

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19500399

研究課題名（和文） 呼吸器系のマルチスケール連成シミュレーション

研究課題名（英文） Multiscale coupled simulation of respiratory system

研究代表者

板東 潔 (BANDO KIYOSHI)

関西大学・システム理工学部・教授

研究者番号：70156545

研究成果の概要：

ヒト鼻腔のCTスキャンの画像データを用いて鼻腔の実形状計算モデルを構築し、呼吸を模擬した気流の数値シミュレーションを行い、鼻腔内気流動態を解明した。また、喘息発症時における細気管支の狭窄現象を基底膜の動的座屈として理論モデルを構築し、実験と解析結果とを比較することにより理論の妥当性を示した。さらに、赤血球の変形に関する数値シミュレーションを行い、計算手法の妥当性と有効性を示した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学，生体材料学

キーワード：バイオメカニクス，呼吸器，連成解析，赤血球，毛細血管，シミュレーション，肺気道，鼻腔

## 1. 研究開始当初の背景

呼吸器は口腔または鼻孔から始まり、鼻咽頭から気管・気管支からさらに肺気道により構成されている。そして、終端部には肺泡があり、ここで血液とのガス交換が赤血球を介して行われる。呼吸器系疾患には様々な疾患があるが、医用工学（バイオメカニクス）で扱える疾患としては以下ものを挙げることができる。①呼吸器の力学的狭窄や閉塞に起因するもの（鼻閉感〔鼻詰まり症〕，喘息，いびきと睡眠時無呼吸症候群，COPD〔慢性閉塞性肺疾患〕），②肺泡における赤血球との

酸素ガス交換の機能低下に起因するもの（息切れ，倦怠感，メタボリックシンドローム）。以上の疾患の力学的メカニズムを明らかにするためには、呼吸気流の気流動態の解明，気道狭窄のメカニズムの解明，毛細血管における赤血球の変形挙動および酸素輸送への影響の解明が必要である。これらの現象の計算には流体力学と弾性力学の支配方程式を連成させて解く必要がある。さらに、口腔や気管の代表長さは cm オーダ，喘息で問題となる細気管支ではその直径のオーダは 3mm から 0.3mm，肺胞壁内の毛細血管や赤血球の

直径は約  $10\mu\text{m}$  以下となるため、解くべき問題はマルチスケールな連成問題となる。このような問題はコンピュータを用いた数値シミュレーションによって解くことが可能である。そこで、呼吸器系におけるこのような問題を解析し、力学的メカニズムが解明できれば、このような疾患に対する新たな診断と治療法を開発することが可能になると期待できる。

## 2. 研究の目的

呼吸器系における流体と弾性体とのマルチスケールな連成問題に対する理論モデルを構築し、コンピュータを用いた数値シミュレーションを行う。そして、計算結果を解析することによりモデルの評価を行う。さらに、これらマルチスケールの解を有機的に結合させる計算システムを構築することを目的とする。なお、計算モデルの妥当性を検討するための生体外模擬実験も平行して行い、計算結果が実験結果と一致しない場合には計算モデルの修正とその実験検証を反復して行うことにより、モデルの現実性と信頼性を向上させる。そして、これらの計算モデルおよび計算結果を解析することにより、呼吸器の力学的狭窄や閉塞に起因する疾患、赤血球を介した酸素ガス交換の機能低下に起因する疾患などに対する発症と進行のメカニズムの解明、さらには予防・治療法の開発に役立てることを最終目標とする。

## 3. 研究の方法

1) ヒト鼻腔のCTスキャンの画像データを用いて鼻腔の実形状計算モデルを構築する。そして呼吸を模擬した往復気流の数値シミュレーションを行い、鼻腔内流量分布、圧力分布、および壁面せん断応力分布を求める。また、鼻腔通気度計を用いた鼻腔抵抗の実測値と計算結果を比較する。同時に、鼻腔の物理モデルを製作し、モデル内の気流分布を実測する。これらの実験データと計算結果を比較することにより、計算精度や計算モデルの妥当性に関する検討を行う。さらに、鼻閉感(鼻詰まり)を感じている人から鼻腔モデルを作成して気流の数値シミュレーションを行い、健常者のそれと比較することにより、鼻閉感の客観的指標の構築を目指す。

