

ポスト「京」重点課題 2

個別化・予防医療を支援する統合計算生命科学

NEWS LETTER

Vol. 11

Contents

• Research Report

何してるの?なぜ?どうやって?ちょっと解りやすく
教えて!に研究者が応える

スパコンが拓く脳動脈瘤コイル塞栓術治療の
個別化医療支援

• Information

お知らせやイベント情報

INTEGRATED
COMPUTATIONAL
LIFE
SCIENCE
TO SUPPORT
PERSONALIZED AND
PREVENTIVE MEDICINE



ポスト「京」
重点課題2
個別化・予防医療を支援
する統合計算生命科学

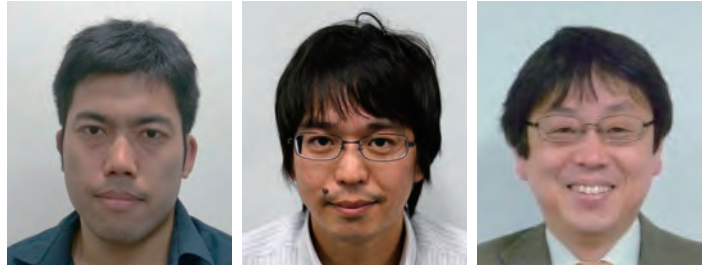


Subtheme **B**

スパコンが拓く脳動脈瘤コイル塞栓術治療の個別化医療支援

サブ課題B

大阪大学大学院基礎工学研究科	大谷 智仁
首都大学東京大学院システムデザイン研究科	伊井 仁志
大阪大学大学院基礎工学研究科	和田 成生 (左から)



クモ膜下出血は生命の危機に直結する疾患の一つで、脳血管の一部が風船状に膨らんだコブ（脳動脈瘤^{りゅう}）が破裂して出血することで発症します。コイル塞栓術は脳動脈瘤の破裂を防ぐための治療法の一つであり、内視鏡手術により金属製のコイルを瘤の中に詰めて塞ぎ、瘤へ流入する血流を遮断します。本稿では、実際に臨床で使われる治療法であるコイル塞栓術に対し、なぜコンピュータによる数値シミュレーションが医療支援として求められることになったのか？その経緯と、私たちの研究グループが取り組んできた研究の成果、そしてスーパーコンピュータ「京」の登場がもたらしたブレイクスルーを紹介します。

脳動脈瘤：クモ膜下出血の主要因

クモ膜下出血という疾患を聞いたことがあるでしょうか。クモ膜は脳を覆っている膜の一つで、クモ膜と脳の間隙にあ

る動脈が破れて出血すると、隙間の中に血液が溜まり脳全体を圧迫します。これが頭痛や意識障害をもたらし、重篤な場合にはそのまま死に至ります。クモ膜下出血を発症した人の1/3は3日以内に死亡し、1/3には言語障害などの後遺症が

