

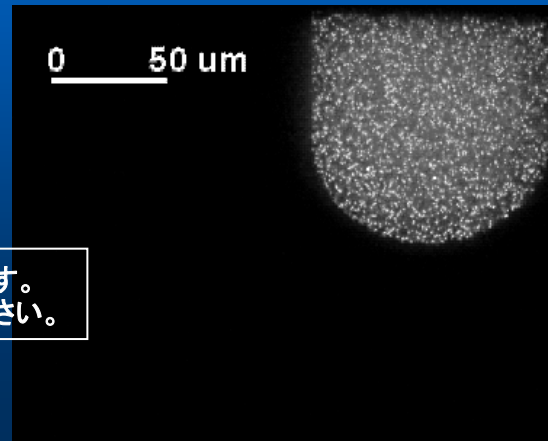
東大の知に触れる～公開講座～
2010年11月21日（日）

血液の流れを探る

東京大学大学院情報学環・生産技術研究所

大島 まり

<http://oshimalab.iis.u-tokyo.ac.jp>



この資料内に使用されている図版について、出典が不明なものがございます。
お気づきの箇所がございましたら、東大TVお問い合わせ先までご連絡ください。

自己紹介

専門：バイオ・マイクロ流体工学、科学技術教育
循環器系疾患のマルチスケール・フィジックス解析

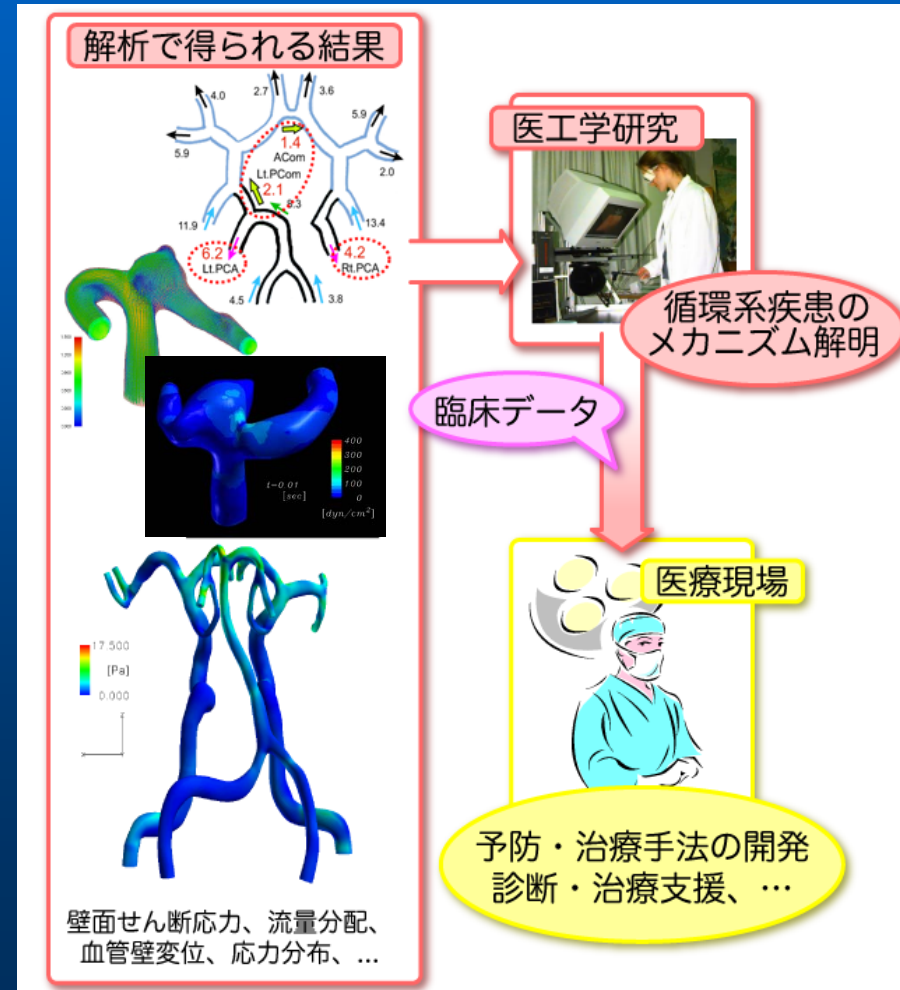
- ・メカニズムの解明とともに、個別の患者に対応できる治療・診断システムの開発
- ・医学・工学の連携した研究分野
- ・研究を取入れた科学技術教育
サイエンスZERO コメンテータ
「ガリレオ」 科学監修

1992年 東京大学大学院原子力工学科
博士課程修了

その後、東京大学生産技術研究所の
助手、講師、助教授を経て、

2006年～ 現職

2009年男女共同参画室長



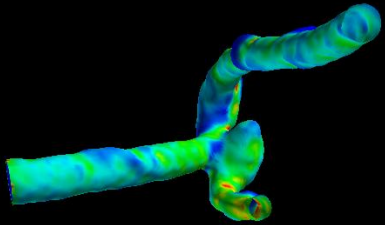
アウトライン

- はじめに
- 血液の流れと循環器系疾患
 - 流体(血行)力学について
 - 流体(血行)力学の血管病変に与える影響について
 - シミュレーションとは
- 循環器系シミュレーション
 - Image-Based Modeling & Simulation
(患者個別に対応できるモデリングとシミュレーション)
 - 実際の症例を使ったシミュレーションの例
- 赤血球と血漿の相互作用の可視化
 - マイクロ流体デバイスを用いた可視化
- 今後の展望

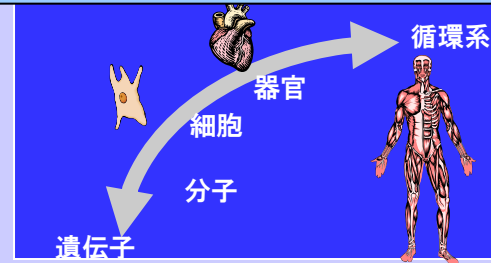
研究の概要

(<http://www.oshimalab.iis.u-tokyo.ac.jp>)

脳血管内流れの
数値シミュレーション



マルチスケール・マルチフィジックスシミュレーション



循環系の計算バイオメカニクス

医学的意義

血管病変の解明
診断・治療法の開発・改善

バイオ・マイクロ流れの解明

工学的意義

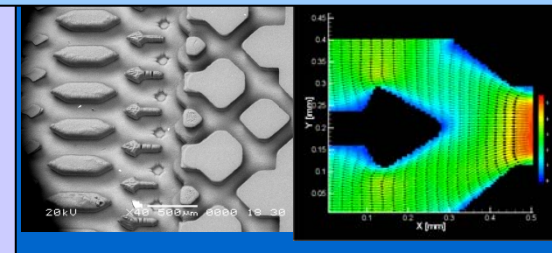
生体機能の工学的応用
生化学システム設計

in vitro 実験

モデルを用いた可視化計測



マイクロPIVによる微小流路内の
流れの計測

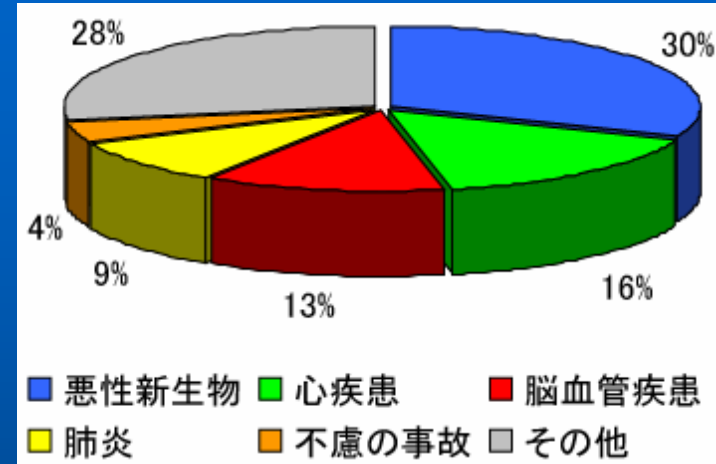


血液の流れと循環器系疾患

循環器系の疾患

日本人死因分類

- がん(悪性生物) 30%
 - 心疾患 16%
 - 脳血管障害 13%
- 循環器系疾患



厚生労働省, 人口動態調査
(2004)

- 閉塞性: 脳梗塞(脳血栓・脳塞栓)
→ 動脈硬化症が主要因
- 出血性: <u>くも膜下出血・脳出血
→ 脳動脈瘤の破裂

血管病変

血液の流れが重要な役割を果たしている

循環器系

* 心臓 (Heart)

* 動脈 (Artery)

— 大動脈 (Aorta)

— 動脈 (Artery)

— 細動脈 (Arteriole)

— 毛細血管 (Capillary)

* 静脈 (Vein)

— 細静脈 (Venule)

— 静脈 (Vein)

— 大静脈 (Vena Cava)

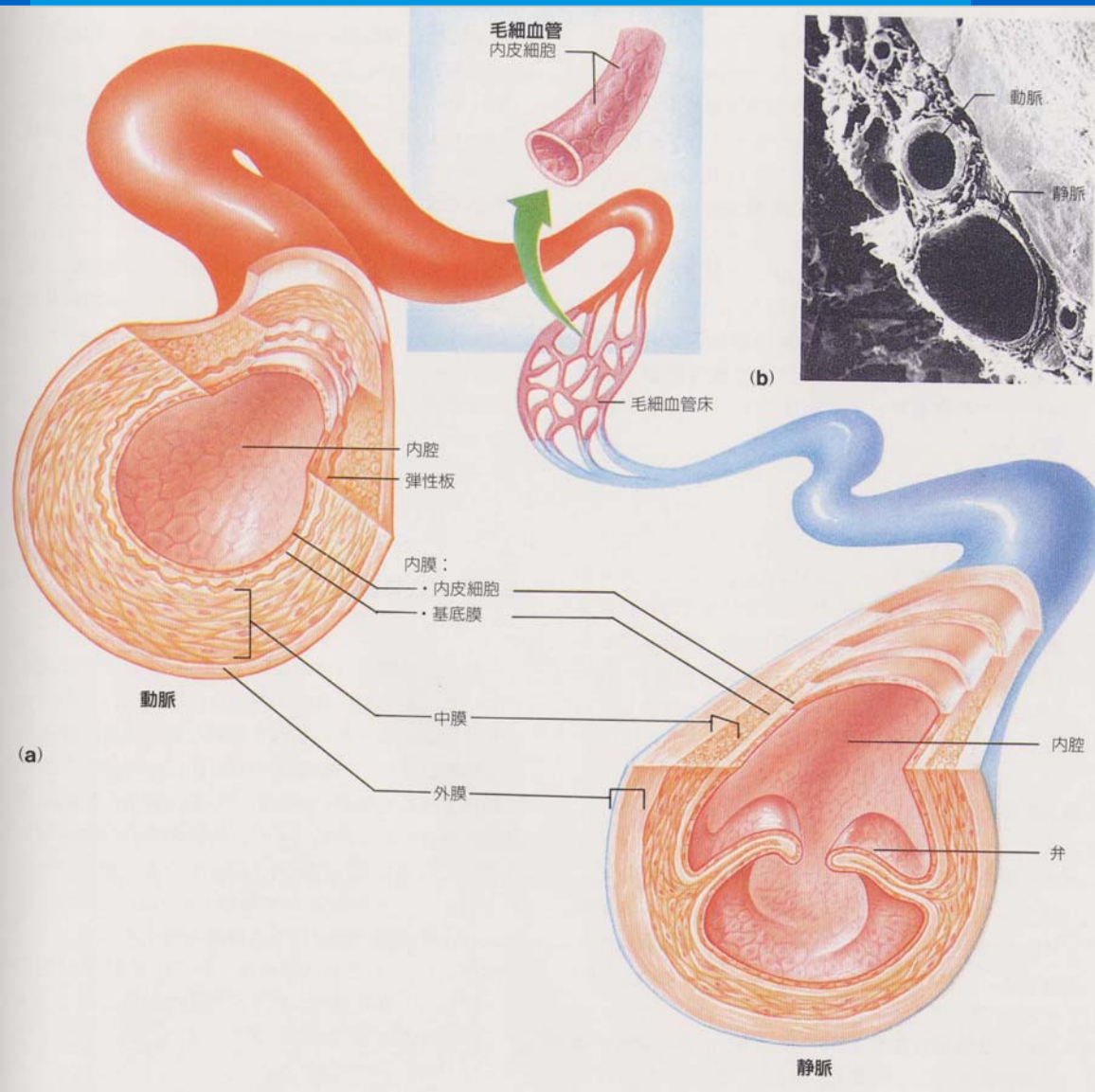
心血管系

微小循環

著作権処理の都合で、この場所に挿入されていた「体循環と肺循環」の図版を省略させていただきます。

体循環と肺循環

血液は血管の中を流れている



* 血管の長さをすべて合計すると地球何周分？

9万km
地球 2 & 1/4 周分



* 血液は様々な太さの血管の中を流れる

一番太い血管 25mm

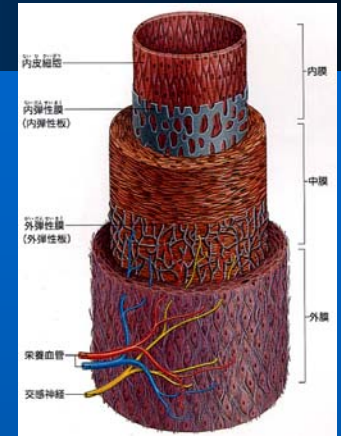
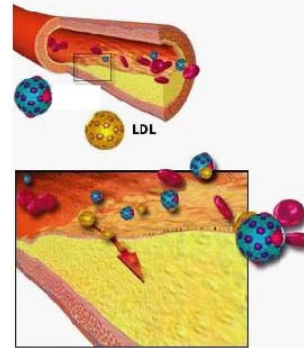
一番細い血管 4 μ m

血管病変と血行動態

動脈硬化症(アテローム(粥状)硬化)

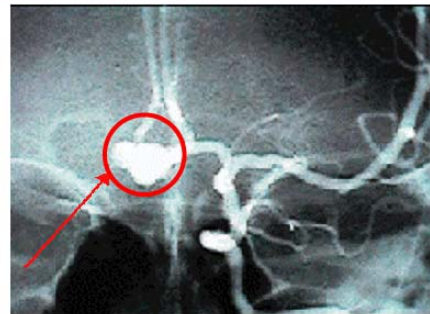
- ・症状: **動脈壁の肥厚**や**弾力性が失われる**病変
- ・発症部位: **偏在(低壁面せん断応力)**

血液中の**LDL(Low Density Lipoprotein)**濃度の増加
血管壁内にLDLが過剰に蓄積・酸化
マクロファージがLDLを取り込み,膨張
泡沫細胞の形成
血管壁付近での**血行動態**が関与?



脳動脈瘤

- ・症状: 比較的太い脳血管に生じる瘤
(クモ膜下出血の主要因)
- ・発症の特長:
部位の偏在(**高壁面せん断応力**)
年齢の偏在(40~50代)



内弾性板が断裂

特徴的な血管形状に起因する血行動態が関与?

血流の力学的刺激
による内皮細胞の
変化



血管組織の変性

血行動態とそれが血管壁に与える影響の把握

体内の血液の流れ見ることはできるの？

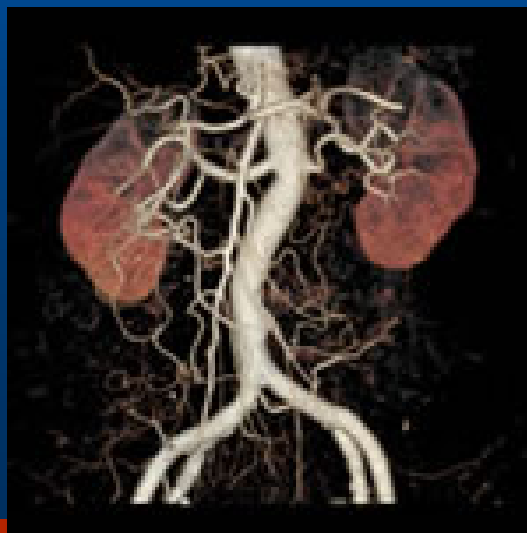
- 皮膚や骨があるため、外から体内の様子を見ることはできない。



最新の医用画像技術

- ・CT(Computed Tomography)
- ・MRI(Magnetic Resonance Image)

比較的太い血管(0.1mm~1mm以上)は可能



ただし、
・細い血管
・流れ
を見るのは難しい

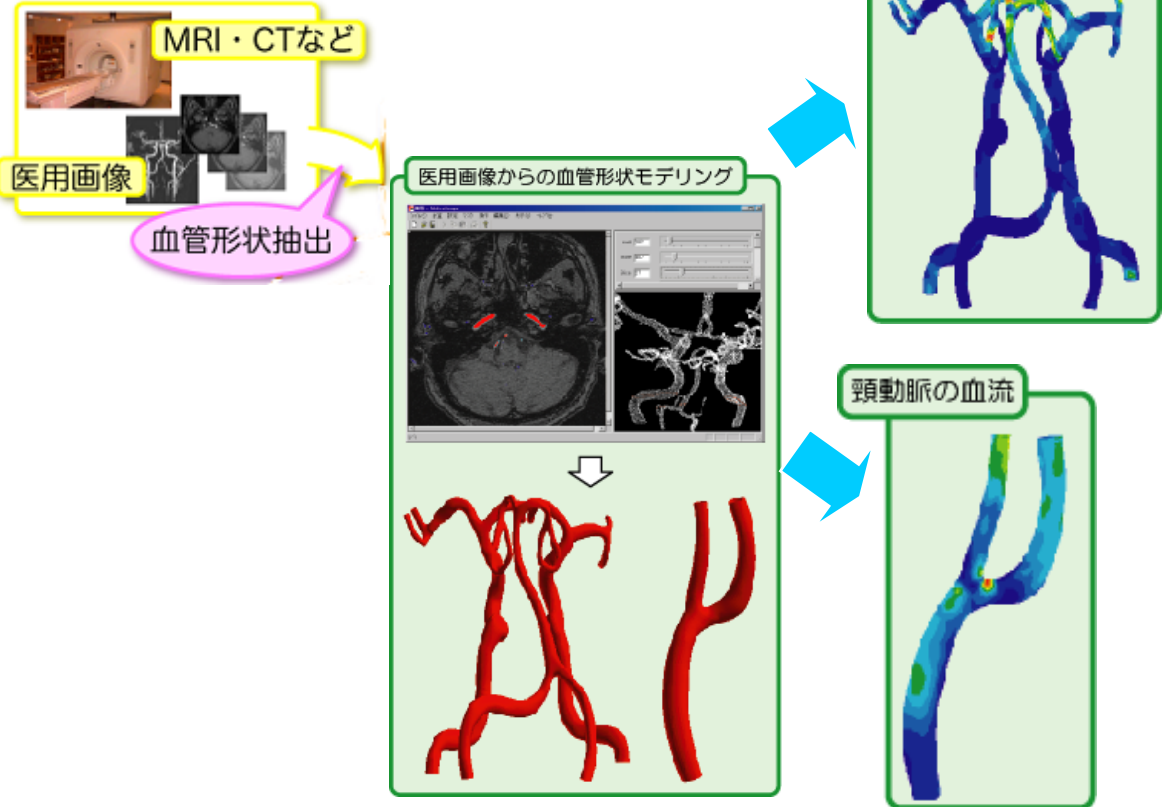
血流はどうしたらわかるの？

医用画像や実験
では限界

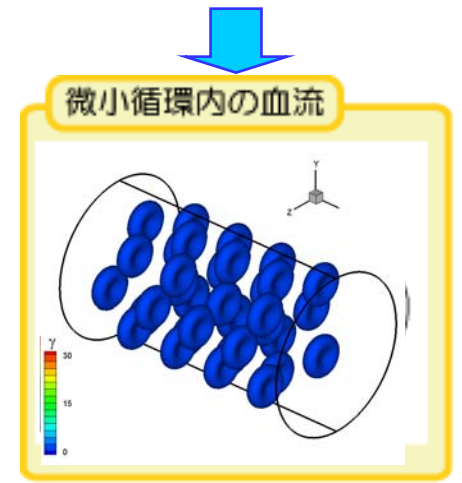
組み合わせ

コンピュータ・シミュレーション

太い血管 (100 μm 以上)



