

計算生体力学による各種循環器系疾患の検討

山口 隆美

医工学研究科 医工学専攻 生体機械システム医工学講座
計算生体力学研究分野 教授
E-mail: takami@pfs1.mech.tohoku.ac.jp



1. はじめに

生命現象を力学的に記述しようとするとき、細胞、組織、器官、系、そして身体は個別に存在しているのではなく、階層性をもった力学的相互作用のもとに成立していることを忘れてはならない。血液流れの流体力学的ストレスに血管内皮細胞が反応・適応し、結果として血流を調節し、生命活動を維持していることは重要な例である。

このような時間的・空間的スケールの異なる力学的相互作用を体系的に理解するためには、理論的、実験的方法論では限界があり、したがって第三の方法論として計算力学が選択されることは必然である。従来の工学における計算力学と対比的にもしくは発展的に計算生体力学と呼ぶならば、これにはマルチスケール・マルチフィジックスの相互作用を記述する計算モデルが必要不可欠であり、この計算モデルは生命体特有の反応・適応機能を表現し得るものでなくてはならない。我々は我が国における計算生体力学研究の黎明期よりこの問題に取り組んでおり、左心室-大動脈統合モデル[1]のようなマクロスケールモデルからミクロスケールの赤血球流動モデル[2]まで、多種多様な計算生体モデルを提案してきた。

本論文では本年度の成果として、脳動脈瘤の発生に対する新しい血行力学的指標と、マラリア感染時の微小スケール血液流れに対する3次元数値流体力学モデルについて報告する。さらに我々は、計算結果の妥当性を議論するために共焦点顕微鏡を用いたPTVシステムを開発中であり、微小流路狭さく部を流れる血流計測も行った。その結果についても報告する。

2. 脳動脈瘤の発生に対する血行力学的指標

脳動脈瘤の発生・進展のメカニズムには未だ不明な点が多いが、血行力学因子の重要性が多くの先行研究によって示されている[3]。脳動脈瘤の発

生に関わる血行力学因子を特定することができれば、脳動脈瘤の予防に役立てることができるであろう。

脳動脈瘤の発生に関わる血行力学量のの一つとして、血流による壁せん断応力(WSS)が精力的に調べられてきた[4,5]。一方 Meng らは、WSSの空間勾配(spatial wall shear stress gradient; SWSSG)も同様に重要であると指摘している[6]。SWSSGは、血流が内皮細胞に及ぼす力の、“空間的な”不均一性を表す量である。我々は、SWSSGが拍動に伴って“時間的に”大きく変動する場合、内皮細胞に、より好ましくない影響を及ぼすのではないかと、この着想に至った。関連する研究として、例えば Jamous らも、脳動脈瘤の初期発生において、乱れた血流場の存在が重要であることを指摘している[7]。

そこで本節では、SWSSGの時間変動に着目した新しい血行力学量を、脳動脈瘤発生の指標として提案する。提案する血行力学量および、これまでに提案されている3つの血行力学量を、瘤を取り除いた脳動脈実形状に対して計算し、各血行力学量と瘤発生位置との相関を議論する。

2.1 方法

本研究で用いたヒト内頸動脈実形状を図1(a)に示す[8]。初めにCADソフトウェアSolidWorks(SolidWorks Corp., USA)を用いて、瘤および近傍の親血管を除去した。次に、残された親血管の間を補間することにより、瘤発生前の内頸動脈形状を図1(b)のように再構築した。この形状に対して血行力学量を計算し、瘤発生位置との相関を調べた。

境界適合格子(図1(c))を採用したin-houseの3次元流体ソルバーにより、拍動流の計算を行った。血液の密度は $1.05 \times 10^3 \text{ kg/m}^3$ 、粘性係数は $3.5 \times 10^{-3} \text{ Pa}\cdot\text{s}$ とした。また剛体壁を仮定し、壁面境界で速度ゼロとした。流出境界で一定圧力を与え、流入

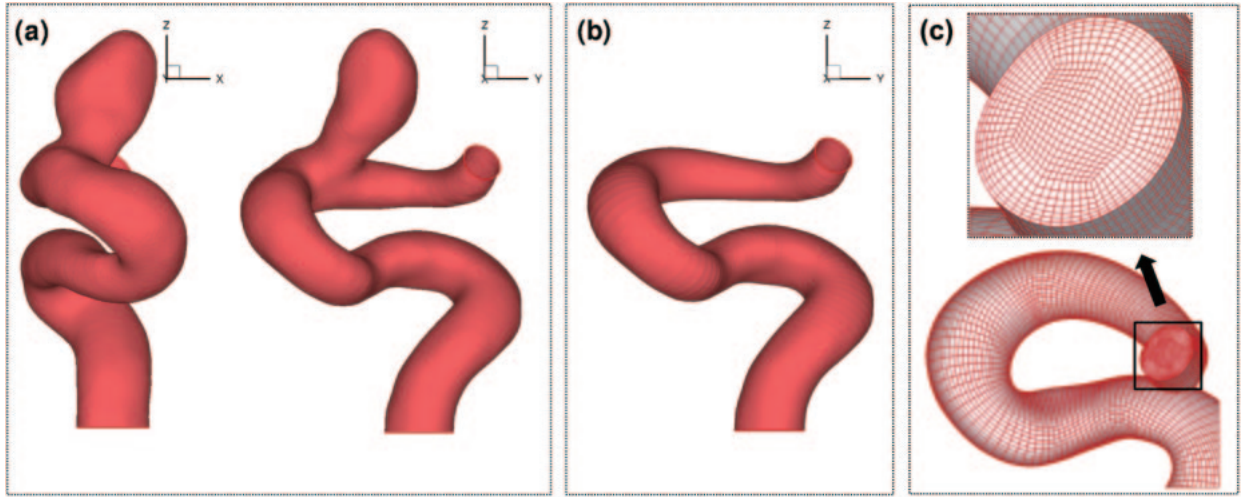


図 1. (a) A patient-specific geometry of human internal carotid artery (ICA) with an aneurysm. (b) Reconstructed geometry of ICA before aneurysm formation. (c) Computational grids.

