

左心室拍動シミュレーションのためのシミュレーションモデル 生成インタフェース

天野 晃^{†a)} 神田 健一[†] 柴山 司[†] 瓶井 悠[†]
松田 哲也[†]

Model Generation Interface for Simulation of Left Ventricular Motion

Akira AMANO^{†a)}, Kenichi KANDA[†], Tsukasa SHIBAYAMA[†], Yuu KAMEI[†],
and Tetsuya MATSUDA[†]

あらまし 生命科学分野では、生体に関する定量的なデータが大量に蓄積されるようになってきている。しかしながら、様々な現象や機構の協調で実現される生命現象には、いまだ未解明部分が多い。このような現象を解明する研究にはシミュレーション技術が有効であり、様々なモデルやモデルのパラメータを変化させることで、現象を説明するモデルを構築していく。しかしながら、生体機能のシミュレーションモデルは非常に複雑であることが多く、網羅的にモデルやモデルパラメータの組合せを変更してシミュレーション結果を評価する等の作業には多大な時間を要する。本研究では、左心室の拍動モデルの構築を目的として、構成要素である、左心室形状モデル、細胞配列モデル、冠状動脈モデルに対してそれぞれのモデルの変更及びモデルパラメータの変更が可能なインタフェースを実現した。本インタフェースの実現により、効率的にシミュレーションモデルの評価が可能になった。

キーワード 生体機能シミュレーション, 左心室拍動シミュレーション, 心筋細胞モデル

1. ま え が き

生命科学分野における研究の進展に伴い、ヒトゲノムの解読など、生体に関する定量的なデータが大量に蓄積されるようになってきている。しかしながら、これらのデータは、特定の現象や微細な構造物の仕組みに関するものが多い。生命現象は、これらの現象や機構が複雑に協調することで実現されていると考えられているが、このような側面は依然として未解明な部分が多い。このため様々な現象を統合して生命現象を理解しようとする試みの重要性が高まってきた。Physiome [1] プロジェクトはこのような目的で研究をすすめるものであり、このような研究において最も強力な解析ツールは生体機能シミュレータである。

Physiome プロジェクトに関連した研究において、現在最も進んでいる生体モデルは、細胞の電気生理学

モデル、特に心筋細胞のモデルである。これらの精密な細胞モデルを構成要素として用いることで、精密な組織・臓器のモデルを構築する研究がすすめられている。特に心臓の組織・臓器モデルに関する研究は盛んであり [2], [3], 精密なモデル構築のためには、精密な細胞モデルだけでなく、細胞の配列モデル、組織の力学的特性モデル等、様々なモデルを組み合わせる必要があることが明らかになってきている。

初期の研究においては、心臓の力学的変形は、二次元短軸断面ないし回転楕円体を形状モデルとする線形弾性材料特性をもつモデルの変形問題として扱われてきた。生理学的知見の増加とともに、より正確な材料特性、形状、細胞配列等を含むモデルを用いた研究へと発展してきた。

心臓の細胞配列は、心筋組織の材料異方性を考慮する場合に必須の情報である。この特性が左心室の拍動に与える影響を調べた研究として Yettram らのものが挙げられる [4]。この論文では、従来心筋組織の材料特性モデルとして等方性線形弾性材料特性が用いられてきたのに対し、異方性をもつ材料特性を与えること

[†] 京都大学大学院情報学研究所, 京都市
Graduate School of Informatics, Kyoto University, Kyoto-shi, 606-8501 Japan

a) E-mail: amano@i.kyoto-u.ac.jp

により、応力分布が均等化するという結果を、二次元短軸断面形状の変形シミュレーションにより得ている。また、心筋組織の材料非線形特性に関しては、Yin らにより精密な測定が行われている [5]。この論文では、心筋組織が収縮力を発生していない状態における材料特性をモデル化すると同時に、収縮力を発生している状態における材料特性もモデル化している。

三次元的な細胞配列モデルに関する研究として、Bovendeerd らによるものが挙げられる [8]。ここでは、細胞配列モデルを最適化することで、応力分布が均等化することを示している。具体的には、短軸断面に対する細胞の方向が、心内膜から心外膜に向かい、 -60 度から 60 度に線形変化するモデルでは、繊維方向の応力分布が 30 kPa から 100 kPa であったのに対し、細胞配列の最適化を行った結果、壁中央の角度が -15 度になるモデルでは、応力分布が 52 kPa から 55 kPa であったという結果を得ている。また、このモデルをもとにして、虚血状態のシミュレーションを行っている [9]。実測に基づく精密な細胞配列モデルを利用した研究として、Guccione らの研究が挙げられる [6], [7]。この研究では、細胞配列モデルとして、実心臓の測定結果に基づき、細胞の方向が心内膜から心外膜に向かって変化するモデル [17], [18] を用いており、細胞方向の変化率が収縮末期の経壁の応力分布に与える影響をシミュレーションにより評価している。この研究では、形状モデルとしては回転楕円体モデルを用いており、有限要素法の計算においても長回転楕円座標系が有効であることを示している。また、心筋組織の材料特性として、独自の測定結果に基づいた非線形特性を用いているが、収縮力発生機構には細胞モデルは用いていない。

虚血状態のシミュレーションでは、冠状動脈のモデルを構築し心筋梗塞部位の変化が心機能に与える影響を評価することが有効であると考えられるが、冠状動脈モデル生成に関する研究としては、Smith らによる実測結果及びシミュレーションによる冠状動脈生成の研究がある [10], [11]。しかしながら、この研究では心筋梗塞部位と心機能に関する評価は行っていない。

