

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、それぞれの要素に適した形状を求めることができた。特に WSS と血流路面積に注目した場合、血管の一部が太くなり、動脈瘤様の形状が得られた。このような二次元の解析から剪断応力が血管最適化の要因と考えられたが、これが血管成長に重要な要因であるかを三次元の解析で確かめる必要がある。

そこで、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。

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)。このうち、血管径の調節は血流によってもなされることが血流負荷実験より確かめられている^(3,6)。そこで

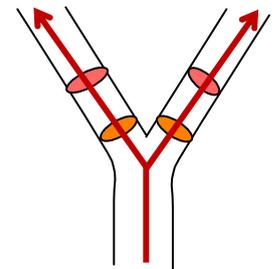


Fig.1 artery bifurcation

まず、①の血管径に注目してその決定要因を調べた。この場合血管の中心線は固定した。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。総頸動脈分岐部の特徴と対象として選択した理由は以下の通りである。1) 総頸動脈から内頸動脈への分岐部前後には 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⁽⁷⁾。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。2) 狭窄が発生しやすい部位である⁽⁸⁾。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。このような特徴の異なる分岐部に共通に当てはまる要因を探した。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。

血管形状を規定するには、管径のほかに中心線も考慮しなくてはならない。今回はこの中心線も含めた血管形状に関与する要因を調べた。

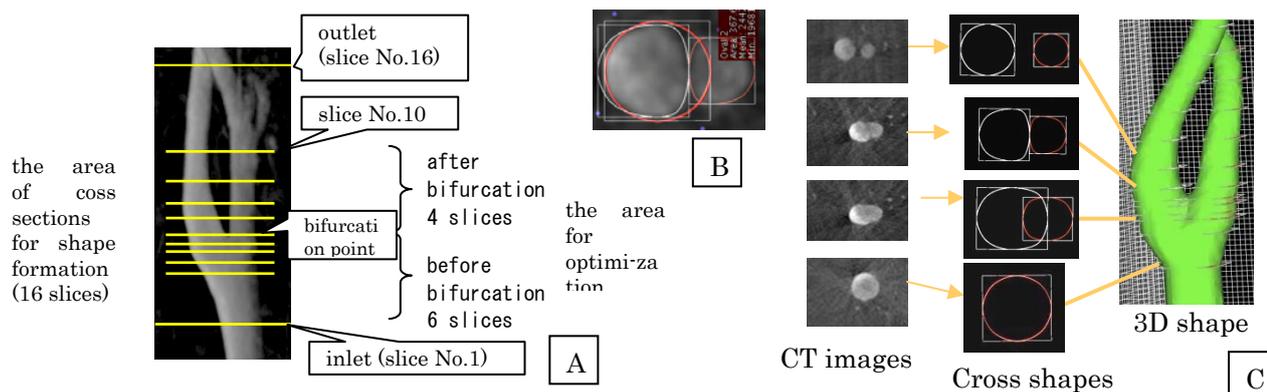


Fig. 2 The process from the CT images to the 3D shape

2. 具体的な利用内容、計算方法

2. 1 利用内容の概要

頸動脈と腹部大動脈の2か所の分岐部を用いて、血管の中心線も含めた形状決定要因を調べた。

2. 2. 仮定した形状決定要因

次の3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。
- ・ WSS が低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。

血管の内皮細胞はせん断応力を感じする仕組みを持ち^(5,7)、その刺激を受けて血管径の調節を行っていることが知られている^(10,11)。この調節は局所的に行われることから、決定要因の候補として「局所的なせん断応力(以下 WSS)」を取り上げた。心臓の拍動に伴い WSS の値は周期的に変動ことから、血管内腔にかかる WSS は変動分と平均値の2つの成分に分けられる。近年、これらの各々の成分が管径調節へどのように関与しているかを調べる生体内実験がなされている^(12,13)。それによると1) 管径調節に係るのは WSS の平均値であり、この値の増加は径の拡張を引き起こす。2) 振幅の増大は径変化を起こさないことが報告されている。径調節には時間平均 WSS が関与していることが示唆されることから「時間平均の WSS 値」を候補として取り上げ、WSS が増加すると径が拡張することから「局所的な WSS が高すぎる箇所がないように規定されている」と仮定した。

