

# 研 究 報 告 書

## 「臨床医療診断の現場と協働する数理学」

研究期間：平成19年10月～平成23年3月

研究者：水藤 寛

### 1. 研究のねらい

本研究では、数理学と臨床医学の協働により、双方の研究に関して実質的な進展をもたらすことを目指した。経験的知識の集積という面が強い現代の臨床医療に対して、数理モデルという新しい見方とその解を提供することで貢献し、それを通じて数学／数理学自身も新たな発展を遂げることを目的とした。この目的を実現するため、近年臨床診断において中心的な役割を占めるようになってきている放射線診断の専門家との協働を軸として進めることとした。

### 2. 研究成果

本研究では具体的な対象として、大動脈内血流解析、脳脊髄液流動解析、造影剤濃度の時系列データを用いた灌流解析などを取り上げ、臨床医との協働を通して研究目的の実現を目指してきた。その中心となったのは大動脈内の血流解析であったため、以下でその成果の概要について述べる。

#### (1) 背景

動脈硬化をはじめとする種々の要因に起因して大動脈が異常に拡張した状態を大動脈瘤と呼ぶ。大動脈瘤の治療法のひとつとして、ステントグラフト内装術がある。これは、自己伸展する金属骨格を取り付けた人工血管を瘤のある部位まで運び、血管に固定することで血管内壁をカバーし補強する治療法である。これにより、血管内壁にかかる力を軽減し、それ以上の変形や破裂を防ぐというものである。大動脈瘤は長期的な経過によって拡大を示すが、どのような場合に拡大が進行するのか、血管の形状と長期的な大動脈瘤の形状変化についての関連性は明らかとなっていない。またステント治療後、治療部が屈曲、延長するケースが一部で見られるが、どのような場合にそのような現象が生じるのかは未だ明らかにされていない。大動脈形状によって生じる血管内の血行動態には個体差があると考えられ、これが長期的な大動脈瘤・ステント留置後の大動脈の形態変化と密接に関連していると推察されているが、その詳細についても明らかとなっていない。本テーマでは、数値シミュレーションによって個々の大動脈形態に特有の血管内の血流動態を明らかにし血流による壁面応力を評価することで、大動脈瘤の予後の予測と、ステント治療の適用の一助とすることを目指した。大動脈瘤には、胸部大動脈瘤 (thoracic aortic aneurysms)、腹部大動脈瘤 (abdominal aortic aneurysms)、脳動脈瘤 (Intracranial aneurysms) など、発生する部位によって特徴には差があるが、本研究では胸部大動脈瘤を主な対象とした。

一般に血管のような複雑形状物体を表現する場合には、有限要素法を用い、対象領域を四面体、六面体などの要素で分割する手法が多く採用されている。しかし、本研究においては流れの主方向が決まっており、かつ流れの様相を主流である血管の軸方向とそれに垂直な面内の2次流れに分割して考察することが重要であるため、一般座標系における差分法を採用した。そして座標軸のうちの一つを流れの主流方向に一致するようにすることで、精度の向上と解析の容易さの実現を図ったものである。

#### (2) 形状表現

血流の計算を行うため、医療画像を用いて血管形状を再構成した。その手順は次の通りである。

① 医療画像からの血管中心軸と半径情報の抽出

放射線医学の分野で使用されている median axis transform の手法を用いて、胸部大動脈の中心軸の座標値と中心軸上の各点における半径の情報を CT 画像から抽出する。

② 中心軸に沿う一般座標格子の生成

ひとつの座標軸が血管の中心軸にほぼ沿うような一般座標系  $(\xi, \eta, \zeta)$  を生成する。ただし、その中の  $\zeta$  軸がほぼ血管の中心軸に沿うようにとる。ここで、「ほぼ」の意味は、①で抽出した中心軸の形状に対してある程度のスムージングをほどこした上で一般座標系を生成し、それ以降では再度オリジナルの中心軸形状を用いるという意味である。これは、計算に用いる一般座標系格子の極端なゆがみやねじれによる数値計算の不安定性を回避するためである。図 1 に、そのようにして作成した格子系の例を①で抽出した中心軸と共に示す。

