

平成23年5月26日現在

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007～2009

課題番号：19360080

研究課題名（和文）計測融合連成解析による生体内血流場の経時的挙動の解明

研究課題名（英文）Time-dependent blood flow analysis with measurement coupled simulation

研究代表者

早瀬 敏幸（HAYASE TOSHIYUKI）

東北大学・流体科学研究所・教授

研究者番号：30135313

研究成果の概要（和文）：本研究課題は、生体内の血管内部の条件が未知の場合でも、医療用超音波診断装置の計測結果をコンピュータシミュレーションにフィードバックすることにより、生体内の血管や血流の状態を正確に再現する手法を構築して、生体内の経時変化を解明し、循環器系疾患の発生メカニズムや治療法の解明に貢献することを目標として実施した。本研究により、動脈硬化や血管狭窄などを予測できる新たな診断指標が明らかとなり、循環器系疾患の経時変化を正確に評価できる可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：This research was performed to develop a method for accurate reproduction of in vivo blood vessels and blood flow state by computer simulation to give feedback from the measurements of a medical ultrasonic diagnostic equipment even if the blood vessels in vivo conditions are unknown. The goal of this research is to contribute to the elucidation of the mechanism of cardiovascular diseases and treatments by analyzing the time dependence of the human body. Indicated possibilities can accurately assess the cardiovascular diseases of aging new combinations can predict atherosclerosis and vascular stenosis diagnosis indices became clear.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	8,500,000	2,550,000	11,050,000
2008年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
2009年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
年度			
年度			
総計	15,300,000	4,590,000	19,890,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：機械工学・流体工学

キーワード：計測融合解析、連成解析、血流、経時的挙動

## 1. 研究開始当初の背景

動脈硬化の発症や動脈瘤の破裂など、循環器系疾患は血流構造と強い関わりがあるといわれている。最近では、血管内皮細胞のリモ

デリングや遺伝子発現と疾病の発症・進展のメカニズムや、内皮細胞に作用するせん断応力や圧力の影響などが詳しく調べられている。血流と疾病の関係の解明のための一連の

研究において、実際の生体内の血流を正確に知ることが不可欠である。超音波計測、X線CT、MRI、PETなど最近の医療計測技術は目覚ましいものがあり、生体内の複雑な血管の3次元構造や血流場を非侵襲で測定できるようになったが、血管表面の圧力やせん断応力を十分な精度で計測できる手法は存在しない。一方、近年、医療画像から3次元構築した血管内の血流解析が可能となり、血圧変動に伴う血管壁の変形を考慮した数値解析も行われている。しかしながら、血管形状を求める際に誤差が避けられないことや、血管壁の局所的な物性値が未知であるなど、計算モデルに強く依存する計算結果に対して、定量的な議論に足るだけの精度を必ずしも保証できないのが現状である。申請者は、数値シミュレーションと計測を同時に行い、計算の誤差を適切に計算にフィードバックすることにより、未知の計算条件下でも動脈瘤内の血流が正確に再現可能であることを示した(計測融合シミュレーション)。

著者は、循環器系疾患の機序や治療法の解明のためには、血管内の血流構造と血管物性値の経時変化を正確かつ詳細に解明することが不可欠であり、計測融合シミュレーションを流体構造連成解析に拡張して、血流構造のみならず血管の変形特性から血管物性値を得ることが出来れば、この問題を解決できるとの着想を得た。

## 2. 研究の目的

本研究課題においては、血管壁と血管内の血流について、血管壁の粘弾性特性や、圧力、速度境界条件が未知の条件下で、医療用超音波診断装置の計測結果を構造・流体連成数値解析にフィードバックすることにより、生体内の血管物性値と血流動態を正確に再現する計測融合連成解析手法を構築して血管物性値と血流構造の経時変化を解明し、循環器系疾患の機序や治療法の解明に資することを目標とする。

期間内に解明を試みる研究項目は、以下のとおりである。

- 1) 血管壁と血流の計測融合連成解析の数値モデルを構築し、数値実験により有効性を検証する。
- 2) 高分子粘弾性血管モデルを用いた実験により計測融合連成解析手法の有効性を検証する。
- 3) 臨床データに基づく計測融合連成解析を行い、血管物性値と血流構造の経時変化を解明する。

## 3. 研究の方法

初年度となる平成19年度は、まず、計測融合連成解析の数値モデル構築を行う。最初に、血管内の血流の計測融合解析では、血管

の初期形状を仮定し、ドプラ速度の測定結果と数値解析結果の差に比例するフィードバック信号を加えた流体解析モデルを作成する。次に、血管の変形の計測融合構造解析に関しては、血管壁位置の測定結果と解析結果の差より生成したフィードバック入力を加えた構造解析モデルを作成する。流体計算による境界面圧力とせん断応力を構造解析の境界条件に加え、また構造計算による血管壁形状を流れ解析の境界条件として与えて、血流と血管変形の計測融合連成解析モデルを構成する。これらの数値モデルに基づき、スーパーコンピュータによる数値実験を行って、フィードバック則を試行錯誤的に決定する。

