

博士論文

機械学習による代理モデルを用いた
脳循環シミュレーションの不確かさ解析

ユン チャンヨン
尹 彰 永

要旨

動脈硬化による重度の頸動脈狭窄は脳梗塞の主な原因であり，外科手術により狭窄部を拡張させることが推奨される．ところが，一部の患者では，術後に脳動脈内の血流量が脳組織の需要をはるかに超えて増加する「過灌流」を示し，これにより細胞が損傷して生じる合併症である「過灌流症候群」をきたす．過灌流症候群の発生率は低いものの，重篤な場合は脳出血を伴うため，発症後の死亡率は約 38% と非常に高い．よって，術前に過灌流のリスクを診断し，適切な予防策を講じることが重要である．

過灌流は，術直後の脳動脈の血流量が術前値に比べ 100% 以上増加した状態として定義される．循環器系の低次元モデルを用いた 1 次元・0 次元 (1D-0D) シミュレーションは，術後の脳循環を予測し，脳動脈内の血流量の増加率を直接求めることを，低い計算コストで実現するための効率的かつ効果的な手段である．特に，医用計測データを活用し，モデルパラメータを患者に合わせて設定することにより，患者個々人の血管形状や生理学的条件を予測に反映させることができる．ただし，計測技術の限界により，直径が小さく頭蓋骨に囲まれている脳動脈の形状やその中の血流量を精確に計測することは困難であり，計測値は大きな不確かさを含む．したがって，シミュレーションによる予測結果の信頼性を確保するには，医用計測データの不確かさに起因した予測結果のばらつきを確率論的に評価する「不確かさ解析」の実施が不可欠である．

近年の多くの研究による手法の進歩にもかかわらず，不確かさ解析の計算規模は依然として大きく，医療現場における実施は困難である．これは，不確かさ解析では予測結果の統計を得るために，不確かさ範囲内で膨大な回数のシミュレーションを実行する必要があるためである．例えば，1 回の予測に必要な計算時間が約 5 分と短い 1D-0D シミュレーションの場合でも，100,000 回もの予測を必要とする不確かさ解析の実行には約 1 年にも及ぶ時間を要する．このため，解析に必要な時間を現実的な範囲内に収めるには，大型計算機を利用した並列計算が欠かせない．しかし，医療現場では，並列計算に活用できるような計算資源と，解析に充てられる時間がともに制約されているため，不確かさ解析の計算規模を減らすことが臨床応用に向けた大きな課題となっている．

そこで本研究では，1D-0D シミュレーションにより入力（条件）と出力（結果）のデータ

セットを作成し、それを用いて機械学習を行うことにより、任意の解析条件に対する脳循環を迅速に予測する「代理モデル」を構築した。これにより、脳循環シミュレーションの不確かさ解析をデスクトップ PC でも短時間で実施可能にした。また、本研究では、医用計測データに内在する不確かさの影響を考慮し、過灌流のリスクを定量的に評価するための予測手法を開発した。その手法を 3 例の実症例に適用して有効性を確認するとともに、感度解析を通じて、過灌流をもたらすリスク要因について検討した。本論文における各章の概要は以下のとおりである。

第 1 章「序論」では、本研究の医学的および工学的背景を述べ、これらを踏まえて本研究の目的を設定した。前述のように、頸動脈狭窄症の手術においては、術後に起こり得る過灌流のリスクを診断することが重要であり、リスクを定量的かつ客観的に評価できる手法が必要である。このような手法の実現に向けた大きな課題は、血流シミュレーションによる予測を高速化し、予測結果の信頼性を確保するための不確かさ解析を医療現場でも実施できるようにすることである。このことを踏まえ、本研究では、1D-0D シミュレーションと機械学習を融合させることにより、(i) 脳循環シミュレーションの不確かさ解析を短時間・低計算コストで実施可能にする代理モデルを構築することと、(ii) 過灌流のリスクの定量的な診断を支援する予測手法を開発することを目的とした。

第 2 章「血流の数値シミュレーション」では、まず循環器系が持つ特徴について述べた。特に、血流シミュレーションにおいて考慮すべき重要な特徴に焦点を当て、流体としての血液の性質、流管としての血管の性質、全身循環のマルチスケール性、脳循環が持つ独特な特徴について解説した。次に、血流シミュレーションを行うために本研究で用いたモデリング手法と数値解析手法を説明した。ここでは、1D モデルと 0D モデルにおける血流の支配方程式を導出したうえで、本研究で用いた 1D-0D 全身循環モデルについて述べた。また、シミュレーションに用いた数値解析手法と、文献値に基づいたモデルパラメータの設定方法をまとめた。さらに、患者の医用計測データを活用してモデルパラメータを患者個別化する方法について説明した。

第 3 章「1 次元ネットワーク形状の簡略化の検討」では、1D モデルの計算領域を打ち切り、その末端部に 0D モデルを接続することでモデルを順次簡略化したときの、計算速度と脳循環の予測精度のトレードオフ関係を調査した。簡略化モデルの計算速度は、モデルに含まれる 1D セグメント数に反比例してほぼ線形に向上し、最大で 2.1 倍になった。一方、簡略化に伴う血流量・血圧の誤差の上昇幅は、どの 1D セグメントを打ち切ったかによって大きく異なり、胸部・腹部大動脈の領域を打ち切ると誤差が急上昇した。このような誤差は、1D モデルを 0D モデルに置き換えたことにより 1D ネットワークの末端において脈波の後進波に誤差が生じ、それが全身の動脈に伝播することに起因することが示された。また、左右間・前後間の脳動脈をつなげる交通動脈では、モデル簡略化に伴う 1 心周期平均血流量の

誤差の傾向が、血管形状や狭窄率などの解析条件によって異なることが見られた。これらの結果を基に、機械学習用のシミュレーションデータ（学習データ）を作成する際に、どの程度複雑なモデルを用いる必要があるかを検討した。

第4章「機械学習による代理モデルの構築」では、1D-0D シミュレーションにより学習データを作成のうえ、それを用いて機械学習を行い、代理モデルを構築した。まず、患者ごとの解剖学的・生理学的条件の違いを特徴づける60個の入力と、1心周期平均としての脳循環の血流量・血圧を表す45個の出力を定義した。そのうえ、症例データの分析および文献調査を通じて、入力それぞれが実際の患者でとり得る値の範囲を見積もった。次に、その範囲内で入力をランダムに選び、その条件に対する出力を1D-0D シミュレーションにより得ることを繰り返した。このように作成した合計200,000サンプルの学習データのうち120,000サンプルを用い、多層の全結合型ニューラルネットワークの訓練を行った。訓練においては、ハイパーパラメータの値や訓練に用いるサンプルの数がモデルの予測精度に与える影響を検討した。代理モデルは、訓練に用いていない40,000サンプルのテストデータと、狭窄の重症度や位置、脳動脈の形状にバリエーションのある7例の実患者条件に対し、高い予測精度を示した。また、1回の予測あたりに要する時間を従来318秒（1D-0D シミュレーション）から7.38ミリ秒に短縮させ、おおよそ43,000倍の速度向上を示した。

第5章「過灌流のリスク予測における不確かさの評価」では、頸動脈狭窄の手術直後における Willis 動脈輪出口での血流量の増加率（ $\Delta\bar{Q}$ ）を予測することにより、過灌流をきたすリスクを定量的に評価する方法を開発した。患者の医用計測データから得られた血管径、狭窄パラメータ、Willis 動脈輪の入口動脈と出口動脈での血流量が持つ不確かさを考慮し、 $\Delta\bar{Q}$ を確率分布として予測できるようにした。3例の実症例に手法を適用し、100,000回の予測を伴う不確かさ解析をデスクトップPCにて数分で実施できることを確認した。また、医師により過灌流のリスクがあると診断された症例において、本手法による予測結果も過灌流のリスクを示した。これらの結果より、予測に要する時間および予測結果の妥当性という両方の側面から、本手法が過灌流のリスク診断を支援するツールとして有効であることが示された。

さらに、第5章では、過灌流を示したサンプルの術前条件を分析するとともに、パラメータのグローバル感度解析を実施し、過灌流をもたらすリスク要因について検討した。それに加えて、臨床にて一般的に講じられる過灌流の予防措置を模擬した数値実験を行い、予防措置の効果を調査した。その結果、 $\Delta\bar{Q}$ は主として狭窄の重症度、および狭窄側と正常側をつなげる側副血行路の直径に依存して大きく変わることが示された。狭窄の重症度が高く、かつ、側副血行路の直径が非常に小さい場合、狭窄側の中大脳動脈の末梢血管抵抗が著しく低下し、術後に過灌流をきたすリスクが高いことが明らかになった。過灌流の予防措置を講じると、側副血行路が多少細い場合でも過灌流が起こりにくくなるが、側副血行路の直径が極

端に小さい場合は過灌流を完全には予防できないことが確認された。

第6章「結論」では、本研究により得られた成果・知見とその意義について述べた。また、今後検討すべき課題をまとめた。

以上のように、本研究では、血流シミュレーションというモデル駆動の手法と、機械学習というデータ駆動の手法を融合させることにより、既存のシミュレーションの精度を保ちつつも、臨床において重要な指標の予測を大幅に高速化できることを示した。本研究で構築した代理モデルは、これまでは大規模な計算資源を利用することが前提となっていた不確かさ解析や、感度解析、パラメータスタディなどを、デスクトップ PC でも数分で実施可能にする。これは特に、時間と計算資源が限られている医療現場への血流シミュレーションの導入を可能にする点で意義が大きい。

また、本研究では、現状では医師の経験や主観に基づいて行われている過灌流のリスク診断を、より定量的かつ客観的に行える手段を提示した。計測技術の限界により、脳循環の医用計測データには大きな不確かさが含まれるが、本研究で開発した手法は、そのような不確かさのもとでの予測結果の統計量を臨床へ迅速にフィードバックできるようにする。また、本研究で得られた過灌流のリスク要因と予防措置に関する知見は、今後過灌流のリスクをより正確に診断し、過灌流をより確実に予防するための有用な指針を与える。

略語一覧

0D	Zero-dimensional	0 次元
1D	One-dimensional	1 次元
3D	Three-dimensional	3 次元
ACA	Anterior cerebral artery	前大脳動脈
ACoA	Anterior communicating artery	前交通動脈
BA	Basilar artery	脳底動脈
CAS	Carotid artery stenting	頸動脈ステント留置術
CCA	Common carotid artery	総頸動脈
CEA	Carotid endarterectomy	頸動脈内膜剥離術
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
ICA	Internal carotid artery	内頸動脈
MCA	Middle cerebral artery	中大脳動脈
MRI	Magnetic resonance image	磁気共鳴画像
NASCET	North American symptomatic carotid endarterectomy trial	北米症候性頸動脈内膜剥離術 試験
PCA	Posterior cerebral artery	後大脳動脈
PC-MRI	Phase contrast magnetic resonance image	位相コントラスト磁気共鳴画像
PCoA	Posterior communicating artery	後交通動脈
SPECT	Single photon emission computed tomography	単一光子放射断層撮影
VA	Vertebral artery	椎骨動脈

目次

要旨	2
略語一覧	6
第 1 章 序論	11
1.1 医学的背景	11
1.1.1 頸動脈狭窄症	11
1.1.2 過灌流症候群	14
1.2 工学的背景	17
1.2.1 低次元モデルによる血流シミュレーション	17
1.2.2 患者個別シミュレーション	19
1.2.3 不確かさ解析	20
1.2.4 データ駆動型代理モデルの活用	22
1.3 本研究の目的	23
1.4 本論文の構成	24
第 2 章 血流の数値シミュレーション	28
2.1 循環器系の特徴	28
2.1.1 血液のレオロジー	28
2.1.2 血管の構造と材料特性	29
2.1.3 循環器系のマルチスケール性	30
2.1.4 血液の全身循環	31
2.1.5 脳循環	33
2.2 1次元・0次元全身循環モデル	37
2.2.1 1次元モデル	37
2.2.2 0次元モデル	42
2.2.3 全身循環のモデル	44

2.2.4	狭窄モデル	48
2.3	数値解析手法	51
2.3.1	支配方程式の離散化	52
2.3.2	1次元・0次元モデルの連成手法	53
2.4	モデルパラメータの設定.....	55
2.4.1	物性値	55
2.4.2	血管形状	56
2.4.3	末梢血管抵抗	59
2.5	患者個別シミュレーション手法.....	62
2.5.1	医用画像からの血管形状の取得	62
2.5.2	血流量の計測値に基づく末梢血管抵抗の設定.....	64
2.5.3	平均動脈血圧に基づく総末梢血管抵抗の設定.....	65
2.5.4	加齢に伴う血管の変化の考慮	68
2.6	シミュレーションコードの実装.....	68
第3章	1次元ネットワーク形状の簡略化の検討	70
3.1	はじめに	70
3.2	簡略化モデルの作成	72
3.2.1	1次元ネットワークの簡略化	72
3.2.2	0次元パラメータの算出	75
3.3	解析条件	77
3.3.1	モデル簡略化による誤差の評価指標	77
3.3.2	解析ケース	78
3.4	解析結果：文献値ケース.....	80
3.4.1	計算時間	80
3.4.2	モデル簡略化による誤差	82
3.4.3	ネットワーク打ち切り部での後進波の変化.....	90
3.5	解析結果：患者個別ケース.....	96
3.5.1	健常例	96
3.5.2	狭窄症例	98
3.6	おわりに	99
第4章	機械学習による代理モデルの構築	102
4.1	はじめに	102

4.2	入力と出力の定義	102
4.3	学習データを取得する入力空間の定義.....	105
4.3.1	血管径と血管長	105
4.3.2	狭窄に関するパラメータ	108
4.3.3	末梢血管抵抗	109
4.3.4	年齢	110
4.4	シミュレーションによる学習データの作成.....	111
4.5	機械学習の手法	113
4.5.1	データの分割と前処理	113
4.5.2	ネットワーク構造	114
4.5.3	パラメータの最適化	116
4.6	ニューラルネットワークの訓練.....	118
4.6.1	ハイパーパラメータの影響	118
4.6.2	訓練データのサンプル数の影響	121
4.7	代理モデルの評価	123
4.7.1	テストデータを用いた予測精度の評価	123
4.7.2	患者個別条件における予測精度の評価	129
4.7.3	予測に要する時間の評価	131
4.8	おわりに	133

第5章 過灌流のリスク予測における不確かさの評価 134

5.1	はじめに	134
5.2	過灌流のリスク予測	134
5.2.1	予測のアルゴリズム	134
5.2.2	本章で解析対象とした患者の特徴	138
5.3	不確かさ解析の手法	140
5.3.1	医用計測データに基づいたパラメータの不確かさ.....	140
5.3.2	Monte Carlo 法による不確かさの伝播	142
5.4	グローバル感度解析の手法.....	145
5.4.1	Sobol の感度指標	146
5.4.2	Monte Carlo 法による感度指標の計算	148
5.4.3	Bootstrap 法による信頼区間の推定.....	150
5.5	ケーススタディ：不確かさ解析.....	151
5.5.1	術前の側副血行	151

5.5.2	術直後の血流量の増加率	157
5.5.3	過灌流を示した患者条件の分析	159
5.5.4	過灌流の予測における代理モデルの精度検証.....	163
5.6	ケーススタディ：グローバル感度解析.....	166
5.6.1	術直後の血流量の増加への感度	166
5.6.2	術前の末梢血管抵抗への感度	169
5.7	SPECT と 4D Flow MRI の比較.....	172
5.8	過灌流の予防措置に関する数値実験.....	176
5.8.1	多段階の頸動脈ステント留置術	176
5.8.2	降圧薬による術後血圧の低下	180
5.9	おわりに	184
第 6 章	結論	187
6.1	本研究で得られた成果と知見.....	187
6.2	本研究の限界と今後の課題.....	191
付録 A	症例データの詳細	193
	参考文献	201
	業績リスト	217
	謝辞	221

第 1 章

序論

1.1 医学的背景

脳は正常な機能を維持するために、常に十分な血液供給を必要とする。脳に血液が流れなくなるにより、脳の神経細胞が障害される病気全般のことを脳卒中（stroke）という。2018 年世界保健機関（WHO: World Health Organization）の報告 [128] によると、脳卒中は、虚血性心疾患（16.6%）に次ぐ第 2 位の死因になっており、世界全体で年間約 578 万人（10.2%）の死亡者数を数える。日本では、脳卒中による死亡者数は年間約 10 万人（7.7%）に及んでいる [146]。また、死に至らない場合でも、麻痺や感覚障害、言語障害など深刻な後遺症を残すため、認知症（17.6%）に次いで、介護を必要とする第 2 位の原因（16.1%）となっている [145]。このように、脳卒中は患者本人のみならず、その家族、ひいては社会全体にもたらす影響が大きく、その診断と治療にかかわる技術の研究開発は、高齢化が進む現代社会が抱える重要な課題であるといえる。

脳卒中はその原因によって、血管が破れ出血することによる脳出血、クモ膜下出血と、血管が詰まることによる脳梗塞、一過性脳虚血発作に分類される [112, 148]。このうち脳梗塞は、脳卒中の過半（55.6%）を占め [146]、太い動脈の狭窄（内腔が狭くなった状態）による「アテローム血栓性脳梗塞」と、脳深部の細い動脈が動脈硬化や高血圧で詰まることによる「ラクナ梗塞」、心臓内にできた血栓が脳に運ばれ脳動脈を塞ぐことによる「心原性脳塞栓」の 3 つの病型に分けられる [112, 148]。特に近年、食生活の欧米化や、生活習慣の変化、高齢化に伴いアテローム血栓性脳梗塞が増加してきており、その代表的な原因として頸動脈狭窄症（carotid artery stenosis）が挙げられる。

1.1.1 頸動脈狭窄症

脳に血液を供給する動脈である内頸動脈（ICA: internal carotid artery）の起始部は、動脈硬

化の好発部位である。頸動脈狭窄症とは、動脈硬化の進行とともに内頸動脈の内膜に余分なコレステロールが沈着し、内腔が狭くなる病気である（図 1.1）。狭窄部に形成されたプラーク（沈着物の塊）や血栓が剥がれると、それが脳血管に流れて血管を塞ぎ、脳梗塞を引き起こす。また、狭窄の重症度が高い場合は、狭窄そのものが原因で脳への血流量が減ることにより脳梗塞を起こし得る。頸動脈狭窄症は、高血圧、糖尿病、高脂血症などを原因とする典型的な生活習慣病であり、現代社会においては誰にでも起こり得る身近な病気といえる。一方、前述のように脳梗塞発症の主なリスク因子であるため、適切な診断や治療を行うことが重要である。

狭窄の重症度の評価法としては、1991 年に北米症候性頸動脈内膜剥離術試験（NASCET: North American symptomatic carotid endarterectomy trial）という大規模臨床試験 [79] が実施されて以来、この試験での評価法である「NASCET 法」が広く用いられている。NASCET 法では、狭窄の最小直径 a と狭窄遠位部の最大直径 b を医用画像上で測定のうえ（図 1.2）,

$$\frac{b - a}{b} \times 100\% \quad (1.1)$$

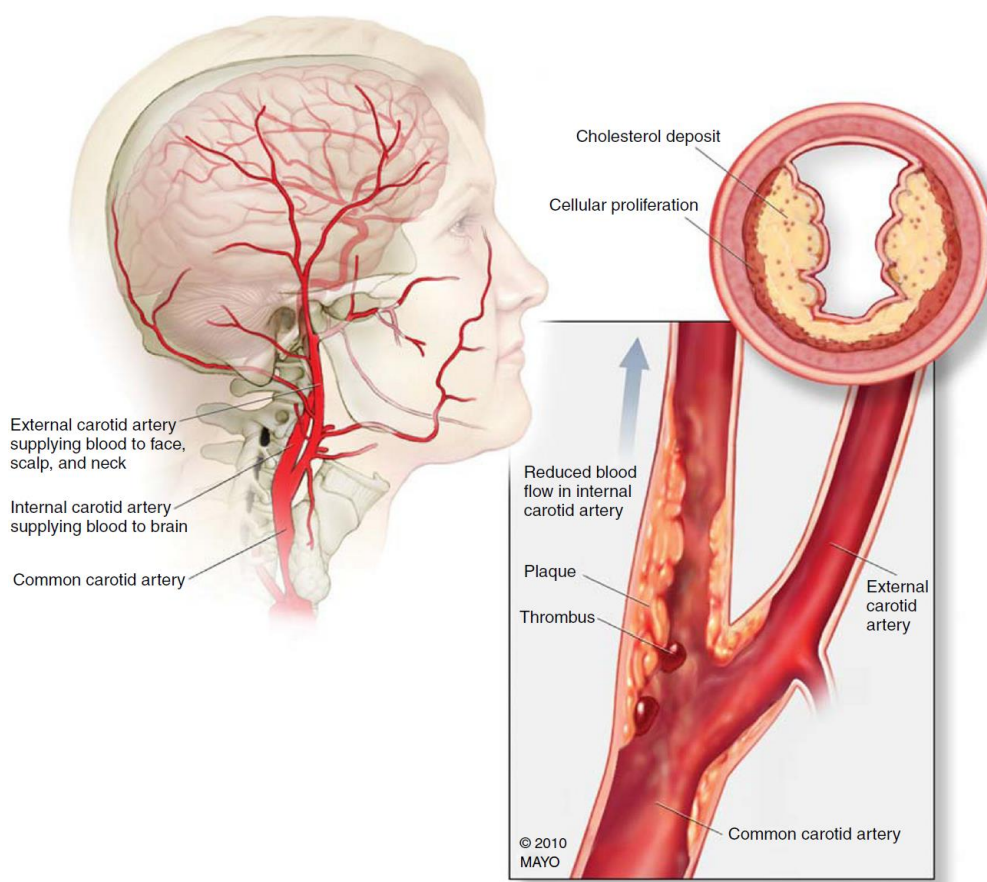


図 1.1 頸動脈狭窄症。[24] より転載。

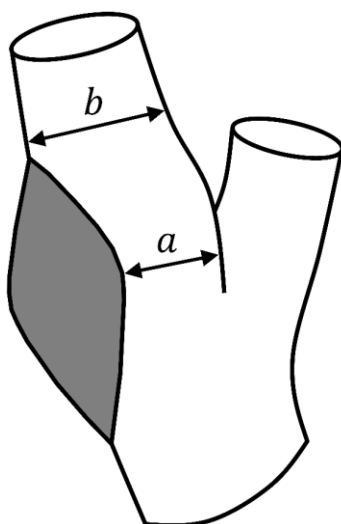


図 1.2 NASCET 法による狭窄率の評価.

で定義される狭窄率を用いて狭窄の重症度を評価する。つまり，狭窄率 0% は狭窄の無い動脈を，狭窄率 100% は完全閉塞を表す。一般に，狭窄率 30%–49% を軽度狭窄，50%–69% を中等度狭窄，70% 以上を高度狭窄と呼ぶ。

狭窄率が高い場合は，脳梗塞の発症を予防するために外科的治療（以下「手術」という）を行うことが考慮される。頸動脈狭窄症の手術方法には，頸動脈内膜剥離術（CEA: carotid endarterectomy）と頸動脈ステント留置術（CAS: carotid artery stenting）がある。CEA は，全身麻酔下で頸動脈を切開し，狭窄部のプラークを取り出す手術である（図 1.3）。麻酔や，頸部の切開，入院などによる負担を伴うものの，60 年以上行われてきた手術であり [21]，これまで多数の臨床試験によりその有用性が確立している。一方 CAS は，大腿の動脈からカテーテルという細い管を挿入し頸動脈まで導いたうえ，ステントにより狭窄部を内側から拡張させる手術である（図 1.4）。切開を伴わず，局所麻酔で行えるため，CEA に比べて侵襲性が低い。しかし，近年導入された手術方法であり，現在は CEA では危険を伴う可能性のある患者に対する代替治療として考慮されている。

手術の判断は，前述の狭窄率と，これまで脳梗塞や一過性脳虚血発作を起こしたことがある（症候性）かない（無症候性）かを考慮して行われる。例えば，米国血管外科学会（Society for Vascular Surgery）発表のガイドライン [96] では，症候性の場合は狭窄率 50% 以上，無症候性の場合は狭窄率 60% 以上の患者に対し CEA を行うことが推奨されている。また，狭窄率 50% 以上の症候性の患者で，CEA のリスクが高い場合は，CAS を行うことを検討できるとされている。日本においても，「脳卒中治療ガイドライン 2015 [追補 2019]」[152] が発表されており，前述の基準に加え，高度の無症候性狭窄に対しても，CEA の代替治療として CAS を行うことを考慮できるとされている。

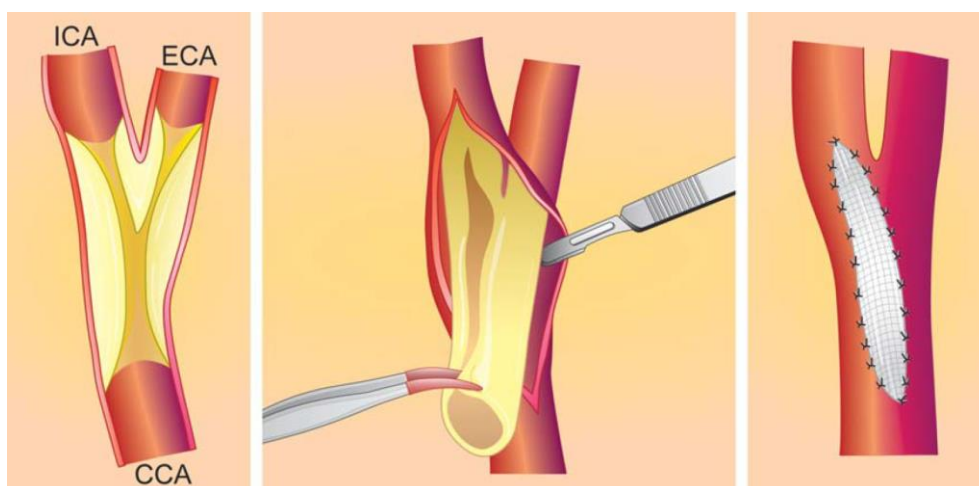


図 1.3 頸動脈内膜剥離術. [97] より転載.

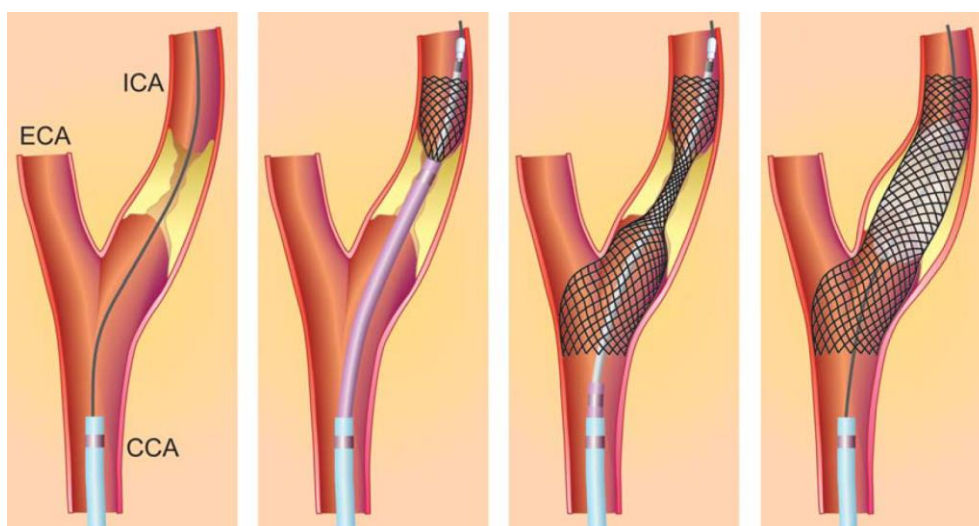


図 1.4 頸動脈ステント留置術. [97] より転載.

1.1.2 過灌流症候群

CEA と CAS は、頸動脈狭窄症による脳梗塞の発症リスクを有意に減らすものの、いくつかの術後合併症を伴うことがある。特に一部の患者では、術後に脳動脈内の血流量が脳組織の需要をはるかに超えて増加した状態である「過灌流 (hyperperfusion)」を示し、これにより脳の神経細胞が損傷して生じる合併症である「過灌流症候群 (cerebral hyperperfusion syndrome)」を引き起こす。過灌流症候群は、頭痛、顔面や眼球痛、てんかん発作などの症状として現れ、重篤な場合は脳出血をきたす [83]。過灌流症候群の発生率は 0%–3% と低いものの [72, 122]、一度脳出血をきたすと死亡率が 38.2% と非常に高い [123]。そのため、術

前の時点で過灌流症候群の発症可能性を評価し、適切な予防策を講じることが重要である。

多くの研究で、過灌流は、術直後において脳動脈の血流量が術前値に比べ 100% 以上増加した状態として定義される。ただし、血流量の比較には時間平均値 (mL/min) が用いられる。この定義を用いた研究によれば、過灌流症候群は、術直後に過灌流を示す患者では 16.7%–28.6% に認められるが、過灌流を示さない患者ではまれである (図 1.5) [72, 83, 122]。つまり、過灌流症候群の発症可能性を評価するには、CEA や CAS により脳動脈の血流量がどの程度増えるかを予測し、その割合が 100% 以上かどうかを評価する必要がある。

術直後の過灌流は、脳動脈の末梢血管が自律的に拡張・収縮することにより脳血流を調節する機序である脳自動調節能 (cerebral autoregulation) と深い関連性を持つ [10, 83]。狭窄が重度の場合、狭窄側にある脳の末梢血管は脳自動調節能により最大限に拡張し、血管抵抗を小さくすることにより脳血流を維持する (機序の詳細は 2.1.5 項にて後述)。この状態で CEA や CAS により狭窄部を拡張させると、末梢の血管抵抗が小さくなっている狭窄側の脳動脈で血流量が大きく増え、過灌流をきたすとされる。

このことに着目し、臨床においては、狭窄側の末梢血管の拡張度合いを評価する方法により、過灌流のリスクを評価している。その評価は、脳血管拡張作用を持つアセタゾラミド (acetazolamide) という薬を投与する前後の脳血流量を、単一光子放射断層撮影 (SPECT:

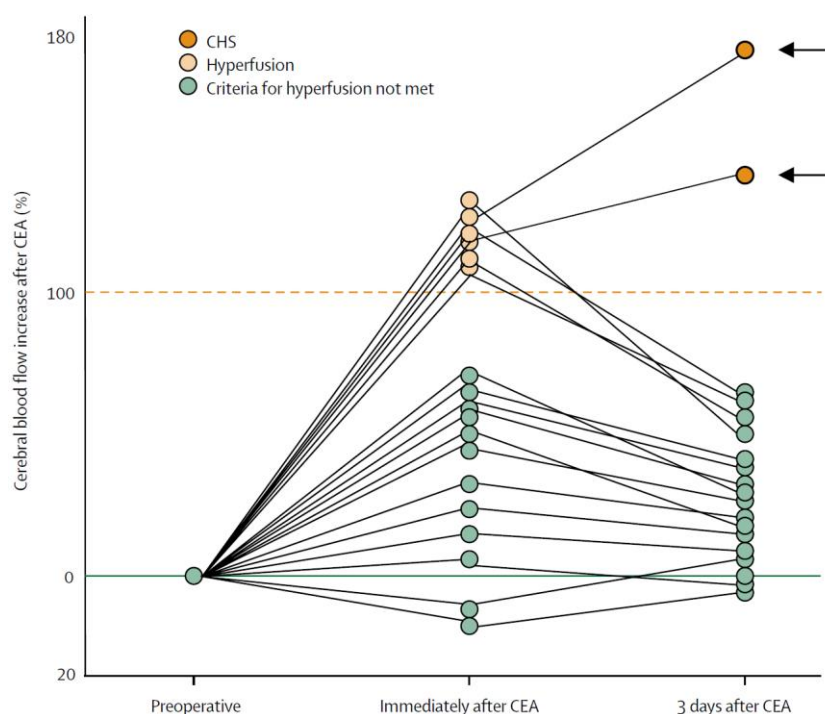


図 1.5 頸動脈内膜剥離術を受けた患者で見られた、術前に対する術直後、術後 3 日目の脳血流量の変化 [83]。術直後に過灌流（血流量が術前値に対し 100% 以上増加）を示した患者の一部は過灌流症候群を発症している。[122] より転載。

single photon emission computed tomography) により計測し比較することで行われる (図 1.6). 評価指標としては, 次式により定義される脳循環予備能 (cerebrovascular reserve) が用いられる [42, 81, 83].

$$CVR = \frac{CBF^{ACZ} - CBF^{rest}}{CBF^{rest}} \times 100\%. \quad (1.2)$$

ここで, CBF は脳組織 100 g 当たりの局所脳血流量 (mL/min/100 g) であり, 上付き添え字 $rest$ と ACZ はそれぞれ, 安静時 (すなわちアセタゾラミド投与前) とアセタゾラミド投与後の値を表す. 末梢血管が既に最大限に拡張している場合は, アセタゾラミドを投与しても血管はそれ以上拡張できず, CBF^{ACZ} と CBF^{rest} はほぼ等しい値を示す. つまり, CVR が小さいほど, 末梢血管が既に大きく拡張していることを表し, それは術直後に過灌流が起こる可能性が高いことを示唆する.

Ogasawara ら [83] は, CEA 後に過灌流を示した患者 (8 名) とそうでない患者 (43 名) での CVR を比較し (それぞれ $8.2\% \pm 4.4\%$, $38.7\% \pm 15.9\%$), 過灌流を示した患者で CVR が統計学的に有意に小さいと報告した. 同様に Kaku ら [42] は, CAS 後に過灌流を示した 3 名では CVR が $6.3\% \pm 5.7\%$, そうでない 27 名の患者では CVR が $40.3\% \pm 20.1\%$ であり, 両者の間に有意差が認められたと報告した. また, 統計学的検定法に基づき, $CVR < 20$ という基準により両者を分類できることを示した.

しかし, CVR は術直後に過灌流が起こる可能性を間接的に予測する指標であり, 診断に

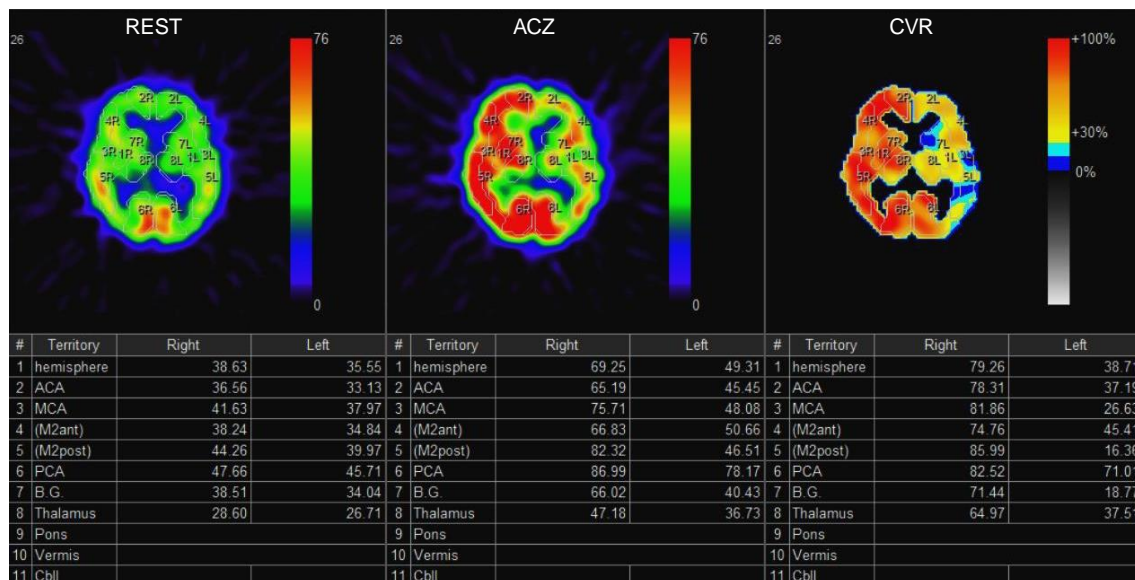


図 1.6 アセタゾラミド投与前後に撮影した SPECT データの比較による術後過灌流のリスク診断.

おける定量的な基準はない。そのため、現状では、狭窄率などを総合的に考慮し、医師の経験や主観に基づいてリスク診断が行われている。また、CVRの評価に使用するアセタゾラミドについても、投与後に重篤な副作用（急性心不全や肺水腫など）が発生した例が報告され、日本脳卒中学会など4学会から緊急メッセージ[154]や適正使用指針[153]が発表されるなど、これまでの使用法の再考が求められている[143]。

術前の診断により、過灌流をきたすリスクが高いとされた場合は、降圧薬により術中・術後の血圧を正常血圧もしくはそれ以下に維持することが有効であるとされる[72, 82, 83, 122]。また、脳神経を保護する働きを持つエダラボン（edaravone）を術前に投与することが有効であるという報告もある[80]。術後には、麻酔による鎮静や、集中治療室での高度な術後管理などがなされる。一方、狭窄部の拡張を段階的に行うことにより術直後に脳血流量が大きく増えないようにする方法もあり、これを多段階CASという[33]。多段階CASでは、まずバルーン（ゴム風船）により狭窄部を直径約2 mmに拡張させる。その2-4週間後の第2段階の手術では、ステントを留置し狭窄部を完全に拡張させる。

1.2 工学的背景

前節で述べたように、過灌流症候群の直接的な原因は術直後の過灌流である。仮に術前の時点で術直後の脳循環を予測できれば、脳動脈内の血流量の増加率を直接求めることにより、過灌流のリスクを定量的に評価することが可能になる。コンピュータを用いた血流の数値シミュレーション（以下「血流シミュレーション」という）は、こうした予測を可能にする効果的な手段である。本節では、血流シミュレーションに関するこれまでの研究の概要と、現存する課題について述べる。

1.2.1 低次元モデルによる血流シミュレーション

血流シミュレーションは、様々な条件下での血流の詳細な情報を得るための効果的なツールであり、疾患の診断や進行予測、手術後の予測など、臨床への幅広い応用が期待されている。その手法は、工学分野での一般的な流体シミュレーションと大きく変わらず、血管の3次元（3D: three-dimensional）形状に対する計算格子（メッシュ）を作成し、流れの支配方程式を数値的に解くのが典型的である。しかし、このような3Dシミュレーションは、計算格子の作成と解析の実行に多大な時間と計算資源を要するため、着目している解析領域が大きい場合は現実的な選択肢とはならない。また、臨床的に重要な指標は、多くの場合、空間もしくは時間平均された量であり、血流の3次元的な挙動に関する詳細な情報が必要に

なることはそれほど多くない。

そこで近年、臨床上必要な情報のみを低い計算コストで得るための実用的な手段として、低次元モデルを利用した血流シミュレーションが注目されつつある。この手法では、流れの支配方程式を空間について積分することにより、空間平均された物理量に対する新たな支配方程式を導出する。循環器系のマルチスケール性を考慮し、太い動脈は1次元 (1D: one-dimensional) モデルとして、それより末梢側の血管は0次元 (0D: zero-dimensional) モデルとして表されることが多いため、一般に「1D-0D シミュレーション」と呼ばれる。モデルの詳細は後述するが (2.2 節)、全身の動脈網は複数の 1D セグメントから成るネットワークとして再現され、ネットワーク末端での境界条件は 0D モデルとの連成により与えられる。

1D-0D シミュレーションが用いられ始めたのは、およそ半世紀前からである。Anliker ら [7] は、イヌの動脈網を 1D ネットワークとしてモデル化し、動脈網での脈波の伝播現象を検討した。同様に、Schaaf と Abbrecht [104] は、人間の全身動脈を 47 本の 1D セグメントにより再現し、流量・血圧波形のシミュレーション結果が文献に見られるものとよく一致することを確認した。Olufsen ら [86, 87] は、末梢血管を 2 分岐が繰り返されるツリーとしてモデリングし、それを太い動脈の 1D ネットワークの出口境界条件として用いることを提案した。Sherwin ら [108] および Formaggia ら [26] は、1D モデルの支配方程式が持つ双曲型偏微分方程式としての性質を考察のうえ (2.3.2 項にて後述)、分岐部での脈波の反射を検討した。また、Liang ら [60] は、1D モデルと 0D モデルの組み合わせにより、心臓を出た血流が再び心臓に戻る閉ループモデルを構築した (2.2.3 項にて後述)。

2000 年代に入ってから、1D-0D シミュレーションの予測精度に関する検討が広く行われてきた。Reymond ら [95] は、シミュレーション結果を超音波検査や位相コントラスト磁気共鳴画像 (PC-MRI: phase contrast magnetic resonance image) で計測した流量波形、血圧計で計測した血圧波形と比較し、両者が良好に一致することを示した。これと同様に *in vivo* 計測データとの比較によりシミュレーション結果を検証した例として、Olufsen ら [87]、Willemet ら [127] の研究がある。それに加えて、*in vitro* 計測データとの比較例 [2, 12, 67, 135] や、3D シミュレーションの結果との比較例 [31, 129] も多数あり、1D-0D シミュレーションにより流量および圧力波形を高い精度で予測できることが示されてきた。また、近年においては、局所部位での血行動態に関する医学的仮説を検証するために 1D-0D シミュレーションを用いる例も多く見られる。着目している部位も脳動脈 [13]、冠状動脈 [29]、肝動脈 [124]、内臓動脈 [137] など多岐にわたる。

脳動脈を対象とした 1D-0D シミュレーションに関しては、過去 10 年の間で急速な進展が見られる。Alastruey ら [4] は、Willis 動脈輪 (circle of Willis) を構成する脳動脈の 1D モデルを構築し、動脈輪の分岐形態のバリエーションや動脈の閉塞が脳循環に与える影響を調査した。Reymond ら [95] は、動脈網の詳細な再現がシミュレーション結果にもたらす影

響に焦点を当て、103本のセグメントを用いた1Dモデルで脳循環のシミュレーションを行った。Blancoら[13]は、2,142本のセグメントを用いて全身の細い動脈までを含めた詳細な1Dネットワークを構築し、鎖骨下動脈の狭窄に起因する脳循環の変化（鎖骨下動脈盗血症候群）を検討した。また、脳自動調節能[98]、脳血管れん縮[69]、頸動脈狭窄の手術[57, 139]が脳循環に及ぼす影響など、脳循環特有の生理学的現象や疾患についても広く研究されている。

1.2.2 患者個別シミュレーション

前項で述べた脳循環に関する研究の共通の特徴は、文献に基づいたモデルパラメータを使用し、脳循環が示す一般的な特徴を再現もしくは検討していることである。しかしここ数年において、研究の焦点は、患者の個人差による影響をいかにしてモデルに反映させるか、ということにシフトしてきている。それとともに、患者の医用計測データを活用し、モデルパラメータを患者に合わせて設定する「患者個別シミュレーション（patient-specific simulation）」手法が多く提案された[52, 90, 140]。2.5節にて後述するように、患者個別シミュレーションでは、コンピュータ断層撮影（CT: computed tomography）画像や磁気共鳴画像（MRI: Magnetic resonance image）などの医用画像から得られた血管形状が用いられる。また、血流量や血圧の実測データをシミュレーションに同化させることにより、患者個別のパラメータを推定する。これにより、患者の解剖学的・生理学的条件をシミュレーションに直接反映できるため、より正確な予測結果を得ることができる。

しかし、計測には不確かさがつきものである。特に、医用計測データの場合、体内の血管や血流を間接的に計測したものであるため、計測値のばらつきの程度も大きい。例えば、医用画像から取得される血管径は、セグメンテーション時に血液に相当する輝度値の閾値をどの値にするかによって大きく変わり得る（5.3.1項にて後述）。MRIより高い空間分解能が得られるCTの場合でも、画像のピクセルサイズは $0.4 \times 0.4 \text{ mm}$ 程度であり、狭窄部や、Willis動脈輪の交通動脈（直径1–2 mm）など、細い動脈の直径は大きな不確かさを含む。また、脳動脈は頭蓋骨に囲まれているため、その中の血流を定量的に計測することが難しく、計測値は大きなばらつきを示す。

このような医用計測データの不確かさは、患者個別シミュレーションにおいて解析条件のばらつきをもたらし、予測結果に大きな影響を及ぼす（図1.7）。たとえシミュレーションの予測精度が高くても、解析条件が患者の状態を正しく反映していないと、予測結果は実際の現象とかけ離れたものとなる。したがって、予測結果の信頼性を確保するためには、不確かさの影響を考慮し予測結果のばらつきを定量的に評価する「不確かさ解析（uncertainty analysis）」を実施することが不可欠である。

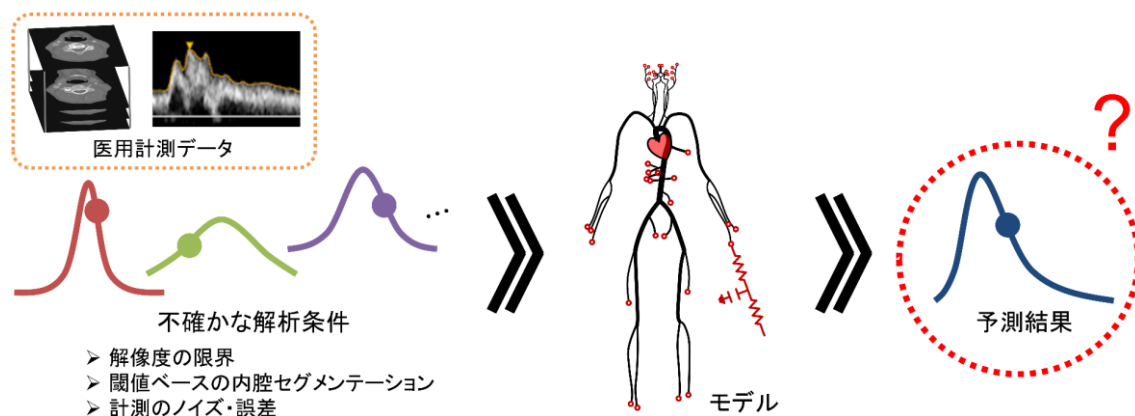


図 1.7 医用計測データの不確かさの予測結果への伝播.

1.2.3 不確かさ解析

コンピュータによるシミュレーションの手法は、大きく決定論的 (deterministic) 手法と確率論的 (stochastic) 手法に分けられる. 血流シミュレーションに限らず, 工学分野の多くのシミュレーションでは, 初期条件と境界条件を与えたうえで, 状態の発展を記述する微分方程式を解くことにより解を得る. このように, ある入力に対する出力が 1 つに決まる手法を決定論的手法という. 一方, 確率論的手法とは, 解析条件や状態の発展に確率的な要素が含まれる問題を解くための手法である. この場合, 求める解は確率変数として表現される. 前述の不確かさ解析は確率論的手法により行える.

Monte Carlo 法に代表される確率論的手法では, ばらつきを持つ入力パラメータは特定の分布に従う確率変数とみなされる. そのうえ, 確率分布に従う疑似乱数を多数生成 (サンプリング) し, それぞれのサンプルを入力としてシミュレーションを実行する. 最後に, サンプルの数だけ得られた標本に基づき, 出力の平均, 分散などの統計量や, 確率分布を近似的に求める. このとき, サンプルの数が多ければ多いほど, より精確な近似解が得られる. 必要なサンプル数は, 対象としている問題や求めたい統計量によって変わるが, 少なくとも 10^4 – 10^5 ほどのサンプル数が必要であるとされる [130].

このように膨大なサンプル数を要することから, 不確かさ解析の計算規模は必然的に大きくなってしまふ. 例えば, 本研究で用いる 1D–0D シミュレーションの場合, 1 回の予測に必要な計算時間は約 5 分と短いにもかかわらず (4.7.3 項にて後述), これを 10^5 回逐次的に実行するには約 1 年にも及ぶ時間が必要となる. このため, 解析に必要な時間を現実的な範囲内に収めるには, スーパーコンピュータなど, 大型計算機を利用した並列計算が不可欠である. しかし, 医療現場では, 並列計算に活用できるような計算資源と, 解析に充てられる時間がともに制約されているため, 不確かさ解析の計算規模を減らすことが臨床応用に

向けた大きな課題となっている。

血流シミュレーションの不確かさ解析に関する近年の研究では、計算規模を減らすために、必要なサンプル数を少なくすることに主眼が置かれてきた [15, 18, 103, 105, 107, 131]。その根底にある考え方は、確率空間内での出力の振る舞いをより「効率的」に調べることにより、サンプル数に対する統計量の収束を速めることである。これを実現するための手法としては、確率的選点法 [103] (stochastic collocation method) や多重解像度展開 [105] (multi-resolution expansion) が主流となっている。確率的選点法では、出力の振る舞いを、確率変数である入力パラメータの多項式基底を用いて近似する。多項式の係数を求めるのに適した位置にサンプルを戦略的に配置することにより (図 1.8 左)、少ない数のサンプルでも空間全体での解の振る舞いを知ることができる。多重解像度展開では、より多くのサンプルが必要な空間が所定の指標に基づいて自動的に判断され、その空間に新しいサンプルが繰り返し配置される (図 1.8 右)。Seo ら [107] は、これらの確率論的手法のベンチマークテストを行い、問題によってはサンプル数を 10^2 のオーダーまで減らせることを示した。

しかし、確率的選点法は、出力に不連続性がある場合は正しい結果が得られないため [107]、適用においては出力の特性を事前に知っている必要がある。また、Monte Carlo 法を除く確率論的手法では、サンプル数に対する誤差の収束速度が、確率空間の次元 (すなわち入力パラメータの数) に依存するという問題がある。入力パラメータの数が多い場合は、かえって Monte Carlo 法よりもはるかに大きなサンプル数を要する [22]。それに、回数の違いはあるといえども、いずれの手法でも既存のシミュレーションを何度も実行する必要があることは根本的に同じであり、大規模な計算資源を利用することを前提としている。

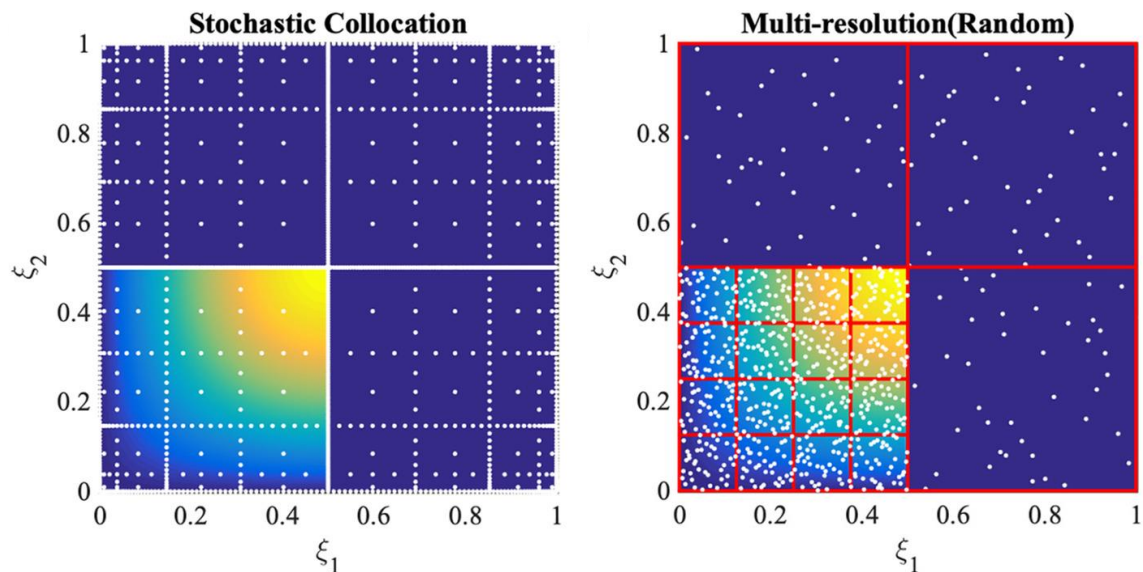


図 1.8 確率的選点法 (左) と多重解像度展開 (右) でのサンプルの配置例. [107] より改変 (一部抜粋)。

1.2.4 データ駆動型代理モデルの活用

前項では、不確かさ解析を行うには大規模計算が不可欠となり、時間と計算資源が限られている医療現場では実施が困難であることを述べた。そこで、この課題を解決する効果的な方法として、代理モデル (surrogate model) を用いたアプローチが挙げられる。代理モデルとは、従来のモデルの代わりとして使用できるモデルのことをいい、一般には従来よりも簡略化されたモデルを指している。広い意味でとらえると、支配方程式に対し空間平均を適用することにより導出された 1D モデルや 0D モデルも、3D モデルの代理モデルといえる。ただし本論文では、現象の背後にある物理法則を考慮することなく、データ駆動 (data-driven) という帰納的な手法により構築された「データ駆動型代理モデル」を指して、代理モデルと呼ぶことにする。

代理モデルは、入力（解析条件）と出力（結果）のペアで構成されるシミュレーションデータに、回帰モデルを当てはめることにより構築できる。回帰モデルとしては古くから多項式がよく用いられており、現在は問題に適した多項式基底を選ぶ方法などが多項式カオス法 [130] (polynomial chaos) という理論として定着している。代理モデルは、既知のデータに基づいた入力と出力の間の簡単な関係式であるため、予測に必要な計算コストはきわめて低い。予測において物理法則は考慮されないものの、回帰の精度が十分高ければ、未知の入力に対してもシミュレーションとほぼ等しい出力が得られる。つまり、これまでに確立された血流シミュレーションと同等な予測精度を保ちつつも、予測に所要する時間を大幅に短縮できる有効な手段といえる。

回帰問題について言えば、近年、ニューラルネットワークをはじめとする機械学習技術の進歩が目覚ましい。このことから、代理モデルとしてのニューラルネットワークの応用がますます注目を集めている [41, 62, 63, 71, 119, 141]。ニューラルネットワークは、入力と出力が複雑で非線形な関係を持つ高次元データの回帰において際立った性能を示す。したがって、ニューラルネットワークを用いることは、動脈同士がリング状につながっており複雑な血流パターンを示す脳循環の代理モデル構築において有利であると考えられる。

血流シミュレーションと機械学習を融合させることによる予測の高速化は、ここ数年の盛んな研究領域である。代表的なものとして、冠状動脈の狭窄前後の血圧比に相当する冠血流予備量比 (fractional flow reserve) の予測を対象とした、Itu ら [41] と Sankaran ら [102] の研究がある。Itu らは、冠状動脈のネットワーク形状や狭窄形状に関するパラメータを定義のうえ、異なるパラメータに対する冠血流予備量比のデータセットを 1D-0D シミュレーションにより作成した。また、そのデータセットに基づいて機械学習を行うことにより、予測精度を失うことなく (図 1.9)、予測時間を従来の約 196 秒から約 2 秒に短縮できることを示した。同様に、Sankaran らは、3D シミュレーションにより作成したデータセットで機械

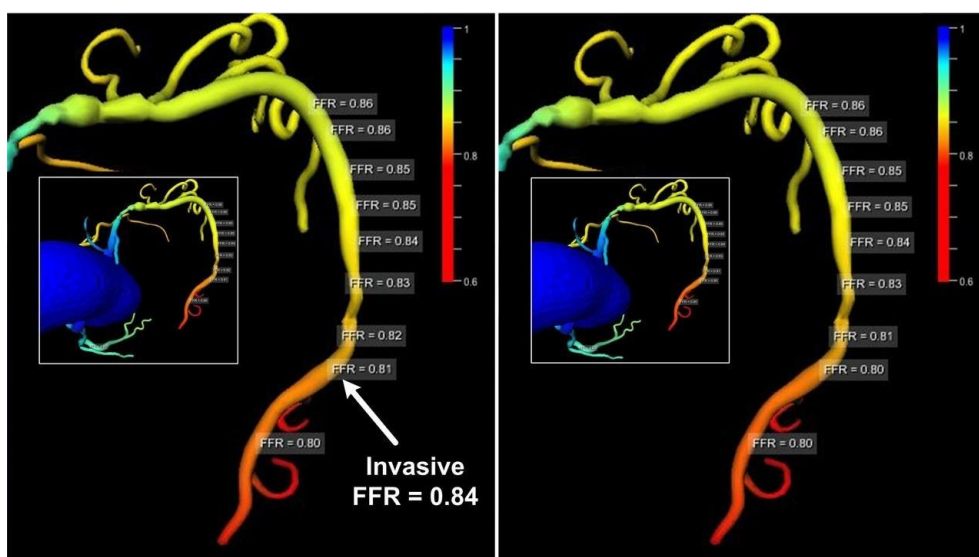


図 1.9 血流シミュレーション（左）と機械学習モデル（右）により予測された冠血流予備量比. [41] より転載.

学習を実施し、1 回当たりの予測時間を約 3 秒に短縮できることを示した. しかし、これらの例からわかるように、これまでの研究は冠状動脈に焦点を合わせたものがほとんどである.

1.3 本研究の目的

以上で述べたように、頸動脈狭窄症の手術後に起こり得る過灌流症候群は、まれではあるものの、一度脳出血をきたすと死亡率が非常に高い. よって、術前の時点でその原因である過灌流のリスクを診断し、リスクの高い患者に対しては適切な措置を施すことが重要である. しかし、現状では、内頸動脈の狭窄率と、アセタゾラミド投与前後の SPECT データの比較から、医師の経験や主観に基づいて診断が行われている. そこで、血流シミュレーションにより患者の術後の脳循環を予測することができれば、リスクをより定量的かつ客観的に評価でき、より安全な治療につながる.

1D-0D シミュレーションは、こうしたリスク予測を低い計算コストで実行するための効率的かつ効果的な手段である. 特に、シミュレーションに医用計測データを取り入れることにより、患者の解剖学的・生理学的条件を予測に反映させることができる. しかし、医用計測データは大きな不確かさを含むため、それに起因する予測結果のばらつきを不確かさ解析により確率論的に評価することが、予測結果の信頼性を確保するうえで不可欠となる. こ

れを実現するための主な課題は、不確かさ解析に必要な計算コストを大幅に減らし、時間と計算資源が限られている医療現場でも実施可能にすることである。機械学習を活用し、シミュレーションの代理モデルを構築することは、この課題に対する有効な解決策となり得る。このことを踏まえ、次の2点を本研究の目的とする。

- 1D-0D シミュレーションで作成したデータセットを用いて機械学習を行うことにより、任意の解析条件に対する脳循環を瞬時に予測する代理モデルを構築する。これにより、予測に必要な時間と計算コストを大幅に減らし、脳循環シミュレーションの不確かさ解析をデスクトップ PC でも迅速に実施できるようにする。
- 過灌流のリスクを定量的に評価するための予測手法を開発し、実症例に適用することによりその有効性を確認する。また、ケーススタディを通じて過灌流をもたらすリスク要因について検討する。

不確かさ解析を医療現場でも実施可能にするためには、大型計算機を利用するという前提を取り払う必要がある。医療機関において計算科学用の大型計算機資源を運用することは容易でない。また、外部のクラウドサーバーやスーパーコンピュータなどを利用することも、患者データの外部へのアップロードが必要になる点、解析の実行が煩雑になる点から望ましくない。そのため、本研究では、代理モデルの構築を通じて、一般のデスクトップ PC でも不確かさ解析を実施可能にすることを目指している。

それに加えて、不確かさ解析に要する時間は十分短くなければならない。術後に過灌流をきたす患者の割合は約 10% に過ぎず [72]、手術を受けるすべての患者に対し、長時間をかけて詳細な解析を実施するのは非効率的である。そこで本研究では、過灌流をきたす可能性がある患者を迅速に特定するための、いわばスクリーニング検査として位置づけられる予測手法の開発を目指している (図 1.10)。スクリーニング検査の一般的な所要時間は約 10 分であることを踏まえ、過灌流の予測における不確かさ解析をデスクトップ PC でも 10 分以内に行える手法の実現を試みる。不確かさ解析は 10^4 – 10^5 回の予測を伴うため、1 回の予測当たりの計算時間を従来 (1D-0D シミュレーション) の約 5 分からミリ秒オーダーに短縮させる必要がある。

1.4 本論文の構成

前述の目的を達成するために、本研究では、図 1.11 に示すような 3 つの重点課題を設定した。代理モデルはデータに基づいた回帰モデルであるがゆえに、その構築には、膨大な数

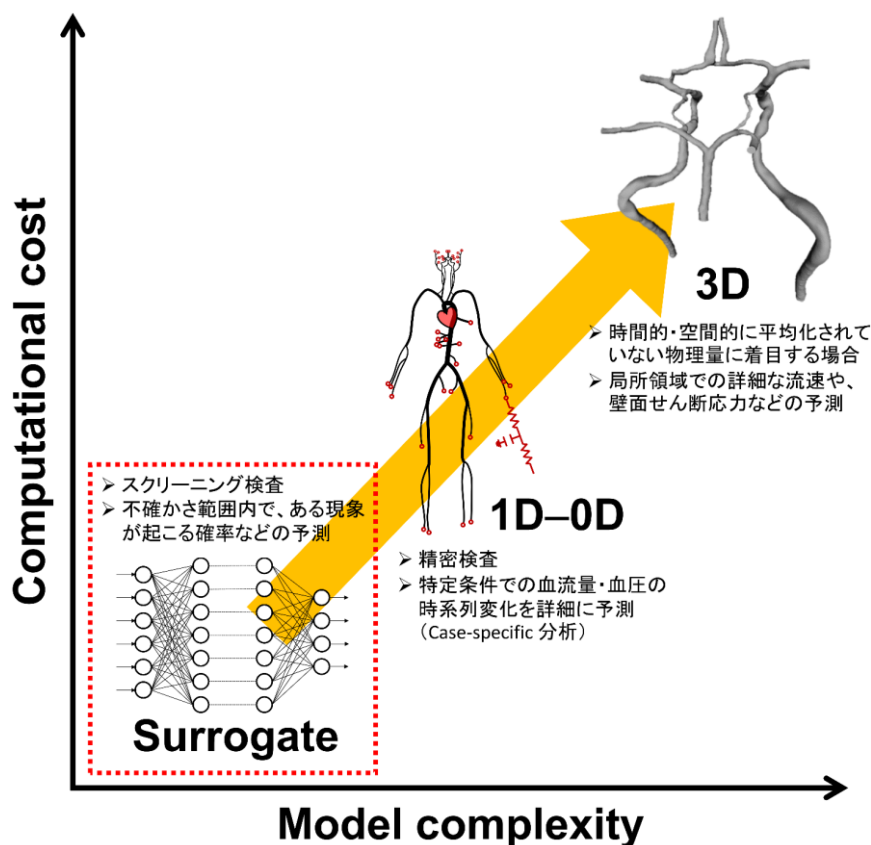


図 1.10 臨床応用におけるシミュレーションモデルの使い分け. 本研究では, 1D-0D モデルから得られる出力のうち一部を, ミリ秒オーダーで予測する代理モデルの構築を目指す.

のシミュレーションデータ (学習データ) が必要である. データの質 (精度) が重要なのは言うまでもなく, 一方で, 10^5 個ほどのサンプルデータの作成が必要になるため (4.6.2 項にて後述), それに要する計算コストを抑えることも重要である. つまり, 脳循環における重要な現象を正しく捉えながらも, 計算コストを最小限に抑えるような, 適度な詳細度を持つモデルについて検討する必要がある.

そこで, まず「学習データの作成に適したモデルの選定」では, 1D-0D シミュレーションにおいて 1D ネットワークをどの程度詳細に再現すべきかを検討する. 次に, 「シミュレーションデータを用いた機械学習による代理モデルの構築」では, 1D-0D シミュレーションにより学習データを作成のうえ, それを用いて機械学習を行い, 代理モデルを構築する. 一度シミュレーションデータの入出力関係がうまく学習できれば, 代理モデルをシミュレーションの代わりとして用い, 任意の入力に対する出力を短時間で予測できるようになる. 最後に「過灌流のリスク予測ツールの開発と実患者への適用」では, 代理モデルを用いて, 術直後の過灌流を予測する手法を開発する. また, 手法を実症例に適用し, 過灌流をきたす条件について検討する.

本論文の第3章から第5章までの各章は, 図 1.11 に示した3つの課題それぞれに対応す

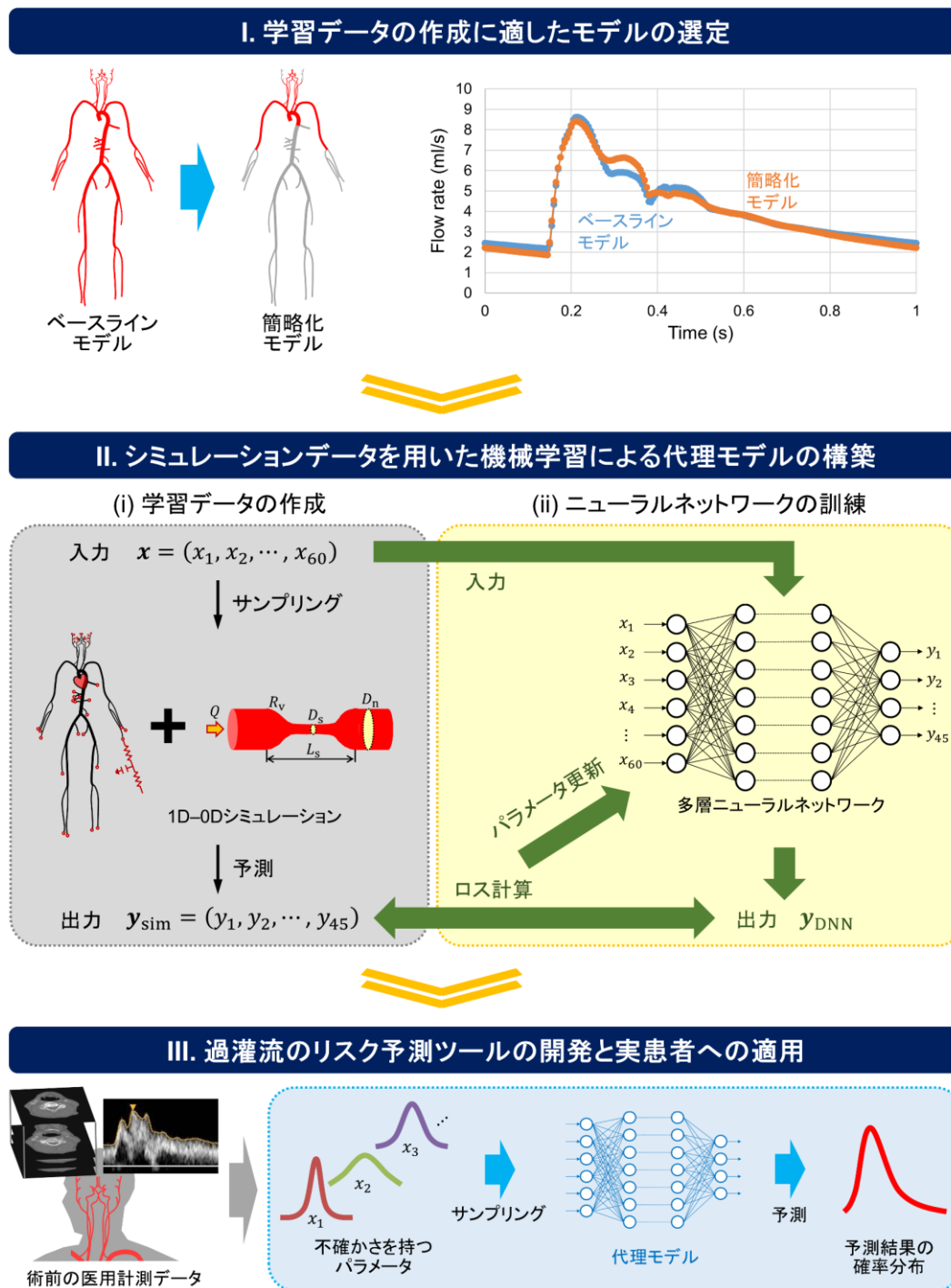


図 1.11 本研究で取り組む 3 つの重点課題.

るものである。本論文の構成と各章の内容は以下のとおりである。

第2章「血流の数値シミュレーション」では、循環器系が持つ特徴を説明し、血流シミュレーションを行うために本研究で用いたモデリング手法と数値解析手法について述べる。

第3章「1次元ネットワーク形状の簡略化の検討」では、1D ネットワークを構成する動

脈セグメントの数を減らすことによりモデルを簡略化することが、脳循環のシミュレーション結果に及ぼす影響を調査する。これにより、モデルの簡略化に伴う精度と計算コストのトレードオフ関係を考察し、機械学習に用いるシミュレーションデータ（学習データ）の作成に適したモデルを検討する。

第4章「機械学習による代理モデルの構築」では、1D-0D シミュレーションにより学習データを作成し、それを用いて機械学習を行う。これにより、任意の解析条件に対する脳循環を瞬時に予測する代理モデルを構築する。

第5章「過灌流のリスク予測における不確かさの評価」では、第4章で構築した代理モデルを予測モデルとして用い、実症例を対象に、医用計測データの不確かさを考慮した過灌流のリスク予測を行う。また、得られた結果の分析と感度解析を通じて、過灌流をもたらすリスク要因について考察する。

第6章「結論」では、本研究で得られた成果と知見をまとめるとともに、本研究の限界および今後検討すべき課題について述べる。

なお、本研究には合計7例の症例データが用いられた。各症例の患者情報、狭窄とその治療に関する情報、得られている医用計測データの詳細は、付録A「症例データの詳細」にまとめる。

第 2 章

血流の数値シミュレーション

2.1 循環器系の特徴

体内の血液は、心臓の拍動によって送り出され、動脈、毛細血管、静脈といった材料特性やスケールの異なる血管を通じて全身を巡り、再び心臓に戻る。このような血液の循環は、酸素や栄養分のみならず、生命の維持に必要である様々な物質を全身の臓器や組織へ輸送し、交換するという重要な役割を担っている。一方、循環器系疾患の多くは、血液の流れに伴う力学的要因によって発症・進行することが明らかにされつつあり、循環器系内流れの物理的な特徴を理解することは、血液の流動現象そのものを理解する上でも、また、疾患の病理学的メカニズムを解明する上でも重要である。以下においては、流体としての血液の性質と、流管としての血管の性質を述べる。また、全身循環という観点からした血流の特徴と、本研究の対象である脳循環が有する特徴について説明する。

2.1.1 血液のレオロジー

血液は、液体成分である血漿と、個体成分である赤血球、白血球、血小板が混合された固液混相流である。このうち液体成分である血漿は、その 90% が水であることから、粘性係数がせん断速度に依存せず、ほぼ一定となる。しかし、体積分率で約 45% を占める赤血球の影響を受けるため、血液全体のマクロ的な挙動としては、せん断速度によって粘性係数が増加する非ニュートン性を持つ。また、血液中の赤血球の占める容積比を表すヘマトクリット値によって、粘性係数が大きく変わる。

赤血球の直径は約 $8\ \mu\text{m}$ であり、直径が数十 μm から数百 μm の細動脈や、数 μm の毛細血管などでは、赤血球の大きさが無視できなくなり、血液を連続体とみなせなくなる。このような細い血管では、赤血球の変形や、集団的な挙動の影響が大きくなるため、図 2.1 に示すように、血液の見かけの粘性係数が血管径によって大きく変わるという特徴を持つ。例え

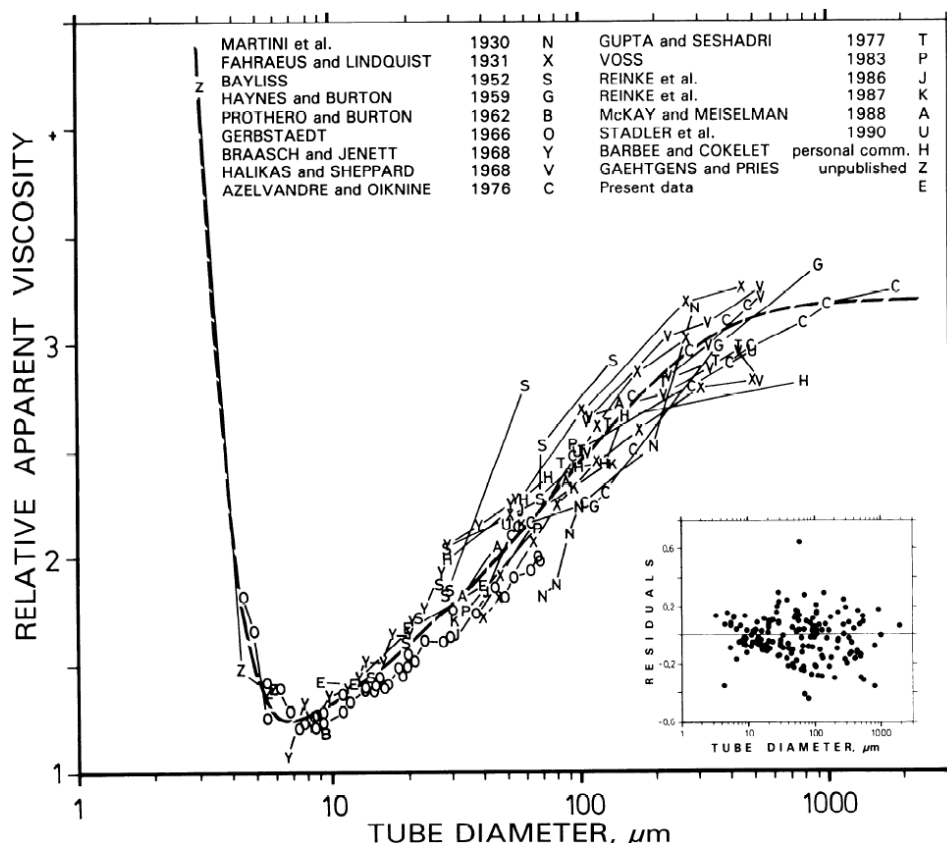


図 2.1 直径 $3.3 \mu\text{m}$ から $1,978 \mu\text{m}$ までのガラス管内を流れる血液（ヘマトクリット 0.45）の見かけの相対粘度. [91] より転載.

ば、 $200 \mu\text{m}$ 以下の血管径では、血管径が減少するとともに血液の見かけの粘性係数が低くなる現象が生じるが、これは赤血球が血管の中心に集まり、血管壁付近に血漿のみの層が形成されるためであり、Fahraeus-Lindqvist 効果として知られている [150]. 一方、血管径が数 mm 以上となる太い動脈では、血液を均質な連続体とみなすことができ、また、血液の粘性係数もほぼ一定となる. そのため、動脈内を流れる血液は、一般に粘性係数が一定なニュートン流体とみなされる.

2.1.2 血管の構造と材料特性

図 2.2 に血管壁の構造を示す. 毛細血管を除く血管の壁は、血液が流れる内腔側から順に内膜、中膜、外膜の 3 層から構成されている. これら 3 つの層は、内弾性膜と外弾性膜によって区切られる. 内膜は、一層の内皮細胞で覆われている薄い層である. 血流に直にさらされることから、常に力学的刺激を受けており、特に血流による壁面せん断応力に対して、細胞レベルの応答を引き起こすことが明らかになっている [53]. このような反応は、血管の長

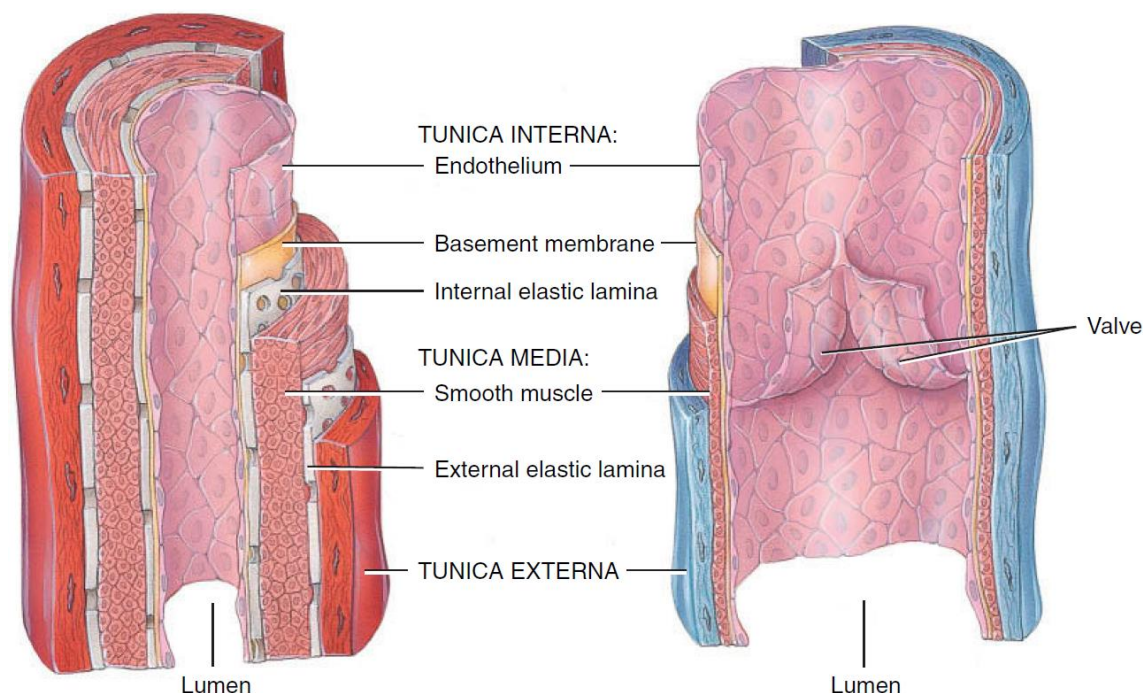


図 2.2 血管壁の3層構造 (左: 動脈, 右: 静脈). [118] より改変 (一部抜粋).

期的なりモデリングを通じて血流の恒常性を維持するよう働く一方で [36], 動脈硬化などの病変にも関わっていることが知られている [65]. 中膜は, 伸展性に富むエラスチンを主成分とする弾性繊維と, 硬いコラーゲンを主成分とする膠原繊維, 収縮可能な細胞である平滑筋が混在する層である. 中膜の平滑筋は, 筋肉の一種であり, その働きで血管を拡張または縮小させることで血流量の調節が行われる. 最も外側にある外膜は, 膠原繊維を主成分とする. 大きな血管では, 血管自体に栄養を与える栄養血管や, 神経, リンパ管などが外部から入り込み, 壁の機能が維持される.

このように, 血管は力学的性質の異なる繊維が混在する複合材料であることから, 粘弾性を示し, 応力とひずみの関係は非線形的である. また, 繊維の構成比によって材料特性が大きく異なる. 例えば, 厚い中膜を持つ動脈は, 弾性繊維の比率が高く, 弾力性を持つ. これに対し, 血管壁が薄い静脈は, 動脈に比べて弾性に乏しいが伸展性が大きい.

2.1.3 循環器系のマルチスケール性

心臓から駆出された血液は, 動脈を通じて全身の至るところへ供給される. 弾性に富む動脈では, 心臓の拍動に応じて血管壁が伸縮し, それとともに生じた脈波が血管壁に沿って伝播される. そのため, 動脈内の血流は, 心周期と同じ周期で時間的に変動する拍動性を持つ. 動脈内の血圧は収縮期に約 110 mmHg に上昇し, 拡張期には約 70 mmHg に低下する. また,

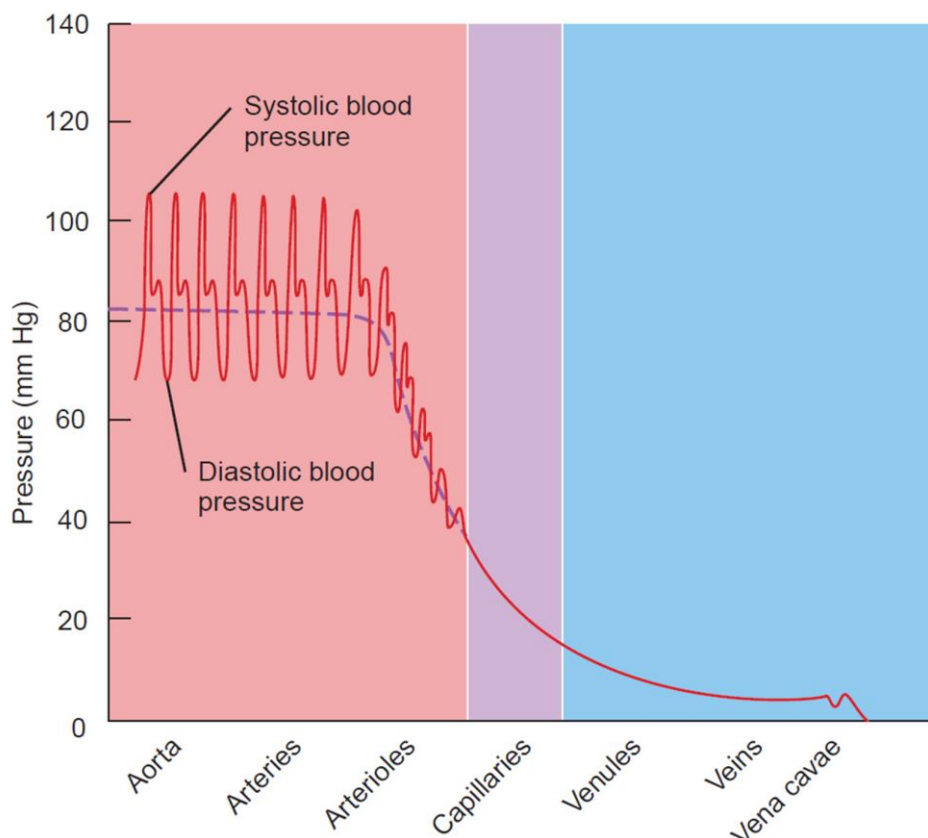


図 2.3 各血管の中の血圧. 破線は大動脈, 動脈, 細動脈の平均血圧を表す. [118] より転載.

血圧の波形は末梢側に伝播するにつれて変化する. 動脈は分岐を繰り返すとともに細くなり, その大きさによって大動脈 (直径約 2.5 mm), 動脈 (直径約 4 mm), 細動脈 (直径約 30 μm) に大別される. 血管が細くなるにつれて血管は硬さを増す. また, 血管抵抗 (血管内血流の摩擦抵抗) が大きくなり, 血流では粘性力が支配的となる. 図 2.3 に示すように, 細動脈に至ると, その抵抗によって血圧が著しく低下する. また, 拍動性がほぼなくなり, 定常的な流れに近づく. 直径が約 8 μm となる毛細血管では, 血管個々の抵抗がさらに大きくなる. ただし, 非常に多くの血管が並列につながった毛細血管網を成すため, 全体としての合成抵抗は細動脈に比べ小さい [156]. このように, 循環器系を構成する血管は, 部位によってそのスケールが大きく異なり, その中の血流の物理的な特徴もスケールによって大きく変わってくる.

2.1.4 血液の全身循環

循環器系は, 図 2.4 に示すように, 心臓の収縮によって送り出された血液が動脈, 毛細血管, 静脈を通じて全身を巡り, 再び心臓に戻る閉じた経路を形成する. 血液の循環経路は,

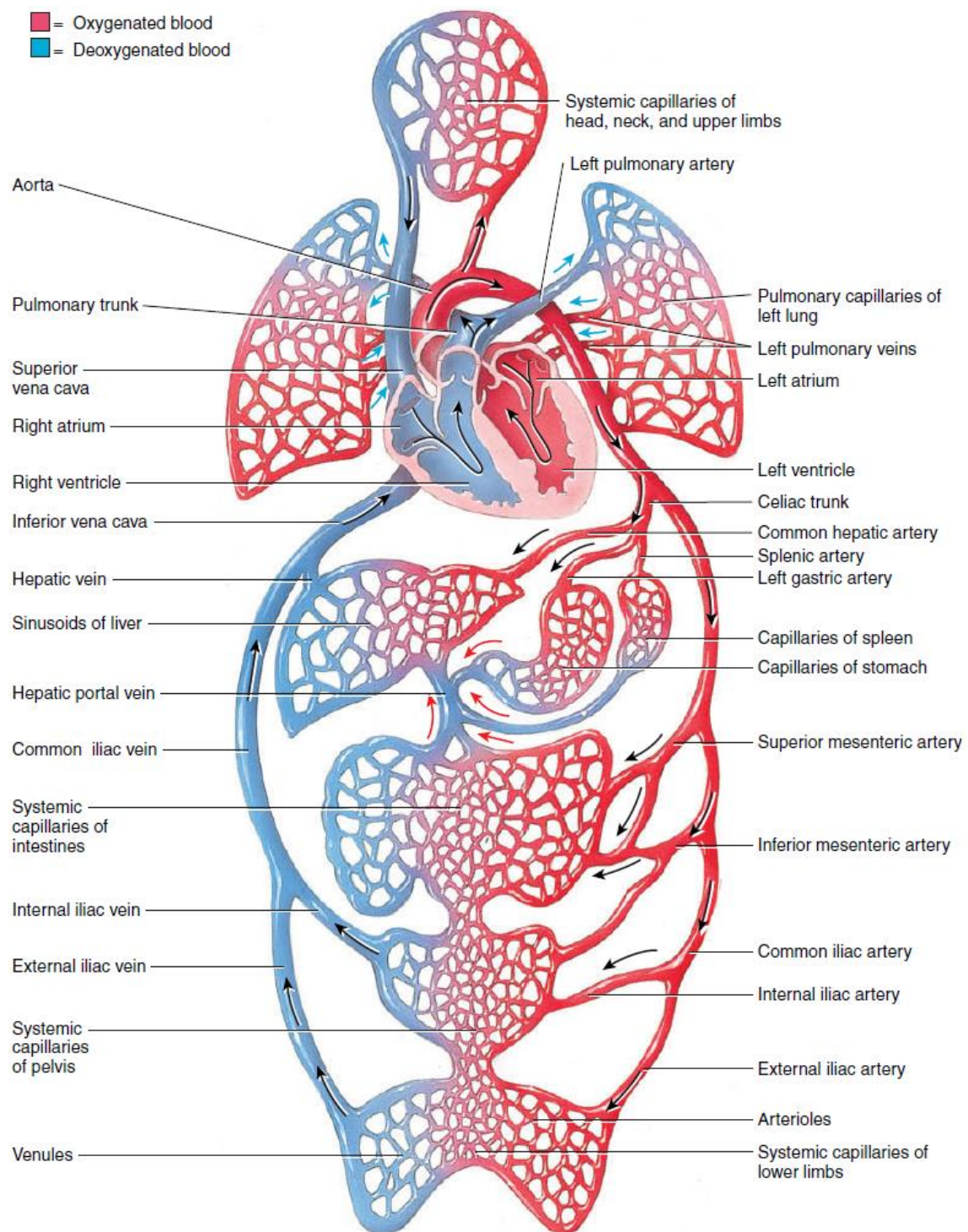


図 2.4 全身を循環する血液の経路. 黒い矢印は体循環を, 青い矢印は肺循環を表す. また, 赤い矢印は門脈循環を表す. [118] より転載.

