

血液循環系の計算バイオメカニクス

大島 まり

東京大学大学院情報学環／生産技術研究所

1. はじめに

心疾患あるいは脳血管障害などの血液循環系の疾患は日本の三大死因であり、特に問題となるのは動脈硬化症やそれから派生する心筋梗塞や脳梗塞などである。また、我が国では脳血管障害の一つであるクモ膜下出血の発症が世界的に高く、年間約1万3千人が亡くなっており[1]、その約95%は脳動脈瘤の破裂が原因であることがわかっている[2]。このような血液循環系の疾患は、血流による力学的刺激が起因となって血管の組成が変化する、血管病変である。血管病変は致死率が高いとともに、早期に適切な治療が行なわれない場合、意識障害や身体麻痺などの寝たきりの状態を作り出す確率が非常に高い。したがって、高齢化社会を迎える日本において、血管病変のメカニズムを理解し、そのうえで患者個別に診断や治療法を提案できる支援システムの構築は重要な課題といえる。

そこで本報では、血管病変の例として脳動脈瘤を取り上げる。脳動脈瘤およびその破裂によって引き起こされるクモ膜下出血については、これまでに多くの臨床疫学および病理学研究がなされている[3-5]。これらの研究から、破裂および未破裂脳動脈瘤について、破裂の部位、年齢、そして性差があることが明らかになってきた。例えば、好発部位としては内頸動脈-後交通動脈分岐部、前交通動脈、中大脳動脈分岐部などが挙げられ、50歳代と60歳代に多く発見される。一方、動脈瘤の大きさと年齢に相関関係がないなどが明らかになってきた[6]。脳動脈瘤の発生と破裂のメカニズムに関しては、動物実験[7,8]、ガラス管モデル[9,10]や数学的モデル[11,12]など多面的に研究されているが、臨床疫学的な脳動脈瘤の特徴を合理的に説明しているモデルはない。脳動脈瘤の発生やクモ膜下出血を予防できるかを検討するためには、これらの現象を説明できるモデルが必要である。

未破裂脳動脈瘤の破裂可能性に関してはこれまで年間1%程度と信じられてきた[13]。ところが International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms (ISUIA) により、10 mm 以下の incidental aneurysm が破裂する可能性は年間 0.05 % と発表された[3]。この結果をふまえ、未破裂脳動脈瘤が破裂する可能性を導き出すためには、疫学調査によって多くの母集団と長い年月が要求される。近年コンピューターテクノロジーの進歩は著しく、機械工学の分野では実体モデルを作る以前にコンピューター上で力学的シミュレーションをすることが安全で効率の高い機械を製作する上で必要不可欠な手法になってきている。乱流を扱う問題では、実際のモデルよりも数値シミュレーションの方が流れ場の実態を詳細に把握できる[14]。数値シミュレーションを行う手法としては有限要素法 (Finite Element Method: FEM)、有限差分法 (Finite Difference Method: FDM) などが提案されている。中でも FEM は複雑な形状にも対応でき、乱流のシミュレーション[15]、ターボエンジン[16]、構造-流体連成問題の解析 [17] など幅広い領域を取り扱うことができる。

最近、脳動脈瘤研究の領域にも数値シミュレーションの手法が用いられるようになった [18,19]。しかし、これらの研究は極めて単純な形状しか扱っておらず、工学分野のレベルにはほど遠い。一方、コンピューターテクノロジーの進歩は CT (Computed Tomography) scan などの医用画像情報

の精度も著しく向上させ、脳血管の三次元的な描出も可能になっている [20]。そこで、本報では、現在開発している循環器系総合シミュレーション”MS-SPhyR (Multi-Scale and Physics Simulator) Circulation”について解説をする。そして、脳動脈瘤の発生、成長、破裂という一連の過程を解明するために、MS-SPhyR Circulation を用いた解析例について紹介する。特に、主要な脳血管網であるウィリス動脈輪内の大規模な血流解析と、血流と血管壁の相互作用を考慮した解析についてまとめる。

2. MS-SPhyR Circulation

MS-SPhyR Circulationはマルチ・スケール、マルチ・フィジックスの観点より、血管病変を解明することを目指したソフトウェアである。図1に示されているように、主に以下の3つの主要コードから構成されている。

- 1) 血管モデリングツール Medical Image
- 2) 3次元血流解析コード FrontFlow/Blood
- 3) 流体構造連成解析コード FrontFlow/FSI

