

学 位 論 文 要 旨

(Summary of the Doctoral Dissertation)

学位論文題目 (Dissertation Title)	連成波動理論に基づく血管・血流系の振動伝播特性の解析と臨床応用に関する基礎的研究
氏名(Name)	徳永 健志

我が国において死因別死亡数の60%を占める慢性疾患は、今後高齢者の人口増加と共に発症が増加すると予想され、死に至らずとも運動障害、機能障害、心機能が低下するなどの後遺症が残る場合も多い。健康長寿社会の実現のためには、健康寿命を延ばす方向へ注力すべきであり、慢性疾患のメカニズム解明や予防のための研究が必要とされている。

臨床では慢性疾患の予防検査として、血流特性と関連する細胞反応である血管内皮機能に注目した上腕動脈内皮依存性血管拡張反応(FMD)が保険診療対象となり社会に普及してきたが、血管内皮機能を精度よく知るためには血流特性と血管特性の相互作用を考慮する必要がある。

血流特性を推定するための工学的なアプローチとして、医工学の分野では数値流体力学(CFD)を用いた血流速度分布の詳細な推定が数多く研究されてきた。CFDは複雑な形状や条件に対して詳細な解が得られる特徴を持つ。一般に医療従事者が精度向上を目的としてコントロールできる要素は空間と時間に対する解像度のみとなるが、臨床において上記を適切に判断することは難しいという課題がある。近年では、流体・構造連成解析の血管・血流系への適用も数多く研究されている。構造解析と流体解析のカップリング手法には移動境界問題と捉えたALE法やDSD/ST法が適用されることが多い。CFDの開発では、得られた複雑な流れ場を与えられた境界条件を満たすか、また臨床の現象を反映したものか判断する必要があるため、解析解が得られる流れが検証に用いられることが多い。一方で、流体・構造連成系の連成特性を厳密的に解くことで得られた解析解はいまだ無く、血管・血流系へ適用可能性も十分検討されていない。

本研究の目的は解析的手法である連成波動理論の血管・血流系に対する適用可能性を検討し、慢性疾患の予防検査であるFMDに適用することで、細胞反応の評価法において、血管と血流の相互作用としての流れ場を持つ特徴を明らかにすることである。

本論文では、連成波動理論を臨床の血管・血流系に適用して血圧、血流および血管変動の関係性を定式化した。次に血管・血流系への適用可能性に対する基礎的な調査として、連成波動理論に基づく血管・血流系の振動伝播特性の調査、材質の異なるラテックス管を対象とした動的な血管特性を表現する指標の推定を行った。最後に細胞反応の評価法に血管および血流の相互作用が及ぼす影響の基礎的な調査として、連成波動理論に基づき、FMD時に得られた細胞反応を内包する血圧の時系列データより連成系の流れ場を推定した。

本論文は全5章から構成されており、各章の内容は以下の通りである。

第1章は、序論で、背景および従来の研究について述べ、本研究の目的を述べた。

第2章は、臨床における血管・血流系を厚肉弾性管とニュートン粘性流体と仮定してモデル化し、連成波動理論に基づいて血圧・血流関係を定式化した。次に、振動伝播特性として伝播速度と減衰係数を調査し、臨床での値と比較した。これにより連成波動理論を血管・血流系への適用した際に得られるそれぞれの波動の基礎的なふるまいを調査した。

第3章は、任意の血管形状に応用しやすい軸方向が弾性支持された血管・血流モデルに対して連成波動理論を適用し、減衰進行波が臨床にて支配的になると仮定して血圧・管変動関係を定式化した。次に材質の異なるラテックス管を用いた循環回路実験を行い、連続的な管変動と圧力データを取得し、圧力および管変動データを用いて逆問題的にラテックス管の動特性を推定した。また、推定した動特性を実験値と比較することで、連成波動理論に基づいた動的な血管特性を表

現する指標であるモデルパラメータの推定について検討した。

第4章は、血管内皮機能検査であるFMDを模擬した実験を行い、駆血解除後の特徴的な圧力変動を取得した。第2章で定式化した圧力-血流関係を用いて細胞反応を内包する圧力変動から血管内の流速分布を推定することで、細胞反応の評価法において、血管と血流の相互作用としての流れ場を持つ特徴を調査した。最後に、細胞反応と仮定した表面力を考慮して誘導した境界条件について考察し、細胞反応と仮定した表面力が流れ場に与える影響について検討した。

第5章は、本論文の総括である。

以上より、連成波動理論の臨床への適用可能性を示すとともに、細胞反応評価法であるFMDにおける血管と血流の相互作用としての流れ場を持つ特徴を明らかにした。

残された課題の一つとして、以下のようなものが挙げられる。本論文では血流の基礎方程式であるナビエ・ストークス方程式と表面力を考慮して誘導した境界条件において非線形項を十分小さいとして無視しているが、非線形項を取り除いた影響については十分検討できていない。上記内容を解決し、将来的に血管特性、血流特性、細胞反応を複合的に捉えた慢性疾患の予防検査における評価指標の確立を目指し、更なる研究を遂行していきたい。

(様式9号)

