

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 : 本所 情報基盤センター

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。

初めに、流体力学的視点から血管形状に影響を与える要因を明らかにするため二次元の血流解析を行った。壁面剪断応力(以下 WSS)、圧力差、血流路面積の3点を目的要素として取り上げて最適化を試みた。その結果、WSS が形状決定要因の候補と考えられたので、次にこれを三次元の解析で確かめることとした。

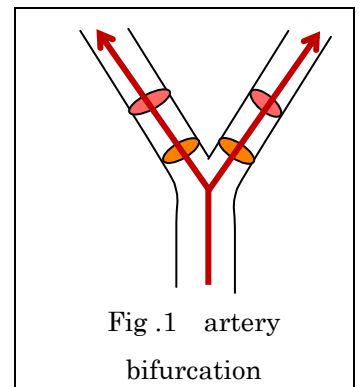
まず、病変である動脈瘤や狭窄を取り扱う前段階として、正常な血管形状の決定要因を調べることにした。対象として血管の分岐部を取り上げた。直線部分とは異なり、分岐部では渦流や逆流など複雑な流れが生る。この部位の形状を再現する要因が見つければ、それは血管形状決定に重要な要因であると考えられる。

対象形状として頸動脈分岐部と大動脈の分岐部を選んだ。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する。この carotid bulb の大きさや形状は個人差が大きいので⁽⁶⁾、もしこれらを特徴づける共通の要因が見つければ、その要因の血管径決定への関与を強く示唆することができ

る。また、狭窄が発生しやすい部位であるので⁽⁷⁾。この部位の形状決定機構の解明は病変発症のメカニズムの理解の助けになると考えられる。一方、大動脈分岐部の形状はあまり個人差がみられない部位である。

分岐部の血管形状は①管径と②血管中心がたどる線(中心線)で規定することができる(Fig.1)。血管の直線部位を対象とした動物実験においては、血管径の調節に血流がかかわっていることが示されているが^(3,8)、中心線の位置との関連性についての報告はなされていない。我々は「管径」と「中心線の位置」

の両方に注目した。頸動脈分岐部では carotid bulb のサイズや形状が異なる4ケースを、大動脈分岐部では1ケースを取り上げたところ、「局所的な WSS」と「血管表面積」を最小にする形状の中に実際の形状が現れた。これにより、血管分岐部の形状決定にこの要因が重要な役目を果たしていることが分かった。



今まで、頸動脈部位の検証対象として取り上げてきた形状はある程度年齢が高い方のものであった。最近、若者と年配のグループ間に形状の違いが見られること、形状の変異は若者グループより年配の方が大きいことが示されている⁽⁹⁾。そこで、これまで扱ってこなかった若者の形状を検証対象として取り上げ、上記の要因がこの形状決定にも成り立つかどうか確かめることとした。

また、今まで得られた知見を医療の分野に応用できるかどうか確かめるため、血管のバイパス手術での吻合角度の検討を行った。バイパス手術では、血管の吻合の位置や角度などにより吻合部位の血流の様子は大きく異なる。血管は血流に合わせて局所的

