

マルチスケール・マルチフィジック循環器系シミュレーション

劉浩（千葉大、理研）
岡邦治、谷口恒、梁夫友、小山智億（千葉大）
横田秀夫、姫野龍太郎（理研）

ヒト循環器系マルチスケール・マルチフィジックス循環機能を、循環器全身血管の精細な幾何、材料特性、力学、物質輸送及び生理学のモデルを構築・統合することにより、総合的に評価できる循環器統合シミュレータの研究・開発を目指している。このシミュレータは、計算機の中にリアリスティックな解剖学的動脈・静脈血管系をもちながら生理学的条件下で動脈血管系から静脈血管系までの閉じた血流循環を実現し‘生きている’循環器システムが再現でき、循環器フィジオームのプラットフォームとなる。更に統合シミュレータの基盤技術として、マルチスケール計算力学の新たな理論、高精度実現のための解析と計測を融合させた新たな検証理論、循環器血管系特性を生かした計算の並列化・高速化・可視化等も開発し、本体との実装を組み合わせることにより、医療応用に耐えられた、精緻な循環器シミュレータの実現を目指す。

1. はじめに

循環系における血液循環は、血液の特異なレオロジー的性質による多相性、血管系構造の形状の複雑さによる3次元性、心臓の駆動と動脈の弾性に由来する拍動性、そしてセンチメートルの大動脈からナノメートルの細胞表面レセプターまでの広大なスケールによる多層性を有する複雑な物理現象である。これまでに生体力学の研究は、物理現象への理解を目的とする基礎研究にしる、臨床応用を目指す研究にしる、血管や細胞などの各スケールにおいて生体の部分的要素の力学モデルに関する確度を上げることに主眼がおかれていたが、実際体内でおきている現象とは本質的な違いがある。例えば高精細な医用画像に基づいたリアリスティックな局所血管形状モデルを用いても、対象となる血管を心臓血管系に戻し適切な生理学的条件を課さなければ、結局実際の血流動態が反映されない「非侵襲的な」モデルになりかねない。最近個人個人にあった予防・治療を可能とするテーラーメイド医療を実現するため、生体のゲノム（遺伝子）・プロテオーム（蛋白質）・モフォーム（組織や器官）の構造や機能を統合し動的な生理学的機能を定量的に評価するフィジオーム研究は、ポストゲノムの最重要課題の一つとして期待されている。今後生体现象の多重スケールや多物理の全体図を解明するためには、例えば循環器フィジオームの一環としてのマルチスケール・マルチフィジックスの広義の連成解析を可能とする循環系統合数理システムの開発が必須である。

このような循環フィジオーム研究では、循環系に特有の機能的な適応現象や生理的な過程を理解し、臨床診断・治療技術や医工学分野におけるデバイスの開発などに応用する場合、今後大いに期待されている、グローバル且つローカルな機序を総合的に評価できるマルチスケール・マルチフィジックスシミュレータを開発するためには、循環器系の生理学的な振る舞いを再現する動的自動調節機構をどのような理論や数理モデルで実現するかが非常に重要な課題となる。しかしながら、このような循環と機能的な調節の過程に対して、フィードバックを考慮した双方向制御システムの理論立てやモデリングに関する研究が殆ど見られないのは現状である。ことにこれまでの循環系のバイオメカニクス研究は、殆ど各臓器や器官における血流動態に限定され、生体に特有の自動調節機能を完全に無視している。しかしながら、人体にとっては、血管系はあくまでも酸素や栄養分を含んだ血液を輸送するツールであり、諸制御システムがあるからこそ、はじめて必要な時に適度な量を供給できるように、生きている生理的過程という最大な目的を果たすことができる。例えば高精細な医用画像によるイメージベースト連成バ

イオメカニクスモデルを用いても、一方向の情報だけしか得られないため、実際の生理的条件下での血流動態とは本質的な違いがある。そこで、将来実際の生理的条件に近い状態における、循環系の‘非侵襲的’計算バイオメカニクスとでも呼ぶべき一つの方法論を試すために、リアリスティックな解剖学的動脈・静脈血管系をもちながら生理学的条件の下で体循環・肺循環・冠循環から臓器の微小循環までを有機的に結合させた、‘生きている’循環器システムが再現でき、循環器フィジオームのプラットフォームを開発することが緊急課題である。

そこで本稿では、我々が取り込んでいるヒト循環器系マルチスケール・マルチフィジックス・シミュレータについて大動脈内と左心室内の血流動態の解析例を紹介しながら説明する。

