二、三の医学的問題に関連する血液中の気泡の運動*

辻 野 智 二^{*1}, 三 浦 誠^{*2}

The Motion of Bubbles in Blood as Related to some Medical Problems

Tomoji TSUJINO and Makoto MIURA

For hyperbaric oxygen therapy using an allopathy of air emboli, the bubbles formed in vessels are collapsed by holding the human body in a hyperbaric environment. Impulsive pressure occurring from the behavior of microbubbles may be one of the causes of complications during the therapy of urinary calculus with extracorporeal shock wave lithotripsy. In this work, the medical problems are considered from the viewpoint of bubble dynamics. The equation of motion for a bubble in blood subjected to an additional pressure and the pressure equation are derived by using a modified Casson equation. The process of bubble collapse in blood under the condition of various additional pressures and the occurring impulsive pressure are numerically clarified.

Key Words: Fluid Mechanics, Bubble Dynamics, Blood, Air Embolism, Hematocrit, Hyperbaric Oxygen Therapy, Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy

1. 緒 言

血管内に気泡が形成し、血管内腔が閉塞される空気塞栓は、開心術、血管造影、血液透析の際の合併症として発生するほか、潜水病などの減圧症の成因ともなる^{(1)~(3)}。この対症療法として用いられる高気圧酸素治療では、生体を高気圧環境下におくことにより、血管内に発生した気泡を収縮・圧壊させる。これまで、生体中での気泡の生成については若干の知見^{(4)~(7)}が得られているが、ここでは、血液中の気泡が加圧によって収縮するプロセスについて検討を加える。

1984年以後、尿路結石、腎結石症の治療に体外衝撃波結石破碎装置が適用されている^{(8)~(10)}。これは体内結石に衝撃波をフォーカスさせて破碎し、尿とともに自然排石させることを目的とするもので、臨床時には十分な成果をあげているが、合併症として腎周囲血腫、消化管出血なども指摘されている⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾。この合併症の機序についての研究はあまり進展していないようであるが、その成因の一つとしては、このような物理的条

件下において発生する気泡⁽⁸⁾の運動時に伴う高い圧力が関与していることが考えられる。本報における第二の目的は、血液中の気泡が急峻な圧力変化を受けた際に発生する圧力を明らかにすることである。

よって、本研究では、血液のレオロジー式として、広範囲なヘマトクリット（血液中に含まれる赤血球の体積割合）に対して有効な修正 Casson モデルを提示し、それを用いて血液中の気泡の運動方程式および圧力方程式を導き、数値的検討を行った。

2. 基礎方程式

2.1 レオロジー式 血液の流れは非ニュートン性を示すことが知られている。それは、主に血液中に含まれている血球の存在によるが、血球の95%以上が赤血球であることから、ヘマトクリット H_{ct} が血液のレオロジー特性に強く依存すると考えられている。Brooks ら⁽¹²⁾は、ヒト血液のヘマトクリットを変化させ、見かけ粘度 η とずり速度 $\dot{\gamma}$ との関係を実験的に得ている。図1には、彼らの結果を Casson プロットとして示した。図中の実線は Casson 式(1)を表している。この図より、 $H_{ct}=8.6\sim70.2$ の範囲において、ヒト血液のレオロジーは Casson モデルによって良く表されることがわかる。

* 平成元年8月25日 東北支部盛岡地方講演会において講演、原稿受付 昭和63年11月18日。

^{*1} 正員、東北大学流体科学研究所 (〒980 仙台市青葉区片平2-1-1)。

^{*2} 東北大学医学部 (〒980 仙台市青葉区星陵町1-1)。

$$\sqrt{\tau} = S_1 \sqrt{\dot{\gamma}} + S_2 \dots\dots\dots (1)$$

ただし, S_1^2 : Casson 粘度, S_2^2 : Casson 降伏値

図1の結果より, S_1 および S_2 はヘマトクリットの関数として表すことができる。その結果を図2および図3に示す。

これより, S_1 と H_{ct} との関係は簡単な次式で書かれる。

$$S_1 = a_1 H_{ct} + a_2 \quad [\text{Pa}^{1/2} \cdot \text{s}^{1/2}] \dots\dots\dots (2)$$

ただし,

$$a_1 = 1.07 \times 10^{-2} [\text{Pa}^{1/2} \cdot \text{s}^{1/2}]$$

$$a_2 = 1.22 \times 10^{-1} [\text{Pa}^{1/2} \cdot \text{s}^{1/2}]$$

また, S_2 と H_{ct} との関係は次式で表される。

$$S_2 = a_3 H_{ct}^{3/2} [\text{Pa}^{1/2}] \dots\dots\dots (3)$$

ただし,

$$a_3 = 3.74 \times 10^{-3} [\text{Pa}^{1/2}]$$

したがって, 式(1)~(3)より, ヘマトクリットを含む修正 Casson 式として次式が得られる。

$$\sqrt{\tau} = (a_1 H_{ct} + a_2) \sqrt{\dot{\gamma}} + a_3 H_{ct}^{3/2} \dots\dots\dots (4)$$

