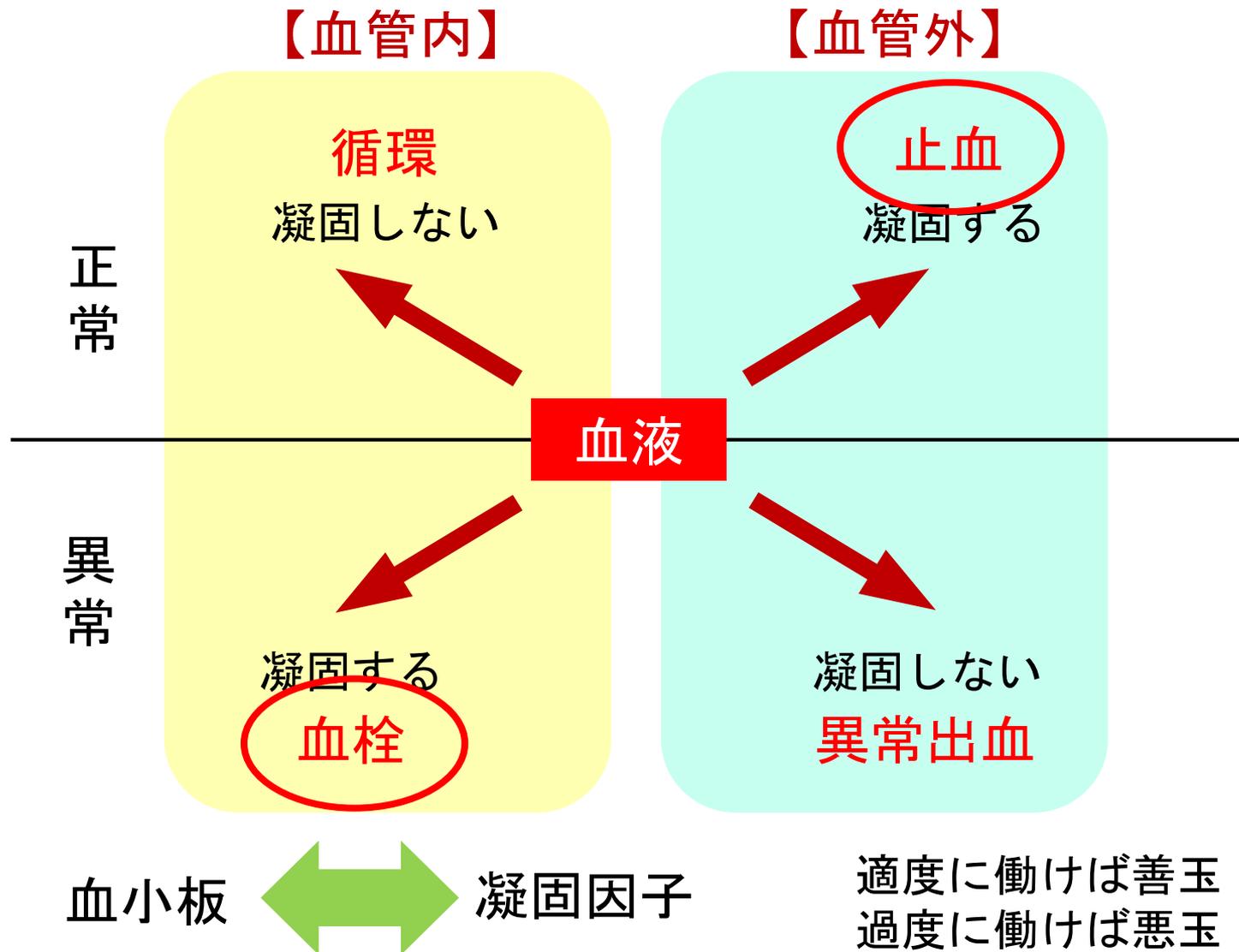


血栓形成のメカニズムとモデル化

百武 徹

