



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	多目的最適化による動脈分岐形状に関する流体力学的適応要因に関する研究
Author(s)	姫野, 雅子
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(工学)
Dissertation Number	甲第12900号
Issue Date	2017-09-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k12900
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/67512
Type	doctoral thesis
File Information	Masako_Himeno.pdf



学位論文 博士（工学）

多目的最適化による動脈分岐形状に関与する
流体力学的適応要因に関する研究

Study on adapting factors of artery bifurcation shapes to
blood flow using multi-objective optimization

平成 29 年 7 月

北海道大学 大学院工学院 人間機械システムデザイン専攻

姫野 雅子

目次

第1章 序論	1
第2章 頸動脈分岐と腹部大動脈分岐	7
2.1 はじめに	7
2.2 頸動脈分岐の特徴	9
2.3 腹部大動脈分岐の特徴	10
2.4 実験の対象とした実例	11
(1) 頸動脈分岐	11
(2) 腹部大動脈分岐	13
2.5 血流解析のための形状作成方法	13
(1) 形状の最適化を対象とする領域の選択方法	13
(2) 最適化範囲の径と中心線の規定方法	14
(3) 三次元形状作成方法	17
(4) 対象例の実形状の作成方法と再現性の確認	19
(5) 設定した最適化変数	20
2.6 まとめ	21
第3章 血流シミュレーション	22
3.1 はじめに	22
3.2 血流に起因する流体力学的要因	22
3.3 取り上げた要因	26
(1) WSS 関連要因	26
(2) その他の要因	27
(3) 取り上げた要因間の関連性	28

3.4	血流解析計算 (Computational Fluid Dynamics: CFD)	28
(1)	計算方法	29
(2)	CFD の計算格子幅と精度	31
3.5	遺伝的アルゴリズム (Genetic Algorithm: GA)	34
(1)	最適化問題の解決手法	34
(2)	GA の概略	35
(3)	多目的最適化	38
3.6	並列計算方法	44
(1)	CFD 計算の並列化による速度向上	44
(2)	形状による計算時間のばらつき	47
(3)	計算時間の予測	47
(4)	GA による最適化計算に適した並列化	51
3.7	まとめ	52
第 4 章	頸動脈分岐を対象とした最適化シミュレーション	55
4.1	はじめに	55
4.2	要因間の関係の確認	55
4.3	1 段階目の最適化シミュレーションの結果(径のみを最適化対象)	58
(1)	実事例 A を対象としたシミュレーション結果	58
(2)	実事例 B, C, D, E, F, G を対象としたシミュレーション結果	67
4.4	2 段階目の最適化シミュレーションの結果(径と中心線を最適化対象)	69
4.5	まとめと考察	69
第 5 章	実形状と最適形状との差異を表す指標	80
5.1	はじめに	80
5.2	指標の提案	80

(1) 形状差異指数：Geometry Difference Index (GDI)	80
(2) 評価値差異指数：Objective Difference Index (ODI)	83
5.3 結果	85
(1) GDI が ODI に比べ大きな値となった場合	85
(2) ODI が GDI に比べ大きな値となった場合	88
5.4 まとめ	90
 第 6 章 腹部大動脈分岐を対象とした最適化シミュレーション	91
6.1 はじめに	91
6.2 方法	91
6.3 1 段階目の最適化シミュレーションの結果(径のみを最適化対象)	92
(1) 実事例 I を対象としたシミュレーション結果	93
(2) 実事例 II, III, IV, V を対象としたシミュレーション結果	95
6.4 2 段階目の最適化シミュレーションの結果(径と中心線を最適化対象)	97
6.5 3 段階目の最適化シミュレーションの結果(中心線の長さを実形状と同じ長さとした場合)	100
6.6 まとめと考察	100
 第 7 章 結論と今後の展望	112
7.1 結論	112
7.2 今後の展望	113
 参考文献	116
謝辞	130

第 1 章 序論

生体はさまざまな環境の変化に応答して，自らの構造を変化させている．近年，この生体適応の研究で，最適化手法を用いたシミュレーション実験がなされるようになってきた．例えば，骨の力学的適応のしくみについての研究が挙げられる (Tsubota, et al., 2002, Nowak, 2006)．力学的刺激を受けると骨芽細胞が増え，力学的刺激が減少すると破骨細胞の活動が増えるという過程を，微視的な細胞活動レベルでモデル化し，生体実験で見られるような巨視的な構造変化を再現できることが確認されている．また，Hariton らは，血管壁のコラーゲン繊維の配向は，円周方向にかかる力を一様に受けることができる最適な状態になっていると仮定してモデル化し，実際の繊維配向と一致することを確認している (Hariton, et al., 2007)．これらは，仮定した適応モデルでシミュレーションした結果，実形状が再現できるかどうかで，モデルの妥当性を判断している．

一方，動脈も血流の変化に応答して形状を変化させている．血流量の増減は，血管の内側に生じるせん断応力 (Wall Shear Stress: WSS) を内皮細胞が感知し，NO などの化学的シグナルを放出して筋繊維を弛緩させたり，エンドセリン等を放出して緊張を高めたりすることで，径調節が行われている (Chien, 2007, 神谷, 2005, Davies, 1995)．このような短期的な応答の他に，長期的なリモデリングも行われていることが，動物実験で確かめられている (Kamiya and Togawa, 1980, Langille and O'Donnell, 1986, Ward et al., 2000, Masuda, et al., 1999, Sho, et al., 2004, Tulis et al., 1998)．これらによると，内皮細胞の応答が引き金となり，内皮細胞，筋繊維の増殖や内膜のコラーゲンファイバーの組織変化が起きることが示されている．しかしながら，このような長期にわたるリモデリングの実験的研究は，動脈の

直線部分を対象としたものである．実際には血流の様子は直線部位と分岐近傍とは大きく異なる．図 1-1 に，血流に乱れが生じやすい心臓拡張開始期の，計算で求めた直線部位と分岐近傍での血流の様子を示す．直線部位ではほとんど直線的に流れているが，分岐近傍では大きな渦流や逆流がみられる．そのため，直線部位の実験結果のみから，ここでの血管調節の仕組みを理解することは難しい．例えば，直線部位での WSS は同一円周上で，どこも一定値を示しているのに対して，分岐近傍の WSS の分布は一様ではなく，同一円周上でも異なる値を示している．また，血管の形状は径変化と中心線の位置で表現できるが，分岐近傍では径変化以外に中心線の位置変化も起きる．さらに，WSS そのものが時間的に大きく変動する場所や，近接の WSS と大きく異なる場所も存在する．分岐近傍は動脈瘤や狭窄など異常な形状が発症しやすい場所であることから，これらの指標として，WSS の位置的偏差 (WSS Gradient: WSSG) や WSS の時間変動 (WSS Temporary Gradient: WSSTG)、Oscillating Shear Index (OSI) が提示されているが (Chiu and Chien, 2011, Negal, et al., 1999, Bao, et al., 1999, Meng, et al., 2007)，正常な血管のリモデリングへの関わり具合はこれまで調べられていない．

血流に関するシミュレーション実験として，血管の流体解析計算 (Computational Fluid Dynamics: CFD) が盛んに用いられるようになった．異常形状特有の特徴抽出や正常形状との比較により，異常な形状とより関連の大きい要因の推定や将来の発症のリスク推定の試みが報告されている (Lee, et al., 2009, Metaxa, et al., 2010, Hassan et al., 2005, Meng, et al., 2007)．例えば，血流の逆流や渦流が起きることで，WSS が低い部位や，WSS の方向が逆転する度合いが高い部位が現れるが，その場所とアテローム性硬化症が発生しやすい部位とほぼ一致することがよく指摘されている (Ku, et al., 1985, Lee, et al., 2009)．また，このような研究から得られた知見をもとにモデルを構築し，正常な形状から動脈瘤のような異常な形状が発生する経過を追う試みもなされている (Feng, et al., 2008, Watton

et al., 2009).

しかし、血管がどのように血流へ適応しているのか、正常な調節に関して必ずしも解明されているとは言えない。血管分岐の形状は大変個人差が大きく (Schlitz and Rothwell, 2001, O’Fynn et al., 2011), 例えば、頸動脈分岐ではその分岐角度においてさえ、50 例で 31.2° から 97.6° の違いが報告されている (Thomas, et al., 2005). このように、正常な形状そのものが大きな違いを持つため、異常形状の発症しやすい部位から要因を推測する場合とは異なり、正常な血管のリモデリングにどの要因がどのように関与しているのかは推測しにくい。骨のリモデリングの場合には、実験観察結果に統一性があり、また候補となる要因やその関わり具合がある程度推定できるため、比較的適応モデルを構築しやすい。一方、血流への血管の適応問題については、モデルを構築するにしても、多種多様な要因の中から、どの要因を選択すればいいのかさえも迷うところである。現在までのところ、動脈の正常なリモデリングを扱った、適応モデル化による試みは報告例がない。

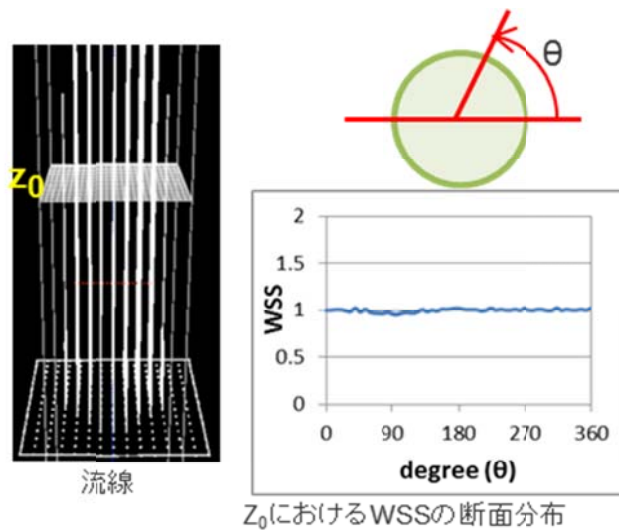
そこで、この論文では「血管の分岐近傍の形状は、何かしらかの流体力学的要因に適応した結果である」と仮定して、多くの形状が持つ共通の要因(特徴)を抽出することで、血流への適応の関わりが大きい要因を見つける方法を提案する。この要因に従って、血管のバイパス手術時に血管形状を作れば、予後がよくなるに違いない。実際、種々行われる血管のバイパス手術では、バイパスする血管をどのように繋ぐかによって術後の経過に差が出ることが知られており、吻合箇所で逆流や渦流が発生する箇所があると後に狭窄が起きやすいことが指摘されている (Ghista and Kabinejadian, 2013, Loth, et al., 2008). また、生体内での適応の仕組み解明のためのモデル構築に発展させることにもつながり、異常な形状の発生メカニズムの理解につながる可能性がある。

今回提案する解析手法を、図 1-2 に示した。手順は以下の通りである。

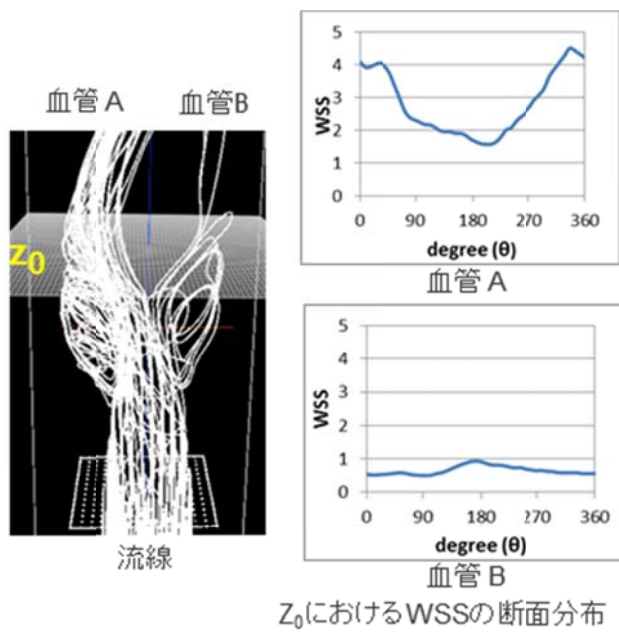
- ① まず，血管の形状が最適化されている要因を複数仮定し，要因とその組み合わせを検討する(図 1-2 の①).
- ② 複数の実際の分岐近傍の血管形状を対象に③を行う(図 1-2 の②,③).
- ③ 要因（要因の組み合わせ）ごとに，a)-c)を行う.
 - a) 要因を満足する最適な分岐近傍の形状を計算で求める(図 1-2 の a)).
 - b) そして，得られた最適形状と実形状を比較し，実形状と最適形状の差異を調べる(図 1-2 の b)).
 - c) 差異の度合いから適応度を推定する(図 1-2 の c)).
- ④ 複数の実形状例から，要因間の比較を行い，より適応度が高い流体力学的要因を探す(図 1-2 の④).

本論文では，この手法を用いて，適応度の高い要因を見いだせるかどうかを調べた．

この論文の構成は以下のとおりである．第 2 章では，対象とした血管分岐とその特徴について述べる．第 3 章では，取り上げた要因とシミュレーション方法について記述する．そして，第 4 章以降に，シミュレーション結果を述べる．



(1) 直管



(2) 頸動脈分岐

図 1-1 心臓拡張開始期(血流に乱れが生じやすい時期)における直線部位(1)と頸動脈分岐(2)の血流の比較

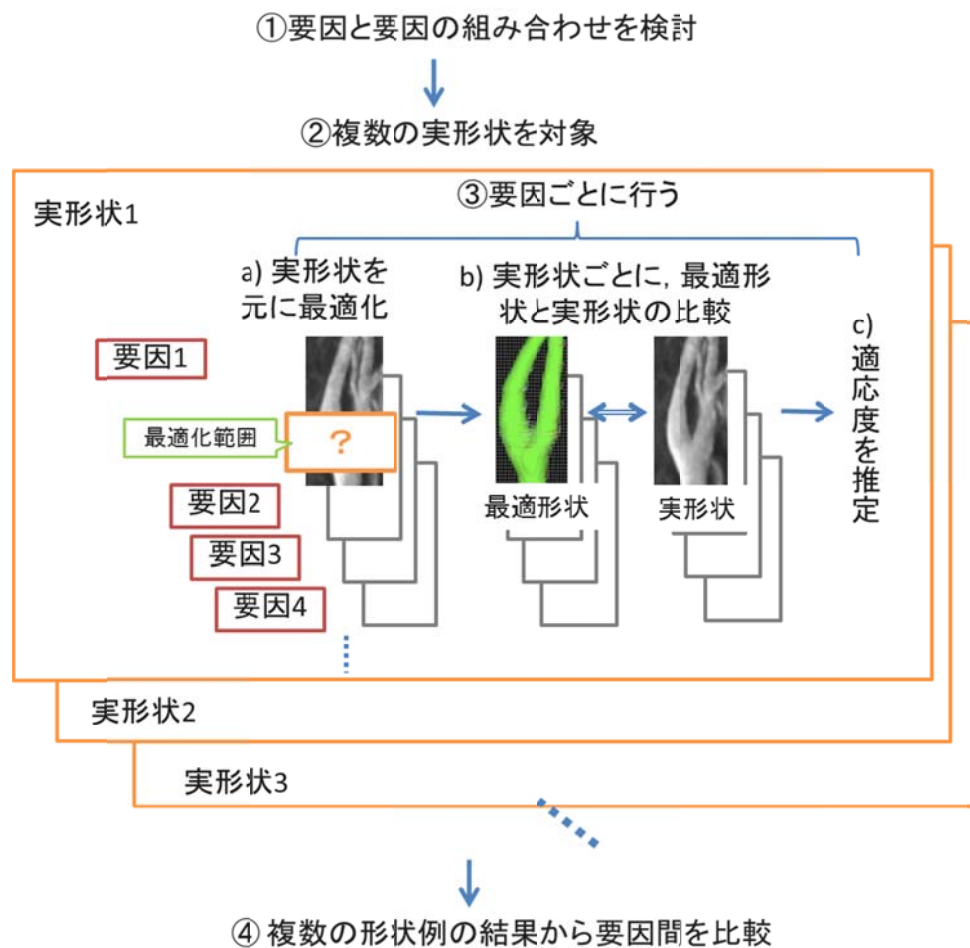


図 1-2 解析方法

第 2 章 頸動脈分岐と腹部大動脈分岐

2. 1 はじめに

この章では，本論文で解析の対象として取り上げた血管分岐とその特徴について述べる．

分岐近傍では血流が複雑な様子を見せ，明らかに直線部と異なる．この研究の目的は，このような分岐近傍において，形状がどのような要因と関連があるのかを調べることである．そこで，太い血管で個人差も大きな頸動脈分岐と腹部大動脈分岐の 2 か所を対象として選択した．体内での位置は図 2-1 に示したとおりである．頸動脈分岐は，総頸動脈(Common Carotid Artery: 以下 CCA)から脳内へつながる内頸動脈(Internal Carotid Artery: 以下 ICA)と顔面へつながる外頸動脈(External Carotid Artery: 以下 ECA)との分岐である．CCA から ICA にかけて頸動脈球という特殊なふくらみを持ち，アテローム性硬化症による狭窄が起こりやすいことが知られている(Schlz and Rothwell, 2001, Thomas et al., 2005)．腹部大動脈分岐は体内でもっとも大きな分岐である．分岐前の大動脈から分岐にかけては腹部動脈瘤が起きやすく，分岐後の腸骨動脈には狭窄が起きやすい(Aggarwal et al., 2011, VanderLaan et al., 2004)．これらの分岐は組織的に異なる特徴を持つ．腹部大動脈分岐はエラスチンを多く含み弾力性のある弾性動脈である．一方，頸動脈分岐は弾性動脈の CCA から筋繊維を豊富に持つ筋型動脈の ICA の切り替わり部位である(Kamenskiy et al., 2014)．生体内の平均的な WSS はこれら 2 か所で異なり，頸動脈では 1.5Pa, 腹部大動脈では 0.5Pa であることが計測されている(Dammers, et al., 2003, Reneman, et al., 2006)．また，それぞれの分岐には大きな個人差がみられる(Schlz and Rothwell, 2001, Redheuil, et al., 2011)．この 2 か所を対象とすることで，組織的にも異なる様々な形状を試すことができる．以下に，それぞれの箇所の

形状の特徴と解析の対象とした実例，および，血流シミュレーションのための形状作成方法を記述する．

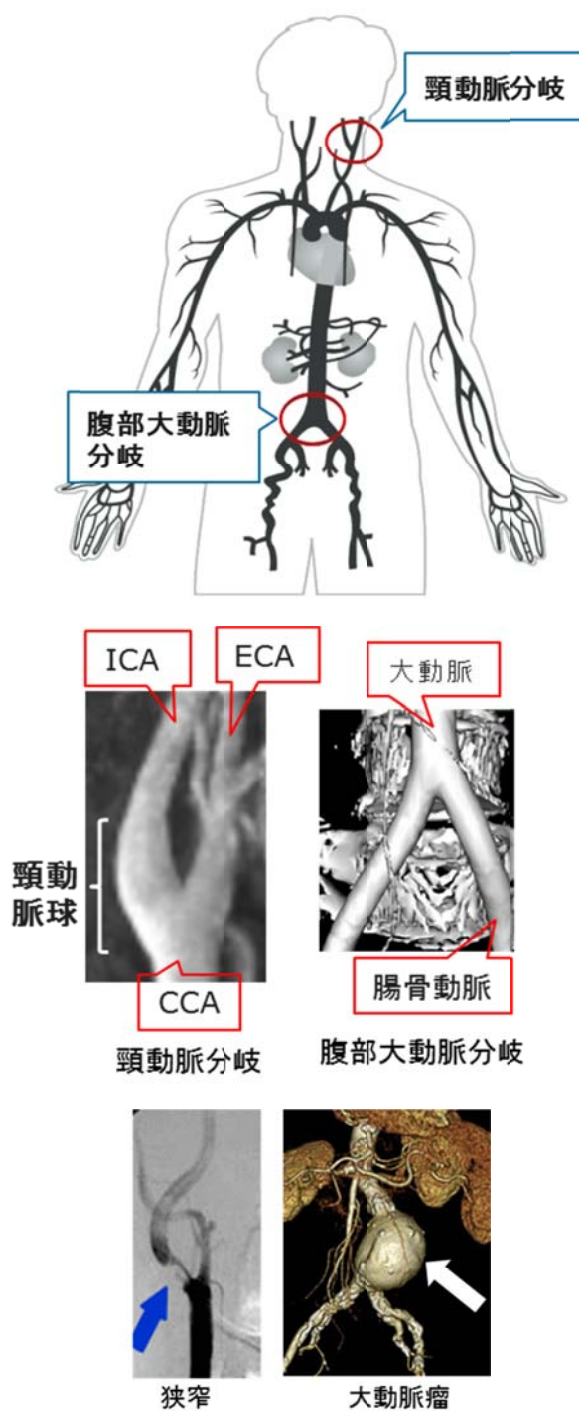


図 2-1 頸動脈分岐と腹部大動脈分岐

2. 2 頸動脈分岐の特徴

これまで、アテローム性硬化症のリスク要因を探る研究が行われ、分岐前後の血管径や分岐角度などさまざまなパラメータが計測されている。また性差や年齢などとの関連性も解析されている。Schulz らは、3000 例(狭窄率 30%以下)の形状を対象に調べたところ、径の比率(ICA/CCA, ECA/CCA, ECA/ICA)は個体差のみでなく、左右の形状間にも大きな差がみられることを確認している(Schlz and Rothwell, 2001)。Goubergrits らは、86 例に対して分岐角度、径変化(CCA, ICA, ECA の径とその変化率)、頸動脈球部分の広がり具合(総頸動脈の面積に対する、分岐直前の内頸動脈側の面積の比率)を調べ(表 2-1 参照)、性差や病歴との関連を解析した。その結果、ICA 側と ECA 側の分岐角度、頸動脈球の広がり具合とそれぞれの径の大きさや分岐角度の間には、関連性が認められず、形状の多様性を述べている(Goubergrits et al.,2002)。また、病歴との関連では、アテローム性硬化症や高血圧のグループとそれ以外のグループでは、頸動脈球の広がりには差がみられ、前者の方が大きかったと報告されている。Thomas らは、年齢層との関連を調べるため、若者のグループと年配者のグループそれぞれ 50 例(健常例)を対象として調べたところ、分岐角度、径の比率、頸動脈球の広がりには違いがあることを示した(Thomas, et al., 2005)。このなかで分岐角度と頸動脈球の広がりには、顕著な差がみられたことを報告している。この 50 形状の分岐角度は 31.2° から 97.6° であり、頸動脈球の広がり度合い(総頸動脈の面積に対する、分岐直前の内頸動脈側の面積の比率)は 1.17 から 2.42 であったと報告している。この個人差の違いは、年齢の高い層でより顕著にみられ、若い世代ではその違いは小さく、9~38 歳の若い世代と 42~75 歳の年配の世代の、それぞれ 50 形状での分岐角度の範囲(最大値と最小値の差)は 26.1° と 66.4° であり、頸動脈球の広がり範囲は 0.64 と 1.25 であったと報告されている(表 2-1)。

表 2-1 頸動脈分岐の分岐角度と頸動脈球の広がり

		Goubergrits et al. 2002	Thomas et al., 2005	
			Young(9～38 歳)	Old(42～75 歳)
分岐角度	平均	61.6° ±16.05°	48.5°	63.6°
	範囲	29° ～ 93°	39.7° ～ 65.8°	31.2° ～ 97.6°
頸動脈球の 広がり	平均	1.1±0.19	1.32	1.1
	範囲	0.68～1.47	1.03～1.67	0.45～2.09

2. 3 腹部大動脈分岐の特徴

腹部大動脈分岐では，多くの場合，アテローム性硬化症と関連がある形状の要素を探す目的で測定がされてきた．それらを表 2-2 にまとめて示す．分岐角度や左右の非対称性が指摘されていることから，これら 2 点についての計測結果の報告が多い．分岐角度は平均 40° 前後(σ : 12 前後)であり，範囲幅は 50° 程度である．Lee らは，349 例の計測値から，分岐角度，分岐前後の径と面積比率，年齢等の要因の関連性を調べた結果，分岐近傍の径の大きさと分岐角度に正の相関(径が広いと分岐角度も大きい)がみられたことを示している(Lee et al., 1982)．ねじれ方にも違いがみられ，右側にねじれる場合も左側にねじれる場合があり，左右の分岐角度に違いが生じる．この分岐の非対称性も個人差が大きい要素である(Barger et al., 1986)．性差では，非対称性に違いがみられる(Barger et al., 1986)との報告がある一方，どちらの要素にも見られないという報告がある(Sun et al., 1994)．また，年齢に関しては，Sun らは，分岐角度が年配者の方が小さく，若者のほうが大きいこと，非対称性は年配者の方が大きく若者のほうが小さかったと報告している．どちらの要

素も年配者にばらつきが大きいことも示されている。

表 2-2 腹部大動脈分岐の分岐角度と分岐後の左右の非対称性

	分岐角度		非対称性	
	平均	範囲幅 (最小-最大)	平均	範囲
Lee et al. 1982	40.8±11.7			
Walburm et. al. 1979	51±13	43 (37-80)		
Bargerion, et al. 1986	35.0±11.1	51(10.4-61.3)	2.2 ± 19.8※ 右側をマイナス, 左側プラス	最大 56.1
Shakeri et al. 2007	44.3±14.77	64 (19-83)	3.78 ± 7.3※分岐角度の補角で比率を計測	0-14.4
Sun et al. 1994	37.7±10.2 Old 32.8±11.8 Young 42.6±5.1		7.5 ± 7.3 Old 11.2±8.8 Young 3.9±2.5	

2. 4 解析の対象とした実例

(1) 頸動脈分岐

今回は、20 代から 80 代の 13 名のボランティアの MRA(Magnetic Resonance Angiography)または CT (computerized tomography)画像から得られた形状の中から、7 例(形状 A から形状 G)を対象例として取り上げた(図 2-2)。30 歳以上が 4 例、20 代が 3 例であり、分岐角度は 30.3° から 87.3° , 頸動脈球の広がり度合いは 0.91 から 2.21 である。それぞれ、Thomas らの 50 例を対象とした範囲の約 80% を網羅しており(Thomas, et al., 2005), 十分な多様性を含んでいるといえる。

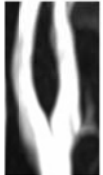
	形状 A	形状 B	形状 C	形状 D	形状 E	形状 F	形状 G
							
年齢	37	47	81	56	22	23	22
分岐角度	60.4	54.9	87.3	42.7	33.0	39.9	30.3
頸動脈球の広がり	1.56	2.06	2.21	0.91	1.32	1.53	1.80

図 2-2 解析で取り上げた頸動脈分岐の実例

	形状 I	形状 II	形状 III	形状 IV	形状 V
					
年齢	48	84	67	64	69
分岐角度	52.7	45.1	67.2	59.6	75.8
左右の分岐角度の差異	5.4	24.1	20.7	34.9	4.9

図 2-3 解析で取り上げた腹部大動脈分岐の実例

(2) 腹部大動脈分岐

ここでは, 40 代から 80 代の 10 名のボランティアの CT 画像から得られた形状の中から, 分岐角度と左右の非対称性を考慮して 5 例を対象例として取り上げた(図 2-3). 5 例の分岐角度の範囲幅は 31° (46° - 75°) であり, 表 2-2 に挙げた 3 件の報告(Walburm et. al. 1979, Bargerion, et al. 1986, Shakeri et al. 2007) の平均的な値 (50° 程度) の約 60% をカバーしている. また, 左右の分岐角度の差異に関しては, Sun らによると, 年配者のグループ (55 歳以上: 平均 11.2°) の方が, 若者のグループ (40 歳以下: 平均 3.9°) よりも大きい(全体の平均は 7.5°) ことが観察されている(Sun et al., 1994). 今回取り上げた 40 代の形状 I は 5.5° , 60 代以降の形状 II~V の平均は 21° であり, これらの 5 例の実形状には十分な多様性が含まれているといえる.

2. 5 血流計算のための形状作成方法

頸動脈分岐を例に説明を行うが, 腹部大動脈分岐でも全く同じ方法を用いて行った.

(1) 形状の最適化対象とする領域の選択方法

血管形状は実形状に合わせて固定する固定領域と, 形状を変え最適化を行う最適化領域に分けて取り扱う. 図 2-4 はこの様子を示し, 上側が頭, 下側が心臓に近い側で, 血流は下から上に流れている. 最適化する領域は, 内頸動脈側の径変化が始まる直前(S_{st})から分岐後の径がほぼ一定値になる地点(S_{ter})までとした. この領域は頸動脈球の膨らみ部位にあたる. そして, S_{st} から半径分上流(心臓側)に流入口を設定した. また, S_{ter} から, 分岐完了地点(S_{bif})と S_{ter} の距離の 1.5 倍分下流(頭側)の地点を流出口とした. 例として形状 A の場合の流入口, S_{st} , S_{bif} , S_{ter} , 流出口の位置と径変化を図 2-4 (2)に示した.

図の横軸は立位の MRA または CT 画像の高さ方向の座標(図 2-4 (1)の z 軸, 流入口を原点とした)を示しており, 左側が心臓側, 右側が頭部側である. また縦軸は半径を示している. 両軸とも流入口の直径の値を 1 として正規化した値を用いて表した. なお, 流入口の径に対する, 流入口と S_{st} の径の差または流出口と S_{ter} の径の差はそれぞれ 5%以下となるように設定した. 血管の分岐を表現するため, ICA と ECA を別々の管で規定し, 総頸動脈は両管を重ねることで表現した. それぞれの管の形状は, 「径」と「中心線の位置 (中心線の形状を表す)」をパラメータとして作成した.

(2) 最適化範囲の径と中心線の規定方法

図 2-5 (1)は最適化領域の「径変化」の規定方法を示している. 図中の縦軸が流入口を原点とした高さ方向(z 軸)の値, 横軸が半径(r)であり, 両方とも流入口の直径の値を 1 として正規化した値を用いた. 図中に示す 6 断面での径からスプライン関数を使って規定した. 流入口, S_{st} , S_{ter} , S_{ter+1} (S_{ter} から半径分頭部側の位置)は固定点であり, 点 A と B の 2 点が最適化の対象点である. 点 A は S_{st} (最適化範囲の開始位置)から S_{bif} (分岐完了点)の間, 点 B は S_{bif} から S_{ter} (最適化範囲の終了位置)の間に位置し, それぞれ図中の範囲 A と B から選択した. 最適化の変数は, 2 点の位置座標(r_i, z_i)の計 4 個である.

最適化領域の「中心線の位置」の規定にも, 点 A と B の 2 点を最適化の対象とした(図 2-6). こちらの制御点は, それぞれ p_i の位置座標(x_i, y_i)と z_i (図 2-4(1)に示した軸方向にあたる. 流入口断面の管の中心を原点とする)の 3 個の変数を持ち, 計 6 個が最適化変数となる.

r と x, y (流入口の直径の値を 1 として正規化したときの値)の探索範囲は次とおりである. これは, 12 実例 (頸動脈分岐 7 実例, 腹部大動脈分岐 5 実例) の最大値と最小値を求め, その範囲を 1.5 倍した値である(式(2-1)-(2-3)).

$$0.18 \leq r \leq 0.8 \quad (2-1)$$

$$0 \leq x \leq 2 \quad (2-2)$$

$$-1 \leq y \leq 1 \quad (2-3)$$

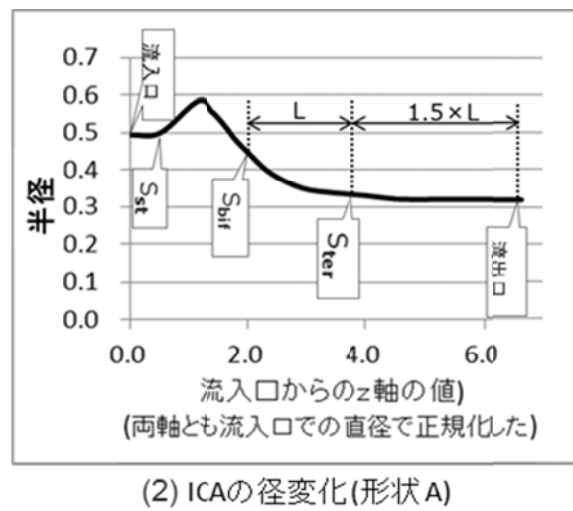
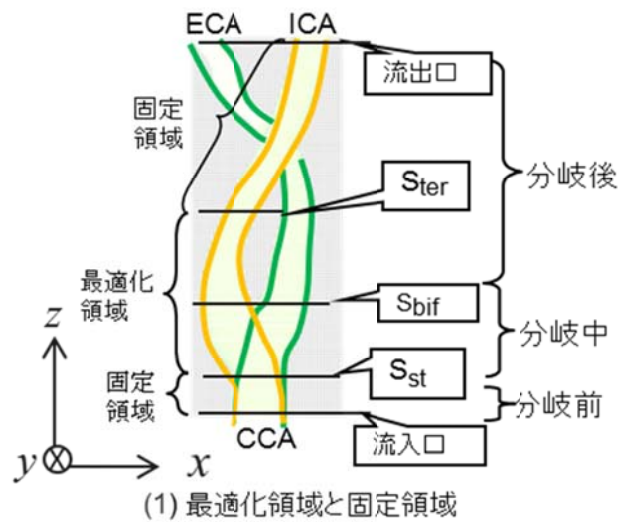


図 2-4 最適化範囲と固定範囲の決定方法 (1)頸動脈球の範囲に当たる ICA の最適化領域のみを最適化の対象とし、他の部位は実形状の値を用いた。(2) S_{st} 、 S_{ter} の位置は、実形状の ICA の径変化から決定した。

図 2-5 (2)に実形状 A を対象とした場合で、点 A と B の 2 点をそれぞれの最適化範囲から無作為に選んで作成した形状例(最適化対象は径のみ)を示した.

