

論文の内容の要旨

論文題目 大血管、中血管における動脈瘤とその形状の関連についての検討

氏名 木村 賢

動脈瘤は、動脈径が局所的に正常の 1.5 倍以上に拡張した病態である。動脈瘤は多くの場合無症状で経過しながら徐々にその瘤径を増していき、腹痛、破裂、急性閉塞や塞栓など、多様な臨床症状を呈する。中でも動脈瘤破裂の死亡率は現在においても高く、無症候性の間に予防的治療が行われることが望ましい。一方、画像検査が進んだ現代では偶発的に動脈瘤が発見されることが多くなっており、そのすべてに治療を行うことは少なくとも一部の患者に不必要な時間的、経済的コストと合併症リスクを背負わせ、限りある医療資源の適正投入の観点からも不合理であるため、高リスク患者に限定して治療を行うことが求められている。

現在、動脈瘤の治療適応の判断に際し、最も重要である因子は瘤径である。それに加えて瘤形状によって破裂リスクが異なると考えられており、瘤径が閾値以下でも形状により手術適応が決定され得る。もっともよく知られている形状要因は嚢状瘤であるが、嚢状瘤の明確な定義は存在せず、また破裂リスクとの関連についてのエビデンスは乏しい。一方で中小動脈瘤は大多数が嚢状瘤であり、瘤径以外の破裂リスク因子に関しては定まったものがない。これらの動脈瘤に、エビデンスに基づいた形状に関する破裂リスク因子が求められている。そこで第一に、代表的な大動脈瘤として、腹部大動脈瘤について検討を行い、次に中血管の動脈瘤として脾動脈瘤に関して検討を行った。

腹部大動脈瘤の形状に関する解析は 1990 年代から報告されてきている。2 次元軸対称モデルの解析から始まったそれは、2000 年代には患者の医用画像から抽出した 3 次元的な大動脈瘤形状を構造解析するものにとり替わられている。解析の手法は洗練されているものの小規模ケースシリーズにすぎず、瘤径のように手術適応を決定する一般的指標を提示するには至っていないのが現実である。そこで我々は、独自の大動脈瘤モデルの作成および解析を行い、そこから導出された破裂リスクの高い形状条件を、実際の破裂性及び非破裂性腹部大動脈瘤にあてはめ検証することで破裂に関与する形状指標の提示を試みた。

まず独自の 2 次元大動脈瘤モデルを CAD ソフトウェア (AutoCAD®) にて作成し、有限要素法による構造解析を行った。モデルは大動脈を模した円筒、瘤突出部を模した楕円、そしてこれらをつなぐ円弧の 3 部分からなり、①楕円縦径、②楕円横径、③円弧の半径という 3 つのパラメータを変化させることで多様な瘤を表現できる。これらのパラメータをシステムティックに変化させ、各形状における大動脈瘤壁の最大主応力の分布を構造解析ソフト (LS-DYNA®) で計算した。結果、最大主応力が高い条件は、①瘤突出部が縦長で肩口の円弧の半径 (フィレット比) が小さい、もしくは、②瘤突出部が横長である、の 2 条件であった。

次に瘤突出部の縦横比と、肩口のフィレット比に関して、破裂性および非破裂性大動脈瘤患者

の 2 群で比較検討を行った。その結果、突出部の縦横比は破裂群で有意に低く (2.02 ± 0.53 対 2.60 ± 1.02 , $p=0.002$)、またフィレット比も有意に低値であった (0.28 ± 0.18 対 0.81 ± 0.44 , $p<0.001$)。ROC 解析では、縦横比に関しては曲線下面積 0.688 (95% 信頼区間: 0.569–0.808) でカットオフ値を 2.23 としたとき感度 0.55、特異度 0.76 であった。フィレット比の AUC は 0.932 (95% 信頼区間 0.875–0.991)、カットオフ値を 0.347 としたとき感度 0.97、特異度 0.87 となった。

以上から、大動脈瘤突出部の縦横比および瘤肩口のフィレット比に注目すると、破裂性腹部大動脈瘤では非破裂性腹部大動脈瘤より有意に突出部の縦横比、フィレット比ともに小さく、またフィレット比のほうがより高い診断精度を有している結果を得た。破裂に至る大動脈瘤壁の脆弱化はフィレット比の低下として画像上で観察されることが示唆された。