心臓全体の膜興奮伝搬に関しては多くの研究がなされており [12]、この結果を利用して心電図生成のシミュレーションなども行われている [13]。

これらの研究では、正常心臓における応力分布や心電図の再現など、特定の現象に注目し、その現象を再現できる最小限のモデルや構造の組合せで構成される

シミュレーションモデルを用いてシミュレーションを行っていることが多い。しかしながら、考慮されていない既知の要素がシミュレーション結果に与える影響については評価されていないことが多い。例えば、正常心臓における細胞配列と応力分布の関係を評価した研究においては、虚血状態の心臓において、細胞配列や組織の材料非線形特性が、応力分布にどのような影響を与えるかという点について評価は行われていない。生命現象の解明及びモデルの妥当性の検証という意味で、様々な要素モデルを構築し、モデルの種類やパラメータを変更し、それらのシミュレーション結果を効率良く評価することが極めて重要である。しかしながら、このようなモデルは構造が複雑であり、多くのパラメータを含むため、通常モデルの構築には多くの時間を要する。

生体シミュレーションモデルの生成や変更を行うインタフェースあるいはツールに関する従来研究としては、遺伝子パスウェイモデルの生成ツール [14], [15] 等が挙げられる。しかしながら、これらのモデルは代謝系のみを扱っており、複数の異なる現象に関するモデルの組合せで構成されるモデルの生成や変更を行うツールに関する研究は報告されていない。心臓の拍動シミュレーションにおいても、有限要素法に関する境界条件の設定や計算を行うツール [2] は存在するが、複数の現象にまたがるモデルの生成や変更を行うツール等の報告例はない。

そこで、本研究では、左心室拍動のためのシミュレーションモデル構築において、要素モデルの種類やパラメータを容易に変更可能なシミュレーションモデル生成インタフェースを提案する。また、生成したシミュレーションモデルに対し 1 心周期の拍動を計算する基礎的なシミュレータを実現し、モデルやパラメータが拍動に与える影響を効率良く評価できることを示す。

2. 左心室拍動モデル

2.1 左心室拍動モデルの構成要素

左心室の拍動を再現するシミュレーションモデルの構築にあたっては、モデルの構成要素として次のような要素モデルを考慮する必要がある。

- 左心室の三次元形状モデル

左心室の三次元形状を表現するモデル

- 細胞配列モデル

左心室壁における心筋細胞の方向を表現するモデル

- 冠状動脈モデル

血液を介して心筋に酸素と栄養を供給する冠状動脈を表現するモデル

- 刺激伝導系モデル

右心房付近の洞房結節に存在するペースメーカー細胞で発生した周期的興奮を、心臓全体に伝える伝導路である刺激伝導系の三次元配置とその電気生理学特性を表現するモデル

- 膜興奮伝搬モデル

刺激伝導系から生じる心筋細胞の興奮が、心筋組織中を伝搬する現象のモデル

- 全身循環モデル

血液循環中の血圧、血流、血管抵抗などの動態を表現する流体力学モデル

- 血液流体特性

心房、心室内の血液の流れと圧力を計算するために必要な流体としての血液の特性

- 心筋細胞電気生理学モデル

イオンチャネルや収縮力発生機構などの細胞の機能要素から構成される心筋細胞の活動を表現するモデル

- 微小循環モデル

細胞の代謝を維持するために重要な機構である末梢血管からの物質輸送を表現するモデル

- 材料特性

左心室組織の弾性、粘性などの力学特性を表現するモデル

左心室の拍動は、これらのモデルの複雑な協調により実現されていると考えられているが、それぞれの精密なモデリングははまだ実現されていないのが現状である。そのため、提案されている要素モデルの種類を変更し、あるいは要素モデルのパラメータを変更することで、それぞれのモデルやパラメータが左心室の運動に与える影響を評価することが重要である。

実現した左心室拍動シミュレータは、要素モデルとして、生理学実験や測定などにより比較的精密なモデルが提案されている、三次元形状モデル、細胞配列モデル、冠状動脈モデル、細胞生理学モデル、材料特性モデルを扱うことができる。要素モデルのパラメータ等の変更には、三次元形状モデルや材料特性モデル等のように、既存の三次元 CAD 等のツールが利用可能なものもある。そこで、既存のツールでは、パラメータ等を変更できない要素モデルに対して、パラメータ変更及び、要素モデルの組合せを変更するインタフェースを実現した。具体的には、左心室の三次元形状モデル、細胞配列モデル、冠状動脈モデルの修正イ

ンタフェースについて説明する。

現在実現しているシミュレータは、細胞生理学現象と構造力学的変形を扱うことができるが、流体や電気伝導現象は扱えないため、刺激伝導系モデル、全身循環モデル、血液流体モデル、微小循環モデルについては実装されていない。このため、シミュレーション結果は、実心臓の細胞生理学現象や力学的変形結果を高い精度では再現できていないが、形状モデルと収縮時の長軸まわりの回転量等、特定の現象に関するモデルの影響を相対的に評価することは可能であると考えられる。なお、実装されていないモデルは、今後実装を進めていく予定である。

2.2 左心室の三次元形状モデル

拍動に伴う左心室の変形は有限要素法を用いて計算するため、左心室の三次元形状モデルとして、メッシュモデルを用いる。本研究では、ヒト左心室を対象とした。

拡張末期におけるヒト胸部 MR 画像群 (図 1(a)) から左心室壁に相当する領域を抽出し、左心室の三次元画像データを作成する。使用した MR 画像は人間の胸部、上腹部の横断面画像群であり、各画像は $1\text{ mm} \times 1\text{ mm}$ の大きさのピクセル 256×256 個で構成される。この画像を体軸方向に 2 mm 間隔で 65 スライス撮影した画像群を用いた。次に左心室三次元画像に対し等値面を生成し、認識モデルを利用した六面体メッシュ生成手法 [16] により六面体メッシュを生成した。最後に手動的に左室長軸を決定し、これが三次元形状モデルの Z 軸となるよう回転を行った。生成したメッシュデータを図 1(b) に示す。図では、左心室内膜がサーフェスとして表示されており、心室壁に相当する六面体メッシュがワイヤフレーム表示されている。

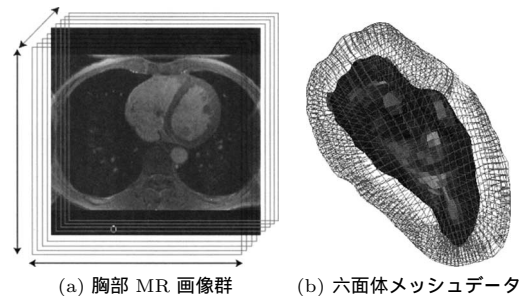


図 1 左心室三次元形状モデルの生成
Fig.1 Generation of LV 3D shape model.

