循環器系の マルチスケールシミュレーション*

Mutli-scale Simulation of Circulatory System

劉 浩**

Hao LIU

Key words

circulatory system, physiome, mutli-scale simulation, mutli-physics simulation, blood vessel modeling, left ventricle, aorta

1. はじめに

循環系における血液循環は、血液の特異なレオロジック性質による多相性、血管系構造の形状的複雑さによる3次元性、心臓の駆動と動脈の弾性に由来する拍動性、そしてセンチメートルの大動脈からナノメートルの細胞表面レセプターまでの広大なスケールによる多層性を有する複雑な物理現象である。これまでに生体力学の研究は、物理現象への理解を目的とする基礎研究にしろ、臨床応用を目指す研究にしろ、血管や細胞などの各スケールにおいて生体の部分的要素の力学モデルに関する確度を上げることに主眼がおかれていたが、実際体内でおきている現象とは本質的な違いがある。たとえば高精細な医用画像に基づいたリアリスティックな局所血管形状モデルを用いても、対象となる血管を心臓血管系に戻し適切な生理学的条件を課さなければ、結局実際の血流動態が反映されない「非侵襲的な」モデルになりかねない。最近個人個人にあった予防・治療を可能とするテーラーメイド医療を実現するため、生体のゲノム（遺伝子）・プロテオーム（蛋白質）・モフォーム（組織や器官）の構造や機能を統合し動的な生理学的機能を定量的に評価するフィジオーム研究は、ポストゲノムの最重要課題の1つとして期待されている。今後生体現象の多重スケールや多物理の全体図を解明するためには、例えば循環器フィジオームの一環としてのマルチスケール・マルチフィジックスの広義の連成解析を可能とする循環系統合数値システムの開発が必須である（図1）。

このような循環フィジオーム研究では、循環系に特有の

機能的な適応現象や生理的な過程を理解し、臨床診断・治療技術や医工学分野におけるデバイスの開発などに応用する場合、今後大いに期待されている、グローバルかつローカルな機序を総合的に評価できるマルチスケール・マルチフィジックスシミュレータを開発するためには、循環器系の生理学的な振舞いを再現する動的自動調節機構をどのような理論や数値モデルで実現するかが非常に重要な課題となる。しかしながら、このような循環と機能的な調節の過程に対して、フィードバックを考慮した双方向制御システムの理論立てやモデリングに関する研究はほとんど見られないのが現状である。ことにこれまでの循環系のバイオメカニクス研究は、ほとんど各臓器や器官における血流動態に限定され、生体に特有の自動調節機能を完全に無視している。しかしながら、人体にとっては、血管系はあくまでも酸素や栄養分を含んだ血液を輸送するツールであり、諸制御システムがあるからこそ、はじめて必要な時に適度な量を供給できるように、生きている生理的過程という最大の目的を果たすことができる。たとえば高精細な医用画像によるイメージベースト連成バイオメカニクスのモデルを用いても、一方向の情報だけしか得られないため、実際の生理的条件下での血流動態とは本質的な違いがある。そこで、我々は最近将来実際の生理的条件下に近い状態における、循環系の「非侵襲的」計算バイオメカニクスとでも呼ぶべき1つの方法論を試すために、リアリスティックな解剖学的

*原稿受付 平成17年10月17日
**千葉大学工学部電子機械工学科（千葉県千葉市稲毛区1-33）

劉 浩

1989年横浜国立大学大学院修士課程修了、1992年同博士課程修了（工学博士）、運輸省船舶技術研究所研究員、新技術事業団研究員、名古屋工業大学助手、理化学研究所前任研究員を経て、現在千葉大学工学部教授、理化学研究所客員主

管研究員、計算力学、バイオメカニクス、生物飛行・遊泳、循環系マルチスケールバイオメカニクスなどの研究に従事、日本機械学会、日本エムイー学会、日本循環器学会等会員。

図1 循環器マルチスケール・マルチフィジックス現象

図2 イヌ動脈内の圧力波の伝播 (McDonald 1974)

動脈・静脈血管系をもちながら生理学的条件の下で体循環・肺循環・冠循環から臓器の微小循環までを有機的に結合させた、‘生きている’循環器システムが再現でき、循環器フィジオームのプラットフォームを開発するに取込んでいるのである。

