分岐狭窄柔軟ファントム実験と ALE 流体構造連成解析による
造影剤動態解明波田野 明日可^{*1}, 住吉谷 淳^{*2}, 鈴木 一真^{*2}, 牛流 章弘^{*3}, 加納 明^{*4}
加藤 光章^{*4}, 廣畑 賢治^{*4}, 泉 聡志^{*1}Phantom experiment and ALE fluid structure interaction analysis of contrast agent dynamics
through an elastic stenosis after bifurcationAsuka HATANO^{*1}, Jun SUMIYOSHITANI^{*2}, Kazuma SUZUKI^{*2},
Akihiro GORYU^{*3}, Akira KANO^{*4}, Mitsuaki KATO^{*4}, Kenji HIROHATA^{*4}
and Satoshi IZUMI^{*1}^{*1,*2} Department of Mechanical Engineering, the University of Tokyo
7-3-1 Hongo Bunkyo-ku, Tokyo 113-0856, Japan^{*3,*4} Toshiba Corporate Research & Development Center
1 Komukai Toshiba-cho Saiwai-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa 212-8582, Japan

Received: 10 January 2018; Revised: 25 April 2018; Accepted: 23 June 2018

Abstract

Translumenal attenuation gradient (TAG) is expected as a noninvasive assessment of the functional significance of a stenosis, and has reported relatively high diagnostic performance. TAG measures the gradient of intraluminal radiological attenuation from the ostium at the first pass of the injected contrast agent; therefore, replacement of fluid by jet flow from a stenosis with gradually increasing contrast agent concentration should be investigated. We performed a phantom experiment and ALE fluid-structure interaction finite element simulation on pulsatile flow through a bifurcated flexible tube system with a stenosis. Experiment and simulation showed good agreement with temporal change of flow rate, pressure, and radius under 1 Hz square pulsatile flow. We varied Young modulus and rate of stenosis with 1 Hz sinusoidal input. Young modulus had little effect on the distribution of total flow, but a changed flow rate waveform and faster maximal velocity in the stenosis was observed with a smaller Young modulus. Then we simulated convection of particle tracers generated at the inlet, imitating a gradual increase in contrast agent with 80% and 95% stenosis. With 80% stenosis, axially symmetric flow resulted in reproductive tracer distributions; however, with 95% stenosis, the direction of jet flow from the stenosis and of subsequent helical flow varied every beat, suggesting this variation might lower sensitivity of TAG.

Keywords : Stenosis, Contrast agent, Coronary computed tomography angiography, Translumenal contrast attenuation gradient, TAG, Fluid structure interaction, Finite element method, ALE

1. 緒 言

冠動脈の狭窄部の機能的重症度の有力な評価法として冠血流量予備量比 (FFR, fractional flow reserve) が知られている。FFR は冠動脈造影により狭窄形状を取得するとともに冠動脈内圧を測定する方法であるが、カ

No.18-00015 [DOI:10.1299/transjsme.18-00015], J-STAGE Advance Publication date : 4 July, 2018

^{*1} 正員, 東京大学 工学部 (〒113-8656 東京都文京区本郷 7-3-1)^{*2} 東京大学 工学部^{*3} 東芝研究開発センター (〒212-8582 神奈川県川崎市幸区小向東芝町 1)^{*4} 正員, 東芝研究開発センター

E-mail of corresponding author: hatano@fml.t.u-tokyo.ac.jp

テーテルにより狭窄部の遠方まで圧測定用のガイドワイヤーを通過させる必要があるため、侵襲性が高い。静脈から造影剤注入し CT 撮像を行う冠動脈 CT 血管造影 (CCTA, coronary computed tomography angiography) は相対的に侵襲性が低く、近年の CT のマルチチャンネル化により 1 回の撮像で心臓全体の像が得られるようになったことで画像の精度も向上している。しかしながら CCTA による狭窄形状評価のみでは、十分な感度・特異度が得られないため、CCTA から機能的重症度に関するより適切な指標を取り出すため多くの検討がなされている (Einstein, 2013)。例えば、 FFR_{CT} は CCTA で得られた形状をもとに流体解析を行い、 FFR を数値計算上で算出する手法である。実測 FFR を正解とした場合の感度は 81%、特異度は 88% と良い結果も得られているが (Yoon et al., 2012)、多大な計算コストに加えモデリング等の人的コストも必要な手法となっている (Einstein, 2013)。そこでより簡便な指標として、造影剤の濃度勾配から機能評価を行う TAG (Translumenal contrast Attenuation Gradient) が期待されている。実測 FFR と比較した研究では、320 列 CT を用いて感度 77%、特異度 74% (Wong et al., 2013)、64 列 CT を用いて感度 38%、特異度 88% (Yoon et al., 2012) あるいは感度 48%、特異度 91% (Choi et al., 2012) と比較的良好な結果を得ているものの、その指標の根拠については力学的な見地からの検討は行われていない。

造影剤動態の解析として、Calamante ら (2003) は急速静注造影剤の分散について、MRI によって取得された頸動脈形状での CFD 解析、その結果を用いて移流拡散解析を行い、低狭窄率であれば (30% 以下) 狭窄の有無はその分散の程度に大きな影響は及ぼさないと結論付けている。冠動脈を対象とした検討としては、狭窄率 60-90% の直管の定常流 (Graafen et al., 2009) と拍動流 (Graafen et al., 2011)、狭窄率 80% の分岐管内拍動流 (Schmidt et al., 2013) における造影剤の分散が CFD による移流拡散解析により見積もられている。直管では狭窄により分散はむしろ減少したが、分岐管では狭窄への非対称な流入条件により分散が大きく促進されたとの報告がある。血管形状は固定での検討となっているが、血管の柔軟性の考慮により造影剤の輸送・分散の様態が変化する可能性は高い。TAG では造影剤到達時の濃度の立ち上がり勾配を利用して狭窄下流への血流供給量を可視化する方法であることから、その分析には漸増する造影剤を含む狭窄からの噴流による狭窄後流体の交換を考慮する必要がある。

