総説

血管病変に関する計算バイオメカニクス

大島 まり

要 **旨**:クモ膜下出血の主要因となる脳動脈瘤の破裂などの脳血管障害では,血行力学による力 学的刺激が重要な役割を果たしていることが知られている。本研究では,医用画像に基づいた血 管形状のモデリングとシミュレーションを用いることにより脳動脈瘤のメカニズム解明を試みて いる。解析例としてマルチ・スケール,フィジックスのアプローチにより,ウィリス動脈輪内の 血流解析と中大脳動脈瘤の流体構造連成解析を示す。(J Jpn Coll Angiol, 2006, 46: 777–784)

Key words: computational hemodynamics, cerebrovascular disorders, multi-scale and multi-physics, image-based modeling and simulation, cerebral aneurysm

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 人の三大死因を構成している。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,わ が国では脳血管障害の一つであるクモ膜下出血の発症 率が世界的に高く,年間約1万3千人が亡くなってお リ(厚生労働省人口動態統計2002, http://www.mhlw. qo.jp),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1)。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。

本報では,血管病変の例として脳動脈瘤を取り上 げ,血管病変に関する計算バイオメカニクスについて 解説する。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 床疫学的および病理学的研究がなされている²⁻⁴)。これ

東京大学大学院情報学環 / 生産技術研究所

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歳代に多く発症する。一方, 動脈瘤の大きさと年齢には相関関係がないことなどが 明らかになってきた⁵⁾。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^{6,7)},ガラス管モデル^{8,9)}や数 学的モデル^{10,11)}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%程度と報じられてきた¹²)。ところが、International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms(ISUIA)によ り,10mm以下のincidental aneurysmが破裂する可能性 は年間0.05%と発表された²⁾。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機を造る以前に力学的シミュ レーションを行っており,安全で効率の高い機械を製 作するうえで必要不可欠な手法になってきている。ま

2006年11月1日受理

THE JOURNAL of JAPANESE COLLEGE of ANGIOLOGY Vol. 46, 2006

た,取り扱う問題によっては実験よりも数値シミュレー ションのほうが流れ場の実態を詳細に把握できる¹³⁾。

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てきている^{14,15})。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3次元的な描出も可能になっている¹⁶)。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⁴ M-SPhyR(<u>Multi-Scale and Physics SimulatoR</u>) Circulation "について解説する。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, M-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。

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。Fig.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。

血管モデリングツールMC-Modeling

マルチ・スケール血流解析コードMC-BFlow

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されている。

- ・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

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¹⁶。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



Figure 1 M-SPhyR Circulation System.

2 つに大分され, いく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 番目の方法は,領域分割は医用画像の血流に相当する 輝度値に相当するしきい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 細は文献17を参照されたい。M-SPhyR Circulationの主 要コードの一つであるMC-Modelingは第2番目の手法 である中心線を用いて,血管のモデリングを行ってい る。本モデリング手法の一連の処理の流れをFig.2に示 す。

領域分割では,一般的手法の一つであるしきい値法 を用いる。これは,医用画像中の血管領域部の輝度値 をしきい値とし,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¹⁷を用い,細線化



Figure 2 Process of patient-specific modeling.

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。

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MC-BFlowを用いて解析を行っている。 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,MC-DIAS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-spacial-domain/stabilized spacetime 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 形に伴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



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

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¹⁸⁾を参照されたい。

解析結果

(1)ウィリス動脈輪の大規模血流解析

第2番目の方法により作成した3次元の表面形状お よびその中心線をFig.3に示す。

脈管学 Vol. 46, 2006



Figure 5 Analysis model and mesh configuration.

入り口には超音波流速計によって測定された脈動速 度をすべ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3:1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。また,Fig.4にposterior方向からみたウィリス動 脈輪内の壁面せん断応力の分布を示す。ここで,Fig. 4Aは狭窄なしの場合であり,Fig.4Bは後大脳動脈が狭 窄により欠落しているモデルの場合である。下流に行 くにしたがい血管がテーパ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,中大脳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。

(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

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

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。入口で与えた脈動流速は20歳代 男性の頸動脈での超音波計測により得られた流速波形 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Fig.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カ所に与えられている。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Fig.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80~120mmHgで変動す るのに対し,高血圧の場合は血圧が110~180mmHgで 変動すると仮定した。

心臓の収縮ピーク時における壁面の変位分布をFig. 7A,Bに示す。Aが通常血圧の場合,B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 = 0.08sec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0.75mmの変位が 生じた。

