

Flow diverter の流体解析： 臨床的意義

昭和大学藤が丘病院 脳神経外科

河野健一 (Kenichi Kono)

vyr01450@gmail.com

和文要旨

脳動脈瘤治療において、flow diverter (FD) は欧米では既に多く使用されている。大変期待の持てる device であるが、一方で遅発性出血や血栓化しない症例など、臨床的な問題点が幾つか提起されている。これらに対して computational fluid dynamics simulation (CFD) を用いて遅発性出血のメカニズムの解明や血栓化予測などを行おうとする研究が行われている。Flow diverter stent はその名の通り、flow diverter 効果を有するステントであり、その効果を予想するのは CFD が得意とするところである。ここでは FD の CFD 研究の中でも、臨床的側面にフォーカスし、その内容を紹介させて頂く。

英文要旨

Flow diverter stents have been used widely for treatments of cerebral aneurysms in US and EU. Although flow diverter stents are very promising, there are a few clinical concerns such as delayed rupture or incomplete occlusion. Engineers have been addressing these issues using computational fluid dynamics simulations (CFD). Because flow diverter stents have “flow diverting” effects as the name indicates, we consider that the effects could be predicted by CFD. In this review, I would describe CFD research on clinical aspects of flow diverter stents.

1. 緒言

数値流体解析は CFD (computational fluid dynamics simulation) と略されて呼ばれることが多い。近年、脳神経外科領域においても CFD の研究が多く行われるようになってきた。特に脳動脈瘤に対する CFD 研究は、コンピュータや医療画像機器の性能の向上により、目覚ましい発展を遂げており、近い将来、臨床現場での応用が期待されている。

Flow diverter (FD) は欧米では既に多く使用され、遅発性出血や血栓化しない症例など、臨床的な問題点が幾つか提起されている。これらに対して CFD を用いて遅発性出血のメカニズムの解明や血栓化予測などを行おうとする研究が行われている。Flow diverter stent はその名の通り、flow diverter 効果を有するステントであり、その効果を予想するのは CFD が得意とするところである。ここでは FD の CFD 研究の中でも、臨床的側面にフォーカスし、その内容を紹介することにする。CFD の知識がなくても概観が分かるように簡素に記載することを心がけた。その分、不正確な表現を敢えて使用した部分もあるがご容赦頂きたい。

2. 専門用語

最初に FD の CFD に関連する専門用語を簡単にまとめておく。少し難しくなるため、飛ばして後から振り返って気になるところだけを読まれても良いと思われる。

a. WSS: wall shear stress (壁せん断応力)

壁を擦る力であり、Pa (パスカル) という単位が用いられることが多い。1 mmHg \approx 133 Pa であり、我々が臨床で通常使用している単位 mmHg に換算するとかなり小さい値になる。例えば、内皮細胞における WSS の正常範囲は 1~7Pa 程度との報告があるが、これは 0.008~0.05 mmHg であり、血圧に比べると千~一万分の 1 の値になる。また、厳密には WSS はベクトルであり、ベクトルの大きさを Pa の単位を用いて表している。

b. 圧力 (pressure)

圧力は厳密には幾つかの異なる定義があるが、混乱を招くと思われるため割愛する。CFD で議論されるのは主に圧力差や圧力分布であり、Pa もしくは mmHg の単位で示される。Pa で表示されている時には、mmHg に換算して考えることをお勧めする。多くの場合、血圧 (80-140mmHg) に比べればかなり小さい圧力差・圧力分布であることに気づかれることと思う。

c. Flow diverter 効果 (flow diverting effects)

Flow diverter 効果とは文字通り flow diverter stent により流れが変わる効果である。適切な日本語訳が見当たらないので、そのまま「flow diverter 効果」として記載する。「整流効果」という日本語が使用されることもあるが、通常は電気工学において、交流を直流にする、一定方向に流す、などの意味で使用されるようである。流体の分野ではあまり使用されないが、調べてみると「流れの乱れを整えること」であり、flow diverter stent はそのような効果はないため、適していないと考えている。誤解されやすい点であるが、一般的には flow diverter stent は動脈瘤内の流れを整えることはない。むしろ FD により流れが disturb される。

また、「乱流」という言葉を間違えて使用されている場面が時々見受けられる。流体力学における「層流」と「乱流」の違いは専門的になりすぎるので省かせて頂くが、脳動脈瘤の CFD において、臨床医が「乱流」と感じている流れの殆どは「層流」である。

d. Porosity, metal coverage

Porosity は間隙率であり、ステントのすき間をパーセントで示したものである。Neuroform stent (Stryker, Kalamazoo, Michigan, USA) や Enterprise stent (Cordis, Miami Lakes, Florida, USA) の porosity は 90%程度であり、flow diverter stent は 70%程度である。Flow diverter stent は Lvis Jr. (MicroVention, Tustin, California, USA) と同じく braided stent であり、留置手技や留置する血管径・形状により porosity が変化する。

