

3次元血流解析の開発、 診断・治療への応用

板谷慶一

Point

- 血流解析は流体力学の基盤である数理理論と循環器病学の基盤である循環生理学に深く根ざした学問であり、技術開発にはこれらの基礎学問のコンセプトを要する。
- 血流解析は流体力学同様「場の理論」であり、統計学や機械学習などのデータサイエンスとは異なるアプローチであるが、まだ経験の蓄積やデータが十分でない疾患の診断・治療には威力を発揮しうる。
- MRI や超音波計測に基づく血流解析は心機能診断の一環として系統的な血流診断をするべきであり、CFD シミュレーションでは非解剖学的な血行再建などの「仮想手術シミュレーション」が可能である。

血流解析という学問，血流解析という技術

血流解析という用語は筆者らによって広められた用語であるが、その内容は心臓や血管内の血液の流れ「血流」を詳細に把握したうえで、循環器疾患の病態生理を解明し、治療後の血流動態を予測しながら治療計画を立てる学問や技術を意味する¹⁾。血流解析は物理学の一分野である流体力学を基軸として血流の観点から循環器医学を理解・記述しようという試みである^{1,2)}。具体的には大きく数値的に流体力学の基礎方程式をコンピュータで解く CFD (computational fluid dynamics) シミュレーションモデルと、心臓 MRI や心臓超音波などの血流速度場の計測データを2次元ないし3次元的に流れ場を可視化する行う方法とに2分される^{2,3)} (図1)。血液のような比較的均質な液体を扱う際には流量保

存則に相当する連続の式と流れの運動量保存則を意味する Navier-Stokes 方程式が成立する^{1~3)}。これは任意の時間・空間での流れの速度と圧力の分布を求める方程式であり、速度は大きさと向きを有するためベクトルであるが、圧は絶対値のみのスカラーである^{3,4)}。連続の式は流量の出入りに関する絶対値の方程式であるが、運動量保存を意味する Navier-Stokes 方程式は運動量ベクトルに関する方程式であり3方向の方程式である⁴⁾。ここでの方程式は速度や圧に関して時間方向や空間方向の勾配、すなわち微分値をもとに成り立つ方程式であり、偏微分方程式と呼ばれる。流体にかかる力は旋回力や圧較差や粘性摩擦などがあるが、旋回力は速度の2次の項を含み、粘性摩擦は空間の2回微分を含み、Navier-Stokes 方程式は数学的には極めて難しい構造をしており、そのまま解くことは困難である^{1,3)}。

いたたに けいいち 京都府立医科大学心臓血管外科心臓血管血流解析学講座成人先天性センター (〒602-8566 京都府京都市上京区河原町通広小路上る梶井町465)/ 株式会社 Cardio Flow Design (〒102-0075 東京都千代田区三番町30-8)

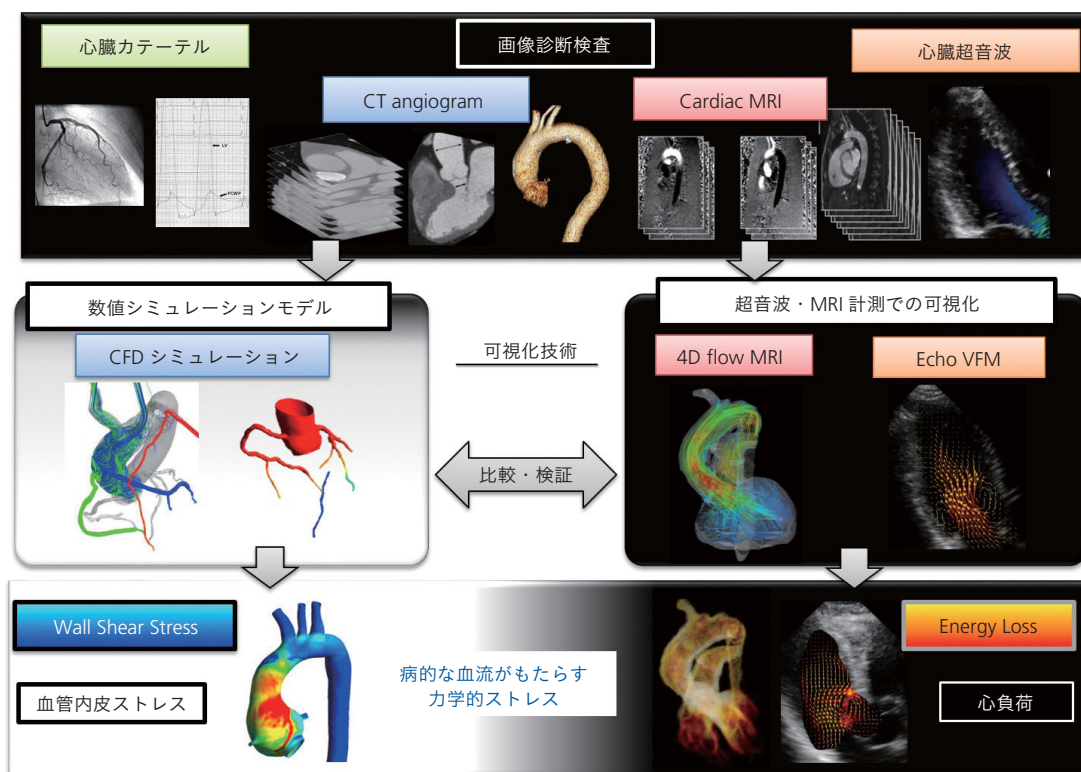


図 1 血流解析技術の現状

血流解析は画像や血行動態データなど循環器診療における検査データをもとにして、CFD シミュレーションによる計算による可視化と MRI や超音波の血流速度計測に基づく可視化との 2 つの可視化方法があり、互いに比較・検証が可能である。また臨床への応用に際しては心血管疾患に伴う異常な血流がもたらす力学的ストレスを可視化、定量化することが有益である。