本研究では、まず分岐システム内の狭窄柔軟管内の拍動流についてファントム実験を行った。血管の材料物性に近い Polyvinyl alcohol を用いたファントム実験を行い、心拍を模擬した 1 Hz、duty 比 50% の矩形波に対する流量・圧・径変化を測定した。次いで実験を模擬した解析では、狭窄した管を ALE 流体構造連成で、それ以外の分岐システムを 1 次元モデルで近似した。実験と解析の大概の一致を確認し、その妥当性を確認した。狭窄率と狭窄管のヤング率を変えた解析を行い、流量の分配や流速、圧力に及ぼす影響を調べた。また流体に血液の物性を適用し、狭窄率 80%、95% の流体構造連成解析を行い、その結果に対し造影剤に見立てたパーティクルトレース解析を行い TAG の評価能についての検討を行った。

2. 手法

2・1 ファントム実験

現象解明とシミュレーションの妥当性確認のため、循環器系を想定したファントム実験を行った。本研究で用いた循環式血管ファントム実験システム (牛流他, 2015) の概要を図 1A に示す。本実験システムでは生体の循環器系を想定し、心臓に相当するポンプから拍動流が吐出され、大動脈部を模した模擬血管 (tube1) を通過後、模擬血管の一部を拘束することでプラークによる血管狭窄を模した“狭窄血管 (tube2)”と、狭窄が無い通常の模擬血管 (tube3) の 2 つに分岐される。圧力計 (KEYENCE, AP-V80) 及び流量計 (KEYENCE, FD-S) を図 1A に示す配置で設置した。ポンプには DC モーター駆動のギアポンプ (SSiST, PE1012N) を用い、拍動を模擬した duty 比 50% の矩形波の液体の吐出を実現した。また、2 台のカメラを用いデジタル画像相関法による 3 次元測定システム (GOM, ARAMIS 2M) により非接触で形状測定を行った。模擬血管には比較的血管の材料物性に近い Polyvinyl alcohol で構成された内径 3 mm、外径 5 mm、厚さ 1 mm、長さ 70 mm、ヤング率 0.1 MPa の柔軟管を用いた。狭窄はシリコンゴム製 O リング (ヤング率: 2MPa, 内径: 1.5mm) で幅が 1.5mm にわたり拘束することで作成した。生体内から血管を取り出すと 10~40% 縮むことが観察され

ること (Learoyd and Taylor, 1966) から、管のうち約 60 mm の部分を 90 mm 離れたジグ間に引き伸ばして取り付けた。

Fig. 1 Schematic image of phantom experiment and the corresponding simulation model. (a) Phantom experimental system with bifurcated flexible tubes with a stenosis. FR: flow rate sensor, PI: pressure sensor. (b) Entire simulation system with tube2 FE model connected to 1-D bifurcation model. (c) FE mesh for 95% stenosis. (d) Stenoses are modeled by cosine curves.

2・2 流体構造連成解析の支配方程式

ALE 有限要素法による一体型流体構造連成解析を用いて解析を行った。汎用コードでは今回対象とするヤング率・狭窄率・内圧での計算が収束せず実現できなかったため、fortran90 でプログラムを開発した。流体領域 Ω_f における支配方程式は連続の式 (1) と ALE 表記で記載された Navier-Stokes 方程式 (2) である。構造の解析領域 Ω_s における支配方程式は平衡方程式 (3) である。

$$\frac{\partial v_i}{\partial x_i} = 0 \quad (1)$$

$$\rho_f \left(\frac{\partial v}{\partial t} \right)_x + (v_i - \hat{v}_i) \frac{\partial v}{\partial x_i} = \nabla_x \cdot \mathbf{T}_f \quad (2)$$

$$\rho_{0s} \left(\frac{\partial^2 u}{\partial t^2} \right)_x = \nabla_x \cdot (\mathbf{S} \cdot \mathbf{F}^T) + \rho_{0s} \mathbf{g} \quad (3)$$

ここで x は配置空間に固定された Euler 座標, X は基準配置の Lagrange 座標, χ は ALE 座標, v は流速, $\hat{v}$ は ALE 座標の Euler 座標に対する速度, u は変位, ρ_f は流体の密度, ρ_{0s} は固体の基準配置での密度, $\mathbf{T}$ は Cauchy 応力テンソル, $\mathbf{S}$ は第 2 Piola-Kirchhoff 応力テンソル, $\mathbf{F}$ は変形勾配テンソルである。流体には変位に Lagrange4 節点, 要素間連続圧力の 4/4c 四面体要素を用い, Streamline-Upwind Petrov-Galerkin 法と Pressure Stabilized Petrov-Galerkin 法による安定化を適用した。流体の構成式には非圧縮性 Newton 流体を用いた。ファントム実験では水を用いたためその比較に適していること, 加えて今後解析対象として考えている主要な冠動脈の枝の管径は, 血液中の赤血球に代表される有形成分の大きさに対して十分に大きいため, 血液を均質な連続体であるニュートン流体と見なした解析で妥当な結果が得られるとされているためである (Taylor et al., 2013)。構造体は計算量のため曲げに対するロッキングの無い三角形要素である DKT シェル要素を用いた。材料特性は実験より広いひずみの範囲にわたり線形性の高い材料であったため, 応力とひずみ