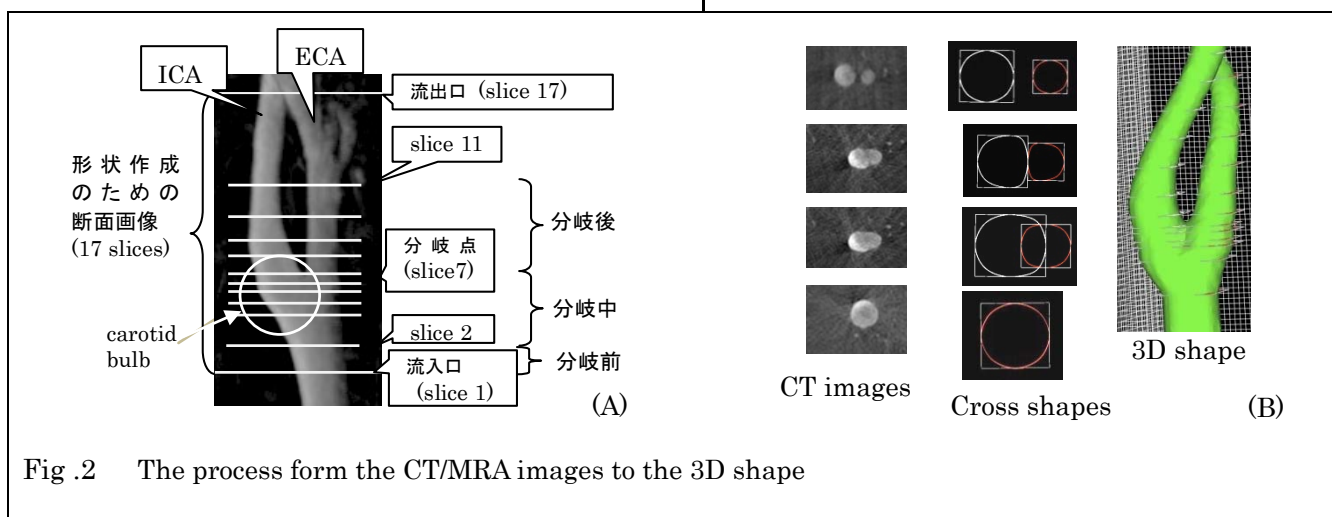


Fig .2 The process form the CT/MRA images to the 3D shape

にリモデリングを行うため、術後に血栓ができることもあり⁽¹⁰⁾、良い吻合条件を見つけることが課題となっているためである。

2. 具体的な利用内容、計算方法

2.1 利用内容の概要

次の2項目を行った。

- A) 若者の頸動脈の形状を検証対象とする
- B) 血管バイパス手術における吻合角度

項目 A) 若者の頸動脈の形状を検証対象とする

2.2.1. 形状作成方法

健康者の CT または MRA 画像を用いた。Fig.2(A) で示した実形状の 17 箇所断面画像から Fig.2(B) で示した方法で形状を作成した。その際、2本の血管(内頸動脈:ICA と外頸動脈:ECA)は別々に規定し、分岐が完了するまでは 2本の管を重ね合わせて合成することで表現した。これらの断面を積み重ねることで、三次元の血管形状を作成した。

2.2.2. 決定要因

これまでの我々の研究により、次の2要因を仮定した。

- ・ WSS が高い箇所がないように規定されている。
- ・ 血管の内側の表面積 (内腔面積) は最小になっている。

2.2.3. 血流解析方法

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⁽¹¹⁾。詳細は論文⁽¹²⁾に記載したとおりである。

2.2.3. 最適化の変数と目的関数

内頸動脈側の「血管径」と「中心線の通る位置」

を最適化変数とした。外頸動脈側の径と中心線の位置は検証対象のものと同じ値に固定した。最適化変数を変化させる範囲は、carotid bulb を含み径が変化している範囲である slice2 から slice11 まで(Fig. 2 参照)とした。

取り上げた2要因にはトレードオフの関係が予想されるので、多目的最適化 GA(MOGA)を用いて目的関数間のトレードオフを示す解集合 (パレート最適解集合) を求めた。

2.2.4. 最適化方法

多目的最適化に良く使われる遺伝的アルゴリズムである MSGA II⁽¹³⁾を用いた。集団数は 40 個体、最終世代は 15 から 20 であった。一度の探索に必要な計算は 600~800 形状分であった。

CFD 解析計算は、理化学研究所 RICC を用いて並列化し高速化を図った⁽¹²⁾。1形状当たりの計算時間は、32 並列において約 2 時間(格子幅 0.1)であり、1回の最適化計算時間は平均 44,800CPU 時間(2hour × 32CPU × 700 形状)かかった。

項目 2) バイパス手術の吻合角度

2.3.1. モデルと形状作成方法

内頸動脈部位の動脈瘤治療のため、内頸動脈を結紮し動脈瘤への血流を遮断すると同時に、総頸動脈から遠位の動脈へバイパス用の血管を繋ぐ場合がある。これをモデルケースとして取り上げた(Fig.3)。分岐と合流の吻合点のうち、今回は分岐点のみを対象とした。

