指す。くも膜下出血が発生すると、出血によって脳が圧迫されることで重篤な状態へと陥ることが多い。くも膜下出血発症者のうち、約45%が発症30日以内に死亡し、生存者の内30%は中～重度の障害が残るとされており、非常に危険な病気である^[8]。くも膜下出血が発生する原因の約80%は脳動脈瘤（Cerebral aneurysm）の破裂を原因とするものである^[9]。脳動脈瘤は脳血管の一部が異常膨張する後天性疾患の一種であり、人口の約2%～6%が脳動脈瘤を有しているとされる^[10]。また、未破裂の脳動脈瘤における破裂率は年間0.5～3.0%程度であると報告されている^[11]。これらの数値には人種間による多少のばらつきはあるものの、世界的にも広く報告されている疾患であり、致死率の高い病気を引き起こす可能性があるものとして、国内外で広く認知されている。

今日の日本においては脳ドック等による診断が盛んに行われており、脳動脈瘤を未破裂の段階で発見、治療することは決して珍しいことではない^[12]。しかしながら、脳動脈瘤の発生、成長、破裂、再発といった病理学的機序の背景については依然として不明な点が多く、現状では医師の経験則に基づいた治療が行われているのが実情である。その一方で、脳動脈瘤を外科的に治療するための医療用デバイスが続々と開発されており、中でもマイクロカテーテルを介して行

う脳血管内治療の分野においてはコイルやステント等の医療用デバイスを用いた治療が盛んに行われている。当然のことながら、これらの医療用デバイスが実用化されるまでには in vivo (生体内), in vitro (生体外), in silico (コンピュータ)の各分野において様々な実証実験が行われているが、実際に治療を行う際には医師個人の経験や勘などに基づくテクニックに依存する部分が多く、数値的な根拠を持たずに治療を行っているがゆえに発生する問題も数多く存在する。

本章では、本研究の対象となる脳動脈瘤に焦点を当て、医学的説明から具体的な治療法、問題点等について触れた上で、本研究の目的、及び本論文の構成と概要について記述を行う。

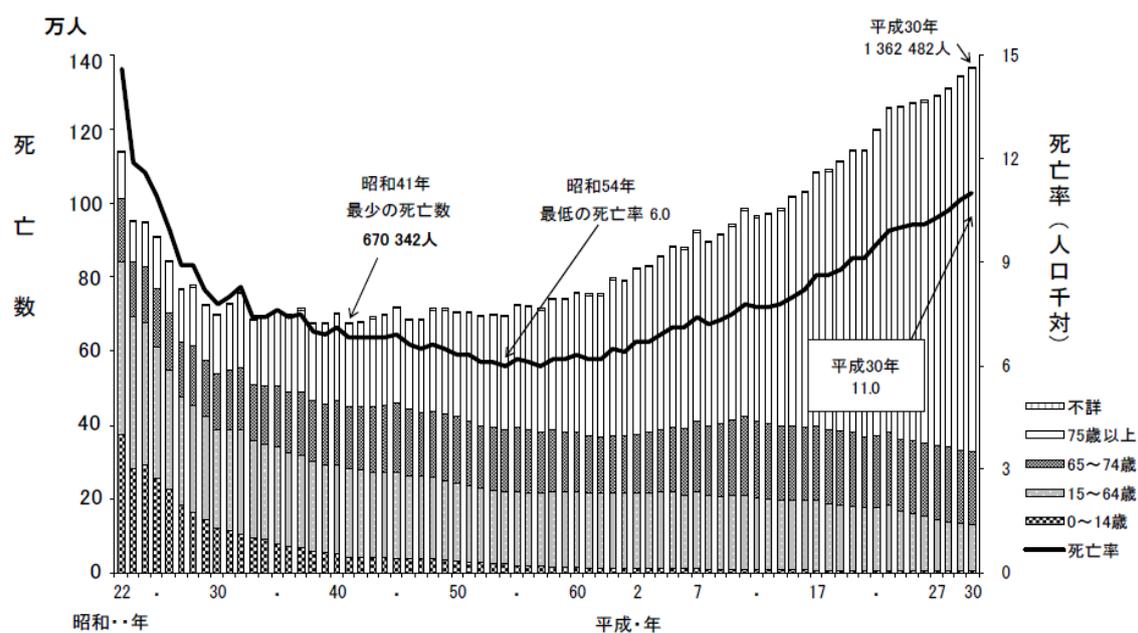


Fig. 1-1 Annual changes of the number of death and mortality rate^[1]

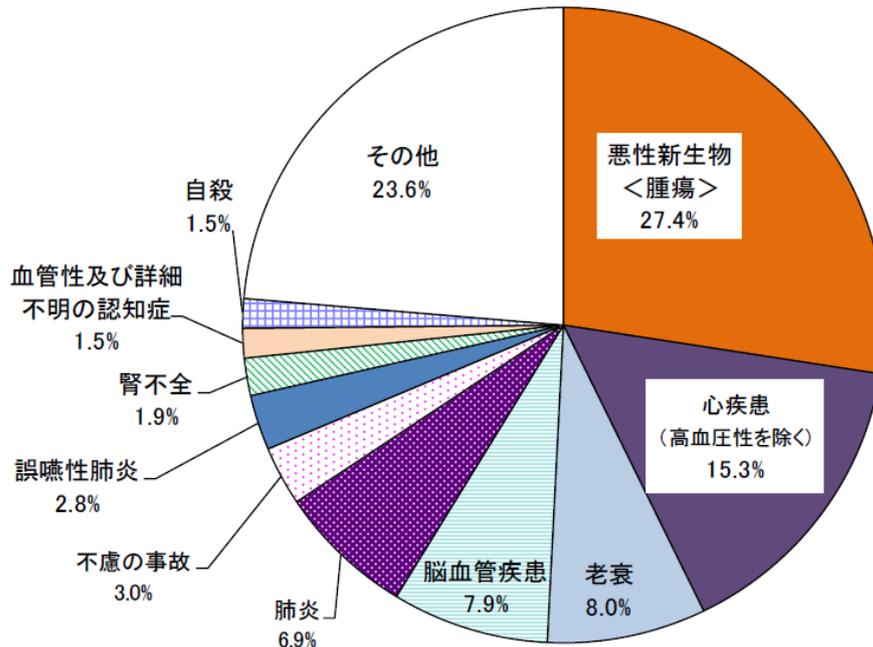


Fig. 1-2 Rate of major causes of death in Japan (2018)^[1]

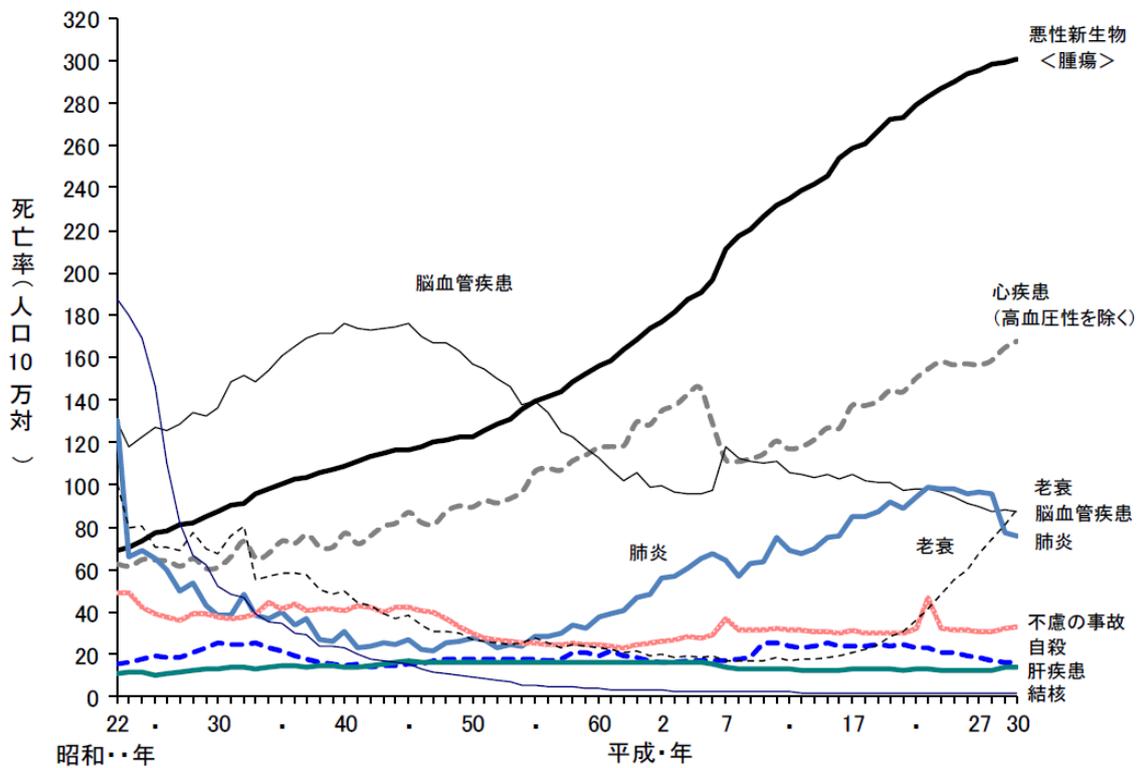


Fig. 1-3 Annual changes in the cause-specific mortality rates^[1]

1.2. 脳動脈瘤

1.2.1. 概要

脳動脈瘤は、脳内にある動脈 (脳動脈)の一部が囊状あるいは紡錘状に膨れ上がる脳血管疾患のことである。大きさは発生部位, 発見時期によって様々であるが, 小さいものは数ミリメートル程度から大きいものでは数十ミリメートルに至るものまで多種多様である。脳動脈瘤はその形状によって囊状脳動脈瘤 (Saccular aneurysm), 紡錘状脳動脈瘤 (Fusiform aneurysm)の二種類に分類することができる (図 1-4 参照)。また, 脳動脈瘤の発生部位によっても, 脳血管分岐部に発生する Bifurcation type, 脳血管側壁部に発生する Side-wall type の二種類に分類することができる (図 1-5 参照)。

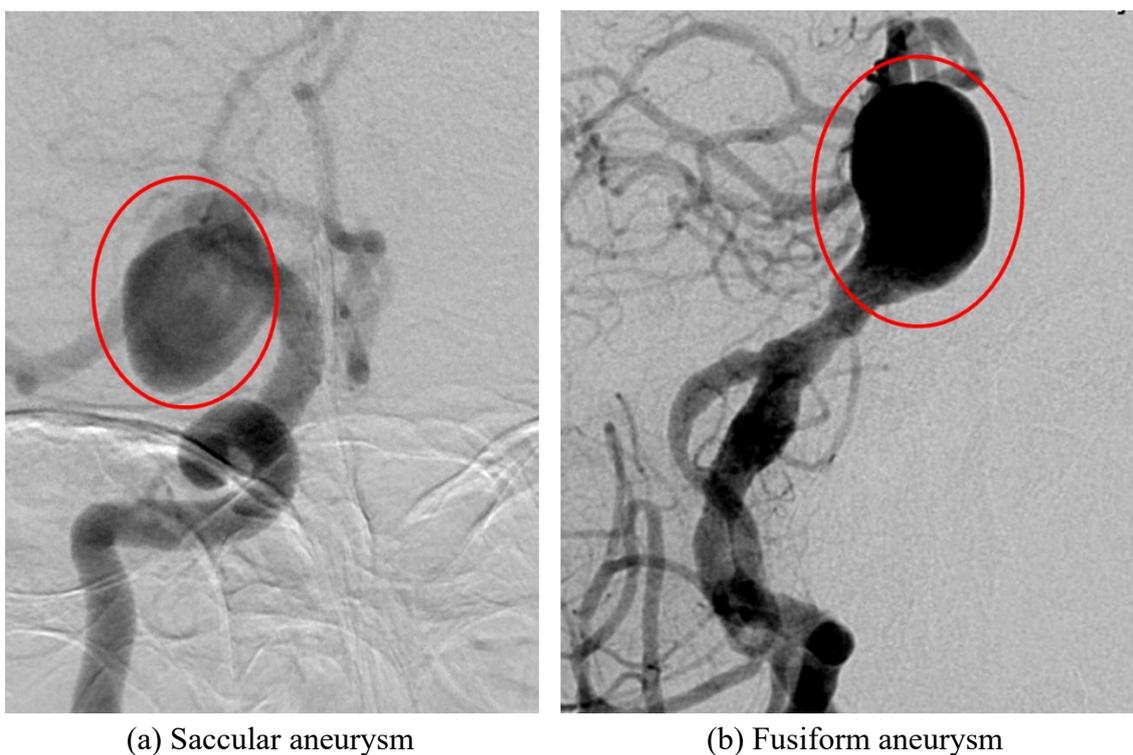


Fig. 1-4 Types of cerebral aneurysm (form)

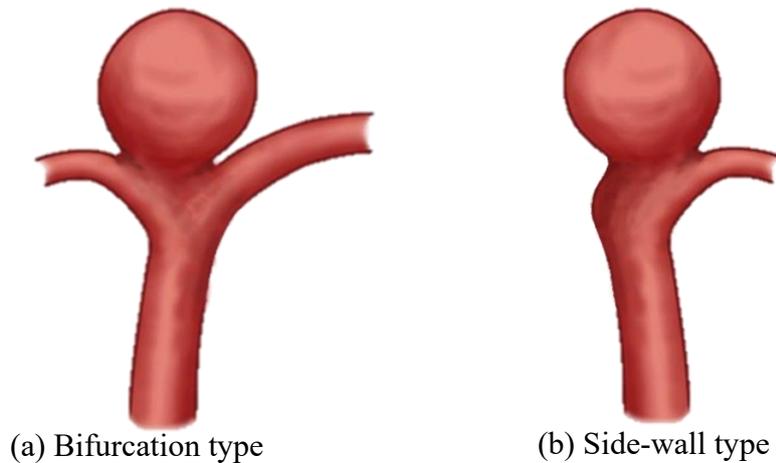


Fig. 1-5 Types of cerebral aneurysm (location)

1.2.2. 囊状脳動脈瘤

脳動脈瘤の形状のうち、囊状脳動脈瘤は血管壁の一部が囊状 (Pouch-like)に拡大した形の脳動脈瘤である (図 1-4(a)参照). 囊状脳動脈瘤を 3 等分し、先端側 (末梢側)1/3 を Fundal pole (Fundus), 中段 1/3 を Body, 下部 1/3 を Neck と呼ぶことがあるが、脳動脈瘤の頸部を指して Neck と呼ぶこともある (図 1-6 参照). なお、本論文においては脳動脈瘤と母血管 (Parent artery)の境である面をネック面、ネック面近傍をネック部と記載する. それぞれの部位における破裂頻度は、Fundus で 64%, Body で 14%, Neck で 2%である^[13]. Bleb を有する頻度は破裂脳動脈瘤の 30~35%である^[13]. また、大きい脳動脈瘤やアスペクト比の大きな脳動脈瘤が破裂しやすいとの報告がある^{[14],[15]}. 脳動脈瘤壁は内膜と外膜の 2 層からなる.

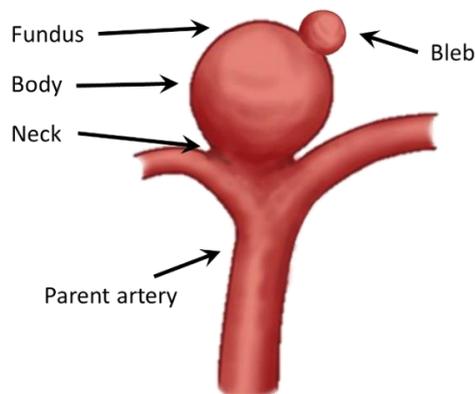


Fig. 1-6 The name of each part of aneurysm

1.2.3. 紡錘状脳動脈瘤

脳血管の一区間において壁全体が紡錘状に拡張している種類の脳動脈瘤である (図 1-4(b)参照). 紡錘状脳動脈瘤は主に二種類に分類され, 血管の壁が裂けることで発生する解離性脳動脈瘤 (Dissection aneurysm)と, それ以外の非解離性脳動脈瘤がある. 解離性脳動脈瘤の場合, 解離直後からくも膜下出血や脳梗塞などにより短期間で重症化することがあるため早急の治療が必要とされる. このため, 偶発的に発見される紡錘状脳動脈瘤は非解離性のものか, 解離してから時間経過しているものが多いため, 破裂する可能性は解離性脳動脈瘤と比較して低い.

1.2.4. 脳の主要な動脈

脳動脈は前方循環系 (AC: Anterior Circulation)と後方循環系 (PC: Posterior Circulation)に大別することができる. 心臓より送り出された血液はそれぞれ椎骨動脈 (VA: Vertebral Artery)と総頸動脈 (CCA: Common Carotid Artery)を経て頭部へと流入する (図 1-7 参照). このうち, 総頸動脈は内頸動脈 (ICA: Internal Carotid Artery)と外頸動脈 (ECA: External Carotid Artery)へと分岐する. 頭蓋内にある脳へと血液を送り届けるのは ICA 並びに VA であり, 脳への血流の 80%を ICA, 20%を VA が担っている^[16].

前方循環系は主に脳の前領域に血液を供給する. ICA から分岐する主要な血管には眼球へと向かう眼動脈 (Ophthalmic artery)や前脈絡叢動脈 (Anterior choroidal artery)などがある(図 1-8 参照). ICA は中大脳動脈 (MCA: Middle Cerebral Artery), 及び前大脳動脈 (ACA: Anterior Cerebral Artery)へと分岐する. MCA は ICA から分岐後 M1 から抹消の M4 まで 4 つの領域に区分される. 同様に ACA も ICA から分岐後 A1 から抹消の A4 まで 4 つの領域に区分される. 一方, 後方循環系である VA は頸椎に沿って頭蓋内へと侵入し, 後下小脳動脈 (PICA: Posterior Inferior Cerebellar Artery)を分岐した後, 左右の VA が近づいて一本の脳底動脈 (BA: Basilar Artery)を形成する. 前方循環系と後方循環系は後交通動脈

(Pcom: Posterior communicating artery)などを介してつながっている。特に、IC系、及びVA系が繋がり形成する輪状の動脈部分をウィリス動脈輪 (Circle of Willis) と呼び、主要な脳動脈が閉塞してもウィリス動脈輪を介して他の系からの血流供給が可能になっている。また、脳動脈の構造は基本的に左右対称であるが、前方循環系の左右は前交通動脈 (Acom: Anterior communicating artery)やウィリス動脈輪を介して繋がっている。なお、PcomやAcomなどの細かい血管は人によっては生まれつき持たないこともあるが特段珍しいことではない。なお、実際にはこれ以外にも無数の血管が存在しており、脳中枢部に至るほど血管は細くなる。細くなった血管は毛細血管と呼ばれ、これにより脳全体へと血液が行き渡るようになっている。

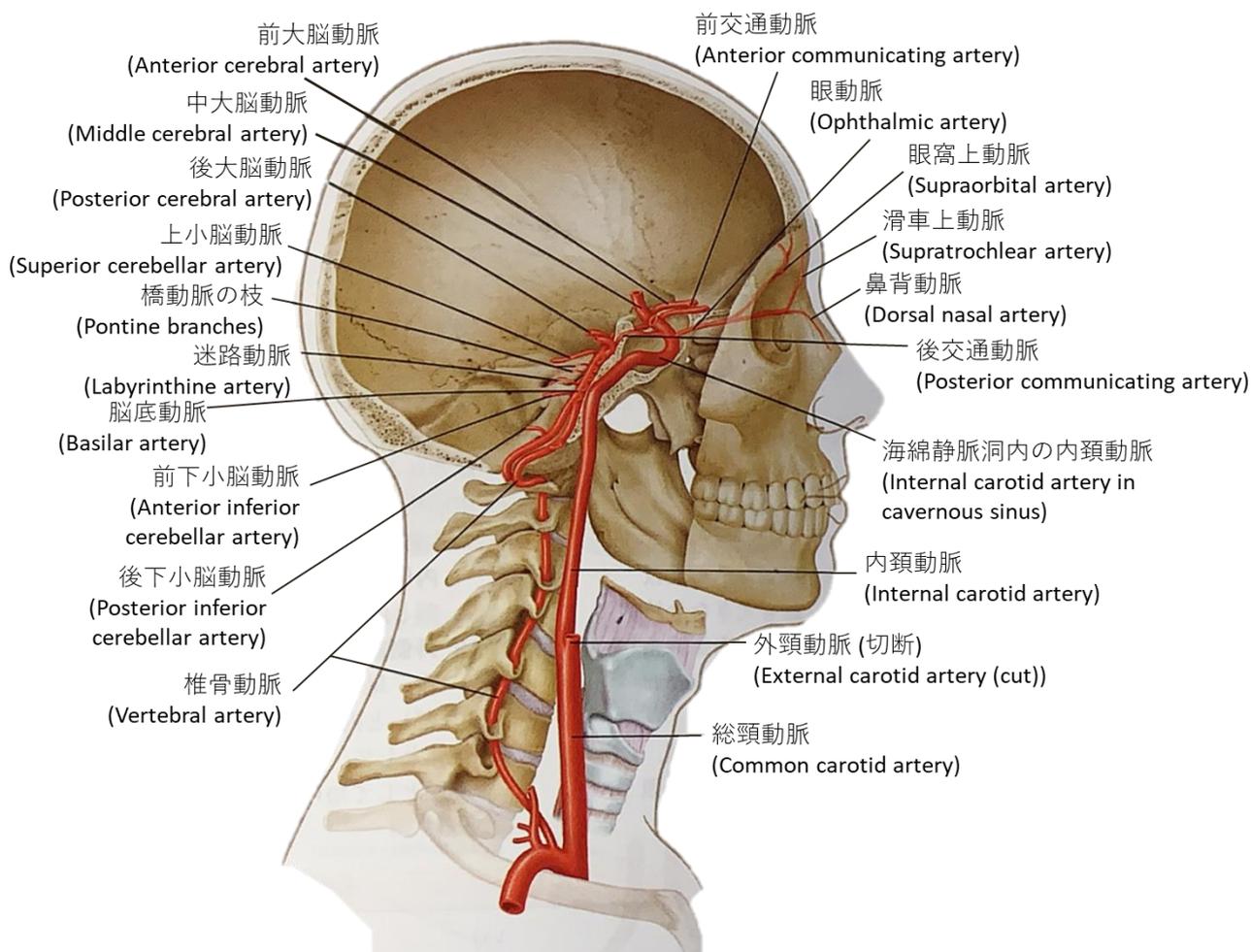


Fig. 1-7 Cerebral arteries (side view)^[16]

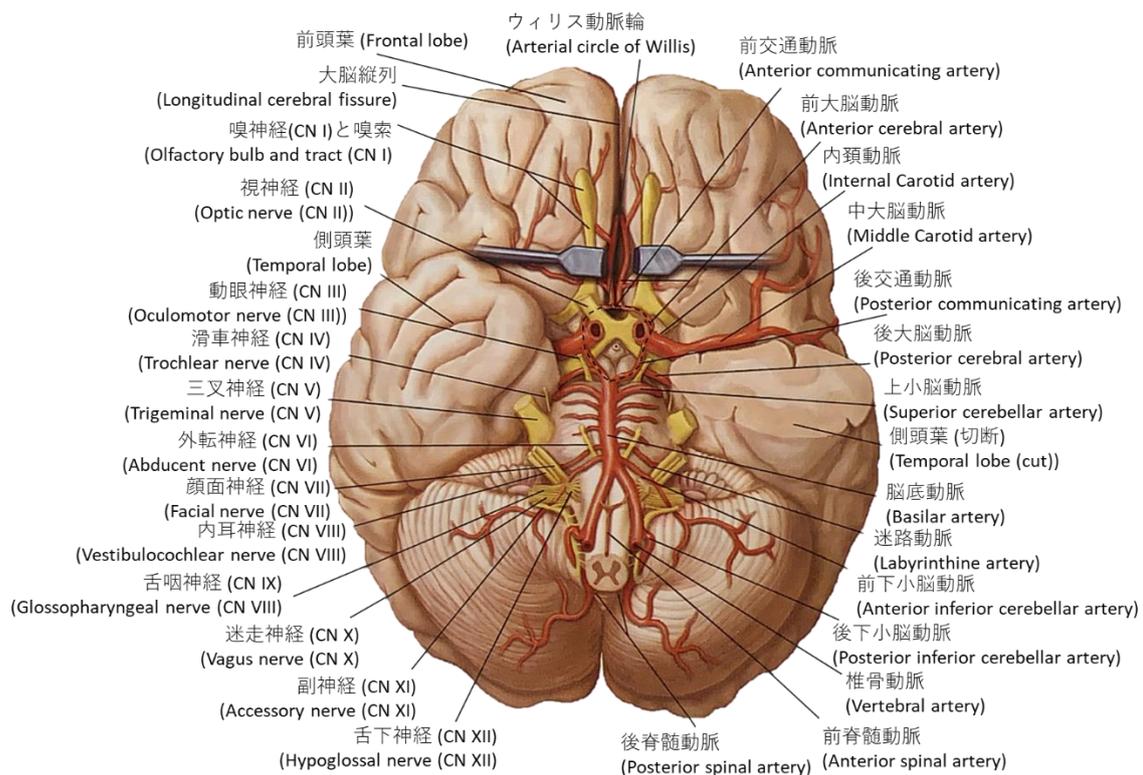


Fig. 1-8 Cerebral arteries (bottom view)^[16]

1.2.5. 脳動脈瘤の好発部位

脳動脈瘤は前項にて触れた主要な脳動脈の特定箇所が生じることが多い。この様な箇所を脳動脈瘤の好発部位と呼ぶ。2012年のUCAS Japanによる調査結果からは未破裂脳動脈瘤のうち、ICAに発生するものが全体の34.1%で、そのうちICA-Pcom分岐部に発生したものは全体の15.5%であった^[17]。同様にMCAに発生するものが36.2%、ACA-Acomに発生するものが15.5%、BAに発生するものが6.6%、VAに発生するものが1.8%となっている。脳動脈瘤の好発部位については図1-9を参照されたい。また、欧米の53施設で行われた国際未破裂脳動脈瘤研究 (ISUIA: International Study of Unruptured Intracranial Aneurysm)からもほぼ同様の報告がなされている^[18]。脳動脈瘤は総じて血管分岐部に発生しやすく (Bifurcation type aneurysm)、M1-M2分岐部に発生するMCA脳動脈瘤などはその典型例であるが、ICAの側壁などに発生する側壁型の脳動脈瘤 (Side-wall type aneurysm)なども見られる。

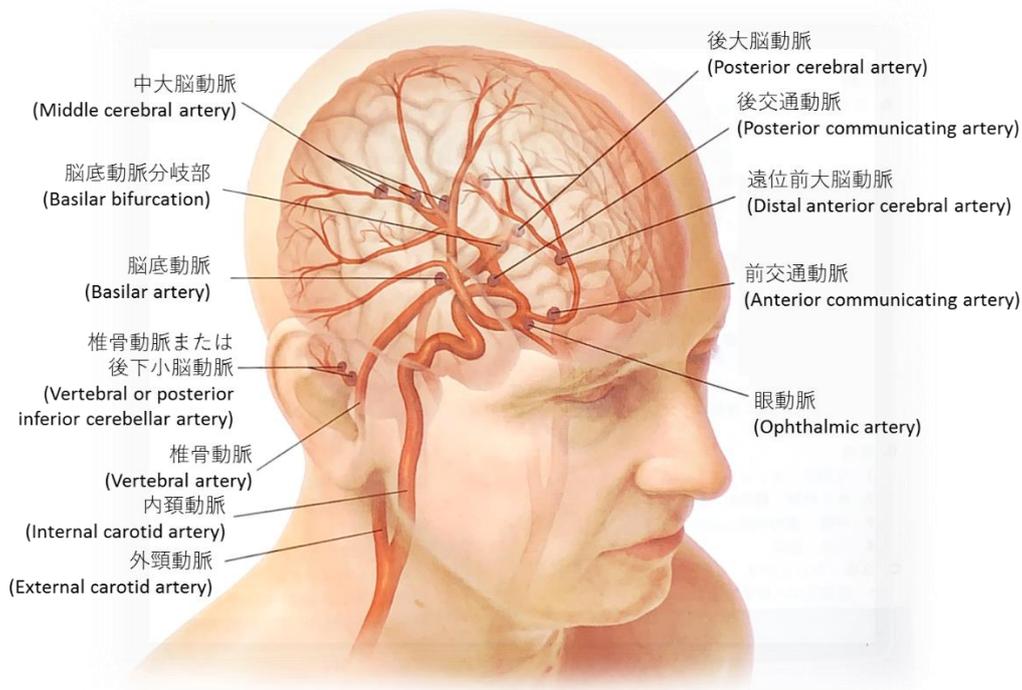


Fig. 1-9 Frequent site of aneurysmal initiation^[16]

1.2.6. 発生の原因と頻度

脳動脈瘤が発生する要因については明確に解明されていないが、主要な原因として血管壁における炎症と血行力学的ストレスによる影響が報告されている。動脈壁の構造は内側から内膜(内皮細胞と内弾性板, 少量の結合組織からなる), 中膜(平滑筋細胞と弾性繊維からなる), 外膜(結合組織からなる)の3層構造となっている。この血管構造が何らかの影響により脆弱性をきたすことで脳動脈瘤が形成されると言われている。まず, 血行力学的ストレスにより誘発される内皮細胞の機能障害によって始まる。その後, いくつかのサイトカイン, 及び炎症性メディエーター並びにマクロファージ, T細胞, 及び肥満細胞が関与する炎症反応が発生する。これらの反応と同時に平滑筋細胞が炎症の誘発を受け, 血管壁の炎症応答が内弾性板, 細胞基質の分解吸収を生じ, 脳動脈瘤形成に至ると言われている^{[19],[20]}。

脳動脈瘤は様々な状況下で発見されるが、近年では脳ドックや各種医療用画像診断装置の普及などにより、検査時に偶発的に発見される事が多い。我が国における脳動脈瘤スクリーニング解析の結果は Nakagawa らが報告しており、39 歳から 71 歳までの成人 400 名のうち、無症候性脳動脈瘤の保有割合は 6.5%であった^[21]。また、脳動脈瘤保有率は年齢の増加とともに高くなり、女性は男性と比較して 2 倍の保有率であるとの報告もある。年齢や性別以外における脳動脈瘤発生の危険因子としては家族歴や喫煙歴などが上げられる。家族歴については 2 親等以内にくも膜下出血の家族歴がある場合に脳動脈瘤の発見率は 13.9%と、家族歴がない場合と比較して高くなることが報告されている^[22]。また、喫煙歴については、特に女性喫煙者の場合、脳動脈瘤の発見率は 17.6%であると報告されている。Vlak らのレビューによれば、脳動脈瘤の保有率について日本人と欧米人との間に差異はないとしている^[23]。また、既往歴として多発性嚢胞腎 (Polycystic kidney) を有する場合の脳動脈瘤保有率は同既往歴がない場合と比較して 6.9 倍であるとの報告がある。その他に高血圧 (Hypertension)、アルコール摂取 (Alcohol consumption)、家族歴等が危険因子として報告されている^{[24],[25],[26],[27]}。

1.2.7. 症状

脳動脈瘤を有する患者が抱える症状は未破裂脳動脈瘤か、破裂脳動脈瘤かによって大きく異なる。未破裂脳動脈瘤の場合、基本的に自覚症状を示すことは殆どない。ただし、脳動脈瘤が成長して大きくなった結果、他の組織や神経などを圧迫して症状が現れることがある。目の上や奥の痛み、上まぶたが下がってしまう眼瞼下垂、顔面麻痺、視野狭窄、瞳孔散大などがその具体例である。

一方、破裂脳動脈瘤は直接くも膜下出血へとつながるものであり、くも膜下出血の発症と同時に極めて激しい頭痛、吐き気、嘔吐、複視、痙攣、意識障害等の重篤な症状を複数同時に引き起こす。発症者の約 45%は発症 30 日以内に死亡し、生存者の内 30%は昏睡状態や寝たきり状態、自立歩行不可能や半身麻痺など中～重度の障害が残るとされている。また、生存者のうち、治療後に社会復帰でき

る割合は半分であるとの報告もある^[28].

1.2.8. 診断・検査方法

脳動脈瘤の診断や検査は磁気共鳴画像装置 (MRI: Magnetic Resonance Imaging) やコンピュータ断層撮影装置 (CT: Computed Tomography) , デジタルサブトラクション血管造影 (DSA: Digital Subtraction Angiography)により行われる (図 1-10, 図 1-11, 図 1-12 参照). 特に最近では MRI や CT, DSA を用いて 3D-MRA (Magnetic Resonance Angiography), 3D-CTA (Computed Tomography Angiography), 3D-DSA による血管撮影を行うことで, 脳内の血管のみを三次元で撮影並びに可視化することが可能となっている. それぞれの撮影方法の特徴として, 画像解像度は 3D-DSA, 3D-CTA, 3D-MRA の順に高い. ただし, 3D-DSA, 3D-CTA による撮影時にはマイクロカテーテルを用いて血液中に造影剤を流し込む必要がある. 血液中への造影剤の注入は腎機能に負担をかけるため MRA と比較して侵襲性が高い. また, 3D-DSA と 3D-CTA では 3D-DSA の方が, 被曝量が大きい. 以上より, 侵襲性については 3D-DSA, 3D-CTA, 3D-MRA の順に高い(3D-MRA は非侵襲性). 血管内治療を行う際には撮影時間が短く検査できるため, DSA が用いられる^[29].



Fig. 1-10 Magnetic Resonance Imaging (MRI)^[30]



Fig. 1-11 Computed Tomography (CT)^[31]



Fig. 1-12 Digital Subtraction Angiography (DSA)^[32]

1.3. 脳動脈瘤に対する外科的治療方法

1.3.1. 開頭クリッピング術

頭蓋を開頭し、治療を行う脳動脈瘤のネック部に直接、金属製の特殊なクリップをかけることで脳動脈瘤内に流入する血液を遮断する方法が開頭クリッピング術である (図 1-13, 図 1-14 参照). クリッピング術は脳動脈瘤治療において歴史のある治療方法で、万が一治療中に出血した場合でも迅速な対応が可能な点がメリットである. しかしながら、全身麻酔が必要であることに加え、頭蓋骨にドリルで穴を開けた後、脳へラと呼ばれる器具で脳の間をかき分けていくといった手順を取るため、侵襲度が高く、患者への身体的な負担が大きい. また、脳深部に発生した脳動脈瘤の治療を行う場合には対処が難しくなる事があり、脳表に直接触れるため、誤った手技を行うと術後に麻痺等の重篤な障害が発生するリスクも有る. 加えて、手術時間や入院から退院までの期間が長くなるという欠点もある.

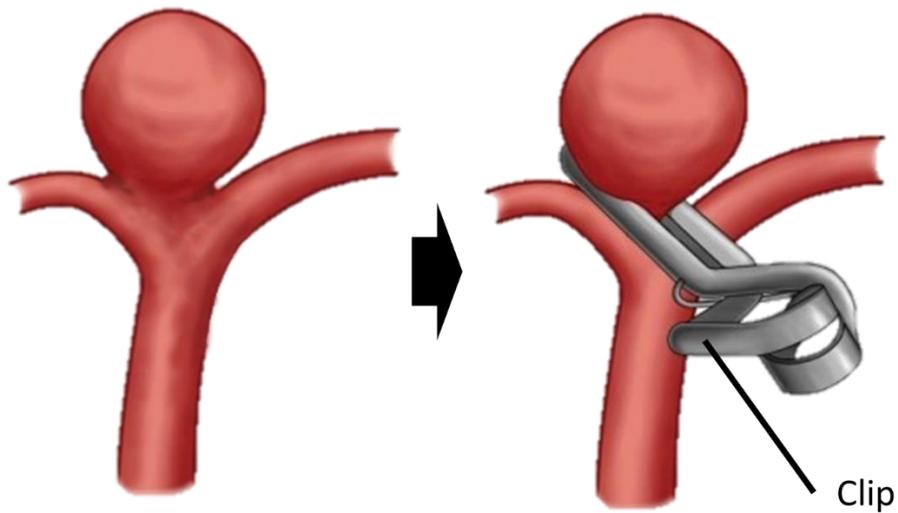


Fig. 1-13 Clipping

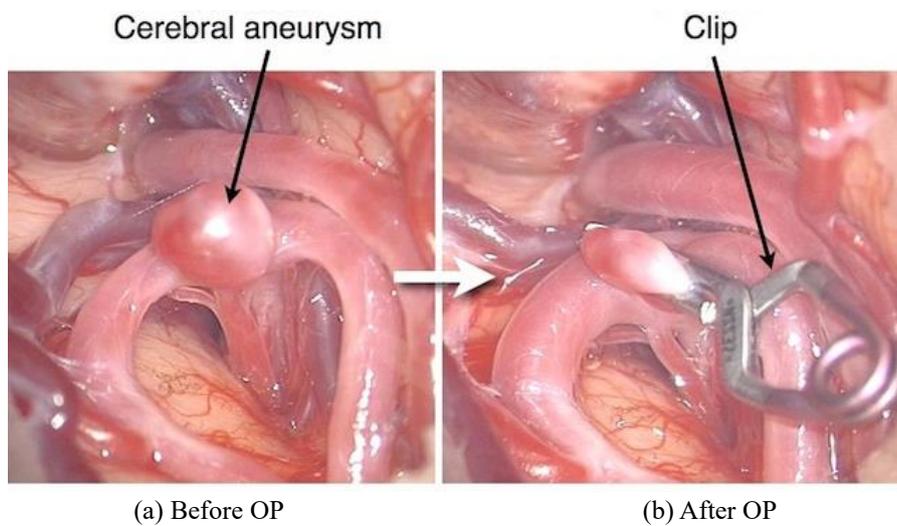


Fig. 1-14 Actual image of clipping^[33]

1.3.2. 脳血管内治療

血管内治療 (Endovascular treatment)とは血管の内側から治療する手法を総称したものである。特に脳血管内治療ではマイクロカテーテルと呼ばれる医療用の細い管を患者の足の付根 (鼠蹊部)などから挿入し、DSAを用いたX線による透視環境下において動脈内を伝って脳内血管内へと誘導した後、マイクロカテ

ーテルを介して脳動脈瘤の治療を行う (図 1-15 参照). 近年の脳動脈瘤治療においては, コイルやステントといったインプラントデバイスが治療に用いられている (それぞれのデバイスを用いた具体的な治療方法については後述する). 脳血管内治療では患者の動脈からマイクロカテーテルを挿入して行うため, 頭蓋を開頭して, 脳表に直接触れたりするようなクリッピング術と比較して患者への侵襲性が低い. また, クリッピング術と比較して手術時間も短く, 入院から退院までの期間も短いため, 患者への負担が少なく, 体力のない高齢者に対する治療法としても向いている. 一方で, 血管内治療を行う際は長さ 1500mm ほどあるマイクロカテーテルの先端を数ミリメートル単位で操作しなければならないため非常に繊細な技術が求められる. また, マイクロカテーテルやコイルなどで脳動脈瘤壁の脆弱な部分 (壁の薄い菲薄部など)に刺激を与えた結果, 出血してしまった場合には, 術中破裂としてくも膜下出血が発生してしまい, 血管内治療だけでは迅速な対応が困難となる可能性がある. また, 本研究におけるテーマの一種である脳動脈瘤の再開通 (Recanalization)も大きな問題の 1 つである (再開通の詳細については 1.3.3 項にて後述する). 特にサイズが大きい脳動脈瘤は再開通のリスクが大きいため血管内治療が適さないこともある. 以下に, 脳動脈瘤に対する血管内治療を行う際に主に用いられている 2 つの治療方法であるコイル塞栓術 (Coil embolization), 及びステント留置術 (Stent deployment)について記載する.



Fig. 1-15 Endovascular treatment using DSA

I. コイル塞栓術 (Coil Embolization)

コイル塞栓術ではコイルと呼ばれるワイヤー状の金属デバイスをマイクロカテーテルより脳動脈瘤内に挿入する (図 1-16 参照)^[34]. 脳動脈瘤内をコイルで埋め (塞栓)て、淀んだ血液で脳動脈瘤内を血栓化させることによって、瘤内へと流入する血液を抑制し破裂を防ぐ術式である (図 1-17 参照). 脳動脈瘤内をコイルで満たすために必要なコイルの本数は脳動脈瘤のサイズによって異なり、小さなサイズの脳動脈瘤では数本で済むこともあるが、大きなサイズの脳動脈瘤では数十本挿入することもある. コイルは形状記憶型となっているため、マイクロカテーテルからコイルを出すと、特定の形状に戻ろうとする特性を持っている. このマイクロカテーテルから出した状態 (ストレスフリー条件下)におけるコイルの形状を特に「コイルの初期形状」と呼び、コイルメーカー各社が工夫を凝らしているところでもある (図 1-18 参照). 最も一般的な初期形状としてはヘリカル型コイルがあり、各メーカーから製品化されている. 多くのコイルはプラチナ・タングステン合金を主要構成材料として用いているが、近年では生体適合性ポリマーでコーティングしたコイルも用いられている. 具体的には Stryker Matrix coil (Stryker Neurovascular, Fremont, California, USA)や Terumo Hydrocoil (Terumo Corporation, Shibuya-ku, Tokyo, Japan)がある. Matrix coil では炎症を誘発することで体内組織と一体化して脳動脈瘤を完全に塞栓するコンセプトのもと開発されたものである^[35]. また、Hydrocoil はコイルの表面に血液を吸収することで膨らむ吸収性ポリマーをコーティングすることで、コイル間の隙間を埋めて脳動脈瘤を完全に塞栓しようとするものである (図 1-19 参照)^[36]. コイル塞栓術はコイルの充填方法によって大きく三種類 (Complete, Small Neck Remnant, Body Filling)に分類することができる(図 1-20 参照). それぞれの特徴は次の通りである.

