混合体理論に基づく冠循環数理モデルの定式化*

陳 献^{*1}, 杉 浦 清 了^{*2}
砂 川 賢 二^{*3}, 久 田 俊 明^{*4}Formulation of the Theoretical Model of Coronary Circulation
Based on Mixture TheoryXian CHEN^{*5}, Seiryō SUGIURA,
Kenji SUNAGAWA and Toshiaki HISADA^{*5} Digital Medicine Initiative, Kyushu University,
3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka-shi, Fukuoka, 812-8582 Japan

The disorder of the coronary circulation system, which supplies blood for the working heart, may cause ischemic heart disease such as myocardial infarction, angina pectoris. On the other hand, the interaction between intramyocardial pressure and coronary blood flow is recognized to be an important factor that influences the hemodynamics of coronary circulation. In this work, a multiphasic model for coronary circulation system is proposed based on mixture theory by treating the myocardial matrix and the blood in hierarchical coronary system as solid phase and multi-fluid phase respectively. The governing equations and constitutive relations have been derived by applying conservation laws and entropy inequality in the framework of mixture theory. The microscopic properties, such as the viscosity of blood or the compliance of the micro vessel are represented by their macroscopic counterparts. The abilities of representing the characteristic behavior of coronary system have been confirmed by numerical examples.

Key Words: Biomechanics, Medical Engineering, Finite Element Method, Coronary Circulation, Mixture Theory

1. 緒言

心臓への血液供給を行う冠循環の障害は虚血性心疾患と呼ばれる心筋梗塞, 狭心症などの重篤な症状をもたらすため, 冠循環メカニズムの解明は臨床医学上重要な意義を持っている。ほかの臓器とは異なり, 冠循環では心臓から血液を拍出する収縮期には冠動脈血流は少なく, 動脈圧が低下する拡張期には多く流れる「拡張期優位」, またそれとは逆に冠静脈では「収縮期優位」が特徴として知られる。またそのメカニズムは心筋内血液容量の変化や心筋圧に抵抗する血管弾性などに依存するが, 特に心筋収縮による心筋圧に大きく影響を受ける⁽¹⁾。一方, 冠循環血管系は図1に示すように樹状構造を持ち, 心外膜側の太い血管は細い血管に分岐しながら心室壁を穿通し心内膜側に到達し, 最終的に冠血管系の末梢は図2に示すように細動脈と細静脈として毛細血管床に埋め込まれる。このような樹状

構造における各階層 (compartment) の血管は異なる生理学的機能 (例えば, 細動脈の抵抗血管機能⁽²⁾など) と組織学的形態 (径や湾曲, 分岐など) に基づく力学的特徴 (血液流れに対する抵抗など) を持ち, また, 微小動脈・毛細血管・微小静脈からなる微小循環系は心筋への血液供給に重要な役割を果たしている。従って, 臨床応用を目指した冠循環モデル化においては, 上述の生理学的, 力学的特徴, 即ち, 心筋圧, 各階層血流に対する抵抗や血管弾性及び微小循環を表現できることが要求される。

従来, 冠動脈における「拡張期優位」及び収縮期に心臓壁内層から外層に向かう逆流, また冠静脈における「収縮期優位」などの現象に対して主に電気回路モデルによる説明が試みられてきた。しかし, このような現象論的モデルではある程度の現象は説明可能であるが, 観察限界を超えたミクロ現象, 特に毛細血管による心筋内血液容量調節機能を再現し分析することは困難である。一方, 心筋内全ての血管をモデル化し 1 次元的な流れ解析によって冠循環における血行動態を解析する試みもなされているが⁽³⁾, 重要な毛細管レベルの再現は困難であり, また心筋収縮との連成も未だ手が付けられていない。

* 原稿受付 2008 年 5 月 19 日。

^{*1} 正員, 九州大学デジタルメディスン・イニシアティブ
(☎ 812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1)。^{*2} 東京大学大学院新領域創成科学研究科 (☎ 113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1)。^{*3} 九州大学大学院医学研究院。^{*4} 正員, フェロー, 東京大学大学院新領域創成科学研究科。

E-mail: xchen@digital.med.kyushu-u.ac.jp

Fig. 1 Casts of pig right coronary artery (Reproduced from Kassab et al. ⁽⁴⁾ with permission of American Physiological Society in the format Journal via Copyright Clearance Center)

Fig. 2 Photomicrographs in pig left ventricle: 70- μm -thick section taken ~ 3.9 mm from epicardial surface shows several neighboring arterioles (a) feeding a capillary bed and a nearby venule (v) draining it (Reproduced from Kassab et al. ⁽⁴⁾ with permission of American Physiological Society in the format Journal via Copyright Clearance Center)

一方、一種のマルチスケール解析手法として、マクロ的対象物をミクロ的各成分からなる混合体とみなし、ミクロ成分間の相互作用の平均的特性をマクロ的挙動に反映させる混合体理論⁽⁶⁾を生体シミュレーションに導入するアプローチが提案されている⁽⁶⁾。混合体理論に基づく冠循環モデル化に関する先行研究としては Huyghe らのグループが提案した一連の階層型混合体モデルの開発が挙げられる⁽⁷⁻¹³⁾。これらの先駆的研究では、動脈から毛細血管さらに静脈に至る冠循環系を連続的階層構造として捉え、階層を表す新たな次元変数を導入した混合体モデル化を提案している。これにより、冠循環系における細動脈、細静脈、毛細血管など

