

令和 5 年 5 月 18 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K18037

研究課題名（和文）マルチモダリティ医用画像に基づく循環器系力学場の患者別推定のための数理基盤の構築

研究課題名（英文）Computational modeling of patient-specific cardiovascular dynamics based on multimodality medical imaging

研究代表者

大谷 智仁 (Otani, Tomohiro)

大阪大学・大学院基礎工学研究科・講師

研究者番号：40778990

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：循環器運動や生体流れの医用画像計測に基づき、数値計算の援用による詳細な流れ場の構築や、計測アーチファクト除去、計測に基づく流体データ同化の方法論を構築した。心電図同期CTに基づく左心房内血流の大規模計算を用いて、肺葉切除手術が左心房内の血流動態に与える影響を解明した。また、頭蓋内の脳脊髄液流れを対象として、機器の渦電流に起因して計測速度場の生じるオフセットの自動除去アルゴリズムを開発した。さらに、補正した計測速度場を用いた流体データ同化として、計測速度場と数値計算による速度場の誤差最小化問題を考え、変分最適制御に基づく流体データ同化を試み、その有効性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で構築した、大規模並列化を駆使した循環器血流の患者別解析や、生体流れのMRI計測におけるアーチファクト除去および流体データ同化手法は、数理・力学計算による生体流れ計測・理解の高度化をもたらすものであり、いずれも生体流れ解析の汎用的なツールとなり得る。特に、MRIによる流動計測は、血流場だけでなく脳脊髄液流れなど様々な応用および臨床診断への展開が期待されるが、時空間解像度の限界や複数種類のアーチファクトの問題を含んでおり、定量的妥当性の向上が望まれている。本研究で構築した技術群は、はこれらの問題の解決に向けた基幹技術と位置付けられる。

研究成果の概要（英文）：This study developed clinical image-based computational frameworks of fluid dynamics simulator using high-performance computing, artifact removal algorithm from magnetic resonance imaging (MRI) of physiological flow, and flow data assimilation using MRI images. Computational simulation of the left atrium (LA) based on electrocardiography-gated computed tomography clarified the effect of lobectomy on LA hemodynamics. Next, subject-specific assessment and correction of the artifact in flow MRI data was developed and its efficacy was demonstrated using MRI images of cerebrospinal fluid flow in the brain ventricle system. Furthermore, a flow data assimilation based on MRI images was developed based on optimal boundary controls and numerical examples successfully demonstrated its capabilities to obtain fine and physically consistent profiles of physiological flow in living bodies.

研究分野：計算バイオメカニクス

キーワード：血流動態 循環器 脳脊髄液 数値流体力学 データ同化 MRI

## 1. 研究開始当初の背景

循環器疾患に対する力学的見地からの臨床診断技術として、医用画像に基づく循環器形状を用いた数値計算による、血流場の患者別解析が期待されている。一般的な数値解法では、患者個別の循環器形状に対し、生理学的に適切な計算条件の元で、血流場の支配方程式を解く。このとき全ての計算条件に対する患者個々の条件設定には限界があり、計算結果は、患者個々の血流場としての妥当性を担保しない本質的な問題を抱えている。特に心臓や大動脈について、血管壁の物性や心壁運動の力学的メカニズムには不明な点が多く、血流場の患者別解析は未だ困難であり、理想的な条件を多く仮定した解析事例に留まる。

近年の医用画像計測の進歩により、1 mm 未満の空間解像度の血流速度分布（位相コントラスト MRI）や、循環器形状の心周期運動（心電図同期 CT）など、複数のモダリティで医用画像の計測範囲は格段に向上した。ただし、計測情報は時空間分解能に限界がある離散情報であり、各モダリティで固有の不確かさ（ノイズ、欠損）を持つ。これらの問題の解決にあたり、数値解析と医用画像計測を相補的に用いることで、複数種類の医用画像の計測情報から、循環器系の力学場を患者別に推定する数値解析が実現できれば、力学的見地に基づく新たな診断技術を臨床へと提供できる可能性がある。

