

《様式B》

研究テーマ	「血管数理モデルによる内皮機能評価技術の開発」		
研究責任者	所属機関名	愛知県立大学	
	官職又は役職	情報科学部教授	
	氏名	神山 齊己	メールアドレス kamiyama@ist.aichi-pu.ac.jp
共同研究者	所属機関名	大阪市立大学	関西学院大学 (株) ユネクス
	官職又は役職	准教授	特任助教 代表取締役
	氏名	竹本 恭彦	山崎 陽一 益田 博之

(平成 27 年度募集) 第 28 回 助成研究 完了報告書

上記様式記載後

1. 実施内容および成果ならびに今後予想される効果の概要 (1, 000字程度)

心疾患などの循環器系疾患は、日本人死因の大きな割合を占めている。動脈硬化症はこれら疾患の発症原因となることから、その進行度合いを評価することは疾患発症予防の観点から重要である。動脈硬化症の初期段階では、血管内皮細胞による血管の自律的な調整機能が低下することが知られている。従って、そうした内皮機能を評価することで早期に動脈硬化を発見することが、疾患発症の予防につながると期待される。内皮機能を評価する FMD 検査は、前腕部の駆血状態からの解放によって生じる急激な血流の増加現象 (反応性充血) に対する血管拡張反応 (FMD 反応) に基づいて内皮機能を評価するものである。しかし、検査中は超音波プローブを用いて動的に変化する血管径を明瞭に記録しつづける必要があり、カフを用いた血圧測定等に比べ、検者・被験者双方への負担が大きい。一方、反応性充血に対する指尖容積変化を計測し、そこから内皮機能を評価する手法も提案されている。この手法は、指尖へのプレシスモグラフィ装着のみの比較的容易な内皮機能評価であるが、心血管疾患危険因子の FMD 検査との関連を比較したところ、両検査では危険因子が異なることが報告されている。

FMD 検査時の血管物性の連続的変化を測定する実験では、血管弾性率が血管拡張時に安静状態よりも低下することが示されている。血流は血管の物理的特性の影響を受けることから、この知見は血流状態を連続的に計測することで、血流状態の変化から血管の物理的特性を推定できることを示唆している。超音波ドップラー法による血流計測は、非侵襲的で簡易であり、FMD 検査よりも容易に内皮機能を評価できる可能性がある。しかし、FMD 反応に伴う血管物性の連続的変化が血流動態に及ぼす影響は、十分明らかとされていない。そこで本研究では、血流・血管壁動態を同時にシミュレーション可能な数理モデルを開発し、FMD 反応が血流に及ぼす影響を解析した。従来、血流シミュレーションでは数値流体力学に基づいた血流動態モデルが提案されていたが、このモデルは血管壁状態を一定と仮定しており、血管物性が連続的に変化する FMD 現象に適用できないという問題があった。本研究では、この点を解決するため、データ同化技術を導入し、血管物性の動的な変化を含む現象も再現できる新しい数理モデルを開発した。その結果、開発モデルを用いることで、直接計測が困難な血管パラメータを推定し、FMD 検査時の動脈系の挙動を再現することに成功した。開発モデルで FMD 反応時の血流波形シミュレーションを行なった結果、血管壁動態の変化が血流波形の形状に影響を及ぼすこ

とが予測され、この予測は超音波ドップラー法を用いた実験で実証した。血流情報の計測は血管壁動態の計測に比べて比較的容易な装置で実現できることから、今後、これらの結果に基づき、動脈硬化の早期診断アルゴリズムを組み込んだ装置開発への応用が期待される。

## 2. 実施内容および成果の説明 (A 4 で、5 ページ以内)

### (1) 数理モデル開発

本研究で対象としている反応性充血現象は、前腕部の駆血に伴って末梢部の血管が拡張することにより引き起こされており、動脈系の空間的に異なる部位間の相互作用の結果として生じたものとみなせる。従って、本研究では部分的な血流動態のみでなく全身の血流動態をシミュレーション可能なモデルが必要となる。そこで、まずシミュレーションの対象となる FMD 検査について述べ、次いで開発した数理モデルについて説明する。

#### (1-1) FMD 検査

図 1(a)は FMD 検査時の様子であり、検査では前腕部に駆血用カフ(Cuff)を、上腕部に血管径を計測するための超音波プローブを設置する。カフにより 5 分間の駆血と解放を行うと、図 1(b)上段に示すような反応性充血(reactive hyperemia)に伴う血流上昇が引き起こされる。この血流上昇に対して、血管は緩やかに拡張する(図 1(b)下段)。FMD 反応は、血流上昇に伴うずり応力によって血管内皮細胞が刺激され、血管壁弛緩物質である一酸化窒素 NO が産生されることにより引き起こされる。

