

## 博士論文

論文題名 二次元大動脈瘤モデルを用いた構造解析および  
臨床画像解析による嚢状大動脈瘤の定義の提唱

氏 名 赤井 隆文

## 目次

要旨	P5
序文	P6
大動脈瘤嚢状瘤の定義の定量化の必要性	P6
大動脈瘤嚢状瘤における力学的解析に関する知見	P8
目的	P10
方法	P11
構造解析	P11
モデル構築	P11
計算格子の作成	P15
材料特性	P16
拘束条件及び荷重条件	P16
実験計画法	P18
縦横径の変化モデル	P19
フィレット変化モデル	P21

臨床解析	P22
画像解析	P22
対象群	P23
定義の信頼性	P24
統計手法	P24
結果	P25
構造解析	P25
アスペクト比変化による解析	P25
fillet 変化による解析	P28
パラメーター変化による影響の解析	P31
応力のベクトル	P34
構造解析の総論	P38
臨床解析	P39
症例群	P39
拡張速度	P41
検者間信頼性の検討	P43
臨床解析の総論	P44

考察	P45
結論	P52
謝辭	P53
引用文献	P54

# 二次元大動脈瘤モデルを用いた構造解析および臨床画像解析による嚢状大動脈瘤の定義の提唱

東京大学医学系研究科外科専攻 血管外科

指導教官 渡邊聡明教授

赤井隆文

## 要旨

大動脈瘤の治療適応は、一般的には瘤径が基準とされる。嚢状形状は一つの基準となりうるが、明確な定義は存在しない。実際は破裂リスクの少ない比較的小さな大動脈瘤が、嚢状であるという理由で、不必要に手術が行われている場合も多々存在する。本研究では嚢状大動脈瘤の定義の定量化のため、二次元大動脈瘤モデルを用いた構造解析を行い、それをもとに臨床画像データの解析を行った。構造解析上、瘤の突出部にあたる仮想楕円の形状が横長に突出した瘤において、大動脈壁の応力値の上昇を認めた。臨床画像解析においても仮想楕円の形状が横長の瘤の症例は、他に比し有意に拡張速度が大きい結果となった。よって、「瘤の突出部にあたる仮想楕円が横長のもの」が、嚢状大動脈瘤の定義の一つとして提唱された。臨床上、瘤形状の本検討における識別方法は簡易であり、今後嚢状瘤であるかどうかの判別の一助となると考えている。

## 序文

### 大動脈瘤嚢状瘤の定義の定量化の必要性

大動脈瘤(aortic aneurysm: AA)は大動脈が拡張する疾患であり、動脈瘤とは通常血管径の1.5 倍以上の拡張と定義されている(\*1)。非破裂性 AA は通常無症状であり、偶然発見されることが多いが、一方破裂した際の救命率は低い(\*2-4)。AA はその最大径が大きくなるほど破裂のリスクが高まることが知られており(\*5)、それは非手術の動脈瘤の観察からも示されている(\*6-8)。例えば、腹部 AA では瘤径が 4-5cm で 0.5-5%/年、5-6cm で 3-15%/年、6-7cm で 10-20%/年、7-8cm で 20-40%/年の破裂率があるとの報告(\*9)があり、瘤径および拡張速度は手術適応の判断基準の一つとされる。しかし同時に破裂には種々の要因が関与しており、単純に瘤の最大径や拡張速度以外にも治療適応の判断に寄与する条件が存在するということは周知のことである。

大動脈瘤の拡大を抑制する薬物療法は現在までに様々な研究が行われているが、未だ臨床、実用可能なものはない(\*10-12)。そのため予防的手術が治療原則であり、腹部では最大径 50-55mm 以上、胸部では最大径 60mm 以上、また、拡張速度 5mm/年以上などが手術適応とされる。そして、それに満たない瘤に関しては慎重に経過を観察するしかない(\*13,14)。ただし、形状として'嚢状瘤'はその偏って突出した形状から破裂リスクが高いと考えられ、小径でも手術適応とされている(\*15)。ところが、この嚢状の明確な定義は存在せず、

判断が分かれる症例が存在する。

嚢状瘤は、文献での定義に関する検証の報告は認められない。医学辞書においてはなんらエビデンスに基づいているものではないが様々に定義されており、「動脈壁の局所的な拡張によって形成された嚢」(Dorland's Medical Dictionary for Health Consumers)、「動脈の一方の側に嚢状の膨み」(The American Heritage, Medical dictionary)、「嚢状の膨らみや突起を形成する動脈の小領域の局所的な拡張」(Mosby's Medical Dictionary)などがあり、また本邦の大動脈診療ガイドラインでは、「大動脈壁の一部分のみがこぶ状に突出した場合、および明確に両者(紡錘状および嚢状)か鑑別できない場合は嚢状として扱う」とされている。

このように確立された単一の定義は存在しない。その中で、McGraw-Hill Concise Dictionary of Modern Medicine において記述されている、「原因血管壁の片側の弱体化に起因するいびつな動脈瘤」という定義は、形態だけでなく壁の特性や嚢状動脈瘤の形態自体のもつ脆弱性をも表現しており、より正確に本質の一部を言い当てている可能性がある。

動脈瘤はその成因として、血行力学的因子、コラーゲンやエラスチン等の壁内構造、MMP (Matrix Metalloproteinase) 発現、サイトカインを含む広義の炎症、遺伝的要因、喫煙を含む生活的因子等、多因子なものであることは当然考慮されなくてはならない (\*6,16)。それは形状だけで手術適応とする、ということの根拠を薄くするといわざるをえない。

われわれ外科医の経験上、嚢状瘤の破裂リスクは高いことは明らかと考えられてきた。そし

てその前提でガイドラインも作成されてきた(\*15)。嚢状動脈瘤の明確な定義がないことで、医療側および患者側両者が治療の判断に迷うこと、また本来であれば破裂リスクが少ないかもしれない小径の瘤を治療してしまう over-surgery のリスクがあることが問題と考える。本研究では、力学的見地からのみ破裂リスクを評価することを目的とし、嚢状の定義を提唱することで、術者・施設間での治療方針格差がなくなることを期待している。

### 大動脈瘤嚢状瘤における力学的解析に関する知見

嚢状瘤は紡錘状瘤に比し破裂リスクが高いとされており、手術適応とされているが(\*15, 17-19)、実際に嚢状瘤が高い破裂リスクを有していることに関してのエビデンスは乏しい(\*20)。近年、Shang EK らの報告(\*21)では、122 例の嚢状瘤の観察を行い、嚢状瘤は紡錘状瘤に比し拡張速度が大きいわけではないということが示されているが、概ね破裂前に手術を行っており破裂リスク自体は不明である。また嚢状瘤の判別は放射線科医による判断で、明確な定義による判別ではない。

嚢状瘤の形状と破裂リスクをリンクさせるには、大動脈壁への構造力学的アプローチは有用な方法の一つである。最もシンプルな破裂のメカニズムは、瘤を風船になぞらえて Laplace の法則に基づき、増大する分、壁厚も薄くなり張力も増大し破裂するというシナリオが理解しやすくしばしば用いられてきた(\*22)。それに従えば、動脈瘤が破裂する場合、瘤の頂点が破裂する事が予想されるが、現実にはそうでない場合が多い。壁構造は石灰化や壁在血栓



の存在などもあり不均一であることも一因であるが、力学的解釈として、同法則のみでは説明しきれないと考えられた。

近年用いられる動脈瘤に対する力学的解析として、有限要素法(finite element analysis: FEA)を用いた壁応力解析が散見され、Laplace の法則に基づいた解析に勝るものと考えられている(\*23)。FEA を用いた動脈瘤解析の報告としては、壁の最大応力(peak wall stress: PWS)が破裂性 AA において最大径を合わせた上でも待機的な AA よりも高く、PWS の測定が破裂の予測に役立つとの報告や(\*23,24)、PWS が瘤径に比し、破裂の予測因子として有用であるとの報告(\*25)、PWS の特に瘤の肩口の応力が拡張速度と関連しているとの報告(\*26)などが見られ、FEA による応力の解析が破裂や拡張速度といった予後予測に有用であると考えられている。

AA に関するこのような解析により、その進展(\*27)や破裂(\*28-30)に関して AA の形状の重要性に注視されているが、嚢状瘤に関する解析は依然乏しい。Nathan DPら (\*31)は、計 34 例の嚢状瘤、紡錘状瘤を検討し、壁厚を一定とし、壁の石灰化・瘤内血栓を考慮しない条件下で解析を行った結果、嚢状瘤が紡錘状瘤に比し有意に応力が大きかった ( $0.16 \pm 0.09$  vs.  $0.11 \pm 0.03$  MPa/cm,  $P=0.035$ ) と報告している。一方、Shang EKら (\*32)は計 10 例の嚢状瘤、紡錘状瘤を検討し、壁厚・壁の石灰化・瘤内血栓を考慮した上での応力に有意差は認められなかった ( $77 \pm 7$  vs.  $67 \pm 12$  kPa/cm,  $P=0.22$ ) と結論づけており、相反するもの

となっている。これらの相違は解析条件の違いもある為同一に比較は出来ないが、嚢状瘤の形状自体により壁の応力が高まるものの、その他の要因を加味すると応力に差が出なかったことを表している可能性もある。ただし、嚢状瘤の定義が確立されていない点も一因であるとも考えられる。

## 目的

構造解析を用いて、どのような形状のものが嚢状瘤として定義できるか、またその定義に従って個々に症例に当てはめることにより、その定義の妥当性を検討する。

## 方法

### 構造解析

#### モデル構築

近年構造解析においては、実臨床の CT 画像を case-specific に解析する報告が主流となっている(\*23-26,30-32)が、本研究では定義の検討をするため、瘤モデルによる解析が適切と考えた。モデルはシンプルであり汎用性があること、また、実臨床に応用しやすいことが必要であると考えた。

今回 CAD ソフトを使用し、正常血管形状を模倣した管状構造に、瘤を模倣した楕円形状を接する事により、簡略化した2次元瘤モデルを作成した(図 1)。この手法では血管形状に依存せず、様々な形状の瘤を再現出来ると考えられる。

ただし瘤は本来球状に近似すべき三次元構造であり、半径方向、瘤の周方向、瘤の長軸方向に応力が発生しており、特に瘤の周方向の応力が破裂に関係しているとする報告もある(\*33)。2次元単純モデルでは検討できない周方向の応力を考慮するため、モデルを血管の中心線を中心とした軸対象と仮定した、2次元軸対象モデル(\*34)として構造解析を行った(図 2)。

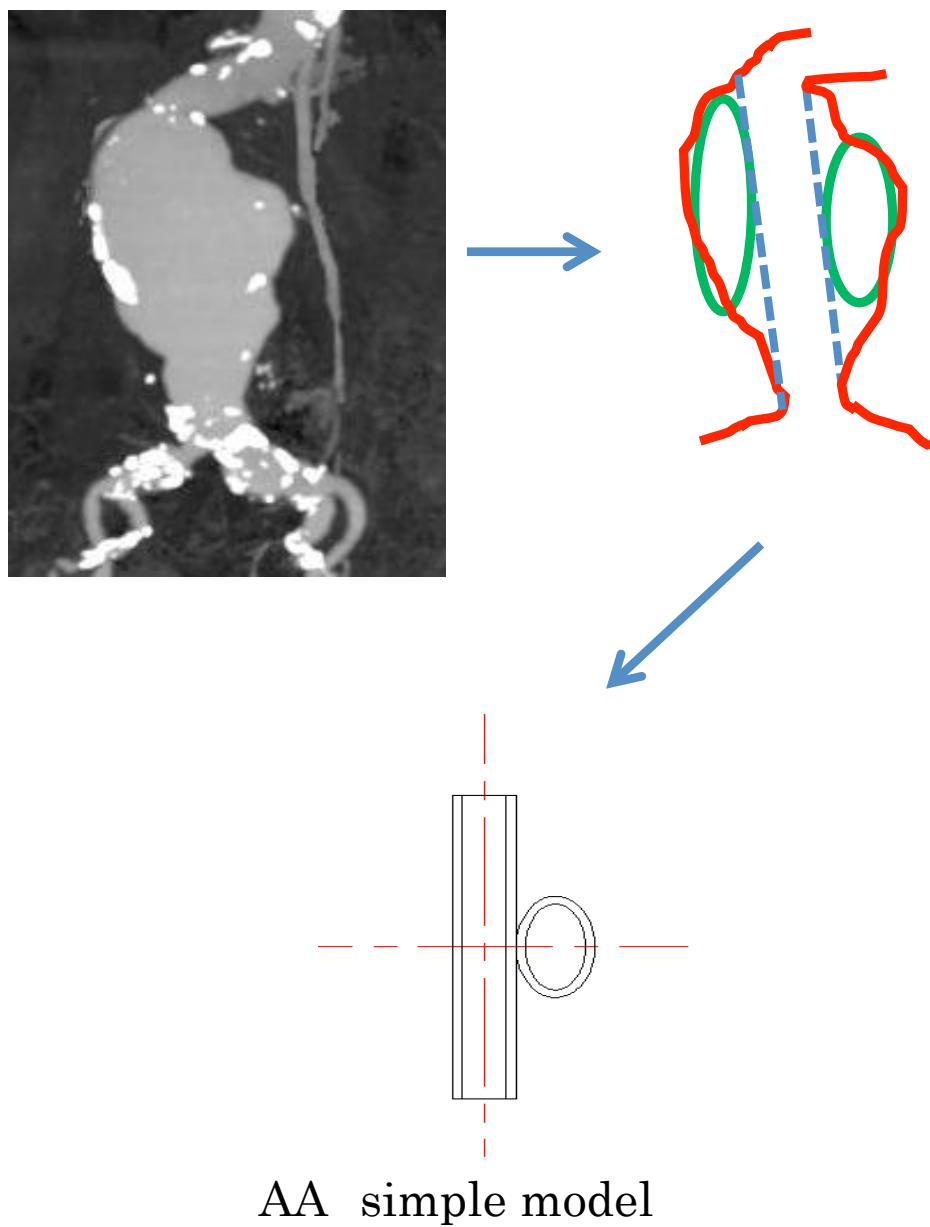
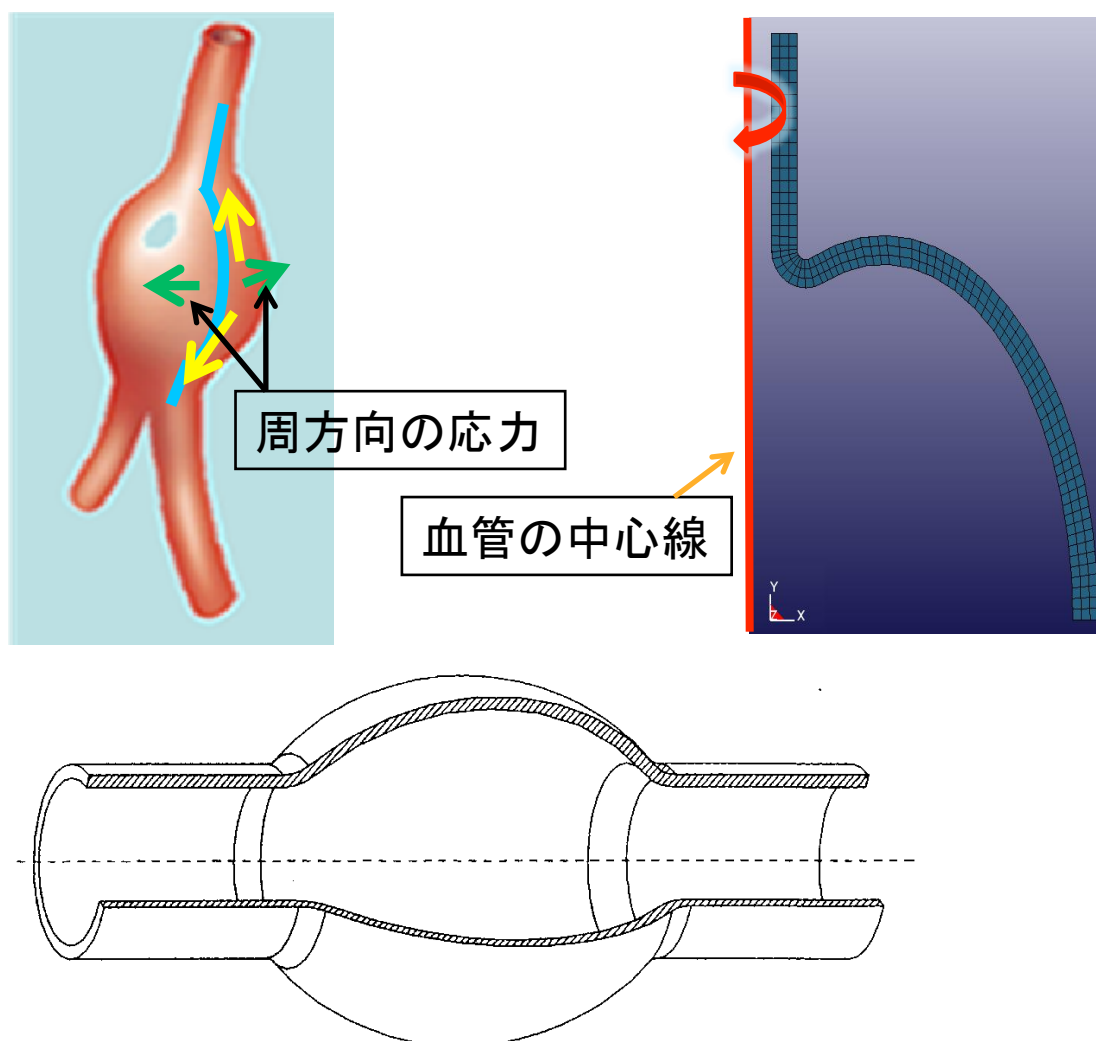


