

数理モデルによる血流依存性血管拡張反応解析に関する研究

浅見 直弥

指導教員：神山 斉己

1 はじめに

アテローム性粥状動脈硬化症 (以下、動脈硬化) は、心疾患や脳梗塞などの主な発症原因であることから、その進行度合いを評価することが疾患発症予防の観点から重要な課題となっている。動脈硬化の初期段階では、血管内皮細胞による血管の自律的な調整機能 (以下、内皮機能) が低下することが知られている [1]。そのため、内皮機能を評価することで早期に動脈硬化を見出すことは、重大な疾患発症の予防につながると期待されている。

そうした内皮機能を評価する方法として FMD (血流依存性血管拡張反応, Flow-Mediated Dilation) 検査がある。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速度上昇 (以下、反応性充血) に対する上腕動脈の血管拡張反応 (以下、FMD 反応) の大きさから内皮機能を評価するものである。しかしながら、この検査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、検者・被験者双方への負担が大きい。

そこで、現在、検査実施上の問題を解決しつつ診断の妥当性を持つ評価技術開発の研究も進められている。Sato らは拍動毎の血圧変化と血管壁の厚み変化から FMD 反応時の血管物性の連続的变化を測定し、血管弾性率が血管拡張時に安静時に比べて低下していることを示した [2]。一方、血流は血管壁の物理的特性の影響を受けることから、FMD 検査時の血流動態から血管の物理的特性を推定し得ることが示唆される。しかしながら、FMD 反応に伴う血管物性の連続的变化が血流動態に及ぼす影響については未だ充分明らかにされていない。

そこで本研究は、血流・血管壁動態を同時にシミュレーション可能なモデルを構築し、FMD 検査時の血管壁動態が血流に及ぼす影響を解析する。そのため、Avolio によって提案された血流動態モデル [3] にデータ同化技術を導入した。提案モデルの妥当性は、シミュレーションから推定される生理学的パラメータに基づいて評価する。

2 提案モデル

2.1 血流動態モデル

Avolio の血流動態モデルは、動脈系を 128 個のセグメントのつながりとして表現し、各セグメントは単純な厚肉円筒管と単純化し取り扱う。ここで、各セグメントの形状や寸法などの物性は解剖学的知見に基づいて決定される。血流量と血圧の支配方程式は次の式で表される。

$$\frac{\partial Q_{in}}{\partial t} = \frac{P_{in} - P_{out}}{L} - \frac{R}{L} Q_{in} \quad (1)$$

$$\frac{\partial P_{out}}{\partial t} = \frac{Q_{in} - Q_{out}}{C} - \frac{G}{C} P_{out} \quad (2)$$

ここで、 Q_{in} が入力側血流量 [ml^3/s]、 Q_{out} が出力側血流量 [ml^3/s]、 P_{in} が入力側血圧 [dPa]、 P_{out} が出力側血圧 [dPa]、 R が流体力学的抵抗、 L が血流の慣性、 C がコンプライアンス、 G がコンダクタンスを表している。このモデルは、全身動脈系の血流及び血圧の基本的な特徴を再現するものである。

2.2 データ同化技術による血管内部状態推定

FMD 検査中の動脈系をシミュレーションするためには、動的に変化する血流及び血管壁状態を再現する必要がある。具体的には、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、Avolio のモデル中の反射係数、各セグメントのヤング率、血管径などである。しかしながら、これらのパラメータは計測が困難なことに加え、その詳しいメカニズムが明らかになっていないため数式化することができない。そこで、この問題を解決するため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い、観測データを再現するためのモデル内部血管パラメータを推定することができる。

図 1 に提案モデルの概要を示す。モデルの出力と観測データとの誤差 Δy 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更新する。ここで、フィードバック関数 f_x は以下の式で表される。

$$f_x(\Delta y(t)) = K_{Px} \cdot \Delta y + K_{Ix} \cdot \int_0^t \Delta y(\tau) d\tau \quad (3)$$

Δy は偏差、 K_{Px} は比例ゲイン、 K_{Ix} は積分ゲインである。

本研究では、次の 4 つのフィードバックを導入することで、FMD 検査時の動脈系を再現することを考えた。(1) FMD 検査から得られた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 Γ を変化させる。(2) FMD 検査から得られた血管径データを用いて、セグメントの半径 r 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 Γ 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: Pulse Wave Velocity) を計測し、セグメントのヤング率 E を変化させ血管拡張時の弾性率低下を再現する。

3 モデル評価

3.1 FMD 検査時の血流・血管壁動態の再現

本モデルの入力は、John らが全身血流動態シミュレーションの入力に採用している典型的な拍出波形を用いる [4]。また、本モデルに用いる観測データは、健常者において計測された FMD 検査結果及び血圧、PWV とした。それぞれの観測データを図 2(a), (b), (c), (d) に赤点で示す。なお、本研究は愛知県立大学研究倫理審査委員会の承認を得て行なった。すべての実験は被験者に実験の趣旨及び方法を書面によって説明し、文書による