次に中血管の動脈瘤として、脾動脈瘤を取り上げた。内臓動脈瘤は稀な疾患であるが、その破裂は遊離腹腔内出血となり死亡率が 80%に達するという報告もある。脾動脈瘤は内臓動脈瘤で最多であり、内臓動脈瘤全体の 60%を占めている。既知のリスク因子に高血圧、動脈変性、動脈硬化といった他の動脈瘤と類似の因子と、妊娠や多経産、門脈圧亢進といった特異的な因子が知られている。また比較的若年の女性に多いことも特徴の一つである。脾動脈瘤の発生母地である脾動脈は屈曲した走行をとるという解剖学的な特徴があり、脳動脈瘤は頭蓋内動脈の屈曲と関連するという報告がなされていることから、脾動脈瘤に関しても、その形状と動脈瘤の関連性が示唆される。しかしながら、脾動脈の屈曲と脾動脈瘤との関連についてはこれまで検討されていない。

本検討では、脾動脈の形状を評価する指標として、脾動脈長をまず採用した。血管長は体格によって長さが変化するため、体表面積で除して標準化を行った上で比較検討した。これに加え、屈曲度の指標として数学にて定義されている曲率および捩率 (れいりつ) を採用した。まず、空間曲線から曲率、捩率を数値計算するプログラムを作成した。次に医用画像解析ソフト Aquarius iNtuition viewer version 4.4.2 (TeraRecon Inc.) を用いて生理的な状態での脾動脈の 3 次元的形状を CT データから取得し、上記プログラムを用いて脾動脈瘤患者群と対照群 (非血管患者) とで比較検討を行った。2 群の背景因子をあわせるため、傾向スコアによるマッチングを施行した。

プログラムは python 2.7 を用いて作成し、常らせんを用いて動作を検証した。常らせんはもともと単純な空間曲線のひとつで、その曲率および捩率は一定で解析的に計算可能である。数値計算結果と理論値との誤差は曲率 0.7%、捩率 2.1% であった。次に全脾動脈瘤患者に対して曲率・捩率の極大部と瘤の存在位置との一致率をみたところ、曲率では一致率が 89%であったものの捩率は 35%にすぎなかった。また捩率は曲率と違い経時的にピークの部位や正負が大きく入れ替わっており、動脈瘤と明らかな関連を見いだすことができなかった。よって以降の検討では曲率のみを採用した。

次に患者群と対照群で脾動脈長および曲率を比較検討した。脾動脈長は前述のごとく体表面積で除したものを使用し、曲率は平均曲率および最大曲率を評価項目として採用した。その結果、脾動脈は患者群で長い傾向があり (89.1 (IQR 77.8–104.2) 対 82.9 (72.8–94.0), $p=0.081$)、平均曲

率、最大曲率ともに有意に患者群が高い結果を得た（平均曲率：0.048 (IQR 0.041-0.051) 対 0.042 (0.035-0.047), $p=0.007$; 最大曲率 0.143 (0.102-0.203) 対 0.101 (0.074-0.133), $p=0.002$ ）。脾動脈形状を含めた瘤径を経時的に追跡しえた患者 13 名について、脾動脈瘤の拡張速度は中央値 0.89 mm/年 (IQR 0.14–1.32) であった。拡張速度と脾動脈長、平均曲率、最大曲率いずれも明らかな相関関係を認めなかったが、平均曲率のグラフからは正の相関を示す群の存在が示唆された。サブグループ解析の結果、女性において平均曲率と SAA 拡張速度の間に強い正の相関関係（相関係数 0.898, $p=0.002$ ）を認めた。

以上から、脾動脈瘤患者は非血管疾患の対照群より脾動脈は長い傾向にあり、平均曲率、最大曲率はともに有意に高い結果を得た。また脾動脈瘤拡張速度は、脾動脈長、平均および最大曲率と相関を認めなかったが、サブグループ解析にて女性において脾動脈の平均曲率と脾動脈瘤拡張速度との間に正の相関関係が示された。脾動脈の曲率は、脾動脈の発生に関与する一方、増大に関しては女性でのみ関連が示唆された。

本検討で提唱した 2 方法は構造力学や微分幾何学を利用した動脈瘤の新たな形態学的解析手法であり、いずれも、既存のモダリティである CT の画像情報から施行可能であった。腹部大動脈瘤においては瘤肩口の曲率が破裂リスクと関連していることが示唆され、脾動脈瘤においては発生母地の脾動脈の屈曲度が動脈瘤と関連することが示唆された。今後、動脈瘤壁の石灰化や瘤内血栓の有無およびその分布により、生体内で拍動流が負荷された際の動的な動脈の挙動について流体力学を応用した検討を行うことで、さらなる知見が得られるものとする。