

平成19年3月修了
博士(工学)学位論文

血液流動の数値解析と血液モデルの検討
Numerical Analysis of Blood Flow and
Investigation of Blood Models

高知工科大学大学院 工学研究科 基盤工学専攻

学籍番号 1086105

撰 隆文

Takafumi Erami

平成19年3月修了
博士(工学)学位論文

血液流動の数値解析と血液モデルの検討
Numerical Analysis of Blood Flow and
Investigation of Blood Models

平成18年12月18日

高知工科大学大学院 工学研究科 基盤工学専攻

学籍番号 1086105

撰 隆文

Takafumi Erami

論文要旨

本研究は、血液流動の特徴を把握する事を目的とし、動脈内血液拍動流の有限要素解析を行なった。加えて、血液の特徴を把握するため血液の約50%を閉めている赤血球のせん断流中における挙動についての観察も行なった。本論文は全5章に加えて2部の付録より構成される。以下にその概略を示す。

第1章 研究概要

第1章では研究背景として血液循環器系の説明、血液流動に関する研究の動向などの説明を行い、研究目的について述べる

血液は非ニュートン流体である。非ニュートン性の影響は低せん断速度領域に顕著に現れる事が実験⁽¹⁾より知られている。現在の血液流動解析分野では、動脈などの太い血管内の流れにおいて血液モデルとしてニュートン流体を用いるのが主流となっている⁽²⁾。これは高流量な領域では、非ニュートン性の影響は無視する事が出来ると考えられてきたためである。しかし、血液流動の大きな特徴である拍動流下では、時間によって流量に10倍近い違いがある。そのような拍動流においても血液の非ニュートン性が無視できるか否かについてはまだ議論の余地が残っている。

本研究は、血液の非ニュートン性が流れに及ぼす影響を明らかにする事を目的としている。

第2章 支配方程式と血液モデル

現在、血液モデルとして用いられた非ニュートンモデルが数種類存在する。第2章では、血液の非ニュートンモデルとして有名な Casson モデル⁽³⁾、Carreau-Yasuda モデル⁽⁴⁾、Biviscosity⁽⁵⁾モデル及び血液流動の支配方程式についての説明を行なう。

・ 連続の式

$$\nabla \cdot \mathbf{v} = 0 \dots\dots\dots (1)$$

• 運動方程式

$$\rho D\mathbf{v} / Dt = -\nabla p + \nabla \cdot \boldsymbol{\tau} \dots\dots\dots (2)$$

ここで, \mathbf{v} は速度ベクトル, ρ は密度, $\boldsymbol{\tau}$ は偏差応力テンソル, $D\mathbf{v}/Dt$ は速度ベクトルの実質微分であり, 次のように定義される.

$$D\mathbf{v} / Dt = \partial\mathbf{v} / \partial t + \mathbf{v}\nabla \cdot \mathbf{v} \dots\dots\dots (3)$$

• Casson モデル

$$\boldsymbol{\tau} = \left(S_y / \sqrt{2II} + 2\sqrt{S_y\mu} / \sqrt[4]{2II + \mu} \right) \mathbf{A} \dots\dots\dots (4)$$

• Bi-Viscosity model

$$\boldsymbol{\tau} = \left(S_y / \sqrt{2II} + \mu \right) \mathbf{A} \dots\dots\dots (5)$$

• Carreau-Yasuda model

$$\boldsymbol{\tau} = \left(\mu + (\mu_0 - \mu) / \left(1 + (\lambda II)^b \right)^a \right) \mathbf{A} \dots\dots\dots (6)$$

• 変形速度テンソル

$$\mathbf{A} = \left(\nabla\mathbf{v} + (\nabla\mathbf{v})^T \right) / 2 \dots\dots\dots (7)$$

• 変形速度テンソルの第二不変量

$$II = \mathbf{A} : \mathbf{A} \dots\dots\dots (8)$$

ここで μ_0 はゼロせん断粘度, λ は緩和時間, $a, b,$ は任意の指数である. なお, 式(4), (5)は, $II=0$ の点において微分不可能となる. そのため本研究では, それぞれの式に以下のような修正を加えた.

$$\boldsymbol{\tau} = \left(S_y / \sqrt{2II + \delta} + 2\sqrt{S_y\mu} / \sqrt[4]{2II + \delta + \mu} \right) \mathbf{A} \dots\dots\dots (9)$$

$$\boldsymbol{\tau} = \left(S_y / \sqrt{2II + \delta + \mu} \right) \mathbf{A} \dots\dots\dots (10)$$

ここで, δ は微分不可能点を解消するための修正パラメータである. 式(9), (10) は, $S_y=0$ でニュートン流体の構成方程式となる.

第3章 狭窄部を有する動脈内の流動解析

太い血管で主に発生する粥状動脈硬化は、血管内膜にコレステロールなどが溜まり、血管に狭窄が発生する疾患である。第3章では、狭窄を有した血管内の流動解析を行ない、血液モデルによる流れの違いについて考察を行う。

拍動流の流量波形は文献⁽⁶⁾を元に図1のように決定した。

図2は解析領域である。血管は直径 D 長さ $15D$ であり長さ $x=5D$ の位置に直径 D の球形狭窄が存在している。境界条件は入り口で完全に発達した流れ、壁面ですべりなし、出口で x 方向勾配が0とした。初期条件は流量波形中 $t=0s$ における定常解であり、その影響を考慮し解析は拍動5周期に亘って行なった。

図3(a),(b)に $t=3s$ における Casson モデルおよび Carreau-Yasuda モデルの流線図を示す。3次元領域でのみ現れる z 方向への流れを調べるため、

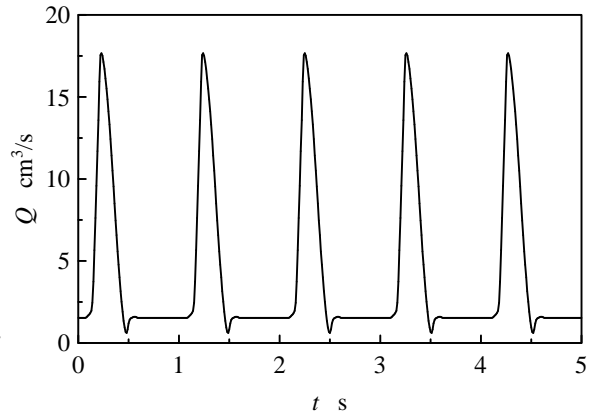


Fig.1 Pulsatile waveform of flux

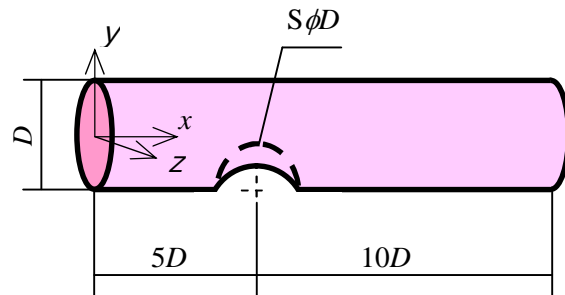


Fig.2 Coordinate system and flow geometry

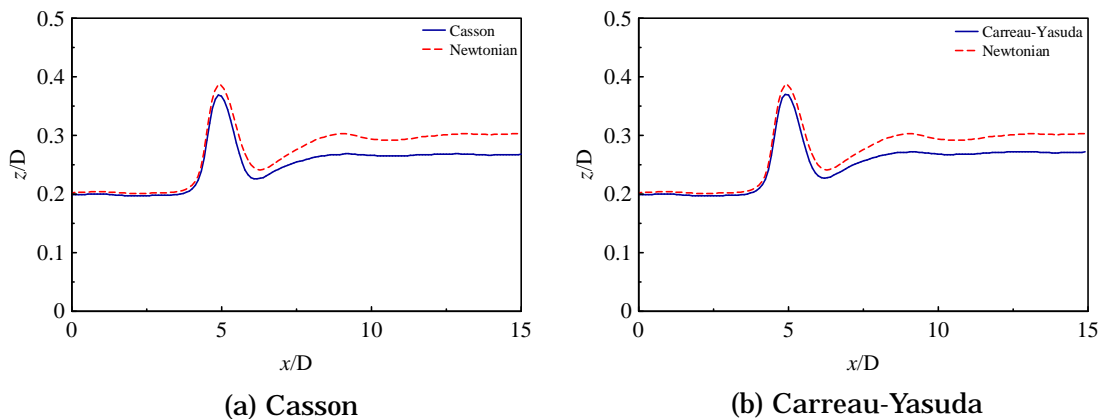


Fig.3 Stream line

図は縦軸に y ，横軸に x を取った．流線は入り口において $y=-0.3$ ， $z=0.2$ からのものである．比較のため各々にニュートン流体モデルの流線も示す．Biviscosity モデルは，ニュートン流体モデルとの間に大きな違いが確認出来なかったため割愛する．

狭窄の影響は，その下流部において顕著に現れている．入り口において $y=-0.3$ から出発した流線は狭窄部を大きく迂回する必要があるため，狭窄部において $x-y$ 平面から大きく逸れる．狭窄後方において，流れは復元方向に向かうが，Casson モデルはニュートン流体と比較し，スムーズに復元方向に向かうことが分かる．Carreau-Yasuda モデルも同様にニュートン流体と比較してスムーズに流れが復元方向に向かっている．

第4章 動脈瘤を有する動脈内の流動解析

動脈瘤は動脈の分岐部など特定の部位に好発する．その詳しい発生メカニズムは明らかではないものの，血液流動による力学的作用が関連する事が示唆されている．第4章では動脈瘤と有する血管において，モデルによる流動の違いについて考察を行なう．

図4は解析領域である．血管は直径 D 長さ $15D$ であり，長さ $x=5D$ の位置に直径 D の球形の瘤が存在する領域を想定する．解析条件として，第3章と同様の条件を用いた．

図5は $t=3s$ における瘤内部の $x-y$ 平面上における流線図である．主流部から入り込んだ流れ

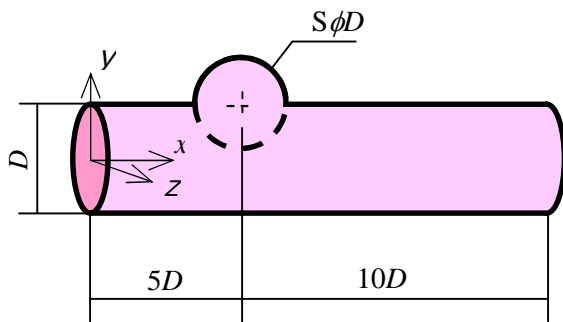
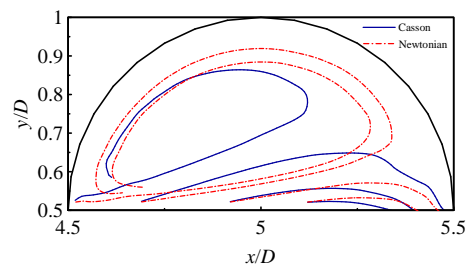
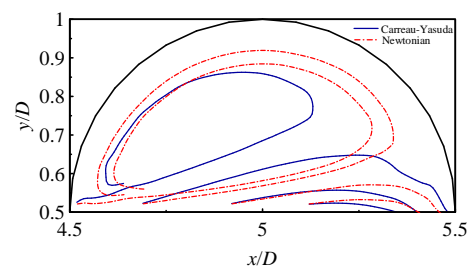


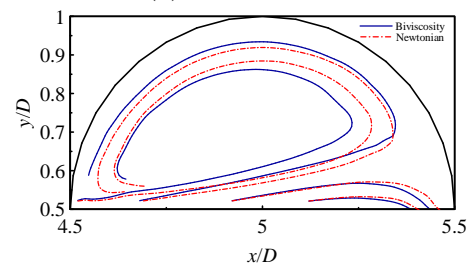
Fig.4 Coordinate system and flow geometry



(a) Casson



(b) Carreau-Yasuda



(c) Biviscosity

Fig.5 Streamline in Aneurysm

は、瘤内部において渦を形成する。Casson モデルは、ニュートン流体と比較して瘤内部への入り込みが多く、小さな渦を形成している。Carreau-Yasuda モデルでも同様の傾向が確認できるが、Biviscosity モデルでは、他モデルよりも大きな渦を形成している。瘤内部における流れは、主流部と比較しても低せん断流れであるため、非ニュートン性の影響が顕著に現れる。

付録A 有限要素解析コードの開発

現在、流体に対する汎用性のある流動解析ソフトは存在しない。本研究は、様々な血液モデルによる違いを明らかにすることを目的として、高い流体汎用性を持った有限要素解析コードを開発した。本付録では、この有限要素解析コードのアルゴリズムについて紹介する。

付録B せん断流中における赤血球挙動の解析

血液の構成要素は、血漿と赤血球が主である。血液はいわば血漿と赤血球の分散媒である。そのため血液の流れには赤血球挙動の影響するところが大きく、巨視的に見た場合、その影響はシェアシンニングなどの非ニュートン性として確認する事が出来る。第5章では血液流動をメゾスコピックの見地から解析する事を目的として、せん断流中における赤血球挙動の統計的観察を行なう。

せん断実験装置の概要を図6に示す。血液の非ニュートン性を考慮し、せん断装置は円錐 - 平板せん断装置とした。赤血球の観測には位相差顕微鏡を用いた。

赤血球はせん断流中、主に5つの挙動を示した。それは回転軸も面もせん断面に

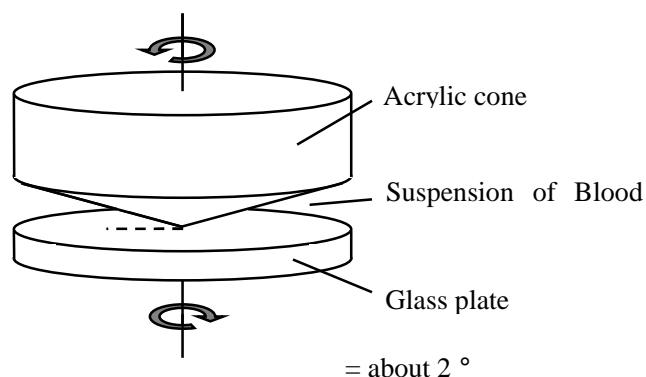


Fig.6 Experimental arrangement

対して垂直な回転運動 (Tumbling), 面がせん断面に対して平行で丸太のように転がる運動 (Log Rolling), 回転軸がせん断面に対して傾いた状態での回転運動 (Kayaking), 赤血球の膜表面がたわんでいる状態 (Standing wave), 赤血球が楕円体に変形している状態 (Deform) である。図7はせん断流れ中の赤血球挙動分布である。低せん断領域において,赤血球は主に Log Rolling

を行なう。せん断応力が増加するに従い, 赤血球の代表的挙動は Log Rolling から Kayaking, Standing wave へと移行していく。最終的に,ほとんどの赤血球は Deform 挙動を示す。

実験結果より,せん断流中での赤血球挙動の変遷には,一定の傾向があることが確認された。

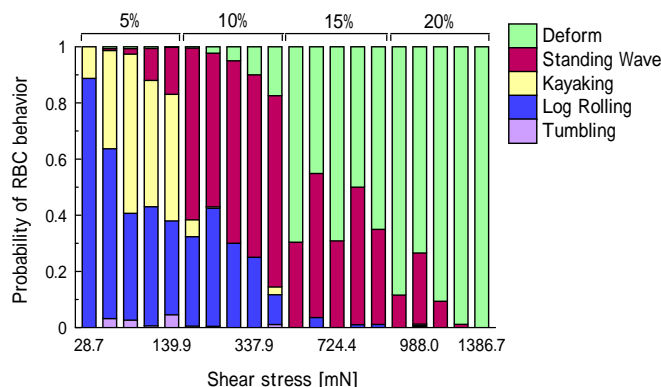


Fig.7 RBC behavior distribution in shear

付録C 赤血球モデルの提案

動脈などの太い血管における赤血球の挙動を統計的に見た場合,その挙動は血液流動の非ニュートン性に大きな影響を及ぼしている。現在,毛細血管のような細い血管における赤血球モデルが提案されているが,このモデルでは,赤血球を 100 以上の質点で表しているため,1mm³ 中に 500 万存在する赤血球群に適用するには膨大な計算量とメモリ容量が必要となる。本研究では,太い動脈内における赤血球挙動解析を目的として,三軸から成る赤血球三軸モデルを提案した。本付録では,その赤血球モデルについての説明を行なう。

参考文献

- 1 . Brooks, D.E., Goodwin, J.W. and Seaman. G. V. F. , J.Appl.Physiol., 28 (1970), 172-177.
- 2 . 鳥井亮・大島まり・小林敏雄・高木清・Tayfun E. TEZDUYAR, 日本機械学会論集,70-697,A 編(2004-9), 1224-1231.

- 3 . N.Casson, Rheology of disperse suspensions,(1959),84-104
- 4 . Keentok, M., Milthorpe, J.F., and O'Donovan, E., J. Non-Newtonian Fluid Mech., 17(1985),
23-35.
- 5 . K. Yasuda, R.C. Armstrong, and R.E. Cohen, Rheol. Acta, 20(1981), 163-178
- 6 . Fung, Y.C., Biomechanics : Circulation, 2nd ed (1997), 159, Springer

目次

第1章 研究概要

1.1 背景	1
1.2 血液について	2
1.2.1 血液中の有形成分	2
1.2.2 血漿	3
1.3 血液循環器系と循環器系疾患	3
1.4 血液流動解析の課題	6
1.5 研究目的	7

第2章 支配方程式と血液モデル

2.1 支配方程式	7
2.2.1 基礎方程式	7
2.2 血液の非ニュートンモデル	7
2.2.1 Casson モデル	7
2.2.2 Biviscosity モデル	8
2.2.3 Carreau-Yasuda モデル	8

第3章 狭窄部を有する動脈内拍動流の解析

3.1 背景と目的	9
3.2 数値解析	9
3.3 解析結果と考察	11
3.3.1 流線	11
3.3.2 壁面せん断応力	33
3.3.3 三次元方向への流動	37
3.4 結言	41

第4章 動脈瘤を有する動脈内拍動流の解析	
4・1 背景と目的	42
4・2 数値解析	42
4・3 解析結果と考察	42
4・3・1 壁面せん断応力	42
4・3・2 瘤内部の流れ	46
4・4 結言	49
参考文献	49
付録A 有限要素解析コードの開発	
A・1 開発背景	52
A・2 有限要素解析コード	52
付録B せん断流中における赤血球挙動の解析	
B・1 はじめに	53
B・2 血液	54
B・3 研究目的	55
B・4 実験	
B・4・1 赤血球	56
B・4・2 実験装置	58
B・5 結果・考察	
B・5・1 血液の希釈	62
B・5・2 赤血球の挙動	63
B・5・3 赤血球の変形	84
B・6 結言	92
参考文献	92

付録 C 赤血球モデルの提案	
C・1 背景	93
C・2 赤血球モデル	93
C・2・1 三軸モデル化	93
C・2・2 赤血球弾性モデル	93
C・2・3 赤血球膜弾性モデル	94
謝辞	96

第1章 研究概要

1.1 背景

近年，医療分野に工学の知識を応用するバイオメカニクスに注目が集まっている．バイオメカニクスとは，医学の知識のみでは解明する事が出来ないような様々な生体機能に対して，工学の知識を応用するための分野であり，その応用範囲は骨格のメカニクス解析，生体材料，血液流動の解析と広い．中でも血液流動は，酸素，二酸化炭素の運搬，体内老廃物の排除など，いわば生命の源であり，古くから神秘的，科学的な関心が向けられてきた現象である．

循環器系内では，くも膜下出血，心筋梗塞など，多くの疾患が発生する．そのような循環器系疾患の発生は，時に人間を死に至らしめる事があり，それら疾患による死亡者数は年々増加の傾向にある．医学の発達と共に，人間の平均寿命が延びてきている事からも解るように，医学は多くの疾患の原因究明や治療法の確立に多大な貢献をしてきた．一方で，循環器系疾患には未だ不明瞭な点が多く，その原因究明には至っていない．治療法としては，ステント手術やバイパス手術などが存在するものの，最適な条件は見出されていないのが現状である．

現在，循環器系疾患は，多くが曲がり部，分岐部など，血液が複雑な流れを示す特別な部位で局所的に発生することが知られている．この現象は，血液流動が循環器系疾患の発生原因に影響を及ぼしている事を示唆するものであり，原因究明のため，血液流動の解析が求められている．血液流動の解析には，流体力学の知識が必須であり，循環器系疾患の原因究明への流体力学の貢献に関心が集まっている．

血液流動の解析方法には，実際に実験を行う手法とコンピュータシミュレーションを用いる手法がある．本来は，体内の血液流動の実測を行うのが望ましいが，それには多くの困難が伴う．そこで近年，盛んに行われつつあるのがコンピュータシミュレーションを用いる手法である．コンピュータシミュレーションによる解析の大きな利点は，患者に対し非侵襲的な流動解析が可能な事である．近年のコンピュータ技術の発展に伴って，血液流動解析におけるコンピュータシミュレーションの活用範囲は次第に広がった

てきている。このような背景から，コンピュータシミュレーションに対する医療分野からの期待は大きい。

1.2 血液について⁽¹⁾

血液は，赤血球，白血球，血小板などの有形成分及び血漿からなる。全血中に含まれる有形成分は一般的な人間の場合約 50%である。それぞれの成分は，血中濃度や形状が異なり，また別々の役割を担っている。

1.2.1 血液中の有形成分 図1は赤血球の断面図である。赤血球は，直径 $5 \sim 10 \mu\text{m}$ の両凹円盤形を有しており，有形成分中最も大きい割合を占めている。その主な役割は，肺から体内へ酸素を運搬し，また体内で生成された二酸化炭素を肺まで運搬することである。赤血球膜は脂質二重層とタンパク質の網目構造からなる。赤血球内部に含まれるヘモグロビンは，酸素，二酸化炭素と結合する役割を担っている。赤血球は，常に両凹円盤形状を維持するのではなく，赤血球よりも細い径を有する毛細血管通過時や疾病時などに，パラシュート型や弾丸型，鎌状などに変形する事が知られている。

白血球は，アメーバ状をしており，赤血球 1000 個に対して 1 個の割合で存在している。血管内だけでなく，毛細血管からリンパ管へも移動し，体内に侵入した細菌を駆除

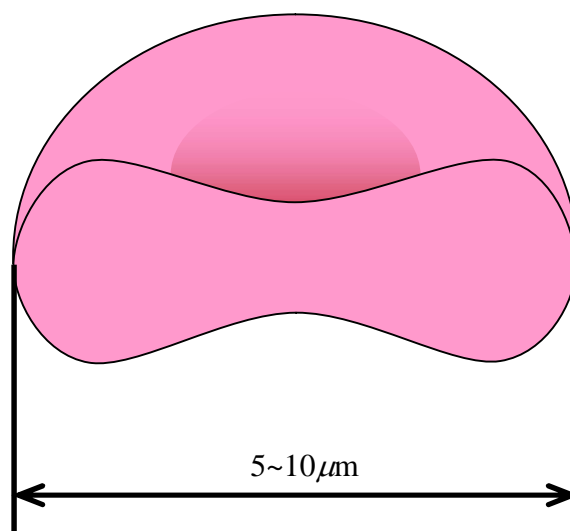


Fig.1 Erythrocyte

する役割を担っている。白血球には顆粒白血球，リンパ球など数種類ある。

血小板は，赤血球や白血球と比較すると小さく，形状もいびつである。血液内での個数は赤血球の 1/10 程度である。血管が損傷し，血液が空気に触れた際，血小板は凝固し，血管を修復する。その他にも，血管内で傷害を受けた際に凝固を引き起こす事が知られている。

1・2・2 血漿 血漿はアルブミン，グロブミン，フィブリノゲンなどの血漿タンパクを含んだ，弱アルカリ性水溶液である。その 90% 以上を水が占めている。血漿タンパクは全体の 10% 程度である。血漿の浸透圧は，0.85 ~ 0.90% NaCl 水溶液と同等である。

1・3 血液循環器系と循環器系疾患

人体には，全身くまなく血管網が張り巡らされており，血管内では，血液が絶えず循環している。人間は血液を介して酸素及び二酸化炭素の輸送や，その他生命を維持していく上で重要な，様々な恩恵を受けている。

血液循環は，心臓の拍動によって促される。図 2 に血液循環器系の模式図を示す。循環器系は，心臓を含めると左心房，左心室，大動脈，動脈，細動脈，毛細血管，細静脈，静脈，大静脈，右心室，右心房，肺動脈，肺，肺静脈などから成り。その全長は 10 万 km にも及ぶ。血管は，大動脈での数 cm から，太い動脈で数 mm，毛細血管で数 μ m と，徐々にその径を細めつつ分岐していく。毛細血管まで分岐した後，再び合流し静脈，大静脈へと至る。

血管は，弾性を有している。血管弾性は，拍動によって上下する流量に併せて血管径を変更し，血管へ圧力が急激に掛かるのを緩和する事に貢献している。しかし，血管は年数が経つに従って弾性を失っていく。弾性を失った血管は，圧力を緩和する能力が著しく低下するが，生命を維持していく上では血液流動が必須であり，血管は弾性を失っても，血液の循環を行いつつなければならない。その結果として，血管へ断続的な高負荷が掛かり，血管において致命的な疾患が引き起こされる。主な循環器系疾患には，くも膜下出血，脳梗塞，心筋梗塞などがあり，それら疾患の予備軍として，動脈硬化とそれに伴った血管狭窄，そして動脈瘤などがある。

血液流動の流体力学的特徴

血液流動は、心臓の拍動によって促される。その流動は、時間的に流速が変化する拍動流である。血管断面での平均流速の時間変化は、動脈の場合 $20\text{cm/s} \sim 50\text{cm/s}$ と広範囲に亘る⁽²⁾。抹消血管である毛細血管内では、流量は数 $\mu\text{m/s}$ と微小な上、拍動の影響は確認できないほど小さくなる。毛細血管で一度減少した流速と拍動の影響は、その後血管が合流を繰り返すに従って増加していき、静脈内において再び拍動流となる。

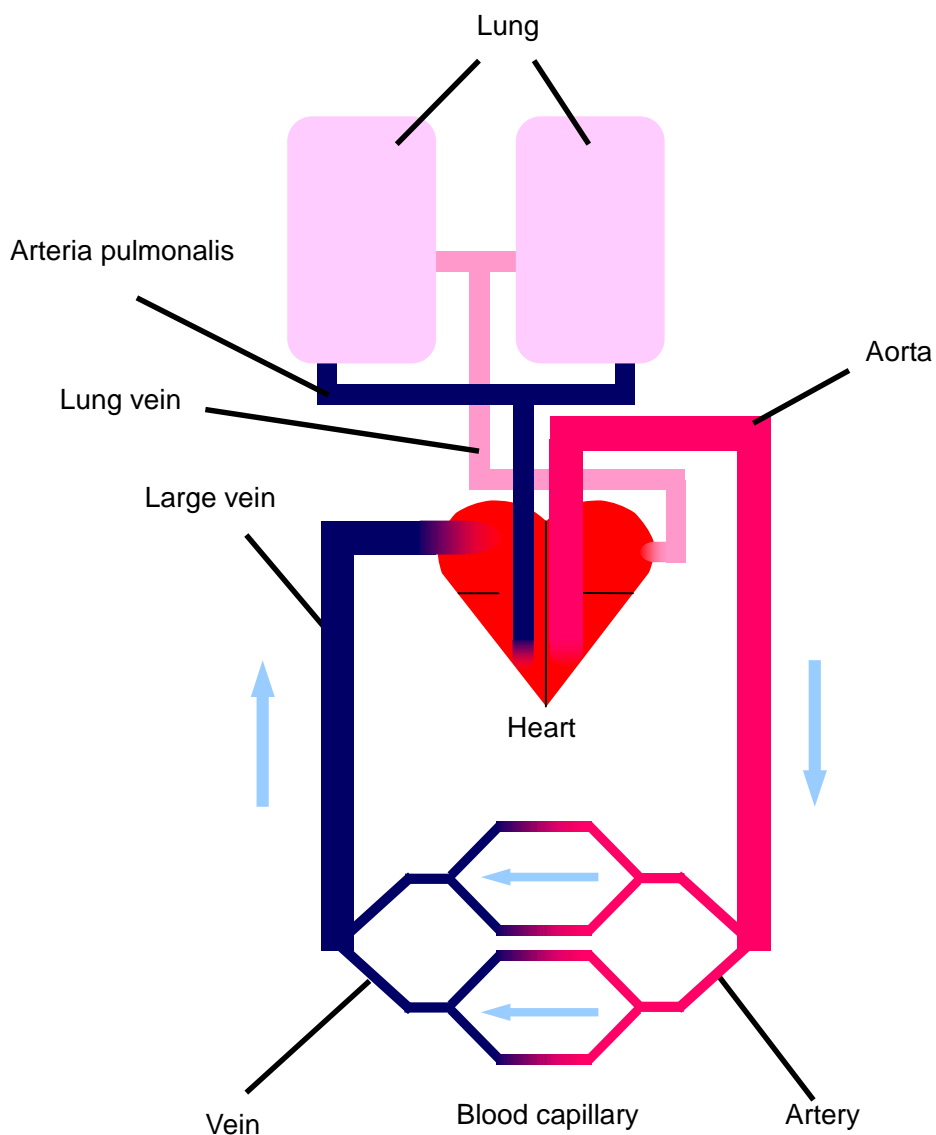


Fig.2 Circulatory system

血液の通り道である血管の径は、大動脈において数 cm、毛細血管において数 μm と広範囲に亘る。前項でも述べたように、血液中には、例えば赤血球の場合 1mm^3 中に約 500 万個と、数 μm の有形成分が多く含まれている。血液流動を厳密に解析するには、血管の種類によらず有形成分一つ一つの挙動解析を行うのが好ましい。しかし、近年の流動解析分野の研究の大部分を担っている CFD 分野において、そのような解析を動脈など太い血管に適用し流れ解析を行うには、高性能なコンピュータによる莫大な計算が必要となる。このような背景から、現在のところ循環器系全体の流れを一つのスケールで行うのは困難である。

以上の問題から、現在、血液流動の捉え方は血管の種類によって異なる。動脈のような太い血管においては、血液は血漿中に赤血球などを含んだ非ニュートン流体と捉える

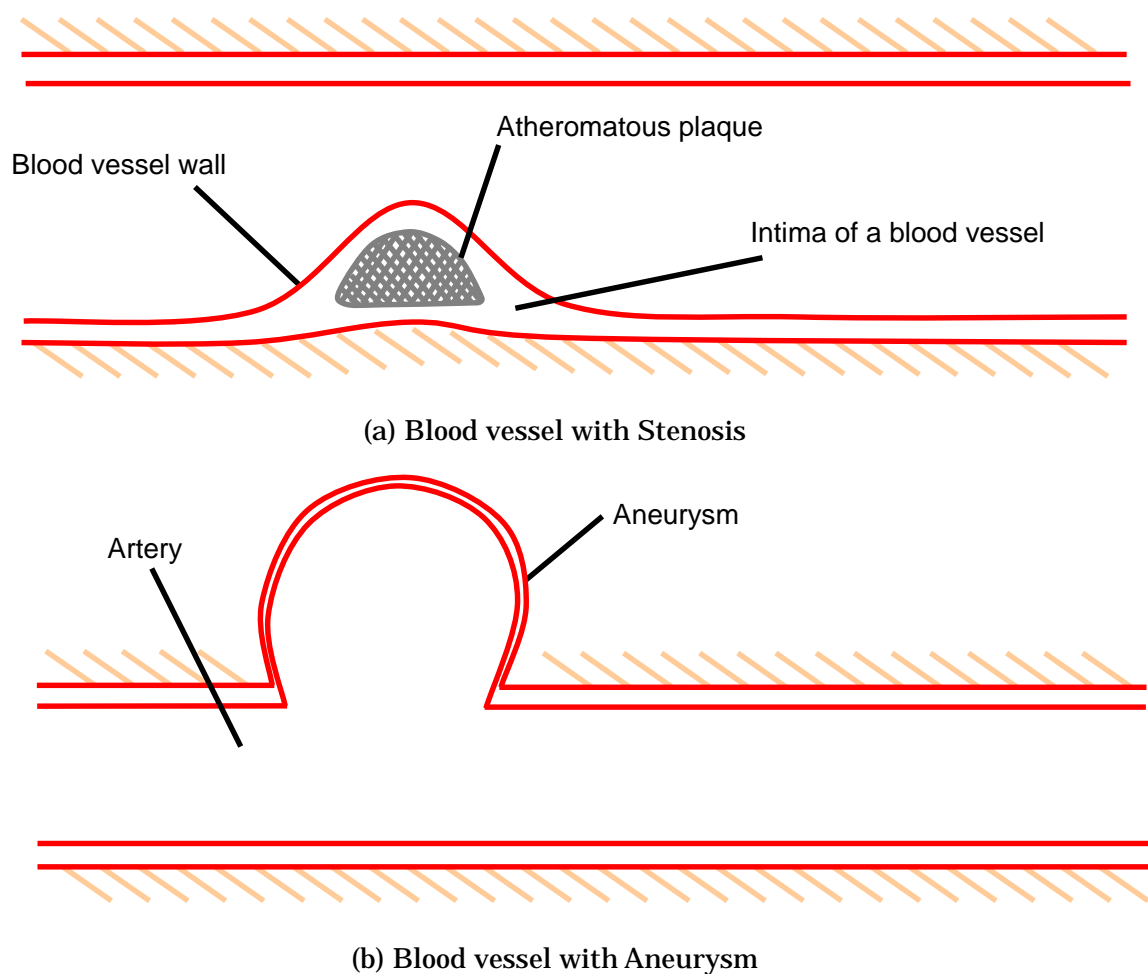


Fig.3 Circulatory system diseases

のが主流である。実際に、血液のせん断実験では血液がシアニング特性やチクソトロピーを示すとの報告⁽³⁾もあり、血液を非ニュートン流体と捉える事は流体力学の分野でも一般的になりつつある。一方で、赤血球径よりも細い毛細血管などでは、言わば赤血球の変形挙動そのものが血液流動であり、一つ一つの赤血球変形能の解析が毛細血管内での血液流動解析に繋がる。この2つのスケールを使い分ける境界は、今のところ明確にはされていないが、細動脈内における赤血球と流体との連成問題を解析した例⁽³⁾などがある。

1・4 血液流動解析の課題

血液流動の数値解析は、血液モデルとしてニュートン流体を用いるのが主流になっている^{(5),(6),(7)}。この大きな理由の一つとして、主に低せん断領域で現れる血液の非ニュートン性は、高流量な血管内では無視できると考えられてきた背景がある。しかし、血液流動の大きな特徴として拍動流がある。拍動流下では、高流量時と低流量時で10倍近く流量が上下するため、実際に非ニュートン性を考慮しなくていいのか否かについては、まだ議論の余地が残っている。現在、市販の流動解析ソフトウェアは多く存在する。そのどれもが形状に対する汎用性を有しており、基本的に複雑な形状を有している血管の再現は高い精度で行う事が出来る。一方で流体モデルに対する汎用性は低く、非ニュートン流体の解析はあまり行う事が出来ない。この市販ソフトの流体に対する汎用性の低さも、血液モデルとして非ニュートンモデルが定着して来なかった背景の一つである。

近年、循環器系疾患の原因究明を目的とした血液流動のコンピュータシミュレーションは盛んに行われてきている。鳥谷ら⁽⁴⁾、大島ら⁽⁵⁾、劉ら⁽⁶⁾は、血液モデルとしてニュートン流体を用い、実際の患者の医療画像から忠実に再現した血管モデル内の血液流動の解析を行っている。石川ら⁽⁸⁾は、Biviscosityモデルを用いた二次元狭窄部の流れの解析を行っている。その他、Cassonモデル、Carreau-Yasudaモデルを用いた解析^{(9),(12)}など、解析に用いられてきた血液の非ニュートンモデルは数種類存在する。

1.5 研究目的

現在，血液モデルは，ニュートン流体も含めて数種類あるものの，どのモデルを用いるのが最適かについては明らかではない．また非ニュートンモデルを用いた三次元解析はあまり行われておらず，三次元領域で現れる非ニュートン性の影響は未だ不明な部分が多い．本研究は，上述の3種類の血液非ニュートンモデルおよびニュートン流体モデルを用い，狭窄部を有した血管及び動脈瘤を有した血管の三次元血液拍動流の数値解析を行う．壁面に掛かるせん断応力や，今まで議論されてこなかった三次元方向への流線の違いなど，各血液モデルの特徴について議論を行う．

第2章 支配方程式と血液モデル

2.1 支配方程式

2.2.1 基礎方程式 本研究では，血液は非圧縮性流体とする．非圧縮性流体の連続の式，及び運動方程式は以下のように表される．

・ 連続の式

$$\nabla \cdot \mathbf{v} = 0 \dots\dots\dots (1)$$

・ 運動方程式

$$\rho D\mathbf{v} / Dt = -\nabla p + \nabla \cdot \boldsymbol{\tau} \dots\dots\dots (2)$$

ここで， \mathbf{v} は速度ベクトル， ρ は密度， $\boldsymbol{\tau}$ は偏差応力テンソル， $D\mathbf{v}/Dt$ は速度ベクトルの実質微分であり，次のように定義される．

$$D\mathbf{v} / Dt = \partial\mathbf{v} / \partial t + \mathbf{v} \nabla \cdot \mathbf{v} \dots\dots\dots (3)$$

2.2 血液の非ニュートンモデル

2.2.1 Casson モデル Casson モデルの構成方程式は一次元では以下のように表される⁽¹³⁾．

$$\sqrt{\tau} = \sqrt{S_y} + \sqrt{\mu \dot{\gamma}} \dots\dots\dots (4)$$

ここで、 τ はせん断応力、 S_y は降伏応力、 μ は無限せん断粘度、 $\dot{\gamma}$ はせん断速度である。式 3 を三次元に拡張すると

$$\boldsymbol{\tau} = \left(S_y / \sqrt{2II} + 2\sqrt{S_y\mu} / \sqrt[4]{2II + \mu} \right) \mathbf{A} \dots\dots\dots (5)$$

となる。ここで \mathbf{A} は変形速度テンソル、 II は変形速度テンソルの第二不変量で以下のように表される。

・変形速度テンソル

$$\mathbf{A} = \left(\nabla \mathbf{v} + (\nabla \mathbf{v})^T \right) / 2 \dots\dots\dots (6)$$

・変形速度テンソルの第二不変量

$$II = \mathbf{A} : \mathbf{A} \dots\dots\dots (7)$$

2・2・2 **Biviscosity モデル** Biviscosity モデルの構成方程式は次の通りである⁽¹⁴⁾。

$$\boldsymbol{\tau} = \left(S_y / \sqrt{2II} + \mu \right) \mathbf{A} \dots\dots\dots (8)$$

2・2・3 **Carreau-Yasuda モデル** Carreau-Yasuda モデルの構成方程式は次のように表される⁽¹⁵⁾。

$$\boldsymbol{\tau} = \left(\mu + (\mu_0 - \mu) / \left(1 + (\lambda II)^b \right)^a \right) \mathbf{A} \dots\dots\dots (9)$$

ここで μ_0 はゼロせん断粘度、 λ は緩和時間、 a, b は任意の指数である。なお、式(5)、(8)は、 $II=0$ の点において微分不可能となる。そのため本研究では、それぞれの式に以下のような修正を加えた。

$$\boldsymbol{\tau} = \left(S_y / \sqrt{2II + \delta} + 2\sqrt{S_y\mu} / \sqrt[4]{2II + \delta + \mu} \right) \mathbf{A} \dots\dots\dots (10)$$

$$\boldsymbol{\tau} = \left(S_y / \sqrt{2II + \delta} + \mu \right) \mathbf{A} \dots\dots\dots (11)$$

