

課題名 (タイトル) : 遺伝的アルゴリズムと VOF/QUICK 法による血管形状決定機構の解明

利用者氏名 : 姫野雅子

所属 : 情報基盤センター

報告内容

1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

狭窄や動脈瘤などの血管形態異常は血管疾患の主な原因となっている。このような血管病変の発症プロセスの解明が求められているが、現在のところ必ずしも良く分かっているわけではない。

血管の分岐のようすは一卵性双生児でも異なるため、血管の形状や成長は局所的な血流や付近の組織の酸素要求度によって決まると言われている(1,2)。また、動脈の血流負荷実験から、血流増大により血管径の拡大や血管の組織変化が観察されている(3,4,5)。このように血管の形状は、生理的要因のみでなく流体力学的要因にも左右されていると考えられる。そこで、血管の形状は流体力学的要因に適応した結果であると仮定して、実際の形状が再現できるかどうかで、その要因を探ることとした。

まず、病変である動脈瘤や狭窄を取り扱う前段階として、正常な血管形状の決定要因を調べることにした。対象として血管の分岐部を取り上げた。直線部分とは異なり、分岐部では渦流や逆流など複雑な流れが生る。そのため、近傍の箇所と WSS が大きく異なる箇所ができてしまうこともある(Fig.1)。この部位の形状を再現する要因が見つければ、それは血管形状決定に重要な要因であると考えられる。

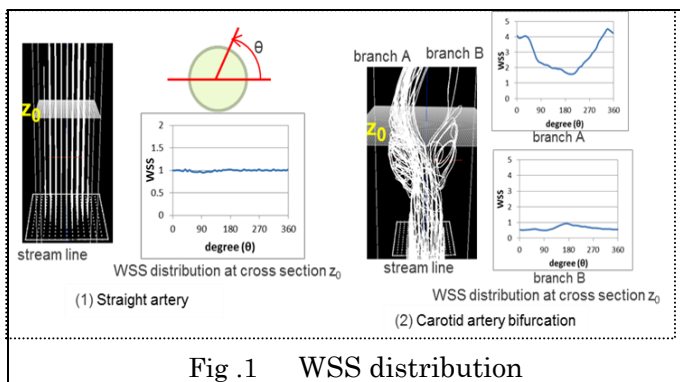


Fig. 1 WSS distribution

対象形状として、特徴の異なる頸動脈分岐部と腹部大動脈分岐部の 2 か所を選んだ。総頸動脈分岐部前

後には carotid bulb という特殊な膨らみが存在し、その大きさや形状は個人差が大きい(6)。また、狭窄が発生しやすい部位でもある(7)。腹部大動脈分岐部は、心臓からの大動脈の最初の分岐で、体内で最大の分岐部であり、分岐角度や左右の非対称性に個人差がある(8)。ここは腹部動脈瘤が起きやすい部位である。

血管へは血流による軸方向、血圧による円周方向の力が掛かっており、それぞれに対して応答していることが分かっている。これらの力に対しての血管径調節として、血流による壁面せん断応力(Wall shear stress: WSS)との関連性はよく指摘されている。そこで、WSS として、「時間平均 WSS」と、空間的に WSS がどれほど異なるかの指標である「WSS gradient (WSSG)」(9)、時間的変動の指標である「WSS temporary gradient (WSSTG)」(10)を取り上げた。

さらに、生体内の臓器や組織は必要以上のサイズにはなっていない。材料を最小限に抑える機構が働いていると考えられる。そこで、5 つ目の要因として、「血管内向面積」を取り上げた。これらの 5 種類の要因を 2 種類ずつ組み合わせたトレードオフの関係を持つ 6 通りのケースで実験を行った。

血管の形状は、径と中心線の位置で表現できる。まず、第 1 段階として「径のみ」を最適化の変数として、7 事例の頸動脈分岐部と 5 事例の腹部大動脈分岐部を対象に試みた結果、「時