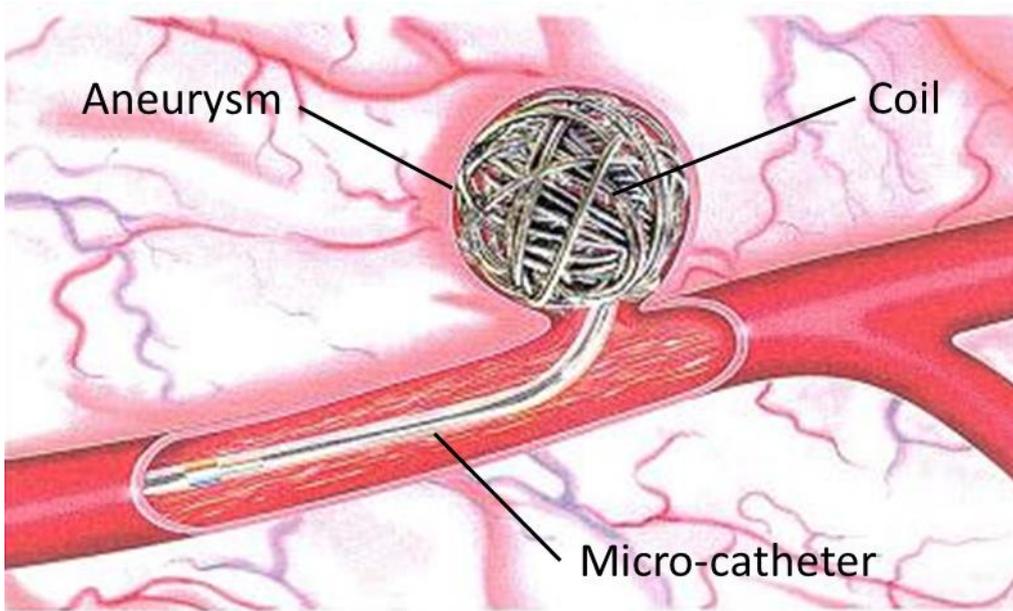


Fig. 1-16 Example of embolic coil for aneurysm^[34]

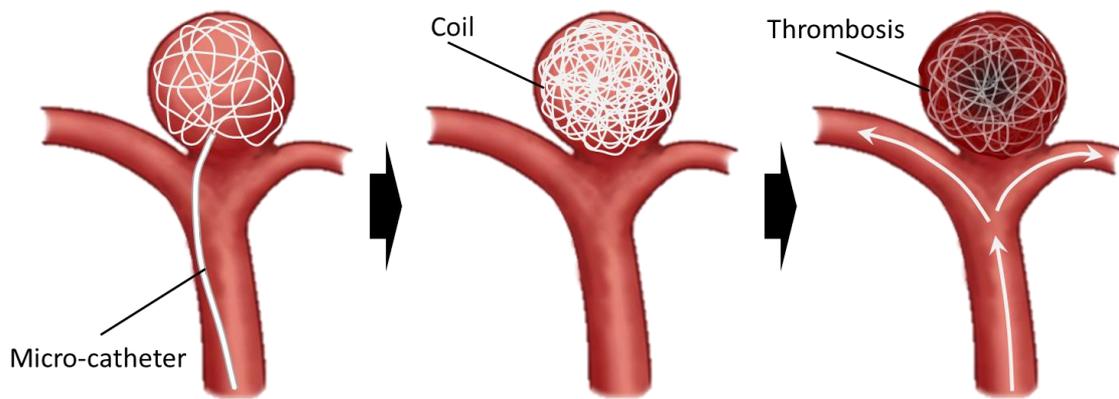


Fig. 1-17 Treatment process of coil embolization

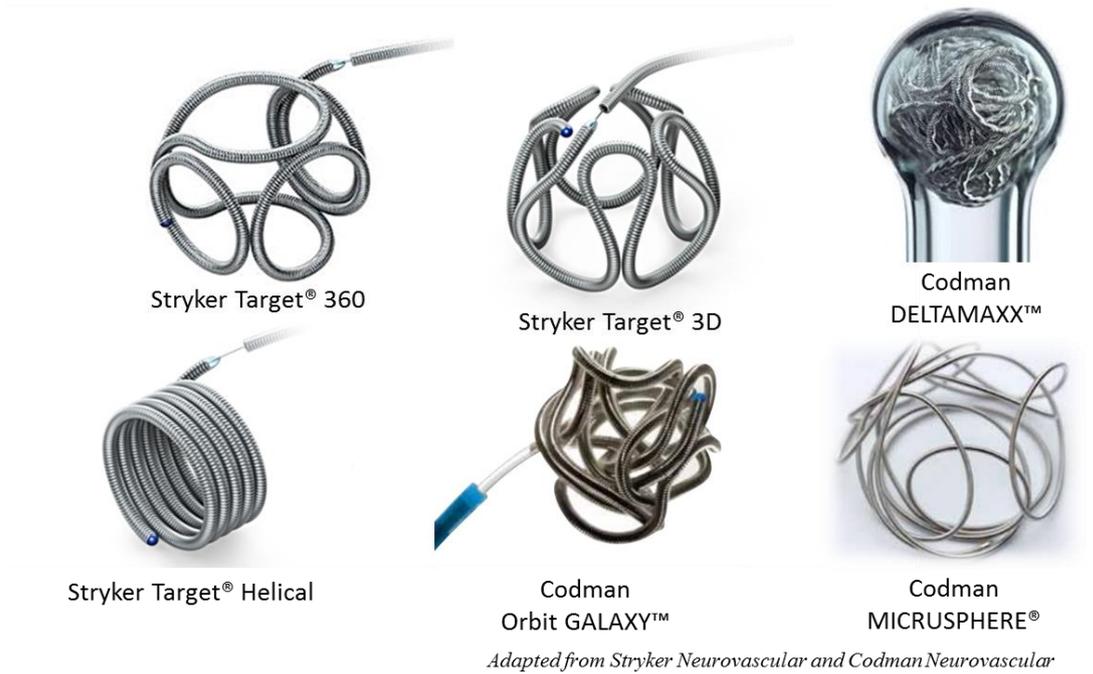


Fig. 1-18 Variety of coils

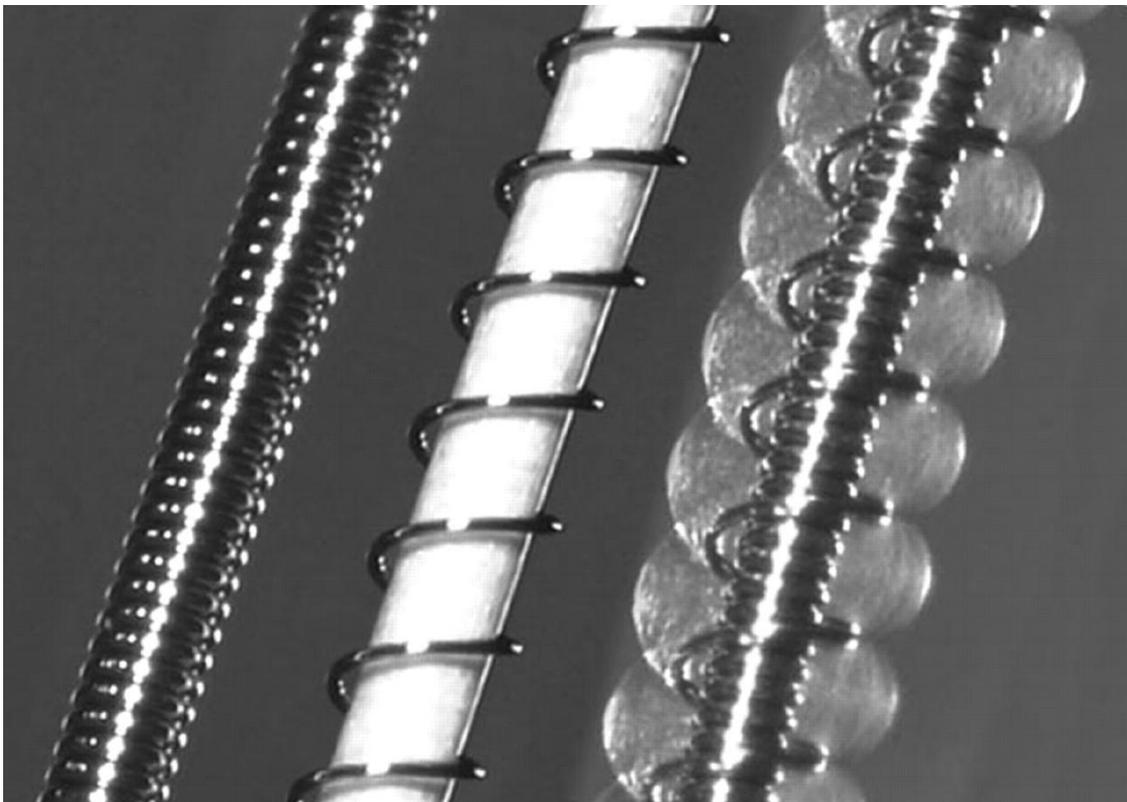


Fig. 1-19 Hydrocoil^[36]

(a) Complete

脳動脈瘤内をコイルで完全に詰めてしまうのが **Complete** である。脳動脈瘤体積あたりのコイルの密度が大きくなるため、コイルコンパクション (Coil compaction)による再開通等のリスクは低くなると考えられているが、**Complete** にしようとして無理に脳動脈瘤内にコイルを詰め過ぎると術中破裂しやすくなるという欠点がある (コイルコンパクションや再開通については 1.3.3 項にて後述する)。

(b) Small Neck Remnant

塞栓術後のネック部に血液が多少入り込むようにして塞栓するのが **Small Neck Remnant** である。特にネック部は“残留ネック (Residual neck)”と呼ばれることもある。**Complete** の場合ほどコイルを挿入するわけではないが、術中破裂のリスクを抑えつつ、それなりの量のコイルを挿入するため、効率の良いバランスに優れた塞栓方法であるとも言える。ただし、残留ネックの部分からコイルコンパクション等が発生し、再開通へと至るケースも少なくない。

(c) Body Filling

主に脳動脈瘤壁の内側を這わせるようにしてコイルを挿入するのが **Body Filling** である。脳動脈瘤内部の中腔部分にはコイルがあまり存在しないため、術中における血管造影画像ではコイル挿入後も脳動脈瘤内部に血液が入り込む様子を確認することができる。これは脳動脈瘤内部に入り込む血液の流速を減少させ、血栓化を促すことで脳動脈瘤を閉塞させようとするものである。**Complete** や **Small Neck Remnant** の場合と比較して治療に用いるコイルを少なく出来るため、術中破裂のリスクは低くなる。ただし、コイル挿入量が少ないため、コイルコンパクション等による再開通が発生しやすくなると言われている。

これら塞栓種類のうちどの充填方法を採用するかについては執刀医が手術の際、各症例に合わせて決定していくことになる。

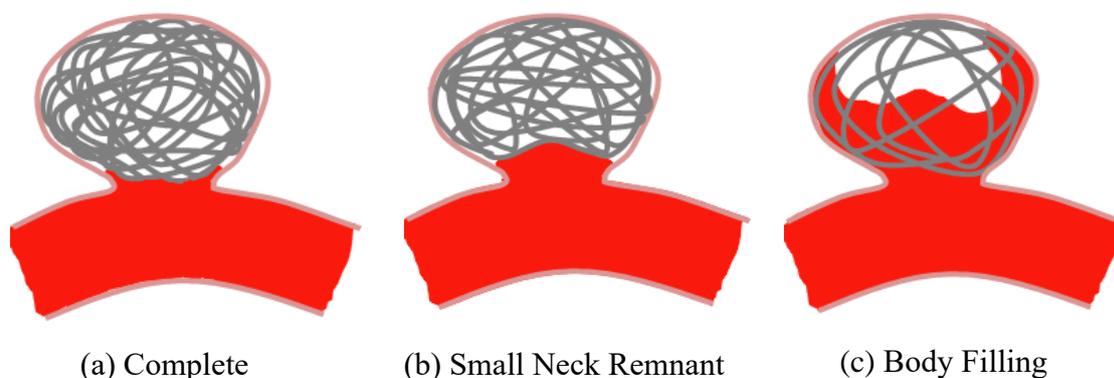


Fig. 1-20 Patterns of Coil Embolization

II. ステント留置術 (Stent Deployment)

ステントとは金属製のワイヤーで構成されたストロー状のデバイスのことである。ステント留置術では脳動脈瘤が発生した箇所の母血管部分にステントを留置することで脳動脈瘤の治療を行う。頭蓋内留置可能なステントは現在のところ構造によって Laser cut stent, Braided stent の2種類に分類することができる(図 1-21 参照)。Laser cut stent はブリッジ状の金属で構成されており、マイクロカテーテルから出すと展開する自己拡張型のものと、バルーンと呼ばれる風船状のデバイスで金属を塑性変形させて拡張するタイプのものがある(図 1-22 参照)。また、使用目的によっても大きく2種類存在し、VRD (Vascular Remodeling Device) stent 並びに FD (Flow Diverter) stent がある。VRD stent は主にコイルと併用される。ネックの大きい脳動脈瘤など、コイル単体では塞栓するのが難しいような脳動脈瘤に対しては VRD stent を留置した上でコイルを挿入することで、コイルが母血管に脱落するのを防ぐ役割を果たす(Stent-assisted Coil Embolization) (図 1-23(a)参照)。製品化されている VRD stent としては Stryker Neuroform Atlas[®] Stent (Stryker Neurovascular, Fremont, California, USA)や Codman Enterprise stent (Codman Neurovascular, Raynham, Massachusetts, USA)などがある。一方、FD stent

は最近開発されたデバイスで、金属量の多いステントを留置することで、脳動脈瘤内への血流侵入を抑制し、瘤内を血栓化させて破裂を防ぐことで治療を行うものである (図 1-23(b)参照)^{[37],[38],[39]}. FD stent はステント単体での脳動脈瘤治療を可能にしており、これまでコイル塞栓術や VRD stent では治療の難しかった、ネックの大きい巨大脳動脈瘤や紡錘状脳動脈瘤などの不規則形状の脳動脈瘤に対する血管内治療を可能にしている. 現在、海外で臨床適用されているものには、PipelineTM Embolization Device (PED; Medtronic Covidien Neurovascular, Irvine, California, USA), Silk flow diverter (Silk; Balt Extrusion, Montmorency, France), DERIVO[®] Embolisation Device (Acandis GmbH, Pforzheim, Germany)などがある. 日本では 2015 年より PED のデリバリーシステム改良化型である The PipelineTM Flex Embolization Device (PED Flex; Medtronic Covidien Neurovascular, Irvine, California, USA)が薬事承認されている^[40]. VRD stent は Laser cut stent, Braided stent 双方のタイプがあるが、FD stent では基本的に Braided stent タイプとなっている.

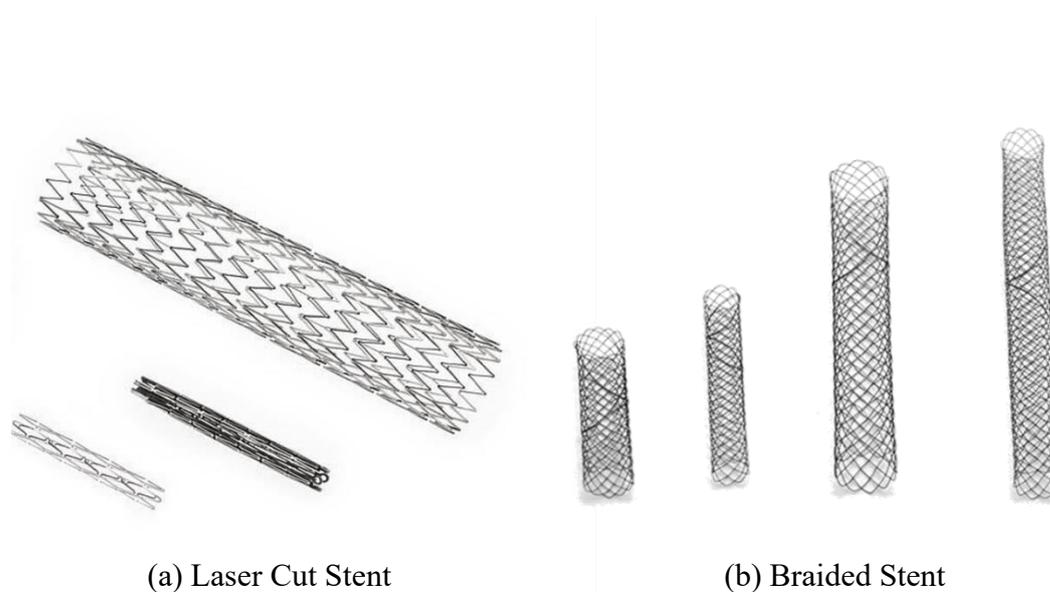
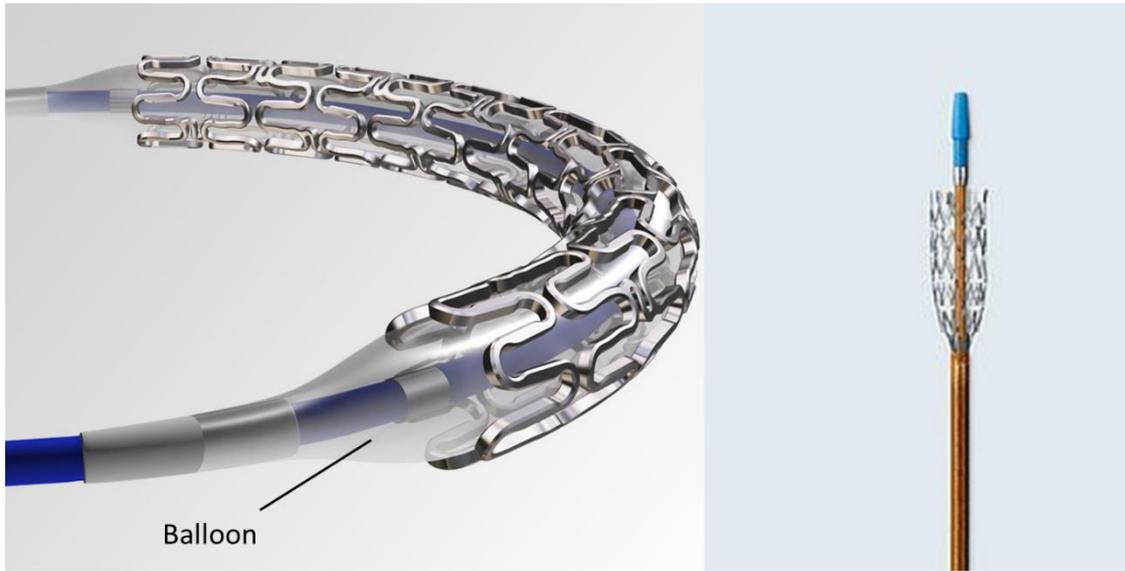


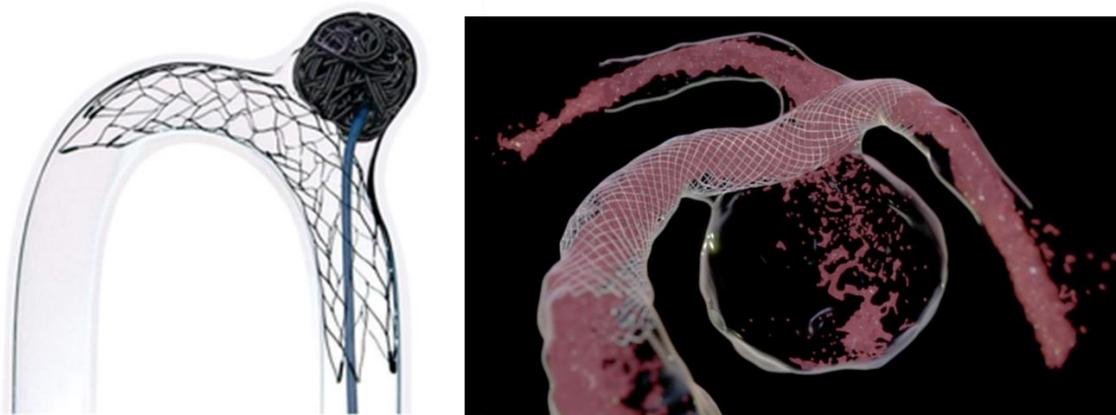
Fig. 1-21 Type of stent (laser cut stent and braided stent)^{[41],[42]}



(a) Balloon-expandable stent

(b) Self-expand stent

Fig. 1-22 Type of laser cut stent (balloon or self-expand)^{[43],[44]}



(a) VRD stent

(b) FD stent

Fig. 1-23 Type of stent (VRD or FD stent)^[45]

1.3.3. コイル塞栓術の主な問題点

コイル塞栓術は脳動脈瘤に対する有効な外科的治療方法の一種であるが、現在行われているコイル塞栓術には「コイル塞栓術後の再開通」、「コイル塞栓術に用いる最適なコイルの選択と留置箇所」、「コイル留置時のマイクロカテーテル操作」の3点に主な問題点がある。以下にそれぞれの詳細について記載する。

I. コイル塞栓術後脳動脈瘤の再開通

コイル塞栓術後において、手術直後では塞栓を確認しているものの、数ヶ月から数年の経過観察 (Follow-up)中に再び脳動脈瘤内へと血液が流れ込み、脳動脈瘤が再発している場合が約 1 割の頻度で見られる。このような現象を脳動脈瘤の再開通と呼び、コイル塞栓術において発生し得る特有の問題点の 1 つとして広く知られている。コイル塞栓術における再開通は、コイルコンパクションによって発生することがある。コイルコンパクションとは脳動脈瘤内に留置したコイルが時間経過とともに血流などの影響によって押しつぶされるように圧縮され、脳動脈瘤ネック部より血液が再び入り込むようになる現象のことである (図 1-24, 図 1-25 参照)。治療後の脳動脈瘤に再開通が生じた場合、脳動脈瘤破裂の危険性が出てくるため再治療が必要となってくる。再治療は追加でコイルを挿入したり、FD stent を留置したりして行われる。再治療を行う場合、患者にとっては身体的、精神的、経済的な負担が増加することになる。現状、脳動脈瘤の再開通を予測することはできておらず、手術を行う際、経験則によって再開通発生の確率が高いと推測された場合には、塞栓に用いるコイルの量を恣意的に増やすなどして対処を行っている。

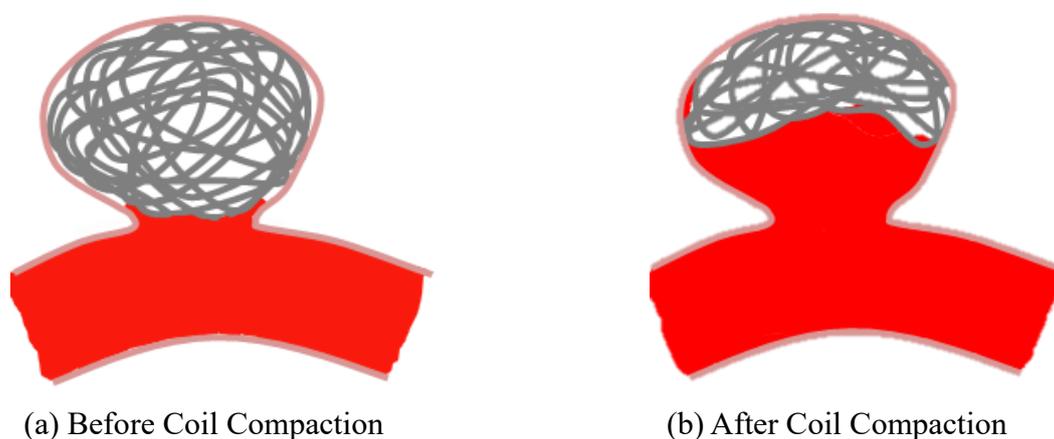


Fig. 1-24 Coil compaction

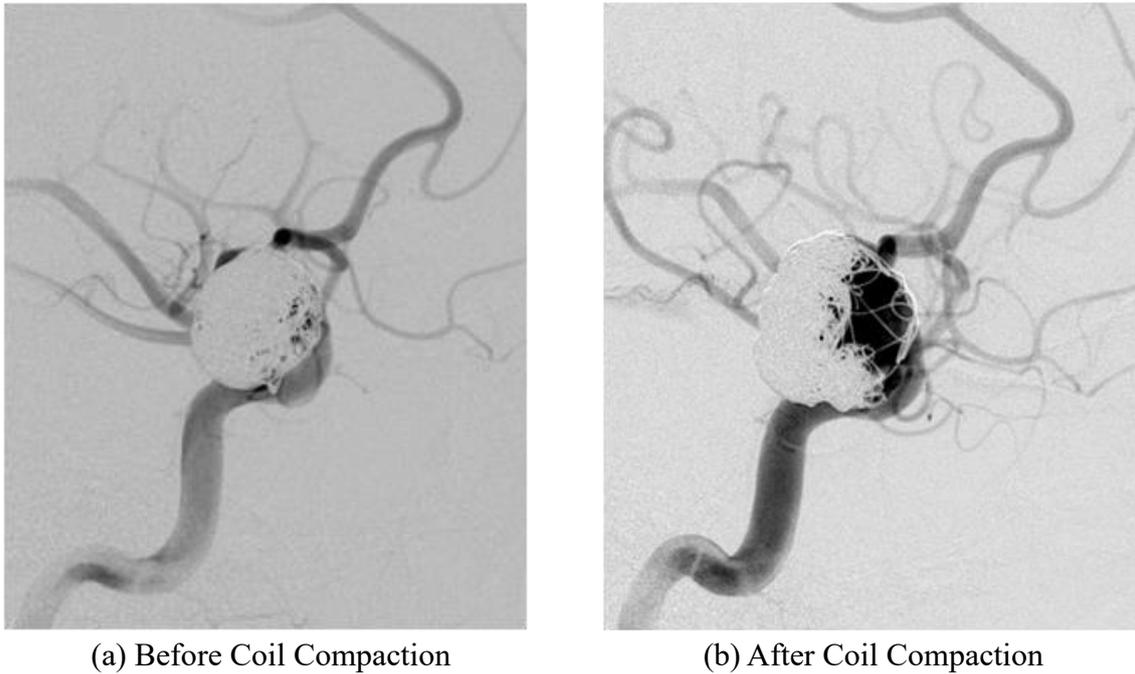


Fig. 1-25 DSA images for coil compacted aneurysm

II. コイル塞栓術に用いる最適なコイルの選択と留置箇所

脳動脈瘤治療に用いられるコイルは様々なメーカーからラインナップされている。初期形状の違いをはじめ、同じ初期形状においても、サイズ、コイルの硬さ、長さなど様々なコイルが用意されており、その種類は1社だけで見ても数十種類にも及ぶ。コイル塞栓術を行う際には、治療を行う脳動脈瘤の形状に合わせて適切なコイルを選定する必要があるが、医師らは豊富に用意されているラインナップの中からコイルを選定せねばならず、経験豊富な医師でなければ適切な選択を行うことは困難である。適切なコイルが選択出来ていない場合、術中破裂や再開通発生の要因にもなる。また、それぞれのコイルが持ち合わせる基本的な性質（脳動脈瘤内のどこに分布しやすいか等）や、脳動脈瘤内のどの部分にどの様なコイルを留置することで効果的に脳動脈瘤を治療できるのかについて数値的に評価できていない背景がある。現状では、医師らの経験と勘に基づいた治療が行われており、医師らの間においても治療において最適と考えるコイルの選択方法や留置テクニックは異なる。数値的根拠を持たないまま治療が行わ

れているのが実情である。また、各医療機関が保有しているコイルは基本的に治療のためのコイルのみであり、コイルメーカー等の協力がなければ、事前に治療を行う症例に対して練習を行うなどして対処することは困難である。仮に練習用のコイルが用意できた場合でも、留置練習に使用する患者の実血管形状血管モデルを用意したり、日常業務に加えて練習のための時間を確保したりと、コスト的、時間的な問題が多いことから、練習を行うのは現実的ではない。

III. コイル留置時のマイクロカテーテル操作

コイル塞栓術ではマイクロカテーテルを介して脳動脈瘤内にコイルを留置する。そこで、医師らはコイルを挿入する前に脳動脈瘤内へとマイクロカテーテルを誘導する必要がある。このとき、脳動脈瘤内のどの位置にマイクロカテーテルの先端が誘導されるかによってコイル塞栓術の結果は大きく変わってくる。適切な位置にマイクロカテーテルの先端を誘導した上でコイル留置を行わなければ、母血管へのコイル脱落や、脳動脈瘤の術中破裂、思い通りの塞栓率が得られない(コイルを多く詰められない)などの問題が発生する。しかしながら、コイル塞栓術におけるマイクロカテーテル操作による先端位置の調整と、コイル留置結果との関係はこれまで調査されてきていない。コイル塞栓術におけるコイル留置の段階において、医師らが能動的に操作可能なものの一つがマイクロカテーテル操作による先端位置の調整でありながら、脳動脈瘤内におけるマイクロカテーテル先端位置とコイル留置との関係について理解が不足している現実がある。これについても、最適とされるマイクロカテーテル先端位置は医師らの間においても意見が異なり、各人の経験と勘による治療が行われている。

1.4. 脳動脈瘤に対する数値解析技術を用いた研究

脳血管領域における数値解析では2001年に大島らが世界に先駆けて三次元脳血管造影により取得した画像を元に頭蓋内血管における数値流体力学(CFD: Computational Fluid Dynamics)による血流解析の結果を報告した^[46]。特に、2003

年に Steinman らが血管造影画像より再構成した 3 次元血管形状を元に脳動脈瘤に対する血流解析の結果を報告して以来は、患者固有血管形状及び脳動脈瘤に対する CFD 解析に基づいた血流解析の報告が盛んに行われてきた^[47]。解析に用いるコンピュータの発達による計算能力の向上や、CT、MRI、DSA を始めとした各種画像診断装置の発達もあり、今日では高解像度な医療用画像を用いて CFD 解析を行い、脳動脈瘤の発生、成長、破裂、再発といった病理学的機序に対する血流の影響についての調査が盛んに行われている^{[48],[49],[50],[51],[52],[53],[54],[55],[56],[57],[58],[59],[60],[61],[62],[63],[64],[65],[66],[67],[68],[69],[70],[71],[72],[73],[74],[75],[76],[77],[78],[79],[80],[81],[82],[83],[84],[85],[86],[87],[88],[89],[90],[91],[92],[93],[94],[95],[96],[97]}。また、上述のように最近では脳動脈瘤に対する脳血管内治療が広く行われていることから、コイルやステントなどの血管内留置型デバイスにより治療した脳動脈瘤を対象とした CFD 解析も行われるようになってきた^{[71],[72],[73],[74],[75],[76],[77],[78],[79],[80],[81],[82],[83],[84],[85],[86],[87],[88],[89],[90],[91],[92],[93],[94],[95],[96],[97]}。最近では、血流解析のみならず、デバイス自体に対する数値構造力学 (CSM: Computational Structural Mechanics) による構造解析を行うことにより、構造力学的な解析を行った報告も散見されるようになってきた^{[91],[92],[93],[94],[95],[96],[97],[98]}。特にコイル塞栓術後脳動脈瘤の再開通には血流やコイル留置方法による影響が大きいことが知られているため、CFD 解析や構造解析による再開通の予測や要因説明等を目的とした報告が見られる^{[71],[73],[74],[75],[76],[77]}。

一方、これらの報告は複数の問題点を抱えている。例えば、再開通の予測を可能とするためには、コイル塞栓術により治療を行った複数の症例に対して CFD 解析を行い、再開通した症例群と、再開通しなかった症例群との間で統計学的な比較を行う必要がある。このとき、より多くの症例に対して解析を行い比較することが重要である。同様の研究として、脳動脈瘤の破裂症例群と未破裂症例群との間における血行力学的な要因に対する比較を行った研究が多数報告されているが、近年では 100 症例以上に対する解析が主流であり、最大のものでは 1931 症例に対して CFD 解析を行った結果を報告しているものもある^{[51],[52],[53],[54],[55],[56],[57],[58]}。一方、コイル塞栓術により治療を行った症例に対して

CFD 解析を適用した症例数については、いずれも総解析症例数が数例から数十例と、100 症例以上解析したものは見られていない。Zhang らは計 283 症例の血管内治療後の脳動脈瘤に対する解析をおこなっているものの、コイルのみにより治療された症例にする解析数としては 86 症例であり、これがこれまでに報告されてきた中で最大の数である^[74]。また、脳動脈瘤の再開通には血行力学的な要因の他に形態学的な要因、患者の臨床情報などが重要な影響を与えている可能性が報告されている^{[72],[73],[114],[115]}。脳動脈瘤内に留置するコイルの量を示した塞栓率や、脳動脈瘤内におけるコイルの分布、脳動脈瘤のネック面積、高血圧の有無などがその具体例であるが、このような背景にも関わらず、これらの要因を総合的に考慮して再開通予測のための手法が示されていないという問題がある。さらに重要なことには、脳動脈瘤の再開通について発生要因については調査を行ってはいるものの、再開通を予測する方法については議論できておらず、臨床現場において適用可能な結果が示された報告がほとんどない。また、コイルに対して構造解析を適用した報告では、脳動脈瘤に対するコイル留置の解析により、コイルの挿入量が増えると脳動脈瘤内の血流速度は減少していきながらも、減少率が一定値へ近づいていくことや、ステントとコイルを併用した場合の血流抑制への効果を調査している報告がある一方、実際に臨床において用いられている製品化されたコイルを対象として解析を行ったものはこれまでになかった^{[89],[92]}。また、臨床においては様々な種類のコイルが治療に用いられているが、どのような特性のコイルを用いた場合に、脳動脈瘤のどの位置にコイルを留置しやすいのか、どの位置にコイルを留置した場合に効果的なコイル塞栓術が可能なのかといった具体的なテクニックについて調査した報告はされていない。同様に、コイルを留置する際に用いるマイクロカテーテルの操作についても、脳動脈瘤内におけるマイクロカテーテル先端位置がコイル留置に与える影響について構造解析の技術をもとに調査した報告はこれまでになかった。こういった背景から、現在のところコイル塞栓術におけるコイルの選択や留置箇所、マイクロカテーテルの操作などの具体的なテクニックについては医師個人の技量や経験などによって異なっている状況であり、どのような状態が最適なのかについ

ても判明していない状況である。コイルの特性に基づいた基本的な分布傾向や、それに伴う血流抑制効果、及びマイクロカテーテルの操作方法が数値解析に基づいた定量的な評価方法の下に明らかとなれば、臨床現場におけるコイル選択時に有効な指標となることが期待される。

1.5. 研究目的

本研究の目的は、コイル塞栓術による脳動脈瘤治療を行う際に活用可能な、数値解析に基づいた定量的評価方法に関して検討を行うことにある。コイル塞栓術における問題点を回避可能な客観的、数値的根拠に基づいた指標や傾向を数値解析の結果から示し、実臨床において効果的かつ安全なコイル塞栓術を行えるようにすることが最終目的である。

コイル塞栓術による脳動脈瘤治療においては、再開通する脳動脈瘤はどのような特徴を持つのか、将来的な再開通のリスクはどれほどあるのかを症例ごとに把握することが非常に重要である。その上で、脳動脈瘤のどの部分にコイルを塞栓するのが良いのか、そのためにはどのコイルを選択するのがよいのか、マイクロカテーテルの操作をどのようにすればよいのかを理解することは効果的かつ安全なコイル塞栓術を行うために非常に重要である。これらを、数値解析技術に基づいて定量的に評価することができれば、客観的、数値的根拠に基づいた適切な治療計画を症例ごとに立案することが可能となり大変有意義である。

本論文ではまず、コイル塞栓術により治療した脳動脈瘤の再開通について調査を行う。実際にコイル塞栓術を行った症例で、その後安定的に推移した非再開通症例と再開通を起こした症例の計 100 症例に対して、DSA により撮影された脳動脈瘤と脳血管並びにコイルの画像をもとに CFD 解析を行う。CFD 解析より得られた血行力学的パラメータと脳動脈瘤の形態学的パラメータ、患者の臨床情報をあわせて統計学的な解析を行うことで、再開通因子を明らかにするとともに、再開通を予測できるような予測式を提案して、既存の方法と比較した際の有用性について示すことを目的とする。

次に多孔質媒体 (ポーラス)モデルを用いてコイル塞栓術後脳動脈瘤の CFD 解析を行う場合の解析結果に与える影響について調査を行う。コイル留置後の脳動脈瘤内における血流を CFD により解析を行う場合、脳動脈瘤内に留置されたコイルをモデル化する必要がある。先行研究においては、留置したコイル 1 本 1 本の形状を再現したリアルコイルモデルと、コイル領域を均質な隙間の集まりとして簡略化したポーラスモデルの 2 種類が多用されてきた。一方で、それぞれのモデルを用いた場合に流れに及ぼす影響の特徴について検証した報告はこれまでにない。構造解析により得られたコイルの形状をもとにしたリアルコイルモデルを用いて CFD 解析を行った場合と、ポーラスモデルを用いて CFD 解析を行った場合とで比較を行い、それぞれのモデル化手法が流れの解析結果へ与える影響について調査することを目的とする。

次に、構造解析によりコイル塞栓術における脳動脈瘤へのコイル留置の解析を行う。コイルは実際の臨床において用いられている製品化されたものよりモデル化を行う。実際にラインナップされている製品で、コイル設計変数である Primary wire 径, Primary coil 径, コイル 1 本あたりの長さが異なる様々な種類のコイルを脳動脈瘤の基礎形状モデルに挿入する解析を行うことで、コイルの種類の違いが脳動脈瘤内におけるコイルの分布にどのような影響を与えるのか明らかにすることを目的とする。合わせて、コイル挿入後において CFD 解析を行うことで、効果的な血流抑制効果 (流速低減率)を得るために必要な脳動脈瘤内におけるコイルの分布について明らかにすることを目的とする。

最後に、マイクロカテーテル先端位置の変化が脳動脈瘤内におけるコイルの分布に与える影響について調査を行う。同じく、脳動脈瘤の基礎形状モデルに対して、製品化されているコイルをもとにモデル化したコイルを挿入する解析を行う。その際に、脳動脈瘤内におけるマイクロカテーテル先端の位置を変化させてコイル挿入を行う。特に脳動脈瘤へ最初に挿入する First coil の留置結果はその後のコイル塞栓術がスムーズに行くか否かの重要な要素となるため、First coil の留置時にマイクロカテーテル先端の位置が塞栓後のコイル形状に対して与える影響について調査することを目的とする。

1.6. 本論文の構成と概要

本論文の構成と概要について以下に記載する (図 1-26 参照).

第 1 章では序論を記した. 本研究の対象となる脳動脈瘤や脳動脈瘤の治療法であるコイル塞栓術について医学的な背景とともに説明を行った. コイル塞栓術が抱える問題点についても明記し, 本研究の意義と目的を記載するとともに, 本論文の構成と概要について示した.

第 2 章では本研究において行う数値解析手法について記す. DSA を始めとした医療用画像診断装置より出力される医療用画像をもとに三次元脳血管形状を生成する方法について記載する. また, 構造解析を適用する実製品に基づいたコイル形状のモデル化手法についても記載する. これらモデル化した脳血管形状データ, コイル形状データをもとに行う CFD 解析や CSM 解析について, それぞれの解析手法について記載するとともに, 解析を行う上で仮定したいくつかの条件についても記載する.

第 3 章ではコイル塞栓術後脳動脈瘤において再開通要因の調査を行うとともに, 個別の症例に対して再開通を予測する方法について検証する. 実際にコイル塞栓術を行った計 100 症例に対して CFD 解析を行い, 再開通を起こした再開通症例 (26 症例) と, 再開通を起こさずに安定的に推移した非再開通症例 (74 症例) との間で統計学的な比較を行う. 血行力学的パラメータ, 脳動脈瘤の形態学的パラメータ, 患者の臨床情報について考慮した結果, 再開通の発生には脳動脈瘤内の流速低減率, 脳動脈瘤ネック面での圧力上昇率, 脳動脈瘤ネック面積, 高血圧, 性別が再開通発生に重要な因子であることが示される. 合わせて, 患者個別の再開通を予測するための予測式が統計学的手法より導出され, 感度 0.885, 特異度 0.716, AUC=0.833 であることが示される. また, 血行力学的パラメータ, 脳動脈瘤の形態学的パラメータ, 患者の臨床情報をあわせて考慮した方が, これまで用いられてきた指標と比較して予測精度が統計学的に有意に高い事が示される.

第 4 章ではコイル塞栓術後の脳動脈瘤に対するポラスモデル, 及びリアル

コイルモデルの適用による CFD 解析結果への影響を調査する。ポーラスモデルを用いて CFD 解析を行った場合と、構造解析より得られたコイルの形状をもとにしたリアルコイルモデルで CFD 解析を行った場合で、コイルを留置した領域の前後における圧力損失を調査する。ポーラスモデルは Darcy の法則と Ergun の式により係数の決定を行う^[99]。両者を比較した結果、ポーラスモデルを使用した場合ではリアルコイルモデルを使用した場合と比較して圧力損失を過大評価する傾向にある事が示される。また、同一の塞栓率下においても、リアルコイルモデルを用いた場合ではコイルの分布によって圧力損失の度合いが異なることが示される。コイル塞栓術後の脳動脈瘤内におけるコイル分布の違いが与える影響を CFD 解析により明らかにするためには、リアルコイルモデルの使用が適していることが示される。

第 5 章ではコイルの Primary wire 径, Primary coil 径, コイル 1 本あたりの長さの異なるコイルが脳動脈瘤内におけるコイル分布や血流抑制効果 (流速低減率)に与える影響について検証する。既に製品化され、臨床現場において高いシェアで利用されている Stryker Target[®] 360 (Stryker Neurovascular, Fremont, California, USA) シリーズをもとにコイルの Primary wire 径, Primary coil 径, コイル 1 本あたりの長さを変化させた計 6 種類のコイルをモデル化し、構造解析により脳動脈瘤の基礎形状モデルに挿入する解析を行う。また、コイル挿入後について Bifurcation type と Side-wall type の 2 種類の血管形状において CFD 解析を行う。コイル挿入後の脳動脈瘤内におけるコイルの分布, 及びコイル留置による脳動脈瘤内の流速低減率について調査する。統計学的な検定の結果, Primary wire 径, Primary coil 径の値によって決定するコイル等価ヤング率, コイル等価剛性率が相対的に大きいコイルほど脳動脈瘤の外側 (壁際)に分布しやすいことが示される。また、コイル 1 本あたりの長さが短いコイルを用いた場合にはネック部等の狭い領域を塞栓しやすいことが示される。CFD 解析の結果からは、ネック部の流入領域における塞栓率 (NVER: Neck Volume Embolization Ratio)が高い場合において、脳動脈瘤内の流速低減率が高くなることが示される。あわせて、Side-wall type の脳動脈瘤では血流が壁面を沿うような流れとなるため、脳動脈

瘤壁近くにコイルが分布している方が、流速低減率が高くなることが示される。

第 6 章では脳動脈瘤内におけるマイクロカテーテル先端位置が First coil 留置における留置後コイルの形状に与える影響について調査する。第 5 章と同じく、Stryker Target[®] 360 シリーズをもとにしたコイルモデルを脳動脈瘤の基礎形状モデルに挿入する解析を構造解析により行う。マイクロカテーテル先端の位置を脳動脈瘤の先端部分からネック部にかけて 1mm ずつ変化させて、それぞれのマイクロカテーテル位置で得られる脳動脈瘤内での留置後コイルの形状について調査した結果、マイクロカテーテルの位置が脳動脈瘤先端部に近いほどコイルが壁に跳ね返ってネック部の塞栓率 (NVER)が高くなり、マイクロカテーテルの位置がネック部に近いほど留置後のコイルが脳動脈瘤球体部に収まりやすく、NVER が低くなることが示される。すなわち、マイクロカテーテルの先端位置を変更することで First coil の形状を制御可能であることが示される。加えて、コイル留置後において CFD 解析を行った結果、NVER が高いほど血流抑制効果が高くなることが示され、第 5 章にて示した NVER と血流抑制効果との関係が改めて示される。

第 7 章では本研究で得られた結果をまとめ、総括するとともに、今後課題となる点について記載し、本論文を閉じる。

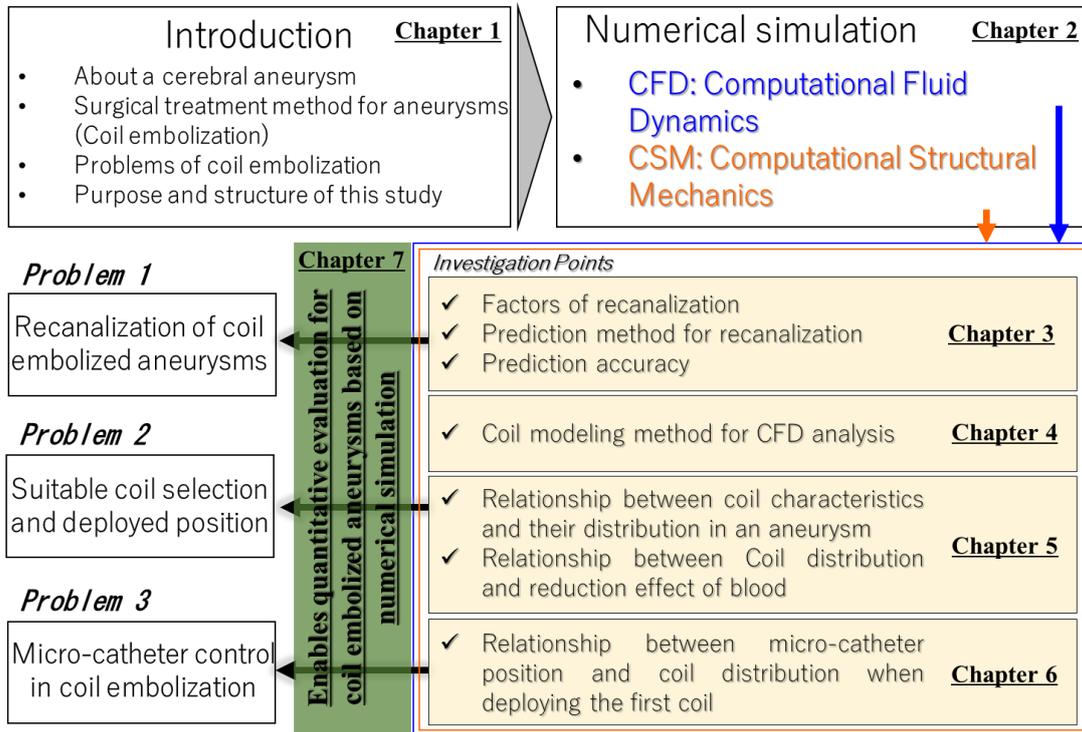


Fig. 1-26 Diagrams of study structure in this thesis

第2章 数値解析手法

2.1. 緒言

今日の医療用画像診断装置の発達に伴う画像解像度の向上，及びコンピュータの発展による解析技術の向上，計算能力向上により，脳血管内の血流を患者固有の血管形状を考慮して解析することが可能となってきた．また，近年では脳血管内治療に用いるコイルやステントといったデバイスに対する構造解析も行えるようになってきた．脳血管内の血流解析を行う場合，医療用画像診断装置より出力される医療用画像をもとに三次元の脳血管形状を構成し，計算格子を生成した上で，流体解析のための各種境界条件を与える必要がある．また，構造解析を行う場合も同様に，解析対象となるデバイスの形状をモデル化した上で計算格子の生成を行い，構造解析のための各種境界条件を与える必要がある．

本章では，本研究実施において採用される CFD 解析による血流解析手法，及び CSM 解析による構造解析手法について記載する．第3章から第6章において共通して採用されている手法について記載し，それぞれの研究項目において個別に採用している手法については各章において記載している．血流解析，及び構造解析の作業フローを以下図 2-1，図 2-2 に示す．

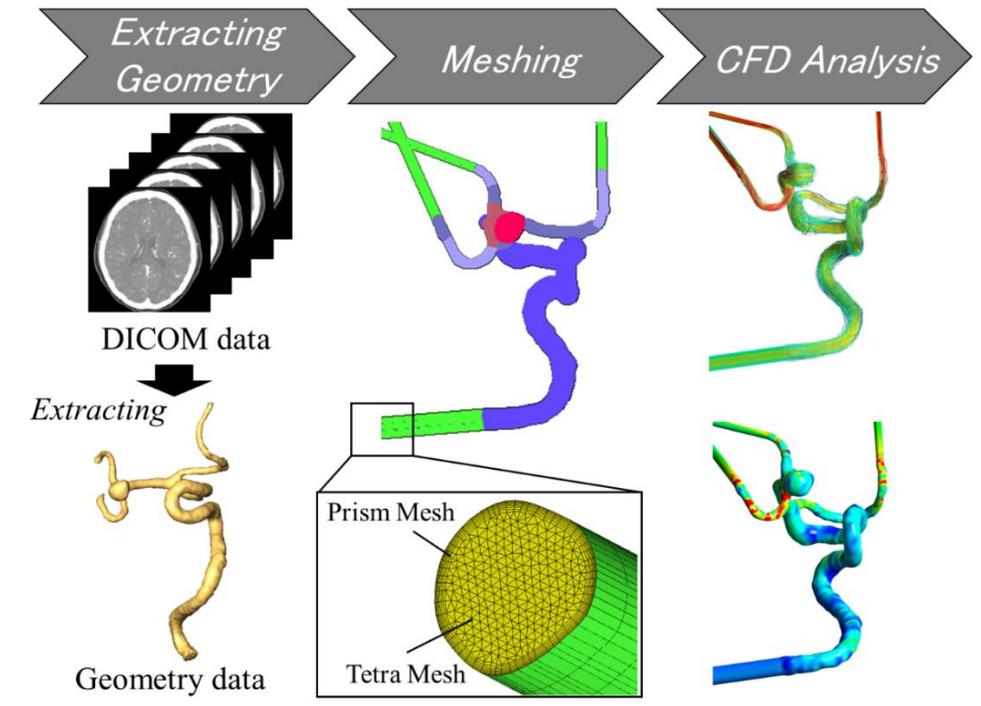


Fig. 2-1 Analysis workflow of CFD^[60]

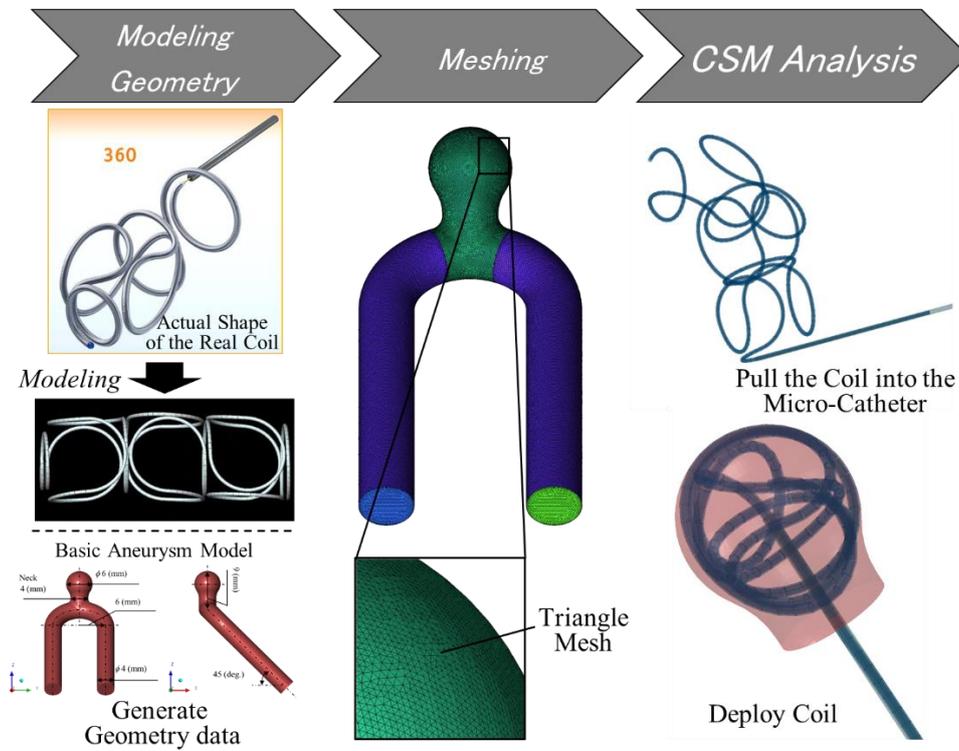


Fig. 2-2 Analysis workflow of Structural Analysis

2.2. 三次元脳血管形状の生成

医療用画像診断装置により撮影された血管造影検査の三次元画像データは医療用画像専用フォーマットである DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine)形式データとして医療施設内に設置されたクローズドネットワーク内のサーバーに保管されている。本研究において患者固有の血管形状を扱う場合(第3章)は3D-DSAにより撮影された画像を用いる。これは三次元脳血管造影検査に用いられている画像診断装置のうち3D-DSAによるものが最も画像解像度が高く、コイル塞栓術中やその後の Follow-up にも用いられているためである^[100]。本研究における共同研究先である東京慈恵会医科大学 脳神経外科において3D-DSAは biplane angiography: AXIOM Artis dBA (Siemens AG, Munich, Germany)により撮影され、post processing workstation Syngo XWP (Siemens AG, Munich, Germany)を用いて DICOM データが出力される。

出力された DICOM データは汎用3D可視化ソフトウェア Amira[®] 5.6 (FEI/VSG-division, Bordeaux, France)を用いて三次元血管形状の表面データ(STL: stereolithography)形式へ変換する(図2-3参照)。この過程において、計算に必要な領域のみを抽出する。本研究においては前方循環系に発生した脳動脈瘤を解析対象とする場合は ICA、後方循環系の場合には BA における拍動流量条件を与えているため、これらの血管を残すようにして形状抽出を行う。また、血管径が 0.5mm 以下のものについては画像診断装置の画像解像度以下となり、正確な形状の描出が見込めないことからトリミングを行う。DICOM データは voxel データであり、表面には階段状のノイズを含むため、表面データを出力した後は画像診断装置の解像度未満の形状変化内において表面のスモーキングを行う。これは、後に質の高い計算格子を容易に生成するためである。

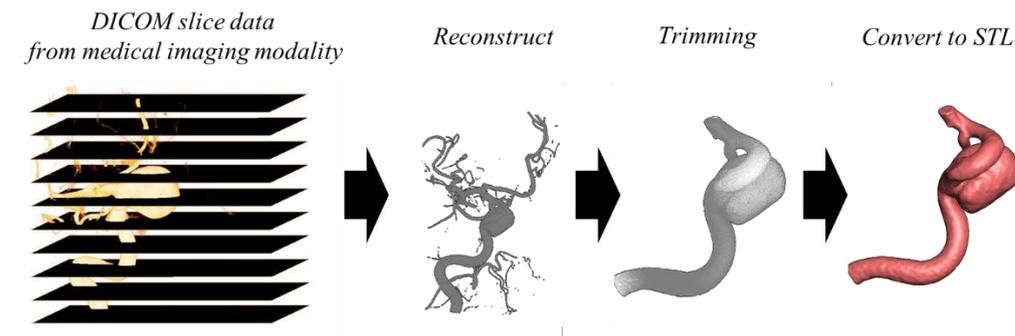


Fig. 2-3 Conversion process from DICOM to STL data

2.3. コイルのモデル化手法

本研究ではコイル塞栓術後の脳動脈瘤に対する CFD 解析を行う際、コイルのモデル化手法としてソリッドモデル (第 3 章)、ポーラスモデル (第 4 章)、構造解析によるリアルコイルモデル (第 4 章, 第 5 章, 第 6 章) の 3 種類のモデルを用いている。それぞれのモデル化手法について以下に記載する。

I. ソリッドモデル

コイル塞栓術時には一般的に数本から数十本のコイルが脳動脈瘤内に挿入されるため、挿入されたコイルは一つの塊のような状態で脳動脈瘤内部に留置される。コイルが挿入された領域は時間経過に伴い血栓化するため、血流が入らないと仮定し、コイルの塊を一つのソリッド体として扱うのがソリッドモデルである。本研究では、コイルの塊を 3D-DSA で撮影した画像をもとに再構成することでソリッドモデルを生成する。3D-DSA による撮影では血管造影剤を流し込みながら血管と骨を同時に三次元撮影するプロセス (①)、骨のみを三次元撮影するプロセス (②)、①の画像から②の画像の差分 (Subtraction) を取ることで脳血管のみの三次元画像を構成するプロセス (③) に大別することができる (図 2-4 参照)。前項 2.2 ではこのうち③により得られた画像をもとに三次元脳血管形状の生成を行ったが、ここでは①より得られた画像をもとにコイルのソリッドモデルを生成する (コイルは金属製であるため 3D-DSA により撮影された画像

中では骨と同様に写る).