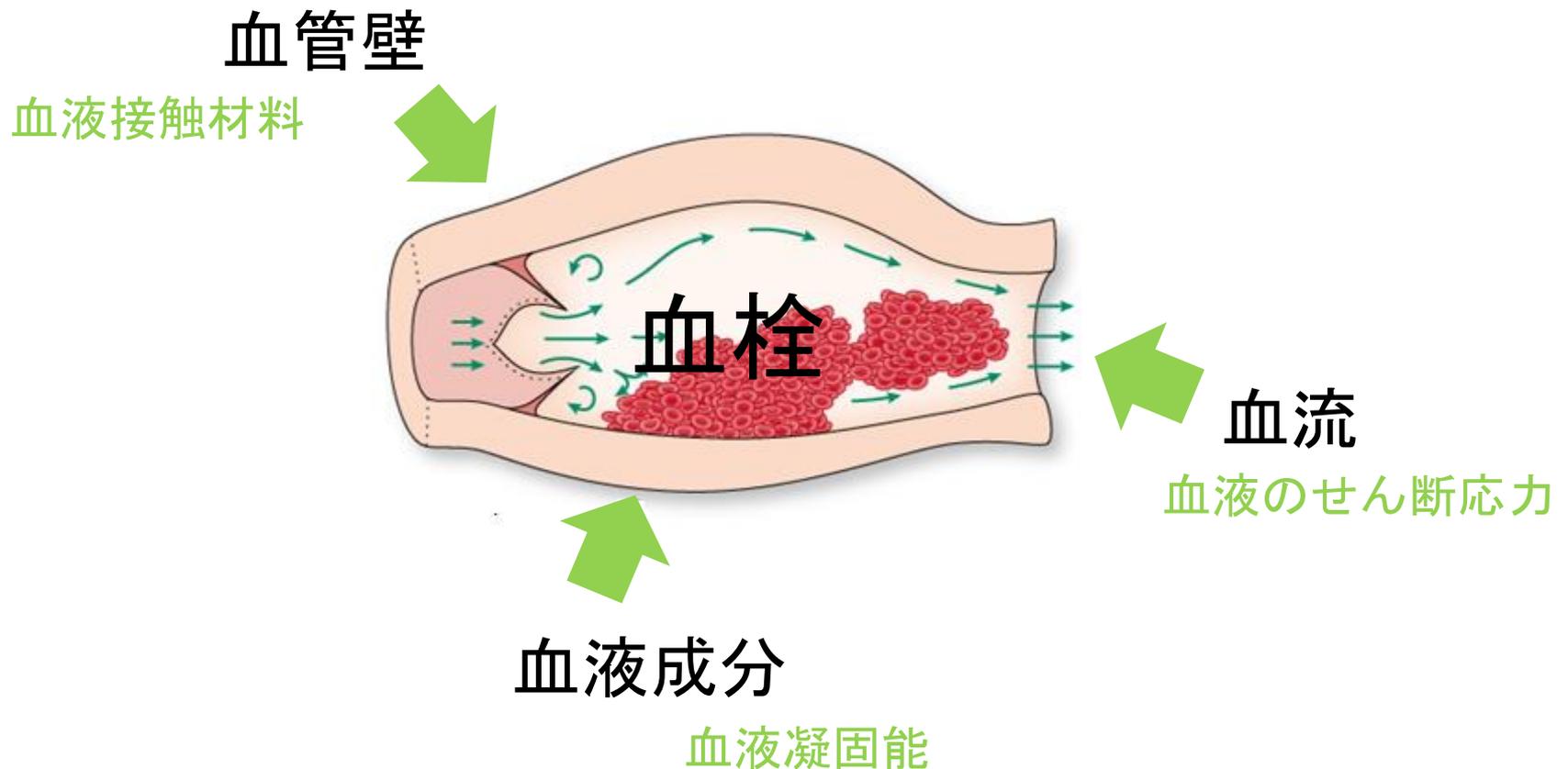
横浜国立大学大学院工学研究院

止血と血栓