大きく体循環と肺循環に分かれる。

体循環では、心臓の左心室から大動脈に駆出された血液が、動脈を通じて全身のいたるところへ輸送される。このとき動脈を流れる血液（動脈血）は酸素を多く含んでおり、明るい赤色である。全身の臓器や組織に至った動脈血は毛細血管をゆっくりと流れ、拡散などのメカニズムによって血液と周囲組織との物質交換が行われる。血液は酸素や栄養分を周囲組織に届け、二酸化炭素や老廃物を受け取る。これにより脱酸素化された血液（静脈血）は暗赤色になる。毛細血管を出た静脈血は、全身の静脈を通じて合流し、右心房に流れる。

肺循環は、右心房から右心室に移動した血液が肺動脈を通じて肺へと運ばれ、肺静脈を通じて左心房に注ぎ込まれる経路の循環である。右心室の収縮によって駆出された静脈血は、肺泡の周りを網目状に取り囲む毛細血管を流れる。この間、血液中の二酸化炭素は肺泡に拡散し、血液には酸素が流れ込む。酸素化された血液は左心房に戻り、左心室に移動して再び体循環に入る。

安静時の成人男性では、心臓からの1回の拍出量は約 70 mL であり、1 分間の拍出量は約 5 L となる。このうち、約 4% は心臓自身に、約 15% は脳に、約 27% は腹部の消化器に、残りは腎臓や、筋肉、皮膚、骨などに配分される。心臓からの1分間の拍出量は体内の総血流量とほぼ等しい。つまり、心臓を出た血液はおおよそ1分で全身を一周する。

2.1.5 脳循環

脳は、酸素欠乏に最も脆弱な器官であり、正常な機能を維持するために、酸素に富む動脈血の十分な供給を必要とする。成人では、脳に流れる総血流量は約 750 mL であり、その割合は心拍出量の 15% を占める。血液供給を安定的に維持する手段として、脳循環は、動脈輪を介した側副血行路（狭窄や閉塞などで主要な血管を通じた血液供給ができない場合に形成される血流の迂回路）を形成するという解剖学的特徴を持ち、また、血管の拡張や収縮によって脳に流れる血液の量を調節する自動調節能を持つ。

図 2.5 に脳循環を成す頭部および頸部の動脈の典型的な解剖学的構造を示す。脳への血液供給は、左右それぞれの内頸動脈と、脳底動脈（BA: basilar artery）の3本の動脈によって行われる。左右の内頸動脈は、それぞれ中大脳動脈（MCA: middle cerebral artery）と前大脳動脈（ACA: anterior cerebral artery）に分岐し、前方循環（anterior circulation）を形成する。脳底動脈は、左右の椎骨動脈（VA: vertebral artery）が頭蓋内に入り吻合（血管の合流）した動脈であり、左右の後大脳動脈（PCA: posterior cerebral artery）に分岐し、後方循環（posterior circulation）を成す。6本の大脳動脈は多数の枝を出しつつ脳の表面を囲み、脳に動脈血を届ける。

このように、脳は前方と後方から頭蓋内に入る動脈による二重の循環経路を持つが、これ

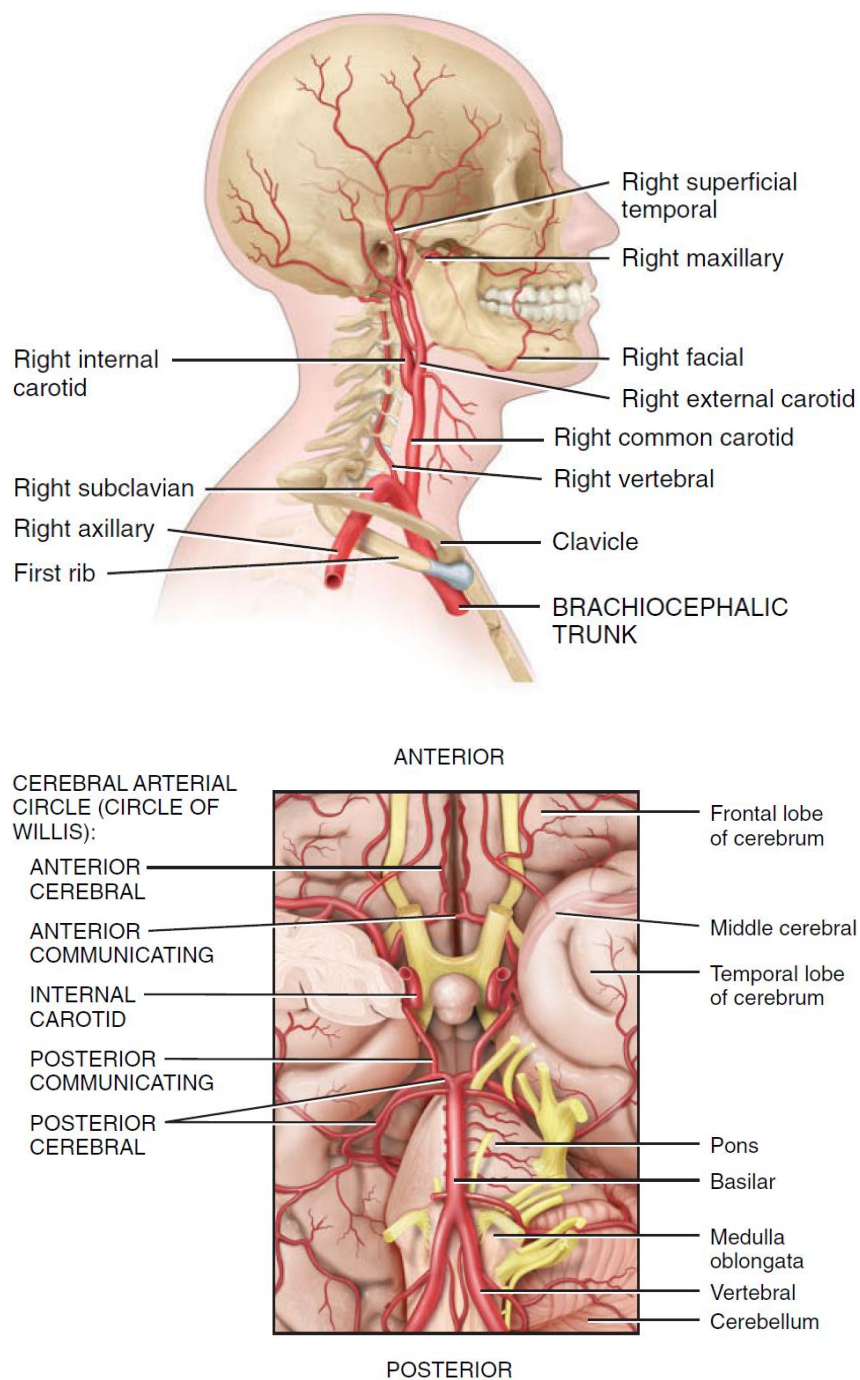


図 2.5 脳循環を成す動脈の解剖学的構造. 上：腕頭動脈から分岐する頸部および頭部の動脈を右から見た図. 下：脳底部の動脈を下から見た図. [118] より改変（一部抜粋）.

らは独立しておらず、交通動脈によって相互につながっている. 図 2.5（下）に見られるように、左右それぞれの内頸動脈と後大脳動脈は、後交通動脈（PCoA: posterior communicating artery）によってつながっており、左右にある前大脳動脈は、前交通動脈（ACoA: anterior communicating artery）を介して互いにつながっている. これらの交通動脈によって、脳動脈

は前後および左右の動脈がつながったリング状の構造を持ち、3つの入口と6つの出口を持つ動脈輪の部分で、初めてその構造を発見した英国の解剖学者・神経学者 Thomas Willis の名に因んで Willis 動脈輪と呼ぶ。太い動脈でこのようなリング状の構造を持つのは珍しく、人体内の他の部位では、腹部の主要な内臓動脈をつなげている腸十二指腸動脈（通称、腸十二指腸アーケード）がある [137]。

Willis 動脈輪は、3つの入口から流入した血液を、6つの出口に再配分させる機能を果たす。もし入口に該当する左右の内頸動脈や、脳底動脈（もしくは左右の椎骨動脈）に狭窄や閉塞が生じた場合にも、交通動脈を介して狭窄側への血液供給が行われ、脳の各領域への血流は維持される。一方、図 2.6 に示すように、完全な動脈輪を有する人の割合は 50% 程度であり、人口の約半数は動脈の一部が欠落した不完全型の動脈輪を持つとされる [4]。特に、前大脳動脈の最初のセグメント（A1 セグメント）、後大脳動脈の最初のセグメント（P1 セグメント）、前交通動脈、後交通動脈は欠落の頻度が高い [4, 6, 57, 89, 114]。

脳循環を安定的に維持しているもう一つの仕組みとして、脳自動調節能が挙げられる [54]。脳自動調節能は局所的な血流量を制御する機序であり、主に直径 0.5–1.0 mm の小動脈や細動脈が、二酸化炭素の濃度に応じて拡張もしくは収縮することによって行われる [122]。例えば、血圧の急激な変化などにより脳血流が低下した場合、血液が持ち去る二酸化炭素の量が減るため、脳組織内の二酸化炭素濃度が高くなり、酸性度が上昇する [16]。これは、血管壁の平滑筋の弛緩による血管拡張を引き起こし [116]、血管抵抗が大きく減った血管にはよ

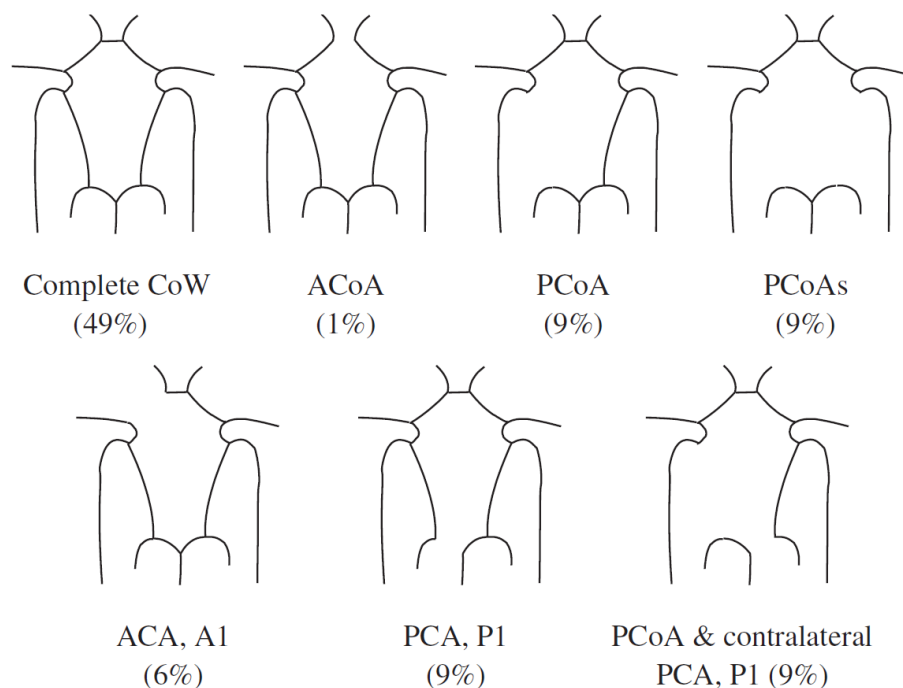


図 2.6 Willis 動脈輪のバリエーションとその出現頻度。[4] より転載。

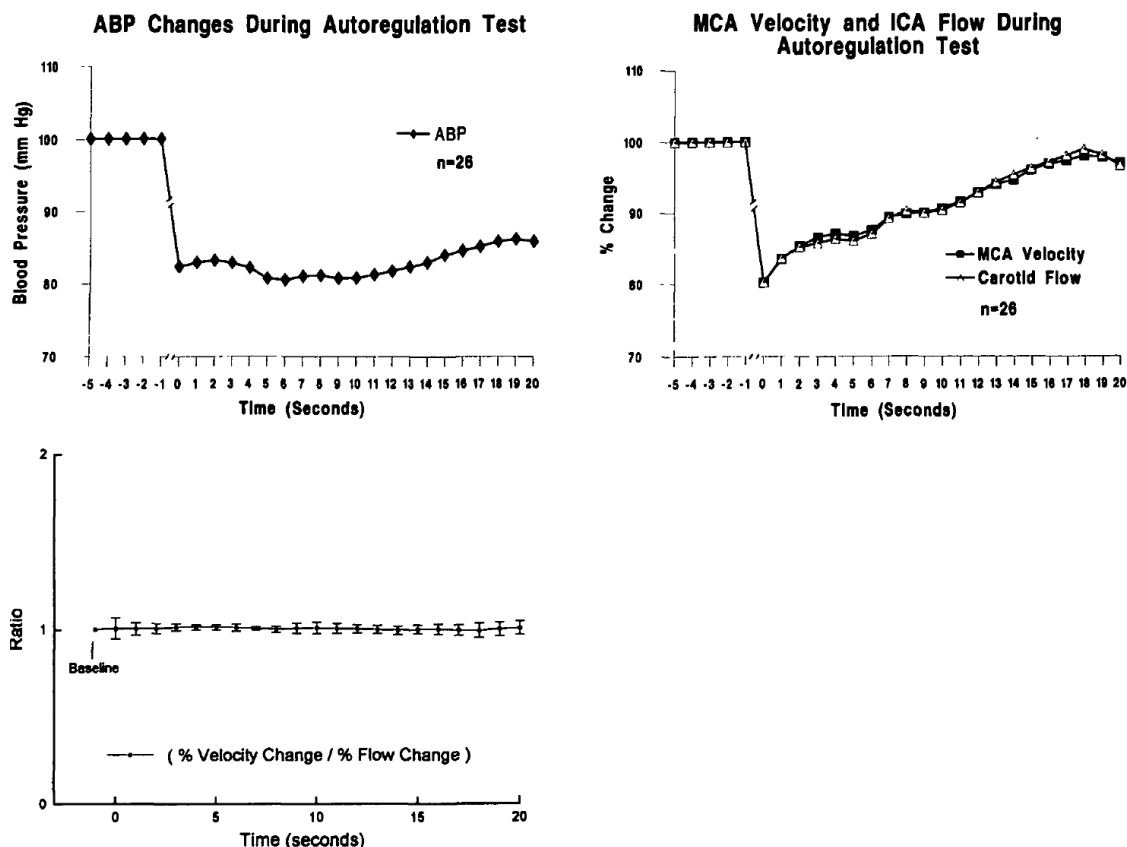


図 2.7 Newell ら [77] による脳自動調節能の実験結果. 血圧が急激に低下した場合にも（左上図），中大脳動脈の流速と内頸動脈の血流量は 20 秒ほどで回復している（右上図）. ただし，7 名を対象に 26 回測定したときの平均値を示している. 下図は中大脳動脈の流速と内頸動脈の血流量の比率（7 名での平均 ± 標準偏差）を示す. [77] より転載.

り多くの血液が流れるようになる [5]. このような脳血流の自動調節は動的機構であり，急激に変化した血流が回復するまでに数十秒ほど所要する（図 2.7）.

2.1.3 項で述べたように，直径の細い小動脈や細動脈は，太い動脈に比べて血管抵抗が著しく大きく，このような血管における直径の変化は，それより上流にある動脈の血流配分に大きな影響を与える. 例えば，血管の直径が 20% 拡張し，1.2 倍になったとすると，血管抵抗は直径の 4 乗に反比例して約半分になる. もし，直径変化後も血管の入口・出口の血圧差が変わらないとすると，血管内の流れる血液の量は 2 倍に増す. このことからわかるように，脳自動調節能による末梢側の血管の直径変化は，局所的な脳血流をコントロールする重要かつ効果的な手段である.

2.2 1次元・0次元全身循環モデル

本研究では, Liang ら [57, 60] により開発された 1D-0D 全身循環モデルを用いて血流シミュレーションを行う. このモデルでは, 2.1.3 項で述べたような循環器系のマルチスケール性に基づき, 全身の太い動脈を 1D モデルとして, 末梢の動脈や, 毛細血管, 静脈を 0D モデルとして低次元モデリングしている. また, 1D モデル, 0D モデル, 心臓モデルから成る閉ループを構築することにより, 心臓を出た血流が再び心臓に戻るという血液の全身循環を再現している. 以下においては, まず 1D および 0D モデルにおける血流の支配方程式の定式化を行い (2.2.1 項, 2.2.2 項), 1D モデルと 0D モデルの組み合わせによる全身循環のモデリング手法について説明する (2.2.3 項). また, 血管の狭窄部で生じる大きな圧力損失を考慮するために本研究で用いたモデルについて説明する (2.2.4 項).

2.2.1 1次元モデル

厚い中膜を持つ全身の太い動脈では, 中膜の力学的性質が動脈壁全体の力学的性質を支配し, 壁は弾性に富む. このような血管は, 図 2.8 に示すような, 弾性壁を持つ軸対称の真っ直ぐな円管とみなすことができる. 血液の密度 ρ と粘性係数 μ を一定とし, また, 軸対称の流れ ($u_\theta = 0$) を仮定とすると, 円筒座標系における連続の式と軸方向の Navier-Stokes 方程式は

$$\frac{\partial u_x}{\partial x} + \frac{1}{r} \frac{\partial (ru_r)}{\partial r} = 0, \quad (2.1)$$

$$\frac{\partial u_x}{\partial t} + u_x \frac{\partial u_x}{\partial x} + u_r \frac{\partial u_x}{\partial r} + \frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial x} = \frac{\nu}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial u_x}{\partial r} \right) \quad (2.2)$$

で表される. ただし, t は時間を, x, r はそれぞれ軸方向, 半径方向の座標を表し, u_x, u_r は軸方向, 半径方向の流速を, p は圧力, ν は動粘性係数を表す. 血管は径に比べて軸方向の長さが長い形状を持つため, 式 (2.2) の右辺に比べて軸方向の粘性項 ($\nu \partial^2 u_x / \partial x^2$) は小さく [87], ここでは無視している. 1D モデルの支配方程式は, 式 (2.1) と式 (2.2) を, 血管の断面積にわたって面積分することで得ることができる. 以下においては, 文献 [17, 27, 87, 108] に準じ, その導出過程を示す.

まず, 式 (2.1) を血管の断面積にわたって面積分すると,

$$2\pi \frac{\partial}{\partial x} \int_0^R u_x r dr - 2\pi \frac{\partial R}{\partial x} [ru_x]_{r=R} + 2\pi [ru_r]_{r=R} = 0 \quad (2.3)$$

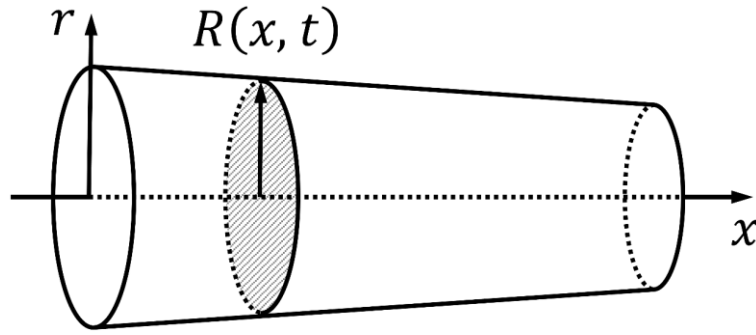


図 2.8 円筒座標系に置かれた 1D 血管. 軸対称の真っ直ぐな弾性円管とみなしている. x , r は軸方向, 半径方向の座標を, t は時間を, R は半径を表す.

となる. ここで, 血管は半径方向にのみ変形するとし, 壁面において滑り無しとすると,

$$[u_x]_{r=R} = 0, \quad (2.4)$$

$$[u_r]_{r=R} = \frac{\partial R}{\partial t} \quad (2.5)$$

であるため, 式 (2.3) は

$$2\pi \frac{\partial}{\partial x} \int_0^R u_x r dr + 2\pi R \frac{\partial R}{\partial t} = 0 \quad (2.6)$$

となる. ここで, 血管の断面積を $A = \pi R^2$ とし, 体積流量を

$$Q = 2\pi \int_0^R u_x r dr \quad (2.7)$$

とすると, 次式で表される 1D の質量保存式を得る.

$$\frac{\partial A}{\partial t} + \frac{\partial Q}{\partial x} = 0. \quad (2.8)$$

同様に, 式 (2.2) を血管の断面積にわたって面積分すると,

$$2\pi \int_0^R \frac{\partial u_x}{\partial t} r dr + 2\pi \int_0^R \left(u_x \frac{\partial u_x}{\partial x} + u_r \frac{\partial u_x}{\partial r} \right) r dr + \frac{A}{\rho} \frac{\partial p}{\partial x} = 2\pi v \left[r \frac{\partial u_x}{\partial r} \right]_{r=R} \quad (2.9)$$

となる. ただし, 圧力 p は断面内で一定としている. 上式の左辺第 1 項は, 式 (2.4) と式 (2.7) を用いて

$$2\pi \int_0^R \frac{\partial u_x}{\partial t} r dr = \frac{\partial}{\partial t} \left(2\pi \int_0^R u_x r dr \right) - 2\pi \frac{\partial R}{\partial t} [ru_x]_{r=R} = \frac{\partial Q}{\partial t} \quad (2.10)$$

と変形でき，また，左辺第2項は，式(2.1)と式(2.4)を用いて

$$\begin{aligned} & 2\pi \int_0^R \left(u_x \frac{\partial u_x}{\partial x} + u_r \frac{\partial u_x}{\partial r} \right) r dr \\ &= 2\pi \int_0^R \left(u_x \frac{\partial u_x}{\partial x} \right) r dr + 2\pi \int_0^R \left(\frac{\partial(ru_r u_x)}{\partial r} - u_x \frac{\partial(ru_r)}{\partial r} \right) dr \\ &= 2\pi \int_0^R \left(u_x \frac{\partial u_x}{\partial x} \right) r dr + 2\pi [ru_r u_x]_{r=R} + 2\pi \int_0^R \left(u_x \frac{\partial u_x}{\partial x} \right) r dr \\ &= 2\pi \int_0^R \left(2u_x \frac{\partial u_x}{\partial x} \right) r dr \\ &= 2\pi \int_0^R \frac{\partial u_x^2}{\partial x} r dr \\ &= 2\pi \frac{\partial}{\partial x} \int_0^R u_x^2 r dr - 2\pi \frac{\partial R}{\partial x} [ru_x^2]_{r=R} \\ &= \frac{\partial}{\partial x} \left(2\pi \int_0^R u_x^2 r dr \right) \end{aligned} \quad (2.11)$$

と変形できる．よって，式(2.9)は

$$\frac{\partial Q}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} \left(2\pi \int_0^R u_x^2 r dr \right) + \frac{A}{\rho} \frac{\partial p}{\partial x} = 2\pi \nu \left[r \frac{\partial u_x}{\partial r} \right]_{r=R} \quad (2.12)$$

となる．ここで，運動量補正係数 α_m を，軸方向の平均流速 $\bar{u} = Q/A$ を用いて

$$\alpha_m = \left(2\pi \int_0^R u_x^2 r dr \right) / A \bar{u}^2 \quad (2.13)$$

と定義すると，式(2.12)は

$$\frac{\partial Q}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} \left(\alpha_m \frac{Q^2}{A} \right) + \frac{A}{\rho} \frac{\partial p}{\partial x} = 2\pi \nu \left[r \frac{\partial u_x}{\partial r} \right]_{r=R} \quad (2.14)$$

と書ける．運動量補正係数 α_m と右辺の粘性項は，軸方向流速 u_x の半径方向の分布に依存する．一般に，拍動流の流速分布は

$$u_x = \frac{\gamma + 2}{\gamma} \bar{u} \left[1 - \left(\frac{r}{R} \right)^\gamma \right] \quad (2.15)$$

の形で表すことができ [17]，このとき，運動量補正係数 α_m と式 (2.14) 右辺の粘性項は

$$\alpha_m = \frac{\gamma + 2}{\gamma + 1}, \quad (2.16)$$

$$2\pi\nu \left[r \frac{\partial u_x}{\partial r} \right]_{r=R} = -2(\gamma + 2)\pi\nu \frac{Q}{A} \quad (2.17)$$

で与えられる．ここで，流れの摩擦抵抗に関するパラメータとして

$$K_R = 2(\gamma + 2)\pi\nu \quad (2.18)$$

を新たに定義すると，式 (2.14) は

$$\frac{\partial Q}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} \left(\alpha_m \frac{Q^2}{A} \right) + \frac{A}{\rho} \frac{\partial p}{\partial x} = -K_R \frac{Q}{A} \quad (2.19)$$

となり，式中の α_m および K_R は流速分布によって定まる．図 2.9 に示すように，式 (2.15) は $\gamma = 2$ のとき放物線分布（parabolic flow）を， $\gamma = 9$ のとき栓流（plug flow）の分布となる．動脈内の拍動流に関しては，実験結果との比較から $\gamma = 9$ とすることが適切であると知られており [110]，本研究ではそれに従い $\gamma = 9$ ， $K_R = 22\pi\nu$ とモデリングした．このとき，式 (2.16) の関係から $\alpha_m = 1.1$ となるが，数式を単純化できることから $\alpha_m = 1$ とした [27]．したがって，式 (2.19) を書き直して，1D の運動量保存式は

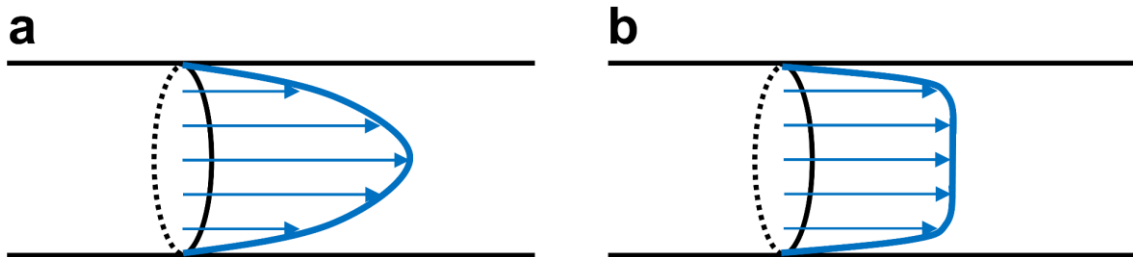


図 2.9 γ の選び方による式 (2.15) の流速分布の変化．(a) $\gamma = 2$ ，放物線分布の Hagen–Poiseuille 流れ．(b) $\gamma = 9$ ，栓流．

$$\frac{\partial Q}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{Q^2}{A} \right) + \frac{A \partial p}{\rho \partial x} = -22\pi v \frac{Q}{A}. \quad (2.20)$$

で与えられる.

式 (2.8) と式 (2.20) は 3 つの変数 Q , A , p を持ち, 方程式系を閉じるためにはもう一つの式, 圧力と断面積の関係式を導出する必要がある. 2.1.2 項で述べたように, 動脈壁は粘弾性を持つが, 生理学的範囲内の圧力においては粘弾性効果が小さく [86, 115], また, モデルを単純化するために, ここでは弾性のみを考えることとする. 図 2.10 に示すような, 圧力 p_0 において半径 r_0 , 壁厚 h を持つ上半分の動脈壁を考える. 壁厚が半径に比べて十分薄い薄肉円管 ($h/r_0 \ll 1$) を仮定しており, この仮定は, 壁の伸展性や壁に沿った脈波の伝播など, 動脈壁全体としての性質を表す上で妥当である [120].

軸方向の変形が拘束されているとすると, 壁に働く周方向の応力 σ_θ は

$$\sigma_\theta = \frac{E}{1 - \xi^2} \frac{r - r_0}{r_0} \quad (2.21)$$

となり, また, 力のつり合いより

$$\sigma_\theta = \frac{r_0(p - p_0)}{h} \quad (2.22)$$

とも書ける. ただし, E は Young 率を, ξ は Poisson 比であり, 等方性を仮定している. 式 (2.21), 式 (2.22) より, 圧力と断面積の関係式は

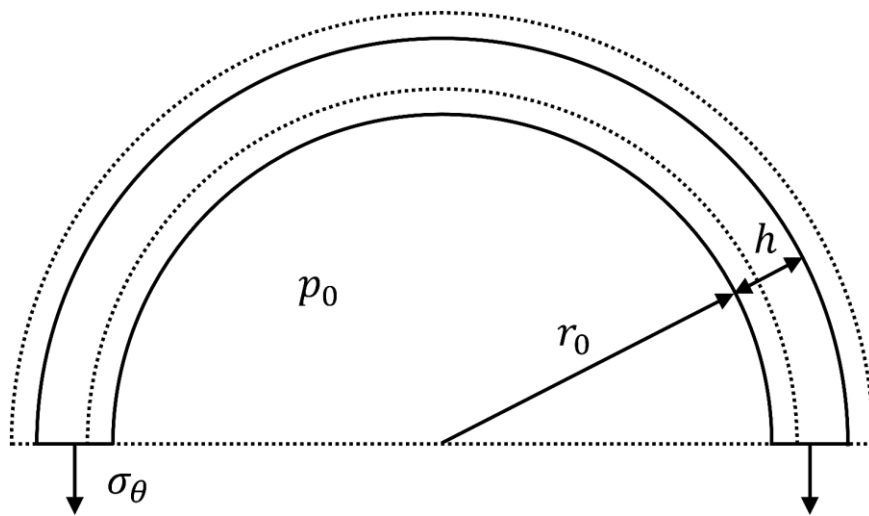


図 2.10 内圧 p_0 において半径 r_0 を持つ動脈壁の断面の上半分. 壁厚は h であり, 薄肉円管 ($h/r_0 \ll 1$) を仮定している.

$$p - p_0 = \frac{Eh}{r_0(1 - \xi^2)} \left(\frac{r - r_0}{r_0} \right) \quad (2.23)$$

で与えられる．ここで $A_0 = \pi r_0^2$ とすると，次式で表される圧力と断面積の関係式を得る．

$$p - p_0 = \frac{Eh}{r_0(1 - \xi^2)} \left(\sqrt{\frac{A}{A_0}} - 1 \right). \quad (2.24)$$

以上で導出した式 (2.8) の質量保存式，式 (2.20) の運動量保存式，式 (2.24) の圧力と断面積の関係式が，1D モデルの支配方程式となる．

2.2.2 0次元モデル

血管の摩擦抵抗と，血管の伸展による血液の貯留，血流の慣性といった性質を，それぞれ抵抗，コンデンサ（キャパシタ），コイル（インダクタ）によって表すと，血管を図 2.11 に示すような集中定数モデル（lumped parameter model）とみなせる．このとき，モデルは電気回路の形をとり，電圧は圧力に，電流は流量に相当する．また，圧力と流量の時間的な変化のみを考えており，空間的な変化は考えない（空間座標を持たない）ことから，0D モデルと呼ばれる．0D モデルにおける血流の支配方程式は，2.2.1 項で導出した 1D モデルの支配方程式を線形化した上で，さらに血管の軸方向に積分することによって導出できる．以下では，文献 [70] に基づき，その導出過程を示す．

1D モデルの支配方程式である式 (2.8)，式 (2.19)，式 (2.24) は，それぞれ

$$\frac{\partial p}{\partial t} + \frac{\partial p}{\partial A} \frac{\partial Q}{\partial x} = 0, \quad (2.25)$$

$$\frac{\partial Q}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} \left(\alpha \frac{Q^2}{A} \right) + \frac{A}{\rho} \frac{\partial p}{\partial x} = -K_R \frac{Q}{A}, \quad (2.26)$$

$$\frac{\partial p}{\partial A} = \frac{Eh_0}{2r_0\sqrt{A_0}(1 - \xi^2)} \frac{1}{\sqrt{A}} \quad (2.27)$$

に書き換えることができ，さらに，式 (2.25) と式 (2.26) は非保存形式で

$$\frac{\partial}{\partial t} \begin{pmatrix} p \\ Q \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 & \frac{\partial p}{\partial A} \\ -\alpha \bar{u}^2 \frac{\partial A}{\partial p} + \frac{A}{\rho} & 2\alpha \bar{u} \end{pmatrix} \frac{\partial}{\partial x} \begin{pmatrix} p \\ Q \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & -\frac{K_R}{A} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} p \\ Q \end{pmatrix} \quad (2.28)$$

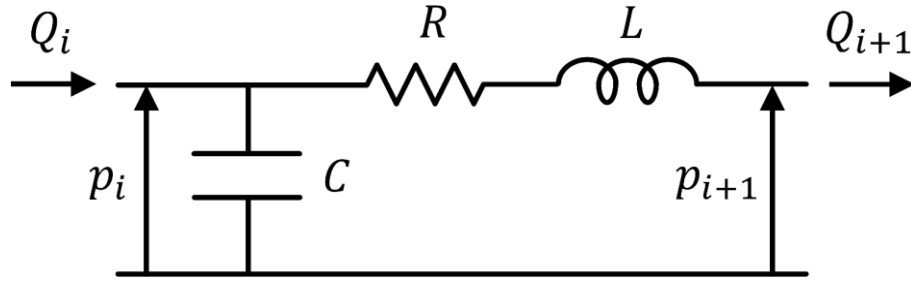


図 2.11 0D の集中定数モデル. 血管の摩擦抵抗は抵抗 R に, 血管の伸展による血液の貯留はキャパシタンス C に, 血流の慣性はインダクタンス L にモデリングされている. また, Q は体積流量, p は圧力であり, それぞれ電気回路における電流, 電圧に相当する.

とまとめて書ける. ただし, 2.2.1 項と同様に, $\bar{u} = Q/A$ は軸方向の平均流速を表す. 上式を $A = A_0$, $\bar{u} = 0$ の周りで線形化して

$$\frac{\partial p}{\partial t} + \frac{Eh_0}{2r_0A_0(1-\xi^2)} \frac{\partial Q}{\partial x} = 0, \quad (2.29)$$

$$\frac{\partial Q}{\partial t} + \frac{A_0}{\rho} \frac{\partial p}{\partial x} = -\frac{K_R}{A_0} Q \quad (2.30)$$

と書き, ここで

$$C' = \frac{2r_0A_0(1-\xi^2)}{Eh_0}, \quad L' = \frac{\rho}{A_0}, \quad R' = -\frac{\rho K_R}{A_0^2} \quad (2.31)$$

と定義すると, 式 (2.29) と式 (2.30) はそれぞれ

$$C' \frac{\partial p}{\partial t} + \frac{\partial Q}{\partial x} = 0, \quad (2.32)$$

$$L' \frac{\partial Q}{\partial t} + \frac{\partial p}{\partial x} = -R' Q \quad (2.33)$$

と書ける. さらに, 血管の長さを l として, 式 (2.32) と式 (2.33) を血管の軸方向 (x 軸方向) に積分すると,

$$C \frac{d\hat{p}}{dt} + Q_{i+1} - Q_i = 0, \quad (2.34)$$

$$L \frac{d\hat{Q}}{dt} + p_{i+1} - p_i = -R\hat{Q} \quad (2.35)$$

が得られる。ただし、 \hat{p} 、 \hat{Q} は、それぞれ軸全体にわたる平均圧力、流量であり、

$$\hat{p} = \frac{1}{l} \int_0^l p(x, t) dx, \quad (2.36)$$

$$\hat{Q} = \frac{1}{l} \int_0^l Q(x, t) dx \quad (2.37)$$

で与えられる。また、下付き添え字 i は上流の値を、 $i+1$ は下流の値を表し、式中の係数は

$$C = C'l, \quad L = L'l, \quad R = R'l \quad (2.38)$$

と定義し直している。

一般に、式 (2.34) と式 (2.35) は、2つの境界条件（例えば、 Q_i と p_{i+1} が既知）のもとで解くことが想定される。そのため、方程式系を閉じるために

$$\hat{p} \approx p_i, \quad \hat{Q} \approx Q_{i+1} \quad (2.39)$$

を仮定すると、次式で表される、0D モデルにおける血流の支配方程式を得る。

$$C \frac{dp_i}{dt} + Q_{i+1} - Q_i = 0, \quad (2.40)$$

$$L \frac{dQ_{i+1}}{dt} + p_{i+1} - p_i = -RQ_{i+1}. \quad (2.41)$$

上式はそれぞれ、電気回路模擬における質量の保存と、運動量の保存を意味する。

2.2.3 全身循環のモデル

図 2.12 に Liang ら [57, 60] の 1D-0D 全身循環モデルの概略図を示す。このモデルでは、全身に張り巡らされた動脈（図 2.13）のうち主要なものを、合計 83 本の 1D 血管（セグメント）から構成されるネットワークとして表す。そのうえ、2.2.1 項で定式化した支配方程式により、動脈網を介した脈波の伝播現象を解く。

図 2.14 に示すように、各セグメントには 1 から 83 までの番号が割り振られており、それぞれの表 2.2 (2.4.2 項) に示すような動脈を表している。1 から 55 までのセグメントは頭部

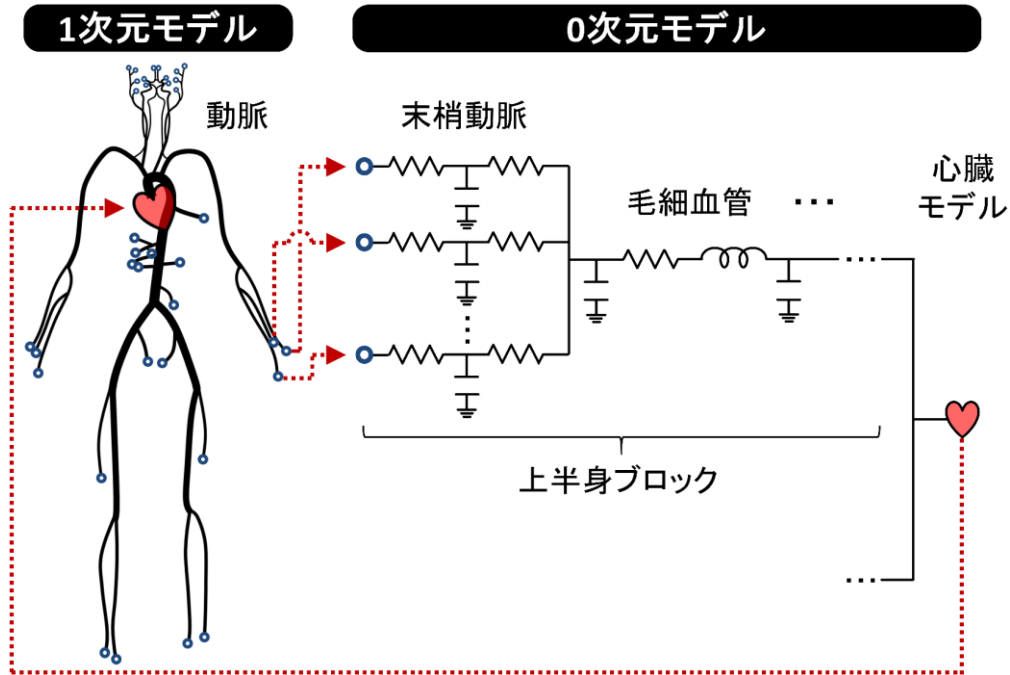


図 2.12 本研究で用いた Liang ら [57, 60] の 1D-0D 全身循環モデルの概略図．1D モデルのネットワーク形状は文献 [57] に，0D モデルは文献 [60] に基づいている．

を除いた全身の主要な動脈であり，56 から 83 までのセグメントは左右の総頸動脈と椎骨動脈から分岐する頭部の動脈である．ネットワーク形状は文献 [57] に基づいている．2.1.5 項で述べたように，脳の Willis 動脈輪を成す動脈は分岐形態にバリエーションを持ち，一部の動脈が欠落することが少なくないが，図 2.14b に示したネットワークは完全型の Willis 動脈輪に基づいている．

末梢動脈（小動脈や細動脈），毛細血管，細静脈，静脈は 0D モデルとして表されている [60]．図 2.12 のように，0D モデルは 1D ネットワークの末端に位置するセグメントの出口に接続され，出口境界条件を与える（2.3.2 にて後述）．1D モデルの末端を出た血流はまず末梢動脈の 0D モデルへ流入する．末梢動脈は，2 つの抵抗と 1 つのキャパシタが接続された 3 要素（RCR）Windkessel モデル [125] として表されている．末梢動脈を通過した血流は上半身または下半身のブロックに合流する．それぞれのブロックでは，2.2.2 項で述べたような抵抗，インダクタ，キャパシタ（RLC）により表された毛細血管，細静脈，静脈の 0D モデルが直列につながっている．

1D ネットワークの入口（すなわち上行大動脈の入口）の境界条件は，心臓モデルにより与えられる．心臓モデルでは，心臓の 4 つの部屋それぞれでの血圧の時間変化を

$$p_h(t) = E(t)(V - V_0) + S \frac{dV}{dt} \quad (2.42)$$

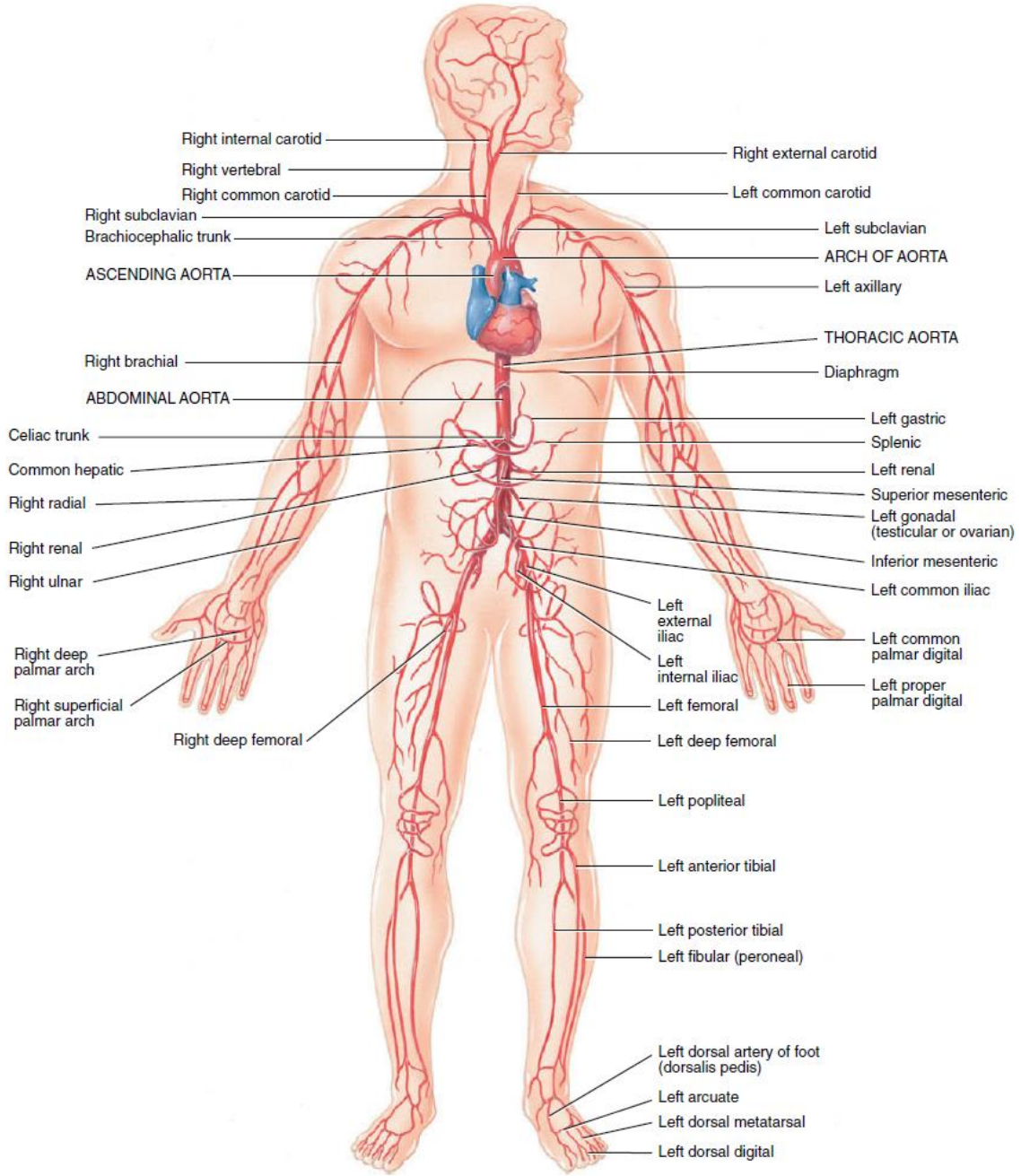


図 2.13 全身の主要な動脈. [118] より改変 (一部抜粋).

で表す. ただし, V は心房・心室の容積, V_0 は心房・心室の収縮末期容積 (すなわち収縮時の最小容積), S は心臓壁の粘弾性係数である. また, $E(t)$ は

$$E(t) = E_A e(t) + E_B \quad (2.43)$$

で与えられ, 弾性率 (エラスタンス) の時間関数を表す. ただし, E_A と E_B はそれぞれ, 弾性率の最大値とベースライン値である. $e(t)$ は最大値が 1 になるように正規化した弾性率

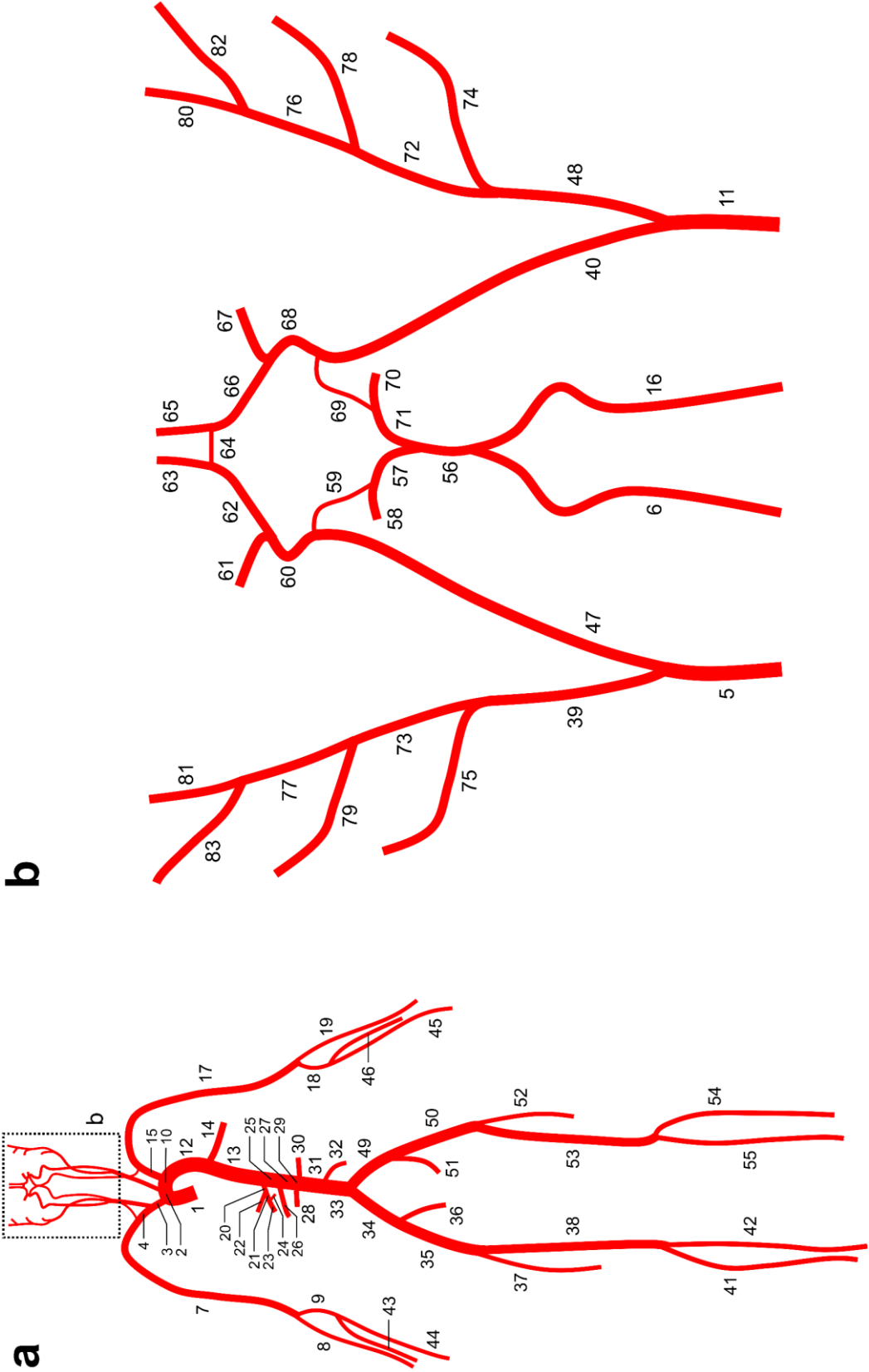


図 2.14 合計 83 本の 1 次元セグメントを含むネットワーク．図中の番号は表 2.2 と対応している．

を表し、心室では

$$e_v(t) = \begin{cases} 0.5\{1 - \cos(\pi t/T_{vcp})\} & 0 \leq t \leq T_{vcp} \\ 0.5\{1 + \cos[\pi(t - T_{vcp})/T_{vrp}]\} & T_{vcp} < t \leq T_{vcp} + T_{vrp} \\ 0 & T_{vcp} + T_{vrp} < t \leq T_0 \end{cases} \quad (2.44)$$

で与えられ、心房では

$$e_a(t) = \begin{cases} 0.5\{1 + \cos[\pi(t + T_0 - t_{ar})/T_{arp}]\} & 0 \leq t \leq t_{ar} + T_{arp} - T_0 \\ 0 & t_{ar} + T_{arp} - T_0 < t \leq t_{ac} \\ 0.5\{1 - \cos[\pi(t - t_{ac})/T_{acp}]\} & t_{ac} < t \leq t_{ac} + T_{acp} \\ 0.5\{1 + \cos[\pi(t - t_{ar})/T_{arp}]\} & t_{ac} + T_{acp} < t \leq T_0 \end{cases} \quad (2.45)$$

で与えられる。ここで、 T_{vcp} と T_{vrp} は心室の収縮期・拡張期の持続時間を、 T_{acp} と T_{arp} は心房の収縮期・拡張期の持続時間を、 t_{ac} と t_{ar} は心房が収縮期・拡張期の開始時間を表し、これらの値は Liang らの原著論文 [60] に従い設定した。また、 T_0 は心周期であり、本研究では1秒とした。

以上のように、Liang ら [57, 60] の 1D-0D 全身循環モデルでは、1D および 0D モデルで構成される閉ループを構築しており、これにより血流の全身循環とそれに伴う物理現象を再現している。

2.2.4 狭窄モデル

血管の狭窄部では断面積が急激に変化し、急縮小部・急拡大部での渦の生成による損失が生じる。特に、手術を必要とするような重度の狭窄症では、狭窄部で生じる圧力損失は正常血管での摩擦損失をはるかに上回るものであり、動脈間の血流配分を支配する因子となる。狭窄部での圧力損失は、流れの剥離と再付着を伴う流動現象に起因し、狭窄部の3次元形状によってその度合いが大きく変化する。しかし、動脈を表している 1D モデルでは、流速の半径方向分布を式 (2.15) のように仮定のうえ、式 (2.19) の右辺として与えられる管壁での摩擦損失のみを考えているため、狭窄部で生じる圧力損失を正しく評価することができない。そのため、狭窄の形状を表すパラメータに応じて、狭窄部で生じる圧力損失を予測するモデルが必要である。

血管狭窄の代表的なモデルとして、

$$\Delta p = K_v \frac{\mu Q}{A_n D_n} + K_t \frac{\rho}{2A_n^2} \left(\frac{A_n}{A_s} - 1 \right)^2 Q|Q| + K_u \frac{\rho L_s}{A_n} \dot{Q}. \quad (2.46)$$

で与えられる Young と Tsai のモデル [133, 134] が挙げられる．ここで， Δp は狭窄部前後の圧力差を表し， A_n ， D_n は正常部の断面積と血管径を， A_s ， L_s は狭窄の最小断面積と軸方向の長さを表す．また， \dot{Q} は体積流量の時間微分を表す．式 (2.46) の右辺第 1 項は管壁での摩擦損失を，第 2 項は急拡大部や急縮小部における流れの剥離に伴う損失を，第 3 項は拍動流の慣性力に起因する損失を表す．

Young と Tsai は，異なる A_n (または D_n)， A_s ， L_s を持つ滑らかな狭窄形状で *in vitro* 実験を行い，計測された圧力損失のデータに式 (2.46) をフィッティングさせることで，各項の係数 K_v ， K_t ， K_u を定めた．その結果， K_v は狭窄の形状によって大きく変化し 700 から 6,000 までの値を取り， K_t は 0.9 から 1.2 までの値に， K_u は 1.2 になることを示した．また，Seeley と Young [106] は，図 2.15 のように単純化した狭窄形状で同様の実験を行い，

$$K_v = 32 \frac{0.83L_s + 1.64D_s}{D_n} \left(\frac{A_n}{A_s} \right)^2, \quad K_t = 1.52 \quad (2.47)$$

のとき，式 (2.46) で予測した圧力損失が計測結果とよく一致し，Reynolds 数が 500 以上では誤差が 1% 以内に，それより小さい Reynolds 数では誤差が 16% 以内に収まることを示した．ただし， D_s は狭窄の最小直径を表す．このことから，式 (2.46) に式 (2.47) の係数と $K_u = 1.2$ を代入したモデルは，現在に至るまで最もポピュラーな狭窄モデルとして用いられており，[13, 60, 137] など，同モデルを適用した研究例も多い．

一方，Zhang [139] は，内頸動脈に高度狭窄を有する症例で患者個別の 1D-0D シミュレーションを行い，Young と Tsai の狭窄モデルは狭窄部での圧力損失を過大評価すると指摘した．その理由として，実際の狭窄は比較的滑らかな形状を持つにもかかわらず（実際の狭窄形状については付録 A 参照のこと），式 (2.47) の係数はステップ状に急縮小・急拡大する狭窄形状（図 2.15）に基づいて設定されていることを挙げた．そこで Zhang は，図 2.16 に示すような 2 段の縮小部・拡大部を持つ狭窄形状を想定し，狭窄形状に大きく依存する係数で

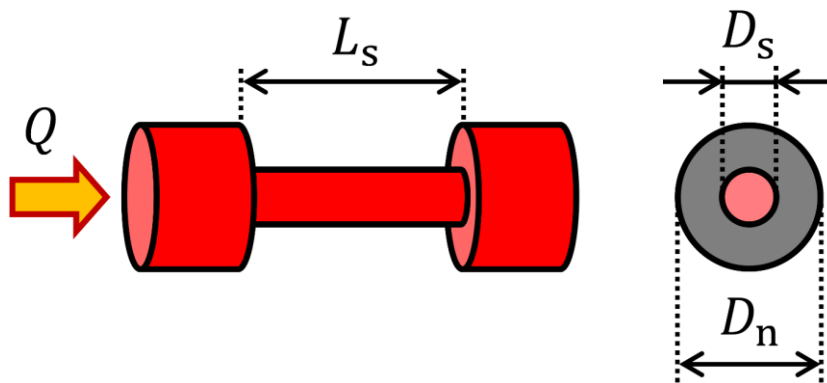


図 2.15 一定の狭窄径 D_s を持つ長さ L_s の狭窄．

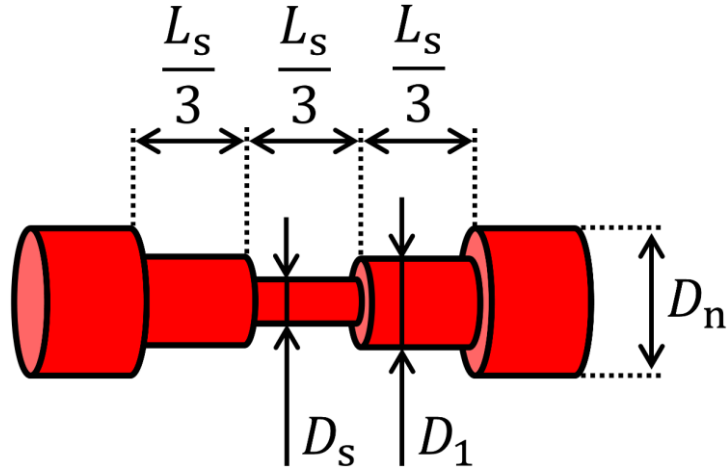


図 2.16 2 段の縮小部・拡大部を持つ狭窄形状.

ある K_v を次のように変更することを提案した.

$$\begin{aligned}
 K_v &= K_{v1} + K_{v2}, \\
 K_{v1} &= 32 \frac{0.83L_s/3 + 1.64D_s}{D_1} \left(\frac{A_1}{A_s} \right)^2, \\
 K_{v2} &= 32 \frac{0.83L_s/3 + 1.64D_1}{D_n} \left(\frac{A_n}{A_1} \right)^2.
 \end{aligned} \tag{2.48}$$

ただし, A_1 , D_1 は 1 段目の狭窄部の断面積, 直径を表し, $D_1 = (D_n + D_s)/2$ で与えられる. Zhang のモデルは, モデルの形状 (図 2.15) と実際の狭窄形状との乖離による式 (2.46) の右辺第 1 項の過大評価を補正してはいるものの, 補正した K_v が患者個別の狭窄形状を反映するものではないという問題点がある.

管壁での摩擦損失を表す式 (2.46) の右辺第 1 項は, 狭窄部全体にわたって流速が半径方向に放物線分布を持つ (Hagen–Poiseuille 流れ) と仮定すると, 図 2.17 のように断面積 $A(x)$ が滑らかに変化する任意の狭窄形状に対して

$$\Delta p_v = \int_0^{L_s} \frac{8\pi\mu Q}{A^2(x)} dx \tag{2.49}$$

のように求めることができる. ゆえに, 式 (2.46) を

$$\Delta p = \left(\int_0^{L_s} \frac{8\pi\mu}{A^2(x)} \right) Q + K_t \frac{\rho}{2A_n^2} \left(\frac{A_n}{A_s} - 1 \right)^2 Q|Q| + K_u \frac{\rho L_s}{A_n} \dot{Q} \tag{2.50}$$

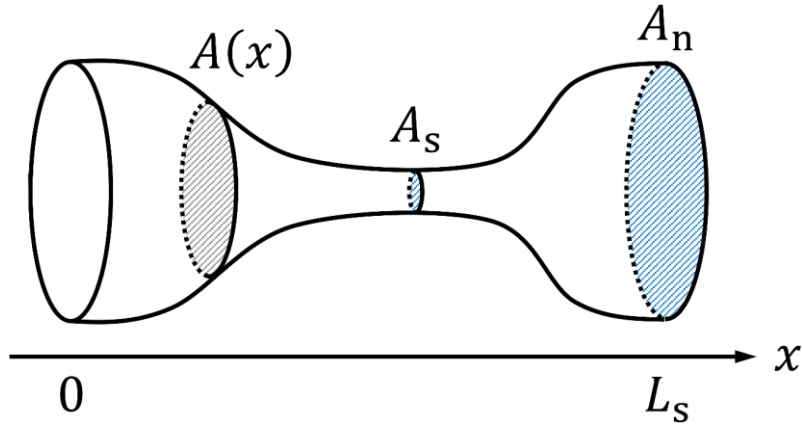


図 2.17 断面積 $A(x)$ が滑らかに変化する軸対称の狭窄形状.

に書き直すと，流速分布の仮定に伴う限界はあるものの，患者個別の狭窄形状をそのまま用いて摩擦損失を見積もることができる．式 (2.50) で与えられるモデルに関して，Bessems [11] は，三角関数で表現される滑らかな狭窄形状を対象に 2 次元軸対称の血流シミュレーションを行い，モデルの妥当性を確認した．また，Yu [136] は，患者個別の狭窄形状を用いた数値実験により，式 (2.50) で予測した圧力損失のほうが，Young と Tsai のモデル，Zhang のモデルに比べ，3D シミュレーションで計算した圧力損失により近い値をとることを示した．

このことから，本研究では，式 (2.50) を狭窄モデルとして採用した． K_t , K_u については，Young と Tsai のモデルに従い $K_t = 1.52$, $K_u = 1.2$ とした．ただし，5.3.1 項にて後述するように，不確かさ解析においては K_t を不確かなパラメータとみなし， K_t の値がシミュレーション結果に及ぼす影響を調査した．実際の狭窄では狭窄の近位部と遠位部とで断面積の違いが見られるが，狭窄遠位部の断面積を正常断面積とすることが妥当と考えられたため，本研究では式 (2.50) の A_n を狭窄遠位部の最大断面積とした．その理由としては，(i) 急拡大部での損失係数が急縮小部での損失係数より大きいこと，(ii) 一般に狭窄は狭窄後拡張 [39, 84] を伴い，遠位部が膨らんだ形を示すため，遠位部で評価した狭窄率のほうがより厳しくなること，(iii) 臨床で用いられる NASCET 法と狭窄率の定義が一致することを挙げることができる．

2.3 数値解析手法

本節では，前節で導出した血流の支配方程式を数値的に解くための離散化手法と，境界点における 1D モデルと 0D モデルの連成手法について説明する．

2.3.1 支配方程式の離散化

1D モデルの支配方程式である式 (2.8), 式 (2.20), 式 (2.24) は, A と $\bar{u} = Q/A$ を用いて

$$\frac{\partial}{\partial t} \mathbf{U} + \frac{\partial}{\partial x} \mathbf{F} = \mathbf{S} \quad (2.51)$$

のように, 保存形式に書き直すことができる [60]. ただし,

$$\mathbf{U} = \begin{pmatrix} A \\ \bar{u} \end{pmatrix}, \quad (2.52)$$

$$\mathbf{F} = \begin{pmatrix} \bar{u}A \\ \frac{\bar{u}^2}{2} + \frac{p}{\rho} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \bar{u}A \\ \frac{\bar{u}^2}{2} + \frac{Eh_0}{\rho r_0(1-\xi^2)} \left(\sqrt{\frac{A}{A_0}} - 1 \right) + \frac{p_0}{\rho} \end{pmatrix}, \quad (2.53)$$

$$\mathbf{S} = \begin{pmatrix} 0 \\ -22\pi v \frac{\bar{u}}{A} \end{pmatrix} \quad (2.54)$$

である. 本研究では, 2 段階の Lax–Wendroff スキームを用いて, 式 (2.51) を次のように離散化した [17].

$$\mathbf{U}_{j+1/2}^{n+1/2} = \frac{\mathbf{U}_{j+1}^n + \mathbf{U}_j^n}{2} + \frac{\Delta t}{2} \left(-\frac{\mathbf{F}_{j+1}^n - \mathbf{F}_j^n}{\Delta x} + \frac{\mathbf{S}_{j+1}^n + \mathbf{S}_j^n}{2} \right), \quad (2.55)$$

$$\mathbf{U}_j^{n+1} = \mathbf{U}_j^n - \frac{\Delta t}{\Delta x} \left(\mathbf{F}_{j+1/2}^{n+1/2} - \mathbf{F}_{j-1/2}^{n+1/2} \right) + \frac{\Delta t}{2} \left(\mathbf{S}_{j+1/2}^{n+1/2} + \mathbf{S}_{j-1/2}^{n+1/2} \right). \quad (2.56)$$

ここで, 上付き添え字 n は時間ステップを表すインデックスであり, 下付き添え字 j は軸方向に離散化した格子点の位置を表すインデックスである. また, Δt は時間の刻み幅, Δx は空間の刻み幅である.

式 (2.55) で与えられる第 1 段階の計算では, 時刻 $n + 1/2$ における離散点左右の流束を評価している [155]. 次に, 式 (2.56) の第 2 段階では, 第 1 段階で求めた流束を用いて次の時間ステップ $n + 1$ での A , \bar{u} を得る. このとき, 時刻 $n + 1$ における p は式 (2.24) から得ることができ, Q は $Q = A\bar{u}$ の関係から求められる. このスキームは, 時間・空間ともに 2 次精度であり, Courant–Friedrichs–Lewy 条件 (Courant 数 < 1) を満たすとき安定である. 本研究では, $\Delta x = 1 \text{ mm}$, $\Delta t = 2.5 \times 10^{-5} \text{ s}$ とした.

式 (2.40) と式 (2.41) の連立常微分方程式で与えられる 0D モデルの支配方程式は, 4 次精度の Runge–Kutta スキームを用いて離散化した.

2.3.2 1次元・0次元モデルの連成手法

1D モデルのネットワーク末端にある格子点は、0D モデルとの連成によって更新される。ここでは、[27, 60, 108, 140] に基づき、Riemann 不変量を用いた 1D モデルと 0D モデルの連成手法について説明する。

まず、1D モデルにおける血流の支配方程式である式 (2.51) の、双曲型の偏微分方程式としての性質について説明するために、右辺の生成項を $\mathbf{0}$ としたオイラー方程式に書き換える。

$$\frac{\partial}{\partial t} \mathbf{U} + \frac{\partial}{\partial x} \mathbf{F} = \mathbf{0}. \quad (2.57)$$

ただし、

$$\mathbf{U} = \begin{pmatrix} A \\ \bar{u} \end{pmatrix}, \quad \mathbf{F} = \begin{pmatrix} \bar{u}A \\ \frac{\bar{u}^2}{2} + \frac{\beta}{\rho\sqrt{A_0}} \left(\sqrt{\frac{A}{A_0}} - 1 \right) + \frac{p_0}{\rho} \end{pmatrix} \quad (2.58)$$

であり、

$$\beta = \frac{\sqrt{\pi} E h}{1 - \xi^2} \quad (2.59)$$

と定義している。ここで、 β と A_0 は一定とし、係数を固定すると、式 (2.57) は局所的に線形化できるため、次のような非保存形式で書くことができる [19, 108, 155].

$$\frac{\partial \mathbf{U}}{\partial t} + \mathbf{H}(\mathbf{U}) \frac{\partial \mathbf{U}}{\partial x} = \mathbf{0}. \quad (2.60)$$

ただし、 \mathbf{H} は流束ヤコビアン行列であり、

$$\mathbf{H}(\mathbf{U}) = \frac{\partial \mathbf{F}}{\partial \mathbf{U}} = \begin{pmatrix} \frac{\partial F_1}{\partial U_1} & \frac{\partial F_1}{\partial U_2} \\ \frac{\partial F_2}{\partial U_1} & \frac{\partial F_2}{\partial U_2} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \bar{u} & A \\ \frac{\beta}{2\rho A_0 \sqrt{A}} & \bar{u} \end{pmatrix} \quad (2.61)$$

で与えられる。 \mathbf{H} は、 $A > 0$ のとき 2 つの実固有値を持ち、脈波速度

$$c = \sqrt{\frac{A}{\rho} \frac{\partial p}{\partial A}} = \sqrt{\frac{\beta}{2\rho A_0}} A^{1/4} \quad (2.62)$$

を用いて

$$\lambda_{1,2} = \bar{u} \pm c \quad (2.63)$$

と書ける [108]. よって, \mathbf{H} を対角化すると, 式 (2.60) は

$$\frac{\partial}{\partial t} \begin{pmatrix} W_1 \\ W_2 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \lambda_1 \\ \lambda_2 \end{pmatrix} \frac{\partial}{\partial x} \begin{pmatrix} W_1 \\ W_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad (2.64)$$

の形をとる. ここで, W_1 と W_2 を Riemann 不変量と呼び, $A = A_0$ および $\bar{u} = 0$ を基準状態にとると,

$$W_{1,2} = \bar{u} \pm 4(c - c_0) = \bar{u} \pm 4 \sqrt{\frac{\beta}{2\rho A_0}} (A^{1/4} - A_0^{1/4}) \quad (2.65)$$

で与えられる [27, 60]. 式 (2.64) は, 1D モデルの支配方程式が, λ_1 と λ_2 の速度で伝播する 2 つの独立な波を表す波動方程式に帰着することを意味する. 一般に, $c > \bar{u}$ であることから, λ_1 は前進波に, λ_2 は後進波になる.

1D モデルと 0D モデルの連成は, 以上のような支配方程式の性質に基づいて行える. まず, 1D モデルのネットワーク末端にある格子点において, 次の時間ステップ $n+1$ での前進波を外挿によって求める.

$$W_1(t^{n+1}, l) = W_1(t^n, l - \lambda_1^n \Delta t). \quad (2.66)$$

ただし, l は 1D 血管の末端にある格子点の軸方向座標 (すなわち 1D 血管の長さ) を表す. また, 次の時間ステップにおける流量 Q_L^{n+1} を

$$Q_L^{n+1} = 2Q_{L-1}^{n+1} - Q_{L-2}^{n+1} \quad (2.67)$$

のように予測する. ここで, 下付き添え字 L は末端の格子点を表し, $L-1$ はそれより 1 つ前の格子点を, $L-2$ は 2 つ前の格子点を表す.

次に, Q_L^{n+1} を境界条件として 0D モデルの支配方程式を解き, p_L^{n+1} を求める. また, 式 (2.24) の関係より A_L^{n+1} を求める. 式 (2.65) より, A と \bar{u} は Riemann 不変量を用いて

$$A = \left(\frac{2\rho A_0}{\beta} \right)^2 \left(\frac{W_1 - W_2}{8} + c_0 \right)^4, \quad (2.68)$$

$$\bar{u} = \frac{W_1 + W_2}{2} \quad (2.69)$$

と書けるため、この関係を用いて、 W_1 , A_L^{n+1} から W_2 , \bar{u}_L^{n+1} を求める。すると、0D モデルに基づいた流量 $Q_L^{n+1(*)}$ が、 $Q_L^{n+1(*)} = A_L^{n+1} \bar{u}_L^{n+1}$ より求められる。

もし Q_L^{n+1} と $Q_L^{n+1(*)}$ の差が十分小さくない場合は、 Q_L^{n+1} を

$$Q_L^{n+1} = Q_L^{n+1} + 0.1 \cdot (Q_L^{n+1(*)} - Q_L^{n+1}) \quad (2.70)$$

に置き換えたうえで、再度 0D モデルの支配方程式を解く。これを繰り返し、 Q_L^{n+1} が収束したときの値を用いて、格子点の情報を次の時間ステップのものに更新する。ただし、本研究では、1D ネットワーク末端の格子点それぞれで評価した $|(Q_L^{n+1(*)} - Q_L^{n+1})/Q_L^{n+1}|$ の総和が 0.001 より小さくなったときを収束とみなした。この場合、収束判定を満たすまでに要する反復回数は約 30 回である。

2.4 モデルパラメータの設定

1D-0D 全身循環モデルは、血液・血管の物性値や、全身の動脈形状、末梢血管抵抗など、多くの生理学的・解剖学的パラメータを含む。2.2 節で説明した支配方程式を解いた結果としてリアリスティックな血行動態を得るために、これらのパラメータは実際の体内環境を忠実に反映したものでなければならない。すべてのパラメータを同一の文献や被験者から得ることは不可能であることから、本研究では複数の文献から収集したデータに基づき、モデルパラメータを設定した。

2.4.1 物性値

本研究で用いた血液の密度 ρ 、血液の粘性係数 μ 、動脈壁の Poisson 比 ξ を表 2.1 に示す。動脈壁は等方性材料とみなしており、一般に生体組織は非圧縮性を持つことから [4]、Poisson 比を 0.5 としている。動脈壁の Young 率 E については、式 (2.24) 中の Eh/r_0 を次式により与え、直径が小さくなるにつれて壁の硬さが増すという特徴を考慮した [85]。

$$\frac{Eh}{r_0} = k_1 \exp(k_2 r_0) + k_3. \quad (2.71)$$

上式は、図 2.18 に示すように、[113, 125] の実験結果に滑らかな曲線を当てはめたものであり、 $k_1 = 2.00 \times 10^7 \text{ g/(s}^2 \text{ cm)}$, $k_2 = -22.53 \text{ cm}^{-1}$, $k_3 = 8.65 \times 10^5 \text{ g/(s}^2 \text{ cm)}$ である。

表 2.1 本研究で用いた物性値 [60].

物性値	記号	値	単位
血液の密度	ρ	1.06	g/cm^3
血液の粘性係数	μ	4.7	mPa s
動脈壁の Poisson 比	ξ	0.5	—

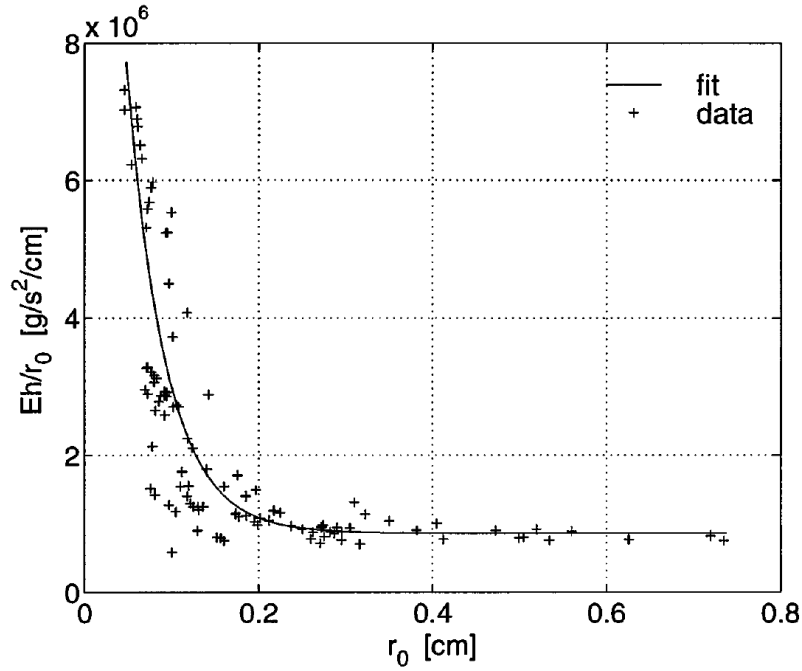


図 2.18 血管の半径 r_0 に対する Eh/r_0 の変化. E は Young 率を, h は壁厚を表す. [86] より転載.

2.4.2 血管形状

全身の動脈形状については, 複数の文献 [4, 20, 85, 95, 113] に報告されている形状を収集しまとめた Liang ら [57, 60, 61] のデータに基づき, 表 2.2 のように設定した. ただし, Liang らの文献ではいくつかの類似した動脈間 (脾動脈と左胃動脈, 前脛骨動脈と後脛骨動脈) で形状が入れ替わっていたため, そのようなデータは元の文献を参照し修正している. 表 2.2 に示した 83 本のセグメントそれぞれの番号は, 図 2.14 に示した番号に対応している. また, l は動脈の長さを, r_p , r_d はそれぞれ, 動脈の近位側 (proximal), 遠位側 (distal) の半径を表す. 近位と遠位の間の半径 $r_0(x)$ については, 次式で与えられるテーパ形状とした [85].

$$r_0(x) = r_p \exp\left(\frac{x}{l} \log\left(\frac{r_d}{r_p}\right)\right) = r_p \left(\frac{r_d}{r_p}\right)^{x/l}. \quad (2.72)$$

表 2.2 全身の動脈形状 [57, 60, 61].

No.	Name of artery	l (mm)	r_p (mm)	r_d (mm)
1	Ascending aorta	20	15.25	14.20
2	Aortic arch I	30	14.20	13.42
3	Brachiocephalic	35	6.50	6.20
4	Rt. subclavian I	35	4.25	4.07
5	Rt. com. carotid	177	4.00	3.70
6	Rt. vertebral	135	1.50	1.36
7	Rt. subclavian II	398	4.07	2.30
8	Rt. radius	220	1.75	1.40
9	Rt. ulnar I	67	2.15	2.15
10	Aortic arch II	40	13.42	12.46
11	Lt. com. carotid	208	4.00	3.70
12	Thoracic aorta I	55	12.46	11.24
13	Thoracic aorta II	105	11.24	9.24
14	Intercoastals	73	3.00	3.00
15	Lt. subclavian I	35	4.25	4.07
16	Lt. vertebral	135	1.50	1.36
17	Lt. subclavian II	398	4.07	2.30
18	Lt. ulnar I	67	2.15	2.15
19	Lt. radius	220	1.75	1.40
20	Celiac I	20	3.50	3.00
21	Celiac II	20	3.00	2.50
22	Hepatic	65	2.75	2.50
23	Splenic	55	2.00	2.00
24	Lt. gastric	58	1.75	1.50
25	Abdominal aorta I	53	9.24	8.38
26	Sup. mesenteric	50	4.00	3.50
27	Abdominal aorta II	15	8.38	8.14
28	Rt. renal	30	2.75	2.75

表 2.2 (続き 1) 全身の動脈形状 [57, 60, 61].

No.	Name of artery	l (mm)	r_p (mm)	r_d (mm)
29	Abdominal aorta III	15	8.14	7.92
30	Lt. renal	30	2.75	2.75
31	Abdominal aorta IV	125	7.92	6.27
32	Inf. mesenteric	38	2.00	1.75
33	Abdominal aorta V	80	6.27	5.50
34	Rt. com. iliac	58	4.00	3.70
35	Rt. ext. iliac	145	3.70	3.14
36	Rt. int. iliac	45	2.00	2.00
37	Rt. deep femoral	113	2.00	2.00
38	Rt. femoral	443	3.14	2.75
39	Rt. ext. carotid I	41	2.50	2.00
40	Lt. int. carotid I	176	2.50	2.00
41	Rt. post. tibial	322	2.50	2.50
42	Rt. ant. tibial	344	1.75	1.75
43	Rt. interosseous	70	1.00	1.00
44	Rt. ulnar II	170	2.03	1.80
45	Lt. ulnar II	170	2.03	1.80
46	Lt. interosseous	70	1.00	1.00
47	Rt. int. carotid I	176	2.50	2.00
48	Lt. ext. carotid I	41	2.50	2.00
49	Lt. com. iliac	58	4.00	3.70
50	Lt. ext. iliac	145	3.70	3.14
51	Lt. int. iliac	45	2.00	2.00
52	Lt. deep femoral	113	2.00	2.00
53	Lt. femoral	443	3.14	2.75
54	Lt. post. tibial	322	2.50	2.50
55	Lt. ant. tibial	344	1.75	1.75
56	Basilar	29	1.62	1.62
57	Rt. post. cerebral I	5	1.07	1.07
58	Rt. post. cerebral II	86	1.05	1.05
59	Rt. post. comm.	15	0.73	0.73

表 2.2 (続き 2) 全身の動脈形状 [57, 60, 61].

No.	Name of artery	l (mm)	r_p (mm)	r_d (mm)
60	Rt. int. carotid II	5	2.00	2.00
61	Rt. mid. cerebral	119	1.43	1.43
62	Rt. ant. cerebral I	12	1.17	1.17
63	Rt. ant. cerebral II	103	1.20	1.20
64	Ant. comm.	3	0.74	0.74
65	Lt. ant. cerebral II	103	1.20	1.20
66	Lt. ant. cerebral I	12	1.17	1.17
67	Lt. mid. cerebral	119	1.43	1.43
68	Lt. int. carotid II	5	2.00	2.00
69	Lt. post. comm.	15	0.73	0.73
70	Lt. post. cerebral II	86	1.05	1.05
71	Lt. post. cerebral I	5	1.07	1.07
72	Lt. ext. carotid II	61	2.00	1.75
73	Rt. ext. carotid II	61	2.00	1.75
74	Lt. sup. thy. asc. ph. lyng. fac. occ.	101	1.00	0.50
75	Rt. sup. thy. asc. ph. lyng. fac. occ.	101	1.00	0.50
76	Lt. superf. temp.	61	1.60	1.50
77	Rt. superf. temp.	61	1.60	1.50
78	Lt. maxillary	91	1.10	0.50
79	Rt. maxillary	91	1.10	0.50
80	Lt. superf. temp. fron. bran.	100	1.10	0.70
81	Rt. superf. temp. fron. bran.	100	1.10	0.70
82	Lt. superf. temp. pari. bran.	101	1.10	0.70
83	Rt. superf. temp. pari. bran.	101	1.10	0.70

注) l , r_p , r_d はそれぞれ、動脈の長さ、近位側の半径、遠位側の半径を表す。また、動脈の番号は、図 2.14 に示した番号に対応している。

2.4.3 末梢血管抵抗

2.2.3 項で述べたように、太い動脈の分枝である小動脈、細動脈は、1 つの末梢動脈に束ねられ、RCR の 3 要素から成る Windkessel モデルで表されている。このうち、近位側の抵抗

と遠位側の抵抗をそれぞれ R_1 , R_2 で表すと (図 2.19), その合成抵抗は $R_T = R_1 + R_2$ となる. 本論文では, この R_T を末梢血管抵抗 (peripheral resistance) と呼ぶことにする. 末梢血管抵抗は, 1D ネットワークの末端に位置するそれぞれのセグメントにつながっており, 動脈間の血流配分を決める重要な因子である [140]. 本研究で用いた末梢血管抵抗の値を表 2.3 に示す. これらの値は, 全身の動脈形状と同様に, Liang ら [57, 60, 61] によって収集された文献データに基づいている. 表 2.3 内の番号は図 2.14 に示した番号に対応しており, その動脈セグメントの末端に接続された末梢血管抵抗であることを表す.

R_1 と R_2 の比は, 1D ネットワークを通じて伝播してきた脈波の, Windkessel モデルでの反射の度合いを決める. 1D モデルが表している太い動脈では, 心臓から末梢へと向かう前進波が主であり, ネットワーク末端での反射は不自然な波形をもたらすことが知られている [3]. そのため本研究では, 文献 [5, 23, 28] などと同様に, R_1 を末端の 1D セグメントそれぞれの特性インピーダンス

$$Z_0 = \frac{\rho c_0}{A_0} \quad (2.73)$$

と等しくし, Windkessel モデルでの反射波の強度が最小になるようにした. ただし, c_0 は断面積 A_0 における脈波速度であり, 式 (2.62) を用いて $c_0 = c(A_0)$ で与えられる. よって, 残りの R_2 は, $R_2 = R_T - R_1$ となる. 一方, 脳動脈など, 1D セグメントの断面積が小さい末端では, Z_0 が R_T を上回り, R_1 に式 (2.73) を用いると $R_2 < 0$ となる. このような箇所においては, R_T を R_1 と R_2 に 1:4 の比率で配分し

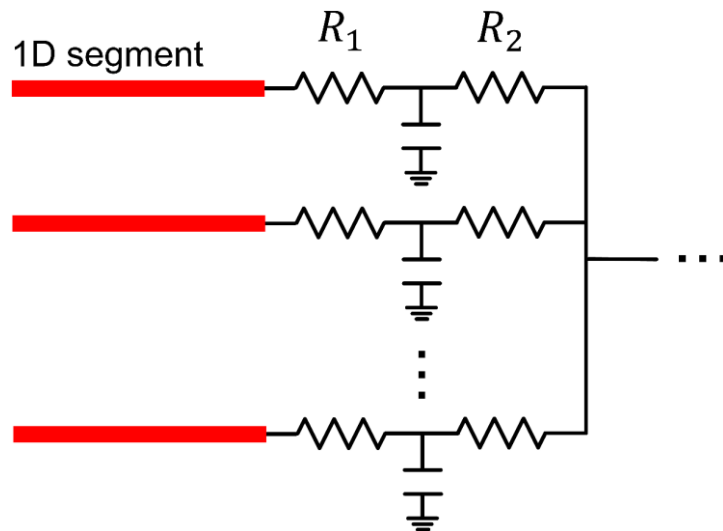


図 2.19 末梢動脈を表す 3 要素 (RCR) Windkessel モデル. 近位側の抵抗 R_1 と遠位側の抵抗 R_2 の和として表される合成抵抗 $R_T = R_1 + R_2$ を, 本論文では末梢血管抵抗と呼ぶ.

$$R_1 = \frac{1}{5}R_T, \quad R_2 = \frac{4}{5}R_T \quad (2.74)$$

とした [93, 139, 140].

表 2.3 1D モデルのネットワーク末端に接続された末梢血管抵抗 (R_T) [57, 60, 61].

No.	Name of artery	R_T (mmHg s ml ⁻¹)
8	Rt. radius	32.55
14	Intercoastals	8.05
19	Lt. radius	32.55
22	Hepatic	20.29
23	Splenic	13.65
24	Lt. gastric	31.56
26	Sup. mesenteric	5.34
28	Rt. renal	6.66
30	Lt. renal	6.66
32	Inf. mesenteric	38.46
36	Rt. int. iliac	31.67
37	Rt. deep femoral	19.38
41	Rt. post. tibial	19.14
42	Rt. ant. tibial	42.52
43	Rt. interosseous	463.43
44	Rt. ulnar II	31.32
45	Lt. ulnar II	31.32
46	Lt. interosseous	463.43
51	Lt. int. iliac	31.67
52	Lt. deep femoral	19.38
54	Lt. post. tibial	19.14
55	Lt. ant. tibial	42.52
58	Rt. post. cerebral II	29.74
61	Rt. mid. cerebral	14.60
63	Rt. ant. cerebral II	29.45
65	Lt. ant. cerebral II	29.45
67	Lt. mid. cerebral	14.60

表 2.3 (続き) 1D モデルのネットワーク末端に接続された末梢血管抵抗 (R_T) [57, 60, 61].