の組織学的形態も生理学的機能も異なる血管系を各自の階層変数に対応させ、それぞれに適した物理的特性を導入することが可能となる。本研究では Huyghe らの研究にならって以下のように冠循環系の階層的構造を表す。即ち、各階層における血液を異なる流体相、心室壁をこれらの流体相と心筋基質による固体相からなる多相混合体とみなして微小循環のモデル化を行う。また、各階層の血管系における血流に対する抵抗を透過率(permeability)、各階層間の血液流れに対する抵抗を転送係数(transfer coefficient)、各階層の血管弾性をコンプライアンスとして定義する。さらに心筋圧は心筋基質の固体相と各階層血液の流体相の非圧縮性を通じて、また心筋内血液容量は混合体における各流体相の体積率を通じて反映させる。しかし、Huyghe らの定式化では、構成則を導く際に導入した有効応力の物理的意味づけが不明確なため、流体相ひいては混合体の応力について適切な定義がされていないと考えられる。この点に関しては、1996 年までの理論的モデル化を主体とした研究^(7,8,10,11)、その後の冠循環への応用^(12,13)、さらに最近では2001 年の骨格筋の灌流⁽⁹⁾への応用においても改善されていない。これに対し、本研究では混合体理論に基づき、各種保存則、エントロピーの不等式及び固体相と流体相の非圧縮仮定より厳密に各相及び混合体の構成則を導く。これによってより合理的構成則を導出できることを第3章で述べる。以上のモデル化により、冠循環の血行動態、動脈硬化や血栓などによる冠循環障害の病態をより合理的に表現することを目指して、まず上記の階層的混合体に基づく冠循環数理モデルの定式化を行い、数値解析例を通じて提案したモデルの有効性について検証を行う。

2. 冠循環混合体モデルの基礎式

本節ではまず混合体理論の基礎式を導入する。混合体理論では、各相が同時に同じ空間位置を占めるとして、着目する任意の空間微小体積では各相が連続的に分布し、各相における質量、運動量、エネルギー保存則及び熱力学第二法則が成り立つと仮定している。小動脈、小静脈より細い血管及び毛細血管がほぼ心筋内に満遍なく分布しているため、図3に示すように心筋基質を固体相、各階層の血液を異なる流体相とすれば、心臓壁に多相混合体の仮定を適用できると考えられる。

混合体微小体積 dv に対する固体相微小体積 dv^s 及び第 i 階層流体相微小体積 dv^i の比を体積率 ϕ^s 及び ϕ^i として

$$\phi^s = \frac{dv^s}{dv}, \quad \phi^{f^i} = \frac{dv^{f^i}}{dv} \quad (1)$$

と定義すれば、飽和状態において

$$\sum \phi^\alpha = 1 \quad (\alpha = s, f^1, f^2, \dots, f^n) \quad (2)$$

の関係を満足する。また、混合体積における各相の見かけの質量密度(apparent density) ρ^α は実質質量密度(true density) ρ_r^α から次のように定義される。

$$\rho^\alpha = \phi^\alpha \rho_r^\alpha \quad (3)$$

Fig. 3 Mixture model of heart wall

2・1 質量保存則 他相との質量交換率を ξ^α とし α 相に関する質量保存則は次のように与えられる。

$$\frac{\partial \rho^\alpha}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho^\alpha \mathbf{v}^\alpha) = \xi^\alpha \quad (4)$$

固体相と流体相の間で化学反応などによる質量交換を生じない場合は次式が成り立つ。

$$\xi^s = 0, \quad \sum_{f^i} \xi^{f^i} = 0 \quad (5)$$

2・2 運動量保存則 他相との質量交換に伴う運動量増加率を $\xi^\alpha \mathbf{v}^\alpha$ 、他相との相互作用力を π^α とし、 α 相に関する運動量保存則は次式で与えられる。

$$\rho^\alpha \frac{D^{(\alpha)} \mathbf{v}^\alpha}{Dt} = \nabla \cdot \boldsymbol{\sigma}^\alpha + \rho^\alpha \mathbf{b}^\alpha + \pi^\alpha \quad (6)$$

$\mathbf{v}^\alpha$ 、 $\boldsymbol{\sigma}^\alpha$ 及び $\rho^\alpha \mathbf{b}^\alpha$ はそれぞれ α 相の速度、応力及び体積力を表わしている。各階層の流体相は互いに接続され、また流体相と固体相間の質量交換はないため、混合体全体に関しては次の条件が適用される。

$$\sum_\alpha \pi^\alpha = 0 \quad (7)$$

各相間の質量交換による運動量の変化が無視できるとして、混合体の応力は次式で表すことができ⁽⁶⁾

$$\boldsymbol{\sigma} = \sum_\alpha \boldsymbol{\sigma}^\alpha = \boldsymbol{\sigma}^s + \sum_{f^i} \boldsymbol{\sigma}^{f^i} \quad (8)$$

式(7)を考慮して、式(6)を各相について総和をとることにより、混合体の運動方程式が次のように得られる。

$$\sum_\alpha \rho^\alpha \frac{D^{(\alpha)} \mathbf{v}^\alpha}{Dt} = \nabla \cdot \boldsymbol{\sigma} + \sum_\alpha \rho^\alpha \mathbf{b}^\alpha \quad (9)$$

2・3 エネルギー保存則 内部エネルギーを ε^α 、運動エネルギー密度を $\mathbf{v}^{\alpha^2}/2$ 、他相から受ける作用力による機械的仕事率を $\pi^\alpha \cdot \mathbf{v}^\alpha$ 、他相との内部エネルギー密度の交換を $\hat{\varepsilon}^\alpha$ とし、 α 相に関するエネルギー保存則は次式によって表される。

$$\rho^\alpha \frac{D^{(\alpha)} \varepsilon^\alpha}{Dt} = \boldsymbol{\sigma}^\alpha : \mathbf{L}^\alpha - \nabla \cdot \mathbf{q}^\alpha + r^\alpha + \hat{\varepsilon}^\alpha \quad (10)$$