2) 喘息患者の肺気道の特徴は、気道内壁に多数のひだが発生し、このひだが気道内腔に深く伸びて内腔を強く狭窄していることである。したがって気道壁における多数のひだの発生のメカニズムの解明により、喘息の予防と治療に対して重要な手がかりを与える可能性がある。さらに、ひだの数が減少すると内腔の狭窄度が強くなること、臨床的にも理論的にも知られている。したがって、ひだの数が求められれば、狭

窄の程度が予測可能となる。そこで、ひだの発生を気道壁の動的座屈と考えてひだの数(座屈波数)を予測する理論解析法を構築する。ただし、気道壁中の基底膜のみをVoigtモデルを用いた薄肉粘弾性円筒モデルでモデル化する。同時に、シリコーンゴムチューブを用いた生体外気道モデルを用いた実験を行い、座屈波数を計算結果と比較することにより理論解析法の妥当性を検討する。

3) 肺胞内等に存在する毛細血管における赤血球の変形に関する数値シミュレーションを行う。これは流れと同時に赤血球膜の変形を計算する必要があり、この計算を効率的に行うことが可能なimmersed boundary法を用いる。同時に、マイクロチャンネルを通過する赤血球に関する実験を行う。そして数値シミュレーションの結果と実験結果とを比較することにより、計算モデルの妥当性を検討する。また、赤血球が自身の大きさより幅の狭いマイクロチャンネルを出た後、形状を元通りに回復する過程における時定数を実験より求める。この時定数は赤血球の変形能の指標となる。この時定数を数値シミュレーションから求めて実験結果と比較することにより、数値シミュレーションにより時定数が予測できるかどうかを調べる。さらに実際の糖尿病患者の赤血球に対して、マイクロチャンネルを用いた実験を行い、時定数が糖尿病によりどのような影響を受けるかを調べる。

## 4. 研究成果

1) ヒト鼻腔のCTスキャンの画像データを用いて構築した鼻腔の実形状計算モデルの例を図1に示す。図1(a)は左鼻腔を示す側面

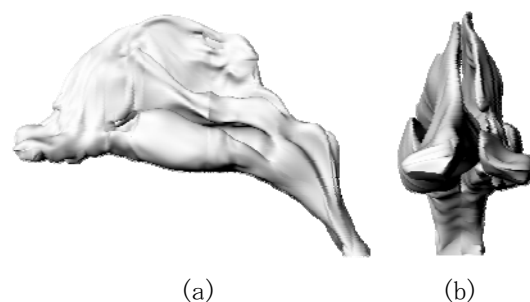


図1 鼻腔の実形状計算モデルの例 (Model1)

から見た図、(b)は正面から見た図を示す。計算では3人の鼻腔モデルを用い、これらをModel1~3とする。なお、これらの被験者の中で、Model1と3の左鼻腔には軽い鼻閉感の症状を感じていた。これらのモデルに対して呼吸を模擬した気流の数値シミュレーションを行い、鼻腔内流速分布、圧力分布、せん断応力分布を求めた。

その結果、Model1,3では鼻中隔に湾曲部があり、このため左鼻道の幅が右鼻道のそれに比べて著しく狭くなっていた。そして、左鼻道の流量が右鼻道のそれに比べて低下しており、被験者が感じる鼻閉感と鼻道内流量との相関が確認できた。また、呼吸気流は上鼻道にはほとんど流れず、大部分が中鼻道・下鼻道を流れていた。これは上鼻道に存在する繊細な嗅覚領域を保護するためであると考えられる。

圧力分布から次の結果が得られた。まず、通気性の良い鼻腔では、圧力は流入部から流出部までなだらかに低下した。しかし、通気性の悪い鼻腔では、主に鼻弁部で大きな圧力損失が見られた。