Fig. 4 のようにバイパスの吻合角度 θ をさまざまに変えて総頸動脈(CCA)に接続する。一例として $\theta = 45^\circ$ の場合を示した。

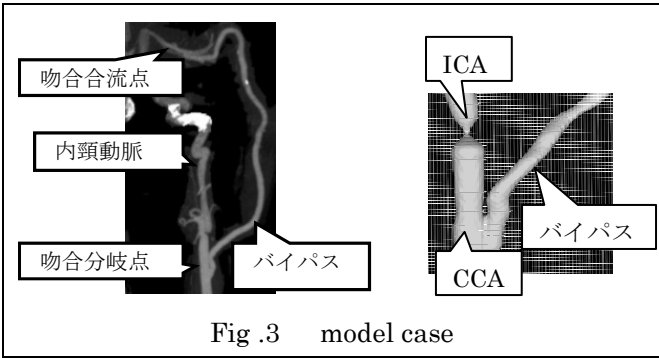


Fig. 3 model case

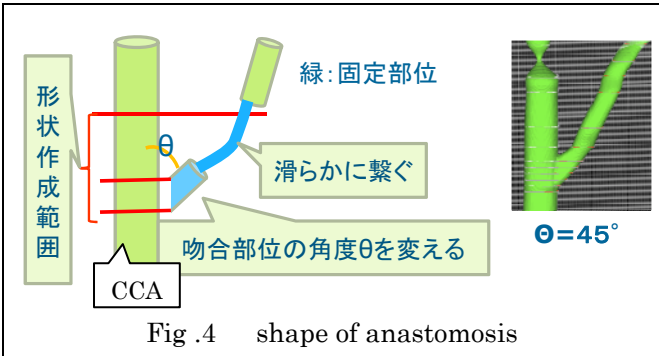


Fig. 4 shape of anastomosis

2. 3.2. 血流解析方法

計算精度を上げるため格子幅 0.067 を用いた. 他の条件は項目 A の場合と同じである.