細い血管 (100 μm 以下)



シミュレーションの利点と高度医療への発展

● 医用画像との組み合わせによる新しい展開

従来の手法

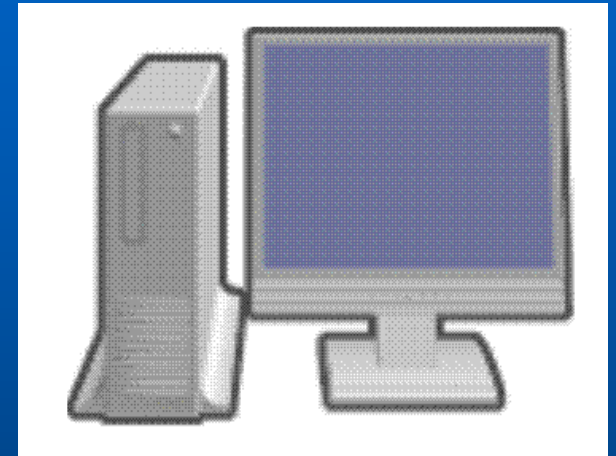
臨床試験
疫学調査

+

コンピュータ
シミュレーション

- ・非侵襲であり、倫理的な問題がない
- ・壁面せん断応力などの力学情報の取得
- ・予測・手術計画に最適

シミュレーションの流れ



コンピュータを使って方程式(大規模連立一次方程式)を解く。
($y=ax+b$)

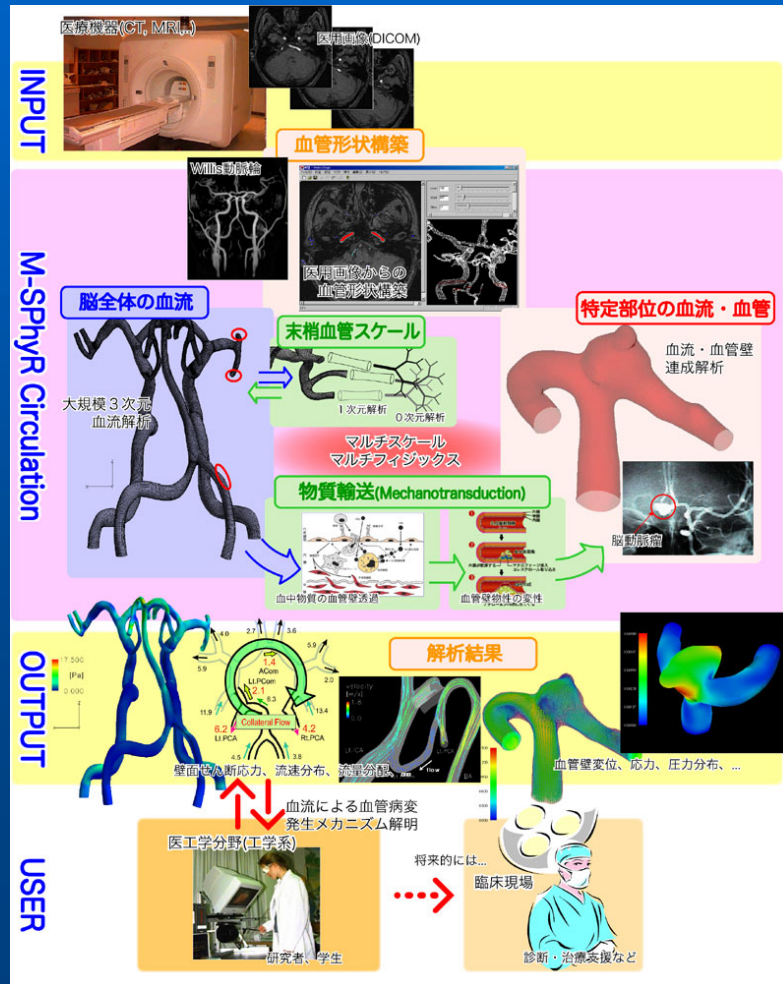


結果をコンピュータグラフィックスを使って表示する。

● 発展できる柔軟なシステム

新しい医学・生理学的な知見を継続的な組み込みが可能。時代とともに技術が「成長」

循環器系統合シミュレーション



- ・MRI/CTなどの診断機器の医用画像に基づき(Image based)、実際の血管形状を作成

- ・患者個人個人の血管形状を考慮した(Patient specific)血流解析

- ・ミリオーダーの太い動脈から、毛細血管の効果まで含めたマルチスケールな解析

- ・脈動に伴う血管壁の移動、血流による血管内物質の壁面透過など脳血管におけるマルチフィジックスの解析

↓

血管病変のメカニズム解明

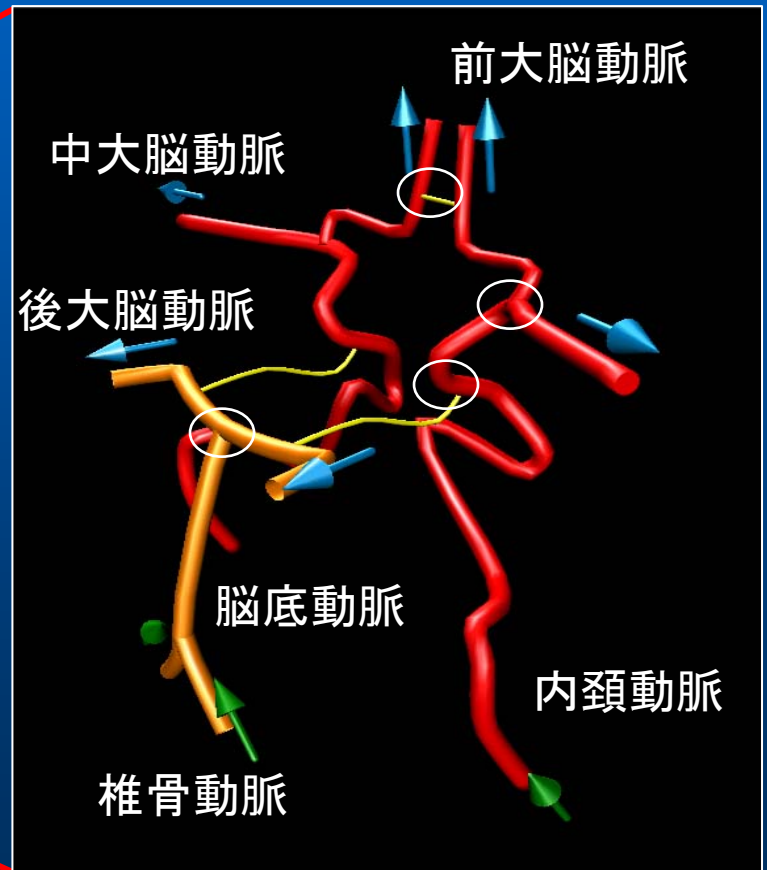
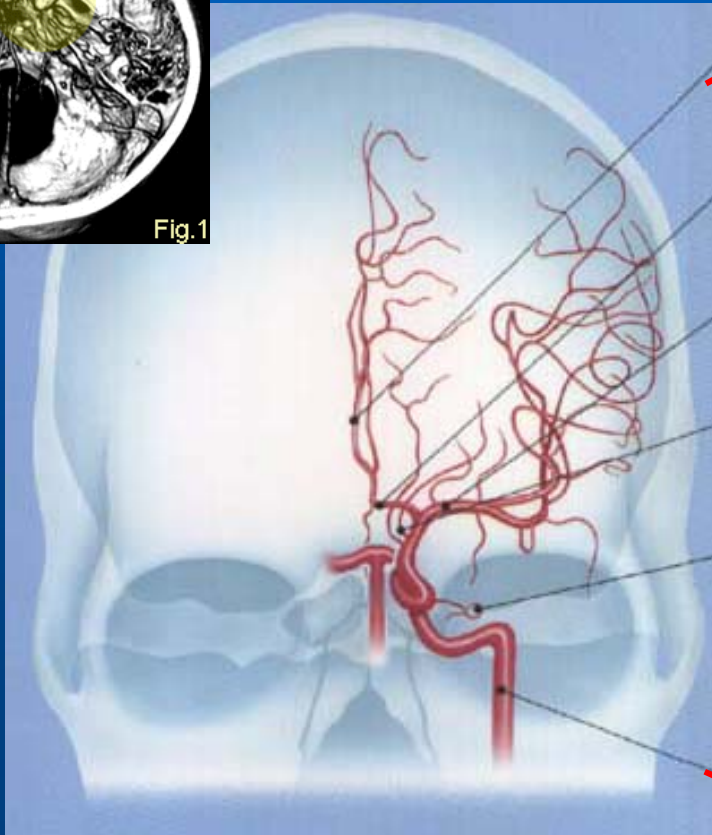
↓

脳動脈破裂のリスク予想、より効果的な予防・治療法の開発、...

循環器系のシミュレーション

脳の中の血流

脳動脈瘤
(10mm程度の嚢状の瘤)



ウィリス動脈輪 (主要な脳血管網)⁵

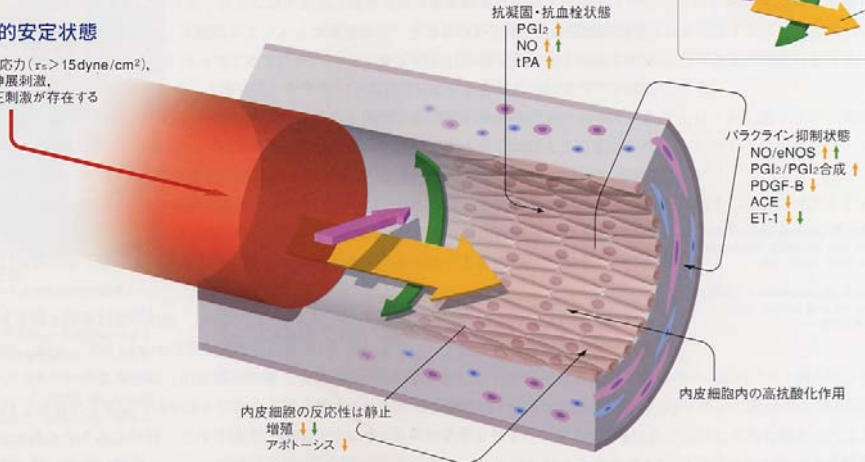
壁面せん断応力の範囲

[メカニカルストレスに対する内皮細胞の反応からみた動脈硬化モデル]



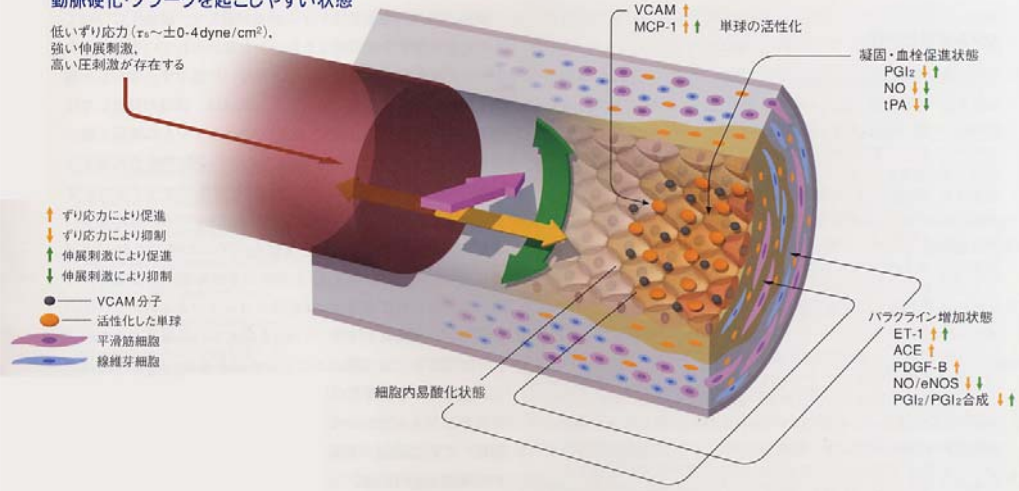
生理学的安定状態

正常なずり応力 ($\tau_s > 15 \text{ dyne/cm}^2$),
生理的な伸張刺激,
生理的な圧刺激が存在する

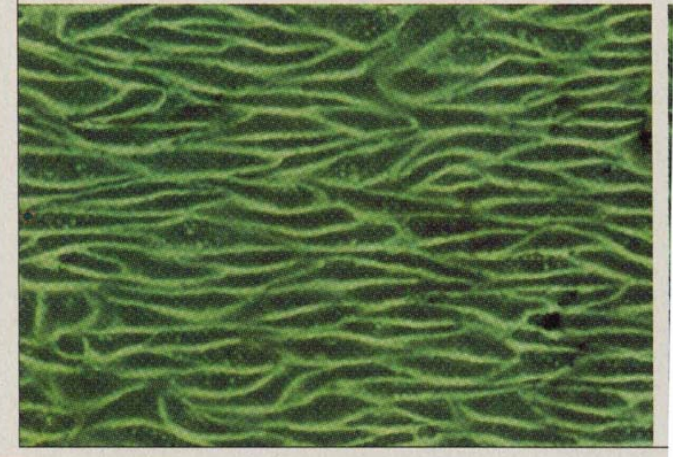


動脈硬化・プラークを起こしやすい状態

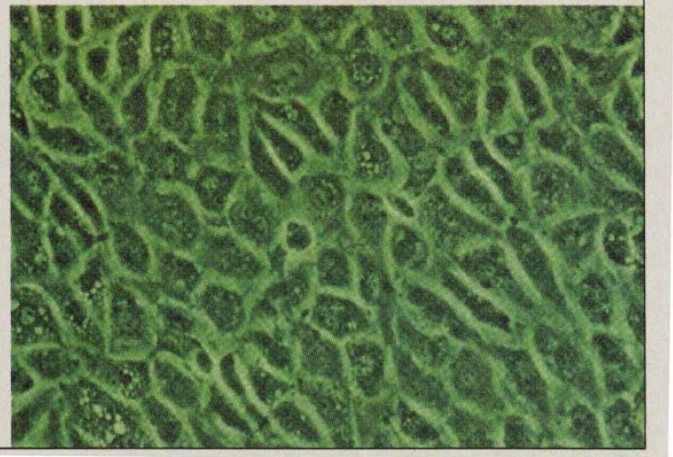
低いずり応力 ($\tau_s \sim \pm 0-4 \text{ dyne/cm}^2$),
強い伸張刺激,
高い圧刺激が存在する



Physiologic Arterial
Hemodynamic Shear Stress
($\tau_s > 15 \text{ dyne/cm}^2$)

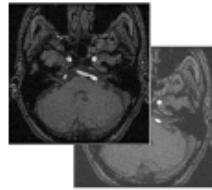


Low Arterial
Hemodynamic Shear Stress
($\tau_s \sim \pm 0-4 \text{ dyne/cm}^2$)