一方で、血流量が減ると管径が狭くなることが観察されている^(6,14)。そこで、次の要因として「局所的な管径は最小になるよう規定されている」と仮定した。局所的な管径が最小になっているとすれば、その総計

である血管の内腔面積も最少となっているはずであるので、「血管表面積」を決定要因として取り上げた。

以上の2要因が血管径調節の要因になっていることが今までの最適化結果から導きだされている。

今回はもう一つの要因として「低い WSS」を取り上げた。頸動脈分岐部に良くみられる狭窄は逆流や渦流が起きやすい場所にできることが知られており、この場所は WSS が低い⁽⁸⁾。また、血管は WSS がある一定値より低くなると血管内膜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報告されている⁽¹⁵⁾。そこで「局所的な WSS が低すぎる箇所がないように規定されている」という仮定を取り上げた。

2. 3. 形状決定方法

健常者の CT 画像を用いた。Fig2 は頸動脈分岐部での形状作成の手順を示している。Fig.2(A)で示した実形状の16箇所 CT 断面画像から Fig.2(C)で示した方法で形状を作成した。

- ・ まず、頸動脈を二つの閉曲線を用いて断面形状を規定した。総頸動脈はこれらの閉曲線に重なりが生じたものとして取り扱った。形状が再現できているかの確認は Fig.2(B)のように CT 画像と断面形状を重ね合わせて行った。
- ・ 断面形状間の形状を滑らかに接続するため、spline 関数を用いて補間用断面形状を作成する。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
- ・ 断面形状を表している閉曲線の内部に入っているボクセルを血管領域として規定した。

腹部大動脈分岐部の形状も同様の方法で作成した。

2. 4. 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⁽¹⁶⁾。レイノルズ数は頸動脈で 810、腹部大動脈で 570 とした。この値は成人の平均的な値である。流入口の上流に長さ 5 の助走部分を加え、助走部入口に拍動流を与えた。計算は 5 周期行い、最後の 2 周期分のデータを使用した。

2. 5. 最適化変数

血管形状を規定する変数は中心線と半径である (Fig. 3)。

腹部大動脈では、分岐後の左右の大腿動脈の径はほぼ等しいことから、両管の中心線と管径 (左右の管径は同じ値) を最適化変数とした。頸動脈では、外頸動脈側の中心線と管径は固定し、内頸動脈の中心線と管径を最適化変数とした。この部位の特徴は、内頸動脈側の膨らみ(carotid bulb)にあるので、この形状が再現できるかが問題となるためである。

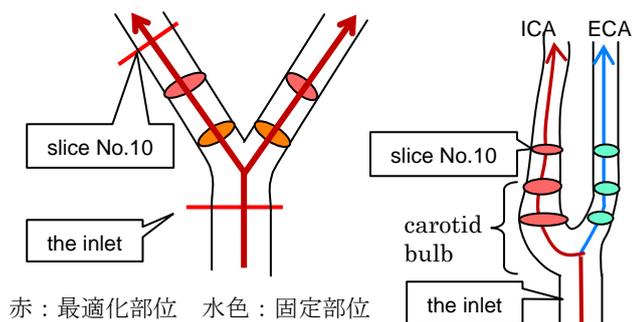


Fig. 3 Determination of variables

2.6. 最適化方法

決定要因として仮定した目的要因を用いて多目的最適化を試みる。多目的最適化によく使われる遺伝的アルゴリズムである MSGA II⁽¹⁷⁾を用いた。三次元の CFD 計算は時間がかかるので、交叉には少ない個体数で速い収束が可能な UNDXm を用いた。UNDXm⁽¹⁸⁾は多数の親個体を用いて初期集中を避け、小集団でも解探索が可能な交叉手法である。

