平滑筋活性状態での血管壁の変形挙動に対する構成式*

村上 澄男^{*1}, 山田 宏^{*2}, 田中英一^{*1}A Constitutive Model of Blood Vessels
in State of Smooth Muscle Activation

Sumio MURAKAMI, Hiroshi YAMADA, and Eiichi TANAKA

A constitutive model for blood vessels is formulated with special emphasis on smooth muscle activation. The activation of smooth muscle gives rise to the contraction of blood vessels and changes in their mechanical properties. Thus, we first characterize the state of activation by employing the stretch ratio between the stress-free configurations in the active and the passive conditions and by representing the material constants of the pseudo-strain energy function in terms of the measure of activation. The pseudo-strain energy function was expressed in the form of the polynomial of the second strain invariant. The proposed constitutive model was employed to simulate some previous data of canine arteries in different sites or in different degrees of activation. It was observed that the present model can describe the mechanical behavior of blood vessels with various types of deformation properties in activated states and of those in a wide range of activated conditions.

Key Words: Biomechanics, Constitutive Equation, Finite Deformation Theory, Blood Vessel, Smooth Muscle Activation, Pseudo-strain Energy Function

1. 緒 言

血管の力学的特性は、その生理学および病理学的諸現象の機構の解明とも密接に関連し、これまで多くの研究が報告されている^{(1)~(9)}。特に血管壁は、その平滑筋活性状態では、収縮が起こるとともに、伸展性(変形しやすさ)も変化し、非活性状態とは異なった力学的挙動を示す^{(1)~(5)}。このため、平滑筋の活性状態ならびに非活性状態のおおのこの場合の血管壁の変形挙動については、力学的側面から広範な研究が行われてきた。わけても非活性状態での血管壁の力学的挙動に対しては、多くの研究がなされ、擬似ひずみエネルギー関数(ヒステリシスループの負荷側と除荷側で異なる材料定数を決定する)を用いた弾性構成式や、履歴依存性を考慮した非弾性構成式が数多く提案されてきた^{(6)~(9)}。

これに対して、活性状態での血管に対しては実験的研究が中心であり、ノルエピネフリン(NE)やKClのような血管収縮剤を用い、血管活性化の程度および変形特性へのその濃度の影響、および前者が神経刺激作

用と平滑筋細胞に対する直接作用の複数の作用を有するのに対し、後者では平滑筋細胞への直接作用のみであることから来る収縮機構の差異の影響などが、in vitro で検討されている⁽¹⁾。これにより、血管の力学的特性の活性化に伴う変化を伸展性の変化と収縮性としてとらえ、それを力学的特性を表すパラメータを用いて整理した報告がなされている^{(1)~(4)}。すなわち、円筒状血管試料に内圧を負荷し、血管内圧と外径の関係を得て、それから増分弾性係数、増分に対するスティフネスパラメータなどを用い、これを活性化による血管壁の伸展性の変化の指標として用いている^{(1)~(3)}。また収縮性に対しては、同じ内圧での非活性状態での外径と活性状態での外径との差を非活性状態での外径で除した外径変化率が用いられてきた^{(2)~(4)}。

非活性状態の血管とは異なり、このような活性状態の血管の変形挙動に対する力学的研究はきわめて少ない。たとえば、原川ら⁽⁵⁾は内圧-外径関係をロジスティック形の方程式で表現し、活性状態に対し式中の2係数の決定を行っている。しかし、このようなパラメータないしは近似式では、活性時の血管壁の力学的特性の変化に対する指標を与えることにとどまり、非活性から活性状態に至る多様な状態における血管壁の変形挙動に対する力学的解析を行うには不都合である。本

* 平成元年3月11日 東海支部第38期総会講演会において講演, 原稿受付 昭和63年8月25日。

^{*1} 正員, 名古屋大学工学部 (〒464-01 名古屋市千種区不老町)。

^{*2} 正員, 名古屋大学大学院。

研究ではこの目的のために、活性化に対応したパラメータを導入し、活性状態の血管壁の力学的構成式を定式化するとともに、この提案を内圧-外径関係に関する活性状態での実験⁽³⁾⁽⁴⁾と比較し、検討する。