また、Add-in モジュールとして次の機構を組み込むにより、マルチスケールおよびフィジックスに対応できるように設計している。

- ・末梢血管網を考慮した1次元血流解析
- ・物質輸送解析 (移流拡散)
- ・物質輸送解析(Mechanotransduction)
- ・微小循環系内の流動解析

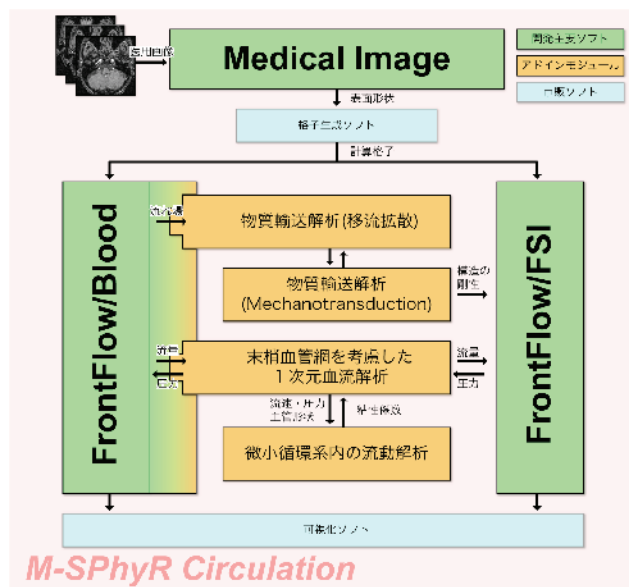


Fig. 1 MS-PhyR Circulation System

3. 3次元血管形状モデリング

脳血管内の血流シミュレーションに関する研究は、医用画像から再構築した現実に近い形状モデルを用いる Image-Based Modeling and Simulation が主流になりつつある[19]。血管形状モデリングは、血管内部領域を抽出する領域分割過程と、抽出された血管データを3次元的に積層し表面形状を構築する3次元表面構築過程の2つに大分され、幾つかの手法が提案されている。本報告では2つの手法について紹介する。まず、第1番目の手法は、領域分割は医用画像の血流に相当する輝度値に相当する閾値を用いて血管を抽出し、Marching Cubes法により3次元形状の表面構築を行う方法である。第2番目は、血管形状を定量的に表現する血管形状パラメータを導出するため、中心線を抽出し、関数により曲線・曲面を表す手法である。前者の手法は、市販ソフトにも使われている手法であり、詳細は参考文献19を参照されたい。MS-PhyR Circulationの主要コードの一つである Medical Image は第2番目の手法である中心線を用いたモデリング手法を用いて、血管のモデリングを行なっている。本モデリング手法の一連の処理の流れを図2に示す。

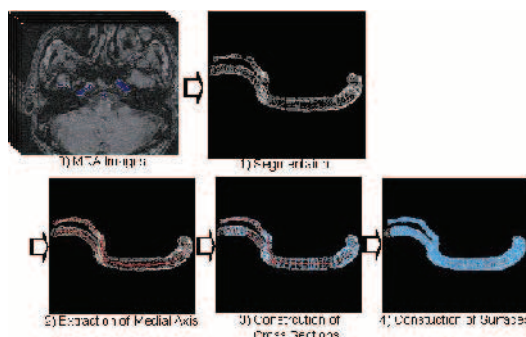


Fig.2 Process of patient-specific modeling

領域分割では、一般的手法の一つである閾値法を用いる。これは、医用画像中の血管領域部の輝度値を閾値とし、開始点として指定した血管内のある点と連続する領域を抽出するものである。

表面構築過程では、領域分割後の画像を積層して得られたボクセルデータから血管の中心線を導出する。細線化アルゴリズムには齋藤らの手法[20]を用い、細線化結果を基に中心線としてB-Spline曲線を導出する。さらに、中心線に垂直な断面を設定し、その断面上の血管領域の境界点を求める。その境界点を基にB-Spline曲面を用いて血管表面を補間し、血管の表面形状を作成する。

4. 数値解析手法

本報告では、ウィリス動脈輪全体の血流解析と血流-血管壁の相互作用を考慮した解析について解析を行った。前者については、有限体積法をベースとした血流の大規模解析プログラムFrontFlow/Bloodを用いて解析を行なっている。血流解析については、ニュートン性の非圧縮性流体と仮定することができるため、基礎方程式は連続の式とNavier-Stokes方程式である。