本稿では、このようなヒト循環器系マルチスケール・マルチフィジックス循環機能を、循環器全身血管の精細な幾何、材料特性、力学、物質輸送および生理学のモデルを構築・統合することにより、総合的に評価できる循環器統合シミュレータのあり方、著者がこれまで開発してきた循環器系マルチスケールシミュレーションの方法、医用画像を用いた血管再構築、循環器系ゼロ次元血行力学モデルや自律神経システムのモデリング、そしてマルチスケールモデリングによる左心室内血流動態・機能や大動脈内血流ダイナミクスの解析への応用について紹介する。

2. 循環系における血流の特徴

循環系の血流動態は、血液の特異なレオロジックの性質、血管構築の形状の複雑さ、そして心臓の駆動と動脈の弾性由来する拍動性による、複雑な多層性、多相性および強い非定常性を見せている。大血管内の血流のマクロ的な性質について、流体力学的観点から整理すると、以下のような血流動態の特色が挙げられる¹⁾。

- 1) 粘性力と慣性力の比を表すレイノルズ数 (Reynolds number, Re) は、大動脈内では高く ($Re = 1000 \sim 10000$) 流れが乱流に移移する可能性がある一方で、毛細血管レベルでは多相流の性質を示すストークス流となる。そして、大部分の動脈内において慣性力と粘性力が共に影響する ($Re = 100 \sim 1000$)、剥離や逆流などが生じやすい領域が存在する。
- 2) 血管の複雑形状 (分岐やテーパー、曲がりや捻りなど) は3次元、複雑な渦流れを起こす。
- 3) 血管壁の力学的性質は独特な圧力波の伝播や血流の振る舞いをもたらす。
- 4) 非定常慣性力と粘性力の比を表す Womersley のパラメータは大動脈内において $10 \sim 20$ と大きく、そして大動脈圧による復元力のため、血流は周期的な非定常流として末梢側に向かう。
- 5) 1 mm 以下の細動脈や毛細血管になると、流れのせん断速度が低くなり血液の非ニュートン性が現れてくる。血流シミュレーションは、心臓血管系の血流動態を理解す

る上で大動脈内の圧力波の伝播と血液流量の変化を研究することが基本であり、今まで多くの実験的、理論的、そして近年計算的な研究が行われてきている。図2はイヌの大動脈内の、大動脈弁から離れていく距離がそれぞれ異なる8つの場所における圧力波の時間的変動の計測値を示す²⁾。上述したような血流の諸性質の統合的結果より下記のような特徴が見られる。まず、圧力波 (ヒト大動脈においては約 5 m/s) は心臓から末梢に向かうにつれて反射により増幅されること、つまり peaking という現象が見られる。また圧力波の波峰は圧力が圧力波の伝播速度に依存するため、末梢に向かって尖っていく傾向、steepening 現象を見せる。対照的に血流の速度は動脈血管の摩擦抵抗を受けて末梢にむかって減幅していく傾向を示す。この心臓血管系の、基本的な血流問題に対しても、近年グローバルな循環機能への解明や理解、ことに医用画像を用いたりアリスティックモデリングのための境界条件の提供などのために、集中係数 (0 次元) モデルや1次元モデルによるシミュレーション解析が活発に行われている。

3. イメージベースト血管モデリング

アテローム動脈硬化症と血行力学との相関については、内皮細胞が血流動態の影響で損傷を受け機能が異常になったりすることから、今まで高ずり応力、低ずり応力および時間的変化ずり応力との3つの学説が早くから提案され多く議論されてきている。このような動脈硬化症の起因、発展および結末といったプロセスを理解するに必要な情報として、局所の3次元的な血流動態と変動するずり応力分布を知ることが重要である。ところが今まで平均化された動脈形態の理想モデルについての解析は中心であったため、動脈内流れを学問的に取り扱う傾向は強かったが、特定の病変に対する血行力学の関与を明確にするには限界がある。そこで、実際の血管形態学や生理学的条件を最新の医用器械、MRI や X 線 CT など非侵襲的に忠実に捉える計算手法、いわゆるイメージベースト計算血行力学的な研究が数多く展開されてきている。われわれは、予測医学の実像としての臨床診断と外科手術支援ツールの基礎となるのは、ヒトの解剖学的且つ生理学的な個人差を考慮した循環器系血流動態の統合的計算システムであると考えている。この計算システムは、医用画像を用いた形態学的モデル、超音波ドプラや核磁気共鳴造影 MRA に基づいた生理学的モデル、そしてこれらを基にした患者個別リアルスティックな計算力学モデルからなっている⁴⁾。

