脳 の バ イ オ メ カ ニ ク ス

(脳脊髄液流れのシミュレーション)

多田 幸生^{*1}, 長嶋 達也^{*2}, 高田 昌紀^{*3}

Biomechanics of Brain Tissue (Simulation of Cerebrospinal Fluid Flow)

Yukio TADA, Tatsuya NAGASHINA and Masanori TAKADA

The brain consists of brain tissue, blood and extracellular fluid. We can thus consider that brain tissue has multi-phasic properties. There is a very important interrelation between the tissue and the fluid. Thus, we consider that the respective factors on brain neurosurgery, the distribution of brain tissue pressure and extracellular fluid flow are very important, and we cannot neglect those factors closely related to metabolism of the brain tissue. This study constructs a two-dimensional consolidation model of the brain using the finite element method (FEM) and simulates the flow and distribution of cerebrospinal fluid (CSF). The two dominant equations on the consolidation theory are approximated numerically in time by the finite difference method and in space by the FEM. The results obtained by computer simulation regarding brain edema using the FEM are compared with the pathological observation with regard to the flux distribution and flow direction of CSF, and we conclude that they are much the same as those from the view point of the pathological and clinical surgery. We furthermore propose that we should take the boundary conditions of pressure of the subarchanoid space and ventricle into consideration in the simulation of brain edema.

Key Words: Biomechanics, Finite Element Method, Consolidation Theory, Brain Edema, Cerebrospinal Fluid

1. 緒 言

脳脊髄液(CerebroSpinal Fluid; CSF)の及ぼす脳内の圧環境を考えると、局所静水圧としての組織圧、あるいは脳組織の変位という因子も病態を考えるうえで重要である。また、それによりCSFの流れ及び分布を知ることができれば、これまで述べられてきた脳実質の性質、殊に灰白質、白質の違いを力学的側面から示すことになる。

近年の数値解析の手法と計算機の進歩に伴って、脳に様々な数学モデルが適用されてきており、その妥当性も評価されるようになってきた¹⁾。また、医用計測機器の発達はバイオテクノロジー等生物関連産業、医学ことに整形外科の領域でバイオメカニクスへの期待を大きくしている。しかしながら脳外科の領域においてはまだ不完全と言ってい。これまで脳内の圧環境を考えると、局所静水圧としての組織圧、脳実質の変位といった因子を包括的に捕えることが重要になってきた²⁾。現在CTスキャン(Computer Tomography), MRI(Magnetic Resonance Imaging)の発達により髄液の流れや脳室の経時的变化等を視覚化し、解剖学的、生理学的診断に深い理解を与えつつあるが、現実にはこれらを脳内で力学的因子として捕え、経時的に測定するのは不可能である。

本研究は、工学分野において有用なシミュレーション手法である有限要素法を用いて、バイオメカニクスという見地からCSFの流れと分布状況の理解を進めようとするものである。まず、数学モデルとして、土質力学の分野において多相性の物質の連成挙動問題を取り扱う方法の一つである圧密理論(Consolidation Theory)を適用する。加えて、有限要素法を用いて脳浮腫の疾患が見られると仮定した場合の脳を対象として、CSFの流れを境界条件を変化させながらシミュレートした。最後に流量の分布を調べ、生理学的あるいは解剖学的な事実と比較し考察を行った。

本研究は、工学分野において有用なシミュレーション手法である有限要素法を用いて、バイオメカニクスという見地からCSFの流れと分布状況の理解を進めようとするものである。まず、数学モデルとして、土質力学の分野において多相性の物質の連成挙動問題を取り扱う方法の一つである圧密理論(Consolidation Theory)を適用する。加えて、有限要素法を用いて脳浮腫の疾患が見られると仮定した場合の脳を対象として、CSFの流れを境界条件を変化させながらシミュレートした。最後に流量の分布を調べ、生理学的あるいは解剖学的な事実と比較し考察を行った。