Metal coverage は porosity の逆であり、 $\text{metal coverage (\%)} = 100\% - \text{porosity (\%)}$ の式が成立する。例えば、Neuroform や Enterprise の metal coverage は 10%程度であり、flow diverter stent は 30%程度である。Enterprise を 3~4 枚重ねると FD と同等の flow diverter 効果を有すると言われており、私も自分で CFD を行なってみるとそのような結果となった。Enterprise

の 3~4 枚重ねでおおよそ 30~40% の metal coverage となるため、CFD を行わなくても同じ結論を導くことが可能である。

Porosity が低い、すなわち metal coverage が高いほど、flow diverter 効果が高くなる。Metal coverage の方が直感的にはイメージしやすいと思われるが、porosity の方がよく使われている印象がある。

3. 数値流体解析 CFD の手法（一般論）

数値流体解析 CFD の詳細に関しては既に多くの概説論文が出ているのでそちらを参考にして頂きたい。現在行われている一般的な方法は、血管の 3D データを利用し、コンピュータに計算させることによって血管内の流れを可視化し、様々な流体パラメータを算出するものである。例えば Acom 動脈瘤の CFD の実例を図 1 に示す。解析結果として streamline（流線）と wall shear stress（壁せん断応力; WSS）に注目することが多い。

実際の血流を再現できているかどうかに関しては、CFD の様々な”limitation”により、十分な検証が必要である。例えば、血管壁は拍動しない（動かない）として計算していることが多いが、拍動がどの程度の影響を及ぼすのかを検討・検証する必要がある。

脳動脈瘤の CFD に対しては、これらの limitation に対する研究が多く行われており、何を知らたいかという目的が明確であれば、どの程度妥協してよいかが大体分かっている。例えば、図 1 の Acom 動脈瘤の大まかな streamline（流線）を知りたいのであれば、拍動計算ではなく定常計算（流入量が常に一定）として計算して問題ない。定常計算の方が計算時間がかなり短い。実践的には重要なポイントとなる。

FD による動脈瘤の血栓化の観点からは、血液の粘度や凝固能も重要な因子となることが予想される。血液粘度はヘマトクリット値などに影響を受けるが、現在行われている CFD 研究の多くでは平均的な血液粘度を用いて計算されている。また、粘度を一定と仮定するニュートン流体として計算されることが多い。これらの limitation に対する研究も行われている。一方で血液の凝固能に関しては、血栓化と直接関係するところであるが、血栓化のシミュレーション自体がチャレンジングな分野であり、各個人の血液凝固能の影響を検討する段階には至っていない。

4. Flow diverter の CFD 計算

FD の CFD では技術的に難しい点が 2 つ程存在する。ひとつは血管内に留置された FD のストラットを含めた詳細な形状を取得することである。XperCT や cone beam CT などでは、細いストラットを十分な空間分解能で捉えきれないため、CFD を行うための形状取得は出来ない。個々の患者の血管に FD を virtual simulation で留置してその形状を取得することが多い（その virtual simulation には様々な方法がある）。この手法以外には、シリコンモデルに flow diverter stent を留置して Micro-CT で撮像してステント形状を取得する方法があるが、こちらの方が一般的にはより手間がかかる。ただし、どちらの手法においても、実際の臨床で留置された FD の形状を取得できていないという問題点が存在する。後述するように、FD は留置手技により porosity が変化したり、血管壁の密着性が変わったりし、CFD 結果に影響を与える。

技術的に難しいもうひとつの点は、専門的になるが、FD の細いストラット (20 μ m 程度) が血管内にある場合、CFD を計算するための “volume mesh” (CFD 専門用語であり、ステント

の mesh とは異なる)をストラットの周囲で非常に細かく作成しなければならず、”volume mesh”の数が多くなり、計算負荷がかなり高くなることである。FD の CFD 論文の中にはスーパーコンピュータに近いレベルのものを使用していることも少なくない。

これらの問題点を回避する方法として porous medium (多孔質媒体) で FD を模擬する手法が提案されている²⁾。簡単に説明すると、neck に薄い膜を張り、その膜をスポンジのようなもの(多孔質媒体)と見立てて CFD を行うという手法である。FD の細かいストラットを再現する必要がなくなる。一方でその手法の正しさ、すなわち、その CFD において多孔質媒体が FD を模擬できていることを示さなければならない。

