

	し ら い あ つ し
氏 名	白 井 敦
授 与 学 位	博士 (工学)
学位授与年月日	平成10年3月25日
学位授与の根拠法規	学位規則第4条第1項
研究科, 専攻の名称	東北大学大学院工学研究科 (博士課程) 機械知能工学専攻
学位論文題目	毛細血管内における赤血球まわりの流動特性と物質伝達特性に関する研究
指 導 教 官	東北大学教授 林 叡
論 文 審 査 委 員	主査 東北大学教授 林 叡 東北大学教授 井小萩 利明 東北大学教授 神山 新一 東北大学助教授 早瀬 敏幸

論 文 内 容 要 旨

人体には内径が約 $5\mu\text{m}$ ~ 2.5cm の血管があり、これらが大小血管のネットワークを形成している。このネットワークは、大きく分けると、血液を全身に送る体循環と、肺を通して血液中の二酸化炭素を破棄して酸素を取り込む肺循環がある。体循環において、とくに、内径が $500\mu\text{m}$ 以下の血管で構成されるネットワークは微小循環と呼ばれており、各臓器の機能発揮に不可欠な血液-細胞間の物質交換を行う極めて重要な役割を担っている。微小循環における血液の流動様式を解明することは医工学の分野、とくに人工心肺や人工心臓など人工臓器の開発に重要であるが、非常に微細な現象であるため、実験的に詳細に観察することは困難である。そこで、従来より理論解析が数多く行われてきたが、微小血管内では血球、とくに、血球成分の約99%を占める赤血球の存在により、血液を均質な連続流体とみなすことが出来ないという特徴がある。そのため、微小血管内における血液流動の解析は、個々の赤血球の挙動を含めて行う必要がある。とくに、血管の内径が赤血球の直径と同程度あるいはそれ以下の毛細血管では、赤血球はパラシュート型、スリッパ型と呼ばれる形に大きく変形するので解析は非常に困難である。従来の理論的研究では、赤血球を剛体や弾性体の球、回転楕円体や円柱に近似し、赤血球膜と毛細血管壁との間の微小隙間に潤滑理論を適用した解析が行われてきた。また、毛細血管内における赤血球の変形に関する研究も行われてきたが、これらは変形挙動に注目したものがほとんどであり、赤血球周囲の流動場や物質伝達特性を解析したものはほとんど知見しない。

本研究の目的は、非常に微細な血管内における血液の流動および赤血球からの酸素の伝達の様子をより詳細に明らかにすることである。本研究では、まず、大変形した赤血球周囲の流動場を精度よく数値解析するための格子形成法を提案した。そして、毛細管内を流動する赤血球の写真より赤血球形状を決定し、提案された解法に基づき、Navier-Stokes方程式および拡散方程式を数値的に解いて赤血球周囲の流動場および酸素の伝達特性を求めた。また、近年、機能性液体膜や直接接触熱・物質交換器として複合液滴が注目を集めており、この複合液滴の液膜を構成する液体に酸素と二酸化炭素の選択透過性を持たせることが出来れば、これを人工赤血球として活用できる可能性がある。そこで、細い管内を流動する複合液滴を赤血球のモデルとして、その変形挙動とそれに伴う周囲の流動場の変化、ならびに酸素の伝達特性を上記の解析手法を用いて数値的に解析する。

本論文はこれらの成果をまとめたものであり、以下に示す5章からなる。

第1章 緒論

第1章では、人体における血液の流動解析、とくに、微小循環における血液の流動解析の重要性に触れ、微小循環内における赤血球の特徴的な運動およびこれに関する従来の理論的研究の動向を概観した後に、本研究の動機と目的、本論文の構成ならびに内容の概略に言及した。

第2章 軸対称固定形状モデルによる流動場解析

毛細血管の内径が赤血球の直径と同程度あるいはそれ以下になると、赤血球はパラシュート型、スリッパ型と呼ばれる形に大きく変形する。第2章では、毛細管内を流動する大変形した赤血球の写真を基に赤血球形状を軸対称のパラシュート型とし、これが変形しないものとして差分法および曲線座標変換法に基づく軸対称Navier-Stokes方程式の数値解析を行い、赤血球周囲の流動場を求めた。