基本的な方法は 2.2 節と同様であり、コイルの塊が写った DICOM データを Amira[®] 5.6 により三次元コイル形状の STL データ形式へ変換する。金属材料を X 線により撮影した場合、メタルアーティファクト (Metal artifact) と呼ばれるノイズの影響により正確な形状を描出することは困難である。故に本来あるような挿入されたコイル 1 本 1 本を 3D-DSA の撮影画像より再構成することは、現段階において技術的に非常に困難である。そこで、撮影された画像をもとに、コイルにより囲まれた空間を全て埋めることで、コイルのソリッドモデルの生成を行う (図 2-5 参照).

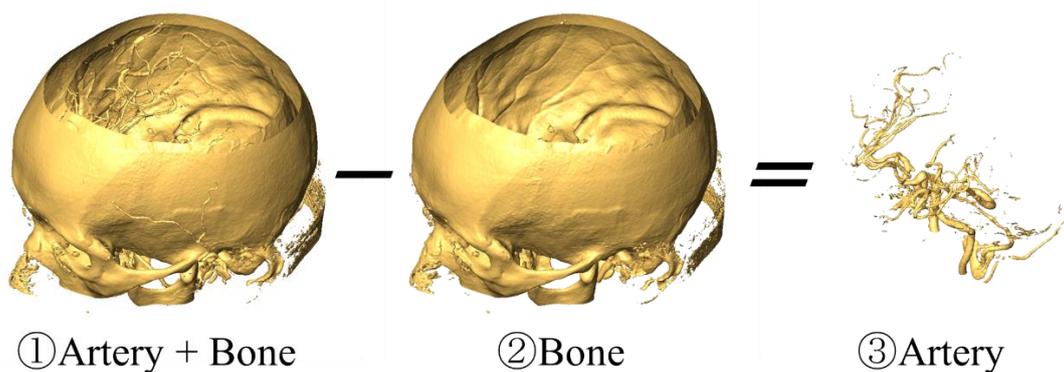


Fig. 2-4 Subtraction process in DSA

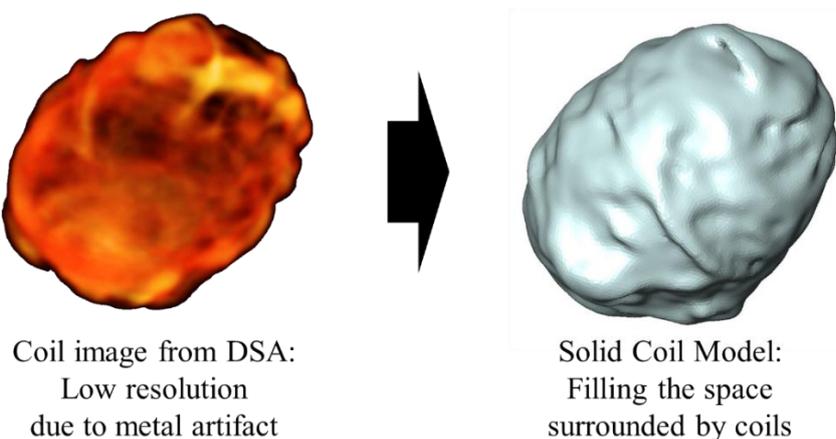


Fig. 2-5 Modeling process of solid coil model

II. ポーラスモデル

ポーラスモデルとは多孔質媒体と呼ばれる構造物内部に均一状態の隙間が空いた状態のものを再現するために扱われる数値解析手法の一種である。ポーラスモデルは基礎方程式であるナビエ・ストークス方程式に外力項を与えることで適用することができる。本研究では外力項として Darcy の法則 ($\nabla p = -K\mathbf{v}$)により圧力損失を定義し、透過係数 (Constant of porous resistance) K を Ergun の公式により決定する (詳細は 4.2.3 項にて後述する)。ポーラスモデルを適用する場合、指定した脳動脈瘤領域全体に渡って上記外力項が作用するように計算ソルバーの設定を行う。

III. 構造解析によるリアルコイルモデル

この手法では、有限要素法 (FEM: Finite Element Method)を適用した構造解析によりコイル塞栓術におけるコイルの脳動脈瘤内への挿入を再現する。構造解析において挿入されたコイルの形状を利用するため、コイル 1 本 1 本の形状を再現することが可能である。また、コイルの材料特性や接触も考慮することが可能である (構造解析によるコイル挿入の詳細な解析手法については 2.6.2 項にて後述する)。

構造解析によりコイルの脳動脈瘤への挿入を解析する場合、コイルの初期形状をモデル化する必要がある。本研究ではコイルの初期形状として Stryker Target® 360 シリーズをベースにして実際の製品ラインナップに基づいたモデリングを行った (図 2-6 参照)。同コイルは既に製品化されており臨床現場において広く活用されている、世界シェア 1 位の塞栓用コイルである。CAD (Computer Aided Design)ソフトウェア ZW3D (ZWCAD Software Co., Ltd., Guangzhou, China) を用いて Primary coil の中心線を三次元的に生成した。



Fig. 2-6 Initial shape of Stryker Target[®] 360 series

2.4. マイクロカテーテルのモデル化手法

構造解析によるコイル挿入の解析を行う場合に用いるマイクロカテーテルは汎用されている Stryker Excelsior SL-10 (Stryker Neurovascular, Fremont, California, USA) の実際の寸法をもとに内径 0.42mm のシェル要素としてモデル化する (図 2-7 参照). マイクロカテーテルの形状は直線で、長さは挿入するコイル 1 本あたりの長さと同等とする.



Fig. 2-7 Stryker Excelsior[®] SL-10[®] Catheter

2.5. 数値流体力学解析

2.5.1. 計算格子生成

生成した三次元血管形状，及びコイルのソリッドモデルの STL データをもとに ANSYS® ICEM CFD (ANSYS, Inc, Canonsburg, Pennsylvania, USA)により計算格子 (Computational mesh)の生成を行う．非構造格子を採用し，壁近傍には7層のプリズムメッシュを配置する．プリズムメッシュは壁面側の第一層を 0.02mm の厚さとして，内腔方向に公比 1.2 の割合で厚さを増加させることで7層の厚さが 0.3mm となるようにする．プリズムメッシュ以外の領域にはテトラメッシュを配置した．また，先行研究に基づき Side-wall type の脳動脈瘤では定義した脳動脈瘤のネックから前後 1mm の位置の母血管に垂直断面 (Aneurysm Inlet, Aneurysm Outlet)を設定し，検査領域を定義した (図 2-8(a)参照)^[58]．同様に，Bifurcation type の脳動脈瘤では分岐部から 1mm の位置に垂直断面(Aneurysm Inlet)を，定義したネックから 1mm の位置に垂直断面 (Aneurysm Outlet)を設定し，検査領域を定義した (図 2-8(b)参照)．

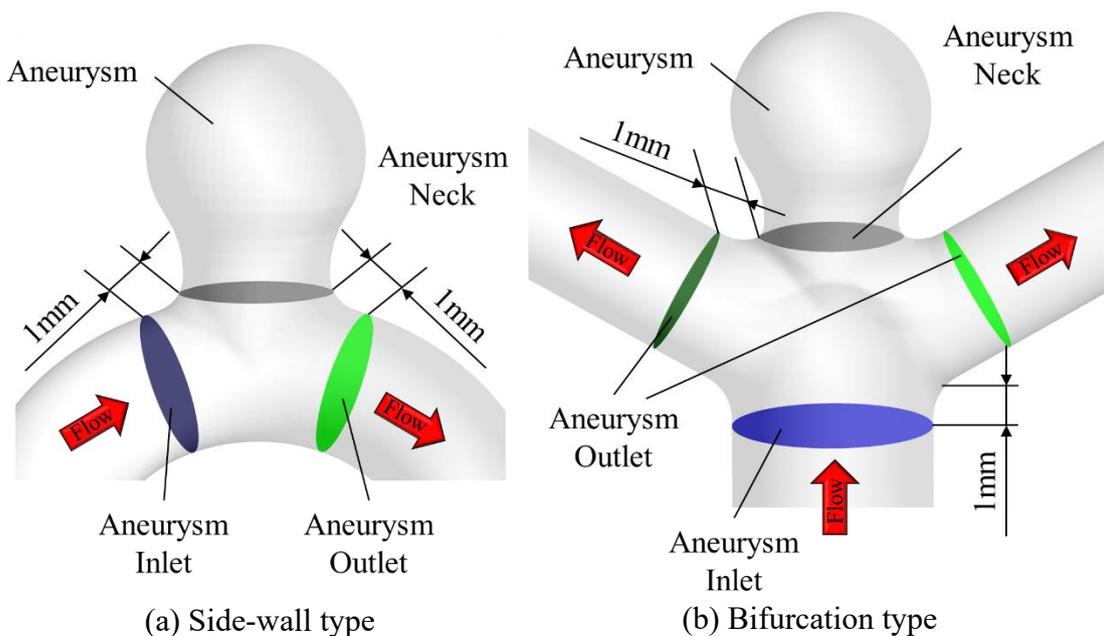


Fig. 2-8 Definition of Control Domain

2.5.2. 解析手法

ANSYS® ICEM CFD にて生成した計算格子をもとに流れ場の計算を汎用熱流体解析ソフトウェア ANSYS® CFX (ANSYS, Inc, Canonsburg, Pennsylvania, USA) により行う。ANSYS® CFX では、質量や運動量が保存されるように領域を離散化し、検査体積内の各節点でなく計算点で物理量を計算する有限体積法を離散化の手法として採用している。いま、流体における支配方程式の一つである連続の式は以下のように表される。

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot \rho \mathbf{v} = 0 \quad (2-1)$$

ただし、 t は時間、 \mathbf{v} は速度ベクトルである。非圧縮性条件下において粘性流体を扱う場合、流体の運動量保存の法則を表した式であるコーシーの運動方程式は以下のように表される。

$$\rho \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} = -\rho(\mathbf{v} \cdot \nabla) \mathbf{v} + \rho \mathbf{g} - \nabla p + \nabla \cdot \boldsymbol{\tau} \quad (2-2)$$

ただし、 \mathbf{g} は重力、 $\boldsymbol{\tau}$ はせん断応力である。一方、流体がニュートン流体であるとき、粘性による応力は速度勾配に比例し、応力は速度の関数として定義されるため、コーシーの運動方程式は以下のナビエ・ストークス方程式へ変換できる。

$$\rho \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} = -\rho(\mathbf{v} \cdot \nabla) \mathbf{v} + \rho \mathbf{g} - \nabla p + \mu \nabla^2 \mathbf{v} \quad (2-3)$$

Cito らは in vitro による PIV (Particle Image Velocimetry) 計測による実験と ANSYS® CFX による計算との比較による速度場の精度検証を行った^[69]。脳動脈瘤内におけるメインの inflow jet の軸に沿ってスライスした平面上の均一に分布

したノードにおいて二乗平均平方根の誤差 (RMSE: Root-Mean-Square Error)を計算し、スライス面の最大速度で正規化した NRMSE について調査したところ、CFD の結果と PIV の結果では NRMSE が 7.28%となり、良好な一致を示す事を確認している。ANSYS® CFX は脳血管内の血流解析を行う際に一般的に採用されている^{[58],[59],[61],[70],[94],[95],[96]}。

ここで、以下に本研究において CFD 解析を行う際に定義した仮定について記載する。

(a) 流れ場は非圧縮性層流場とする

脳血管内における血流については、流入条件を与える ICA 部分において、断面の平均流速を代表速度、断面の有効直径を代表長さとした場合のレイノルズ数が 500 程度であることから、乱流遷移は生じていないと考えられる。また、血液の圧縮性は十分無視できると考えられるため、流れ場を非圧縮性層流場と仮定して計算を行う。

(b) 重力項は無視する

血流に対する重力の影響は十分に小さいものと考え、支配方程式における重力項は無視して計算を行う。

(c) 血管壁面は剛体とする

脳血管壁は本来、弾性体であり、心拍に応じて拡張と収縮を繰り返す。脳血管内における血流解析を行う際に、本来弾性体である血管壁を剛体として扱うことによる影響については Dempere-Marco らが報告している^[62]。彼らは血管壁を剛体壁として仮定した場合と、血管壁の移動を考慮した場合で比較した結果、血流解析による WSS への影響は、剛体壁を仮定した場合において過大評価したものの、血管壁の移動を考慮した場合と比較して分布に大きな変化が無いことを示した。また、Sforza らは脳底動脈先端 (BA-top)脳動脈瘤症例に対して母血管の動きが血流に与える影響を調査したが、流線、速度分布並びに WSS について大き

な変化は見られないことを報告した^[63]。同様の理由から、今日では脳血管内の血流解析を扱った多くの研究において脳血管壁を剛体として仮定している。本研究においても血管壁の運動に伴う血流への影響はほとんど無視できると考え、血管壁を剛体と仮定して計算を行う。

(d) 血液は均質単相のニュートン流体とする

実際の血液の構成は、容積比率にして約54%の血漿成分中に約45%の赤血球、白血球、血小板などの血球が約1%程度浮遊した非常に複雑な固液混相状態となっている^[101]。しかしながら、本研究で取り扱う血管径のサイズは概ね数ミリ程度であり、赤血球のサイズ（直径7~8 μm 、厚さ約2 μm ）や白血球のサイズ（6~30 μm ）、血小板のサイズ（約2 μm ）と比較して遥かに大きい。更に、本研究では血液の巨視的な挙動を扱うことから血液は密度1,100 kg/m^3 、粘性係数0.0036 $\text{Pa}\cdot\text{s}$ の均質かつ単相の流体とする。

また、上記のように実際の血液は複雑な構成を取るため非ニュートン流体であり、粘度や密度は患者ごとに異なるが、脳血管内における血流解析において血液を一定の密度、粘度のニュートン流体とすることによる影響については先行研究により調査されてきた^[64]。Cebalらは血液粘性モデルについて感度分析を行い、流れの特徴と平均壁面せん断応力（WSS: Wall Shear Stress）に対する血液粘性モデルがもたらす影響について調査を行ったが、主な流れや脳動脈瘤におけるWSSの様相は影響を受けなかったことを報告している^[65]。またFisherらは脳動脈瘤の形状の違いによる血流への影響と比較して、血液の非ニュートン性の考慮による結果への影響は重要なものでないことを示している^[66]。Evjuらはニュートンモデル1種類、及び非ニュートンモデル3種類を12種類の脳動脈瘤にそれぞれ導入して比較を行ったが、お互いに強い相関を示した^[67]。特に、Moralesらは本研究のようにコイル塞栓術後の脳動脈瘤を、リアルコイルモデルを用いて再現した上でCFD解析を行い、非ニュートン流体の適用による解析結果への影響を調査している^[68]。その結果によれば、コイル留置後のCFD解析では、ニュートン流体の使用は非ニュートン流体を基準とした場合で、8.0%から28.6%

の脳動脈瘤内における流速の過大評価を招き、脳動脈瘤先端 (Fundus)部における粘度の上昇を招くものの、主要な流れの変化や速度場の変化を招くほど大きな影響ではないため、血液をニュートン流体として仮定することは妥当だとしている。以上のように、血液をニュートン流体モデルとして扱っても差し支えないとの結果が複数示されており、脳血管内の血流解析を行った多くの研究において血液をニュートン流体として仮定している。加えて、CFD 解析を臨床現場において使用可能で実用的なものにすることを考えた際、ニュートン流体と仮定する事による解析の単純化や、それによる解析時間短縮などに対するメリットも考慮し、本研究においてもニュートン流体の仮定を導入する。

2.6. 数値構造力学解析

2.6.1. 計算格子生成

数値構造力学解析による構造解析で脳動脈瘤内へのコイルの挿入を計算する場合、脳動脈瘤壁、マイクロカテーテル、コイルのそれぞれに計算格子の生成を行う。脳動脈瘤壁については、ネックより上部の脳動脈瘤部分が切り取られ、メッシュサイズ 0.1mm で離散化剛体シェル要素の 3 辺形非構造格子として計算格子が生成された。また、マイクロカテーテルは、端部円周でメッシュサイズ 0.1mm とし、長軸方向には両端それぞれの先端付近で 0.1mm、マイクロカテーテル中央部分では 1mm のサイズのメッシュとなるように、バイアスをかけることで離散化剛体シェル要素の 4 辺形構造格子として計算格子生成を行っている (図 2-9 参照)。一方、コイルに対しては、三次元的に生成した Primary coil の中心線をもとに Timoshenko のはり要素を適用するための一次元のパイプ要素としてメッシュの生成を行う。メッシュサイズはそれぞれの Primary coil 直径の 1.5 倍としている^[9]。また、コイル素線が密に巻かれ構成されている 1 次コイルの形状を考慮し、はり断面は肉厚がコイル素線、直径が 1 次コイル径に等しい中空円筒を仮定した。

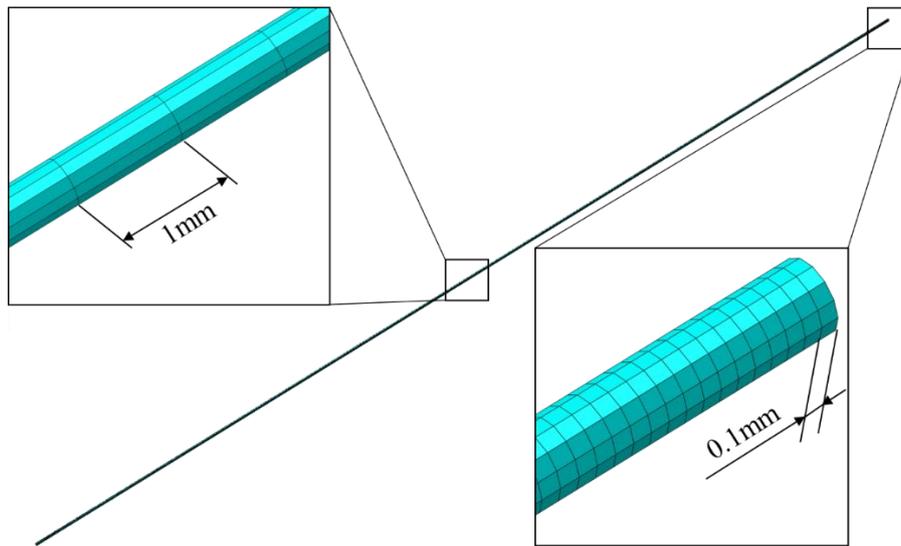


Fig. 2-9 Computational grids for FEM (micro-catheter)

2.6.2. 解析手法

コイル挿入の計算は汎用有限要素法解析ソフトウェア Abaqus / Explicit (Dassault Systèmes Simulia Corp., Providence, USA) による行う。ここで、時刻 t における運動方程式は以下のようなになる。

$$[M]_t \ddot{\mathbf{u}}_t + [C]_t \dot{\mathbf{u}}_t + [K]_t \mathbf{u}_t = \mathbf{P}_t \quad (2-4)$$

ただし、 \mathbf{u} は変位ベクトル、 $\dot{\mathbf{u}}$ は速度ベクトル、 $\ddot{\mathbf{u}}$ は加速度ベクトル、 \mathbf{P} は荷重ベクトル、 $[M]$ は質量マトリクス、 $[C]$ は減衰マトリクス、 $[K]$ は剛性マトリクスである。Abaqus / Explicit は直接時間積分法として陽解法を採用し、中央差分により離散化を行うことで、上式は以下の基本式を得て計算を行う。

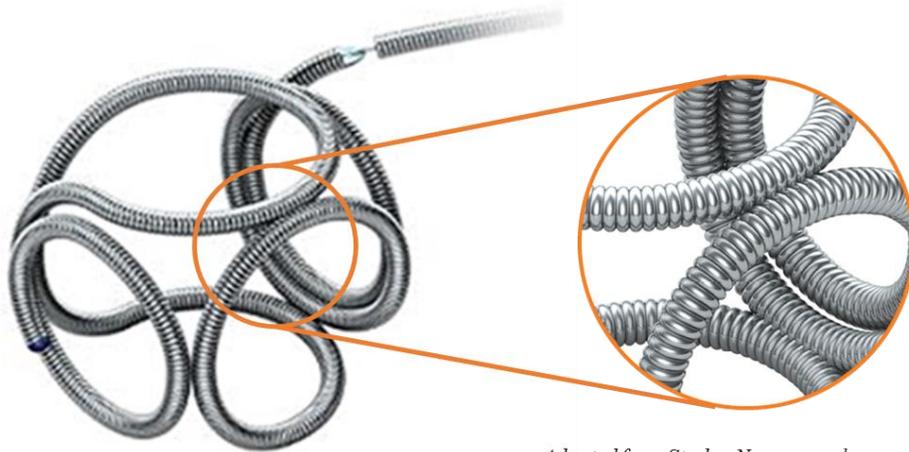
$$\begin{aligned} & \left(\frac{1}{\Delta t^2} [M]_t + \frac{1}{2\Delta t} [C]_t \right) \mathbf{u}_{t+\Delta t} \\ = & \left(\frac{2}{\Delta t^2} [M]_t + [K]_t \right) \mathbf{u}_t - \left(\frac{1}{\Delta t^2} [M]_t - \frac{1}{2\Delta t} [C]_t \right) \mathbf{u}_{t-\Delta t} + \mathbf{P}_t \end{aligned} \quad (2-5)$$

Babiker らは *in vitro* によるコイル留置実験と Abaqus / Explicit によるコイル留置計算との比較を定性的、定量的に行った^[91]。ネック径の異なる 2 種類の脳動脈瘤の基礎形状モデルに対する、ヘリカル型コイル及びコンプレックス型コイルを留置した結果からは、留置時のコイルの形状は実験時と計算時でいずれも定性的に良好な一致を示していることが示された。また、Abaqus / Explicit を用いた解析より得られた脳動脈瘤内におけるコイルの分布を、脳動脈瘤部分の断面で調査したところ、脳動脈瘤に対して長軸方向にはコイルの分布に差は無かったが、半径方向には統計学的に極めて優位な差があり、これは実際のコイルの留置におけるコイルの分布と同様の傾向であった。現在までに、Abaqus / Explicit は脳動脈瘤内に対するコイルの挿入の解析を行う際に一般的に採用されている^{[91],[92],[93],[98]}。

ここで、以下に本研究で構造解析を行う際の仮定について記載する。

(a) コイルの材料は均質、等方性、弾性体とする

脳動脈瘤塞栓用のコイル (Primary coil) は直径数十マイクロメートルの Primary wire と呼ばれる金属素線をコイル状かつ隙間なく密に巻きつける形で構成されている(図 2-10 参照)。また、上記のような構造となっているため、コイルは柔軟性に富んでおり、通常使用の範囲内でコイルが塑性変形を起こすようなことは滅多にない。そのため、本研究ではコイルの材料を均質、等方性、弾性体として材料物性を定義して計算を行う。



Adapted from Stryker Neurovascular

Fig. 2-10 Detailed construction of coil

(b) 重力項は無視する

コイル挿入における重力の影響は十分に小さいものと考え、重力は無視して計算を行う。

(c) 血管壁は剛体とする

本来、血管壁は弾性体であり、コイルの挿入によって脳動脈瘤壁が多少動くことが予想される。しかしながら、脳動脈瘤は脳実質部を始めとした各種組織の間に挟み込まれる様な形で存在していることから、コイルの挿入による壁の位置変化は極わずかなものであることが予想される。加えて、Damianoらは本仮定に基づいて行ったコイル挿入の解析結果を *in vivo* と比較し、再現性を確認していることから本研究では血管壁を剛体と仮定して計算を行う^[92]。

構造解析によるコイル挿入の計算を行う第4章、第5章、第6章においては上記仮定のもと直径6mm、高さ7mm、ネック径4mmの中型サイズに分類される脳動脈瘤の基礎形状モデルに対してコイル挿入の解析を行う(脳動脈瘤の基礎形状モデルの詳細については4.2.1項、5.2.1項にて後述する)。挿入するコイルは臨床現場において頻繁に用いられている Stryker Target® 360 シリーズのライ

ンナップを参考にして、Primary wire 径、Primary coil 径、コイル 1 本あたりの長さの異なる、複数種類のコイルを各章においてモデル化した。Secondary coil のサイズは脳動脈瘤直径と同値の 6mm のサイズのもので、挿入したコイルの総長さは 200mm である (コイル 1 本あたりの長さが異なる場合は挿入する本数を変更している)。Primary wire の構成材料であるプラチナ・タングステン合金 (Pt-8%W) の物性値 (ヤング率: $E=230[\text{GPa}]$, ポアソン比: $\nu=0.36$, 密度: $\rho=2.13 \times 10^4 \text{ kg/m}^3$) から、コイルを肉厚と直径がそれぞれ Primary wire 径、Primary coil 径に等しいパイプとして仮定した際の各コイルのコイル等価ヤング率 (E_{coil}) とコイル等価剛性率 (G_{coil}) を以下のように求め、線形弾性かつ等方的な材料物性とした^{[91],[92],[97],[102]}。

$$E_{coil} = \frac{Ed^4}{2(1+\nu) \cdot 64n_e R^3 S} \frac{L}{S} \quad (2-6)$$

$$G_{coil} = \frac{Ed^4}{128n_e R} \frac{L}{I_p} \quad (2-7)$$

ただし、 E はコイル材質のヤング率、 d は Primary wire 径、 L は Primary coil 一巻きの全長、 ν はコイル材質のポアソン比、 n_e は有効巻数、 R は Primary coil の平均半径、 S は断面積、 I_p は断面二次極モーメントである。

脳動脈瘤の基礎形状モデルの STL データ、並びに 2.3 節 III において三次元的に生成した Primary coil 中心線の IGES データを Abaqus/Explicit にインポートする。コイル挿入の解析は初期形状のコイルをマイクロカテーテルに充填する段階から始める。これはコイルがストレスフリー条件下において初期形状状態へと戻ろうとする形状記憶の性質を再現するためである。計算開始前における初期配置の状態、及び境界条件を図 2-11 に示す。このとき、マイクロカテーテル先端の位置は脳動脈瘤の中心部分に配置されており、向きはマイクロカテーテルの長軸方向が脳動脈瘤のネック面に対して垂直な方向となっている。また、初

期境界条件として脳動脈瘤、及びマイクロカテーテルは完全に固定されており、コイルはストレスフリー条件下にある。まず、コイル先端部 (脳動脈瘤に対して先端側)にマイクロカテーテルの長軸方向と平行に位置変位境界条件を与えることで、10mm/s の速度でコイルをマイクロカテーテル内へと充填する。コイルをマイクロカテーテルへと充填した後、コイル先端部の境界条件は排除し、コイル後端部 (脳動脈瘤に対して後端側)にマイクロカテーテルの長軸方向と平行に位置変位境界条件を与えることで、5mm/s の速度で脳動脈瘤内にコイルを挿入していく。このとき、コイルを確実に脳動脈瘤内に留置するため、コイルのネック面には剛体面を配置した。これは **Balloon assisted coiling technique** と呼ばれる、バルーンを併用したコイル塞栓術の技法を再現している (図 2-12 参照)。コイル後端部が脳動脈瘤内にあるマイクロカテーテル先端位置に達した後、コイルに与えていた位置変位境界条件を排除することでコイルは脳動脈瘤内に留置される。コイルを脳動脈瘤内に留置した後、コイルの挙動が安定するまで 10 sec.の時間をとる。接触にはペナルティ法に基づいた **Abaqus / Explicit** における”一般接触”を用いる。過去に報告された論文を参照し、コイルとコイル、コイルと脳動脈瘤壁、コイルとマイクロカテーテルの摩擦係数はそれぞれ 0.2, 0.4, 0 とする^[91]。

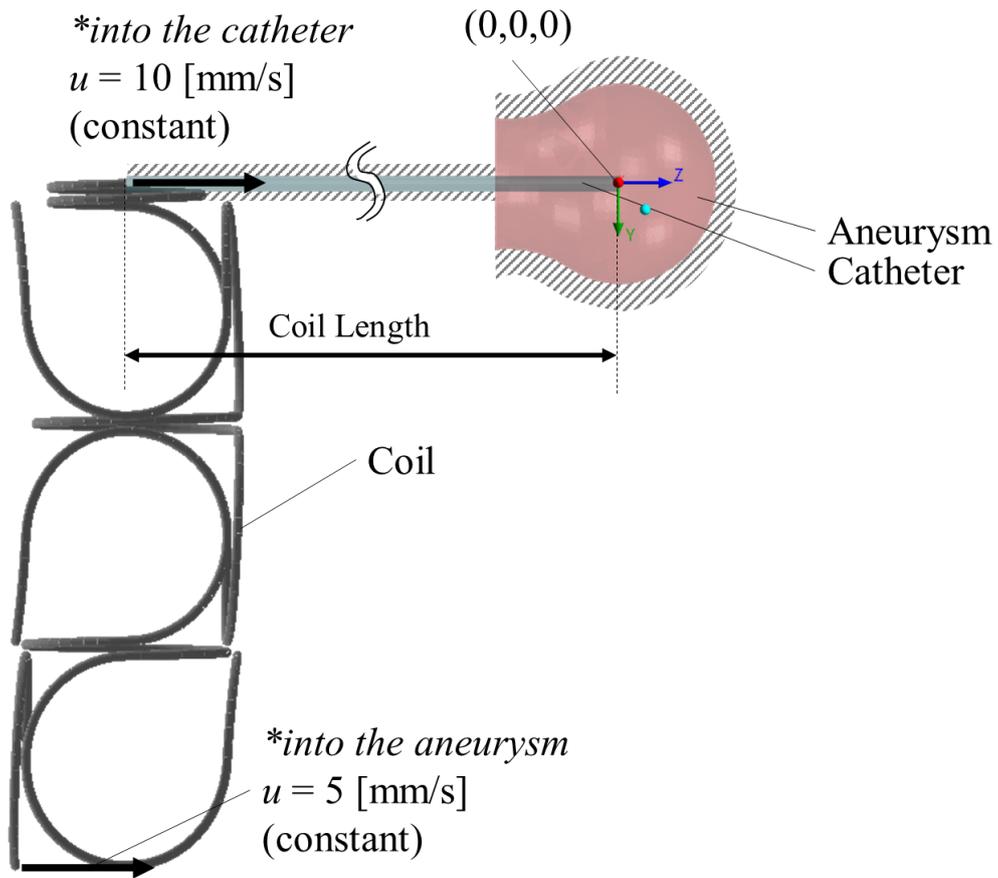


Fig. 2-11 Assembled geometry and boundary conditions

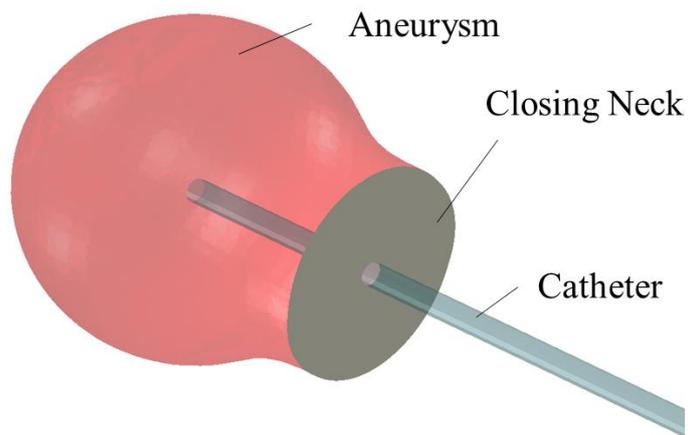


Fig. 2-12 Closing neck to reproduce balloon assisted coil embolization

第3章 コイル塞栓術により治療した脳動脈瘤に対する CFD 解析による再開通予測に関する調査

3.1. 緒言

コイル塞栓術は世界各国で適用されている最も一般的な脳動脈瘤に対する外科的な治療方法の一種である^{[103],[104],[105]}。コイル塞栓術を始めとした血管内治療は、開頭クリッピング術と比較して侵襲性が低く、手術時間や入院から退院までの期間も短くできるため患者に対する負担を軽減することができる^{[106],[107],[108],[109]}。しかしながら、コイル塞栓術により治療した脳動脈瘤の再開通や再開通の発生に伴う再治療はこの手法における主要な問題として未だ残されている^[110]。臨床的な先行研究によればコイル塞栓術により治療を行った脳動脈瘤の内、約 10%~25%で Follow-up 中に再開通が認められたとの報告がある^{[111],[112],[113]}。先行研究では、再開通発生の要因として血行力学的な要因や塞栓率(脳動脈瘤内に詰めるコイルの量)、脳動脈瘤内におけるコイルの分布、脳動脈瘤の形態学的要因、患者の臨床情報などが挙げられてきた^{[71],[72],[73],[114],[115]}。これら再開通の要因を明らかにすることで、再開通の予測に有用なパラメータの開発を行うなど、コイル塞栓術における再開通発生の問題を克服するための様々な試みがなされてきた。特に、VER (Volume Embolization Ratio)やパッキング密度 (PD: Packing Density)などで知られるコイル塞栓率はコイル塞栓術を評価するための最も一般的な指標の一つである。高い VER は脳動脈瘤内への血流侵入の十分な低下を示すと考えられ、脳動脈瘤の再開通を予測或いは予防するために、実際の臨床現場において頻繁に用いられている^{[116],[117],[118]}。しかしながら、低 VER 下での治療成功や、逆に高 VER 下での再開通発生などが報告されており、この

様な結果にはコイル塞栓術後の血行力学的要因が深く関与していると考えられている^[119].

これまで、CFD 解析を用いてコイル塞栓術前後の血行力学的要因を調査する試みがなされてきた。Sugiyama らは Stent-assisted によりコイリング治療された症例を含む計 57 の BA-top 脳動脈瘤に対して CFD 解析を行い、血行力学的要因と再開通との関係を調査した^[73]。彼らは、脳動脈瘤内へと侵入する血液の質量流量が、再開通症例において有意に高いことを示している。この報告はコイル塞栓術前における脳血管形状のみに対して CFD 解析を行っている (コイルはモデル化されていない) が、コイル塞栓術後について CFD 解析を行ったものもいくつかある。Luo らはコイル塞栓術後の Residual neck における高い流速が再開通に影響を与えると報告している^[71]。同様に、Zhang らも脳動脈瘤のネック面における流速の減少率が重要な要素であることを報告している^[74]。また、Umeda らはコイル塞栓術後の脳動脈瘤をポラスモデルによりモデル化して CFD 解析を行った結果、コイル挿入後において一定の速度域以上の領域を体積化したパラメータ RFV (Residual Flow Volume) で、再開通症例と安定症例との間に統計学的な有意差があることを示している^[75]。特定の部位の脳動脈瘤についての報告としては、先に上げた Sugiyama らの BA-top 脳動脈瘤に対する解析の他に、Misaki らが ICA-Pcom 脳動脈瘤を対象として再開通症例に対する CFD 解析の結果を報告している^[76]。彼らはコイル塞栓術後に Pcom への流入流量が再開通症例で統計学的に有意に高いとの報告を行っている。

一方で、これらの報告では再開通した脳動脈瘤と再開通しなかった脳動脈瘤との間における血行力学的因子の差異について論じているものの、脳動脈瘤に対する治療方法を分類した上での解析を行っていない。すなわち、コイルのみにより治療を行った脳動脈瘤と Stent-assisted によるコイリングで治療を行った脳動脈瘤は、デバイス留置後の流れの基本的な性質が異なるにも関わらず、同一のもののみを比較を行っている^{[73],[74]}。我々の知る限りでは、コイルのみにより治療された症例に対する CFD 解析としては 86 症例に対するものが解析症例数としては最大である^[74]。加えて、これまでの研究では脳動脈瘤内に留置され

たコイルをモデル化せずに解析を行うか、第 4 章にて後述するポーラスモデルによってコイルの形状を再現することなく血流解析を行っている。コイル塞栓術後における実際のコイルの形状を用いて術後の血行力学的パラメータを調査した報告は見られず、再開通に対する留置後コイルの形状を考慮した上での調査は十分にされていない。さらに重要なことには、前述の通り脳動脈瘤の再開通には血行力学的要因の他にも脳動脈瘤の形態学的要因、患者の臨床情報などが重要な影響を与えていることが知られているにも関わらず、これらの要因を総合して考慮し、脳動脈瘤の再開通を予測できるような予測方法が示されていない。

本章では、コイル塞栓術前後の脳動脈瘤に対して CFD 解析を行う。実際にコイル塞栓術を行った症例で、Follow-up 中の再開通により再治療を行った症例を再開通症例として 26 症例、及び再開通を起こさずに安定的に推移した症例を非再開通症例として 74 症例の計 100 症例に対して、患者固有の脳血管形状とコイル塞栓術後のコイル形状を用いて解析を行う。コイル塞栓術前、コイル塞栓術後、コイル塞栓術前後での血行力学的パラメータの変化率について調査を行う。更に、それぞれの脳動脈瘤における形態学的パラメータや患者臨床情報についても調査する。これらのパラメータについて多変量ロジスティック回帰解析を行うことで、脳動脈瘤の再開通に影響を与える因子を調査するとともに、再開通を予測できるような複合パラメータの構築を行い、その予測精度について調査を行う。

3.2. 解析対象および解析手法

3.2.1. 解析対象患者

本研究における共同研究先である東京慈恵会医科大学 脳神経外科では、コイル塞栓術を行う全ての脳動脈瘤に対して 3D-DSA による三次元脳血管造影撮影を行い、DICOM データが院内のデータベースに保管されている。各患者は最初のコイル塞栓術から 12 ヶ月後に Follow-up が実施されている。2009 年から 2015

年の 9 年間にコイル塞栓術により治療された未破裂かつ嚢状脳動脈瘤を解析対象とする。対象となったのは 1002 名の患者における 1056 の脳動脈瘤であり、このうち再開通による再治療を行ったのは 73 名の患者における 75 の脳動脈瘤であった。脳動脈瘤の部位は ICA, MCA, ACA, VA-BA に発生したものを対象とする。ここで、本研究では再開通症例を最初のコイル塞栓術から 12 ヶ月後の Follow-up 時点において再開通を認め、後に再治療を行った症例と定義する。一方、非再開通症例は、MRA による Follow-up で再開通を認めず、術後安定的に推移した症例と定義する。盲目研究を実施するため、2 名の独立した脳神経外科医らが個別にそれぞれ 200 の脳動脈瘤を後方的に選定した。CFD 解析を実施できるようにするため、解像度が低かったり、ノイズを多量に含んだりするような CFD 解析に適さない症例は選定の段階で医師の定性的判断の下、除外される。また、Stent-assisted によるコイル塞栓術を行った症例も除外される。選定された脳動脈瘤をリスト化し、最新の 100 症例 (再開通 : 26 症例, 非再開通 : 74 症例) を解析対象とする。

3.2.2. 患者臨床情報

解析対象となる脳動脈瘤全ての症例について、患者の年齢、性別、及び、アルコール摂取、bleb、糖尿病 (DM: Diabetes Mellitus)、高血圧 (HT: Hypertension)、高脂血症 (Hyperlipidemia)、くも膜下出血家族歴の 6 項目の有無、治療した脳動脈瘤の部位 (ICA, MCA, ACA, VABA) を調査する。

3.2.3. 形態学的パラメータ

解析対象となる脳動脈瘤の体積 (Aneurysm Volume)、及び、ネック面積 (Neck Area) を調査する。これら 2 項目については CFD 解析実施時に定義されるネック面に基づいて算出する。また、脳動脈瘤に対するコイル塞栓術を行った際の VER も評価対象とする。VER は以下の式で定義される。

$$VER = \frac{Coil\ Volume}{Aneurysm\ Volume} \quad (3-1)$$

3.2.4. CFD 解析手法

解析対象となる患者の脳血管形状、及び塞栓後コイルの形状を DICOM データより STL データへと変換処理する。それぞれの STL データをもとに最大要素サイズ 0.2mm の計算格子を生成する。要素総数は脳血管領域部分で約 100 万～2000 万、塞栓後コイルで約 20 万～900 万である。コイル塞栓術後の解析を行う場合、生成した塞栓後コイルのメッシュを術前の脳動脈瘤部分に配置し、重合格子法によりコイル部分の流速を 0 とすることで留置後のコイルを再現する。また、解析領域全体におけるそれぞれの入口、出口面において十分に発達した流れを得るために、それぞれの端面を垂直方向に 75mm 延長した直管を接続する (図 3-1 参照)。流入境界条件として拍動を考慮した質量流量を入口面に与える。前方循環系の脳動脈瘤を解析する際に与える質量流量は 17 人の健康な成人(男性: 16 人, 女性: 1 人, 年齢: 20～39 歳)より ICA にて測定され平均化されたものを使用する^[120]。後方循環系の脳動脈瘤を解析する際は、VA における質量流量は ICA における血流量の約 1/3 であることから、上記 ICA における流量を 1/3 にスケールリングしたものを与える。以下、図 3-2 に横軸に時間、縦軸に質量流量としたときの流入条件の拍動を示したグラフを掲載する。また出口面には平均静圧 0Pa を与える。壁面は滑りなしの境界条件を仮定した。計算タイムステップは 5.0×10^{-4} s とし、0.01 s ごとに計算結果を出力する。

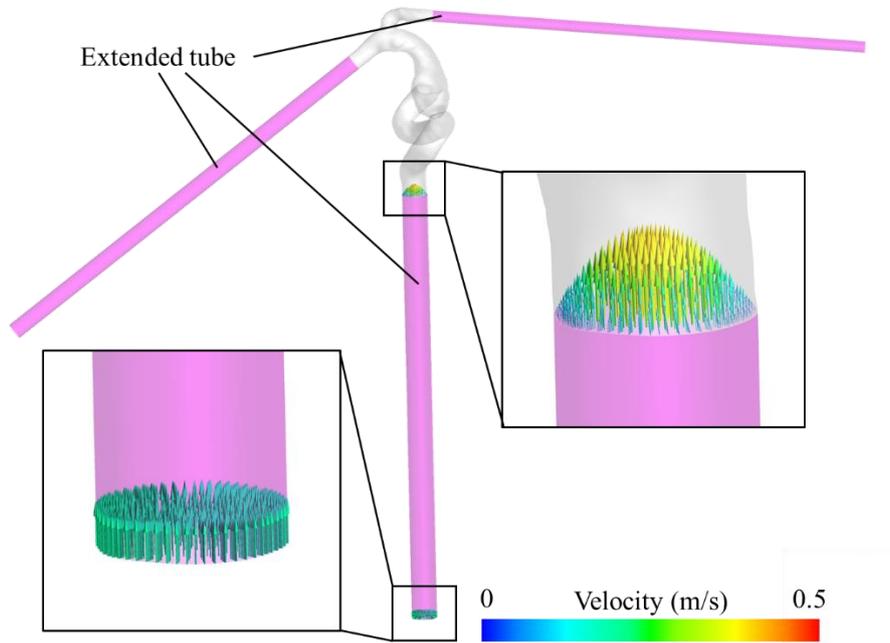


Fig. 3-1 Extended tube at inlet and outlet boundaries

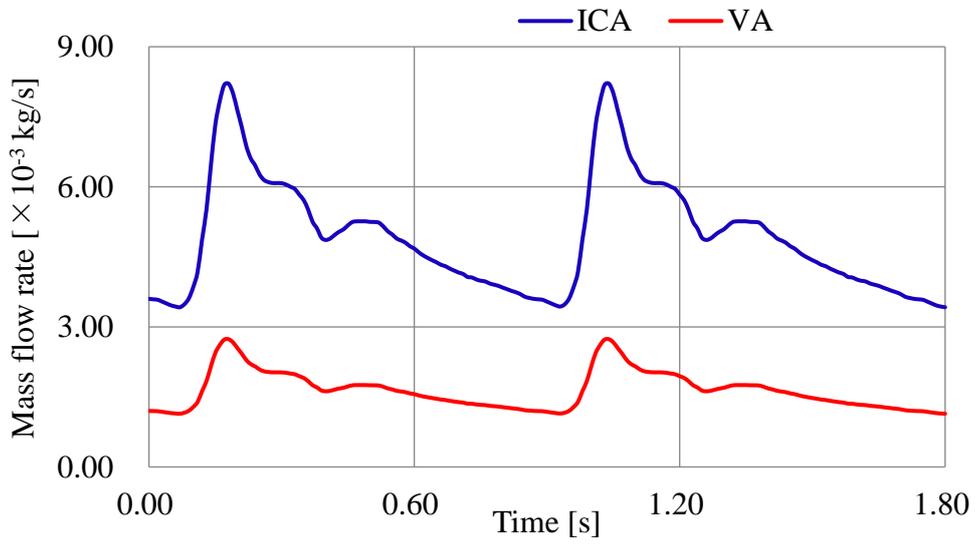


Fig. 3-2 Mass flow rate as an inlet boundary condition

3.2.5. 血行力学的パラメータ

再開通症例と非再開通症例に対して行った CFD 解析の結果より算出する血行力学的パラメータを以下に記載する. $Ane.V^*$, 及び $Ane.V_{max}^*$ はそれぞれ脳動脈瘤内の平均流速と最大流速を表し, 以下のように定義する.

$$Ane.V^* = \frac{\text{Averaged Velocity in Aneurysm}}{\text{Averaged Velocity at Aneurysm Inlet}} \quad (3-2)$$

$$Ane.V_{max}^* = \frac{\text{Maximum Velocity in Aneurysm}}{\text{Averaged Velocity at Aneurysm Inlet}} \quad (3-3)$$

同様に, 脳動脈瘤のネック面における脳動脈瘤内への平均流入流速 ($NeckVIn^*$) と最大流入流速 ($NeckVIn_{max}^*$) を以下のように定義する.

$$NeckVIn^* = \frac{\text{Averaged Velocity in Aneurysm Neck Inflow}}{\text{Averaged Velocity at Aneurysm Inlet}} \quad (3-4)$$

$$NeckVIn_{max}^* = \frac{\text{Maximum Velocity in Aneurysm Neck Inflow}}{\text{Averaged Velocity at Aneurysm Inlet}} \quad (3-5)$$

脳動脈瘤内へと流入する血液の質量流量を $NeckMF$ とし, 以下の式で定義する.

$$NeckMF = \frac{\text{Mass Flow Rate into Aneurysm at Neck}}{\text{Mass Flow Rate at Aneurysm Inlet}} \quad (3-6)$$

上式の通り, 流速と質量流量に関するパラメータは先行研究の手法に則り, 脳動脈瘤の入口面 (Aneurysm Inlet) における平均流速, 及び質量流量で無次元化されている^[58].