但し、 $\mathbf{L}^\alpha$ は変形速度勾配テンソル、 $\mathbf{q}^\alpha$ 及び r^α は混合体表面からの熱流及び内部熱源密度である。準静的問題として運動エネルギーを無視し、また熱力学的均一状態を仮定すれば、混合体全体に対して次の条件が課される。

$$\sum_\alpha (\pi^\alpha \cdot \mathbf{v}^\alpha + \hat{\varepsilon}^\alpha) = 0 \quad (11)$$

2・4 エントロピー不等式 混合体内温度 T の分布が均一であると仮定し、単位質量のエントロピー密度を s^α 、他相との質量交換に伴うエントロピーの流入率を $\xi^\alpha s^\alpha$ とし、温度の時間的変化を無視して次式で定義される Helmholtz 自由エネルギー

$$\Phi^\alpha = \varepsilon^\alpha - Ts^\alpha \quad (12)$$

を用いると、混合体全体のエントロピー不等式は

$$-\sum_\alpha \rho^\alpha \frac{D^{(\alpha)} \Phi^\alpha}{Dt} + \sum_\alpha \boldsymbol{\sigma}^\alpha : \mathbf{L}^\alpha - \sum_\alpha \pi^\alpha \cdot \mathbf{v}^\alpha \geq 0 \quad (13)$$

となる。

2・5 非圧縮条件 心筋基質及び血液の非圧縮性

$$\frac{D^{(\alpha)} \rho_r^\alpha}{Dt} = 0 \quad (14)$$

を仮定すると次式が得られる。

$$\frac{\partial \phi^\alpha}{\partial t} + \nabla \cdot (\phi^\alpha \mathbf{v}^\alpha) = \theta^\alpha \quad (15)$$

ここで

$$\theta^\alpha = \xi^\alpha / \rho_r^\alpha \quad (16)$$

は単位混合体積における α 相に流入した体積を表している。式(15)を各流体相について総和を取り、さらに式(5)及び飽和条件式(2)を導入することにより次式が導かれる。

$$\nabla \cdot \mathbf{v}^s + \sum_{f^i} \nabla \cdot \mathbf{w}^{f^i} = 0 \quad (17)$$

但し、

$$\mathbf{w}^{f'} = \phi^{f'} (\mathbf{v}^{f'} - \mathbf{v}^s) \quad (18)$$

は流体相の相対流速である。さらに展開すると次式が得られる。

$$\sum_{\alpha} \phi^{\alpha} \text{tr} \mathbf{L}^{\alpha} + \sum_{f'} (\mathbf{v}^{f'} - \mathbf{v}^s) \cdot \nabla \phi^{f'} = 0 \quad (19)$$

3. 構成則及び空間的・階層的流動則

本節では、本研究の理論的核心である、階層的多相混合体冠循環モデルにおける固体相、流体相の構成則、さらに、空間的に共存する同一階層内の流れ及び同じ空間位置での階層的流れを支配する流動則の導出を行う。

3・1 エントロピー不等式の展開 非圧縮条件式(19)を Lagrange 未定乗数 p によりエントロピー不等式(13)に導入すると、非圧縮条件を考慮した等価のエントロピー不等式が得られる。

$$\begin{aligned} & -\sum_{\alpha} \rho^{\alpha} \frac{D^{(\alpha)} \Phi^{\alpha}}{Dt} + \sum_{\alpha} \sigma^{\alpha} : \mathbf{L}^{\alpha} - \sum_{\alpha} \pi^{\alpha} \cdot \mathbf{v}^{\alpha} \\ & + p \left[\sum_{\alpha} \phi^{\alpha} \text{tr} \mathbf{L}^{\alpha} + \sum_{f'} (\mathbf{v}^{f'} - \mathbf{v}^s) \cdot \nabla \phi^{f'} \right] \geq 0 \quad (20) \end{aligned}$$

任意物理量 A に対し、 α または β 相を参照した物質時間微分間の関係は次式として得られる。

$$\frac{D^{(\alpha)} A}{Dt} = \frac{D^{(\beta)} A}{Dt} + (\mathbf{v}^{\alpha} - \mathbf{v}^{\beta}) \cdot \nabla A \quad (21)$$

また、固体相の変形勾配テンソル $\mathbf{F}^s$ を導入すれば、 $J^s = \det \mathbf{F}^s$ は固体相の体積変化率を表すため、固体相物質の非圧縮性仮定より変形前後の固体相体積率は次式で関連付けられる。

$$\phi_0^s = J^s \phi^s \quad (22)$$

密度の関係式(3)、非圧縮条件式(14)及び式(22)より次式が得られる。

$$\rho^s \frac{D^{(s)} \Phi^s}{Dt} = \frac{1}{J^s} \frac{D^{(s)} \Phi_0^s}{Dt} \quad (23)$$

ここで Φ_0^s は基準配置での単位混合体体積における固体相の Helmholtz 自由エネルギーである。

心筋基質はコラーゲン線維などからなる固体相としてひずみエネルギーを持つほか、各階層の血管もひずみエネルギーを持ち、血管が心筋基質に固着していると仮定すると、血管のひずみエネルギーも心筋変形に寄与していると考えられる。従って、血管の変形が血液の体積率によって生じると仮定すると、固体相単位質量当りの Helmholtz 自由エネルギーの物質時間微分は次式によって与えられる。

$$\begin{aligned} \rho^s \frac{D^{(s)} \Phi^s}{Dt} &= \frac{1}{J^s} \frac{D^{(s)} \Phi_0^s}{Dt} \\ &= \frac{1}{J^s} \left(\frac{\partial \Phi_0^s}{\partial \mathbf{C}^s} : \frac{D^{(s)} \mathbf{C}^s}{Dt} + \sum_{f'} \frac{\partial \Phi_0^s}{\partial \phi^{f'}} \frac{D^{(s)} \phi^{f'}}{Dt} \right) \quad (24) \end{aligned}$$

