

〔特別講演〕

## 脳血管障害に関する マルチスケール・マルチフィジックス解析

*東京大学 情報学環	大 島 ま り †
アドバンスソフト(株)	畝 村 毅
東京大学 生産技術研究所	福 成 洋
東京大学 大学院	徳 田 茂 史

脳血管障害の主要因である動脈硬化症や脳動脈瘤等の血管病変は、血流による力学的刺激を内皮細胞が受け、細胞の形態変化に伴って機能が変化することにより、血管組織がしだいに変性し発症することが知られている。本研究では、血流の持つマルチスケール性および血管壁に対する生理学的な影響を加味したマルチフィジックス性を考慮した数値解析のモデルおよび数値解法について、具体的な臨床例を幾つか取り上げて解説する。

### Multi-Scale & Multi-Physics Simulation of Cerebrovascular Disorders

Marie OSHIMA, Interfaculty Initiative in Information Studies, The University of Tokyo

Takeshi UNEMURA, Advancesoft, Corporation

Hiroshi FUKUNARI, Institute of Industrial Science, The University of Tokyo

Shigefumi TOKUDA, Graduate School of Engineering, The University of Tokyo

Cerebrovascular disorders such as cerebral aneurysms or atherosclerosis are reported to be caused by the degeneration of arterial walls such that mechanical stresses induced by blood flow affects mass transport of the endothelial cells and then leads to hardening of arterial walls. In order to obtain a better understanding of the degeneration of arterial walls, the authors have been developing a multi-scale and physics numerical simulation system “M-SPhyR (Multi-Scale and Physics SimulatoR) Circulation”. The paper presents the main features of M-SphyR, which consists of three programs and the modules to connect three programs. The analyses are carried out for three different cases: 1) multi-scale analysis for the cerebral arterial circle of Willis, 2) analysis of blood flow-arterial wall interaction for a cerebral aneurysm, and 3) multi-physics analysis of atherosclerosis in the carotid artery. The results are compared to those by the conventional methods and are discussed for the further improvement of the simulation system.

(KEY WORDS): Computational Hemodynamics, Multi-Scale and Multi-Physics Simulation, Cerebrovascular Disorders

#### 1 はじめに

心疾患や脳血管障害などの血液循環系の疾患は日本人の三大死因である。特に問題となるのは動脈硬化症により血栓や塞栓が生じ、心臓や脳血管を詰ま

らせてしまう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<sup>1)</sup>、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<sup>2)</sup>。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原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われな

\*〒153-8505 東京都目黒区駒場 4-6-1

† E-mail: marie@iis.u-tokyo.ac.jp

いと、意識障害や身体麻痺などの寝たきりの状態となる確率が非常に高い。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。

著書らは、血管病変として脳動脈瘤や動脈硬化症を対象としたマルチスケール・マルチフィジックスシミュレーションシステム“M-SPhyR (Multi-Scale and Physics Simulator) Circulation”を開発している。

M-SPhyR は CT や MRI 等の医用画像を用いた患者個別のモデリングと物質輸送を含む大規模なマルチスケール血流解析および血流と血管壁の相互作用を考慮したマルチフィジックス解析の3つのプログラムから構成されている。さらに、これら3つのプログラムはモジュールにより結合しており、連成することによりマルチスケールかつマルチフィジックス解析を実現している。本報では、M-SphyR による3つの解析を紹介する。最初の解析例は主要な脳血管網である Willis 動脈輪内の大規模マルチスケール血流解析である。第2番目は血流と血管壁の相互作用を考慮した動脈瘤の連成解析である。第3番目は動脈硬化症の好発部位である総頸動脈分岐部を取り上げ、血流数値解析、血管内腔における物質輸送解析と、血管壁の多層構造、および血流が血管壁に及ぼす壁面せん断応力の影響を考慮した物質透過モデルとを組み合わせたマルチスケール・マルチフィジックス解析を紹介する。

## 2 M-SPhyR Circulation

M-SPhyR Circulationはマルチスケール・マルチフィジックスの観点により、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：MC-Modeling
- 2) マルチスケール血流解析コード：MC-BFlow
- 3) マルチフィジックス流体構造連成解析コード：MC-DIAS (Dynamic Interaction Analysis System)

