

数値流体力学の基礎と脳動脈瘤への臨床応用

著者	見崎 孝一
著者別表示	Misaki Kouichi
雑誌名	金沢大学十全医学会雑誌
巻	128
号	2
ページ	26-30
発行年	2019-07
URL	http://doi.org/10.24517/00055872



【総説】

数値流体力学の基礎と脳動脈瘤への臨床応用

Fundamentals and clinical application of computational fluid dynamics to cerebral aneurysm

金沢大学附属病院脳神経外科
見 崎 孝 一

1. はじめに

高齢化社会の進展とともに脳血管疾患によって寝たきり状態になる患者が増え社会問題となっている。厚生労働省の国民生活基礎調査では寝たきりの要因として脳血管疾患は約1/3を占めて第1位とされている。脳血管疾患の一つであるくも膜下出血は多くが未破裂脳動脈瘤の破裂によって発症し、約半数は死亡し生存者の半数に何らかの後遺症を生じる疾患である。脳動脈瘤のほとんどが無症状で気が付かないうちに発生するが、膨らみが大きくなると壁が薄くなり最後には破裂してくも膜下出血を発症する。

脳動脈瘤の治療は顕微鏡が導入された半世紀以上前から開頭クリッピング手術で行われてきたが、電気離脱式のコイルが開発されてから血管内手術（瘤内コイル塞栓術）で治療される症例が増えている。従来から行われる開頭クリッピング手術は治療後の再発が約1%と少ないが、開頭手術であるため身体の侵襲が大きく痛みを伴う欠点がある。一方、瘤内コイル塞栓術は動脈の穿刺によって行えるため侵襲が少ない。しかし発展途上である血管内治療の欠点はコイルの継続的な圧縮による動脈瘤の再発で、約10-15%に再発が必要となる点にある（図1）¹⁾。また血管内手術は低侵襲である反面、合併症を引き起こすと重篤な後遺症に発展する可能性がある^{2,3)}。

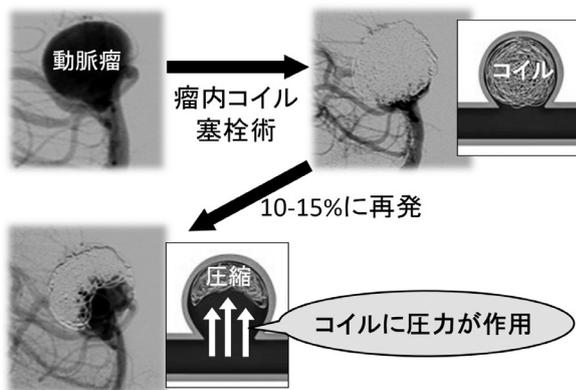


図1. 脳動脈瘤に対する血管内治療後の推移
瘤内コイル塞栓術は低侵襲で治療できるが、再発を生じる場合があることが課題である。コイルに作用する圧力のシミュレーションを数値流体力学を用いて行うことができる。

診断機器の進歩により脳動脈瘤が破裂する前に発見される機会が増えているが、これまでの脳動脈瘤の分析は動脈瘤の大きさなど形態的因子に基づいたものに限定されていた。直径5mm以下である頭蓋内血管で圧力や血流速度などの流体力学的因子を実臨床で測定することは困難であったが、脳血管疾患の診断技術とコンピューターの発展により脳動脈瘤を流体力学的にコンピューターでシミュレーションする数値流体力学 (CFD: computational fluid dynamics) 解析が近年可能となった⁴⁾。脳動脈瘤の発生、増大および破裂のメカニズムはまだ十分に理解されていないが、このメカニズムに関して数値流体力学を用いて脳動脈瘤を解析した報告が増えている^{5,6)}。これらの報告では様々な流体力学的パラメーターが報告されているが、高校物理や医学系の大学で流体力学を学ぶことは少なく理解が難しいものが多い⁷⁾。本総説では解析方法と代表的なパラメーター、他の解析法との比較、さらには今後の課題について紹介し金沢大学脳神経外科で行った解析結果を含めて報告する。