3.1 血管の幾何学的モデル

幾何学的モデリングとは、超音波や MRI や X 線 CT 等の医用画像を加工処理し血管や器官の3次元幾何学的モデルを作り上げることである。この幾何学的モデルは単なるボリュームレンダリングなどの画像処理により対象血管の立体図を可視化するだけではなく、計算力学モデリングのための格子系をも作成しなければならない。一般に下記のような主なプロセスが挙げられる。

(a) Electrical analog model of the CVS

(b) 3D computer models of the arterial trees

図3 ヒト動脈血管系全身の幾何学モデルと0次元血行力学モデル

- 1) 医用画像の取込み (image import) : 2次元スライス画像に対して2次元ピクセルデータセット, 3次元画像に対して3次元ボクセルデータセットを入力
- 2) 輪郭抽出 (segmentation) : 自動的, もしくは半自動的にオブジェクト血管領域の輪郭をワイヤフレームまたは骨格の形で抽出
- 3) 平滑化と数学的表現 (smoothing) : 抽出された2次元もしくは3次元の輪郭に対して数学的手法により表現し, 平滑化を行うこと
- 4) 3次元表現と離散化 (visualization and discretization) : ボリュームレンダリングなどの手法によるオブジェクトの立体図可視化と計算用格子生成
- 5) 誤差解析 (error analysis) : 元画像にスーパーインポーズし作成されたモデルの妥当性を検討

図3は Visual Human Project データベースを用いて作成された動脈血管系全身の精緻な幾何学計算モデルを示す。

3.2 生理学的モデル

患者個別リアルスティックな計算力学モデルを構築するには, 境界条件として入り口や出口における血流の速度お

よび圧力に関する生理学的情報を適切に定義するのも重要である。非侵襲的な手法を考えると, 超音波ドプラや核磁気共鳴造影などによる血流の速度3成分の計測が1つ実用的な手法であろうと思われる。一方, 半解析的に境界条件を課す方法としては, 心臓血管系の低次元集中係数モデルなどのような全身血行力学モデルを構築しそれによって任意動脈の任意断面における流速および圧力条件を容易に定義することが可能である。我々は動脈系・静脈系・毛細血管系全身の閉じた集中係数 (0次元) モデル, 20世帯までの動脈血管系の1次元モデルおよび自律神経系のモデル等を開発してきた。これらのモデルと上述したイメージベーストモデルとをカップリングすることによって, 循環器系のマルチスケール・マルチフィジックスシミュレーションの1つのプラットフォームとなる。

4. マルチスケール計算生体力学モデル

著者は, 循環器系の血行力学現象の統合的なマルチスケールモデリング手法を開発してきた。本手法は, 動脈系・静脈系・毛細血管系全身の閉じた集中係数 (0次元)

図4 血流解析の検証の概念図

モデルや、20 世代までの動脈血管を包括する動脈血管系 1 次元モデルを適用し各血管内の圧力波の伝播や流速を予測しておき、そして対象となった局所的な血管や臓器に対してイメージベースト実形状モデルを構築して全身血管系ネットワークモデルに戻し 3 次元シミュレーションを行う。心臓動脈血管系の 0 次元モデリングは、統計的に一般化されたもの (図 3)；1 次元モデリングは Visual Human Project データベースを用いたものに基づき 24 世代以上の血管を包括するシステムの動脈系を構築し、各血管を軸対称且つ弾性的な円柱とするものである。質量保存及び運動量保存と圧力・体積の状態関係より下記の支配方程式が建てられる。詳細は文献^{3)~5) 10)}に参照されたい。一方、実血管のイメージベーストモデリングは、著者が開発した PASS (PATient-Specific Simulator)⁵⁾ という、超音波や MRI や CT などの医用画像を用いた形態学的モデリング、超音波ドプラや核磁気共鳴造影 MRA と 1 次元モデルの結合された生理学的モデリング、そして 3 次元 Navier-Stokes 方程式を有限体積手法で直接解く計算力学モデリングからなる、統合的計算血行力学システムにより行われる。