① 大動脈分岐部：集団数 50 個体，世代数 20

② 頸動脈分岐部：集団数 40 個体，世代数 15

一度の探索に必要な計算は①の場合 1000 形状分(50 集団数×20 世代)，②の場合には 600 形状分であった。

2.7. 計算格子幅と精度および計算時間

Fig.4 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たものである。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=810)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。

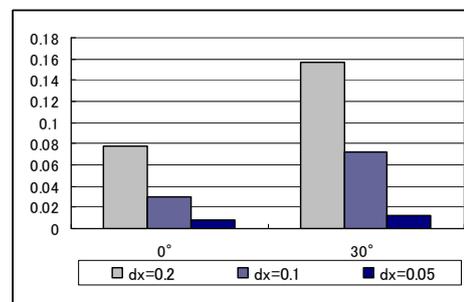


Fig. 4 Error of calculated WSS at three cell sizes against their theoretical values

CFD 解析計算は，理化学研究所 RSCC を用いて並列化し高速化を図った⁽¹⁹⁾。1 形状当たりの計算時間は，32 並列において格子幅 0.2 で約 10 分，格子幅 0.1 では約 2 時間，0.05 では 32 時間であった。最適化計算には計算時間の兼ね合いから格子幅 0.1 を用いた。1 回の最適化計算時間は①の場合には 64, 000CPU 時間 (2hour×32CPU×1000 形状)，②の場合には 38, 400CPU 時間 (2hour×32CPU×600 形状) がかかった。

2. 7. 目的要因の算出方法

「最大 WSS」，「最小 WSS」，「血管表面積」を算出して，多目的最適化の評価値とした。検査範囲は流入口からスライス 10 までとし，最適化範囲と同じ範囲にした (Fig.2)。

「最大 WSS (maxWSS)」と「最小 WSS (minWSS)」は，それぞれ格子点ごとに求めた WSS の最大値と最小値である。各格子点での WSS は，次の方法で求めた。

$$WSS = \sqrt{\sum_{i=0}^n (WSS_i)^2} (pa)$$

$$WSS_i = WSS(i\Delta t)$$

$$t = i\Delta t$$

血管の表面積は流入口から流出口までの周長の合計とした。

3. 結果と考察

3.1. 頸動脈分岐部

次の 2 つの場合に分けて最適化を試みた。

I 血管長を固定した場合

II 血管長を固定しない場合

I. 血管長を固定した場合

Table 1 モデルケースの表面積, WSS, 年齢

	case A	case B	case C	case D
area	43.34	46.27	36.71	32.65
maxWSS	3.13	2.88	4.53	8.237
minWSS	0.0578	0.0607	0.0552	0.1881
age	36	47	81	57

血管は加齢に伴い伸長することが知られている⁽²⁰⁾. Carotid bulb のサイズや形状から 4 ケース (case A,B,C,D) をモデルとして取り上げたが, 年齢はまちまちである. そこでまず, 血管長は血流以外の要因で決定されると仮定し, 血管長 (最適化範囲の内頸動脈の中心線の長さ) をモデルケースと同じ値に固定したうえで最適化を試みた.

最適化の目的要因として「maxWSS の最小化」

「minWSS の最大化」「表面積(area)の最小化」の 3 要因を取り上げた. Table 1 にそれぞれのケース (Case B と case C は carotid bulb が大きいもの, case D は小さいもの, case A はその中間である) における WSS, 表面積と年齢を示した.

Fig. 5 は case A の最適化の結果である. A-3D が得られたパレートフロント解 (3 要因のトレードオフ解集合) を示している. A-1 から A-3 に「area, maxWSS」「area, minWSS」「minWSS, maxWSS」断面で見たパレートフロント解の位置を示した. Area と maxWSS

は最小化, minWSS は最大化を行ったので, 図中の緑で示した曲線がパレートフロントラインの方向である. グラフ中に実形状の位置を赤点で表したところ, 「area, maxWSS」「minWSS, maxWSS」断面でパレートフロントに実形状が現れた. これは case A の形状は, 「area と maxWSS」「minWSS と maxWSS」にトレードオフの関係を持つことを示している.

