

**研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム**  
**FS ステージ シーズ顕在化タイプ 事後評価報告書**

|            |                            |
|------------|----------------------------|
| 研究開発課題名    | : 数値流体力学による脳動脈瘤発症リスク診断法の開発 |
| プロジェクトリーダー | : イービーエム株式会社               |
| 所属機関       | : イービーエム株式会社               |
| 研究責任者      | : 富永悌二 (東北大学)              |

## 1. 研究開発の目的

本研究開発は、脳ドックによる脳動脈瘤発症リスク診断の事業化を最終目標とする。本研究開発はその第一ステージと位置づけられ、第二ステージでは臨床研究を予定している。本研究開発期間内で以下の4つの技術開発【(1)基盤技術開発: 血流悪性度の診断法の開発】、【(2)基盤技術開発: 血管脆弱度の診断法の開発】、【(3)周辺技術開発: MRA ベース血管形状構築法の開発】、【(4)周辺技術開発: 境界条件推定法の開発】を実施し、更に、臨床研究に向けたなかで【(5)ソフトウェア開発: 血流悪性度診断法の実装】、【(6)基盤・周辺技術の特許化】、【(7)臨床試験に向けたデザインの検討】、【(8)臨床試験デザイン実現性検証】を達成することを目的とした。

## 2. 研究開発の概要

### ①成果

基盤技術である血流悪性度の診断は衝突流を検知する新型指標により瘤発症部と9割の相関をもつ指標を開発した。血管脆弱度に関しては脳動脈瘤患者の血管内皮細胞機能が瘤のない高度脳血管動脈硬化症例のものより更に低下しているという新たな知見を得た。これら診断技術を結合することで脳動脈瘤発症リスクを予測できる可能性を示唆している。周辺技術として MRA ベース血管形状構築、境界条件推定法の開発を行い、前者ではせん断応力平均値が Control と比べて 10%以下となる方法、後者では実測値の±20%の精度で流量を形態から予測可能であることが示された。これらにより本研究で開発したシーズ群は次世代脳ドックとして脳動脈瘤発症リスク診断をおこなうために極めて有用であると結論付けた。

| 研究開発目標  | 達成度  |
|---|--|
| ① 基盤技術開発: 診断法の開発(血流悪性度)<br>脳動脈瘤の発症リスク診断法の一つである血流悪性度を定量化する数値指標(FDI: flow disturbance index)を開発する。FDI値から血流の悪性度を三段階(Grade1,2,3)で評価する。悪性度 Grade3 を示した箇所は、瘤発症箇所と精度8割で相関することを目標とする。 | ① 壁面せん断応力の相対方向をベクトル解析により定量する方式で血流の衝突度を数値化し従来指標等と比較検討をおこなったところ、提案指標は脳動脈瘤発症部と9割の相関をもつことがわかった。他指標と比較しても血流の衝突を検知するすぐれた特徴があり、瘤の発症に関連する血流の悪性度を三段階で評価する方法を開発したと結論付け、これにより目標を達成した。 |
| ② 基盤技術開発: 診断法の開発(血管脆弱度)<br>脳動脈瘤の発症リスク診断法の一つである血管脆弱度を定量化する数値指標(VVI: vessel vulnerability index)を開発する。VVI値から血管の脆弱度を三段階(Grade1,2,3)で評価する。最大脆                                     | ② FMD 検査を瘤患者4名と瘤のない高度動脈硬化の2名に対し実施した。脳動脈瘤患者の平均年齢は 65.75±8.06 歳で、%FMD は 4.175 ± 0.695%と低下を示した。脳動脈硬化の患者の平均年齢は 67.5 ± 0.71 歳で、%FMD は 4.3 ± 0%だった。動                             |

弱度 Grade3 では、脳動脈瘤患者群とボランティア群を有意に分類できることを目標とする。

③ 周辺技術開発:CFD validation (血管形状)

CFD 用途に最適化した MRA 血管形状構築法を開発する。瘤患者にて、CTA・DSA による解析結果を control として比較試験を実施し、MRA 血管形状構築法の妥当性を検証する。壁面せん断応力が最大 10%未満の違いに収まることを目標とする。

④ 周辺技術開発:CFD validation (境界条件)