また、Add-in モジュールとして次の機構を組み込むことにより、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・0次元血流解析モジュール
- ・血管内腔内の物質輸送解析モジュール
- ・血管壁内の物質輸送解析(Mechanotransduction)モジュール

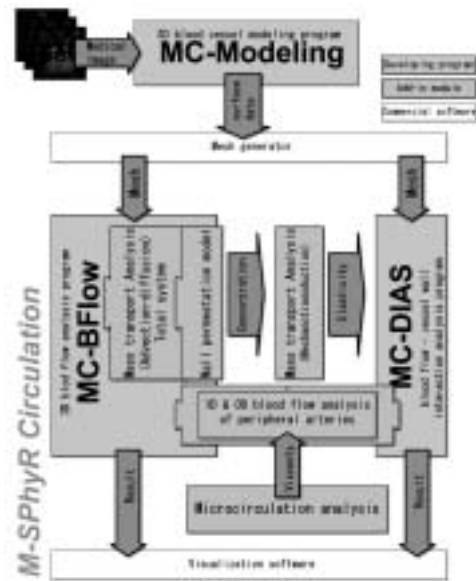


図1 M-SphyR Circulation System の概要

## 3 3次元血管形状モデリング

脳血管内の血流解析に関する研究は、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<sup>3)</sup>。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、いくつかの手法が提案されている。本報では、領域分割として医用画像の血流に相当する輝度値に相当するしきい値を用いて血管を抽出している。そして、表面構築で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したたり、モデルを変更するために中心線を抽出し、関数により曲線・曲面を表す手法を用いている<sup>4)</sup>。本モデリング手法の一連の処理の流れを図2に示す。

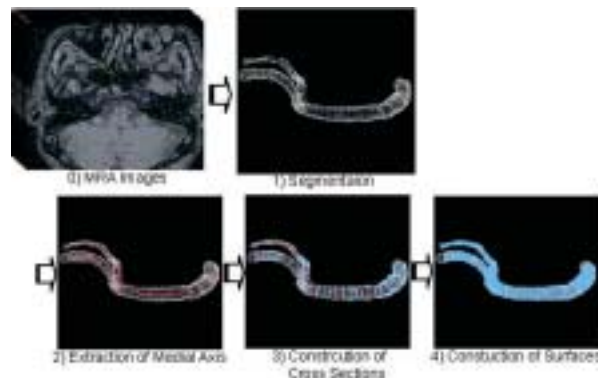


図2 三次元形状モデリング

## 4 数値解析手法

### 4.1 解析部

マルチスケール大規模血流解析については、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 MC-BFlow を用いて解析を行っている。血流解析については、非圧縮性のニュートン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。また、血管内腔内の物質輸送解析モジュールも MC-BFlow に組み込まれており、移流拡散方程式により物質の濃度分布を得る。これらの支配方程式はエッジベースの有限体積法により離散化され、有限体積界面における物理量の補間には、界面両側の有限体積における物理量を有限体積重心と界面重心との距離によって重み付け平均した値を用いた。時間進行法には Crank-Nicolson 法を使用した。運動量と圧力のカップリングには SMAC 法を用いた。圧力の Poisson 方程式の解法には不完全コレスキ分解付共役勾配 (ICCG) 法を、それ以外の行列式の解法には安定化双共役勾配 (BiCGSTAB) 法を用いた。解析手法の詳細については文献<sup>5)</sup>を参照されたい。

マルチフィジックスを考慮に入れた流体構造連成解析については、MC-DIAS を用いている。流体部および構造部の両方とも有限要素法を用いて空間離散化手法されており、ALE (Arbitrary Lagrangian Eulerian) 法を用いて強連成により解いている。流体は非圧縮性流体と仮定し、構造の材料特性は弾性体あるいは超弾性体として解析を行う。解析には六面体要素を用いている。流体解析では速度 1 次および圧力 0 次の内挿関数、構造解析では変位 1 次および圧力 0 次の内挿関数を用いて近似している。連成は強連成解析を行っており、行列解法には GMRES を用いている。