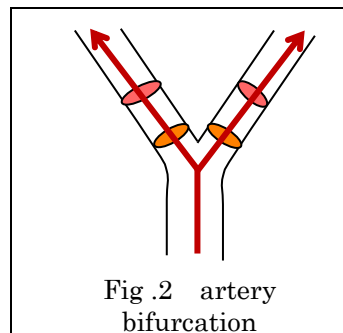


Fig. 2 artery bifurcation

間平均 WSS が最小」と「内腔面積が最小」という組み合わせが、一番影響度が高いという結果が得られた。次に、第 2 段階として、これらの要因が中心線の位置決定にも関連があるのかどうかを調べるため、「径と中心線」の両方を最適化対象として実験したところ、腹部大動脈分岐部の 2 事例では、実形状はこれらの要因を満足する形状ではなかった。血管は血流量の増加

や加齢などで伸長することが知られている(11,12).そこで、第3段階として、血管長を固定して中心線の位置のみに焦点をあてて実験したところ、上記の2事例でも実形状は2要因の特徴を持つことが確かめられた。このことから、「血管長」も形状決定に関わっており、なんらかの要因で伸長していく血管に対して、「時間平均 WSS が最小」と「内腔面積が最小」となるよう径と中心線の位置を調整していると推測できた。

次に、動脈瘤や狭窄のような病的形状の発生、発達との関連性を調べるため、脳動脈瘤が発症しやすい大脳動脈輪近辺の血管分岐部を対象とした形状最適化を試みることにした。脳動脈瘤が発症しやすい大脳動脈輪近辺の動脈の形状は複雑であり、他の部位と比較して曲率や分岐角度の大きい部位もある。まず今回は、この部位でもこれまでの計算で得られた知見が成り立つのかを検証した。

2. 具体的な利用内容、計算方法

2.1 解析方法

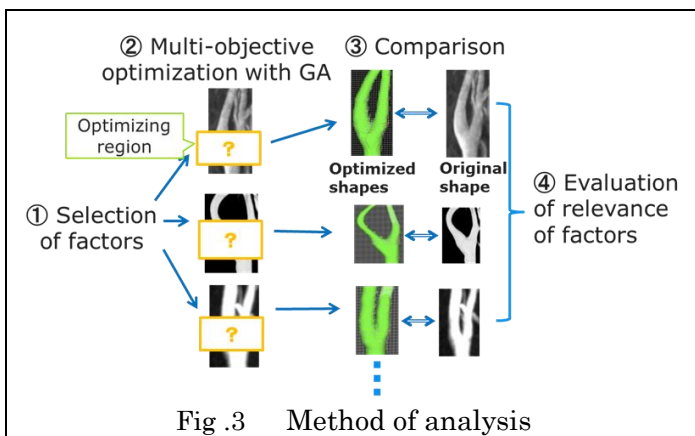


Fig. 3 Method of analysis

Figure 3 で示した方法で解析した。①「血管の形状は、何かしらの流体力学的要因に最適化されている」と仮定し、想定される要因を候補として取り上げる。②実際の分岐部の血管形状を対象に、分岐部の形状をランダムに発生させた形状群を初期値に、要因を満足する最適な形状を計算で求める。その際、それぞれの形状の設定要因の満足度を流体解析計算(Computational Fluid Dynamics: CFD)で求め、その値を元に遺伝的アルゴリズム(Genetic Algorithm: GA)の手法で最適形状を探す。③得られた最適形状と実形状を比較し、実形状と最適形状の差異を調べる。④これを複数の形状例で行い、差異の度合いから要因の影響度を推定するというものである。

2.2 対象部位

脳底動脈から大脳動脈輪への分岐部を対象とする(Fig.3)。この部位は動脈瘤の代表的な発症部位の1つである。また、臨床的にこの分岐部上部に膨らみを持つ形状が観察されることがある(Fig.4)。今回は、Fig.4で示した事例を対象として実験した。

