

# 計測連成シミュレーションによる 血流の局所微細構造の解明

早瀬 敏幸

流体科学研究所 流体融合研究センター プロジェクト研究部  
超実時間医療工学研究分野 教授  
E-mail: hayase@ifs.tohoku.ac.jp



## 1. はじめに

生体内の複雑な血流を理解することは、循環器系疾患の高度治療法の開発のために重要である。著者らの研究グループは、数値シミュレーション、実験計測、およびそれらの融合手法によって複雑な血流の局所微細構造の解明に関する研究を行っている。

本稿では、本研究グループの平成 19 年度の主な活動について述べる。

## 2. 計測連成血流シミュレーション

循環器系疾患の正確な診断のために、血流の詳細情報を得ることは本質的に重要である。種々の医療画像診断装置の間で、比較的コンパクトな装置で非観血的に血流のリアルタイム・イメージが得られることから、超音波カラードプラ診断装置が広く使われている。しかし、この装置では超音波ビームに沿う速度成分だけが得られ、三次元血流速度場を理解することは困難である。

一方、近年、血流の数値シミュレーションが幅広く研究されている。X 線 CT や MRI で得られた実形状の血管内の複雑な血流が数値解析により得られている。しかし、シミュレーションには、血管形状や、流入流出境界条件、初期条件等に依存するという本質的な問題があり、通常、血流の計算結果は、類似であるが、必ずしも実際のものと同じではない。

これらの問題を解決するため、我々は流れのオブザーバーに基づく、超音波計測と数値シミュレーションの融合手法を提案した。オブザーバーの既存の理論は複雑な流体問題へ直接適用できないので、フィードバック則の設計と評価は、単純化された 2 次元問題あるいは三次元定常問題での数値実験を通してなされた。

以下では、3 次元非定常血流の超音波計測融合シミュレーションに関する数値実験[1]について述べる。

### 2.1 緒言

循環器系疾患の発症および進展は、血管内の血行力学と密接な関係があることが指摘され、細胞レベルからマクロな領域にわたる様々な研究がなされてきた[2]。そのうちの動脈瘤は、血行力学が血管壁の機械的特性を変化させ、血管壁が退化して膨らむ疾患であり、破裂した場合、致命的な結果を招く危険性の高い疾患である。現在の医療現場における動脈瘤の診療では、X 線 CT、MRI および超音波診断装置などの各種医療画像診断装置を活用した形態診断や機能診断が行われている。特に、動脈瘤の最大直径[3]やアスペクト比[4]などを計測し、それらを手術の適否の判断指標とする方法が提案されているが、それらの経験的な指標は完全ではない。動脈瘤のより高精度な診療のためには、個々の患者の血管内の血流場を獲得し、血行力学の詳細な情報に基づいた診療方法を確立することが必要不可欠である。

実際の血管内の血流場の情報を得る方法としては、超音波を用いたカラードプラ法が最も幅広く用いられている[5]。これは、生体内に照射した超音波と、血管内の血球に反射して受信された超音波の間の周波数変動から血流速度を算出し、それを色の輝度情報に変換して画像表示する方法である。この方法により、血管形状と血流場の情報がリアルタイムに得られるが、血流場の情報は血流の速度ベクトルを超音波ビーム方向に射影した一方向の成分のドプラ速度に限られる。

一方、血管の実形状を用いる流れの数値シミュレーションにより得られる血流場の詳細な情報を基に、循環器系疾患の進展予測や原因解明を試みもなされている[6, 7]。しかし、実際の血流を

正確に再現するという目的に対しては、数値シミュレーションにおいて本質的に重要な境界条件や初期条件の正確な設定が困難であることにより、計算結果が実際の血流場と完全には一致しないという問題が生じる。

計測と計算がそれぞれ有する問題点の解決策として、制御理論における状態観測器の概念を流れ解析に適用した流れのオブザーバ[8]が、早瀬らにより提案された。流れのオブザーバは、流れの計測の出力信号と、それに対応する数値シミュレーション結果を比較し、その間の誤差に基づく体積力や境界条件を数値シミュレーションにフィードバックし、コンピュータ上に実際の流れを再現する方法である。これまでに、正方管内の乱流解析[8]やカルマン渦列の解析[9, 10]においてその有用性が確認されている。

著者らは、この流れのオブザーバの概念を基に、実際の血流場を正確かつ詳細に再現するため、血流の超音波計測融合シミュレーション[Ultrasonic-Measurement-Integrated (UMI) simulation]を開発してきた[11]。図1に超音波計測融合シミュレーションを用いた血流解析システムの概略図を示す。本手法では、まず、実際の血流に対して超音波ドプラ計測を行い、血流の速度情報（ドプラ速度）を獲得する。一方、通常、実際の血流の正確な初期条件および境界条件は未知であることから、対象となる血管内の血流の数値シミュレーションを、必ずしも実際とは一致しない条件を与えて実行する。そして、超音波計測と数値シミュレーションにより得られたドプラ速度を比較し、その誤差に基づいた信号を生成して数値シミュレーションにフィードバックする。この操作により、時間の進行に伴い計算結果を実際の血流場に収束させ、血流場や血管壁にかかる応力などをコンピュータ上に再現する。

