

血管形状決定機構解明への遺伝的アルゴリズムの適用*

Application of Genetic Algorithm for Prediction of Artery Geometric Determinant

姫野雅子^{*1}, 野田茂穂^{*2}, 姫野龍太郎^{*1}, 深作和明^{*3}

*1 理化学研究所 生体力学シミュレーション特別研究ユニット

*2 理化学研究所 情報基盤センター/信州大学大学院

*3 碑文谷病院/理化学研究所 生体力学シミュレーション特別研究ユニット

Abstract: We supposed not only physiological factors but also fluid dynamic and engineering factors affect the shape of blood tubes. Those fluid dynamic and engineering factors were examined by multi-objective optimization of blood tubes using a genetic algorithm(GA) and two-dimensional blood flow analysis. Those supposed factors are three. We took two factors from fluid dynamics point of view: the wall shear stress(WSS) and the pressure loss. The last factor is the artery length from saving materials point of view. We tried multi-objective optimization using the non-dominated sorting GA(NSGA-2) which is generally applying GA to solve multi-objected search problems. Flows were calculated by a 2-dimensional unsteady incompressible flow solver using VOF method and QUICK scheme. We set artery diameter and flow rate referred those value of carotid artery: the diameter was 5mm and Reynolds number was 810. We performed 2-objective optimization in three cases: WSS and artery length, pressure loss and artery length, and WSS and pressure loss. In all cases, we got the Pareto-optimal fronts, which mean the set of trade-off optimal solutions. In the case of WSS and artery length, connecting straightly between the inlet and the outlet was gotten as the shortest artery length shape, but very high WSS value. As the WSS value got lower, the more smoothly curved artery shape was gotten. In this case, the shape with hump of which shape was similar to an aneurysm is obtained as lower WSS case. We confirmed the WSS increases when the hump was removed. This means humping higher WSS area of artery vessel is effective to reduce WSS value. On the other hand, as either lower pressure loss and artery length case or WSS and pressure loss case, we could not get the shape with hump in the Pareto-optimal front. In three sets of experiments, only the case of WSS and artery length provided the shape like an aneurysm. These results indicate that WSS and artery length may be strong factors to determine artery shape. We currently regard initiation of aneurysm as the wrong adaptation of blood tube.

1. 緒 言

脳動脈瘤は日本人の死因で3位を占める脳血管疾患の大きな要因となっている。しかし、脳動脈瘤がどのようにして成長するかについて、血流との因果関係が示唆されているが、これまでのところ明らかではない。その成長には、血管の血流に対する適応が何らかの寄与をしているのではないかと予測している。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の度合いによって決まると言われている⁽¹⁾⁽²⁾。また動脈では血管壁での剪断応力を一定値以下に抑えるように直径を大きくしているのではないかと言われている。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ると考えられる。そこで今回は、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。血管の成長に影響を持つ要因を仮定して評価関数を作り、それにより現

実の血管形状を再現できれば、主たる要因を解明することができると考えられるからである。

血管形状は流体力学的に見て剪断応力や圧力抵抗などが低く、同時に、血管をパイプとしてみた時のパイプの材料が最も少ない状態に最適化されているものと考えられる。今回はトレードオフの関係にある血管長と流体力学的要因を目的要因とする多目的最適化を試みた。

最適化の手法として、近年遺伝的アルゴリズム(GA)が用いられている。GAは生物進化の過程を模した手法で、その適応分野における知識や経験を必要とせず、非線形問題等の複雑な問題にも適用できることから、近年工学的に非常に広い範囲で応用されている⁽³⁾⁽⁴⁾。多目的最適化にGAを用いる利点は次の3点に要約される⁽⁵⁾。

- 複数の目的間の重みパラメータが不要である。
- 一度の最適化でパレート最適解を同時に多数求めることができる。
- 多点同時探索を行うことから、局所解にとらわれず大域解の探索が可能である。