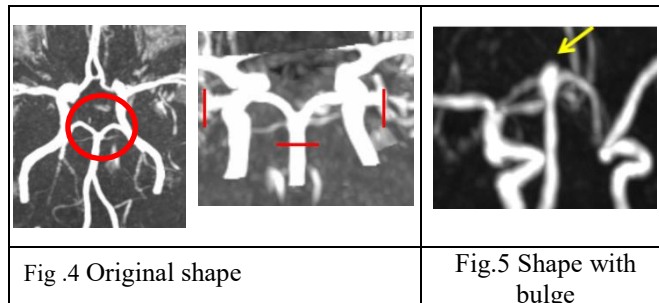


Fig. 4 Original shape

Fig.5 Shape with bulge

2.3 形状作成方法

Fig.6(A-D)はFig.3で示した実形状のものである。形状は数点の制御点の位置と径をもとに作成する(A)。まず、制御点をスプライン関数で結び中心線を決める。そして、中心線の法線方向に、制御点の径から導き出した半径の円盤を移動させていくことで表現する。(B)–(D)は実際に作成した3D形状である。

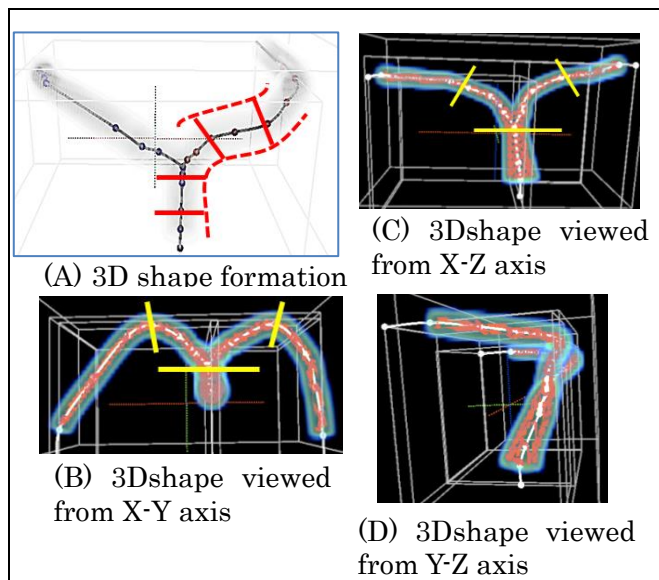


Fig. 6 Artery shape formation

形状の最適化範囲は、2本の管が分岐を開始する直前から、X-Y断面でそれぞれの管が屈曲する地点までとした(Fig. 6(B),(C) 黄色線の範囲)。この範囲の径と中心線の位置を最適化するというのである。今回は、まず「径」のみに焦点をあて、中心線は実形状の値に固定して試みた。最適化範囲内に、制御点を3点とり、その部位の径の値を変数とした。実形状の両管の径変化が同じ値であったことから、両管の変数値は同じ値を

用いた. 変数の数は 3 個である.

2. 4 最適化変数と最適化方法

取り上げた要因と要因の組み合わせ(テスト関数: F1-F6)は以下の通りであり, 今までの実験と同じである.

- F1: 「max WSS の最小化」と「surface area の最小化」
- F2: 「max WSS の最小化」と「min WSS の最大化」
- F3: 「max WSSG の最小化」と「surface area の最小化」
- F4: 「max WSSG の最小化」と「min WSS の最大化」
- F5: 「max WSSTG の最小化」と「surface area の最小化」

それぞれの関数の要因間にはトレードオフの関係が認められる.

また, 形状の最適化にも, 今までと同様に多目的遺伝的アルゴリズムの一つである NSGAI⁽¹³⁾を用いた.

2. 5 CFD 解析計算

血管内血流解析には理化学研究所 V-CAD プログラムで開発した「VOF 法と QUICK 法を組み合わせた非定常流体解析システム」を用いた⁽¹⁴⁾. 流入口の直径を 1 として正規化した. 血流の流入条件としては, ボランティアから計測した得られた流速を用いた(Fig. 7). また, レイノルズ数は 43 とした. これは最大流速と実形状の流入口の径から導き出した値である.