2.3 細胞配列モデル

左心室壁の心筋細胞は、部位により方向に違いがあることが知られており、この情報を配列情報と呼ぶ。左心室の心尖部を apex、心基部を base、左心室壁の内側面である心内膜を endo、左心室壁の外側面である心外膜を epi と呼ぶとする。apex から base に向かう軸は左室長軸と呼ばれる。左室長軸と直交する断面で、半径が最も大きい面を equator と呼ぶ。このとき左室長軸と直交する面からの細胞の傾きを α_{helix} (図 2(a)), 左室長軸と直交する平面内において円の接線からの細胞の傾きを α_{trans} (図 2(b)) と定義し、細胞の方向をこれらの角度で表現する。

本研究では細胞配列が拍動に与える影響を評価するために、二つのモデルを用意した。一つは、 α_{helix} , α_{trans} が心壁内で変化しない“単純配列モデル”であり、もう一つは、実心臓の細胞方向計測結果をモデル化した Huyghe らの提案したモデル(以下 Huyghe モデル)である。

2.3.1 座標系

三次元形状モデルは直交座標系 XYZ で表現されるが、Huyghe モデルは長回転楕円座標系 (prolate spheroidal coordinate system) $\Xi\Theta\Phi$ で表現される。同一の点を長回転楕円座標系で表現した座標値 (ξ, θ, ϕ) と、直交座標系で表現した座標値 (x, y, z) との関係は次式で表される。

$$x = C \sinh \xi \sin \theta \cos \phi \tag{1}$$

$$y = C \sinh \xi \sin \theta \sin \phi \tag{2}$$

$$z = C \cosh \xi \cos \theta + \delta_z \tag{3}$$

C は焦点距離、 δ_z は、 Z 軸方向の並行移動成分である。長回転楕円座標系の各軸を直交座標系の空間に表示すると図 3 になる。図 3(c) に示すように長回転楕円座標系においては、 θ 一定の曲線はある双曲線を

描き、任意の ϕ で切断した断面において ξ 一定の曲線と必ず直交するという性質がある。長回転楕円座標系では $\xi = 0$ のとき直線となるが、この直線は直交座標系の Z 軸となる。

2.3.2 単純配列モデル

単純配列モデルは、心壁のすべての部位で α_{trans} が 0 度、 α_{helix} が一定となるモデルである(図 4)。直交座標系で表現された点 (x, y, z) における細胞の方向 (v_x, v_y, v_z) は以下ようになる。

$$v_x = \cos \phi \cos \alpha_{helix} \tag{4}$$

$$v_y = \sin \phi \cos \alpha_{helix} \tag{5}$$

$$v_z = \sin \alpha_{helix} \tag{6}$$

$$\phi = \tan^{-1}(y/x) \tag{7}$$

以下、 α_{helix} が d 度の単純配列モデルを、 d 度の単純配列モデルと呼ぶ。

2.3.3 Huyghe モデル

Streeter ら [17] は、イヌの心臓に対し α_{helix} を実測し、この結果から α_{helix} のモデルとして、以下の数式モデルを提案している(図 5)。

$$\alpha_{helix}(\bar{\xi}) = \alpha_{h0} + \alpha_{h1}\bar{\xi}$$

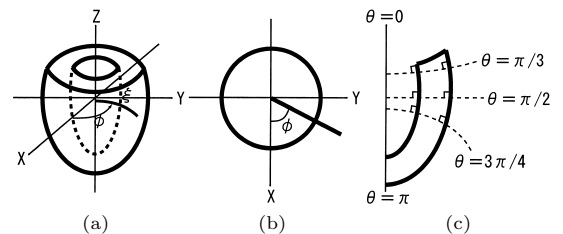


図 3 長回転楕円座標系
Fig. 3 Prolate spheroidal coordinate system.

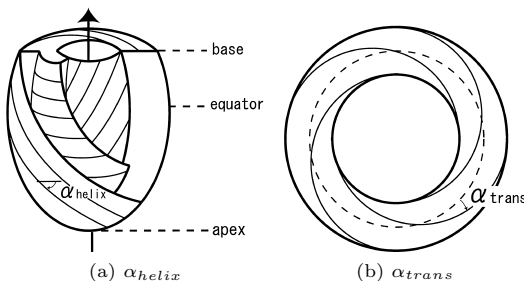


図 2 細胞方向を表現する二つの角度
Fig. 2 Two angles which denote fiber orientation.

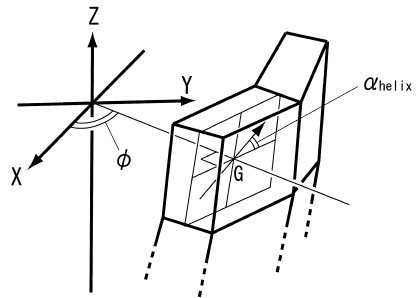


図 4 単純配列モデル
Fig. 4 Simple cell orientation model.