図1 本研究に於ける動脈瘤モデルの基本形  
血管形状に依存しない様々な形状の瘤を再現出来ると考えられる。



**Fig. 1. Geometrical axisymmetric model of the AAA.**

## 図2 軸対象モデルの作成

周方向応力を考慮するため、モデルを血管の中心線を中心とした軸対象と仮定し、2次元軸対象モデルとして構造解析を行った。

下図:参考文献 34 より引用

また、解析にあたっては、その対称性より、正常血管の上端から、瘤の頂点までの上半分を

解析に用いた。今回の軸対象モデルにおいて解析に用いたのは図の右半分の突出した側

のみであり、対側については考慮していない実質2次元上の解析となっている。これは対側

の形状変化による血流・乱流の変化による影響を含めた応力の変化は大きくないものと考え

たことによる。

瘤形状を変化させるパラメーターを定義した。瘤を模した楕円および、瘤と血管の接合部分が急峻であることが嚢状瘤の特徴の一つと考え、一つのパラメーターとした。瘤の短軸・長軸はその形状を大きく変化させるため議論しやすいように、縦径・横径と定義した(図 3)。また、その比(縦径/横径)をアスペクト比と定義した。

瘤と血管の結合部は CAD ソフトの操作の一つである、フィレットを行った(図 3)。これは血管壁と瘤を滑らかに繋ぐように両者に接する円弧を描く手法である。そしてこの円の変形であるフィレット半径、および縦径・横径・アスペクト比を変化させる事で、各形状を変化させ、モデルを作成した。

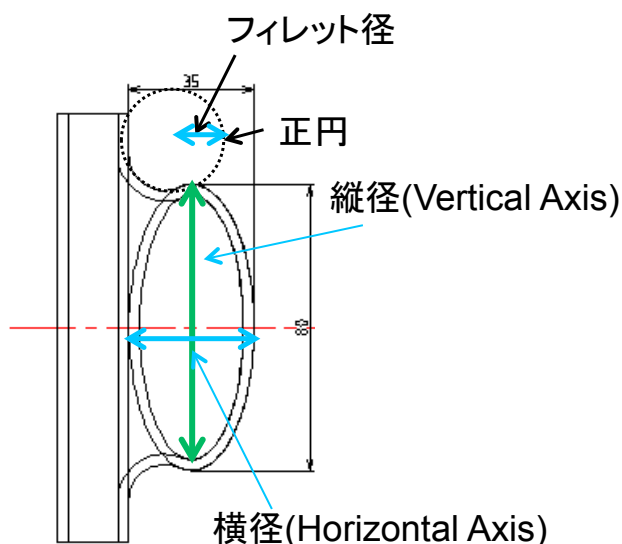


図 3 動脈瘤モデル

血管壁と瘤壁に接するようなフィレットを行った。縦径、横径を図のように定義し、縦径/横径をアスペクト比と定義した。

## 計算格子の作成

有限要素法を用いて大動脈瘤の瘤壁の構造解析を行うために作成したモデルに対し計算格子を生成する必要がある。計算格子としては、今回六面体格子を選択した(図 4)。また、要素特性としては2次要素を選択した。

生成には計算格子生成ソフト ICEM CFD™(ANSYS Inc. USA)を用いた。

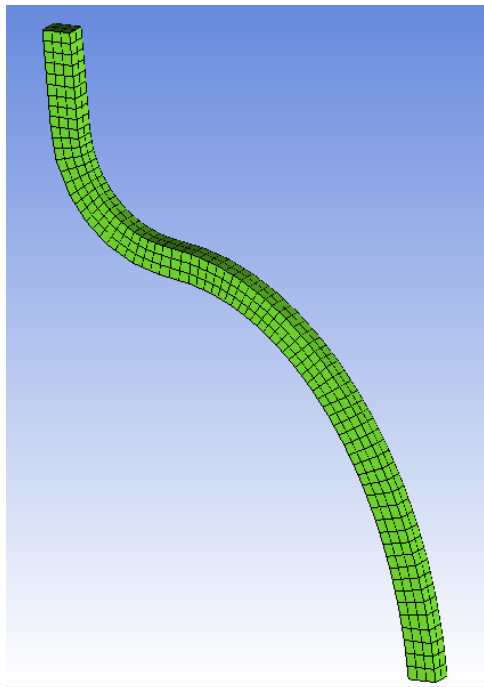


図 4 作成した計算格子

作成した CAD 画像の上半分に対し、六面体格子を作成した。

## 材料特性

本解析では、血管壁の特性に関しては健常大動脈の特性を用いた。正常血管の径は 2cm、壁厚は 3mm(\*35)と仮定した。また、種々の研究にて行われていると同様に、大動脈および瘤は等方線形弾性体とみなし、ヤング率、密度として、他文献(\*36-38)より引用し、ヤング率 0.5MPa、密度  $100\text{kg/m}^3$  とした。ポアソン比は血管を非圧縮性と仮定し、0.49 とした。

表 1. 材料特性

ヤング率 (Mpa)	0.5
ポアソン比	0.49
密度 (kg/m <sup>3</sup> )	1000
正常動脈外径 (mm)	20
動脈および瘤壁厚(mm)	3

## 拘束条件及び荷重条件

解析にあたり、どのような条件下でモデルを動作させるか、何点かをある程度拘束させる条件が必要となる。今回のモデルにおいて、正常大動脈の上端部を完全拘束し、動脈瘤中心部の境界部分は瘤の拡張を考慮して X 軸方向以外を拘束した(図 5)。本来では正常血管の部分も X 軸方向へと拍動することが想像されるが、モデル全体が移動するだけとなり、完全拘束としている。また、血管内壁面である内側の要素に対して垂直に、大動脈に於ける血圧を模した 100mmHg の内圧を 1 秒間で線形に負荷した。



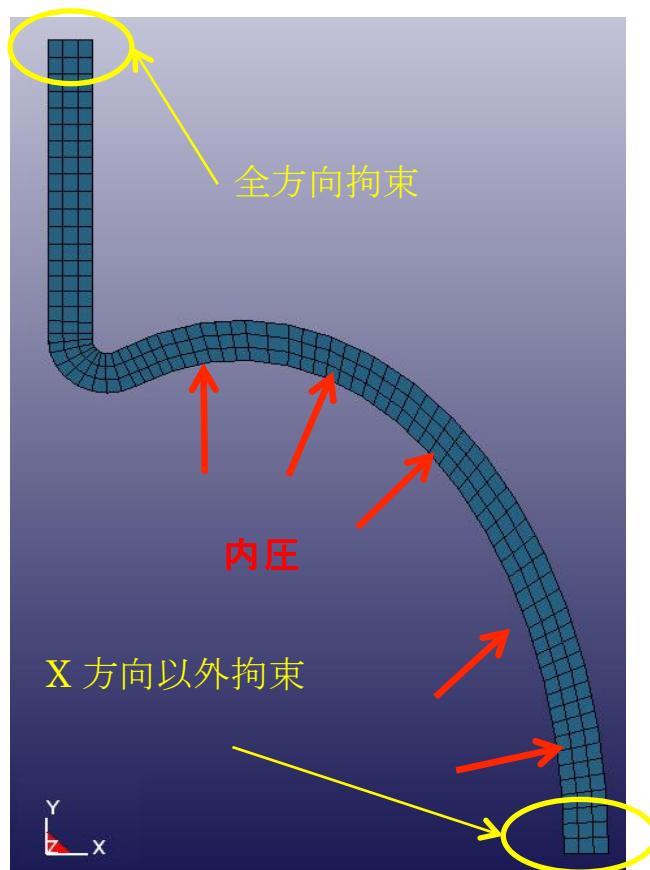


図5 本モデルに於ける拘束条件および加重条件  
正常血管の上端を全方位拘束、瘤の頂点を水平方向にのみ自由度を与え、血圧を模擬した 100mmHg の内圧を 1 秒間で線形に負荷した。

現在の構造解析の文献では von-Mises stress での解析をなされている事が主である

(\*23,29-32)が、大動脈壁は異方性な特質を持つため、それぞれのベクトルにおける応力を観察し、破裂に関わる応力の要素を観察する必要があると考えた。そこで、今回、主応力のうちの最大の応力ベクトルを示す最大主応力を計測し、検討した。また、中間主応力、最小主応力も観察し、検討した。

## 実験計画法

今回研究を行うにあたって、予め各種パラメーターやパラメーター間の交互作用が応力に与える影響につき、まず検討した。

瘤の縦径、横径、フィレット径の3つのパラメーターに対し、縦横径はそれぞれ 15mm と

35mm、フィレット径は 6mm と 14mm とそれぞれ2つの水準を設定し、3要因2水準の合計8

種類のモデルをそれぞれ2回ずつ作成し計16モデルを解析した。その結果を用い分散分

析を行い、パラメーターおよびパラメーター間の交互作用の応力値への影響を検討した。

表より、縦径、横径、縦径と横径の交互作用は1%で有意であった。フィレットにおいては有

為性は認められなかったが、縦径およびフィレット径の交互作用が1%で有意であり、横径と

フィレット径の交互作用においては5%で有為であった。

この結果より、まず瘤の縦径、横径の値を変化させた解析を先行し、その後フィレット半径を

変化させ解析した。

表 2. パラメーターの分散分析

要素	変動	自由度	分散	F	P 値	判定
M (平均)	0.01731	1	0.01731			
A (縦径)	0.00332	1	0.00332	4600	< .001	**
B (横径)	0.00175	1	0.00175	2431	< .001	**
C (フィレット径)	0.00000	1	0.00000	1.79	0.21	
B x C	0.00000	1	0.00000	6.03	0.03	*
A x C	0.00002	1	0.00002	37.7	< .001	**
A x B	0.00159	1	0.00159	2212	< .001	**
e(残差)	0.00000	9	0.00000			
計	<b>0.02402</b>	16				

\*:5%で有意、\*\*:1%で有意

### 縦横径の変化モデル

軸対象モデルでは横径 25mm と設定した。フィレット半径は、10mm とし、縦径を

15mm-60mm の間で、アスペクト比を 0.6, 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, 2.0, 2.4 と変化させ、解析を行った

(図 6)。

軸対象モデルでの解析の数は限定される。そのため、傾向を見るために、より多くの解析が

行える、単純な二次元モデルにて横径も変化させ、傾向を観察した。

横径を 15mm,25mm,35mm,fillet 半径を横径に相似させ 6mm,10mm,14mm とし、縦径を

10mm-80mm まで 5mm 間隔で変化させたモデルをそれぞれ作成した。(図 7)

アスペクト比:

0.6      1.0      1.2      1.4      1.6      1.8      2.0      2.4

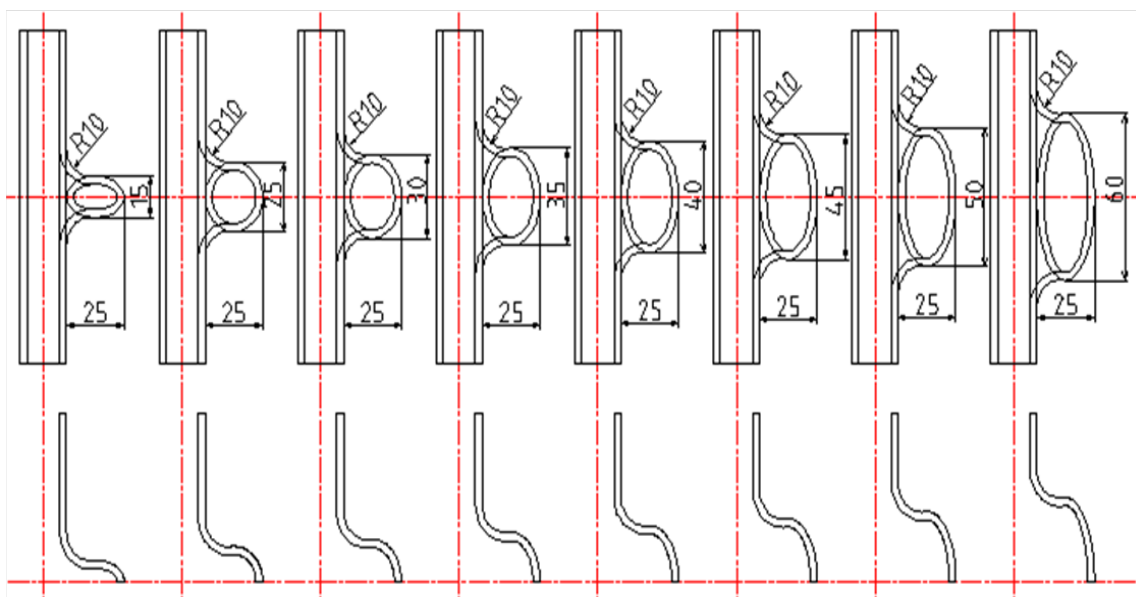


図6 縦横径の変化のモデルの一部

横径 25mm、アスペクト比 0.6-2.4(縦径 15-60mm)、フィレット半径 10mm のモデルを示す。

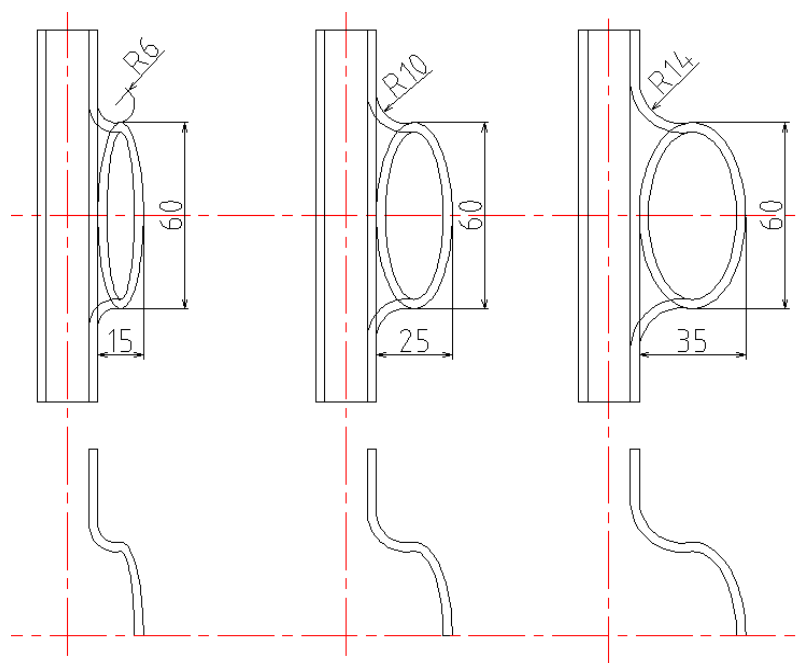


図7 縦横径の変化のモデルの一部

横径も変化させたモデルでは、横径を 15mm,25mm,35mm、フィレット径を横径に相似させ 6mm,10mm,14mm として、縦径を変化させた。

## フィレット変化モデル

フィレット半径を変化させるモデルでは、先の縦横系の変化のモデルのものに対し、それぞれフィレット半径を 1mm, 3mm, 5mm, 7mm, 10mm と変化させたモデルを作成した。(図 8)

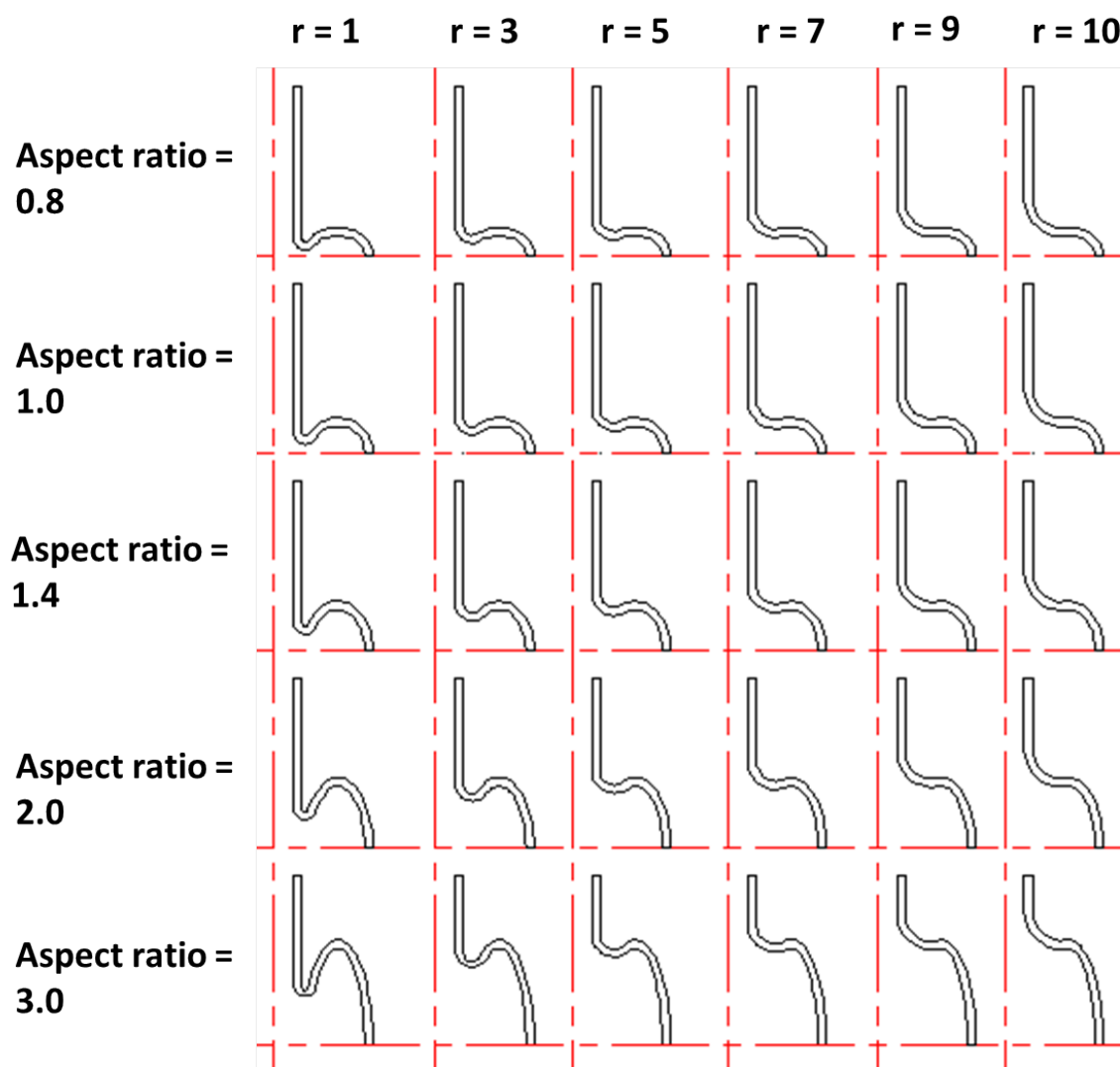


図 8 フィレット半径およびアスペクト比を変化させたそれぞれのモデルの一部  
横径 25mm、アスペクト比 0.8-3.0(縦径 20-75mm)、フィレット半径 1-10mm に於けるモデル。  
r:フィレット半径

## 臨床解析

## 画像解析

今回の症例に於いて、主に 64 列 MDCT を用いられ撮影された(Aquilion™; Toshiba, Japan)

CT 画像を用いた。撮像された画像をフリーソフトである Osirix™ 4.0-DICOM viewer for Mac

OS X により解析した。

画像は axial 像を再構築し、血管中心および瘤が入るような MPR(multi-planar

reconstruction)像を作成し、構造解析で行った2次元に当てはめられるようにした。即ち、モ

デルのように仮想の正常血管の直線を引き、その後、それに接するような楕円を瘤とその直

線に接するように描画した。そして、その楕円の縦径および横径を測定した。引き続いて、

円ツールを用いて、瘤と正常血管に接するように円を描画し、その半径をフィレット半径とし

て測定した(図 9)。

今回、モデルにおいても対称性のものを用いたが、瘤は非対称である事が多い。そのため、

非対称である場合は、構造解析の結果から、より応力の高いと考えられる、突出率の高い側

を測定に用いた。また、瘤・正常大動脈の屈曲に関しては、今回の研究では考慮しなかつ

た。

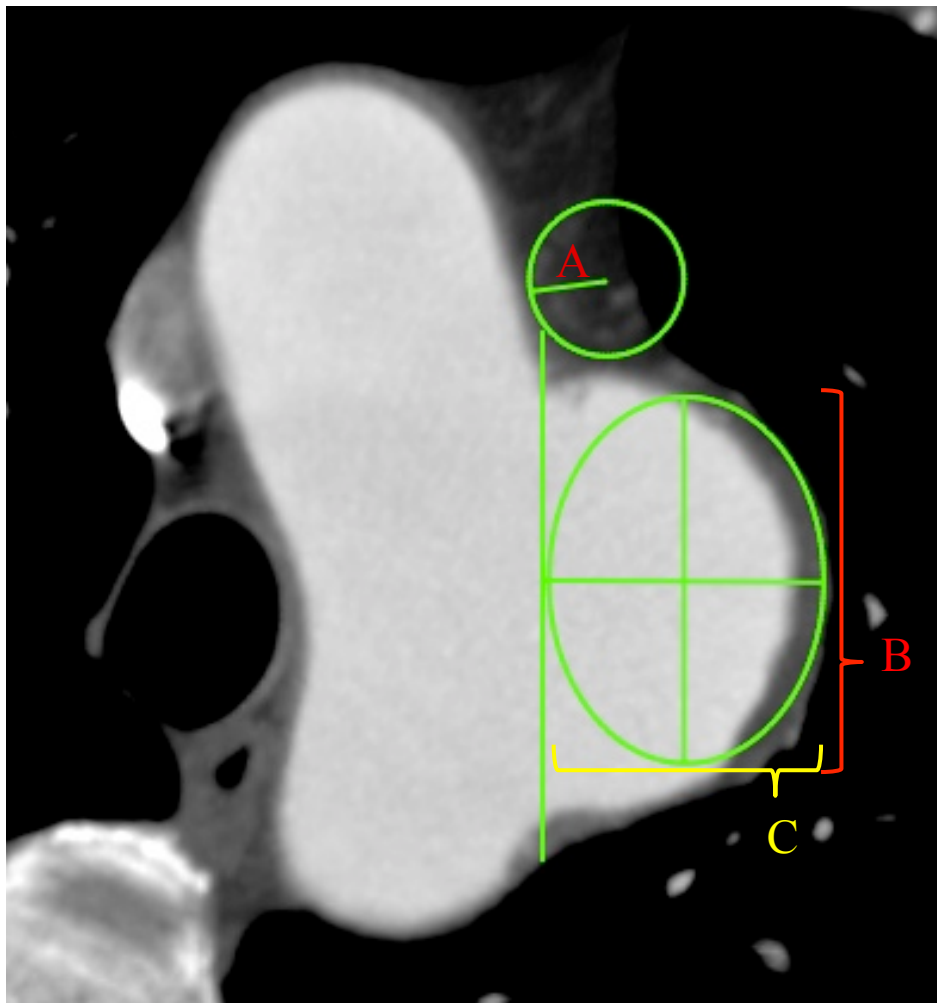


図9 画像解析手法

瘤および血管中心を含んだMPR画像を作成し、仮想の正常血管のlineを引き、その後、それに接するような楕円を瘤とそのlineに接するように描画し、縦径、横径を測定した。また、瘤と正常血管のカーブに沿うように円を描画し、その半径をfillet半径として測定した。

A:フィレット半径、B:縦径、C:横径

## 対象群

患者は2002年1月から2013年9月まで、当院心臓外科に入院した、胸部大動脈瘤患者を対象とした。これは腹部大動脈瘤に比して屈曲が少なく形がより滑らかなことが多く、構造解析の定義への当てはめとしてよりモデルに近似可能であるための患者群選択である。このう

ち、CT 検査を4ヶ月以上の間隔で複数回試行された患者、計 81 症例を対象とした。大動脈瘤は大動脈弓・下行大動脈・胸腹部大動脈を対象とし、上行大動脈は除外した。また、感染・大動脈炎・Marfan 症候群・Ehlers–Danlos 症候群などの結合組織疾患のものは除外した。それらを構造解析の結果から導きだされた 3 群に分けた。瘤の最大径は axial 画像によって測定し、拡張速度は観察範囲内の最長期間の2点間の最大径の差から計測した。

本研究で用いられたデータは全て臨床目的で得られたもので、患者本人もしくは家族からの承諾を得て行われた。本研究は包括として倫理委員会の承認を得ている。(倫理委員会審査番号:3031)

## 定義の信頼性

定義の信頼性の検討のため、最終的に提唱した定義に対し、今回の症例群に対し、血管外科医 3 検者 (A:筆者(経験年数 8 年),B:経験年数 18 年,C:経験年数 7 年)により嚢状瘤および紡錘状瘤に分類する事で、検者間信頼性の検討を行った。