4.1 実血管のイメージベーストモデルによる血流シミュレーション

実血管や臓器内の血流動態を解析するためのイメージベーストモデリングは、著者らが開発した PASS (PATient-Specific Simulator) という、超音波や MRI、X 線 CT などの医用画像を用いた形態学的モデリング、超音波ドプラや核磁気共鳴造影 MRA と 1 次元モデルを結合された生理学的モデリング、そして 3 次元 Navier-Stokes 方程式を有限体積手法で直接解く計算力学モデリングからなる、統合的計算血行力学システムにより行われる⁴⁾。

血液が非圧縮性ニュートン流体であると仮定する。血流と変形する血管壁の相互作用を処理できる、ALE (Arbitrary-Lagrangian-Eulerian) 手法による移動境界への取扱いが導入されている。ただ、動脈血管壁の変形は通常 5-10 % があるが、ここでは血流の 1 次近似解析として無視される。さらに心臓血管系のマルチブランチ性質および複雑な幾何学トポロジーを十分モデリングできるマルチブロック手法と重合格子法を導入した^{4)~5)}。支配方程式は、一般曲線座標系に書かれた運動量の保存則を記述する Navier-Stokes

図5 左心室のマルチスケールモデルと僧帽弁における血流波形

方程式と質量の保存則を記述する連続の式である。

$$\int_{V(t)} St \left(\frac{\partial q}{\partial \tau} \right) dV + St \frac{\partial}{\partial t} \int_{V(t)} Q dV + \oint_{S(t)} (f - Q u_g) \cdot n ds = 0 \quad (2)$$

上式の左辺最後項 $f = (F + F_v, G + G_v, H + H_v)$ は格子移動速度の影響が考慮された control volume を流出・流入する流束の総和を表わす。格子系は血管壁近傍における境界層およびずり応力への高解像度と移動境界への適合性を考慮して各断面において σ 型トポロジーを採用した。計算アルゴリズムの詳細については、文献^{4)~6)}に参照されたい。レイノルズ数は、血管断面直径 D 、ピーク流速 U および動粘性係数 ν で定義し、 $Re = UD/\nu$ となる。拍動の無次元周波数、ストローハル数は同じく代表長さ D と代表速度 U 、そして周期 T で $St = D/QT$ のように定義される。

4.2 血流解析の検証

計算力学システムと血流シミュレーションに対する妥当性検討は極めて重要であり、ことに患者個別モデリングに対する検証が侵襲的実験またはモデル実験などがほぼ不可能だけに正しく行わなければならない。そこで、図 4 に示すような Verification and Validation (V&V) 手法を提案した⁴⁾。この方法は実現象 (actual reality) へのリアリスティックなシミュレーション (virtual reality) に対して検証がほぼ不可能な問題に対して、実現象の根本的な原理やメカニズムをある程度捉えられた、ある概念的なモデル (conceptual model) について妥当性検討を行うべきであると提唱したい。血流シミュレーションに対して少なくとも血流の 3 次元性と拍動性を備えあわせた直管内振動流の Womersley 解析解がベースラインモデルとすべきである。一方、最近 MRA や超音波ドプラのような非侵襲的手法に

図6 健常者と心不全の左心室内の渦流れ（拡張期）

図7 大動脈内血流のマルチスケールモデリングと入出力流量波形

よる流速の測定が可能になりつつあるが、今後実用的かつ信頼できるまでさらに計測精度を向上させなければならない。

4.3 左心室内の血流動態と左室機能の解析

本研究では、ヒト左心室内の、拡張型心筋症のような諸疾患時の血流動態を解析するために、超音波画像に基づき作成した左心室モデルを用いて、さらにそのモデルに心臓血管系全身0次元集中係数モデルをカップリングさせた、マルチスケール血行力学手法を開発した。また僧帽弁と大動脈弁の開閉のタイミングは、集中係数モデルから求まる左心室の体積変化から算出した（図5）。左心室の収縮率は文献を参考にし、例として標準的なモデルでは57%、心不全のモデルでは25%とした。