Case B,C,D においても「area, maxWSS」断面に実形状が現れた(Fig. 6). しかし, 「minWSS, maxWSS」断面では, case C ではパレートフロントに実形状が現れたものの, case B と case D はパレートフロント上に位置しなかった. 以上より, 4 ケースの中心線が通るパスと径は area と maxWSS をともに最小化する特徴を共通に持つことが分かった.

II. 血管長を固定しない場合

次に中心線の長さも含めて, area と maxWSS 最小化するという要因が中心線と径決定に係っているかを調べた. Fig. 7 は case A と case D の結果である. 実形状の位置である赤点が, パレートフロント上に現れた. Case B と case C については現在計算中である.

3.2. 腹部大動脈分岐部

area と maxWSS を最小化するという要因が決定要因となっているか腹部大動脈分岐部でも調べてみた. Fig.8 がその結果である. 赤点で表した実形状が頸動脈分岐部と同様にパレートフロント上に現れた.

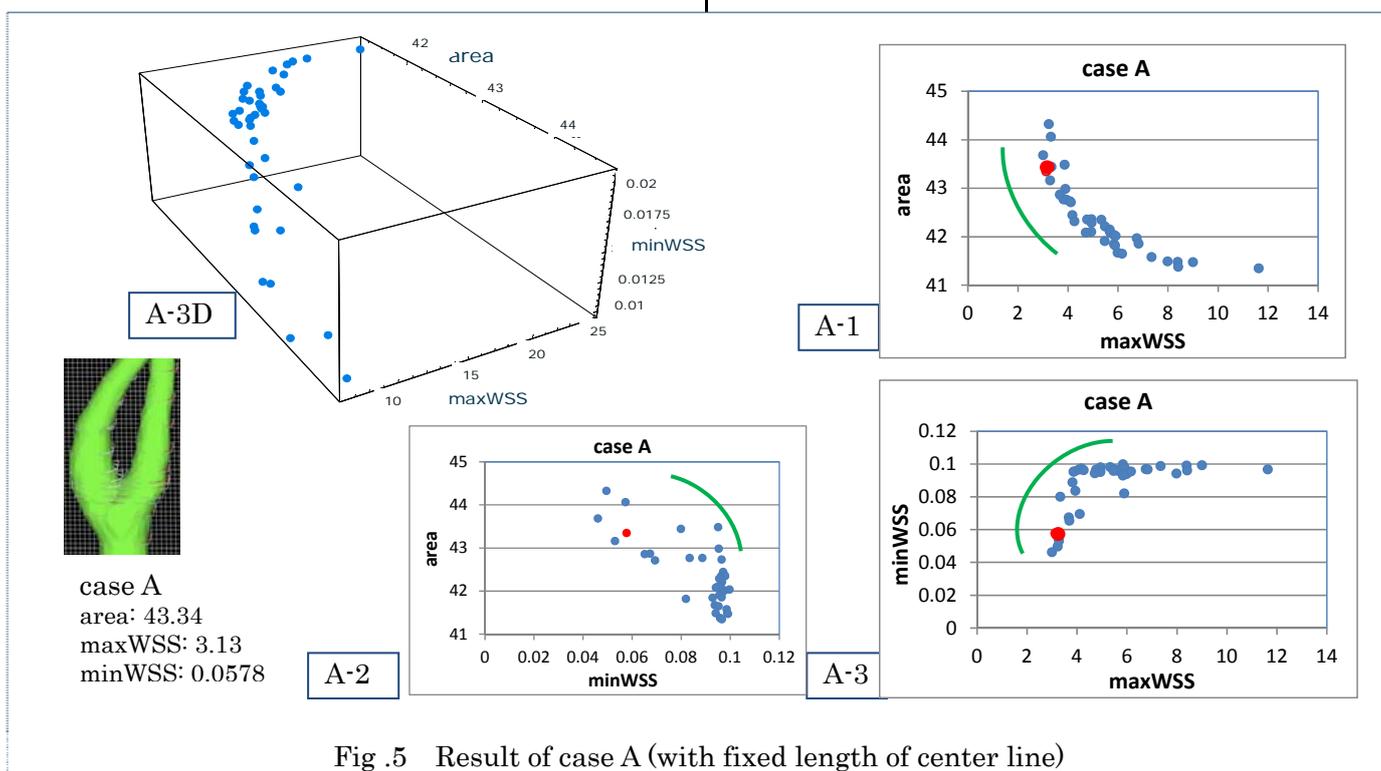


Fig. 5 Result of case A (with fixed length of center line)