## 統計手法

症例群間は one-way ANOVA および Fisher の正確検定により検討し、 $P < .05$  にて有意とした。定義の信頼性の検討においては、それぞれの分類結果の一致率、および  $\kappa$  係数および 95%信頼区間により検討した。解析においては JMP<sup>TM</sup>ver.11(JMP Japan, Japan)を用いた。



## 結果

### 構造解析

以下解析結果としては、最大主応力の分布図を作成した。動脈瘤上の最大主応力の最大点が、破裂に最も寄与すると推測され、最大主応力の数値変化は各領域内での主応力の最大値を抽出し、グラフを描出した。

また、本解析において、正常血管部に主応力が高値を示す形となっているが、これは上端を完全拘束とした事によるアーチファクトと考えられた。

### アスペクト比変化による解析

軸対象モデルでのアスペクト比の変化による結果を示す。最大主応力の最大点は aspect 比が小さいときは瘤の頂点に存在するが、アスペクト比が大きくなり、1以上になるとその最大点は移動していき、その最大点は瘤の肩口に移動していくことが観察された。加えて、最大主応力の最大点における応力値は、1を境にして、それより小さくなると上昇する傾向が強まっていた。(図 10,11)

単純な2次元モデルでの解析結果を示す。このモデルにおいても横径に関わらず、その最大主応力の最大値は1を変曲点として、それより小さくなると急激に上昇する傾向が認められた。これにより、軸対象モデルにおけるフィレットの変化も加えた検討においては、横径を固定し、アスペクト比を変化させて検討することとした。(図 12)

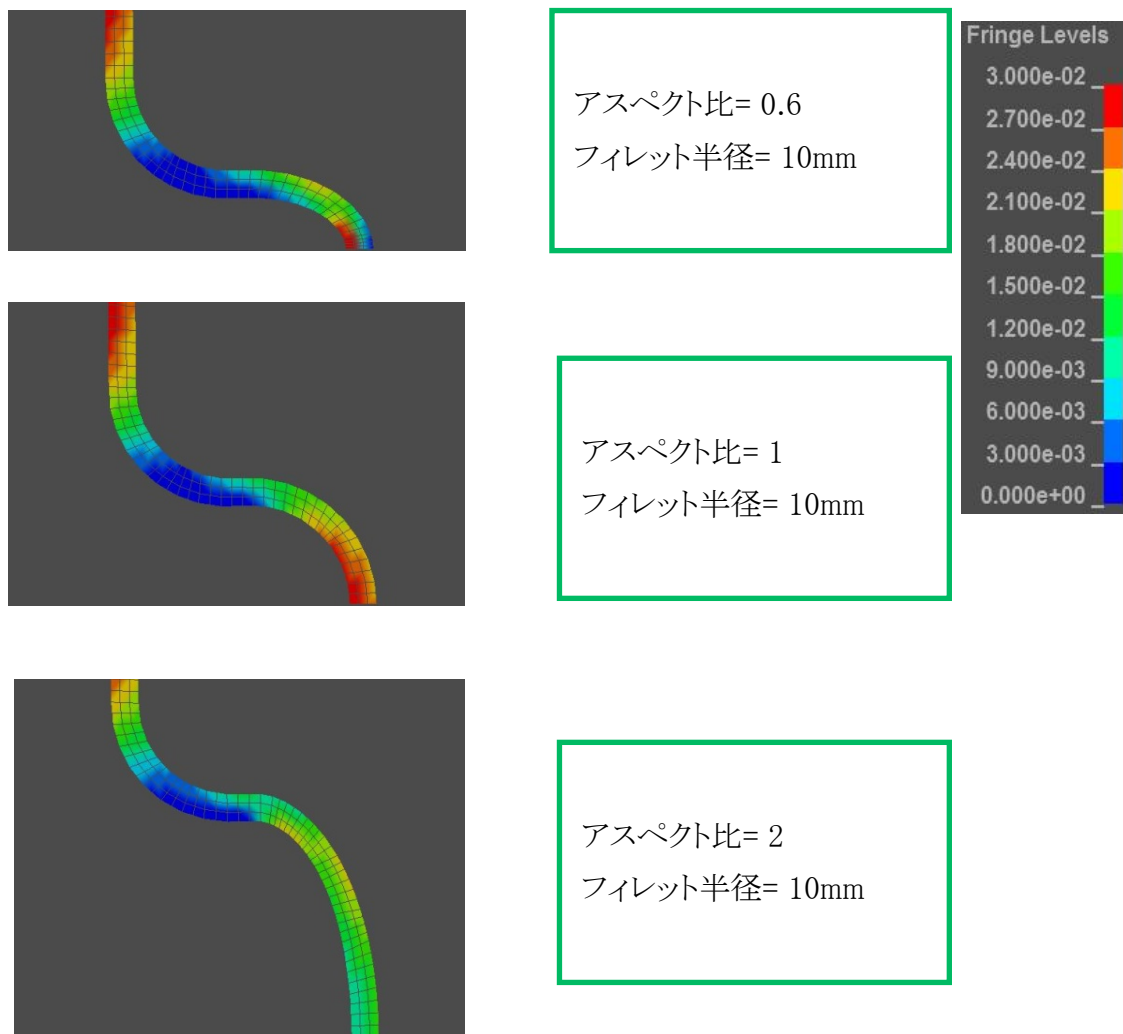


図 10 アスペクト比変化による最大主応力の観察

応力分布を色で可視化している。赤に近づくほど高く、青に近づくほど低い(右図、単位:MPa. 以後の図でも同様)。

アスペクト比が 1 以下では最大主応力の最大点は瘤の頂点に認める。アスペクト比がそれよりも大きいモデルでは最大主応力の最大点は肩口に近づいている。

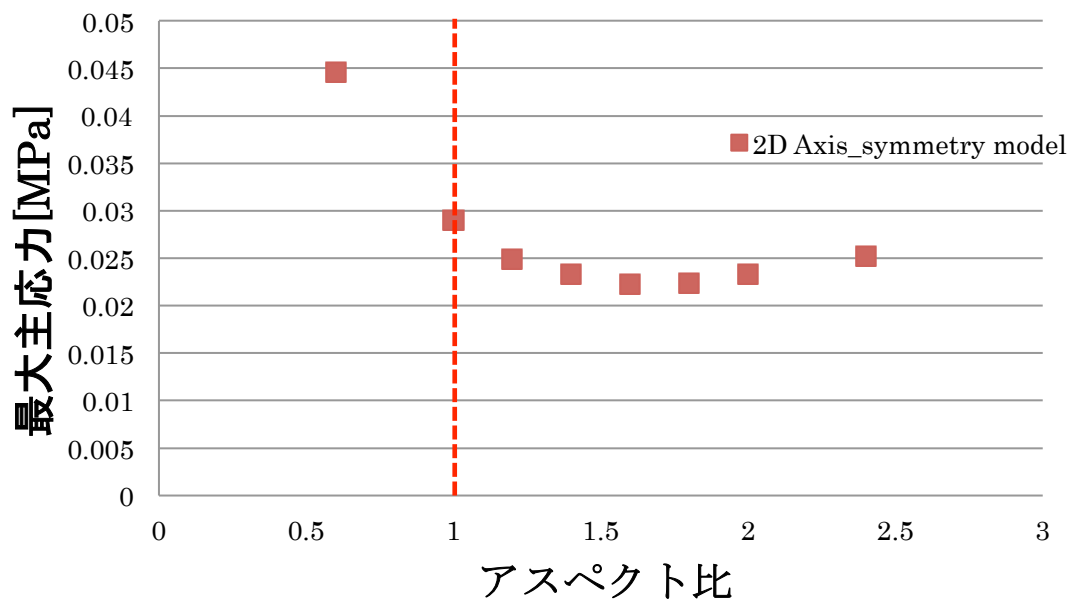


図 11 横径 25mm における軸対象モデルのアスペクト比変化による最大主応力の変化  
アスペクト比が小さい程、応力の上昇を認める。

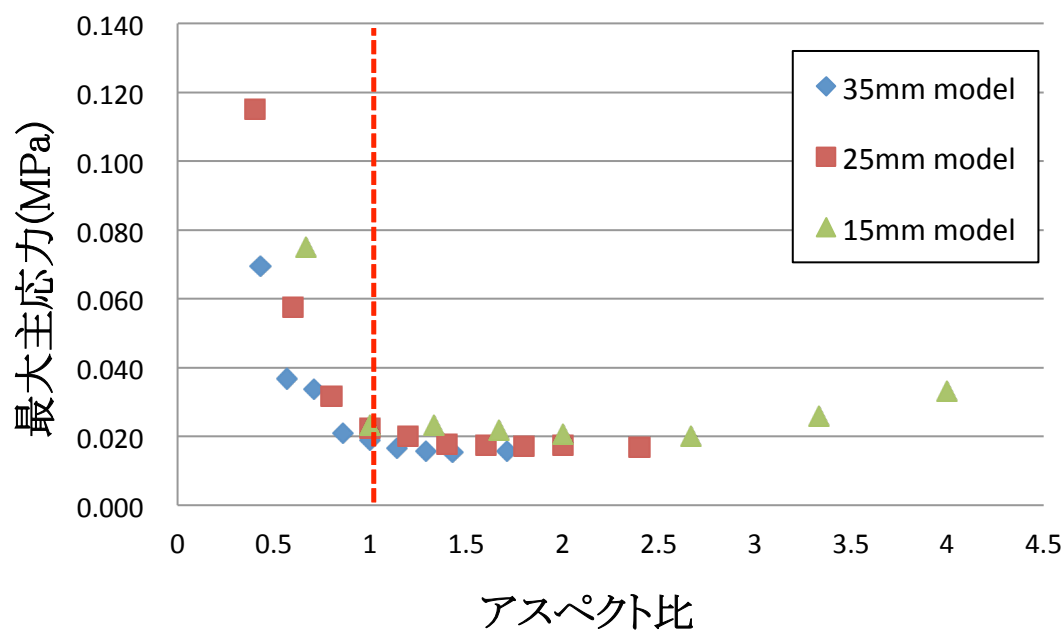


図 12 2次元モデルに於けるアスペクト比変化による最大主応力の変化

横径に関わらず、その傾向は同じである。アスペクト比が小さくなるにつれ、最大主応力の上昇を認め、1 を変曲点に急激に上昇を認める。

### フィレット変化による解析

図 13,14 に、さまざまなフィレット半径の値を持つモデルの結果を示す。図 12 では、最大主

応力の分布を可視化し、図 13 ではその最大主応力の最大値をグラフにプロットしている。グ

ラフより、アスペクト比が 1 以下であったとき、最大主応力に対するフィレット半径の変化によ

る変動が少ないことが明らかになった。それとは対照に、アスペクト比が1以上であったとき

は、フィレット半径の変化による変動は大きいものとなった。すなわち、横長形状の動脈瘤は、

縦長のものよりフィレット半径に基づいて変動を受けにくい傾向にあったことを示している。

フィレット半径:      3mm          5mm          7mm          9mm          10mm

アスペクト比

0.8

1

1.4

2

3

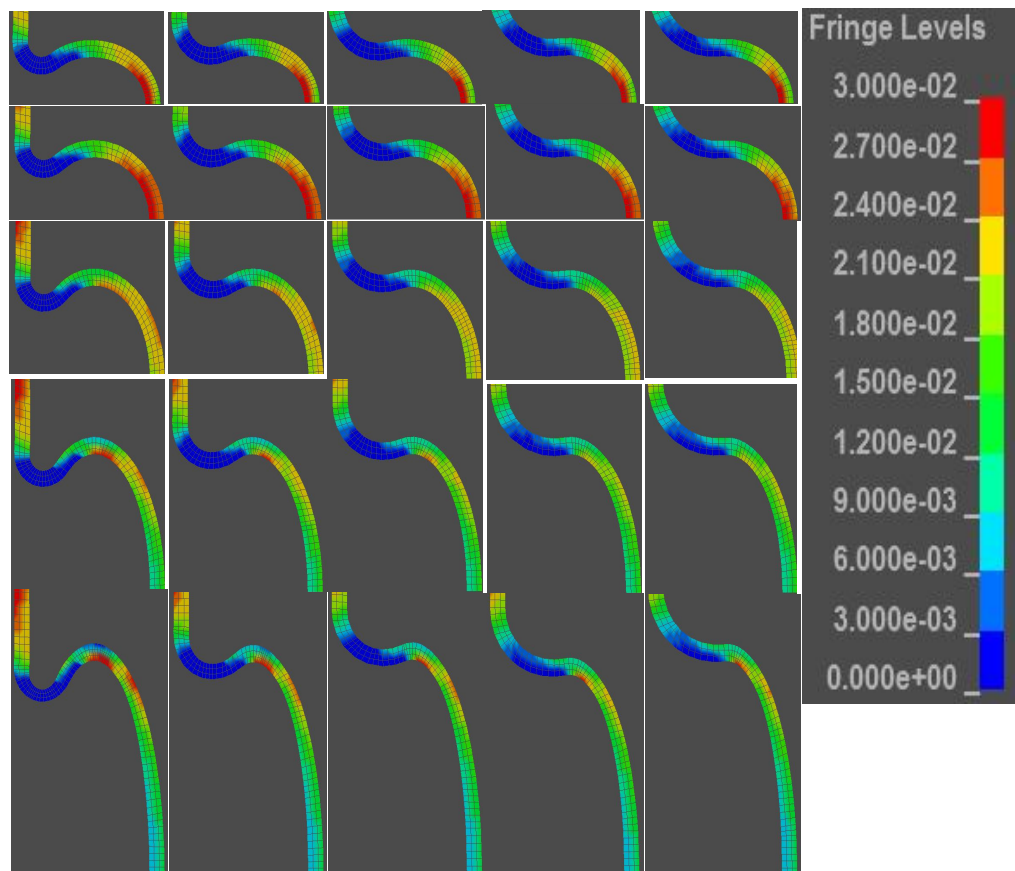


図 13 フィレット変化による最大主応力の観察

アスペクト比が 1 以下では最大主応力の最大点は瘤の頂点に認める。アスペクト比がそれよりも大きい症例では最大主応力の最大点は肩口に近づいている。また、アスペクト比が大きくフィレットの小さなものでは、縦に突出した部分に認める。