図2は呼吸ピーク時におけるModel1の左

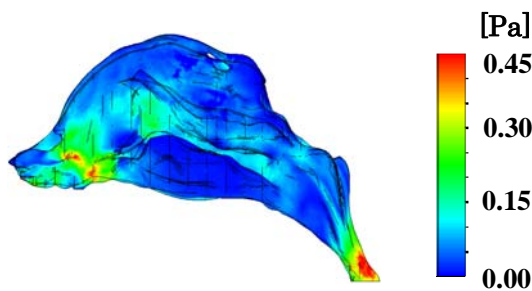


図2 呼吸ピーク時における壁面せん断応力の分布 (Model1)

鼻腔に対する壁面せん断応力の分布を示すが、鼻弁部においてせん断応力が高くなっていることがわかる。図2は通気性の悪い鼻腔であるが、圧力損失が大きくなる鼻弁部で壁面せん断応力も大きくなる特徴があった。一方、通気性の良い鼻腔においては、鼻弁部でせん断応力は上昇していたが、その部分で大きな圧力損失は見られなかった。以上より、鼻閉感の判定においては、鼻弁部におけるせん断応力と圧力損失が評価基準になり、鼻弁部におけるせん断応力0.3Paが鼻閉感と判定される基準値であると考えられる。さらに、鼻閉感治療のための粘膜の除去手術におい

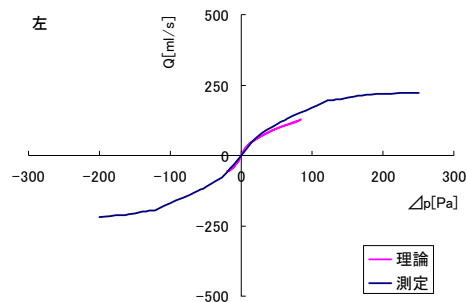


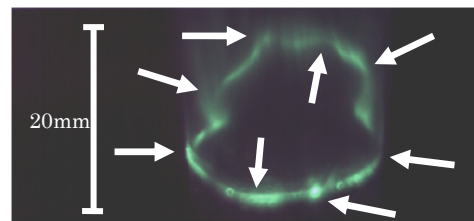
図3 鼻腔通気度計による測定結果と計算結果の比較 (Model1, 左鼻腔)

ては、鼻弁部が第一候補であると考えられる。

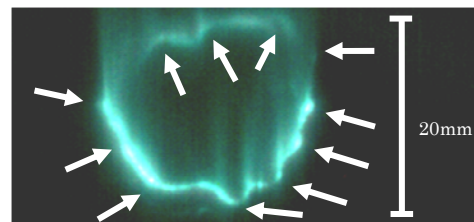
図3はModel1の左鼻腔に対し、鼻腔通気度計により測定した圧力損失 $\Delta p$ と流量 $Q$ の関係を示す。図中には計算結果を赤線で示しているが、実測値とほぼ一致している。なお、 $\Delta p$ は鼻孔から鼻咽頭上部までの圧力差である。他のモデルでは実測値と計算結果の一致は必ずしも良好ではないが、これはCT画像データを作成した時期と鼻腔通気度計を用いて測定した時期とが異なり、両者の鼻腔形状が一致していないことが主な要因と考えられる。

以上の結果より、数値シミュレーションによる鼻腔内の呼吸気流の計算は、鼻閉感の原因となる種々の要因(腫瘍, 鼻茸, ポリプ, アレルギー性粘膜肥大, 奇形, 心因性因子, アデノイド, SAS(睡眠時無呼吸症候群))に対し、原因分析と客観的評価基準の構築において、非常に有力な臨床の補助手段になることが明らかとなった。

2) 喘息時に生じる平滑筋の急収縮が気道内腔を狭窄する現象を生体外で模擬するため、衝撃波管とコラプシブルチューブを用いて実験を行った。実験に用いたチューブはシリコン・ポッティングゲルを混合したシリコンゴムを用いて作製した。内径19.3mm, 長さ71.5mmは全てのチューブに対して同一とし、シリコン・ポッティングゲルの混合率 $c_{pg}$ は0,10,20,30 wt%, 外径 $d_o$ は20,21,22,23 mmの各種チューブを用いた。衝撃波管を用いて発生させた膨張波をチューブ内部に作用させてチューブを座屈させ、Arレーザーライトシートにより断面を高輝度化し、ハイスピードビデオカメラで撮影することにより断面形状を可視化した(図4)。図中の矢



