脳内における脳脊髄液流れの解析*

多田 幸生^{*1}, 長嶋 達也^{*2}, 片岡 由美子^{*3}

Simulation of Cerebrospinal Fluid Flow in Brain Tissue

Yukio TADA, Tatsuya NAGASHIMA and Yumiko KATAOKA

The subject of analysis in this study is a human brain exhibiting edema. The cells of an edematous brain contain an overabundance of cerebrospinal fluid (CSF). Brain edema appears as a white region in magnetic resonance images of the brain. However, such images show only that an excess of CSF is present in the cells; they give us no information on the direction or quantity of CSF flux. Therefore, we studied the flow of CSF in brain through computer simulation. First, we constructed a two-dimensional model of a brain using FEM based on Poisson's equation and a diffusion equation and simulated the CSF flow in the brain tissue in order to determine the quantity of CSF present. Second, we simulated a case in which colored-albumin is poured into the brain tissue at the site of edema and compared the distribution of CSF in this case with that in a CT image which exhibits edema. The results on CSF flow obtained in the simulation are similar to those obtained by pathological observation. Moreover, we believe that these simulations help us to develop new medical treatments for brain disease such as edema.

Key Words: Biomechanics, Brain Tissue, Cerebrospinal Fluid, Brain Edema, Finite Element Method, Diffusion, Convection

1. 緒言

脳外科領域においては、MRI(Magnetic Resonance Imaging), PET(Positron Emission Transfer), SPECT(Single Photon Emission CT)等の画像診断技術の開発にとともに、頭蓋内組織形状変化、病変検出などの解剖学的情報や生体システムに送られる生理学的、生化学的情報も得られるようになってきた。しかしながら、それらの要因となる応力や圧力等の力学的因子は、ほとんど得られないと言っても過言ではない。これに対して、これまでバイオメカニクスという観点にたって、様々な脳組織のモデルが構築されており⁽¹⁾、その妥当性も評価されるようになってきた。

脳内に腫瘍ができるとその周りに脳浮腫が認められるようになる。脳浮腫という疾患は、その生成過程において脳脊髄液(Cerebrospinal fluid: CSF)を過剰に貯留させ、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現れる。脳浮腫の治療は、頭蓋内圧を下げるために頭蓋内に溜った脳脊髄液を排除することによって行なわれている。現在多用されているのはステロイドであり、病変部からの脳脊髄液の洩れを防ぐ、あるいは、健全な血管への吸収量を増やす働きがあると言われている。CTにおいて加療後の浮腫の状態を見ると、加療前より浮腫の領域が小

さくなっていることが認められるが、これがどの働きによるものかが現在定かではない。そこで本研究では、Diffusion(拡散)とConvection(対流)の観点から、有限要素法によって脳実質内の脳脊髄液流れのシミュレーションを行ない、脳脊髄液の貯留量を求める。次にその場に造影剤を血管内へ注入したとし、移流拡散方程式を用いて濃度分布を求める。これをDiffusionとみなしてCT像と比較する。組織間の貯留率と拡散係数を変えることにより加療前後としてこれらのシミュレーションを行ない、その結果を検証する。

2. 脳浮腫

2.1 脳浮腫の病態 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。頭蓋内圧亢進による浮腫の進行が臨床の最も重要な病態とされている⁽²⁾⁽³⁾。また、脳浮腫による脳容積の増大は、たとえわずかであっても、それによって引き起こされる脳室圧変動は大きく、急激に脳の圧迫症状が現れ、脳髄液や脳血流動態に変化が加わり、脳代謝に重大な影響が及ぶと考えられる⁽⁴⁾。Fig.1はMRIの水平断面である。撮影条件はT2強調画像で、