ここで、 δ は微分不可能点を解消するための修正パラメータである。式(8)、(9)は、 $S_y=0$ でニュートン流体の構成方程式であるニュートンの式となる。

第3章 狭窄部を有する動脈内拍動流の解析

3.1 背景と目的

血管壁は内膜，中膜，外膜の層構造を有している．この層構造が崩れ，コレステロールの沈着などにより動脈の弾性が失われる状態を動脈硬化という．動脈硬化は粥上動脈硬化と細小動脈硬化に分けられる．動脈などの太い血管内で発生する症状は，主に粥上動脈硬化である．

粥上動脈硬化は，血管内膜に出来た損傷からコレステロールなど(アテロームプラーク)が血管内膜に侵入し，内側から血管壁を押し上げ血管の狭窄を引き起こす症状である．この血管の肥大部位をアテロームという．肥大したアテロームは時に血管壁より解離する．解離したアテロームは下流側血管の閉塞を引き起こし，部位によっては心筋梗塞などの致命的な疾患の原因となる．

血管狭窄部は血液流動にとって障害物となり，その周辺の流れは複雑である．そのためアテロームの解離は血液流動によって促される事が示唆されているが，その詳しいメカニズムは今のところ明らかではない．本研究では，狭窄部を有した血管内における血液非ニュートンモデルの違いを明らかにすることを目的として，狭窄部を有する動脈内拍動流の解析を行う．疾患発生の要因と考えられている壁面せん断応力の違い，そして，三次元方向の流れの違いなど，流れ場の違いについて調べる．

3.2 数値解析

解析領域を図4に示す．血管は直径 D の円筒形である．座標系は図のように，主流方向を x とした．領域狭窄部は円形で中心は $x=5D$ ， $z=-0.5D$ に位置している．管直径は太い動脈を想定して $D=7\text{mm}$ ，血液の各パラメータは $\rho=1050\text{kg/m}^3$ ， $\mu=0.004\text{Pa}\cdot\text{s}$ ， $S_y=0.01\text{Pa}^{(16)}$ ， $a=1.23$ ， $b=0.64$ ， $\mu_0=0.16\text{Pa}\cdot\text{s}$ ， $\lambda=8.2^{(17)}$ ， δ は血液のせん断粘度測定の実験値⁽¹⁸⁾より最小二乗法を用いて $\delta=0.04\text{1/s}^2$ と決定した．上記の直径における拍動流の流量波形は，文献⁽¹⁹⁾より図5のように決定した．拍動の周期は1sである．流量波形は $1.5\text{cm}^3/\text{s}\sim 17.5\text{cm}^3/\text{s}$ の範囲で上下する．これは太い動脈の流量と同等である．

解析領域を約40万の四面体一時要素で分割した。境界条件は、入り口において各モデルの完全に発達した流れ、壁面においてすべりなし、出口において、速度の x 方向勾配が0、圧力0とした。初期条件は、拍動周期中 $t=0$ sにおける流量時の定常解とした。初期条件の影響を考慮し、計算は拍動5周期に亘って行なった。

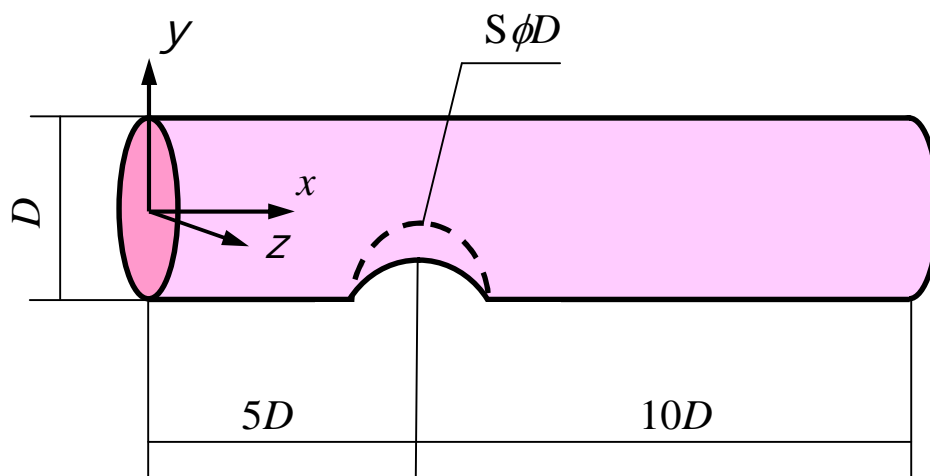


Fig.4 Coordinate system and flow geometry

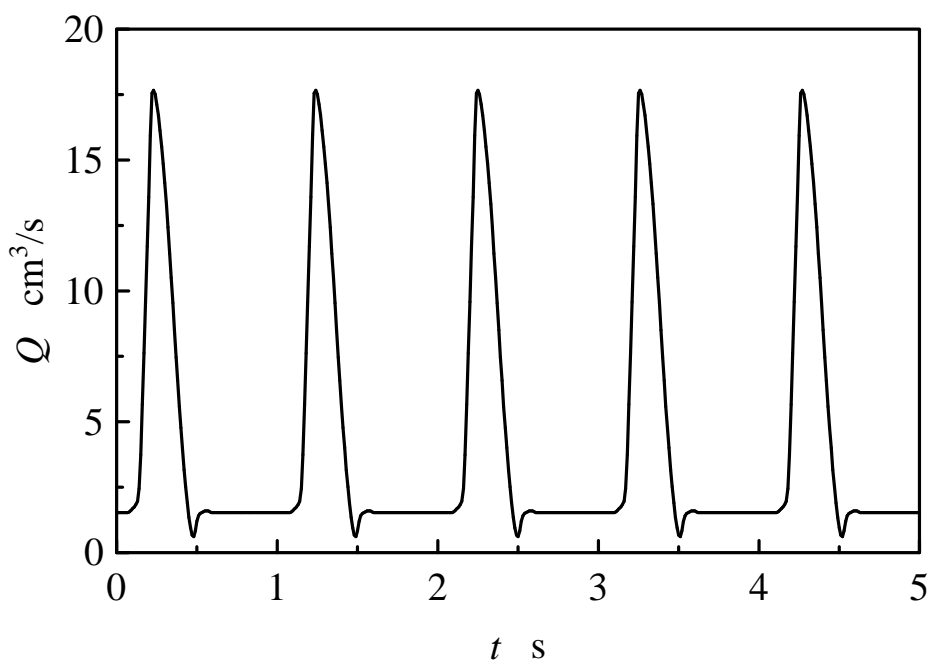
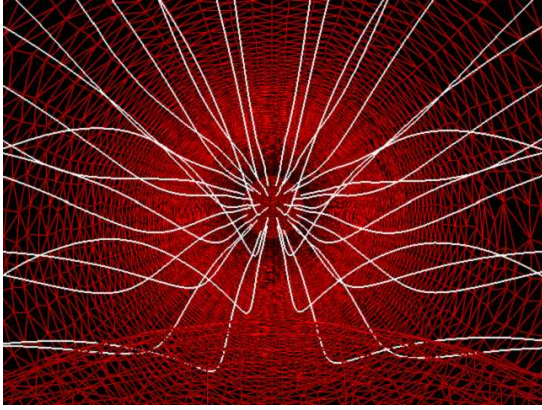


Fig.5 Pulsatile waveform of flux

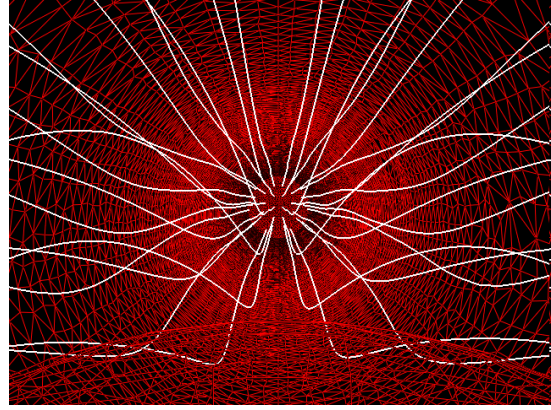
3・3 解析結果と考察

3・3・1 流線 図 6 (a) ~ (u) に $t=3.00s \sim 4.00s$ における非ニュートンモデルおよびニュートン流体モデルの狭窄周辺での流線図を示す．図中，白線は流線を表し，赤線で構成されている三角形要素は血管壁面を表している．図は，狭窄上方から下流側を見た図である．

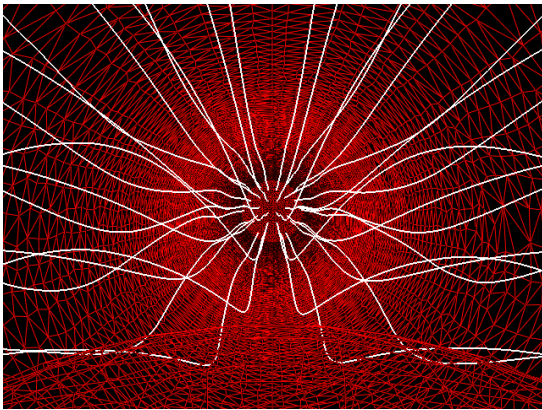
(a) ~ (d)は $t=3.00s \sim 3.15s$ における流線である． $t=3.00s$ において，モデル間で流線の違いはほぼ存在しない． $t=3.15s$ までは流量波形の定流量期であるため，流れは $3.00s \sim 3.15s$ の範囲において時間的にほぼ変化しない．(d) ~ (i)は拍動周期中流量の変化が著しい $t=3.15s \sim 3.40s$ における流線である． $t=3.15s$ まで流線はほぼ狭窄に沿って描かれるが，流量が増加するに従って，流線は狭窄に沿うことなく下流側へ伸びていく．高流量時では慣性の影響が支配的なため，各モデルとニュートン流体モデルの流れの発達の様子に大きな違いは確認できない．流量のピークは $t=3.25s$ 付近である．流量のピーク時，流れはその流量での定常状態には至っていないため，流量の減少期に至った後も流線は狭窄後方に伸びていく．一方で，減少期中に発達した流れは $3.40s$ 付近においてその時刻における流量での定常状態以上に発達している．そのため，図 6 中(i) ~ (k)である $t=3.40s \sim 3.50s$ における流れは退行し複雑である．その後(k) ~ (u)の定流量期において，流れは安定の方向へと向かう．定流量期での流れは各モデル間で異なる．Casson モデルは定流量期に至った後，速やかに定常状態へと移行していき， $t=3.80s$ 付近で定常流となる．その他モデルが定常状態に至る時刻は，Carreau-Yasuda モデルが $3.85s$ 付近，Biviscosity モデル及びニュートン流体モデルが $3.95s$ 付近である．拍動周期の定流量期では，低せん断領域が占める割合が拍動周期中比較的多いため，高流量時と比較して粘性が流れ場に及ぼす影響が大きい．Casson モデルや Carreau-Yasuda モデルがニュートン流体と比較して速やかに定常流へと至るのは，低せん断領域において高い粘性を有する両モデルの非ニュートン性が流れ場に影響を及ぼしているためである．逆に Biviscosity モデルとニュートン流体の間にほぼ差が現れないのは，Biviscosity モデルでは，さらに低せん断領域でのみ非ニュートン性が現れるためである．以上の結果より，血液の非ニュートン性が拍動周期後半の定流量時，流れの回復に影響を及ぼす事が確認された．



