ヒト循環器系のマルチスケール 計算生体力学*

日本機械学会論文集(B編)
73巻728号(2007-4)

山 口 隆 美^{*1}

Multi-Scale Computational Biomechanics of Human Circulatory System

Takami YAMAGUCHI^{*2}

^{*2} Department Bioengineering Robotics, Graduate School Engineering, Tohoku University,
6-6-01 Aoba, Aramaki, Aoba-ku, Sendai-shi, Miyagi, 980-8579 Japan

A living system, either as a whole or as a subsystem, such as human circulatory system, is always under the integrated nervous and humoral control of the whole body, i.e., in homeostasis. Multiple feedback mechanisms with mutual interactions among systems, organs, and even tissues provide integrated control of the entire body. These control mechanisms have different spatial coverages, from the micro- to macroscale, and different time constants, from nanoseconds to decades. This paper presents our approach using multi-scale computational analysis to understand macroscale as well as microscale blood flows in human circulatory system.

Key Words: Multi-Scale Analysis, Blood Flow, Computational Fluid Dynamics, Human Circulatory System

1. は じ め に

1・1 生命体の工学への基礎的考察と生体力学の存在意義 20世紀の前半は原子物理に代表される物理学の世紀であったが、その後半は、1953年のWatson-CrickによるDNAモデルの提案以後、爆発的に発展した生物学によって特徴づけられる世紀であったと考えられる。その一つの画期は半世紀後に概成が宣言されたヒトゲノム計画であり、あたかも、それが歴史の終わりであって、以後には、解読されたゲノムの知識を応用することだけが残されたかのごとき言説が横行したのも記憶に新しい。しかし、自称・他称の分子生物学帝国主義者ですら認めるように、ゲノムの知識で予言できる生命現象は極めて限られている。現実には、特殊な遺伝性疾患の一部の原因遺伝子が同定されているだけであり、しかも、その遺伝子の異常と表現形である症状の発現を説明することは極めて困難である。いわんや、治療や予防に関係づけることができた現象は極めて少ないのが実情である。このような現状

が、単にばく大な組合せを網羅できないという、物量的な意味での努力の不足によって考えているものは、生物学者の間にすら少ない。われわれは生命現象の本質の理解に至る道に足を踏み入れてすらいらないのかもしれない。

このような現状に迫る一つの切り口は、DNAに代表される生命の機構と環境の相互作用の理解であるとする見方がある。この場合は、環境とは、生命体の外部のそればかりでない。生命体内部の環境はそれ以上に重要であり、この内部環境は生命体自身が作り出すものであるという意味で、いわば自己回帰的な構造をなしている。よく引用される言説としては、DNAと細胞の、いわば卵と鶏のような関係がある。DNAに記述されている遺伝情報を形質として取り出し実現する構造なしに、生命は存在し得ないのであり、最近の研究によれば、DNAの読取り機構には極めて複雑な冗長性と柔軟性があることが知られてきた。これら極めてミクロな構造と機能から、統合された生命体を超えて、バイオスフィアに至るマクロな構造は、これまた複雑に絡み合った階層構造をなしており、一言にマルチレイヤと片付けることができないものである。一方、そこで営まれている生命活動も、単純な溶液系における化学反応を集積したものではまったくなく、構

* 原稿受付 2006年12月18日。

^{*1} 正員、東北大学大学院工学研究科(〒980-8579 仙台市青葉区荒巻字青葉6-6-01)。

E-mail: takami@pfsi.mech.tohoku.ac.jp

造と機能が密接に結合し、従来の学問体系、すなわち、力学なら力学、化学なら化学を問題にすることで理解できるような単純なものではない。すなわち、生命現象の取扱いは必然的にマルチフィジックスになるのである。

このような意味で、われわれ工学者がもっている枠組み、すなわち、化学的現象の根源的な基礎である電磁氣的な力、そして、生命体を生命体たらしめている構造を決定している力学的な環境の基礎である重力が、生命体をどのように規制し、かつ、発展させているかという疑問が生物学を定量的な科学として再構築するための課題となる。すなわち、定量的な科学としての生物学は必然的に力学を含む。これなしに、平板な反応系を並べ立てたいわゆる細胞モデルは(有名な Dirac の言葉をひくなら)切手収集以下のものにしかないであらう。