(a)  $c_{pg}=30\text{wt}\%$ ,  $d_o=21\text{mm}$ ,  $n=8$



(b)  $c_{pg}=20\text{wt}\%$ ,  $d_o=20\text{mm}$ ,  $n=11$

図4 断面の座屈形状

印はひだの位置を示し、図(a)ではひだの数は8、図(b)では $11\bar{1}$ である。さらに、圧力変換器を用いてチューブ経壁圧を測定した。画像から読み取ったひだの数 $n$ と無次元経壁圧上昇速度 $\beta$ の関係を図5中の $\cdot, |, +, \times$ を重ね描きした白い記号で示す。

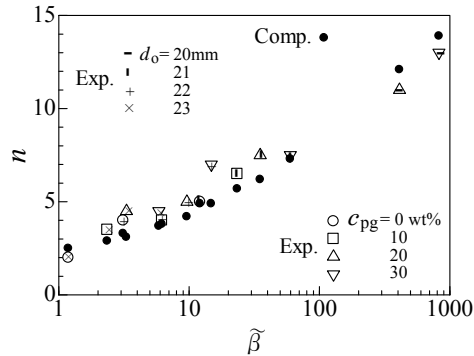


図5 座屈波数の計算結果と実測結果の比較

次に、チューブを薄肉円筒の粘弾性体とモデル化して動的座屈を支配する無次元の基礎方程式を導いた。ただし、構成方程式としては平面応力状態に対するVoigtモデルを用いた。そして発生するひだの数(座屈波数)を計算した。実験したそれぞれのチューブに対して求めた計算結果を図5の黒丸で示すが、実験結果とほぼ一致しており、ひだの数は理論的に予測可能であることが分かった。

座屈波数 $n$ に関する無次元パラメータは無次元遅延時間、無次元内向き経壁圧上昇速度、肉厚半径比、半径管長比、密度比、ポアソン比となることを示した。さらに、経壁圧上昇速度が大きくなると座屈波数が増えること、チューブあるいは気道壁の粘性減衰の影響を考慮することが不可欠であること、気道中の基底膜周囲の組織の付加質量としての影響により座屈波数が1.5から2程度増加することを示した。

以上の結果より、気道の気管支から細気管支に至るまで、本理論モデルを用いた無次元計算を行うことにより、座屈波数を予測することが可能であり、この結果より狭窄の程度を推定することができることが分かった。

3) 赤血球の直径約 $8\mu\text{m}$ よりも細い、流路幅 $5\mu\text{m}$ 、流路高さ $5\mu\text{m}$ のマイクロチャンネルを作製し(図6)、このマイクロチャンネルを通過する赤血球の観察を行った。同時に、immersed boundary法を用いた数値シミュレーションにより、実験と同じ幅を有するマイクロチャンネルを通過する赤血球の変形挙動の計算を行った。計算結果を図7に示すが、赤血球が長細く変形することでマイクロチャンネルを通過し、マイクロチャンネルを通過後次第に元の形状へと回復するという実