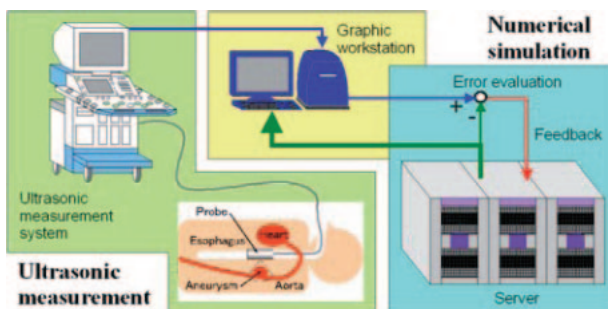


図1. Schematic diagram of UMI simulation system

これまでに、2次元非定常の数値実験により、血管内の速度場および圧力場を正確に再現するためのフィードバック則を提案し、その有用性について検討した[11, 12]。さらに、本手法を3次元血流解析に拡張し、3次元定常流の数値解の再現を目的とした数値実験を行い、超音波計測融合シミュレーションの過渡特性と定常特性を明らかにするとともに、フィードバック則に関する検討を行ってきた[13]。

本報告では、これまでの研究により得られた知見を基に、実際の血流を模擬した3次元非定常流に対する超音波計測融合シミュレーションの数値実験を行い、本手法の有用性について検討する。

## 2.2 数値実験方法

### 2.2.1 研究対象

研究対象とする流れ場は、図2に示す動脈瘤を有する下行大動脈内の血流である。本研究では、3次元非定常の数値解を実際の血流のモデルに相当する基準解と定義し、その再現を題材とした数値実験を行った。

まず、図2の血管を含む上行大動脈から腹部大動脈の血管形状（分岐は無視）を、患者のX線CTスライス画像から、汎用スライス画像3次元化ソフトウェア Mimics 7.3 (Materialise N.V., Belgium)を用いて再構築した。そして、予備的計算として、その血管内部の拍動流を汎用熱流体解析ソフトウェア FLUENT 6.1 (Fluent Inc., USA)を用いて解析した。ここで、血流量の時間変化は、超音波計測時に同時に計測された心拍出量の70%が下行大動脈

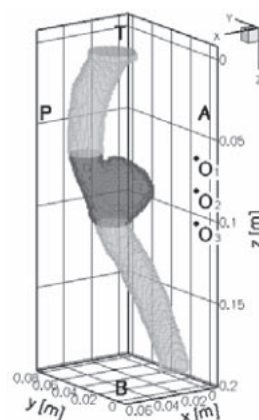


図2. Computational grid (30×43×91 in x, y, and z-direction) with feedback domain M (dark gray zone) and ultrasound probe positions (O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub> and O<sub>3</sub>)

Table 1 Computational conditions

Heart rate	1.02 Hz (61 bpm)
Entrance flow	$4.90 \times 10^{-5} \text{ m}^3/\text{s}$ (2.94 l/min)
Maximum mean velocity $u'_{\max}$	0.37 m/s
Entrance diameter $D$	$29.25 \times 10^{-3} \text{ m}$
Density $\rho$	$1.0 \times 10^3 \text{ kg/m}^3$
Viscosity $\mu$	$4.0 \times 10^{-3} \text{ Pas}$

に流入すると仮定し、文献値[14]を参考にして与えた。ここで、FLUENT による血流解析結果をそのまま基準解と定義した場合、超音波計測融合シミュレーションでは有限体積法の一つであるSIMPLER 法[15]に基づくオリジナルのプログラムを用いるため、計算格子や計算スキームの違いに起因する誤差が生じる可能性がある。そこで、FLUENT の計算結果を基に、図2の上流端（図の上側）および下流端に時間依存の速度分布を境界条件として与え、オリジナルのプログラムにより得られた数値解を基準解と定義した。本研究に用いた計算領域は、動脈瘤（図2の  $0.066 \text{ m} \leq z \leq 0.106 \text{ m}$  の  $4 \text{ cm}$  の区間）と、その上流側  $6.4 \text{ cm}$  および下流側  $7.6 \text{ cm}$  の領域（ $0.002 \text{ m} \leq z \leq 0.182 \text{ m}$ ）とした。用いた計算条件を Table 1 に示す。この基準解の再現を目的に、超音波計測融合シミュレーションの数値実験を行った。

### 2.2.2 超音波計測融合シミュレーション

超音波計測融合シミュレーションでは、通常、正確な境界条件は未知であることを考慮し、上流端には一様平行流、下流端には自由流出の条件を与えた。ただし、流量の時間変化は既知であると仮定し、基準解のもと一致させた。境界条件の差異により、計算結果には基準解に対して誤差が生じる。この誤差を減少させて基準解を再現するため、計算過程において基礎式にフィードバック信号を加える。

超音波計測融合シミュレーションの基礎方程式は、式(1)の3次元非圧縮性ナビエ・ストークス方程式と、式(1)と空間積分した連続の式から導出される、式(2)の圧力方程式である。

$$\rho \left( \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + (\mathbf{u} \cdot \nabla) \mathbf{u} \right) = \mu \Delta \mathbf{u} - \nabla p + \mathbf{f} \quad (1)$$

$$\Delta p = -\nabla \cdot \rho (\mathbf{u} \cdot \nabla) \mathbf{u} + \nabla \cdot \mathbf{f} \quad (2)$$