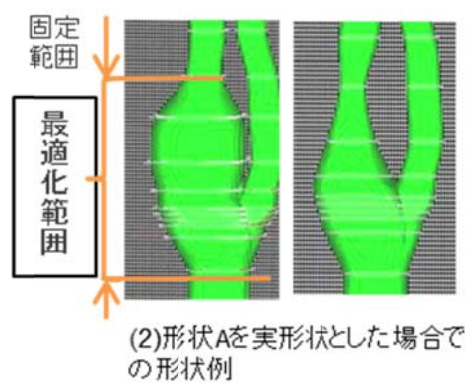
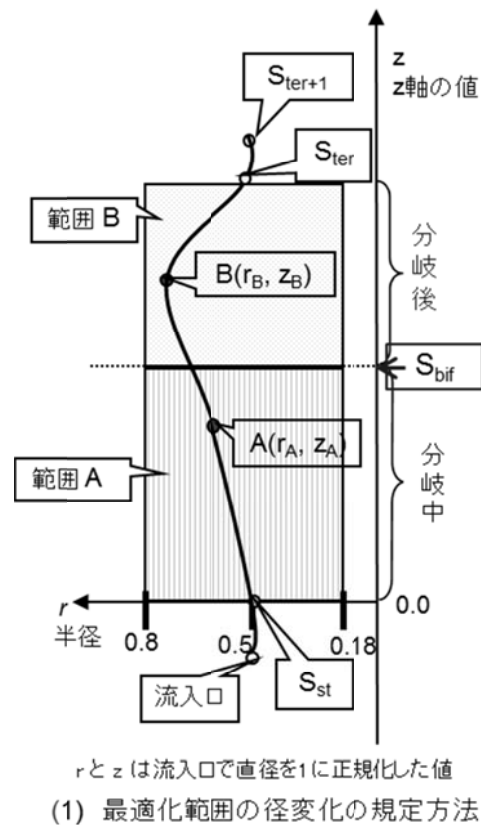
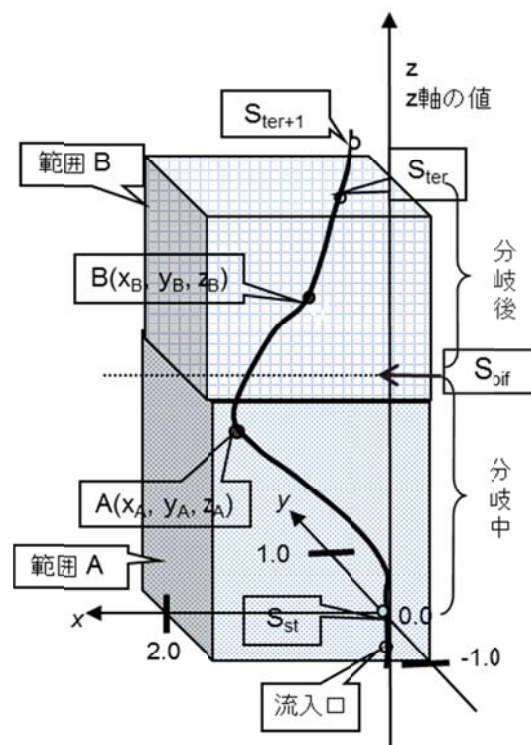


図 2-5 最適化範囲の径の決定方法 (1)点 A と B が最適化の対象点であり、他の 4 点は固定点である. この 6 点を使って径を規定した. (2)点 A と B を範囲 A と B からそれぞれ無作為に選び作成した形状例

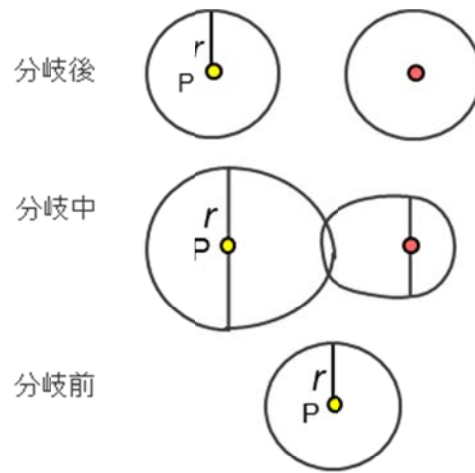


x, y, z は流入口で直径を1に正規化した値

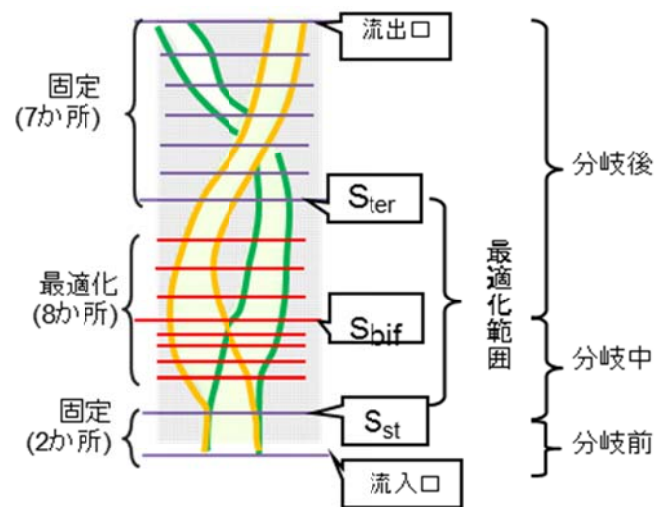
図 2-6 最適化範囲の中心線の位置の決定方法

(3) 三次元形状作成方法

図 2-7 に示した位置の 17 断面形状を滑らかに繋いで、三次元形状を作成した。17 か所の位置は、流入口、 S_{st} 、 S_{bif} 、 S_{ter} 、流出口、分岐中の 4 か所(S_{st} と S_{bif} の間を均等割りした)、 S_{bif} と S_{ter} の間(均等割り)の 3 か所、 S_{ter} 後の 5 か所とした。両管の断面形状は、中心 (p) と半径(r)のパラメータを用いて表した(図 2-7(1))。分岐前と分岐後の断面は、両管とも円で近似した。分岐中は、二本の管の向かい合った部分では単純な円になっていないので、この部分の形状はスプライン関数で表現した。二本の管の外側は中心 p 半径 r の円弧とした。三次元形状は、これらの断面を滑らかに繋ぐことで作成した。



(1) 断面形状作成の模式図



(2) 断面形状の位置

図 2-7 (1) 断面形状の模式図 (2) 三次元形状作成のために用いた断面形状の位置. 17 断面を用いて作成した.

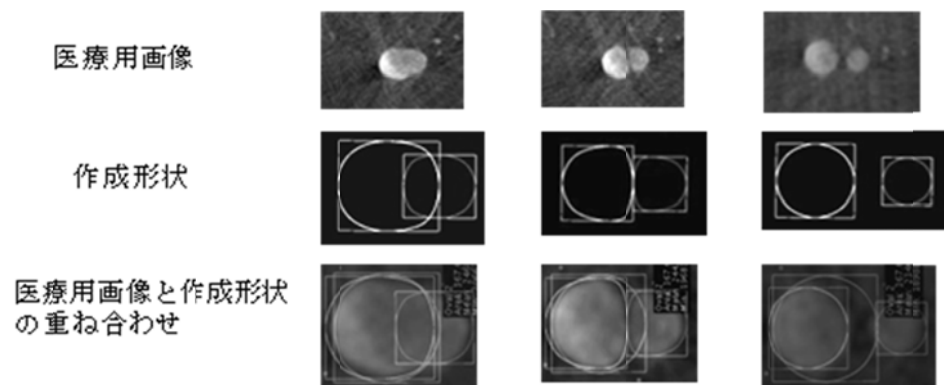


図 2-8 実形状の再現性の確認方法

(4) 対象例の実形状の作成方法と再現性の確認

血流解析用の実形状の三次元形状を作成する場合には、最適化範囲については 2.5 (2) で示した方法を用いて再現した後、図 2-7 (2) で示した 17 か所の断面形状を CT または MRA 画像と比較した。図 2-8 はこの方法で作成した断面形状の一部である。上段が実形状の断面画像で、中段が作成した断面形状である。下段のように二枚の画像を重ね合わせることで、断面形状が実形状と一致しているかを確認した。

(5) 設定した最適化変数

頸動脈分岐の特徴は内頸動脈側にある頸動脈球の膨らみにある．そこで，頸動脈分岐の場合には，内頸動脈側のみを最適化の対象とし，外頸動脈側の径と中心線的位置は実形状の値を用いた．よって，最適化変数の個数は，径のみを最適化の対象とする場合(1段階目)には4個(最適化範囲の点AとB)，中心線と径の両方の場合(2段階目)には10個(径4個と中心線6個)となる．なお，1段階目と2段階目については，4.1節に後述する．

腹部大動脈分岐では，分岐後の両管の径にほとんど差がないことから，同じ断面位置の径は，両管とも同じ値とした．中心線に関しては，この部分は分岐後が非対称となるのが特徴であるので，両管とも別々に設定した．よって，最適化の対象が径のみの場合には4個，中心線と径の両方の場合には16個(径4個と中心線12個)となる(表2-3)．

表 2-3 設定した最適化変数の数

頸動脈 分岐	径のみ	4 個	内頸動脈側の径を規定する点 A と B（各点 2 個の値を持つ）
	中心線と径	10 個	内頸動脈側，中心線の位置規定する 2 点（各点 3 個の値を持つ）と径を規定する 2 点
腹部大動 脈分岐	径のみ	4 個	両管とも，同じ値を用いる
	中心線と径	16 個	中心線の位置は別々に規定する

2. 6 まとめ

本論文では，大きな動脈の分岐であり，分岐形状の特徴や組織構成が異なる頸動脈分岐と腹部大動脈分岐の2か所を対象とした．それぞれの分岐では，形状に大きな個体差が見られる．そこで，頸動脈分岐では，分岐角度と頸動脈球の広がり具合から7実形状例を取り上げ，腹部大動脈分岐では，分岐角度と左右の非対称性を考慮して5実形状例を解析対象とした．

形状は中心線の位置と径をパラメータとし，分岐を表現するため2本の管を別々に規定した．なお，分岐前の形状は両管を重ねることで表現した．形状を変えて最適化を行う最適化領域は，径変化が始まる地点から分岐後の径がほとんど一定値を示す地点までとした．その他の領域は，実形状の値を用いて表した．

第 3 章 血流シミュレーション

3. 1 はじめに

本論文での解析方法は、a) 適応していると考えられる要因を複数仮定し、それぞれの要因ごとに、要因を満足させる最適な形状をシミュレーションで求める。b) 得られた最適形状と実形状の差異を調べる。c) 複数の実形状例での結果から、それぞれの要因への適応度を推定し比較する。この章では、a)の本論文で取り上げた要因と最適形状を求めるためのシミュレーション方法について記述する。

3. 2 血流に起因する流体力学的要因

動脈は図 3-1 のように、内膜、中膜、外膜で構成されている。そして、内膜の内側（血流と接する部分）に内皮細胞が層をなし、さまざまな機械的刺激に応答している。

血管には、血流に起因する応力(WSS)と、血圧による円周方向の張力と、身体を回転したり曲げ伸ばしたりすることで長さ方向に伸縮する力がかかっている。このうち、内皮細胞は主に WSS の刺激にたいして応答することが知られている (Chiu and Chien, 2011)。

直線部位での WSS は、MRI や超音波などの手法を用いて *in vivo* で計測されている。ヒトの動脈では、1~7Pa であり、部位によって異なることも示されている (Chien 1972, Malex et. al 1999, Nerem et. al 1992)。大動脈など心臓に近い血管は、エラスチンなどの弾性繊維が多く弾力性に富んでおり(弾性動脈)、中膜に平滑筋細胞を豊富に持つ動脈(筋型動脈)の WSS より低い値であることが確認されてい

る．例えば，弾性動脈である大腿動脈や上腕動脈では $0.3\sim0.5\text{Pa}$ である一方，筋型動脈である内頸動脈では $1.1\sim1.3\text{Pa}$ と報告されている(Robert and Hoek, 2008).

血管の恒常性維持やリモデリングのためには，WSS の絶対値よりも，WSS の変動の方が重要な要素となっていることが，*in vivo* の実験で確かめられている(Kamiya and Togawa, 1980, Langille and O'Donnell, 1986, Ward et al., 2000, Masuda, et al., 1999, Sho, et al., 2004). 例えば，左側の総頸動脈を縛り右側の血流量を増加させたラットでは，手術後 WSS は高い値を示したが，12 週間後には径が広がり WSS は術前の値に戻っていたという結果が示されている (Di Stefano, 1998). また，腸骨動脈と動脈と平行に近接して走行している静脈を吻合すると，吻合部位より心臓に近い側の動脈の血流量が増大する．家兎を使っての実験では，吻合直後の血流量が増大した部位の WSS は 3Pa であったが，4 週間後には径が広がり，WSS は 0.8Pa と元の状態に戻ったという報告もある(Masuda, et al., 1989).

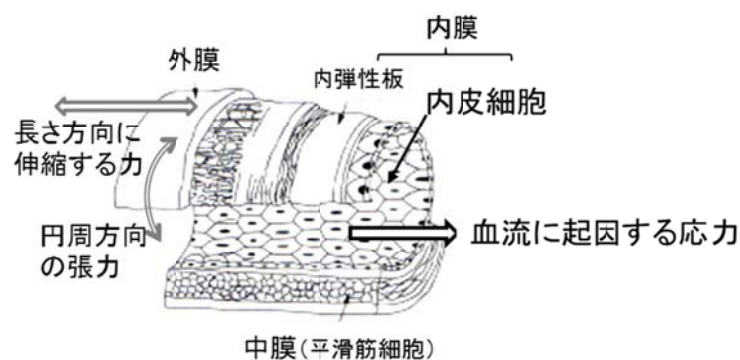


図 3-1 動脈を構成する組織 (神谷,2005 より)

流量が増加したときの内皮細胞の応答のしくみも細胞レベルから組織レベルまで多岐にわたり研究されている。流量が増加し WSS が上昇すると、血管の内皮細胞がその刺激を感知し、NO などの化学的シグナルを放出して筋繊維を弛緩させて径を広め、結果的に WSS を下げる。逆に下がりすぎるとエンドセリン等を放出して緊張を高めたりすることで、径を狭めるというフィードバックの仕組みが知られている (Chiu and Chien, 2011, 神谷, 2005, Gooch and Tennant, 1997, Yu et al., 2006)。このような短期的な応答の他に、長期的なリモデリングも行われていることが、動物実験から確かめられている (Kamiya and Togawa, 1980, Langille and O'Donnell, 1986, Ward et al., 2000, Masuda, et al., 1999, Sho et al., 2004)。これらによると、WSS が高い状態が続くと、内皮細胞の応答が引き金となり、内皮細胞の増殖、筋繊維切断と再構築の過程を経て、血管を構成する組織自体が変化することが示されている。また、血流量が減少し WSS が低くなると、径が狭まるのとともに内膜が厚くなる現象も観察されている (Zhuang, et al., 1998)。これらの反応は、内皮細胞を剥離した状態では観察されないことが確認されている (Tohda, et al., 1992, Sugiyama, et al., 1997)。

上記の実験では、WSS として、心臓の 1 拍動分の時間平均値を取り扱っている。しかし、WSS は拍動に伴い変動するため、瞬間的に高い場合もあれば、平均して高い値を示す場合もありうる。血流パターンの違いによる径変化の様子を、心臓の冠動脈や腸骨動脈の直線部位で調べた実験が報告されている (Kelly and Snow, 2007, Sorop, et al., 2003)。それによると、平均的な WSS は同じでありながら、最大最小の差が大きい(振幅が激しい)場合と小さい場合とで比較したところ、径変化に違いがなかったことが示されている。WSS が定常的でなく瞬間的に高いだけの場合には、内皮細胞は径拡大を抑えるよう応答することも報告されている。径調節への関わり具合は、瞬間的な値よりは時間平均的な値の方が大きいと言える。

狭窄や動脈瘤などの異常形状は、ある特定の血管分岐や屈曲近傍に多く発症する

ことが知られている。例えば、狭窄を引き起こすアテローム性硬化症は、頸動脈分岐、大動脈弓の屈曲近傍、腎動脈分岐などに多い(VanderLaan et al., 2004)。そのため、このような部位の血流の特徴を抽出する試みがなされている。発症部位は、逆流や渦流、流れが内膜と剥離するような位置と一致しているため、低 WSS と OSI(Oscillatory Shear Index : WSS の方向が空間的に変化する割合)との関連性は古くから指摘されてきた(Malek et al., 1999, Himburg et al., 2004, He and Ku, 1996, Lee et al., 2009)。その他にも、アテローム性硬化症が発症しやすい位置と一致する指標として、近接した場所との WSS の差である WSSG(WSS gradient)(Kleinstreuer et al., 2001)、血流が滞る時間(Himburg et al., 2004)、血流量の周期的変化の度合いである WSS harmonic content(Bradley et al., 2006)、時間的な変動の度合いの WSSTG(WSS Temporary Gradient)(Ojha 1994)などが提案されている。動脈瘤のとの関連要因として、発生の段階では WSS と WSSG が共に高い場所に瘤独特の組織変化が現れることが示されている(Meng, et al., 2007)。また、低 WSS との関連も指摘されており、瘤内の組織変化が顕著な場所は低 WSS を示し、瘤の進行との関わりが指摘されている(Meng, et al., 2013, Chiu and Chien, 2011)。また、内皮細胞を実験的に低 WSS, 高 WSSG, 高 WSSTG の状態下で培養したところ、それぞれ特有の遺伝子発現をすることも確かめられている(DePaola, et al., 1993, Bao, et al., 1999)。そのような内皮細胞の応答を引き金として、内膜のエラスチンなどの組織が変化したり、炎症性の反応を起こし血栓が合成されたりと、多岐にわたる反応を引き起こしている(Chiu and Chien, 2011)。このように、10 以上の指標が提示されているが、多くは異常形状との関連から得られたものであり、正常な血管調節にこれらの要因がどの程度かかわっているのかは現在のところ不明である。

3. 3 取り上げた要因

(1) WSS 関連要因

ここでは、WSS 関連要因として、4 種類を取り上げた。WSS として時間平均での高 WSS と低 WSS、場所による偏差として WSSG、時間的変動として WSSTG である。ここでは、提案手法を用いることで、要因への適応度に違いが見いだせるかを確かめることが目的であるので、比較的容易に計算できるこれらの要因を候補として取り上げた。

まず、時間平均値の WSS であるが、分岐近傍では同一円周上でも WSS は異なる値を示す(図 1-1)。そのため、どの値の WSS がどのように作用するのか不明である。そこで、血管壁にはエラスチンやコラーゲンなどの繊維組織があり、ほぼ円周方向に配向している(Canham, et al., 1989, Finlay, et al., 1995)ことから、局所的な径は円周状に変化すると考え、「同一円周上の最も高い値の WSS が作用して円周状に径を広げる」と仮定した。また同様に、「同一円周上の最も低い値の WSS が作用して円周状に径を狭める」と仮定した。

この仮定に基づき最大 WSS は、それぞれの格子 i ごとに時間平均の WSS (time-averaged WSS)を求めたのち、その最大値をとした。拍動流を扱ったため WSS は時間 t の関数となる。 j を時間経過数、 Δt を増分量として、 $t = j\Delta t$ と定義して、次のように最大 WSS を求めた。

$$t = j\Delta t \quad (3-1)$$

$$WSS^i_j = WSS^i(j\Delta t) \quad (3-2)$$

$$time - averaged WSS^i = \left(\sqrt{\sum_{j=0}^n (WSS^i_j)^2} \right) / j \text{ (pa)} \quad (3-3)$$

$$\max WSS = \max(time - averaged WSS^i) \quad (3-4)$$

ここで、 n は計算時間の最終時間経過数である。

最小 WSS は各格子点での時間平均の WSS の最小値であり，最大 WSS と同様の方法で求めた．

時間平均の WSSG と WSSTG の 2 種類の要因に関しても，「WSSG または WSSTG が局所的に高すぎる箇所がないように規定されている」と仮定し，それぞれの同一円周上の最も高い値が作用するとした．

最大 WSSG は各格子の時間平均の WSSG の最大値とした．ここで， m_i を i 番目の格子点で隣接している格子数， $D_{i,c}$ を i 番目の格子点と隣接している格子点 c との距離を示している．

$$WSSG^i_j = \left(\sum_{c=1}^{m_i} \frac{(WSS^i_j - WSS^c_j)}{D_{i,c}} \right) / m_i \quad (3-5)$$

$$time - averagedWS SG^i = \left(\sqrt{\sum_{j=0}^n (WSSG^i_j)^2} \right) / j(pa) \quad (3-6)$$

$$\max WSSG = \max(time - averagedWS SG^i) \quad (3-7)$$

最大 WSSTG は，各格子点の時間平均の WSSTG の最大値とし，次のようにして求めた．

$$WSSTG^i_j = WSS^i_j - WSS^i_{(j-1)} \quad (3-8)$$

$$time - averagedWSSTG^i = \sqrt{\sum_{j=0}^n (WSSTG^i_j)^2} / j(pa) \quad (3-9)$$

$$\max WSSTG = \max(time - averagedWSSTG^i) \quad (3-10)$$

(2) その他の要因

WSS 関連要因以外に，5 種類目の要因として「血管内腔面積」を取り上げた．生体内でもそれぞれの臓器や組織は，必要以上に大きくはなっていない．例えば，心臓の大きさは酸素摂取量と相関関係があり (Stding et al., 2010)，トレーニング中は

大きな心臓を持つスポーツアスリートも、トレーニングをやめると心臓の大きさは元に戻ることが知られている(Pelliccia et al., 2002). 工業製品の場合には、材料を最小限に抑えるよう設計することは一般的である. それと同様に、生体内でも材料を最小限に抑える機構が働いていると考えられる. そこで、「血管内腔面積は必要最小となっている」とした.

(3) 取り上げた要因間の関連性

「最大 WSS を最小にする」という要因は径を広げる方に、「最小 WSS を最大にする」と「内腔面積を最小にする」は径を狭める方に働くと考えられる. このように取り上げた 5 種類の要因間にはトレードオフの関係を示すものもある. 生体内では、一般的に行き過ぎた場合にはフィードバックが働き抑制する機構が働いていると考えられる. そこで、このようなトレードオフの関係を持つ複数の要因の組み合わせを、最適化の目的関数として設定した. 具体的な組み合わせは 4 章に後述する.

3. 4 血流解析計算

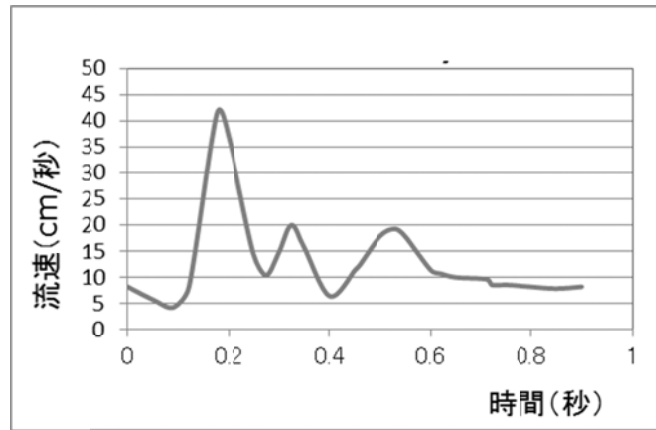
血流解析は Finite Element Method (FEM) (Torii et al. 2001, Watanabe et al., 2002) または Boundary Fitted Coordinate (BFC) に Finite Volume Method (FVM) を組み合わせた方法 (Liu et al., 2004, Kumar et al., 2004) などを用いて行われるのが一般的である. 血管形状は正常な場合、滑らかに変化するため、これらの方法でも計算が可能であり、計算点数にもよるが、PC でも 1 形状当たり数時間で計算できる. しかし、最適な形状を探すためには、さまざまな形状を試す必要があり、探索途中で脳動脈瘤のような凹凸のある複雑な形状が出てくる可能性がないわけではない. そこで、メッシュ作成の必要がなく、複雑な形状を自動的に作成することができるボクセル法を用いることにした.

(1) 計算方法

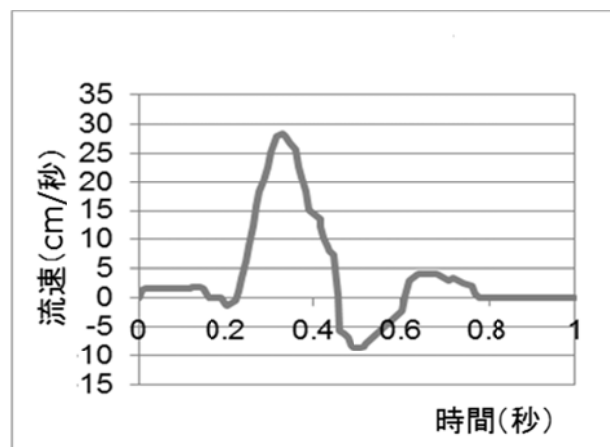
血流は非ニュートン性を示すことが良く知られているが、本論文で対象としている血管は十分太い動脈なので、非ニュートン性の影響は小さく、非圧縮性のニュートン流体として取り扱う。また、血管壁は剛体として取り扱った。血流解析計算としては、非圧縮性の Navie-Stokes 方程式を数値計算で解く **Computation fluid dynamics(CFD)**を用いた。具体的には、理化学研究所 **V-CAD** プログラムで開発した「**Volume of Fluid (VOF)**法を組み合わせたボクセル法と **Quadratic Upstream Interpolation for Convective Kinematics** 法を用いた非定常流体解析システム」を使用した (Noda, et al., 2006)。ボクセル法は対象となる流路を小さい立方体に分割して表現するので、境界では階段状に近似することになり、境界面に沿ってメッシュを作成する **FEM** や **FVM** と比べると、境界での誤差は大きくなる。そこで、ボクセル法と **VOF** 法を組み合わせることで、階段状に近似する誤差を低減した。

本論文の解析は、流入口の直径を 1 として正規化して計算している。最大レイノルズ数は、頸動脈分岐の場合には 1000 (文献(Dammers, et al., 2003, Reneman, et al., 2006)より) とし、流入口の上流に長さ 5 の助走部分を加え、助走部入口にポアズイユ流の速度分布を持つ拍動流を与えた。血流の流入条件としては、頸動脈分岐の場合には文献(Poepping, et al., 2002)より得た図 3-2(1)に示す流速を用いた。両管の出口は自然境界条件とした。通常、非圧縮性の **CFD** では入口出口に圧力の境界条件が必要だが、ここで使用したプログラムは、**MAC** 法と速度圧力の同時調節スキームを使っており、圧力の境界条件は不要である(大野, 磯田 1990)。計算は 5 周期行い、最後の 2 周期分のデータを使用した。

また、腹部大動脈分岐の場合には、最大レイノルズ数を 1180 とし、図 3-2(2)で示した速度分布を用いた。これらは共にボランティアの計測から求めた。そして、形状最適化実験では、血流の流入条件による計算結果への影響は小さいとの報告があることから(Hoi, et al., 2010)、それぞれの分岐の対象例全てで同じ流速分布を用いた。



(1) 頸動脈分岐部



(2) 腹部大動脈分岐部

図 3-2 流入口に与えた流速分布

(2) CFD の計算格子幅と精度

ボクセル法を使う場合には、その精度を保つため FEM や FVM よりも計算点数を増やす必要がある。そこで、本実験で使用する場合の適切な計算格子幅を探した。

まず直径 1 長さ 10 の円管で、最大流速 1 となるポアズイユ流(レイノルズ数 1000)を用いて計算精度を確認した。図 3-3 は計算の格子幅を 0.2, 0.1, 0.05 とした場合の WSS の計算値と理論値との誤差を比で示したものである。流入口と管の傾斜角度が 0° (直管) の場合は、流路にボクセル法を使うデメリットは発生しないので、このデメリットが大きくなる 30° の場合で比較した。計算誤差(error ratio)は、式 (3-11)で求めた。

$$\text{Error ratio} = \frac{|\text{theoretical WSS} - \text{calculated WSS}|}{\text{theoretical WSS}} \quad (3-11)$$

次に、WSS 関連要因(最大 WSS, 最小 WS, 最大 WSSG, 最大 WSSTG)の位置が格子幅の違いにより変化するかどうかを確認した。図 3-4 は格子幅 0.01 と 0.5 の場合の実形状 A での結果である。取り上げた他の実形状も同様の結果が得られ、それぞれの分布にはほとんど違いは見られなかった。

表 3-1 は、32 並列での形状 A でのそれぞれの格子幅における格子数と計算時間を示したものである (Intel Xeon X5570, 2.93GHz with InfiniBand X4 DDR)。1 回の GA による最適化計算には、少なくとも 300 形状 (1 集団 30 形状×10 世代)を試す必要がある。

今回の実験では、WSS の精度の高い値を必要としているわけではなく、形状間の比較ができれば十分である。境界が階段状になっている 30° の角度の場合でも、計算誤差が 0.01 ほどであった格子幅 0.05 の場合と WSS の分布に差がほとんどなかったことと、計算時間との兼ね合いから、格子幅 0.1 を採用した。

表 3-1 3 種類のボクセル幅によるボクセル数と計算時間（32 並列使用）

格子幅	0.2	0.1	0.05
ボクセル数	100,000	800,000	7,000,000
計算時間	7 分	90 分	32 時間

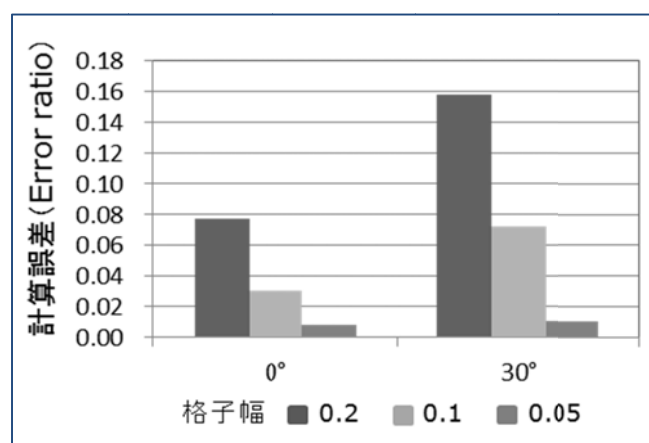


図 3-3 格子幅の違い(0.2, 0.1, 0.05)による計算精度の比較

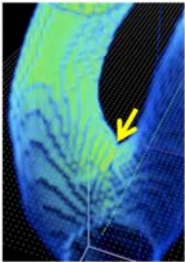
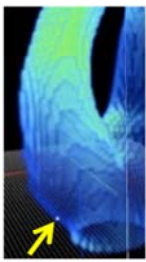
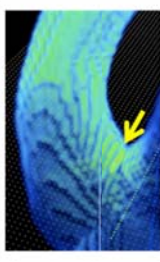
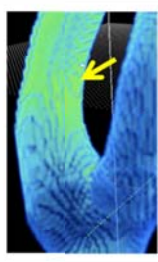
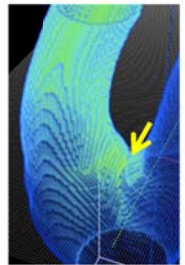
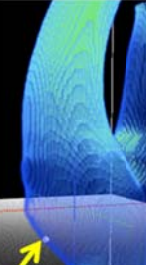
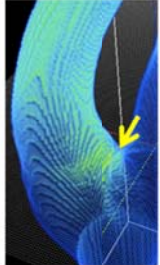
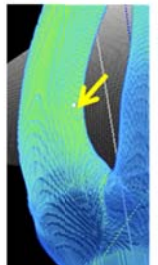
格子幅	最大WSS の位置	最小 WSS の位置	最大WSSG の位置	最大 WSSTG の位置
0.1				
0.05				

図 3-4 格子幅 0.1 と 0.05 での WSS, WSSG と WSSTG の分布 (形状 A の場合). 矢印はそれぞれの最大または最小の WSS の位置を示す.

3. 5 遺伝的アルゴリズム (Genetic Algorithm: GA)

(1) 最適化問題の解決手法

数理計画法や進化的計算は、形状、状態、製作の方法、過程などを最もよく目的に合致させる解を求める最適化問題を解く手法としてよく使われており、川面らによる「最適化理論の基礎と応用」に概要が記されている(川面 他, 2000). それによると、数理計画法は古くから用いられてきた方法であり、変数に関して目的関数や制約条件が線形で表される場合には、シンプレックス法など線形計画法が使われる. 非線形関数では、目的関数の傾斜や勾配を活用する技法である最大傾斜法や漸近法などの手法が用いられている. このような手法は、目的関数および制約条件が数学的に表現でき、一般的に連続関数である必要がある. 骨のリモデリングなどの 生体適応を調べたシミュレーション実験では、この手法が用いられている(Tsubota, et al., 2002, Nowak, 2006, Hariton, et al., 2007). このような力学的要因に関して記述した目的関数は、比較的簡単な数式で表現できるものが多く、計算機によるシミュレーション実験が成功している例といえる. 一方で、血流に対しての血管形状調節に関しては、さまざまな要因の関連性が指摘されており(Kamiya and Togawa, 1980, Langille and O'Donnell, 1986, He and Ku, 1996, Kleinstreuer et al., 2001, Ojha 1994), これらの要因が複雑に絡み合っていると考えられる. また、個人差が大きい全ての形状を記述する目的関数は、単純なものではあり得ず、不連続であったり、変数間に従属性があったりする可能性もある. 近年、進化的計算がよく用いられるようになり. その一手法である遺伝的アルゴリズム(Genetic Algorithm: GA) (Goldberg, 1989)は、目的関数を明示できない場合でも、比較的容易に解を求めることができる. そこで今回は、GA を形状最適化に用いることにした. 以下にその手法の概要を述べる.