## 2. 研究の目的

連続体物理に基づき、マルチモダリティ医用画像の計測情報から、循環器系をはじめとする生体内の力学場を患者個別に推定するための数理基盤を構築する。場の支配方程式を考え、医用画像から得られる離散的な計測情報から、時間-空間ともに連続な力学場を患者個々にコンピュータ上で再現する。本研究期間において、心電図同期 CT 撮像された左心房内の血流動態と、MRI 撮像された頭蓋内脳脊髄液流れを主な研究対象として用いた。

## 3. 研究の方法

### 3. 1 肺葉切除に伴う左心房内血流動態の変化

不整脈などの要因による左心房内の血流の停滞は血栓の形成を誘発し、心原性脳梗塞の原因となる。ただし、近年の疫学調査から、心疾患を持たない場合でも、外科手術によって肺葉を切除した際、左心房内での血栓形成リスクが有意に増加することが明らかとなった[1]。手術の際、切除する肺葉と左心房を接続する肺静脈を塞栓するため、これが左心房内の血流動態に影響を与えると考えられているが、左房内血流の複雑性から計測が難しい。そこで、肺葉切除の術前・術後における患者の心電図同期 CT 画像に基づき、左心房内血流の直接数値計算を試みた。

患者の術前・術後の胸部 CT 画像から、左心房の形状抽出および動態推定[2]を行うとともに、左心房から左心室へと流出する血流量の時系列データを取得した。これらの患者個別データを計算条件として用いて、左心房内の血流動態を数値流体計算により評価した。数値計算にあたり、直交格子法を用いた大規模並列計算コードを構築し、計算にはスーパーコンピュータ富岳(理研)を用いた。

### 3. 2 脳室内における脳脊髄液流動の MRI 計測の高度化

脳脊髄液は頭蓋内に充満する液相であり、脳室中において、心拍と同期した 2 方向性の流れ場を形成する。脳室内の脳脊髄液の流動特性は、正常圧脳水頭症の診断において以前から注目され、その流体力学的性質や物質輸送動態について高い関心が持たれている。ただし、流れは血流と比較して低速であり、MRI での流動計測において、その定量的妥当性が懸念されている。そこで、MRI 計測の速度情報に含まれるアーチファクト除去および、計測速度場の補間のための流体データ同化手法を構築した。

#### 3. 2. 1 脳脊髄液流動 MRI 計測における渦電流アーチファクト除去アルゴリズムの提案

低速流れの MRI 計測において問題となる渦電流によるオフセットの自動除去を考え、計測領域の全域から、速度がゼロと考えられる領域のみを抽出し、オフセットの空間分布を得た。この情報に基づき、ロバスト回帰による多項式フィッティングにより、オフセットの空間分布を連続関数として取得し、計測速度場を補正した。

#### 3. 2. 2 流動 MRI 画像を用いた流体データ同化手法の構築

MRI から得られる速度場について、質量保存および運動量保存則を満足する速度場の補間方法を検討した。問題設定として、速度場を非圧縮ニュートン流体の流れと仮定し、計測速度場と、補正後の速度場との二乗誤差を最小化する、境界条件の数理最適化問題を考えた。設定したコスト関数に対して、正則化を考慮した汎関数を構築し、随伴変数法により入口境界条件を最適化した。テスト計算として、単純な円筒内流れおよび、3.2.1 で取得した頭蓋内脳脊髄液流れの MRI 画像を用いた。

#### 4. 研究成果

##### 4.1 肺葉切除に伴う左心房内血流動態の変化

肺葉切除前後の左心房内の血流動態について、左心室収縮中期での速度場のボリュームレンダリングを図1に示す。術前の場合、4本の肺静脈から左心房へ血流が流入し、それぞれ壁面に沿う旋回流を形成した。一方で術後では、左右の肺静脈から流入する血流の衝突が生じ、粘性散逸による血流中の運動エネルギー低下の度合いが相対的に大きくなった。