2. 構成式の定式化

活性状態での血管壁の変形挙動を適切に記述する構成式はまだ提案されていない。この理由は第1に、活性化の機構が力学的に十分把握されていないことにあり、第2に、定量的に活性状態を表現するのが容易ではなく、活性状態での血管壁の変形挙動に関して再現性のある実験を行うことが困難なことにある。

この論文では、活性化に伴う血管壁の収縮度および力学的特性の変化に着目し、活性状態での血管壁の力学的構成式を定式化する。その際、血管壁は均質かつ非圧縮で、その変形特性は等方であると仮定し、また、非活性状態では壁内に残留応力が存在しないものとする。さらに、変形挙動に見られるヒステリシスに対しては、擬似ひずみエネルギー関数の概念を用い、荷重側と除荷側の曲線に対し、異なる材料定数の決定を行うことにより変形挙動の記述をする。血管壁の形状は中空円筒とし、その荷重条件として、軸方向一様伸び、かつ一様内圧負荷、外圧零の場合を考える。一般に、血管壁変形時のひずみは50%程度にも達しうから、以下では有限変形理論に基づいた定式化を行う。

2.1 非圧縮等方体の軸対称変形 前述のように、血管壁の変形挙動を、非圧縮等方体の擬似ひずみエネルギー関数 W によって表現する。ただし、有限変形理論の基礎関係式については、本論文の展開上必要なものだけを示すにとどめる。

非圧縮等方体の応力-ひずみ関係式は、コーシー応力テンソル τ^{ij} を用い、次式で表される⁽¹⁰⁾。

$$\tau^{ij} = \Phi G^{ij} + \Psi B^{ij} + p g^{ij} \quad (1)$$

$$I_3 = 1 \quad (2)$$

ここで、 p は未定係数であり、また Φ , Ψ , B^{ij} は

$$\Phi = 2(\partial W / \partial I_1), \quad \Psi = 2(\partial W / \partial I_2) \quad (3)$$

$$B^{ij} = I_1 G^{ij} - G^{ir} G^{js} g_{rs} \quad (4)$$

で与えられる。ここで、 G^{ij} , g^{ij} は、それぞれ物体の変形前と変形後の埋込み座標の反変計量テンソルであり、さらにひずみ不変量 I_1 , I_2 , I_3 は

$$\left. \begin{aligned} I_1 &= G^{rs} g_{rs} \\ I_2 &= G^{rs} g^{rs} I_3 \\ I_3 &= g/G \end{aligned} \right\} \quad (5)$$

で定義される。ただし、 G および g は、それぞれ G_{ij} および g_{ij} の行列式である。

いま、軸方向一様伸び、一様内圧負荷を受ける中空

円筒の変形前と変形後の円柱座標をそれぞれ (R, Θ, Z) および (r, θ, z) とすると

$$r = \lambda_\theta(r) R, \quad \theta = \Theta, \quad z = \lambda_z Z \quad (6)$$

のような関係を得る。ここで $\lambda_\theta(r)$ と λ_z は、それぞれ円周方向および軸方向の伸長比であり、また半径方向の伸長比は

$$\lambda_r = dr/dR \quad (7)$$

で表される。したがってひずみ不変量は、伸長比を用いて

$$\begin{aligned} I_1 &= \lambda_r^2 + \lambda_\theta^2 + \lambda_z^2 \\ I_2 &= \lambda_r^{-2} + \lambda_\theta^{-2} + \lambda_z^{-2} \\ &= \lambda_\theta^2 \lambda_z^2 + \lambda_z^2 \lambda_r^2 + \lambda_r^2 \lambda_\theta^2 \quad (8) \\ I_3 &= \lambda_r^2 \lambda_\theta^2 \lambda_z^2 \end{aligned}$$

のように書き、また式(2)の非圧縮条件は

$$\lambda_r \lambda_\theta \lambda_z = 1 \quad (9)$$

で表される。

一方、コーシー応力テンソル τ^{ij} に対する物理成分

$$\sigma_{ij} = \sqrt{g_{ij}/g^{ii}} \tau^{ij} \quad (10)$$

を導入し、指標1, 2, 3にそれぞれ r, θ, z 方向を対応させれば、平衡方程式は次のようになる。

$$\partial \sigma_{11} / \partial r + (\sigma_{11} - \sigma_{22}) / r = 0 \quad (11)$$