(2) GA の概略

GA は、環境に適応した個体が次世代に残るという自然選択の考え方を、問題解決の手法に取り入れたものである。Holland らによる発案(Holland, 1975)を元に、Goldberg らによりアルゴリズムとして提案された(Goldberg, 1989)。図 3-5 は GA の基本的な仕組みを表している(伊庭, 1994)。何個体かの生物が集団を構成しており、これを世代 t の集団とする。それぞれの個体は遺伝子を持っており、それが発現した特徴に応じて適応度が決まっている。図中の四角内の値が適応度(評価値)を示している。これらの個体は生殖活動(交叉：遺伝子の入れ替え、突然変異：遺伝子のランダムな変化)を行い、世代 $t+1$ の子孫を作る。その際、適応度の高いものほど多くの子孫を作りやすく、適応度が低い個体は死滅しやすいようにする(淘汰)。この結果、次の世代 $t+1$ での集団全体での適応度は前の世代よりも高くなると期待される。これを繰り返していくと集団全体がよくなり、適応度の高い個体を発見することができるというものである。

GA には次のような利点がある。

- 個体の作成・選択には確率的要素を取り入れており、また集団で解の探索を行うので、局所解に陥ることが避けられ、大域的に解探索をすることができる。
- 探索の過程では、評価値の優劣の判断のみで十分なので、評価関数を明示的に与える必要はない。
- 多数の解を保持しながら並列的に探索を進めるため、並列計算を実装しやすい。

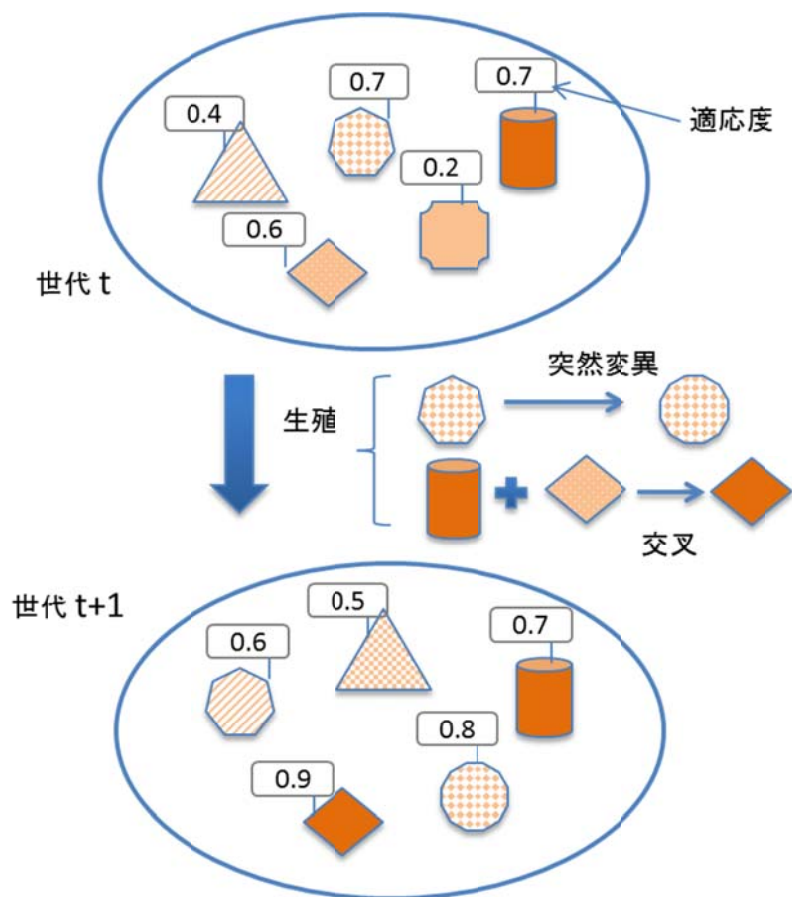


図 3-5 GA の手順の模式図

解探索能力の向上のためには、集団の多様性を維持しながら、精度の高い解を求める「探索と収束」という2つの能力と、これらのバランスの保持方法の改善が欠かせない。そのため、交差や突然変異などのオペレータの改善(Ono and Kobayashi, 1997, 喜多 他, 2000, 樋口 他, 2001, Takahashi and Kobayashi, 2001)を始め、局所探索の併用や小集団に分割して探索する手法(佐藤 他, 1997, Lara et al., 2010, Himeno and Himeno, 2003)など、さまざまな工夫がなされている。

現在、評価関数を明示する必要がなく汎用性に優れていることから、工業機器の形状設計(Ono, et al., 2000)をはじめとして、ロボットの制御(Stanley and Miikkulaninen., 2002, 大倉 他, 2006), 画像処理分野(Chakraborty et al., 2009) 金融工学の分野(Hirabayashi et al., 2009)など、その応用範囲は多岐にわたっている。さらに近年では、解の評価に人間が介在する計算も盛んに行われており、芸術分野や心理学、医療の分野での利用も広まっている(Pei and Takagi, 2011, Takagi and Pallez, 2009, Legrand et al., 2007)。GA では、解探索にある程度の個体評価回数を必要とするが、それによる計算時間の長さを短縮する方法の一つとして、並列計算の利用がなされており、Cantu-Paz は 2000 年に GA で並列計算を利用した論文のレビューを行っている(Cantu-Paz, 2000)。それによると、各個体の評価を並列的に計算して計算時間を短縮する方法(Grefenstette, 1981)や、進化の単位である集団を複数用意し、それぞれ独自に進化させることで多様性を維持し、良好な解を短時間に求める方法(廣安 他, 2002)などが用いられている。

流れは非常に複雑な現象であるため、CFD は多くの計算資源と時間を必要とする。近年、PC クラスタが安価で高性能になったことから、CFD を併用し、流体力学的視点から最適な形状を求める研究もなされている。例えば、飛行機の翼やエンジンの設計、効率の良い放熱板の設計などを対象とした論文が数多く報告されている(Sasaki, et al., 2004, Tahara, et al., 2006, Foli, et al., 2005 渡邊 他, 2009)。また、生体を対象とした研究では、血管のバイパス手術のための最適な吻合角度を求

めるために用いている(Zehab, et al., 2009). 術後に狭窄が生じることを避ける目的で, WSSG と WSSGT を共に最小に抑える形状を求めるために使用したと報告されている.

(3) 多目的最適化

実問題の多くは多目的であり, それぞれの目的間にトレードオフの関係がみられる場合が多い. 例えば, 性能は維持したいが費用は抑えたいというような場合である. お互いに相反する要素を持っているので, 最適化を行う際には各要素の妥協解を得ることが必要である. 従来は, 何らかの工夫で単一目的の問題に変換して解を求めてきた. しかし, 多目的の問題の本質は, 複数の目的間でどのようにトレードオフをとるかという点であるため, たった一つの最適解を求めても不十分と考えられる. この場合, トレードオフの関係を持つ複数解集合であるパレート解を求めるのが適しているといえる. パレート解とは「ある目的関数の値を改善するためには, 少なくとも 1 つの他の目的関数の値を改悪せざるを得ない解」のことである(Deb and Pratop, 2002). 図 3-6 は, 2 要因 (Object1 と 2) を共に最小にするという目的関数を例として説明した図である. グレー部分が解が存在する範囲(探索空間)で, この要因間にトレードオフの関係がある場合には, 2 要因を共に満足させる唯一の解は存在しない. 代わりに, それぞれの要因の重みが異なる複数の解集合 (図中の黒の曲線, パレートフロントと呼ばれる) が存在する. このフロント上にある解集合 (例えば図中の丸点) を求めることになる.

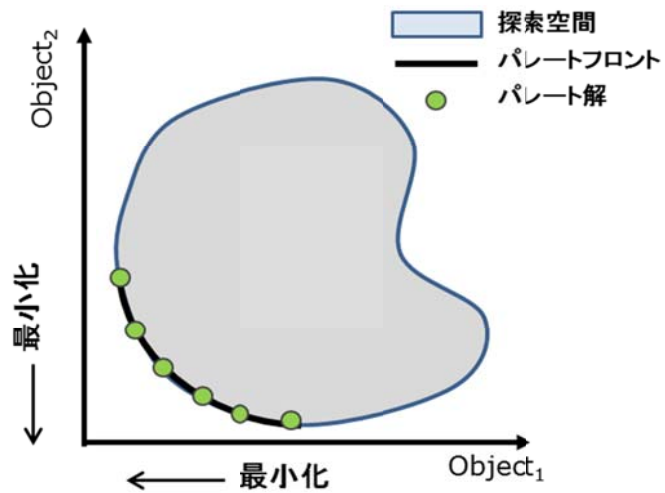


図 3-6 2 要因 (Object1 と 2) の最小化の場合のパレートフロント. 黒の実線がパレートフロントを, 緑の点がパレートフロント解を示している.

GA 以外の手法でパレート解集合を求めるには, 単一目的関数へ変換するときの各要素の重みを変えながら, 解を一つずつ求めていく必要がある. この作業の手間と計算コストは, 求める解の数に応じて線形的に増加する. 一方, GA は複数の個体を使って多点探索を行うことから, パレート解集合を同時に求めることが可能である.

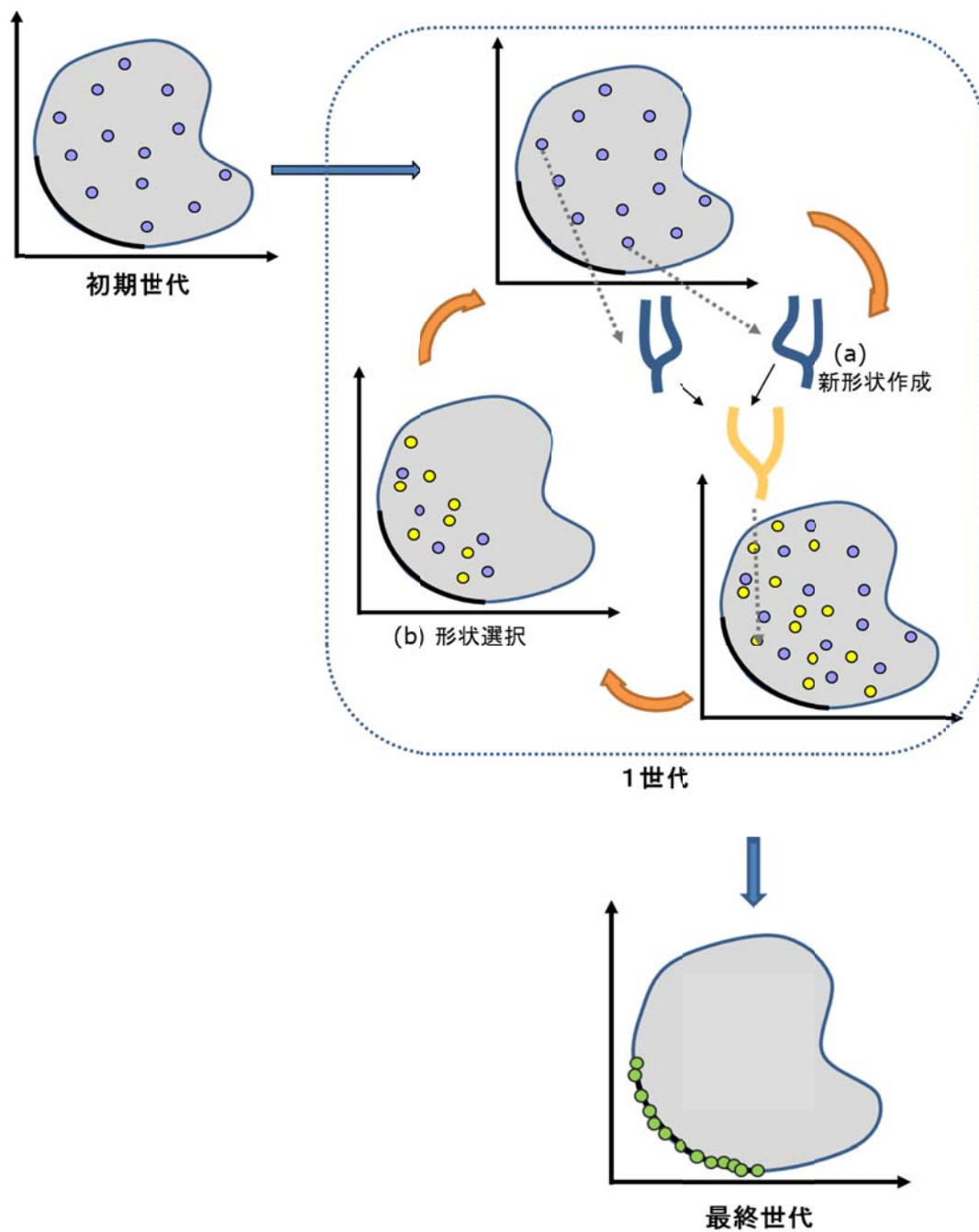


図 3-7 多目的最適化 GA の概略 パレート解集合(緑の点)は、初期形状集合(青の点)から(a)と(b)を繰り返すことで求められる。

次に図 3-7 を使って多目的最適化 GA の流れを簡単に説明する．最初に，解候補となる形状（形状を決める変数値を持つ）の集団を無作為に作成し，初期個体集合とする．次に，よりパレートフロントに近いものを親個体として選択し，新個体を作成する．新個体を評価したのち，よりパレートフロントに近い個体を選択し，次世代の集合とする．図中(a)から(b)への変化を 1 世代と数える．何世代かにわたり形状の作成と選択を繰り返すことで，パレートフロント上の解集合を求める．このように，単一目的での実行と変わらない個体の評価回数で，パレート解集合を一度に求めることができる手法である．

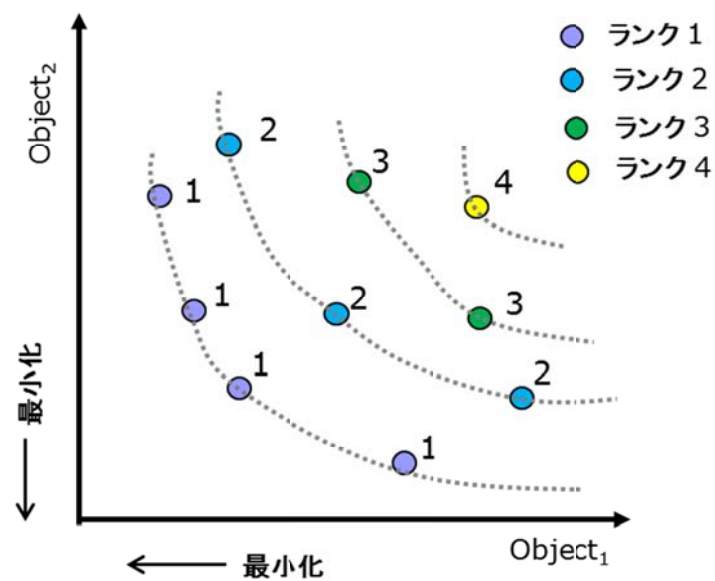


図 3-8 候補解のランクの付け方（目的関数(Object1 and 2)の最小化の場合）

ここでは、多目的最適化 GA としてよく使われる NSGA-II(non-dominated sorting GA)を用いた(Deb and Pratop, 2002). この方法には、ランク法という世代交代の手法が組み込まれている。ランク法とは、よりパレートフロンとに近い(全ての目的要因に対して非劣勢である)個体からランク付けし、よりランクの高いものを次世代に残すという方法である。図 3-8 にランクの付け方を模式的に示した。少なくとも一つの要因に対しては最も優越(非劣勢)している個体をランク 1 とし、次にランク 1 の個体を除いた中で非劣勢である個体をランク 2 と位置付ける方法である。また、同ランクの場合には、混雑度の低い個体(グラフ上でまばらな位置にある)を優先的に残す方法も組み込まれており、世代を経るごとにパレートフロントに近い位置に個体が広がっていく。そのため、要因間のウェイトパラメータを設定しなくても、1 回の試行で複数のパレートフロント解集合を求めることができる手法である。親個体の選択と新個体の作成は、UNDXm という手法(Ono and Kobayashi, 97)を用いた。UNDXm は実数値を変数とする交差オペレータの一つで、多数の親個体(親形状)を用いて、その親集団と分布が変わらないように新個体を生成する手法である。2.5(2)節に記述した形状を規定する 2 点(点 A と B)の値を遺伝子とした。また、小集団では初期集中が起これやすいので、それをなるべく避けるため親個体数 m を予備実験で求めた。交叉をするためには 2 個体以上が必要であるが、最小の 2 個体から 2 個体ずつ増やして試したところ、パレートフロント上での解集合の広がり最もよかった $m=4$ を採用した。これは、1 個の新個体を作成するのに、4 個の親個体を用いるということである。UNDXm に必要な他のパラメータは文献で推奨されている値を用いた。

集団数に関しては、三次元の血流解析にはかなりの計算時間を必要とするので、なるべく小さい方がよい。探索可能な集団数を割り出すにあたり、20 個体から 10 個体ずつ増やして試した。最適化変数の種類と変数の個数は表 3-2 に記載したとお

りである。

ここでの最適化の手順は、図 3-9 のとおりである。1) まず、規定数の初期形状を作成し、探索の初期集団とする。そして、作成した形状の血流計算(CFD)を行い、それぞれの WSS と内腔面積を求める。2) 集団の中から親形状の選択し、規定数の新しい候補形状を作成する。3) 新形状の血流計算を行う。4) 元の集団と新形状から、ランク法で次世代の解候補集団を選択する。手順 2) から 4) (1 世代にあたる) を繰り返すことで最適解を求める。探索の終了は、全ての形状がトレードオフ形状となり、かつ、元の集団が新形状に置き換わる割合が、十分収束したと判定される 0.05 以下(Jaimes and Coello, 2005)という条件を満たした場合とした。

表 3-2 設定集団数

設定変数	変数の個数	集団数
径のみ	4	30
径と中心線の位置（頸動脈分岐部）	10	40
径と中心線の位置（腹部大動脈分岐部）	16	50

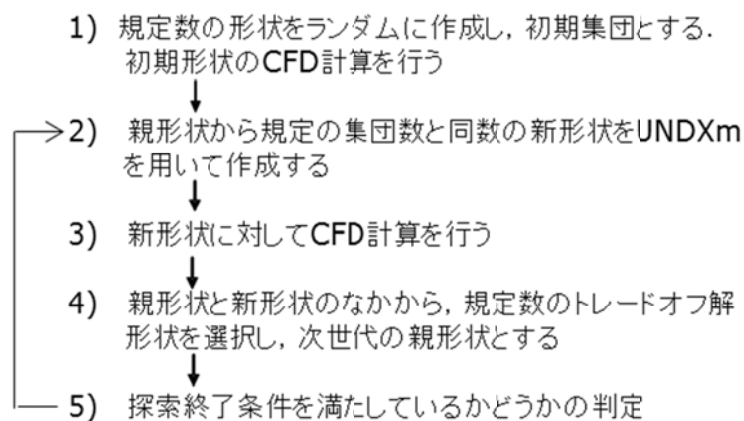


図 3-9 CFD を組み合わせた多目的最適化 GA

3. 6 並列計算方法

並列計算を用いない場合，1 形状あたりの CFD 計算時間は格子幅 0.1 で 37 時間であった．1 回の GA による最適化では少なくとも 300 形状分の計算を行うので，464 日かかることになる．これでは現実的に行うことはできない．

そこで，計算時間を短縮するため，効率のよい並列化方法を探した(Himeno, et al., 2010)．

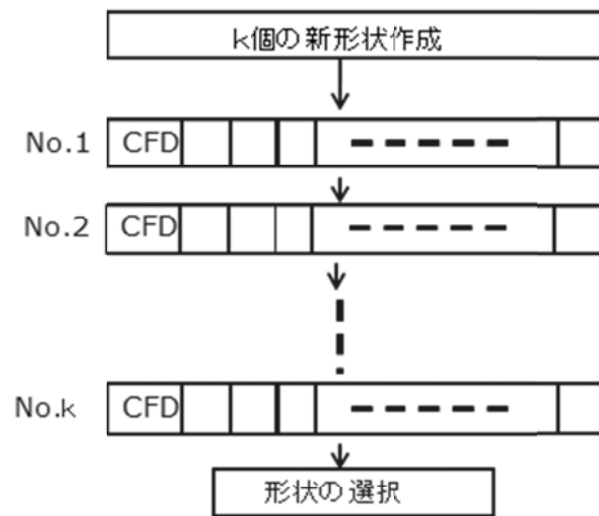
まず，GA による最適化計算において，CFD が占める計算時間を調べた．図 3-9 の 3)CFD 計算と 3)以外の 1 世代の計算にかかる時間(並列化を行わない)は，CFD 計算に 37 時間，その他の処理に 30 秒であった．CFD 計算をいかに高速化するかが，この最適化計算を可能にする鍵となることが分かった．この部分の並列化には，次の 2 段階の方法が考えられる(図 3-10)．

(1) CFD 計算そのものを並列化する

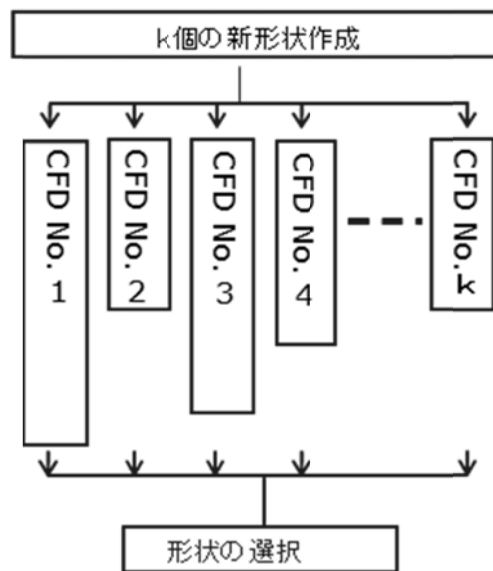
(2) GA でテストする各形状を並列に計算する

(1) CFD 計算の並列化による速度向上

CFD 計算を並列化することで速度がどれほど向上するかを調べた．図 3-11 は実形状 A の格子幅 0.1 で計算した場合の結果である．並列化しない場合での計算時間を基準として，並列数を 2,4,8,16,32,64 と増やした場合の向上率を示している．赤の点線は並列数増加に伴う理想的な効率上昇を示している．並列数を 64 に増やすと，その速度向上率は 32 までのものと比較して鈍くなった．そこで，今回扱う血流計算を高速化するに当たり，計算機を効率よく使うことも考慮に入れて，32 並列を使うことにした．



(1) 1段階目 CFD計算の並列化



(2) 2段階目 GAのジョブ並列化

図 3-10 2段階による並列計算

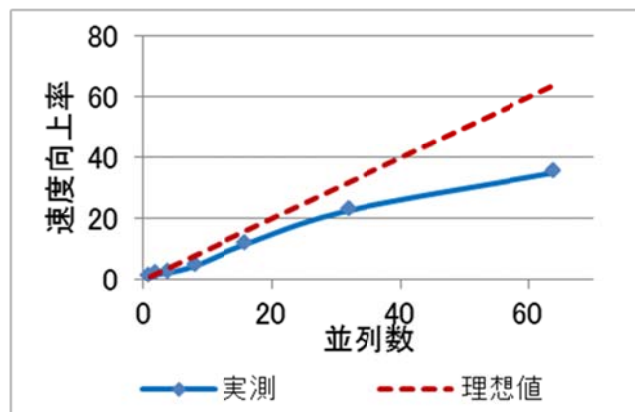


図 3-11 並列化による速度向上率(並列化しない場合での計算速度に対する向上率)

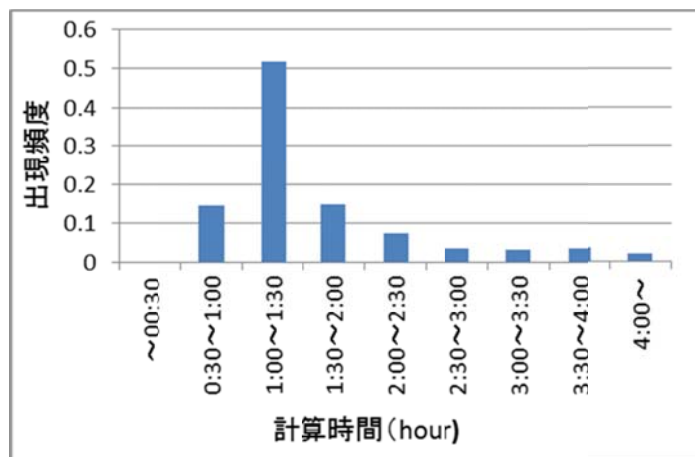


図 3-12 形状による CFD 計算時間のばらつき

（２）形状による計算時間のばらつき

複数の形状を並列して計算できると、さらに効率を挙げられる。しかし、各形状の計算にかかる時間はそれぞれで異なる。これは計算点数と計算時間ステップ数は同じだが、CFD 計算内部で反復計算をして収束判定するので、計算量に違いが表れるからである。例えば図 3-10 の No.2 のように、早く計算が終わった計算ノードで、待ち状態が出来てしまう。計算時間のばらつきが大きいと、大幅な効率の低下を引き起こしてしまう。そこで、実際 CFD 計算にどれほどのばらつきがあるのかを調べた。図 3-12 は 32 並列、格子幅 0.1 を用いた時の、計算時間のばらつきを示している。速度計算のための形状は、ばらつきが最も大きいと思われる GA の初期集団（無作為に作成した場合）を使った。6 割以上が 90 分以内に終了したが、中には 5 時間以上かかる形状もあった。これは 1 形状の平均計算時間である 90 分の 3.3 倍である。この結果より、単に形状計算の並列化では、ロスが大きくなることが分かった。

（３）計算時間の予測

計算実行を行うシステムは RICC (8192 cores of Intel Xeon 5570) で、多くの利用者が利用するクラスタである。そのため、ジョブの待ち状態によって、待たないでも使えるノード数が一定ではなく、全ての形状を同時に並列計算できないことが多い。そこで、予めそれぞれの形状の計算時間を予測できれば、図 3-13 のように、時間がかかりそうな形状は単独で、短いと予想されるものは複数組み合わせで並列化を組み立てることができ、待ち状態によるロスを軽減し効率的に計算機を使うことができる。

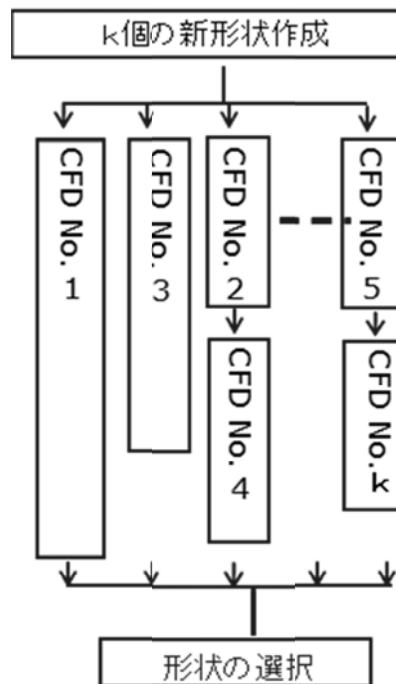


図 3-13 計算時間が予測できた場合の GA ジョブ並列化

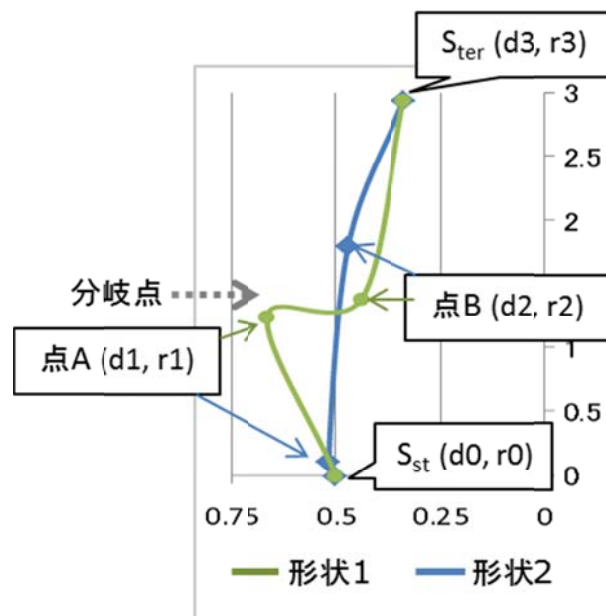


図 3-14 最適化領域内の径変化の例. この領域(S_{st} から S_{ter})の径は, 点 A と B の 2 点で規定される. 径変化の度合いは, S_{st} から S_{ter} の 4 点間の変化率を指標とした.

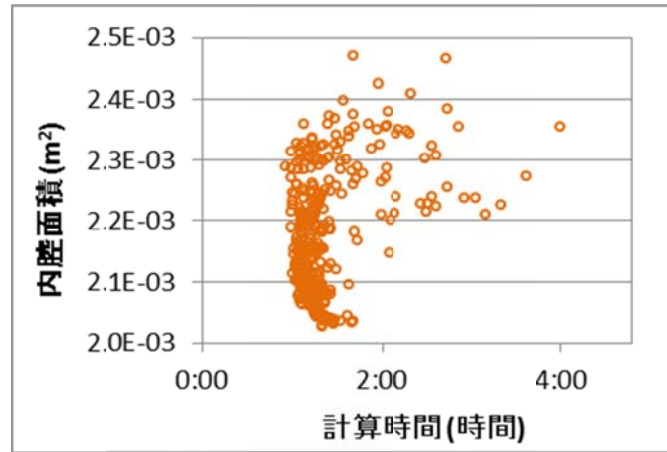


図 3-15 内腔面積と計算時間の相関関係

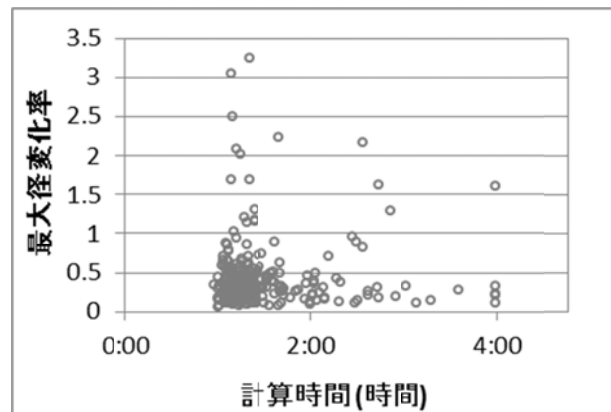
ここでは，計算時間に関連がありそうな要因として，次の 2 点を取り上げた．

- (ア)内腔面積が極端に広い（径が大きい）または極端に狭い（径が小さい）場合
- (イ)径変化が大きい場合．例えば，図 3-14 の形状 1 では，分岐点前後で大きく径が変化している．この形状の計算時間は 4 時間であった．一方，滑らかに径が変化している形状 2 の計算時間は 1 時間 7 分であった．

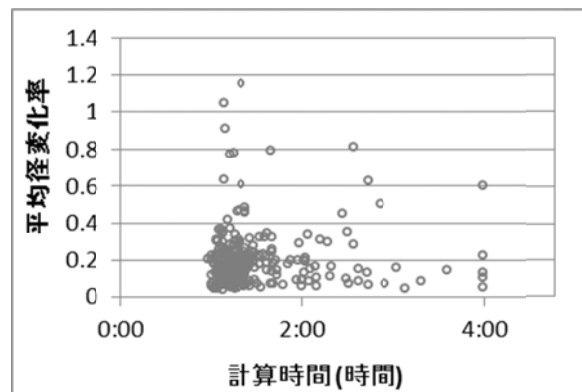
まず，(ア)の場合であるが，図 3-15 に内腔面積と計算時間との相関関係を示した．内腔面積が極端に広い，または狭い形状の多くは，2 時間以内に終了していた．また，3 時間以上かかる形状のほとんどは，上記の条件に当てはまるものではなかった．このことから，内腔面積から計算時間を推測することはできないと判断できる．

次に，(イ)の径変化との関連性を調べた．最適化領域（ S_{st} から S_{ter} ）の径は，点 A と点 B の 2 点の制御点で規定される（2．5 節参照）．そこで，径変化の度合いは，それぞれの 2 点間（ S_{st} と A，A と B，B と S_{ter} ）の径変化率を指標として求めた（図 3-14，式(3-12)）．

$$\text{径変化率}_i = \frac{|r_i - r_{i-1}|}{d_i - d_{i-1}} \quad i = 1, 2, 3 \quad (3-12)$$



(1) 最大の径変化率との関係



(2) 平均の径変化率との関係

図 3-16 径変化率と計算時間の相関関係

図 3-16(1)は最大の径変化率と計算時間との関連を，図 3-16(2)は平均の径変化率との関連を示したものである．最大径変化率と平均径変化率は，それぞれ変化率 i (i は 1,2,3)のうちの最大値と平均値である．

最大値を使った場合でも平均値で見た場合でも，その値が大きい形状は，平均的な計算時間の 1.5 時間で終了するものが多かった．また，長時間かかる形状の径変化率が必ずしも大きい訳ではなかった．(ア)と同様に，径変化率で計算時間を推測することはできないようである．

(4) GA による最適化計算に適した並列化

計算機ロスを軽減する他の方法として，それぞれの形状の CFD 計算を独立させ，計算機の空き具合を調べながら実行させる方法を検討した．その際，これらの作業を調整するプログラム（ここではマスターと呼ぶ）を用意し自動化を図ることにした．目的は次の 2 点である． 1）形状による計算時間のばらつきからでる待ち時間をなくし，計算機を効率よく使う． 2）計算機の環境によっては，混み具合にばらつきがでることもある．また，同時に多数のノードを確保できない場合もある．形状ごとにジョブを独立させておけば，空きが出たときに効率よく計算させることができる．

図 3-17(1)に 2 段階目の並列化手順を示した．このうち点線で囲んだ 4)～6)が独立させた形状ごとの CFD 計算ジョブを，他の部分はマスターが行う作業である． 3)において全ての形状計算が終了したかの判断は，一定時間ごとに終了確認をすることで行った．図 3-17 (2)は個々の形状の CFD 計算が実行される様子を示した図である．あらかじめ計算時間の予測はできないので，計算機の空きが出たら，作成した形状順に実行させていく．

最適化計算を行った時の計算時間を表 3-3 に示した．頸動脈分岐の実形状 A の場合を対象とし，目的要因「最大 WSS を最小にする」と「内腔面積を最小にする」

の組み合わせの場合(ICA 側の径のみを最適化の対象とし(変数 4 個), ECA 側の径と両管の中心線の位置は実形状の値)で計測した。計算時間は、6 回の最適化計算の平均値である。また、表中の数字は図 3-17 (1)の処理番号を表している。1 回あたりの平均時間はおよそ 41 時間で、最大でも 47 時間であった。2 段階による並列計算を実装することで、CFD と GA を用いた血管形状の最適化は、現実的に可能な範囲に収めることができる。

3. 7 まとめ

本論文で取り上げた 5 種類の要因は、流体力学的要因として「最大 WSS を最小にする」、「最小 WSS を最大にする」、「最大 WSSG を最小にする」、「最大 WSSTG を最小にする」の 4 種類と、生体内で組織は必要以上に大きくはならないという視点から「内腔面積を最小にする」という要因である。

WSS を求めるための CFD による血流解析計算には、さまざまな形状を試す必要があることから、複雑な形状を自動的に作成することができるボクセル法を用いた。そして、計算精度と計算時間を考慮して、本シミュレーションで使用する場合の適切な格子幅 (0.1) を設定した。