* 平成3年11月16日 関西支部第250回講演会において講演、原稿受付 平成3年11月20日。

^{*1} 正員、神戸大学工学部 (〒657 神戸市灘区六甲台町1-1)。

^{*2} 神戸大学医学部 (〒652 神戸市兵庫区大倉山)。

^{*3} 学生員、神戸大学大学院。

2. 脳の構造と脳浮腫

2.1 脳の構造⁽³⁾ 脳の水平断面図を図1に示す。人間の脳の中身を容積で言うと、脳実質が1200ml、CSFが100~150ml、血液が100~150mlとなっている。脳室系のどこかに流通障害があると、その部位の上流に液が貯留して脳室が拡張する。CSFはその浮力によって弱々しい組織である脳を保護している。また、脳脊髄液圧をもって頭蓋内圧としており、頭蓋内での圧力の変化が脳の病態を考えるうえで重要なインディケータになることがわかる。成人では脳、脊髄、CSFは脳血管と共に骨性の硬い枠の中に納まっている。脳組織とCSFと血液は、元来圧縮不可能である。ゆえにそれらの和もはば一定でなければならない。したがって、脳にそれまでなかったもの（浮腫など）が入ってくると頭蓋内圧が即座に亢進する。そこで総容量を一定に保とうとするのがCSFである。仮に、脳内出血や腫瘍あるいはそれによってできた浮腫が小規模であればその増大分を吸収してくれる。以上のことを言い換えれば、CSFは頭蓋内における生理的なバランスを保持しようとする働きを有するといえる。頭蓋内のCSF循環経路を図2に示す。

2.2 脳浮腫 脳浮腫とは脳組織細胞内あるいは細胞外に水分が異常に増加することにより、脳組織容積の増大した状態である。一般に灰白質よりも白質に生じやすいと言われており、白質が腫大し湿潤したようになる。脳浮腫は頭蓋内圧亢進をきたす大きな原因の一つとされており、独立した疾患ではない。ここで脳浮腫の特殊性として、頭蓋内圧亢進によって浮腫が進行し、それによって内圧が亢進し、さらに浮腫が進行するという悪循環を引き起こすとされている。これは、臨床の最も重要な病態とされている^{(3),(4)}。本研究においても、これらのことを念頭に置きながら境界条件を考え、材料定数とともに現実の脳内の環境にできる限り近付けるように工夫した。図3は、髄膜腫(meningiomas)によって生じた脳浮腫を表しており、CSFの広がり方が病変のまわりで見られる。写真中CSFはlow densityで表されている。図4はMRIの水平断面である。撮影条件はT₂強調画像で、水が白く検出され

るのが特徴である。これを見てもわかるように、浮腫の進展している部位が白質に一致しており、一部は脳室壁に接触しているのがわかる。

3. 方法と対象

3.1 脳の圧密モデル 実際の脳は脳組織、血液、CSF、細胞外液からなる多相性の物質であり、脳浮腫の症状とCSF、細胞外液の動きとの間には密接な関係があると考えられる。そのため、脳組織内における流体の挙動の影響を考慮する必要がある。バイオメカニクスにおいても、支配方程式、境界条件、材料定数をいかにモデル化するか、液体と固体の関わりがどうかは、脳実質のモデル化に加えて重要な課題である。

そこで、土質力学においてよく知られている固体・液体の連成挙動を取り扱う圧密理論を導入し、脳を多孔質弾性体と考え、脳組織とCSF/細胞外液系からなる多相性の物質としての連成挙動を圧密問題として捉える⁽⁵⁾。したがって、ここでは脳組織は多孔質弾性体に、細胞外液は間隙流体に、組織圧は間隙圧に相当させている。以下に示す圧密理論を用いて脳浮腫の見られる脳を対象としてモデル化し、脳組織内の脳脊髄液圧(CSF pressure)、流れの方向及び流量に着目した解析を行い、脳浮腫がもたらす症状を考えようとして考察を加える。

3.2 線形圧密理論 土質力学における圧密現象とは、間隙流体で飽和している粘土地盤に圧力を加えると、時間とともに過剰な間隙水が減少していき、地盤も変形していくという過渡現象である。ここで言う圧密とは、間隙内の流体の流動によって生ずる間隙を有する材料の変形挙動のことをいう⁽⁶⁾。これは前述のように、脳浮腫のような脳組織、CSF/細胞外液系の連成問題にも適用できると考えられる。

線形圧密理論は次の5つの仮定に立脚している。

- [1] 間隙流体の質量保存則
- [2] 流体の運動に体する Darcy's law
- [3] 間隙を有する物体全体の釣り合い
- [4] 間隙を有する物体の変形に体する Hookeの法則
- [5] Terzaghiの有効応力原理

[1]は脳組織を完全に非圧縮性であると仮定し、脳組

図1 脳の水平断面図

図2 CSFの循環

図3 CTスキャン (髄膜腫)

図4 MRI画像 (T2強調)

織の体積の変動はCSFの圧縮か、または流出に依存することを示しており、 e を体積ひずみ、 n を間隙率、 β を圧縮率、 σ を間隙圧、 q を流水ベクトルとして

$$\frac{\partial e}{\partial t} = n\beta \frac{\partial \sigma}{\partial t} - q_{i,i} \quad (1)$$

