

令和 2 年 9 月 10 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H04264

研究課題名(和文)脳循環動態予測のためのデータ同化全身循環血流解析システムの構築

研究課題名(英文)Development of blood simulation of the entire circulator system using medical image data for prediction of cerebral circulation

研究代表者

大島 まり(OSHIMA, Marie)

東京大学・大学院情報学環・学際情報学府・教授

研究者番号：40242127

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文):脳梗塞を防ぐため、動脈硬化症による重度狭窄ではステント留置手術が行われる。しかし、手術後に脳出血を起こす場合があり、術後の脳循環動態の予測が重要である。血行動態の変化は全身に及ぶため、本研究は、医用計測データ同化による全身循環系血流1D-0D (One-Zero Dimensions)解析システムを開発した。次の3点、1)異なる医用計測データからの血管形状や血流情報の情報抽出手法の開発、2)データ同化による1D-0D全身循環血流解析の開発、3)データとシミュレーションを結ぶ可視化機能を持つインターフェースの構築、に重点を置いて研究を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳梗塞の一因となる重度狭窄症では、ステント留置手術を行うが、術後に脳過灌流症候群による脳内出血を起こす場合がある。そこで、各患者にとって適切な手術を行うために、効率的・効果的なケース・スタディを行う必要がある。本研究は、手術による全身の血流変化を簡易な1D-0D (One-Zero Dimensions)モデルによって再現することに成功した。本成果により、迅速に主要な血流情報を得ることが可能となり、学術的に意義深い。また、シミュレーションだけでなく、モデリングや可視化手法も開発しシステム化することで、臨床応用への道も切り拓いており、本研究の社会的意義、貢献度は大きい。

研究成果の概要(英文): In order to prevent stroke, which is one of major causes of death in the world, a patient with sever stenosis by atherosclerosis is subjected to surgery such CAS (Carotid artery stenting). However, after surgery, a potentially life-threatening complication such as hemorrhage is induced by cerebral hyper fusion syndrome (CHS). Therefore, it is important to predict cerebral circulation after the surgery and to find out the most suitable treatment for an individual patient. The present research has developed an integrated 1D-0D blood flow simulation system with patient-specific medical image data to predict cerebral circulation after surgery considering the entire blood circulatory system. The research focused on the following three issues: 1) extraction information on vascular geometry and velocity from the medical images, 2) development of 1D-0D simulation method, and 3) development interface and visualization between data and simulation.

研究分野：脳循環

キーワード：脳血管疾患 データ同化 全身循環血流解析 マルチモダリティデータ 1D-0D解析 可視化インターフェース 末梢血管抵抗 ステント留置術

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

1. 研究開始当初の背景

脳梗塞などの脳血管障害は重篤な状態に至る確率が高く、また寝たきりになる例も多いため、患者本人だけでなく、家族にとっても負担が大きい。超高齢社会を迎えている日本において、脳血管障害の予防は医療だけでなく、社会的にも重要な課題といえる。

脳血管障害は動脈硬化症等と密接な関わりが指摘されており、発症防止のため未然に治療を施すことが多い。治療法は外科的手術（頸動脈内膜剥離術）が標準的であるが、図1に示されるようなステント留置術などの血管内治療が選択されるようになってきた。血管内治療は低侵襲、入院期間の短縮化など、患者の身体的・経済的負担を減らすことができ、また高齢患者へ適用できる等のメリットを持つ。一方、この治療は2008年4月に健康保険適用になった新しい方法であり、再発や脳内出血

