

脳動脈瘤の形成・増大・破裂における血行力学的因子の役割について —計算流体力学（CFD）解析と動物モデルによる実験を相補的に用いた検討—

福田 俊一¹⁾, 下権谷 祐児²⁾

1) 独立行政法人国立病院機構京都医療センター脳神経外科, 2) 東北大学学際科学フロンティア研究所

The Role of Hemodynamic Factors on the Development, Enlargement, and Rupture of Cerebral Aneurysms : A Combination of Computational Fluid Dynamics Analysis and an Animal Model Study

Shunichi Fukuda, M.D.¹⁾, Yuji Shimogonya, Ph.D.²⁾

1) Department of Neurosurgery, National Hospital Organization Kyoto Medical Center, 2) Frontier Research Institute for Interdisciplinary Sciences, Tohoku University

Predicting cerebral aneurysm rupture is still difficult since we do not have enough information about the risk factors for the aneurysm rupture. We studied the hemodynamic related factors for the development, enlargement, and rupture of cerebral aneurysms, using both an animal model of experimentally induced cerebral aneurysms and a computational fluid dynamics (CFD) simulation of human cerebral aneurysms. We introduce here our evidence suggesting that cerebral aneurysms develop near the apex of arterial bifurcations as a result of an increase in hemodynamic factors, particularly in wall shear stress.

Aneurysms in our animal model developed at several sites along the circle of Willis, where blood flow is increased in compensation for unilateral common carotid artery ligation and experimental hypertension, suggesting that the enhanced hemodynamic stress is of primary importance. Our hemorheological studies in rats showed that the wall shear stress was increased and at its highest level at the distal end of the aneurysm orifice. Vascular endothelial cells can sense fluid shear stress caused by blood flow, change their shape and release several substances in response to the shear, and in turn regulate blood flow. During aneurysm formation, vascular endothelial cells may sense excessively high levels of wall shear stress over the physiological limit, which may initiate damage to vascular wall components, leading to aneurysm formation. In order to clarify the role of endothelial shear sensing on aneurysm formation, we examined the effect of blockage in the P2X4 purinoceptor, one of the vascular endothelial shear-sensors, on the frequency of aneurysm induction after aneurysm-inducing surgery. In a group of P2X4 purinoceptor knockout mice, the number of induced aneurysms was significantly smaller than that in the control wild-type mice group.

The CFD analyses using 3-dimensional CT angiographic images of human cerebral aneurysms also indicated the tendency whereby the magnitude of wall shear stress at the aneurysm orifice is high only if the measured flow velocities derived from physiological data of individual patients were used as inlet boundary conditions. The data are consistent with the results found using an animal model. In order to examine more details of hemodynamics in human aneurysms and to clarify hemodynamic risk factors for enlargement and rupture of cerebral aneurysms with CFD techniques, we just started a multi-institutional prospective clinical study, named “Computational Fluid Dynamics Analysis of Blood Flow in Cerebral Aneurysms : Prospective Observational Study (CFD ABO Study)”.

(Received February 3, 2014, accepted March 26, 2014)

Key words : cerebral aneurysm, wall shear stress, computational fluid dynamics, animal model

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 23 : 661-666, 2014

連絡先: 福田俊一, 〒612-8555 京都市伏見区深草向畑町 1-1 独立行政法人国立病院機構京都医療センター脳神経外科
Address reprint requests to: Shunichi Fukuda, M.D., Department of Neurosurgery, National Hospital Organization Kyoto Medical Center, 1-1 Mukouhata-cho, Fukakusa, Fushimi-ku, Kyoto-shi, Kyoto 612-8555, Japan

はじめに

本稿では、脳動脈瘤の発生・増大・破裂における血行力学的要素の役割について著者らが行ってきた動物実験モデルおよび計算流体力学 (computational fluid dynamic : CFD) 解析による検討について概略を述べる。