症例を用いた解析例

MC-Modeling

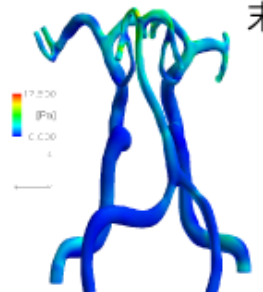


KT103血管モデル



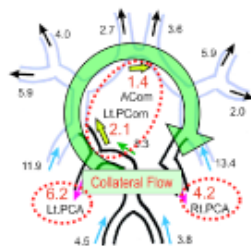
MO201血管モデル

MC-BFlow

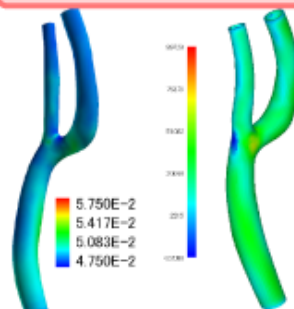


脳動脈輪全体の
3次元血流解析

末梢血管網を考慮した
マルチスケール解析

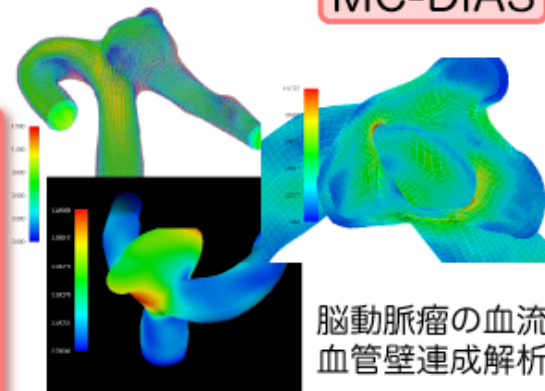


BFlow+DIAS



物質輸送解析と血流・
血管壁連成解析の連携

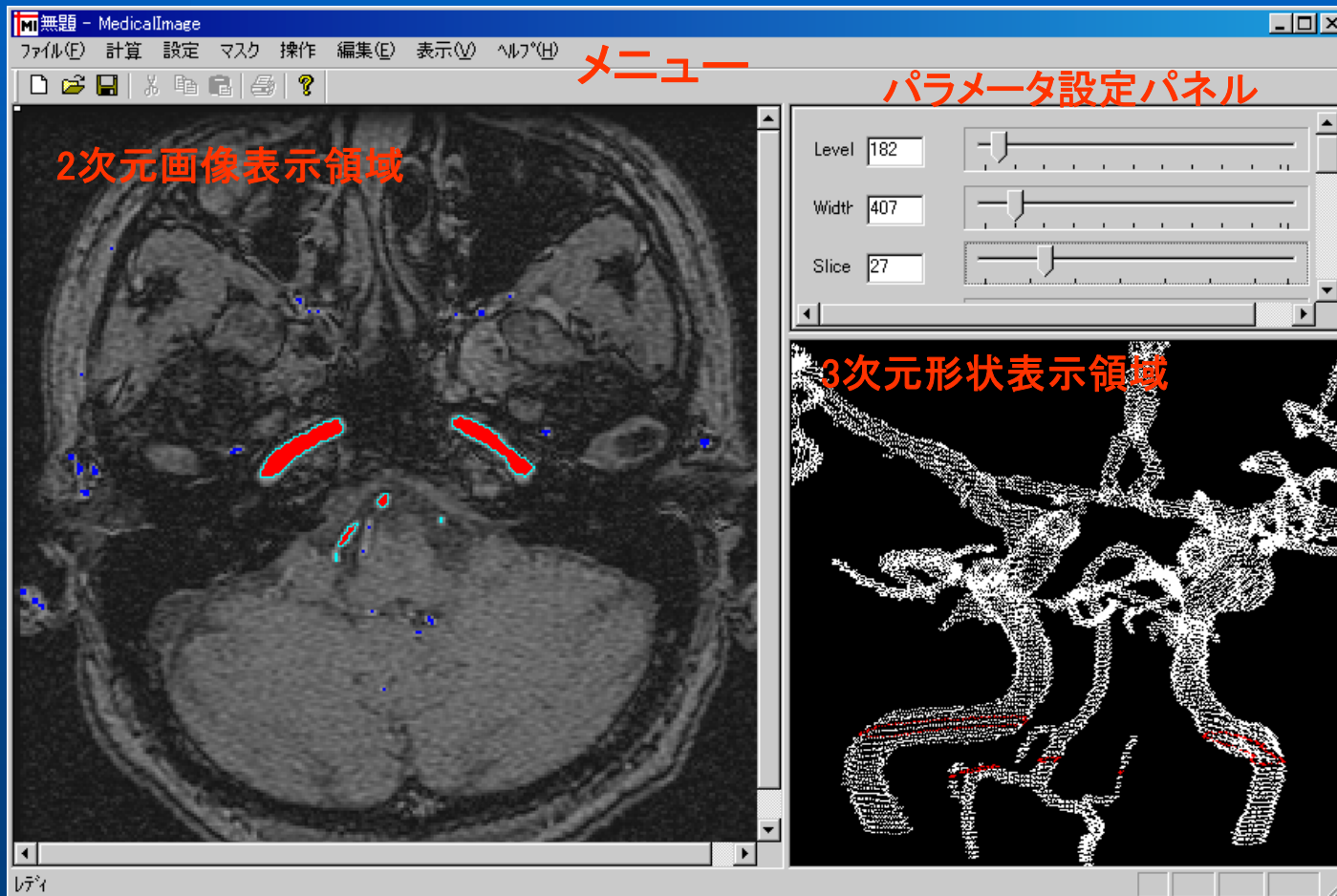
MC-DIAS



脳動脈瘤の血流
血管壁連成解析

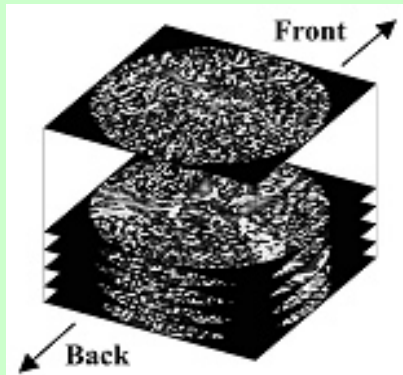
MC-Modelingによる血管モデリング

MC-Modeling画面

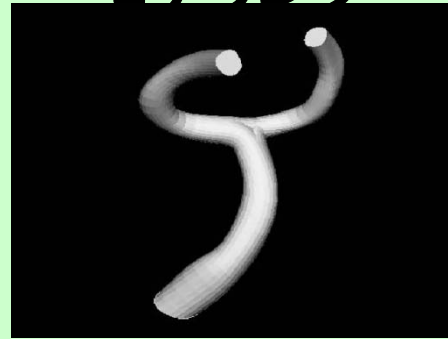


血管形状のモデリング

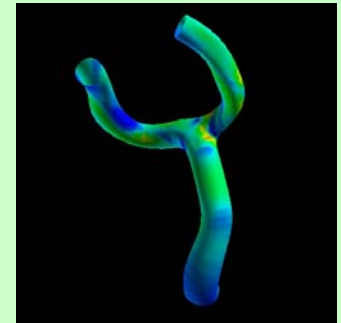
CT
MRI



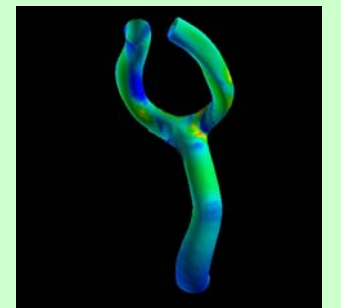
モデリング



数値計算



元モデル

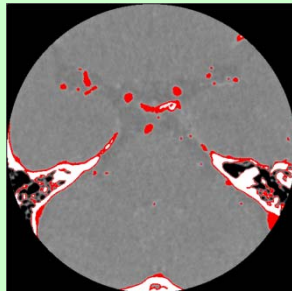


変形モデル

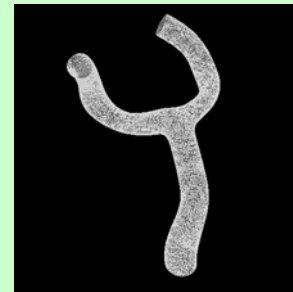
形状パラメータ導出
モデル変形

モデリング

領域分割



3次元
再構築
B-Spline



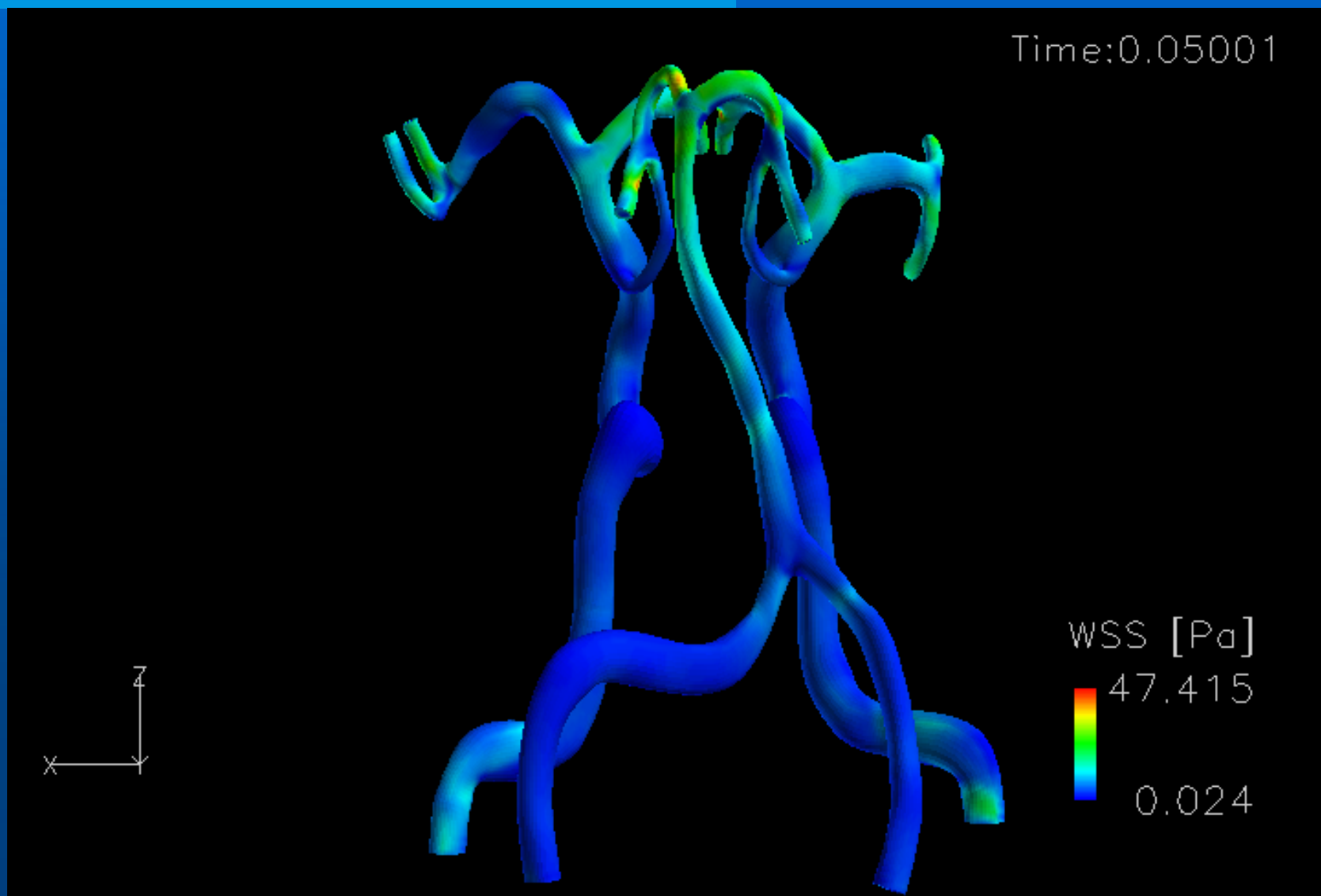
閾値処理
Level Set Method

脳血管網(Willis動脈輪)の3次元モデル



分岐・屈曲が多く、非常に複雑な形状

解析結果



境界条件について

閉ループの循環器系の中での特定部位の計算

m-scale

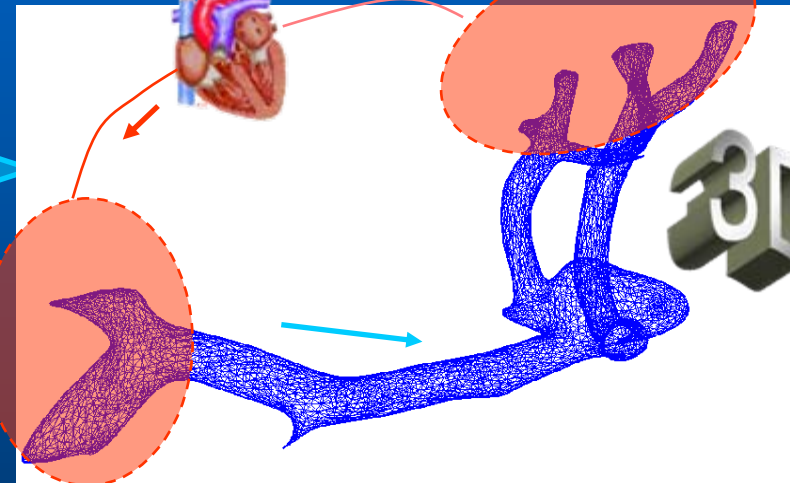
1D
2D

mm-scale

outflow

著作権処理の都合で、この場所に挿入されていた「人体図」の図版を省略させていただきます。

境界条件



循環器系モデル

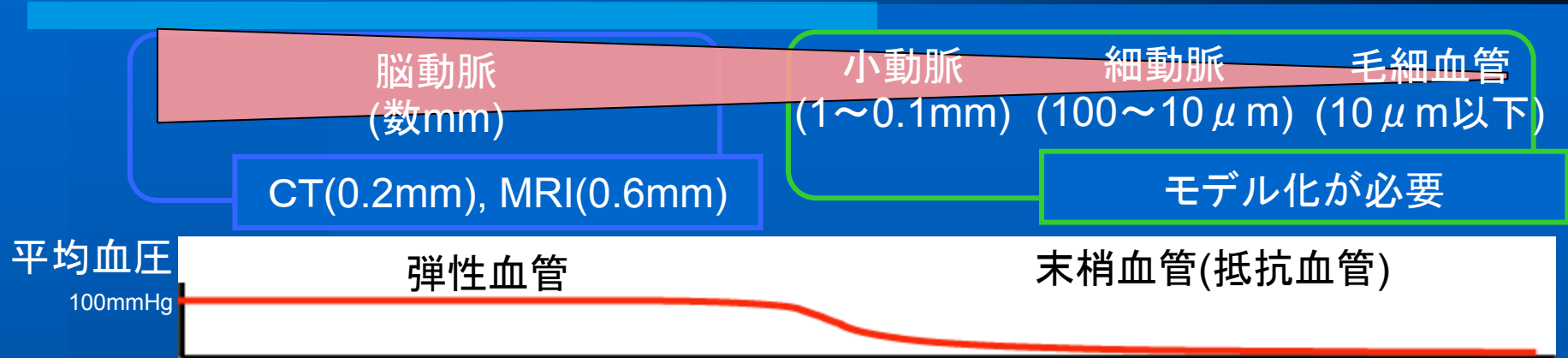
Inflow

MC Aneurysm

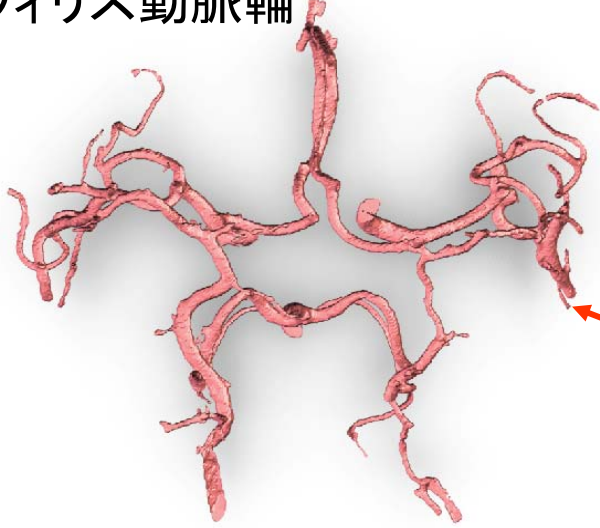
特定部位形状モデル

境界条件(流入・流出)をどのように取り扱うか？

流出境界条件



ウィリス動脈輪



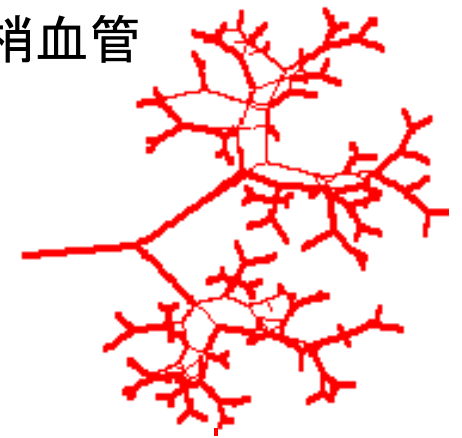
流量Q



圧力P



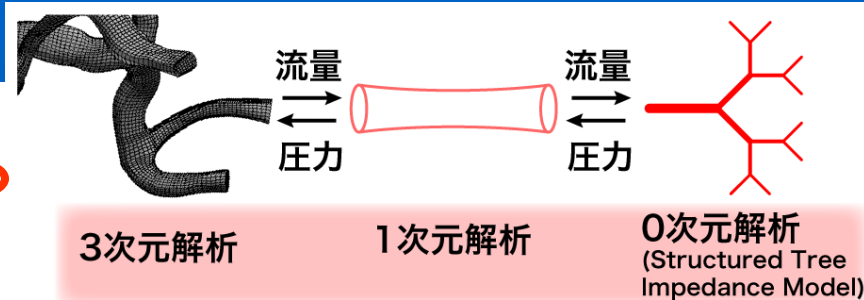
末梢血管



- ✓ 血管形状に規則性 (Fractal性)
- ✓ 末梢血管の影響を流出境界条件としてモデル化

マルチスケール血流解析

流出境界



末梢側境界に1次元解析を接続

● 1次元解析

血管は分岐のないモデル、血管長は直径の3倍～20倍

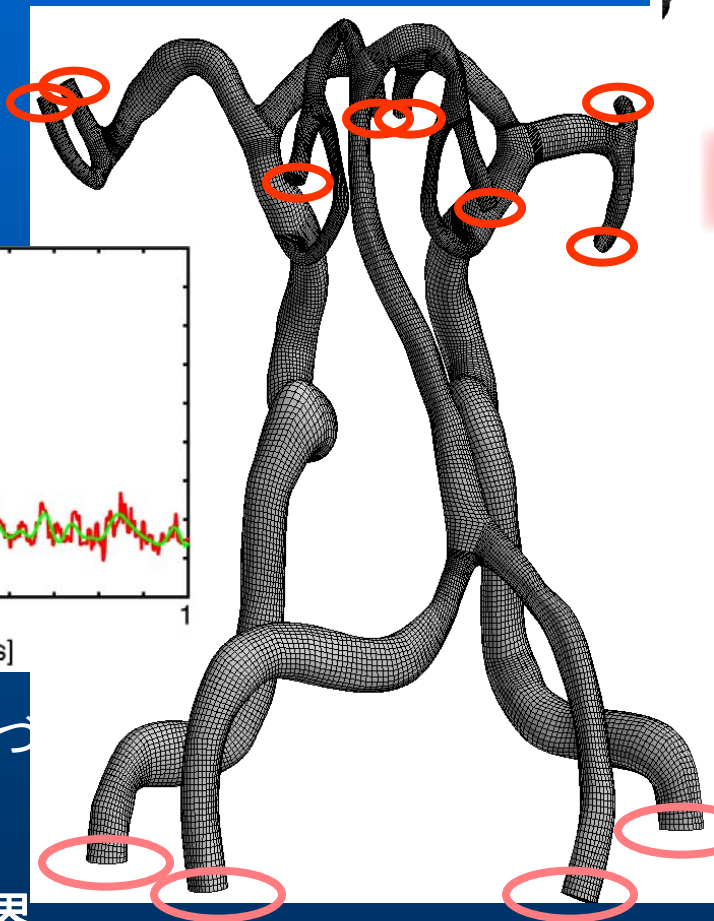
Lax-Wendroff法使用

● 0次元解析

Structured Tree Impedance Model

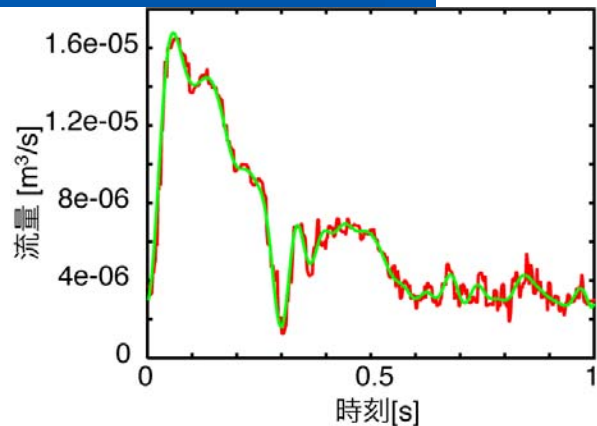
末梢血管網は管径が0.1mmになるまで分岐(12～15世代)