No.	Name of artery	R_T (mmHg s ml ⁻¹)
70	Lt. post. cerebral II	29.74
74	Lt. sup. thy. asc. ph. lyng. fac. occ.	171.46
75	Rt. sup. thy. asc. ph. lyng. fac. occ.	171.46
78	Lt. maxillary	142.88
79	Rt. maxillary	142.88
80	Lt. superf. temp. fron. bran.	142.88
81	Rt. superf. temp. fron. bran.	142.88
82	Lt. superf. temp. pari. bran.	142.88
83	Rt. superf. temp. pari. bran.	142.88

2.5 患者個別シミュレーション手法

以上で説明した 1D-0D シミュレーションは、動脈壁に沿った脈波の伝播や、全身の動脈間の血流配分など、一般的な血行動態を得る上で有用なツールである。一方、モデルを構成する生理学的・解剖学的パラメータを文献データに基づいて設定しているため、患者の個人差による影響を考慮できないという限界があった。そこで Zhang ら [139, 140] は、2.4 節のモデルパラメータのうち脳循環に大きな影響を及ぼすものを、患者の医用計測データに基づいて設定する方法を開発した。これにより、患者個々人に応じた脳循環の予測を可能にした。本研究では Zhang らの手法を用いて患者個別シミュレーションを行う。以下ではその方法について説明する。

2.5.1 医用画像からの血管形状の取得

本研究の対象である脳循環に直接関わっている頸動脈と脳動脈については、患者の医用画像から動脈の長さと半径を取得し、シミュレーションに用いた。これらのパラメータは、図 2.20 に示すように、画像のセグメンテーション、中心線抽出、スムージングのプロセスを経て得られる。

まず、画像セグメンテーションでは、患者の頸部と頭部を撮影したコンピュータ断層撮影 (CT: computed tomography) 画像または磁気共鳴画像 (MRI: Magnetic resonance image) において、血管の内腔に該当するピクセルを輝度値に基づいて特定し、ラベリングする。次に、

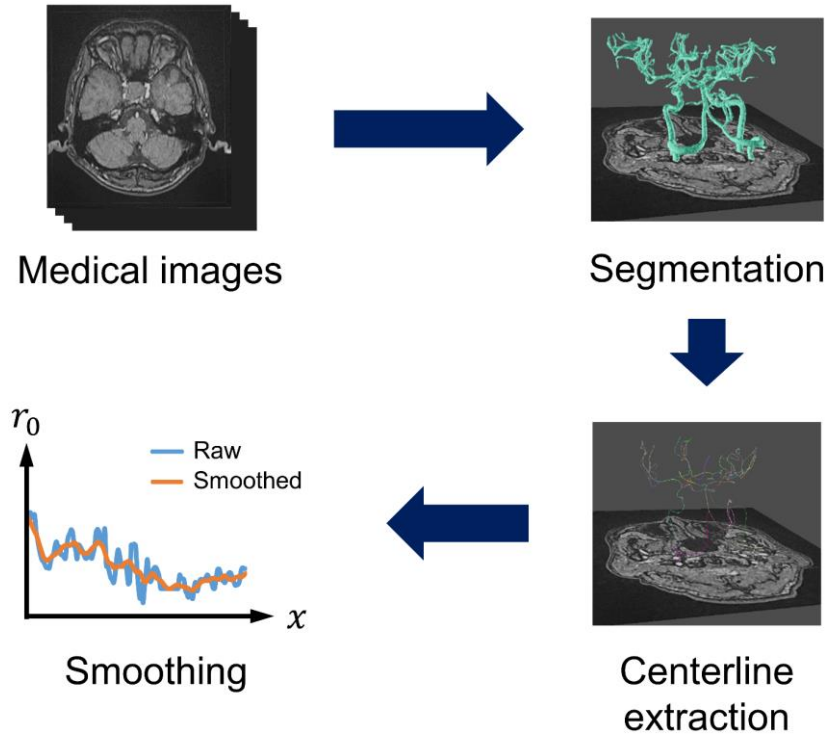


図 2.20 医用画像のセグメンテーションによる血管の形状パラメータの抽出.

断層画像を積み重ねることで血管を 3 次元再構築し、細線化処理によって血管の中心線を抽出する．最後に、血管の断面は真円であると仮定し、各血管の中心軸 x に沿った半径 $r_0(x)$ を求める．ただし、このように得られた生のデータはノイズによりギザギザした分布を示すため、移動平均によるスムージング処理を行う．以上のプロセスには、Kobayashi ら [48, 49] によって開発されたインハウスソフトウェア “V-Modeler” を使用した．

狭窄を有する動脈については、式 (2.50) で与えられる狭窄モデルの式を

$$\Delta p = R_v Q + K_t \frac{8\rho}{\pi^2 D_n^4} \left\{ \frac{1}{(1-SR)^2} - 1 \right\}^2 Q|Q| + K_u \frac{4\rho L_s}{\pi D_n^2} \dot{Q} \quad (2.75)$$

のように変形の上、式中の R_v , D_n , SR , L_s の 4 つの形状パラメータを、医用画像より取得した狭窄形状に基づいて与えた．ただし、 R_v は

$$R_v = \int_0^{L_s} \frac{8\pi\mu}{A^2(x)} dx = \int_0^{L_s} \frac{128\mu}{\pi D^4(x)} dx \quad (2.76)$$

で与えられ、狭窄部全体にわたり、流速が半径方向に放物線分布を持つ (Hagen–Poiseuille 流れ) と仮定したときの狭窄部の摩擦抵抗を表す．また、 D_n は狭窄遠位部の最大直径を、 L_s は狭窄の軸方向の長さを表す．さらに、狭窄率 SR は、狭窄の最小直径を D_s として

$$SR = \frac{D_n - D_s}{D_n} \quad (2.77)$$

で与えられる.

2.5.2 血流量の計測値に基づく末梢血管抵抗の設定

Willis 動脈輪の末端に接続された末梢血管抵抗 R_T は、医用画像から得られた脳動脈の部分から分岐する小動脈・細動脈の形状をまとめて表すパラメータである. これらは、Willis 動脈輪から流れ出る血液量を支配する因子であり、2.1.5 項で述べた脳自動調節能の存在により大きな個人差を示す. そこで、Willis 動脈輪の出口に該当する 6 本の動脈（左右の前大脳動脈，中大脳動脈，後大脳動脈）に接続された末梢血管抵抗については、それぞれの動脈における血流量の計測値を用いて次式による値の調整を反復的に行った [58, 139, 140].

$$R_{T,i}^{n+1} = R_{T,i}^n \left(1 + \alpha_r \frac{\bar{Q}_i^n - \bar{Q}_i^{\text{ref}}}{\bar{Q}_i^{\text{ref}}} \right) \quad (2.78)$$

ここで、添え字 i は Willis 動脈輪末端の動脈セグメントに割り振られた番号（表 2.2）を表し、 $i = 58, 61, 63, 65, 67, 70$ である. また、上付き添え字 $n, n+1$ は現在の反復，次の反復での値を、ref は計測値を表す. α_r は末梢血管抵抗の修正量を決める緩和係数である. また、 \bar{Q}_i^n は $R_{T,i} = R_{T,i}^n$ としたシミュレーションから得られた 1 心周期にわたる血流量（体積流量）の平均値である.

式 (2.78) の調整は、末梢血管抵抗とその動脈セグメントにおける平均流量の関係に基づいている. 例えば、現在の反復において \bar{Q}_i^n が計測値 \bar{Q}_i^{ref} より大きかった場合、末梢血管抵抗 $R_{T,i}^{n+1}$ はより大きい値に調整される. すると、その動脈には血液が流れ込みにくくなり、次の反復での血流量 \bar{Q}_i^{n+1} は計測値により近い値になる. これを、 \bar{Q}_i^n の残差（計測値との差）がある基準値を下回るまで繰り返すと、シミュレーション結果として末梢血管抵抗の収束値とそのときの脳循環を得ることができる. 本研究では、 $\alpha_r = 0.9$ のもと、式 (2.78) の反復を 2 心周期の計算ごとに行った. また、次のような収束判定基準を設けた.

$$\max_i \left| \frac{\bar{Q}_i^n - \bar{Q}_i^{\text{ref}}}{\bar{Q}_i^{\text{ref}}} \right| < \varepsilon. \quad (2.79)$$

ただし、 $\varepsilon = 0.005$ とした.

6 本の出口動脈における血流量 \bar{Q}_i^{ref} を得るため、Zhang ら [139, 140] は SPECT データを活用した方法を開発した. SPECT は、放射能を持つ医薬品を血液中に投与し、血液の循環

によって体内の組織に蓄積された医薬品が出す放射線の分布を撮影する技術である．脳 SPECT の場合， ^{123}I -N-isopropyl-p-iodoamphetamine (^{123}I -IMP) がトレーサーとしてよく用いられる． ^{123}I -IMP は静脈内注射によって血液中に投入され，体内を循環し脳組織に取り込まれる．その蓄積量は血流量に比例するため， ^{123}I -IMP の分布を撮影した画像は局所脳血流の分布を示す [51, 151]．また，近年 Yamada ら [132] によって，SPECT 画像から得られた局所脳血流の分布（図 2.21）を主要な脳動脈の血流量に換算する手法が開発され，左右の前大脳動脈，中大脳動脈，後大脳動脈それぞれの血流量を算出できるようになった．

一方，SPECT データから得られた血流量は，超音波検査や PC-MRI など，流速を直接計測する手法に比べると定量性に欠ける．そこで，Zhang ら [139, 140] は，超音波検査や PC-MRI を適用可能な，Willis 動脈輪の 3 本の入口動脈（脳底動脈と左右の内頸動脈）での血流量の計測値を用いて，SPECT データを次のように補正することを提案した．

$$\bar{Q}_i^{\text{ref}} = \bar{Q}_{\text{total}} \cdot \frac{\bar{Q}_i^{\text{out}}}{\sum_i \bar{Q}_i^{\text{out}}}, \quad (2.80)$$

$$\bar{Q}_{\text{total}} = \sum_j \bar{Q}_j^{\text{in}}. \quad (2.81)$$

ただし， \bar{Q}_i^{out} ($i = 58, 61, 63, 65, 67, 70$) は SPECT データより算出した 6 本の出口動脈の血流量を表し， \bar{Q}_j^{in} ($j = 40, 47, 56$) は超音波検査または PC-MRI により計測した 3 本の入口動脈の血流量を表す．超音波検査の場合，頭蓋内の脳底動脈の血流量は直接計測できないため，左右の椎骨動脈で計測した血流量の和としている（すなわち， $\bar{Q}_{56}^{\text{in}} = \bar{Q}_6^{\text{in}} + \bar{Q}_{16}^{\text{in}}$)．式 (2.80) と式 (2.81) からわかるように，SPECT データは 6 本の出口間の流量比を出す目的で使用しており，総血流量は 3 本の入口動脈での計測値を用いて算出している．

本研究では付録 A にまとめたような 7 例の頸動脈狭窄症例を解析対象としている．これらの症例において出口動脈の血流量は SPECT または 4D flow MRI [66] によって計測された．4D flow MRI では，局所脳血流の分布から出口動脈の血流量を推定している SPECT とは異なり，出口動脈の血流量が直接計測できる（図 2.22）．しかし，4D flow MRI の精度は空間分解能に依存するため，直径が 3 mm 以下となる出口動脈では計測精度が著しく低下すると考えられる [142]．そのため本研究では，4D Flow MRI を使用した症例についても，SPECT の場合と同様に式 (2.80) と式 (2.81) による総血流量の補正を行った．

2.5.3 平均動脈血圧に基づく総末梢血管抵抗の設定

並列接続された末梢血管抵抗（図 2.19）すべてを合わせた合成抵抗を $R_{T,\text{total}}$ で表し，本

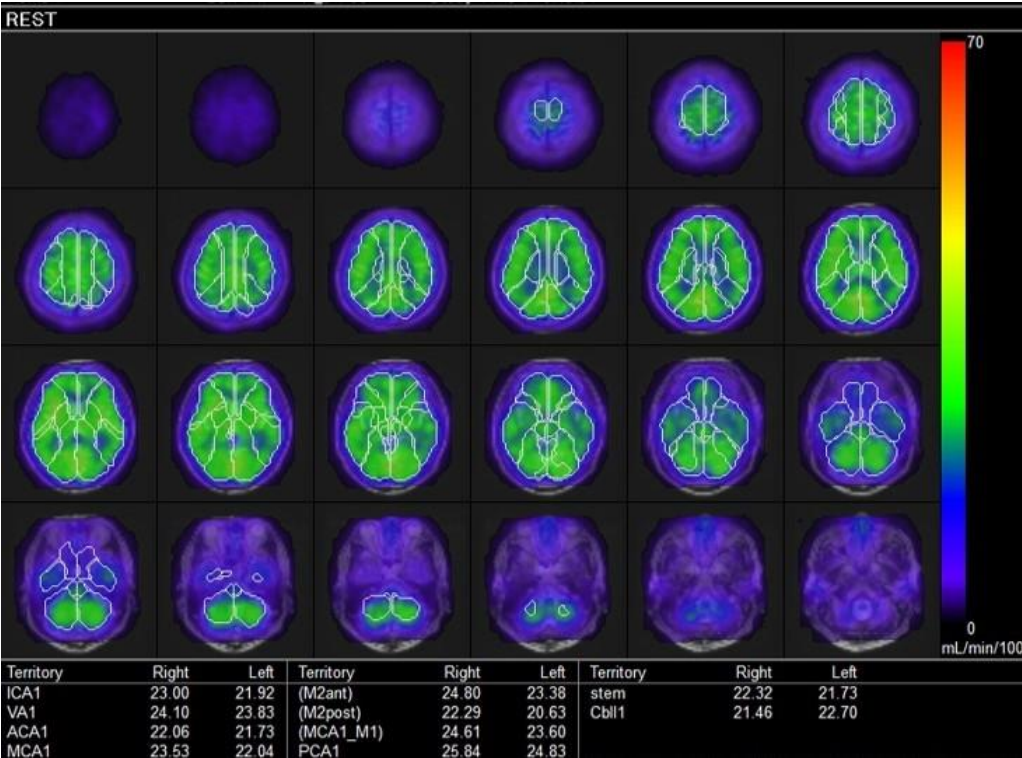


図 2.21 SPECT から得られた局所脳血流の分布.

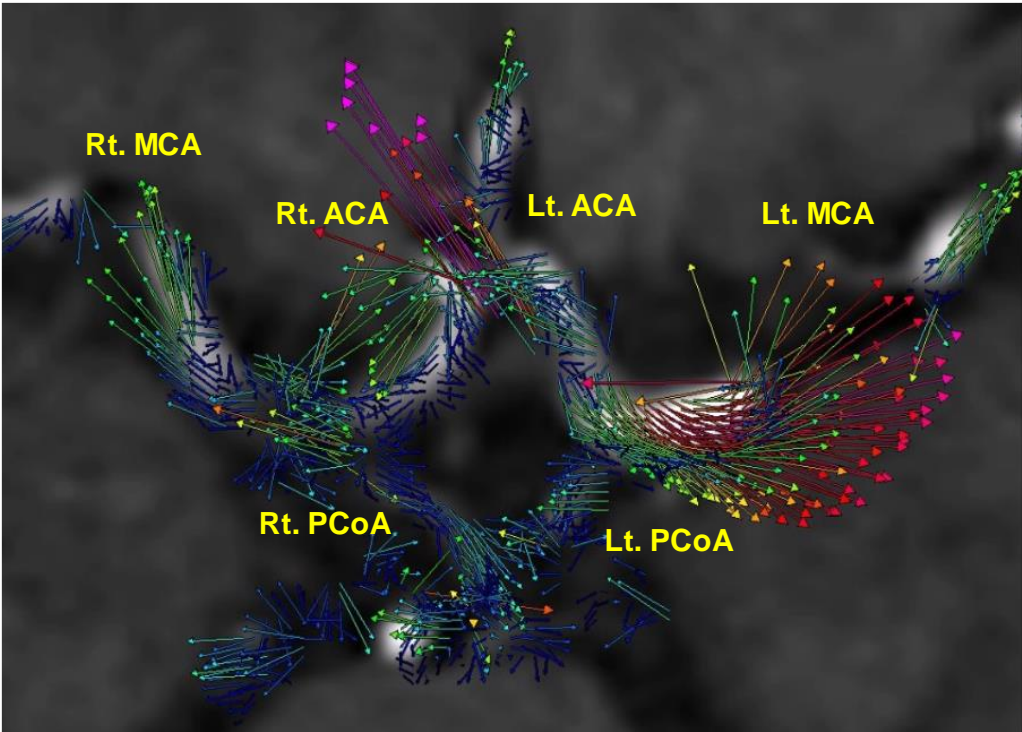


図 2.22 4D Flow MRI による Willis 動脈輪内の血流の可視化例.

論文では総末梢血管抵抗 (total peripheral resistance) と呼ぶ. 総末梢血管抵抗は

$$\frac{1}{R_{T,\text{total}}} = \sum_k \frac{1}{R_{T,k}} \quad (2.82)$$

から計算できる. ただし, k はネットワークの末端に位置する 1D セグメントの番号を表す.

2.1.3 項で述べたように, 全身の血管抵抗の大部分は, 小動脈や細動脈を表す末梢血管の抵抗によって占められる. よって, 体内のすべての血管を一つの抵抗とみなし, それを総末梢血管抵抗で代表すると,

$$CO = \frac{MAP}{R_{T,\text{total}}} \quad (2.83)$$

の関係が成り立つ. ただし, CO は心拍出量を, MAP は平均動脈血圧を表す. 式 (2.83) より, 平均動脈血圧は主に総末梢血管抵抗によって決まることがわかる.

このような関係に基づき, 本研究では, Willis 動脈輪の末端に接続されたものを除いたすべての末梢血管抵抗を, 患者の平均動脈血圧 MAP^{ref} を用いて

$$R_T^{n+1} = R_T^n \left(1 - \alpha_r \frac{\bar{p}_{17}^n - MAP^{\text{ref}}}{MAP^{\text{ref}}} \right) \quad (2.84)$$

に従って反復的に調整した [58, 139, 140]. ただし, 式 (2.78) と同様に, n , $n+1$ は現在の反復, 次の反復での値を表し, α_r は緩和係数である. \bar{p}_{17}^n は R_T^n のもとで得られた, 上腕の動脈 (セグメント番号 17) での 1 心周期平均血圧を表す. 患者の平均動脈血圧は, 収縮期血圧 (最高血圧) P_{sys} と拡張期血圧 (最低血圧) P_{dias} の測定値より,

$$MAP^{\text{ref}} = \frac{1}{3} P_{\text{sys}} + \frac{2}{3} P_{\text{dias}} \quad (2.85)$$

のように計算される. 個々の末梢血管抵抗を式 (2.84) に従い調整することにより, 総末梢血管抵抗が変わり, 次の反復では, 上腕血圧で代表している平均動脈血圧が患者の計測値により近い値になる. 本研究では $\alpha_r = 0.9$ のもと, 式 (2.84) の反復を 2 心周期の計算ごとに行っており, $|(\bar{p}_{17}^n - MAP^{\text{ref}})/MAP^{\text{ref}}| < 0.005$ となるようにした.

式 (2.84) による反復では, Willis 動脈輪の末梢血管抵抗を除くすべての末梢血管抵抗が同じ倍率で調整される. つまり, これら末梢血管抵抗は, 最終的にはそれぞれの初期値 (表 2.3 に示した文献値) に対し, 同じ倍率 α_{PR} を掛けたものとなり, その α_{PR} を患者の平均動脈血圧に基づいて与えている.

2.5.4 加齢に伴う血管の変化の考慮

動脈は加齢に伴って硬くなり、壁の柔軟性を失う。また、大動脈の径は年齢と正の相関を持ち、年齢が高くなるにつれて大きくなる [78]。このような、加齢に伴う血管径と血管壁の硬さの変化を考慮するために、本研究では Liang ら [61] のモデルを採用し、大動脈とその分枝に該当する 1D セグメントのパラメータを患者の年齢に応じて変化させた。

まず、径については、45 名の統計から大動脈の半径 r_0 と年齢 a の間に

$$r_0 = 0.0097a + 0.98 \quad (2.86)$$

の関係が観察される [78]。この関係に基づき、表 2.2 の半径に拡大比 $r_0(a)/r_0(25)$ を掛けることで、血管径を患者の年齢に応じて大きくした。

動脈壁の硬さは脈波速度 c_0 により代表できる。脈波速度については、式 (2.59) と式 (2.62) より

$$c_0^2 = \frac{Eh}{2(1-\xi^2)\rho r_0} \quad (2.87)$$

と書くことができる。すなわち、脈波速度の 2 乗は Young 率に壁厚を掛けた値である Eh に比例する。大動脈での脈波速度 c_0 と年齢 a の間には、4,001 名の統計から

$$c_0 = 0.001a^2 - 0.017a + 5.490 \quad (2.88)$$

の関係が見られる [68]。そこで、式 (2.71) により決めている Eh に、 $c_0^2(a)/c_0^2(25)$ を掛け、患者の年齢に応じて血管壁をより硬くした。

2.6 シミュレーションコードの実装

2.2 節から 2.5 節で述べた手法によるシミュレーションには、Liang ら [57, 60, 61] および Zhang ら [139, 140] によって開発・改良されたインハウスコード（プログラミング言語：Fortran）を使用する。このシミュレーションコードは、2009 年に Liang ら [60] によって開発され、その後、加齢に伴う血管の径と硬さの変化のモデル [61] (2.5.4 項)、および頭部の動脈網の 1D モデル（図 2.14 の 56 から 83）[57] が実装された。

Liang らのコードをベースとし、Zhang ら [139, 140] は、医用画像から取得した患者個別の血管形状を読み込み、パラメータに割り当てる機能 (2.5.1 項) と、末梢血管抵抗の調整アルゴリズム (2.5.2 項, 2.5.3 項) を組み込んだ。また、狭窄モデルに変更を加え、2 段の

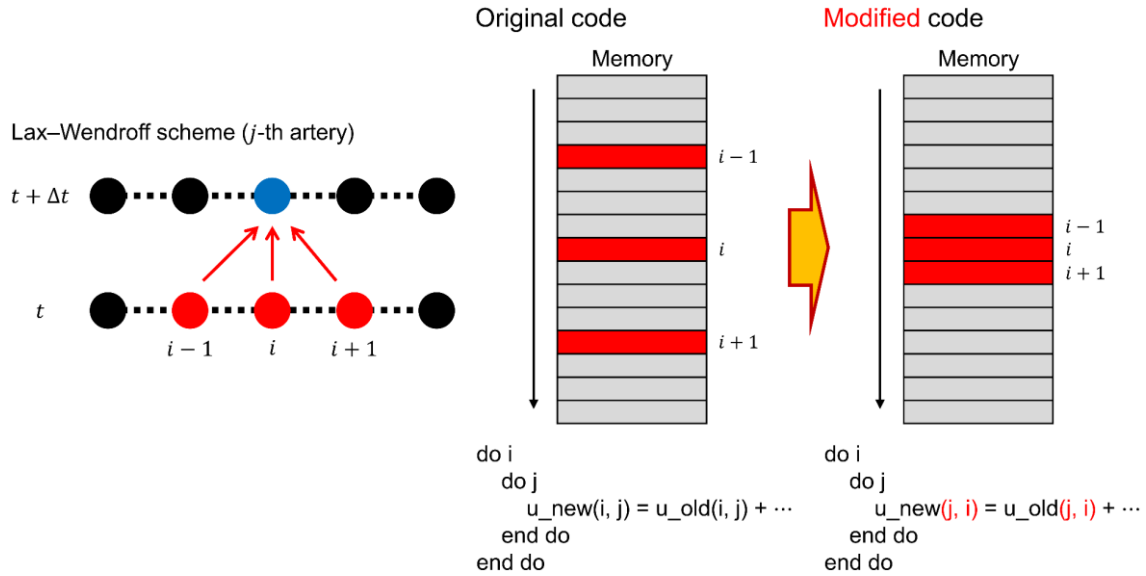


図 2.23 メモリアクセスの効率化を図ったコードのチューニングの例.

縮小部・拡大部を持つ狭窄形状（図 2.15）を想定した，式 (2.46) と式 (2.48) で与えられる狭窄モデルを実装した．これらの改良により，患者個別条件での脳循環のシミュレーションを可能にした．

Liang らおよび Zhang らのコードを引き継ぎ，本研究では，滑らかに変化する任意の狭窄形状（図 2.17）を想定した，式 (2.50) の Bessems [11] の狭窄モデルを実装した．また，計算を高速化させるために，コードのチューニングによりメモリアクセスの効率化を図った．

Fortran 言語では，配列の格納方式として列優先方式が採用されている．すなわち，行方向と列方向に 2 個ずつの要素を持つ配列 $A(1:2, 1:2)$ を定義した場合，メモリ上には $A(1, 1)$ ， $A(2, 1)$ ， $A(1, 2)$ ， $A(2, 2)$ の順にデータが並ぶ．Liang らのオリジナルコードでは，ループ処理において，配列のアクセス順序には注意が払われていなかった．例えば，1D モデルの離散化された支配方程式である式 (2.55) の変数 \bar{u} を格納する配列の場合，オリジナルコードでは， i を血管番号， j を格子点番号とし $u(i, j)$ の形で定義されていた．この場合，隣接した格子点のデータがメモリ上で離れてしまうため（図 2.23），式 (2.55)，式 (2.56) で与えられる Lax-Wendroff スキームの計算では，メモリにアクセスする回数が非常に多くなる．

本研究では，ループ処理で参照されるデータがメモリ上で連続になるよう，コード全体にわたり配列の定義を変更した．これにより，10 回の心周期の計算に所要する時間が従来 1,040 秒（17.3 分）から 156 秒（2.6 分）に短縮され，6.7 倍の速度向上が認められた．ただし，Intel Xeon Skylake Gold 6154（18 コア，3.0 GHz）プロセッサと 96 GB メモリを搭載したクラスタシステムにおいて，1 つのコアのみを用いて実行したときの計算時間である．

第3章

1次元ネットワーク形状の 簡略化の検討

3.1 はじめに

1.2.1 項で述べたように、1D-0D シミュレーションは、3D シミュレーションに比べてはるかに小規模な計算で、臨床上必要な血行動態を得られる有効なツールである。このことから近年、健常時または動脈の一部に病変を有するときの、脈波の伝播や、動脈間の血流配分を明らかにすることを目的に、1D-0D シミュレーションを用いた多くの研究がなされてきた。しかし、1D モデルに用いられた動脈セグメントの本数は文献によって様々であり、1D のネットワークにより、実際の動脈網をどの程度まで再現すべきかという見解には一致が見られない。

例えば、全身の血行動態を調べるのが目的の場合、本研究で用いた Liang ら [60, 61] のモデルを含め、55 本のセグメントを用いた Sherwin ら [108] のモデルなど、全身の主な太い動脈を含む 1D ネットワークを用いた研究例が多い。一方、動脈網をより詳細に再現するほど、分岐部や末端で起きる脈波の反射を考慮でき、実際の波形に近い結果が得られる。この理由から、396 本のセグメントを用いた Mynard と Smolich [76] の研究や、2,142 本のセグメントを用いた Blanco ら [14] の研究など、非常に多くのセグメントを用いた研究例もみられる。脳循環を対象とした研究では、1D モデルに用いたセグメント数の違いがより顕著である（図 3.1）。Alastruey ら [4] は頸動脈・脳動脈と、腹部大動脈、上腕の動脈を含めた 33 本のセグメントを用いており、Mulder ら [73, 74] はこれに腹部大動脈の分枝と、前腕、大腿の動脈を加え、57 本のセグメントを用いた。また、Blanco ら [13] は局所の血行動態に注目しているにもかかわらず、2,142 本のセグメントを用いて全身の動脈網を詳細に再現した。

以上の例からわかるように、1D-0D シミュレーションに用いるネットワーク形状については明確な基準がみられない。また、それに関する議論もこれまでほとんどなされていない。

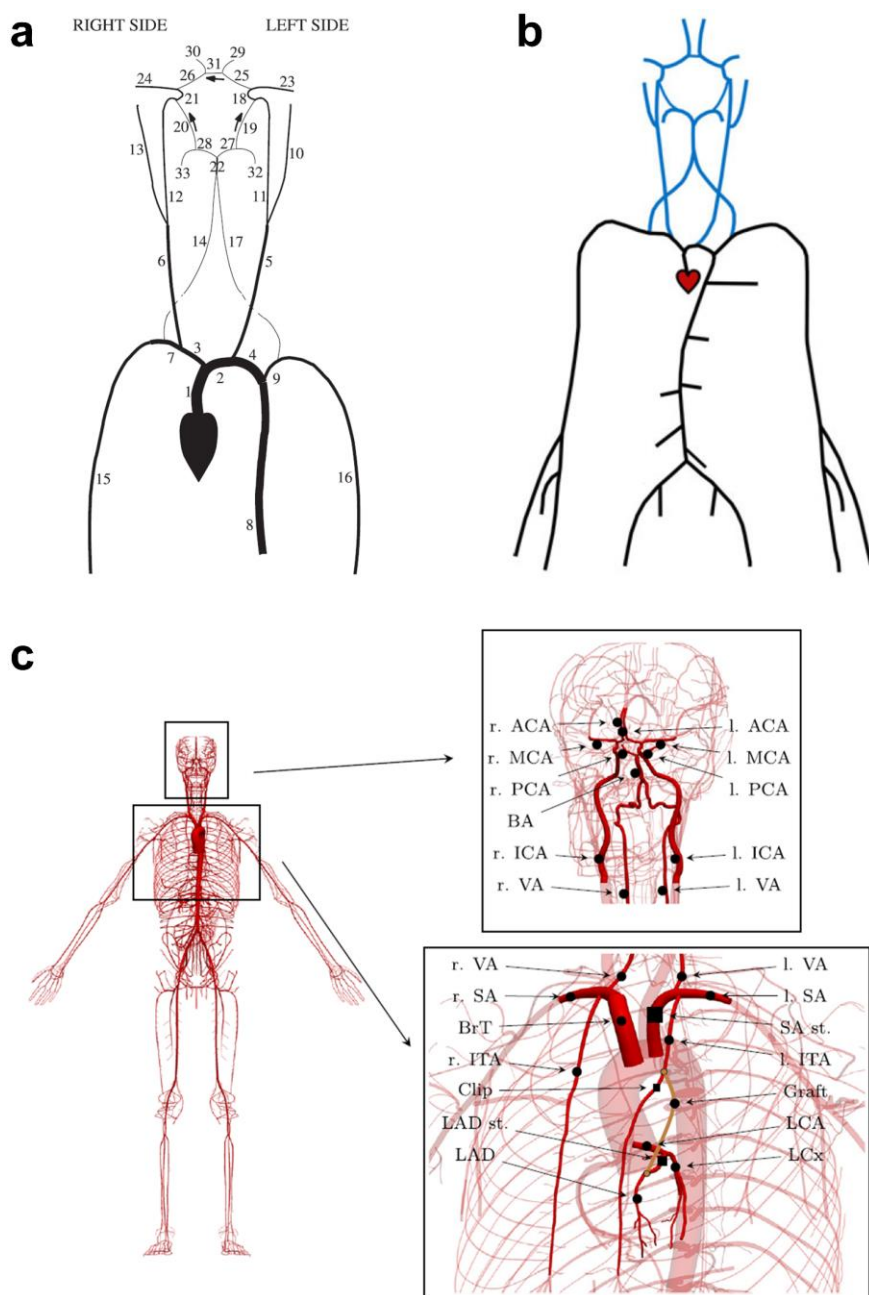


図 3.1 脳循環を対象とした先行研究にみられる 1D モデルのネットワーク形状. (a) 33 本モデル [4], (b) 57 本モデル [74], (c) 2,142 本モデル [13]. それぞれの文献より改変(一部抜粋).

セグメント数を増やし、動脈の分岐形態をより詳細に再現するほど、シミュレーションは実際の体内環境を忠実に反映したものとなるが、同時に計算規模が大きくなるというトレードオフが生じる. そのため、本研究のように、ある特定部位の血行動態に注目している場合、他の部位の動脈をどの程度詳細に再現すべきかが悩ましい問題となる. 特に、本研究では、脳循環の部分のみを患者個別データに基づいて設定しており、他の部位のパラメータには文献値を与えているため、全身の動脈をより詳細に再現することが、必ずしも患者の状態を

より正確に反映することにつながるとはいえない。したがって、モデルの複雑度を決めるときは、モデルをより複雑にすることが計算コストをかけるに値する有意な違いをもたらすかどうかを、トレードオフの観点から検討することが重要である。

また、1.3 節で述べたように、本研究では機械学習により、1D-0D シミュレーションの代理モデルを構築することを目標としている。代理モデルは、データに基づいた回帰モデルであるがゆえに、その構築には、シミュレーションの入力（解析条件）と出力（結果）のペアで構成される、膨大な学習データが必要である。学習データの精度が重要なのは言うまでもなく、一方で学習データの作成に要する計算コストを現実的な範囲内に収めるためには、1回のシミュレーション当たりに必要な計算コストを減らすことも重要である。

これらのことを踏まえて、本章では、1D モデルを構成するセグメント数を従来の 83 本（図 2.14）から順次減らし、1D ネットワーク形状を簡略化したときの、計算速度と脳循環のシミュレーション結果への影響を調査する。次の 2 点を本章の目的とする。

- 代理モデルの構築に先立ち、学習データの作成に適した 1D-0D モデルを選定する。モデルの簡略化（1D セグメント数の低減）が脳循環のシミュレーション結果に有意な影響をもたらさない場合は、計算コストの観点から、学習データの作成に簡略化モデルを用いることが望ましい。モデル簡略化に伴う計算精度と計算コストのトレードオフ関係を調査することで、次章以降で用いるべきモデルを検討し、学習データの作成に要する計算コストの削減を試みる。
- 本研究のように、ある特定部位の血行動態に焦点を合わせる場合、他の部位の動脈をどの程度含めてシミュレーションすべきかについての指針を提供する。

3.2 簡略化モデルの作成

本研究では、2.2.3 項で述べたような、83 本の動脈セグメントを含む 1D-0D モデル（以下、83 本モデルと呼ぶ）をベースラインモデルとし、セグメント数をそれよりも減らした複数の簡略化モデルを作成した。ここでは、モデルを簡略化する際の規則性や、簡略化に伴い新たに設定する必要が生じたパラメータの導出方法について説明する。

3.2.1 1次元ネットワークの簡略化

本研究でベースラインモデルとした 83 本モデルには、脳循環を構成する頸動脈・脳動脈以外にも、外頸動脈の分枝や、腹部、上肢、下肢の主な動脈が含まれている。図 3.2 に示す

ように、これらの動脈には、頸動脈・脳動脈に接する動脈からの分岐世代（分岐の回数）が最大 4 までの分岐が含まれている．本研究では、(i) 分岐世代の高い動脈を優先的に取り除く、(ii) 脳動脈から物理的に遠く離れている動脈を優先的に取り除く、という 2 つの規則性に基づいて 1D モデルに含まれるセグメント数を順次減らし、簡略化モデルを作成した．前者では、モデルに含まれる最大分岐世代を 4 から 1 まで 1 ずつ減らすことで、ネットワーク形状を簡略化している．ただし、同じ分岐世代をもつ動脈であっても、それらが脳循環に及ぼす影響度は、頸動脈・脳動脈からの距離によって大きく異なると考えられたため、後者において、動脈が位置する部位に応じた優先順位を付けている．

このような規則性に基づいてセグメント数を順次減らしていくと、図 3.3 に示すように、1D ネットワークの一部が打ち切られた合計 15 個の簡略化モデルが作成される．簡略化のレベルが高くなるにつれて、1D モデルの解析領域は、下肢の動脈、腹部・上腕の動脈、外頸動脈の分岐という順序で打ち切られ、セグメント数はレベルごとに 2-6 本ずつ少なくなる．簡略化モデルに含まれる 1D セグメント数は、最も少ないとき 33 本であり、このときのモデルは、Alastruey ら [4] のモデル（図 3.1a）と等しい．この 33 本モデルには、脳循環を成す頸動脈・脳動脈とそれに接する動脈だけが含まれている．

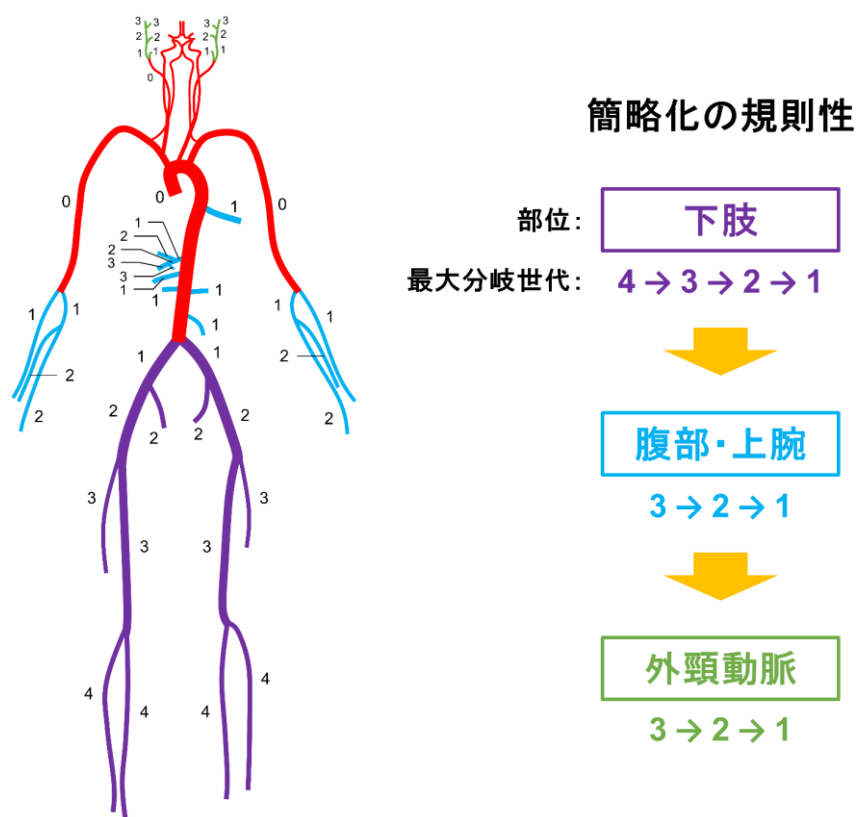


図 3.2 脳循環に関わっている動脈を基準とした分岐世代．数字は分岐世代を、色は下肢、腹部・上腕、外頸動脈に分けられた部位を表す．

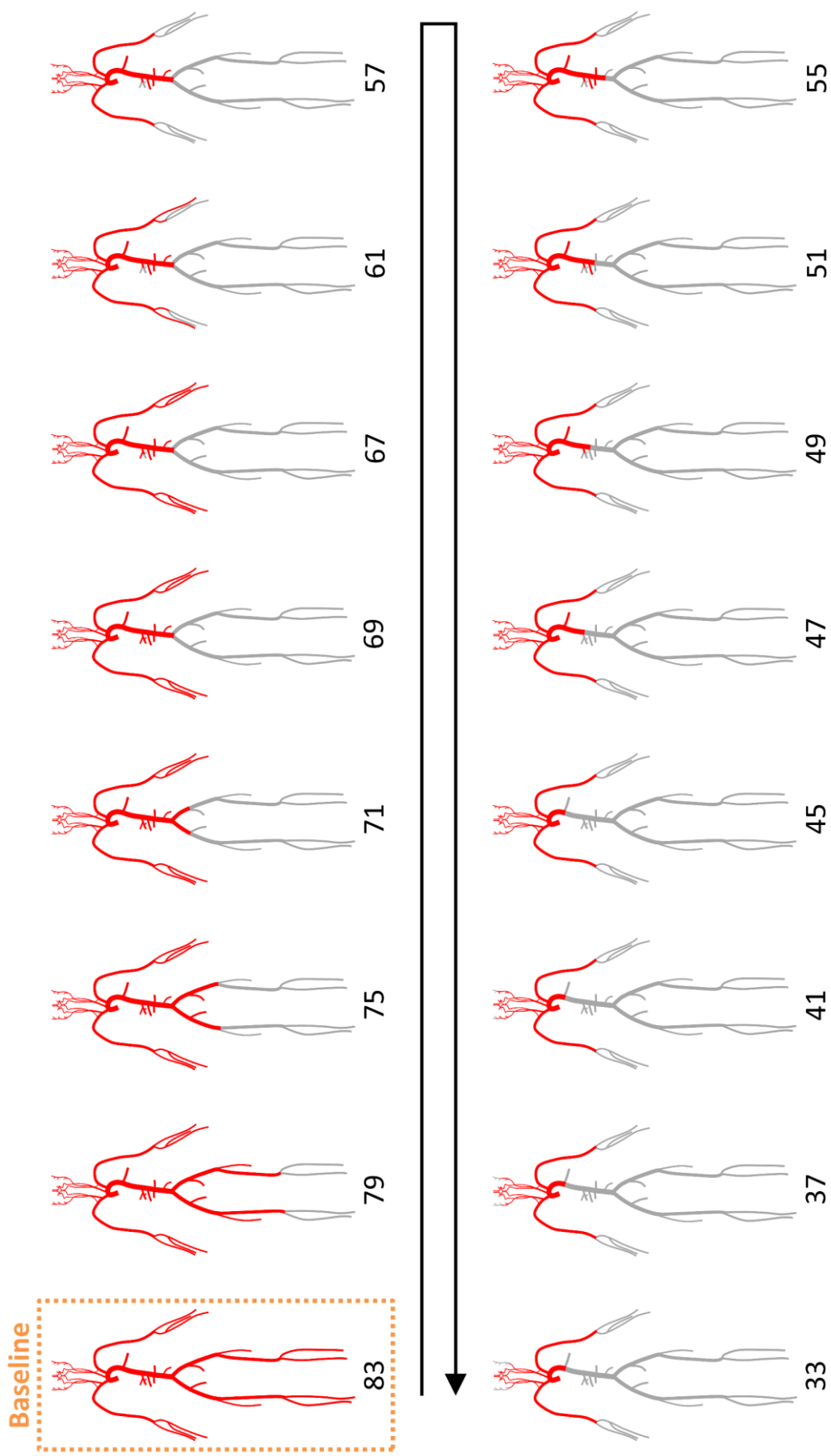


図 3.3 合計 15 個の簡略化モデルのネットワーク形状と、それぞれのモデルに含まれる 1 次元セグメント数.

3.2.2 0次元パラメータの算出

1D ネットワークを打ち切ったことにより，簡略化モデルのネットワークには新たな末端が生じる．このような末端に接続される3要素（RCR）Windkesselモデルは，本来1Dセグメントとして表されていた部分の影響を含めるものでなければならない．そこで本研究では，[23, 28]で提案された方法を用いて，分岐する2本の1Dセグメントとそれに接続された3要素Windkesselモデル（図3.4a）を順次に束ねていくことで，1つの新たな3要素Windkesselモデル（図3.4d）に置き換えた．以下に，その導出方法を示す．

2.2.2項で説明した血管の0Dモデルの導出過程と同様に，1Dセグメントの血管抵抗と血管コンプライアンスを表す集中定数は，軸方向の積分によって，それぞれ

$$R_{1D} = 22\pi\mu \int_0^l \frac{1}{\bar{A}^2} dx, \quad (3.1)$$

$$C_{1D} = \frac{1}{\rho} \int_0^l \frac{\bar{A}}{\bar{c}^2} dx \quad (3.2)$$

のように求められる．ただし， μ は血液の粘性係数， ρ は血液の密度， l は血管の長さである．また， \bar{A} と \bar{c} はそれぞれ，1心周期にわたる断面積，脈波速度の平均値であり，ベースラインモデルのシミュレーション結果から得られる．脈波速度は，式(2.62)と同じく

$$c = \sqrt{\frac{\beta}{2\rho A_0}} A^{1/4} \quad (3.3)$$

で与えられる．ここで， A_0 は拡張期血圧における断面積であり， β は

$$\beta = \frac{4}{3} \sqrt{\pi E h} \quad (3.4)$$

である．ただし， E はYoung率を， h は血管の壁厚を表す．式(3.1)，式(3.2)を用いて，1Dセグメントは，抵抗とキャパシタを持つRC回路で表すことができる（図3.4b）．

図3.4bのRC回路と3要素WindkesselモデルのRCR回路は，血流の慣性を見捨ると，次式で与えられる抵抗，キャパシタンスをもつRC回路（図3.4c）に置き換えられる[23]．

$$R_T = R_{1D} + R_1 + R_2, \quad (3.5)$$

$$C_T = \frac{C_{1D}R_2 + C_{1D}R_1 + CR_2 + C_{1D}R_{1D}}{R_{1D} + R_1 + R_2}. \quad (3.6)$$

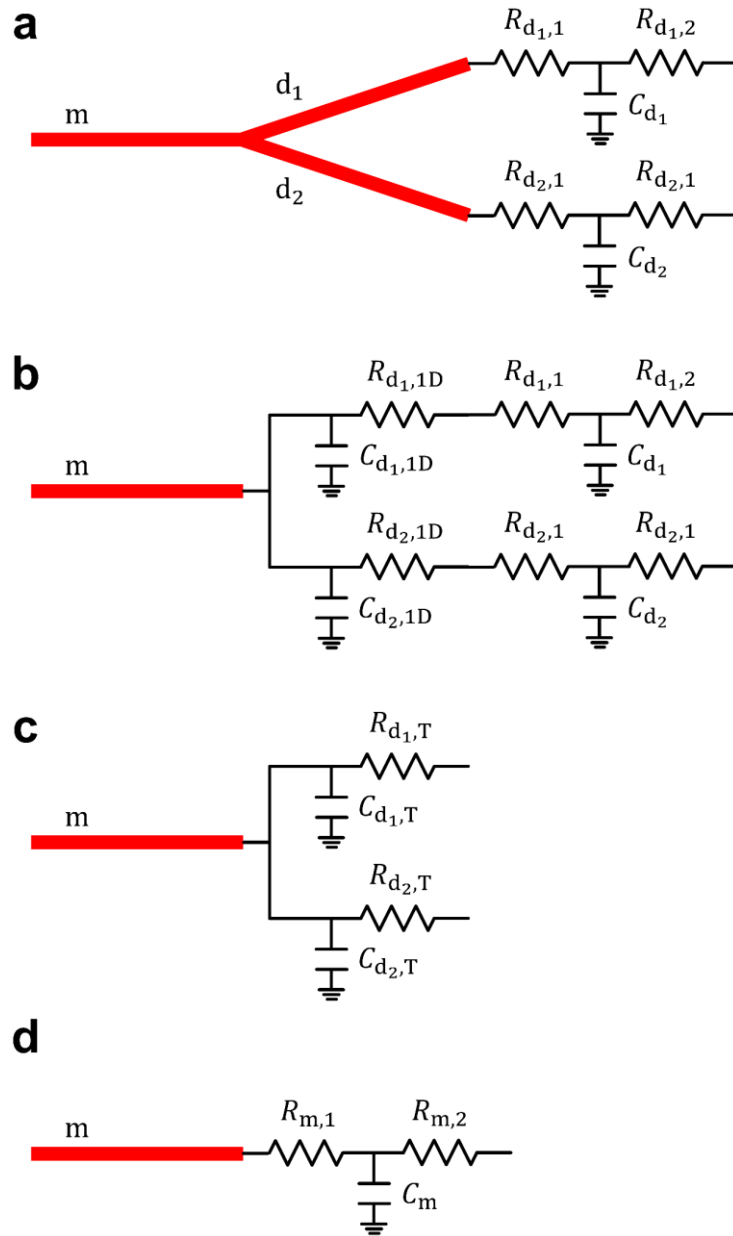


図 3.4 ベースラインモデルと等価になるような 3 要素 (RCR) Windkessel モデルの導出.

また, 並列接続された 2 つの RC 回路 (図 3.4c) は, 分枝 1 の抵抗, キャパシタンスを $R_{d1,T}$, $C_{d1,T}$ とし, 分枝 2 の抵抗, キャパシタンスを $R_{d2,T}$, $C_{d2,T}$ とすると, 合成抵抗

$$R_{m,1} + R_{m,2} = \frac{1}{\frac{1}{R_{d1,T}} + \frac{1}{R_{d2,T}}} \quad (3.7)$$

と, 合成キャパシタンス

$$C_m = C_{d1,T} + C_{d2,T} \quad (3.8)$$

が等価な3要素 Winkessel モデル（図 3.4d）に置き換えることができる。

以上のように、モデル簡略化によって新たに生じた末端には、抵抗とキャパシタンスがベースラインモデルと等しくなるように設定された3要素 Winkessel モデルを接続した。末梢血管抵抗 $R_{m,1} + R_{m,2}$ の $R_{m,1}$, $R_{m,2}$ への配分は、2.4.3 項で説明した方法を用いて行った。

3.3 解析条件

4通りの解析ケースを想定し、ベースラインモデル（すなわち83本モデル）と、3.2で作成した合計15個の簡略化モデルそれぞれを用いてシミュレーションを行った。各モデルから得られた結果を比較することで、モデル簡略化が脳循環のシミュレーション結果に及ぼす影響を評価した。以下では、モデル間の結果の比較に用いた評価指標と、解析ケースについて述べる。

3.3.1 モデル簡略化による誤差の評価指標

本研究では脳循環の予測に焦点を当てているため、脳循環に関わっている頸動脈・脳動脈のうち、図 3.5 に示すような12本の動脈を選び、それらにおける血流量、血圧を評価対象とした。モデルの簡略化に伴って血流量、血圧に生じる変化は、次のような4つの指標を用いて評価した。

$$\epsilon_Q = \frac{1}{N_t} \sum_{i=1}^{N_t} \left| \frac{Q_S^i - Q_B^i}{\max_j(|Q_B^j|)} \right|, \quad (3.9)$$

$$\epsilon_P = \frac{1}{N_t} \sum_{i=1}^{N_t} \left| \frac{P_S^i - P_B^i}{P_B^i} \right|, \quad (3.10)$$

$$\epsilon_{\bar{Q}} = \frac{\bar{Q}_S - \bar{Q}_B}{\bar{Q}_B}, \quad (3.11)$$

$$\epsilon_{\bar{P}} = \frac{\bar{P}_S - \bar{P}_B}{\bar{P}_B}. \quad (3.12)$$

ただし、 Q , P はそれぞれ血流量（体積流量）、血圧であり、 \bar{Q} , \bar{P} は血流量と血圧それぞれの1心周期にわたる平均値である。いずれも、各動脈に該当する1Dセグメントの、軸方向

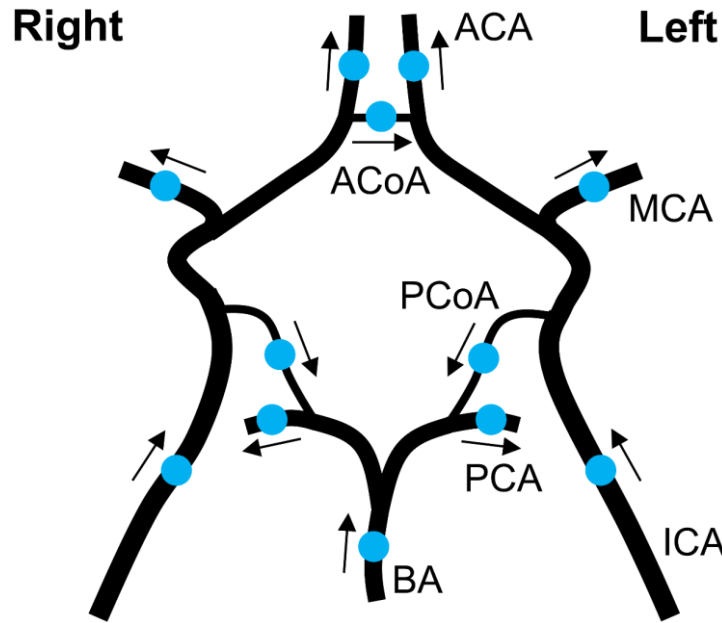


図 3.5 青色の点で示した 12 本の動脈における血流量, 血圧 (各動脈の軸方向中心での値) を対象とし, ベースラインモデルと簡略化モデルから得られた結果を比較した. 血流量は, 矢印の向きに流れるときを正の値とした.

中心にある格子点での値としている. 血流量は, 図 3.5 の矢印が示す向きを正の向きとしており, これと逆方向に流れるときは負の値を持つとした. 上付き添え字 i (または j) は 1 心周期内の時間の離散点を, N_t は離散点の数を表し, 本研究では $N_t = 200$ とした. また, 下付き添え字 B, S は, それぞれベースラインモデル, 簡略化モデルを用いて得られた結果であることを表す.

以上の 4 つの指標は, ベースラインモデルで得られた結果を基準として, 簡略化モデルで得られた結果の誤差を評価したものである. これらを, 各簡略化モデルで評価することで, 簡略化のレベルによって, 脳循環の結果がベースラインモデルからどの程度ずれるかを調べた. ϵ_Q と ϵ_P は, ベースラインモデルを基準とした簡略化モデルの相対誤差を各時刻で計算した上で, その 1 心周期平均を出したものであり, 両モデル間の波形のずれ度を表す. ただし, ϵ_Q については, 血流量が 0 に近い値となる場合があるため, 1 心周期内での最大絶対値を分母にとっている. $\epsilon_{\bar{Q}}$ と $\epsilon_{\bar{P}}$ では, 両モデル間の周期平均値のずれ度を, ベースラインモデルを基準とした簡略化モデルの相対誤差で評価している.

3.3.2 解析ケース

本研究では, 図 3.6 に示す 4 通りの異なるケースを対象とし, 各ケースにおいてモデル間

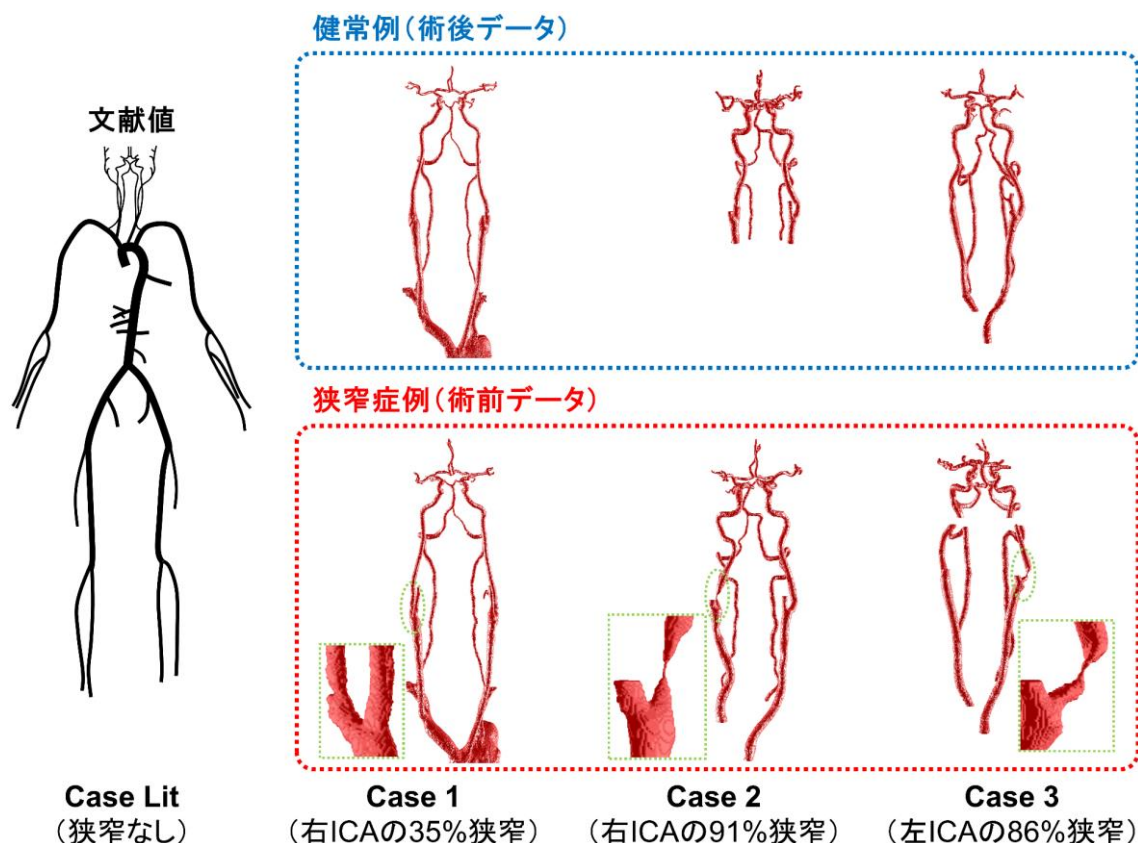


図 3.6 解析ケース.

のシミュレーション結果を比較した. まず, 文献値ケース (Case Lit) では, すべてのモデルパラメータに 2.4 節の文献値を用いた. 文献値ケースは健常者の一般的な条件を代表するため, このケースで得られた結果をもとにして, モデルの簡略化に伴って生じる誤差の, 一般的な傾向について考察した.

次に, Cases 1-3 では, 3 例の実症例を対象に, 2.5 節の方法を用いて患者個別シミュレーションを行った. 文献値ケースと同様に, モデル間のシミュレーション結果を比較することで簡略化による誤差を評価しており, 解析条件が異なるときに, 誤差の傾向がどのように変わるかを調査した. ここで用いた 3 例は, 左もしくは右の内頸動脈に狭窄を有する症例であり, NASCET 法で評価した狭窄率は図 3.6 に示したとおりである. いずれの症例でも, 狭窄診断時のデータ (術前データ) と, 狭窄を拡張する手術が施された後の経過観察データ (術後データ) が得られており, これら 2 時点のデータを用いて, それぞれシミュレーションを実施した. 前者からは内頸動脈に狭窄を有する条件 (以下「狭窄症例」という) での, 後者からは狭窄が無い条件 (以下「健常例」という) での, モデル簡略化の影響を評価することができる.

なお, Case 1 と Case 2 では, 図 2.5 (下) のような完全型の Willis 動脈輪が, Case 3 では,

左右の後交通動脈が欠落した不完全型の動脈輪がみられた。よって、Case 3 については、後交通動脈に該当する2本のセグメントを取り除いた合計81本のセグメントを用い、シミュレーションを行った。各症例の患者情報や、用いたデータの詳細は付録Aにまとめられている。Case 1は付録Aの患者IVに、Case 2は患者VIに、Case 3は患者IIに該当する。

3.4 解析結果：文献値ケース

3.4.1 計算時間

まず、文献値ケースを対象に、ベースラインモデルと合計15個の簡略化モデルそれぞれを用いてシミュレーションを行った。図3.7に簡略化モデルを用いたときの計算時間と、ベースラインモデルに対する計算速度の向上比を示す。計算時間は10回の心周期の計算に所要した時間としており、速度向上比はベースラインモデルと簡略化モデルの計算時間の比(t_B/t_S)と定義している。なお、収束解（血流量の周期平均値の変動が0.1%未満）を得るまでに必要な心周期数は、モデルによって10-14回と異なった。シミュレーションは、Intel Xeon Skylake Gold 6154 (18 コア, 3.0 GHz) と 96 GB メモリを搭載したクラスタシステムにおいて、1つのプロセッサ (CPU コア) のみを用いて行った。つまり計算の並列化は行っていない。

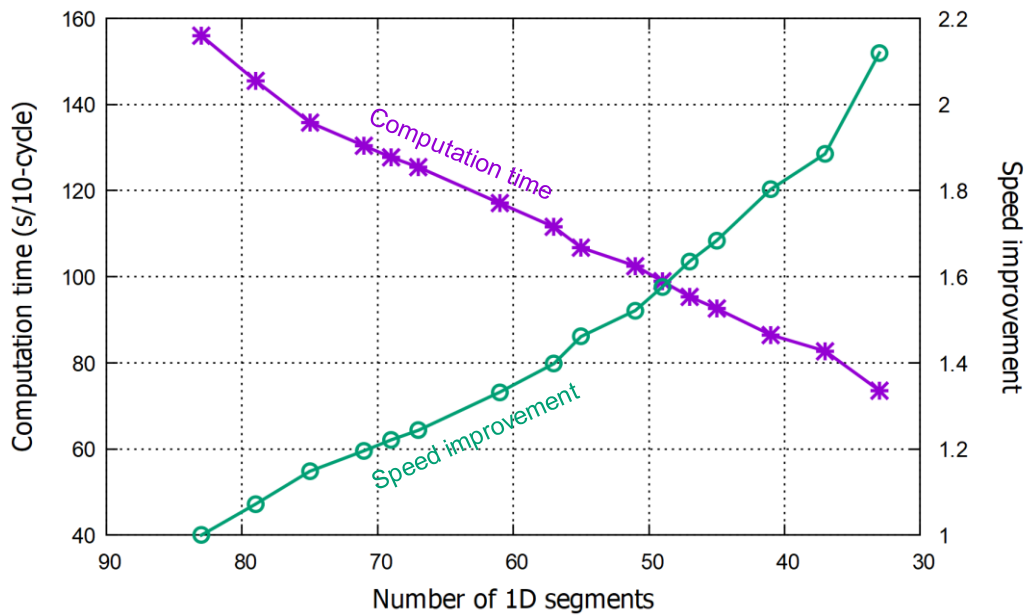


図 3.7 合計15個の各簡略化モデルの10心周期の計算に要した時間と、ベースラインモデルに対する計算速度の向上比。

図 3.7 の横軸は、各モデルに含まれる 1D セグメント数を示しており、セグメントがより少ないとき、すなわちモデルがより簡略化されたときの結果ほど、右側に位置するようにプロットしている。計算時間は、ベースラインモデルで 156 秒、最も簡略化された 33 本モデルで 73.6 秒となっており、最大で 2.1 倍の計算速度の向上がみられた。また、簡略化とともに、計算時間がほぼ線形に減少する様子が見られた。

表 3.1 に示すように、モデルに含まれる 1D セグメント数が減少すると、それに比例して 1D ネットワークにおける分岐点の数と末端の数も減少する。よって、1D セグメント数を減らすことは、各セグメントの時間進行に必要な計算量だけでなく、末端の数に比例する 0D モデルの計算コストも低減させる効果を持つ。この理由から、1D-0D シミュレーション全体としての計算時間が 1D モデルに含まれるセグメント数に比例して短くなることは、期待どおりの結果といえる。

ただし、セグメント数を減らしたときに得られる速度向上比は、シミュレーションコード依存であり、計算アルゴリズムの効率によって変わり得る。もし、表 3.1 に示したセグメント数、分岐点の数、末端の数と計算量が完全に比例するような理想的なアルゴリズムを仮定

表 3.1 各モデルの 1D ネットワークにおけるセグメント数、分岐点、末端の数。

簡略化レベル	セグメント数	分岐点の数	末端の数
0 (ベースライン)	83	43	36
1	79	41	34
2	75	39	32
3	71	37	30
4	69	36	29
5	67	35	28
6	61	32	25
7	57	30	23
8	55	29	22
9	51	27	20
10	49	26	19
11	47	25	18
12	45	24	17
13	41	22	15
14	37	20	13
15	33	18	11

する場合、最も簡略化された 33 本モデルでは、約 2.7 倍の速度向上が見込まれる。本研究で見られた 2.1 倍という速度向上比は、この理想値の約 80% に相当する。心臓モデルなど、セグメント数を減らしても固定的に必要な計算コストがあることを考慮すると、概ね理想値に近い速度向上が得られていると考えられる。

前述のとおり、本研究ではシミュレーションコードの並列化は行っておらず、どのモデルでもシミュレーションは 1 つのプロセッサを用いて実行した。並列化はシミュレーションを高速化するための一般的な方法であるが、次の理由から、本研究での 1D-0D シミュレーションには適していない。

第一に、1D-0D シミュレーションで最も時間を要するプロセスは、1D モデルと 0D モデルの連成を解くための反復計算の部分であることが挙げられる。2.3.2 項で述べたように、1D ネットワークの末端にある格子点での情報を次の時間ステップのものに更新するためには、0D モデルの支配方程式を反復して解く必要がある。どの簡略化モデルでも、0D モデルの計算を時間ステップごとに約 30 回繰り返しており、これに要する計算時間がシミュレーション全体の計算時間の約半分を占めている。0D モデルの計算の場合、反復当たりの計算量が少なく、並列化できる部分も限られるため、並列化による速度向上は見込めない。

第二に、本研究で用いている 1D-0D モデルでは、1D セグメントの数が最大 83 本と少ないことが挙げられる。Lax-Wendroff スキームによる 1D モデルの支配方程式の解法は、解析領域を分割し、複数のプロセッサに割り当てる方法により並列化可能である。この方法は、例えば 2,142 本の 1D セグメントを含む Blanco ら [13] のモデル (図 3.1c) のように、1D モデルの支配方程式を解くための計算コストが高い場合は有効である。しかし、1D セグメント数が 83 本と少ない場合は、スレッド起動のコスト (共有メモリ型計算機の場合) やデータ送受信のコスト (分散メモリ型計算機の場合) など、並列計算を行うための余計なコストのほうが Lax-Wendroff スキームの計算コストよりも大きくなるため、並列化のメリットが生じない。

3.4.2 モデル簡略化による誤差

次に、モデルの簡略化に伴い、脳循環のシミュレーション結果にどのような変化が生じるかをみるために、ベースラインモデルと各簡略化モデルを用いて得られた血流量の波形を図 3.8 に、血圧の波形を図 3.9 に示す。これらの図には、12 本の頸動脈・脳動脈 (図 3.5) それぞれにおける 1 心周期 (1 秒間) の波形が示されている。まず、波形の一般的な特徴として、血流量と血圧は心臓の収縮初期 (約 0.15-0.25 秒) において急激に上昇し、収縮末期 (約 0.25-0.4 秒) には半分ほどに減少する。また、拡張期 (約 0.4 秒以降) には傾きを変えて緩やかな減衰を描き、再び収縮期を迎える。

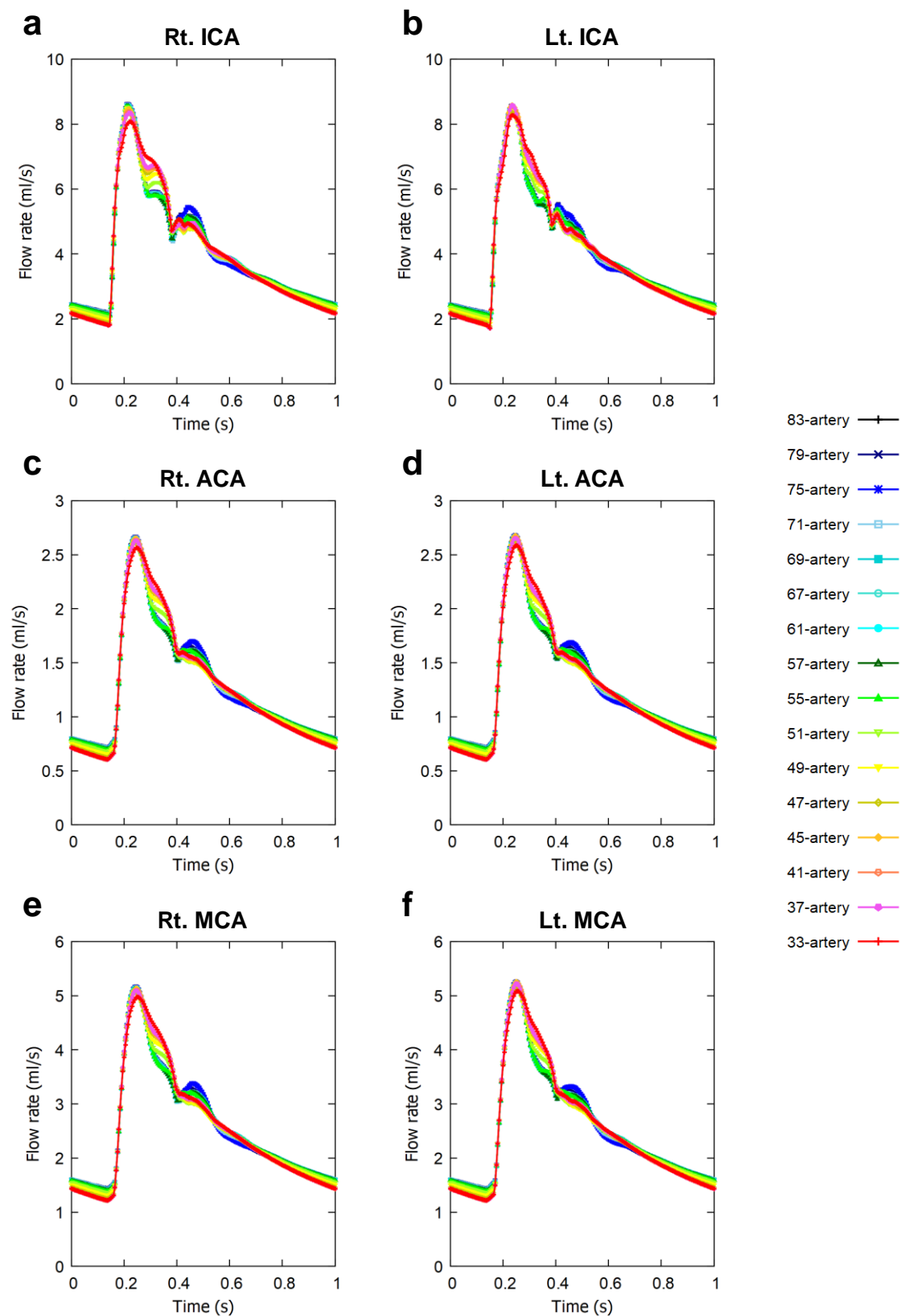


図 3.8 ベースラインモデル（83 本モデル）と合計 15 個の簡略化モデルを用いて得られた血流量の波形。

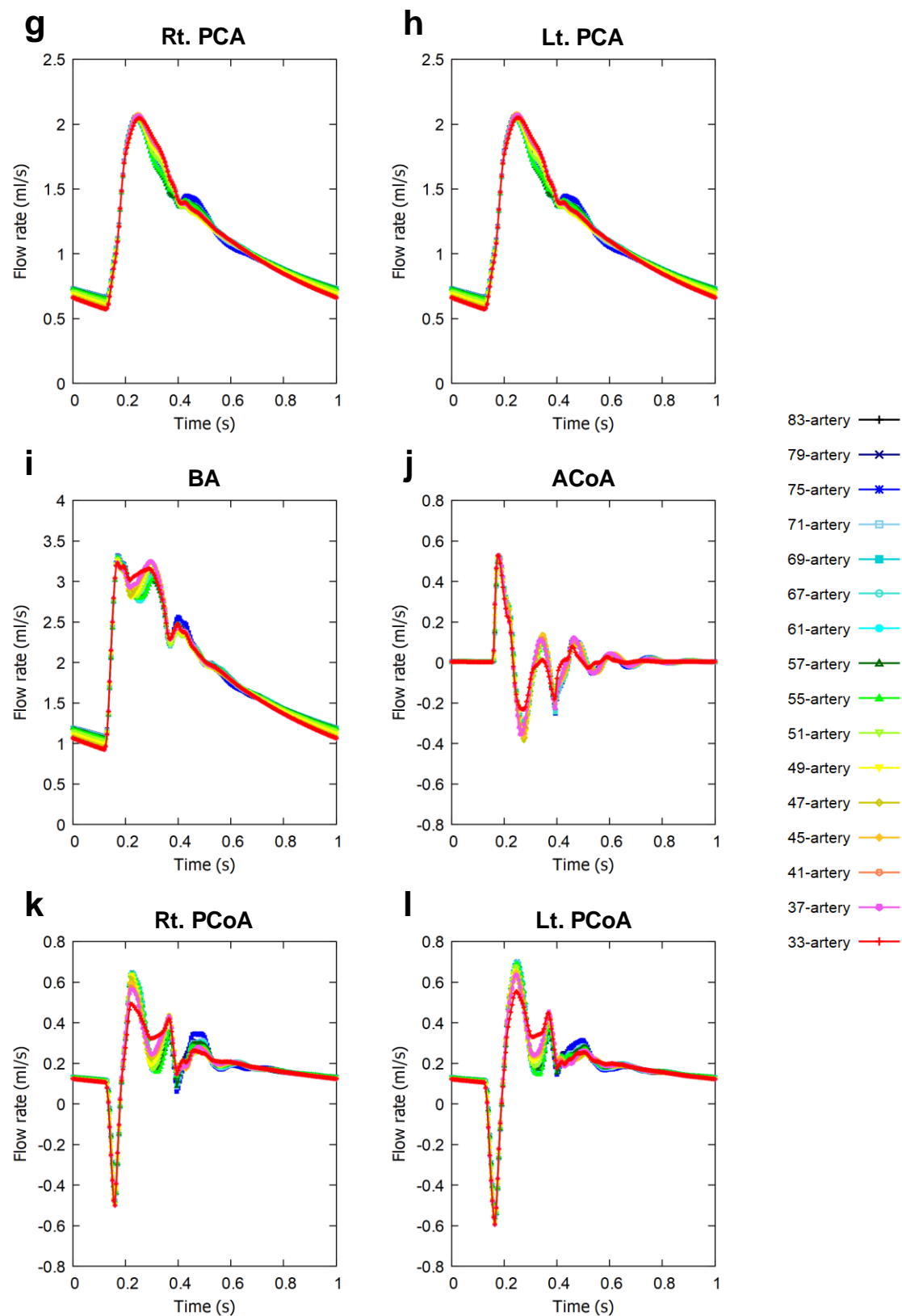


図 3.8 (続き) ベースラインモデル (83 本モデル) と合計 15 個の簡略化モデルを用いて得られた血流量の波形.

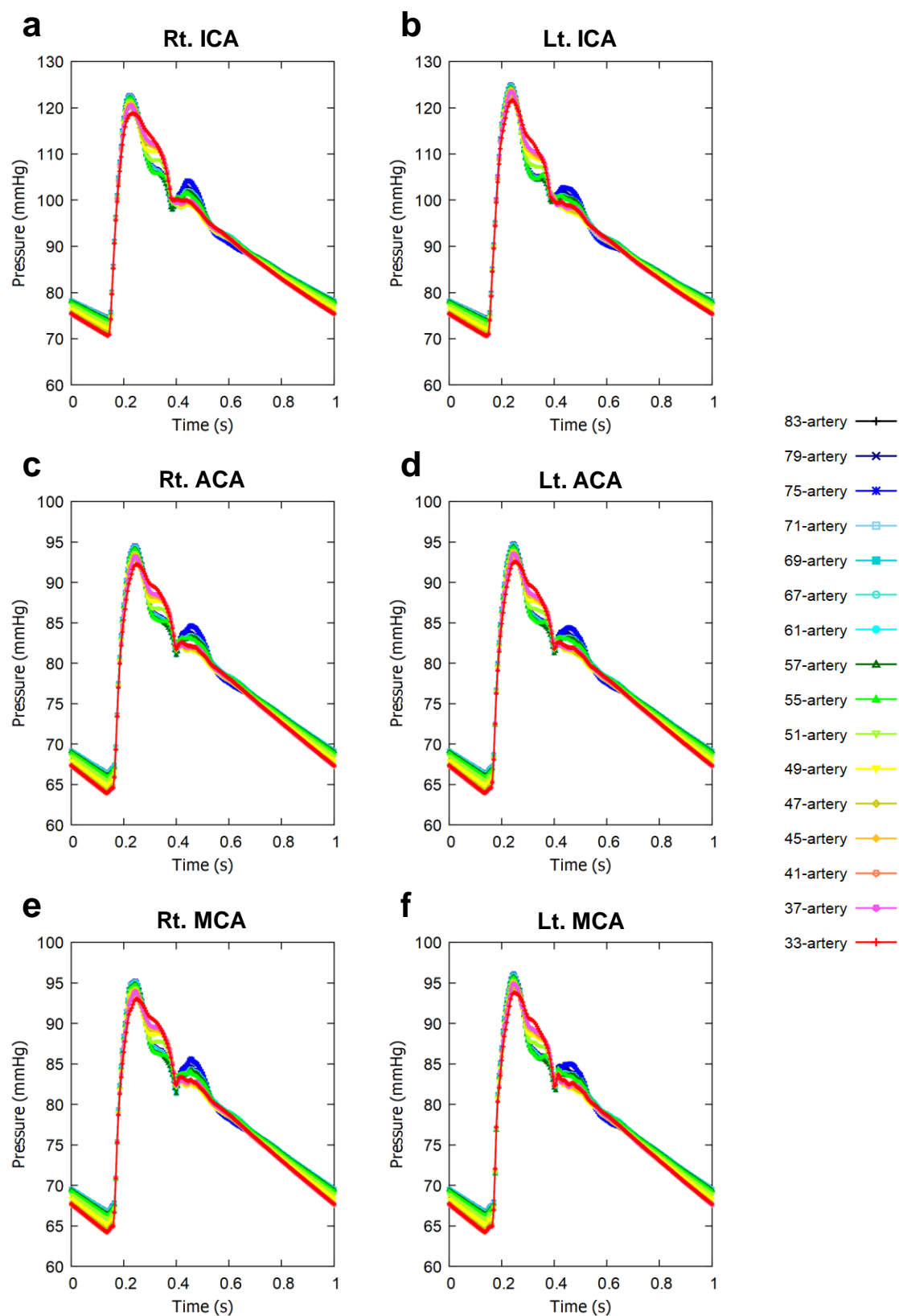


図 3.9 ベースラインモデル (83 本モデル) と合計 15 個の簡略化モデルを用いて得られた血圧の波形.

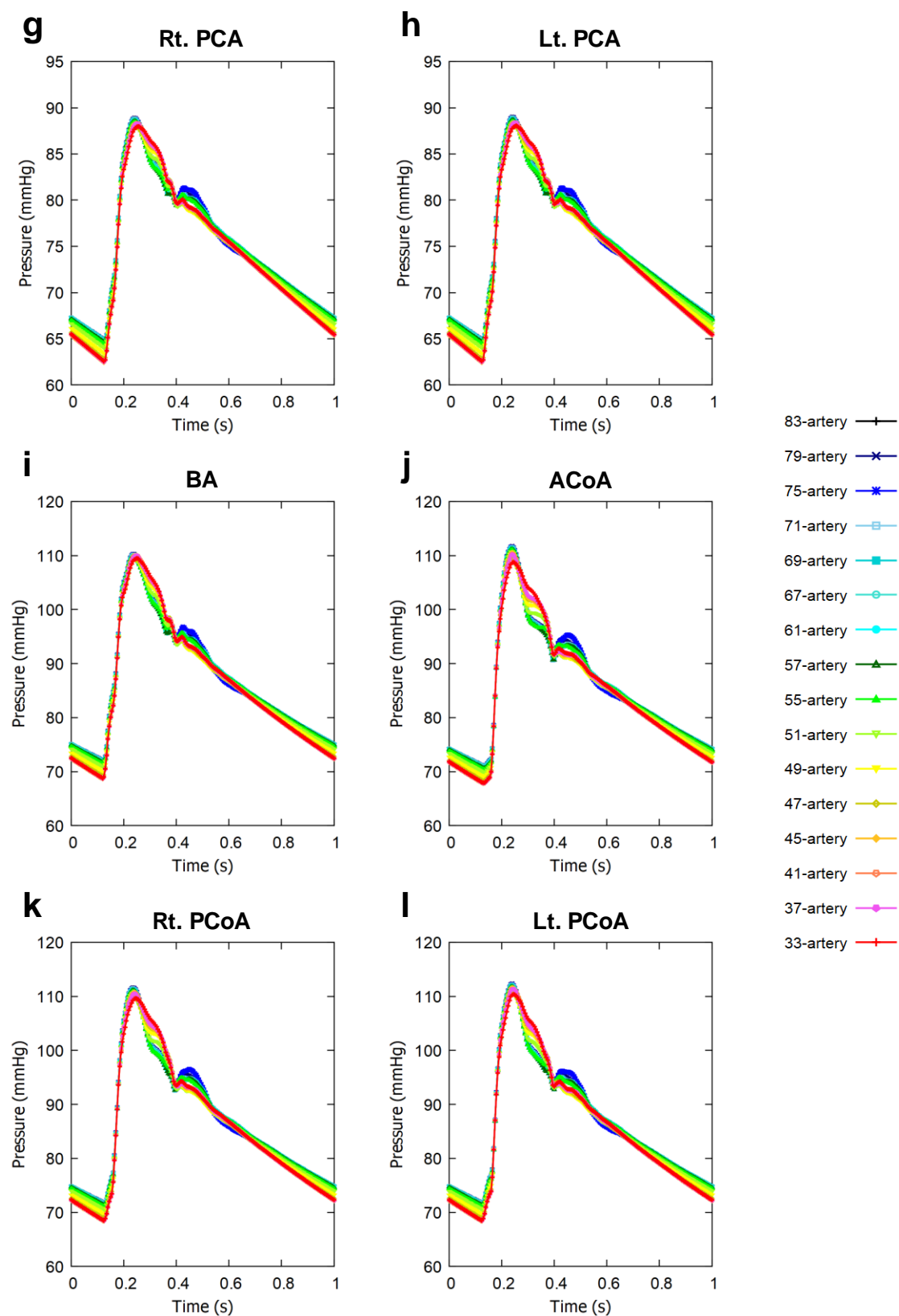


図 3.9 (続き) ベースラインモデル (83 本モデル) と合計 15 個の簡略化モデルを用いて得られた血圧の波形.

図 3.8 と図 3.9 からわかるように、血流量と血圧いずれにおいても、収縮初期の立ち上がりではモデル間の違いはさほど見られず、ピーク値が少し低下する程度であった。一方で、収縮末期と拡張期にわたる減衰波形にはモデル間で顕著な違いが見られ、より簡略化されたモデルほど、ベースラインモデルからのずれが大きくなっている。特に、ベースラインモデルでは、拡張期において収縮期のピークとははっきりと区別される 2 度目のピークを持つが、モデル簡略化とともに 2 度目のピークが徐々に消え、その代わりに収縮期末の値が徐々に上昇する様子が見られる。

左右または前後の脳動脈同士をつなげている 3 本の交通動脈では、1 心周期の間に血流の向きが 1 回以上反転している (図 3.8j-l)。また、収縮期の大きなピークに加えて、拡張期にも複数のピークを持つような振動波形を描いている。これら交通動脈においても、モデル間の違いは拡張期の波形に出ており、モデル簡略化によってピークの大きさが変化する様子が見られた。

続いて、図 3.8 と図 3.9 の結果をもとに評価した、各簡略化モデルの ϵ_Q , ϵ_P を図 3.10 に示す。3.3.1 節で述べたように、 ϵ_Q と ϵ_P は、簡略化モデルで得られた波形がベースラインモデルに比べてどの程度ずれているかという誤差を表す。図 3.7 と同様に、図 3.10 ではモデルに含まれる 1D セグメント数を横軸にとっている。図 3.10 からわかるように、簡略化に伴った値の推移は、 ϵ_Q と ϵ_P とで同様であった。ただし、 ϵ_Q のほうは、3 本の交通動脈で他の動脈よりも高い値を示した。これは、交通動脈では血流量が非常に少なく (図 3.8j-l)、波形に同じ量のずれが生じたとしても、それを血流量の最大絶対値 (収縮期のピーク値) で割った値は他の動脈に比べて大きくなるからである。つまり、交通動脈では、モデルの簡略化により相対的に大きな波形の誤差が生じる。

前項の結果で、計算速度が簡略化とともに線形に向上したこととは対照的に、図 3.10 を見ると、 ϵ_Q と ϵ_P の上昇幅は、どの動脈を 1D ネットワークから除外しているかによって大きく異なっている。簡略化のレベルに応じた ϵ_Q と ϵ_P の推移には、3 つの特徴が見られる。

第一に、 ϵ_Q と ϵ_P は 75 本モデルで一時的に上昇するが、それよりも簡略化された 71 本モデルでは減少に転じている。71 本モデルは、75 本モデルから骨盤の高さに位置する内腸骨動脈と外腸骨動脈を除外したモデルである。

第二に、57-79 モデルでは、簡略化に伴った ϵ_Q , ϵ_P の上昇が緩やかであり、それぞれ 1.1%, 0.4% 以内に収まっているが、胸部・腹部大動脈とその第一分枝を 1D ネットワークから順次除外している 45-55 本モデルでは、 ϵ_Q , ϵ_P とともに急上昇している。このことから、胸部・腹部大動脈での脈波は、3 要素 Windkessel モデルでは表現できないような特徴を持っており、それが頸動脈・脳動脈の波形に大きな影響をもたらしていると推測できる。

第三に、外頸動脈の分枝を 1D ネットワークから除外している 33-41 本モデルでは、 ϵ_Q と ϵ_P の上昇幅が再び緩やかになっている。外頸動脈は、脳循環への入口である内頸動脈と

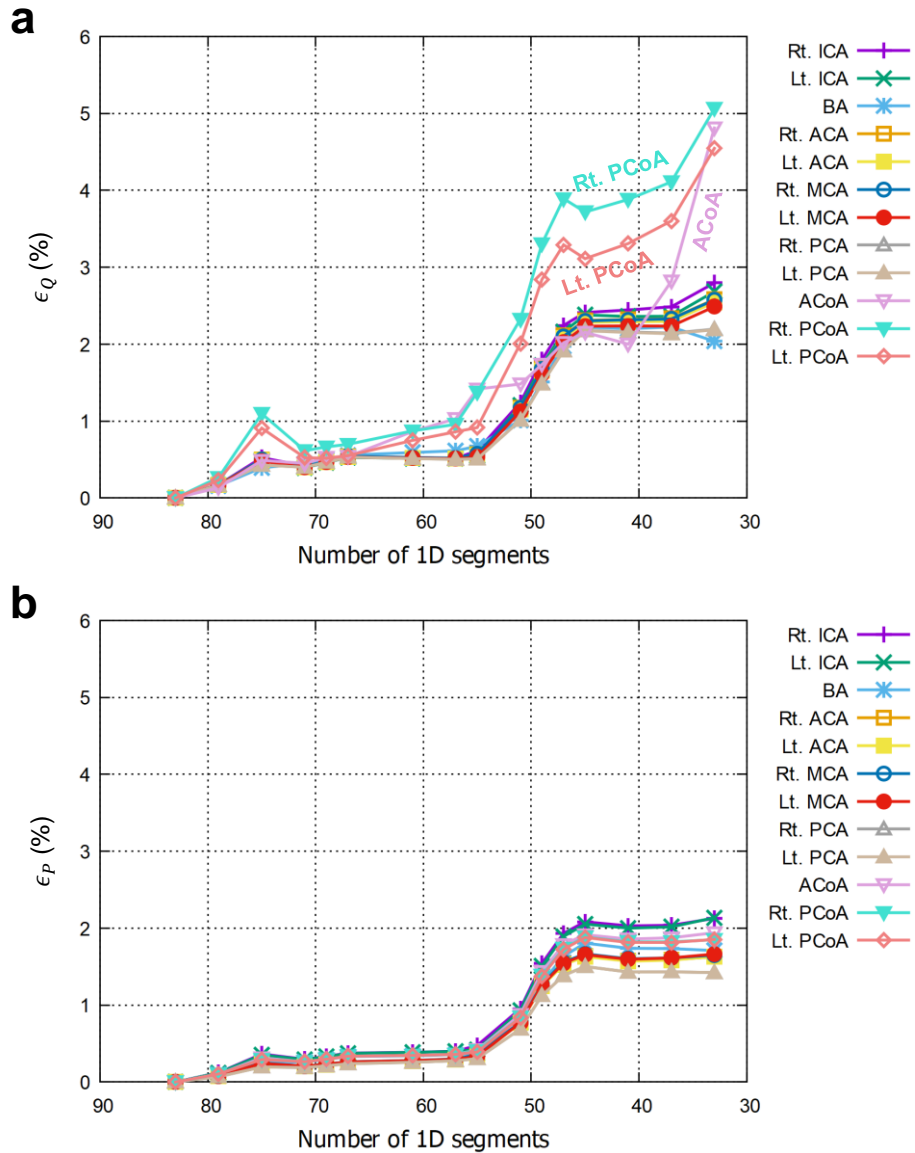


図 3.10 それぞれの簡略化モデルで評価した (a) ϵ_Q と (b) ϵ_P .

