

論文種別 : 原著

論文タイトル : 流体力学を用いた非対称性 A1 の前交通動脈瘤における塞栓術後の再発予測

著者 : 見崎孝一、宇野豪洋、南部育、吉川陽文、上出智也、内山尚之、中田光俊

所属 : 金沢大学脳神経外科

連絡著者 : 見崎孝一

金沢大学脳神経外科

〒920-8641 石川県金沢市宝町 13-1

Department of Neurosurgery, Kanazawa University, 13-1 Takara-machi,

Kanazawa, Ishikawa 920-8641, Japan.

Tel 076-265-2384 Mail misaki@med.kanazawa-u.ac.jp

キーワード : cerebral aneurysm, coil embolization, computational fluid dynamics, pressure difference, recurrence after coil embolization

本論文を、日本脳神経血管内治療学会機関誌 JNET Journal of Neuroendovascular Therapy に投稿するにあたり、筆頭著者、共著者によって、国内外の他雑誌に記載ないし投稿されていないことを誓約致します。

要旨

目的 コイル塞栓術後の動脈瘤の再発に数値流体力学(CFD)解析によるコイル塊表面(コイル面)への圧力上昇が関与していることが内頸動脈瘤で報告された。本研究では前交通動脈瘤におけるコイル面の圧力と動脈瘤再発の関連を検討した。

方法 スtentを使用せずに体積塞栓率 20%以上のコイル塞栓術を行えた前交通動脈瘤のうち、MRA で一側の近位前交通動脈(A1)のみが描出される症例を対象とした。治療前の 3D 回転血管造影データによる血管モデルからネックの位置で動脈瘤を消去して virtual post-coiling model を作成し、ネック面を仮想コイル面と定義した。CFD 解析を用いて、圧力差(Pressure difference, PD)は仮想コイル面の最大圧力から A1 の平均圧力を差し引き、無次元化のために A1 の動的圧力で除して算出した。再発群と非再発群で PD を統計学的に比較した。

結果 前交通動脈瘤 10 例中 4 例が再発を示した。PD は再発群と非再発群で各々 2.54 ± 0.24 、 2.12 ± 0.26 であり、再発群において有意に高値を示した ($p=0.038$)。受信者動作特性解析では曲線下面積が 0.917 で、カットオフ値を 2.31 とすると感度 1.000、特異度 0.833 であった。

結論 PD は非対称性 A1 の前交通動脈瘤においてもコイル塞栓術後の再発の予測因子と考えられた。流体力学を用いることで脳動脈瘤塞栓後の再発が術前に予測できる可能性がある。

緒言

脳動脈瘤に対するコイル塞栓術は開頭クリッピング手術に比べて低侵襲であるが治療後の再開通(再発)が多い。¹ 脳動脈瘤に対するコイル塞栓術後の再発の危険因子としてドーム、ネック及び Dome/Neck ratio が大きいことや低い体積塞栓率、破裂瘤が報告されている。²⁻⁷ 我々は数値流体力学(CFD; computational fluid dynamics)を脳動脈瘤に応用して、流入血管を基準としたコイル塊の表面にかかる圧力の上昇(PD; pressure difference)を内頸動脈瘤のコイル塞栓後の再発因子として報告した。⁸ この因子は治療前の血管情報を用いてコイル塊にかかる圧力をシミュレーションして再発を予測するため臨床的に有用だが、内頸動脈瘤以外の動脈瘤でも再発と関連するかが不明である。今回、前交通動脈瘤でPDがコイル塞栓後の再発と関連するか検討した。

対象と方法

1. 調査対象

2013年1月から2016年12月までに前交通動脈瘤に対して血管内治療を行った連続患者を調査した。この研究の選択基準は以下の通りである:(1)前交通動脈瘤の囊状動脈瘤でMRAによって一方の近位前大脳動脈(A1)が描出されない(Figure 1A)、(2)ステントを使用せずコイル塞栓が行われた、(3)動脈瘤とコイルの体積の比である体積塞栓率20%以上を得た、(4)血管内治療後少なくとも1年間のフォローアップ期間がある、(5)治療前の3次元回転血管造影(3D-RA)画像が撮影され計算モデリングに使用可能である。患者は治療後6か月ごとにMRAで定期的に追跡され、再開通が疑われた時点で血管造影を実施し、必要に応じて追加の血管内治療を実施した。動脈瘤の再発をRaymond-Roy classificationの増加または再治療を要する動脈瘤と定義し、患者を再発群と非再発群に分類した。⁹ 体積塞栓率は挿入したコイルの体積を動脈瘤の体積で除算して算出した。動脈瘤体積は回転血管造影データから、3次元ワークステーション(Allura 3D-RA workstation, Philips Medical Systems)を使用して測定した。²

