

Title	MPS法を用いた血流停滞による血栓形成
Author(s)	圓尾, 淳
Citation	
Issue Date	2009-03
Type	Thesis or Dissertation
Text version	author
URL	http://hdl.handle.net/10119/8115
Rights	
Description	Supervisor:松澤照男, 情報科学研究科, 修士

修 士 論 文

MPS法を用いた
血流停滞による血栓形成解析

北陸先端科学技術大学院大学
情報科学研究科情報システム学専攻

圓尾 淳

2009年3月

修 士 論 文

MPS法を用いた 血流停滞による血栓形成解析

指導教官 松澤照男 教授

審査委員主査 松澤照男 教授
審査委員 党建武 教授
審査委員 敷田幹文 准教授

北陸先端科学技術大学院大学
情報科学研究科情報システム学専攻

0710065 圓尾 淳

提出年月: 2009年2月

概要

血流の停滞は血栓形成の要因となり得る。主要な血栓形成によって引き起こされる疾患に静脈血栓症がある。今までの血栓形成解析は主に格子を用いた方法で行われてきた。格子を用いた方法では血流と血栓形成の連成解析を行うことが出来ない。しかし血流と血栓形成は密接に関連しており非常に重要である。MPS法は東京大学大学院工学系研究科の越塚誠一によって開発された粒子法の一つである。本研究では血流の停滞によって生じる血栓の形成解析を行うため、独自の血栓形成モデルを構築し、構築したモデルをMPS法に組み込むことにより血栓形成の予測を行った。

目次

第1章 はじめに

1.1 背景・目的

血栓の種類は大きく分けて白色血栓と赤色血栓がある。白色血栓は主に血小板から成り、動脈などにできやすい。対して赤色血栓は主に赤血球から成り静脈などにできやすい。血流の停滞によって形成される血栓は赤色血栓である。赤色血栓の形成には主に凝固反応が関わっており、その形成要因は外因系と内因系に分けられる。外因系は、外傷などによって血管壁が損傷を受け、組織因子が放出されることにより始まる。それに対し内因系は、血液が負電荷を有するものに接することによってひとつの血液凝固因子が活性化されることによって始まる。最終的には外因系も内因系もフィブリン網を作ることにより血栓が形成される。血流の停滞による血栓形成のメカニズムは近年まで不明であった。これについて貝原ら [?] は血流停滞によって赤血球膜表面にあるエラスターゼが血液凝固因子を活性化させ、その結果血栓が形成される内因系反応であることを解明した。近年問題となっているエコノミークラス症候群では長時間同じ姿勢をとることによって、血流の停滞が発生し、それによって血栓が成長していくものと考えられている。また、人工心臓などの医療機器において、血栓形成が問題となっており、橋本 [?] らは人工心臓を用いて実験を行い、血流パターンと血栓形成が関係していること、血流の停滞部分に血栓が出来やすいことなどを示した。

1.2 先行研究

血栓形成解析の研究では、福島ら [?] がオリフィス管形状で、数値計算によって活性化されたフィブリンノーゲンの輸送状態を求め、せん断応力の閾値、壁面からの影響距離の閾値などをパラメータとして血栓形成予測を行っている。また、松尾 [?] らは格子ボルツマン法を用いてバックステップ流れを求め、求められた流れ場に活性化されたフィブリンノーゲンを流し、壁との距離とその位置において受けるせん断速度という二つのパラメータによって血栓形成予測を行っている。しかし、これらの格子を用いた手法では固体と液体の変化を連続的に表現することが困難である。そのため格子を用いた血栓形成に関する研究においては、はじめに流れ場だけを求め、次に求めた流れ場に基づいて血栓形成を再現している。しかし、このような従来手法では流れ場を求めるプロセスと血栓形成のプロセスが独立しているため、血栓形成による血流への影響、またその血流の変化による血栓形成への影響という血栓と血流の相互作用を扱うことが困難である。血栓成長によって血流が

変化しさらに血栓成長が促進されることも考えられるため、血栓と血流の相互作用は非常に重要である。

それに対し MPS 法 [?] では適切な粒子間相互作用モデルを定義することによって、固体、液体の変化を連続的に表現でき、液体から固体またはその逆の変化が起こるような事象を扱うシミュレーションに向いている。この特徴により MPS 法を用いた血栓形成シミュレーションにおいては、血栓形成による血流への影響、血流の変化による血栓形成への影響を考慮することが出来るため、血流と血栓形成の双方向の解析を行うことが出来る。さらに、格子が不要なため煩雑な格子生成の手間がかからない。MPS 法による血栓形成シミュレーションは鎌田ら [?] が、血小板凝集による一次血栓の形成・崩壊のシミュレーションを行っている。平行平板間の二次元モデルにおいて、一部に血管壁損傷部位を設定し、この部位から距離に応じた引力を損傷部位との間で作用させることにより、血小板凝集を表現している。また、凝集した血小板は仮想的なバネによって結合され、ある一定以上の粒子間距離に達すると切断されるようになっており、これによって血栓の崩壊シミュレーションを行っている。

鎌田らの研究では血管壁損傷に伴う血小板凝集による一次血栓を対象としている。本研究では、血流の停滞による血栓形成を対象とし、MPS 法に独自の血栓形成モデルを組み込み、血栓形成に対する血管内形状の影響及び、血栓成長による血流への影響を解析することを目的とする。

第2章 MPS法

本研究では解析手法としてMPS (Moving Particle Semi-implicit) 法を用いる。MPS法は越塚によって開発された粒子法の一つである。MPS法では微分方程式を粒子に対して離散化する。そのため、煩雑な格子生成の手間が不要である。このとき、微分演算子を離散化するためにMPS法では粒子間相互作用モデルを用いる。ナビエ・ストークス方程式に出現する勾配演算子に対してはグラディエントモデル、ラプラシアン演算子に対してはラプラシアンモデルをそれぞれ用いて離散化する。以下では、具体的な計算方法の説明を行う。

2.1 支配方程式

支配方程式は次の式 (??) に示すナビエ・ストークス方程式と式 (??) に示す連続の式である。

$$\frac{D\mathbf{u}}{Dt} = -\frac{1}{\rho}\nabla P + \nu\nabla^2\mathbf{u} + \mathbf{g} \quad (2.1)$$

$$\frac{D\rho}{Dt} = 0 \quad (2.2)$$

ρ は流体の密度、 u は流速、 P は圧力、 ν は動粘性係数である。式 (??) の右辺第一項は圧力勾配項、第二項は粘性項、第三項は外力項である。

2.2 重み関数

MPS法では微分演算子に対して粒子間相互作用モデルを用いて方程式の離散化を行うが、このとき次の式 (??) で定義される重み関数を用いる。

$$f(x) = \begin{cases} \frac{r_e}{r} & (0 \leq r < r_e) \\ 0 & (r_e \leq r) \end{cases} \quad (2.3)$$

概念図を図 (??) に示す。 r は粒子間距離である。今中心としてみている粒子 i からある一定の影響半径 r_e をとる。この影響半径 r_e の円の内側にある近傍粒子 j とのみ重み関数の計算を行い、影響半径の外側の粒子とは重み関数の計算を行わない。これにより、計算の範囲を限定することが出来、計算量を減らすことが出来る。 r_e の値を小さくすると、相

相互作用を計算する近傍粒子の数も減るため計算量を減らすことが出来るが、小さくしすぎると計算が不安定になる。 r_e は初期配置における粒子間距離の2〜4倍程度がよいとされている。また、今中心として考えている粒子*i*と粒子*i*の全ての近傍粒子*j*との重み関数の和をとったものを粒子数密度と呼び式(2.4)で定義する。

$$n_i = \sum_{j \neq i} w(|r_j - r_i|) \quad (2.4)$$

この粒子数密度は流体の密度に比例しており、それゆえ非圧縮性流れにおいてはこの粒子数密度を一定に保つように計算を行う。

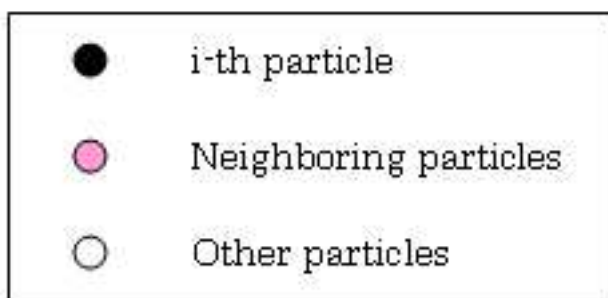
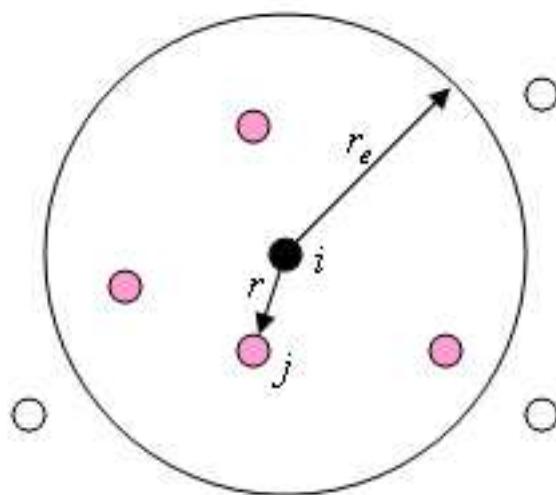


図 2.1: A figure of neighboring particles

2.3 勾配モデル

勾配演算子を離散化する際、MPS 法では以下に示す勾配モデルを用いる。概念図を図(??)に示す。

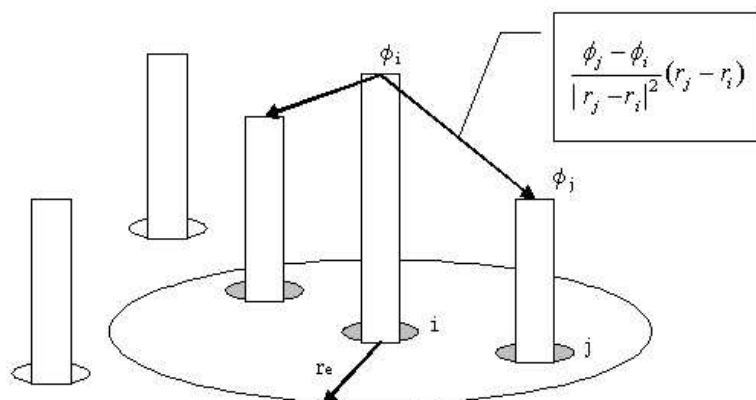


図 2.2: A figure of gradient model

粒子 i とその近傍粒子 j はそれぞれ物理量 ϕ_i , ϕ_j を保持している。このとき二粒子間の勾配は次のようになる。

$$\frac{\phi_j - \phi_i}{|\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i|} \quad (2.5)$$

この差分式に粒子 i から j に向かう方向の単位ベクトルをかけることによって、粒子 i , j 間の勾配ベクトル(??)になる。

$$\frac{\phi_j - \phi_i (\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i)}{|\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i|^2} \quad (2.6)$$

さらにこの勾配ベクトルに重み関数をかけて重みつき平均したものが式(??)であり、これが MPS 法で用いる勾配モデルである。

$$\langle \nabla \phi \rangle_i = \frac{d}{n^0} \sum_{j \neq i} \left[\frac{\phi_j - \phi_i}{|\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i|^2} (\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i) w(|\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i|) \right] \quad (2.7)$$

ここで n^0 は粒子数密度、 d は空間次元数である。式(??)で求めた勾配ベクトルは相対位置方向の成分のみであり、それと垂直な方向の成分についての情報が欠落している。その

ため，式(??)において空間次元数 d をかけてやる必要がある．粒子数密度 n^0 は初期粒子配置において十分内部の粒子であらかじめ計算しておき解析中はその値を使用し続ける．MPS 法においてこの勾配モデルは，圧力勾配項の計算に使用される．

2.4 ラプラシアンモデル

ラプラシアン演算子を離散化する際、MPS法では以下に示すラプラシアンモデルを用いる。ラプラシアンモデルは次の式(??)で与えられる。

$$\langle \nabla^2 \phi \rangle_i = \frac{2d}{\lambda n^0} \sum_{j \neq i} [(\phi_j - \phi_i) w(|\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i|)] \quad (2.8)$$

概念図を図(??)に示す。

この式は粒子*i*の物理量 ϕ_i と近傍粒子*j*のもつ物理量 ϕ_j との差を重み関数 w に従って分配することを意味している。粒子*i*の物理量 ϕ_i が近傍粒子*j*の物理量 ϕ_j よりも大きければ、 $\phi_j - \phi_i$ は負となり、式(??)は全体として負になる。つまり粒子*i*から粒子*j*に物理量を分配することを意味する。逆に ϕ_j が ϕ_i より大きければ式(??)は全体として正となるので、粒子*j*から粒子*i*に物理量を分配することを意味する。式(??)の λ は統計的な分散の増加を解析解と一致させるための係数であり、次の式(??)で与えられる。

$$\lambda = \frac{\sum_{j \neq i} |\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i|^2 w(|\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i|)}{\sum_{j \neq i} w(|\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i|)} \quad (2.9)$$

この係数 λ は初期配置において十分内部にある粒子において計算しておき、解析中はこの値を使用し続ける。

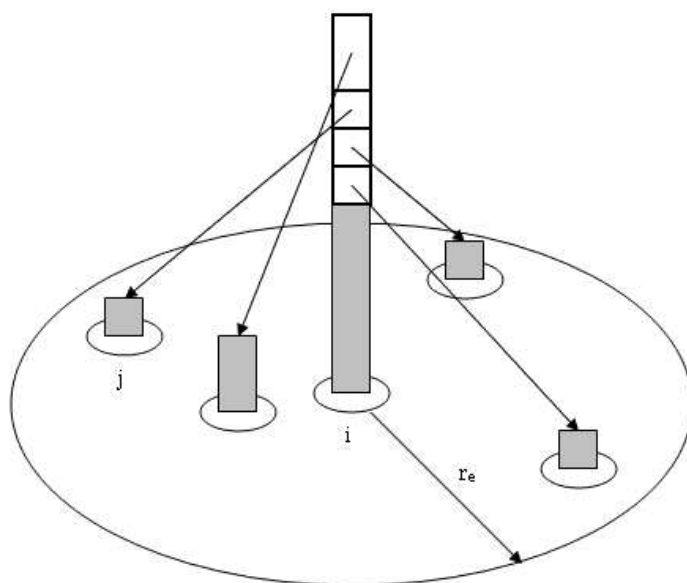


図 2.3: A figure of laplacian model

第3章 計算アルゴリズム

MPS法は半陰的アルゴリズムであり、大きく分けて陽的な計算部分と陰的な計算部分がある。各時間 k ではそれぞれの粒子が速度や圧力といった値を保持しており、タイムステップごとにこれらの値を更新しながら計算を行う。以下ではMPS法の具体的な計算アルゴリズムについて説明する。

3.1 非圧縮流れの計算

計算アルゴリズムのフローチャートを図(??)に示す。

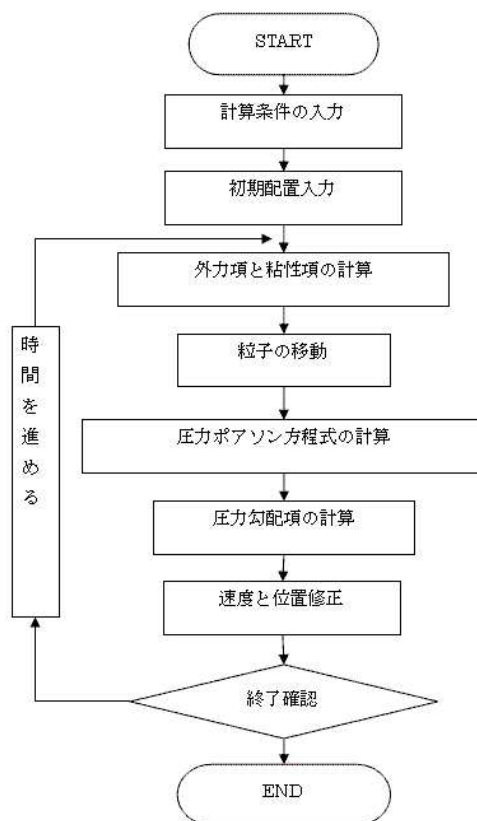


図 3.1: Flowchart of MPS method

まず、時刻 k の速度と位置を用いてナビエ・ストークス方程式の粘性項と外力項を陽的に計算する。このとき粘性項にはラプラシアン ∇^2 が含まれている。ここにラプラシアンモデルを適用し離散化すると次のようになる。

$$\langle \nabla^2 \mathbf{u} \rangle_i^k = \frac{2d}{\lambda n^0} \sum_{j \neq i} [(\mathbf{u}_j^k - \mathbf{u}_i^k) w(|\mathbf{r}_j^k - \mathbf{r}_i^k|)] \quad (3.1)$$

このラプラシアンモデルを用いて粘性項と外力項を陽的に計算し、粒子の仮の速度 \mathbf{u}^* と仮の位置 \mathbf{r}^* を得る。

$$\mathbf{u}^* = \mathbf{u}^k + \Delta t [\nu \nabla^2 \mathbf{u} + \mathbf{f}]^k \quad (3.2)$$

$$\mathbf{r}^* = \mathbf{r}^k + \Delta t \mathbf{u}^* \quad (3.3)$$

この位置と速度は連続の式の密度一定の条件を満たしていない。この密度を、ナビエ・ストークス方程式の圧力勾配項を陰的に解き速度と位置の修正量を求めることにより、満たすべき一定の密度にもどすことを考える。

$$\mathbf{u}^{k+1} = \mathbf{u}^* + \mathbf{u}' \quad (3.4)$$

$$\mathbf{r}^{k+1} = \mathbf{r}^* + \Delta t \mathbf{u}' \quad (3.5)$$

\mathbf{u}^{k+1} , \mathbf{r}^{k+1} は新しい時刻 $k+1$ での位置と速度。 \mathbf{u}' は圧力勾配項によって生じる速度修正量であり次の式 (??) で与えられる。

$$\mathbf{u}' = -\frac{\Delta t}{\rho_0} \nabla P^{k+1} \quad (3.6)$$

この式 (??) の右辺の P^{k+1} は未知数であるため、まずはこの値を次のようにして求める。圧縮性流れの質量保存則から

$$\frac{n'}{n^0 \Delta t} + \nabla \mathbf{u}' = 0 \quad (3.7)$$

が得られる。さらに、式 (??) の発散をとり、式 (??) に代入すると、次の圧力ポアソン方程式が得られる。

$$\nabla^2 P^{k+1} = -\frac{\rho}{\Delta t^2} \frac{n^* - n^0}{n^0} \quad (3.8)$$