但し、 $\mathbf{C}^s$ は固体相の右 Cauchy-Green 変形テンソルである。式(24)の展開については、まず $\partial \Phi_0^s / \partial \mathbf{C}^s$ の対称性を利用して次式が得られる。

$$\frac{1}{J^s} \frac{\partial \Phi_0^s}{\partial \mathbf{C}^s} : \frac{D^{(s)} \mathbf{C}^s}{Dt} = \frac{1}{J^s} (\mathbf{F}^s \cdot \frac{\partial \Phi_0^s}{\partial \mathbf{E}^s} \cdot \mathbf{F}^{sT}) : \mathbf{L}^s \quad (25)$$

次に非圧縮条件式(15)を用いて

$$\begin{aligned} & \frac{1}{J^s} \sum_{f'} \frac{\partial \Phi_0^s}{\partial \phi^{f'}} \frac{D^{(s)} \phi^{f'}}{Dt} \\ &= \frac{1}{J^s} \sum_{f'} \frac{\partial \Phi_0^s}{\partial \phi^{f'}} \left[\theta^{f'} - \phi^{f'} \text{tr} \mathbf{L}^{f'} - \nabla \phi^{f'} \cdot (\mathbf{v}^{f'} - \mathbf{v}^s) \right] \quad (26) \end{aligned}$$

が導かれる。一方、流体相に関しては、ひずみエネルギー、内部粘性及び各相間の拡散による散逸効果が小さいとし、また流体相の Helmholtz 自由エネルギーの変化が無視できると仮定すると、式(25)～(26)を式(20)に代入し、式(7)を利用して次式が得られる。

$$\begin{aligned} & \left[-\frac{1}{J^s} (\mathbf{F}^s \cdot \frac{\partial \Phi_0^s}{\partial \mathbf{E}^s} \cdot \mathbf{F}^{sT}) + \sigma^s + \phi^s p \mathbf{I} \right] : \mathbf{L}^s \\ & + \sum_{f'} \left[\frac{1}{J^s} \frac{\partial \Phi_0^s}{\partial \phi^{f'}} \phi^{f'} \mathbf{I} + \sigma^{f'} + \phi^{f'} p \mathbf{I} \right] : \mathbf{L}^{f'} \\ & \sum_{f'} \left[\left(\frac{1}{J^s} \frac{\partial \Phi_0^s}{\partial \phi^{f'}} + p \right) \nabla \phi^{f'} - \pi^{f'} \right] \cdot (\mathbf{v}^{f'} - \mathbf{v}^s) \\ & - \sum_{f'} \frac{1}{J^s} \frac{\partial \Phi_0^s}{\partial \phi^{f'}} \theta^{f'} \geq 0 \quad (27) \end{aligned}$$

3・2 構成則 Coleman と Noll の理論では⁽¹⁴⁾、式(27)左辺の固体相及び流体相変形速度勾配テンソル $\mathbf{L}^s$ 、 $\mathbf{L}^{f'}$ が互いに独立であり、任意の熱力学的過程に対して不等式(27)が成り立つため、これらの独立変数の係数がゼロになる必要があるとしている。従って、固体相の変形による応力を

$$\sigma_E^s = \frac{1}{J^s} (\mathbf{F}^s \cdot \frac{\partial \Phi_0^s}{\partial \mathbf{E}^s} \cdot \mathbf{F}^{sT}) \quad (28)$$

と定義し、流体相に対しては、

$$\tilde{p}^{f'} = \frac{1}{J^s} \frac{\partial \Phi_0^s}{\partial \phi^{f'}} \quad (29)$$

と定義すれば

$$\sigma^s = -\phi^s p \mathbf{I} + \sigma_E^s \quad (30)$$

$$\sigma^{f'} = -\phi^{f'} \bar{p}^{f'} \mathbf{I} \quad (31)$$

がそれぞれ固体相と流体相の構成則として得られる。ここでは、Lagrange 未定乗数 p は心筋基質の静水圧に対応しており、また血液の圧力は

$$\bar{p}^{f'} = p + \tilde{p}^{f'} \quad (32)$$

によって与えられる。さらに式(29)より、血管内外圧力差を示す経壁圧 (transmural pressure) $\bar{p}^{f'}$ は血管による Helmholtz 自由エネルギー、即ち血管弾性コンプライアンスに依存することが分かる。混合体の構成則としては式(8)、(30)~(32)より次式で与えられる。

$$\sigma = -(\phi^s p + \sum_{f'} \phi^{f'} \bar{p}^{f'}) \mathbf{I} + \sigma_E^s \quad (33)$$

一方、本論文の記号を用いると Vankan⁽¹¹⁾らによる流体相及び混合体の構成則は次のようになる。

$$\sigma^{f'} = [\tilde{\psi}^{f'} - \phi^{f'} (\tilde{p}^{f'} + p)] \mathbf{I} \quad (34)$$

$$\sigma = -p \mathbf{I} + \sigma_E^s \quad (35)$$

式(34)の $\tilde{\psi}^{f'} = \phi^{f'} \Phi^{f'}$ は単位混合体体積における流体相の自由エネルギーとされており、その具体的形式は与えられていない。また、 p は心筋圧力のはずであるが、式(35)の p は混合体の静水圧と解釈され、両者が混同されている。一方、本研究では、式(33)右辺の第1項目を混合体の静水圧とすれば、各相の体積率及び各流体相血管のコンプライアンスがそれに寄与していることが理解できる。この違いは各流体相の力学的挙動に大きく影響を及ぼすと考えられる。