2・2 気泡の運動方程式 血液中において半径 R_0 のガス気泡が静圧 P_0 と表面張力 σ とで平衡状態にあるものとすれば, 次の関係が得られる⁽¹³⁾。

$$P_0 = p_g(R) \left(\frac{R}{R_0} \right)^{3\gamma} - \frac{2\sigma}{R_0} \dots\dots\dots (5)$$

ただし, R : 気泡半径, $p_g(R)$: 気泡内ガス圧力,

γ : ポリトロプ指数。

血液に加圧力 $p(t)$ が与えられたとすると, 気泡より十分離れた点での圧力 $p(r_0)$ は,

$$p(r_0) = P_0 + p(t) \dots\dots\dots (6)$$

Casson 流体中の気泡の運動方程式〔文献(13)の式(2)〕と式(4)~(6)を用いれば, 次の気泡の運動方程式が得られる。

$$\begin{aligned} & \beta \ddot{\beta} + \frac{3}{2} \dot{\beta}^2 - \left(\frac{\beta}{\beta_0} \right) \left[\beta \ddot{\beta} + \left\{ 2 - \frac{1}{2} \left(\frac{\beta}{\beta_0} \right)^3 \right\} \dot{\beta}^2 \right] \\ &= \frac{c_4}{\beta^{3/2}} - 1 - c_5 - \frac{c_3}{\beta} - \frac{c_0 \dot{\beta}}{\beta} + c_1 \left| \frac{\dot{\beta}}{\beta} \right|^{-1/2} \left(\frac{\dot{\beta}}{\beta} \right) \\ & \times \left\{ \left(\frac{\beta}{\beta_0} \right)^{3/2} - 2 \right\} - c_2 \left| \frac{\dot{\beta}}{\beta} \right|^{-1} \left(\frac{\dot{\beta}}{\beta} \right) \left\{ 3 \ln \left(\frac{\beta}{\beta_0} \right) - 1 \right\} \end{aligned} \dots\dots\dots (7)$$

ただし,

$$\beta = \frac{R}{R_0}, \quad \beta_0 = \frac{r_0}{R_0}, \quad \bar{\tau} = \frac{t}{R_0} \sqrt{\frac{P_0}{\rho_l}}$$

$$c_0 = \frac{L_0}{P_0} \left(\frac{1}{R_0} \sqrt{\frac{P_0}{\rho_l}} \right), \quad c_1 = \frac{L_1}{P_0} \left(\frac{1}{R_0} \sqrt{\frac{P_0}{\rho_l}} \right)^{1/2}$$

図2 S_1 と H_{ct} との関係

図1 ヒト血液のレオロジーデータ〔文献(12)〕の Casson プロット

図3 S_2 と H_{ct} との関係

$$c_2 = \frac{L_2}{P_0}, \quad c_3 = \frac{2\sigma}{R_0 P_0}, \quad c_4 = 1 + c_3, \quad c_5 = \frac{P(t)}{P_0}$$

$$L_0 = 4(a_1 H_{ct} + a_2)^2$$

$$L_1 = 8(a_1 H_{ct} + a_2) a_3 H_{ct}^{3/2} / \sqrt{2\sqrt{3}}$$

$$L_2 = (2a_3^2 / \sqrt{3}) H_{ct}^2$$

t : 時間, ρ_l : 液体の密度

血液への加圧が, $t=0$ でステップ的に行われる場合は, $p(t) = P_c$ とする。空気塞栓症に用いる高気圧療法では, 生体に加える圧力は時間とともに徐々に増加させる。この場合, 単位時間 Δt の間に加える圧力を Δp とすると, 時間 t における加圧力は $\Delta p \cdot t / \Delta t$ となる。よって, 加圧条件は

$$p(t) = P_c (= \Delta p \cdot t / \Delta t) \dots\dots\dots (8)$$

or P_c (一定)