直接吻合（血管の合流）する動脈であり，脳動脈からの距離が短いにもかかわらず，その分枝を打ち切ったときの影響が小さいことは注目に値する．

次に，モデルの簡略化によって生じた波形のずれが，1心周期にわたる血流量，血圧の平均値に及ぼす影響を評価するため，各簡略化モデルで評価した ϵ_Q ， ϵ_P を図 3.11 に示す．これらの指標は，簡略化モデルによって得られた血流量，血圧の周期平均値が，ベースラインモデルの結果に比べてどの程度ずれているかという誤差を表す．図 3.10 と図 3.11 を比較すると，周期平均値の誤差である ϵ_Q と ϵ_P は，波形の誤差である ϵ_Q と ϵ_P に比べて小さく，モデル簡略化により波形にずれが生じて，それが周期平均値にもたらす影響は小さいことがわかる．前述したように，簡略化モデルの血流量（または血圧）は，拡張期の2度目のピ

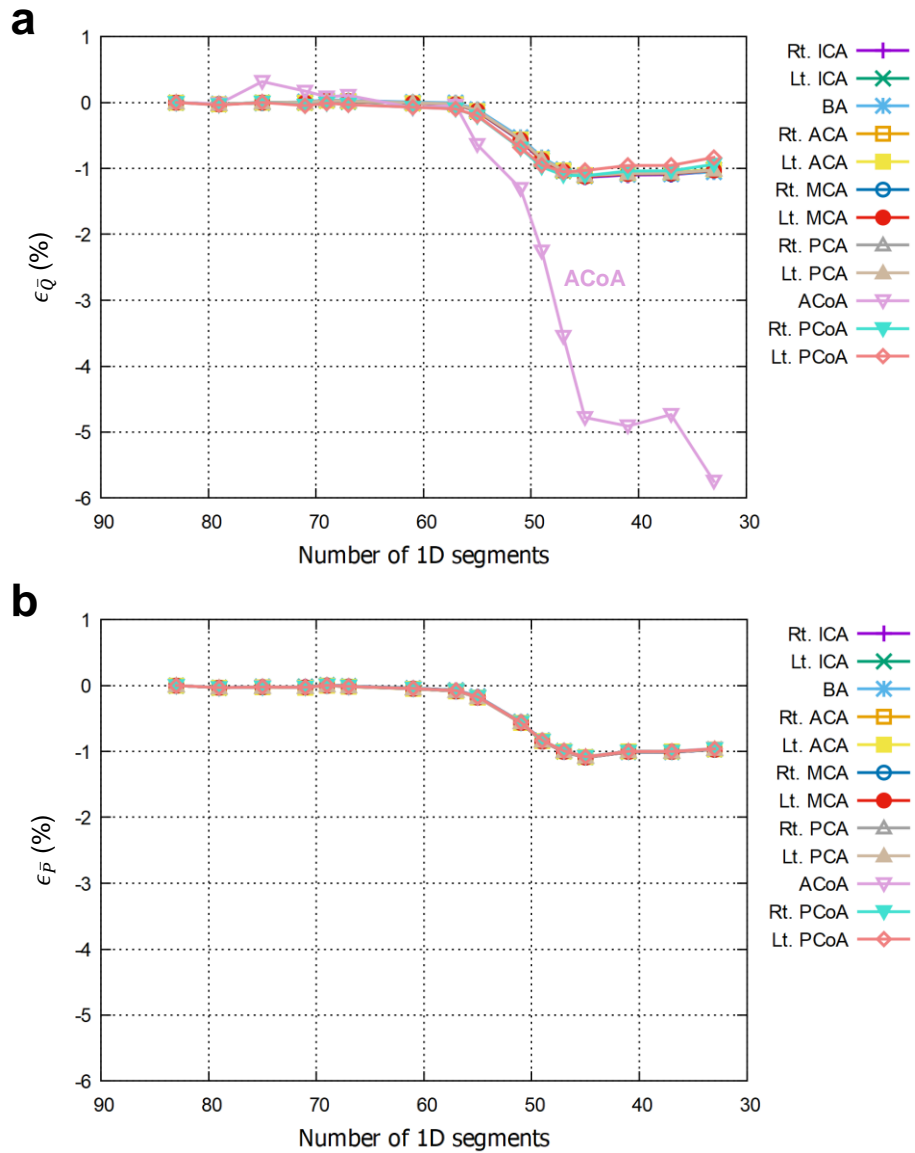


図 3.11 それぞれの簡略化モデルで評価した (a) $\epsilon_{\bar{Q}}$ と (b) $\epsilon_{\bar{P}}$.

ークではベースラインモデルより小さくなり，収縮期末では反対にベースラインモデルより大きくなる傾向を示したが，これら両者が1心周期の間で打ち消し合うことを意味する．簡略化のレベルに応じた $\epsilon_{\bar{Q}}$ ， $\epsilon_{\bar{P}}$ の推移は， ϵ_Q ， ϵ_P と同様であり，周期平均値の誤差は波形の誤差に比例した．

図 3.11a に見られるように，前交通動脈では，血流量の波形の誤差によって，血流量の周期平均値にも大きな誤差が生じることが確認された．前交通動脈は左右の脳循環経路をつなげる動脈であり，健常時には左右の血流がほぼ均等なため，前交通動脈の血流量は非常に少ない．特に，文献値ケースでは，頸動脈・脳動脈の形状が左右で等しいとしており，左右で違いがあるのは，分岐形態の違いによる経路の長さだけである．そのため，前交通動脈で

は、血流量がほぼ0のまま、左右の拍動の時間差によって向きが何度も反転するような流れが形成される（図 3.8j）。このことから、前交通動脈の流量波形は、左右の動脈に生じた誤差の影響を同時に受け、モデル簡略化の影響を受けやすいと考えられる。また、本来の血流量が少ないため、それに占めるずれ量の割合は、他の動脈に比べて大きくなる。

以上の結果から、1D セグメントそれぞれの計算時間に対する重みはほぼ同等であるが、脳循環のシミュレーション結果に及ぼす影響度は大きく異なることがわかった。よって、計算時間と精度のトレードオフという観点からは、1D ネットワークに含めるべき動脈セグメントの優先順位を考えることが重要といえる。そこで、次項では、1D ネットワークからどの動脈を除外したかによって、脳循環のシミュレーション結果に生じる誤差の大きさが異なった原因を考察する。また、1D セグメントそれぞれをネットワークから除外したときの影響度を定量化する。

3.4.3 ネットワーク打ち切り部での後進波の変化

心臓の拍動により生じた脈波は、心臓から末梢に向かって伝播していくが、分岐部、狭窄部、末梢など、形状や材料特性の異なる箇所では、その一部が反射し、逆方向に進行する。よって、動脈には、心臓から末梢側へ向かう波である「前進波」と、反対に、末梢側から心臓へ向かう「後進波」が共存しており、2.3.2 項で述べたように、血流量と血圧はこれら2つの波が重ね合わさったものである。また、前進波と後進波は動脈網を介して伝播されるため、全身の動脈は相互に干渉し合う。動脈網の一部分に変化が生じた場合、それが局所の動脈だけでなく、全身の動脈にわたって血流量や血圧の変化をもたらすのはこのためである。

図 3.12 に示すように、ベースラインモデルでは1D ネットワークとして表されていた部分が、簡略化モデルでは3要素 Windkessel モデルに置き換えられている。このモデル変更により、新たに1D ネットワークの末端となったセグメントでは、末梢側から心臓に向かって進む後進波に変化が生じる。また、その後進波は1D ネットワークを介して全身に伝播されるため、他の動脈の脈波にも変化をもたらす。つまり、図 3.10 や図 3.11 で評価した、脳

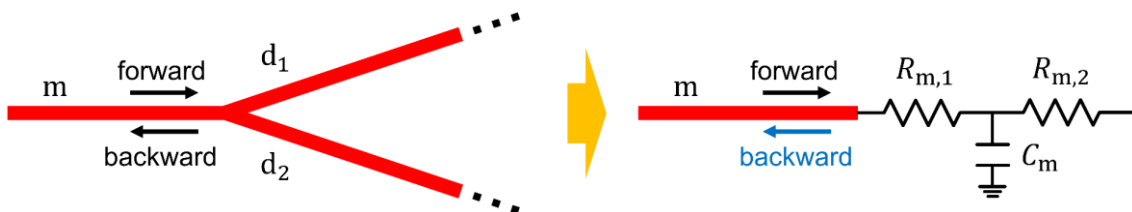


図 3.12 ネットワーク打ち切り部で生じる後進波の変化。1D ネットワーク（左）を3要素 Windkessel モデル（右）で代表することにより、接続部での後進波に変化が生じる。

循環のシミュレーション結果の誤差は、末端セグメントでの後進波に生じた変化に起因するものと考えられる。このことを踏まえて、本項では、簡略化モデルの末端セグメントにおいて脈波を前進波と後進波に分離し、そのうち後進波に生じた変化を評価する。

まず、脈波の前進波成分と後進波成分への分離について説明する。図 3.8, 図 3.9 に見られるような血流量, 血圧は, それぞれ, 前進波と後進波が重ね合わさったものであり,

$$Q = Q_f + Q_b, \quad P = P_f + P_b \quad (3.13)$$

と書ける。ただし、添え字 f と b はそれぞれ, 前進波と後進波の成分を表す。また, 1D セグメントの特性インピーダンスを

$$Z_c = \frac{\rho \bar{c}}{A} \quad (3.14)$$

とするとき, 血流量と血圧の間には

$$P_f = Z_c Q_f, \quad P_b = -Z_c Q_b \quad (3.15)$$

の関係が成り立つ [9, 126]。よって, 式 (3.13) と式 (3.15) から,

$$P_f = \frac{1}{2}(P + Z_c Q), \quad P_b = \frac{1}{2}(P - Z_c Q) \quad (3.16)$$

のように, 血圧の前進波成分と後進波成分を, 血流量と血圧を用いて書くことができる。また, 式 (3.15) の関係を用いると, 血流量についても

$$Q_f = \frac{1}{2}\left(Q + \frac{P}{Z_c}\right), \quad Q_b = \frac{1}{2}\left(Q - \frac{P}{Z_c}\right) \quad (3.17)$$

のように前進波成分, 後進波成分をそれぞれ求めることができる。

前進波・後進波分離の例として, 図 3.13 にベースラインモデルから得られた大動脈 (青色の点) の血圧波形, 血流量波形と, それらを式 (3.16), 式 (3.17) を用いて進行波成分と後進波成分に分離したものを示す。血圧と血流量の波形 (黒線) は, それぞれの前進波 (青線) の波形と類似しており, 2.4.3 項で述べたように, 動脈では前進波が主成分を成すことが確認できる。後進波 (赤線) は, 前進波より遅れたタイミングでピークを迎え, 図 3.13 では, ピークは拡張初期に位置している。

血圧の場合, 後進波のピークは収縮末期と拡張初期にかけて血圧の上昇をもたらしている。一方, 血流量の場合, 後進波は負の値を持ち, 拡張初期での流れ向きの反転をもたらしている。一般に, 後進波が到達するタイミングは年齢によって異なり, 若くて健康な成人で

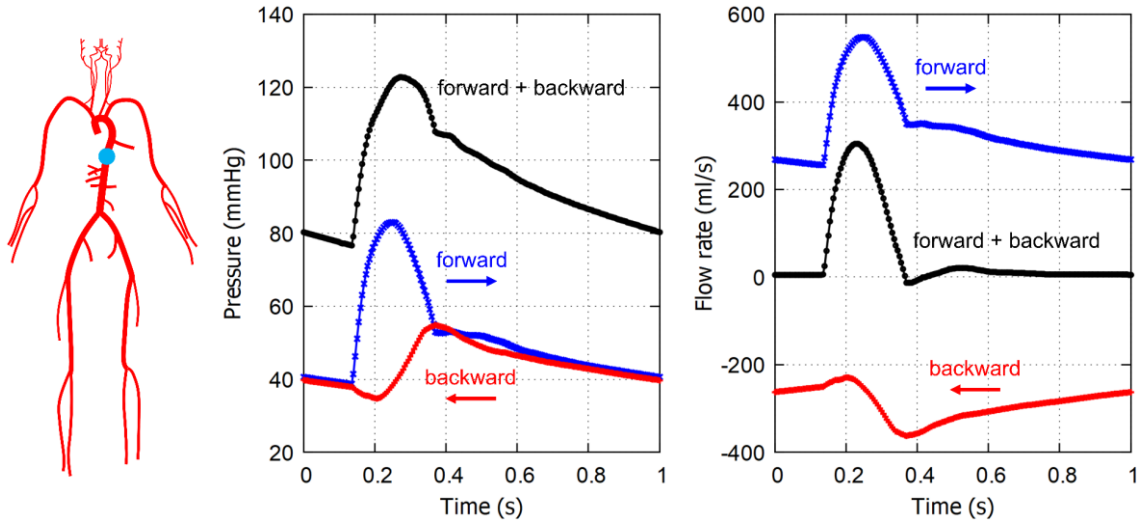


図 3.13 大動脈（青色の点）における血圧と血流量の進行波，後進波への分離．

は，図 3.13 に見られるように，後進波のピークは拡張初期に位置する．一方，高齢者では動脈壁が硬く，脈波速度が速くなるため（2.5.4 項参照），後進波のピークが収縮末期に到達し，前進波のピークと重なることで最大血圧の上昇をもたらすとされる [121]．

上記例と同様に，簡略化モデルのネットワーク打ち切り部において，血流量と血圧を前進波成分と後進波成分に分離する．そのうち後進波に注目し，ベースラインモデルの同じ箇所で見られる後進波に対し，どの程度の誤差が生じているかを評価する．前項で， ϵ_Q と ϵ_P が同様の傾向を示したことを踏まえ，ここでは血流量の後進波だけに焦点を当て，次式で与えられる指標を用いて後進波の誤差を評価する．

$$\epsilon_{Q,b} = \frac{1}{N_t} \sum_{i=1}^{N_t} |q_{S,b}^i - Q_{B,b}^i|. \quad (3.18)$$

ただし， $Q_{B,b}$ ， $Q_{S,b}$ はそれぞれ，ベースラインモデル，簡略化モデルから得られた血流量の後進波を表す．式 (3.18) の指標では，式 (3.9) の ϵ_Q と同様に，両モデル間の波形のずれ量を誤差として評価しているが，ずれの相対値ではなく絶対値を用いているところが異なる．

図 3.14 に各簡略化モデルで新たにネットワーク末端となった動脈セグメント（ネットワーク打ち切り部）と，そのセグメントで評価した $\epsilon_{Q,b}$ を示す．縦方向に合計 15 個の簡略化モデルを並べており，横方向には各モデルで新たに末端となったセグメントを並べている．後進波の誤差は，上肢・下肢の動脈や外頸動脈の分枝に比べ，胸部・腹部大動脈の打ち切り部で桁違いに大きいことがわかる．特に，大動脈の第一分枝を除外すればするほど，その打ち切り部である大動脈末端での後進波にはより大きな誤差が生じている．

また，各簡略化モデルで生じた後進波の誤差の合計量（図 3.14 の $\epsilon_{Q,b}$ の横方向合計）を計算し，その推移を見ると（図 3.15）， ϵ_Q ， ϵ_P （図 3.10）と同じ傾向で増減することが観察

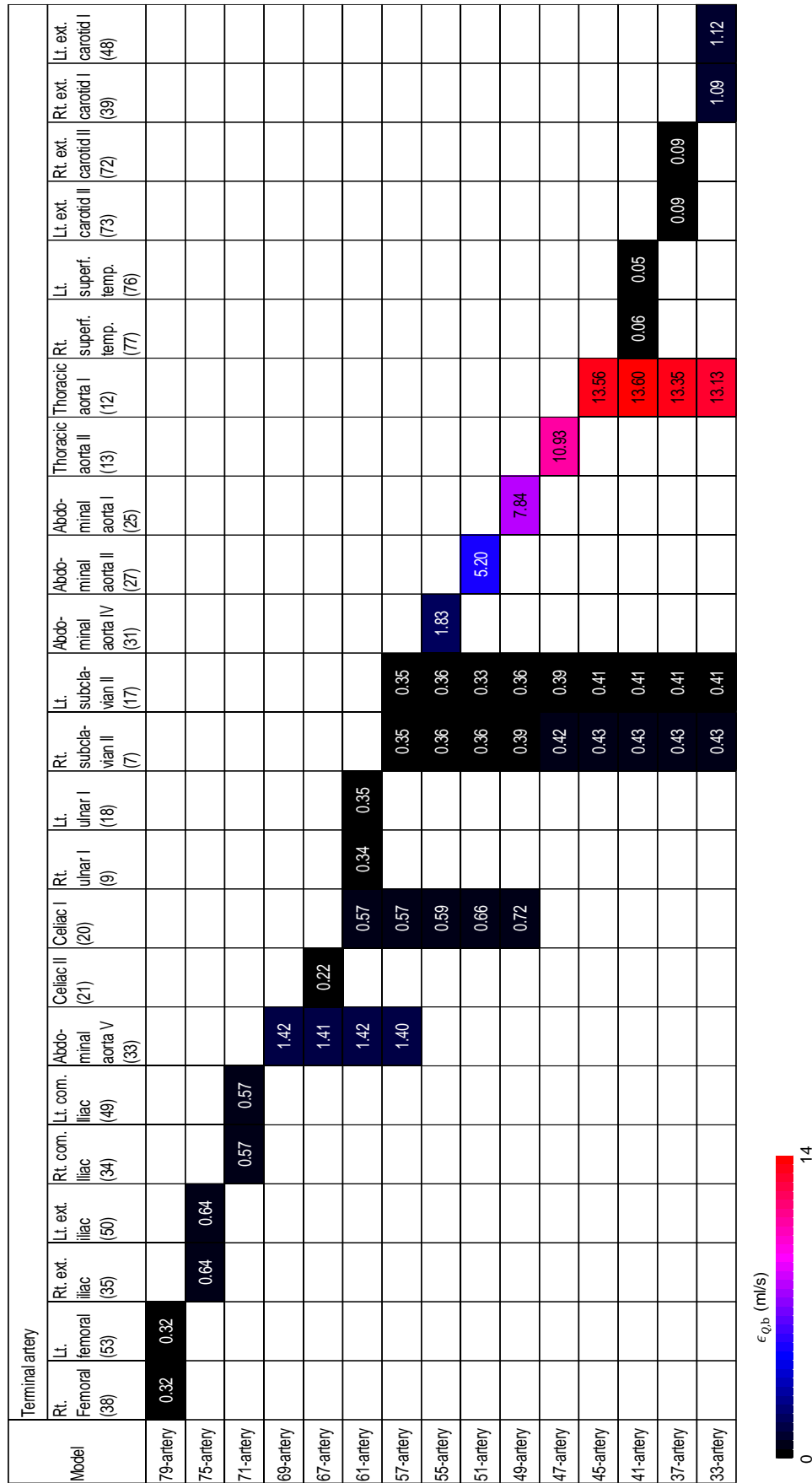


図 3.14 モデル簡略化によって新たにネットワーク末端となったセグメントで評価した $\epsilon_{Q,b}$ (ml/s). 括弧内の数字は、各セグメントに割り振られた番号を表し、図 2.14 と表 2.2 の番号と一致している。

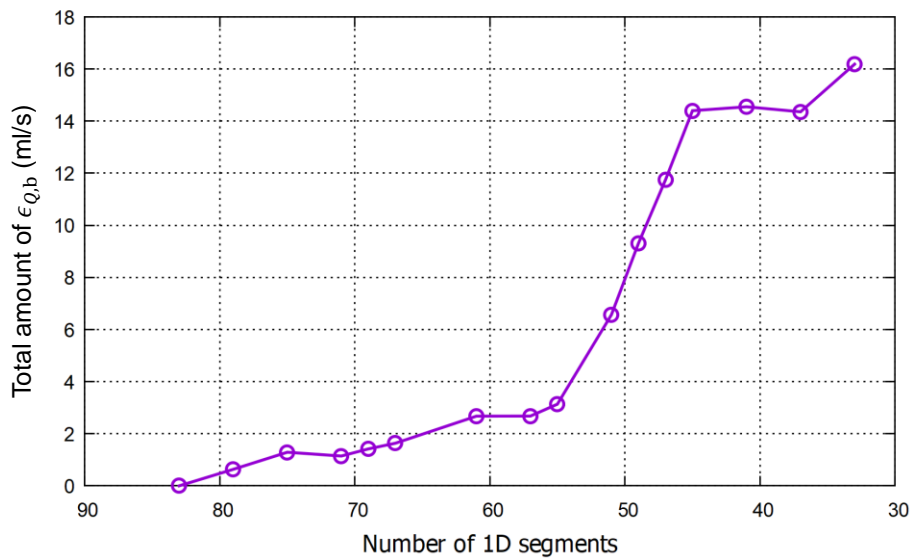


図 3.15 各簡略化モデルで生じた後進波のずれ ($\epsilon_{Q,b}$) の合計値. 図 3.14 に示した $\epsilon_{Q,b}$ を横方向に足し合わせることで計算される.

される. このことから, ネットワーク打ち切り部での後進波に生じた誤差が, 脳循環での血流量, 血圧の誤差をもたらしていることと, 両者の大きさが比例することが確認できる.

胸部・腹部大動脈で特に大きな後進波の誤差が生じる原因を考察するため, 49 本モデルを例にとり, ベースラインモデルと簡略化モデルとで後進波を比較したものを図 3.16 に示す. この図には, ネットワーク末端である腹部大動脈 (青色の点) での血流量の後進波が示されている. また, その下に後進波の時間微分を併せて示し, 後進波の波形が急に変化する箇所 (赤い点線) がわかるようにした.

ベースラインモデルと簡略化モデルの後進波には, 波形が急に変化する約 0.15–0.5 秒の区間において大きな違いが見られる. ここで注目すべき点は, ベースラインモデルでは後進波の微分が多数の極値を持つことである. これは, 腹部大動脈の遠位側にある分岐部や末端で反射した複数の波が, それぞれ異なるタイミングで届いているためである. 例えば, 比較的距離の近い大動脈の第一分枝で反射した波は早いタイミングで到達するが, 下肢の動脈で反射した波は長い距離を伝わるため, それよりも遅れて到達する.

このように, ベースラインモデルの後進波は, 遠位側のネットワークで反射した複数の波が合わさったものである. 一方, 簡略化モデルでは, 腹部大動脈の遠位側で生じる波の反射を, 末端に接続した 3 要素 Windkessel モデルにより表している. 胸部・腹部大動脈での後進波は, 3 要素 Windkessel モデルでは表現できない特徴を持っており, それは遠位側に多数の分岐を持ち, 分枝それぞれの長さが大きく異なることに由来する. また, 大動脈では後進波の絶対値そのものが大きいため, 後進波の波形にずれが生じたときの $\epsilon_{Q,b}$ は他の動脈に比べて大きくなる.

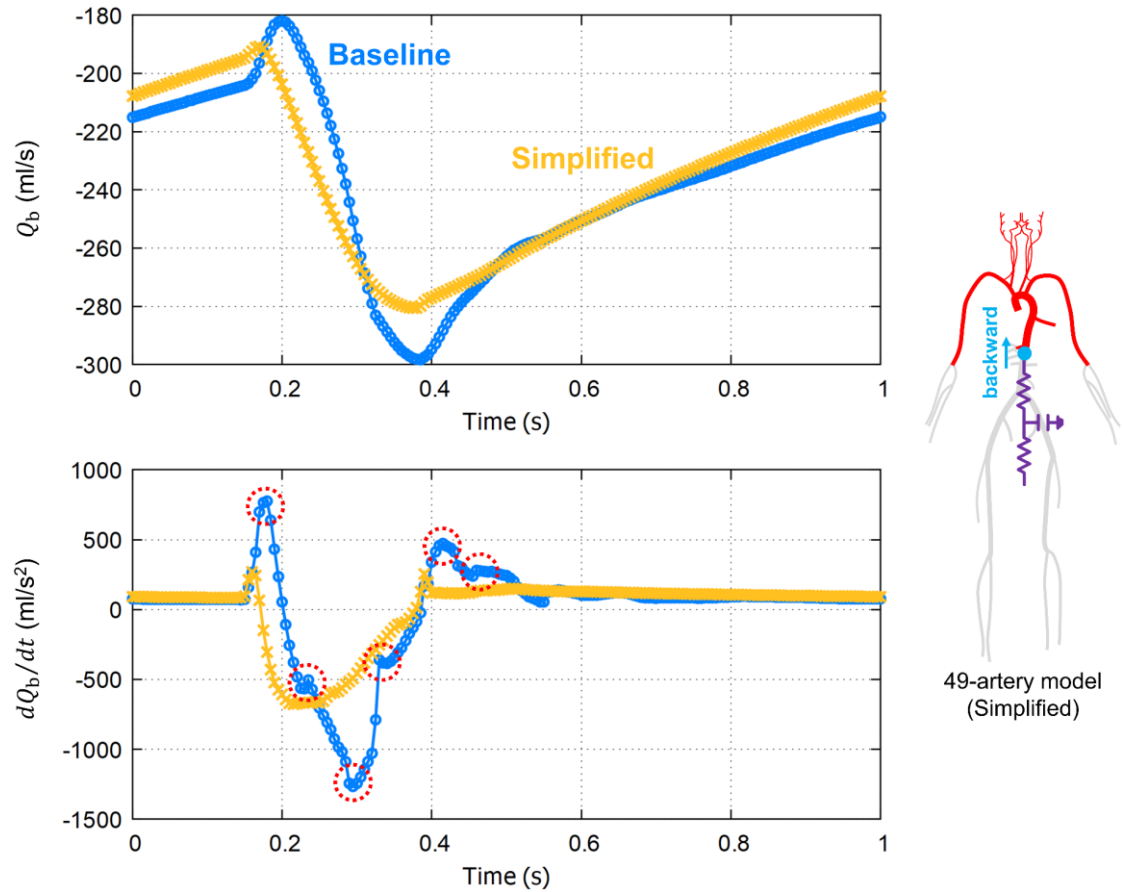


図 3.16 ベースラインモデルと簡略化モデル（49 本モデル）とでの，腹部大動脈での血流量の後進波とその時間微分の比較．

この結果は，末端の 0D モデルを改良することにより 1D モデルを用いた場合と同様な後進波を与えることができれば，計算速度を向上させつつもシミュレーション結果のずれを減らすことが可能であることを意味する．一般に，3 要素 Windkessel モデルの近位側の抵抗 R_1 は，末端の 1D セグメントの特性インピーダンスに等しい値に設定される（2.4.3 項）．この仮定は，モデル接続部での反射により引き起こされる不自然な高周波を抑制するように働く一方で [3, 28]，一部の動脈では実際の反射特性との不一致をもたらす．近位側と遠位側の抵抗比 (R_1/R_2) とキャパシタンス C を動脈に合わせて最適化する Fossan ら [28] の方法は，モデルそのものを変えずに後進波のずれを減らすための有効な選択肢となり得る．また，Fleeter ら [25] のように，動脈のネットワーク形状を 0D モデルとして再現し，複雑な波形を多数の時定数により再現する方法が挙げられる．

しかし，これらの場合でも計算速度の向上は最大 2.1 倍であり，計算時間が既に約 3 分と短いことを考えると大きなメリットになるとはいえない．また，本研究において膨大な回数のシミュレーションを要するのは学習データ作成時の一度のみである．これらの理由から，0D モデルの改良は本研究の対象外とした．

以上の結果を総合すると、各動脈セグメントを1Dネットワークから除外したときのシミュレーション結果への影響度は、図3.14に示したような、後進波の誤差として定量化できるといえる。脳動脈以外では、胸部・腹部大動脈とその第一分枝、上肢・下肢の動脈、外頸動脈の分枝、という順に影響度が大きいことが確認された。よって、モデルを簡略化するときは、既定の許容誤差を超えない範囲で、これとは逆の順にセグメントを取り除くとよい。影響度の大きい動脈には、(i) 後進波の強度が大きい、(ii) 遠位側に多数の分岐を持つ、(iii) 分枝それぞれの長さが大きく異なる、という特徴がみられた。これらの特徴は、本研究で調査していない動脈セグメントの影響度を見積もるための指標となり得る。

本研究では、83本モデルをベースラインモデルとし、それよりもセグメント数を減らしたときの影響を検討した。83本モデルに含まれていない動脈は、太い動脈から繰り返し分岐した比較的細い動脈である。このような動脈では、後進波そのものの絶対値が小さく、また、動脈の長さが短いため、分枝間の長さの差も小さい。つまり、前述した(i)–(iii)の特徴との対比からわかるように、これらの動脈を無視していることが脳循環のシミュレーション結果に及ぼす影響は小さい。ゆえに、83本モデルは、動脈網で生じる重要な反射を再現するのに十分なセグメントを含むベースラインモデルとして妥当である。

3.5 解析結果：患者個別ケース

前節では、モデル簡略化に伴いシミュレーション結果に生じる誤差の、一般的な傾向を調査し、その原因について考察した。続いて本節では、各モデルを用いて、3例の実症例を対象とした患者個別シミュレーションを行う。これにより、患者個別の条件で1D–0Dシミュレーションを行う際の、モデル簡略化の影響を評価する。脳循環を成す動脈間の血流配分に着目している本研究の目的からすると、モデルの簡略化が、血流量の周期平均値に大きな誤差をもたらさないことが望ましい。また、異なる解析条件においても、 $\epsilon_{\bar{Q}}$ が一貫した傾向を示すことが望ましい。したがって、ここでは血流量の周期平均値の誤差を表す $\epsilon_{\bar{Q}}$ に注目し、健常例と狭窄症例それぞれ3例における $\epsilon_{\bar{Q}}$ を調査する。

3.5.1 健常例

まず、3症例の術後データを対象に各モデルを用いてシミュレーションを行い、図3.11aと同様に $\epsilon_{\bar{Q}}$ を図示した(図3.17)。この結果から、健常例(狭窄の無い例)を対象に患者個別シミュレーションを行うときの、モデル簡略化の影響を評価できる。また、ケース間の比較を通じて、解析条件が異なるときの $\epsilon_{\bar{Q}}$ の違いをみることができる。

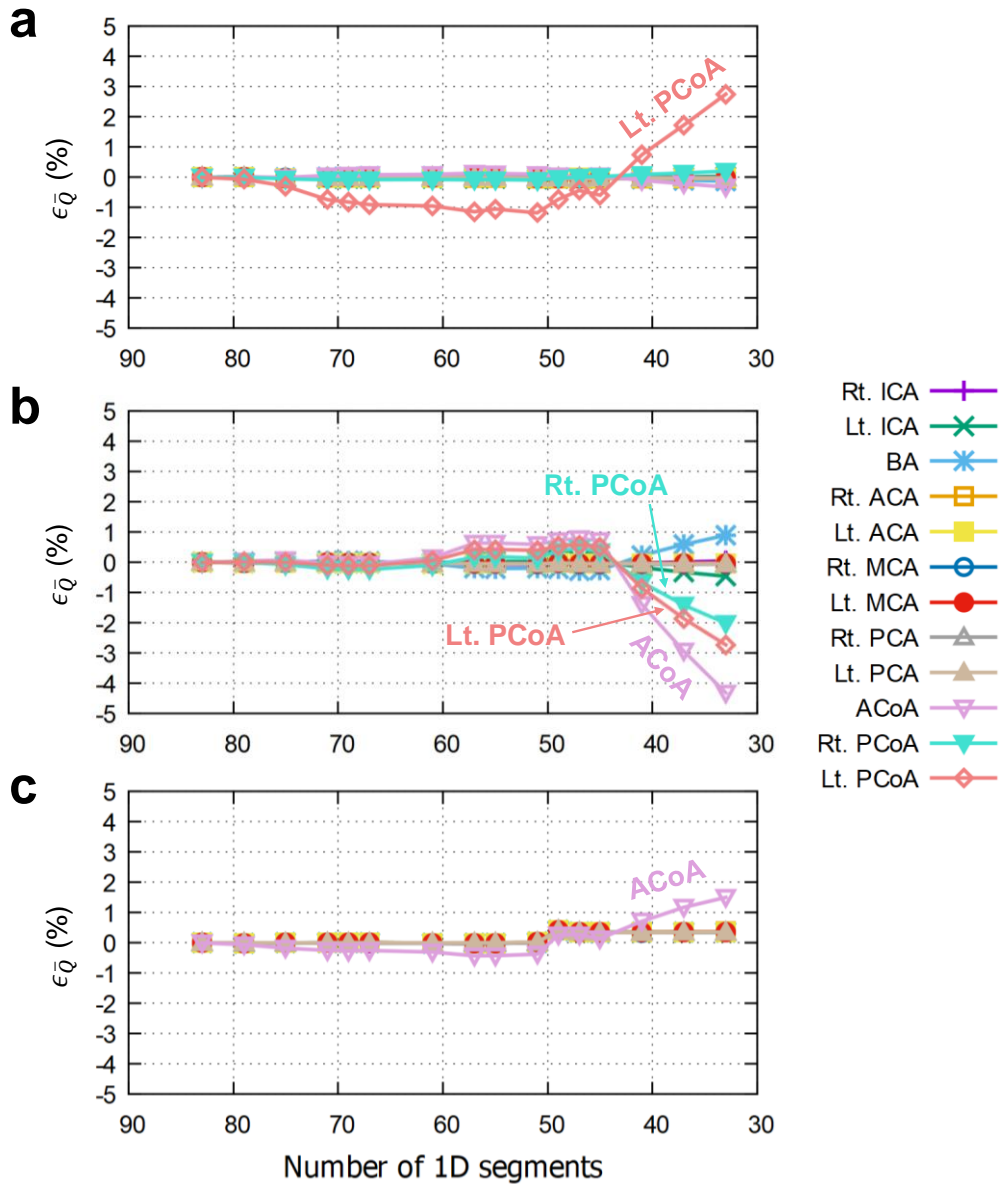


図 3.17 患者個別ケース（健常例）で評価した各簡略化モデルの $\epsilon_{\bar{q}}$. (a) Case 1, (b) Case 2, (c) Case 3.

図 3.17 を見ると、文献値ケースでみられた結果（図 3.11a）と同様に、いずれのケースでも $\epsilon_{\bar{q}}$ の絶対値は交通動脈で大きいことがわかる。これは、左右もしくは前後の循環経路をつなげている交通動脈は、それぞれの経路を伝わった後進波の誤差の影響を同時に受けるためと考えられる。また、健常時には左右・前後の血流がほぼ均等であり、交通動脈の血流量が少ないため、相対誤差である $\epsilon_{\bar{q}}$ は他の動脈に比べて大きくなることも理由として挙げられる。

ただし、左右または前後の経路間の対称性には個人差があるため、3 本の交通動脈のうちどれで誤差が大きくなるかは、ケースによって異なった。Case 1 は左後交通動脈で、Case 2

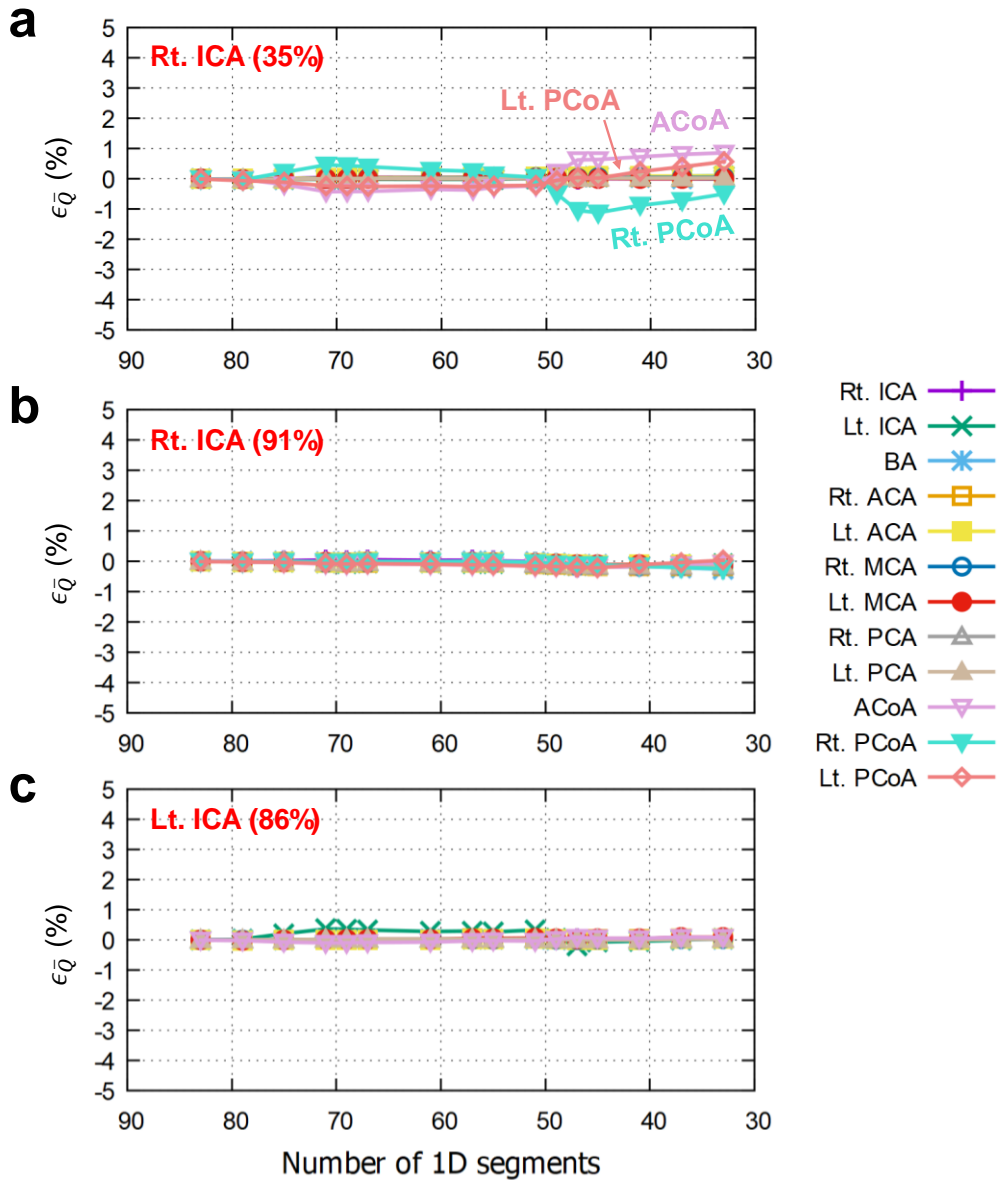


図 3.18 患者個別ケース(狭窄症例)で評価した各簡略化モデルの ϵ_Q . (a) Case 1, (b) Case 2, (c) Case 3. 狭窄のある血管と狭窄率を各ケースの左上に赤い文字で示してある.

は3本の交通動脈すべてで、Case 3(左右の後交通動脈は欠落)は前交通動脈で誤差が大きくなっている。また、簡略化レベルに応じた ϵ_Q の大きさの推移や、符号の正負変化にも、ケース間で違いがみられた。つまり、解析条件が異なると、 ϵ_Q の示す傾向も異なることが結果からわかる。

3.5.2 狭窄症例

次に、内頸動脈に狭窄を有する患者の条件でシミュレーションを行うときの、モデル簡略

化による誤差を調査した。前項と同症例の術前データに対し、同じ方法で各簡略化モデルの $\epsilon_{\bar{Q}}$ を評価した結果を図 3.18 に示した。図からわかるように、狭窄率は各ケースで異なり、Case 1 は軽度狭窄（狭窄率 35%）を、Case 2 と Case 3 は高度狭窄（それぞれ狭窄率 91%、86%）を有する例である。よって、ケース間の結果を比較することで、狭窄の度合いが異なるときに $\epsilon_{\bar{Q}}$ が示す傾向の違いをみることができる。

狭窄が軽度である Case 1 では、文献値ケースや前項の健常例と同様に、他の動脈に比べて 3 本の交通動脈で $\epsilon_{\bar{Q}}$ の絶対値が大きくなっている。一方、高度狭窄を有する Case 2 と Case 3 では、交通動脈での大きな誤差は見られず、すべての動脈で $\epsilon_{\bar{Q}}$ は小さい値を示した。このように、狭窄の度合いによって $\epsilon_{\bar{Q}}$ の傾向が異なる理由は、狭窄率が高いほど、左右間・前後間の血流が非対称になるためと考えられる。これに伴い、交通動脈では多量の血液が狭窄側に向かって一方的に流れるようになり、他の動脈と同様に、血流量に占めるずれ量の割合が小さくなる。

以上をまとめると、図 3.17 と図 3.18 の結果から、 $\epsilon_{\bar{Q}}$ は総じて小さいものの、血管形状や狭窄率などの解析条件によって異なる傾向を示すことがわかった。このことは、簡略化モデルを用いる場合、解析条件が変わったときの脳循環の変化を正しく捉えられない可能性を示唆する。つまり、本研究のように、異なる解析条件でシミュレーションを実行し、結果の違いをみたい場合、簡略化モデルを用いることは、モデル由来の誤差が生じる点から、適切でないと考えられる。

3.6 おわりに

本章では、1D-0D シミュレーションによる脳循環の予測において、1D ネットワーク形状が計算速度と解析結果に及ぼす影響を調査した。83 本モデルをベースラインモデルとし、1D ネットワークに含まれるセグメント数を順次減らすことで、合計 15 個の簡略化モデルを作成した。1D ネットワークの打ち切りにより、新たにネットワーク末端となったセグメントには、本来 1D ネットワークとして表されていた部分の影響を含むように抵抗とキャパシタンスを設定した 3 要素 Windkessel モデルを接続した。4 通りの解析ケースを想定し、各モデルで得られた結果を比較することで、モデルの簡略化が脳循環の血流量と血圧にもたらす誤差を評価した。

まず、すべてのモデルパラメータに文献値が用いられた文献値ケースで、モデル簡略化の影響を調査し、以下の結果を得た。

- 簡略化モデルの計算速度は、モデルに含まれる 1D セグメント数に反比例し、最大 2.1

倍まで線形に向上する。一方で、簡略化に伴う血流量・血圧の誤差の上昇幅は、どの動脈を打ち切ったかによって大きく異なる。

- モデル簡略化は、収縮末期と拡張期にわたる血流量・血圧の減衰波形の変化をもたらす。簡略化レベルが高くなるにつれて、拡張期に見られる2度目のピークがなくなり、その代わりに収縮末期の値が上昇する。
- モデル簡略化により波形に変化が生じて、1心周期の間で大きくなった分と小さくなった分が打ち消し合い、周期平均値の誤差は総じて小さい。
- 左右間・前後間の均等な血流がぶつかる交通動脈では、血流量の波形の誤差と、周期平均値の誤差が他の動脈に比べ大きくなる。

以上のことから、血流量・血圧の波形よりも周期平均値に主眼を置く場合に、モデルをより簡略化できるといえる。また、計算時間と精度のトレードオフという観点からすると、モデルを簡略化する際は、1D ネットワークに含めるべきセグメントの優先順位を考慮することが重要と考えられる。

次に、上記のような血流量・血圧の誤差は1D モデルから3要素 Windkessel モデルへの変更に伴う後進波の変化に起因する、ということに着目し、ネットワーク打ち切り部での後進波の誤差を評価した。その結果、以下の知見を得た。

- モデル簡略化による脳循環の血流量・血圧の誤差は、ネットワーク打ち切り部で生じる後進波の誤差に比例する。つまり、各セグメントを1D ネットワークから除外したときに生じる後進波の誤差を、そのセグメントの影響度とみなせる。
- 1D ネットワークからセグメントを除外したときの結果への影響度は、胸部・腹部大動脈とその第一分枝、上肢・下肢の動脈、外頸動脈の分枝、という順に大きい。よって、モデル簡略化時には、許容誤差を超えない範囲で、これとは逆の順番にセグメントを順次取り除くとよい。
- 影響度の大きい動脈は、(i) 後進波の強度が強い、(ii) 遠位側に多数の分岐を持つ、(iii) 分岐それぞれの長さが大きく異なる、という特徴を持つ。

これらの知見は、脳循環に限らず、特定部位の血行動態に主眼を置く場合に、1D ネットワークに含めるべきセグメントを決めるための指針となり得る。

さらに、それぞれ3例の健常例、狭窄症例を対象に、患者個別シミュレーションを行い、各ケースでのモデル簡略化による誤差を評価した。以下に得られた知見をまとめる。

- 内頸動脈に狭窄が無いときや、狭窄が比較的軽度なときは、他の動脈に比べて、3本の交通動脈で血流量の周期平均値の誤差が大きくなる。ただし、簡略化のレベルに応じた誤差の大きさや、符号変化の傾向は、ケース間で異なる。
- 狭窄率が高くなるほど、交通動脈では多量の血液が狭窄側に向かって一方的に流れるようになり、交通動脈での血流量の誤差が小さくなる。
- つまり、モデル簡略化に伴う血流量の周期平均値の誤差は、血管形状や狭窄率などの解析条件によって異なる傾向を示す。

以上より、モデル簡略化によって最大 2.1 倍の計算速度が得られるものの、脳循環の重要な側副血行路である交通動脈において血流量の誤差が生じやすく、また、解析条件によって誤差の傾向が異なることがわかる。1D-0D シミュレーションでは、83 本モデルの場合でも計算時間が数分と短いことを踏まえると、モデル簡略化によって得られるものよりも、失うもののほうが大きいといえる。よって、解析条件が変わったときの脳循環の変化を正しく捉えるべく、計算コストよりも精度を優先することが望ましいと考えられる。これらのことを総合的に勘案し、次章以降では、モデル簡略化は施さず、ベースラインモデルである 83 本モデルを用いて、機械学習に向けた学習データを作成することとする。

第 4 章

機械学習による代理モデルの構築

4.1 はじめに

本章では、1D-0D シミュレーションより作成したデータを用いて機械学習を行うことにより、任意の解析条件に対する脳循環を瞬時に予測する代理モデルを構築する。これにより、1 回の予測あたりに必要な計算時間・計算規模を大幅に減らすことを試みる。機械学習の手法としてはニューラルネットワークを用いる。ニューラルネットワークは、入力と出力が複雑で非線形な関係を持つ高次元のデータに対するモデルフィッティングにおいて優れた性能を示す [41, 62, 63, 71, 119, 141]。この点から、3 つの入口と 6 つの出口を持ち、動脈輪を通じた複雑な側副血行がなされるという特徴を持つ脳循環のモデリングに有効である。データ駆動による代理モデル構築には、(i) 入力と出力の定義、(ii) 学習データの取得、(iii) 学習データを用いたモデルフィッティング、(iv) モデルの精度評価の手順が必要である。以下においては、この順序に従い、各手順での方法と得られた結果を述べる。

4.2 入力と出力の定義

まず、代理モデルに与えるべき入力と、代理モデルから得ようとする出力を定義する。2.5 節で述べたように、1D-0D シミュレーションでは、脳循環に大きな影響を与える次のモデルパラメータを、患者個々人の医用計測データに基づいて設定している。

- 合計 22 本の頸動脈・脳動脈の直径 (22 個、図 4.1 参照)
- 合計 22 本の頸動脈・脳動脈の長さ (22 個)
- 左右の内頸動脈狭窄それぞれに対する、狭窄モデルの R_v , D_n , SR (6 個)
- Willis 動脈輪の 6 つの出口に接続された末梢血管抵抗 (6 個、図 4.1 参照)

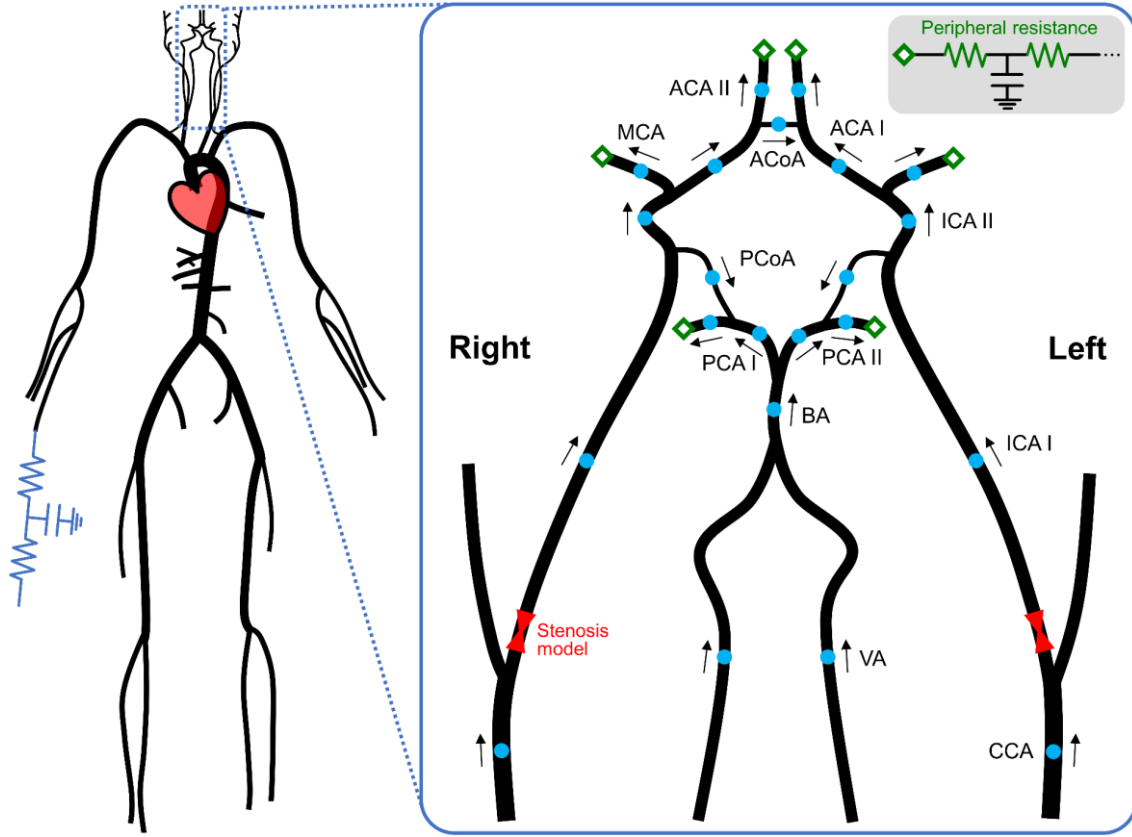


図 4.1 合計 22 本の頸動脈・脳動脈（青色の点）と Willis 動脈輪の 6 つの出口（緑色のひし形）の概略図．血流量は矢印の向きに流れるときを正の値とした．

- 総末梢血管抵抗の初期値（文献値）に対する倍率 α_{PR} （1 個）

ただし，狭窄モデルは式 (2.75)，式 (2.76) で定義したように

$$\Delta p = R_v Q + K_t \frac{8\rho}{\pi^2 D_n^4} \left\{ \frac{1}{(1 - SR)^2} - 1 \right\}^2 Q |Q| + K_u \frac{4\rho L_s}{\pi D_n^2} \dot{Q}, \quad (4.1)$$

$$R_v = \int_0^{L_s} \frac{8\pi\mu}{A^2(x)} dx = \int_0^{L_s} \frac{128\mu}{\pi D^4(x)} dx \quad (4.2)$$

で与えられる．また，

- 左右の内頸動脈狭窄それぞれに対する，狭窄モデルの K_t （2 個）

については，Young と Tsai の実験結果に従い $K_t = 1.52$ の固定値としているが（2.2.4 項），本来その値は狭窄形状に大きく依存する [106, 133, 134]．そのため，脳循環の予測において K_t の不確かさを考慮する必要がある．一方，上記以外のモデルパラメータは脳循環に及ぼ

す影響が小さく、また、臨床のルーチン検査では一般に得られないものである。よって、これらは患者の

- 年齢 (1 個)

の影響を加味したうえで (2.5.4 項)、文献データに基づいて設定している。

このことを踏まえ、本研究では、上に箇条書きで示した合計 60 個のパラメータを代理モデルへの入力として選んだ。つまり、患者ごとの解剖学的・生理学的条件の違いを上記 60 個の入力により特徴づけ、これらの入力を与えられたときの脳循環を予測する代理モデルの構築を考えた。ただし、式 (4.1) の狭窄モデルには、狭窄の軸方向の長さ L_s もパラメータとして含まれているが、ここでは L_s を代理モデルへの入力としていないことに注意すべきである。式 (4.2) からわかるように、 L_s の狭窄モデル第 1 項への寄与は、 R_v を介して間接的に反映される。また、第 3 項の大きさは他の項に比べて非常に小さく [136]、 L_s の変動による第 3 項の変化は無視できるため、第 3 項の計算は $L_s = 20 \text{ mm}$ の固定値で行った。

1D-0D シミュレーションからは、血流量 Q 、断面積 A 、血圧 p の時間変化を、各 1D セグメントのすべての格子点で詳細に得ることができる。しかし、過灌流の定義や脳循環予備能の評価方法から見られるように (1.1.2 項)、多くの臨床場面では、時間平均としての脳循環機能の評価に焦点が置かれる。そこで本研究では、1 心周期平均としての脳循環の状態を予測する代理モデルの構築を目的とし、

- 合計 22 本の頸動脈・脳動脈の中心における血流量の 1 心周期平均値 \bar{Q} (22 個)
- 合計 22 本の頸動脈・脳動脈の中心における血圧の 1 心周期平均値 \bar{P} (22 個)
- 平均動脈血圧 MAP (1 個)

の合計 45 個の物理量を出力として選んだ。ただし、血流量と血圧は、いずれも各動脈に該当する 1D セグメントの軸方向中心にある格子点での値であり、すべてスカラー量である。また、血流量は図 4.1 の矢印が示す向きを正の向きとしており、これと逆方向に流れるときは負の値を持つとした。平均動脈血圧は、左の上腕に位置する左鎖骨下動脈 (図 2.14 のセグメント番号 17) の中心における血圧の周期平均値を表す。出力に平均動脈血圧を含めることにより、2.5.3 節で説明した総末梢血管抵抗の調整方法を、代理モデルを用いた予測にも適用できるようにした。

以上のように、本研究では、合計 60 個の入力 $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_{60}) \in \mathbb{R}^{60}$ と、合計 45 個の出力 $\mathbf{y} = (y_1, y_2, \dots, y_{45}) \in \mathbb{R}^{45}$ を関係づける代理モデルの構築を考えた。なお、本研究では血流量・血圧の周期平均値の予測を目的としていることから、血流量・血圧の波形に影響を及ぼすモデルパラメータは入力に含めていない。例えば、血管壁の硬さの個人差は、脈波の伝播速度の変化をもたらし、血流量・血圧の波形に影響を及ぼす。しかし、第 3 章の結果か

ら示唆されるように、それが周期平均値に及ぼす影響は小さい。

4.3 学習データを取得する入力空間の定義

機械学習に用いる学習データは、入力 $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^{60}$ をランダムに選び、その条件で 1D-0D シミュレーションを実施し、対応する出力 $\mathbf{y} \in \mathbb{R}^{45}$ を得ることで作成できる。このとき、 \mathbf{x} を振る範囲が狭すぎると、モデルフィッティングの範囲が狭く、代理モデルを適用可能な範囲が限られるため、汎用性の低いものになってしまう。特に、ニューラルネットワークは複雑な関数に対し精度良くフィッティングできる反面、外挿では予測精度が著しく低下するという特徴を持つ [1, 63]。一方、 \mathbf{x} を振る範囲が広すぎても、実際の患者ではあり得ないような条件で、無意味な学習データを作成することになってしまう。そのため、学習データの作成においては、60 個の入力それぞれが実際の患者でとり得る値の範囲を適切に見積もることが重要となる。そこで、本研究では、付録 A に示した 7 名の患者データの分析、および文献調査を通じて、各入力に対する生理学的に妥当な範囲を、表 4.1 のように見積もった。以下に、入力それぞれに対する範囲の見積もり方法を述べる。

4.3.1 血管の直径と長さ

図 4.2 に 7 名の患者の血管径と血管長を示す。22 本それぞれの直径と長さを患者間で比較している。図からわかるように、直径と長さは血管の種類によって大きく変わっており、患者間のばらつきはそれに対して小さかった。また、7 名の患者をある母集団からの標本として算出した母集団の平均、標準偏差が、文献 [43, 46, 50, 75, 92] に報告されている平均、標準偏差と概ね等しくなっていた。そこで本研究では、基本方針として、平均値を中心とした標準偏差の 3 倍の幅を直径や長さの範囲とし、一般人口のおおよそ 99.7% でとり得る値を含ませるようにした。

直径については、500 名を対象に内頸動脈の直径を調査した研究 [50] から、標準偏差の 3 倍が平均の約 50% に該当するという傾向がみられた。そのため、表 2.2 にまとめた Liang ら [57, 60, 61] のデータに対する $\pm 50\%$ の範囲と、7 名の患者で算出した平均 ± 3 標準偏差、その他の文献に報告されている平均 ± 3 標準偏差を比較し、これらすべてを含むような範囲を直径の範囲として採用した。

ただし、図 2.6 に見られるように、完全型の Willis 動脈輪を有するのは人口の約 50% に過ぎないため [4]、動脈の一部が欠落している条件も考慮する必要がある。そこで本研究では欠落の頻度が高い左右の前大脳動脈 I、左右の後大脳動脈 I、前交通動脈、左右の後交通

表 4.1 学習データを生成するための入力のサンプリング範囲.

Input parameter		Range		
Diameter (mm),	Rt. com. carotid (Rt. CCA)	[3.9, 11.6],	[78, 222],	—
	Lt. com. Carotid (Lt. CCA)	[3.9, 11.6],	[109, 252],	—
length (mm), peripheral resistance (mmHg s mL ⁻¹)	Rt. int. carotid I (Rt. ICA I)	[2.3, 6.8],	[120, 195],	—
	Lt. int. carotid I (Lt. ICA I)	[2.3, 6.8],	[120, 195],	—
	Rt. int. carotid II (Rt. ICA II)	[1.9, 6.0],	[2, 12],	—
	Lt. int. carotid II (Lt. ICA II)	[1.9, 6.0],	[2, 12],	—
	Rt. vertebral (Rt. VA)	[1.4, 4.9],	[113, 276],	—
	Lt. vertebral (Lt. VA)	[1.4, 4.9],	[113, 276],	—
	Basilar (BA)	[1.6, 4.9],	[15, 36],	—
	Rt. ant. cerebral I (Rt. ACA I)	[0.1, 3.6],	[7, 31],	—
	Lt. ant. cerebral I (Lt. ACA I)	[0.1, 3.6],	[7, 31],	—
	Rt. ant. cerebral II (Rt. ACA II)	[1.2, 3.6],	[6, 45],	(0, 200]
	Lt. ant. cerebral II (Lt. ACA II)	[1.2, 3.6],	[6, 45],	(0, 200]
	Rt. mid. cerebral (Rt. MCA)	[1.4, 4.3],	[10, 51],	(0, 100]
	Lt. mid. cerebral (Lt. MCA)	[1.4, 4.3],	[10, 51],	(0, 100]
	Rt. post. cerebral I (Rt. PCA I)	[0.1, 3.2],	[2, 23],	—
	Lt. post. cerebral I (Lt. PCA I)	[0.1, 3.2],	[2, 23],	—
	Rt. post. cerebral II (Rt. PCA II)	[1.1, 3.2],	[2, 54],	(0, 250]
	Lt. post. cerebral II (Lt. PCA II)	[1.1, 3.2],	[2, 54],	(0, 250]
	Ant. comm. (ACoA)	[0.1, 2.6],	[2, 7],	—
	Rt. post. comm. (Rt. PCoA)	[0.1, 2.7],	[4, 27],	—
	Lt. post. comm. (Lt. PCoA)	[0.1, 2.7],	[4, 27],	—
Scaling factor for total peripheral resistance α_{PR} (-)		[0.5, 2.0]		
Viscous resistance of the stenosis R_v (mmHg s mL ⁻¹)		[0, min($R_{v,max}$, 500)]		
Maximum diameter distal to the stenosis D_n (mm)		[2.9, 7.0]		
Stenosis ratio SR (%)		[0, 100]		
Coefficient of the second term in stenosis model K_t (-)		[1.0, 2.699]		
Age		[25, 90]		

注) 角括弧は閉区間を, 丸括弧は开区間を表す. $R_{v,max}$ は式 (4.3) として与えられる.



図 4.2 患者 7 名での (a) 血管径と (b) 血管長. 赤箱は表 4.1 に示した範囲を表す.

動脈 (図 4.3 の黄色の動脈) に対し, 直径範囲の下限を 0.1 mm とした. 直径が 0.1 mm のときは, 血管を通る血流量が無視できる量 ($\bar{Q} \sim 0.01$ mL/min) になり, 血管が無いのとはほぼ等価である. これにより, 学習データの作成においては, 図 2.6 に示したバリエーション (人口の約 92%) だけでなく, 図 4.3 に黄色で示した動脈のうち複数欠落しているすべての組み合わせが考慮される.

血管の長さについては, 左右の総頸動脈 (CCA: common carotid artery) と左右の椎骨動脈において, 7 名の患者の値と文献値 [57, 60, 61] の間に大きな違いがみられた. 例えば, 右総頸動脈の長さは, 7 名の患者では 104.0 ± 8.8 mm であったのに対し, 文献値は 177 mm と長かった. 反対に, 右椎骨動脈の長さは, 7 名の患者では 231.6 ± 8.7 mm であったが, 文献値は 135 mm と短かった. これは, 7 名の患者は日本人であるが, 文献値は西洋人を対象にしているという人種の違いに起因するものと考えられる. そこで, 人種にかかわらず, 血管の長さがとり得る値はすべて範囲に含ませることを目的とし, 患者 7 名の平均 $\mu_{p,i}$ と標準偏差 $\sigma_{p,i}$ を基に, 文献値 (西洋人) $\mu_{lit,i}$ に対する標準偏差 $\sigma_{lit,i}$ を, $\sigma_{lit,i} = \sigma_{p,i}(\mu_{lit,i}/\mu_{p,i})$ のように推定のうえ, 患者 7 名と文献値の平均 ± 3 標準偏差を両方含むような範囲を, 長さの範

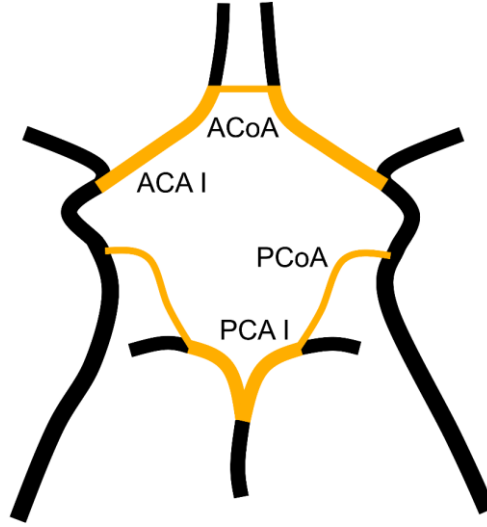


図 4.3 欠落の頻度が高い前大脳動脈 I, 後大脳動脈 I, 前交通動脈, 後交通動脈.

図として採用した. 一方, 文献値とのずれが見られなかった残りの血管については, 7 名の患者の平均 ± 3 標準偏差を範囲として採用した.

4.3.2 狭窄に関するパラメータ

図 4.4 に狭窄形状に関するパラメータ R_v , D_n , SR の, 患者 7 名でのばらつきを示す. 狭窄遠位部の最大直径を表す D_n の範囲は, 前項と同様に, 患者 7 名での平均 ± 3 標準偏差の範囲とした. D_n と狭窄の最小直径 D_s を用いて, $SR = 1 - D_s/D_n$ のように定義される狭窄率 SR の範囲は, 0% から完全閉塞を表す 100% までとした. K_t は, 狭窄の形状によって 1.0 から 2.699 までの値をとり得ることから [34], それらをすべて含む範囲を採用した.

式 (4.2) からわかるように, 狭窄部の摩擦抵抗を表す R_v は, 狭窄全体にわたり狭窄部の直径が最小直径 $D_{s,min}$ であるとき (つまり, 図 2.15 のような狭窄形状を持つとき) に最大となり, その最大値は

$$R_{v,max} = \frac{128\mu L_{s,max}}{\pi D_{s,min}^4} = \frac{128\mu L_{s,max}}{\pi D_{n,min}^4 (1 - SR)^4} \quad (4.3)$$

で与えられる. ここで, $D_{n,min}$ は, D_n の下限を表し, 表 4.1 に示したように 2.9 mm とした. また, $L_{s,max}$ は狭窄の長さがとり得る最大値を表し, 一般に内頸動脈に対して長さ 20–40 mm のステントが用いられることを踏まえ [158], 40 mm とした. 学習データの作成において, $R_v > R_{v,max}$ となるような無意味なサンプリングを回避するために, R_v の上限は $R_{v,max}$ とし, 狭窄率 SR の関数として定義した. ただし, $R_{v,max}$ は SR が 100% に近づくにつれて無限大

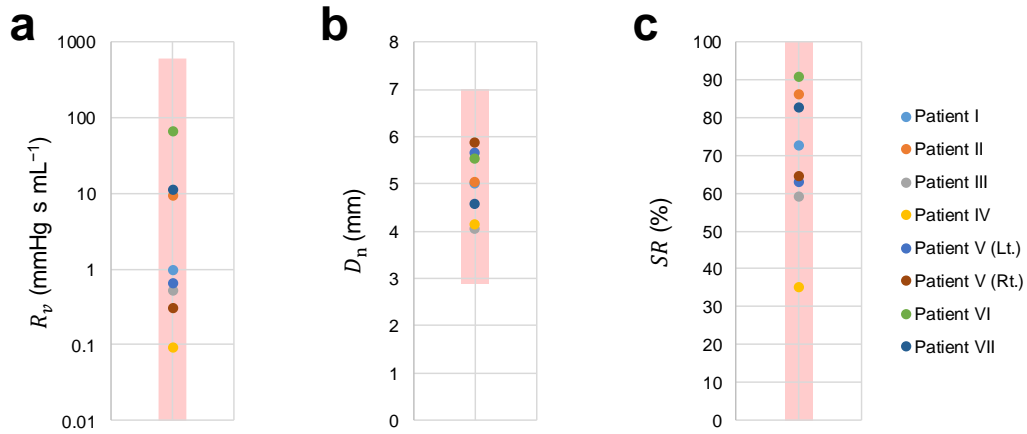


図 4.4 患者 7 名での狭窄の形状に関するパラメータ. (a) R_v , (b) D_n , (c) SR . 赤箱は表 4.1 に示した範囲を表す.

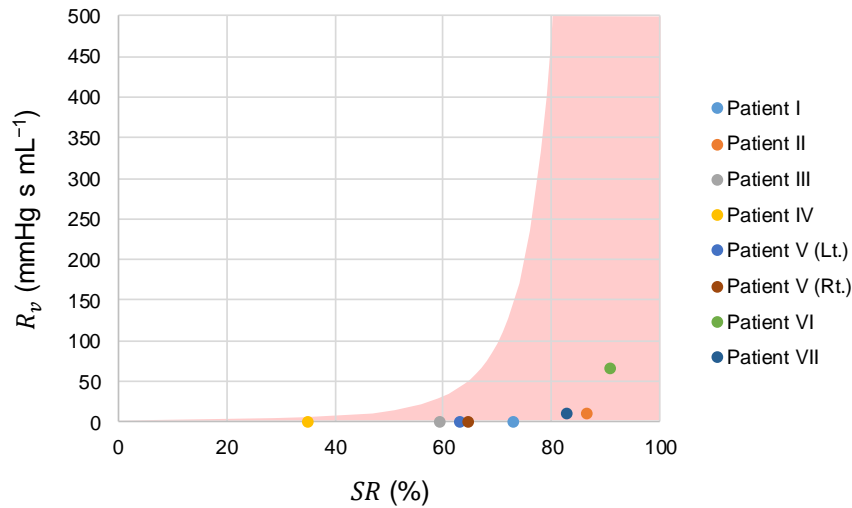


図 4.5 患者 7 名での R_v と SR の関係. 赤で塗りつぶした領域は, 表 4.1 に示した範囲であり, R_v と SR がとり得る値の領域を表す.

に発散するため, $R_{v,max}$ の上限を 500 mmHg s mL⁻¹ にした. 生体内で狭窄部前後の圧力勾配がとり得る範囲内 (50 mmHg 以内) において, $R_v = 500$ mmHg s mL⁻¹ は, 狭窄を通る血流量を約 6 mL/min 以内に制限させ, ほぼ閉塞した内頸動脈を表すため, それ以上の R_v は生理学的に意味をもたない. 図 4.5 に, R_v と SR がとり得る値の範囲を, 7 名の患者での値とともに示す.

4.3.3 末梢血管抵抗

図 4.6 に 7 名の患者の末梢血管抵抗を示す. 末梢血管抵抗の範囲は, 患者 7 名での平均 \pm

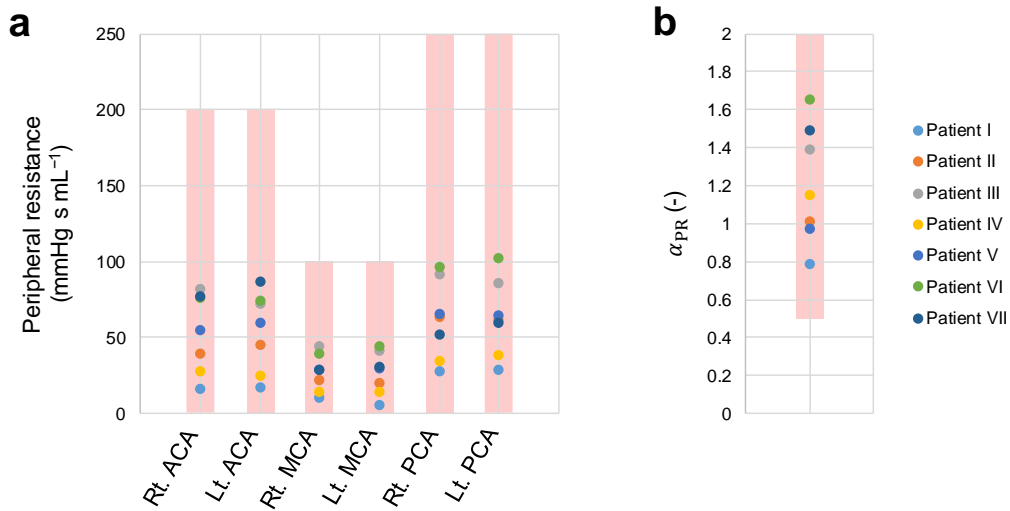


図 4.6 患者 7 名での末梢血管抵抗. (a) Willis 動脈輪の 6 つの出口に接続された末梢血管抵抗, (b) 総末梢血管抵抗の初期値に対する倍率. 赤箱は表 4.1 に示した範囲を表す.

3 標準偏差を含むようにするだけでなく、それぞれが生理学的にとり得る範囲も考慮し、範囲を十分広く定めた. 例えば, Willis 動脈輪の出口に接続された末梢血管抵抗は, その出口血管の血流量に支配的な影響を及ぼし, 血流量と反比例する (2.4.3 項, 2.5.2 項参照). 表 4.1 に示したように, 本研究では, 中大脳動脈の末梢血管抵抗の上限を $100 \text{ mmHg s mL}^{-1}$ としているが, 動脈と毛細血管の間の血圧差 (約 50 mmHg) を考えると, 末梢血管抵抗が上限の値をとるときの中大脳動脈の血流量は 30 mL/min 程度になる. 中大脳動脈の血流量は, 患者 7 名での値が $132 \pm 27 \text{ mL/min}$, 文献 [138] に報告されている値が $146 \pm 31 \text{ mL/min}$ であるため, 末梢血管抵抗の範囲は生理学的にとり得る値をほぼ含むものと考えられる.

同様に, 総末梢血管抵抗の初期値 (表 2.3 の文献値) に対する倍率 α_{PR} の範囲は, 平均動脈血圧のシミュレーション結果が 73.3 mmHg (収縮期血圧 100 mmHg , 拡張期血圧 60 mmHg の低血圧に該当) から 133.3 mmHg (収縮期血圧 180 mmHg , 拡張期血圧 110 mmHg の重症高血圧に該当) まで及ぶように定義した.

4.3.4 年齢

CEA は全身麻酔を伴うため, 一般に 75 歳以上の高齢者には手術の負担が大きいとされる [149]. 一方, CAS の場合は, 80 歳以上 (83.2 ± 2.8 歳) の高齢者に対しても安全に施せると報告されている [30]. そのため, 年齢については, 25 歳から 90 歳までを範囲とした.

2.5.4 項で述べたように, 1D-0D シミュレーションでは, 文献データに基づいたパラメータ設定において患者の年齢の影響を加味している. 具体的には, 大動脈とその分枝に該当する 1D セグメントの r_0 (半径) と Eh (Young 率に壁厚を掛けた値) について, まず文献に基

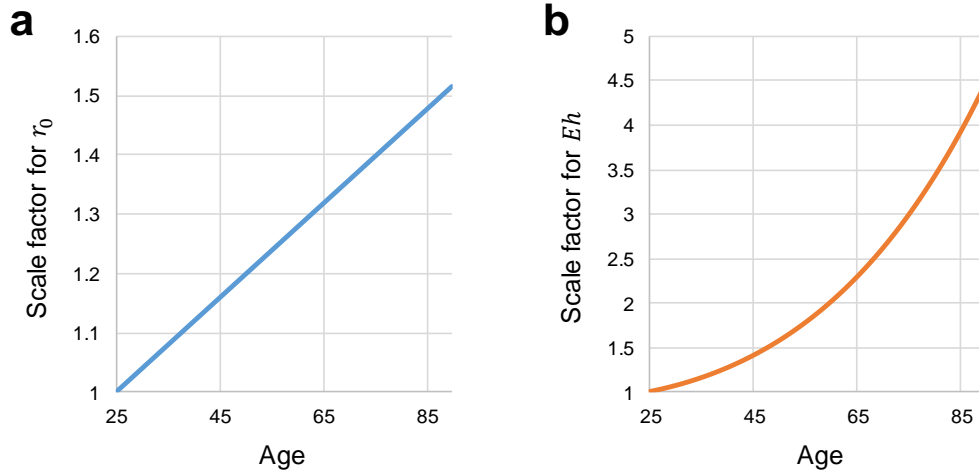


図 4.7 大動脈とその分枝に該当する 1D セグメントの (a) 半径, (b) Young 率に壁厚を掛けた値に対する, 年齢に応じたスケール係数 (2.5.4 項参照).

づいて値を割り当て, それに年齢に応じたスケール係数を掛けている. 25 歳から 90 歳までの年齢範囲で, r_0 と Eh は文献値に対してそれぞれ 1.0–1.5 倍, 1.0–4.5 倍の範囲で変化する (図 4.7).

4.4 シミュレーションによる学習データの作成

機械学習に向けた学習データは, 入力 $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^{60}$ と出力 $\mathbf{y} \in \mathbb{R}^{45}$ のペアである $\{\mathbf{x}^{(n)}, \mathbf{y}^{(n)}\}_{n=1}^{N_d}$ の形をとる. ここで, N_d は学習データを構成するサンプルの総数である. 本研究では, 前節で定めた表 4.1 の範囲内で入力 $\{x_i\}_{i=1}^{60}$ をランダムにサンプリングし, その条件での出力 $\{y_i\}_{i=1}^{45}$ を 1D–0D シミュレーションにより得る, という過程を N_d 回繰り返し, 学習データを作成した (図 4.8). 入力のサンプリングには Monte Carlo 法を用いており, サンプルの総数は $N_d = 200,000$ とした. 図 4.9 にサンプリングした入力の例を示す. 数を増や

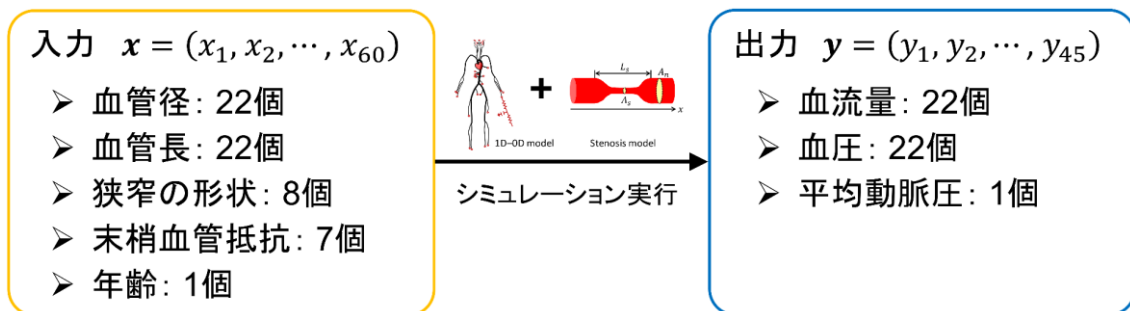


図 4.8 1D–0D シミュレーションによる学習データの作成.

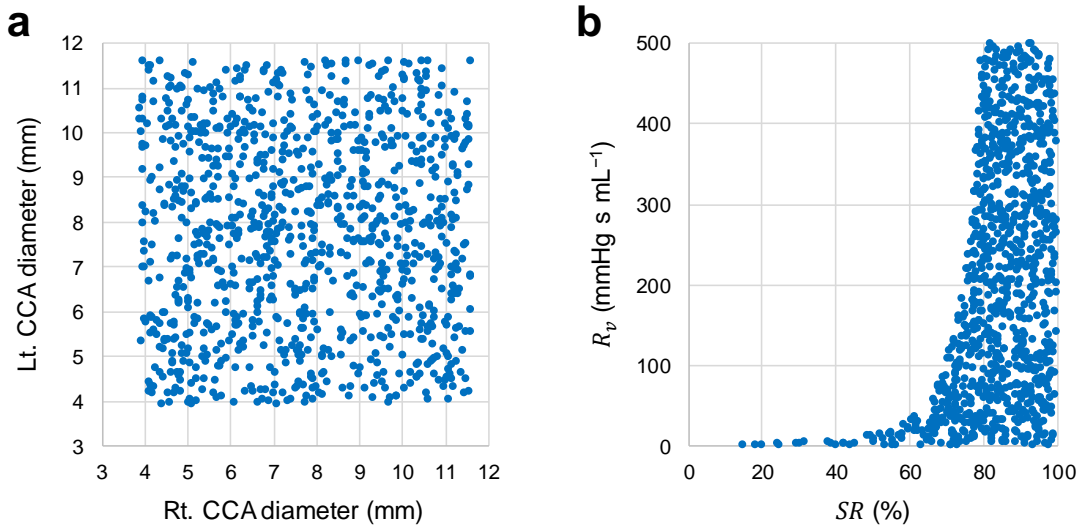


図 4.9 入力サンプル例 (1,000 個のサンプルを表示). (a) 右総頸動脈の直径と左総頸動脈の直径, (b) SR と R_v .

すほど, サンプルは 60 次元の入力空間をまんべんなく埋めていく.

ただし, 図 4.9b からわかるように, 60 個の入力すべてをランダムにサンプリングしてしまうと, R_v と SR が同時に 0 となるサンプル, すなわち正常 (狭窄の無い) の内頸動脈を反映するサンプルが選ばれる確率はほぼ 0 に近い. そこで本研究では, (i) 両側の内頸動脈が正常, (ii) 右内頸動脈の狭窄症, (iii) 左内頸動脈の狭窄症, (iv) 両側の内頸動脈の狭窄症, という 4 つの可能な条件への場合分けをし, 各条件に対する学習データを 50,000 個ずつ取得した. 各条件において, 正常の内頸動脈に対しては, 入力のうち狭窄に関するものを $R_v = 0$, $D_n = D_{ICA}$, $SR = 0$, $K_t = 0$ としており, 狭窄モデルを連成させずにシミュレーションを行った.

表 4.1 の範囲は, 入力それぞれが生理学的にとり得る値の範囲を広く見積もったものであるため, 入力の組み合わせによっては, 計算が発散し破綻することや, 非物理的もしくは生理学的知見に反するような結果をもたらすことがある. 例えば, 200,000 個のうち約 3.5% のサンプルでは計算が収束判定を満たしていないか発散した. また, 約 2.2% のサンプルで $\bar{P} < 0$ や, Willis 動脈輪の 6 つの出口での $\bar{Q} < 0$ (末梢からの逆流) が見られた. 本研究では, 収束解が得られなかったサンプルは, 生理学的にあり得ないような条件を持つものとみなし, 学習データに含めないようにした. また, $\bar{P} < 0$ や末端での $\bar{Q} < 0$ が見られたサンプルも排除し, そのような出力を学習させないようにした.

