

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 5 月 20 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24360064

研究課題名(和文) 超音波計測融合シミュレーションによる血管分岐部流動の時空間変動特性解析

研究課題名(英文) Spatio-temporal analysis of blood flow in bifurcation of blood vessel using ultrasonic-measurement-integrated 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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,200,000円

研究成果の概要(和文)：動脈硬化や動脈瘤などの血管病変の発症や進展と血流の流体力学的作用が強い関連をもつことが古くから指摘されているが、血管疾患を支配する流体力学的パラメータは未だ十分に理解されていない。本研究は、血管疾患の好発部位である頸動脈分岐部を対象として、これまで計測例のない血管壁のせん断応力と圧力の時空間変動特性を、超音波計測融合シミュレーションにより明らかにするとともに、これらの時空間変動特性と血管疾患との関係や、血流場の非定常特性における脈波の進行波と後退波の寄与を明らかにした。これらの成果は、血管疾患に対する流体力学的寄与の正確な理解に基づく診断法の確立への貢献が期待される。

研究成果の概要(英文)：It has been pointed out that hemodynamics has a strong relationship with occurrence and development of circulatory diseases. However primary parameter to these diseases is still unknown. This research was conducted for a simultaneous analysis of blood pressure (BP) and flow in a carotid artery using photoplethysmography (PPG) and two-dimensional ultrasonic-measurement-integrated (2D-UMI) simulation. The system analyzes BP and flow fields from the viewpoint of influence of phases of BP and flow corresponding to forward and backward waves on vessel wall. The simultaneous analysis system using PPG and 2D-UMI simulation was developed, and characteristics of the blood flow field in a carotid artery was clarified focusing on time variation of the phase corresponding to forward and backward waves identified by wave intensity (WI).

研究分野：流体工学

キーワード：バイオ流体力学 計測融合シミュレーション 超音波計測 血流動態 脈波

### 1. 研究開始当初の背景

脳動脈や頸動脈などの血管分岐部は動脈瘤や動脈硬化などの好発部位であり、これらの血管病変の発症や進展に血流の流体力学的作用が強い関連をもつことが古くから指摘されている。これまで数多くの研究がなされ、一般に動脈硬化が発症している部位では、壁せん断応力の値が正常値よりも低く、時間的変動を伴うことが知られている。これらの特性を表す OSI (oscillatory shear index) や RRT (Relative resident time) などの指標が最近注目されているが、これらの指標が大きい部位で必ずしも動脈硬化が発症するとは言えず、流体力学的パラメータが血管病変に及ぼす効果についての正確な理解には未だ至っていないのが現状である。

血管疾患の発症と進展には血管表面の内皮細胞の力学刺激に対する応答が深く関与していることが明らかにされている。したがって、血管表面の血流による流体力学的刺激を正確に知ることが本質的に重要であるが、現状では、計測によっても、数値解析によっても正確に知ることが難しい。計測により血管表面の圧力や流れの状態を得るためには、カテーテルを挿入するなど侵襲的な手法が必要で、さらに、血管表面上の分布を計測した研究はない。一方、血管管内の血流は、弾性管路内の拍動流として特徴づけられ、体内の各動脈の血流は、波動を伴う非定常流れであるが、従来の血管壁に作用するせん断応力の数値解析に関する研究には、波動の影響を正確に考慮したものはほとんど見られない。すなわち、血管を剛体壁と仮定した解析では、原理的に脈波に対応する圧力波動は記述できないし、血管の弾性を考慮した解析でも、脈波を正確に考慮するための、上流と下流の境界条件を正確に与えることは困難である。全身の循環器系を 0 次元 + 1 次元モデルで表して解析する試みも一部でなされているが、解析モデルが非常に複雑となり、適切なパラメータの設定に問題があるなど、現実的な数値解析を行えるには至っていないのが現状である。

臨床用の超音波診断装置から得られる部分的な血流情報を流れの数値シミュレーションにフィードバックすることにより、計算により実際の血流の詳細な情報を得ることが可能な「超音波計測融合シミュレーション」が申請者により提案され、これまで、3次元解析のための基礎研究や臨床応用のための2次元解析システムが開発されてきた。本手法を、流体構造連成解析のシミュレーションモデルに適用すれば、これまで正確な解析が行われていなかった脈波を伴う血管内の血流解析が可能となり、血管表面の血流による流体力学的刺激を正確に知ることが可能となる。