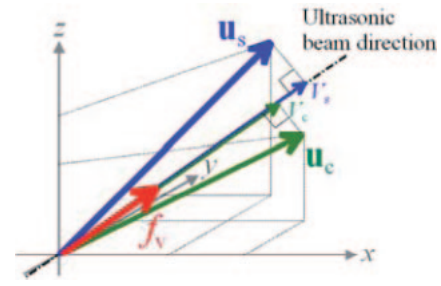


図3. Schematic diagram of feedback

ここで、 $\mathbf{u} = (u, v, w)$ は速度ベクトル、 $p$ は圧力である。 $\mathbf{f} = (f_x, f_y, f_z)$ は流れのオブザーバ独自の項であり、フィードバック信号を表す。式(1)および(2)を、有限体積法に基づき、等間隔直角スタaggerド格子系を用いて離散化し、得られた差分方程式をSIMPLER 法[15]に類似の手法により解く。SIMPLER 法において、ナビエ・ストークス方程式の  $x$  方向の運動方程式は以下の式のように表される。

$$u_i = \left( \sum B_j u_j + S_i \right) / B_i + d_i (p_i - p_{i-1}) + f_{vx} / B_i \quad (3)$$

ここで、 $(\sum B_j u_j)$ は隣接する格子点における値の和、 $f_{vx}$ はフィードバック信号を表す。また、式(2)の圧力方程式は以下のように表される。

$$a_i p_i = \sum a_j p_j + s_{pi} + s_{fi} \quad (4)$$

ここで、 $(\sum a_j p_j)$ は隣接する格子点における値の和、 $s_f$ はフィードバック信号に起因する生成項を表す。式(3)および(4)における変数の具体的な表記およびSIMPLER 法における圧力補正と速度補正式に関しては、引用文献[15]に詳しい記述がある。

超音波計測融合シミュレーションのフィードバック信号は、ドプラ速度を比較し、以下の式(5)により求めた。

$$f_v = -K_v \rho (V_c - V_s) u'_{\max} \Delta S \quad (5)$$

ここで、 $K_v$ はフィードバックゲイン（無次元値）、 $\rho$ は流体の密度、 $V$ はドプラ速度、 $u'_{\max}$ は最大流入平均速度、 $\Delta S$ はコントロールボリューム界面の面積、添え字  $s$  および  $c$  はそれぞれ計測結果および超音波計測融合シミュレーションの計算結果であることを表す。フィードバック信号の作用の模式図を図3に示す。実際の血流および超音波計測融合シミュレーションにより得られる速度ベクトルを  $\mathbf{u}_s$  および  $\mathbf{u}_c$  とすると、それぞれを超音波ビ

ーム方向に射影した  $V_x$  および  $V_y$  がドプラ速度である。これらのドプラ速度を比較し、式(5)により得られるフィードバック信号  $f_v$  は、流体を加速または減速させる仮想的な外力として作用する。図3の場合、計算結果を実際の流れ場に近づけるため、 $f_v$  により流体を加速させる。実際の計算過程では、 $f_v$  を各方向の成分に分解し、各速度成分のコントロールボリュームに加える。

下行大動脈に発症した動脈瘤に対する超音波計測では、プローブを食道内に挿入して位置を固定し、任意の角度間隔で超音波ビームを回転させながら照射することにより、3次元領域内のドプラ速度が得られる(図1参照)。本研究では、この経食道超音波走査により、動脈瘤およびその近傍の親血管を完全に覆う領域  $M$  (図2中の濃い灰色の領域) 内部のドプラ速度を獲得することを想定し、

領域  $M$  をフィードバック領域と定義し、その内部の各格子点において式(5)のフィードバック信号  $f_v$  を算出して加えた。ここで、超音波プローブの位置は得られるドプラ速度に影響を与え、超音波計測融合シミュレーションの計算結果もその位置に依存することが明らかとなっているが[13]、本研究ではこれまでの研究に基づき、動脈瘤の中間断面と水平な位置の図2の  $O_2$  ( $z = 0.086$  m) に設定した。また、超音波を複数の位置から照射して得られる情報をフィードバックに用いる場合についても検討するため、実際に実行可能と考えられる、食道内の2箇所から超音波計測を行うことを想定し、図2の  $O_1$  ( $z = 0.066$  m) および  $O_3$  ( $z = 0.106$  m) の2箇所に超音波プローブを設定し、超音波計測融合シミュレーションを実行した。