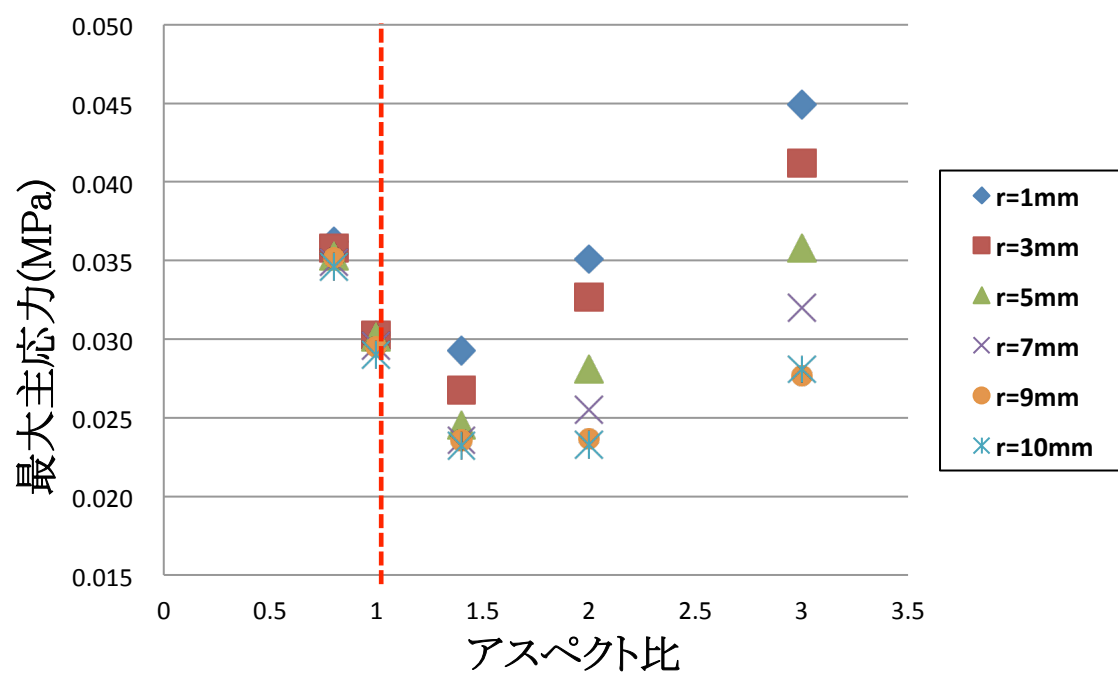


図 14 フィレット変化による最大主応力の応力値の観察

アスペクト比が 1 以下であったとき、最大主応力に対するフィレット半径の変化による変動が小さい一方、アスペクト比が 1 以上に大きくなるにつれは、フィレット半径の変化による変動が大きいものとなった。

r:フィレット半径

## パラメーター変化による影響の解析

図に、3つの軸、最大主応力、縦径/横径(アスペクト比)、およびフィレット半径/横径で三次元(3-D)のグラフに上記の結果をプロットした(図 15)。2-D グラフにして分布を見るために、(図 16) 3-D グラフを Z 軸の方向から見たグラフに修正した。

図 16 では、高いピーク応力を持つ 2 つの領域を認めた。ひとつは、グラフの左側の領域に表示される、アスペクト比が 1 以下の領域、すなわち、「横長」の仮想楕円からなるモデルである。もう一つの領域は、小さなフィレット半径で縦長の動脈瘤のモデルである。右側の領域での最大主応力の値(平均値:0.03 MPa)に基づいて、左下の小さなフィレット半径で縦長の動脈瘤を表す高い最大主応力をしめす右側の境界を線引くと、境界線は、公式  $Y = 0.19X - 0.24$  で示された。

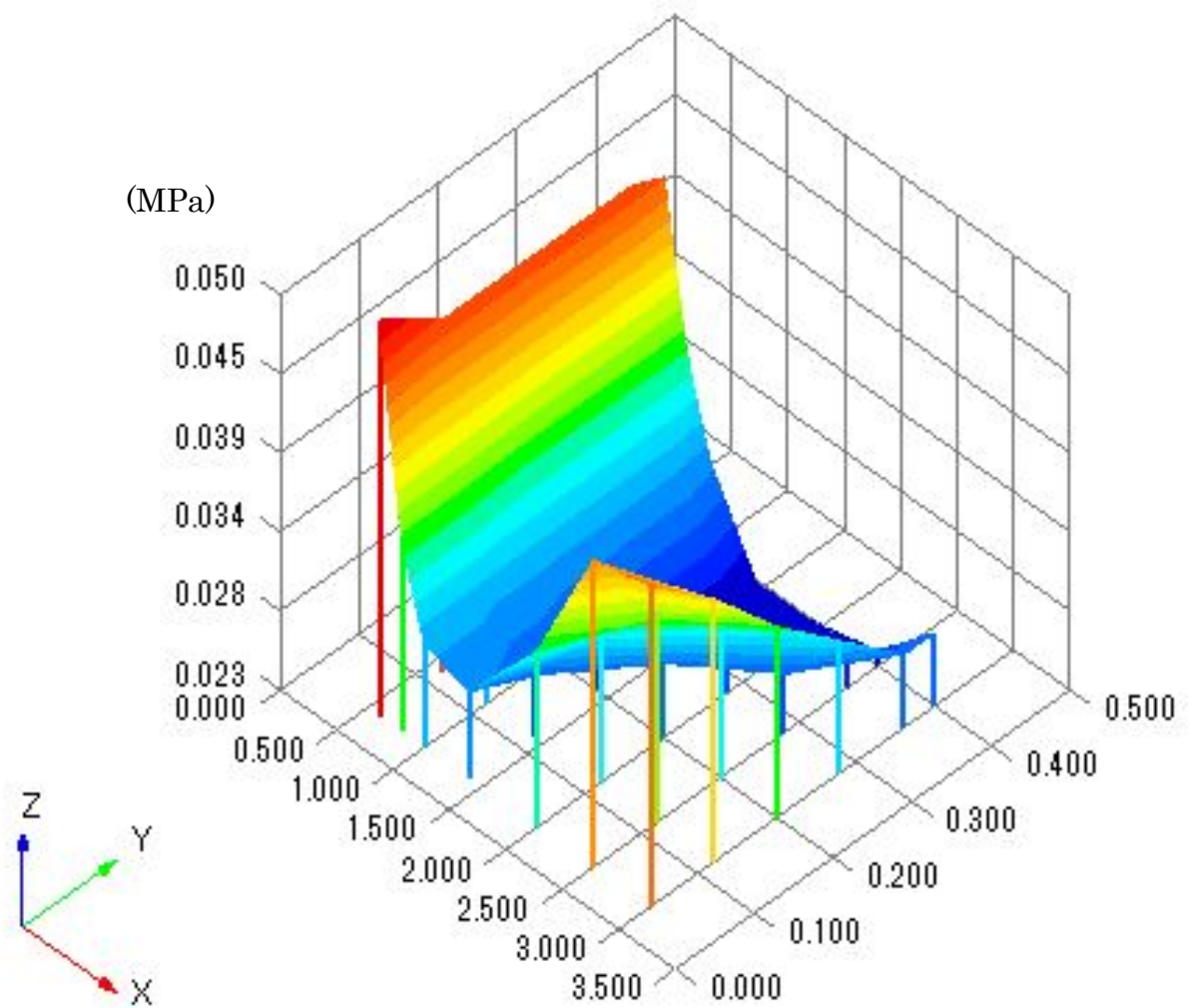


図15 アスペクト比およびフィレット径による応力の変化を示した 3 次元グラフ  
 X 軸はアスペクト比、Y 軸はフィレット径/横軸、Z 軸は最大主応力の最大値を示す。応力の高い領域が2領域あることが明瞭に可視化されている。



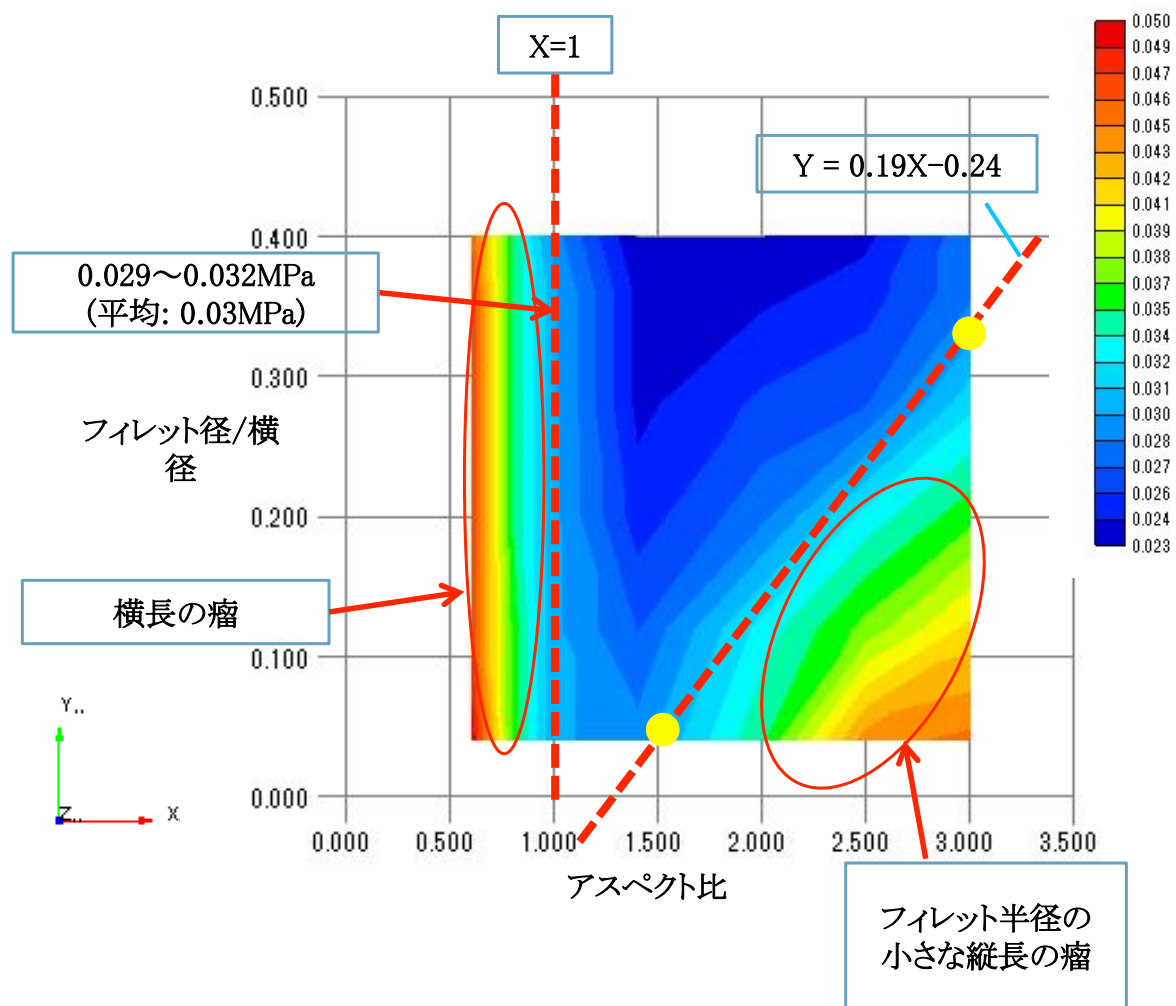


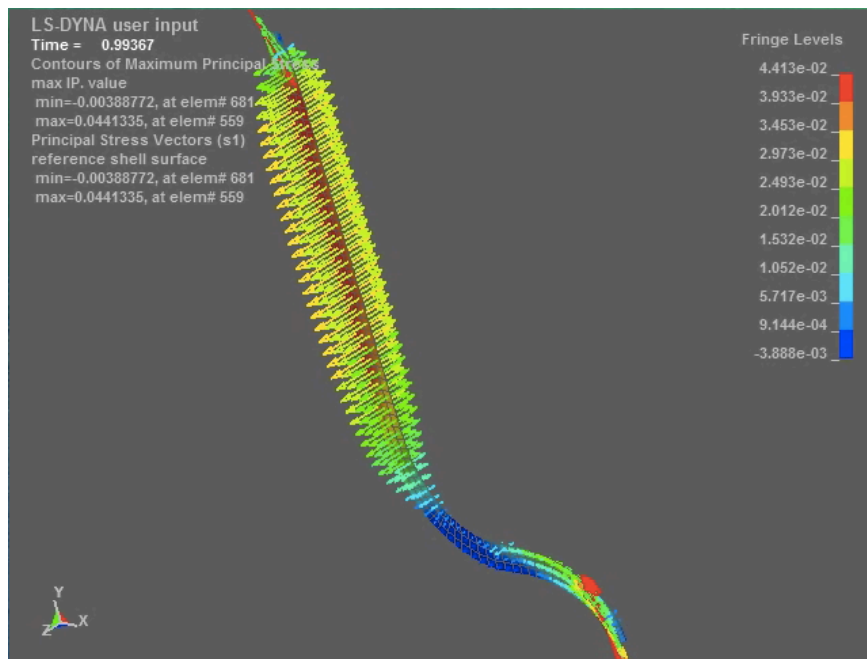
図 16 先の図 13 を Z 軸の方向から見たグラフ

応力の高い領域は二つ、一つはアスペクト比 1 以下の横長の瘤、およびアスペクト比の大きくフィレットの小さな縦長の瘤。アスペクト比1の応力の平均を基準にすると、縦長のものの境界線は  $Y=0.19X-0.24$  という公式となる