そこで、血管形状決定に関与すると考えられる因子を目的要因とする最適化を遺伝的アルゴリズムで試みる。

2. 血管形状最適化

2.1 目的要因

血管の内皮細胞は剪断応力を感知する仕組みを持ち、その刺激を受けて形態変化を起こすことが知られている⁽⁶⁾⁽⁷⁾。また、血管の形状異常である動脈瘤の成長に剪断応力の関与が指摘されている⁽⁸⁾。このように局所的な剪断応力に着目した研究は多く行われてきた。そこで、今回の最適化の要因として、まず「局所的な剪断応力」を取り上げた。また、全般的な圧力損失を示す「入口出口における圧力差」も取り上げた。以上の2点は流体力学的観点から見た要因である。一方では血管壁面をなるべく押さえる方向に適応していると考えられる。そこで、今回は二次元の形状を扱うことから「流路面積」を最適化の要因とした。

2.2 テストケース

ケース1とケース2の2種類のテストケースを用意した。それぞれFig1とFig2の通りである。ケース2はケース1より流入出口を最短路で結んだ場合の流入角度がより大きいケースである。

2.3 血管形状決定方法

定められた血管の流入口から流出口までを、点列

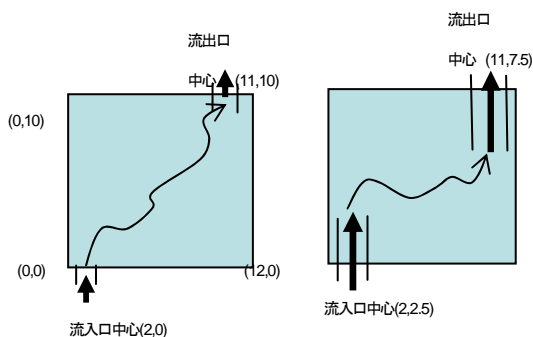


Fig.1: case 1

Fig.2: case 2

の位置座標と管半径情報から血管形状を作成する。形状決定方法は、Fig3の通りである。まず、点列からB-スプライン補間で得られた曲線を血管の流路中心曲線とする。流路範囲はこの中心曲線に垂直に管半径分の範囲を加えたものとする。血管形状は流路範囲の外側の境界線を繋ぐ曲線で示した。今回は、管半径は5mmに固定した。

Fig4に点列と点列から得られた血管形状の例を示した。図中B,C内の数字は点列の順番を示している。B,Cのような点列の配置では、流路範囲に重なりが生じるため、径の太さが異なる部分があった。このように今回用いた血管形状決定方法では、管半径を固定し