残るとされ (Van Gijn and Rinkel, 2001)、クモ膜下出血は生命や生活の危機に直結する非常に危険な病気の一つです。

クモ膜下出血の症例のほとんどについて、その発症の原因は脳の動脈に生じた瘤（脳動脈瘤）の破裂によるもので

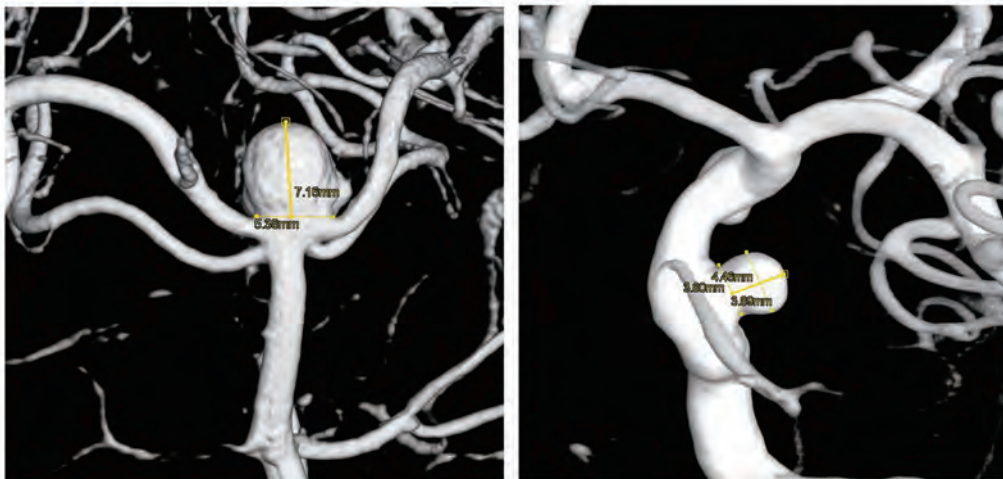


図1：CT画像から構築した脳動脈瘤の三次元形状。脳動脈瘤は脳動脈の分岐部（左図）もしくは側面（右図）に発生し、破裂によりクモ膜下出血をもたらす。

Subtheme **B**

す。脳動脈瘤とは脳の動脈の一部が風船状に膨れる疾患(図1)で、大体的場合、自覚症状はありません。気づかないうちに瘤ができ、それが徐々に大きくなって、ある日突然破裂します。このように聞くとあたかも時限爆弾のような非常に恐ろしい病気ですが、瘤の破裂リスク自体は決して高くなく、サイズや発生位置に依存するものの、脳動脈瘤の患者1人あたり、年間の破裂率は平均で1%程度です(UCAS Japan Investigators, 2012)。50歳の男性の5%は脳動脈瘤を罹患しているとの統計(Vlak et al., 2011)もあり、瘤を持っていながら、クモ膜下出血を発症することなく、その生涯を終える人がほとんどです。一方で、脳動脈瘤の治療方法は後述する外科手術のみであり、手術の失敗はそのまま生命の危機につながります。したがって、もし脳ドックなどで瘤が見つかった場合、経過観察としてしば

らく様子を見るべきか、外科的治療を行うべきか、患者はもちろん医師にも厳しい二者択一を迫られることになります。

脳動脈瘤の治療法：コイル塞栓術

脳動脈瘤の破裂予防法は外科手術のみであり、物理的に瘤へ流入する血流を遮断することで、脳内循環から瘤を孤立させる戦略がとられます。方針は大きく分けて二つで、一つは開頭手術により金属製のクリップで瘤の根本を挟み込むクリッピング術です。これは数十年前から行われている実績のある方法ですが、患者の体への負担が大きく、治療には執刀医の高度な技術と経験が不可欠です。そこで提案されたもう一つの方針が血管内治療法であり、これはカテーテルを用いた内視鏡手術によって脳血管もしくは瘤

にデバイスを留置し、瘤へ流入する血流を遮断します。

脳動脈瘤に対する血管内治療法が大きく盛り上がる契機となったのが、1991年のコイル塞栓術(Guglielmi et al., 1991b, 1991a)の登場でした。この方法では、プラチナ合金の針金(直径 $50\mu\text{m}$ 程度)をらせん状にしたコイル(直径 $250\mu\text{m}$ 程度)を、カテーテルを通して脳動脈瘤の中に詰めることで(図2)、瘤内の血流を滞留させて固め(血栓化させ)、最終的に瘤を塞栓します。コイル塞栓術は開頭手術をする必要がなく、患者の体への負担が小さいことから、世界的に急速に普及しました。この勢いをさらに加速させたのが2002年に発表された大規模な疫学調査(Molyneux et al., 2002)であり、ここでコイル塞栓術の治療成績はクリッピング術と比較して遜色ないことが報告されました。今日の脳動脈瘤に対する主