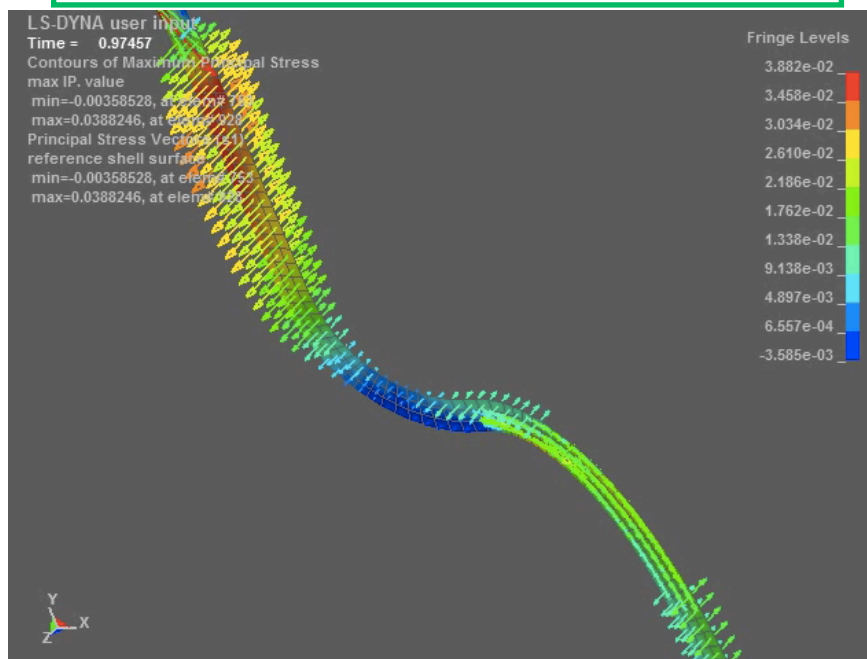
## 応力のベクトル

実際の大動脈壁ではコラーゲンやエラスチンといった構造物は多方向性であり、破裂に対する耐性は、円周方向及び縦方向で異なる。本研究において、2次元軸対称モデルにおける中間主応力と最大主応力の方向と値を比較し、大動脈壁の破裂のための傾向を観察した。

最大主応力の方向は、最大主応力のピーク点においては長軸方向であり、大動脈および動脈瘤の接続部位においては半径方向、モデルの正常血管部分は円周方向であった(図 17)。中間主応力については、方向は、大動脈と動脈瘤の接続部位および最大主応力のピーク点の両方で円周方向であり、正常な大動脈壁では長軸方向であった(図 18)。応力値を見ると、今回の研究で分析したモデルにおいて、中間主応力の値は最大主応力の半分程度であった(図 19)。よって、最大主応力の方向の応力が壁の破裂に最も影響を与えると考えられ、最大主応力による応力分析が破裂リスクを検証する方法として妥当である事が示唆された。



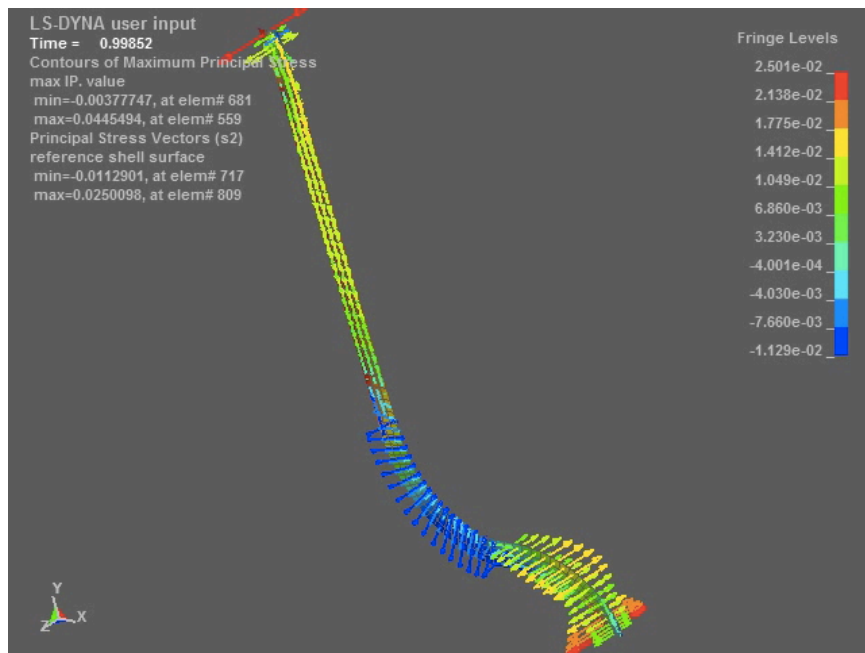
アスペクト比= 0.6, フィレット半径 = 10mm



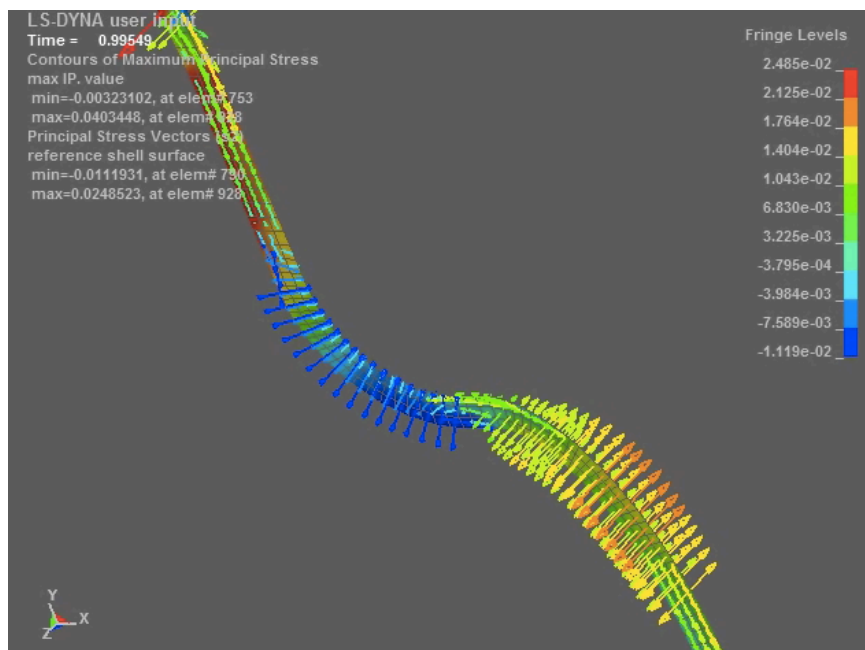
アスペクト比= 2, フィレット半径 = 10mm

図 17 最大主応力のベクトル

最大主応力のピーク点においては長軸方向を示している。



アスペクト比= 0.6, フィレット半径 = 10mm



アスペクト比= 2, フィレット半径 = 10mm

図 18 中間主応力のベクトル

最大主応力のピーク点においては円周方向を示している。

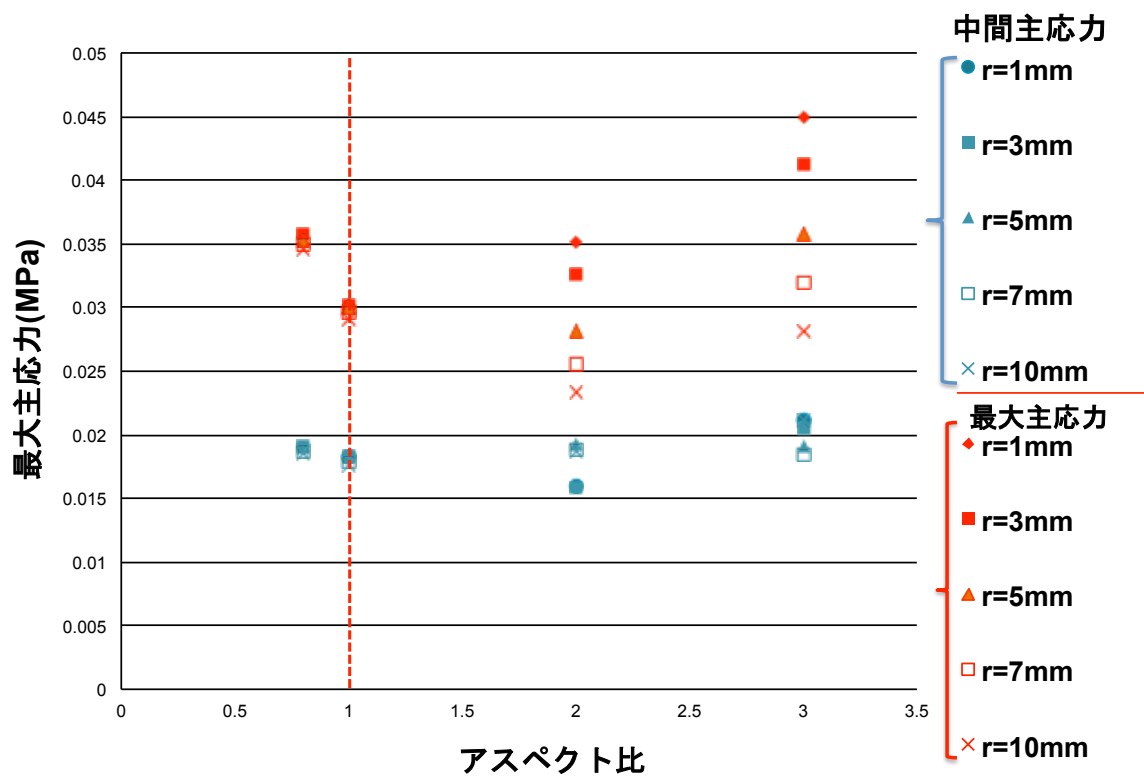


図 19 フィレット半径とアスペクト比変化に対する最大主応力および中間主応力  
 それぞれのモデルにおいて、中間主応力は最大主応力の半分程度となっている。  
 r:フィレット半径

## 構造解析の総論

構造解析の結果より、いわゆる紡錘状瘤では瘤の肩口に示す一方、縦長、横長に突出したどちらの形状でも、楕円の長軸の頂部で最大主応力が最大値を示すことがわかった。このような瘤において、同じ横径の嚢状瘤に比して応力が高い値を示し、この最大の応力の位置こそ、いびつな形状＝嚢状瘤といえる傍証となるのではないかと考えられた。

よって、嚢状大動脈瘤の形態の定義として、2つの公式の結論に至った。

(1) 突出動脈瘤の仮想的な楕円が横長であったことを示す「アスペクト比が1以下」である。

この定義では、AA は、画像上に大動脈ラインと動脈瘤嚢の両方に接する形で、適切なサイズの正円を描き、瘤の仮想楕円がそれよりも横長か縦長であるかどうかの判別をする事により、判定が可能であり、臨床応用として非常に分かりやすい基準であると考えられる。

(2) 上記嚢状瘤の応力に相応する瘤が含まれる範囲の式:「フィレット半径/横軸  $\leq 0.19 \times$  アスペクト比- 0.24」である。

臨床的には、この領域の動脈瘤は、仮定楕円と小フィレット半径との間に鋭角な接合角度で縦長の形態を有することになる。臨床上、鋭角接合を有する動脈瘤を嚢状と判断する傾向にあり、比較的妥当な結果であると推測されるが、実臨床で、計測・判定するにはやや不便さを感じる可能性もある。以下の臨床画像解析において、検討する必要がある。

## 臨床解析

### 症例群

構造解析の結果に基づき、嚢状動脈瘤の定義の仮説として(1)  $X \leq 1$ 、もしくは(2)  $Y \leq$

$0.19X - 0.24$  (X:アスペクト比、Y:フィレット/横径)とした。式(1)は仮想的な楕円の形状が

横長であることを示し、式(2)には仮想的な縦長の楕円であつフィレット半径の小さなものが

含まれてくる。本研究の症例に置いて、前記に示した測定方法を用いて、各動脈瘤を評価

し、三つのグループに分類した:

(グループ 1) (1) 式を満たした症例

(グループ 2) (2) 式を満たした症例

(グループ 3) その他の症例

本対象群は、それぞれグループ 1 に 27 症例、グループ 2 に 4 症例、グループ 3 に 50 症例

と分類された(図 20)。各グループの年齢、男女比、背景疾患について、群間に有意差は認

めなかった(表 3)。動脈瘤の最大径は群間で有意差は認められなかった。構造解析に沿っ

て当てはめた仮想楕円およびフィレット円の径を計測した全体の平均は、平均横径が  $32.1$

$\pm 12.1$  mm、平均アスペクト比が  $1.4 \pm 0.54$ 、平均のフィレット半径/横径比は  $0.86 \pm 0.99$  であ

った。

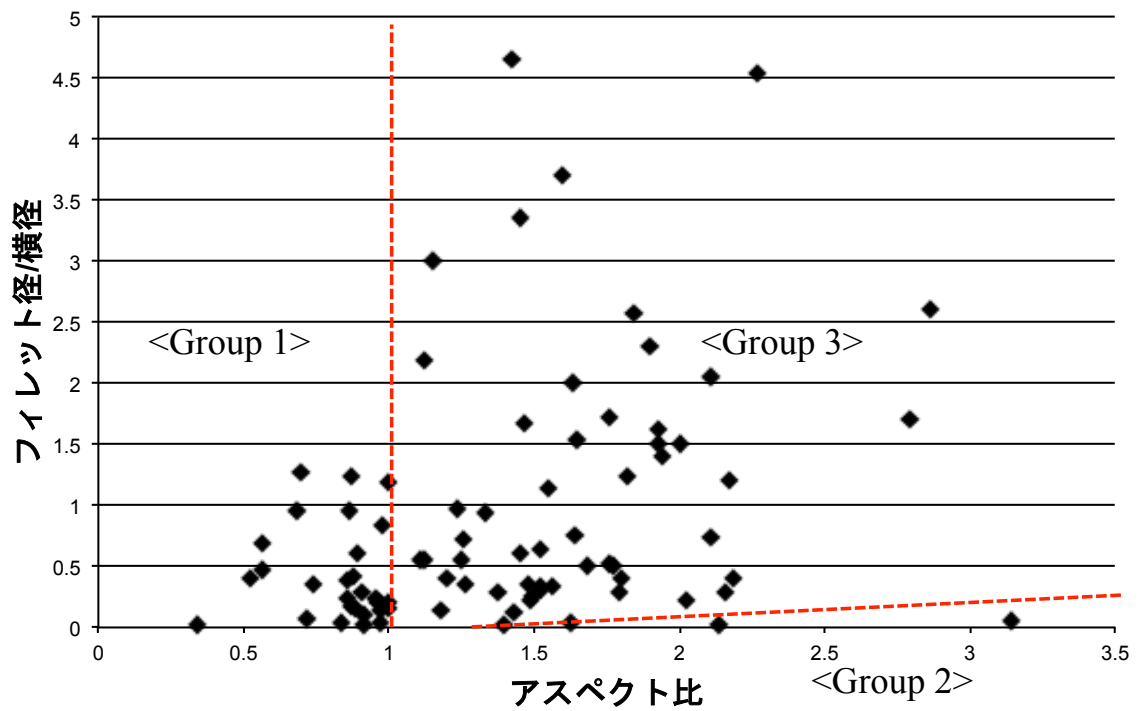


図 20 今回の症候群における測定結果の全体像

構造解析の結果に従い、 $X=1$  および  $Y=0.19X-0.24$  の直線にてグループ分けを行った結果、グループ 1 に 27 症例、グループ 2 に 4 症例、グループ 3 に 50 症例となった。