シミュレーションの実行には, 東京大学情報基盤センターの Oakforest-PACS スーパーコンピュータシステムを用いた. 最大 31,280 コア (Intel Xeon Phi 7250, 1.4 GHz) を用い, 各コアに同じ数のサンプルを割り当てることにより並列計算を行った. シミュレーションの

所要時間（10 心周期あたり）は、狭窄がない条件では約 20 分、片側の内頸動脈に狭窄がある場合は約 50 分、両側の内頸動脈に狭窄がある場合は約 65 分であった。収束解（血流量の周期平均値の変動が 0.5% 未満）を得るまでに必要な心周期数は 8–40 回（40 回は収束判定の上限）であった。学習データの作成に所要した総計算時間はおおよそ 25 時間であった。

4.5 機械学習の手法

4.5.1 データの分割と前処理

本研究では、同一の学習データを使用してモデルのフィッティング（以下「訓練」という）およびモデルの精度評価（以下「テスト」という）を行う。そのため、学習データ全体を 3 つに分割し、それぞれの使用用途を「訓練」、「検証」、「テスト」に分けるようにした。分割比率は、訓練データ、検証データ、テストデータとで 6:2:2 とした。ただし、それぞれのデータに、(i) 両側の内頸動脈が正常、(ii) 右内頸動脈の狭窄症、(iii) 左内頸動脈の狭窄症、(iv) 両側の内頸動脈の狭窄症、という 4 つの条件でのサンプルが同比率で含まれるようにした。モデルの訓練は、合計 120,000 サンプルの訓練データを用いて行っており、モデルの予測精度は、訓練に用いていない検証データとテストデータ（それぞれ 40,000 サンプル）を用いて行った。検証データは、訓練の途中にモデルの予測精度を繰り返し評価し、訓練をいつ止めるかを定めるために使用しており（4.5.3 項で後述）、テストデータは、訓練後のモデルの予測精度を評価するために使用した。

表 4.1 に見られるように、入力 $\{x_i\}_{i=1}^{60}$ はそれぞれスケールの異なる範囲を持つ。また、出力には、血流量と血圧という単位の異なる物理量が含まれている上に、血流量は血管によって大きく異なるため、 $\{y_i\}_{i=1}^{45}$ は成分ごとに異なるスケールや分布を持つ。このようなデータの偏りは学習を妨げるため [144]、本研究では、学習データの前処理として、正規化・標準化を行った。

入力については、 x_i がそれぞれが上限と下限を持ち、その間で均一に分布しているため、各成分に対し、上限が 1、下限が -1 になるように正規化を行った。一方、出力については、上限と下限が決まっていないため、成分 y_i ごとに次のような標準化を行い、平均が 0、分散が 1 になるようにした。

$$y'_i = \frac{y_i - \mu_i}{\sigma_i}. \quad (4.4)$$

ただし、 μ_i 、 σ_i はそれぞれ、出力 y_i の平均、標準偏差を表す。ここで注意すべき点として、

μ_i と σ_i は訓練データのみを用いて算出する必要がある．モデルを訓練データではない入力での予測に用いる際には，出力に関する情報は未知のはずである．よって，出力が未知のときのモデルの予測精度を正しく評価すべく，検証データとテストデータの出力は，各成分の訓練データで算出した μ_i と σ_i を用いて式 (4.4) の標準化を行った．

4.5.2 ネットワーク構造

本研究では，図 4.10a に示すように，入力層，出力層と，それらの間に N_{layer} 層の隠れ層を持つ，多層の全結合型ニューラルネットワークを用いた．入力層と出力層はそれぞれ入力の数 ($N_{\text{in}} = 60$) と出力の数 ($N_{\text{out}} = 45$) に等しい数のノードによって構成される．また，各隠れ層は同じノード数 N_{node} を持つとしており，それぞれのノードは，隣接した層のすべてのノードに結合されている．一般に，2 層以上の隠れ層を含むニューラルネットワークをディープニューラルネットワーク (deep neural network) といい，それを対象とした機械学習のことを深層学習もしくはディープラーニング (deep learning) という [144]．

ニューラルネットワークの単一ノードで行われる計算内容を図 4.10b に示す．ニューラルネットワークに渡された入力 $\{x_i\}_{i=1}^{60}$ は，まず入力層の 60 個のノードに代入される．次に，1 層目の隠れ層の各ノードでは，入力 x_i にそれぞれ重み w_i を掛けて総和をとり，バイアス b を足す．さらに，出力に非線形性を持たせるために，任意の非線形関数 $\varphi(\cdot)$ を通し，その値を単一ノードからの最終的な出力とする．また，次の隠れ層では，1 層目の隠れ層を構成する各ノードからの出力を入力として同様の計算を行い，これを最後の出力層に至るまで，各層で繰り返す．

機械学習の分野では， $\varphi(\cdot)$ のことを活性化関数といい，その選択肢としては，ステップ関数や，シグモイド関数，ランプ関数 (ReLU: rectified linear unit) などが挙げられる．近年の研究から，活性化関数としてランプ関数を用いると，学習がより速く進み，また，層の数を多くしても勾配法に基づいた最適化において勾配消失の問題が生じにくいことが示されており，現在はランプ関数を用いることが主流となっている [55, 144]．よって本研究では，すべてのノードの活性化関数としてランプ関数を採用した．

以上からわかるように，第 l 層のノードを $i = 1, 2, \dots, n^{(l)}$ で，第 $l+1$ 層のノードを $j = 1, 2, \dots, n^{(l+1)}$ で表すとすると，ニューラルネットワークの単一ノードは次のような関数として表される．

$$y_j^{(l+1)} = \varphi \left(\sum_{i=1}^{n^{(l)}} w_{ji} x_i^{(l+1)} + b_j \right) = \max \left(0, \sum_{i=1}^{n^{(l)}} w_{ji} x_i^{(l+1)} + b_j \right). \quad (4.5)$$

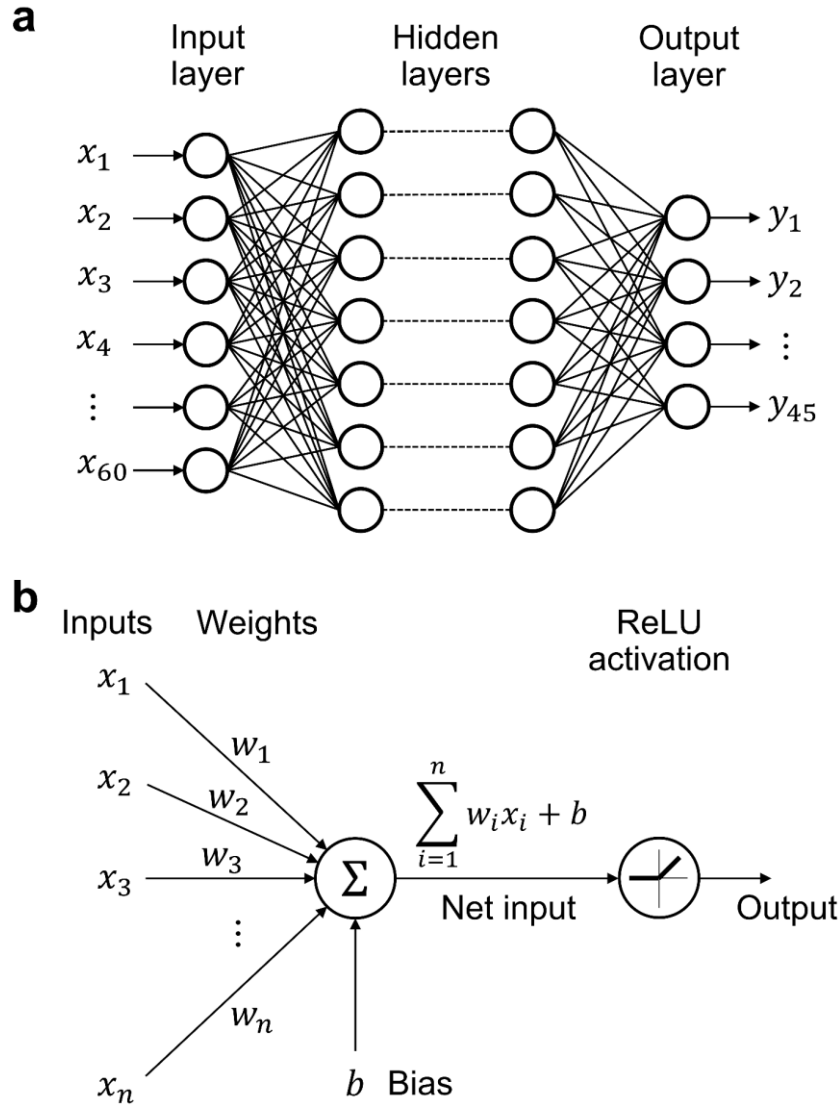


図 4.10 (a) 全結合型ニューラルネットワークの構造, (b) 単一ノードでの計算の概略図.

ただし、第 $l+1$ 層の入力、出力をそれぞれ $x_i^{(l+1)}$, $y_j^{(l+1)}$ と表しており、 $x_i^{(l+1)} = y_i^{(l)}$ である。また、1つの層における入力と出力の関係は、行列とベクトルを用いて

$$\mathbf{y}^{(l)} = \varphi(\mathbf{W}^{(l)}\mathbf{x}^{(l)} + \mathbf{b}^{(l)}) \quad (4.6)$$

のように一般的に表記でき、ニューラルネットワーク全体は

$$\mathbf{y}^{(l+1)} = \varphi(\mathbf{W}^{(l+1)}\mathbf{y}^{(l)} + \mathbf{b}^{(l+1)}) = \max(0, \mathbf{W}^{(l+1)}\mathbf{y}^{(l)} + \mathbf{b}^{(l+1)}) \quad (4.7)$$

で与えられる再帰関数となる。ここで、このように、多層ニューラルネットワークでは、ある層からの出力が次の層への入力となるため、層の数を多くするほど、ネットワーク全体としての関数はより複雑になる。行列とベクトルの積という簡単な演算を繰り返すだけで、

複雑な関数を表現できる点がニューラルネットワークの特徴である。

4.5.3 パラメータの最適化

学習データを用いたニューラルネットワークの訓練は、機械学習の目的に沿うように誤差関数を定義のうえ、それを小さくするように、各ノードの重みとバイアスを最適化することで達成できる。本研究では、任意の入力が与えられたときに 1D-0D シミュレーションと同じ出力を予測するモデルの構築が目的であるため、次式で与えられる、両者の出力間の平均二乗誤差を誤差関数として選んだ。

$$\mathcal{L} = \frac{1}{T} \cdot \frac{1}{N_{\text{out}}} \sum_{n=1}^T \left\| \mathbf{y}_{\text{sim}}^{(n)} - \mathbf{y}_{\text{DNN}}^{(n)} \right\|^2. \quad (4.8)$$

ここで、 $\|\cdot\|$ はユークリッド距離 (L2 ノルム) を表し、 T は誤差関数の評価に用いたサンプル数を表す。また、 $\mathbf{y}_{\text{sim}}^{(n)}$ は訓練データの出力 (つまり、1D-0D シミュレーションの出力) を、 $\mathbf{y}_{\text{DNN}}^{(n)}$ はニューラルネットワークからの出力を表す。

誤差関数を小さくするための重みとバイアスの最適化には、勾配法に基づいた最適化アルゴリズムである “Adam” [47] を用いた。最適化対象のパラメータ (すなわちニューラルネットワークの各層の重みとバイアス) を θ で、パラメータ修正の反復回数を下付き添え字 t で表すとする、Adam では、以下の式によってパラメータ繰り返し修正される。

$$\mathbf{g}_t = \nabla_{\theta} \mathcal{L}_t(\theta_{t-1}), \quad (4.9)$$

$$\mathbf{m}_t = \beta_1 \mathbf{m}_{t-1} + (1 - \beta_1) \mathbf{g}_t, \quad (4.10)$$

$$\mathbf{v}_t = \beta_2 \mathbf{v}_{t-1} + (1 - \beta_2) \mathbf{g}_t^2, \quad (4.11)$$

$$\hat{\mathbf{m}}_t = \frac{\mathbf{m}_t}{1 - \beta_1^t}, \quad (4.12)$$

$$\hat{\mathbf{v}}_t = \frac{\mathbf{v}_t}{1 - \beta_2^t}, \quad (4.13)$$

$$\theta_t = \theta_{t-1} - \alpha \frac{\hat{\mathbf{m}}_t}{\sqrt{\hat{\mathbf{v}}_t} + \epsilon}. \quad (4.14)$$

ここで、 ∇_{θ} は各パラメータに関する偏微分を表す。また、 $\mathbf{m}_0 = \mathbf{0}$ 、 $\mathbf{v}_0 = \mathbf{0}$ である。Adam では、誤差関数の現在の勾配 \mathbf{g}_t だけでなく、過去の勾配の情報を蓄積した量である \mathbf{m}_t 、 \mathbf{v}_t に

基づいてパラメータを修正している．これにより，反復におけるパラメータのジグザグ挙動や，局所解への収束が回避されることが多く，現在最も広く採用されるアルゴリズムである．原著論文に従い，式 (4.10) と式 (4.11) では一般に $\beta_1 = 0.9$, $\beta_2 = 0.999$ が用いられる．また，式 (4.14) の ϵ はゼロでの割り算を避ける目的の値であり，一般に $\epsilon = 10^{-8}$ に設定される． α はパラメータの修正量を決める係数であり，学習率 (learning rate) と呼ばれる．

本研究では，訓練の手法としてミニバッチ学習を採用し，式 (4.9) による勾配の計算を訓練データのサンプルごとに行うのではなく，

$$g_t = \frac{1}{B} \sum_{n=1}^B \nabla_{\theta} \mathcal{L}_t^{(n)}(\theta_{t-1}) \quad (4.15)$$

のように， B 個のサンプルで勾配の平均を計算し，それを用いてパラメータの最適化を行った．ここで， B 個のサンプルの集合をミニバッチと呼び， B をバッチサイズと呼ぶ．また，ネットワーク内部の隠れ層において，入力分布に偏り（共変量シフト）が生じると学習の妨げになるため，各層でバッチ正規化 [40] (batch normalization) を行った．

ニューラルネットワークの訓練では，まず 120,000 個のサンプルから成る訓練データをランダムにシャッフルし，バッチサイズ B に従ってミニバッチに分ける．その上，各ミニバッチを用いて式 (4.14) のパラメータ修正を行う．この一連の過程を終えると，訓練データに含まれるサンプルすべてをパラメータの修正に用いたことになるが，これを 1 エポック (epoch) と呼ぶ．1 エポックの訓練を終えると，訓練データを再度シャッフルし，次のエポックに進む．本研究では，各エポックの終了時に，次のように定義される決定係数（以下， R^2 スコアと呼ぶ）を算出し，ニューラルネットワークの予測精度を評価した．

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{n=1}^T \left\| \mathbf{y}_{\text{sim}}^{(n)} - \mathbf{y}_{\text{DNN}}^{(n)} \right\|^2}{\sum_{n=1}^T \left\| \mathbf{y}_{\text{sim}}^{(n)} - \bar{\mathbf{y}}_{\text{sim}} \right\|^2}. \quad (4.16)$$

ただし， $\bar{\mathbf{y}}_{\text{sim}}$ は $\mathbf{y}_{\text{sim}}^{(n)}$ の平均を表す． R^2 スコアの評価には，40,000 個すべての検証データを用いた． R^2 スコアは，1 以下の値をとり，1 に近いほど予測精度が高いことを意味する． $\mathbf{y}_{\text{DNN}}^{(n)}$ が $\mathbf{y}_{\text{sim}}^{(n)}$ と完全に一致する場合， R^2 スコアは 1 となる．図 4.11 に示すように，100 エポックごとに R^2 スコアの平均をモニタリングし，3 回連続してスコアの向上が見られない場合は，訓練を打ち切った．また，最も高い R^2 スコアを示したエポックでのパラメータを，ニューラルネットワークの最終的なパラメータとして採用した．また，40,000 個のテストデータを用いて R^2 スコアを評価し，それを訓練済みニューラルネットワークの予測精度とした．

機械学習プログラムの実装には，Preferred Networks 社が提供する深層学習向けオープン

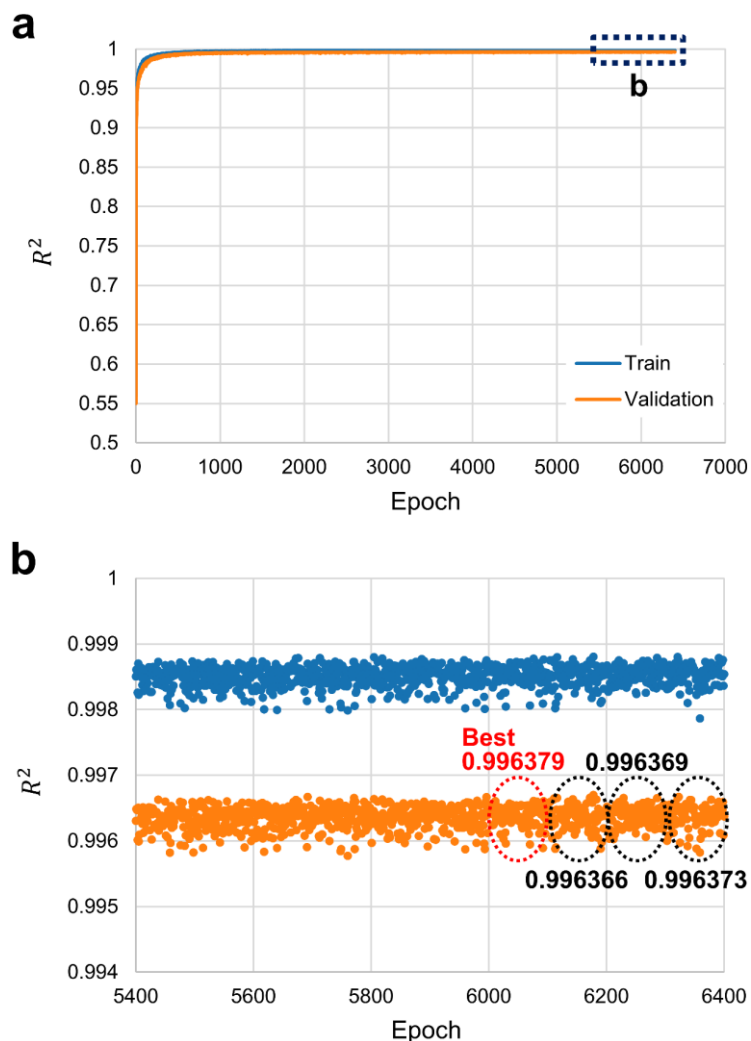


図 4.11 訓練途中の R^2 スコアの例. (a) 全エポックでの R^2 スコアの変化, (b) 最後の 1,000 エポックの拡大図. 検証データを用いて評価した R^2 スコアの 100 エポック平均が, 最高値に達した後, 3 回連続してそれを上回っておらず, 訓練が終了している.

ソースである “Chainer” [117] (プログラミング言語: Python) を用いた. ニューラルネットワークの訓練は 1 台の GPU (NVIDIA GeForce RTX2080 Ti) を用いて実施した.

4.6 ニューラルネットワークの訓練

4.6.1 ハイパーパラメータの影響

ニューラルネットワークに限らず, 機械学習には, 最適化の過程では決まらず, ユーザーが任意に与える必要のあるパラメータが多数含まれる. そのようなパラメータは, ハイパー

パラメータ (hyperparameter) と呼ばれ、例えば本研究の場合、隠れ層の数 N_{layer} 、各隠れ層のノード数 N_{node} 、バッチサイズ B 、学習率 α がハイパーパラメータに該当する。ハイパーパラメータの値は、ニューラルネットワークの予測精度に大きな影響をもたらすにもかかわらず、その最適値はデータの特徴や考えている問題に依存するため、予め知ることができない。

そこで、本研究では、4つのハイパーパラメータそれぞれに対し、表4.2のような4つの候補を設けた。そのうえ、 $4^4 = 256$ 通りあるすべての組み合わせで訓練を実行し予測精度を比較する「グリッドサーチ (grid search)」を行った。予測精度は、サンプル数 40,000 個の同じテストデータに対する R^2 スコアとして評価しており、最も高いスコアを示したものを、最終的な代理モデルとして採用した。256回すべての訓練において、訓練データのサンプル数は 120,000 個と等しくした。なお、訓練の所要時間は、ハイパーパラメータの組み合わせによって異なり、最短で 16 分、最長で 987 分 (16.5 時間) であった。

合計 256 通りのハイパーパラメータの組み合わせで訓練されたニューラルネットワークの R^2 スコアの比較を図 4.12 に示す。図では、 R^2 スコアの範囲を 3 つに分けており、それぞれのハイパーパラメータの候補同士を結ぶ線の色と種類によって、その組み合わせで得られた R^2 スコアが 3 つの範囲のうちどれに属するかを示している。図中の赤線が示すように、 $N_{\text{layer}} = 7$ 、 $N_{\text{node}} = 200$ 、 $B = 3,000$ 、 $\alpha = 10^{-2.5}$ のとき最も高い R^2 スコアが見られており、そのときの R^2 スコアは 0.9966 であった。また、青線はその次に R^2 スコアが高かった 14 個の組み合わせを示しており、それらでは R^2 スコアが 0.9960 以上であった。赤線と青線のほとんどが $N_{\text{node}} = 200$ を通過している様子から、 $N_{\text{node}} = 200$ のときは概ね高い精度が得られることがわかり、また、他のハイパーパラメータよりも N_{node} が R^2 スコアに大きな影響をもたらしていることが示唆される。

4 つのハイパーパラメータのうち、 N_{layer} と N_{node} はニューラルネットワークの構造を決めるものであり、これらによってネットワークに含まれる訓練可能なパラメータの総数が次式のように変化する。

表 4.2 ハイパーパラメータとその値の候補.

ハイパーパラメータ	記号	値の候補
隠れ層の数	N_{layer}	5, 7, 10, 13
隠れ層当たりのノード数	N_{node}	50, 100, 200, 400
バッチサイズ	B	300, 1000, 3000, 10000
学習率	α	10^{-3} , $10^{-2.5}$, 10^{-2} , $10^{-1.5}$

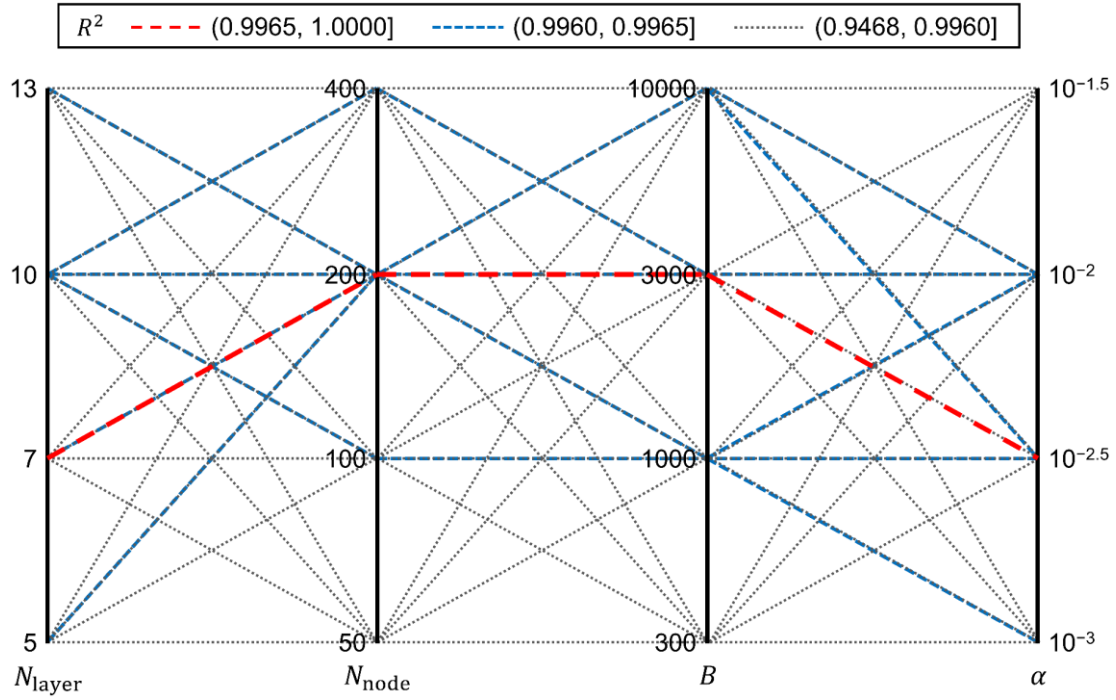


図 4.12 合計 256 通りのハイパーパラメータの組み合わせで訓練されたニューラルネットワークの R^2 スコア。すべてにおいて、訓練データのサンプル数は 120,000 個としており、 R^2 スコアは 40,000 個のテストデータで評価した。

$$N_{\text{param}} = \sum_{l=1}^{N_{\text{layer}}+1} (N_{\text{node}}^{l+1} \cdot N_{\text{node}}^l + N_{\text{node}}^{l+1}). \quad (4.17)$$

ただし、 N_{node}^l と N_{node}^{l+1} はそれぞれ、現在の層と次の層のノード数を表す。一般にモデルの複雑度は、モデルを構成する自由なパラメータの数として代表できるため、 N_{layer} と N_{node} は、ニューラルネットワークのモデルとしての複雑度を決める因子ともいえる。一方、 B と α は、それぞれ式 (4.15) と式 (4.14) からわかるように、パラメータ最適化の過程での勾配とパラメータの修正量を制御するものである。

そこで、モデルの複雑度を変えることと、最適化の過程を制御することが、それぞれ予測精度に及ぼす影響を比較するために、 R^2 スコアをニューラルネットワークの訓練可能なパラメータ総数である N_{param} に対してプロットし、図 4.13 に示す。つまり、図 4.13 に見られる R^2 スコアの横方向での変動は、 N_{layer} と N_{node} による影響を、縦方向での変動は、 B と α による影響を表す。

R^2 スコアは N_{param} に対して逆 U 字を描き、モデル複雑度によって大きく変化した。 R^2 スコアの最高値は、ニューラルネットワークが 262,445 個のパラメータを含むとき ($N_{\text{layer}} = 7$, $N_{\text{node}} = 200$) に見られ、 N_{layer} や N_{node} の変化によってパラメータの総数がそ

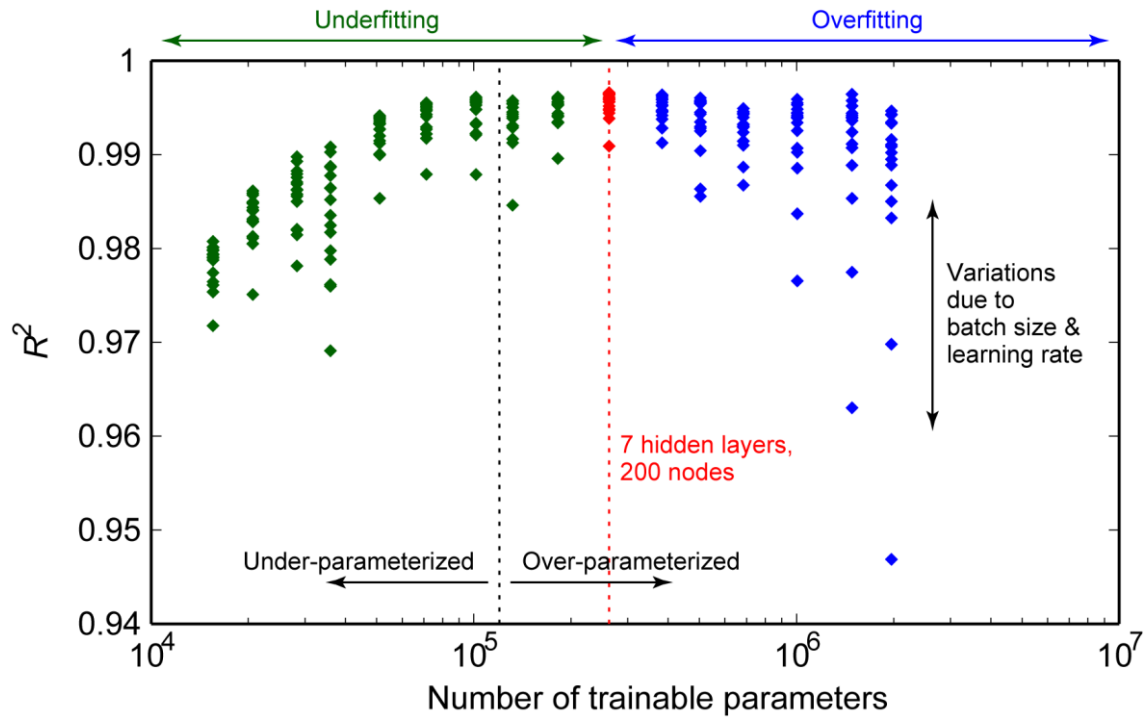


図 4.13 ニューラルネットワークを構成する訓練可能なパラメータの総数に対する R^2 スコアの変化. 図中の“under- (over-) parameterized”は, 訓練に用いたサンプル数よりも訓練可能なパラメータの総数が少ない (多い) ことを表す.

の最適値から増加または減少したときは R^2 スコアが低下した. このような傾向が見られるのは, モデルが単純過ぎると入力と出力の複雑な関係を再現できるほどの柔軟性に欠ける「学習不足 (underfitting)」が起き, 逆にモデルが複雑すぎると, 訓練データにフィッティングし過ぎてしまい未知のデータに対する汎化性能が落ちる「過学習 (overfitting)」が起きるためと考えられる. 本研究ではすべての隠れ層のノード数を等しくしたため, 式 (4.17) からわかるように, パラメータの総数は N_{node} の 2 乗に比例する. $N_{\text{node}} = 200$ とすると概ね高い精度が得られたのは, N_{layer} の選択によらず, モデルの複雑度がほぼ同じためである.

R^2 スコアの縦方向での変動からわかるように, B と α の予測精度への影響はモデルの複雑度によって大きく異なった. モデルの複雑度が最適であるときは影響が小さく, 一方で 10^6 個以上のパラメータを含むニューラルネットワークの訓練では著しく大きな影響を及ぼした. このことは, モデルの複雑度が最適になるように N_{layer} と N_{node} を選んでいれば, B と α の選択によらず, 安定的に高い予測精度を得られることを意味する.

4.6.2 訓練データのサンプル数の影響

次に, ハイパーパラメータを最適値 ($N_{\text{layer}} = 7$, $N_{\text{node}} = 200$, $B = 3,000$, $\alpha = 10^{-2.5}$) に

固定のまま、訓練に用いるサンプル数を変えたときの予測精度を比較した。訓練データのサンプル数を 20,000 個から最大の 120,000 個まで変えたときの R^2 スコアの変化を図 4.14 に示す。前項と同様に、 R^2 スコアはサンプル数 40,000 個の同じテストデータを用いて評価した。図から見られるように、サンプル数が少ないうちは、サンプル数を増やすことにより R^2 スコアが大きく向上している。しかし、サンプルを増やすとともにスコアの上昇幅が徐々に減少し、120,000 個のサンプルでほぼ頭打ちになっていることから、それ以上サンプル数を増やしてもスコアのさらなる向上は得られないと予想される。

図 4.13 と図 4.14 の比較から、機械学習においては、ハイパーパラメータの選択と訓練に用いるサンプル数の両方が重要であることがわかる。例えば、120,000 個のサンプルを用いても、ハイパーパラメータの選択によっては、40,000 個のサンプルを用いたときよりも低い R^2 スコアが得られることもある。また、ハイパーパラメータに最適値を用いた場合にも、機械学習のパフォーマンスを最大限に引き出すには、十分な数の訓練データが必要である。後者の観点からすると、訓練データ（学習データ）の作成に 1D-0D シミュレーションを用いることは、計算コストが低いという点を活かして、大量のデータを統一された方法で作成するのに効果的であるといえる。

一方、訓練に用いられるサンプルの数が限られている場合にも、機械学習は代理モデルの構築という点で有効な手段である。前述したように、本研究では、120,000 個のサンプルを訓練に用いているが、これは最適化すべきパラメータの総数（262,445 個）の約 0.5 倍にあたる。それに対し、代理モデルの構築によく用いられる手法である多項式カオス法 [88, 94, 109] では、一般にパラメータの数に対して 1.5 倍から 3 倍ほどのサンプル数が必要とされ

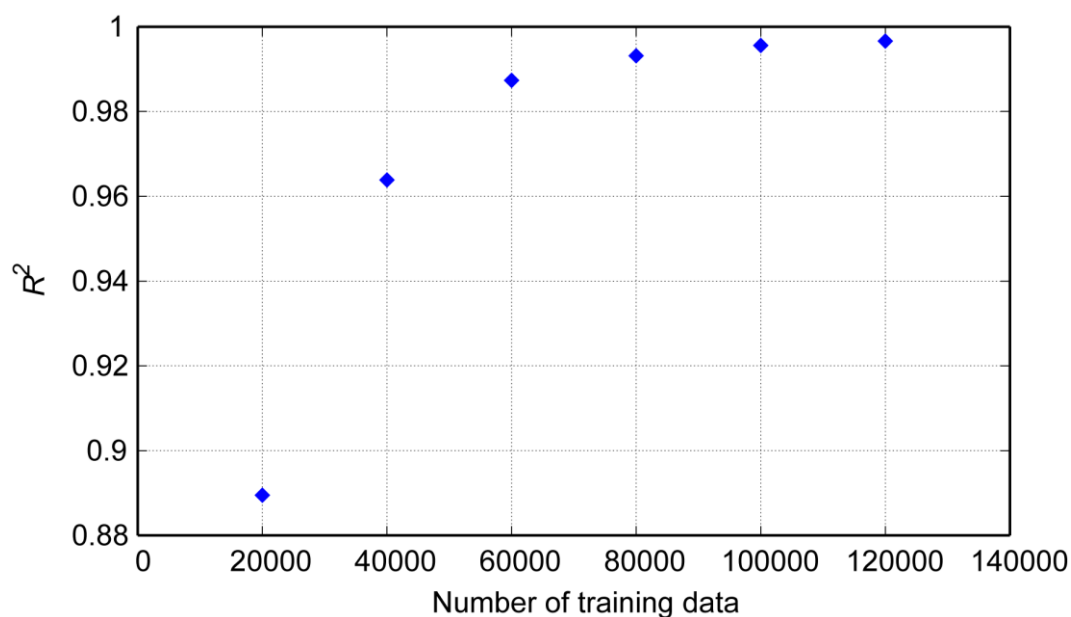


図 4.14 訓練に用いたサンプル数に対する R^2 スコアの変化。

る. このことから, 機械学習は代理モデルの構築においてきわめて効率的な手段であるといえる.

4.7 代理モデルの評価

4.6 節の結果から, ハイパーパラメータを $N_{\text{layer}} = 7$, $N_{\text{node}} = 200$, $B = 3,000$, $\alpha = 10^{-2.5}$ とし 120,000 個のサンプルで訓練されたニューラルネットワークを最終的な代理モデルとして採用した. このモデルの予測精度の評価を, 次のような2つの方法で行った.

- (i) 訓練に用いていない 40,000 個のテストデータでの代理モデルの予測精度の評価,
- (ii) 7 例の実患者条件に対する, 1D-0D シミュレーションと代理モデルとでの予測結果の比較.

予測精度の評価指標としては, 式 (4.16) の R^2 スコアに加えて, 次のように定義される平均絶対誤差を用いた.

$$MAE_i = \frac{1}{T} \sum_{n=1}^T |y_{\text{DNN},i}^{(n)} - y_{\text{sim},i}^{(n)}|. \quad (4.18)$$

ただし, i は 45 個それぞれの出力を表し, $i = 1, 2, \dots, 45$ である. また, 予測に要する時間を 1D-0D シミュレーションと代理モデルとで比較し, 代理モデルを用いることによって予測時間をどの程度短縮できるかを調べた.

4.7.1 テストデータを用いた予測精度の評価

まず, 40,000 個のテストデータでの代理モデルの予測精度を評価した. 1D-0D シミュレーションと代理モデルで予測した血流量の比較を図 4.15 に, 血圧の比較を図 4.16 に示す. 血流量 (合計 22 個) と血圧 (合計 23 個) それぞれに対して 40,000 点をプロットしており, 図中の対角線上に乗るような点が多いほど, 代理モデルの予測精度が高いことを表す. また, グラフの左上に R^2 スコアと平均絶対誤差を示した.

図 4.15 と図 4.16 から見られるように, 合計 45 個の血流量と血圧すべてにおいて, 代理モデルによる予測値は 1D-0D シミュレーションによる予測値との良好な一致を示した. 血流量全体と血圧全体に対する R^2 スコアの平均はそれぞれ 0.9959, 0.9973 であった. また, 血流量全体で計算した平均絶対誤差は 2.617 mL/min であり, 血圧全体で計算した平均絶対誤差は 0.7226 mmHg であった. これはそれぞれ, 血流量全体の絶対値の平均に対し約 4%,

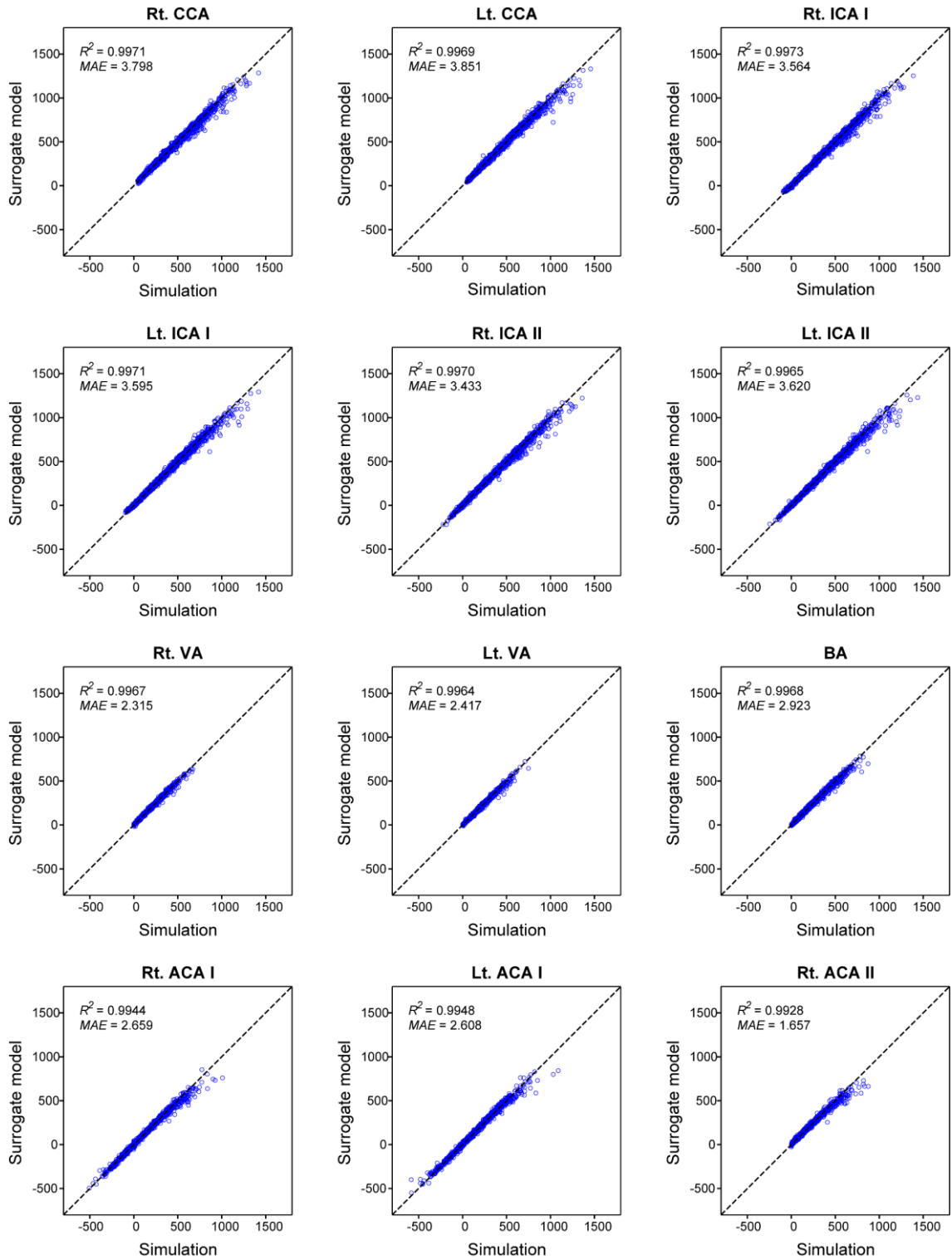


図 4.15 40,000 個のテストデータにおける 1D-0D シミュレーションと代理モデルからの血流量 \bar{Q} (mL/min) の比較. 22 本の血管それぞれでの血流量に対する R^2 スコアと平均絶対誤差 (MAE) を各散布図の左上に示している. 流れの向きが図 4.1 の矢印と逆のときは, 血流量を負の値としている.

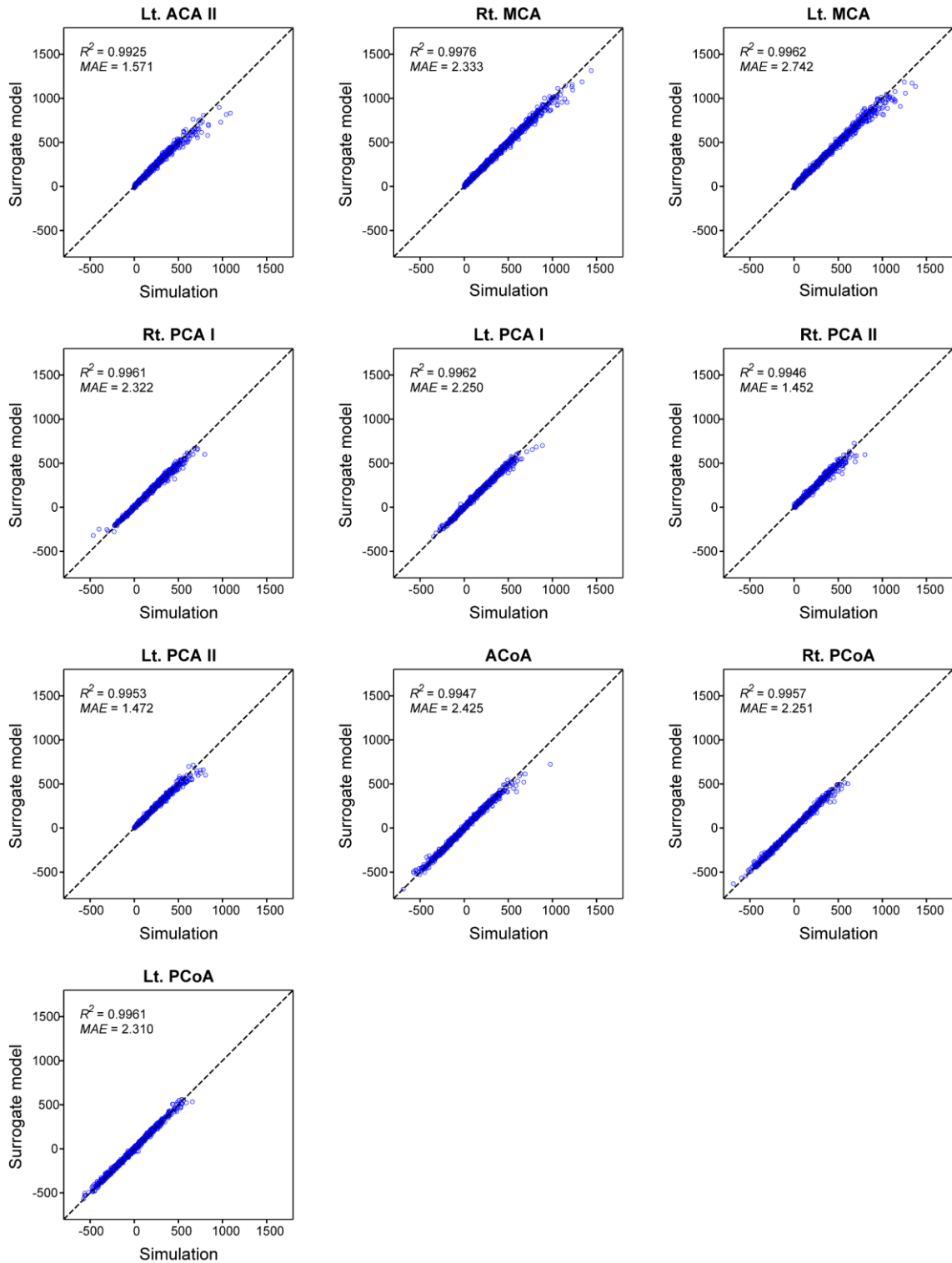


図 4.15 (続き) 40,000 個のテストデータにおける 1D-0D シミュレーションと代理モデルからの血流量 \bar{Q} (mL/min) の比較. 22 本の血管それぞれでの血流量に対する R^2 スコアと平均絶対誤差 (MAE) を各散布図の左上に示している. 流れの向きが図 4.1 の矢印と逆のときは, 血流量を負の値としている.

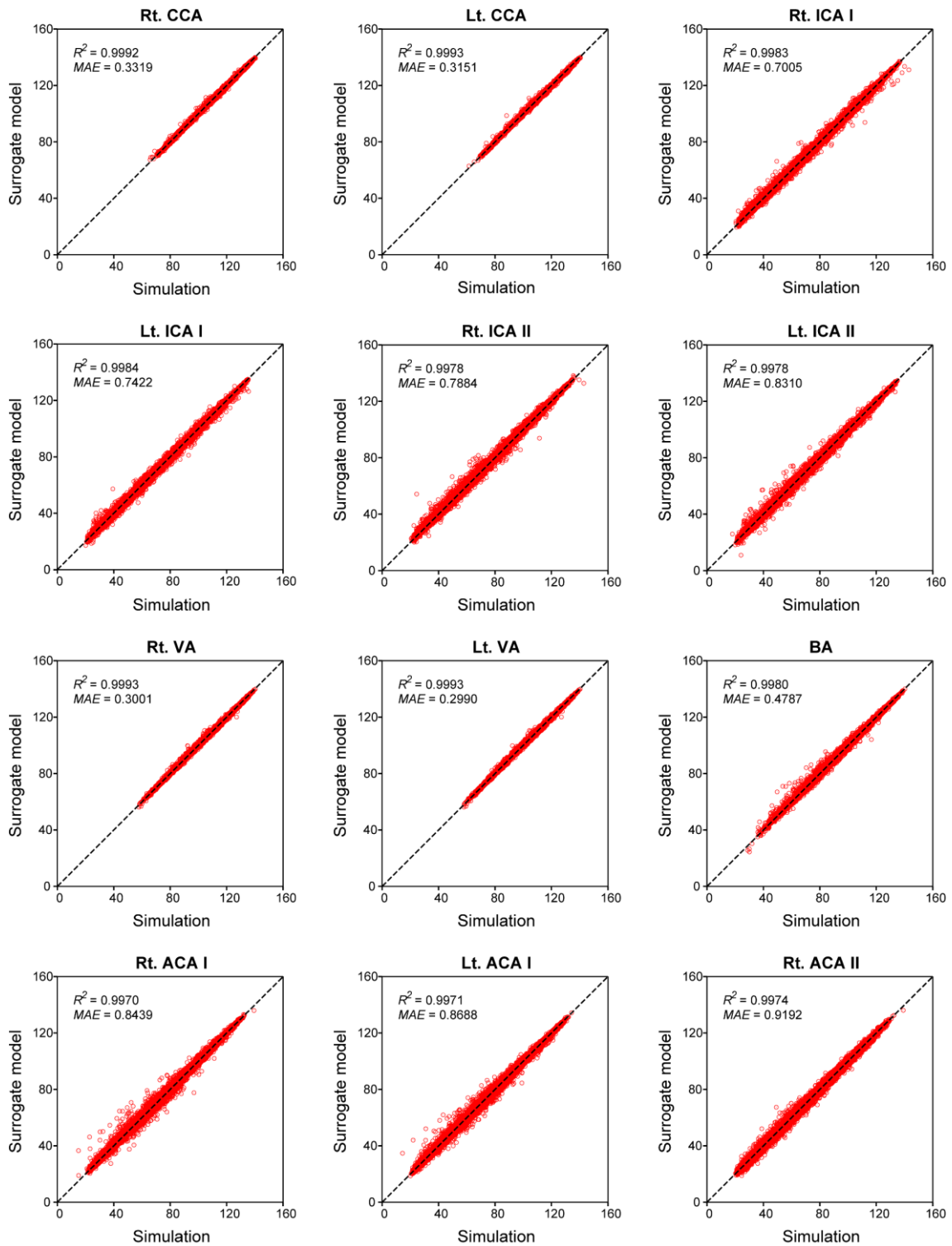


図 4.16 40,000 個のテストデータにおける 1D-0D シミュレーションと代理モデルからの血圧 \bar{P} (mmHg) の比較. 22 本の血管それぞれでの血圧に対する R^2 スコアと平均絶対誤差 (MAE) を各散布図の左上に示している.

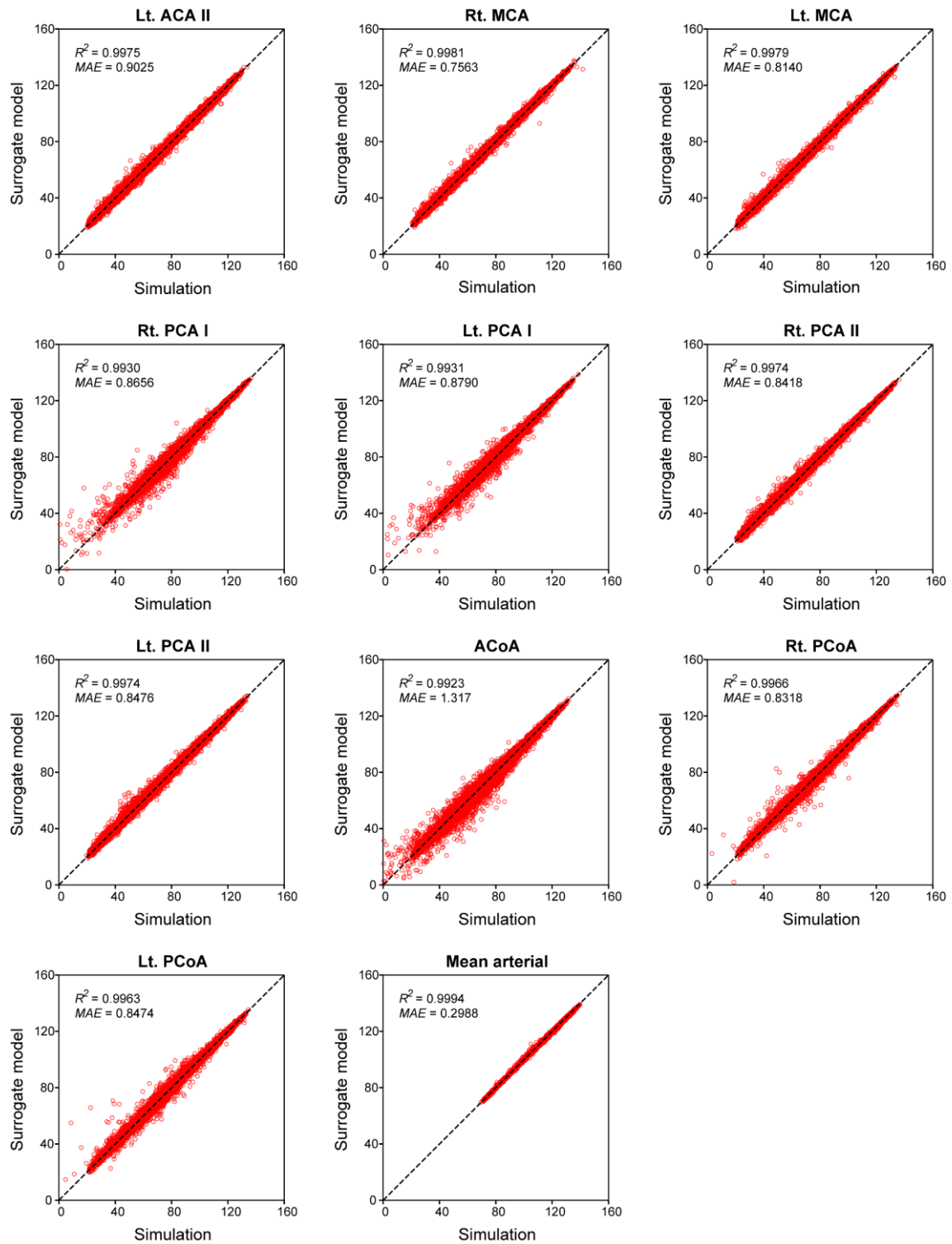


図 4.16 (続き) 40,000 個のテストデータにおける 1D-0D シミュレーションと代理モデルからの血圧 \bar{P} (mmHg) の比較. 22 本の血管それぞれでの血圧に対する R^2 スコアと平均絶対誤差 (MAE) を各散布図の左上に示している.

血圧全体の絶対値の平均に対し約 0.9% の誤差にあたる。

血流量については、例えば右総頸動脈の散佈図 (図 4.15 の Rt. CCA) に見られるように、血流量が 1,000 mL/min を上回るときに代理モデルの予測値が大きくずれている。しかし、そのような点の数は 10 個前後であり、全体のサンプル数に対する割合は 0.025% と非常に小さい。また、2.1.5 項で述べたように、脳へ流入する総血流量は 750 mL ほどであるため、実患者に即した予測において、1 本の血管での血流量が 1,000 mL/min を超えるような極端の条件での予測を行うことは無いと考えられる。

代理モデルは、シミュレーションデータに基づいて入力と出力の間に関係式を当てはめた回帰モデルであり、予測に際して物理的な保存則を解いているものではない。それにもかかわらず、代理モデルによる血流量の予測値は、血管の分岐部と合流部において流量の保存をほぼ満たした。その例として、左右の椎骨動脈での血流量の和と、それらが合流した血管である脳底動脈での血流量を比較したものを図 4.17 に示す。40,000 個のテストデータにおける両者の平均絶対誤差は 0.1403 mL/min と非常に小さく、血管の合流部において流量がほぼ保存されていることがわかる。この結果は、訓練に使われていないテストデータにおいても、代理モデルが 1D-0D シミュレーションによる出力を高い精度で再現していることを裏付けている。

一方、血圧については、血流量に比べて全体的に誤差が小さかったものの、前交通動脈

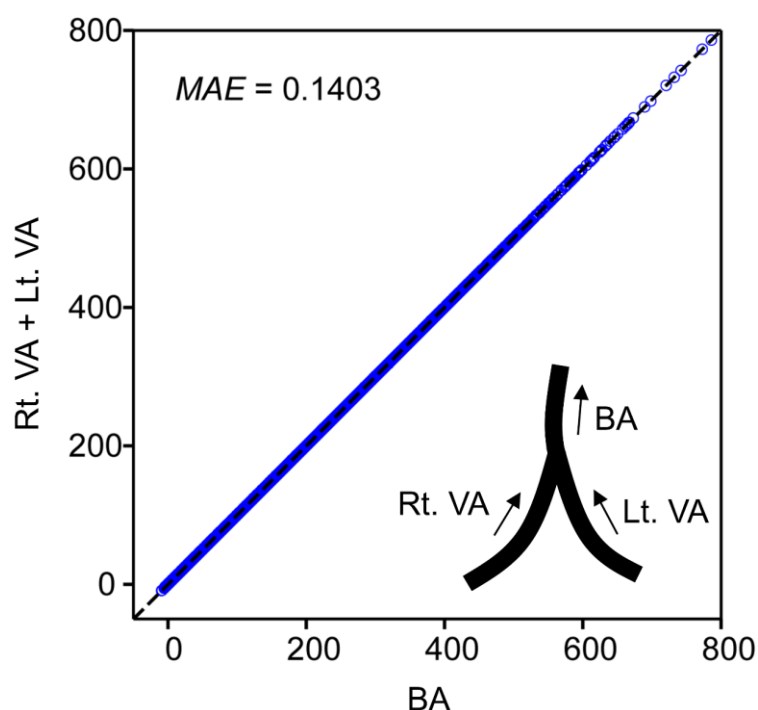


図 4.17 代理モデルを用いて予測した脳底動脈での血流量 (mL/min) と、左右の椎骨動脈での血流量の和の比較。MAE は 40,000 個のテストデータでの両者の平均絶対誤差を表す。

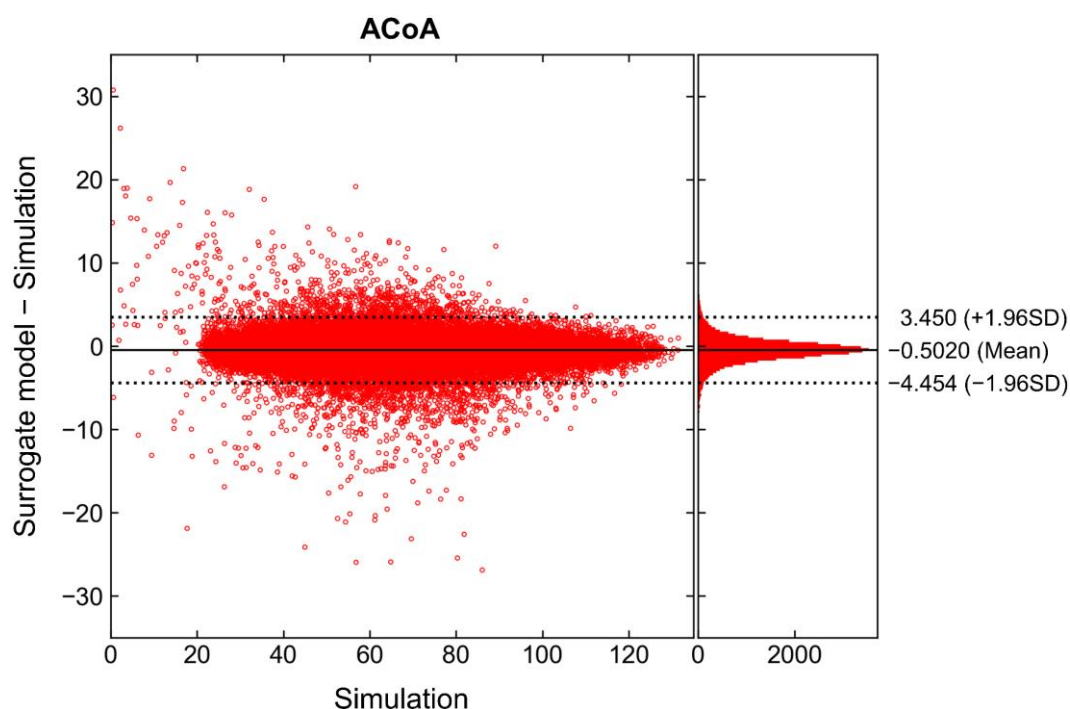


図 4.18 1D-0D シミュレーションと代理モデルそれぞれを用いて予測した前交通動脈の血圧 (mmHg) の Bland-Altman プロットによる比較.

(図 4.16 の ACoA) などの一部の血管において誤差の大きなばらつきが見られた. 誤差のばらつきを定量的に評価するために, 前交通動脈の血圧の散布図を Bland-Altman プロットとして描き直したものを図 4.18 に示す. 図 4.18 の横軸には 1D-0D シミュレーションの予測値をとっており, 縦軸には 1D-0D シミュレーションの予測値を基準とした代理モデルの予測値の絶対誤差をとっている. また, 誤差の平均と, 平均 ± 1.96 標準偏差の範囲 (プロットした点の約 95% が収まる範囲) を図中に示した. 代理モデルの誤差の平均は -0.5020 mmHg とゼロに近く, 系統誤差 (バイアス) は見られない. また, 誤差はゼロ付近に密集しており, 約 95% の点が -4.454 mmHg から 3.450 mmHg までの誤差範囲に収まっている. 誤差がこの範囲を大きく超える点は割合として非常に少ない. 20 mmHg を下回る極端に低い血圧において特に大きな誤差が見られるが, 血流量の場合と同様に, 実患者に即した予測においてそのような条件が予測に用いられることは無いと考えられる.

4.7.2 患者個別条件における予測精度の評価

次に, 付録 A に示した 7 例の実症例を解析対象とし, 2.5 節で述べた方法による患者個別の脳循環の予測を, 1D-0D シミュレーションと代理モデルを用いてそれぞれ行った. 両者の予測値を比較することで, 代理モデルを患者個別条件での予測に用いたときの予測精度

を評価した。予測には7例それぞれの狭窄診断時のデータ（術前データ）を用いた。代理モデルには、患者の医用画像から取得した血管形状（22本の頸動脈・脳動脈の直径と長さ）、狭窄パラメータと、患者の年齢を入力した。6個の末梢血管抵抗については、1D-0Dシミュレーションと同じく、代理モデルから出力として得られる Willis 動脈輪の出口血管での血流量が患者の計測値と 0.5% 以内の誤差で一致するように、反復的に調整した。同様に、総末梢血管抵抗の倍率 α_{PR} は、代理モデルが予測した平均動脈血圧 MAP が患者の計測値と 0.5% 以内の誤差で一致するように調整した。

1D-0Dシミュレーションと代理モデルそれぞれから得られた血流量、血圧、Willis 動脈輪の6つの末梢血管抵抗、総末梢血管抵抗の倍率の比較を図4.19に示す。図4.15などと同様に、図中の対角線上に乗るような点が多いほど、代理モデルの予測精度が高いことを表す。

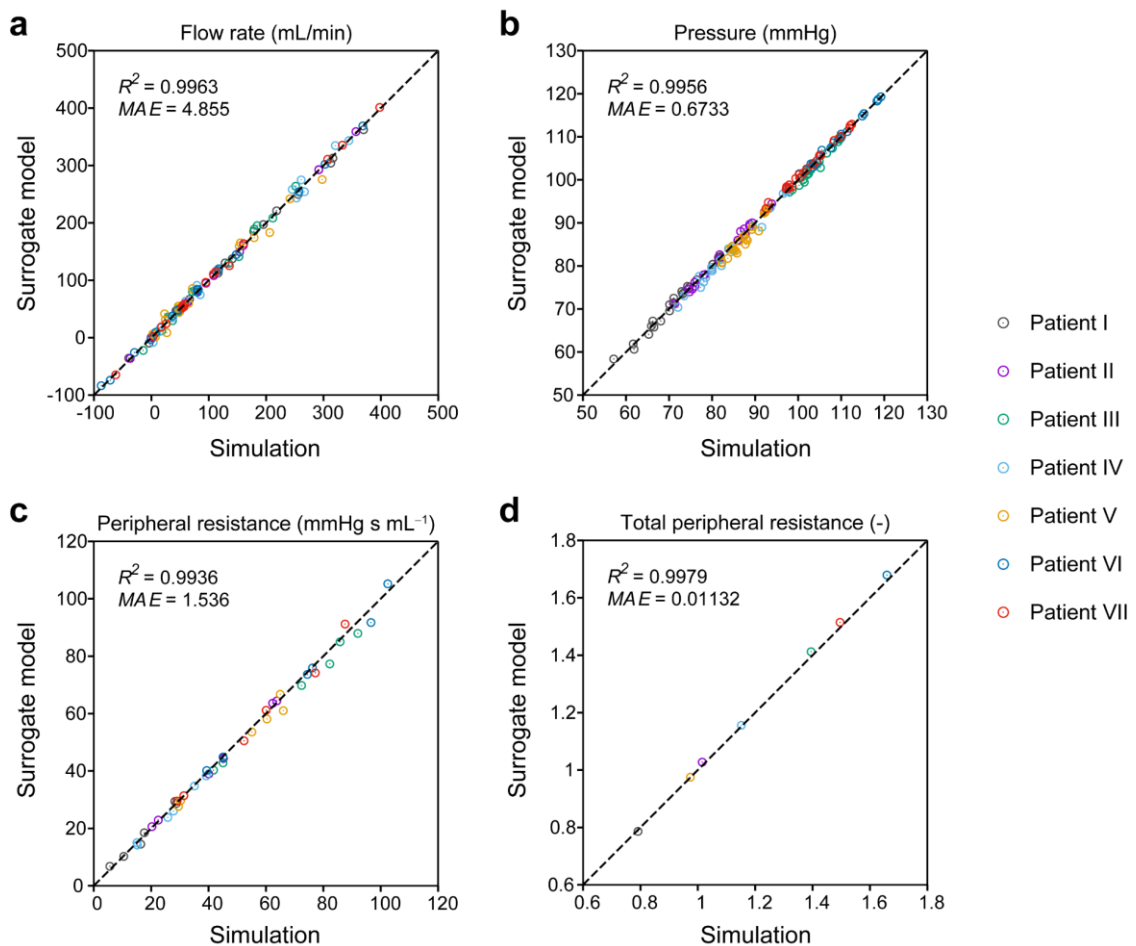


図 4.19 1D-0D シミュレーションと代理モデルそれぞれから得られた 7 例の患者個別条件での (a) 血流量, (b) 血圧, (c) Willis 動脈輪の 6 つの末梢血管抵抗, (d) 総末梢血管抵抗の倍率の比較. (a)-(d) それぞれに対する R^2 スコアと平均絶対誤差 (MAE) を各散布図の左上に示している。

患者番号は付録 A で定義したものと同一である。なお、Willis 動脈輪の 6 つの出口での血流量は、代理モデルと 1D-0D シミュレーションのどちらでも患者の計測値に合わせているため、両者で予測値が一致する。そのため、図 4.19a にはプロットしておらず、 R^2 スコアや平均絶対誤差の計算にも含めていない。

患者個別条件での予測においても、代理モデルと 1D-0D シミュレーションとで予測値が良く一致した。患者個別条件での予測がテストデータでの予測と異なる点は、与えられた入力に対する出力を予測しているだけでなく、その出力の一部が目標値（患者の計測値）と一致するように、入力の一部を反復的に調整していることである。もし代理モデルの精度が悪いと、大きな誤差を含む血流量や血圧に基づいて末梢血管抵抗が繰り返し調整されることになる。よって、結果として、末梢血管抵抗の収束値が 1D-0D シミュレーションから得られた値から大きくずれることとなる。しかし、図 4.19c と図 4.19d から見られるように、代理モデルを用いて得られた末梢血管抵抗の収束値は 1D-0D シミュレーションとほぼ一致した。また、血流量と血圧の誤差もテストデータでの誤差と同程度となっている。これらの結果は、従来の 1D-0D シミュレーションと同じ枠組みで代理モデルを患者個別予測に用いた場合にも、高い精度の予測結果が得られることを示す。

解析対象とした 7 例の実症例には、右内頸動脈に狭窄を有する例が 3 例、左内頸動脈に狭窄を有する例が 3 例、左右両側の内頸動脈に狭窄を有する例が 1 例含まれており、狭窄率も最小 35% から最大 91% までと幅広い。また、患者 II は左右の後交通動脈が欠落した不完全型の Willis 動脈輪を持つ例である。このように狭窄の重症度や位置、Willis 動脈輪の形状にバリエーションがあったにもかかわらず、症例間で誤差の大きなばらつきは見られない。このことから、代理モデルを様々な患者条件に対し適用可能であることが確認される。

以上のように、代理モデルはテストデータだけでなく、様々な患者個別条件に対しても高い予測精度を示した。これは、学習データの作成に際し本研究でとった 2 つのアプローチによって達成されたものと考えられる。まず、本研究では患者データの分析および文献調査により、60 個の入力それぞれの解剖学的・生理学的に妥当な範囲を見積もった (4.3 節)。また、左右の内頸動脈それぞれに狭窄がある場合とない場合とで 4 つの条件を想定し、各条件に対して十分な学習データを作成した (4.4 節)。これらのアプローチにより、代理モデルによる予測は常に訓練された入力空間内での内挿となり、外挿に伴う予測精度の低下が避けられる。

4.7.3 予測に要する時間の評価

最後に、1D-0D シミュレーションと代理モデルとで予測に必要な計算時間を比較し、予測時間の短縮という目的での代理モデルの有効性を評価した。図 4.20 に、CPU (Intel Core

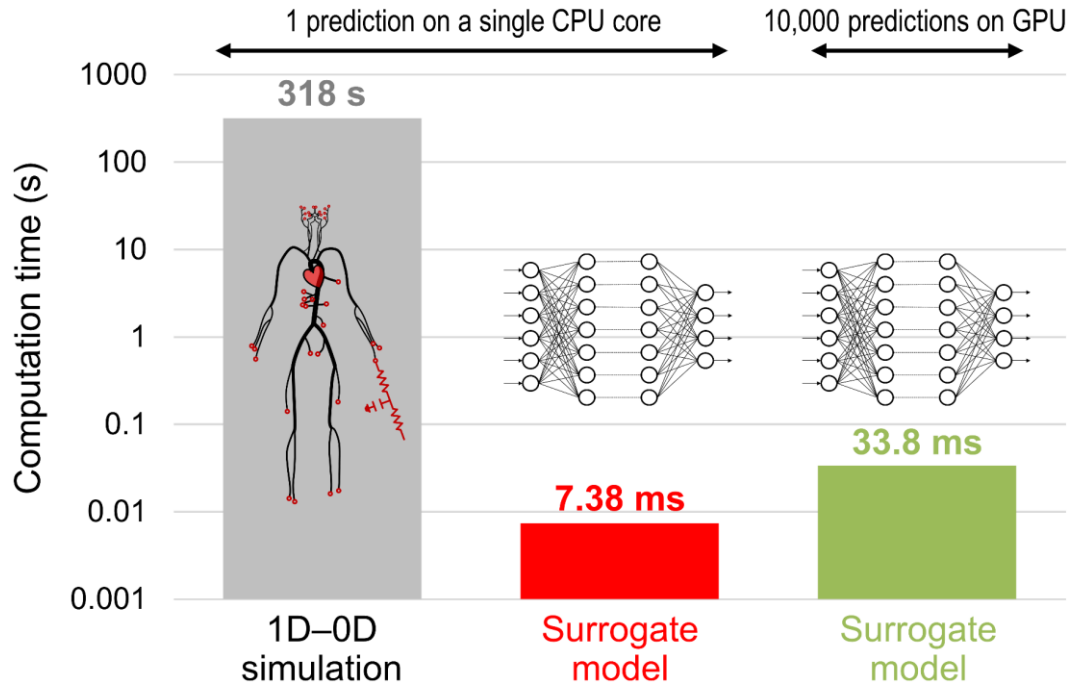


図 4.20 1D-0D シミュレーションと代理モデルの予測に要する時間の比較.

i9-9900K) の 1 つのコアを使用したときの、1D-0D シミュレーションと代理モデルの 1 回の予測に要した時間を示す。また、代理モデルによる 10,000 回の予測を、GPU (NVIDIA GeForce RTX2080 Ti) 上で並列実行したときの所要時間を併せて示す。

1D-0D シミュレーションでは、小さな時間ステップごとに支配方程式を積分し続け、その収束解を得ることで血流量と血圧を予測している。これに対し、代理モデル（ニューラルネットワーク）では、式 (4.7) の行列・ベクトル積として与えられる入力と出力の関係式に基づいて血流量と血圧を予測しており、予測に必要な演算量が圧倒的に少ない。図 4.20 から見られるように、1 つの CPU コアを用いて実行したときの代理モデルの計算時間はミリ秒単位となり、1D-0D シミュレーションと比べるとおよそ 43,000 倍の速度向上が認められた。

また、代理モデルは、複数の条件での予測を同時に実行したときに、優れた並列化効率を示す。これは特に GPU を用いて実行した場合に顕著である。例えば図 4.20 から、10,000 回の予測を、1 回の予測に必要な時間の 5 倍ほどで実行可能であることがわかる。つまり、不確かさ解析など、膨大な回数の予測を実行する際は、1 回の予測当たりの所要時間がさらに大きく短縮する。

4.8 おわりに

本章では、1D-0D シミュレーションを用いて入力と出力がペアとなった学習データを作成した。また、そのデータを用いて機械学習を行い、任意の条件に対する脳循環を迅速に予測する代理モデルを構築した。代理モデルは、40,000 個のテストデータと 7 名の実患者条件のいずれに対しても高い予測精度を示した。また、1 回の予測に必要な計算時間を数ミリ秒に短縮し、シミュレーションに比べて約 43,000 倍の速度向上を実現した。さらに、代理モデルは優れた並列化効率を示すため、不確かさ解析や、感度解析、パラメータスタディなど、膨大な回数の予測を必要とする解析を短時間で実行可能にする。

機械学習においては、ハイパーパラメータの選択と、学習に用いるサンプル数がともに重要であった。前者については、隠れ層とノードの数をデータに応じて最適化する必要があることが示された。これらが最適である場合、他のハイパーパラメータが予測精度に及ぼす影響は限定的であった。また、後者については、機械学習のパフォーマンスを最大化するには十分な数のデータが必要であることが示された。この観点から、学習データの作成に 1D-0D シミュレーションを用いることは、小規模の計算で大量のデータを得られるという点で有効である。

第 5 章

過灌流のリスク予測における 不確かさの評価

5.1 はじめに

本章では、第 4 章で構築した代理モデルを使用し、実症例を対象とした過灌流のリスク予測を行う。予測に際しては、2.5 節で述べた方法により、モデルパラメータを患者の医用計測データに基づいて設定することで、患者個々人の解剖学的・生理学的条件を考慮する。また、確率論的手法を導入し、医用計測データの不確かさが予測結果に及ぼす影響を定量化する。具体的には、まず不確かさ解析を実施することで、不確かさのもとでの予測結果のばらつきを確率分布として評価する。次に、パラメータそれぞれの不確かさが予測結果のばらつきにどの程度寄与しているかを感度解析によって明らかにする。さらに、得られた結果に基づいて、過灌流をもたらすリスク要因について考察する。

5.2 過灌流のリスク予測

5.2.1 予測のアルゴリズム

1.1.2 項で述べたように、過灌流症候群の直接的な原因は、内頸動脈狭窄の手術直後における過灌流、すなわち脳動脈内血流量の 100% を超える増加である [72, 83, 122]。このことに着目し、本研究では、まず患者個々人の術前の脳循環を医用計測データに基づいて再現したうえで、手術による狭窄部の拡張を模擬し、術直後の脳循環を予測した。そのうえ、Willis 動脈輪の 6 本の出口動脈における 2 つの時点での血流量を用いて、術直後の血流量の増加率を次式によって計算した。

$$\Delta \bar{Q}_i = \frac{\bar{Q}_i^{\text{post}} - \bar{Q}_i^{\text{pre}}}{\bar{Q}_i^{\text{pre}}} \times 100\%. \quad (5.1)$$

ただし、 \bar{Q}_i^{pre} と \bar{Q}_i^{post} はそれぞれ、術前と術直後の時点における Willis 動脈輪の 6 本の出口動脈 ($i = 58, 61, 63, 65, 67, 70$) での血流量の 1 心周期平均値を表す。 $\Delta \bar{Q}_i$ の予測値が 100% を超えるかどうかをみることで、術後に過灌流をきたす可能性があるかどうかを判断できる。

患者個々人に対し $\Delta \bar{Q}_i$ を予測するためのフローチャートを図 5.1 に示す。 $\Delta \bar{Q}_i$ の予測は大きく「術前の調整」と「術後の予測」の部分に分かれる。まず、「術前の調整」(図 5.1 の緑色の点線で囲まれた部分) では、術前の診断で得られた医用計測データに基づいて患者の術前の脳循環を再現する。ここでは、患者の医用画像から取得した血管形状 (22 本の頸動脈・脳動脈の直径と長さ)、狭窄パラメータ、患者の年齢が代理モデルへ入力される。残りの入力である Willis 動脈輪の 6 個の末梢血管抵抗 ($R_{T,i}$) には表 2.3 の文献値が、総末梢血管抵抗の倍率 (α_{PR}) には 1 が、それぞれ初期値として用いられる。

与えられた入力のもと、代理モデルを用いて 45 個の出力 (22 本の頸動脈・脳動脈それぞれの血流量 \bar{Q} 、血圧 \bar{P} と、平均動脈血圧 MAP) の予測値を得る。次に、その予測値に応じて $R_{T,i}$ と α_{PR} を調整することを繰り返す。 $R_{T,i}$ については、2.5.2 項で述べたように

$$R_{T,i}^{n+1} = R_{T,i}^n \left(1 + 0.9 \cdot \frac{\bar{Q}_i^n - \bar{Q}_i^{\text{ref}}}{\bar{Q}_i^{\text{ref}}} \right) \quad (5.2)$$

による調整を行う。ただし、上付き添え字 n 、 $n+1$ はそれぞれ現在の反復、次の反復での値を、ref は計測値を表す。つまり、 $R_{T,i}^n$ を入力して得られた \bar{Q}_i^n の残差 (計測値との差) に応じて、次の反復での入力 $R_{T,i}^{n+1}$ が修正される。 α_{PR} については、2.5.3 項で述べたように

$$\alpha_{\text{PR}}^{n+1} = \alpha_{\text{PR}}^n \left(1 - 0.9 \cdot \frac{MAP^n - MAP^{\text{ref}}}{MAP^{\text{ref}}} \right) \quad (5.3)$$

により調整する。式 (5.2) と式 (5.3) の調整は

$$\max_i \left| \frac{\bar{Q}_i^n - \bar{Q}_i^{\text{ref}}}{\bar{Q}_i^{\text{ref}}} \right| < 0.005, \quad (5.4)$$

$$\left| \frac{MAP^n - MAP^{\text{ref}}}{MAP^{\text{ref}}} \right| < 0.005 \quad (5.5)$$

が同時に満たされるまで繰り返す。

この過程を経て、「術前の調整」からは、 $R_{T,i}$ と α_{PR} の収束値 (患者個別条件での推定値) と、その条件での 45 個の出力が結果として得られる。出力のうち Willis 動脈輪の 6 つの出

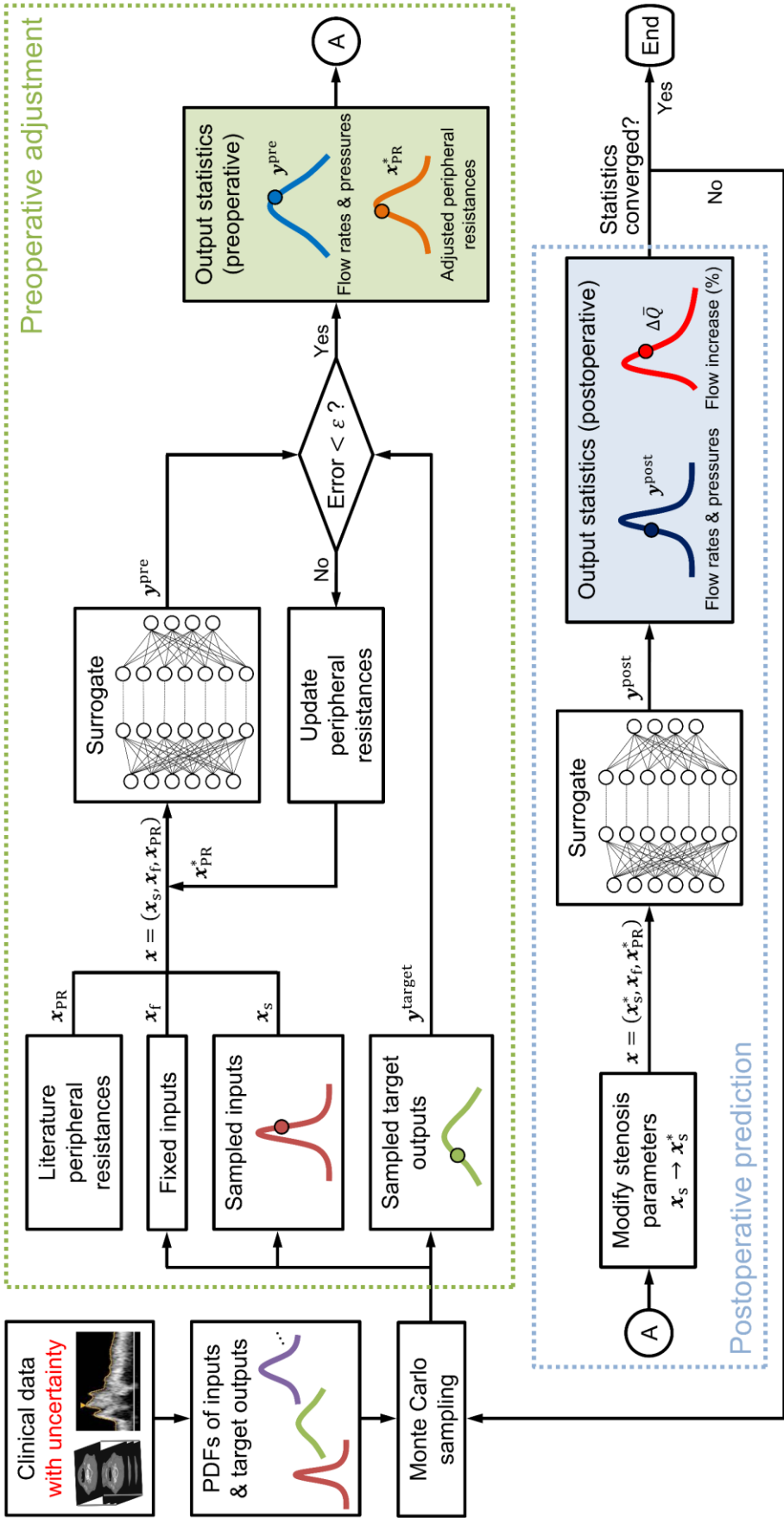


図 5.1 患者個々人に対し、内頸動脈狭窄手術後の脳循環を予測するためのフローチャート.

口での血流量 \bar{Q}_i^{pre} と平均動脈血圧 MAP^{pre} は、それぞれ \bar{Q}_i^{ref} と MAP^{ref} そのもの（0.5% 以内のずれ）になる。

続いて、「術後の予測」（図 5.1 の青色の点線で囲まれた部分）では、手術による狭窄部の拡張を模擬し、術直後の患者の脳循環を予測する。ここでは、術前と同じ直径、長さ、年齢が代理モデルへの入力として用いられる。 $R_{T,i}$ と α_{PR} には術前の調整から得られた収束値が用いられる。また、狭窄パラメータについては、狭窄部の狭まった内腔を完全に拡張したことを表すために、狭窄の無い条件を反映する $R_v = 0$, $D_n = D_{\text{ICA}}$, $SR = 0$, $K_t = 0$ （4.4 節参照）に修正される。これらを代理モデルへ入力し、術直後における 45 個の出力の予測値を得る。そのうち Willis 動脈輪の 6 つの出口での術直後の血流量 \bar{Q}_i^{post} を用いて式 (5.1) を計算すると、 $\Delta\bar{Q}_i$ の予測値が得られる。

詳細は 5.3.2 項にて説明するが、Monte Carlo 法を用いた不確かさ解析（または感度解析）では、与えられた確率分布から入力、および出力の目標値を 1 つサンプリングし、その条件での $\Delta\bar{Q}_i$ を上記の過程に従って予測する。条件のサンプリングと、その条件での $\Delta\bar{Q}_i$ の予測を繰り返すことにより、十分な数のサンプルを収集すると、それを標本として用い、 $\Delta\bar{Q}_i$ の統計を得ることができる。

なお、本研究では、手術によって変化するのは狭窄部（狭窄パラメータ）のみであり、血管の直径や長さ、末梢血管抵抗などの他の入力は術前の値から変化しないと仮定した。これは、脳自動調節能（2.1.5 項参照）や血管リモデリング [36, 137] といった血管の適応現象により術後に起こり得る、血管形状と末梢血管抵抗の変化を考慮しないことを意味する。しかしこの仮定は、過灌流のリスク予測という目的からして妥当であり、その理由として次の 2 点を挙げることができる。

まず、ここでは「術直後」の脳循環の予測を目的としていることが挙げられる。血管リモデリングは血流に変化が生じてから約 1 週間後に始まり、数週間にわたって進む [44]。また、脳自動調節能は、本来は数十秒で機能するような動的な反応機構であるが、狭窄によって末梢血管が慢性的に拡張している場合、それが元の状態に戻るには数日かかるとされる [83]。よって、術直後の脳循環の予測に際し、血管形状や末梢血管抵抗が術前と同じであると仮定するのは妥当といえる。

次の理由として、術後に起こり得る末梢血管抵抗の変化は、血流量の急激な増大を抑制するように（すなわち、 $\Delta\bar{Q}_i$ を小さくするように）働く点が挙げられる。術後の末梢血管抵抗の変化を考慮しないことは、起こり得る最大の $\Delta\bar{Q}_i$ を予測することにあたる。1.1.2 項で述べたように、過灌流に起因する脳出血はまれではあるものの、一度起こると死亡率が非常に高いという特徴がある。そのため、術直後に末梢血管抵抗が変わらないという仮定は、過灌流をきたす可能性のある患者を見逃さないという意味で、リスク予測に適していると考えられる。

5.2.2 本章で解析対象とした患者の特徴

本研究では、片側の内頸動脈狭窄症が診断され、狭窄部を拡張させる治療が施された3例の実症例を対象とし、過灌流のリスク予測を行った。3例での患者情報を表5.1に、セグメンテーションを通じて3次元再構築した血管形状を図5.2に示す。Case番号は狭窄率の昇順で定義している。なお、Case 1は付録Aの患者III、Case 2は患者VII、Case 3は患者VIに該当する。

過灌流のリスク予測は、術前の時点で得られた形状データ、血流データ、血圧（平均動脈血圧）を用いて行った。表5.1に示したように、血管形状の取得にはいずれのCaseでもCTが用いられたが、Willis動脈輪の入口動脈と出口動脈での血流量の計測にはCaseごとに異なる計測手法（モダリティ）が用いられた。特に、Case 3の場合、SPECTと4D Flow MRIを用いて計測した出口動脈での血流量がそれぞれ得られている。本研究では、Case 3に対しては、SPECTデータと4D Flow MRIデータそれぞれを用い、2回の予測を実施した。5.5節と5.6節では、そのうちSPECTを用いたときの結果をもとにCases 1-3の結果を比較する。また、5.7節では、Case 3を対象に、SPECTと4D Flow MRIそれぞれを予測に用いたときの結果を比較することで、モダリティの違いが予測結果に与える影響を考察する。

Case 1とCase 3は完全型のWillis動脈輪を有する例であった。一方でCase 2の場合、図5.3に示すように医用画像（CT）上で前交通動脈が認められず、前交通動脈が欠落していると考えられた。また、Case 2は、アセタゾラミド投与前後のSPECTデータの比較（1.1.2節参照）から、術後に過灌流をきたす可能性があるとして診断された例である。過灌流のリスクを

表 5.1 本章で解析対象とした症例の患者情報.

