

氏名（本籍） ^{すず} ^き ^{たか} ^し 鈴木 貴 士（静岡県）
学位の種類 博士（工学）
学位記番号 甲第 931 号
学位授与の日付 平成 29 年 3 月 18 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 **脳動脈瘤治療のための血行力学解析の高度化
と脳動脈瘤治療用ステント：Flow Diverter
stent の設計**

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 川口 靖夫
電気通信大学大学院 情報理工学研究科
機械知能システム学専攻 教授 前川 博
准教授 元祐 昌廣 嘱託准教授 福島 直哉

論文内容の要旨

脳動脈瘤は脳動脈に嚢状あるいは紡錘状の瘤ができる脳血管疾患である。人口の約 1.5～5%が所有しており、年間 0.5～3%の患者が持つ脳動脈瘤が破裂していると推定されている。脳動脈瘤が破裂すると、大抵の場合、くも膜下出血を引き起こす。その場合、30 日以内に 45%が亡くなり、生存者のうち 30%は中等～重度の障害が残ると推定されている。すなわち、脳動脈瘤性くも膜下出血は高い罹患率と致死率をもつ。近年、金属の網目でできたステントとよばれる筒状のデバイスの整流効果が注目され、動脈瘤が生じている血管（母血管）内にステントを置くことで破裂を防ぐ治療法が海外で行われるようになった。その治療法を Flow diversion といい、そのために使用されるステントを Flow diverter (FD) ステントという。flow diversion により、動脈瘤内への血流を抑制し瘤内で血栓化させ、ステントの表面おける内皮膜形成を促進させることで血管を再建する。Flow diversion はコイル塞栓術という従来の術式では難しいワイドネック動脈瘤や巨大な動脈瘤の治療に対して有望である。その一方で、安全性と有効性の証明が不十分であり、治療後の留置部における

穿通枝などの分枝の閉塞，動脈瘤内血栓の不完全形成や非形成，脳動脈瘤破裂などの合併症が報告されている。

市場に出回っている，すなわち，臨床に使用されている典型的な FD ステントは，中実円形断面を持つ数十本の金属ワイヤー（ストラット）を，螺旋状に互いに編み込んだ構造をしている．基本的に，FD ステントの血流に対する効果は porosity と pore density によって決定される．Porosity は，FD ステント表面を覆う隙間の割合[%]，pore density はワイヤー間の隙間の FD ステント表面における密度（単位面積あたりの，ワイヤー同士で形成された菱形の隙間の数[pores/mm²]) として定義されている．一般的に Porosity が低く，pore density が高いほど血流抑制効果は高い。

ステント留置の成功や手術予後には圧縮剛性や曲げ剛性のようなステントの機械特性も影響する．圧縮剛性が低すぎると，留置後のステントの移動や狭窄，母血管における血栓形成や塞栓，それに続く脳卒中などの合併症を引き起こす可能性がある．一方，圧縮剛性が高すぎると血管内皮を傷つける恐れがある．また，湾曲した血管形状に適合するために，ステントの曲げ剛性は低いほうが望ましい．患者個人の脳動脈瘤はそれぞれ大きさ，部位，形状などが異なり，最適な FD ステントも個人によって異なる．その違いが，一部の患者に対して合併症の原因となっていると考えられる．シミュレーションによって術前に最適な FD ステントを予測することができれば，合併症を未然に防ぐことや，1 回の治療で使用するデバイスの数を少なくし，治療のコストを減らすことが期待できる．数値流体力学 (CFD) による患者特有の脳動脈瘤内の血流解析は，そのための有効な（有望な）手段であり，安全，非侵襲，低コストな医療用ツールとして期待される。

本研究では，血流抑制効果と機械特性の両方が最適となるための FD ステントの設計法を提案する．まず，CFD による脳動脈瘤内の血流解析の諸条件に対して検証を行う．次に両特性に関わる幾何学的特徴（porosity と pore density）と機械特性の関係を明らかにすることで，FD ステントの構造的仕様を変更することによる血流抑制効果と機械特性の両方を調節する方法を検討する．最後に，血流抑制効果と機械特性の独立性，すなわち，それぞれ独立に調節することができることを示すことで，本設計法の可能性を示し，設計方針を提示する．

本論文の第 1 章は緒論であり，脳動脈瘤の総説と，Flow diversion のメカニズムおよび問題点の概論を述べる．さらに，先行研究を示すことで本研究の位置づけを行い，本研究の意義を明確にする．