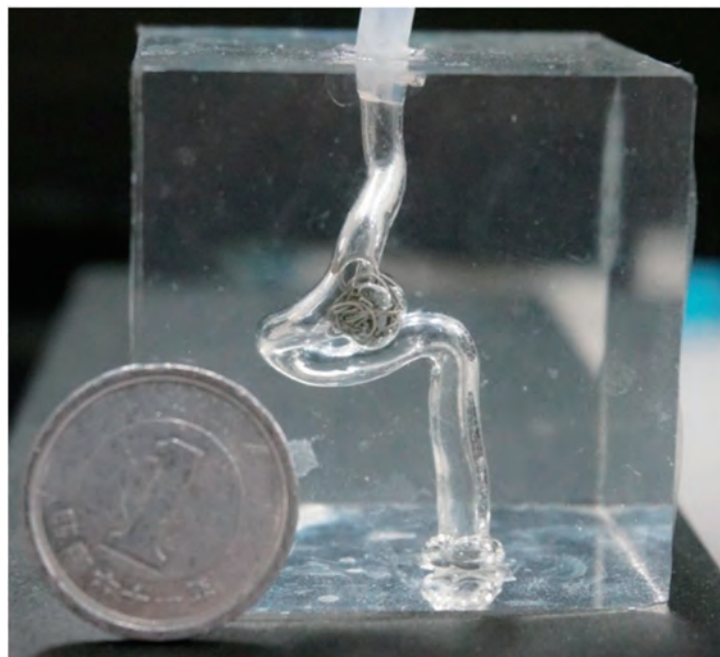


図2: 臨床と同様の手順でコイルを留置した脳動脈瘤キャストモデル(実寸大)。なお、1円硬貨(左下)の直径は約20 mm。

Subtheme **B**

流の治療法として、コイル塞栓術は世界的にも確固たる地位を確立しています。

コイル塞栓術の課題

コイル塞栓術の普及により、脳動脈瘤の治療方法は簡素化され、治療に対する患者の肉体的・精神的コストも大きく下がりました。しかし、コイル塞栓術を適用した症例数が増えるにつれ、コイル塞栓術の数日から数か月後、瘤への血流の流入が再び生じる（再開通する）症例が全体の2割程度生じることが分かってきました (Raymond et al., 2003)。瘤への血流の再開通が生じると、再び瘤の破裂リスクが増大し、直ちに再手術が必要

になります。そこで、血流の再開通の原因を解明するために多くの疫学調査が行われ、コイル塞栓術の手術手技（コイルの充填率、コイルの瘤内分布の不均一性）や、患者個別の解剖学的な特徴量（瘤の大きさ、形状、発生位置）など、様々な要因が関連因子として報告されました (Ferns et al., 2009)。

疫学調査から得られたこれらの知見は、もちろん個々の患者の治療方針を決定する目安として有用なものです。ただし、あくまで統計的なデータに基づく推定ですので、決定した治療方針が患者個々に必ずしも最適とは限りません。さらに問題をややこしくしたのがコイルの瘤内分布の不確実性です。コイルは手作

業によるトライ&エラーで瘤へと詰められますので、充填率はともかく、コイルの分布は確率的なバラつきを持ち、手術後にコイルが瘤の中でどんな分布になっているか、術前の段階で予測することは不可能です。そこで、これらの問題を解決し、患者個別に最適な治療方針を臨床現場へと提供するため、コイル塞栓術時に瘤の中で何が起きているのか、コイル塞栓術の根本的な治療メカニズムの理解にむけた検討が開始されました。このとき、コイルの留置による血流の滞留や血栓化の度合、それらに対するコイルの充填率や分布の影響を解明するために、物理・工学的アプローチが求められることになりました。