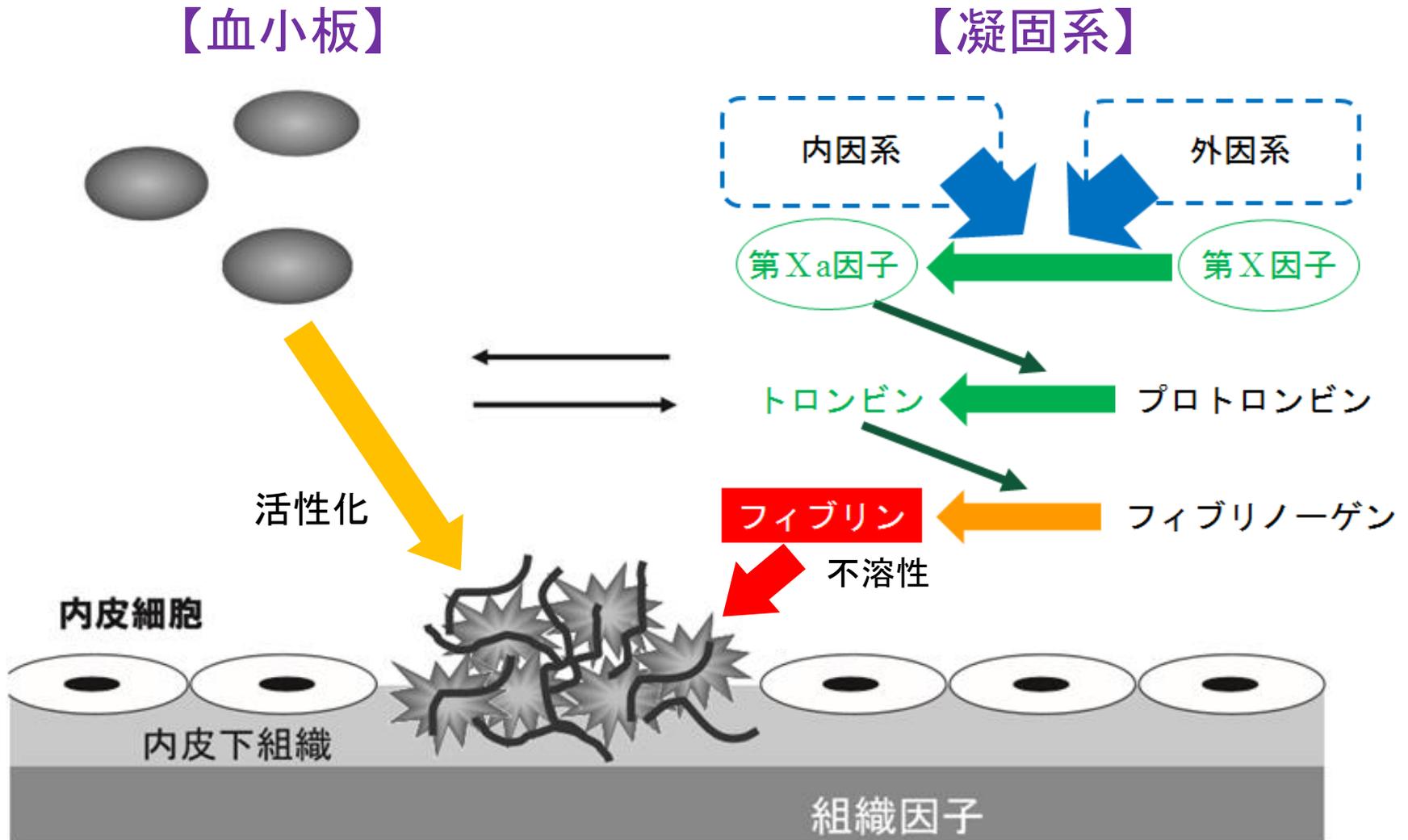


血栓形成に関わる因子