後者の流体構造連成は、FrontFlow/FSIを用いている。流体の基礎方程式である連続の式とNavier-Stokes方程式をDSD/SST (Deforming-Spatial-Domain / Stabilized Space-Time)法あるいはALE (Arbitrary Lagrangian Eulerian)法によって解き、有限要素法によって解かれた構造の運動方程式と、流体-構造体の境界上での情報を交換することによって流体構造連成を実現する。構造部

分の変形にともなう流体の計算格子の更新は、流体の計算格子を線形弾性体と考え、その変形解析を行うことで実現する。その際に構造部分の解析によって得られる変位を流体の計算格子の変位境界条件として与える。解析手法の詳細は既報[21]を参照されたい。

5. 解析結果

5. 1 ウィリス動脈輪の大規模血流解析

3次元形状は、58歳の男性のMRA（Magnetic Resonance Angiography）より、第2番目の方法により作成した。その表面形状およびその中心線を図3に示す。

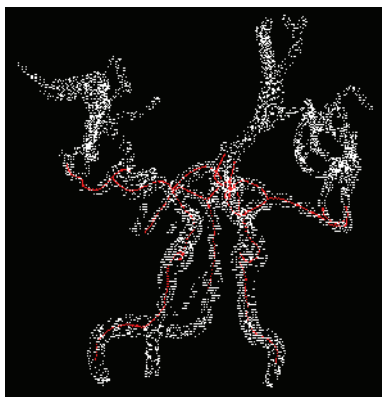


Fig. 3 Surface model and medial axis of the cerebral arterial circle of Willis

入り口には超音波流速計によって測定された脈動速度を全ての流入部での境界条件として与えた。その際に、内頸動脈と椎骨動脈部の流量は2：1としている。流出境界条件については、自由流出条件を与えている。また、この解析では血管壁は剛体壁と仮定している。

図4にウィリス動脈輪内の壁面せん断応力の分布を示す。下流に行くにしたがい、血管がデーパーを起こしているため、上流部と比較して高い壁面せん断応力が得られている。また、中脳大動脈の曲率が大きく、分岐している部分では大きな壁面せん断応力が示されている。

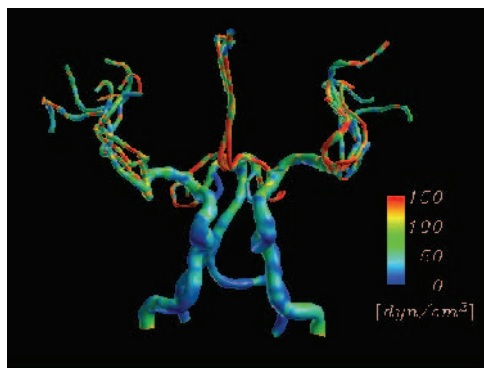


Fig. 4 Wall shear stress distribution in the circle of Willis

5. 2 中大脳動脈瘤の血流-血管壁の相互作用を考慮した数値解析

解析対象は脳動脈瘤を有する59歳女性の中大脳動脈分岐部とした。境界条件として、入口にはWomersley速度分布による脈動流速を固定境界条件として与え、出口には流量と同位相で変化する圧力を応力の自然境界条件として与えた。入口で与えた流速は20代男性の頸動脈で超音波計測により計測した流速波形に基づいて算出した。

解析対象の血管形状はCTより構築された。解析モデルおよび計算格子を図5に示す。流体および構造部分の両方とも、6面体の有限要素により分割された。流体部分の総要素数は45,760、総節点数49,395、一方、構造部分の総要素数は12,072、総節点数18,285である。また、内挿関数は、速度と圧力とも1次の線形近似による。

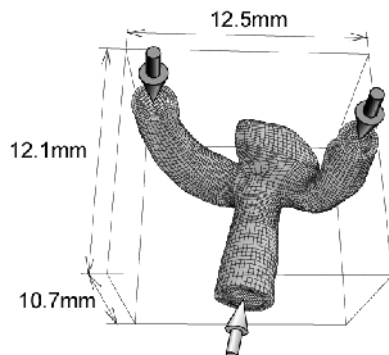


Fig.5 Analysis model and mesh configuration

図中には流入境界条件が薄い灰色の矢印で、出口の応力境界条件が濃い灰色の矢印で示されている。出口の境界条件は2箇所を与えられている。血管壁の変位に対する境界条件としては入口および出口断面における変位を拘束する条件を課した。本計算では高血圧の影響を図6に示すような出口境界条件の変動波形の差として取り扱った。通常血圧が80~120 mmHgで変動するのに対し、高血圧の場合は血圧が110~180 mmHgで変動すると仮定した。