2. 循環器マルチスケール・マルチフィジックス・シミュレータ

循環器全身動脈・静脈血管系の精細な幾何モデル、各血管壁の力学的特性モデル、内皮細胞から大血管や臓器に至るマルチスケール力学モデル、熱やドラッグデリバリーの物質輸送モデル、そして動的な循環機能を調節する生理学的モデルをそれぞれ開発した上、有機的に統合させ循環器統合シミュレータの構築を目指している。また、マルチスケール計算力学の新たな理論、高精度実現のための解析と計測を融合させた新たな検証理論、循環器血管系特性を生かした計算の並列化・高速化・可視化等の基盤技術も開発する。図1は我々の目指している循環器統合シミュレータの模式図を示す。

循環器統合シミュレータの構成

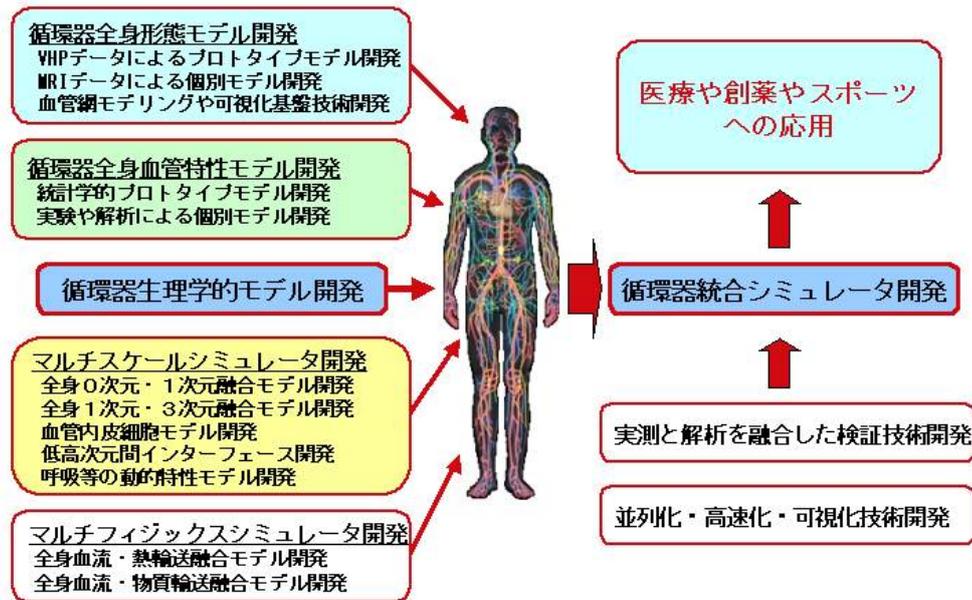


Fig 1 Schematic diagram of a multi-scale, multi-physical simulator

循環器全身形態モデル開発

循環器マルチスケール・マルチフィジックス・シミュレーションを実施するために動脈血管系と静脈血管系の精細な解剖学的モデルを構築することが重要である。ここで、MRIやCT等の医用画像を利用し、循環器血管群形態モデル：冠動脈・静脈群、肺動脈・静脈群、大動脈・静脈群、脳動脈・静脈群、上肢動脈・静脈群、下肢動脈・静脈群、腎動脈・静脈群などのプロトタイプ幾何モデルを構築しデータベース化を目指す。我々の提案した血管再構築手法を基に、医用画像処理、血管領域の抽出や数値化、血管の細線化や断面形状の抽出・平滑化、血管系の再構築等

の手法と既存のシステムを整理してルーチン化を図る。更に血管系芯線の3次元空間的トポロジーと楕円近似血管断面をもった血管系の形態モデルを再構築する。具体的には心臓を出発点としての血管芯線の長さ、分岐数、分岐までの距離などを数値データ化し、全身1次元形態モデルと直径1ミリ世帯まで完全な3次元イメージベーストモデルを目指しながら、個別別モデルへの適用や全身1次元モデルへの変換も考慮し、各血管の細線化や断面形状のCAD形式データベース化を基に統一的方法で血管の幾何学・ダイナミクスモデリングと計算格子の生成を行う。

循環器全身血管特性モデル開発

循環器全身血管形態モデルと同様に循環機能を正確に予測するには動脈・静脈血管系の血管壁力学的特性モデルを構築する必要がある。ここで血管壁力学的特性データを収集し、全身形態モデルに対応する7つの血管群の統計学的なプロトタイプデータベースを構築する。血管壁の伸展性と内圧との相関、いわゆる血管を1次元モデルとして考える時の管法則を、動脈・静脈血管系の力学的特性の相違を考慮したモデリングに関する検討を行う。

