

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：12501

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25630046

研究課題名(和文) バイオメカニクスに基づく単心室患者の血栓症の進展予測と投薬計画

研究課題名(英文) Prediction of Thrombus Development and Antithrombotic Therapy Plan Based on Biomechanics

研究代表者

坪田 健一 (Tsubota, Ken-ichi)

千葉大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：10344045

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：血流の影響を考慮して心臓大血管系の血栓形成のバイオメカニクスシミュレーション法を開発した。単心室症での術式として、心房・肺動脈連結法(APC法)と大静脈・肺動脈連結法(TCPC法)を対象とし、両術式による血流動態の違いと、血流に応じた血栓形成過程の違いをシミュレーションによって定量的に示した。さらに、抗血栓薬の薬効シミュレーションモデルを開発し、投薬量およびその投薬タイミングが抗血栓性に与える影響を検討した。一方、血栓形成バイオメカニクスモデルの高精度化を目指して、赤血球および白血球の変形運動メカニズムを検討した。

研究成果の概要(英文)：A biomechanics simulation method of thrombus formation in a cardiovascular system was developed considering the influence of blood flow. The atriopulmonary connection (APC) and the total cavopulmonary connection (TCPC) were considered as an operation for single ventricle. As a result of simulation, blood flow and the resulting thrombus formation were different between APC and TCPC. A simulation model of medicinal effects of antithrombotic drug was developed to investigate effects of an amount and administration timing on the antithrombotic. On the other hand, mechanism of motion and deformation of red and white blood cells was investigated toward development of high precision biomechanics model for thrombus formation.

研究分野：バイオメカニクス

キーワード：バイオメカニクス 血流 血栓 単心室 粒子法 計算機シミュレーション

1. 研究開始当初の背景

心機能の一部が失われる単心室症では、異常に形成された血栓が心房、心室や肺動脈で観察されることが多い。その理由は、血流の流体力学的な挙動が正常な心機能のそれと大きく異なるためと考えられる。単心室症における心臓大血管系の血流挙動は、画像計測法および詳細な計算機シミュレーションを用いて近年検討が始められつつある。一方、血栓形成に与える血流挙動の影響について、単心室症では検討例がほとんど無い。この点に関して、これまでに申請者は、血流下における血小板血栓の形成モデルおよびその計算力学シミュレーション法の開発を行い、血流の流体力学的挙動の影響下における血栓形成現象を首尾良く再現することに成功してきた。同法を応用すれば、単心室症における血栓形成の予測、薬効評価、および投薬の最適化を行う方法論の確立が期待される。

2. 研究の目的

本研究では、血流下における血液凝固による血栓の形成/成長および投薬による抗血栓効果を考慮し、心臓大血管系の血栓形成のバイオメカニクスシミュレーション法を開発する。単心室症での術式として、心房・肺動脈連結法(APC法)と大静脈・肺動脈連結法(TCPC法)を対象とし、両術式による血流動態の違いと、血流に応じた血栓形成過程の違いをシミュレーションによって定量的に示す。これにより、単心室症における血栓形成の機序をバイオメカニクスの観点から示す。さらに、上述の結果に基づき、治療に必要な薬効を確保出来る最小の投薬量およびその投薬タイミングを論理的に決定する手法を明らかにする。

3. 研究の方法

研究代表者が開発してきた血栓形成の二次元粒子法シミュレーション法を用いて、APC法およびTCPC法における右心房内の血栓形成を評価した。さらに、同手法に抗血栓薬モデルを組み込み、薬効によって血栓形成過程がどのように変化するかを調べた。