このため CFD シミュレーションでは心血管内腔をメッシュと呼ばれる微小なセルに細分し、心血管構造の出入口の境界面に生理学的な条件を付与して、コンピュータで方程式を近似的に解く方法であるが、この時出入口に代入する条件を偏微分方程式では境界条件と呼ぶ^{1,4)}。循環器の検査や計測が血圧を主体としてこれまで行われてきたのに対して流体力学は基本的には流速と圧の物理量の分布を記述する学問であり、流れの可視化という際には血流速度ベクトルの分布がわかれば血流がどう流れどの場所にいつ逆流や加速が発生するかがわかる。一方で Navier-Stokes 方程式を解かなくても、例えば超音波にはカラー Doppler などビーム方向に限定された血流速度情報が存在し、MRI では位相コントラスト法という傾斜磁場方向に限定された血流速度分布情報が存在する^{1,2)}。これらを基にベクトルとしてすべての方向の速度情報を合わせれば血流を可視化することができ、MRI や超音波に基づく血流解析は

このようにして成り立っている。

血流解析の学問としての成り立ちや社会的背景を説明すると、血流解析は基礎的な数学の知識から手術術式の詳細などの診療現場の知識まで幅広い専門性を要するがために「医工連携研究」や「異分野融合研究」などの領域ととらえられがちで、技術系・機械工学系の研究者と循環器診療にかかわる臨床医との共同研究チームが先進諸国を中心として組まれることはこれまでも度々あった。しかしながら、多専門領域をまたぐ研究というのは結局のところ各々の研究領域の基盤をなす基礎学問をかなり深く理解する必要がある。血流解析においては流体力学の基盤をなす数理理論と循環器病理学の基盤をなす循環生理学の深い知識を要する^{1,3)}。結果単に機械工学者と医療者とのつぎはぎの研究チームで血流解析を始めても 10 年以上も前から議論されているテーマを反芻し一向に解決に向かわなかったりする事例には枚挙にいとまがない。

一方で血流解析の技術の側面に関して述べると、受託解析やソフトウェアなどのプロダクトが近年開発され研究市場に出現しつつあるが、これらは単なる計算や単なる計測のみで成り立つことはなく、CFD シミュレーションであっても MRI や超音波での可視化であっても何らかの計算過程と実測データとを同時に含んだものであり、いわば「データ同化」のプロセスに最も近い⁵⁾。人類が今まで見たことのない渦やパラメータのマッピングを可視化する血流解析技術は見る者を魅了する側面を持つ一方、「本当に正しいの」という率直な感想を研究者たちにもたすため、とかく“validation”と騒がれがちではあるが、その実単純に「数値計算 v.s. 実計測データ」という構図でのデータ比較はほとんど成立せず、validation の目的と手法を厳密に定義しないと単なるデータの羅列に終始し、検証作業として成立しない⁶⁾。このような事情のため、昨今の医療機器等の技術の評価し位置づけ、規制しようと試みる、例えばレギュラトリーサイエンス等の立場からは血流解析技術は評価困難な難物ととらえられる傾向にあるが^{7,8)}、これは血流解析技術が実用上は極めてわかりやすい画像や指標を出してくるのに対し、ひとたびその真価を評価しようとする、上述のようにかなり深い数理理論と循環生理学の基礎知識を要するためである。評価者・審査側にそれだけの素養を要求することが現状ではいかに困難なことになるのかは過去の公的なワーキンググループの検討記録など⁸⁾からも窺われる。

血流解析が基盤とする流体力学は物理学の中では「場の理論」と呼ばれる物理学の分野であり⁴⁾、血流解析もまた「場の理論」である¹⁾。場というのは物理量の空間的、時間的分布を意味する。量子場理論や重力場理論のように物理量が分布している中で発生する現象をとらえるコンセプトは、心血管疾患という血流の不具合を血流速度や圧やそれらがもたらす力学的なストレスの分布としてとらえるコンセプトにほかならないが、このことは血流解析技術の真価を見失わないために非常に重要な真実である。

血流解析の歴史的発展

歴史的には「心臓の中の血流の様子を知りたい」という人類の欲求そのものは古く、レオナルド・ダ・ヴィンチの絵画にも残されているが、学問として台頭したのは 20 世紀後半に人工心肺の普及や心臓外科手術の発展とともにレオロジーに関する理論が循環生理学の一領域として流れのエネルギー出納や波動の伝搬に関する考察を行ったことがその始まりであった^{1,9)}。これらの理論が実装されるまでにはさらに約四半世紀の歳月を要するが、主な時代背景はコンピュータ技術の進展にあった。結果レオナルド・ダ・ヴィンチが絵画に残した Valsalva 洞の渦を人類が可視化するまでには 1993 年 Kilner らの位相コントラスト MRI を用いた研究まで待つこととなった¹⁰⁾。同じ頃 CFD シミュレーションモデルによる血流解析が盛んに発展し 1990 年代後半から特に単心室症の Fontan 手術を議論するモデルが議論されるようになった^{11,12)}。当時のモデルはパイプ管をつなぎ合わせたような基礎的かつ単純な模型であったが、21 世紀初頭に入ると CT や MRI を用いた患者特有の形状を基にモデルが構築されるようになり¹³⁾、先天性心疾患のみならず脳動脈瘤などの血管疾患での実用が期待され始めた。また数値計算モデルで心内での血流解析をしたいというモチベーションが沸き起こり、特に心内ではダイナミックに心筋が動くため心臓血管壁の境界面において血管構造という構造体の物理方程式と血管内の流体の方程式の計算解を受け渡し解析を行う流体構造連成解析が台頭してきたが¹⁴⁾、現在でも流体構造連成解析は計算量が膨大となり、計算の確からしさを実証することも難しく、概して血管の血流解析に現在も CFD シミュレーションはなじんでいる^{2,3)}。

一方で CFD シミュレーションでは、所詮は物理方程式の計算解に過ぎないため MRI や超音波等でできるだけ実測に近い流れ場を可視化しようとする研究も台頭した^{1,2)}。MRI 画像情報は血流計測の位相画像 3 方向に対して位置心拍でのフレーム数とスライス枚数が掛け算になり画像ファイルが多大な枚数になること、位相コントラスト法の強度画像が