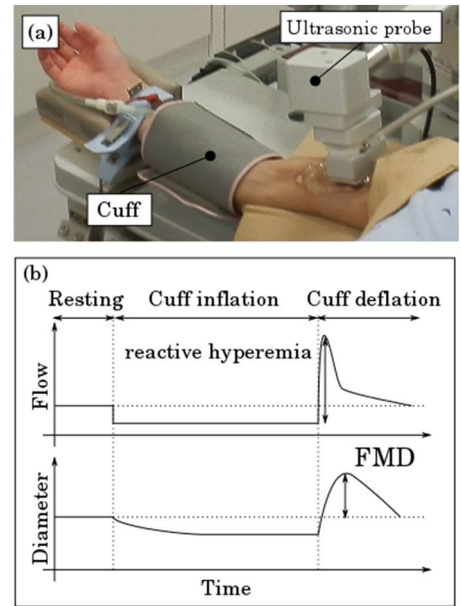


図 1 FMD 検査

#### (1-2) 全身血流動態モデル

本研究では、全身の動脈系を 128 個のセグメントのつながりとして表現し、各セグメントは厚肉円筒管と単純化した。各セグメントの形状や寸法等の物性は血管系の解剖学的知見に基づき決定される。構築したモデルは、図 2 に示すように血圧  $P$  を電圧  $V$ 、血流  $Q$  を電流  $I$  として考え、2 入力 2 出力の電気回路で表現しており、動脈系を一種の伝送路とした回路で全身の血流動態を再現するものである。血流量と血圧は次の方程式で記述される。

$$\frac{\partial Q_{in}}{\partial t} = \frac{P_{in} - P_{out}}{L} - \frac{R}{L} Q_{in}$$

$$\frac{\partial P_{out}}{\partial t} = \frac{Q_{in} - Q_{out}}{C} - \frac{G}{C} P_{out}$$

ここで、 $Q_{in}$ は入力側血流量、 $Q_{out}$ は出力側血流量、 $P_{in}$ は入力側血圧、 $P_{out}$ は出力側血圧、 $R$ は流体力学的抵抗、 $L$ は血流の慣性、 $C$ はコンプライアンス、 $G$ はコンダクタンスを表している。本モデルは、大動脈から中動脈を再現したものであり、小動脈以下は末梢インピーダンスとして表現している。末梢インピーダンス $Z_L$ は、終端抵抗 $R_T$ とキャパシタンス $C_L$ が並列に接続されたものであり、次式で算出される。

$$Z_L = Z_0 \times \frac{1 + \Gamma}{1 - \Gamma}, \quad Z_0 = \sqrt{\frac{R + j\omega L}{G + j\omega C}}, \quad R_T = \frac{1}{\text{Re}(1/Z_L)}, \quad C_L = \frac{\text{Im}(1/Z_L)}{\omega}$$

ここで、 $\Gamma$ は反射係数である。

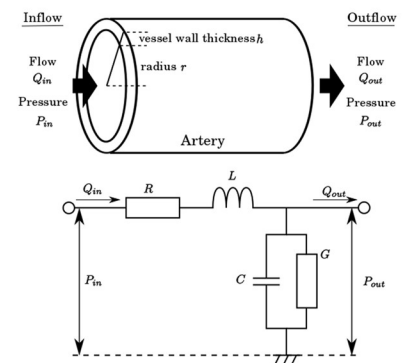


図 2 血流動態モデル

### (1-3) データ同化手法に基づいた内部パラメータ推定

FMD 検査中は、血流・血管壁状態がダイナミックに変化するため、シミュレーションではそれらの状態の変化を再現できるようにパラメータを調整する必要がある。駆血操作によって状態が変化すると考えられる検査側前腕部について、モデルの末梢の反射係数、各セグメントのヤング率、血管径等がその対象となる。しかし、これらのパラメータは

計測が困難なことに加え、その変化についてのメカニズムが不明であるため数式化することも難しい。そこで、こうした問題を解決するため、血流動態モデルにデータ同化技術を導入した。データ同化によって、観測データと数理モデルを統合的に扱うことで、観測データを再現するための内部パラメータを推定することができる。

図3はパラメータ推定のフローである。モデルの出力と観測データとの誤差を算出し、その誤差が小さくなるようにPI制御によってモデル内部のパラメータを随時更新する。ここでフィードバック関数 $f_x$ は、

$$f_x(\Delta y(t)) = K_{px} \cdot \Delta y + K_{lx} \cdot \int_0^t \Delta y(\tau) d\tau$$