たにも関わらず、血管径が大きくなる場合や、瘤を持つ液状も表現できた。

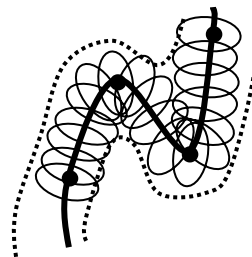


Fig.3 Determination of artery shape

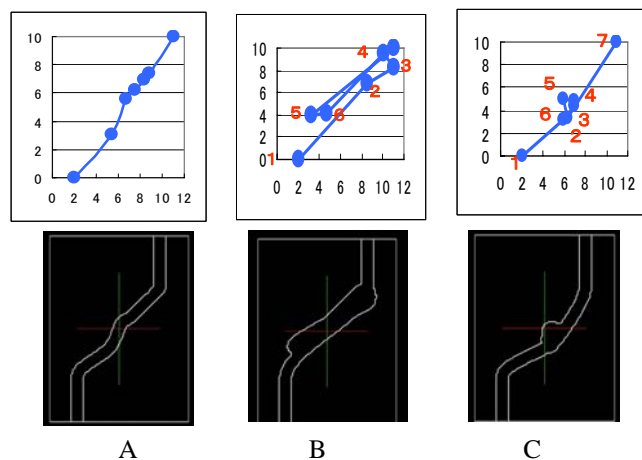


Fig.4 Point sequence and artery shape

2.4 血流解析方法

血液の非ニュートン性の影響は1mm以上の動脈では小さいのでニュートン流体として取り扱った。今回は頸動脈を直径と流速に相当する解析を行い、 $Re=810$ 、流速の境界条件として実測の流速変化を与えた。血管内血流解析に使ったソフトウェアは理化学研究所で開発された二次元版の「VOF法とQUICK法を組み合わせた非定常流体解析システム」⁽⁹⁾である。計算は求めた血管形状に対し、入口に拍動流を与えて実施される。拍動条件は人体での計測結果を使用しており、5周期以降の2周期分を結果として使用する。流入口前と流出口後に長さ5.0の助走区間を設けた。最適化計算には格子幅0.2を用いた。Fig9は計算の格子幅を変えて得られたせん断応力の値と理論値との誤差を示したものである。流入口と管の傾斜角度が 0° (直管) 30° 、 45° の場合で比較した。その結果、格子幅0.2において最も誤差が大きかった 45° においても1.15であり、また計算時間を考慮して格子幅0.2での最適化計算を妥当とした。

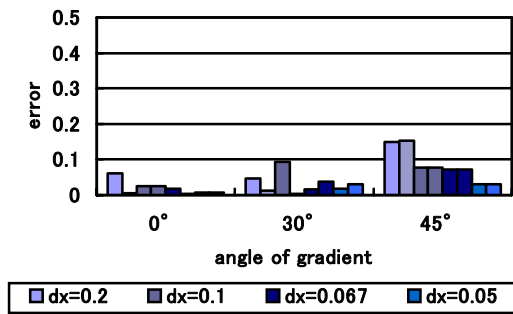


Fig. 9 Error of calculated WSS at various grid width against its theoretical value

2・5 遺伝的アルゴリズム

今回の最適化の手法として用いた遺伝的アルゴリズム (GA) は、生物の進化の過程にヒントを得た探索アルゴリズムの一種である⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾。GAでは、探索領域内の1つの解候補を1個体とみなし、その個体の特徴（この場合は血管形状）を適当な方法でビット列または実数値にコーディングした遺伝子を持つ。また、個体の環境への適合の度合いを適応度（適応値）と呼ぶ。GAでは、あらかじめ決められた数の個体を常に保っており、その個体群を集団と呼ぶ。初期集団をランダムに作成した後、その集団に対し個体の選択、交叉、突然変異等の操作（これを遺伝オペレータと呼ぶ）を適用し、次世代の個体群の候補集団を生成する。その候補集団に対し、個体の適応度により次世代に残すかどうかを決める。この繰り返しを終了条件が満たされるまで繰り返す。あらかじめ定めた環境に適応している個体の子孫を残す確率が高くなるよう世代交代シミュレーションを実行することにより、目的の解を発見しようとする方法である。詳しくは、例えば参考文献(11)を参照されたい。

2・6 NSGA II

多目的関数においては、複数の目的関数の中で、1つの目的関数を良くしようとすると他の目的関数が悪くなる場合が多々ある。このように目的関数間にト

レードオフの関係が成り立つ場合には、多数の最適解が存在する。この解集合は「パレート最適解」と呼ばれ、多目的最適化手法とは「パレート最適解」を求める手法である。

本研究では、一般的な進化型多目的最適化アルゴリズムである NSGA II⁽¹²⁾を用いた。優越関係に基づいて定められる序列（ランクと呼ぶ）を利用して個体の選択を行うことで、パレート最適解を求める方法である。個体の選択は次の手順で行われる。

- ・ 非優越ランクの決定：それぞれの個体のランキング方法は以下の通りである。「パレート最適解（個体群の中で、全ての目的関数において他に優越されていない個体のこと）」をランク 1 とする。次にこれらの個体を取り除き、その後得られたパレート最適解をランク 2 とする。この手続きを全ての個体のランクが決定されるまで繰り返す。
- ・ 個体の混雑度の計算：各ランク内の個体集合を目的関数で順番に並べ、隣接する個体との距離を求める。目的関数ごとの距離を合計した数値で、この値が低いほどその個体は混雑していることを示す。
- ・ 個体の選択：親個体の選択と次世代に残す個体の選択には、ランクの上位（ランク数が小さい）個体から選ぶ。同じランクの場合には、混雑度が大きい値のものを選ぶ。