非ニュートン性の考慮



流入境界

実測データに基づ
脈動流入条件



症例

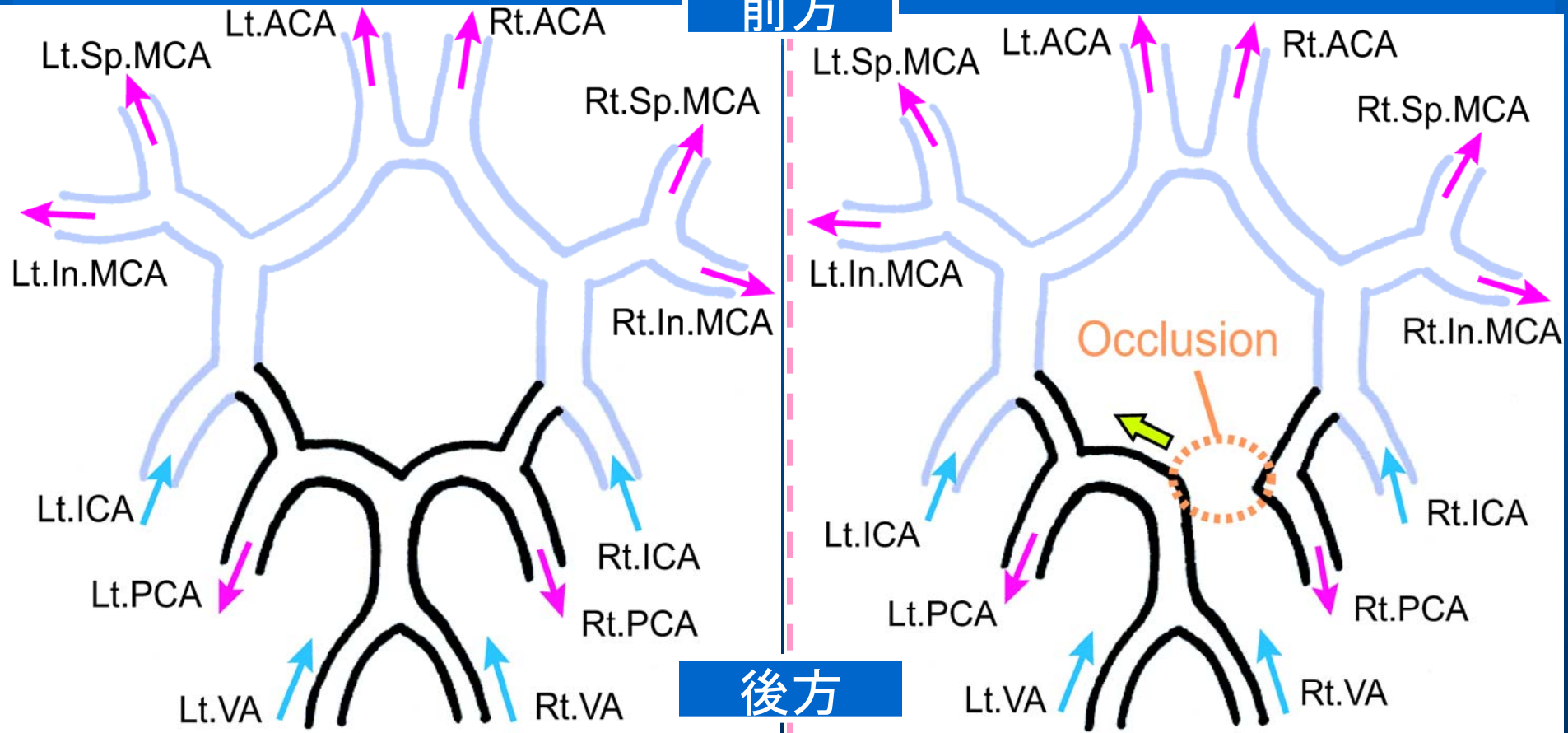
● MRA画像から3次元再構築

<Case A> (57歳男性)

<Case B> (63歳女性)

前方

後方

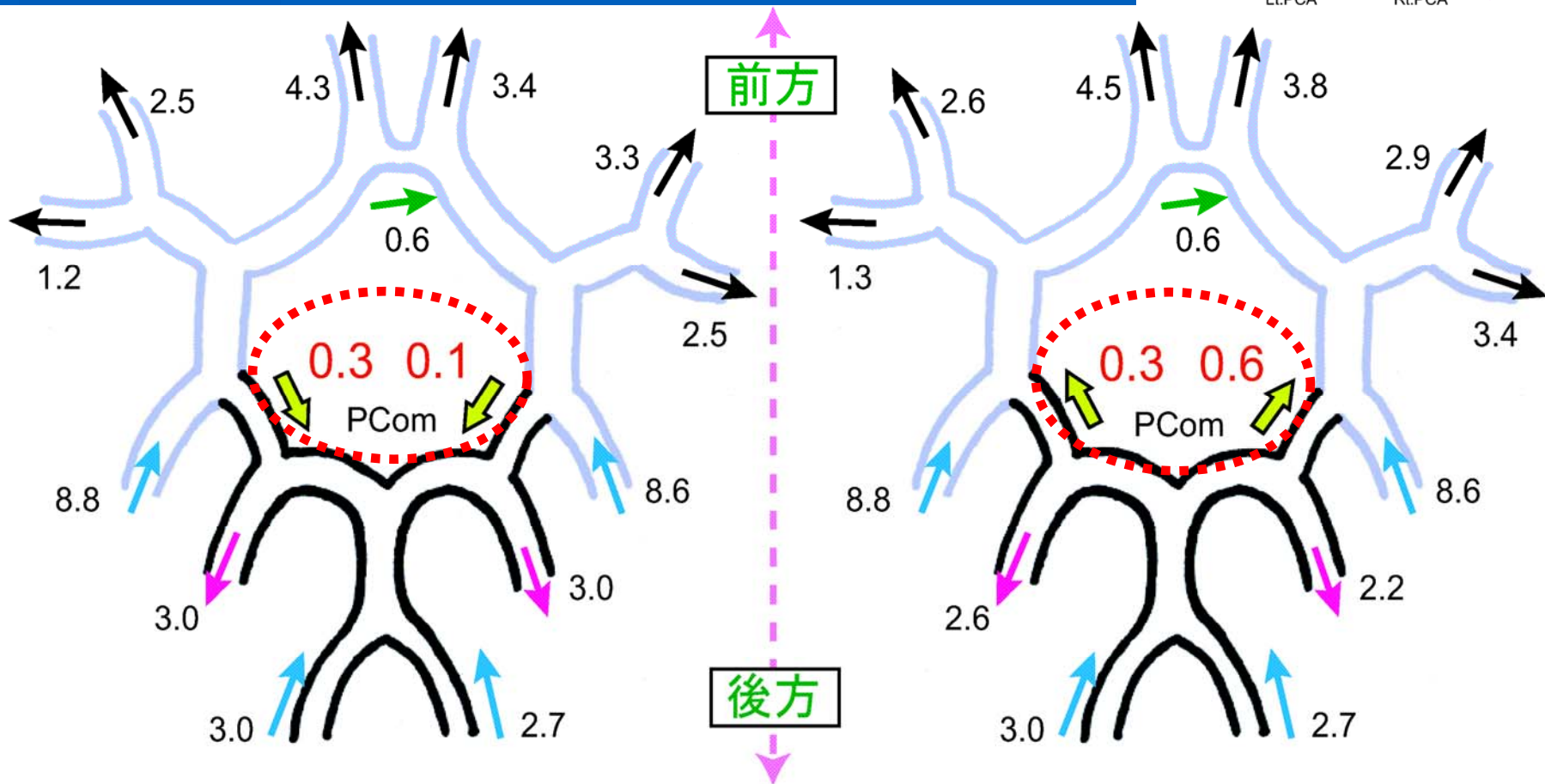
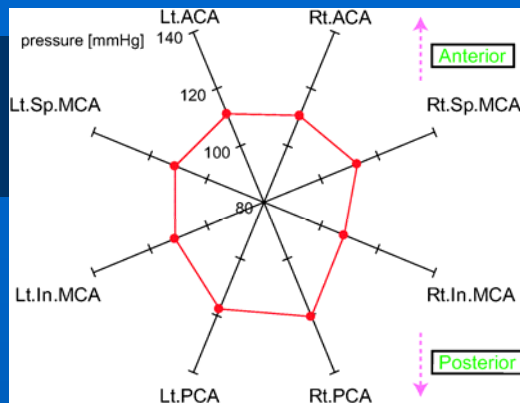


節点: 263,205, 要素: 237,216

節点: 236,862, 要素: 212,888

解析結果 (Case A)

● 流量 ($\times 10^{-6} \text{ m}^3/\text{s}$), $t=0.04\text{s}$

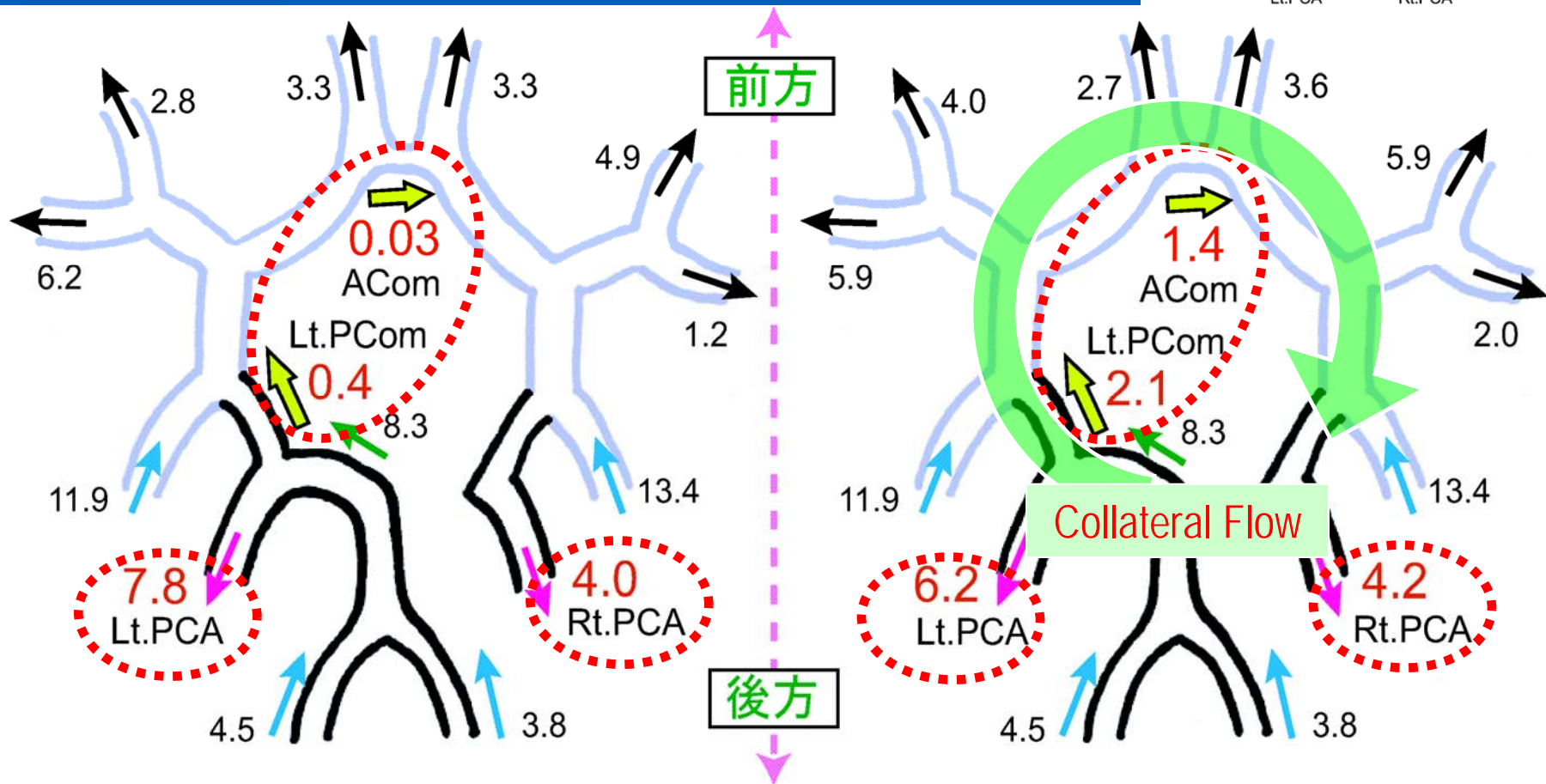
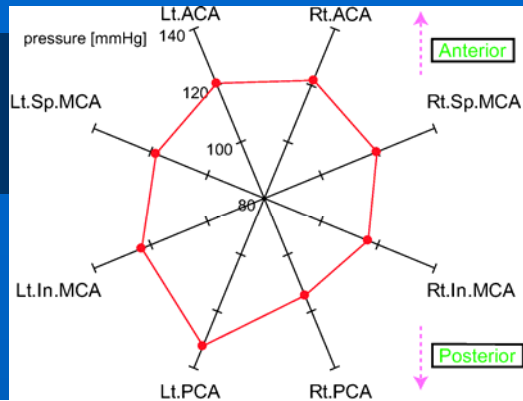


<自由流出境界条件>

<マルチスケール流出境界条件>

解析結果 (Case B)

● 流量 ($\times 10^{-6} \text{ m}^3/\text{s}$), $t=0.04\text{s}$

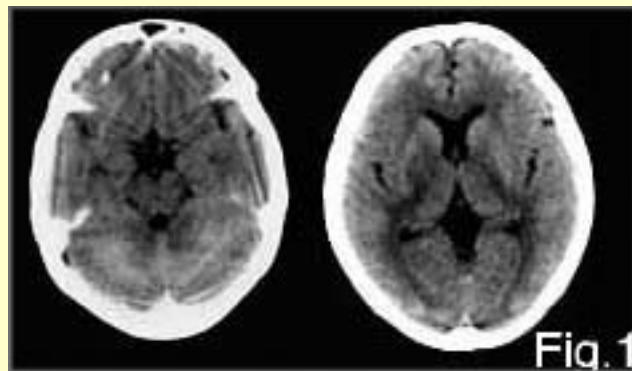
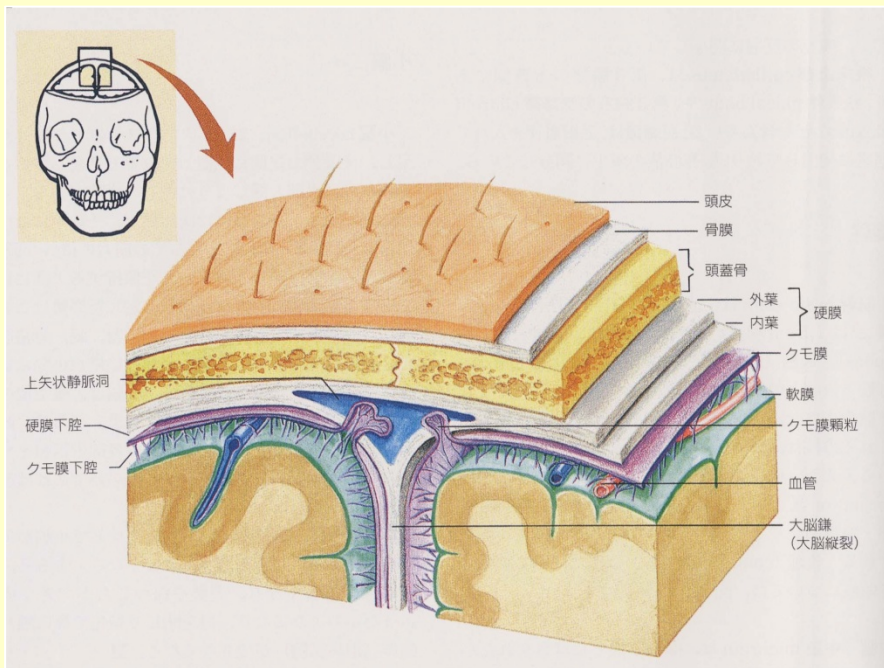


<自由流出境界条件>

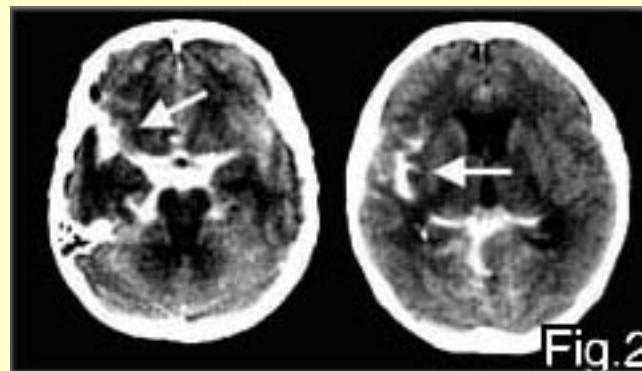
<マルチスケール流出境界条件>

くも膜下出血について

CT(コンピュータ断層撮影)



正常



くも膜下出血

脳動脈瘤(こぶ)
の破裂!!

発生率: 1 / 1万人/年
半数が半年以内に死亡

70~80%

くも膜下出血と未破裂動脈瘤

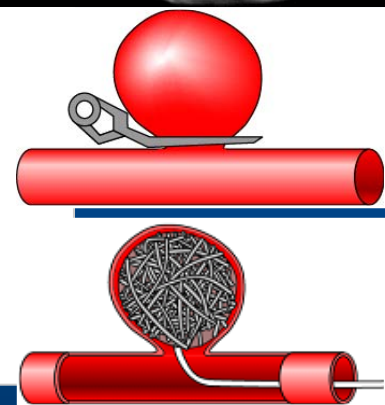
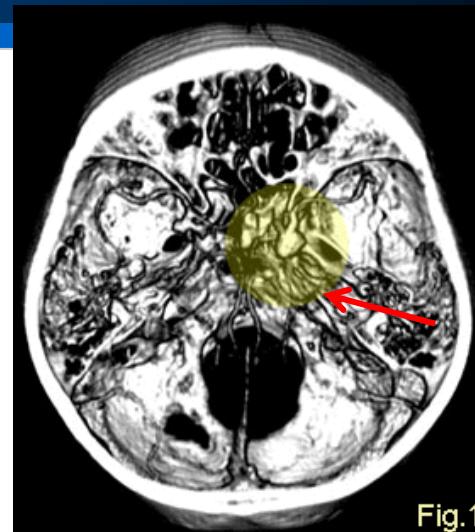
● 動脈瘤とは

- 比較的太い脳動脈にできる嚢状の瘤 (約10mm)

● 未破裂動脈瘤の成長・破裂の特徴

- 未破裂動脈瘤: 1/100人 (全人口1%)
-> 脳ドックの導入により、6%に増加
- 発生したもののうち約0.5-1.0%が破裂
- 手術による後遺症の危険性は数%-5.0%

