

## 論文の内容の要旨

論文題目      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

氏      名      尹   彰 永

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さない。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回の予測当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。