境界では放物型の速度分布を仮定した．流入境界での流量波形は図 2 のように与えた．Womersley 数は 2.6，最大 Reynolds 数は 300 である．血行力学量の格子収束性についても検討し，最終的に，総格子点数約 110,000 の計算格子を用いた．

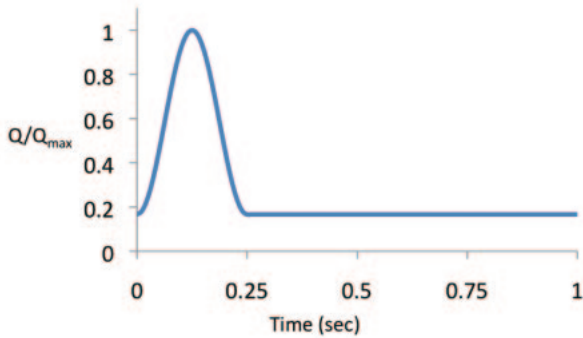


図 2. Waveform at the inlet

血流が内皮細胞に及ぼす単位面積あたりのせん断力，すなわち WSS を $\mathbf{f}$ と表すと，これは 2 つの成分 (f_p, f_q) で表すことのできるベクトル量である．ここで p は， $\mathbf{f}$ の拍動一周期の時間平均方向であり， q は p に直交する方向である．今， f_p と f_q の空間勾配量 $\mathbf{g} = (\partial f_p / \partial p, \partial f_q / \partial q)$ ，すなわち SWSSG を考えると，これは $\mathbf{f}$ の不均一性によって内皮細胞に生じる，単位面積あたりの引張り／圧縮力を表す量と考えられる[9]．仮に $\mathbf{g}$ ベクトルが拍動に伴って時間的に大きく変動するとすれば，それは内皮細胞に作用する引張り／圧縮力が大きく変動することを意味する．そこで本研究では，その時間変動の程度を評価する新しい血行力学量を以下のように提案する．

$$G = 1 - \frac{\left| \int_0^T \mathbf{g} dt \right|}{\int_0^T |\mathbf{g}| dt}, \quad (0 \leq G \leq 1) \quad (1)$$

ここで T は拍動の周期である．

2.2 結果と考察

瘤発生前の ICA 形状 (図 1(b)) に対して，今回提案する血行力学量および，これまでに提案されている以下の 3 つの血行力学量の計算を行った：(a) WSS の時間平均，(b) SWSSG の時間平均，(c) Mantha らによって提案されている potential aneurysm formation indicator (AFI)[10]．結果を図 3 に示す．なお図中の矢印は，瘤の発生位置を表している．WSS，SWSSG，および AFI は，瘤発生位置において特徴的な分布を示していないことがわかる．しかしながら，今回提案する血行力学量に関しては，瘤発生位置との強い相関が見られる．

今回提案する血行力学量は，瘤発生位置において，最大値である 1 に近い値となった (図 3(d))．これは式(1)において $\left| \int_0^T \mathbf{g} dt \right| \approx 0$ に相当する．こ

こでは示さないが，実際に，瘤発生位置において $\mathbf{g}$ ベクトルの変動を詳しく調べてみると，拍動一周期で $\mathbf{g}$ ベクトルがほぼ一回転するという，激しい時間変動が見てとれる．Jamous らは，脳動脈瘤の初期発生において，乱れた血流場の存在が重要であると指摘しており[7]，今回の結果は彼らの結果を支持するものである．

Meng らは、高い WSS と高い SWSSG の組み合わせが、脳動脈瘤の発生にとって重要であると報告している[6]。一方今回の結果は、WSS と SWSSG のいずれも、瘤発生位置において特徴的な分布を示さなかった (図 3(a), (b))。Meng らの研究は、血管分岐部に発生する脳動脈瘤を対象としたものであるため、今回のような非分岐部の脳動脈瘤とは異なる発生メカニズムが存在するのかもしれない。

Mantha ら[10]と同様に、拍動の midsystolic deceleration における AFI を計算したが、今回の計算では瘤発生位置との有意な相関は見られなかった (図 3(c))。ここでは示さないが、拍動中の他の主要なタイミングにおいても AFI を計算した。しかしながら同様に、有意な相関は見られなかった。AFI と今回提案する血行力学量の間には、以下の相違点がある。第一に、AFI は WSS の関数であり、WSS は内皮細胞に作用する力を表す量である。それに対し、今回提案する血行力学量は SWSSG の関数であり、SWSSG は偶力 (force dipole) を表す量である。したがって今回提案する血行力学量は、内皮細胞に作用する引張り／圧縮力を表すことができる。第二に、AFI は時間平均 WSS に対する、

ある瞬間の WSS 変動量を表すものである。一方今回提案する血行力学量は、拍動一周期にわたって積分された SWSSG 変動量を表す。したがって、血流が内皮細胞に及ぼす引張り／圧縮力の時間変動を評価することができる。

3. マラリア感染時の微小スケール血液流れに対する3次元数値流体力学モデル

マラリアは地球上における最も深刻な感染症の一つであり、アフリカや東南アジアなどの熱帯・亜熱帯地域を中心に、罹患者および死亡者はそれぞれ数億人、数百万人に達する。罹患者は子供が多いことから、特に途上国の人口構成上非常に大きな問題となっている。マラリアは原虫を病原体とする感染症で、マラリア原虫がハマダラカという蚊を媒介に体内へ侵入ことで発症する。マラリアに感染すると体内に侵入したマラリア原虫が血液中の赤血球内に寄生し、増殖する。健常な赤血球は変形能をもち、自身よりも小さい微小循環網を大変形しながら通過することができるが、マラリアに感染した赤血球はその変形能を失ってしまう。さらに感染赤血球は周囲の細胞、赤血球や血管内皮細胞と接着するようになる。中でも、数個の健常な赤血球と接着しクラスターを形成することは、ロゼッタと呼ばれる。