の関係は実験値よりヤング率 0.1 MPa ポアソン比 0.45 の線形弾性体の構成式を用いた。流体・固体の境界面は固着条件を仮定し節点変位を共有した。流体のメッシュは固体境界面での変位を境界条件として、ポアソン比 0 の線形弾性体の境界値問題の解でメッシュ制御を行った。動的な時間積分には Newmark- β 法 ($\gamma=0.6$, $\beta=0.3025$) を用いた (久田, 野口, 1995)。連立一次方程式求解には Intel MKL の疎行列ソルバー Pardiso を用いた。計算機は 2.6 GHz の Intel Xeon プロセッサを用い、1 秒間の計算は 95% 狭窄, $E=0.1$ MPa の条件で 12 時間であった。

2・3 解析モデル

実験システムを再現した解析の概念図を図 1B に示す。狭窄を有する分岐システムでは、狭窄が流量分配や圧力分布に影響を与える。狭窄を有する管と健全な管との間の流量分配は生理学的に重要な点である。ただし分岐システム全体を流体構造錬成の解析対象とすることは計算量の観点から不適切であるため、tube1, tube3 は 1 次元モデルで近似し、狭窄柔軟管のメッシュの入り口境界条件とつないだ解析を行った。面積狭窄率 95% の解析メッシュ形状と寸法を図 1C に示す。狭窄形状は論文 (Ahmed and Giddens, 1983) を参考に cos カーブで作成した。節点数は 12360, 要素数は 66621 である。流出入口の構造体変位は固定した。流出入口の流体解析の安定化と 1 次元モデルとの連成のため、境界面 Γ_{sur} での流速は軸方向流速のみとし代表流速 v_{sur} とポアズイユ流れを仮定した 2 次関数のプロファイル関数 Φ , 圧力は代表圧力 p_{sur} とそのプロファイル関数 Ψ (ここでは定数) で表し、自由度を縮退した。

1 次元モデルは流体の流量を電流、圧力を電圧、摩擦や入口・出口損失を電気抵抗に、弾性管の膨張・収縮効果をコンデンサ貯留・放出に置き換え電気回路のアナロジーで近似した。R1, C1 は tube1 の流量と抵抗とコンデンサに、Rb, Cb は分岐前水路と分岐部の抵抗とコンデンサに、R3, C3 は tube3 の抵抗とコンデンサにそれぞれ相当する。また Rout を通して tube2, tube3 は大気圧開放されると仮定した。Q1, Qb, Q3 はそれぞれ tube1, 分岐前水路, tube3 の流量, P1, Pb, Pout は tube1 出口, 分岐部 (=tube2, 3 の入口), tube2 出口の圧力であり、これら 6 変数を入口・出口の縮退された代表流速 Vin, Vout と関連付け、tube2 の流体構造錬成解析に組み込み一体型強連成で解いた。Q0 が解析の入力条件である。

分岐 1 次元モデルのパラメータを表 1 に示す。R1, R3 は本実験系に定常流を流した場合の流量-圧関係から算出した。R2 は水路の長さから、層流の管摩擦損失の理論解を用いて算出した。水路中の急拡大や分岐の損失は管摩擦抵抗に比して小さいため無視した。コンデンサ値に関しては、C1, C3 についてはヤング率 0.1 MPa, C2 については水路のシリコンチューブのヤング率 5 MPa を用い、厚肉円筒の内圧-応力分布式と 3 次元のフックの法則から、軸方向ひずみを 0.5 とした場合の内圧-内容積の関係を算出した。

Table 1 Parameter values of 1-dimensional bifurcation model.

Parameter	R1, R3	R2	Rout	C1, C3	C2
Value	4.0×10^8	4.0×10^7	6.3×10^9	2.0×10^{-11}	2.1×10^{-12}
(unit)	(Pa·s/m ³)	(Pa·s/m ³)	(Pa·s/m ³)	(m ³ /Pa)	(m ³ /Pa)

2・4 解析条件

まず狭窄後流の再現性の確認のため、Ahmed らの実験 (Ahmed and Giddens, 1983) を模擬した解析を行った。入口の Re 数 500 での比較解析を行った。ここでは実験条件と合わせるため狭窄管手前の分岐モデルは

用いず，流入の代表流速 V_{in} を入力として与え，出口は $R_{out}=0$ として解析域直後の大気圧開放とした．

Ahmed らの実験条件に合わせ，流体の動粘性係数は $\nu=1.2 \times 10^{-5} \text{ m}^2/\text{s}$ ，管直径 $D = 50.8 \text{ mm}$ ，狭窄前部 232.2 mm ，狭窄部 101.6 mm ，狭窄後部 200.2 mm ，狭窄率は 75% である．構造は実質的には剛体であるが，固定境界とするより高剛性を与えて解いた方が安定した計算を実現できたため，実験で用いられたアクリル樹脂を想定し，厚さは 3 mm ，ヤング率は 3 GPa ，ポアソン比は 0.45 として解析を行った．

次に分岐システムモデルを用いてファントム実験を模擬した解析を行った， Q_0 にはファントム実験を模擬して， $duty$ 比 50% ，最大流量 5 ml/s の矩形波をなだらかにした入力波形を与えた（図 3）．図 1C に示すようにファントム実験に合わせ，管直径 $D=3 \text{ mm}$ ，厚さ 1 mm ，狭窄前部 17 mm ，狭窄部 6 mm ，狭窄後部 37 mm ，狭窄率は 90% とした．流体は 998.2 kg/m^3 粘性係数は $\mu=1.0 \times 10^{-3} \text{ Pa}\cdot\text{s}$ ，構造のヤング率は 0.1 MPa ，ポアソン比は 0.45 ，密度 $1.0 \times 10^3 \text{ kg/m}^3$ とした．生体の模擬のため実験で行った軸方向への初期引張は DKT シェルが大きな引張に対して不安定となったため初期引張なしでの解析とした．