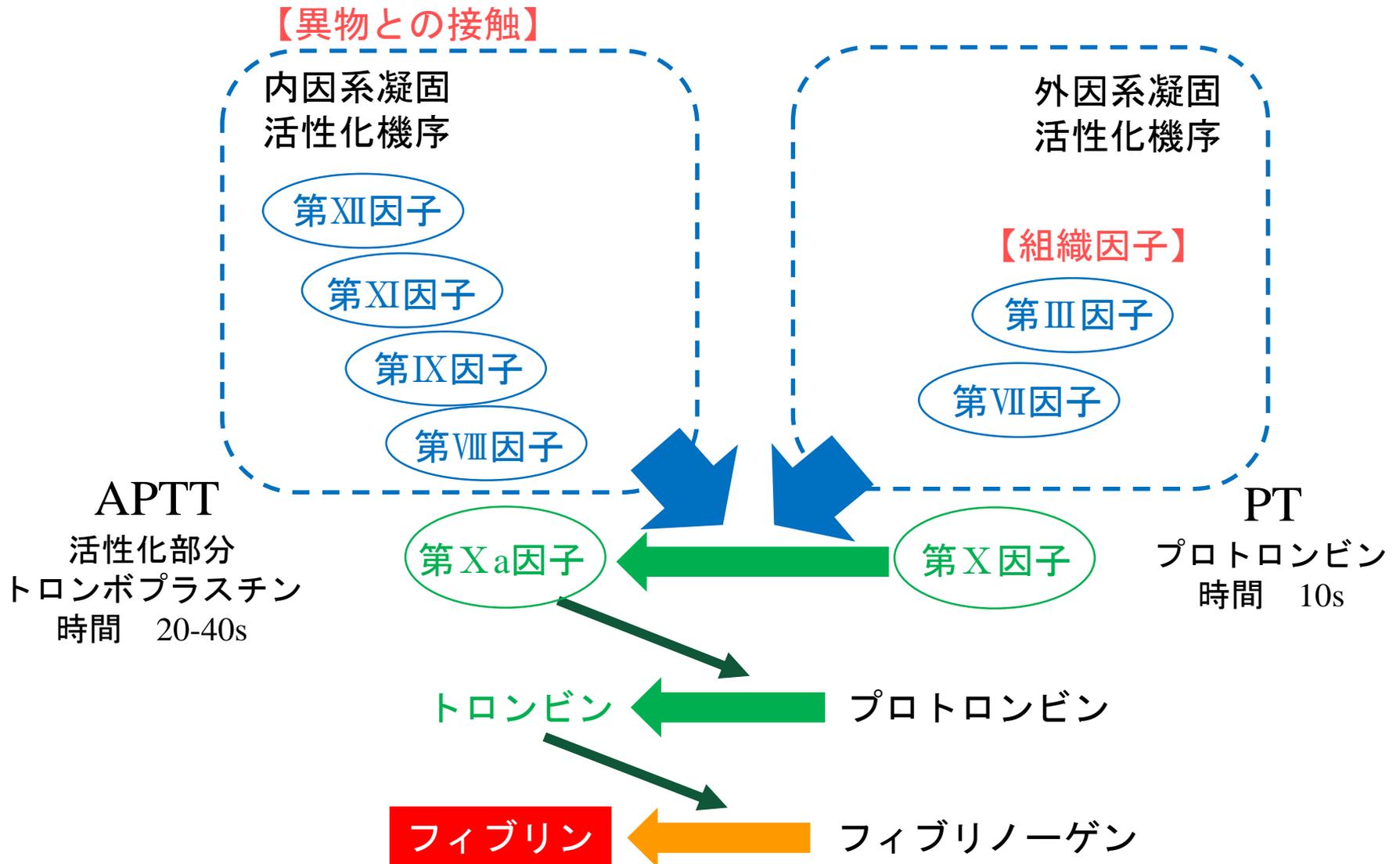
ウィルヒヨウの三要素 (Virchow's Triad)