* 1996年3月22日 関西支部第71期定時総会講演会において講演、原稿受付 1996年12月9日。

*1 正員、神戸大学工学部 (〒657 神戸市灘区六甲台町)。

*2 神戸大学医学部 (〒650 神戸市中央区楠町7-5-1)。

*3 東陶機器(株)商品研究所 (〒253 茅ヶ崎市本村2-8-1)。

Fig.1 Image of MRI (T2 weighted):
Dynamic equilibrium in brain edema

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。

2. 2 脳浮腫の治療法 脳浮腫の治療法として現在一般的に行なわれているのは、ステロイドや高浸透圧輸液を血管内に注入する方法である。ステロイドには、(1)血管壁の水透過係数を下げる、(2)蛋白質の漏出を下げる、(3)髄液の吸収を上げることによって漏出した水の排除を促進する、という三つの働きがある。(1)、(2)は病変部に作用し、浮腫液が周りの組織へと洩れ出すのを防ぐ。また、(3)は健全な血管への浮腫液の吸収量を増やす働きがある。加療後のCT像を見ると造影剤の広がり小さくなっており、患者の症状も良くなるのだが、ステロイドの(1)、(2)、(3)のどの働きによるものかはわかっていない。次に高浸透圧輸液だが、これには血管内の浸透圧を上げる作用がある。これを用いると浮腫液の吸収量が増え、一時的には頭蓋内圧が下がるのだが、血管内外の浸透圧差がなくなるとまた元の状態にもどってしまう⁽⁵⁾。実際の治療ではこれを繰り返すが、徐々に薬を注入する時間間隔が狭くなり、その後リバウンドが起こり、頭蓋内圧が急激に上昇して下がらなくなってしまう。これは、病変部から洩れ出す浮腫液にも高浸透圧輸液が含まれているため、組織間液の浸透圧も上げることになり、血管への浮腫液の吸収量がある量を越えると、血管内の浸透圧の方が低くなり、浮腫液が洩れ出すことになってしまう。これにより高浸透圧輸液の使用には限界があることがわかっている。ステロイドではこのようなことは起こらないが、多用すると胃潰瘍などの副作用が現れる。そこでこれらの治療法の効能を知るために、ポアソン方程式、及び移流拡散方程式を用いてシミュレーションを行なっていく。

3. 脳の有限要素モデル

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なう。脳の有限要素分割図(節点数405、要素数713)をFig.2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

Fig.2 FEM model of brain

られる脳浮腫を対象にし、図中▼で示した部分は脳浮腫を誘発する病変部である。病変部分での圧力増加、頭蓋内圧の亢進を浮腫液の圧の上昇と考え、脳室内圧の上昇と脳表(くも膜下腔)圧の上昇は独立な境界条件として与える。脳表面から水は自由に流れ出しているものとする。本研究ではくも膜下腔より内側の脳組織を灰白質(gray matter)、白質(white matter)、基底核部(basal ganglia)の3つの部位に分け、それぞれを均質な物質であると仮定した。材料定数はこれまで発表されてきた値⁽⁶⁾を利用するものとし、図中に各部の材料定数を示す。 μ は脳脊髄液および浮腫液の粘係数であるので、すべてに共通である。 λ は各組織の透水係数を表しているが、実際に白質の透水係数が他の部位の1000倍であるというわけではなく、最初に白質へと浮腫が広がりやすく、そこに浮腫液が貯留していることでますます浮腫液が流れ込み易くなるという状態を反映させた結果である。また、脳脊髄液および浮腫液に関しては、全く水と同じものにしてよいと判断されている。シミュレーションに際しては、脳を左右対称とし、正中線に対して片側のみを解析する。

4. 浮腫液の拡散シミュレーション

脳腫瘍における周辺部での浮腫の進展状況は、MRI等により白く見られる部分の存在として表現される。また、現在、動物実験等で行われる脳脊髄液の挙動を調べる手法として、Colored Albuminなどの高分子物質を注入することによって、その物質の流れていく方向に着目するものがある。これは、高分子物質が浮腫液中をどのように進むかによって髄液の挙動を調べる方法である。しかしながら、生体実験においては様々な障害が考えられる。このように、画像的情報・実験情報は得られるが、いずれにしても、その動向がDiffusion、Convectionのどちらによるものかは明らかではない。そこで、本論文ではその挙動がDiffusionであると仮定し、流体力学における物質移流拡散として、