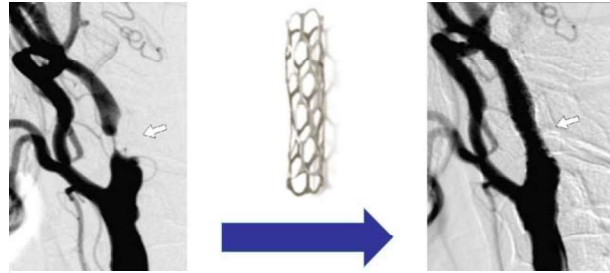


図1 ステント留置手術

の誘発などの課題がある。このようなリスクを軽減し、確実かつ迅速な手術のためには、術後の経過を予測し、手術を計画することが重要である。

患者個人の病態に対応するには、医用画像と血流解析との融合が有用であり、申請者をはじめとして様々な研究が行われてきた(Oshima, *et al.* 2012)。血流解析をCT(Computed Tomography)やMRI(Magnetic Resonance Image)などの医用画像と組み合わせて手術に応用する試みは、心臓を中心に米国 Stanford University(現 HeartFlow, Inc.)の Taylor C. A.らのグループにより試みられている(Kim, H. *et al.*, 2010) 一方、本研究で取り上げている脳血管障害では脳循環動態予測が重要な役割を果たしているが、脳循環は複雑なネットワーク構造をなし、さらに脳内の血流情報を計測データから得ることは困難であることから、あまり研究例を見ない。脳循環動態の予測を実現するためには、全身循環を考慮し、脳内の部分的な医用計測データから血流解析に必要な適切な流入・流出境界条件を同定するとともに、手術による形状変化に伴って変わる脳循環内の血行動態を再現することが重要といえる。特に、臨床を考える際には、手術法の選定において数多くのケース・スタディを行う必要があるため、効率的・効果的に脳内循環動態を表す指針である血流や血圧情報を得ることが要求される。

全身循環の血流解析を実現するには、3D(Three Dimension)解析は解析時間の上でもあまり効率的でない。一方、3Dではなく数値流体力学の分野で比較的新しい概念である1D-0D(One Dimension – Zero-Dimension)を用いて全身循環をシミュレーションする研究も始められている(Linag, F., 2009, Blanco, P. J., 2010)。しかしながら、様々な文献データに基づいており、患者個別に対応できていないのが現状である。そこで、本研究では1D-0D解析を適用し、様々なモダリティからのデータ同化手法をとり入れることで、効果的に脳循環動態を予測できる手法の開発を行う。その際に医用計測データや詳細な3D解析と比較し、1D-0D解析の精度を検証する。また、データ同化を円滑に進めて行くため、可視化機能を持つインターフェースを開発し、臨床応用を念頭において手術を模擬したケース・スタディを行うことができるシステムの開発を目指す。

2. 研究の目的

脳梗塞の原因となる動脈硬化症では、重度の狭窄が生じた場合にステント留置手術などが行われる。しかし、手術後に脳出血や再狭窄を起こす場合があり、手術後の脳循環動態の予測が求められている。手術による血行動態の変化は全身に及ぶため、全身循環を模擬し、かつ、様々な手術に対応したケース・スタディを効率的・効果的に行う必要がある。本研究は、1D-0D (One-Zero Dimensions)解析による全身循環血流解析と患者の医用計測データ同化により、患者個人の各々の状況に対応した脳循環動態の予測手法およびシステムの開発を目的とする。研究内容としては、1) 異なる医用計測データ (マルチモダリティ) からの血管形状や血流情報の情報抽出手法の開発、2) データ同化によるマルチスケール全身循環血流解析の開発、3) データとシミュレーションを結ぶ可視化機能を持つインターフェースの構築、の3点に重点を置いて横断的に研究を推進する。