脳動脈瘤破裂危険因子

くも膜下出血は死亡率や合併症率の高い危険な疾患であるが、その主な原因は脳動脈瘤破裂である。くも膜下出血予防のためには、破裂する前に瘤をみつけ出しすべて治療することが、一見有効であるように思われる。しかしながら、日本人成人の未破裂脳動脈瘤罹患率は約2~8%もあると報告されている一方、平均破裂率は年1%弱とそれほど高値ではないため¹⁹⁾、破裂する危険性の高い脳動脈瘤のみを予測選択し、生涯破裂率が手術合併症率を上回ると考えられれば積極的に治療を考慮することが望ましい。

そのためには、どのような動脈瘤が破裂しやすいのかを把握する必要がある。未破裂脳動脈瘤の自然経過に関する大規模前向き研究である UCAS Japan では、瘤の大きさ・発生部位・ブレブの有無が有意な破裂関連因子として報告されている¹⁹⁾。しかしながら、たとえば5 mm未満の小さな動脈瘤の中にも破裂しやすい下位集団が存在することが報告されており²²⁾、判明している因子だけでは破裂の可能性を正確に判断できないのが現状であり、新たな危険因子の解明が必要である。

血行力学的因子の関与

そこで手がかりとなるのが、瘤の発生部位による破裂率の違いである。脳動脈瘤は Willis 動脈輪近傍の分岐部に好発するが、UCAS Japan によれば、前交通動脈瘤は同じ大きさの中大脳動脈瘤の2倍以上破れやすく、その理由として血行力学的因子の関与が疑われる。血行力学的要素が脳動脈瘤発生に強く関与していることは、古くから経験的にも知られていた。生理的あるいは病的に動脈輪の一部に狭窄や閉塞が存在すると、代償的に他の部位の血流負荷が増大する。たとえば、片側の内頸動脈が閉塞していると不足分を補うために前交通動脈を介する対側からの血流が増加するため、前交通動脈瘤が発生しやすい²³⁾。また、Willis 動脈輪の非対称性を有する率は正常群に比べ脳動脈瘤症例で有意に高いことも報告されている¹³⁾。以上より、血行力学的解析が脳動脈瘤の発生機序

の解明につながると期待できる。

壁ずり応力

この仮説に基づいて、Hashimoto ら¹¹⁾は腎性高血圧と片側頸動脈結紮によって Willis 動脈輪における血行力学的負荷の増大を惹起させて、ラットに脳動脈瘤を誘発させることに成功し、血行力学的因子だけでも動脈瘤が発生し得ることを示した。では、血管はどの血行力学的因子を感知しているのであろうか？血管が血流を感知し血管径を変化させることは、“flow-diameter relationship”として1930年代より知られていた¹⁵⁾。さらに1980年には、血管は血管壁に作用する壁ずり応力が一定になるように内皮依存性に径を変化させていることを Kamiya ら¹²⁾が報告している。すなわち、血管は血管内皮細胞を介して血圧ではなく壁ずり応力の変化として血流を感知し、その組織的構造を変化させているのである。その後の諸研究により、血管内皮細胞や血球細胞は、ずり応力を感知してシグナル伝達を行い、形態を変化させさまざまな物質を放出させ相互作用しながら血流の変化に対応し、逆に血流量を制御していることがわかってきた³⁾⁵⁾⁶⁾。

したがって、ずり応力反応の破綻は生体反応の異常につながる。たとえば、白血球もずり応力を感知し生理的範囲のずり応力によって血流中で球形を保ち、接着因子の発現を抑制させることで抗炎症作用をもつが、この反応が障害されると炎症の過度な促進や末梢血管抵抗の増大による高血圧症といった不具合を生じさせることを筆者は報告した^{5)~7)}。生理的限界外の低ずり応力下では血管はプラーク形成・壁の脆弱化をきたすことが知られており、逆に過度の高ずり応力下では血管壁の破壊・菲薄化から動脈瘤が形成される可能性が考えられる。Nakatani ら¹⁴⁾は、動脈瘤誘発モデルを用いた流体力学的検討によって、瘤増大が進行していく瘤頸部で壁ずり応力が最大となっていることを1991年に報告し、血行力学的緒因子の中でも壁ずり応力が脳動脈瘤形成に大きく関与している可能性を示した。