この問題をとらえ、浮腫液の流れが存在する状況においての注入物質の挙動をシミュレーションする。

4. 1 支配方程式 脳脊髄液、および浮腫液は、血流などとは違い、非常に遅い流れであると仮定する。血流の場合は大きな動粘性をもった管内を流れる乱流として、通常、Navier-Stokesの方程式を用いて解析されている⁽⁷⁾が、ここでは、2次元的に広がる遅い流れ、すなわち層流を対象とする。また、流れは回転しないものとし、密度は不変であるとする。

4. 1. 1 ポアソン方程式 流体のConvectionとは、場が存在する物質がある領域内で変化する現象である⁽⁸⁾。ここでは、浮腫液の時間的な広がりを考える。脳組織中の浮腫液の流れを圧密現象にならってモデル化する。これは脳組織を多孔質体と考え、細胞外液を間隙内の流体（間隙流体）、組織圧を間隙圧ととらえるものである。本研究では、線形圧密理論〔式(付1)〕における体積ひずみの時間変化が小さいと仮定し、脳脊髄液圧を p としてその変化を表す支配式を単純化し、以下のようにポアソン方程式によって表現する。すなわち、 λ を透水係数、 μ を粘性係数とすると、脳脊髄液圧 p のConvectionは、 x, y 方向に関して等方として、次のように表される。

$$\frac{\lambda}{\mu} \nabla^2 p + Q = \frac{\partial \phi}{\partial t} \quad (1)$$

ただし、沸き出しを Q とおき、右辺を流体の非定常項という。また、境界条件は

$$p = \bar{p} \quad \text{on } \Gamma_p, \quad \frac{\lambda}{\mu} \frac{\partial p}{\partial n} = -\bar{q} \quad \text{on } \Gamma_q \quad (2)$$

とする。ここで、 Γ_p, Γ_q は、それぞれ、圧力 p 、それによる流れ q が第1種および第2種境界条件として規定される境界であることを表している。

p を変数分離形で表し、第 i 節点での値を p_i として

$$p = \sum_{j=1}^3 N_j(x, y) p_j(t) \quad (3)$$

とおき、離散化する。重み付き残差法に従って有限要素定式化し、全系に対して組み立てたのち、ディリクレ型の境界条件〔式(2)〕を考慮することにする。ガラーキン方程式は次のようになる。

$$\frac{\lambda}{\mu} [E][P(t)] + [B][\dot{P}(t)] = [F] \quad (4)$$

式(4)で表される微分方程式を未知変数をまとめたベクトル $[P(t)]$ について解けばよい。シミュレーションに際しては、適当な差分法を用いる。

4. 1. 2 物質移流拡散 浮腫液の流れを外科的に検証する方法として、浮腫内に造影剤を注入し、その拡散(Diffusion)を調べる方法があることについては先に述べた。これは、注入物質が浮腫液の流れに

乗ってどのように流れるかによって、浮腫液の流れていく方向、ひいては貯留している部位を調べる方法である。ここでは、この実験手法を数値モデル化し、その解析例を示す。

物質の流体中での拡散は、圧力差がもたらす圧力勾配によって広がる。この現象は移流と呼ばれている。移流は媒体の流速に依存するが、圧密現象においては流れの速度はダルシーの法則〔式(付2)〕によって圧力場の勾配として表されるので、これの x, y 方向の成分を u, v とすると、形状関数 $N(x, y)$ とポアソン方程式から得られる圧力場を用いて、次のように表される。

$$u = -\frac{\lambda}{\mu} \frac{\partial \phi}{\partial x} = -\frac{\lambda}{\mu} \sum_{k=1}^3 \frac{\partial N_k(x, y)}{\partial x} p_k, \quad v = -\frac{\lambda}{\mu} \frac{\partial \phi}{\partial y} = -\frac{\lambda}{\mu} \sum_{k=1}^3 \frac{\partial N_k(x, y)}{\partial y} p_k \quad (5)$$