近年、細胞力学に対する実験手法が発展し、感染赤血球の力学特性を知るために応用されている。マイクロピペットによる吸引試験 [11-13] やオプティカルツイザーを用いた引っ張り試験 [14] により、マラリア原虫の成長に応じて、感染赤血球が変形能を失っていくことが示されている。また微小流路を用いた実験 [15] により、これら変形能を失った感染赤血球が $4\mu\text{m}$ の流路などを通過できないことも明らかになっている。実験的手法はマラリア感染に対する様々な力学的知見を与えてきたが、一方で方法の限界もあり、現状では単一の感染赤血球レベルの知見にとどまっている。ここで方法の限界とは以下のようなものである。第一に、最新の共焦点顕微鏡を用いたとしても、体内の血液のヘマトクリ

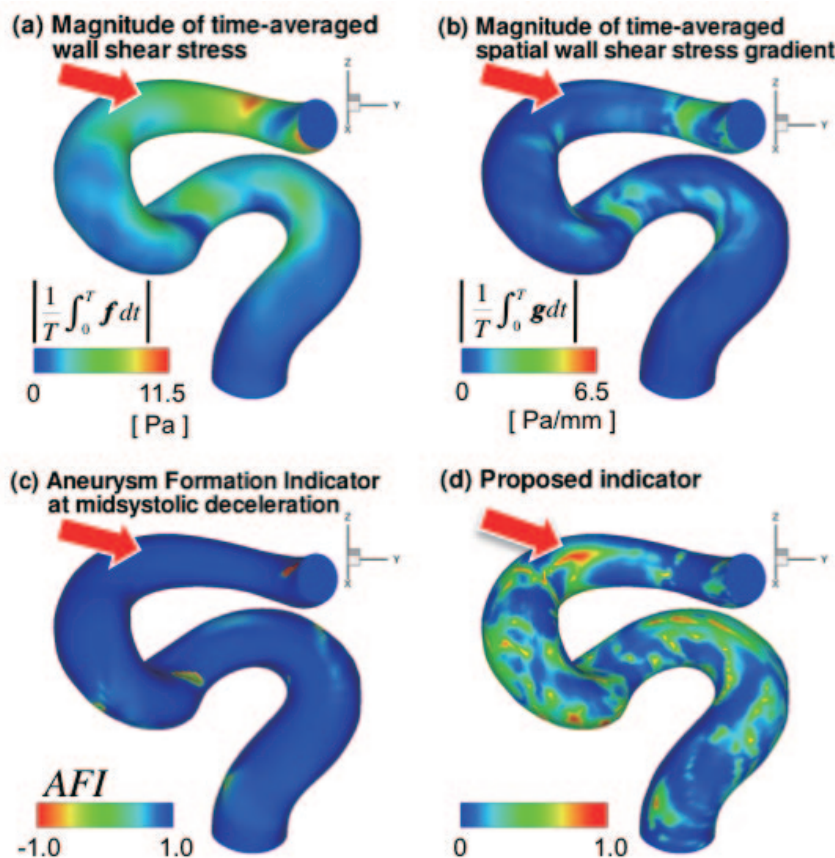


図 3. Comparison of hemodynamic quantity distributions

ット値に対しては、流れ場中の赤血球挙動を追跡することができない。第二に、微小循環は複雑な分岐・合流を伴う円管網であるが、そのような流路を作成することは未だ困難である。第三に、3 次的に詳細な流速場や応力場を実験によって数値化することは困難を極める。したがって、流動する多数の健常赤血球、感染赤血球、および血管壁の相互作用の問題であるマラリア感染血液流れについて、実験的アプローチのみでは本質的な理解に到達しないものと考えられる。

この現状を打破するため、我々は計算力学モデルの開発を進めている。本節では 3 次元モデルの方法論について述べるとともに、引っ張り試験や微小流路流れに対するシミュレーションを行い、本手法の妥当性を示す。

3.1 モデリング手法

血漿および赤血球の内部流体を非圧縮性 Newton 流体と仮定する。3 次元直交座標系において Lagrange 表記の質量、運動量保存則は以下のよう

$$\frac{D\rho}{Dt} = 0, \quad (2)$$

$$\frac{D\mathbf{u}}{Dt} = -\frac{1}{\rho}\nabla p + \nu\nabla^2\mathbf{u} + \mathbf{f}\delta(\mathbf{x}-\mathbf{x}'), \quad (3)$$

ここで D/Dt は Lagrange 微分、 t は時間、 ρ は密度、 $\mathbf{u}$ は速度ベクトル、 p は圧力、 ν は動粘性係数、 $\mathbf{f}$ は赤血球膜の変形によって生じる力であり、 δ は Dirac のデルタ関数である。

血液の構成要素および血管壁を粒子の集合によって表現する。ここで個々の粒子は実際の流体粒子でなく、離散的な計算点である。毎時間ステップにおいて、速度や圧力などの流体変数はそれぞれの粒子位置において計算され、計算された移流速度によって各粒子は Lagrange 的に移動する。

ALE 有限要素法や Space-time 有限要素法のような従来の格子法では、計算格子によって界面追跡を行うため、赤血球が大変形した場合や二つの赤血球が近づいた場合などに、計算格子が大きく歪み、破綻に至ることもある。また Immersed boundary 法では計算格子は固定であるが、赤血球膜は計算格子点上にないため、式(3)のデルタ関数を平滑化関数によって近似する必要がある、境界面が拡散的になる。一方で、粒子法は mesh free 法であり、計算格子そのものを必要としない。また赤血球膜の

運動も式(2)、(3)によって直接的に追跡するため、デルタ関数に対する近似関数を必要としない。ここでは式(2)、(3)の離散化に、非圧縮性流体に対する粒子法である Moving particle semi-implicit (MPS) 法 [16] を用いる。

変形能を有する赤血球膜を表現するため、図 5 のような 2 次元の粒子ネットワークを導入する。例えば粒子 j は粒子 i と線形なバネで結合されており、圧縮または引っ張りによって弾性力、

$$\mathbf{F}_j^s = k_s \left(|\mathbf{r}_{ij}| - l_0 \right) \frac{\mathbf{r}_{ij}}{|\mathbf{r}_{ij}|} \quad (4)$$

