

論文の内容の要旨

論文題目

冠循環マルチスケール解析法の開発と医学的応用

氏 名 岩村 尚

1. 序論

心臓は収縮・弛緩の繰り返しにより、酸素・栄養素を含んだ血液を全身の臓器へ送り出すポンプとしての役割を持ち、生命維持の点で極めて重要な臓器である。一方、心筋そのものを栄養する循環系が、心臓の隅々まで発達した冠循環である。冠循環は冠動脈、冠静脈、細胞との物質交換の場である微小循環に大まかに分かれる。冠血管は心筋の内部を走行するため、心筋の収縮と弛緩により、血管壁も変形することが大きな特徴の一つである。これにより収縮期に動脈の流れが阻害されることで逆流を示し、拡張期には順流を示すという、拡張期優位な流れが形成される。また冠動脈の狭窄を原因とした虚血性心疾患は、我が国の心疾患による死亡の4割を占めており、冠循環の血行動態、病理解明は重要な課題である。

これまで冠循環の動態解明を目的とした様々な研究が行われてきた。しかし実験的な研究では、心臓の運動により特に内膜側の測定が困難であり、克服のためには計算機を用いた数理的研究が必須である。これにはモデリングという、解剖学あるいは生理学的知見をもとに冠循環の形態を計算機上で再現する研究と、モデリング結果を用いた計算機シミュレーションにより冠循環の血行動態などを分析・予測する研究がある。冠循環モデリングの従来研究^{1),2)}は、微小循環を含む全スケールには到達しておらず、また Kaimovitz¹⁾らの手法の延長では計算量の観点から忠実な再現は困難と考えられる。一方、シミュレーションの研究では、電気回路による流れの簡易なモデル化³⁾、血管の樹状構造を用いてかつ大動脈圧と心筋収縮力を境界条件として与える⁴⁾、などが行われてきたが、1)心筋内圧が力学的なモデルとは無関係に与えられ、力学的平衡が成立せず間違っ了解となる可能性がある、2)一部のスケールしか扱えず、冠循環のマルチスケール性が欠如、3) 1), 2)を連成させた解析が必要、という大きな問題があった。

本研究ではこれの問題に対して1)心臓拍動のシミュレータを導入、2)冠循環マルチスケールモデルの開発、3)冠循環マルチスケール解析法を開発し、開発したシミュレータの有用性と可能性を、数値計算例を通じて示すことを目的とする。

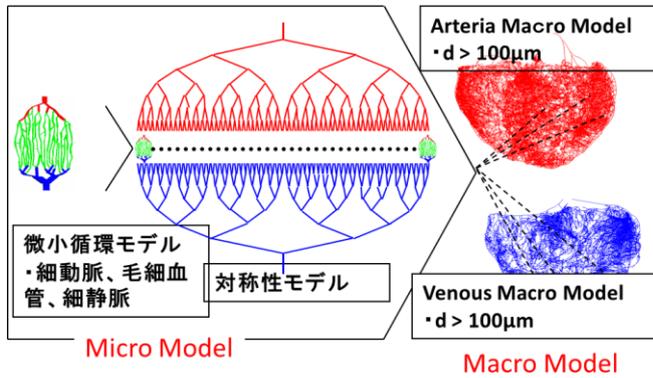


図 1 冠循環マルチスケールモデルの概観

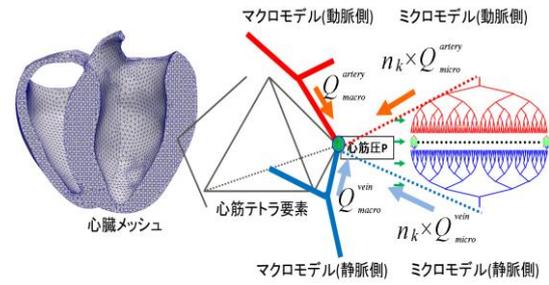


図 2 心筋圧と冠循環マイクロモデルの連成

2. 冠循環マルチスケールモデルの作成

開発したマルチスケールモデルの概要を図 1 に示す。本モデルはマクロおよびマイクロモデルからなる。マクロモデルは直径約 $100\mu\text{m}$ 以上の樹状構造の冠動脈と冠静脈であり、心臓形状に合致した形状を持つ。マイクロモデルは樹状構造を持った動脈と静脈(対称性モデル)とその末端の細血管・毛細血管からなる微小循環モデル(ネットワーク構造)により成り立つ。マイクロモデルの両末端が、マクロモデルの動脈および静脈の各末端に接続する。さらにマイクロモデルを心筋メッシュの圧力節点に埋め込み、心筋内圧をマイクロモデル全体に作用させる。マクロ血管には、その両端点を含む心筋要素 4 点節点の心筋内圧から内挿した値を作用させた。

