

## 論文の内容の要旨

論文題目 数値シミュレーションによる循環器系疾患の発症・成長予測に関する研究  
氏名 徳田 茂史

### 1. 序論

動脈硬化症や脳動脈瘤に代表される日本人の主な死因である循環器系疾患の発症・成長には、血流が血管壁におよぼす血行力学的要因が深く関わっているとされている。従来から、その因果関係を解明する様々な実験的・数値解析的研究が行われてきた。これらの研究において生体内環境の再現を図るためには、適切な物性・形状・境界条件の適切なモデル化が重要な課題である。そこで本論文では、それらを再現した解析を行うことを目的とし、実血管形状を用いた 3 次元血流数値解析に循環器系全体の影響を考慮した境界条件のモデル化を行った。さらに病変の発症リスクとして注目される物質の血液内での輸送・血管壁内への取り込みに着目し、過去の実験的研究から生体特有の機能・形態変化の影響を取り入れたモデル化を行った。それらのモデルを用いた血流および血管のもつマルチスケールおよびマルチフィジックスの影響を考慮した数値解析を、実際の患者の症例に適用し病変の好発部位との関連性の検討を行った。

### 2. 末梢血管網の影響を考慮した流出境界条件のモデリングと 3 次元血流数値解析への適用

#### 2.1 末梢血管網のモデリング

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より得られるものはその一部であり、十分に撮像されない下流の血管を末梢血管と呼ぶ。末梢血管は上流部での血圧・血流量の調節の役割を担っており、大規模な血流解析を行う際には上流部だけでなく末梢血管を含めた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、血液の粘性による圧力損失が最小となるような最適化原理に則って構築した。血管の弾性および血液による粘性抵抗を考慮するために、構築した末梢血管網に対して血管径に応じて 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理モデル化を行った。モデル化した境界条件の概要を図 1 に示す。

#### 2.2 3 次元血流数値解析への適用

モデル化した流出境界条件を実際の患者の血管モデルにおける 3 次元血流数値解析に適用した。解析対象は脳の主要な血管網であり、脳動脈瘤の好発部位が集中している Willis 動脈輪とした。Case A としてすべての血管が存在するもの、Case B として脳底動脈 (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を採用した。後方から見た両症例のモデルを図 2 に示す。この 2 症例の血管モデルに対し、

図 3 に示す流量波形を持つ拍動流入条件を与えた解析を行い、自由流出境界条件および本研究でモデル化したマルチスケール流出境界条件を適用した結果を比較・検討した。

Case A および Case B の拍動収縮期の  $t=0.04s$  における各血管の流量分布を図 4, 5 にそれぞれ示す。Case A では、Willis 動脈輪を構成する全ての血管が揃っているため、自由流出境界条件を適用した解析、本研究で導出したマルチスケール流出境界条件を適用した解析のどちらにおいても各血管における流量分配に大きな偏りは見られない。しかし、内頸動脈 (ICA) から供給される前方 (Anterior) の血流量が椎骨動脈 (VA) から供給される後方 (Posterior) の血流量より多いため、自由流出境界条件を適用した場合 (図 4 (a)) に後交通動脈 (PCoA) を通して血流量の多い脳前方から後方に血液が流れる。一方、本研究で導出したマルチスケール流出境界条件を適用した場合 (図 4 (b)) では後交通動脈を流れる血流の向きが反転し、脳後部から脳前部に供給される血流量が増加していることがわかる。これは本研究で導出したマルチスケール流出境界条件による圧力抵抗の増加によって後方から前方の循環系への流れが誘起されたものと考えられる。Case B では、前述したように脳底動脈から右後交通動脈までの右後大脳動脈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の左後大脳動脈 (Lt.PCA) と右後大脳動脈 (Rt.PCA) の流量を比較すると、大きな差が生じている。一方で、本研究で導出したマルチスケール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小さくなった。末梢血管の影響を考慮したマルチスケール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」と呼ばれる Willis 動脈輪がもつ機能を再現することが可能となった。