2. 解析方法

血管の実形状の描出は、血管が三次元で描出できればどのようなモダリティを用いても可能である。主に使用されるのは脳血管撮影による三次元回転血管撮影、三次元CT血管撮影、磁気共鳴血管撮影 (magnetic resonance angiography, MRA) でDICOM (digital imaging and communication in medicine) データで抽出されることが多い。金沢大学脳神経外科では解像度が高いほど解析の信頼性が向上することから主に三次元回転血管撮影のデータを使用している。ここから得られた血管形状は血管壁に凹凸を生じているため専用のソフトによって形状のスージングを行う。スージングをかけすぎると実際の形状から離れていき、動脈瘤のネックや小さな隆起 (bleb) などの構造物の形状が正確でなくなるため注意を要する。血管壁や動脈瘤壁の情報を解析用の情報 (standard triangulated language data) に変換して次のソフトで読み込む。

以上の工程で動脈瘤を含む血管形状の情報を得ると、次にその内腔をメッシュと呼ばれる細かい構造単位に分ける工程 (メッシング) に進む。メッシュは細かければ

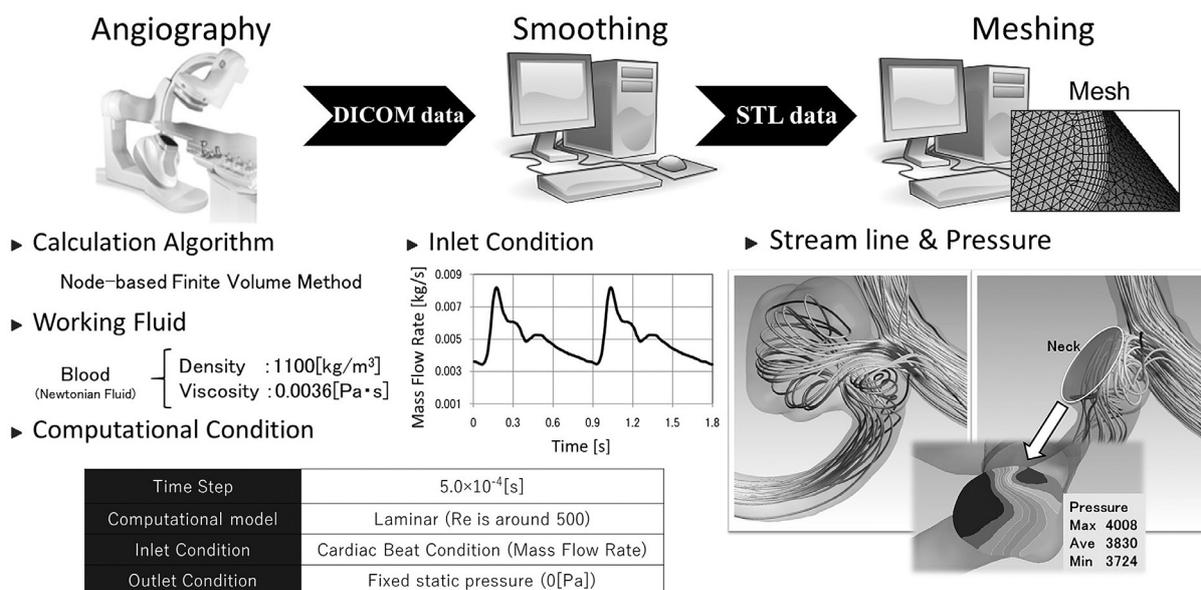


図2. シミュレーション条件と計算結果

細かいほどシミュレーションの計算結果が正しくなる反面、計算時間が長くなるのが問題である。コンピュータの演算能力はめざましく向上しているが、コンピュータ能力の範囲内で計算しないと計算時間が長くなったりエラーが出たりすることもある。通常の計算時間は当科の条件では約6時間である。