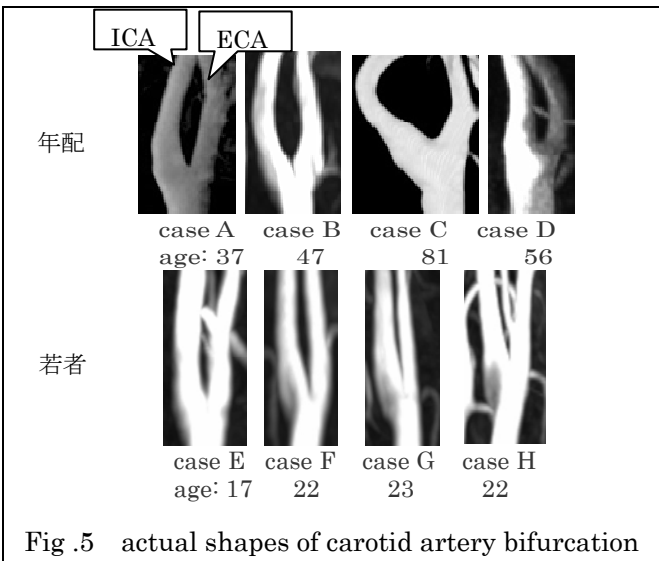


Fig. 5 actual shapes of carotid artery bifurcation

3. 結果と考察

項目 A) 若者の頸動脈の形状を検証対象とする

3. 1. 若者と年配の分岐部形状比較

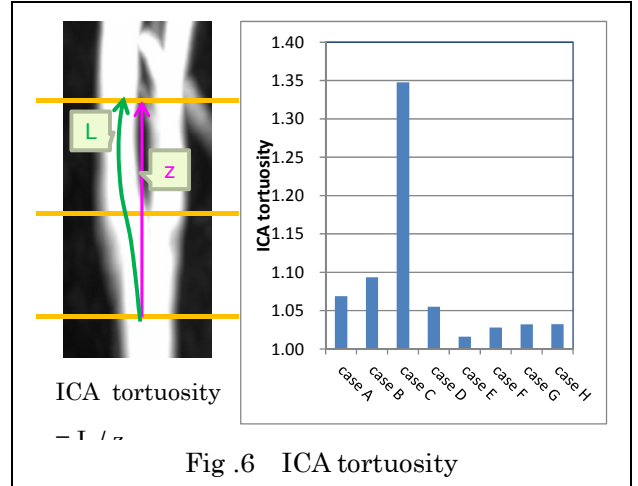


Fig. 6 ICA tortuosity

Fig. 5 の上段の case A, B, C, D は今までに検証対象として取り上げてきた形状で, それぞれ 37 才, 47 才, 81 才, 56 才のボランティアの方のものである. 下段の case E, F, G, H は今回取り上げた若者の形状であり, 17 才, 22 才, 23 才, 22 才の方のものである. case A-D では ICA が ECA と離れており, 横への張り出し具合はさまざまであるのに対し case E-H の形状は分岐後の ICA は ECA とほとんど平行に伸びている. Fig. 6 は 8 例の内頸動脈側の屈曲の度合い (ICA tortuosity) を調べてみた結果である. ICA tortuosity は直線距離 (z) に対する中心線の長さ (L) である. 20 代前半までの case E-H では 1.01~1.03 の範囲であったが, 30 代以降の case A-D では 1.05 以上の値を示した. ここでは ICA の屈曲度が比較的大きい 30 代以降の case A-D を年配のグループ, 屈曲度の小さい case E-H を若者のグループとした.

3. 2. 検査対象の CFD 結果

Table 1 は 8 例の対象形状の時間平均 maxWSS と内腔面積の値である. また, Fig. 7 は時間平均 WSS の分布であり, 矢印が maxWSS を示した地点である.