### 4.2 末梢血管網を考慮した

#### 1次元・0次元解析モジュール

動脈系の血管網は、動脈、小動脈、細動脈、毛細血管と様々なスケールの血管から構成されている。分解能の限界から医用画像では一部の血管しか得ることができず、比較的太い動脈以降の下流には医用画像で解像することのできない細い血管が存在する。これらの血管は末梢血管と呼ばれ、上流部での血圧・血流量の調節の役割を担っている。大規模な血流解析を行う際には、医用画像で得られる部分だけでなく、末梢血管を含めた循環系全体の影響を考慮する必要がある。

本研究では、末梢血管網をその形状の規則性や解剖学的知見<sup>6)</sup>に則って構築し、血管径に応じて 1 次元血流解析と 0 次元モデルを組み合わせる手法を用いたマルチスケールな流出境界条件の数値モデル化を行った。本手法により導出された境界条件は MC-Modeling によりモデル化された患者個別モデルに対して MC-BFlow を用いる大規模三次元血流解析の境界条件として与えられる。詳細については、文献<sup>7)</sup>を参照されたい。また、図 3 にマルチスケール大規模流体解析の概要をまとめる。

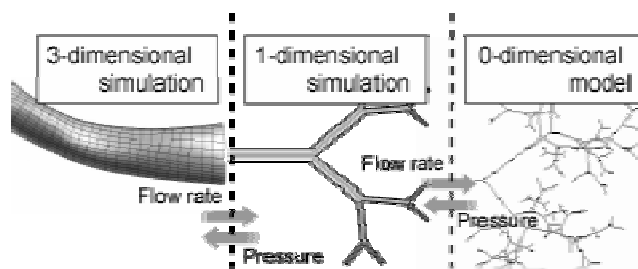


図 3 マルチスケール流出境界条件の概要

### 4.3 血管壁内の物質輸送解析モジュール

本研究では Prosi ら<sup>8)</sup>による multi-layer モデルをもとに、流体解析、物質輸送解析、および血流が血管壁に及ぼす壁面せん断応力の影響を考慮した壁内への物質透過モデルを組み合わせた解析アルゴリズムの構築を行った。その概要を図 4 に示す。

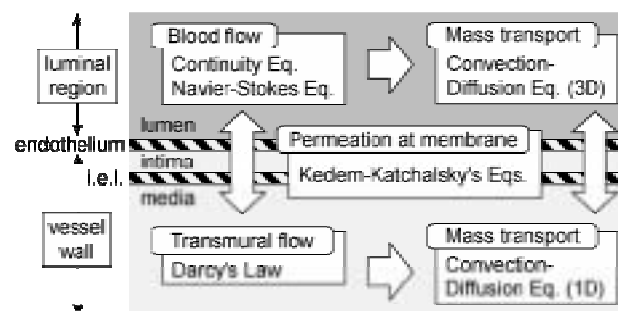


図 4 マルチレイヤー血管壁モデル

血管壁内の解析においては、移流方向が支配的な流れおよび物質輸送解析であるため、壁の直径方向の 1 次元解析を行っている。

図 4 に示されているようにに内腔と壁との境界における物質透過は Kedem-Katchalsky の式により得られる<sup>9)</sup>。その際に質量流束、濃度流束に用いられる透水係数  $L_p$  および透過係数  $P$  の壁面せん断応力依存性を考慮するため、透水係数  $L_p$  は Sill らの実験値<sup>10)</sup>を、透過係数  $P$  は Kudo らの実験値<sup>(11)</sup>をもとにした Sun ら<sup>12)</sup>の近似関数を用いた。

5 解析結果

5.1 Willis 動脈輪のマルチスケール

大規模血流解析

解析対象は脳底動脈 (BA) から右後交通動脈 (Rt.PCoA) までの右後大脳動脈 (Rt.PCA) の一部が欠落しているもの (63 歳女性) を採用した. このような血管形状では, 一般に BA からの血流がすべて左後交通動脈 (Lt.PCA) へ流れ, Lt.PCA の流量が大きくなる. モデル化に際しては, MRA のデータを用いている. 後方から見た症例のモデルを図 5 に示す.