次に、 c を物質濃度、 Q_c を単位時間あたりの内部で物質が発生する量とすると、移流拡散方程式は

$$\frac{\partial c}{\partial t} + u \frac{\partial c}{\partial x} + v \frac{\partial c}{\partial y} - D \nabla^2 c - Q_c = 0 \quad (6)$$

と表現できる。境界条件は、既知の濃度 c_B と濃度の勾配に関して

$$c = c_B \quad \text{on } \Gamma_c, \quad -D \frac{\partial c}{\partial n} = \bar{q}_c \quad \text{on } \Gamma_{cq} \quad (7)$$

と与えられる。ここで Γ_c, Γ_{cq} は、それぞれ、物質濃度 c 、その流れ q_c が第1種および第2種境界条件として規定される境界であることを表している。物質の付加量 Q_c は最初の一定時間のみ与える。 c に関して

$$c = \sum_{j=1}^3 N_j(x, y) c_j \quad (8)$$

と離散化し、先と同様に、重み付き残差法によって定式化すると

$$[M][\dot{c}] - [A][c] + [F_c] + D[K][c] - [Q_c] = [0] \quad (9)$$

が得られる。この式を準陰的スキーム⁽⁹⁾を用いて差分近似する。なお、この式の解析に際しては、式(5)によってあらかじめ計算された u, v の値を用いることにする。これによって、流体が存在するとされた場における物質の拡散を表現することができる。

軸対称問題に対しても2次元問題の場合と同様に定式化することができる。

4. 2 解析例 前章に示した脳の有限要素モデルを用いて、2次元問題、軸対称問題としてとらえて、それぞれシミュレーションを行なった。

まず、ポアソン方程式を用いて圧力分布を求め、それを基に流速を求めた。次に移流拡散方程式を用いてその場における濃度分布を求めた。

4. 2. 1 ポアソン方程式 境界条件は、病変部の圧を30mmHg、脳室と脳表圧を10mmHgとした。また初期圧力値は10mmHgに設定した。この条件の下で定常

Fig. 3 CSF flow

Fig. 4 Density

状態になるまでシミュレーションを行なった。2次元問題における結果をFig. 3に示す。

4. 2. 2 移流拡散方程式 定常状態に達した流れの場に、湧き出しを与えたとして濃度分布を求めた。境界条件は、脳室と脳表面の濃度値を零として与えた。湧き出しをステップ10まで $Q_c=0.03$ と与えた。1ステップは100,000sであり、20ステップまでシミュレーションを行なった。2次元問題における結果をFig. 4に示す。図中の●印は仮想造影剤の濃度分布を各図中で最大濃度を基準として黒円の大きさで表している (step14中でのスケールは、step10のその40倍となっている。)

4. 3 考察 脳腫瘍の周りに認められる浮腫は、MRIやCTなどによって確認される。MRIに映し出されているのは細胞間に存在している浮腫液である。また、CTには、X線をあてて、点滴により血管内へ注入された造影剤がこれを吸収する量が表されている。第2章で述べたステロイドを治療に用いると、MRIには変化が見られないのに患者の症状が軽くなることがある。このときCTにおいて認められる領域は小さくなっている。これによりステロイドが患部からの浮腫液の洩れを減らしたと考えられる。そこでこれを確認するために、ポアソン方程式と移流拡散方