が生じる。ここで k_s はバネ係数、 l_0 は平衡状態における粒子間距離である。同様に曲げ抵抗を考慮し、以下のような力を作用させる。

$$\mathbf{F}_j^b = \mathbf{F}_k^b = \frac{\mathbf{F}_i^b + \mathbf{F}_l^b}{2} \quad (5)$$

$$\mathbf{F}_i^b = k_b \tan\left(\frac{\theta}{2}\right) \mathbf{n}_{ijk} \quad (6)$$

$$\mathbf{F}_l^b = k_b \tan\left(\frac{\theta}{2}\right) \mathbf{n}_{jkl} \quad (7)$$

ここで k_b はバネ定数、 θ は三角形 Δ_{ijk} と 三角形 Δ_{jkl} がなす角度、 $\mathbf{n}_{ijk}$ は三角形 Δ_{ijk} の法線ベクトルである。これらより単位質量あたりの弾性力を求め、式(2)に代入する。ただし k_s や k_b はあくまでモデル化におけるパラメータであり、次節で示すような数値実験を通して決定される。

感染赤血球はマラリア原虫を内部に含む。これを剛体であると仮定し、Koshizuka ら [17] によって提案されている手法を用いて MPS 法の計算において取り扱う。

MPS 法では半陰的な時間積分法が用いられる。圧力以外の項は陽的に取り扱うため、時間刻み幅

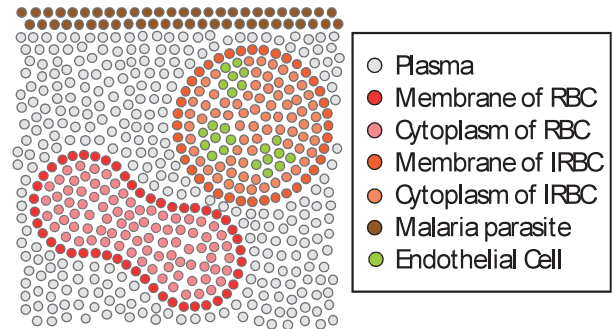


図 4. Particle modeling of blood.

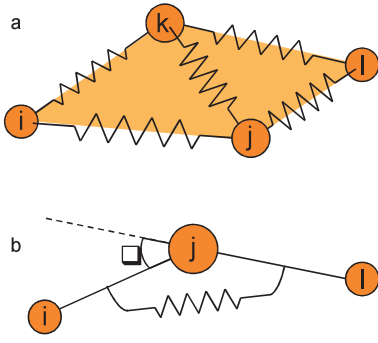


図 5. Spring network model of membrane: (a) stretching force; (b) bending force.

に対する制限がある．微小スケールにおける流れの問題では，拡散項に対する時間刻み幅の制限（拡散数による制限）が非常に厳しくなる．これは主に計算精度面からの要請でなく，安定性の面からの要請である．計算精度を落とさない範囲で比較的大きい時間刻み幅を用いるため，サブステップを導入したフラクショナルステップ法を用いる．フラクショナルステップ法において時間積分は以下のように記述できる．

$$\mathbf{u}^* = \mathbf{u}^n + \nu \nabla^2 \mathbf{u}^n \Delta t \quad (8)$$

$$\mathbf{u}^{**} = \mathbf{u}^* + \mathbf{f}^* \Delta t \quad (9)$$

$$\mathbf{u}^{n+1} = \mathbf{u}^{**} - \nabla p^{n+1} \Delta t \quad (10)$$

ここで $\mathbf{n}$ は時間ステップ， $\mathbf{u}^*$ および $\mathbf{u}^{**}$ は中間速度である．式(8)の時間刻み幅は拡散数により厳しく制限される．これにサブステップを導入すれば，次式のように書き換えられる．

$$\mathbf{u}^* = \mathbf{u}^n + \sum_{m=0}^{M-1} \nu \nabla^2 \mathbf{u}^{n,m} \Delta \tau \quad (11)$$

$$\mathbf{u}^{n,m+1} = \mathbf{u}^{n,m} + \nu \nabla^2 \mathbf{u}^{n,m} \Delta \tau \quad (12)$$

これらの式における時間刻み幅 $\Delta \tau = \Delta t / M$ を拡散数に応じて定めることで効率的な時間積分が可能となる．

3.2 検証実験および考察

Suresh ら [14] はオプティカルツイザーを用いてマラリア感染赤血球の引っ張り試験を行っており，マラリア原虫の成長段階ごとに，引っ張り軸方向，および垂直方向の伸びについて報告している．同様の引っ張り試験を数値的に行うことで式(4)，(6)，(7)に対する適切なパラメータの大きさを定めると同時に，基本的な力学挙動に対する本モデルの妥

当性を検証する．3次元の計算領域に対し単体の感染赤血球を配置する．水平方向に引っ張り力を与え，定常状態になるまで時間積分を実行する．数種類の引っ張り力に対し計算を実行し，Suresh ら [14] の実験結果と比較する．もし使用したパラメータにおいて，実験値と一致する結果が得られなかった場合，新しいパラメータを用いて再度計算を実行する．繰り返し数値実験を行い，実験結果と最も良い一致をするパラメータを決定する．

図 7 はマラリア原虫の成長最終段階である Schizont ステージの計算結果である．数値的引っ張り試験は有限要素法 [14] や格子ボルツマン法 [18] を用いたものが報告されているが，本手法によっても同様に実験値とよく一致している．したがってパラメータの大きさを適切に決定することによって，感染赤血球の変形能を再現できるといえる．

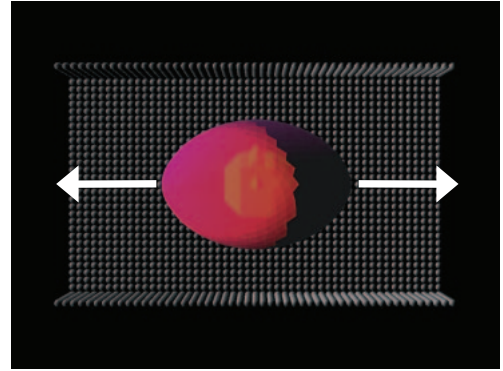


図 6. Numerical test of stretching of an infected red blood cell.