クリッピング
コイルング



現状

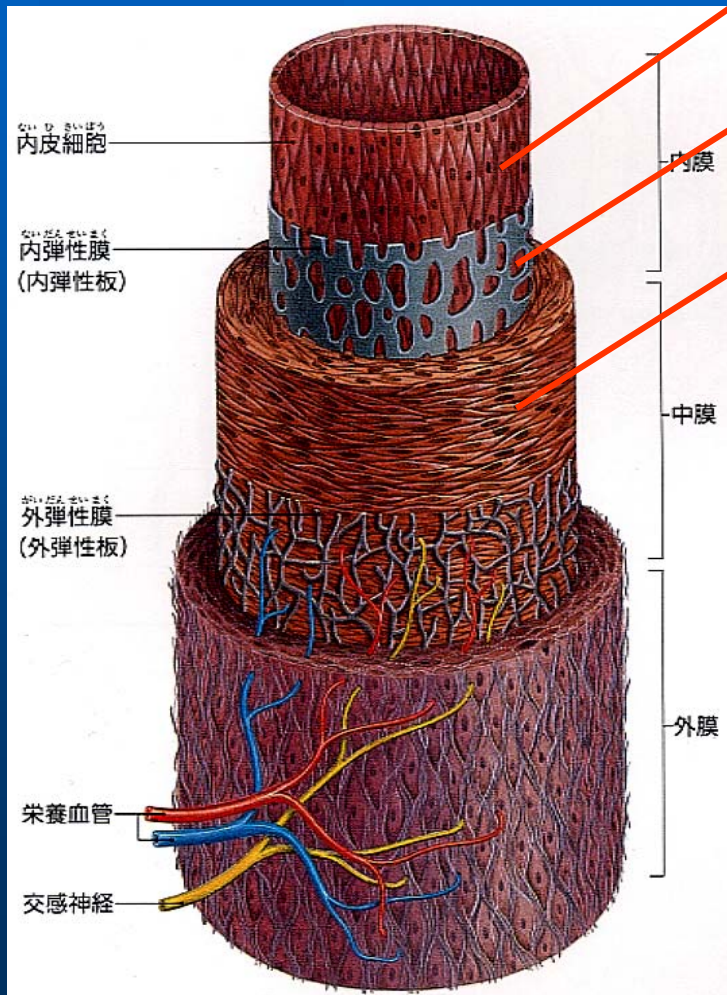
手術に対する明確な指針なし

発生・成長・破裂の要因の解明
破裂の危険度の予測

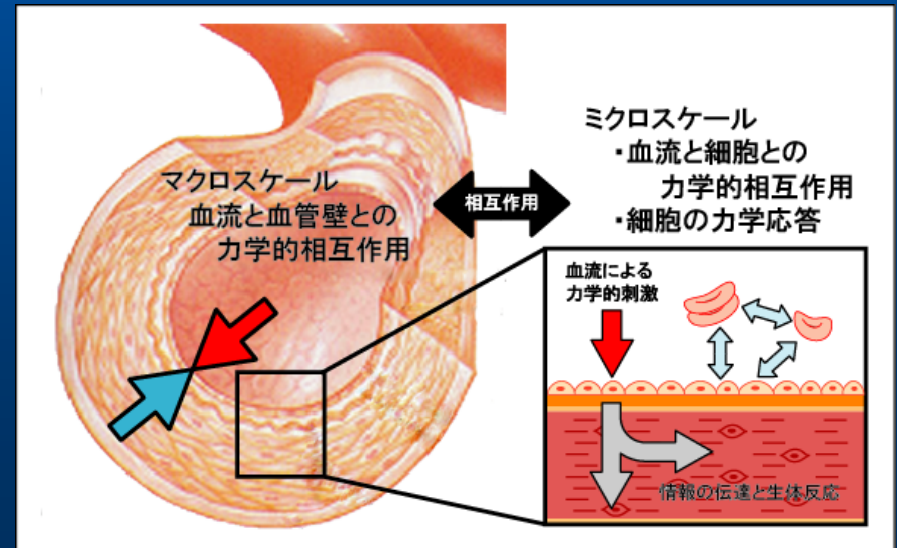
→ より安全な治療・予防

脳動脈瘤について

● 血管の構造

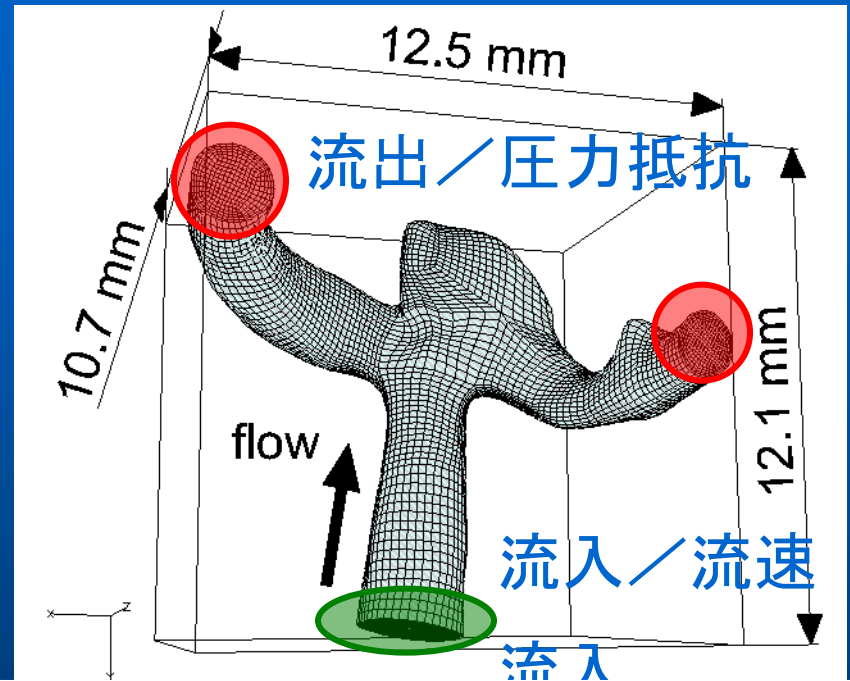
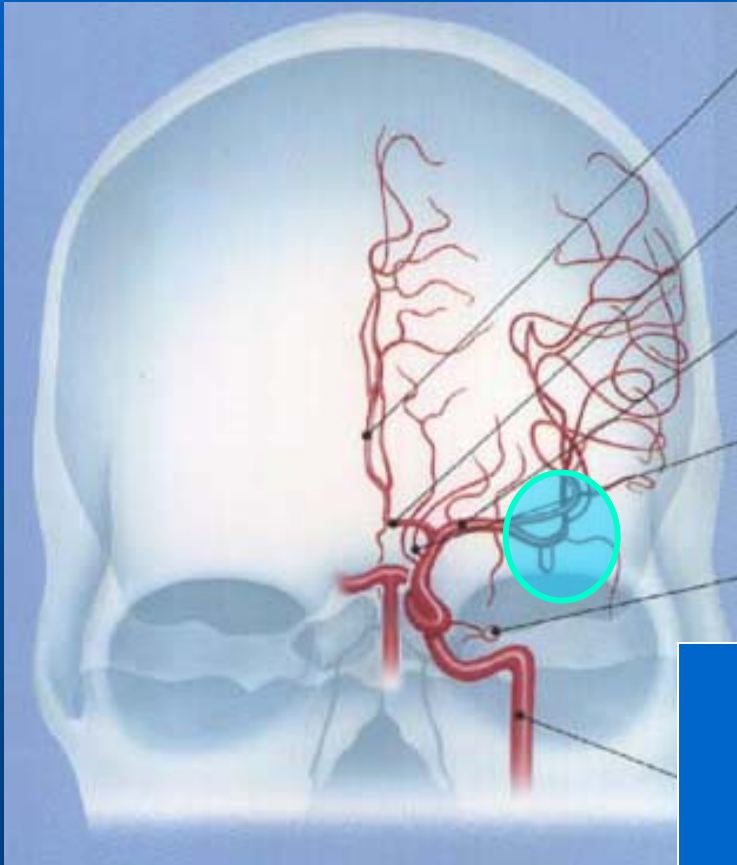


- ・血管内皮細胞(単層で血管の軸方向に配向)
⇒ **剥離**による減少
- ・内弾性版(内膜と中膜の間にある薄い結合組織)
⇒ **亀裂**の発生と増大
- ・平滑筋組織(平滑筋細胞が円周方向に配向)
⇒ **菲薄化**



脳動脈瘤について

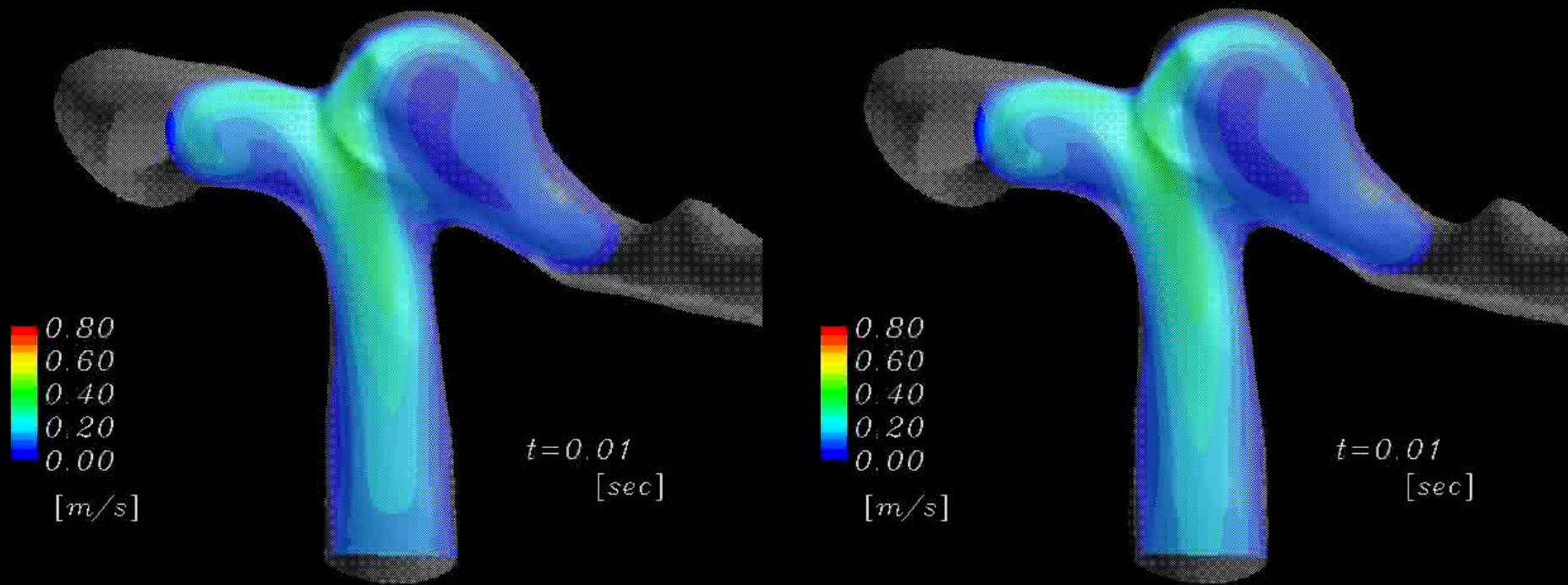
● 中大脳動脈分岐部 (59歳女性)



- 血管壁の弾性係数: 1MPa,
- 厚み: 0.3mm
- 血管壁のPoisson比: 0.45
- 血液: Newton流体を仮定,
粘性係数4.0cP ($Re = 80 \sim 400$)

解析結果—速度分布

高血圧の方が瘤内に流入する血液の量が多い。



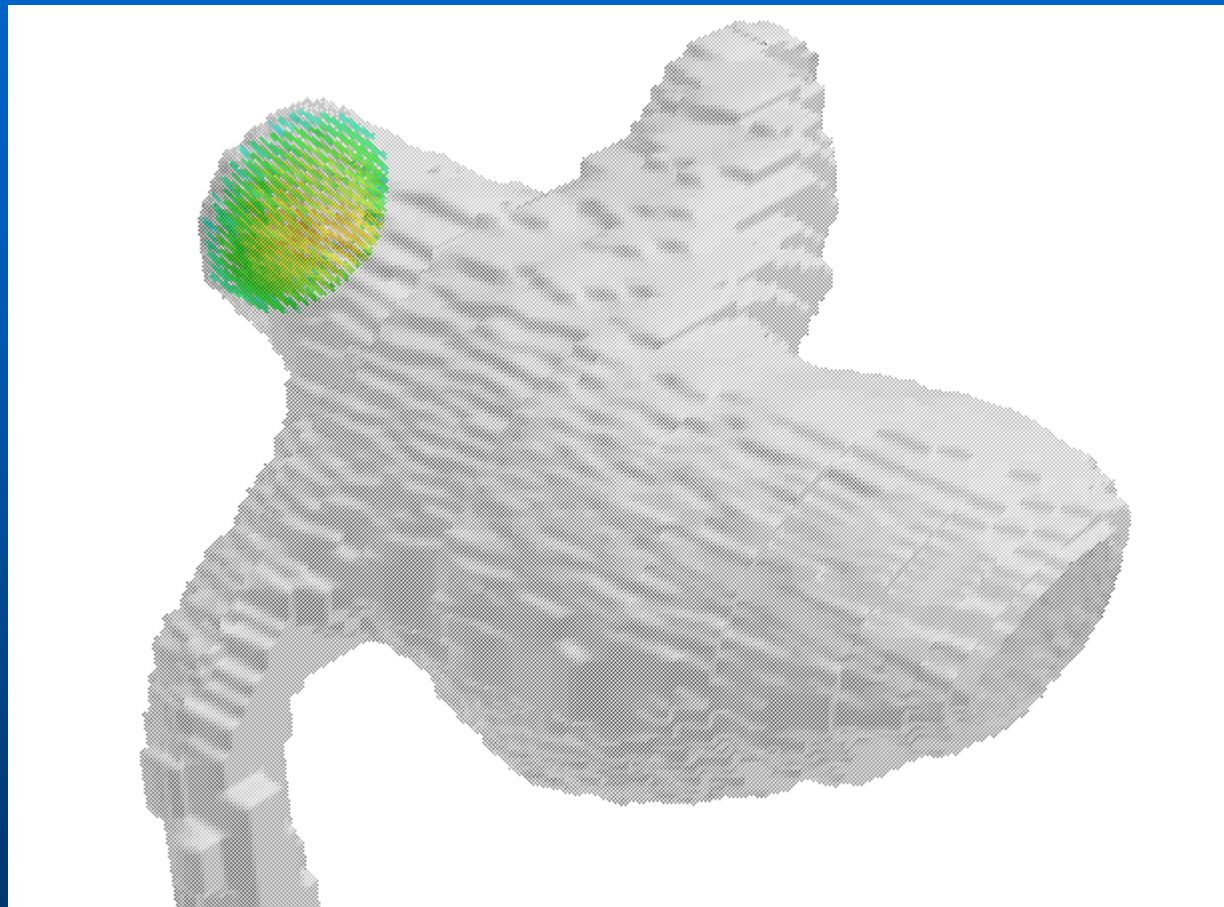
弾性壁-正常血圧-

弾性壁-高血圧-

血管モデル内流れ(定常流入)



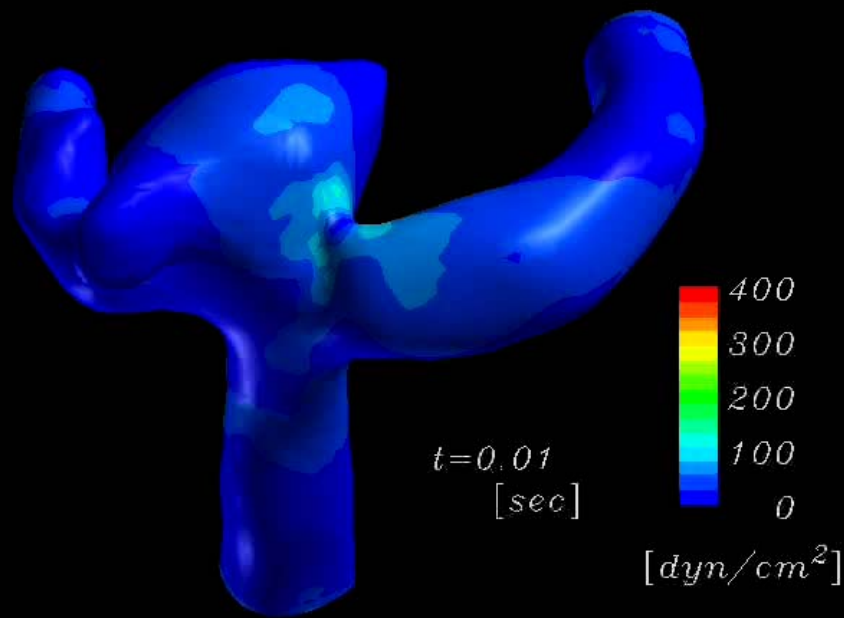
計測モデル



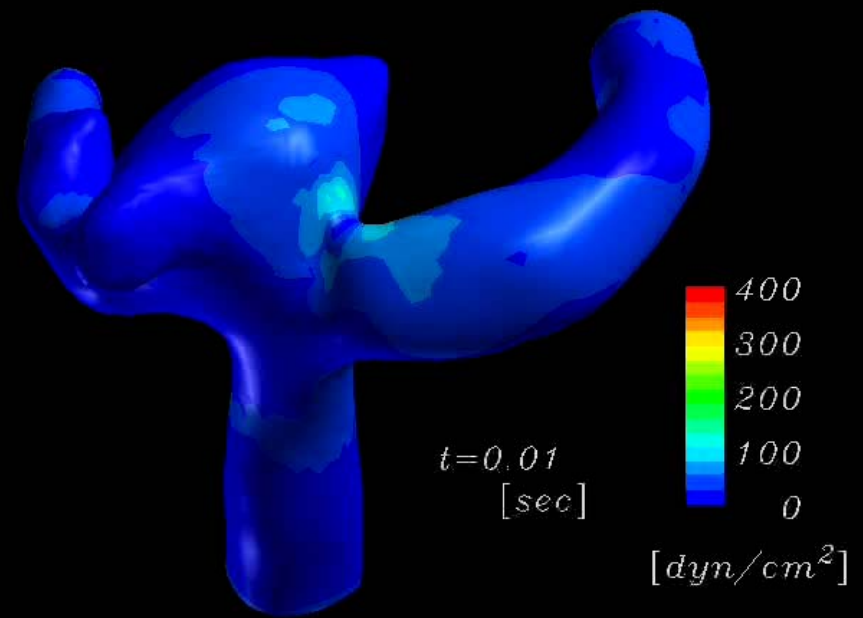
動脈瘤に沿った渦構造が確認された
格子依存性があり、格子解像度が重要

壁面せん断応力 (血流が血管壁をこする力)

- 正常血圧 (80~120 mmHg)
- 高血圧(110~170 mmHg)