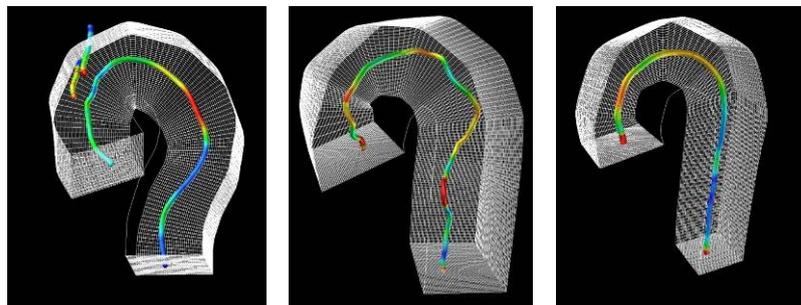


図 1 血管中心軸と差分格子

③ 血管形状を表現する特性関数の生成

前項で作成した格子系内の各点において、血管形状を表現する特性関数  $\lambda(xyz)$  の値を設定する。特性関数は、血管の内側で 0、外側で 1 の値をとり、その境界においてはある程度のなめらかさを持って変化する関数である。図 2 に、このようにして生成した特性関数の  $\lambda=0.5$  の等値面を、ii) で構成した一般座標格子と併せて示す。

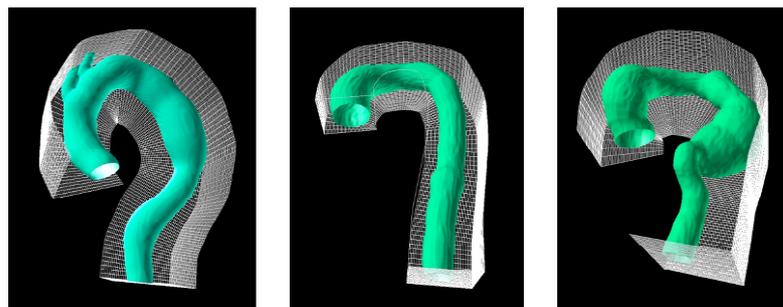


図 2 特性関数によって表現された血管形状

これらの手法により、医療画像から一貫した手順で差分格子を生成することが可能となった。このような中心軸適合格子系は、計算精度と計算効率の良好なバランスを実現することが期待できる。

(3) シミュレーション結果と臨床医との検討作業

流れ場の数値計算を行った後、それを用いて壁面応力の時間平均を計算した。例として、剪断応力成分を拍動周期にわたって平均した結果を図 3 に示す。

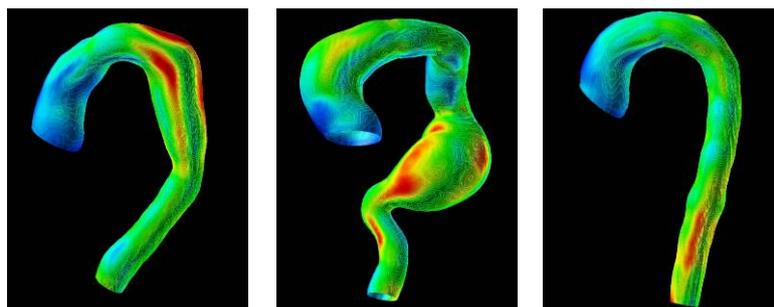


図3 時間平均剪断応力の分布

しかし、このような応力分布図からは、臨床における重要な情報を読み取ることは困難であった。そこでこのような応力場の長期間にわたる影響を見積もるため、血管の拡張に関する応力成分  $E(s)$  と、血管の曲がりに関する応力成分  $B(s)$  を定義した。