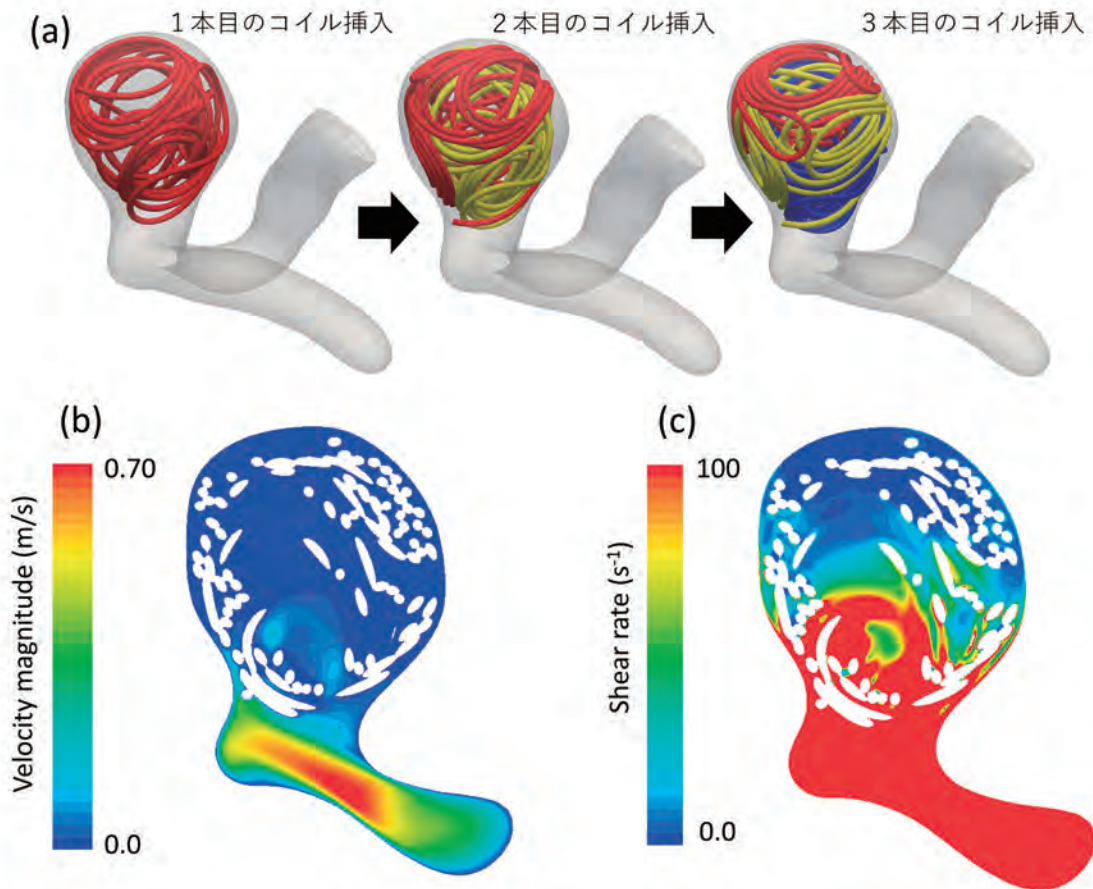


図3：瘤内に詰まったコイルの分布形状を仮想的に構築し、血流の数値シミュレーションを実施し、瘤の根本付近での血流の残存および攪拌を見いだした ((Otani et al., 2017)の図を一部改変)。臨床と同様の手順により、臨床的に適切な充填率になるまで複数のコイルを瘤内へ詰めた (a)。(b)と(c)は瘤の断面内の血流速度とせん断率（せん断流れの強さの指標）であり、瘤の根本付近では血流が残存し、それにより強いせん断流れが形成されていることが確認できる。

コイル留置後の脳動脈瘤内で何が起きているか? : 血流の数値シミュレーション

コイルが詰まった脳動脈瘤の中の血流動態を解析するツールとして、コンピュータによる血流の数値シミュレーションは中心的な役割を担うことになりました。その理由として、一般的な瘤のサイズがおおよそ数 mm、その中に径 250 μ m 程度のコイルが不規則かつ高密度に詰まっていますので、コイルが詰まった瘤内の血流動態を実験で計測することが難しかったこと、また、医用画像から抽出した患者個別の脳動脈瘤形状を用いて、瘤内の血流動態の数値シミュレーションを行う方法論 (Steinman et al., 2003) がちょうど確立された時期だったことが考えられます。それでも、実際に瘤内に詰められたコイル形状の計測は難しく、コイルを数値シミュレーションでどのように表現すればよいか、これまでの過去 10 年で様々な方法論が提案されてきました ((Kakalis et al., 2008; Morales et al., 2011) など)。

私たちの研究グループでは、方法論の提案の次の展開として、コイル塞栓術が血流動態に与える流体力学的効果の解明に一貫して取り組んできました。その最初の結果として、コイルの留置による瘤内血流の大域的な滞留度合に対して、母血管から瘤へ流入する血流量の影響が大きく依存することを明らかにしました (Otani et al., 2013)。瘤への流入血流量は、流れの上流側にある母血管の形状や、瘤と母血管との接続角度や姿勢など、複数の解剖学的パラメータが相互に依存することで決まります。この結果は、コイル塞栓術による血流の滞留度合を評価するにあたり、患者個別の解剖学的特徴を考慮した血流解析の有用性を示唆するものです。

研究の進展に伴い、コイルの留置による大域的な血流動態の変化から、コイルの分布が局所的な血流動態に与える影響の理解へ、より詳細な血流動態の理解を目指すに至りました (Otani et al., 2017)。コイルの複雑形状を仮想的に表現し、コイルが詰まった瘤内血流の数値シミュレーションを行った結果、臨床的に適切なコイル充填率を設定した場合でも、瘤の根本付近で血流が残存し、流れが攪拌^{かくはん}されていること、この攪拌の強さはコイルの分布に大きく影響を受けることが分かりました (図 3)。流れの攪拌によって生じる強いせん断流れ (血液が強い力でこすられる流れ) は血栓化を阻害する生理的要因の一つとしてよく知られているものです。臨床研究でも、瘤の根本付近のコイルの不均一性が治療効果に影響することが以前から報告されており (Roy et al., 2001)、得られた計算結果によって、臨床研究から示唆されるコイルの分布が治療効果に与える影響について、流体力学的視点からも裏付けることに成功しました。