擬似プログラムは以下の通りである。また、Fig. 5 に模式図を示した。

- 1) K 個体からなる集団を初期化し、適応度を求める
- 2) while (世代交代数 t が規定回数未満)
- 3) 各個体のランクを決定
- 4) for i=1 to K/2
- 5) 集団からランク方式で親個体 2 個体を選択
- 6) 交叉と突然変異により新個体を 2 個体生成し、適応度を求める
- 7) end for

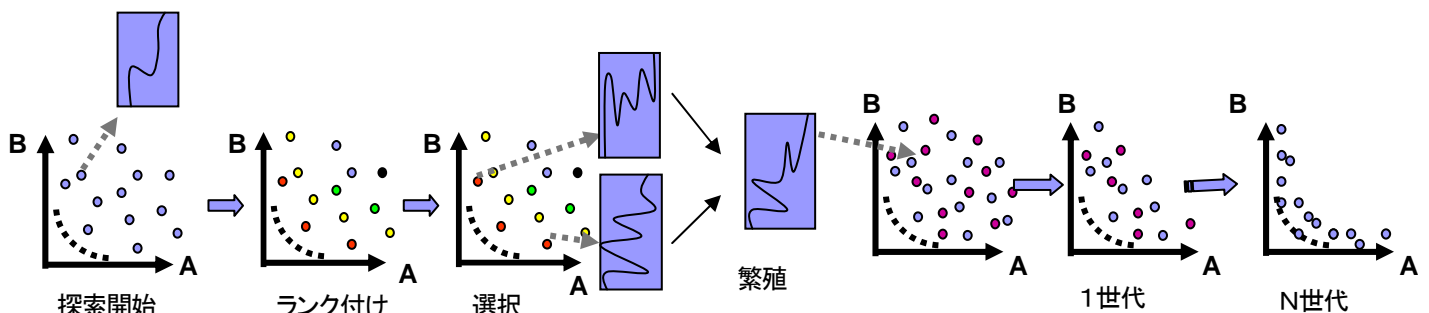


Fig.5 NSGA2

- 8) 親と新個体の合計集団において、各個体のランクを決定
- 9) 親と新個体集団から、ランク上位個体を K 個体選択し、次世代集団とする
- 10) end while

親個体の選択にはトーナメント法(集団からランダムに選択した 2 個体から前述した方法で親個体を決定する)を用いた。また、集団は $K=48$ 個体、世代数 t は 30 とした。また、実験は目的要素の組み合わせごとに、同じ 15 種類の初期集団を用いて行った。

2・7 並列計算

1 形状 (個体) の計算時間は 15 分から 20 分であった。実験は 48 個体の集団数に対し 30 世代まで行ったので、パレート最適解を求めるまで延べ 1440 形状分の計算が必要である。そこで、NSGA II においては 1 世代の個体計算を並列化することが可能なので、個体数分 (今回は 48 並列) の並列計算を行い、計算時間短縮を試みた。並列計算は理化学研究所の RSCC を用いた。

3. 結果

「WSS と流路面積」「圧力差と流路面積」「WSS と圧力差」の 3 種類の 2 目的要因による最適化を試みた。

3. 1 WSS と流路面積

ケース 1 の結果が Fig.10 である。図中のグラフは 15 回の試行において得られたパレート最適解 (ランク 1 のもの) を示した。縦軸が WSS、横軸が流路面積を示している。また、グラフ中で示したパレート解の代表的な形状が A から D である。流路面積に注目した場合には A (area=947.9, WSS=5.15) のように流入流出口を直線状に結ばれた形状が得られた。一方、WSS に注目した場合には B (area=963.5, WSS=4.55) のような曲線の形状が得られた。さらに C (area=1047.0, WSS=4.51) や D (area=1048.7, WSS=4.40) のように流入口または流出口付近が太くなる形状も得られた。この瘤状の形状の WSS に与える影響を調べるために、C と D から瘤を取り除いた形状 (C1 と D1) と比較してみた結果が Fig. 11 である。図中の矢印は最も WSS の値が高かった地点を示している。C に対し瘤を取り除いた C1 (WSS=5.13) と D に対し D1 (WSS=5.06) を比較すると、瘤を取り除いた場合には WSS の値は上昇した。また、C1, D1 において最大の WSS を示した地点は C, D において瘤が存在したところであった。このことから瘤状の形状が WSS 低下に寄与していることが確かめられた。