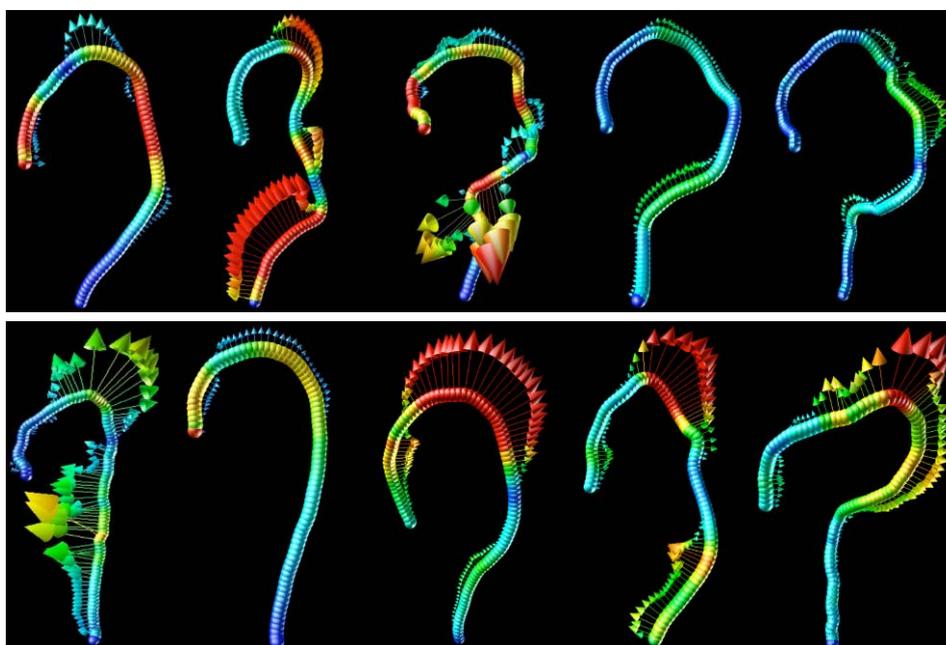


図4 形状による応力分布の違い

図4は、本研究で用いた10例の大動脈形状に対して計算を行い、 $E(s)$ と $B(s)$ を表示したものである。ここで中心軸の色は  $E(s)$  を表し、中心軸上に描かれたベクトルは、 $B(s)$  の大きさと方向を示している。図5より、形状の違いによって応力分布が大きく異なっていることがわかる。臨床医との協働の過程で、図4のような表現方法は、臨床判断において血流の血管壁に対する影響を把握するために有用であることがわかった。このような表現方法、意思疎通方法を工夫することは、今後の数理学と他分野との協働に置いても非常に重要であると思われる。

図4に示したような強い形状依存性の主な原因の一つとして考えられるのは、図5に示すような心臓拡張期における旋回流の存在である。これは、心臓収縮期に生成された強い渦度が拡張期にまで残っているもので、血管形状によって大きな違いがみられた。

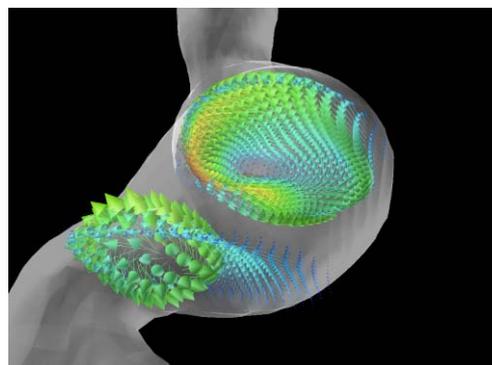


図5 拡張期における旋回流

#### (4) 流れのメカニズムの解明

前節で述べたように、臨床データを用いた計算によって、予後に大きな影響を与えるメカニズムの一端を見ることができた。そこで、そのメカニズムを詳細に調べるため、特徴と思われる因子を抽出してモデル計算を行った。特徴因子のうち最も重要と思われるのは血管の捩れであった。図 6 と 7 に、単純な螺旋管形状を用い、捩率が 0 の場合とそうでない場合の断面内 2 次流れの様相を示す。流入境界における流れは拍動流とし、胸部大動脈と同程度の曲率を与えている。