図6には標準的な左心室モデルの解析結果と心不全の左心室モデルの解析結果を示す。標準的な左心室モデルでは、大動脈弁が閉じた状態で僧帽弁が開き、E波が流入するとき（拡張前期）には、心房側から流れが勢いよく入ってくるのがみられた。そのとき、弁の心室側では双子渦の形成が確認された。流入が続くにつれ、その双子渦が大きく成長しながら下方に運ばれていった。次にA波が流入するとき（拡張後期）にも、弁付近に双子渦が形成された。その瞬間にもE波による渦は下方に存在しており、このときはE波による双子渦とA波による双子渦、計4つの渦が同時に確認された。僧帽弁が閉じ、大動脈弁が開いて流出が始まると（収縮時）、内部では様々な渦乱れが生じるが、壁の変動に伴い中の流れは大動脈弁の方向へと向きを変

え、流れは一気に大動脈へと流れるようすが見られた。一方、心不全の左心室モデルでは拡張前期のE波流入時には双子の渦が発生していたが、拡張後期のA波流入時には双子の渦があまり確認できなかった。そして、全体的に渦乱れが小さい結果になった。また、大動脈弁における流れも標準的なモデルのものとは異なる結果となっていた。

4.4 大動脈内の血流ダイナミクスの解析

本研究では心臓左心室に繋がる人体で最も太い動脈である胸部大動脈を対象として血流解析を行った。胸部大動脈はその部位により上行大動脈、大動脈弓、下行大動脈と呼ばれ、特徴としては3次元的なねじれや先細り構造、3つの分岐管の存在、血管壁の弾性などが挙げられる。解析手法はデジタルサブトラクション血管造影法（DSA）によって撮影された2相互直交の医用画像から取得した血管の実形状データを基にリアリスティックな計算格子モデルを構築し、さらにその3次元血管実形状モデルと全循環器系を表現した0次元集中係数モデルとをカップリングさせたマルチスケール血行力学モデルを構築した。これにより平静時や運動時、諸疾患時の大動脈内の血流動態を解析し、それらの相違性と血管系疾患との関係について考察した。

血行力学解析には劉の作成したコード^{4)~6)}を使用した。流入部分の境界条件としては梁の開発した心臓血管系全体を表現した0次元集中定数モデル¹⁰⁾によって計算した平静時および運動時や諸疾患時における流量波形を各血管断面一様流として与えた。図7に解析のイメージ図を示す。

左側の回路図が全循環器系を表現した0次元集中定数モデルであり、心臓および肺循環のモデルを中心として大動脈、上肢および脳への血管、内臓動脈、腎動脈、下肢への血管、細動脈、毛細血管、静脈を表現した閉じた系となっている。左下のグラフは0次元モデルで計算した各境界部分に対応した流量波形の一例であり、これらを3次元モデルの境界条件として与えた。0次元集中定数モデルにより計算した平静時および運動時の流量波形を図7(右)に示す。運動は軽い足の屈伸運動を仮定し、下肢の血管パラメータを調節。心拍数は平静時75 [bpm] から運動時92 [bpm] に増加、最大流量も約1.2倍となった。また、平静時に見られた下行大動脈からの逆流が運動時にはなくなっていることが確認された。

平静時に比べて運動時における流れの様子は心拍数の変化による単位時間当たりの血流量の増加により全体的に高くなる傾向が見て取れた。同様に圧力、ずり応力に対しても全体的に高くなることが確認できた。大動脈弓から下行大動脈にかけて剥離流が発生し、内側壁面に渦が発生しているが、運動時ではその渦が強まり、この箇所におけるずり応力の値が集中的に低くなっていることが確認された。また、振動ずり応力指数は平静時に比べて運動時にその値が大きく緩和されることが確認された。これは平静時に見られた壁近傍の流れ方向の変動が運動により小さくなったことを意味しており、流速増加と逆流の有無によって起こった現象と考えられる。図8に平静時(左)および運動時(右)の収縮期中期のずり応力分布および振動刷り応力指数の分布を示す。