圧力を評価するために, 先行研究にて提案されたパラメータ PD (Pressure Differene) を導入する. PD は脳動脈瘤壁の菲薄部特定のために調査されたパラメ

ータであり，以下の式で定義する^[70]。

$$PD = \frac{P - P_{ave}}{\frac{1}{2}\rho v^2} \quad (3-7)$$

ただし， P は任意の位置における静圧， P_{ave} は母血管における平均静圧， ρ は血液密度， v は脳動脈瘤の入口面 (Aneurysm Inlet) における平均流速である。上式をもとに，脳動脈瘤ネック面における平均 PD ($NeckPD$)，最大 PD ($NeckPD_{max}$)，及びコイル表面における平均 PD ($CoilPD$)，最大 PD ($CoilPD_{max}$) を定義する。

上記に定義した血行力学的パラメータについて，それぞれ二拍動目中における最大値を取得する。コイル塞栓術前 (pre-Embo.)，コイル塞栓術後 (post-Embo.)，及びその変化率 (Change Rate) についてそれぞれ計算する。

3.2.6. 統計学的解析手法

全ての統計学的な解析は SAS 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA) により実行する。上記で定義した血行力学的パラメータ，脳動脈瘤の形態学的パラメータ，患者臨床情報について再開通症例群と非再開通症例群で統計学的な検定により比較を行う。比較対象が連続変数の場合，再開通症例群と非再開通症例群において母集団が正規分布しているかどうかを Kolmogorov-Smirnov test により調査する。正規分布でない場合，Mann-Whitney U-test によりノンパラメトリック検定を行う。正規分布している場合，F 検定により等分散が認められる場合には Student's t-test を，等分散が認められない場合には Welch's t-test によりパラメトリック検定を行う。また，比較対象が名義変数の場合，Fisher's exact test により再開通症例群と非再開通症例群で統計学的に差があるかについて検定を行う。これら検定により P 値が 0.05 未満の場合，統計学的に有意な差があるとする。

また，各パラメータについて単変量ロジスティック回帰解析を行う。このとき，サンプルサイズが 10 未満の場合は Firth's bias-adjusted estimates が適用される。

単変量ロジスティック回帰解析の結果、P 値が 0.1 未満の変数について多重共線性を確認するため VIF (Variance Inflation Factor)が算出され、VIF が 10 未満となるパラメータで多変量ロジスティック回帰解析を行う。P 値のステップワイズ変数選択法により、全ての変数の P 値が 0.05 未満になるまで最大の P 値を持つ変数を毎回除外しながら多変量ロジスティック回帰解析を繰り返し行う。全ての変数の P 値が 0.05 未満となり変数が選択された後、二次の交互作用について検討を行う (P 値が 0.05 未満の項目を有するとき交互作用があるものとする)。選択された変数から最終的な多変量ロジスティック回帰モデル (最終モデル)が定まる。更に、最終モデルに対して、Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test により適合度検定が行われる。また、最終モデルが実際にどの程度正確に実行されるかを推定するために leave-one-out (100-fold) cross-validation が実行される。続いて、ROC (Receiver Operating Characteristic)解析を行い、カットオフ値を導出する。カットオフ値は感度、特異度が共に高くなる左上隅より最も近い箇所を取得する方法を採用する^{[121],[122]}。また、ROC 解析により出力された ROC 曲線の比較は ROC contrast により行う。

3.3. 結果

3.3.1. 再開通症例および非再開通症例の血行力学的特徴

代表的な症例の術前 (A)、術直後 (B)、12 ヶ月後の Follow-up 時 (C)に撮影した血管造影画像、コイル塞栓術前後における解析の流線 (D, E)、コイル表面の圧力 (PD) (F)、12 ヶ月後の Follow-up 時に撮影した画像から取得したコイル (G)を図 3-3、図 3-4 に示す。ここでは、再開通症例、非再開通症例のそれぞれ 1 症例ずつの計 2 症例を示す。

CFD 解析の結果からはコイルによって脳動脈瘤内へと流れ込む血流がネック部でブロックされ、ネック部付近のコイル表面で血流が衝突する箇所に圧力上昇が発生している事が確認できる (図 3-3, 3-4 (F)参照)。再開通症例では、12 ヶ月後の Follow-up においてコイルコンパクションによる再開通が発生している

事が確認できる (図 3-3(G)参照). また, コイルコンパクションの発生位置は血流衝突部の圧力 (PD)が高い位置を起点として発生している (図 3-3(F, G)参照). 対照的に, 非再開通症例では圧力の上昇は見られるものの, コイルコンパクションは発生していない (図 3-4 (F, G)参照).

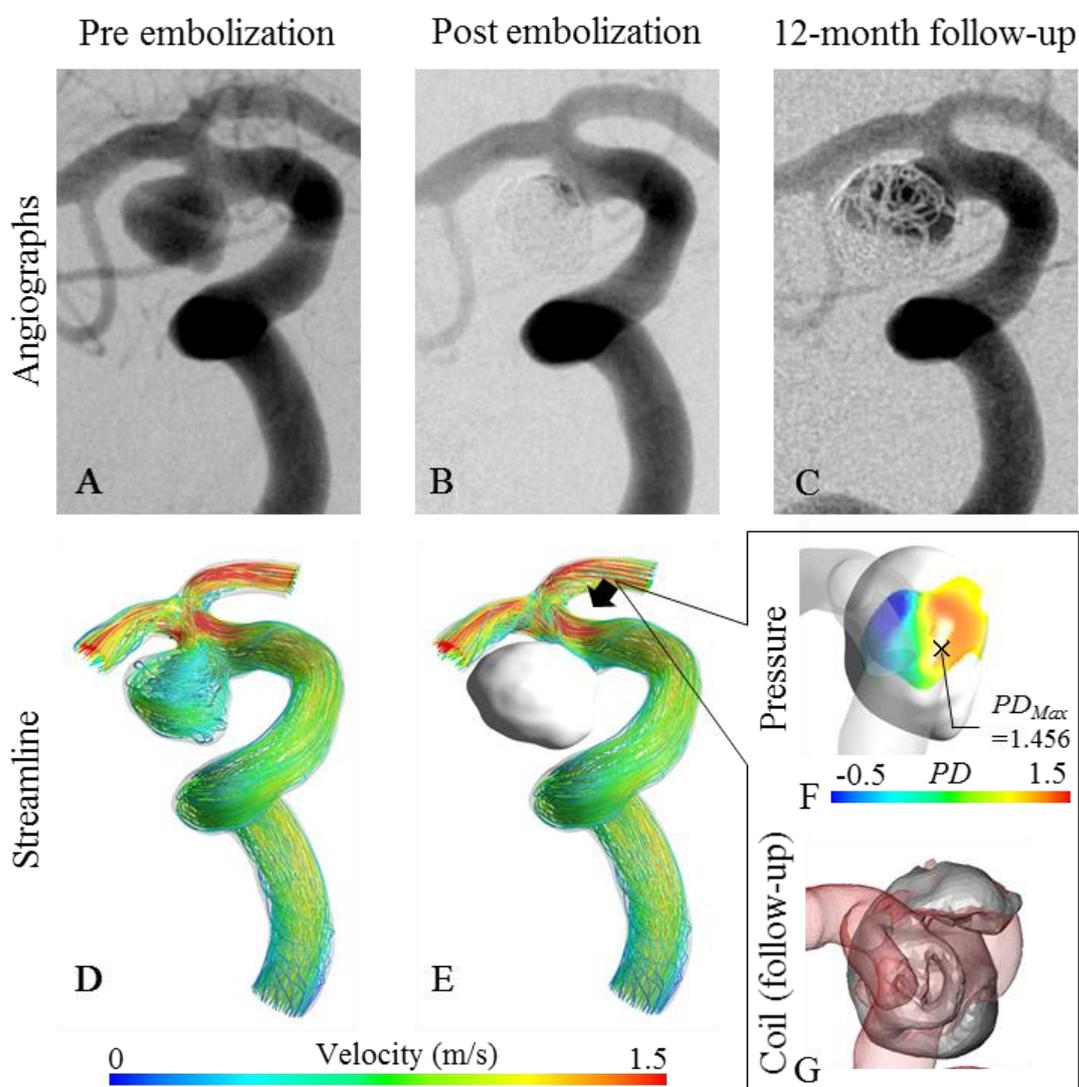


Fig. 3-3 Illustrative case of recanalized aneurysm at ICA

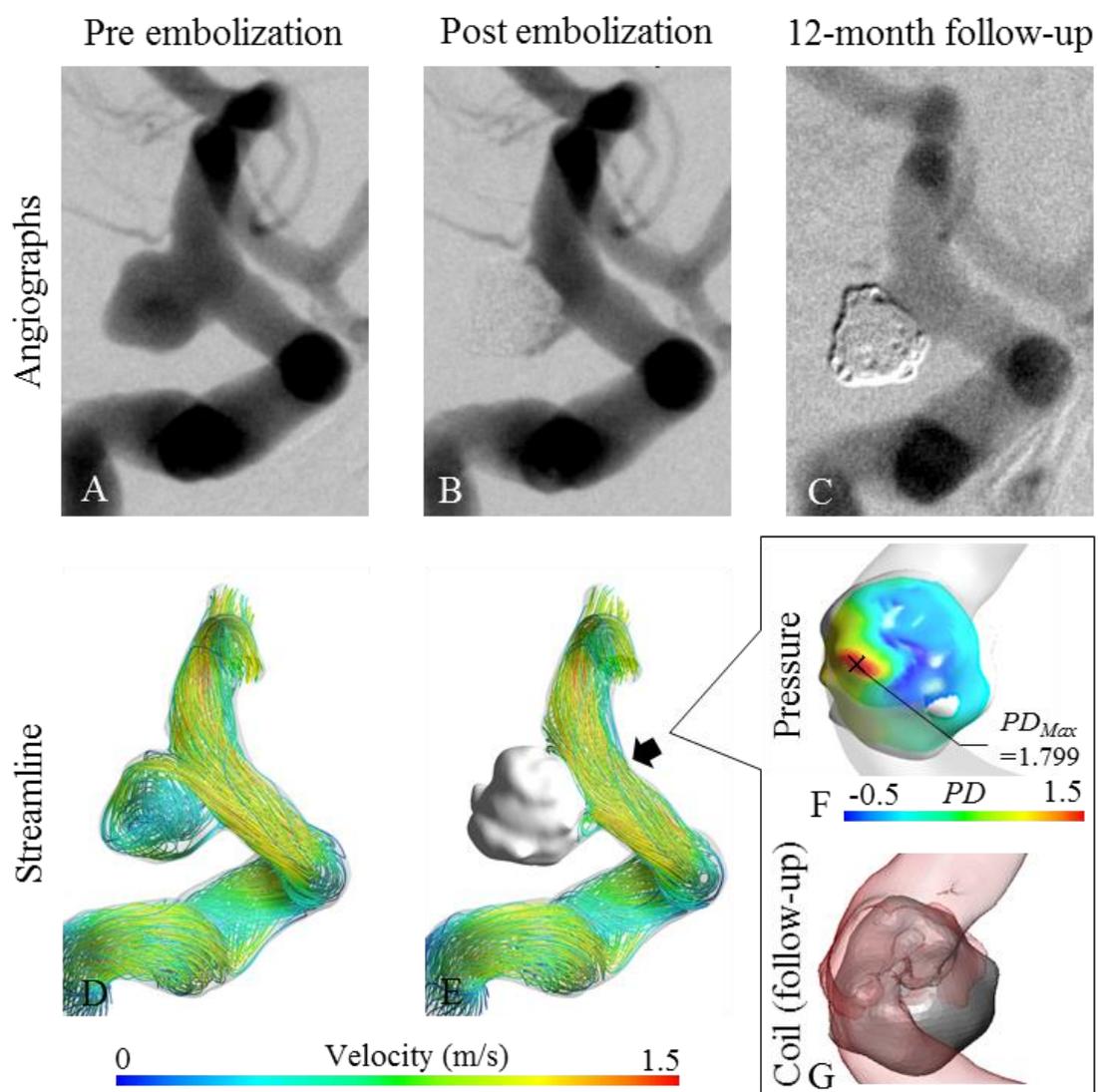


Fig. 3-4 Illustrative case of stable aneurysm at ICA

3.3.2. 患者臨床情報に対する Fisher's exact test

患者臨床情報に対する Fisher's exact test の結果を表 3-1 に示す。脳動脈瘤の部位 (ICA, MCA, ACA, VABA), 性別, 及びアルコール摂取, bleb, 糖尿病, 高脂血症, くも膜下出血家族歴については, 再開通症例と非再開通症例との間で統計学的な有意差は見られない。一方で, 高血圧については再開通症例と非再開通症例との間で統計学的な有意差を認める ($P=0.0418$)。この結果は, 脳動脈瘤の再開通に高血圧が有意に影響を及ぼす可能性があることを示している。

Table 3-1 Fisher's exact test for clinical parameters

Parameter	Total (n=100)		Non-retreatment (n=74)		Re-treatment (n=26)		P value	
	n	%	n	%	n	%		
Location	(ICA)	59	59.0%	46	62.2%	13	50.0%	0.382
	(MCA)	12	12.0%	7	9.5%	5	19.2%	
	(ACA)	15	15.0%	12	16.2%	3	11.5%	
	(VABA)	14	14.0%	9	12.2%	5	19.2%	
Sex (Male)	28	28.0%	17	23.0%	11	42.3%	0.077	
History of alcohol consumption	8	8.0%	4	5.4%	4	15.4%	0.200	
Bleb	18	18.0%	12	16.2%	6	23.1%	0.553	
DM	4	4.0%	3	4.1%	1	3.8%	1.000	
HT	44	44.0%	28	37.8%	16	61.5%	0.042*	
Hyperlipidemia	21	21.0%	13	17.6%	8	30.8%	0.170	
Family history of SAH	14	14.0%	9	12.2%	5	19.2%	0.511	

* $P < 0.05$

ICA, Internal carotid artery; MCA, Middle cerebral artery; ACA, Anterior communicating artery; VABA, Vertebral artery and basilar artery; DM, Diabetes mellitus; HT, Hypertension; SAH, Subarachnoid hemorrhage

3.3.3. 血行力学的，形態学的パラメータ，患者臨床情報（連続変数）に対する統計学的解析（パラメトリック，ノンパラメトリック検定）

全ての血行力学的パラメータ，形態学的パラメータ，及び患者臨床情報（連続変数）について Mann-Whitney U-test によるノンパラメトリック検定，もしくは Student's t-test によるパラメトリック検定を行い，結果を表 3-2～3-4 に示す．血行力学的パラメータにおいては，脳動脈瘤内の平均流速を示す *Ane.V** のみに再開通症例と非再開通症例との間で統計学的な有意差が認められ，コイル塞栓術後の *Ane.V** である *Ane.V* post-Embo.*，及びコイル塞栓術前後での *Ane.V** の変化率を比較した結果である *Ane.V* Reduc. Rate.* の P 値はそれぞれ 0.036，0.034 である．すなわち，再開通症例におけるコイル塞栓術後脳動脈瘤内の平均流速 (0.017 ± 0.023) は非再開通症例における平均流速 (0.008 ± 0.013) よりも有意に高い．更に，再開通症例におけるコイル塞栓術前後での平均流速の減少率 (0.962 ± 0.049) は非再開通症例における平均流速の減少率 (0.982 ± 0.029) よりも有意に低い．一方，VER は再開通症例において非再開通症例と比較して有意に低い（再開通： $21.5\% \pm 0.047\%$ ，非再開通： $23.8\% \pm 0.051\%$ ； $P = 0.049$ ）．脳動脈瘤の体積やネットワーク面積などの形態学的パラメータについては両症例間で統計学的に有意な差は見られない．

Table 3-2 Result of mean and standard deviation for the total group in each hemodynamic, morphologic, and patient information data

Parameter		Total (n=100)	
		Mean	SD
<i>Ane.V</i> *	pre-Embo.	0.522	0.193
	post-Embo.	0.011	0.017
	Reduc. Rate	0.977	0.036
<i>Ane.V_{Max}</i> *	pre-Embo.	1.662	0.288
	post-Embo.	0.886	0.521
	Reduc. Rate	0.477	0.287
<i>NeckVIn</i> *	pre-Embo.	0.904	0.221
	post-Embo.	0.259	0.300
	Reduc. Rate	0.724	0.310
<i>NeckVIn_{Max}</i> *	pre-Embo.	1.598	0.257
	post-Embo.	0.826	0.495
	Reduc. Rate	0.488	0.297
<i>NeckMF</i>	pre-Embo.	0.628	0.331
	post-Embo.	0.103	0.167
	Reduc. Rate	0.824	0.240
<i>NeckPD</i>	pre-Embo.	0.193	0.393
	post-Embo.	0.333	0.453
	Incre. Rate	0.262	4.541
<i>NeckPD_{Max}</i>	pre-Embo.	1.197	0.749
	post-Embo.	2.030	1.162
	Incre. Rate	1.378	3.145
<i>CoilPD</i>		0.427	0.547
<i>CoilPD_{Max}</i>		2.790	2.125
VER		0.232	0.050
Aneurysm Volume (mm ³)		299.097	381.186
NeckArea (mm ²)		23.141	13.559
Age (years)		60.000	12.538

SD, Standard deviation; Ane., Aneurysm; V, Velocity; MF, Mass flow; PD, Pressure difference; Embo., Embolization; Reduc., Reduction; Incre., Increase.; VER, Volume embolization ratio

Table 3-3 Result of mean and standard deviation for stable and recanalized group in each hemodynamic, morphologic, and patient information data

Parameter		Stable (n=74)		Recanalization (n=26)	
		Mean	SD	Mean	SD
<i>Ane.V*</i>	pre-Embo.	0.522	0.192	0.522	0.198
	post-Embo.	0.008	0.013	0.017	0.023
	Reduc. Rate	0.982	0.029	0.962	0.049
<i>Ane.V_{Max}*</i>	pre-Embo.	1.663	0.291	1.659	0.287
	post-Embo.	0.867	0.521	0.940	0.530
	Reduc. Rate	0.489	0.286	0.441	0.291
<i>NeckVIn*</i>	pre-Embo.	0.920	0.206	0.857	0.259
	post-Embo.	0.236	0.262	0.326	0.389
	Reduc. Rate	0.754	0.270	0.641	0.396
<i>NeckVIn_{Max}*</i>	pre-Embo.	1.603	0.260	1.584	0.252
	post-Embo.	0.809	0.478	0.875	0.547
	Reduc. Rate	0.501	0.285	0.450	0.331
<i>NeckMF</i>	pre-Embo.	0.606	0.317	0.693	0.367
	post-Embo.	0.086	0.135	0.152	0.234
	Reduc. Rate	0.854	0.186	0.737	0.341
<i>NeckPD</i>	pre-Embo.	0.174	0.399	0.244	0.381
	post-Embo.	0.357	0.393	0.265	0.596
	Incre. Rate	0.093	4.752	0.742	3.924
<i>NeckPD_{Max}</i>	pre-Embo.	1.121	0.703	1.411	0.844
	post-Embo.	1.996	1.169	2.126	1.160
	Incre. Rate	1.750	3.207	0.320	2.749
<i>CoilPD</i>		0.445	0.462	0.376	0.747
<i>CoilPD_{Max}</i>		2.555	1.281	3.461	3.530
<i>VER</i>		0.238	0.051	0.215	0.047
Aneurysm Volume (mm ³)		278.720	287.864	357.091	573.328
Neck Area (mm ²)		21.523	12.441	27.745	15.694
Age (years)		59.500	13.144	61.423	10.730

SD, Standard deviation; Ane., Aneurysm; V, Velocity; MF, Mass flow; PD, Pressure difference; Embo., Embolization; Reduc., Reduction; Incre., Increase.; VER, Volume embolization ratio

Table 3-4 Parametric or nonparametric test for hemodynamic and morphologic data

Parameter		P value	Statistical method
<i>Ane.V*</i>	pre-Embo.	0.891	Mann–Whitney U-test
	post-Embo.	0.036*	Mann–Whitney U-test
	Reduc. Rate	0.034*	Mann–Whitney U-test
<i>Ane.V_{Max}*</i>	pre-Embo.	0.991	Mann–Whitney U-test
	post-Embo.	0.538	Student's t-test
	Reduc. Rate	0.372	Mann–Whitney U-test
<i>NeckVIn*</i>	pre-Embo.	0.213	Student's t-test
	post-Embo.	0.732	Mann–Whitney U-test
	Reduc. Rate	0.492	Mann–Whitney U-test
<i>NeckVIn_{Max}*</i>	pre-Embo.	0.884	Mann–Whitney U-test
	post-Embo.	0.574	Mann–Whitney U-test
	Reduc. Rate	0.425	Mann–Whitney U-test
<i>NeckMF</i>	pre-Embo.	0.270	Mann–Whitney U-test
	post-Embo.	0.219	Mann–Whitney U-test
	Reduc. Rate	0.259	Mann–Whitney U-test
<i>NeckPD</i>	pre-Embo.	0.444	Mann–Whitney U-test
	post-Embo.	0.959	Mann–Whitney U-test
	Incre. Rate	0.147	Mann–Whitney U-test
<i>NeckPD_{Max}</i>	pre-Embo.	0.161	Mann–Whitney U-test
	post-Embo.	0.663	Mann–Whitney U-test
	Incre. Rate	0.079	Mann–Whitney U-test
<i>CoilPD</i>		0.972	Mann–Whitney U-test
<i>CoilPD_{Max}</i>		0.207	Mann–Whitney U-test
<i>VER</i>		0.049*	Mann–Whitney U-test
AneurysmVolume (mm ³)		0.543	Mann–Whitney U-test
NeckArea (mm ²)		0.093	Mann–Whitney U-test
Age (years)		0.715	Mann–Whitney U-test

* $P < 0.05$

SD, Standard deviation; Ane., Aneurysm; V, Velocity; MF, Mass flow; PD, Pressure difference; Embo., Embolization; Reduc., Reduction; Incre., Increase.; VER, Volume embolization ratio

3.3.4. 血行力学的，形態学的パラメータ，患者臨床情報に対するロジスティック回帰解析

全ての血行力学的パラメータ，形態学的パラメータ，患者臨床情報に単変量ロジスティック回帰解析を行い，結果を表 3-5，表 3-6 に示す．全パラメータのうち 9 パラメータ (*Ane.V** post-Embo., *Ane.V** Reduc.Rate, *NeckMF* post-Embo., *NeckPD_{max}* pre-Embo., *NeckPD_{max}* Incre.Rate., VER, *NeckArea*, Sex, HT)において P 値が 0.1 未満となり，このうち 4 パラメータ (*Ane.V** post-Embo., *Ane.V** Reduc.Rate, *NeckMF* post-Embo., HT)において P 値が 0.05 未満となり統計学的な有意差を認める．P 値が 0.1 未満となった 9 パラメータは全て VIF が 10 未満であり多重共線性は認められない．これら 9 パラメータに対して多変量ロジスティック回帰解析と P 値のステップワイズ変数選択法を行った結果を表 3-7 に示す．最終的に，*Ane.V** Reduc.Rate, *NeckPD_{max}* Incre.Rate., *NeckArea*, Sex, HT の 5 パラメータが最終的な説明変数として選択された．これら選択された変数について二次の交互作用を調査したが，いずれも P 値は 0.05 以上となり交互作用は認められない．このうち *Ane.V** Reduc.Rate の P 値が最も低く (P=0.005)，再開通に対して最も有意な影響を与えるパラメータである．また，この結果より脳動脈瘤の再開通を予測するための予測式である最終的な多変量ロジスティック回帰モデル (RP: Recanalization Predictor)は以下のようなになる．

$$RP = \frac{1}{1 + \exp \left(\begin{array}{c} -15.719 + 19.307Ane.V^* Reduc.Rate \\ +0.527NeckPD_{max} Incre.Rate \\ -0.054NeckArea - 1.485Sex - 1.288HT \end{array} \right)} \quad (3-8)$$

上記最終モデルに対して，Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test により適合度検定を行ったところ P 値は 0.231 となり，較正の悪いモデルではないことが示された．また，leave-one-out (100-fold) cross-validation の結果，相関係数は 0.989 であり，最終モデルの精度が高いことが示された．

Table 3-5 Univariate logistic analysis for hemodynamic and morphologic data

Parameter		OR	95% CI		P value	VIF
<i>Ane.V*</i>	pre-Embo.	1.010	0.098	10.400	0.996	
	post-Embo.	5.51×10 ¹¹	1.560	1.94×10 ²³	0.046 [†]	7.441
	Reduc. Rate	1.42×10 ⁻⁶	1.41×10 ⁻¹¹	0.144	0.022 [†]	4.379
<i>Ane.V_{Max}*</i>	pre-Embo.	0.952	0.200	4.540	0.951	
	post-Embo.	1.310	0.555	3.110	0.534	
	Reduc. Rate	0.548	0.112	2.680	0.458	
<i>NeckVIn*</i>	pre-Embo.	0.266	0.033	2.130	0.213	
	post-Embo.	2.570	0.619	10.700	0.194	
	Reduc. Rate	0.326	0.082	1.300	0.113	
<i>NeckVIn_{Max}*</i>	pre-Embo.	0.754	0.128	4.450	0.755	
	post-Embo.	1.310	0.528	3.260	0.558	
	Reduc. Rate	0.553	0.120	2.550	0.447	
<i>NeckMF</i>	pre-Embo.	2.180	0.580	8.200	0.249	
	post-Embo.	8.090	0.648	101.0	0.105	
	Reduc. Rate	0.158	0.027	0.925	0.041 [†]	4.173
<i>NeckPD</i>	pre-Embo.	1.550	0.514	4.680	0.436	
	post-Embo.	0.643	0.240	1.720	0.380	
	Incre. Rate	1.040	0.927	1.160	0.531	
<i>NeckPD_{Max}</i>	pre-Embo.	1.650	0.918	2.950	0.094 [†]	1.396
	post-Embo.	1.100	0.759	1.580	0.624	
	Incre. Rate	0.760	0.561	1.030	0.078 [†]	1.385
<i>CoilPD</i>		0.794	0.353	1.790	0.577	
<i>CoilPD_{Max}</i>		1.210	0.950	1.540	0.123	
VER		2.83×10 ⁻⁵	7.58×10 ⁻¹⁰	1.060	0.051 [†]	1.112
AneurysmVolume (mm ³)		1.000	0.999	1.000	0.380	
NeckArea (mm ²)		1.030	0.999	1.060	0.055 [†]	1.355

[†] $P < 0.1$

OR, Odds ratio; CI, Confidence interval; VIF, Variance inflation factor; Ane., Aneurysm; V, Velocity; MF, Mass flow; PD, Pressure difference; Embo., Embolization; Reduc., Reduction; Incre., Increase.; VER, Volume embolization ratio

Table 3-6 Univariate logistic analysis for patient information data

Parameter		OR	95% CI		P value	VIF
ICA	(yes vs. no)	0.609	0.247	1.500	0.280	
MCA	(yes vs. no)	2.280	0.654	7.940	0.196	
ACA	(yes vs. no)	0.674	0.174	2.610	0.567	
VABA	(yes vs. no)	1.720	0.519	5.700	0.375	
Sex	(males vs. females)	2.460	0.953	6.350	0.063 [†]	1.341
History of alcohol consumption (yes vs.no)		3.134	0.724	13.57	0.127	
Bleb	(yes vs. no)	1.550	0.515	4.670	0.436	
DM	(yes vs. no)	1.202	0.135	10.700	0.869	
HT	(yes vs. no)	2.630	1.050	6.590	0.039 [†]	1.324
Hyperlipidemia	(yes vs. no)	2.090	0.748	5.820	0.160	
Family history of SAH	(yes vs. no)	1.764	0.536	5.813	0.351	
Age (years)		1.010	0.976	1.050	0.500	

[†] $P < 0.1$

OR, Odds ratio; CI, Confidence interval; VIF, Variance inflation factor; ICA, Internal carotid artery; MCA, Middle cerebral artery; ACA, Anterior communicating artery; VABA, Vertebral artery and basilar artery; DM, Diabetes mellitus; HT, Hypertension; SAH, Subarachnoid hemorrhage

Table 3-7 Results of multivariable logistic analysis

A: Variables with $P < 0.1$

Parameter		OR	95% CI		P value
<i>Ane.V*</i>	post-Embo.	3.72×10^4	8.57×10^{-23}	1.61×10^{31}	0.737
<i>Ane.V*</i>	Reduc. Rate	1.23×10^{-3}	9.68×10^{-20}	1.57×10^{13}	0.723
<i>NeckMF</i>	Reduc. Rate	0.290	4.77×10^{-3}	18.0	0.559
<i>NeckPD_{Max}</i>	pre-Embo.	1.110	0.480	2.560	0.805
<i>NeckPD_{Max}</i>	Incre. Rate	0.600	0.390	0.950	0.029*
<i>VER</i>		7.41×10^{-4}	1.15×10^{-9}	478.0	0.291
NeckArea		1.050	1.010	1.090	0.027*
HT		4.230	1.200	14.900	0.025*
Sex		4.040	1.120	14.500	0.033*

B: After the step-wise selection using the P value (until $P < 0.5$)

Parameter		OR	95% CI		P value
<i>Ane.V*</i>	Reduc. Rate	4.12×10^{-9}	5.87×10^{-15}	2.89×10^{-3}	0.005**
<i>NeckPD_{Max}</i>	Incre. Rate	0.590	0.374	0.932	0.024*
NeckArea		1.060	1.010	1.100	0.011*
HT		3.630	1.160	11.400	0.027*
Sex		4.420	1.360	14.300	0.013*

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

OR, Odds ratio; CI, Confidence interval; Ane., Aneurysm; V, Velocity; MF, Mass flow; PD, Pressure difference; Embo., Embolization; Reduc., Reduction; Incre., Increase.; VER, Volume embolization ratio; HT, Hypertension

3.3.5. 脳動脈瘤の再開通予測式と ROC 解析

多変量ロジスティック回帰解析の結果得られた最終モデルであり，脳動脈瘤の再開通を予測するための予測式である *RP* に対して ROC 解析を行った結果，感度，特異度，AUC (Area Under the Curve) はそれぞれ 0.885，0.716，0.833 でありカットオフ値は 0.218 である (図 3-5 参照). また，*Ane.V* Reduc.Rate* は Mann-Whitney U-test において統計学的に有意な差を示し，多変量ロジスティック回帰解析において最も P 値が低く，再開通に対して最も有意に影響を及ぼすパラメータであると同時に，先行研究においても再開通発生要因として多数の類似報告がされているパラメータであるが，*Ane.V* Reduc.Rate* に対する ROC 解析の結果は *RP* による予測性能よりも劣っている (感度 : 0.654，特異度 : 0.581，AUC : 0.640). 一方，*VER* は現在臨床においてこれまで最も頻繁に用いられてるパラメータであり，しばしば再開通予測のための指標として用いられてきているが，*VER* に対する ROC 解析の結果は感度が 0.500，特異度が 0.784，AUC が 0.631 でありカットオフ値は 20.2% である. ROC 解析の結果に対して ROC contrast を行くと，*RP* と *Ane.V* Reduc.Rate* の比較では $P = 0.001$ ，*RP* と *VER* の比較では $P = 0.011$ と，いずれも統計学的に有意な差を認める.

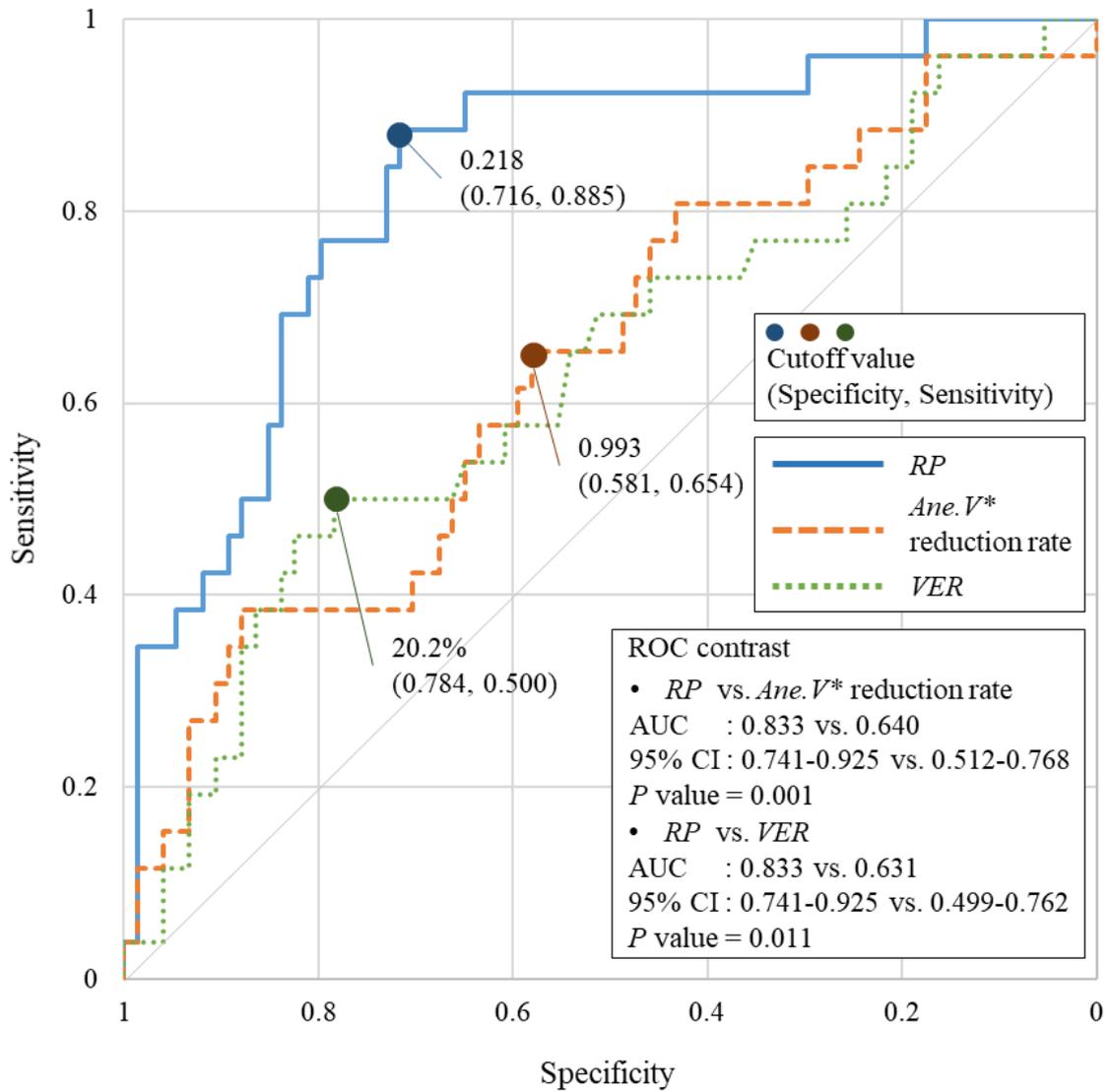


Fig. 3-5 ROC analysis of *RP*, *Ane.V** Reduc.Rate, and *VER*

3.4. 考察

3.4.1. 再開通症例および非再開通症例との間における血行力学的，形態学的パラメータ，患者臨床情報の差異

コイル塞栓術後に再開通した脳動脈瘤に対する CFD 解析による研究はこれまでも行われており，血流と再開通発生との関係が示されてきた^{[71],[73],[74],[75],[76]}。本研究の Mann-Whitney U-test，及び Student's t-test から，再開通症例と非再開通症例との間において血行力学的な差が発生している事が示されており，コイル塞栓術後における脳動脈瘤内の平均流速，及び脳動脈瘤内の平均流速のコイル塞栓術前後での減少率に統計学的に有意な差が認められる (表 3-4 参照)。一方で，Sugiyama らによる先行研究では，コイル塞栓術前の段階において脳動脈瘤内に流入する血液の流量 (Aneurysmal inflow rate coefficient)が再開通症例において有意に高いことが示されたものの，本研究において Aneurysmal inflow rate coefficient と同等のパラメータである NeckMF はノンパラメトリック検定の結果より，全ての状態 (コイル塞栓術前，コイル塞栓術後，及びその変化率)において統計学的に有意な差を示していない^[73]。同様に，本研究では脳動脈瘤のサイズ (Aneurysm Volume)及びネック面積 (NeckArea)は再開通症例の方が非再開通症例と比較して大きくなる傾向を示したものの，両者間に統計学的に有意な差は認められていない ($P = 0.543$, $P = 0.093$)。Aneurysmal inflow rate coefficient について統計学的な有意差を報告した先行研究では，再開通症例における脳動脈瘤の大きさは非再開通症例と比較して統計学的に有意に大きいことが示されていた。一般的に，脳動脈瘤の大きさが大きくなるにつれてネック面も広くなるため，脳動脈瘤内へは血流が侵入しやすい。先行研究における Aneurysmal inflow rate coefficient の差における結果は，脳動脈瘤の大きさという形態学的な違いがもたらしたものであると推測される。すなわち，本研究において NeckMF に統計学的に有意差が発生しなかったのは，脳動脈瘤のサイズに差がなかったためであると考えられる。特筆すべきは，本研究において解析対象とした脳動脈瘤は再開通

症例と非再開通症例でサイズに差がなかったにも関わらず、脳動脈瘤内の流速に関連する特定の血行力学的パラメータに有意差が発生した点である。更に重要なことに、コイル塞栓術前の脳動脈瘤に対する CFD 解析の結果からは、いずれの血行力学的パラメータについても統計学的に有意な差が認められていない。この結果は、脳動脈瘤の再開通がコイル塞栓術前の状態における血行力学的要因により決定づけられているのではなく、コイル塞栓術におけるコイルの塞栓方法（例えば、脳動脈瘤ネック部におけるコイルの分布など）が脳動脈瘤の再開通に影響を与えている可能性を示している。

また、患者臨床情報に対する統計学的解析の結果からは、脳動脈瘤の発生部位 (ICA, MCA, ACA, VABA) の違いにおける再開通への影響は見られていない。故に、本研究では統計学的解析を脳動脈瘤の発生部位ごとに分けることなく行っている。一方、高血圧について統計学的な有意差を再開通症例と非再開通症例との間に認めており、再開通を起こす患者における高血圧は再開通の発生に有意な影響を及ぼすことが示された。これは、高血圧患者において血流速度の上昇などを引き起こしやすく、再開通の発生に影響を与えている可能性があるとして解釈することができる。

臨床研究からの報告によれば、脳動脈瘤の再開通を防ぐためにはコイルを多く詰めることで VER を上げ、コイルが血流の瘤内への侵入を防ぐようにすることが有効であると示されている。Takao らの先行研究によれば、再開通症例と非再開通症例との間において VER に統計学的に有意な差を見ており、ROC 解析の結果のカットオフ値は 19.2% であることが示された^[114]。本研究においても VER について統計学的に有意な差を認めており ($P = 0.049$)、再開通症例における VER ($21.5\% \pm 4.7\%$) は非再開通症例における VER ($23.8\% \pm 5.1\%$) と比較して有意に低かった。また、ROC 解析の結果のカットオフ値は 20.2% となっており、Takao らの報告と類似した結果を示している。しかしながら、VER のみの再開通予測では感度が 0.500、特異度が 0.784、AUC が 0.631 と予測精度が低かった。より高精度な脳動脈瘤の再開通予測を行うためには、血行力学的、形態学的パラメータ、及び患者臨床情報を総合して考慮する必要があるといえる。

3.4.2. コイル塞栓術後の脳動脈瘤の再開通予測

前述した VER のように、単体のパラメータを用いてコイル塞栓術後における脳動脈瘤の再開通を予測しようとする試みはこれまでも行われてきた。また、コイル塞栓術が実際の臨床に用いられはじめた当初から、コイル塞栓術後の再開通には血行力学的ストレスが大きく関与しているであろうと推測されてきたことから、CFD 解析による血行力学的パラメータは再開通予測に有用な可能性があるとして取り上げられてきた。特に、ROC 解析を行うことで再開通予測のためのカットオフ値を求めた研究について見てみると、Nambu らの報告によれば、再開通に最も有意な影響を与える血行力学的因子として脳動脈瘤ネック面における *PD* (Pressure Difference) を報告しており、*PD* に対する ROC 解析の結果得られた感度=1.000、特異度=0.907、AUC=0.967 は形態学的因子である Neck area に対する ROC 解析の結果(AUC=0.767)や Maximum size に対する ROC 解析の結果(AUC=0.807)などよりも良好であると報告している^[77]。

本研究では再開通に影響を与えると考えられてきた血行力学的パラメータに加え、脳動脈瘤の形態学的パラメータ、及び患者臨床情報を総合して考慮した予測式を多変量ロジスティック回帰解析より導出することで、再開通予測精度の向上を図った。ROC 解析や ROC contrast の結果からは、これまで多くの研究で再開通に関与すると報告されてきた VER や、本解析において最も有意に再開通に対して影響を及ぼし、かつ先行研究においても再開通発生要因として多数の類似報告が成されてきた血行力学的パラメータである *Ane.V* Reduc.Rate* のみで予測を行うよりも、複合パラメータである *RP* に対して導出されたカットオフ値で分類した方が、統計学的に有意に再開通の予測精度が高いことを示した。

さらに、本研究で得られた *RP* からは、ワイドネックな脳動脈瘤を有した高血圧の男性で、コイル塞栓術前後での脳動脈瘤内の平均流速の減少率が低く、ネックの圧力上昇率が低い脳動脈瘤が再開通を起こしやすい事が示された。言い換えれば、再開通を起こした脳動脈瘤では、コイル挿入による血流抑制効果が不十

分であったためにコイル塞栓術後の血栓形成が不十分となった可能性がある。加えて、再開通症例におけるネック部のわずかな圧力上昇率は、ネック部にコイルを十分留置しなかったことにより、血流を遮断できていない結果として現れた可能性がある。実際の臨床現場においては *RP* を用いることにより脳動脈瘤の再開通を予測できるようになる可能性がある。また、脳動脈瘤ネック部の流入領域付近をメインにコイルを留置することで、脳動脈瘤内における血流速度の低減率を大きくするとともにネック部での圧力上昇率を大きくし、高血圧患者には降圧剤を投与するなどして、再開通の発生リスクを減らした、予防的な治療を行うことが可能となり、*CFD* をコイル塞栓術における定量的評価のためのツールとして利用することで、治療戦略の立案ができるようになる可能性が高い。

3.4.3. リミテーション

本研究を行った共同研究先の施設においては、患者ごとの流入境界条件並びに血液物性値の取得を全ての患者に統一して行っておらず、行った場合でもデータの保存を行っていない事が多い。そこで、*CFD* 解析の実施に際しては統一した流入境界条件並びに血液物性値を与えた一方、全ての血行力学的パラメータに対して無次元化を行った上で患者間での比較を行った。

コイル塞栓術後の脳動脈瘤における *CFD* 解析を行う際には、コイル塞栓術後に 3D-DSA によって撮影された画像をもとに患者固有のコイル形状を DICOM データより生成することで行っている。故に、コイルの画像にはメタルアーティファクトによるノイズが含まれている可能性がある。また、コイルをモデル化する段階で、コイルによって囲まれた空間を完全に埋めたため、本来コイル同士の隙間を通るような血流を再現することが出来ていない。しかしながら、このような単純化は血栓化により完全に塞栓した脳動脈瘤を対象とした解析と考えれば有用であると思われる。同様の理由から、脳動脈瘤内におけるコイルの分布は考慮できていない。脳動脈瘤内におけるコイルの分布が血流に与える影響を調査するため、詳細なコイル形状を再現した上での *CFD* 解析が必要であるが、これに

については第5章にて報告を行う。また、本研究は後方的な研究であり、予測精度確認のための前向き研究の実施が望まれる。

3.5. 結言

本章ではコイル塞栓術を行った脳動脈瘤計 100 症例 (再開通 : 26 症例, 非再開通 : 74 症例) に対してコイル塞栓術前後の状態における CFD 解析を行った。CFD 解析の結果得られた血行力学的パラメータ, 脳動脈瘤の形態学的パラメータ, 及び患者臨床情報を考慮して, 統計学的解析により再開通, 非再開通症例の間での比較を行った。本研究で得られた知見は以下の通りである。

- (1) 脳動脈瘤の再開通には血行力学的パラメータとしてコイル塞栓術前後での脳動脈瘤内の平均流速の減少率とネックの圧力上昇率, 形態学的パラメータとして脳動脈瘤ネックの面積, 患者臨床情報として性別と高血圧が統計学的に有意な影響を及ぼしている。
- (2) ワイドネックな脳動脈瘤ネックを有した高血圧の男性で, コイル塞栓術前後での脳動脈瘤内の平均流速の減少率が低く, ネックの圧力上昇率が低い脳動脈瘤が再開通しやすい。
- (3) 血行力学的パラメータ, 形態学的パラメータ, 及び患者臨床情報を同時考慮した予測式 *RP* の方が, それぞれの代表的なパラメータを単体で考慮するよりも統計学的に有意に再開通の予測精度が高い。
- (4) *RP* により脳動脈瘤の再開通を予測した上で, 予防的なコイル塞栓術により再開通の発生を防ぐことを前提とした治療が行えるようになる可能性がある。