さらに、式 (??) の左辺をラプラシアンモデルで離散化し

$$\langle \nabla^2 \mathbf{u} \rangle_i^{k+1} = \frac{2d}{\lambda n^0} \sum_{j \neq i} [(P_j^{k+1} - P_i^{k+1}) w(|\mathbf{r}_j^* - \mathbf{r}_i^*|)] \quad (3.9)$$

を得る。この二つの式 (??) と式 (??) の連立一次方程式を解くことにより、 P^{k+1} を求める。そして、求められた P^{k+1} を式 (??) に代入して速度修正量の計算を行う。このとき右辺には勾配演算子が存在するので、ここに勾配モデルを適用すると次のようになる。

$$\langle \nabla P \rangle_i^{k+1} = \frac{d}{n^0} \sum_{j \neq i} \left[\frac{P_j^{k+1} - P_i^{k+1}}{|\mathbf{r}_j^* - \mathbf{r}_i^*|^2} (\mathbf{r}_j^* - \mathbf{r}_i^*) w(|\mathbf{r}_j^* - \mathbf{r}_i^*|) \right] \quad (3.10)$$

ここで、 \hat{P}_i^{k+1} は粒子 i の圧力 P_i とその近傍粒子 j の圧力 P_j 中の最低値である。ここで得られた速度修正量を式 (??) と式 (??) に代入し、新しい時刻 $k+1$ での位置と速度が確定する。

第4章 血栓形成モデル

4.1 血栓の概要

血栓の種類には大きく分けて白色血栓と赤色血栓がある。それぞれの特徴を表(??)に示す。白色血栓は血小板が凝集することにより生じる。そのため血栓は白く見える。主に動脈などの血液の流れが速い部分に出来やすい。また血管壁が外傷などにより傷ついたときに、一次血栓として白色血栓が形成される。

一方赤色血栓は主に赤血球が凝集し形成される。主に静脈などの血液の流れが緩やかな部分に出来やすい。血管損傷時は二次血栓として強固な血栓を形成する。本研究で対象とするのはこの赤色血栓である。

血栓の形成要因も大きく分けて内因系と外因系がある。それぞれの特徴を表(??)に示す。血液凝固は、ある要因によって血液凝固因子が活性化されることによって起こる。その活性化要因によって外因系と内因系に分類される。血液凝固因子とは、血しょう中に存在するたんぱく質で、血液凝固反応に関わる重要な物質である。その種類には、第Ⅰ因子から第Ⅻ因子までが存在し、第Ⅰ因子、第Ⅱ因子はそれぞれフィブリノーゲン、プロトロンビンという。血友病患者は血液凝固因子の第Ⅰ因子、第Ⅱ因子が欠損しており、そのため血液凝固に障害をきたすのである。

外因系凝固反応は、外傷などにより血管が損傷し血液が血管外部に流出すると、血管外組織から組織因子が放出され、血液凝固因子を活性化させることにより始まる。外因系凝固反応は生理的な止血において最も重要な働きをしている。

一方、内因系凝固反応は、血液が負電荷を有するものに接触することによって始まる。血管内皮が損傷を受け、血液が血管内皮細胞下組織に接触すると、血液凝固因子が活性化され血液凝固が起こる。内因系反応はまだその重要性などが詳しくわかっていない。

最終的には外因系も内因系もフィブリン網を作ることにより血栓が形成される。

表 4.1: 白色血栓と赤色血栓の特徴

	白色血栓	赤色血栓
組成	血小板	赤血球
出来やすい箇所	動脈	静脈
関わる疾患	閉塞性動脈硬化症など	エコノミークラス症候群など

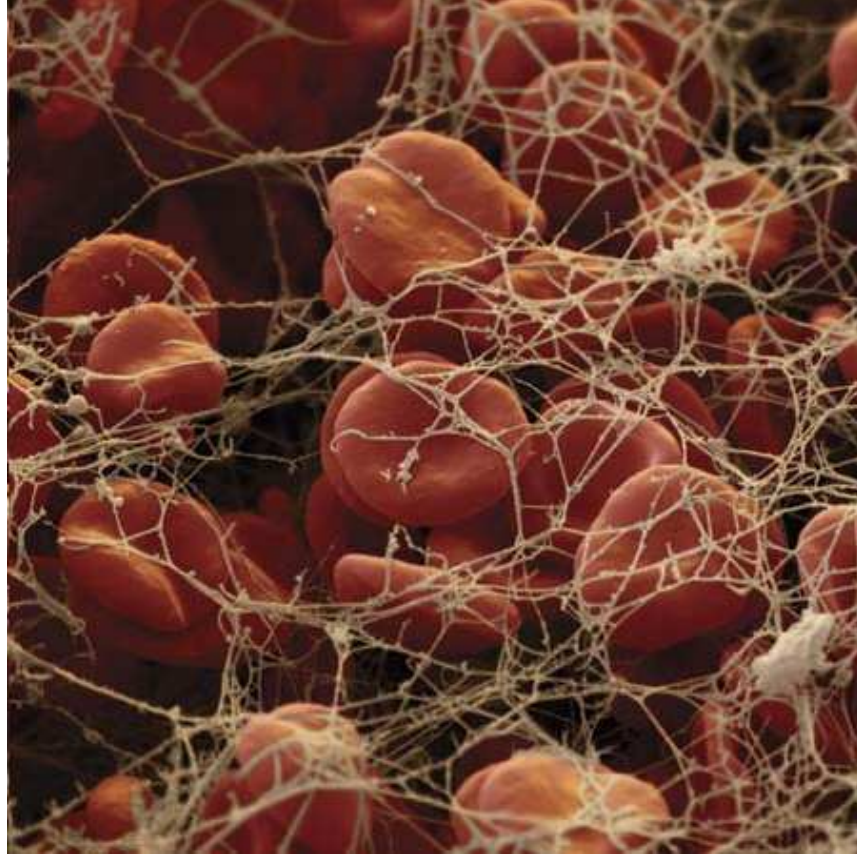


図 4.1: Red Blood clot

表 4.2: 内因系と外因系の特徴

	内因系	外因系
要因	血管内損傷, 血流停滞	血管壁損傷による出血
トリガー物質	血管内物質による	血管外物質による
形成時間	遅い	早い

4.2 血流停滞による血栓形成

血栓は血流の停滞によっても生じることがある。このことはかねてから経験則的に知られてはいたが、その詳しいメカニズムに関しては近年まで不明であった。このメカニズムは貝原らによって示された。血液凝固カスケードを図(??)示す。

血流が停滞することにより、赤血球膜表面に存在するエラスターゼによって、血液凝固因子の第Ⅱ因子が活性化し第Ⅱaとする。この活性化され第Ⅱa因子は、第Ⅱ因子活性化し第Ⅱaとする。さらにこの活性化された第Ⅱa因子は、プロトロンビンからトロンビンを作り出す。このトロンビンはフィブリノーゲンからフィブリンモノマーを作り出し、同時に第Ⅲ因子を活性化させる。フィブリンモノマーは直ちに重合してフィブリンポリマーとなり、さらに活性化第Ⅲ因子によって安定化フィブリンとなる。この安定化フィブリンはメッシュ状になっており、このフィブリンメッシュに赤血球が取り込まれることによって赤色血栓が形成される。

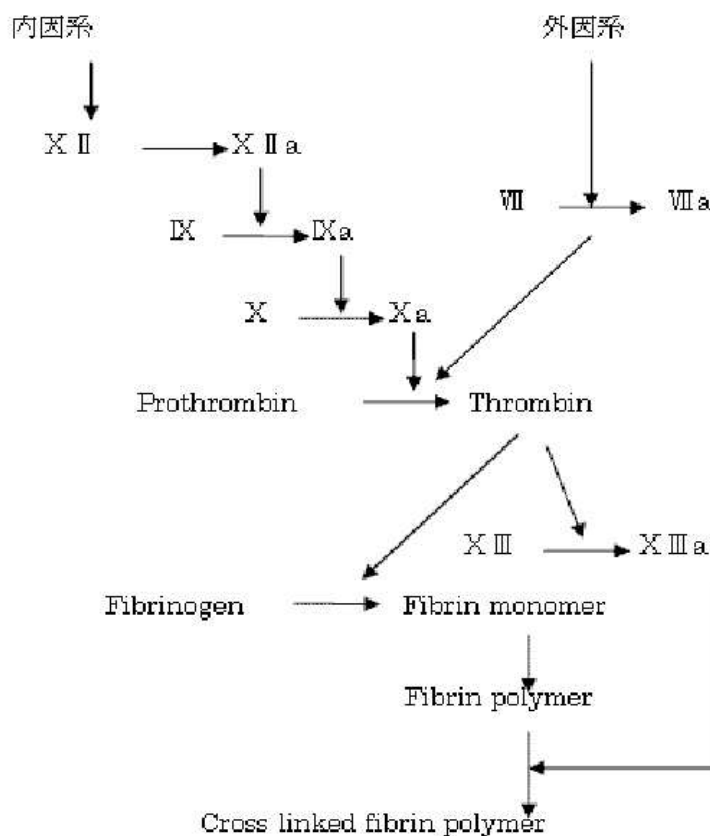


図 4.2: The coagulation cascade

4.3 血栓形成モデル

血流停滞による血栓形成メカニズムは多段階の化学反応から成っており、その全てをモデル化することは困難である。よって本研究においては、血流停滞によって生じる血栓形成を、その現象の特徴を反映しつつ簡略化し、以下のようにモデル化した。

まず、MPS法においての流体粒子一つを赤血球粒子と見立てる。そして、赤血球がフィブリンメッシュに取り込まれるという現象を、赤血球粒子に仮想的な引力が働き、凝集するとしてモデル化した。

次に、どのような引力を赤血球粒子に与えるのかを考える。血流停滞による血栓形成の特徴は次のとおりである。

- 血流の停滞
 - － 流れの速度が小さいほど、血栓が出来やすい
- 赤血球数
 - － 赤血球数(ヘマトクリット)が多いほど血栓が出来やすい
- 赤血球間距離
 - － 赤血球間距離が小さいほど、血栓が出来やすい

血流が停滞することによって血栓が形成されるが、そのトリガー物質となるエラストアーゼは赤血球膜表面に存在し血流の停滞によって血液凝固因子第Ⅱ因子を活性化させることから、血流の停滞は即ち、赤血球粒子の停滞と言い換えることが出来る。そして赤血球粒子の速度が小さいほど引力が大きくなるとすれば、血流の停滞によって血栓が形成されるという要素をモデル化することが出来る。また赤血球数の増加は血栓形成を促進させる要因となる。赤血球数が多くなれば、赤血球同士の平均距離は小さくなる。よって赤血球粒子距離は小さいほど引力が強く、距離が大きければ引力は弱くなるとすれば、赤血球数の増加による血栓形成の促進をモデル化することが出来る。

以上のことを踏まえ次のモデルを構築した。

$$\mathbf{f}_{ij} = \begin{cases} (\alpha - |\mathbf{u}_i| |\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i| \beta) \mathbf{e}_{ij}, & |\mathbf{u}_i| |\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i| \beta \leq \alpha \\ 0, & |\mathbf{u}_i| |\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i| \beta > \alpha \end{cases} \quad (4.1)$$

\mathbf{u}_i は粒子*i*の速度、 α 、 β は係数である。粒子*i*の速さと粒子間距離をかけたものを係数 α から引き、これに粒子*i*から粒子*j*方向に向かう方向の単位ベクトルをかけることによって、粒子*i*が粒子*j*から受ける引力となる。この引力計算を影響半径 r_e の内部にある粒子と行い、全てを足し合わせて合力を計算する。式(4.1)で引力 \mathbf{f}_{ij} は粒子*i*の速度が小さいほど、また粒子*i,j*間の距離が小さいほど大きくなる。この傾向は、先に示した血流停滞によって起こる血栓形成の特徴をよくあらわしているといえる。

次にこの仮想的な引力をどの粒子との間に作用させるのかを考える。血栓には流れの中でできるものや、壁面に出来るものなどがある。本研究においては、壁面に血栓が成長するような壁在血栓を想定しているため、原則として引力を赤血球粒子-壁面粒子間のみに作用させるものとした。しかし、壁面に吸着した赤血球粒子は壁になったとみなし、吸着した赤血球粒子と流れている赤血球粒子との間には引力を作用させる。もし、壁面に吸着した赤血球粒子と流れている赤血球粒子との間で引力を作用させないとすれば、ある程度赤血球が壁面に吸着すれば流れている赤血球粒子は壁面粒子に接近することが出来ず血栓の成長がその時点で止まってしまう。しかし、壁面に吸着した赤血球粒子との間で引力を計算させるようにすれば、赤血球は壁面に凝集し、さらにその吸着した赤血球の上へと積み重なり血栓成長を表現することが出来るようになる。

4.4 MPS 法への適用

構築した血栓形成モデルの MPS 法への適用を考える。まず、赤血球は MPS 法における粒子一つに対応させる。血栓形成モデルによって得られた引力は、ナビエ・ストークス方程式の外力項に代入される。これによって、血栓形成モデルを MPS 法アルゴリズムに組み込むことが出来る。フローチャートを図 (??) に示す。まず、血栓形成モデルによる引力計算を行う。次に得られた引力を、ナビエ・ストークス方程式の外力項に代入し、その後の計算は MPS 法アルゴリズムに従う。これをタイムステップごとに繰り返し計算を行う。

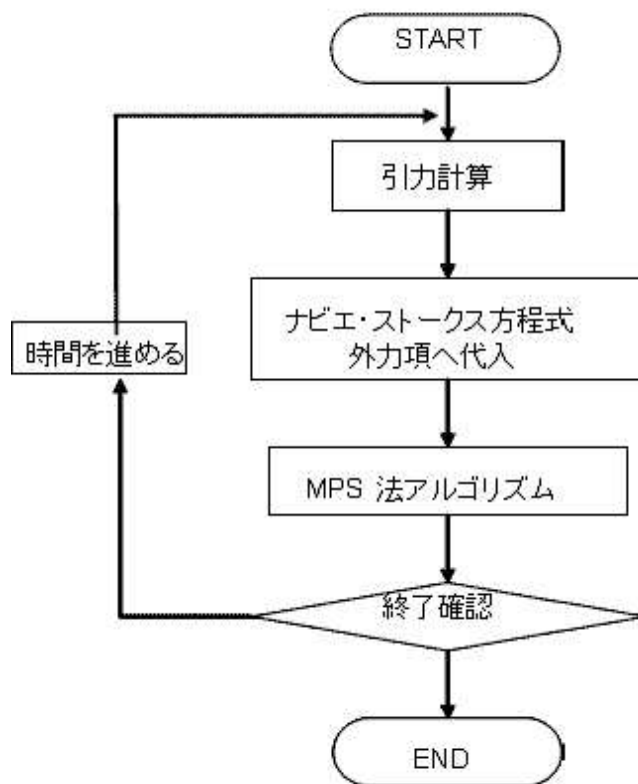


図 4.3: The coagulation cascade

4.5 検証実験

ここで構築した血栓形成モデルの凝集機能の確認や特性を調べるために検証実験を行った。

ピンクの粒子と青の粒子が流体粒子であり、ピンクの粒子は赤血球、青の粒子は血しょうを想定している。ピンクの粒子は一対一で赤血球と対応していると考える。黒の粒子は壁粒子であり、壁面付近で粒子数密度低下し自由表面と判断されてしまうのを防ぐために配置している。緑の粒子は圧力計算を行う壁粒子である。密度は水と同等の 1000kg/m^3 、重力は 0m/s^2 、動粘性係数 $1.0 \times 10^{-6}\text{m}^2/\text{s}$ 、式 (??) の係数 $\alpha=10$ 、 $\beta=1$ 、初期配置における粒子間距離 0.01m 、粒子数密度の計算及び血栓形成モデルに用いる重み関数の半径 $r_e = 0.021\text{m}$ 、圧力のラプラシアンに計算に用いる重み関数の半径 $r_e = 0.04\text{m}$ 、総粒子数 656 個である。計算 [?] は二次元で行った。