また、最適化の手法としては、評価関数を規定しなくても、それぞれの形状の評価値のみで探索可能な多目的最適化 GA を用いることにした。

次に、CFD と GA を組み合わせた血流シミュレーションの計算機への実装方法を検討した。GA による形状の探索には、最低 300 形状を試す必要があり、また、CFD 計算には時間がかかることから、計算時間短縮のために 2 段階による並列計算を行うことにした。1 段階目として、CFD を本解析計算に適切な並列数で実行する。2 段階目は、GA で探索する際、複数の形状の CFD を独立したジョブに分け、効率よ

く計算機を使いながら並列的に行うである．これにより，1回のGA実行時間を2日以下に抑えることができ，本研究での血流シミュレーションが可能となった．

表 3-3 GA 実行中の平均計算時間

		平均時間
1 世代あたり	形状作成時間 2), 7)	27 秒
	全形状の CFD 計算にかかる時間 4) - 6)	3 時間 30 分
	終了確認ロス時間 3)	8 分
1 回の最適化にかかった時間		41 時間 17 分

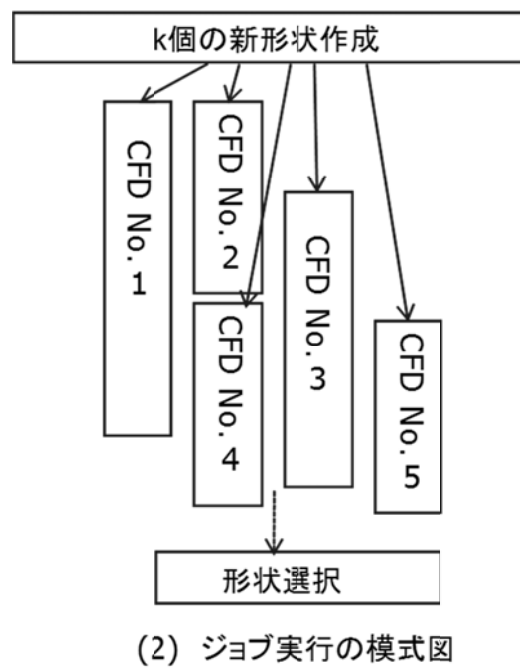
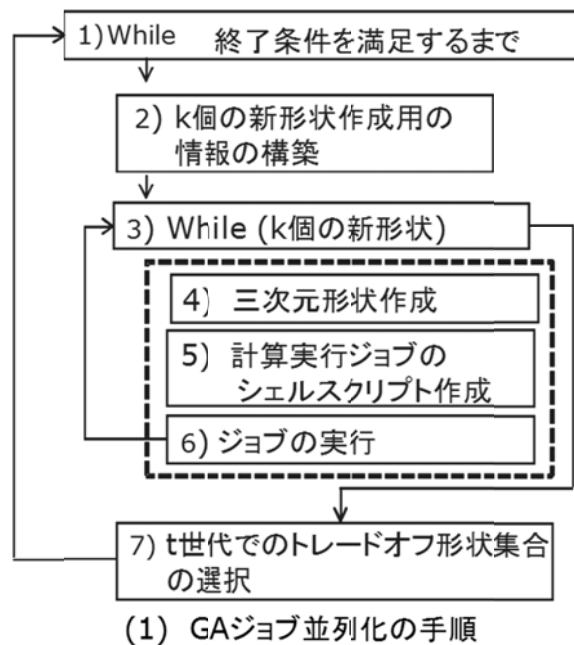


図 3-17 提案手法

第 4 章 頸動脈分岐を対象とした最適化シミュレーション

4. 1 はじめに

ここでは、頸動脈分岐の 7 実例を用いて、流体力学的要因への適応度の違いを見いだせるかどうか調べた。

この分岐の特徴は内頸動脈側(ICA)にある頸動脈球の膨らみにあるので、今回は内頸動脈側のみを最適化の対象とし、外頸動脈側(ECA)の径と中心線の位置は実形状の値を用いた。最適化は 2 段階に分けて行った。分岐前後の径の変化が血流の様子に大きく影響を与えるという指摘(Bijari, et al., 2012)があることから、まず、1 段階目として、「径変化のみ」を変数とし、中心線は実形状の値を用いて最適化を試みた。次に、2 段階目として、この結果から候補として適切と考えられる要因の組み合わせについて、「径変化と中心線の位置の両方」を最適化変数として最適化を試みた。最適化変数の合計数は、1 段階目では 4 個(最適化範囲の点 A と B)、2 段階目では 10 個(径 4 個と中心線 6 個) (2. 5 (5)参照) である。

4. 2 要因間の関係の確認

生体内では、行き過ぎた場合にはフィードバック機構が働き、抑制されると考えられるので、トレードオフの関係にある 2 つの要因を取り上げ、最適形状集合を求めることにした。そこで、最初に 5 種類の要因間の関係を次のようにして調べた。まず、トレードオフの関係が推測できる「最大 WSS の最小化」と「内腔面積の最小化」の組み合わせで最適化を試み、関係を確認した。次に、探索途上で作成された形状の計算結果から、他の要因間の関係を推定した。実際に行った最適化は「最

大 WSS の最小化」と「内腔面積の最小化」であるが、その過程で血流計算を行った血管形状は 1230 であった。この血管形状は様々であることから、他の要因間にトレードオフの関係があるかどうか、この 1230 形状から 2 要因ずつ組み合わせて相関関係を調べた。そのうち 4 例の結果を図 4-1 に示した。なお、図では流入口での径で正規化した無次元量ではなく、有次元での値で表示した。図 4-1 (1)は最大 WSS と内腔面積の相関図である。図中の左下部位に赤の曲線で示したように、トレードオフを示すパレートフロントが見られ、これらの要因間にはトレードオフの関係が成り立つこと確かめられた。同様に図 4-1(2)からは最大 WSS と最小 WSS にもトレードオフの関係が推測される。一方、図 4-1(3)からは、最大 WSS と最大 WSSG には強い正の相関関係(相関係数 $\rho=0.96$)があることが推測できた。また、図 4-1 (4)からは、内腔面積と最小 WSS には、負の相関関係 (相関係数 $\rho=-0.73$)があると考えられる。

10 通りの組み合わせの結果は、表 4-1 の通りであった。ここからトレードオフの関係が推定された以下の 6 ケースの組み合わせをテストケースとして、最適化を試みることにした。

F1: 「最大 WSS の最小化」と「内腔面積の最小化」

F2: 「最大 WSS の最小化」と「最小 WSS の最大化」

F3: 「最大 WSSG の最小化」と「内腔面積の最小化」

F4: 「最大 WSSG の最小化」と「最小 WSS の最大化」

F5: 「最大 WSSTG の最小化」と「内腔面積の最小化」

F6: 「最大 WSSTG の最小化」と「最小 WSS の最大化」

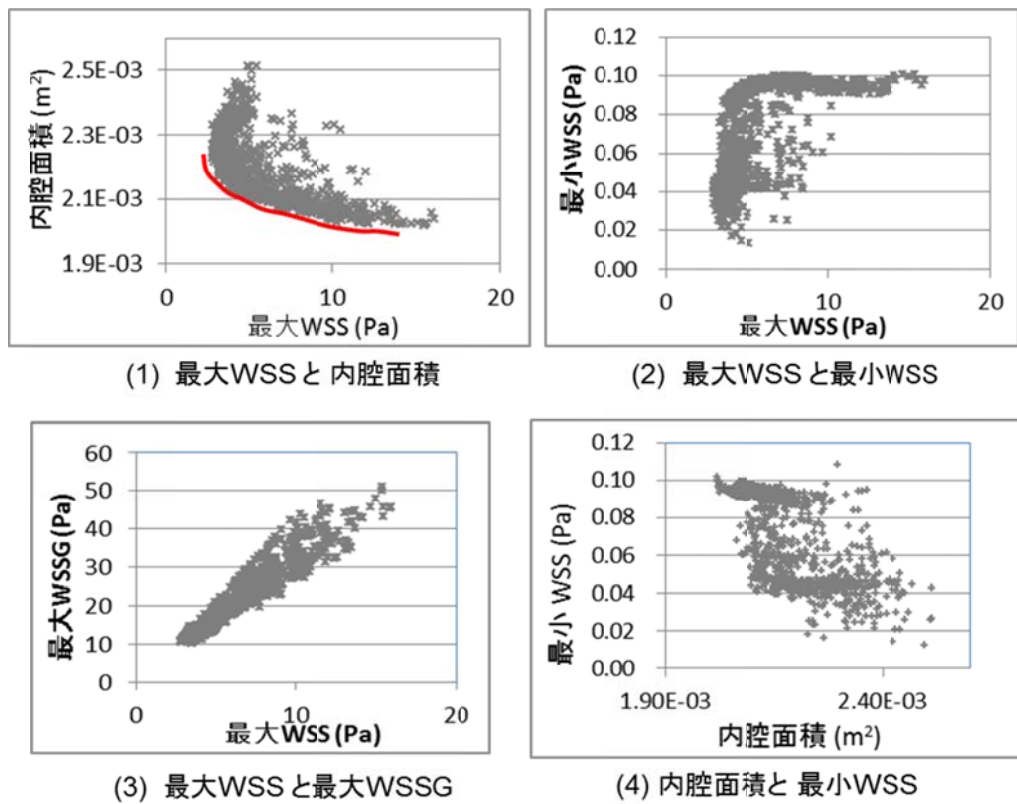


図 4-1 要因間の相関図

表 4-1 2 要因間の関係性

	最小 WSS	内腔面積	最大 WSSG	最大 WSSTG
最大 WSS	トレード オフ	トレード オフ	正の相関 $\rho=0.96$	正の相関 $\rho=0.95$
最小 WSS		負の相関 $\rho=-0.73$	トレード オフ	トレード オフ
内腔面積			トレード オフ	トレード オフ
最大 WSSG				正の相関 $\rho=0.96$

4.3 1段階目の最適化結果(径のみを最適化対象とした場合)

形状 A を実形状として最適化を試みたシミュレーションを「計算 A」と呼ぶことにする．同様に形状 B，形状 C，形状 D，形状 E，形状 F，形状 G を実形状とした最適化シミュレーションをそれぞれ「計算 B」「計算 C」「計算 D」「計算 E」「計算 F」「計算 G」と呼ぶことにする．

(1) 計算 A の結果

まず，F1 (最大 WSS の最小化と内腔面積の最小化)の結果を示す．

WSS として，瞬間的な値と 1 拍動での平均値のどちらを使うべきかを最初に調べた．WSS は心臓の拍動に伴い変動するため，瞬間的に高い場合もあれば，平均して高い値を示す場合もありうる．直線部位を対象とした動物実験では，最大最小の差が異なっているとしても，平均値が同じなら同等の径調節がされ，径調節には主として時間平均値が作用しているとの報告がある (Sorop and Spaan, 2003, Kelly and Snow, 2007)．そこで，予備的に時間平均値と瞬間的な値を使った場合とでの結果を比較した．最大 WSS(瞬間値)は，最適化領域内のそれぞれの地点での WSS の最大値である．また，最大 WSS(時間平均)は，1 拍動分のそれぞれの地点での WSS を時間平均し，最も高い値を最適化領域から選択したものである．

図 4-2 は，最大 WSS(時間平均)の場合の結果を示している．最適形状探索のため，規定数の初期形状を作成するが，これらは最適化領域の内頸動脈側の径変化を規定する 2 点(点 A と B)を，それぞれの範囲(図 4-2(1))から無作為に選択して作成した(2.5 (2) 節参照)．ECA 側の径と両管の中心線の位置は，実形状の値を用いた．その際，初期形状の中には実形状が含まれないようにした．図 4-2(2)は最適化の結果を示している．横軸が最大 WSS(時間平均)の値を，縦軸が内腔面積を示している．三角の点は探索初期の 1 世代目の形状(最大 WSS(時間平均)と内腔面積のセットで示している)を，青点が最終世代の形状を示している．得られたパレートフロントに

位置する形状を、最適形状群とみなした。これらはトレードオフ解であるため、全てが最適形状である。例えば形状 1(最大 WSS(時間平均): 2.78 Pa, 内腔面積: 0.00224 m²)は「最大 WSS(時間平均)が最小」という要因に重きを置いた場合の、形状 2(最大 WSS(時間平均): 10.13 Pa, 内腔面積: 0.00203 m²)は「内腔面積が最小」という要因に重きを置いた場合の最適形状である。形状 2 は最大 WSS(時間平均)を最小にするという点では形状 1 より良くないが、最大 WSS(時間平均)が 10.13Pa の場合に内腔面積が最小となる形状である(図 4-2(3))。

次に、これらの最適形状の中に実形状が含まれているかどうかを調べるため、図 4-2(2)上に赤点で形状 A の最大 WSS(時間平均)と内腔面積の組み合わせ(2.92, 0.00221)を示した。この赤点はちょうどパレートフロント上の位置に現れた。これは、形状 A が取り上げた要因の特徴を持つ最適形状の 1 つであることを示している。形状 3(最大 WSS(時間平均): 2.92Pa, 内腔面積: 0.00210m²)は最適形状の一つであり、グラフ上で最も形状 A に近い位置にある。図 4-2 (4)は、その形状 3 と形状 A の径変化を示したものである。最適化範囲での 2 形状間の径の差は、平均して 1.3% であった。これらの形状間にはほとんど差がないと言える。

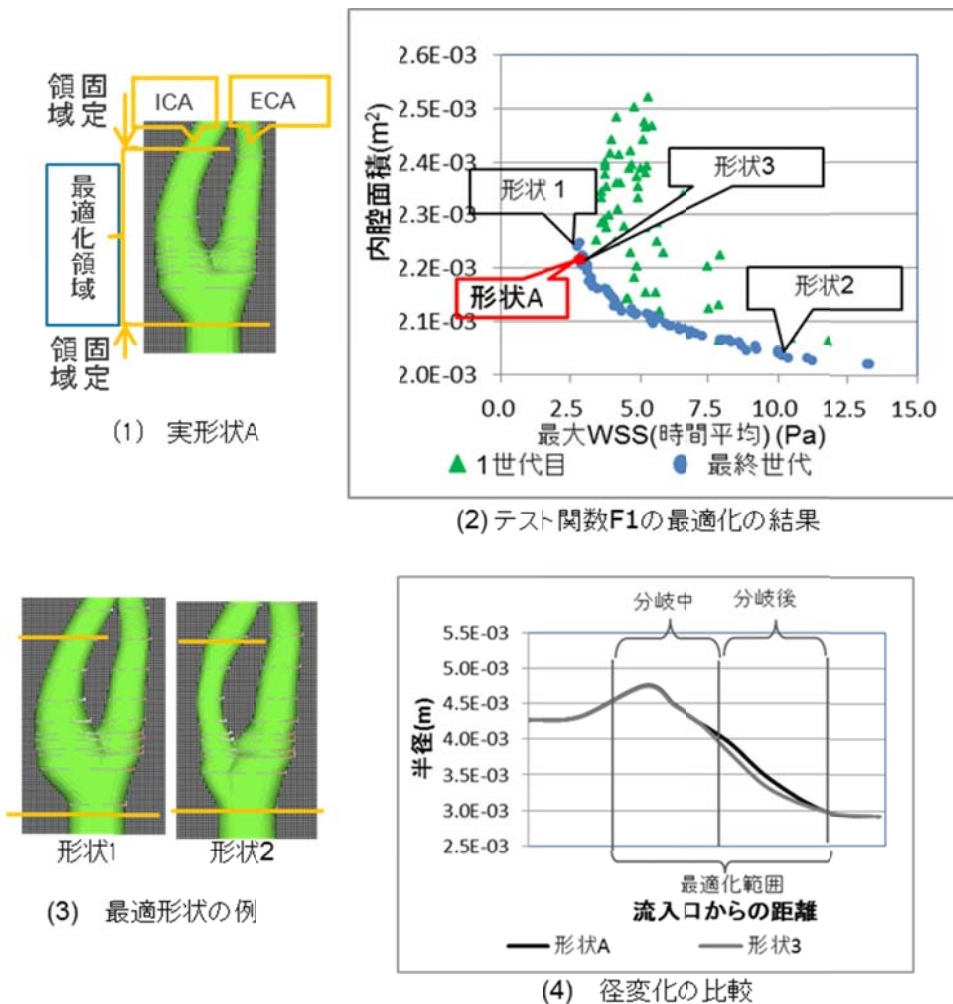


図 4-2 計算 A の F1(最大 WSS(時間平均))と内腔面積の結果 (1)実形状 A (2)三角の点が探索初期(1 世代目)の形状の位置を, 青点が最終的に得られた最適形状群を示している. 赤点が実形状 A の位置であり, パレートフロント上に位置している. (3)形状 1 は内腔面積を最小という要因を, 形状 2 は最大時間平均 WSS を最小という要因をより重視した場合の最適形状の例である. (4)実形状 A と最適形状の一つである形状 3 との径変化の比較. 形状 3 はグラフ上で実形状に近い形状である.

図 4-3 は、心臓の拡張開始期（最も血流が乱れる）での血流の様子と、WSS(時間平均)の分布を示したものである。拡張期での血流の様子は、特に分岐近傍の頸動脈球部分が特徴的であった(図 4-3 (1))。最大 WSS(時間平均)が比較的小さい形状 1 には大きな渦流がみられ、逆に最大 WSS(時間平均)は大きいが表面積が小さな形状 2 では流れはほぼ血管壁に沿い、渦は小さかった。また、実形状 A にグラフ上の位置に近い形状 3 は、形状 A と違いはほとんどなかった。最大 WSS(時間平均)を示した位置は、形状 A と形状 1 では分岐部の頂点に、形状 2 では下流の（頭の方）部位に現れた。

次に、瞬間値を使用した場合で実験を行った（図 4-4(1)）。WSS(時間平均)を取り上げた場合と同様に、実形状 A(最大 WSS(瞬間値): 8.94Pa, 内腔面積: 0.00221m²)（図中の赤点）は、パレートフロント上に位置した。

さらに、形状により最大 WSS(瞬間値)と WSS(時間平均)に関連性があるかどうかを調べてみた。時間平均値を使つての最適化と瞬間値を使った場合での探索途上で作成された形状は 2779 形状であった。これらの形状の最大 WSS(時間平均)と最大 WSS(瞬間値)の相関関係を示したのが図 4-4(2)である。相関係数は $\rho=0.97$ であり、強い正の相関がみられた。この結果から、瞬間値を使っても時間平均値を使ってもほぼ同じ結果が得られ、差はほとんどないと考えられる。最大 WSS(瞬間値)は 1 時点での値であるため、拍動による変動を大きく受ける。そのため、より安定的な時間平均値を使うことにした。

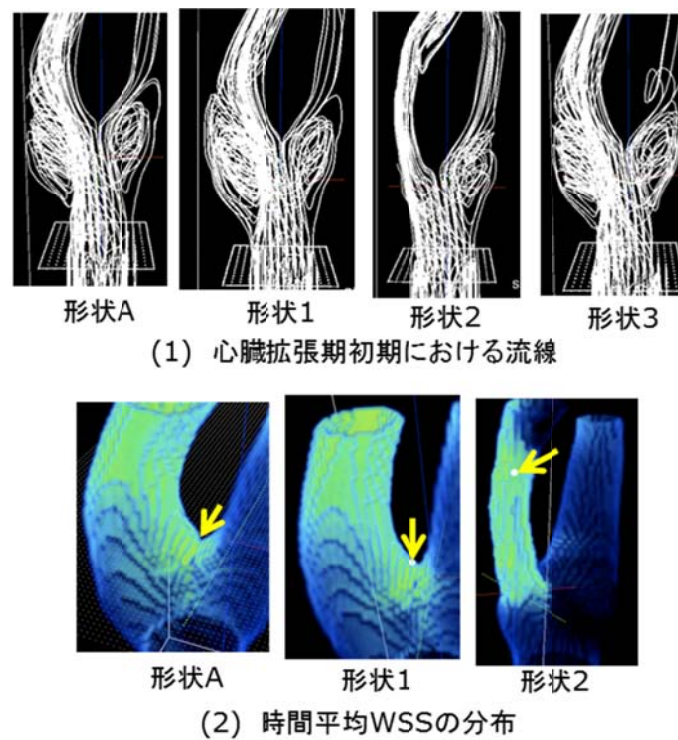
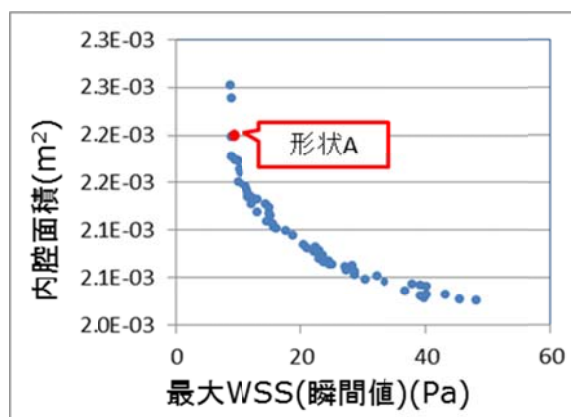
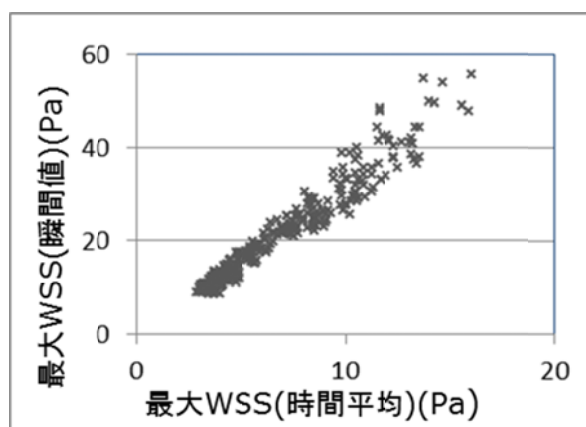


図 4-3 (1) 心臓拡張期初期での血流の様子と比較. (2) WSS(時間平均)の分布の比較. 黄色の矢印は最大 WSS(時間平均)を示した位置を示している.



(1) 瞬間値を用いた場合のF1における最適化の結果

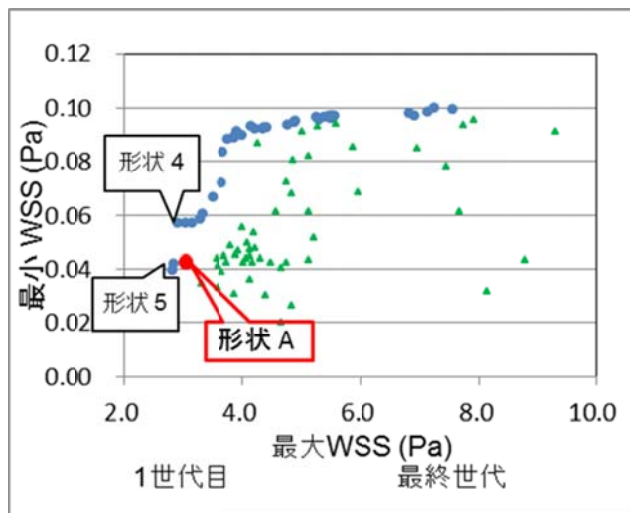


(2) 時間平均値と瞬間値の最大WSSの相関関係

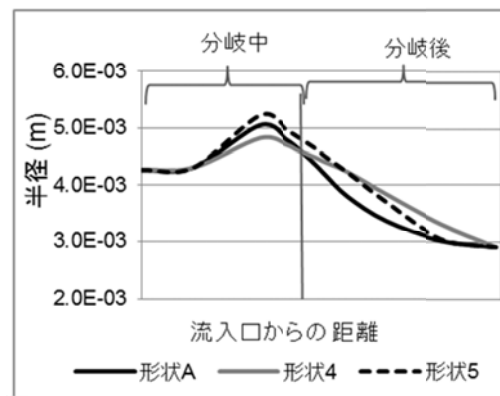
図 4-4 (1) WSS(瞬間値)を用いた場合の F1 における最適化結果. 赤点は実形状の位置を示している. (2) 最大 WSS(時間平均)と最大瞬間 WSS(瞬間値)との相関関係

図 4-5 の F2 は目的関数が「最大 WSS(時間平均) (これ以降は最大 WSS と表記する)の最小化」と「最小 WSS の最大化」の場合である。図 4-5(1)が最適化の結果であるが、「最大 WSS の最小化」と「内腔面積の最小化」の場合と異なり、形状 A の最大 WSS と最小 WSS の値の組み合わせ(2.92, 0.0426)がパレートフロント上に位置しなかった(図中の赤点)。形状 A はこれらの要因を満たす最適解ではないことを示している。図 4-5 (1)の形状 4 と形状 5 は最適形状の一部であるが、これらと形状 A の最適化範囲の径変化を示したものが図 4-5(2)である。形状 4 と形状 5 の(最大 WSS, 最小 WSS) の値は形状 4 (2.90, 0.0570) , 形状 5 (2.82, 0.0422)であった。最小 WSS が形状 A より大きな値を示した形状 4 は分岐中の径が小さく、分岐後の径が大きかった。最大 WSS が形状 A より小さな値を示した形状 5 は、全体的に径が大きかった。図 4-5(3)は形状 A と形状 4 と 5 の拡張期の血流の様子を示したものである。矢印で示した部分での形状 4 の渦の広がり方が、形状 A と形状 5 のものと比較して狭く、頸動脈球内での流線が密であった。

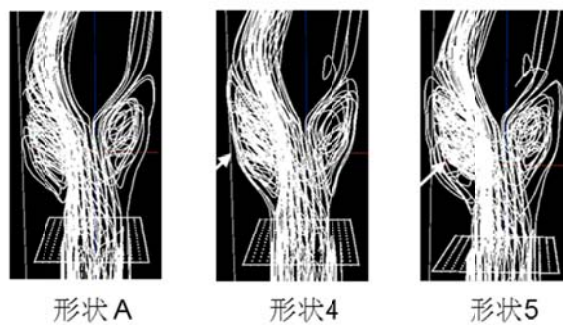
図 4-6 に F3(「最大 WSSG の最小化」と「内腔面積の最小化」), F4(「最大 WSSG の最小化」と「最小 WSS の最大化」), F5(「最大 WSSTG の最小化」と「内腔面積の最小化」), F6(「最大 WSSTG の最小化」と「最小 WSS の最大化」)の結果を示した。図 4-6(1)-(4)が最適化の結果である。それぞれのケースにおいて、ランダムな初期形状から探索を開始し、終了時には白抜きの点で示したように、トレードオフ解集合が得られた。そして、黒点がそれぞれのケースでの実形状の位置を示している。



(1) F2における最適化の結果

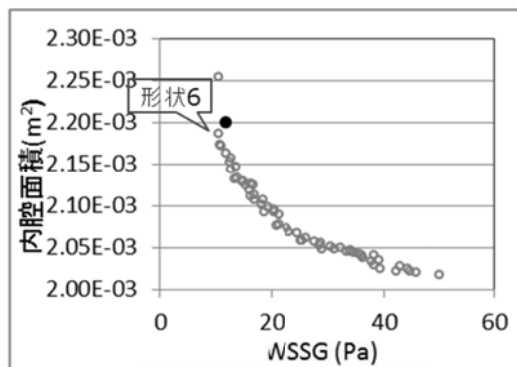


(2) 径変化の比較

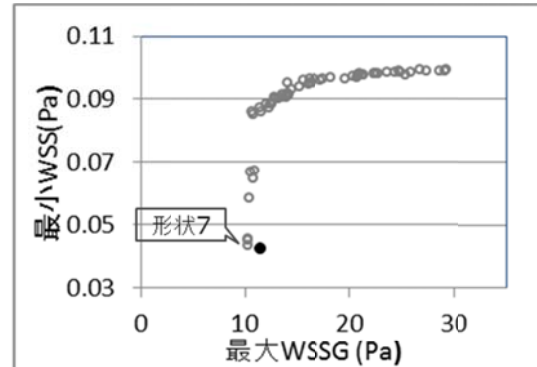


(3) 心臓拡張期での血流の様子

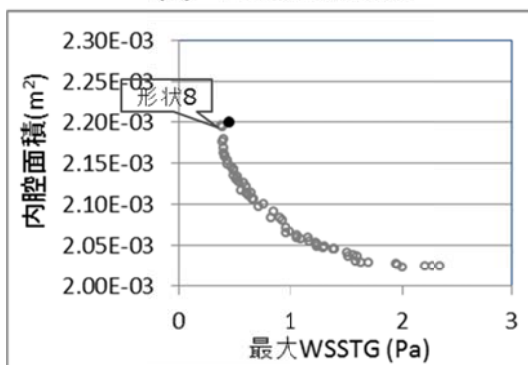
図 4-5 (1) 計算 A の F2 (最大 WSS の最小化と最小 WSS の最大化)の結果. (2) 最適形状である形状 4 と 5 と実形状 A の径変化の比較. (3)心臓拡張期での血流の様子の比較. 最小 WSS が実形状より大きな値の形状 4 は, 頸動脈球(図中の矢印)部分の流線が密であった.



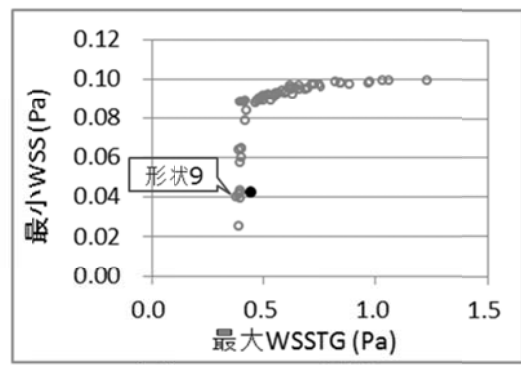
(1) F3の最適化結果



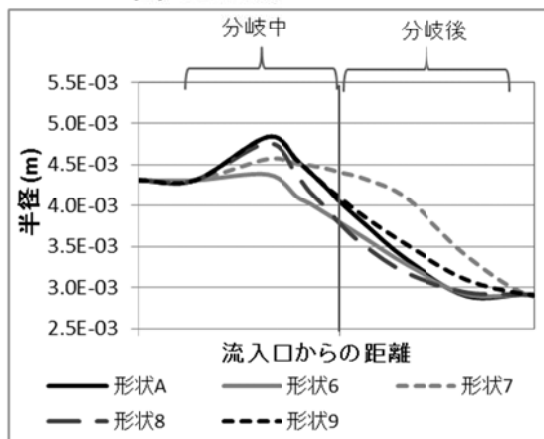
(2) F4の最適化結果



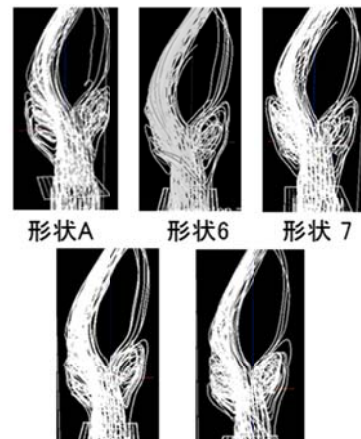
(3) F5の最適化結果



(4) F6の最適化結果



(5) 径変化の比較



形状8 形状9
(6) 流線の比較

図 4-6 計算 A の(1)F3, (2)F4, (3)F5, (4)F6 の結果. 実形状の位置(黒点)は, それぞれのパレートフロント(最適形状群)に近いものの, 離れていた. (5)それぞれのテストケースで得られた最適形状群のうち実形状の位置に近い形状(形状 6, 7, 8, 9)と実形状 A の径変化の比較. 分岐中の径に違いが見られた場合が多い. (6)心臓拡張開始期の血流の様子と比較.