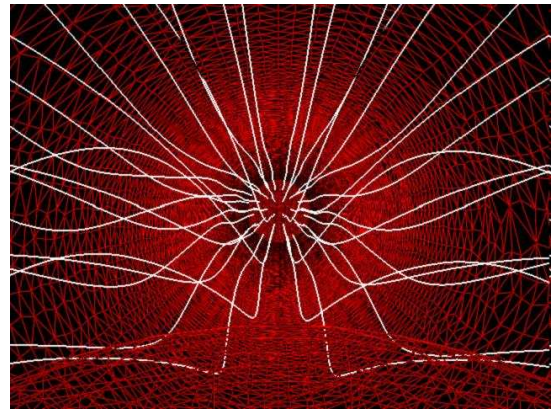
Casson



Carreau-Yasuda

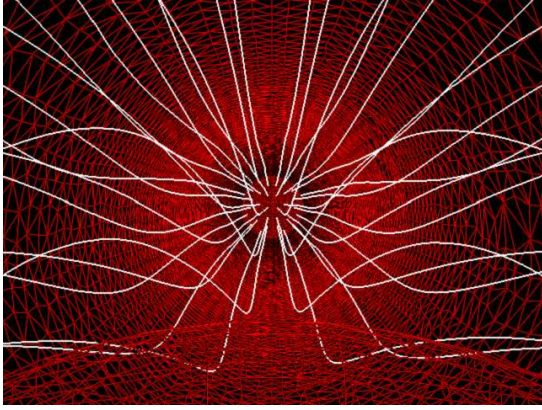


Biviscosity

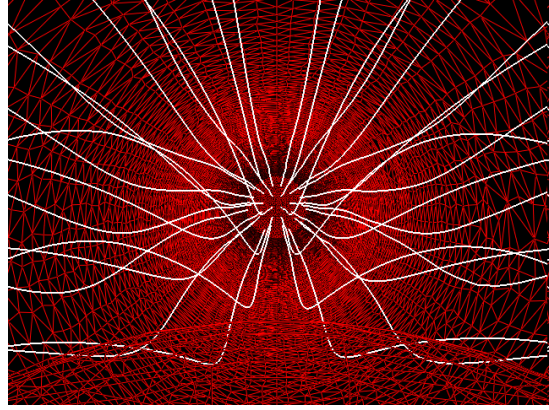


Newtonian

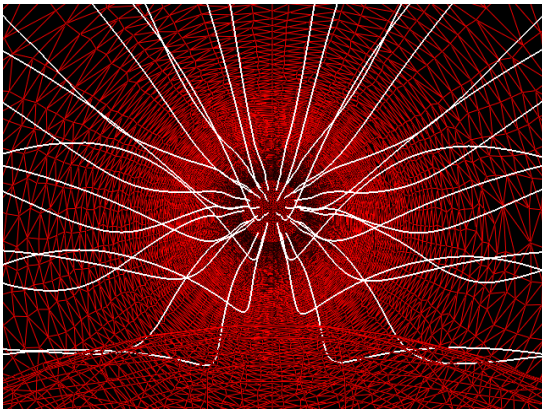
(a) $t=3.00s$



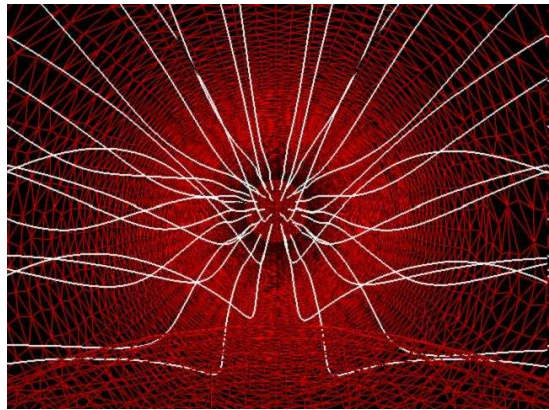
Casson



Carreau-Yasuda

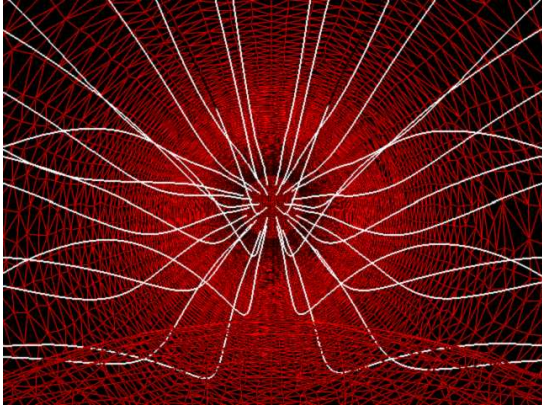


Biviscosity

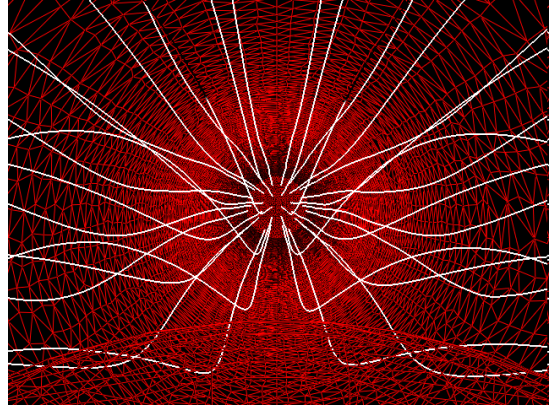


Newtonian

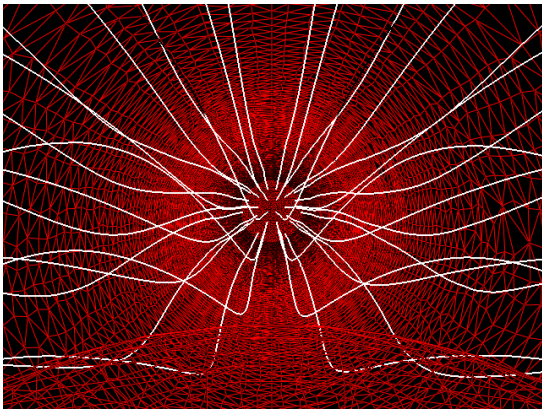
(b) $t=3.05s$



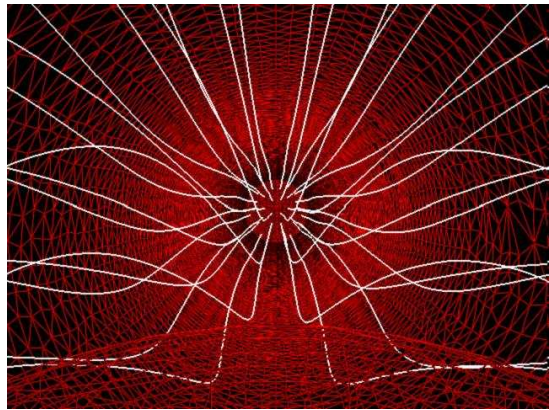
Casson



Carreau-Yasuda

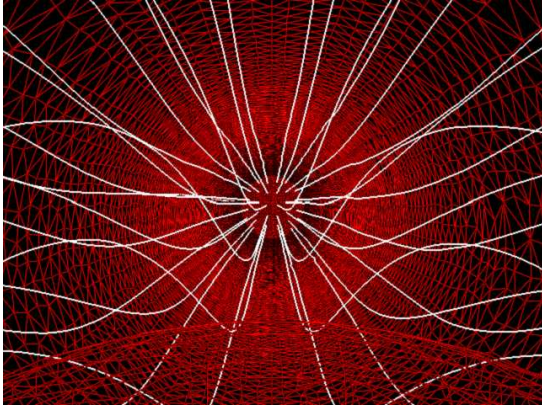


Biviscosity

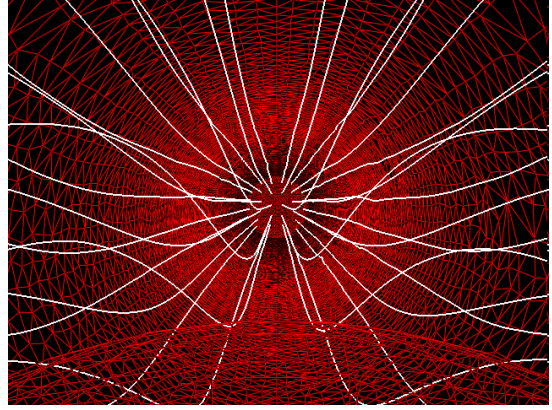


Newtonian

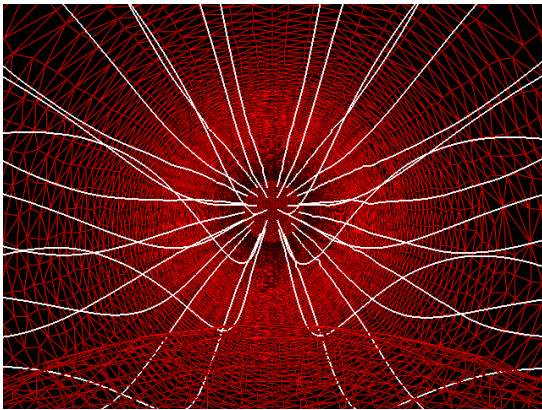
(c) $t=3.10s$



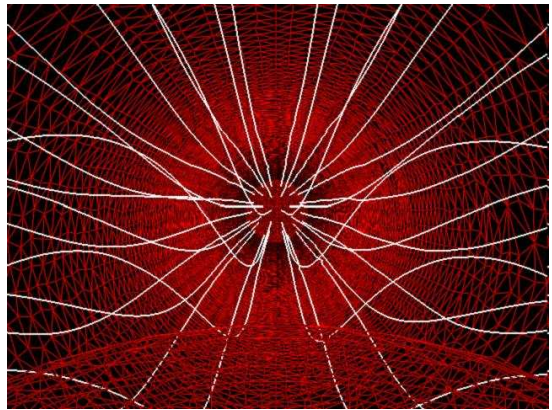
Casson



Carreau-Yasuda

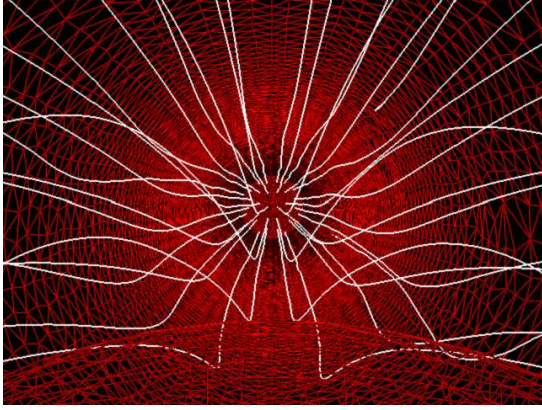


Biviscosity

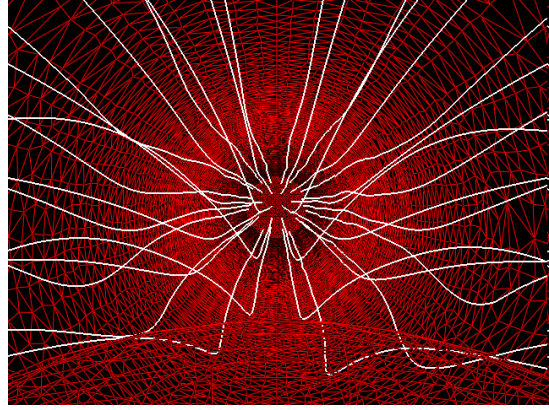


Newtonian

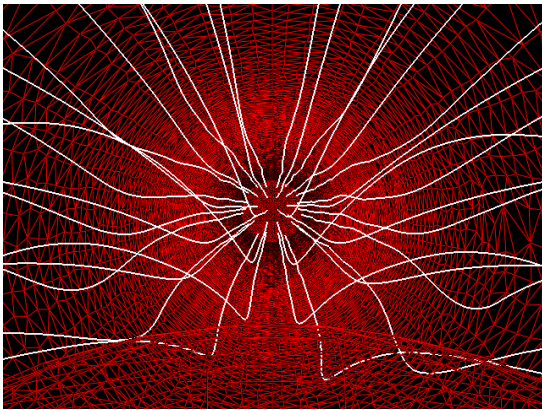
(d) $t=3.15s$



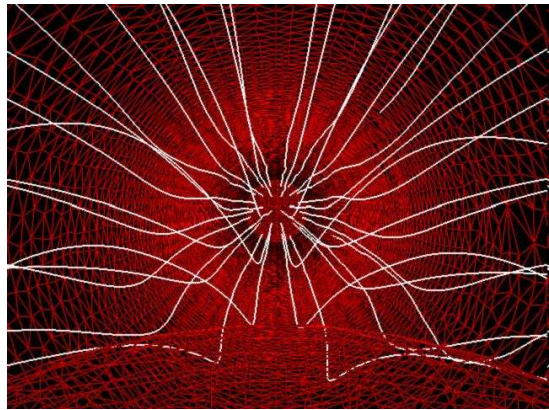
Casson



Carreau-Yasuda

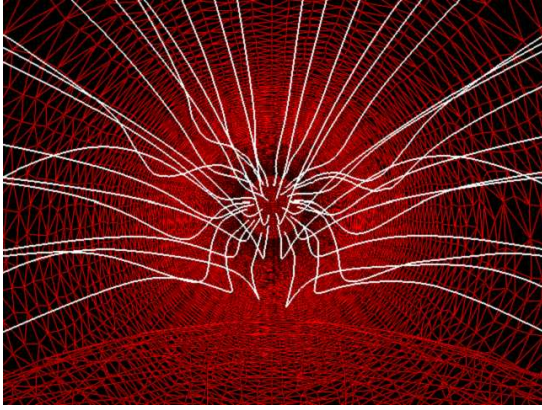


Biviscosity

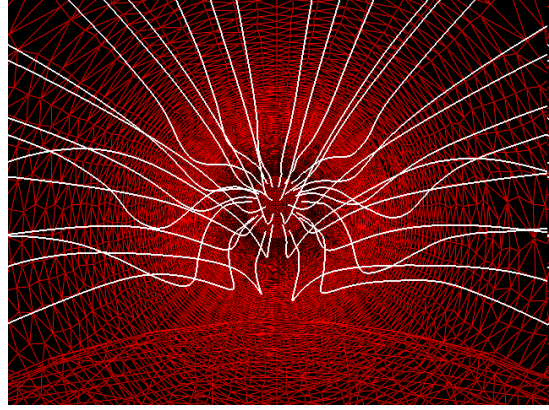


Newtonian

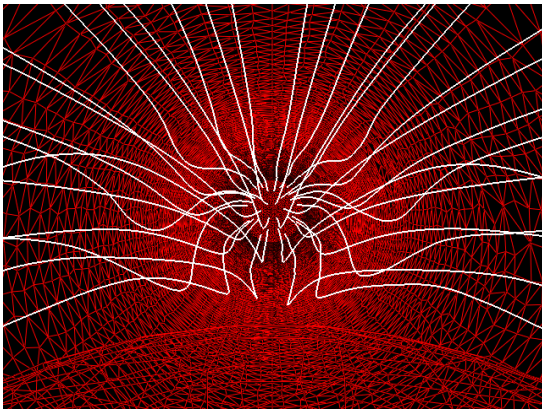
(e) $t=3.20s$



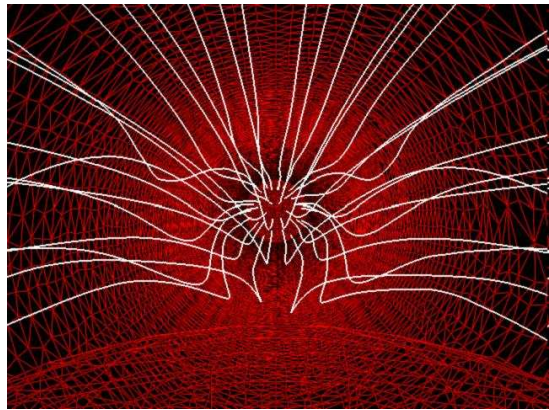
Casson



Carreau-Yasuda

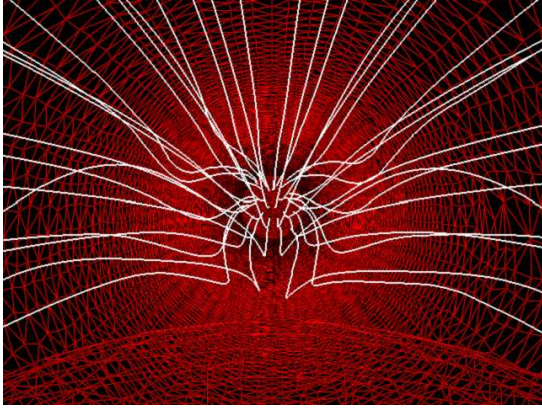


Biviscosity

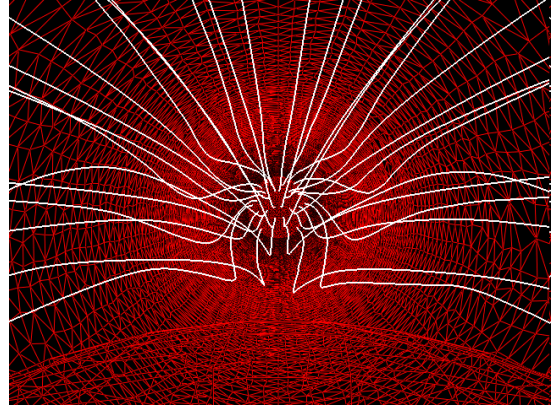


Newtonian

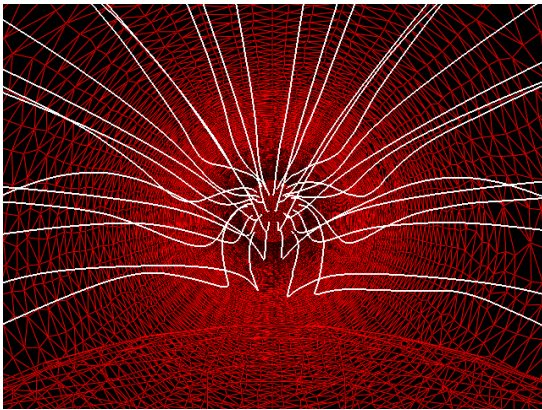
(f) $t=3.25s$



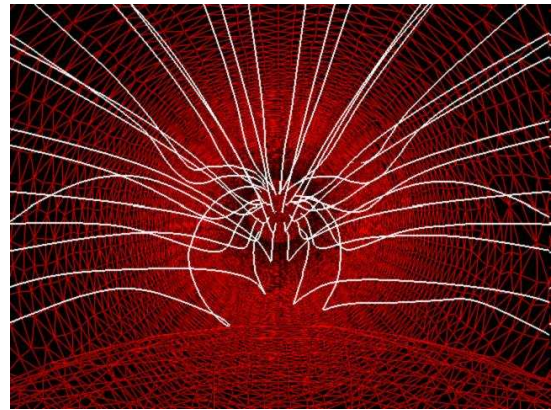
Casson



Carreau-Yasuda

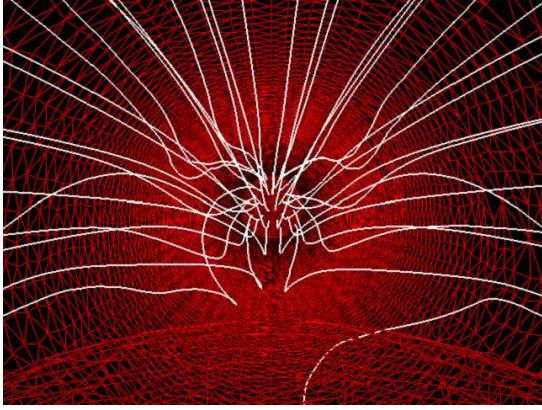


Biviscosity

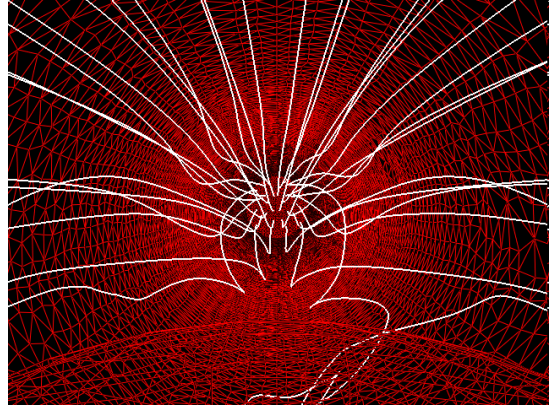


Newtonian

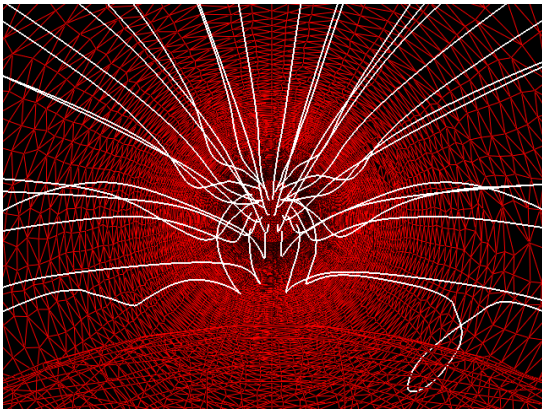
(g) $t=3.30s$



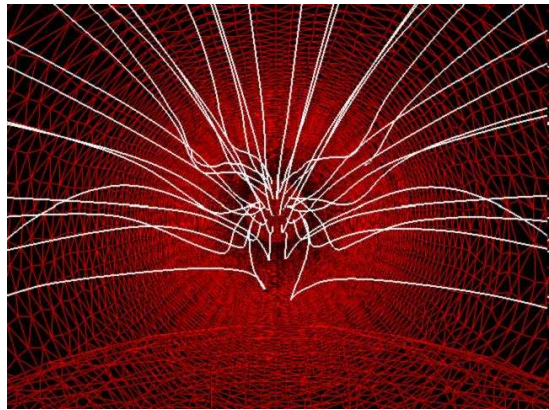
Casson



Carreau-Yasuda

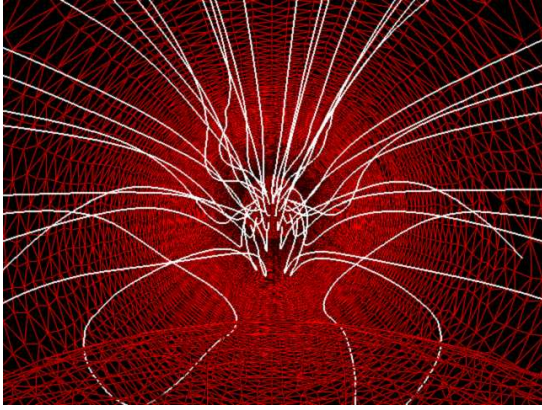


Biviscosity

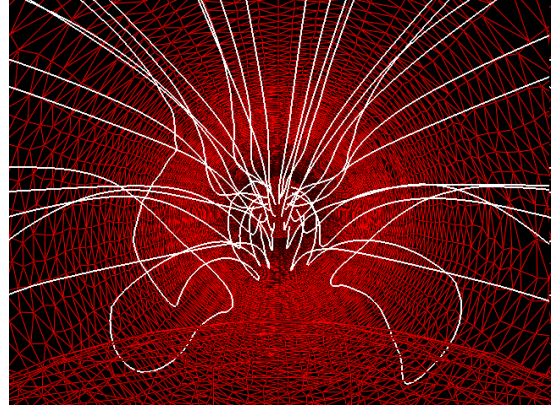


Newtonian

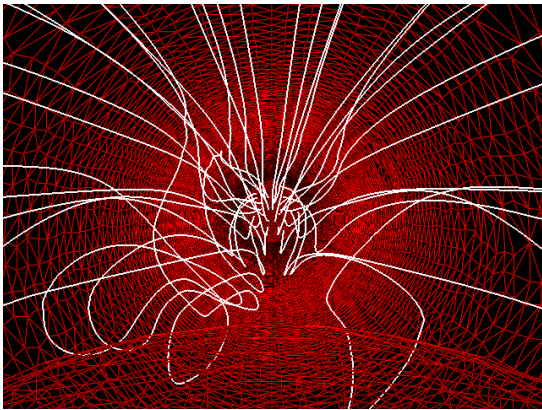
(h) $t=3.35s$



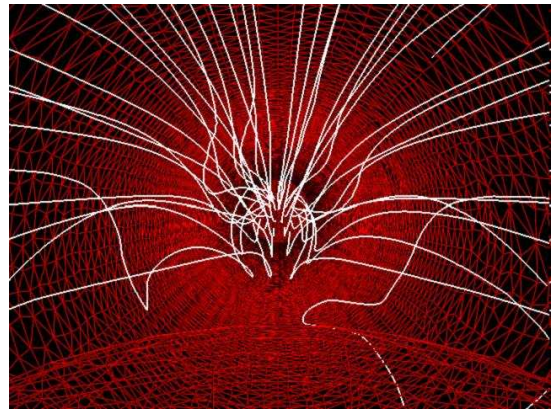
Casson



Carreau-Yasuda

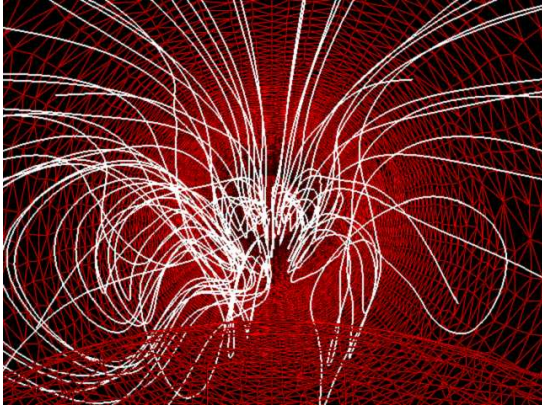


Biviscosity

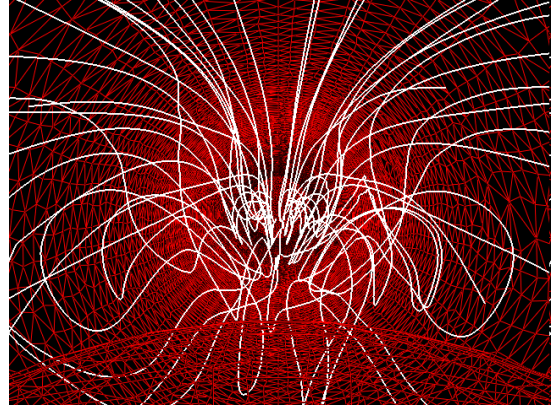


Newtonian

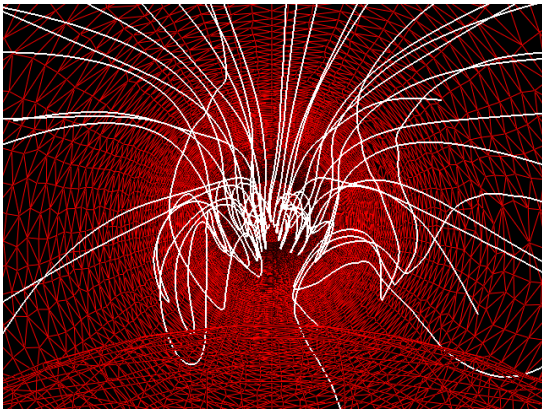
(i) $t=3.40s$



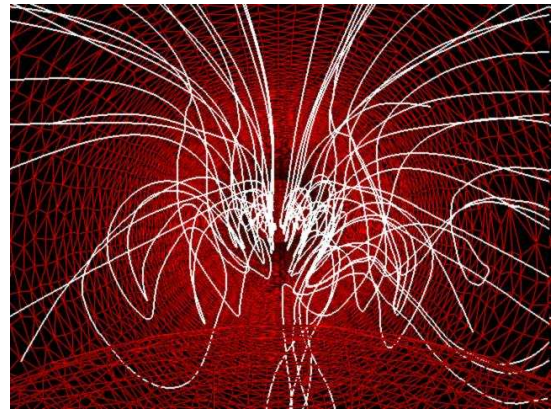
Casson



Carreau-Yasuda

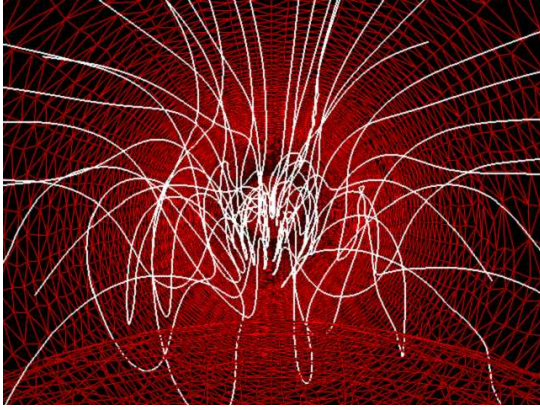


Biviscosity

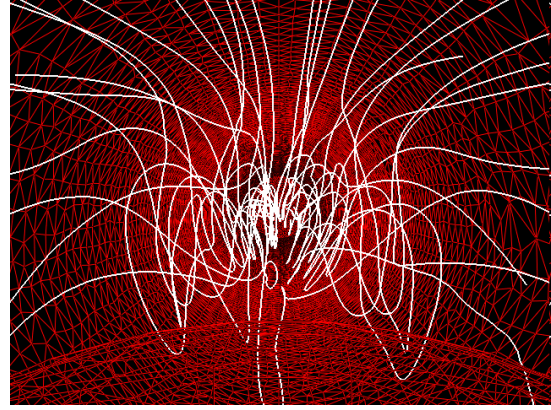


Newtonian

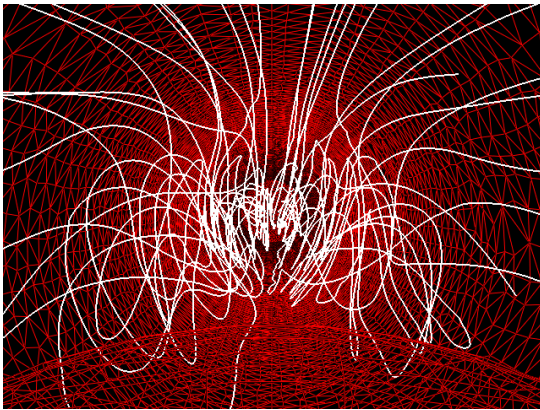
(j) $t=3.45s$



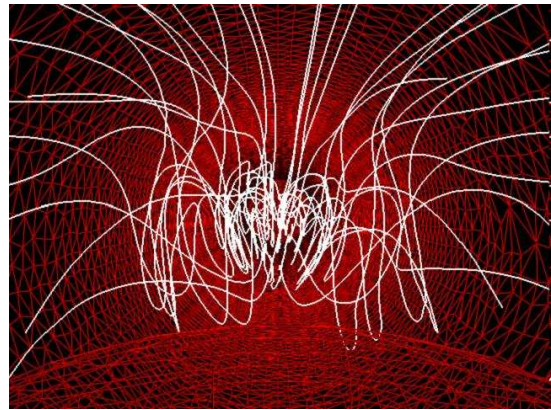
Casson



Carreau-Yasuda

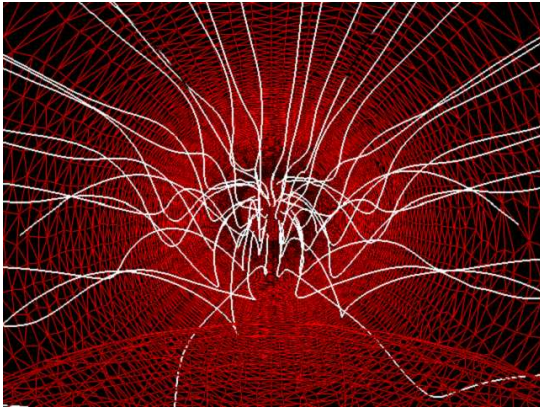


Biviscosity

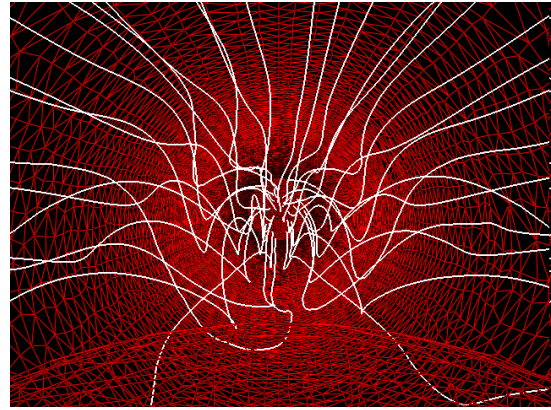


Newtonian

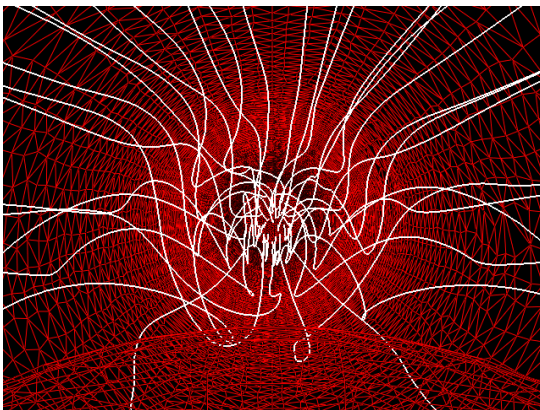
(k) $t=3.50s$



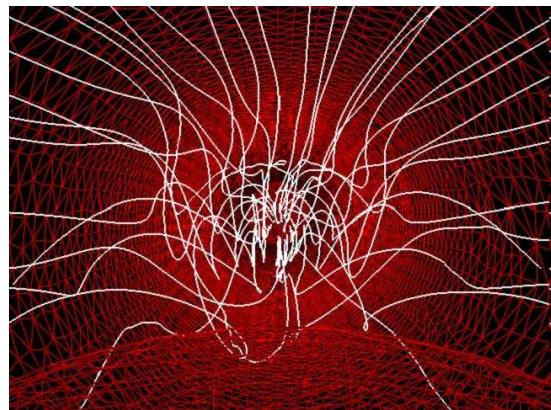
Casson



Carreau-Yasuda

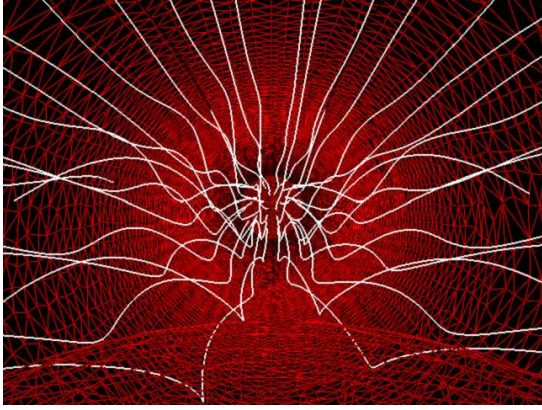


Biviscosity

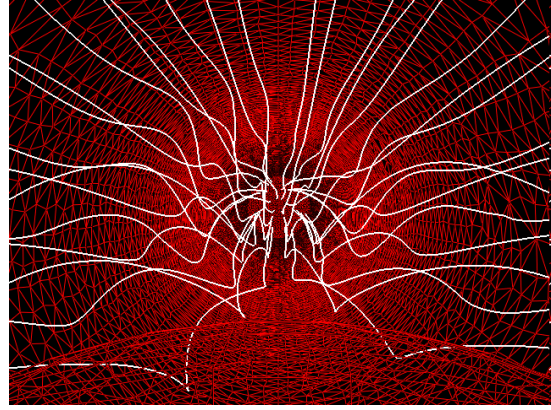


Newtonian

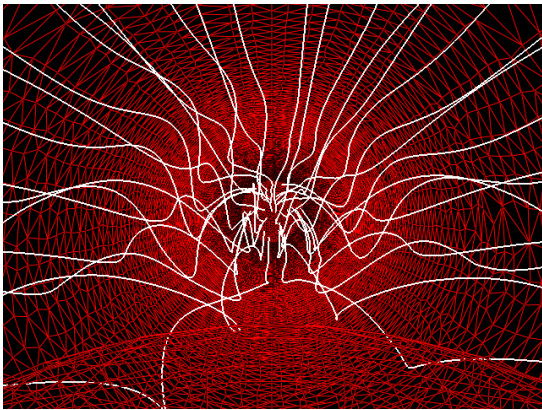
(1) $t=3.55s$



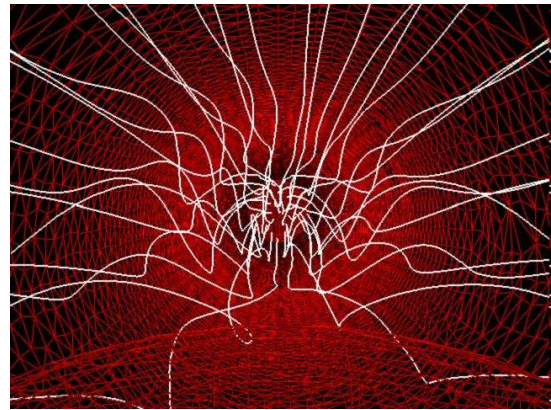
Casson



Carreau-Yasuda

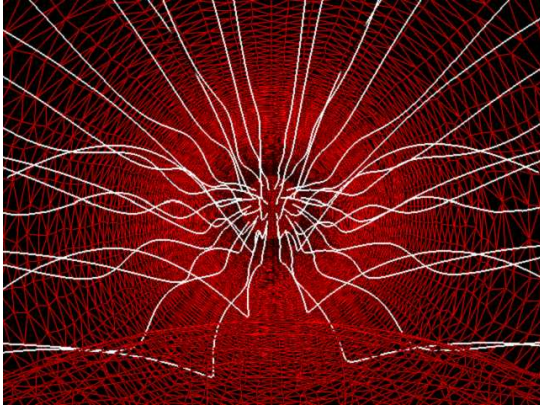


Biviscosity

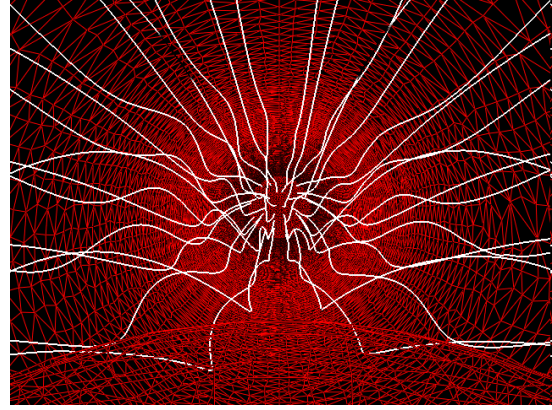


Newtonian

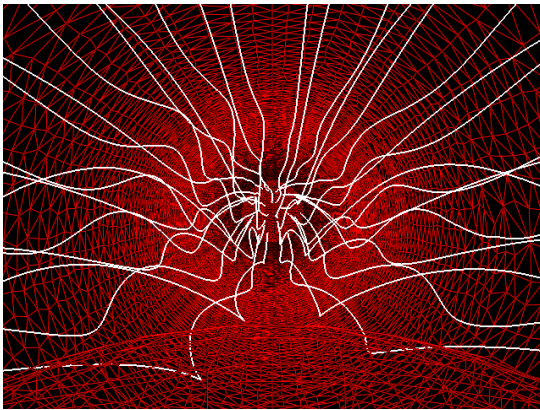
(m) $t=3.60s$



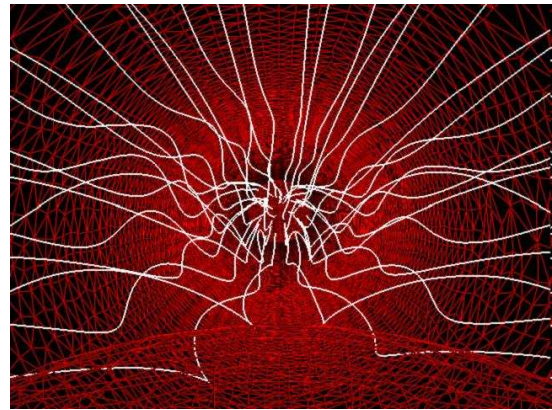
Casson



Carreau-Yasuda

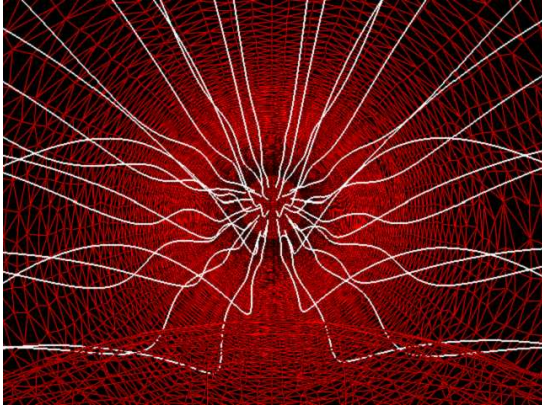


Biviscosity

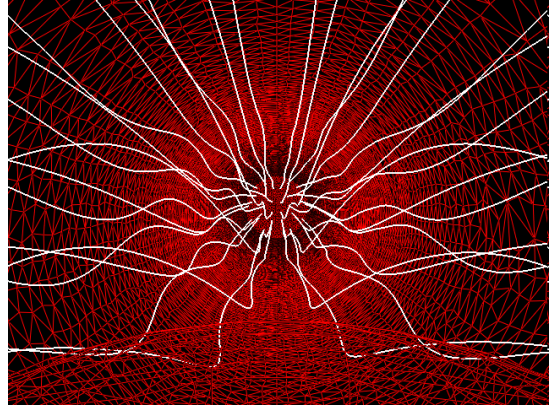


Newtonian

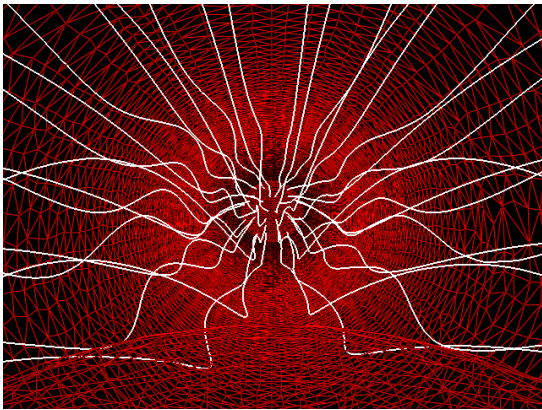
(n) $t=3.65s$



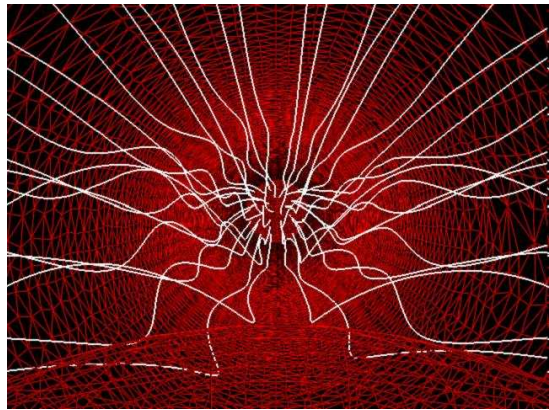
Casson



Carreau-Yasuda

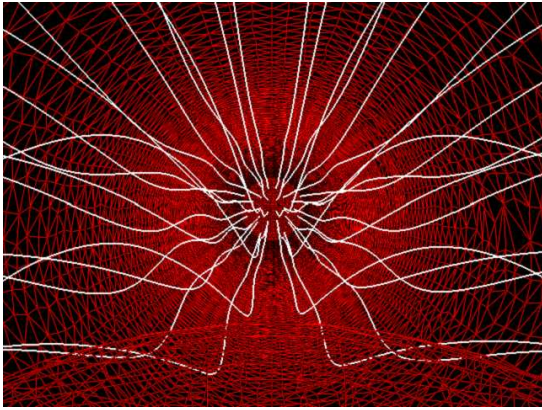


Biviscosity

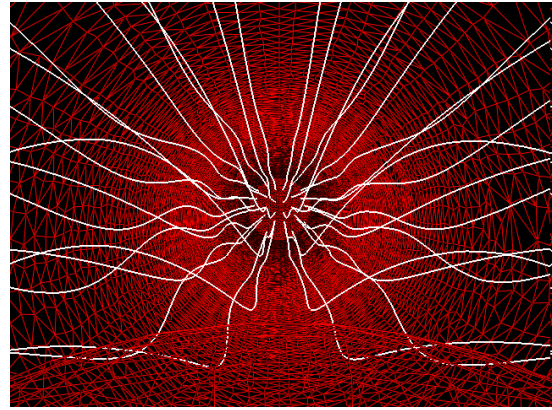


Newtonian

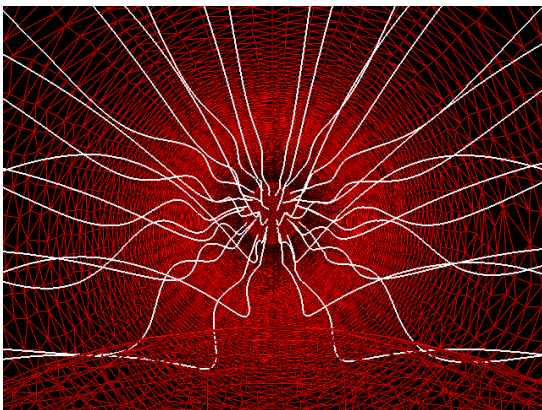
(o) $t=3.70s$



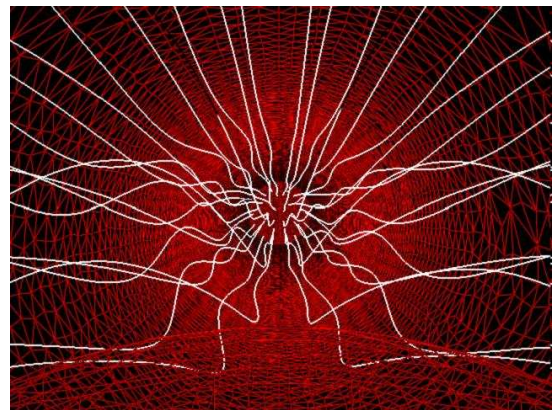
Casson



Carreau-Yasuda

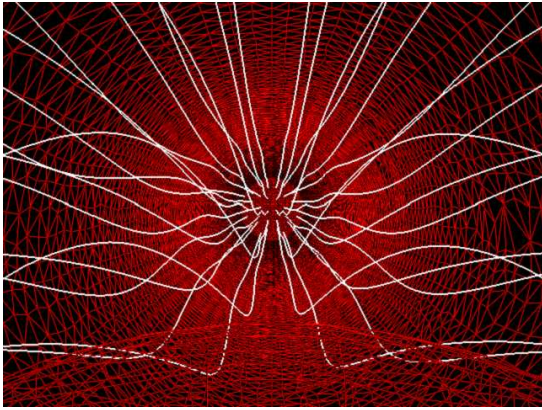


Biviscosity

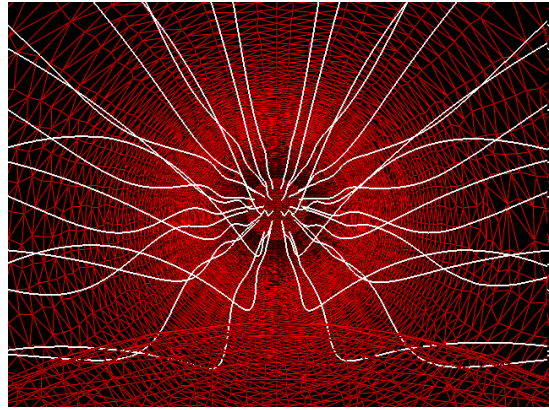


Newtonian

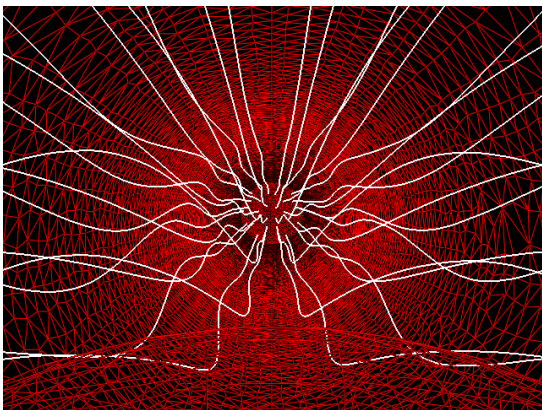
(p) $t=3.75s$



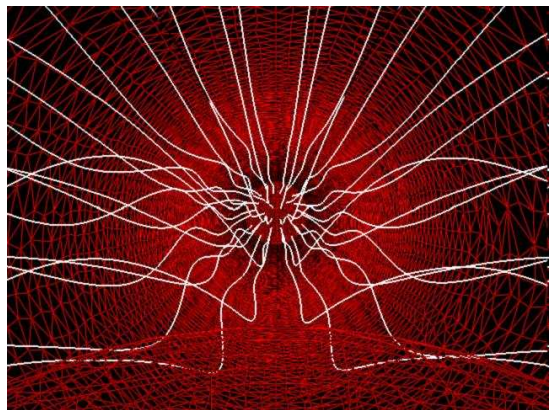
Casson



Carreau-Yasuda

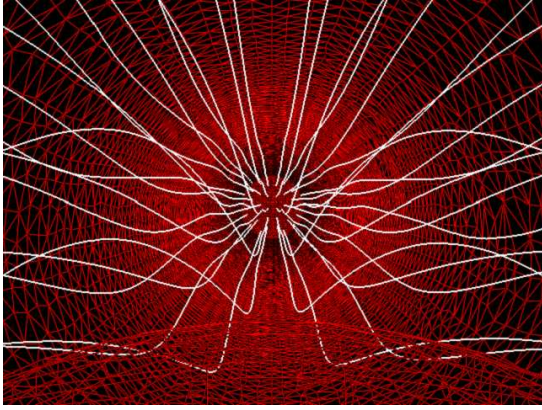


Biviscosity

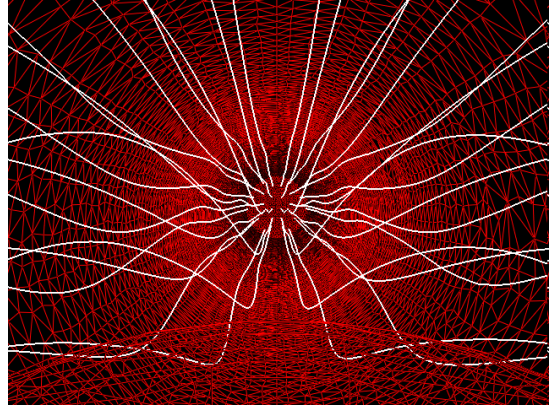


Newtonian

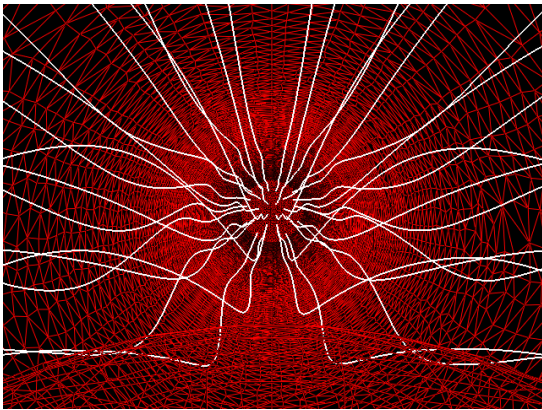
(q) $t=3.80s$



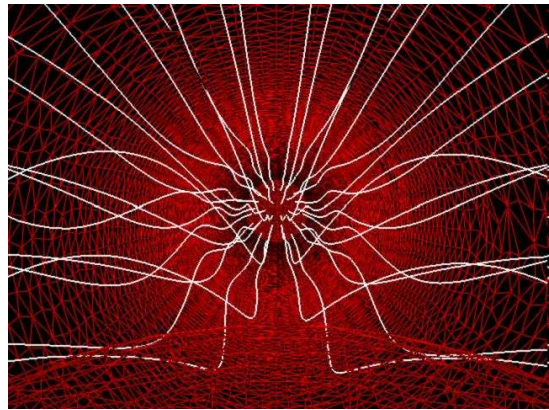
Casson



Carreau-Yasuda

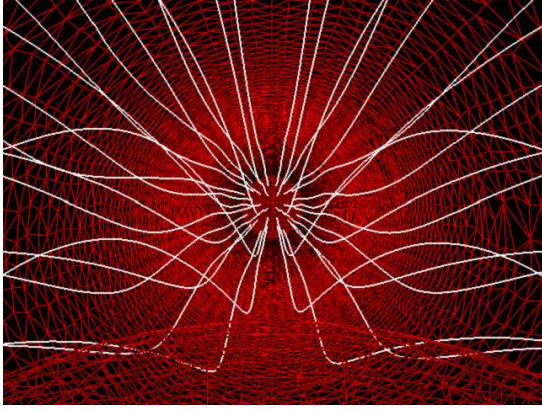


Biviscosity

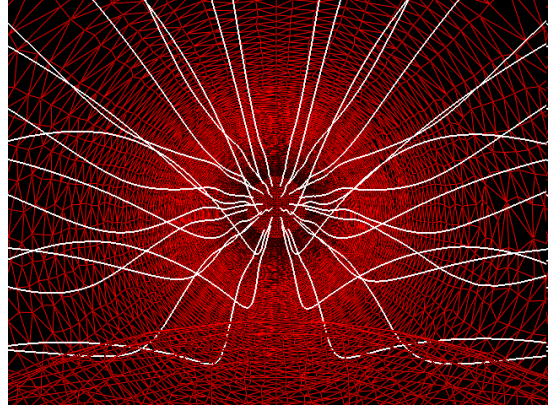


Newtonian

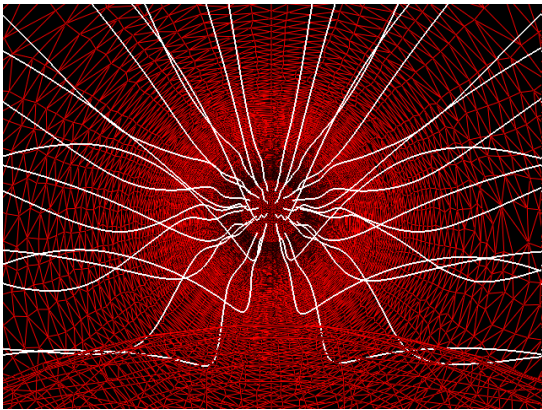
(r) $t=3.85s$



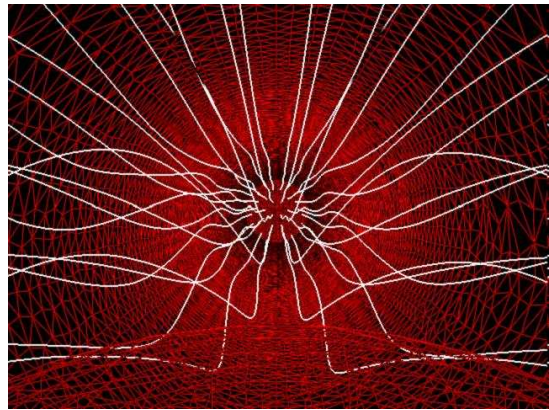
Casson



Carreau-Yasuda

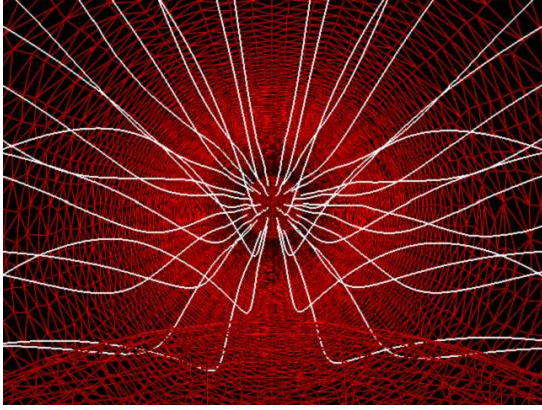


Biviscosity

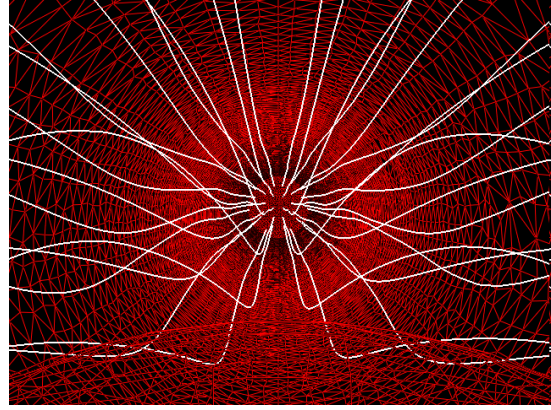


Newtonian

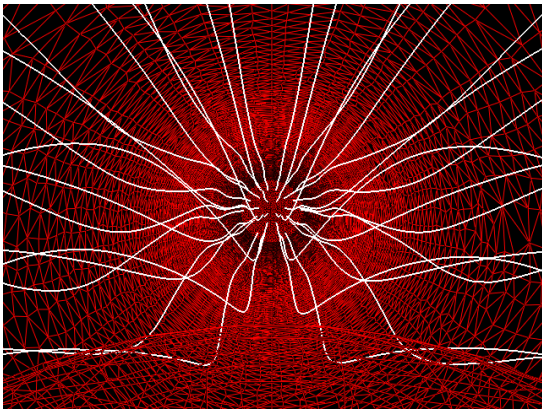
(s) $t=3.90s$



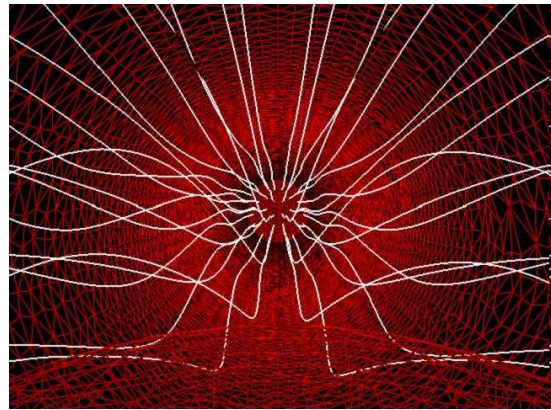
Casson



Carreau-Yasuda

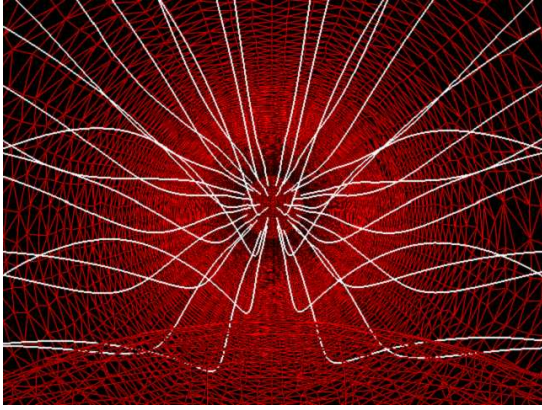


Biviscosity

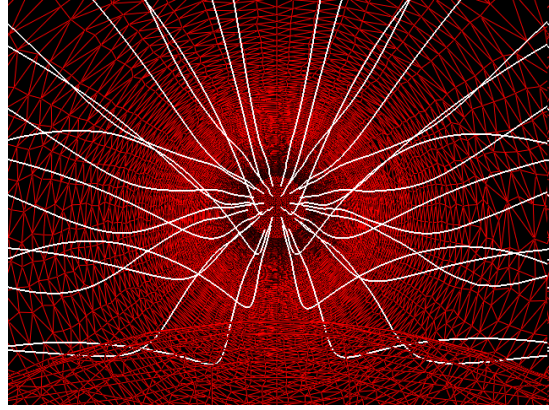


Newtonian

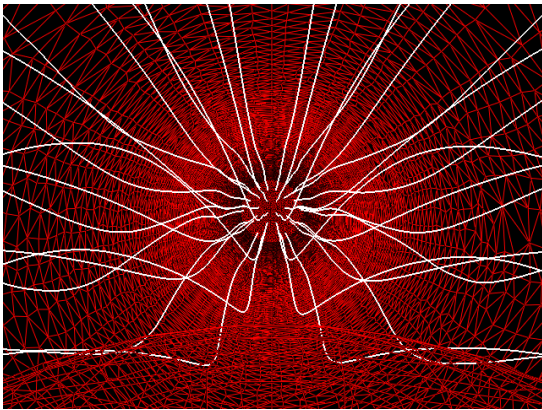
(t) $t=3.95s$



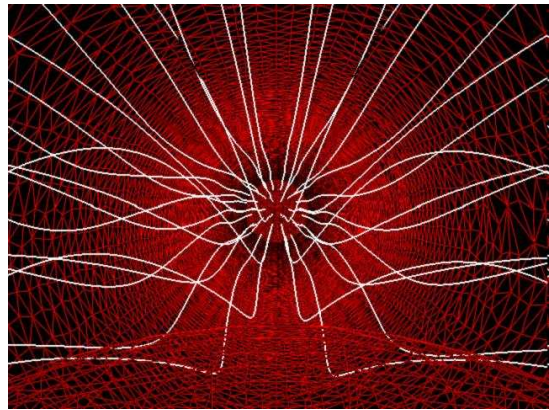
Casson



Carreau-Yasuda



Biviscosity



Newtonian

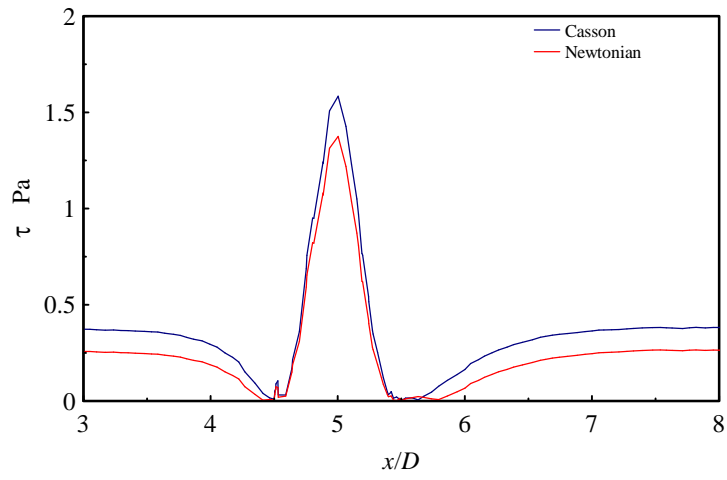
(u) $t=4.00s$

Fig.6 Streamline

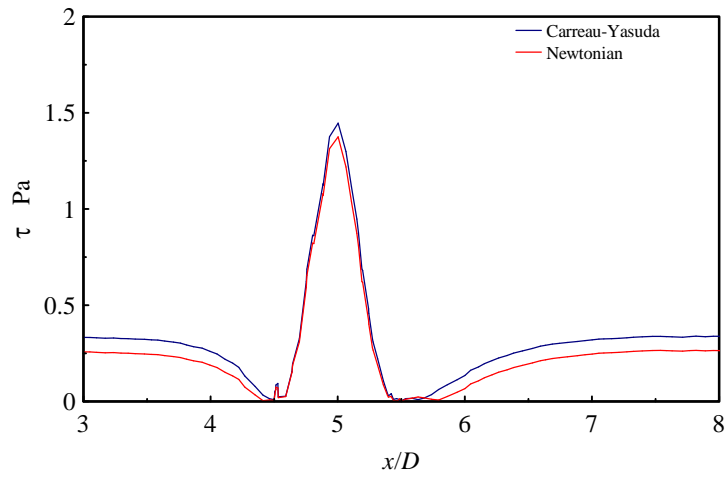
3・3・2 壁面せん断応力 疾患の発生に寄与していると考えられている壁面せん断応力について考察を行なう。狭窄部周辺下側壁面のせん断応力分布を時間毎に図7, 図8, 図9に示す。比較のため, ニュートン流体モデルの壁面せん断応力をそれぞれに併記する。モデルに依らず, せん断応力は, 主流部から狭窄前方に近づくに従い減少する。その後方, 狭窄部において応力値は急激に増加し, 狭窄部頂点において最大値を取る。頂点から後方に掛けて応力値は頂点前方と対称的に減少し, 後方における低せん断応力領域から, 次第に狭窄前方における主流部の応力値へと漸近していく。図7は $t=3.00s$ における壁面せん断応力分布である。(a)は Casson モデルの応力分布を示す。Casson モデルの応力値はニュートン流体と比較して高い。この傾向は主流部のみではなく, せん断速度が比較的高い狭窄部においても同様である。これは, 低流量時のせん断速度では, 狭窄部を含み Casson モデルの非ニュートン性が流れ場全体に影響を及ぼしている事を示唆している。(b)に Carreau-Yasuda モデルの壁面せん断応力分布を示す。Casson モデルと同様に, 壁面せん断応力は主流部においてニュートン流体と比較して高い。Casson モデルとの違いは主に狭窄部付近で現れる。狭窄部では, Casson モデルと比較してニュートン流体との違いが顕著ではない。(c)は Biviscosity モデルの応力分布である。Biviscosity モデルの応力は主流部及び狭窄部においてニュートン流体とほぼ同様の分布となる。これは, 低流量域のせん断速度は Biviscosity モデルの非ニュートン性が現れる領域と比べて十分高い事を示している。

図8は, 流量波形のピークである $t=3.24s$ における壁面せん断応力分布である。応力値は, 低流量領域時の約10倍である。応力分布の様子も低流量時と似通っているが, 狭窄部後方における渦の形成により, 低せん断応力領域が二箇所に分布しているのが特徴である。モデル間の違いは, Casson モデルの主流部において若干の違いがあるものの, 各モデルほぼ同じ応力値をしめしている。

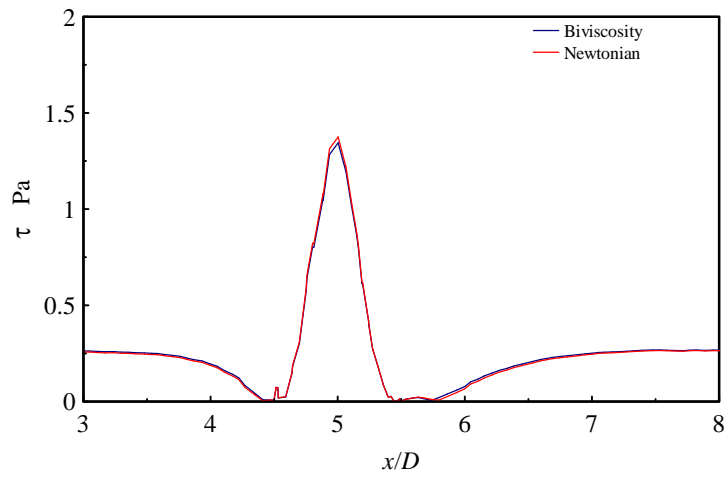
図9は, 定流量期に至った直後である $t=3.60s$ におけるせん断応力分布である。定流量期直後では狭窄後方の流れが定常に至る前であり, 流量ピークから減少期の影響が残っているため, 応力分布は狭窄後方において特徴が現れる。 $t=3.00s$ において, 狭窄後方の応力値は, 狭窄直後から狭窄前方における主流部の応力値に漸近していく。