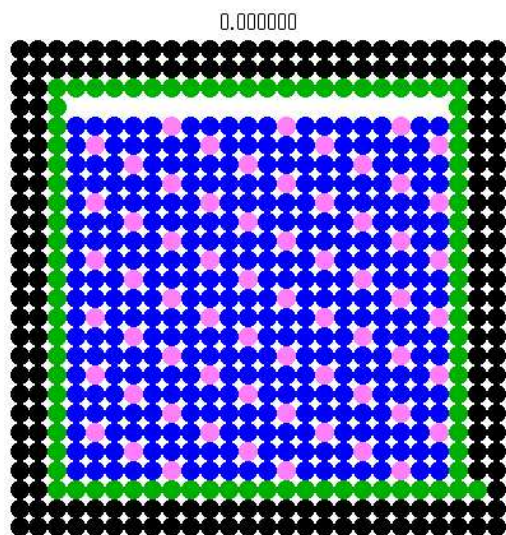


図 4.4: $t=0.0\text{s}$

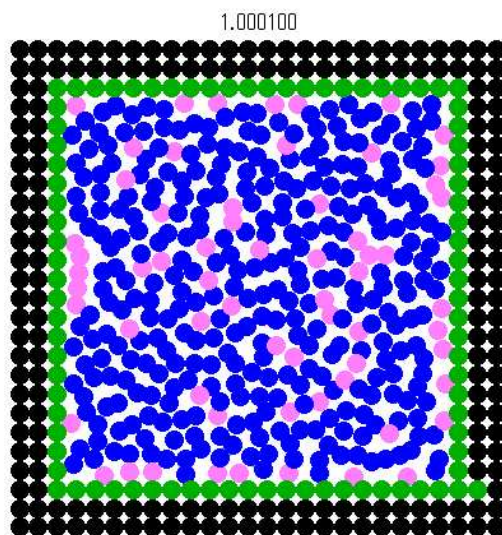


図 4.5: $t=1.0\text{s}$

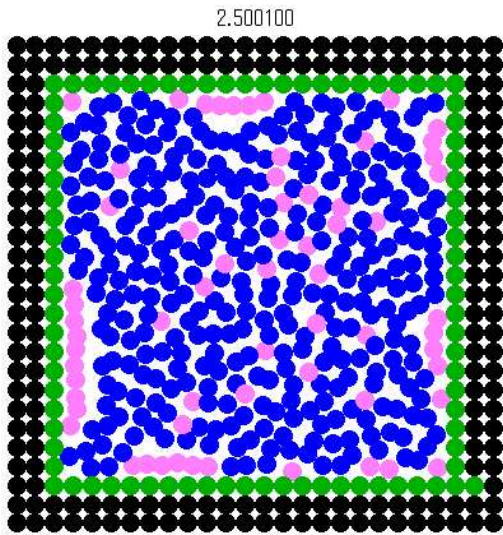


图 4.6: $t=2.5s$

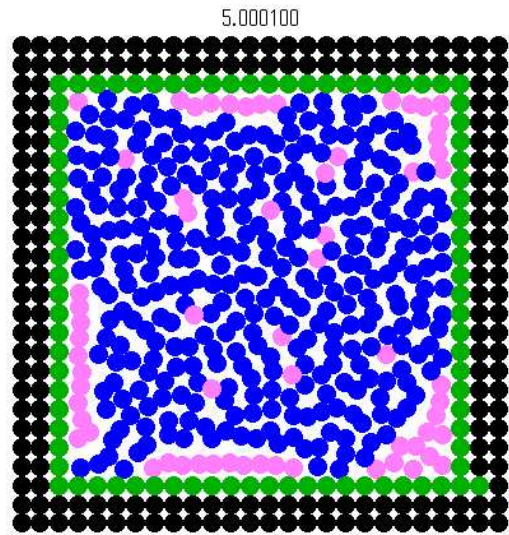


图 4.7: $t=5.0s$

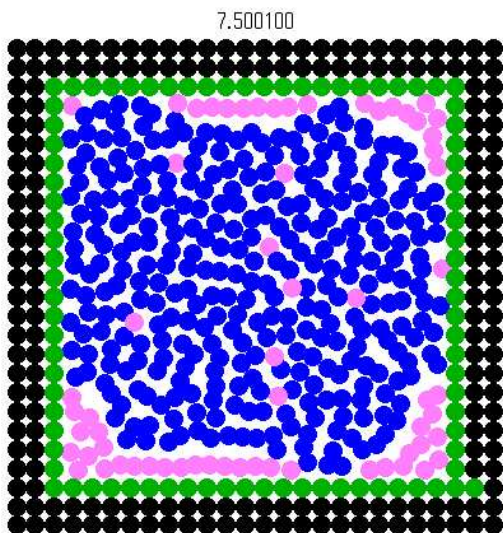


图 4.8: $t=7.5s$

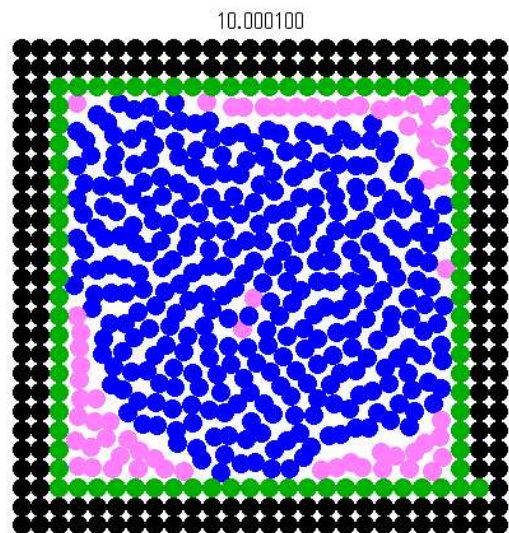


图 4.9: $t=10.0s$

4.5.1 結果

$t=1.0s$ では壁面には赤血球が凝集している様子が見てとれ、壁面以外の場所ではバラバラに運動している。壁在血栓の傾向が表れた結果といえる。初期においては、均等に配置されていた赤血球粒子が、血栓形成モデルの引力を受けて、運動し始める。 $t=1.0s$ では徐々に壁面付近の赤血球粒子が壁面に吸着していく様子がみられる。 $t=2.5s$ では散らばって吸着していた赤血球粒子が一箇所に集まりだすようになる。 $t=5.0s$ では中心付近の赤血球粒子が減少し、ほとんどが壁面に吸着している。さらに壁面に吸着した赤血球粒子は計算領域の角に集まり始めている。 $t=7.5s$ では角にさらに赤血球粒子が凝集し、壁面に広がっていた赤血球粒子が何層にも重なりだしている。 $t=10s$ ではさらに角での赤血球粒子の重なりが多くなっている。また中心付近には赤血球粒子にはほとんどなくなり、角以外の壁面も吸着した赤血球粒子がなくなり角付近に移動している。

4.5.2 考察

静止状態の粒子が運動し始めるのは壁面付近の赤血球粒子が血栓形成モデルの引力を受け移動し、圧力場を変化させその影響が計算領域全体に広がっていくためと考えられる。 $t=2.5s$ では壁面に吸着した赤血球粒子は徐々に集まりだしているのは、壁面に吸着した赤血球粒子間に働く引力によるものと思われる。壁面に吸着した赤血球粒子は壁面に引力によって拘束されているが、壁面と平行な方向は対象性より引力が打ち消しあい自由に動く。そのため壁面に吸着した赤血球粒子は一箇所に集まってくると考えられる。 $t=5.0s$ で角に赤血球粒子が集まり始めるのは、角付近の形状の関係から、壁面に吸着した赤血球粒子に作用する引力の対象性が崩れるためであると考えられる。それによって角に壁面に吸着した赤血球粒子が集まっていく。 $t=7.5s$ では角に集まった赤血球粒子が何層かに重なっている様子が見られる。それに対して角以外の壁面に吸着している赤血球粒子は一層のみで横に広がっている。角以外の部分で吸着している赤血球粒子は水平方向に基本的には拘束力を受けていないため、何層か重なっていく前に壁面に引っ張られ横に広がっていくものと考えられる。それに対し、角部分では対象性関係から、壁面に対して45度の斜面を形成し対称性を保とうとする。そのため赤血球粒子が何層か重なっているものと考えられる。本来、血栓は横に薄く広がるものではなく、ある部位に山のように盛り上がり成長していく。そして血管内部の狭窄や閉塞を引き起こす。成長した血栓は血流から力を受け、血栓が大きくなるほどその力も大きくなる。血栓がある一定以上の大きさに達すると血流から受ける力によって血栓が崩壊し、崩壊した血栓は血液に乗って運ばれ他の箇所の血管の閉塞を引き起こすことがある。このようにして起こる血栓症にはエコノミークラス症候群などがあり、非常に重要な現象である。これらの血栓の成長・崩壊までシミュレーションするためには、赤血球が何層にも重なって血栓が成長していかなければならない。現状の血栓形成モデルでは血栓が一層のみとなってしまうためこの点について改良が必要である。

第5章 数値解析

5.1 計算領域

以下のようなモデルを用いて計算を行った。直円管を想定し、その中央付近に障害物を配置した。流体粒子は血しょうを想定した粒子と赤血球を想定した粒子の二種類で構成した。壁面粒子は圧力計算を行う粒子を内側に配置し、その外側に粒子数密度を一定に保つために、圧力計算を行わない粒子を配置した。境界条件は周期境界とし、流入口近傍の粒子に一定の速度を与えて流入させた。

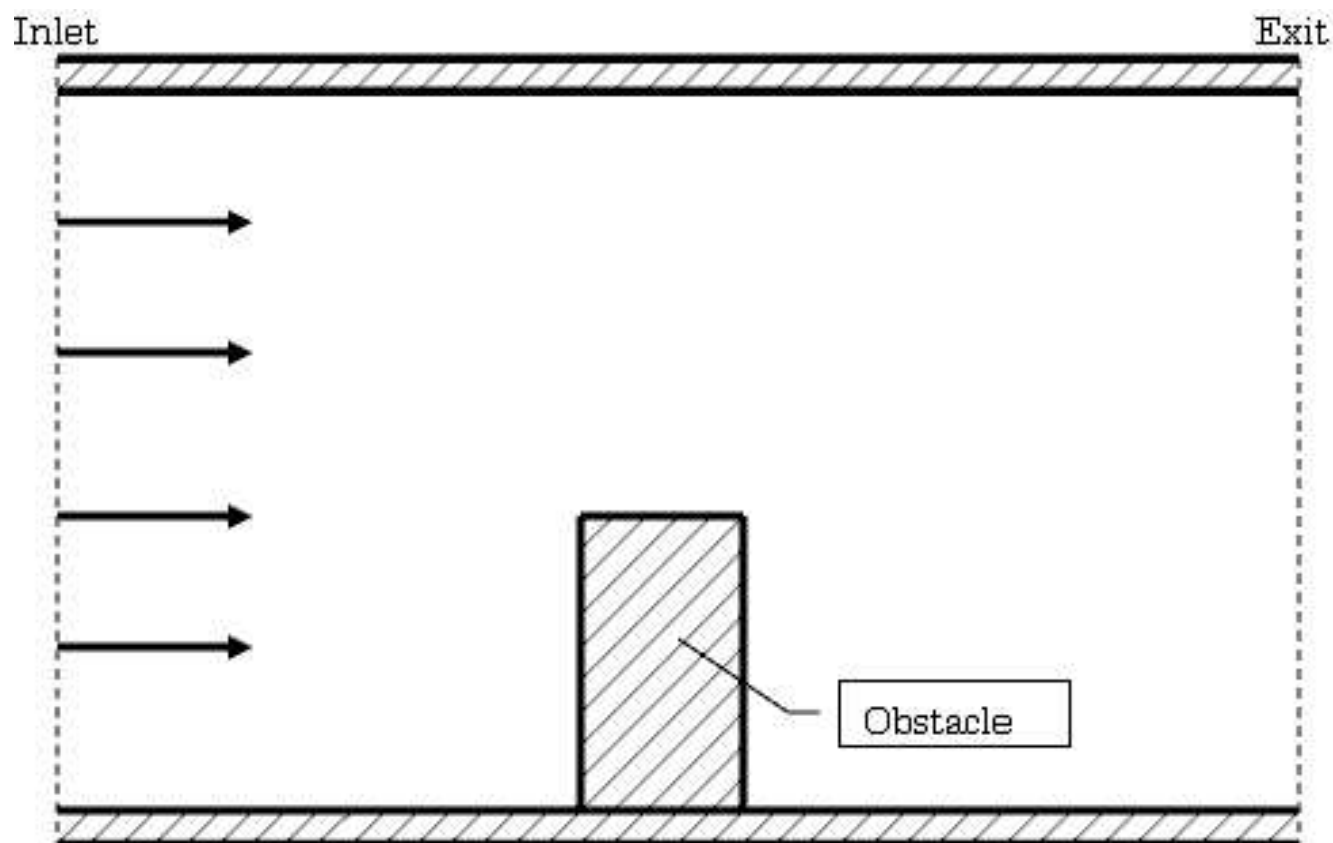


図 5.1: A figure of calculation model

5.2 計算条件

計算条件は以下のように設定した.

5.3 計算結果

計算結果を以下に示す.

式(??)に示す血栓形成モデルのパラメータ α , β を変化させ計算を行った. ケース1, ケース2では係数 α の値を変化させて, α の値に対する血栓形成の依存性を観察した. ケース3, ケース4ではそれぞれの係数 α の値に対して, 係数 β の値を変化させ, β の値に対する血栓形成の依存性を観測した.