運動によって大動脈内の流れは大きく変化し、ずり応力に対してはその影響が大きく現れることが確認できた。今回は軽い運動の場合を例に解析したが、個々の違いや老化、病気などによる血流の変化も同様に血管内の流れに大きな影響を与えられとされる。また、心臓からの流れは複雑であり、大動脈内の流れに大きく影響することが確認された。そのため、心臓の形状や病気などの影響が血流動態に大きく影響を及ぼすと予想される。特に血管系疾患と関係が深いとされているずり応力には血流変化の影響が顕著に表れる傾向があるため、臨床応用を目指す上で、ある部分の血管だけを対象にした評価だけでなく、それと平衡して循環器系全体の影響を考えた解析が今後重要となると考えられる。

5. お わ り に

本稿では、循環系における血流シミュレーションについて、その基本的な考え方や有用性や問題点などについて述べてきた。今後、さらに人体循環器系の全身の循環機能を血管系の精密な形態学、材料特性および力学のモデルに基づき、総合的に評価できるマルチスケール・マルチフィジクス人体循環器系シミュレータの研究・開発はより一層発展されていくであろうと思われる。これは、計算工学や生体力学に貢献するだけでなく、循環器系全体の挙動を考慮

図8 平静時と運動時の血流動態の相違

した臨床診断や手術予測の医療と、生理学的機能を含む体循環機能への影響を予測できる新薬の開発とへの応用が期待される。また、こういったマルチスケール・マルチフィジクス人体循環器系シミュレータのプラットフォームを研究・開発する際に必要不可欠な血管や各臓器などの精密な形状モデリングにとっては、ものづくり情報技術統合化研究で開発が進められているVCADシステムが非常に有効なツールになるため、今後大いに期待されている。

本研究は、一部理化学研究所生体力学シミュレーション研究プロジェクトにより支援された、また一部は日本学術振興会科学研究費補助金(基盤研究B17300141)の助成を得て行なわれた。関係各位に対し、ここに深謝の意を表す。

参 考 文 献

- 1) M. J. Lighthill: Mathematical Biofluidynamics, 1975, SIAM.
- 2) D. A. McDonald: Blood flow in arteries, 2nd edition, Arnold, London, 1974.
- 3) H. Liu and T. Yamaguchi: Waveform dependence of pulsatile flow in a stenosed channel, ASME J. Biomech Eng., 123 (2000), 56.
- 4) H. Liu: Multi-scale computation in hemodynamics, Proc. RIKEN Symposium on Computational Biomechanics (2002).
- 5) H. Liu, K. Fukasaku, H. Iwase, N. Matsunaga, Y. He, K. Yokoi, and R. Himeno: Influences of nonplanarity, bifurcations, dynamics, inflow and outflows on blood flow patterns in aortic arch: A multi-scale computational study, Proc. ASME-BED2003.
- 6) 劉 浩, 岩瀬英仁, 片岡則之, 山本徳則, 山口隆平, 梶谷文彦, 姫野龍太郎: イメージベースト血管モデルを用いた腎動脈分岐部の血流動態の解析, 日本機械学会論文集A 編特集号「イメージベースト連成バイオメカニクス」, 2004年9月号.
- 7) M. S. Olufsen, C. S. Peskin, W. Y. Kim, E. M. Pedersen, A. Nadim, and J. Larson: Numerical simulation and experimental validation of blood flow in arteries with structured-tree outflow conditions, Annals of Biomedical Engineering, 28, 1281, 2000.
- 8) C. A. Taylor, T. J. R. Hughes, and C. K. Zarins: Computational Investigations in Vascular Disease, Computers in Physics, 10 (3), 224, 1996.
- 9) D. A. Steinman: Image-based CFD modeling in realistic arterial geometries, Annals of Biomedical Engineering (2002).
- 10) F.Y. Liang, H. Taniguchi, K. Oka, and H. Liu: An integrative mathematical model of the human cardiovascular system and its interaction with the autonomic nervous system, Annals of Biomedical Engineering (2005). (submitted)