### 3. 血管壁内への物質透過を考慮した血流数値解析

#### 3.1 血管壁内への物質透過モデルの構築

脳梗塞の要因の一つである頸部頸動脈狭窄症を引き起こす動脈硬化症の初期段階においては血管壁内への低比重リポタンパク (LDL) の沈着が重要であるとされている。本研究では、血流数値解析と物質輸送解析を血管内腔および血管壁内に対して行うことで、物質の濃度分布を把握することを目的とし、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 6 に示す。血管壁の最内層に存在する血管内皮細胞は、血流による壁面せん断応力などの力学的刺激を受けその形態や物質透過などの機能が変化することが指摘されていることから、血管内皮細胞の物質取り込みの壁面せん断応力依存性を、過去の培養細胞に対する実験的研究による結果をもとにモデル化した。

### 3.2.3 次元血流数値解析への適用

壁内への物質透過を考慮した物質輸送解析を、実際の患者の血管モデルにおける 3 次元血流数値解析に適用した。解析対象は動脈硬化症の好発部位である、総頸動脈 (CCA) から内頸動脈 (ICA) および外頸動脈 (ECA) への分岐部とし、3 種類の症例を採用した。各症例の血管モデルを図 7 に示す。これらの症例はいずれも症候性内頸動脈狭窄症を発症しており、図 7 に示した血管モデルは病変を起こしていない側の血管である。これらの血管モデルに対し、2. と同様の拍動流入条件を適用した血流数値解析を行い、得られた速度場を用いて物質輸送解析を行った。ここで壁内への物質の透過は血液の拍動 (周期 1s) に比べて非常に遅いことから、物質輸送解析は定常解析を行った。その際の流れ場は 1 拍動周期における平均の流れ場とした。

図 8 に血流数値解析により得られた壁面せん断応力の 1 拍動周期における平均値の分布を示す。各症例ともに分岐部直後の内頸動脈外側において壁面せん断応力が低い領域が広がっている。図 9 に壁面せん断応力の空間的な変動を示す指標である **Oscillatory Shear Index (OSI)** の分布を示す。OSI は動脈硬化症における内膜肥厚との相関が指摘されている。症例 1, 2 では分岐部直後の内頸動脈外側において OSI が高く、症例 3 では分岐部直前において OSI が高い。この低壁面せん断応力域および OSI の高い領域は、血管の曲り・分岐に伴い流れが剥離し、それに伴う逆流域・停滞域の形成およびこれらの位置・大きさの変動によるものと考えられる。図 10 に血流数値解析により得られた速度場をもとに物質輸送解析を行った結果得られた内膜直下の物質濃度分布を示す。症例 1, 2 では分岐直後の内頸動脈外側において濃度が高い領域が広がっている。症例 3 では分岐の上流から壁内濃度は上昇しているが、分岐直後の内頸動脈外側においても濃度が高い領域が広がっている。全ての症例において、同一患者の正常な血管における低壁面せん断応力域、OSI の高い領域、壁内濃度の高い領域は、反対側の狭窄を生じている領域と一致する傾向があり、左右で相関があることが示された。しかし、症例によっては従来の OSI による評価だけでは不足であり、血管壁内濃度を含めた評価を行う必要があることも示された。またこれらの結果から、現在正常な側の血管においても、将来的に病変が進行する可能性が高いものと考えられる。

## 4. 結論

本研究では、循環器系疾患における血行力学的要因との関連性をより正しく評価するために、生体内の状況を再現した血流数値解析を行うためのモデル化を行った。大小様々なスケールの血管から構成されている循環器系全体の影響を考慮するために、末梢血管網をその形状の規則性や解剖学的知見に則って構築し、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モデル化を行った。さらに病変の発症リスクとして重要である、物質の血液内での輸送・血管壁内への取り込みに着目し、血流数値解析、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。壁内への物質透過に関しては、過去の実験的研究から生体特有の機能・形態変化の影響を取り入れたモデル化を行った。これらのモデルを用いて血流および血管のもつマルチスケールおよびマルチフィジックスの影響を考慮した数値解析を実際の患者の症例に適用した結果、本研究で構築した数値解析システムは有用であることが示された。また、生理学的反応など生体内環境をより忠実に再現したリアリスティックなモデルへの拡張の必要性、本研究の最終的な目標である臨床医療への応用に向けた課題を明らかにした。