5. Delayed rupture と圧力

頻度は低いですが、FD を留置した後に動脈瘤が破裂することが報告され、delayed rupture (遅発性破裂・出血)などと呼ばれている。様々な原因が推測されているが、この現象を CFD を用いて解明しようと試みた研究があり、それを紹介させて頂く。臨床的疑問に対して CFD を用いて取り組み、それが後に臨床研究に影響を与えている。その意味では CFD が臨床に影響を及ぼした数少ない貴重な研究である。また私自身がそこに少し関わることが出来たので、その部分を含めて紹介させて頂く。

2011 年に Cebal らは FD 留置後に delayed rupture を来した 3 例と来たしていない 4 例の CFD を行い、delayed rupture 症例では動脈瘤内の圧が上昇したことが原因である可能性があるとして報告した³⁾。Delayed rupture 症例の方は FD 留置後に 20 mmHg 程度の動脈瘤内の圧上昇があったと CFD で予測された。一方で delayed rupture を来さなかった症例では圧の変化は殆ど認められなかった。例えば delayed rupture を来した 1 例を図 2 に示す。この例では動脈瘤の母血管近位部に狭窄があり、それにより圧較差が生じている。FD を留置する際に PTA を行なったため、その圧較差が消失し、結果的に動脈瘤内の圧が 20mmHg 程度上昇したと計算結果を出している。この研究に対し、本当に 20mmHg も上昇するのかという疑問が呈され議論になった^{4,5)}。

この疑問をきっかけとして Steinman が 2012 年に CFD Challenge を開催した⁶⁾。注意すべき点として、どちらの意見が正しいかを検証する目的ではなく、図 2 の 1 症例に対し複数のチームが CFD を行なった場合、どの程度正確に圧較差を算出できるのかを検討するという目的で行われた。世界から 25 の CFD チームが参加し、私自身もこの CFD Challenge に参加した。CFD チームは血管形状と流入条件(内頸動脈の流入量)を与えられ、独立して CFD 計算を行い、圧較差を算出した。また、同じ形状の動脈瘤血管シリコンモデルとポンプによる回路を用いて、実験にて圧較差が測定された。大まかな結論としては、各 CFD チームはおおよそ同じような圧較差の値を出しており、それは実験結果と大きな差を認めなかった。圧較差は流入量に大きく依存し、患者固有の流入量の重要性が示された。流入量に応じて圧較差は 5~20mmHg 程度の変動が見られた。図 2 の症例では血流量は実測されていないため、推定値を用いて CFD 計算されていたが³⁾、血流量が変われば 5 mmHg 程度の小さい圧較差にもなり得る。臨床医から見ると 5mmHg と 20mmHg の圧上昇ではかなり印象が異なるのではないかと思う。

個人的にはこの Cebal らの研究は、圧上昇が delayed rupture に関与している可能性を提唱したものとして重要と考えている。提唱されない限り、臨床現場でも検証しようとしなからである。ひとつ注意しておくべき点は、図 2 の症例では FD そのものが圧上昇を招いたのではなく、近位部の狭窄を解除したことにより動脈瘤内の圧が上昇したということである。自然歴でも破

裂率が高い大型・巨大動脈瘤においては、軽度の圧上昇でも、それが破裂に繋がる可能性はあり得ると考える。

Schneiders らは1症例であるが実臨床において FD 留置前後での動脈瘤内の圧を測定し（圧センサー付きガイドワイヤーを jail して測定）、圧変化が殆どなかったため、“A flow-diverting stent is not a pressure-diverting stent”と論文のタイトルをつけている⁷⁾。Cebal による CFD の先行研究がなければこの実測もされなかったことと思う。ただ、これは1症例のみであり、しかも delayed rupture を来していない症例であるため、厳密には FD が動脈瘤内の圧を変化させないこともある、との結論しか得られないと思われる。Kerl らは7つの異なる動脈瘤シリコンモデルに flow diverter stent を留置し、ポンプによる回路の流れの中で、動脈瘤内の圧変化がなかったことを実験で示している⁸⁾。ただし、モデルのうち6つは12mmの動脈瘤で、1つは13mm（高さ）×21mm（幅：neck）の fusiform type 動脈瘤であり、実際に delayed rupture を来す動脈瘤はより大きなサイズであることを考えると、delayed rupture に圧が関与していないとは言い切れないと思う。

いずれにしても、このように Cebal らの仮説に対して、多角的面から検討が行われることは意義のあることと思われる。個人的な印象であるが、Cebal らのこの CFD 研究以降、脳動脈瘤の CFD 研究において pressure を計算して提示することが多くなったように思う。また、Sorteberg らは動物を用いた実験にてコイル塞栓後に動脈瘤内の平均圧が上昇する（+18 mmHg）傾向にあることを示しており⁹⁾、圧上昇の可能性は FD に限ったことではなく、コイル塞栓でも起こりえる。