一方において、このような生命体の複雑な階層性と相互作用の体系は、創発的とか複雑系という枠組みで、いわば抽象的に取扱うこともできないものである。すなわち、生命体内部のすべての事象は物質的な基礎をもっており、この物質的な基礎を捨象した情報本体の取扱いだけで本質的な理解に到達するとは考えられない。このことは、一例を挙げれば生物学者が“シグナル”と呼び慣らすものが、情報工学・制御理論における信号という意味のそれではなく、確固たる実体をもった物質を指し示していることに典型的に現れている。比較的情報理論的なアプローチがなされやすいと思われる脳と神経系の情報処理にしても、神経の興奮から始まって、シナプスにおける情報の伝達まで、そこには明確な物質的機構があつて、しかも、この物質的な機構が伝達されるべき情報と相互作用する。実際、発見される神経伝達物質の種類は増加の一途をたどっており、生体内の情報伝達・処理は、人工物におけるデジタルな情報処理の枠組みでとらえきれない様相を示している。

したがって、われわれが、工学の枠組みで生命をとらえ、その応用とそれへの応用を考えると、このような複雑な枠組みを理解しようとする基礎の生物学と基礎の(広義の)力学の結合が必要であり、しかも、それは実体的・実証的な基盤の上になされなければならない。

1・2 計算生体力学 上に述べたように、われわれ生命体と環境との相互作用を考えるうえで、生命体の物理的な基盤である体を構成している力学的な原理を考えなければ本質的な理解に到達することは不可能である。分子を構成し、その作用を規定するものが、

広い意味での電磁氣的な力であるとすれば、われわれが目にすることができる生命体の諸構造、細胞、組織、器官、系、そして身体そのものを構築している力学的な作用は、これらのすべてのレベルで働いている力学的な相互作用であり、これに対応する外界の力は、重力にほかならない。われわれ陸生の動物においては、重力に抗して立ち上がり運動するための筋骨格系、重力がもたらす圧力に抗して体液を循環させる循環系などが典型的にこのような力学環境下にある。それは、また、究極的には重力にも起因する細胞内外の静水圧差などを通じてミクロスコピックな構造をも規定する環境である。近年の血管内皮細胞や骨細胞の研究を通じて、極めて微小なレベルの力学的現象：細胞膜レベルのせん断応力分布が、血流のコントロールを通じて生命体の統合性の要となっているという発見が新しい生物学の分野を作り出しつつあることはその重要な一例である。

このような空間的および時間的なレンジが非常に広い個別の現象と相互作用の複雑な系をほぐして体系的な理解をもたらすためには、従来から、科学と工学の二つの主要な研究手段となってきた理論と実験だけでは不十分である。近年、計算が第3の道として注目を集めているのは、隣接諸分野とともに、生体工学においても必須の流れであり、いまや、難易度の差こそあれ計算解析の対象とならない生命現象は存在しないといってよい。生体力学においても、古典力学のすべての諸分科、すなわち、固体、流体、熱、運動、そして、電磁気についての計算シミュレーションが必須の手段となっている。

1・3 心臓血管系の計算生体力学 ここで、視点をわれわれが追求してきた心臓血管系、すなわち、血液の流れにかかわる力学に限定すると、そこには、従来から四つの基本的問題があることをわれわれは指摘してきた。それは(1)血液が流動する場の幾何学的形状の複雑性、(2)すべての流動場の変形性、すなわち血管壁などは非常に柔らかい壁をもつこと(3)心臓の拍動から全身的なレベルの血流調節までを含む非定常性、そして、(4)血液を含む生体内の流動体の多相性に基づく非線形な構成則である。

注意すべきであるのは、これらの基本的問題は、それぞれ別個に存在するのではなく、例えば、心臓の拍動に伴う圧力変動が、空間的に分布する柔らかさをもつ血管壁を変動させることや、非定常な駆動力によって流れる流れと複雑な幾何形状の相互作用など、上述の四つの問題はつねにすべて絡み合っている。したがって、計算生体力学の手段でこれを解明しようとする

なら、必然的にその手法はいわゆるマルチフィジックスとならざるを得ずミクロスケールから、マクロスケールまでの広い分解能をもったものでなければならない。われわれは、これまで、心臓・大血管のレベルにおける計算流体力学から始めて赤血球・血小板レベルの力学を問題にする細胞力学の領域まで研究をすすめてきた。とりわけ、上述の(4)の問題に対する回答として、流血中の細胞成分(赤血球は実に血液の45%の体積を占める)の力学応答を統合して血液全体の振舞いを理解しようとするアプローチは、計画されている次世代のスーパーコンピュータ(ペタ超級スパコン)のアプリケーションに適した性質をもっており、その将来性は高いものと考えている。