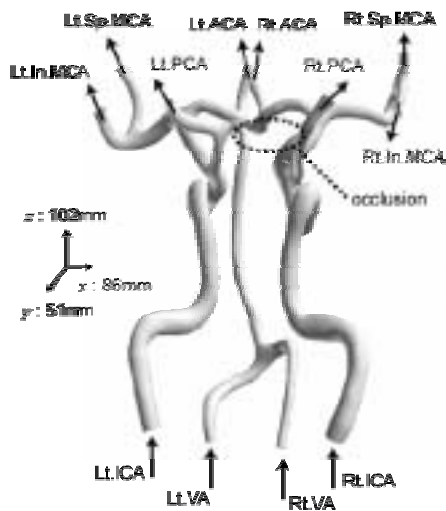


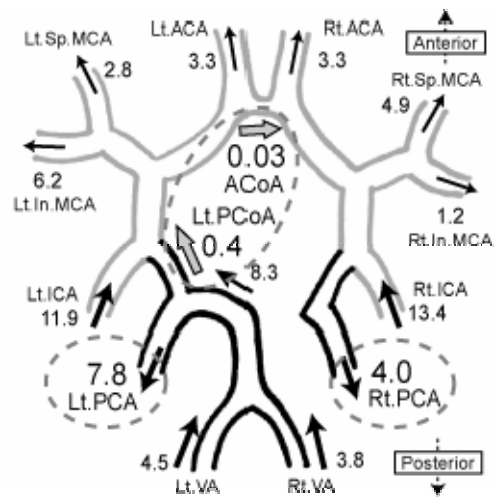
図 5 Willis 動脈輪の解析モデル

流入境界条件は, 頸動脈における超音波計測値を本に Womersley 速度分布による脈動流速を固定境界条件として与えている. なお, 左右内頸動脈 (Lt. ICA, Rt. ICA) と左右椎骨動脈 (Lt. VA, Rt. VA) の流量比は 3:1 とした. また, 解析における血液に関する物理定数は, ヒトの血液の物性を用いている.

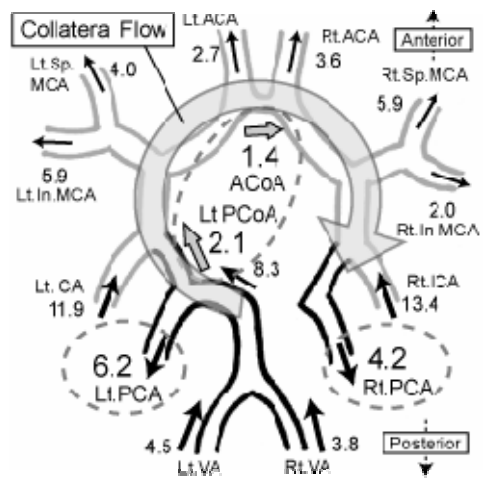
自由流出境界条件と本研究で導出した流出境界条件を適用して解析を行った. 解析結果を図 6(a), (b) に拍動ピーク時における流量分布をそれぞれ示す.

前述したように脳底動脈 (BA) から右後交通動脈 (Rt.PCoA) までの右後大脳動脈 (Rt.PCA) の一部が欠落しているため, 脳底動脈から供給される血液がすべて脳の左側に供給される. そのため, 自由流出境界条件下では左後大脳動脈 (Lt.PCA) と右後大脳動脈 (Rt.PCA) の流量を比較すると, 総流入量に対して 15%と大きな差が生じている. 一方で, 本研究で導出した流出境界条件を用いた場合には, 左後交通動脈 (Lt.PCoA), 前交通動脈 (ACoA) を流れる血流量が増加し, その結果, 左後大脳動脈と右後大脳動脈の流量差は総流入量に対して 9%と小さくなった.

これらの結果から, 末梢血管の影響を考慮した流出境界条件を適用することにより, ある部位に狭窄・閉塞が生じた際, バイパス血管を通じて血流量の足りない部位に血液を供給する「collateral flow」が示された. この機能は Willis 動脈輪が持つ流量調節における重要な機能であり, 本手法で開発したマルチスケール境界条件を適用することにより再現することが可能となった.