血管内皮細胞のずり応力感知機構

そこで筆者は、動脈瘤発生時に血管分岐部に過度な高ずり応力が加わることにより、血管壁に誘導型 NO 合成酵素 (inducible NO synthase : iNOS) が誘発され、この iNOS 由来の NO が血管壁の退行性変化を進行させると仮定し、ヒトおよびラット脳動脈瘤頸部で iNOS の発現を確認し、瘤誘発処置ラットに、壁ずり応力を低下させ

る薬剤や iNOS 阻害剤を投与することで、瘤の発生や瘤初期変化が抑制されることを示した⁴⁾。その後、種々の酵素が動脈瘤発生に関与していることが、同動物モデルを用いた実験で示されている¹⁾²⁾。詳細は総説を参照されたい⁸⁾⁹⁾。これらの研究成果より、高血圧や Willis 動脈輪の形状の非対称性によって局所的な血流負荷の増大が生じ、脳血管内皮が過剰な大きさの壁ずり応力を感知することがイニシエーションとなって、シグナルが周囲の細胞に伝達して生化学的変化が起こり、血管壁の退行性変化として瘤形成が進行していくと仮定される。

計算流体力学 (CFD) 解析とその問題点

次の段階として、動脈瘤近傍の血行力学的因子の詳細な分布の検討が必要となるが、動物モデルでは困難であり、計算流体力学 (CFD) の応用が期待される。近年、ヒト脳動脈瘤症例の三次元脳血管画像を利用した CFD 解析によるシミュレーションで血行力学的負荷を定量的に評価した報告が散見される¹⁶⁾。しかしながら、われわれが提唱していた「壁ずり応力が瘤の増大や破裂に強く関係している」という観点では結果が共通しているものの、どのように関与しているかについては、解析結果が一定していない。この原因の一つとして、シミュレーションの条件設定が適切でない可能性が考えられる。

シミュレーションを行うにあたっては、条件設定が非常に重要である。CFD 解析では、血管流入口における流速値の設定が重要な境界条件であるが、多くの報告では流速は一定であると仮定されており、文献上報告されている健常成人の平均値が仮定値として用いられている。しかしながら、この値は左右対称な形状の Willis 動脈輪の流速を反映したものになっている。血行力学的負荷の増大が Willis 動脈輪の不均衡から生じていることを考えれば、動脈輪の各部位によって流速が不均一であることが予想され、個々の症例の流速を使用することが必須と思われる。実際に、京都医療センターの前交通脳動脈瘤症例において左右の流速を検討したところ、流速は一定ではなく血管部位によって有意に異なっていることが判明した¹⁰⁾。

実測値入力による再現性の向上

次に、境界条件に健常成人の平均値である仮定値 (assumed value) を用いた場合と、個々の症例の実測値 (measured value) を入力した場合で、壁ずり応力の分布を検討したところ、実測値を用いた場合にのみ瘤頸部近

傍に壁ずり応力の局所的な上昇が再現性をもって認められ、仮定値の場合に比べ有意に高い値であった¹⁰⁾ (Fig. 1A)。共著者の下権谷が提唱した血流の乱れを定量化した指標である gradient oscillatory number (GON)¹⁷⁾も、実測値の場合では瘤内部に局所的な上昇を認め、拍動のタイミングに応じて流れの方向を転ずる不安定な乱流が強く描出されていた (Fig. 1B)。また、実測値を用いた場合では、ジェット状の流れが衝突する “impingement zone” もしばしば認められ、流入速度の違いにより血管内の流動構造に明らかな差異がみられた (Fig. 1C, D)。加えて、瘤を人為的に取り除いた状態をシミュレートし、瘤発生前の血管形状を力学的解析に基づいて再現してずり応力等の分布を検討したところ¹⁷⁾、実測値を用いた時のみ分岐部近傍で壁ずり応力や GON の分布が高値であった (Fig. 1E, F)。