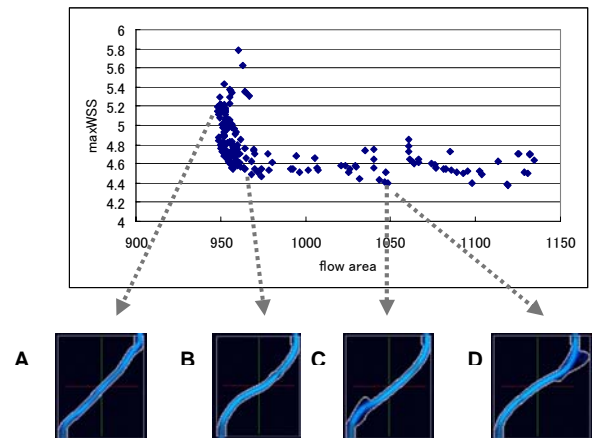


Fig.10 Pareto solutions (Case1, WSS and flow area)

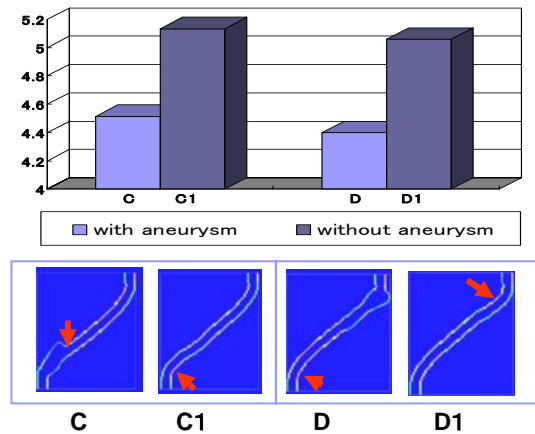


Fig.11 Relation between WSS degradation and aneurysm (Case1)

同様にケース 2 で行った結果が Fig. 12 である。流路面積に注目した場合には、E (area=1012.5, WSS=5.89) のような直線状の形状であった。一方、WSS に注目した場合には F (area=1035.4, WSS=4.89) により曲線で結ばれた形状であった。さらに G (area=1212.5, WSS=4.83) のように瘤状の形状をもつものが得られた。瘤が WSS に与える影響を調べるため、瘤を取り除いたものと比較してみた結果が Fig. 13 である。G と H (WSS=4.95) から瘤を除いた G1 (WSS=5.62) と H1 (WSS=6.88) の WSS の値は高く、また G と H の瘤は G1 と H1 の最も高い WSS を示した地点にあった。ケース 1 と同様に瘤が WSS 低下に寄与していることが確かめられた。

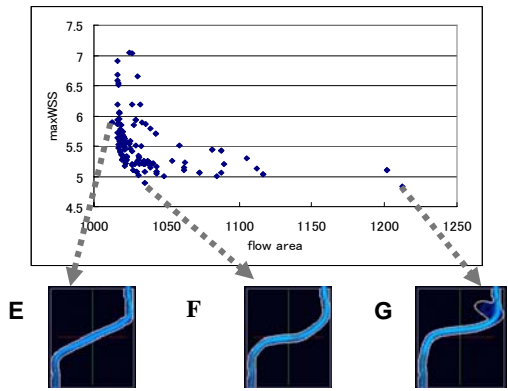


Fig.12 Pareto solutions (Case2, WSS and flow area)