血栓形成メカニズム

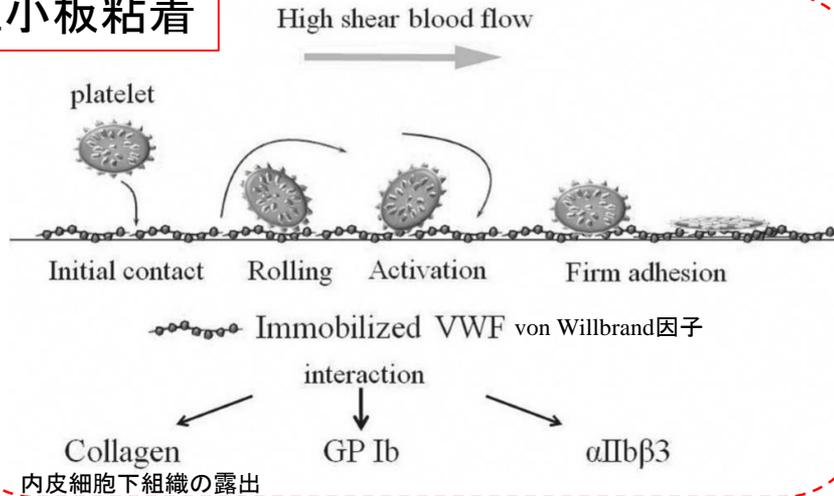


血栓凝固カスケード



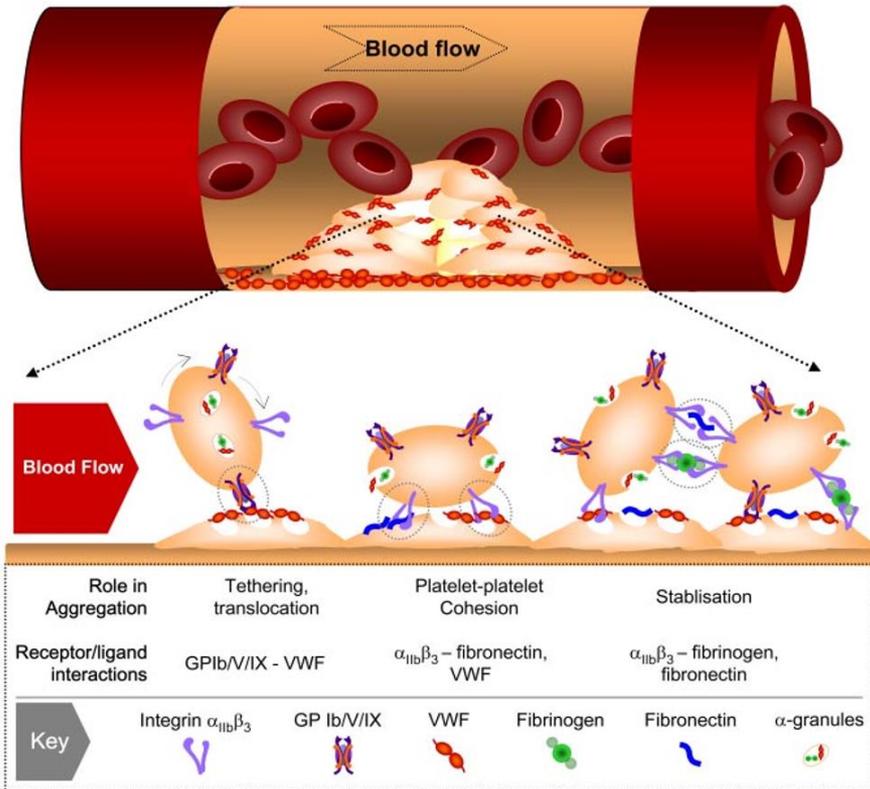
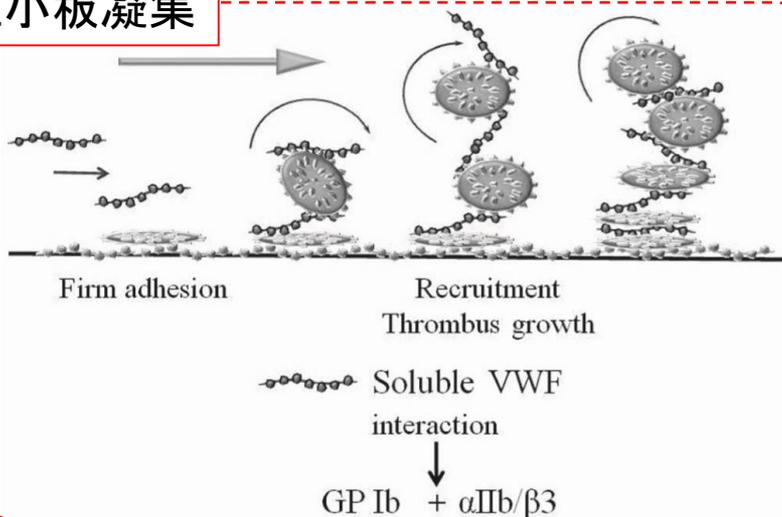
血小板粘着および凝集