(a) Casson and Newtonian

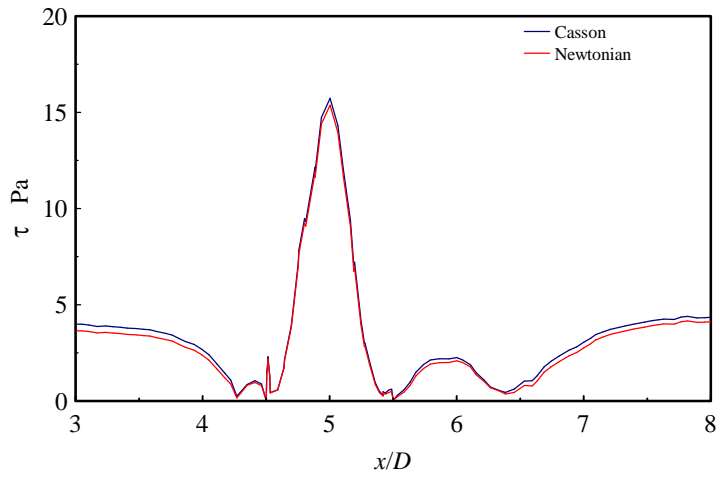


(b) Carreau-Yasuda and Newtonian

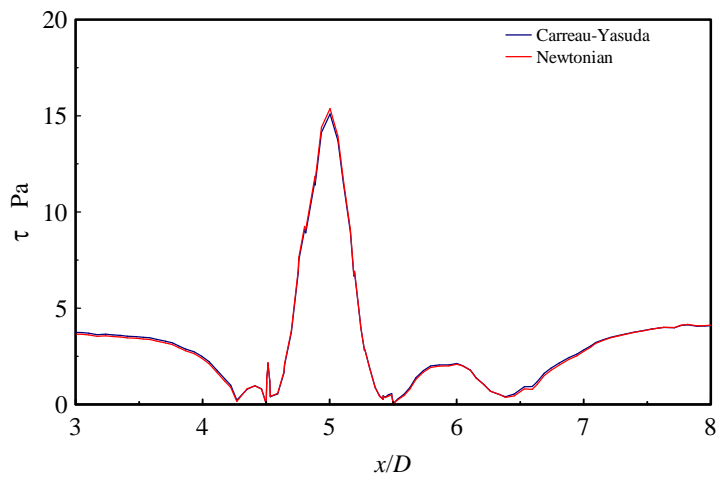


(c) Biviscosity and Newtonian

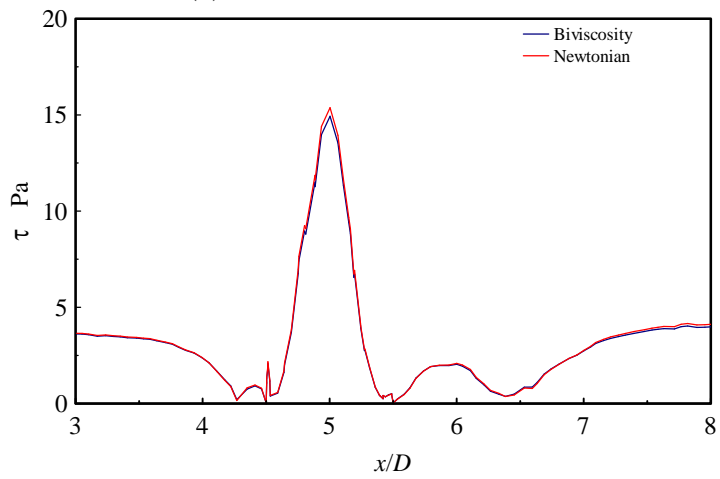
Fig.7 Wall shear stress at $t=3.00s$



(a) Casson and Newtonian

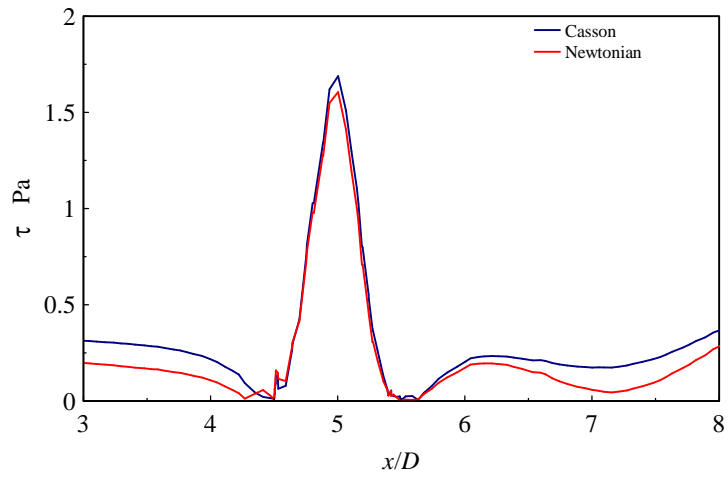


(b) Carreau-Yasuda and Newtonian

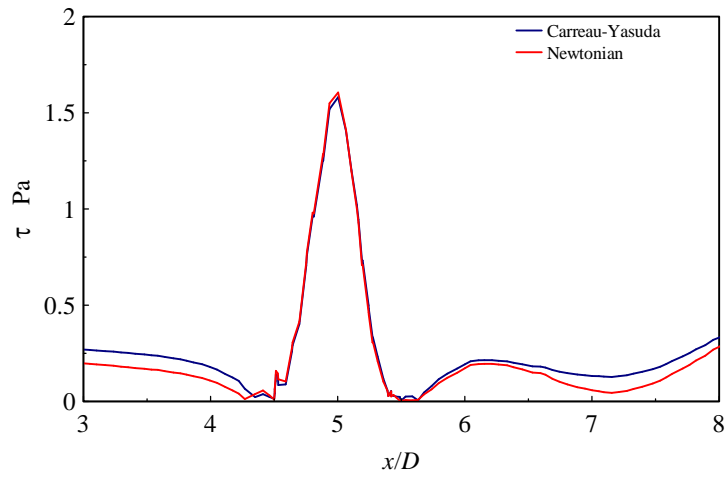


(c) Biviscosity and Newtonian

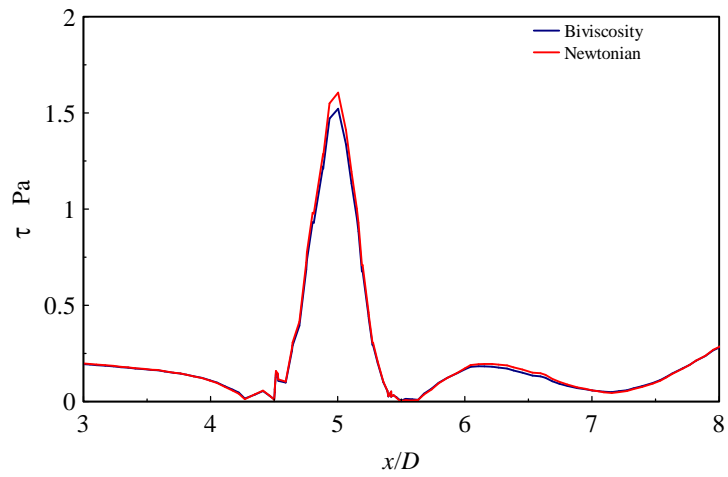
Fig.8 Wall shear stress at $t=3.24s$



(a) Casson and Newtonian



(b) Carreau-Yasuda and Newtonian



(c) Biviscosity and Newtonian

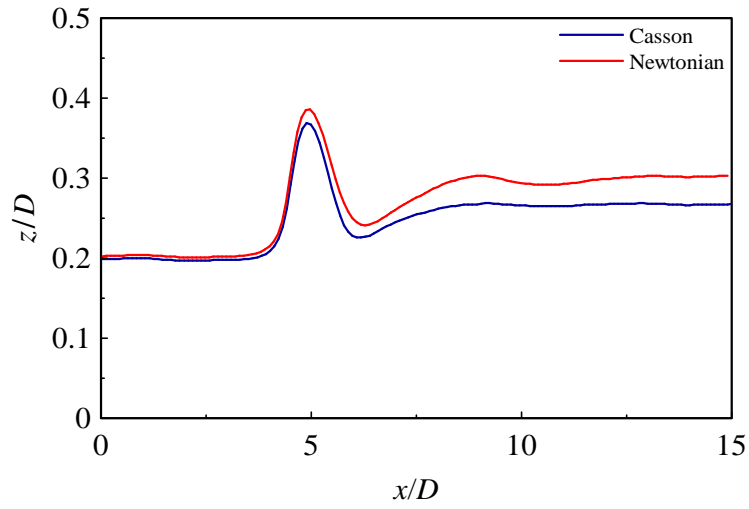
Fig.9 Wall shear stress at $t=3.60s$

一方で、 $t=3.60s$ における狭窄後方の応力値は一度狭窄前方の主流部での値に漸近していくが、再び減少し、その後主流部以上の値となる。この分布は、モデルに依らず同様である。Casson モデルの応力値を(a)に示す。Casson モデルの応力値は、主流部ではニュートン流体モデル以上であるが、狭窄部においてその差は縮まる。Casson モデルは速やかに定常状態に至るため、狭窄後方における応力値の変化はモデル中最も少ない。Carreau-Yasuda モデルの応力分布を(b)に示す。Carreau-Yasuda モデルは、Casson モデルに次いで狭窄後方における応力値の変化が少ない。応力値は、主流部においてニュートン流体モデルと比較して高い値であるが、狭窄部では低い値となる。Biviscosity モデルは、ニュートン流体との間に大きな違いを確認出来なかった。

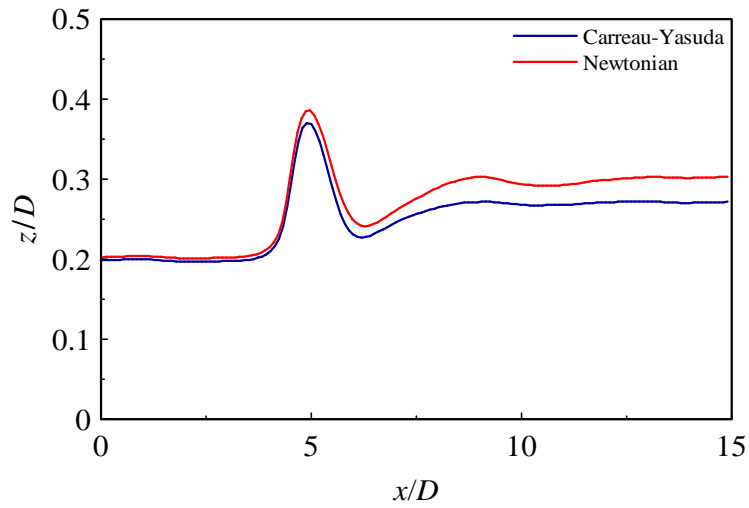
3・3・3 三次元方向への流動 狭窄は血液流動に対して障害物なため、その付近において血液は狭窄を迂回する必要がある。そのため、流れ場には三次元方向の流動が生じる。本項では、三次元解析でのみ現れるこの流動のモデル間の違いについて考察を行なう。

図 10, 図 11, 図 12 は時間毎の $y/D=-0.3$, $z/D=0.2$ からの流線である。図は縦軸 z/D , 横軸 x/D である。図 10 に $t=3.00s$ における流線を示す。流線は、狭窄前方では主流方向と平行方向に描かれる。全非ニュートンモデルも、狭窄部付近において狭窄を迂回するように流れる。しかし迂回する距離はニュートン流体モデルと比較しても少ない。狭窄後方における流線の乱れも同様であり、流線はニュートン流体モデルと比較しても速やかに主流部に戻る方向へ向いている。この傾向は Casson モデルが最も顕著であり、次いで Carreau-Yasuda モデル、Biviscosity モデルと続く。これらの結果は、流れが定常である $t=3.00s$ において、流れ場に対して慣性の影響だけでなく、粘性の影響も考慮しなければならない事を示唆している。

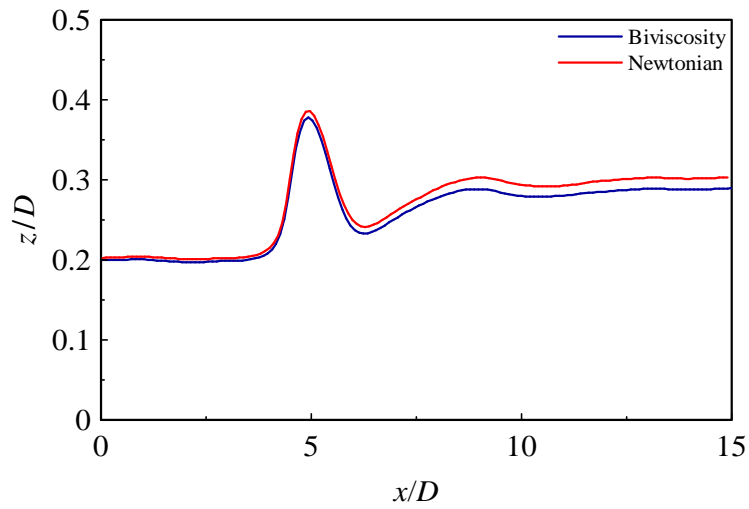
$t=3.24s$ の流線を図 11 に示す。低流量時と同様に、流線はニュートン流体と比較して狭窄後方においれ主流部に速やかに主流部における位置へ復帰する方向へ描かれるが、その傾向は低流量時と比較して少なく、非ニュートンモデル間の違いはほとんど存在しない。これは、高流量時は流れに対して非ニュートン性の影響があるものの、慣性



(a) Casson and Newtonian

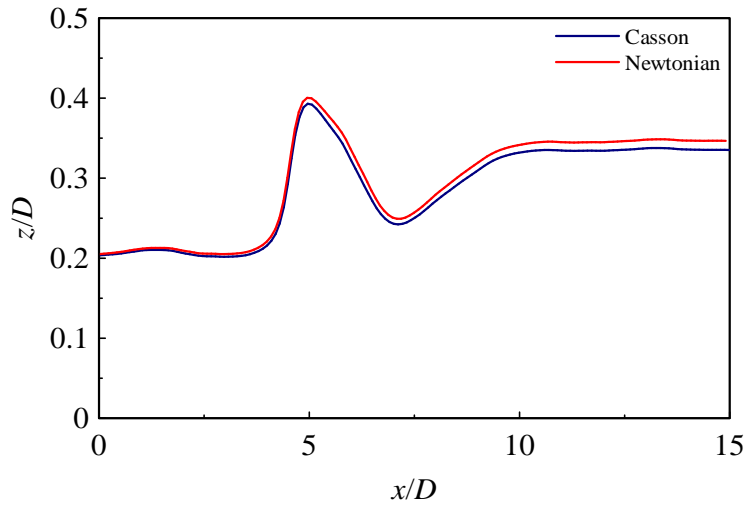


(b) Carreau-Yasuda and Newtonian

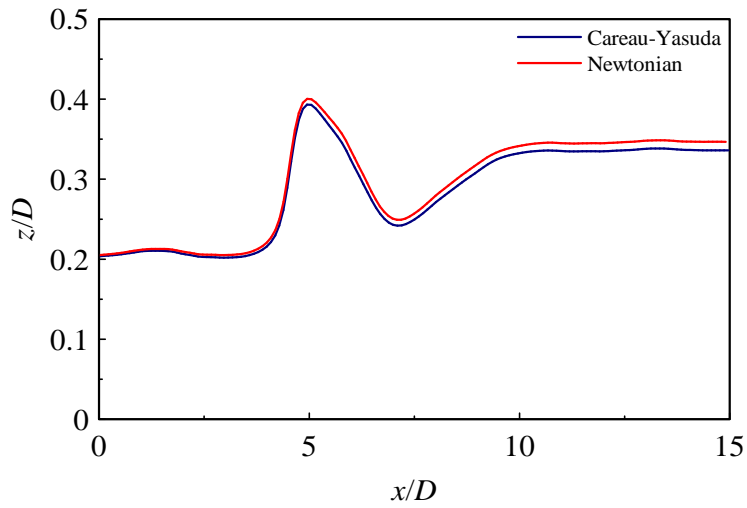


(c) Biviscosity and Newtonian

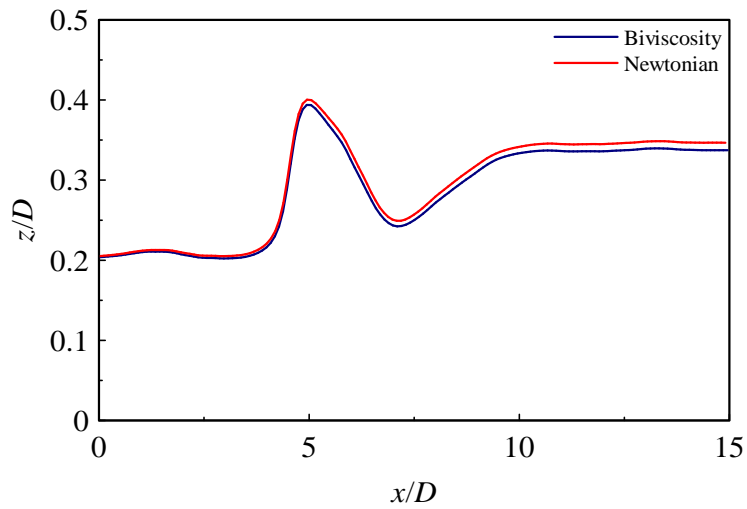
Fig.10 Streamline at $t=3.00s$



(a) Casson and Newtonian

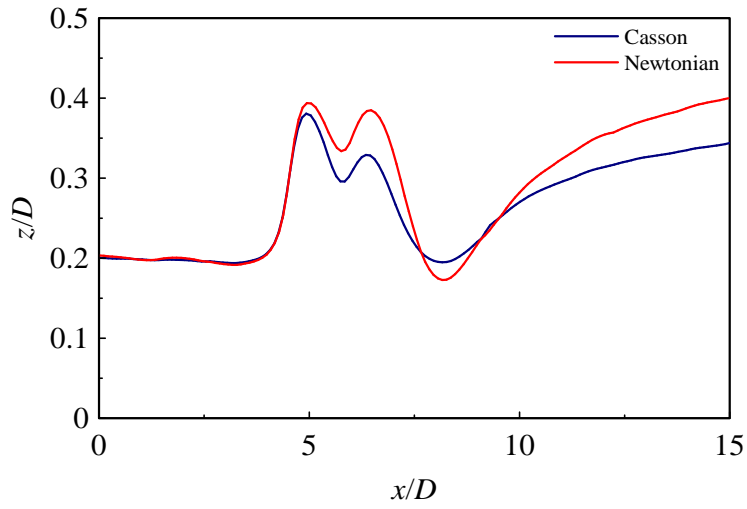


(b) Carreau-Yasuda and Newtonian

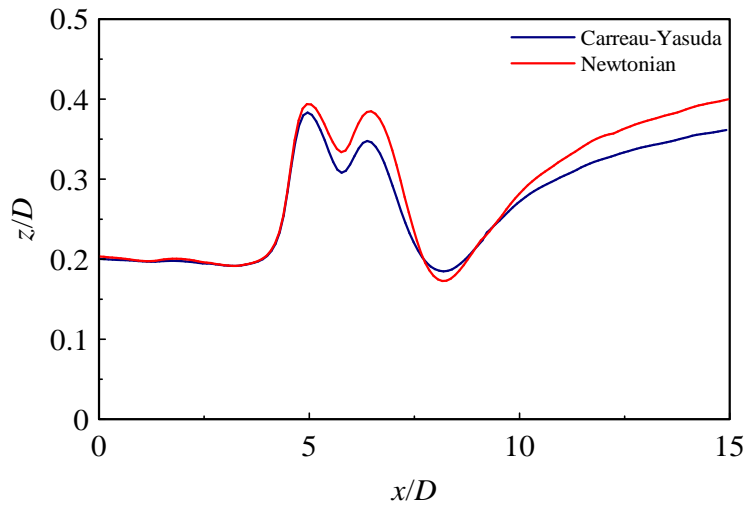


(c) Biviscosity and Newtonian

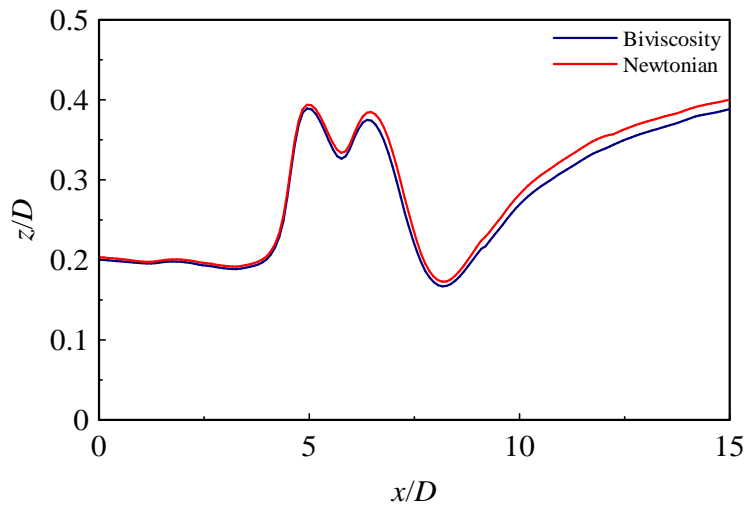
Fig.11 Streamline at $t=3.24s$



(a) Casson and Newtonian



(b) Carreau-Yasuda and Newtonian



(c) Biviscosity and Newtonian

Fig.12 Streamline at $t=3.60s$

の影響が流れをほぼ支配している事を示している。

$t=3.60s$ の流線は図 1 2 の通りである。流量減少期の影響が残っているため、 $t=3.0s$ と比較して流量は同様だが、流れ模様は大きく違う。狭窄を迂回した流線は、狭窄後方において $z/D=0.2$ 平面との間を大きく上下する。この上下する幅は Casson モデルと Carreau-Yasuda モデルがニュートン流体と比較して少ないが、Biviscosity モデルは、ニュートン流体とほぼ同様の幅を示している。

3・4 結 言

本章では狭窄部を有する血管内血液拍動流の有限要素解析を行なった。得られた結果を以下に示す。

1. 狭窄後方における流れは、流量波形の減少期に最も乱れ、その後定流量期において流れは定常に向かう。定常に至る時間は Casson モデルが最も速く、次いで Carreau-Yasuda モデル、Biviscosity モデルの順であり、ニュートン流体モデルが最も遅い。
2. 各モデル間の壁面せん断応力の違いは流量波形中定流量時に現れる。その違いは Casson モデル及び Carreau-Yasuda モデルとニュートン流体モデルの間で顕著である。減少期直後の応力分布は、減少期の流れの乱れの影響から、 $t=3.00s$ と流量が同じにも関わらず、異なった分布を示す。
3. 狭窄後方では z 方向の流れに違いが生じる。定流量期では、全非ニュートンモデル共に、ニュートン流体モデルと比較すると狭窄後方での乱れが少ない。三次元解析を行ない、狭窄を迂回する流れの詳細が明らかになった。

第4章 動脈瘤を有する動脈内拍動流の解析

4.1 背景と目的

動脈瘤は血管壁になんらかの傷害が及んだ際に、その部位が次第に膨らんで行き、血管に瘤状の突起を形成する疾患である。現在、動脈瘤はMRIなどを用いることで高精度で発見する事が出来る。動脈瘤は時に破裂し、くも膜下出血などの致命的疾患を引き起こす。動脈瘤が発見された場合、一定の期間でその大きさの変化を調べ、特に大きな変化が無い場合には、将来的に瘤が破裂する危険性が低いと見なされる。一方、大きさの変化が顕著に現れた場合、ワイヤーなどを瘤内に挿入し流れを抑制することで、瘤の成長を防ぐ処置が取られる。

現在、瘤の発生と成長のメカニズムは明らかではないが、瘤が血管分岐部などの特定の部位で局所的に発生することや、瘤内部の流れを抑制する処置がある程度の成果を出すことから、瘤の成長と血液流動には何らかの関係があることが示唆されている。

本章では、動脈瘤周辺の流れに血液モデル与える影響を明らかにする事を目的として、動脈瘤を有する動脈内拍動流の有限要素解析を行なう。瘤周辺の壁面せん断応力や、瘤内部の流れ模様などに血液モデルの非ニュートン性が与える影響の違いについて吟味する。

4.2 数値解析

解析領域を図1.3に示す。第3章と同様に血管は直径 D の円筒形、座標系は主流方向を x とした。瘤は球形であり、中心は $x=5D$ 、 $y=0.5D$ に位置している。管直径、血液モデルのパラメータ及び拍動流の流量波形は第3章と同様である。解析領域を四面体一時要素を用いて約40万要素に分割した。境界条件は、入り口において各モデルの完全に発達した流れ、壁面においてすべりなし、出口において、速度の x 方向勾配が0、圧力0とした。初期条件は、拍動周期中 $t=0.00s$ における流量時の定常解とした。初期条件の影響を考慮し、計算は拍動5周期に亘って行なった。

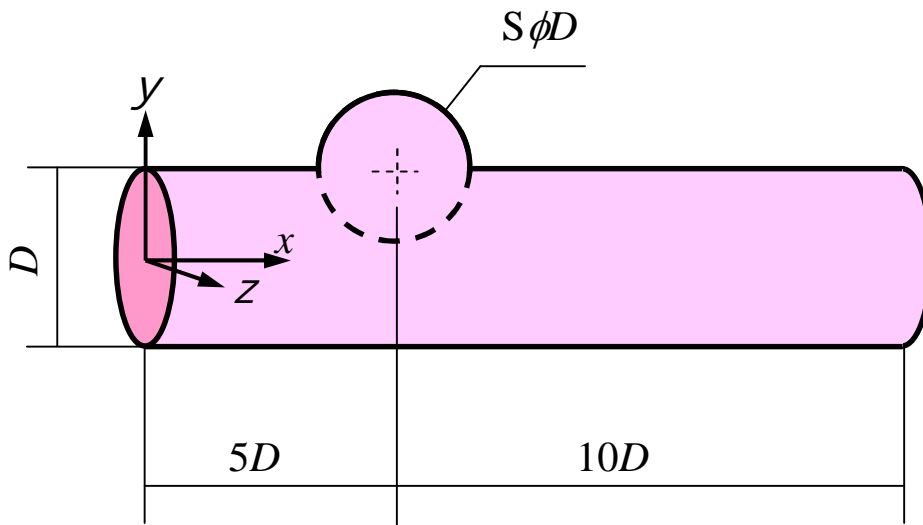
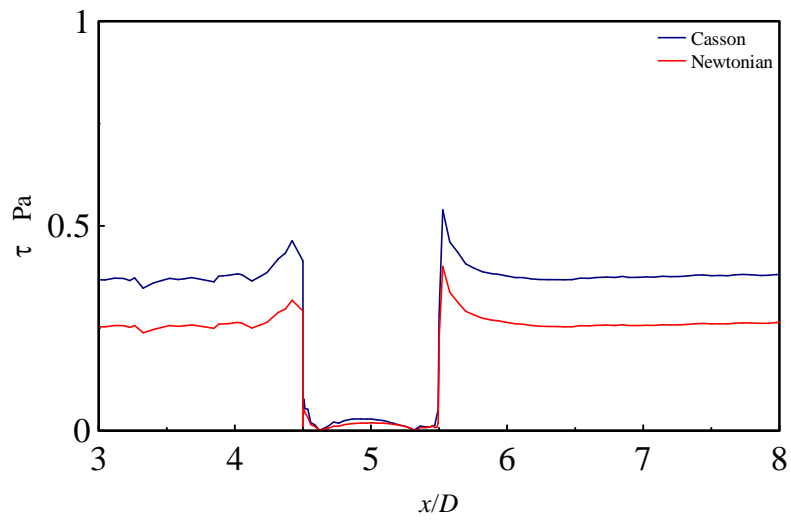


Fig.13 Coordinate system and flow geometry

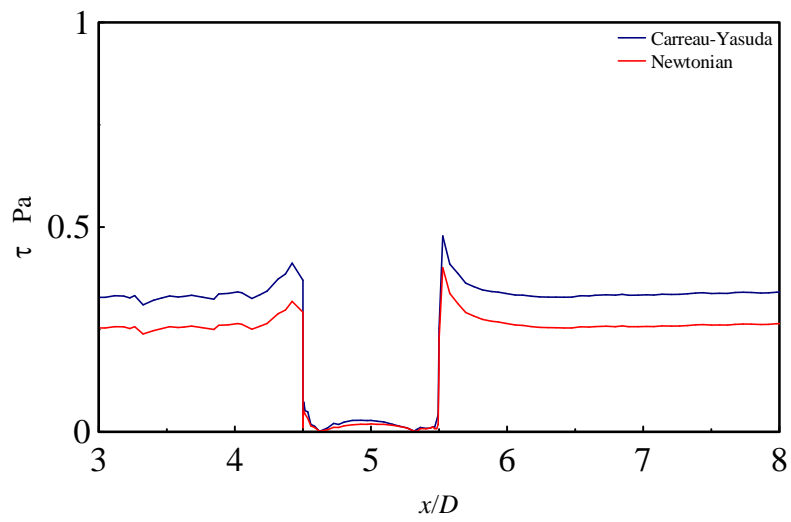
4・3 解析結果と考察

4・3・1 壁面せん断応力 図14, 図15, 図16に時間毎の動脈瘤周辺における上側壁面のせん断応力分布を示す。比較のため, それぞれの図にニュートン流体モデルの値を併記している。図14は $t=3.00s$ における応力分布である。壁面せん断応力は, 瘤の前方及び後方において高い値を示す。瘤内部は, 流れが滞るため, 主流部と比較して応力値は低い。Casson モデル及び Carreau-Yasuda モデルの応力値は, ニュートン流体と比較して全体的に大きな値を示す。この傾向は, 応力値が比較的高い瘤前方, 後方においても同様である。ニュートン流体と Casson モデルとの差は, Carreau-Yasuda モデルと比較して顕著である。両モデルの粘度特性は, 定流量期には部位に依らず流れに影響を及ぼしている事を表している。Biviscosity モデルの応力値は, 瘤周辺全体でほぼニュートン流体と同様である。

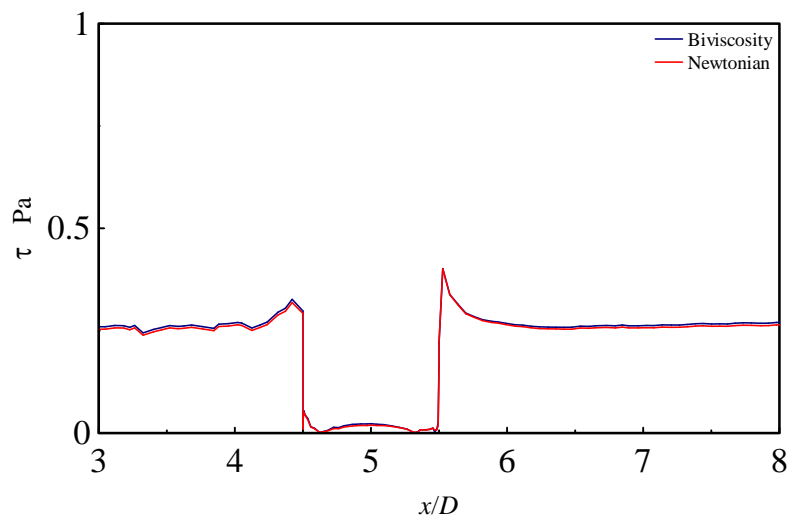
図15は流量波形のピークである $t=3.24s$ におけるせん断応力分布である。全モデル共に瘤後方における応力値が瘤前方と比較して大きい。高流量時においても, Casson モデルの応力値はニュートン流体と比較して大きな値を示した。Carreau-Yasuda モデルの応力値はニュートン流体とほぼ同様であり, Biviscosity モデルは瘤後方の主流部



(a) Casson and Newtonian

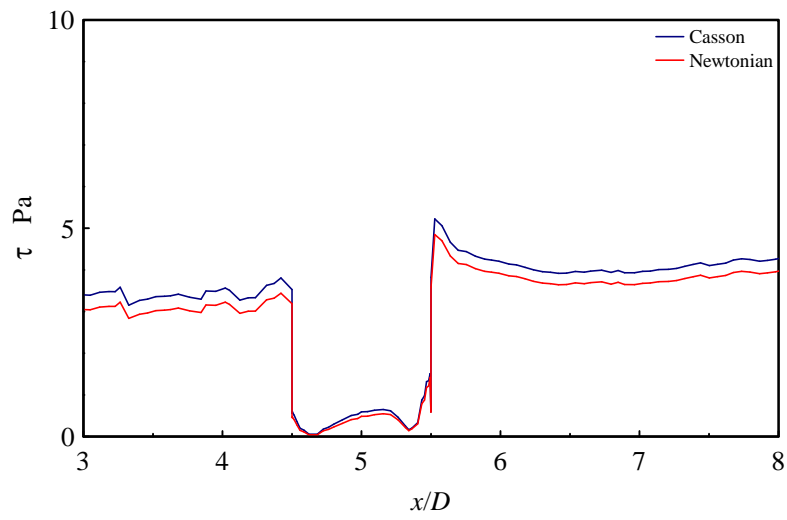


(b) Carreau-Yasuda and Newtonian

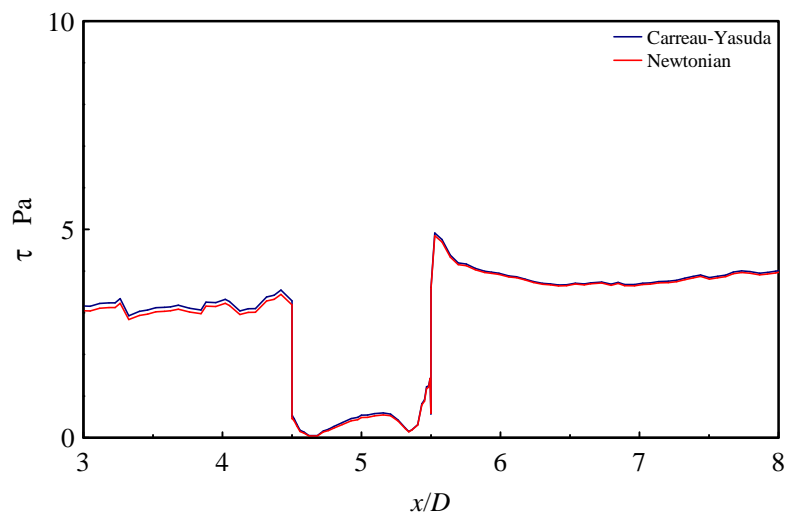


(c) Biviscosity and Newtonian

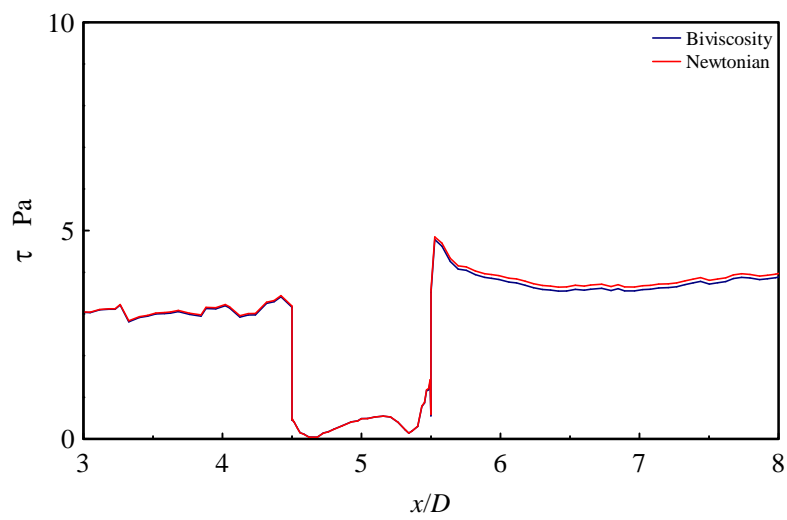
Fig.14 Wall shear stress at $t=3.00s$



(a) Casson and Newtonian

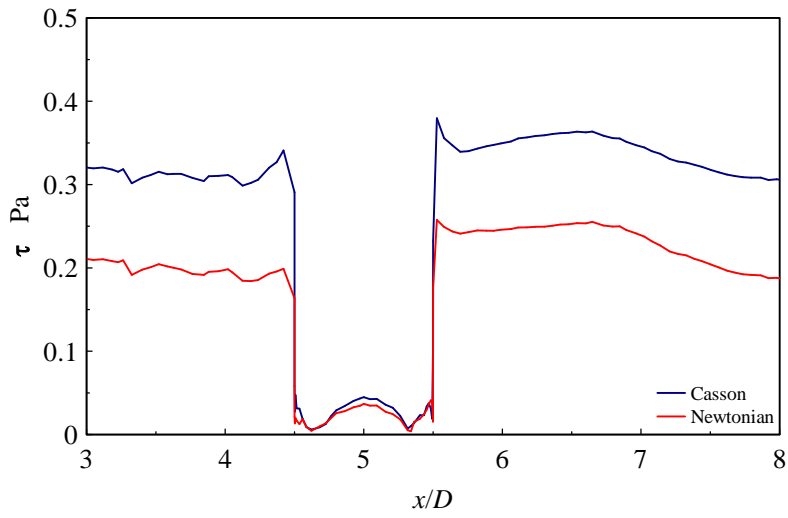


(b) Carreau-Yasuda and Newtonian

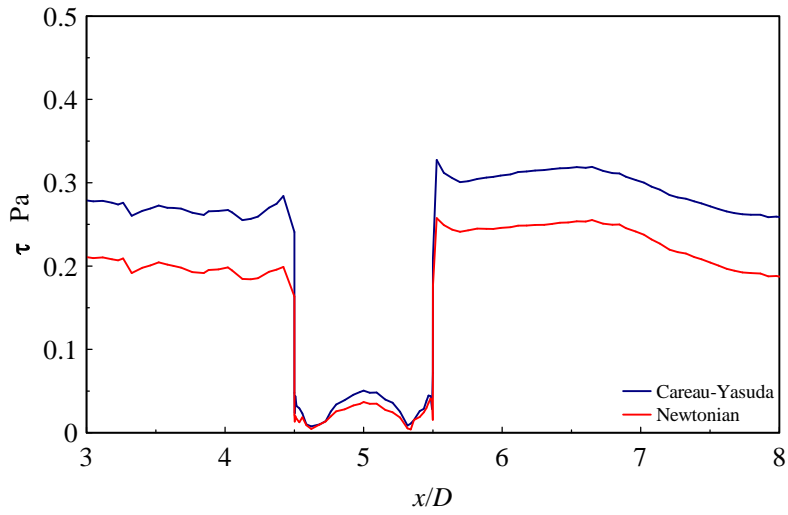


(c) Biviscosity and Newtonian

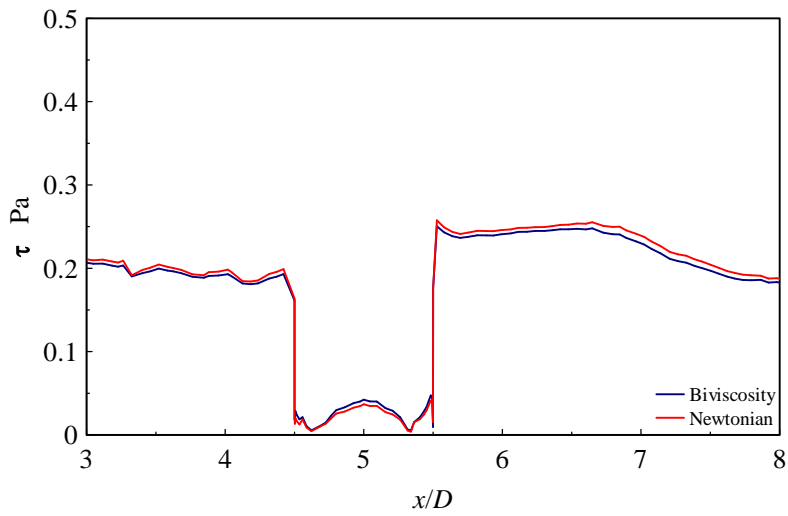
Fig.15 Wall shear stress at $t=3.24s$



(a) Casson and Newtonian



(b) Carreau-Yasuda and Newtonian



(c) Biviscosity and Newtonian

Fig.16 Wall shear stress at $t=3.60s$

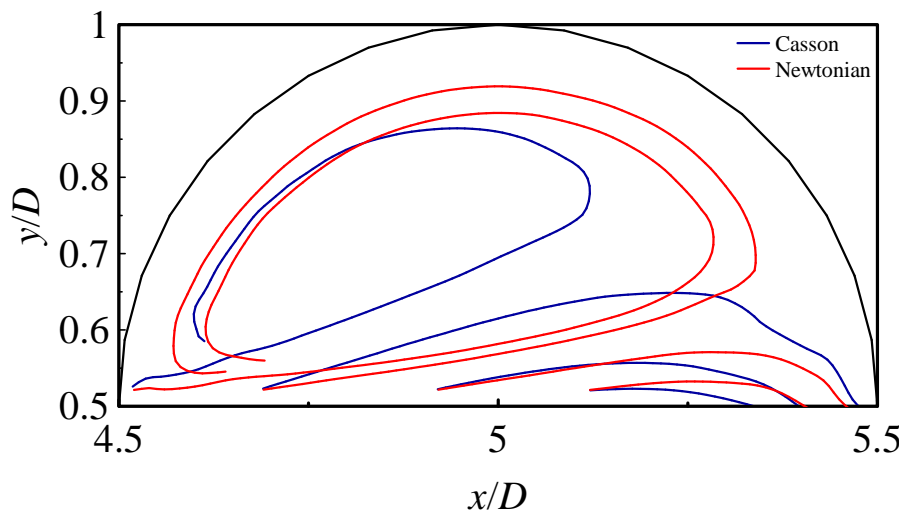
において，ニュートン流体と比較して低い応力値を示した．

図 1 6 は減少期直後である $t=3.60s$ における応力分布である．減少期の影響が残っているため，応力分布は同流量である $t=3.00s$ と異なる． $t=3.00s$ と比較して応力値は全体的に低い． $t=3.00s$ における応力値は，瘤後方で最大値を取った後，瘤前方の主流部における値に漸近するが， $t=3.60s$ における応力値は速やかには漸近しない．Casson モデル及び Carreau-Yasuda とニュートン性の応力値の差は $t=3.00s$ と比較して顕著である．Biviscosity モデルの応力値は，若干の違いが存在するがほぼニュートン流体と同様の値となる．