(1) 血栓形成の粒子法シミュレーションモデル

正常な血液成分および血栓成分から構成される血液の粒子モデルをシミュレーションに用いた。血液は非圧縮性流体とし、連続の式およびNS方程式に基づきMPS法を用いて

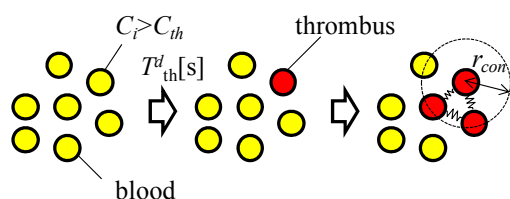


Fig.1 Model of thrombus formation

流体力学計算をした。Virchowの法則に従い、血流のうっ滞に起因する凝固因子の活性化による血栓形成をモデル化した。ここで、粒子*i*の血液凝固因子活性パラメータ*C_i*を次のように定義した。

$$C_i = \frac{\alpha}{\dot{\gamma}_i}, \quad (A)$$

ここで、 α は定数、 $\dot{\gamma}$ は主せん断ひずみ速度である。 C_i がしきい値 C_{th} より大きい状態を継続した時間を T^d とおき、 T^d がしきい値 T_{th}^d に達した時に血液粒子を血栓粒子に変化させた。また血栓形成過程を表現するため、血栓粒子*i*および*j*の間の距離*r*が r_{con} より小さい時に、ばねによる凝集力：

$$f_{ij}^C = \begin{cases} k \left(\frac{r_{ij} - r_0}{|r_{ij}|} \right) \frac{r_{ij}}{|r_{ij}|} = -f_{ji}^C & (C_i > C_{th}) \\ 0 & (C_i \leq C_{th}) \end{cases} \quad (B)$$

によって血栓粒子*i*と*j*を結合させた。ここで $r_{ij} = r_j - r_i$ は粒子*i*と*j*の位置ベクトルの差、 k はばね定数、 r_0 はばねの自然長である。式(B)のばね力の総和をNS方程式の外力項に代入することで、血流と血栓形成との連成計算を行う。

(2) 薬効モデル

凝固因子を失活させる働きをもつ抗凝固薬について、薬効を表現する項 $-\beta M_i$ を追加して、式(A)の*C_i*を

$$C_i = \frac{\alpha}{\dot{\gamma}_i} - \beta M_i \quad (C)$$

と修正した。 β は正の定数、 M_i は粒子*i*の薬物濃度値である。血液中の移流拡散による*M_i*の時空間分布は、MPS法のラプラシアンモデルとオイラー陽解法を用いて計算した。なお、血栓内部での拡散は十分小さいと考えて無視した。

(3) 単心室流路モデル

単心室症患者のCT画像を参考にして血流路モデルを作成した。上大静脈径、下大静脈径、肺動脈径は、それぞれ21 mm, 24 mm, 19 mmとした。粒子間距離は $d_0 = 1.0$ mmとした。血液の物性値は、密度を $\rho = 1.0 \times 10^3$ kg/m³、動粘度を 4.4×10^{-6} m²/sとした。流入部では一様な速度 $v = 0.092$ m/sを与えた。血栓モデルおよび薬効モデルのパラメータとして、 $C_{th} = 0.1$ 、 $T_{th}^d = 1.0$ s、 $r_{con} = 1.75d_0$ [m]、 $k = 5.0 \times 10^{-2}$ N/m、 $\alpha = 1$ s⁻¹、 $\beta = 1$ ml/ μ gを与えた。MPS法における時間刻み幅は $\Delta t = 1.25 \times 10^{-4}$ sとした。レイノルズ数は上大静脈に対して $Re = 436$ とした。壁面はノンスリップ条件とし、流入部と流出部では、主流方向に20粒子分の血液領域で粘性を大きく設定することで、流入部近傍のレイノルズ数を1以下のオーダーとして流体計算の安定化を行った。また、出口は自由流出かつ圧力ゼロとした。

4. 研究成果

(1) 単心室症における再建血流路形状の違いに応じた血栓形成

形状を単純化した血流路モデルを用いて血栓形成シミュレーションを行った。APCの場合では、Fig.2 に示すように、上大静脈と下大静脈の合流部、および右心房の右下部において血栓形成が顕著であった。これらの領域では、流れのよどみや再循環が生じており、領域内に流入する前血栓/血栓粒子が領域内に留まった前血栓/血栓粒子に加わって