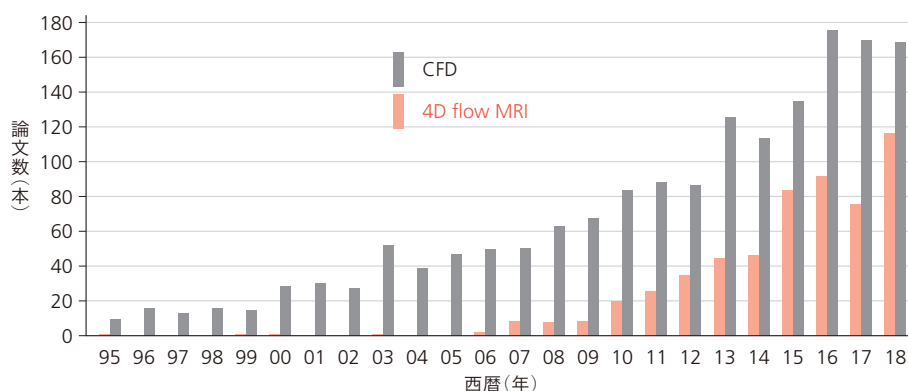


図2 PubMed/Medline における報告論文数の推移

Computational Fluid Dynamics ならびに 4D flow MRI に関する報告論文数の推移。1990 年代後半頃より血流解析に関する論文は細々と報告され、最近数年では論文数は指数関数的に増多している。

コントラスト不鮮明で心血管内腔の抽出作業に多大な時間を要することから特定の放射線画像研究の研究室からの論文発表のみが細々となされてきたが、2010 年代前半を過ぎた頃からいくつかの商用ソフトウェアが台頭し、発表論文数は指数関数的に増大した (図 2)。一方超音波では 2000 年代半ば頃よりカラードプラ情報をもとに断面内の連続の式を仮定しビーム直交方向のベクトルを推定する方法 (vector flow mapping; VFM)^{15, 16)} と、コントラスト剤のパターンマッチングから流れ場を追跡する Echo PIV (particle imaging velocimetry)¹⁷⁾ とを中心に、それらに類する手法がいくつか開発された。その一方で、より簡易な方法としてカラー M モード画像から次元 Euler の式を適用し左室の流入波形から左室の心内圧較差 IVPD (intraventricular pressure difference) を求める方法が 2000 年代初頭に発表され¹⁸⁾、これもまた極めて簡単な血流解析ではあるが、結果的にはこの IVPD が等容拡張期の圧降下曲線の時定数 Tau と良好な相関を得、非侵襲 Tau として左室能動拡張能の指標としての位置付けを確立し、実用範囲の広い指標として認識されることになった^{1, 19)}。

一方、これら血流可視化はいずれも見たことのない色つき動画で循環器医たちを圧倒しはしたが「果たして診療上どう使うのか」という疑問が台頭し、出口の問題に直面することになった。Fontan 手術の CFD シミュレーションに関しては吻合の術式と

血流のエネルギー損失や左右肺血流量などわかりやすい臨床的な出口が見定められていたが^{3, 12~14)}、脳動脈瘤を含む動脈瘤に関し、瘤破裂というライフイベントは wall shear stress (WSS) が何らかの力学的なストレスを瘤壁にかけることが誘因かもしれないという期待から、多くの工学系研究者が医師から画像データをもらい動脈瘤の WSS 解析を行ったが²⁰⁾、結局のところ血管の破綻などは血管壁という構造体にかかる引張応力などの構造力学的なストレスもあれば変性した血管壁の脆弱性という材料力学的な因子もあり一概に流体がもたらす WSS だけで語れるものでもなく、明快な出口を見出すことに難渋した²⁰⁾。また 4D flow MRI でも WSS は計算できるので、実計測で WSS が求まることの期待は高まったが⁶⁾、WSS は血管壁近傍の速度勾配から計算される値であるため空間分解能に限界のある MRI 画像からはどうしても WSS が過小評価される問題が発生し、「WSS の真値はなにか？」という一見科学哲学上の問題のような新たな技術上の問題を提言することとなった^{1, 6)}。また超音波の左室内心腔の渦流の可視化からは「渦があるから良いのか、悪いのか」とか「大きな渦が良いのか小さな渦が良いのか」などという素朴な疑問が沸き起こったが、一方で流体力学的には「渦」というのは現象論に過ぎず、物理学的な厳密な定義がなされないために定量的な評価も定性的な評価も不十分なまま臨床への出口を見失った。後述のようにこれらは解析学ある

いは物理学としての流体力学には立脚していても微分幾何学ならびに位相幾何学の視点を欠いた結果であった。

一方で明確な出口ありきで冠動脈疾患での虚血診断のために冠動脈 CT を基に非侵襲的に FFR (fractional flow reserve) を CFD で計算する試みが 2010 年代初頭から起こり²¹⁾、大規模な臨床研究そのものや Quality control の観点からは一定の成功を収めたが²²⁾、同時に同一の目的でビッグデータをより短時間で処理するために Monte Carlo simulation 等のデータサイエンスに基づく手法と組み合わせてなされる技術も発表され²³⁾、もはやどこまでが物理方程式を解いていてどこからが経験に立脚するデータ推定なのか不明瞭となり、折しも深層学習や機械学習が台頭する今日において、計算時間や電力などのコストのかかる大規模数値計算の意義をめぐって技術の意義そのものを議論される時流となっている²⁾。瘤破裂などのライフイベントの有無や FFR 値などの単一パラメータ推定を出口とするならば血流情報以外にもありとあらゆる観測データを投入し、多変量解析や機械学習などのデータサイエンス上の手法に基づくほうが演算時間も圧倒的に短く推定精度も高い可能性があり、「場の理論」としての血流解析の出口設定としてそもそも適したものであるか定かではない。

開発の現状およびコンセプト

上述のような時代背景のなか、われわれは循環器疾患患者の心機能予後・遠隔生命予後向上のためにそれでも血流解析を推し進めてきた。われわれは一貫して血流解析は「場の理論」とであるというコンセプトのもと、数理科学および循環生理学の根幹を固めながら、治療のための解析という出口を見定め、独自の道での開発を進めてきた。

例えば 4D flow MRI に関していえば、もとより心臓 MRI は心機能診断のために存在する診断装置であるというコンセプトから、多断層位相コントラスト法に多断層 cine 画像である SSFP (steady state free precession) を重ね合わせ、非造影拍動追跡で