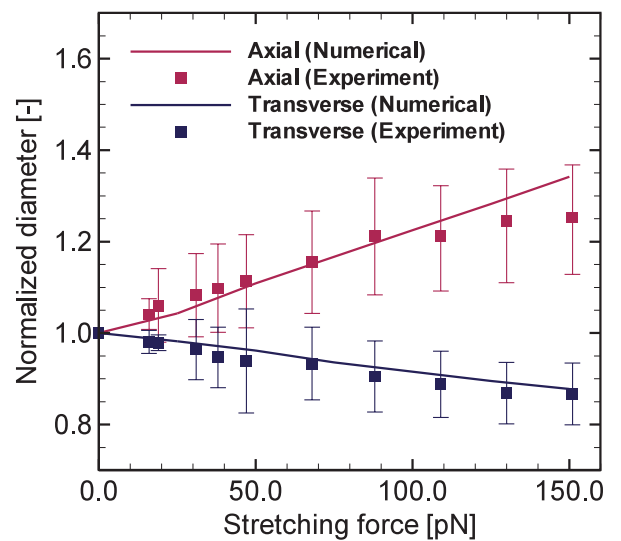


図 7. Comparison between the numerical and experimental results for the stretching of the IRBC in the schizont stage.

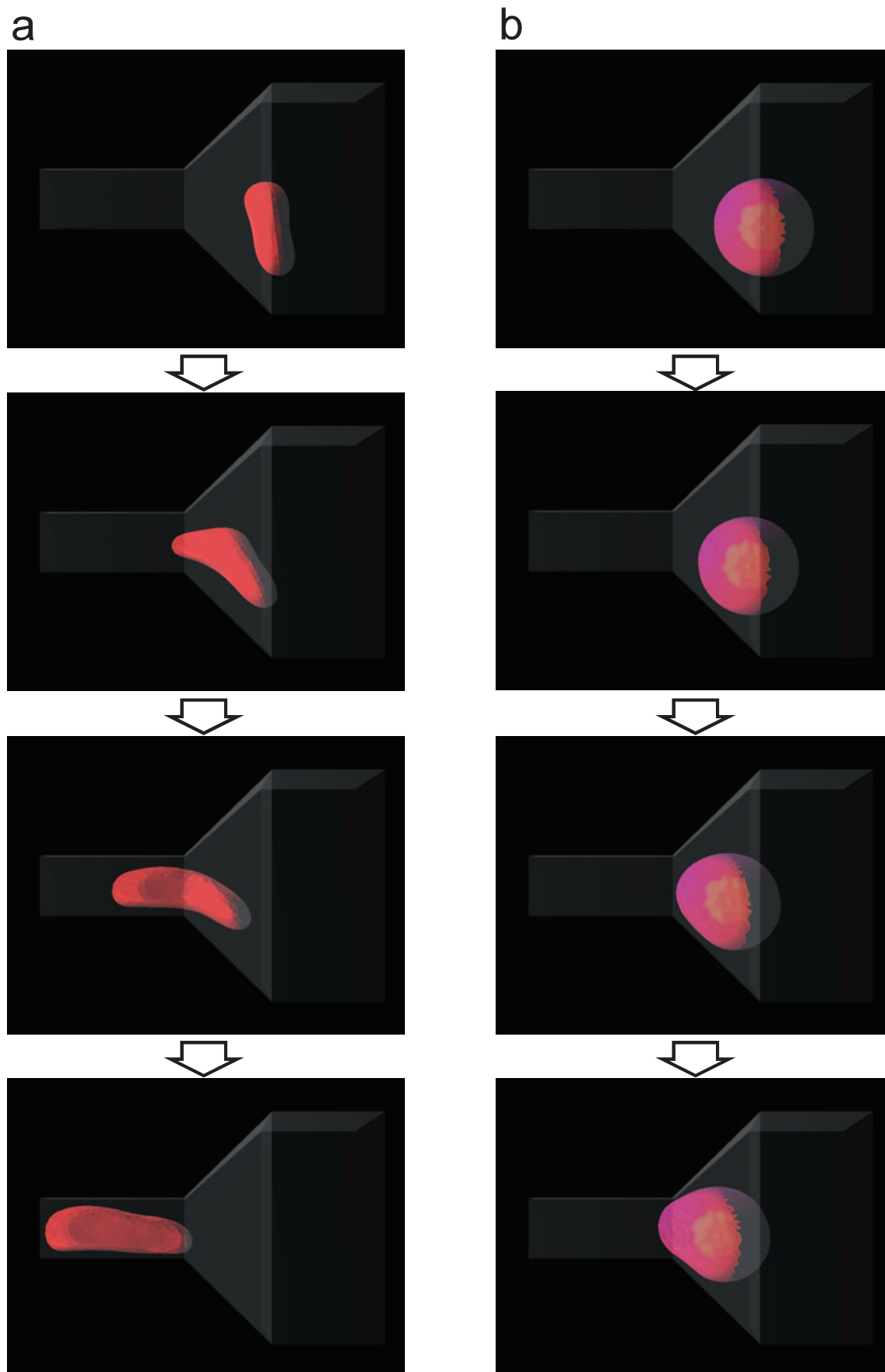


图 8. Snapshots of the behavior of the IRBC in narrow channel:
(a) HRBC; (b) IRBC in the schizont stage.