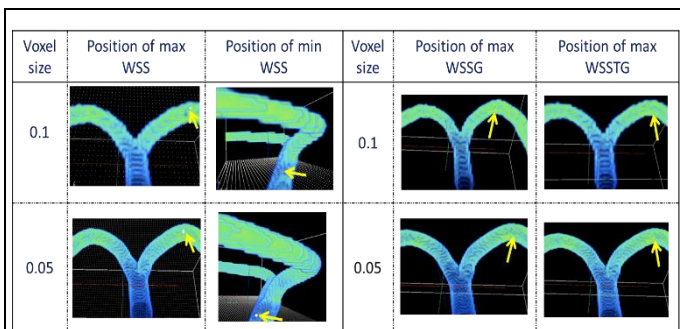
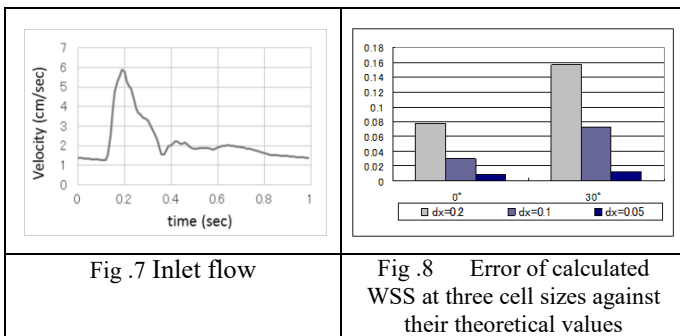


Fig. 9 Positions of original shape (P) and Pareto-front

CFD 解析計算は, 理化学研究所 HOKUSAI を用いて並列化し高速化を図った⁽¹⁵⁾. Figure 8 は, 計算の格子幅を変えて得られた WSS の値と理論値との誤差を示している. 直径 1, 長さ 10 の円管を用い最大流速 1 となるポワズイユ流(Re=1000)を, 格子幅 0.2, 0.1, 0.05 で計算した. 流入口と管の傾斜角度が 0° (直管)

30° の場合で比較した結果を示す. また, 格子幅 0.1 と 0.05 での実形状での WSSs の分布を比較したところ, 違いはほとんど見られなかった(Fig. 9). 1 形状当たりの血流解析時間は, HOKUSAI において 32 並列を使い, 格子幅 0.1 では 30 分程度, 0.05 では 2.5 時間であった. GA の最適化では多くの形状を確かめる必要があることから, 計算時間との兼ね合いで, 今までと同じように格子幅 0.1 を用いた. 1 回の最適化計算時間はから 9600CPU 時間(0.5hour×32CPU×600 形状)かかった. GA による最適化は, それぞれ結果ごと (Fig.11(A), Fig.12(A)に示した最適化結果)に 3 回ずつ行った.

2. 6 最適形状と実形状の差異の求め方 Objectives Difference Index (ODI)

パレートフロントと実形状の目的要因の評価値によるグラフ上のユークリッド距離で定義する方法 (Objectives Difference Index: ODI)で求めた. Fig.10 は, 最適化の過程で得られた全ての形状の位置を示している. M_1 から M_n の黒点はパレートフロント上のもの, 三角の点はその他の解候補を示している. そして P は実形状の位置である. まず, 近接した 2 形状(M_i, M_{i+1})を組にして, M_i と M_{i+1} を通る直線と実形状(P)との最短距離(OD_i)を求める. そして, n 個の最適形状群の最短距離(ED_i)から (ED_{n-1})の中から最小値を選び, 評価値差異指数(Objective Difference Index: ODI)とした. なお, それぞれの目的要因の評価値は, 探索中に調べた全形状(黒点と三角の点)の閾値で正規化した値を用いた. それぞれの閾値はこれらの最大値(Obj_max)と最小値(Obj_min)から求めた.