と表される。[2]は流水ベクトルは圧勾配に比例するという考えに基づいており κ を透水性、 μ をCSFの粘性とすれば次式で表される。

$$q_i = \frac{\kappa}{\mu} \sigma_{,i} \quad (2)$$

ここで、体積ひずみ e は間隙を有する物体の変位 u の発散で表されることから

$$e = u_{i,i} \quad (3)$$

となり、式(1)と式(2)及び式(3)を用いて

$$\frac{\partial}{\partial t} (u_{i,i}) - n\beta \frac{\partial \sigma}{\partial t} + \left(\frac{\kappa}{\mu} \sigma_{,i} \right)_{,i} = 0 \quad (4)$$

を得る。[3]は間隙を有する物体の力学挙動を記述するために、第1近似として線形の応力-ひずみ関係を利用し、

$$\sigma_{ij,i} = 0 \quad (5)$$

と表され、[4]では脳組織を等方線形弾性体と仮定しており、 E を縦弾性係数、 ν をポアソン比として

$$\sigma_{ij} = \frac{E\nu}{(1+\nu)(1-2\nu)} u_{k,k} \delta_{ij} + \frac{E}{2(1+\nu)} (u_{i,j} + u_{j,i}) \quad (6)$$

となる。[5]は間隙圧が全体の变形には影響を与えないことを表し次式で表される。

$$\sigma_{ij} = \sigma_{ij}' + \sigma \delta_{ij} \quad (7)$$

以上、式(5),(6)より σ_{ij}' を消去し、式(7)とから

$$\left[\frac{E\nu}{(1+\nu)(1-2\nu)} u_{k,k} \right]_{,j} + \left[\frac{E}{2(1+\nu)} (u_{i,j} + u_{j,i}) \right]_{,i} + \sigma_{,j} = 0 \quad (8)$$

を得る。

式(4),(8)が線形圧密理論の支配方程式である。これら2式を時間に関しては差分近似し、空間に関しては有限要素近似を行う。

尚、解析に用いたプログラムはFerruijt⁽⁶⁾が作成したものを改良したものであり、脳組織は多孔質弾性体に、細胞外液は間隙流体に、組織圧(ここでは脳脊髄液圧)は間隙圧に相当させている。

3.3 定量的解析 ある要素の第 L 辺を流れるCSF流量 $\bar{Q}_L$ は

$$\bar{Q}_L = \int q_i \cdot n_i dl \quad (9)$$

と定義される。ここで、 n_i は各辺に対して垂直な単位法線ベクトルである。式(9)に式(2)を利用して形状関数 $N^L(x,y)$ を用いて近似することにより

$$\bar{Q}_L = \frac{\kappa}{\mu} \int \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\partial N^L}{\partial x} n_i + \frac{\partial N^L}{\partial y} n_i \right) \sigma_L dl \quad (10)$$

となる。ここで σ_L は要素の第 L 節点での間隙圧である。そこで、要素内を流れるCSF流量 Q' を

$$Q' = \sum_{j=1}^3 \bar{Q}_j \quad (11)$$

によって表現する。

シミュレーションに際しては要素から流れ出るCSFを基準にしており、これを●で表現することにした。また、流れの方向については↑を用いて表現してあるが、流れがほぼ見られない要素では△(arrow head)のみが出力されている。

3.4 境界条件と材料定数 CTスキャンにより得られた脳の2次元断層撮影像で、脳室が未拡大のものを参考にして有限要素分割し、シミュレーションを行った。脳の2次元有限要素分割図(節点数461、要素数822)を図5に示す。シミュレーションに際しては、白質部分に占拠性病変が生じた場合に見られる脳浮腫を対象にし(前図3参照)、図中▲で示した部分は脳浮腫を誘発する病変部(cause of brain edema)である。初期条件として各節点での初期脳脊髄液圧を10mmHgとする。病変部分での圧力増加を間隙圧の増加として、頭蓋内圧の亢進をCSF圧の上昇と考え、脳室内圧の上

図5 脳の2次元有限要素分割図

表1 脳組織の材料定数

	skull	CSF	gray matter	white matter	basal ganglia
Young's modulus, E (kgf/cm ²)	5.00×10^4	9.93×10^{-6}	5.00	0.500	5.00
Poisson's ratio, ν	0.21	0.49	0.49	0.49	0.49
Permeability/Viscosity, κ/μ (cm ²)	1.0×10^{-7}	1.0×10^{-7}	1.0×10^{-16}	1.0×10^{-13}	1.0×10^{-16}
Porosity-Compressibility, $n\beta$	0.10	0.99	0.20	0.20	0.20