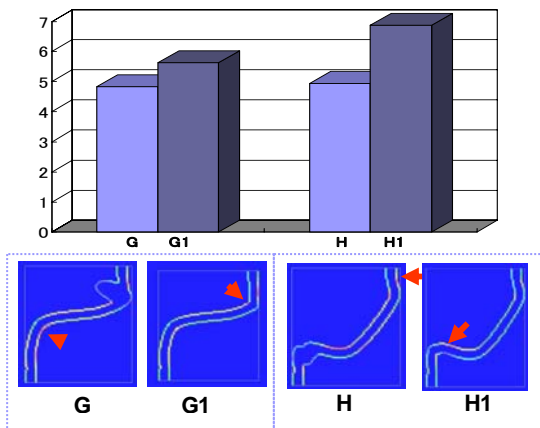


Fig.13 Relation between WSS degradation and aneurysm (Case2)

3. 2 圧力差と流路面積

Fig. 14 と Fig. 15 がそれぞれケース 1 とケース 2 の結果である。縦軸に圧力損失(Δp), 横軸に流路面積を示した。流路面積が最小のものは I (area=946.9, $\Delta p=0.01094$) や K (area=1017.0, $\Delta p=0.01175$) のように直線状の形状であり, 圧力差に注目すると J (area=968.8, $\Delta p=0.00694$) や L (area=1037.1, $\Delta p=0.00795$) のように曲線で結ばれたものが得られた。「圧力差と流路面積」の組み合わせでは, 瘤がある形状のものは得られなかった。

3. 3 圧力差と WSS

これらの要因の組み合わせにおいては, 血管全体が一樣に太くなる形状が得られた。特定の一部が太くなるような瘤を持つものは得られなかった。

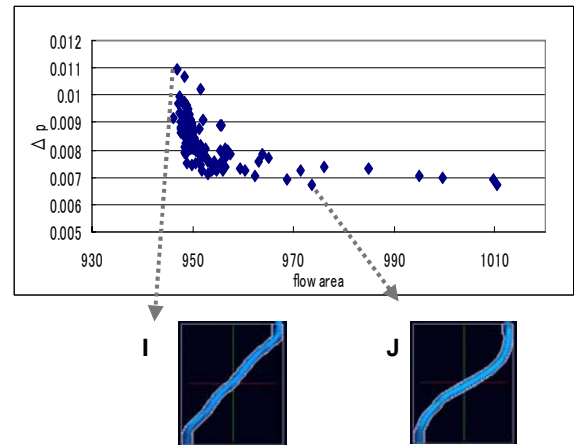


Fig. 14 Pareto solutions (Case1, Δp and flow area)

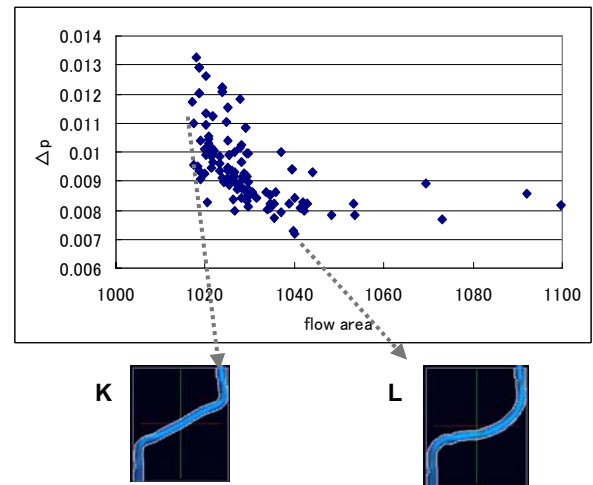


Fig. 15 Pareto solutions (Case2, Δp and flow area)

4. 考察

目的要素「WSS と流路面積」の最適化を試みたところ, WSS 最小化に適した形状として, 曲線で結ばれたものと瘤を持つ形状が得られた。2 種類の形状のものが得られた理由を調べるため, ケース 2 の WSS 最小化に適した形状である F と, 瘤を持つ G, H との形状の比較をした。F はほぼ中央を通り前半後半とも緩やかな曲線で結ばれている。ところが G は前半は緩やかだが後半が急な, H はその逆の組み合わせの曲線で結ばれている。F から外れる形状では, 曲がり急な部分ができしまい, その結果 WSS が上昇する部位が生じる。G や H ではこの部分に瘤が存在するため WSS の低下につながったと考えられる。