の可視化を確立した。MRI 血流解析はデータの質に解析結果が大きく依存するため、撮影プロトコルから抱き込むことを開発のコンセプトとし、結果多断層矢状断での 2 シリーズの撮影のみを行い、必要な計測や断面の再構築をすべて後解析で行う方法を採用している (図 3)^{2, 3, 24)}。左右心室容積、駆出率、心拍出流量、弁逆流量に加え加速血流の部位や程度が一望できることや大動脈や肺動脈内の spiral flow の存在が視覚化できることが利点である²⁴⁾。また体・肺循環系での血流エネルギー損失を定量し、心負荷がどの時相のどの部位で合計程度であるかを定量し、現状の心機能だけでなく心機能予後に影響を与える病的な乱流が発生する力学的ストレスを計測している^{1~3)}。Systematic な直交座標系での Scan data で撮像時間を短縮し、撮像パラメータを画一化したのちにすべてを後解析に任せる方法にはソフトウェア上の座標変換などの工夫があるが、再現性を担保しやすいというコンセプトがある。

血流エネルギー損失に関して説明すると、流れのエネルギーというのは管腔の各断面で定義され、運動エネルギーに相当する動圧に静水圧を加えた全圧が管腔の出入口で損失する圧差に流量をかけたものとして定義される¹⁾。この定義は超音波で大動脈弁狭窄症において ELC_o という上行大動脈での圧力回復を反映した血行力学上の重症度評価指標と同じコンセプトである²⁵⁾。筆者らはこの定義と Navier-Stokes 方程式を連立し、生理学的に妥当であると考えられる境界条件を投入し積分し、本質的にこの血流エネルギー損失というのは乱流がもたらす血液の粘性散逸であることを証明し、再定義した^{1, 26)}。結果、定義式に血圧の項を含まないままエネルギー損失を評価できる一方で、定義式に速度分布の勾配を含み、完全な流れ場の可視化ができなければならない。この方法は血圧を計測できない 4D flow MRI や超音波 VFM には適した方法であるが、速度勾配値が画像解像度や画像ノイズの影響を大きく受けるところに限界がある⁶⁾。しかしながら血管腔に限らず心腔内でも計測が可能な指標で、例えば収縮期の後負荷も拡張期の前負荷もすべて一心周期を通じ負荷として定量が可能なため使い勝手の良い指標であ

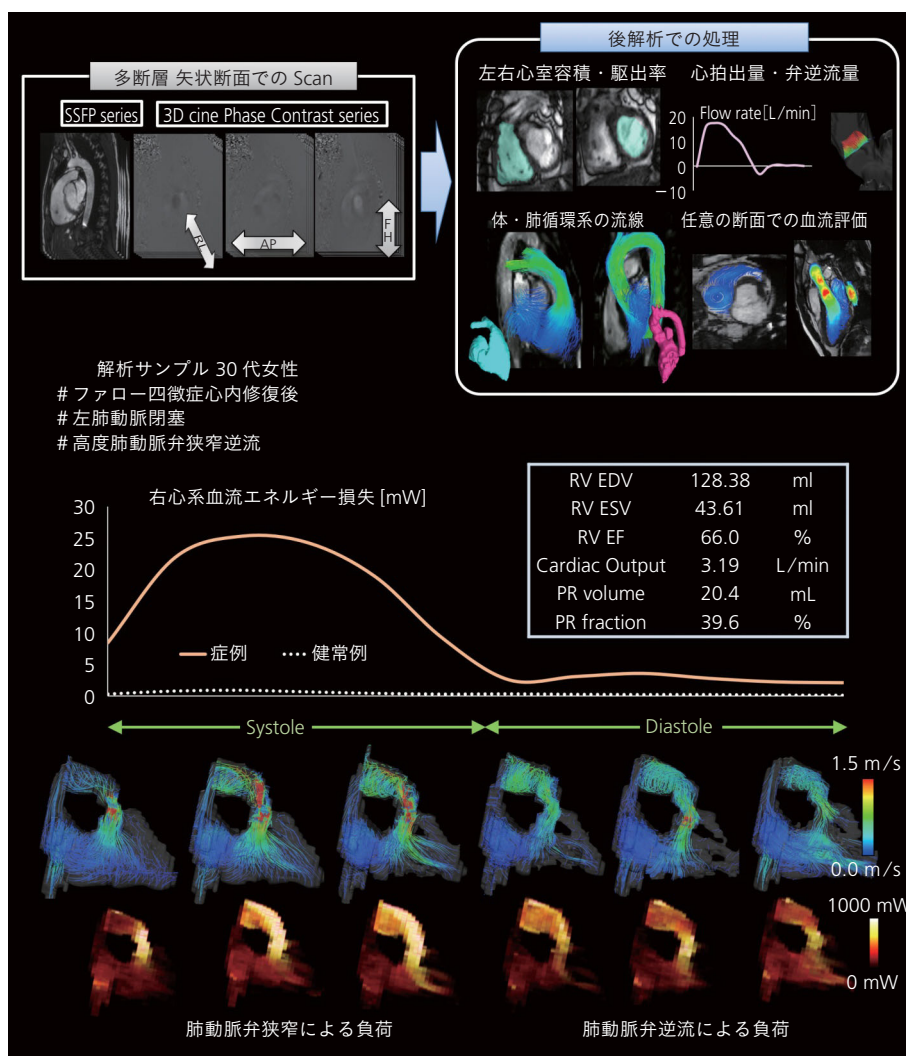


図 3 4D flow MRI 血流解析の実例

多断層矢状断で SSFP による cine 画像と位相コントラスト画像を撮影し、後解析により左右心室容量、心拍出量、弁逆流量を定量。体・肺循環系での流れの可視化により加速血流や旋回流などの様相がわかる。また任意の断面での血流評価も可能。心負荷の指標としてエネルギー損失を一心拍で定量・可視化できる。サンプルは 30 代女性、Fallot 四徴症心内修復後、左肺動脈閉塞で高度肺動脈弁狭窄および逆流を来した症例。右室容積の著明な拡大はないが、高度狭窄および高度逆流により健常心と比較して右心系に多大なエネルギー損失がかかっていることがわかる。