既存の数値シミュレーションの限界

私たちの先の研究結果から、統計的には十分なコイル充填率を達成した場合でも、コイル分布の不均一性が血流に与える影響を無視できないことが分かりました。実際の臨床では、コイルは手作業で瘤内に詰められるため、コイル充填率が同じであってもその分布はバラつきを持ちます。そこで、瘤の中で生じるコイル分布のバラつきの範囲内で、瘤内の血流の滞留度合がどのように変化するか、定量的に評価しようと考えました。具体的には、患者個別の脳動脈瘤形状一つあたりについて、数値実験として様々なパターンのコイル分布を設定した血流解

析を行うことで、コイル分布と血流の滞留度合との間の統計的関連を見いだすことができるはずですが。

しかし、この段階での数値シミュレーション手法は、計算コストの面で致命的な問題を抱えていました。流れの数値シミュレーションでは、流れの支配方程式を数値計算により解くために、計算対象となる領域を細かく分割する (計算格子を作成する) 必要がありますが、計算対象の形状が複雑になると、その形状を表現するために莫大な数の計算格子が求められます。コイルが高密度に留置された瘤の中では、コイルが不規則かつ複雑に絡み合い、極めて細かく複雑な流路形状を形成しています。数値シミュレーション 1 例に対する計算コストは必然的に高くなるを得ず (格子数: 数千万程度)、統計評価が可能なほど多くの数値実験を実施することは現実的に困難でした。

「京」によるブレイクスルー

この苦境を打開するブレイクスルーとなったのがスーパーコンピュータ「京」の登場です。「京」の CPU*1 数は 88,128 です。例えば 64CPU を使用した中規模程度の数値シミュレーションを同時に 1377 例計算できます。この圧倒的な計算資源の一部を投入し、脳動脈瘤 1 症例あたり 50 パターンのコイル分布を与え、コイル留置後の瘤内血流に対する数値シミュレーションを実施しました (図 4)。数値シミュレーションのために「京」での運用に特化した血流解析用ソフトウェアを開発し (li et al., 2018; Otani et al., 2016)、数値実験 1 例あたりにかかる計算時間 (64CPU 使用) を 20 分程度まで短縮しました。このようにして実施した数値実験の結果に対する統計評価から、局所的なコイル分布と瘤内全域の血流滞留度合との間にある統計的関連を、世界で初めて示すこ

Subtheme **B**

とができました (Otani et al., 2018)。

「京」の登場により、コイルの充填率や分布のバラつきを考慮し、コイルが詰まった脳動脈瘤の内部血流の滞留度合を患者個別に推定する大規模な数値実験が可能となりました。現在はさらに、コイル留置後の瘤内での血栓化の進行予測のため、血栓形成を巨視的に説明できる数理モデルの開発を進めています。この完成により、コイルの留置から血流の滞留、そして血栓化による瘤塞栓に至る

まで、コイル塞栓術の一連の治療メカニズムを力学的視点に基づいて統一的に説明することが可能となり、このメカニズムの理解に基づく、患者個別の最適な治療方針の推定が現実のものとなると期待されます。この最終目標の達成にあたり、大規模な症例データを用いた莫大な数の数値実験を実施するとともに、数値実験の結果と臨床における予後成績を比較するビッグデータ解析が必須であり、これまでに類を見ないこの超大規模症例解

析の実現にむけ、「京」をさらに超越する計算資源を持つ後継機、ポスト「京」の完成が待たれるところです。

*¹ CPU (中央処理装置、Central Processing Unit) はコンピュータの中心的な処理装置。一般的な個人用コンピュータ (PC) のCPU数は1つ。