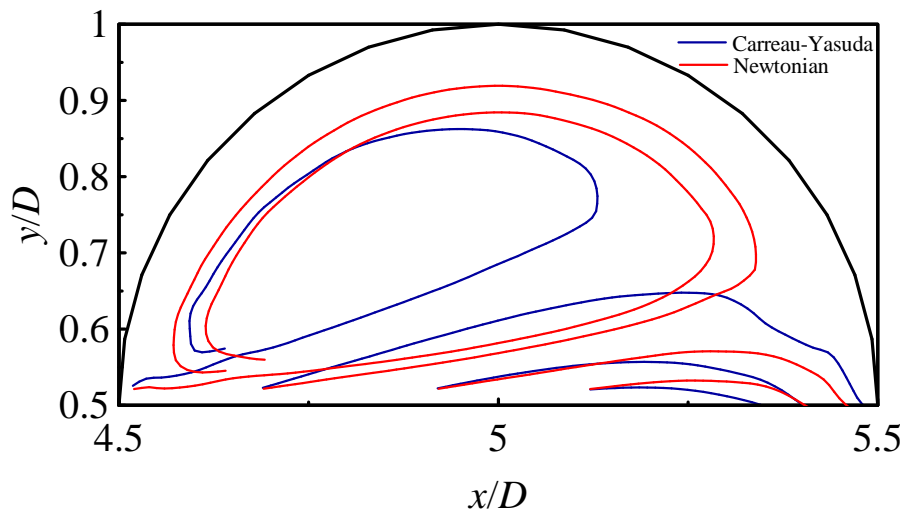
4・3・2 瘤内部の流れ $t=3.00s$ 瘤内部における流線を図 1 7 に示す．瘤のように，主流部から突起した部位における流動は，キャビティー流れに代表されるように複雑である．図中，黒線は瘤壁面を表している．比較のため，すべての図にニュートン流体の流線図を併記した．各モデルともに、瘤内部において渦の形成が確認された．Casson モデル及び Carreau-Yasuda モデルはニュートン流体と比較して小さい渦を形成している．これは，瘤内部は低せん断領域なため，ニュートン流体と比較して見かけ粘度が高くなり，流れに対して粘性の影響が現れたためであると考えられる．一方で，ニュートン流体と比較すると，主流部付近での瘤内部への入り込みは，ニュートン流体と比較して顕著である．

ニュートン流体では，慣性の影響が支配的になり，瘤内部全域に亘るほどの大きな渦を形成したものと考えられる．瘤内部への入り込みは，主に瘤前方において行なわれており，後方ではほとんど瘤内部への流れの入り込みは確認できない．

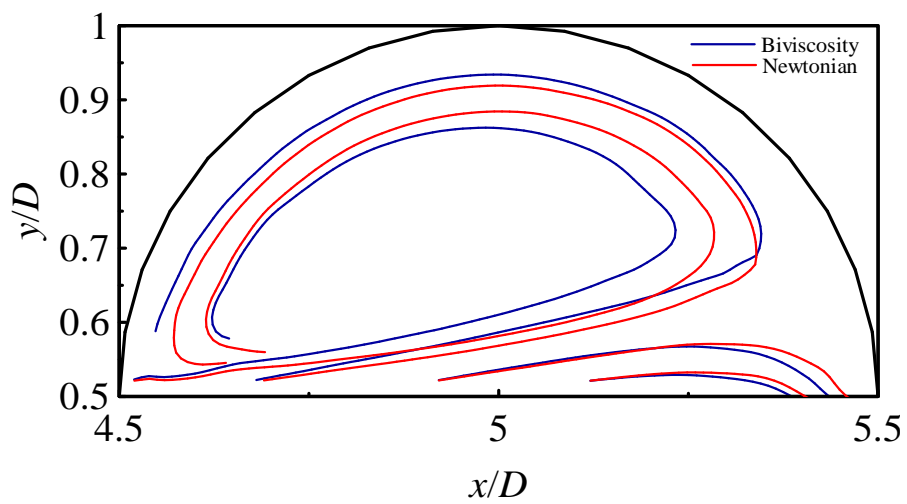
Biviscosity モデルは，ニュートン流体と比較して似通った流動を示す．他の非ニュートンモデルと比較して，渦は大きく形成され，瘤内部への入り込みは少ない．



(a) Casson and Newtonian



(b) Carreau-Yasuda and Newtonian



(c) Biviscosity and Newtonian

Fig.17 Streamline in aneurysm at $t=3.00s$

4・4 結 言

本章では、動脈瘤を有する血管内血液拍動流の解析を行なった。得られた結果を以下に示す。

1. 定流量時、壁面せん断応力は瘤前方及び後方において高い値を示す。瘤内部は流れの滞りにより低せん断応力領域である。Casson モデル及び Carreau-Yasuda モデルの応力値は、流れ場中高せん断応力領域である瘤前方、後方においてもニュートン流体との間に大きな差が現れた。Biviscosity モデルは低、高せん断応力領域共にニュートン流体との間に大きな違いは現れなかった。
2. 減少期直後の壁面せん断応力は、定流量期での定常流と比較して低い値を示す。モデル間の違いは顕著である。
3. 瘤内部の渦の形成は、ニュートン流体と比較して Casson モデル及び Carreau-Yasuda モデルが小さい。Biviscosity モデルはニュートン流体とほぼ同様の流れを示す。

参考文献

1. 岡小天, バイオレオロジー, (1984), 裳華房.
2. Whitmore,R.L., Rheology of the Circulation, Pentagon Press, Oxford,1968.
3. Huang,C.R., Siskovic,N., Roberson,R.W., Febisiak,W. Smitherberg,E.H. and Copley,A.L., Biorheology 12,1975,279.
4. 坪田健一, 和田成生, 山口隆美, 日本機械学会論文集, 72-718, B(2006), 1483-1489
5. 鳥井亮・大島まり・小林敏雄・高木清・Tayfun E. TEZDUYAR, 日本機械学会論文集, 70-697, A(2004-9), 1224-1231.
6. 大島まり・長野京平・鳥井亮・高木清・早川基治, 日本機械学会論文集, 70-697, A(2004-9)1240-1246.
7. 劉浩・岩瀬英仁・片岡則之・山本徳則・山口隆平・梶谷文彦・姫野龍太郎, 日本機械学会論文集, 70-697, A(2004-9), 1247-1253.

- 8 . 石川拓司 , Luis.F.R.GUIMARAES , 大島修造 , 山根隆一郎 , 日本機械学会論文集 , 60-600 , B(1996) , 2957-2964.
- 9 . Masahide Nakamura, Nobuaki Satake. , *Biorheology*, 29(1992), 311-322.
- 10 . A.Dutta., J.M.Tarbell., *Journal of Biomechanical Engineering*, 118,1996,111-119.
- 11 . 船橋健一・山田和豊・中村豪, 日本機械学会, 72-713, B (2006-1), 1-8.
- 12 . F.J.H.Gijsen, E.Allanic, F.N.van de Vosse, J.D.Janssen, *J.Biomech.*,32,(1999), 705-713.
- 13 . N.Casson, *Rheology of disperse suspensions*,(1959),84-104.
- 14 . Keentok,M., Milthorpe,J.F., and O'Donovan, E., *J.Non-Newtonian Fluid Mech.*, 17(1985), 23-35.
- 15 . K. Yasuda, R.C. Armstrong, and R.E. Cohen, *Rheol. Acta*, 20(1981), 163-178.
- 16 . 中村雅英・小塚賢裕・石塚正幸, 機論 , 67-660 ,B (2001-8), 2034 - 2040.
- 17 . Giddens, D. P. ,Zarins, C. K. ,Glagov, S. ,*J Biomech Eng*, 115,B(1993),588-594.
- 18 . Brooks, D. E. , Goodwin, J. W. and Seaman. G. V. F. , *J. Appl. Physiol.* , 28 (1970), 172-177.
- 19 . Fung, Y. C. , *Biomechanics : Circulation*, 2nd ed (1997), 159. Springer.

付録 A 有限要素解析コードの開発

A・1 開発背景

現在，流動解析分野では有限要素法を用いた解析が主流である．有限要素法は形状汎用性に優れた解析手法である．現在市販されている有限要素法を用いた一般的な流動解析ソフトウェアは，一部の非ニュートン流体も扱えるものの流体モデルに対する汎用性が低く，用いる事の出来る流体は限られてくる．そこで本研究では，数種類ある血液モデルによる解析を行うことを目的として，流体モデルに対する汎用性を有した流動解析コードの開発を行った．

A・2 有限要素解析コード

本研究では，基礎方程式の時間方向の積分にオイラー法，空間方向の積分に有限要素法を用いた．有限要素解析には圧力と速度を別々に解く非定常流動解析手法の一つである流速修正法を用いた．図 4 に開発コードのフローチャートを示す．ニュートン流体の解析の際，従来の手法では運動方程式の偏差応力テンソルにニュートンの式を代入した，いわゆるナビエストークス方程式を用いるのが一般的だが，この手法だと流体に対する汎用性を失う．本コードでは流体に依らず偏差応力テンソルと運動方程式を連立させ解析を行うことで，流体モデルに対する汎用性を持たせた．現在，本コードは 3 種類の非ニュートンモデル及びニュートン流体に対応しているが，さらに流体の種類を拡張する事が可能である．

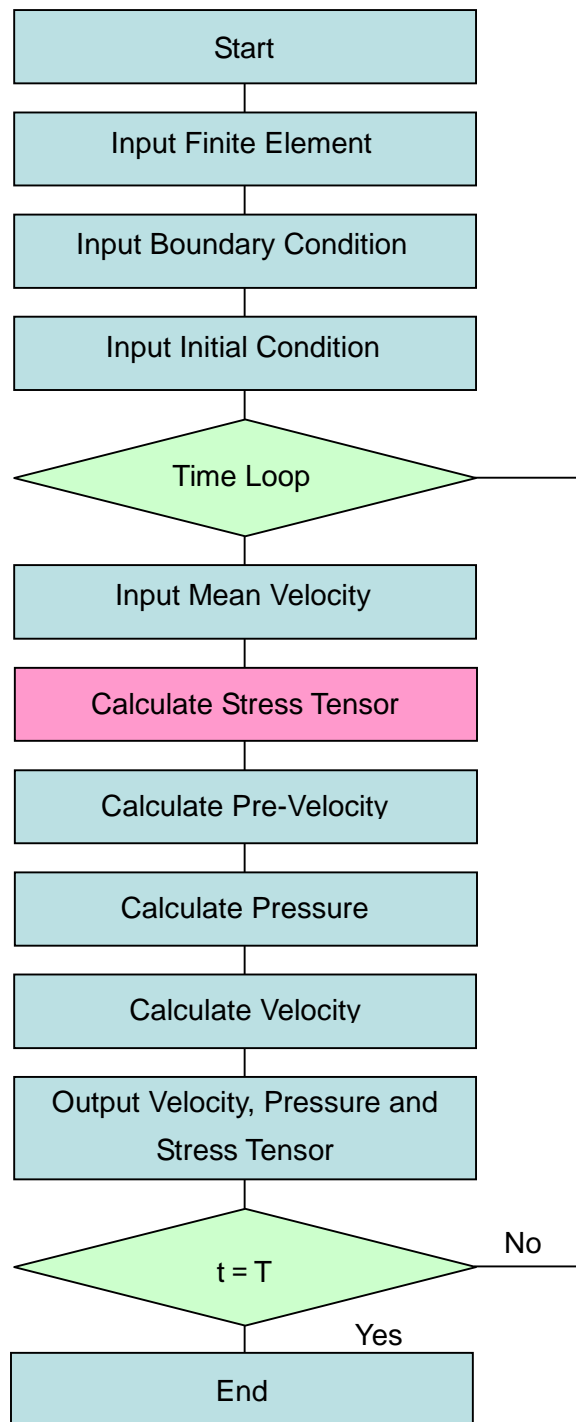


Fig.A-1 Program flowchart of finite element analysis

付録B せん断流中における赤血球挙動の解析

B・1 はじめに

現在の日本における死因の上位3位は1位が悪性新生物(がん)、2位が心疾患、3位が脳血管疾患である^[1]。ここで2位と3位の心疾患と脳血管疾患は血液循環が非常に深く関わっている。これらの疾患が原因で死亡する人は年々増加の傾向にあり、疾患の原因解明が強く求められている。また、人工臓器内部の血液循環部において、血液の流れが滞ったり、逆に血流が早いため血液の機能を低下させたりと問題が生じている。そこで、より自然な血液の流れを考慮した設計が求められている^[2]。

血液循環は我々ヒトの生命を維持するために不可欠な機能であり、先に述べたように患部によっては血液の局所的循環障害が、身体機能に重大な影響を及ぼす。例えば、脳出血、脳梗塞、心筋梗塞などがそうである。これらの疾患の場合、脳や心臓といった重要な部分が血液循環障害の影響を直接受けるので、死に至る危険性が高い。そしてこれらの疾患の場合、血液流動が深く関わっており、血液流動の解析、さらにはこれらの疾患と血液流動との関係の解明は強く望まれている。このことは医学分野において古くから問題視されていたにもかかわらず、工学と医学の学際領域にあるため、非常に研究の進みが遅いのが実状であった。医学分野のみでは血液流動の解明は不可能であり、この問題は工学(特に流体力学)の立場からも調べる必要がある。しかしながら血液は様々な成分が混ざり合った複雑な流体であり、当然のことながら流動も複雑である。次節で述べているが、血液流動を微視的な立場から考えると、赤血球の存在が非常に重要である。そのため、赤血球一つ一つの挙動を解明することで血液流動の解明につながる。

B・2 血液

血液は約 45%の有形成分と約 55%の液体成分で構成されている。有形成分としては赤血球、白血球、血小板があり、液体成分は血漿という。血漿は水、NaCl 等の無機質、及びフィブリノゲン、グロブリン、アルブミン等のタンパク質より構成される。すなわち血液は血漿中に赤血球などの有形成分が分散したサスペンションである。その主な役割は、肺で取り込んだ酸素を各組織に供給し、また各組織で生成された二酸化炭素を肺に運ぶことである。その他、血液は各組織に栄養物を運び、気体状でない代謝老廃物を回収して腎臓から排泄する役割も担っている。上でも述べたが、この血液循環の機能が失われることは生命の終わりを意味すると言える。

全血に凝固阻止剤を加えて凝固を防ぎ、遠心分離すると有形成分を血漿から分離することができる。このようにして得られる有形成分の体積分率をヘマトクリットといい、Htと略記する。この有形成分の大部分は赤血球であるが、ふつう約1~2%の血漿が含まれているので、赤血球の体積比はヘマトクリットよりわずかに小さい。しかし、ふつうはヘマトクリットを赤血球の体積分率とみてさしつかえない。

体内を巡る血管の末端には毛細血管と呼ばれる非常に細い血管があり、各組織に直接通じている。そして、このような細い血管は血液の循環異常の影響を受けやすい。この毛細血管内の血液流動を考えるとときに重要になるのが、その内径よりも大きい直径を持つ赤血球の存在である。赤血球は血液の構成成分中最も多く、定まった形を持たない白血球を除けばその大きさは最大であるために、成人では体積%で全血の平均40~45%を占めている。赤血球は力学的環境の変化に応じて様々な形へと容易に変化する能力をもっており、その変形能によって大きな変形を伴いながら毛細血管内を流れていく。このような流れの場合、個々の赤血球の形状変化が流れを支配しているということができ、赤血球の挙動の解明から全血を考慮した流れの解析につなげることが可能である。

しかし現在、毛細血管中の赤血球の挙動は未だ解明されておらず、実験的、数値的な解明が急がれており、疾病や外傷などによって力学的条件が多様に変化する血液流動に対応した解明が強く望まれている。

B・3 研究目的

近年では人工赤血球や人工血液の研究開発が進められている^[3]が、赤血球の挙動を解明する本研究が今後の研究開発の指針として提供できる情報があることは言うまでもない。また、流動中の血液や赤血球挙動の数値解析^[4]が行われているが、こうした数値モデルの検定や評価に対する最も重要な評価材料となる。前節でも述べたが、赤血球の挙動に注目することによって血液流動が明確になることから、脳動脈瘤や脳梗塞といった疾病の発生メカニズムの解明に直接つながるはずである。

このようなことから本研究では血液流動の解明を目的とし、せん断流中の個々の赤血球挙動について定量的な測定を行う。

B・4 実 験

B・4・1 赤血球 赤血球は血液中で通常，図 B-1 および図 B-2 に示すように，扁平な円板状で，直径約 $8.5\mu\text{m}$ ，最大厚さ約 $2.5\mu\text{m}$ ，最小厚さ約 $1.0\mu\text{m}$ で，中央部が凹んでいる両凹円板形をしている．赤血球は血液全体の半分近くを占めるので，血液の流動特性は赤血球に大きく依存している．赤血球の重要な生理機能はその内部にあるヘモグロビンが酸素と結合することによって各組織に酸素を供給することである．赤血球は骨髄で作られ，血管に入り活動を始める．寿命は約 120 日で，役目を終えたあとは肝臓・脾臓で分解される．

赤血球は血漿と浸透平衡にある．このとき赤血球は両凹円板形をしている．血漿の浸透圧は 0.85 ~ 0.90% の NaCl 水溶液の浸透圧に等しく，赤血球はこれより低い濃度の NaCl 水溶液中に入れると水が膜を通して内部に入り，赤血球は膨張して球形になり，ついには膜が破れて内部のヘモグロビンが外部へと流出する．しかし，その赤血球を再び等張食塩水中に入れると，赤血球は元の形にもどる．この事実は赤血球の両凹円板形は膜によって決められ，内容物によらないことを示している．赤血球膜を偏光顕微鏡で調べる^[2]と超微細構造を有しており，膜は非対称の脂質二重層と非対称分布のタンパクより構成されていることが確認されている．赤血球の受動的透過性を調節できる外側の脂質二重層は流動性に富んだものであると考えられている．

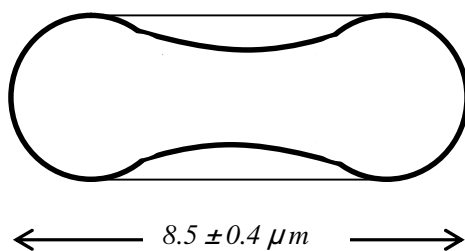


Fig.B-1 RBC

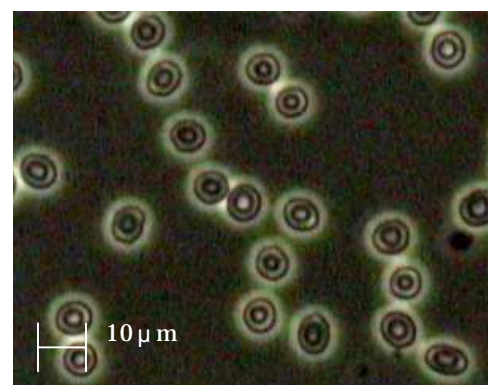


Fig.B-2 Phase-contrast microscopy of RBC

赤血球は静止時には直径約 8.5 μm の両凹円板形をしているが、外力を受ければ容易に変形し、また外力を除けば容易にもとの形にもどる。毛細血管床を顕微鏡で観察すると、球形、パラシユート形、砲弾型など様々な形状をして移動している赤血球が見られる。

赤血球が変形している様子は他にも顕微鏡観察において簡単に観察することができる。赤血球の浸透圧より高い食塩水に浸したときの形状の観察画像を図 B-3 に示す。図中の矢印が示すような形状を一般的に有棘赤血球(acanthocyte)と呼ぶ。

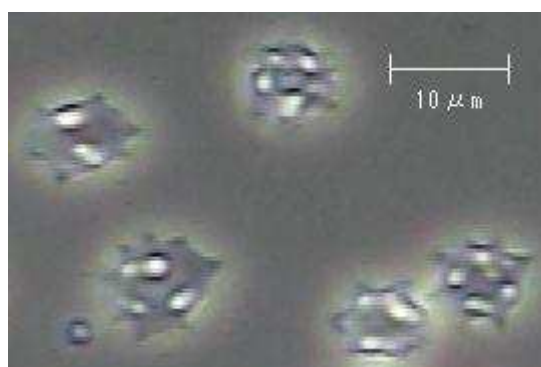


Fig.B-3 Acanthocyte

また、赤血球の良く知られている現象として連銭(rouleaux)と呼ばれるもの^[5]があり、図 B-4 に示すように赤血球同士がコインを積み重ねたような棒状の凝集体を形成するものである。この連銭形成のメカニズムはいまだ解明されておらず、その解明が強く求められている。

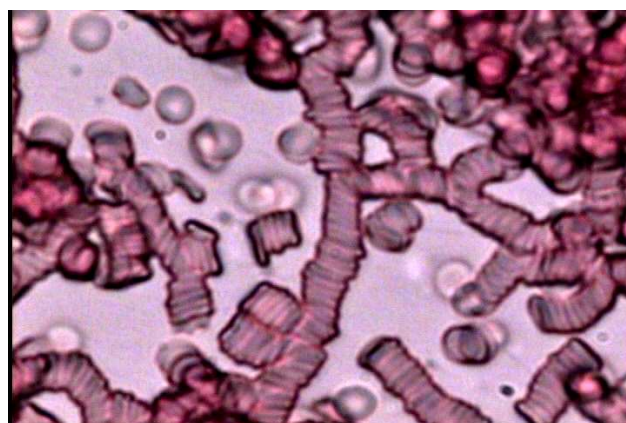


Fig.B-4 Rouleaux

B・4・2 実験装置 定量的な赤血球の変形の測定を行うために顕微鏡取り付け用逆回転円錐 - 平板実験装置を製作した。実験装置の主要部分の簡略図を図 B-6 に、観察システム全体を図 B-5 に示す。

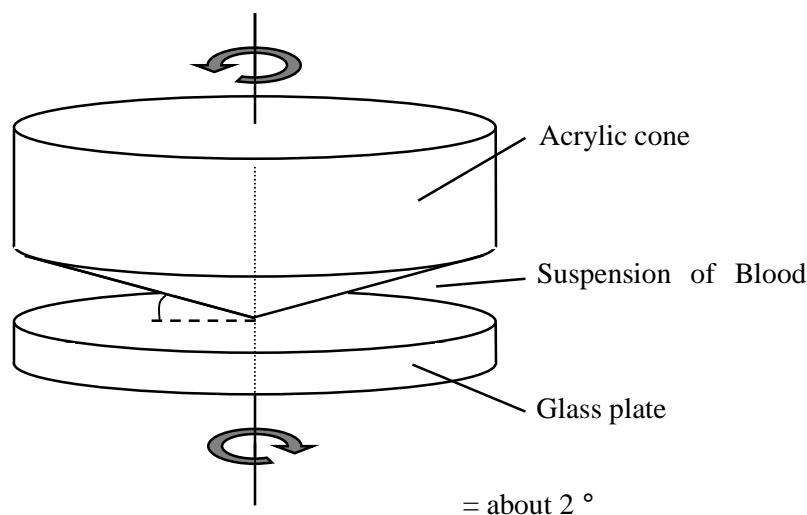


Fig.B-5 Cone-plate shear equipment

主要部分は回転支持台に取り付けた透明なガラスの円板と、同じ角速度で反対方向に回転する先端角度約 176° の透明なアクリルの円錐である。円錐は旋盤を用いて製作した。円錐と平板を互いに逆方向に回転させることでせん断流を発生させ円錐と平板間の赤血球の挙動を観察する。定量的な観察を行ううえで、せん断速度が液体の内部でいたるところ一定になる円錐と平板の組み合わせは都合がよい。せん断速度を求めるために $A/D \cdot D/A$ ボードを使用して角速度を取得する装置を製作して取り付けた。円錐には半径方向に 1mm ごとのマーカを設け半径はそれを参考にした。高さは顕微鏡ピント調節目盛の 1 目盛あたりの長さを計測し、円錐の焦点から平板の焦点までの目盛から割り出すようにした。ピント調節目盛の 1 目盛あたりの長さは、平板の上面と下面のピントと実測したプレートの厚さから求めた。

赤血球は色素が薄く通常の明視野観察では像を見ることが困難なため、今後画像解析を行う際に扱いつらい。そこで光が持つ回折や干渉を利用した位相差観察を行う。位相差観察の原理^[6]を図 B-7 に示す。位相差顕微鏡は顕微鏡のコンデンサにリングスリットが、対物レンズに位相板が内蔵されている。光源からの照明光はコンデンサ内のリングスリットを通過し、対物レンズ内の位相板上にいったん集まった後、対物レンズ像面を均一に照らす光になる。しかし透

明な標本が存在すると、光が標本に当たったときに回折を起こし、照明光はそのまま直進する光と2本の回折する光の3本に分かれて進む。2本の回折した光は進行方向が変わるため、位相板には集光しないが、直進した光はそのまま直進し、位相板を通過する。そして、対物レンズ像面上で3本の光は一点に集まり、干渉を起こして明暗のコントラストを生じさせる。したがって位相差観察を行うことによって色素の薄い赤血球の形状を通常の観察よりも明瞭にとらえることが可能となる。

生理的食塩水で希釈した血液の同位置における位相差観察像を図 B-8(a)に、明視野観察した像を図 B-8(b)に示す。

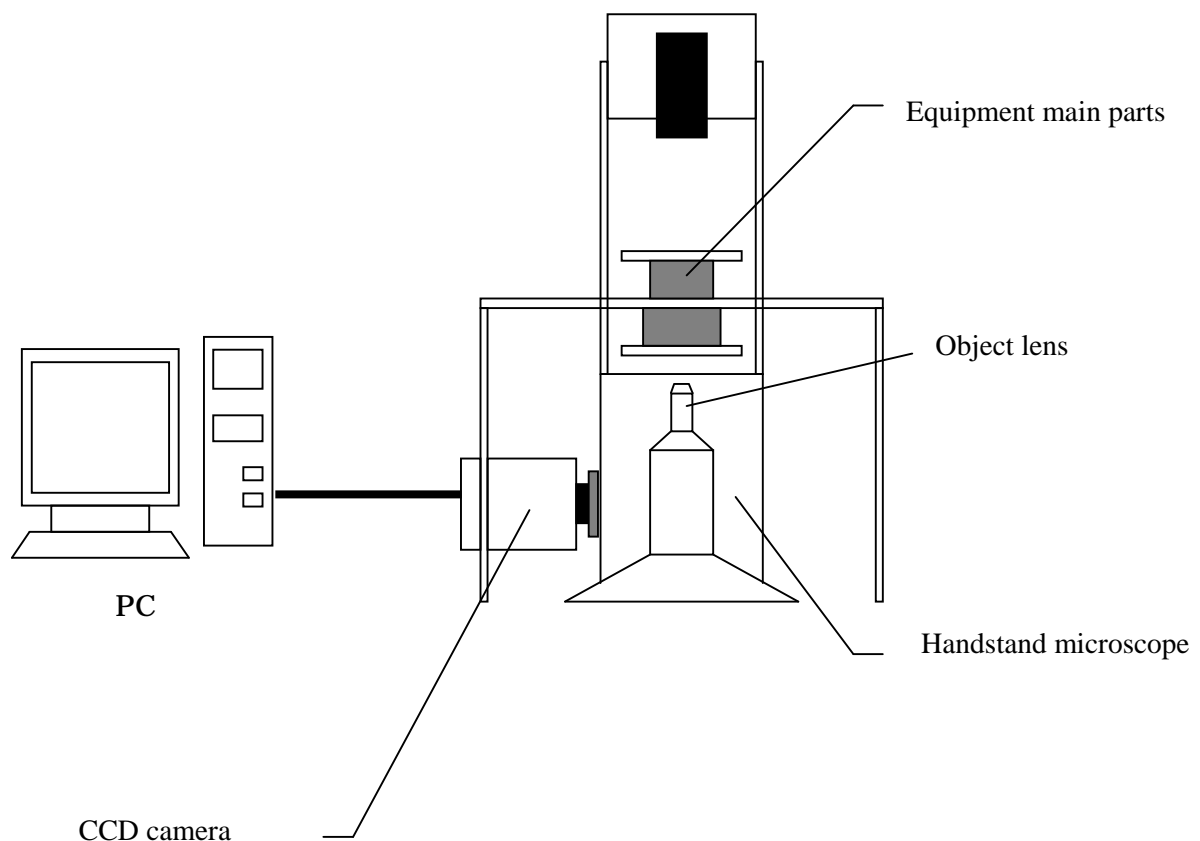


Fig. B-6 Microscopy system

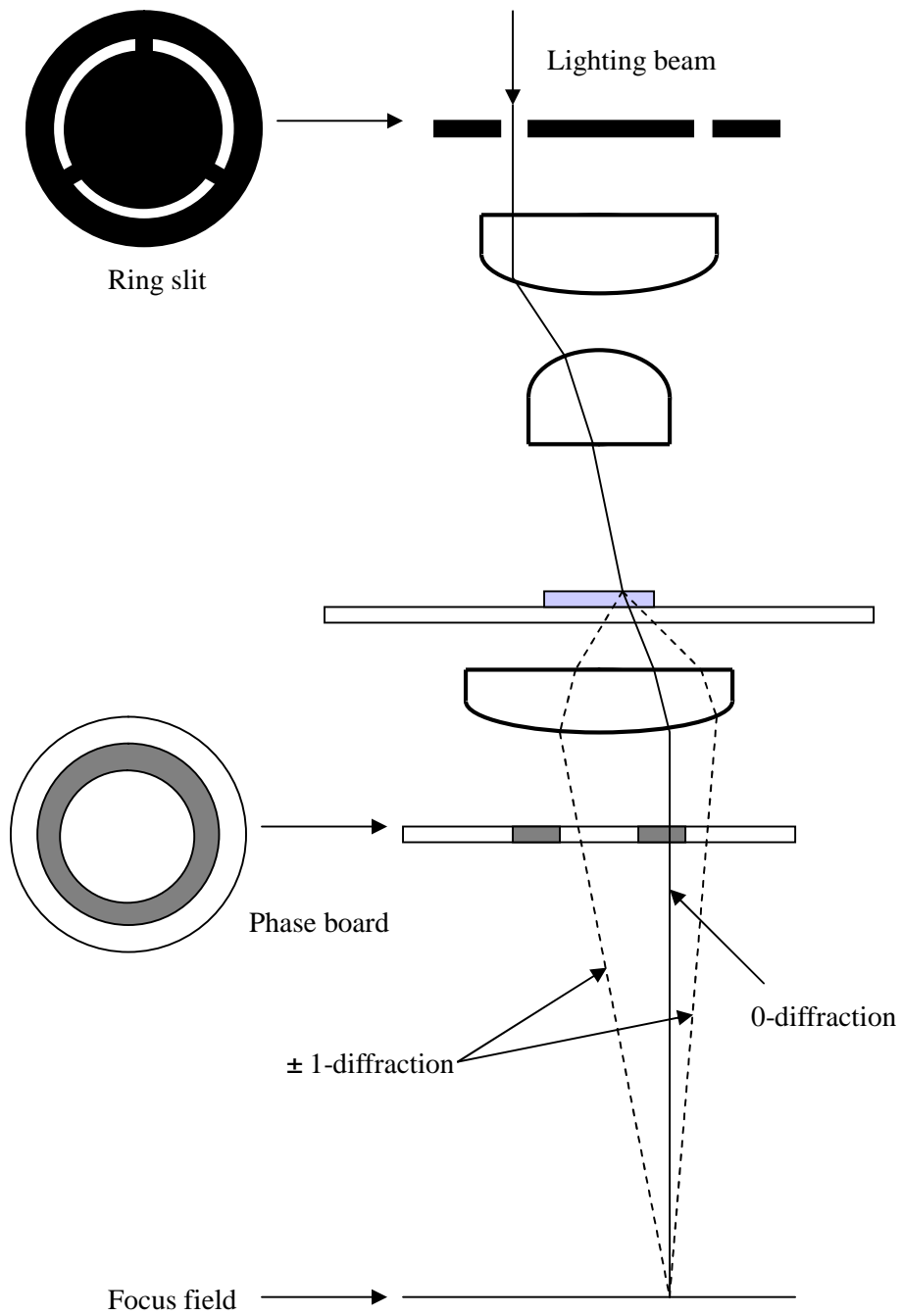
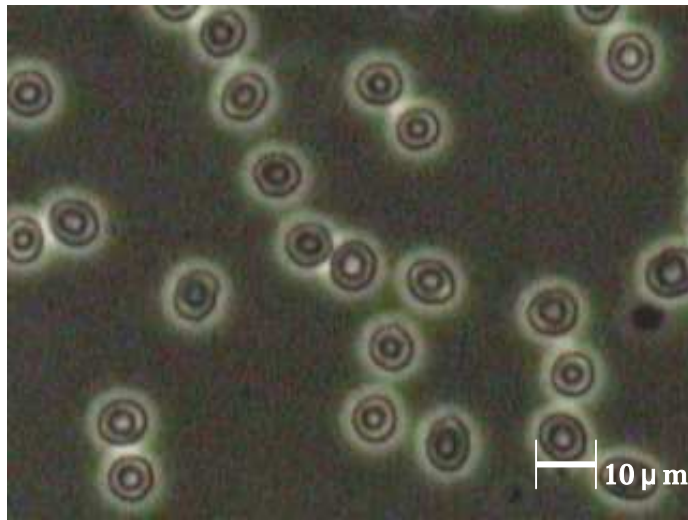
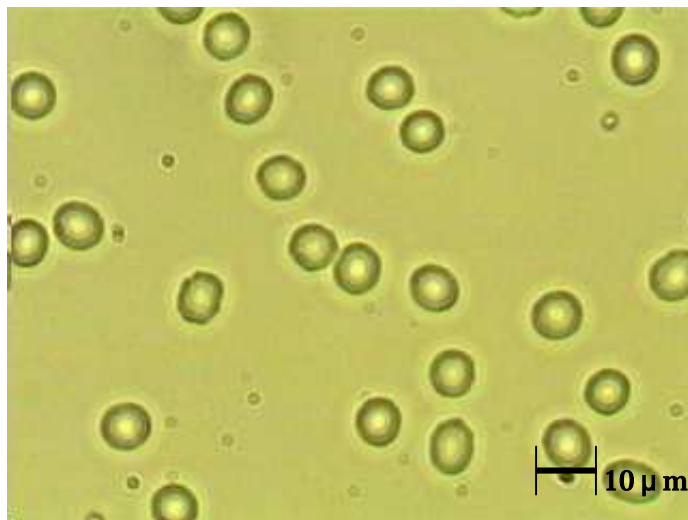


Fig.B-7 Phase difference microscopy



(a) Phase difference microscopy



(b) Bright field microscopy

Fig.B-8 Phase difference and bright field microscopy

B・5 結果・考察

B・5・1 血液の希釈 血液のみでは赤血球同士が密集しているため個々の観察が容易にできない。そこで血液を生理的食塩水で希釈した。生理的食塩水は、人の体液とほぼ等張の塩化ナトリウム水溶液で、その濃度は約 0.9%である。さらに生理的食塩水には分子量約 40,000 のデキストランを加えて血漿の粘度にしておいた。そのときのデキストランの濃度は 5%である。デキストランは代用血漿として用いられ、中でも分子量 40,000 のデキストランはほとんど赤血球集合を起こさない。また、せん断速度による赤血球の挙動だけでなく、せん断応力ごとの挙動も観察するため、5%以外にも 10%、15%、20%のデキストラン濃度の異なる生理的食塩水を用いた。図 3.1 に示すように、デキストラン濃度が 25%では凝集を起こす赤血球が観察されたため、実験ではデキストラン濃度は 20%以下で行うことにした。実験に使用する生理的食塩水、円錐、平板は観察する際に人の体温に近い 37.0℃温めておいた。

せん断応力を求める際に、実験に使用する生理的食塩水の粘度を知る必要があるため、オストワルド粘度計を使用してデキストラン濃度ごとの生理的食塩水の粘度を調べた。オストワルド粘度計は 37.0℃のお湯を張った水槽に浸し、測定する生理的食塩水も湯煎で 37.0℃まで温めておいた。計測結果を図 B-10 に示す。



Fig.B-9 Rouleaux formation

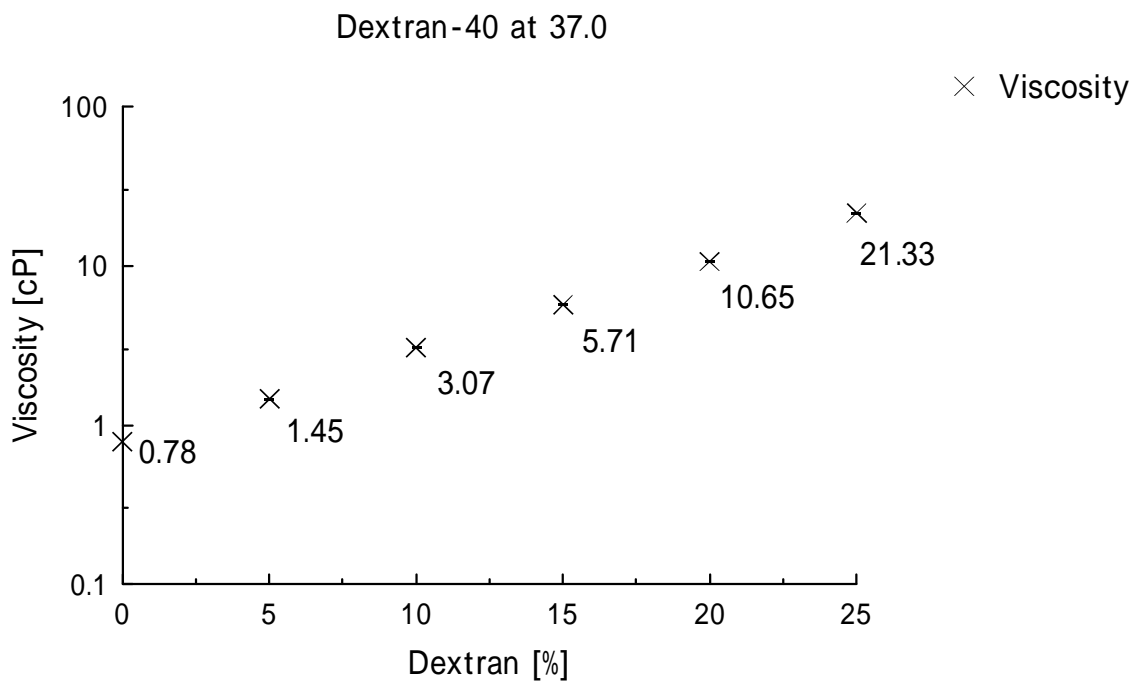
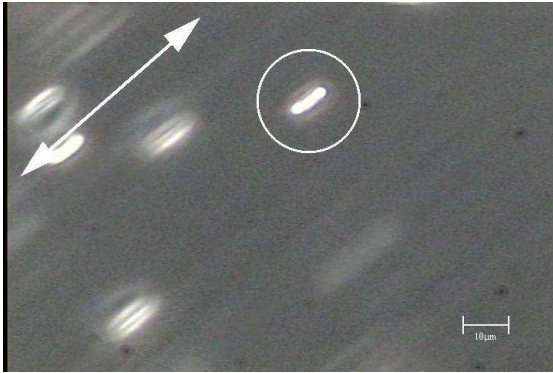