5.3.1 ケース1

$$\alpha = 2.0, \beta = 7.0 \times 10^6$$

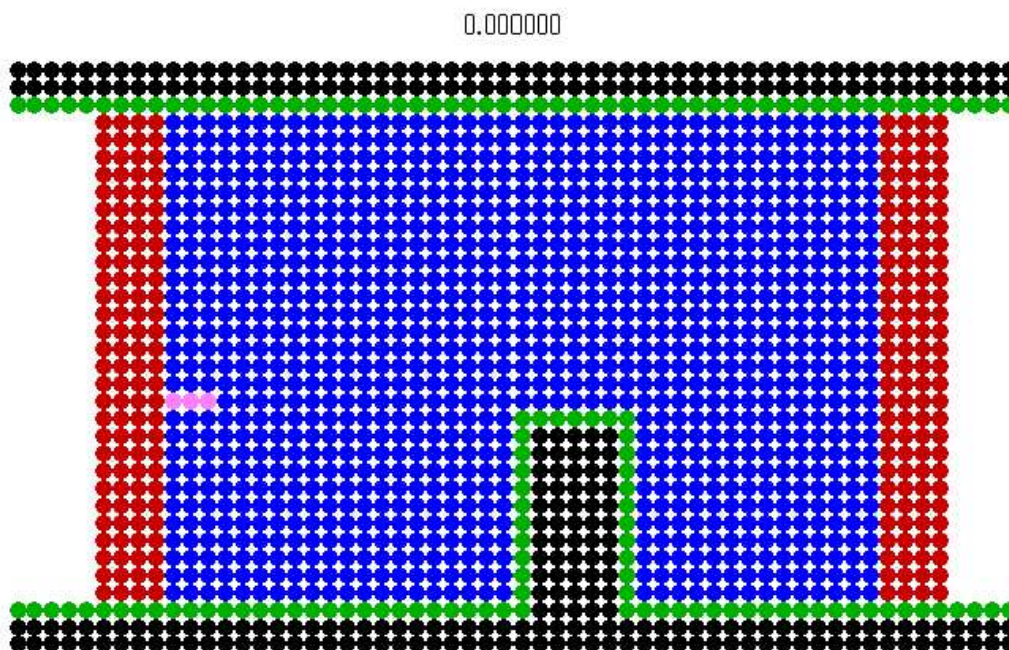


図 5.2: $t=0.0s$

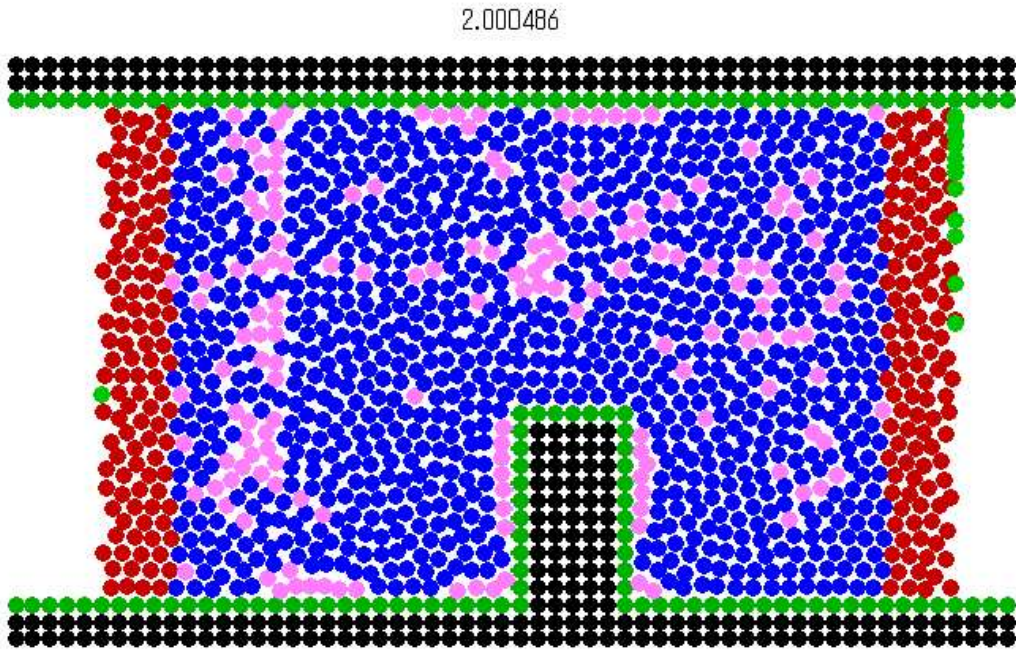


图 5.3: $t=2.0s$

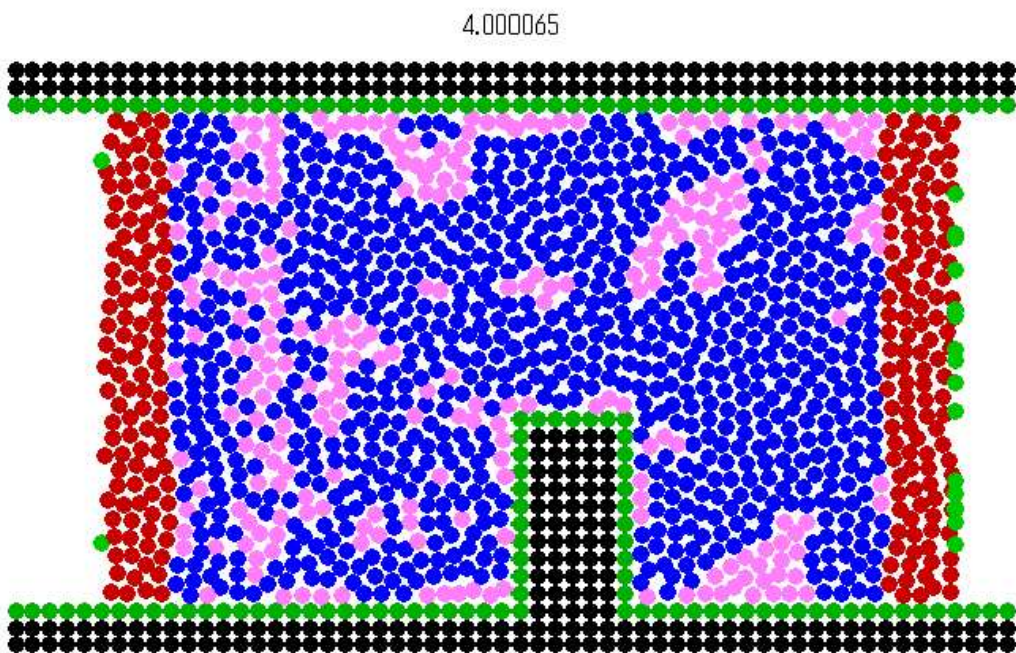


图 5.4: $t=4.0s$

6.000210

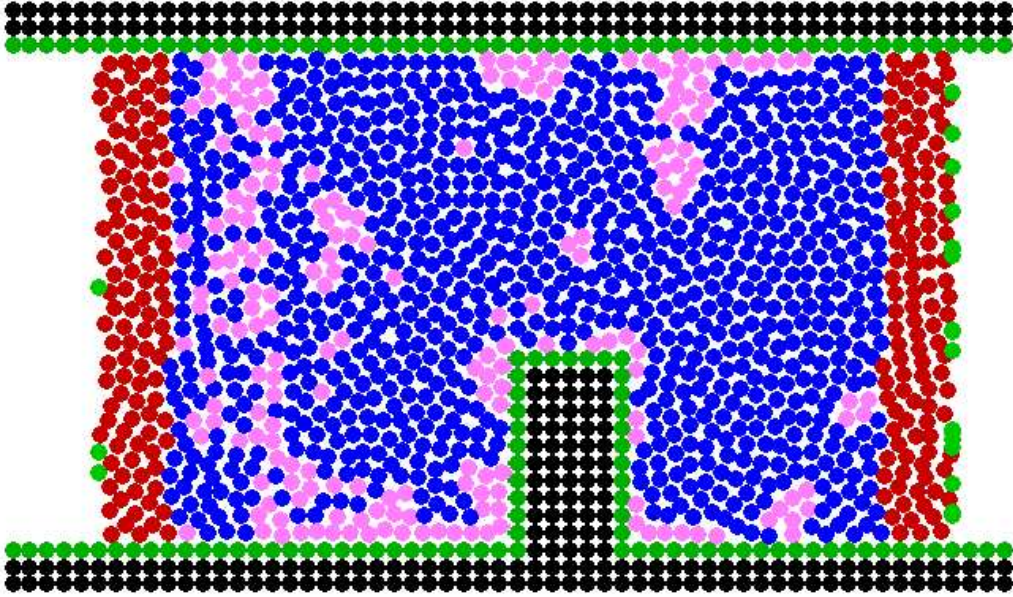


图 5.5: $t=6.0s$

8.000178

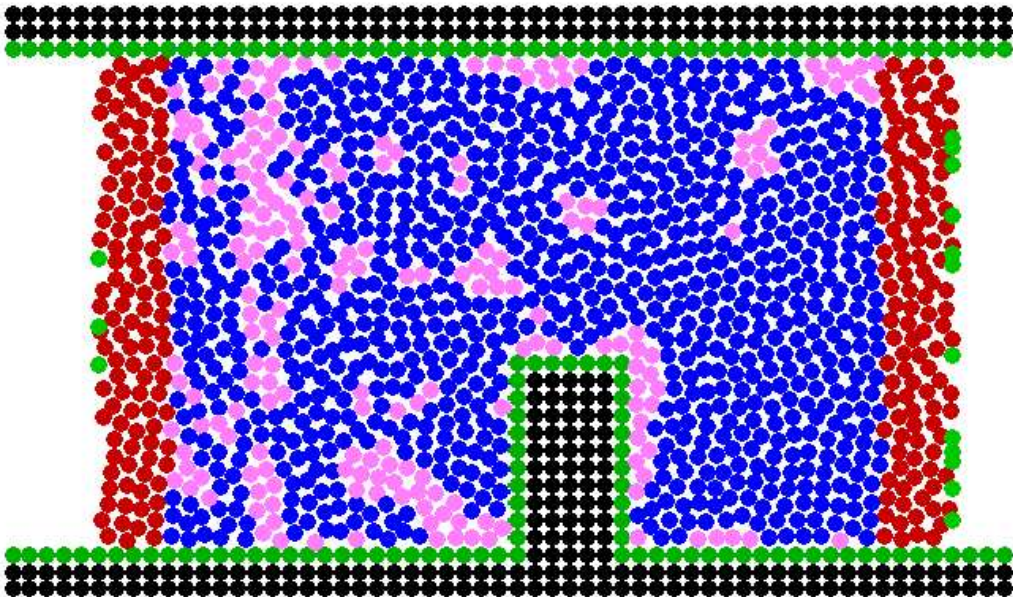


图 5.6: $t=8.0s$

10.020004

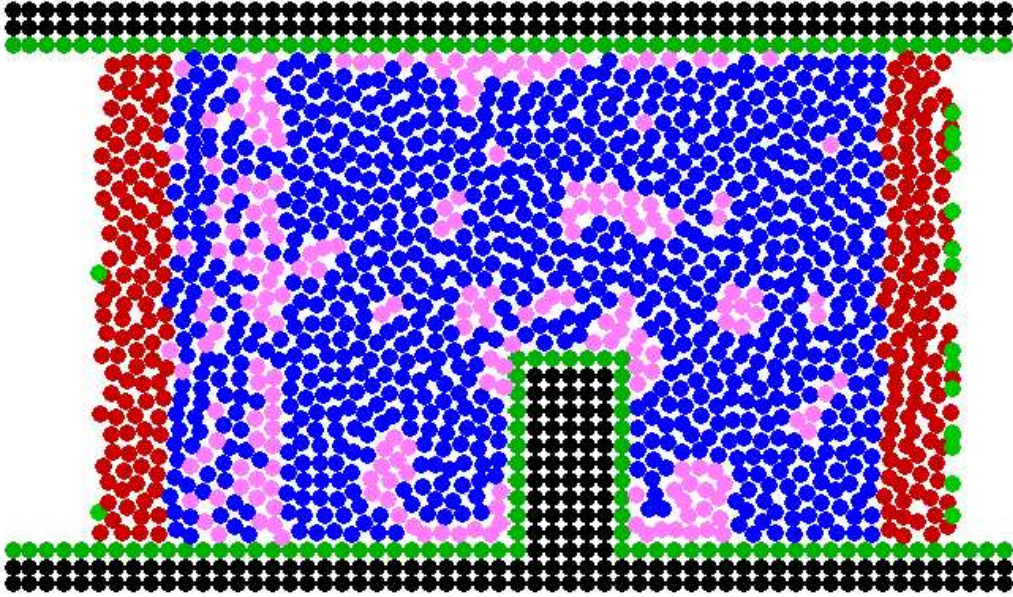


图 5.7: $t=10.0s$

12.000287

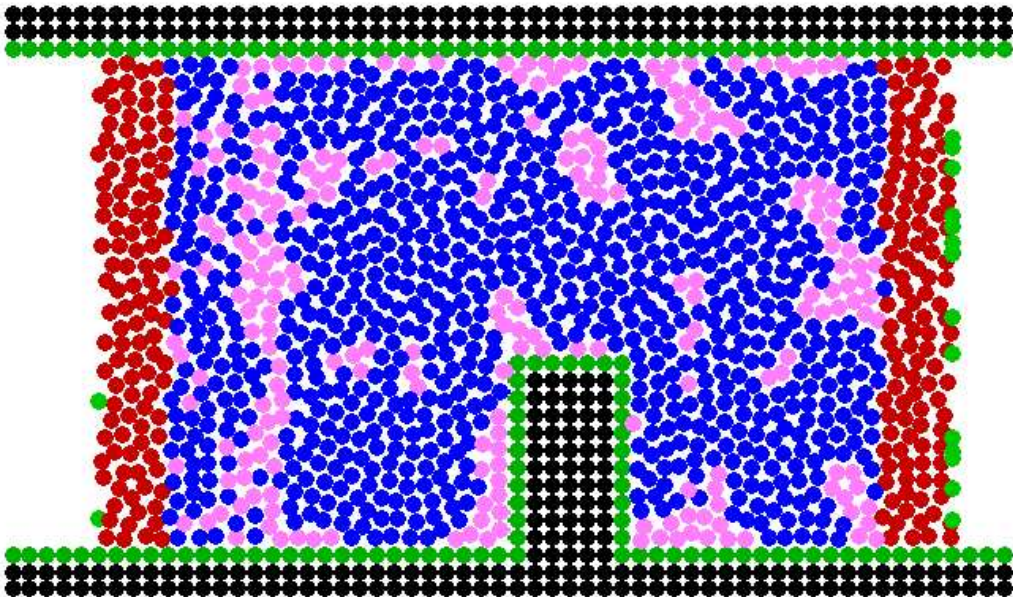


图 5.8: $t=12.0s$

14.000464

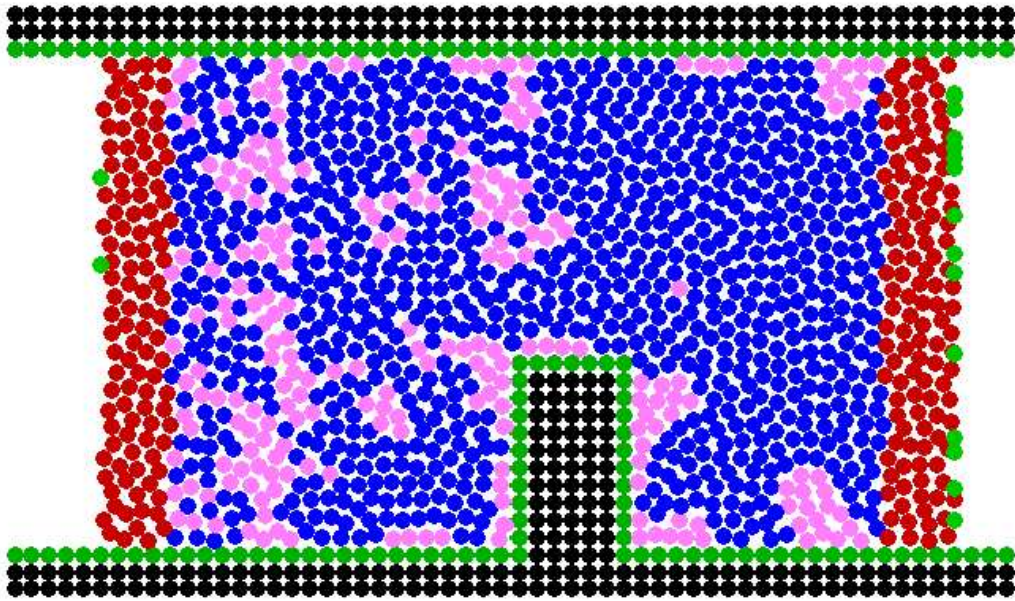


图 5.9: $t=14.0s$

5.3.2 ケース 2

$$\alpha = 0.2, \beta = 7.0 \times 10^6$$

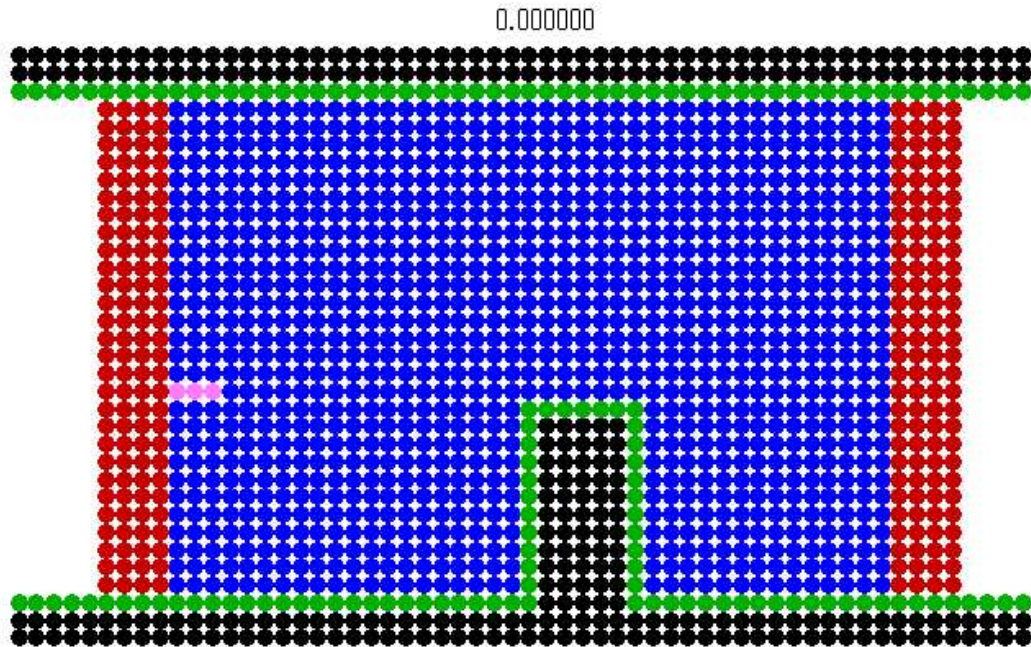


図 5.10: $t=0.0s$