分岐システムモデルに対し， $tube2$ のヤング率を 0.05 MPa ， 0.5 MPa とした解析（狭窄率は 95% ），また狭窄率を 80% ， 95% とした解析（ヤング率は 0.1 MPa ）を行い，ヤング率と狭窄率の及ぼす影響を検討した．流量 $0 - 4 \text{ ml/s}$ の正弦波を Q_0 に入力して比較した．

上記狭窄率 80% ， 95% の解析結果に対し，パーティクルトレースによる可視化解析を行った．流体解析の結果を用いた後解析として，パーティクルは流体に影響を与えないと仮定した 1 方向連成解析である．パーティクルは $tube2$ の入口境界面の各 3 角形内の流入量に比例した確率でランダムに発生させる．流速場は空間方向に有限要素補間，時間方向には線形補間して各パーティクル位置での流速ベクトルを求め，Runge-Kutta 法で時間積分を行いパーティクル位置の更新を行った．時間増分は 10^{-6} s とした．ここで，造影剤の存在が流体動態に影響せず，短い区間では拡散の影響は無視できると仮定すれば，パーティクルを造影剤に見立てた分析を行うことができる．造影剤濃度の立ち上がりを想定した動態を分析するため，静脈から注入された造影剤が冠動脈に到達する際の造影剤濃度の時間変化（TDC, time density curve）を模擬してパーティクル発生確率を $TDC = \sin(2\pi t/40)$ に比例させ， 10^{-6} ml 当たりに TDC 個の確率で発生させた．

3. 結果と考察

3・1 狭窄管内定常流実験との比較による妥当性確認

図 2 に狭窄管内定常流の解析結果を示す．最大狭窄部からの管軸方向距離 z ，管直径 D に対して位置 Z は $Z=z/D$ で定義されている．縦軸は管中心からの距離 r を半径 r_m で割った値，横軸は管軸方向流速 V_z を入口境界面の中心部における流速 V_m で割った値である．本解析の結果は実験結果および DNS による解析結果 (Varghese et al., 2007) と良好に一致し，本解析プログラムが狭窄後流を再現できていることが確認された． $Z=4.0$ では壁面付近において実験結果との違いが見られるが，これは実験が理想的な層流を再現していないことを示唆している．また，Varghese ら(2007) は実験の速度プロファイルが狭窄率 73% のモデルによる解析の結果とより高精度に一致することを確認した．より精度の高い一致を得るためには高精度に形成された管による再実験が必要である．

Fig. 2 Comparison of axial velocity profiles with experimental profiles and DNS profiles for steady flow at Re=500. Location Z indicates $Z=z/D$, where z is distance from the throat and D is diameter.

3・2 ファントム実験との比較による解析の妥当性確認

図 3 左にファントム実験の結果を、右に分岐シミュレーションの結果を示す。上段は流速を、中段は圧力を、下段は管径の変化を、それぞれ拍動が安定した 1 秒分、シミュレーションに関しては解析開始から 2-3 秒の 1 拍分のデータを示す。

実験における Q0 はポンプ電圧を矩形波で入力した結果として tube1 への入力された流量波形である。シミュレーションの Q0 はその波形を模擬したシミュレーションへの入力条件である。実験での入力電圧は 0.5 s 間ゼロであるが、tube2, tube3 の流出流量に相当する Q2, Q3 は常に正の流速となっている。その傾向は解析結果にも見て取れる。これは柔軟管の弾性的な挙動によるもので、実際の心血管系でも心臓から拍出された断続的な血流が血管の膨張とそれに続く収縮で送り出されることで連続的な血流となるが、本実験システム・シミュレーション共にその現象を再現したことが分かる。実験とシミュレーションでの 1 秒間の総流量はそれぞれ 2.26 ml, 2.50 ml となり、総流量に占める tube2 を流れた割合はそれぞれ 0.38, 0.36 となった。

図 3 中段の圧力を見ると流量の矩形波に対し、圧力は山なりの変化となっている。流量がプラトーになる時点で圧増加の傾きは小さくなるが漸増しており、弾性管の膨張により内圧が増加していると考えられる。シミュレーションでもその傾向を再現することができた。しかし、圧力の最大値は全ての箇所ではシミュレーションの方が大きく、最小値は小さくなった。また実験では P0 に対し P3 に約 60ms の位相遅れが生じている。弾性薄肉円管内に水と気泡が存在する場合の圧力伝播速度は以下の式で表すことができる(秋元, 2004)。

$$a = \sqrt{\frac{K}{\rho} \left(1 + K \cdot \frac{(2-\nu)r}{Et} + r_g \cdot \frac{K}{k \cdot p_{abs}} \right)^{-\frac{1}{2}}} \quad (4)$$

ただし、 a : 圧力波伝播速度 [m/s], K : 流体の体積弾性係数 [Pa], ρ : 流体密度 [kg/m³], ν : ポアソン比, r : 管内径 (半径) [m], E : ヤング率 [Pa], t : 管壁の厚さ [m], r_g : 面内ガス割合, k : 比熱比, p_{abs} : 絶対圧 [Pa] である。装置内に気泡が無いと仮定すると $r_g = 0$ で遅れは 50 ms, $r_g = 0.043$ とすると遅れは約 60 ms で実験結果を説明できる。一方で、シミュレーションでは位相遅れが小さくなっている。これはキャパシタンスで管全体の体積弾性を集中定数としてもたせる近似では位相遅れを正しく評価することができないためである。