第4章 コイル塞栓術後脳動脈瘤の血流解析における多孔質媒体モデルとリアルコイルモデルの適用における比較検討

4.1. 緒言

第3章では再開通を起こしやすいコイル塞栓術後の脳動脈瘤の特徴について血行力学的、形態学的パラメータ、患者臨床情報の観点から総合的に明らかにした。しかしながら、第3章のCFD解析において用いたコイルのモデルは3D-DSAにより撮影した画像データより再構成しており、血栓化により完全塞栓した状態を仮定して、コイルにより囲まれた領域には血流が入らないようにしている。本来、コイル同士はある程度の隙間を持って留置されるため、コイル塞栓術の直後においては、血流がその隙間を通過して脳動脈瘤内へと流入している様子を術中の血管造影画像より確認することができる(図4-1参照)。コイル塞栓術においてコイル留置がもたらす血流抑制効果についてより具体的に調査するためには、コイル塞栓術後にコイル同士の隙間を通して脳動脈瘤内へ流入する血液を調査する必要がある。そのためには、脳動脈瘤内に留置されたコイルを血液が通り抜けられるように、CFD解析において何らかの形でコイルをモデル化しなければならない。

このようなコイルのモデル化手法としては、①実際に留置したコイルを高解像度で撮影する方法、②多孔質媒体(ポーラス)モデルによる近似手法、③微細形状のコイル(リアルコイル)モデルを生成する手法の3種類が主な手法として挙げられる。①の手法は超高解像度micro-CTにより、留置したコイルを1本1本

の形状がわかる程度まで高解像度で撮影する手法である^[78]。しかしながら、この手法は特殊な CT 撮影を行ったものに対してのみ適用できる手法である。また、撮影を行うにあたって患者が通常よりも多くの線量を浴びるため、被曝量の多い侵襲性の高いものである事に加え、実際に留置を行わないとコイルの形状を取得できないという問題があり、日々の臨床において適用するのは現実的ではない。一方、②、③の手法は実際にコイルを留置しなくても留置後のコイルをモデル化できる手法であるため、臨床現場における数値的評価のための手法としては好ましいものである。それぞれについて詳細な説明を行うと、②のポーラスモデルは構造物内部に均一状態の隙間が空いた状態を再現するために扱われる数値解析手法の一種である。工学分野ではスポンジへの水の浸透やエアフィルターを通過する空気の流れを解析する際などに用いられることがある。ポーラスモデルは扱いが比較的簡単でソルバーの設定も容易であり、計算コストも小さいというメリットがあるため、これまでもコイル塞栓術後の脳動脈瘤内の血流を CFD で解析する際にしばしば用いられてきた^{[74],[75],[78],[79],[80],[81],[82],[83],[84],[85],[86],[87]}。一方、ポーラスモデルは等方的かつ均一分布を仮定した手法であるため、実現象とは大きく異なる状態での解析を行っている可能性が高く、コイルの分布を再現することも困難である。③のリアルコイルモデルを生成する手法は、何らかの計算手法を用いて脳動脈瘤内に留置されたコイル 1 本 1 本の形状モデルを生成する手法である。最近では構造解析の技術を用いてコイル塞栓術を再現し、脳動脈瘤内に留置されたコイルの形状を得ることでリアルコイルモデルとする手法が用いられる事がある。この手法はコイルの材料物性や脳動脈瘤内における分布を再現できるため、より実現象に近い状態での解析を行うことができる一方、計算コストがポーラスモデルと比較して高いというデメリットもある。

先行研究において、コイル塞栓術後の脳動脈瘤に対する血流解析を行う際には、これらポーラスモデルやリアルコイルモデルがコイルのモデル化手法として広く用いられている。医学・生物文献データベース“PubMed”において“cerebral aneurysm/intracranial aneurysm AND CFD/computational fluid dynamics/computational

fluid dynamic/hemodynamic wall shear stress/computational hemodynamic” のキーワードによりヒットした結果で、2000年1月1日から2018年12月31日の期間中に報告された588件のうち、“Coil Embolization”について調査した49論文を対象にした調査では、ポーラスモデルを利用した論文報告数は計12論文、リアルコイルモデルを利用した論文報告数は計11論文となっている [68],[74],[75],[78],[79],[80],[81],[82],[83],[84],[85],[86],[87],[89],[90],[91],[92],[93],[94],[95],[96],[98]。一方で、ポーラスモデル、リアルコイルモデルのそれぞれのモデル化手法が流れに及ぼす影響の特徴について検証した報告はこれまでにされていない。コイル塞栓術後の脳動脈瘤内における血流についてより詳細な調査をCFD解析で行うためには、それぞれの手法が持ち合わせる特徴について調査を行う必要がある。

本章ではコイル塞栓術後脳動脈瘤に対するポーラスモデル、及びリアルコイルモデルの適用によるCFD解析結果への影響を調査する。Darcyの法則とErgunの式に基づいたポーラスモデルを適用してCFD解析を行った場合と、構造解析により得られたリアルコイルモデルを適用してCFD解析を行った場合で、コイル留置領域前後での圧力損失について調査を行う。圧力損失の観点から両者間の比較を行い、それぞれのモデル化手法が持ち合わせる特徴について検討を行う。

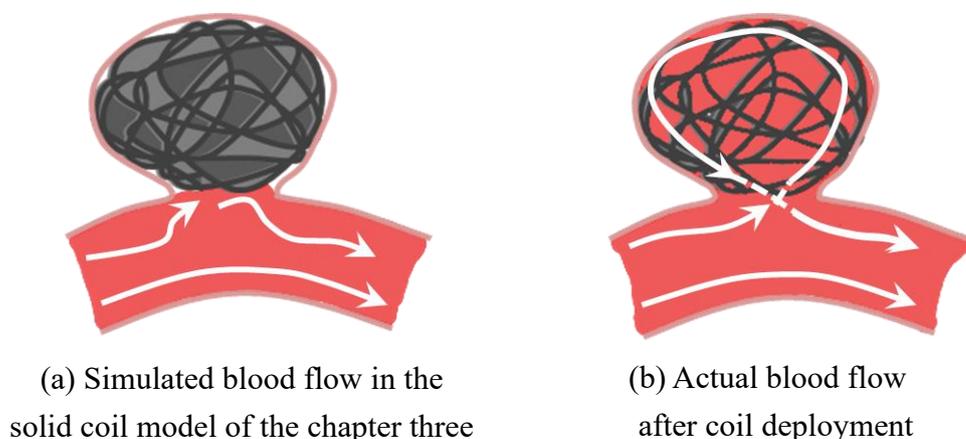


Fig. 4-1 Deference between the modeling coil and actual

4.2. 解析対象および解析手法

4.2.1. 脳動脈瘤の基礎形状モデル

コイルが留置された領域を血流が通過する際の流れ場における基本的な性質を評価するため、図 4-2(a)に示すような直径 6mm、高さ 7mm、ネック径 4mm の中型サイズに分類される脳動脈瘤の基礎形状モデルを CAD ソフトウェア ZW3D により生成し、STL データとして出力する。

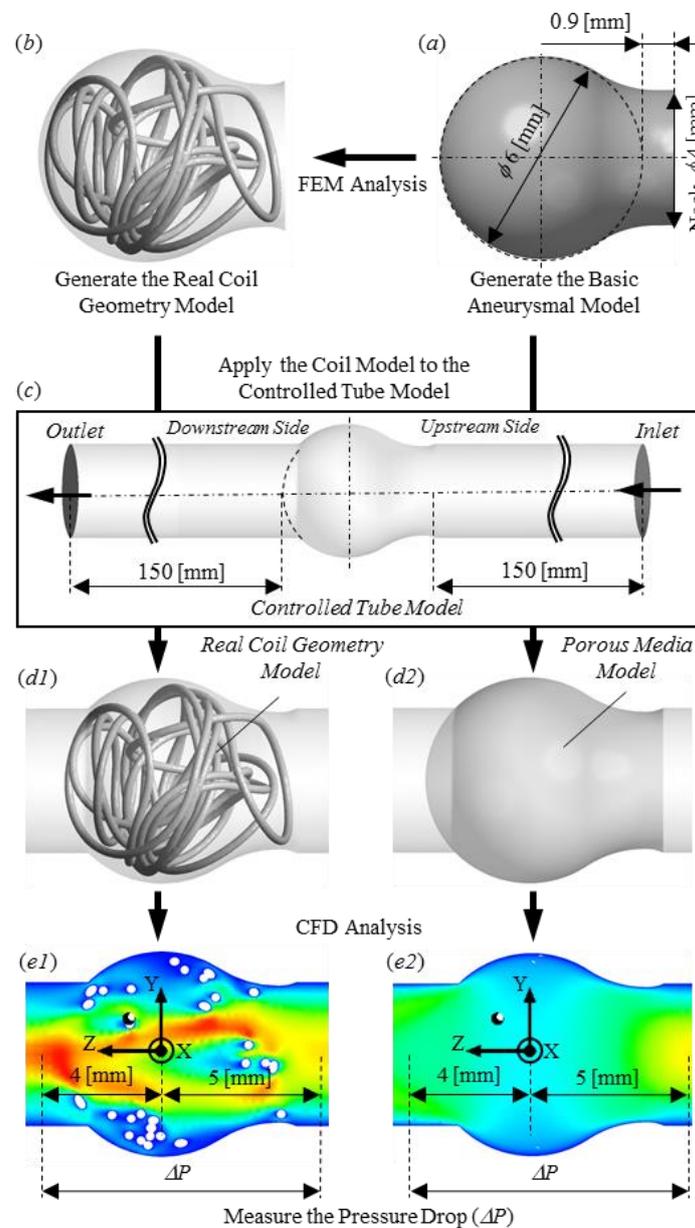


Fig. 4-2 Analysis workflow from modeling to CFD analysis

4.2.2. 構造解析によるリアルコイルモデル

リアルコイルモデル生成のために構造解析によるコイル挿入の解析を行う。挿入するコイルは臨床現場において頻繁に用いられている Stryker Target® 360 シリーズのラインナップを参考にして、Primary wire 径、Primary coil 径、コイル 1 本あたりの長さの異なる、Coil A, Coil B, Coil C, Coil D, Coil E の計 5 種類のコイル (図 4-3, 図 4-4, 表 4-1 参照) をモデル化した。

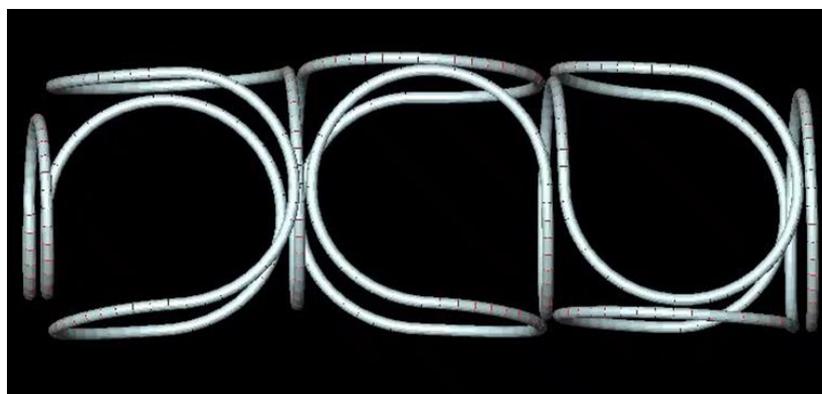


Fig. 4-3 Modeled coil of Stryker Target® 360

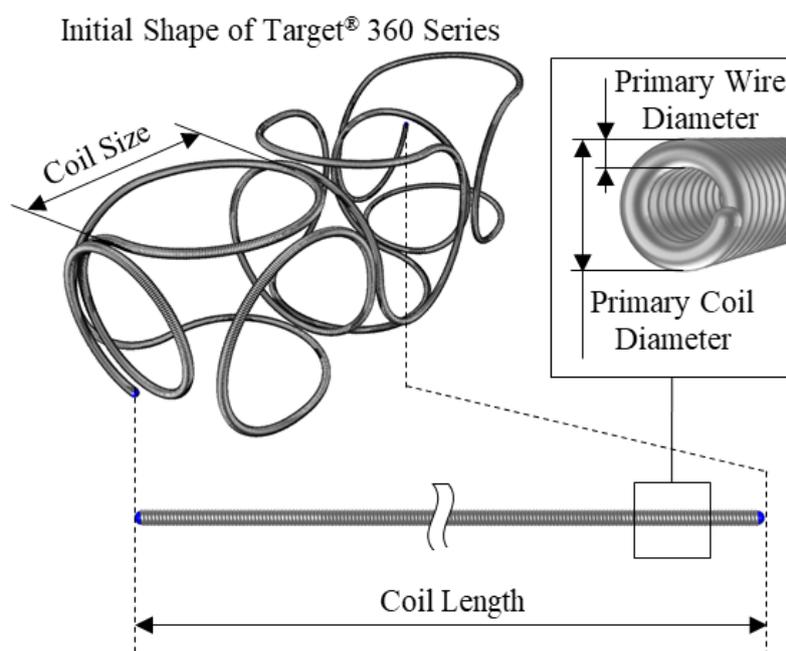


Fig. 4-4 Detailed Geometry of Embolic Coil

Table 4-1 5 types of modeled coils of Stryker Target® Series

Coil Type	Primary Wire Diameter (mm)	Primary Coil Diameter (mm)	Secondary Coil Size (mm)	Coil Length (mm)	E_{coil} (MPa)	G_{coil} (MPa)	No. of Coils	VER (%)
Coil A	0.051	0.254	6	200	12.75	16.84	1	7.8
Coil B	0.064	0.279	6	200	24.43	31.56	1	9.5
Coil C	0.051	0.356	6	200	2.52	3.44	1	15.3
Coil D	0.051	0.356	6	100	2.52	3.44	2	15.3
Coil E	0.051	0.356	6	50	2.52	3.44	4	15.3

VER, Volume embolization ratio

4.2.3. 多孔質媒体 (ポーラス)モデル

ポーラスモデルを脳動脈瘤内全域に設定する (図 4-2(d2)参照). リアルコイルモデルを用いた場合と同様の VER となるように, ポーラスモデル適用に際する係数を決定する. ポーラスモデルは Darcy の法則に基づき, 圧力と流速の比例関係として以下のように定義される.

$$\nabla p = -Kv \quad (4-1)$$

ここで, p は圧力, v は流速, K は透過係数 (constant of porous resistance)である. 透過係数 K は Ergun の公式により以下のように決定することができる.

$$K = \alpha|v| + \beta \quad (4-2)$$

ここで, 係数 α , β はそれぞれ以下のように表される.

$$\alpha = \frac{1.75\rho(1 - \kappa)}{\kappa^3 D_p} \quad (4-3)$$

$$\beta = \frac{150\mu(1 - \kappa)^2}{\kappa^3 D_p^2} \quad (4-4)$$

ただし、 D_p は平均粒子直径、 κ は空隙率 (porosity) である。先行研究における手法と同様に、ここでは脳動脈瘤内にコイルの Primary coil 径と等価の粒子が均一に配置されていると仮定し、 D_p の値は対応するリアルコイルモデルの Primary coil 径と同値とする。また、 κ は下記の式により決定される。

$$\kappa = 1 - VER \quad (4-5)$$

すなわち、本手法におけるポーラスモデルの係数は血液物性が一定のニュートン流体であるとき Primary coil 径と VER の値により一意に決定できる。同様の手法を用いた脳動脈瘤コイル塞栓術後のポーラスモデルの適用はこれまでの研究においても用いられており、ほとんどの研究で脳動脈瘤領域に対して均一の空隙率、粒子径を与えている^{[75],[79]}。本研究では先行研究において一般的に用いられてきたポーラスモデルの特徴を明らかにするため、モデルを構成する際の仮定についても先行研究と同様のものとした。

4.2.4. CFD 解析手法

コイルを留置した領域を血液が通り抜ける際に流れが受ける抵抗を評価するため、生成した脳動脈瘤の基礎形状をもとにして評価用の円管モデルを CAD ソフトウェア ZW3D により生成する。入口境界条件として 3.2.4 項と同様に一樣流速、出口境界条件として 0Pa を与える。入口、出口境界条件による影響を考慮し、円管モデルはネック面を垂直方向にネック面および脳動脈瘤頂点部からそれぞれ 150mm ずつ延長して生成されている (図 4-2(c)参照)。流れはネック面方向から流入し、脳動脈瘤領域を抜けるようにする。系全体の座標軸原点を脳動脈瘤球体部の中心に一致するように配置し、 z 軸が主流方向と一致するようにした

(図 4-2(e1), (e2)参照). 生成した円管モデルもしくはリアルコイルモデルの STL データを ANSYS® ICEM CFD に取り込み, 計算格子を生成する. コイル留置なし, リアルコイルモデル 5 種類 (Coil A, B, C, D, E), リアルコイルモデルの VER に対応したポーラスモデル 3 種類 (VER = 7.8%, 9.5%, 15.3%) の計 9 種類について解析を行う. コイル留置なし, もしくはポーラスモデルの場合, 最大要素サイズは 0.3mm とする. リアルコイルモデルの場合は, 脳動脈瘤領域についてはコイル留置のために流路が複雑化しているためテトラメッシュのみの生成としている. このとき, コイル近傍のメッシュサイズは Coil A で 0.066mm, Coil B で 0.073mm, Coil C, D, E で 0.093mm である^[88]. それぞれの場合において, 流入条件として 0m/s から 1.0m/s まで 0.2m/s 刻みで一定流速を入口面に与える. 静圧平均 0Pa を出口面に与え, 壁面は滑りなしの境界条件を仮定した. 脳動脈瘤領域の下流 $z = -5.0\text{mm}$ と上流 $z = +4.0\text{mm}$ の位置間での圧力損失を計算する.

4.3. 結果

構造解析では Primary coil 径や Primary wire 径などのコイルの形状，及びコイル同士やコイルと脳動脈瘤の接触などを考慮しているため，図 4-5～図 4-8 に示した結果からはリアルコイルモデルの形状はコイルの種類によって変化していることが確認できる．なお，コイルの挿入本数を変更した場合は挿入したコイルの順番に応じて色を変えている（1 本目を挿入したコイルを銀色，2 本目を朱色，3 本目を青色，4 本目を緑色としている）．また，図 4-5～図 4-8 にはそれぞれのリアルコイルモデル，及びポーラスモデルを用いた場合の流れ場の様子も yz 平面における速度場として示している．一方，それぞれのモデルにおける，入口境界条件として与えた流速と圧力損失の関係を図 4-9 にまとめる．また，同じ VER の場合において，リアルコイルモデルを基準としたときのポーラスモデルの圧力損失の相対誤差を表 4-2 にまとめる．

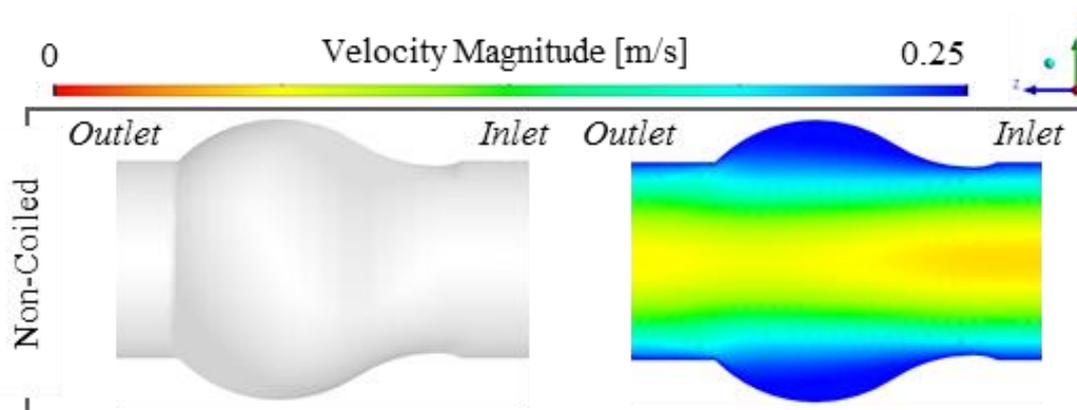


Fig. 4-5 Velocity magnitude on yz plane in the non-coiled cases
(inlet velocity = 0.1m/s)

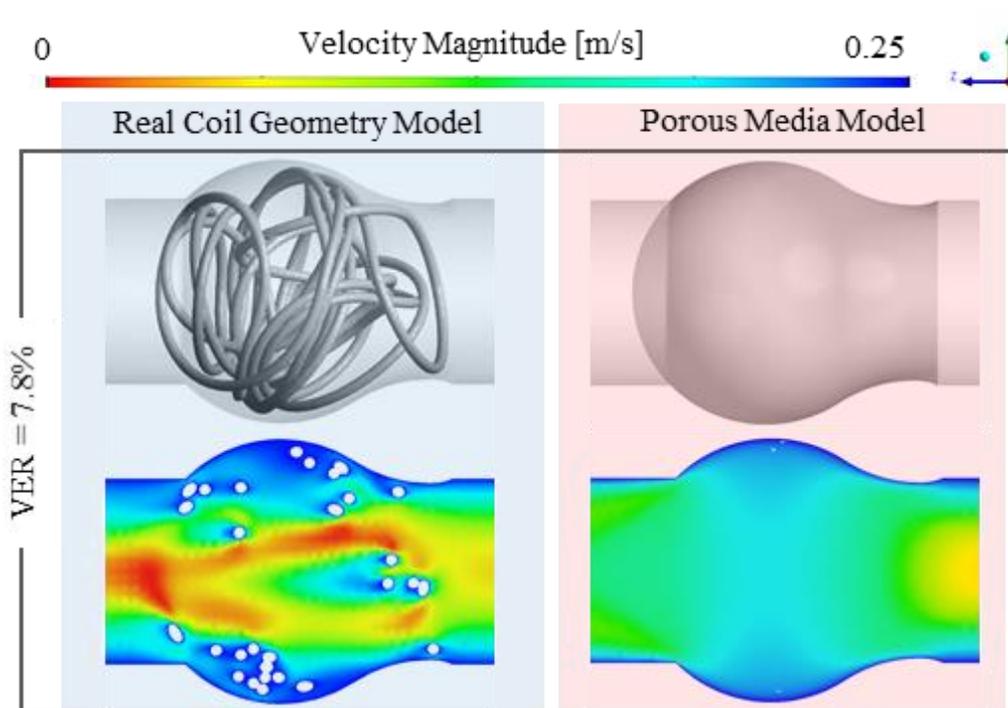


Fig. 4-6 Velocity magnitude on yz plane in the $VER = 7.8\%$ cases
(inlet velocity = 0.1m/s)

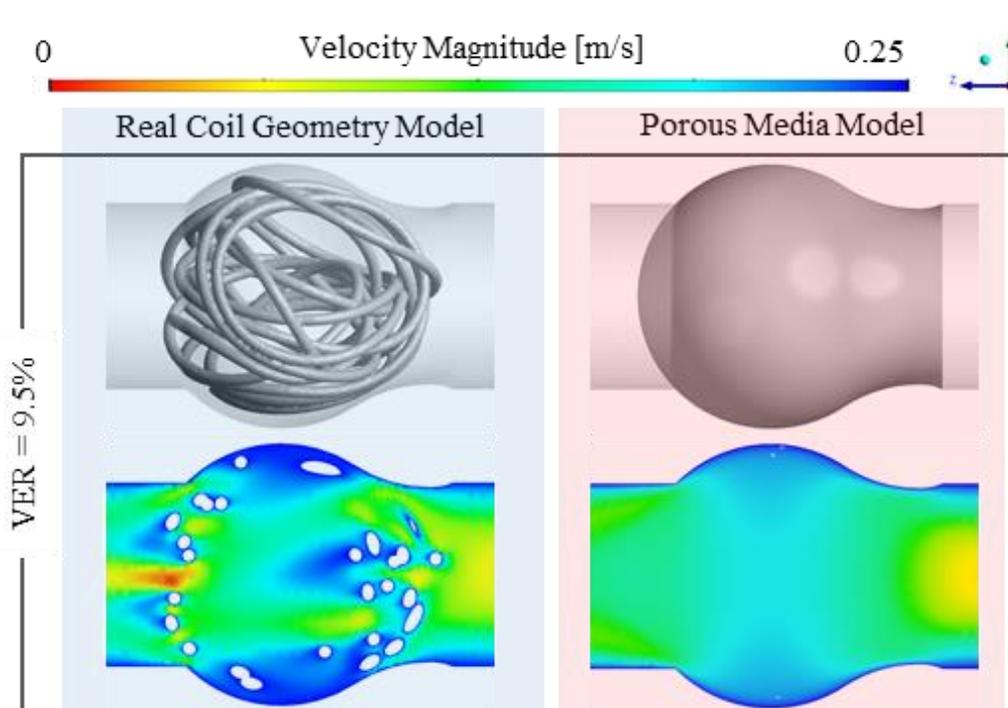


Fig. 4-7 Velocity magnitude on yz plane in the $VER = 9.5\%$ cases
(inlet velocity = 0.1m/s)

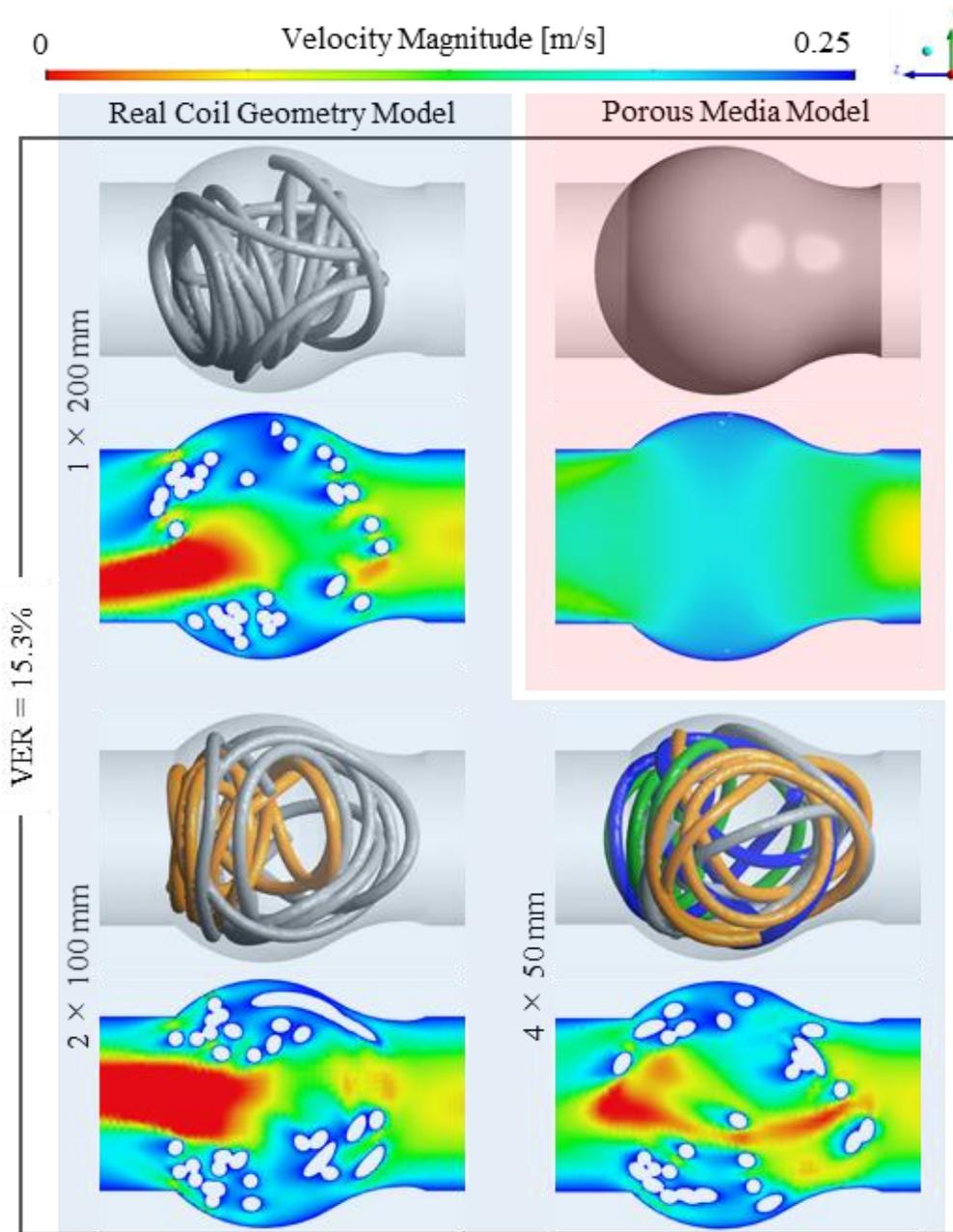


Fig. 4-8 Velocity magnitude on yz plane in the VER = 15.3% cases
(inlet velocity = 0.1m/s)

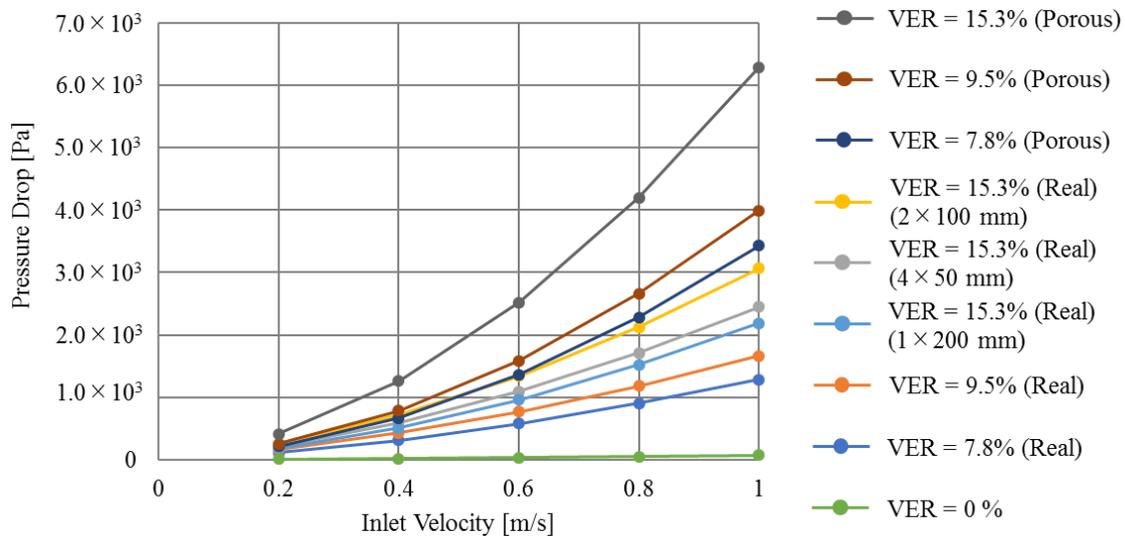


Fig. 4-9 Pressure drop curves in the analyzed cases

Table 4-2 Difference between porous media and real coil model in the pressure drop

Inlet Velocity [m/s]	0.2	0.4	0.6	0.8	1.0
PD= 7.8% Real vs. Porous	192%	159%	230%	162%	195%
PD= 9.5% Real vs. Porous	214%	185%	247%	175%	213%
PD= 15.3% Real (1x200 mm) vs. Porous	235%	206%	263%	188%	230%
PD= 15.3% Real (2x100 mm) vs. Porous	253%	224%	276%	197%	245%
PD= 15.3% Real (4x50 mm) vs. Porous	268%	240%	287%	205%	257%

4.4. 考察

4.4.1. ポーラスモデルとリアルコイルモデルの違い

これまで多くの先行研究において、コイル塞栓術後の脳動脈瘤を再現した CFD 解析を行うためにポーラスモデルが適用されてきた^{[74],[75],[78],[79],[80],[81],[82],[83],[84],[85],[86],[87]}。これは、コイル塞栓術後においてコイルが脳動脈瘤内でランダムに分布していると仮定し、Primary coil 径が脳動脈瘤のサイズと比較して小さいと

していることから用いられてきた手法である。実際、Morales らは高 VER (33%以上)においてはコイルが脳動脈瘤内において均一な分布を示すことを報告している^[123]。一方、コイル塞栓術ではコイルの詰めすぎによる負担から発生する脳動脈瘤の術中破裂を避けるため、必要最低限の量のコイルで治療を行うことが理想的である。一般的な脳動脈瘤に対するコイル塞栓術における VER は平均で 20%~30%程度の値を取ることが多く、VER = 33%以上という値を実臨床において達成するのは比較的困難である^[114]。しかしながら、先行研究においては VER が 33%以下である一般的なコイル塞栓術後の脳動脈瘤を解析対象とした場合でも Darcy の法則と Ergun の公式に基づくポーラスモデルがコイル塞栓術後の脳動脈瘤を再現する手法として用いられてきた^{[74],[75],[79],[80],[81]}。

本研究において解析対象としたのは VER が 7.8%, 9.5%, 15.3%と、いずれも VER が 33%以下のものである。それぞれの場合における流れ場を示した結果である図 4-5~図 4-8 からは、リアルコイルモデルとポーラスモデルの間で流れ場の様子が全く異なることが確認できる。具体的にはリアルコイルモデルを適用した場合にはコイルが多く分布している領域で大きく流速が減少している一方、一部領域ではコイル同士の隙間を通り抜けることによる流れの加速が生じている。しかしながら、ポーラスモデルの場合には脳動脈瘤領域全体に渡って均一に抵抗が加えられているため、徐々に流速が変化するような流れとなっている。また、図 4-9, 表 4-2 の結果からは、同一の VER となる場合同士で比較してみると、ポーラスモデルによりもたらされる圧力損失はリアルコイルモデルを用いた場合を基準として考えた場合に、大幅に過大評価していることがわかる。

4.4.2. リアルコイルモデルにおける同一の VER 条件下での圧力損失

リアルコイルモデルの場合には、同一の VER 同士の場合であっても圧力損失の度合いが異なることが示されている。例えば、VER = 15.3%の場合において、2×100mm のリアルコイルモデルが最も大きな圧力損失を示しており、次いで 4

×50mm, 1×200mm となっていることがわかる (図 4-9 における, 黄色, 灰色, 水色の曲線を参照). この様な差はポラスモデルを用いた場合には現れない. これは, ポラスモデルにおいて流体へ与える抵抗を特徴づける α, β の値は VER と挿入されたコイルの Primary coil 径によって決定されており, 脳動脈瘤内において均一に抵抗を与えているためである (すなわち, VER と Primary coil 径の値によって結果は一意に定まる). 同一の VER であるにも関わらずリアルコイルモデルにおいて圧力損失に差が発生したのはコイルの脳動脈瘤内における分布が異なるためであると考えられる. 以上より, VER が低く, 脳動脈瘤内におけるコイル分布が均一であると仮定できない場合には, コイル分布の影響が流れ場に大きく影響を与えるため, ポラスモデルの使用は適していない事がわかる.

4.4.3. リミテーション

本章において示されたようなリアルコイルモデルとポラスモデルの差は, ポラスモデルが脳動脈瘤内におけるコイルの分布を均一なものとして仮定して発生のものと考えることができる. 一方, 動物実験モデルによる結果からは, 脳動脈瘤内におけるコイルの分布は脳動脈瘤の長軸方向に対しては差がないものの, 半径方向に対しては統計学的に有意に差がある (外側により多くのコイルが分布しやすい) ことが示されている. 特に, VER が比較的低い値となる条件下においては, この差が顕著となることが考えられることから, ポラスモデルを使用する場合においても, 脳動脈瘤の壁際に近い外側部分の空隙率を小さくし, 中心に近い内腔部分については空隙率を大きくするなどして, 実際のコイルの分布を考慮した場所ごとに空隙率の異なるポラスモデルを開発, 適用することができれば, リアルコイルモデルに近い結果が得られる可能性もあり, 本研究における結果はポラスモデルの使用を否定するものではない. 本章では CFD 解析において十分に細かい計算格子を生成した上で, リアルコイルモデルより得られた圧力損失の値を基準として議論を行っているが, この値は実現象との比較を行い検証されたものではないため, 今後, 実験等との比較により

リアルコイルモデルにおける圧力損失値の妥当性について確認する必要があると考えられる。また、本研究では心拍を考慮した血流解析は行っていないが、入口流速を 0m/s から 1.0m/s まで 0.2m/s 刻みで変化させることで、拍動により流速が変化した場合でもリアルコイルモデルとポーラスモデルとの間の圧力損失において同様の傾向が現れる事を示している。加えて、血液は本来、非ニュートン流体であるが、本研究ではニュートン流体を仮定して計算を行っている。本章において適用した Darcy の法則や Ergun の式はニュートン流体に対して成立する式であるため、非ニュートン流体に対しては適用外ではあるが、2.5.2 項にて示した先行研究の通り、ニュートン流体の使用はわずかに流速の過大評価を招くものの、流れの変化を招くほど大きな影響ではないため、血液をニュートン流体として仮定することは妥当だとしていることからこの仮定を採用した^[68]。

4.5. 結言

本章ではコイル塞栓術後の脳動脈瘤に対する CFD 解析を行う場合に、コイルをポーラスモデル、及びリアルコイルモデルとした場合の解析結果への影響を調査した。ポーラスモデルは Darcy の法則と Ergun の式により係数決定を行い、リアルコイルモデルは構造解析より塞栓後コイルの形状を取得し、それぞれのモデルにおけるコイル領域を通過した前後での圧力損失について調査した。本研究で得られた知見は以下の通りである。

- (1) ポーラスモデルとリアルコイルモデルではコイル領域を通過する際の流れ場の様子が明らかに異なる。
- (2) ポーラスモデルにより得られた圧力損失の値は、リアルコイルモデルで得られたものを基準とすると大幅に過大評価している。
- (3) リアルコイルモデルの場合は、同じ VER の値であってもそれぞれでコイルの分布が異なるため、圧力損失の度合いはそれぞれ異なる。
- (4) 実際のコイルの分布を考慮した、場所ごとに空隙率の異なるポーラスモデルを開発、適用することができれば、ポーラスモデルにおける圧力損失の

値はリアルコイルモデルのものに近づいていく可能性もある.

- (5) コイル塞栓術後の脳動脈瘤内におけるコイル分布の違いが流れに与える影響を調査するためにはリアルコイルモデルを用いて CFD 解析を行うべきである.

第5章 コイルの特性が脳動脈瘤内部でのコイル分布と血流抑制効果に与える影響の検証

5.1. 緒言

第4章でポーラスモデルとリアルコイルモデルの適用により得られるCFD解析の結果を比較したところ、コイル塞栓術後の脳動脈瘤において、コイルの分布が流れに与える影響を調査するためにはリアルコイルモデルの使用が適している事が確認された。一方、第3章における再開通した脳動脈瘤を対象としたCFD解析の結果からは脳動脈瘤のネック部分を中心にコイルを分布させることで、再開通の発生を抑止した効果的なコイル塞栓術が行える可能性が示唆されている。しかしながら前述したとおり、第3章において用いたコイルのモデルは3D-DSAにより撮影した画像データより再構成している。ここでは、血栓化により完全塞栓した状態を仮定して、コイルにより囲まれた領域には血流が入らないようにしたことから、本来あるようなコイル同士の隙間を流れるような血流を再現出来ておらず、脳動脈瘤内におけるコイルの分布と血流抑制効果との具体的な関係性については未調査のままである。この関係性について調査するためには、第4章の結果に基づき、リアルコイルモデルを用いたCFD解析を実施する必要がある。リアルコイルモデルとCFD解析を用いたコイル留置と血流抑制効果の調査を行った先行研究では、コイルの挿入量 (VER)が増えると脳動脈瘤内の血流速度は減少していくが、減少率は穏やかになっていくことが示されている一方、脳動脈瘤内の特にどの領域にコイルを留置した場合に効率的な血流抑制効果が得られるかの調査については行われてこなかった^{[89],[92]}。また、コイルの分布と血流抑制効果との関係性が明らかとなった場合、効率的な血流抑制

効果を得るために、脳動脈瘤内において特に集中的にコイルを留置すべき箇所が明らかになることが想定される。このとき、どのような特性のコイルを用いれば意図した箇所にコイルを分布させやすいのかについても明らかにすることができれば、コイル塞栓術の治療戦略立案に数値解析技術に基づいた定量的評価手法が大きく貢献できることが期待される。先行研究では、脳動脈瘤に対して長軸方向にはコイルの分布に差は無いものの、半径方向には統計学的に極めて有意な差 ($P < 0.001$)があり、コイルは挿入される量が多くなるに連れて壁際から中心部分へとコイル密度が上昇していくことが示されている^[123]。このような脳動脈瘤内におけるコイルの基本的な分布の傾向については調査されてきた一方、どのような特性のコイルを用いた場合に、どの領域にコイルが分布しやすいのかについての特徴について調査が行われたことはこれまでにない。

近年、FEM ベースの構造解析の技術を用いて血管内治療デバイスを数値的に評価する研究が行われている^{[91],[92],[93],[94],[95],[96],[98]}。脳動脈瘤塞栓用のコイルに対する構造解析も行われているが、前述の通りコイルの特性が、脳動脈瘤内におけるコイルの分布に与える影響については調査されておらず、また、その結果として得られたコイルの分布と血流抑制効果との関係についても調査されていない。加えて、過去の構造解析を用いたコイル塞栓術に対する研究では、実際の臨床現場において用いられている製品化されたコイルをベースにモデル化しての調査が行われていない。コイル留置におけるコイル選択手法は医師によっても異なるのが現状であり、コイルの特性に基づいた基本的な分布傾向や、それに伴う血流抑制効果が明らかとなれば、臨床現場におけるコイル選択時に有効な指標となる。

本章ではコイルの特性が脳動脈瘤内におけるコイルの分布に与える影響と、それによって得られる血流抑制効果について調査する。既に製品化され、臨床現場において用いられているコイルを実際の製品ラインナップに基づいて複数モデル化し、脳動脈瘤の基礎形状モデルに挿入する解析を FEM ベースの構造解析により行う。合わせて、コイル挿入後の脳動脈瘤に対して CFD 解析を行う。コイルの特性の違いによる脳動脈瘤内におけるコイル分布について調査すると

もに、得られたコイル分布が血流抑制効果に与える影響について検証する。

5.2. 解析対象および解析手法

5.2.1. 脳動脈瘤の基礎形状モデル

脳動脈瘤の基礎形状モデルを計 2 種類作成した。図 5-1、図 5-2 に形状の詳細を記す。このうち、図 5-1 は脳血管分岐部に発生した **Bifurcation type** 脳動脈瘤をモデル化したもので、直径 6mm の血管から直径 4mm の分岐血管が 120° の角度で左右に分岐しており、脳動脈瘤が分岐部頂点に取り付けられている。MCA 分岐部に発生した脳動脈瘤などがこの場合の代表的な例である。また、図 5-2 は脳血管湾曲部に発生した **Side-wall type** 脳動脈瘤をモデル化したもので、直径 4mm の管を回転半径 6mm で 180° 回転させた湾曲部に流入、流出面に対して 45° の角度で脳動脈瘤先端が母血管中心線から 9mm の位置となるように取り付けたものである。ICA 側壁部に発生した脳動脈瘤などがこの場合の代表的な例である。脳動脈瘤のサイズは直径 6mm、高さ 7mm、ネック径 4mm の中型サイズに分類される脳動脈瘤で、一般的にコイル塞栓術による治療対象となる大きさの脳動脈瘤である。なお、**Bifurcation type**、**Side-wall type** とともに脳動脈瘤部分の形状は同じである。CAD ソフトウェア ZW3D によりそれぞれの脳動脈瘤の基礎形状モデルを作成し、STL データとして出力する。

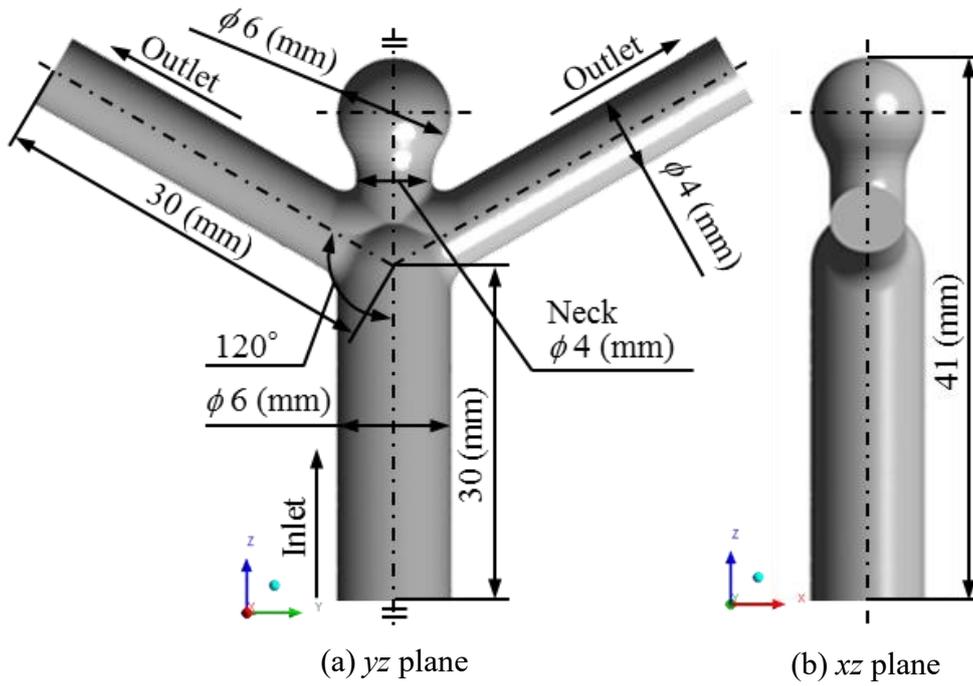


Fig. 5-1 Detailed geometry of the generated basic aneurysm model (bifurcation type)

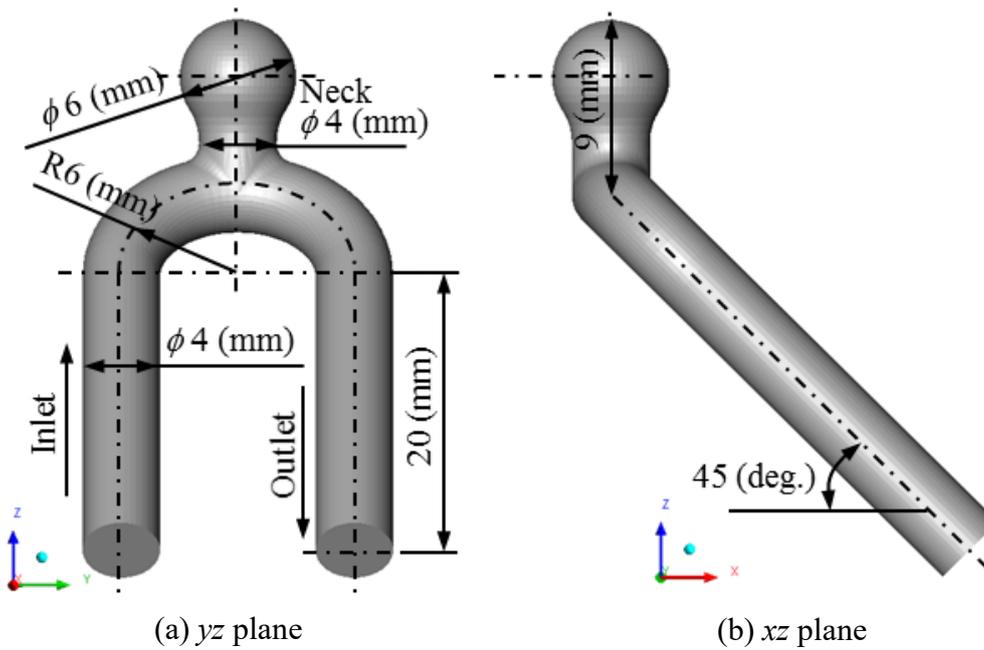


Fig. 5-2 Detailed geometry of the generated basic aneurysm model (side-wall type)

5.2.2. 塞栓用コイルモデル

実臨床において用いられている様々な特性のコイルを再現するために、脳動脈瘤塞栓用のコイルとして既に製品化されており、臨床現場において幅広く用いられている Stryker Target[®] 360 シリーズのコイルをモデル化した。実際の製品ラインナップに従って、コイル 1 本あたりの長さが 200mm で、Primary wire 径、Primary coil 径の異なる計 4 種類のコイル (Target[®] 360 Standard (Coil A), Target[®] 360 Soft (Coil B), Target[®] 360 XL Standard (Coil C), Target[®] 360 XL Soft (Coil D))と、Target[®] 360 XL Soft を基にコイル 1 本あたりの長さを変えた 3 種類(200mm (Coil α), 100mm (Coil β), 50mm (Coil γ))のコイルの計 6 種類のコイルをモデル化した (表 5-1 参照)。長さを変えたコイルを挿入する場合、挿入するコイルの総長さは 200mm で統一されている (100mm のコイルの場合は 2 本、50mm のコイルの場合は 4 本のコイルを挿入する)。

Table 5-1 6 types of modeled coils of Stryker Target[®] 360 Series

Coil Type	Primary Wire Diameter (mm)	Primary Coil Diameter (mm)	Secondary Coil Size (mm)	Coil Length (mm)	E_{coil} (MPa)	G_{coil} (MPa)	No. of Coils
Coil A (Target [®] 360 Standard)	0.064	0.279	6	200	24.4	31.6	1
Coil B (Target [®] 360 Soft)	0.051	0.254	6	200	12.8	16.8	1
Coil C (Target XL [®] 360 Standard)	0.064	0.356	6	200	7.29	9.77	1
Coil D (Target XL [®] 360 Soft)	0.051	0.356	6	200	2.52	3.44	1
Coil α (Target XL [®] 360 Soft)	0.051	0.356	6	200	2.52	3.44	1
Coil β (Target XL [®] 360 Soft)	0.051	0.356	6	100	2.52	3.44	2
Coil γ (Target XL [®] 360 Soft)	0.051	0.356	6	50	2.52	3.44	4

5.2.3. 構造解析手法

構造解析の手法，計算開始前における初期配置の状態，境界条件，及び接触条件は前出の 2.6.2 項において示したものと同様である。

5.2.4. CFD 解析手法

生成した 2 種類の脳動脈瘤の基礎形状モデルそれぞれに対して，コイル留置前（コイル塞栓術前）とコイル留置後（コイル塞栓術後）の状態に対して CFD 解析を行う。コイル塞栓術前の解析を行う場合は脳動脈瘤の基礎形状モデルの STL データを，コイル塞栓術後の解析を行う場合は脳動脈瘤の基礎形状モデルと合わせて構造解析の結果得られた脳動脈瘤内に留置したコイル形状の STL データをそれぞれ ANSYS® ICEM CFD に取り込み，計算格子を生成する。コイル塞栓術後の CFD 解析については挿入するコイルの種類が 6 種類に対し，血管形状が 2 種類であるため，計 12 パターンについて解析を行う。最大要素サイズは脳動脈瘤と母血管の部分で 0.15mm，それ以外の血管部分では 0.3mm である。コイル塞栓術後の状態について計算格子を生成する際には，脳動脈瘤内部がコイル留置のために流路が複雑化しているためテトラメッシュのみの生成としている。このとき，コイル近傍のメッシュサイズは Standard (Coil A) で 0.073mm，Soft (Coil B) で 0.066mm，XL Standard (Coil C) で 0.093mm，XL Soft (Coil D, Coil α) で 0.093mm である^[88]。要素総数はコイル塞栓術前の Bifurcation type で約 150 万，Side-wall type で約 66 万である。また，コイル塞栓術後における要素数は挿入するコイルの種類により異なり，Bifurcation type で約 350 万～540 万，Side-wall type で約 210 万～310 万である。それぞれの血管形状における入口，出口面に，75mm 延長の延長管を接続し，十分に発達した流れを得るようにする。流入条件として $3.465 \times 10^{-3} \text{kg/s}$ 一定の質量流量を与える。この値は 17 人の健康な成人（男性：16 人，女性：1 人，年齢：20～39 歳）より ICA にて測定され平均化されたもので，心臓拡張期における流量である^[120]。静圧平均 0Pa を出口面に与え，壁面は滑りなしの境界条件を仮定した。

5.2.5. 評価パラメータ

脳動脈瘤内に留置されたコイルの量, 脳動脈瘤内におけるコイルの分布, 及びコイル留置により発生する血行力学的変化を本章において評価するためのパラメータを定義する. まず, 脳動脈瘤内に留置されたコイルの量は以下の式により定義される VER により評価する.

$$VER = \frac{Coil Volume}{Aneurysm Volume} \quad (5-1)$$

VER は脳動脈瘤全体を基準としたときに挿入されたコイルの量を体積比率で示したものであるが, 同様の考えのもと, 脳動脈瘤のネック部分におけるコイルの体積比率であるネック塞栓率 (NVER: Neck Volume Embolization Ratio)を以下のように定義し, 導入する.

$$NVER = \frac{Coil Volume in Neck Inflow}{Neck Inflow Volume} \quad (5-2)$$

ここで, *Neck Inflow Volume* は脳動脈瘤のネック部においてネック面から脳動脈瘤方向へ垂直な速度成分を持った領域の体積である (図 5-3, 図 5-4 参照). また, *Coil Volume in Neck Inflow* は *Neck Inflow Volume* 領域内に存在するコイルの体積である.