数値解析の初期条件は, $\tau=0$ で $\beta=1, \dot{\beta}=0$

2.3 圧力方程式 液中の気泡に圧力が加えられ, 気泡が振動をする際, しばしば高い衝撃的圧力が発生する。ここでは, そのような発生圧力のオーダーを気泡表面圧力 p_w を用いて検討する。 p_w の圧力方程式は既報(13)と同様に得られる。その結果は,

$$\begin{aligned} \frac{p_w}{P_0} = & 1 + c_5 + \left(\beta \ddot{\beta} + \frac{3}{2} \dot{\beta}^2 \right) \left\{ 1 - \left(\frac{\beta}{\beta_0} \right) \right\} \\ & - \frac{1}{2} \dot{\beta}^2 \left\{ 1 - \left(\frac{\beta}{\beta_0} \right)^4 \right\} + c_1 \left| \frac{\dot{\beta}}{\beta} \right|^{-1/2} \left(\frac{\dot{\beta}}{\beta} \right) \\ & \times \left\{ 1 - \left(\frac{\beta}{\beta_0} \right)^{3/2} \right\} - 3c_2 \left(\frac{\dot{\beta}}{\beta} \right)^{-1} \left(\frac{\dot{\beta}}{\beta} \right) \ln \left(\frac{\beta}{\beta_0} \right) \end{aligned} \dots\dots\dots (9)$$

式(7)を用いると,

$$\begin{aligned} \frac{p_w}{P_0} = & \frac{c_4}{\beta^{3/2}} - \frac{c_3}{\beta} - \frac{c_0 \dot{\beta}}{\beta} \\ & - c_1 \left| \frac{\dot{\beta}}{\beta} \right|^{-1/2} \left(\frac{\dot{\beta}}{\beta} \right) - c_2 \left| \frac{\dot{\beta}}{\beta} \right|^{-1} \left(\frac{\dot{\beta}}{\beta} \right) \dots\dots\dots (10) \end{aligned}$$

3. 数値計算結果と考察

数値計算に用いた物性値および初期条件は血液の密

度 $\rho_l = 1.05 \times 10^3 \text{ kg/m}^3$, 表面張力 $\sigma = 6.0 \times 10^{-2} \text{ N/m}$, 静圧 $P_0 = 114.6 \text{ kPa}$, ヘマトクリット $H_{ct} = 20 \sim 80$, 気泡半径 $R_0 = 0.01 \sim 0.1 \text{ mm}$, 加圧力 $P_c = 100 \text{ kPa} \sim 4 \text{ MPa}$, ポリトロプ指数 $\gamma = 1.4$, $\beta_0 = 100$.

3.1 加圧力が時間とともに増加する場合 図4には, 文献(2)で示されている高気圧酸素治療条件下における気泡径の時間変化を示す。Case I は, 図に示すごとく, 5 min 間で 101 kPa まで徐々に加圧した場合であり, Case II は 12 min 間で 203 kPa まで加圧した場合である。加圧開始とともに気泡径の減少が始まり, Case I では, 5 min 後の気泡径は初期に比べて約 15% 減少する。Case II では, 12 min 後に気泡は約 20% 収縮することがわかる。なお, このような加圧条件下では, 気泡の収縮率に及ぼす H_{ct} の影響は無視できる。図5には, 圧力を徐々に増加させ, 10 min 後の加圧力 P_{10} を 100~500 kPa とした場合の結果を示す。図6には, 10 min 後の加圧力 P_{10} と $t=10 \text{ min}$ 時の気泡径の大きさ β_{10} との関係および圧力 P_{10} の増加に対する β_{10} の減少率 $\Delta\beta_{10}/\Delta P_{10}$ を示す。図より, 加圧力 P_{10} の増加とともに β_{10} は小さくなるのがわかる。 $P_{10} < 300 \text{ kPa}$ の範囲では, β_{10} の減少率が比較的大きいが,

図5 気泡径の時間変化

図4 高気圧治療の加圧条件と気泡径の時間変化

図6 $t=10$ 分後の加圧力 P_{10} と気泡径 β_{10} との関係および β_{10} の減少率

$P_{i0} > 300 \text{ kPa}$ では β_{i0} の減少率は小さい。すなわち、加圧力と気泡サイズの減少率との関係は直線的でなく、加圧力を 300 kPa 以上与えても気泡の収縮効果はさほど期待できない。

3.2 ステップ加圧力の場合 図7には、半径 $R_0 = 0.05 \text{ mm}$ の気泡が $t=0$ でステップ加圧力 P_c を受けたときの気泡径の時間的変化をそれぞれ $H_{ct}=20$, 40 および 60 の場合について示す。健常者のヘマトクリット値は 40 程度であるが、低ヘマトクリットを示す例としては、体外希釈循環時⁽¹⁴⁾、ヘマトクリットが高値となる場合はチアノーゼ性心疾患⁽¹⁵⁾などに見られる。これらの図からわかるように、血液中の気泡振動は加圧力 P_c およびヘマトクリット H_{ct} により強く影響を受ける。

P_c が大きいほど、気泡振動の振幅が大きく、周期が短くなること、また気泡平衡半径が小さくなる傾向を示す。ヘマトクリットが高くなると、振動の減衰が顕

図7 気泡径の時間変化

著に現れ、気泡は短時間内で容易にその平衡値に達する。これは、血液の見かけ粘度の増加による影響が強く作用したことによる。図8には、気泡径をパラメータとした結果を示しているが、これより気泡サイズが小さくなるほど振動の減衰が大きくなることがわかる。なお、このような大きさの気泡は、水中における結石破碎時に観測されている。