F2 のケースと同様に、F3 から F6 のケースでは、実形状の位置はパレートフロントに近いものの、フロント上からは外れていた。これは、形状 A はそれぞれの組み合わせの要因の最適形状ではないことを示している。また、それぞれのケースで求められた最適形状のうち、パレートフロント上で実形状に近い位置にある形状を取り上げ(形状 6,7,8,9), その径変化を比較したものを図 4-6(5)に示した。特に分岐前の径変化の違いが大きいものが多かった。また同時刻の流線を比較(図 4-6(6))してみたところ、頸動脈球内の流線に違いがみられた。

(2) 計算 B, C, D, E, F, G の結果

図 4-2 (2)や図 4-4(1)で示すように、実形状の値がパレートフロント上にある場合を「Y」(実形状はテスト関数の要因を持つ)と、図 6-5(1)や図 4-6(1)-(4)のように、実形状の値がパレートフロントからずれている場合を「N」(実形状はテスト関数の要因を持たない)と判定した。この方法で F1 から F6 の最適化の結果をまとめたものが表 4-2 である。F1 から F6 の中では、実形状がその要因を持つ比率が最も高い関数は、F1(最大 WSS と内腔面積をともに最小)の場合であり、今回試した全て(計算 A-G)に当てはまった。この章の最後に、それぞれの計算例の最適化結果を示す図 4-9 - 14 を記載した。

表 4-2 最適化シミュレーション結果のまとめ（Yは実形状がテスト関数の要因を持つ，Nは持たない場合）

テスト関数(要因の組み合わせ)	計算 A	計算 B	計算 C	計算 D	計算 E	計算 F	計算 G	集計
1 段階目（径のみを最適化の対象とする）								
F1（最大 WSS の最小化， 内腔面積の最小化）	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	7/7
F2（最大 WSS の最小化， 最小 WSS の最大化）	N	N	Y	N	N	Y	N	2/7
F3（最大 WSSG の最小化， 内腔面積の最小化）	N	N	N	N	N	Y	Y	2/7
F4（最大 WSSG の最小化， 最小 WSS の最大化）	N	N	N	N	N	N	N	0/7
F5（最大 WSSTG の最小化， 内腔面積の最小化）	N	Y	N	Y	Y	N	N	3/7
F6（最大 WSSTG の最小化， 最小 WSS の最大化）	N	N	N	N	Y	Y	N	2/7
第 2 段階目（中心線の位置と径を最適化対象とする）								
F1（最大 WSS の最小化， 内腔面積の最小化）	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	7/7

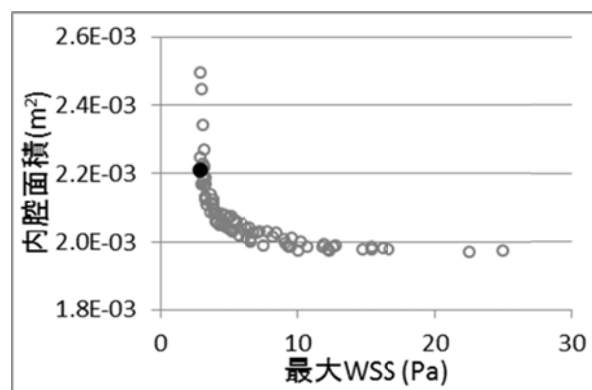


図 4-7 計算 A での F1 の最適化結果（2 段階目）

4. 4 2 段階目の最適化結果（径と中心線を最適化の対象とした場合）

「最大 WSS と内腔面積がともに最小化されている」という要因の組み合わせ(F1)が、中心線の位置決定にも影響を及ぼしているかを確かめるため、血管径と中心線の位置の両方を変数として最適化を試みた。初期形状は、外頸動脈側の径と中心線を実形状のものと同じ値にし、最適化範囲の内頸動脈側の径と中心線の位置を規定する 2 点を無作為に選択して作成した。「径のみ」を最適化の対象とした 1 段階目で、F1 の 1 ケースのみが「実形状が最適解の 1 つ」とであると判定された計算 A の結果を、図 4-7 に示した。白抜きの点が得られた最適形状群を、黒点が実形状 A の位置を示しており、実形状がパレートフロント上に現れた。他の計算例でも、表 4-2 に示すように、実形状がパレートフロント上に位置した。結果を示す図は、この章の最後に図 4-15 として記載した。

4. 5 まとめと考察

最適化の途上で得られた計算結果を利用して、要因間の関連性を調べた。その結果、ここで取り上げた要因では、トレードオフの関係があるものと、相関関係があるものに分けられることが分かった。今回は、要因間の関連性を推測できるかどうかを調べるのが目的であるため、2 要因ずつ組み合わせて行ったが、同様の方法で 3 要因以上を取り上げることも可能と考えられる。

1 段階目として、径変化のみを最適化変数として最適化を試み、実形状に近い最適解のいくつかの血流の様子と比較したところ、形状は拡張期の血流の様子に大きく影響を及ぼしていることが分かった。計算 A での F1 の最適解の 1 つである形状 1 は、実形状より内腔面積が大きかったが、分岐部位でより大きな渦ができていた。そのため、最大 WSS が現れる分岐頂点での血流が遅くなり、より小さな値の WSS となったと考えられる。一方、内腔面積が小さい形状 2 は、拡張期でも ICA 側は渦

や逆流がなく、血管壁に沿う流れであった。そのため、径が細くなる下流側に高い値の WSS が現れたと思われる。最小 WSS に関しては、分岐直前の径が血流の乱れに大きく関わっており、この部分が広いと低い WSS を示す部位が広くなることが報告されている(Bijari, et al., 2012)。最小 WSS を要因の一つとして取り上げた F2 の場合では、最適解として得られた形状 4 と 5 の内腔面積はそれぞれ 0.00224 m^2 と 0.00225 m^2 であり、ほぼ同じ値であったものの、径変化は異なっていた。ここでも Bijari らと同様に、分岐中の径がより広い形状 5 では、頸動脈球内の流腺がより粗で、流速が遅いことが分かる。このことにより最小 WSS の値が形状 4 よりも小さい値であったと考えられる。

実形状がそれぞれの要因を持つかどうかは、実形状が最適形状に含まれるかどうかという指標で判定した。本論文では、この分岐の特徴である分岐角度と頸動脈球の広がり度合いから 7 実例を取り上げたが、それぞれの最大または最小 WSS の位置は、7 実例間で必ずしも同じではなかった (図 4-8)。例えば、最大 WSS の位置は、形状 A では分岐部に、形状 C では下流(頭に近い方)に現れた。このような様々な特徴を持つ実形状例で試した結果から、「最大 WSS の最小化」と「内腔面積の最小化」という要因が全てに当てはまり、一番良い結果を示した。他の要因の組み合わせでは、当てはまった計算例が半分以下であり、明らかに差が出た。また、要因の種類だけでなく、以下のように作用の仕方も推定できた。分岐近傍では WSS は同一円周上で一様ではなく、どのように径が調節されるのか、これまでは不明であったが、ここでは仮に最も高い値の WSS が作用すると仮定したところ、この仮定の妥当性が示唆された。

ここでの結果から、内腔面積を最小にすることが有意な要因と分かった。しかし、これは血管の管組織による適応のメカニズムを考えると、生理学的にはすぐには納得できない。血管にとっては、内腔面積はある部分全体の総量であり、局所的に感知可能な量ではない。改めてその理由を考えてみると、今対象としている計算

範囲において、スプライン関数で与えられるような滑らかな変化をしている場合、総量としての内腔面積の最小は、管径が常に必要となる最小になっているということである。つまり、この内腔面積が最小ということは、実は径変化は滑らかに起こりつつ、かつ、それぞれの径は最小になるような適応が起きているのではないかと考えられる。

さらに、血管径のみでなく中心線の形状も「最大 WSS と内腔面積を最小にする」という要因に適応していることを示すことができた。今まで、流体力学的要因と血管径との関連性はよく知られていたが、中心線の位置決定との関連性についての研究はほとんどなされてこなかった。一般的に動脈血管は加齢と共に伸長すると言われている(Nichols and O'Rourke, 2005, Levy, 2001)。また、頸動脈分岐の形状の変異は、若者のグループより年配者のグループの方が大きいことが報告されている(Thomas, et al., 2005)。取り上げた 7 例の中には、形状 B, C, D のように血管のリモデリングが行われていると考えられる年代も含まれている。このことは、随時行われる血管のリモデリングに、上記の要因の組み合わせが大きく影響を及ぼしていることを示唆している。

頸動脈球内には、血圧のチェックなど生物学的に特別な機能が備わっており(Fadel, et al., 2003)、そのために形状が決まっているという可能性がある。しかし、最大 WSS と内腔面積がともに最小という要因への適応度が高いという結果からは、生物学的要因よりは、流体力学的要因の方が形状決定により影響を与えているのではないかと考えられる。しかしながら、提案手法は要因への適応度を推定するものであるので、得られた知見が実際に生体内で関与しているかどうかは、動物実験等を通して確かめる必要がある。

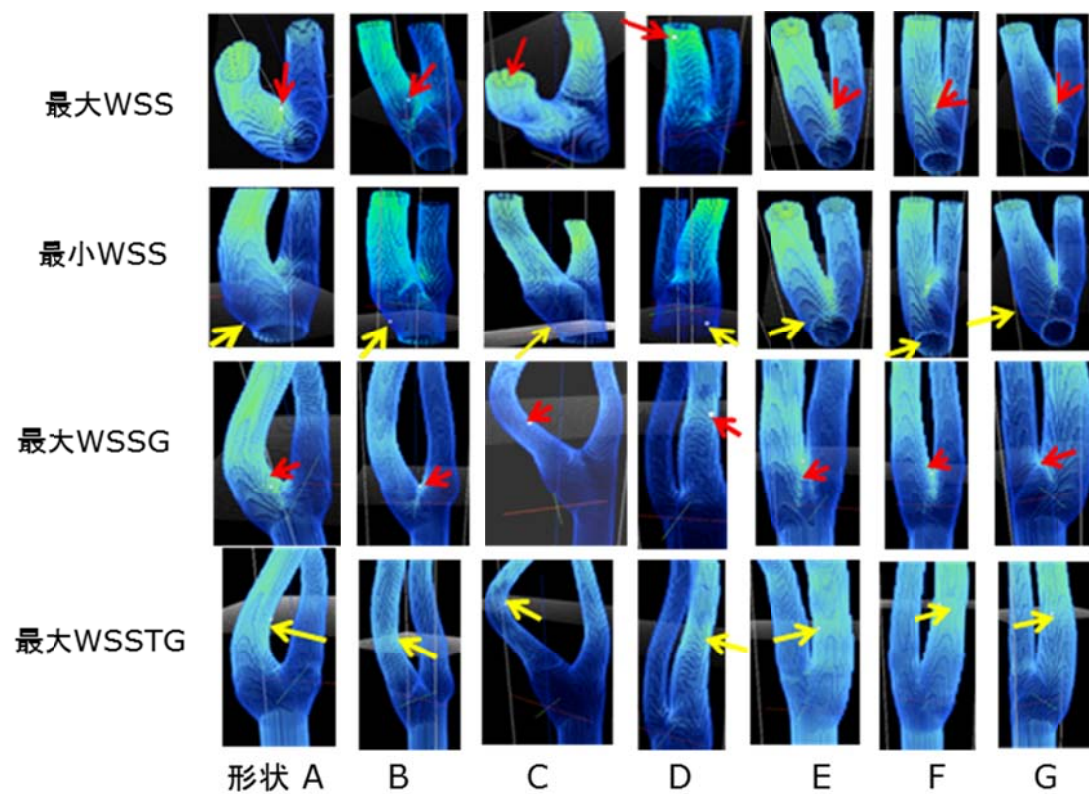
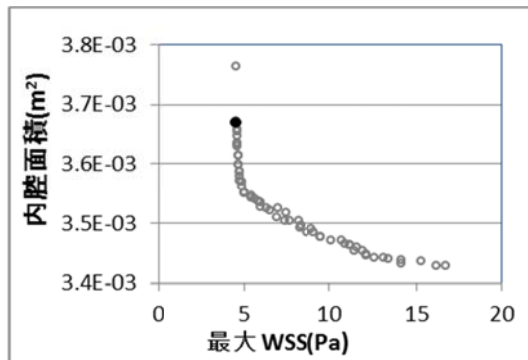
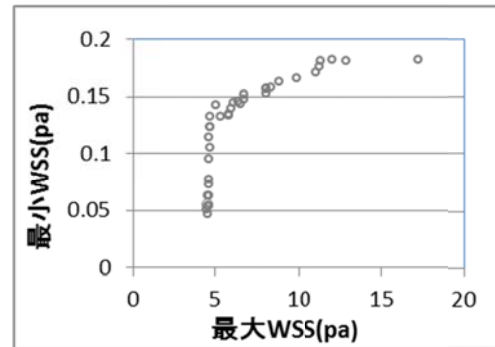


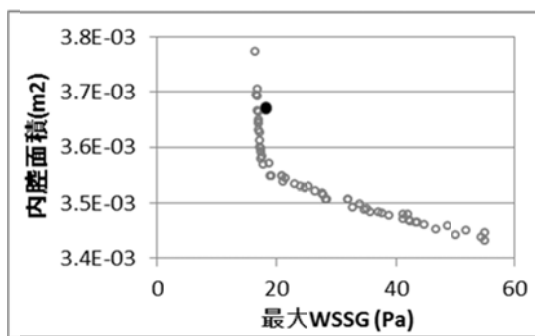
図 4-8 実形状における WSS, WSSG, WSSTG の分布と最大または最小の値を示す位置. 矢印はそれぞれの位置を示している.



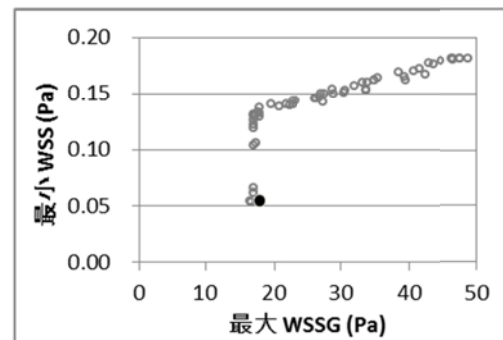
(1) テスト関数F1



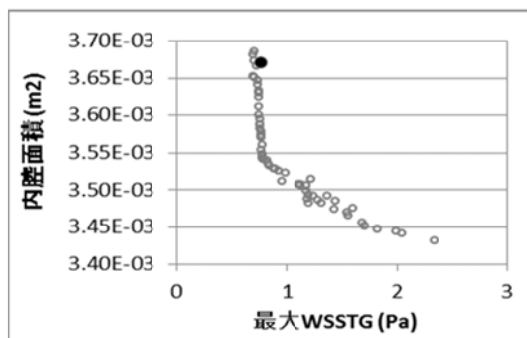
(2) テスト関数F2



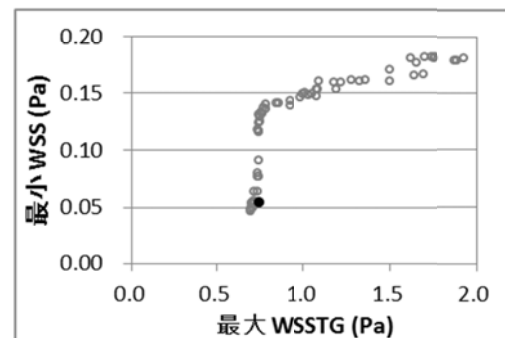
(3) テスト関数F3



(4) テスト関数F4

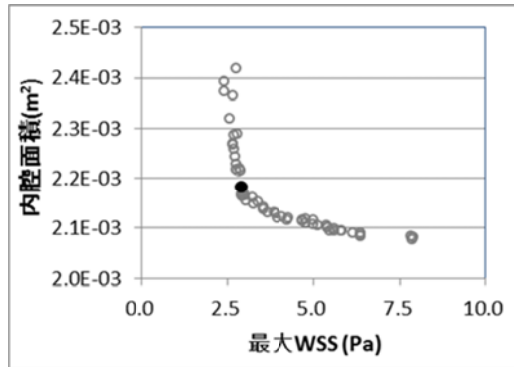


(5) テスト関数F5

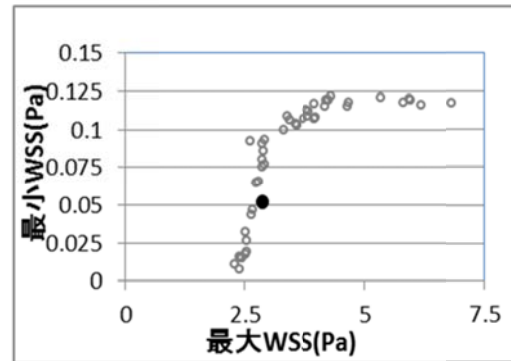


(6) テスト関数F6

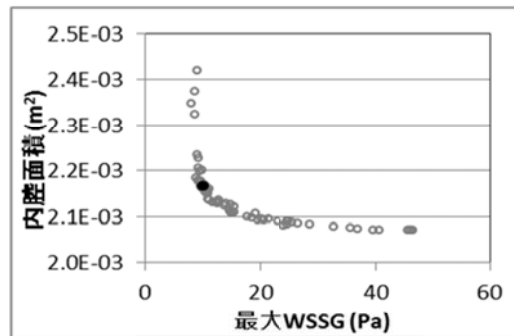
図 4-9 1 段階目（径のみを最適化対象とする）での計算 B での最適化の結果．黒点は，実形状の位置を示している．



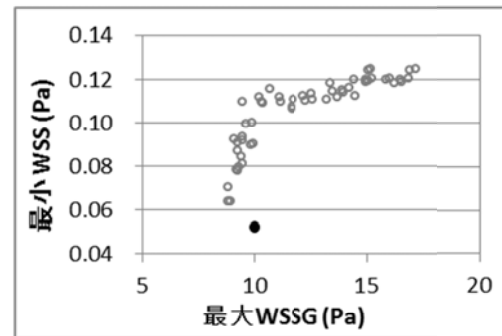
(1) テスト関数F1



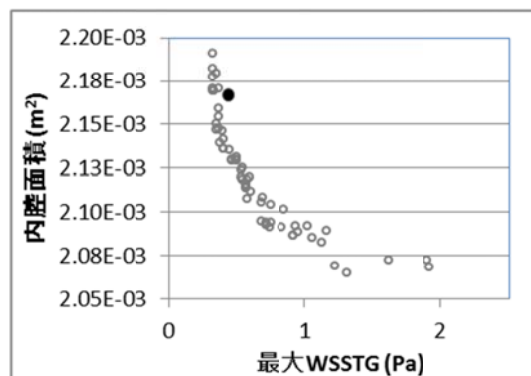
(2) テスト関数F2



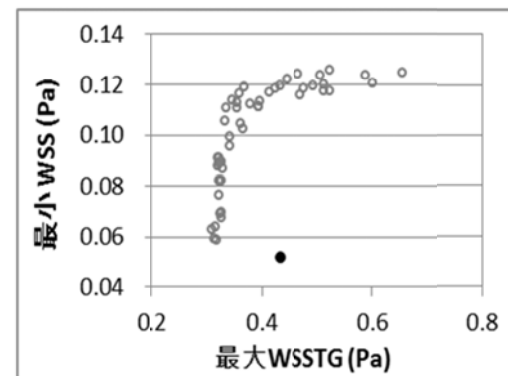
(3) テスト関数F3



(4) テスト関数F4

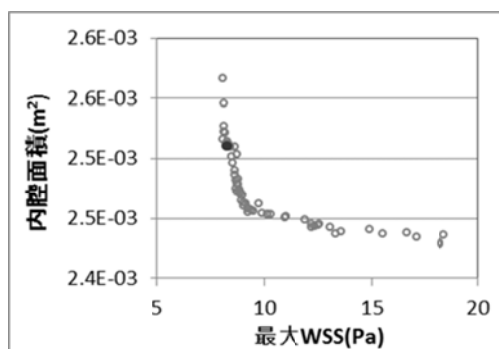


(5) テスト関数F5

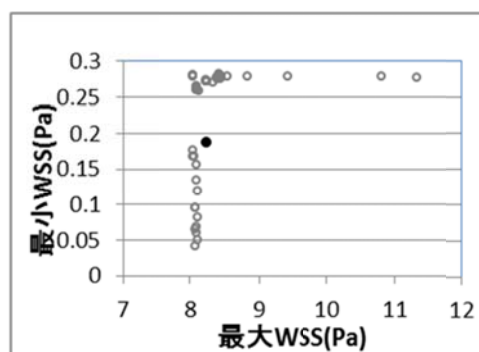


(6) テスト関数F6

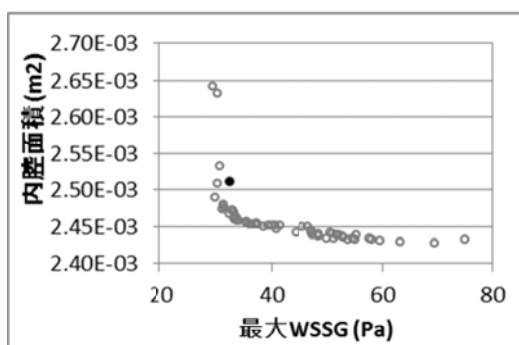
図 4-10 1 段階目での計算 C での最適化の結果. 黒点は, 実形状の位置を示している.



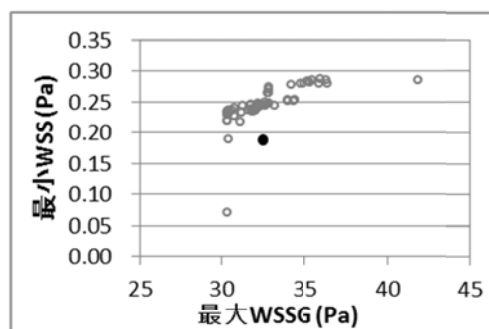
(1) テスト関数F1



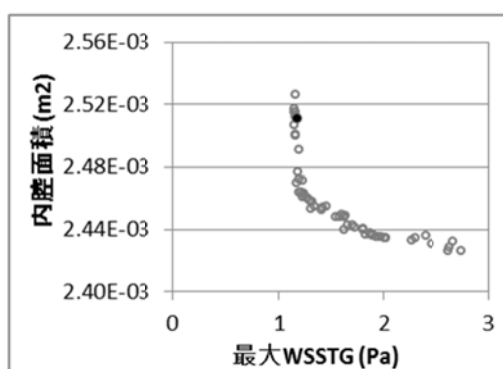
(2) テスト関数F2



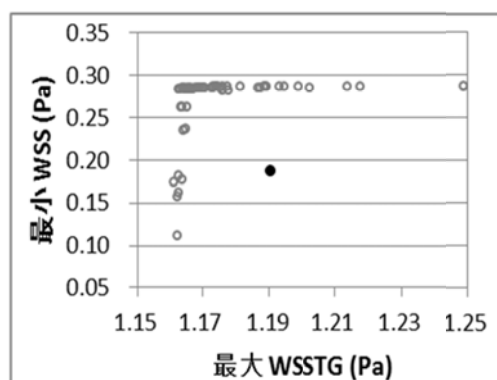
(3) テスト関数F3



(4) テスト関数F4

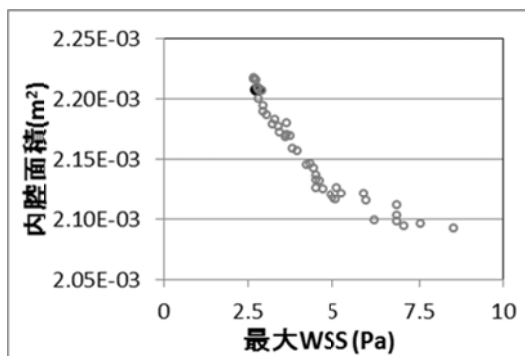


(5) テスト関数F5

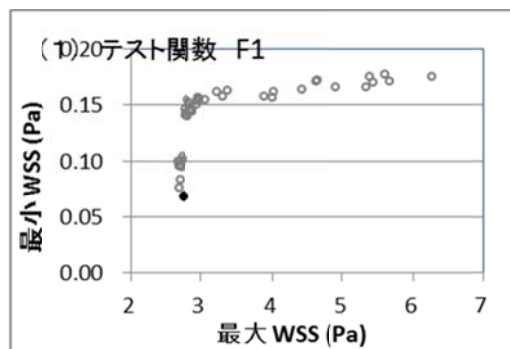


(6) テスト関数F6

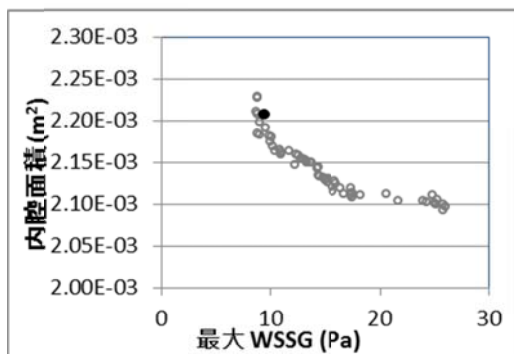
図 4-11 1 段階目での計算 D での最適化の結果. 黒点は, 実形状の位置を示している.



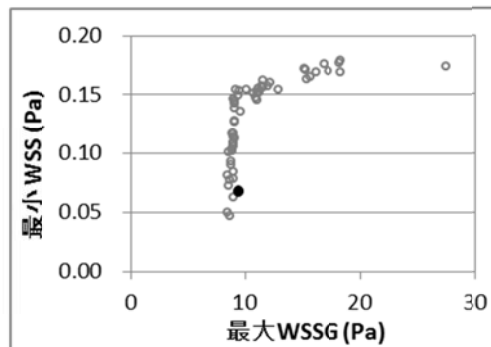
(1) テスト関数F1



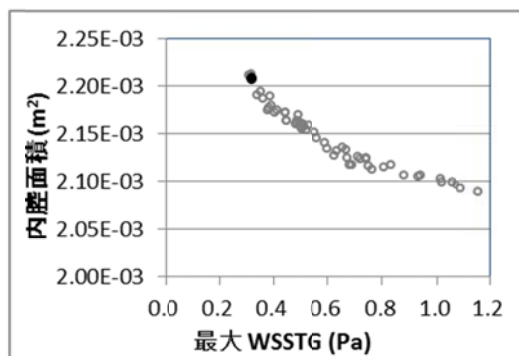
(2) テスト関数F2



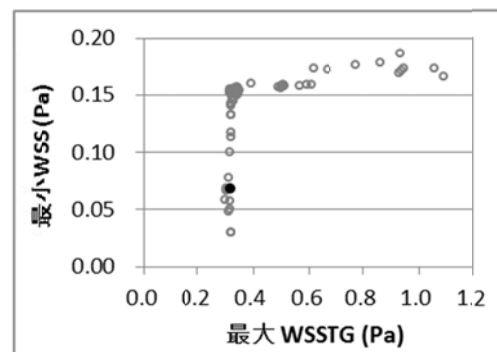
(3) テスト関数F3



(4) テスト関数F4

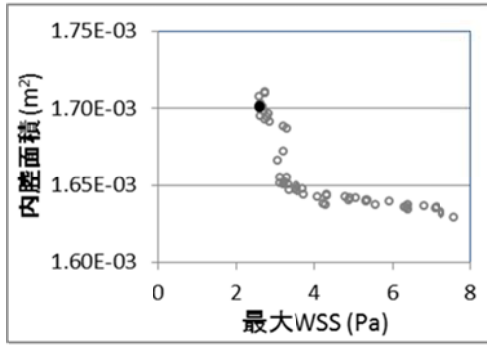


(5) テスト関数F5

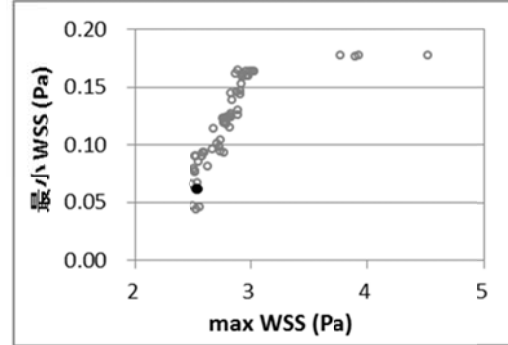


(6) テスト関数F6

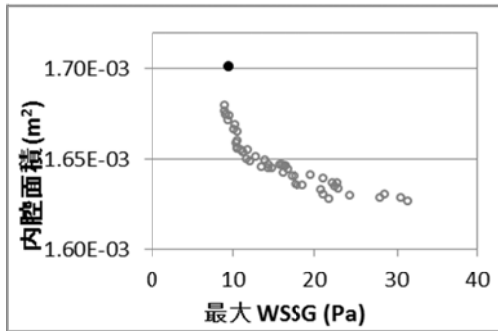
図 4-12 1段階目での計算 E での最適化の結果. 黒点は, 実形状の位置を示している.



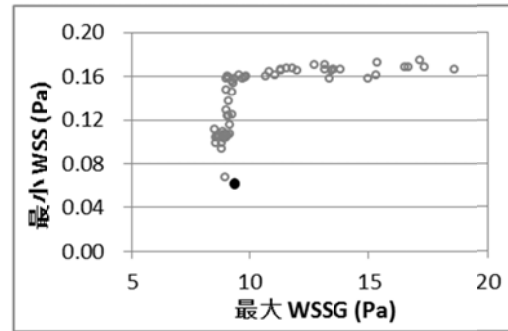
(1) テスト関数F1



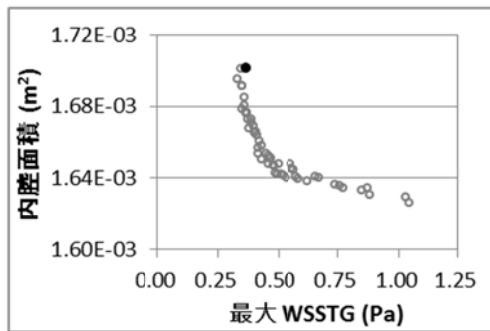
(2) テスト関数F2



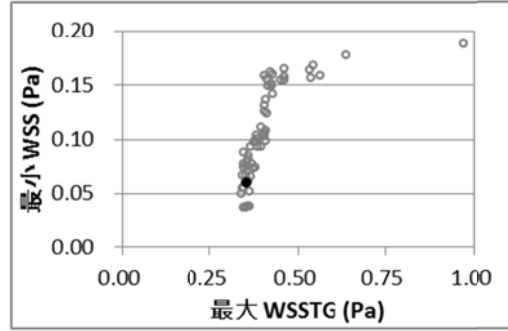
(3) テスト関数F3



(4) テスト関数F4

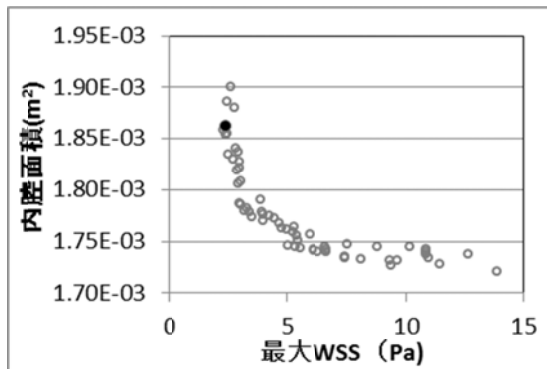


(5) テスト関数F5

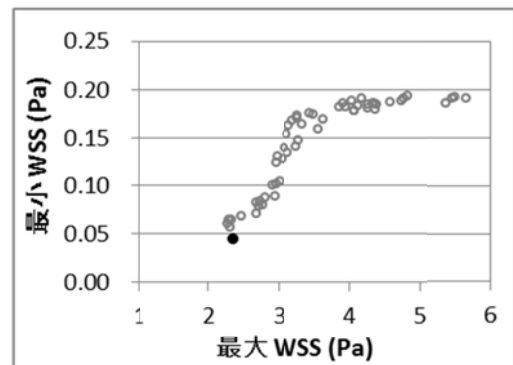


(6) テスト関数F6

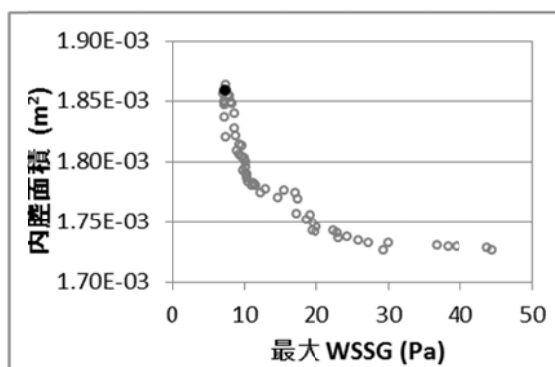
図 4-13 1 段階目での計算 F での最適化の結果. 黒点は, 実形状の位置を示している.



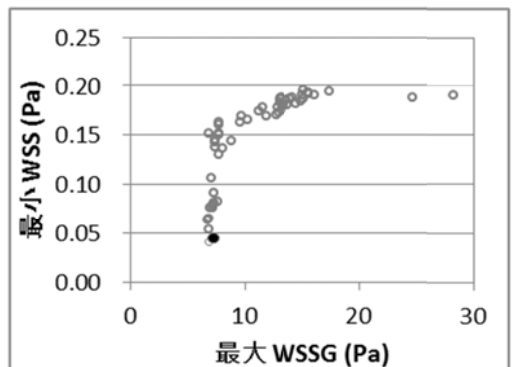
(1) テスト関数F1



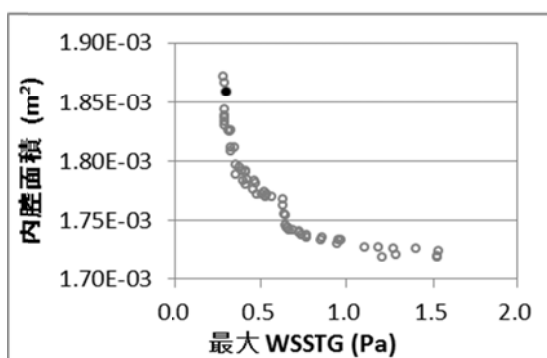
(2) テスト関数F2



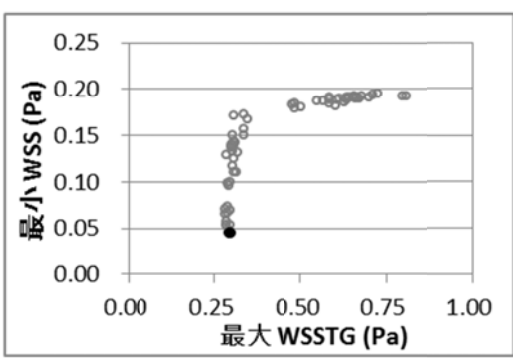
(3) テスト関数F3



(4) テスト関数F4

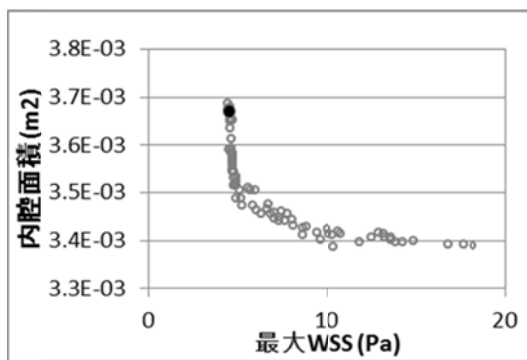


(5) テスト関数F5

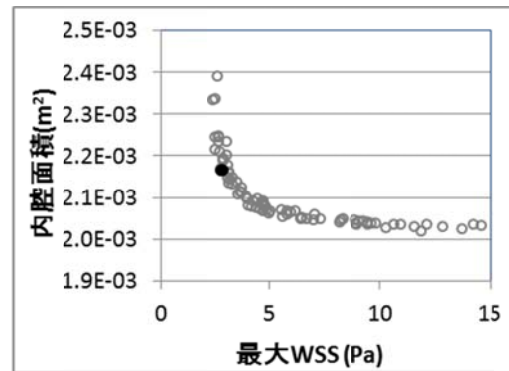


(6) テスト関数F6

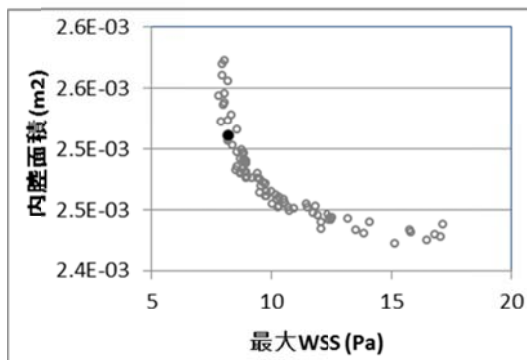
図 4-14 1 段階目での計算 G での最適化の結果. 黒点は, 実形状の位置を示している.