		Case 1	Case 2	Case 3
年齢		82 歳	63 歳	72 歳
性別		男性	男性	男性
平均動脈血圧		109.0 mmHg	112.0 mmHg	118.3 mmHg
狭窄	位置	右 ICA	左 ICA	右 ICA
	SR	59%	83%	91%
	R_v	0.5 mmHg s mL ⁻¹	11.3 mmHg s mL ⁻¹	66.6 mmHg s mL ⁻¹
治療法		CEA	多段階 CAS	CEA
形状データ		CT	CT	CT
血流データ	入口動脈	PC-MRI	超音波検査	4D Flow MRI
	出口動脈	SPECT	SPECT	SPECT, 4D Flow MRI

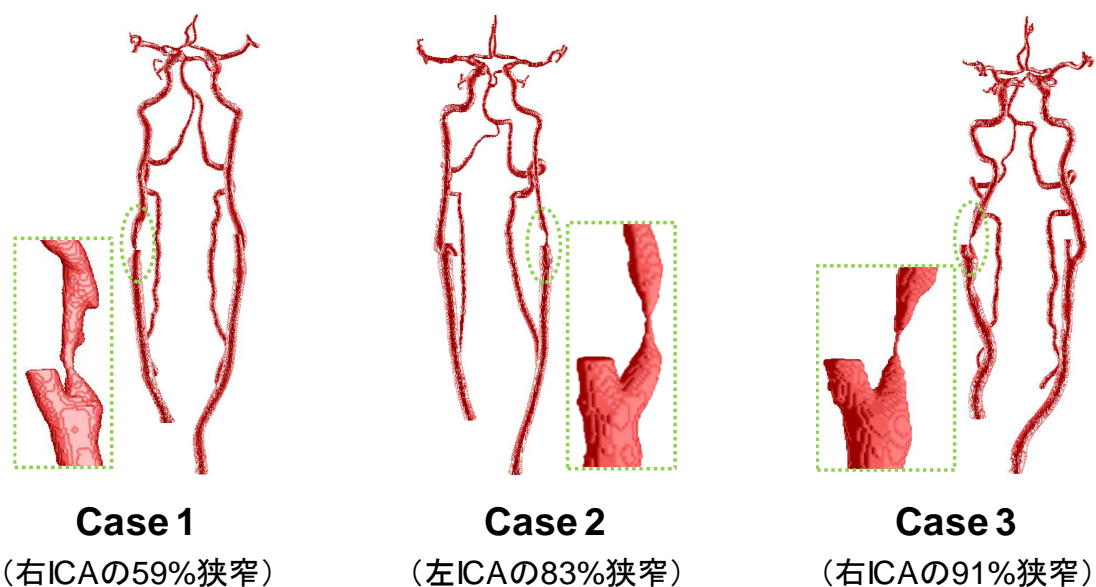


図 5.2 3次元再構築した患者の血管形状.

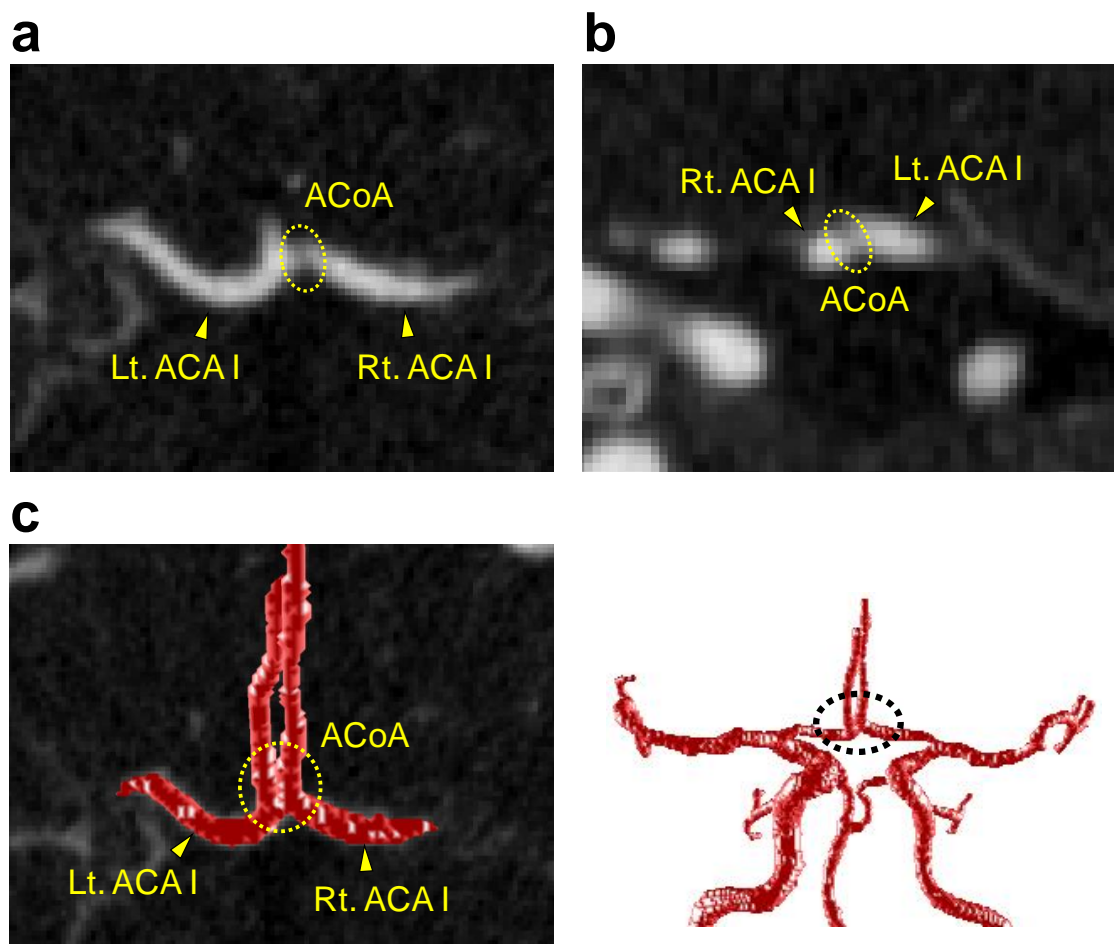


図 5.3 Case 2 の CT 画像. (a) 横断面, (b) 冠状面, (c) 3次元再構築した血管形状. 左右の前大脳動脈をつなげる前交通動脈が画像上認められない.

減らすために、Case 2 では多段階 CAS が施された。

代理モデルでは、狭窄の重症度を反映する入力として、 R_v と SR が用いられる (2.5.1 項, 4.2 節参照)。式 (2.76) や式 (4.2) で既に定義したように、 R_v は

$$R_v = \int_0^{L_s} \frac{8\pi\mu}{A^2(x)} dx = \int_0^{L_s} \frac{128\mu}{\pi D^4(x)} dx \quad (5.6)$$

で与えられ、狭窄部全体の摩擦抵抗を表す。 R_v には血管の軸方向に沿った狭窄部の直径変化や狭窄の長さが反映される。式からわかるように、直径の 4 乗に反比例し、長さに比例するため、直径が小さいほど、また、その部分が長いほど、 R_v は大きくなる。一方、 SR は狭窄の最小直径と狭窄遠位部の最大直径を用いて NASCET 法で評価した狭窄率を表す。狭窄の形状によっては、 SR は大きい R_v は小さい場合（細い部分が短い場合）や、反対に、 SR は小さい R_v は大きい場合（最狭部はそれほど細くないが長い場合）もあり得る。ただし、図 5.2 から見られるように、本章で解析対象とした 3 例では狭窄率が高い順に狭窄長も長く、 R_v は SR と同じ傾向を示した (表 5.1)。

5.3 不確かさ解析の手法

3 例の実症例を対象とした過灌流のリスク予測においては、医用計測データに基づいて設定した解析条件の不確かさを考慮し、不確かさのもとで $\Delta\bar{Q}_i$ がとる確率分布を評価した。ここでは、本研究で考慮した不確かさの種類と幅を定義し、その不確かさが予測結果に及ぼす影響を定量化するための手法を説明する。

5.3.1 医用計測データに基づいたパラメータの不確かさ

本研究では、モデルのパラメータを患者の医用計測データに基づいて設定することで、個々人の解剖学的・生理学的条件を予測に反映させている。しかし、このようなパラメータは、医用計測技術の限界により、大きな不確かさを含むこととなる。そこで本研究では、22 本の頸動脈・脳動脈の直径、狭窄パラメータ、血流量の計測値が含む不確かさを見積もり、その不確かさが予測結果にもたらす影響を評価した。

Cases 1–3 すべてにおいて、22 本の頸動脈・脳動脈の直径と長さ、狭窄パラメータは CT 画像のセグメンテーションによって得られた (表 5.1)。セグメンテーションでは、血液に相当する輝度値の閾値をどの値にするかによって得られた血管形状が大きく変わり得る。CT 画像の場合、血管内腔の輝度値は一般に図 5.4 に示すような分布を持つ。内腔の境界を決め

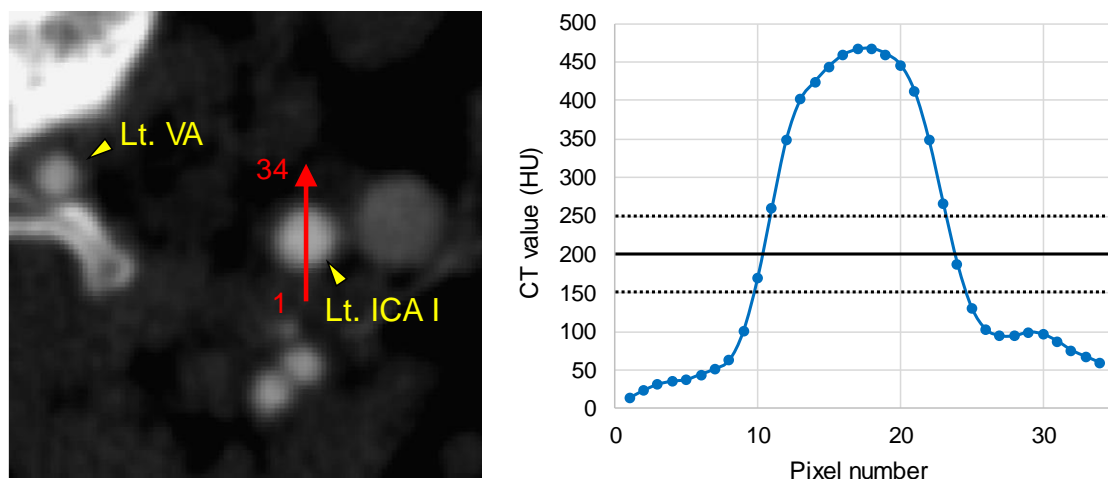


図 5.4 血管断面の中心を通る線上の CT 値（輝度値）分布の例.

るための閾値としては一般に 150–250 HU (Hounsfield unit) が用いられるが [56], この閾値の範囲内で血管の直径は約 4 ピクセル変化している. これを踏まえ, 本研究では, 200 HU を閾値としてセグメンテーションを行い, 得られた直径に対して ± 2 ピクセルの不確かさを考えた. 2 ピクセルは, Case 1 では 0.702 mm に, Case 2 では 0.936 mm に, Case 3 では 0.824 mm に相当する. なお, 血管の長さは閾値によるばらつきが非常に小さく, また, 直径に比べると血管抵抗に与える影響も小さい. よって, 血管の長さが持つ不確かさは考慮していない.

ただし, Case 2 の前交通動脈の直径が持つ不確かさについては例外を設けた. 前述したように, Case 2 では CT 画像上で前交通動脈が認められず (図 5.3), 前交通動脈が欠落した不完全型の Willis 動脈輪を有する例と考えられた. しかし, 左右の前大脳動脈が非常に接近しているため, それらの間にある前交通動脈が単に画像上で見えないだけである可能性を否めない. そのため, すべての可能性を考慮してリスクを予測することを目的とし, Case 2 の前交通動脈については直径の不確かさ範囲を 0.1–2.6 mm とした.

また, Case 1 と Case 3 では, セグメンテーションによって得られた交通動脈の直径そのものが大きく, 2 ピクセル分大きくした直径が表 4.1 の上限を上回った. しかし, 表 4.1 の範囲は, 文献や症例データの統計を基に人口の約 99% が含まれるように定めたものであるため, 直径がこの範囲を超える可能性はほぼないと考えられる. よって, 表 4.1 の上限を直径の不確かさの上限とした.

狭窄パラメータの不確かさは, 狭窄部全体の直径が ± 2 ピクセルの不確かさを持つとして見積もった. 具体的には, 図 5.5 に示すように, まずセグメンテーションにより得られた狭窄形状 (黒色の線) を基準に, 全体の直径を 2 ピクセル分大きく (青色の線) または小さく (赤色の線) した形状を作成した. そのうえ, 2 つの形状に対して R_v , D_n , SR を評価し, それらを範囲の上限・下限とした. ただし, 直径が 0 mm を下回る場合 (例えば図 5.5 の赤

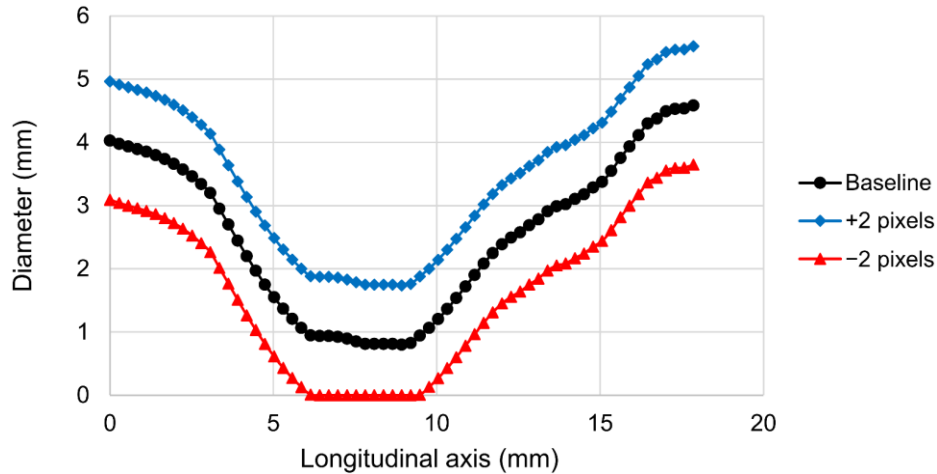


図 5.5 狭窄部の形状の不確かさ (Case 2 の例)。

色の線) は閉塞とみなし, R_v と SR の不確かさの上限をそれぞれ $500 \text{ mmHg s mL}^{-1}$, 100% とした. K_t については, 狭窄の形状に応じて 1.0–2.699 の値を持つとされるため [34], この範囲を不確かさの範囲とした.

血流量の計測値には, 計測に用いたモダリティに応じて, 一定の割合の不確かさが含まれるとみなした. まず, 超音波検査と SPECT データに基づいた血流量については, Zhang [139] によって見積もられた相対不確かさを採用し, それぞれの不確かさ範囲を $\pm 35\%$, $\pm 16\%$ とした. 超音波検査の不確かさ範囲は, 流速と断面積の測定における相対不確かさ (それぞれ $\delta_1 = \pm 32\%$ [64], $\delta_2 = \pm 14\%$) を互いに独立な不確かさ要因とし, $\sqrt{(\delta_1)^2 + (\delta_2)^2}$ より算出されたものである. 同様に, SPECT の不確かさ範囲は, SPECT カウント, 入力関数, 脳血液分配定数に含まれる相対不確かさ (それぞれ $\delta_1 = \pm 10\%$, $\delta_2 = \pm 10\%$, $\delta_3 = \pm 7\%$ [37, 38]) を考慮し, $\sqrt{(\delta_1)^2 + (\delta_2)^2 + (\delta_3)^2}$ より算出された.

PC-MRI データに基づいた血流量は, Yu [136] と同様に, $\pm 16\%$ の不確かさ範囲を持つとした. この不確かさは, 文献に報告されている PC-MRI の誤差 (0.1–19.2% [32, 45]) の最大値とほぼ等しい. 4D Flow MRI データから得られた血流量については, 一般に 10% 程度の誤差を持つとされるが [142], ここでは不確かさの範囲を PC-MRI と等しく $\pm 16\%$ とした.

以上の血流量の不確かさは, 意図的に過大評価されていることに注意されたい. そうすることにより, 例えばモダリティの違いなどにより計測値が血流量の「真の値」から大きく離れた場合でも, 真の値が不確かさの範囲内に含まれる可能性を最大化した.

5.3.2 Monte Carlo 法による不確かさの伝播

不確かさを持つ入力と出力の目標値は, 5.3.1 項で定義した不確かさ範囲内で均一な分布

を持つ確率変数としてみなされた．そのうえ，Monte Carlo 法を用いて，不確かさのもとで予測結果がとる確率分布を評価した．ここでは，図 5.1 に示したように，不確かな入力（血管径，狭窄パラメータ）を \mathbf{x}_s で，固定値として扱う入力（血管長，年齢）を \mathbf{x}_f で，出力に基づいて反復的に調整する入力 ($R_{T,i}$, α_{PR}) を \mathbf{x}_{PR} で，不確かな出力の目標値 (\bar{Q}_i^{ref} , MAP^{ref}) を $\mathbf{y}^{\text{target}}$ で表し，不確かさ解析の手法について説明する．

まず，それぞれの確率変数に対し，与えられた確率分布に従う乱数（サンプル）をとる．これにより， \mathbf{x}_s と $\mathbf{y}^{\text{target}}$ はそれぞれ 1 つの値 $\mathbf{x}_s^{(s)}$ と $\mathbf{y}^{\text{target}(s)}$ に定まる．ただし， $\mathbf{y}^{\text{target}(s)}$ のうち血流量の目標値 $\bar{Q}_i^{\text{ref}(s)}$ については，不確かさを持つ計測値である Willis 動脈輪の 3 本の入口動脈での血流量 \bar{Q}_j^{in} ($j = 40, 47, 56$) と，6 本の出口動脈での血流量 \bar{Q}_i^{out} ($i = 58, 61, 63, 65, 67, 70$) をそれぞれサンプリングのうえ，次のように算出する (2.5.2 項参照)．

$$\bar{Q}_i^{\text{ref}(s)} = \bar{Q}_{\text{total}}^{(s)} \cdot \frac{\bar{Q}_i^{\text{out}(s)}}{\sum_i \bar{Q}_i^{\text{out}(s)}}, \quad (5.7)$$

$$\bar{Q}_{\text{total}}^{(s)} = \sum_j \bar{Q}_j^{\text{in}(s)}. \quad (5.8)$$

また，本研究では平均動脈血圧の計測値の不確かさを考慮していないため， $MAP^{\text{ref}(s)}$ は計測した値そのものとなる．すなわち， $MAP^{\text{ref}(s)} = MAP^{\text{ref}}$ である．

次に，与えられた $\mathbf{x}_s^{(s)}$, \mathbf{x}_f , $\mathbf{y}^{\text{target}(s)}$ のもと，5.2.1 項のアルゴリズムに従って「術前の調整」と「術後の予測」を行う．すなわち，術前の調整では

$$R_{T,i}^{n+1(s)} = R_{T,i}^n(s) \left(1 + 0.9 \cdot \frac{\bar{Q}_i^n(s) - \bar{Q}_i^{\text{ref}(s)}}{\bar{Q}_i^{\text{ref}(s)}} \right), \quad (5.9)$$

$$\alpha_{PR}^{n+1(s)} = \alpha_{PR}^n(s) \left(1 - 0.9 \cdot \frac{MAP^n(s) - MAP^{\text{ref}(s)}}{MAP^{\text{ref}(s)}} \right) \quad (5.10)$$

による反復調整を行い，収束値 $\mathbf{x}_{PR}^{*(s)} = (R_{T,i}^{*(s)}, \alpha_{PR}^{*(s)})$ を得る．また， $\mathbf{x}^{(s)} = (\mathbf{x}_s^{(s)}, \mathbf{x}_f, \mathbf{x}_{PR}^{*(s)})$ の条件に対する血流量・血圧である $\mathbf{y}^{\text{pre}(s)}$ を得る． $\mathbf{y}^{\text{pre}(s)}$ のうち，Willis 動脈輪の 6 本の出口動脈での血流量 $\bar{Q}_i^{\text{pre}(s)}$ と，平均動脈血圧 $MAP^{\text{pre}(s)}$ は

$$\max_i \left| \frac{\bar{Q}_i^{\text{pre}(s)} - \bar{Q}_i^{\text{ref}(s)}}{\bar{Q}_i^{\text{ref}(s)}} \right| < 0.005, \quad (5.11)$$

$$\left| \frac{MAP^{\text{pre}(s)} - MAP^{\text{ref}(s)}}{MAP^{\text{ref}(s)}} \right| < 0.005 \quad (5.12)$$

を満たす.

ただし, \mathbf{x}_s と $\mathbf{y}^{\text{target}}$ は広い範囲の不確かさを持つため, その範囲内でサンプリングされた $\mathbf{x}_s^{(s)}$ と $\mathbf{y}^{\text{target}(s)}$ の組み合わせによっては, 式 (5.11) と式 (5.12) が満たされない場合もあり得る. 例えば, 狭窄の重症度が高いにもかかわらず, 狭窄側の出口動脈の血流量が正常側よりもはるかに多い状態は, 物理的に不可能である. そこで本研究では, 術前の調整における最大反復回数を $n = 400$ とし, それまでに収束判定が満たされない場合は術後の予測には移らず, サンプルを棄却した.

続いて, 術後の予測では, 術前の入力 $\mathbf{x}^{(s)} = (\mathbf{x}_s^{(s)}, \mathbf{x}_f, \mathbf{x}_{\text{PR}}^{*(s)})$ を引き継ぎ, $\mathbf{x}_s^{(s)}$ のうち狭窄パラメータのみを $R_v = 0$, $D_n = D_{\text{ICA}}$, $SR = 0$, $K_t = 0$ に修正する. 図 5.1 に示したように, 狭窄パラメータを修正した入力を $\mathbf{x}_s^{*(s)}$ で表すとする, 術後の予測における入力は $(\mathbf{x}_s^{*(s)}, \mathbf{x}_f, \mathbf{x}_{\text{PR}}^{*(s)})$ となる. これを代理モデルへ入力し, 術直後の血流量・血圧 $\mathbf{y}^{\text{post}(s)}$ を得る. また, $\mathbf{y}^{\text{pre}(s)}$ と $\mathbf{y}^{\text{post}(s)}$ のうち, Willis 動脈輪の 6 本の出口動脈での血流量 $\bar{Q}_i^{\text{pre}(s)}$ と $\bar{Q}_i^{\text{post}(s)}$ より

$$\Delta \bar{Q}_i^{(s)} = \frac{\bar{Q}_i^{\text{post}(s)} - \bar{Q}_i^{\text{pre}(s)}}{\bar{Q}_i^{\text{pre}(s)}} \times 100\% \quad (5.13)$$

を求める.

以上より, 不確かさ範囲内の 1 つのサンプルに対する $\mathbf{x}_{\text{PR}}^{*(s)}$, $\mathbf{y}^{\text{pre}(s)}$, $\mathbf{y}^{\text{post}(s)}$, $\Delta \bar{Q}_i^{(s)}$ の予測値が得られる. これを, 新しいサンプルで N_s 回繰り返すと, $s = 1, 2, \dots, N_s$ での予測値を標本として用い, 不確かさのもとでの \mathbf{x}_{PR}^* , \mathbf{y}^{pre} , \mathbf{y}^{post} , $\Delta \bar{Q}_i$ の統計量や確率分布の近似解を得ることができる. 例えば, $\Delta \bar{Q}_i$ の平均 (期待値) は

$$\mathbb{E}[\Delta \bar{Q}_i] \approx \mathbb{E}_{\text{MC}}[\Delta \bar{Q}_i] = \frac{1}{N_s} \sum_{s=1}^{N_s} \Delta \bar{Q}_i^{(s)} \quad (5.14)$$

より計算でき, 分散は

$$\mathbb{V}[\Delta \bar{Q}_i] \approx \mathbb{V}_{\text{MC}}[\Delta \bar{Q}_i] = \frac{1}{N_s} \sum_{s=1}^{N_s} (\Delta \bar{Q}_i^{(s)} - \mathbb{E}_{\text{MC}}[\Delta \bar{Q}_i])^2 \quad (5.15)$$

より計算できる. ただし, 下付き添え字 MC は Monte Carlo 法による近似解を表す. また, 確率分布は

$$\rho_i \approx \rho_{i,\text{MC}} = \frac{1}{N_s} \sum_{s=1}^{N_s} \delta(\Delta \bar{Q}_i - \Delta \bar{Q}_i^{(s)}) \quad (5.16)$$

で与えられる. ただし, δ は Dirac のデルタ関数である. 式 (5.16) は $\Delta \bar{Q}_i^{(s)}$ の度数をヒスト

グラムとして描いたものに該当する。

5.4 グローバル感度解析の手法

前節の不確かさ解析に加え、本研究では感度解析を実施し、不確かさを持つパラメータそれぞれが予測結果に与える影響度（感度）を評価した。感度解析は、ローカル感度解析とグローバル感度解析に大別される。ここでは、まず両者の違いについて述べ、本研究で用いたグローバル感度解析の詳細については次項以降で説明することとする。

いま、モデルパラメータを $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_D)$ 、それを入力として得られるモデル出力を $y = \mathcal{M}(\mathbf{x})$ とし、 x_i の y に対する感度を計算することを考える。ローカル感度解析では、感度を次のような偏微分として定義する [59, 100]。

$$S_i^{\text{local}} = \left. \frac{\partial y}{\partial x_i} \right|_{\mathbf{x}=\mathbf{x}_0} \approx \frac{y(\mathbf{x}_{i,0}^+) - y(\mathbf{x}_0)}{\Delta x_i}. \quad (5.17)$$

ただし、 $\mathbf{x}_{i,0}^+ = (x_{1,0}, x_{2,0}, \dots, x_{i,0} + \Delta x_i, \dots, x_{D,0})$ であり、 Δx_i は例えば $0.05x_{i,0}$ （ベースライン値に対し 5% の変化）などに設定される。図 5.6（左）に示すように、ローカル感度解析では、あるベースライン値 \mathbf{x}_0 から 1 つのパラメータ x_i のみが変化したときの出力 y の変化をみることで感度を測定している。そのため、 y が強い非線形性を持つ場合は、 $x_{i,0}$ や Δx_i の値（すなわち感度を測定する範囲）によって感度が大きく変わるという欠点がある。また、パラメータ同士が相互作用する場合、 x_i の感度は x_i 以外のパラメータの値によっても変化

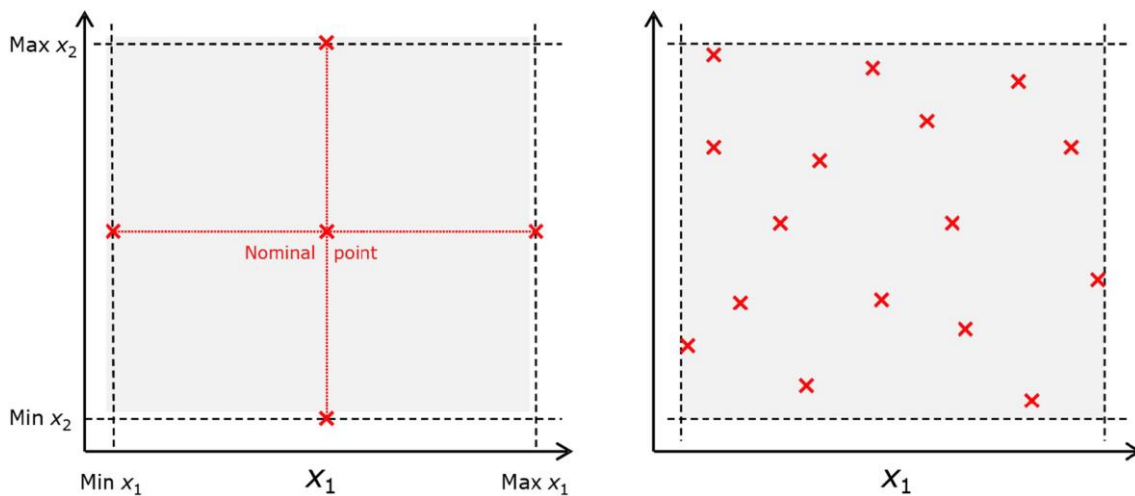


図 5.6 パラメータ空間が 2 次元である場合のローカル感度解析（左）とグローバル感度解析（右）の比較。[100] より転載。

するが、式 (5.17) の感度は D 次元のパラメータ空間内の 1 つの直線上で評価した尺度に過ぎない。

これに対して、グローバル感度解析は、図 5.6 (右) に示すように、パラメータ空間の全範囲における出力の挙動に着目し感度を測定する方法である。空間全体にわたり出力が調べられるため、それに基づいて評価した感度は、パラメータすべての変動や相互作用を考慮したものとなる。各パラメータの感度は、次項で説明する Sobol' の感度指標によって定量化される。

5.4.1 Sobol' の感度指標

Sobol' の感度指標は、分散分析 (analysis of variance または ANOVA) に基づいて定義されたものである。そこでまず、[22, 111, 147, 157] に基づき、分散分析の考え方について説明する。いま、パラメータ $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_D)$ が互いに独立であり、それぞれ $[0, 1]$ の区間に正規化されているとする。また、モデル出力 y が全パラメータ空間 $[0, 1]^D$ において積分可能な関数であるとする。このとき、 y は次元の増加に従い

$$\begin{aligned} y(\mathbf{x}) = & y_0 + \sum_{i_1=1}^D y_{i_1}(x_{i_1}) + \sum_{i_1=1}^D \sum_{i_2>i_1}^D y_{i_1,i_2}(x_{i_1}, x_{i_2}) + \dots \\ & + \sum_{i_1=1}^D \sum_{i_2>i_1}^D \dots \sum_{i_s>i_{s-1}}^D y_{i_1,i_2,\dots,i_s}(x_{i_1}, x_{i_2}, \dots, x_{i_s}) + \dots \\ & + y_{1,2,\dots,D}(x_1, x_2, \dots, x_D) \end{aligned} \quad (5.18)$$

と展開できる。ただし、 $1 \leq i_1 \leq \dots \leq i_s \leq D$ である。また、 y_0 は全パラメータ空間での y の期待値

$$y_0 = \mathbb{E}[y] = \int y(\mathbf{x}) d\mathbf{x} \quad (5.19)$$

である。ここで、式 (5.18) の各展開項の関数が $k = i_1, i_2, \dots, i_s$ に対し

$$\int_0^1 y_{i_1,i_2,\dots,i_s}(x_{i_1}, x_{i_2}, \dots, x_{i_s}) dx_k = 0 \quad (5.20)$$

を満たすとする、関数間に直交性が成立する。また、 y の総分散と偏分散をそれぞれ

$$V = \mathbb{V}[y] = \int y^2(x)dx - y_0^2, \quad (5.21)$$

$$V_{i_1, i_2, \dots, i_s} = \int y_{i_1, i_2, \dots, i_s}^2(x_{i_1}, x_{i_2}, \dots, x_{i_s}) dx_{i_1} dx_{i_2} \cdots dx_{i_s} \quad (5.22)$$

と定義すると、総分散を

$$V = \sum_{i_1=1}^D V_{i_1} + \sum_{i_1=1}^D \sum_{i_2>i_1}^D V_{i_1, i_2} + \cdots + \sum_{i_1=1}^D \sum_{i_2>i_1}^D \cdots \sum_{i_s>i_{s-1}}^D V_{i_1, i_2, \dots, i_s} + \cdots + V_{1, 2, \dots, D} \quad (5.23)$$

のように、偏分散を用いて展開できる．このように、モデル出力の変動を各パラメータに起因する変動に分解することで、各パラメータの寄与度を評価する手法を分散分析という．

分散分析に基づき、Sobol' [111] は偏分散を総分散で除した

$$S_{i_1, i_2, \dots, i_s} = \frac{V_{i_1, i_2, \dots, i_s}}{V} \quad (5.24)$$

を感度指標として定義した．定義より、 $0 \leq S_{i_1, i_2, \dots, i_s} \leq 1$ である．また、式 (5.23) より、感度指標は

$$\sum_{i_1=1}^D S_{i_1} + \sum_{i_1=1}^D \sum_{i_2>i_1}^D S_{i_1, i_2} + \cdots + \sum_{i_1=1}^D \sum_{i_2>i_1}^D \cdots \sum_{i_s>i_{s-1}}^D S_{i_1, i_2, \dots, i_s} + \cdots + S_{1, 2, \dots, D} = 1 \quad (5.25)$$

を満たす．すなわち、感度指標の総和は1となる．

ここで、 $i = 1, 2, \dots, D$ に対し

$$S_i = \frac{V_i}{V} = \frac{\mathbb{V}[\mathbb{E}[y | x_i]]}{\mathbb{V}[y]} \quad (5.26)$$

を1次オーダーの感度指標 (first-order sensitivity index) と呼ぶ [101, 111]. ただし、 $\mathbb{E}[y | x_i]$ は x_i の値が決まったときの y の条件付き期待値を表す (図 5.7). S_i は、 y の変動のうち、パラメータ x_i 単独の寄与による変動の割合を表す指標である．あるいは、 x_i をある値に固定することにより減らすことができる、 y の分散の割合を表す指標ともいえる [22, 100].

パラメータ x_i は、単独だけでなく、他のパラメータとの相互作用を通じて y の変動に寄与する (例えば $i = 1$ の場合、 $S_{1,2}$, $S_{1,3}$, $S_{1,2,3}$ など). そこで、次式で与えられる、 x_i に関わったすべての感度指標の総和に等しい次の指標を、総感度指標 (total sensitivity index) と呼ぶ [101, 111].

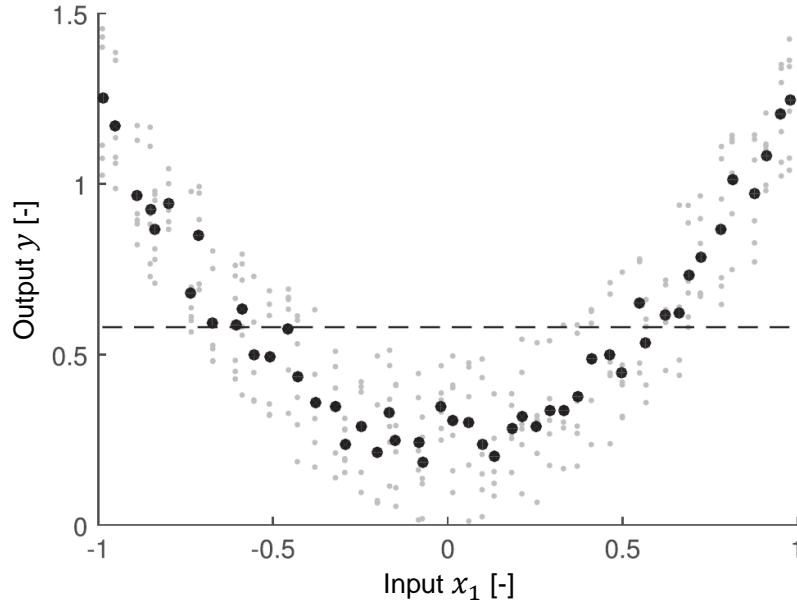


図 5.7 相互作用する 2 つのパラメータ x_1 , x_2 を持つモデルの出力 $y = \mathcal{M}(x_1, x_2)$ が示す、非線形・非単調な挙動の例。灰色の点は x_1 と x_2 による y の変動を、黒色の点は x_1 の値が決まったときの y の条件付き期待値 $\mathbb{E}[y | x_1]$ を表す。[22] より改変（軸の記号を本文に合わせて修正）。

$$S_{T,i} = \frac{V - V_{-i}}{V} = \frac{\mathbb{V}[y] - \mathbb{V}[\mathbb{E}[y | \mathbf{x}_{-i}]]}{\mathbb{V}[y]} = \frac{\mathbb{E}[\mathbb{V}[y | \mathbf{x}_{-i}]]}{\mathbb{V}[y]}. \quad (5.27)$$

ただし、下付き添え字 $-i$ は、 i を除いたすべてのパラメータを表す。すなわち、 \mathbf{x}_{-i} は、 $(x_1, \dots, x_{i-1}, x_{i+1}, \dots, x_D)$ である。 $S_{T,i}$ は、他のパラメータとの相互作用も勘案した感度指標であり、パラメータ間の感度を比較するときや、総じて感度の低いパラメータを選別するうえで有効である。例えば $S_{T,i}$ が非常に小さい場合、パラメータ x_i は全パラメータ空間において y にわずかな影響しか与えない。よって、 y を予測する際は、 x_i の変動（不確かさ）を無視し、 x_i を固定値として扱うことができる。

$S_{T,i}$ と S_i の差は、 x_i に関わった 2 次オーダー以上の感度指標の総和となり、 x_i の他のパラメータとの相互作用の大きさを表す。 $S_{T,i} - S_i$ が 0 に近いほど、 x_i 単独としての y への影響力が大きいことを意味する。反対に、 $S_{T,i} - S_i$ が大きい場合、 x_i の y に対する影響度が他のパラメータの値によって大きく異なることを意味する。

5.4.2 Monte Carlo 法による感度指標の計算

本研究では、前項の Sobol' 感度指標の計算に Monte Carlo 法を用いた。感度指標は、Monte

Carlo 法を用いて総分散（分母）と偏分散（分子）の近似解を直接得ることで計算できる。しかし、これは 2 重ループでの積分の計算を伴う。例えば、式 (5.26) の分子である $\mathbb{V}[\mathbb{E}[y | x_i]]$ を求めるには、 x_i をある値に固定したときの $\mathbb{E}[y | x_i]$ の計算（内側のループ）を、異なる x_i で繰り返し（外側のループ）その分散 $\mathbb{V}[\mathbb{E}[y | x_i]]$ を得る必要がある（図 5.7 参照）。つまり、Monte Carlo 法により 1 つの積分を計算するのに必要なサンプル数を N とすると、 D 個あるすべてのパラメータの S_i と $S_{T,i}$ を得るには、合計 $N_s = 2N^2D$ 個のサンプルに対する y の計算が必要になる。一般に N は 10^3 のオーダーに設定されるため [99], D にかかわらず計算が膨大になる。そこで本研究では、 S_i と $S_{T,i}$ を $N_s = N(D+2)$ 個のサンプルから計算できる、Saltelli [99, 101] のアルゴリズムを用いた。以下にその手法を説明する。

Saltelli のアルゴリズムでは、まず、 N 回のサンプリングを独立に 2 回行い、次のような 2 つの行列を作成する。

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} x_1^{(1)} & x_2^{(1)} & \cdots & x_D^{(1)} \\ x_1^{(2)} & x_2^{(2)} & \cdots & x_D^{(2)} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_1^{(N)} & x_2^{(N)} & \cdots & x_D^{(N)} \end{pmatrix}, \quad \mathbf{B} = \begin{pmatrix} x_1'^{(1)} & x_2'^{(1)} & \cdots & x_D'^{(1)} \\ x_1'^{(2)} & x_2'^{(2)} & \cdots & x_D'^{(2)} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_1'^{(N)} & x_2'^{(N)} & \cdots & x_D'^{(N)} \end{pmatrix}. \quad (5.28)$$

次に、 \mathbf{A} のうち i 列目の要素のみを \mathbf{B} の i 列目の要素に置き換えた行列 \mathbf{C}_i を、 $i = 1, 2, \dots, D$ で合計 D 個作成する。すなわち、

$$\mathbf{C}_i = \begin{pmatrix} x_1^{(1)} & \cdots & x_{i-1}^{(1)} & x_i'^{(1)} & x_{i+1}^{(1)} & \cdots & x_D^{(1)} \\ x_1^{(2)} & \cdots & x_{i-1}^{(2)} & x_i'^{(2)} & x_{i+1}^{(2)} & \cdots & x_D^{(2)} \\ \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_1^{(N)} & \cdots & x_{i-1}^{(N)} & x_i'^{(N)} & x_{i+1}^{(N)} & \cdots & x_D^{(N)} \end{pmatrix} \quad (5.29)$$

となる。ここで、各行列の s 行目を入力として得られるモデル出力を、それぞれ $y_A^{(s)} = \mathcal{M}(\mathbf{A}^{(s)})$, $y_B^{(s)} = \mathcal{M}(\mathbf{B}^{(s)})$, $y_{C,i}^{(s)} = \mathcal{M}(\mathbf{C}_i^{(s)})$ のように表すとする、式 (5.26) と式 (5.27) の分母と分子は、

$$\mathbb{V}_{\text{MC}}[y] = \frac{1}{N-1} \sum_{s=1}^N \left(y_A^{(s)} \right)^2 - \mathbb{E}_{\text{MC}}[y]^2, \quad (5.30)$$

$$\mathbb{E}_{\text{MC}}[y]^2 = \frac{1}{N} \sum_{s=1}^N y_A^{(s)} y_B^{(s)}, \quad (5.31)$$

$$\mathbb{V}_{\text{MC}}[\mathbb{E}_{\text{MC}}[y | x_i]] = \frac{1}{N} \sum_{s=1}^N y_B^{(s)} \left(y_{C,i}^{(s)} - y_A^{(s)} \right), \quad (5.32)$$

$$\mathbb{E}_{\text{MC}}[\mathbb{V}_{\text{MC}}[y | \mathbf{x}_{-i}]] = \frac{1}{2N} \sum_{s=1}^N \left(y_A^{(s)} - y_{C,i}^{(s)} \right)^2 \quad (5.33)$$

のように計算できる [22, 99, 101]. よって, S_i と $S_{T,i}$ はそれぞれ次のように得られる.

$$S_i = \frac{\mathbb{V}_{\text{MC}}[\mathbb{E}_{\text{MC}}[y | \mathbf{x}_i]]}{\mathbb{V}_{\text{MC}}[y]}, \quad (5.34)$$

$$S_{T,i} = \frac{\mathbb{E}_{\text{MC}}[\mathbb{V}_{\text{MC}}[y | \mathbf{x}_{-i}]]}{\mathbb{V}_{\text{MC}}[y]}. \quad (5.35)$$

$y_A^{(s)}$, $y_B^{(s)}$, $y_{C,i}^{(s)}$ ($i = 1, 2, \dots, D$) はそれぞれ N 個の異なるサンプルに対する出力であるため, S_i と $S_{T,i}$ は合計 $N(D+2)$ 個のサンプルを用いて得られている.

5.4.3 Bootstrap 法による信頼区間の推定

Monte Carlo 法により計算される式 (5.34) と式 (5.35) の感度指標は, 母集団からランダムにサンプリングした標本に基づいた統計量であるため, 標本を取り直すと値が変動し得る. 感度指標に含まれるこのような標本誤差を定量化するために, 本研究では, bootstrap 法 [8] を用いて, 各感度指標に対する 95% 信頼区間を求めた.

いま, 前項の計算により,

$$\mathbf{y}_A = \begin{pmatrix} y_A^{(1)} \\ y_A^{(2)} \\ \vdots \\ y_A^{(N)} \end{pmatrix}, \quad \mathbf{y}_B = \begin{pmatrix} y_B^{(1)} \\ y_B^{(2)} \\ \vdots \\ y_B^{(N)} \end{pmatrix}, \quad \mathbf{y}_{C,i} = \begin{pmatrix} y_{C,i}^{(1)} \\ y_{C,i}^{(2)} \\ \vdots \\ y_{C,i}^{(N)} \end{pmatrix} \quad (5.36)$$

が得られているとする. Bootstrap 法ではまず, 式 (5.36) の N 個の要素から, 重複を許して N 個の要素をサンプリングし, 新たな標本 \mathbf{y}_A^* , \mathbf{y}_B^* , $\mathbf{y}_{C,i}^*$ を作成する. これを B 回繰り返し作成された \mathbf{y}_A^{*b} , \mathbf{y}_B^{*b} , $\mathbf{y}_{C,i}^{*b}$ ($b = 1, 2, \dots, B$) を, bootstrap 標本と呼ぶ. 例えば, $N = 3$ の場合, $(y_A^{(1)}, y_A^{(1)}, y_A^{(3)})$ や $(y_A^{(1)}, y_A^{(2)}, y_A^{(2)})$ などが \mathbf{y}_A^{*b} となり得る.

次に, \mathbf{y}_A^{*b} , \mathbf{y}_B^{*b} , $\mathbf{y}_{C,i}^{*b}$ を用いてそれぞれ, 感度指標 S_i^{*b} と $S_{T,i}^{*b}$ を計算する. その結果として得られた S_i^{*b} と $S_{T,i}^{*b}$ の分布は, B が十分に大きい場合, 中心極限定理により正規分布とみなすことができる. したがって, S_i の 95% 信頼区間の上限と下限は, 次式のように求められる.

$$S_i \pm 1.96 \times \sqrt{\frac{1}{B-1} \sum_{b=1}^B (S_i^{*b} - \mathbb{E}[S_i^*])^2}, \quad (5.37)$$

$$\mathbb{E}[S_i^*] \approx \mathbb{E}_{\text{MC}}[S_i^*] = \frac{1}{B} \sum_{b=1}^B S_i^{*b} \quad (5.38)$$

また, $S_{T,i}$ の 95% 信頼区間の上限と下限も同様にして求めることができる.

Bootstrap 法では, 既に得られているモデル出力 $\mathbf{y}_A, \mathbf{y}_B, \mathbf{y}_{C,i}$ を繰り返し使用して S_i^{*b} と $S_{T,i}^{*b}$ を計算する. そのため, B を大きくとっても, 信頼区間の推定に必要な計算コストはそれほど高くない. 一般に, $B = 1,000$ が用いられる.

前項および本項で説明した手法によるグローバル感度解析の実装には, Python で書かれた感度解析向けのオープンソースである “SALib” [35] を用いた.

5.5 ケーススタディ：不確かさ解析

5.3 節で説明した手法に従い, Cases 1–3 を対象に不確かさ解析を行った. すべての Case で, 予測結果の統計を得るためのサンプル数は $N_s = 100,000$ とした. すなわち, 「術前の調整」と「術後の予測」による $\Delta \bar{Q}_i$ の予測 (図 5.1) を, 不確かさ範囲内の異なる条件で 100,000 回行った. なお, 5.2.2 項で述べたように, Case 3 では SPECT と 4D Flow MRI の両方のデータが得られているが, ここでは他の Case と同様に SPECT データを用いて解析を実施した.

第 4 章で構築した代理モデルを予測モデルとして用いることで, 100,000 回の予測を伴う不確かさ解析を, 1D–0D シミュレーションを用いて 1 回の予測を行うのにかかる時間よりも短い時間で実行することができた. 解析に要した時間は, CPU (Intel Core i9-9900K) の 1 つのコアを使用した場合でわずか数分であった. GPU (NVIDIA GeForce RTX2080 Ti) を用いて実行した場合は時間がさらに短縮し, 1 分未満となった.

5.5.1 術前の側副血行

まず, 「術前の調整」によって再現した患者の術前の脳循環に対する, 医用データの不確かさの影響を調査した. 2.1.5 項で述べたように, Willis 動脈輪は 3 つの入口と 6 つの出口を持ち, 入口と出口は 3 本の交通動脈によってリング状につながられている. 入口間で血流量が均等でない場合は, 交通動脈を介して血流量の再配分がなされるというのが脳循環の大きな特徴である. したがって, 3 本の交通動脈を介した側副血行の向きと量をみることで,

左・右・後ろの3つの循環経路間のバランスや、Willis 動脈輪内の血流の様子を把握することができる。そこで、3本の交通動脈での血流の方向と周期平均流量が不確かさによってどのように変化するかに注目した。

3本の交通動脈での血流方向の組み合わせは 2^3 の8通りある。本研究では、それぞれの組み合わせに番号を付し、図5.8に示すようなTypes 1-8を定義した。そのうえ、不確かさ解析で得られた合計100,000個のサンプルでの結果において、8つのTypeが現れる頻度を調査した。図5.9から図5.11に、Cases 1-3それぞれの、3本の交通動脈における1心周期正味の血流量と流れ方向を示す。血流量は、右から左へ、前から後ろへ流れるときを正の値としている。すなわち、Type 1の場合、3本の交通動脈すべてで血流量は正の値をとる。また、表5.2から表5.4に、Cases 1-3それぞれで、Types 1-8が見られた頻度と、Typeごとに算出した交通動脈での血流量の平均を示す。

一般に、左右いずれかの内頸動脈に狭窄があると、対側（反対側）の内頸動脈と脳底動脈から狭窄側の内頸動脈への側副血行が形成される。例えば、左内頸動脈に狭窄がある場合、交通動脈を介して右側・後側から左側へ血液が流れるType 2とType 4が側副血行の典型となる。同様に、右内頸動脈に狭窄がある場合、交通動脈での流れ方向はType 7とType 8が典型的である。このことを念頭に置いて、各Caseの結果を検討する。

まず、Case 1は、右内頸動脈に59%の狭窄を有する症例である。図5.9から見られるように、交通動脈での血流量は、原点を中心とした円を描くように分布した。他のCaseでの結果（図5.10、図5.11）に比べると、Case 1では青色の点が原点付近に分布しており、交通動脈の血流量が総じて少ないことがわかる。また、青色の点が4つの各象限に均一に分布しており、Case 1では8つのTypeが現れる頻度が最も均一であった。8つのTypeのうち、Type 5の頻度が48.0%と最も多く、右内頸動脈の狭窄症で典型的であるType 7とType 8の占める割合は計23.8%と比較的少なかった（表5.2）。Type 5では、狭窄側は前交通動脈を介して対側からの血液供給を受けるが、その一部が後交通動脈を介して後側に流れる。Type 5の頻度が最も多いことから、Case 1では後側の循環経路の血管抵抗が大きいことがわかる。

次に、左内頸動脈に83%の狭窄を持つCase 2では、典型的な流れ方向であるType 2とType 4が合計で70%を占めた（表5.3）。一方で、83%という重度の狭窄を有するにもかかわらず、狭窄側から後側へ血液が流れるType 1とType 3も計27%と少なくなかった。また、狭窄側から対側へ血液が流れるType 6とType 8や、更には、狭窄側から対側・後側の両側へ血液が流れるType 5とType 7も少なからず見られた。狭窄側から後側に血液が送られるType 1の頻度（22.0%）が2番目に多いことと、後側が優位となり左右両側へ血液を送るようなType 4は2.8%と少ないことから、Case 2でも、後側の循環経路の血管抵抗が大きいことが示唆される。

Case 3は、右内頸動脈に91%の狭窄を持つ例である。Case 3では、ほぼすべて（99.6%）

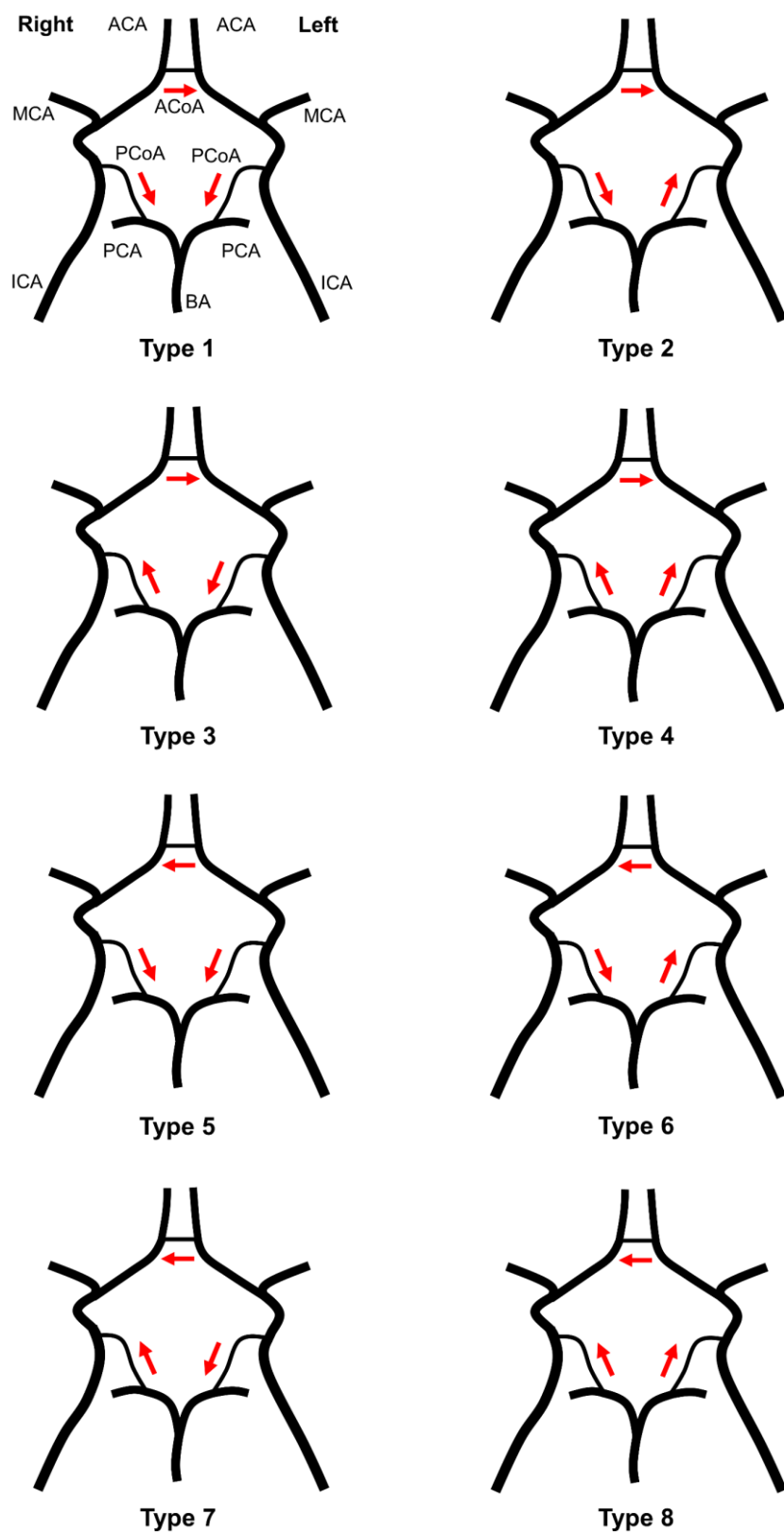


図 5.8 3本の交通動脈での血流の向き（1心周期正味）によって分類した、8通りの側副血行のパターン。

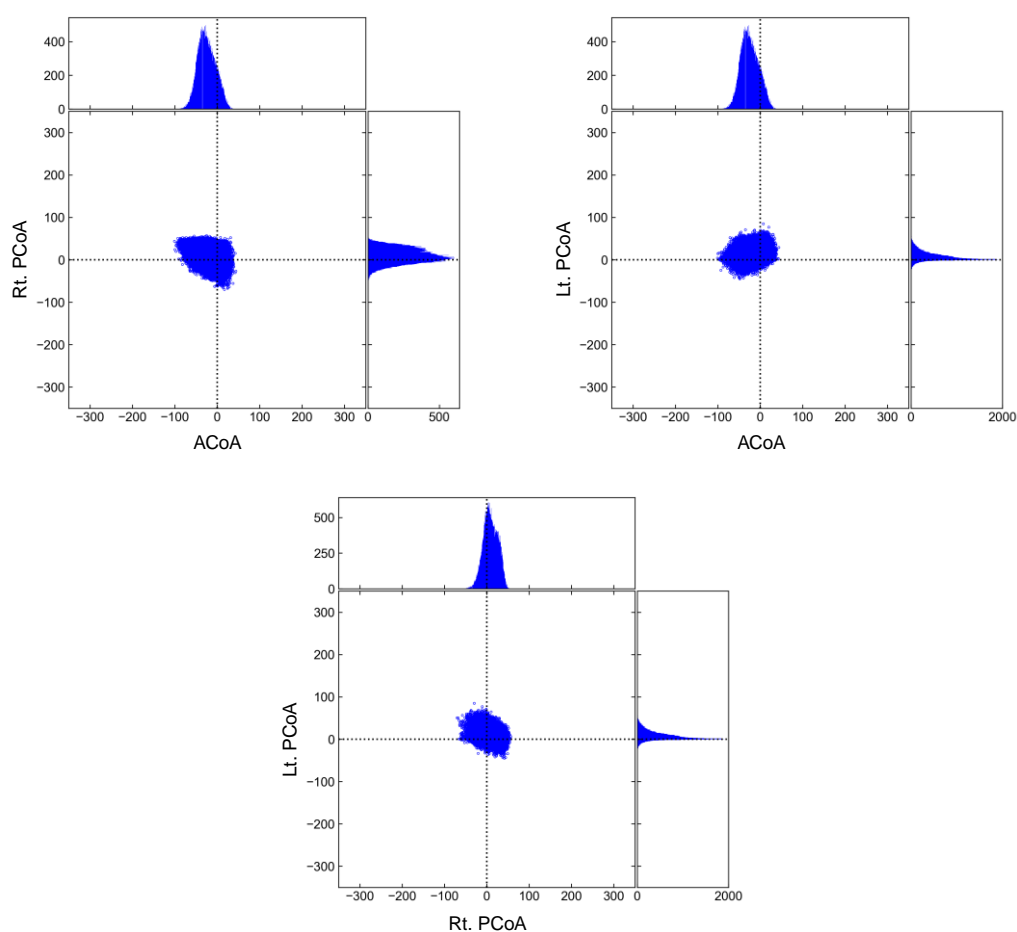


図 5.9 3本の交通動脈での1心周期平均の血流量 (mL/min) と流れ方向 (Case 1, 術前). 右から左に, 前から後ろに向かって流れるときを正の値としている.

表 5.2 側副血行の8つのタイプの出現頻度と, タイプごとに算出した交通動脈での血流量の平均 (Case 1, 術前). 血流量の符号の定義は図 5.9 と同じである.

Type	Frequency	Flow rate (mL/min)		
		ACoA	RPCoA	LPCoA
1	5,609 (5.6%)	9.3	14.6	10.6
2	928 (0.9%)	8.9	19.1	-3.2
3	7,018 (7.0%)	10.5	-14.8	17.2
4	605 (0.6%)	10.0	-14.0	-1.8
5	48,007 (48.0%)	-32.1	17.1	9.0
6	13,962 (14.0%)	-33.1	21.3	-4.5
7	20,147 (20.1%)	-24.1	-9.3	14.1
8	3,724 (3.7%)	-26.0	-8.9	-3.3

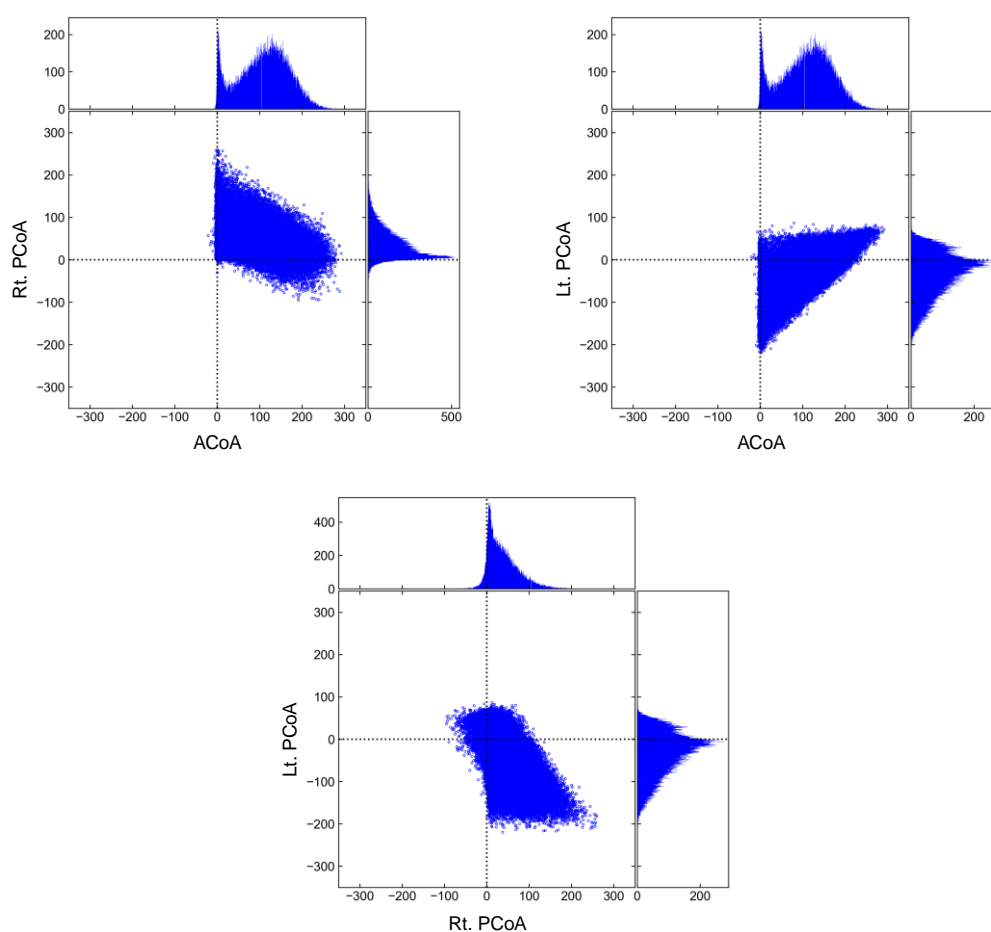


図 5.10 3本の交通動脈での1心周期平均の血流量 (mL/min) と流れ方向 (Case 2, 術前). 右から左に, 前から後ろに向かって流れるときを正の値としている.

表 5.3 側副血行の8つのタイプの出現頻度と, タイプごとに算出した交通動脈での血流量の平均 (Case 2, 術前). 血流量の符号の定義は図 5.10 と同じである.

Type	Frequency	Flow rate (mL/min)		
		ACoA	RPCoA	LPCoA
1	22,036 (22.0%)	160.6	22.7	22.6
2	69,408 (69.4%)	89.0	48.6	-58.0
3	4,894 (4.9%)	174.0	-11.3	29.8
4	2,760 (2.8%)	126.3	-7.6	25.3
5	85 (0.1%)	-2.5	31.6	22.2
6	815 (0.8%)	-1.3	80.9	-112.0
7	1 (0.0%)	-0.0	-0.6	40.6
8	1 (0.0%)	-0.0	-30.2	-4.8

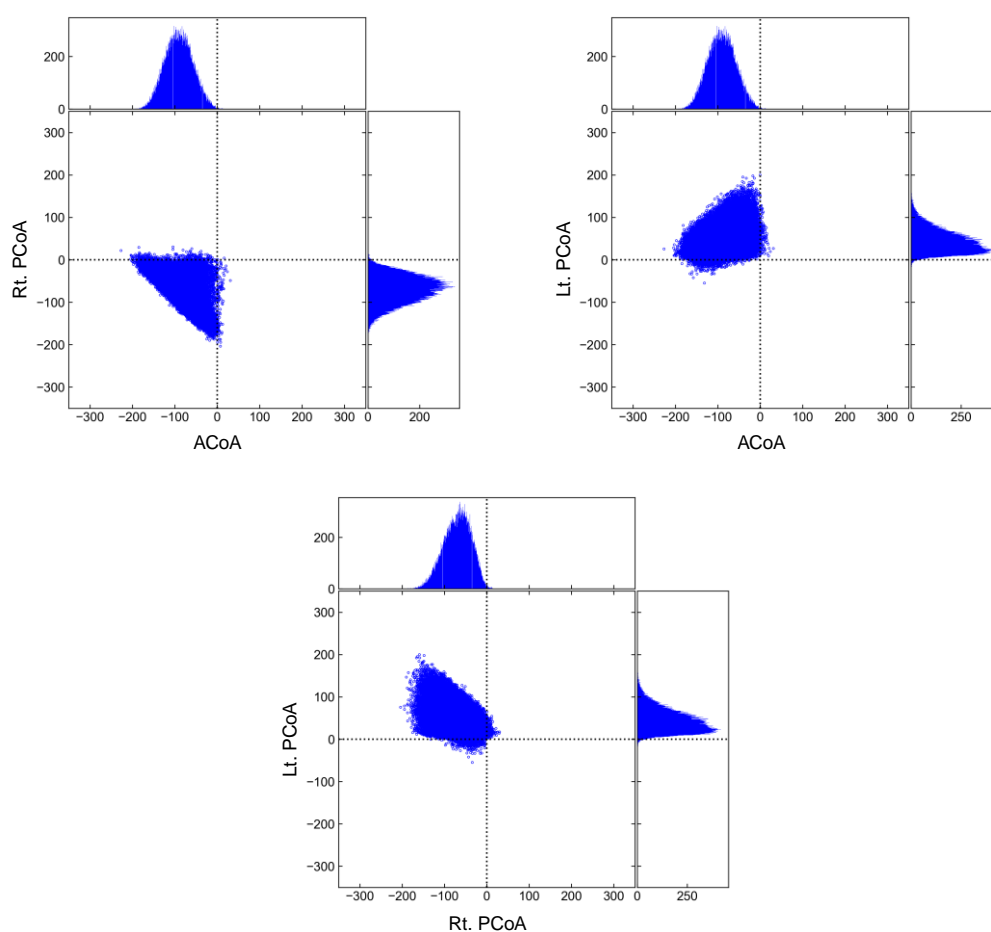


図 5.11 3本の交通動脈での1心周期平均の血流量 (mL/min) と流れ方向 (Case 3, 術前). 右から左に, 前から後ろに向かって流れるときを正の値としている.

表 5.4 側副血行の8つのタイプの出現頻度と, タイプごとに算出した交通動脈での血流量の平均 (Case 3, 術前). 血流量の符号の定義は図 5.11 と同じである.

Type	Frequency	Flow rate (mL/min)		
		ACoA	RPCoA	LPCoA
1	2 (0.0%)	8.8	2.0	14.5
2	0 (0.0%)	—	—	—
3	120 (0.1%)	5.9	-100.6	61.2
4	0 (0.0%)	—	—	—
5	323 (0.3%)	-116.3	5.3	21.6
6	0 (0.0%)	—	—	—
7	98,790 (98.8%)	-90.2	-70.4	45.4
8	765 (0.8%)	-115.4	-42.8	-5.8

のサンプルで、狭窄側が正常側（対側・後側）の両方から側副血行を受ける、典型的な Type 7 と Type 8 が見られた（表 5.4）。不確かさによらず、一貫して正常側から狭窄側への側副血行が形成されているところが、他の Case とは対照的である。

交通動脈内の血流は、両端の血圧の差によって駆動される。そのため、血流の方向は、交通動脈がつながっている2つの循環経路間の血管抵抗の大小関係に応じて決まる。すなわち、側副血行の Type の変化は、左・右・後ろの経路間で血管抵抗の大きさの順番が変わっていることを意味する。この観点から考えると、Case 1 と Case 2 の結果は、不確かさ範囲内で、後側の経路の血管抵抗が狭窄側の経路の血管抵抗を上回ることがあることを表す。しかし、狭窄側の経路の血管抵抗は狭窄の重症度が高いほど大きくなるため、血管抵抗が狭窄側よりも正常側で大きくなる頻度は、Case 1 に比べて Case 2 で少ない。また、狭窄の重症度が最も高い Case 3 ではその頻度がほぼ 0% であった。

以上のように、医用計測データに基づいて再現した患者の術前の脳循環は、データの不確かさによって大きく変化することが確認された。不確かさは、3つの循環経路間の血管抵抗の大小関係を変え、結果として経路間をつなげる3本の交通動脈での血流の向きと量に大きな影響を及ぼした。

5.5.2 術直後の血流量の増加率

続いて、医用データの不確かさが、術直後における血流量の増加率（ $\Delta\bar{Q}_i$ ）の予測値に及ぼす影響を検討した。 $\Delta\bar{Q}_i$ は、Willis 動脈輪の6つの出口のうち、狭窄の下流に位置する中大脳動脈で最も大きい値をとる。よって、過灌流のリスク予測においては、狭窄側の中大脳動脈で $\Delta\bar{Q}_i$ が 100% を超えるかどうかが重要となる。以下においては、狭窄側の中大脳動脈における術直後の血流量の増加率を $\Delta\bar{Q}$ と表記し、その予測結果に焦点を当てることとする。

Cases 1–3 での $\Delta\bar{Q}$ の予測結果を図 5.12 に示す。図中のヒストグラムは、100,000 回の予測で得られた $\Delta\bar{Q}$ の頻度を、面積が 1 になるように正規化した確率分布として示したものである。 $\Delta\bar{Q}$ の範囲、平均、最頻値（最も頻度の高い値）、および $\Delta\bar{Q}$ が 100% を超える確率を図中に併せて示す。また、比較のため、不確かさを考慮せずに（測定値をそのまま用いて）1D–0D シミュレーションを実施して得られた $\Delta\bar{Q}$ の予測値を、三角形として示してある。

すべての Case で、 $\Delta\bar{Q}$ の予測値は医用計測データの不確かさによって大きくばらついた。不確かさを考慮せずに実施した 1D–0D シミュレーションから予測された $\Delta\bar{Q}$ は、不確かさを考慮したときの $\Delta\bar{Q}$ の最頻値に近い値を示した。しかし、 $\Delta\bar{Q}$ は裾が右に長く伸びた分布を示し、不確かさのもとで $\Delta\bar{Q}$ がとり得る最大値は、シミュレーションによる予測値を大きく上回るものとなった。特に、シミュレーションによる $\Delta\bar{Q}$ の予測値は、Case 2 よりも Case 3 のほうで大きかったが、不確かさを考慮したときは、 $\Delta\bar{Q}$ の平均・最大値ともに Case 2 のほ

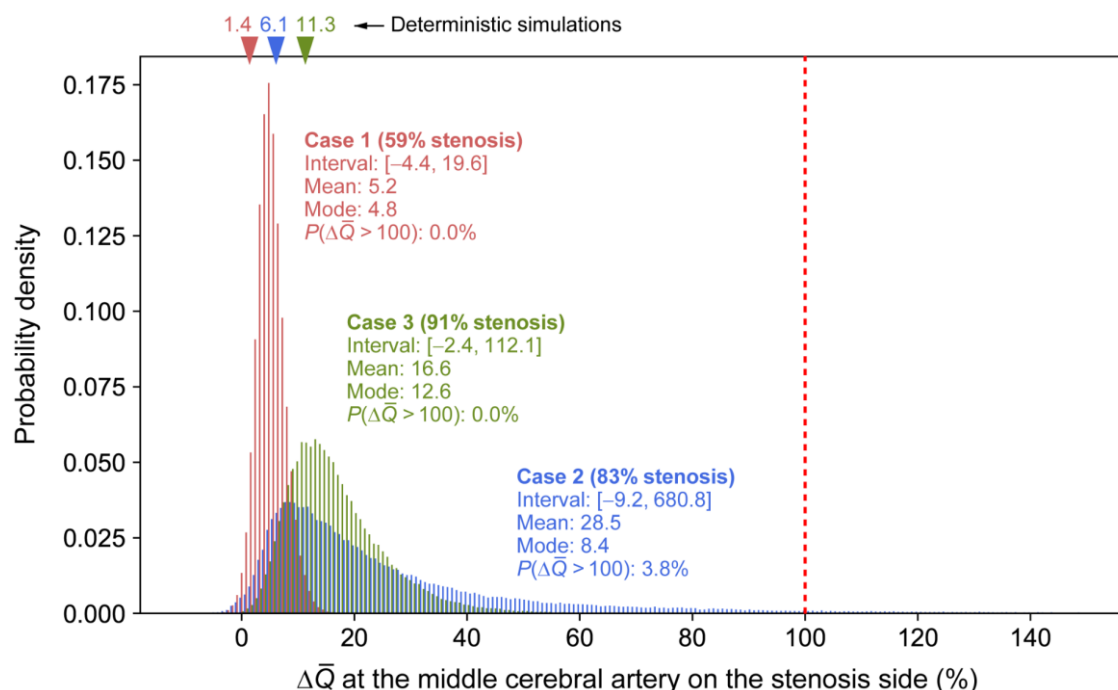


図 5.12 狭窄側の中大脳動脈における，術直後の血流量の増加率 ($\Delta\bar{Q}$) の確率密度．三角形は，1D-0D シミュレーションを用いて，医用計測データの不確かさを考慮せずに予測した $\Delta\bar{Q}$ を示す．

うでより大きい値を示した．このように，不確かさを考慮しない予測から得られるのは断片的な情報のみであり，診断の誤りをもたらす可能性がある．

$\Delta\bar{Q}$ が 100% を超える確率は Case 2 で 3.8% であり，この患者は術後に過灌流をきたすリスクがあることが示された．一方，Case 1 では確率が 0% であり，Case 3 でも確率は 0.001% (100,000 個のサンプルのうち 1 個) とほぼ 0% であった．5.2.2 項で述べたように，Case 2 は，実際に医師によって過灌流のリスクがあると診断され，多段階 CAS が施された症例である．このように，リスクの予測結果が医師の診断と一致したことから，本研究で構築した手法が過灌流のリスク診断を支援するツールとして有効であることが確認される．

次に，Case 間で $\Delta\bar{Q}$ の分布を比較することにより， $\Delta\bar{Q}$ に大きな影響を与える要因について考える．まず，狭窄の重症度が高いほど， $\Delta\bar{Q}$ の分布全体が右に（より大きい値に）シフトしている様子が見られる．狭窄が重度であるほど，狭窄を拡張したときの血管抵抗の減少幅はより大きくなる．よって，狭窄側の内頸動脈での血流量の増加幅がより大きく，その下流に位置する中大脳動脈での $\Delta\bar{Q}$ もより大きくなっていると考えられる．

しかし，Case 2 と Case 3 の比較からわかるように，分布の右裾が伸びる範囲は，狭窄の重症度に比例していない．言い換えると，狭窄の重症度が高いだけでは，術直後の過灌流 ($\Delta\bar{Q} > 100\%$) を引き起こさない．この結果は，過灌流を示した患者とそうでない患者の間

で狭窄率に有意差が見られないと報告した Ogasawara ら [83] の研究と一致する。分布の右裾の長さは特に Case 2 で顕著に長く、 $\Delta\bar{Q}$ の最大値が 681% にも達した。Case 2 と Case 3 の大きな違いは前交通動脈の直径である。Case 2 の場合、前交通動脈の直径が非常に小さい値 (0.1 mm) までをとり得る。この点から、前交通動脈の直径が $\Delta\bar{Q}$ のとり得る最大値に影響を及ぼしていることが示唆される。前交通動脈の直径が $\Delta\bar{Q}$ にもたらす影響については次項で詳しく検討する。

以上から、 $\Delta\bar{Q}$ は、狭窄の重症度と前交通動脈の直径に大きく依存することがわかった。しかし、医用画像技術の限界により、現時点ではこれらを正確に測定することはできない。MRI より解像度の高い CT の場合でも、画像のピクセルサイズは約 0.4×0.4 mm である。つまり、狭窄率が 90% を超えるような狭窄部の直径は、画像からは測定できない。同様に、前交通動脈の直径は約 1.5 mm と小さく、わずか 1 ピクセルの誤差で直径が 27% も変わることになる。血管抵抗は直径の 4 乗に反比例するため、直径の 27% の変化が脳循環に及ぼす影響は非常に大きくなる。これらの事実は、脳循環の予測において信頼できる結果を得るには不確かさ解析の実行が必要不可欠であることを強調するものである。この観点から、代理モデルの活用は、不確かさ解析の実施を容易にし、その結果を臨床へ迅速にフィードバックできるようにする点で効果的である。

5.5.3 過灌流を示した患者条件の分析

前項の結果から、医師の診断と一致して、Case 2 では術直後に過灌流 ($\Delta\bar{Q} > 100\%$) をきたす可能性があることが示された。そこで本項では、Case 2 で $\Delta\bar{Q} > 100\%$ となったサンプルが持つ条件を分析することで、過灌流を引き起こす要因について検討した。1.1.2 項で述べたように、過灌流は末梢血管抵抗と深い関係性を持つとされる [10, 83]。高度狭窄により内頸動脈の血流量が少なくなっているうえに、それを補うような側副血行も不足している場合、狭窄側の中大脳動脈の末梢血管は脳自動調節能により最大に拡張する。この状態で手術により狭窄部を拡張させると、末梢血管抵抗が小さくなっている中大脳動脈に非常に多くの血液が流れ込むようになり、過灌流をきたすということである。これを踏まえ、ここでは、狭窄側の中大脳動脈の末梢血管抵抗と、狭窄側への側副血行路を成す 2 本の交通動脈の直径に注目し (図 5.13)、それらが $\Delta\bar{Q}$ に及ぼす影響について検討することとする。

本研究で用いた予測アルゴリズム (5.2.1 項) では、患者の血管形状と血流量の計測値に基づいて末梢血管抵抗を推定しており、それによって術前の時点における末梢血管の拡張の度合いを $\Delta\bar{Q}$ の予測に反映させている。術前における狭窄側中大脳動脈の末梢血管抵抗の推定値と、術直後における $\Delta\bar{Q}$ の予測値の間に見られた関係を、それぞれの Case に対し、図 5.14 の左列に示す。ただし、図中の赤色の点は $\Delta\bar{Q}$ が 100% を超えたサンプルを表す。そ

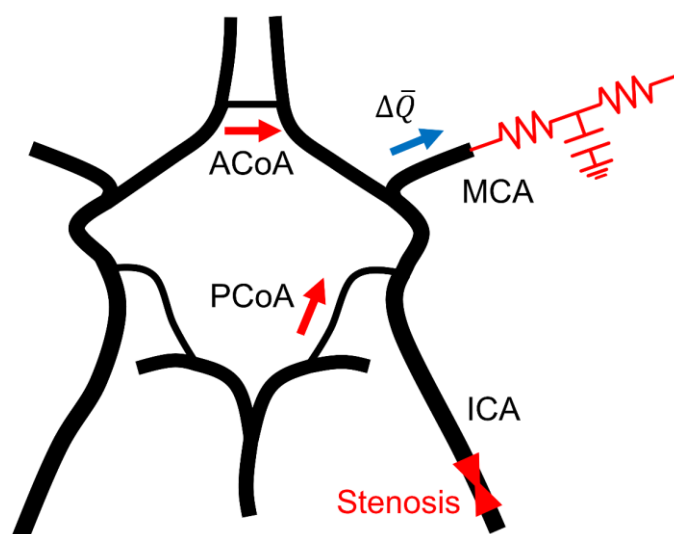


図 5.13 狭窄側の中大脳動脈の末梢血管抵抗と、狭窄側と正常側（対側，後側）の循環経路をつなげる 2 本の交通動脈.

の数は、Case 1 では 0 個、Case 2 では 3,796 個、Case 3 では 1 個である。また、図 5.14 の右列に、各 Case での前交通動脈と狭窄側後交通動脈の直径に対する $\Delta\bar{Q}$ の変化を示す。 $\Delta\bar{Q}$ の値はカラーバーとして示しており、100% を超える $\Delta\bar{Q}$ は、値にかかわらず黄色で示した。

まず、図 5.14 の左列に着目すると、末梢血管抵抗が小さいほど、 $\Delta\bar{Q}$ のとる最大値が大きくなることが確認できる。また、Case 2 と Case 3 の結果（図 5.14c と図 5.14e）から、 $\Delta\bar{Q}$ が 100% を超えるのは、末梢血管抵抗がおおよそ $20 \text{ mmHg s mL}^{-1}$ を下回るときであることが見られる。この結果は、末梢血管が最大限に拡張しているときに過灌流をきたすという医学的知見と一致する。しかし、ここで注意すべき点は、末梢血管抵抗が小さいことが、必ずしも $\Delta\bar{Q} > 100\%$ をもたらすとは限らないことである。図 5.14c に見られるように、末梢血管抵抗が $20 \text{ mmHg s mL}^{-1}$ を下回る場合でも、大多数のサンプルでは $\Delta\bar{Q}$ が 100% より小さくなっている。つまり、末梢血管抵抗が小さいことは、過灌流を引き起こす単独の要因ではない。

次に、図 5.14 の右列から見られる交通動脈の直径と $\Delta\bar{Q}$ の関係に注目する。Case 2 の結果（図 5.14d）から、 $\Delta\bar{Q}$ が 100% を超えるのは、主として前交通動脈が 1 mm 以下の非常に小さな直径を持つときであることがわかる。特に、直径 1 mm を境にして $\Delta\bar{Q}$ が 100% を超える頻度が大きく変わることは注目に値する。この結果から、Case 2 では、(i) 末梢血管抵抗が $20 \text{ mmHg s mL}^{-1}$ より小さい、(ii) 前交通動脈が 1 mm より小さい、という 2 つの条件がともに満たされるとき、過灌流が引き起こされていることがわかる。

交通動脈の直径は、交通動脈の血流量、すなわち狭窄側への側副血行の量を支配すると考えられる。そこで、交通動脈の直径に対する血流量の変化を図 5.15 に示す。図 5.14 と同様

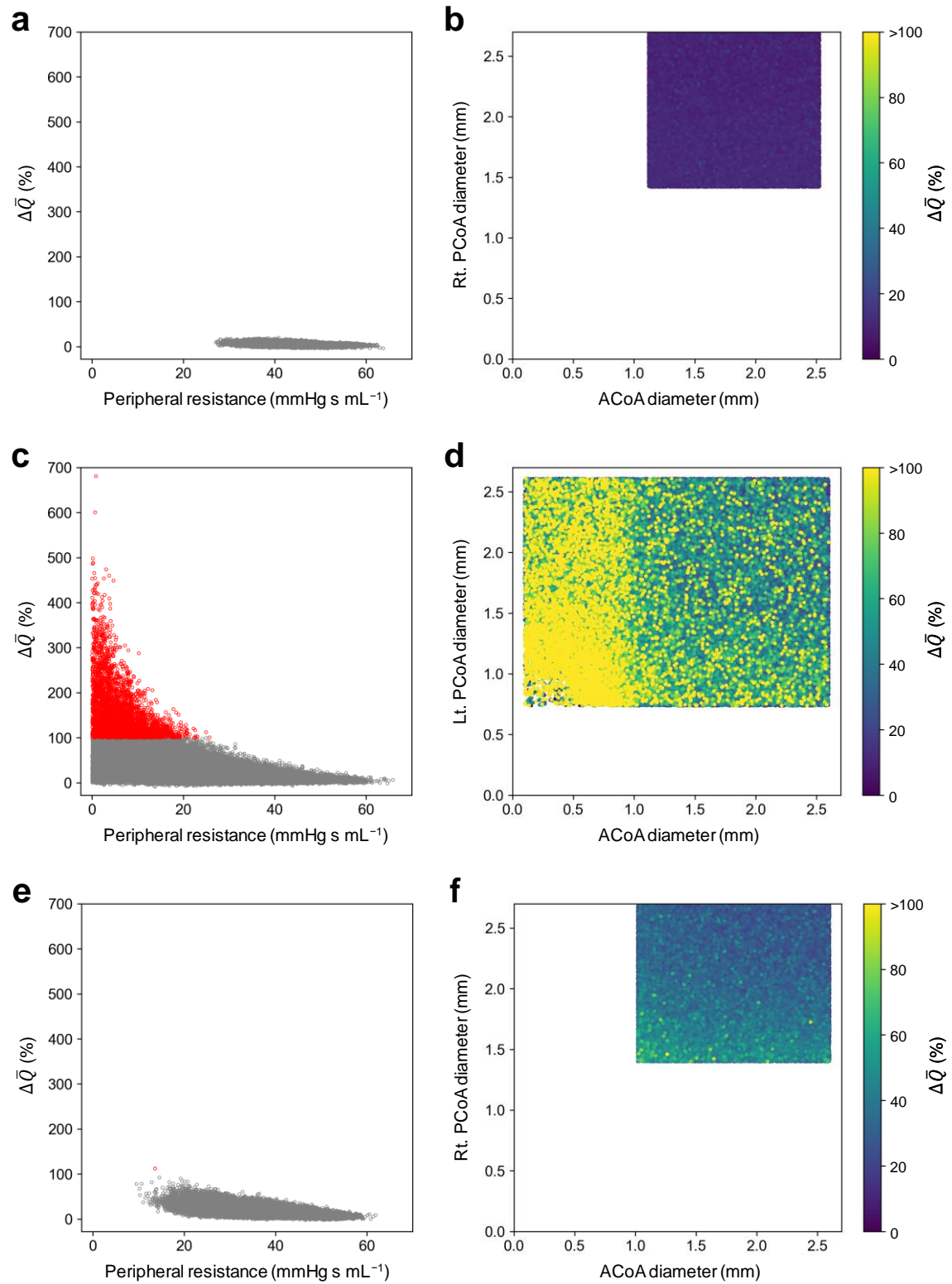


図 5.14 狭窄側中大脳動脈の術前末梢血管抵抗の推定値に対する $\Delta\bar{Q}$ の変化 (左の列) と, 狭窄側と正常側をつなげる 2 本の交通動脈の直径に対する $\Delta\bar{Q}$ の変化 (右の列). 赤色の点は $\Delta\bar{Q}$ が 100% を超えたサンプルを表す. (a), (b) Case 1, (c), (d) Case 2, (e), (f) Case 3.