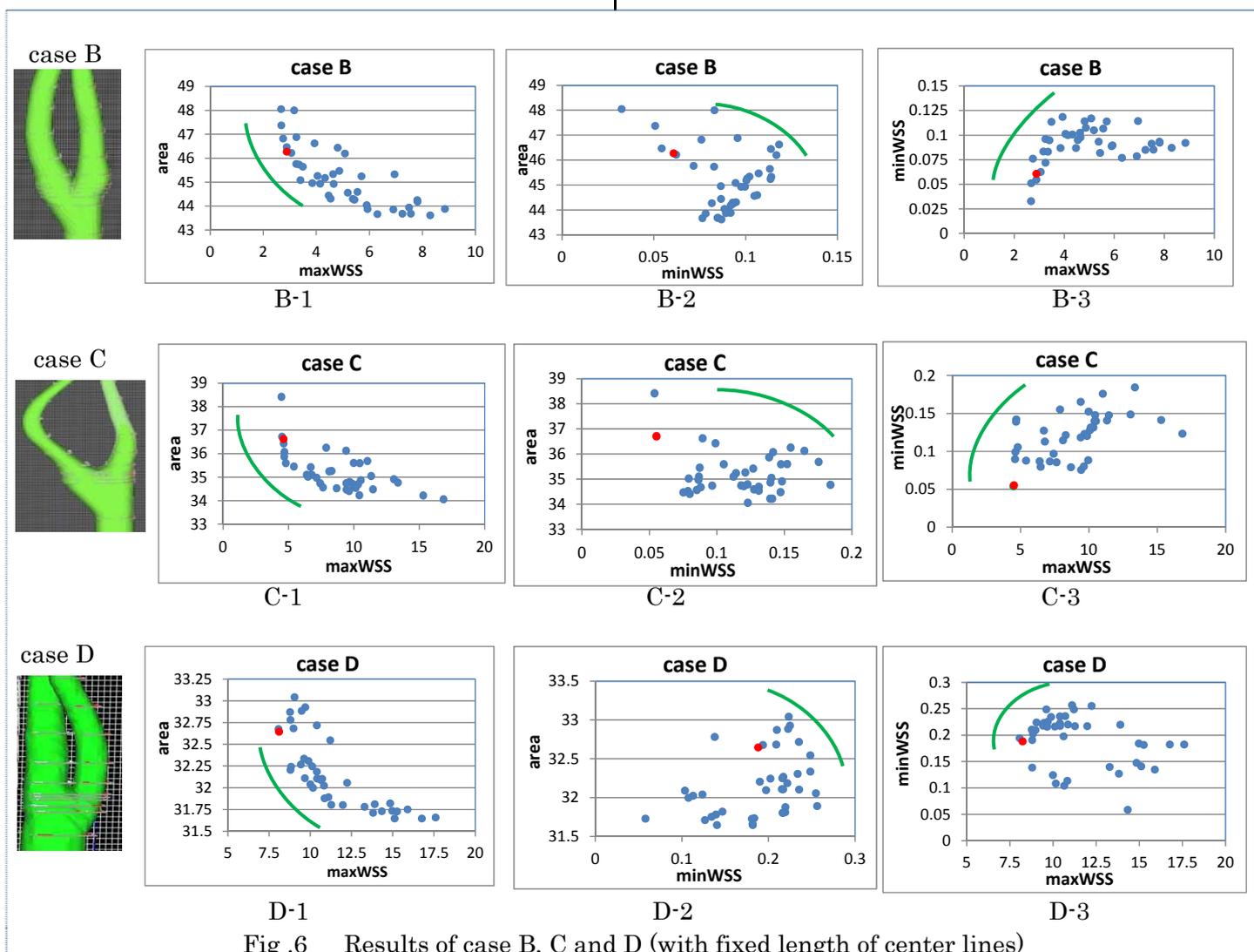


Fig. 6 Results of case B, C and D (with fixed length of center lines)