流体が円管内を流れると、流体（血液）の粘性によって円管（血管壁）に接する流体の流速速度がゼロとなるため、血管壁の近傍で速度変化が特に強くなる。このような円管内の流体の流れ方をハーゲン・ポアズイユ流れと呼ぶが、血管壁に関連する流れを正確に計算するためにはメッシュの解像度を壁面近傍で高くする必要がある。当科では血管壁近傍では約0.3mmのメッシュを7層設けるよう設定している。これらの操作で完成した動脈瘤及び親血管の立体構造から、評価部位（動脈瘤、ネック、流入血管、流出血管）を指定して解析に備える。

立体構造が定まると計算条件の設定に移る。数値流体力学的解析を行う際には、血液の条件、血流の流入および流出条件、血管壁の条件を設定する必要がある。血液の条件は粘度、密度などの物性値であり、どの論文でもほとんど同一である。流入条件を拍動しない流れ（定常流）にすると、解析や取り扱いが単純で解析時間が短くて終了できる。しかしより生体に近づくために拍動流によるシミュレーションが主流で、金沢大学脳神経外科では後述する位相コントラストMRIによって測定した内頸動脈または椎骨動脈の血流量データを元にした拍動流の条件としている。流出条件は血管の出口の圧力を0 Paとして固定して設定する。解析における血管壁は脳動脈瘤壁も含めて流速ゼロの剛体という条件で解析されるのが一般的である。これらの条件の下で一拍動0.9秒の拍動流を二拍動（1.8秒）流すシミュレーションをコン

ピューターが行う。シミュレーションが始まると0.005秒毎に各メッシュにおける血流速度と圧力をコンピュータが流体運動の方程式（Navier-Stokes方程式）と質量保存則に従って算出する（図2）。

3. 数値流体力学のパラメーター

①圧力 (Pressure)

面に対して垂直な方向に作用する単位面積あたりの力を示したものが圧力であり、単位はN/m²=Paとして表される。圧力の単位には他にdynes/cm²やmmHgがあり、10dynes/cm²=1Pa、133Pa=1mmHgである。圧力は面に対して垂直方向（法線方向）にかかる力を示すのに対して、後述する壁面せん断応力は面に対して平行な方向（接線方向）に働く力として対比される。圧力に関する脳動脈瘤の解析では、破裂と強く関連する動脈瘤壁の菲薄化が圧力の高い部位に一致しやすいとの報告がなされている。これらの動脈瘤壁が薄い部位は高い圧力に加えて低い壁面せん断応力も関連すると報告されることが多く、高い圧力と低い壁面せん断応力が脳動脈瘤の破裂点

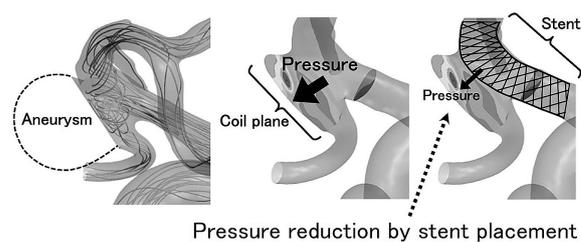


図3. 仮想コイル面に対する圧力のシミュレーション
仮想コイル面への圧力は動脈瘤近傍の親血管の形状で決定される。親血管へのステント留置術により圧力が変化する可能性がある。

と一致したとの報告がされている⁸⁾。また脳動脈瘤に対する血管内治療によるコイル塞栓術後の再発についても、術前の血管撮影像から作成した仮想のコイル面にかかる高い圧力が高感度かつ高特異度で再発と相関することを当科のNambuらが報告した⁹⁾。この解析は治療前の動脈瘤形状の情報から計算された結果であることから再発を術前に予測できる因子と考えられ、治療方針の決定に有用である。また図3のようにこの解析で求めた圧力は動脈瘤よりも周囲の正常血管の形状で主に決定されるため、再発を防ぐために仮想コイル面の圧力を変化させる方策として血管内にステントを留置することが挙げられる。コイル面への高い圧力が治療前に予想されて再発の可能性が高いと判断された場合は、ステントを用いた血管内治療を行うか開頭手術による動脈瘤クリッピング術が再発を防ぐ有効な治療と考えられる。