目的要因「圧力差と流路面積」の最適化では瘤状の形状は得られなかった。エネルギー損失の原因としては, WSS 以外に渦の発生が挙げられる。瘤内では渦が

発生するため、エネルギー損失という点では良い形状とは考えられない。これが瘤状の形状が得られなかった理由と思われる。

今回「WSS と流路面積」を目的要因とする最適化により、瘤を持つ動脈瘤と同様の形状を再現することができた。他の要因の組み合わせではこのような形状は得られなかった。WSS と血管形状の関連性は今までにも指摘されている⁽⁷⁾⁽⁸⁾。本実験からも「WSS」と「流路面積」が血管の形状決定要因の有力な候補であることが示唆された。

5. 結語

血管形状に関与していると考えられる剪断応力、圧力差、流路面積の3点の要因を取り上げ、GAによる多目的最適化を行った。「剪断応力と流路面積」を目的要因として最適化を行うと、流入流出口を「曲線で結ぶ形状」の他に「瘤を持つ形状」が剪断応力の低下に適した形状として求められた。この瘤の存在が剪断応力の低下に寄与していることが確かめられた。また瘤状の形状は動脈瘤と大変似ていた。他の要因の組み合わせによる最適化では、瘤を持つ形状が得られなかったことから、「剪断応力」と「流路面積」が血管の形状決定要因の有力な候補と考えられる。また今回の結果から、動脈瘤の形成への剪断応力の関わりが強く示唆された。動脈瘤は血管形状の適合が特異な形で行われた結果と考えている。

文 献

- (1) 小林亮：血管分岐形成の数理モデル，(生物の形づくりの数理と物理，共立出版，2000)，pp137-153.
- (2) 佐藤靖史：血管新生の最前線—そのメカニズムと病態・治療，(羊土社，1999).
- (3) Obayashi, S. and Sasaki, D., "Multiobjective Aerodynamic Design and Visualization of Supersonic Wings by Using Adaptive Range Multiobjective Genetic Algorithms (chapter 13)," Coello and Lamont (eds.), Applications of Multi-Objective Evolutionary Algorithms, World Scientific Publishing, New Jersey, 2004.
- (4) Deb, K., Mitra K., Dewin, R., and Majumdar, S., "Towards a better understanding of the epoxy polymerization process using multi-objective evolutionary computation," Chemical Engineering Science, 59-20, pp4261-4277 (2004).
- (5) Marler, R.T. and Arora, J.S., "Survey of Multi-objective Optimization methods for engineering," Structural and Multidisciplinary Optimization, 26-6(2004), pp369-395.
- (6) Kondo, S., Hashimoto, N., Kikuchi, H., Hazama, F., Nagata, I., and Kataoka, H., "Cerebral Aneurysms Arising at Nonbranching Sites. An Experimental Study," Stroke, 28-2, pp398-404 (1997).
- (7) Davies, P.F., "Flow-mediated Endothelial Mechano-transduction," Physiol. Rev. 75, pp519-560 (1995).
- (8) Gonzalez, C. F., Cho, Y. I., Ortega, H. V. and Moret, J., "Intracranial Aneurysms: Flow Analysis of Their Origin and Progress," AJNR Am. J. Neuroradiol., 13-1, pp181-188 (1992).
- (9) 野田茂穂，姫野龍太郎，小野謙二，石川正昭，"医療画像に基づく脳血管血流シミュレーション"，第16回バイオフロンティア講演会講演論文集，(2005)，pp139-140.
- (10) Goldberg, D.E. "Genetic algorithms in search, optimization, and machine learning," Addison Wesley, Reading, MA, (1989).
- (11) 伊庭齊志：遺伝的アルゴリズム，(医学出版，2002).
- (12) Deb, K., Pratap, A., Agrawal, S., & Meyarivan, T., "A fast elitist non-dominated sorting genetic algorithm for multi-objective optimization: NSGA2," IEEE Transactions on Evolutionary Computation, 6-2, (2002), pp182-197.