験結果と同様の結果が得られた。

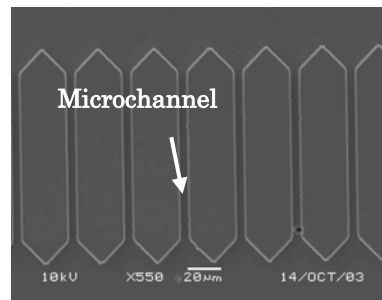


図6 製作したマイクロチャンネル

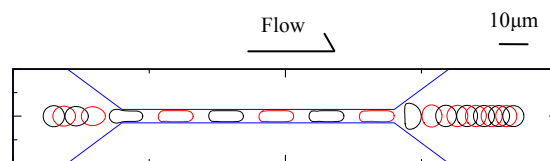


図7 マイクロチャンネルを通過する赤血球の変形挙動の計算結果

赤血球がマイクロチャンネルを出た後の過程に着目すると、まず長軸が $y$ 軸方向となる楕円に近い形状に変形した後、右方向に移動しながら初期形状である円形に戻る。この形状回復過程は1次遅れ系とモデル化することができるため、赤血球の形状回復の時定数 $\tau$ を定義することができる。図7に示す計算結果では $\tau=0.037\text{s}$ である。この時定数は赤血球の形状回復能あるいは変形能の動的な指標となる。マイクロチャンネルを用いた実験においても、この時定数を測定しており、赤血球の個体差によりばらつきがあるが、 $\tau=0.025\sim 0.077\text{s}$ であり、上述の計算値はほぼ実測値の範囲内にある。したがってimmersed boundary法を用いた本計算手法は、マイクロチャンネルを通過する赤血球の時定数の評価に対して有効な手法となることがわかる。

## 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2件)

- 1) 板東 潔, 大場 謙吉, 山野井 祐太, 気道モデルに対する動的粘弾性座屈解析, 日本機械学会 論文集 (C編), 75 巻 750 号, pp.413-419, (2009.2), 査読有り.
- 2) 上村 匡敬, 田地 川 勉, 板東 潔, 桜井 篤, 大場 謙吉: 人工弁置換時の最適な大動脈基部形状に関する構造解析-心拡張期に作用する圧力負荷のみを考慮した構造解析-, 生体医工学, 47 巻 1 号, pp.36-41, (2009.2), 査読有り.

[学会発表] (計 23 件)