3・3 空間的・階層的流動則 第 k 階層の流体相に対し、上位階層からの体積流入率を $\omega^{f^{k-1}}$ 、下位階層への体積流出率を ω^{f^k} とすれば、総体積流入率 θ^{f^k} は次のようになる。

$$\theta^{f^k} = \omega^{f^{k-1}} - \omega^{f^k} \quad (k=1, n; \omega^{f^0} = \omega^{f^n} = 0) \quad (36)$$

これにより次式が得られる。

$$\sum_{f'} \bar{p}^{f'} \theta^{f'} = \sum_{k=1, n-1} \omega^{f^k} (\bar{p}^{f^{k+1}} - \bar{p}^{f^k}) \quad (37)$$

式(30)、(31)及び(37)を式(27)に代入し、さらに流体相応力式(31)を運動方程式(6)に代入して慣性力と体積力を無視した結果を用いると式(27)は次のようになる。

$$\sum_{f'} -\phi^{f'} \nabla \bar{p}^{f'} \cdot (\mathbf{v}^{f'} - \mathbf{v}^s) - \sum_{k=1, n-1} \omega^{f^k} (\bar{p}^{f^{k+1}} - \bar{p}^{f^k}) \geq 0 \quad (38)$$

上式を満たすため、まずマトリックス定義

$$\{\beta\}^T = \left\{ -\phi^{f^1} \nabla \bar{p}^{f^1}, \dots, -\phi^{f^1} \nabla \bar{p}^{f^1}, \dots, -\phi^{f^n} \nabla \bar{p}^{f^n}, \right. \\ \left. -(\bar{p}^{f^2} - \bar{p}^{f^1}), \dots, -(\bar{p}^{f^k} - \bar{p}^{f^{k-1}}), \dots, -(\bar{p}^{f^n} - \bar{p}^{f^{n-1}}) \right\} \quad (39)$$

$$\{\gamma\}^T = \left\{ \mathbf{v}^{f^1} - \mathbf{v}^s, \dots, \mathbf{v}^{f^k} - \mathbf{v}^s, \dots, \mathbf{v}^{f^n} - \mathbf{v}^s, \right.$$

$$\left. \omega^{f^1}, \dots, \omega^{f^{k-1}}, \dots, \omega^{f^{n-1}} \right\} \quad (40)$$

を用いて式(38)を次のように書き直し、

$$\{\beta\}^T \{\gamma\} \geq 0 \quad (41)$$

二つの変数マトリックスの間に一次近似として

$$\{\beta\} = [k] \{\gamma\} \quad (42)$$

の線形関係を仮定すると、係数マトリックス $[k]$ が正定値であれば

$$\{\gamma\}^T [k] \{\gamma\} \geq 0 \quad (43)$$

が成り立つ。即ち不等式(38)を満たすことができる。

各階層間、または空間・階層間の相互作用が無視できると仮定すれば、係数マトリックス $[k]$ は対角行列となり、次の関係式が導かれる。

$$-\phi^{f'} \nabla \bar{p}^{f'} = \mathbf{k}^{f'} \cdot (\mathbf{v}^{f'} - \mathbf{v}^s), \quad i=1, n \quad (44)$$

$$\omega^{f^j} = -\kappa_j (\bar{p}^{f^{j+1}} - \bar{p}^{f^j}) \quad (45)$$

あるいは式(44)を書き直すと

$$\mathbf{w}^{f'} = -\boldsymbol{\kappa}^{f'} \cdot \nabla \bar{p}^{f'} \quad (46)$$

が得られ、式(45)と式(46)はそれぞれ階層間または空間的流れを支配する流動則となっている。式(45)の κ_j は輸送係数 (transfer coefficient) と呼ばれ、式(46)は多孔質体における Darcy 則に相当し、 $\boldsymbol{\kappa}^{f'}$ は透過係数である。

4. 大変形問題の定式化

心臓の収縮・拡張は常に変形を伴うため、本節では変形前の状態を基準配置とする大変形問題の定式化

を行う. 任意のスカラー p , ベクトルまたはテンソル $\mathbf{a}$ に対して, 変形勾配 $\mathbf{F}$ 及び $\mathbf{F}$ の行列式 J を用いた Piola 変換

$$\mathbf{A} = J\mathbf{F}^{-1} \cdot \mathbf{a} \quad (47)$$

を行うと次式が成立する⁽¹⁵⁾.

$$\nabla_0 \cdot \mathbf{A} = J\nabla \cdot \mathbf{a}, \quad \nabla p = \mathbf{F}^{-T} \cdot \nabla_0 p \quad (48)$$

ここで ∇_0 は参照配置における微分演算子である. 以下では簡潔のため固体相の変形勾配の添え字 s を省略する.