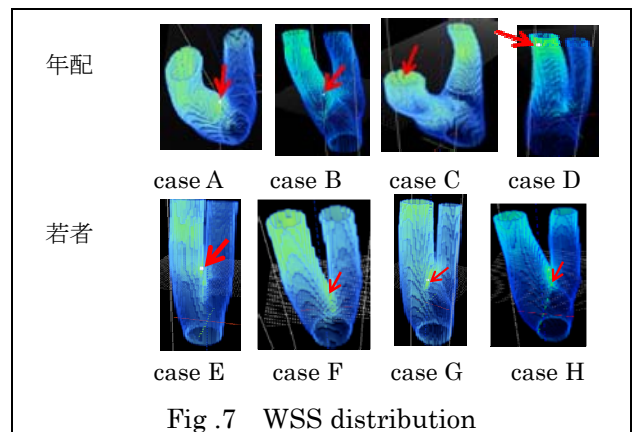


Fig. 7 WSS distribution

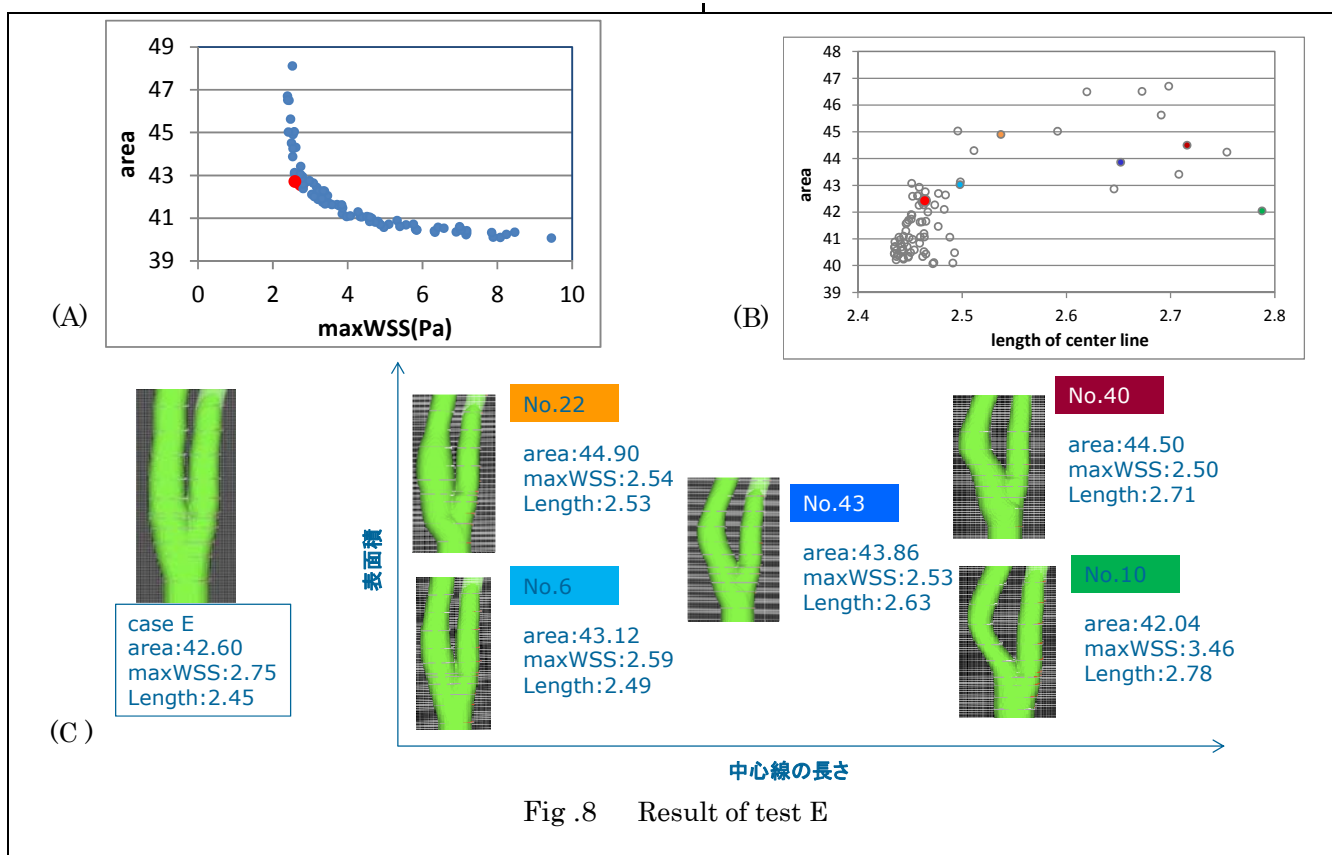


Fig. 8 Result of test E

Table 1 検証対象の WSS と内腔面積

		maxWSS	surface area
年配グループ	case A	2.92	43.46
	case B	2.85	45.93
	case C	4.53	36.71
	case D	8.23	32.65
若者グループ	case E	2.75	42.60
	case F	2.57	41.34
	case G	2.32	42.75
	case H	2.70	44.82

3. 3. 最適化の結果

これまでに年配グループの case A, B, C, D を検証対象とした形状最適化を通して、これらの実形状には「maxWSS を最小にする」と「surface area を最小にする」という共通の特徴があることを確かめた。そこで、若者グループの case E, F, G, H もこれらの共通の特徴を持つかどうかを調べた。以下、検査対象を case E, F, G, H とした場合の最適化実験をそれぞれ、test E, F, G, H とする。

Fig. 8 は test E の結果を示している。Fig. 8(A) が「maxWSS の最小化」と「area の最小化」を目的関数として最適化を試みた結果である。青色の点で示したものが、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である。この推定上の解をここで

はパレート解とみなす。そして、このグラフ上に case E の maxWSS と area を赤点でプロットしたところ、パレート解上の位置に現れた。これは、実形状である case E は解の一つであることを示している。