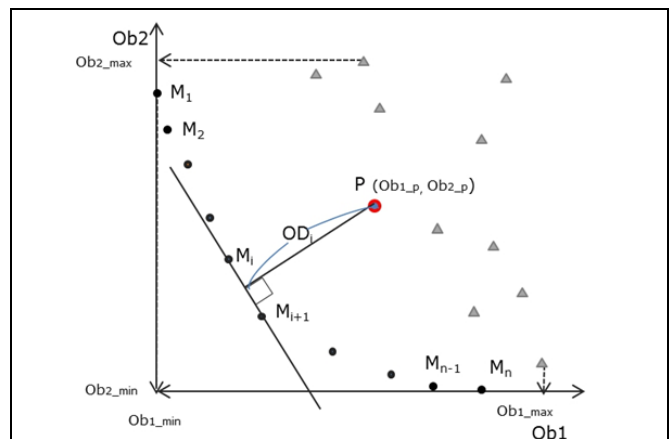


Fig. 10 Positions of original shape (P) and Pareto-front

3. 結果

3.1 F1 (max WSS の最小化と surface area の最小化)

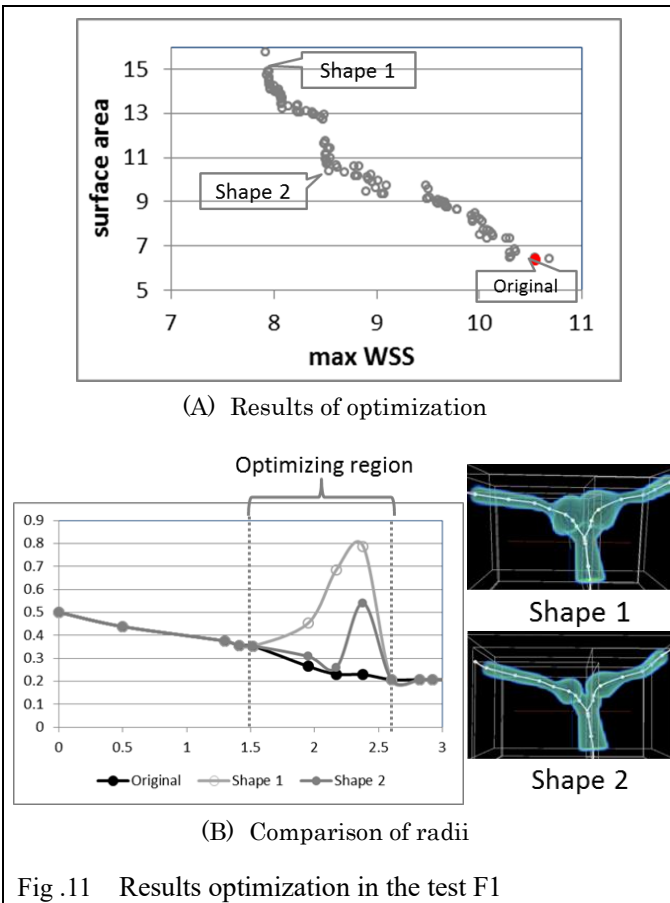


Fig.11 Results optimization in the test F1

Fig.11(A)がテスト関数 F1(「max WSS の最小化」と「surface area の最小化」)の最適化結果である。縦軸の surface area と横軸の max WSS の値は、流入口の径を 1 で正規化した場合の値を示している。GA による探索にあたり、まず最適化範囲の径をランダムに設定した一定数の初期形状を用意した。Fig.11(A)の緑の点が max WSS と surface area の値の組み合わせで示したものである。そして、青点が GA の最適化の結果得られたトレードオフの関係にある解集合を示している。この青点は全てが最適解であり、解の例を Fig. 11(B) に示した。Shape 1 (max WSS: 7.95, surface area: 14.90)は WSS が低いものの内腔面積は大きいという特徴を持つ最適解であり、shape 2 (8.61, 10.63)は Shape1 より内腔面積が小さいが小さく WSS は高い最適解(「内腔面積が最小」という要因の比重が高い)である。そして、このグラフ上に実形状の値の組み合わせ(10.54, 6.39)を赤点でプロットしたところ、この解集合上の位置に現れた。これは、実形状はこれらの要因を満たす最適解であることを示している。また、実形状のパレートフロント上の位置から、内腔面積が小さいという要因の比重が高いことが分かる。実形状とパ