まず、数値解析に先立ち、本解析に適した曲線座標格子の形成法を考案した。数値解析において、格子の精度が解析の精度を左右するため、適切な数値解析格子の開発は非常に重要である。また、第4章で述べる移動境界値問題に適用するためにはより簡便な格子形成法が要求される。差分法による数値解析を行う場合、境界適合曲線座標格子がよく用いられる。これは、楕円型偏微分方程式を用いた格子形成法が開発されて以来広く用いられており、ポアソン方程式とラプラス方程式を用いたものが代表的である。ラプラス方程式を用いた格子形成法では凹面や急激に計算領域の幅が変化するところに細かい格子を形成することが困難なため、格子点間隔や境界における格子線の交わる角度を任意に変化させることが可能なポアソン方程式が用いられることが多いが、適切な制御パラメータを設定するためには経験と試行錯誤が必要である。そこで本研究では、ラプラス方程式を用いた、凹面においても細かく格子を形成することが可能な曲線座標格子を考案した。本格子の特徴は、写像空間上の計算領域が凹型をしているところにある。これにより、大変形した赤血球周囲にO型の、その他の部分にH型の格子を形成した場合と同様の効果が得られ、パラシュート型に変形した赤血球の凹面においても細かい格子を形成することが可能となった。

本章における赤血球形状は、内径が $5\mu\text{m}$ の毛細管内を流動するパラシュート型に大変形した赤血球の写真をコンピュータを用いた画像処理装置に読み込み、その輪郭を検出して決定した。また、くぼみの深さを1/2, 2倍とした形状を比較のために用意した。これらの形状を用いて、上記の格子を形成し、Navier-Stokes方程式を反復解法で解いてパラシュート型赤血球周囲の流動場を求めた。これらの赤血球が空間平均流速 0.23mm/s (レイノルズ数 $Re=0.001$)で流動する血漿中をZero drag条件(従来より用いられてきた赤血球の流動に対する仮定の一つで、赤血球はその表面に働く形状抗力と摩擦抗力とが釣り合った状態で流動するという条件)を満足しながら流動する場合の血漿の流動場を解析したところ、くぼみが大きくなるに従い付着渦が形成されることを確認した。しかし、その流動速度はくぼみの大きさに関わらず1%以内の差異で一致することより、パラシュート型赤血球の特徴的な点であるくぼみはその流動速度に影響を与えないことが明らかになった。また、赤血球表面における圧力および剪断応力はパラシュート型赤血球のくぼみの縁近傍において急激に変化する。実際の赤血球は毛細血管内において時々刻々その形状を変化させることから、赤血球膜に繰り返し応力が作用することになり、赤血球の寿命を決定する一つの要因になっていると推察される。

第3章 軸対称固定形状モデルによる物質伝達特性解析

血液中における赤血球の役割には、体内の細胞への酸素の供給および二酸化炭素の排出が挙げられる。この物質交換は毛細血管内で行われるため、第3章では、第2章で得られた流動場を基に、パラシュート型に大変形した赤血球からの酸素の伝達特性を数値的に解析する。血漿中における酸素の拡散係数は $2\times 10^{-9}\text{m}^2/\text{s}$ であるので、血漿の動粘度との比であるシュミット数を580として拡散方程式を反復解法で解いて

酸素の伝達特性を解析した。その結果、第2章においてパラシュート型に大変形した赤血球のくぼみが大きくなるに従い付着渦が形成されることを確認したが、赤血球表面において無次元物質伝達率であるシャーウッド数は付着渦の存在にも関わらずくぼみ内で他の位置と比較して著しく小さくなることが示された。そのため、そのくぼみが大きくなるに従い表面積が増大するが、酸素の総伝達量が減少することを明らかにした。

また、血液の流速を変化させた場合、 $Re=0.1$ において濃度後流の形成を確認した。赤血球表面におけるシャーウッド数は、 $Re=0.1$ において濃度後流の影響を受けてその表面積平均値が増大するが、毛細血管内で通常見られる $Re=0.01\sim 0.0001$ の範囲では変化は見られず、毛細血管内における酸素の伝達は拡散が支配的であることが明らかになった。これは、管壁面におけるシャーウッド数の分布からも見て取ることができ、 $Re=0.01\sim 0.0001$ の範囲では、その分布に変化は見られないが、 $Re=0.1$ において、シャーウッド数のピーク値が増加するとともに全体に流れ方向へずれている。その結果、毛細血管内における赤血球からの酸素の伝達には、赤血球膜と血管壁との間隔が重要な役割を果たすと推察される。