表 3. 各グループに於ける背景因子

因子	グループ1 n=27		グループ 2 n=4		グループ1 n=50		P 値
年齢	73.0±7.4		76.3±4.3		72.4±8.4		0.64
男性 n(%)	19	(70)	3	(75)	44	(88)	0.82
併存疾患 n(%)							
高血圧	22	(81)	3	(75)	44	(88)	0.46
脂質異常症	16	(59)	1	(25)	21	(42)	0.25
冠動脈疾患	9	(33)	0	(0)	15	(30)	0.51
頸動脈疾患	1	(4)	1	(25)	5	(10)	0.21
糖尿病	5	(19)	0	(0)	7	(14)	0.87
既喫煙歴	20	(74)	4	(100)	35	(70)	0.64

## 拡張速度

平均の経過観察期間は  $13.1 \pm 9.2$  ヶ月であった。全体のアスペクト比と拡張速度の関係および、グループごとの平均を図 21、表 4 に示す。グループ 1 の AA の拡張速度の平均は  $7.45 \pm 5.13$  mm/年、グループ 2 では  $3.66 \pm 2.47$  mm 年、グループ 3 では  $4.17 \pm 2.67$  mm/年であった。グループ 1 の拡張速度はグループ 3 に比しよりも有意に高かった ( $p=0.002$ ) が、グループ 2 およびグループ 3 の間で有意差は認められなかった ( $p=0.73$ )。

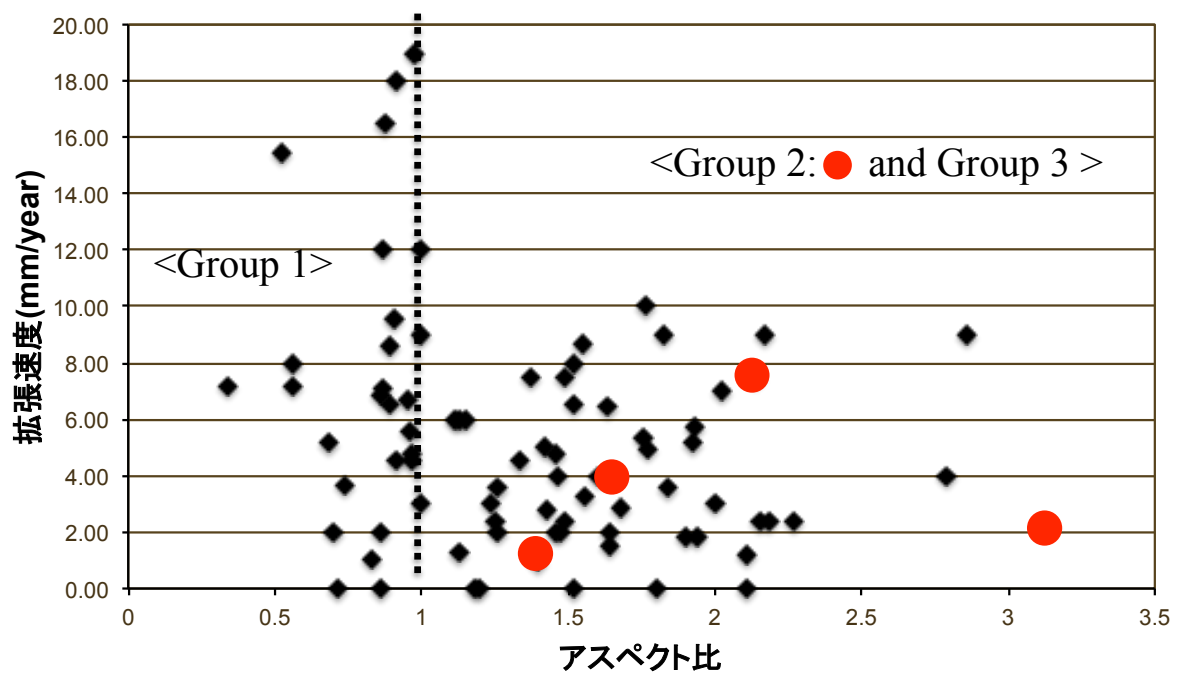


図 21 アスペクト比と拡張速度

アスペクト比1以下の症例群において、拡張速度が上昇している傾向を示している。

表 4. 各グループに於ける瘤最大径および拡張速度

	グループ 1 n=27	グループ 2 n=4	グループ 3 n=50	P 値
動脈瘤最大径 (mm)	55.9±9.2	58.0±9.4	53.1±7.3	0.22
拡張速度 (mm/year)	7.45±5.13	3.66±2.47	4.17±2.67	0.002

## 検者間信頼性の検討

横長楕円となる動脈瘤を嚢状瘤として、グループ分けを行った。3 観察者(A/B/C)によって嚢状瘤の判定をした結果を表 5 に示す。3 検者間の一致率の平均は 0.89、 $\kappa$  係数の平均は 0.75 と比較的良好な結果となった。

表 5. 嚢状瘤判定の一致率および Kappa 係数

ペア	一致率	Kappa 係数	(95%信頼区間)
A/B	0.88	0.69	(0.51-0.87)
B/C	0.93	0.80	(0.65-0.95)
A/C	0.88	0.71	(0.54-0.88)
平均	0.89	0.75	

## 臨床解析の総論

構造解析の理論的なデータに基づいた定義では、(1) アスペクト比が 1 以下、および(2) フィレット半径/横軸  $\leq 0.19 \times \text{アスペクト比} - 0.24$ 、であった。

(1)の突出動脈瘤の仮想的な楕円が横長であったことを示す「アスペクト比が 1 以下」に関しては、本症例群に於いても有意に拡張速度が大きく、応力も強い事が示唆された。また、大動脈ラインと動脈瘤囊の両方に接する形で、適切なサイズの正円を描き、仮想楕円がそれよりも横長か縦長であるかどうかの判別をする事で判定可能であり、3 検者間でも変動が小さく、臨床応用しやすい簡便な基準であることが示唆された。

(2)の仮定楕円と小フィレット半径との間にシャープな接合角度で縦長の形態を有する、「フィレット半径/横軸  $\leq 0.19 \times \text{アスペクト比} - 0.24$ 」に関しては紡錘状群と比較してより大きな拡張速度を示さなかった。構造解析上、このような瘤は応力の最大点は最大膨張部になく、紡錘状瘤と同様に肩口付近にあるため、横長囊状瘤よりも紡錘状瘤に似た傾向を示した可能性も考えられるが、この群の患者の数は非常に少なく、結論付けるにはさらなる検討が必要と考える。また、このような形状は、典型的には、大動脈壁の局所的解離によって引き起こされるように、壁の特性に関連する他の要因が、より破裂リスクに影響すると推測される。したがって、構造解析の観点からのみ大動脈瘤を分析した今回のモデルでは、小さなフィレットの大動脈瘤を形状のみから囊状と定義するのは適切ではない可能性がある。

## 考察

今回、嚢状瘤の定義を検討するにあたり、きわめて単純な管状構造および瘤に模擬した楕円構造から大動脈瘤をモデル化している。大動脈瘤をモデル化するにあたって、過去の文献においても、瘤を仮想楕円形状の様に見立てて解析が行われている報告(\*29)も見られる。

しかし、純粹に構造のみから“嚢状”瘤を検討する適切なモデルは存在しない。当初、仮想楕円に見立てた瘤を移動させていくモデルでの解析も行ったが、瘤径が大きくなればその分応力が大きくなるという、しごく当たり前の結果が出たにすぎなかった。そしてその大きくなる傾きに変曲点やなんらかの閾値は認められなかった。そこで、嚢状瘤とは何かを考えるにあたって、そのいびつな(eccentric な)形を表現しているのは、嚢状瘤の突出具合、および急峻な立ち上がりの部分ではないかと仮定した。二次元画像に当てはめる臨床への応用性も考慮した上で、本モデルは考案された。

同じ2次元で考えるという点で、瘤の局在性を検討するという観点から水平断による解析を行うのも一つの方法である。水平断の場合拘束条件が今回のモデルと異なり、またどの断面での解析を行うか、一つの瘤においても数多くの断面での解析を検討する必要がある可能性などの問題点もあるが、今後の検討課題である。

構造解析の結果では、最大主応力の最大点を示す位置は、いわゆる紡錘状瘤においてはその瘤の肩口に存在した。以前の文献において(\*26)、実形状を3次元解析した結果におい

て瘤の肩口に最大の壁応力が存在することが示されている。今回の研究における構造解析で、横長および縦長に突出した瘤においてはその長軸の突出部、すなわち横長においてはその最大膨張部、縦長においてはその急峻な立ち上がりに近い縦に突出した部分に存在した。この最大主応力の局在性が嚢状瘤であることの傍証と考えられた。実験系と比較した文献(\*39)において、シリコーンで組み立て応力をかけた実験系での破裂の位置と、壁応力が最大点を示す位置が一致しており、応力が高い点において破裂することが予測されることが示されている。また実際の破裂症例において実形状を応力解析した文献(\*23)においても、その破裂点において応力が高い点と一致したと報告されている。今回の構造解析の結果から、紡錘状瘤においてはその肩口に、横長形状・縦長形状の嚢状瘤においてはその長軸の突出部において破裂する可能性が示唆された。実際に大動脈瘤が破裂する位置に関して剖検例での報告(\*40)では、剖検例の腹部大動脈瘤破裂例 118 例において破裂点の記載のあった 102 例の中で、後腹膜への破裂が 84 例と多く、特に後側方からの破裂が多い傾向が見られ、瘤の頭側・尾側での破裂は 34 例と少ない。また破裂の集中する明確な場所はなく全体にまばらな傾向にあり、今回の結果を明白に裏付ける結果とはなっていない。ただしこれは瘤の形状の詳細や破裂点の詳細が不明であること、また剖検例であることなど、単純に今回の結果を否定する根拠とはならない。今後破裂前の形状と破裂点の観察により、今回の結果を検討する必要があると考える。

構造解析の理論的なデータおよび臨床解析の結果に基づいて、嚢状大動脈瘤の定義の一つとして、突出動脈瘤の仮想的な楕円が横長であったことを示す「アスペクト比が1以下」、が提唱された。多くの生体力学的研究では造影 CT 画像から 3-D 画像を構築するが、瘤内血栓が存在する場合、正確に動脈瘤の形態を描出することができない。現在のところ、自動的に動脈瘤の外膜を正確に認識できるような商用ソフトウェアはない。今回の症例において、日常的に血管外科医が行っているように、任意に最も最大膨出部が強調される MPR の断面を選択し、動脈瘤の輪郭を描いた。臨床医は臨床経験に基づいて、隣接する周囲組織を除き、壁在血栓を含む動脈瘤内腔を肉付けすることにより動脈瘤外膜を判別している。したがって現状では動脈瘤の輪郭を描出するには、ソフトウェアを使用してではなく手動で行われている。本研究でも仮想的な膨らみを動脈瘤への円ツールを適応することを含め、手動の方法により検討している。観察者間の変動が小さいものであることから信頼性があると考えられ、動脈瘤の形態に関して共有認識を示していると思われた。「嚢状」の大動脈瘤を識別するこのシンプルな方法は、臨床現場で有用であると期待される。ただし定義の境界としての1という値が、最大主応力の最大点が頂点である境界と完全に一致していないことや、応力値変化の偏曲点と厳密には異なることが問題点としてあげられ、この境界については今後更なる力学的・臨床的検証が必要であると考ええる。

いくつかの要因が大動脈瘤の予後と進展に寄与するが、周方向の応力の効果は壁せん断

応力、軸方向応力のそれよりもはるかに大きいことで、AAの破裂を引き起こす上で重要と考えられている(\*33)。今回、2次元の大動脈瘤モデルで理論的な観点における、破裂のリスクを検証することを目的した。われわれは周方向応力に焦点を当て最大主応力の最大点をシミュレートし、その結果最大主応力のベクトルを可視化することに成功した。これは破裂の方向を示唆している可能性があると考えられる。即ち、最大主応力の最大点を示す点において周方向に破断している可能性を示した。この最大主応力の最大点において最大主応力が縦方向の主応力になるという結果は、大動脈瘤の瘤径が増大するにつれその張力が上昇するという単純なLaplaceの法則だけでは、瘤の応力は説明できないことが示されたものと考ええる。ただし、瘤の裂ける方向に関してのデータはなく、そのデータの蓄積による今回の研究の検証が必要と考える。また、最大主応力のベクトルが大動脈および動脈瘤の接続部に近づくにつれ、縦軸方向から半径方向へと変化していき応力も小さくなった。瘤の拡張とその最大主応力が相関すると仮定し、このベクトルの変化から推測すると、横長嚢状瘤においては瘤の立ち上がりの部分の形状変化は小さいものである一方、瘤の突出がより横に突出する経過を辿ると予想されることとなる。紡錘状瘤においても瘤の立ち上がりの部分の形状変化は小さく、縦長の嚢状瘤に近づく経過を辿る可能性があり、今後臨床例において形状変化を追跡することにより検証する必要がある。

本研究には、いくつかの限界(limitation)が存在する。まず、嚢状動脈瘤を判断するための



臨床転帰として動脈瘤の拡張速度を使用した点である。応力の解析の主目的は破裂リスクを推測することであるが、破裂するまで観察することは倫理的に不可能である。高い壁応力は、MMP の upregulation をもたらすことで、MMP によるマトリックスの分解が増加し、その結果動脈瘤拡張につながる事が知られている(\*41,42)。実際、高い拡張速度が破断リスクとして見なす報告(\*13,43)もあることから、今回は拡張速度での検討とした。

第二に、本検討はあくまで理論値の比較にすぎないということである。実際の大動脈はある程度屈曲しており、動脈瘤の壁応力の理論値は、臨床データとは異なると考えられる(\*44,45)。おそらく、凹部上の嚢状動脈瘤の破裂の危険性は過小評価されており、湾曲した大動脈の凸部上の嚢状動脈瘤の破裂の危険性は過大評価されていると考えられる。より正確に大動脈の屈曲部分に発生する大動脈瘤の評価のため、モデルの更なる開発が必要である。また、実際の大動脈瘤は非対称の形を示しており、この点も含めて今後検証を進める必要がある。