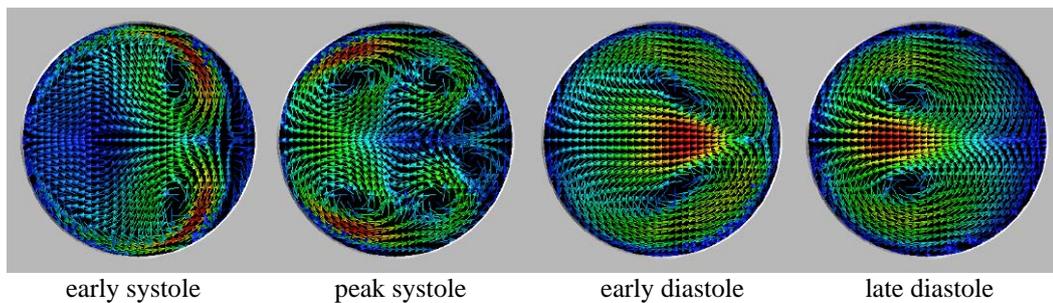


図 6 螺旋管内流の 2 次流れ (捩率 = 0)

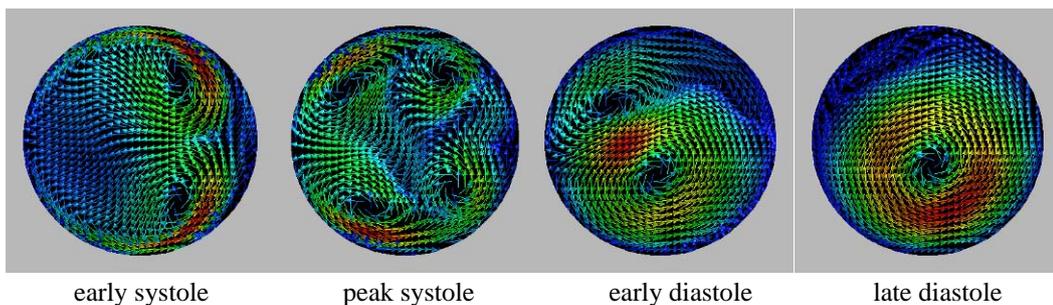


図 7 螺旋管内流の 2 次流れ (捩率 = 5)

図 6 では曲がり管内流れに特徴的な Dean 渦が見られるが、図 7 ではそれらが壊れ、拡張期には一つの大きな旋回流に変化していることがわかる。これにより、胸部大動脈において個人差の小さい曲率分布に比べて、個人差の大きい捩率分布が血流の渦構造に影響していることが示唆された。

#### (5) まとめと展望

前節の結果は臨床医学的には重要な知見であり、今後はより多数の臨床データを用いた検証を通してその詳細を解明していくことが、臨床医学に対する数理科学の貢献を実現するために必要である。

その他に、本テーマにおいては胸部大動脈の形状のみを用いた統計学的判別分析、血管ファントムを用いた医療用 MRI による血流測定実験なども行った。これら複数の視点からのアプローチは、数理科学の成果を実際の臨床現場に適用するために欠かせないプロセスである。今後も臨床医との緊密な連携を通して臨床医学者と数理科学者の間の研究上のフィードバックを積み重ねていくことが重要であると考えられる。

### 3. 今後の展開

本さきがけ研究の成果をふまえ、今後は臨床医との協働をいっそう進め、様々な病態メカニズムの解明と共に、臨床医療診断における熟練した医師の判断に内在するアルゴリズム

を抽出する方向に展開することが重要であろう。本さがけ研究に引き続くCREST研究では、さがけ研究の中で築いてきた臨床医と数理科学者の双方に渡るネットワークを生かし、数理科学と臨床医学の真の協働の実質化に向けて研究を進めて行く計画である。具体的には、本さがけ研究で行った大動脈形状とステント治療に関する予後予測の他、腫瘍等の画像診断の自動化等にも発展していく。これにより、数理科学が臨床医療に対してより大きな貢献をしていくと共に、数理科学自身にとっても、現実社会からの要請という新しい動機による新たな展開が期待されるものである。