また境界条件は

$$\left. \begin{aligned} \sigma_{11} &= -p_i, \quad \text{at } r = r_i \\ \sigma_{11} &= 0, \quad \text{at } r = r_0 \end{aligned} \right\} \quad (12)$$

で表される。ここで p_i は内圧であり、 r_i および r_0 は、それぞれ内半径と外半径である。

式(11)と式(12)から、内圧 p_i と外半径 r_0 (あるいは内半径 r_i) との関係式

$$\begin{aligned} p_i &= \int_{r_i}^{r_0} (1/\xi) [(\lambda_\theta^2 - \lambda_z^2) \Phi \\ &\quad + \lambda_z^2 (\lambda_\theta^2 - \lambda_z^2) \Psi] d\xi \quad (13) \end{aligned}$$

を得る。上式より、内圧 p_i を負荷したときの円筒の内、外半径 r_i , r_0 が得られる。ここで血管壁の非圧縮性から

$$\pi(R^2 - r_i^2) = \pi(r^2 - r_i^2) \lambda_z \quad (14)$$

が成り立ち、円周方向伸長比は

$$\lambda_\theta(r) = 1 / \sqrt{\lambda_z + (R^2 - r_i^2) \lambda_z / r^2} \quad (15)$$

と書ける。他の伸長比成分についても r の関数として表せることから、式(13)の被積分項は r の関数である。したがって各内圧 p_i に対し、血管壁内の応力-ひずみ分布を計算することができる。

2.2 血管壁に対する構成式 非圧縮等方超弾性体に対するひずみエネルギー関数はひずみの第1および第2不変量 I_1 , I_2 の関数として

$$W = W(I_1, I_2) \dots\dots\dots (16)$$

のように表される。この式の具体的な形としては、次のような多項式表示が考えられる⁽¹¹⁾。

$$W = \sum_{r=0}^{\infty} \sum_{s=0}^{\infty} C_{rs} (I_1 - 3)^r (I_2 - 3)^s, \\ C_{00} = 0 \dots\dots\dots (17)$$

ただし、 C_{rs} は材料定数である。

上式の特異形である Mooney (1940) 材料のひずみエネルギー関数は、その線形項だけで記述される。また Rivlin-Saunders (1951) は式 (17) 中の $I_1 - 3$ の線形項と $I_2 - 3$ の関数 $F(I_2 - 3)$ の和で、Klosner と Segal (1969) は $F(I_2 - 3)$ を $I_2 - 3$ の三次式にしてひずみエネルギー関数を表現した。

本研究では、ゴム状材料と血管壁の変形挙動の類似性に着目し、また血管各部位の非活性、活性両状態の変形挙動を的確に記述できるようにするため、式 (17) のひずみエネルギー関数を次の形に選んだ。

$$W = C_1(I_2 - 3) + C_2(I_2 - 3)^2 \\ + C_3(I_2 - 3)^3 + C_4(I_2 - 3)^4 \dots\dots\dots (18)$$

ここで $C_i (i=1, \dots, 4)$ は材料定数である。

2.3 活性化の力学的表現 前述のように、活性状態では血管壁の収縮が見られ、また変形挙動についても伸展性 (変形しやすさ) が変化する。そこでまず、非活性状態では血管壁には残留応力が存在しないと仮定する。これに対し血管壁中の平滑筋は、活性化により収縮することが知られている。したがって活性化の無負荷状態では、非活性状態の無負荷時の基準配置を参照すると、初期ひずみが存在することになる。

いま、血管壁内の微小体積要素において、非活性状態での変形前の基準配置から変形後の現在配置への変形こう配テンソルを F とする。また、活性状態での無負荷時の基準配置から非活性状態での基準配置への変形こう配テンソルを F_0 とする。このとき活性状態での変形こう配テンソル F' は

$$F' = FF_0 \dots\dots\dots (19)$$

と表せる。ここで考えている軸対称変形問題において上式を成分表示すると、その対角成分は次のように書ける。

$$\left. \begin{aligned} \lambda'_r &= \lambda_r \lambda_{r0} \\ \lambda'_\theta &= \lambda_\theta \lambda_{\theta 0} \\ \lambda'_z &= \lambda_z \lambda_{z0} \end{aligned} \right\} \dots\dots\dots (20)$$