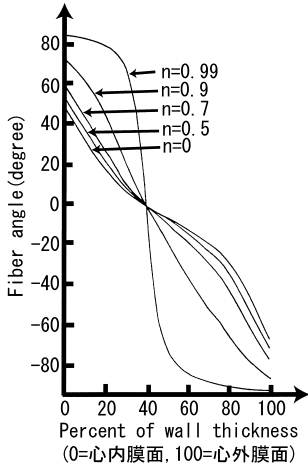


図 5 Streeter による α_{helix} のモデル

Fig. 5 Transmural distribution of α_{helix} in Streeter model.

$$+ \begin{cases} 4\alpha_{h2,en}(\bar{\xi} + 0.5)^2 & -1.0 \leq \bar{\xi} < -0.5 \\ 0 & -0.5 \leq \bar{\xi} \leq +0.5 \\ 4\alpha_{h2,ep}(\bar{\xi} - 0.5)^2 & +0.5 < \bar{\xi} \leq +1.0 \end{cases} \quad (8)$$

ここで $\alpha_{h0} = 15^\circ$, $\alpha_{h1} = -60^\circ$, $\alpha_{h2,en} = -15^\circ$, $\alpha_{h2,ep} = -15^\circ$ である。

一方, α_{trans} に関しては, Huyghe ら [18] により, イヌの心臓に対する計測結果を用いて, 以下に示す数式モデルが提案されている。

$$\alpha_{trans}(\bar{\xi}, \bar{\theta}) = \begin{cases} 4\alpha(1 - \bar{\xi}^2)\bar{\theta}^2 & \bar{\theta} > 0, \\ -\alpha(1 - \bar{\xi}^2)\bar{\theta}^2 & \bar{\theta} \leq 0. \end{cases} \quad (9)$$

ここで $\bar{\xi}$, $\bar{\theta}$ は, それぞれ 2.3.1 で説明した長回転楕円座標系における ξ 座標, θ 座標値を左心室形状に合わせて正規化したものである。 $\bar{\xi}$ は心内膜で 0, 心外膜で 1 となるように ξ を正規化したものであり, $\bar{\theta}$ は心尖部で -1, 心基部で 0.5 となるように θ を正規化したものである。 α は定数であり, 論文 [18] では $\alpha = 13.5^\circ$ とされている。

このモデルにおける心内膜から心外膜方向への α_{trans} の変化を図 6 に示す。実線は心基部における変化, 一点鎖線は equator ($\theta = \pi/2$) における変化, 点線は心尖部における変化を示している。また心尖部から心基部方向への α_{trans} の変化を図 7 に示す。

ここでは, これら二つのモデルを合わせたモデルを Huyghe モデルと呼ぶ。

2.4 冠状動脈モデル

冠状動脈は心筋細胞に栄養と酸素を供給する動脈で

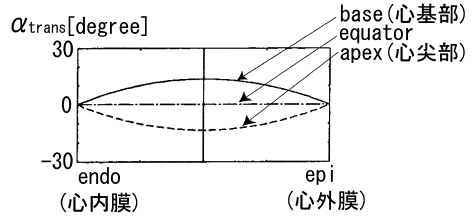


図 6 Huyghe モデルにおける心内膜から心外膜に向かう α_{trans} の変化

Fig. 6 Transmural distribution of α_{trans} .

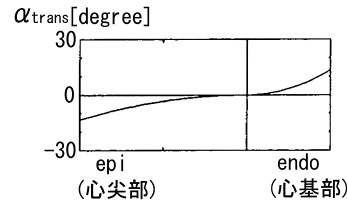


図 7 Huyghe モデルにおける心尖部から心基部に向かう α_{trans} の変化

Fig. 7 Distribution of α_{trans} from apex to base.

あり, 冠状動脈の血流が部分的に停止する心筋梗塞などの疾患では, 局所的に心筋細胞の運動機能が低下し, 全身へ拍出する血液量が低下する。左心室拍動シミュレーションにおいて, 冠状動脈モデルを導入し, 心筋梗塞などの病態を再現し解析を行うことは重要である。

実データに基づいた冠状動脈の形状モデルを生成するため, 2.2 で説明した MR 画像群から冠状動脈部を抽出した。MR 画像の解像度は 1 mm であり, これ以下の直径をもつ動脈は抽出困難である。そこで, 抽出した動脈位置に基づいて用手的に動脈を追加した。

心筋梗塞などの病態を評価するためには, 冠状動脈において血流が停止した個所と, 冠状動脈の血流停止により収縮機能を失う心筋組織の対応関係である, 冠状動脈の支配領域を決定する方法が重要である。一般に正常のヒト心筋組織は, 一つの冠状動脈からのみ酸素と栄養の供給を受けているとされる [19] ため, 左心室三次元形状モデルの各メッシュに酸素と栄養を供給している冠状動脈の位置は, その要素から最も近い冠状動脈の構成血管とした。

2.5 細胞生理学モデル

本研究では, 心筋細胞の電気生理学モデルとして, 野間らの提案している “Kyoto モデル” [20] を用いている。

心筋細胞は $10 \mu\text{m} \times 7 \mu\text{m} \times 100 \mu\text{m}$ 程度の細長い細胞であり, ペースメーカー細胞で生ずる電気刺激によ

り特徴的な活動電位を発生する．このとき、細胞内に急激なカルシウム濃度の上昇が起こり、これに伴って長軸方向に収縮力を発生する．このような活動は、細胞膜上のイオンチャネル等の機能要素や細胞内の収縮力発生機構等の細胞内小器官により生ずるが、“Kyotoモデル”はこれら機能要素を精密にモデル化しており、極めて正確な活動電位、収縮力変化を再現可能である．本研究では、左心室 3D モデルの各要素が発生する収縮力を“Kyotoモデル”により計算している．

2.6 材料特性モデル

与えられる外力に対する対象物の変形特性を表す材料特性は、心筋組織では、強い非線形性を示すことが知られている．また、細胞の生理学的状態により特性が変化することが知られている [5]．しかしながら、正確な計測が極めて困難であるため、現状では信頼できる計測は行われていない．

そこで、本シミュレータは現時点で扱える材料特性として線形弾性要素を用いて、材料特性モデルのパラメータとしてヤング率及びポアソン比を指定する．

3. シミュレーションモデル生成インタフェース

三次元形状モデルを生成・修正する三次元 CAD システム等の既存のモデル生成・修正インタフェースが存在しない要素モデルに対し、対話的にモデルを変更、あるいはモデルパラメータを変更可能なインタフェースを実現した (図 8)．