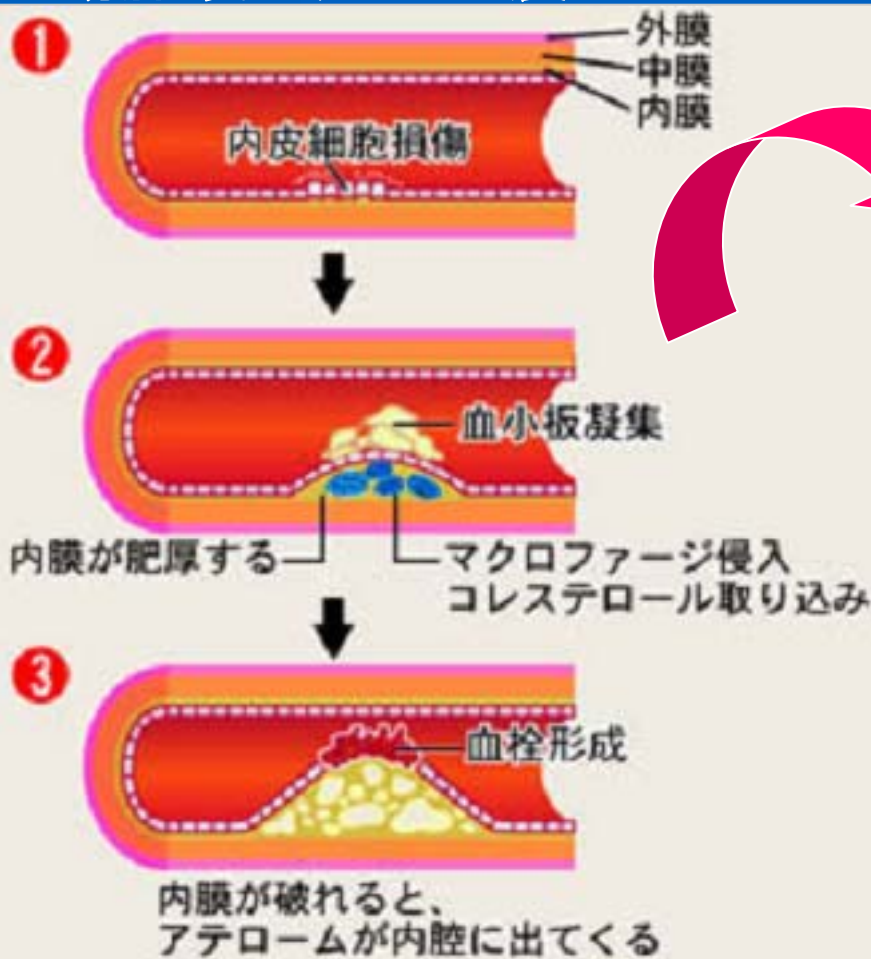
弾性壁-正常血圧-



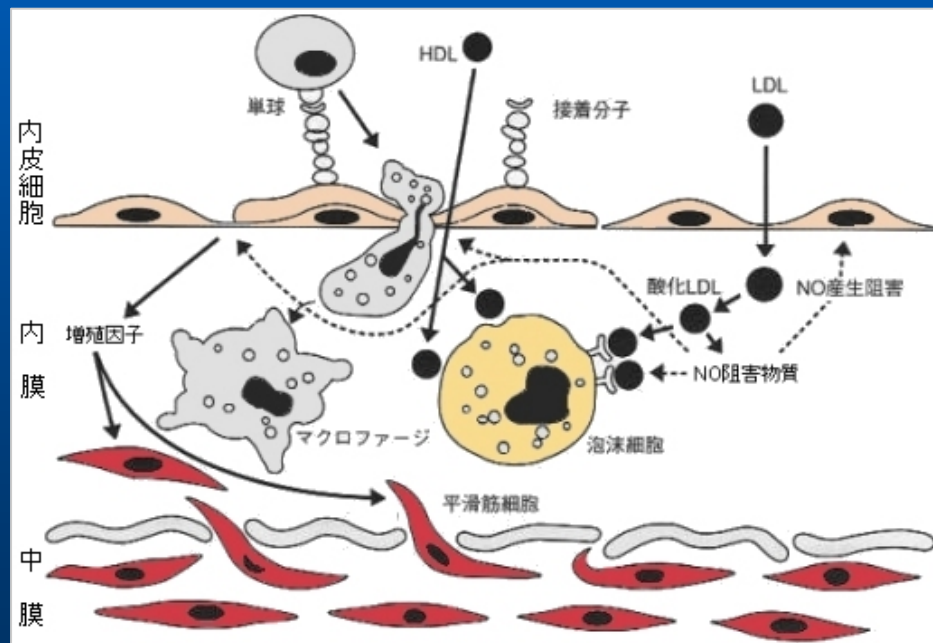
弾性壁-高血圧-

動脈硬化症について

● 動脈硬化症の進展

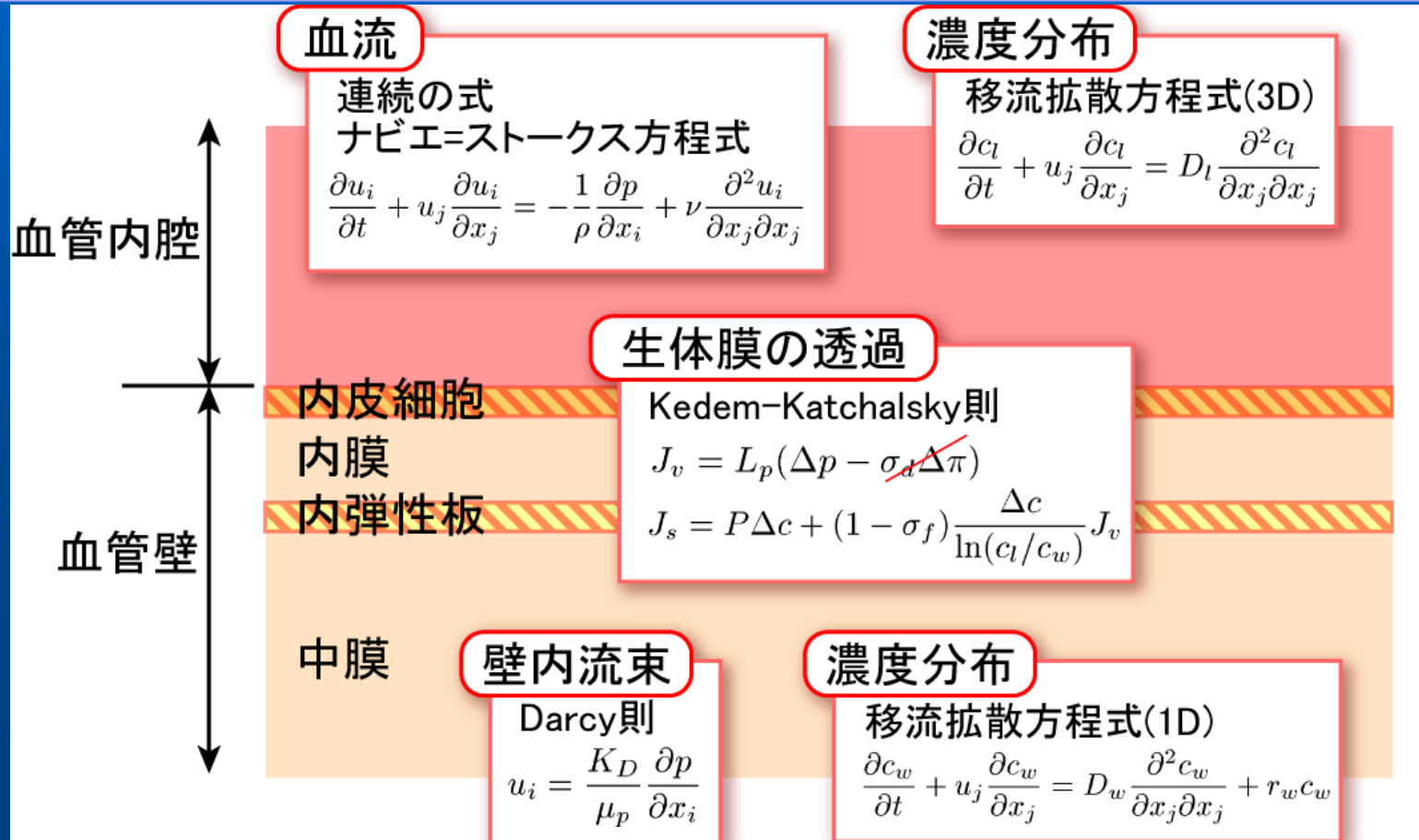


LDL(Low Density Lipoprotein)の輸送とMechanotransduction



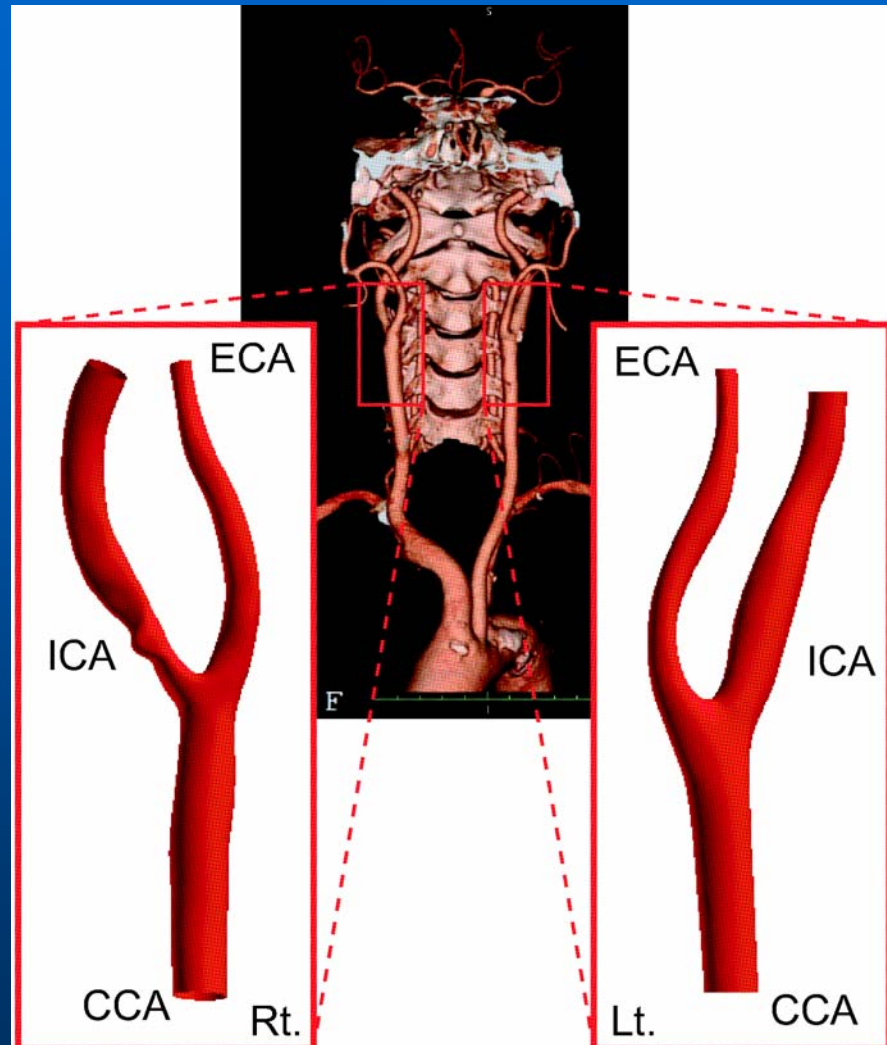
物質輸送解析のモデル化

多層構造を持つ血管壁に対しマルチレイヤーモデルを採用



解析モデル概念図

解析対象, 解析条件



● 解析対象

- 66歳男性の左右総頸動脈分岐部
- 右内頸動脈分岐部に狭窄・潰瘍
- CT画像(160枚)より血管形状を再構築

● 解析格子(6面体非構造格子)

- 要素数:244,944(左), 295,168(右)
- 節点数:254,520(左), 308,988(右)

● 解析条件

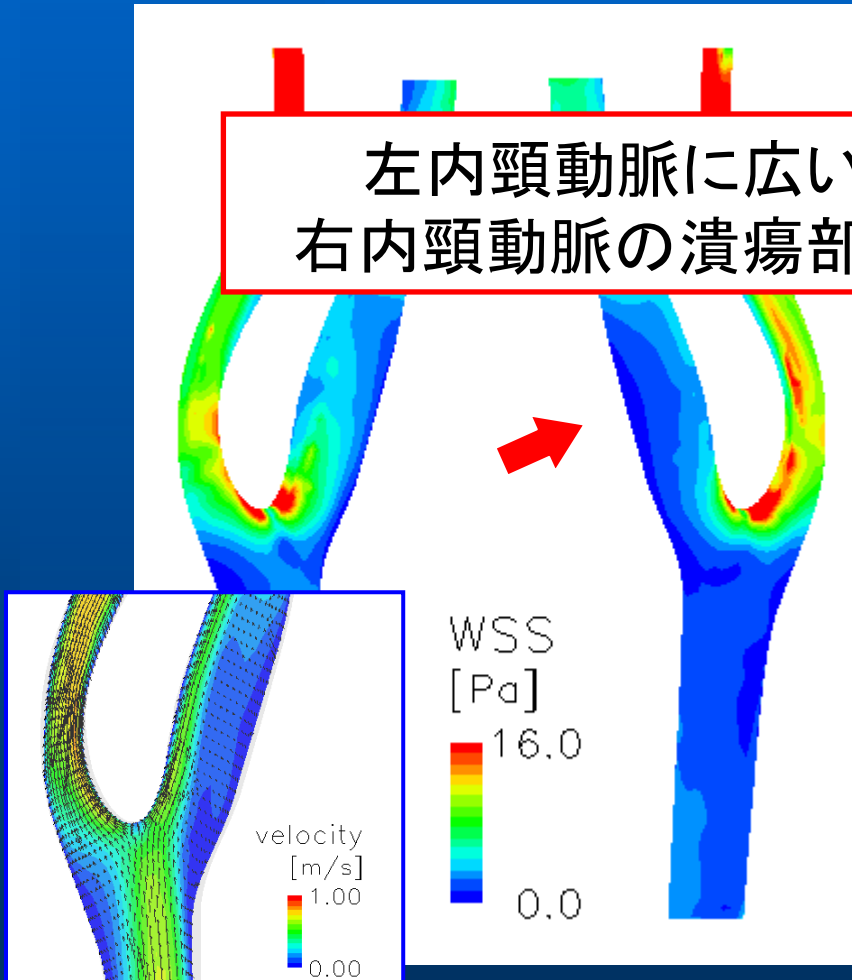
- 流入:拍動流入条件
- 流出:マルチスケール境界条件
- その他の条件は症例①と共通

解析結果

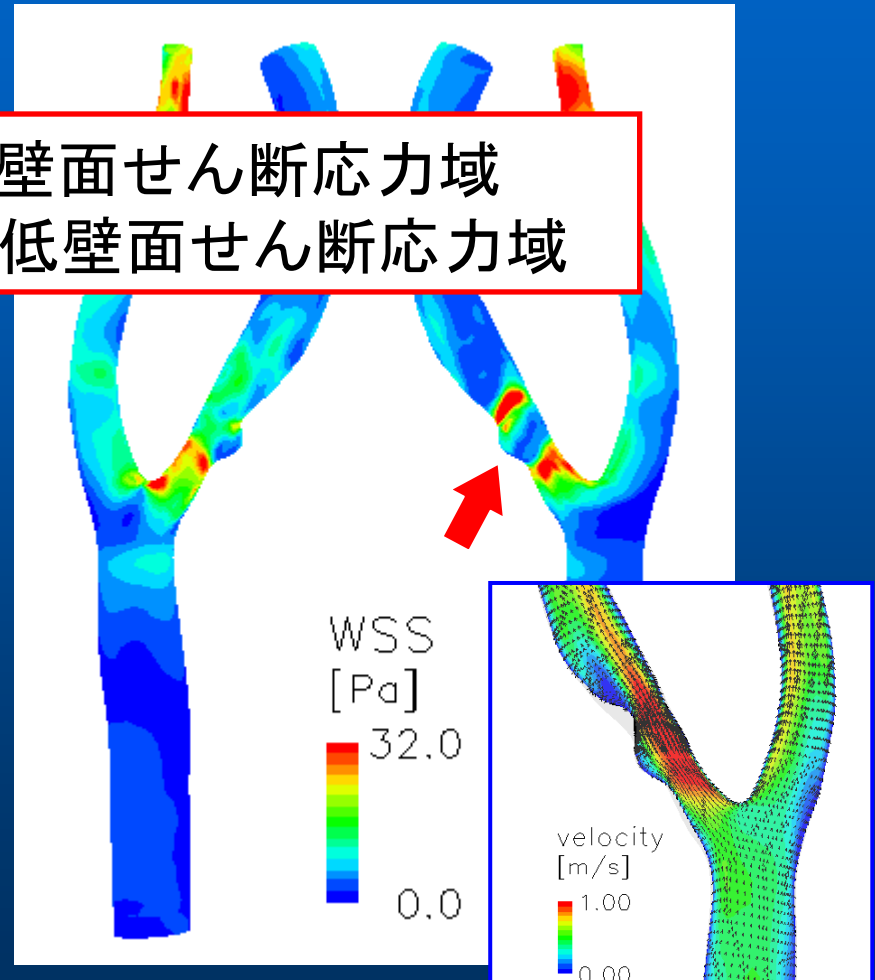
$$\text{TAWSS} = \frac{1}{T} \int_0^T |\tau_w| dt$$