数値流体力学(CFD)のための境界条件推定法を開発する。境界条件とは各血管の流量である。実測値との違いが 20%以下となるよう流量推定法を開発することを目標とする。

⑤ ソフトウェア実装:診断法の実装(血流悪性度)

目標 1 の血流悪性度診断法を実践するための血流解析専用ソフトを開発する。1)最短 10 分の高速解析、2)医師・技師が操作可能な簡便性・迅速性、3)低価格(ワークステーションとランニングコストのみ)、4)ユーザー依存性の排除、を目標とする。

⑥ 臨床試験に向けた検討:基盤・周辺技術の特許化

ステージ 1 で開発した基盤・周辺技術の特許化する。より具体的には、1)脳動脈瘤発症リスク診断のための血流悪性度の診断法およびシステム(仮)、2)MRA による精度ある血管形状構築法およびシステム(仮)、3)血流解析のための精度ある境界条件推定法およびシステム、の3つの特許を最低限の目標とする。

⑦ 臨床試験に向けた検討:臨床試験デザインの検討

本研究開発後には、多施設臨床試験による有効性検証を行う予定である。CFD による臨床試験が行われたことは国内で報告されていない。臨床試験に向けたデザインを検討するために、1)対象施設候補の作成、2)プロトコルデザイン、3)必要経費の推定、を行うことを目標とする。

⑧ 実現性の検証:臨床試験デザインの実現性検

脈瘤患者のほうが、FMD 低下が高度であり、脳動脈瘤患者において、血管内皮機能が低下している可能性を推察させる結果となった。今後、症例数増大による検証を行う予定である。

③ 3T 高解像度 MRA による画像を本研究で開発した血管形状自動構築ソフトウェアで処理することで、Control である DSA と比較して WSS が 10%未満に収まる血管形状構築法を達成した。症例数増大による検証は今後の課題であるが、MRA ベース血流シミュレーションを定量的に行える段階に達しつつあると結論付けた。

④ 患者および健常者の各脳血管の血流量を計測し物理モデルによる近似法により血管形状のみから血管を流れる血流量を予測する方法を開発した。計測値と比較したところ、±20%以内で流量を推定できることがわかった。これにより目標を達成したと結論付けた。

⑤ 血流解析専用ソフト(既開発済、製品化済)の追加機能として(1)血管形状自動構築部、(2)血流悪性度定量化部を開発し、目標とした要求仕様を達成できることが明らかとなっており、目標を達成できたと結論付けた。

⑥ 本研究予算外で該当する特許申請を終了させており、本研究開発課題を商用する際の知的財産権の確保は十分に達成できている。

⑦ ⑧本研究課題と並行して東北大学・広南病院とあいだで複数の共同研究を推進してきた。臨床試験ならびに医師主導型治験に関しては治療支援効果の高いコイル塞栓術を最初の対象としたほうがよいという判断のもと、すでに別途に企画化されており、オールジャパン多施設医師主導治験に関する予算申請を完了させている(AMED)。そこでは、本研究成果物④⑤を利用することが予定されている。すでに臨床試験のデザイン、治験プロトコ

|   |   |
|---|---|
| 証 臨床試験に向けたなかで、東北大学病院の脳ドックにおいて研究開発成果の実用性を検証する。目標 7 の臨床試験デザインの実現可能性を明らかにすることを目標とする。 | ル、医用画像ビクデータベースなどの準備が進められている。これらの環境準備を整えながら、本研究成果物①②の実用に至りたい意向である。 |
|---|---|

## ②今後の展開

本研究で対象とした脳動脈瘤発症リスク診断技術の開発と並行してコイル塞栓術再開通リスク診断技術の開発、Flow diverter 留置支援技術の開発など複数のプロジェクトを実施してきた。本研究は基盤技術においてスケールアップによる追検証を実施していく予定である。別途に、コイル塞栓術再開通リスク診断に関しては基礎研究から有効性をすでに明らかにしており、計画している医師主導型治験により数値流体力学(CFD)の医療機器化を期待できる。

## 3. 総合所見

一定の成果は得られており、イノベーション創出が期待される。

脳血管の血行動態を含む最新の画像データに流体力学的解析を加えることで、画期的なリスク評価ツールの開発に向けて一歩前進したと言える。一方で、臨床データ蓄積が十分とは言えず、予後を予測するレベルに達しているとは必ずしも言えない。