血小板粘着



血小板凝集

(1) 杉本, 血栓形成過程、脈管学, 2011



(2) Shaun P. Jackson, The growing complexity of platelet aggregation, Blood, 2007

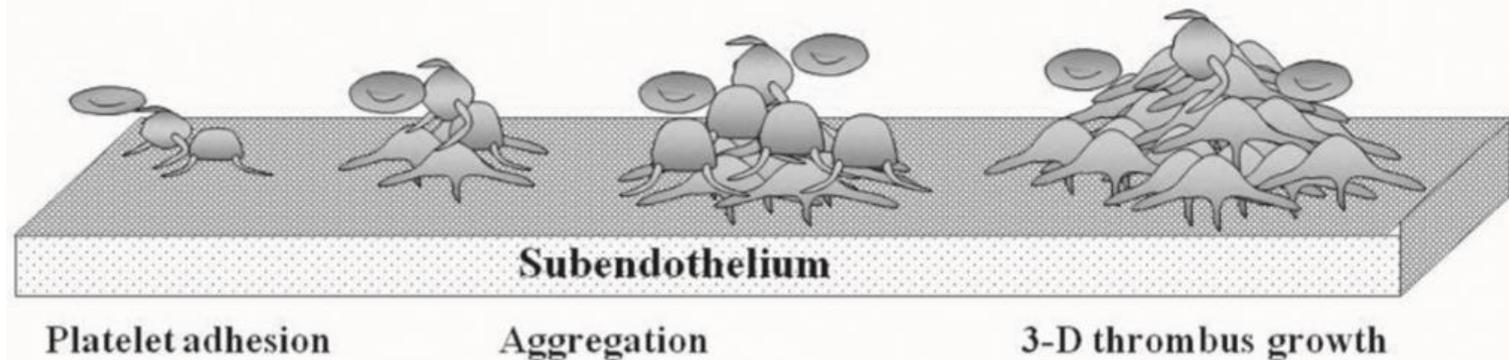
血管内皮細胞の損傷により、コラーゲンなどの内皮細胞下組織が露出するとその血小板が粘着する。この際にvon Willbrand因子が作用する。次に血小板が凝集し、放出反応なども起こる。

血栓形成過程

一次血栓

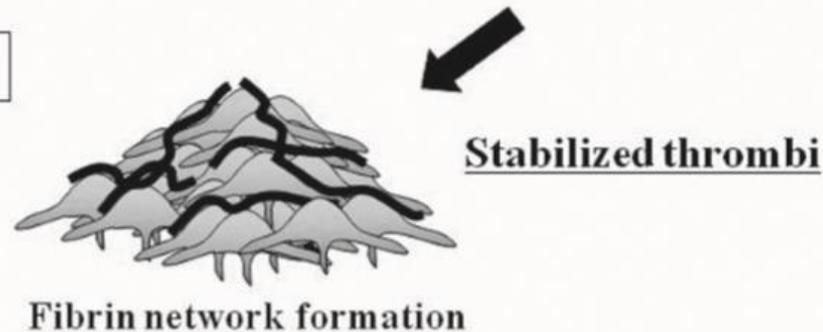
Primary hemostasis

はがれやすい



二次血栓

Secondary hemostasis



組織因子の活性化から凝固カスケードが起こり、トロンビンを経てフィブリンが形成され、網目状に血小板血栓を被覆・固める

血栓の種類

動脈血栓（白色血栓）

速い血流→高せん断速度
アテローム硬化に伴う血栓
血小板の役割が重要
抗血小板薬が有効

心筋梗塞
脳梗塞
...