1.4 空間的スケールと時間的スケールを統合した計算生体力学へ これらの研究をすすめるなかで、われわれは、個別の力学現象のモデル化と解析では到達し得ないものが生命現象にはあることを痛感せざるを得なかった。それは、(1)システムないしサブシステムとしての生命現象を包括的にとらえる視点であり、(2)つねに外界からの刺激に反応し、環境に適応し、さらには、自分自身を再構成(リモデリング)する生命体の能力であり、究極的には、(3)地質学的年代を超えて進化することにより、まったく新しい生物を生み出すことができる生命現象の能力である。

第1のシステム・サブシステムとしての生命現象としては、それが、全身的に制御されているとともに、それぞれの一見受動的にしか見えない諸組織・諸構造が他の存在に対して強力な制御作用をもたらすことが続々発見されている。システム・サブシステムはそれぞれが完結的に機能しながらも、相互作用の中にある。これは、例えば、力学的にみた局所的な血流という観点からは動脈と静脈は別物であるが、しかし、それは、循環系の一環として連続的にとらえられなければならないという場合もあることに典型的に示される。

第2の反応・適応・再構築する生命体の能力は、とりわけ、生理的な状態から病理的な状態への移行、すなわち、疾病の発症・進展の機構の理解において重要である。単純に工学的な原理を生命体の諸現象にあてはめようとする初学者の研究では、生命体の反応がまったく考慮に入らず、疾病があたかも人工物の摩耗や故障と同レベルでとらえられがちである。

第3の進化の観点は、計算力学の立場からはあまりにぼう漠としていると考えられるかもしれないが、これこそ、地球上の全生命体を現状のごとくあらしめている原動力であり、個々の機能・構造のよってきたる

起源にさかのぼって理解しようとしないう限り本質的な理解に至らないと考えられる。

以上、心臓血管系の力学に範をとって、計算生体力学の今後の課題について概説したが、これは、多かれ少なかれ、すべての生体問題に共通の問題であり、計算でいえば、単純に計算機のサイズを大きくして、計算能力を向上することのみで解決されるものではない。つねに、生命体の空間的および時間的スケールの統合性について考えを致すことが必要であると思われる。本稿においては、上述の視点から、これまで推進してきた研究の一環を紹介する。

2. 心臓・大血管の血流解析

動脈硬化症や動脈瘤といった血管病変の発症・進展は、血流の力学場に対する細胞レベルでの応答・適応・再構築の典型的な例である。血管内皮細胞上のせん断応力分布が発症・進展機構に大きく影響していると考えられているが、いまだ詳細は明らかになっていない。マクロな視点に立って血流の流体力学を考えた場合、血液の多相性は無視することも可能であり、運動は非圧縮性 Navier-Stokes 方程式を用いて記述できる。1.3節の(1)~(3)で述べたように、血管の幾何形状、血管壁の変形、心臓の拍動による境界条件は複雑なものであるが、昨今の数値流体力学の発展は目覚ましく、有限体積法や有限要素法をベースとした手法で解析することが可能となってきた。

図1は左心室-大動脈-体形モデル⁽¹⁾による解析例であり、大動脈弓のねじれ構造とせん断応力分布の関

Fig. 1 Pulsatile blood flow in the left ventricle and the aorta

Fig. 2 Blood flow simulation using Adaptive Mesh Refinement (AMR) method: (a) refined mesh and (b) pressure profile

係から大動脈りゅうの発症メカニズムを解明しようとするものである。左心室から拍出された血液は上行大動脈、大動脈弓、下行大動脈へと移動し、大動脈弓から出る3本の分岐はそれぞれ腕頭動脈、左総けい動脈、左鎖骨下動脈と呼ばれるもので上肢に血液を輸送する。このような問題に対し大動脈のみを解析対象とする報告も多くあるが、心臓から拍出される血流分布は三次元的であり、心臓-大動脈を統合的に解析することによってはじめて大動脈でのマクロな力学を正しく理解することができるであろう。

このようなマクロレベルでの解析をミクロレベルでの解析に反映させる場合、局所的な応力場の計算精度が非常に重要となる。しかしながら血流の数値解析において高精度な応力場を得るためには、非常に高い格子解像度が要求される。一般にそのような格子サイズは非常に小さく、膨大な計算負荷となる。近年適合細分化格子(AMR)の導入が進められており、われわれは直交格子ベースの高精度AMR法を提案している⁽²⁾。AMR法では図2に示すように血管形状に適合するよう血管壁近傍のみの格子を細分化するため、局所的に高解像度の計算を行うことができ、計算負荷の観点から非常に有効なアプローチとなる。また血管系ではある短い区間においても分岐によって管径が小さくなる世代構造をもつため、流れのスケールが世代ごとに異なるが、AMR法によってそれぞれのスケールに適した高解像度解析が達成できる。生体力学分野においてAMR法の適用は始まったばかりであるが、定量的な理解を進めるうえで、重要な手法となるものと考えている。