レートフロントとの差異 ODI は、0.00143 であった。

実形状と最適形状である Shape 1 と 2 の径変化を比較してみた。max WSS を最小という要因に比重が高い場合には、分岐の先端部分より分岐後すぐ後の部位の径が大きい形状であった。

3.2 F2 (max WSS の最小化と min WSS の最大化)

Fig.12(A)はテスト関数 F2 の最適化の結果である。中抜き灰色の点が最適形状解集合であり、実形状の位置は黒点で示してある。F1 の場合と異なり、実形状の位置はパレートフロントから外れていた。これは、実形状(10.54, 2.05)は最適解ではなく、これらの要因を持っていないことを示している。ODI は 0.0185 であり、F1 の場合より大きな値であった。Shape 3(10.36, 2.10)は、min WSS はほぼ実形状と同じでありながら max WSS は小さな値を持つ最適形状の一つである。Fig. 12(B)に Shape 3 と実形状の径変化を示した。分岐後の径に違いがみられた。

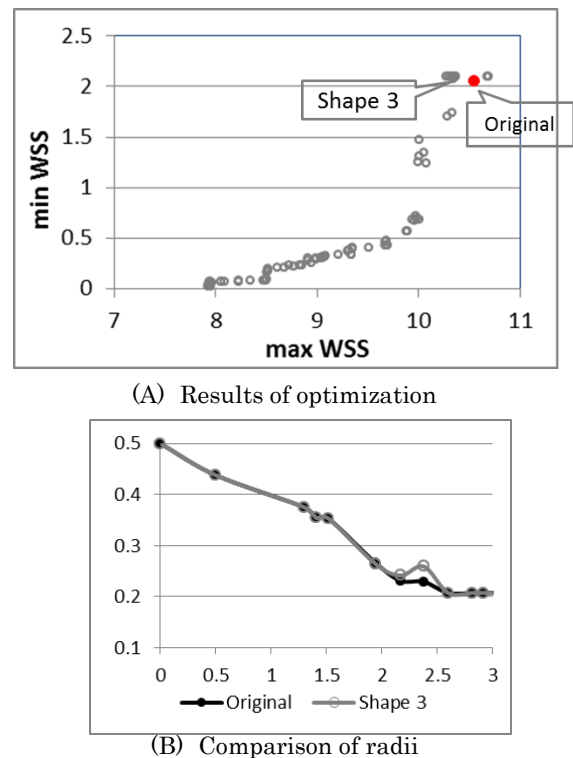


Fig.12 Results optimization in the test F2

3.3 その他の関数の結果

Table 1 に F3 から F6 の結果を示した。表中の値は ODI である。F3 と F5 での値が F1 と同等に小さな値であり、実形状はそれぞれのパレートフロント上に位置した。F4 と F6 では F2 と同様に、パレートフロントから外れていた。表の右側には、7 事例を対象とした頸動脈分岐

部と 5 事例を対象とした腹部大動脈分岐部での結果(平均値)を表した。太字の数字部分が、それぞれの分岐部で最もよかったテストケースである。今回対象とした脳底動脈分岐部の事例でも、他の 2 か所の分岐部と同等の結果が得られた。

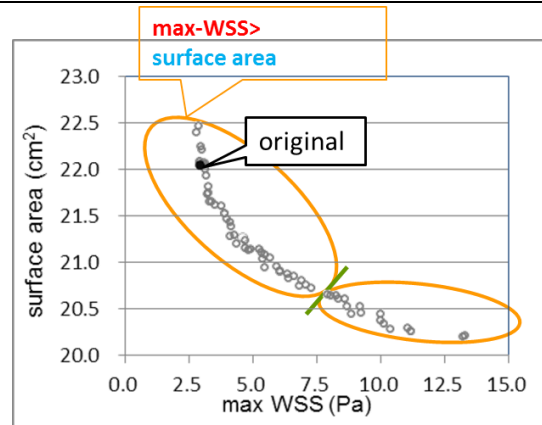
Table 1 Summary of the results of optimization
The smallest ODI in each case is displayed in bold

