

「数学と諸分野の協働によるブレークスルーの探索」
平成22年度採択研究代表者

H24 年度 実績報告

水藤 寛

岡山大学大学院環境生命科学研究科・教授

放射線医学と数理科学の協働による高度臨床診断の実現

§1. 研究実施体制

(1) 水藤グループ

- ① 研究代表者: 水藤 寛 (岡山大学大学院環境生命科学研究科、教授)
- ② 研究項目
 - ・ 数値シミュレーションを用いた生体内現象の解明と統計解析

(2) 植田グループ

- ① 主たる共同研究者: 植田 琢也 (聖路加国際病院放射線科、医幹)
- ② 研究項目
 - ・ 数理科学的手法を用いた機能画像診断技術の構築

(3) 齊藤グループ

- ① 主たる共同研究者: 齊藤 宣一 (東京大学大学院数理科学研究科、准教授)
- ② 研究項目
 - ・ 臨床診断で必要とされる解析技術に対する数学理論の構築

(4) 滝沢グループ

- ① 主たる共同研究者: 滝沢 研二 (早稲田大学高等研究所、准教授)
- ② 研究項目
 - ・ 生体内現象に対する流体構造連成解析手法の構築

§ 2. 研究実施内容

(1) 大動脈瘤とそのステント治療に関わる長期予後予測

① 形状・流速画像の取得と血流の数値流体力学シミュレーション及び血管壁との流体構造連成解析

24年度から新しい共同研究グループとして早稲田大学の滝沢研二の参加を得たことにより、流体構造連成を取り入れた解析を進めた。⁽³⁾⁽⁵⁾ 具体的な対象として、(a) 胸部大動脈瘤、(b) 大動脈解離、(c) 腹部動脈瘤、の症例を取り上げた。a)はこれまでも行ってきた数値シミュレーションに流体構造連成の効果を加えたものである。b)では、新たに心臓血管外科グループから提供されたデータを用いて、大動脈解離の発生した症例と、医学的によく吟味された比較対象となる症例(コントロール)との比較シミュレーションを行い、その本質的な違いを調べる作業を進めている。c)では、循環器内科グループから提供されたデータを用い、腹部大動脈を有する症例に対して上行大動脈から腹部大動脈までを含む大動脈全体の血流シミュレーションを行い、上流部の形状の違いが下流部に及ぼす影響を調べつつある。これらはいずれも完成には至っていないが、25年度にはそれらを完成させ、病態の発生と増大に関わる機序として提示できる形にしたい。

② 統計数学的手法を用いた判別分析・クラスタリング

24年度は、統計的判別モデルの影響診断に関する研究を理論面と応用面の両者の立場から進めた。判別問題では、各群の判別スコアの平均は各群の判別のしやすさを表す重要な統計量である。23年度に提案した各群の判別スコアの平均に対する標本影響関数の符号に基づく統計的診断法に対して、24年度は、標本影響関数の符号の情報に学習標本の除き方に関する手順(statistical efficiencyを考慮した学習標本の除き方に関する手順)を追加することで、これまでの診断法をさらに統一的な診断法へ一段飛躍させた。⁽⁴⁾⁽¹⁰⁾ この研究を通じて、非線形パターンの判別に柔軟に対応することが可能であるカーネル法に基づく判別手法に対する診断法を提案することができたため、今後得られる臨床上的の様々な判別データに対する判別における診断についても、柔軟に対応できると考えられる。24年度はこれらの手法を胸部大動脈瘤に対するステント治療の予後予測に適用し、医師が経験的に感じていたことを統計学の言葉で表現することができたのが大きな成果である。25年度はこの手法を発展させ、これまで主に適用してきた胸部大動脈瘤ステント治療の予後予測以外の臨床診断にも適用していく。

③ シミュレーション結果を用いた予後予測と臨床応用

24年度は、特に①のa)で述べた胸部大動脈瘤における血管形状の特徴と流れの関連性に関する研究を発展させ、実際に動脈瘤が発生した箇所と形状の特徴の間の機序に関する

考察を進めた。その結果、発生部位によるタイプ分けと曲率・振率の分布で表される形状の特徴の間に一定の関連を見出すことができた。これは 24 年度の新しい成果である。次年度はこれに統計的な視点を加え、より信頼性の高い判別材料として提示していく。

④ 数値シミュレーションに用いる数学的定式化の検討と解析

本項目では、血流問題の数値シミュレーションの際に生じる様々な数学的問題の解決に取り組んだ。第一に、血管内を通過する血流問題の数値シミュレーションにおいて、複数の流出境界でどのような境界条件を設定するのかは、古くから多くの方法が知られているにも関わらず、決定的な方法は知られていない。この点について、従来最も多く用いられている自由流出条件では、一般には、エネルギー散逸性を再現できないことを、エネルギー不等式の考察により突き止めた。そして、この問題点を解決する境界条件として、ある種の片側自由流出条件を提案した。この条件は変分不等式で記述されるため、実際の計算では、対応するペナルティー項を導入することになる。このペナルティー項は、最近注目されている人工的な安定化項に類似のものであり、計算上の技巧としての意味しかなかった安定化に、数学的・物理的な意味を与える結果となった。第二には、ニュートン法の収束性に関して、流体構造連成モデルの数値シミュレーションに特有の問題を考察した。特に、収束性の悪化の原因の多くは、ニュートン反復の初期値が離散的な非圧縮条件を満たしていないことにあることを、数値例によって観察した。そして、この現象の数学的問題点を抽出するためのニュートン法の定式化を整理した。第三には、space-time 法の数学的性質を把握するために、まずは、時間離散化手法に着目して、不連続 Galerkin 法との類似点をまとめ、節点上では高精度が実現されうることを考察した。また、血流問題に以外の課題では、摩擦型境界条件の下での Navier-Stokes 方程式に関しては、順調に研究が進展しており、時間非定常問題の適切性や空間 3 次元問題の有限要素近似などの成果が得られた。さらに、ペナルティー型の仮想領域法についても、熱方程式の移動境界問題の解析が完了した。⁽⁸⁾⁽⁹⁾