また、われわれは心臓・血管系の力学的理解をもとにした新しい血管病診断法の確立を試みている。心臓の拍動により血管壁は変形し、脈波として末梢に伝ばする。この速度を脈波伝ば速度(PWV)と呼び、臨床

Fig. 3 Fluid-structure interaction analysis of wave propagation in aneurysmal artery

において動脈硬化症などの診断に用いられている。しかしながら、PWVの理論式は分岐のない直円管を仮定しており、狭さや動脈りゅうなど血管病の特徴的形状を反映していない。すなわち現在臨床で用いられている指標は経験則でしかなく、力学的根拠に基づく理論の再構築が必要である。図3は動脈りゅうを有する三次元血管に対する流体-構造連成解析の結果であり、動脈りゅうによって反射波が生じていることがわかる。狭さ形状の場合、反射波はこれと逆位相になるという興味深い結果も得られており⁽³⁾、今後実際の複雑な血管形状に対する解析を進めていく予定である。

3. 小血管、微小循環の血流解析

血液は血球等の有形成分と血しょうとからなる混相流体である。白血球や血小板の体積率は1%以下であ

るのに対し、赤血球の体積率(ヘマトクリット)は40~45%程度もあり、有形成分の大部分を占めている。そのため、血液のレオロジー特性や、血液中の物質輸送において、赤血球の運動は重要な役割を果たしている。赤血球の直径は約 $8\mu\text{m}$ であり、大動脈の直径に対しては十分小さいため、大動脈や心臓における血流解析においては、血液を均質な流体と仮定することが一般的である。しかしながら、直径 $100\mu\text{m}$ 以下の小血管や毛細血管では血液を均質とみなせず、流路内で赤血球がどのように分布、変形、干渉するかが重要となる。よって、小血管や毛細血管内の流れを予測し解析するためには、血流の微細構造をきちんと記述できる数値解析手法が必要である。

赤血球は薄い弾性膜をもつカプセルとしてモデル化できる。単一の赤血球に対する数値解析は、境界要素法を用いて Pozrikidis⁽⁴⁾⁽⁵⁾ らが行っている。しかしながら、多数の赤血球に対する数値解析は、非常に高い計算負荷、赤血球間のすきま流れの計算精度など、多くの問題をクリアする必要がある、いまだに成功例は見当たらない。高ヘマトクリット血液の流れ解析は、近い将来に解決すべき課題であろう。

われわれはこうした小血管や毛細血管内の血流を解析するため、いくつかの計算手法を提案している。一つめは、赤血球の変形を膜のエネルギー最小化問題として取扱う手法であり⁽⁶⁾、赤血球膜の弾性、曲げ剛性等の材料力学的な特性に対応した、赤血球の変形をシミュレーションすることに成功している。さらに、多数の赤血球が干渉しながら流れる小血管内の血流の数値シミュレーションにも成功しており、約16000個もの赤血球の運動を、地球シミュレータにて解析した(図4)。こうした解析により、赤血球の変形能や相互干渉が微小循環における圧力損失等にどのような影響を及ぼすか予測できるため、微小循環疾患の病因究明や薬効評価への応用が期待される。

Fig. 4 Parallel simulation of micro-scale blood flow on earth simulator

二つめの手法として、赤血球を球とばねで簡略化してモデル化し、流れ中の赤血球のレオロジー特性を低い計算負荷で表現する手法がある⁽⁷⁾⁽⁸⁾(図5)。この手法では、赤血球間のすきま流れを精度よく表現できないため、低ヘマトクリットの血液にしか適用できない欠点があるが、血球の運動による粒子応力テンソルの変化を見積もることができるため、血しょう流れと赤血球変形の連成問題を効率よく解ける利点がある。

三つめの手法として、粒子法(正確には MPS 法)において、粒子間にばね要素を取り入れて赤血球膜を表現する手法がある⁽⁹⁾。この手法の利点は、粒子間の相互作用を変化させることで、流体のみならず、弾性体などのさまざまなレオロジー特性を表現できることである。実際の血流においては、赤血球のほかにも白血

Fig. 5 Simulation of low-hematocrit blood flow using a beat-spring cell model⁽⁴⁾⁽⁵⁾