3. 研究の方法

本研究は、平成28年度～30年度の3年間 (31年に1年間延長) にわたって研究を行った。図2にしたがって、研究を遂行した。なお、1年延長したため

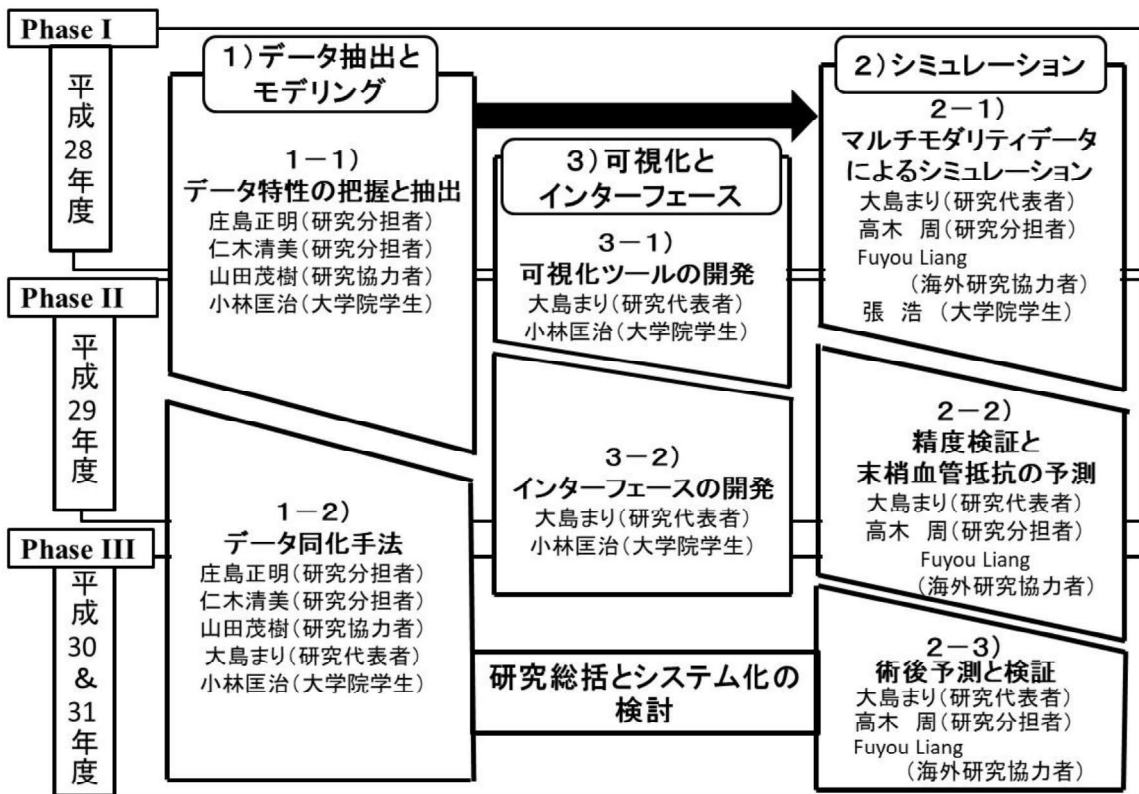


図2 研究計画の概要

具体的には、平成28年度はPhase I:マルチモダリティ・データによる1D-0D全身シミュレーションと可視化ツールの開発、平成29年度はPhase II:1D-0D全身シミュレーションの精度比較と末梢血管抵抗の予測方法の提案、平成30と31年度はPhase III:ステント留置手術を想定した術後予測シミュレーションの検討、について重点を置く。Phase I～IIIを進める際には、3項目の1)～3)について横断的に研究を進め、また、計測データや3D詳細解析などにより、妥当性の評価を行った。

4. 研究成果

本研究の目的であった、全身循環を考慮した脳循環予測のための統合的なシミュレーションシステムを開発することができた。図3に、本研究で開発した脳循環の血行動態予測のための全身循環を考慮した 1D-0D シミュレーションシステムの概要を示す。