Delayed rupture の機序については未だに確立した見解はなく、圧上昇以外にも幾つかの可能性が提示されている。個人的には一元的に説明できるものではなく、複数の異なる要因があるものと考えている。CFD 研究によりその機序についての新たな知見が得られる可能性もあると期待している。

6. 血栓化予測（塞栓予測）

FD 留置後に動脈瘤が血栓化しない症例もあり、それを CFD により予測する試みがなされている。FD 留置後の血栓化は flow diverter 効果の影響が強いと考えられるため、CFD 研究のよいテーマになると考えている。

Kulcsár らは内頸動脈瘤7症例に対して FD 留置後半年以内に動脈瘤の完全閉塞が得られた6症例と完全閉塞が得られなかった1症例を CFD 解析で比較した¹⁰⁾。いずれの症例でも、virtual FD が留置されると瘤内平均流速および最大流速、壁せん断応力(WSS)は著明に低下しており、これらの血行力学的パラメータでは FD 留置後に動脈瘤が完全に血栓化する症例としない症例を区別することはできなかった。

Chong らは FD 成功例4例（血栓化）と FD 非成功例4例（2例血栓化せず、1例浮腫、1例 delayed rupture）を比較し、成功例では FD 留置後で有意に energy loss が下がっていることを示している¹¹⁾。ここでの energy loss の低下は、大雑把に言い換えると、動脈瘤内で消費されるエネルギーが低下したことを意味している。直感的にも妥当な結果と思われるが、非成功例の中に複数の種類の現象が含まれているため、解釈がやや困難である。

Mut らは FD 留置後3ヶ月以内に完全閉塞した症例と6ヶ月後も完全閉塞には至らなかった合計23症例に対して CFD を行い、FD 留置後の動脈瘤内の平均血流速度・せん断速度（shear rate）、動脈瘤内への流入速度の3つの流体的パラメータで有意差を認めたと報告している¹²⁾。

血栓化の過程では、実際には徐々に血栓が形成されるが、その過程を simulation した研究は殆ど見当たらない。例えば、動脈瘤内の半分が血栓化すれば内腔が変わるため流れが変わる。その過程を「正しく」simulation することは現時点では技術的難易度が非常に高い。

Flow diverter 効果の評価は CFD を行わなくても、FD 留置前後の血管撮影において、造影剤の停滞の程度や造影剤の流れの詳細な解析をすることである程度は可能であり、血管撮影の所見を用いた血栓化予測も研究されている。ただし、この血栓化のテーマは、抗血小板薬の投与期間・方法、血小板凝集能、FD の留置方法による porosity の違い、FD の血管壁への密着度などにも依存するため、多角的に検討する必要がある。

7. Flow diverter 留置手技による CFD への影響

2015 年に本邦でも使用できるようになった Lvis Jr. stent は Enterprise や Neuroform と同様にステント併用コイル塞栓術として使用される。違いは laser-cut stent ではなく braided stent であることである。そのため、ステントサイズと留置する血管径の差や留置方法によって porosity が変動する。これと同様に flow diverter stent でも留置方法やサイズ選択により porosity が大きく変わり、その結果として動脈瘤内の血流も変わってくる。Mut らはステントサイズの選択が血管径よりも大きくなればなるほど (oversizing)、porosity が上がり (metal coverage が下がり)、flow diverter 効果が落ちることを報告している¹³⁾。すなわち、血管径に対して必要以上に oversizing の FD を選択すると、動脈瘤の血栓化がしにくくなることが予想される。もちろん、逆に小さすぎると FD が母血管で浮き、endoleak により動脈瘤内に血流が入り血栓化しにくくなったり、遠位血管への血栓塞栓症が起きやすくなることが予想される。そのため、FD を用いて治療を行う場合は適切なサイズの FD を選択することが重要となる。

また FD は留置方法によって形状が大きく変わる。Ma らは構造解析という手法を用いて、FD 留置の精巧な simulation を行なっている¹⁴⁾。更に Ma らはその技術を応用して、動脈瘤 neck 面で push-pull technique を用いて FD を留置した場合、単に引いてくる留置方法と異なり、neck 面で porosity を下げることが可能となり (図 3)、jet flow が消失し動脈瘤内の血流速度が大きく減少することを示している (図 4)¹⁵⁾。それにより血栓化を促進させることが期待される。また、jet flow の残存が delayed rupture に関与しているという可能性も挙げられており、このような留置方法で jet flow を減弱出来れば、delayed rupture の risk を低減できるかもしれない。

このように FD の CFD は FD のサイズ選択や留置方法によっても大きく異なるため、その点まで考慮することが望ましい。但し、FD 留置の構造解析は技術難易度が高く、また実際の症例で push-pull technique を用いて simulation のように上手く neck 部分を密にできるかどうかは分からず、課題は多く残されている。