⑤ 心臓における形状・流速画像の取得と心臓内血流の数値流体力学シミュレーション及び血管壁との流体構造連成解析

本テーマに関して、24 年度は数値シミュレーションに用いる左心房、左心室形状モデルの構築を行ったが、それ自体が多大な労力を要したため、具体的な流体構造連成シミュレーションには至っていない。25 年度には実際の計算に着手し、心臓内部の血流メカニズムの理解につなげてゆきたい。

(2) 肝細胞癌における病理組織学的特性・血管新生の評価

① 画像評価システムの作成

本項目は(2)②の完成を前提としているため、24 年度中には特に進展がなかった。25 年度

は、(2)②の入力として本項目の結果を直接用いることができるように作業を進める。

② コンピュータ支援統合評価システムの構築

24年度前半は、医師による画像認識・特徴抽出の結果を入力とし、ニューラルネットワークと遺伝的アルゴリズムを組み合わせた学習システムを用いて、医師の判断における影響因子を調査した。しかしこの手法では、はっきりとした判断メカニズムが表現出来なかったため、24年度後半は数量化Ⅱ類を用いた統計的な手法に転換した。この手法は、カテゴリカルな出力を得るために適した統計的手法であり、25年度はこれを発展させて、有用な意思決定支援が可能なシステムにしていきたい。

③ 臨床データ取得

塞栓治療、血管新生治療が予定され病理学的証明がされた肝細胞癌を有する症例を用いて臨床画像データの取得を *prospective* に行う作業を引き続き行った。

§3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

●論文詳細情報

1. D. Kobayashi, O. Takahashi, T. Ueda, H. Arioka, Y. Akaishi, T. Fukui, "Asthma severity is a risk factor for acute hypersensitivity reactions to contrast agents: a large-scale cohort study", *Chest*, Vol. 141, No. 5, pp. 1367-1368, 2012, (doi: 10.1378/chest.11-3143)
2. M. Ishiyama, G. Akaike, M. Matsusako, T. Ueda, A. Makidono, S. Ohde, A. Mizuno, S. Nishihara, Y. Saida, "Severity of pseudofilling defect in the left atrial appendage on cardiac computed tomography is a simple predictor of the degree of left atrial emptying dysfunction in patients with chronic atrial fibrillation", *Journal of Computer Assisted Tomography*, Vol. 36, No. 4, pp. 450-454, 2012, (doi: 10.1097/RCT.0b013e31825b88d2)
3. K. Takizawa, K. Schjodt, A. Puntel, N. Kostov, T.E. Tezduyar, "Patient-specific computational analysis of the influence of a stent on the unsteady flow in cerebral aneurysms", *Computational Mechanics*, published online, 2012, (doi: 10.1007/s00466-012-0790-y)
4. K. Hayashi, F. Ishioka, B. Raman, D. Y. Sze, H. Suito, T. Ueda, K. Kurihara, "Statistical sensitivity analysis for risk prediction of endoleak formation after thoracic endovascular aortic repair", *Analysis and modeling of complex data in*

behavioural and social sciences, 2012

5. K. Takizawa, K. Schjodt, A. Puntel, N. Kostov, T.E. Tezduyar, "Patient-specific computer modeling of blood flow in cerebral arteries with aneurysm and stent", *Computational Mechanics*, Vol. 50, No. 6, pp. 675–686, 2012, (doi: 10.1007/s00466-012-0760-4)
6. T. Ueda, A. Chin, I. Petrovitch, D. Fleischmann, "A pictorial review of acute aortic syndrome: discriminating and overlapping features as revealed by ECG-gated multidetector-row CT angiography", *Insights into Imaging*, Vol. 3, No. 6, pp. 561-571, 2012, (doi: 10.1007/s13244-012-0195-7)
7. Y. Ooka, F. Kanai, S. Okabe, T. Ueda, R. Shimofusa, S. Ogasawara, T. Chiba, Y. Sato, M. Yoshikawa, O. Yokosuka, "Gadoxetic acid-enhanced MRI compared with CT during angiography in the diagnosis of hepatocellular carcinoma", *Magnetic Resonance Imaging*, published online, 2012, (doi: 10.1016/j.mri.2012.10.028)
8. T. Kashiwabara, "On a strong solution of the non-stationary Navier–Stokes equations under slip or leak boundary conditions of friction type", *Journal of Differential Equations*, Vol. 254, pp. 756-778, 2013, (doi:10.1016/j.jde.2012.09.015)
9. T. Kashiwabara, "On a finite element approximation of the Stokes problem under leak or slip boundary conditions of friction type", *Japan Journal of Industrial and Applied Mathematics*, Vol. 30, pp. 227-261, 2013, (doi: 10.1007/s13160-012-0098-5)
10. K. Hayashi, F. Ishioka, H. Suito, Koji Kurihara, "Diagnostics and improvements on statistical sensitivity analysis in a subspace method", *Proceedings in COMPSTAT2012*, pp. 303-316, 2012

(3-2) 知財出願

- ① 平成 24 年度特許出願件数(国内 1 件: 関連 CREST チームとの共同出願)
- ② CREST 研究期間累積件数(国内 1 件)