- 1) 上村匡敬, 田地川勉, 大場謙吉, 板東潔, 桜井篤, 大動脈基部の幾何学的形状が弁葉の変形におよぼす影響, 第 21 回バイオエンジニアリング講演会, (2009. 1. 24), 札幌.
- 2) 今村祐哉, 田地川勉, 大場謙吉, マイクロチャンネルを用いた赤血球形状回復能の測定-健常者と糖尿病患者の比較-, 第 21 回バイオエンジニアリング講演会, (2009. 1. 23), 札幌.
- 3) 加瀬篤志, 板東潔, 大場謙吉, 毛細血管内の赤血球の変形挙動に関する数値シミュレーション, 第 13 回関西大学先端科学技術シンポジウム, (2009. 1. 16), 大阪.
- 4) 板東潔, 大場謙吉, 山野井祐太, 生体外気道モデルの動的粘弾性座屈解析, 第 13 回関西大学先端科学技術シンポジウム, (2009. 1. 15), 大阪.
- 5) 桜井篤, 大場謙吉, 板東潔, 田地川勉, 鳥山博史, 模擬血球としての柔軟弾性ゲル微粒子の柔らかさの評価-弾性体接触モデルに基づいた原子間力顕微鏡による局所ヤング率と粒子全体ヤング率の測定-, 第 13 回関西大学先端科学技術シンポジウム, (2009. 1. 15), 大阪.
- 6) 板東潔, 大場謙吉, 山野井祐太, 気道モデルに対する動的粘弾性座屈解析, 計算力学講演会, (2008. 11. 2), 沖縄.
- 7) 板東潔, 血管や気道のモデルとしてのコラプシブルチューブによる流体・弾性体連成解析, 日本機械学会関西支部第 9 回秋季技術交流フォーラム, (2008. 10. 11), 大阪.
- 8) 上村匡敬, 田地川勉, 大場謙吉, 板東潔, 桜井篤, 工学的解析による大動脈基部拡張症の最適治療法の探索-弁葉と血管壁の形態学的パラメータが構造内の応力分布に与える影響-, 生体医工学シンポジウム, (2008. 9. 20), 大阪.
- 9) 加瀬篤志, 板東潔, 大場謙吉, マイクロチャンネルを通過する赤血球の Immersed Boundary 法を用いた数値シミュレーション, 生体医工学シンポジウム, (2008. 9. 19), 大阪.
- 10) 上田慎太, 山野井祐太, 田地川勉, 桜井篤, 板東潔, 大場謙吉, 喘息の模擬実験-肥厚した気道に関する生体外実験-, 生体医工学シンポジウム, (2008. 9. 19), 大阪.
- 11) 仲川晃造, 田地川勉, 桜井篤, 大場謙吉, 上杉康夫, 鼻腔・咽頭モデル内往復気流に関する生体外模擬実験, 生体医工学シンポジウム, (2008. 9. 19), 大阪.
- 12) 仲川晃造, 田地川勉, 桜井篤, 大場謙吉, 上杉康夫, 鼻腔・咽頭モデル内往復気流に関する生体外模擬実験, 日本機械学会 2008 年度年次大会, (2008. 8. 6), 横浜.
- 13) 加瀬篤志, 板東潔, 大場謙吉, Immersed Boundary 法を用いた微小流路内での赤血球の変形挙動に関する数値シミュレーション, 第 47 回日本生体医工学学会大会, (2008. 5. 9), 神戸.
- 14) 藤田大道, 塩谷将史, 田地川勉, 桜井篤, 板東潔, 大場謙吉, 柔軟な冠状動脈実形状モデルの作製と生体外模擬実験-狭窄がある場合の血流動態と血管壁の挙動-, 日本機械学会関西支部第 83 期定時総会講演会, (2008. 3. 14), 大阪.
- 15) 仲川晃造, 田地川勉, 桜井篤, 大場謙吉, 上杉康夫, 呼吸時の鼻腔・咽頭内の往復気流に関する生体外モデル実験, 日本機械学会関西支部第 83 期定時総会講演会, (2008. 3. 14), 大阪.
- 16) 長谷川裕一, 田地川勉, 桜井篤, 板東潔, 大場謙吉, 模擬赤血球としての柔軟弾性ゲル微粒子の力学的特性の評価, 第 20 回バイオエンジニアリング講演会, (2008. 1. 26), 東京.
- 17) 大野貴也, 田地川勉, 大場謙吉, マイクロチャンネルを用いた赤血球形状回復能の評価, 第 20 回バイオエンジニアリング講演会, (2008. 1. 25), 東京.
- 18) 桜井篤, 大場謙吉, 板東潔, 田地川勉, 長谷川裕一, 模擬赤血球としての柔軟弾性ゲル微粒子の柔らかさの評価-原子間力顕微鏡による局所ヤング率測定と球形粒子変形法によるヤング率測定-, 第 12 回関西大学先端科学技術シンポジウム, (2008. 1. 18), 大阪.
- 19) 板東潔, 大場謙吉, 生体医工学におけるコンピュータ・シミュレーションの役割, 第 12 回関西大学先端科学技術シンポジウム, (2008. 1. 17), 大阪.
- 20) K. Bando, N. Takeuchi, T. Tajikawa, K. Ohba, Y. Uesugi, Numerical Simulation Of Respiratory Airflow in Realistic Nasal Cavity Model, Third Asian Pacific Conference on Biomechanics, (2007. 11. 8), Tokyo.
- 21) 加瀬篤志, 板東潔, 大場謙吉, 毛細血管中の赤血球の変形挙動に関する数値シミュレーション, 第 18 回バイオフロンティア講演会, (2007. 10. 7), 福岡.
- 22) 山野井祐太, 田地川勉, 桜井篤, 板東潔, 大場謙吉, 喘息の模擬実験-呼吸器系における気道の座屈に関する生体外実験-, 日本機械学会 2007 年度年次大会, (2007. 9. 10), 大阪.
- 23) 長谷川裕一, 田地川勉, 桜井篤, 板東潔, 大場謙吉, 模擬血球としての柔軟弾性ゲル微粒子の力学的特性の評価, 日本機械学会 2007 年度年次大会, (2007. 9. 10), 大阪.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

板東 潔 (BANDO KIYOSHI)  
関西大学・システム工学部・教授

### (2) 研究分担者

### (3) 連携研究者

大場 謙吉 (OHBA KENKICHI)  
関西大学・システム工学部・教授  
桜井 篤 (SAKURAI ATSUSHI)  
関西大学・システム工学部・専任講師  
田地川 勉 (TAJIKAWA TSUTOMU)  
関西大学・システム工学部・専任講師