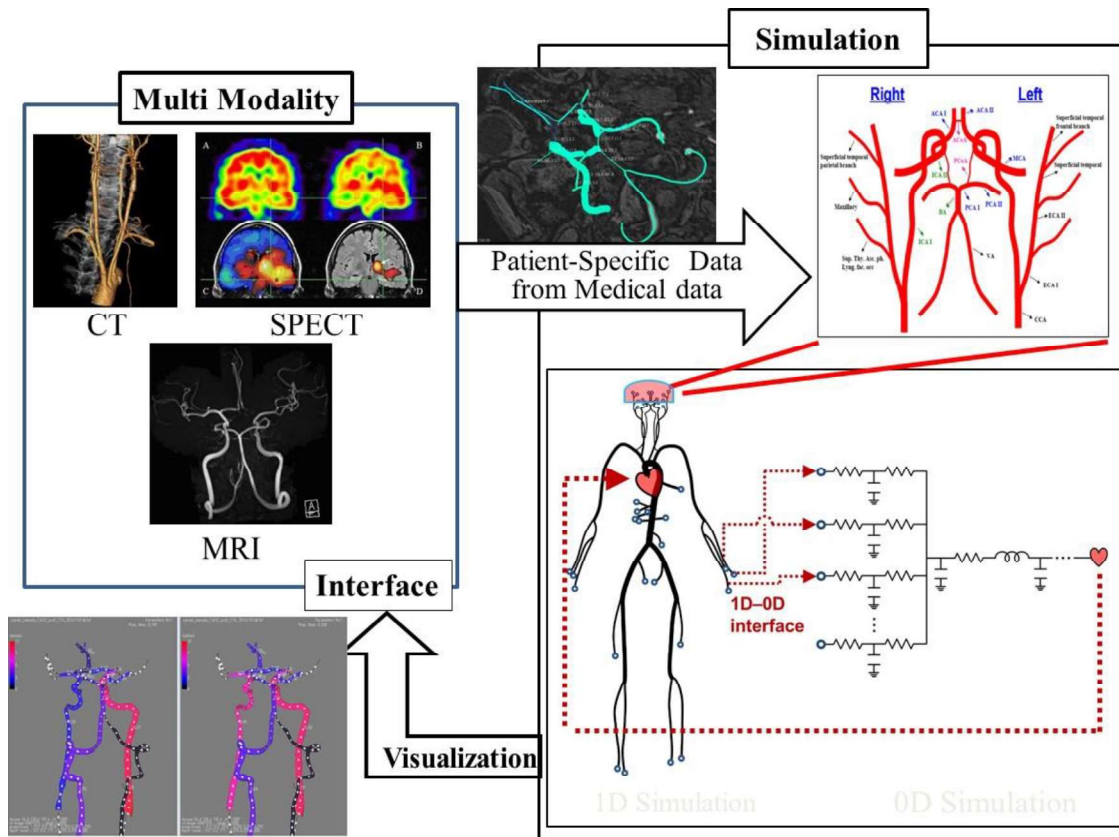


図3 全身循環を考慮した 1D-0D シミュレーションシステム

まず、1点目の研究課題である1)異なる医用計測データ(マルチモダリティ)からの血管形状や血流情報の情報抽出手法の開発、については、CTあるいはMRIより血管を抽出するモデリング手法を開発し、システムとなるV-modeler¹⁾を開発した。本研究では、医用画像より中心線を抽出し、B-splineを用いることで、3次元形状を表す曲率およびねじれ率を形状パラメータとして算出している。このように血管形状をパラメータ化することにより、血管形状と血流の状況の把握が可能となる。また、コンピュータ上でVirtual surgeryが可能となり、ステント留置手術をコンピュータ上でを行い、術後の血行動態の予測に必要な血管形状の変形が可能となった。

また、2点目の研究課題である12)データ同化によるマルチスケール全身循環血流解析の開発につちえは、833本の主要な動脈については1次元モデル、そして微小循環や静脈、および心臓に関する血流については0次元モデルを用いて全身循環をシミュレーションする基盤となるシステムの構築を行った²⁾。また、本手法の妥当性の評価も行った。左右内頸動脈(ICA)と脳底動脈(BA)での入り口における流量について、本手法で得られたシミュレーション結果とPC-MRAで計測されたデータの比較を図4に示す。Case1と2は全部の脳血管がそろった症例であるが、Case2は統計データと比較して全体的に血管径が小さい。一方、Case3は後脳動脈(PCA)が欠けた症例である。Case2とCase3に示されるように血管形状が基盤となる統計データから腫れていても、良好な一致を示している。また、本手法