②壁面せん断応力 (Wall Shear Stress, WSS)

壁面せん断応力は血管壁表面の表面に平行な方向（接線方向）に働く力と定義され、簡単に表現すると血液が血管壁をこする摩擦力である。血液が粘度をもっているため血管内を流れる時に血管壁との摩擦が生じるが、もしも粘度をもっていないのならば理論上摩擦は生じないことになる。壁面せん断応力の単位は単位面積当たりの力 ($N/m^2=Pa$) で圧力と同じである。生理的範囲内の壁面せん断応力は1-10Paと考えられている。平均血圧を75mmHg、壁面せん断応力を10Pa (0.075mmHg) とすると、壁面せん断応力は血圧の1000分の1に相当する非常に小さな力である。この微小な力が注目されている理由は、壁面せん断応力が血管内皮細胞の機能と密接に関わり、動脈瘤の発生、成長、破裂と関連すると考えられているからである¹⁰⁾。壁面せん断応力は場所によって異なる値となり、さらに同じ場所でも拍動サイクルの中で変化する。そのため壁面せん断応力を検討するときにはどの時間のどの場所の値なのかを明確にする必要がある。過去の報告では、破裂点、blebなどの特定の部位を評価したり報告や瘤表面の平均で評価したりされている。また最大値、最小値、時間平均や親動脈の壁面せん断応力との比（無次元化）を評価した報告がある^{5,9)}。

動脈瘤の発生には高い壁面せん断応力が関与することが報告され、この関連は動物実験でも確かめられている¹⁰⁾。動脈瘤発生の機序としては、血流が強く当たる部位で強い摩擦力が生じ、この高い壁面せん断応力によって血管内皮細胞でmetalloproteinaseやNO産生が促され血管壁の変性が進み動脈瘤が発生すると考えられている。高い壁面せん断応力が関与して動脈瘤が発生するが、動脈瘤の成長増大には低い壁面せん断応力が関与していると報告されている¹⁰⁾。動脈瘤内の壁面せん断応力は親血管よりも下がるが、これは瘤内やblebで血流が停滞するため血管壁への摩擦力が低下している現象と考えられる。動脈瘤全体で平均すると壁面せん断応力は

親血管に比べて低下し、特に細長い動脈瘤ほど血流速度が低下しやすく壁面せん断応力が下がる。一方、血流が直接衝突するネック近傍では局所的に増加することも観察されている¹¹⁾。低い壁面せん断応力にさらされると血管内皮細胞は増殖あるいは壊死し結果的には血管壁が変性して薄くなり動脈瘤はさらに増大に向かうと考えられており、実臨床でも脳動脈瘤が自然に縮小することは通常観察されない。

脳動脈瘤の破裂に関して未破裂動脈瘤と破裂動脈瘤の壁面せん断応力を比較した論文では、破裂瘤の壁面せん断応力が未破裂瘤よりも高いとする報告と低いとする相反する報告がある。破裂瘤の壁面せん断応力は未破裂瘤よりも高いという報告では、動脈瘤へ直接流れ込む血流が動脈瘤壁に衝突 (inflow impingement) して破裂するという機序が考えられている。一方、破裂瘤の壁面せん断応力が未破裂瘤に比べて低いあるいは低い領域が多いと報告している論文では、低い壁面せん断応力により動脈瘤壁の変性と菲薄化が進行して動脈圧に耐えられなくなることが考察されている。開頭手術で破裂点を確認した論文では、破裂点の壁面せん断応力が他の瘤壁に比べて有意に低いことが示されている⁸⁾。破裂瘤に関する論文のほとんどは破裂後の動脈瘤モデルで解析しているため、これらの結果を未破裂瘤の破裂リスクと混同しないよう注意を要する。当科で経験した術前は未破裂脳動脈瘤だが開頭中に破裂した脳動脈瘤について数値流体力学的解析を行うと、術前の血管撮影による解析によって破裂部位の低い壁面せん断応力を確認した⁵⁾。これは破裂部位が低い壁面せん断応力と関連することを示す報告である。また稀な合併症だが脳動脈瘤に対するコイル塞栓術後にコイルが血流によって遠位血管に移動した症例に数値流体力学的解析を行うと、コイル面に強い壁面せん断応力が作用していることを確認した。本症例で確認した強い壁面せん断応力はコイルへの摩擦力として作用し、結果的にコイルの移動を生じたと考えられた⁶⁾。以上のような壁面せん断応力の大小のみならず、壁面せん断応力の変化度をみたパラメーターも臨床応用されている。