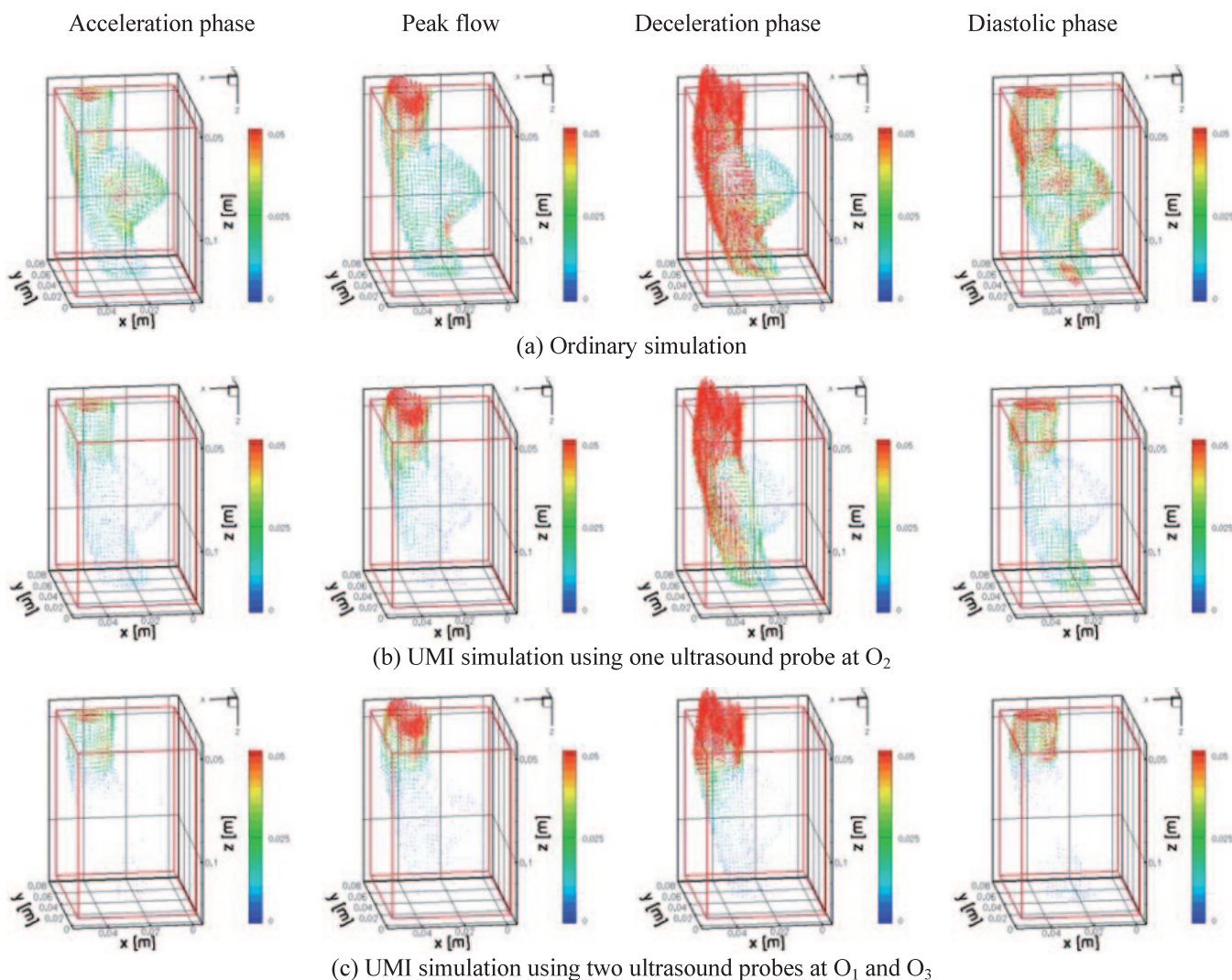


図4. Velocity error vectors in the vicinity of the aneurysm in the acceleration phase at  $t = 0.06$  s (left row), at the peak flow at  $t = 0.13$  s (second row from left), in the deceleration phase at  $t = 0.23$  s (third row), and in the diastolic phase at  $t = 0.70$  s (fourth row) (Unit: m/s)

計算精度の評価のためには、変数  $a$  に対し、式 (6) で定義される誤差ノルム  $e_n(a)$  を用いた。

$$e_n(a) = \frac{|a_{cn} - a_{sn}|}{a_{\text{ref}}} \quad (6)$$

ここで、変数  $a$  は速度ベクトル  $\mathbf{u}$  の成分 ( $u, v, w$ ) または圧力  $p$  であり、 $n$  は計算点番号、 $a_{\text{ref}}$  は各変数を規格化する値であり、速度の場合は  $a_{\text{ref}} = u'_{\text{max}}$ 、圧力の場合は  $a_{\text{ref}} = \rho u'_{\text{max}}{}^2$  とした。

### 2.3 計算結果および考察

計算精度の良い数値解を基準解として定義するため、時間刻み  $\Delta t$  を変化させて計算を行い、 $\Delta t = 0.01$  s の場合の数値解を基準解とした。本研究では、超音波計測融合シミュレーションや、比較対象として行うフィードバックを適用しない通常の数値シミュレーションにおいても、 $\Delta t = 0.01$  s とし、フィードバックは各タイムステップにおいて適用した。計算時間刻みとフィードバックタイミングの関係については、今後更なる検討が必要である。

いずれの計算においても、数値解がほぼ周期解となった 4 周期目の数値解を用いて計算結果の評価を行った。また、超音波計測融合シミュレーションはフィードバックゲインに依存するが、計算の安定性を考慮し、超音波プローブの個数に関わらず  $K_v = 0.5$  とした場合について述べる。