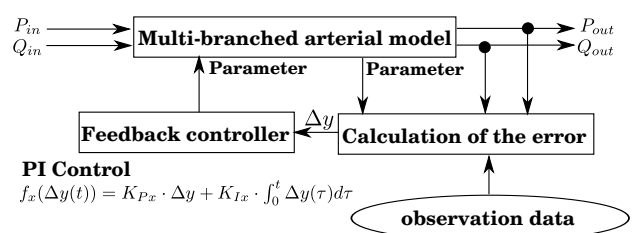


図 1 提案モデルの概念図。

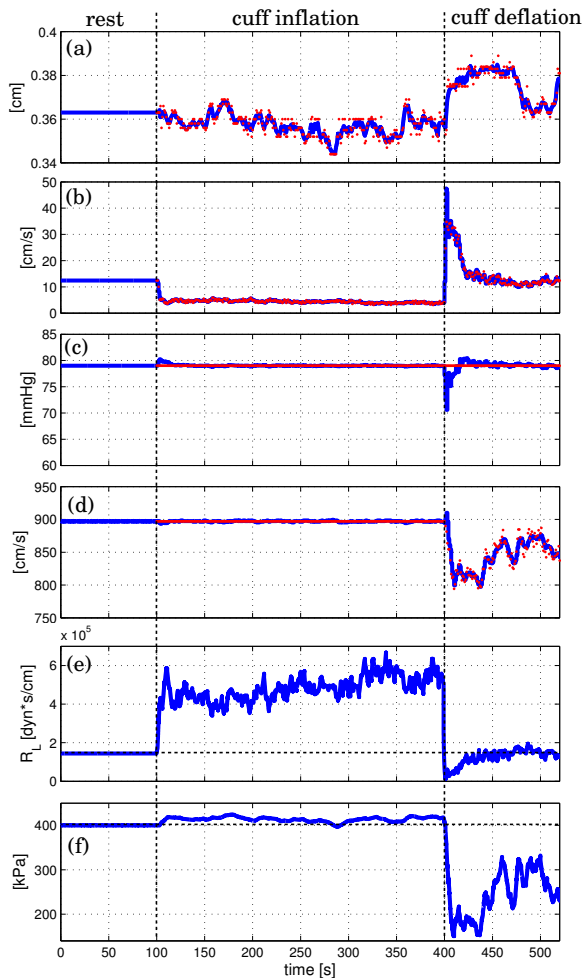


図2 モデル応答と内部パラメータの出力結果. 青がシミュレーション結果, 赤が観測データを表している. (a) 血管径, (b) 平均血圧, (c) 平均血流速度, (d) PWV, (e) 末梢抵抗, (f) ヤング率.

承諾を得た上で計測を実施した.

図2はシミュレーション結果である. 図2(a)~(d)を見ると, シミュレーション結果が観測データをよく再現できていることが分かる.

3.2 シミュレーション結果の生理学的妥当性

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. この時, 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, 駆血解放後に安静時に比べて低下していることから, 推定した末梢抵抗は生理学的に妥当な変化をしていると考えられる.

次に推定されたヤング率について考察する. SatoらはFMD反応時における橈骨動脈の血管弾性率を計測し, 健常者では安静時に比べて血管弾性率が40%~70%低下したと報告している[2]. ここで, 図2(f)に示すように, 推定したヤング率は, 安静時に比べて約60%低下した. この結果から, 推定されたヤング率も生理学的に妥当な範囲で変化していると考えられる. また, 提案手法により, FMD検査時に計測された血管径・血流の連続

変化に関するデータから, 直接的な観測が困難なパラメータが推定し得ることが示された.

4 FMD検査時の血流シミュレーション

提案モデルを用いることにより, 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. 図3は血流シミュレーションの結果である. (b)の波形は最も血管径が拡張したときの上腕動脈における血流波形である.

(b)を見ると, 駆血解放後の血流速度波形は, 第一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. この変化は, 推定されたモデルパラメータからヤング率の影響を強く受けていることが示唆される. この結果は, 血流波形は内皮機能の特性変化を受けて変化す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反応と同様の情報を推定できる可能性がある.

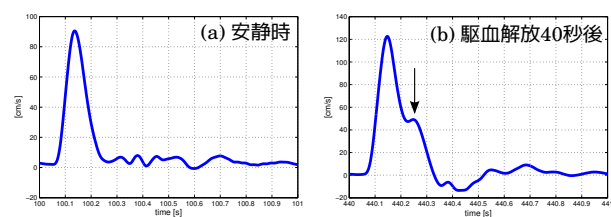


図3 駆血前後の血流シミュレーションの結果.

5 結論

本研究では, 動的に変化する血管壁状態が血流動態へ与える影響を解析するために, データ同化技術を導入した血流動態モデルを構築した. 提案モデルによって, 直接的な観測が困難な末梢抵抗や血管弾性率が推定可能なことを示し, シミュレーション結果からFMD検査時の動脈系を再現できることを確認した. FMD反応時の血流速度波形シミュレーションを行った結果, 血管壁動態が血流速度波形の形状に影響を及ぼしていることが明らかになり, 血管弾性率の低下が強く影響していることが分かった. 健康な血管の場合, FMD検査時の血管弾性率低下具合は大きくなると考えられることから, 駆血前後の血流波形を解析することで内皮機能を評価できる可能性が示唆される. 血流情報の計測は, 従来の血管壁動態の計測に比べて容易に行えることから, 今後, 動脈硬化の早期診断への応用が期待される.

参考文献

- [1] R. Ross, "Atherosclerosis— an inflammatory disease", *New England Journal of Medicine*, Vol.340, No.2, pp.115–126, 1999.
- [2] M. Sato, H. Hasegawa, and H. Kanai, "Correction of change in propagation time delay of pulse wave during flow-mediated dilation in ultrasonic measurement of arterial wall viscoelasticity", *Japanese Journal of Applied Physics*, Vol.53, 7S, 07KF03, 2014.
- [3] A. P. Avolio, "Multi-branched model of the human arterial system", *Medical and Biological Engineering and Computing*, Vol.18, No.6, pp.709–718, 1980.
- [4] L. R. John, "Forward electrical transmission line model of the human arterial system", *Medical and Biological Engineering and Computing*, Vol.42, No.3, pp.312–321, 2004.