静脈血栓（赤色血栓）

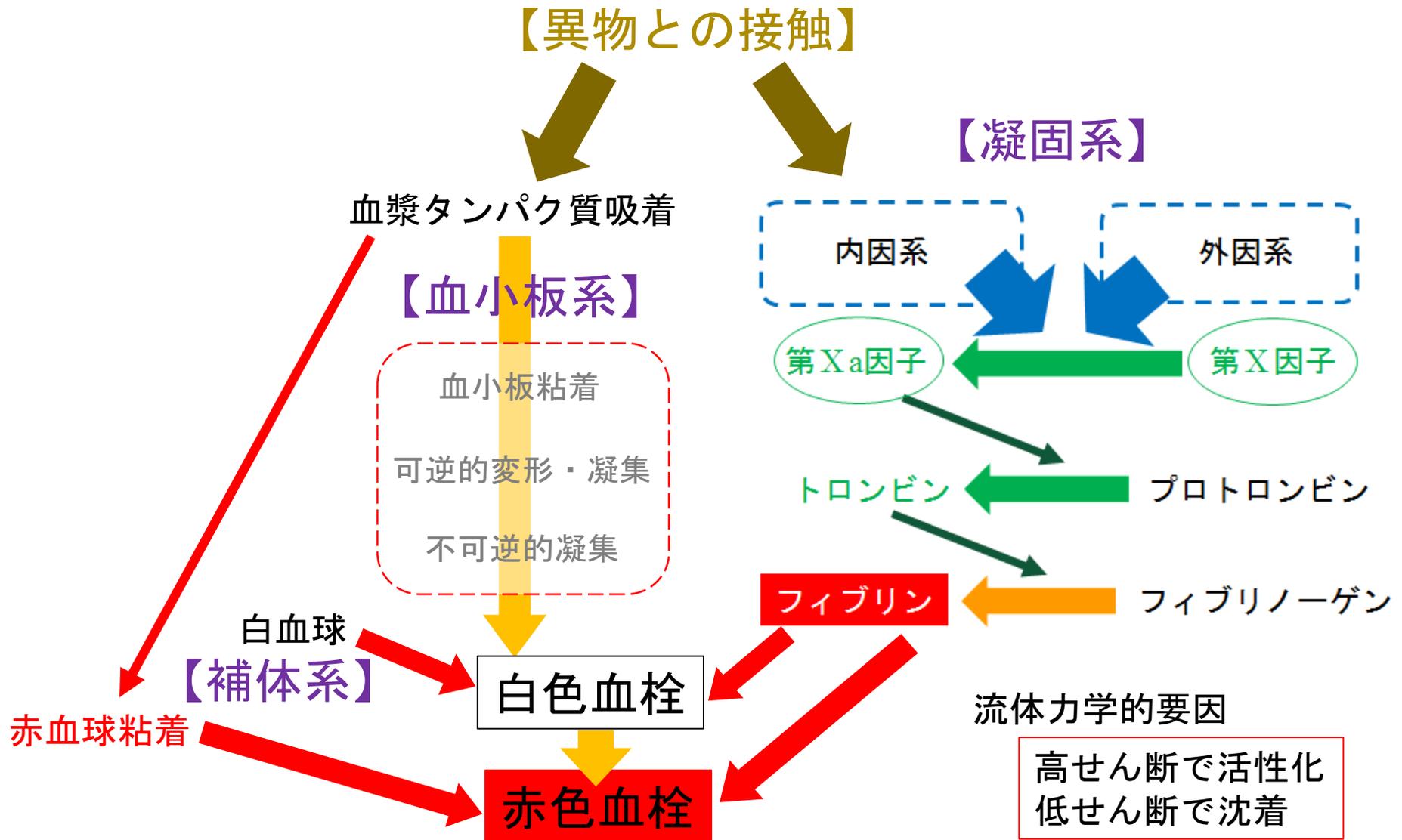
遅い血流→低せん断速度
凝固系の役割が重要
抗凝固薬が有効

深部静脈血栓症
（エコノミー症候群）
肺塞栓
...