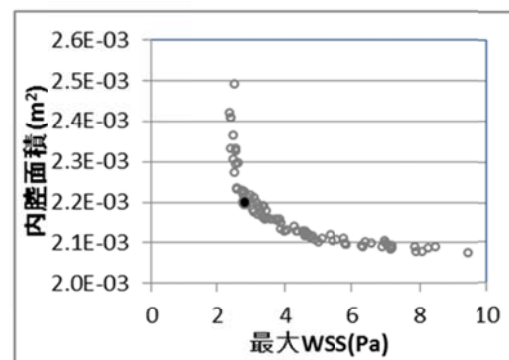
(1) 計算 B



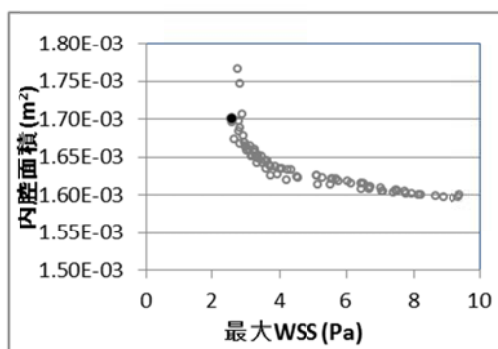
(2) 計算 C



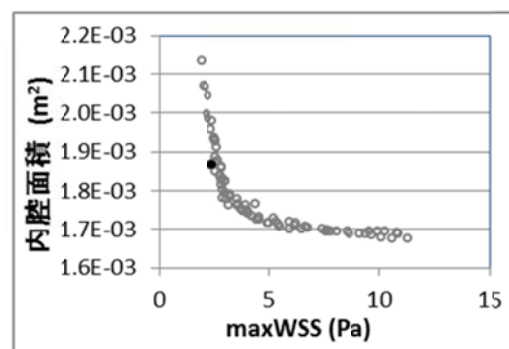
(3) 計算 D



(4) 計算 E



(5) 計算 F



(6) 計算 G

図 4-15 2 段階目（径と中心線の位置を最適化対象とする）でのテスト関数 F1 での最適化の結果。黒点は、実形状の位置を示している。

第 5 章 実形状と最適形状との差異を表す指標

5. 1 はじめに

5 種類の要因を 2 つずつ組み合わせた 6 通りのケースで、頸動脈分岐では 20 代から 80 代の幅広い年代から選択した典型的な形状の 7 例に対して、提案手法で解析をしたところ、径と中心線の位置が、「最大 WSS が最小」と「内腔面積が最小」という要因に適応している可能性が高いという結果が得られた。

提案した解析方法は、①血管の適応要因を仮定する。②実際の形状例を元に、仮定した要因を満足させる最適な分岐形状を先に求める。③得られた最適形状と実形状を比較し、実形状が最適形状に含まれるかを判定する。④これを複数の事例で行い、もっとも多くの実例で当てはまった要因を探索するというものである（図 1-2 参照）。

この解析において、過程③での実形状と最適形状の違いは、実形状が最適形状解集合上(パレートフロント)に位置するかどうかで判定をしてきた（4 章参照）。しかし、指標があったほうが、これらの違いを客観的に示すことができる。そこでこの章では、その違いを表す適切な指標を探すことを目的とする。

5. 2 指標の提案

実形状と最適形状の違いは、次の 2 方法を指標として検討した。

（1）形状差異指数: Geometry Difference Index (GDI)

実形状と最適形状との形状の違いを幾何学的に評価する方法である。三次元の形状は、16 枚の断面形状から作成したので(図 5-1)、最適化範囲の 8 断面の形状を比

較して指標として用いた．分岐中である S_{bif} までの 5 断面は図 5-2(1)のように 6 点 ($m_1 \sim m_6$)，分岐後の 3 断面は図 5-2 (2)のように 4 点 ($m_1 \sim m_4$) を比較対象位置とした．各断面 (S_j) での実形状との差異は，対応する点どうしの位置座標 (a, b) から求めた距離 (D_m) を，実形状 (P) の半径 ($(P_{Sj})_r$) で割った値の平均 (S_{j_D}) とした (図 5-2(3)，式 (5-1))．

$$S_{j_D} = average \left(\sum_k S_{j_D_{mk}} / (P_{Sj})_r \right) \quad (5-1)$$

ここでは， mk は k 番目の比較対象点， $(P_{Sj})_r$ は j 番目の断面 (S_j) の半径 r ， D_{mk} は k 番目の比較対象点の実形状と最適形状との差を示している．

それぞれの最適形状解と実形状との差異指数 (GD) は，8 断面の平均で求めた (式 (5-2))．これは，最適解の断面形状の実形状に対しての違いの比率を示している．

$$GD = average (S_{1_D} \cdots S_{8_D}) \quad (5-2)$$

各最適形状が持つ GD の中で最も小さな値を，形状差異指数 (GDI) とした (式 (5-3))．

$$geometry \ difference \ index \ (GDI) = \min(GD_1 \cdots GD_n) \quad (5-3)$$

ここで， GDi は i 番目の最適形状と実形状 P との差異指数 GD を示し， n は最適形状の解の数を表している．

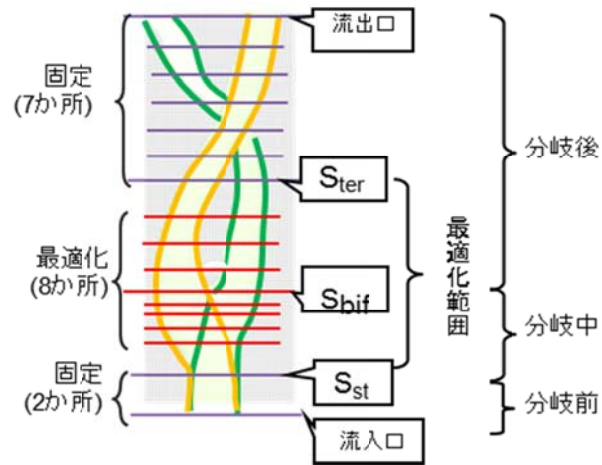


図 5-1 断面形状の位置

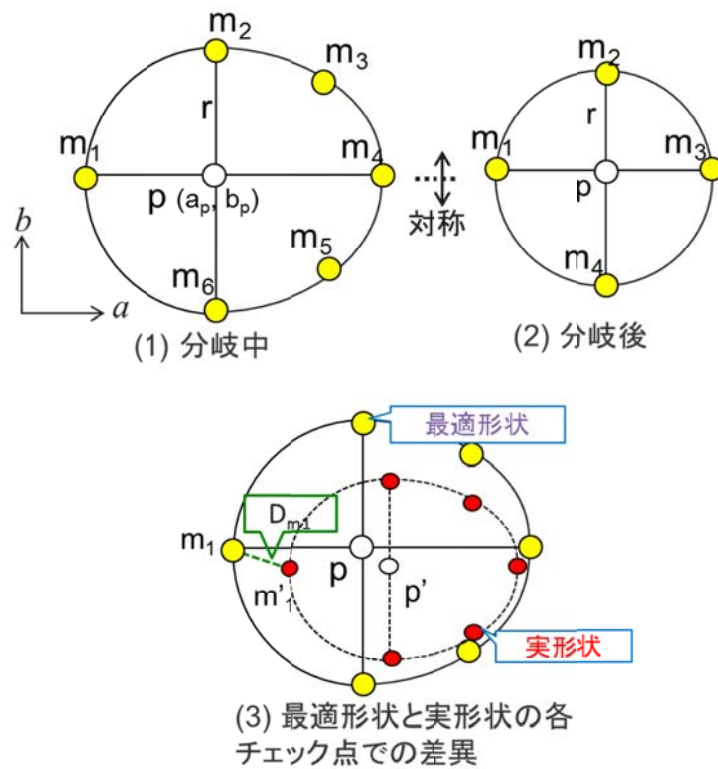


図 5-2 GDI を求める場合の実形状と最適形状の断面形状の比較点

(2) 評価値差異指数: Objectives Difference Index (ODI)

形状そのものを比較する GDI は, 実形状と最適形状との差異を表すうえで適切な指標と考えられる. しかし, 形状のわずかな変化が, 血流の様子に大きく影響を及ぼす箇所があると指摘されている (Bijari, et al., 2012). そこで, もう 1 つの指標として, パレートフロントと実形状の目的要因の評価値によるグラフ上のユークリッド距離で定義する方法を取り上げた.

図 5-3 は, 最適化の過程で得られた全ての形状の位置を示している. M_1 から M_n の黒点はパレートフロント上のもの, 三角の点はその他の解候補を示している. そして P は実形状の位置である. まず, 近接した 2 形状(M_i, M_{i+1})を組にして, M_i と M_{i+1} を通る直線と実形状(P)との最短距離(OD_i)を求める. そして, n 個の最適形状群の最短距離(OD_1)から(OD_{n-1})の中から最小値を選び, 評価値差異指数(Objective Difference Index: ODI)とした. なお, それぞれの目的要因の評価値は, 探索中に調べた全形状(黒点と三角の点)の閾値で正規化した値を用いた. それぞれの閾値はこれらの最大値(Ob_{j_max})と最小値(Ob_{j_min})から求めた(図 5-3 と式(5-4)). 式(5-4)において, M' と P' は閾値で正規化したものである.

$$Ob_{j_M'i} = \frac{(Ob_{j_Mi} - Ob_{j_min})}{(Ob_{j_max} - Ob_{j_min})}, \quad Ob_{j_P'} = \frac{(Ob_{j_P} - Ob_{j_min})}{(Ob_{j_max} - Ob_{j_min})} \quad (5-4)$$

ここで, j はそれぞれの目的要因 (図 5-3 では 1 と 2 に値する) を表している.

この閾値は, 探索空間の範囲と見なすことができる. ODI は正規化した OD'_j (式(5-5), (5-6))から選択した.

$$OD'_i = \text{minimum distance}(\text{Line}(M'_i, M'_{i+1}), P') \quad (5-5)$$

$$\text{Evaluating Objectives difference index : } ODI = \min(OD'_1, OD'_2, \dots, OD'_{n-1}) \quad (5-6)$$

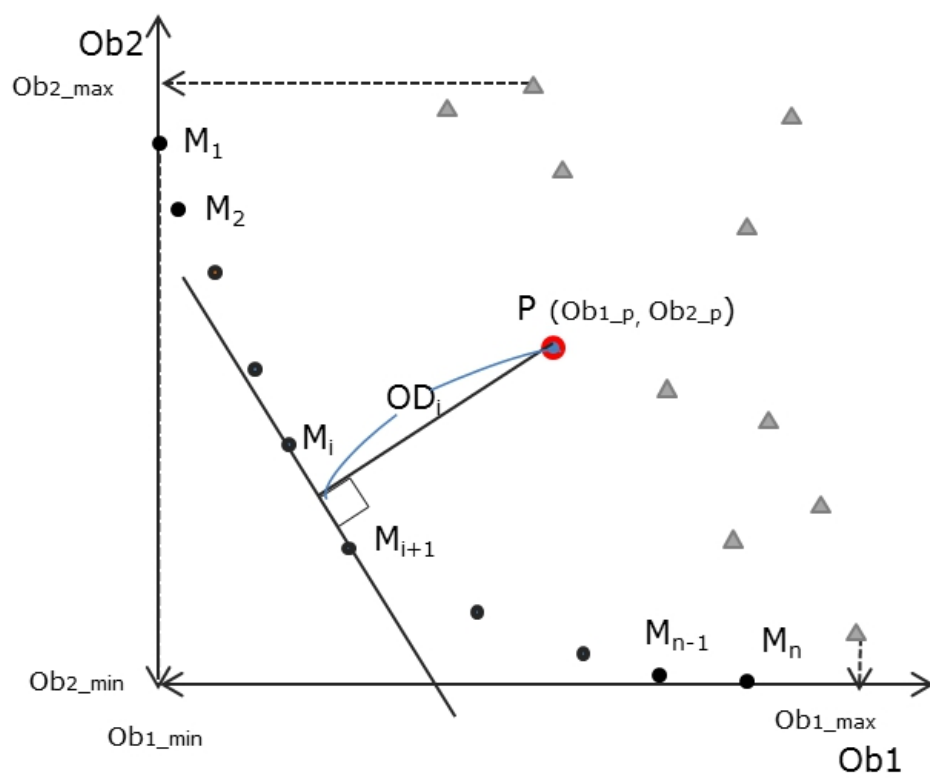


図 5-3 ODI を求める場合の実形状と最適形状の断面形状の比較点

5. 3 結果

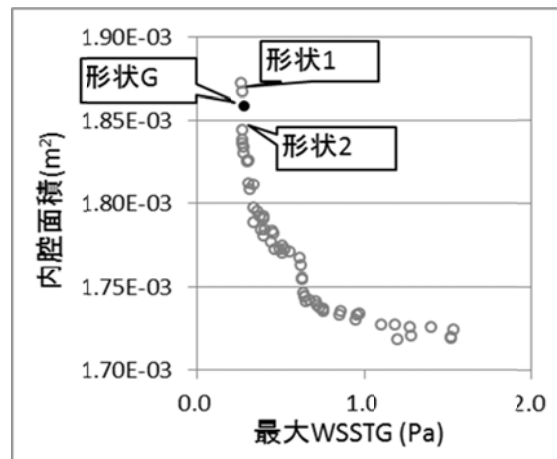
表 5-1 は，計算 A から G での F1 から F6 の結果である．例えば計算 A は形状 A を実形状としたシミュレーションを示している．F1－F6 はテスト関数であり，4. 2 節に示した通りである．表中の Y/N は，実形状がパレートフロント上に位置するかどうかを示している（Y がフロント上にある場合，N がそうではない場合）．それぞれの計算例で最も小さい値を示したテスト関数の値を太字で表した．例えば，計算 A では，GDI と ODI とともにテスト関数 F1 での値が最も小さかったことを示している．また，平均値と昇順の順位を右側に表した．いくつかの場合で GDI と ODI の値に違いが見られた．例えば，F5 の計算 G では，GDI は比較的大きな値(0.022) であるが，ODI は小さい値(0.006)であった．一方で，F2 の実験 D では，GDI は小さい値(0.004)であるが，ODI は大きな値(0.0716)であった．そこで，このような違いが現れた原因を探った．

（1） GDI (形状の差異)が ODI(グラフ上の差異)に比べ大きな値となった場合

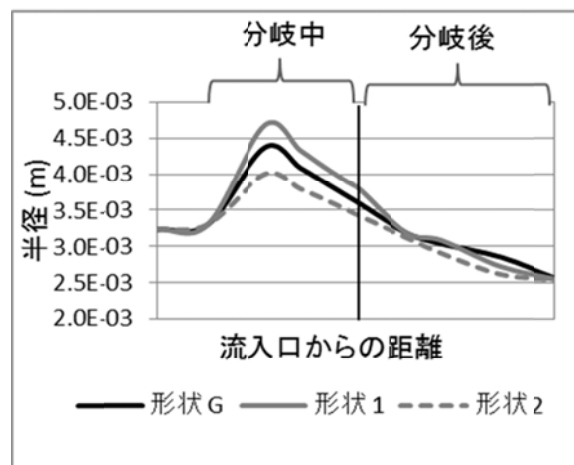
図 5-4 は計算 G での F5 の結果である．これは GDI が ODI に比べ大きな値となったケースである．図 5-4 (1)が最適化の結果を示している．実形状 G はほぼパレートフロント上に現れたが，その位置はパレートフロントがまばらになっているところだった．そのため，隣接する形状 1（最も形状が実形状に近かった形状）と形状 2 とはグラフ上で離れている．実形状と隣接する 2 形状と実形状の径変化を図 5-4 (2)に示したところ，分岐中の径変化に大きな違いがみられた．

表 5-1 指標テストのまとめ（太字は最も小さな値を示した GDI または ODI）

計算		A	B	C	D	E	F	G	集計	
									平均	順位
F 1	GDI	0.006	0.011	0.009	0.002	0.015	0.006	0.007	0.0081	1
	ODI	1.56×10^{-4}	1.03×10^{-4}	4.62×10^{-4}	3.34×10^{-4}	0.00317	2.85×10^{-4}	0.00215	9.51×10^{-4}	1
	Y/N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	7/7	1
F 2	GDI	0.013	0.026	0.037	0.004	0.016	0.026	0.014	0.0194	4
	ODI	0.00844	0.0262	8.34×10^{-4}	0.0716	0.00958	0.0107	0.0218	0.0213	3
	Y/N	N	N	Y	N	Y	N	N	2/7	2
F 3	GDI	0.046	0.012	0.024	0.050	0.022	0.057	0.009	0.0313	6
	ODI	0.0245	0.00387	0.0301	0.0552	0.0357	0.0280	0.00565	0.0261	5
	Y/N	N	Y	N	N	N	N	Y	2/7	2
F 4	GDI	0.043	0.026	0.016	0.008	0.010	0.065	0.009	0.0253	5
	ODI	0.0203	0.0485	0.0298	0.0516	0.0299	0.0287	0.0112	0.0314	6
	Y/N	N	N	N	N	N	N	N	0/7	6
F 5	GDI	0.028	0.013	0.008	0.009	0.011	0.028	0.022	0.0171	3
	ODI	0.0214	0.0493	0.0142	0.0203	0.00246	0.017	0.0060	0.0187	2
	Y/N	N	N	N	N	Y	N	Y	2/7	2
F 6	GDI	0.014	0.014	0.014	0.014	0.003	0.017	0.006	0.0117	2
	ODI	0.0135	0.0612	0.0209	0.0266	0.00328	0.0257	0.0126	0.0234	4
	Y/N	N	N	N	N	Y	N	N	1/7	5



(1) 最適化の結果

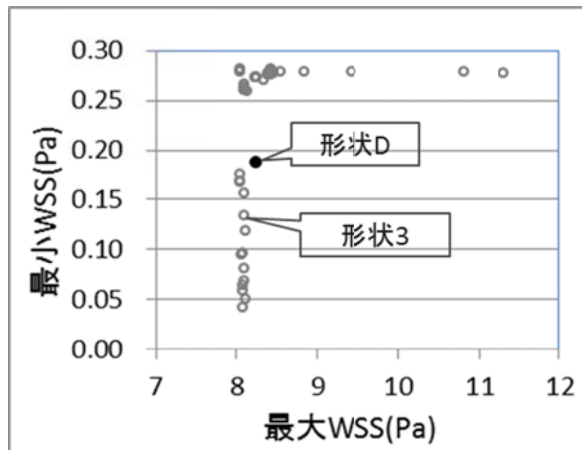


(2) 径変化の比較

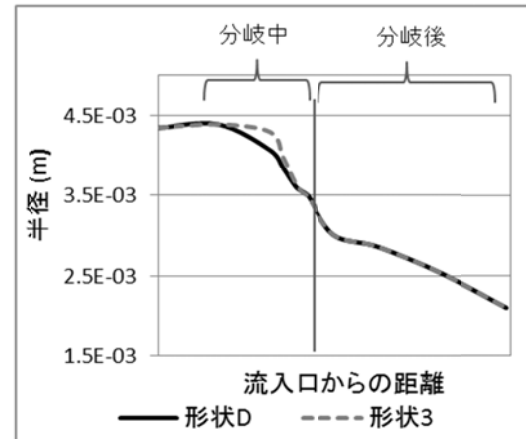
図 5-4 計算 G での F5 の結果. このケースでの GDI は 0.022, ODI は 0.006 であった. (1) 最適化の結果 (2) 最適形状である形状 1, 2 と実形状 G の径変化の比較.

(2) ODI(グラフ上の差異)が GDI (形状の差異)に比べ大きな値となった場合

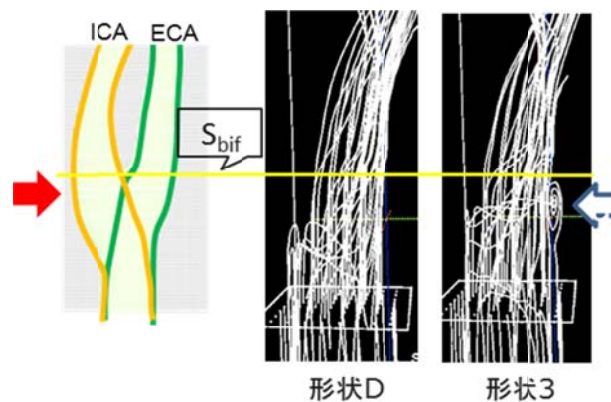
図 5-5 は計算 D での F2 の結果であり，ODI が GDI に比べ大きな値となったケースである．図 5-5 (1)が最適化の結果であるが，実形状 D はパレートフロントから外れていた．また，実形状に最も形状が似ている形状 3 は，グラフ上で隣接した位置のものではなかった．それぞれの値は形状 D (最大 WSS: 8.24, 最小 WSS: 0.188), 形状 3 (最大 WSS: 8.09, 最小 WSS: 0.134)であり，形状 3 の最大 WSS と最小 WSS はともに，実形状のそれより小さい値であった．図 5-5 (2)に径変化を比較した結果を示した．分岐中の一部で少し違いがみられるものの，分岐後はほとんど同じであった．図 5-5 (3)は心臓の収縮期から拡張期へ移行する時点での，血流の様子を比較したものである．図は ICA 側の横から見たものである(赤矢印側)．形状 3 では，分岐中の白抜きの矢印で示した部分に渦流がみられ，形状としては実形状に近いものの，血流の様子は異なっていた．Bijari らは，頸動脈分岐部の形状の特徴と血流の乱れとの関連性について，統計的なデータ解析を行っている(Bijari, et al., 2012)．それによると，分岐完了直前の径の違いが，血流の様子と関連があると報告しており，ここでのケースはこれと同様と考えられる．



(1) 最適化の結果



(2) 径変化の比較



(3) 血流の様子と比較

図 5-5 計算 D での F2 の結果. このケースでの GDI は 0.004, ODI は 0.143 であった. (1) 最適化の結果. 形状 3 は実形状 D に径変化が似ている形状である. (2) 形状 3 と形状 D の径変化の比較. (3) 血流の様子と比較. ICA 側 (左図の矢印) から見た流線を示している.

5. 4 まとめ

実形状がパレートフロント上にあるかどうかの判定と、ODI を指標とした結果を比較したところ、よく一致していた（表 5-1 参照）。ODI は実形状がパレートフロント上に得られた解がまばらなところに位置していても、それを補完して距離を求めることができたことを示している。また、2 段階目（径と中心線を最適化の対象）においても、ODI は 10^{-3} 以下であり、このことは、実形状の位置がパレートフロント上であることを示している（表 5-2）。以上の結果から、実形状と最適形状との差異は、GDI より ODI を指標として測る方が適切と判断できる。

表 5-2 2 段階目の結果（F1 における ODI の値）

A	B	C	D	E	F	G	平均値
1.06x 10^{-3}	8.86x 10^{-4}	2.95x 10^{-3}	2.24x 10^{-4}	1.56x 10^{-3}	9.26x 10^{-4}	1.62x 10^{-3}	1.39x 10^{-3}

第 6 章 腹部大動脈分岐を対象とした 最適化シミュレーション

6. 1 はじめに

頸動脈分岐を対象に，5 種類の要因を 2 つずつ組み合わせた 6 通りのケースで解析をしたところ，径と中心線の位置は，「最大 WSS が最小」と「内腔面積が最小」という要因の組み合わせへの適応度が最も高いという結果が得られ，他の要因の組み合わせと明らかに差が見いだされた．次に，頸動脈以外の血管分岐でも同等の結果が得られるのかを確かめるために，腹部大動脈分岐を対象にシミュレーションを試みる．

6. 2 方法

第 2 章にも記述したように，この箇所は頸動脈分岐とは異なる特徴を持つ．組織的には，頸動脈分岐は，エラスチンを多く含み弾力性のある弾性動脈の CCA から筋繊維を豊富に持つ筋型動脈の ICA の切り替わり部位である．一方，腹部大動脈分岐は弾力性に富む弾性動脈である (Kamenskiy et al., 2014)．また，生体内の平均的な WSS も異なり，頸動脈では 1.5Pa，腹部大動脈では 0.5Pa であることが計測されている (Dammers, et al., 2003, Reneman, et al., 2006)．この分岐も個人差が大きいので，特徴である分岐角度と分岐の非対称性を考慮した 5 例を実形状として取り上げる (2. 4 (2) 参照)．最適化変数の設定は，径に関しては，断面位置が同じ部位の値を両管とも同じ値として取り扱った．中心線に関しては，この分岐の特徴の一つが左右の非対称性にあるので，それぞれの管を別々に規定した．最適化変数の合計数は，径のみを最適化変数とする 1 段階目では 4 個 (最適化範囲の点 A と B)，径

と中心線の両方を最適化変数とする 2 段階目では 16 個(径 4 個と中心線 12 個)である(2. 5 (5) 参照). 形状作成方法, CFD 解析方法, GA 最適化方法は, 頸動脈分岐を対象としたシミュレーションと同じ方法を用いた(4 章参照). この部位の最適化範囲は図 6-1 に示す通りである.

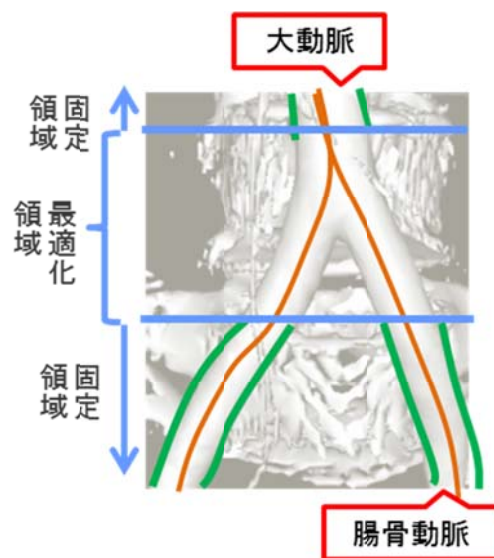


図 6-1 腹部大動脈分岐での最適化領域と固定領域

6. 3 1 段階目の結果

1 段階目は, 「径のみを最適化対象とした場合」である. 頸動脈分岐のシミュレーションと同様に, 形状 I を実形状として最適化を試みたシミュレーションを「計算 I」と呼ぶことにする. 同様に形状 II, 形状 III, 形状 IV, 形状 V を実形状とした最適化シミュレーションをそれぞれ「計算 II」「計算 III」「計算 IV」「計算 V」とする.

(1) 計算 I の結果

図 6-2 がテスト関数 F1(「最大 WSS の最小化」と「内腔面積の最小化」)の計算 I での最適化結果である。GA による探索にあたり、まず最適化範囲の径を無作為に設定した初期形状群を用意した。図 6-2(1)の緑の点が最大 WSS と内腔面積の値の組み合わせで示したものであり、その 1 例を図 6-2(2)に示した。図 6-2(1)の青点が、GA の最適化の結果得られたトレードオフの関係にある解集合である。これらすべてが最適解であり、解の例を図 6-2(3)に示した。形状 1(最大 WSS: 0.61 内腔面積: 0.00336)は WSS が低いものの内腔面積は大きいという特徴を持つ最適解であり、形状 2(最大 WSS: 6.03 内腔面積: 0.00313)はその逆の特徴を持つ最適解である。そして、このグラフ上に実形状 I (図 6-2 (4))の最大 WSS と内腔面積の値の組み合わせ(最大 WSS: 0.65 内腔面積: 0.00334)を赤点でプロットしたところ、この解集合上の位置に現れた。次に、グラフ上でのパレートフロントと実形状との距離で示した ODI を求めたところ 0.000239 であった(表 6-1)。

計算 I においては、F4(「最大 WSSG の最小化」と「最小 WSS の最大化」)のテスト関数で、実形状 I(最大 WSSG: 4.85 内腔面積: 0.00334)はパレートフロント上から離れていた(図 6-3)。また、ODI は 0.0127 と F1 の場合と比較すると大きな値であった。他の関数(F2, F3, F5, F6)の ODI は 10^{-3} であり、実形状はパレートフロント上に位置すると見なせる(表 6-1)。

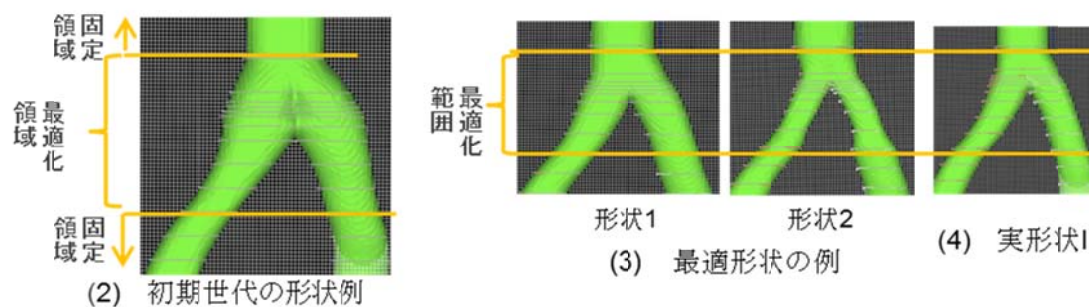
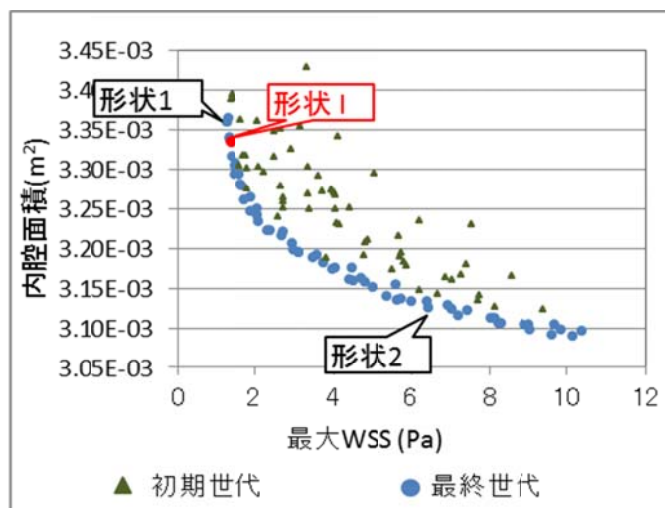


図 6-2 計算 I でのテスト関数 F1(最大 WSS の最小化と内腔面積の最小化)の結果
 (1) 最適化の結果. 緑の三角は初期世代でのばらつきを, 青点が最終世代で得られた形状集合を, 赤点が実形状 I の位置示している. 実形状はパレートフロント上に位置した. (2) 初期世代での形状の 1 例 (3) 最適形状の例 (4) 実形状 I.