一方, コイル塞栓術後において脳動脈瘤内部でのコイルの分布を評価するために, コイル半径方向距離 (RD: Radial Distance)を以下のように定義する.

$$RD_i = \frac{\sqrt{(x_i - x_{ane})^2 + (y_i - y_{ane})^2 + (z_i - z_{ane})^2}}{R_{aneurysm}} \quad (5-3)$$

ここで, x_i , y_i , z_i はそれぞれ構造解析におけるコイルの i 番目計算ノードが位置

する x, y, z 座標, $x_{ane}, y_{ane}, z_{ane}$ はそれぞれ脳動脈瘤球体部分中心の x, y, z 座標, $R_{aneurysm}$ は脳動脈瘤球体部分の半径を表す. また, RD_i の中央値を \overline{RD} とする.

また, コイル塞栓術前後での流れの変化を評価するため, 脳動脈瘤内部における流速の低減率 (VRR: Velocity Reduction Rate)を以下のように定義し, 評価する.

$$VRR = 1 - \frac{Velocity\ in\ Aneurysm_{after}}{Velocity\ in\ Aneurysm_{before}} \quad (5-4)$$

ここで, $Velocity\ in\ Aneurysm$ は脳動脈瘤内部における平均流速を表したものであり, 添字 *before*, *after* はそれぞれコイル塞栓術前後を表している.

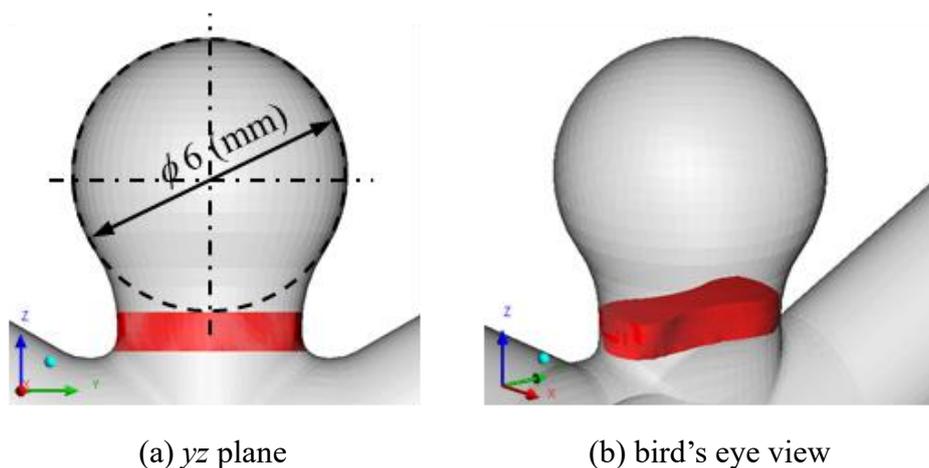


Fig. 5-3 Definition of the Neck Inflow Volume (bifurcation type)

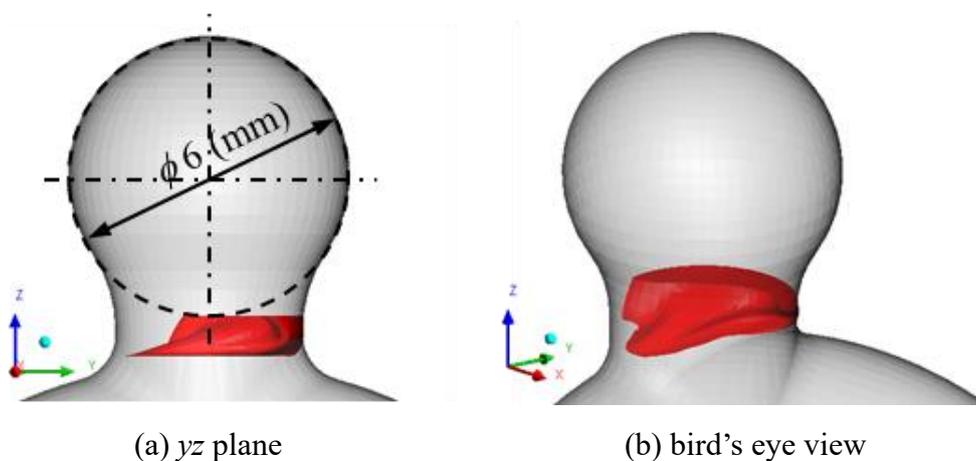


Fig. 5-4 Definition of the Neck Inflow Volume (side-wall type)

5.3. 結果

5.3.1. 脳動脈瘤内におけるコイル分布と量

それぞれのコイルを脳動脈瘤内に留置した結果得られたコイルの形状を図 5-5～図 5-7 に示す。この結果からコイル挿入後におけるコイルの形状はコイルの特性によって大きく変化していることが確認できる。脳動脈瘤内におけるコイルの分布を評価するため、それぞれのコイルの場合において RD_i に対し Kolmogorov-Smirnov test を行ったところ、いずれの場合も $P < 0.01$ となり、脳動脈瘤内においてコイルは非正規分布していることが確認された。これより、Case A から Case D、及び Case α から Case γ にかけて RD_i に対し Mann-Whitney U-test を実施した結果を図 5-8 に示す。また、 \overline{RD} の結果はコイルの Primary wire 径、Primary coil 径、コイル 1 本あたりの長さを変えた場合には 0.77 から 0.86 の間で変化が見られた (表 5-2 参照)。更に、コイルの Primary wire 径、Primary coil 径を変えた場合の \overline{RD} とコイル等価ヤング率、コイル等価剛性率との関係を図 5-10 に示す。両者には非常に強い相関が見られ、相関係数は共に 0.981 であった。加えて、脳動脈瘤内におけるコイルの量を評価するため VER を計算し、表 5-2 にまとめた。どの場合においても挿入するコイルの総長さは 200mm で統一されているが、コイルの種類によって Primary coil 径が 0.25mm から 0.36mm の間で変化するため、VER は 7.8% から 15.3% の間で変化していることが確認された。

5.3.2. Bifurcation type 脳動脈瘤におけるコイルの特性を変化させた場合の NVER, VRR

Bifurcation type 脳動脈瘤において、各コイルを留置した後に CFD 解析を行った結果得られた、流線、及び断面速度分布を図 5-5～図 5-7 に示す。同じく、CFD 解析の結果得られた各コイルを留置した場合における NVER、及び VRR の結果を表 5-2 に示す。コイルの Primary wire 径、Primary coil 径、コイル 1 本あたりの長さの変化によって、NVER の値は 0% から 8.5% まで変化する。VRR について

もコイルの Primary wire 径, Primary coil 径, コイル 1 本あたりの長さが変化することによって, 13.0%から 48.4%までの変動幅をとる. 図 5-9(A), (B)は VRR と NVER, もしくは VRR と VER との関係をコイルの種類とともに示す. 図中には線形回帰直線, 及びその相関係数も併記している. この結果からは VRR と NVER には正の相関が見られ, 相関係数はコイルの Primary wire 径, Primary coil 径とコイル 1 本あたりの長さを変化させた場合でそれぞれ 0.966, 0.997 である. 逆に, VRR と VER にはコイルの Primary wire 径, Primary coil 径を変化させた場合には負の相関が見られる (コイル 1 本あたりの長さを変化させた場合は同一の VER となるため相関係数を決定できない).

5.3.3. Side-wall type 脳動脈瘤におけるコイルの特性を変化させた場合の NVER, VRR

Side-wall type 脳動脈瘤についても, CFD 解析の結果得られた, 流線, 及び断面速度分布を図 5-5~図 5-7 に示し, 各コイルを留置した場合における NVER, 及び VRR の結果を表 5-2 に示す. NVER の値はコイルの Primary wire 径, Primary coil 径, コイル 1 本あたりの長さが変化するにつれて 0%から 8.2%へと変化するのが確認できる. VRR についてもコイルの Primary wire 径, Primary coil 径, コイル 1 本あたりの長さが変化した場合で, 49.2%から 60.1%の変化率が見られる. VRR と NVER, もしくは VRR と VER との関係をコイルの種類, 線形回帰直線, 相関係数とともに図 5-9(C), (D)に示すが, 基本的な傾向は Bifurcation type 脳動脈瘤に対する結果と同様である. すなわち, VRR と NVER には正の相関が見られ, VRR と VER は負の相関を示すか, 相関を決定できない.

Table 5-2 Hemodynamic changes and coil distribution

Coil Type	VRR		NVER		VER	\bar{RD}
	Bifur.	Side.	Bifur.	Side.		
Coil A (Target [®] 360 Standard)	48.4%	53.2%	6.7%	3.7%	9.5%	2.57
Coil B (Target [®] 360 Soft)	42.1%	52.4%	3.9%	1.7%	7.8%	2.48
Coil C (Target XL [®] 360 Standard)	27.3%	51.2%	1.9%	0.9%	15.3%	2.37
Coil D (Target XL [®] 360 Soft)	13.0%	49.2%	0%	0%	15.3%	2.32
Coil α (Target XL [®] 360 Soft)	13.0%	49.2%	0%	0%	15.3%	2.32
Coil β (Target XL [®] 360 Soft)	25.1%	56.9%	3.5%	0.1%	15.3%	2.37
Coil γ (Target XL [®] 360 Soft)	47.7%	60.1%	8.5%	8.2%	15.3%	2.42

VRR, Velocity reduction rate; NVER, Neck volume embolization ratio; VER, Volume embolization ratio; RD, Radial distance; Bifur., Bifurcation; Side., Side-wall

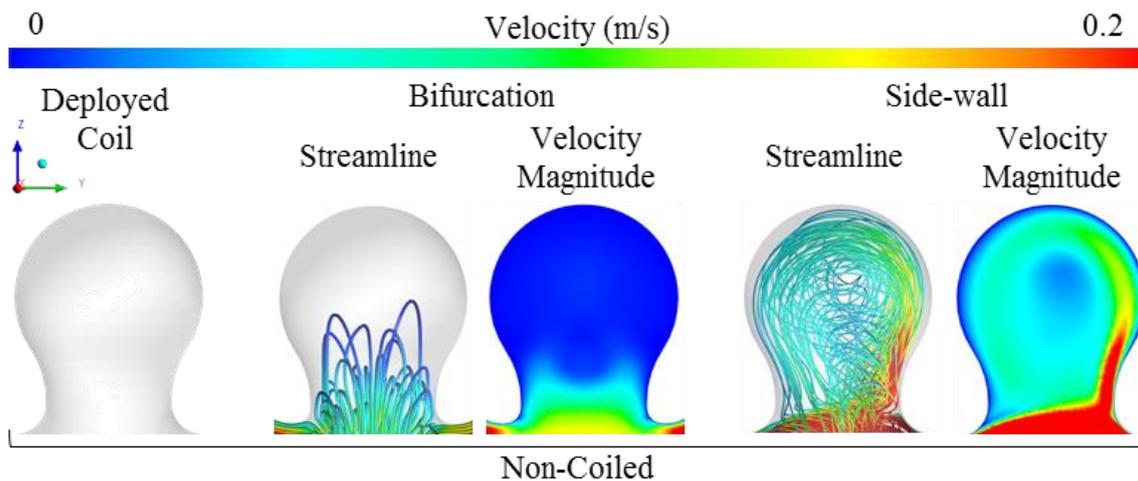


Fig. 5-5 Streamline and velocity magnitude at yz plane in non-coiled case

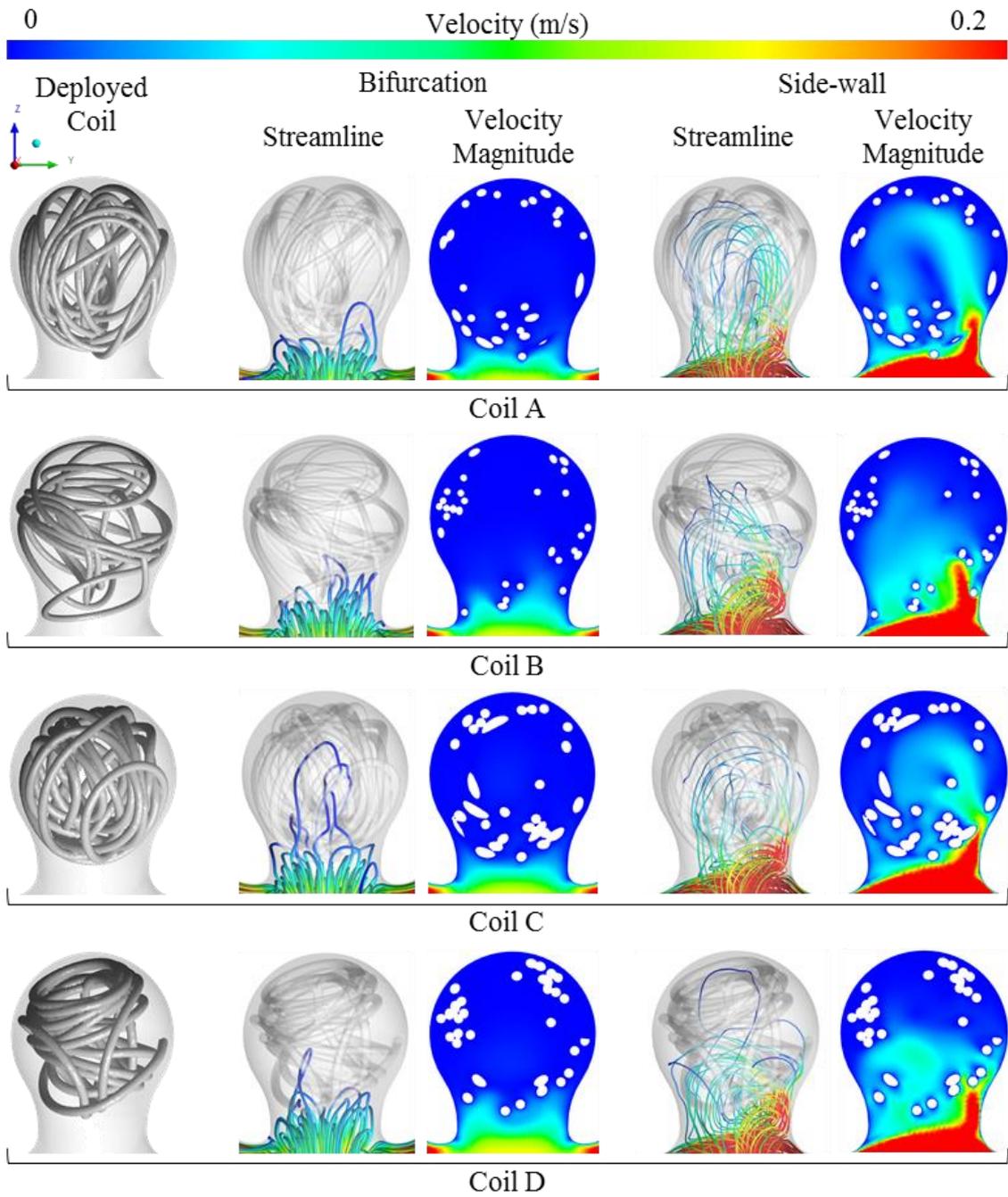


Fig. 5-6 Deployed coils, streamline and velocity magnitude at yz plane in the different Primary wire diameter and Primary coil diameter of coils

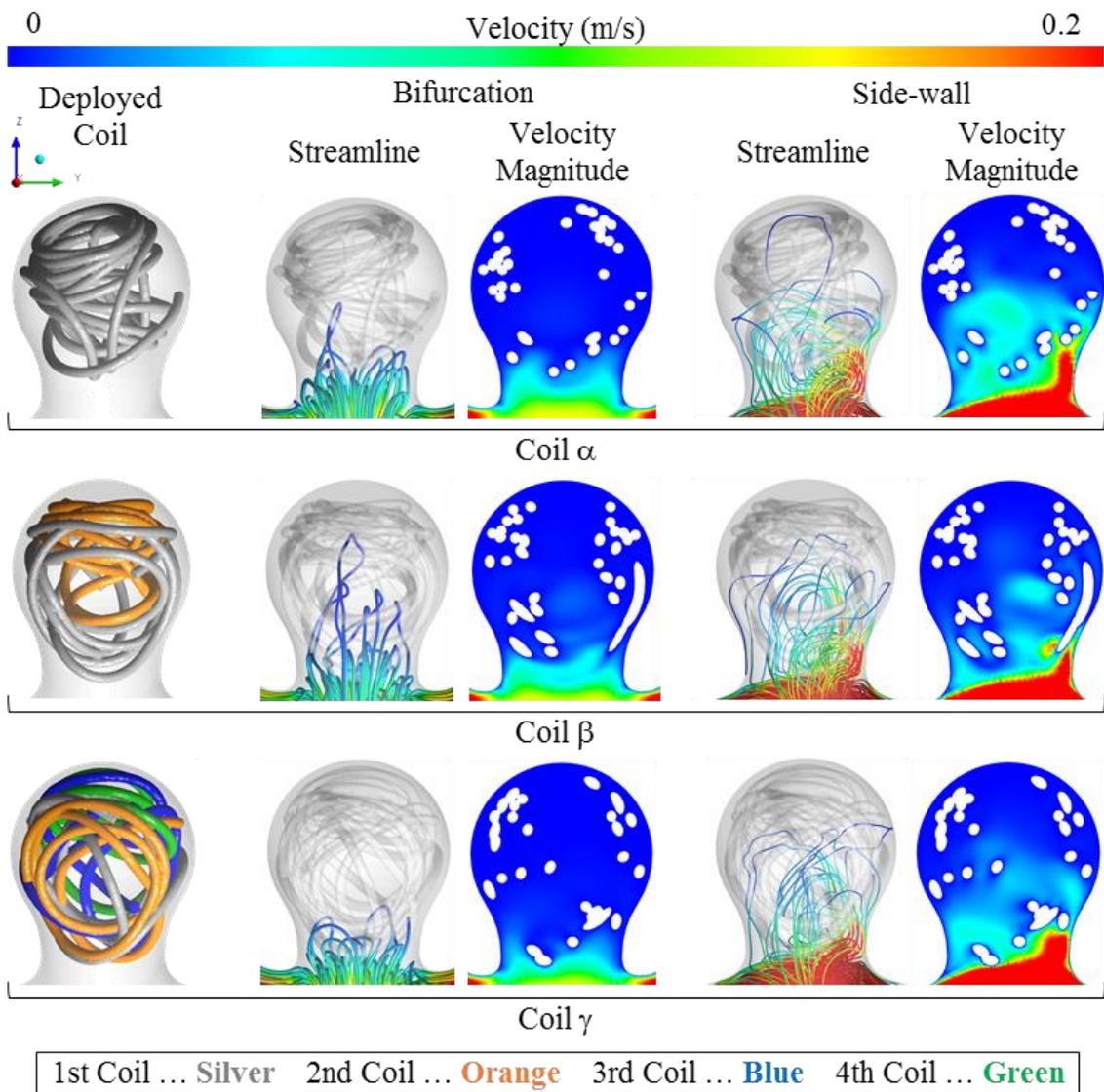


Fig. 5-7 Deployed coils, streamline and velocity magnitude at yz plane in the different length of coils

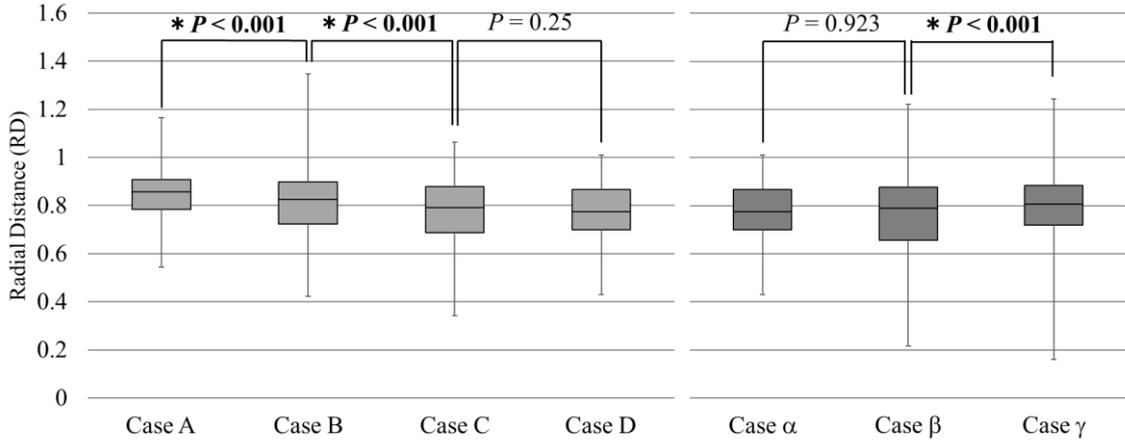


Fig. 5-8 Distribution of the deployed coils (RD) and results of Mann-Whitney U-test between each coil



Fig. 5-9 Relations between VRR and NVER or VER

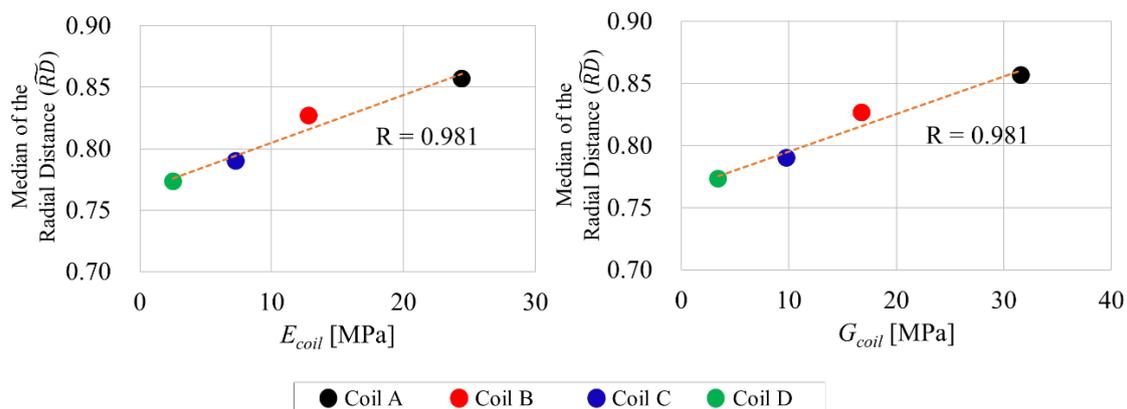


Fig. 5-10 Relations between median of the Radial Distance (\bar{RD}) and E_{coil} or G_{coil}

5.4. 考察

5.4.1. コイル塞栓術におけるこれまでの定説と本研究結果の意義

コイル塞栓術における基本的な考えはコイルを脳動脈瘤内に留置することで、脳動脈瘤内に侵入する血流を抑制し、脳動脈瘤内の血栓化を促すことによって破裂リスクを低減するというものである^{[124],[125]}。この目標を達成するために、VER はコイル塞栓術の臨床現場における最も一般的な指標としてこれまで頻繁に用いられてきた。これは高 VER ほど脳動脈瘤内に留置されるコイルの量が多く、コイルでパッキングされたような状態となるため、脳動脈瘤内への血流が抑制されると考えられてきたためである。一方、CFD を用いてコイル塞栓術された脳動脈瘤の血流を解析した研究でも、基本的には VER が高くなることで血流抑制効果も大きくなることが示されている^{[92],[89]}。Otani らの報告では、VER とは別に母血管に対する脳動脈瘤の発角度が血流の抑制効果に対して影響を及ぼすことが報告されているが、コイル塞栓術後の脳動脈瘤を、ポーラスモデルを用いて解析しているため、脳動脈瘤内におけるコイル分布の影響については考察されていない^[79]。

本章における研究では構造解析により、Primary wire 径、Primary coil 径、及び

コイル 1 本あたりの長さが異なるコイルを挿入する解析を行うことで、脳動脈瘤内におけるコイルの分布を調査するとともに、構造解析により得られたコイル 1 本 1 本を再現したリアルコイルモデルを用いて CFD 解析を行うことで脳動脈瘤内におけるコイル分布と流速低減率 (VRR) の関係を調査している。Morales らの研究においても、彼らが独自に開発した **Dynamic Path Planning Virtual Coiling** と呼ばれる手法を用いることで、コイル 1 本 1 本を再現した微細形状のコイルモデルを用いて CFD 解析を行っている^{[89],[90]}。この手法ではコイルの材料特性は考慮できていないものの、結果からはコイルの挿入により VER が増加するにつれて、脳動脈瘤内の流速が低減していくことが示されている。Damiano らは本研究と同じく、構造解析によるリアルコイルモデルでコイルの挿入本数と動脈瘤内の流速低減率を調査しているが、Morales らと同様の結果を得ており、更に VER が 20% を超えると流速低減率は一定値へと近づく事を示している^[92]。Morales らや Damiano らの先行研究が示す通り、本研究においても VER の変化は VRR の変化をもたらしたが、両者の関係は正の相関を示さず、負の相関を示した (例えば、Bifurcation type 脳動脈瘤の結果からは VER と VRR の相関係数は -0.872 となっている)。反対に本研究において独自に定義した NVER と VRR には正の相関が見られた。この結果は、効果的な流速低減率が低 VER 条件下でも得られることを示唆しており、NVER が脳動脈瘤内の血流速度低減効果を見積もる上で非常に有効なパラメータとなる可能性を示している。加えて、本研究ではコイルの Primary wire 径、Primary coil 径の変化に伴うコイル等価ヤング率やコイル等価剛性率、及びコイル 1 本あたりの長さは、血流速度低減効果を得る上で重要な要素となるコイルの脳動脈瘤内における分布に影響を与えていることが示されている。コイルの違いによる脳動脈瘤内での分布の性質や、その分布がもたらす血流への影響について理解することは、コイル塞栓術中におけるコイル選択時において医師らにとっての重要な判断材料となることが期待される。

5.4.2. コイル特性の変化による脳動脈瘤内でのコイルの分布の差

脳動脈瘤内におけるコイル分布の中央値である \overline{RD} の値はコイルの Primary wire 径, Primary coil 径, 長さに応じて変化している. 具体的には, Primary wire 径, Primary coil 径を変化させた場合において Coil A は $\overline{RD} = 0.86$, Coil B は $\overline{RD} = 0.83$, Coil C は $\overline{RD} = 0.79$, Coil D は $\overline{RD} = 0.77$ となっている (表 5-2 参照). 統計学的な検定である Mann-Whitney U-test の結果をまとめた図 5-8 からは Coil A と Coil B, 及び Coil B と Coil C との間には統計学的に極めて有意な差 ($P < 0.001$) を確認しており, この事は Case A は Case B よりも, Case B は Case C よりも統計学的に極めて有意に外側に分布している事を示している. また, Case C と Case D には統計学的な有意差は見られなかったが, Case C の方が外側に分布する傾向にあった. 一方で, Coil A から Coil D にかけての Primary wire 径, Primary coil 径の変化はコイル等価ヤング率, コイル等価剛性率の変化をもたらしている. ここで, 各コイルのコイル等価ヤング率及びコイル等価剛性率と \overline{RD} との関係についてまとめた図 5-10 を見ると, それぞれ, 両者には極めて強い正の相関関係が見られた. 上記結果は言い換えれば, コイル等価ヤング率, コイル等価剛性率が相対的に大きいコイルほど, 脳動脈瘤の壁際に近い外側部分に分布しやすく, コイル等価ヤング率, コイル等価剛性率が相対的に小さいコイルほど, 脳動脈瘤中腔の内側部分に分布しやすくなることを示している.

同様に, コイル 1 本あたりの長さを変化させた場合において, Coil α , Coil β , Coil γ の \overline{RD} はそれぞれ, 0.77, 0.79, 0.81 となった (表 5-2 参照). 図 5-8 の Mann-Whitney U-test の結果から Coil γ と Coil β との間には統計学的に極めて有意な差を確認しており, Coil γ は Coil β よりも外側に分布していた. 一方, Coil β と Coil α との間には統計学的な有意差は見られなかったが, Coil α の方が Coil β よりも外側に分布する傾向にあった. この事はコイル 1 本あたりの長さが短いほど外側に分布しやすいことを示している.

以上の結果は, コイル等価ヤング率, コイル等価剛性率の大きいコイルは, コ

イル等価ヤング率，コイル等価剛性率の小さいコイルと比較して相対的に自己拡張力が大きく，短いコイルは長いコイルと比較して自由度が高いために得られた結果であると考えられる．加えて，脳動脈瘤ネック部の塞栓率を示したパラメータである NVER の値は，コイルが短いほど高くなった．これは，短いコイルはネックなどの狭い領域に挿入されやすいために得られた結果であると考えられる．ここから，ネック部等の狭い領域を塞栓するには短いコイルを用いるのが適していることが言える．

5.4.3. 脳動脈瘤内におけるコイルの分布と流速低減率との関係

Bifurcation type 脳動脈瘤に対する CFD 解析の結果からは，過去の研究で示されていたような VER と速度低減率 (VRR)との正の相関が得られず，逆に負の相関が見られた (図 5-9 参照)．一方で，NVER と VRR については強い正の相関 ($R = 0.966$, $R = 0.997$)を確認している．この結果はネック部における血液の流入口であるインフロー付近に留置されたコイルが多いほど，すなわちネック流入部の塞栓率である NVER が高いほど，脳動脈瘤内へと侵入する血流を遮断することで，効率よく流速低減を得られたものと考えられることができる．

同様に，Side-wall type 脳動脈瘤についても NVER と VRR との間には概ね正の相関が見られたが，一部において異なる傾向のものが見受けられた．具体的には，コイルの Primary wire 径，Primary coil 径を変化させた場合の Coil A と Coil B では，Coil B の方が Coil A よりも高い NVER であるにも関わらず，速度低減率は Coil A の方が高かった(図 5-9(C)赤枠参照)．また，コイル 1 本あたりの長さを変化させた場合には Coil α と Coil β は共に NVER がほぼ 0 であるにもかかわらず，Coil β の方が，速度低減率が高かった (図 5-9(D)赤枠参照)．このような特異的な例が見られた原因は，脳動脈瘤内におけるコイルの分布にあると考えられる．前述した通り，統計学的な比較の結果から，コイルはコイル等価ヤング率，コイル等価剛性率が大きいほど，また，コイル 1 本あたりの長さが短いほど脳動脈瘤の

外側に分布しやすい (図 5-8, 5-10 参照). ここで得られた特異的な例はいずれも, コイルが脳動脈瘤の外側に多く分布している方 (Coil A, Coil β)で, より高い VRR が得られている. 基本的な傾向として, 脳動脈瘤内に侵入した血流は脳動脈瘤壁面に沿って流れたあと, 母血管へと戻っていくような流れとなる. 故に, コイルが外側に多く分布している場合の方が, 高い VRR を得られたものと考えられる.

5.4.4. 臨床現場における判断と今回の研究

効率的なコイル塞栓術を行うために, 医師らは各脳動脈瘤に合わせて最も適切なコイルを数あるラインナップの中から選択する必要がある. 実際の臨床現場においては長いコイルが脳動脈瘤の外側に留置するためにしばしば好んで用いられる傾向にある. 一方で, 本章における研究結果からは, 長いコイル (200mm)は脳動脈瘤中空の内側部分に分布しやすいことが示されている. これは, 本研究における「長いコイル (200mm)」が, 今回解析に用いられたコイルのうち, 相対的に長いコイルを呼称したものであり, 実臨床において言われる長いコイルとは異なるものであるために発生する差であると考えられる. すなわち, 各脳動脈瘤に対する最適なコイルの長さが明らかとなったとき, それに対して長いか, 短いかを判断することが可能となるが, 本研究では解析に用いた脳動脈瘤に対する最適なコイルの長さについては検討できていない. 本研究において設定したコイルの長さである 200mm のコイルが今回の脳動脈瘤における最適な長さに対してどの程度の差があるかについては今後課題とすべき点である.

本章における研究の結果からは, コイル等価ヤング率, コイル等価剛性率の大きいコイルは脳動脈瘤の外側を, コイル等価ヤング率, コイル等価剛性率の小さいコイルは脳動脈瘤の内側を塞栓するのに適していることが言える. 一方で, 短いコイルはネックのような狭い領域を塞栓するのに適している. さらに, このネック部における血液の流入部分は脳動脈瘤内へと侵入する血液を効率的に遮断するのに重要な箇所である. また, より効率的な血流抑制効果を得るためには,

脳動脈瘤の外側とネック部の流入箇所へのコイルの留置が重要であると言える。この結果より、脳動脈瘤に対するコイル塞栓術ではコイル等価ヤング率、コイル等価剛性率の大きいコイルで脳動脈瘤の外側にコイルを分布させた後、内側をコイル等価ヤング率、コイル等価剛性率の小さいコイルで詰め、ネック部における血液の流入部分を短いコイルで塞栓することで、効果的に手術を行えることが示された。これらの数値解析に基づく定量的評価の結果は実際の臨床現場において効果的なコイル塞栓術を行う上での治療戦略立案に役立つ可能性が高い。

5.4.5. リミテーション

コイルの特性を変化させた場合においては、コイル等価ヤング率、コイル等価剛性率が相対的に大きいコイルほど、脳動脈瘤の壁際に近い外側部分に分布しやすいことが示された。一方で、この間における \overline{RD} の最大差は0.09であり、脳動脈瘤全体で考えた場合に、半径方向に最大でも9%程度の差しか発生しないと考えることもできる。これは、今回研究対象としたStryker Target® 360シリーズのコイルが自己拡張型であり、初期形状が立方体を構成しているため、どのコイルの場合においても脳動脈瘤の壁際に近い外側部分に分布しやすい傾向になったものと思われる。ただし、コイルの特性の違いがもたらす相対的な差異を把握することは、コイル塞栓術におけるコイル選択の際の判断材料として有用なものになると考えられる。また、この数パーセントの差が流れに対してより大きな影響を与える可能性も考えられるが、この点については追加での検証が必要である。他方、本研究におけるコイル挿入の構造解析は実臨床と比較した際にいくつかの異なる点がある。まず、コイルの挿入を一定のスピードにより行ったが、実際のコイル塞栓術においては、コイル挿入は医師らの手作業によって挿入されるため、一定のスピードではない。更に、脳動脈瘤治療には複数種類のコイルが数本から十数本用いられるが、本研究においてはこれら異なる種類のコイルの組み合わせについては考慮していない。コイルが挿入されるマイクロカテーテルの位置は脳動脈瘤の中心に完全に固定されているが、実際の

コイル塞栓術においてマイクロカテーテルはたわんだりするため、常に一定の位置にあるわけではない。加えて、接触条件として各接触に対し摩擦係数を与えているが、実際には脳血管内側の細胞構造は場所ごとにも異なるため、部分ごとに摩擦係数が変化することが考えられる。これらは、実際のコイル塞栓術と本研究における解析との相違点ではあるものの、今回はコイルの脳動脈瘤内における分布の仕方など、基本的な性質について調査するためこれらの項目についてはリミテーションとした。ただし、このようなリミテーションに加え、構造解析により脳動脈瘤に対するコイル挿入の解析を行うにあたって導出したコイル等価ヤング率及びコイル等価剛性率における仮定の不確かさが解析結果に与える影響については今後より詳細に検討していく必要があると考えられる。また、前項 5.4.4 においても述べた通り、脳動脈瘤に対する最適なコイルの長さについては調査されていない。加えて、その他のメーカーのコイルに対する調査も必要である。今回研究対象とした Stryker Target® 360 シリーズはマイクロカテーテルから出した際に一定の法則でコイルが回転しながら、脳動脈瘤内で広がるように設計されているが、Codman DELTAMAXX Microcoil (Codman & Shurtleff, Raynham, Massachusetts, USA) のような、不規則に折れ曲がるような挙動を示すコイルでは、今回示したコイル分布の傾向とは異なる結果を示す可能性がある。また、リアルコイルモデル使用時におけるニュートン流体の適用による解析結果への影響については 2.5.2 項にて示した通り、速度場には大きな影響がないとの報告があるため、本研究ではニュートン流体を仮定して CFD 解析を行った。

5.5. 結言

本章では FEM ベースの構造解析により脳動脈瘤へのコイル塞栓術におけるコイル挿入の解析を行った。合わせて、コイル挿入後の血流抑制効果 (流速低減率) を評価するため、CFD による血流解析を行った。臨床において既に用いられている実製品 (Stryker Target® 360 シリーズ) のラインナップに基づいて、コイルの Primary wire 径、Primary coil 径、1 本あたりの長さの異なる 6 種類のコイルをモ

デル化し、脳動脈瘤の基礎形状モデル 2 種類 (Bifurcation type, Side-wall type) に対して挿入した後、脳動脈瘤内の流速低減率を調査した。本研究で得られた知見は以下の通りである。

- (1) コイル等価ヤング率, コイル等価剛性率が相対的に大きいコイルほど, コイルは脳動脈瘤の壁際 (外側) 部分に沿って分布しやすく, コイル等価ヤング率, コイル等価剛性率が相対的に小さいコイルほど, 脳動脈瘤の中腔 (内側) 部分に分布しやすい。
- (2) コイル 1 本あたりの長さが短いと, ネック部のような狭い領域にコイルが分布しやすい。
- (3) 効率的な血流抑制効果 (流速低減率) を得るためには, 特にネック部の流入領域における塞栓率 (NVER) を高めつつ, 脳動脈瘤の壁際にコイルを分布させる必要がある。
- (4) コイル等価ヤング率, コイル等価剛性率の大きいコイルで脳動脈瘤の外側にコイルを分布させ, コイル等価ヤング率, コイル等価剛性率の小さいコイルで脳動脈瘤の内側を詰めるとともに, 短いコイルでネック部の流入領域を塞栓することで, 脳動脈瘤に対して効果的なコイル塞栓術を行うことが可能となる。

第6章 First coil 留置時におけるコイル形状制御のためのマイクロカテーテル位置に関する調査

6.1. 緒言

第 1 章において述べた通り，コイル塞栓術を施行するにあたって問題となるのは，「コイル塞栓術後の再開通」，「コイル塞栓術に用いる最適なコイルの選択と留置箇所」，「コイル留置時のマイクロカテーテル操作」の 3 点である．コイル塞栓術後の再開通については第 3 章において，これまで用いられてきた指標を用いるよりも CFD 解析により得られるパラメータをもとにして高精度に予測できる可能性が示された．一方，コイルの選択やマイクロカテーテルの位置というのは，コイル塞栓術において医師らがコントロール可能な数少ない要素の一部であり，コイル塞栓術の結果に対して大きく影響を及ぼす部分である．コイル選択の問題については，第 5 章において脳動脈瘤内のどの部分に対して，どのような特性のコイルが適しているのかを明らかにした．また，脳動脈瘤内におけるコイルの分布とそれによって得られる流速低減率との関係についても調査した．一方，第 5 章において構造解析によりコイル挿入の解析を行う際には，マイクロカテーテル先端の位置を脳動脈瘤の中心部分に固定したため，脳動脈瘤内におけるマイクロカテーテルの位置がコイルの分布に与える影響については評価していない．選択するコイルの違いと合わせて，マイクロカテーテル先端の位置の変化によっても，脳動脈瘤内におけるコイルの分布は大きく影響を受けることが予想される．特に，Bifurcation type 脳動脈瘤に対してコイル塞栓術による治療を行う場合の，1 本目に挿入する First coil の留置においては，脳動脈瘤内に他のコイルがなく，マイクロカテーテルが上下に動きやすい分，マイクロカテーテ

ル先端の自由度が高いため、特にその位置が重要となってくる。臨床的な報告においても First coil が脳動脈瘤の治療成績に大きく影響を与えることが報告されている^[126]。First coil の留置において特に重要となるのは、脳動脈瘤内にフレーミングと呼ばれる枠を形成することである^[127]。つまり、脳動脈瘤の形状に沿って 1 本目のコイルを留置し、その後のコイルを 1 本目のコイルに絡みつかせるようにして留置を行っていくことで、母血管へのコイルの脱落が起きにくい効果的なコイル塞栓術を施行することが可能となる。一方で、脳動脈瘤内におけるマイクロカテーテルの先端位置がフレーミング形成に与える影響について調査した報告はない。フレーミングを形成する上では、脳動脈瘤内におけるマイクロカテーテルの位置とそれによって得られるコイル形状との対応関係を把握することで、脳動脈瘤の形状に合わせてフレーミングを形成できるよう、医師が能動的にコントロールすることが可能となる。

本章ではコイル塞栓術における脳動脈瘤内でのマイクロカテーテル先端の位置が、留置後のコイル形状に与える影響を調査する。特にマイクロカテーテル先端位置が重要となる Bifurcation type 脳動脈瘤の基礎形状モデルに、実臨床においてフレーミング形成に用いられているコイルを挿入する構造解析を、マイクロカテーテルの脳動脈瘤内における垂直方向の位置を変化させながら行う。また、コイル挿入後の脳動脈瘤に対して CFD 解析を行う。マイクロカテーテル先端の位置が塞栓後のコイル形状に対して与える影響について調査するとともに、それによって得られる血流抑制効果との関係についても検証する。

6.2. 解析対象および解析手法

6.2.1. 脳動脈瘤の基礎形状モデル

Bifurcation type 脳動脈瘤に対してコイル塞栓術を行う場合、マイクロカテーテルは母血管から脳動脈瘤の長軸方向に進入する。この際、マイクロカテーテル先端は脳動脈瘤の中空部に浮いたような状態となる (図 6-1(a)参照)^[128]。一方、Side-wall type 脳動脈瘤については、steam-shaped micro-catheter と呼ばれる熱成型の

マイクロカテーテル等により、マイクロカテーテル先端に母血管形状に合わせた形状をつけることで、母血管に一度マイクロカテーテルを接触させ、安定させるように支えを作るような形で脳動脈瘤内へとマイクロカテーテルを進入させる (図 6-1(b)参照). そのため、Bifurcation type 脳動脈瘤は Side-wall type 脳動脈瘤と比較してマイクロカテーテルを前後させることによる先端位置の変更が容易であると同時に、その影響がコイル塞栓術の結果に現れやすい. そこで本章における研究では、前出の 5.2.1 にて作成した直径 6mm, 高さ 7mm, ネック径 4mm の中型サイズに分類される脳動脈瘤を有した基礎形状モデルを用いる (図 5-1 参照).