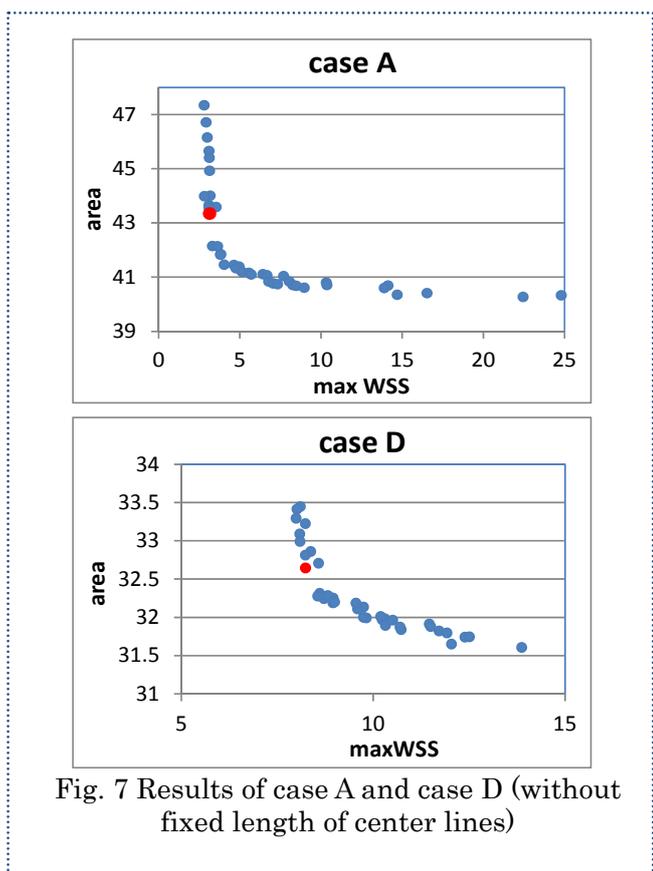


Fig. 7 Results of case A and case D (without fixed length of center lines)

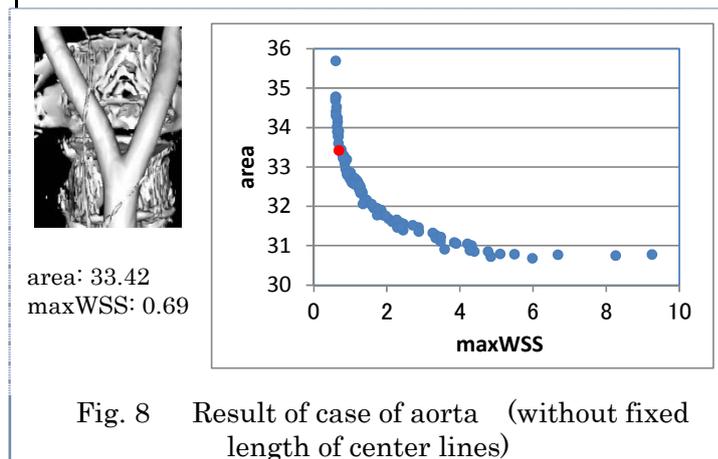


Fig. 8 Result of case of aorta (without fixed length of center lines)

4. まとめ

頸動脈分岐部において、血管の中心線と管径の決定要因として「WSSが高い箇所を避ける」「WSSが低い箇所を避ける」「表面積を最小にする」の3要因を取り上げて最適化を試みたところ、実形状は「WSSと表面積」を最小にする解集合の1つであることが分かった。

径のみでなく中心線も「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が分かった。同様の結果が腹部大動脈分岐部でも得られた。血管の形状決定にこの 2 要因が重要な役割を担っていることが示された。