シミュレーションにおける管の径変化は、管の内側断面面積変化の平方根であり、無負荷での内径 1.5 mm からの変化を示している。一方で、実験における半径値は 3D カメラで取得した外径の変化である。設置時に約 50% 延長して取り付けられているため、内圧をかけない状態でも無負荷の外径 2.5 mm より小さい値を示している。また狭窄部は計測が困難であったため、狭窄前後の圧力低下が狭窄による急拡大・急縮小損失と等価であると仮定した場合の推定値となっている。実験・シミュレーション共に径変化は圧力の波形を直接反映したのとなり、3D カメラでの径の取得が正しく行えたことが確認できる。より精度の高い一致を得るためには、狭窄形状・狭窄作製過程・取付け時の延長の再現を含めたモデルの改良と、特に管の半径測定を中心に実験測定精度の向上が必要である。

Fig. 3 Time histories of flow rate (top), pressure (middle) and radius (bottom) measured in phantom experiment (left column) and simulation (right column). Q0, Q2out, and Q3out indicate flow rate of tube1 inlet, tube2 outlet, and tube3 outlet, respectively. P0, P2, and P3 indicate pressure at tube1 inlet, tube2 outlet, and tube3 outlet, respectively, with arrangement of tubes shown in Fig. 1. Radius time histories are measured at 15 mm before stenosis (black circle/solid, left axis), right at the stenosis (red cross/dashed, right axis) and 15 mm after stenosis (blue triangle/dotted, left axis).

3・3 狭窄率とヤング率の変化に対する応答解析

狭窄率を 95, 90, 80% と変化させて解析した結果を図 4 に示す. 狭窄率が低くなるほど, 狭窄部および狭窄管全体の抵抗が小さくなり, tube2 に流れる水量が大きくなり, その分 tube3 に分配される水量が小さくなった. 狭窄部の抵抗が小さくなることでシステム全体として抵抗が下がり, 上流の圧力振幅が小さくなり, P0 の最大値を比較すると, 95% 狭窄で 16.3 kPa, 90 % で 14.5 kPa, 80 % で 12.8 kPa となった.

狭窄を有する tube2 のヤング率を 0.05, 0.5 MPa とした解析を比較した結果を図 5 に示す. 0.05 MPa では狭窄管の流出流量 Q2out の波形が流入流量 Q2in と比較して振幅が小さくなり位相遅れが生じており, 弾性管の膨張と収縮による効果が見て取れる. 一方 0.5 MPa では Q2in と Q2out の波形がほぼ一致しており, 60mm 程度の長さでは管の弾性による圧力伝播の遅れは小さい. Q2in を比較すると, より柔軟な 0.05 MPa の最大流量の方が大きくなっている. 狭窄部における最大流速を確認すると, 0.5 MPa のモデルでは 2.65 s で 6.55 m/s, 0.05 MPa のモデルでは 2.7 s で 6.66 m/s となり, 0.05 MPa モデルの方で流速が大きくなるのが分かる. 狭窄部周辺が周囲より剛性が低い場合, 狭窄部の流速が上がり流体の最大せん断力も大きくなる可能性が示唆される.

流量の積分値を計算したところ, tube2 の剛性が変化しても流量分配はほぼ変わらず, 1 秒間での流出流量はいずれの場合においても $\int_0^1 Q2_{out} dt = 0.53 \text{ ml}$, $\int_0^1 Q3_{out} dt = 1.47 \text{ ml}$ となった. 分岐下流の流量分配に支配的に効く狭窄部の摩擦抵抗は狭窄部の径・形状で決まるが, 図 3 から分かるように狭窄部の半径変化は小さく, ヤング率の影響をあまり受けなかったことが考えられる. 解析メッシュにおいては狭窄部もそれ以外と同様の一樣厚さで作製しているため, 狭窄部は内圧-径変化で考えた場合の剛性が高くなっており, これが径変化の小さくなる原因である. 実験では O リングをはめることで狭窄を作成しているため, 解析での仮定より更に狭窄部の剛性が高いことが想定されるが, 上記を考えると狭窄部の剛性はシステム全体への圧・流量波形への影響は小さいため, 狭窄部のモデル化の不完全さによる再現性の低下は小さい. また, システム全体の応答という観点で実験する場合には, 狭窄率・狭窄形状の正確さを狭窄部の柔軟性の再現より優先すべきであると考えられる. もちろん, 人体での影響を論ずる場合には, 狭窄部の剛性により応力分布は大きく影響を受けると考えられるため, 狭窄部の石灰化・Lipid 形成等をモデル化することが必要である.

Fig. 4 Comparison of simulated flow rate among rate of stenosis 95% (solid), 90% (dashed) and 80% (dotted) at the inlet (gray), outlet of tube2 with stenosis (Q2, black) and outlet of tube3 (Q3, red).

Fig. 5 Comparison of simulated flow rate and pressure when using 0.05 MPa (solid line) and 0.5 MPa (dotted line) for Young modulus of a flexible tube with stenosis.