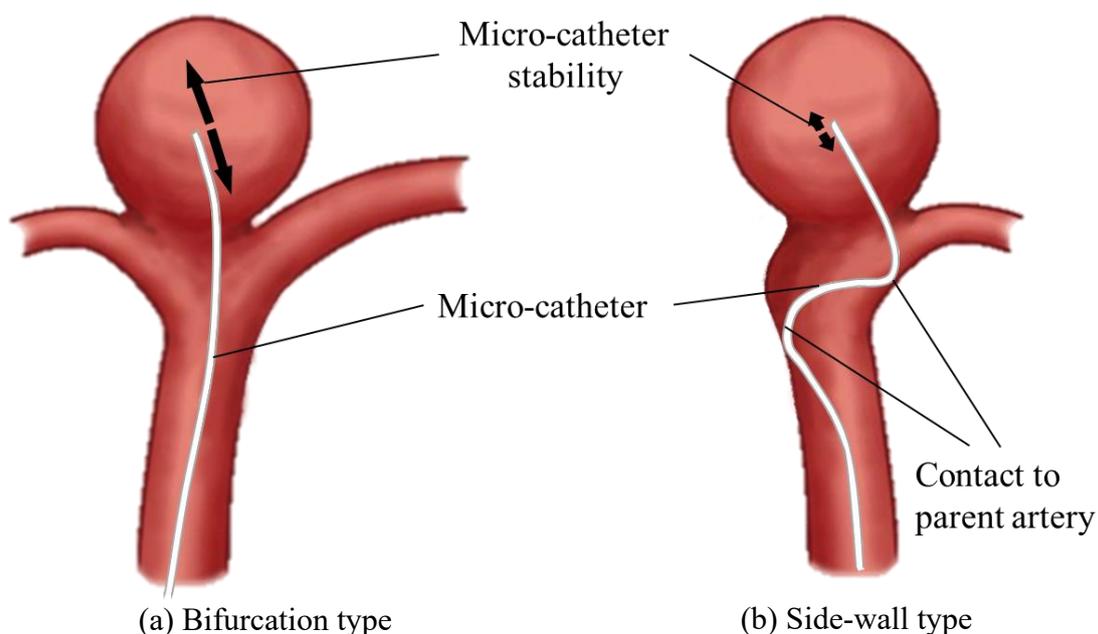


Fig. 6-1 Difference of the micro-catheter tip flexible between bifurcation type and side-wall type aneurysm

6.2.2. 塞栓用コイルモデル

脳動脈瘤に対するフレーミング形成時の First coil として、コイル塞栓術の臨床現場において頻繁に使用されている Stryker Target® 360 Soft コイルを挿入する解析を行う。Secondary Coil のサイズは解析対象である脳動脈瘤の直径と同等の 6mm であり、200mm のコイル 1 本を挿入する (表 6-2 参照)。

Table 6-1 Generated coils of Stryker Target® 360 Soft

Coil Type	Primary Wire Diameter (mm)	Primary Coil Diameter (mm)	Secondary Coil Size (mm)	Coil Length (mm)	E_{coil} (MPa)	G_{coil} (MPa)	No. of Coils
Target® 360 Soft	0.051	0.254	6	200	12.8	16.8	1

6.2.3. 構造解析手法

基本的な構造解析の手法、計算開始前における初期配置の状態、境界条件、及び接触条件は前出の 2.6.2 項において示したものと同様である。ただし、マイクロカテーテル先端の位置を、脳動脈瘤の中心から先端方向 (z 軸+方向)に 2mm まで、ネック方向 (z 軸-方向)に 3mm まで、1mm ずつ位置を変化させた計 6 箇所 (Position A, B, C, D, E, F)の各位置においてそれぞれ、コイル留置の解析を行う (図 6-2 参照)。ここで、マイクロカテーテル先端の z 軸座標は脳動脈瘤球体部分の半径 ($R_{aneurysm} = 3.0\text{mm}$)で除して無次元化し、 z_{norm} とする。なお、Position C は脳動脈瘤球体部の中心座標に等しい位置である。

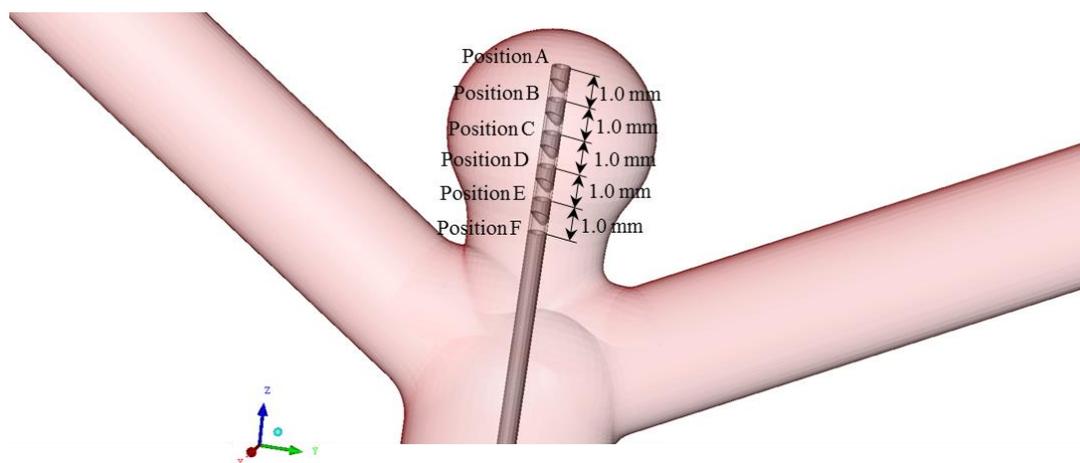


Fig. 6-2 Micro-catheter position in the aneurysm

6.2.4. CFD 解析手法

Bifurcation type 脳動脈瘤の基礎形状モデルにおいてコイル留置前 (コイル塞栓術前)の状態について CFD 解析を行う。また、マイクロカテーテル先端位置を 1mm ずつ変化させた計 6 箇所において得られたコイル留置後の状態それぞれについても CFD 解析を行う。コイル塞栓術前の解析を行う場合は脳動脈瘤の基礎形状モデルの STL データを、コイル塞栓術後の解析を行う場合は脳動脈瘤の基礎形状モデルと合わせて構造解析の結果得られた脳動脈瘤内に留置したコイル形状の STL データをそれぞれ ANSYS® ICEM CFD に取り込み、計算格子を生成する。最大要素サイズは脳動脈瘤と母血管の部分で 0.15mm, それ以外の血管部分では 0.3mm である。コイル塞栓術後の状態について計算格子を生成する際には、脳動脈瘤内部がコイル留置のために流路が複雑化しているためテトラメッシュのみの生成としている。このとき、コイル近傍のメッシュサイズは 0.066mm で生成している^[88]。要素総数はコイル塞栓術前の Bifurcation type で約 150 万、コイル塞栓術後における要素数は約 347 万～354 万である。それぞれの血管形状における入口、出口面に、75mm 延長の延長管を接続し、十分に発達した流れを得るようにする。流入条件として $3.465 \times 10^{-3} \text{kg/s}$ 一定の質量流量を与える。この値は 17 人の健康な成人 (男性: 16 人, 女性: 1 人, 年齢: 20～39 歳)より ICA にて測定され平均化されたもので、心臓拡張期における流量である^[120]。静圧平均

0Pa を出口面に与え、壁面は滑りなしの境界条件を仮定した。

6.2.5. 評価パラメータ

各位置において留置されたコイルの状態を評価するために本章において導入したパラメータを以下に記載する。まず、 rCG (radial distance of the Center of Gravity)は塞栓後のコイル形状における重心の脳動脈瘤中心からの距離を表しており、以下の式により定義される。

$$rCG = \frac{\sqrt{(x_{CG} - x_{ane})^2 + (y_{CG} - y_{ane})^2 + (z_{CG} - z_{ane})^2}}{R_{aneurysm}} \quad (6-1)$$

ここで、 x_{CG} , y_{CG} , z_{CG} はそれぞれ塞栓後のコイル形状における重心の x , y , z 座標, x_{ane} , y_{ane} , z_{ane} はそれぞれ脳動脈瘤球体部分中心の x , y , z 座標, $R_{aneurysm}$ は脳動脈瘤球体部分の半径を表す。 rCG は塞栓後のコイル形状の偏りを示しており、 rCG の値が 0 に近いほど、コイル形状は球形に近いものとして解釈できる。一方、脳動脈瘤全体に対して挿入されたコイルの量、及び脳動脈瘤のネック部に対して挿入されたコイルの量を評価するために、それぞれ VER , $NVER$ を以下のように定義した。

$$VER = \frac{Coil Volume}{Aneurysm Volume} \quad (6-2)$$

$$NVER = \frac{Coil Volume in Neck Inflow}{Neck Inflow Volume} \quad (6-3)$$

ここで、 $Neck Inflow Volume$ は脳動脈瘤のネック部においてネック面から脳動脈瘤方向へ垂直な速度成分を持った領域の体積である (図 5-3 参照)。また、 $Coil Volume in Neck Inflow$ は $Neck Inflow Volume$ 領域内に存在するコイルの体積である。

また、コイル塞栓術前後での流れの変化を評価するため、脳動脈瘤内部における流速の低減率 (VRR: Velocity Reduction Rate)を以下のように定義し、評価する。

$$VRR = 1 - \frac{\text{Velocity in Aneurysm}_{after}}{\text{Velocity in Aneurysm}_{before}} \quad (6-4)$$

ここで、*Velocity in Aneurysm* は脳動脈瘤内部における平均流速を表したものであり、添字 *before*, *after* はそれぞれコイル塞栓術前後を表している。

6.3. 結果

脳動脈瘤内におけるマイクロカテーテル先端位置を $z_{norm} = -1.0$ から $z_{norm} = 0.67$ まで $z_{norm} = 0.33$ ごと ($z = 1\text{mm}$ ごと)に変化させた際に、各位置において得られたコイル形状、並びに CFD 解析の結果得られた流線、及び断面速度分布を図 6-3 に示す。これらの結果から、マイクロカテーテル先端位置を変化させると、留置後のコイル形状も変化していることがわかる。具体例として、マイクロカテーテル先端位置が $z_{norm} = -0.67$ の場合には、コイルの形状は脳動脈瘤の球体部分に嵌るような球形であるが、 $z_{norm} = 0.67$ の場合には一部コイルがネック部に落ちるような形となっている。また、CFD 解析の結果をしてみると、コイルの留置によって脳動脈瘤内へと流入していた血流がコイルの留置によって抑制されていることがわかる。これらの結果について定量的に評価するため、各マイクロカテーテル先端位置において得られた rCG , VRR , $NVER$, VER の値を表 6-2 に示す。本研究では全てのマイクロカテーテル先端位置の場合において、同一のコイルを留置しているため、 VER は全て 7.8%である。一方で、ネック流入部の塞栓率を表したパラメータである $NVER$ は 0.42%から 6.10%の間で変化している。また、脳動脈瘤内の血流速度低減率を示した VRR は 16.2%から 62.7%、塞栓後コイル形状の偏りを示した rCG は 0.0429 から 0.107 の間で変化している。図 6-4, 図 6-5 には VRR と $NVER$, 並びにマイクロカテーテル先端位置である z_{norm} と rCG の関係を示す。図中には線形回帰直線、及びその相関係数も併記し

ている. この結果からは VRR と NVER には正の相関が見られ, 相関係数は 0.955 である. また, マイクロカテーテル先端位置である z_{norm} と rCG にも正の相関が見られ, 相関係数は 0.866 である.

Table 6-2 rCG , VRR, NVER, and VER in each micro-catheter position

Micro-catheter Position	rCG	VRR	NVER	VER
Position A ($z_{norm} = 0.67$)	0.0942	62.7%	6.10%	7.80%
Position B ($z_{norm} = 0.33$)	0.0954	43.8%	4.38%	
Position C ($z_{norm} = 0$)	0.1070	42.1%	3.91%	
Position D ($z_{norm} = -0.33$)	0.0768	32.4%	3.86%	
Position E ($z_{norm} = -0.67$)	0.0545	16.2%	0.42%	
Position F ($z_{norm} = -1.0$)	0.0429	24.8%	1.15%	

rCG , radius of the Center of Gravity ; VRR, Velocity reduction rate; NVER, Neck volume embolization ratio; VER, Volume embolization ratio

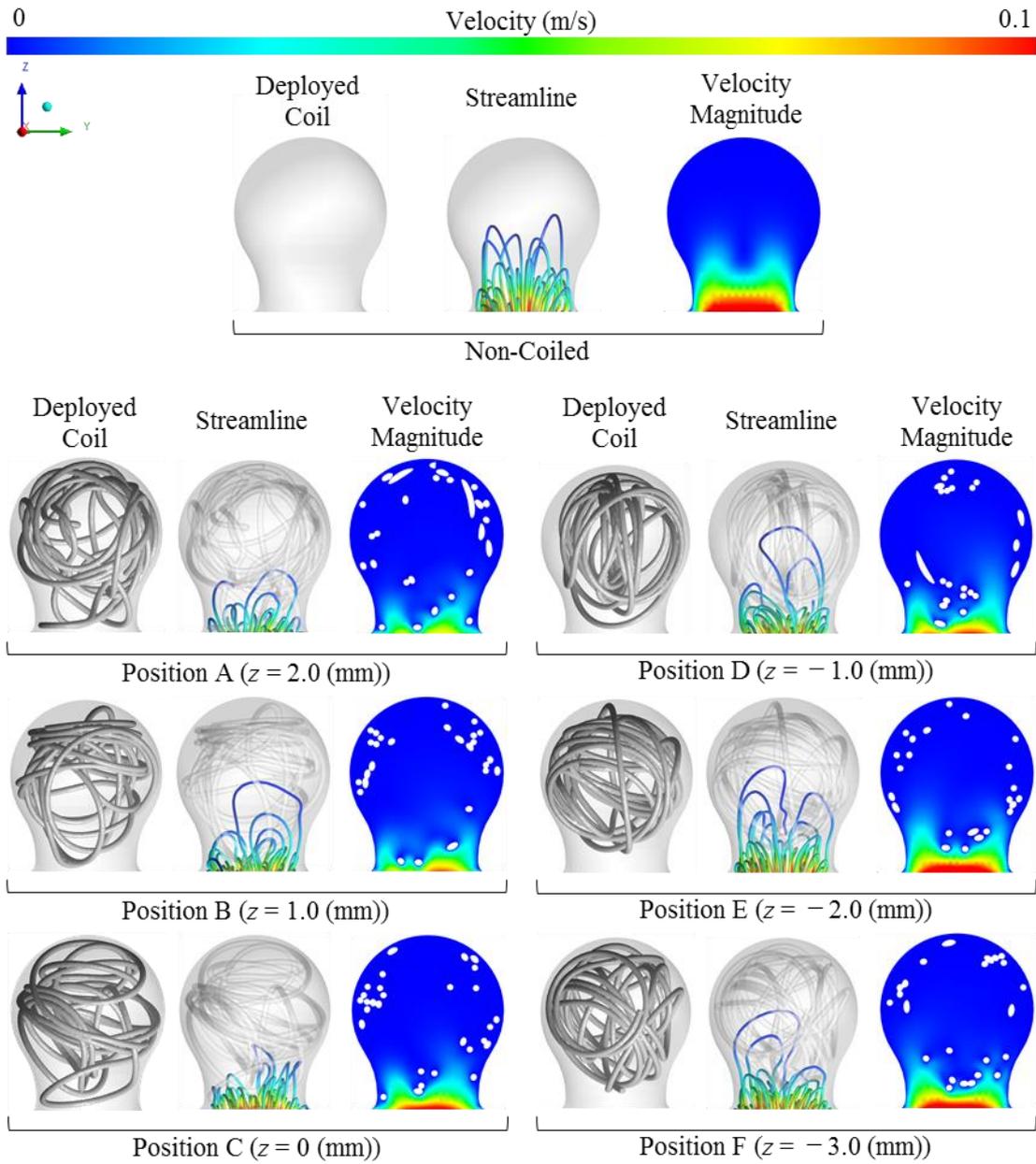


Fig. 6-3 Deployed coils, streamline and velocity magnitude at yz plane in the different positions of the micro-catheter

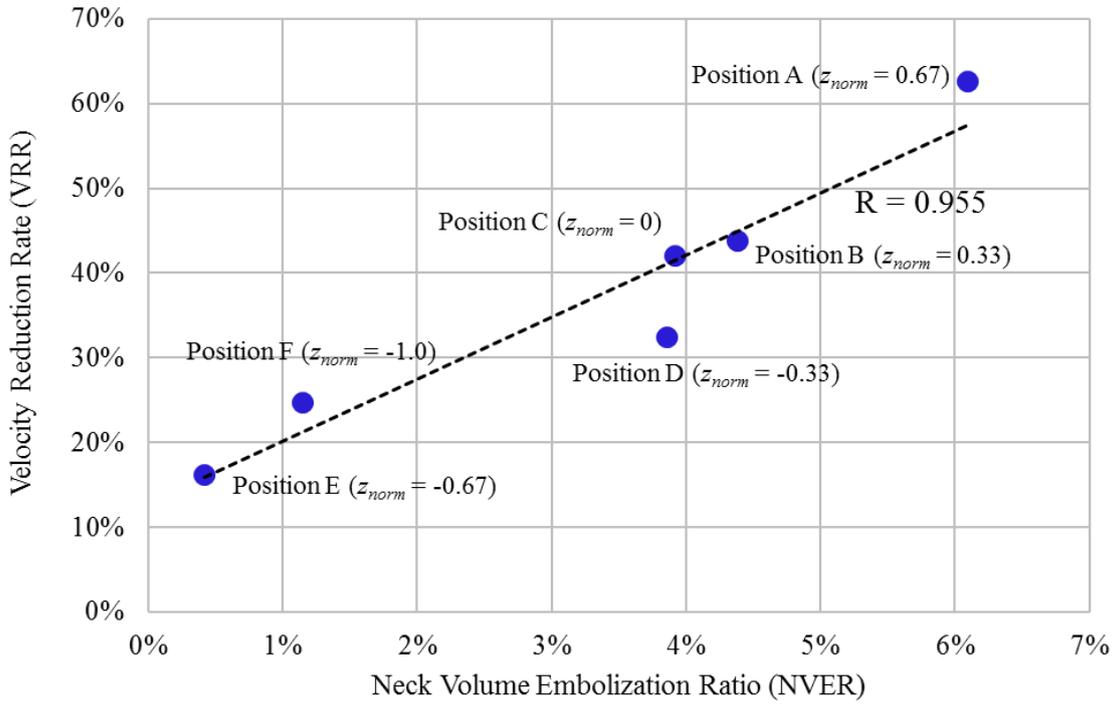


Fig. 6-4 Relations between VRR and NVER

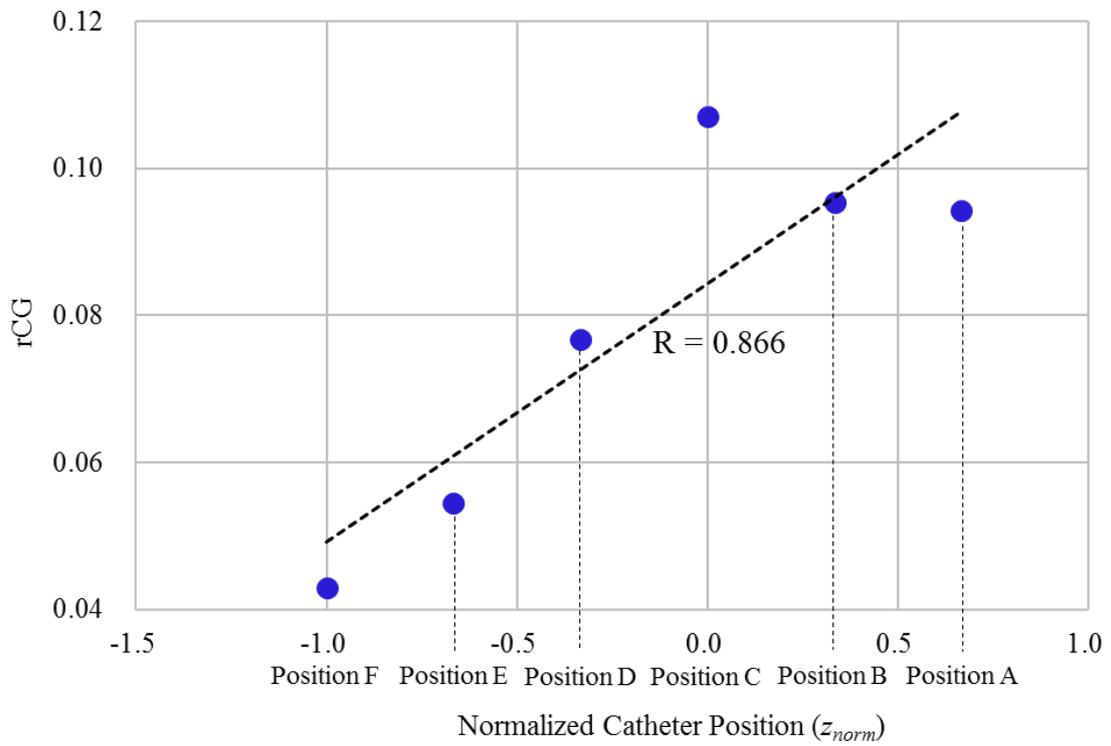


Fig. 6-5 Relations between rCG and micro-catheter positions

6.4. 考察

6.4.1. コイル塞栓術後における脳動脈瘤内の流速低減率

第5章では、脳動脈瘤に対するコイル塞栓術による瘤内の流速低減率 (VRR) は、これまで臨床において頻繁に用いられてきたパラメータで、脳動脈瘤全体に対するコイル挿入量を示した VER ではなく、ネック部流入領域に留置されたコイルの量を示す NVER によって特徴づけられることを示した。本章における研究においても、マイクロカテーテル先端位置を変更した全ての場合において同一種類のコイルを挿入したため、VER の値は 7.8% で一定であったものの、VRR の値は 16.2% から 62.7% と、幅広い変化率を示している。一方で、マイクロカテーテル先端位置の変更に伴い、脳動脈瘤内における留置後のコイル形状が変化したため NVER の値は 0.42% から 6.10% の間で変化している。NVER、及び VRR の関係を示した図 6-4 からは回帰直線の相関係数が 0.955 と、両者が極めて強い正の相関を示していることが確認できる。この結果は、脳動脈瘤に対するコイル塞栓術後の流速低減率を見積もる上では、ネック流入部における塞栓率である NVER が、VER よりも優れているという第5章における結論を支持するものである。

6.4.2. マイクロカテーテル先端位置の変更によるコイル形状のコントロール

脳動脈瘤内におけるマイクロカテーテル先端位置である z_{norm} と、塞栓後コイル形状の偏りを示した rCG の関係を示した図 6-5 からは、両者が正の相関を示しており、マイクロカテーテル先端位置である z_{norm} が小さいほど、 rCG の値が大きくなる傾向にあることを示している。言い換えれば、マイクロカテーテル先端位置が脳動脈瘤ネック部に近づくほど塞栓後のコイル形状は球形に近いものとなり、逆に先端位置が脳動脈瘤先端部に近い奥側に行くほど、塞栓後のコイル形状は球形から離れる傾向にあることを示している。これは、Stryker Target® 360

シリーズのコイルが初期形状においてループ状となっており、自己拡張する性質を持っているため、マイクロカテーテル先端位置がネック部に近いと、コイルが脳動脈瘤球体部に投げ込まれるようにして留置されるため、塞栓後コイルの形状が球に近いものになると考えられる。一方で、マイクロカテーテル先端位置が脳動脈瘤先端部付近にあるときは、マイクロカテーテルから放出されたコイルが脳動脈瘤壁に跳ね返されるようにして、ネック部にコイルが吹き溜まり、塞栓後コイルの形状が球体から離れたものになると考えられる。実際に、マイクロカテーテル先端位置が最もネック部に近い $z_{norm} = -1.0$ の位置においてコイルを留置した結果である図 6-3 からは、コイルが脳動脈瘤の球体部分に収まる形で留置されており、NVER の値も 1.15% と他の場合と比較して低い値を示していることがわかる。一方、マイクロカテーテル先端位置が最も先端部に近い $z_{norm} = 0.67$ の位置においてコイルを留置した結果である図 6-3 を見てみると、コイルの一部がネック部に脱落するような形となっており、塞栓後コイルの形状は球体とは異なるような形状をしていることが確認できる。また、このときの NVER の値は 6.10% となっており、今回試行した中では最も高い値を示している事がわかる。図 6-6 は横軸にマイクロカテーテル先端位置である z_{norm} 、縦軸に rCG の相対値、及び NVER の相対値をとったグラフである (rCG の相対値、NVER の相対値は、それぞれ今回の計 6 箇所解析で得られた rCG 、NVER の最小値が 0、最大値が 1 となるようにしたものである)。この結果から、マイクロカテーテル先端位置と rCG 、及び NVER はトレードオフ関係にある事がわかる。すなわち、First coil として留置するコイルを球形状に近づけたい場合は、形成したい球体下部にマイクロカテーテル先端位置を配置し、ネック部分も含めて全体的にコイルを配置したい場合は、脳動脈瘤奥側にマイクロカテーテル先端位置を配置するといったように、先端位置を変更することで First coil におけるコイル形状を制御しながら留置が可能であると考えられる。また、マイクロカテーテル先端位置と rCG 、及びマイクロカテーテル先端位置と NVER のそれぞれの線形関係が交わる箇所である、脳動脈瘤の中心部付近にマイクロカテーテル先端位置を置くことで、コイルを球形状に近づけつつ、NVER を高めることによる血流抑

制効果 (速度低減)をバランス良く得られるようになる可能性がある。

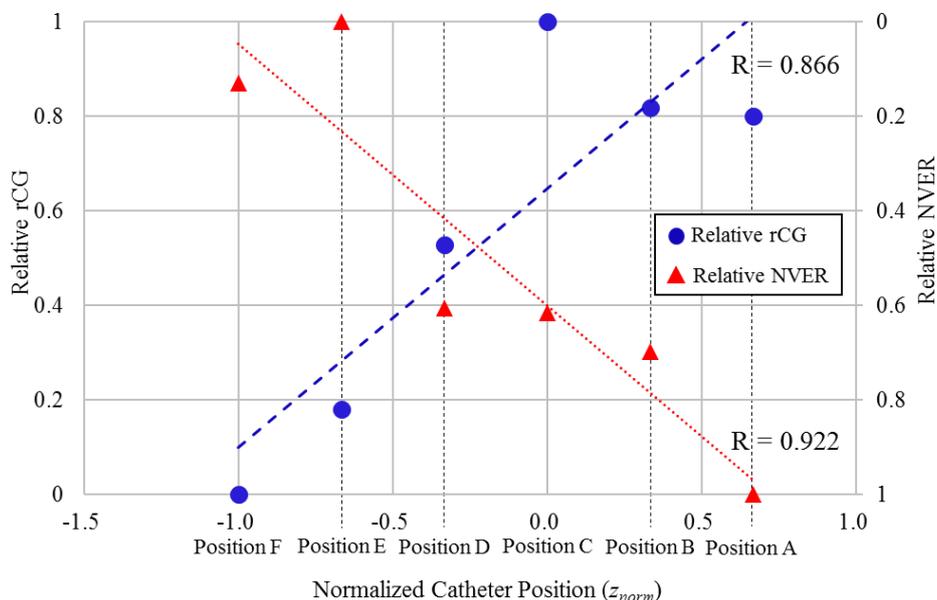


Fig. 6-6 Relations among rCG , NVER, and micro-catheter positions

6.4.3. リミテーション

ネック部分におけるコイルの量を表したパラメータである NVER の値は留置されたコイルの形状によって変化する。留置されるコイルの形状は、マイクロカテーテル先端の位置が同じであったとしても、コイルとマイクロカテーテル及び脳動脈瘤の初期配置によっても変化する。また、同じ NVER の値においても、*Neck Inflow Volume* におけるコイルの分布が変化することで流速低減率 (VRR) が変化することも考えられる。一方で、本章における結果は、一定の初期配置及び境界条件のもとコイル留置の解析を行い、NVER 及び VRR の算出を行っている。今後、留置されたコイルを軸周りに回転させた上で、NVER や VRR の算出を行い、その平均値を評価するなどの統計的な操作をすることで、より汎用性の高い結果を得ることができると考えられる。また、本研究は脳動脈瘤の基礎形状モデルに対してコイル挿入の解析が行われた。実際の脳動脈瘤は必ずしも球体状ではなく、ブレブ等の発生によりいびつな形状をしていることもある。そのため、

本研究のように必ずしも 1 本の First coil のみでフレーミングを形成するわけではないが、いびつな形状の脳動脈瘤においても、球体の集合により構成されていると考えれば、本章における研究結果を活用し、複数本のコイルで形状をコントロールしながらフレーミング形成できるものと考えられる。また、本研究で仮定したような Balloon assisted coiling technique を行わない場合には、マイクロカテーテル先端位置を脳動脈瘤先端部分に近づけてコイル留置を行った場合、母血管にコイルが脱落する可能性があるため注意が必要である。また、実際のコイル塞栓術のマイクロカテーテルの操作においては、1mm 単位での操作が限界であるため、マイクロカテーテル先端位置は 1mm 毎に位置を変更して調査を行っている。今回の調査は Stryker Target® 360 シリーズを対象として行っているため、他メーカー製造のコイルについては異なる傾向を示す可能性がある。基本的な解析条件は第 5 章におけるものと同様であるため、コイル挿入のスピードや挿入本数、マイクロカテーテルの弾性、接触における摩擦、血液をニュートン流体と仮定することについてのリミテーションについては 5.4.5 に記載したものと同様である。

6.5. 結言

本章では Bifurcation type 脳動脈瘤に対するフレーミング形成のための First coil 留置の解析を、マイクロカテーテル先端位置を変更しながら FEM ベースの構造解析により行った。また、CFD 解析によりコイル留置後の脳動脈瘤内における流れ場の計算を行った。マイクロカテーテル先端位置と留置後のコイル形状並びに脳動脈瘤内の流速低減率について調査した。本研究で得られた知見は以下の通りである。

- (1) 脳動脈瘤内の流速低減率と脳動脈瘤ネック部の流入領域における塞栓率である NVER には正の強い相関が見られる。
- (2) 脳動脈瘤内におけるマイクロカテーテル先端位置がネック部に近いほど、コイルは脳動脈瘤球体部に投げ込まれるようにして留置されるため、塞栓

後コイルの形状が球に近いものとなる。

- (3) 脳動脈瘤内におけるマイクロカテーテル先端位置が脳動脈瘤先端部に近いほど、コイルが脳動脈瘤壁に跳ね返されるようにして、ネック部にコイルが吹き溜まり、塞栓後コイルの形状が球体から離れたものになる。
- (4) マイクロカテーテル先端位置を変更することで、**First coil** におけるコイル形状を制御しながら留置が可能である。
- (5) 脳動脈瘤の中心部付近にマイクロカテーテル先端位置を置くことで、コイルを球形状に近づけつつ、**NVER** を高めることによる血流抑制効果 (速度低減)をバランス良く得られるようになる可能性がある。

第7章 総論

7.1. 結論

本論文では実臨床での脳動脈瘤に対するコイル塞栓術において客観的、数値的根拠に基づいた、効果的かつ安全なコイル塞栓術を行えるようにするため、コイル塞栓術による脳動脈瘤治療を行う際の数値解析技術に基づいた定量的評価方法に関して検討を行うことにある。特に、本研究ではコイル塞栓術において大きな問題としてあげられている「コイル塞栓術後の再開通 (第 3 章)」、「コイル塞栓術に用いる最適なコイルの選択と留置箇所 (第 5 章)」、「コイル留置時のマイクロカテーテル操作 (第 6 章)」の 3 点を中心として焦点を当てた。

第 3 章ではコイル塞栓術により治療した脳動脈瘤の再開通について調査を行った。コイル塞栓術を行った脳動脈瘤計 100 症例 (再開通 : 26 症例, 非再開通 : 74 症例) に対してコイル塞栓術前後の状態における CFD 解析を行った。CFD 解析の結果得られた血行力学的パラメータ, 脳動脈瘤の形態学的パラメータ, 及び患者臨床情報を考慮して, 統計学的解析により再開通, 非再開通症例の間での比較を行った。結果, 脳動脈瘤の再開通には血行力学的パラメータとして, コイル塞栓術前後での脳動脈瘤内の平均流速の減少率とネックの圧力上昇率, 形態学的パラメータとして脳動脈瘤ネックの面積, 患者臨床情報として性別と高血圧が統計学的に有意な影響を及ぼしていた。多変量ロジスティック回帰解析の結果からは, ワイドネックな脳動脈瘤ネックを有した高血圧の男性で, コイル塞栓術前後での脳動脈瘤内の平均流速の減少率が低く, ネックの圧力上昇率が低い脳動脈瘤が再開通しやすいことが示された。また, 血行力学的パラメータ, 形態学的パラメータ, 及び患者臨床情報を同時考慮した予測式 RP の方が, それぞれの代表的なパラメータを単体で考慮するよりも統計学的に有意に再開通の予測精度が高かった。 RP により脳動脈瘤の再開通予測を定量的評価のもと行うこと

で、予防的なコイル塞栓術により再開通の発生を防ぐことを前提とした治療戦略立案が行えるようになる可能性が示された。

第4章ではコイル塞栓術後の脳動脈瘤に対するCFD解析を行う場合に、コイルをポーラスモデル、及びリアルコイルモデルとした場合の解析結果への影響を調査した。ポーラスモデルはDarcyの法則とErgunの式により係数決定を行い、リアルコイルモデルは構造解析より塞栓後コイルの形状を取得し、それぞれのモデルにおけるコイル領域を通過した前後での圧力損失について調査した。結果、ポーラスモデルとリアルコイルモデルではコイル領域を通過する際の流れ場の様子は明らかに異なるものであった。定量的な結果からは、ポーラスモデルにより得られた圧力損失の値は、リアルコイルモデルで得られたものと比較して大幅に過大評価していた。また、リアルコイルモデルの場合は、同じVERの値であってもそれぞれでコイルの分布が異なるため、圧力損失の度合いはそれぞれ異なった。コイル塞栓術後の脳動脈瘤内におけるコイル分布の違いが流れに与える影響を調査するためにはリアルコイルモデルを用いてCFD解析を行うべきである事が示された。

第5章ではFEMベースの構造解析により脳動脈瘤へのコイル塞栓術におけるコイル挿入の解析を行った。合わせて、コイル挿入後の血流抑制効果(流速低減率)を評価するため、CFDによる血流解析を行った。臨床において既に用いられている実製品(Stryker Target® 360シリーズ)のラインナップに基づいて、コイルのPrimary wire径、Primary coil径、コイル1本あたりの長さが異なる6種類のコイルをモデル化し、脳動脈瘤の基礎形状モデル2種類(Bifurcation type, Side-wall type)に対して挿入した後、脳動脈瘤内の流速低減率を調査した。結果、コイル等価ヤング率、コイル等価剛性率が相対的に大きいほど、コイルは脳動脈瘤の壁際(外側)部分に沿って分布しやすく、コイル等価ヤング率、コイル等価剛性率が相対的に小さいほど、脳動脈瘤の中空(内側)部分に分布しやすかった。一方、コイル1本あたりの長さが短いと、ネック部のような狭い領域にコイルが分布しやすかった。また、効率的な血流抑制効果(速度低減)を得るためには、ネック部の流入領域における塞栓率(NVER)と脳動脈瘤の壁際におけるコイルの

分布が重要であった。これらの結果から、コイル等価ヤング率、コイル等価剛性率の大きいコイルで脳動脈瘤の外側にコイルを分布させ、コイル等価ヤング率、コイル等価剛性率の小さいコイルで脳動脈瘤の内側を詰めるとともに、短いコイルでネック部の流入領域を塞栓することで、脳動脈瘤に対して効果的なコイル塞栓術を行うことが可能であると示された。

第 6 章では **Bifurcation type** 脳動脈瘤に対するフレーミング形成のための **First coil** 留置の解析を、マイクロカテーテル先端位置を変更しながら **FEM** ベースの構造解析により行った。また、**CFD** 解析によりコイル留置による脳動脈瘤内における流れ場の計算を行った。マイクロカテーテル先端位置と留置後のコイル形状並びに脳動脈瘤内の流速低減率について調査した。結果、脳動脈瘤内の流速低減率と脳動脈瘤ネック部の流入領域における塞栓率である **NVER** には第 5 章で示した通り正の強い相関が見られた。また、脳動脈瘤内におけるマイクロカテーテル先端位置がネック部に近いほど、コイルは脳動脈瘤球体部に投げ込まれるようにして留置されるため、塞栓後コイルの形状が球に近いものとなった。反対に、脳動脈瘤内におけるマイクロカテーテル先端位置が脳動脈瘤先端部に近いほど、コイルが脳動脈瘤壁に跳ね返されるようにして、ネック部にコイルが吹き溜まり、塞栓後コイルの形状が球体から離れたものになった。マイクロカテーテル先端位置を変更することで、**First coil** におけるコイル形状を制御可能であることが示された。

7.2. 今後の課題

本研究内容を発展させる上で今後課題となる内容について以下に記載する。

- (i) 本研究における **CFD** による血流解析は患者固有の流入境界条件や血液物性値を与えていない。これは、本研究を行った共同研究先の施設においては、患者ごとの流入境界条件並びに血液物性値の取得を全ての患者に統一して行っておらず、行った場合でもデータの保存をほと

んど行っていないためである。加えて、患者固有の脳血流を測定する計測技術自体も未確立であるという問題もある。解析は可能な限り患者固有の条件を与えた上で解析を行うべきとされているが、診断装置等の精度向上による患者固有条件での血流解析手法の確立が課題である。一方で、患者固有の条件を与えることが再開通の予測などの治療結果に対する予測等を行うにあたってどの程度の影響を与えるのかについても調査する必要がある。すなわち、患者固有の境界条件を与えることが再開通の予測等において予測精度向上に十分な寄与をするのかについて調査した上で、患者固有の境界条件を与えるのか、論文等より参照した統一した境界条件を与えるのかを検討する必要があると考えられる。

- (ii) (i)と同様に、診断装置の精度に関連する課題はコイル塞栓術後の脳動脈瘤における CFD 解析を行う際のコイル形状の生成にも及ぶ。3D-DSA によって撮影された画像をもとに患者固有のコイル形状を DICOM データより生成する際にはメタルアーティファクトによるノイズが含まれている可能性がある。同様の理由から、このコイルモデルにおいては脳動脈瘤内におけるコイルの分布は考慮できていない。メタルアーティファクトの軽減による画像診断装置の解像度向上は各社が勢力を上げて取り組んでいる内容ではあるが、患者に対する被曝量の問題もあり、画像処理技術の適用による画像解像度向上の機能が実装されているに留まる。画像処理技術の発達に伴い、メタルアーティファクトを軽減できればより高精度な解析が行えると考えられる。
- (iii) 今回提案した再開通予測の式は後ろ向きな検定方法によって有用であることが示されて入るものの、前向きの環境下において有用なものであることを調査していく必要がある。
- (iv) コイル挿入の構造解析においては、コイルの挿入を一定のスピードにより行っている一方、実際のコイル塞栓術においては、コイル挿入は医師らの手によって挿入されるため、一定のスピードではない。コイ

ル挿入のスピードとコイル留置との関係について明らかにする必要がある。

- (v) 脳動脈瘤治療には複数種類のコイルが数本から十数本用いられるが、本研究においてはこれら異なる種類のコイルの組み合わせについては考慮していない。異なるコイルの組み合わせによるコイル塞栓術への影響について調査が必要である。
- (vi) 本研究ではコイルの種類を Stryker Target[®] 360 シリーズに限定して調査を行っているが、より汎用性の高い研究結果を得るためにはその他のメーカーのコイルに対する調査も必要である。
- (vii) 本研究は脳動脈瘤の基礎形状モデルに対してコイル挿入の解析が行われた。実際に治療する症例に対して構造解析によるコイル挿入の解析を行うことで、基礎形状の場合と同様に最適なコイルを選定できるかの前向きな検証を行っていく必要がある。
- (viii) CFD による脳血流解析や FEM ベースの構造解析によるデバイス解析を実施する際には、工学的な専門知識が必須である。解析を行うためのソフトウェアを自作する場合には高度なプログラミングのスキルも必要である。最近では工業分野において多用される汎用ソフトウェアを用いて血流解析や構造解析も行えるようになっているが、このような専門性の高いソフトウェアは一般的に非常に高価である。また、ストレスなく解析を行うためには高性能なコンピュータを利用する必要があり、そのためのコストも必要である。現状では、数値解析に馴染みのない初学者が一から解析を始めることは非常に難しく、実際の現場において臨床の傍ら解析を行い、それぞれの治療方針に解析結果を役立てようとするのは時間的にも予算的にも困難な側面がある。数値解析による結果を治療戦略として役立てていくには、ユーザーが高度な専門知識を有しなくても扱うことが可能で、臨床の傍ら簡単に操作することが可能なソフトウェアの存在が必要不可欠である。一方で、近年では各方面において上記要求面を満たした“脳血管領域特化型の

専用数値解析ソフトウェア”とでも言うべきソフトウェアの開発が盛んに行われている。最近では脳血管に対する CFD 解析を行うことが可能なフリーソフトウェアも登場しており、数値解析初学者向けの教科書的な書籍も出版されるようになってきた (図 7-1 参照)^[129]。このように、同領域に対する数値解析実施時のハードルは年々下がってきており、手軽に実施できるような環境が整いつつある。引き続き、ソフトウェアを始めとした環境面での整備が実施されていけば、数値解析ソフトウェアがより安全で効果的な医療提供のための診断補助ツールとして活用されるようになる可能性が高い。

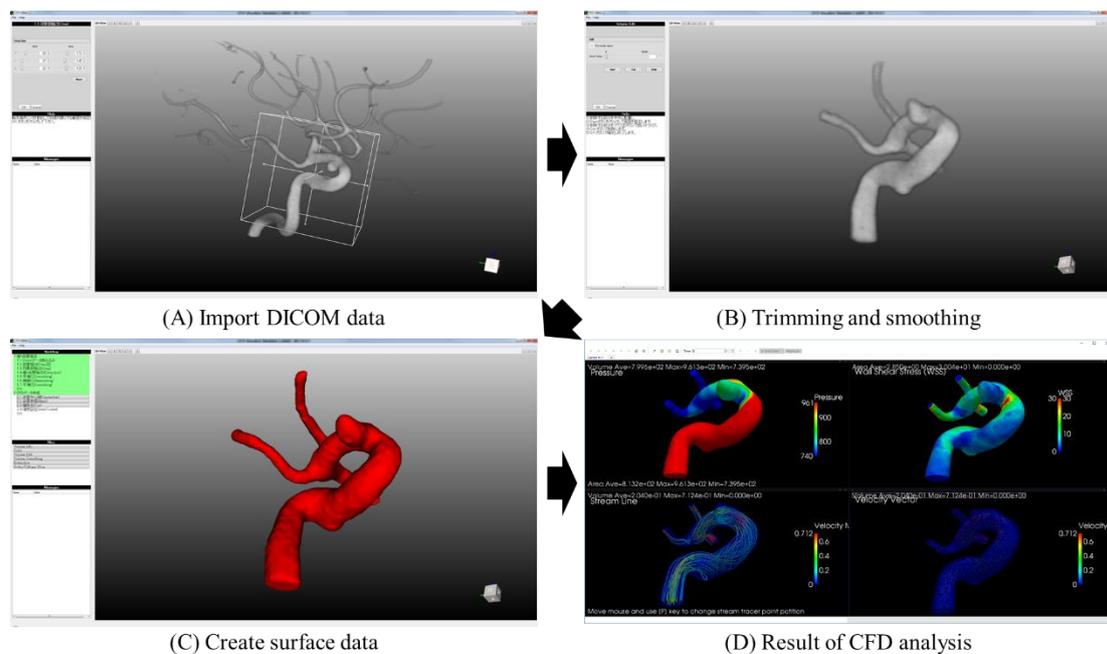


Fig. 7-1 Example of free CFD software for aneurysm

参考文献

- [1] 平成 30 年人口動態調査，厚生労働省，
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai18/index.html>, (参照日 2019 年 10 月 1 日)
- [2] 人口動態調査 総務省統計局，e-Stat 政府統計の総合窓口，
<https://www.e-stat.go.jp/stat-search?page=1&toukei=00450011&survey=人口動態調査>, (参照日 2019 年 10 月 1 日)
- [3] 平成 28 年 第 2 回在宅医療及び医療・介護連携に関する WG，2.高齢化に伴い増加する疾患への対応について，厚生労働省，
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000135467.pdf>, (参照日 2019 年 10 月 1 日)
- [4] 一般社団法人 日本呼吸器学会，
http://www.jrs.or.jp/modules/citizen/index.php?content_id=11, (参照日 2019 年 10 月 1 日)
- [5] 平成 28 年国民生活基礎調査の概況，厚生労働省，
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa16/index.html>, (参照日 2019 年 10 月 1 日)
- [6] 平成 29 年患者調査の概況，厚生労働省，
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/index.html>, (参照日 2019 年 10 月 1 日)
- [7] 総務省統計局，e-Stat 政府統計の総合窓口，
<http://www.stat.go.jp/data/topics/topi721.html>, (参照日 2019 年 10 月 1 日)
- [8] Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. 2006;355(9):928-39.
- [9] van GijnJ, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. Brain. 2001;124(Pt 2): 249-78.
- [10] 国立循環器病研究センター 循環器病情報サービス，
<http://www.ncvc.go.jp/cvdinfo/pamphlet/brain/pamph66.html>, (参照日 2019 年 10 月 1 日)

