

血流シミュレーションに基づいた拍動波形からの血管内皮機能評価 Evaluation of Endothelial Function by Pulsatile Flow based on Hemodynamics Simulation

浅見 直弥[†] 山崎 陽一[‡] 神山 斉己[†]
Naoya Asami Yoichi Yamazaki Yoshimi Kamiyama

1. はじめに

心疾患や脳梗塞などの循環器系疾患は、日本人死因の第二位を占めている。こうした疾患の発症原因は、動脈硬化症であることが知られている。動脈硬化症は、基本的に加齢によって進行することが知られているが、喫煙や肥満などの生活習慣も大きく関係するため、その兆候を早期発見し生活習慣を改善することで循環器系疾患による死亡を減らすことが期待される。

動脈硬化症の初期段階では、血管内皮細胞による機能低下が起こるとされ、この段階であれば内皮機能の回復が期待される。内皮機能を評価する方法として、FMD(Flow-Mediated Dilation)検査がある。FMD 検査は、駆血状態からの開放によって生じる血流の増加現象(反応性充血)に伴う血管拡張反応(FMD 反応)から内皮機能を評価するものである。FMD 検査の問題点として、内皮機能が正常な場合でも、血管周辺組織や血管中膜平滑筋の器質的変化の影響によって FMD 反応を低評価してしまう可能性がある。

この問題を解決するために、拍動ごとの血圧変化と血管壁の厚み変化から FMD 反応時の血管弾性率を推定する方法が提案された[3]。この手法によって、FMD 反応時に血管弾性率(ヤング率)は安静時に対して低下することが実験的に示された。一方、血管弾性率の変化は脈波伝播速度に影響することが知られている。従って、こうした知見を活用することにより、FMD 反応時の血流動態から血管弾性率の情報を取得できる可能性がある。

そこで本研究では、FMD 反応時の拍動波形変化をシミュレーション解析し、血管弾性率を推定する事を目的とする。そのため、Avolio らによって提案された血流動態モデル[1]に血管動態機序を加えたモデルを構築することで、FMD 検査時の血流動態を再現した。

2. 全身血流シミュレーション

2.1 FMD 検査

図 1(a)は FMD 検査時の様子であり、前腕部に駆血用のカフ、上腕部に超音波プローブを配置し、図 1(b)に示すような血流速度及び血管径の経時的な変化を計測する。検査では前腕部をカフにより 5 分間駆血し、開放することで上腕動脈において反応性充血に伴う図 1(b)のような急激な血流増加を引き起こす。この血流増加は、血管内膜に加わるずり応力を増大させ、内膜を構成する内皮細胞から一酸化窒素(NO: nitric oxide)の産生量を増大させる。その結果、NO が平滑筋細胞に作用し血管拡張(FMD 反応)が生じる。

FMD 反応に伴う拡張量を計測し、安静時の血管径に比べ 6%以上拡張している場合には、循環器系疾患リスクは低いと評価され、6%未満になると動脈硬化の疑いがある

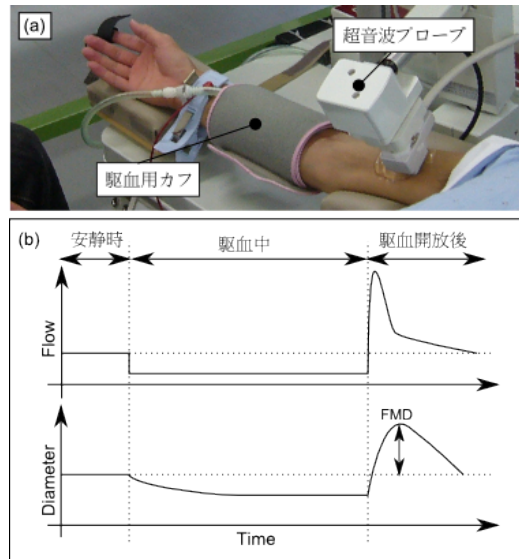


図 1 (a) FMD 検査時の様子。 (b) 測定される血流速度、血管径変化の様子。

と評価される。

2.2 血流動態モデル

Avolio らが提案した血流動態モデルは、動脈を単純な厚肉円筒管とし、血圧 P を電圧 V 、血流 Q を電流 I として考え、2 入力 2 出力の電気回路で全身動脈系を近似的に表現している。このモデルは、動脈系全体を 128 個のセグメントに分割し、回路を組み合わせることで再現されたマルチブランチ型のモデルとなっている。血流量と血圧の関係式は次のようになる。

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

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

この時、 Q_{in} が入力側血流量、 Q_{out} が出力側血流量、 P_{in} が入力側血圧、 P_{out} が出力側血圧、 R が抵抗、 L がインダクタンス、 C がコンプライアンス、 G がコンダクタンスを表している。このモデルは、全身動脈系の血流及び血圧の基本的な特徴を再現するものである。

2.3 計測データに基づいた血流動態モデル

Avolio らの血流動態モデルは、各セグメントを単純な円筒管で再現しているため、FMD 反応のような血管の動的な状態を再現することが出来ない。この問題を解決するために、計測融合シミュレーションの技術を導入した[2]。FMD 検査時に得られる血流速度及び血管径変化に加えて

[†] 愛知県立大学大学院 情報科学研究科

[‡] 関西学院大学 理工学部

左上腕部での血圧の測定データにシミュレーション結果を漸近させた。血流、血圧の変化は、動脈系の状態が一定であると仮定した場合、心拍出量と抹消状態に依存する。そこで、血流と血圧の測定データから全身の末梢状態を決定した。図2は血流動態モデルに血管動態機序を組み込んだモデルの概念図である。