は、脳循環だけでなく膝アーケードに適用した事例³⁾でも有効な結果を示しており、本手法の妥当性ととも汎用な適用の可能性も示された。

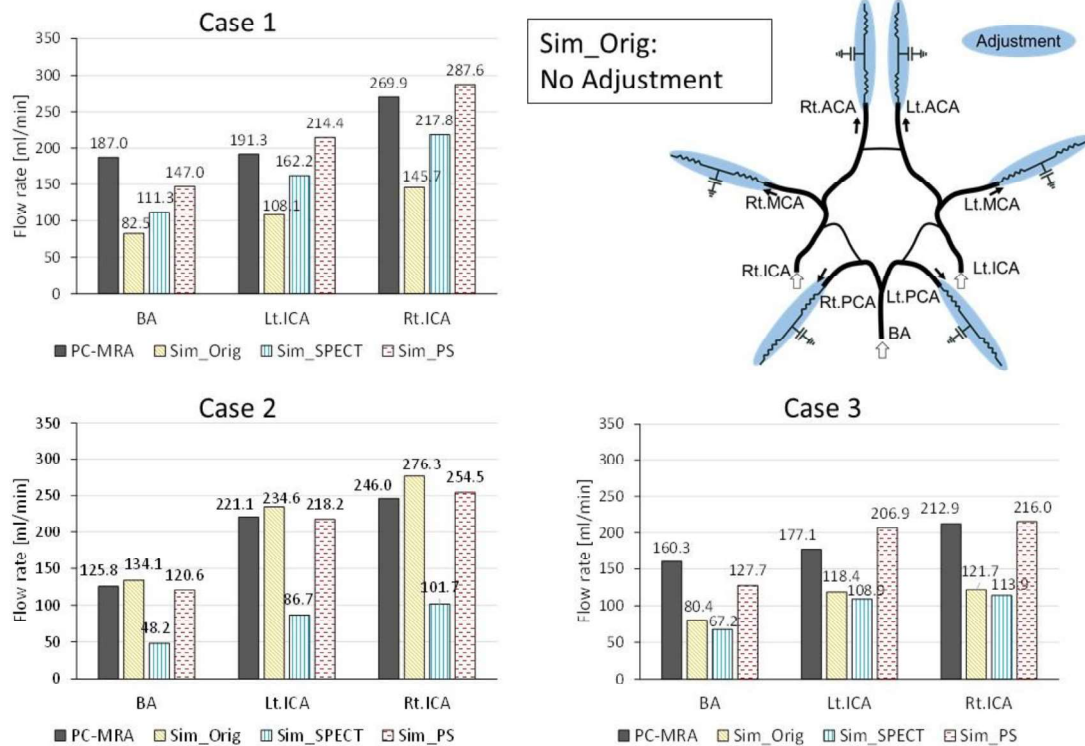


図4 本手法とPC-MRAとの比較

最後の3点目である3) データとシミュレーションを結ぶ可視化機能を持つインターフェースの構築については、得られた情報を3次元の医用画像にリマッピングする手法を開発した。そのことにより、図3に示されているように、術前と術後の脳内循環の変化を可視化することが可能となった。このようなインターフェースの開発により、共同研究者である医師にもシミュレーション結果が瞬時に把握することが可能となった。

本研究により、医用画像における不確かさの影響をシミュレーションに加味していくことの必要性が確認された。今後、臨床応用を目指し、不確かさの定量化と解析を組み込んでいく予定である。

【参考文献】

1. 大島まり, 早川基治, 「動脈硬化症病変に関する医用画像からの血管の三次元形状モデリングと血流シミュレーション」, Cardio-Renal Diabetes, Vol.6, No.2, pp.4-7(2017)
2. Zhang, H., Fujiwara, N., Kobayashi, M., Yamada, S., Liang, F., Takagi, S., Oshima, M., “Development of a numerical method for patient-specific cerebral circulation using 1D-0D simulation of the entire cardiovascular system with SPECT data”, Annals of biomedical engineering, vol.44, No.8, pp.2351-2363, doi:10.1007/s10439-015-1544-8 (2016)
3. Yuhn, C., Hoshina, Miyahara, K., Oshima, M. “Computational simulation of flow-induced arterial remodeling of the pancreaticoduodenal arcade associated with celiac artery stenosis”, Journal of Biomechanics, Vol.92, pp.146-154, (2019)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kitajima, H., Oshima, M., Iwai, T., Ohhara, Y., Yajima, Y., Mitsudo, K., Tohnai, I.	4. 巻 16
2. 論文標題 Computational fluid dynamics study of intra-arterial chemotherapy for oral cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BioMedical Engineering OnLine	6. 最初と最後の頁 1-26
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12938-017-0348-5	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 Yasuharu YAJIMA, Marie OSHIMA, Toshinori IWAI, Hiroaki KITAJIMA, Susumu OMURA, Iwai TOHNAI	4. 巻 46
2. 論文標題 Computational fluid dynamic study of the pharyngeal airway space before and after mandibular setback surgery in patients with mandibular prognathism	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	6. 最初と最後の頁 839-844
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijom.2017.03.028	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 大島まり, 早川基治	4. 巻 6
2. 論文標題 動脈硬化症病変に関する医用画像からの血管の三次元形状モデリングと血流シミュレーション	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cardio-Renal Diabetes	6. 最初と最後の頁 4-7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Hoshina K, Akai T, Ohshima M, Watanabe T, Yamamoto S	4. 巻 96