4. 磁気共鳴流体力学と数値流体力学の比較

MRIによる血流速度の測定が可能となり、これは静止部と血流部の位相の差が生じる現象を利用したMRシーケンスで位相コントラスト (Phase contrast, PC) MRI と呼ばれる。近年、三次元に時間軸を加えた四次元での血流動態を評価できるようになり4D flow MRIとして臨床応用されている。Futamiらは4D flow MRIで内頸動脈と脳動脈瘤内の血流を解析し、脳動脈瘤への血流の流入部位を同定することが可能であること、内頸動脈の曲率半径が8mm以上の場合流入血流はネックの遠位側から入ることを報告し、動脈瘤内の血流は親動脈の形状と大きく関連することを報告した¹²⁾。また瘤内の血流パターンは血

流速、血流量や脳動脈瘤の形状が関与していることも4D flow MRIによってFutamiらにより証明されている¹³⁾。

4D flow MRIの測定では心電図と同期させて1心拍を20フェーズに分けた時間毎に血流速度と血流量を計測する。4D flow MRIの時間分解能は1心拍の20分の1(約0.05秒)であるのに対して数値流体力学解析では0.005秒毎に計算するため、時間分解能は4D flow MRIで不利である。MRIの空間分解能が0.5~1mmであるのに対して数値流体力学解析ではメッシュの最小サイズである0.1mmの分解能で計算が可能である。数mmしかない頭蓋内血管を解析するためには、0.5~1mmの4D flow MRIの空間分解能は十分とは言えない。圧力、壁面せん断応力、血流速度、血流量のうち4D flow MRIは圧力を測定できないが数値流体力学解析ではすべてをシミュレーションできる¹⁴⁾。以上のように4D flow MRIは空間および時間分解能が数値流体力学解析に比べて不利であるが、コンピューターによるシミュレーション(計算)結果をみている数値流体力学解析と異なり、測定された結果が患者固有のものであることが4D flow MRIの大きな魅力である。

4D flow MRIと数値流体力学解析を同一患者で比較した検討では、血流速度や壁面せん断応力は両者の間で有意な相関関係があったが数値流体力学解析の方が高く出ると報告されている¹⁴⁾。この理由には諸説あるが、数値流体力学解析で解像度を下げてシミュレーションしたところ壁面せん断応力が低く計算されたことから解像度の違いが理由の一つとされている。我々が動脈瘤ネック付近での血流速度を4D flow MRIと数値流体力学解析で比較したところ、ネック付近で小さな渦を数値流体力学解析で伴っている症例では一致しなかったが、小さな渦を伴わない症例では統計学的に一致した(図4)。4D flow MRIで識別が難しい微小な渦の混入で数値流体力学解析と4D flow MRIの結果が異なったことから、空間及び時間分解能の違いが両者の間での一致を見ない原因の一つと考えられる。