### 2. 研究の目的

本研究は、血管疾患の好発部位である頸動

脈分岐部を対象として、これまで計測例のない血管壁のせん断応力と圧力の時空間変動特性を、超音波計測融合シミュレーションにより明らかにし、さらに、これらの時空間変動特性と血管疾患との関係や、血流場の非定常特性における脈波の進行波と後退波の寄与を明らかにすることにより、血管疾患に対する流体力学的寄与の正確な理解に基づく診断法の確立に貢献することを目的とする。

ヒト頸動脈分岐部の超音波計測により、血管形状、血管断面内の血流速度および血管断面面積の時間変化を明らかにする。計測可能な血流速度は超音波ビーム方向速度(ドプラ速度)である。また、血管断面面積の変化は血圧変化に対応する。これらの血管内の非定常血流分布はこれまで計測例がなく、実験データとして貴重である。さらに、血管内血流場の非定常特性における脈波の進行波と後退波の寄与を明らかにする。これまで詳細が不明であった生体内の血流場の非定常特性における脈波の進行波と後退波の寄与を、超音波計測融合シミュレーションの解析結果と、進行波と後退波の脈波の存在を仮定した2次元非定常流体構造連成解析モデルの解析結果とを比較することにより明らかにする。これらの知見は、血管疾患に対する流体力学的寄与の正確な理解に基づく診断法の確立に不可欠である。

### 3. 研究の方法

本研究は、血管疾患の好発部位である頸動脈分岐部を対象として、血管壁のせん断応力と圧力の時空間変動特性を、超音波計測融合シミュレーションにより明らかにし、さらに、これらの空間変動特性と血管疾患との関係や、血流場の非定常特性における脈波の進行波と後退波の寄与の影響を明らかにすることにより、血管疾患に対する流体力学的寄与の正確な理解に基づく診断法の確立に貢献することを目的とする。

最初に、光電脈波計測と2次元超音波計測融合血流シミュレーションによる血圧と血流の同時解析システムを開発した。当初は、3次元解析を行う計画であったが、まず基本的な2次元解析を行うことにした。開発した同時解析システムのブロック線図を図1に示す。血圧推定部A、2D-UMI血流シミュレーション部Bとデータ同期部Cはそれぞれ独立している。血圧推定部Aは光電容積脈波センサ(A1)、AD変換器(16bit、200Hz、LabVIEW NI 9215)が接続されたデータ集録用PC(A2)(Precision M6700、Dell、USA)及び血圧計(A3)(HEM-9000A1、Omron、Japan)で構成される。(A1)のセンサからのアナログ信号は、AD変換器でデジタル脈波信号(単位[V]以下、「光電脈波」と呼ぶ)に変換される。2D-UMI血流シミュレーション部Bは、リニア型超音波プローブ(B1)(10L、中心周波数5MHz、繰り返し周波数PRF 4.4kHz、GE Healthcare Japan、Japan)、超音波診断装置(B2)(LOGIQ7、

GE Healthcare Japan, Japan)、ワークステーション (B3) (Altix XE500, SGI Japan, Japan)からなる。超音波診断装置 (B2) で血管形状を B モードで、血流ドプラ信号をカラードプラモードで取得し、ワークステーション (B3) 上の 2D-UMI シミュレーション (B4) によって血流場が得られる。C のデータ同期部は、心電計 C1 (自作) と解析用 PC C2 からなる。心電計 C1 により被験者の心電波形が計測され、血圧推定部 A と、2D-UMI 血流シミュレーション部 B に入力され、時相のおおまかな同期のために用いられる。データ同期部 C は、超音波計測 (B2) で得られた B モード画像データから血管形状を抽出しその面積変化から脈波を再現する機能 (C3) を有する。この脈波波形を画像脈波と呼ぶ (単位は [pixel])。血圧計測と血流解析の時間同期は、血圧推定部 A で得られた光電脈波と画像脈波の時相を一致させることで行なう (C4)。A2 で得られた信号の最大値と最小値にあらじめ血圧計 (A3) で計測した収縮期、拡張期血圧を当てはめることにより血圧脈波信号  $P_0(t)$  [mmHg] (C5) を得る。カフ式血圧計測と光電脈波による血圧波形 (C5) および 2D-UMI シミュレーション (B4) から出力される血流場の解析結果の収集、(C3) の画像脈波生成、血圧計測と血流解析の同期 (C4) は解析用 PC 上の Matlab ((R2013a) Mathworks Inc.) で作られたプログラムによって行なわれ、最終的に血管内の時相の一致した血圧変化と非定常血流場が得られ、それらを用いて各種血行力学パラメータ (PWV, PTT, AI, WI 等) が計算される。