– 時間平均化した壁面せん断応力分布

左内頸動脈に広い低壁面せん断応力域
右内頸動脈の潰瘍部が低壁面せん断応力域



左総頸動脈

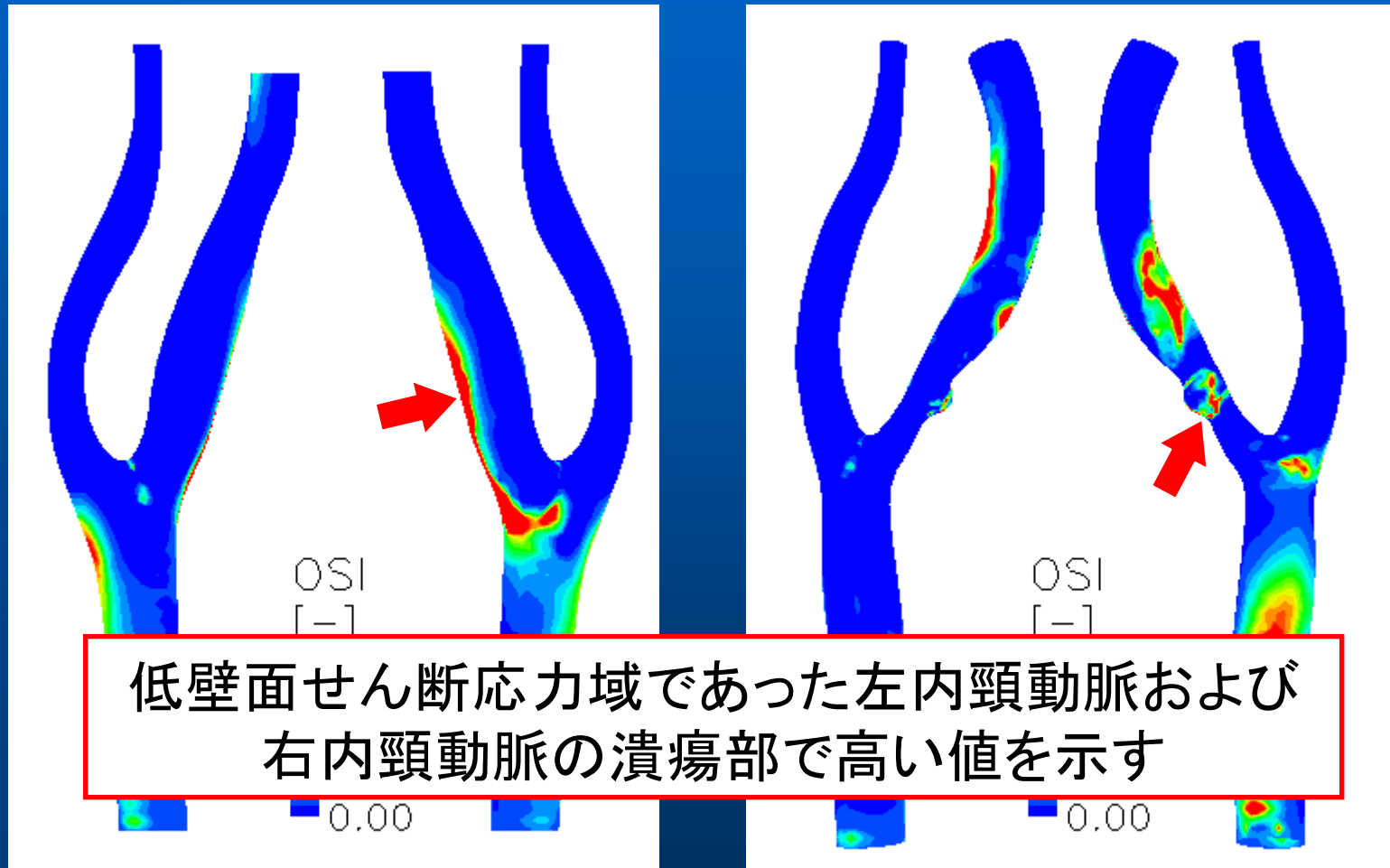


右総頸動脈

解析結果

$$\text{OSI} = \frac{\int_0^T |\tau_w^*| dt}{\int_0^T |\tau_w| dt}$$

– Oscillatory Shear Index (OSI) の分布



低壁面せん断応力域であった左内頸動脈および右内頸動脈の潰瘍部で高い値を示す

左総頸動脈

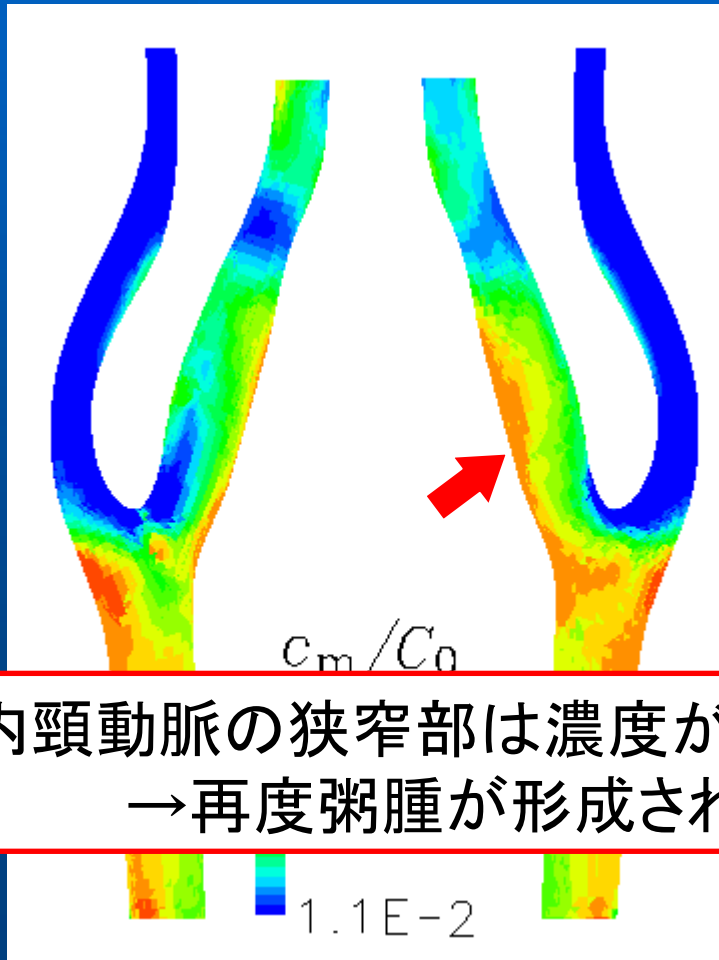
右総頸動脈

解析結果

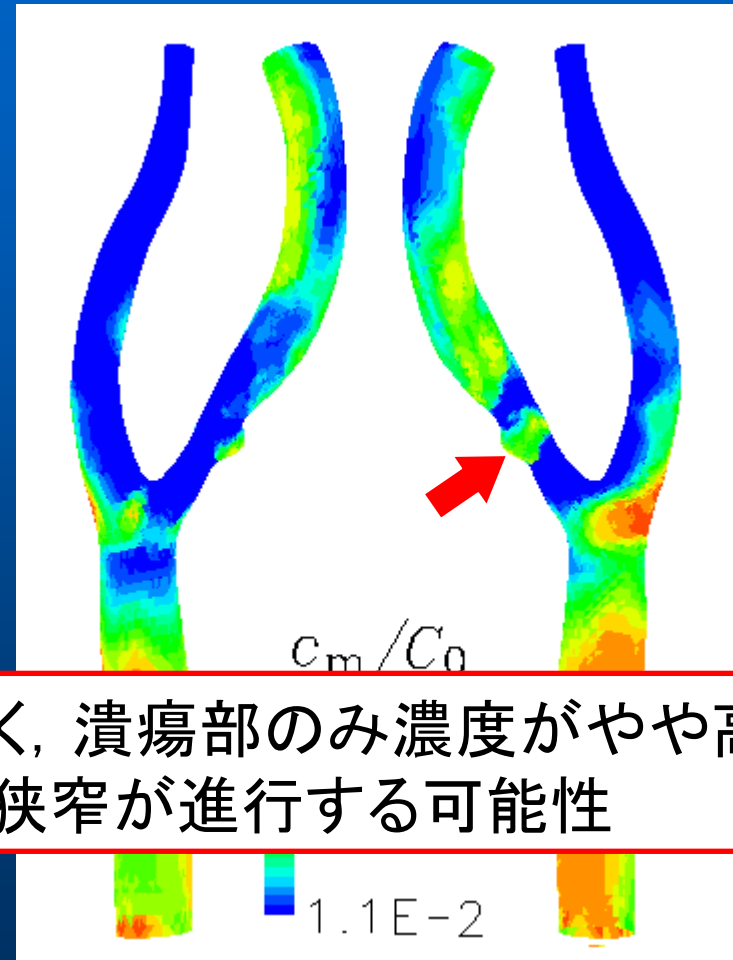
$$J_v = L_p(\Delta p - \sigma_d \Delta \pi)$$

$$J_s = P\Delta c + (1 - \sigma_f) \frac{\Delta c}{\ln(c_l/c_w)} J_v$$

– 内膜直下での濃度分布(流入境界の濃度 C_0 で規格化)



左総頸動脈



右総頸動脈

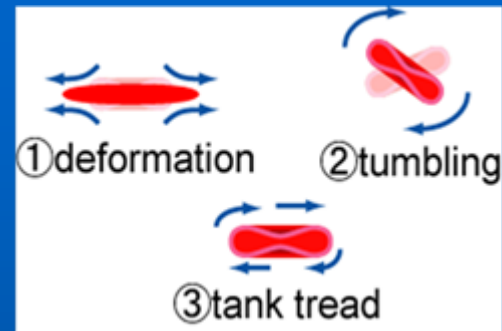
右内頸動脈の狭窄部は濃度が低く、潰瘍部のみ濃度がやや高い
→再度粥腫が形成され、狭窄が進行する可能性

赤血球と血漿の相互作用の可視化

赤血球と周囲流動の同時計測

赤血球

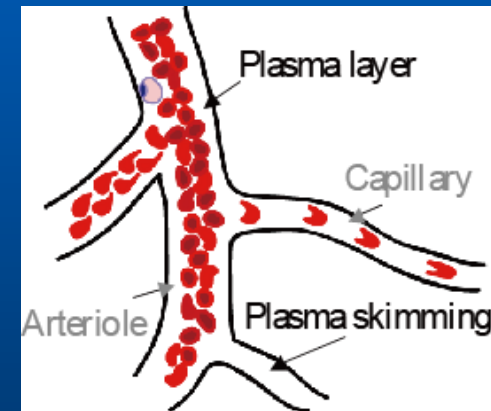
- 血液中体積の45%程度を占める
- 直径 $8\mu\text{m}$ の両凹円板形状で膜構造を持ち、高い変形能を有する
- 周囲流体との相互作用で様々な挙動を示す
i.e 軸集中、タンブリング(回転)、タンクトレッド(膜の回転)



赤血球の挙動

微小循環系(管径 $100\mu\text{m}$ 以下)において

- 流れと赤血球のサイズスケールが近くなる
 - ⇒ 赤血球の挙動の影響が増加
 - ⇒ 血流が非ニュートン性の流動挙動を示す
- i.e 流動抵抗の低下



Mchedlishvili, 200
微小循環における血液

微小循環系での血流の特徴を知るためには



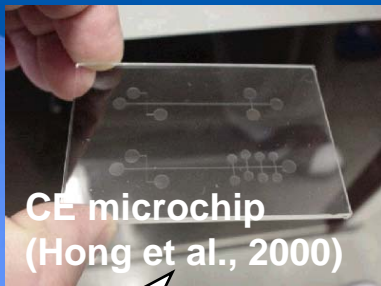
赤血球と周囲流体との相互作用の解明が必要

マイクロ流体デバイスシステム

● マイクロTASを構成する流体素子, またはその組み合わせ

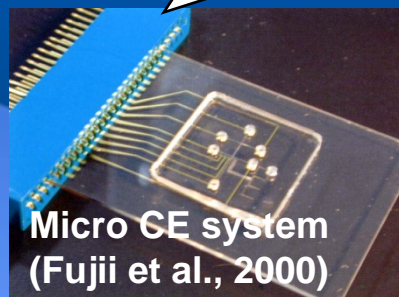
- MEMS技術により作られた微小スケールのチャネル, バルブ, ポンプ, センサ, ミキサー, リアクターなど流体を利用した微小デバイス, あるいはそれらを集積化したシステム

単純



DNA分離用
電気泳動チップ

電極パターンも集積化
高度な電気泳動システム



ポンプ, バルブ, ミキサーを集積化してシステムチックに制御



複雑

● 幅広いアプリケーション分野

- 化学, 生化学, バイオ, 医療, 製薬, ナノ, 環境など
(ゲノム解析, タンパク質分析, 医療診断, イムノアッセイ, 環境測定, ティシューエンジニアリング)

流れを可視化する

流れの可視化と画像処理を組み合わせ
て流速を測定する技術

高精度化

- 撮影手法の進歩
- 画像解析手法の発展

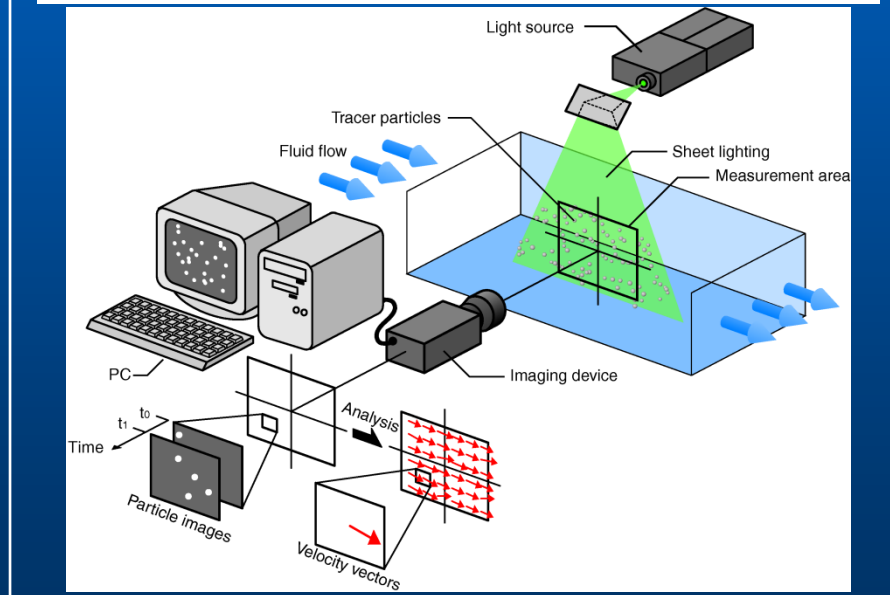
高次元化

- 2Dから3Dへ
- 2Cから3Cへ
- 時系列計測(4D)

高解像度化

- 空間的, 時間的
- ハードの進歩
- 画像解析手法の発展

粒子画像流速測定法: PIV (Particle Image Velocimetry)



複合化

- 速度場 + α
- 濃度, 温度, 圧力
- 同時複数物理量計測

高速処理化

- 計算機能力の向上
- 解析アルゴリズムの工夫

異分野への 応用

- 流れに関わるすべての分野
- 医学, 生物

実用的・標準的な流体計測手法へ発展

マイクロPIVとは

「マイクロ流路内の流れ場を実測することができる」

定義

- 対象は数10～数100 μm の微小な流路内を流れる微小な流れ
- サブミクロンサイズのビーズをトレーサ粒子として使用
- 顕微鏡とビデオカメラを利用して、マイクロ流路内を流れる粒子画像を観察・撮影
- PIV画像解析アルゴリズムを利用して流速を算出

特徴

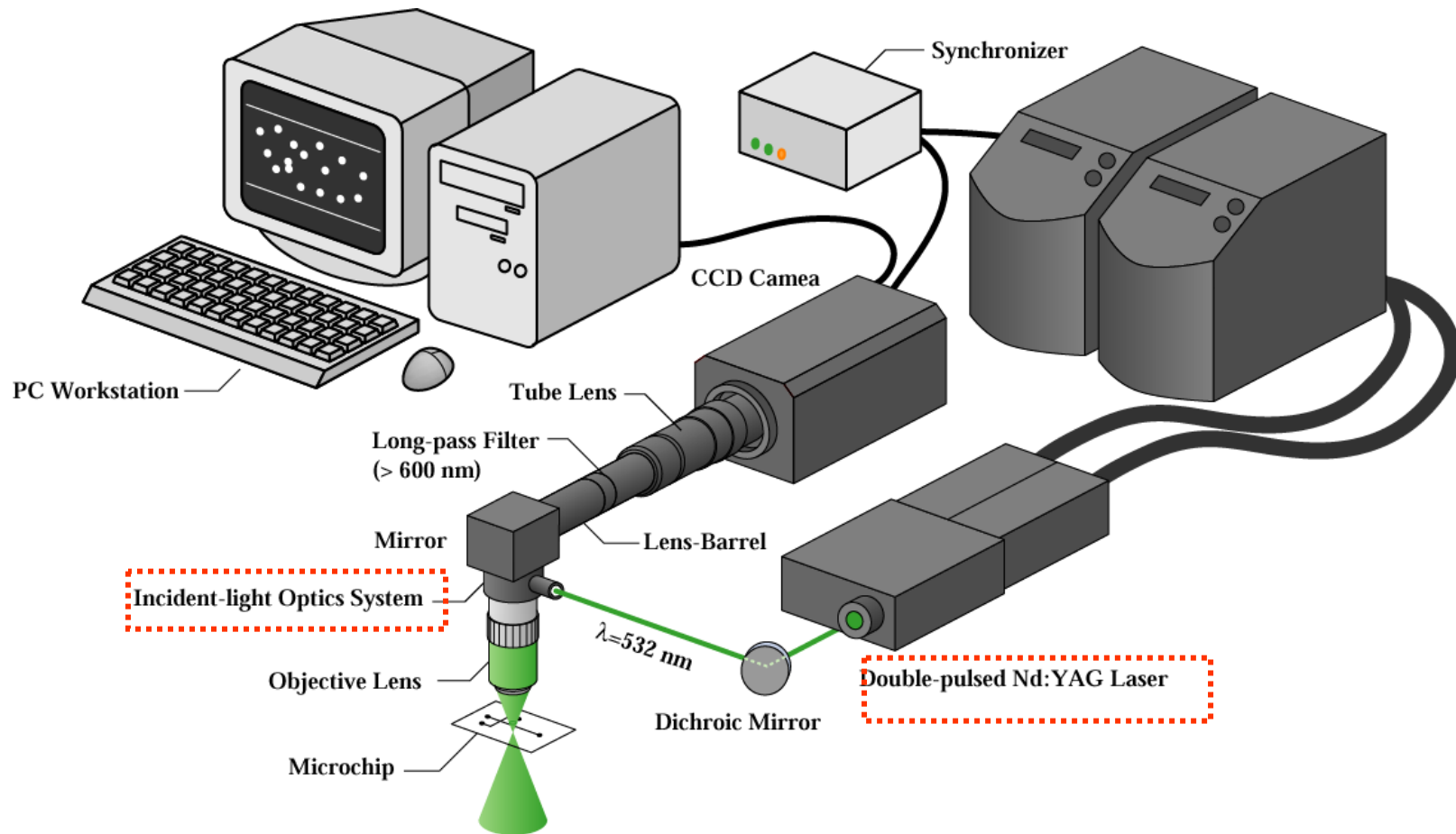
- 基本的にPIVの特徴を受け継いでいる
...非侵襲計測(画像計測), 間接計測, 場の計測, 瞬時計測など.
- 最大の特徴は, 「流れ場が見えれば測れる」

↑
「 μ TAS」の開発分野から注目

マイクロPIVシステム

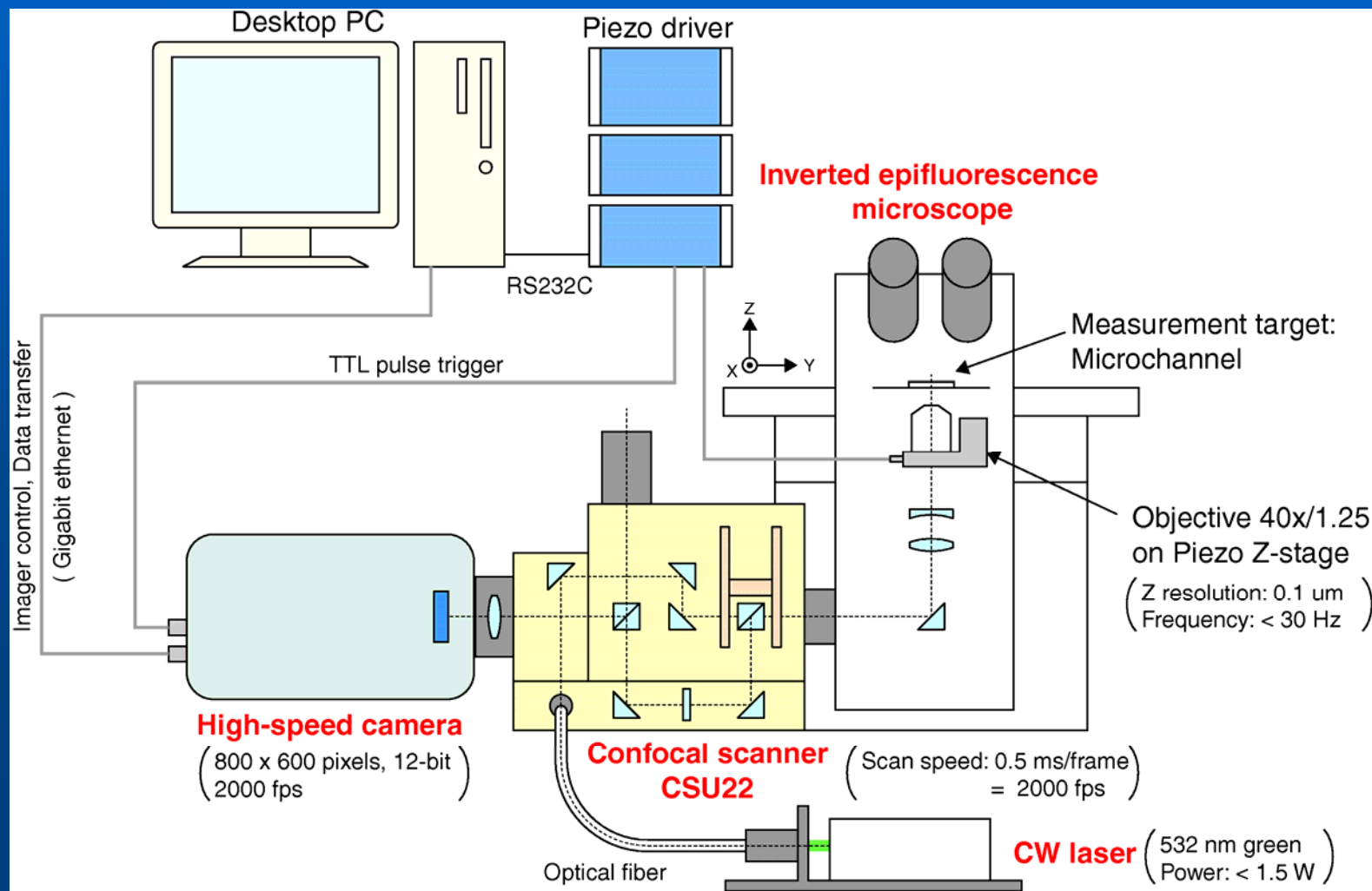
—実験装置—

- Schematic diagram



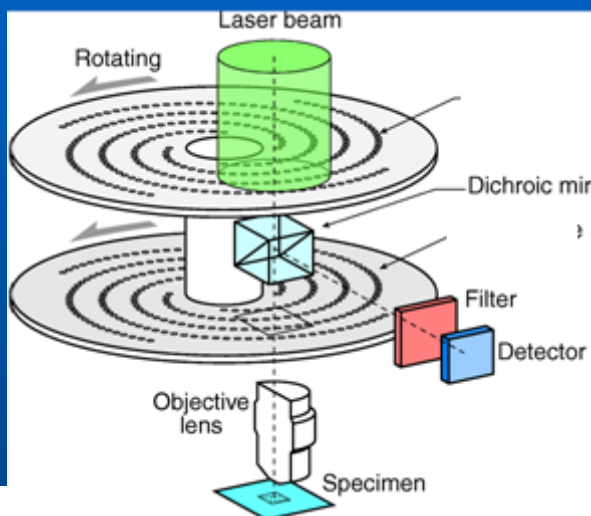
共焦点マイクロPIVシステム

- 計測システム図

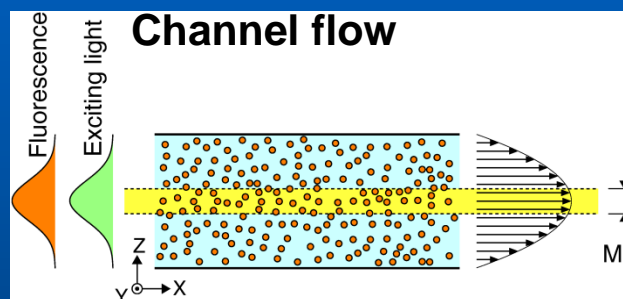


共焦点マイクロPIV

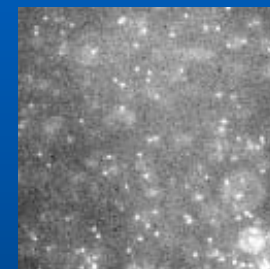
- 共焦点画像を形成するマイクロレンズとピンホールアレイを高速で回転することにより、被写界深度の浅い、シャープなPIV画像を取得できる