さらに、動脈瘤発生時における流体力学的負荷の影響を検討するため、内頸動脈瘤や中大脳動脈瘤症例のように対側に対照となる正常な血管構造をもつ症例において、同じ手法を用いて瘤発生前の状態を仮想的に作成し、左右同部位での高ずり応力分布域の比較を行ったところ、瘤が発生した部位のずり応力や GON は対側の対照部位の正常な血管部位に比べて有意に高値であり、局所的な高ずり応力が瘤発生に強く関与しているという動物実験モデルでの仮説を裏付ける結果となった (投稿準備中) (Fig. 1G)。

多施設共同臨床研究: CFD ABO Study

これらの結果より、①動脈瘤形成段階において壁ずり応力の値や変化率が大きな役割を果たしている可能性と、②CFD 解析における境界条件は、個々の症例の実測値を入力することが必須であることが示唆され、適切な条件値を用いれば動脈瘤破裂・増大関連因子の検討においても CFD 解析が有用な手段となり得ると考えられた。しかしながら、現在のところ脳動脈瘤 CFD 解析による前向き研究の報告はない。後ろ向き研究に関しては 100 例前後の症例で破裂例と未破裂例を比較した報告があるが¹⁸⁾²⁰⁾、いずれも仮定値が使われており、実測値を用いた大規模な報告はない。また、動脈瘤はいったん破裂するとその立体的形状を大きく変える場合がしばしばあるので、後ろ向き研究で破裂例の CFD 解析を行う場合は正確な解析が困難となる。そこで、実測値を用いた CFD 解析による動脈瘤の破裂・増大関連因子の検討を目的に、国立病院機構共同臨床研究として 3 年間の前向き観察研究を全国 25 施設で 600 症例を目標に行う運び