図6 境界条件—設定1 (1step=900sec)—

昇と脳表（くも膜下腔）圧の上昇は独立な境界条件として与える。本研究では脳を均質な物質であると仮定し、脳組織を脳脊髄液層—くも膜下腔(subarachnoid space)に相当—と灰白質(gray matter)、白質(white matter)、基底核部(basal ganglia)、頭蓋骨(skull)の5つの部分に分けた。表1に各部の材料定数を示す。材料定数の決定に関してはこれまで発表されてきた値を利用する⁽²⁾。また、CSFに関してはその成分を調べた結果、全く水と同じものにしてよいと判断した。

脳浮腫という疾患はその生成過程においてCSFを脳組織の細胞内外に過剰に貯留させ、その発達過程において、それが原因となって頭蓋内圧の亢進が顕著に表れる^{(3),(4)}。そこで、病変部におけるCSF圧(pore pressure)を変化させながら、頭蓋内圧を代表するCSF圧(CSF pressure)の変化を見る。シミュレーションに際しては、脳を左右対称とし、正中線上に対して片側のみを結果として用いており、特に病変部分における流れに注意するために、脳室前角付近のみを示した。また、剛体変位を防ぐために正中線上最下点は固定端とした。なお、脳実質と脳室は実際には直接接しているのではなく、軟膜(pia matter)を介していると言われており⁽³⁾、シミュレーションに際しても、脳室側の要素を軟膜として取り扱った。ここで、その材料定数は灰白質と同じものにした。定量的な解析を施した要素を図5中にハッチングで示してある。それらは、以下に示す結果の中で要素別流量変化、組織別—白質、灰白質—流量変化で取り上げた要素に一致している。

4. シミュレーション結果

脳浮腫を伴った場合のCSFの貯留原因は、前述のように、脳組織内における占拠性病変の存在が挙げられ

図7 間隙圧の変化と流れの方向—設定1—

る。CSFの貯留が脳内の圧環境に影響を与えると考えるのが最も的確であると思われる。また、脳浮腫はCSFが交通性を失った病態であると言われていることから、くも膜下腔圧、脳室内圧のそれぞれがまったく独立した圧を示すことを念頭に置かなければならない。

ゆえに本論文では病変部のCSF圧が変化し、それによって脳表と脳室から、脳組織が圧を受けると考え、これを境界条件として採用する。

4.1 設定1 浮腫部分の圧力の増大と流れの方向の変化をまず調べる。病変部分での間隙圧の増加が周囲の組織へどのように影響を与えているかを調べるために、各組織でのCSF圧変化とCSFの流れの方向をシミュレートした。境界条件として各ステップごとに病変部の間隙圧を1mmHgの割合で上昇させた。また、脳室圧と脳表圧は全く病変部の間隙圧と同じ変化をさせた。これは、現実に脳実質はCSFに満たされており、浮腫生成期に頭蓋内圧亢進が見られるゆえ、その亢進が各部で均等であると考えたからである。境界条件を図6に示す。結果を図7に示す。CSF圧の伝搬が灰白質よりも白質部分に顕著に見られる。病変部からの

図 8 境界条件—設定 2 (1step=9000sec)—

図 10 要素別流量変化—設定 2—

図 9 CSFの分布と流れの方向—設定 2—

CSFの流れが増加しているものの、基底核部付近にはその影響はあまり現れていないのがわかる。

4.2 設定 2 元来、脳室にはCSFが満たされており、脳室とくも膜下腔の間はMagendie孔、Luschka孔等の細孔を通じてのみつながっており、基底核部、灰白質、白質といった組織がその間に介在する。したがって、脳室圧と脳表圧は頭蓋内圧亢進後、ある程度の

(a) 白質

(b) 灰白質

図 11 組織別流量変化—設定 2—

差があると考えられる。その一つのケースとして、浮腫生成期での病変部のCSF圧は常に一定で、その影響が脳実質各部に内圧亢進という形で現れると想定し、図8のように境界条件を与えた。病変部の間隙圧と脳室圧を30mmHgで固定させ、くも膜下腔圧は1stepにつき0.8mmHgの割合で上昇させた。流量の分布と流れの方向に関する結果を図9に示し、要素別流量変化を図10に、組織別流量変化を図11に示す。CSFの流れは病変部分から周囲に広がっており、流量の変化はどのステップにおいても白質部分において認められるのがわかる。また、脳室方向によくCSFが流れ出しているのが図10からも認められる。