第 2 章では、脳動脈瘤の実形状モデルを使用した血流シミュレーションに関して、医用画像から形状をモデル化し、CFD シミュレーションを行うまでのプロセスを示す。また、血流解析を行う際のいくつかの仮定について、その根拠を説明する。

第 3 章では、実際に存在する血液粘度の個人差が脳動脈瘤の血流シミュレーションに与える影響、および脳動脈瘤の大きさによる非ニュートン効果 (shear-thinning) の影響の違いを調査し、一般的なニュートン粘度モデルの妥当性を検証する。落針式粘度計を使用して計測された健康な女性、男性 2 名の粘度プロファイルを使用し、それを元にモデル化した非ニュートン粘度モデルを取り扱う。大きさが異なる 3 症例の脳動脈瘤モデルに対し、粘度計を使用して得た非ニュートン粘度モデルを使用した CFD 解析と、従来のニュートン粘度モデルを使用した CFD 解析をそれぞれ行い、先行研究で計算されている重要な物理パラメータについて結果を比較する。動脈瘤が大きいほど非ニュートン効果の影響が大きくなり、また、瘤壁面における平均壁面せん断応力 (WSS) の差も、瘤が大きいほど大きいことが示される。また、高せん断速度域における粘度の違いにより、標準化された WSS に大きな差が生じることが確認される。

第 4 章では、第 3 章と同じ粘度計を使用して、実際に脳動脈瘤を持つ 9 人の患者 (1 人の患者は 2 つの脳動脈瘤を持つ) から血液粘度を計測し、一般的なニュートン粘度モデルの検証を行う。得られた血液の高せん断速度域における粘度、非ニュートンモデルの各定数が、それぞれ患者のヘマトクリット (Hct) 値と正の相関があり、患者の Hct 値がわかれば、患者個人の血液粘度モデルを推定することができる可能性が示される。さらに、血液を計測した 9 人の患者の脳動脈瘤 10 症例に対して、各患者の計測値からモデル化した血液粘度モデルを使用した条件と、一般的なニュートン粘度モデルを使用した条件での CFD 解析結果を比較する。流入条件として、共通の流量プロファイルを与える条件と、血流により誘起される物理的的刺激に対する血管内皮細胞の応答がモデルとして考慮される Murray の法則に基づいた流入条件の 2 通りを使用する。前者の場合、動脈瘤内の平均流速と瘤壁面における平均せん断応力 (WSS) にほとんど誤差が生じないことが確認される。しかしながら、後者の場合、高せん断速度域において計測した粘度と一般的な粘度の差が大きい症例では、流入条件の流量に大きな差が生じ、結果として平均流速、平均 WSS に大きな誤差が生じることが示される。

第 5 章では、FD ステントを留置することによる血管形状変化が CFD シミュレーション

に与える影響を調査する。Flow diversion の手術前後に瘤内圧が計測された 1 症例に対し、血管形状変化を考慮した場合と、考慮しない（術前の画像を使用した）場合において、それぞれ FD スtent を留置した場合と留置していない場合で CFD シミュレーションを行う。FD スtent を留置した後の血管形状変化を考慮しない場合、FD スtent の形状が実際とは異なり、シミュレーションされた瘤内の平均流速に大きな誤差が生じる場合があることが確認される。また、血管形状変化とともに、FD スtent の留置は、動脈瘤内圧にほとんど影響しない可能性が認められる。

第 6 章では、構造解析によって、FD スtent の幾何学的特徴（Porosity および Pore density）と機械特性の関係を調査する。ワイヤーのピッチや大きさが異なるいくつかの FD スtent に対して圧縮試験、曲げ試験の数値シミュレーションを行う。本研究の目的は、ワイヤーのピッチおよび太さと、機械特性および流れの抑制効果に影響する幾何学的特徴（porosity および pore density）の関係を明らかにすることである。結果より、ワイヤーの太さを変更すると、ピッチを変更するよりも porosity, pore density の変化に対して曲げ剛性が著しく変化する、すなわち、曲げ剛性をあまり変化させないように血流抑制効果を変更したい場合は、ワイヤーの太さよりもピッチを調節するほうが望ましいことが示される。