8. 臨床現場の重要性

ここまで FD の CFD について述べてきたが、最後に臨床現場の重要性について触れておきたい。私自身、臨床における FD 留置の経験を有していない。しかし、FD に関する講義を受けたり、モデル血管に FD を留置したり、FD の臨床現場を見学したり、まとまった数の FD 臨床例の経過や経時的な画像を拝見させて頂いたりしたことがある。それらによって、FD の CFD を行うにあたっては臨床現場での知識や経験が不可欠であることを痛感した。脳動脈瘤の CFD において、特に FD を用いた治療は流れの要素が大きく、CFD の貢献が大きいことが期待される

が、それでも常に臨床と照らし合わせながら行なっていく必要がある。逆に、そのようにすることにより、FDのCFDが臨床の貢献につながると考えている。

読者の多くはCFDを自分では行われたいと思われたいが、FDのCFDの結果や論文を見る際には上記の点に注意して頂きたい。FDのCFDにも多くの”limitation”があり、必ずしも実際の臨床現場での流れを示しているとは限らないが、臨床と上手に組み合わせることにより、新たな知見の発見や治療応用につながる可能性がある。

また、5年後位には、医療画像のワークステーションなどでFDのCFDを臨床医でも比較的容易に計算できるようになると思う。これを上手に臨床応用するためには、CFDの”limitation”についての知識を有することと、どの結果が信頼できるのかなどを学んでいく必要があると思われる。本稿がそのきっかけになれば幸いである。

9. 結語

Flow diverter stentはその名の通りflow diverter効果を有しており、これが動脈瘤の血栓化・破裂予防に貢献する。Flow diverter効果は流れを変える効果で、CFDが威力を発揮できるテーマであり、研究が進んでいる。まだ簡単に計算できるところまでは到達していないが、臨床現場においてCFDの貢献が期待される。本邦でもFDの使用が少しずつ広まっていくと思われるが、是非、血管内治療医の読者にもCFDに興味を持ちながら臨床を行なって頂きたい。CFDの詳細が分からなくても、流れを可視化して考える、という姿勢は必ず治療に役立つものと思っている。

利益相反の開示

著者には利益相反はない。

文献

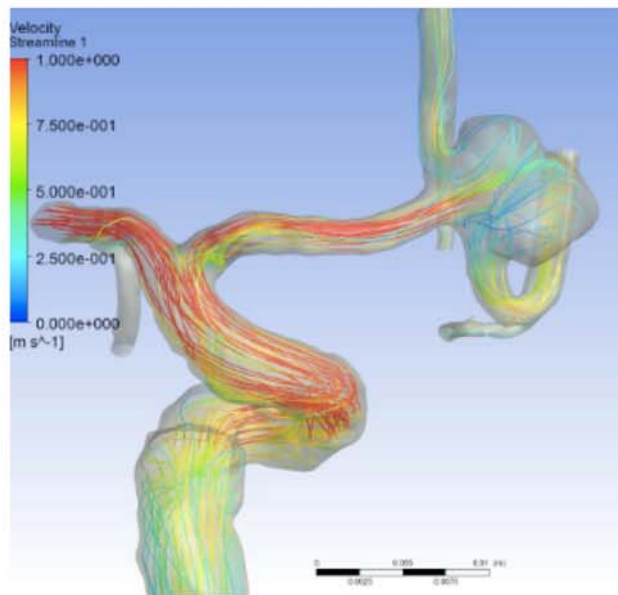
- 1) Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA*. 1999; 282: 2035-2042.
- 2) Augsburger L, Reymond P, Rufenacht DA, et al. Intracranial stents being modeled as a porous medium: flow simulation in stented cerebral aneurysms. *Ann Biomed Eng*. 2011; 39: 850-863.
- 3) Cebal JR, Mut F, Raschi M, et al. Aneurysm rupture following treatment with flow-diverting stents: computational hemodynamics analysis of treatment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011; 32: 27-33.
- 4) Fiorella D, Sadasivan C, Woo HH, et al. Regarding "Aneurysm rupture following treatment with flow-diverting stents: computational hemodynamics analysis of treatment". *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(5):E95-97.
- 5) Steinman DA: Computational modeling and flow diverters: a teaching moment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011; 32: 981-983.
- 6) Steinman DA, Hoi Y, Fahy P, et al. Variability of computational fluid dynamics solutions for pressure and flow in a giant aneurysm: the ASME 2012 Summer Bioengineering Conference CFD Challenge. *J Biomech Eng*. 2013; 135: 021016.

