

氏名（本籍）	うちやま ゆうや（福岡県） 内 山 祐 也
学 位 の 種 類	博士（工学）
学 位 記 番 号	甲第 1115 号
学位授与の日付	2022 年 3 月 19 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	患者固有の血液物性及び流入境界条件を用いた脳動脈瘤における血流解析の高度化に関する研究

論文審査委員	（主査）教授 山本 誠
	教授 石川 仁 教授 牛島 邦晴
	教授 佐々木信也 教授 元祐 昌廣
	准教授 守 裕也

論文内容の要旨

脳血管疾患の一種である脳動脈瘤は、破裂するとくも膜下出血を発症し、一定の割合で患者が死亡し、仮に生存したとしても重篤な後遺症の原因となる疾患である。そのため、脳動脈瘤の破裂原因や、発生原因、そして脳動脈瘤に対する治療方法に関して数多くの調査がなされている。その中でも、近年ではコンピュータシミュレーションの一種である数値流体力学（CFD：computational fluid dynamics）を利用した血流解析を用いて、血行力学的な観点からの調査が数多く行われている。人間の血液はせん断速度によって粘度が変化する非ニュートン流体であり、その物性値は個人ごとに差異がある。更に、個人の心拍数や拍動の強さについても差があるが、先行研究の多くでは血液を非ニュートン流体ではなく、せん断速度によって粘度が変化しないニュートン流体として仮定し、心拍数等が関係する流入境界条件は、すべての患者で共通のものを利用していることが多い。

血液の非ニュートン性は以前から知られており、非ニュートン性を考慮した場合の血流解析を行って、脳動脈瘤の血行動態にどのような影響が生じるのかを調査した研究が行われてきたが、脳動脈瘤中の流れの構造に大きな変化をもたらさないと結論付けられており、多くの先行研究では慣例的にニュートン流体が使用されてきた。近年では新しい血管内治療方法である Flow Diverter（以下、FD）が登場し、血流解析による調査が行われているものの、血液は依然としてニュートン流体として取り扱われていた。しかしながら、血液の非ニュートン性と FD 留置との関連性は不明であり、慣例的に行われてきたニュートン流体

の仮定が妥当かどうかの検証はなされていない。また、血液物性には患者ごとに差異があることが知られているが、それらの影響も先行研究では考慮されていない。従って、FD 留置を行った患者から非ニュートン性を示す血液の物性値を取得し、それらの情報を血流解析に導入することによって、患者固有の血液物性が血流解析に及ぼす影響を明らかにする必要がある。

血液物性に加えて、血流解析における流入境界条件に関しても、先行研究の多くで文献値を引用しており、患者ごとによって異なる拍動周期や流速について考慮していない。境界条件は血流解析に強く影響しており、この条件は文献値ではなく患者固有のものを使用することが望ましい。しかしながら、患者から流入境界条件の設定に必要な情報を取得するためには、通常の診療プロトコルには含まれていない検査を行う必要があり、これらを行うことは患者や医師にとって様々な負担になるといった背景がある。従って、通常の診療プロトコルに含まれている検査手法の技術を応用することによって、患者固有の流入境界条件を設定する手法を考案する必要がある。

本研究の目的は、前述した現在の脳動脈瘤に対する血流解析において課題とされている患者固有の血液物性及び患者固有の流入境界条件を考慮し、血流解析の再現性を向上させる手法を確立することにある。脳動脈瘤に対する血流解析を用いた調査は、脳動脈瘤の病理や外科的治療の成績を左右する因子を特定するだけではなく、それらの結果を用いることによって患者ごとに適した脳動脈瘤の治療戦略を立案する基準にもなりうるため、患者ごとに異なる血液物性と境界条件を考慮することは、より安全でかつ効率的な医療の提供につながると期待される。

本論文の第 1 章では、本研究で取り扱った脳血管疾患である脳動脈瘤に関して述べ、脳動脈瘤に関する従来の血流解析手法を用いた研究を具体的に示しつつ、従来の血流解析手法における問題点を明記し、その上で本研究の意義と目的を示し、本論文の構成と概要を示した。

第 2 章では、人体における血液物性に関して示し、血液がどのような組成や特徴をもち、機械的特性がどのようなものであるかを示す。続いて、血液物性の測定手法について示し、非ニュートン性を示す血液粘度を血流解析に導入する場合に用いる血液粘度の数値モデルに関して示す。

第 3 章では、第 2 章で説明した血液物性を、FD を考慮した血流解析に導入した際の影響について調査する。FD 留置を受けた患者 12 名から血液サンプルを採取し、患者固有血液物性として密度と粘度を測定し、血流解析に導入した。FD 留置後の治療成績と関係があるとされている脳動脈瘤委内部の流速や、脳動脈瘤壁における壁面せん断応力といった血行力学的因子について、文献値の血液物性を導入した場合と比較して患者固有の血液物性を導入した場合でどのような変化が生じたのかを調査したところ、患者固有の血液物性によって流速は、FD 留置前で平均 3.06%、FD 留置後では平均 11.6%と FD を留置した場合はその変化が大きくなることが明らかになった。FD 留置時では、FD 留置前と比較して脳動脈瘤内部のせん断応力がより低くなっており、低せん断速度領域では、血液の粘度がより