式を導入してシミュレーションを行なった。本研究では立体である脳の水平方向の断面を用いて、平面としてシミュレーションを行なっている。立体である脳に対して2次元としてのシミュレーションでは定量的な結果は得ることはできないが、まず、定性的な結果を得るために、脳組織内において最も複雑な部分の断面を用いてシミュレーションを行なった。Fig. 3を見ると、浮腫液が脳室に流れ込んでいるが、それと共に白質を主として後頭部へと流れていることが認められる。実際、MRIを見ると浮腫は脳室前角部に接しながら、後頭部へと広がっている。もし浮腫液が脳室へ無制限に吸収されるとしたら、浮腫が脳室に達したところで、浮腫の広がりには止まるはずであるので、浮腫液の流れる方向は脳室のみではないと考えられている。これによりポアソン方程式を用いたシミュレーションの有用性が確認された。次にFig. 4を見ると、CTにおいて見られる像の変化に近い結果が得られている。これにより浮腫液の病変部からの洩れを表すのに、移流拡散方程式を用いたシミュレーションが有効であることが確認された。また、疑似3次元として軸対称モデルを用いて2次元モデルと同じ条件下でシミュレーションを行なったが、Fig. 3、Fig. 4とほぼ同様の結果が得られた。よって次章以降は2次元問題としてシミュレーションを行なった。次章では脳室や血管への吸収等を考慮してシミュレーションを行なっている。

5. 貯留量分布及び濃度分布のシミュレーション

脳浮腫という疾患はその生成過程において脳脊髄液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⁽²⁾。そこで病変部の圧を上げ、それによって生じる浮腫液の流れをConvectionとみなし、その流れの場に湧き出しを与え、その広がりをDiffusionとみなす。脳浮腫の領域はMRIによりわかるが、ここから得られる情報は浮腫液の貯留量分布である。MRIで見られる脳浮腫は病変部を中心に広がり、その後一度止まり動的平衡状態になる。このときの病変部からの浮腫液の洩れはCTにより知ることができる。脳浮腫の治療には現在ステロイドが多用されている。治療後のMRIを見ると、浮腫の領域が一時的に狭くなることもあり、またCTにおいては領域の縮小が認められる。しかし、ステロイドがどのように効いて頭蓋内の浮腫液の量を減らすことになったのかが現在定かではない。そこで、血管への吸収率と造影剤の拡散係数とを変化させて、どちらの場合に浮腫の領域の縮小が起こるかを検証する。

5. 1 シミュレーション条件

Fig. 5 Boundary conditions

5. 1. 1 境界条件 脳浮腫を伴った場合の浮腫液の貯留原因として、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る。浮腫液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、脳浮腫は脳脊髄液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浮腫液圧が変化し、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。浮腫液の状態を知るために、以下の2通りの境界条件を用いてシミュレーションを行なった。

Case 1: 元来、脳室には脳脊髄液が満たされており、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。ここでは、病変部分が周辺の組織より高い圧を持ったときに、その脳脊髄液圧が周辺の組織にどのように影響を及ぼすかをみるために、初期脳脊髄液圧、脳室圧、脳表圧ともに10mmHgと固定する。また、病変部分の脳脊髄液圧は30mmHgと固定する(Fig. 5(a))。この条件は脳浮腫生成期を想定している。

Case 2: 病変部を中心に広がった脳浮腫が脳室に達すると、細胞間に貯留している浮腫液が脳室へと流れ込む。流れ込んだ浮腫液が少量の場合には脳室圧に変化は見られないが、一定量を超えると上昇することが認められている。脳室圧が上昇し続けると、組織圧と同じ、もしくはそれ以上になり、浮腫液が脳室へと吸収される量が減り、更に上昇が続けると脳室から組織間に脳脊髄液が漏出することもある。そこで、全体の初期浮腫液圧を10mmHgとして、病変部分の浮腫液圧を30mmHgに上げる。それにより脳室に流れ込んだ浮腫液の量を各ステップごとに足しあわせ、その合計が一定量を超える(Time step: t_1 以降)と、その量に応じて脳室圧を上昇させた(Fig. 5(b))。

5. 1. 2 係数設定 上の設定により起こる浮腫液の流れの流量分布及び貯留量分布を調べる。脳浮

腫の広がりは一度止まり動的平衡状態になるので、シミュレーションは定常状態になるまで行なう。次に、この浮腫液圧差によって生じる場の流れをConvectionとみなし、ここに造影剤(Q_c)を注入して、この濃度分布を調べる。