- 7) Schneiders JJ, VanBavel E, Majoie CB, et al. A flow-diverting stent is not a pressure-diverting stent. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013; 34: E1-4.
- 8) Kerl HU, Boll H, Fiebig T, et al. Implantation of pipeline flow-diverting stents reduces aneurysm inflow without relevantly affecting static intra-aneurysmal pressure. *Neurosurgery.* 2014; 74: 321-334.
- 9) Sorteberg A, Sorteberg W, Turk AS, et al. Effect of Guglielmi detachable coil placement on intraaneurysmal pressure: experimental study in canines. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001; 22: 1750-1756.
- 10) Kulcsár Z, Augsburger L, Reymond P, et al. Flow diversion treatment: intra-aneurysmal blood flow velocity and WSS reduction are parameters to predict aneurysm thrombosis. *Acta Neurochir (Wien).* 2012; 154: 1827-1834.
- 11) Chong W, Zhang Y, Qian Y, et al. Computational hemodynamics analysis of intracranial aneurysms treated with flow diverters: correlation with clinical outcomes. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014; 35: 136-142.
- 12) Mut F, Raschi M, Scrivano E, et al. Association between hemodynamic conditions and occlusion times after flow diversion in cerebral aneurysms. *J Neurointerv Surg.* 2015; 7: 286-290.
- 13) Mut F, Cebal JR: Effects of flow-diverting device oversizing on hemodynamics alteration in cerebral aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012; 33: 2010-2016.
- 14) Ma D, Dargush GF, Natarajan SK, et al. Computer modeling of deployment and mechanical expansion of neurovascular flow diverter in patient-specific intracranial aneurysms. *J Biomech.* 2012; 45: 2256-2263.
- 15) Ma D, Xiang J, Choi H, et al. Enhanced aneurysmal flow diversion using a dynamic push-pull technique: an experimental and modeling study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014; 35: 1779-1785.