3.3 気泡運動時に発する圧力 1984年以降、国内でも体外衝撃波結石破碎装置 (ESWL) が臨床応用されている。この装置では、衝撃波のフォーカシングによる高圧を利用して、腎結石、尿路結石を破碎する。衝撃波のショット数は、ESWLの種類、結石の大きさおよび性質などにもよるが $20 \sim 2000$ 回程度である。このような条件下では、文献(8)にも指摘されているように、生体内において気泡の発生する可能性が高く、その気泡が高圧の発生源になることが考えられる。以下は、このような場合を想定した数値結果である。

図9には、ステップ圧を受けた気泡が振動する際の圧力の時間変化を示す。また、図10には、最大発生圧力 $p_{w \max}$ と P_c との関係を示す。気泡振動時、特に気泡が収縮し、小さくなったときには衝撃的圧力を発生するが、このような圧力値は、加圧力 P_c の増加およびヘマトクリット H_{ct} の低下とともに大なる傾向を示す。また、例えば $P_c = 4 \text{ MPa}$ のときには、気泡表面上の圧力は最大 100 MPa 近くにも達することがわかる。このような圧力の発生は、ESWL使用時の合併症の原因の一つになり得るものと考えられる。

なお、気泡が衝撃波のように持続時間の短い圧力を受けたときに発生する圧力を評価する場合、加圧条件と気泡の固有周期との関係がしばしば重要となるが、本数値例のような気泡サイズについては、最大圧力の発生は約 $2 \mu\text{s}$ 以内であり、また文献(16)の結果からしても、ステップ加圧の条件はほぼ妥当と言える。

図8 気泡径の時間変化

図 9 気泡表面圧力の時間変化

4. 結 言

(1) 血液のレオロジー式として、ヘマトクリットのパラメータを含む修正 Casson 式を提示した。それを用いて、加圧力を受ける血液中の気泡の運動方程式および圧力方程式を導き、数値的検討を行った。

(2) 高気圧治療条件と同様に、加圧力を時間とともに徐々に増加させた場合、気泡の収縮率は加圧開始 10 min 後の圧力 $P_0 < 300$ kPa の範囲において大きくなる。この場合、気泡の収縮率はヘマトクリットには依存しない。

(3) 血液中の気泡がステップ加圧力 P_c を受ける場合、 P_c が大きいほど気泡振動の振幅が大きく、周期が短くなる。ヘマトクリット値の増加は振動の減衰を大きくする。

(4) 血液中の気泡が急峻な圧力変動を受けた場合、気泡は衝撃的な圧力を発生する。この圧力値はヘマトクリットの増加により低下する傾向を示す。このような圧力の発生は、体外衝撃波結石破碎装置の臨床応用時に伴う合併症の成因となりうる。

本研究遂行にあたり、終始ご鞭達をいただいた東北大学流体科学研究所、島章教授に深謝する。また、本文

図 10 最大圧力 p_{wmax} と p_c との関係

取りまとめに助力された本研究所、三浦紀重技官に感謝する。

文 献

- (1) 榊原・ほか 2 名, 日胸外会誌, 30 (1983), 648.
- (2) 榊原・ほか 2 名, 循環制御, 4 (1983), 303.
- (3) Shima, A. and Tsujino, T., *Trans. ASME, J. Appl. Mech.*, 100 (1978), 37.
- (4) Johnson, R. J. R., ほか 3 名, *Brit. J. Radiol.*, 41 (1968), 749.
- (5) 真野・ほか 3 名, 日本高気圧環境医学会雑誌, 9 (1974), 99.
- (6) Sakaue, L. M., ほか 3 名, *J. Extra-Corporeal Tech.*, 14 (1982), 445.
- (7) 村田, 日胸外会誌, 32 (1984), 2049.
- (8) 高山, 機誌, 90-822, B (1987), 571.
- (9) 高山・桑原, 病態生理, 5 (1986), 206.
- (10) 真下, 医学のあゆみ, 144 (1988), 15.
- (11) 桑原, 文献(10)の 24 ページ.
- (12) Brooks, D. E., ほか 2 名, *J. Appl. Phys.*, 28 (1970), 172.
- (13) Tsujino, T. and Shima, A., *J. Biomechanics*, 13 (1980), 407.
- (14) 太田・阿岸, 人工臓器, (1983), 15, 南江堂.
- (15) 沖野・ほか 2 名, 心臓血管系の力学と基礎計測, (1980), 125, 講談社.
- (16) Shima, A., ほか 2 名, *AIAA J.*, 26 (1988), 434.