(a) 自由流出境界条件



(b) マルチスケール流出境界条件

図 6 拍動ピーク時における Willis 動脈輪における流量分配 [ $\times 10^{-6} \text{ m}^3/\text{s}$ ] at peak of systole

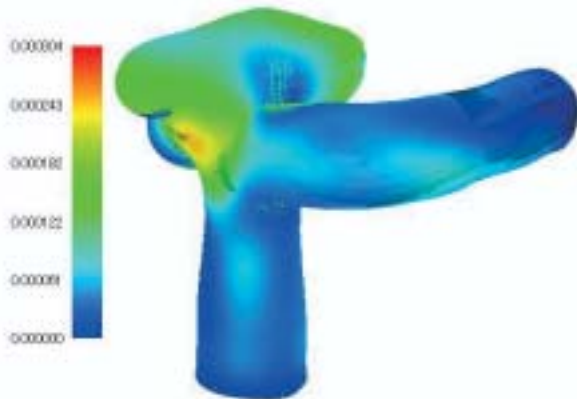
5.2 中大脳動脈瘤の血流-血管壁の相互作用を

考慮した数値解析

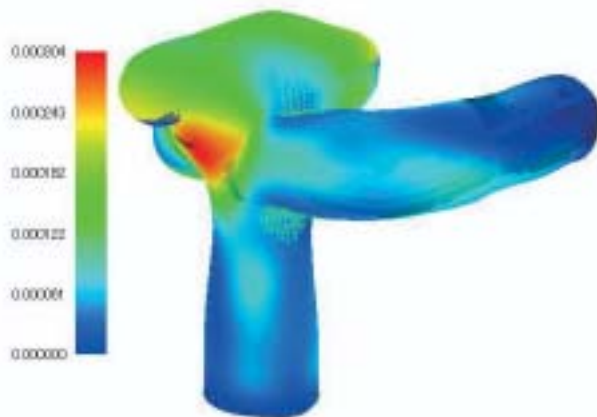
解析対象は脳動脈瘤を有する 59 歳女性の中大脳動脈分岐部とし, CT 画像より血管形状を再構築した. 境界条件として, 入口には Womersley 速度分布による脈動流速を固定境界条件として与え, 出口には流量と同位相で変化する圧力を応力の自然境界条件とし

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いて算出した。

血圧の変化を境界条件として与えた構造解析のみの場合と流体構造連成解析を行った場合の変位の比較を図7(a), (b)に示す。



(a) 構造解析



(b) 流体構造連成

図7 変位分布

血管の径に対して変位の割合を比較すると、構造解析の場合には7%であり、流体構造連成解析の場合には10%である。流体構造連成解析では、血管壁での圧力の変化において血圧の変化とともに流体の動圧変化を加味しているため、変位が大きくなっている。

## 5.2 総頸動脈におけるマルチフィジックス解析

66歳男性の左総頸動脈(CCA)の内頸動脈(ICA)・外頸動脈(ECA)への分岐部を解析対象とする。対象とする血管形状は169枚のCT画像(サイズ512×512 pixel, 解像度0.468 mm/pixel, スライス間隔0.5 mm)より3次元再構築した。

壁内への物質透過は拍動などの過渡的な現象と比較して長期的な現象であることから流れ場は定常であると仮定した。流入境界では平均流速0.375m/s ( $Re=534$ , 1拍動における平均値)のPoiseuille分布, 濃度一定とし, 流出境界では自由流出とした。壁面境界はno-slipの剛体壁とし, 壁面モデルとの接続を行った。また, 輸送される物質としてLDLと沈着部位の一致が観測されている<sup>12)</sup>アルブミンを用いた。

図8に本手法によって得られる内壁部でのアルブミンの濃度分布を示す。ここで, 物質透過には血流解析によって得られる壁面せん断応力の影響を反映し, 壁面応力依存性を導入している。壁面せん断応力が1Paまでの領域では透過量は壁面せん断応力が大きくなると増加し, それ以上の値の領域では逆に減少するという透過係数の影響が如実に表れていることを示している。透過量の大きい領域は動脈硬化症の好発部位とよく一致しており, 病変初期の物質透過に壁面せん断応力が深く関わっていることが解析結果からも確認された。