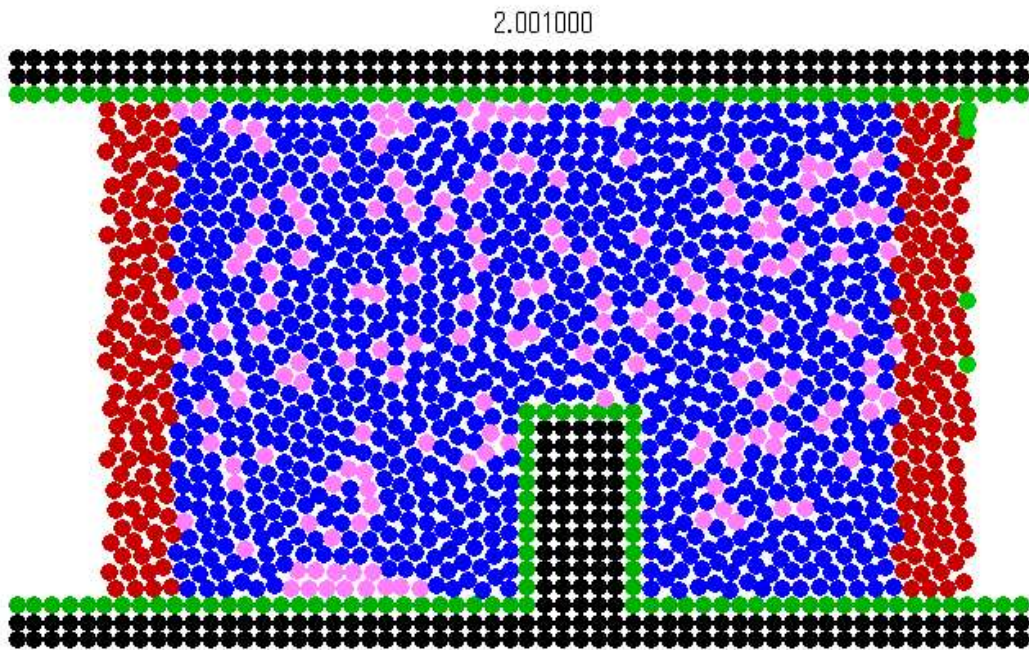


图 5.11: $t=2.0s$

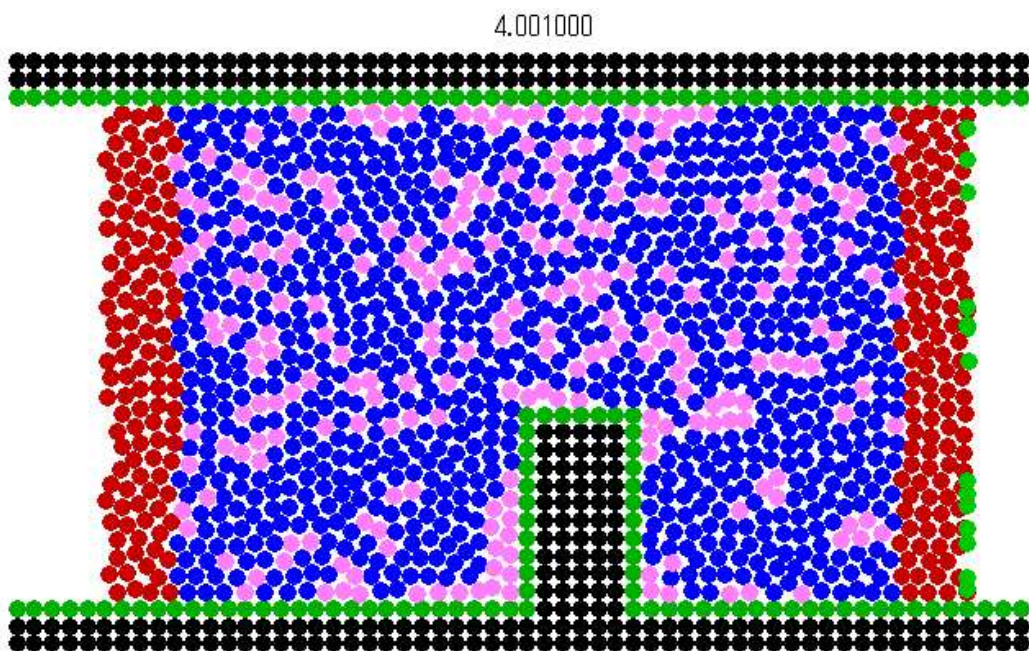


图 5.12: $t=4.0s$

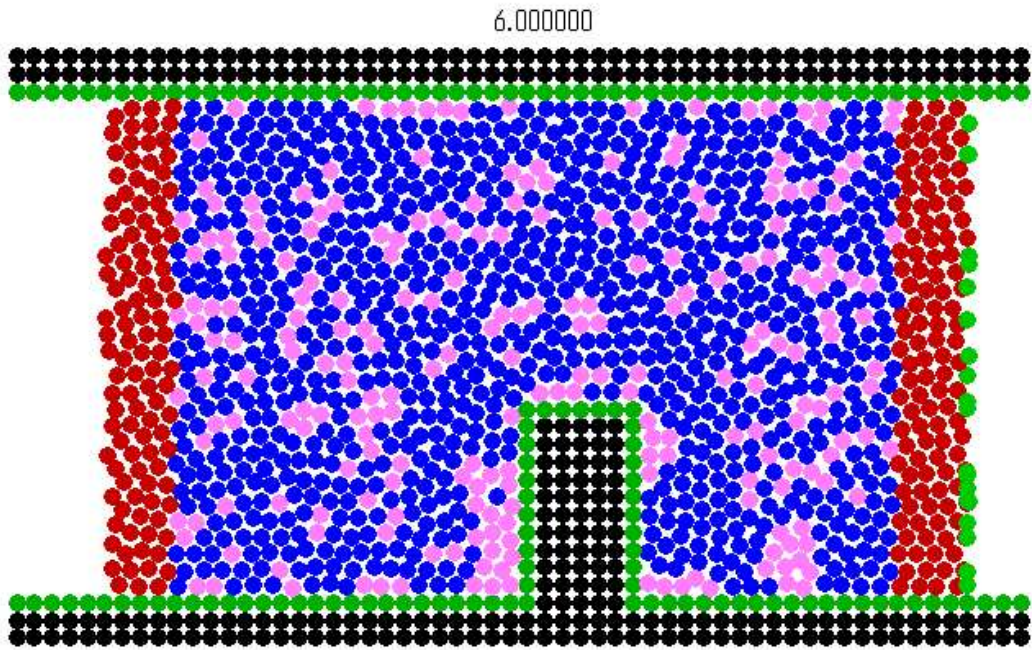


图 5.13: $t=6.0s$

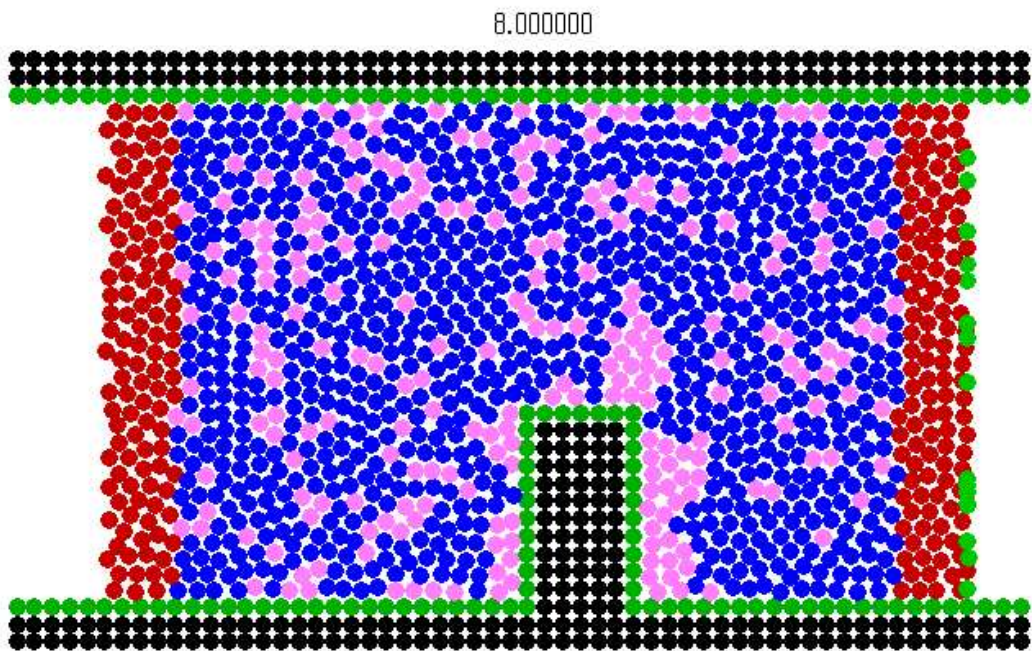


图 5.14: $t=8.0s$

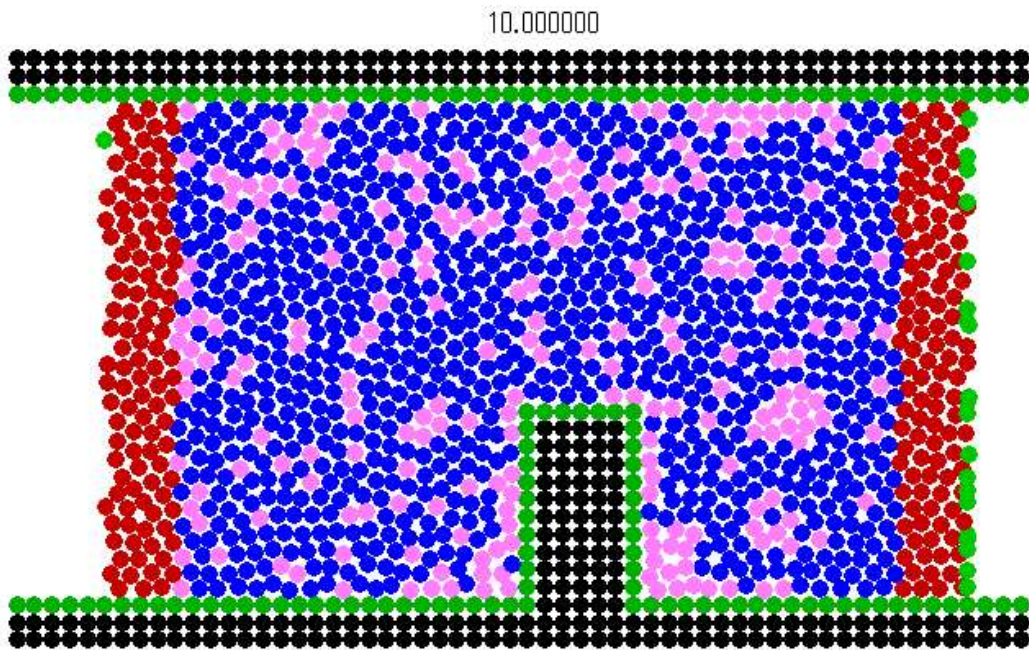


图 5.15: $t=10.0s$

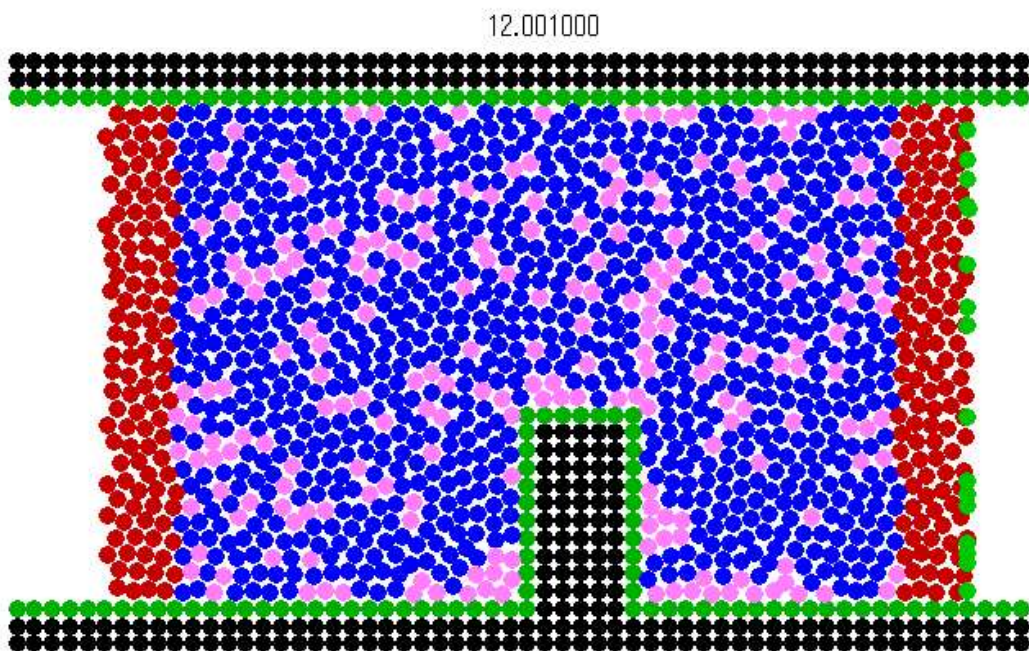


图 5.16: $t=12.0s$

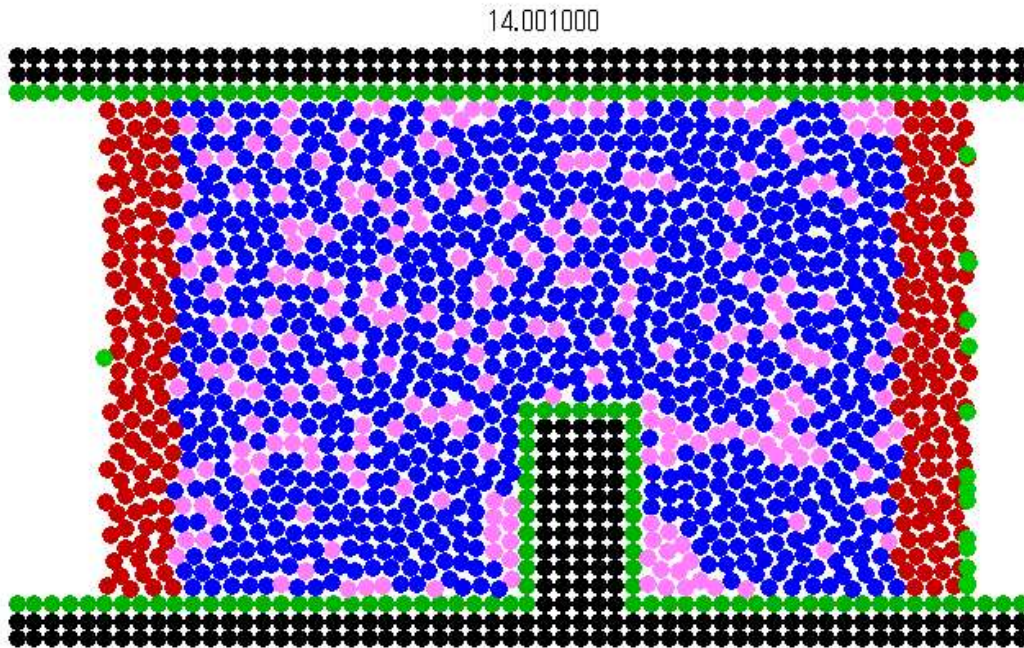


図 5.17: $t=14.0s$

血栓形成モデルの係数 α は引力の上限を設定することに相当する．ケース 1 では $\alpha=2.0$ ，ケース 2 では $\alpha=0.2$ とした．ケース 1 では赤血球粒子にかなり不安定な挙動が多く見られた．赤血球粒子は，凝集はするものの，安定した形で留まらず不規則に管内を動き，時間ごとに違った形に凝集している．ケース 2 では不安定な挙動がかなり穏やかになり，比較的凝集した赤血球粒子は安定した形で留まった．これらより，ケース 1 での不安定性は赤血球粒子に作用する引力が強すぎるために生ずるものと考えられる．