3.1 左心室領域抽出インタフェース

左心室領域は、胸部三次元領域を多数の二次元横断面画像として撮影した MR 画像群から抽出するが、この作業のために二次元画像領域抽出インタフェース

(図 9) を実現した．操作者は横断面、矢状断面、冠状断面の 3 断面を確認しながら、マウスを用いて二次元画像上で抽出領域を指定する．生成した三次元画像データに三次元の平滑化フィルタを適用し、左心室三次元画像とする．

各細胞配列モデルは左室長軸を基準として座標系が定義されている．そのため、本インタフェースでは、操作者が 3 方向の画像を観察し左室長軸上の 2 点を入力することで左室長軸を決定する．

3.2 細胞配列モデル生成・変更インタフェース

3.2.1 長回転楕円座標系の係数 C の導出

2.3.3 で説明した Huyghe モデルは、式 (3) で表される長回転楕円座標系で定義されるが、直交座標系とこの座標系の対応を決めるためには、焦点距離 C を決める必要がある．Huyghe モデルでは、心内膜と心外膜が長回転楕円座標系の等 ξ 曲面になることが望ましい．そこで、係数 C 、及び Z 軸方向の平行移動量 δ_z を求める必要がある．

心内膜、心外膜を構成する頂点の ξ 座標値の平均を ξ_{mean} 、標準偏差を ξ_{dev} とすると、以下の最小化により、 C 及び δ_z を求める．

$$\min_{C, \delta_z} \frac{\xi_{dev}}{\xi_{mean}} \quad (10)$$

なお長回転楕円座標系では、 $-C < z < C$ となる Z 軸上の点 $(0, 0, z)$ では ξ が定義されないため、上記最適化は、心内膜を構成するすべての点の Z 座標値の絶対値が、 C よりも大きくなるように行う必要がある．

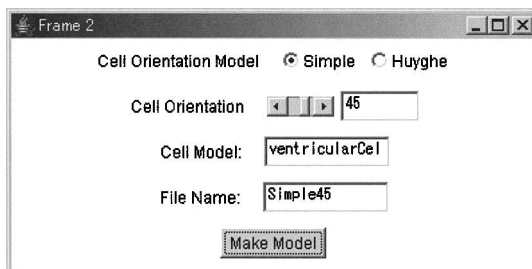


図 8 シミュレーションモデル生成インタフェースを構成するウィンドウの一つ

Fig. 8 One of the simulation model generation interface panel of the left ventricle motion simulation.

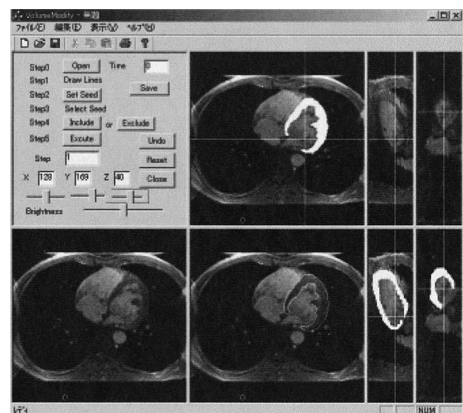


図 9 左心室領域抽出インタフェース
Fig. 9 Interface for extracting LV area.

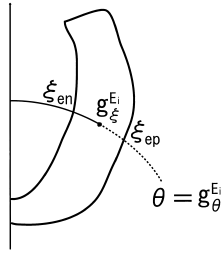


図 10 ξ_{en}, ξ_{ep} と心内膜, 心外膜の関係
Fig. 10 Relations between ξ_{en}, ξ_{ep} and endocardium, epicardium.

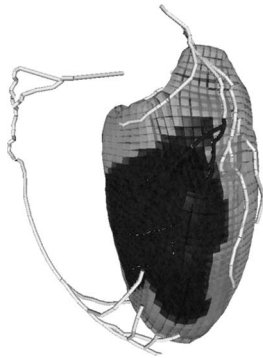


図 11 冠状動脈血流変更インタフェース
Fig. 11 Interface for myocardial infarction model.

3.2.2 心臓三次元形状モデルと長回転楕円座標系

Huyghe モデルは, 長回転楕円座標系における ξ, θ 座標値を正規化した $\bar{\xi}, \bar{\theta}$ により表現される. 心筋組織内各点の $\bar{\xi}$ 座標は, 図 10 に示すようにその点を通る等 θ 曲線が心内膜及び心外膜と交差する点の ξ 座標値から計算される. また, $\bar{\theta}$ 座標は, 心基部及び心尖部の θ 座標値から計算される.

長回転楕円座標系における点 $g = (\xi_g, \theta_g, \phi_g)$ を考える. $\theta = \theta_g, \phi = \phi_g$ の曲線が心内膜及び心外膜と交差する点の ξ の値を ξ_{en}, ξ_{ep} とし, 心基部の θ の値を θ_{base} とすると, この点における細胞方向を表す $\alpha_{helix}, \alpha_{trans}$ の値 $\alpha_{helix}^g, \alpha_{trans}^g$ は, 式 (9), 式 (8) を用いて, 次のように計算される.

$$\bar{\theta}_g = -1.5 \times \frac{\theta_g - \theta_{base}}{\pi - \theta_{base}} + 0.5 \quad (11)$$

$$\bar{\xi}_g = \frac{\xi_g - \xi_{en}}{\xi_{ep} - \xi_{en}} \quad (12)$$

$$\alpha_{helix}^g = \alpha_{helix}(\bar{\xi}_g) \quad (13)$$

$$\alpha_{trans}^g = \alpha_{trans}(\bar{\xi}_g, \bar{\theta}_g) \quad (14)$$

3.3 冠状動脈血流変更インタフェース

冠状動脈の特定個所において血流が停止した場合, 酸素と栄養の供給が停止するため, 収縮力が発生しなくなる領域が生じる. 血流停止個所と収縮力が発生しなくなる領域の関係は, 2.4 で説明した方法により決定される. 心筋梗塞が発生した左心室の拍動をシミュレートするため, ここでは, 冠状動脈の上の任意の位置を指定することにより, 指定位置で血流が停止した場合に, 対応する領域で収縮力が 0 となるシミュレーションモデルを作成するインタフェースを実現した (図 11).