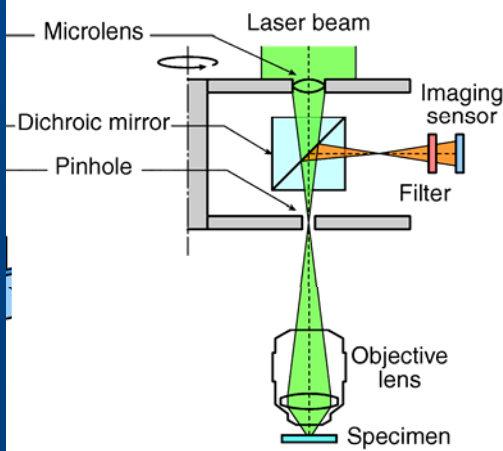
通常



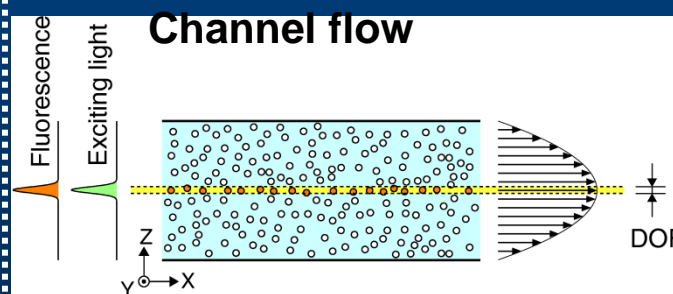
Particle image



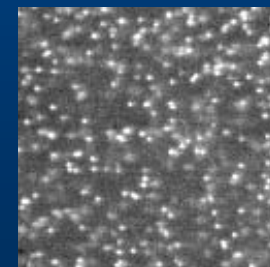
128 x 128 pixels



共焦点



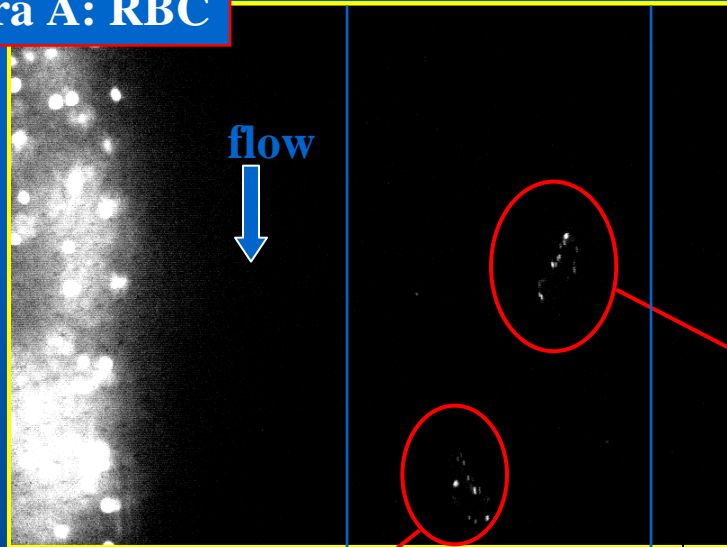
Particle image



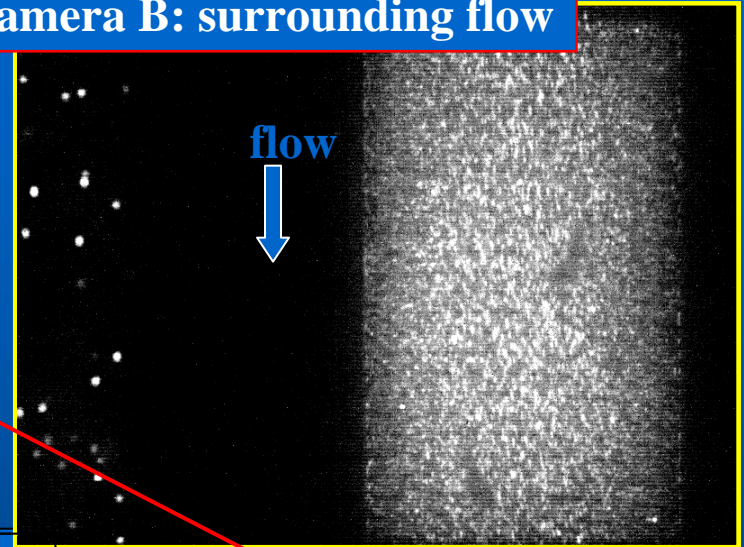
128 x 128 pixels

Tank-tread motionの可視化

camera A: RBC

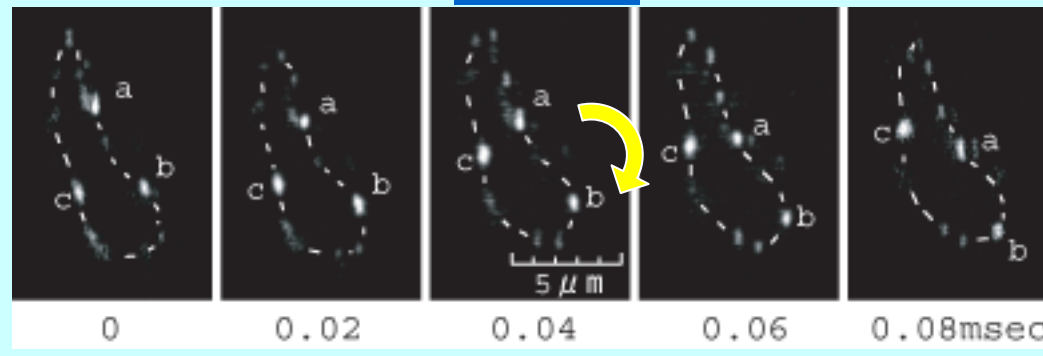


camera B: surrounding flow

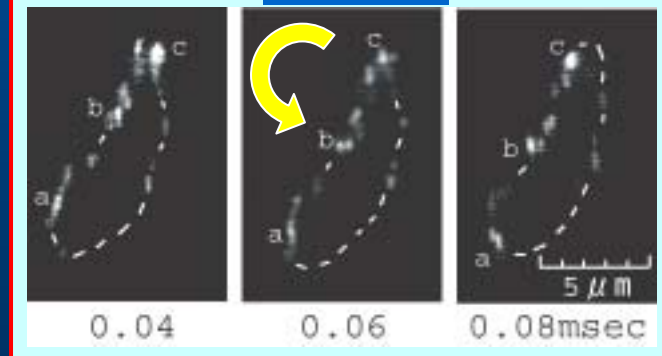


0.08msec

RBC A



RBC B

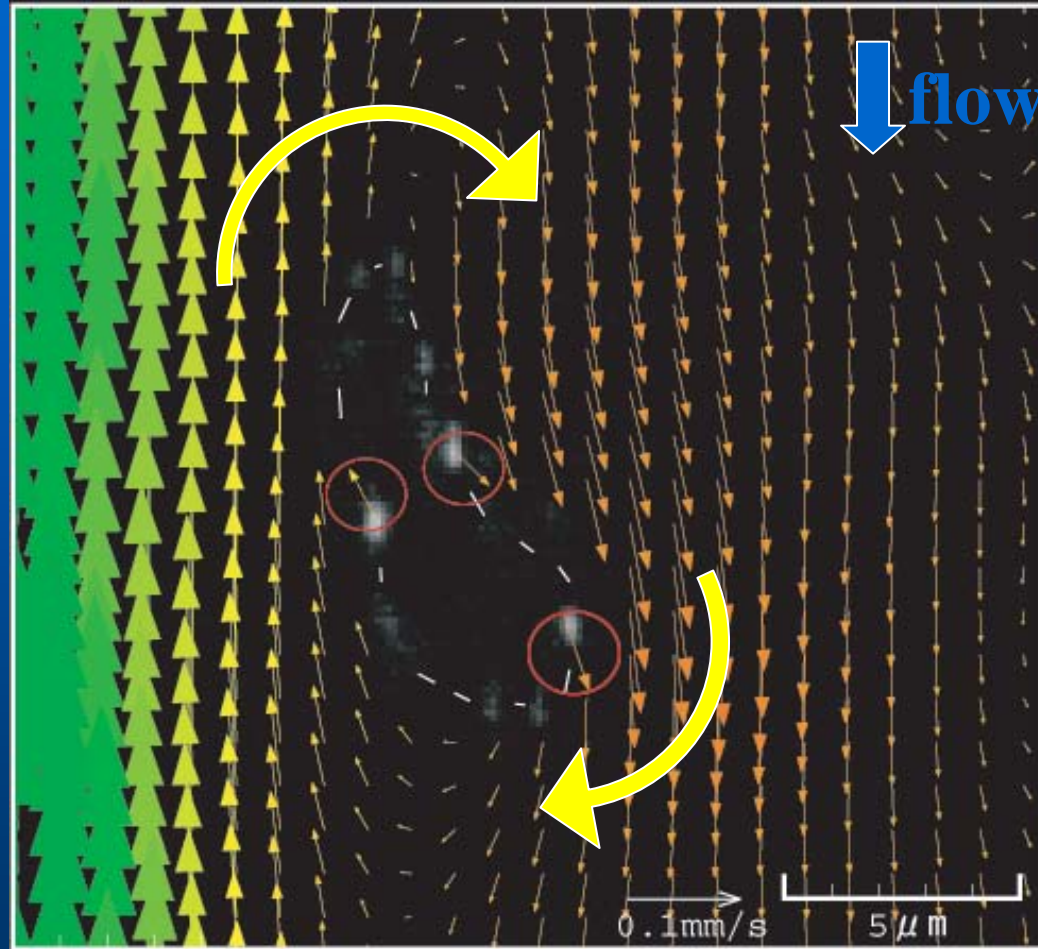


赤血球が並進している際に膜が回転している(タンクトレッド運動)が確認された

単一赤血球と周囲流体の相互作用

~赤血球の重心に対する相対速度~

RBC A ($t = 0.04\text{ms}$)



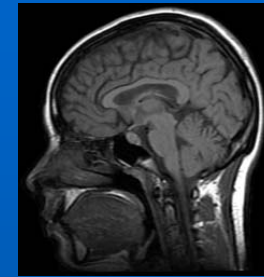
周囲流体が赤血球を回り込むように流れている様子が確認できる

今後の展望

シミュレーション技術の 医学・医療分野での利用展開



医用画像・医療計測
技術の発展

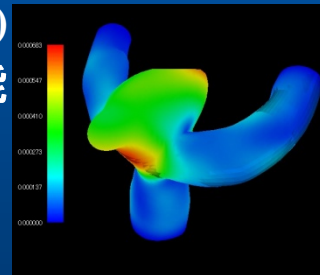
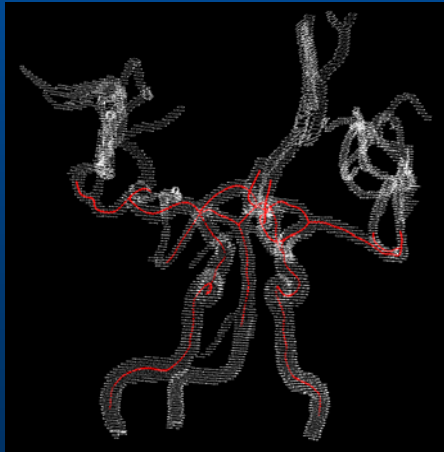


データの可視化
による診断

シミュレーション技術
(M-SPhyR Circulation)



患者個別 (Patient-Specific)
に対応可能



手術シミュレーション
データベース化へ

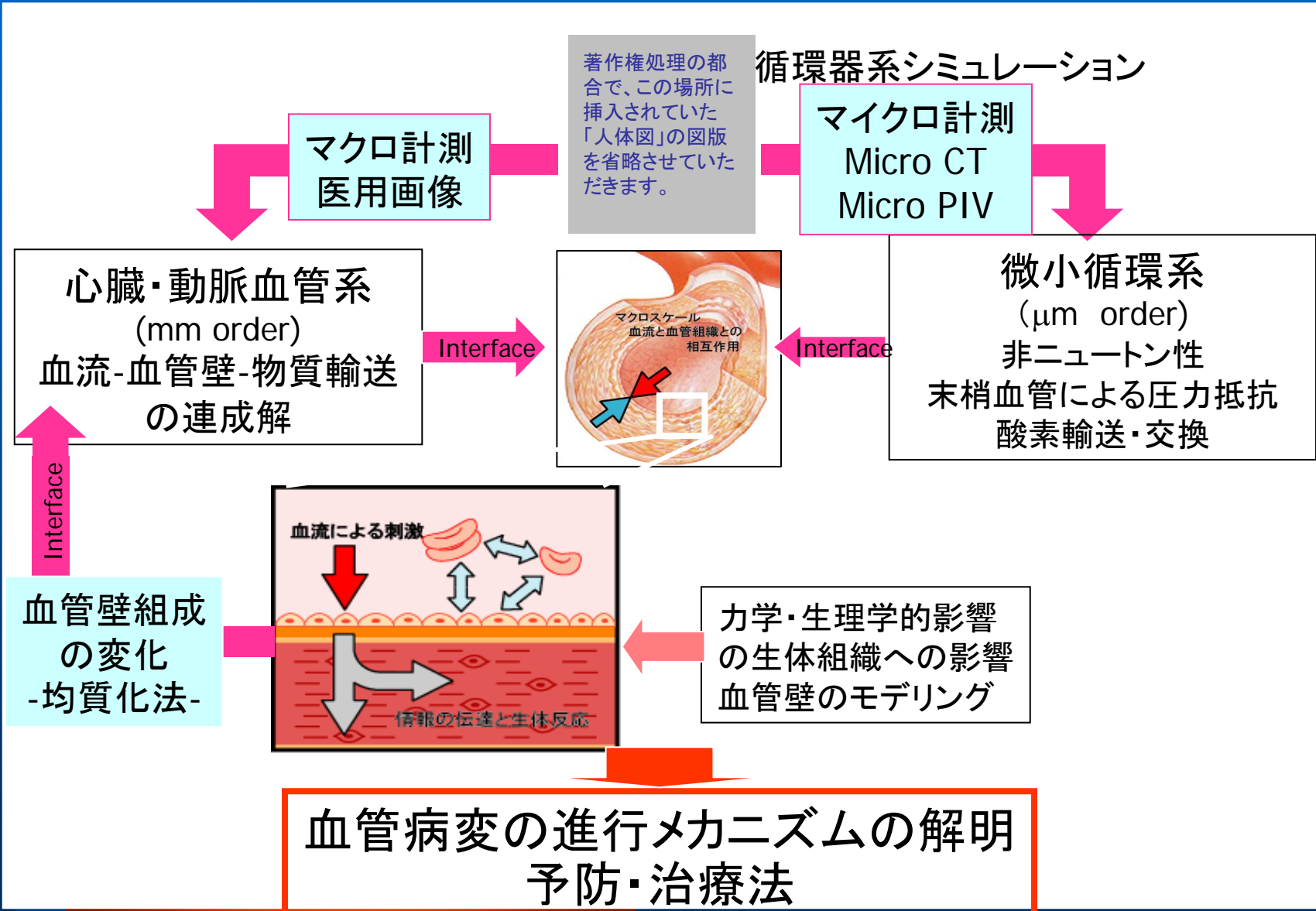
病状進行予測

手術計画・
手術後予測



高度な情報の提供による安全・安心な医療に貢献

循環器系統合シミュレーション

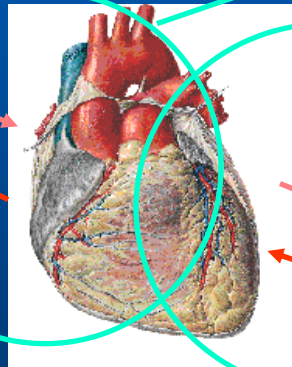


今後の展望

m-scale

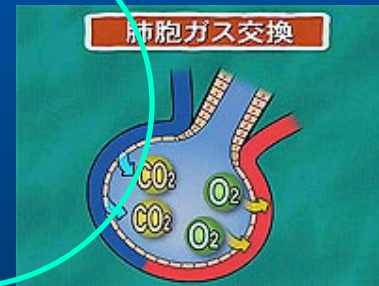
著作権処理の都合で、この場所に挿入されていた「人体図」の図版を省略させていただきます。

mm-scale



- ・循環器全体の血流モデル
- ・血流数値解析モデル

μ m-scale



- アテローム性疾患
- ・壁面せん断応力を得る血流数値解析モデル
- ・アテロームの成長モデル



循環器系全体

特定部位

物質輸送

血小板

スケール間の相互作用を考慮に入れた血行力学の検討

ご清聴ありがとうございました。