2. CFD シミュレーション

分析には 3D-RA (Philips Healthcare, Best, the Netherlands) の DICOM データを使用した。血管の抽出には Amira (version 5.6, Maxnet Co., Ltd., Tokyo, Japan) を使用して standard triangulated language data に変換した。これらの 3D 画像を ANSYS ICEM CFD ソフトウェア (version 16.2, ANSYS Inc., Canonsburg, PA, USA) にインポートし pre-coiling model とした。動脈瘤ドームをネックの位置で除去することにより virtual post-coiling model を作成し、動脈瘤ネックと同じ平面をコイル面と定義した。入口面は動脈瘤の 1 mm 近位にある A1 の断面と定義した (Figure 1B)。

次に ANSYS ICEM CFD ソフトウェアで血管モデルをメッシュ化した。内頸動脈の近位側に 75 mm の通路を追加して、注入口の長さを十分に長くした。血液は、密度 1100 kg / m³、粘度 0.0036 Pa・s のニュートン流体としてモデル化した。血管壁とコイル面を剛体壁の滑りのない境界条件に定義した。ANSYS CFX (version 16.2, ANSYS Inc.) を用いて内頸動脈の流入条件として平均流量を 0.254 L/分に設定し、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実行し、出口面の圧力を 0 Pa とした。¹⁰ シミュレーション計算の時間ステップを 0.005 秒とした。拍動 2 回分について計算が行われ、2 拍動目の収縮期の結果を分析に使用した。¹¹

CFD パラメーターとして次の式を用いて圧力差 (PD) を計算した:

$$\text{Pressure difference} = \frac{P_{\max} - P_{\text{ave}}}{\frac{1}{2} \rho V_{\text{in}}^2}$$

P_{\max} はコイル面の圧力の最高値、 P_{ave} は入口面 (A1) の圧力の平均値、 ρ は 1100 kg / m³、 V_{in} は入口面 (A1) の平均流速を示す。PD は、 P_{\max} から P_{ave} を引くことで入口面からネック面での圧力上昇の程度として定義され、この値は無次元化のために入口面での動圧で除した。⁸ その他の因子としてコイル面にかかる壁面せん断応力の最大値と平均値を計算した。

3. 統計学的解析

グループ間比較には Mann-Whitney U 検定または Fisher 正確確率検定を使用した。パラメ

ーターの予測性能は、受信者動作特性解析(ROC; receiver-operating characteristic) 曲線を構築し、95%信頼区間(CI)で曲線下面積(AUC)を計算することにより評価した。ROC 曲線分析を使用して、現在のデータセットの連続変数の最適なカットオフ値を定義した。統計的有意性は p 値 0.05 未満として定義した。すべての分析は SPSS (IBM SPSS Statistics 23, Chicago, IL, USA)を使用して実行した。

結 果

2013 年から 2016 年にコイル塞栓術を行った前交通動脈瘤 44 例中、ステント併用の 2 例、再治療例 5 例、体積塞栓率 20%未満の 9 例と重症くも膜下出血によりフォローアップされなかった(死亡例含む)4 例を除くと 25 例となった。この中で一側の A1 が MRA で描出されなかった 10 例を解析した。この中で 4 例が再発した。2 つのグループの動脈瘤の特徴と流体力学的結果を Table 1 に示す。年齢、女性および破裂瘤の割合、動脈瘤およびネックのサイズ、アスペクト比、体積塞栓率にはグループ間の有意差を認めなかった。流体力学的にはコイル面の最大圧力、流入面(A1)の平均圧力及び平均血流速度、壁面せん断応力は有意差を認めなかった。しかし PD は再発群と非再発群で各々 2.54 ± 0.24 、 2.12 ± 0.26 となり、再発群において有意に高値を示した($p=0.038$)。ROC 曲線による AUC は 0.917 でカットオフ値を 2.31 とすると感度 1.000、特異度 0.833 であった(Figure 2)。