まず慣性力と体積力を無視して, 混合体の運動方程式(9)及び構成則(33)より次式が得られる.

$$\nabla_0 \cdot \left[-(\phi^s p + \sum_{f'} \phi^{f'} \bar{p}^{f'}) J\mathbf{F}^{-1} + J\mathbf{F}^{-1} \cdot \boldsymbol{\sigma}_E^s \right] = \mathbf{0} \quad (49)$$

次いで Piola 変換及び式(32)を式(46)に適用することにより各流体相における空間的流動則は次のようになる.

$$\mathbf{W}^{f'} = -\mathbf{K}^{f'} \cdot \nabla_0 \bar{p}^{f'} \quad (50)$$

但し,

$$\mathbf{K}^{f'} = J\mathbf{F}^{-1} \cdot \boldsymbol{\kappa}^{f'} \cdot \mathbf{F}^{-T} \quad (51)$$

さらに, Piola 変換及び $\dot{J} = J\nabla \cdot \mathbf{v}^s$ の関係により, 混合体全体の非圧縮条件式(17)は次のようになる.

$$\dot{J} + \sum_{f'} \nabla_0 \cdot \mathbf{W}^{f'} = 0 \quad (52)$$

また, 各階層流体相の非圧縮条件式(15)を展開し, 式(36), (45)及び Piola 変換を適用すると次式が得られる.

$$\frac{D^{(s)} J \phi^{f'}}{Dt} + \nabla_0 \cdot \mathbf{W}^{f'} = -J\kappa_{k-1} (\bar{p}^{f'} - \bar{p}^{f'^{k-1}}) + J\kappa_k (\bar{p}^{f'^{k+1}} - \bar{p}^{f'}) \quad (k=1, n; \kappa_0 = \kappa_n = 0) \quad (53)$$

上式は単位混合体体積における第 k 階層血液の体積流出率 $\nabla_0 \cdot \mathbf{W}^{f'}$ と血液体積率の変化率及び階層間血液流量の関係を示している. 式(53)を全ての流体相について総和を取り, 式(52)からその結果を差引きを用いて相対流速を消去し, さらに時間積分を行うと, 結局式(52)は次のようになる.

$$J - 1 - \sum_{f'} J \phi^{f'} + \sum_{f'} \phi_0^{f'} = 0 \quad (54)$$

冠循環問題では血管の変形能力を表すコンプライアンスは重要な物性であり, 経壁圧の変化に対する血管体積の変化率として定義される⁽¹⁶⁾. 式(54)の $J \phi^{f'} = dv^{f'} / dV$ は変形前の混合体体積を基準にした

血液, 即ち血管の体積を表しているため, その経壁圧に対する微分

$$C^{f'} = \frac{\partial J \phi^{f'}}{\partial \bar{p}^{f'}} = \frac{1}{dV} \frac{\partial dv^{f'}}{\partial \bar{p}^{f'}} \quad (55)$$

は血管のコンプライアンスとなり, 血管剛性の逆数に相当する. これにより

$$\frac{D^{(s)} J \phi^{f'}}{Dt} = C^{f'} \frac{D^{(s)} \bar{p}^{f'}}{Dt} \quad (56)$$

の関係が得られる. 式(53)に式(50)及び式(56)を代入すると次式が得られる.

$$\begin{aligned} C^{f'} \frac{D^{(s)} (\bar{p}^{f'} - p)}{Dt} - \nabla_0 \cdot (\mathbf{K}^{f'} \cdot \nabla_0 \bar{p}^{f'}) \\ = -J\kappa_{k-1} (\bar{p}^{f'} - \bar{p}^{f'^{k-1}}) + J\kappa_k (\bar{p}^{f'^{k+1}} - \bar{p}^{f'}) \\ (k=1, n; \kappa_0 = \kappa_n = 0) \end{aligned} \quad (57)$$

最終的には, 式(49), (54)及び(57)の合計3組の支配方程式があり, 対して固体相変位 $\mathbf{u}^s$, 心筋圧力 p 及び血液圧力 $\bar{p}^{f'}$ が独立変数となるため, 固体相構成則, 及び血管コンプライアンスの関係を与えれば, 閉じた方程式系が得られる.

5. 有限要素定式化

前節で導かれた混合体運動方程式, 非圧縮仮定を導入した混合体における連続の方程式及び各階層の血液における連続の方程式 (式(49), (54)及び(57)) の各式に重み関数 $\delta \mathbf{u}$, δp 及び $\delta \bar{p}^{f'}$ をかけ, 部分積分を行うと次の弱形式が導かれる.

$$\begin{aligned} \int \delta \mathbf{E} : \left[-(\phi^s p + \sum_{f'} \phi^{f'} \bar{p}^{f'}) J\mathbf{C}^{-1} + \mathbf{S}_E^s \right] dV \\ = \int \delta \mathbf{u} \cdot \boldsymbol{\Pi}^T \cdot N dS \end{aligned} \quad (58)$$

$$\int \delta p (J - 1) dV - \sum_{f'} \int \delta p (J \phi^{f'} - \phi_0^{f'}) dV = 0 \quad (59)$$

$$\begin{aligned} \int \delta \bar{p}^{f'} C^{f'} \frac{D^{(s)} (\bar{p}^{f'} - p)}{Dt} dV - \int \delta \bar{p}^{f'} J\kappa_{k-1} \bar{p}^{f'^{k-1}} dV \\ + \int \delta \bar{p}^{f'} (J\kappa_{k-1} + J\kappa_k) \bar{p}^{f'} dV - \int \delta \bar{p}^{f'} J\kappa_k \bar{p}^{f'^{k+1}} dV \\ + \int \nabla_0 \delta \bar{p}^{f'} \cdot \mathbf{K}^{f'} \cdot \nabla_0 \bar{p}^{f'} dV = - \int \delta \bar{p}^{f'} \mathbf{W}^{f'} \cdot N dS \\ (k=1, n; \kappa_0 = \kappa_n = 0) \end{aligned} \quad (60)$$

ここで、式(58)及び(60)の右辺に第1 Piola-Kirchhoff 応力の定義 $\Pi = JF^{-1} \cdot \sigma$ 及び空間的流動則(50)を用いた。続いて、ガラーキン法の手順に従い、重み関数及び独立変数としての混合体変位 u 、心筋圧力 p 、各階層血液圧力 $\bar{p}^f$ に対して形状関数による内挿を行えば、離散化された支配方程式が得られ、これらに対する微分により接線マトリックスを導くことができる。