第三に、本検討での軸対象モデルは、基本的に横径 25mm の楕円を解析している。したがって、将来的には、さまざまな直径の嚢状瘤と紡錘状瘤の最大主応力の値を比較することにより小さい嚢状瘤での手術適応の検討をする必要があると考えられる。また、様々な径による検討を行うことによって、構造解析のモデルに当てはめて得られる応力の推測が可能になり、その応力と拡張速度の比較により、今回の研究の妥当性を詳細に検討する必要がある。

る。

第四に、正常血管において高い応力が示されている点がある。これは固定点付近においては固定条件によるアーチファクトであると考えられる。ただし臨床上、腎動脈によって固定されている腎動脈下腹部大動脈瘤において、腎動脈下の正常血管部分が拡張してくることが時折観察され、今回の研究での正常血管においての高い応力はその要因となっている可能性はある。そのため、今後固定条件を変更する等により、検証する必要がある。

本研究は動脈瘤の定義を検討するため、臨床応用も容易となる簡易的な二次元モデルを用いた。今後3次元のモデルによる今回の結果の検証、二次元モデルに基づき実形状に当てはめた解析と3次元の解析との比較検証が必要である。

今回の結果を、実際の臨床での大動脈瘤症例のフォローアップに用いる場合、大動脈瘤患者において初回の時点で大動脈瘤に仮想橢円を当てはめることから始めることとなる。まず、仮想橢円の形状がアスペクト比1以下の横長形状であった場合にはその時点で手術適応を検討する必要がある。また、アスペクト比が1以上である症例においてはその橢円形状の変化を追い、アスペクト比が減少し1に近づく場合には、そのフォローアップの間隔を密にする必要がある。ただしどの仮想橢円形状に関わらず、手術適応を考えるにあたっては今回の研究の **limitation** で述べた様に様々な径での応力解析や屈曲等も考慮した上での解析結果が必要であり、今後の検討課題である。

今回の研究結果は、構造解析および胸部大動脈瘤の臨床データによる検討により、「嚢状」動脈瘤を定義し得たが、それは、動脈瘤の一側面を示したにすぎず必要十分ではない。本研究のモデルの真値を決定するために、より様々な大動脈瘤を長期に観察検討する必要がある。また、各ケースの実際の破裂リスクを調べるために、石灰化の分布、解離の有無などの壁性状や、瘤内血栓の量など、さまざまな要因を含めて検討する必要がある(\*46-48)。

このモデルをより臨床に即して応用するためには、将来的に「嚢状」動脈瘤の形成の背景を同時に考慮して解析することも重要であるとする。

## 結論

簡易な動脈瘤モデルの構造力学的分析および胸部大動脈瘤の臨床データに基づいた結果、アスペクト比が 1 以下の「横長」形状の動脈瘤が「囊状」大動脈瘤の定義の一つとして考えられた。また胸部大動脈瘤症例にこの定義をあてはめた場合、「囊状」瘤は有意に拡張速度が大きかったという結果から、本定義の妥当性が確認された。

## 謝辞

稿を終えるにあたり、今回の研究をご指導くださった芝浦工業大学生体機能工学研究室  
山本創太准教授、東京大学生産技術研究所 大島まり教授、東京大学血管外科 保科克  
行講師、重松邦広講師、宮田哲郎元病院教授、渡邊聡明教授に深く感謝いたします。また、  
貴重な臨床データを今回の研究に提供してくださった東京大学心臓外科 小野稔教授、同  
心臓外科 山内治雄特任講師に御礼申し上げます。最後になりますが、構造解析の基礎的  
知識と実際の応用に関してひとつひとつ教えていただいた芝浦工業大学 竹内浩明工学  
修士に深く感謝いたします。

## 参考文献

- 1) Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, Shah DM, Hollier L, Stanley JC.,  
Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on  
Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting  
Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter,  
International Society for Cardiovascular Surgery. J Vasc Surg 1991;13:452-8
- 2) Scott RA, Ashton HA, Kay DN., Abdominal aortic aneurysm in 4237 screened  
patients: prevalence, development and management over 6 years. Br J Surg.  
1991;78:1122-5.
- 3) Wilmink TB, Quick CR, Hubbard CS, Day NE., The influence of screening on  
the incidence of ruptured abdominal aortic aneurysms. J Vasc Surg.  
1999;30:203-8.
- 4) Brown PM, Zelt DT, Sobolev B., The risk of rupture in untreated aneurysms:  
the impact of size, gender, and expansion rate. J Vasc Surg. 2003;37:280-4.
- 5) Kniemeyer HW, Kessler T, Reber PU, Ris HB, Hakkai H, Widmer MK.,  
Treatment of ruptured abdominal aortic aneurysm, a permanent challenge or

a waste of resources? Prediction of outcome using a multi-organ-dysfunction score. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000;19:190-6.

- 6) McNamara JJ, Pressler WM. Natural history of arteriosclerotic thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg.* 1978;26:468-473.
- 7) Darling RC. Rupture atherosclerotic abdominal aortic aneurysm: a pathologic and clinical study. *Am J Surg.* 1970;119:397-401.
- 8) Katz DA, Littenberg B, Cronenwett JL. Management of small abdominal aortic aneurysms: early surgery vs watchful waiting. *JAMA.* 1992;268:2678-2686.
- 9) Brewster DC, Cronenwett JL, Hallett JW Jr, Johnston KW, Krupski WC, Matsumura JS; Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysms. Report of a subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg* 2003; 37: 1106-17
- 10) Mosorin M, Juvonen J, Biancari F, Satta J, Surcel HM, Leinonen M, Saikku P, Juvonen T., Use of doxycycline to decrease the growth rate of abdominal aortic

aneurysms: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Vasc Surg.* 2001;34:606-10.

11) Vammen S, Lindholt JS, Ostergaard L, Fasting H, Henneberg EW.

Randomized double-blind controlled trial of roxithromycin for prevention of abdominal aortic aneurysm expansion. *Br J Surg.* 2001;88:1066-72.

12) Golledge J, Powell JT. Medical management of abdominal aortic aneurysm.

*Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;34:267-73

13) Lederle FA, Wilson SE, Johnsn GR, Reinke DB, Littooy FN, Acher CW,

Ballard DJ, Messina LM, Gordon IL, Chute EP, Krupski WC, Busuttil SJ,

Barone GW, Sparkes S, Graham LM, Rapp JH, Makaroun MS, Moneta GL,

Cambria RA, Makhoul RG, Eton D, Ansel HJ, Freischlag JA, Bandyk D;

Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study

Group. Immediate repair compared with surveillance of small abdominal

aortic aneurysms. *N Engl J Med.* 2002;346:1437-44.

14) Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or

ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. The UK

Small Aneurysm Trial Participants. *Lancet.* 1998;352:1649-55.



- 15) JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of aortic aneurysm and aortic dissection (JCS 2011): digest version. *Circ J*. 2013;77:789-828.
- 16) Coady MA, Rizzo JA, Hammond GL, Pierce JG, Kopf GS, Elefteriades JA., Penetrating ulcer of the thoracic aorta: what is it? How do we recognize it? How do we manage it? *J Vasc Surg* 1998;27:1006-16
- 17) Szilagyi DE, Smith RF, DeRusso FJ, Elliott JP, Sherrin FW. Contribution of abdominal aortic aneurysmectomy to prolongation of life. *Ann Surg* 1966;164:678-99.
- 18) Erdöl C, Celik S, Baykan M. A saccular aneurysm on the ascending aorta following aortic valve replacement. *Int J Cardiol* 2001;79:263-4
- 19) Taylor BV, Kalman PG. Saccular aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg*. 1999;13:555-9.
- 20) McNamara JJ, Pressler WM. Natural history of arteriosclerotic thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg*. 1978;26:468-473.
- 21) Shang EK, Nathan DP, Boonn WW, Lys-Dobradin IA, Fairman RM, Woo EY, Wang GJ, Jackson BM. A modern experience with saccular aortic aneurysms.

J Vasc Surg. 2013;57:84-88.

22) By INC00265803 Jack L. Cronenwett, MD and Wayne Johnston.

RUTHERFORD'S VASCULAR SURGERY 7<sup>th</sup> edition p1935, USA ELSEVIER

23) Venkatasubramaniam AK, Fagan MJ, Mehta T, Mylankal KJ, Ray B, Kuhan

G, Chetter IC, McCollum PT. A comparative study of aortic wall stress using

finite element analysis for ruptured and non-ruptured abdominal aortic

aneurysms. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2004;28:168-176.

24) Fillinger MF, Raghavan ML, Marra SP, Cronenwett JL, Kennedy FE. In vivo

analysis of mechanical wall stress and abdominal aortic aneurysm rupture

risk. J Vasc Surg. 2002;36:589-597.

25) Fillinger MF, Marra SP, Raghavan ML, Kennedy FE. Prediction of rupture

risk in abdominal aortic aneurysm during observation: wall stress versus

diameter. J Vasc Surg. 2003;37:724-732.

26) Li ZY, Sadat U, U-King-Im J, Tang TY, Bowden DJ, Hayes PD, Gillard JH.,

Association between aneurysm shoulder stress and abdominal aortic

aneurysm expansion: a longitudinal follow-up study. Circulation.

2010;122:1815-1822.

- 27) Darling RC. Rupture atherosclerotic abdominal aortic aneurysm: a pathologic and clinical study. *Am J Surg.* 1970;119:397-401.
- 28) Katz DA, Littenberg B, Cronenwett JL. Management of small abdominal aortic aneurysms: early surgery vs watchful waiting. *JAMA.* 1992;268:2678-2686.
- 29) Vorp DA, Raghavan ML, Webster MW. Mechanical wall stress in abdominal aortic aneurysm: influence of diameter and asymmetry. *J Vasc Surg.* 1998;27:632-639.
- 30) Truijers M, SchultzeKool LJ, van Sterkenburg SM, Fillinger MF, Blankensteijn JD. Wall stress analysis in small asymptomatic, symptomatic and ruptured abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33:401-407.
- 31) Nathan DP, Xu C, Pouch AM, Chandran KB, Desjardins B, Gorman III JH, Fairman RM, Gorman RC, Jackson BM. Increased wall stress of saccular versus fusiform aneurysms of the descending thoracic aorta. *Ann Vasc Surg.* 2011;25:1129-1137.
- 32) Shang EK, Nathan DP, Sprinkle SR, Fairman RM, Bavarina JE, Gorman RC,

Gorman JH 3<sup>rd</sup>, Jackson BM., Impact of wall thickness and saccular geometry on the computational wall stress of descending thoracic aortic aneurysms.

Circulation. 2013;128:S157-62

33) Elger DF, Blackketter DM, Budwig RS, Johansen KH, The influence of shape on the stresses in model abdominal aortic aneurysms. J Biomech Eng.

1996;118:326-32

34) Inzoli F, Boschetti F, Zappa M, Longo T, Fumero R, Biomechanical factors in abdominal aortic aneurysm rupture. Eur J Vasc Surg. 1993;7:667-74.

35) Di Martino ES, Bohra A, Vande Geest JP, Gurta N, Makaroun MS, Vorp DA. Biomechanical properties of ruptured versus electively repaired abdominal aortic aneurysm wall tissue. J Vasc Surg. 2006;43:570-6

36) Holzapfel GA, Gasser TC, Stadler M. A structural model for the viscoelastic behavior of arterial walls: Continuum formulation and finite element analysis. Eur J Mech A Solids. 2002;21:441-463.

37) Gasser TC, Görgülü G, Folkesson M, Swedenborg J. Failure properties of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysm under static and pulsating mechanical loads. J Vasc Surg. 2008;48:179-188.

- 38) Raghavan ML, Webster MW, Vorp DA. Ex vivo biomechanical behavior of abdominal aortic aneurysm: assessment using a new mathematical model. *Ann Biomed Eng.* 1996;24:573-582.
- 39) Doyle BJ, Corbett TJ, Callanan A, Walsh MT, Vorp DA, McGloughlin TM. An experimental and numerical comparison of the rupture locations of an abdominal aortic aneurysm. *J Endovasc Ther.* 2009;16:322-35
- 40) Darling RC, Messina CR, Brewster DC, Ottinger LW. Autopsy study of unoperated abdominal aortic aneurysms. The case for early resection. *Circulation.* 1977;56:161-4
- 41) Asanuma K, Magid R, Johnson C, Nerem RM, Galis ZS. Uniaxial strain upregulates matrix-degrading enzymes produced by human vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;284:H1778-84
- 42) Lee RT, Schoen FJ, Loree HM, Lark MW, Libby P. Circumferential stress and matrix metalloproteinase 1 in human coronary atherosclerosis. Implications for plaque rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:1070-3.
- 43) Masuda Y, Takanashi K, Takasu J, Morooka N, Inagaki Y. Expansion rate of thoracic aortic aneurysms and influence factors. *Chest.* 1992;102:461-466.

- 44) Giannoglou G, Giannakoulas G, Soulis J, Chatzizisis Y, Perdikides T, Melas N, Parcharidis G, Louridas G. Predicting the risk of rupture of abdominal aortic aneurysms by utilizing various geometrical parameters: revisiting the diameter criterion. *Angiology*. 2006;57:487-94.
- 45) Doyle BJ, Callanan A, Burke PE, Grace PA, Walsh MT, Vorp DA, McGloughlin TM. Vessel asymmetry as an additional diagnostic tool in the assessment of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2009;49:443-54.
- 46) Georgakarakos E, Ioannou CV, Kamarianakis Y, Papaharilaou Y, Kostas T, Manousaki E, Katsamouris AN. The role of geometric parameters in the prediction of abdominal aortic aneurysm wall stress. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;39:42-8
- 47) Shang EK, Nathan DP, Woo EY, Fairman RM, Wang GJ, Gorman RC, Gorman JH 3<sup>rd</sup>, Jackson BM. Local wall thickness in finite element models improves prediction of abdominal aortic aneurysm growth. *J Vasc Surg*. 2013 Oct 3. pii: S0741-5214(13)01583-8.

- 48) Li ZY, U-Kim-Im J, Tang TY, Soh E, See TC, Gillard JH. Impact of calcification an intraluminal thrombus on the computed wall stresses of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2008;47:928-35