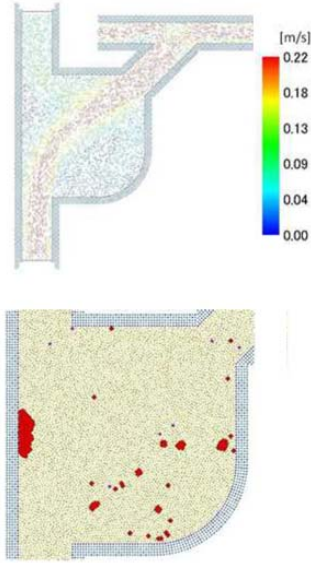


Fig.2 Simulation result of thrombus formation in right atrium for APC. Blood flow velocity (top) and thrombus formation (bottom)

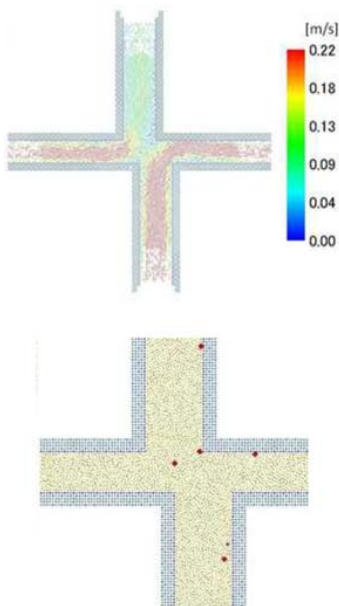


Fig.3 Simulation result of thrombus formation in TPC. Blood flow velocity (top) and thrombus formation (bottom)

凝集することで、血栓様の凝集塊が形成された。この結果は、流体力と凝集力のバランスによって血栓の結合強さを決定するシミュレーションモデルの特性によるものである。右心房の右下部の再循環領域では血栓塊が領域内に留まり、さらに大きく成長していく様子が確認された。一方、上下大静脈の合流部では、血栓が大きく成長する前に肺動脈方向へ流されていく様子が確認された。

TCPCの場合、Fig.3 に示すように、上下大静脈と肺動脈の吻合部において血栓形成が顕著であった。この領域ではよどみが発生しており、APCと同様に血栓塊が形成された。APCにおいて右心房の右下部に形成された血栓塊と比較すると、TCPCにおいて形成された血栓塊のサイズは小さかった。TCPCの流路はAPCの右心房部と比較すると狭くなっており、また、APCで発生するようなスケールの再循環領域も現れない。そのため、血栓が血流から受ける流体力は大きく、血栓の成長が妨げられる結果となった。

以上の結果から、単心室症における再建血流路の形状が局所的な血流を決定し、血栓形成に大きな影響を与えることが分かった。

(2) 単心室症における再建血流路形状の違いに応じた血栓形成

医用画像に基づいたAPC血流路モデルを使



Fig.4 Simulation result of thrombus formation without (left) and with (right) dosage

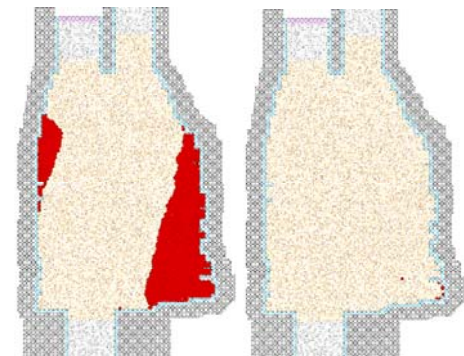


Fig.5 Simulation result of thrombus formation depending on dosage timing. $d_t = 0$ s (left) and $d_t = 10$ s (right)

って薬効を決定するパラメタが血栓形成に与える影響を検討した。

流入時の M_i の値を 4 通りに変化させて薬効シミュレーションをした。 $M_i = 0$ および 10^{10} $\mu\text{g/ml}$ における血栓形成を Fig.4 に示す。心房の左壁面と右下角部の 2 カ所でせん断ひずみ速度が低くなり血栓が形成された。血栓面積は、 M_i 値が大きいほど小さくなった。