6. 解析例

図4に示す側面拘束(confined)モデルにより、まず応力緩和問題における2相混合体モデルとの比較を行った上、文献⁽¹³⁾による骨格筋血液灌流における物性を参考に設定した物性値(表1)により、本研究で提案したモデルに対する検証を行う。また、流体体積率と経壁圧の関係として Vankan ら⁽¹³⁾が提案した関係式を導入する。透過係数及び輸送係数の空間的分布を一定として、3階層の流体相はそれぞれ順に細動脈、毛細血管及び細静脈を表すものとする。なお有限要素としては、固体相変位場及び流体相圧力場に対し、共に8節点6面体要素を用いてメッシュを作成した。

式(57)左辺の第1項目は血液体積率の変化率であり有限の値を持つため、血管コンプライアンスが十分大きければ、経壁圧の時間微分がゼロに近づき、経壁圧が一定になる。また、式(57)右辺の輸送係数は階層間流れに対する抵抗の逆数を表しており、それらが十分大きい場合は各階層間の圧力差がなくなる。従って、血管コンプライアンス及び輸送係数を大きく取り、また初期経壁圧をゼロにすれば、各流体相の圧力は心筋の静水圧に等しくなり、全階層の血液が一つの流体相として機能することになるはずである。但し、2相混合体モデルと比較する場合は、式(52)に式(50)を代入して得られる次式

$$J - \nabla_0 \cdot \left(\sum_f K^f \cdot \nabla_0 p \right) = 0 \quad (61)$$

から分かるように、2相混合体モデルにおける等価透過係数を $K = \sum_f K^f$ とする必要がある。以上の考察を基に、図4に示す解析モデル上面に0.1mmの強制変位を与え、血管のコンプライアンス及び輸送係数を共に 10^5 に設定して応力緩和解析を行った。その結果を2相混合体モデル⁽¹⁷⁾の解析プログラムによる結果と共に図5に示すが、両者はよく一致している。

次に、心臓収縮時の周囲心筋組織による拘束を近似するため図4の confined モデルを用いて、表1に示す

骨格筋血液灌流における物性の参考値に基づき、本研究で提案するモデルに対する検証を行う。解析では、モデル上面における細静脈血圧をゼロとし、図4に示す有限要素モデルの上面における細動脈血圧を始めの0.5秒で0から13.3kPa(100mmHg)となるまで上昇させ、また下向きの垂直荷重についてはやはり0.5秒で14.7kPa(110mmHg)となるまで線形的に負荷させた後、次の0.5秒で動脈血圧を10.6kPa(80mmHg)まで減少させ、また垂直荷重はゼロまで除荷させる境界条件を設定した。また、各流体相体積率と経壁圧の関係として Vankan ら⁽¹³⁾が提案した次式を採用し、

$$J\phi^f = \phi_0^f \left(1 + \frac{2}{\pi} \arctan \left(\frac{\bar{p}^f - p - p_s}{p_0} \right) \right) \quad (62)$$

血管のコンプライアンスは式(55)に基づき上式の微分より求めた。

図6は解析モデル中段付近の心筋及び各流体相血液の圧力履歴を示している。境界条件がゼロと設定されている細静脈の血圧はほぼゼロに近い値を保っており、また、毛細血管の血圧も負荷状況に対応した変動を示しているが、外部負荷とほぼ一致する心筋の圧力が負荷の段階では細動脈血液圧力より高いため、細動脈の経壁圧が負圧となっている。除荷の段階では心筋圧力が低下し、やがて細動脈の経壁圧が正圧となる。

Fig. 4 Confined model and finite element mesh

Fig. 5 Comparison of present model with biphasic model for stress relaxation problem

モデルへの流入を細動脈血流に対しては正、細静脈血流に対しては負と定義して、これらの流れを心筋圧力と共に図7に示す。負荷により生じる心筋圧力により、細動脈においては負荷の初期段階ではモデルから流出する逆流が起こり、その後は動脈血圧の上昇により流入するようになるが、流量が比較的に低い。しかし、除荷が始まると細動脈の流量が急に増え、負荷段階での最大値の約2倍に達している。一方、細静脈血流に関しては逆流を生じないが、負荷段階において大きく上昇する流量が、除荷に伴い急に減少する様子が見られる。

Table 1 Material properties

	Arteriolar	Capillary	Venular
k^i	50.0	0.5	50.0
κ_j	2.3	2.3	
p_0	0.022	0.033	0.063
p_s	0.0	0.0	0.0002
ϕ^i	0.7	1.8	2.2
k^i : Permeability(mm ⁴ /sec-N) κ_j : Transfer coefficient (mm ² /sec-N) p_0, p_s : Reference pressure (MPa) ϕ^i : Volume fraction (%) Young's modulus=0.02MPa ; Poisson's ratio=0.0

Fig. 6 Temporal variations of intramyocardial, arteriolar blood, capillary blood and venular blood pressures in the middle of FEM model

もちろん本解析例で用いている物性や解析条件は正確な心臓の状態を反映しているとはいえないが、以上の結果は、本研究で提案した理論モデルにより冠循環の特徴として挙げられる収縮期における冠動脈血流の逆流、冠動脈における拡張期優位性及び冠静脈における収縮期優位性を表現できることを示している。なお、

細動脈、毛細血管及び細静脈の体積率の時間変化を示す図8では、収縮期の圧縮により減少した各流体相の体積率が拡張期に再び大きくなり、拡張期優位で入ってくる動脈血流を貯蔵する機能を再現している。

Fig. 7 Temporal variations of the intramyocardial pressure, arteriolar, capillary and venular blood flows in the middle of FEM model