Fig. 8A, Bは心臓の収縮ピーク期における壁面せん 断応力である。Aが通常血圧の場合, Bが高血圧の場合 である。本研究では脳動脈瘤の発生・成長のほか動脈 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表れてお 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334dyn/cm²,高血圧の場合には398 dyn/cm²であり,高血圧の場合は壁面せん断応力の値が 大幅に増加した。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の大きい領域が存在 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¹⁹⁾,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. 8A, B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Fig. 9A, 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。図中の濃度の分布は血流

脈管学 Vol. 46, 2006



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 異なることも重要な点である。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。動脈瘤の中の流速値は概して小さい。 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 るようすがわかる。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。

最後に血管壁内の主応力分布をFig. 10A, B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0.70mmから0.75mmへ と1.1倍に増大したのみであるが,主応力の最大値は 690kPaから1,080kPa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。

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,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次世代IT基盤構築のための研究開発 「革新的シミュレーションソフトウェアの研究開発」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 助言をいただいた。ここに記して謝意を表す。

文 献

- Komatsu Y, Yasuda S, Shibata T et al: [Management for subarachnoid hemorrhage with negative initial angiography]. No Shinkei Geka, 1994, 22: 43–49.
- Anonymous: Unruptured intracranial aneurysms risk of rupture and risks of surgical intervention. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. N Engl J Med, 1998, 339: 1725–1733.
- 3)Stehbens WE: Etiology of intracranial berry aneurysms. J Neurosurg, 1989, 70: 823–831.
- 4)Kongable GL, Lanzino G, Germanson TP et al: Genderrelated differences in aneurysmal subarachnoid hemorrhage.
 J Neurosurg, 1996, 84: 43–48.
- 5)Weir B, Disney L, Karrison T: Sizes of ruptured and unruptured aneurysms in relation to their sites and the ages of patients. J Neurosurg, 2002, **96**: 64–70.

- 6)Ujiie H, Tachibana H, Hiramatsu O et al: Effects of size and shape (aspect ratio) on the hemodynamics of saccular aneurysms: a possible index for surgical treatment of intracranial aneurysms. Neurosurgery, 1999, 45: 119–129.
- 7)Kondo S, Hashimoto N, Kikuchi H et al: Apoptosis of medial smooth muscle cells in the development of saccular cerebral aneurysms in rats. Stroke, 1998, 29: 181–189.
- 8)Roach MR, Scott S, Ferguson GG: The hemodynamic importance of the geometry of bifurcations in the circle of Willis (glass model studies). Stroke, 1972, 3: 255–267.
- 9)Ujiie H, Liepsch DW, Goetz M et al: Hemodynamic study of the anterior communicating artery. Stroke, 1996, 27: 2086–2093.
- 10)Chitanvis SM, Dewey M, Hademenos G et al: A nonlinear quasi-static model of intracranial aneurysms. Neurol Res, 1997, 19: 489–496.
- 11)Foutrakis GN, Yonas H, Sclabassi RJ: Saccular aneurysm formation in curved and bifurcating arteries. AJNR Am J Neuroradiol, 1999, 20: 1309–1317.
- 12)van Gijn J, Rinkel GJ: Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. Brain, 2001, **124**: 249–278.
- 13 Oshima M, Hughes TJR, Jansen K: Consistent finite element calculations of boundary and internal fluxes. Int J Comput Fluid Dyn, 1998, 9: 227–235.
- 14)Burleson AC, Strother CM, Turitto VT: Computer modeling of intracranial saccular and lateral aneurysms for the study of their hemodynamics. Neurosurgery, 1995, 37: 774–782.
- 15)Cebral J et al: ASME Summer Bioengineering Conference, 2003.
- 16)大島まり他:日本機械学会論文集,2004,A-70: 1240-1246.
- 17)齋藤豊文 他:信号論,1996,J79-D-II,10:1675-1685.
- 18) 烏井 亮他:日本機械学会論文集,2004, A-70: 1244–1231.
- Steiger HJ: Pathophysiology of development and rupture of cerebral aneurysms. Acta Neurochir Suppl (Wien), 1990, 48: 1–57.

Computational Biomechanics on Cardiovascular Diseases

Marie Oshima

Interfaculty Initiative in Information Studies/Institute of Industrial Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

Key words: computational hemodynamics, cerebrovascular disorders, multi-scale and multi-physics, image-based modeling and simulation, cerebral aneurysm

Hemodynamics plays an important role in initiation and growth of cerebrovascular disorders such as cerebral aneurysms. In order to obtain a better understanding of mechanism and the effects of hemodynamics on the cerebral aneurysm, image-based modeling and simulation is conducted. This paper presents the simulation of blood flow in the arterial circule of Willis and the simulation of fluid-structure interaction of middle cerebral aneurysm in a manner of multi-scale and physics. (J Jpn Coll Angiol, 2006, **46**: 777–784)

> Online publication December 18, 2006 脈管学 Vol. 46, 2006