投薬タイミングの影響をみるため、(凝固系の活性化開始時間) - (投与開始時間) = d_i とおき、 d_i を 8 通り変化させてシミュレーションした。 $d_i = 0, 10$ s における血栓形成を Fig.5 に示す。いずれの d_i でも血栓が形成され始めてから 0 s から 4 s で血栓の成長がとまり、 A/A_0 の値は一定となった。 d_i が大きいほど、血栓面積が小さくなった。

以上の結果から、患者毎の血流状態に応じて必要となる薬効が異なってくる可能性が示唆された。また、本シミュレーションによって、患者毎に必要な薬効の特性を同定できる可能性が示された。

(3) その他の成果

赤血球の運動変形を再現する高精度力学モデルの構築、白血球の基板上運動の計測、および血栓形成実験評価のための微小流路作成などを行った。これらの成果は、血栓形成バイオメカニクスモデルの高精度化とそれに基づく定量的な血栓形成診断および薬効評価に資するものである。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7 件)

- (1) Sughimoto, K., Okauchi, K., Zannino, D., Brizard, C., Liang, F., Sugawara, M., Liu, H. and Tsubota, K., Cavopulmonary Connection is Superior to Atriopulmonary Connection Fontan in Preventing Thrombus Formation: Computer Simulation of Flow-Related Blood Coagulation, *Pediatric Cardiology*, (in press) (2015), 査読有
- (2) Liu, H., Liang, F., Wong, J., Fujiwara, T., Ye, W., Tsubota, K. and Sugawara, M., Multi-Scale Modeling of Hemodynamics in the Cardiovascular System, *Acta Mechanica Sinica*, (in press) (2015), 査読有
- (3) Murfee, W. L., Sweat, R. S., Tsubota, K., Mac Gabhann, F., Khismatullin, D. and Peirce, S. M., Applications of Computational Models to Better Understand Microvascular Remodeling: A Focus on Biomechanical Integration across Scales, *Interface Focus* 5, 20140077 (12 pages) (2015), 査読有
- (4) Tsubota, K., Short Note on the Bending Models for a Membrane in Capsule Mechanics: Comparison between Continuum and Discrete Models, *Journal of*

Computational Physics 277, 320-328 (2014), 査読有

- (5) Tsubota, K., Wada, S. and Liu, H., Elastic Behavior of a Red Blood Cell with the Membrane's Nonuniform Natural State: Equilibrium Shape, Motion Transition under Shear Flow, and Elongation during Tank-Treading Motion, *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* 13, 735-746 (2014), 査読有
- (6) Sughimoto, K., Takahara, Y., Mogi, K., Yamazaki, K., Tsubota, K., Liang, F. and Liu, H., Blood flow dynamic improvement with aneurysm repair detected by a patient-specific model of multiple aortic aneurysms, *Heart and Vessels* 29, 404-412 (2014), 査読有
- (7) Miyoshi, H., Tsubota, K., Hoyano, T., Adachi, T. and Liu, H., Three-dimensional Modulation of Cortical Plasticity during Pseudopodial Protrusion of Mouse Leukocytes, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 438, 594-599 (2013), 査読有

[学会発表] (計 18 件)