2章で述べたように、ステロイドを点滴によって血管内へ注入すると、(1)健全な血管への浮腫液の吸収量が増加するか、(2)病変部から洩れ出す浮腫液の量が減る。臨床結果によるとステロイドを治療に用いた後、MRIにおいて認められる浮腫は小さくなる場合もあればほとんど変わらない場合もある。ステロイドの働きが前者(1)と仮定すると、血管への吸収量が増加することになる。その量はそこに存在する血管密度に比例するとされており、白質0.04に対して、灰白質、基底核部は0.15である。そこで本研究では、各要素に流れ込んだ浮腫液流量に対して一定量(rate)がその場に貯留し、そこから血管密度に比例して血管内に吸収されるものとした。また、加療前後の臨床データと比較するために、rate=0.01(加療前)、rate=0.05(加療後)としてシミュレーションを行なった。次に、後者(2)と仮定して、式(6)の拡散係数を、 $D=0.00012$ (加療前)、 $D=0.00006$ (加療後)としてシミュレーションを行なった。血管への吸収率が変わった場合に濃度分布に変化が見られるかどうかを知るために、拡散係数は変えずに吸収率を変えた場合の濃度分布もシミュレーションにより求めた。

5. 2 シミュレーション結果 各要素における貯留量を得るために、式(1)を用いて定常状態になるまでシミュレーションを行ない、各ステップごとの圧力分布を求め、圧力勾配を各ステップの流速とみなす。各要素を流れる浮腫液量は、隣あう要素との境界線に対して法線方向に流れ込む量とした。そしてこの量に対して各要素一定の割合で貯留していくものとした。

Fig. 6 に血管への吸収前後の浮腫液の貯留量分布の例(case1-a: rate=0.01)を示す。図(b)と(c)では、各要素での貯留量分布を、貯留量がある値以上となった要素を黒色で塗りつぶすことによって示している。

次に、step72のときの造影剤の濃度分布をFig. 7およびFig. 8に示す。Diffusionの様子を知るために、Fig. 9中の太線部分の断面の濃度値もあわせて示している。Fig. 7(a)およびFig. 8(a)中の●印は、仮想造影剤の濃度分布を黒円の大きさと表しているが、Fig. 4と同様に、ここでも、各図中での最大濃度を基準に黒円の大きさを与えており、各図のスケールを示すために、各図における最大値を(maximum=7.12)などのように付記している。

5. 3 考察 本研究で取り上げたような脳室

前角部付近の白質に占拠性病変が生じた場合、浮腫は脳室に沿って白質部分へと広がっている。しかしどこまでも広がり続けるわけではなく、前頭部から後頭部へかけ基底核部の位置あたりで止まる、つまり動的平衡状態に達することが臨床的に認められている。MRIに映し出される白い部分は組織間に貯留している浮腫液を表している。浮腫は脳室に達してからも広がり続け、白質部を主として広がっている。case1(脳室圧一定)の貯留量分布に関しては、血管への吸収を考慮した場合の結果(Fig. 6(c))は考慮しない場合(Fig. 6(b))に比べ、灰白質や基底核部での浮腫液の貯留がなくなり、より臨床において見られる浮腫液の貯留分布に近くなっている。また吸収率をrate=0.05と変えて(case1-b)も貯留量分布はほとんど変わらなかった(図略)。また、組織間の総貯留量を比べると、case1-bの方がcase1-aのときよりも若干少なくなった(case1-a:case1-b=0.193:0.177)が、血管内への吸収がなくなると、血管への吸収を考慮しない場合の組織間の貯留量は増加していき、元の状態に戻ってしまう(case1-a:case1-b=0.255:1.28)と考えられる。これは、2章で述べた高浸透圧輸液を治療に用いたさいに、加療直後は浮腫が小さくなり、頭蓋内圧が下がり症状が