冠循環の走向は、まず心臓表面を太い血管 (distributing vessel) が走行し、さらに径を減少させながら分岐して内膜に向かう (delivering vessel) ことを特徴としている。これまで冠循環のモデリング(本研究のマクロモデルに相当)について、主に 2 種類の手法で研究されてきた。1 つは冠循環の各分岐点間の血管要素に関する径、長さなどの統計データから乱数により血管の形態を作成し、心臓形状にマッピングする方法¹⁾である。もう一方は何らかの最適モデルを用いて血管網を構築する手法で、その 1 つに血管容積の最小化を

行う Constrained Constructive Optimization (CCO)²⁾がある。これは血管の末端点を選択して血管要素を生成し、血管容積が最小となるように既存血管への接続と接続点の位置を決定する手法である。これらの手法には、前者では血管の空間的分布に疎密が生じ、また心臓の内壁を這うような血管が現れる、後者ではまだ現実的な走向が実現されていないという問題があった。

そこで本研究では図 3 に示すように、統計データに基づく手法により生成された血管(赤線)に対し、末端点を心筋節点として CCO により生成した血管(青線)を接続し、最終的に下流側に CCO 由来の血管

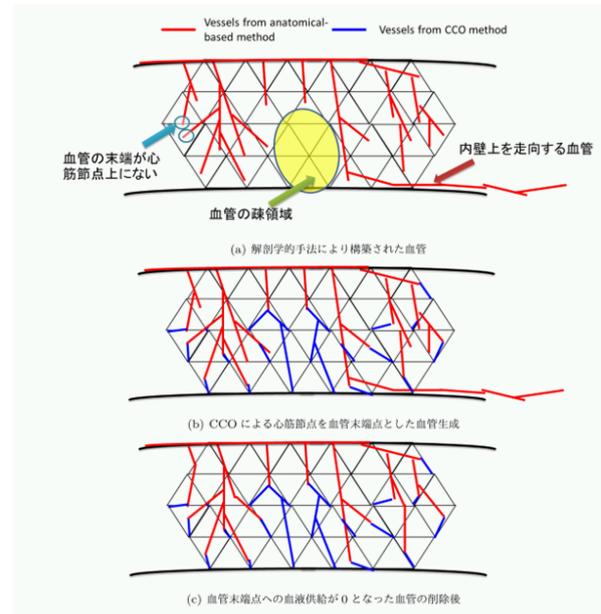


図 3 本研究のマクロモデルのモデリング手法

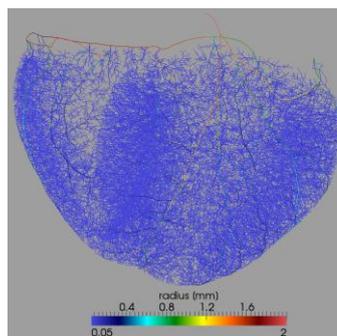


図 4 動脈のモデリング結果

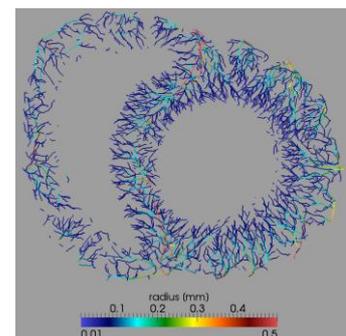


図 5 直径 $100\mu\text{m}$ 以上の動脈の断面表示

を持たない統計データ由来の血管を削除する。これにより、1)血管の空間的疎密が解決、2)最小容量の導入により内壁を這う血管を無駄な血管として削除、3)CCO 単独では困難な、現実的な走向を示すモデリング、が実現される。一方マイクロモデルは、微小循環モデルを解剖学的統計データから作成した。対称性モデルは、異なる分岐パターンを持った複数の対称性モデルを、血管の接続関係に関する統計データを用いて適切な比で混合して表現し、分岐の多様性を考慮した。

本手法による冠動脈のモデリング結果を図 4、図 5に示す。空間的な疎密、異常な走向の問題が解決されていることがわかる。また本手法のベースとした CCO には解剖学的統計データに合致させる機構は入っていないが、参考としてブタ心臓のデータと比較したところ、一部は合致することを確認した。