血管モデルによる検証実験では、研究分担者の太田らが開発したPVA(Poly-vinyl alcohol)を用いて、血管病変を模擬するため局所的に弾性特性が変化した血管モデルの製作を目指す。PVAの含水率を調整することで対応可能と考えられる。拍動を模擬する流動実験装置を製作して、血管モデルを取り付け予備実験を行う。

臨床データについては、次年度以降の検討に向けて、研究協力者である東北大学加齢医学研究所山家智之教授と3次元データの提供方法について打合せを行う。

理論的解析は、線形化誤差ダイナミックスの定式化により行う。計測融合シミュレーションと実現象の基礎式の格子点上のサンプル値との差を求めれば、計測融合シミュレーションの誤差の時間変化を支配する基礎式が得られる。この基礎式は非線形の発展方程式となるので、線形近似により、計測融合シミュレーションの誤差に関する線形方程式が得られる。フィードバック則の決定は、行列の固有値設定問題として定式化できる。また、数値シミュレーションのモデル誤差および計測誤差の影響は非斉次項に現れるので、それらが誤差の漸近挙動に与える影響として定式化される。モデル適応機構の構築には、誤差ダイナミックスの基礎式を基に、適応制御の理論を応用して解決する。理論解析における固有値問題の解法等には、汎用数理解析ソフトウェアMATLAB(現有)を、数値実験における実現象の模擬には、有限要素法による流体構造連成解析ソフトウェアADINA(現有)を用いる。また、数値計算には、東北大学流体科学研究所未来流体情報創造センターのスカラ計算サーバー(SGI製、ALTIX)を用いる。

本研究計画で製作する検証用実験流路について以下に説明する。PVAで製作した弾性管路をアクリル製の矩形容器に設置し容器内部を水で満たす。必要に応じて容器内の水量を調節することにより弾性管路の体積変化を拘束して実験を行う。弾性管路の上流は、

圧力センサ(購入)、振動流発生装置(購入)、流量制御弁を介して定水頭水槽に接続する。また、弾性管路の下流は、圧力センサ(購入)、流量計、流量制御弁を介して定水頭水槽に接続する。作動流体は水を用いて実験を行い、弾性管路の管路断面形状と管路内の流れのドブラ速度(超音波ビーム方向の速度成分)を医療用超音波診断装置(現有、東芝メディカル製 APLIO)で計測する。得られた計測結果を用いて、計測融合連成解析を行う。超音波走査面を照射するレーザシートと観察用の高速ビデオカメラ(購入)は移動機構により超音波プローブと一体となって移動し、画像解析による管路断面形状の計測と、PIV計測による流れ場の速度計測を行って、超音波計測融合連成解析結果の検証を行う。

平成20年度は、血管壁の粘弾性パラメータが未知の場合を考える。正確な数学モデルが既知の場合は、計測融合シミュレーションのフィードバック信号は、計算結果の収束に伴って0に漸近するが、数学モデルに誤差がある場合は、フィードバック信号は有限の値に留まるため、過渡状態経過後のフィードバック信号の大きさを数学モデルの誤差の指標として、フィードバック信号の定常値を減少させるよう血管壁の粘弾性パラメータを変化させて数学モデルを修正し、最終的に正しい数学モデルを得るモデル適応機構を構築する。

血管モデルを用いた計測融合連成解析の検証実験では、最初に、等方かつ一様な物性値をもつ血管モデルで実験を行う。管路の体積変化を拘束した条件下での、定常流れ場の再現性に関する検討と、流れのない条件下で、管路体積を変化させて構造解析の検証実験を行った後、流れと構造の連成解析を行う。モデル適応機構により、血管モデルの粘弾性特性が同定可能であるかを調べる。最後に、非等方、非一様な血管モデルを用いた実験を行う。異方性については、積層構造化により、また局所的に材料特性を変化させるには、材料硬化の処理を局所的に異なった条件で行うことで解決し、計測連成解析およびモデル適応機構の検証実験を行う。

実験的検証を終えた計測融合連成解析モデルを用いて、実際の臨床データに基づく解析を行う。研究協力者である東北大学加齢医学研究所山家智之教授の協力により、複数の健康者および循環器病患者のボランティアによる血管の超音波診断データを経時的に提供を受けて解析を行い、局所的な血管物性値と血流構造の経時変化について系統的なデータを蓄積する。