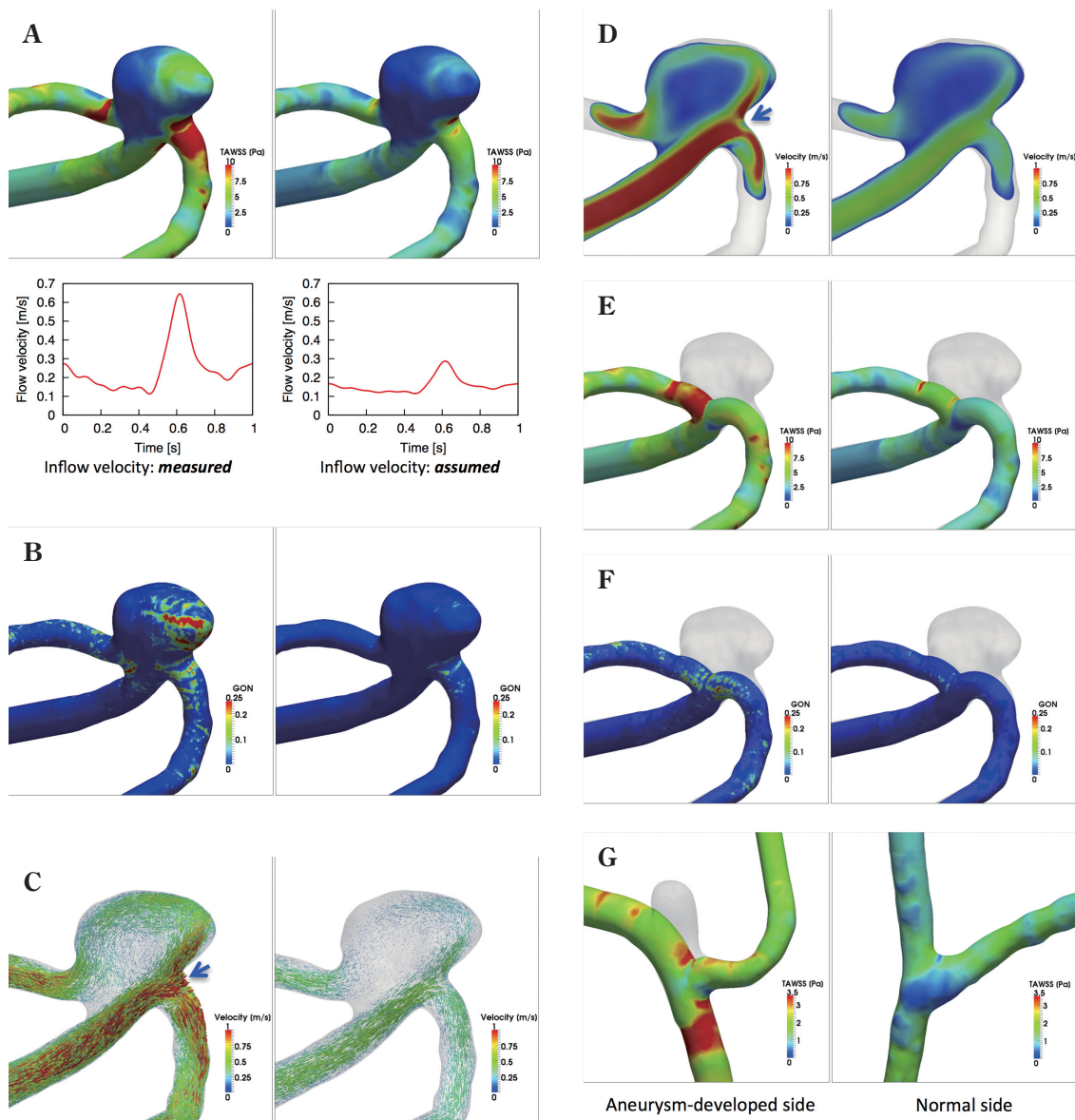


Fig. 1 Visualization of the hemodynamics of unruptured human cerebral aneurysms
 A : Time-averaged wall shear stress (TAWSS).
 B : Gradient oscillatory number (GON).
 C : Velocity vector.
 D : Flow velocity at a sectioned drawing.
 E : TAWSS after artificial removal of the aneurysm.
 F : GON after artificial removal of the aneurysm.
 G : TAWSS before aneurysm induction using the artificial aneurysm-removing technique.
 In A-F, the measured inflow velocity is used in the left side views, and the assumed inflow velocity in the right side. Blue arrows in C and D indicate the flow impingement zone. In G, the cerebral aneurysm is induced in the left side view, but not in the right side view.

となった〔未破裂脳動脈瘤患者における動脈瘤増大・破裂危険因子に関する計算流体力学（CFD）解析を用いた研究：Computational Fluid Dynamics Analysis of Blood Flow in Cerebral Aneurysms：Prospective Observational Study（CFD ABO Study）〕。

内皮すり応力感知センサー： P2X4 プリノセプター

瘤発生を抑制することができればくも膜下出血をきたす心配はなく、動脈瘤発生機序の解明は学問的な意義の

みならず臨床的にも重要である。Ando & Yamamoto ら²¹⁾は、内皮細胞のずり応力感知機構で、P2X4 プリノセプターに関係する Ca^{2+} イオンの流入が大きく関与していることをつきとめ、その遺伝子欠損マウスでは、ずり応力刺激による Ca^{2+} イオン流入や NO の発生が認められず、ずり応力反応が抑制されていることを報告した。この P2X4 プリノセプター遺伝子欠損マウスに動脈瘤誘発処置を行い野生型と比較したところ、瘤発生率が有意に低い結果となり、ずり応力感知機構の一つを阻害して内皮細胞のずり応力の機械的シグナル伝達を妨げることで瘤発生を抑制できる可能性が示唆された（投稿準備中）。

おわりに

上記のごとく本研究はいまだ道半ばであるが、流体力学的・生理学的両面から検討を行い、脳動脈瘤誘発動物モデルによる一連の解析を血流解析技術と融合し相補的に用いることで、脳動脈瘤成因に対する新しい知見へ到達できる可能性があると考えている。

謝 辞

本研究を進めるにあたり、京都大学医学部脳神経外科大学院生の福田美雪氏および兵庫県立大学大学院工学研究科大学院生の井本恭秀氏の協力を得た。ここに記して謝意を表する。