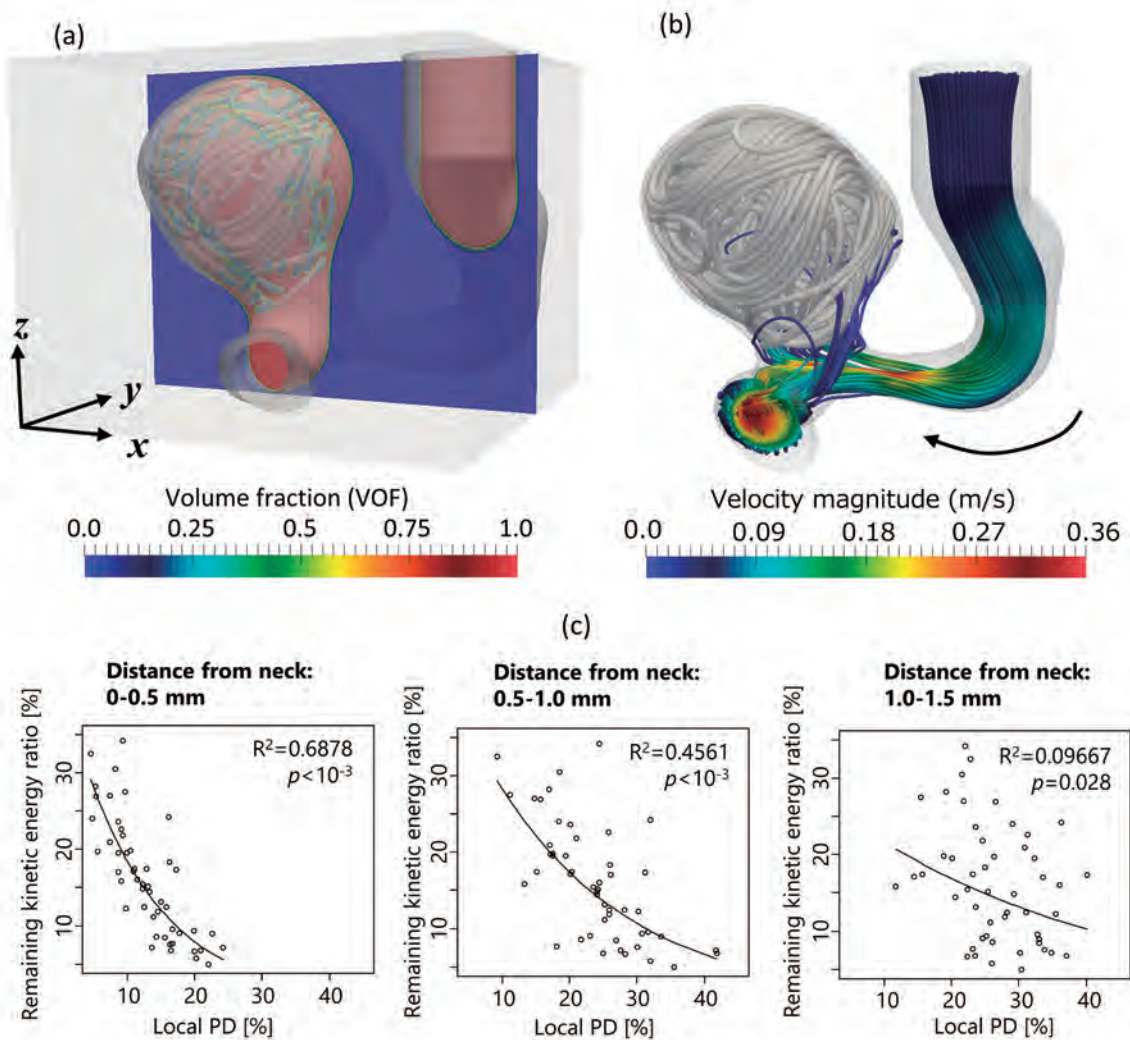


図4:「京」を用いた血流の数値シミュレーションにより、コイルの局所的な充填率と瘤内血流の滞留度合について統計的関連を見いだした ((Otani et al., 2017, 2016)の図を一部改変)。脳動脈瘤と瘤の中に詰められたコイルの形状を直交格子中に投影し(a)、直交格子法による数値シミュレーションを行った(b)。コイルの分布が異なる50例の血流解析を実施し、局所的なコイル充填率と瘤内部の運動エネルギーとの間の相関を調べたところ(c)、瘤の根本付近 (瘤と血管との境界面から厚み0.5 mmの領域) のコイル充填率について、運動エネルギーと有意な負の相関がみられた (c左)。