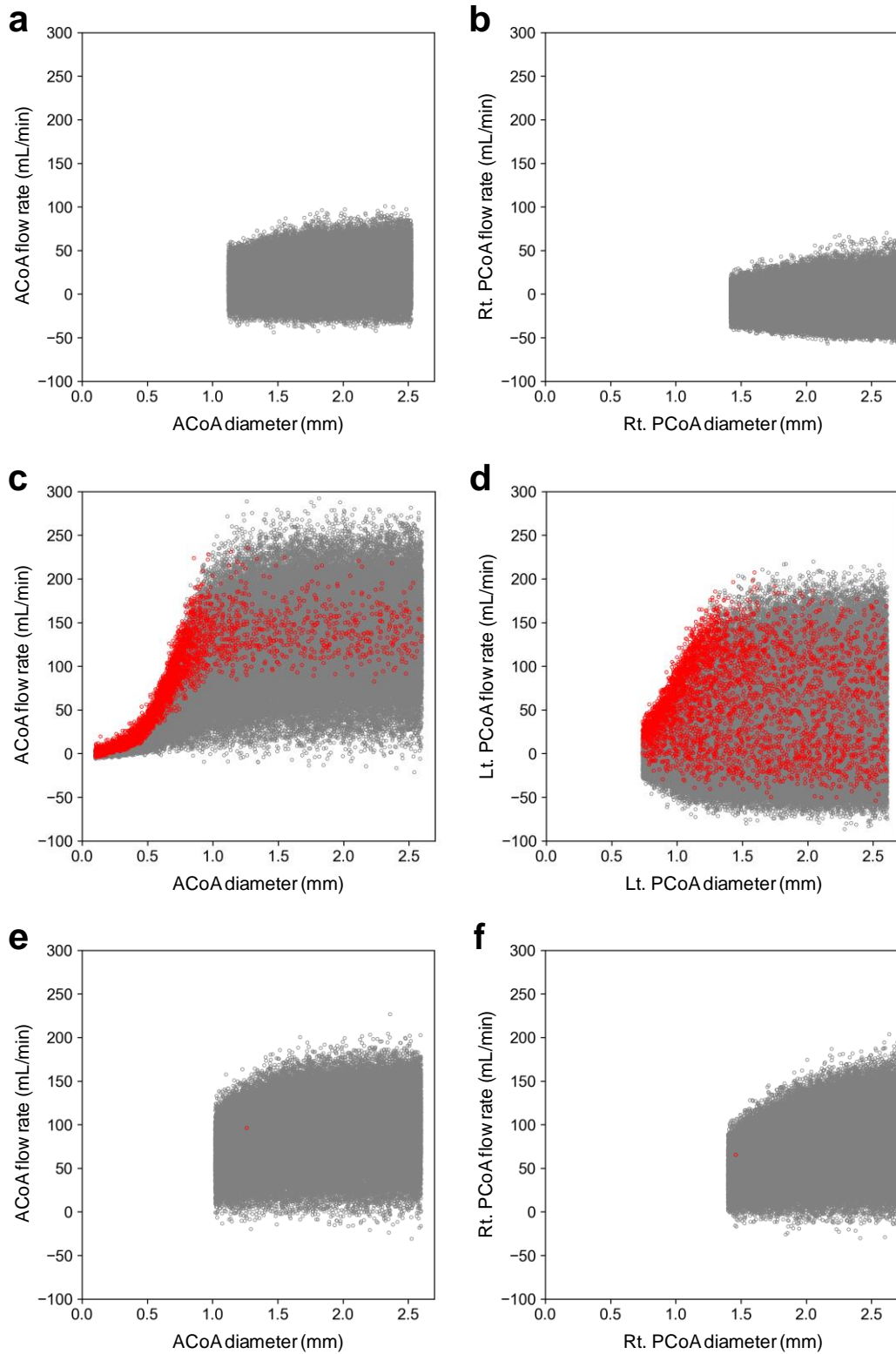


図 5.15 狭窄側と正常側をつなげる 2 本の交通動脈における直径と血流量の散布図。血流量は、血が正常側から狭窄側へ向かう場合を正の値としている。赤色の点は $\Delta \bar{Q}$ が 100% を超えたサンプルを表す。(a), (b) Case 1, (c), (d) Case 2, (e), (f) Case 3.

に、各 Case での結果を縦方向に並べており、Case 2 と Case 3 では、 $\Delta\bar{Q}$ が 100% を超えたサンプルを赤色で表している。なお、血流量の符号は、血流が狭窄側へ向かう場合を正としており、図 5.9 などでの定義とは異なることに注意されたい。交通動脈の血流量を \bar{Q}_{CoA} 、両端の血圧の差を $\Delta\bar{P}_{CoA}$ 、血管抵抗を R_{CoA} で表すとする、 $\bar{Q}_{CoA} = \Delta\bar{P}_{CoA}/R_{CoA}$ の関係が成立する。ここで、 R_{CoA} は交通動脈の直径の 4 乗に反比例する。よって、図 5.15 において、血流量の縦方向の変動は不確かさによる $\Delta\bar{P}_{CoA}$ の変動に起因し、横方向の変動は交通動脈の直径の不確かさによる R_{CoA} の変動に起因する。

図 5.15c から見られるように、Case 2 の前交通動脈では、直径 1 mm を境にして血流量の分布が急変している。直径が 1 mm 以上のときは、直径の大きさにかかわらず、血流量は最大 250 mL/min まで分布している。しかし、直径が 1 mm よりも小さくなると、その途端、血流量が急激に減少し始める。また、血流量の分布の上端近傍において、 $\Delta\bar{Q} > 100\%$ のサンプル（赤色の点）が頻出する。このことから、狭窄側と正常側の血圧差（ $\Delta\bar{P}_{CoA}$ ）が大きいにもかかわらず、交通動脈の直径が小さいために側副血行の量が制限されている条件で、 $\Delta\bar{Q} > 100\%$ となることがわかる。言い換えると、過灌流は、交通動脈の直径が小さいために側副血行の量が需要を満たさない場合に引き起こされる。

この傾向に照らして Case 1 と Case 3 の結果を検討すると、これらの Case では不確かさの範囲内において、過灌流を引き起こすような条件を持たないことがわかる。まず、Case 1 の場合、狭窄の重症度が比較的低いため（狭窄率 59%）、2 本の交通動脈いずれにおいても血流量が少ない（図 5.15a, 図 5.15b）。つまり、狭窄側と正常側の血圧差が小さく、側副血行の需要そのものが少ない。一方、Case 3 では、交通動脈の血流量が最大で約 175 mL/min まで分布していることから、Case 2 ほどではないものの、狭窄側と正常側の血圧差が大きいことがわかる（図 5.15e, 図 5.15f）。しかし、不確かさを考慮しても、血流量が大きく制限されるほど直径が小さな値を持つことはなく、 $\Delta\bar{Q} > 100\%$ を示したサンプルはわずか 1 個のみとなっている。

5.5.4 過灌流の予測における代理モデルの精度検証

5.5.3 項では、代理モデルによる予測結果に基づいて、 $\Delta\bar{Q} > 100\%$ を示したサンプルの特徴を分析し、過灌流をもたらす要因について検討した。ただし、5.5.3 項での議論は、 $\Delta\bar{Q} > 100\%$ となるような極端な条件においても、代理モデルがシミュレーション結果を正しく再現するという前提の上に成り立っている。本項では、その前提に関する検証作業として、Case 2 で $\Delta\bar{Q} > 100\%$ を示した合計 3,796 個のサンプルの条件で 1D-0D シミュレーションを実施し、シミュレーションと代理モデルによる予測結果を比較した。

1D-0D シミュレーションと代理モデルによってそれぞれ予測された $\Delta\bar{Q}$ の比較を図 5.16

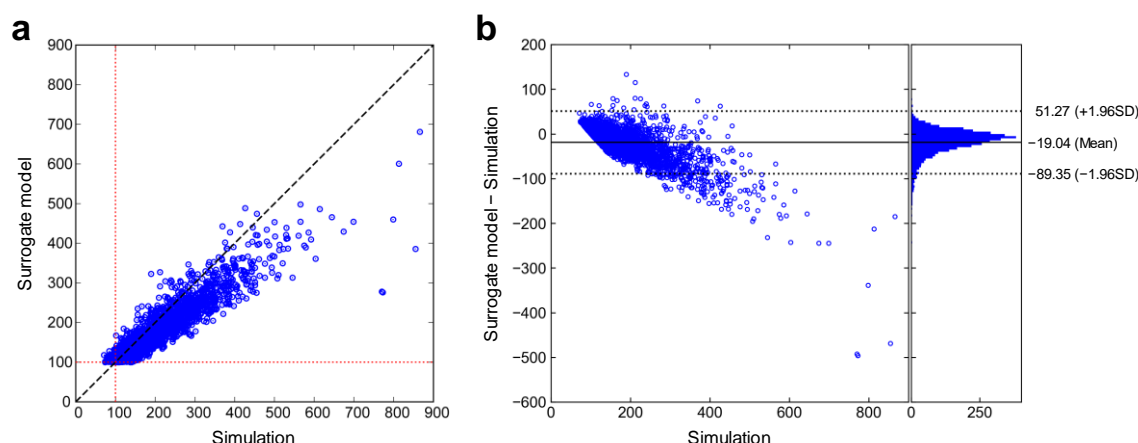


図 5.16 代理モデルによる $\Delta\bar{Q}$ の予測値が 100% を超えた Case 2 の合計 3,796 個のサンプルに対する、1D-0D シミュレーションと代理モデルとでの $\Delta\bar{Q}$ の予測値の比較. (a) 散布図, (b) Bland-Altman プロット.

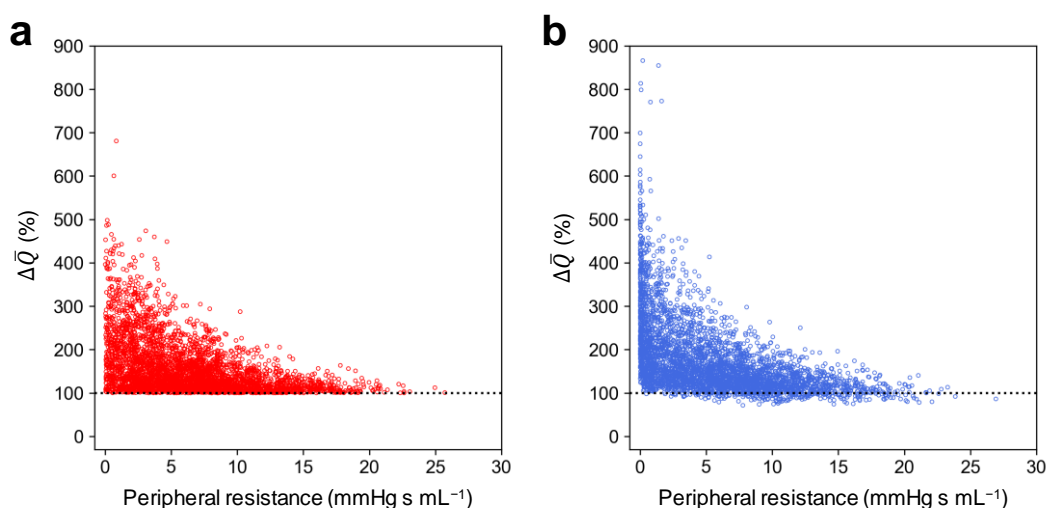


図 5.17 狭窄側中大脳動脈の術前末梢血管抵抗の推定値に対する $\Delta\bar{Q}$ の変化. Case 2 の合計 3,796 個のサンプルに対する, (a) 代理モデルと, (b) 1D-0D シミュレーションによる予測結果が比較されている.

に示す. ただし, 図 5.16b は両者の Bland-Altman プロットによる比較であり, 横軸には 1D-0D シミュレーションによる予測値を, 縦軸には 1D-0D シミュレーションの予測値を基準とした代理モデルの予測値の絶対誤差をとっている. また, 誤差の平均と, 平均 ± 1.96 標準偏差の範囲 (すなわち, プロットした点の約 95% が収まる範囲) を図中に示してある.

代理モデルの予測誤差は $\Delta\bar{Q}$ が大きいほど大きくなっている. 特に, $\Delta\bar{Q}$ が 300% を超える極端な条件において, 代理モデルは $\Delta\bar{Q}$ を大きく過小評価している. しかし, 100% 付近では比較的誤差が小さく, また, ほとんど (3,796 個のうち 3,565 個) のサンプルで, シミ

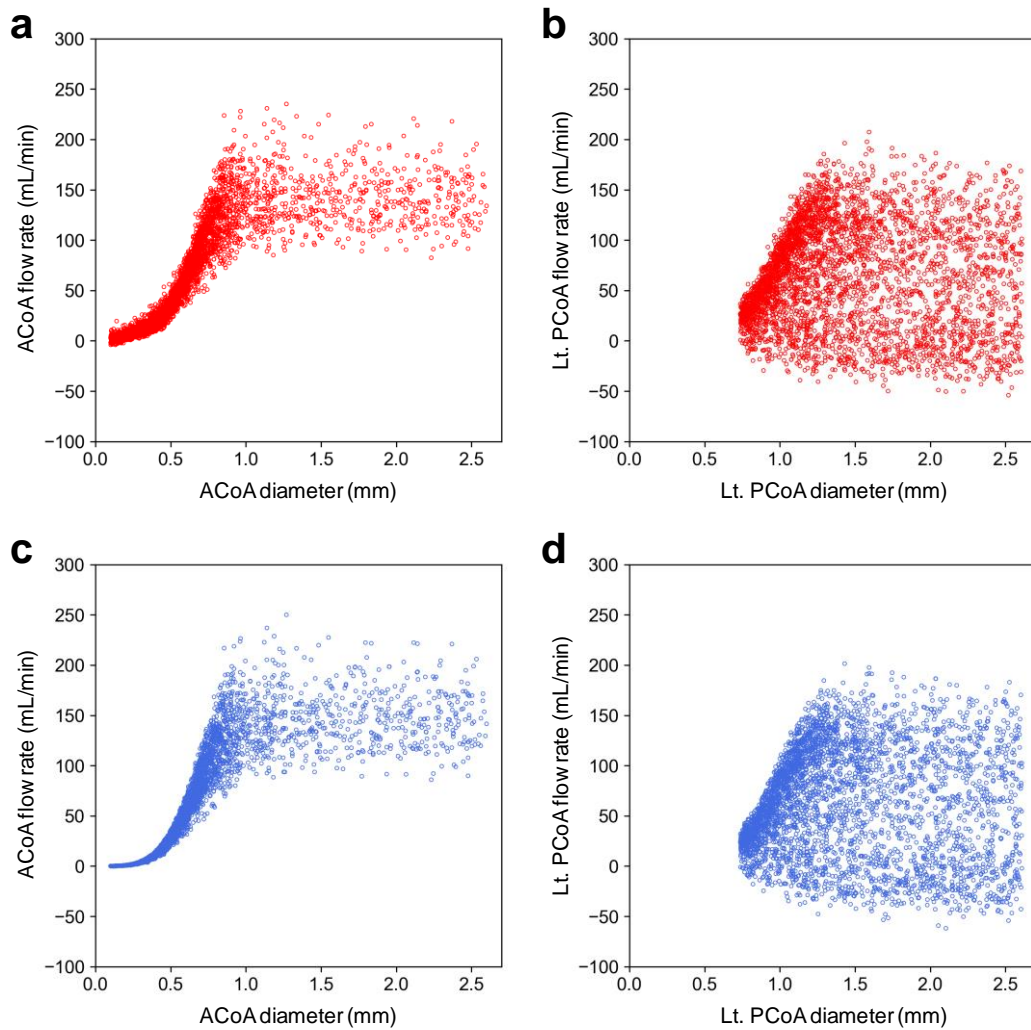


図 5.18 狭窄側と正常側をつなげる 2 本の交通動脈における直径と血流量の散布図. (a), (b) 代理モデルと, (c), (d) 1D-0D シミュレーションによる予測結果が比較されている. ただし, 代理モデルによる $\Delta\bar{Q}$ の予測値が 100% を超えた Case 2 の合計 3,796 個のサンプルに対する結果である. 血流量は, 血流が正常側から狭窄側へ向かう場合を正の値としている.

シミュレーションによる $\Delta\bar{Q}$ の予測値が代理モデルと一致して 100% を超えている. このことから, 代理モデルは, 不確かさ範囲内で $\Delta\bar{Q}$ が 100% を超える確率, すなわち過灌流のリスクを予測するのに十分な精度を持っているといえる.

次に, 3,796 個のサンプルに対する術前の脳循環の予測結果を, 1D-0D シミュレーションと代理モデルの間で比較した. 狭窄側中大脳動脈の末梢血管抵抗の推定値に対する $\Delta\bar{Q}$ の散布図を図 5.17 に示す. また, 狭窄側と正常側をつなげる 2 本の交通動脈について, 直径に対する血流量をプロットした散布図を図 5.18 に示す. 代理モデルによる予測結果は赤色の点で, シミュレーションによる予測結果は青色の点で示している. なお, 図 5.17a は図 5.14c の赤色の点と同じ結果を, 図 5.18a と図 5.18b はそれぞれ図 5.15c と図 5.15d の赤色の点と

同じ結果を示している。

代理モデルにより予測された末梢血管抵抗の平均絶対誤差は $1.395 \text{ mmHg s mL}^{-1}$ であり、4.7.2 項の 7 例の患者条件で見られた誤差 ($1.536 \text{ mmHg s mL}^{-1}$) と同程度であった。図 5.17 に見られるように、代理モデルは末梢血管抵抗が 0 付近となる領域において $\Delta\bar{Q}$ を過小評価しているものの、末梢血管抵抗と $\Delta\bar{Q}$ の関係をよく再現している。また、図 5.18 から見られるように、交通動脈の直径の不確かさに対する側副血行の変化を正しく捉えている。血流量の平均絶対誤差は、前交通動脈で 5.747 mL/min 、狭窄側の後交通動脈で 3.969 mL/min であり、4.7.2 項の 7 例の患者条件で見られた誤差 (4.855 mL/min) とさほど変わらない。これらの結果より、代理モデルは $\Delta\bar{Q} > 100\%$ を示すような条件に対しても、1D-0D シミュレーション結果を十分な精度で再現していることが確認できる。

5.6 ケーススタディ：グローバル感度解析

不確かさ解析の結果から、狭窄の重症度と、狭窄側と正常側をつなげる交通動脈の直径、末梢血管抵抗が、 $\Delta\bar{Q}$ に影響を与えていることがわかった。しかし、不確かさ解析の目的は、すべてのパラメータの不確かさを同時に伝播させたときの $\Delta\bar{Q}$ の分布をみることであるため、その結果から個々のパラメータが $\Delta\bar{Q}$ に及ぼす影響度を定量的に評価することはできない。そこで、本節では、5.4 節で説明した手法に従ってグローバル感度解析を実施し、不確かさを持つパラメータそれぞれが $\Delta\bar{Q}$ に与える影響度を感度指標として評価した。また、術前の末梢血管抵抗が $\Delta\bar{Q}$ と深い関連性を示したことを踏まえ、末梢血管抵抗に対する各パラメータの影響度も検討対象とした。

解析の問題設定は前節と同様である。Cases 1–3 を対象にし、医用計測データに基づいている 35 個のパラメータ ($D = 35$) が 5.3.1 節で定義したような不確かさ範囲を持つとした。各パラメータの影響度は、Sobol' の 1 次オーダーの感度指標 S_i と総感度指標 $S_{T,i}$ を用いて評価した。これら感度指標は、Monte Carlo 法のサンプル数を $N = 10,000$ とし、Saltelli のアルゴリズムに従って計算した。つまり、各 Case の感度解析に必要なサンプルの総数は $N_s = N(D + 2) = 370,000$ 個となる。各感度指標の計算においては、bootstrap 法を用い、95% 信頼区間を計算した。Bootstrap 標本数は $B = 1,000$ とした。

5.6.1 術直後の血流量の増加率への感度

$\Delta\bar{Q}$ に対する、パラメータそれぞれの S_i 、 $S_{T,i}$ を図 5.19 に示す。縦方向に各パラメータの S_i (青色の棒)、 $S_{T,i}$ (赤色の棒) を並べており、信頼度 95% の bootstrap 信頼区間をエラー

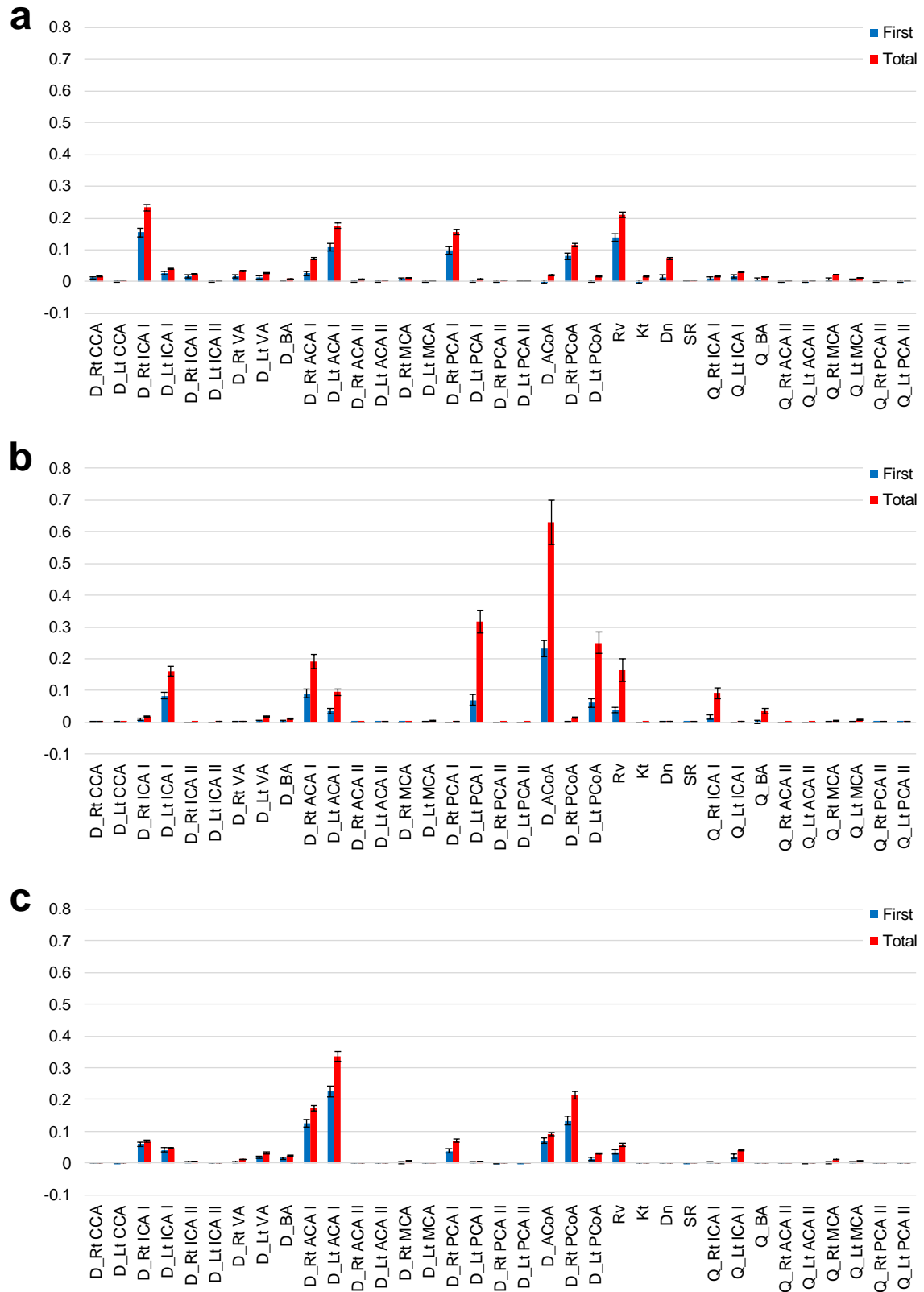


図 5.19 $\Delta\bar{Q}$ に対する、不確かさを持つパラメータそれぞれの Sobol' 感度指標 (S_i , $S_{T,i}$).
(a) Case 1, (b) Case 2, (c) Case 3. エラーバーは bootstrap 法で算出した 95% 信頼区間を表す。

バーとして示した．名前が“D”から始まる22個のパラメータは、22本の頸動脈・脳動脈の直径を表す．また、名前が“Q”から始まる9個のパラメータは、Willis動脈輪の3本の入口動脈と6本の出口動脈での血流量の計測値を表す．感度指標の95%信頼区間は、指標そのものの大きさに比例して広がっている．しかし、信頼区間を考慮してもパラメータ間で感度指標の大小関係が入れ替わることはほぼなく、感度指標は十分な精度で得られている．

不確かさ解析の結果から見られた傾向と一致して、どのCaseでも、前交通動脈と狭窄側の後交通動脈の直径は $\Delta\bar{Q}$ に対する大きな影響度を示した．ただし、交通動脈だけでなく、前大脳動脈Iや後大脳動脈Iの直径も同程度の影響度を示した．図5.20に示すように、これらの血管は、対側もしくは後側から狭窄側へ血液を供給するための側副血行路を成す．この結果から、狭窄側と正常側をつなげる側副血行路の直径、すなわち血管抵抗が $\Delta\bar{Q}$ に大きな影響を及ぼすことが一貫して見られる．

一方、5.5.2項でも述べたように、側副血行路を成す前交通動脈、後交通動脈、前大脳動脈I、後大脳動脈Iは、直径そのものが小さいうえに、欠落の頻度も高く（図2.6）、直径の測定は大きな不確かさを伴う．また、ほぼすべてのパラメータで $S_{T,i}$ が S_i を大きく上回っていることから、パラメータ同士の相互作用が非常に大きいことが見てとれる．例えば、前交通動脈と前大脳動脈Iはつながった1つの経路を成すため（図5.20）、一方の直径が小さくても他方の直径が大きい場合、経路全体の血管抵抗は変わらない．したがって、 $\Delta\bar{Q}$ の予測においては、各パラメータの不確かさを総合的に考慮し、それらの相互作用により $\Delta\bar{Q}$ が変化する範囲を十分に検討すべきである．

側副血行路の直径に加えて、狭窄の重症度を表す R_v も $\Delta\bar{Q}$ への大きな影響度を示した．

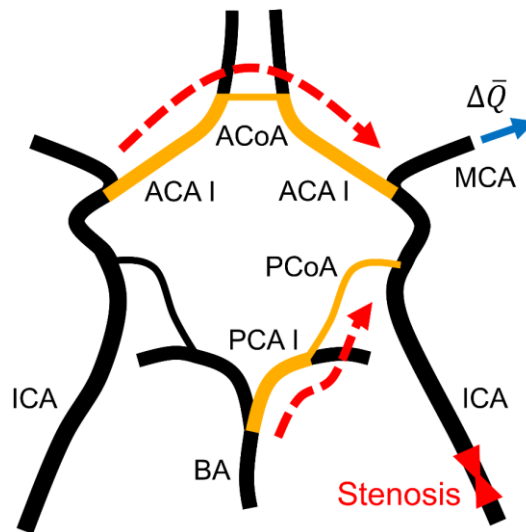


図5.20 狭窄側と対側の内頸動脈同士をつなげる前大脳動脈Iおよび前交通動脈と、狭窄側の内頸動脈と後側の脳底動脈をつなげる後大脳動脈Iおよび後交通動脈。

ここで注目すべき点は、 R_v と SR はいずれも狭窄の重症度を表す尺度であるにもかかわらず、 R_v の感度指標のみが大きいことである。5.2.2 項で述べたように、 R_v は狭窄全体の摩擦抵抗を表し、血管の軸方向に沿った狭窄部の直径変化や狭窄の長さが反映された尺度である。一方、 SR は NASCET 法で評価した狭窄率であり、狭窄の最小直径と狭窄遠位部の最大直径の比を表す。また、狭窄部での圧力損失は次式から評価される（2.5.1 項参照）。

$$\Delta p = R_v Q + K_t \frac{8\rho}{\pi^2 D_n^4} \left\{ \frac{1}{(1 - SR)^2} - 1 \right\}^2 Q |Q| + K_u \frac{4\rho L_s}{\pi D_n^2} \dot{Q}. \quad (5.39)$$

上述の結果は、不確かさ範囲内において、式 (5.39) の第 1 項のほうが第 2 項よりも大きく変動することを表す。つまり、狭窄率の不確かさよりも、狭窄部全体の形状の不確かさによって Δp が大きく変化し、それが $\Delta \bar{Q}$ の変化をもたらしていることがわかる。

1.1.1 項で述べたように、臨床における狭窄の重症度の評価には一般に NASCET 法による狭窄率、すなわち SR が用いられている。しかし、 SR が同じであっても、 R_v は狭窄の形状によって大きく異なる（図 4.5）。また、上述のように、 R_v は狭窄部での圧力損失や、 $\Delta \bar{Q}$ を大きく変化させる。そのため、狭窄の重症度の評価においては、最小・最大の直径というローカルな箇所での情報だけでなく、狭窄部全体の形状を考慮する必要があると考えられる。

Case 2 の入口動脈（右内頸動脈）を除けば、血流量の計測値が $\Delta \bar{Q}$ にもたらす影響度は総じて小さかった。特に、出口動脈の血流量の計測値については、いずれの Case でも感度指標がほぼ 0 となっている。頭蓋骨で囲まれた出口動脈の血流量は計測が難しく、一般に得られない場合が多いことを考えると、この結果は注目に値する。しかし、この結果は一見不合理のように見える。出口動脈の血流量は、患者の末梢血管抵抗を求めるために用いられており（5.2.1 項参照）、このように求められた末梢血管抵抗は $\Delta \bar{Q}$ の最大値と関連するためである（図 5.14）。このことについては、次項で末梢血管抵抗の感度解析の結果と併せて検討することにする。

5.6.2 術前の末梢血管抵抗への感度

末梢血管抵抗に対する、各パラメータの S_i , $S_{T,i}$ を図 5.21 に示す。パラメータの種類と並び順は、図 5.19 と同様である。95% 信頼区間の幅は小さく、感度指標はパラメータ間の比較を行うのに十分な精度で得られている。前述したように、末梢血管抵抗が小さいほど、 $\Delta \bar{Q}$ のとる最大値が大きくなるという傾向が、不確かさ解析の結果から見られた（図 5.14）。ここでは、そのことを念頭に置き、図 5.21 に示した感度解析の結果を見ていく。

まず、図 5.19 とは対照的に、血流量の計測値の感度指標が大きいことが目立つ。本研究では、入口動脈での血流量を用いて Willis 動脈輪に流入する総血流量を決めており、出口動

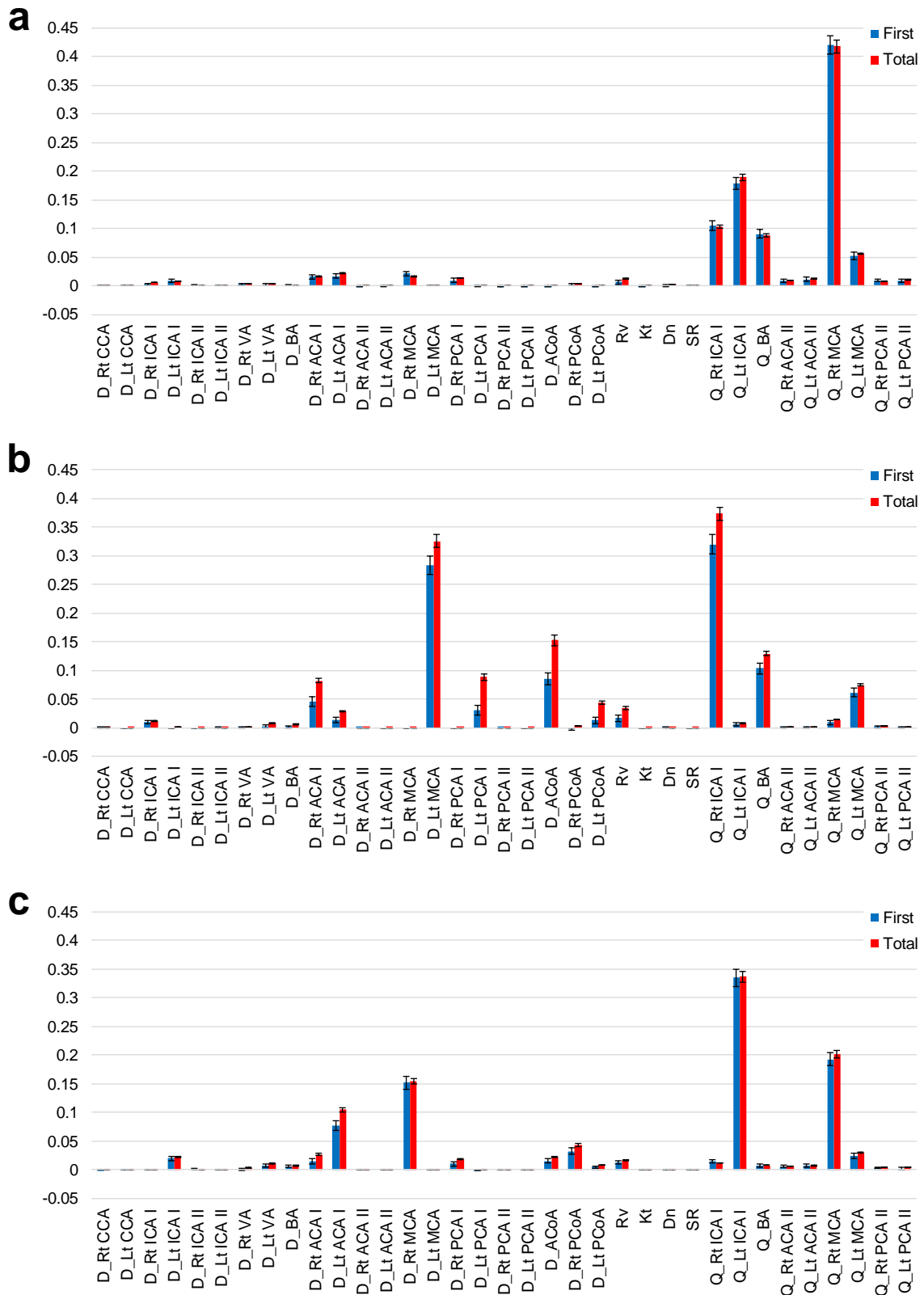


図 5.21 狭窄側中大脳動脈の術前末梢血管抵抗の推定値に対する，不確かさを持つ各パラメータそれぞれの Sobol' 感度指標 (S_i , $S_{T,i}$). (a) Case 1, (b) Case 2, (c) Case 3. エラーバーは bootstrap 法で算出した 95% 信頼区間を表す。

脈での血流量を用いて6つの出口間の流量比を決めている(式(5.7), 式(5.8)参照). このことを踏まえて結果を見ると, (i) 3本の入口動脈での血流量の感度指標が大きいこと, (ii) 狭窄側中大脳動脈の血流量の感度指標が大きいことから, 血流量の目標値(式(5.2)の \bar{Q}^{ref})が末梢血管抵抗に大きな影響を与えていることがわかる. 末梢血管抵抗は, 狭窄側中大脳動脈の血流量が目標値と一致するようにして求められているため, 目標値の影響度が大きいことは自明である.

一方, 注目すべきことは, 図5.19と同様に, 狭窄側と正常側をつなげる側副血行路(前交通動脈, 後交通動脈, 前大脳動脈I, 後大脳動脈I)の直径や, 狭窄の重症度(R_v)の感度指標が大きいことである. 特に, 過灌流のリスクを示したCase 2では, その傾向が顕著であった.

不確かさを持つパラメータと末梢血管抵抗の関係を検討するために, ここで, 2.4.3項で説明した末梢血管のモデルを再考する. 図5.22に示すように, 狭窄側の中大脳動脈の末端は, 3要素 Winkessel モデルとして表された末梢血管モデルにつながっている. いま, 中大脳動脈の血流量を \bar{Q}_{MCA} , 血管抵抗を R_{MCA} , 末梢血管抵抗を $R_{\text{T,MCA}}$ とする. また, 中大脳動脈の入口での血圧を \bar{P}_{MCA} , 末梢血管モデルの末端での血圧を \bar{P}_c とする. すると, これらの間には次の関係が成立する.

$$\bar{P}_{\text{MCA}} - \bar{P}_c = \bar{Q}_{\text{MCA}}(R_{\text{MCA}} + R_{\text{T,MCA}}). \quad (5.40)$$

また, 上式を末梢血管抵抗について整理すると,

$$R_{\text{T,MCA}} = \frac{\bar{P}_{\text{MCA}} - \bar{P}_c}{\bar{Q}_{\text{MCA}}} - R_{\text{MCA}} \quad (5.41)$$

と書ける.

式(5.41)からわかるように, 末梢血管抵抗は \bar{Q}_{MCA} によっても \bar{P}_{MCA} によっても変化する. 血流量の計測値による末梢血管抵抗の変動は, \bar{Q}_{MCA} の変動に起因する. 一方, 狭窄の重症度や側副血行路の直径, すなわち Willis 動脈輪の形状による末梢血管抵抗の変動は, \bar{P}_{MCA}

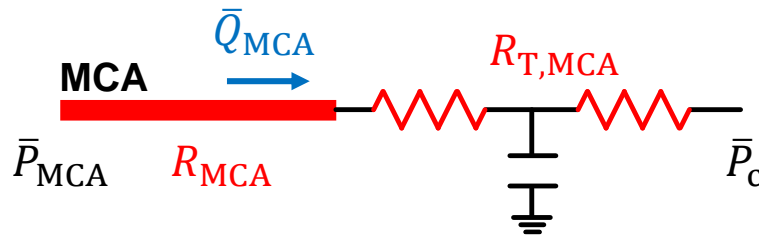


図 5.22 狭窄側の中大脳動脈の末端に接続された末梢血管モデル.

の変動に起因する。狭窄の重症度が高いほど、狭窄部でより大きな圧力損失が生じるため、 \bar{P}_{MCA} は低くなる。また、側副血行路の直径が小さいほど、狭窄側と正常側の大きな血圧差が解消されず、結果として \bar{P}_{MCA} は低くなる。

不確かさ解析と感度解析の結果から見られた末梢血管抵抗と $\Delta\bar{Q}$ の関係は、次のようにまとめることができる。

- 末梢血管抵抗が小さいほど、 $\Delta\bar{Q}$ のとる最大値が大きくなる。しかし、末梢血管抵抗が小さいことが、必ずしも大きな $\Delta\bar{Q}$ をもたらすとは限らない (図 5.14)。
- 入口動脈と出口動脈の血流量の不確かさは、 \bar{Q}_{MCA} を通じて末梢血管抵抗に大きな影響を与えるが、これによる $\Delta\bar{Q}$ の変化は小さい (図 5.19 と図 5.21 の比較)。
- 狭窄の重症度と側副血行路の直径の不確かさは、 \bar{P}_{MCA} を通じて末梢血管抵抗に大きな影響を与え、また、 $\Delta\bar{Q}$ の大きな変化をもたらす (図 5.19 と図 5.21 の比較)。

これらの結果から、末梢血管抵抗は (i) 狭窄側の中脳動脈の血流量が多いときにも、(ii) 狭窄の重症度が高く側副血行路の直径が小さいときにも小さくなるが、(ii) の場合のみ、大きな $\Delta\bar{Q}$ を示すと推論できる。生理学的な観点からすると、(i) は末梢血管の直径がもともと大きい条件を表す一方で、(ii) は末梢血管が虚血への対応として拡張している条件を表す。つまり、狭窄の重症度が高いうえに側副血行も不足しており、その代償としての血管拡張により末梢血管抵抗が著しく減少している場合は、過灌流のリスクが高いと解釈できる。

5.7 SPECT と 4D Flow MRI の比較

Case 3 では、術前の時点における出口動脈の血流量が、SPECT と 4D Flow MRI を用いてそれぞれ得られている。ここでは、Case 3 を対象に、SPECT または 4D Flow MRI での計測値それぞれを用いて予測した $\Delta\bar{Q}$ の結果を比較することで、モダリティの違いが $\Delta\bar{Q}$ の予測結果に及ぼす影響を検討する。

厳密に言うと、SPECT データから得られた血流量は、6 本の出口動脈内の血流量そのものではない。SPECT では、脳血流の局所的な分布を測定のうち (図 2.21)、脳の領域別に血流量を積算することで、6 本の出口動脈での血流量を間接的に求めている。一方、4D flow MRI では、出口動脈内の流速を直接計測し (図 2.22)、血流量を算出している。このように、SPECT と 4D Flow MRI では計測の対象が異なるため、両者に基づいて算出した出口動脈の血流量は異なる場合がある。

特に、図 5.23 に示すように、出口動脈から分岐する末梢血管の間に側副血行路が存在する場合、両者の違いは顕著になる。この場合、SPECT データに基づく出口動脈の血流量は、側副血行路を介した血流量の再配分を反映していないため、実際の血流量よりも多く（または少なく）なる。実際に、SPECT データと 4D Flow MRI データそれぞれを用いて算出した Case 3 の血流量を見ると（図 5.24）、出口間の流量比が両者で異なっていることがわかる。特に、左右の中大脳動脈の血流量に注目すると、4D Flow MRI のほうでは狭窄側（右側）の血流量が少なくなっている一方で、SPECT のほうでは左右均等になっている。このことから、狭窄側と正常側の間に、末梢血管を介した側副血行がなされていると推測できる。

しかし、図 5.25 に示すように、モダリティの違いによる出口動脈の血流量の違いが、 $\Delta\bar{Q}$ の予測値に及ぼす影響は限定的であった。図 5.25 は、SPECT データと 4D Flow MRI データをそれぞれ用いたときの、 $\Delta\bar{Q}$ の予測値の確率分布を示している。SPECT と 4D Flow MRI とで、 $\Delta\bar{Q}$ の確率分布はほぼ同じであることがわかる。また、 $\Delta\bar{Q}$ が 100% を超える確率、すなわち過灌流のリスクについても、SPECT では 0.001%、4D Flow MRI では 0% であり、両者間で違いは見られなかった。

一方、図 5.26 に示すように、両者での末梢血管抵抗は大きく異なった。図 5.14 の左列と

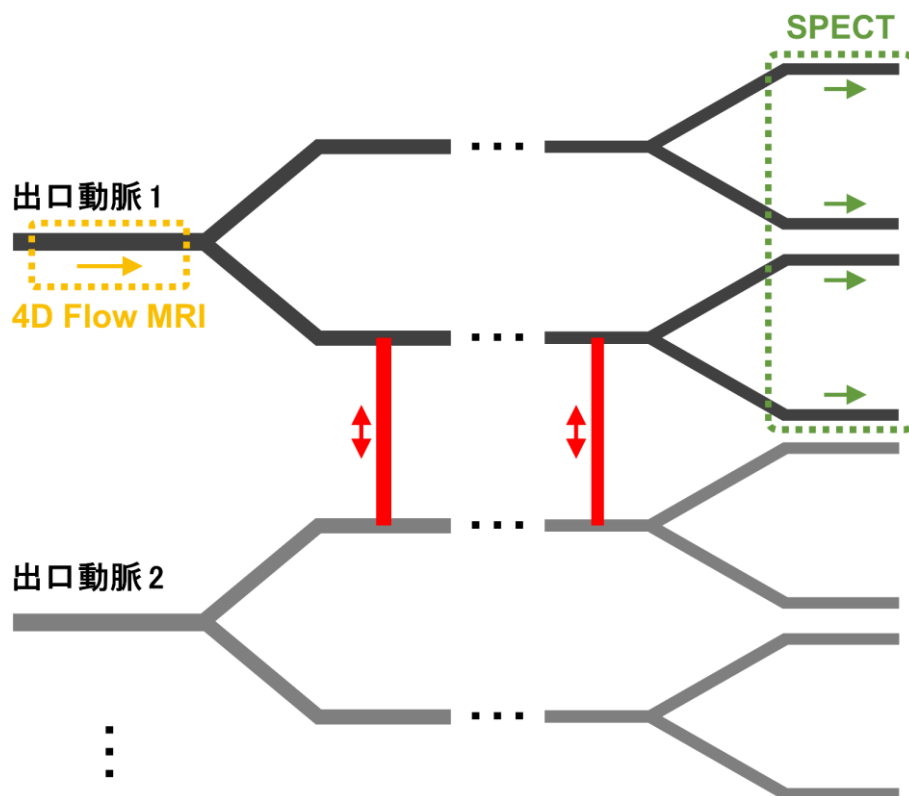


図 5.23 SPECT と 4D Flow MRI の計測対象の比較。出口動脈から分岐する末梢血管同士がつながっている場合、両者に基づく出口動脈の血流量は異なる。

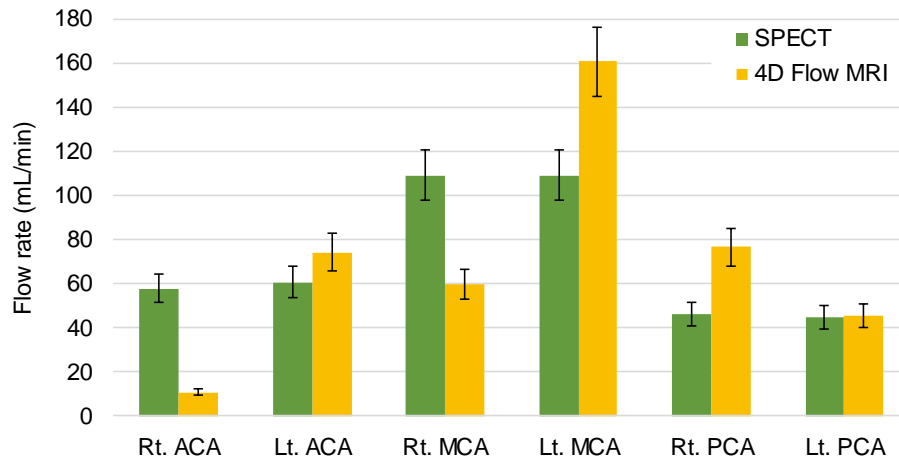


図 5.24 SPECT データと 4D Flow MRI データに基づいた Case 3 の出口動脈の血流量。ただし、入口動脈で計測した総血流量によって補正された値であり、その不確かさを平均 ± 標準偏差として示されている。すなわち、式 (5.7) の $\bar{Q}_i^{\text{ref}(s)}$ の $s = 1, 2, \dots, 100,000$ での平均と標準偏差が図示されている。

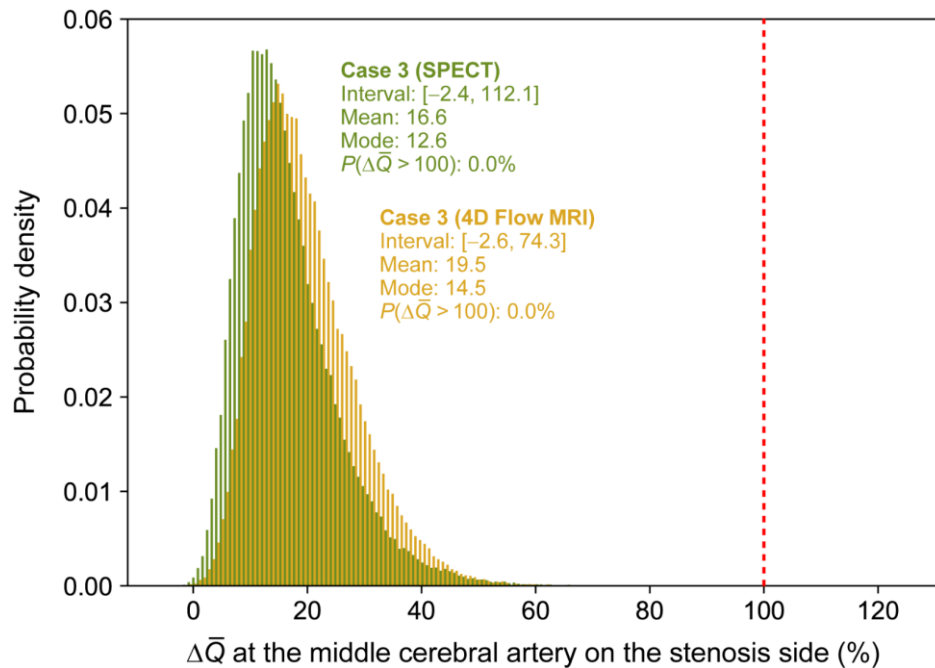


図 5.25 狭窄側の中大脳動脈における、術直後の血流量の増加率 ($\Delta\bar{Q}$) の確率密度。予測に SPECT, 4D Flow MRI データを用いたときの Case 3 の結果が比較されている。

同様に、図 5.26 には、狭窄側中大脳動脈での末梢血管抵抗に対する $\Delta\bar{Q}$ の変化を示してある。図 5.26a と図 5.26b を見比べると、4D Flow MRI のほうでは、プロットしたデータ全体が右にシフトしていることがわかる。つまり、末梢血管抵抗の範囲は両者で異なる一方で、 $\Delta\bar{Q}$ の範囲はほぼ同じである。

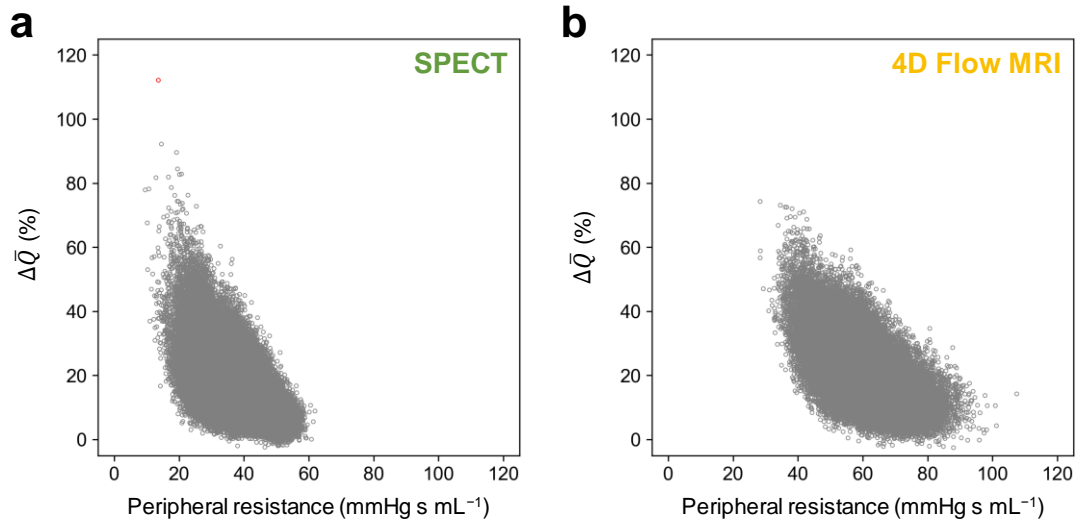


図 5.26 狭窄側中大脳動脈の術前末梢血管抵抗の推定値に対する $\Delta\bar{Q}$ の変化. 赤色の点は $\Delta\bar{Q}$ が 100% を超えたサンプルを表す. 予測に (a) SPECT, (b) 4D Flow MRI データを用いたときの Case 3 の結果が比較されている.

末梢血管抵抗の推定値が SPECT よりも 4D Flow MRI のほうで大きくなっているのは、 \bar{Q}_{MCA} の計測値が SPECT よりも 4D Flow MRI のほうで小さい（図 5.24 の Rt. MCA）ことに起因する．式 (5.41) からわかるように、本研究で用いた末梢血管のモデルでは、 \bar{Q}_{MCA} が小さいと末梢血管抵抗 ($R_{T,MCA}$) は大きくなる．しかし、実現象を考えると、血流量が小さい場合は末梢血管が脳自動調節能により拡張しきっているはずであり、むしろ末梢血管抵抗は小さくなるのが自然である．

このように、末梢血管抵抗の推定値が実現象と乖離している理由は、末梢血管の間の側副血行路が考慮されていないためと考えられる．本研究では、Willis 動脈輪の末梢血管を 6 つの 3 要素 Windkessel モデル（図 5.22）により表しており、それらの間のつながりは考慮していない．この場合、モデル上の末梢血管抵抗は、脳の末梢血管ネットワークを 6 つの領域に分割したときの見かけの血管抵抗を表す．つまり、末梢血管抵抗には、末梢血管の直径だけでなく、末梢血管の間の側副血行による影響もひとまとめに反映されるため、その値は必ずしも末梢血管の拡張の度合いを表すとは限らない．

5.6 節の結果と一致して、SPECT と 4D Flow MRI を用いたときの結果の比較から、出口動脈の血流量は末梢血管抵抗に大きな影響を与えるが、 $\Delta\bar{Q}$ には影響を及ぼさないことが示された．このことから、 $\Delta\bar{Q}$ は主として Willis 動脈輪の形状に起因して変化することがわかる．また、末梢血管抵抗は狭窄の重症度や、側副血行路の直径、血流量の計測値が包括的に反映された数値であり、末梢血管抵抗の大きさそのものは $\Delta\bar{Q}$ に影響を及ぼさないことが示唆される．

以上の結果を踏まえると、過灌流のリスク診断においては、血流量の計測値よりも Willis 動脈輪の形状（狭窄の重症度、側副血行路の直径）に注目することが重要であるといえる。また、血流量の計測値が得られていない場合でも、 $\Delta\bar{Q}$ を予測できる可能性が示唆される。

5.8 過灌流の予防措置に関する数値実験

臨床応用の観点からすると、術前の時点で過灌流を予測することだけでなく、適切な措置を講じて過灌流を予防することも重要であり、そのための指針が必要である。1.1.2 項で述べたように、過灌流をきたすリスクが高いとされる患者に対しては、多段階 CAS を行うことや [33]、降圧薬により術後の血圧を低く保つことが有効であるとされる [72, 82, 83, 122]。そこで本節では、過灌流のリスクを示した Case 2 を対象に、これら 2 つの予防措置を模擬した数値実験を行い、予防措置により $\Delta\bar{Q}$ に生じる変化を調査する。

なお、Case 2（術前狭窄率 83%，術前平均動脈血圧 112 mmHg）は、過灌流リスクの低減を目的として、実際に 2 段階での CAS が施された例である。第 1 段階の手術では、バルーンを膨らませることによる狭窄部の前拡張が行われた。拡張後の狭窄率は 67% であった。第 1 段階手術の 2 週間後に施行された第 2 段階の手術では、ステント留置術により、狭窄部の完全拡張が行われた。

5.8.1 多段階の頸動脈ステント留置術

まず、多段階 CAS を行うことを想定し、第 1 段階の手術により狭窄を控えめに拡張させた場合の $\Delta\bar{Q}$ を評価した。5.2.1 項、5.3.2 項で述べたように、 $\Delta\bar{Q}$ の予測アルゴリズムでは、「術後の予測」（図 5.1 の青色の点線で囲まれた部分）において、狭窄パラメータを $R_v = 0$ ， $D_n = D_{ICA}$ ， $SR = 0$ ， $K_t = 0$ に修正し、狭窄の無い条件での脳循環を予測している。しかし、多段階 CAS（第 1 段階）の場合、術後も内頸動脈には狭窄が残るため、術後予測において術後の狭窄形状に応じた狭窄パラメータを与える必要がある。

そこで、本研究では、術後の狭窄形状について次のような仮定を置いた。

- (i) 手術では狭窄率をコントロールする。すなわち、術後の狭窄率 (SR^{post}) は既知である。
- (ii) 術後における狭窄部全体の摩擦抵抗 (R_v^{post}) は不確かであり、 SR^{post} に応じた不確かさ範囲（表 5.5）を持つ。
- (iii) D_n ， K_t は術前値から変化しない。

(i) については、 SR^{post} を 50%, 60%, 70%, 80% の 4 通りとし、狭窄部の拡張の程度によって $\Delta\bar{Q}$ がどのように変化するかを調査した。(ii) については、まず、 ± 2 ピクセルの不確かさを想定している術前の狭窄形状 (図 5.5) に対し、狭窄率が SR^{post} になるまで狭窄部を拡張させた形状を作成した (図 5.27)。そのうえ、 R_v^{post} がとり得る最大値・最小値を形状に基づいて見積もり、それらを上限・下限とした範囲 (表 5.5) を R_v^{post} の不確かさ範囲とした。

$\Delta\bar{Q}$ の予測においては、5.5 節の不確かさ解析と同じ方法で医用計測データの不確かさを考慮した。不確かさのもとでの予測結果の統計を得るためのサンプル数は $N_s = 100,000$ とした。ただし、上述のとおり、「術後の予測」では術前の入力を引き継いだうえで、 R_v と SR のみを $R_v = R_v^{post(s)}$, $SR = SR^{post}$ に修正した。ここで、 $R_v^{post(s)}$ は表 5.5 の範囲内でランダムに抽出した値を表し、 R_v の術前値を $R_v^{pre(s)}$ で表すとする、 $R_v^{post(s)} < R_v^{pre(s)}$ を満たす。

SR^{post} を 50%, 60%, 70%, 80% としたときの $\Delta\bar{Q}$ の比較を図 5.28 に示す。ただし、比較のため、狭窄部を完全に拡張させた場合の $\Delta\bar{Q}$ (図 5.12 の Case 2 の結果と同じ) も併せて示

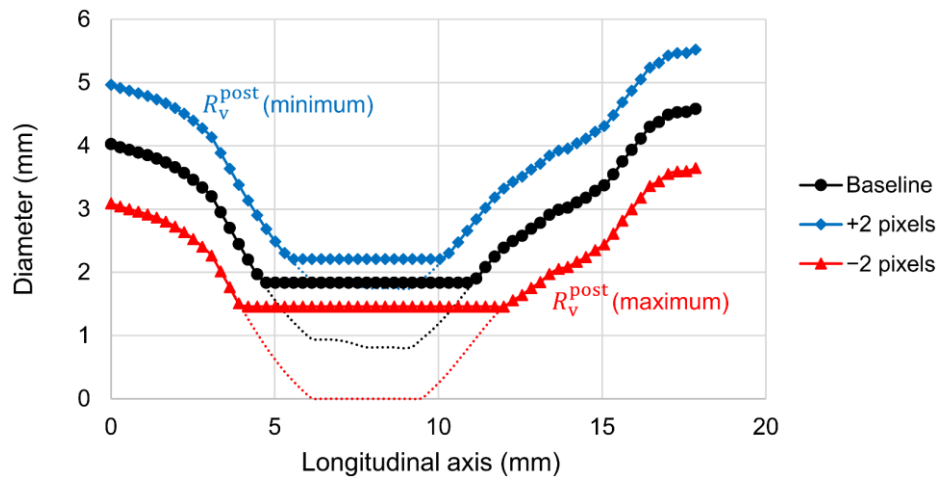


図 5.27 第 1 段階手術後の狭窄形状の不確かさ (SR^{post} が 60% の場合)。図 5.5 に示した術前の狭窄形状に対し、狭窄率が SR^{post} になるまで狭窄部を拡張させたときの形状である。

表 5.5 図 5.27 の形状から見積もられた第 1 段階手術後の R_v^{post} の不確かさ範囲。

SR^{post}	R_v^{post} (mmHg s mL ⁻¹)	
	Minimum	Maximum
50%	0.231	1.55
60%	0.425	3.17
70%	0.723	8.23
80%	0.723	33.8

注) SR^{post} は第 1 段階手術後の狭窄率を表す。

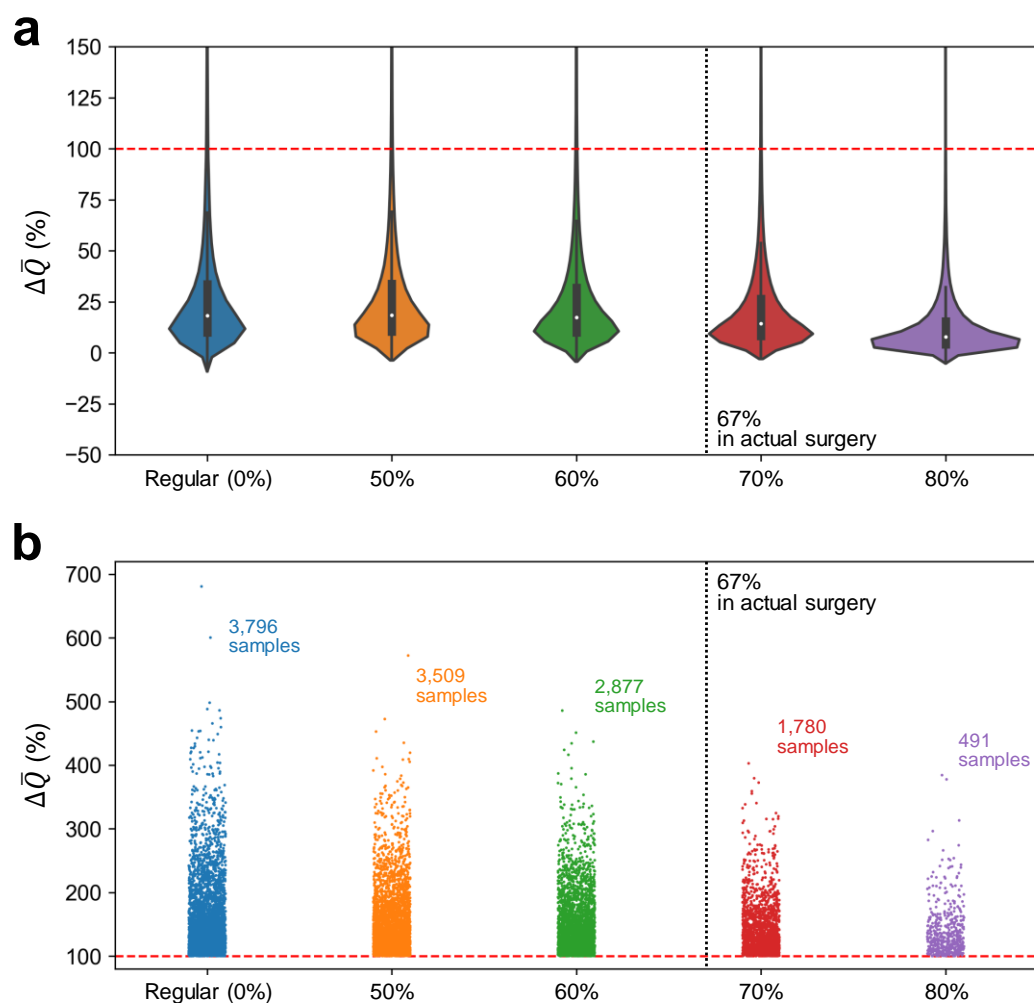


図 5.28 術後の狭窄率を 50%, 60%, 70%, 80% としたときの, 狭窄側中大脳動脈での血流量の増加率 ($\Delta\bar{Q}$) の比較. (a) $\Delta\bar{Q}$ の確率密度 (バイオリン図, $\Delta\bar{Q} \leq 150\%$ の範囲のみ表示), (b) $\Delta\bar{Q} > 100\%$ となったサンプルとその数.

表 5.6 図 5.28 に示した $\Delta\bar{Q}$ の統計量.

	Regular CAS	Staged CAS			
		50%	60%	70%	80%
Minimum	-9.2	-3.7	-4.4	-3.1	-5.3
Maximum	680.8	572.2	485.7	402.8	384.3
Mean	28.5	28.3	26.4	21.8	12.7
Mode	8.4	10.0	10.2	8.1	4.2
SD	34.2	31.8	29.3	24.1	16.0
$P(\Delta\bar{Q} > 100)$	3.8%	3.5%	2.9%	1.8%	0.5%

注) SD は標準偏差を, $P(\Delta\bar{Q} > 100)$ は $\Delta\bar{Q}$ が 100% を超える確率を表す.

してある．図 5.28a は不確かさのもとでの $\Delta\bar{Q}$ の確率密度をバイオリン図として示したものである．分布の横幅が大きいほど， $\Delta\bar{Q}$ がその値をとる確率が高い．分布の中に示した白い点は中央値（50 パーセンタイル値）を，黒い箱は四分位範囲（25 パーセンタイルから 75 パーセンタイルの範囲）を，縦線は四分位範囲の 1.5 倍の範囲を表す．図 5.28b は $\Delta\bar{Q} > 100\%$ となったサンプルをプロットしたものであり，サンプルの数を図中に併せて示してある．それぞれの条件での $\Delta\bar{Q}$ の統計量は表 5.6 に示すとおりである．

多段階 CAS では， $\Delta\bar{Q}$ の平均と標準偏差がともに小さくなっており，すなわち $\Delta\bar{Q}$ が小さい値をとる可能性が高くなっている．これとともに， $\Delta\bar{Q}$ が 100% を超える確率は低くなっている．特に， SR^{post} が高くなるにつれて， $\Delta\bar{Q} > 100\%$ となる確率が急激に低下する様子が見られる．この結果から，多段階 CAS は過灌流のリスクを減らすうえで有効であり，狭窄部の拡張を控えるに行うほど，過灌流のリスクを大幅に低減できることが確認される．

SR^{post} を高くするほど，手術に伴う内頸動脈の血管抵抗の減少幅はより小さくなる．これは，内頸動脈の血流量の増加幅を減少させ，その下流に位置する中大脳動脈での $\Delta\bar{Q}$ も小さくする．表 5.5 に示したように， SR^{post} が高いほど， R_v^{post} の最大値は SR^{post} の 4 乗に比例して急激に増加する（式 (4.3)，図 4.5 参照）．言い換えると， SR^{post} を高くすることにより，手術に伴う血管抵抗の変化量を SR^{post} の 4 乗に比例して減少でき，その分だけ $\Delta\bar{Q}$ を小さくすることができる．

しかしながら，多段階 CAS を行う場合でも，術後に過灌流をきたすリスクを 0% にすることはできていない．つまり，患者の条件によっては過灌流を予防できない場合がある．そこで， SR^{post} を 80% にした場合を例にとり，過灌流を示したサンプルの術前条件を図 5.29

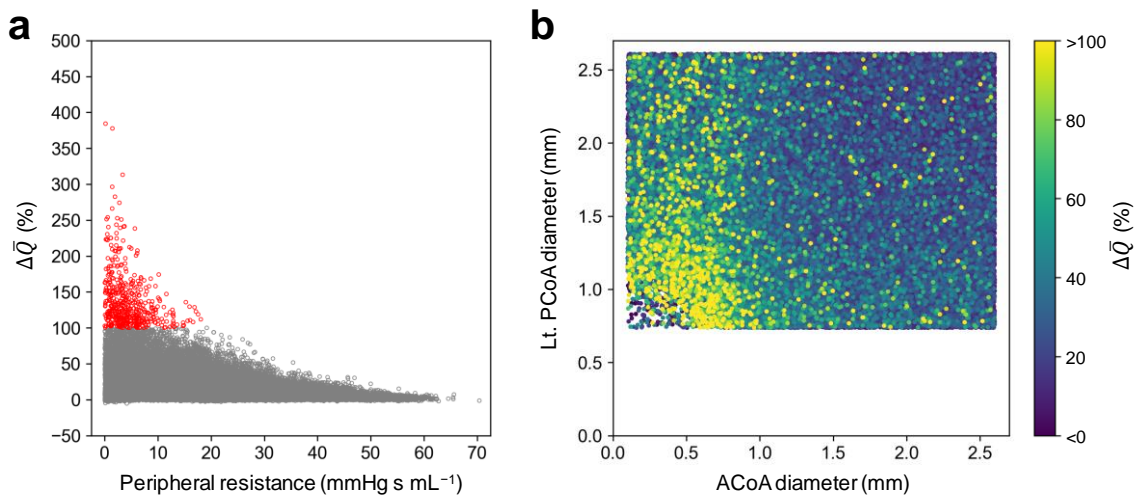


図 5.29 術後の狭窄率を 80% とした場合の，(a) 狭窄側中大脳動脈の術前末梢血管抵抗の推定値に対する $\Delta\bar{Q}$ の変化，(b) 狭窄側と正常側をつなげる 2 本の交通動脈の直径に対する $\Delta\bar{Q}$ の変化．

に示す．図 5.14 と同様に，図 5.29a は狭窄側中大脳動脈の末梢血管抵抗の推定値に対する $\Delta\bar{Q}$ の変化を，図 5.29b は交通動脈の直径に対する $\Delta\bar{Q}$ の変化を示したものである．

図から見られるように，過灌流は末梢血管抵抗が小さく，かつ，狭窄側と正常側をつなげる交通動脈が2本ともに細い場合に引き起こされている．つまり，交通動脈が非常に細いために側副血行が不足しており，その代償として末梢血管が拡張しきっている場合は，多段階 CAS を行ったとしても過灌流を防ぐことができない．ただし，図 5.14c，図 5.14d との比較からわかるように，多段階 CAS を行う場合，交通動脈が多少細くても過灌流が起こりにくくなっている．

5.8.2 降圧薬による術後血圧の低下

次に，降圧薬により術後の平均動脈血圧を下げる場合を想定した解析を行い，そのときの $\Delta\bar{Q}$ を評価した．ここでは次のような仮定を置いた．

- (i) 手術では，術後の平均動脈血圧 (MAP^{post}) を降圧薬によりコントロールする．また， $\Delta\bar{Q}$ は MAP^{post} を目標値まで下げた時点での血流量を用いて評価される．
- (ii) 降圧薬は，本研究で α_{PR} としてモデリングした総末梢血管抵抗を小さくするように働き，その結果として平均動脈血圧 (MAP) を下げる．
- (iii) 降圧薬の投与にかかわらず，Willis 動脈輪の6個の末梢血管抵抗は術前値から変化しない．

前項と同様に，(i) については， MAP^{post} の目標値を 100 mmHg, 90 mmHg, 80 mmHg の3通りとし，術後の平均動脈血圧をより低くした場合の $\Delta\bar{Q}$ の変化を調査した．また， $\Delta\bar{Q}$ の予測においては，サンプル数を $N_s = 100,000$ とし，医用計測データの不確かさを考慮した不確かさ解析を実施した．

(ii) と (iii) の仮定のもと，本研究では， $\Delta\bar{Q}$ の予測アルゴリズムのうち「術後の予測」の部分を図 5.30 のように変更することにより，術後における血圧の低下を再現した．「術前の調整」で α_{PR} を患者の術前平均動脈血圧の計測値に基づいて調整しているのと同様に，「術後の予測」においても，各 Monte Carlo サンプル $\mathbf{x}^{(s)}$ に対し，

$$\alpha_{\text{PR}}^{n+1(s)} = \alpha_{\text{PR}}^{n(s)} \left(1 - 0.9 \cdot \frac{MAP^{\text{post},n(s)} - MAP^{\text{post},\text{ref}}}{MAP^{\text{post},\text{ref}}} \right) \quad (5.42)$$

による α_{PR} の反復調整を行った．ただし，上付き添え字 n ， $n+1$ はそれぞれ現在の反復，次の反復での値を表し， $MAP^{\text{post},\text{ref}}$ は術後平均動脈血圧の目標値を表す．また，収束判定の基準は

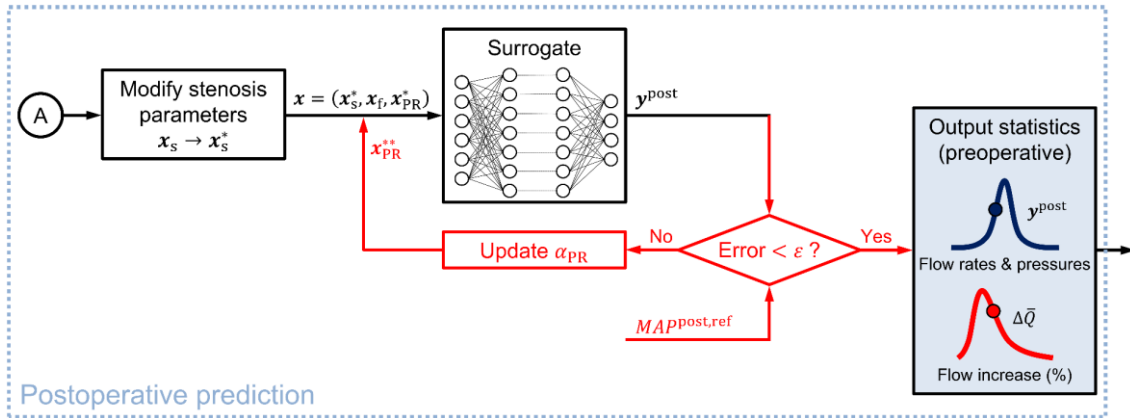


図 5.30 降圧薬による術後平均動脈血圧の低下を再現するためのアルゴリズム（「術後の予測」部分のみ表示）。図 5.1 のアルゴリズムからの変更箇所を赤で示している。

$$\left| \frac{MAP^{\text{post},n} - MAP^{\text{post},\text{ref}}}{MAP^{\text{post},\text{ref}}} \right| < 0.005 \quad (5.43)$$

とした。

MAP^{post} を 100 mmHg, 90 mmHg, 80 mmHg としたときの $\Delta\bar{Q}$ の比較を図 5.31 に示す。ただし、比較のため、術後の平均動脈血圧をコントロールしていない場合の $\Delta\bar{Q}$ （図 5.12 の Case 2 の結果と同じ）も併せて示してある。図 5.28 と同じく、図 5.31a は不確かさのもとでの $\Delta\bar{Q}$ の確率密度をバイオリン図として示したものであり、図 5.31b は $\Delta\bar{Q} > 100\%$ となったサンプルをプロットしたものである。また、表 5.7 はそれぞれの条件での $\Delta\bar{Q}$ の統計量をまとめたものである。

多段階 CAS を行う場合とは対照的に、術後の平均動脈血圧を低くする場合、 $\Delta\bar{Q}$ は確率分布の形を大きく変えることなく、全体的に小さい値にシフトしている。これとともに、 $\Delta\bar{Q}$ が 100% を超える確率も低くなっている。 $\Delta\bar{Q}$ の分布の移動量（例えば、平均値の差）や、 $\Delta\bar{Q} > 100\%$ となる確率の低下幅は、術前血圧（112 mmHg）に対する術後血圧の低下幅に比例した。この結果から、降圧薬により術後の平均動脈血圧を下げることは、過灌流の予防措置として有効であり、血圧を低くするほど、それに比例して過灌流のリスクを減らせることが確認される。

本研究では、Willis 動脈輪を除いた全身の末梢血管抵抗を同じ比率で減少させ、総末梢血管抵抗を小さくすることにより、平均動脈血圧の低下を再現している（2.5.3 項参照）。そのため、平均動脈血圧の低下は Willis 動脈輪に流入する血流量の減少をもたらす。図 5.32 に示すように、狭窄部の拡張によって内頸動脈の血管抵抗が減ると、内頸動脈に流れ込む血流量が大きく増えるが、このとき平均動脈血圧を下げると、Willis 動脈輪を除いた血管の末梢血管抵抗が減少するため、内頸動脈の血流量の増加が抑えられる。つまり、多段階 CAS が

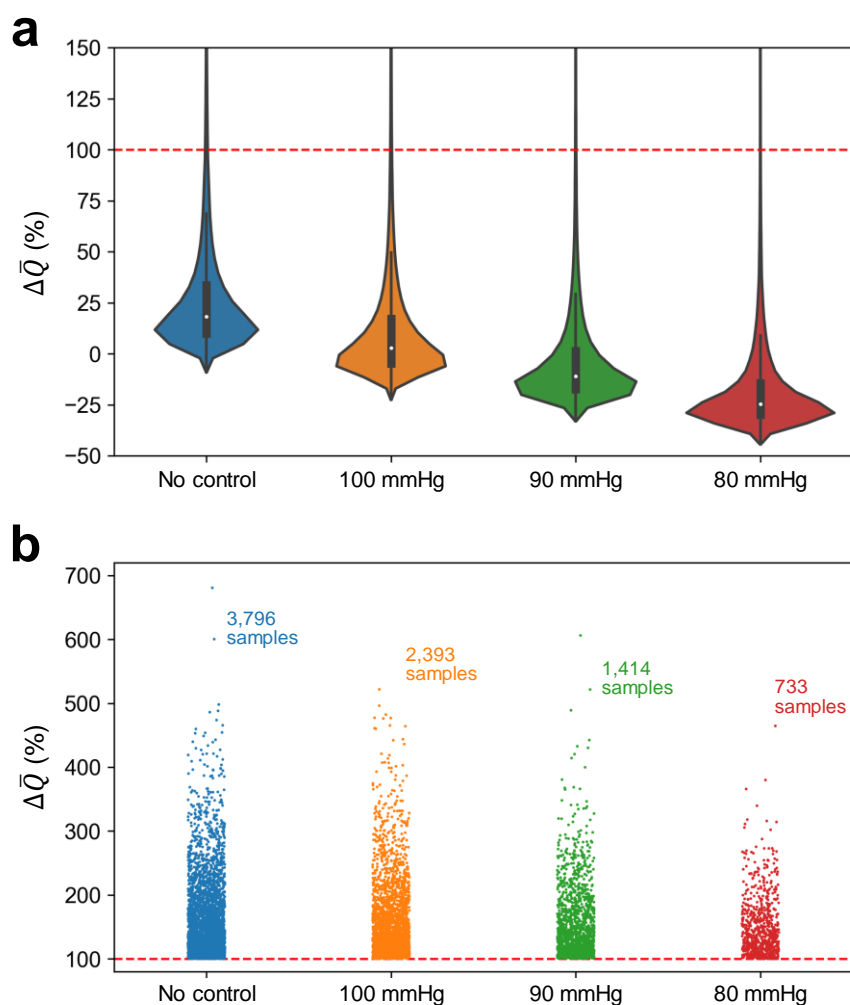


図 5.31 降圧薬により術後の平均動脈血圧を 100 mmHg, 90 mmHg, 80 mmHg まで下げたときの、狭窄側中大脳動脈での血流量の増加率 ($\Delta\bar{Q}$) の比較. (a) $\Delta\bar{Q}$ の確率密度 (バイオリン図, $\Delta\bar{Q} \leq 150\%$ の範囲のみ表示), (b) $\Delta\bar{Q} > 100\%$ となったサンプルとその数.

表 5.7 図 5.31 に示した $\Delta\bar{Q}$ の統計量.

	No control	Control of postoperative MAP		
		100 mmHg	90 mmHg	80 mmHg
Minimum	-9.2	-22.6	-33.0	-44.4
Maximum	680.8	521.7	606.1	464.5
Mean	28.5	12.5	-2.5	-17.6
Mode	8.4	-6.8	-15.3	-29.2
SD	34.2	32.1	28.3	23.9
$P(\Delta\bar{Q} > 100)$	3.8%	2.4%	1.4%	0.7%

注) SD は標準偏差を, $P(\Delta\bar{Q} > 100)$ は $\Delta\bar{Q}$ が 100% を超える確率を表す.