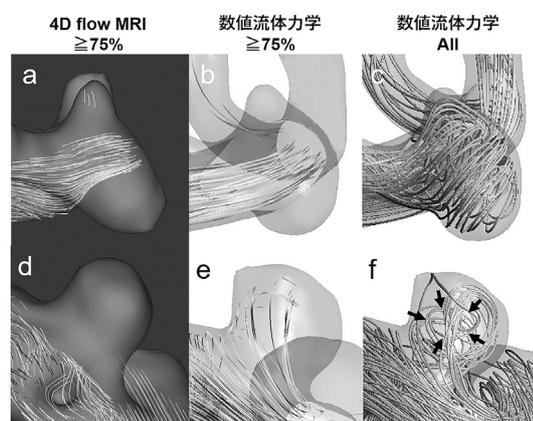


図4. 数値流体力学解析と4D flow MRIの比較
最大血流速度の75%以上の瘤内血流曲線が数値流体力学解析と4D flow MRIで一致する症例(a-c)と比べて、一致しない症例(d-f)では動脈瘤内に小さな渦を認める(矢印)。

5. 数値流体力学の課題

数値流体力学によって実臨床では測定が困難な血流量や圧力を数値化できることは臨床で大きな進歩であるが、解決すべき事項も多い解析方法である。本解析の問題点や今後の課題を概説する。

①血管形状

数値流体力学的解析は何らかの画像検査によって動脈瘤などの血管モデルを作成して形状の情報を得ることから始まる。解像度の低い画像から血管形状の情報を得ると、血管表面に凹凸が多くなる。凹凸に対してスムージングを何度も行うと実際の形状から離れたモデルになる可能性がある。また1mm以下の血管はスムーズな血管にならないことが多く解析の限界とされて除去されることが多い。

②解析条件

定常流よりも拍動流が実際に近い拍動流による解析が主流となっている。しかし拍動流の条件が患者特有のものではない一律の条件で計算されることが多く、当科も汎用性があることからこの方法を採用している。流入条件の一律化を問題視するグループはMRIで流入血管及び流出血管の血流量を測定して解析の条件としている。この工程により患者特有の条件にはなるものの、日内変動を反映していないなどすべての解決には至っていない。当科では条件による差異の影響を少なくするために、計算結果に対して無次元化を行っている。これは結果をある二点間での比で表したり、同じ単位のもので除したりして単位をなくした数字(無次元)で評価する手法である。例えば、条件Aと流入血管の血流量を2倍にした条件Bではある点XとYの血流量も2倍になったとする。Xの血流量をYの血流量で割れば(無次元化すれば)、条件Aでも条件Bでもほとんど同じ数字(これがX-Y間の血管形状の特徴を表す)になるという考え方である。

本来血管や動脈瘤は拍動毎に伸び縮みする弾性体である。しかし多くの数値流体力学的解析では血管と動脈瘤を剛体として分析している。つまり伸び縮みしないいわば“鉄のパイプ”として扱っている。血管を剛性体として扱っているこの問題を解決するためには、血管壁を弾性体として解析する流体構造連成(Fluid Structure Interaction)解析が必要である。流体構造連成解析では血管壁の弾性や厚さなどの物理的な特性を条件に入れて血管壁(動脈瘤壁)がどのように膨らむか分析する。実際の血管壁の弾性は血管周囲の構造物が脳、髄液、骨などのように異なることによっても変化する。また血管壁の厚さについては、現在の画像診断では拍動によって微妙に動く血管壁の厚さを正確に評価することは困難である。以上のような問題点があるため流体構造連成解析は広まっていない。

血液の物理的特性の問題点として、数値流体力学的解析の多くが血液を速度による粘度の変化がないニュートン流体として解析している。しかし実際の血液は高ずり

速度の条件や血管径が細動脈 (20 μ m) まで小さいと赤血球の変形で粘度が下がるとされているが、通常粘度は一定としてシミュレーションされている。

以上、シミュレーションを生体に近づけるためには際限がないほどの様々な条件を定める必要があり、現状では日内変動を含めたシミュレーションは不可能に近いと言える。数値流体力学的解析はコンピューターが計算した結果を検証しているが、この結果を事実と比較が困難なことが本解析の最大の課題である。