循環器マルチスケールモデル開発

循環器系の主要な機能は生体の内部環境における恒常性維持であることと、動脈硬化や高血圧のような血管疾患は循環器系全体の循環機能と局所的な血流情報の両方に依存することから、低次元と高次元モデルのカップリング、つまりマルチスケールモデリングが現段階で実現可能且つ有効な唯一な方法である。本シミュレータのベースとなるのは提案者が開発した多分岐血管系分散計算に適したマルチブロック・オーバーセット格子を有する有限体積ソルバーである。

まず循環器系0次元・1次元モデルを融合しながら各血管群へ拡張する。1次元血管を軸対称・コンプライント・ターパーと近似し、血流の速度や圧力を含めた循環系のグローバルな循環機能を解析できるものを開発すると同時に、動脈・静脈系をつなぐ毛細血管網に対して集中係数モデルを導入し微小循環もモデリングする。又3次元力学モデリングにより計算される圧力損失などのフィードバックを考慮した全身の双方向1次元力学モデルへの拡張を図る。更に低次元モデル間の物理量の変換やフィードバック処理を行うインターフェースを構築する。

循環器生理学的モデル開発

循環器は血管網を通して各臓器と器官に必要な時に必要な量とされる血液を供給し機能維持を図ることができる。心拍出量や動脈血圧、末梢血管抵抗や血流などへの動的自動調節機構が備わっている。ここでこのような循環器系の生理学的現象をモデル化することを目指す。循環系の短期的調節 (short-term regulation) 機序を絞って、動的システムや最適フィードバックの制御理論を導入し全身的な調節系としての交感神経系 (sympathetic nervous system) 制御モデルと局所的な調節系としての末梢血管抵抗 (peripheral resistance) 制御モデルを構築する。交感神経系制御モデルでは、循環系の全身0次元モデルとカップリングさせグローバルな循環機能としての心拍数や動脈血圧などの自動調節を図る。末梢血管抵抗制御モデルでは、全身1次元モデルや局所的な3次元モデルとの連成問題を解き動脈血管内のローカルな血流分配の自動調節を行う。これらのモデルにより、循環系の動的自動調節機序が働いている時の血流動態や循環機能への定量的評価が可能となり、循環器が初めて‘生きている’状態となり、例えば姿勢の急激な変化を伴う運動時の循環機能の評価や臓器障害による循環機能異変の解明などへの応用が可能となる。このような生理学的モデルの研究・開発では生体の生理学的データを多く必要とするため、実験計測や局所的生理学的過程の関数化やシステム全体での調節などが重要な課題となる。

図2は米国国立医学図書館のビジブル・ヒューマンプロジェクト (VHP:The Visible Human Project)画像に基づき作成した計266本の動脈血管系プロトタイプモデルである。Voxel-Man 3D navigatorで作成された元画像と重ね合わせて比較し重なり具合から分かるように動脈血管系のトポロジーや血管形状が形態学的には比較的高い精度でモデルを作成することが分かる。