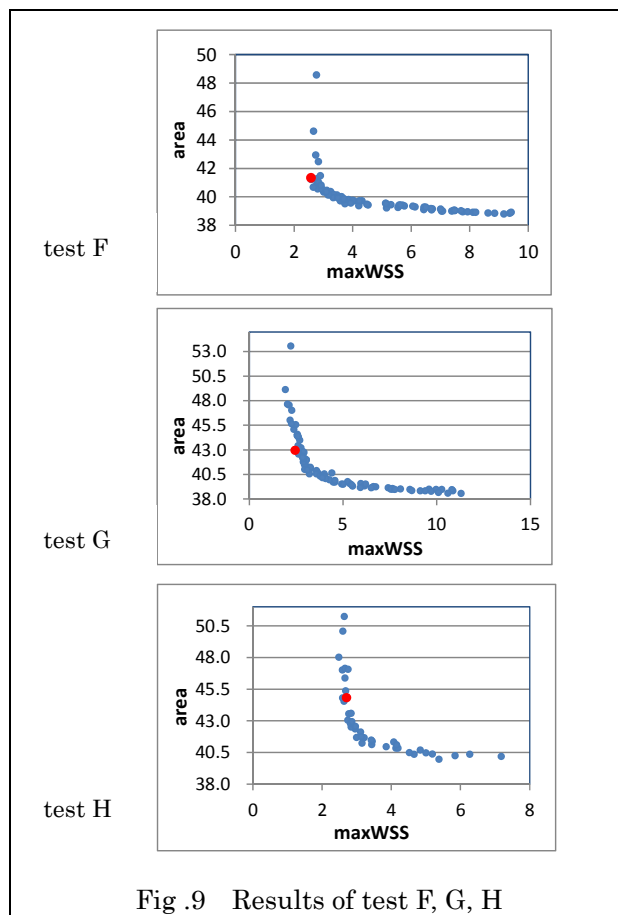


Fig. 9 Results of test F, G, H

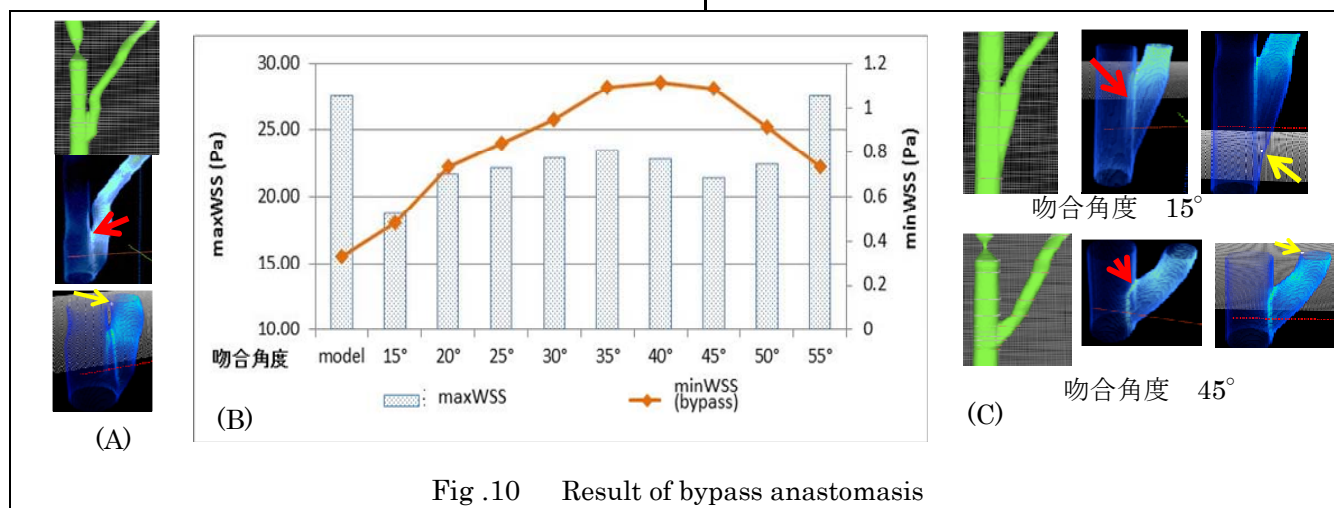


Fig. 10 Result of bypass anastomosis

得られた解集合の中には、血管長が異なるさまざまな形状が含まれている。そこで、どのような形状のものが解として得られたのか調べてみた。Fig. 8(B)は表面積と血管長をグラフにしたものである。同じ血管長の場合、表面積が大きいと maxWSS が小さい形状である(トレードオフの関係にあるので)。また、例として (B)のグラフ内で示した色つき点の形状を (C) で示した。血管長が長く、maxWSS が case E の値より少し低い No.43 や No.40 が得られ、No.40 は少し横に張り出した形状をしていた。