Fig.B-10 Reference of dextran density and viscosity

B・5・2 赤血球の挙動 画像解析からせん断流中で赤血球挙動は主に5つに分類することができた。回転軸も面もせん断面に対して垂直な回転運動 (Tumbling), 面がせん断面に対して平行で丸太が転がるような運動 (Log Rolling), 回転軸がせん断面に対して傾いた状態での回転運動 (Kayaking), 赤血球の膜表面がたわんでいる状態 (Waving), 赤血球が楕円体に変形している状態 (Deform) である。

せん断流中において観察された赤血球挙動の画像を図 B-11 に示す。実験装置を回転させ、角速度が一定になってから撮影を開始した時刻を $t=0$ とした。観察対象は各図の円で囲んでいる赤血球であり、矢印はせん断方向を表す。画像は $1/30[\text{sec}]$ ごとの画像である。



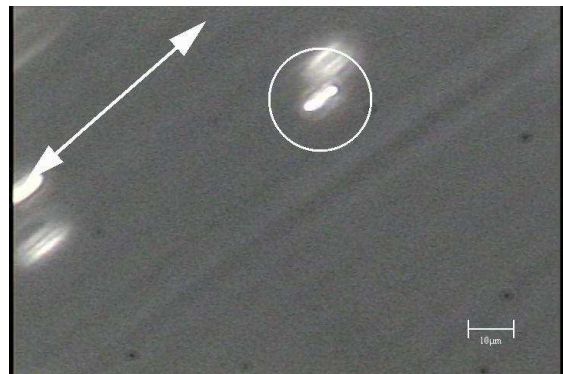
(1) $t = 48.400$



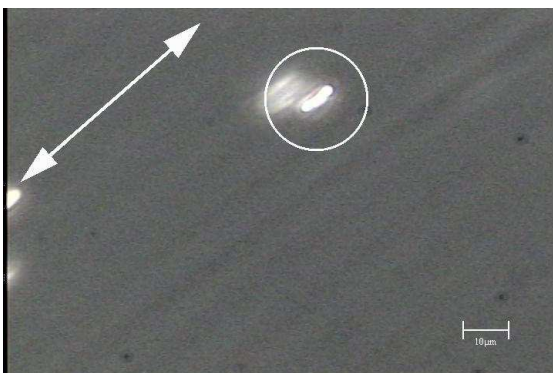
(2) $t = 48.433$



(3) $t = 48.467$



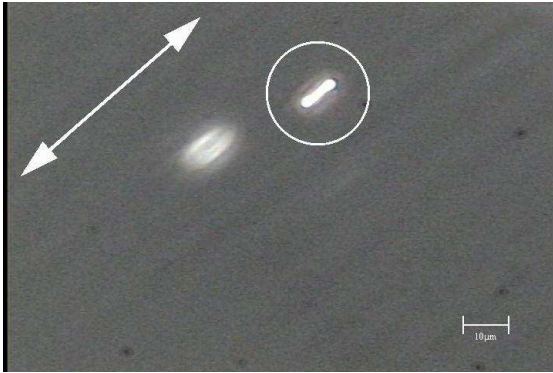
(4) $t = 48.500$



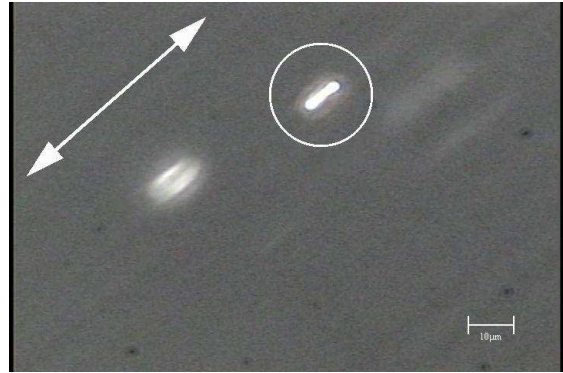
(5) $t = 48.533$



(6) $t = 48.567$



(7) $t = 48.600$



(8) $t = 48.633$



(9) $t = 48.667$



(10) $t = 48.700$



(11) $t = 48.733$



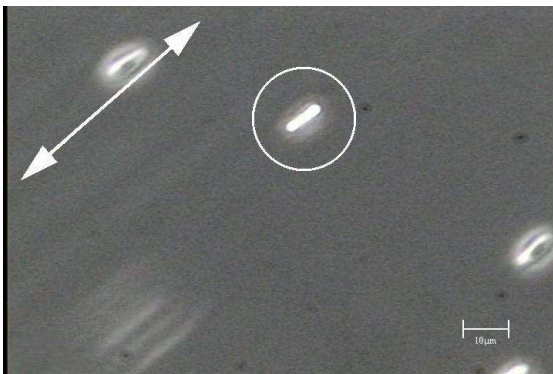
(12) $t = 48.767$



(13) $t = 48.800$



(14) $t = 48.833$



(15) $t = 48.867$



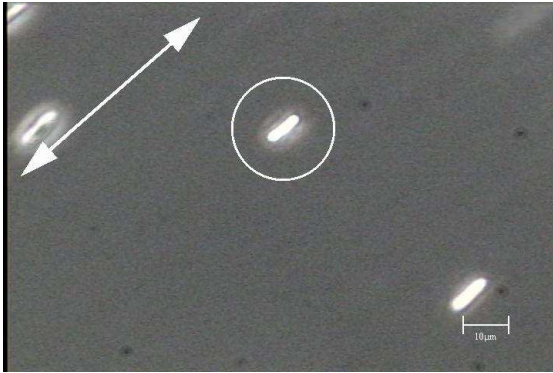
(16) $t = 48.900$



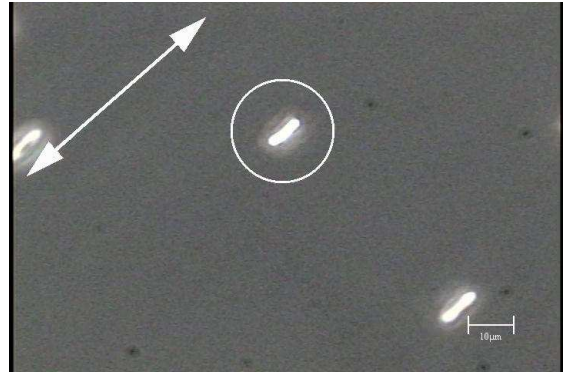
(17) $t = 48.933$



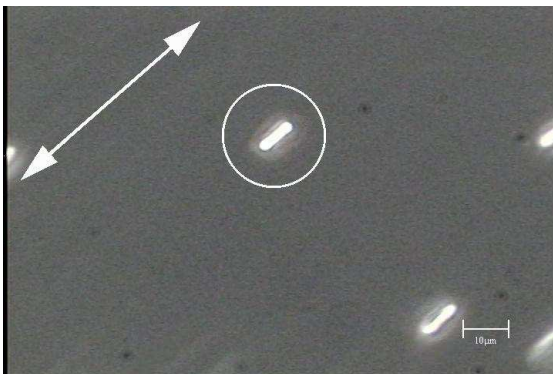
(18) $t = 48.967$



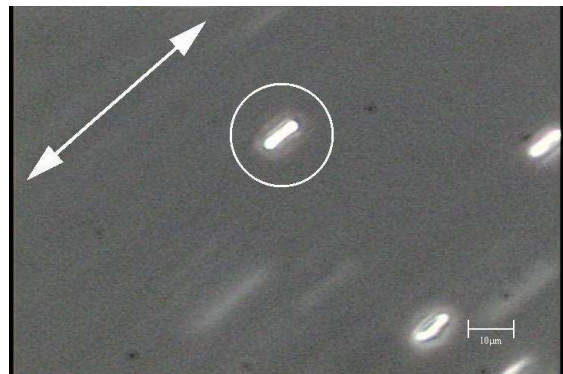
(19) $t = 49.000$



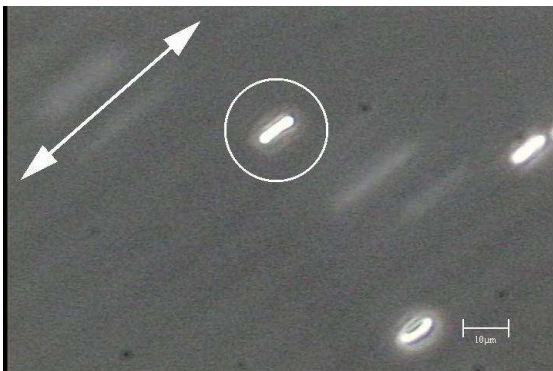
(20) $t = 49.333$



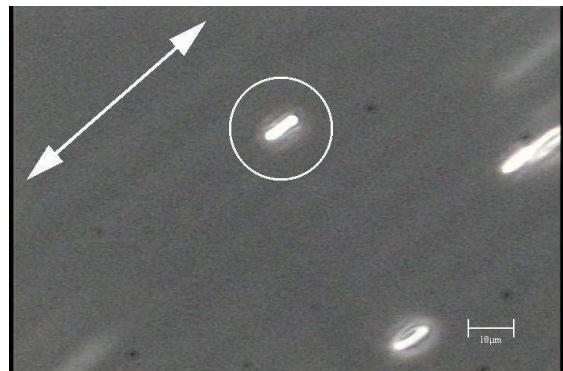
(21) $t = 49.067$



(22) $t = 49.100$



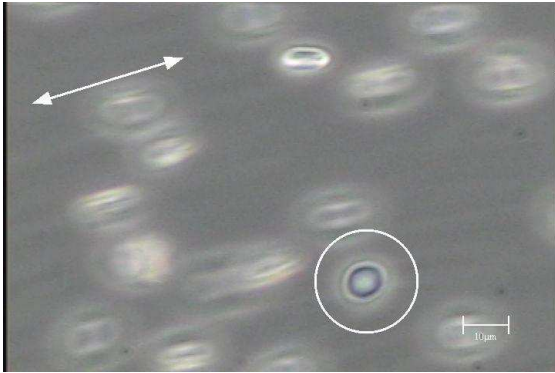
(23) $t = 49.133$



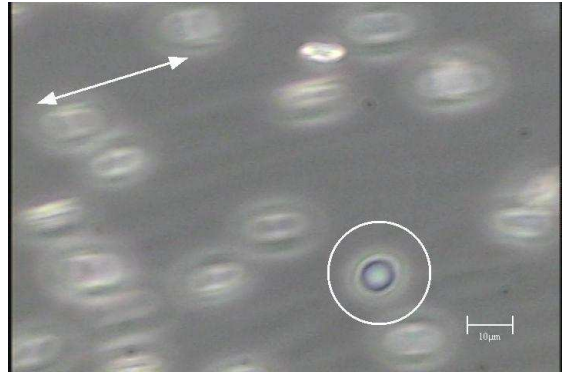
(24) $t = 49.167$

(a) Log Rolling (10% Dextran $\dot{\gamma} = 8.17 [s^{-1}]$)

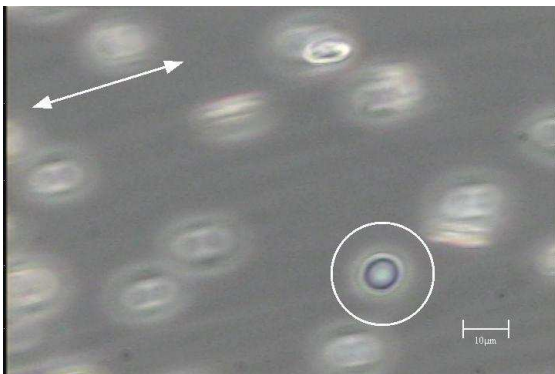
(a)は Log Rolling 挙動を示している赤血球画像である．図中，円内の赤血球に着目する．赤血球は時間が経過しても体勢を崩さず，せん断面に対して赤血球面を垂直な状態に維持しつつ回転している．赤血球形状の変化はほとんど確認できず，本来の両凹円板形状が保たれている．



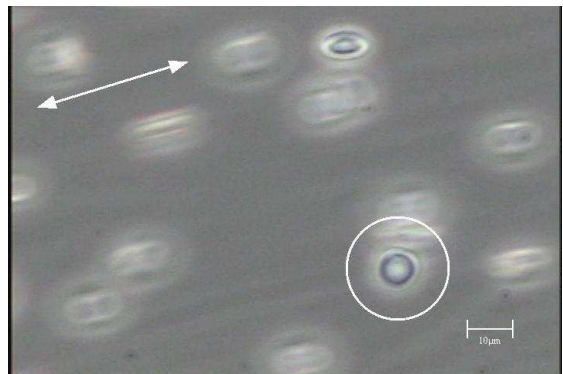
(1) $t = 91.533$



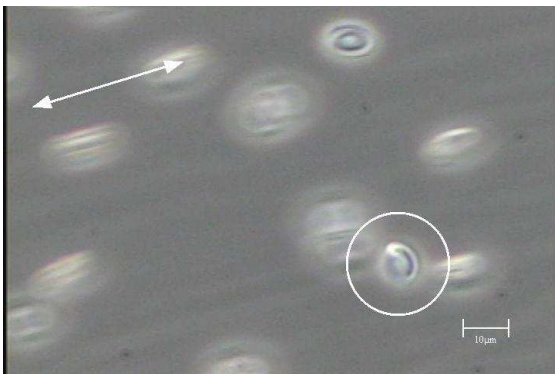
(2) $t = 91.567$



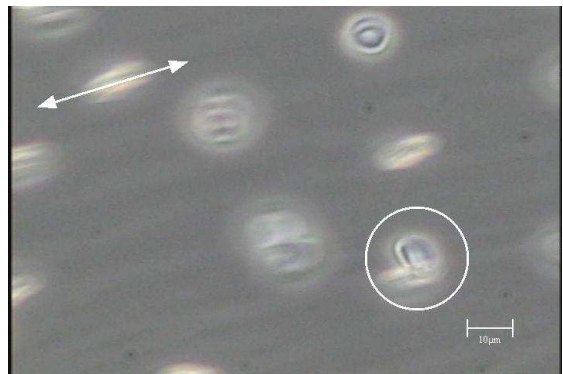
(3) $t = 91.600$



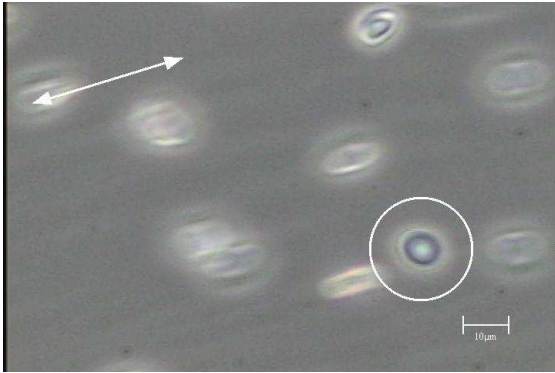
(4) $t = 91.633$



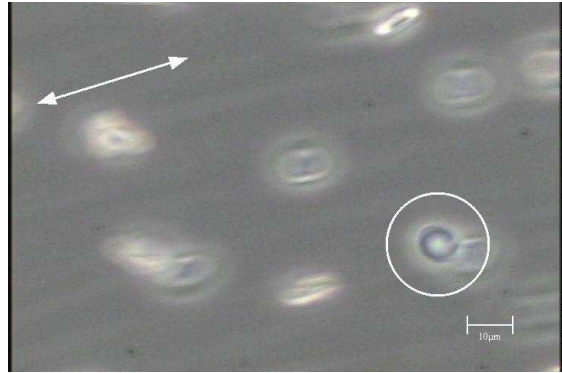
(5) $t = 91.667$



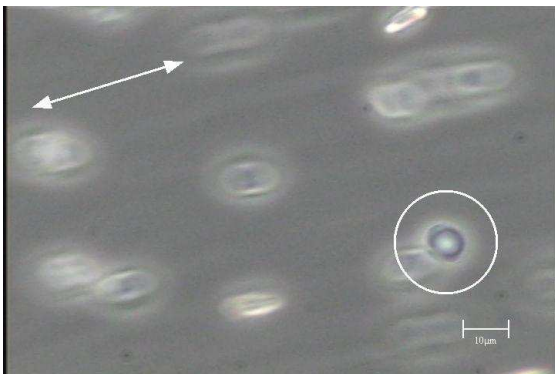
(6) $t = 91.700$



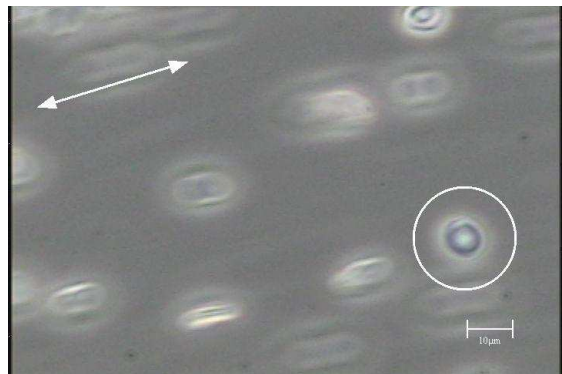
(7) $t = 91.733$



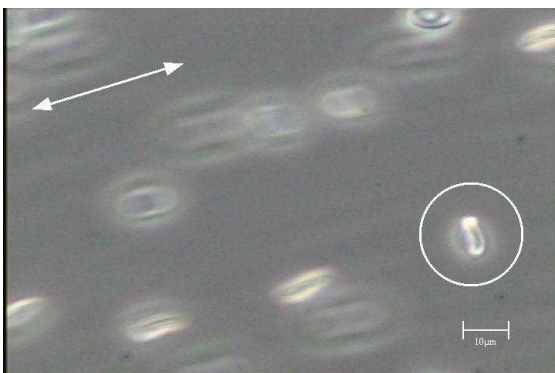
(8) $t = 91.767$



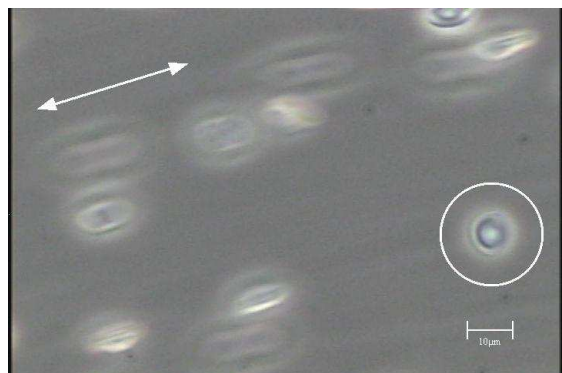
(9) $t = 91.800$



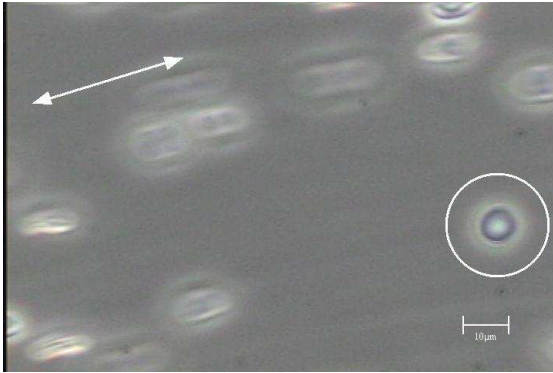
(10) $t = 91.833$



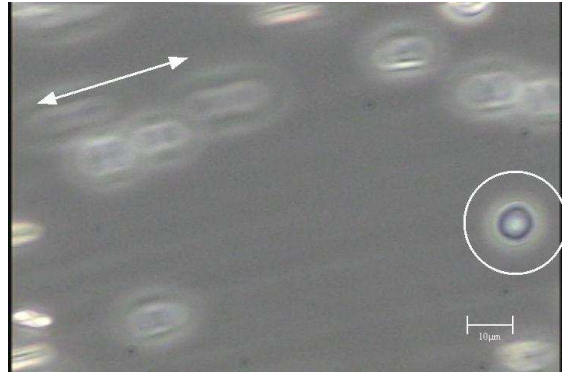
(11) $t = 91.867$



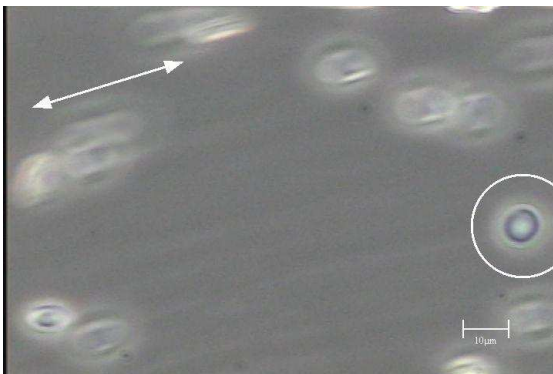
(12) $t = 91.900$



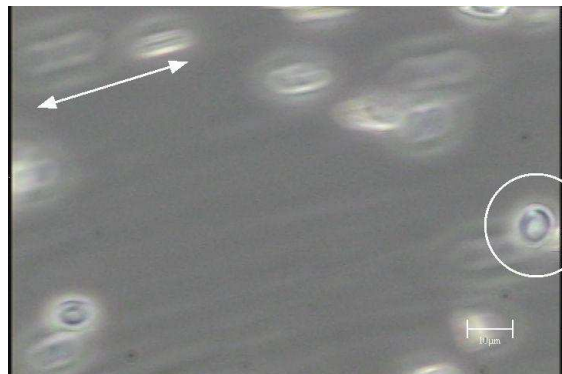
(13) $t = 91.933$



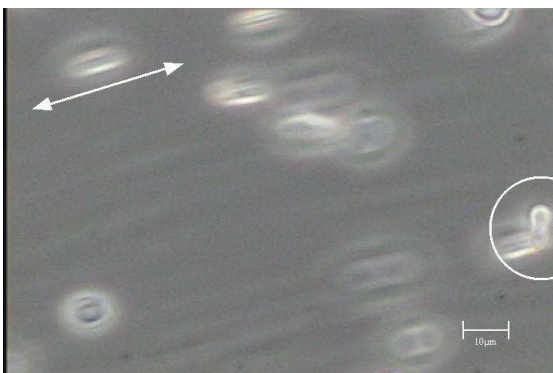
(14) $t = 91.967$



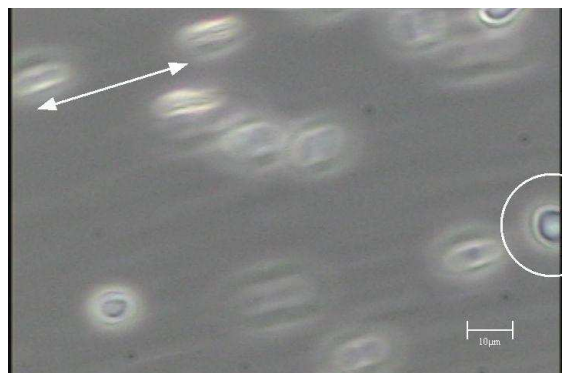
(15) $t = 92.000$



(16) $t = 92.033$



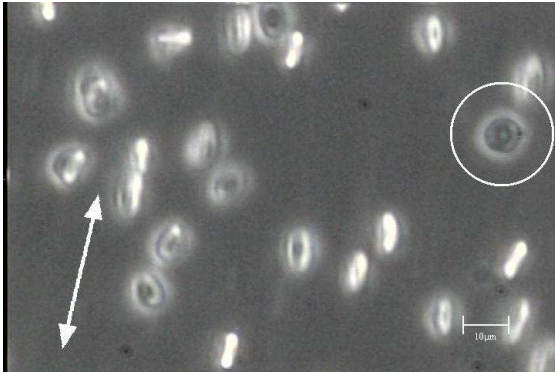
(17) $t = 92.067$



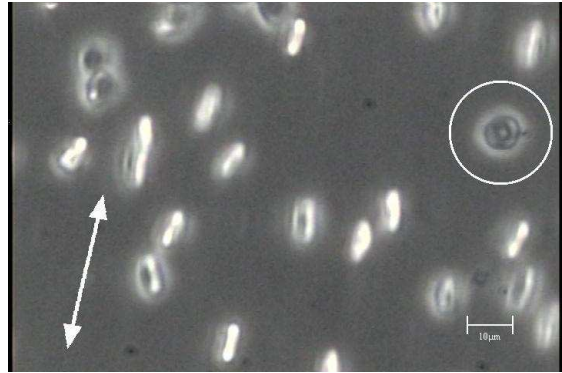
(18) $t = 92.100$

(b) Tumbling (5% Dextran $\dot{\gamma} = 21.37 [s^{-1}]$)

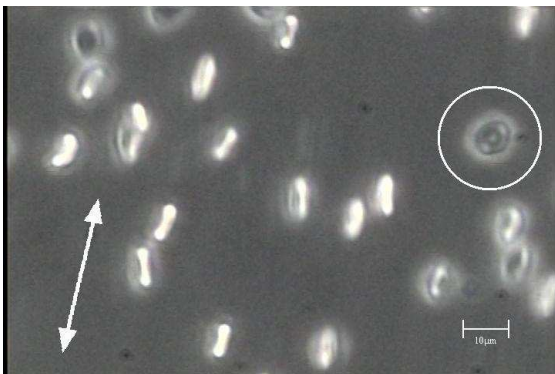
(b)は Tumbling 挙動を行なっている赤血球画像である。円でマークされた赤血球に着目すると、赤血球の回転周期は約 0.2s ほどである。赤血球の回転速度は周期を通して一定ではなく、赤血球面がせん断面に対して平行な時、回転速度は遅くなり、せん断面に対して赤血球面が垂直になるにしたがって、極端に回転速度は速くなる。



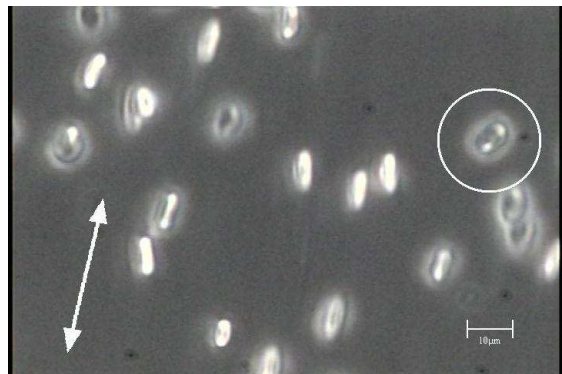
(1) $t = 5.933$



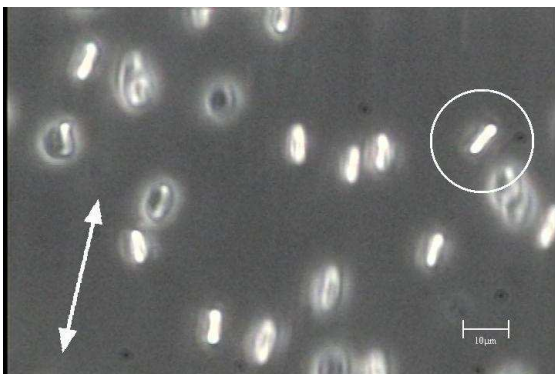
(2) $t = 5.697$



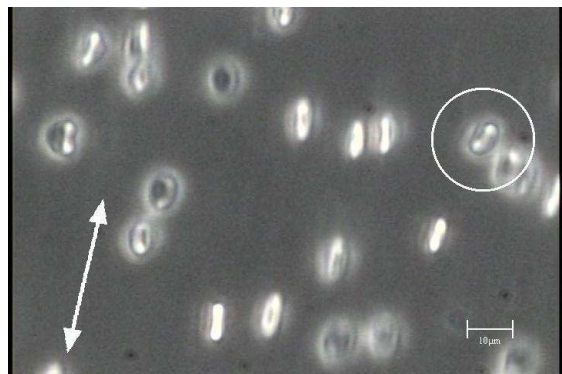
(3) $t = 6.000$



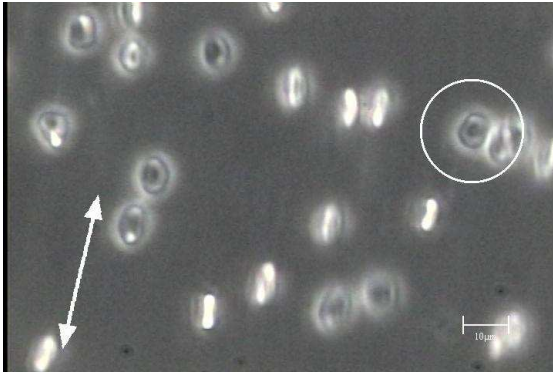
(4) $t = 6.033$



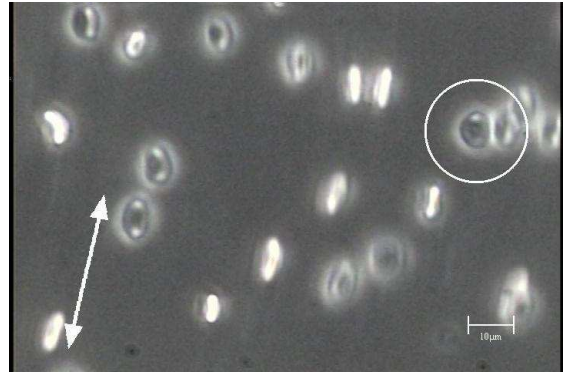
(5) $t = 6.067$



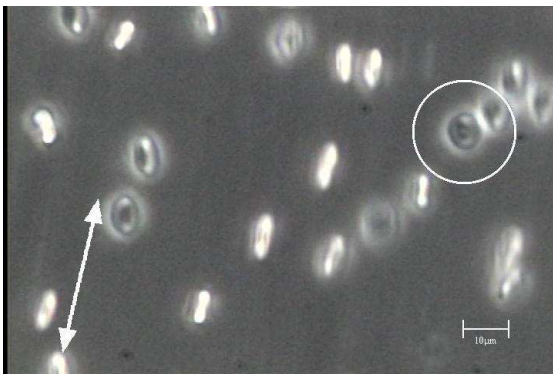
(6) $t = 6.100$



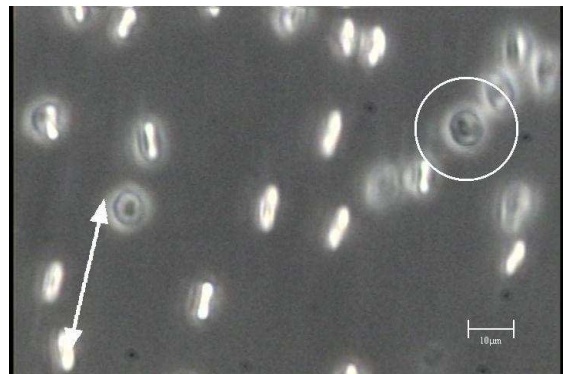
(7) $t = 6.133$



(8) $t = 6.167$



(9) $t = 6.200$



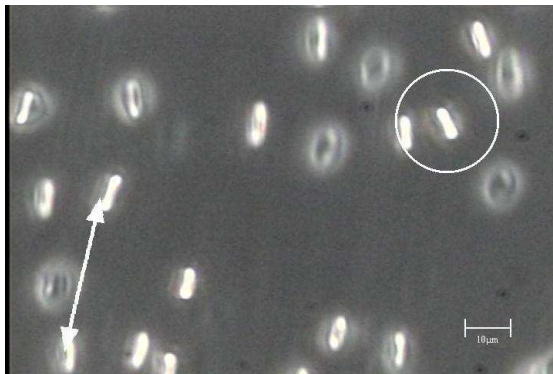
(10) $t = 6.233$



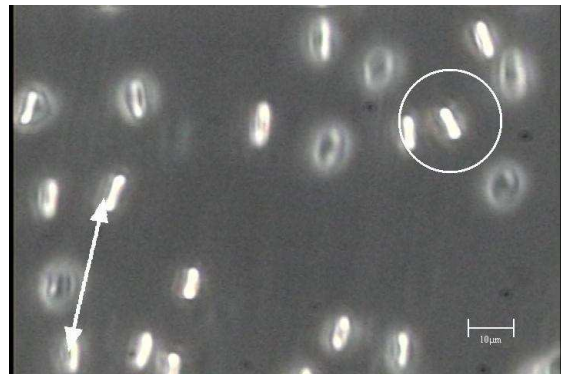
(11) $t = 6.267$



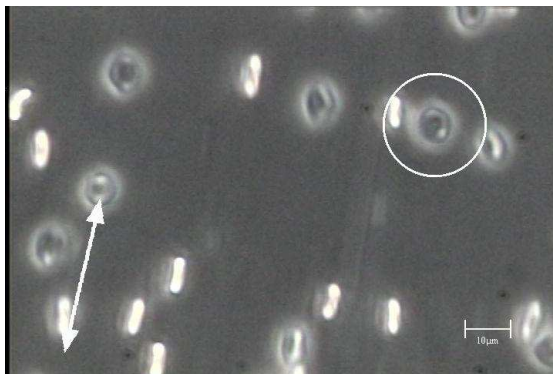
(12) $t = 6.300$



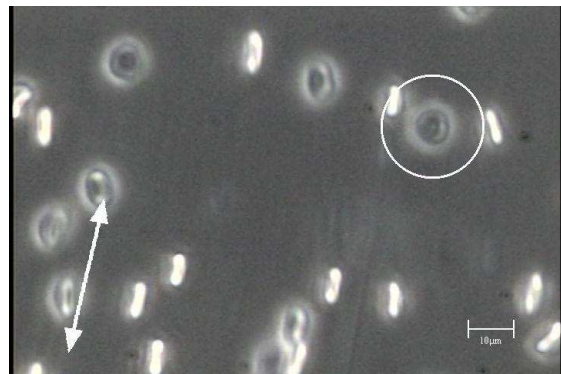
(13) $t = 6.333$



(14) $t = 6.367$



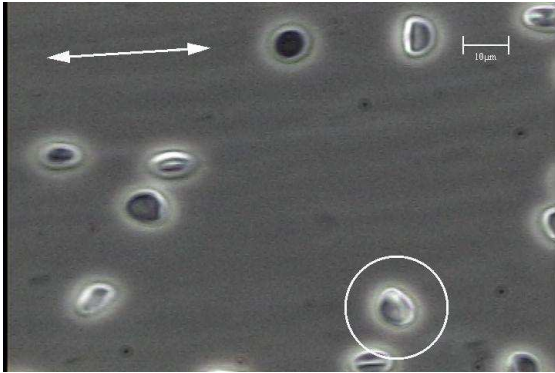
(15) $t = 6.400$



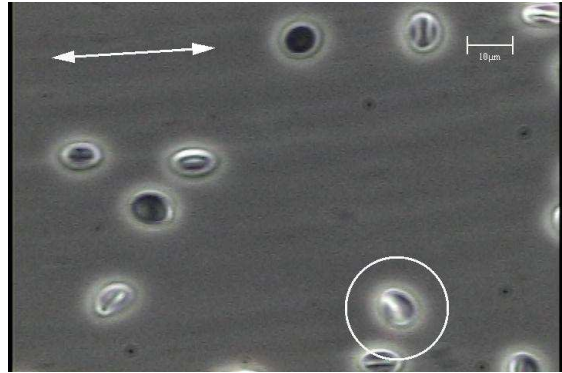
(16) $t = 6.433$

(c) Kayaking (5% Dextran $\dot{\gamma} = 10.31 [s^{-1}]$)

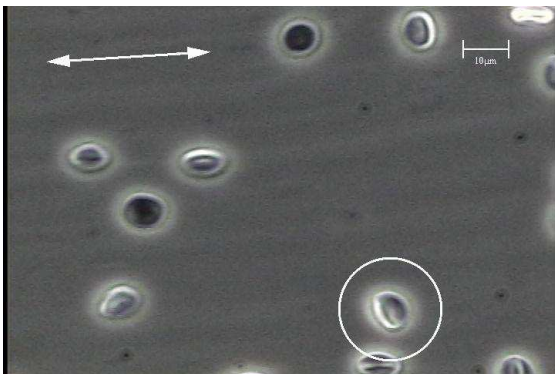
(c)は Kayaking 挙動を行なっている赤血球画像である．円中の赤血球に着目する．赤血球は両凹円盤型状を維持しつつ周期約 0.2s の回転運動をしている．(5)と(13)を比較すると，各々の回転軸には約 90 度の違いがあり，赤血球は回転軸を時間的に変化させ回転運動をしている事が分かる．赤血球の回転速度は周期中で若干の違いがあるが，Tumbling 挙動と比較すると赤血球面がせん断面に対して並行である時と垂直である時の差は小さい．