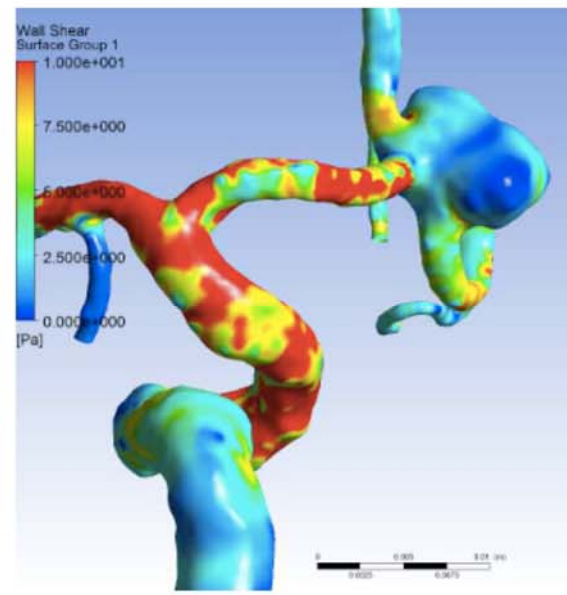
図1



Acom動脈瘤

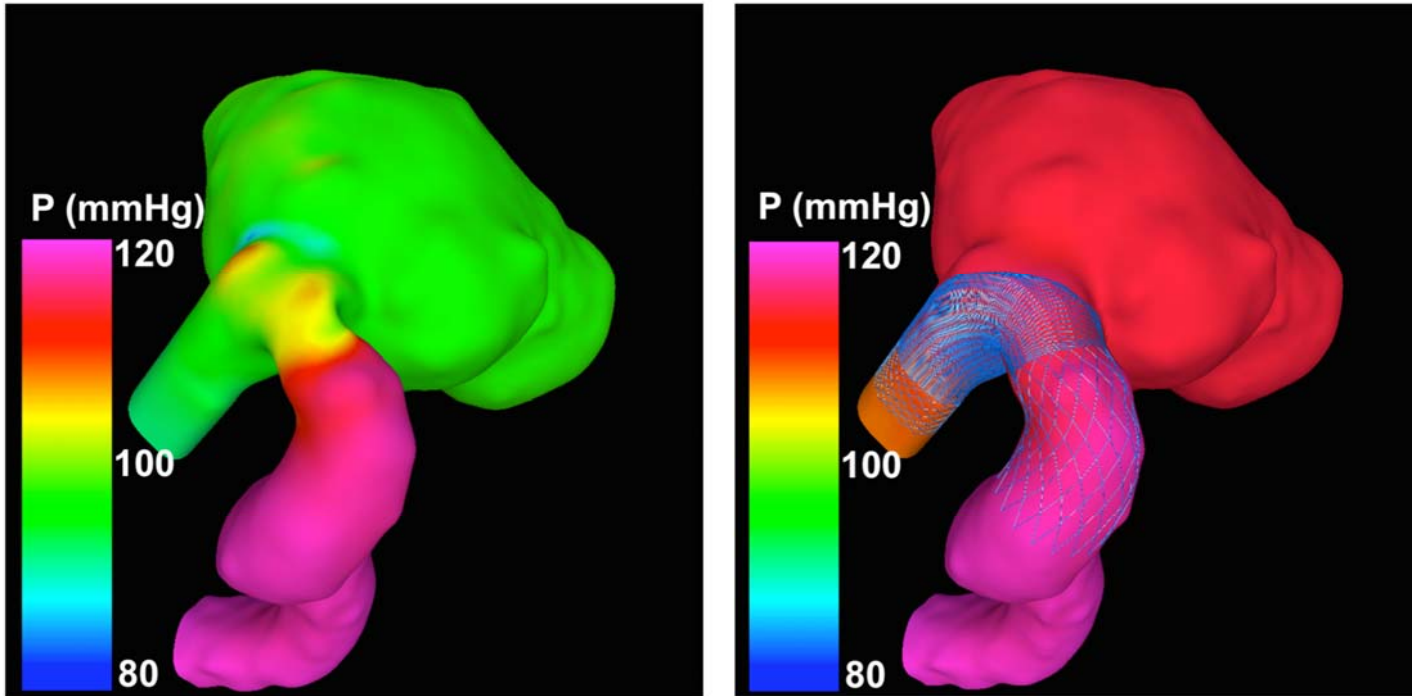


Streamline(流線)



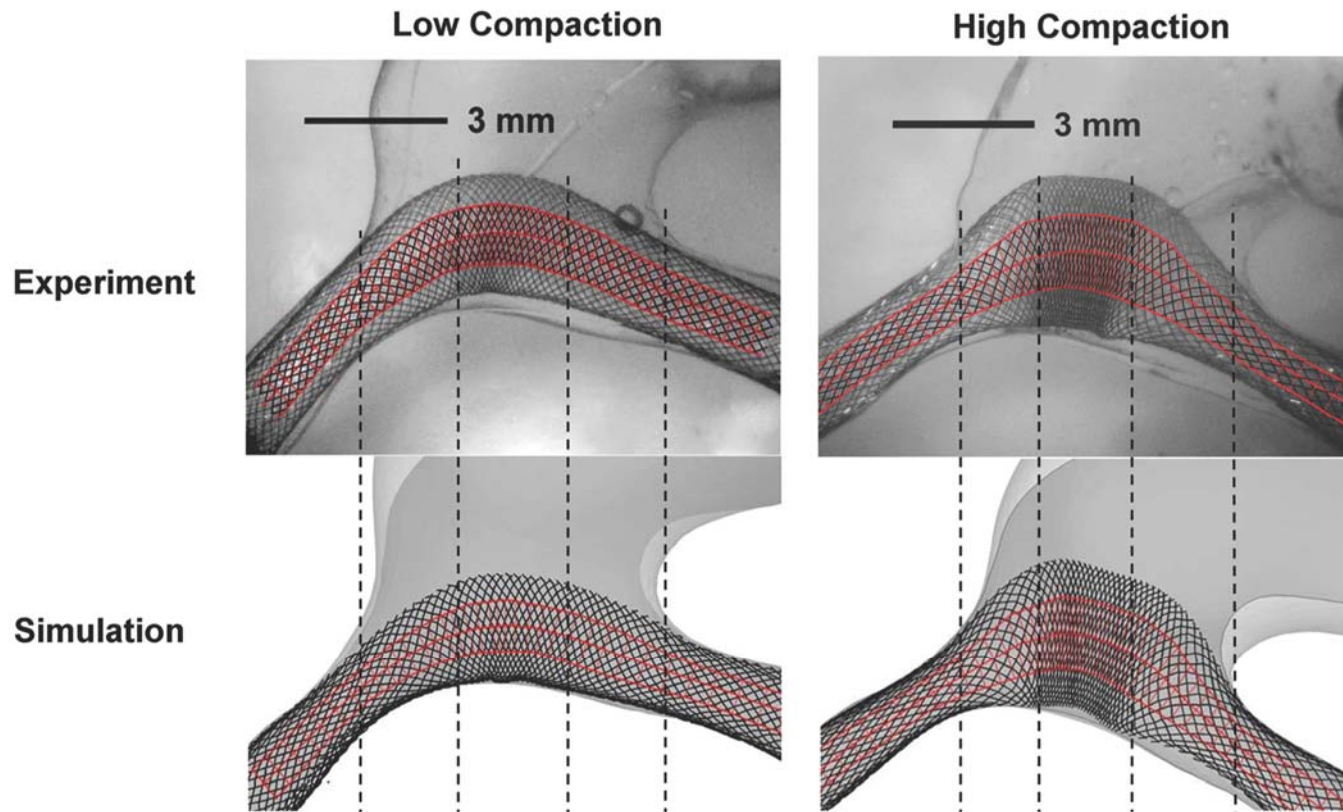
壁せん断応力(WSS)