ここで $\lambda_r, \lambda_\theta, \lambda_z$ は F の、 $\lambda_{r0}, \lambda_{\theta 0}, \lambda_{z0}$ は F_0 の、 $\lambda'_r, \lambda'_\theta, \lambda'_z$ は F' のそれぞれ対角成分であり、非対角成分はすべて零である。ただし非圧縮条件より

$$\lambda_{r0} \lambda_{\theta 0} \lambda_{z0} = 1 \dots\dots\dots (21)$$

が成り立つ。

実際の変形は F で表されるが、以下では活性状態の変形は、 F の成分の代わりに F' の成分である式 (20) で表すことにする。また、血管壁の収縮の際には直径が小さくなるから、 $\lambda_{\theta 0}$ を 1 より大きくとり、 λ_z については変化しない ($\lambda_{z0} = 1$) と仮定する。これにより、血管壁内の微小体積要素の収縮が表現でき、式 (21) を考慮すると λ_{r0} は $1/\lambda_{\theta 0}$ に等しくなる。さらにこのとき、非活性状態の基準配置を参照すると、ひずみが零でないときに無応力状態が存在することになる。ただし実際の収縮の場合には、 $\lambda_{\theta 0}$ は半径 r に依存するが、本研究では血管壁内で $\lambda_{\theta 0}$ を一定値とした。これは、壁内での平均的な意味での収縮を表現するものと考えることができ、活性化に伴う血管の変形特性の変化に対しては、式 (18) の材料定数の変化により表現する。すなわち本研究では、血管収縮剤の濃度を活性化の程度を表すパラメータとし、収縮度を表す伸長比 $\lambda_{\theta 0}$ と式 (18) 中の材料定数 C_1, C_2, C_3, C_4 を、その関数として表すことにする。

3. 計算結果とその検討

3.1 シミュレーションに用いた実験結果 2 章で提案した力学モデルによって実際の活性状態における血管壁の変形挙動がどの程度表現でき、かつ、活性化に伴って構成式中の材料定数 C_1, C_2, C_3, C_4 と収縮度 $\lambda_{\theta 0}$ がどのように変化するかを調べるため、血管外径に対する内圧の負荷側経路について計算機シミュレーションを行った。

以下では検討の対象として、2 種類の実験結果を用いる。まず第 1 は、Cox⁽⁴⁾ が雑種成犬から摘出したけい動脈、腸骨動脈、腎動脈、腸間膜動脈、内胸動脈、冠状動脈の 6 部位の動脈に対して行った実験結果である。彼は、これらの部位の血管に対して、生理食塩水中での非活性状態と高濃度 K^+ による活性状態において、0.027 kPa/s (0.2 mmHg/s) の速度で 0 kPa { 0 mmHg } から 33.3 kPa (250 mmHg) まで内圧を加えて、その内圧-外径関係を測定した。一方、第 2 の実験結果は長澤ら⁽³⁾ によるものである。彼らは雑種成犬の摘出伏在動脈を用い、Krebs-Ringer 液 (KRS) 中で非活性状態を保つとともに、活性状態は KCl 50 mmol/L、ノルエピネフリン (NE) 5×10^{-6} mol/L、 10^{-5} mol/L により実現させた (本研究では、KCl による活性化のデータは使用しなかった)。実験に際しては、非活性状態では 0.40 kPa/s (3 mmHg/s) の速度で、一方活性状態では 0.13 kPa/s (1 mmHg/s) の速度で、0 kPa { 0 mmHg } から 33.3 kPa (250 mmHg) の範囲で連続的に内圧の加圧、減圧を繰返して内圧-外径関係

のデータを得ている。なお計算機シミュレーションの際には、無負荷時の血管の内・外径 d_i , d_o と、負荷時における一定軸方向伸長比 λ_z の値が必要である。しかし、いずれの実験結果においてもこれらの値は示されていないので、前述の Cox の実験については、Takamizawa-Hayashi の雑種犬のけい動脈における実験データ⁽⁸⁾の一つ