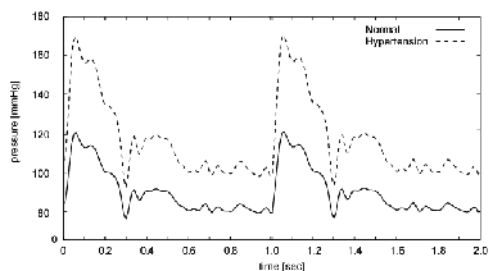


Fig. 6 Evolution of blood pressure profiles of normal and hypertension patients

心臓の収縮ピーク時における壁面の変位分布の時間変化を図7 a) と b)に示す。前者が通常血圧の場合、後者が高血圧の場合である。変位は動脈瘤付近で比較的大きく、脈動のピークである $t=0.08$ secでは、通常血圧では最大で約0.70mmの変位が、高血圧の場合は約0.75 mmの変位が生じた。

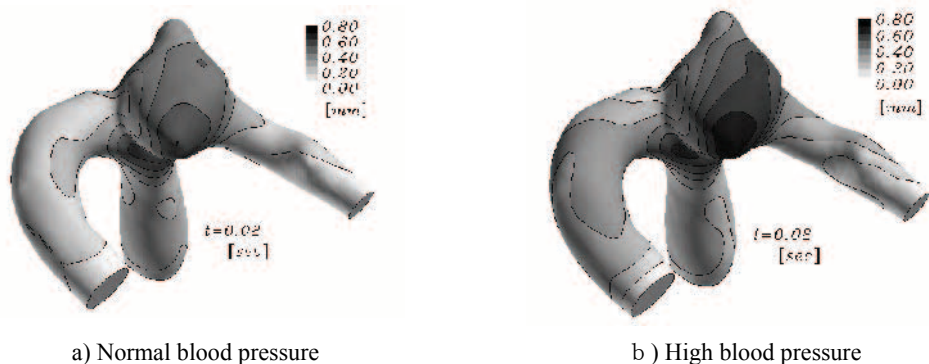


Fig. 7 Displacements of arterial wall of normal and high blood pressure cases

図8は心臓の収縮ピーク期における壁面せん断応力である。前者が通常血圧の場合、後者が高血圧の場合である。本研究では脳動脈瘤の発生・成長ほか動脈硬化などの血管病変に関わる因子として、特に壁面せん断応力に注目している。壁面せん断応力の最大値はネックと呼ばれる動脈瘤の付け根の部分にあらわれており、その付近で集中的に高いせん断応力分布がみられる。脈動ピークにおける壁面せん断応力の最大値は通常血圧においては334 dyn/cm^2 、高血圧の場合には398 dyn/cm^2 であり、高血圧の場合は壁面せん断応力の値が大幅に大きくなった。また、通常血圧においては脳動脈瘤の壁面上には高いせん断応力は生じていないが、高血圧の場合では壁面上にせん断応力が大きい領域が存在することは非常に重要である。脳動脈瘤の成長は壁面せん断応力と関連が深いと考えられており[22]、このことは通常血圧と高血圧の場合とで脳動脈瘤成長の様子が異なることを示唆している。

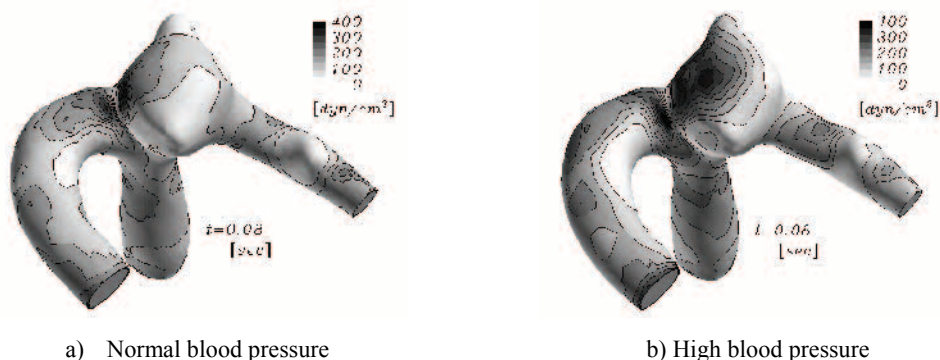


Fig. 8 Distributions of wall shear stress of normal and high blood pressure cases