る。上述の ELC₀ はすでに圧較差そのものよりも生命予後を反映することが高齢者大動脈弁狭窄症においては実証されている²⁷⁾。物理学的には血液に粘性があるために乱流で摩擦が発生し、熱などに放散されるエネルギーを計測していることになる。われわれは MRI や VFM でのエネルギー損失について心臓弁膜症²⁸⁾、先天性心疾患²⁹⁾、心筋症³⁰⁾などでの計測を行い、心室機能の荒廃との関連を示している³¹⁾。

一方で MRI や超音波の可視化の醍醐味は心臓内の渦流をそのパターンとともに眺めることであり、例えば僧帽弁手術後には渦流の向きまで大きく変わ

るため渦パターンに何らかの意義深さを感じさせる^{26, 28)}。これまで心臓の渦に関する議論は歴史上も多々なされてきたが³²⁾、渦を現象として記述するにとどまり、その意義を解明するに至っているとは言い難い。物理学的には渦は単なる現象に過ぎないが、数学上、特に微分幾何学上は指数定理 (Poincaré-Hopf の指数定理) により、渦中心にはそれに対応する流れ関数の鞍点 (saddle point) つまり流れの衝突点が存在しなければならないことになる³³⁾。つまり渦が一つできると、どこかに流れの衝突点ができることをこの定理は意味しているが

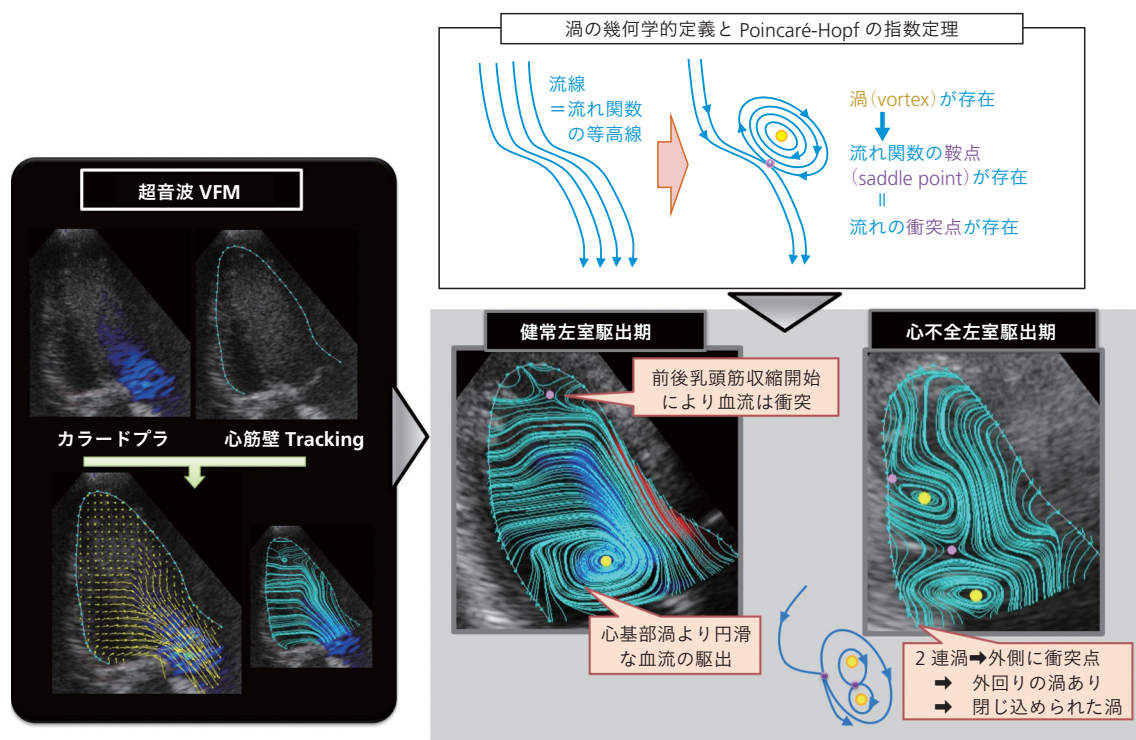


図 4 超音波でみた心内渦と幾何学的意義

流れのベクトルをつないだ線を流線といい、流れのポテンシャルを意味する流れ関数の等高線となっている。渦が発生すると Poincaré-Hopf の指数定理により同数の流れ関数の鞍点が存在しなければならない。流れ関数の鞍点は流れのベクトルが左右から衝突し上下に発散する衝突点となる。

超音波 VFM はカラードブラ情報をもとに壁運動を境界条件として連続の式を解き、心内の流れを可視化する方法で、渦を計測する方法として期待された。健常例収縮期には心尖部に両側乳頭筋の収縮の開始により流れの衝突点が発生。また心基部には渦流から滑らかな駆出血流が得られている。心不全心ではしばしば 2 連渦が発生するが、渦の連結部位に加えもう 1 つ衝突点が外側にあり、これは 2 連渦を取り巻く大きな渦の存在を意味する。しばしば心内の渦が閉じ込められる要因となる。

(図 4)、流れの衝突点は力学的な均衡点でもあり、ある意味では渦よりも意義深い。heart vortex という用語はこれまで文献上に無数に出現してきたにもかかわらず、この衝突点である saddle point という用語が文献上に出現しないままであったことは他の物理学の分野、例えば量子場のアノマリーの理論が Poincaré-Hopf 類縁の Atiyah-Singer の指数定理に立脚してきた事例³⁴⁾などと比して血流解析が現代数学の潮流に疎かったことを意味している。これら指数定理は流れ場という解析学的情報と渦という幾何形学的定義とを連結する定理でもあり渦を議論する上で避けて通れない数理理論である。

一方実測よりも計算の趣の強い CFD シミュレーションでは血管形状を正確に抽出することも重要ではあるが、形状の出入口に与える生理学的な条件を正確に決めることがより重要である。シンプルなモデルでは入口に流量、出口にゼロ圧を与え定常流れ