平成21年度は、蓄積された血管物性値と血流構造の経時変化について系統的なデータを解析し、動脈硬化や動脈瘤などの循環器系疾患の発症・進展、血管物性値、血管壁上

のせん断応力や圧力分布、血管壁近傍の血流構造の間の関係を明らかにする。特に、これまで正確なデータの得られていない局所的な血管物性値と血流壁近傍の流れ状態の経時変化により、循環器疾患の機序に関する有益な知見が得られるものと期待される。

#### 4. 研究成果

平成19年度は、血管壁の粘弾性パラメータが未知の場合を考えた。正確な数学モデルが既知の場合は、計測融合シミュレーションのフィードバック信号は、計算結果の収束に伴って0に漸近するが、数学モデルに誤差がある場合は、フィードバック信号は有限の値に留まるため、過渡状態経過後のフィードバック信号の大きさを数学モデルの誤差の指標として、フィードバック信号の定常値を減少させるよう血管壁の粘弾性パラメータを変化させて数学モデルを修正し、最終的に正しい数学モデルを得るモデル適応機構を構築した。本年度は、本手法の妥当性を検証するため、直円管を用いた数値実験を行なった。座標系は軸対称の円筒座標を用いた。構造モデルとしては、単純なばね・ダンパ系(フォークトモデル)とし、壁面の各計算セルに接続した。血管の物性値は独立に設定可能であるが、最初は全て同一であるとした。最初に基準解として、動脈硬化によりばね定数が通常の値より増加したとして、計算を行なった。流入条件としては単純な正弦波状の流量変化を与えた。血管内部の圧力変動に伴う血管変形が再現できた。次に、血管パラメータが未知として通常の値を仮定し、血管変形の基準解との誤差に比例したフィードバック力を与えて計算を行ったところ、フィードバックゲインの増加と共に、血管変形の誤差が減少した。ただし、過度なフィードバックゲインに対しては系が不安定となり解が発散した。最後に、流入速度境界条件も未知であるとし、超音波ビーム方向の速度フィードバックを行った場合にも、良好な収束性が得られ、

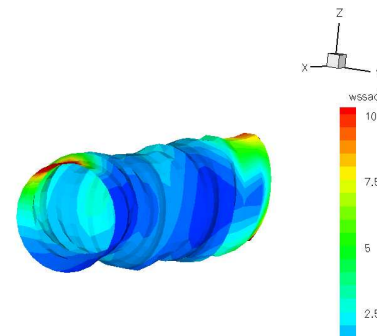


図1 血流の流体構造連成解析の例

流体構造連成計測融合シミュレーションの妥当性を数値実験で検証することが出来た(図1)。

平成20年度における血管モデルを用いた計測融合連成解析の検証実験では、最初に、等方かつ一様な物性値をもつ血管モデルで実験を行うためのモデル材料について検討を行った。超音波計測を生体と同一の条件化で行なうためには、音速、減衰率、散乱等の特性を生体の条件と一致させる必要がある。本研究では、これまでの検討結果を基に、PVA-ハイドロゲルを用いて血管モデル材料の検討を行った。PVA濃度、散乱ビーズ濃度、等を調整することにより、所要の特性を得ることが出来た。また、血管の持つ非等方性、粘弾性特性を再現するための検討を行った。繊維素材を内部に混入した複合PVA材料を製作し、粘弾性特性を計測した。その結果、生体の血管が持つ特性を本手法により実現できる可能性が示唆された。また血管の物性値が局所的に病変により変化した状況を模擬するため、場所により材料特性が変化したモデル血管材料の製作方法について検討した。その結果、材料硬化の処理を局所的に異なった条件で行うことで解決できるとの見通しを得た。

平成21年度は、超音波診断装置の超音波プローブの3次元位置計測に基づく実際の血管の3次元形状の再構築を可能とし、その計測結果に基づく超音波計測融合流体構造連成解析を実現した。従来、フィードバックゲインの増加に伴い、計測融合シミュレーションが不安定化して、十分なフィードバックゲインを用いることができないという問題があったが、数値解析手法の安定性に関する理論解析により、不安定化のメカニズムを明らかにするとともに、不安定現象の発生しないアルゴリズムを構築することができた。さらに、頸動脈血流の臨床データに基づく超音波計測連成シミュレーションを行い、超音波計