各肺静脈から左心房へ流入する血流の輸送動態に着目し、流れのLagrangian coherent構造 [3] を可視化した。本指標では、力学系理論に基づき流れの構造を規定する境界を抽出する。Shaddenの方法[3]に基づき、LCSの定義として有限時間リアプノフ指数 (finite time Lyapunov exponent: FTLE) のridgeを用いた。時刻  $t_0$  における質量無し粒子  $\mathbf{x}_p$  を考え、流れ場を  $\phi_{t_0}^{t_0+\tau} : \mathbf{x}_p(t_0) \rightarrow \mathbf{x}_p(t_0+\tau)$  と定義する。ここで  $\tau$  は有限の時間間隔を表す。これを用いて、FTLEを

$$FTLE(\mathbf{x}_p, t_0, \tau) = \frac{1}{|\tau|} \ln \left\| \frac{\partial \phi_{t_0}^{t_0+\tau}}{\partial \mathbf{x}} \right\|_2, \quad (4)$$

と表す。

左心室収縮中期、拡張中期における、肺静脈を含む左心房断面でのFTLEの分布を図2に示す。術前において、各肺静脈から流入した血流との間で境界が生じ、流れの剥離による渦構造が見られ、拡張中期において境界間のFTLEが小さくなった。一方で術後では左下肺静脈(LIPV)と右下肺静脈(RIPV)を流れる血流との間でFTLEが高くなり、衝突領域における流れの境界が形成された。拡張中期でもFTLEは局所的に高い値を維持し、左上肺静脈(LSPV)の残存部を含む衝突近傍の領域において、細かい渦構造が心拍を通じて見られた。以上より、CT画像に基づく血流動態の数値計算から、肺葉塞栓に伴い生じる、左心房内血流の流動特性の変化を示せた[4, 5]。

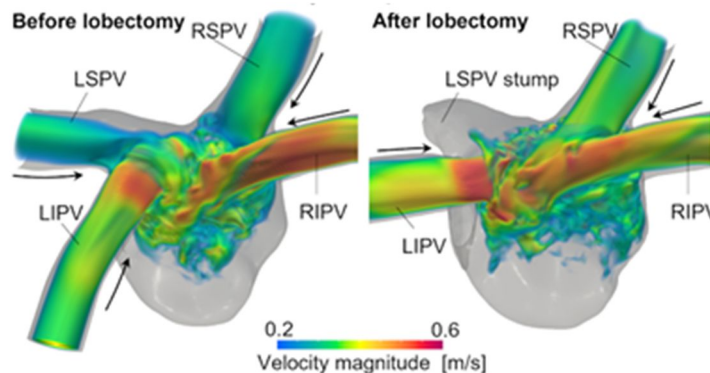


図1 肺葉切除（左上肺静脈塞栓）前後の左房内血流動態（[4]を一部改変）（LSPV: 左上肺静脈, LIPV: 左下肺静脈, RSPV: 右上肺静脈, RIPV: 右下肺静脈）。

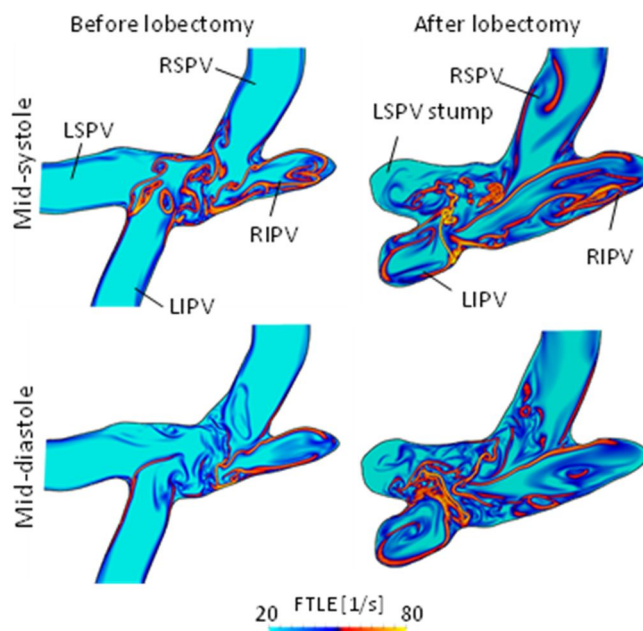


図2 肺葉切除（左上肺静脈）前後における左心房断面内の有限時間リアプノフ指数(FTLE)の空間分布（左心室収縮中期・拡張中期）（[7]を一部改変）（LSPV: 左上肺静脈, LIPV: 左下肺静脈, RSPV: 右上肺静脈, RIPV: 右下肺静脈）。