Fig. 6 Platelet aggregation in blood flow

球や血小板等の有形成分も含まれており、血管壁の材料力学的性質も複雑である。こうしたさまざまな性質をもつ複雑系を、単一の手法で取扱える点は魅力的である。この手法を応用し、血管壁に一次血栓が形成される過程をシミュレーションした結果を図6に示す。一次血栓とは、正常血管の破綻箇所局所的に血小板粘着・凝集が引き起こされたものであり、その後血液凝固を誘発すると凝血塊が血管内腔へと広がることもある。図6に示すように、血栓の成長過程で血栓の一部がはがれ落ち下流に流れ去ると、下流の細い血管を閉そくするおそれがあり危険である。本手法は、このような問題に対しても応用が可能である。

微小循環流れは、人体の生命現象に欠かせない酸素や栄養物の物質交換という責務を果たしており、また、マラリアなどさまざまな血液疾患、血管疾患にも重要な役割を果たすことから、今後ますます重要となる課題であろう。現在のところ、この問題に対する数値解析手法は発展段階であり、従来の手法にとらわれない新しい手法の提案が期待される。

4. お わ り に

血液の流れにかかわる力学には、血管形状の幾何学的形状の複雑性、血管壁の非線形な材料力学的特性、心臓の拍動、血液の混相流的振舞いなど、いくつかの困難が存在する。しかしながら、近年の急速な計算力学の進歩と計算機パワーの向上により、本稿で紹介したように心臓・大血管の血流解析や小血管、微小循環の血流解析が現実のものとなりつつある。

今後の一つの展開として、心臓・大血管の血流解析と小血管、微小循環の血流解析とを統合し、全身の血液循環をモデル化することが考えられる。全身の循環モデルは、大血管から微小血管に至るスケールの血流を扱う必要があり、ここではマルチスケールな視点に加えて、流体固体の連成問題や薬剤の拡散など、さまざまな物理現象を統一的に取扱う必要がある。これらの詳細な解析を行うためには、超大規模の血流シミュレーションが不可欠となり、計算機資源のさらなる発展も伴わなければ実現は困難である。こうした超大規

模解析技術は、種々の致命的な血管疾患や血液疾患の病因の解明、予防と治療、ドラッグデリバリー等に関する評価法を提供する可能性を秘めており、今後の発展が大いに期待される分野である。

将来の血流解析に取り入れるべき問題としては、血液循環の制御系、血管の反応・適応・再構築などの、生理的・生化学的な現象も挙げられる。血流解析の成果を血管疾患や血液疾患の病因の解明、予防、治療等に役立てるためには、この問題は越えなくてはならないハードルである。生理的・生化学的な現象の数値モデル化は、今後のいっそうの発展が必要であろう。

文 献

- (1) Nakamura, M. et al., Computational Analysis of Blood Flow in an Integrated Model of the Left Ventricle and the Aorta, *Journal of Biomechanical Engineering*, in press.
- (2) Imai, Y. and Aoki, T., A higher-Order Implicit IDO Scheme and Its CFD Application to Local Mesh Refinement Method, *Computational Mechanics*, Vol. 38 (2006), pp. 211-221.
- (3) Fukui, T. et al., Differentiation of Stenosed and Aneurysmal Arteries by Pulse Wave Propagation Analysis based on a Fluid-Solid Interaction Computational Method, *Technology and Health Care*, Vol. 13 (2006), pp. 1-12.
- (4) Pozrikidis, C., Numerical Simulation of the Flow-Induced Deformation of Red Blood Cells, *Annals Biomedical Engineering*, Vol. 31 (2003), pp. 1194-1205.
- (5) Pozrikidis, C., Numerical Simulation of Cell Motion in Tube Flow, *Annals Biomedical Engineering*, Vol. 33 (2005), pp. 165-178.
- (6) Wada, S. and Kobayashi, R., Numerical Simulation of Various Shape Changes of a Swollen Red Blood Cell by Decrease of Its Volume, *Trans. Japan Soc. Mech. Eng. A*, Vol. 69 (2003), pp. 14-21.
- (7) Ishikawa, T. et al., Proposal of a Deformable Erythrocyte Model and Numerical Analysis of a Shear Flow of Blood, *JSME International Journal, Series C*, Vol. 44 (2001), pp. 964-971.
- (8) Ishikawa, T. et al., Comparison Between the Discrete Erythrocyte Method and Constitutive Equations for Blood, *Acta Bioengineering and Biomechanics*, Vol. 5 (2003), pp. 21-34.
- (9) Tsubota, K. et al., Particle Method for Computer Simulation of Red Blood Cell Motion in Blood Flow, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, Vol. 83 (2006), pp. 139-146.