と表される。 $\Delta y$ は偏差、 $K_{px}$ は比例ゲイン、 $K_{lx}$ は積分ゲインである。本研究ではFMD検査中の血流・血管壁動態を再現するため、4つのフィードバックを導入した。

- ① 右上腕の平均血流速度データを用いて、右腕末梢抵抗を決定する反射係数を変化させる。
- ② 右上腕の血管径データを用いて、セグメントの血管径を変化させる。
- ③ 安静時に計測した血圧値を用いて、全身の末梢抵抗を決定する反射係数を変化させ血圧の保持を再現する。
- ④ FMD検査時の心臓部から右腕末梢部までの経路における脈波伝播速度(PWV)を計測し、セグメントのヤング率を変化させ血管拡張時の弾性率低下を再現する。

## (2) モデル評価実験

### (2-1) 内部状態推定の妥当性検証

提案手法で導入するデータ同化の妥当性を評価するため双子実験を行った。双子実験はデータ同化手法の有効性をテストする試行実験の一つである。双子実験では、任意に設定したパラメータ下でシミュレーションを行い、その結果をサンプリングし、観測誤差を加えることで擬似的な教師データを作成した。元となる教師データをモデルにフィードバックし、任意に設定したパラメータを推定できているかを確認した。試行実験では、提案モデルのヤング率を正弦波状に変化させた擬似的データを作成し、モデルにフィードバックすることでヤング率の動的変化を推定できるかを評価した。FMD検査時の血管径の変化は緩やかであることから、血管弾性率の変化も緩やかなものと考えられる。そこで、ヤング率を周期40[s]で変化させた時のPWV変化に対して、1秒毎にサンプリングし、観測誤差として分散200[cm/s]のガウシアンノイズを加えたデータを教師データとした。双子実験の結果、推定されたヤング率は、教師データに含まれる観測誤差の影響を受けているが、真値を十分追従していることが確認され、