研究費

本研究は下記の研究費の助成を受けている。

- ・国立病院機構共同臨床研究：NHO ネットワーク共同研究運営費交付金研究費
- ・一般財団法人清水免疫学・神経科学振興財団 平成 24 年度研究助成

文 献

- 1) Aoki T, Kataoka H, Morimoto M, Nozaki K, Hashimoto N: Macrophage-derived matrix metalloproteinase-2 and -9 promote the progression of cerebral aneurysms in rats. *Stroke* **38**: 162-169, 2007.
- 2) Aoki T, Kataoka H, Ishibashi R, Nozaki K, Hashimoto N: Cathepsin B, K, and S are expressed in cerebral aneurysms and promote the progression of cerebral aneurysms. *Stroke* **39**: 2603-2610, 2008.
- 3) Davies PF: Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol Rev* **75**: 519-560, 1995.
- 4) Fukuda S, Hashimoto N, Naritomi H, Nagata I, Nozaki K, Kondo S, Kurino M, Kikuchi H: Prevention of rat cerebral aneurysm formation by inhibition of nitric oxide synthase. *Circulation* **101**: 2532-2538, 2000.
- 5) Fukuda S, Yasu T, Predescu DN, Schmid-Schönbein GW: Mechanisms for regulation of fluid shear stress response in circulating leukocytes. *Circ Res* **86**: E13-18, 2000.
- 6) Fukuda S, Schmid-Schönbein GW: Regulation of CD18 expression on neutrophils in response to fluid shear stress. *Proc Natl Acad Sci USA* **100**: 13152-13157, 2003.
- 7) Fukuda S, Yasu T, Kobayashi N, Ikeda N, Schmid-Schönbein GW: Contribution of fluid shear response in leukocyte to hemodynamic resistance in the spontaneously hypertensive rat. *Circ Res* **95**: 100-108, 2004.
- 8) 福田俊一, 橋本信夫, 野崎和彦, 青木友浩, 西村真樹: 脳動脈瘤の成因—実験的脳動脈瘤誘発動物モデルを用いたその発生機序の解明: NO を中心に—. *B & R* **22**: 1-8, 2008.
- 9) Fukuda S, Hashimoto N, Nozaki K, Nishimura M: Pathogenesis of cerebral aneurysms: evidence using experimentally induced cerebral aneurysm models. *Asian Biomedicine* **3**: 229-236, 2009.
- 10) Fukuda S, Shimogonya Y, Tsukahara T, Imoto Y, Morikawa S, Fukuda M: The influence of inlet boundary conditions upon hemodynamic analysis of human cerebral aneurysms with computational fluid dynamics technique. *FASEB J* **27**: 700.7, 2013.
- 11) Hashimoto N, Handa H, Hazama F: Experimentally induced cerebral aneurysms in rats. *Surg Neurol* **10**: 3-8, 1978.
- 12) Kamiya A, Togawa T: Adaptive regulation of wall shear stress to flow change in the canine carotid artery. *Am J Physiol* **239**: H14-21, 1980.
- 13) Kayembe KN, Sasahara M, Hazama F: Cerebral aneurysms and variations in the circle of Willis. *Stroke* **15**: 846-850, 1984.
- 14) Nakatani H, Hashimoto N, Kang Y, Yamazoe N, Kikuchi H, Yamaguchi S, Niimi H: Cerebral blood flow patterns of at major vessel bifurcations and aneurysms in rats. *J Neurosurg* **74**: 258-262, 1991.
- 15) Schretzenmayr A: Über kreislaufregulatorische Vorgänge an den großen Arterien bei der Muskelarbeit. *Pflüg Arch ges Physiol* **232**: 743-748, 1933.
- 16) Sforza DM, Putman CM, Cebal JR: Hemodynamics of cerebral aneurysms. *Ann Rev Fluid Mech* **41**: 91-107, 2009.
- 17) Shimogonya Y, Ishikawa T, Imai Y, Matsuki N, Yamaguchi T: Can temporal fluctuation in spatial wall shear stress gradient initiate a cerebral aneurysm? A proposed novel hemodynamic index, the gradient oscillatory number (GON). *J Biomech* **42**: 550-554, 2009.
- 18) Takao H, Murayama Y, Otsuka S, Qian Y, Mohamed A, Masuda S, Yamamoto M, Abe T: Hemodynamic differences between unruptured and ruptured intracranial aneurysms during observation. *Stroke* **43**: 1436-1439, 2012.
- 19) UCAS Japan Investigators, Morita A, Kirino T, Hashi K, Aoki N, Fukuhara S, Hashimoto N, Nakayama T, Sakai M, Teramoto A, Tominari S, Yoshimoto T: The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *New Engl J Med* **366**: 2474-2482, 2012.
- 20) Xiang J, Natarajan SK, Tremmel M, Ma D, Mocco J, Hopkins LN, Siddiqui AH, Levy EI, Meng H: Hemodynamic-morphologic discriminants for intracranial aneurysm rupture. *Stroke* **42**: 144-152, 2011.
- 21) Yamamoto K, Sokabe T, Matsumoto T, Yoshimura K, Shibata M, Ohura N, Fukuda T, Sato T, Sekine K, Kato S, Isshiki M, Fujita T, Kobayashi M, Kawamura K, Masuda H, Kamiya A, Ando J: Impaired flow-dependent control of vascular tone and remodeling in P2X4-deficient mice. *Nat Med* **12**: 133-137, 2006.