学位論文審査の結果及び最終試験の結果報告書

山口大学大学院創成科学研究科

氏名	徳永 健志
審査委員	主査： 齊藤 俊
	副査： 南 和幸
	副査： 陳 猷
	副査： 大木 順司
	副査： 森 浩二
論文題目	連成波動理論に基づく血管 - 血流系の振動伝播特性の解析と臨床応用に関する基礎的研究 (Fundamental study on the analysis and clinical application of vibration propagation in the vessel-blood flow system based on the coupled wave theory)
<p>【論文審査の結果及び最終試験の結果】</p> <p>循環器疾患は、死因別死亡率が 20%を超えており、慢性疾患として傷病分類別医科診療医療費の 20%を占めるため、患者数低減が強く求められている。そのため慢性化する前に症状を明らかにする早期の診断・評価技術は、医療費削減などの経済的効果や健康寿命の増進などに大きく貢献すると考えられる。循環器疾患の発症・進展においては、循環系の恒常性を保つ内皮細胞機能と血管・血流系の動力学的な特性が相互に関係する。臨床現場においては、内皮細胞機能の診断手法として、動脈の駆血解除後に観察される内皮細胞に起因する充血時の血管拡張反応を用いた FMD 検査が広く用いられているが、血管拡張反応は、血流特性や血管特性の影響が少なからず存在し、診断の精度向上や早期診断の実現のためには、血管・血流系の特性も同時に評価することが必要である。また、血管・血流系特性は、部位に応じて異なる特性を示す報告があるなど不明点が数多く存在し、臨床応用されている評価法は、適用部位が限られるなどの問題がある。本研究では、内皮細胞機能、血管・血流特性を総合的に評価・診断可能となるシステムの構築を目指して、血流変動に伴う血管拡張反応に対応する挙動を血管・血流系の連成波動理論に基づき解析し、これまで個別に評価されていた従来手法に対する位置付けや臨床応用への道筋を明らかにすることを目的としている。</p> <p>本論文は、5章からなり、第1章では、研究背景、従来研究と臨床現場における従来手法について説明し、目的と本研究の課題を述べている。</p> <p>第2章では、血管・血流系を無限長の厚肉円筒殻とニュートン流体の連成波動伝播系としてモデル化し、臨床現場への適用可能性について検討している。解析的に定まる振動伝播特性である伝播速度と減衰係数について、臨床において加齢や動脈硬化症診断に用いられる脈波伝播速度との関係を明らかにし、経験的に理解されている適用部位や適用が困難となる血管系と対応関係を理論的に検討し、本手法が臨床現場で確認されている定性的な特性を評価できることを述べている。</p>	

(様式 9 号)

第 3 章では、任意血管部位への適用及び圧力変動に伴う管変動、血流変動解析を行うために、軸方向に弾性支持された血管 - 血流モデルに対して連成波動理論の適用可能性について検討している。解析手法を評価・診断手法へ発展させることを想定し、血圧変動データ及び対応する血管変動の時系列計測データを利用した血管・血流系パラメータ同定手法について実験データに基づく検討を行っている。材質の異なるラテックス材料模擬血管を用いた循環回路実験により取得される連続的な管変動と圧力の時系列データに対して、最適化手法を適用し、逆問題的に管弾性率、作動流体密度、粘度の同時推定を試み、血管の初期段階の弾性率の変化を評価可能であることを示した。

第 4 章では、血管内皮機能検査である FMD を模擬した実験を行い、駆血解除後の特徴的な圧力変動に対する流れ場解析を実施し、血管・血流特性を考慮した細胞機能評価の実現可能性について検討している。また、連成波動理論の応用により細胞機能の同時評価法について考察している。連成波動理論に基づき推定される流れ場は、臨床で測定データから概算されている速度分布と同等の結果となること、駆血解除後に測定される圧力変動、血管拡張に対応して、提案手法により流れ場における壁せん断応力など血流特性変化を評価可能であることを述べている。また、細胞反応を血管の表面力変化と考えることにより、血管・血流系との連成解析手法を機能評価に利用できる可能性を示した。

第 5 章は、本論文のまとめ、総括を述べている。

公聴会での主な質問は、モデルの異方性考慮などの発展性について、一般的に行われている CFD に対する位置付け、臨床応用に際しての波動理論適用に関する考え方についてであった。いずれの質問に対しても発表者からの確かな回答がなされた。

以上より本研究は独創性、信頼性、有効性、実用性ともに優れ、博士（医工学）の論文に十分値するものと判断した。

論文内容及び審査会、公聴会での質問に対する応答などから、最終試験は合格とした。

なお、主要な関連論文の発表状況は下記のとおりである。（関連論文 計 3 編、参考論文 計 1 編）

1) 徳永健志, 門脇弘子, 森浩二, 齊藤俊, 連成波動理論に基づく周期的な圧力変動を受ける弾性管の弾性率推定に関する研究, 日本機械学会論文集, 87 巻, 898 号, p. 20-00319, 2021.

2) Takeshi TOKUNAGA, Hiroko KADOWAKI, Koji MORI, Takashi SAITO, STUDY ON VELOCITY DISTRIBUTION ESTIMATION USING BLOOD PRESSURE DATA BASED ON THE COUPLED WAVE THEORY OF ELASTIC PIPE AND FLUIDS, ASME 2019 International Mechanical Engineering Congress and Exposition (IMECE2019), Vol.3, No. IMECE2019-10548, V003T04A080, 2019.

3) Takeshi TOKUNAGA, Koji MORI, Hiroko KADOWAKI, Takashi SAITO, STUDY ON NATURAL VIBRATION CHARACTERISTICS BASED ON THE COUPLED WAVE THEORY OF SPRING SUPPORTED ELASTIC PIPES AND FLUIDS, ASME 2020 International Mechanical Engineering Congress and Exposition (IMECE2020), Vol.5, NO. IMECE2020-23742, V005T05A076, 2021.