インタフェース上には左心室及び冠状動脈が三次元表示されており, 冠状動脈の任意の位置を指定することで, 心筋梗塞が発生する左心室の部位が色の変化により表示される.

4. 左心室拍動シミュレーション

左心室拍動モデル生成インタフェースの有効性を確認するため, 予備的なシミュレータを実装した.

実現したシミュレータは, 左心室拍動モデルの構成要素である三次元形状モデルの六面体メッシュに対し, 細胞配列モデルで決定される方向に, 細胞生理学モデルで計算される収縮力を発生する. この際, 冠状動脈モデルで心筋梗塞発生個所を指定している場合, 指定されたメッシュには収縮力は発生しないとした. 各メッシュに生じる収縮力による形状の変化は, 有限要素法により計算するが, 有限要素法で必要になるメッシュの材料特性は, 材料特性モデルにより指定されるパラメータが使用される.

有限要素法と細胞生理学モデルとの連成は, 微小時間ごとに交互に計算を行うことで実現している. なお, 現在のシミュレーションモデルでは, すべての要素は同じ収縮力を発生するものとしており, 一つの細胞モデルから得られる収縮力をすべての要素で使用している.

5. 実 験

5.1 実験条件

左心室の拍動シミュレーションに使用する三次元形状モデルは, 節点数 7638, 要素数 5612 の六面体メッシュである. 細胞配列モデルは α_{helix} が 0 度, ± 30 度, ± 45 度, ± 60 度, 90 度の単純配列モデルと Huyghe モデルを用いた. 収縮力の大きさは “Kyoto モデル” の計算結果から得られる単位体積当りの収縮力に各六

表 1 異なる収縮力定数 k に対する各細胞配列モデルの駆出率 [%]Table 1 Ejection fraction of each cell orientation model under different contraction coefficient k .

配列モデル		$k = 2.0 \times 10^{-3}$	$k = 1.0 \times 10^{-3}$
単純 モデル	90 度	9.7	1.7
	60 度	7.1	4.1
	45 度	22.0	13.3
	30 度	44.0	24.0
	0 度	63.2	34.0
	-30 度	45.8	25.5
	-45 度	25.2	15.0
	-60 度	13.9	7.0
Huyghe モデル		48.7	25.8

面体メッシュの体積を乗じ更に、定数 k を乗じた値を用いた。材料特性としてヤング率が 20 kPa, ポアソン比が 0.49 の弾性体を用いた。実験では、 $k = 1$ 程度の収縮力を用いて左心室の形状変化を計算したところ、収縮力が大きすぎて計算が破綻した。そこで、1 周期の計算終了時点でほぼ初期形状に戻る最大の k の値を探索した。この結果得られた k の値は $k = 2.0 \times 10^{-3}$ であった。

なお、実験に用いた計算機は、CPU が Pentium4 (3 GHz), メモリが 1 GByte, OS が Red Hat Linux 8 であった。また有限要素法のソルバとして Marc を用いた。

シミュレーション結果の評価には、心機能の評価パラメータとして一般的な駆出率 (Ejection Fraction: EF) を用いる。駆出率の一般的な値は 60% から 80% とされる [21], [22]。本実験で用いた左心室三次元形状モデル取得に用いた実心臓の駆出率は 66.7% であった。

5.2 実験結果

心筋梗塞個所がないモデルにおいて、各細胞配列モデルを用いて左心室拍動シミュレーションを行った。収縮力の計算に用いる係数 k として、前述の値とその 1/2 の値を用いた。細胞配列ごとの駆出率を表 1 に示す。また、-30 度の単純配列モデルを用いたときの拡張末期及び収縮末期の形状を図 12 に示す。この結果から、細胞配列モデルの選択によって、収縮結果が変化することが明らかになった。 α_{helix} が小さい場合、つまり円周方向への収縮力が大きい場合ほど駆出率が大きくなっている。また、 α_{helix} の符号が逆の場合、駆出率が異なることが分かる。Huyghe モデルでは、-30 度の単純配列モデルに近い駆出率が得られている。本実験で使用した形状データは実心臓形状に基づ

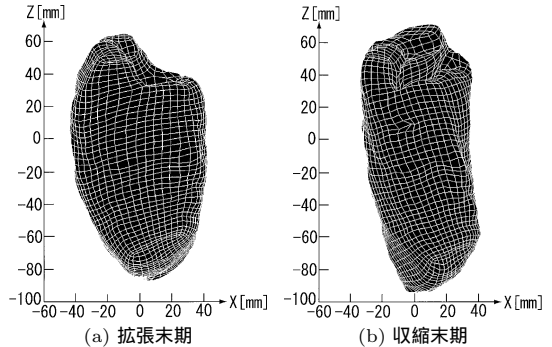


図 12 左心室拍動シミュレーション結果 (-30 度単純配列モデル)

Fig. 12 Result of LV deformation with -30 degree simple cell orientation model.

く複雑な形状であるため、力学的変形計算時の形状非線形性が極めて強いが、異なる収縮力を用いた場合でも、単純配列モデルでは α_{helix} が小さくなるほど駆出率が大きくなる、絶対値が等しい α_{helix} のモデルでは角度がマイナスのモデルの駆出率が大きい、Huyghe モデルの駆出率は -30 度の単純配列モデルに近いという点が共通している。このことから、本実験で使用した複雑な形状モデルを用いた場合でも、細胞配列モデルと収縮運動の関係を評価することが可能であり、駆出率を評価基準として、細胞配列モデルの比較を行う場合には -30 度の単純配列モデルと Huyghe モデルを用いるとよいと考えられる。また、冠状動脈モデル等、シミュレーションモデルを構成する他のモデルの影響を検討する場合には実心臓の細胞配列に近い Huyghe モデルを用いればよいと考えられる。

次にシミュレーションモデル生成インタフェースの有効性を検討する実験として、複数の心筋梗塞個所が存在する場合の手術計画支援を想定し、血流回復個所を変更した場合の駆出率の改善を評価する実験を行った。