を計算するものも存在するが²⁰⁾、例えば狭窄部の平均的な圧較差を知りたければそれでも良いが、その計算解から言及できる医学的事実はごく限られていることは十分留意すべきである²⁾。また虚血性心疾患など流量そのものが計算で求めたいものになる場合には出入口に流量を与えることはふさわしくない。このような複雑な事情から出入口に電気回路モデルを設定して CFD シミュレーションを行う手法が広く行われ、出入口に非常にたくさんの抵抗やコンプライアンスなどのパラメータを設定するため “Lumped parameter model” と呼ばれる^{3, 12)}。しかしこれが末梢血管組織を模倣する代替物としてふさわしいかどうかは別問題である。第一に抵抗値などのパラメータを膨大に決める必要があり、モデルが実測値に合ったというよりも実測値に合わせるようなモデルに堕してしまう懸念がある。循環生理学に準拠すると末梢血管組織も例えば反射波や慣性力や

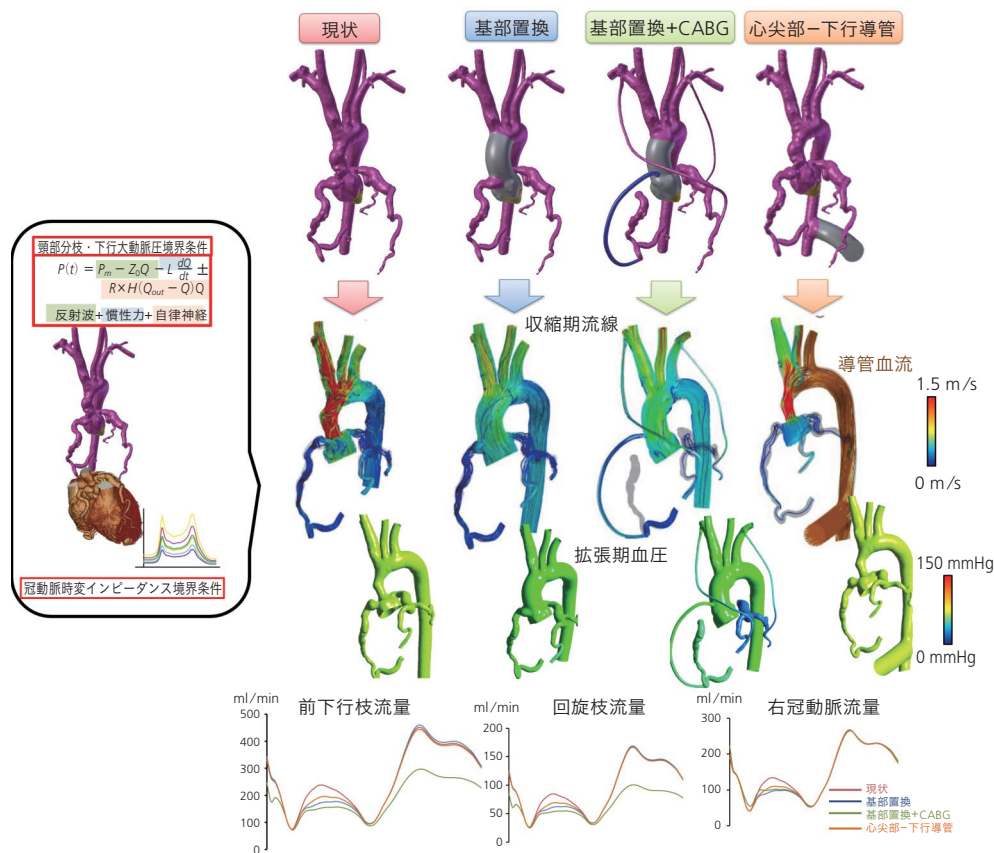


図5 仮想手術としてのCFD解析

CG上で仮想的な形状を作成してCFDシミュレーションを行い血行動態を予測することができる。症例は30代女性。小児期に大動脈弁上狭窄で手術を行ったが、その後再狭窄を来し、左室圧が高圧にさらされ左室心筋の求心性肥大を来し、またValsalva洞圧が高圧にさらされ両側とも冠動脈瘤となった患者。上行基部置換に伴いValsalva洞圧が低下することによる術後の虚血が懸念されたため、現状、基部置換、基部置換で冠血行再建を冠動脈バイパス(CABG)で行ったもの、心尖部-下行導管にしたもので仮想血行再建を行った。結果CABGでは拡張期左冠灌流圧が低く虚血を誘発する可能性があり、心尖部-下行導管では収縮期の頭頸部の血流分配に懸念がもたらされた。

引き込みの駆動力が存在し、Fontan循環では呼吸や体心室拡張などの駆動力が存在するが³⁵⁾、Lumped parameterなどの電気回路モデルでは時変電圧を入れない限りにおいて能動的な駆動力を組み込むことは不可能である^{3,36)}。このためわれわれは原則としてCFDモデルの出口境界には反射波を投入し、大動脈弓が絡む問題には自律神経調整項に数学的にon/offを入れるためHeaviside関数という超関数を用い、虚血等の末梢灌流域が重要な問題においては時変インピーダンスを投入するという原則で境界条件を設定している³⁶⁾。例えば冠動脈バイパス手術でのシミュレーションでは大動脈弁には流量波形を、頸部分枝と下行大動脈では反射波と自律神経調整項を、冠動脈には心筋灌流量に応じた時変インピーダンスをという具合である(図5)^{2,36)}。

一方壁面境界に関しては今日では心臓の壁運動や弁の運動などが血流に与える影響を流体構造連成解析として心臓、血管構造を構造体としての方程式を解き、シミュレーションする方法は広く存在する¹⁴⁾が、その大半は構造解析における物性値を一般的な弾性係数を代入して行っており、現実的には動脈硬化などを来した血管は一般的な物性値ではもはやなく、拍動を加味さえすれば生体そのものに近づくものではないことは十分に留意が必要である。また心臓弁などの大きな変形を来す構造物と流体との相互作用にはメッシュの運動制御に関する技術的な問題が存在し、埋め込み境界法(immersed boundary method)では流体メッシュと構造体メッシュを独立に張り弁を物理量の分布のようにして解析する。ALE(arbitrary Lagrangian Eulerian)法では

メッシュの移動も方程式解から決めるが³⁷⁾、力学的均衡が得られている正常弁周囲の血流をシミュレーションすることには十分成功してきたが、心臓弁膜症のように高度な乱流が発生し、弁が逸脱して力学的均衡を崩すような現象ではかなり難易度が高く、メッシュを時空間で作成し制御する Space-Time 法と呼ばれる高度な方法以外では現状では実現不可能である³⁸⁾。