本研究では、フィードバック則としてPI制御を用いており、フィードバック関数 f_x は、

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

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

2.4 血管弾性率変化の再現

FMD反応時に生じる血管拡張とヤング率低下はNOによって誘発される現象である。つまり、FMD反応と血管弾性率変化は相関関係があると考えられる。そこで、ヤング率 $E(t)$ は血管径変化 $D(t)$ を用いて以下の式で算出した。

$$E(t) = \frac{-E_{rest} \times \alpha}{1.0 + \exp(-\beta \times (D(t) - D_{adj}))} + E_{rest} \quad (4)$$

ここで、 E_{rest} は安静時のヤング率、 α と β 、 D_{adj} はヤング率低下を調節するパラメータである。

3. シミュレーション

SatoらはFMD反応時における橈骨動脈の血管弾性率計測を行い、健常者では安静時に比べて血管弾性率が40%低下したことを報告している[3]。従って、動脈硬化症が進行した内皮機能障害を引き起こしている場合には、NOの産生量が低下し、血管弾性率の低下具合が小さくなると考えられる。

そこで、FMD反応時に血管弾性率が安静時に比べて40%低下する健常状態と、10%しか低下しない動脈硬化症が進行した状態の拍動波形解析を行った。図3は右上腕部における安静時と、最大拡張血管径時の血圧波形である。シミュレーション結果から、血管弾性率変化が血圧波形に影響を与えていることが分かる。FMD反応時に10%しか血管弾性率が低下しない場合と比べ、40%まで低下する場合の血圧波形は第一ピークが小さくなり、第二ピークが大きくなるのがシミュレーション結果から分かった。

このことから、FMD反応時の血圧波形には血管弾性率変化の情報が含まれていると示唆される。つまり、FMD反応時の血圧波形解析を行うことで、血管内皮機能を評価できる可能性がある。

3.1 評価方法の提案

ここで、本研究ではFMD反応時の血圧波形を定量的に扱うために、各ピークの比から算出するbr-AI(brachium-Augmentation Index)という指標を提案する。

$$\text{br-AI} = \frac{\text{第二ピークの波高}}{\text{第一ピークの波高}} \quad (5)$$

図3から、安静時のbr-AIは0.9927であるのに対し、40%血管弾性率低下の場合は1.0469、10%血管弾性率低下の場合は1.0115であった。すなわち、血管弾性率が40%低

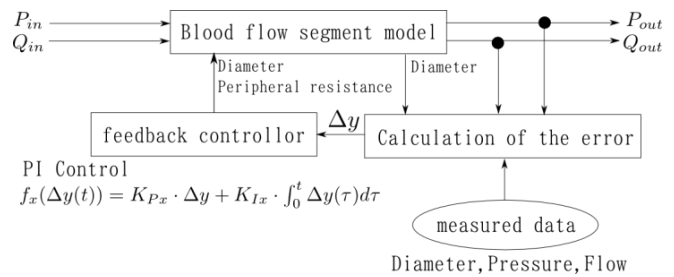


図2 モデル概念図。

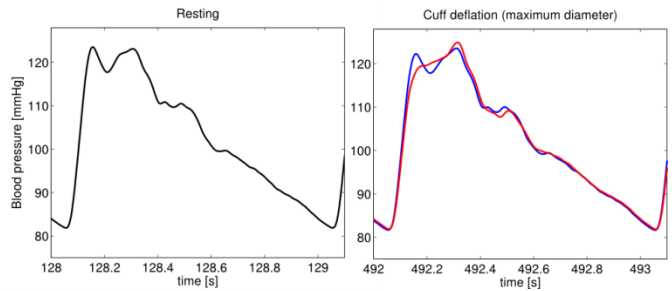


図3 右上腕血圧波形のシミュレーション結果。(青)10%血管弾性率低下時、(赤)40%血管弾性率低下時。

下した場合の方が、10%低下の場合と比べて、安静時に対するbr-AIの変化率が約3%大きくなった。血管弾性率の低下は血管内皮細胞から放出されるNOに依存するため、この指標を用いることで、血圧波形から血管内皮機能を評価できる可能性がある。

4. まとめ

本研究では、FMD反応時の血流動態を評価するため、血流動態モデルに血管動態機序を加えたモデルを構築した。シミュレーションの結果、FMD反応時の上腕血圧波形を取得し、br-AIの変化を経時的に計測することで内皮機能を評価できる可能性が示された。また、拍動波形はカフを巻くことで取得できる。そのため、提案した指標を用いた検査手法は、カフによる血圧計測のように容易に実施できると考えられ、動脈硬化症の早期発見への応用が期待される。

今回行ったシミュレーションは、FMD反応時の血圧波形に内皮機能の情報が含まれていることを示唆している。しかし、血圧波形から内皮機能を具体的に評価するまでには至らなかった。今後の課題として、弾性率の低下具合と内皮機能に関する臨床データに基づいた解析を行う必要がある。

参考文献

- [1] A.P.Avolio, "Multi-branched model of the human arterial system", Medical & Biological Engineering & Computing, 18, 709-718 (1980).
- [2] 早瀬 敏幸, "流れ場の数値シミュレーションと仮想計測", 計測と制御 2001年11月号, 40, 790-794, 2001.
- [3] M.Sato, H.Hasegawa, H.Kanai, "Correction of change in propagation time delay of pulse wave during flow-mediated dilation in ultrasonic measurement of arterial wall viscoelasticity", Japanese Journal of Applied Physics 53, 7S, 07KF03, 2014.