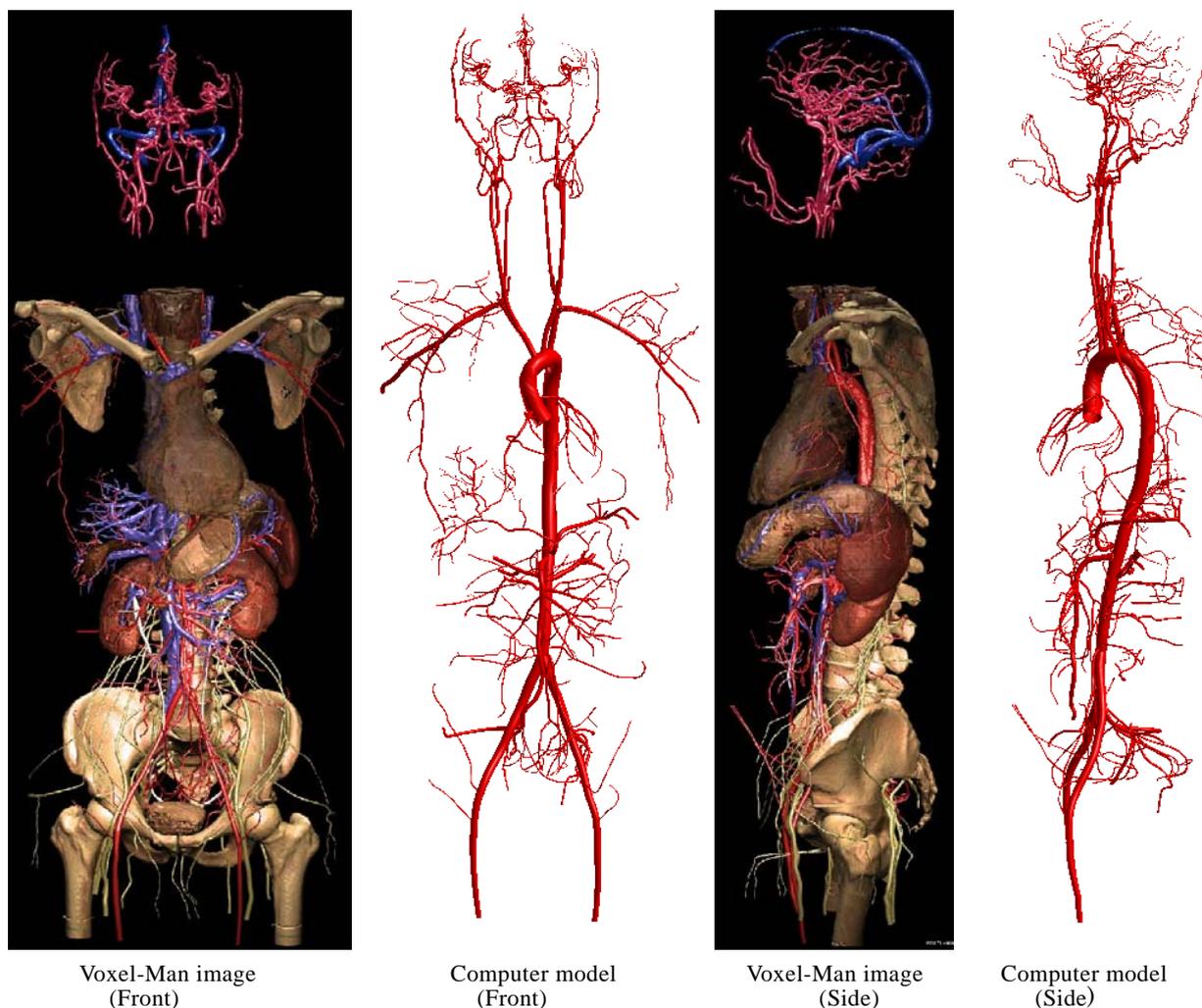


Fig. 2 A computational mechanical model of an arterial tree

3. 大動脈内血流動態のマルチスケール・マルチフィジックス解析

実形状モデルはデジタルサブトラクション血管造影法(DSA)により撮影された患者 3 名のデータから血管形状および動きを取得し、作成したものである。このモデルの特徴は壁の複雑な変形を忠実に再現できたことにある。一般化モデルは Visible Human Project(VHP)のデータを基にしたソフトウェア「VOXEL-MAN」と 170 名の解剖学的データを基に構築した。更に大動脈基部や分岐管接合部などの細部構造についても忠実に再現することで、より一般的かつリアリスティックなモデルとなっている。

3 次元血行力学解析には劉の作成したコードを使用した。手法は非圧縮非定常 Navier-Stokes 方程式と連続の式を有限体積法で離散化して解いたものである。境界条件には梁の開発した神経系を含め生理学的条件も考慮可能な全循環器系 0 次元モデルによって計算した平静時と運動時そして病気心時の流量波形 Fig.4 を使用している。大動脈流入部に対しては同条件下において健常時および拡張型心筋症(DCM)時の 3 次元左心室モデルを用いた解析結果から大動脈弁での 3 次元的な流量波形(Fig3)を取得し、これに擬似的な弁の開閉を考慮させて与えている。Fig.3 はマルチスケール血行力学解析の流れについて簡単に示したものである。