$d_i=2.411$ mm, $d_o=3.541$ mm, $\lambda_z=1.72\cdots$ (22)
をすべての部位に対して用いた。また長澤らの実験に対しては、非活性状態の内圧零のときの外径が実験結果と一致するように定め、次に示す値を用いた、

$d_i=1.25$ mm, $d_o=1.45$ mm, $\lambda_z=1.62\cdots$ (23)
活性状態の動脈壁の内圧-外径関係の負荷曲線は血管部位により異なるが、これらは図 1 に示した Cox

(a) けい動脈

(b) 腸骨動脈

(c) 腎動脈

(d) 腸間膜動脈

(e) 内胸動脈

(f) 冠状動脈

図 1 動脈各部位の活性、非活性状態における内圧-外径関係のシミュレーション結果

の実験結果などから次の三つのタイプに分類できる。すなわち、その第1は下に凸の指数関数形の曲線(タイプ1)、第2はタイプ1とは逆に上に凸の曲線(タイプ2)、さらに第3は内圧の低い範囲では上に凸で、途中に変曲点を有し、内圧の高い範囲では下に凸である曲線(タイプ3)である。本論文では、このような3タイプの内圧-外径曲線に対し、提案した力学モデルを用いて非活性、活性状態両方の曲線に対し、材料定数と収縮度 λ_0 の決定を行った。

3.2 各種部位の動脈の力学的挙動に対するシミュレーション 図1のように、Coxの実験結果は、内圧 p_i のときの外径 $d_0(p_i)$ を非活性状態の内圧零のときの外径 $d_0(0)$ で除した値を用いて整理されている。この内圧-外径関係の非活性、活性両状態での実験結果に対する計算機シミュレーション結果を、図1の実線で示す。また、その際の材料定数と収縮度 λ_0 の値を表1に示す。

活性状態の材料定数は次の手順によって決定した。まず、活性化による収縮度を表す伸長比 λ_0 は材料定数 C_1, C_2, C_3, C_4 に依存しない量であり、活性状態の内圧-外径曲線の内圧零での外径に一致するよう、これを決定する。式(18)中の材料定数 C_1, C_2, C_3, C_4 は、シミュレーション結果が実験結果とよく一致するように決定すればよい。

図1と表1に示した結果から、本力学モデルを用いることにより、先に述べた三つのタイプの活性状態の内圧-外径曲線をほぼ表現できることがわかった。また、表1の活性状態と非活性状態の材料定数を比較すると、活性状態では、 I_2-3 の三次以上の項の係数 C_3, C_4 が小さくなり、零あるいは零に近い値をとっている。さらに、腎動脈と腸間膜動脈の活性状態のようなタイプ2の曲線については、 I_2-3 の2次までの項でおおよそ表現できることがわかる。

3.3 活性化各段階における血管壁の力学的挙動に対するシミュレーション 3.2節では、本力学モデルにより、3タイプの活性状態の血管壁の内圧-外径関係を定性的に表現できることが示された。次に、長澤らの異なる活性状態における内圧-外径関係の実験結果に対して計算機シミュレーションを行い、その結果を図2と表2に示す。

まず表2では、材料定数と収縮度 λ_0 をNEの濃度の関数として示す。活性化の程度が増すと λ_0 は増加し、先の実験結果のタイプ2の場合と同様、活性状態では構成式中の I_2-3 の三次以上の項が零となり、 I_2-3 の二次以下の低次の項が支配的になることがわかる。また図2に見られるように、活性化の各段階の内

圧-外径関係の実験結果は式(18)によってよく表現されている。これから、活性化の程度の連続的変化の様子を表現することは、実験データの不足によりできないが、血管収縮剤の濃度を活性化のパラメータとした収縮度 λ_0 の変化と材料定数により、活性化による血管壁の変形挙動をよくモデル化しうることが確かめられた。

4. 結 言

本論文では、平滑筋活性状態の血管壁の変形挙動に対する構成式モデルを提案し、その結果を各種部位の血管壁と二つの活性段階にある血管壁の力学挙動のシミュレーションに適用し、妥当性を検討した。