技術の成熟に対して validation の重要性を唱える動きは国内外にあるが、従来の機械工学的な手法である計測値との差異の検証に加え、FFR 推定などでは多施設共同臨床研究成果から臨床統計学的手法での評価が行われるようになり²²⁾ validation のあり方は一様でない。例えば大動脈などでは CFD での計算結果と同一症例での 4D flow MRI での計測結果を比較して相関を取ったりする場合⁶⁾に、これはどちらの技術がどちらの技術を参照にして validation されているのか？という問いに答えることは案外と難しい。CFD は数値計算なので計算仮定は結果に大きな影響を及ぼすが、それでは MRI 値が真値でそれに近づけばいいのかというと、MRI は数値計算解にはない計測誤差を多分に含むため定量的には validation することができないが、あるべき時相であるべき場所に渦流や逆流が発生するなど流れの特徴の再現性を確かめる“定性的 validation”は可能であるし、また MRI 値の誤差の許容範囲に関しては CFD 計算解などの理想解と validation して許容誤差範囲を決める“定量的 validation”は有意義である。

診断・治療への応用と今後のあり方

血流解析は上述のように多種多彩に渡るため診断・治療への応用に関しては疾患ごとに解析方法との相性がある。例えば CFD シミュレーションは上述のように流体構造連成解析を行ってすら、心臓弁膜症の解析には現状は不向きであるが、血管疾患や先天性心疾患には比較的なじむ解析方法で、現状の血流だけでなく CG (computer graphics) 技術と組み合わせることで「仮想手術シミュレーション」

が可能であり、特に非解剖学的な血行再建を行う際には有効である (図 5)^{1, 3)}。特に先天性心疾患遠隔期で再手術を検討する際には極めて有益で、Fontan 手術後の肝因子分配不均等による肺動静脈瘻の問題などは CFD 解析で術式を検討する以外に手立てが現実的には存在しない³⁾。

一方 4D flow MRI や超音波 VFM は心臓弁膜症がもたらす心負荷をエネルギー損失でもって定量することが可能であり、治療効果などの判定に使用しやすく、術後の渦流の変化を追跡できるので有益であるが (図 3)、冠動脈などの狭小径の血管の診断には向かない。特に 4D flow MRI に関しては超音波ビームが入りにくい右心室や大動脈でも血流計測が可能であるため右心系の疾患²⁴⁾や大動脈解離などの大動脈疾患での診断³⁹⁾は有益である。われわれは成人先天性心疾患の右心室に関して 4D flow MRI での診断を積極的にとり入れ、術後の評価にも用いている。また慢性大動脈解離では偽腔流量をマッピングすることで解離の病態を詳細にとらえることができ、CT で大動脈径だけを追っている従来の経過観察からは一段進んだ情報が得られることが期待できる³⁹⁾。

また超音波での IVPD は簡易に非侵襲的に左室能動拡張能を定量できるため、右心容量負荷疾患に対する手術後の左室への影響について未然に左室の拡張予備能を推定できる可能性がある。具体的には高齢者高血圧の心房中隔欠損症の術前患者などの左右短絡疾患に左室拡張障害が合併した場合や孤立性高度三尖弁閉鎖不全で右室拡大を伴う場合の三尖弁形成または置換手術を前提にした術前患者などである。われわれは右心容量負荷を伴う成人先天性心疾患患者では左室の能動拡張が維持されている場合には左室の駆出率のいかにかわらず手術を先行し、維持されていない場合には潜在的な左室拡張不全であると考え、抗心不全療法を先行させる戦略をとっている。

上述のように血流解析は血流動態を「場の理論」である流体力学によってとらえる学問であり統計学や機械学習などのデータサイエンスが支える経験論的なアプローチでは今日でもなお解決が困難な疾患

群や症例においては理論的なアセスメントが可能である。そのため、特に歴史がまだ不十分である成人先天性心疾患や疾患別の縦割りガイドラインではまだ語りつくせない複合疾患症例などにおいては、疾患を「流れ場」の乱れとしてとらえる血流解析は実践的に治療に活きる手法となることが期待される。この数年で急速に商品化に至る血流解析技術は本邦含む先進諸国から実現し、今後も新たな技術が台頭することが予測されるが、根本的に数理理論と循環生理学に深く根ざしたものであることが技術の基盤を強固なものにすると考えられる。