図2



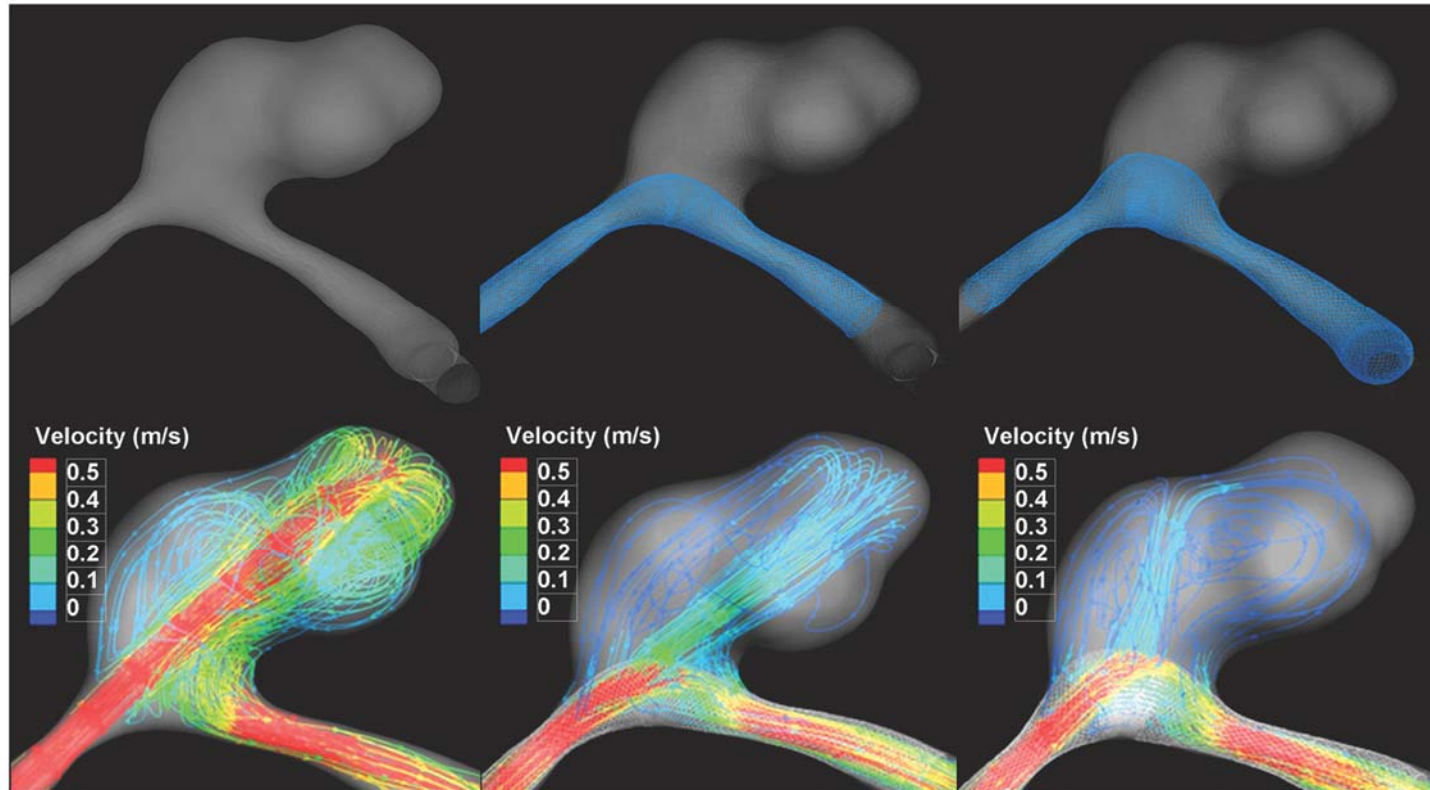
FD留置前は動脈瘤の母血管近位部に狭窄がある(左)。これに対し、PTAを行ない狭窄を解除した後、FDを留置した(右)。その結果、動脈瘤内の圧が20mmHg程度上昇している。(図はpersonal communicationにて頂いた)

図3



FDを展開する際に、単にpullした場合(左)とpush-pullした場合(右)ではneck面でのporosityが異なる。実験とsimulationが良く一致している。(図はpersonal communicationにて頂いた)

図4



FDなし(左)、pullで展開(中央)、push-pullで展開(右)。Pullで展開してもjet flowが残っているが、push-pullで展開するとjet flowはほぼ消失している。(図はpersonal communicationにて頂いた)