

氏名（本籍） ^{ふじ}藤 ^{むら}村 ^{そういちろう}宗一郎（東京都）
学位の種類 博士（工学）
学位記番号 甲第1048号
学位授与の日付 2020年3月17日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
学位論文題目 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

論文審査委員 （主査）教授 山本 誠
教授 荒井 正行 教授 石川 仁
教授 牛島 邦晴 准教授 元祐 昌廣
教授 川口 靖夫 教授 岡田 裕

論文内容の要旨

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1.5%~5%が脳動脈瘤を有しているとされる。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。近年、脳動脈瘤の治療には脳血管内治療の一種であるコイル塞栓術が多用されている。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。脳動脈瘤内をコイルで埋めて、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。コイル塞栓術は、頭蓋を開頭したり、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、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。治療後の脳動脈瘤に再開通が生じた場合、再び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、経済的な負担が更に増すことになる。現状、脳動脈瘤の再開通因子については特定されておらず、手術を行う際、経験則によって再開通発生が推測できる場合、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。また、コイル塞栓術を行う際には、各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適切な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。加えて、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ようなコイルを塞栓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。こちらも、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。

本研究の目的は、脳動脈瘤に対するコイル塞栓術を行う際の治療戦略立案時における数値解析技術について検討を行うことにある。実臨床での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客観的指標の元に把握することが非常に重要である。また、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をどの位置にすればよいのかを理解することも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、CFD や構造解析といった数値解析技術を適用して明らかにすることが可能となれば、各症例に合わせた適切な治療計画を立案することが可能となり大変有意義である。

第 1 章では本研究の対象となる脳動脈瘤やコイル塞栓術が抱える問題点について明記し、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す。

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。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、構造解析に用いるコイルのモデル化手法についても記載する。モデル化した脳血管形状データ、コイルモデルをもとに行う数値流体解析や構造解析について、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いくつかの条件について記載する。

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、個別の症例に対する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、再開通を起こした症例 (26 症例) と、再開通を起こさずに安定的に推移した症例 (74 症例) との間で統計学的な比較を行う。血行力学的因子、脳動脈瘤の形態学的因子、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、高血圧等が再開通発生の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 であることが示される。また、血行力学的因子、脳動脈瘤の形態学的因子、患者の臨床情報をあわせて考慮したほうが、予測精度が有意に高い事が示される。

第 4 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。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用いて CFD 解析を行った場合とで、コイル留置部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。両者を比較した結果、ポーラスモデルを使用した場合には構造解析より得られたコイルの形状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、構造解析より得られたコイル形状を用いた場合に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使用が適していることが示される。

第 5 章ではコイルの硬さや長さが脳動脈瘤内におけるコイル分布や血流抑制効果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 Target 360 シリーズをもとにコイルの硬さや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 Side-wall type と Bifurcation 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への血流侵入の抑制効果について調査する。結果として、硬いコイルは脳動脈瘤の外側(壁際)に分布しやすく、柔らかいコイルは脳動脈瘤の内側(中空部)に分布しやすいことが示される。また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、血流の抑制効果(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ほうが血流の抑制効果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 留置におけるコイル形状に与える影響について調査する。第 4 章と同じく、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、それぞれの場合で得られるコイルの脳動脈瘤内における分布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壁に跳ね返った結果ネック部の塞栓率 (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コイルの形状を任意に変更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 4 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。

論文審査の結果の要旨

本論文では、学長からの審査の付託（2019 年 12 月 12 日付）を受けて、標記 7 名の審査委員で構成する審査委員会を組織し、提出された学位論文について審査を行った。

審査委員会は、学位申請者：藤村宗一郎により学位論文の内容、あるいは前回審査における指摘事項に対する対応結果について説明が行われ、その後、質疑応答を実施することで、博士論文として満たすべき条件や内容を確認し、必要な修正点を指摘する、という形式で進められた。

以下に、各審査会の概要を列記する。

第 1 回審査（12 月 25 日（水）15：00～16：30）では、申請者により学位論文の内容について詳細な説明があり、質疑応答を通じて、本論文が学位論文としてふさわしい内容であることが確認されるとともに、修正を必要とする事項が指摘された。特に、論文題目が適切ではないとの指摘があり、論文題目の変更を検討することとなった。

第 2 回審査（個別審査）では、学位申請者が各審査委員と個別に面談し、質疑応答を通じて学位論文の内容を再確認するとともに、第 1 回審査における指摘事項に対する対応結果について説明が行われた。また、第 2 回審査で新たに修正が必要と認められた事項に関しては、追加での検討が指示された。

第 3 回審査（1 月 28 日（火）10：30～12：00）は公聴会として開催され、審査委員および学内関係者等に対して前 2 回の審査を通じて修正された学位論文の内容について詳細な説明がなされ、審査委員以外の専門家も交えて活発な質疑応答が行われた。

第 4 回審査（最終審査、1 月 30 日（木）10：30～12：00）では、これまでの審査において指摘された事項に対する対応結果が説明され、質疑応答を通じて、指摘事項に対する全ての修正が妥当なものであり、本論文が優れた内容であることを最終確認した。

次に、本学位論文の概要を説明する。

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、近年、脳動脈瘤の治療には脳血管内治療の一種であるコイル塞栓術が多用されている。本研究の目的は、

脳動脈瘤に対するコイル塞栓術を行う際の治療戦略立案時における数値解析技術について検討を行うことにある。特に、コイル塞栓術において問題となる、脳動脈瘤の再開通、コイルを表現するためのモデル化方法、治療に最適なコイルの種類を選択およびコイルを留置する脳動脈瘤内の場所、マイクロカテーテル先端の初期位置について流体力学解析と構造力学解析などの数値解析技術および統計解析を駆使して調査を行った。本研究の結果、コイル塞栓術による治療結果には血流やコイルの留置方法が大きく影響していることが示され、数値解析技術によってコイル塞栓治療効果の術前評価が可能となるパラメータが明らかにされた。また、コイルの長さや剛性などの選択方法および留置方法に関して多くの有益な知見が得られた。最終的に、本論文で示した手法によって、患者ごとの症例に合わせたコイル塞栓術の適切な治療計画を立案できる可能性が示された。

本論文は全7章から構成されている。第1章では、脳動脈瘤に関する研究背景と問題点が説明され、本研究の目的が述べられた。第2章では、本研究において使用された数値解析手法の詳細が説明された。第3章では、コイル塞栓術後に再開通を発症した26症例、発症しなかった74症例の計100症例に対して数値流体力学解析を実施し、再開通を術前予測するためのパラメータが明らかにされた。第4章では、コイルのモデル化手法について検討が加えられ、リアルコイルモデルの使用が必須であることが示された。第5章では、コイルの材料力学特性について検討され、脳動脈瘤への血流を抑制するために望ましいコイルの材料力学特性および留置位置が明らかにされた。第6章では、コイルを留置する際のマイクロカテーテルの初期先端位置の効果が検討され、望ましい初期位置が示された。第7章では、本研究のまとめと今後の課題について述べられた。

以上により、本論文は、博士（工学）の学位論文として十分に価値あるものと認められる。