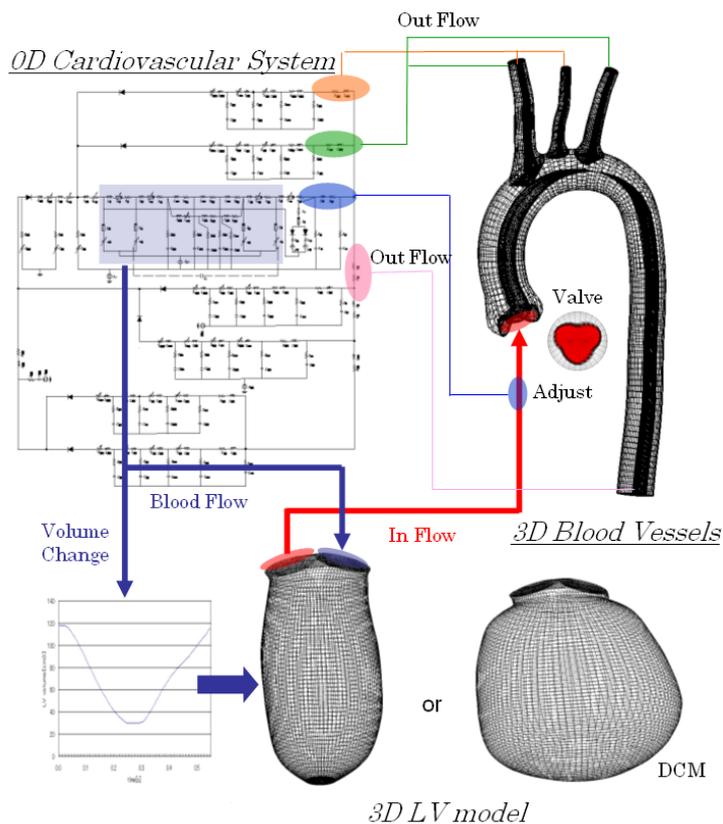


Fig.3 Diagram of a coupling method

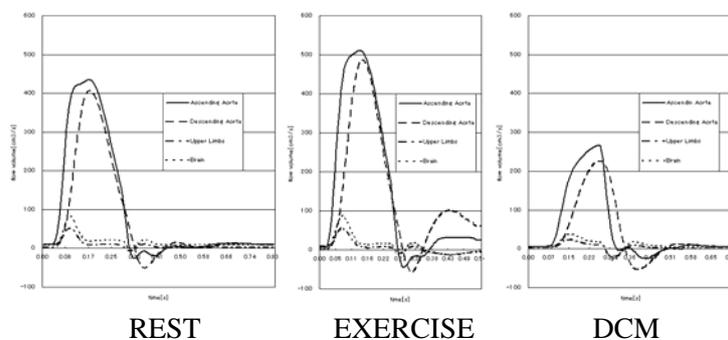


Fig.4 Flow-volume rate waveforms

3名の血管個別モデルの解析結果を比較した結果、それぞれの形状に応じた特徴的な流れが確認された。特に流れに影響を与える因子としては3次元的なねじれ形状と太さの関係していると考えられる。血管疾患とねじれの関係は幾つか報告されており、本研究ではこれらのデータも考慮した一般化モデルでの評価も試みた。その結果、動脈瘤が好発する傾向にあるねじれ形状では正常なねじれに比べて渦などの乱れが強くなり局部的にずり応力が集中する箇所が確認された。

実形状モデルに対して完全変動、径方向のみ、剛体の3種のモデルを構築、解析結果を比較することで壁変動が血流に与える影響について調べた。その結果、モデルの違いにより血流へ与える影響は様々であったが、剛体に比べ壁変動を考慮すると流速、圧力、ずり応力が平

均して約 10%程度変化することが確認された。定性的には壁変動により渦や旋回流の緩和が見られ、最も影響が大きく現れたずり応力については軸自体の変動についてもその効果が大きく見られた。

一般化モデルに対して境界条件を平静時(健常心時)、運動時、病気心時それぞれに設定し、解析することで生理学的条件による血流への影響を調べた。収縮期初期の流れの様子およびずり応力分布を Fig5, Fig6 に示す。平静時に比べて運動時では心臓からの流速と旋回性の増加に加え、拡張期が短いことによる初期条件の違いから収縮期での 2 次流れが強く現れている。その半面で局部的な剥離や渦などの乱れに対して大きな変化が見られなかった。病気心は拍出が弱く旋回性もほとんどみられない。そのため、上行部から弓部をほぼフラットな形で流れていく。この流れは低い流速でも弓部から下行部のねじれで大きな剥離を生じさせる。この結果は局部的な乱れに対して 3 次元のねじれ形状と旋回流との間に密接な関係があることを示唆している。