左冠状動脈回旋枝 1 個所 (A 点) 及び前下行枝 2 個所 (B 点, C 点) を血流停止個所として指定し、それぞれの血流停止個所に対し生ずる心筋梗塞領域に対し、血流を回復した場合の駆出率を調べた。血流停止個所の選択により、3 個所とも血流が停止した元状態 (モデル 1), A 点, B 点, C 点のうち 1 個所のみを血流回復させた場合の状態 (モデル 2, 3, 4), 3 個所のうち 2 個所の血流を回復させた状態 (モデル 5, 6, 7), 及びすべての血流を回復させた、正常心臓と同じ状態 (モデル 8) における駆出率を調べた。モデル 1, 5, 6,

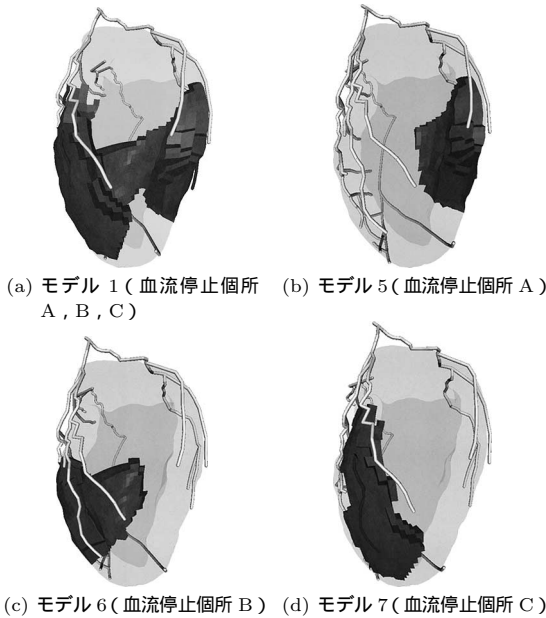


図 13 心筋梗塞モデルにおける機能停止部位

Fig. 13 MI region of each model.

表 2 心筋梗塞モデルの機能停止率と駆出率の関係
Table 2 Volume of MI and ejection fraction for the MI models.

心筋梗塞 モデル番号	機能停止 箇所	血流停止 率 (%)	駆出率 (%)
1	A B C	38.3	26.0
2	A B	29.9	29.7
3	A C	24.8	33.5
4	B C	22.0	37.2
5	A	16.3	36.8
6	B	13.5	40.0
7	C	8.5	43.5
8	-	0.0	45.8

7における心筋梗塞発生部位を図13に示す。ここでは、左心室壁体積に対する心筋梗塞発生領域の体積比率を機能停止率と呼ぶ。各モデルにおける、機能停止率、駆出率を表2に示す。なお、細胞配列モデルには、 -30 度の単純配列モデルを用いた。この結果から、まず、機能停止率の上昇に伴って駆出率が低下していることが分かる。次に、点B、Cによって生ずる心筋梗塞部位を回復させる場合と、点Aによって生ずる心筋梗塞部位を回復させる場合の効果はほぼ同じであると予測されることが分かる。このことから、バイパス手術等における手術計画の選択肢をある程度定量的に評価できることになり、手術計画を検討する際に有効なツールとなる可能性を示していると考えられる。

本実験結果は、4.で説明した予備的なシミュレータにおける結果であり、拍動計算において左室内圧や膜興奮伝搬モデル等考慮されていない現象も多く、拍動における形状変化は実際の左心室運動とは大きく異なる。しかしながら、細胞配列モデル等、左心室の拍動にかかわるモデルやそのパラメータが拍動に与える影響を評価することは可能であり、これらの要素を容易に変更できるモデル生成インタフェースは、要素モデルの研究において極めて重要である。

6. むすび

本研究では、左心室拍動シミュレーションモデルの構築において、シミュレーションモデルを構成する要素モデルの交換・修正を容易に行うことができるモデル生成インタフェースを実現した。本インタフェースの実現により、任意の要素モデルやパラメータの組合せで構成されるシミュレーションモデルが生成可能になり、それらの組合せが左心室の拍動に与える影響が網羅的に評価可能になった。左心室の拍動モデルは、左心室三次元形状モデル、細胞配列モデル、冠状動脈モデル、細胞電気生理学モデル、材料特性モデルなどから構成されているが、提案されているモデルの組合せを系統的に評価した研究はなく、各モデルやそれらの組合せを評価することは、精密な拍動モデル構築において極めて重要である。本インタフェースを用いることにより、提案されているモデルのみならず、それらの組合せが容易に評価可能になるため、精密な左心室拍動シミュレーションモデルの構築に関する研究を大きく前進させると考えられる。

本インタフェースにより生成された拍動モデルに対し、予備的なシミュレータを用いて拍動をシミュレーションした。その結果、細胞配列モデルとそのパラメータが左心室の拍動に大きな影響をもつことが確認できた。また、心筋梗塞が発生した場合に、その体積の増加とともに駆出率が低下することが確認できた。このことから、心臓などの複雑な構造をもつ生体のモデル生成において、モデル生成インタフェースを実現することが重要であることが確認できた。

現在実現した拍動モデルとそのシミュレータは、左心室の拍動に大きな影響を与えていると考えられる血液流体特性や膜興奮伝搬モデル等、多くの現象が導入されていないものである。今後は、これらのモデルを扱えるようインタフェースを拡張していく予定である。