1 心周期内の 4 つの時刻 (加速期, 最大流量時, 減速期および心拡張期) における、動脈瘤近傍の血管内の基準解に対する速度の誤差ベクトルを図 4 に示す。通常の数値シミュレーションの動脈瘤近傍の誤差ベクトル [図 4 (a)] は、特に減速期に大きくなった。一方、1 つの超音波プローブにより得られるドプラ速度をフィードバックに用いる超音波計測融合シミュレーション [図 4 (b)] では、フィードバック領域である動脈瘤とその下流の領域において誤差ベクトルが縮小し、計算精度の改善がみられた。動脈瘤内部の誤差ベクトルは、いずれの時刻においても非常に小さくなった。さらに、2 つの超音波プローブにより得られる速度情報をフィードバックに用いる超音波計測融合シミュレーション [図 4 (c)] では、速度の誤差ベクトルの縮小がより顕著に観察された。

誤差ノルムを用いた計算精度の評価の一例として、動脈瘤の中間断面 ( $z = 0.086$  m) 上の各格子点における速度および圧力の誤差ノルムの 1 心周期内

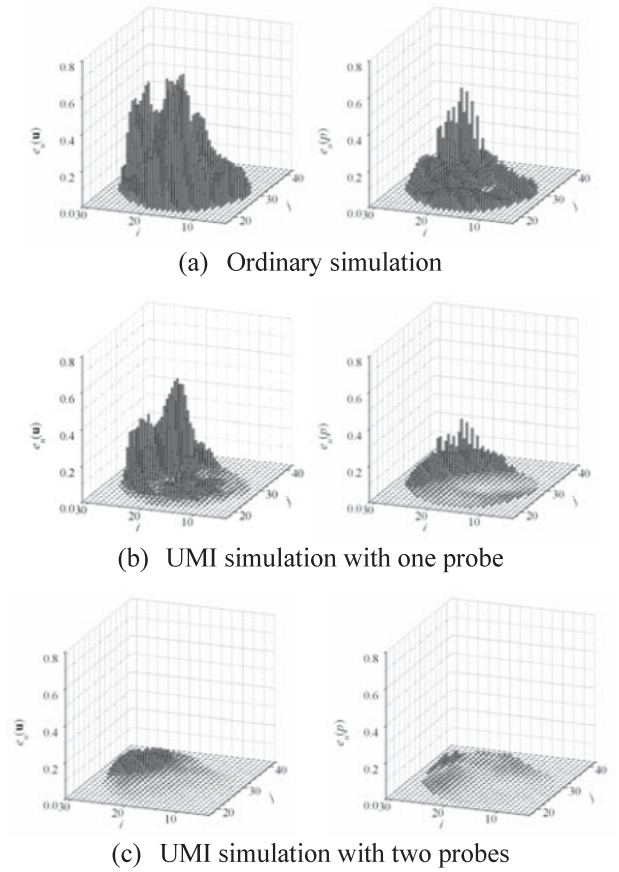


図 5. Maximum error norms of velocity (left-hand row) and pressure (right-hand row) in one cardiac cycle at each grid point on the middle cross-section at  $z = 0.086$  m

の最大値を図 5 に示す。通常の数値シミュレーションの結果 [図 5 (a)] と超音波プローブ 1 つの超音波計測融合シミュレーション結果 [図 5 (b)] の比較から、フィードバックの適用により、1 心周期内において速度と圧力の誤差が減少したことがわかる。図 4 においても観察されたように、動脈瘤内部 (ほぼ  $i \leq 15$  の領域) における減少が顕著であり、動脈瘤内部の血流場をより正確に再現でき、従って、それを基に得られる動脈瘤の壁せん断応力分布もより正確な推定値を与えられられる。ただし、この観察断面と超音波プローブが同じ高さ ( $z$  方向位置) に存在していたため、この断面上のドプラ速度には主流方向の流れの情報が反映されず、その方向の誤差の減少にフィードバック信号は直接作用しなかった。その結果、主流方向の流れが支配的な親血管内では、この断面より上流側の領域における計算精度の改善の影響により、誤差の減少が観察されたものの、比較的大きな誤差が残存した。一方、超音波プローブを 2 つ用いて行った超音波計測融合シミュレーション [図 5 (c)] の最大値誤差ノルムは、動脈瘤内と親血管内のいずれにおい

ても非常に小さくなり、速度場の情報量を増やすことにより、計算精度が一層改善することが確認された。

## 2.4 結言

本報告では、実際の血流を模擬した 3 次元非定常流に対して超音波計測融合シミュレーションを実行し、その有用性を確認する数値実験を行った。血流場の計算精度の改善は動脈瘤内部で顕著に見られ、動脈瘤内部の血行力学の詳細かつ正確な情報を医療現場に提供できる可能性が示唆された。また、超音波計測を 2 箇所から行って得られる速度情報をフィードバックに用いる方法は、非常に有益であることが明らかとなった。

今後、時刻刻みとフィードバックタイミングに関する検討を行い、実際の血流の超音波計測データを用いた融合シミュレーションを実行し、計測誤差の影響について検討を行う予定である。

## 3. 微小循環の細胞流れ

微小循環のモデリングの基礎的研究として、著者らが開発した傾斜遠心顕微鏡を用いて、コーティング材料又は培養内皮細胞で覆われているガラス板上の血球の摩擦特性を解明する研究を行っている。また炎症部位から生じる化学誘引物質によって、炎症部位に集中される白血球の挙動を解明するため、肺毛細血管通過時の好中球の変形と通過特性に関して、数値的および実験的研究を行っている。