微小循環の閉塞はマラリア病理において最も重要な因子の一つである。Shelby ら [15] は、感染赤血球は微小流路への流れを閉塞させることを報告している。ここでは同様の数値実験を行い、本モデルの妥当性を検証する。流路断面は四角形とし、図 8 のように十分大きい流路に辺長 $4\mu\text{m}$ の流路が滑らかに接合されている。流れは圧力差によって駆動される。図 8(a)は健全な赤血球に対する計算結果であり、大変形をしながら微小流路を通過していく様子が再現されている。一方、図 8(b)は Schizont ステージの計算結果であり、多少変形をしながら微小流路入口に移動していくものの、変形能が十分でないため、微小流路に侵入することができず、流れを閉塞させている。Shelby ら [15] の実験では奥行き方向に $2\mu\text{m}$ の流路が用いられており、奥行き方向長さの影響が明確ではなかったが、本解析によって奥行き方向長さが $4\mu\text{m}$ であっても閉塞を起こすことが確認された。

ここまで示したように、本モデルを用いて、マラリア感染赤血球の基本的な力学挙動を再現できる。粒子ベースの空間的離散化法、サブステップを用いた時間積分法は数値安定性が高く、多数の赤血球が相互作用する問題に対しても柔軟に対応できると考えられる。なおここでは感染赤血球の接着能について取り扱わなかったが、既に 2 次元モデル [19] は開発しており、そのまま 3 次元モデルに応用できる。

4. 共焦点マイクロ PTV による血流計測

血液は酸素やホルモン、栄養物などを輸送しながら私たちの体内を循環している。各細胞への物質輸送は、主に Peclet 数が小さい微小循環系において拡散によって行われている。微小循環においては、赤血球の運動によりミクロスケールの流れ場が誘起され、血液が攪拌されるため、見掛けの物質拡散係数はブラウン運動による拡散係数に比べ大きくなる。こうした物質輸送を理解するためには、微小循環系における赤血球の挙動は非常に重要である。赤血球の挙動は、赤血球同士の干渉や変形能、赤血球の形など様々な要因によって変化するため、数値シミュレーションによる予測が非常に難しい。そのため、本節では実験的に赤血球の挙動を調べることにする。こうした取り組みは、将来的に数値シミュレーション結果の妥当性を検討する際に重要となる。

全血に対する赤血球の体積分率であるヘマトクリット (Hct) が低い場合、個々の赤血球の挙動を観察することは簡単であるが、Hct が高い場合(10%以上)では、赤血球の光に対する透過性が低いため、流速が遅くとも血流内部の個々の赤血球の挙動を観察することは困難である。我々は、共焦点顕微鏡を用いることによってこの問題点を克服した。我々の以前の研究[20]では、マイクロ PTV (Particle Tracking Velocimetry)を用いて様々な Hct に応じた直円管内の赤血球の挙動を観察した。本節では赤血球の挙動に及ぼす血管形状の影響を調べるため、狭窄部を通過する赤血球の挙動を調べる。

4.1 方法

本研究で使用した共焦点 PTV システムの概要図を図 9 に示す。実験装置は、倒立顕微鏡(IX71; Olympus, Tokyo, Japan)、共焦点走査装置(CSU22; Yokogawa, Tokyo, Japan)、ハイスピードカメラ(Phantom v7. 1; Vision Research, NJ, USA)、DPSS レーザ(Laser Quantum, Cheshire, UK)、シリンジポンプ(KD Scientific, Holliston, MA, USA)、サーモプレート(Tokai Hit, Shizuoka)で構成されており対物レンズは 20 倍のもの(Olympus, Tokyo, Japan (N.A.:0.75, W.D.:0.17[mm]))を用いた。また流路は、PDMS (Polydimethylsiloxane)で作製し、断面形状は幅 $50[\mu\text{m}] \times$ 高さ $50[\mu\text{m}]$ の正方形である。狭窄形状は図 10 に示すように幅 $30[\mu\text{m}]$ 、高さ $35[\mu\text{m}]$ (狭窄率 75%) であり、どの流路高さでも同じ形状となる 2 次元狭窄とした。微小流路は倒立顕微鏡のステージ上に設置し、シリンジポンプで一定の流量を与えながら実験を行った。

作動流体は次の 3 種類を用い比較した。(a)デキストラン 40(低分子デキストラン、大塚製薬株式会社)に、蛍光染色された赤血球を含んだ赤血球を Hct が 10%になるよう加えたもの、(b)デキストラン 40 に、蛍光染色された赤血球を含んだ赤血球を Hct が 20%になるよう加えたもの、(c)0.1%グルタルアルデヒド処理により硬化させた赤血球を Hct が 10%になるよう加えたもの。血液はボランティアの健康男性から採取したものをを用いた。実験は人間の体温に近づけるため、 37°C に保ち行った。また、この実験は終始 Reynolds 数が 0.2 の条件下で行った。

以上の操作は、「東北大学工学研究科、ヒトに実験に関する倫理委員会(承認番号:06A-3)」の承認を得て、東北大学工学研究科及び、医学系研究科に在籍する医師 の協力を得て行った。

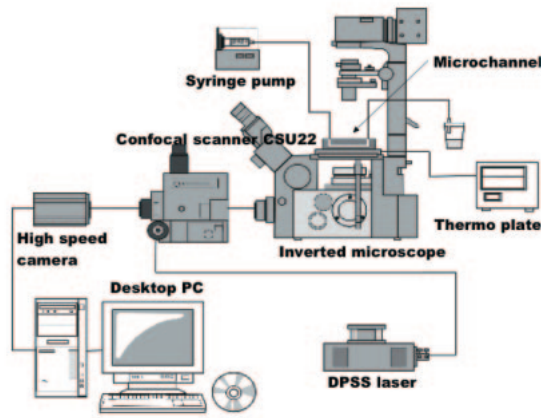


図 9. Experimental set-up

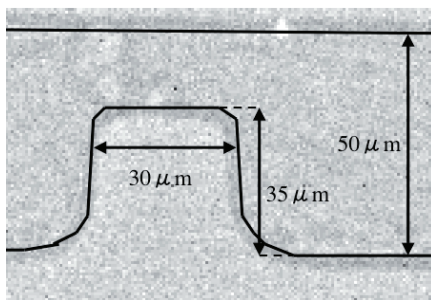


図 10. Stenosis geometry

4.2 結果と考察

まず、純水に蛍光粒子を加えたものを流路に流し共焦点マイクロ PTV システムでその粒子を追跡した。その結果を図 11 に示す。ここで、図中の大きな矢印は流れの方向を示す。この結果から流跡線が狭窄前後でほぼ対称になっており、これは Stokes 流れの性質を満たしていることが確認できた。