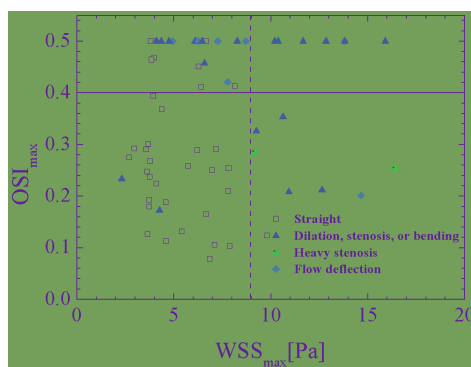


図2 血管病変との相関パラメータ

測や通常の血流シミュレーション単独では正確な解析が困難な壁せん断応力が正確に予測できるようになった。その結果、OSIと呼ばれる壁せん断応力の時間変化パラメータおよび壁せん断応力の最大値を用いて、動脈硬化や血管狭窄などの病変との相関を示す診断パラメータが明らかとなった(図2)。本成果により、循環器系疾患の経時変化を定量的に評価できる可能性が示された。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計13件)

- ① Toshiyuki Hayase, Kentaro Imagawa, Kenichi Funamoto, and Atsushi, Shirai, Stabilization of Measurement-Integrated Simulation by Elucidation of Destabilizing Mechanism, Journal of Fluid Science and Technology, 査読有, Vol. 5, 2010, 632-647.
- ② Kentaro Imagawa, Toshiyuki Hayase, Eigenvalue analysis of linearized error dynamics of measurement integrated flow simulation, Computers & Fluids, 査読有, Vol. 39, 2010, 1796-1803.
- ③ Kentaro Imagawa, Toshiyuki Hayase, Numerical experiment of measurement-integrated simulation to reproduce turbulent flows with feedback loop to dynamically compensate the solution using real flow information, Computers & Fluids 査読有, Vol. 39, 2010, 1439-1450.
- ④ Kenichi Funamoto, Toshiyuki Hayase, Yoshifumi Saijo, Tomoyuki Yambe, Numerical Experiment of Transient and Steady Characteristics of Ultrasonic-Measurement-Integrated Simulation in Three-Dimensional Blood Flow Analysis, Annals of Biomedical Engineering, 査読有, Vol. 37, 2009, 34-49.
- ⑤ Kenichi Funamoto, Toshiyuki Hayase, Yoshifumi Saijo, and Tomoyuki Yambe, Numerical Experiment for Ultrasonic-Measurement-Integrated Simulation of Three-Dimensional Unsteady Blood Flow, Annals of Biomedical Engineering, 査読有, Vol. 36, 2008, 1383-1397.
- ⑥ Lei Liu, Toshiyuki Hayase, Makoto Ohta, Kosuke Inoue, Experimental Validation

of Color Doppler Velocity Measurement for Ultrasonic-Measurement-Integrated Simulation of Blood Flow, Journal of Biomechanical Science and Engineering, 査読有, Vol. 3, 2008, 161-175.

〔学会発表〕(計48件)

- ① Toshiyuki Hayase, Some Theoretical Issues on Measurement-Integrated Simulation (Keynote lecture), 4th East Asian Pacific Student Workshop on Nano-Biomedical Engineering, 2010.12.15, Singapore, シンガポール
- ② Toshiyuki Hayase and Kentaro Imagawa, Eigenvalue Analysis to Design Feedback Scheme in Measurement-Integrated Simulation (Invited), ASME International Mechanical Engineering Congress (IMECE 2009), 2009.11.19, Lake Buena Vista, 米国.
- ③ 早瀬敏幸, 複雑な実現象流れ場の計測融合リアルタイムシミュレーション(基調講演), 平成21年春季フルードパワーシステム講演会, 2009.6.25, 仙台.
- ④ Toshiyuki Hayase, Reproduction of Complex Real Flows with Measurement-Integrated Simulation (invited lecture), ASME International Mechanical Engineering Congress and Exposition, 2008年11月4日, Boston, 米国.

〔図書〕(計1件)

- ① 早瀬敏幸, 中村育雄, 渡邊 崇, 藤代一成, 白山 晋, 大林 茂, 技報堂出版, フルードインフォマティクス, 2010, 198.

〔産業財産権〕

○出願状況(計1件)

名称: 超音波診断装置、血流可視化装置およびプログラム

発明者: 早瀬 敏幸、船本 健一、見山広二  
権利者: 国立大学法人 東北大学、ジーイー・メディカル・システムズ・グローバル・テクノロジー・カンパニー・エルエルシー

種類: 特許

番号: 特願 2009-215969

出願年月日: 平成 21 年 9 月 17 日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.ifs.tohoku.ac.jp/sme/index-j>

.htm

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

早瀬 敏幸 (HAYASE TOSHIYUKI)  
東北大学・流体科学研究所・教授  
研究者番号: 30135313

### (2) 研究分担者

白井 敦 (SHIRAI ATSUSHI)  
東北大学・流体科学研究所・准教授  
研究者番号: 20302226

太田 信 (OHTA MAKOTO)  
東北大学・流体科学研究所・准教授  
研究者番号: 20400418

### (3) 連携研究者