	Model case	Carotid artery bifurcation		Abdominal aortic bifurcation	
		ODI (average)	Rank	ODI (average)	Rank
F1 (max WSS, surface area)	0.00143	0.000951	1	0.00701	1
F2 (max WSS, min WSS)	0.0185	0.0213	3	0.0497	4
F3 (max WSSG, surface area)	0.00865	0.0262	5	0.0231	3
F4 (max WSSG, min WSS)	0.0193	0.0315	6	0.107	6
F5 (max WSSTG, surface area)	0.00251	0.0187	2	0.0117	2
F6(max WSSTG, min WSS)	0.0199	0.0234	4	0.106	5

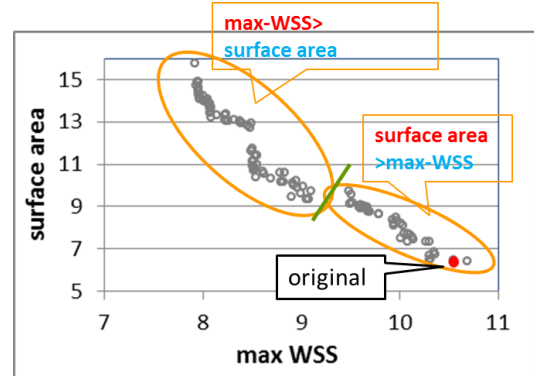
4. まとめと考察

脳底動脈分岐部の 1 事例を対象に、最適化実験を行ったところ、「max WSS と内腔面積がともに最小になっている」という特徴を持っていることが確かめられた。ここは分岐角度がとても大きな部位であるが、他の 2 か所の分岐部と同等の結果が得られた。しかし、これらの要因間の比重は、他の 2 か所の場合とは異なっていた。Figure 13 は頸動脈分岐部の一例である。パレートフロントの曲率が変わる地点の左右で、より重みが大きい要因が切り替わる。図では、左側が「max WSS が最小」の要因がより大きく、右側は逆に「surface area が最小」の要因の方がより大きい位置である。赤点で示した実形状の位置は、左側に位置し「max WSS が最小」の比重が大きいことが推測される。頸動脈分岐部 7 事例全てと、腹部大動脈分岐部の 5 事例中 4 事例は、このタイプであった。一方、今回対象とした脳底動脈分岐部の事例では、「内腔面積最小」の比重がとても高い特徴を持っていると考えられる。頸動脈と大動脈分岐部での血流量は、体を動かしたときと安静時とは変化すると考えられる。Dinenno らは、日常的に運動をするグループとそうでないグループでの、動脈のリモデリングの違いを大腿動脈で調べている。それに

よると、2つのグループで安静時の血流量に違いは見られないものの、常時運動をするグループの方血管径が広く、安静時の WSS はより低い値になるようリモデリングされていると報告している⁽¹⁶⁾。頸動脈の場合では、運動などによる血流量の増加に対応できるよう径調節がされており、安静時の WSS は全般的に低い値に納まっているのではないかと考えられる。一方、脳内の血流量は、他の 2 か所ほど変動はないと思われる。そのため安静時でも比較的 WSS が高い値で調節されているのかもしれない。



(A) One of carotid artery bifurcation case



(B) Basilar artery bifurcation case

Fig.13 Weight of two objectives

5. 今後の計画・展望

本研究は、血管の形状決定機構を解明することを目的としており、3段階で行っている。

- 1 段階目：二次元の血流解析を用いた予備的な段階。(済み)
- 2 段階目：血管分岐部をモデルとした三次元解析から、正常な血管分岐部形状に影響度の高い要因を調べる。(済み)
- 3 段階目：動脈瘤や狭窄などの病的形状の発生、発達

のメカニズムに挑む。(今年度から開始)

この部位の血流計算の準備が整い、今年度から実験を開始した。取り上げたのは 1 事例のみなので、事例数を増やして同等の結果が得られるか確認したい。分岐後の径が左右で異なる事例でも確かめたい。次に、中心線の位置や血管の長さとの関連性についても、他の 2 か所の結果から得られた知見が当てはまるかどうかを調べたい。そして、動脈瘤発症と血流との関連性を調べたい。