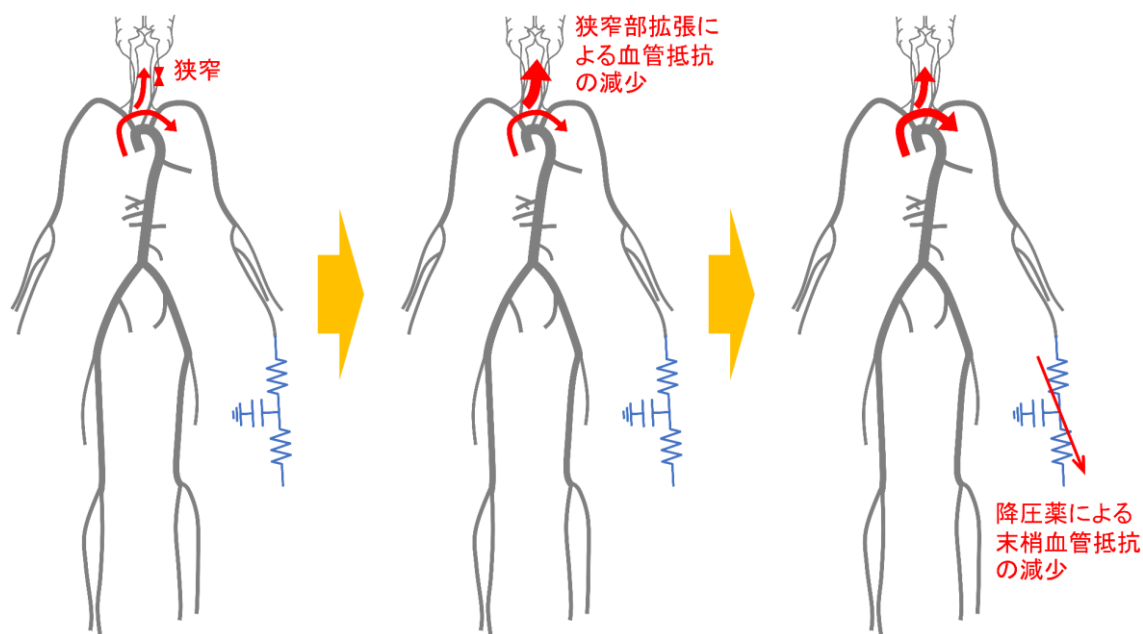


図 5.32 狭窄部の拡張後に平均動脈血圧を下げた場合の血流量変化の概略図．血流量の大きさを矢印線の太さで表している．

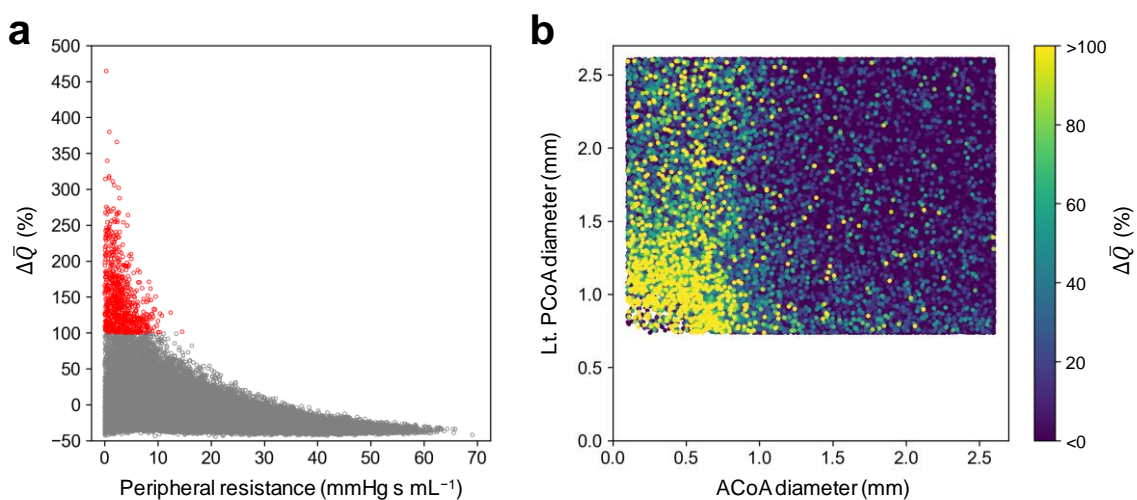


図 5.33 術後の平均動脈血圧を 80 mmHg まで下げた場合の, (a) 狭窄側中大脳動脈の術前末梢血管抵抗の推定値に対する $\Delta\bar{Q}$ の変化, (b) 狭窄側と正常側をつなげる 2 本の交通動脈の直径に対する $\Delta\bar{Q}$ の変化．

内頸動脈の血管抵抗の減少幅を小さくすることで $\Delta\bar{Q}$ を抑える方法であるのに対し, 降圧薬による術後血圧の低下は, 内頸動脈の血管抵抗が減少した分だけ他の部位の血管抵抗も減少させることで $\Delta\bar{Q}$ を小さくする方法である．

多段階 CAS を行う場合と同様に, 術後の血圧を下げる場合でも, 過灌流のリスクを完全

に無くすことはできていない。図 5.33 は、 MAP^{post} を 80 mmHg にした場合を例に、過灌流を示したサンプルの術前条件を示したものである。図 5.29 と同じく、図 5.33a には狭窄側中大脳動脈の末梢血管抵抗の推定値に対する $\Delta\bar{Q}$ の変化を、図 5.33b には交通動脈の直径に対する $\Delta\bar{Q}$ の変化を示してある。図 5.14c, 図 5.14d との比較から、術後血圧を低くすると、交通動脈が細い場合でも過灌流が起りにくくなることがわかる。しかし、交通動脈の直径が極端に小さく、脳自動調節能により末梢血管抵抗が著しく減少している場合は、過灌流が予防できない。

5.9 おわりに

本章では、片側の内頸動脈に狭窄を有する 3 例の実症例を対象とし、術直後の血流量の増加率 ($\Delta\bar{Q}$) を予測することにより過灌流のリスクを評価した。予測においては、患者の医用計測データから得られた血管径、狭窄パラメータ、Willis 動脈輪の入口と出口での血流量の計測値が含む不確かさを考慮し、それによる $\Delta\bar{Q}$ のばらつきを確率分布として評価した。また、不確かさを持つパラメータそれぞれが $\Delta\bar{Q}$ に与える影響度を、Sobol' 感度指標として定量的に評価した。

不確かさ解析と感度解析はいずれも膨大な回数の予測を必要とする。例えば、本研究で実施した不確かさ解析と感度解析のサンプル数はそれぞれ 100,000 個、370,000 個であった。計算コストの低い 1D-0D シミュレーションを用いる場合でも、この規模の解析を実施するには、スーパーコンピュータなどの大規模な計算資源を利用するか、多大な時間をかけるほかない。しかし、本研究では、第 4 章で構築した代理モデルを予測モデルとして用いることにより、不確かさ解析をデスクトップ PC でも 1 分未満で実施できることを示した。

現在の医用計測技術の限界により、脳循環の計測は大きな不確かさを伴う。また、このような不確かさは、脳循環の予測結果に大きな変動をもたらす。こうした状況下で、本研究で提案した手法は、様々な不確かさ要因を考慮に入れたときの脳循環の予測結果を、臨床へ迅速にフィードバックするための実用的かつ効果的な手段となり得る。

医用計測データの不確かさを考慮して $\Delta\bar{Q}$ を予測した結果、Case 2 では $\Delta\bar{Q}$ が 100% を超える確率が 3.8% であり、術後に過灌流をきたすリスクを示した。この結果は、アセタゾラミド投与前後の SPECT データの比較に基づく医師の診断と一致しており、過灌流のリスク診断を支援するツールとしての、本研究の手法の有効性が示された。

不確かさ解析と感度解析の結果から、 $\Delta\bar{Q}$ は狭窄の重症度と、狭窄側と正常側の脳循環経路をつなげる側副血行路（交通動脈、後交通動脈、前大脳動脈 I、後大脳動脈 I）の直径に依存して大きく変動することが確認された。また、 $\Delta\bar{Q}$ とこれらのパラメータの関係について、

次のような知見が得られた。

- 狭窄の重症度が高いほど、 $\Delta\bar{Q}$ は大きくなる。しかし、狭窄の重症度が高いだけでは $\Delta\bar{Q} > 100\%$ とはならない。狭窄の重症度が高いにもかかわらず、側副血行路の直径が非常に小さいために側副血行の量が少なくなっているとき、 $\Delta\bar{Q} > 100\%$ が引き起こされる。また、このとき、末梢血管抵抗は脳自動調節能により著しく減少している。
- Case 2 では、前交通動脈の直径が 1 mm 未満の場合、 $\Delta\bar{Q}$ が 100% を超える頻度（確率）が大幅に増加した。しかし、この 1 mm という閾値はすべての患者に適用可能なものではないことに注意する必要がある。 $\Delta\bar{Q}$ の予測においては、狭窄の重症度と、側副血行路を成す動脈それぞれの直径を総合的に考慮し、患者ごとに不確かさ解析を実施する必要がある。これは、動脈同士がリング状につながっており、互いに影響し合うためである。
- $\Delta\bar{Q}$ は、狭窄率（SR）よりも狭窄部全体の形状（ R_v ）に起因して大きく変化した。狭窄率が同じであっても、狭窄部の形状によって狭窄の重症度は大きく異なる。そのため、狭窄の重症度の診断においては、狭窄率だけでなく、狭窄部の直径変化や長さも考慮する必要がある。

一方、血流量の計測値が $\Delta\bar{Q}$ に及ぼす影響は小さいことが示された。この傾向は、計測値の不確かさ範囲内においても、またモダリティの違いにより計測値が大幅にずれた場合でも共通して見られた。この結果から、次のようなことが示唆された。

- 過灌流のリスク診断においては、血流量の計測値よりも Willis 動脈輪の形状に注目することが重要である。狭窄の重症度が高いうえに側副血行路の直径も非常に小さい場合は、計測された血流量にかかわらず、術後に過灌流をきたす可能性がある。
- $\Delta\bar{Q}$ は主として Willis 動脈輪の形状要因に起因して変化するため、もし血流量の計測値が得られていない場合でも、本研究の手法により過灌流のリスクを評価できる可能性がある。その方法と結果の妥当性について今後検討が必要である。頭蓋内にある出口動脈の血流量を計測することは困難であり、SPECT や 4D Flow MRI などのデータは常に得られるとは限らない。SPECT は、装置が広く普及している日本ではルーチン検査になっているものの、世界的には普及率が低い。また 4D Flow MRI は最新の技術であり、臨床への導入例は未だ少ない。よって、形状要因のみに基づいたリスク予測を可能にすることは、より多くの患者が安全な治療を受けることにつながる。

最後に、本章では、過灌流のリスクを示した Case 2 を対象に、多段階 CAS を行う場合と

降圧薬により術後血圧を下げる場合を想定した数値実験を行った。その結果、以下の知見を得た。

- 多段階 CAS を施行することと、降圧薬により術後の血圧を下げることは、過灌流の予防措置として有効である。多段階 CAS の場合、術後の狭窄率を高くするほど、過灌流のリスクはその 4 乗に比例して低減した。降圧薬により術後の血圧を下げる場合は、術前血圧に対する血圧の低下幅に比例して過灌流のリスクが低減した。
- 予防措置を講じると、狭窄側と正常側をつなげる側副血行路が細い場合でも過灌流が起こりにくくなる。しかし、側副血行路の直径が極端に細いために側副血行が不足しており、その代償として末梢血管抵抗が著しく減少している場合は、過灌流を完全に予防することはできない。

第 6 章

結論

本研究では、1D-0D 血流シミュレーションと機械学習を活用し、(i) 脳循環シミュレーションの不確かさ解析を短時間・低計算コストで実施可能にする代理モデルの構築と、(ii) 過灌流のリスクの定量的な診断を支援する予測手法の開発を行った。また、実症例を対象に、医用計測データの不確かさを考慮した過灌流のリスク評価を行った。これにより、手法の有効性を確認し、術直後の過灌流をもたらすリスク要因や、過灌流の予防措置の効果について検討した。以下においては、本研究で得られた成果と知見をまとめるとともに、本研究の限界および今後検討すべき課題について述べる。

6.1 本研究で得られた成果と知見

第 3 章では、1D ネットワークを構成するセグメント数を従来の 83 本から減らし、モデルを簡略化したときの、計算速度と脳循環の予測精度のトレードオフ関係を調査した。1D ネットワークを、下肢の動脈、腹部・上腕の動脈、外頸動脈の分枝という順序で打ち切り、その打ち切り部に新たな 0 次元モデルを接続した合計 15 個の簡略化モデルを作成した。すべてのモデルパラメータに文献値が用いられた文献値ケースと、実症例 3 例を対象とした 3 つの患者個別ケースを用い、モデル簡略化の影響を検討した。その結果、以下の知見を得た。

- 簡略化モデルの計算速度は、モデルに含まれる 1D セグメント数に反比例して線形に向上し、脳循環を構成する動脈のみが含まれる 33 本モデルでは最大 2.1 倍に達する。
- モデルの簡略化とともに、血流量・血圧波形の 2 度目のピークがなくなり、その代わりに収縮末期の値が上昇する。しかし、1 心周期の間で大きくなった分と小さくなった分が打ち消し合うため、血流量・血圧の周期平均値の変化は総じて小さい。

- モデル簡略化による血流量・血圧のずれは、1D モデルから 0D の 3 要素 Windkessel モデルへの変更に伴う脈波の後進波のずれに起因し、両者のずれ量は比例する．(i) 後進波の強度が強い，(ii) 遠位側に多数の分岐を持つ，(iii) 分岐それぞれの長さが大きく異なる，という特徴を持つ動脈セグメントを 1D ネットワークから取り除くと，他の動脈での血流量・血圧が大きく変わる．脳循環に着目する場合，胸部・腹部大動脈とその第一分枝，上肢・下肢の動脈，外頸動脈の分枝という順に，それを 1D ネットワークから取り除いたときの影響度が大きい．
- 左右間・前後間の均等な血流がぶつかる交通動脈では，モデル簡略化に伴う血流量の波形および周期平均値のずれが，他の動脈に比べて大きくなる．また，血管形状や狭窄率などの解析条件によってずれの傾向が異なる．

これらの知見は，近年増えつつある局所部位に焦点を置いた 1D-0D シミュレーションにおいて，他の部位の動脈網をどの程度詳細に再現すべきかについての指針を提供するものである．

次に，第 4 章では，1D-0D シミュレーションにより学習データを作成し，それを用いた機械学習により代理モデルを構築した．学習データの作成においては，まず 7 名の患者データの分析および文献調査を行い，入力それぞれが実際の患者でとり得る値の範囲を見積もった．その範囲をまんべんなく埋めるよう，十分な学習データを作成することにより，代理モデルによる予測が常に学習された入力範囲内での内挿になるようにした．

本研究で見積もった範囲は，それぞれの生理学的・解剖学的パラメータが一般人口（人口の約 99%）でとる値の範囲といえる．そのため，パラメータに上限値・下限値を設けるために，または患者個別の値が得られていない場合の候補値の範囲としても活用可能である．

機械学習においては，ハイパーパラメータの値や学習に用いるサンプル数が，モデルの予測精度に与える影響を検討した．また，構築した代理モデルの予測精度を，学習に用いていない 40,000 個のテストデータ，および 7 例の実患者条件に対し評価した．結果は以下のとおりである．

- 代理モデルは，40,000 個のテストデータに対してのみならず，狭窄の重症度や位置，Willis 動脈輪の形状にバリエーションのある 7 例の実患者条件に対しても高い予測精度を示した．テストデータに対する R^2 スコアは，血流量で 0.9959，血圧で 0.9973 であった．また，平均絶対誤差は，血流量では 2.617 mL/min，血圧では 0.7226 mmHg であった．これは，血流量については約 4%，血圧については約 0.9% の誤差にあたる．
- 代理モデルは，1 回の予測あたりに要する時間を，従来 318 秒（1D-0D シミュレーション）から 7.38 ミリ秒に短縮させ，およそ 43,000 倍の速度向上を示した．また，優れ

た並列化効率を示すため、膨大な回数の予測を同時に実行する場合は、1回の予測当たりの所要時間がさらに大きく短縮した。これは特に GPU を用いる場合に顕著であり、1回の予測に必要な時間の約 5 倍の時間で、10,000 回の予測を行えることが確認された。

- ハイパーパラメータの値は、モデルの予測精度に大きな影響を及ぼす。特に、モデルの複雑度がデータの入出力関係の複雑度に合致するよう、隠れ層の数と層当たりのノード数を優先的に最適化することが示唆された。モデルの複雑度が最適である場合、学習過程を制御するハイパーパラメータであるバッチサイズと学習率が予測精度に与える影響は限定的であった。
- 高い予測精度の代理モデルを構築するには、十分な数の学習データが必要である。このため、1D-0D シミュレーションを用いて学習データを作成することは、低い計算コストで大量のデータを得られるという点で有効である。一方、機械学習では多項式カオス法などに比べ、少ないデータ数でも高い予測精度を達成できるため、学習データの数が限られている場合にも、代理モデルを構築するための効果的な手段となる。

最後に、第5章では、頸動脈狭窄の手術直後における Willis 動脈輪出口での血流量の増加率 ($\Delta\bar{Q}$) を予測することにより、術後に過灌流をきたすリスクを定量的に評価する方法を開発した。患者の医用計測データから得られた血管径、狭窄パラメータ、Willis 動脈輪の入口動脈と出口動脈での血流量が持つ不確かさを考慮し、 $\Delta\bar{Q}$ を確率分布として予測できるようにした。

3例の実症例に手法を適用し、その有効性を確認した。また、過灌流を示したサンプルの術前条件の分析や、グローバル感度解析の実施を通じて、過灌流をもたらすリスク要因について検討した。さらに、臨床にて一般的に講じられる過灌流の予防措置を模擬した数値実験を行い、予防措置の効果を調査した。以下に得られた知見を要約する。

- 代理モデルを活用することにより、100,000 回の予測を伴う不確かさ解析をデスクトップ PC にて 1 分未満で実施できることが確認された。また、医師により過灌流のリスクがあると診断された症例において、本手法による予測結果も過灌流のリスクを示した ($\Delta\bar{Q}$ が 100% を超える確率が 3.8%)。これらの結果より、予測に要する時間および予測結果の妥当性という両方の側面から、本手法が過灌流のリスク診断を支援するツールとして有効であることが示された。
- 狭窄の重症度が高いほど、 $\Delta\bar{Q}$ は大きくなる。しかし、狭窄の重症度が高いだけでは $\Delta\bar{Q} > 100\%$ とはならず、狭窄の重症度が高いうえに狭窄側と正常側をつなげる側副血

行路（前交通動脈，後交通動脈，前大脳動脈 I，後大脳動脈 I）の直径が非常に小さいときに $\Delta\bar{Q} > 100\%$ となる．つまり，狭窄の重症度がある程度高い場合，それがどの程度高いかを評価することよりも，側副血行路の直径を評価することが過灌流のリスク診断においては重要である．

- 過灌流のリスク診断においては，血流量の計測値よりも Willis 動脈輪の形状に注目することが重要である．前述のように，狭窄の重症度が高く，かつ，側副血行路の直径が非常に小さい場合，計測された血流量にかかわらず，術後に過灌流をきたす可能性がある．
- 脳循環では，動脈同士がリング状につながっており，互いに影響し合う．そのため， $\Delta\bar{Q}$ の予測においては，狭窄の重症度と，側副血行路を成す動脈それぞれの直径を総合的に考慮する必要がある．この観点から，本手法は，個々の症例に応じた不確かさ解析の結果を臨床へ迅速にフィードバックするための実用的かつ効果的な手段といえる．
- 狭窄の重症度の診断においては，狭窄率だけでなく，狭窄部の直径変化や長さも考慮する必要がある．狭窄率が同じであっても，狭窄が脳循環に及ぼす影響は，狭窄部の形状によって大きく異なり得る．
- 多段階 CAS の場合，術後の狭窄率を高くするほど，その 4 乗に比例して過灌流のリスクが低くなる．また，降圧薬により術後の血圧を低くする場合，術前血圧に対する術後血圧の低下幅に比例して過灌流のリスクが低減する．これらの予防措置を講じると，側副血行路が多少細い場合でも過灌流が起こりにくくなる．しかし，側副血行路の直径が極端に細い場合，予防措置を講じても過灌流を完全に予防することはできない．

以上のように，本研究では，モデル駆動のアプローチである血流シミュレーションと，データ駆動のアプローチである機械学習を融合させることにより，既存のシミュレーションの精度を保ちつつも，臨床において重要な指標の予測を大幅に高速化できることを示した．本研究で構築した代理モデルは，これまでは大規模な計算資源を利用することが前提となっていた不確かさ解析や，感度解析，パラメータスタディなどを，デスクトップ PC でも数分で実施可能にする．これは特に，時間と計算資源が限られている医療現場への血流シミュレーションの導入を可能にする点で意義が大きい．

また，本研究では，現状では医師の経験や主観に基づいて行われている過灌流のリスク診断を，より定量的かつ客観的に行える手段を提示した．現在の技術的限界により，脳循環の医用計測データには大きな不確かさが含まれるが，本研究で開発した手法は，そのような不確かさのもとでの予測結果の統計量を臨床へ迅速にフィードバックすることを可能にする．また，本研究で得られた過灌流のリスク要因と予防措置に関する知見は，今後過灌流のリス

クをより正確に診断し、過灌流をより確実に予防するための有用な指針を与える。

6.2 本研究の限界と今後の課題

過灌流のリスク予測において、本研究では、「術直後」の $\Delta\bar{Q}$ を予測することを目的とし、末梢血管抵抗は術前の値から変化しないと仮定した。また、1Dモデルとしてネットワーク形状を再現しているのはWillis動脈輪の出口動脈（最初のセグメント）までであり、それより末梢側の動脈は0Dの3要素Winkesselモデルとして表した。これらの制約により、予測結果を解釈する際には、以下の点に注意すべきである。

- 術直後に $\Delta\bar{Q} > 100\%$ になった場合でも、もし脳動脈の末梢血管が脳自動調節能により径を縮小させ、術後短時間で脳血流量を下げることであれば、過灌流症候群にはつながらない可能性がある。よって、過灌流症候群を引き起こす原因としての過灌流のリスクをより正確に予測するには、術後に起こり得る末梢血管の径の変化を考慮する必要がある。ただし、こうした末梢血管の応答を患者個別に予測するのは現状では難しく、生理学的機序の解明とその数理モデリングに関するさらなる研究が必要である。
- 本研究では、狭窄側中大脳動脈の最初のセグメント（M1セグメント）での $\Delta\bar{Q}$ に焦点を置いた。しかし、過灌流症候群は末梢側での局所脳血流の増加に起因するため、M1セグメントで $\Delta\bar{Q} > 100\%$ になった場合でも、末梢血管のネットワーク形状によって発症リスクは変わると考えられる。特に、末梢側に側副血行路が存在する場合は、増えた血流量がそれを介して分散され、局所の末梢血管では $\Delta\bar{Q}$ が大きくなる可能性はある（図5.23参照）。したがって、今後は末梢血管を含むネットワーク形状を再現し、脳循環をより詳細にみることが望まれる。ただし、医用画像の空間分解能の限界により、画像から得られるのは太い動脈に限られるため、数理モデルとの結合などによる末梢血管の適切なモデリングが必要である。
- 本研究では、Willis動脈輪の末梢血管を6つの3要素Windkesselモデルにより表しており、それらの間のつながりは考慮していない。つまり、モデル上の末梢血管抵抗は、脳の末梢血管ネットワークを6つの領域に分割したときの見かけの血管抵抗を表す。そのため、末梢血管抵抗の推定値は必ずしも脳自動調節能による末梢血管の拡張の度合いを表すとは限らない。

本研究の結果から、血流量の計測値が $\Delta\bar{Q}$ の予測結果に及ぼす影響は小さいことが示された。これを踏まえると、今後検討すべきこととして以下が挙げられる。

- SPECT や 4D Flow MRI など，Willis 動脈輪出口での血流量の計測値は一般に得られない場合が多い．したがって，より多くの患者が術前に適切なリスク診断を受けられるようにするためには，これらのデータに依らない $\Delta\bar{Q}$ の予測方法について検討する必要がある．本研究の結果を踏まえると，術前の出口流量の不確かさ範囲として，文献などに報告されている標準的な流量範囲（例えば，平均 ± 3 標準偏差）を仮定しても， $\Delta\bar{Q}$ の予測値は大きく変わらないと予想される．

付録 A

症例データの詳細

本研究には合計 7 例の症例データが用いられた。これら 7 例は、内頸動脈の狭窄症が診断され、頸動脈内膜剥離術や頸動脈ステント留置術により、狭くなった内腔を拡張させる治療が施された症例である。いずれの症例でも、狭窄を診断した時点のデータ（術前データ）と、治療が施された後の経過観察データ（術後データ）が得られた。

データは洛和会音羽病院と藤田医科大学病院（旧称：藤田保健衛生大学病院）で収集され、匿名化のうえで研究に用いられた。すべての患者からは、研究に関する情報を説明のうえ、書面による同意を得た。また、本研究は各病院および東京大学の倫理審査委員会の承認を得て実施された。

以下に、各症例の患者情報と、狭窄・治療に関する情報、得られている医用計測データを示す。ただし、狭窄の位置に続いて括弧内に示す狭窄率は、医用画像のセグメンテーションにより得られた血管形状を基に、NASCET 法（1.1.1 項参照）で評価したものである。

A.1 患者 I

- 匿名化番号 : CAS2
- 年齢・性別 : 70 歳, 男性
- 狭 窄 : 左内頸動脈 (73%)
- 動 脈 輪 : 完全型の Willis 動脈輪
- 治 療 法 : 頸動脈ステント留置術
- 医 療 機 関 : 洛和会音羽病院
- 画像データ : 【術前】CT (0.293×0.293×0.5 mm, 頸部のみ),
MRI (0.656×0.656×0.734 mm, 頭部のみ)
【術後】CT (0.293×0.293×0.5 mm)
- 血 圧 : 【術前】116/65 mmHg (平均 82.0 mmHg)
【術後】107/70 mmHg (平均 82.3 mmHg)
- 血流データ : 【術前】PC-MRI (入口), SPECT (出口)
【術後】PC-MRI (入口), SPECT (出口)

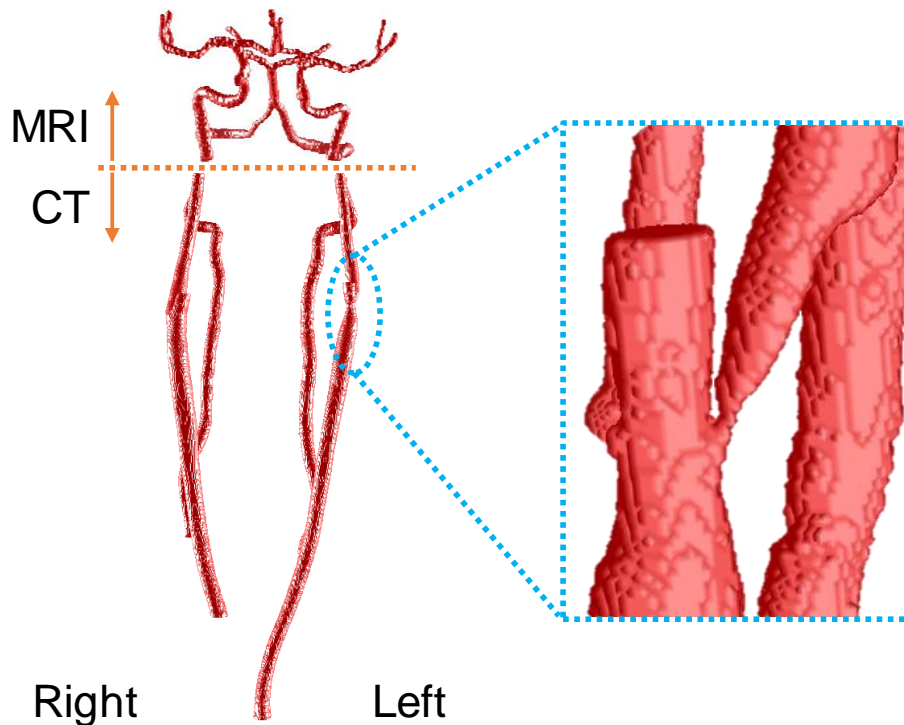


図 A.1 患者 I の 3 次元再構築した術前の血管形状.

A.2 患者 II

- 匿名化番号 : CEA1
- 年齢・性別 : 79 歳, 女性
- 狭 窄 : 左内頸動脈 (86%)
- 動 脈 輪 : 左後交通動脈, 右後交通動脈の欠落
- 治 療 法 : 頸動脈内膜剥離術
- 医 療 機 関 : 洛和会音羽病院
- 画像データ : 【術前】 CT* ($0.293 \times 0.293 \times 0.5$ mm),
MRI ($0.656 \times 0.656 \times 0.767$ mm, 頭部のみ)
【術後】 CT ($0.293 \times 0.293 \times 0.5$ mm)
- 血 圧 : 【術前】 130/75 mmHg (平均 93.3 mmHg)
【術後】 125/60 mmHg (平均 81.7 mmHg)
- 血流データ : 【術前】 PC-MRI (入口), SPECT (出口)
【術後】 PC-MRI (入口), SPECT (出口)

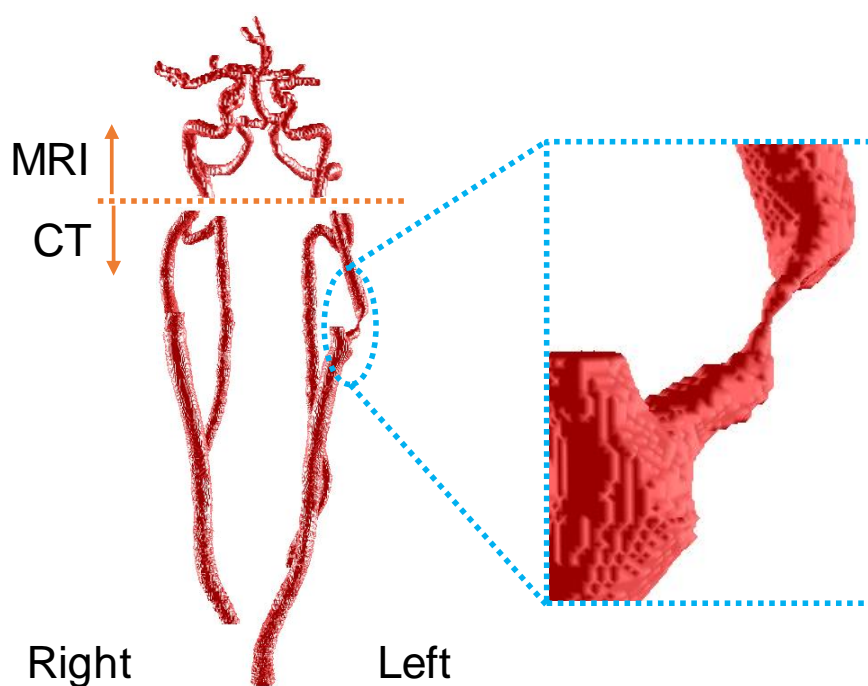


図 A.2 患者 II の 3 次元再構築した術前の血管形状.

* 頭部の動脈は, CT 値が 100 HU 以下と低く, セグメンテーションが困難であった.

A.3 患者 III

- 匿名化番号 : CEA2
- 年齢・性別 : 82 歳, 男性
- 狭 窄 : 右内頸動脈 (59%)
- 動 脈 輪 : 完全型の Willis 動脈輪
- 治 療 法 : 頸動脈内膜剥離術
- 医 療 機 関 : 洛和会音羽病院
- 画像データ : 【術前】 CT ($0.351 \times 0.351 \times 0.5$ mm)
【術後】 MRI ($0.859 \times 0.859 \times 1.998$ mm, 頸部のみ),
MRI ($0.656 \times 0.656 \times 0.651$ mm, 頭部のみ)
- 血 圧 : 【術前】 161/83 mmHg (平均 109.0 mmHg)
【術後】 151/89 mmHg (平均 109.7 mmHg)
- 血流データ : 【術前】 PC-MRI (入口), SPECT (出口)
【術後】 PC-MRI (入口), SPECT (出口)

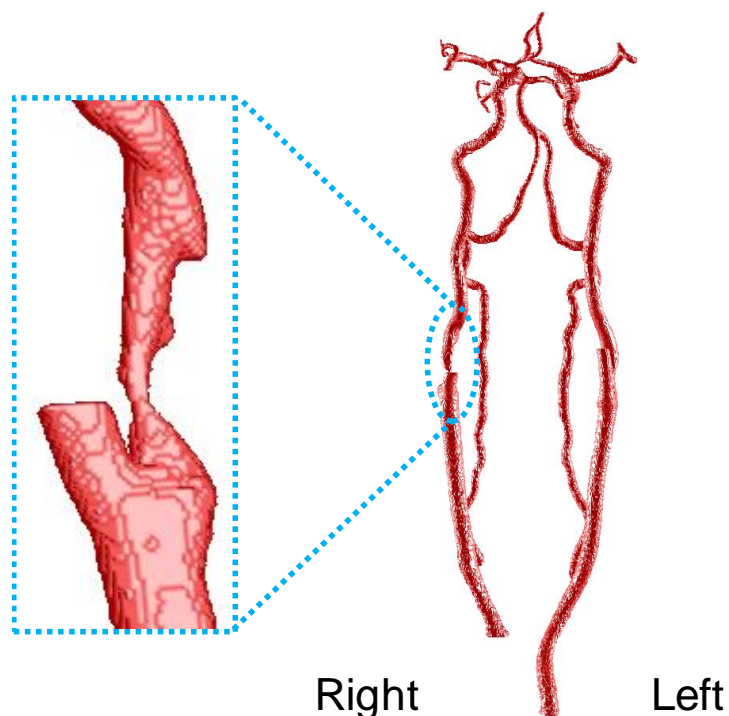


図 A.3 患者 III の 3 次元再構築した術前の血管形状.

A.4 患者 IV

- 匿名化番号 : CEA4
- 年齢・性別 : 63 歳, 男性
- 狭 窄 : 右内頸動脈 (35%)
- 動 脈 輪 : 完全型の Willis 動脈輪
- 治 療 法 : 頸動脈内膜剥離術
- 医 療 機 関 : 洛和会音羽病院
- 画像データ : 【術前】 CT ($0.429 \times 0.429 \times 0.5$ mm)
【術後】 CT ($0.293 \times 0.293 \times 0.5$ mm)
- 血 圧 : 【術前】 106/93 mmHg (平均 97.3 mmHg)
【術後】 134/84 mmHg (平均 100.7 mmHg)
- 血流データ : 【術前】 PC-MRI (入口), SPECT (出口)
【術後】 PC-MRI (入口), SPECT (出口)

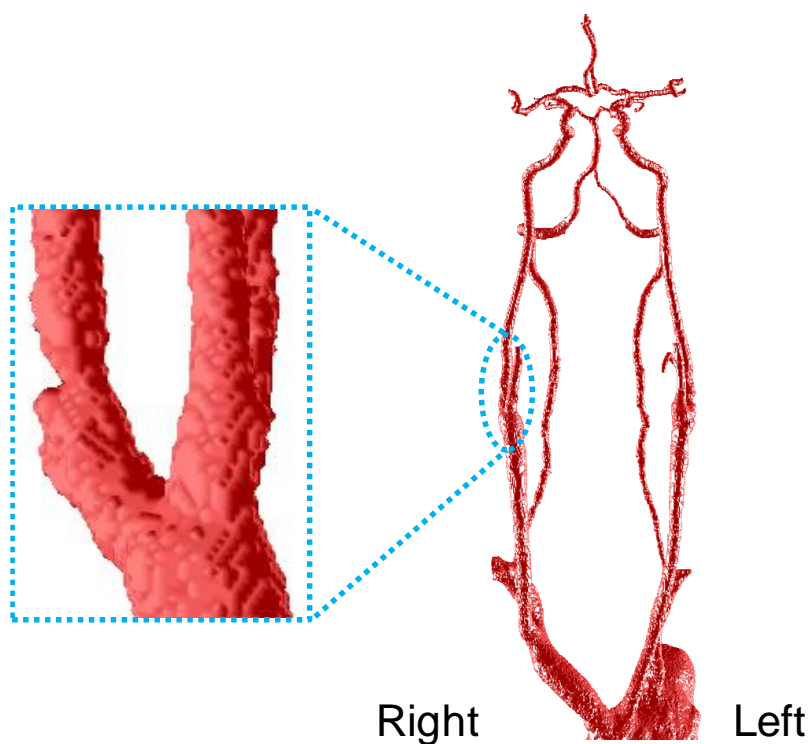


図 A.4 患者 IV の 3 次元再構築した術前の血管形状.

A.5 患者 V

- 匿名化番号 : CEA12
- 年齢・性別 : 68 歳, 男性
- 狭 窄 : 左内頸動脈 (63%), 右内頸動脈 (65%)
- 動 脈 輪 : 完全型の Willis 動脈輪
- 治 療 法 : 2 回の頸動脈内膜剥離術 (1 回目: 左, 2 回目: 右)
- 医 療 機 関 : 洛和会音羽病院
- 画像データ : 【術 前】CT ($0.398 \times 0.398 \times 0.5$ mm)
【1 回目術後】MRI ($0.573 \times 0.573 \times 0.596$ mm)
【2 回目術後】MRI ($0.446 \times 0.446 \times 0.5$ mm)
- 血 圧 : 【術 前】111 / 83 mmHg (平均 92.3 mmHg)
【1 回目術後】114 / 72 mmHg (平均 86.0 mmHg)
【2 回目術後】112 / 89 mmHg (平均 96.7 mmHg)
- 血流データ : 【術 前】4D Flow MRI (入口, 出口), SPECT (出口)
【1 回目術後】4D Flow MRI (入口, 出口), SPECT (出口)
【2 回目術後】4D Flow MRI (入口, 出口), SPECT (出口)

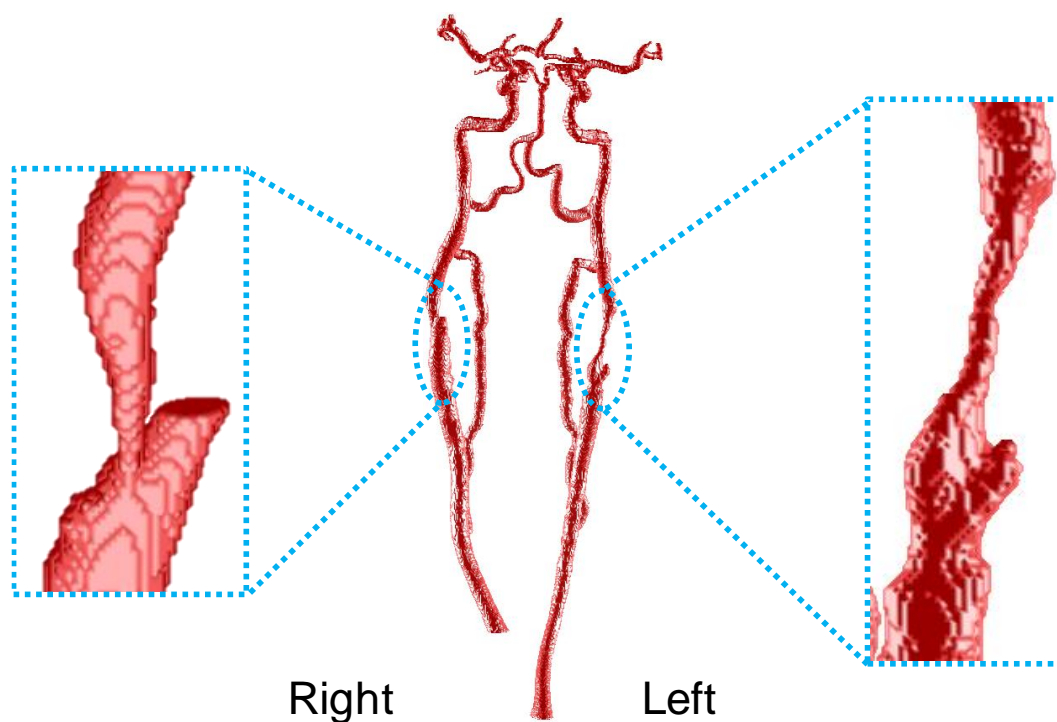


図 A.5 患者 V の 3 次元再構築した術前の血管形状.

A.6 患者 VI

- 匿名化番号 : CEA13
- 年齢・性別 : 72 歳, 男性
- 狭 窄 : 右内頸動脈 (91%)
- 動 脈 輪 : 完全型の Willis 動脈輪
- 治 療 法 : 頸動脈内膜剥離術
- 医 療 機 関 : 洛和会音羽病院
- 画像データ : 【術前】 CT ($0.412 \times 0.412 \times 0.5$ mm)
【術後】 MRI ($0.573 \times 0.573 \times 0.596$ mm)
- 血 圧 : 【術前】 179/88 mmHg (平均 118.3 mmHg)
【術後】 108/50 mmHg (平均 69.3 mmHg)
- 血流データ : 【術前】 4D Flow MRI (入口, 出口), SPECT (出口)
【術後】 4D Flow MRI (入口, 出口), SPECT (出口)

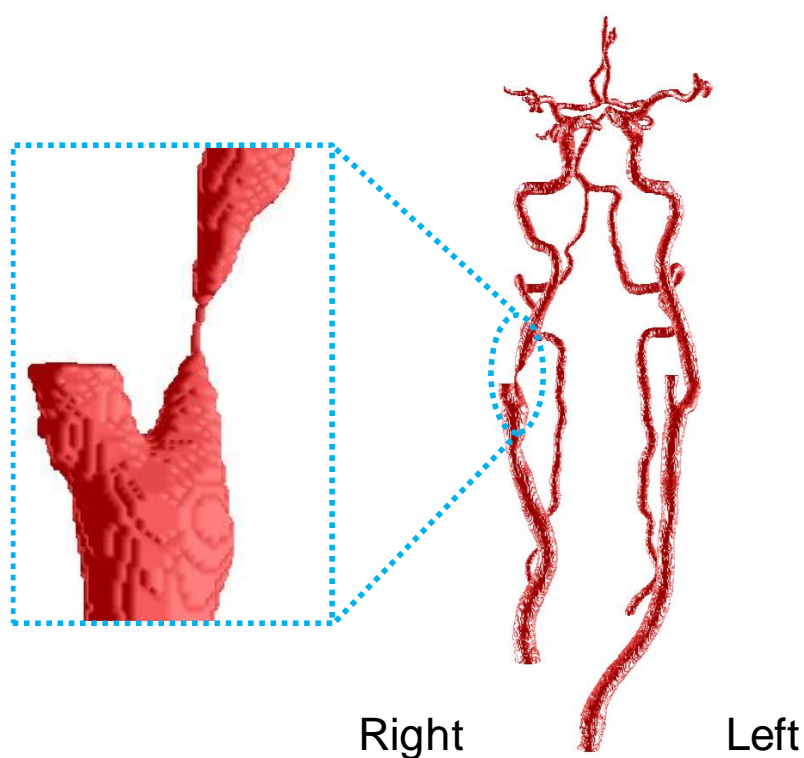


図 A.6 患者 VI の 3 次元再構築した術前の血管形状.

A.7 患者 VII

- 匿名化番号 : CHS
- 年齢・性別 : 63 歳, 男性
- 狭 窄 : 左内頸動脈 (83%)
- 動 脈 輪 : 前交通動脈の欠落可能性あり†
- 治 療 法 : 多段階の頸動脈ステント留置術
- 医 療 機 関 : 藤田医科大学病院 (旧称: 藤田保健衛生大学病院)
- 画像データ : 【術 前】CT (0.468×0.468×0.5 mm)
【2 回目術後】CT (0.468×0.468×0.5 mm)
- 血 圧 : 【術 前】144/96 mmHg (平均 112.0 mmHg)
- 血流データ : 【術 前】超音波検査 (入口), SPECT (出口)
【1 回目術後】超音波検査 (入口), SPECT (出口)
【2 回目術後】超音波検査 (入口), SPECT (出口)

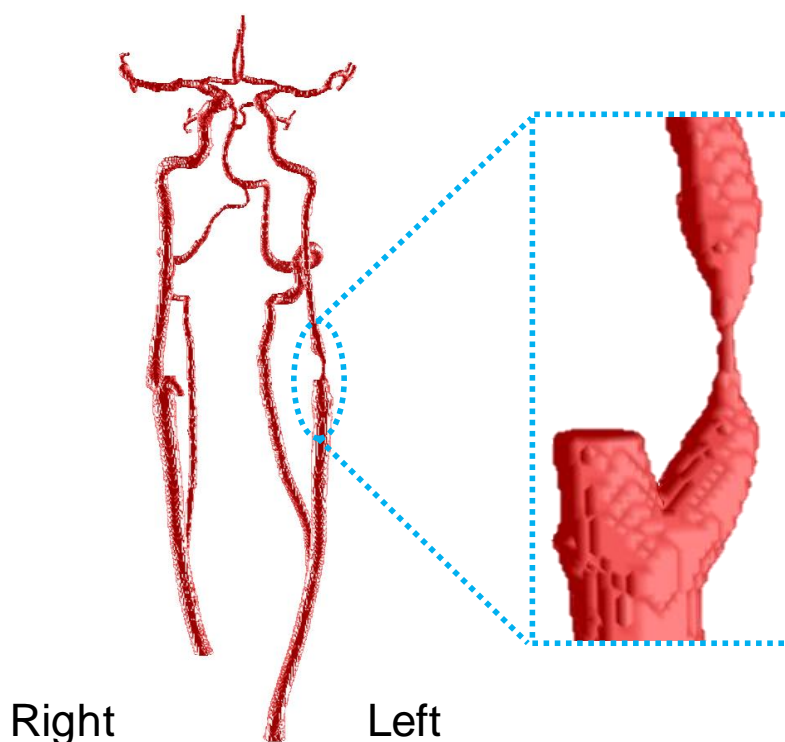


図 A.7 患者 VII の 3 次元再構築した術前の血管形状.

† 5.2.2 項参照.

参考文献

1. Abiodun OI, Jantan A, Omolara AE, Dada KV, Mohamed NA, Arshad H. State-of-the-art in artificial neural network applications: a survey. *Heliyon*, Vol. 4, e00938, 2018.
2. Alastruey J, Khir AW, Matthys KS, Segers P, Sherwin SJ, Verdonck PR, Parker KH, Peiró J. Pulse wave propagation in a model human arterial network: assessment of 1-D visco-elastic simulations against in vitro measurements. *Journal of Biomechanics*, Vol. 44, pp. 2250–2258, 2011.
3. Alastruey J, Parker KH, Peiró J, Sherwin SJ. Lumped parameter outflow models for 1-D blood flow simulations: effect on pulse waves and parameter estimation. *Communications in Computational Physics*, Vol. 4, pp. 317–336, 2008.
4. Alastruey J, Parker KH, Peiró J, Byrd SM, Sherwin SJ. Modelling the circle of Willis to assess the effects of anatomical variations and occlusions on cerebral flows. *Journal of Biomechanics*, Vol. 40, pp. 1794–1805, 2007.
5. Alastruey J, Moore SM, Parker KH, David T, Peiró J, Sherwin SJ. Reduced modelling of blood flow in the cerebral circulation: coupling 1-D, 0-D and cerebral auto-regulation models. *International Journal for Numerical Methods in Fluids*, Vol. 56, pp. 1061–1067, 2008.
6. Alpers BJ, Berry RG, Paddison RM. Anatomical studies of the circle of Willis in normal brain. *A.M.A. Archives of Neurology and Psychiatry*, Vol. 81, pp. 409–418, 1959.
7. Anliker M, Rockwell RL, Ogden E. Nonlinear analysis of flow pulses and shock waves in arteries. *Journal of Applied Mathematics and Physics*, Vol. 22, pp. 217–246, 1971.
8. Archer GEB, Saltelli A, Sobol IM. Sensitivity measures, ANOVA-like techniques and the use of bootstrap. *Journal of Statistical Computation and Simulation*, Vol. 58, pp. 99–120, 1997.

9. Berger DS, Li JK, Laskey WK, Noordergraaf A. Repeated reflection of waves in the systemic arterial system. *American Journal of Physiology*, Vol. 264, pp. H269–H281, 1993.
10. Bernstein M, Fleming JF, Deck JH. Cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy: a cause of cerebral hemorrhage. *Neurosurgery*, Vol. 15, pp. 50–56, 1984.
11. Bessems D. *On the propagation of pressure and flow waves through the patient-specific arterial system*. PhD Thesis, Technische Universiteit Eindhoven, Eindhoven, Netherlands, 2007.
12. Bessems D, Giannopapa CG, Rutten MCM, van de Vosse FN. Experimental validation of a time-domain-based wave propagation model of blood flow in viscoelastic vessels. *Journal of Biomechanics*, Vol. 41, pp. 284–291, 2008.
13. Blanco PJ, Müller LO, Watanabe SM, Feijóo RA. Computational modeling of blood flow steal phenomena caused by subclavian stenoses. *Journal of Biomechanics*, Vol. 49, pp. 1593–1600, 2016.
14. Blanco PJ, Watanabe SM, Aurélio M, Passos RF, Lemos PA, Feijóo RA. An anatomically detailed arterial network model for one-dimensional computational hemodynamics. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 62, pp. 736–753, 2015.
15. Brault A, Dumas L, Lucor D. Uncertainty quantification of inflow boundary condition and proximal arterial stiffness–coupled effect on pulse wave propagation in a vascular network. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, Vol. 33, e2859, 2017.
16. Cady EB, Chu A, Costello AM, Delpy DT, Gardiner RM, Hope PL, Reynolds EO. Brain intracellular pH and metabolism during hypercapnia and hypocapnia in the new-born lamb. *Journal of Physiology*, Vol. 382, pp. 1–14, 1987.
17. Čanić S, Kim EH. Mathematical analysis of the quasilinear effects in a hyperbolic model blood flow through compliant axi-symmetric vessels. *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, Vol. 26, pp. 1161–1186, 2003.
18. Chen P, Quarteroni A, Rozza G. Simulation-based uncertainty quantification of human arterial network hemodynamics. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, Vol. 29, pp. 698–721, 2013.
19. D’Angelo C. *Multiscale modelling of metabolism and transport phenomena in living tissues*. PhD Thesis, École polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL), Lausanne, Switzerland, 2007.

20. DeVault K, Gremaud PA, Novak V, Olufsen MS, Vernières G, Zhao P. Blood flow in the circle of Willis: modeling and calibration. *Multiscale Modeling & Simulation*, Vol. 7, pp. 888–909, 2008.
21. Eastcott HH, Pickering GW, Rob CG. Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. *Lancet*, Vol. 267, pp. 994–996, 1954.
22. Eck VG, Donders WP, Sturdy J, Feinberg J, Delhaas T, Hellevik LR, Huberts W. A guide to uncertainty quantification and sensitivity analysis for cardiovascular applications. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, Vol. 32, e02755, 2016.
23. Epstein S, Willemet M, Chowienczyk PJ, Alastruey J. Reducing the number of parameters in 1D arterial blood flow modeling: less is more for patient-specific simulations. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 309, pp. H222–H234, 2015.
24. Erickson KM, Cole DJ. Carotid artery disease: stenting vs endarterectomy. *British Journal of Anaesthesia*, Vol. 105, pp. i34–i49, 2010.
25. Fleeter CM, Geraci G, Schiavazzi DE, Kahn AM, Marsden AL. Multilevel and multifidelity uncertainty quantification for cardiovascular hemodynamics. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, Vol. 365, 113030, 2020.
26. Formaggia L, Lamponi D, Quarteroni A. One-dimensional models for blood flow in arteries. *Journal of Engineering Mathematics*, Vol. 47, pp. 251–276, 2003.
27. Formaggia L, Lamponi D, Tuveri M, Veneziani A. Numerical modeling of 1D arterial networks coupled with a lumped parameters description of the heart. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, Vol. 9, pp. 273–288, 2006.
28. Fossan FE, Mariscal-Harana J, Alastruey J, Hellevik LR. Optimization of topological complexity for one-dimensional arterial blood flow models. *Journal of Royal Society Interface*, Vol. 15, 20180546, 2018.
29. Fossan FE, Sturdy J, Müller LO, Strand A, Bråten AT, Jørgensen A, Wiseth R, Hellevik LR. Uncertainty quantification and sensitivity analysis for computational FFR estimation in stable coronary artery disease. *Cardiovascular Engineering and Technology*, Vol. 9, pp. 597–622, 2018.

30. Grant A, White C, Ansel G, Bacharach M, Metzger C, Velez C. Safety and efficacy of carotid stenting in the very elderly. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, Vol. 75, pp. 651–655, 2010.
31. Grinberg L, Cheever E, Anor T, Madsen JR, Karniadakis GE. Modeling blood flow circulation in intracranial arterial networks: a comparative 3D/1D simulation study. *Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 39, pp. 297–309, 2011.
32. Guo G, Yang YG, Yang WQ. Cerebral blood flow volume measurements of the carotid artery and ipsilateral branches using two-dimensional phase-contrast magnetic resonance angiography. *Neural Regeneration Research*, Vol. 6, pp. 2367–2371, 2011.
33. Hayakawa M, Sugiu K, Yoshimura S, Hishikawa T, Yamagami H, Fukuda-Doi M, Sakai N, Iihara K, Ogasawara K, Oishi H, Ito Y, Matsumaru Y. Effectiveness of staged angioplasty for avoidance of cerebral hyperperfusion syndrome after carotid revascularization. *Journal of Neurosurgery*, Vol. 132, pp. 51–61, 2020.
34. Heinen SGH, van den Heuvel DAF, de Vries JPPM, van de Vosse FN, Delhaas T, Huberts W. A geometry-based model for non-invasive estimation of pressure gradients over iliac artery stenoses. *Journal of Biomechanics*, Vol. 92, pp. 67–75, 2019.
35. Herman J, Usher U. SALib: an open-source Python library for sensitivity analysis. *Journal of Open Source Software*, Vol. 2, 97, 2017.
36. Humphrey JD. Vascular adaptation and mechanical homeostasis at tissue, cellular, and sub-cellular levels. *Cell Biochemistry and Biophysics*, Vol. 50, pp. 53–78, 2008.
37. Iida H, Itoh H, Nakazawa M, Hatazawa J, Nishimura H, Onishi Y, Uemura K. Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP and SPECT. *Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 35, pp. 2019–2030, 1994.
38. Iida H, Nakagawara J, Hayashida K, Fukushima K, Watabe H, Koshino K, Zeniya T, Eberl S. Multicenter evaluation of a standardized protocol for rest and acetazolamide cerebral blood flow assessment using a quantitative SPECT reconstruction program and split-dose ¹²³I-iodoamphetamine. *Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 51, pp. 1624–1631, 2010.
39. Imataka K, Seki A, Tomono S, Takahashi N, Fujii J. Experimental production of poststenotic dilatation in the carotid arteries of rabbits. *Japanese Heart Journal*, Vol. 22, pp. 127–133, 1981.

40. Ioffe S, Szegedy C. Batch normalization: accelerating deep network training by reducing internal covariate shift. *arXiv preprint*, arXiv:1502.03167, 2015. <https://arxiv.org/abs/1502.03167>. Accessed August 4, 2020.
41. Itu L, Rapaka S, Passerini T, Georgescu B, Schwemmer C, Schoebinger M, Flohr T, Sharma P, Comaniciu D. A machine-learning approach for computation of fractional flow reserve from coronary computed tomography. *Journal of Applied Physiology*, Vol. 121, pp. 42–52, 2016.
42. Kaku Y, Yoshimura S, Kokuzawa J. Factors predictive of cerebral hyperperfusion after carotid angioplasty and stent placement. *American Journal of Neuroradiology*, Vol. 25, pp. 1403–1408, 2004.
43. Kamath S. Observations on the length and diameter of vessels forming the circle of Willis. *Journal of Anatomy*, Vol. 133, pp. 419–423, 1981.
44. Kamiya A, Togawa T. Adaptive regulation of wall shear stress to flow change in the canine carotid artery. *The American Journal of Physiology*, Vol. 239, pp. H14–H21, 1980.
45. Khodarahmi I. *Flow and pressure measurement using phase-contrast MRI: experiments in stenotic phantom models*. PhD Thesis, University of Louisville, Louisville, KY, United States of America, 2012.
46. Kim DW, Kang SD. Association between internal carotid artery morphometry and posterior communicating artery aneurysm. *Yonsei Medical Journal*, Vol. 48, pp. 634–638, 2007.
47. Kingma DP, Ba J. Adam: a method for stochastic optimization. *arXiv preprint*, arXiv:1412.6980, 2014. <https://arxiv.org/abs/1412.6980>. Accessed August 4, 2020.
48. Kobayashi M, Hoshina K, Nemoto Y, Takagi S, Shojima M, Hayakawa M, Yamada S, Oshima M. A penalized spline fitting method to optimize geometric parameters of arterial centerlines extracted from medical images. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, Vol. 84, 101746, 2020.
49. Kobayashi M, Hoshina K, Yamamoto S, Nemoto Y, Akai T, Shigematsu K, Watanabe T, Ohshima M. Development of an image-based modeling system to investigate evolutionary geometric changes of a stent graft in an abdominal aortic aneurysm. *Circulation Journal*, Vol. 79, pp. 1534–1541, 2015.

50. Krejza J, Arkuszewski M, Kasner SE, Weigele J, Ustymowicz A, Hurst RW, Cucchiara BL, Messe SR. Carotid artery diameter in men and women and the relation to body and neck size. *Stroke*, Vol. 37, pp. 1103–1105, 2006.
51. Kuhl DE, Barrio JR, Huang SC, Selin C, Ackermann RF, Lear JL, Wu JL, Lin TH, Phelps ME. Quantifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamine (IMP) tomography. *Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 23, pp. 196–203, 1982.
52. Lal R, Nicoud F, Bars EL, Deverdun J, Molino F, Costalat V, Mohammadi B. Non invasive blood flow features estimation in cerebral arteries from uncertain medical data. *Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 45, pp. 2574–2591, 2017.
53. Langille BL, O'Donnell F. Reductions in arterial diameter produced by chronic decrease in blood flow are endothelium-dependent. *Science*, Vol. 231, pp. 405–407, 1986.
54. Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiological Reviews*, Vol. 39, pp. 183–238, 1959.
55. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*, Vol. 521, pp. 436–444, 2015.
56. Lell MM, Anders K, Uder M, Klotz E, Ditt H, Vega-Higuera F, Boskamp T, Bautz WA, Tomandl BF. New techniques in CT angiography. *Radiographics*, Vol. 26, pp. S45–S62, 2006.
57. Liang F, Fukasaku K, Liu H, Takagi S. A computational model study of the influence of the anatomy of the circle of Willis on cerebral hyperperfusion following carotid artery surgery. *BioMedical Engineering OnLine*, Vol. 10, 84, 2011.
58. Liang F, Oshima M, Huang H, Liu H, Takagi S. Numerical study of cerebroarterial hemodynamic changes following carotid artery operation: a comparison between multiscale modeling and stand-alone three-dimensional modeling. *Journal of Biomechanical Engineering*, Vol. 137, 101011, 2015.
59. Liang F, Sugimoto K, Matsuo K, Liu H, Takagi S. Patient-specific assessment of cardiovascular function by combination of clinical data and computational model with applications to patients undergoing Fontan operation. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, Vol. 30, pp. 1000–1018, 2014.

60. Liang F, Takagi S, Himeno R, Liu H. Multi-scale modeling of the human cardiovascular system with applications to aortic valvular and arterial stenoses. *Medical & Biological Engineering & Computing*, Vol. 47, pp. 743–755, 2009.
61. Liang FY, Takagi S, Himeno R, Liu H. Biomechanical characterization of ventricular–arterial coupling during aging: a multi-scale model study. *Journal of Biomechanics*, Vol. 42, pp. 692–704, 2009.
62. Liang L, Mao W, Sun W. A feasibility study of deep learning for predicting hemodynamics of human thoracic aorta. *Journal of Biomechanics*, Vol. 99, 109544, 2020.
63. Lu D, Ricciuto D. Efficient surrogate modeling methods for large-scale Earth system models based on machine-learning techniques. *Geoscientific Model Development*, Vol. 12, pp. 1791–1807, 2019.
64. Lui EY, Steinman AH, Cobbold RS, Johnston KW. Human factors as a source of error in peak Doppler velocity measurement. *Journal of Vascular Surgery*, Vol. 42, pp. 972–979, 2005.
65. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA*, Vol. 282, pp. 2035–2042, 1999.
66. Markl M, Chan FP, Alley MT, Wedding KL, Draney MT, Elkins CJ, Parker DW, Wicker R, Taylor CA, Herfkens RJ, Pelc NJ. Time-resolved three-dimensional phase-contrast MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, Vol. 17, pp. 499–506, 2003.
67. Matthys KS, Alastruey J, Peiró J, Khir AW, Segers P, Verdonck PR, Parker KH, Sherwin SJ. Pulse wave propagation in a model human arterial network: assessment of 1-D numerical simulations against in vitro measurements. *Journal of Biomechanics*, Vol. 40, pp. 3476–3486, 2007.
68. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR, ACCT Investigators. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 46, pp. 1753–1760.
69. Melis A, Moura F, Larrabide I, Janot K, Clayton RH, Narata AP, Marzo A. Improved biomechanical metrics of cerebral vasospasm identified via sensitivity analysis of a 1D cerebral circulation model. *Journal of Biomechanics*, Vol. 90, pp. 24–32, 2019.

70. Milišić V, Quarteroni A. Analysis of lumped parameter models for blood flow simulations and their relation with 1D models. *ESAIM: Mathematical Modeling and Numerical Analysis*, Vol. 38, pp. 613–632, 2004.
71. Miyanawala TP, Jaiman RK. An efficient deep learning technique for the Navier-Stokes equations: application to unsteady wake flow dynamics. *arXiv preprint*, arXiv:1710.09099, 2017. <https://arxiv.org/abs/1710.09099>. Accessed September 1, 2020.
72. Moulakakis KG, Mylonas SN, Sfyroeras GS, Andrikopoulos V. Hyperperfusion syndrome after carotid revascularization. *Journal of Vascular Surgery*, Vol. 49, pp. 1060–1068, 2009.
73. Mulder G, Bogaerds ACB, Rongen P, van de Vosse FN. The influence of contrast agent injection on physiological flow in the circle of Willis. *Medical Engineering & Physics*, Vol. 33, pp. 195–203, 2011.
74. Mulder G, Marzo A, Bogaerds ACB, Coley SC, Rongen P, Hose DR, van de Vosse FN. Patient-specific modeling of cerebral blood flow: geometrical variations in a 1D model. *Cardiovascular Engineering and Technology*, Vol. 2, pp. 334–348, 2011.
75. Müller HR, Brunhölzl C, Radü EW, Buser M. Sex and side differences of cerebral arterial caliber. *Neuroradiology*, Vol. 33, pp. 212–216, 1991.
76. Mynard JP, Smolich JJ. One-dimensional haemodynamic modeling and wave dynamics in the entire adult circulation. *Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 43, pp. 1443–1460, 2015.
77. Newell DW, Aaslid R, Lam A, Mayberg TS, Winn HR. Comparison of flow and velocity during dynamic autoregulation testing in humans. *Stroke*, Vol. 25, pp. 793–797, 1994.
78. Nichols WW, O'Rourke MF, Avolio AP, Yaginuma T, Murgu JP, Pepine CJ, Conti CR. Effects of age on ventricular-vascular coupling. *American Journal of Cardiology*, Vol. 55, pp. 1179–1184, 1985.
79. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *The New England Journal of Medicine*, Vol. 325, pp. 445–453, 1991.
80. Ogasawara K, Inoue T, Kobayashi M, Endo H, Fukuda T, Ogawa A. Pretreatment with the free radical scavenger edaravone prevents cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy. *Neurosurgery*, Vol. 55, pp. 1060–1067, 2004.

81. Ogasawara K, Ito H, Sasoh M, Okuguchi T, Kobayashi M, Yukawa H, Terasaki K, Ogawa A. Quantitative measurement of regional cerebrovascular reactivity to acetazolamide using ^{123}I -*N*-isopropyl-*p*-iodoamphetamine autoradiography with SPECT: validation study using H_2^{15}O with PET. *Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 44, pp. 520–525, 2003.
82. Ogasawara K, Sakai N, Kuroiwa T, Hosoda K, Iihara K, Toyoda K, Sakai C, Nagata I, Ogawa A, Japanese Society for Treatment at Neck in Cerebrovascular Disease Study Group. Intracranial hemorrhage associated with cerebral hyperperfusion syndrome following carotid endarterectomy and carotid artery stenting: retrospective review of 4494 patients. *Journal of Neurosurgery*, Vol. 107, pp. 1130–1136, 2007.
83. Ogasawara K, Yukawa H, Kobayashi M, Mikami C, Konno H, Terasaki K, Inoue T, Ogawa A. Prediction and monitoring of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy by using single-photon emission computerized tomography scanning. *Journal of Neurosurgery*, Vol. 99, pp. 504–510, 2003.
84. Ojha M, Langille BL. Evidence that turbulence is not the cause of poststenotic dilatation in rabbit carotid arteries. *Arteriosclerosis and Thrombosis*, Vol. 13, pp. 977–984, 1993.
85. Olufsen MS. *Modeling the arterial system with reference to an anesthesia simulator*. PhD Thesis, Roskilde Universitet, Roskilde, Denmark, 1998.
86. Olufsen MS. Structured tree outflow condition for blood flow in larger systemic arteries. *American Journal of Physiology*, Vol. 276, pp. H257–H268, 1999.
87. Olufsen MS, Peskin CS, Kim WY, Pedersen EM, Nadim A, Larsen J. Numerical simulation and experimental validation of blood flow in arteries with structured-tree outflow conditions. *Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 28, pp. 1281–1299, 2000.
88. Owen NE, Challenor P, Menon PP, Bennani S. Comparison of surrogate-based uncertainty quantification methods for computationally expensive simulators. *SIAM/ASA Journal on Uncertainty Quantification*, Vol. 5, pp. 403–435, 2017.
89. Papantchev V, Hristov S, Todorova D, Naydenov E, Paloff A, Nikolov D, Tschirkov A, Ovtsharov W. Some variations of the circle of Willis, important for cerebral protection in aortic surgery—a study in Eastern Europeans. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Vol. 31, pp. 982–989, 2007.

90. Park CS, Hartung G, Alaraj A, Du X, Charbel FT, Linninger AA. Quantification of blood flow patterns in the cerebral arterial circulation of individual (human) subjects. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, Vol. 36, e3288, 2020.
91. Pries AR, Neuhaus D, Gaehtgens P. Blood viscosity in tube flow: dependence on diameter and hematocrit. *American Journal of Physiology*, Vol. 263, pp. H1770–H1778, 1992.
92. Rai AT, Hogg JP, Cline B, Hobbs G. Cerebrovascular geometry in the anterior circulation: an analysis of diameter, length and the vessel taper. *Journal of Neurointerventional Surgery*, Vol. 5, pp. 371–375, 2013.
93. Raines JK, Jaffrin MY, Shapiro AH. A computer simulation of arterial dynamics in the human leg. *Journal of Biomechanics*, Vol. 7, pp. 77–91, 1974.
94. Renardy M, Yi TM, Xiu D, Chou CS. Parameter uncertainty quantification using surrogate models applied to a spatial model of yeast mating polarization. *PLoS Computational Biology*, Vol. 14, e1006181, 2018.
95. Reymond P, Merenda F, Perren F, Rüfenacht D, Stergiopulos N. Validation of a one-dimensional model of the systemic arterial tree. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 297, pp. H208–H222, 2009.
96. Ricotta JJ, Aburahma A, Ascher E, Eskandari M, Faries P, Lal BK. Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease. *Journal of Vascular Surgery*, Vol. 54, pp. e1–e31, 2011.
97. Roffi M, Mukherjee D, Clair DG. Carotid artery stenting vs. endarterectomy. *European Heart Journal*, Vol. 30, pp. 2693–2704, 2009.
98. Ryu J, Hu X, Shadden SC. A coupled lumped-parameter and distributed network model for cerebral pulse-wave hemodynamics. *Journal of Biomechanical Engineering*, Vol. 137, 101009, 2015.
99. Saltelli A. Making best use of model evaluations to compute sensitivity indices. *Computer Physics Communications*, Vol. 145, pp. 280–297, 2002.
100. Saltelli A, Aleksankina K, Becker W, Fennell P, Ferretti F, Holst N, Li S, Wu Q. Why so many published sensitivity analyses are false: a systematic review of sensitivity analysis practices. *Environmental Modelling & Software*, Vol. 114, pp. 29–39, 2019.

101. Saltelli A, Annoni P, Azzini I, Campolongo F, Ratto M, Tarantola S. Variance based sensitivity analysis of model output. Design and estimator for the total sensitivity index. *Computer Physics Communications*, Vol. 181, pp. 259–270, 2010.
102. Sankaran S, Grady L, Taylor CA. Impact of geometric uncertainty on hemodynamic simulations using machine learning. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, Vol. 297, pp. 167–190, 2015.
103. Sankaran S, Marsden AL. A stochastic collocation method for uncertainty quantification and propagation in cardiovascular simulations. *Journal of Biomechanical Engineering*, Vol. 133, 031001, 2011.
104. Schaaf BW, Abbrecht PH. Digital computer simulation of human systemic arterial pulse wave transmission: a nonlinear model. *Journal of Biomechanics*, Vol. 5, pp. 345–364, 1972.
105. Schiavazzi DE, Doostan A, Iaccarino G, Marsden AL. A generalized multi-resolution expansion for uncertainty propagation with application to cardiovascular modeling. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, Vol. 314, pp. 196–221, 2017.
106. Seeley BD, Young DF. Effect of geometry on pressure losses across models of arterial stenoses. *Journal of Biomechanics*, Vol. 9, pp. 439–448, 1976.
107. Seo J, Schiavazzi, DE, Kahn AM, Marsden AL. The effects of clinically-derived parametric data uncertainty in patient-specific coronary simulations with deformable walls. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, Vol. 36, e3351, 2020.
108. Sherwin SJ, Franke V, Peiró J, Parker K. One-dimensional modelling of a vascular network in space-time variables. *Journal of Engineering Mathematics*, Vol. 47, pp. 217–250, 2003.
109. Shin Y, Xiu D. Nonadaptive quasi-optimal points selection for least squares linear regression. *SIAM Journal on Scientific Computing*, Vol. 38, pp. A385–A411, 2016.
110. Smith NP, Pullan AJ, Hunter PJ. An anatomically based model of transient coronary blood flow in the heart. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, Vol. 62, pp. 990–1018, 2002.
111. Sobol’ IM. Global sensitivity indices for nonlinear mathematical models and their Monte Carlo estimates. *Mathematics and Computers in Simulation*, Vol. 55, pp. 271–280, 2001.

112. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke*, Vol. 21, pp. 637–676, 1990.
113. Stergiopulos N, Young DF, Rogge TR. Computer simulation of arterial flow with applications to arterial and aortic stenoses. *Journal of Biomechanics*, Vol. 25, pp. 1477–1488, 1992.
114. Tanaka H, Fujita N, Enoki T, Matsumoto K, Watanabe Y, Murase K, Nakamura H. Relationship between variations in the circle of Willis and flow rates in internal carotid and basilar arteries determined by means of magnetic resonance imaging with semiautomated lumen segmentation: reference data from 125 healthy volunteers. *American Journal of Neuroradiology*, Vol. 27, pp. 1770–1775, 2006.
115. Tardy Y, Meister JJ, Perret F, Brunner HR, Arditi M. Non-invasive estimate of the mechanical properties of peripheral arteries from ultrasonic and photoplethysmographic measurements. *Clinical Physics and Physiological Measurement*, Vol. 12, pp. 39–54, 1991.
116. Tian R, Vogel P, Lassen NA, Mulvany MJ, Andreassen F, Aalkjaer C. Role of extracellular and intracellular acidosis for hypercapnia-induced inhibition of tension of isolated rat cerebral arteries. *Circulation Research*, Vol. 76, pp. 269–275, 1995.
117. Tokui S, Okuta R, Akiba T, Niitani Y, Ogawa T, Saito S, Suzuki S, Uenishi K, Vogel B, Yamazaki HV. Chainer: a deep learning framework for accelerating the research cycle. *Proceedings of the 25th ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery & Data Mining*, pp. 2002–2011, 2019.
118. Tortora GJ, Derrickson B. *Principles of anatomy & physiology*. 14th ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2014.
119. Tripathy RK, Bilonis I. Deep UQ: learning deep neural network surrogate models for high dimensional uncertainty quantification. *Journal of Computational Physics*, Vol. 375, pp. 565–588, 2018.
120. Vaishnav RN, Young JT, Patel DJ. Distribution of stresses and of strain-energy density through the wall thickness in a canine aortic segment. *Circulation Research*, Vol. 32, pp. 577–583, 1973.
121. van de Vosse FN, Stergiopulos N. Pulse wave propagation in the arterial tree. *Annual Review of Fluid Mechanics*, Vol. 43, pp. 467–499, 2011.

122. van Mook WN, Rennenberg RJ, Schurink GW, van Oostenbrugge RJ, Mess WH, Hofman PA, de Leeuw PW. Cerebral hyperperfusion syndrome. *The Lancet Neurology*, Vol. 4, pp. 877–888, 2005.
123. Wang GJ, Beck AW, DeMartino RR, Goodney PP, Rockman CB, Fairman RM. Insight into the cerebral hyperperfusion syndrome following carotid endarterectomy from the national Vascular Quality Initiative. *Journal of Vascular Surgery*, Vol. 65, pp. 381–389, 2017.
124. Wang T, Liang F, Zhou Z, Shi L. A computational model of the hepatic circulation applied to analyze the sensitivity of hepatic venous pressure gradient (HVP) in liver cirrhosis. *Journal of Biomechanics*, Vol. 65, pp. 23–31, 2017.
125. Westerhof N, Bosman F, De Vries CJ, Noordergraaf A. Analog studies of the human systemic arterial tree. *Journal of Biomechanics*, Vol. 2, pp. 121–143, 1969.
126. Westerhof N, Sipkema P, van den Bos GC, Elzinga G. Forward and backward waves in the arterial system. *Cardiovascular Research*, Vol. 6, pp. 648–656, 1972.
127. Willemet M, Lacroix V, Marchandise E. Validation of a 1D patient-specific model of the arterial hemodynamics in bypassed lower-limbs: simulations against in vivo measurements. *Medical Engineering & Physics*, Vol. 35, pp. 1573–1583, 2013.
128. World Health Organization. The top 10 causes of death. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Accessed October 3, 2020.
129. Xiao N, Alastruey J, Figueroa CA. A systematic comparison between 1-D and 3-D hemodynamics in compliant arterial models. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, Vol. 30, pp. 204–231, 2014.
130. Xiu D, Karniadakis GE. The Wiener–Askey polynomial chaos for stochastic differential equations. *SIAM Journal on Scientific Computing*, Vol. 24, pp. 619–644, 2002.
131. Xiu D, Sherwin SJ. Parametric uncertainty analysis of pulse wave propagation in a model of a human arterial network. *Journal of Computational Physics*, Vol. 226, pp. 1385–1407, 2007.
132. Yamada S, Kobayashi M, Watanabe Y, Miyake H, Oshima M. Quantitative measurement of blood flow volume in the major intracranial arteries by using ^{123}I -iodoamphetamine SPECT. *Clinical Nuclear Medicine*, Vol. 39, pp. 868–873, 2014.

133. Young DF, Tsai FY. Flow characteristics in models of arterial stenoses—i. steady flow. *Journal of Biomechanics*, Vol. 6, pp. 395–410, 1973.
134. Young DF, Tsai FY. Flow characteristics in models of arterial stenoses—ii. unsteady flow. *Journal of Biomechanics*, Vol. 6, pp. 547–559, 1973.
135. Yu H, Huang GP, Ludwig BR, Yang Z. An in-vitro flow study using an artificial circle of Willis model for validation of an existing one-dimensional numerical model. *Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 47, pp. 1023–1037, 2019.
136. Yu X. *Stenosis modeling of patient-specific 1D-0D simulation for pre-operative risk assessment*. Master's Thesis (Unpublished), The University of Tokyo, Tokyo, Japan, 2019.
137. Yuhn C, Hoshina K, Miyahara K, Oshima M. Computational simulation of flow-induced arterial remodeling of the pancreaticoduodenal arcade associated with celiac artery stenosis. *Journal of Biomechanics*, Vol. 92, pp. 146–154, 2019.
138. Zarrinkoob L, Ambarki K, Wåhlin A, Birgander R, Eklund A, Malm J. Blood flow distribution in cerebral arteries. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, Vol. 35, pp. 648–654, 2015.
139. Zhang H. *Development of computational method for investigation of cerebral hyperperfusion syndrome initiation using patient-specific 1D-0D simulation*. PhD Thesis, The University of Tokyo, Tokyo, Japan, 2017.
140. Zhang H, Fujiwara N, Kobayashi M, Yamada S, Liang F, Takagi S, Oshima M. Development of a numerical method for patient-specific cerebral circulation using 1D–0D simulation of the entire cardiovascular system with SPECT data. *Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 44, pp. 2351–2363, 2016.
141. Zhu Y, Zabaras N. Bayesian deep convolutional encoder–decoder networks for surrogate modeling and uncertainty quantification. *Journal of Computational Physics*, Vol. 366, pp. 415–447, 2018.
142. 磯田治夫. 4D-Flow の精度検証と解析アプリケーション. 日本磁気共鳴医学会雑誌, Vol. 39, pp. 126–136, 2019.
143. 小笠原邦昭. 脳主幹動脈に対する血行再建術における脳循環測定—「アセタゾラミド（ダイアモックス注射用）適正使用指針」を受けて—. 脳神経外科ジャーナル. Vol. 25, pp. 834–843, 2016.

144. 岡谷貴之. 深層学習 (機械学習プロフェッショナルシリーズ). 講談社, 2015.
145. 厚生労働省. 2019 年国民生活基礎調査の概況. IV 介護の状況. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa19/index.html>. 2020 年 10 月 3 日閲覧.
146. 厚生労働省. 令和元年 (2019) 人口動態統計 (確定数) の概況. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei19/index.html>. 2020 年 10 月 3 日閲覧.
147. 香田正人. グローバル感度解析と高次元モデル表現 (HDMR). オペレーションズ・リサーチ, Vol. 56, pp. 339–343, 2011.
148. 国立循環器病研究センター病院. 脳卒中. <http://www.ncvc.go.jp/hospital/pub/knowledge/disease/stroke.html>. 2020 年 10 月 3 日閲覧.
149. 佐藤徹. 切らずに頸部の血管を治療—頸動脈ステント留置術—. 国立循環器病研究センター 循環器病情報サービス. <http://www.ncvc.go.jp/cvdinfo/pamphlet/brain/pamph72.html#-cas>. 2020 年 8 月 4 日閲覧.
150. 谷下一夫, 山口隆美 (編). 生体流体力学. 朝倉書店, 2012.
151. 中川原譲二. SPECT (各種脳血流トレーサーおよび ^{123}I -Iomazenil SPECT を用いた測定法の特徴と最近の画像解析法). 脳循環代謝, Vol. 16, pp. 139–151, 2004.
152. 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会 (編). 脳卒中治療ガイドライン 2015 [追補 2019 対応]. 協和企画, 2019.
153. 日本脳卒中学会, 日本脳神経外科学会, 日本神経学会, 日本核医学会. アセタゾラミド (ダイアモックス注射用) 適正使用指針. 2015. <https://www.jsts.gr.jp/img/acetazolamide.pdf>. 2020 年 10 月 5 日閲覧.
154. 日本脳卒中学会, 日本脳神経外科学会, 日本神経学会, 日本核医学会によるアセタゾラミド (ダイアモックス) 適正使用合同検討委員会. 緊急メッセージ ダイアモックス注射用による重篤な副作用の発生について. 2014. <https://www.jsts.gr.jp/img/diamox.pdf>. 2020 年 10 月 5 日閲覧.
155. 藤井孝藏. 流体力学の数値計算法. 東京大学出版会, 1994.
156. 本間研一, 大森治紀, 大橋俊夫, 河合康明, 黒澤美枝子, 鯉淵典之, 伊佐正 (編). 標準生理学. 第 8 版. 医学書院, 2014.

157. 本間俊充. Global 感度解析—Sobol' 法. オペレーションズ・リサーチ, Vol. 55 pp. 627–631, 2010.
158. 横井宏佳. 頸動脈狭窄症に対するカテーテル治療. 冠疾患誌, Vol. 19, pp. 48–53, 2013.

業績リスト[‡]

査読付学術論文

- Chen Y, Yuhn C, Hayakawa M, Yamada S, Oshima M. Segmentation of the circle of Willis in cerebral volumetric medical images by using fully convolutional networks. *Computational Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering: Imaging & Visualization*. (投稿中)
- Yuhn C, Hoshina K, Miyahara K, Oshima M. Computational simulation of flow-induced arterial remodeling of the pancreaticoduodenal arcade associated with celiac artery stenosis. *Journal of Biomechanics*, Vol. 92, pp. 146–154, 2019.

国際学会における発表

- Yuhn C, Chen Y, Oshima M. Construction of a data-driven surrogate model for uncertainty quantification in 1D–0D hemodynamic simulation. *14th World Congress on Computational Mechanics*, 14 January 2021, オンラインにて開催.
- Matsuura S, Takayama T, Yuhn C, Oshima M, Shirasu T, Akai T, Isaji T, Hoshina K. Indication of selective shunting during carotid endarterectomy: 1D–0D hemodynamic simulation of cerebral perfusion. *2020 Vascular Annual Meeting*, 発表決定. (COVID-19 の影響により開催中止, 抄録を *Journal of Vascular Surgery*, Vol. 72, e64 に公刊)
- Yuhn C, Liang F, Takagi S, Oshima M. Impact of clinical data uncertainties on the patient-specific prediction of hemodynamics following carotid artery surgery. *6th International Conference on Computational and Mathematical Biomedical Engineering*, 11 June 2019, Sendai City, Japan.

[‡] 2021 年 2 月現在

- Yu X, Yuhn C, Kobayashi M, Yamada S, Oshima M. Investigation of the effects of 0D stenosis model and inflow rate on prediction accuracy of cerebral hyperperfusion syndrome. *6th International Conference on Computational and Mathematical Biomedical Engineering*, 10 June 2019, Sendai City, Japan.
- Chen Y, Kobayashi M, Yuhn C, Zhang H, Oshima M. Development of an integrated 1D-0D simulation system with functions of 3D modeling & visualization. *13th World Congress on Computational Mechanics*, 27 July 2018, New York City, USA.
- Yuhn C, Miyahara K, Hoshina K, Kobayashi M, Oshima M. Computational simulation of vascular remodeling of the pancreaticoduodenal arcades in the presence of celiac artery stenosis. *8th World Congress of Biomechanics*, 10 July 2018, Dublin, Ireland.
- Okada K, Yuhn C, Zhang H, Kobayashi M, Yamada S, Oshima M. Investigation of the effects of uncertainty in medical images on patient specific 1D-0D simulation for risk evaluation of cerebral hyperperfusion syndrome. *8th World Congress of Biomechanics*, 10 July 2018, Dublin, Ireland.
- Yuhn C, Suzuki Y, Kobayashi M, Miyahara K, Hoshina K, Oshima M. Numerical study on hemodynamics and vascular remodeling of pancreaticoduodenal arcade in the presence of celiac artery stenosis. *The 9th JSME-KSME Thermal and Fluids Engineering Conference*, 29 October 2017, Okinawa, Japan.
- Yuhn C, Oshima M. Development of a numerical method for assessment of cerebrovascular reserve using 1D-0D hemodynamic simulation with cerebral autoregulation model. *Summer Biomechanics, Bioengineering, and Biotransport Conference*, 22 June 2017, Tuscon, USA.

国内学会・シンポジウムにおける発表

- Yuhn C. Surrogate modeling using machine learning for uncertainty quantification in cerebral circulation simulation. *IIS Vessel Club*, 2020 年 8 月 6 日, オンラインにて開催.
- 尹彰永, 陳エン, 大島まり. 代理モデルを活用した過灌流症候群の予測における不確かさの定量的評価. 日本機械学会第 33 回バイオエンジニアリング講演会, 発表決定. (COVID-19 の影響により 2021 年に延期)

- 尹彰永, 陳琰, 大島まり. 代理モデルを用いた手術後の脳循環予測と結果の不確かさ評価. 第 35 回東京大学生産技術研究所 TSFD シンポジウム, 発表決定. (COVID-19 の影響により開催中止, 講演論文公表)
- 尹彰永, 大島まり. 低次元モデルを用いた脳循環の解析における一次元ネットワーク形状の影響の考察. 日本機械学会第 32 回バイオエンジニアリング講演会, 2019 年 12 月 20 日, 金沢.
- 高山利夫, 松浦壮平, ユンチャンヨン, 大島まり, 花田和正, 大片慎也, 佐野允哉, 宮原和洋, 福原菜摘, 伊佐治寿彦, 赤井隆文, 保科克行. 当科における内頸動脈狭窄に対する治療戦略: コンピューターシミュレーションモデルを用いた脳血流予備能の検討. 第 60 回日本脈管学会総会, 2019 年 10 月 11 日, 東京.
- Yuhn C. Uncertainty quantification in a patient-specific hemodynamic simulation for predictive medicine. *IIS PhD Student Live*, 2019 年 7 月 22 日, 東京.
- ユンチャンヨン. 腹腔動脈狭窄時における膵十二指腸アーケードの血管リモデリングに関する数値解析. 東京大学生産技術研究所 TSFD 研究グループ定例会, 2018 年 11 月 13 日, 東京.
- 尹彰永, 大島伸行. 水素及び炭化水素火炎の数値解析における Multi-scalar Flamelet Library の構築. 日本機械学会北海道学生会第 43 回学生員卒業研究発表講演会, 2014 年 3 月 8 日, 釧路.

助成金・給付型奨学金の獲得

- Congress Scholarship. 14th World Congress on Computational Mechanics. 2 万円. 2021 年 1 月.
- 国際研究集会派遣助成. 生産技術研究奨励会. 40 万円. 2018 年 7 月.
- 科学研究費補助金 (特別研究員奨励費). 予測医療に向けた全身循環血流解析における患者個別パラメータ推定と不確かさ評価. 課題番号 18J21374. 220 万円. 2018–2020 年度.
- 特別研究員研究奨励金. 日本学術振興会. 月額 20 万円. 2018–2020 年度.
- 外国人留学生奨学金. 似鳥国際奨学財団. 月額 15 万円. 2016–2017 年度.
- 国費外国人留学生奨学金. 文部科学省. 月額 12 万円. 2009–2013 年度.

受賞

- 畠山賞. 日本機械学会. 2014 年 3 月. (学科首席卒業につき)
- 新渡戸賞. 北海道大学. 2011 年 6 月. (学業成績優秀につき)

謝辞

本論文は、著者が東京大学大学院工学系研究科機械工学専攻博士課程在学中に行った研究をまとめたものです。博士課程の間、多くの方々からご支援、ご助力をいただきました。末筆ながらここに感謝の意を記したく存じます。

まず、東京大学大学院情報学環／生産技術研究所の大島まり教授には、指導教員としての多大なご助言、ご指導をいただきました。本研究の機会をいただけたほか、研究を進めていく上で申し分のない環境を提供していただきました。おかげさまで、大島研究室での修士課程・博士課程の5年間は、研究遂行に関する能力だけでなく、先行研究を踏まえたテーマ選定や、研究提案書・研究計画の作成、公的研究費の適切な管理、得られた成果の報告など、研究プロジェクトのマネジメントに関する能力も大きく伸びたと思います。自由に発想し、好き放題に研究に取り組めた一方で、新しい分野の勉強が必要だったり、研究が思うように進まなかったりと悩むことも多かったのですが、その都度的確なご助言をいただき、研究をここまでまとめることができました。この経験を通じて、新しい分野にも積極的にチャレンジする精神が自然と身についたと思います。5年間、大変お世話になりました。心より感謝申し上げます。

本研究科の高木周教授、佐藤文俊教授、長谷川洋介准教授、藤田医科大学脳神経外科の早川基治准教授、滋賀医科大学脳神経外科の山田茂樹助教には、本論文の審査委員を引き受けていただきました。論文審査におきましては、本論文を完成させるうえで大変有益なご指摘とご助言を多くいただきました。特に、高木先生には、理研ミーティングを通じて、日頃より研究に対するフィードバックと、数学的観点からした面白い情報をたくさんいただきました。佐藤先生、長谷川先生には、計算科学の観点から、本論文の位置づけを明確にするうえで大変重要なご指摘とご助言をいただきました。また、早川先生、山田先生には、本研究で用いた症例データをご提供いただいたほか、医学的観点から脳循環に関する大変有益なご助言をいただきました。審査委員の先生方に深くお礼申し上げます。

上海交通大学の梁夫友教授には、1D-0D シミュレーションの計算コードをご提供いただきました。また、理研ミーティングでは、血流シミュレーション全般に関する貴重なご助言をいただきました。梁先生の土台があったからこそ、その上に本研究を築き上げることがで

きました。1D-0D シミュレーション手法はまだマイナーであることを、学会に出席したり論文を投稿したりするたびに痛感しますが、この分野の世界的な専門家のご助言をいただきながら研究を進めることができたのは、とても恵まれた環境であったと思います。誠にありがとうございました。

東京大学血管外科の保科克行准教授、宮原和洋助教には、臍アーケードの血管リモデリングについて研究する機会をいただいたほか、初めての論文投稿において大変お世話になりました。また、腹部の動脈に生じる病変とその治療法についてご教示いただきました。芝浦工業大学の山本創太教授には、AAA ミーティングを通じて、腹部大動脈の構造解析について幅広く勉強させていただきました。深く感謝いたします。

株式会社豊田中央研究所の廣瀬徳晃博士には、2019 年夏に行った研究インターンシップで指導を引き受けていただきました。その間、機械学習について基礎から勉強する機会をいただき、また、プログラム実装の際にもご丁寧にご指導いただきました。おかげさまで、学んだ知識を自分の研究にまで展開し、機械学習を活用して代理モデルを構築することができました。ここに深く感謝申し上げます。

大島研究室技術専門職員の大石正道氏、学術支援職員の長野美登里氏、事務補佐員の椎野瑠璃子氏には、公私にわたり大変お世話になりました。大石氏には、お忙しい中にもかかわらず、いつも快く研究や進路に関する相談に乗っていただきました。また、研究発表時にはいつも質疑内容をメモしていただき、研究をブラッシュアップするうえでとても助かりました。長野氏、椎野氏には、様々な事務手続きにあたり、ご助力いただきました。誠にありがとうございました。

大島研究室の学生の皆様は、修士課程・博士課程の5年間、研究室生活全般にわたりとても励みになりました。小林匡治氏には、V-Modelerを開発していただき、本研究で用いた症例の血管モデリングを行うことができました。また、こういう機能がほしい、と相談するとその日のうちにプログラムを更新していただき、その開発スピードにはいつも驚かされました。張浩博士には、1D-0D シミュレーションについて基礎から教えていただきました。また、患者個別シミュレーション手法という、本研究を進めるうえでの大きな土台を作っていただきました。卒業や進路に関する相談にも乗っていただき、不安が和らぎました。森田佳士之博士の規則正しい生活は、私にはなかなかできないものであり、大変参考になりました。夏川理央氏、鈴木祐二氏には、研究に関する意見交換や普段の研究室生活においてお世話になりました。平山貢大氏とは、米国アリゾナでの初めての国際学会と一緒に参加させていただきました。発表も隣だったため、大変心強かったです。陳琰氏は、新しい手法を実装し、研究に取り入れるスピードが非常に速く、とても勉強になりました。また、機械学習について有益な情報をいただきました。博士号の取得に向けて、これからも頑張ってください。岡田耕氏、佐藤利彦氏、余雪柯氏、三木智裕氏は、私にはあまり馴染みのない3D シミュレ

ーションに取り組んでいたため、とても勉強になりました。汪宸氏、張奔氏、大園勇也氏、祇園真志氏、瀧将徳氏、馮建晴氏にも謝意を表します。新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の拡散により、研究についても就職活動についても環境が急速に変わってきていますが、めげずに頑張ってください。

なお、本研究の遂行にあたっては、JSPS 科研費 JP16H04264 (研究代表者：大島まり)、JSPS 科研費 JP18J21374 (特別研究員：尹彰永) の助成を受けました。また、2018 年 7 月には、一般財団法人生産技術研究所奨励会より国際研究集会派遣助成を受け、アイルランドのダブリンでの国際学会 (8th World Congress of Biomechanics) に参加させていただきました。博士課程在学中は、独立行政法人日本学術振興会より特別研究員研究奨励金を受けました。シミュレーションによる学習データの作成 (第 4 章) には、東京大学情報基盤センターの Oakforest-PACS スーパーコンピュータシステムを利用させていただきました。ここに記して感謝の意を表します。

修士課程・博士課程の 5 年間は、私が人生の同伴者に出会い、2 人の子宝に恵まれた期間でもあります。家族の同意や協力、応援なしでは、長い学業を無事に終わらせることはできなかったと思います。私を信じ、いつも私の選択を尊重してくださる両親と、博士課程という険しい道を一緒に歩んできた仲間でもあり、ポジティブな思考で私をいつも励ましてくれる妻、李承玪 (Seunghyun Lee) 氏、いつも私を幸運へと導いてくれる妹、尹邵鉉 (Sohyun Yuhn) は、私の心の支えです。心より感謝しております。博士課程在学中に生まれた長男、尹泰人 (Taein Yuhn) は、小さい頃から学内の保育園に通わせることになりましたが、同じキャンパスに毎日一緒に通学できたことは良い思い出になると思います。また、おかげで生活リズムを整えることができました。ありがとう。先月生まれた次男、尹材仁 (Jaemin Yuhn)、元気に生まれてきてくれてありがとう。これから 4 人で楽しい毎日を過ごしましょう。

勉学が長く、社会に出るのが遅くなりましたが、これまで学んだことと身につけた能力を最大限に活かし、皆様に恩返しできるよう頑張ります。是非温かく見守ってください。今後ともどうぞよろしくお願いいたします。

2021 年 2 月
東京大学生産技術研究所にて
尹 彰永