おわりに

数値流体力学的解析は脳神経外科領域では脳動脈瘤以外にも頭蓋内や頸部の血管狭窄のメカニズムや、バイパス手術のシミュレーションに用いられている。脳神経外科以外の領域では血管では大動脈の血流、肺や副鼻腔では空気の数値流体力学解析が行われている。このように数値流体力学という学問が元々の理工学分野から医療分野へ現在大きく広がりをを見せている。今後はさらなるコンピューターや画像技術の革新により流体力学による病態解明、治療への寄与が進むと予想される。

謝辞

本誌執筆にあたりご指導賜りました金沢大学医薬保健研究域医学系脳・脊髄機能制御学 中田光俊教授に深謝いたします。またご指導いただきました北陸中央病院脳神経外科の二見一也先生に感謝の意を表します。最後に執筆の機会を与えてくださいました金沢大学十全医学会雑誌編集委員長の杉山和久教授ならびに関係の方々へ厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) Misaki K, Uchiyama N, Nambu I, Aida Y, Kamide T, Mohri M, et al. Optimizing the volume of the initial framing coil to facilitate tight packing of intracranial aneurysms. *World Neurosurg* 90: 397-402, 2016
- 2) Misaki K, Uchiyama N, Inaki A, Kinuya S, Nambu I, Kamide T, et al. Objective evaluation of cerebrovascular reactivity for acetazolamide predicts cerebral hyperperfusion after carotid artery stenting: Comparison with region of interest methods. *J Neuroradiol* 45: 362-367, 2018
- 3) Aida Y, Misaki K, Kamide T, Mohri M, Uchiyama N, Nakada M. Physical risk factors of hemorrhagic complications associated with angio-seal closure device use in neurointerventional procedures. *World Neurosurg* 111: e850-e855, 2018
- 4) 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* 25: 843-850, 2017
- 5) Yoshiki K, Misaki K, Nambu I, Fukui I, Mohri M, Uchiyama N, et al. Intraoperative rupture of unruptured cerebral aneurysm during craniotomy: A Case Report. *Case Rep Neurol* 9: 261-266, 2017
- 6) Kamide T, Misaki K, Nambu I, Mohri M, Uchiyama N, Nakada M. Delayed asymptomatic coil migrations toward different arteries after aneurysmal embolization: case report. *Acta Neurochir (Wien)* 159: 593-598, 2017
- 7) 見崎孝一. 脳動脈瘤におけるCFDのパラメーター. 基礎からよくわかる実践的CFD入門 (山本 誠総監修), 第1版, 92-98頁, メディカ出版, 大阪, 2017
- 8) Suzuki T, Stapleton CJ, Koch MJ, Tanaka K, Fujimura S, Suzuki T, et al. Decreased wall shear stress at high-pressure areas predicts the rupture point in ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 15: 1-7, 2019
- 9) 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* 84: 607-615, 2019
- 10) Meng H, Tutino VM, Xiang J, Siddiqui A. High WSS or low WSS? Complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: toward a unifying hypothesis. *AJNR Am J Neuroradiol* 35: 1254-1262, 2014
- 11) Cebal JR, Mut F, Weir J, Putman CM. Association of hemodynamic characteristics and cerebral aneurysm rupture. *AJNR Am J Neuroradiol* 32: 264-270, 2011
- 12) Futami K, Sano H, Kitabayashi T, Misaki K, Nakada M, Uchiyama N, et al. Parent artery curvature influences inflow zone location of unruptured sidewall internal carotid artery aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 36: 342-348, 2015
- 13) Futami K, Nambu I, Kitabayashi T, Sano H, Misaki K, Uchiyama N, et al. Inflow hemodynamics evaluated by using four-dimensional flow magnetic resonance imaging and the size ratio of unruptured cerebral aneurysms. *Neuroradiology* 59: 411-418, 2017
- 14) Szajer J, Ho-Shon K. A comparison of 4D flow MRI-derived wall shear stress with computational fluid dynamics methods for intracranial aneurysms and carotid bifurcations - A review. *Magn Reson Imaging* 48: 62-69, 2018