以下では、傾斜遠心顕微鏡による皮膜基板上の赤血球の摩擦特性計測[16]について述べる。

### 3.1 緒言

微小循環における血流は、細胞への酸素、栄養物の供給、老廃物の回収など、生理学的に重要な役割を担っており、これまで多くの研究がなされている。特に毛細血管内の血流においては、血球、血漿タンパク、血管内皮細胞表面の糖タンパク層などの複雑な相互作用が生じていると考えられているが、その実体はいまだ明らかにされていない。最近では、赤血球と血管内皮表面層の干渉を考慮した流動数値解析も行われているが、対応する実際の測定例はなく、現象解明のためには、血球と内皮表面層との摩擦特性を計測する必要がある。

赤血球と内皮細胞の相互作用を明らかにするための基礎的研究として、早瀬らは遠心力を応用して赤血球の摩擦特性を計測する傾斜遠心顕微鏡を開発し、血漿中でガラス板上を移動する赤血球の摩擦特性を計測した[17]。さて、生体適合性に優れ、医療機器や人工臓器のコーティング材として注目されている DLC[18]や MPC ポリマー[19]表面上と赤血球の摩擦特性は興味深い問題である。そこで本報告では、赤血球と DLC 及び MPC ポリマーをコーティングしたガラス板との摩擦特性を計測し、その結果を基に赤血球の摩擦機構のモデルを提案する。

## 3.2 実験装置および実験方法

### 3.2.1 傾斜遠心顕微鏡

実験装置の構成を図 6 に示す。遠心分離機のロータに、2つの試料入れを対角線上に設置する。試料入れはアクリル製で、内部の寸法は  $10\text{mm} \times 8.5\text{mm} \times 1\text{mm}$  (幅×奥行き×高さ)である。一方の試料入れに血液試料を封入する。レーザダイオードとディテクタで生成したロータ回転の同期信号をパルスジェネレータで遅延し、シンセサイザで CCD カメラ (池上通信社製 SKC141, 145 万画素) のフレームレート以下になるよう分周したものを、YAG レーザ (KANOMAX, SPIV-30-20-ATT, パルス幅 3 ns 最大エネルギー 30 mJ/pulse) のトリガとして与える。試料入れは回転面から角度  $\theta$  傾けて取り付けられており、落射顕微鏡 (ニコン CM-10, 対物レンズ CF Plan EPI SLWD 50 倍及び、オリンパス CplanFI 10 倍) で観察される。ただし落射光は用いず、回転する試料入れが顕微鏡の光軸に正対した瞬間に、光ファイバで導かれたパルスレーザ光を底面から照射することにより、血球の静止画像を得る。画像は CCD カメラを通して PC に保存される。

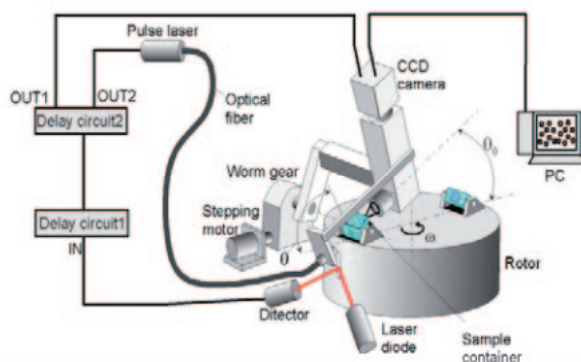


図 6. Inclined centrifuge microscope

### 3.2.2 実験試料

#### i) DLC 成膜基板, MPC 基板及びガラス基板

本研究では赤血球の摩擦特性を計測するのに用いる基板にガラス板（高橋技研ガラス製，カバーガラス，厚さ 0.15 mm を 8 mm×8 mm にカットしたもの）単体と，ガラス板に DLC をコーティングしたもの（以下，DLC 基板），MPC ポリマーをコーティングしたもの（以下，MPC 基板）の三つの基板を用意し，赤血球の摩擦特性を計測する。

#### ii) 血液試料

ヒトの静脈から採取した血液をクエン酸ナトリウム（3.8%）で抗凝固処理した後，遠心分離（2500rpm, 10 分間）して血漿と赤血球をそれぞれ得る．さらに血漿のみを同条件で再遠心分離する．その後，赤血球を血漿に体積割合で 0.01% の濃度で混入し，これを試料 A とする．また，赤血球を生理食塩水に体積割合で 0.01% の濃度で混入し，試料 B とする。

### 3.2.3 測定原理

傾斜遠心顕微鏡では，媒質中におかれた基板（以下「ベース」と呼ぶ）に接する赤血球に，遠心力のベースに平行な成分と垂直な成分を与えながら，顕微鏡観察をし，ベース上を移動する赤血球の速度を測定することにより，摩擦特性を計測する．図 7 に試料部模式図を示す．血漿に赤血球を分散させた試料を，角度を変えることのできる容器に入れ，回転軸 Z のまわりに回転させる．回転前に浮遊している赤血球には，回転後に遠心力が作用する(図 7 (b))．遠心力を付加されてベース面と接する赤血球には，ベース傾斜角  $\theta$  に応じて，遠心力のベース面に対して，平行な成分  $F_T$  と垂直な成分  $F_N$  が作用する。