第4章 複合液滴モデルによる赤血球の変形挙動および流動・物質伝達解析

複合液滴は内部に気体、異種液体または固体を含んだ液滴であり、内部にヘモグロビンを含んだ物質を、周囲の液膜を構成する液体に酸素と二酸化炭素の選択透過性を持つ物質を用いることが出来れば、人工の赤血球としての使用が期待される。第4章では、細い管内を流動する複合液滴を赤血球のモデルとして、不混和の液体を非常に薄い液膜で包んだ複合液滴がZero drag条件を満足しながら管内を流動する場合の変形挙動とそれに伴う流動場の変化、ならびに酸素の伝達特性を数値的に解析した。本研究において複合液滴の変形は界面法線方向の応力バランスのみにより決定されるとするため、複合液滴はその界面に働く圧力分布により軸方向に等加速度運動することになり、直接Zero drag条件を満たすことは出来ない。そこで、一様に作用する表面力を軸方向に加えた(この表面力は液滴の変形には影響を与えない)。そして、この表面力の法線方向に起因する軸方向力が圧力分布による形状抗力と釣り合う様に設定し、これを本章におけるZero drag条件とした。界面張力を変化させてその変形挙動を解析した結果、界面張力が小さくなるに従ってその変形量が大きくなり、複合液滴の流動速度が増大した。また、複合液滴の最大半径の変化に対する流動速度の変化率は潤滑理論に基づく赤血球の流動速度と等しいことから、複合液滴の流動速度を決定する最も重要な要因は、管径と複合液滴最大径との比であることが明らかになった。この時の複合液滴界面における圧力および剪断応力は、その変形が大きくなるに従って急激な応力変化が減少する。これは、第2章で得られた知見より、複合液滴はその変形によって界面における応力変化を減少させ、崩壊を防止していると考察される。

一方、複合液滴は変形に伴ってその表面積が増大するが、その界面からの酸素の総伝達量は表面積の増大にも関わらず減少した。これは、複合液滴の変形に伴い管壁面と複合液滴界面との間隔が広がるため、単位面積あたりの物質伝達率が減少することに起因している。以上のことから、複合液滴の変形はその崩壊を防ぐ点からは有利に働くが、酸素の伝達に関しては不利に働くことが明らかになった。

第5章 結論

第5章は本論文の結論であり、第2章から第4章までに得られた知見を要約し総括している。

審査結果の要旨

人体の血液循環系において内径が $500\mu\text{m}$ 以下の血管で構成される微小循環における血液流動では、血液を連続流体と見なしえず、血球の存在が様々な形で流動に影響するので、その解析は複雑になり、未だ、その流動は十分解明されていない。特に、赤血球がその直径と同程度の内径を持つ毛細血管内を通過する際の毛細血管内の流動と赤血球変形挙動、並びに赤血球と毛細管壁との間の物質伝達特性に関する知見は少ない。本研究は、内径 $10\mu\text{m}$ 以下の毛細血管内を赤血球が変形しつつ流動する際の流動パターンと物質伝達特性を数値解析によって検討し、その成果をまとめたものである。

第 1 章は緒論である。第 2 章では、軸対称固定形状の赤血球モデルに対して毛細管内の流れの解析を精度よく行なうための格子形成法を提案し、変形赤血球まわりの流動を高精度で解析することを可能にした上で、種々の変形赤血球形状に対する流れ場の検討を行なっている。

第 3 章では、前章で得た流れ場に関する知見に基づいて、レイノルズ数の変化、赤血球の変形の進行に伴う物質伝達特性の推移を詳細に検討した結果、物質伝達には移流より拡散が支配的であることを示し、赤血球のくぼみの増大、従って表面積の増大にもかかわらず、物質伝達量が低下し、物質伝達には不利になることを明らかにしている。

第 4 章では、人工赤血球を界面張力の作用する薄肉の複合液滴としてモデル化し、界面張力を変化させた場合の液滴変形とそれに伴う流動変化、並びに物質伝達特性を数値解析して、液滴変形に伴う表面積の増大にもかかわらず物質伝達効率が劣化することを示し、前章で得た結果が、液滴モデルでも成立することを示している。

第 5 章は結論である。

以上要するに本論文は、毛細血管における赤血球まわりの流れの数値解析法の基礎を固め、毛細血管内の血流挙動と物質移動に関する基礎的知見を得たもので、生体流動工学の発展に寄与するところが少なくない。

よって、本論文は博士（工学）の学位論文として合格と認める。