代表症例

再発例

56 歳の男性が頭痛と嘔吐で搬送されくも膜下出血と診断された。破裂前交通動脈瘤に対して瘤内コイル塞栓術を施行し体積塞栓率 32.0%を得た(Figure 3A)。しかし 7 ヶ月後に再開通を認めため再度コイル塞栓術が行われた(Figure 3B)。この症例の virtual post-coiling model を用いた CFD 解析では、コイル面の最大圧力と流入面の平均圧力が各々 2060 Pa (Figure 3C)と

1755 Pa となり、流入血管の平均流速が 0.44 m/s であったことから PD はカットオフ値以上の 2.87 と算出された。

非再発例

69 歳の男性がくも膜下出血による意識障害のため搬送された。脳動脈瘤を多発性に認めたが最も大きい前交通動脈瘤が破裂瘤と考えられたため、これに対してコイル塞栓術を施行し、体積塞栓率 22.7%を得た (Figure 3D)。フォローアップのために行われた 1 年後の血管撮影では再発を認めなかった (Figure 3E)。CFD 解析ではコイル面と流入面の圧は各々 1715 Pa (Figure 3F) と 1443 Pa であり、流入血管の平均流速 0.52 m/s で計算すると PD はカットオフ値より低い 1.73 であった。

考 察

この研究は内頸動脈瘤においてコイル塞栓後の脳動脈瘤再発と関連した PD が非対称性 A1 の前交通動脈瘤にも応用できることを示した初の報告である。⁸ PD は治療前の血管情報から仮想コイル面にかかる圧力をシミュレーションして再発を予測するため、治療前検討に有用な因子である。本報告では PD がカットオフ値の 2.31 以上であった 5 例のうち 4 例 (80%) が再発を示し、2.31 未満であった 5 例は全例再発を示さなかった。Nambu らの内頸動脈瘤での報告では PD がカットオフ値の 2.83 以上であった 11 例のうち 7 例 (64%) が再発し、2.83 未満であった 39 例は全例再発を認めなかったことから、内頸動脈瘤では有用な予測因子と考えられる。⁸ カットオフ値は内頸動脈瘤で 2.83 に対して前交通動脈瘤で 2.31 であり後者で低い結果であった。圧力は遠位血管ほど低くなるため圧力差も低くなることが考えられるが他の遠位血管、例えば中大脳動脈の動脈瘤などで検討する必要がある。

前交通動脈瘤の CFD 解析では両側の A1 の血流量の絶対量及び左右差を実際の体内環境に近づけることが課題となる。¹² この誤差を少なくするために本研究では一側 A1 が MRA で描出さ

れない症例に限定することで、流入血管を A1 一本として解析した。A1 が非対称 (asymmetrical A1) の症例を調査した本研究で再発瘤の割合が多い (10 例中 4 例再発) ことは、先行研究でも同様に symmetrical A1 よりも asymmetrical A1 で再発が有意に多いと報告され合致している。⁷

過去の動脈瘤再発についての報告では動脈瘤やネックのサイズが危険因子であるが、本研究で再発群と非再発群の間で有意差を認めなかった。また破裂動脈瘤の割合は再発群 75% (4 例中 3 例)、非再発群 33% (6 例中 2 例) で再発群に多い傾向であったが有意差は認めなかった。これらはいずれも症例数が少ないためと考えられるが、今後はさらなる症例の蓄積と共に、これらの因子と PD との関連についても検討する必要があると考えられる。

脳動脈瘤の治療前に PD が高くコイル塞栓術後の再発の可能性が高いと予測された場合には、以下の 2 つの対策が考えられる。1 つは開頭クリッピング手術の選択であり、血管内治療と比べて有意に再発が少ない治療法と報告されている。¹ もう一つはステントを用いた血管内治療である。ステントによる直線化作用 (straightening effect) によって親血管の形状を変化させることで再発を回避できる報告がある。¹³ PD は動脈瘤ではなく親血管の形状で規定される因子であるため、破裂急性期では使用できない制限はあるものの、ステントの直線化によって PD が変化する可能性がある。血管内手術は低侵襲であるため術前診断やデバイスの効果的な使用で合併症を減じることによりさらなる適用拡大が期待される。^{13, 14} 治療前に再発を予測することが临床上で有益であるため治療前のモデルで PD に関する解析を開始したが、治療後のモデルによる PD の妥当性の検証が必要である。

Limitation

本研究は少数例による後方視的研究であるため症例数を増やした前向き検討が必要である。一側 A1 が低形成である前交通動脈瘤で研究を行ったため、A1 の左右差が少ない症例での検討が必要である。治療前の血管情報から PD を検討したが、実際の治療後の血管情報を用いた検討が必要である。