本研究の全循環器系 0 次元モデルを基盤とした 3 次元心臓左心室、大血管モデルのマルチスケール血行力学モデルにより、様々な状態での血流動態を解析することが可能となった。また、解析結果からは胸部大動脈の形状や壁の変動、生理学的条件が与える血流動態への影響を知ることができた。特にねじれ形状と旋回流の関係は大きな因子として注目すべき点である。まだ改良は必要であるが、今後血管系疾患との関係を調べる上で本手法は非常に有効であると考えられる。

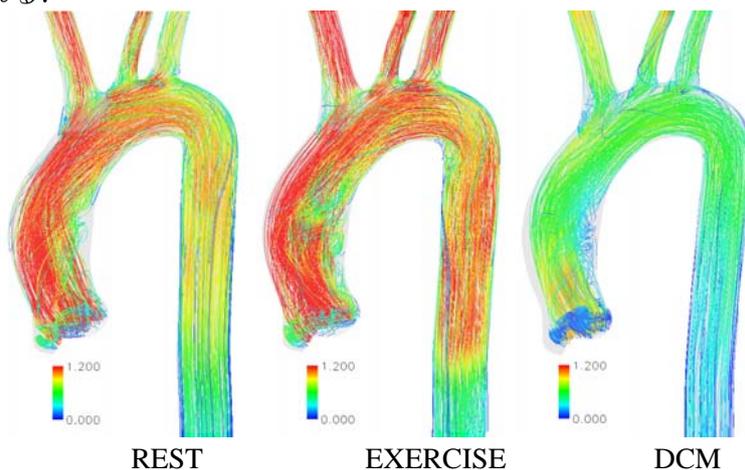


Fig. 5 Flow patterns in the aorta and its branches

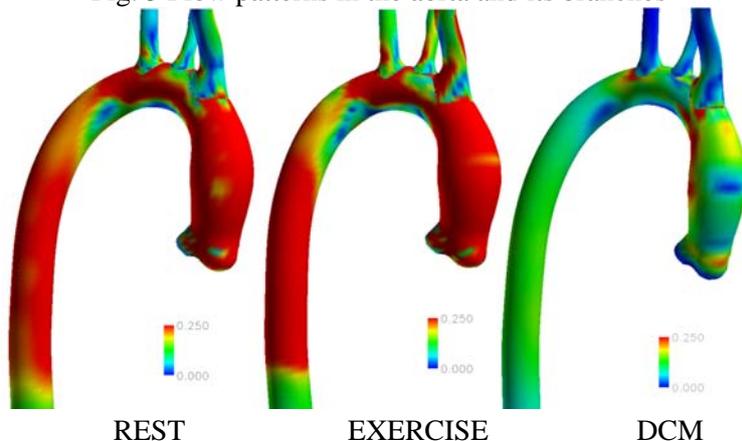


Fig. 6 WSS distributions on the walls of aorta and its branches

4. 左心室内血流動態のマルチスケール・マルチフィジックス解析

左心室モデルの作成には健常者、及び拡張型心筋症 (Dilated Cardiomyopathy: DCM) の拡張後期の左心室超音波画像を用いた。超音波画像より左心室断面の直径を求め、断面を円近似することにより左心室の一般的なモデルを構築した。挙動については心臓血管系全身 0 次元集中係数モデルから求めた左心室の体積変化を利用した (Fig. 7)。1 心拍周期を 30 コマで表すことにより、1 心拍周期のモデルを作成した。

心臓血管系全身 0 次元集中係数モデル及び神経系を考慮した生理学モデルから求めた僧帽弁を通る流入波形 (Fig.3) を境界条件として用いた。弁の開閉のタイミングは、左心室の体積変化から算出した。また、僧帽弁は二枚弁であることから、僧帽弁の開閉時には二枚弁を模擬した境界モデルを用いた (Fig.8)。開閉の時間は超音波画像を参考に全拡張時間の 20% とした。血流動態の解析には、劉が開発したコードを用いた。流体の支配方程式は非圧縮性の Navier-Stokes 方程式および連続の式で、解析方法には有限体積法を用いた。左心室の収縮率は健常心モデル平常時では 67%、健常心モデル運動時では 74%、拡張型心筋症モデルでは 23% となっている。