5.3.3 ケース 3

$$\alpha = 2.0, \beta = 3.0 \times 10^6$$

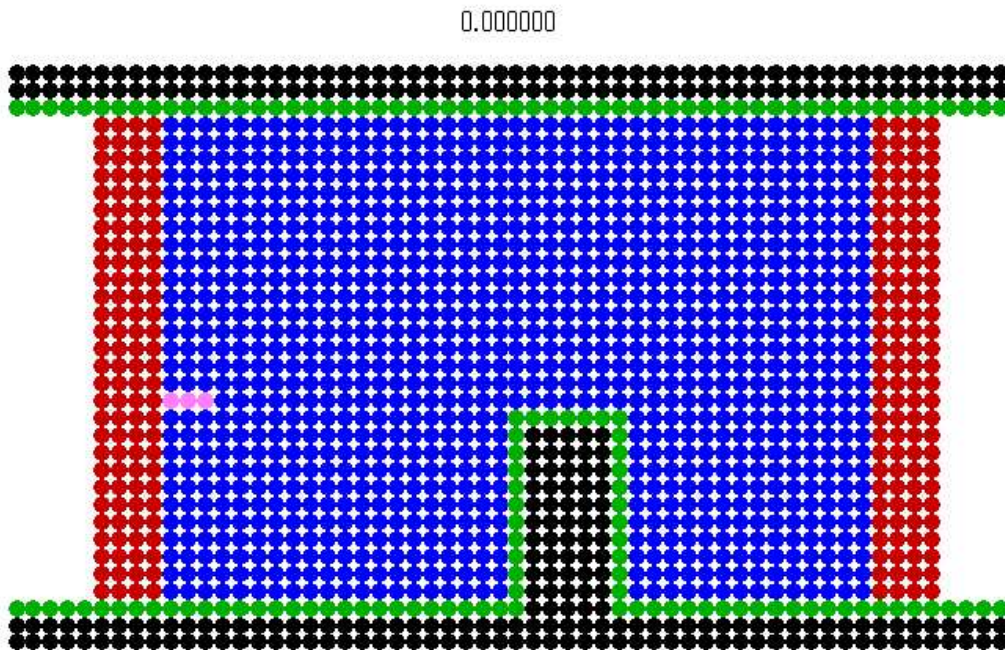


図 5.18: $t=0.0s$

2.000360

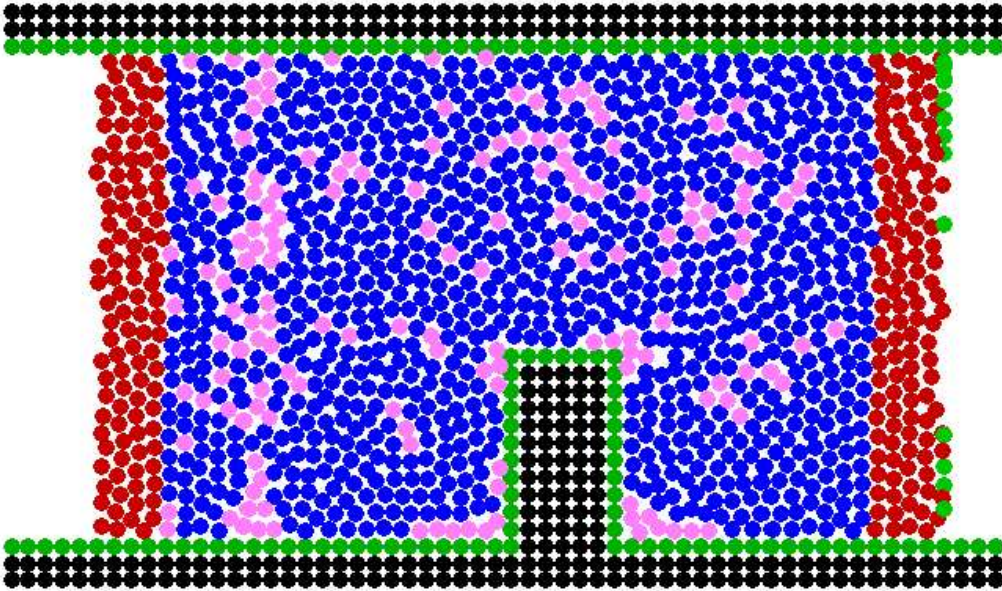


图 5.19: $t=2.0\text{s}$

4.000450

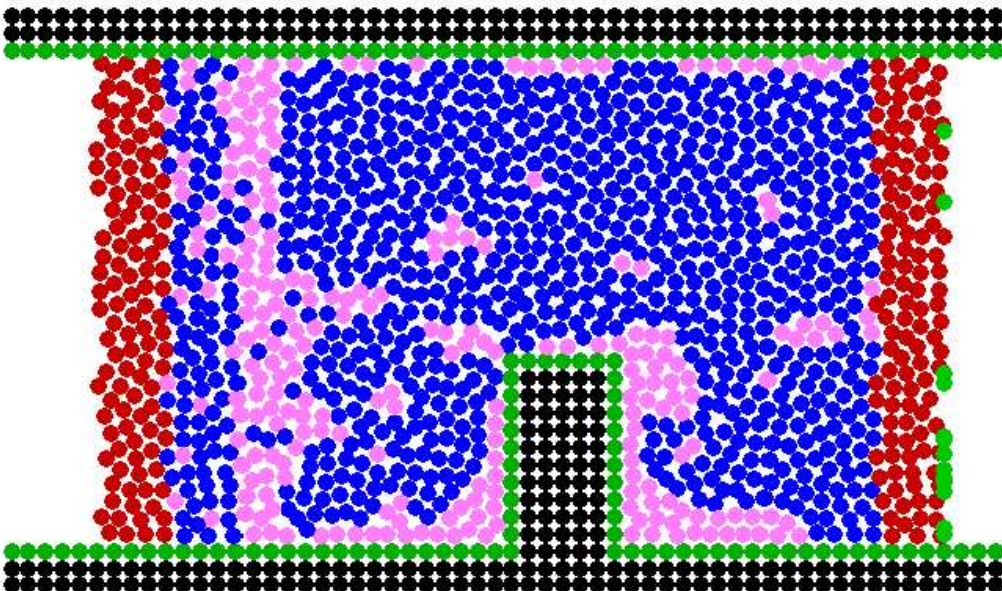


图 5.20: $t=4.0\text{s}$

6.000560

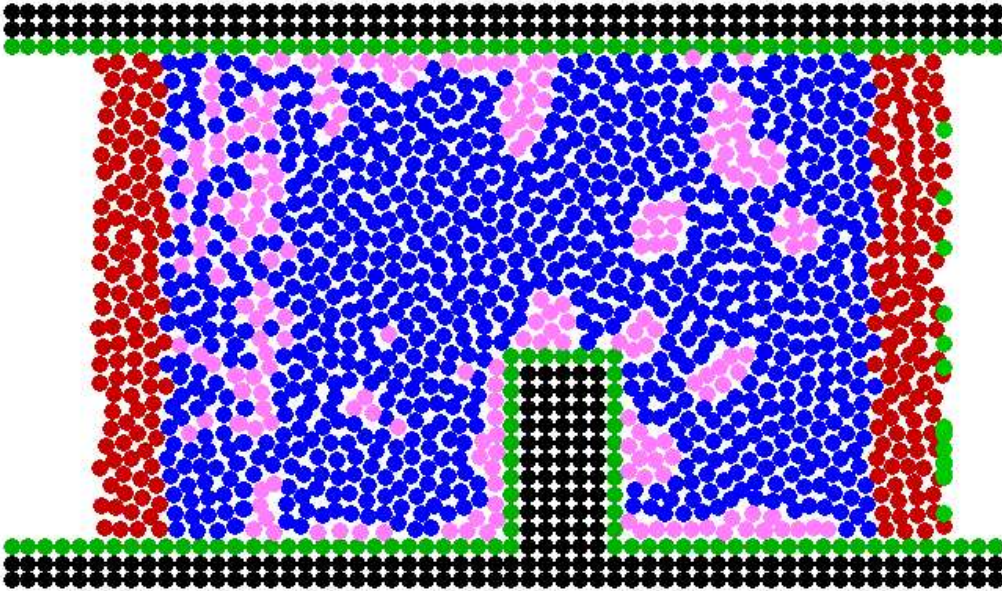


图 5.21: $t=6.0s$

8.000280

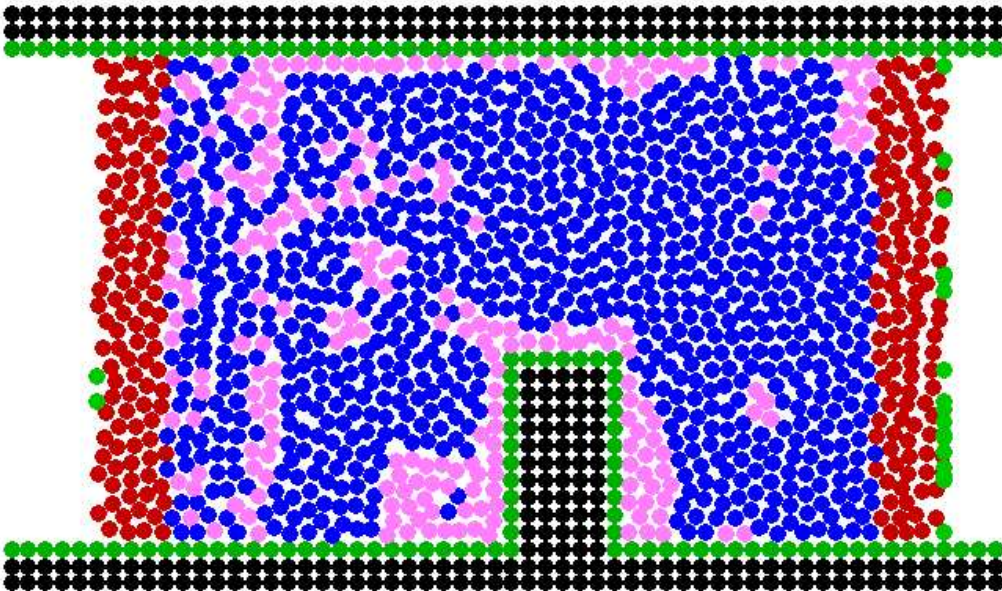


图 5.22: $t=8.0s$

10.000170

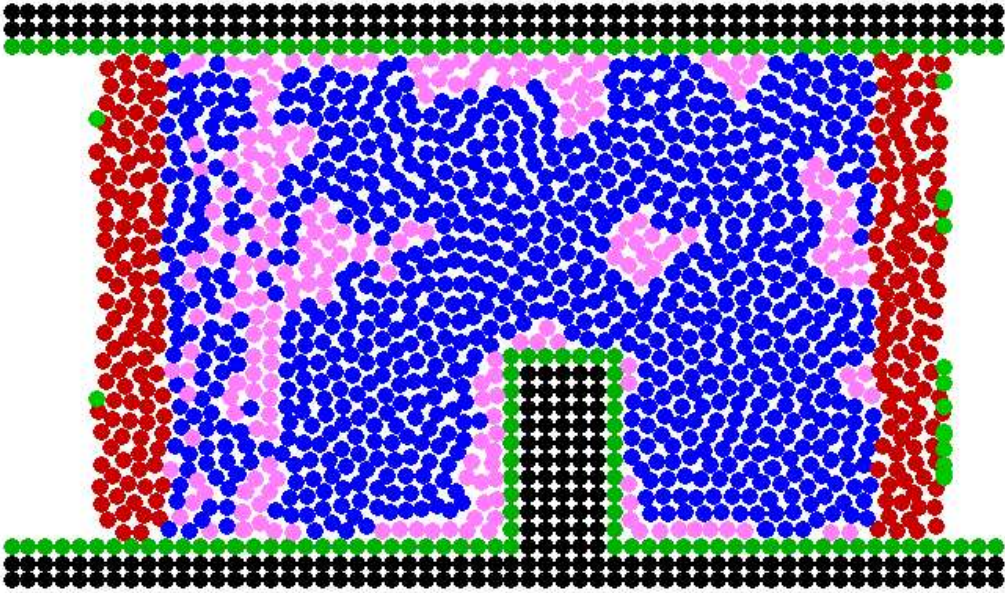


图 5.23: $t=10.0s$

12.000179

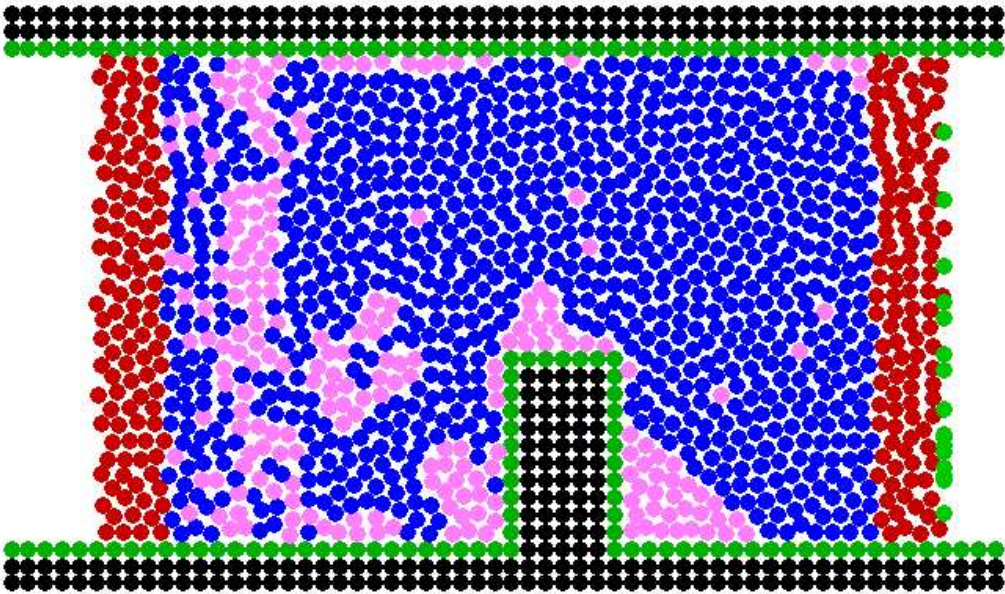


图 5.24: $t=12.0s$

14.000336

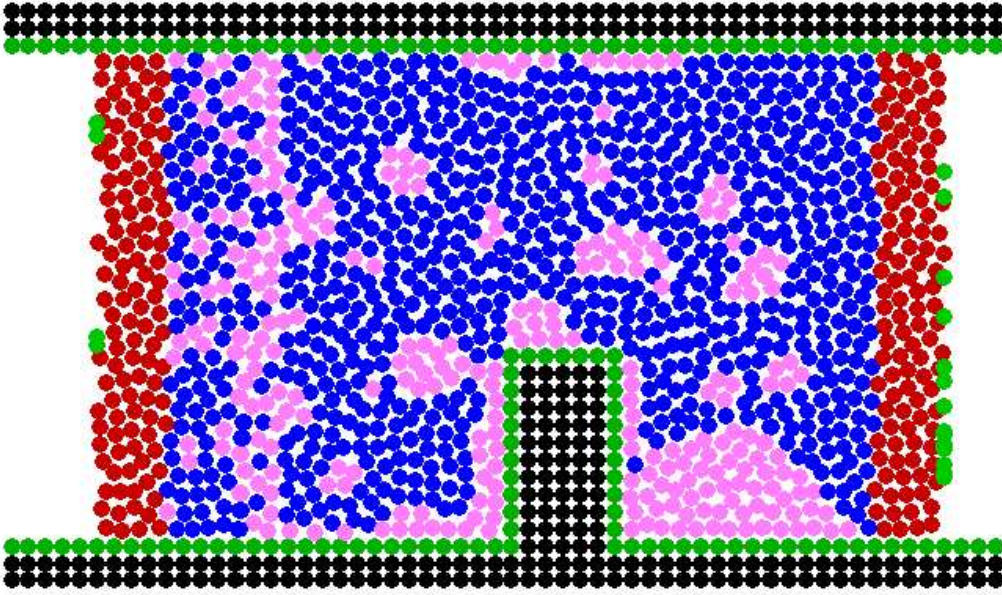


图 5.25: $t=14.0s$

5.3.4 ケース 4

$$\alpha = 0.2, \beta = 3.0 \times 10^6$$

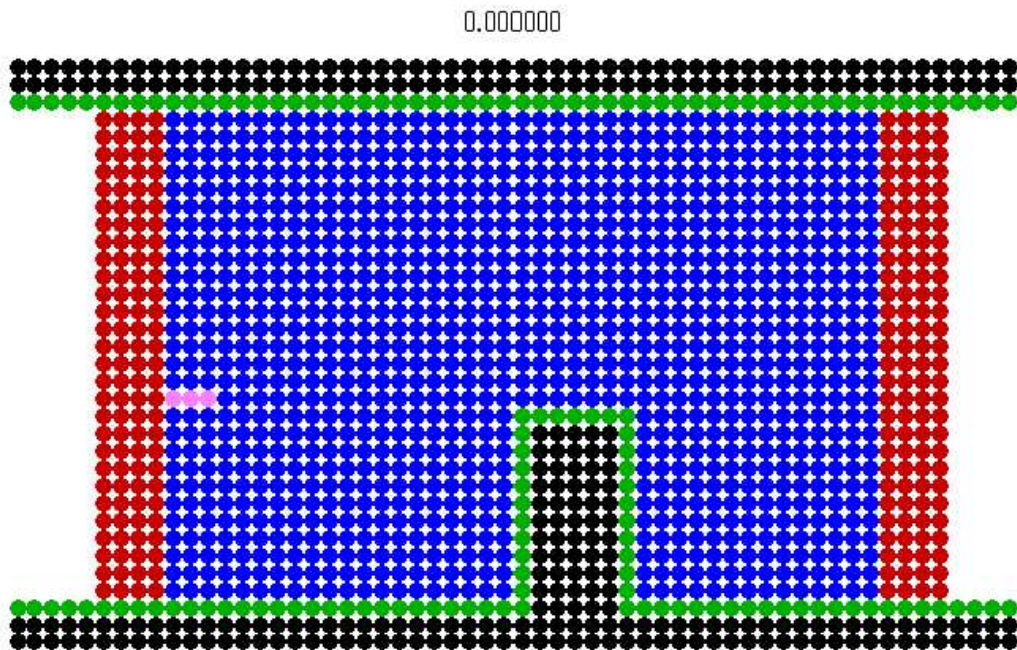


図 5.26: $t=0.0s$

2.001000

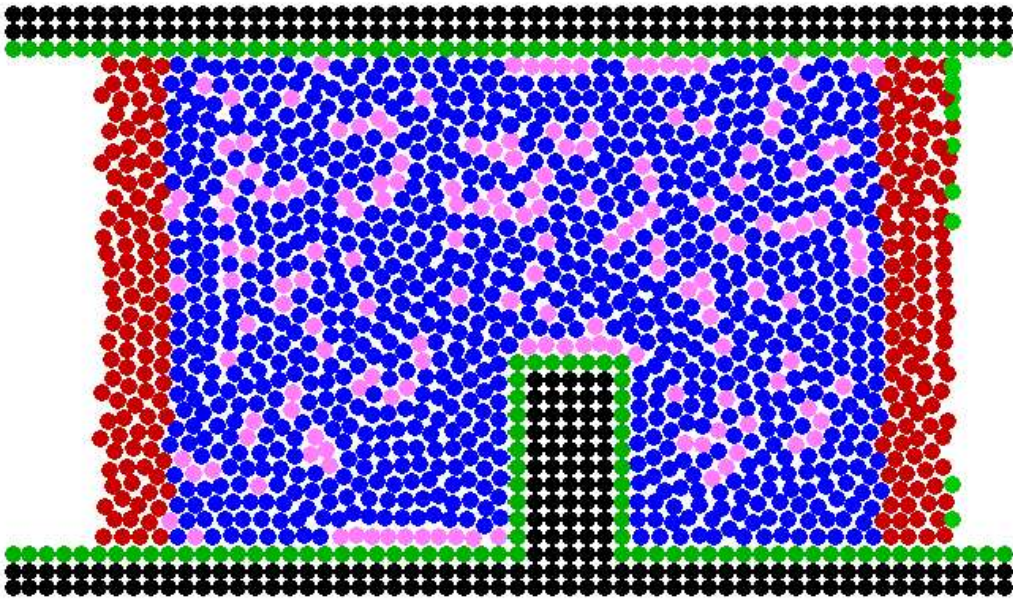


图 5.27: $t=2.0s$

4.001000

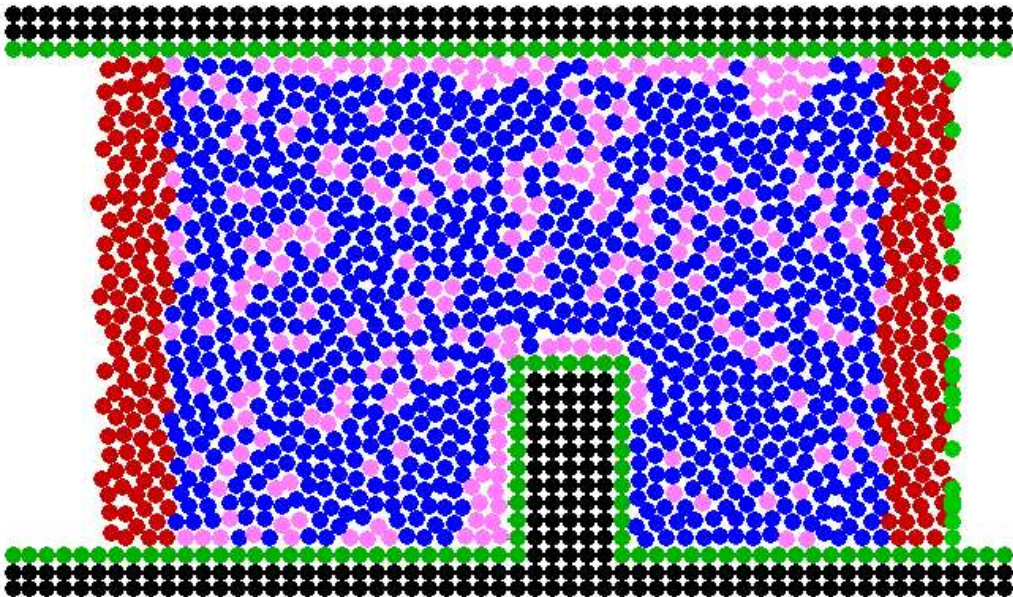


图 5.28: $t=4.0s$

6.000000

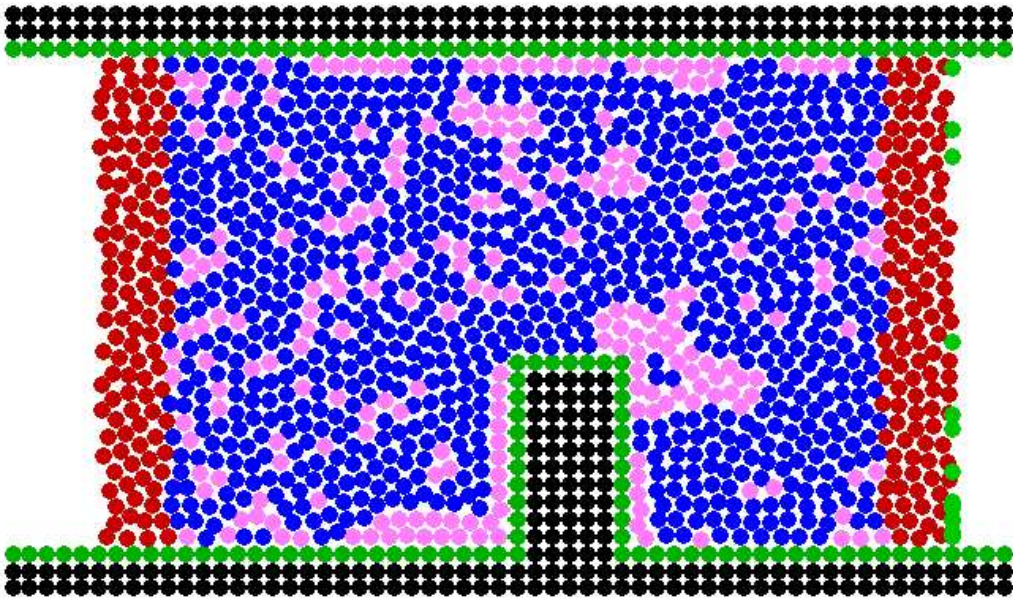


图 5.29: $t=6.0s$

8.000000

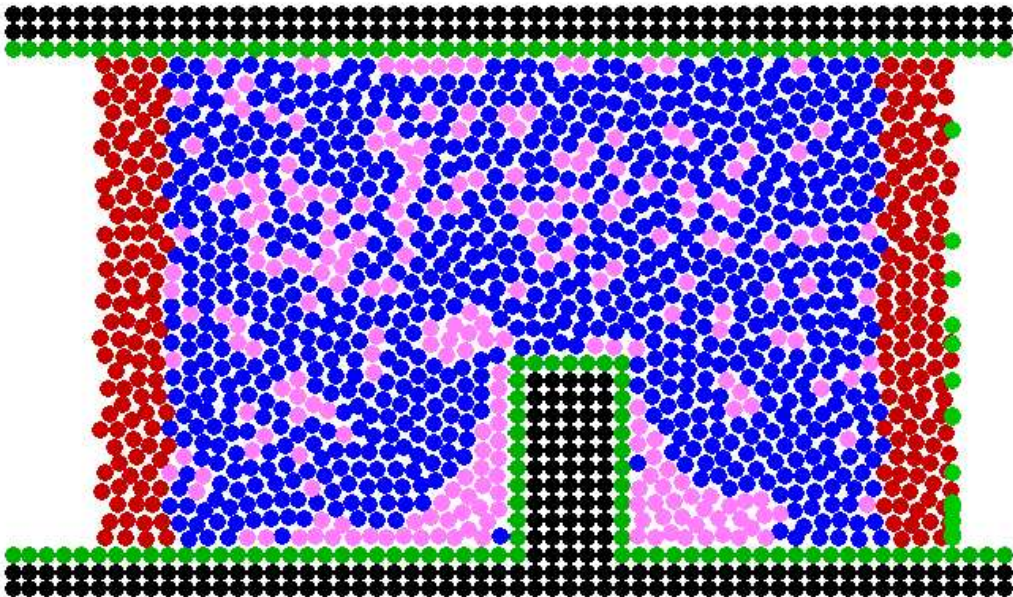


图 5.30: $t=8.0s$

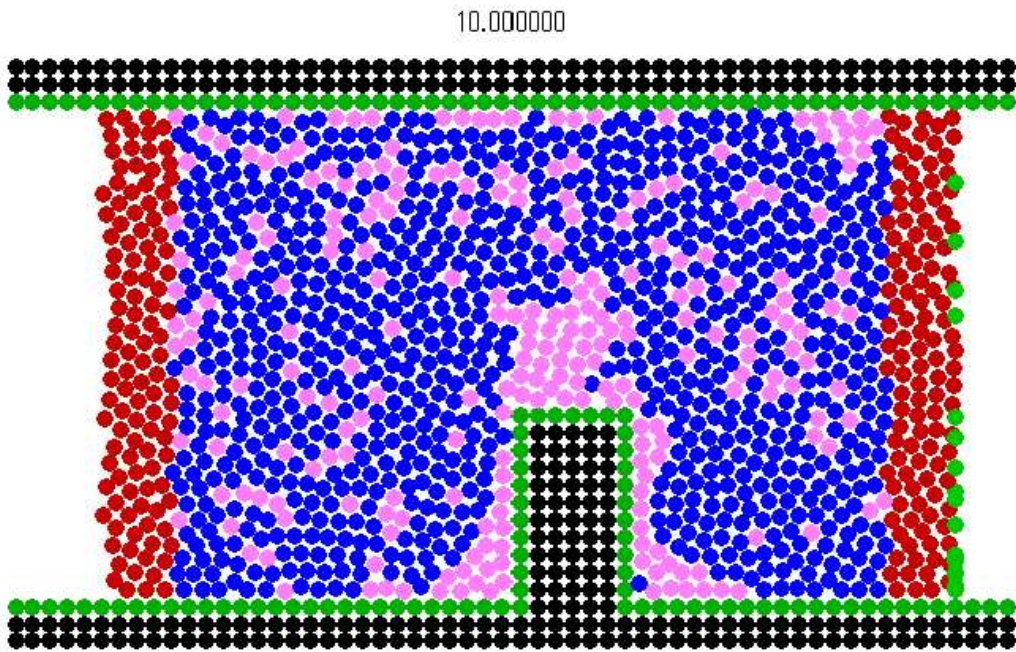


图 5.31: $t=10.0s$

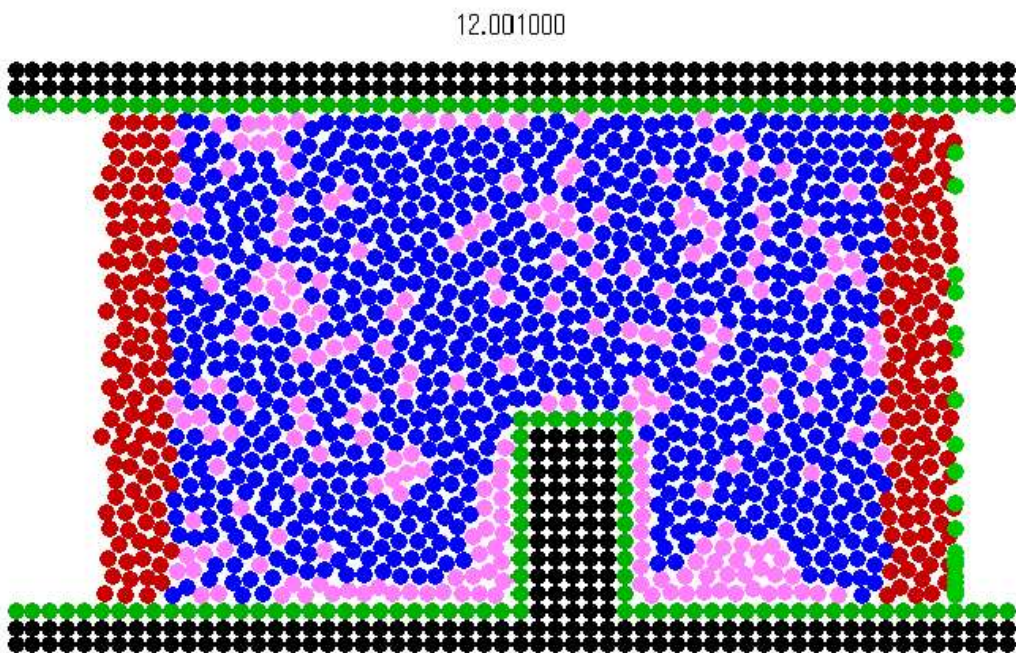


图 5.32: $t=12.0s$

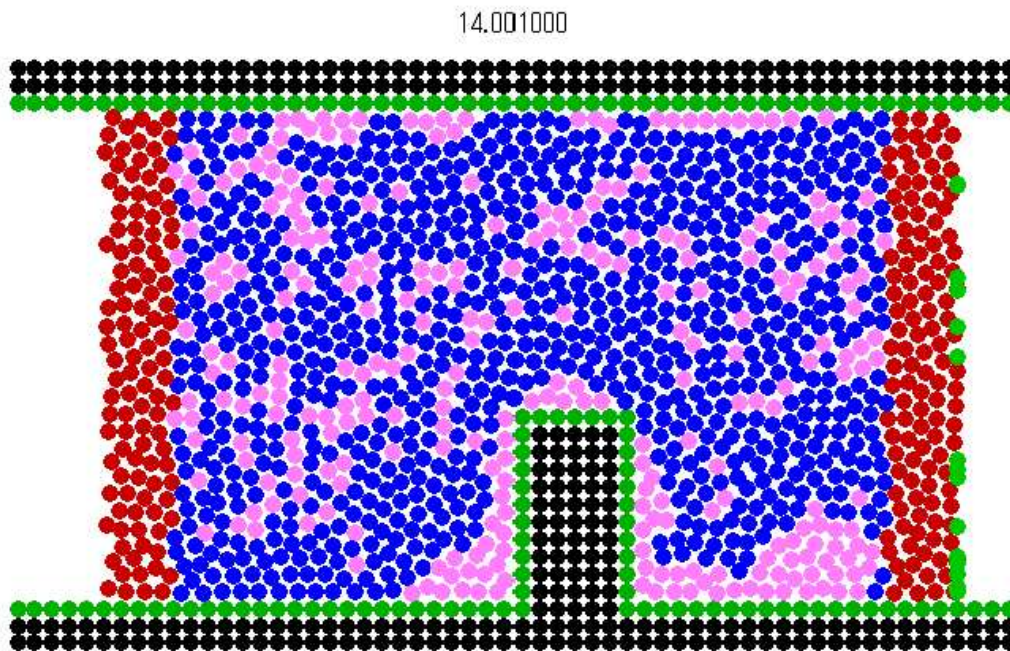


図 5.33: $t=14.0s$

ケース 3, ケース 4 では β の値に対する血栓形成の依存性を観察した. 係数 β の値は血栓形成モデルのグラフの傾きである. 即ち, 係数 β の値を大きくすることは, 引力の作用する条件をより厳しくすることに相当する. ケース 1 とケース 3 を比較すると, ケース 3 ではより多くの赤血球粒子が凝集した. また, ケース 2 とケース 4 のでも同様にケース 4 の方が多くの赤血球粒子が凝集した.