結 語

非対称性 A1 の前交通動脈瘤において PD の上昇はコイル塞栓術後の再発と有意な相関を示した。内頸動脈瘤に加えて前交通動脈瘤でも再発の予測に PD が有用である可能性がある。

利益相反の開示

筆頭著者および共著者全員に利益相反はない。

文献

1. Spetzler RF, McDougall CG, Albuquerque FC, et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 3-year results. *Journal of neurosurgery* 2013;119:146-157
2. Misaki K, Uchiyama N, Nambu I, et al. Optimizing the Volume of the Initial Framing Coil to Facilitate Tight Packing of Intracranial Aneurysms. *World neurosurgery* 2016;90:397-402
3. Gonzalez N, Sedrak M, Martin N, et al. Impact of anatomic features in the endovascular embolization of 181 anterior communicating artery aneurysms. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2008;39:2776-2782
4. Ueda F, Uchiyama N, Mohri M, et al. Long-term predictive factors of the morphology based outcome in bare platinum coiled intracranial aneurysms: Evaluation by pre- and post-contrast 3D time-of-flight MR angiography. *Neurol Neurochir Pol* 2017;51:116-126
5. Nguyen TN, Hoh BL, Amin-Hanjani S, et al. Comparison of ruptured vs unruptured aneurysms in recanalization after coil embolization. *Surgical neurology* 2007;68:19-23
6. Soeda A, Sakai N, Sakai H, et al. Endovascular treatment of asymptomatic cerebral aneurysms: anatomic and technical factors related to ischemic events and coil stabilization. *Neurologia medico-chirurgica* 2004;44:456-465; discussion 466
7. Songsaeng D, Geibprasert S, ter Brugge KG, et al. Impact of individual intracranial arterial aneurysm morphology on initial obliteration and recurrence rates of endovascular treatments: a multivariate analysis. *Journal of neurosurgery* 2011;114:994-1002
8. Nambu I, Misaki K, Uchiyama N, et al. High Pressure in Virtual Postcoiling Model is a Predictor of Internal Carotid Artery Aneurysm Recurrence After Coiling. *Neurosurgery* 2019;84:607-615
9. Roy D, Milot G, Raymond J. Endovascular treatment of unruptured aneurysms. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2001;32:1998-2004
10. Takao H, Murayama Y, Otsuka S, et al. Hemodynamic differences between unruptured and ruptured intracranial aneurysms during observation. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2012;43:1436-1439
11. Misaki K, Takao H, Suzuki T, et al. Estimated pretreatment hemodynamic prognostic factors of aneurysm recurrence after endovascular embolization. *Technol Health Care* 2017;25:843-850
12. Cornelissen BMW, Schneiders JJ, Sprengers ME, et al. Aneurysmal Parent Artery-Specific Inflow Conditions for Complete and Incomplete Circle of Willis Configurations. *AJNR American journal of neuroradiology* 2018;39:910-915
13. Ishii A, Chihara H, Kikuchi T, et al. Contribution of the straightening effect of the parent artery to decreased recanalization in stent-assisted coiling of large aneurysms. *Journal of neurosurgery* 2017;127:1063-1069

13. Misaki K, Uchiyama N, Mohri M, et al. Guiding-sheath cannulation using a pigtail catheter for transbrachial carotid artery stenting without intra-aortic manipulation. *JNET J Neuroendovasc Ther* 2014; 8: 280-284.
14. Misaki K, Uchiyama N, Mohri M, et al. Stabilizing the guiding sheath during left common carotid artery stenting by using a gooseneck snare: technical note. *JNET J Neuroendovasc Ther* 2012; 6: 56-60.

Figure legend

図 1

術前 MRA で一側近位前大脳動脈(A1)が描出されない症例を対象とした (A、点線矢印)。3D 回転血管撮影データから作成した pre-coiling model から動脈瘤を除去して virtual post-coiling model を作成した (B)。動脈瘤ネック面を virtual post-coiling model でコイル面と定義し (矢印)、1mm 近位側の A1 断面を流入面 (矢頭) とした。

図 2

コイル塞栓後の動脈瘤再発を予測するための Receiver operating characteristic (ROC) 曲線では曲線下面積 (AUC) は 0.917 であった。カットオフ値を 2.31 とすると感度は 1.000 で特異度は 0.833 であった。