3・4 パーティクルトレース可視化

狭窄率 80%, 95%のメッシュを用い, 血液の物性値を想定した流体構造連成解析を行い, 造影剤の漸増を想定してパーティクルトレースを実施した結果の一例を流速分布と共に図 6 に示す. カラーの流速ベクトルに加えて軸方向流速が負の領域をグレーで示している. 80%の狭窄率では狭窄後流は中央を通る噴流となり再循環領域は位相によって変化するが約 10 mm にわたって見られる. 再循環領域では流体の交換が滞るため, パーティクル密度が低くなっていることが見て取れる. 一方 95%の狭窄率では噴流の方向が大きく変化し, 狭窄後は流速の速い部分がらせん状に進んでいる様子が見られる. このらせん状に進む噴流により, パーティクルの粗密が大きくなっている. 狭窄率 80%であっても流れは完全には軸対称にはならなかった. Griffith ら (Griffith et al., 2013) によると狭窄後流は狭窄部の偏心に非常に感度が高く偏心度が 0.005 であっても後流に明らかな偏心が生じると報告があり, 軸対称にならないのはメッシングに由来する非対称性が原因であると考えられる. 95%狭窄では管が軸と直角方向に大きく振動する様子が見られたが, 管の剛性を高めて振動を抑制しても噴流の方向変化は同じようにみられた.

TAG は管中央 1 mm² の CT 値 (HU) の平均値を 5 mm おきに計測し, 管入口からの距離に対する回帰直線の勾配に相当する. そこで管中央 1 mm² のパーティクルの密度分布を軸にそってプロットした (図 7). Wong ら (Wong et al., 2013) は撮影のタイミングは大動脈に設定した観察領域で CT 値が 300 HU を超えたことをトリガとして収縮トリガである R 波を基準とした位相で 70-80%の時点としたと報告している. 本解析では造影剤到達からのタイミングを合わせるため上記条件を模擬し, ピークの CT 値を 600 HU と仮定し 3.4 秒でトリガがかかり 3.7-3.8 秒の平均データを用いた. 左のグラフは 5 拍分の平均について 80%狭窄と 95%狭窄とを比較したもので, 右の 2 つのグラフは各狭窄率における 5 拍分をそれぞれ示したものである. ただし管の断面積が 1mm² より小さくなる狭窄部付近 (18-22 mm) は分析の妨げになるのでプロットから除いてある. パーティクル数を 10 倍に増やすとパーティクルの密度分布は滑らかになるものの大きな分布波形は変わらなかったことから, 本解析のパーティクル数は移流による粗密分布を表すのに十分であることを確認した. 狭窄前ではパーティクル密度は一様で流線が軸と平行な理想的な流れとなっている. 80%狭窄では, 狭窄直後

の密度は高く、狭窄より 10 mm 付近で濃度が大きく落ち込んでいる。図 6 と合わせて考えると、噴流が軸対称に中央を流れるため狭窄直後は狭窄前の高いパーティクル密度がそのまま反映されるが、はく離した領域のパーティクル密度の低い領域も検査領域に入るためパーティクル密度が低下し、その後再付着でパーティクル密度が回復していると考えられる。一方 95%狭窄では噴流が管の下側に沿って流れたため、狭窄の直後からパーティクルの密度が下がっている。図 7 に示すように、この粗密の傾向は 80%狭窄では今回観察した 5 拍の結果がほぼ一致したが、95%狭窄では結果が大きくばらついた。今回計算した 4 秒間に渡り 95%狭窄において密度のばらつく傾向は続いていた。低い狭窄率では安定した流れにより下流の流体が一様に交換される一方で、高い狭窄率では拍毎の初期条件のわずかな違いによってらせん状の流れの方向が変化し、パーティクル密度の高い流体によって置換される部分が大きく変化すると考えられる。一方で本解析の FFR に相当する tube2 の出口圧力/入口圧力は、解析が安定した 2 秒から 10 秒間で評価すると 80%狭窄で 0.85、95%狭窄で 0.33 となった。拍毎に算出した FFR の標準偏差をとるとそれぞれ 0.0001、0.00002 となり、FFR の拍による変動は小さい。4 秒間の通過パーティクル数は 80%狭窄では 75 万、95%狭窄では 34 万となった。異なる拍のデータを用いた 5 解析の通過数の標準偏差は 0.2%未満となり流量も安定していることが分かる。従って狭窄率に関わらず下流への血液供給について拍毎のばらつきは小さい。これに対して狭窄直後の造影剤濃度は 95%狭窄ではばらつくという結果が得られたことになり、これは高狭窄率で FFR と TAG の結果が一致しない要因となる可能性がある。TAG を FFR と比較した研究では、感度は高い報告と低い報告があるものの、特異度は安定して高い、つまり偽陽性は少なく偽陰性は相対的に多い結果である。これは上記のように低い狭窄率では安定した造影剤分布により偽陽性が出にくい一方で、陽性となる高い狭窄率では噴流方向のカオス的な変化により造影剤濃度にばらつきが生じた結果、偽陰性が生じてしまうのではないかと考えられる。

Fig. 6 Time lapse images of simulated flows with 80% (left) and 95% (right) stenosis (area) visualized by velocity vector with gray recirculation zone (upper panel) and visualized by using simulated tracer particles (lower panel). Nearly axisymmetric separation and recirculation are continually observed in 80% stenosis, whereas the jet from 95% stenosis follows the wall helically and its path varies during pulses.