Subtheme **B**

<参考文献>

- [1] Ferns, S.P., Sprengers, M.E.S., Van Rooij, W.J., Rinkel, G.J.E., Van Rijn, J.C., Bipat, S., Sluzewski, M., Majoie, C.B.L.M., 2009. Coiling of intracranial aneurysms: a systematic review on initial occlusion and reopening and retreatment rates. *Stroke*. 40, e523-9.
- [2] Guglielmi, G., Viñuela, F., Dion, J., Duckwiler, G., Sepetka, I., Macellari, V., 1991a. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. *J. Neurosurg.* 75, 1-7.
- [3] Guglielmi, G., Viñuela, F., Dion, J., Duckwiler, G., 1991b. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. *J. Neurosurg.* 75, 8-14.
- [4] li, S., Mohd Aib, M.A.H., Watanabe, Y., Wada, S., 2018. Physically consistent data assimilation method based on feedback control for patient-specific blood flow analysis. *Int. J. Numer. Method. Biomed. Eng.* 34(1).
- [5] Kakalis, N.M.P., Mitsos, A.P., Byrne, J. V, Ventikos, Y., 2008. The haemodynamics of endovascular aneurysm treatment: a computational modelling approach for estimating the influence of multiple coil deployment. *IEEE Trans. Med. Imaging* 27, 814-24.
- [6] UCAS Japan Investigators, Morita, A., Kirino, T., Hashi, K., Aoki, N., Fukuhara, S., Hashimoto, N., Nakayama, T., Sakai, M., Teramoto, A., Tominari, S., Yoshimoto, T., 2012. The Natural Course of Unruptured Cerebral Aneurysms in a Japanese Cohort. *N. Engl. J. Med.* 366, 2474-2482.
- [7] Molyneux, A., Kerr, R., Stratton, I., Sandercock, P., Clarke, M., Shrimpton, J., Holman, R., Group, I.S.A.T. (ISAT) C., 2002. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 360, 1267-1274.
- [8] Morales, H.G., Kim, M., Vivas, E.E., Villa-Uriol, M.C., Larrabide, I., Sola, T., Guimaraens, L., Frangi, A.F., 2011. How Do Coil Configuration and Packing Density influence intra-Aneurysmal hemodynamics? *AJNR Am J Neuroladiol* 1-7.
- [9] Otani, T., li, S., Shigematsu, T., Fujinaka, T., Hirata, M., Ozaki, T., Wada, S., 2017. Computational study for the effects of coil configuration on blood flow characteristics in coil-embolized cerebral aneurysm. *Med. Biol. Eng. Comput.* 55, 697-710.
- [10] Otani, T., li, S., Shigematsu, T., Fujinaka, T., Hirata, M., Ozaki, T., Wada, S., 2016. A Computational Approach for Blood Flow Analysis in the Densely Coiled Cerebral Aneurysm, in: *Proceedings of 2016 IEEE 16th International Conference on Bioinformatics and Bioengineering (BIBE 2016)*.
- [11] Otani, T., Nakamura, M., Fujinaka, T., Hirata, M., Kuroda, J., Shibano, K., Wada, S., 2013. Computational fluid dynamics of blood flow in coil-embolized aneurysms: Effect of packing density on flow stagnation in an idealized geometry. *Med. Biol. Eng. Comput.* 51, 901-910.
- [12] Otani, T., Shindo, T., li, S., Hirata, M., Wada, S., 2018. Effect of Local Coil Density on Blood Flow Stagnation in Densely Coiled Cerebral Aneurysms: A Computational Study Using a Cartesian Grid Method. *J. Biomech. Eng.* 140(4).
- [13] Raymond, J., Guilbert, F., Weill, A., Georganos, S.A., Juravsky, L., Lambert, A., Lamoureux, J., Chagnon, M., Roy, D., 2003. Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. *Stroke*. 34, 1398-403.
- [14] Roy, D., Milot, G., Raymond, J., 2001. Endovascular treatment of unruptured aneurysms. *Stroke*. 32, 1998-2004.
- [15] Steinman, D.A., Milner, J.S., Norley, C.J., Lownie, S.P., Holdsworth, D.W., 2003. Image-Based Computational Simulation of Flow Dynamics in a Giant Intracranial Aneurysm. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 24, 559-566.
- [16] Van Gijn, J., Rinkel, G.J.E., 2001. Subarachnoid haemorrhage: Diagnosis, causes and management. *Brain*. 124(Pt 2):249-78.
- [17] Vlak, M.H.M., Algra, A., Brandenburg, R., Rinkel, G.J.E., 2011. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 10, 626-636.