#### 4.2 脳室内における脳脊髄液流動のMRI計測の高度化

脳脊髄液流動のMRI画像に対する渦電流除去アルゴリズムの全体像を図3に示す。時間平均した流動場のMRI画像から、速度ゼロが期待される領域を抽出し、ここで得られる速度場の空間分布をロバスト回帰により多項式近似することで、オフセットの空間分布を取得し、元の速度場を補正した。

補正前後について、中脳水道(第三-第四脳室を接続する流路)を通過する脳脊髄液の速度場、瞬時の流線、および1心周期における流量の時刻歴を図4に示す。速度場が補正されたことで、連続的かつ流路に沿った流れ場が確認でき、かつ、1心周期における流量の総和はゼロに近づいた。心拍程度の短時間において、脳室系での脳脊髄液の湧き出しおよび排出は無視できると考えられ、提案した補正により、生理学的に妥当な流れ場が取得可能となった[6]。

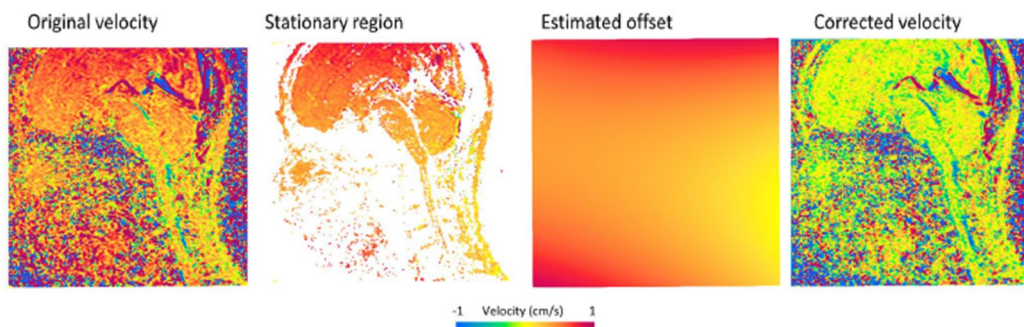


図3 MRI画像からの渦電流オフセット除去の流れ。時間平均した元画像(a), 速度ゼロと考えられる領域の抽出(b), オフセットの空間分布(c), 補正後の速度場(d) [6]。