3. マルチスケール冠循環シミュレーション

本研究では、当研究室で開発されてきた心臓拍動シミュレータと連成させることで、マルチスケール冠循環シミュレータを開発した。図 6は拍動シミュレータの概要と、冠循環との連成解析における支配方程式を表す。拍動シミュレータは、入力されたカルシウムイオン濃度から、興奮収縮連関モデルによる心筋収縮力と、心筋および内腔流体の大変形を計算する。さらに肺、大動脈などを表す体循環回路モデルとも連成する。支配方程式は、従来の式に加えて、冠血管

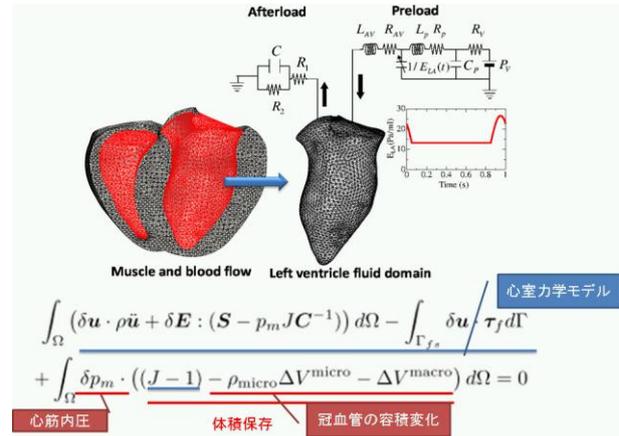


図 6 拍動シミュレータと、連成解析の支配方程式

の容積変化についての体積保存則を成立させた。またラグランジュ未定数が心筋内圧に相当する。冠血管内の流れについてはポアズイユ流れを用いるが、マイクロおよびマクロモデルの血管は、血圧と心筋内圧の差から非線形に管径が変化するものとし、管径変化による血液の貯留と搾り出しを考慮した流量保存則とした。

4. 数値計算例と考察

まず正常な心臓での計算結果を示す。図 7は、大動脈からの冠動脈流入量が収縮期において 2 相性の流量減少、拡張期では順流の増加という拡張期優位な流れを示している。一拍動あたりの動脈流入量は 89.8 ml/min/100g であり、文献値⁵⁾の範囲内であった。図 8は 1 拍動あたりの心筋への動脈流量密度の分布を表しており、左室の外膜と内膜の比が 1:1.2-1.3 であった。これも文献値⁶⁾と一致した。一方、マイクロモデルの流速であるが、図 9 は直径約 70 μm の動脈の流速を示している。内膜(ピンク)の逆流、順流ピークが約 -20, 60 mm/s であるが、測定値⁷⁾にほぼ一致した。また管径の変化も測定値では拡張期に対して収縮期で 20%の減少であったが、これも測定値⁷⁾に一致した。

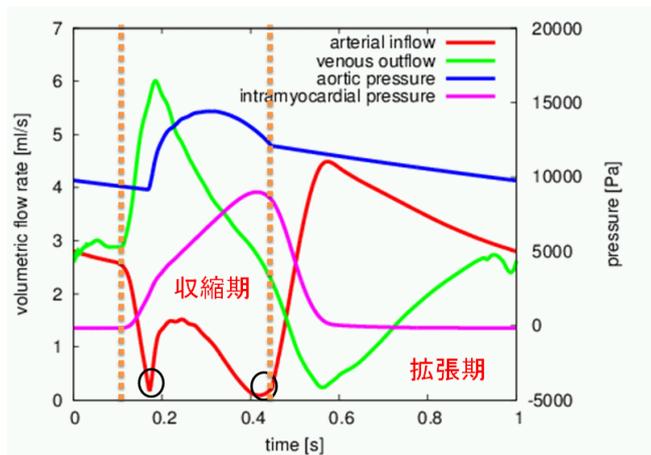


図 7 冠動脈流入量、冠静脈流出量および大動脈圧と心筋内圧(平均値)の時間変化

次に、開発したシミュレータの有用性と可能性を示すために 5 つの数値計算を行った。その一つとして過去の簡易モデル(コンパートメントモデル)で得られた動脈の逆流に関する 2 つの説³⁾の検証について述べる。1 つは、動脈の 2 相目の逆流は心筋収縮力(時変エラストランス)に依存するという説、もう 1 つは第 1 相の逆流は心筋圧に依存するという説である。従来モデルにおける心筋内圧は、心内膜

で心腔圧と等しく，外膜で 0 となる分布を持つと定義される．第 1 の説に対して，興奮収縮連関モデルのパラメータ調整により，収縮力を増強したシミュレーションを行った．図 10 によれば収縮力増強に伴い第 2 相の逆流が増