大きくなる傾向を示すことに起因している。従って、FD 留置を考慮した血流解析を実施する場合には非ニュートン性を示す血液物性を考慮する必要がある。

第 4 章では、画像診断手法の一種であり、造影剤の空間的かつ経時的な挙動を追跡することが出来る最新の画像診断手法（4D-DSA）に着目し、4D-DSA の画像データから拍動周期と流速を抽出する手法とその統計学的原理について示す。抽出手法の妥当性を検証するためにファントムモデルを用いた実験を行った結果、抽出した拍動周期は、測定値との誤差が 1%程度とよく一致した。また、抽出した流速は、拍動中の最大流速ではその誤差が 3%以内にあり、こちらもよく一致していた。拍動中の最小流速は一部その誤差が 10%を超える例が見られたものの、それ以外の場合では全て 10%以下の誤差を示しており、良好な一致を示した。これらをまとめて、4D-DSA より抽出した拍動周期と、拍動中の流速の値は妥当であることが示された。

第 5 章では、第 4 章で示した拍動周期と流速の抽出手法を患者に適用して患者固有の流入境界条件を設定した場合における血流解析への影響に関して調査した。4D-DSA によって診断が行われた症例 2 例を選定し、患者固有の流入境界条件を、4D-DSA から抽出した値をもとに設定し、一般的な流入境界条件を用いた場合との差に関して検証した。その結果、患者固有の流入境界条件は一般的な流入境界条件と異なり、脳動脈瘤内部の平均流速は最大 292%もの差が生じることが明らかとなった。患者固有の流入境界条件の導入によって、一般的な条件を付与した場合は定性的かつ定量的に異なる流れを再現する可能性があり、患者固有の流入境界条件を導入する必要がある。

第 6 章では、前述した患者固有の血液物性と患者固有の流入境界条件を双方考慮した場合における血流解析を行った場合にどのような影響が生じるのかについて検証する。FD を留置して、血液サンプルを採取し、かつ 4D-DSA による診断が行われた患者 8 名を解析対象とし、文献値のみを用いた場合、患者固有の血液物性のみを考慮した場合、患者固有の流入境界条件のみを考慮した場合、患者固有の血液物性と流入境界条件双方を考慮した場合の計 4 種類の解析を FD 留置前後でそれぞれ実施した。その結果、脳動脈瘤内部における流れの構造や、血行力学的パラメータの値はそれぞれの解析パターンで異なっていた。また、第 3 章では、せん断速度が血液の粘度によって変化し、血行動態に影響を生じさせるとしたが、本章では流入境界条件によってせん断速度が変化し、それによって血液の粘度も変化するというそれぞれの条件間の相互関係も明らかとなった。従って、脳動脈瘤の血流解析を行う際には患者固有の血液物性と流入境界条件を双方考慮した血流解析を実施することが望ましいと結論付けた。

第 7 章では、本件で得られた成果の総括を行い、患者固有の血液物性と流入境界条件の影響を踏まえながら、今後の臨床においてどのような体制を整えておくことが望ましいかを提案という形で示す。最後に、更に血流解析の再現性を向上させるために必要となる点や、現在の手法では依然として再現が困難であった点などを今後の課題として挙げ、それらの解決策として考えられる点を示し、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（2021年12月9日付）を受けて、標記6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：内山祐也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22日（水）17：30～19：00）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24日（月）10：30～12：00）は公聴会として開催され、審査委員および学内外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27日（木）13：00～14：30）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。

脳血管疾患の一種である脳動脈瘤の病理や治療成績について、近年では数値流体解析を利用した血流解析による調査・研究が数多く試みられている。本研究は、脳動脈瘤における血流解析の再現性を向上させる手法を確立することを目的として行われたものである。再現性を向上させるために患者固有の血液物性及び流入境界条件に着目し、それぞれの条件を導入した場合に血流解析に生じる影響について詳細な調査が実施された。本研究により、血管内治療デバイスであるフローダイバーターを留置した場合に、非ニュートン性を示す患者固有の血液物性の影響が血行動態に強く影響を及ぼすことが明らかとなった。また、医療用画像から血管内を流れる血流の流速や拍動周期を測定する手法とその妥当性を検証し、患者固有の流入境界条件の導入によって、脳動脈瘤の血行動態に大きな影響が表れることを示した。さらに、患者固有の血液物性と流入境界条件の

双方を血流解析に導入することによって、脳動脈瘤内部の血流の様子が臨床画像上で得られた血行動態をより正確に再現できること、脳動脈瘤の診断や手術効果の予測に大きな影響を及ぼし得ることが明らかにされた。

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血流解析における課題点を示し、本研究の目的を述べた。第 2 章では、患者固有の血液物性の測定手法について述べた。第 3 章では、フローダイバーターを留置した患者 12 名に対して血液物性を測定し、血流解析に導入した場合における血行動態への影響が明らかにされた。第 4 章では、医療用画像から血管内を流れる血流の流速と拍動周期を抽出する手法を示し、実験によってその妥当性を明らかにした。第 5 章では、患者個人の流入境界条件を設定したことによる脳動脈瘤の血行動態への影響について明らかにした。第 6 章では、患者 8 名に対して、患者固有の血液物性と流入境界条件を双方導入した場合における血行動態への影響を調査し、解析条件の違いによる脳動脈瘤の病理や治療成績の予測に対する影響について検討した。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。