Fig. 9 Cross section where density is observed

軽くなるが、血管内の薬が減り浸透圧が下がると、血管への吸収量が減って、時間が経つと貯留量ももとの状態に戻ってしまうことを裏付けている。またcase2(脳室への脳脊髄液流入量に対応して脳室圧が上昇)においても吸収率を上げることが浮腫を半永久的に小さくすることにはならないことがわかった(図略)。case2では脳室圧が流れ込んで来た脳脊髄液の量によって上昇するとしたが、これにより得られた貯留量分布を見ると、case1と同様の結果が得られたが(図略)、

総貯留量を比較すると、case2の場合の方がcase1に対してかなり多くなっていることが認められる (case1-a:case2-a=0.255:33.2)。これより脳室から脳脊髄液を抜き、脳室圧を下げて脳室へと流れ込む浮腫液の量を増やすと、組織間の貯留量を減らし、頭蓋内圧を下げる効果があることがわかる。この方法は実際に治療法として用いられており、上で述べた結果がこれらを裏付けている。

次にCT像から得られる情報は、濃度値ではなく、造影剤の相対的な分布状態である。case1の濃度分布 (Fig. 7) をcase2の場合 (図略) と比べると分布状態はほとんど変わらず、脳室へ流れ込む浮腫液の量と拡散係数とは関係がほとんどないことがわかる。このことは貯留率を $\text{rate}=0.05$ と変えた場合にもいえる。それに対して、拡散係数を下げたFig. 8(a)とFig. 7(a)を比べると、同じ時間が経過した時の分布状態が拡散係数によって違うことがわかる。これらより、ステロイドは健全な血管への浮腫液の吸収量を増やす働きよりも、病変部から洩れ出すのを防ぐ働きが大きいものと考えられる。また、Fig. 9に太線で示した断面の濃度値の変化を各図の(b)に示したが、各図において見られる最高濃度地点が場の流れに従って移行していく様子は、臨床実験においても認められている⁽¹⁰⁾ことであり、このシミュレーション手法の有用性が確認された。

本研究の目的は、現在治療に用いられているステロイドや高浸透圧輸液がどのように効いているのか、その原理を知ることである。上で述べたように血管への吸収量が増加するだけでは、血管内の薬がなくなってしまうと元の状態にもどってしまう。また血管内に注入した造影剤の拡散に変化が現れないはずである。加療後のCT像における拡散の状態に変化が現れる⁽¹¹⁾ということは、ステロイドは病変部からの浮腫液の洩れを防ぐ働きをし、浮腫の広がりを抑えていることがわかる。また臨床の場合において、流れ込んだ浮腫液によって脳室が拡大し、脳室圧が上昇して組織間に浮腫液が漏出するという現象が起こっている。これを想定して脳室圧が流れ込む浮腫液の量によって上昇する場合のシミュレーションも行なったが、結果がより臨床事例に近いものとなったので、この条件設定は現実に近いものと考えられる。

本研究においては流体力学の立場において浮腫の広がりについて解析を行なったが、著者らは、これまでに、組織間の液体の間隙圧が組織自体にも影響を与え、組織が変形すると考える^{''圧密''}の立場での解析も行なっている⁽¹²⁾ので、今後はこれらをあわせて検討していく必要があると考えられる。