第 7 章では、血流に対する抑制効果と機械特性の両方を考慮した FD スtent の設計の可能性を示すために、まず、様々な FD スtent に対して仮想脳動脈瘤モデルを使用した CFD シミュレーションを行い、FD スtent の構造的仕様と血流抑制効果の関係性を示す。その後、似たような血流抑制効果を示した 2 本の FD スtent に対して構造解析を行うことで、それらの圧縮剛性と曲げ剛性を比較する。ワイヤーの太さやピッチを調節することで、同様な血流抑制効果を持ち、機械特性が異なるスtent を設計することができることが示される。

最後に第 8 章では、本研究で得られた知見の総括を行い、さらに今後の課題を示す。

論文審査の結果の要旨

脳動脈瘤は、脳血管の一部が膨らんで袋状の病変を生じる病気である。脳動脈瘤が成長して破裂すると、1/3 が死に至るくも膜下出血となる可能性が高く、

非常に危険な病気である。最近、脳動脈瘤に対する新たな治療法として、Flow Diverter Stent と呼ばれる網目状金属製パイプを瘤の根元に留置して瘤への血流を抑制する手術法が開発され、治療に供されるようになった。しかし、この手術方法の指針は未だ確定しておらず、手術後に副作用を発症した例も報告されている。このため、Flow Diverter Stent を瘤根部に留置することによる血流抑制効果の解明、血流抑制効果の高いステントの設計方法の提案が医療業界において求められている。

本研究は、以上の背景を鑑み、脳動脈瘤に対する血流解析手法の高精度化およびステントの機械特性の解明を通じて、Flow Diverter Stent による血流抑制効果とその機械特性の両方を考慮した望ましいステントの設計方法を提案することを目的として実施された。

本論文は全 8 章から構成されている。以下に、各章で記述された内容を示す。

第 1 章は緒論であり、脳動脈瘤およびその手術方法の概要、Flow Diverter Stent を用いた治療法の問題点について説明している。加えて、本研究の位置づけを明確にし、本研究を行う意義を唱え、本研究の目的を述べている。

第 2 章では、脳動脈瘤およびステントに対する血流解析プロセスおよび計算手法の詳細について説明している。

第 3 章では、血流解析における血液粘度の個人差による影響を明らかにするため、ニュートン流体および非ニュートン流体に関して提案されている各種粘度モデルを用い、患者個人ごとに計測された粘度データに基づいて、パラメータスタディが行われた。本研究により、瘤の大きさによらず患者個人の粘度データを用いた方が望ましいこと、大きな瘤の場合には非ニュートン流体用の粘度モデルを採用すべきことなどが明らかとなった。

第 4 章では、血流解析における粘度モデルと流入条件による効果を明らかにするため、3 種類の粘度モデルおよび 2 種類の流入条件に対して、検証計算が実施された。本研究により、一般的なニュートン粘度モデルが比較的妥当であること、せん断応力を考慮した流入条件を与える場合には患者個人の粘度データを用いる必要があることなどが明らかとなった。

第 5 章では、ステントの留置によって血管形状が変わる影響を明らかにするため、ステント留置前、留置後の瘤形状に対して数値計算が行われた。本研究の結果、ステント留置前の血管形状を用いた場合にはステントによる血流抑制効果の予測精度が芳しくなく、ステント留置後の血管形状を用いて血流解析すべきであることなどを明らかにした。

第 6 章では、Flow Diverter Stent 設計の基本となる機械特性として圧縮剛性および曲げ剛性に注目し、これらの機械特性とステントの特徴量である porosity および pore density の関係を明らかにするため、ステントの構造解析が行われた。本研究の結果、porosity の変更により曲げ剛性を大きく変えることができること、

ワイヤーの太さを変更することにより、血流の抑制効果を変えることなく、機械特性を調節できることなどが明らかとなった。

第 7 章では、第 6 章までの結果を踏まえ、脳動脈瘤への血流抑制効果およびステントの機械特性の観点から望ましいステントの設計方法が提案された。

第 8 章は総論であり、本研究で得られた成果を取りまとめるとともに、今後の課題を述べ、本研究の総括が行われた。

本論文は、脳動脈瘤およびステント治療効果を数値予測するための解析手法に関して多大なる貢献をなしており、また、Flow Diverter Stent の設計方法に関して多くの有益な知見を与えている。よって、本論文が博士（工学）の学位論文として十分に価値あるものと認める。

以上