次に、デキストラン 40 に蛍光染色された赤血球を含んだ赤血球を、Hct が 10% および 20% になるよう加えた試料を流路に流した。蛍光染色された赤血球を追跡して得た流跡線の結果を、図 12, 13 にそれぞれ示す。この図より、赤血球の軌跡は狭窄前後で非対称であることが分かる。狭窄前後での軌跡が非対称になる理由としては、狭窄部を通過する際に流速が増加し赤血球が流れ方向に伸ばされるために、狭窄部に入る際と狭窄部から出る際に赤血球の形状や受ける力が異なるからと考えられる。よって、変形能が変化すると血漿層の厚み等も変化すると想像できる。

ここで赤血球の運動を定量的に議論するため、赤血球の底面からの高さを、狭窄の前後 60 μm の位置で図 14 のように定義する。赤血球の高さが狭窄前後で変化することは、赤血球が狭窄部を通る血

流によって攪拌されたことを意味するため、下式で定義される赤血球の移動量 ΔY を導入する。

$$\Delta Y = Y_{\text{downstream}} - Y_{\text{upstream}} \quad (13)$$

結果を図 15 に示す。これより、Hct 10% の方が、20% よりも狭窄前後での赤血球の高さの変化が大きいことが分かる。この理由としては、Hct が大きくなるにつれて流路中心部が赤血球の密度が高くなり、赤血球の動きが周囲の赤血球に拘束されて自由に動けなくなるからと考えられる。

最後に、0.1% グルタルアルデヒド処理により硬化させた赤血球を、Hct が 10% になるよう加えた資料を流路に流した。赤血球の硬化処理をした場合には、蛍光処理を行わなかったため、この資料では PTV 計測を行えなかった。その代わりとして、上下の壁に存在する血漿層の厚みを計測することにした。血漿層の厚みを正常赤血球の場合と比較した結果を図 16 に示す。図中の(a)は狭窄下流部の底面側で(b)は上面側である。この図から、狭窄下流部の血漿層の厚みには赤血球の変形能が大きく関与していることが分かる。このように、微小流路内の流れは Hct や流路形状、赤血球の変形能に大きく影響されることが明らかとなった。

5. まとめ

本報では、脳動脈瘤の発生に対する新しい血行力学的指標、マラリア感染時の微小スケール血液流れに対する 3 次元数値流体力学モデル、および共焦点顕微鏡 PTV システムを用いた微小流路狭さく部を流れる血流計測について報告した。

脳動脈瘤解析では、SWSSG の時間変動に着目した新しい血行力学量を、脳動脈瘤発生の指標として提案した。得られた結果は、提案した血行力学量が脳動脈瘤発生の有用な指標となることを示唆するものであった。今後は症例数を増やしたさらなる検討が必要である。

マラリアの 3 次元数値流体力学モデルでは、マラリア感染赤血球の基本的な力学挙動を再現できることが確認できた。粒子ベースの空間的離散化法、サブステップを用いた時間積分法は数値安定性が高く、多数の赤血球が相互作用する問題に対しても柔軟に対応できると考えられる。

共焦点マイクロ PTV 実験では、比較的高い Hct の血流内部の赤血球挙動を観察することができた。そして、微小流路内の流れは Hct や流路形状、赤血球の変形能に大きく影響されることが明らかとなった。

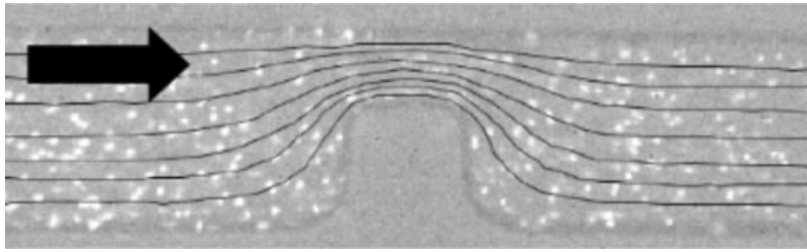


図 11. Trajectories of tracer particles in pure water with 1% fluorescent particles
The large arrow in the figure indicates the flow direction

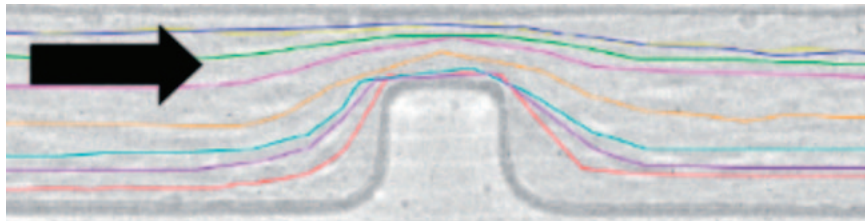


図 12. Trajectories of labeled red blood cells in blood with 10% Hct
The large arrow in the figure indicates the flow direction

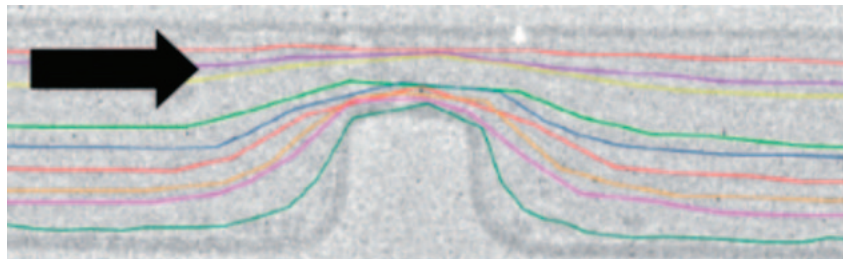


図 13. Trajectories of labeled red blood cells in blood with 20% Hct
The large arrow in the figure indicates the flow direction