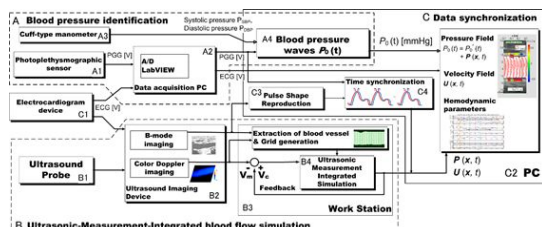


図1 血圧と血流の同時解析システム

血圧計測と血流解析の同期については、光電脈波計測で用いる PC (A2) のシステム時間を基準として、A2 で得られる光電脈波波形と C3 で得られる画像脈波波形の6周期分のピーク時間の差の2乗平均値が最小となるように超音波装置 (B2) のシステム時間を 1ms 単位で補正して血圧計測と血流解析の時間を同期させた。

開発した同時解析システムの血圧と血流の再現性と同期の評価を行なうための実験の方法について述べる。解析対象は、23 才健康男性ボランティアの左総頸動脈である。実験は東北大学流体科学研究所の倫理委員会の審査を経たあと、ボランティアのインフォームドコンセントを得て実施された。実験手順は以下のとおりである。最初に、血圧計で被験者の収縮期および拡張期血圧を測定す

る。次に、被験者の両手首および左足首に心電センサを取り付け、光電容積脈波センサを被験者の左総頸動脈部位にテープを用いて貼り付け、心電信号及び光電脈波信号の測定を開始する。超音波リニアプローブを被験者の左総頸動脈部位に当て、心電と光電脈波計測中に7拍分の超音波計測を行った後、被験者に拳手させ、それに伴う心電信号と超音波計測データの乱れを記録する。後の解析では、この信号をもとに血圧とドプラデータの波形の概略の対応を決める。このような同時計測を2分程度の間隔をおいて3~5回実施した。全計測終了後、血圧計で再び被験者の収縮期および拡張期血圧を測定した。

超音波計測のカラードプラ計測および B モード計測のサンプリング周波数は 34.394 [Hz] である。カラードプラ計測の距離分解能は、 $\Delta x = 203$  [ $\mu\text{m}$ ]、 $\Delta y = 194$  [ $\mu\text{m}$ ]。計測点数  $N_x \times N_y$  は  $71 \times 91$  である。B モード計測の距離分解能は、 $\Delta x = 307$  [ $\mu\text{m}$ ]、 $\Delta y = 97$  [ $\mu\text{m}$ ]。計測点数  $N_x \times N_y$  は  $128 \times 415$  である。

計測により得られたカラードプラと B モード計測データを基に行なう 2D-UMI シミュレーションの計算条件について述べる。血液は密度  $\rho = 1.00 \times 10^3$  [ $\text{kg}/\text{m}^3$ ]、粘度  $\mu = 4.0 \times 10^{-3}$  [ $\text{Pa} \cdot \text{s}$ ] のニュートン流体とした。計算格子の分解能は、カラードプラ計測のそれと一致させ、計算格子数は矩形領域としたため、 $N_x \times N_y$  は  $41 \times 91$  程度である。計算時間刻みは上述の超音波計測の時間分解能と一致させた。無次元化の代表量について、代表長さ  $L$  には上流端の血管直径  $6.4$  [mm] を用い、代表速度  $U$  は便宜的に  $0.1$  [m/s] とし、他の代表量として、血液の密度を用いた。2D-UMI シミュレーションのフィードバックゲインは、 $Kv^* = 500$  とし、比較のため  $Kv^* = 0$  とおいた通常のシミュレーションも実施した。

解析結果の評価方法について述べる。血圧推定の評価は、光電脈波と画像脈波の時系列波形を比較することで行う。光電脈波は全ての波形中の最小値を 0、最大値を 1 として正規化した波形を用い、画像脈波は正規化した光電脈波波形との誤差が最小となるよう最小二乗法でスケールした波形を用いた。血流場解析の評価は、計算と計測によるドプラ速度の誤差ノルム  $e(t)$  を定義し、通常と 2D-UMI シミュレーションの比較を行なった。