図 3

再発例の左内頸動脈撮影の左前斜位像では術直後 (A) に比べて 7 ヶ月後 (B) で動脈瘤の再開通を認めた。Virtual post-coiling model による解析ではコイル面に 2060 Pa の最大圧力を観察した (C)。非再発例では左内頸動脈撮影で術直後 (D) と同じく 1 年後 (E) では動脈瘤内の血流を認めなかった。コイル面の最大圧力は 1715 Pa であった (F)。

Table 1 Clinical characteristics and hemodynamic data for all included patients

Factors	Recurrence (n=4)	Stable (n=6)	P value
Age (year)	55.1 ± 8.7	69.8 ± 6.0	0.082
Female sex	2 (50)	2 (33)	1.000
Ruptured aneurysm	3 (75)	2 (33)	0.524
Dome size (mm)	8.21 ± 4.93	7.58 ± 2.10	1.000
Neck size (mm)	2.81 ± 1.49	3.49 ± 0.98	0.352
Initial result			0.933
Class 1 (Complete)	1 (25)	2 (33)	
Class 2 (Residual neck)	2 (50)	3 (50)	
Class 3 (Residual aneurysm)	1 (25)	1 (17)	
ASPECT ratio	1.96 ± 0.20	2.36 ± 1.36	0.762
Volume embolization ratio	24.8 ± 4.94	23.6 ± 2.33	0.762
Maximum wall shear stress (Pa)	50.3 ± 26.5	36.5 ± 14.7	0.476
Average wall shear stress (Pa)	27.3 ± 26.8	11.6 ± 4.9	0.476
Maximum pressure at coil plane (Pa)	4572 ± 5198	3633 ± 3634	0.914
Average pressure at inlet plane (Pa)	3893 ± 4452	3011 ± 3239	0.762
Average velocity at inlet plane (cm/s)	63.5 ± 37.5	69.4 ± 23.0	0.476
Pressure difference	2.54 ± 0.24	2.12 ± 0.26	0.038

Values are No. (%) or mean ± standard deviation.

Figure 1

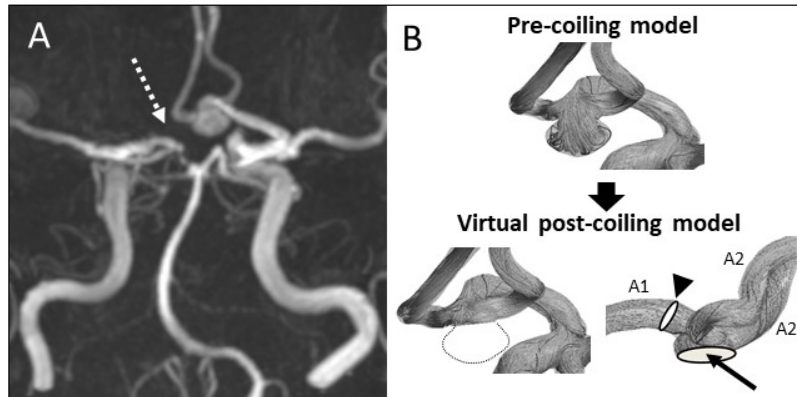


Figure 2

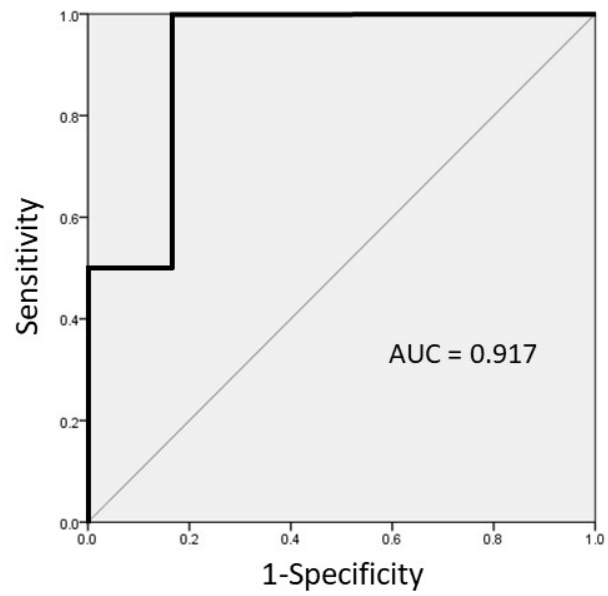


Figure 3