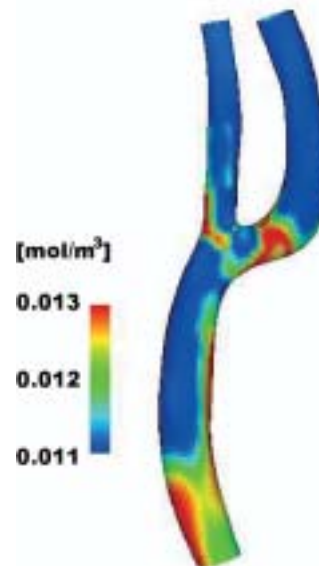


図8 壁内における濃度分布

一方, 図8で得られたアルブミンの濃度分布に基づき, 壁面の弾性係数が変化するような生理学的なモデルを導入し, 流体構造連成解析を行った際の内壁面上の主応力分布を図9に示す。

ここで, 濃度に対して弾性係数は1MPaから5MPaの間を変化すると仮定した。前述したように物質透過の濃度の高い分布は, 動脈硬化の好発部位であり, 血管壁は一般に硬くなる。そのため, 図9に示されるように, 物質透過の濃度の高い分布では高い主応力分布が得られている。

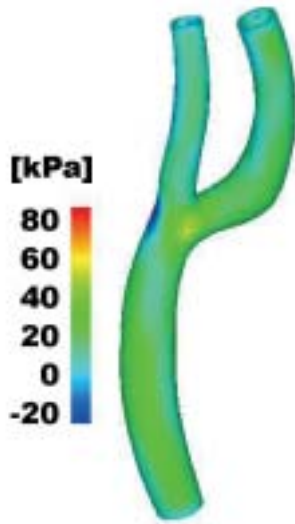


図9 内膜における主応力分布

## 6 おわりに

本報では、血管病変の計算バイオメカニクスについて着目し、マルチスケール・マルチフィジックスシミュレーション・システム M-SphyRにおける数値解析手法について紹介した。解析例としてWillis動脈輪内のマルチスケール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、そして動脈硬化症の好発部位である総頸動脈分岐部におけるマルチフィジックス解析を取り上げた。

血管病変の発症や進行のメカニズムを解明するためには、血管内を流れる血液の流動構造や濃度分布、およびそれらが血管壁に及ぼす影響を把握する必要がある。本シミュレーションシステムにより、脳血管内で発生している血行動態および血流による血管壁の挙動などを定性的ではあるが、把握することは可能となった。今後は本システムをプラットフォームとして、より高度な生理学的な反応モデルを導入し、患者個別に対応できるような統合シミュレーションシステムを構築していく予定である。

## 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) 大島まり, 他, 日本機械学会論文集, A-70(2004), 1240-1246.
- 4) Ichijo, Y., Oshima, M. and Yoshikawa, N., Parametric Study of Geometric Effects on Cerebrovascular Hemodynamics (in Japanese), Monthly Journal of Institute of Industrial Science, University of Tokyo, Vol.55, No.2, (2003), pp.175-179.
- 5) Unemura, T., Zhang, H. and Taniguchi, N., Proceedings on Organizing Committee on Computational Fluid Dynamics Symposium (CD-ROM), (2003)A7-1.
- 6) Takaki, R. and Kitaoka, H, Bulletin of the Japan Society for Industrial and Applied Mathematics, 12 (2002) 2-13.
- 7) 徳田茂史, 他, 機械学会論文集投稿中
- 8) Prosi, M., et al., *J. Biomechanics*, 38 (2005) 903-917, 2005.
- 9) Kedem, O., et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 27 (1958) 229-246.
- 10) Sill, H. W., et al., *Am. J. Physiol.*, 268, (1995) H535-H543.
- 11) 工藤奨ら, 日本機械学会論文集 B 編, 64-618 (1998)367-374.
- 12) Sun, N., et al., *Proc. ASME SBC 2007* (2006) No.176159.
- 13) Somer, J. B. and Schwartz, C. J., *Atheroscl.*, 13 (1971) 293-304.