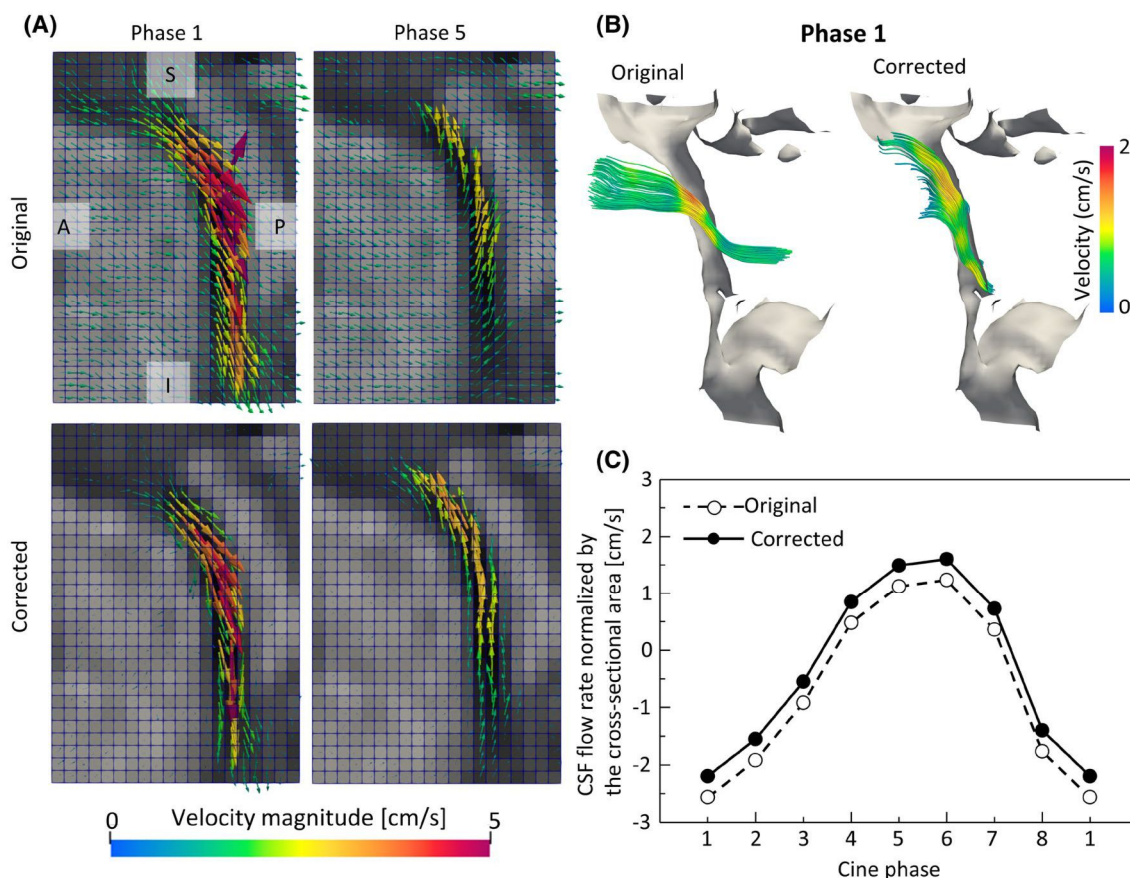


図4 (A)中脳水道を通過する脳脊髄液の速度分布のスナップショット(上:補正前,下:補正後),(B)中脳水道内の脳脊髄液の瞬時の流線(左:補正前,右:補正後),(c) 流量の時刻歴情報(点線:補正前,実線:補正後) [6]。

さらに、上で得られた脳脊髄液の速度場を計算例として用いて、速度場の変分データ同化問題を解いた(図5)。ここでは計算の簡略化のため、速度場は2次元とし、相対的に速度が大きい中脳水道の流れ場のみを対象とした。反復計算によりコスト関数は一定値へと収束しており、連続的な速度分布の出力に成功した[7]。次の展開として、汎用的な3次元非定常流れのデータ同化に向けてコードの大規模化への対応を進めるとともに、MRI画像における画素内の速度分布の不均一性(partial volume効果)の考慮など、MRI画像に特化したデータ同化手法の改良を検討する。