2. 論文標題 Theoretical mechanism of temporary renal function improvement after abdominal aortic aneurysm surgery: Applications for clinical imaging and laboratory data	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e7428
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/MD.0000000000007428	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 Xiao-Bin Li, Masamichi Oishi, Tsukasa Matsuo, Marie Oshima, Feng-Chen Li	4. 巻 138
2. 論文標題 Measurement of viscoelastic fluid flow in the curved microchannel using digital holographic microscope (DHM) and polarized camera	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 ASME Journal of Fluids Engineering	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1115/1.4033319	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 Soma Kita, Marie Oshima, Kazuo Shimazaki, Toshinori Iwai, Susumu Omura, Takashi Ono	4. 巻 74
2. 論文標題 Computational Fluid Dynamic Study of Nasal Respiratory Function Before and After Bimaxillary Orthognathic Surgery With Bone Trimming at the Inferior	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of oral and maxillofacial surgery	6. 最初と最後の頁 2241-2251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.joms.2016.06.171	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 Toma, M., Oshima, M., Takagi, S	4. 巻 173
2. 論文標題 Decomposition and parallelization of strongly coupled fluid-structure interaction linear subsystems based on the Q1/P0 discretization	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Computers and Structure	6. 最初と最後の頁 84-94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.compstruc.2016.06.001	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 Hao Zhang, Naoya Fujiwara, Masaharu Kobayashi, Shigeki Yamada, Fuyou Liang, Shu Takagi, Marie Oshima	4. 巻 44
2. 論文標題 Development of a numerical method for patient-specific cerebral circulation using 1D-OD simulation of the entire cardiovascular system with SPECT data	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Annals of Biomedical Engineering	6. 最初と最後の頁 2351-2363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10439-015-1544-8	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 該当する