血圧と血流の時間同期の評価について説明する。water hammer の理論により、総頸動脈部位においては前進波のみで構成される収縮期の血圧波形と血流波形においてはその立ち上がり点が一致し、横軸に流速、縦軸に圧力をとったグラフ、すなわち PU loop は直線となり、圧力の時相が遅れている場合は下に凸、進んでいる場合は上に凸のグラフとなる。本研究では、1 心拍中での PU ループを逐次描画することで、時相の評価を行なった。

#### 4. 研究成果

光電容積脈波センサと 2D-UMI シミュレーションによる血圧と血流の同時解析が可能なシステムを構築し、頸動脈における解析を行って Wave Intensity (WI) により特定された進行波と後退波に対応する時相における血流場の特徴を明らかにすることを目的として研究を行なった。Water hammer 理論の結果との比較により、本システムは誤差 10 ms 以内の精度で血圧と血流の同時解析が可能であることが示された。

本システムによりヒト左総頸動脈の血圧と血流の同時解析を行なった。平均 Wall shear stress (WSS) の収縮期ピークにおいて、2D-UMI シミュレーションの平均 WSS の値は通常のシミュレーションによる値よりも大きくなり、また 2D-UMI シミュレーションによるピーク時の位相は通常のシミュレーションより遅れた結果となった (図 2)。WI の結果から、通常のシミュレーションでは、進行波優勢のとき WSS が最大となるが、2D-UMI シミュレーションでは後退波優勢のとき WSS が最大となっており、その時の両者の流れ場の状態は異なっていた。WI により特定された進行波と後退波に対応する 2次元非定常流動場の特徴を調べた結果から、従来可能性が指摘されていた逆流に伴うストップ流れが再現された (図 3)。

以上、本研究において、動脈硬化の初生および進展と血行力学の関係を、血管内を伝搬する進行波と後退波に対応する位相を有する血圧場と血流場が血管内皮細胞に与える影響の面から解析可能な血圧と血流の同時解析システムが開発され、その有効性が示された。

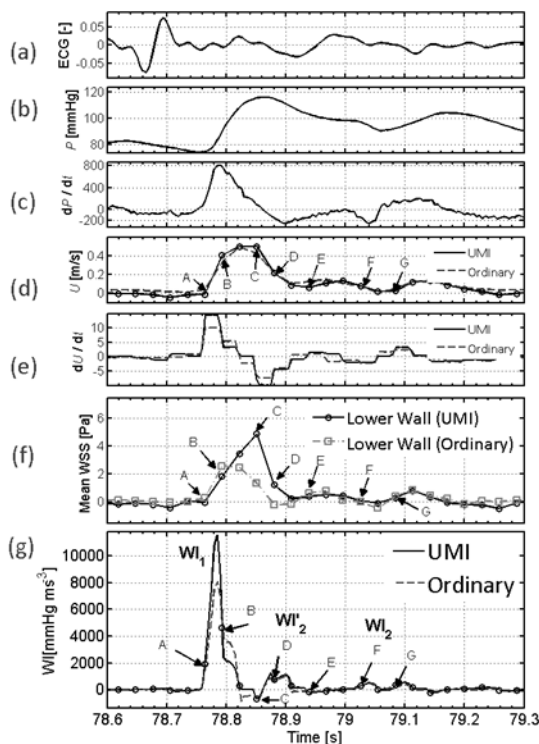


図 2 (a)心電図、(b)圧力、(c)圧力の微分、(d)上流端流速、(e)上流端流速の微分、

(f)空間平均 WSS の解析結果

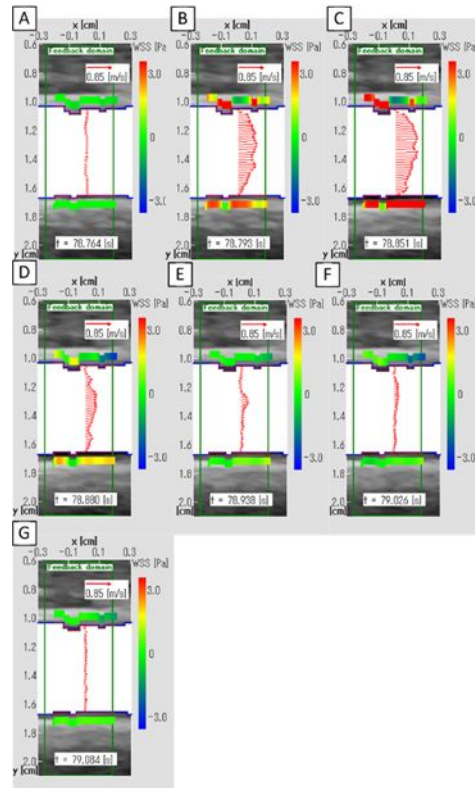


図 3 2D-UMI シミュレーションによる流れ場 (図 2 の時相に対応)