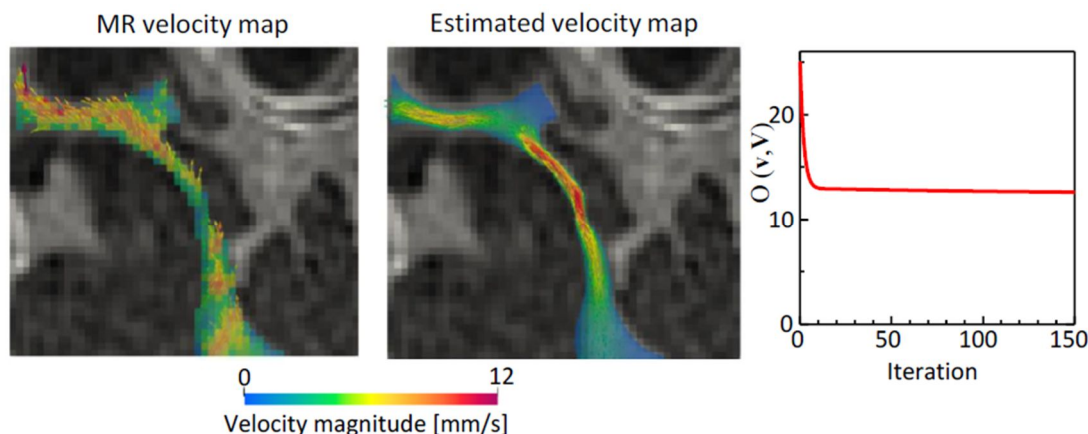


図5 中脳水道中の脳脊髄液のMRI計測(左)と流体データ同化後の速度場(中心)およびコスト関数の履歴(右)[7]。

#### 引用文献

- [1] Riddersholm, S., Tayal, B., Kragholm, K., Andreasen, J. J., Rasmussen, B. S., Søgaard, P., et al., Incidence of stroke after pneumonectomy and lobectomy: a nationwide, register-based study. *Stroke* 50, 1052–1059, 2019.
- [2] Otani, T., Shiga, M., Endo, S., Wada, S., Performance assessment of displacement-field estimation of the human left atrium from 4D-CT images using coherent point drift algorithm, *Computers in Biology and Medicine*, 114;103454, 2019.
- [3] Shadden, S. C. “Lagrangian coherent structures,” in *Transport and Mixing in Laminar Flows: From Microfluidics to Oceanic Currents*, Chapter 3, ed R. Grigoriev (Weinheim:Wiley-VCH), 59–89, 2012.
- [4] Otani, T., Yoshida, T., Yi, W., Endo, S., Wada, S., On the impact of the left upper lobectomy on the left atrial hemodynamics, *Frontiers in Physiology*, 13:830436, 2022.
- [5] Yi, W., Otani, T., Yoshida, T., Endo, S., Wada, S., Computational study on hemodynamic effects of left superior pulmonary vein resection and associated physiological changes in the left atrium after left upper lobectomy, *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, online first.
- [6] Yavuz Ilik, S., Otani, T., Yamada, S., Watanabe, Y., Wada, S., A subject-specific assessment of measurement errors and their correction in cerebrospinal fluid velocity maps using 4D flow MRI, *Magnetic Resonance in Medicine*, 87: 2412-2423, 2022.
- [7] Otani, T., Yamashita, H., Iwata, K., Yavuz Ilik, S., Yamada, S., Watanabe, Y., Wada, S., A concept of velocity estimation from magnetic resonance velocity images based on variational optimal boundary control, *Journal of Biomechanical Science and Engineering*, 17(3): 22-00050, 2022.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Otani Tomohiro, Yamashita Hiroshi, Iwata Kazuma, Ilik Selin Yavuz, Yamada Shigeki, Watanabe Yoshiyuki, Wada Shigeo	4. 巻 17(3)
2. 論文標題 A concept on velocity estimation from magnetic resonance velocity images based on variational optimal boundary control	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Biomechanical Science and Engineering	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1299/jbse.22-00050	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Otani Tomohiro, Yoshida Takuya, Yi Wentao, Endo Shunsuke, Wada Shigeo	4. 巻 13
2. 論文標題 On the Impact of Left Upper Lobectomy on the Left Atrial Hemodynamics	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 1-14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fphys.2022.830436	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Yavuz Ilik Selin, Otani Tomohiro, Yamada Shigeki, Watanabe Yoshiyuki, Wada Shigeo	4. 巻 87
2. 論文標題 A subject specific assessment of measurement errors and their correction in cerebrospinal fluid velocity maps using 4D flow MRI	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medicine	6. 最初と最後の頁 2412 ~ 2423
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/MRM.29111	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yi Wentao, Otani Tomohiro, Yoshida Takuya, Endo Shunsuke, Wada Shiego	4. 巻 online first
2. 論文標題 Computational study on hemodynamic effects of left superior pulmonary vein resection and associated physiological changes in the left atrium after left upper lobectomy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering	6. 最初と最後の頁 1 ~ 12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/10255842.2023.2178258	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 Tomohiro Otani, Seiko Ide, Hiroshi Yamashita, Yasushi Sakata, Shigeo Wada