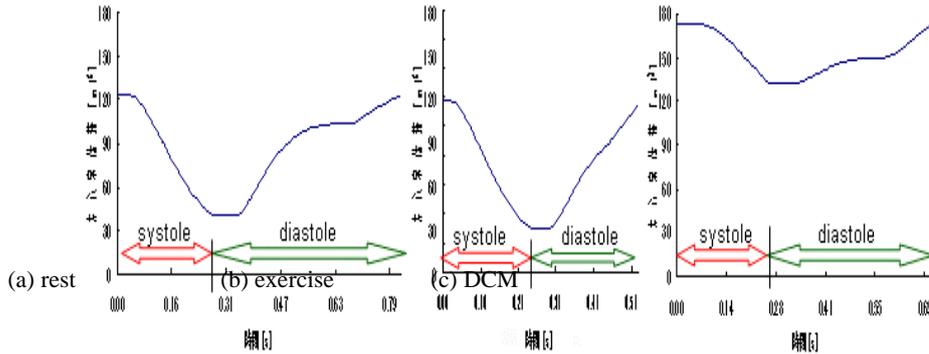


Fig. 7 a Time varying LV volumes simulated by a 0D model during a cardiac cycle

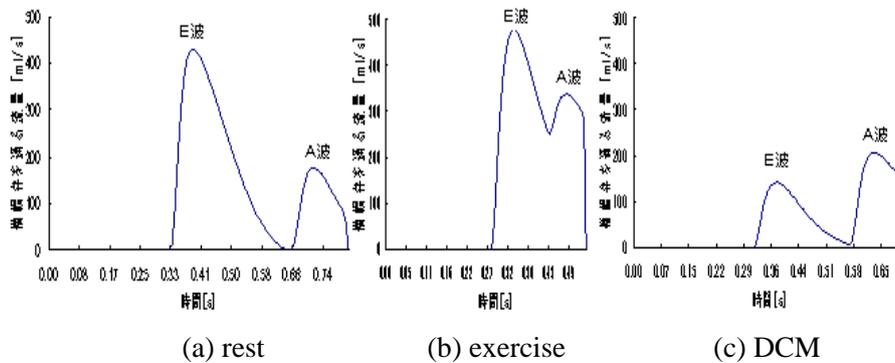


Fig.7b Inflow wave forms based on a 0D model during a cardiac cycle

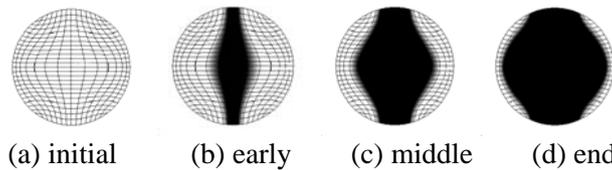


Fig.8 An opening model of the mitral valve

Fig. 9 に健常心平常時の、Fig. 10 に健常心運動時の、Fig. 11 に拡張型心筋症モデルの解析結果を示す。健常心平常時では、拡張前期に心房側から流れが勢いよく入ってくるのがみら

れた。そのとき、僧帽弁下に双子渦の形成が確認された。流入が続くにつれ、双子渦が大きく成長しながら下方に運ばれていった。拡張後期にも弁付近に双子渦が形成された。収縮時には、流れは壁の変動に伴い大動脈へと流れる様子が見られた。そのとき様々な渦乱れが生じており、拍出流は旋回流になっていた。健常心運動時では、流れの特徴は平常時の時とあまり変わらなかったが、流入時の双子渦がはっきりと見える、拍出流の旋回が強まる、などの違いがあった。拡張型心筋症モデルでは、拡張前期の E 波流入時には小さな双子渦が、拡張後期の A 波流入時には大きな双子渦が確認できた。収縮時には下方にリング状の渦が停滞していた。拍出流はフラット流で、全体的に渦乱れが少なかった。

健常心の平常時と運動時の結果を比べたところ、E波とA波の作る渦の違いが見られた。これは流入波形が関係していると考えられる。運動時はE波とA波が重なっており最大流速が大きいため、渦も大きく成長したと考えられる。

健常心と拡張型心筋症では、拍出流に顕著な違いが出た。拍出流が違くと、大動脈でのずり応力なども変わってくるので、大動脈やそれ以後の器官へ異なる影響を与えると考えられる。また、拡張型心筋症モデルで、下方にリング状の渦が停滞していた理由として、モデル形状の影響と体積変化率の影響が考えられる。拡張型心筋症モデルは丸く左右対称で、球状に近いので、下方において流入が壁に沿って対称の渦をつくりやすくなっており、さらに体積変化も小さいため壁の変動に伴った出口への流れが小さく、収縮時にリング状の渦が停滞していたのではないかと考えられる。これは流れがよく循環しておらず、血栓がしやすい状態にあるのではないかと考えられる。