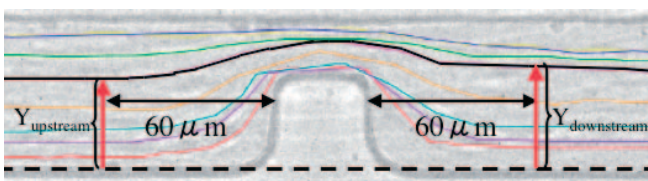


図 14. Definition of Y_{upstream} and $Y_{\text{downstream}}$

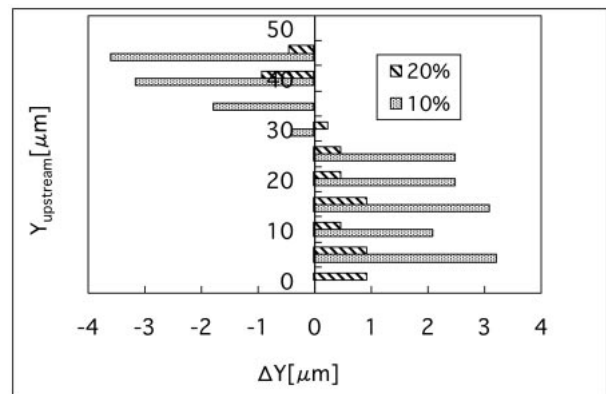


図 15. Relation between $\Delta Y - Y_{\text{upstream}}$

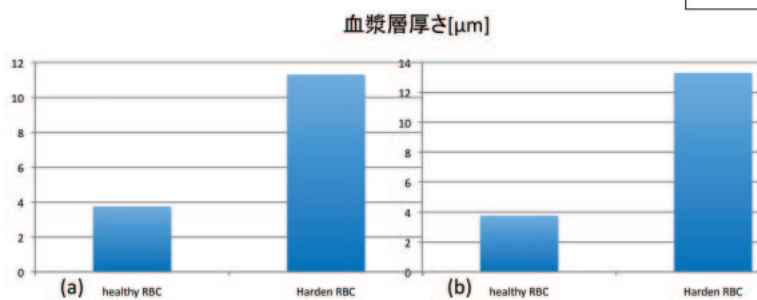


図 16. Effect of the RBC deformability on the cell-free layer thickness:
(a) bottom wall, (b) upper wall

文 献

- [1] Nakamura M, Wada S, and Yamaguchi T. Computational analysis of blood flow in an integrated model of the left ventricle and the aorta. *J Biomech Eng* **128**, 837-843, 2006.
- [2] Tsubota K, Wada S, and Yamaguchi T. Particle method for computer simulation of red blood cell motion in blood flow. *Comput Methods Programs Biomed* **83**, 139-146, 2006.
- [3] Burleson AC and Turitto VT. Identification of quantifiable hemodynamic factors in the assessment of cerebral aneurysm behavior. On behalf of the Subcommittee on Biorheology of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* **76**, 118-123, 1996.
- [4] Gonzalez CF, Cho YI, Ortega HV, and Moret J. Intracranial aneurysms: flow analysis of their origin and progression. *Am J Neuroradiol* **13**, 181-188, 1992.
- [5] Rossitti S. Shear stress in cerebral arteries carrying saccular aneurysms. A preliminary study. *Acta Radiol* **39**, 711-717, 1998.
- [6] Meng H, Wang Z, Hoi Y, Gao L, Metaxa E, Swartz DD, and Kolega J. Complex hemodynamics at the apex of an arterial bifurcation induces vascular remodeling resembling cerebral aneurysm initiation. *Stroke* **38**, 1924-1931, 2007.
- [7] Jamous MA, Nagahiro S, Kitazato KT, Satoh K, and Satomi J. Vascular corrosion casts mirroring early morphological changes that lead to the formation of saccular cerebral aneurysm: an experimental study. *J Neurosurg* **102**, 532-535, 2005.
- [8] Radaelli AG, Augsburg L, Cebal JR, Ohta M, Rüfenacht DA, Balossino R, Benndorf G, Hose DR, Marzo A, Metcalfe R, Mortier P, Mut F, Raymond P, Succi L, Verheghe B, and Frangi AF. Reproducibility of haemodynamical simulations in a subject-specific stented aneurysm model—a report on the Virtual Intracranial Stenting Challenge 2007. *J Biomech* **41**, 2069–2081, 2008.
- [9] Lei M, Giddens DP, Jones SA, Loth F, and Bassiouny H. Pulsatile flow in an end-to side vascular graft model: comparison of computations with experimental data. *J Biomech Eng* **123**, 80-87, 2001.
- [10] Mantha A, Karmonik C, Benndorf G, Strother C, and Metcalfe F. Hemodynamics in a cerebral artery before and after the formation of an aneurysm. *Am J Neuroradiol* **27**, 1113-1118, 2006.
- [11] Nash GB, O'Brien E, Goldon-Smith EC, and Dormandy JA. Abnormalities in the mechanical properties of red blood cells caused by plasmodium falciparum. *Blood* **74**, 855-861, 1989.
- [12] Paulitschke M, and Nash GB. Membrane rigidity of red blood cells parasitized by different strains of Plasmodium falciparum. *J Lab Clin Med* **122**, 581-589, 1993.
- [13] Lim CT, Zhou EH, and Quek ST. Mechanical models for living cells—a review. *J Biomech* **39**, 195-216, 2006.
- [14] Suresh S, Spatz J, Mills JP, Micoulet A, Dao M, Lim CT, Beil M, and Seufferlein T. Connection between single-cell biomechanics and human disease states: gastrointestinal cancer and malaria. *Acta Biomater* **1**, 15–30, 2005.
- [15] Shelby JP, White J, Ganesan K, Rathod PK, and Chiu DT. A microfluidic model for single-cell capillary obstruction by Plasmodium falciparum-infected erythrocytes. *PNAS* **100**, 14618-14622, 2003.
- [16] Koshizuka S, and Oka Y. Moving-particle semi-implicit method for fragmentation of incompressible fluid. *Nucl Sci Eng* **123**, 421-434, 1996.
- [17] Koshizuka S, Nobe A, and Oka Y. Numerical analysis of breaking waves using the moving particle semi-implicit method. *Int J numer meth Fluids* **26**, 751-769, 1998.
- [18] Dupin MM, Halliday I, Care CM, and Munn LL. Lattice Boltzmann modelling of blood cell dynamics. *Int JCFD* **22**, 481-492, 2008.
- [19] Kondo H, Imai Y, Ishikawa T, Tsubota K, and Yamaguchi T. Hemodynamic analysis of microcirculation in malaria infection. *Ann Biomed Eng*, accepted.
- [20] Lima R. et al., Radial dispersion of red blood cells in blood flowing through glass capillaries: Role of Hematocrit and geometry, *J Biomech* **41**, 2188-2196, 2008.