2. 発表標題 A pilot study of blood flow structure in the left ventricle using 4D flow magnetic resonance imaging
3. 学会等名 The 11th Asian-Pacific Biomechanics (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Selin Yavuz Ilik, Tomohiro Otani, Shigeki Yamada, Yoshiyuki Watanabe, Shigeo Wada
2. 発表標題 Correction of eddy-current based phase offset errors in cerebrospinal fluid flow measurement: four-dimensional flow magnetic resonance imaging
3. 学会等名 The 11th Asian-Pacific Biomechanics (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Wentao Yi, Takuya Yoshida, Tomohiro Otani, Shunsuke Endo, Shigeo Wada
2. 発表標題 Feasibility study to predict the left atrial hemodynamics after pulmonary vein resection by a computational simulation using preoperative 4D-CT images
3. 学会等名 The 11th Asian-Pacific Biomechanics (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takuya Yoshida, Wentao Yi, Tomohiro Otani, Shunsuke Endo, Shigeo Wada
2. 発表標題 Fluid dynamical effects of pulmonary vein resection on blood flow pattern in human left atrium
3. 学会等名 The 11th Asian-Pacific Biomechanics (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shusaku Maeda, Tomohiro Otani, Shigeki Yamada, Yoshiyuki Watanabe, Selin Yavuz Ilik, Naoki Takeishi, Shigeo Wada
2. 発表標題 Development on a computational framework to express patient-specific intracranial cerebrospinal fluid flow based on phase-contrast magnetic resonance images
3. 学会等名 Summer Biomechanics, Bioengineering and Biotransport Conference (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yi Wentao, 吉田拓也、大谷智仁、遠藤俊輔、和田成生
2. 発表標題 肺葉切除術における切除肺葉の違いが左房内血流動態に与える影響：4D-CT画像に基づく数値流体力学計算
3. 学会等名 日本機械学会第34回計算力学講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前田修作, Selin Yavuz Ilik, 大谷智仁, 武石直樹, 和田成生
2. 発表標題 MRI計測に基づく正常圧水頭症患者の脳脊髄液流れの数値シミュレーション
3. 学会等名 日本機械学会 第33回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大谷智仁
2. 発表標題 脳血流をコンピュータで解く：数値計算で、今なにができるか
3. 学会等名 第39回日本小児心身医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 大谷智仁
2. 発表標題 計算力学の観点から4D flow MRIに寄せる期待
3. 学会等名 第3回4D Flow研究会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomohiro Otani, Shusaku Maeda, Shigeki Yamada, Yoshiyuki Wadatabe, Selin Yavus Ilik, Naoki Takeishi, Shigeo Wada
2. 発表標題 Computational modeling in intracranial fluid dynamics: cerebrospinal and interstitial fluids
3. 学会等名 第60回日本生体医工学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Wentao Yi, Takuya Yoshida, Tomohiro Otani, Shunsuke Endo, Shigeo Wada
2. 発表標題 Effects of geometrical alteration on left atrial hemodynamics after differnt PVs resection
3. 学会等名 15th World Congress on Computational Mechanics (WCCM-XV) & 8th Asian Pacific Congress on Computational Mechanics (APCOM-VIII) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomohiro Otani, Takuya Yoshida, Wentao Yi, Shunsuke Endo, Shigeo Wada
2. 発表標題 Left atrial hemodynamics after the left upper lobectomy
3. 学会等名 9th World Congress of Biomechanics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大谷智仁
2. 発表標題 巨視的な循環器血流動態に対する計算力学の学術的意義
3. 学会等名 日本機械学会第34回バイオエンジニアリング講演会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shusaku Maeda, Tomohiro Otani, Shigeki Yamada, Yoshiyuki Watanabe, Selin Yavus Illik, Shigeo Wada
2. 発表標題 Computational study of cerebrospinal fluid mixing in the cerebral aqueduct in idiopathic normal pressure hydrocephalus patient
3. 学会等名 9th World Congress of Biomechanics
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------