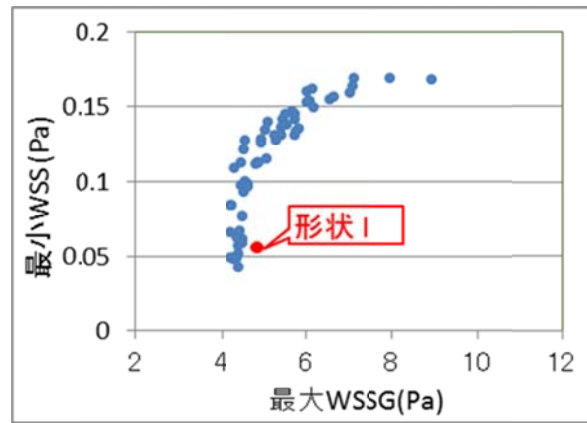


図 6-3 計算 I でのテスト関数 F4(最大 WSSG の最小化と最小 WSS の最大化)の結果．実形状 I はパレートフロント上からは外れていた．

(2) 計算 II から計算 V の結果

表 6-1 に計算 I から計算 V の結果をまとめた．図中の太字は，それぞれの計算例で最も ODI が小さいテスト関数を示している．ODI が最も小さい値であったのは，F1 で 4 実例(計算 I, II, III, IV)，F5 で計算 V の 1 実例であった．ODI の順位(昇順)を 5 実例の平均値で見ると， $F1 < F5 < F3 < F2 < F6 < F4$ であった．表 6-1 の下段に頸動脈分岐での 7 実例の平均値を示したが，F1 (順位 1)，F4 (順位 6)，F5 (順位 2) の順位は，両分岐で同じであった．計算 II から計算 V の最適化結果は，この章の最後に図 6-7，9～13 として記載した．

表 6-1 1 段階目の最適化のまとめ（太字は，それぞれの計算例で最も ODI が小さいテスト関数値）

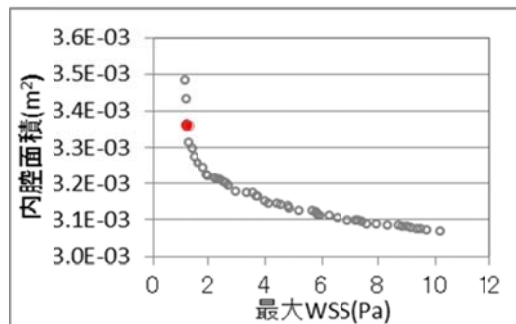
テスト関数		F1 (最大 WSS, 内腔面積)	F2 (最大 WSS, 最小 WSS)	F3 (最大 WSSG, 内 腔面積)	F4 (最大 WSSG, 最 小 WSS)	F5 (最大 WSSTG, 内腔面積)	F6 (最大 WSSTG, 最小 WSS)
腹部大動脈分岐の結果							
計算 I		2.39×10^{-4}	0.00515	0.00676	0.0127	0.00147	4.58×10^{-4}
計算 II		1.61×10^{-4}	0.00574	0.00439	0.0115	8.16×10^{-4}	7.27×10^{-4}
計算 III		0.0104	0.0887	0.0390	0.114	0.0192	0.0732
計算 IV		0.0138	0.0730	0.0457	0.0300	0.0279	0.0373
計算 V		0.0104	0.0242	0.0198	0.266	0.00917	0.0420
集計	平均	0.00701	0.0393	0.0231	0.107	0.0117	0.106
	順位	1	4	3	6	2	5
頸動脈分岐の結果（4 章，5 章参照）							
集計	平均	9.51×10^{-4}	0.0213	0.0262	0.0315	0.0187	0.0234
	順位	1	3	5	6	2	4

6. 4 2 段階目の結果

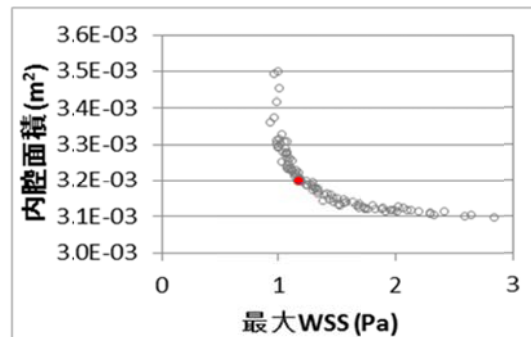
2 段階目は，径と中心線の両方を最適化の対象とした実験である．1 段階目で最も良好な組み合わせであったテスト関数 F1 のみを対象とした．最適化範囲の「径」は，1 段階目と同様に，断面位置が同じ部位の値を両管とも同じとした．この分岐の特徴は，左右の非対称性にあるので，それぞれの管の「中心線の位置」は，それぞれ別々の変数として扱った．計算 III と V の 2 例に関しては，実形状が最適解集合上に現れず，ODI も 1 段階目で得られた値より大きかった（図 6-4，表 6-2）．この点は，試した 7 例全てで実形状が最適解の 1 つであった頸動脈分岐とは異なった．

表 6-2 テスト関数 F1 での 2 段階目と 3 段階目の最適化結果（ODI）

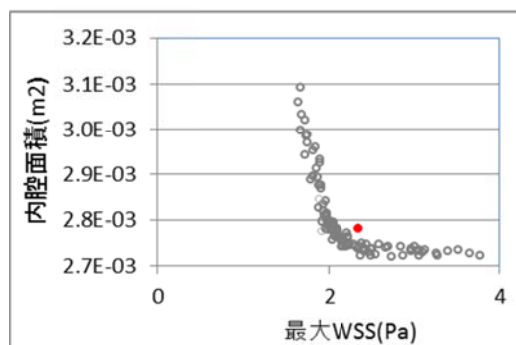
	腹部大動脈分岐						頸動脈分岐
	計算 I	計算 II	計算 III	計算 IV	計算 V	集計 (平均)	集計 (平均)
2 段階目	0.00531	0.00190	0.0412	1.50×10^{-4}	0.0276	0.0153	0.00162
3 段階目	1.06×10^{-4}	6.31×10^{-4}	0.00523	0.00105	0.00330	0.00206	



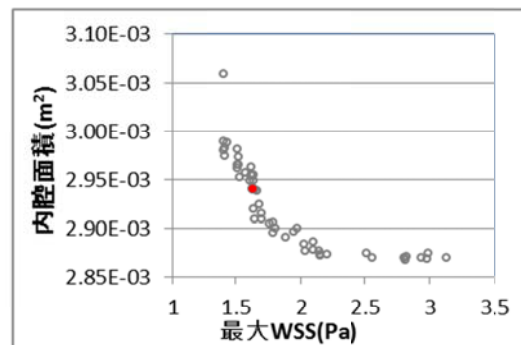
(1) 計算Iの最適化の結果



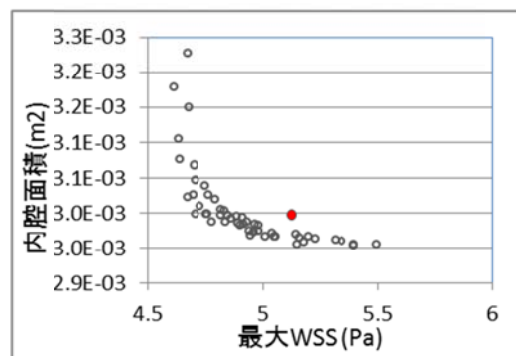
(2) 計算IIの最適化の結果



(3) 計算IIIの最適化の結果

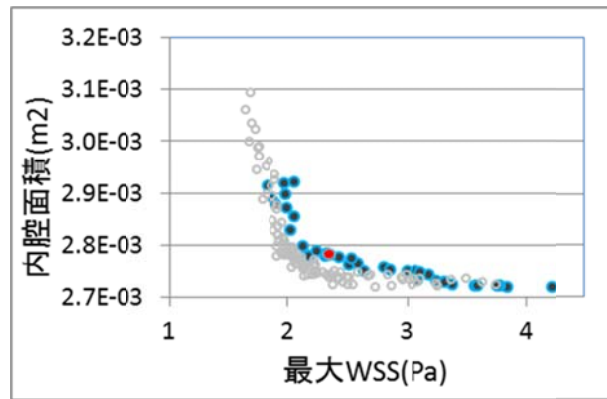


(4) 計算IVの最適化の結果

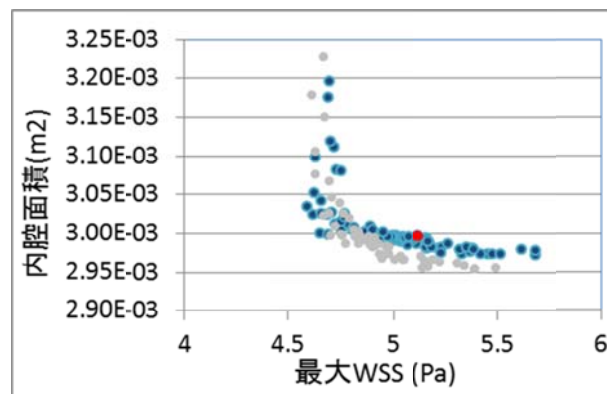


(5) 計算Vの最適化の結果

図 6-4 2段階目でのテスト関数 F1 での最適化の結果. 赤点は実形状の位置を示している. 計算 III と V では, 実形状はパレートフロント上ではなかった.



(1) 計算IIIの結果



(2) 計算Vの結果

- 血管長を固定しない場合(2段階目)
- 血管長を実形状の値とした場合 (3段階目)

図 6-5 3 段階目でのテスト関数 F1 での最適化の結果. (1) 計算 III (2) 計算 V 白抜きの丸点は 2 段階(血管長を固定しない場合)での結果を, 青点は 3 段階目(血管長を実形状と同じ値という条件を加えた場合)の結果を示している. 3 段階目では, 両方とも実形状はパレートフロント上に位置した.

6. 5 3段階目の結果（中心線の長さを実形状と同じ長さとした場合）

2段階目において、頸動脈分岐の場合と異なり、腹部大動脈分岐では、5実例中2実例で「実形状は最大 WSS と内腔面積が共に最小となっている」が成り立っていないことが分かった。そこで、腹部大動脈分岐が頸動脈分岐と異なる生理的な要因を考えてみる。まず、腹部大動脈分岐は体内で一番大きな分岐であり、血圧の影響を大きく受ける箇所である。血圧の高さと大動脈弓部位の血管の長さには関連性があることが報告されている(Redheuil, et al., 2011)。また、血管長は、この要因の他にも加齢が原因で伸長し(Nichols, et al., 2005, Levy, 2001)、その影響は大動脈のような伸縮性に富む弾性動脈の方が、末端の筋型動脈より大きいと言われている(Kamenskly et al., 2015)。腹部大動脈は頸動脈以上に血管伸長が起きやすい箇所と考えられる。今回対象とした実例は、形状 I(48 歳)以外は 60 代以上(形状 II: 84 歳, 形状 III: 67 歳, 形状 IV: 64 歳, 形状 V: 69 歳)と高齢であることから、血管の長さが長くなってしまっていると仮定し、血管長は実形状と同じ値であるという条件を加えて実験を試みた。図 6-5 に最適化実験結果を示したとおり、形状 III と V を含めた全てのケースにおいて、実形状が最適解の 1 つであることが確かめられた。また、計算 III と V の ODI は、2段階目の結果より 1 ケタ小さい値であった(表 6-2)。

6. 6 まとめと考察

径のみに注目して(1段階目)、腹部大動脈分岐を対象に、2 要因ずつ組み合わせた 6 種類のテスト関数で実験をした。それぞれの要因の影響度は、実形状とプレートフロントとのグラフ上での ODI で測定したところ、5 実例のうち F1(「最大 WSS の最小化」と「内腔面積の最小化」)が 4 例、F5(「最大 WSSTG の最小化」と「内腔面積の最小化」)が 1 例で最もよい結果が得られた。頸動脈分岐では、7 例のうち F1 が 6 例で、F5 が 1 例であった(4 章参照)。ODI の平均値で最もよかった F1 と

次点の F5 の結果の違いを見てみると、F1 の ODI の平均値は頸動脈分岐で 10^{-4} であり、腹部大動脈では 10^{-3} であった。一方、F5 のそれは、両分岐部とも 10^{-2} であり、十分に差があると認められる。このように、組み合わせた要因間で差を見出すことができたことから、要因への適応度を調べる方法として、提案手法は有効であるといえる。

内腔面積を最小にすることと、最小 WSS を大きくすることは、ともに径を狭めることと関連がある。直線部位を対象とした動物実験では、WSS が低くなると内皮細胞の応答により径が狭まり、WSS が元の状態に戻るよう調節されることが観察されており、WSS がある一定範囲内で収まるよう径調節がさせているとも言われている (Girerd et al., 1996, Malek et al., 1999)。この場合には、最小 WSS という要因が径を狭める方の役割を担っているということである。しかし、ここでは、「最大 WSS が最小と最小 WSS が最大」の組み合わせ (F2) より、「最大 WSS が最小と内腔面積が最小」の組み合わせ (F1) の方への適応度が高いという結果が得られた。径を狭める要因としては、「最小 WSS が最大」よりも「内腔面積が最小」という要因の方が、より重要な役目を担っていると示唆される。

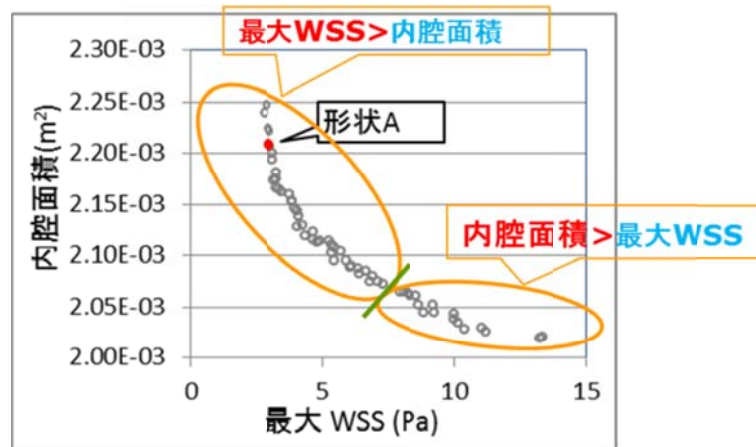
動脈は、組織変化を起こすリスク要因の他にも、加齢とともに伸長したりねじれたりすることが知られている (Nichols, et al., 2005, Levy, 2001)。Kamenskly らは、幅広い年齢層の 122 人の健常者を対象に、年齢、性別、さまざまなリスク要因と形状との相関性を調べたところ、弾性動脈では血管伸長と最も相関が高かったのは加齢であったことを報告している (Kamenskly et al., 2015)。そして、加齢による影響度は筋型動脈より大きく、健常者でも起こる現象であることを示した。2 段階目で実形状が最大 WSS と内腔面積が共に最小 (F1) という要因を満たしていなかった形状 III と V は 67 才と 69 才であり、加齢とともに血管伸長が起きている可能性がある。血管長はこのような他の要因が主として関わっていると考えらるなら、血管長を実形状と同じ値の場合という条件を加えたところ (3 段階目)、上記の 2 例も F1 に

においてより最適形状解に近い形状であったことは妥当な結果である。このことから、何らかの要因で伸長していく血管に対し、「最大 WSS が最小」と「内腔面積が最小」になるよう径と中心線の位置を調整していると推測できる。

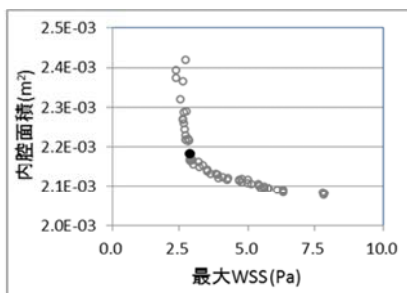
今回対象とした両分岐の 12 実例のうち 11 実例で、実形状はそれぞれのパレートフロントの最大 WSS が小さい値を示す位置であった。図 6-6(1)は頸動脈分岐の 1 段階目(径のみを最適化対象とした場合)の計算 A の最適化結果である。パレートフロントの曲率が変わる地点の左右で、重みが大きい要因が切り替わる。図では、左側が「最大 WSS が最小」の要因がより大きく、右側は逆に「内腔面積が最小」の要因の方がより大きい位置である。赤点で示した実形状の位置は、左側に位置し「最大 WSS が最小」の比重が大きいことが推測される。頸動脈分岐の場合では 7 実例の全てで、腹部大動脈分岐では計算 V を除く 4 実例で同様の結果が得られた(図 6-6(2)-(7), 図 6-7)。この 2 か所の動脈の血流量は、体を動かしたときと安静時とでは変化すると考えられる。

そこで、頸動脈分岐の計算 A を対象に血流量の変化により、パレートフロントの分布がどのように変化するかを調べてみた。径のみを最適化対象(1 段階目)とし、目的関数 F1(最大 WSS と内腔面積の最小化)での、安静時のレイノルズ数(血流量を示す)である 1000 より小さい 750 と、より大きな 1250 で試した結果である(図 6-8)。それぞれのレイノルズ数での目的関数値は異なるものの、パレートフロントの形状はとてもよく似ていた。形状 3 と形状 4 はレイノルズ数 1000 での最適形状の一部である。これらの 2 形状と実形状 A において、レイノルズ数 1250, 750 で計算したところ、目的関数値のグラフ上の位置は、それぞれのパレートフロント上であった。血流量の変化は、それぞれの流量条件での最適形状集合の分布に、ほとんど影響を及ぼさないと言える。Dinenno らは、日常的に運動をするグループとそうでないグループでの、動脈のリモデリングの違いを大腿動脈で調べている。それによると、2 つのグループで安静時の血流量に違いは見られないものの、常時運動をするグル

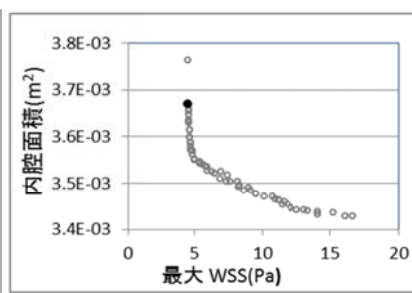
ープの方が血管径は広く，安静時の WSS はより低い値になるようリモデリングされていると報告している(Dinunno et al., 2001). この結果から，運動などによる血流量の増加に対応できるよう径調節がなされており，安静時の WSS は全般的に低い値に納まっているのではないかと考えられる.



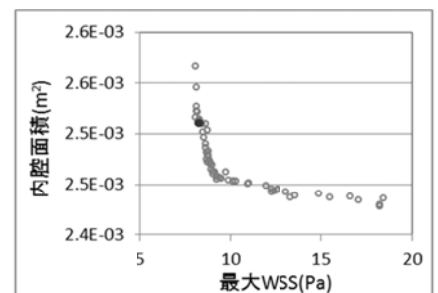
(1) 計算 A の結果



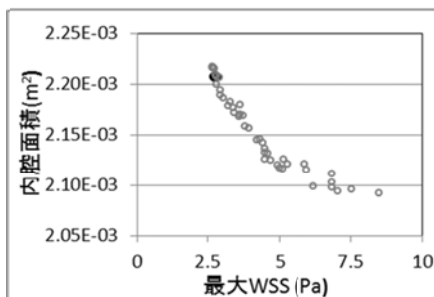
(2) 計算 B



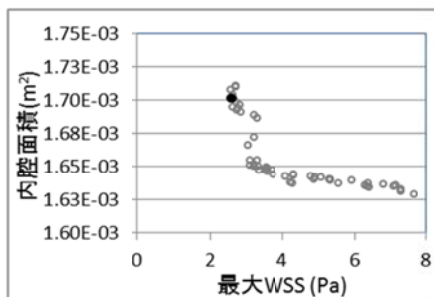
(3) 計算 C



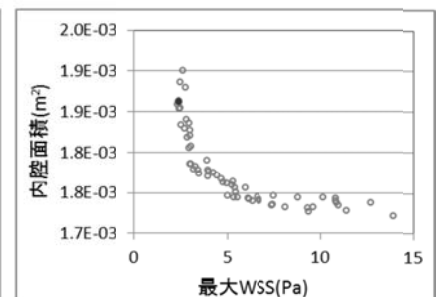
(4) 計算 D



(5) 計算 E

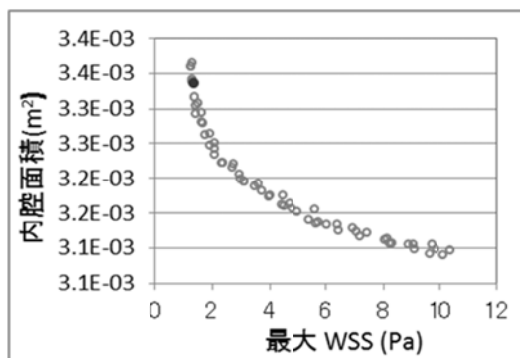


(6) 計算 F

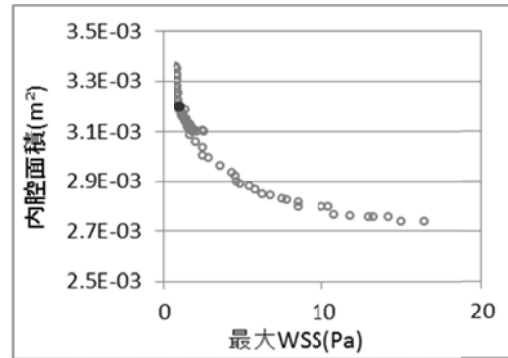


(7) 計算 G

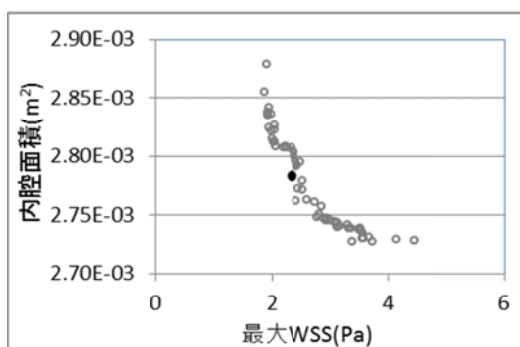
図 6-6 1 段階目(径のみを最適化対象とした場合)の頸動脈分岐部の最適化結果. (1) 計算 A の結果. 実形状 A のパレートフロント上の位置は, 最大 WSS により比重が大きい部分であった. (2)-(7) 計算 B-G の結果. 黒点が最適形状の位置を示している.



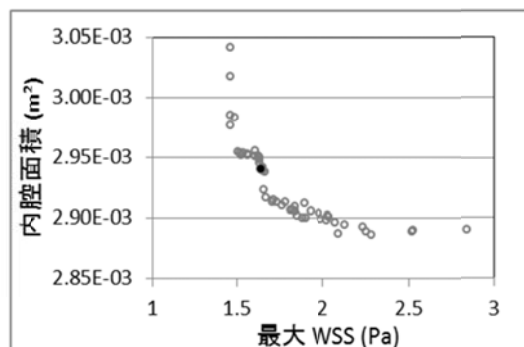
(1) 計算 I



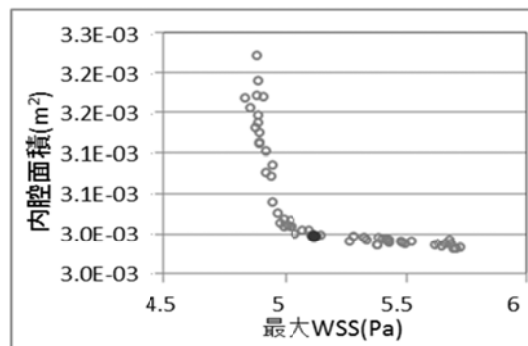
(2) 計算 II



(3) 計算 III



(4) 計算 IV



(5) 計算 V

図 6-7 1 段階目(径のみを最適化対象とした場合)の腹部大動脈分岐部(計算 I-V)の最適化結果.

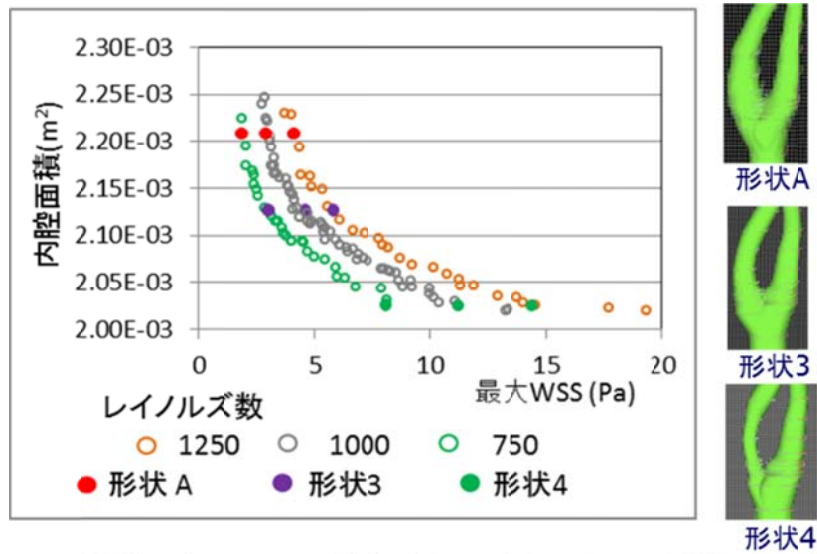
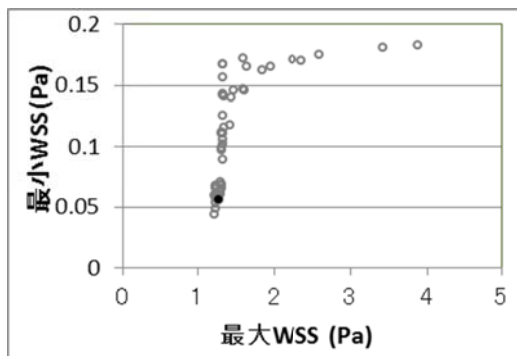
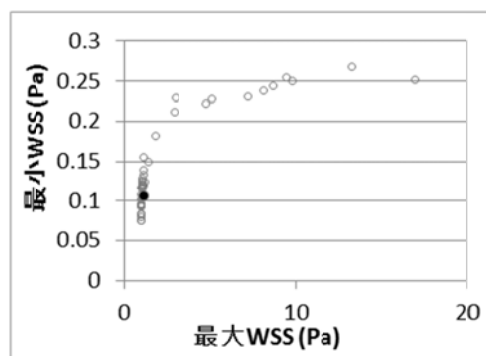


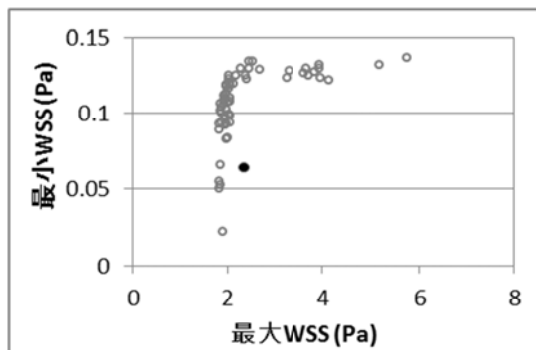
図 6-8 血流量の違いによる最適形状のばらつきへの影響. 1 段階目のテスト関数 F1(1 段階目: 径のみを最適化対象)の計算 A の場合で実験をした.



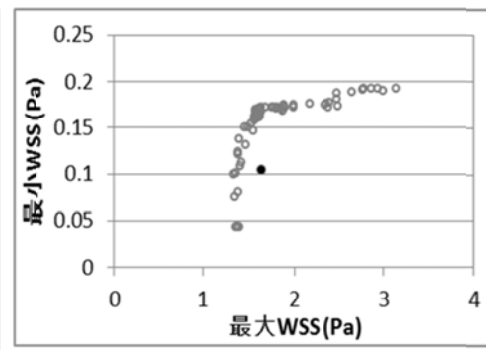
(1) 計算 I



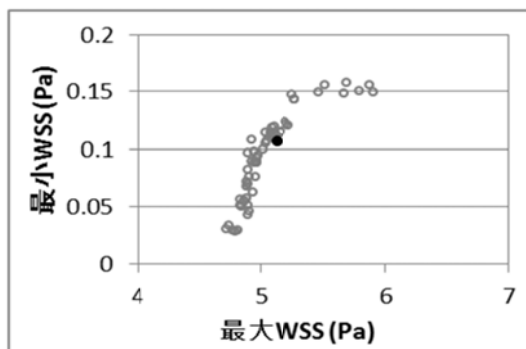
(2) 計算 II



(3) 計算 III

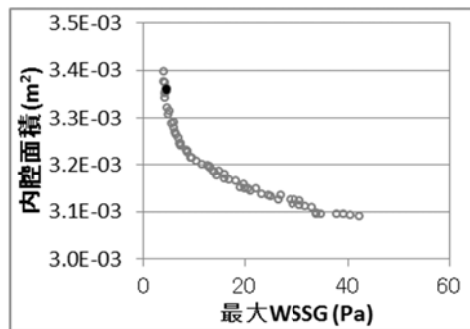


(4) 計算 IV

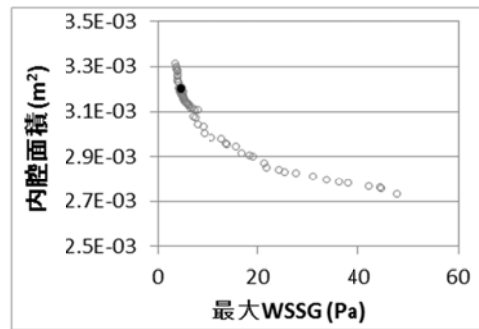


(5) 計算 V

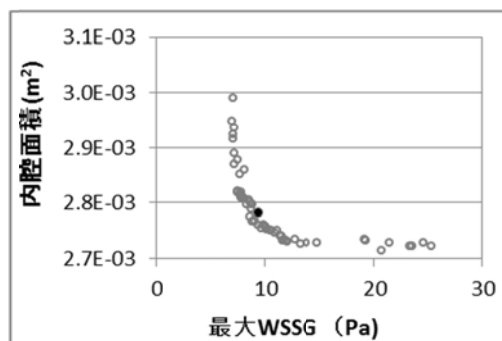
図 6-9 1 段階目（径のみを最適化対象とする）でのテスト関数 F2 での最適化の結果．黒点は，実形状の位置を示している．



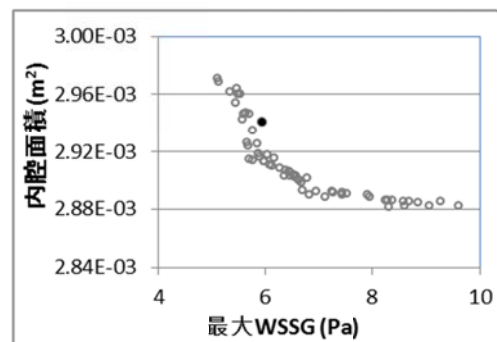
(1) 計算 I



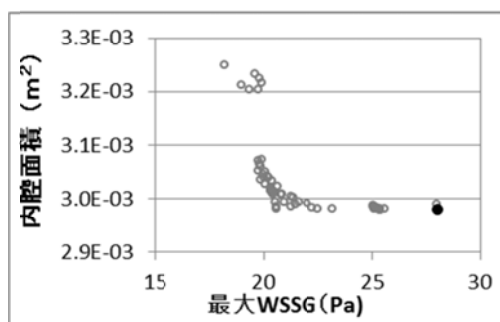
(2) 計算 II



(3) 計算 III

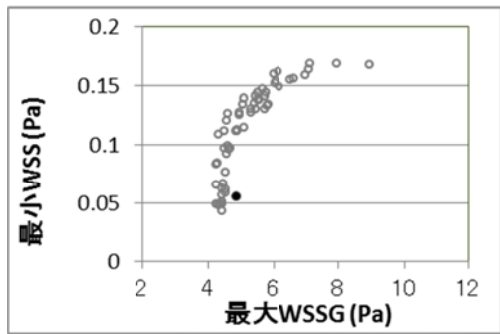


(4) 計算 IV

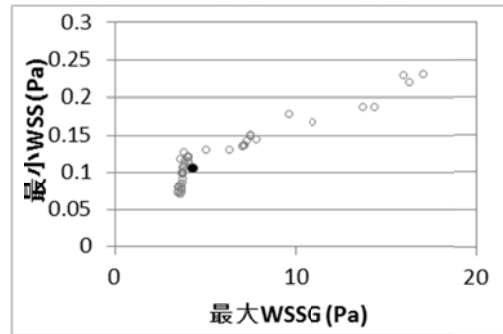


(5) 計算 V

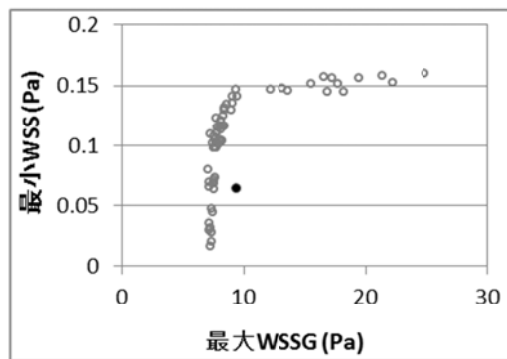
図 6-10 1 段階目でのテスト関数 F3 での最適化の結果. 黒点は, 実形状の位置を示している.



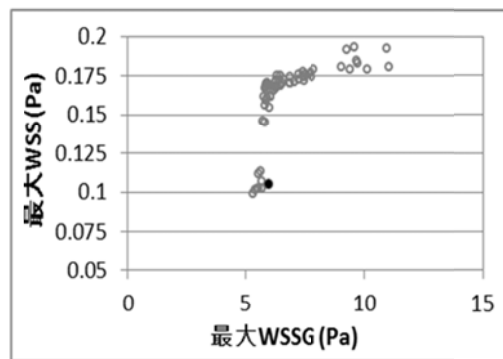
(1) 計算 I



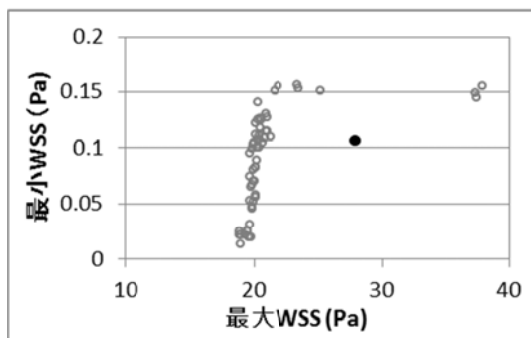
(2) 計算 II



(3) 計算 III

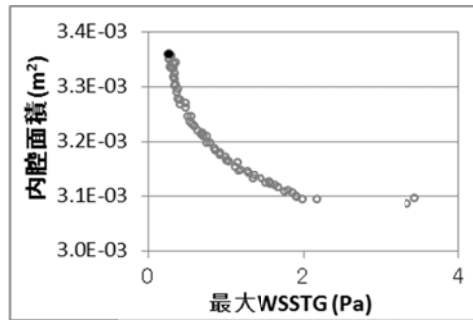


(4) 計算 IV

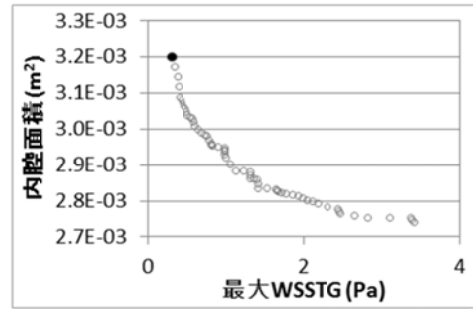


(5) 計算 V

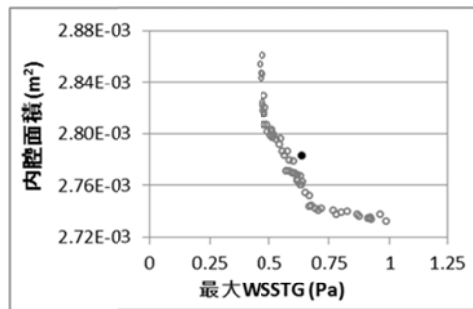
図 6-11 1 段階目でのテスト関数 **F4** での最適化の結果. 黒点は, 実形状の位置を示している.



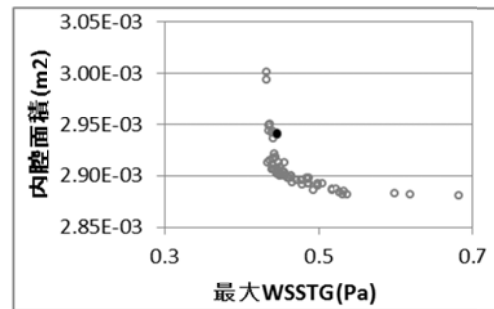
(1) 計算 I



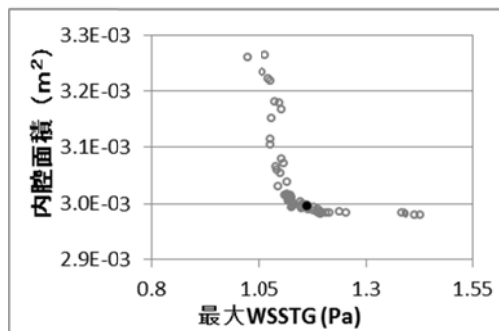
(2) 計算 II



(3) 計算 III

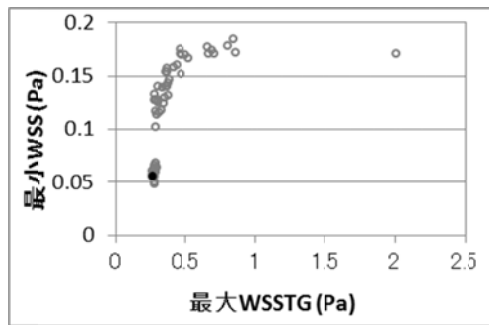


(4) 計算 IV

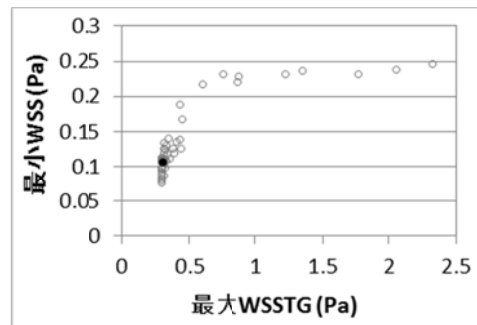


(5) 計算 V

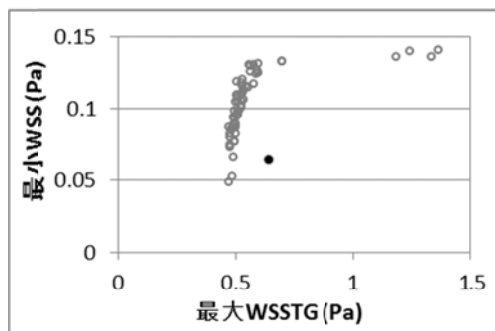
図 6-12 1 段階目でのテスト関数 F5 での最適化の結果. 黒点は, 実形状の位置を示している.