- [11] American Stroke Association,
https://www.stroke.org/en/about-stroke/types-of-stroke/hemorrhagic-strokes-bleeds/what-you-should-know-about-cerebral-aneurysms#.V_sg5I-LSUk, (参照日 2019 年 10 月 1 日)
- [12] 興梶征典, 重松良典, 高橋睦正, 脳ドックと MRI-MR 装置を用いた脳のスクリーニング検査の現状と問題点, *medicina* 1997, 34, 303-310
- [13] 窪田惺. 脳神経外科バイブル I 脳血管障害を究める改訂第 2 版. 永井書店. 2009
- [14] Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG, et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 2003;362(9378): 103-10.
- [15] Ujiie H, Tamano Y, Sasaki K, Hori T. Is the aspect ratio a reliable index for predicting the rupture of a saccular aneurysm? *Neurosurgery*. 2001;48(3): 495-502.
- [16] ベン・パンスキー, トーマス・R・ジェスト. 解剖学 基礎と臨床に役立つ III 頸部・頭部・脳と脳神経. 2016
- [17] UCAS Japan Investigators, Morita A, Kirino T, Hashi K, Aoki N, Fukuhara S, et al. The Natural Course of Unruptured Cerebral Aneurysms in a Japanese Cohort. *N Engl J Med*. 2012;366(26): 2474-82.
- [18] Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG, et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 2003;362(9378): 103-10.
- [19] Chalouhi N, Hoh BL, Hasan D. Review of cerebral aneurysm formation, growth, and rupture. *Stroke*. 2013;44(12):3613-22.
- [20] 青木友浩, 西村真樹, 片岡大治, 石橋良太, 森下竜一, 野崎和彦, 他: 細胞外基質の産生分解から見た脳動脈瘤増大機構の解析と治療への展望. *脳卒中*. 2010;32(6): 538-543.
- [21] Nakagawa T, Hashi K. The incidence and treatment of asymptomatic, unruptured cerebral aneurysms. *J Neurosurg*. 1994;80: 217-23.
- [22] Nakagawa T, Hashi K, Kurokawa Y, Yamamura A. Family history of subarachnoid hemorrhage and the incidence of asymptomatic, unruptured cerebral aneurysms. *J Neurosurg*. 1999;91(3): 391-5.
- [23] Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2011;10(7): 626-

- 36.
- [24] Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke*. 2005;36(12): 2773-80
 - [25] Ronkainen A, Hernesniemi J, Puranen M, Niemitukia L, Vanninen R, Ryyänen M, et al. Familial intracranial aneurysms. *Lancet*. 1997;349(9049): 380-4.
 - [26] Ruigrok YM, Rinkel GJ, Wijmenga C. Familial intracranial aneurysms. *Stroke* 2004;35(3): e59–60
 - [27] Huttunen T, von und zu Fraunberg M, Frösen J, Lehecka M, Tromp G, Helin K, et al. Saccular intracranial aneurysm disease: distribution of site, size, and age suggests different etiologies for aneurysm formation and rupture in 316 familial and 1454 sporadic eastern Finnish patients. *Neurosurgery*. 2010 Apr;66(4): 631-8; discussion 638.
 - [28] Iwao S, Yoshihiko N, Mamoru et al, A Study of the Cases with Recurrent Subarachnoid Hemorrhage Within 6 Hours After Stroke, 脳卒中の外科研究会講演集, 14, pp.138-142
 - [29] 吉村紳一. 脳卒中をやっつけろ!. 三輪書店. 2018
 - [30] Magnetic Resonance Imaging, SIEMENS Healthineers, <https://www.siemens-healthineers.com/jp/magnetic-resonance-imaging>, (参照日 2019年10月1日)
 - [31] Computed Tomography, SIEMENS Healthineers, <https://www.siemens-healthineers.com/computed-tomography>, (参照日 2019年10月1日)
 - [32] Angiography, SIEMENS Healthineers, <https://www.siemens-healthineers.com/jp/angio>, (参照日 2019年10月1日)
 - [33] 富山大学 医学部 脳神経外科学 脳神経外科疾患メモ Vol.18 神経内視鏡はすごい!の巻, <http://www.med.u-toyama.ac.jp/nsurgery/diseasememo.html>, (参照日 2016年10月1日)
 - [35] Murayama Y, Tateshima S, Gonzalez NR, Vinuela F. Matrix and bioabsorbable polymeric coils accelerate healing of intracranial aneurysms: long-term experimental study. *Stroke*. 2003;34(8): 2031-7.
 - [36] Cloft HJ. HydroCoil for Endovascular Aneurysm Occlusion (HEAL) study: periprocedural results. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(2): 289-92.
 - [34] Aneurysm Embolisation, The Newcastle upon Tyne hospitals, http://www.newcastle-hospitals.org.uk/services/neurosciences_treatment-and-medication_aneurysm-embolisation.aspx, (参照日 2019年10月1日)
 - [37] Lylyk P, Miranda C, Ceratto R, Ferrario A, Scrivano E, Luna HR, et al. Curative

- endovascular reconstruction of cerebral aneurysms with the pipeline embolization device: the Buenos Aires experience. *Neurosurgery*. 2009;64(4): 632–643.
- [38] Kulcsár Z, Ernemann U, Wetzel SG, Bock A, Goericke S, Panagiotopoulos V, et al. High-profile flow diverter (silk) implantation in the basilar artery: efficacy in the treatment of aneurysms and the role of the perforators. *Stroke*. 2010;41(8): 1690-6.
- [39] Briganti F, Leone G, Uggla L, Marseglia M, Solari D, Caranci F, et al. Safety and efficacy of flow re-direction endoluminal device (FRED) in the treatment of cerebral aneurysms: a single center experience. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016;158(9): 1745-55.
- [40] 日本脳神経外科学会, 日本脳卒中学会, 日本脳神経血管内治療学会. 頭蓋内ステント (脳動脈瘤治療用 Flow Diverter) 適正使用指針第 2 版. 2015 年 4 月.
- [41] trotec, <https://www.troteclaser.com/en-us/laser-machines/business-solution-laser-machines/stent-laser-cutter/>, (参照日 2019 年 10 月 1 日)
- [42] Made-in-China, <https://china-med-dekang.en.made-in-china.com/product/NjVmpUIITnbkZ/China-Ce-Approved-High-Quality-All-Kinds-of-Human-Covered-Biliary-Stent.html>, (参照日 2019 年 10 月 1 日)
- [43] APC Cardiovascular, <https://www.apccardiovascular.co.uk/portfolio-item/drug-eluting-stent/>, (参照日 2019 年 10 月 1 日)
- [44] pfmmedical, https://www.pfmmedical.com/en/company/research_development_production/laser_technology/index.html, (参照日 2019 年 10 月 1 日)
- [45] セレノバス事業部, ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社 <https://www.jnj.co.jp/jjmkk/medical-professionals/products/cerenovus/product-details>, (参照日 2019 年 10 月 1 日)
- [46] Oshima M, Torii R, Kobayashi T, Taniguchi N, Takagi K. Finite element simulation of blood flow in the cerebral artery. *Comput. Methods in Appl. Mech. Eng*. 2001;191(6): 661-671.
- [47] 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*. 2003;24(4): 559-66.
- [48] Cebral JR, Mut F, Weir J, Putman C. Quantitative characterization of the hemodynamic environment in ruptured and unruptured brain aneurysms. *AJNR*

- Am J Neuroradiol. 2011;32(1): 145-51.
- [49] Xiang J, Tutino VM, Snyder KV, Meng H. CFD: computational fluid dynamics or confounding factor dissemination? The role of hemodynamics in intracranial aneurysm rupture risk assessment. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35(10): 1849-57.
- [50] Qian Y, Takao H, Umezu M, Murayama Y. Risk analysis of unruptured aneurysms using computational fluid dynamics technology: preliminary results. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(10): 1948-55.
- [51] Detmer FJ, Chung BJ, Jimenez C, Hamzei-Sichani F, Kallmes D, Putman C, et al. Associations of hemodynamics, morphology, and patient characteristics with aneurysm rupture stratified by aneurysm location. *Neuroradiology.* 2019;61(3): 275-284.
- [52] Xiang J, Natarajan SK, Tremmel M, Ma D, Mocco J, Hopkins LN, et al. Hemodynamic-morphologic discriminants for intracranial aneurysm rupture. *Stroke.* 2011;42(1): 144-52.
- [53] Cebal JR, Mut F, Weir J, Putman CM. Association of hemodynamic characteristics and cerebral aneurysm rupture. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(2): 264-70.
- [54] Jing L, Fan J, Wang Y, Li H, Wang S, Yang X, et al. Morphologic and hemodynamic analysis in the patients with multiple intracranial aneurysms: ruptured versus unruptured. *PLoS One.* 2015 ;10(7): e0132494.
- [55] Schneiders JJ, Marquering HA, van Ooij P, van den Berg R, Nederveen AJ, Verbaan D, et al. Additional Value of Intra-Aneurysmal Hemodynamics in Discriminating Ruptured versus Unruptured Intracranial Aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36(10): 1920-6.
- [56] Zhang Y, Jing L, Liu J, Li C, Fan J, Wang S, et al. Clinical, morphological, and hemodynamic independent characteristic factors for rupture of posterior communicating artery aneurysms. *J Neurointerv Surg.* 2016;8(8): 808-12.
- [57] Xiang J, Yu J, Snyder KV, Levy EI, Siddiqui AH, Meng H. Hemodynamic-morphological discriminant models for intracranial aneurysm rupture remain stable with increasing sample size. *J Neurointerv Surg.* 2016;8(1): 104-10.
- [58] Takao H, Murayama Y, Otsuka S, Qian Y, Mohamed A, Masuda S, et al. Hemodynamic differences between unruptured and ruptured intracranial aneurysms during observation. *Stroke.* 2012;43(5): 1436-9.
- [59] Miura Y, Ishida F, Umeda Y, Taneuma H, Suzuki H, Matsushima S, et al. Low

- wall shear stress is independently associated with the rupture status of middle cerebral artery aneurysms. *Stroke*. 2013;44(2): 519-21.
- [60] Murayama Y, Fujimura S, Suzuki T, Takao H. Computational fluid dynamics as a risk assessment tool for aneurysm rupture. *Neurosurg Focus*. 2019;47(1): E12.
- [61] Lu G, Huang L, Zhang XL, Wang SZ, Hong Y, Hu Z, et al. Influence of hemodynamic factors on rupture of intracranial aneurysms: patient-specific 3D mirror aneurysms model computational fluid dynamics simulation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(7): 1255-61.
- [62] Dempere-Marco L, Oubel E, Castro M, Putman C, Frangi A, Cebal J. CFD analysis incorporating the influence of wall motion: application to intracranial aneurysms. *Med Image Comput Comput Assist Interv*. 2006;9(Pt 2): 438-45.
- [63] Sforza DM, Löhner R, Putman C, Cebal J. Hemodynamic Analysis of Intracranial Aneurysms with Moving Parent Arteries: Basilar Tip Aneurysms. *Int J Numer Method Biomed Eng*. 2010;26(10): 1219-27.
- [64] Yamamoto H, Kawamura K, Omura K, Tokudome S. Development of a compact-sized falling needle rheometer for measurement of flow properties of fresh human blood. *Int J Thermophys*. 2010;31(11): 2361-79.
- [65] Cebal JR, Castro MA, Appanaboyina S, Putman CM, Millan D, Frangi AF. Efficient pipeline for image-based patient-specific analysis of cerebral aneurysm hemodynamics: technique and sensitivity. *IEEE Trans Med Imaging*. 2005;24(4): 457-67.
- [66] Fisher C, Rossmann JS. Effect of non-newtonian behavior on hemodynamics of cerebral aneurysms. *J Biomech Eng*. 2009;131(9): 091004
- [67] Evju Ø, Valen-Sendstad K, Mardal K-A. A study of wall shear stress in 12 aneurysms with respect to different viscosity models and flow conditions. *J Biomech*. 2013;46(16): 2802-8.
- [68] Morales HG, Larrabide I, Geers AJ, Aquilar ML, Frangi AF. Newtonian and non-Newtonian blood flow in coiled cerebral aneurysms. *J Biomech*. 2013;46(13): 2158-64.
- [69] Cito S, Geers AJ, Arroyo MP, Palero VR, Pallarés J, Vernet A, et al. Accuracy and Reproducibility of Patient-Specific Hemodynamic Models of Stented Intracranial Aneurysms: Report on the Virtual Intracranial Stenting Challenge 2011. *Ann Biomed Eng* 2015;43(1): 154-67.
- [70] Suzuki T, Takao H, Suzuki T, Kambayashi Y, Watanabe M, Sakamoto H, et al. Determining the Presence of Thin-Walled Regions at High-Pressure Areas in Unruptured Cerebral Aneurysms by Using Computational Fluid Dynamics.

- Neurosurgery. 2016;79(4): 589-95.
- [71] Luo B1, Yang X, Wang S, Li H, Chen J, Yu H, et al. High shear stress and flow velocity in partially occluded aneurysms prone to recanalization. *Stroke*. 2011;42(3): 745-53.
- [72] Jeong W, Han MH, Rhee K. Effects of framing coil shape, orientation, and thickness on intra-aneurysmal flow. *Med Biol Eng Comput*. 2013 Sep;51(9): 981-90.
- [73] Sugiyama S, Niizuma K, Sato K, Rashad S, Kohama M, Endo H, Blood Flow Into Basilar Tip Aneurysms: A Predictor for Recanalization After Coil Embolization. *Stroke*. 2016;47(10): 2541-7.
- [74] Zhang Q, Jing L, Liu J, Wang K, Zhang Y, Paliwal N et al. Predisposing factors for recanalization of cerebral aneurysms after endovascular embolization: a multivariate study. *J Neurointerv Surg*. 2018;10(3): 252-257.
- [75] Umeda Y, Ishida F, Tsuji M, Furukawa K, Shiba M, Yasuda R, et al. Computational fluid dynamics (CFD) using porous media modeling predicts recurrence after coiling of cerebral aneurysms. *PLoS One*. 2017 28;12(12): e0190222.
- [76] Misaki K, Takao H, Suzuki T, Nishimura K, Kan I, Yuki I, et al. Estimated pretreatment hemodynamic prognostic factors of aneurysm recurrence after endovascular embolization., *Technol Health Care*. 2017;25(5): 843-850.
- [77] Nambu I, Misaki K, Uchiyama N, Mohri M, Suzuki T, Takao H, et al. High Pressure in Virtual Postcoiling Model is a Predictor of Internal Carotid Artery Aneurysm Recurrence After Coiling. *Neurosurgery*. 2019;84(3): 607-615.
- [78] Levitt MR, Barbour MC, Rolland du Roscoat S, Geindreau C, Chivukula VK, McGah PM, et al. Computational fluid dynamics of cerebral aneurysm coiling using high-resolution and high-energy synchrotron X-ray microtomography: comparison with the homogeneous porous medium approach. *J Neurointerv Surg*. 2017;9(8): 777-82.
- [79] Otani T, Nakamura M, Fujinaka T, Hirata M, Kuroda J, Shibano K, et al. 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*. 2013;51(8): 901-10.
- [80] Liu J, Jing L, Wang C, Paliwal N, Wang S, Zhang Y, et al. Effect of hemodynamics on outcome of subtotally occluded paraclinoid aneurysms after stent-assisted coil embolization. *J Neurointerv Surg*. 2016;8(11): 1140-1147.
- [81] Graziano F, Russo VM, Wang W, Khismatullin D, Ulm AJ 3rd. 3D computational fluid dynamics of a treated vertebrobasilar giant aneurysm: a multistage analysis.

- AJNR Am J Neuroradiol. 2013;34(7): 1387-94.
- [82] Liu J, Jing L, Zhang Y, Song Y, Wang Y, Li C, et al. Successful Retreatment of Recurrent Intracranial Vertebral Artery Dissecting Aneurysms After Stent-Assisted Coil Embolization: A Self-Controlled Hemodynamic Analysis. *World Neurosurg.* 2017;97: 344-350.
- [83] Otani T, Ii S, Shigematsu T, Fujinaka T, Hirata M, Ozaki T, et al. Computational study for the effects of coil configuration on blood flow characteristics in coil-embolized cerebral aneurysm. *Med Biol Eng Comput.* 2017;55(5): 697-710.
- [84] Jing L, Liu J, Zhang Y, Paliwal N, Meng H, Wang S, et al. Analysis of Multiple Intracranial Aneurysms with Different Outcomes in the Same Patient After Endovascular Treatment. *World Neurosurg.* 2016;91: 399-408.
- [85] Wang W, Graziano F, Russo V, Ulm AJ, De Kee D, Khismatullin DB. Giant intracranial aneurysm embolization with a yield stress fluid material: insights from CFD analysis. *Biorheology.* 2013;50(3-4): 99-114.
- [86] Kakalis NM, Mitsos AP, Byrne JV, Ventikos Y. The haemodynamics of endovascular aneurysm treatment: a computational modelling approach for estimating the influence of multiple coil deployment. *IEEE Trans Med Imaging.* 2008 Jun;27(6): 814-24.
- [87] Mitsos AP, Kakalis NM, Ventikos YP, Byrne JV. Haemodynamic simulation of aneurysm coiling in an anatomically accurate computational fluid dynamics model: technical note. *Neuroradiology.* 2008;50(4):341-7.
- [88] Ma D, Dargush GF, Natarajan SK, Levy EI, Siddiqui AH, Meng H. Computer modeling of deployment and mechanical expansion of neurovascular flow diverter in patient-specific intracranial aneurysms. *J Biomech.* 2012;45(13): 2256-63.
- [89] Morales HG, Kim M, Vivas EE, Villa-Uriol MC, Larrabide I, Sola T, et al. How do coil configuration and packing density influence intra-aneurysmal hemodynamics?. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(10): 1935-41.
- [90] Morales HG, Larrabide I, Geers AJ, San Román L, Blasco J, Macho JM, A virtual coiling technique for image-based aneurysm models by dynamic path planning. *IEEE Trans Med Imaging.* 2013;32(1): 119-29.
- [91] Babiker MH, Chong B, Gonzalez LF, Cheema S, Frakes DH. Finite element modeling of embolic coil deployment: multifactor characterization of treatment effects on cerebral aneurysm hemodynamics. *J Biomech.* 2013 Nov 15;46(16): 2809-16.
- [92] Damiano, RJ. et al.: Finite element modeling of endovascular coiling and flow

- diversion enables hemodynamic prediction of complex treatment strategies for intracranial aneurysm., *J Biomech.* 2015;48(12): 3332-40.
- [93] Nair P, Chong BW, Indahlastari A, Ryan J, Workman C, Haithem Babiker M, et al. Hemodynamic Characterization of Geometric Cerebral Aneurysm Templates Treated With Embolic Coils. *J Biomech Eng.* 2016;138(2): 021011.
- [94] Fujimura S, Takao H, Suzuki T, Dahmani C, Ishibashi T, Mamori H, et al. Hemodynamics and coil distribution with changing coil stiffness and length in intracranial aneurysms. *J Neurointerv Surg.* 2018;10(8): 797-801.
- [95] Fujimura S, Takao H, Suzuki T, Dahmani C, Mamori H, Fukushima N, et al. Effect of catheter positions on hemodynamics and coil formation after coil embolization. 2017 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). July (2017): 3397-3400.
- [96] Fujimura S, Takao H, Suzuki T, Dahmani C, Mamori H, Yamamoto M, et al. Hemodynamic effects from coil distribution with realistic coil models in an aneurysm. 2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). August (2016): 3298-3301.
- [97] Otani T, Ii S, Shigematsu T, Fujinaka T, Hirata M, Ozaki T, Wada S. Computational model of coil placement in cerebral aneurysm with using realistic coil properties, *J Biomech Sci Eng* 2015;10: 15-00555.
- [98] Leng, X. et al.: Numerical simulation of patient-specific endovascular stenting and coiling for intracranial aneurysm surgical planning. *J Transl Med.* 2018;16(1): 208.
- [99] Ergun S. Fluid flow through packed columns. *Chem. Eng. Prog.* 1952;48: 89-94.
- [100] Takao H, Murayama Y, Ishibashi T, Saguchi T, Ebara M, Arakawa H, et al. Comparing accuracy of cerebral aneurysm size measurements from three routine investigations: computed tomography, magnetic resonance imaging, and digital subtraction angiography. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2010;50(10): 893-9.
- [101] 社団法人 日本エム・イー学会. 血液のレオロジーと血流. コロナ社. 2003
- [102] White JB, Ken CG, Cloft HJ, Kallmes DF. Coils in a nutshell: a review of coil physical properties. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29: 1242-6.
- [103] Liu A, Huang J. Treatment of Intracranial Aneurysms: Clipping Versus Coiling. *Curr Cardiol Rep.* 2015;17(9): 628.
- [104] Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M, et al. 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. 2009;8(5): 427-33.
- [105] 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*. 2002;50(2): 239-49; discussion 249-50.
- [106] Raftopoulos C, Goffette P, Vaz G, Ramzi N, Scholtes JL, Wittebole X, et al. Surgical clipping may lead to better results than coil embolization: results from a series of 101 consecutive unruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 2003;52(6): 1280-7; discussion 1287-90.
- [107] Murayama Y, Viñuela F, Duckwiler GR, Gobin YP, Guglielmi G. Embolization of incidental cerebral aneurysms by using the Guglielmi detachable coil system. *J Neurosurg*. 1999;90(2): 207-14.
- [108] 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*. 2000;47(6): 1332-9; discussion 1339-42.
- [109] 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*. 2013;44(4): 988-94.
- [110] Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet*. 2002;360(9342): 1267-74.
- [111] Park SH, Lee CY, Yim MB. The merits of endovascular coil surgery for patients with unruptured intracranial aneurysms. *J Korean Neurosurg Soc*. 2008;43(6): 270-4. doi: 10.3340/jkns.2008.43.6.270.
- [112] Kwon SC, Kwon OK. Endovascular coil embolization of unruptured intracranial aneurysms: a Korean multicenter study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014;156(5): 847-54. doi: 10.1007/s00701-014-2033-9.
- [113] Sluzewski M, Rooij WJ, Rinkel GJE, Wijnalda D. Endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms with detachable coils: Long-term clinical and serial angiographic results. *Radiology*. 2003;227(3): 720-4.
- [114] Takao H, Ishibashi T, Saguchi T, Arakawa H, Ebara M, Irie K, Murayama Y. Validation and initial application of a semiautomatic aneurysm measurement software: a tool for assessing volumetric packing attenuation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014 Apr;35(4): 721-6.
- [115] Lee J, Cho YD, Yoo DH, Kang HS, Cho WS, Kim JE, Moon J, Han MH. Does

- stent type impact coil embolization outcomes in extended follow-up of small-sized aneurysms (< 10 mm)? *Neuroradiology*. 2018 Jul;60(7): 747-756.
- [116] Raymond J, Guilbert F, Weill A, Georganos SA, Juravsky L, Lambert A, Lamoureux J, Chagnon M, Roy D. Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. *Stroke*. 2003;34(6): 1398-403.
- [117] Kai Y, Hamada J, Morioka M, Yano S, Kuratsu J. Evaluation of the stability of small ruptured aneurysms with a small neck after embolization with Guglielmi detachable coils. Correlation between coil packing ratio and coil compaction. *Interv Neuroradiol*. 2006;12(Suppl 1): 91-6.
- [118] Rezek I, Mousan G, Wang Z, Murad MH, Kallmes DF. Coil type does not affect angiographic follow-up outcomes of cerebral aneurysm coiling: a systematic review and meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(9): 1769-73.
- [119] Piotin M, Spelle L, Mounayer C, Salles-Rezende MT, Giansante-Abud D, Vanzin-Santos R, Moret J. Intracranial aneurysms: treatment with bare platinum coils--aneurysm packing, complex coils, and angiographic recurrence. *Radiology*. 2007;243(2): 500-8.
- [120] Ford MD, Alperin N, Lee SH, Holdsworth DW, Steinman DA. Characterization of volumetric flow rate waveforms in the normal internal carotid and vertebral arteries. *Physiol Meas*. 2005;26(4): 477-88.
- [121] Fluss R, Faraggi D, Reiser B. Estimation of the Youden Index and its associated cutoff point. *Biom J*. 2005;47(4): 458-72.
- [122] Perkins NJ, Schisterman EF. The inconsistency of "optimal" cutpoints obtained using two criteria based on the receiver operating characteristic curve. *Am J Epidemiol*. 2006;163(7): 670-5.
- [123] Morales HG, Larrabide I, Geers AJ, Dai D, Kallmes DF, Frangi AF. Analysis and quantification of endovascular coil distribution inside saccular aneurysms using histological images. *J Neurointerv Surg*. 2013;5 Suppl 3:iii33-7
- [124] Raymond J, Darsaut T, Salazkin I, Gevry G, Bouzegrane F. Mechanisms of occlusion and recanalization in canine carotid bifurcation aneurysms embolized with platinum coils: an alternative concept. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29: 745-52.
- [125] Gobin YP, Counord JL, Flaud P, Duffaux J. In vitro study of haemodynamics in a giant saccular aneurysm model: influence of flow dynamics in the parent vessel and effects of coil embolisation. *Neuroradiology* 1994;36: 530-6.
- [126] Neki H, Kohyama S, Otsuka T, Yonezawa A, Ishihara S, Yamane F. Optimal First

- coil selection to avoid aneurysmal recanalization in endovascular intracranial aneurysmal coiling. *J Neurointerv Surg*. 2018;10(1): 50-54.
- [127] Ishida W, Sato M, Amano T, Matsumaru Y. The significant impact of framing coils on long-term outcomes in endovascular coiling for intracranial aneurysms: how to select an appropriate framing coil. *J Neurosurg*. 2016;125(3): 705-12.
- [128] Ishibashi T, Takao H, Suzuki T, Yuki I, Kaku S, Kan I, et al. Tailor-made shaping of microcatheters using three-dimensional printed vessel models for endovascular coil embolization. *Comput Biol Med*. 2016;77: 59-63.
- [129] 山本誠, 根本繁, 高尾洋之. 基礎からよく分かる実践的 CFD (数値流体力学) 入門 脳血管編 –今すぐ始められる! 研究用 CFD フリーソフト付き!. メディカ出版. 2017

本論文を構成する主論文

- (1) Fujimura S, Takao H, Suzuki T, Dahmani C, Mamori H, Yamamoto M, Murayama Y. Hemodynamic effects from coil distribution with realistic coil models in an aneurysm. 2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). August (2016): 3298-3301. doi: 10.1109/EMBC.2016.7591433.
- (2) Fujimura S, Takao H, Suzuki T, Dahmani C, Mamori H, Fukushima N, Yamamoto M, Murayama Y. Effect of catheter positions on hemodynamics and coil formation after coil embolization. 2017 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). July (2017): 3397-3400. doi: 10.1109/EMBC.2017.8037585.
- (3) Fujimura S, Takao H, Suzuki T, Dahmani C, Ishibashi T, Mamori H, Yamamoto M, Murayama Y. A new combined parameter predicts re-treatment for coil-embolized aneurysms: a computational fluid dynamics multivariable analysis study. J Neurointerv Surg. 2018;10(8):791-796. doi: 10.1136/neurintsurg-2017-013433.
- (4) Fujimura S, Takao H, Suzuki T, Dahmani C, Ishibashi T, Mamori H, Yamamoto M, Murayama Y. Hemodynamics and coil distribution with changing coil stiffness and length in intracranial aneurysms. J Neurointerv Surg. 2018;10(8):797-801. doi: 10.1136/neurintsurg-2017-013457.
- (5) Fujimura S, Takao H, Suzuki T, Uchiyama Y, Tanaka K, Otani K, Ishibashi T, Fukudome K, Mamori H, Yamamoto M, Murayama Y. Blood Flow Analysis in Coil Embolized Aneurysms: Difference between Porous Media and Real Coil Geometry Model. 2018 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). July(2018): 1331-1334. doi: 10.1109/EMBC.2018.8512482.

謝辞

本研究は東京理科大学 工学部 機械工学科の山本誠教授の御指導の下に執り行なわれました。学部 4 年次の山本研究室配属以来、修士課程を経て博士 3 年の現在に至るまでの 6 年間に渡り、山本教授からは非常に多くの御指導、御鞭撻の程を承りました。いつもの確な助言をくださる山本教授には常に尊敬の念が絶えませんでした。研究室に所属する皆が個性を出しつつも、学生から学生へと指導を受け継ぐ形で研究が継承されている様は他の研究室ではなかなか作り出せない環境であると常々実感しております。だからこそ、そんな山本研究室の一員として過ごせたことを何よりも誇りに感じております。ここに深く感謝の意を表します。また、学位論文を査読し、ご助言を賜りました荒井正行教授、石川仁教授、牛島邦晴教授、岡田裕教授、川口靖夫教授、元祐昌廣准教授に感謝の意を評します。

また、本研究は東京慈恵会医科大学 脳神経外科学講座並びに先端医療情報技術研究部との共同研究の元、行われたものであり、その過程において様々な方々から御指導、御鞭撻の程を承りました。脳神経外科学講座 主任教授並びに脳血管内治療部 診療部長である村山雄一教授からは実に様々な助言を頂きました。工学部の一学生である我々が慈恵医大内部における脳血管内治療センターという立派な居室にて快適な研究生活を送ることができているのも、村山先生の多大なるご尽力、研究へのご理解あってこそのものであると承知しております。このような臨床現場に身近な場所で研究が行えたからこそ、普通の学生では到底できないような経験や知識を身につけることができました。また、同じく脳神経外科学講座の石橋敏寛先生には 3D プリンターでのモデル作成の助言に始まり、研究に関して度々ご相談に乗って頂きました。菅一成先生には豚を用いた動物実験から治験に至るまで、様々なお仕事を一緒にさせて頂きました。池村絢子先

生には、結城先生が慈恵を離れてからというもののセンターにおいて度々臨的なご意見を頂戴致しました。Kostadin Karagiozov 先生には論文化の際に英文の推敲を始め多大なるご尽力を賜りました。その他、児玉智信先生、渡邊充祥先生、加藤直樹先生、丸山史晃先生、蠣崎昭太先生からも多大なるサポートを頂きましたことをここに深く感謝申し上げます。また、新潟大学 脳神経外科 鈴木倫明先生には研究開始当初よりご一緒させて頂きました。Department of Neurological Surgery, University of California, Irvine の結城一郎先生、Department of Neurosurgery, Massachusetts General Hospital の柳澤毅先生にも厚く御礼申し上げます。

先端医療情報技術研究部の竹下康平様には、研究部運営で非常にご多忙な中、実務面をはじめとして親身にご相談に乗って頂きました。また同研究部秘書の垣越伸江様、高尾佳代子様、脳神経外科医局秘書の綱川綾子様、咲間理恵様からは普段の研究生活より多大なるサポート頂きました。何不自由なく研究生活を送れましたのも秘書の皆様のご尽力によるところが非常に大きいと常々実感しております。

また、シーメンスヘルスケア株式会社の Dahmani Chihebeddine 様、Katharina Otani 様からも研究結果の論文化の際などに有用なアドバイスを頂きました。使用ソフトウェアの活用方法へのアドバイス等を賜りました株式会社マックスネットの米山繁様、向井一幸様、石村貴暢様、様々な面で多大なるサポートを頂きました株式会社 Allm の坂野哲平様、解析用コンピュータの調達においていつもお世話になっておりました栗原稔様にもここに感謝の意を表します。

東京理科大学の元祐昌廣准教授には東京慈恵会医科大学との共同研究の過程で様々なご指導頂き感謝申し上げます。元祐研究室に所属していた神谷薫君、市川千尋さんにもここに感謝の意を表します。同じく、同大学の牛島邦晴准教授には構造解析を開始するにあたって、計算構造力学の基礎理論からソフトウェアの使用方法に至るまで終始、懇切丁寧にご指導いただきました。ここに感謝の意を表します。

直属の先輩である鈴木貴士氏には研究室所属当初の頃より最後に至るまで実に様々な御指導、御鞭撻の程を承りました。御自分の研究で多忙を極めていたの

にも関わらず、ソフトウェアの使い方から研究に関する理論に至るまで、未熟者の私に対しましていつも丁寧にご指導頂きましたこと、改めてここに深く感謝致します。同じく、同研究室慈恵グループ後輩の内山祐也君、田中和俊君、大野宏君、石井匠君、奥平拓真君、山中悠真君、若林楓大ダニエル君には慈恵における実に様々なお仕事を手伝って頂き大変助かりました。想像以上に多忙であった日々の研究生生活の中で貴君らの補助なしには、ここまでの実務経験を経ての学位取得など到底成し遂げられないものでありました。特に私がグループの牽引役となってからはリーダーとして頼りない一面も多々あったかと思いますが、私は貴君らに心からの感謝の気持ちを申し上げたく思います。

既に卒業してしまいましたが、同期であり"慈恵グループ"の一員として共に研究に励んでいた高山翔君にもここに感謝の意を表します。研究拠点が外部にあるという状況下で、常に同期が近くにいたからこそ毎日が楽しく、充実した研究生生活になったことは言うまでもありません。共に Dr.への道を歩めなかったのは残念ですが、M2 までの 3 年間で共に過ごした研究の日々はかけがえのないものです。また同じく同期であった植村裕太君、小澤雄太君、小野瀬仁君、工藤元樹君、今野豪人君、志村美樹さん、三宅啓史君にも大変お世話になりました。同じ学部生として互いの研究を語り合える存在がいたことは自分にとって大変に意味のあり、また楽しいものでした。時々、山本研究室に顔を出した際にたわいもない話で盛り上げられるのが何よりも楽しみでした。皆が就職して研究室を離れてからも、いつも近況報告して頂けて 同期の皆様には改めてここに深く感謝の意を表します。

最後になりましたが、東京慈恵会医科大学 脳神経外科 / 先端医療情報技術研究部の高尾洋之准教授からは研究指導に始まり、普段の研究生生活に至るまで多大なるご指導を頂きました。ご本人のお仕事等で超多忙であったにも関わらず、こまめに面倒を見ていただけただけなことには感謝の念が絶えません。慈恵医大で研究をはじめて以来、研究方針の戦略策定や効果的なプレゼンテーションの仕方、予算獲得の方法などは全て一から教えていただき、自分の人生にとって紛れもなく「師匠」と呼べる存在の一人でありました。これまで出席した学会において

受賞をいくつも頂けたのは全て先生によるご指導があったからこそのものです。また高尾先生がいらっしゃったからこそ、このような研究テーマに取り組めた上、他の研究室では決して出来ないような貴重な経験を色々とさせて頂きました。国内外問わず様々なところへ行くことができ、SFC 会員にまでなることができたのは全くもって先生のおかげであります。全く予期せぬ形で最後の 1 年半をご一緒出来なかったのは本当に残念でありませんが、高尾先生に教えて頂いた事があったからこそ先生がご不在であった 1 年半をなんとか乗り切り、学位を取得することが出来ました。改めてここに深く感謝の意を表させて頂きたく思います。

その他、ご協力頂きました全ての方々に対しまして心より感謝申し上げます。

2020 年 2 月 藤村宗一郎

付録 A コイル等価ヤング率及びコイル等価剛性率

構造解析によるコイル挿入の解析を行う際に必要となるコイル等価ヤング率及びコイル等価剛性率の導出について記すとともに本手法の検証，及びリミテーションについて以下に記載する。

A.1 コイル等価ヤング率およびコイル等価剛性率の導出方法

塞栓用コイル (Primary coil)は直径数十マイクロメートルの Primary wire と呼ばれる金属素線をコイル状かつ隙間なく密に巻きつける形で構成されている(図 2-10 参照)。この構造はコイルばねと同等のものである。そこで，ばね定数 k のばねに対して力 F を加えたときの変位 x を考えると，フックの法則により以下の式が成り立つ。

$$F = kx \quad (\text{A-1})$$

ここで，コイルばねを構成するワイヤー素線に用いられる材質の剛性率を G ，ワイヤー素線の直径を d ，ばねの有効巻数を n_e ，コイルばねの平均半径を R とすると，ばね定数 k は以下の式によって表すことができる。

$$k = \frac{Gd^4}{64n_eR^3} \quad (\text{A-2})$$

ここで、剛性率 G とヤング率 E 並びにポアソン比 ν の関係は

$$G = \frac{E}{2(1 + \nu)} \quad (\text{A-3})$$

によって表すことができるから、式(A-1)は次のように書き換えることができる。

$$F = \frac{E d^4}{2(1 + \nu) \cdot 64 n_e R^3} x \quad (\text{A-4})$$

一方、同様の考えで、ヤング率 E_{coil} の材質により構成された単純はりにおける応力 σ と歪み ϵ の関係は以下の式で表すことができる。

$$\sigma = E_{coil} \epsilon \quad (\text{A-5})$$

ここで、はりの断面積、及び長さをそれぞれ S 、 L とし、はりに加えられる引張力を P 、引張により生じる伸びを λ とすると上式は以下のように表すことができる。

$$\frac{P}{S} = E_{coil} \frac{\lambda}{L} \quad (\text{A-6})$$

この式を変形すると以下のように書き換えることができる。

$$P = \frac{E_{coil} S}{L} \lambda \quad (\text{A-7})$$

コイルばね状である **Primary coil** をはりとして考えた場合、式(A-4)と式(A-7)は対応関係にあると考える事ができるから、はりのヤング率 E_{coil} は以下のように表すことができる。

$$E_{coil} = \frac{Ed^4}{2(1+\nu) \cdot 64n_e R^3 S} \frac{L}{S} \quad (A-8)$$

ここで、 E はコイル材質のヤング率、 d は Primary wire 径、 L は Primary coil 一巻きの全長、 ν はコイル材質のポアソン比、 n_e は有効巻数、 R は Primary coil の平均半径、 S は断面積である。これをコイル等価ヤング率とする。

同様にして、コイルばねに対して長軸方向にねじりを加えるとき、与えるトルク T とねじれ角 θ は、軸のねじりばね定数 k_θ を用いて以下のようにあらわすことができる。

$$T = k_\theta \theta \quad (A-9)$$

ここで、コイルばねを構成するワイヤー素線に用いられる材質のヤング率を E 、ワイヤー素線の直径を d 、ばねの有効巻数を n_e 、コイルばねの平均半径を R とすると、軸のねじりばね定数 k_θ は以下の式によって表すことができる。

$$k_\theta = \frac{Ed^4}{128n_e R} \quad (A-10)$$

よって、式(A-1)は次のように書き換えることができる。

$$T = \frac{Ed^4}{128n_e R} \theta \quad (A-11)$$

一方、同様の考えで、剛性率 G_{coil} の材質により構成された単純はりにおけるモーメント M_t と変位 ψ の関係は以下の式で表すことができる。

$$\psi = \frac{LM_t}{G_{coil} I_p} \quad (A-12)$$

ここで、 L ははりの長さ、 I_p は断面二次モーメントである。この式は変形すると、以下のようになる。

$$M_t = \frac{G_{coil} I_p}{L} \psi \quad (\text{A-13})$$

先と同様に、コイルばね状である Primary coil をはりとして考えた場合、式(A-11)と式(A-13)は対応関係にあると考える事ができるから、はりの剛性率 G_{coil} は以下のように表すことができる。

$$G_{coil} = \frac{E d^4}{128 n_e R I_p} L \quad (\text{A-14})$$

ただし、 E はコイル材質のヤング率、 d は Primary wire 径、 L は Primary coil 一巻きの全長、 ν はコイル材質のポアソン比、 n_e は有効巻数、 R は Primary coil の平均半径、 S は断面積、 I_p は断面二次極モーメントである。

以上の式より導出した E_{coil} 及び G_{coil} がそれぞれコイル等価ヤング率およびコイル等価剛性率である。

A.2 バリデーション

A.1 項にて導出した E_{coil} 及び G_{coil} を用いて構造解析によるコイル挿入の解析を行った場合の結果について検証を行う。ここで、本研究において採用した Stryker Target[®] 360 シリーズのコイルをもとにモデル化した、コイル 1 本あたりの長さが 200mm で、Primary wire 径、Primary coil 径の異なる計 4 種類のコイル (Target[®] 360 Standard (Coil A), Target[®] 360 Soft (Coil B), Target[®] 360 XL Standard (Coil C), Target[®] 360 XL Soft (Coil D)) と、Target[®] 360 XL Soft を基にコイル 1 本あたりの長さを変えた 3 種類(200mm (Coil α), 100mm (Coil β), 50mm (Coil γ)) のコイルの計 6 種類のコイルを、図 5-1、図 5-2 に示した脳動脈瘤の基礎形状モデルに挿入

した第5章の結果に着目する。

まず、脳動脈瘤の基礎形状モデルの zy 平面での断面において、脳動脈瘤を長軸方向に3等分割した際の領域を、上から順に Fundus, Dome, Neck と定義する(図 A-1(a)参照)。また、同様の断面において、脳動脈瘤の周方向に、壁際から挿入したコイルの直径2本分の太さの領域を Periphery, それ以外の領域を Core とする(図 A-1(b)参照)。ここで、Fundus, Dome, Neck, Periphery, Core の領域中におけるコイルの専有面積割合をそれぞれ、 ρ_F , ρ_D , ρ_N , ρ_P , ρ_C とし、以下の式により定義した。

$$\rho_X = \frac{\text{Area occupied by coils in region X} / \text{Total area of region X}}{\text{Area occupied by coils in the total aneurysm area} / \text{Total aneurysm area}} \quad (\text{A-15})$$

ここで、Area occupied by coils in region X は領域 X におけるコイル断面の面積、Total area of region X は領域 X の面積、Area occupied by coils in the total aneurysm area は脳動脈瘤の断面におけるコイル断面の面積、Total aneurysm area は脳動脈瘤の断面積である。それぞれのコイルを挿入した場合における ρ_F , ρ_D , ρ_N , ρ_P , ρ_C をそれぞれ計算し、脳動脈瘤の長軸方向 (ρ_F , ρ_D , ρ_N)、及び脳動脈瘤の円周方向 (ρ_P , ρ_C) について統計学的に比較を行った結果を図 A-2 に示す。脳動脈瘤の長軸方向について Friedman two-way ANOVA 検定を行った結果、 ρ_F , ρ_D , ρ_N には統計学的に有意な差は見られなかった ($P=0.18$)。一方、脳動脈瘤の円周方向について Wilcoxon の符号順位検定を行った結果、両者には統計学的に有意な差がみられた ($P=0.03$)。

コイル塞栓術後の脳動脈瘤内においてコイルがどのように分布しているかについて調査した先行研究がある。Morales らはニュージーランド・ホワイト種のウサギを用いて、右側の総頸動脈を結紮することにより人為的に作り出した脳動脈瘤に対してコイルの留置を行った^[123]。Fundus, Dome, Neck, Periphery, Core の領域を定義し、脳動脈瘤内におけるコイルの分布を調査した結果、上記結果と

同様に、脳動脈瘤の長軸方向にはコイルの分布に統計学的な有意差を見なかったが、脳動脈瘤の円周方向にはコイルの分布に統計学的な有意差を認めた。これより、本研究において導出したコイル等価ヤング率及びコイル等価剛性率を用いて行った構造解析より得られるコイルの脳動脈瘤内における分布は、実際の脳動脈瘤内におけるコイル分布に則した傾向となることが示された。

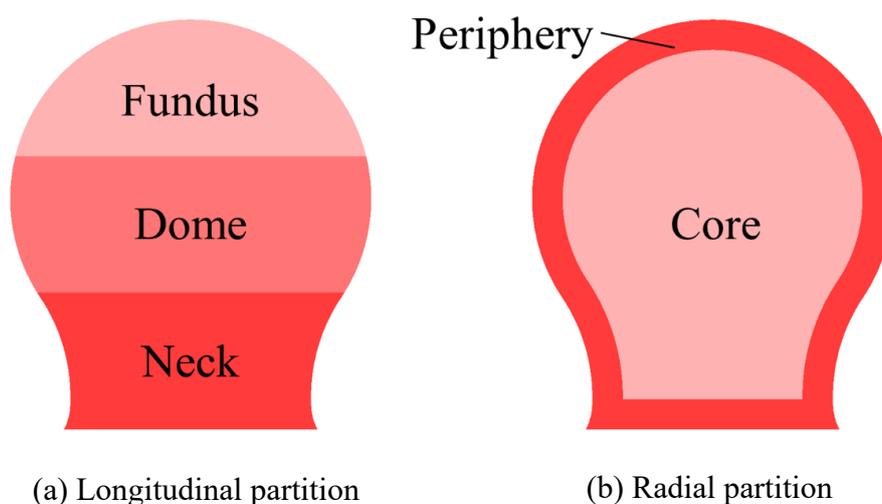


Fig.A-1 Definition of the Fundus, Dome, Neck, Periphery, and Core

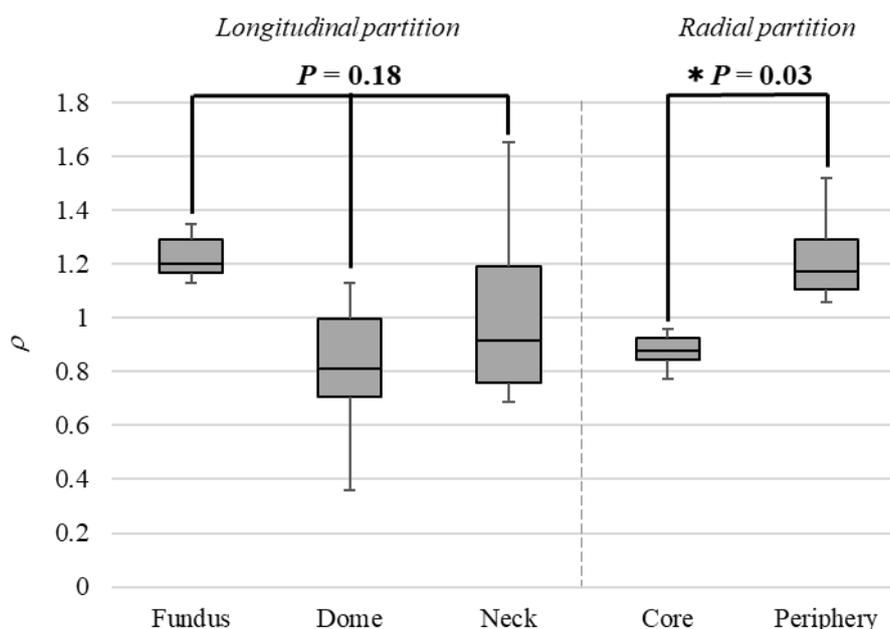


Fig.A-2 Statistical results of the coil distribution in an aneurysm

A.3 リミテーション

コイル等価ヤング率及びコイル等価剛性率の導出においては、コイルばねと単純はりに対する引っ張りによる伸びとねじりによるねじれ角が同等であると仮定して行った。しかしながら、脳動脈瘤内におけるコイルの変形については曲げが支配的であり、伸びやねじれからヤング率や剛性率の等価値を導出したこの仮定には議論の余地が残されている。今後、この仮定によるモデルの再現性についてより詳細な検討が求められる。一方、A.2 項にて上述したバリデーションでは、導出したコイル等価ヤング率及びコイル等価剛性率を用いて行った構造解析より得られたコイルの脳動脈瘤内における分布が、実際の脳動脈瘤内におけるコイル分布に則していたことが示された。ただし、この結果はコイルが統計学的に同様の傾向で分布することを示したのみである。また、評価を行った断面は zy 平面での断面一箇所のみであり、脳動脈瘤全域に渡ってのコイル分布を評価したわけではない。これは比較対象となる動物実験における結果が、代表的な一断面における結果しか示されていなかったことによるものである。加えて、A.2 項のバリデーションでは定性的な評価を行っておらず、今後の課題である。また、本研究においてモデル化された Stryker Target[®] 360 シリーズのコイルや、動物実験において用いられたコイルは自己拡張型のコイルであるため、脳動脈瘤内におけるコイル分布の傾向は、自己拡張型コイル特有のものであった可能性がある。この事は、本手法が自己拡張型コイルをモデル化する際にしか適用できない可能性を示しており、Codman DELTAMAXX Microcoil (Codman & Shurtleff, Raynham, Massachusetts, USA) のような、不規則に折れ曲がるような挙動を示すコイルに対しては、脳動脈瘤内における分布に関して追加での検討を行うことが望ましいと考えられる。