4.2 設定 3 交通性を失った状態として、設定2と同様に脳室圧の影響を脳表圧は同時には受けないが、ある時間遅れで上昇すると考えて脳室圧と脳表圧の間に差を持たせることにした。ここでは脳室圧を1stepにつき1.5mmHgの割合で上昇させ、脳表圧は脳

図12 境界条件-設定3 (1step=9000sec)-

図14 要素別流量変化-設定3-

図13 CSFの分布と流れの方向-設定3-

(a) 白質

(b) 灰白質

図15 組織別流量変化-設定3-

布を示している。また、CSFはくも膜下腔よりも脳室方向に流れているのが以上の結果から認められ、髄液の脳室圧迫という性質を表している。

5. 結論

第1に脳脊髄液に関する研究では、材料定数と同様に境界条件の設定が結果を大きく左右することは当然のことと考えられる。本研究では、脳内圧、脳表圧の影響を考慮する必要があることを提案した。しかしながら、これらの因子の関係を現実的に、詳細に知ることとは不可能に近いことであり、本研究でも用いた材料定数、採用した境界条件等は試行錯誤を重ねたうえ得られたものである。流量分布等の結果が現実の所見とはほぼ一致している（図4参照）ということが、以上のことを裏付けるに値するかどうかは議論の余地が残るところである。第2に、脳室圧迫のひとつの因子として脳脊髄液の移動が挙げられることを工学的な側面から

室圧の80%を保つようにした。なお、病変部の間隙圧は脳室圧と同じ割合で上昇させることにした。境界条件を図12に示す。また、CSF分布と流れの方向に関する結果を図13に、要素別流量変化を図14に、組織別流量変化を図15に示す。設定2の結果同様にCSFの流れは病変部分から周囲に広がっており、流量の変化は時間の経過とともに周囲への顕著な増加が見られ、灰白質よりも白質部分において極めて顕著な分

も示した。

本研究におけるシミュレーションは、解剖学的な事実、あるいは病理学的な事実、たとえば、基底核部分は神経繊維で構成されていることや、軟膜は血管繊維でできていること、そして脳脊髄液の循環経路などを参考にしながら行ってきた。したがって、得られた結果はほぼそれぞれの所見と一致すべきであると考えられる。実際のところ、図9、図13を見てもわかるように、脳脊髄液の流れる方向と流量の分布状況はほぼ病理学的所見と一致していると言ってよいと思われる。つまり、設定3が脳浮腫を想定した場合のCSF流れを最もよく表しているといえる。言い換えれば、脳実質各部での圧、脳表圧、脳室圧のそれぞれを詳細に調べることが、脳組織内部の力学的側面を見知するためには必要不可欠であることを意味しているといえる。

しかしながら図10、図11の要素別流量変化及び、図14、15の組織別流量分布における1step目での流量の過剰といえる増大は、実際に見られるのかどうかは今のところ知られていない。あるいは、この研究で適用した圧密理論の限界ではないかとも考えられる。言い換えれば、脳組織に関する研究が困難であることの理由がこういうところにあるのではないかとも考えられる。

材料定数の決定に関しては、組織が生きている状態での評価が必要となり多くの制約が付きまとうが、今後は、材料定数に関する知見を深めていき、支配方程式に様々な因子を加えながら、さらに脳内の疑似環境

を作成することが望まれるところである。また、実験的裏付けを持ったモデルが構築されることになれば、脳組織の力学的挙動に対する知見を得ることが可能となり、治療計画、将来の病態予測、外科的手術の計画等への応用が可能になるであろう。そのためには、脳実質の微小な部分を対象にした解析が必要になってくると考えられる。

参考文献

- (1) 長嶋・玉木・松本・多田・瀬口・立石・白崎・田村, 第4回シミュレーション・テクノロジー・カンファレンス予稿集, (1984-6), 269.
- (2) Nagashima,T.,Shirakuni,T.,S.I.Rapoport,S.I.,A Two-Dimensional Finite Element Analysis of Vasogenic Brain Edema, Neurol Med Chir,30,(1990),1.
- (3) 大西・京極・綿貫, "エッセンシャル病理学", (1982-2), 548,医歯薬出版.
- (4) 吉田, "脳浮腫の病理", 頭蓋内圧と脳浮腫(後藤編), (1983-7),198,中外製薬株式会社.
- (5) 多田・松本・西村・玉木, 有限要素法による水頭症のモデリング(圧密モデルの導入), 第8回バイオメカニズム学術講演会予稿集, (1987-10),109.
- (6) Ferruijt,A(Gudehus,G.編著), (川本,桜井,足立共訳)"地盤力学の有限要素解析1"(1981-5),295,森北出版