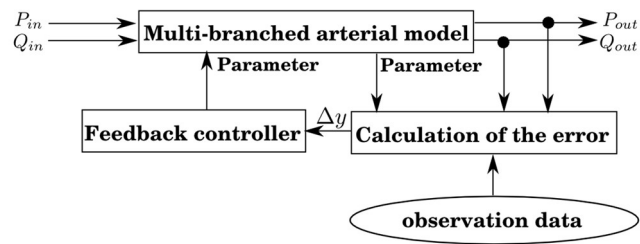


図3 データ同化手法によるパラメータ推定

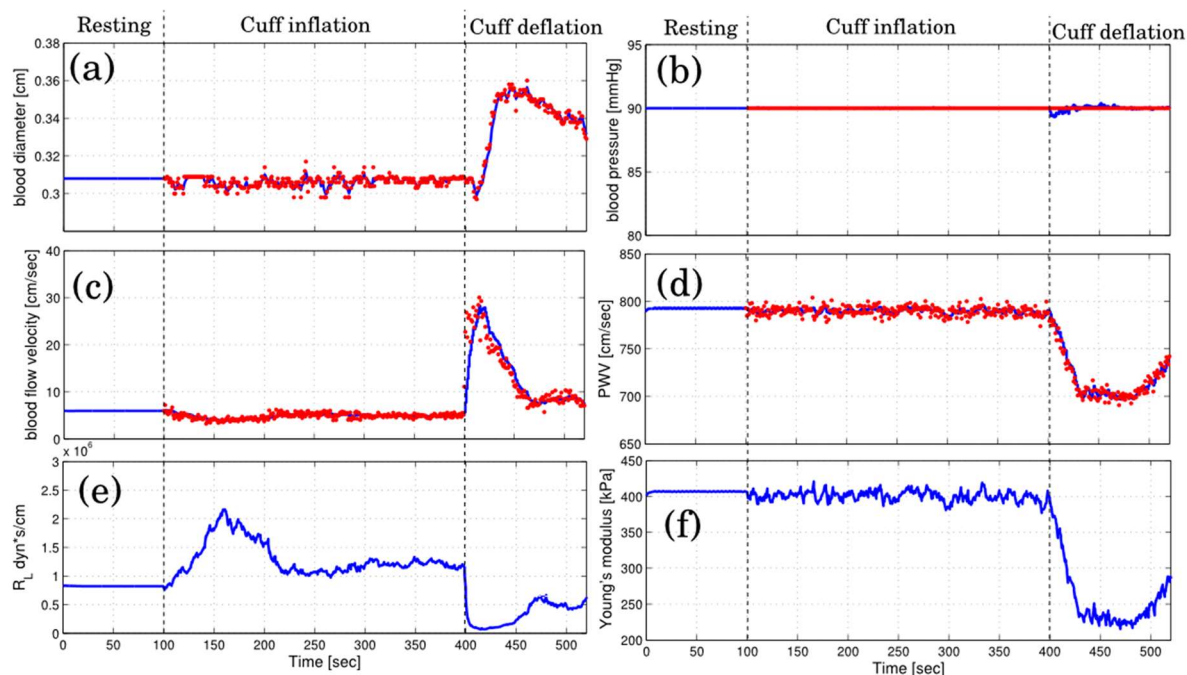


図4 FMD 反応のシミュレーション結果 (赤：実験データ、青：シミュレーション)

た。従って、データ同化手法により本モデルのパラメータを推定できることがわかった。

(2-

4種のフィードバックメカニズムを同時に組み込んだ際のシミュレーション結果が観測データを再現できるかを確認した。シミュレーションの結果、FMD検査時の血流速度データをフィードバックすることで、駆血解放後に右腕末梢部の抵抗(図4(e))が低下していることが確認できる。この時、観測部位にあたる右上腕動脈部では、図4(c)に示すように血流速度の増加が起きており、観測データをよく再現している。また、血圧値のフィードバックを加えることで図4(b)に示すように血圧値が一定に保たれている。図4(f)に示されるようにヤング率は駆血解放後に安静時に比べて約40%低下し、PWVが低下する特性を再現できていることがわかる。

### (3) シミュレーション結果の考察

#### (3-1) 生理学的妥当性

反応性充血は、前腕部の駆血に伴って駆血部位より末梢側の血管で酸素が不足し、この酸素不足を補うために血管拡張性物質が産生・蓄積することによって末梢血管が拡張するため引き起こされると考えられる。こうした状況で末梢血管が拡張することは、電気回路において末梢抵抗が低下することに相当する。本モデルによって推定された末梢抵抗は安静時に比べて低下していることが分かる(図4(e))。このことから、推定された末梢抵抗が生理学的に妥当な変化をしていると考えられる。また、FMD反応時における橈骨動脈の血管弾性率計測の実験によれば、健常者では安静時に比べて血管弾性率が40%程低下したことが報告されている。図4(f)に示したように観測データをモデルにフィードバックすることで推定されたヤング率(血管弾性率に相当)は、安静時に比べて約40%低下している。この結果は、推定されたヤング率は生理学的に妥当な範囲で変化することを意味している。さらに、図4(a)で示したように、本モデルでは、血管径変化についても観測データをよく再現していることもわかる。

### (3-2) 血流波形の検証

提案モデルによって FMD 反応時の血流波形の経時的な変化を解析することができる。そこで、シミュレーションから得られた血流波形の動的な変化が実際の生体でも観測し得るのか、実験的に検証した。シミュレーションでは、健常者から得られた観測データをモデルにフィードバックした際の右上腕動脈に相当するセグメントの血流速度波形を出力する。この時、安静時に対し血管径が最大の時の血流波形を比較する。血流波形の計測は、超音波血流計(Hadeco社製, ES-100V3)を用いて行なった。上腕動脈において安静時の血流波形を計測し、FMD 検査と同様に前腕部において5分間駆血した後、駆血解放1分後に再び血流波形を計測した。シミュレーション結果及び実験結果を図5に示す。シミュレーション結果を見ると、駆血解放後の形状が安静時とは異なり、第1ピーク通過後にマイナス方向に進む途中で膨らみがあることが分かる。また、実験結果の血流波形から、シミュレーション結果と同様に安静時と駆血解放後には形状が異なっていることがわかった。さらに、駆血解放後の波形を見ると、第1ピーク通過後に膨らみがあるのが確認でき、シミュレーション結果と計測結果が同様の傾向であることがわかった。しかし、実験結果の血流波形は駆血解放後に安静時に比べて約2倍増加しているのに対し、シミュレーション結果は約20%の増加に留まっている。これは、提案モデルに入力している拍出波形の形状や、末梢抵抗の表現方法において生体内との差異が生じているのが原因と考えられる。このように、現時点では血流波形の波高や細部について解析することはできないが、第1ピーク通過後に膨らみが生じるという血流波形の特徴について、シミュレーションによる予測を部分的に実証することができた。