5. 今後の展望

5.1. 仮説の検証関

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。他の要因としてたとえば「血管の長さ」が考えられる。血管は加齢とともに長くなることが知られているので、血管長の変化と形状決定との関連性を調べたい。

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。ここで得られた知見をもとに、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である。

6. RICC の継続利用を希望の場合は、これまで利用した状況

(どの程度研究が進んだか、研究においてどこまで計算出来て、何が出来ていないか) 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。中心線と径決定要因を特定するための最適化計算はそれぞれ 1 回

ずつ行った。しかし、GA を用いた最適化は 1 回のみでは探索に失敗することもあり、複数回行う必要がある。そこで複数回計算を行い、同じ結果が得られるか確かめたい。

その後、血管形状決定に関与が示唆された要因が実際に係っているのかを、バイパス手術による血管形状変化との比較により確かめたい。

また、形状に係る他の要因も並行して調べる予定である。

7. 一般利用で CPU 時間を使い切れなかった理由

WSS の計算方法の改良に時間がかかったことと RICC の混み具合から使い切れなかった。

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) Langille, B. L. and O'Donnell, F., Science, 231(1986), pp.405-407.
- (7) Schlz, U. G. R. and Rothwell, P. M., Stroke, 32(2001), pp.2522-2529.
- (8) Ku, D. N., Giddens, D. P., Zarins, C. K. and Glagov, S., Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, (1985) Vol. 5, pp.293-302.
- (9) Langille, B. L. and O'Donnell, F., Science, 231(1986), pp.405-407.
- (10) Chiu, J. J., Chen, L. J., Chen, C. N., Lee, P. L. and Lee, C. I., J. Biomechanics, (2004), Vol.37, pp531-539.
- (11) Davies, P. F., Physiological Reviews, 75-3 (1995), pp.519-560.
- (12) Sorop, O. Spaan, J. A. E., Aweeney, T. E. and VanBavel, E., Circulation Research, 22 (2003), pp.1344-1351.
- (13) Kelly, R. F. and Snow, H. M., Journal of Physiol, 582,2 (2007), pp.731-743.
- (14) Davies, P. F., Physiological Reviews, 75-3 (1995), pp.519-560.
- (15) Sho, E., Nanjo, H., Sho, M., Kobayashi, M., Komatsu, M., Kawamura, K., Xu, C., Zarins, C. K. and Masuda, H., Journal of Vascular Surgery, Vol.39-3,(2004), pp601-621.
- (16) Noda, S., Fukasaku, K. and Himeno, R., World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, (2006), pp.36-40.
- (17) Deb, K., Pratop, A., Agrawal, S. and Meyarivan,

- T., IEEE Transactions on Evolutionary Computation, (2002), 6-2, pp.182-197.
- (18) Ono, I. and Kobayashi, S., Proceedings of 7th International Conference on Genetic Algorithms, (1997), pp.246-253.
- (19) Himeno, M., Noda, S., Fukasaku, K. and Himeno, Ryutaro, IOP Conference Series: Materials Science Engineering, Vol.10,(2010).
- (20) Thomas, J. B., Antiga, L., Che, S. L., Milner, J. S., Hangan, D. A., Spence, J. D., Rutt, B. K. and Steinman, D. A., Stroke, 36(2005), pp2450-2456.

平成 22 年度 RICC 利用研究成果リスト

【論文、学会報告・雑誌などの論文発表】

- 1) Masako Himeno, Shigeho Noda, Kazuaki Fukasaku and Ryutaro Himeno
"Parallel computation of GA search for the artery shape determinants with CFD"
IOP Conference Series: Materials Science Engineering, Vol.10, 2010

【国際会議、学会などでの口頭発表】

- 1) Masako Himeno, Shigeho Noda, Kazuaki Fukasaku and Ryutaro Himeno
"CFD Analysis of Fluid Dynamic Determinant for Artery Bifurcation Geometry"
9th World Congress on Computational Mechanics 2010
- 2) 姫野雅子, 野田茂穂, 深作和明, 姫野龍太郎
「遺伝的アルゴリズムによる血管形状の血流への適応の研究」
進化計算シンポジウム 2010