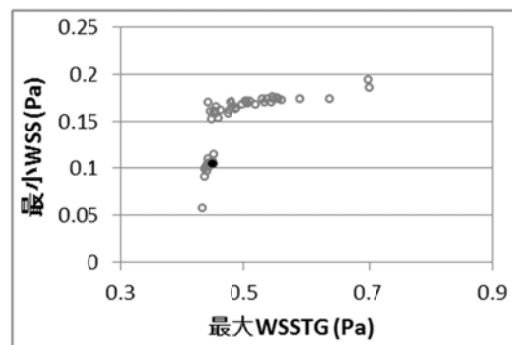
(1) 計算 I



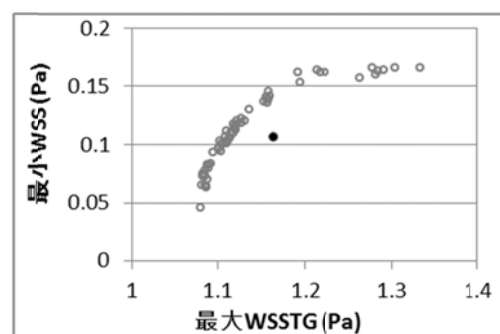
(2) 計算 II



(3) 計算 III



(4) 計算 IV



(5) 計算 V

図 6-13 1 段階目でのテスト関数 F6 での最適化の結果. 黒点は, 実形状の位置を示している.

第 7 章 結論と今後の展望

7. 1 結論

血管の形状は局所的な血流の様子にも影響を受ける．これにかかわると考えられる要因は多数指摘されているものの，これまでどの要因にどれほど影響を受けているのかは分かっていない．そこで，CFD と GA を組み合わせた形状最適化を使い，流体力学的要因への適応度を調べるができる新しい手法を提案した．これは，想定される要因を候補として取り上げ，実血管形状を元に無作為に発生させた形状群を初期値に，要因を満足する最適な形状を CFD と GA を用いて求める．次に，得られた最適形状と実形状を比較し，その差異を調べる．これを複数の形状例で行い，要因への適応度を推定するというものである．

この手法の問題点は，長時間の計算を必要とする点である．多様な形状から最適な形状を探すため，CFD には，形状作成が容易なボクセル法を用いた．しかし，この方法では計算精度を保つための計算点数が多く，計算が長時間かかってしまう．また，GA の最適化では計算する形状数が多いこともその理由の一つである．そこでまず，高速化に適した並列計算方法を探した．工夫点は次の 2 点である．

- 1) CFD 計算そのものを並列化する．そのときの効率のよいコア数を見つけた．
- 2) GA での最適化において，複数の形状を並列に CFD 計算を行う．その際，各形状計算を独立したジョブに分け，計算機を効率よく使う．

この結果，1 コアでは 464 日かかる 1 回あたりの GA 実行時間を 2 日以下に短縮することができた．

次に，頸動脈分岐を対象としてシミュレーションを行った．要因として取り上げた最大 WSS，最小 WSS，最大 WSSG，最大 WSSTG，血管内腔面積の要因間の関係を推測し，トレードオフの関係が成り立つと考えられる 6 ケースの要因の組み合

わせを設定した。また、実形状と最適形状の違いは、パレートフロントと実形状の目的要因の評価値によるグラフ上のユークリッド距離(ODI)で測定した。径調節に注目した 7 実例に対する実験の結果、「WSS の最大値が最小」と「内腔面積が最小」の組み合わせの ODI が最も小さかった。他の組み合わせとは大きな違いがみられ、この手法で要因間の適応度に差を見出すことができた。また、中心線の位置決定にもこれらの要因の関連が確認できた。

次に、腹部大動脈分岐を対象として、同等の結果が得られるかを調べた。5 実例に対する実験の結果、径調節に関しては、「最大の WSS が最小」と「内腔面積が最小」という組み合わせの適応度が一番高いという、頸動脈分岐を同じ結果が得られた。一方、中心線の位置決定に関しては、2 実例では、実形状はこれらの要因を満たす形状ではなかった。血管は血圧の変動や加齢等で伸長することが知られている。そこで、血管長は実形状と同じ長さという条件を加えて実験をしたところ、上記の 2 実例でも実形状は 2 要因の特徴を持つことが確かめられた。このことから、なんらかの要因で伸長していく血管に対して、「最大の WSS が最小」と「内腔面積が最小」となるよう径と中心線の位置を調整していると推測できた。

このように、提案手法は、血管形状が持つ共通の要因の抽出方法として有効であることが確かめられ、血流への適応度が高い要因を示唆することができた。ここでは、主として流体力学的要因を取り上げたが、血管には血圧による力学的刺激も作用しており、血管の中膜を構成する組織はその刺激に応答していることが分かっている(Chiu and Chien, 2011, Holzapfel, 2008)。他の流体力学的要因のみでなく、力学的要因や生理学的要因を取り上げて調べることも可能と考えられる。

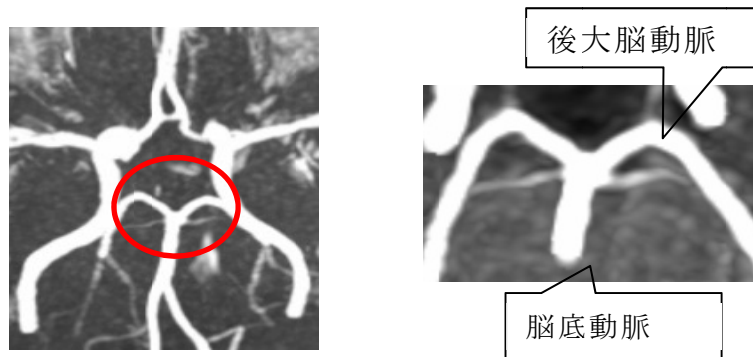
7. 2 今後の展望

提案手法で得られた知見が、他の血管分岐でも成り立っているかどうかを確認していくことが必要ではないかと考えている。特に、脳動脈瘤の発生する脳内の血管

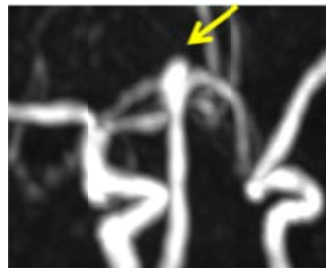
でも成り立つかどうか確かめることが重要であろう。この部位の動脈形状は複雑であり、他の部位と比較して曲率や分岐角度の大きい場所もある。また、動脈を構成している組織も他の部位とは異なる箇所が存在する。具体的には、脳底動脈分岐(頭蓋腔内に入ってきた脳底動脈からウィリスリング内の左右の後大脳動脈への分岐)が、最初に取り組むべき対象だと考えている(図 7-1 (1))。ここは分岐頂点部位に動脈瘤が発症しやすいことが知られている場所であり、また臨床的にこの分岐部上部に膨らみを持つ形状が観察されることがある(図 7-1 (2))。このような、血管としては異常な形状が血流とどのような関連があるのか、様々に研究されてきたが、これが何らかの流体力学的要因に対する適応の結果である可能性について検討が必要であろう。

また今回、提案手法を用いて得られた知見は、実形状と 2 要因の組み合わせに相関関係が認められるということである。そこで、この 2 要因が生体内調節に実際に関与しているかどうかを、バイパス手術後のリモデリングや動物実験を通して確認することが可能なはずであり、挑戦していきたい。

このような解析や実験が、心臓疾患や脳血管疾患の治療や予防に役立つことを祈っている。



(1) 脳底動脈分岐の位置



(2) 動脈瘤様形状を持つ例

図 7-1 脳底動脈分岐

参考文献

1. Aggarwall, S., Qamar, A., Sharma, V. and Sharma, A., Abdominal aortic aneurysm: A comprehensive review, *Experimental and Clinical Cardiology*, (2011) 16(1), pp. 11-15.
2. Bao, X., Lu, C. and Frangos, J. A., Temporal gradient in shear but not steady shear stress induces PDGF-A and MCP-1 expression in endothelial cells, *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology*, (1999) No. 19, pp. 996-1003.
3. Barger, C. B., Hutchins, G. M., Moore, G. W. Deters, O. J., Mark, F. F. and Friedman, M. H., Distribution of the geometric parameters of human aortic bifurcations. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, (1986) 6, pp.109-113.
4. Bijari, P. B., Antiga, L., Gallo, D., Wasseman, B. A. and Steinman, D. A., Improved prediction of disturbed flow via hemodynamically-inspired geometric variables, *Journal of Biomechanics*, (2012) 45(9), pp. 1632-1637.
5. Bradley, D., Gelfand, B.S.E., Frederick, H., Epstein, D., and Blackman, B. R., Spatial and Spectral Heterogeneity of Time-Varying Shear Stress Profiles in the Carotid Bifurcation by Phase-Contrast MRI, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, (2006) 24, pp.1386-1392.
6. Canham, P. B., Finlay, H. M., Dixon, J. G., Boughner, D. R., and Chen, A. Measurements from light and polarised light microscopy of human coronary arteries fixed at distending pressure. *Cardiovascular Research* (1989) 23:973-982.
7. Cantu-Paz, E., Efficient and accurate parallel genetic algorithms, (2000), Kuwer Academic Publishers.

8. Chakraborty, K., Kang, H. W. and Wang, P. P.U., Image-based Painterly Rendering by Evolutionary Algorithm. *New Mathematics and Natural Computation*, (2009) Vol.3 No.2, pp.239-257.
9. Chien, S. Present state of blood rheology. In: *Hemodilution, Theoretical Basis and Clinical Application*, (1972) edited by Messmer K and Schmid-Schonbein H. Basel: Karger.
10. Chien, S, Mechanotransduction and endothelial cell hemostasis: the wisdom of the cell, *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology* (2007) 292, H1209-H1224.
11. Chiu, J-J. and Chien, S., Effect of Disturbed flow on vascular endothelium: Pathophysiological basis and clinical perspectives, *Physiological Reviews* (2011) No. 91, pp. 327-387.
12. Dammers, R., Stifft, F., Tordoir, J. H., Hamelers, J. M., Hoe, A. P. s and Kreitner, P. J., Shear stress depends on vascular territory: comparison between common carotid and branchial artery, *Journal of Applied Physiology* (2003) 94, pp. 485-489.
13. Davies, P. F., Flow-mediated endothelial mechanotransduction, *Physiological Reviews*, (1995) 75, pp 519-560.
14. Deb, K., Pratap, A., Agrawal, S. and Meyarivan, T., A fast elitist non-dominated sorting genetic algorithm for multi-objective optimization: NSGA2, *IEEE Transactions on Evolutionary Computation*, (2002) 6-2, pp. 182-197.
15. DePaola, N., Gimbrone, Jr, M., A., Davies, P. F. and Dewey, Jr, C. F.: Vascular endothelium responds to fluid shear stress gradients, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, (1993) Vol. 13, pp. 1254-1257.

16. Di Stefano, I., Koopmans, D. R. and Langille, B. L., Modulation of arterial growth of the rabbit carotid artery associated with experimental elevation of blood flow, *Journal of Vascular Research*, (1998) 35 pp1-7.
17. Dinunno, F.A., Tanaka, H., Monahan, K.D., Clevenger, C.M. Eskurza, .I FeSouza, C.A. and Seals, D.R., Regular endurance exercise induces expansive arterial remodeling in the trained of healthy men, *journal of Physiology* (2001) 534-1 pp287-295.
18. Fadel, P. J., Ogoh, S., Keller, D. M. and Raven, P. B., Recent insights into carotid baroreflex function in humans using the variable pressure neck chamber, *Experimental Physiology*, (2003) 88-6, pp671-680.
19. Feng, Yixing, Wada, Shigeo, Ishikawa, Takuji, Tsubota, Ken-ichi and Yamagishi, Tamami, A rule-based computational study on the early progression of intracranial aneurysms using fluid-structure interaction: comparison between straight model and curved model, *Journal of Biomechanical Science and Engineering*, (2008) Vol. 3, No2, PP. 124-137.
20. Finlay, H. M., McCullough, L., and Canham, P. B., Three-dimensional collagen organization of human brain arteries at different transmural pressures, *Journal of Vascular Research*. (1995) 32, pp. 301?312.
21. Foli, K., Okabe, T., Olhofer, M., Jin, Y. and Sendhoff, B., Optimization of micro heat exchanger: CFD, analytical approach and multi-objective evolutionary algorithms, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, (2005) No of pages 10.
22. Ghista, D. N. and Kabinejadian, F., Coronary artery bypass grafting hemodynamics and anastomosis design: a biomedical engineering review, *BioMedical Engineering Online* (2013) V12:129.

23. Girerd, X. London, G. Boutouyrie, P. Mourad, JJ, Safar. M. Laurent S. Remodeling of the radial artery in response to a chronic increase in shear stress, *Hypertension* (1996) 27, pp799-803.
24. Goldberg, D. E., *Genetic algorithms in search, optimization, and machine learning*, (1989) Addison Wesley, Reading, MA.
25. Gooch, K. J., Tennant, C. J., *Mechanical Forces: Their Effects on Cells and Tissues*, (1997) Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
26. Goubergrits, L., Affeld, K., Fernandez-Britto, J. and Falcon, L., Geometry of the human common carotid artery. A vessel cast study of 86 specimens, *Pathol Res Pract*, (2002) 198(8), pp 543-51.
27. Grefenstette, J. J., *Parallel adaptive algorithms for function optimization*, (1981), Tech. Rep. No. CS-81-19, Nashville, N|TN: Vanderbilt University, Co,puter Science Department.
28. Hariton, I., deBotton, G. and Gasser, T. C., Stress-driven collagen fiber remodeling in arterial walls, *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*. (2007) 6, pp. 163-175.
29. Hassan, T., Timofeev, E. V., Saito, T., Shimizu, H., Ezura, M., Matsumoto, Y., Takayama, K., Tominaga, T. and Takahashi, A., A proposed parent vessel geometry-based categorization of saccular intracranial aneurysms: computational flow dynamics analysis of the risk factors for lesion rupture, *Journal of Neurosurgery*, (2005) 103, pp 662-680.
30. He, X and Ku, DN, Pulsatile flow in the human left coronary artery bifurcation: average conditions, *Journal of Biomechanical Engineering*, (1996) 118 pp.74-82.
31. 樋口隆英, 山村雅幸, 筒井茂義, 実数値 GA におけるシンプレックス交叉の提案. *人工知能学会論文誌* (2001) Vol. 16, pp.147-155.

32. Himburg, H.A., Grzybowski, D.M., Hazel, A.L. LaMack, J.A., Li, X.M. and Friedman, M.H., Spatial comparison between wall shear stress measures and porcine arterial endothelial permeability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* (2004) 286 H1916-1922.
33. Himeno, M. and Himeno, R., The niching method for obtaining global optima and local optima in multimodal functions, *Systems and Computers in Japan*, (2003) Vol. 34, pp. 30-42.
34. Himeno, M., Noda, S., Fukasaku, K. and Himeno, R., Parallel computation of GA search for the artery shape determinants with CFD, *IOP Conference Series: Materials Science Engineering*, (2010) Vol. 10. [Online] Available: iopscience.iop.org/1757-899X/10/1/012131.
35. Hirabayashi, A., Aranha, C. and Iba, H.: Optimization of the trading rule in foreign exchange using genetic algorithm, in *GECCO 2009: Proceeding of the 11th Annual conference on Genetic and evolutionary computation*, (2009) pp. 1529-1536.
36. 廣安知之, 三木光範, 上浦二郎 実験計画法を用いた分散遺伝的アルゴリズムのパラメータ推定 情報処理学会論文誌, 数理モデル化と応用 (2002) Vol.43 No. SIG 10(TOM7) pp199-217.
37. Hoi, Y. Wasseman, B. A., Lakatta, E. G. and Steinman, D. A., Carotid bifurcation hemodynamics in older adults: effect of measured versus assumed flow waveform. *Journal of Biomechanical Engineering*, (2010) 132 071006.
38. Holland, J. H., *Adaptation in natural and artificial systems*, (1975) Ann Arbor, MI: University of Michigan Press.
39. Holzapfel, G., Collagen in arterial wall: biomechanical aspects, In *Collagen, Structure and Mechanics*, Fratzl, P. ed. (2008) Springer Science and Business Media, pp. 285-324.
40. 伊庭斉志 遺伝的アルゴリズムの基礎 (1994) オーム社.

41. Jaimes, A. L. and Coello, C. A. C., MRMOGA: Parallel evolutionary multiobjective optimization using multiple resolutions, IEEE Congress on Evolutionary Computation, (2005) pp. 2294-2301.
42. Kamenskly, A. V., Pipinos, I. I., Varson, J. S., MacTaggart, N. J. and Baxter, B.T., Age and disease-related geometric and structural remodeling of carotid artery, Journal of Vascular Surgery (2014) Dec 9. pii: S0741-5214(14)01969-7.
43. Kamenskly, A. V., Pipinos, I. I., Dzenis, Y. A., Phillips, N. Y, Desyatova, A.S. and Kitson, J., Effects of age on the physiological and mechanical characteristics of human femoropopliteal artery, Acta Biomaterialia, (2015) 11 pp. 304-314.
44. Kamiya, A. and Togawa, T. Adaptive regulation of wall shear stress to flow change in the canine carotid artery, American Journal of Physiology, (1980) 239, pp. H14-H21.
45. 神谷瞭, 循環系のバイオメカニクス, (2005) 日本生体医工学会編, ME 教科書シリーズ, コロナ社.
46. 川面恵司, 吉川正明, 長谷川浩志, 最適化理論の基礎と応用: GA および MDO を中心として, (2000) コロナ社
47. Kelly, R. F. and Snow, H. M., Characteristics of the response of the iliac artery to wall shear stress in the anaesthetized pig, Journal of Physiology (2007) 582,2, pp. 731-743.
48. 喜多一, 小林重信, 小野攻, 実数値 GA のための正規分布交叉の多数の親を用いた拡張法の提案. 計測自動制御学会論文集, (2000) Vol.36, No.10, pp. 875-883.
49. Kleinstreuer, C., Hyun, S., Buchanan, J.R.Jr, Longest, P.W., Archie, J.P. JR., Truskey, G.A., Hemodynamic parameters and early intimal thickening in branching blood vessels, Critical Reviews in Biomedical Engineering, (2001) 29 pp. 1-64.

50. Ku, D. N., Giddens, D. P., Zarins, C. K. and Glagov, S., Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress, *Arteriosclerosis*, (1985) 5: pp. 293-302.
51. Kumar, B. V. R., Yamaguchi, T., Liu, H., and Himeno, R., Blood Flow in a Vessel with Asymmetric Aneurysm, *International Journal of Applied Mechanics and Engineering*, (2004), Vol.9, pp.505-521.
52. Langille, B. L. and O' Donnell, F., Reductions in arterial diameter produced by chronic decreases in blood flow are endothelium-dependent, *Science*, (1986) 231, pp. 405-407.
53. Lara, A., Sanchez, D., Coello Coello, C.A. and Scheze, O.A., HCS: A New Local Search Strategy for Memetic Multiobjective Evolutionary Algorithms. *IEEE Transaction on Evolutionary Computation*, (2010) Vol. 14 No.1 pp.112-132.
54. Lee, Y-TN, Keitzer, W. F. and Qatson, F. R. and Liu, H., Vascular geometry at the abdominal aortic bifurcation, *Journal of the American Medical Women's Association*, (1982) 37, pp. 77-81.
55. Lee, S. W., Antiga, L. and Steinman, D. A., Correlations among indicators of disturbed flow at the normal carotid bifurcation, *Journal of Biomechanical Engineering* (2009) 131(6).
56. Legrand, P., Bourgeois-Republique, C., Pean, V., Hanvoun-Cohen, E., Levy-Vuhel, J., Frachet, B., Letton, E., and Collet, P., Interactive evolution for cochlear implants fitting, *Genetic Programming and Evolvable Machines*, (2007), Vol., 8, No. 4, pp. 319-354.
57. Levy, B. I., Artery Changes with Aging: Degeneration or Adaptation, *Dialogues in Cardiovascular Medicine*, (2001) Vol.6, No.2, pp. 104-111.

58. Liu, H., Iwase, H., Iwase, H. Kataoka, N., et al. A Numerical Analysis of Renal Arterial Hemodynamics in a Medical Image-based Model, Transactions of the Japan Society Mechanical Engineering, (2004), 70-697, pp 1247-1253.
59. Loth, F., Fischer, P.F. and Bassiouny, H.S., Annual Review of Fluid Mechanics, (2008), Vol.40, pp367-393.
60. Malek, A. M., Alper, S. L. and Izumo, S., Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis, Transactions of the Japan Society Mechanical Engineering, (1999), 282, pp2013- 2021.
61. Masuda, H., Bassiouny, H., Glabov, S. and Zarins, C. K., Artery wall restructuring in response to increased flow, Surgical Forum, (1989) 40, pp. 285-286.
62. Masuda , H., Zhuang, Y-J., Singh , T. M., Kawamura, Murakami, K., M., Zarins, C. K. and Glagov, S., Adaptive remodeling of internal elastic lamina and endothelial lining during flow-induced arterial enlargement, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, (1999) 19, pp. 2298-2307.
63. Meng, H. Wng, Z., Hoi, Y. H., Goa, L., Metaxa, E., Swartz, D. D. and Kolega, J. K., Complex hemodynamics at the apex of an arterial bifurcation induces vascular remodeling resembling cerebral aneurysm initiation, Stroke, (2007) 38, pp. 1924-1931.
64. Meng, H., Tutino, V. M., Xiang, J. and Siddiqui, A., High WSS or low WSS? Complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: toward a unifying hypothesis, American Society of Neuroradiology, (2013) 4, pp. 1-9.
65. Metaxa, E., Tremmel, M., Natarajan, S.K., Xiang, J., Paluch, R.A., Mandelbaum, M. M., Siddiqui, A. H., Kolega, J., Mocco, J. and Meng, H., Characterization of critical

- hemodynamics contributing to aneurysmal remodeling at the basilar terminus in a rabbit model, *Stroke*, (2010) 41, pp 1774-1782.
66. Negal, T., Resnick, N., Dewey, C. F. and Gimbrone, M. A., Vascular endothelial cells respond to spatial gradient in fluid shear stress by enhanced activation of transcription factors, *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology*, (1999) No.19, pp.1825-1834.
 67. Nerem, R. M., Alexander, R. W., Chappell, D. C., Medford, R. M., Varner, S. E. and Tayler, W. R., The study of the influence of flow on vascular endothelial biology, *The American Journal of the Medical Sciences*, (1992) 316, pp. 169-175.
 68. Nichols, W. and O' Rourke, M. F., McDonald' s Blood Flow in Arteries: (2005) Theoretical, Experimental and Clinical Principles 5th edition, London, Arnold.
 69. Noda, S., Fukasaku, K. and Himeno, R., Blood flow simulation using medical images without mesh generation, *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*, (2006) pp. 36-40.
 70. Nowak, M., Structural optimization system based on trabecular bone surface adaptation, *Structural Multidisciplinary Optimization*, (2006) Vol. 32, pp. 241-249.
 71. O' Fynn, P. M., O' Sullivan, G. and Pandit, A. S., Geometric variability of the abdominal aorta and its major peripheral branches, *Annals of Biomedical Engineering*, (2011) 38-3, pp. 824-840.
 72. 大倉和博 岩波悟史 進化型人工神経回路網の構造進化のための一手法—二重倒立振り子問題への適用— システム制御情報学会論文誌 (2006), Vol. 19, No.2, pp. 51-58.
 73. 大野豊, 磯田和男, 新版数値計算ハンドブック, (1990), オーム社.
 74. Ojha, M., Wall shear stress temporal gradient and anastomotic intimal hyperplasia, *Circulation Research*, (1994) 74, pp. 1227-1231.

75. Ono, I. and Kobayashi, S., A real-coded genetic algorithm for function optimization using unimodal normal distribution crossover, *Proceedings of 7th International Conference on Genetic Algorithms*, (1997) pp. 246-253.
76. Ono, I., Kobayashi, S. and Yoshida, K., Optimal lens design by real-coded genetic algorithm using UNDX, *Computer Method in Applied Mechanics and Engineering*, (2000) 186, No.2-4, pp. 483-497.
77. Pei and Takagi, H.Y. A Survey on Accelerating Evolutionary Computation Approaches, *3rd International Conference on Soft Computing and Pattern Recognition*, (2011) pp.201-206.
78. Pelliccia, A., Maron, B. J., DevLuca, R., Di Paolo, F. M., Spataro, A. and Culasso, F., Remodeling of left ventricular hypertrophy in elite athletes after long-term deconditioning, *Circulation* (2002), 105, pp. 944-949.
79. Poepping, T. L., Nikolov, H. N., Rankin, R. N., Lee, M. and Holdsworth, D. W., An in vitro system for Doppler ultrasound flow studies in the stenosis carotid bifurcation, *Ultrasound in Medicine & Biology*, (2002) No. 28(4), pp. 495-506.
80. Redheuil, A., Yu, W., Mousseaux, E., Harouni, A. A., Kachenoura, N, Wu, C. O., Bluemke, D. and Lima, J. A., *Journal of the American College of Cardiology*, (2011)58(12), pp.1262-1270.
81. Reneman, R. S., Arts, T. and Hoeks, A. P. G., Wall shear stress -an important determinant of endothelial cell function and structure - in the arterial system in vivo, *Journal of Vascular Research*, (2006) 43, pp. 251-269.
82. Robert, S. R. and Hoeks, A. P. G., Wall shear stress as measured in vivo: consequences for the design of the arterial system, *Medical & Biological Engineering & Computing*, (2008), 46(5), pp. 499-507.

83. Sasaki, D., Yang, G. and Obayashi, S., Automated aerodynamic optimization system for SST wing-body configuration, Transaction of the Japan Society Aeronautical Space Science, (2004) Vol. 46, No. 154, pp. 230-237.
84. 佐藤浩, 小林重信, 小野攻, 遺伝的アルゴリズムにおける世代交代モデルの提案と評価. 人工知能学会誌, (1997) Vol.12 no.1, pp.743-744.
85. Schlz, U. G. R. and Rothwell, P. M., Major variation in carotid bifurcation anatomy, Stroke, (2001) 32, pp. 2522-2529.
86. Shakeri, A. B., Tubbs, R. S., Shoja, M. M., Nosratinia, H. and Oakes, W. J., Aortic bifurcation angle as an independent risk factor for aortoiliac occlusive disease, Folia Morphologica, (2007) 66(3) pp. 181-184.
87. Sho, E., Nanjo, H., Sho, M., Kobayashi, M., Komatsu, M., Kawamura, K., Xu, C., Zarins, C. K. and Masuda, H. Arterial enlargement, tortuosity, and intimal thickening in response to sequential exposure to high and low wall shear stress, Journal of Vascular Surgery, (2004) Vol. 39-3, pp. 601-621.
88. Sorop, O., Spaan, J. A. E., Aweeney, T. E. and VanBavel, E., Effect of steady versus oscillating flow on porcine coronary arterioles. Involvement of NO and superoxide anion, Circulation Research, (2003) 22, pp. 1344-1351.
89. Stanley, K., O. and Miillutainen, R., Evolving neural networks though augmenting topologies, Evolutionary Computation, (2002), Vol. 10, No.2, pp.99-127.
90. Steding, K., Engblom, H., Buhre, T. Carlsson, M., Mosen, H., Wohlfart, B. and Arheden, H., Relation between cardiac dimensions and peak oxygen uptake, Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, (2010) 12:8.
91. Sugiyama, T., Kawamura, K., Nanjo, H., Sageshima, M. and Masuda, H., Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology (1997) 17, pp. 3083-3091.

92. Sun, H., Kuban, B. F., Schalbrock, P. and Friedman, M. H., Measurement of the geometric parameters of the aortic bifurcation from magnetic resonance images., *Annals of Biomedical Engineering*, (1994) 22, pp. 229-239.
93. Tahara, Y., Tohyama, S. and Katsui, T., CFD-based multi-objective optimization method for ship design, *International Journal for Numerical Methods in Fluid*, (2006) Vol.52, pp. 499-527.
94. Takagi and Pallez, D.H, Paired Comparison-based Interactive Differential Evolution. *Nature and Biologically Inspired Computation*, (2009) Vol.1 pp.695-701.
95. Takahashi, O. and Kobayashi, S.: An adaptive neighboring search using crossover-like mutation for multimodal function optimization, *IEEE International Conference on System, Man and Cybernetics*, (2001) pp. 261-267.
96. Thomas, J. B., Antiga, L., Che, S. L., Milner, J. S., Steinman, D. A. H., Spence, J. D., Rutt, B. K. and Steinman, D. A., Variation in the carotid bifurcation geometry of young versus older adults: Implications for geometric risk of atherosclerosis, *Stroke*, (2005) No. 36, pp. 2450-2456.
97. Tohda, K., Masuda, H., Kawamura, K., and Shozawa, T., Difference in dilatation between endothelium-preserved and desquamated segment in the flow-loaded rat common carotid artery, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, (1992) 2, pp. 519-528.
98. Torii, R., Oshima, M., Kobayashi, T. and Takagi, K., Numerical Simulation System for Blood Flow in the Cerebral Artery Using CT Imaging Data, *JSME International Journal Series C*, (2001), 44-4, pp 982-989.
99. Tsubota, K., Adachi, T., and Tomita, Y., Functional Adaptation of Cancellous Bone in Human Proximal Femur Predicted by Trabecular Surface Remodeling Simulation

- toward Uniform Stress State, *Journal of Biomechanics*, Vol. 35-12, (2002), pp. 1541-1551.
100. Tulis, D. A., Unthank, J. L. and Prewitt, R. L., Flow-induced arterial remodeling in rat mesenteric vasculature, *The American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, (1998) 274: pp. H874-882.
 101. VanderLaan, P. A., Reardon, C. A. and Getz, G. S., Site specificity of atherosclerosis: site-selective responses to atherosclerotic modulators, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, (2004) 24 pp. 12-22.
 102. Walburn, F. J., Blick, E. F. and Stein, P. D., Effect of the branch-to-trunk area ratio on the transition to turbulent flow: Implications in the cardiovascular system. *Biotheology*, (1979) 16, pp. 411-417.
 103. Ward, M.R., Pasterkamp, G., Yeung, A. C. and Borst, C., Arterial remodeling. Mechanisms and clinical implications, *Circulation*, (2000) 102, pp. 1186-1191.
 104. Watanabe, H., Hisada, T., Sugiura, S., Okada, J., and Fukunari, H., Computer Simulation of Blood Flow, Left Ventricular Wall Motion and Their Interrelationship by Fluid-Structure Interaction Finite Element Method, *JSME International Journal Series C*, (2002), 45-4, pp 1103-1012.
 105. 渡邊真也 湊亮二郎 多数非劣解集合からの設計支援手法の開発 人工知能学会論文誌 (2009) Vol.24 No.1 pp. 1-12.
 106. Watton, P. N., Raberger, N. B., Holzapfel, G. A. and Ventikos, Y., Coupling the hemodynamic environment to the evolution of cerebral aneurysms: computational framework and numerical examples, *Journal of Biomechanical Engineering*, (2009) Vol. 131, 101003-1 – 14.
 107. Yu, J., Bergaya, S., Murata, T., Alp, I. F., Bauer, M. P., Lin, M. I., Drab, M., Kurzchalia, T. V., Atan, R. V. and Sessa, W. C., Direct evidence for the role of

caveolin-1 and caveolae in mechanotransduction and remodeling of blood vessels, *The Journal of Clinical Investigation*, (2006) 116, pp. 1284-129.

108. Zehab, Z. E., Divo, E. and Kassab, A., A meshless CFD approach for evolutionary shape optimization of bypass grafts anastomoses, *Inverse Problems in Science and Engineering*, (2009) Vol.17, pp.411-435.

109. Zhuang, Y. J., Singh, T. M., Zarins, C. K. and Masuda, H., Sequential increase and decrease in blood flow stimulates progressive intimal thickening, *Eur. J. Vasc Endovasc. Surg.*, (1998) 16, pp.301-310.

謝辞

本研究をまとめるにあたり，函館工業専門学校校長であり，元北海道大学教授の但野茂先生からは，暖かいご指導を賜りました．先生には３年半にわたり，多くの相談にのっていただき，貴重なご助言と励ましの言葉を頂きました．心より感謝申し上げます．

学位論文の審査に際し，主査を務めていただきました北海道大学の梶原逸朗教授からは多くのご指導を頂きました．深く感謝いたします．

北海道大学の大橋俊朗教授，大島伸行教授にも，貴重なご助言とご指導を頂きました．先生方のご意見は新鮮で，研究の進め方の新しいヒントとなりました．深くお礼を申し上げます．

本研究は，理化学研究所情報基盤センターの客員研究員として行われてきました．スーパーコンピュータシステムの RICC(RIKEN Integrated Cluster of Clusters)と HOKUSAI-GW(HOKUSAI GateWave)を利用させていただき，感謝申し上げます．計算工学応用開発ユニットの野田茂穂ユニットリーダーには，血流解析計算や RICC 実装への手助けをしていただきました．心よりお礼を申し上げます．

理化学研究所客員研究員であり，碑文谷病院の深作和明博士には，医療用データの撮影やデータの提供をして下さり感謝申し上げます．また，撮影にご協力して下さった碑文谷病院のスタッフの方々にもお礼を申し上げます．

最後に，理化学研究所情報基盤センター長であり，夫でもある姫野龍太郎博士には，研究内容やその進め方の相談，論文指導等多岐にわたる指導を受けました．研究開始から 10 年以上にわたり，著者を支え応援し続けてくださったこと，心より感謝いたします．

平成 29 年 7 月