図9に示されるような壁面せん断応力が生じる理由は、流入してきた血流が動脈瘤のある分岐部に衝突し、その衝突点付近において壁面付近の血流の速度勾配が局所的に著しく大きくなるためである。このことは図9 a)と b)に示される血管の中央断面内の血流流速分布より明らかである。

図中の色の分布は血流流速の絶対値を示したものであり、動脈瘤のネック周辺において壁面付近の速度勾配が著しく大きいことが確認できる。また、脈動ピークにおいては流速分布が異なる

ことである。脈動ピークにおいて、通常血圧の場合は流速の絶対値が大きい領域が入口から左の分岐管へと続いており、流入し動脈瘤のネックに衝突した血流が主に左の分岐管へと流れ込んでいることがわかる。動脈瘤の中の流速の大きさは概して小さい。一方、高血圧の場合は流入して動脈瘤のネックに衝突した流れが左右に分かれ、動脈瘤の中へと流入している様子がわかる。したがって、動脈瘤壁付近の速度勾配も非常に大きく、このことが動脈瘤壁面上で観察された高いせん断応力分布の原因であるといえる。高血圧の場合は大きな血圧変動により動脈瘤の開口部がより押し広げられるため、動脈瘤内に血液が流入しやすくなったと考えられる。

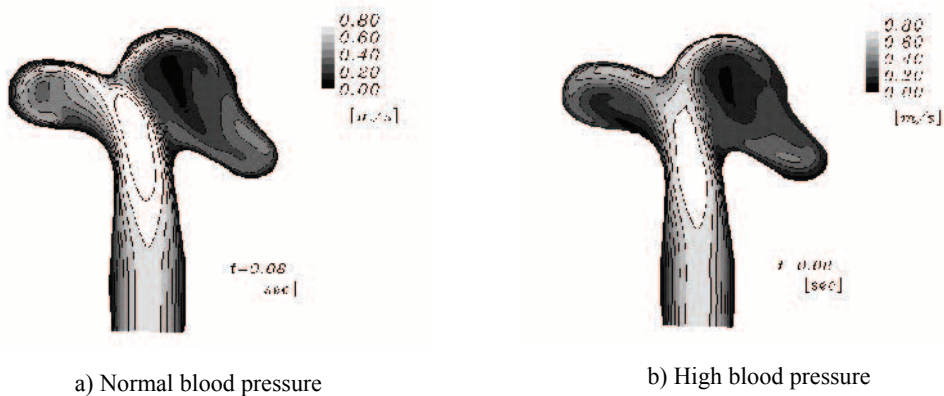


Fig. 9 Magnitudes of blood flow velocity of normal and high blood pressure cases

最後に血管壁内の主応力分布を図10に示す。a)が通常血圧、b)が高血圧の場合である。図より血管壁内部の主応力は壁面せん断応力と同様に動脈瘤のネック周辺で最大値を示しており、脈動とともに変動していることがわかる。前述の通り、血圧が高血圧となることで血管壁の変位の最大値は0.70 mmから0.75 mmへと1.1倍に増大したのみであるが、主応力の最大値は690 kPaから1080 kPaへと約1.56倍になった。このことは動脈瘤周辺の形状が非常に複雑であり、変位の差が小さくとも、ひずみの差が大きくなったことに起因すると考えられる。主応力の差は血管壁の損傷の差につながると考えられるため、高血圧が血管壁そのものに与える影響も大きいといえる。

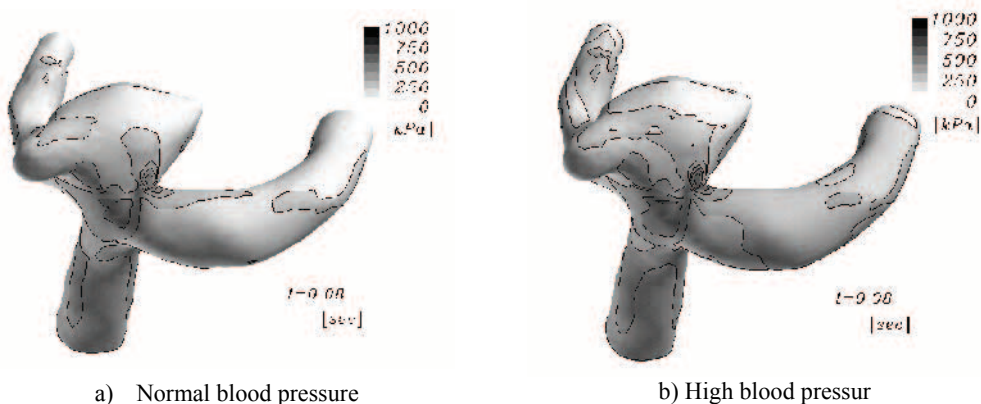


Fig. 10 Distributions of blood flow velocity of normal and high blood pressure cases