1. 著者名 小林匡治, 根本洋光, 保科克行, 高木周, 大島まり	4. 巻 68
2. 論文標題 医用画像から取得した血管中心線の曲率と捩れ率の最適化のためのPenalized Spline手法	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 生産研究	6. 最初と最後の頁 235-240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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21件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 Masaharu Kobayashi, Masaki Shoojima, Shu Takagi, Marie Oshima
2. 発表標題 Evaluation of aneurysmal locations in three dimensional arterial bending structure
3. 学会等名 5th International Conference on Computational & Mathematical Biomedical Engineering (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Changyoung Yuhn, Marie Oshima
2. 発表標題 Development of a Numerical Method for Assessment of Cerebrovascular Reserve using 1D-0D Hemodynamic Simulation with Cerebral Autoregulation Model
3. 学会等名 2017 Summer Biomechanics, Bioengineering, and Biotransport Conference (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kodai Hirayama, Kiyomi Niki, Marie Oshima, Motoaki Sugawara
2. 発表標題 Improvement of Simulated Arterial Waveforms Using Measured Parameters by Ultrasonography
3. 学会等名 2017 Summer Biomechanics, Bioengineering, and Biotransport Conference (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 夏目拓也, 大石正道, 向井信彦, 大島まり
2. 発表標題 脳動脈瘤塞栓術を目的とした液体注入シミュレーションの検討
3. 学会等名 日本機械学会2017年度年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Marie Oshima
2. 発表標題 Multi-scale simulation of cerebral blood flow for predictive medicine
3. 学会等名 VII International Conference on Computational Bioengineering (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Changyoung Yuhn, Yuji Suzuki, Masaharu Kobayashi, Kazuhiro Miyahara, Katsuyuki Hoshina, Marie Oshima
2. 発表標題 Numerical Study on Hemodynamics and Vascular Remodeling of Pancreaticoduodenal Arcade in the Presence of Celiac Artery Stenosis
3. 学会等名 The Ninth JSME-KSME Thermal and Fluids Engineering Conference (TFEC9) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木裕二, 宮原和洋, 小林匡治, 保科克行, 山本創太, 大島まり
2. 発表標題 膵アーケード動脈瘤の成因における血管形状の血行力学に与える影響の考察
3. 学会等名 日本機械学会 第30回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Keita Maeda, Sota Yamamoto, Marie Oshima
2. 発表標題 分岐を含む血管モデルにおける血圧無負荷形状推定
3. 学会等名 日本機械学会関東支部第24期総会・講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuya Sato, Sota Yamamoto, Marie Oshima, Katsuyuki Hoshina
2. 発表標題 腹部大動脈瘤用ステントグラフトの曲げ剛性測定および有限要素モデルの開発
3. 学会等名 日本機械学会関東支部第24期総会・講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kodai Hirayama, Kiyomi Niki, Shinsaku Takenouchi, Motoaki Sugawara, Midori Tanaka, Marie Oshima
2. 発表標題 全身循環シミュレーションを用いた下肢駆出後期逆流血流波形の検討：wave intensityによる解析
3. 学会等名 第82回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 赤間祐介、萱沼大、矢内紫織、平山貢大、大島まり、菅原基晃、仁木清美
2. 発表標題 全身循環シミュレーションを用いた下肢の末梢血管抵抗変化時の上肢血圧の検討
3. 学会等名 第55回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Hao Zhang, Masaharu Kobayashi, Shigeki Yamada, Fuyou Liang, Shu Takagi, Marie Oshima
2. 発表標題 Numerical study on CHS using 1D-0D model of the cardiovascular system
3. 学会等名 12th World Congress on Computational Mechanics (WCCM XII) and 6th Asia-Pacific Congress on Computational Mechanics (APCOM VI) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Alexander Popp, Marie Oshima
2. 発表標題 Bottom-Up Modeling of AAA Stent Grafts and Stent Placement Procedures
3. 学会等名 ECCOMAS Congress 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Masaharu Kobayashi, Masaaki Shojima, Katsuyuki Hoshina, Marie Oshima
2. 発表標題 Development of an image-based modeling method to investigate the effects of vascular geometry on intracranial aneurysms
3. 学会等名 13th International Intracranial Stent Meeting Interdisciplinary Cerebrovascular Symposium (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 平山貢大, 仁木清美, 萱沼大, 大島まり, 菅原基晃
2. 発表標題 全身循環シミュレーションを用いた腹部大動脈狭窄と反射波の解析
3. 学会等名 生体医工学シンポジウム2016
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 平山貢大, 菅沼大, 仁木清美, 大島まり, 菅原基晃
2. 発表標題 全身循環シミュレーションを用いた閉塞性動脈硬化症による血流変化の解析
3. 学会等名 日本生体医工学会関東支部若手研究者発表会2016
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kodai Hirayama, Kiyomi Niki, Hiroshi Kayanuma, Motoaki Sugawara, Fuyou Liang, Marie Oshima
2. 発表標題 Wave intensity analysis of blood flows in upper and lower extremities
3. 学会等名 2nd International Symposium on BioComplexity(ISBC2) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Marie Oshima
2. 発表標題 A new way for the predictive medicine: the numerical simulation based on the medical image
3. 学会等名 the International and Interdisciplinary (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 夏川 理緒, 余 明, 山本 創大, 大島 まり
2. 発表標題 血圧無負荷時の血液形状を考慮した患者固有の流体構造連成解析
3. 学会等名 第27回バイオフィロンティア講演会講演論文集
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 大島まり, 小林匡治, 張浩, 庄島正明
2. 発表標題 動脈瘤の形状と血流の流体シミュレーション
3. 学会等名 第57回日本脈管学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Oshima, M., Zhang, Z., Kobayashi, M., Yamada, S., Liang, F., Takagi, S.
2. 発表標題 Development of an integrated Multi-Scale Simulation System with Multi-model Data for Cerebral Circulation
3. 学会等名 2016 Summer Biomechanics, Bioengineering and Biotransport Conference(SB3C) (国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 大島まり	4. 発行年 2017年
2. 出版社 日本計算工学会	5. 総ページ数 318
3. 書名 第3版 有限要素法による流れのシミュレーション	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東京大学生産技術研究所・大島研究室 http://www.oshimalab.iis.u-tokyo.ac.jp/</p>

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
研究分担者	高木 周 (TAKAGI Shu) (30272371)	東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・教授 (12601)	
研究分担者	仁木 清美 (NIKI Kiyomi) (40218095)	東京都市大学・工学部・教授 (32678)	
研究分担者	庄島 正明 (SYOUJIMA Masaaki) (80376425)	埼玉医科大学・医学部・教授 (32409)	