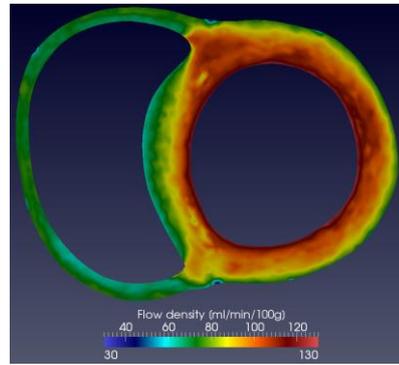


図 8 1 拍動の流量密度分布

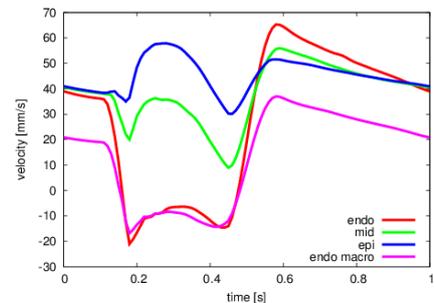


図 9 直径 70 μm の細動脈の流速

加し，本シミュレータの結果は第 1 の説を支持した．第 2 の説に対しては，体循環回路モデルのパラメータ変更により高血圧の状態を再現し，心腔圧を上昇させたシミュレーションを行った．このケースでの動脈流入量を図 11 に示す．高血圧の促進に伴う第 1 相の流量減少量の増加が起こり，第 2 の説も支持する結果が得られた．ところで，図 12 は高血圧時の心筋内圧を示しているが，そのピークでは高血圧(黒線)を低血圧(赤線)上回った．収縮力のパラメータは一定なので，従来の簡易モデルによれば，高血圧時の心筋内圧は常に低血圧時を上回るはずである．これは心筋圧と時変エラストランスを分離した簡易モデルでは説明できない現象であり，連続体力学に基づいた定式化の重要性を示唆している．

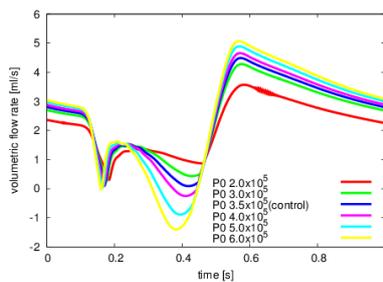


図 10 収縮力と第 2 相の逆流の関係

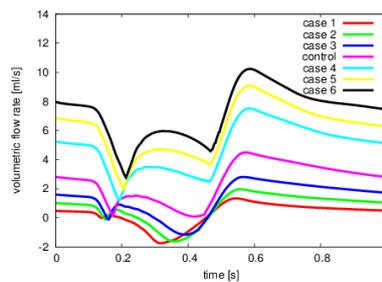


図 11 心筋圧(心腔圧)と第 1 相の流量減少の関係

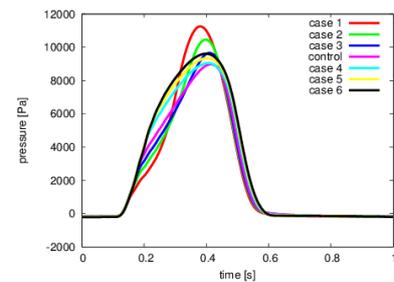


図 12 心腔圧と心筋内圧(平均値)の関係

5. 結論

- ・ 冠循環マルチスケールモデルを開発し，さらにモデリングにおいて従来研究の問題を解決した
- ・ 心臓拍動解析と連成した冠循環マルチスケール解析法を開発した
- ・ 数値計算例として，コンパートメントモデルによる従来説の再検証と連続体力学による定式化の重要性を示唆した．また本要旨では省略したが，血管弾性による冠循環特有の波形が形成される過程とその飽和の示唆，心内膜の血圧データの取得，狭窄による心内膜の易虚血性の再現を行い，従来のシミュレーション・実験では得られない知見を生み出す可能性を示した

参考文献

- 1) B. Kaimovitz, et. al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol.299, pp.H1064-H1076, 2010
- 2) W. Schreiner, R., et. al., *Medical Engineering and Physics*, vol.28, pp.416-429, 2006
- 3) 太田ら、電子情報通信学会論文誌、D-II、J77-D-II、2、pp. 441-448、1994
- 4) D. Algranati, et. al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol.298, pp.H861-H873, 2010
- 5) Schlant, R., et. al., *Hurst's The Heart*, pp.81-124, 1998
- 6) Melvin L. Marcus, "The Coronary Circulation in Health and Disease," 1983
- 7) F. Kajiya, et. al., *Ann. Biomed. Eng.* vol.28, pp.897-902, 2000