6. おわりに

本報では、血液循環系の脳動脈瘤破裂について着目した。計算バイオメカニクスを適用した例として、ウィリス動脈輪内の血流解析と、動脈瘤の血流-血管壁の相互作用を取り入れた数値解析について例を示した。特に、血流と血管壁の連成問題では、リスクファクターである高血圧の影響を検証するために、実形状脳動脈瘤モデルを用いた流体構造連成解析を行った。解析の結果、高血圧が血管内の主応力分布、および血管内皮、特に動脈瘤の内壁にかかる壁面せん断応力の双方に大きく影響を与えることが示された。それらは高血圧が血管壁の損傷の度合い、および瘤の成長に関与している可能性を示しており、本報の結果は高血圧が脳動脈瘤に与える影響の解明への手がかりとなると期待できる。

謝辞

本研究は文部科学省 IT プログラム「革新的基盤ソフトウェアの開発」の補助により、行われた。本研究で用いた血管形状の MRA データを京都大学医学研究科の小泉昭夫先生、山田茂樹先生のグループよりご提供いただいた。また、CT データについては藤田保健衛生大学、早川基治先生よりご提供いただいた。医学の立場より、医療法人社団 和乃会小倉病院 高木清先生および自治医科大学付属病院血管内治療部、庄島正明先生に助言を頂いた。ここに記して謝意を表す。

参 考 文 献

- [1] 厚生労働省, 人口動態統計 (2002) <http://www.mhlw.go.jp/>
- [2] Komatsu, Y. et al., 脳神経外科, 22 (1994) 43-49.
- [3] Anonymous, N Engl J Med 339(1998)1725-1733.
- [4] Stehbens W. E ., J Neurosurg , 70(1989), 823-831.
- [5] Kongable G. L., Lanzino, G., Germanson T. P., et al, J Neurosurg, 84(1996), 43-48.
- [6] Weir, B., Disney, L., Karrison, T., J Neurosurg, 96(2002), 64-70.
- [7] Ujiiie, H., Tachibana, H., Hiramatsu, O., et al., Neurosurgery 45(1999), 119-129.
- [8] Kondo, S., Hashimoto, N., Kikuchi, H., et al., Stroke 29(1998), 181-189.
- [9] Roach, M. R., Scott, S., Ferguson, G. G., Stroke, 3(1972), 255-267.
- [10] Ujiiie, H., Liepsch, D. W., Goetz, M., et al., Stroke 27(1996), 2086-2093.
- [11] Chitanvis, S. M., Dewey, M., Hademenos, G., et al., Neurol Res 19(1997), 489-496.
- [12] Fouttrakis, G. N. , Yonas, H., Sclabassi, R. J., AJNR Am J Neuroradiol, 20(1999), 1309-1317.
- [13] van Gijn, J., Rinkel, G. J., Brain 124(2001), 249-278.
- [14] Oshima, M., Hughes, T. J. R., Jansen, K., Inter J Computational Fluid Dynamics, 9(1998), 227-235.
- [15] Kato, C., Shimizu, H., Okamura, T., FEDMSM99. San Fransisco,(1999).
- [16] Ray, S. E., Wren, G. P., Tezduyar, T. E., Parallel Computing 23(1997), 1279-1292.
- [17] Burleson, A. C., Strother, C. M. , Turitto, V. T., Neurosurgery 37(1995), 774-782.
- [18] Cebral, J., et al., ASME Summer Bioengineering Conference, 2003.
- [19] 大島まり, 他, 日本機械学会論文集, A-70(2004), 1240-1246.
- [20] 斉藤豊文, 他, 信号論, J79-D-II, 10(1996), 1675-1685.
- [21] 鳥井亮, 他, 日本機械学会論文集, A-70(2004), 1244-1231.
- [22] Steiger, H. J., Acta Neurochir Suppl (Wien), 49(1990), 1-57.