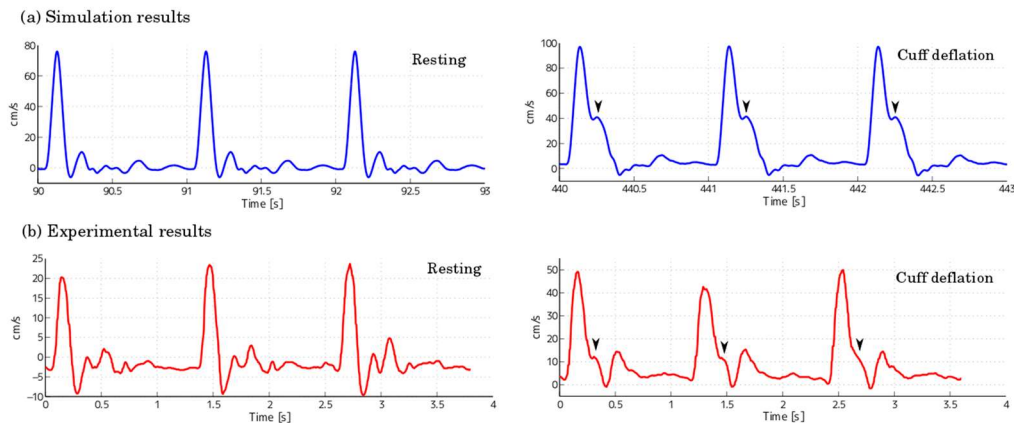


図5 血流波形によるモデル予測の検証

血流波形にこうした変化が生じる原因は、コンプライアンスが安静時に比べて駆血解放後に増加するために生じたものと推測される。コンプライアンスが大きいほど、収縮期血圧時に多くの血液を血管内に蓄えることができる。そのため、第1ピーク通過後にシミュレーション結果のような膨らみが生じると考えられる。健康な内皮機能の場合、駆血解放後の血管壁は安静時に比べて血管径は拡張し、血管弾性率は低下する。逆に、内皮機能障害を引き起こしている場合には、第1ピーク通過後の膨らみが小さくなると考えられる。そこで、FMD 反応時のコンプライアンスをモデル上で変化させ、血流波形にどのような影響を与えているかをシミュレーションしたところ、コンプライアンス変化が第1ピーク通過後の膨らみに影響を与えていることがわかった。これらの結果は血流波形に内皮機能に関する情報が含まれていることを示唆しており、駆血前後の血流波形を解析することで FMD 反応と同様の情報が得られる可能性を意味している。

#### (4) まとめ

本研究では、FMD 検査時の血管壁動態の変化が血流動態へ与える影響を解析するため、血流・血管壁動態を同時にシミュレーションすることができる数理モデルを開発した。開発した数理モデルとデータ同化技術を組み合わせることにより、直接的な観測が困難なパラメータを推定し、FMD 検査時の動脈系を再現することができた。また、推定された生理学的パラメータの変化は生理学的に妥当な変化をしていることを確認した。FMD 反応時の血流波形シミュレーションを行なった結果、血管壁動態の変化が血流波形の形状に影響を及ぼしていることが明らかとなった。さらに、このシミュレーション予測を実験的に検証することができた。これらの結果は、血流波形の解析によって内皮機能評価を行えることを示唆するものである。今後は、様々な条件を備えた被験者を対象としたデータ解析を進め、本研究の成果を医学的な観点からも検証していく予定である。さらに、動脈硬化の新しい早期診断技術・装置へと発展させるため、計測プロトコルやより精度の高い数理モデルの開発を進めていく。

#### 【研究成果発表】

1. 浅見直弥, 山崎陽一, 神山斉己: 血流依存性拡張反応時における血流シミュレーション, 電気学会論文誌C, 138,(3), pp.221 - 227 (2018)
2. 浅見直弥, 神山斉己: 血流依存性血管拡張反応時の血流動態シミュレーション, 電子情報通信学会技術研究報告, 117, MBE2017-69, pp.19 - 24 (2018)
3. 塚本白, 浅見直弥, 神山斉己: 血管内皮細胞の NO 産生モデルによる血流依存性拡張反応解析, Proceedings of Life Engineering Symposium 2017, LE2017, 2B1-02, pp.29 - 32 (2017)
4. 浅見直弥, 塚本白, 山崎陽一, 神山斉己: 循環器系数理モデルによる血流依存性拡張反応時の血流波形解析, Proceedings of Life Engineering Symposium 2017, LE2017, 2B1-01, pp.23 - 28 (2017)
5. Asami, N., Yamazakai, Y. and Kamiyama, Y.: Model evaluation-based approaches for endothelial function, 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, ThDT11-01.1, pp.2680-2683 (2017)
6. Tsukamoto, A., Asami, N. and Kamiyama, Y.: Estimation of vascular peripheral resistance during FMD test using a hemodynamics simulation model, 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, ThDT11-06.1 (2017)