表1 動脈各部位に対する材料定数と収縮度

Site	Condition	C_1	C_2	C_3	C_4	λ_0
Carotid	Passive	1.0	0.5	0.02	0.02	1.0
	Active	1.2	0.15	0.01	0	1.5
Iliac	Passive	1.0	0.4	0	0.04	1.0
	Active	3.4	0.2	0	0.0005	1.5
Renal	Passive	1.0	0.18	0	0.027	1.0
	Active	2.4	0.25	0	0	1.8
Mesenteric	Passive	1.0	0.4	0	0.07	1.0
	Active	2.4	0.19	0	0	1.8
Internal Thoracic	Passive	5.5	0.4	0	0.01	1.0
	Active	3.0	0.45	0	0.001	1.2
Coronary	Passive	0.6	0.1	0	0.038	1.0
	Active	1.5	0.1	0	0.01	1.15

表2 活性状態, 非活性状態に対する材料定数と収縮度

Condition	C_1	C_2	C_3	C_4	λ_0
KRS	6	0	0	2	1.0
NE, $5 \times 10^{-6} M$	40	0	0	0	1.47
NE, $10^{-5} M$	35	10	0	0	1.55

図2 異なる活性段階における内圧-外径関係のシミュレーション結果

まず血管壁の内圧-外径関係のヒステリシスループに対する擬似ひずみエネルギー関数を検討し、これをひずみ不変量 I_2 を用いた多項式によって表現した。つづいて、平滑筋活性化による血管壁の変形挙動の変化を、血管壁の収縮と変形特性の変化としてとらえ、これを表現した。このとき前者に対しては、活性状態の基準配置から非活性状態の基準配置への変形こう配テンソルの一つの主値、円周方向伸長比 λ_θ を変化させて、活性化の程度（大きさ）と対応させ、一方、後者に対しては、構成式中の材料定数の変化により表現した。これらはいずれも活性化のパラメータの関数とし、ここでは血管収縮剤の濃度の関数とした。最後に、活性化させた場合の内圧-外径関係の実験結果と本構成式による計算機シミュレーション結果とを比較し、検討した。

実験によって測定された6部位の血管壁に対する活性状態の内圧-外径曲線の形は、主に三つのタイプに分類できるが、本論文で提案した力学モデルは、そのいずれのタイプもほぼ表現できることがわかった。また活性化の各段階の力学的挙動を検討するため、異なった濃度の血管収縮剤、ノルエピネフリン(NE)で処

理した血管の内圧-外径曲線のシミュレーションも行った。この結果、NEの濃度を平滑筋活性化のパラメータとし、NEの濃度の関数として血管収縮度 λ_θ と材料定数 C_1, C_2, C_3, C_4 を表現することにより、非活性状態から活性化の各段階における広範囲の血管壁の変形挙動をモデル化できることを示した。

文 献

- (1) 奥村, 日本外科宝函, 46(1977), 244.
- (2) 長澤・ほか5名, 脈管学, 20(1980), 221.
- (3) 長澤・ほか5名, 脈管学, 20(1980), 313.
- (4) Cox, R. H., *Am. J. Physiol.*, 234(1978), H 542.
- (5) 原川・ほか2名, 日本バイオレオロジー学会誌, 2(1988), 102.
- (6) 沖野・ほか2名編, 心臓血管系の力学と基礎計測, (1980), 85, 講談社サイエンティフィク.
- (7) Fung, Y. C., *Biomechanics: Mechanical Properties of Living Tissues*, (1981), Springer-Verlag.
- (8) Takamizawa, K. and Hayashi, K., *J. Biomech.*, 20(1987), 7.
- (9) 田中・山田, 機論, 54-505, A(1988), 1670.
- (10) Green, A. E. and Adkins, J. E., *Large Elastic Deformations*, 2nd ed., (1970), Oxford Univ. Press.
- (11) Oden, J. T., *Finite Elements of Nonlinear Continua*, (1972), 217, McGraw-Hill, Inc.; 山田監訳, 非線形連続体の有限要素法, 1, 2, (1979), 培風館.