ここで垂直成分はベース面からの抗力とつりあい，平行成分は，赤血球をベースに沿う面に加速させる．赤血球に作用する力について，ベース面

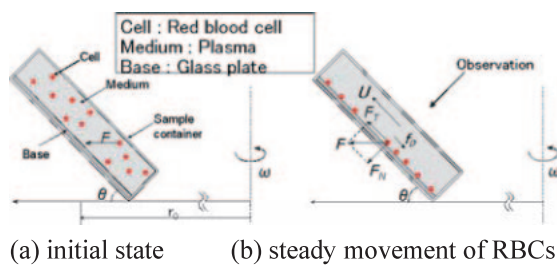


図 7. Principle of frictional force measurement

から受ける摩擦力  $F_T^*$  と上部の媒質から受ける抗力  $f_D$  の合力が  $F_T$  とつりあった時点で赤血球は等速度運動となり，以下の等式が成り立つ。

$$F_T^* + f_D = F_T \quad (7)$$

実際の赤血球に作用する抵抗  $f_D$  を正確に見積もることは困難である．赤血球の直径と移動速度及び血漿の動粘度より求めたレイノルズ数  $R_e$  は，本論文の実験条件では  $10^{-3}$  以下であることから，ストークス流れを仮定し，さらに便宜的に球の抵抗係数を用いて赤血球に作用する抵抗力をモデル化し，赤血球に作用する摩擦力  $F_T^*$  を算出する[17]．

### 3.3 結果と考察

最初に，血漿を媒質とした試料 A を用い，赤血球に作用する垂直力を  $F_N=47[\text{pN}]$  で一定の条件下で，接線力を  $F_T=40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5[\text{pN}]$  と変化させ，ガラス板，DLC 基板及び MPC 基板でそれぞれ実験を行った．速度計測では同一条件で 4 回，各 100 画像撮影し，画像のぶれを補正した後に PTV 演算(nexus 製 nexus PIV expert2000)を行い，4 回の平均から赤血球の平均移動速度と標準偏差を算出した。

得られた摩擦特性の計測結果を図 8 に示す．従来のガラス板を用いた実験結果と同様，DLC 基板及び MPC 基板を用いた実験においても，赤血球と基板との間に作用する摩擦力は，赤血球移動速度が増加すると共に，非線形的に増大する結果が得られた．これらの摩擦特性は，これまでの摩擦機構モデルを用いてほぼ説明できる．すなわち，赤血球と基板との間に血漿タンパクと血漿流体の層が存在し，赤血球の基板からの高さは血漿タンパク存在によって決定されるというものである。

次に生理食塩水を媒質とした試料 B を用い， $F_N=47[\text{pN}]$  の条件下で，接線力を  $F_T=40, 30, 20, 10, 5[\text{pN}]$  と変化させ，ガラス板，DLC 基板及び MPC 基板でそれぞれ実験を行った．ガラス板及び DLC 基板上では赤血球は吸着したが，MPC 基板上では赤血球は吸着せずに移動した．前者の結果は，これまでの赤血球と基板との距離は，血漿タンパクの存在によると考える根拠であったが，後者の結果から，赤血球と MPC 基板の間には，流体（水分子）の層があると考えられる．赤血球と MPC 基板との間の流体をクエット流れに近似し，赤血球の基板からの高さを算出した．赤血球移動速度による赤血球の基板からの高さの推移を図 9 に示す．この図から，媒質が血漿，生理食塩水のどちらに

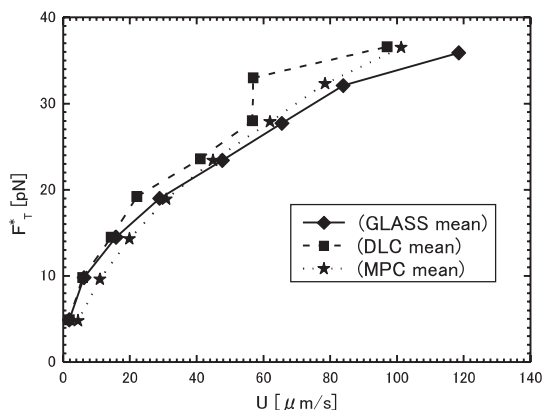


図 8 . Comparison of friction force characteristics between glass plate, DLC-Plate and MPC-Plate

においても、 $F_N=47[\text{pN}]$ において赤血球の移動速度がゼロのときに、MPC 基板上を移動する赤血球の基板からの高さは  $0.04[\mu\text{m}]$ 程度になると予想される。これは、赤血球の基板からの高さが、血漿タンパクの存在のみによっては説明されないことを意味しており、本計測結果は、赤血球と血管内皮細胞の静摩擦の存在の有無にも示唆を与える結果であると考えられる。

### 3.4 結言

本研究では傾斜遠心顕微鏡を用いて、赤血球と DLC をコーティングしたガラス基板、及び MPC ポリマーをコーティングしたガラス板との摩擦特性を計測し、赤血球の皮膜基板上での運動学的モデルに関する知見を得た。

## 4. 結論

著者らの研究グループは、数値シミュレーション、実験計測、およびそれらの融合手法によって複雑な血流を解析するための研究を行っている。融合手法により循環器系疾患の高度診断・治療法の開発のために不可欠な血流の局所微細構造の解明が可能になるものと期待される。本稿では、本研究グループの平成 19 年度の主な活動について述べた。

## 文献

[1] 船本健一, 早瀬敏幸, 西條芳文, 山家智之. 3次元非定常血流の超音波計測融合シミュレーションに関する数値実験. 日本機械学会流体工学部門講演会講演論文集, 1-4 (CDROM), 2006.