Information

News & Events

Bio Japan 2018

- 日程：10月10日(水)～12日(金) 10:00～17:00
- 場所：パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

○主催者セミナー

- 日程：10月12日(金) 15:30～17:00
- 場所：F201会場
- セッション：がんゲノム医療の潮流
- コーディネーター・オーバービュー：
宮野 悟(東京大学医科学研究所)
- Web：https://www.ics-expo.jp/biojapan/ja/

US-JAPAN Medical Device Innovation Forum in SHIZUOKA 2018日米医療機器イノベーションフォーラム静岡

- 日程：11月7日(水) 9:00～18:00(日英同時通訳)
- 場所：グランシップ 会議ホール“嵐”(静岡県静岡市)
- 参加費：無料

○パネルディスカッション

- タイトル：日本におけるヘルスケアシステムの課題
- 時間：10:55～11:45
- 座長：内田毅彦(株式会社日本医療機器開発機構)
- パネリスト：宮野 悟(東京大学医科学研究所)ほか
- Web：http://www.jp-us-mdif-2018.com/about.html

2018年度 理化学研究所計算科学研究センター 一般公開

- 日程：11月23日(金・祝) 10:00～16:30
- 場所：理化学研究所計算科学研究センター(兵庫県神戸市)
- 入場：無料
- Web：
http://www.r-ccs.riken.jp/jp/outreach/library/event/openhouse2018.html

○ブース出展

- 場所：6F講堂

毎年恒例のブース出展となっている理化学研究所計算科学

研究センターの一般公開が、今年は11月23日に開催されることになりました。ポスト「京」重点課題2のブースでは、研究概要の紹介パネルを展示しています。また子どもから大人の方まで楽しみながら生命科学の世界に触れることのできる絵合わせカードやクロスワードのゲームを予定しています。

スーパーコンピュータ「京」の見学は今年が最後になるそうです。まだご覧になられていない方はこの機会にぜひお越しください。

第12回NPO健康医療開発機構シンポジウム 血液はめぐる一循環器疾患の世界最先端戦略一

- 日程：12月15日(土) 13:00～17:00
- 場所：東京大学医科学研究所 講堂(東京都港区)
- 参加費：無料
- 主催：特定非営利活動法人 健康医療開発機構
- 詳細：健康医療開発機構ウェブサイトに掲載予定(10/中旬)
https://www.npotrnetworks.com/

○講演

- 演者：久田 俊明(株式会社UT-Heart研究所)
- タイトル：心臓シミュレータUT-Heartの現在と未来

平成30年度ポスト「京」重点課題2シンポジウム 第3回その予防・医療、時代遅れです —未来はここでとっくにはじまっている—

今年度の開催日時が決定しました。詳細は、決まり次第ウェブサイトや本誌にてご案内します。

- 日程：2019年1月18日(金) 13:30～17:05
- 場所：ホテル雅叙園東京 シリウス(3F)(東京都港区)
- 参加費：無料
- 定員：100名程度
- 演者：
三宅 淳(大阪大学国際医工情報センター 特任教授)
野崎 一徳(大阪大学歯学部付属病院 助教)
新井田 厚司(東京大学医科学研究所 助教)
久田 俊明(株式会社UT-Heart研究所 代表取締役会長)



文部科学省 ポスト「京」開発事業

重点的に取り組むべき社会的・科学的課題に関するアプリケーション開発・研究開発
重点課題2 個別化・予防医療を支援する統合計算生命科学

Integrated Computational Life Science to Support Personalized and Preventive Medicine

■問い合わせ先

国立大学法人東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター DNA 情報解析分野
ポスト「京」重点課題2 個別化・予防医療を支援する統合計算生命科学 事務局

〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1 TEL: 03-5449-5615 FAX: 03-5449-5442
E-mail: icls-office@hgc.jp URL: http://postk.hgc.jp/



ポスト「京」重点課題は、国家基盤技術としてスーパーコンピュータ「京」の後継機となるポスト「京」を活用し、国家的に解決を目指す社会的・科学的課題に戦略的に取り組み、世界を先導する成果の創出を目指す文部科学省の事業です。重点課題2「個別化・予防医療を支援する統合計算生命科学」は、東京大学医科学研究所を代表機関として、ポスト「京」によって初めて実現できる「情報の技術」、「物理の原理の応用」、そして「ビッグデータの活用」により、病態の理解と効果的な治療の探索法の研究を行い、その成果を個別化・予防医療へ返す支援基盤となる統合計算生命科学を確立することを目的としています。