今回パーティクルトレース解析ではパーティクルが壁付近で減速することで、パーティクルが溜まる傾向が見られ、流れが乱れるほどその傾向は強まった。有限の時間増分による影響と考えられ、パーティクルの密度そのものを定量的に造影剤の濃度と見立てることには問題があると考えられる。このパーティクルの溜まる傾向に加えて解析域の短さから、図 7 に示したパーティクル数の距離に対する変化に対して線形回帰直線を引くことは不適切と考え、TAG の値の評価には至らなかった。更に、実際には拡散や血管壁への吸収などを考慮する必要もあり、より厳密に造影剤の濃度勾配を議論するには移流反応拡散問題を解く必要があると考えられる。ただし今回観察した狭窄率による粗密のばらつきについては、観察域が小さく反応・拡散の影響は十分小さいため移流反応拡散を解いても同様の結論が得られると考えられる。

冠動脈では心臓の圧により逆流が生じるなど特徴的な血流動態を示すため、人体を模擬したシミュレーションには現実には即した境界条件の実現が必要である。今後はソリッド要素を用い、解析を並列化することで、狭窄部のプラークの物性の違いの検討や、生体の模擬のため実験で行った軸方向への初期引張の再現等を行うことを検討している。また今回の計算では軸対称な単一形状のみでの検討となったが、本シミュレーションシステムを用いて形状や物性に依存した造影剤動態を解析することで、診断指針に有用な知見が得られることが期待される。

Fig. 7 Particle density of 1mm^2 is plotted along the centerline of the tube at 3.8 sec after the start of rising particle density. The stenosis is 20 mm from the inlet. The results averaged over six independent beats with 80% stenosis (black solid) and 95% stenosis (red open) are shown on the left. The results of five individual beats are shown for 80% stenosis (middle) and 95% stenosis (right).

4. 結 言

分岐狭窄柔軟ファントム拍動流実験とそれを模擬した ALE 流体構造連成解析を行い、大概の一致を確認し解析の妥当性を確認した。狭窄管のヤング率低下の影響を検討したところ、流量分配にはほぼ影響しなかったが、狭窄部の最大流速が高くなった。更に狭窄率 80% と 95% とで血液の粘性を用いて解析を行い、漸増する造影剤に見立てたパーティクルトレース解析を行った。徐々に造影剤が充満する様子を可視化し、80% 狭窄では軸対称な流れにより再現性のある密度分布が見られた。一方で 95% 狭窄では噴流の方向が変化することで密度分布が拍毎にばらつき、高狭窄率での TAG の感度低下の原因となっている可能性が示唆された。

謝 辞

ベースとなる流体構造連成プログラムの提供とアドバイスを頂いた株式会社 UT-Heart 研究所の久田俊明先生、鷲尾巧先生、岡田純一先生、造影剤解析に関する研究についてご教示頂いた UT-Heart 研究所の杉浦清了先生、また結果の分析やパーティクルトレース解析に関し多くの助言を頂いたエムエスシーソフトウェアの渡邊浩志先生に心より感謝いたします。本研究は JSPS 科研費 15K17932 の助成を受けたものです。

文 献

秋元徳三, 水撃作用と圧力脈動, 改訂版 (2004).

Ahmed, S.A. and Giddens, D.P., Velocity measurements in steady flow through axisymmetric stenoses at moderate Reynolds numbers, *Journal of Biomechanics*, Vol.16, No.7 (1983), pp. 505-516.

Calamante, F., Yim, P.J. and Cebal, J.R., Estimation of bolus dispersion effects in perfusion MRI using image-based computational fluid dynamics, *NeuroImage*, Vol.19, No.2 (2003), pp. 341-353.

Choi, J.H., Koo, B.K., Yoon, Y.E., Min, J.K., Song, Y.B., Hahn, J.Y., Choi, S.H., Gwon, H.C. and Choe, Y.H., Diagnostic performance of intracoronary gradient-based methods by coronary computed tomography angiography for the evaluation of physiologically significant coronary artery stenoses: a validation study with fractional flow reserve, *European heart journal cardiovascular Imaging*, Vol.13, No.12 (2012), pp. 1001-1007.

Einstein, A.J., TAG—Is It? Improving coronary computed tomography angiography with the isothermal transluminal contrast attenuation gradient, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol.61 (2013), pp. 1280-1282.

牛流章弘, 本郷卓也, 加納明, 加藤光章, 東真也, 廣畑賢治, 狭窄を有する柔軟管による流体解析用ファントム実験手法の開発, 2015 年次大会 (2015), S0220203.

Graafen, D., Hamer, J., Weber, S. and Schreiber, L.M., Quantitative myocardial perfusion magnetic resonance imaging: the impact of pulsatile flow on contrast agent bolus dispersion, *Physics in medicine and biology*, Vol.56, No.16 (2011), pp. 5167-5185.

Graafen, D., Münnemann, K., Weber, S., Kreitner, K.-F. and Schreiber, L.M., Quantitative contrast-enhanced myocardial perfusion magnetic resonance imaging: Simulation of bolus dispersion in constricted vessels, *Medical Physics*, Vol.36, No.7 (2009), pp. 3099-3106.

Griffith, M. D., Leweke, T., Thompson, M. C. and Hourigan, K., Effect of small asymmetries on axisymmetric stenotic flow, *Journal of Fluid Mechanics*, Vol. 721 (2013), pp. R1.1-11.

久田俊明, 野口裕久, 非線形有限要素法の基礎と応用 (1995).

Learoyd, B. M. and Taylor, M. G., Alterations with age in the viscoelastic properties of human arterial walls, *Circulation Research*, Vol. 18, No. 3 (1966), pp. 278-292.

Schmidt, R., Graafen, D., Weber, S. and Schreiber, L.M., Computational fluid dynamics simulations of contrast agent bolus dispersion in a coronary bifurcation: Impact on MRI-based quantification of myocardial perfusion, *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, Vol.2013 (2013), ID 513187.

Taylor, C.A., Fonte, T.A. and Min, J.K., Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve: scientific basis, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol.61, No.22 (2013), pp. 2233-2241.