本研究では、心臓血管系 0 次元モデル及び生理学モデルと左室 3 次元モデルをカップリングさせ、拡張期における渦の形成や変化の様子、収縮期における血流の拍出の様子など左心室内の血流解析を行った。この手法は様々な状態における血流動態を解析できるという利点を持っている。今後は臨床応用を目指したい。

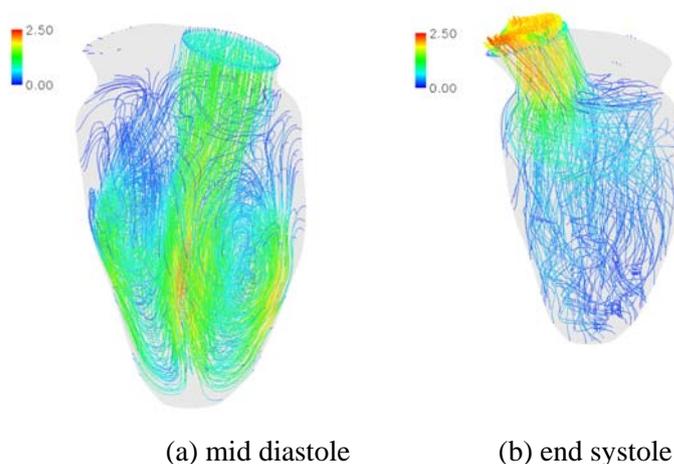
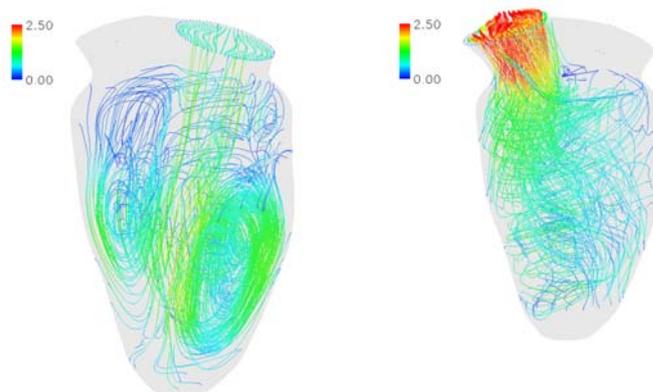


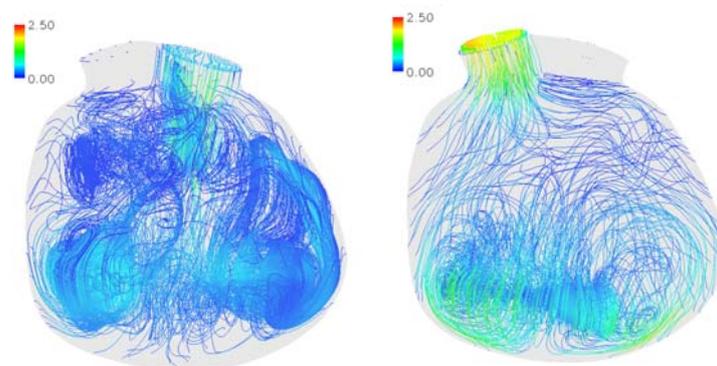
Fig.9 Instantaneous streamlines in a normal LV in case of rest



(a) mid diastole

(b) end systole

Fig.10 Instantaneous streamlines in a normal LV in case of exercise



(a) mid diastole

(b) end systole

Fig.11 Instantaneous streamlines in case of dilated cardiomyopathy

5. おわりに

本稿では、マルチスケール・マルチフィジック循環器系シミュレーションについて、ことに循環器系全身の循環機能を血管系の精密な形態学、材料特性および力学のモデルに基づき、総合的に評価できるマルチスケール・マルチフィジクス人体循環器系シミュレータの研究・開発に関して述べてきた。本循環器統合シミュレータの果たせる役割としては、学問的には‘非進襲的’バイオメカニクスが生まれることにより全く新たな生体力学や医用工学の研究分野と、循環器フィジオームのバイオインフォマティクスとした循環器の多重スケール構造と循環機能を統合したデータベースとが大いに期待される。又個人個人にあった予防・治療を可能とするテーラーメイド医療や人工心臓等医療機器の開発、リハビリやスポーツ選手トレーニング支援システムの開発、ドラッグデリバリーや新薬の開発等への応用が期待される。

本研究の一部は独立行政法人日本学術振興会科学研究費補助金（基盤研究 B 17300141）の助成を得て行なわれ、関係各位に謝意を表す。