文 献

- [1] P. Hunter, P. Robbins, and D. Noble, "The IUPS human physiome project," *Eur. J. Physiol.*, vol.445, pp.1-9, 2002.
- [2] N. Smith, P.J. Mulquiney, M.P. Nash, C.P. Bradley, D. Nickerson, and P.J. Hunter, "Mathematical modelling of the heart: Cell to organ," *Chaos Solitons Fractals*, vol.13, no.8, pp.1613-1621, 2002.
- [3] K.D. Costa, J.W. Holmes, and A.D. McCulloch, "Modeling cardiac mechanical properties in three dimensions," *Phil. Trans. Royal Soc. A.*, 359, pp.1233-1250, 2001.
- [4] A.L. Yettram, Ca.A. Vinson, and D.G. Gibson, "Effect of myocardial fibre architecture on the behaviour of the human left ventricle in diastole," *J. Biomed. Eng.*, vol.5, no.4, pp.321-328, 1983.
- [5] D.H.S. Lin and F.C.P. Yin, "A multiaxial constitutive law for mammalian left ventricular myocardium in steady-state barium contracture of tetanus," *Trans. ASME, J. Biomechanical Engineering*, vol.120, pp.505-517, 1998.
- [6] J.M. Guccione, K.D. Costa, and A.D. McCulloch, "Finite element stress analysis of left ventricular mechanics in the beating dog heart," *J. Biomechanics*, vol.28, no.10, pp.1167-1177, 1995.
- [7] K.D. Costa, P.J. Hunter, J.S. Wayne, L.K. Waldman, J.M. Guccione, and A.D. McCulloch, "A three-dimensional finite element method for large elastic deformations of ventricular myocardium: II—prolate spheroidal coordinates," *Trans. ASME*, vol.118, pp.464-472, 1996.
- [8] P.H.M. Bovendeerd, T. Arts, J.M. Huyghe, D.H. Van Campen, and R.S. Reneman, "Dependence of local left ventricular wall mechanics on myocardial fiber orientation: A model study," *J. Biomechanics*, vol.25, no.10, pp.1129-1140, 1992.
- [9] P.H.M. Bovendeerd, T. Arts, T. Delhaas, J.M. Huyghe, D.H. Van Campen, and R.S. Reneman, "Regional wall mechanics in the ischemic left ventricle: Numerical modeling and dog experiments," *Am. J. Phys.*, vol.270, pp.H398-H410, 1996.
- [10] N.P. Smith, A.J. Pullan, and P.J. Hunter, "An anatomically based model of transient coronary blood flow in the heart," *SIAM*, vol.62, no.3, pp.990-1018, 2002.
- [11] N.P. Smith, A.J. Pullan, and P.J. Hunter, "Generation of an anatomically based geometric coronary model," *Annals of Biomedical Engineering*, vol.28, pp.14-25, 2000.
- [12] B.J. Roth and J.P. Wikswo, Jr., "Electrical stimulation of cardiac tissue: A bidomain model with active membrane properties," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol.41, no.3, pp.232-240, 1994.
- [13] L.K. Cheng, J.M. Bodley, and A.J. Pullan, "Comparison of potential- and activation-based formulations for the inverse problem of electrocardiology," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol.50, no.1, pp.11-22, 2003.
- [14] M. Nagasaki, A. Doi, H. Matsuno, and S. Miyano, "Genomic object net, A platform for modeling and simulating biopathways," *Applied Bioinformatics*, vol.2, pp.181-184, 2004.
- [15] P. Mendes, "Biochemistry by numbers: Simulation of biochemical pathways with Gepasi 3," *Trends Biochem. Sci.*, vol.22, pp.361-363, 1997.
- [16] J. Doi, K. Inoue, and A. Yamada, "A face clustering method for a hexahedral meshing," 29th Design Automation Conference, 138, 2003.
- [17] S.M. Henty, M. Spotnitz, D.P. Patel, J. Ross, Jr., K.D. Streeter, Jr., and E.H. Sonnenblick, "Fiber orientation in the canine left ventricle during diastole and systole," *Circulation Research*, vol.24, pp.339-347, 1969.
- [18] T. Arts, D.H. Van Campen, P.H.M. Bovendeerd, J.M. Huyghe, and R.S. Reneman, "Influence of endocardial-epicardial crossover of muscle fibers on left ventricle wall mechanics," *J. Biomechanics*, vol.27, no.7, pp.941-951, 1994.
- [19] W.M. Yarbrough and F.G. Spinale, "Large animal models of congestive heart failure: A critical step in translating basic observations into clinical applications," *J. Nucl. Cardiol.*, vol.10, no.1, pp.77-86, 2003.
- [20] S. Matsuoka, N. Sarai, S. Kuratomi, K. Ono, and A. Noma, "Role of individual ionic current systems in ventricular cells hypothesized by a model study," *Jpn. J. Physiol.*, vol.53, no.2, pp.105-123, 2003.
- [21] 本郷利憲, 廣重 力, 標準生理学, 第 5 版, 医学書院, 2000.
- [22] C. Guyton and E. Hall, *Textbook of Medical Physiology*, Tenth Edition, Saunders Company, 2000.

(平成 16 年 5 月 19 日受付, 9 月 10 日再受付)

天野 晃 (正員)



昭 63 京大・工・電気卒・平 2 同大学院修士課程了・平 5 同大学院博士課程学修退学・同年工学部助手・平 7 広島市立大学助教授・平 14 京都大学大学院情報学研究科助教授・生体シミュレーション, コンピュータビジョン, 文書画像処理の研究に従事・IEEE BME, CS, 人工知能学会, 日本エム・イー学会各会員.



神田 健一

平 12 京大・工・電気電子卒．平 14 同
大学院情報学研究科修士課程了．現在，
GE 横河メディカルシステムに勤務．



柴山 司

平 13 京大・工・電気電子卒．平 15 同大
大学院情報学研究科修士課程了．現在，日
立製作所勤務．



瓶井 悠

平 15 京大・工・電気電子卒．現在，同
大学院情報学研究科在学中．



松田 哲也

昭 56 京大・医卒．昭 63 同大学院医
学研究科博士課程了．同年京都大学医学部
附属病院第 3 内科助手．平 9 同医療情報
部助教授．平 12 京都大学大学院情報学研
究科教授．心臓の収縮モデルに関する研究，
医用 VR システムの開発，循環器領域の
MRI 撮影法及び画像処理に関する研究に従事．IEEE BME，
ISMRM，循環器学会，内科学会，磁気共鳴医学会，日本工ム・
イー学会各会員．