6. 結 言

本研究では、脳組織の解析に流体力学を導入し、脳浮腫の進展状況、及び加療後の病態の変化を知るためのモデルとして、ポアソン方程式と移流拡散方程式を導入することを提案した。また、脳浮腫の病例を利用してシミュレーションを行なった。その結果、現在治療に多用されている高浸透圧輸液とステロイドの効能を裏付けるのに値する結果が得られた。高浸透圧輸液は血管内へ注入することによって、浸透圧を上げ、組織間に貯留している脳脊髄液の血管への吸収量を増加させる。これを用いた後しばらくは頭蓋内の脳脊髄液が減り、圧が下がるが、その後吸収量は減り元の状態にもどってしまう。この様子は吸収率を変化させた場合の貯留量分布に、ほとんど違いが認められなかったことと一致している。また、ステロイドの効能については、ステロイドの効能を2種類 (ConvectionとDiffusion) に分け、それぞれの加療前後を想定したシミュレーションを行ない、その結果とCT像の変化の様子を比較すると、濃度分布に変化が出るのは拡散係数を変えた場合のみであり、このことからDiffusionつまり、(1)血管壁の水透過係数を下げる、(2)蛋白質の漏出を下げる、の働きが有効であることが確認された。これらより、本研究で用いたシミュレーション手法は有用性が高いと思われるが、今後、高浸透圧輸液の限界を知るためには、これらに加え、血管内外の浸透圧も考えていかななくてはならない。

最後に、本研究に対し学際研究として御援助下さった神戸大学工学振興会に厚く御礼申し上げます。

参考文献

- (1) Tada, Y. and Nagashima, T., Modeling and Simulation of Brain Lesions by the Finite-Element Method, *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, 13-4, (1994), 497-503.
- (2) 大西・京極・綿貫, *The Essential of Physiology*, (1982), 548, 医歯薬出版.
- (3) 後藤 (編), 頭蓋内圧と脳浮腫, (1983), 33, 中外製薬 (株).
- (4) 病気の生化学編集委員会, 病気の生科学, (1966), 8, 中山書店.
- (5) 東・神谷, 微小循環, (1983), 75, コロナ社.
- (6) Rapoport, S. I., A Mathematical Model for Vasogenic Brain Edema, *J. Theor. Biol.*, 74, (1978), 439-467.
- (7) Perktol, K., Resch, M. and Peter, R. O., Three Dimensional Numerical Analysis of Pulsatile Flow and Wall Shear Stress in the Carotid Artery Bifurcation, *J. Biomechanics*, 24, (1991).

409-420.

- (8) Connor, J. J. and Brebbia, C. A., *Finite Element Techniques for Fluid Flow*, (1976), 109-154, 193, Butterworth.
- (9) 高橋, コンピュータによる流体力学 (演習), (1982), 構造計画研究所.
- (10) Aaslid, R., et al., Fluid Flow Rates in Human Peritumoural Oedema, *Acta Neurochirurgica*, Suppl. 51, (1990), 149-151.
- (11) Ito, U., et al., A Computed Tomography Study on Formation, Propagation and Resolution of Edema Fluid in Metastatic Brain Tumors *Advances in Neurology*, 52, (1990), 459-468.
- (12) 多田・長嶋・高田, 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), 機論, 58-551, A (1992), 1115-1121.
- (13) Ferruit, A., 間げき水圧の発生と消散, 地盤力学の有限要素解析 I (Gudehus, G. 編著), (川本・桜井・足立 [共訳]), (1981) 295, 森北出版.

(付録: 線形圧密理論)

多孔質体のように間隙を有する物体の挙動は圧密現象と呼ばれる. 物体の間隙が間隙流体によって完全に飽和されている場合, 多孔質体の体積の減少は間隙流体の圧縮か, 流体の流出のみによって可能となるので, 間隙流体の質量保存則は, 次の線形圧密理論の支配方程式

$$\frac{\partial e}{\partial t} = n\beta \frac{\partial \sigma}{\partial t} - \frac{\kappa}{\mu} \nabla^2 \sigma \quad (\text{付 1})$$

によって表される⁽¹³⁾. ここで, σ は間隙圧, κ は透水性 (間隙を有する物体の粒子が荒いと大きい) [m²], μ は粘性係数 [Kg/ms または Pa・s], e は間隙を有する材料の体積ひずみ, n は間隙率, β は流体の圧縮率 [m²/N] であり, 間隙流体の流水ベクトルを q_i とするとき, 間隙流体の運動方程式がダルシー則

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

によって与えられることを用いている.