#### 4. 自己評価

本さがけ研究では当初の目的として、(1)数理モデルという新しい見方を提供することによる臨床医学への貢献、(2)それによる数学／数理科学自身の新たな発展、のふたつを挙げた。大動脈血流解析などにおいては、臨床医との協働作業によって、蓄積されたデータからあるメカニズムを抽出することができ、臨床応用につなげる道筋をつけることができた。これは数理モデルという新しい見方を導入することで因果関係を明示する具体例となり、当初の目的(1)を達成したものであると言える。さらに重要なことは、そこに至るまでの過程において、分野の違いによる用語の違い、考え方の違い、その他諸々の違いを乗り越えて、異分野間の協働作業を行う経験を積んだこと、及びそのような協働作業を今後も継続、発展させていく見通しを得たことである。

一方、(2)の数理科学自身がこの研究によって新たな発展を遂げたのか、という点に関しては、具体的な形を示すことは残念ながらできない。臨床医療との協働のために必要なあらゆる数理科学的知識や技術の取得・構築を、他の多くの数理科学者の協力・援助を得て進めてきたが、それによって何か目新しい数理科学的概念や手法が構築されたわけではない。しかし、非常に幅の広い数理科学の研究分野の中から、ある目的のための必要に応じて協力を得られるようになったことは、それ自体が数理科学の発展であると言うこともでき、それを可能にしたのがこのJST 数学領域という場であったと考えるものである。

#### 5. 研究総括の見解

数理科学と臨床医学の協働により、双方の研究に関して実質的な進展をもたらすことを目指し、大きな成果を挙げた。具体的には大動脈内血流解析、脳脊髄液流動解析、造影剤濃度の時系列データを用いた灌流解析などを取り上げ、シミュレーション手法の開発ならびに、臨床医学的に重要な知見を得ることができた。とりわけ大動脈血流解析では、形態からは判定し難い動的量の可視化に成功し、臨床現場と数学との橋渡しをなし得た貢献は大きい。今後は臨床医学に対する数理科学の貢献を実現するために、より多数の臨床データを用いた検証を通してその詳細を解明していくことが望まれる。

#### 6. 主要な研究成果リスト

##### (1)論文(原著論文)発表

1.	水藤寛, 植田琢也, “胸部大動脈における血流の数値シミュレーション”, Medical Imaging Technology, Vol. 28, No. 3, pp. 175-180, 2010.
2.	七澤洋平, 水藤寛, 植田琢也, 南学, “肝臓 Perfusion 解析における逆解析手法とデータ補正”, 応用数理学会論文誌, Vol. 18, No. 4, pp. 147-164, 2008.
3.	K. Kaneoya, T. Ueda, H. Suito, Y. Nanazawa, J. Tamaru, K. Isobe, Y. Naya, T. Tobe, K. Motoori, S. Yamamoto, G. D Rubin, M. Minami and H. Ito, “Functional computed tomography imaging of tumor-induced angiogenesis: Preliminary result of the new tracer kinetic modeling using a computer discretization approach”, Radiation medicine, Vol. 26, pp. 213-221, 2008.

(2)特許出願  
なし

(3)その他(主要な学会発表、受賞、著作物等)

	1. “新しいタイプの臨床医療診断を目指した放射線医学と数理科学の協働”, 水藤寛, 東北大学ワークショップ「数学の展開—諸分野との連携を探る」, 東北大学理学部キャンパス, 2010.11
	2. “放射線医学と数理科学の協働による新しいタイプの臨床医療診断”, 水藤寛, 植田琢也, 日本応用数学会 2010 年度年会オーガナイズドセッション, 明治大学駿河台キャンパス, 2010.9
	3. “Vortex dynamics in thoracic aortic aneurysms”, H. Suito, T. Ueda, M. Murakami and G. D. Rubin, ECCOMAS CFD 2010, Laboratorio Nacional de Engenharia Civil, Lisboa, Portugal, 2010.6
	4. “Numerical simulation of blood Flow in thoracic aorta and evaluation of wall stresses”, H. Suito, T. Ueda and M. Murakami, Russia-Japan Symposium on Numerical Experiment in Hydrodynamical Instability and Turbulence with High-performance Computing, Steklov Mathematical Institute, Moskow, Russia, 2009.11
	5. “Simulation of blood flow in thoracic aorta for prediction of long-term adverse events”, H. Suito, T. Ueda and G. D. Rubin, 1st International Conference on Computational & Mathematical Biomedical Engineering, University of Wales, Swansea, UK, 2009.6