参考文献

- (1) Honda, H. and Yoshizato, K., Development, Growth Differentiation, 39 (1997), pp.581-589.
- (2) Ferrara, N. and Davis-Smyth, T., Endocrine Review, 18 (1997), pp.4-25.
- (3) Kamiya, A. and Togawa, T., Am. J. Physiol., 239 (1980), pp.H14-H21.
- (4) Masuda, H., Zhuang, Y-J, Singh, T.M., Kawamura, K., Murakami, M., Zarins, C.K. and Glagov, S., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 19 (1999), pp.2298-2307.
- (5) Tohda, K., Masuda, H., Kawamura, K. and Shozawa, T., Arteriosclerosis and Thrombosis, 12 (1992), pp.519-528.
- (6) Schlz, U. G. R. and Rothwell, P. M., Stroke, 32(2001), pp.2522-2529.
- (7) Ku, D. N., Giddens, D. P., Zarins, C. K. and Glagov, S, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, (1985) Vol. 5 , pp.293-302.
- (8) Redheuil, A., Yu, W., Mousseaux, E., Harouni, A. A., Kachenoura, N, Wu, C. O., Bluemke, D. and Lima, J. A., Journal of the American College of Cardiology, 2011;58(12):1262-1270.
- (9) Bao, X., Lu, C. and Frangos, J. A., Temporal Gradient in Shear But Not Steady Shear Stress Induces PDGF-A and MCP-1 Expression in Endothelial Cells, *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology*, No.19, (1999) pp.996-1003.
- (10)Negal T., Resnick, N., Dewey, C. F. and Gimbrone, M. A., Vascular Endthelial Cells Respond to Spatial Gradient in Fluid Shear Stress by Enhanced Activation of Transcription Factors, *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology*, No.19, (1999) pp.1825-1834.
- (11)Nichols, W. and O'Rourke, M. F., McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles 5th edition, London, Arnold, 2005.
- (12)Levy, B. I., Artery Changes with Aging: Degeneration or Adaptation, Dialogues in Cardiovascular Medicine, Vol.6, No.2, (2001) pp104-111.
- (13)Deb, K., Pratop, A., Agrawal, S. and Meyarivan, T., A fast elitist non-dominated sorting genetic algorithm for multi-objective optimization: NSGA2, IEEE Transactions on Evolutional Computation, (2002) 6-2, pp. 182-197.
- (14)Noda, S., Fukasaku, K. and Himeno, R., Blood flow simulation using medical images without mesh generation, World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, (2006) pp. 36-40.
- (15)Himeno, M., Noda, S., Fukasaku, K. and Himeno, R., Parallel computation of GA search for the artery shape determinants with CFD, IOP Conference Series: Materials Science Engineering, (2010) Vol. 10. [Online] Available: iopscience.iop.org/1757-899X/10/1/012131.
- (16)Dinenna FA Tanaka H Monahan KD Clevenger CM Eskurza I FeSouza CA Seals DR Regular endurance exercise induces expansive arterial remodeling in the trained of healthy men, journal of Physiology 2001 534-1 pp287-295.

平成 28 年度 利用研究成果リスト

【論文、学会報告・雑誌などの論文発表】

(査読付き論文)

- ・ 姫野雅子, 野田茂穂, 深作和明, 姫野龍太郎, 但野茂 (2016) 頸動脈分岐部に関与する流体力学的要因の影響度推定への血流解析計算と多目的最適化の適用. 日本シミュレーション学会論文誌, Vol.8, No.2, pp.73-84, 2016
- ・ Masako Himeno, Shigeho Nnoda, Kazuaki Fukasaku, Ryutaro Himeno and Shigeru Tadano, A method to evaluate relevance of hemodynamic factors to artery bifurcation shapes using computational fluid dynamics and genetic algorithms, JSME Mechanical Engineering Journal, [Accepted for publication on January 17, 2017].