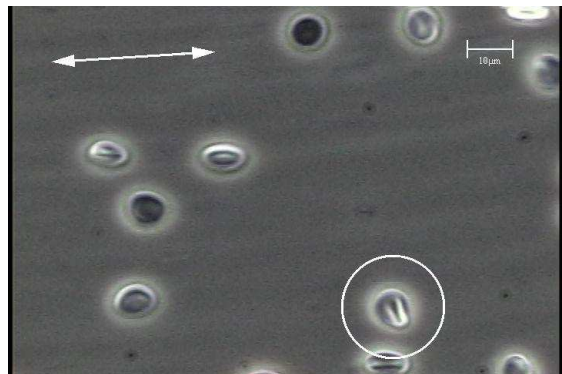
(1) $t = 26.867$



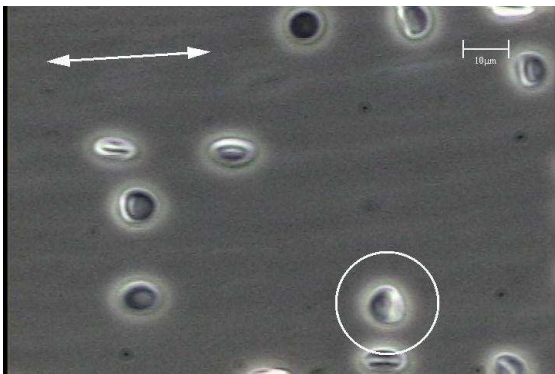
(2) $t = 26.900$



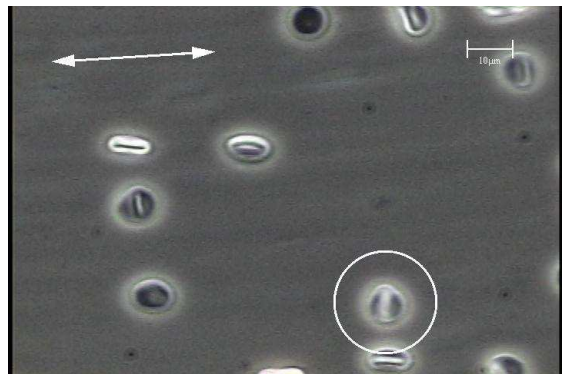
(3) $t = 26.933$



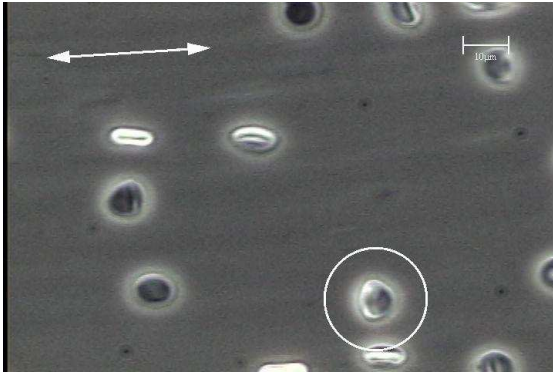
(4) $t = 26.967$



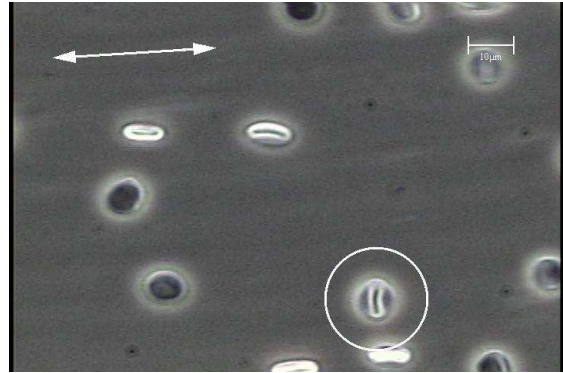
(5) $t = 27.000$



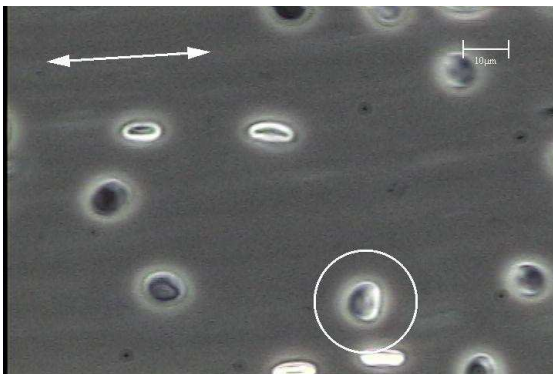
(6) $t = 27.033$



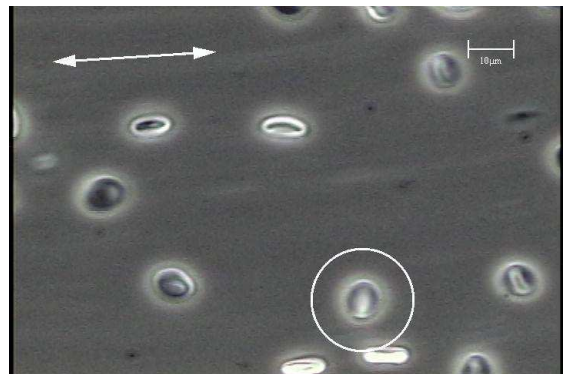
(7) $t = 27.067$



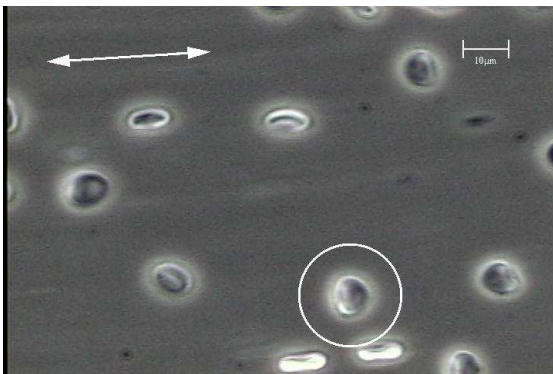
(8) $t = 27.100$



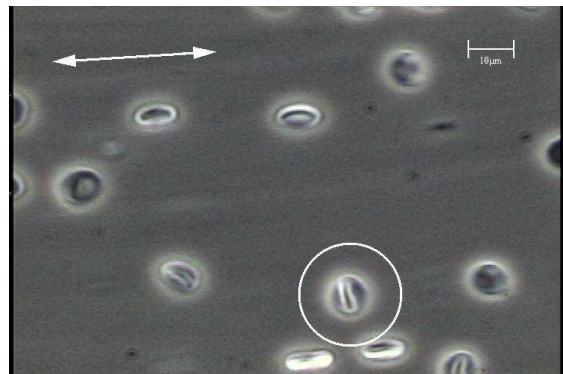
(9) $t = 27.133$



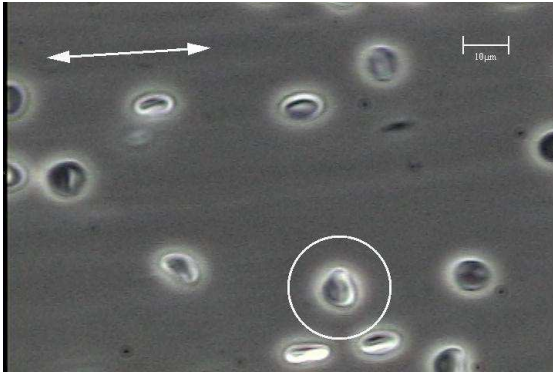
(10) $t = 27.167$



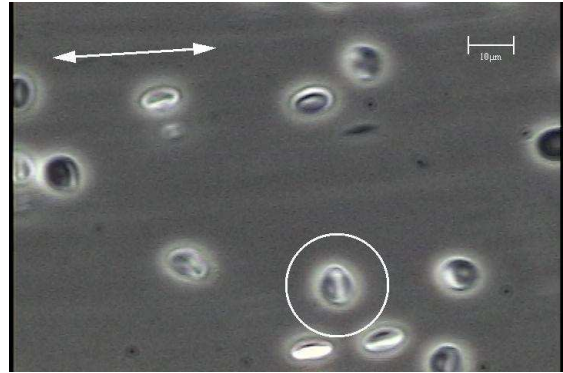
(11) $t = 27.200$



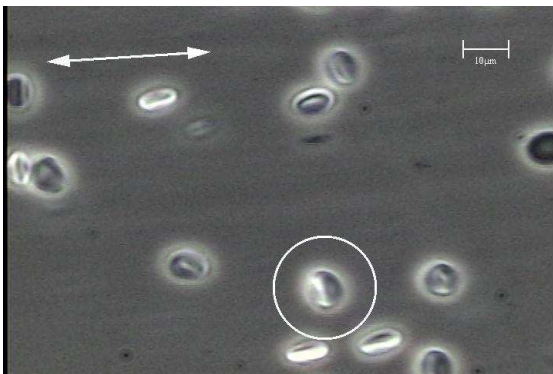
(12) $t = 27.233$



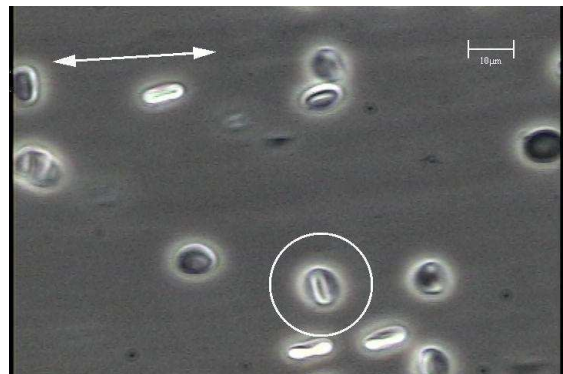
(13) $t = 27.267$



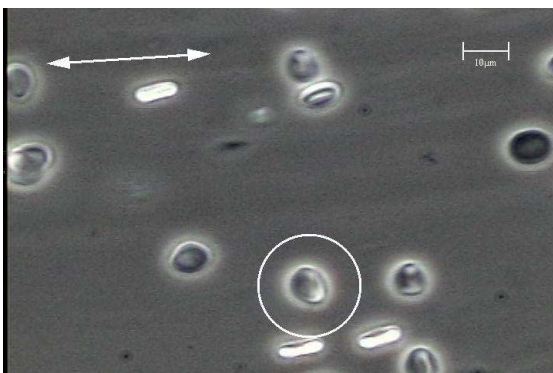
(14) $t = 27.300$



(15) $t = 27.333$



(16) $t = 27.367$



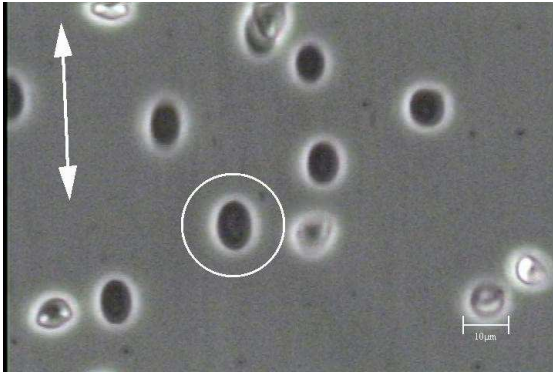
(17) $t = 27.400$



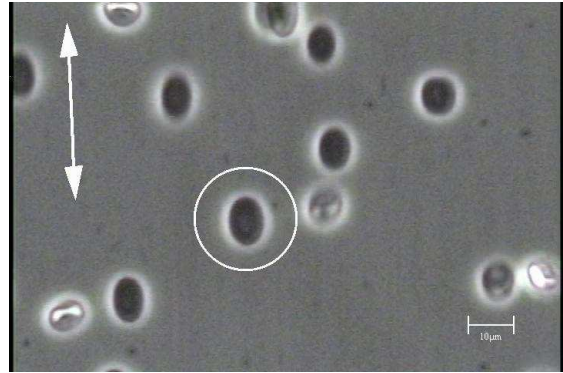
(18) $t = 27.433$

(d) Standing Wave (15% Dextran $\dot{\gamma} = 11.27 [s^{-1}]$)

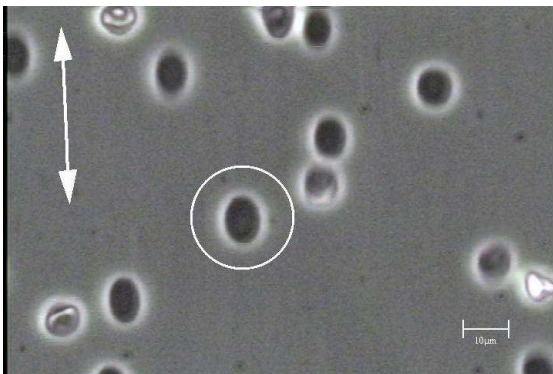
(d)は Waving 挙動を行なっている赤血球画像である。赤血球は本来の両凹円盤形状ではなく、赤血球膜を柔軟に変化しつつせん断方向への振動を行なっている。Waving の詳しいメカニズムは明らかではないが、定せん断速度下において、赤血球挙動は Waving を持続するため、せん断速度との依存性が考えられる。



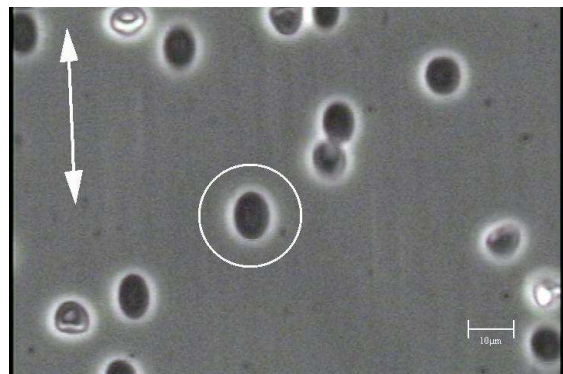
(1) $t = 78.167$



(2) $t = 78.200$



(3) $t = 78.233$



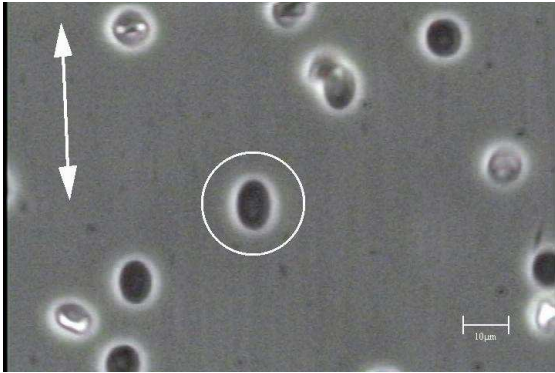
(4) $t = 78.267$



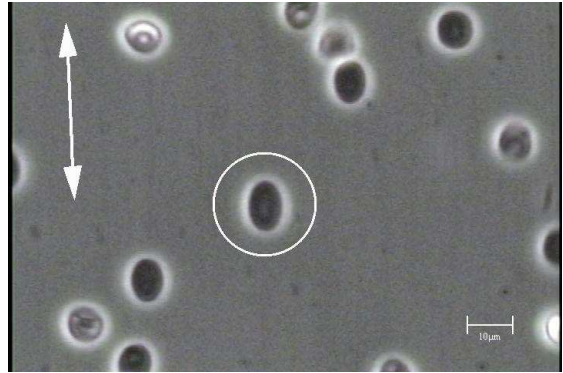
(5) $t = 78.300$



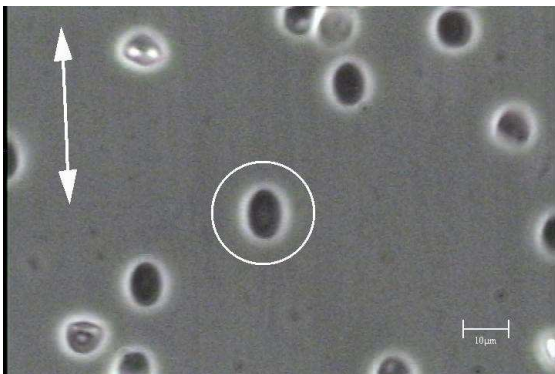
(6) $t = 78.333$



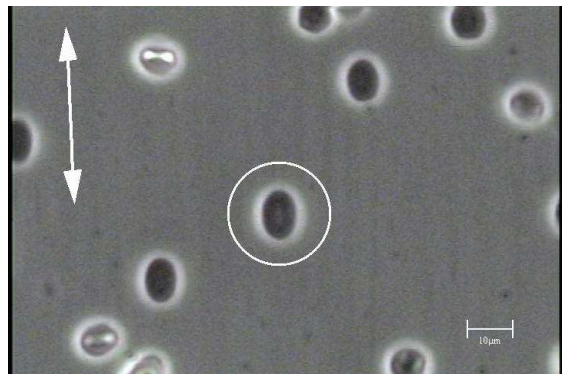
(7) $t = 78.367$



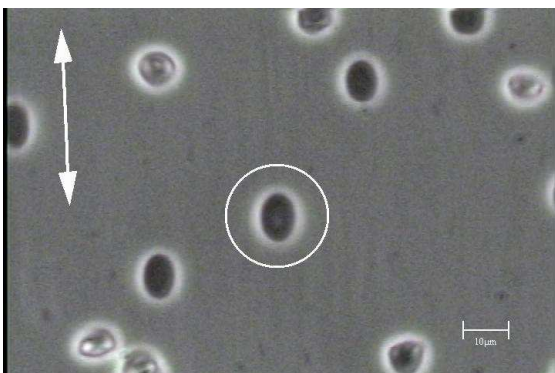
(8) $t = 78.400$



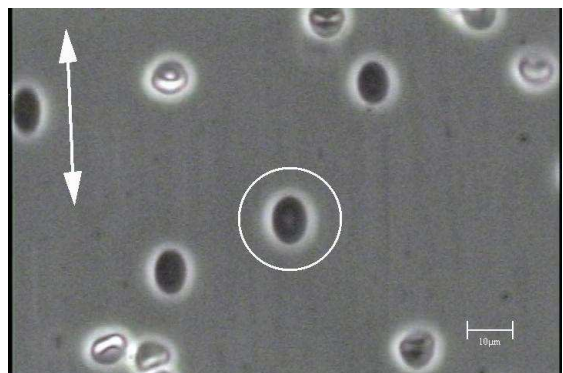
(9) $t = 78.433$



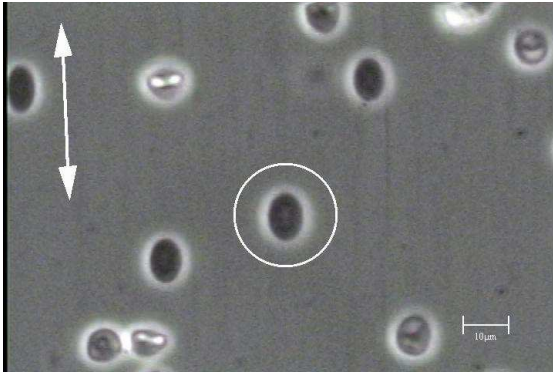
(10) $t = 78.467$



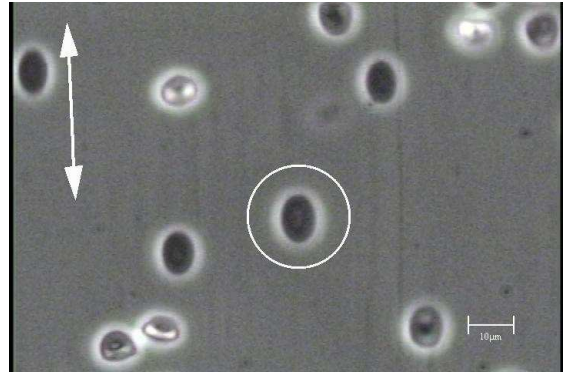
(11) $t = 78.500$



(12) $t = 78.533$



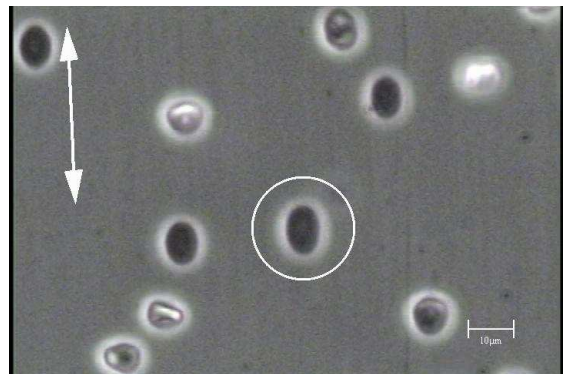
(13) $t = 78.567$



(14) $t = 78.600$



(15) $t = 78.633$



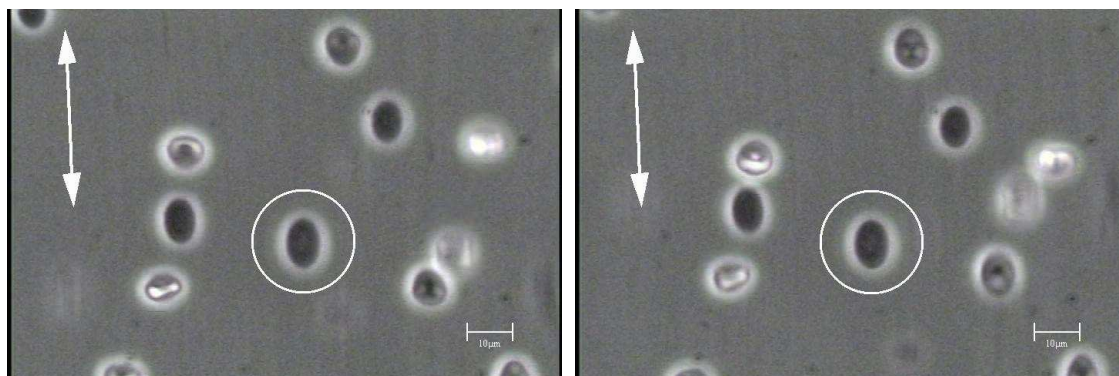
(16) $t = 78.667$



(17) $t = 78.700$

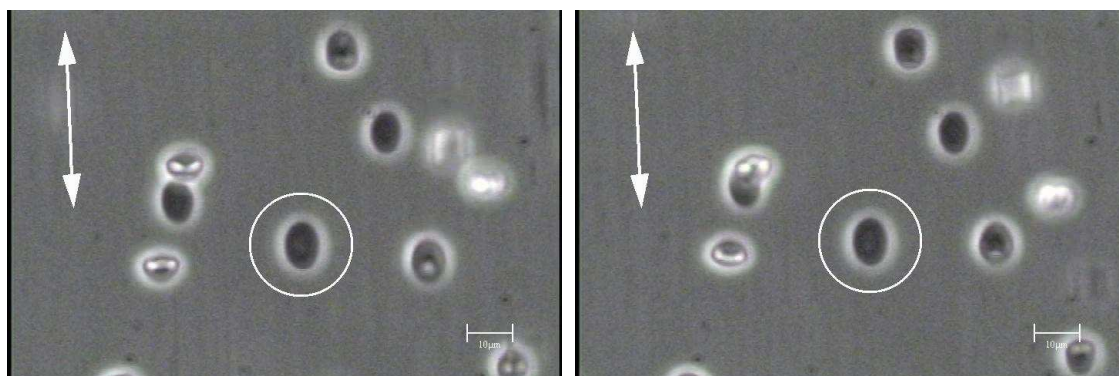


(18) $t = 78.733$



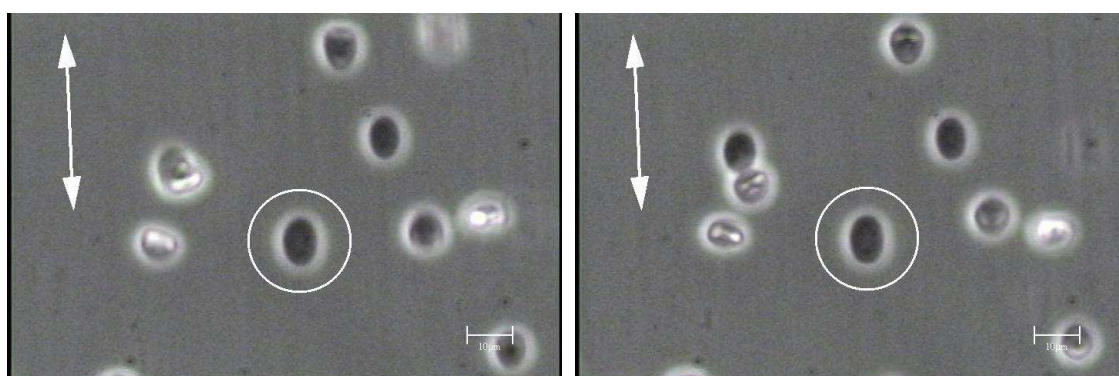
(19) $t = 78.767$

(20) $t = 78.800$



(21) $t = 78.833$

(22) $t = 78.867$



(23) $t = 78.900$

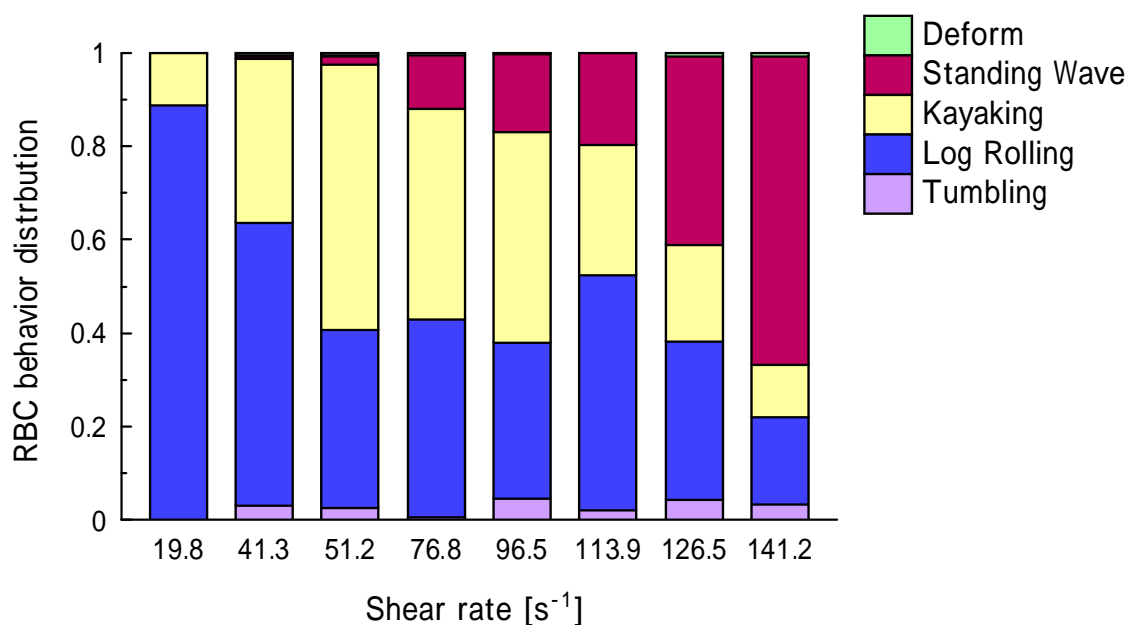
(24) $t = 78.933$

(e) Tank-Tread (20% Dextran $\dot{\gamma} = 13.44 \text{ [s}^{-1}\text{]}$)

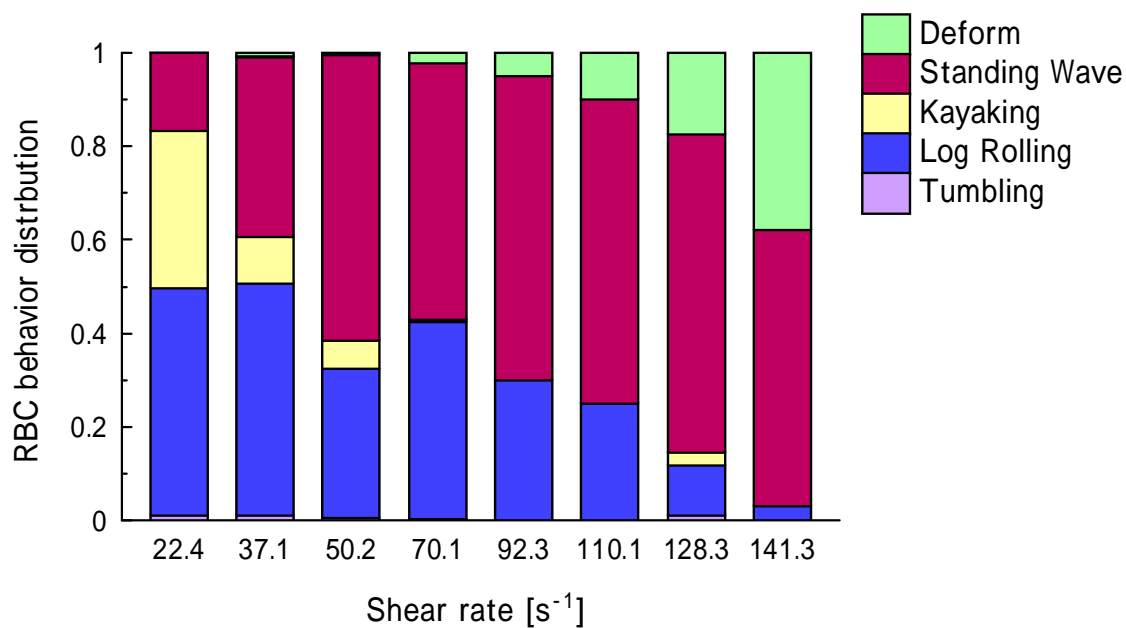
Fig.B-11 RBC behaviors

(e)は Tank-Tread 挙動を示す赤血球の画像である．円内の赤血球に着目すると明らかなように，赤血球挙動はせん断方向への伸長のみを行い回転挙動を示していない．これは赤血球

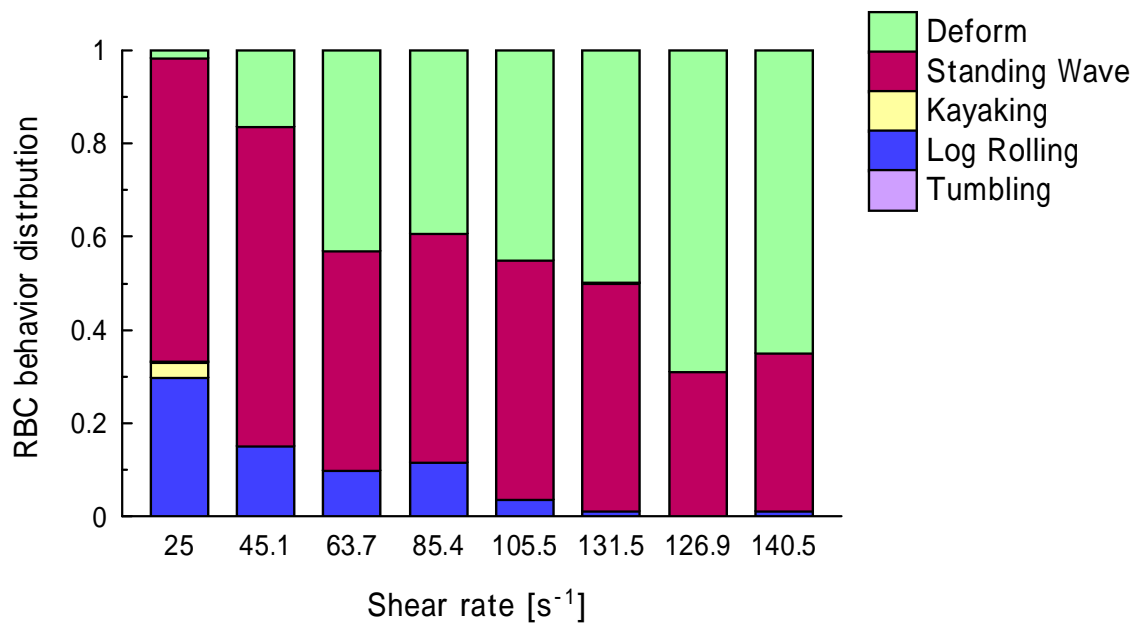
自体の回転が膜の回転へ移行する Tank-Tread 挙動を行っているためであると考えられる。赤血球内のコントラストの違いが確認できないことから、Tank-Tread を行っている赤血球は両凹円板形状を保っていないと考えられる。



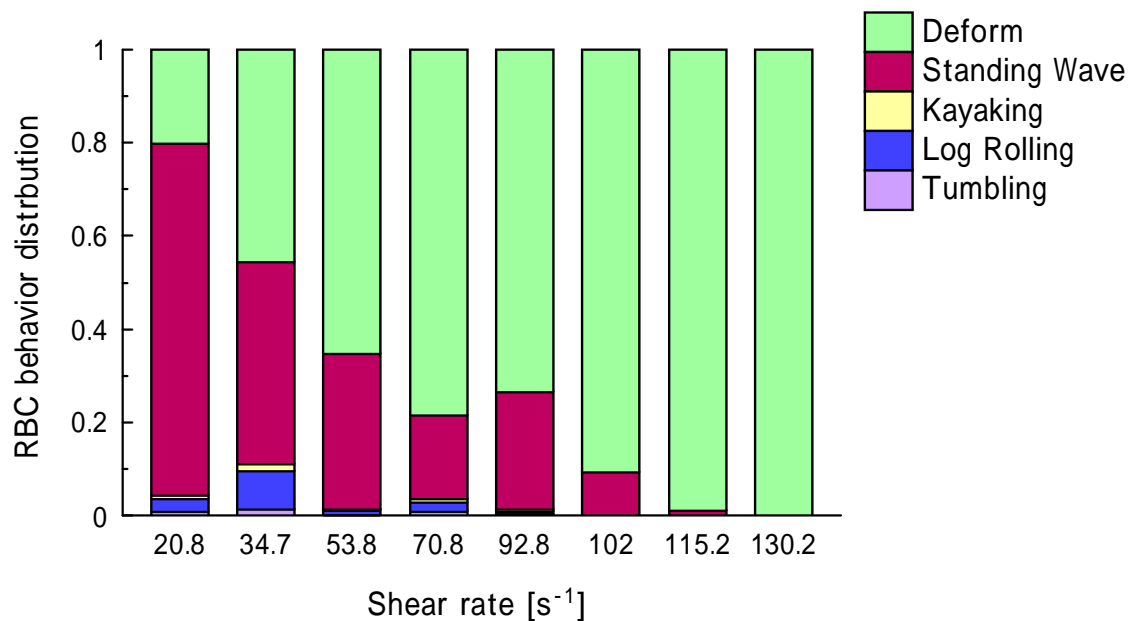
(a) 5% Dextran solutions



(b) 10% Dextran solutions



(c) 15% Dextran solutions



(d) 20% Dextran solutions

Fig.B-12 Reference between RBC behavior and shear rate

画像解析から得られたせん断速度に対する赤血球挙動の存在確率の統計処理を行なう。赤血球挙動のせん断速度依存性をデキストラン濃度別に図 B-12 に示す。

(a)はデキストラン濃度 5% 溶液中での赤血球挙動である。低せん断速度域において、赤血球は主に Log Rolling 挙動を示す。せん断速度が増加するに従って、Log Rolling の

占める割合が減少し, Kayaking の割合が徐々に増加する. せん断速度 76.8s^{-1} 付近から, Kayaking も Log Rolling と同様に減少していき, Waving の割合が増加していく. 高せん断速度領域では, Waving の占める割合が支配的となる.

(b)はデキストラン濃度 10% 溶液での赤血球挙動である. 低せん断速度領域において, 赤血球は主に Log Rolling 挙動を示す. せん断速度の増加に伴い, Kayaking の割合は急激に減少して行く一方, Log Rolling の割合の減少は Kayaking と比較しても緩やかである. せん断速度 70.1s^{-1} から Tank-Tread 挙動を示す赤血球が現れ, せん断速度が増加するに従って, その割合も増加する.

(c)はデキストラン濃度 15% 溶液での赤血球挙動である. 5%, 10% 溶液と異なり, 低せん断速度領域において Waving の占める割合が赤血球群中で最も大きく, Kayaking はほとんど確認できない. せん断速度が増加するに従って, Log Rolling の割合は減少して行く, Waving の割合も同様に減少傾向にあるが, Log Rolling の割合と比較して緩やかに減少していく. 高せん断速度領域では Tank-Tread の割合が支配的となる.

(d)にデキストラン濃度 20% 溶液での赤血球挙動を示す. Log Rolling を行なう赤血球はほとんど存在せず, 赤血球は低せん断速度領域から高せん断速度領域に亘って, 主に Waving 及び Tank-Tread を行なっている事が分かる. せん断速度の増加に従い Waving の割合も急激に減少していき, 最終的に赤血球は 100% Tank-Tread 挙動を示した.