- (1) 小須田雅貴, 坪田健一, 劉浩, せん断速度に応じた動脈血栓の粒子法シミュレーション, 日本機械学会第 27 回バイオエンジニアリング講演会, 新潟市 (2015.1.9-10)
- (2) 坪田健一, せん断流れ場における運動と変形に基づく赤血球膜の面粘弾性特性の推定, 日本機械学会第 27 回バイオエンジニアリング講演会, 新潟市 (2015.1.9-10)
- (3) 小池一輝, 坪田健一, 劉浩, 微小流路における血栓形成過程, 日本機械学会第 25 回バイオフロンティア講演会, 鳥取市, (2014.10.3-4)
- (4) 遠藤豊, 坪田健一, 杉本晃一, 劉浩, 薬効を考慮した血栓形成・溶解の粒子法シミュレーション, 日本機械学会第 25 回バイオフロンティア講演会, 鳥取市, (2014.10.3-4)
- (5) 小須田雅貴, 坪田健一, 劉浩, せん断速度に応じた血栓形成の粒子法シミュレーション, 日本機械学会 2014 年度年次大会, 東京都 (2014.9.7-10)
- (6) 坪田健一, 赤血球の形状記憶の力学シミュレーション, 日本機械学会 2014 年度年次大会, 東京都 (2014.9.7-10)
- (7) Tsubota, K., Computer Simulation of Thrombus Formation in Single Ventricle Using Particle Method, 11th World Congress on Computational Mechanics (WCCM XI), Barcelona, Spain (2014.7.20-25)
- (8) Tsubota, K., Biomechanics Simulation of Passive and Active Motions of Blood Cells, 7th World Congress of Biomechanics (WCB2014), Boston, MA, USA

- (2014.7.6-11)
- (9) 坪田健一, 赤血球の形状記憶の力学シミュレーション, 第 19 回計算工学講演会, 広島市 (2014.6.11-13)
- (10) Tsubota, K., Particle Method Computer Simulation of Thrombus Formation in Single Ventricle, Advances in Computational Fluid-Structure Interaction and Flow Simulation, Tokyo, Japan (2014.3.19-21)
- (11) 岡内一輝, 坪田健一, 杉本 晃一, 劉浩, フォンタン手術後の血栓形成の二次元粒子法シミュレーション (臨床データとの比較), 日本機械学会第 26 回バイオエンジニアリング講演会, 仙台市 (2014.1.11-12)
- (12) 坪田健一, 劉浩, 膜の面外曲げ弾性モデルに応じたカプセルの変形, 日本機械学会第 26 回バイオエンジニアリング講演会, 仙台市 (2014.1.11-12)
- (13) 三好洋美, 坪田健一, 保屋野貴匡, 安達泰治, 劉浩, マウス白血球の移動運動における細胞表層の力学特性, 日本機械学会第 26 回バイオエンジニアリング講演会, 仙台市 (2014.1.11-12)
- (14) 小須田雅貴, 坪田健一, 劉浩, 粒子法を用いた血栓形成のバイオメカニクスシミュレーション (モデルパラメタの影響), 日本機械学会第 26 回バイオエンジニアリング講演会, 仙台市 (2014.1.11-12)
- (15) 岡内一輝, 坪田健一, 杉本 晃一, 劉浩, 粒子法によるフォンタン手術後の血栓形成シミュレーション, 第 17 回オーガナイズド混相流フォーラム (血液・細胞と混相流), 千葉県山武郡九十九里町 (2013.12.5-6)
- (16) 坪田健一, 単心室症における血栓形成の粒子法シミュレーション, 日本機械学会 2013 年度年次大会, 岡山市 (2013.9.8-11)
- (17) Tsubota, K., Wada, S. and Liu, H., Red Blood Cell Motion under Shear Flow Depending on Natural State of Elastic Cell Membrane, The 19th Congress of the European Society of Biomechanics (ESB2013), Patras, Greece (2013.8. 25-28)
- (18) 岡内一輝, 坪田健一, 杉本 晃一, 劉浩, 単心室症における血栓形成の二次元粒子法シミュレーション, 第 18 回計算工学講演会, 東京都 (2013.6.19-21)

[その他]

ホームページ:

<http://www.em.eng.chiba-u.jp/~lab8/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

坪田 健一 (TSUBOTA KEN-ICHI)

千葉大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号: 10344045

(2) 連携研究者

劉 浩 (LIU HAO)

千葉大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号: 40303698

羽石 秀昭 (HANEISHI HIDEAKI)

千葉大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号: 20228521

(3) 研究協力者

杉本 晃一 (SUGHIMOTO KOICHI)

The Royal Children's Hospital Melbourne 医師