Fig. 8 Temporal variations of the blood volume fractions in the middle of FEM model

7. 結言

心臓に血液を供給する冠循環は常に心臓の収縮・拡張に伴って行われるため、心筋圧力が大きな影響を及ぼしていることが認識されている。本研究では冠循環のうちでも微小循環に対し、先行研究を踏まえて、冠循環系を組織学的形態及び生理学的機能に基づく離散的階層に区分し、各階層における血液を異なる流体相、心室壁をこれらの流体相と心筋質による固体相からなる多相混合体として定式化を行った。さらに新たな試みとして混合体理論に基づき、流体相及び混合体に関する合理的な構成則を導いた。これにより心臓の拍動と冠循環の力学的連成を扱うことのできる混合体数値モデルを構築した。また、単純化した数値解析例を通じて提案した理論モデルの妥当性について検証した。すなわち、冠循環における冠動脈血流の拡張期優位性、冠静脈血流の収縮期優位性、拡張期におけるキャパシタンス効果などの基本的特徴を再現できることを示し

た。今後の課題としては、冠循環血管系の形態や微小循環における血行力学に基づくパラメータの推定及び実験計測による物性の取得、さらに臨床データによる本提案モデルの検証及び改善が挙げられる。

謝辞

本研究は、文部科学省科学研究費補助金（基盤研究(B)課題番号 18360054）の助成を受けて実施された。また、有益な討論をいただいた鷲尾巧氏（科学技術振興機構）、岡田純一氏（東京大学）に謝意を表する。

文献

- (1) Westerhof, N., Boer, C., Lamberts, R.R. and Sipkema, P., Cross-talk between cardiac muscle and coronary vasculature. *Physiological Reviews*, Vol.86, No.4 (2006), pp.1263-1308.
- (2) Matsumoto, T. and Kajiya, F., Coronary microcirculation: Physiology and mechanics. *Fluid Dynamics Research*, Vol.37, No.1-2 (2005), pp.60-81.
- (3) Smith, N.P. and Kassab, G.S., Analysis of coronary blood flow interaction with myocardial mechanics based on anatomical models. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series a-Mathematical Physical and Engineering Sciences*, Vol.359, No.1783 (2001), pp.1251-1262.
- (4) Kassab, G.S., Rider, C.A., Tang, N.J. and Fung, Y.C.B., Morphometry of Pig Coronary Arterial Trees. *American Journal of Physiology*, Vol.265, No.1 (1993), pp.H350-H365.
- (5) Truesdell, C., Toupin, R., *The Classical Field Theories*, (1960, Springer.
- (6) Ateshian, G.A., On the theory of reactive mixtures for modeling biological growth. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, Vol.6, No.6 (2007), pp.423-445.
- (7) Huyghe, J.M. and Vancampen, D.H., Finite Deformation-Theory of Hierarchically Arranged Porous Solids .1. Balance of Mass and Momentum. *International Journal of Engineering Science*, Vol.33, No.13 (1995), pp.1861-1871.
- (8) Huyghe, J.M. and Vancampen, D.H., Finite Deformation-Theory of Hierarchically Arranged Porous Solids .2. Constitutive Behavior. *International Journal of Engineering Science*, Vol.33, No.13 (1995), pp.1873-1886.
- (9) van Donkelaar, C.C., Huyghe, J.M., Vankan, W.J. and Drost, M.R., Spatial interaction between tissue pressure and skeletal muscle perfusion during contraction. *Journal of Biomechanics*, Vol.34, No.5 (2001), pp.631-637.
- (10) Vankan, W.J., Huyghe, J.M., Drost, M.R., Janssen, J.D. and Huson, A., A finite element mixture model for hierarchical porous media. *International Journal for Numerical Methods in Engineering*, Vol.40, No.2 (1997), pp.193-210.
- (11) Vankan, W.J., Huyghe, J.M., Janssen, J.D. and Huson, A., Poroelasticity of saturated solids with an application to blood perfusion. *International Journal of Engineering Science*, Vol.34, No.9 (1996), pp.1019-1031.
- (12) Vankan, W.J., Huyghe, J.M., Slaaf, D.W., Van Donkelaar, C.C., Drost, M.R., Janssen, J.D. and Huson, A., Finite-element simulation of blood perfusion in muscle tissue during compression and sustained contraction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, Vol.42, No.3 (1997), pp.H1587-H1594.
- (13) Vankan, W.J., Huyghe, J.M., van Donkelaar, C.C., Drost, M.R., Janssen, J.D. and Huson, A., Mechanical blood-tissue interaction in contracting muscles: a model study. *Journal of Biomechanics*, Vol.31, No.5 (1998), pp.401-409.
- (14) Coleman, B.D. and Noll, W., The Thermodynamics of Elastic Materials with Heat Conduction and Viscosity. *Archive for Rational Mechanics and Analysis*, Vol.13, No.3 (1963), pp.167-178.
- (15) Marsden, J. and Hughes, T.J.R., *Mathematical Foundations of Elasticity*, (1983), 7, Dover Publications.
- (16) Bruinsma, P., Arts, T., Dankelman, J. and Spaan, J.A.E., Model of the Coronary Circulation Based on Pressure-Dependence of Coronary Resistance and Compliance. *Basic Research in Cardiology*, Vol.83, No.5 (1988), pp.510-524.
- (17) Xian Chen, Y.C., Toshiaki Hisada, A Study on Mechanical Model of Soft Tissues by Nonlinear Finite Element Analysis Based on Biphasic Theory. *Transactions of the Japan Society of Mechanical Engineers, Series A*, Vol.70, No.697 (2004), pp.1208-1215.