Fig. 9 は test F, G, H の最適化実験の結果である。それぞれのグラフにおいて青点が最適化で得られたパレート解集合を示している。そして、赤点が検査対象の値の位置であるが、test E と同様に実形状の値の組み合わせが解集合上に位置した。このことより、血管の屈曲の度合いが小さい young adult の場合でも「局所的な時間平均 WSS」と「局所的な管径」がともに最小であるという共通の特徴を持つことが分かった。

項目 2) バイパス手術による吻合角度

3. 2. 1.

健康な血管分岐部の形状は「局所的な時間平均 WSS が高すぎる箇所がないように規定されている」ということが分かった。バイパス手術の吻合部位においても、WSS が高いところでは血管径の拡大が懸念される。そこで、ここでは術後のリモデリングの弊害を考慮して、時間平均 WSS が最小となる吻合角度を求めることにした。

Fig.10 (A)がモデルケースでの時間平均 WSS の分布を示しており、ちょうど吻合部上側の赤矢印の部分に maxWSS が現れた。黄色の矢印は minWSS(時間平

均 WSS の最小値)が現れた位置を示している。(B)の棒グラフが吻合角度を変えた場合の maxWSS の結果である。吻合角度の浅い 15° と吻合角度が 45° で値が小さかった。(C)が 15° と 45° の場合の形状と時間平均 WSS の分布、赤の矢印が maxWSS を示した位置である。maxWSS はともに吻合部の上部に現れた。

また、血管は WSS がある一定値より低くなると血管壁を厚くして径を細くして WSS を増加させるようなフィードバックを起こすことが、直線部分の血管を対象とした実験から報告されており(8,14)、狭窄が起きやすいことが指摘されている(7)。そこで、それぞれの場合の minWSS も調べてみた。その結果が (B) の折れ線グラフである。吻合角度が 35° から 45° の場合で minWSS が高く、狭窄が起きにくい条件と考えられる。maxWSS が低かった 15° と 45° の場合の minWSS を示した位置(C の黄色の矢印)は、15° では吻合部の下部であったが、45° では吻合部以外の場所であった。以上の結果から、このモデルケースにおいては、吻合角度を 45° にするのが良いことが示された。

4. まとめ

頸動脈分岐部において、ICA 側の血管屈曲度を調べたところ、20 代前半までの若者では 30 代以降の形状と比較してその度合いが小さい。若者の形状は 30 代以降のものとは異なる特徴を持つことを確認した。今までに我々は、血管の中心線と管径は「局所的なせん断応力」と「局所的な管径」を最小にするよう規定されていることを 30 代以降の方の形状を対象とした実験から示していた。今回は 4 例の若者の形状を対象とした最適化の実験を試みたが、このグループでも実形状は上述した 2 要因の特徴を共通に持つことが確認でき

た。血管長は加齢と共に伸長することが知られている^(15,16)。今回確認した年配のグループの方が ICA の屈曲度が大きいということは、こちらのグループの血管長がより長いことを示している。以上より、血管の形状は加齢と共に伸長していく中で、この 2 要因を満足するように変化してくと示唆された。

また、本研究で得られた「血管形状は時間平均 WSS を最小にするよう規定されている」という知見を、バイパス手術の術後のリモデリングの少ない吻合角度を求めるとい問題に当てはめた。条件に合う吻合角度を求めることができ、医療の分野で応用が可能なことを示すことができた。