文献

- 1) Itatani K: Advances in Hemodynamic Research. Nova Science Publisher, New York, 2015
- 2) Itatani K, Miyazaki S, Furusawa T, et al: New imaging tools in cardiovascular medicine: computational fluid dynamics and 4D flow MRI. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 65: 611-621, 2017
- 3) 板谷慶一, 山岸正明, 夜久 均: 先天性心疾患治療における血流解析手法の役割. *日本小児循環器学会雑誌* 33: 371-384, 2017
- 4) Landau LD, Lifshitz EM: Fluid Mechanics, 2nd Edition. Butterworth Heinemann, Oxford, 1987
- 5) Wei F, Westerdale J, McMahon EM, et al: Weighted least-squares finite element method for cardiac blood flow simulation with echocardiographic data. *Comput Math Methods Med* 2012: 371315, 2012
- 6) Miyazaki S, Itatani K, Furusawa T, et al: Validation of numerical simulation methods in aortic arch using 4D Flow MRI. *Heart Vessels* 32: 1032-1044, 2017
- 7) 梅津光生: Bloody Engineer の医療への挑戦. *人工臓器* 39: 9-11, 2010
- 8) 松本洋一郎: 平成 29 年度 次世代医療機器・再生医療等製品 評価指標作成事業 血流シミュレーションソフトウェア審査 WG 報告書. http://dmd.nihs.go.jp/jisedai/blood_flow/H29_blood_flow_report.pdf
- 9) Sugawara M, Kajiya F, Kitabatake A, et al: Blood flow in the heart and large vessels, Springer Japan, 1989
- 10) Kilner PJ, Yang GZ, Mohiaddin RH, et al: Helical and retrograde secondary flow patterns in the aortic arch studied by three-directional magnetic resonance velocity mapping. *Circulation* 88: 2235-2247, 1993
- 11) Van Haesdock JM, Mertens L, Sizaire R, et al: Comparison by computerized numeric modeling of energy losses in different Fontan connections. *Circulation* 92 (Suppl II): II 322-II 326, 1995
- 12) Bove EL, de Leval MR, Migliavacca F, Computational fluid dynamics in the evaluation of hemodynamic performance of cavopulmonary connections after the Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 126: 1040-1047, 2003
- 13) Pekkan K, de Zeeuw D, Ge L, et al: Physics-driven CFD modeling of complex anatomical cardiovascular flows-a TCPC case study. *Ann Biomed Eng* 33: 284-300, 2005
- 14) Hasan A, Kolahdouz EM, Enquobahrie A, et al: Image-based immersed boundary model of the aortic root. *Med Eng Phys* 47: 72-84, 2017
- 15) Garcia D, Del Alamo JC, Tanne D, et al: Two-dimensional intraventricular flow mapping by digital processing conventional color-Doppler echocardiography images. *IEEE Trans Med Imaging* 29: 1701-1713, 2010
- 16) Itatani K, Okada T, Uejima T, et al: Intraventricular Flow Velocity Vector Visualization Based on the Continuity Equation and Measurements of Vorticity and Wall Shear Stress. *Jpn J Appl Phys* 52: 07HF16-07HF16-6, 2013
- 17) Kim HB, Hertzberg J, Lanning C, et al: Noninvasive measurement of steady and pulsating velocity profiles and shear rates in arteries using echo PIV: in vitro validation studies. *Ann Biomed Eng* 32: 1067-1076, 2004
- 18) Greenberg NL, Vandervoort PM, Firstenberg MS, et al: Estimation of diastolic intraventricular pressure gradients by Doppler M-mode echocardiography. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280: H2507-H2515, 2001
- 19) Shigemitsu S, Takahashi K, Yazaki K, et al: New insight into the intraventricular pressure gradient as a sensitive indicator of diastolic cardiac dysfunction in patients with childhood cancer after anthracycline therapy. *Heart Vessels*, 2019. <https://doi.org/10.1007/s00380-018-01332-7>
- 20) Valen-Sendstad K, Bergersen AW, Shimogonya Y, et al: Real-World Variability in the Prediction of Intracranial Aneurysm Wall Shear Stress: The 2015 International Aneurysm CFD Challenge 9: 544-564, 2018
- 21) Koo BK, Erglis A, Doh JH, et al: Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *J Am Coll Cardiol* 58: 1989-1997, 2011
- 22) Nørgaard BL, Leipsic J, Gaur S, et al: Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *J Am Coll Cardiol* 63: 1145-1155, 2014
- 23) Hirohata K, Kano A, Goryu A, et al: A novel CT-FFR method for the coronary artery based on 4D-CT image analysis and structural and fluid analysis. *SPIE Medical Imaging* 9412: 1-15, 2015
- 24) Takigami M, Itatani K, Nakanishi N, et al: Evaluation using a four-dimensional imaging tool before and after pulmonary valve replacement in a patient with tetralogy of Fallot: a case report. *J Med Case Rep* 13: 30, 2019
- 25) Garcia D, Pibarot P, Dumesnil JG, et al: Assessment of aortic valve stenosis severity: A new index based on the energy loss concept. *Circulation* 101: 765-771, 2000
- 26) Itatani K, Ono M: Blood flow visualizing diagnostic device. WO2013077013A1 PCT/JP2012/063484. <https://patents.google.com/patent/WO2013077013A1/en>
- 27) Bahlmann E, Gerds E, Cramariuc D, et al: Prognostic value of energy loss index in asymptomatic aortic stenosis. *Circulation* 127: 1149-1156, 2013
- 28) Nakashima K, Itatani K, Kitamura T, et al: Energy dynamics of the intraventricular vortex after mitral valve surgery. *Heart Vessels* 32: 1123-1129, 2017
- 29) Honda T, Itatani K, Miyaji K, et al: Assessment of the vortex flow in the post-stenotic dilatation above the pulmonary valve stenosis in an infant using echocardiography vector flow mapping. *Eur Heart J* 35: 306, 2014
- 30) Nabeta T, Kakizaki R, Itatani K, et al: Four-Dimensional Blood Flow Analysis in Patients with Dilated Cardiomyopathy: A Cardiac Magnetic Resonance Flow Study. *J Cardiac Fail* 22: S177, 2016
- 31) Shibata M, Itatani K, Hayashi T, et al: Flow Energy Loss as a Predictive Parameter for Right Ventricular Deterioration Caused by Pulmonary

- Regurgitation After Tetralogy of Fallot Repair. *Pediatr Cardiol* 39 : 731-742, 2018
- 32) Pasipoularides A : Heart's Vortex : Intracardiac Blood Flow Phenomena. PMPH-USA, North Carolina, 2010
- 33) Sakajo T, Yokoyama T : Word representation of streamline topologies for structurally stable vortex flows in multiply connected domains. *Proceedings of the Royal Society A : Mathematical, Physical & Engineering Sciences* 469 : 20120558, 2013
- 34) Weinberg S : The Quantum Theory of Fields, Volume 2 : Modern Applications. Cambridge University Press, Cambridge, 1996
- 35) Honda T, Itatani K, Takanashi M : Contributions of Respiration and Heartbeat to the Pulmonary Blood Flow in the Fontan Circulation. *Ann Thorac Surg* 102 : 1596-1606, 2016
- 36) Numata S, Itatani K, Yamazaki S, et al : Blood flow analysis of the aortic arch using computational fluid dynamics. *Euro J Cardiothorac Surg* 49 : 1578-1585, 2016
- 37) 久田俊明, 野口裕久 : 非線形有限要素法の基礎と応用. 丸善, 1996
- 38) Bazilevs Y, Takizawa K, Tezduyar TE : Computational Fluid-Structure Interaction : Methods and Applications (Wiley Series in Computational Mechanics). Wiley, Hoboken, 2013
- 39) Takei Y, Itatani K, Miyazaki S, et al : Four-dimensional flow magnetic resonance imaging analysis before and after thoracic endovascular aortic repair of chronic type B aortic dissection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 28 : 413-420, 2019