ケース 1 からケース 4 までの結果から係数 α , 係数 β に対する血栓形成の依存性を確認した. 係数 α の値を大きくすると, 引力が大きくなるため凝集する赤血球粒子の数も多くなる. しかし大きくしすぎると不安定な挙動を示す. そこで, 係数 α の値を小さくすれば挙動は比較的安定するようになる. だが, 同時に引力も弱まるため凝集する赤血球粒子の数が減少するといったことが起こる.

係数 α による赤血球粒子の不安定性は次のようにして生じると思われる.

血栓形成モデルによる引力によって赤血球粒子が凝集する. 凝集した赤血球粒子は圧力場の変化によって斥力を受ける. このとき, 引力が強すぎると受ける斥力も大きくなる. 斥力によって反発された赤血球粒子はまた引力によって凝集し, これが繰り返されることにより不安定性が生じるものと思われる. また血栓の形が流れによって外力を受け, 形が変化したときや血栓が分離したときにつられてその周囲にある赤血球粒子が急激に移動することによっても, 不安定性が生じていると考えられる.

つまり, 赤血球粒子が凝集するまではある程度の大きさの引力が必要ではあるが, 凝集した後も大きな引力が働き続けると, 不安定な挙動を示すことになる. 特に本研究で構築

した血栓形成モデルは粒子間距離に反比例して引力が増大するため、この傾向が顕著に現れるものと考えられる。

凝集するまではある程度の引力を作用させ、凝集した後は血栓を安定的に保つ。この相反する性質を満足させるために、ここでバネモデルを導入する。

5.4 バネモデル

概念を図(??)に示す。赤血球粒子は先に構築した、血栓形成モデルによる仮想的な引

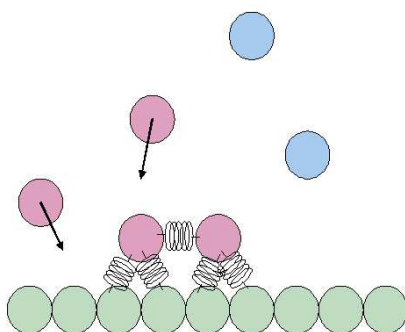


図 5.34: The coagulation cascade

力によって壁面に次第に引き寄せられていく。壁面に粘着した赤血球粒子は、その瞬間からバネによって機械的に結合したと仮定し、バネによる力を作用させる。バネによる力は次式で与えられる。

$$\mathbf{f}_{ij} = k(|\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i| - r_0)\mathbf{e}_{ij} \quad (5.1)$$

ここで k はバネ定数、 r_0 はバネの自然長、 \mathbf{e}_{ij} は粒子 i から j に向かう方向の単位ベクトルである。バネモデルに切り替えるためのメインパラメータは粒子の持つ速度と粒子間

距離である。バネによる力は粒子が離れていこうとしたときのみ作用するので、引力のみのときのように粒子が不安定な挙動を示すことがない。さらに、粒子と粒子が結合されているので、壁面に吸着した粒子がスライドして流れていってしまう問題も解決できる。また、粒子間距離がある一定以上になったとき、バネは切断されたとする。このようにすることによって、赤血球粒子が壁面にある程度凝集したとき、流れによる力によって、壁面から剥離して流れていくようになる。つまり血栓の崩壊を扱うことができる。血栓の崩壊は、心筋梗塞や脳梗塞、エコノミー症候群などの要因となるため、非常に重要である。