5. 今後の展望

5.1. 仮説の検証

血管の中心線と径決定には、「局所的なせん断応力」と「局所的な血管径」を最小にするという要因が大きく関与していることが示唆された。次に、これが生体内で実際に行われているのかを確かめる必要がある。そこで、バイパス手術などにより血流量が変化したとき血管がどのように変化するかを観察し、それとシミュレーション結果とを比較検討することで、この仮説を検証したい。

5.2. 他の決定要因

実形状は上述した 2 要因を満たすトレードオフの解の 1 つであるが、これだけでは形状を一意に決めることができない。異常な形状の要因として指摘されている逆流の度合い(OSI)や血流の方向の変化度合いなどの要因を取り上げ、引き続き他の要因を探る予定である。

5.3. 時系列による形状変化シミュレーション

今までに得られた「血管が加齢と共に伸長していく中で、形状は上述した 2 要因を満足するように変化してく」という仮説を検証するため、時系列で形状を変化させていく成長モデルなどのシミュレーション実験を行いたい。現在、正常な血管の形状を決定する要因を探る段階であるが、このようなシミュレーションを通して、動脈瘤や狭窄などの病的形状の発生、発達のメカニズム解明につなげたい。

6. RICC の継続利用を希望の場合は、これまで利用した状況や、継続して利用する際に行う具体的な内容

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を決めている要因を明らかにする。(継続中)
- 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。(予定)

現在我々は 2 段階目を行っている。まず、他の要因を探るとい点で「WSS の変動の度合い」と「OSI」は準備ができ次第開始したい。また、5.1 で述べた仮説の実証はデータが入手でき次第取り掛かる予定である。

7. 一般利用で CPU 時間を使い切れなかった理由
Voxel での OSI などの WSS の計算方法のプログラム開発に時間がかかった。バイパス手術の実データの入手に時間がかかったため。

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) Langille, B. L. and O'Donnell, F., Science, 231(1986), pp.405-407.
- (9) Thomas, J. B., Antiga, L., Che, S. L., Milner, J. S., Steinman, D. A. H., Spence, J. D., Rutt, B. K. and

- Steinman, D. A., Variation in the Carotid Bifurcation Geometry of Young Versus Older Adults: Implications for Geometric Risk of Atherosclerosis, *Stroke*, No. 36, (2005) pp.2450-2456.
- (10)Levy, B. I., Artery Changes with Aging: Degeneration or Adaptation, *Dialogues in Cardiovascular Medicine*, Vol.6, No.2, (2001) pp104-111.
- (11)Noda, S., Fukasaku, K. and Himeno, R., World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, (2006), pp.36-40.
- (12)Himeno, M., Noda, S., Fukasaku, K. and Himeno, Ryutaro, *IOP Conference Series: Materials Science Engineering*, Vol.10,(2010).
- (13)Deb, K., Pratop, A., Agrawal, S. and Meyarivan, T., *IEEE Transactions on Evolutional Computation*, (2002), 6-2, pp.182-197.
- (14)Sho, E., Nanjo, H., Sho, M., Kobayashi, M., Komatsu, M., Kawamura, K., Xu, C., Zarins, C. K. and Masuda, H., “Arterial enlargement, tortuosity, and intimal thickening in response to sequential exposure to high and low wall sheare stress”, *Journal of Vascular Surgery*, Vol.39-3, (2004), pp.601-621.
- (15)Nichols, W. and O'Rourke, M. F., *McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles* 5th edition, London, Arnold, 2005.
- (16)Levy, B. I., Artery Changes with Aging: Degeneration or Adaptation, *Dialogues in Cardiovascular Medicine*, Vol.6, No.2, (2001) pp104-111.

平成 22 年度 RICC 利用研究成果リスト

【国際会議、学会などでの口頭発表】

1) 姫野雅子, 野田茂穂, 深作和明, 姫野龍太郎

「バイパス手術における血管吻合角度の血流への影響」

第 34 回日本バイオレオロジー学会

2) 姫野雅子, 野田茂穂, 深作和明, 姫野龍太郎

「血管の適応要因探索への MOGA の適用」

進化計算シンポジウム 2011