- 22) 米倉正大: 未破裂脳動脈瘤の自然経過と予防的治療法に関する研究. 循環器病研究委託費研究 12 指-3, 2003.
23) Yoshida Y, Tochinnai H, Murakami M, Murakami T, Saiki I,

Kanaya H: A case of absence of the left internal carotid artery associated with aneurysm of the anterior communicating artery. *No Shinkei Geka* 16: 1089-1094, 1988.

要 旨

脳動脈瘤の形成・増大・破裂における血行力学的因子の役割について —計算流体力学 (CFD) 解析と動物モデルによる実験を相補的に用いた検討—

福田 俊一 下権谷祐児

脳動脈瘤の破裂予測は統計的に判明している因子だけでは正確に判断できないのが現状であり, 新たな危険因子の解明が必要である. 著者らは血行力学的因子に注目し, 実験的脳動脈瘤誘発動物モデルおよび計算流体力学 (CFD) 解析を用いて瘤の形成・増大・破裂関連因子について検討を行っている. CFD 解析では個々の症例の生理学的条件を入力することで動物実験結果に合致して瘤発生部位に高い壁すり応力の分布を認め, 破裂・増大関連因子の検討を目的に多施設前向き研究を開始した. 動物実験では血管内皮すり応力感知を阻害することで動脈瘤誘発が抑制され, 血管内皮が高すり応力を感知することが瘤形成のイニシエーションとなっている可能性が示唆された.

脳外誌 23: 661-666, 2014

Editorial Comment

計算流体力学解析による脳動脈瘤の臨床的变化要因の解析について

旭川医科大学医学部脳神経外科 鎌田恭輔

UCAS Japan では, 未破裂脳動脈瘤破裂原因について瘤の大きさ・発生部位・形状などの形態情報が破裂関連因子として報告されている. 近年ではこのような形状解析のみならず, 血管内部に働く血行力学的要因を考慮するために計算流体力学 (CFD) 解析に注目が集まっている. この背景には, 血管への壁すり応力が重要であり低すり応力では血管はプラーク形成・壁の脆弱化をきたし, 高すり応力では血管壁の破壊・菲薄化から瘤が形成され则认为られている. 特にこの高すり応力が最も瘤の形状変化と密接に関連しているため, その重要性に注目が集まっている. CFD 解析は柔軟, かつ多彩な情報を加味できるため, この病態を説明するため応用されてきた.

しかし, 各論文により設定条件が異なるため一定の結論には至っていない. 本論文では設定条件に実測値を入力することで瘤頸部近傍の壁すり応力が再現性よく上昇することを明らかにした. さらに, 実測値に拍動流を考慮してシミュレーションを行うことで, 拍動のタイミングに応じて流れの方向を転ずる不安定な乱流が起こることも描出した. 本報告で述べているように, 実際の臨床ではモデルと異なり血管ごとに血流, 拍動が異なることを認識することはきわめて重要である. 今後このような実測値を用いた CFD 解析に関する前向き研究により, 動脈瘤の成因, 破裂のリスクの予測が可能になるものと期待できる.