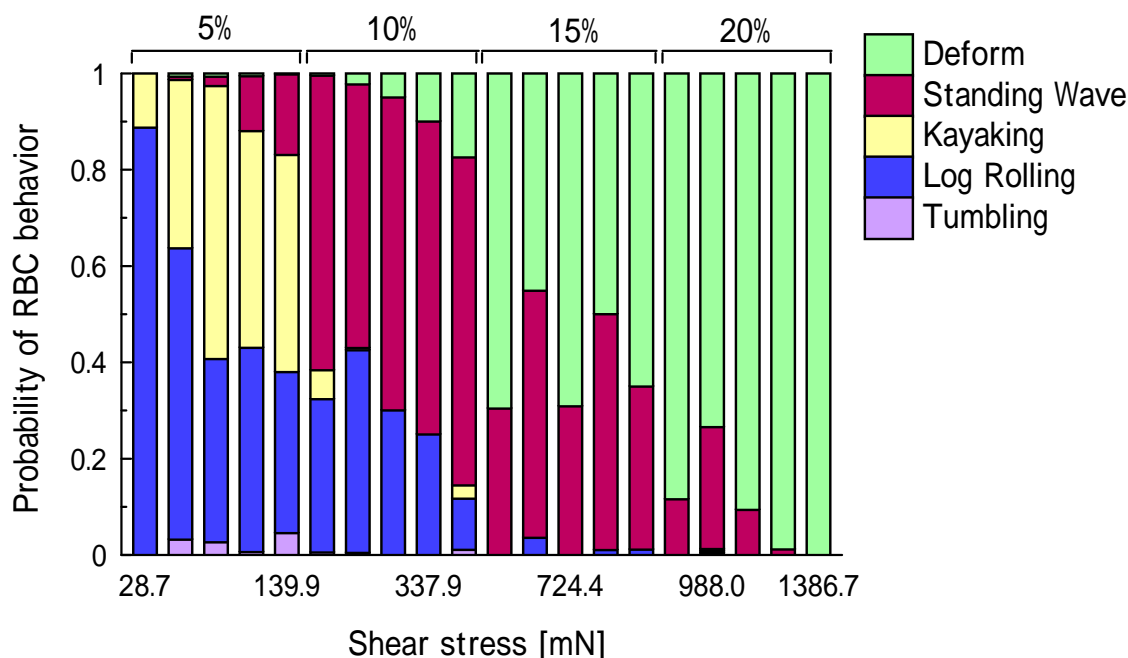
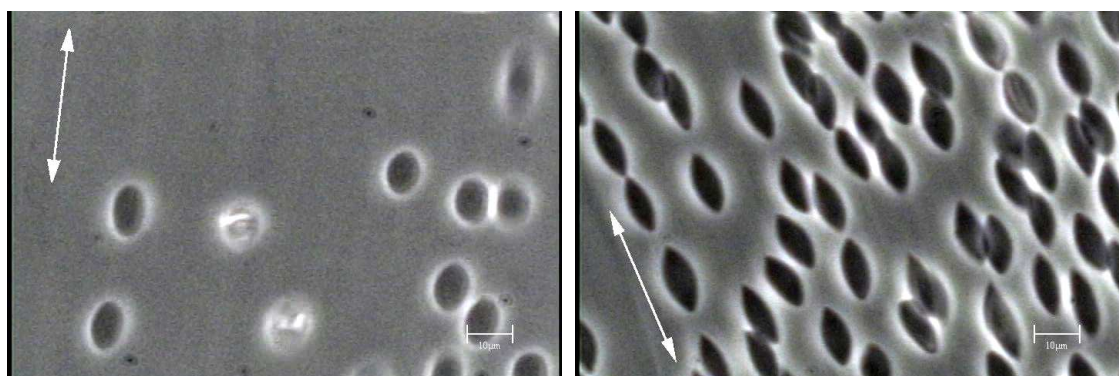


Fig.B-13 Reference between RBC behavior and shear stress

また、各せん断応力での 5 つの赤血球挙動の存在確率を 図 B-13 に示す。せん断応力はせん断速度と粘度から計算した。せん断応力が増加するに従い、赤血球挙動は Log Rolling から Tank-Tread へと変遷していく。同デキストラン濃度では、赤血球挙動の割合は連続的に変化していくが、異なったデキストラン濃度間で赤血球挙動の割合が不連続的に変化している事から、赤血球挙動にはデキストラン濃度依存性があると考えられる。

B・5・3 赤血球の変形 変形を起こした赤血球について画像を解析し、せん断速度とせん断応力による赤血球自身の変形の大きさを計測した。低せん断速度と高せん断速度での変形を図 B-14 に示す。図中の矢印は流れ方向を表す。変形指数にはアスペクト比を用いた。アスペクト比については図 B-15 に示した。次にせん断速度に対する赤血球の変形指数を粘度別に図 B-16 に示す。また、せん断応力に対する赤血球の変形指数を図 B-17 に示す。楕円体に変形している赤血球の膜表面に付着物のある赤血球を見つけ出し、画像解析を行った。画像を図 B-18 及び図 B-19 に示す。図 B-18 は 1/30[sec]間隔の連続画像である。図 B-19 は図 B-18 中の円で囲った観察対象の赤血球を拡大し時間ごとに並べた画像である。



(a) Low shear rate

(b) High shear rate

Fig.B-14 RBC deformation in shear flow

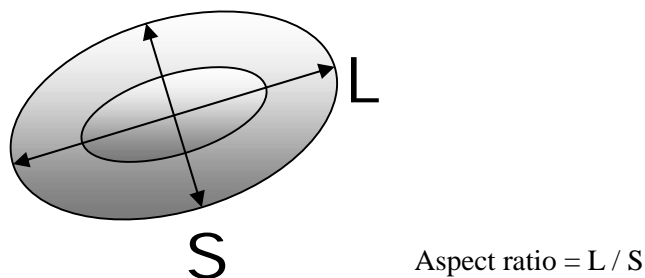
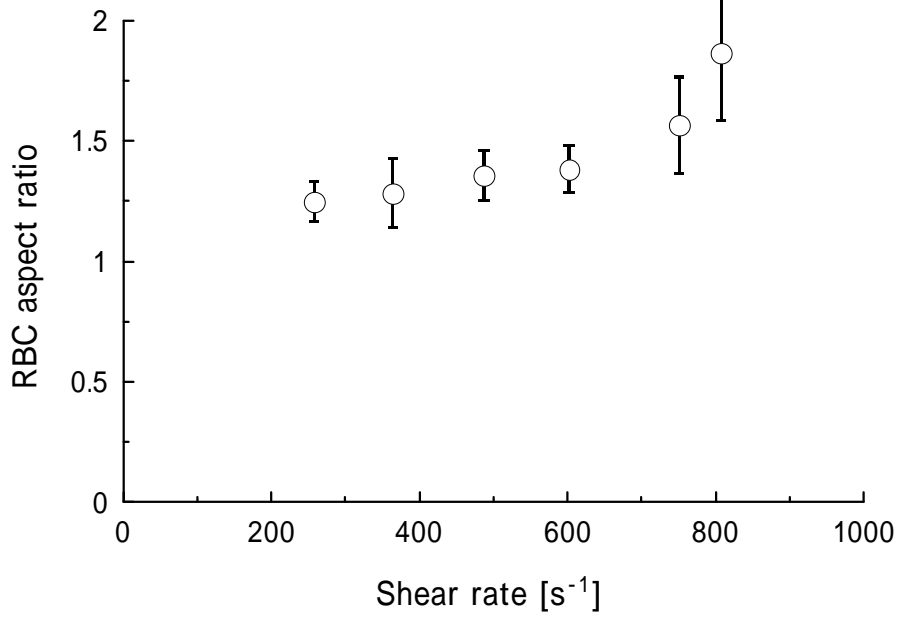


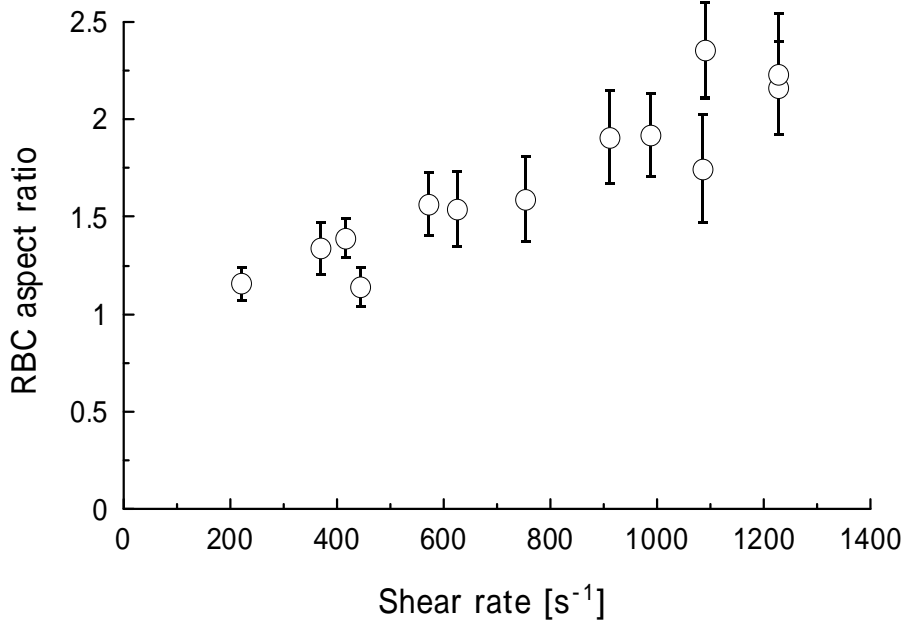
Fig.B-15 Aspect ratio

Shear rate - RBC aspect ratio (15% Dextran solutions)



(a) 15% dextran solutions

Shear rate - RBC aspect ratio (20% Dextran solutions)



(b) 20% dextran solutions

Fig.B-16 Reference between aspect ratio and shear rate

Shear stress - RBC aspect ratio

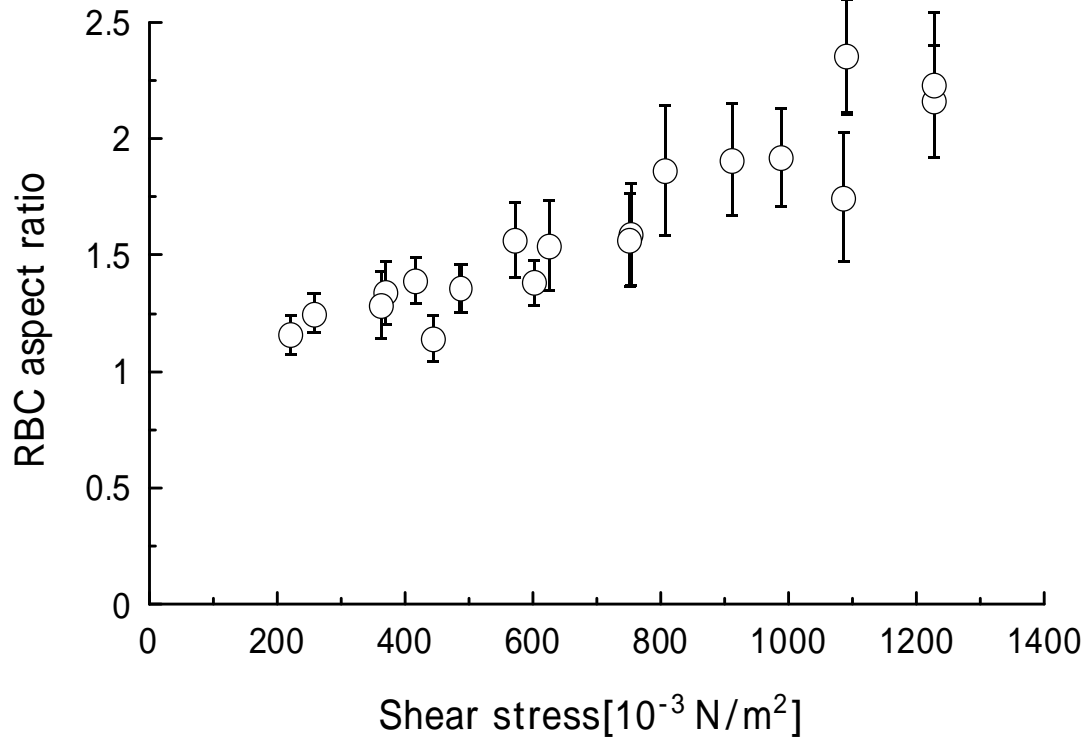
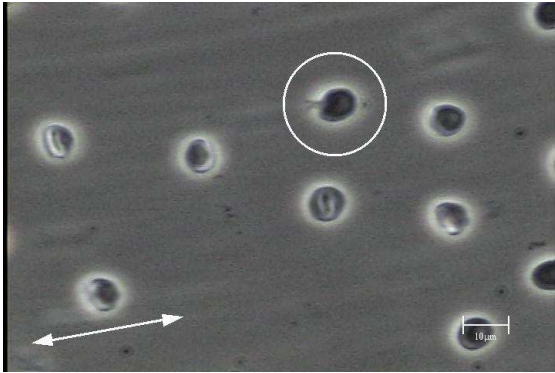
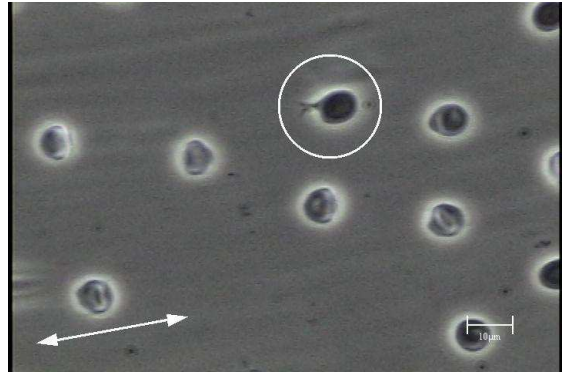


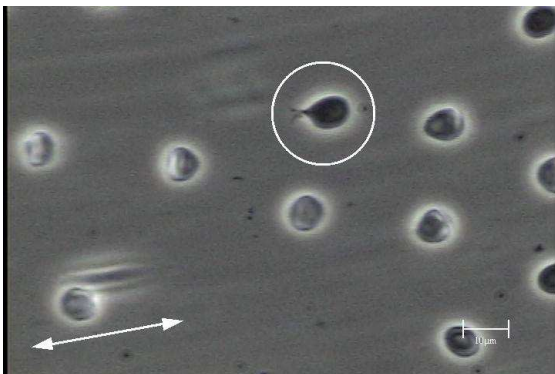
Fig.B-17 Reference between aspect ratio and shear stress



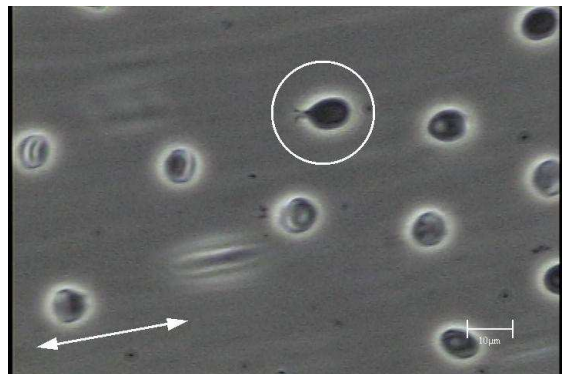
(1) $t = 16.633$



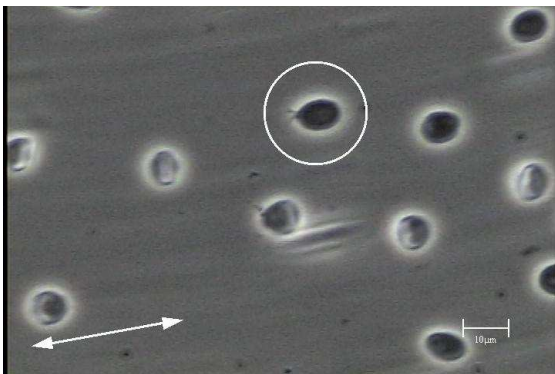
(2) $t = 16.667$



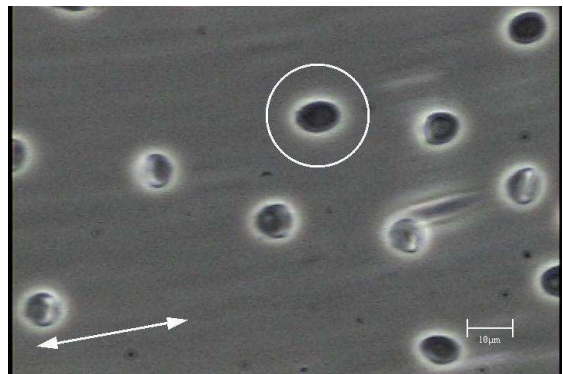
(2) $t = 16.700$



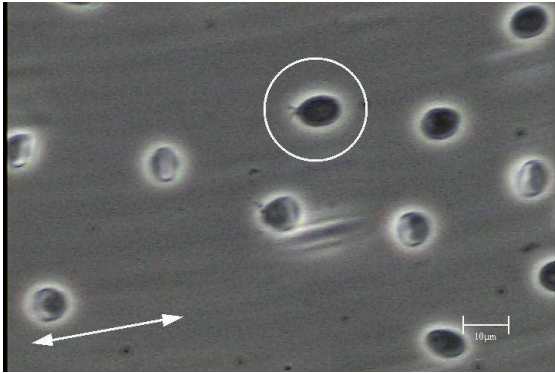
(4) $t = 16.733$



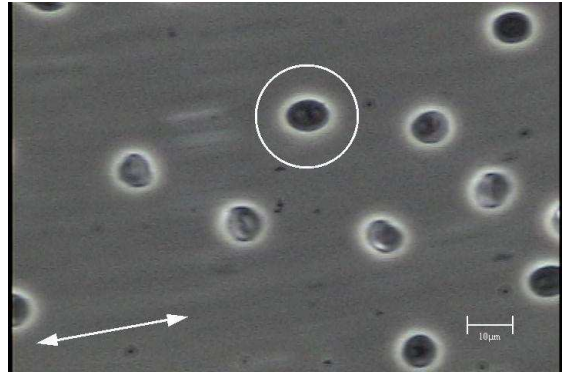
(5) $t = 16.767$



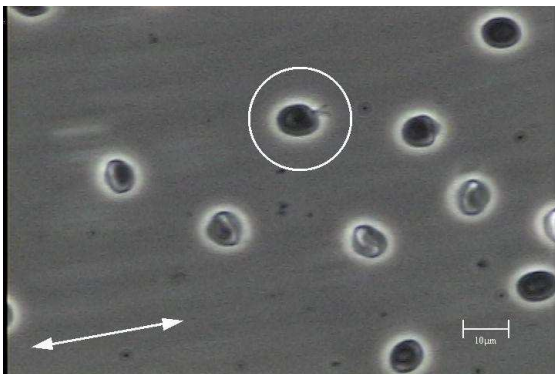
(6) $t = 16.800$



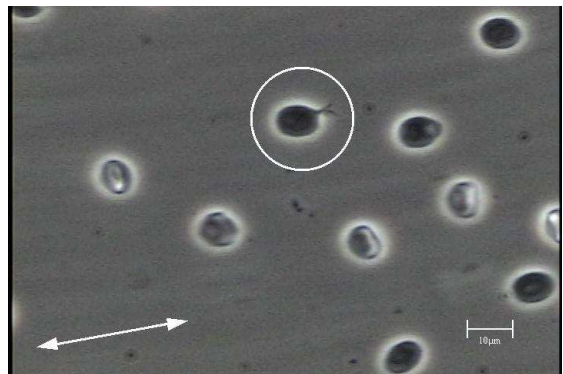
(7) $t = 16.833$



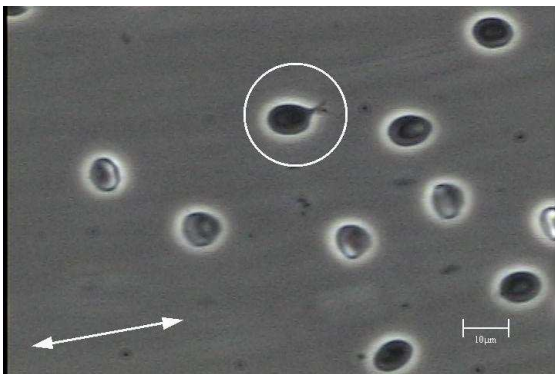
(8) $t = 16.867$



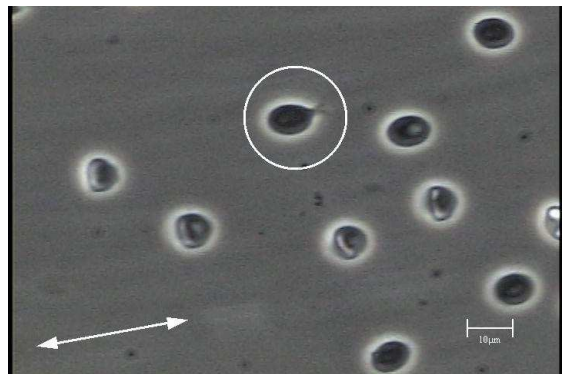
(9) $t = 16.900$



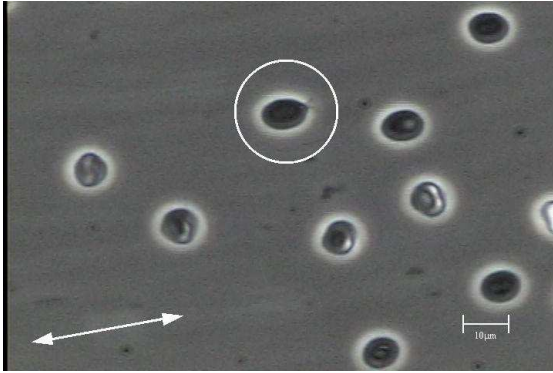
(10) $t = 16.933$



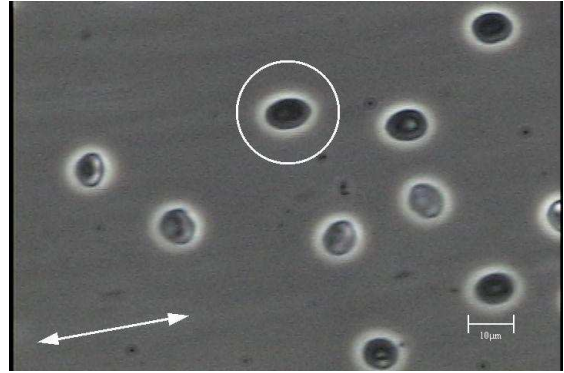
(11) $t = 16.967$



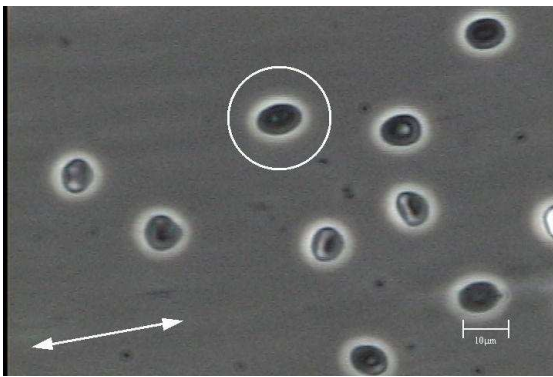
(12) $t = 17.000$



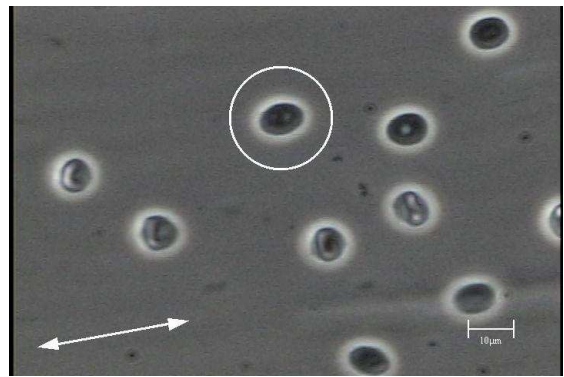
(13) $t = 17.033$



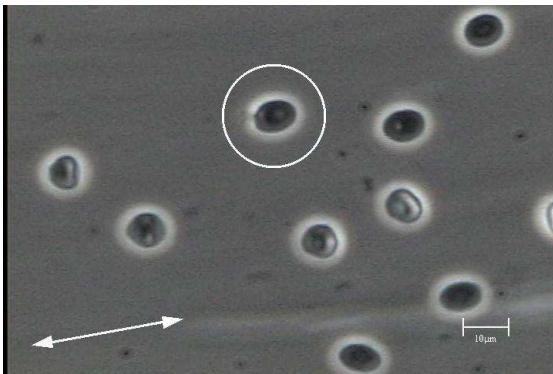
(14) $t = 17.067$



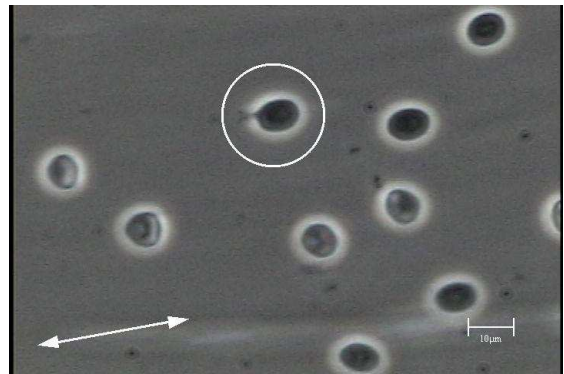
(15) $t = 17.100$



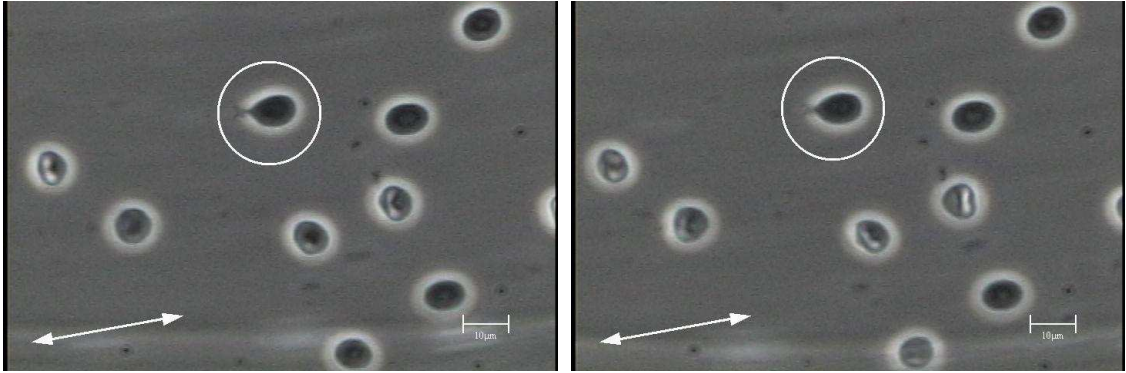
(16) $t = 17.133$



(17) $t = 17.167$



(18) $t = 17.200$



(19) $t = 17.233$

(20) $t = 17.267$

Fig.B-18 Microscopy of ellipsoidal RBC

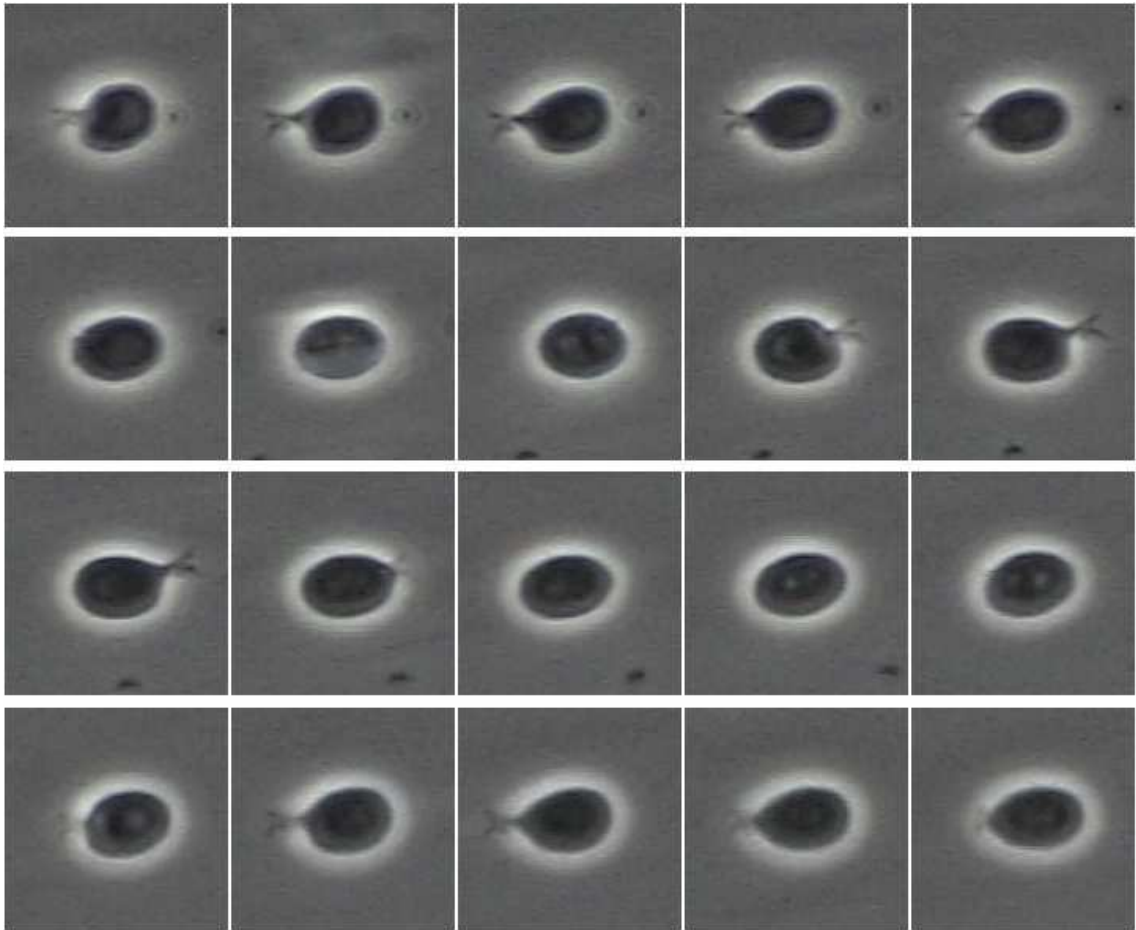


Fig.B-19 Ellipsoidal RBC(20% dextran $\dot{\gamma} = 13.44$)

同じせん断速度 ,あるいはせん断応力において赤血球挙動にばらつきが生じる理由として ,赤血球は寿命があたり ,大きさが異なっていたりするように ,個体差があるため^[7]と考えられる .また ,赤血球は骨髄で毎日作り続けられている^[8]ことから ,多量の出血や疾患がない限り ,観察日時によって存在確率の変化は大きくないとも考えられる .

図 B-16 及び図 B-17 からせん断速度 ,あるいはせん断応力の増加にともなって膜の伸張の度合いが大きくなることは明らかである .さらにこのことから ,膜の限界の応力(弾性限界)を超えたとき赤血球は破壊されることが考えられる .

高せん断速度領域において赤血球自身は回転せず ,赤血球膜のみが回転する Tank-Tread 運動^[9]が生じることが知られている .Tank-Tread 運動の仕組みを図 B-20 に示す .本実験結果である図 B-19 から ,楕円体に変形をしている赤血球は膜のみが回転していると考えられ ,楕円体に変形している赤血球は Tank-Tread 運動をしているものと考えられる .

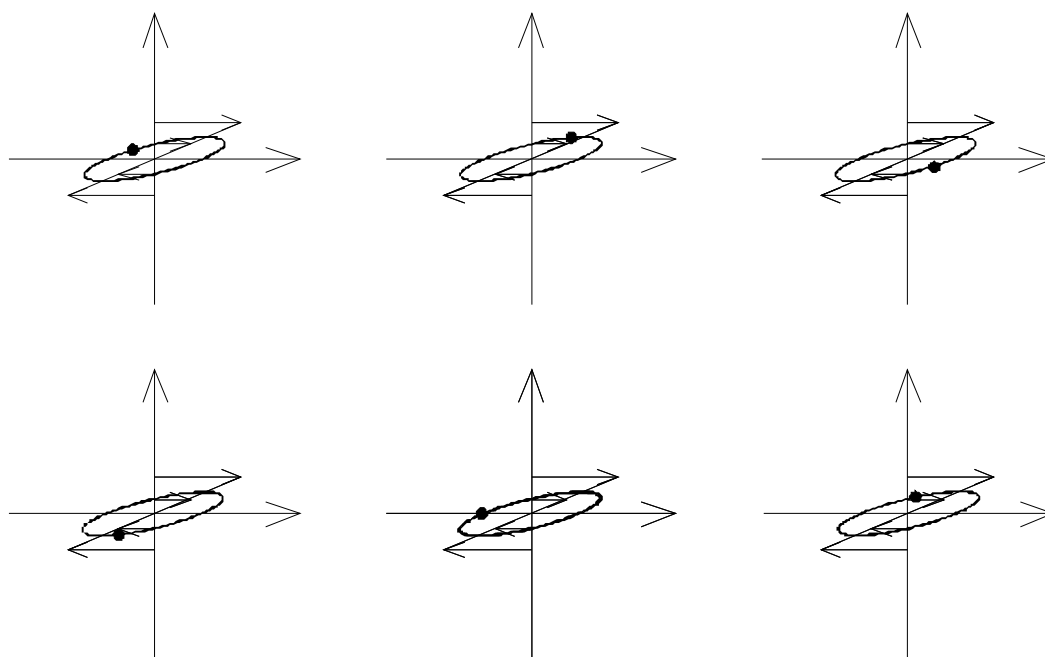


Fig.B-20 Tank-Tread

B・6 結 言

本研究は血液流動の解明を目的として，せん断流中の赤血球挙動の観察をおこなった．
観察の結果から以下のことが明らかとなった．

- (1) せん断流中で赤血球は『Tumbling』『Log Rolling』『Kayaking』『Standing Wave』『Deform』の5つの挙動を示す．
- (2) 赤血球挙動はせん断速度，あるいはせん断応力に依存して挙動が決定される．
- (3) 同じせん断速度，せん断応力中でも赤血球挙動には分布がある．

参考文献

- [1] 厚生労働省，厚生統計要覧 第一編 第二章
- [2] 例えば 沼田雄亮・他5名，人工臓器壁面の粗さと流れが血液に与える影響，日本機械学会流工部門講論，Vol.82, No.04-25(2004) pp.264
- [3] 例えば 武岡真司・他3名，アミノ酸型合成脂質によるヘモグロビン小胞体の構築．日本化学会講演予稿集．Vol.81, No.02(2002) pp.849
- [4] 例えば 杉野慎 赤血球の変形に関する数値シミュレーション，高知工科大学修士論文，(2003)
- [5] Chien,S. et al :Ultrastructural basis of the mechanism of rouleaux formation, *Microvasc. Res.*, **5**, pp.155-166(1973)
- [6] 稲澤譲治・他2名 細胞工学別冊 顕微鏡フル活用術イラストレイテッド，(2000)，秀潤社．
- [7] Linderkamp,O. et al :Geometric, osmotic, and mechanical properties of density-separated human red cells, *Blood*, **59**, pp.1121-1127(1982)
- [8] 菅原基晃・前田信治，血液のレオロジーと血流，p35-36 (2003)，コロナ社
- [9] Fischer,T.M. et al :The red cell as a fluid droplet: tank tread-like motion of the human erythrocyte membrane in shear flow, *Science*, **202**, pp.894-896 (1978)

付録C 赤血球モデルの提案

C・1 背景

動脈などの太い血管における赤血球の挙動を統計的に見た場合,その挙動は血液流動の非ニュートン性に大きな影響を及ぼしている.現在,動脈などにおける血液流動解析は血液を巨視的に扱ったものであり(),赤血球挙動を扱った研究は行われていない.一方,毛細血管のような細い血管における赤血球モデルが提案されているが,このモデル()では赤血球を100以上の質点を用いて構成している.そのため,1mm³中に500万存在する赤血球群に適用するには膨大な計算量とメモリ容量が必要となる.本研究では,太い動脈内における赤血球挙動解析を目的として,直交した三軸から成る赤血球モデル及び赤血球膜の弾性を考慮した赤血球モデルを提案した.本付録では,これら2つの赤血球モデルについて説明を行なう.

C・2 赤血球モデル

C・2・1 三軸モデル化 図C-1に三軸赤血球モデルを示す.赤血球は楕円体とし,その軸方向にそれぞれが直交する3つのベクトル \mathbf{N} , \mathbf{M} , \mathbf{L} を定義する.

$$\mathbf{L} = L\mathbf{l} \quad (1)$$

$$\mathbf{M} = M\mathbf{m} \quad (2)$$

$$\mathbf{N} = N\mathbf{n} \quad (3)$$

ここで \mathbf{l} , \mathbf{m} , \mathbf{n} は各ベクトルの単位ベクトルである.この3ベクトルが直交しているとき

$$\mathbf{m} \cdot \mathbf{n} = \mathbf{m} \cdot \mathbf{l} = \mathbf{l} \cdot \mathbf{n} = 0 \quad (4)$$

が成り立つ.各々のベクトルに対するせん断流の影響は次のとおりである.

$$\frac{\partial \mathbf{L}}{\partial t} = \boldsymbol{\kappa} \cdot \mathbf{L} \quad (5)$$

$$\frac{\partial \mathbf{M}}{\partial t} = \boldsymbol{\kappa} \cdot \mathbf{M} \quad (6)$$

$$\frac{\partial \mathbf{N}}{\partial t} = \boldsymbol{\kappa} \cdot \mathbf{N} \quad (7)$$

ここで $\boldsymbol{\kappa}$ は速度勾配テンソルである.

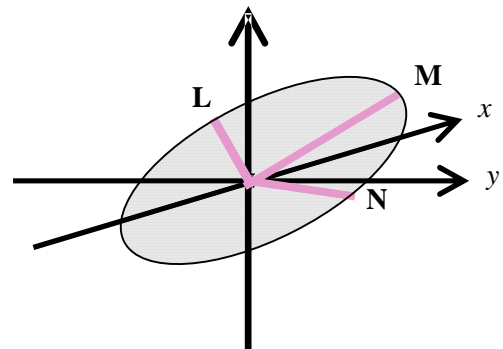


Fig.C-1 Three axes erythrocyte model

C・2・2 赤血球膜弾性モデル

それぞれのベクトルに弾性項及び直交条件を加えると式(5),(6),(7)は次のようになる。

$$\frac{\partial \mathbf{L}}{\partial t} = \boldsymbol{\kappa} \cdot \mathbf{L} - k(\mathbf{L} - L_0) + \lambda_1 \mathbf{M} + \lambda_2 \mathbf{N} \quad (8)$$

$$\frac{\partial \mathbf{M}}{\partial t} = \boldsymbol{\kappa} \cdot \mathbf{M} - k(\mathbf{M} - M_0) + \lambda_3 \mathbf{L} + \lambda_4 \mathbf{N} \quad (9)$$

$$\frac{\partial \mathbf{N}}{\partial t} = \boldsymbol{\kappa} \cdot \mathbf{N} - k(\mathbf{N} - N_0) + \lambda_5 \mathbf{L} + \lambda_6 \mathbf{M} \quad (10)$$

ここで k は弾性定数, L_0, M_0, N_0 は各ベクトルの理想的な長さである。係数 $\lambda_1 \sim \lambda_6$ は直交条件によって決定される。式(8)と \mathbf{M} , 及び \mathbf{N} ベクトルの内積をとると, 式(4)の条件より

$$\lambda_1 = \frac{\partial \mathbf{l}}{\partial t} \cdot \mathbf{mL} - \mathbf{m} \cdot \boldsymbol{\kappa} \cdot \mathbf{L} \quad (11)$$

$$\lambda_2 = \frac{\partial \mathbf{l}}{\partial t} \cdot \mathbf{nL} - \mathbf{n} \cdot \boldsymbol{\kappa} \cdot \mathbf{L} \quad (12)$$

式(5),(6)も同様に

$$\lambda_3 = \frac{\partial \mathbf{m}}{\partial t} \cdot \mathbf{lM} - \mathbf{l} \cdot \boldsymbol{\kappa} \cdot \mathbf{M} \quad (13)$$

$$\lambda_4 = \frac{\partial \mathbf{m}}{\partial t} \cdot \mathbf{nM} - \mathbf{n} \cdot \boldsymbol{\kappa} \cdot \mathbf{M} \quad (14)$$

$$\lambda_5 = \frac{\partial \mathbf{n}}{\partial t} \cdot \mathbf{lN} - \mathbf{l} \cdot \boldsymbol{\kappa} \cdot \mathbf{N} \quad (15)$$

$$\lambda_6 = \frac{\partial \mathbf{n}}{\partial t} \cdot \mathbf{mN} - \mathbf{m} \cdot \boldsymbol{\kappa} \cdot \mathbf{N} \quad (16)$$

となる。

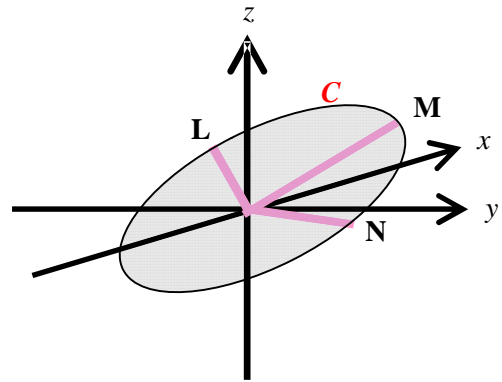


Fig.C-2 Elastic erythrocyte model

C・2・3 赤血球弾性モデル 前項のモデルは, 赤血球を三つの骨格からなるものと見なしたものである。本項では, 図 C-2 に示すような曲率 C を用いた赤血球の曲率エネルギー, 体積エネルギー, 表面積エネルギーにより赤血球弾性を考慮したモデルを示す。弾性エネルギーは以下の三つのエネルギーよりなる。

$$E_v = k_v (V^{expect} - V^{real})^2 \quad (17)$$

$$E_s = k_s (S^{expect} - S^{real})^2 \quad (18)$$

$$E_c = k_c C^2 \quad (19)$$

E_v は体積エネルギー , E_s は表面積エネルギー , E_c は曲率エネルギーである . 式中で V^{real} , S^{real} , C は N , M , L を用いて

$$V^{real} = 4\pi NML \quad (20)$$

$$S^{real} = 2\sqrt{2}M \int_0^\pi \sqrt{N^2 + L^2 + (N^2 + L^2) \cos 2\phi} d\phi \quad (21)$$

$$C = \int_0^\pi \int_0^{\pi/2} \frac{L^2 M^2 N^2}{L^2 \cos^2 \theta (M^2 \cos^2 \phi + N^2 \sin^2 \phi) + M^2 N^2 \sin^2 \theta} \sin \theta d\theta d\phi \quad (22)$$

と表される . 赤血球の総エネルギーは

$$E_t = E_v + E_s + E_c \quad (23)$$

である . E_t を用いて式(4) , (5) , (6)に修正を加えると

$$\frac{\partial \mathbf{L}}{\partial t} = \boldsymbol{\kappa} \cdot \mathbf{L} - k \frac{\partial E_t}{\partial \mathbf{L}} \frac{\mathbf{L}}{L} + \lambda_1 \mathbf{M} + \lambda_2 \mathbf{N} \quad (24)$$

$$\frac{\partial \mathbf{M}}{\partial t} = \boldsymbol{\kappa} \cdot \mathbf{M} - k \frac{\partial E_t}{\partial \mathbf{M}} \frac{\mathbf{M}}{M} + \lambda_3 \mathbf{L} + \lambda_4 \mathbf{N} \quad (25)$$

$$\frac{\partial \mathbf{N}}{\partial t} = \boldsymbol{\kappa} \cdot \mathbf{N} - k \frac{\partial E_t}{\partial \mathbf{N}} \frac{\mathbf{N}}{N} + \lambda_5 \mathbf{L} + \lambda_6 \mathbf{M} \quad (26)$$

ここで , $\lambda_1 \sim \lambda_6$ は直交条件より決定される .

謝辞

本研究を行なうにあたって，終始懇切丁寧な御指導いただいた蝶野成臣教授ならびに辻知宏助教授に深く御礼申し上げます．また知能流体力学研究室の皆様にも多大な御援助を頂きました．重ねて御礼申し上げます．