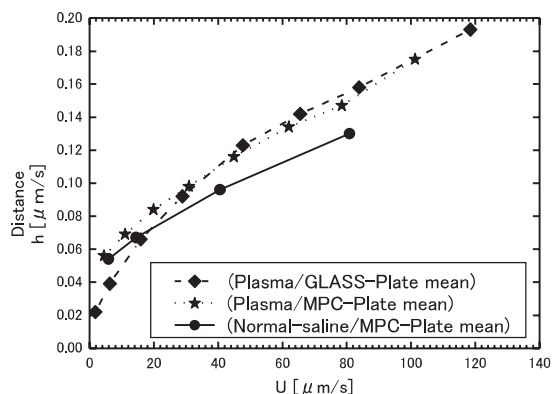


図 9 . Distance between red blood cell and plate

- [2] Flora HS, et al. Aneurysm Wall Stress and Tendency to Rupture Are Features of Physical Wall Properties: an Experimental Study. *J Endovasc Ther* **9**, 665-675, 2002.
- [3] Li Z, et al. A New Wall Shear Stress Equation for Aneurysm-rupture Prediction. *Ann Biomech Eng* **33**, 209-213, 2005.
- [4] Ujiie H, et al. Is the Aspect Ratio a Reliable Index for Predicting the Rupture of a Saccular Aneurysm?. *Neurosurgery* **48**, 495-503, 2001.
- [5] Ferrara K, et al. Color Flow Mapping. *Ultrasound Med Biol* **23**, 321-345, 1997.
- [6] Steinman DA. Image-based Computational Fluid Dynamics Modeling in Realistic Arterial Geometries. *Ann Biomed Eng* **30**, 483-497, 2002.
- [7] Di Martino ES, et al. Fluid-structure Interaction within Realistic Three-dimensional Models of the Aneurysmatic Aorta as a Guidance to Assess the Risk of Rupture of the Aneurysm. *Med Eng Phys* **23**, 647-655, 2001.
- [8] Hayase T, et al. State Estimator of Flow as an Integrated Computational Method with the Feedback of Online Experimental Measurement. *J Fluids Eng* **119**, 814-822, 1997.
- [9] Nisugi K, et al. Fundamental Study of Hybrid Wind Tunnel Integrating Numerical Simulation and Experiment in Analysis of Flow Field. *JSME Int J Ser B* **47**, 593-604, 2004.
- [10] Hayase T, et al. Numerical Simulation for Analysis of Real Flows by Integrating Computation and Measurement. *Int J Numer Meth Fluids* **47**, 543-599, 2005.
- [11] Funamoto K, et al. Fundamental Study of Ultrasonic-Measurement-Integrated Simulation of Real Blood Flow in the Aorta. *Ann Biomed Eng* **33**, 415-428, 2005.
- [12] Funamoto K, et al. Numerical Study on Variation of Feedback Methods in Ultrasonic-Measurement-Integrated Simulation of Blood Flow in the Aneurysmal Aorta. *JSME Int J Ser C* **49**, 144-155, 2006.



- [13] Funamoto K, et al. Fundamental Study of Transient Characteristics of Ultrasonic-Measurement-Integrated Simulation toward Reproduction of Unsteady Blood Flows. *Proc ASME 2006 Summer Bioeng Conf*, CD-ROM, 2006.
- [14] Olufsen MS, et al. Numerical Simulation and Experimental Validation of Blood Flow in Arteries with Structured-tree Outflow Conditions. *Ann Biomed Eng* **281**, 1281-1299, 2000.
- [15] Patankar SV. *Numerical Heat Transfer and Fluid Flow*. Hemisphere Pub. Corp, Washington DC/New York, 1980.
- [16] 神取孝司, 井上浩介, 早瀬敏幸, 高木敏行, 竹野貴法, 太田信, 武田元博. 傾斜遠心顕微鏡による皮膜基板上の赤血球の摩擦特性計測, 日本機械学会東北支部第 42 期総会・講演会, 111-112, 2007.
- [17] 早瀬, 白井, 杉山, 濱谷. 傾斜遠心力の作用により血漿中で平板上を移動する赤血球の摩擦特性の計測. 日本機械学会論文集(B編)**68**, 3386-3391, 2002.
- [18] Mohanty M, Anilkumar TV, Mohanan PV, Muraleedharan CV, Bhuvaneshwar GS, Derangere F, Sampeur Y, and Suryanarayanan R. Long term tissue response to titanium coated with diamond like carbon. *Biomolecular Engineering* **19**, 125- 128, 2002.
- [19] Ishihara K, Ishihara H, Mihara T, Iwasaki Y, and Nakabayashi N. Why do phospholipid polymers reduce protein adsorption? *J Biomed Mater Res* **39**, 323-330, 1998.