5.4.1 ケース 5

バネモデルによる結果を示す。計算条件はケース 2 と同様である。

$$\alpha = 0.2, \beta = 7.0 \times 10^6$$

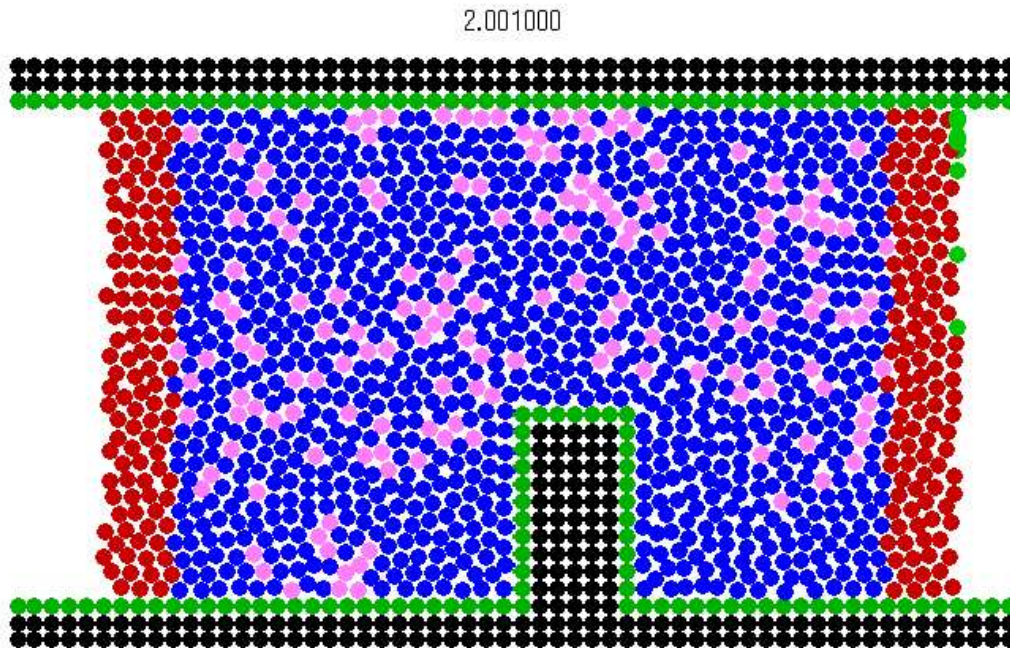


図 5.35: $t=0.0s$

4.001000

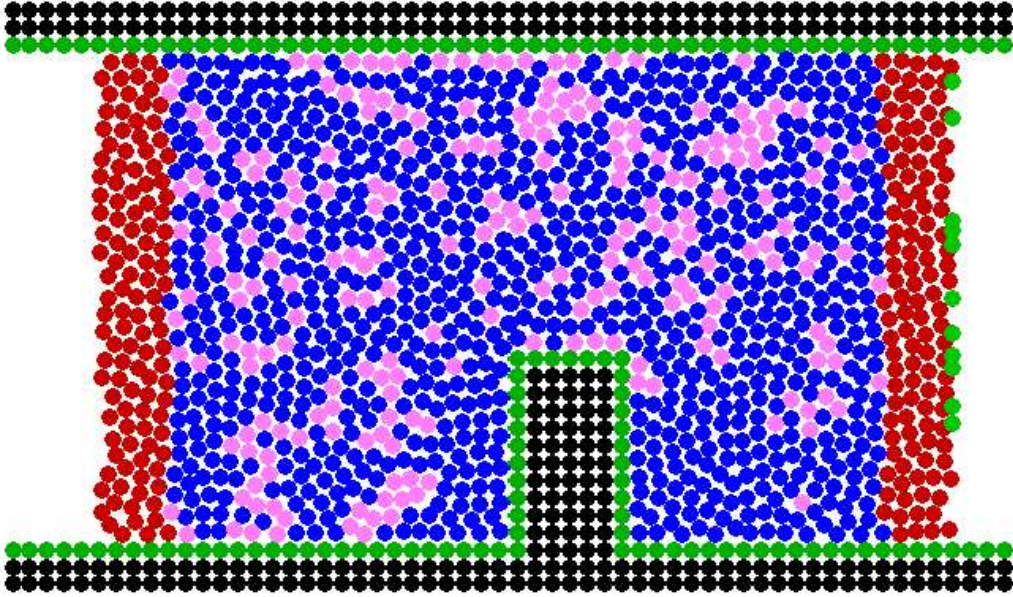


图 5.36: $t=2.0s$

6.000000

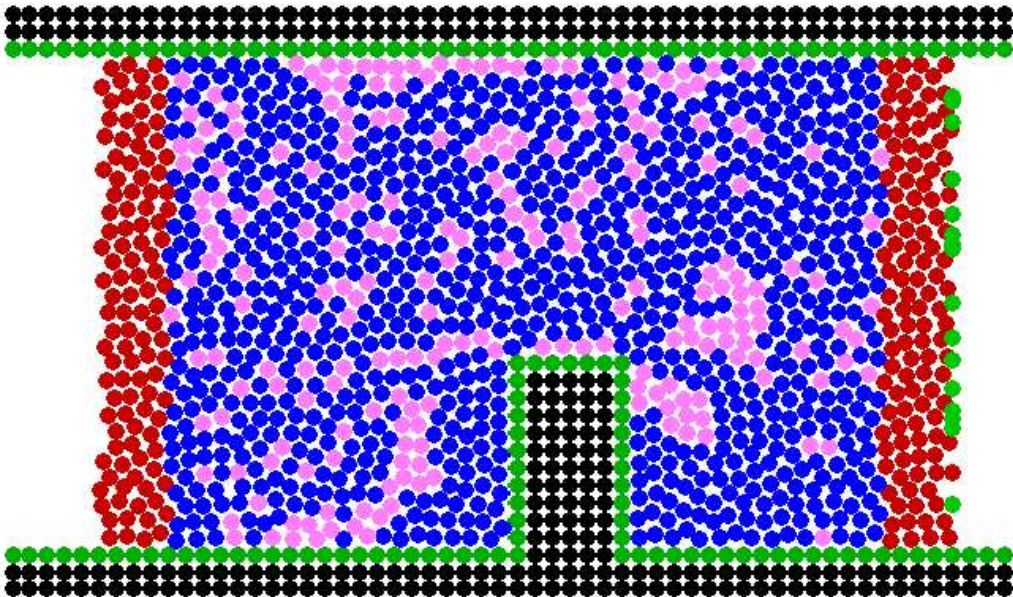


图 5.37: $t=4.0s$

8.000000

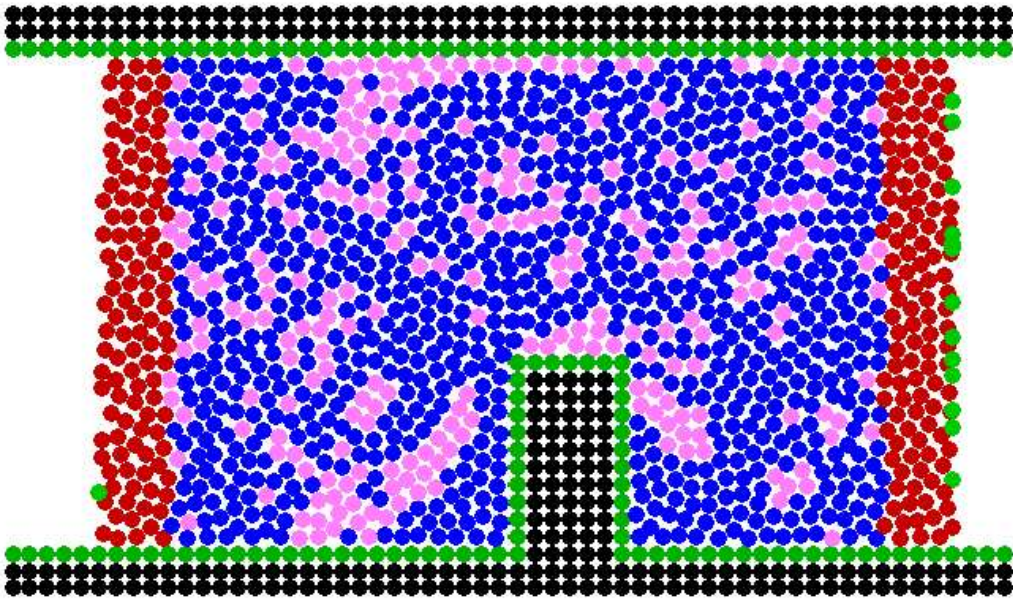


图 5.38: $t=6.0s$

10.000000

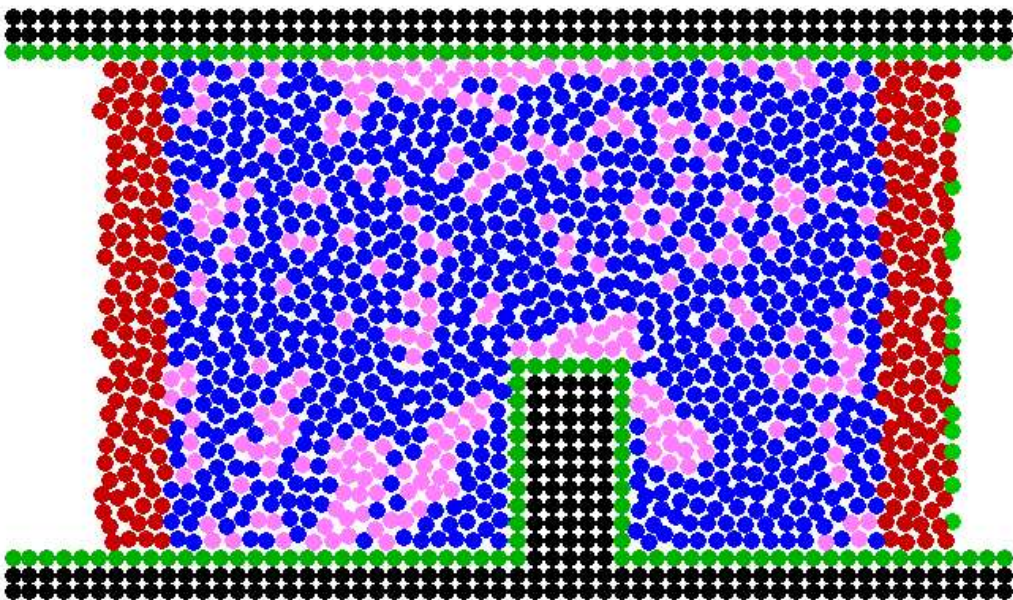


图 5.39: $t=8.0s$

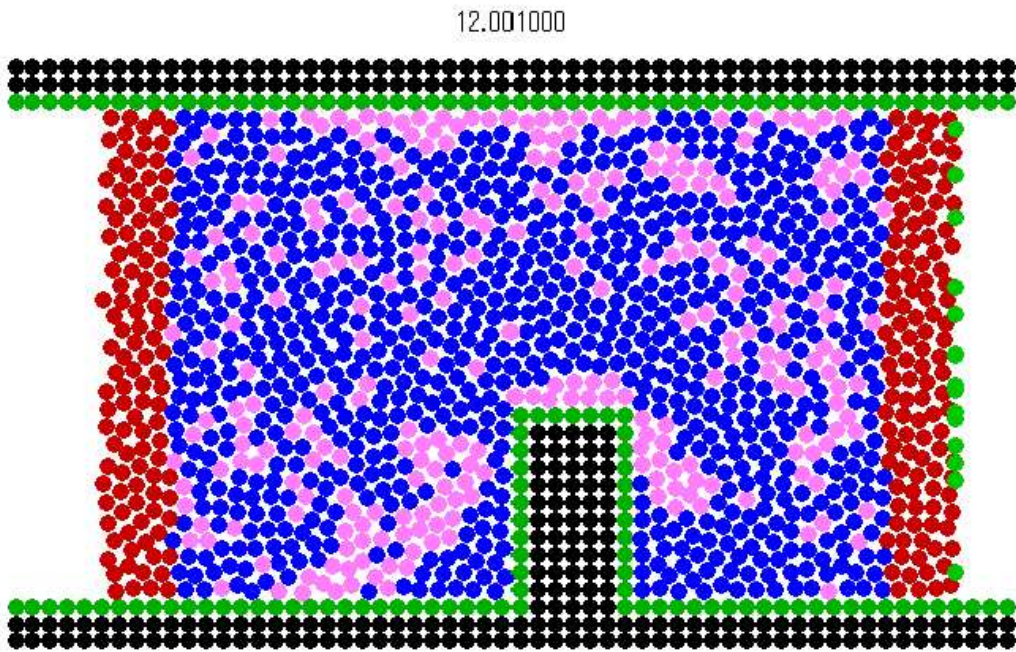


图 5.40: $t=10.0s$

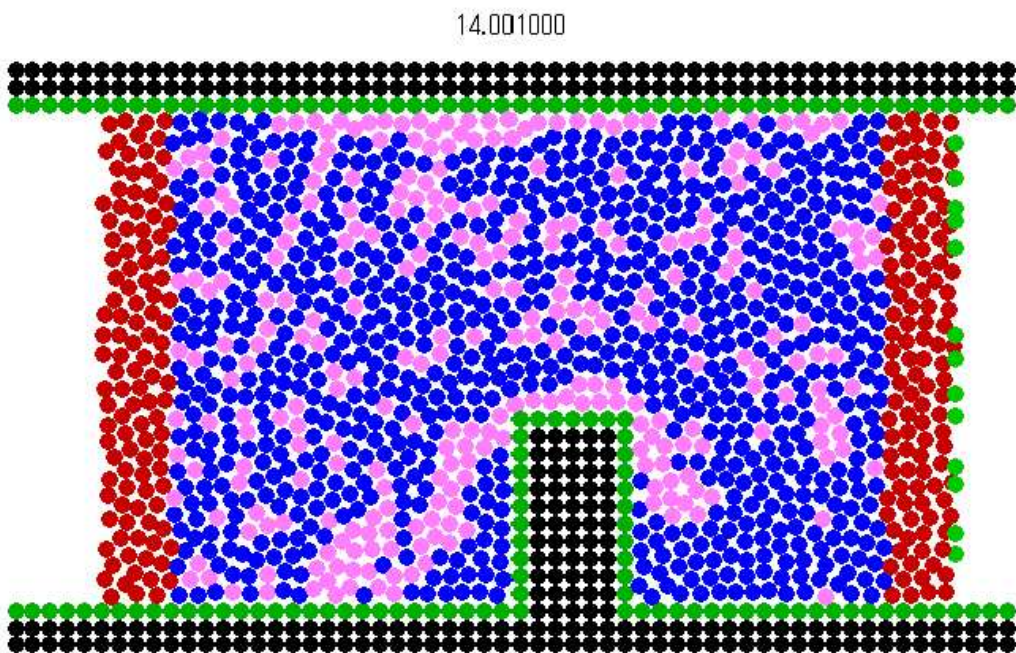


图 5.41: $t=12.0s$

16.011000

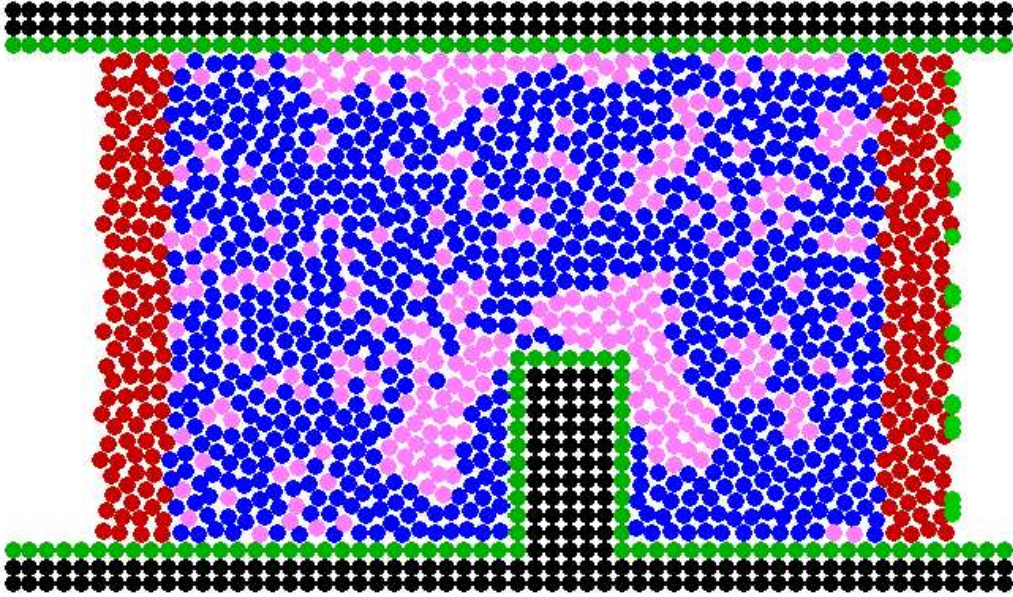


图 5.42: $t=14.0s$

16.801000

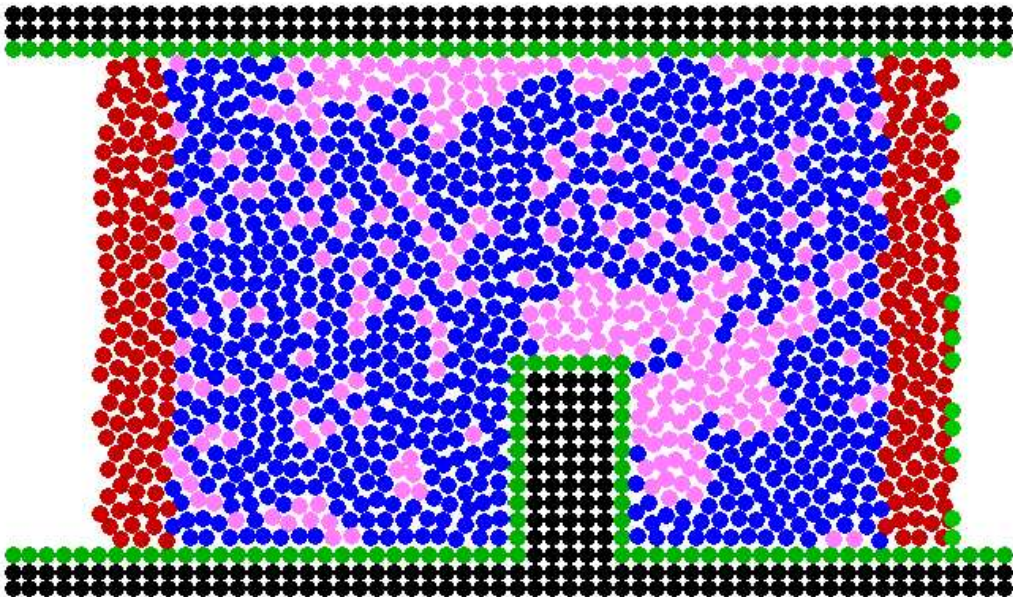


图 5.43: $t=16.8$

17.201000

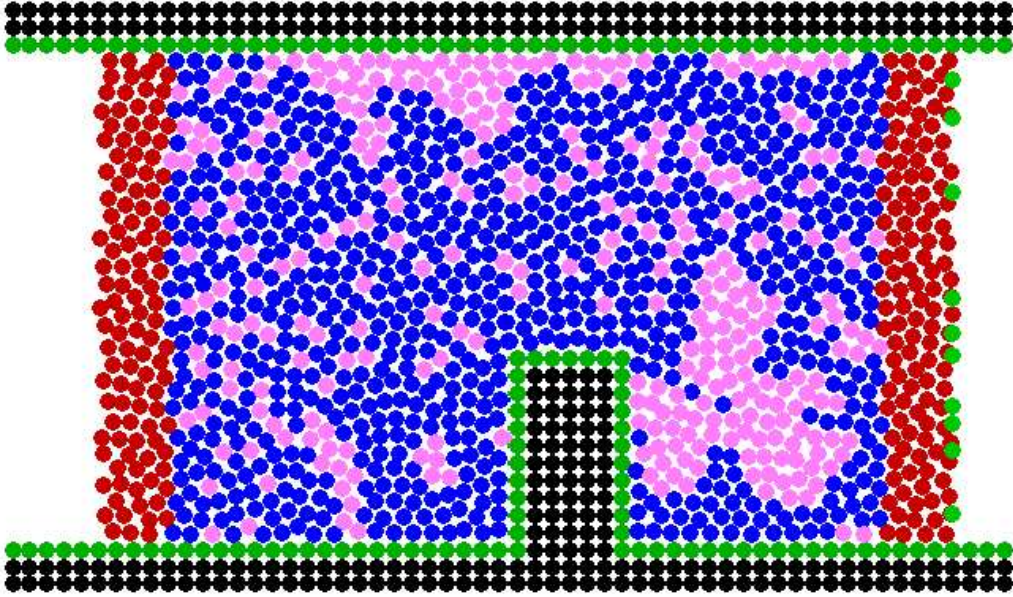


图 5.44: $t=17.2s$

17.601000

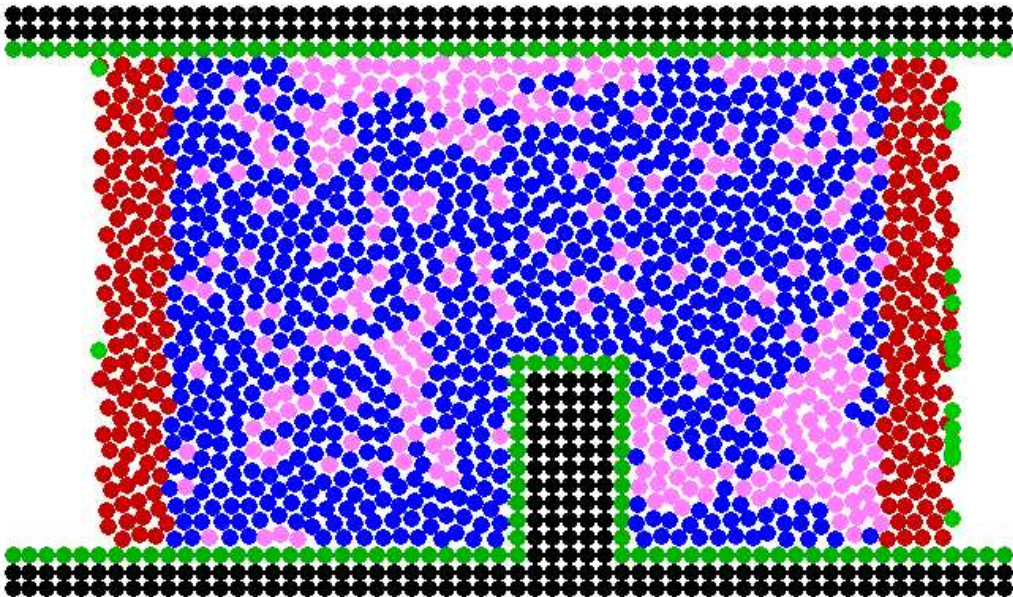


图 5.45: $t=17.6s$

血栓の形状が一定の形を保っており、バネモデルの効果を確認することが出来た。また、血栓がある程度の大きさになると、流れによる外力に負けて崩壊している様子が見てとれた。

第6章 まとめ

係数 α , β の血栓形成に対する依存性をみてきた。係数 α は引力の上限値を決めることに相当し、大きすぎると赤血球粒子の挙動が不安定となった。また係数 β は引力の作用する条件を設定することに相当し、大きすぎると凝集せず、小さすぎるとあらゆる箇所でも凝集が起きてしまった。今回の研究において α の値は 0.2 程度、 β の値は $\beta = 7.0 \times 10^6$ 程度が適当であると思われる。だが、この値にパラメータを設定した場合でも障害物近傍以外の箇所でも凝集が起きているのが確認された。今回構築した血栓形成モデルは、変数として粒子間距離と粒子の速度の絶対値を用いている。それぞれの変数についてみれば一次関数である。そのため引力の大きさは一次的に変化する。引力が一次的に変化することの問題点は、引力ゼロの状態と引力が働いている状態の境目が急であることである。一次的な変化は、 β の値を小さくし条件を緩く設定した場合は、粒子間距離がかなり大きくても、また粒子の速度の絶対値が大きくても大きな引力が作用することになる。逆に β の値を小さくし条件を厳しく設定した場合は、粒子間距離がかなり小さいか、粒子の速度の絶対値がかなり小さくないと引力が作用しない。もし、引力の大きさが双曲線的に変化すれば、粒子間距離が大きいつきは限りなくゼロに近い引力しか働かない。しかし、ある程度接近したときには弱い引力が働き、さらに接近すれば急激に引力が増大し凝集する。このように双曲線的な変化は引力ゼロの状態と引力が働いている状態の境目を緩やかに接続することが出来るため、一次的に引力が変化する場合よりも、より停滞した箇所のみで赤血球粒子を凝集させることが出来ると考えられる。この、血栓形成モデルの改良は今後の課題とする。

バネモデルの導入により血栓は安定した形状を保つようになり、血栓の崩壊まで扱うことができた。現在、バネの設定条件は粒子間距離と粒子の速度がある一定以下となったときとしている。しかし、この設定条件もバネが接続された状態と接続されていない状態が不連続変化している。実際の血栓では、徐々にフィブリン網が構成され、血栓の弾性率も増加していくため、この設定条件を改良する必要がある。具体的には、バネ定数を適当な関数によって変化させ、実験データと一致するように、変化させればよいと思われる。これらも今後の課題とする。

謝辞

本研究を行うにあたり，松澤照男教授には，御指導，御鞭撻を賜り，深く感謝致します。
また，本研究に関して有益な御意見，御助言，御協力を頂きました熊畑清様（本学 博士
士研究員），太田理様（本学 博士後期過程），森太志様（本学 博士後期過程），その
他多くの御協力をくださいました松澤研究室の皆様から心から感謝いたします。

参考文献

- [1] 貝原真, 岩田宏紀, 姫野龍太郎, 静脈血栓症発現機構に関する実験シミュレーション研究, 生体力学シミュレーション研究終了報告, p070-80, 2004.
- [2] 橋本成広, 守屋斗人, 浅利秀男, 園田和彦, 石原昭, 森田真史, 馬淵清資, 笹田直, 平井法博, 人工心臓における血栓形成, 北里医学 17 : 87-91, 1987.
- [3] 福島克也, 玉川雅章, 渡邊愛子, CFD による血栓生成予測法について, 日本機械学会流体工学部門講演会講演論文集, p261, 2004.
- [4] 松尾純明, 西川貴之, 玉川雅章, 格子ボルツマン法を用いた血流解析と血栓現象への応用, 日本機会学会第 16 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集, p215, 2004.
- [5] Koshizuka, S. and Oka, T. Moving-Particle Semi-implicit Method for Fragmentation of Incompressible Fluid, Nucl. Sci. Eng., 123, 421-434(1996).
- [6] 鎌田裕基, 坪田健一, 和田成生, 山口隆美, 血小板凝集による一次血栓の形成・崩壊の粒子法シミュレーション, 日本機械学会論文集 72 卷 717 号, p1109-1115, 2006.
- [7] 越塚誠一, 2次元 MPS 流体解析コード, 計算力学レクチャーシリーズ「粒子法」, 丸善.