## 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 3 件)

1. Hiroko Kadowaki, Toshiyuki Hayase, Kenichi Funamoto, Shusaku Sone, Tadashi Shimazaki, Takao Jibiki, Koji Miyama, Blood flow analysis in carotid artery bifurcation by two-dimensional ultrasonic-measurement-integrated simulation, Journal of Biomechanical Science and Engineering, advance publication (2014-9-16) 14-00266, doi.org/10.1299/jbse.14-00266, 査読有.
2. Takaumi Kato, Kenichi Funamoto, Toshiyuki Hayase, Shusaku Sone, Hiroko Kadowaki, Tadashi Shimazaki, Takao Jibiki, Koji Miyama, Lei Liu, Development and feasibility study of a two-dimensional ultrasonic-measurement-integrated blood flow analysis system for hemodynamics in carotid arteries, Medical & Biological Engineering & Computing, Vol. 52, No. 11 (2014-9-6) 933-943, DOI 10.1007/s11517-014-1193-3, 査読有.
3. Kenichi Funamoto, Toshiyuki Hayase,

Reproduction of Pressure Field in Ultrasonic-Measurement-Integrated Simulation of Blood Flow, International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering, Vol. 29, No. 7 (2013-7) 726-740, Doi 10.1002/Cnm.2522, 査読有.

〔学会発表〕(計32件)

1. 曾根周作, 早瀬敏幸, 船本健一, 白井敦, 超音波計測と計測融合シミュレーションによる血圧場と血流場の同時解析システム, 日本機械学会第27回バイオエンジニアリング講演会講演論文集, No. 14-67 新潟(2015-1-9) 51-52.
2. 門脇弘子, 早瀬敏幸, 船本健一, 井上浩介, 島崎正, 地挽隆夫, 見山広二, 2次元超音波計測融合シミュレーションシステムにおける解析精度の実験的検証, 日本機械学会第27回バイオエンジニアリング講演会講演論文集, No. 14-67 新潟(2015-1-9) 53-54.
3. Shusaku Sone, Toshiyuki Hayase, Kenichi Funamoto, Atsushi Shirai, Simultaneous Analysis System for Blood Pressure and Flow Using Ultrasonic-Measurement-Integrated Simulation, Abstracts of the 7th World Congress of Biomechanics, Boston, USA (2014-7-11) F5.
4. Shusaku Sone, Toshiyuki Hayase, Kenichi Funamoto, Atsushi Shirai, Simultaneous Analysis System for Blood Pressure and Flow Using Photoplethysmography and Ultrasonic-Measurement-Integrated Simulation, Proceedings of the 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC'13), 大阪 (2013-7-4) 1827-1830.
5. Toshiyuki Hayase, Measurement-Integrated Simulation for Fundamental Flow Analysis and Real Flow Applications, International Workshop on Flow Dynamics related to Energy, Aerospace and Material Processing, ストックホルム, スウェーデン (2013-3-10) 3-4.
6. 早瀬敏幸, 超音波計測融合血流シミュレーションシステムの開発(教育講演), 第21回日本形成外科学会基礎学術集会, 猪苗代 (2012-10-5) 56-57.
7. Toshiyuki Hayase, Integration of CFD

and EFD for Analysis of Complex Real Flows (Invited), 5th Symposium on Integrating CFD and Experiments in Aerodynamics (Integration 2012), 三鷹(2012-10-4) CDROM 1-18.

8. 早瀬敏幸, 実験計測と数値解析の融合流体解析, 日本機械学会 2012 年度年次大会 CD-ROM, 東京 (2012-9-10) F051003.

〔その他〕

ホームページ

<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

大林 茂 (OBAYASHI, Shigeru)  
東北大学・流体科学研究所・教授  
研究者番号: 80183028

西條 芳文 (SAIJO, Yoshifumi)

東北大学・医工学研究科・教授  
研究者番号: 00292277