Varghese, S.S., Frankel, S.H. and Fischer, P.F., Direct numerical simulation of stenotic flows. Part 1. Steady flow, *Journal of Fluid Mechanics*, Vol.582 (2007), pp. 253-280.

Wong, D.T., Ko, B.S., Cameron, J.D., Nerlekar, N., Leung, M.C., Malaiapan, Y., Crossett, M., Leong, D.P., Worthley, S.G., Troupis, J., Meredith, I.T. and Seneviratne, S.K., Transluminal attenuation gradient in coronary computed tomography angiography is a novel noninvasive approach to the identification of functionally significant coronary artery stenosis: a comparison with fractional flow reserve, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol.61, No.12 (2013), pp. 1271-1279.

Yoon, Y.E., Choi, J.-H., Kim, J.-H., Park, K.-W., Doh, J.-H., Kim, Y.-J., Koo, B.-K., Min, J.K., Erglis, A., Gwon, H.-C., Choe, Y.H., Choi, D.-J., Kim, H.-S., Oh, B.-H. and Park, Y.-B., Noninvasive diagnosis of ischemia-causing coronary stenosis using CT angiography, *JACC: Cardiovascular Imaging*, Vol.5, No.11 (2012), pp. 1088-1096.

References

Akimoto, T., Water hammer and pressure pulsation, revised edition (2004) (in Japanese).

Ahmed, S.A. and Giddens, D.P., Velocity measurements in steady flow through axisymmetric stenoses at moderate Reynolds numbers, *Journal of Biomechanics*, Vol.16, No.7 (1983), pp. 505-516.

Calamante, F., Yim, P.J. and Cebal, J.R., Estimation of bolus dispersion effects in perfusion MRI using image-based computational fluid dynamics, *NeuroImage*, Vol.19, No.2 (2003), pp. 341-353.

- Choi, J.H., Koo, B.K., Yoon, Y.E., Min, J.K., Song, Y.B., Hahn, J.Y., Choi, S.H., Gwon, H.C. and Choe, Y.H., Diagnostic performance of intracoronary gradient-based methods by coronary computed tomography angiography for the evaluation of physiologically significant coronary artery stenoses: a validation study with fractional flow reserve, *European heart journal cardiovascular Imaging*, Vol.13, No.12 (2012), pp. 1001-1007.
- Einstein, A.J., TAG—Is It It? Improving coronary computed tomography angiography with the isothermal transluminal contrast attenuation gradient, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol.61 (2013), pp. 1280-1282.
- Goryu, A., Hongo, T., Kano, A., Kato, M., Higashi, S. and Hirohata, K., Development of phantom experiment method with flexible stenosis tube for fluid simulation, 2015 Annual meeting of the Japan society of mechanical engineering, (2015), S0220203 (in Japanese).
- Graafen, D., Hamer, J., Weber, S. and Schreiber, L.M., Quantitative myocardial perfusion magnetic resonance imaging: the impact of pulsatile flow on contrast agent bolus dispersion, *Physics in medicine and biology*, Vol.56, No.16 (2011), pp. 5167-5185.
- Graafen, D., Münnemann, K., Weber, S., Kreitner, K.-F. and Schreiber, L.M., Quantitative contrast-enhanced myocardial perfusion magnetic resonance imaging: Simulation of bolus dispersion in constricted vessels, *Medical Physics*, Vol.36, No.7 (2009), pp. 3099-3106.
- Griffith, M. D., Leweke, T., Thompson, M. C. and Hourigan, K., Effect of small asymmetries on axisymmetric stenotic flow, *Journal of Fluid Mechanics*, Vol. 721 (2013), pp. R1.1-11.
- Hisada, T. and Noguchi, H., Foundations and Applications of nonlinear finite element method (1995) (in Japanese).
- Learoyd, B. M. and Taylor, M. G., Alterations with age in the viscoelastic properties of human arterial walls, *Circulation Research*, Vol. 18, No. 3 (1966), pp. 278-292.
- Schmidt, R., Graafen, D., Weber, S. and Schreiber, L.M., Computational fluid dynamics simulations of contrast agent bolus dispersion in a coronary bifurcation: Impact on MRI-based quantification of myocardial perfusion, *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, Vol.2013 (2013), ID 513187.
- Taylor, C.A., Fonte, T.A. and Min, J.K., Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve: scientific basis, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol.61, No.22 (2013), pp. 2233-2241.
- Varghese, S.S., Frankel, S.H. and Fischer, P.F., Direct numerical simulation of stenotic flows. Part 1. Steady flow, *Journal of Fluid Mechanics*, Vol.582 (2007), pp. 253-280.
- Wong, D.T., Ko, B.S., Cameron, J.D., Nerlekar, N., Leung, M.C., Malaiapan, Y., Crossett, M., Leong, D.P., Worthley, S.G., Troupis, J., Meredith, I.T. and Seneviratne, S.K., Transluminal attenuation gradient in coronary computed tomography angiography is a novel noninvasive approach to the identification of functionally significant coronary artery stenosis: a comparison with fractional flow reserve, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol.61, No.12 (2013), pp. 1271-1279.
- Yoon, Y.E., Choi, J.-H., Kim, J.-H., Park, K.-W., Doh, J.-H., Kim, Y.-J., Koo, B.-K., Min, J.K., Erglis, A., Gwon, H.-C., Choe, Y.H., Choi, D.-J., Kim, H.-S., Oh, B.-H. and Park, Y.-B., Noninvasive diagnosis of ischemia-causing coronary stenosis using CT angiography, *JACC: Cardiovascular Imaging*, Vol.5, No.11 (2012), pp. 1088-1096.