混合血栓

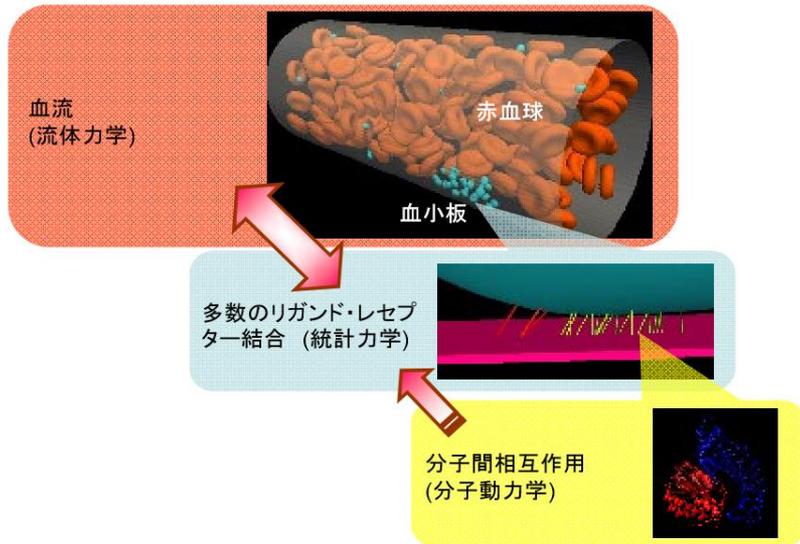
血液の流れが遅くなると赤血球の細胞膜中にある酵素（エラスターゼ）が引き金となり、血液凝固因子第Ⅲ因子が活性化

血栓形成メカニズム(人工臓器)



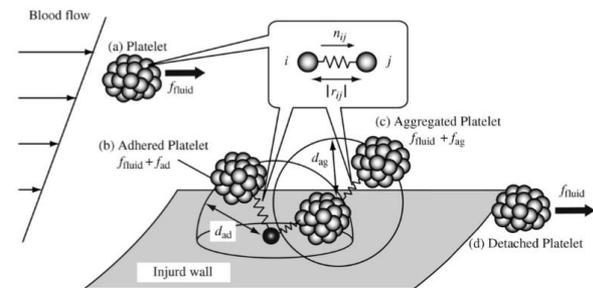
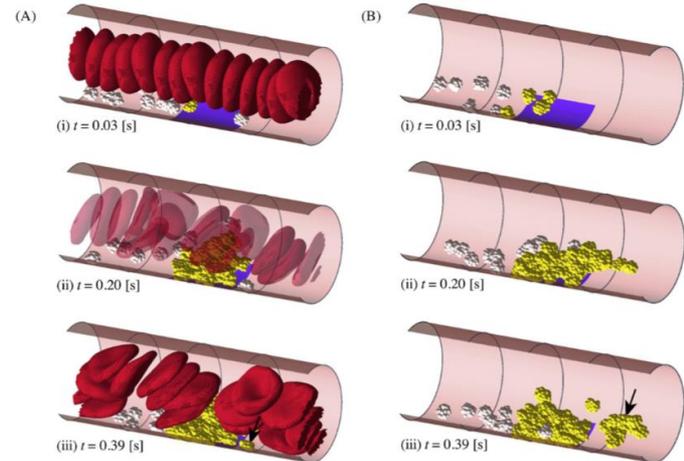
研究例

一次血栓（止血）の例



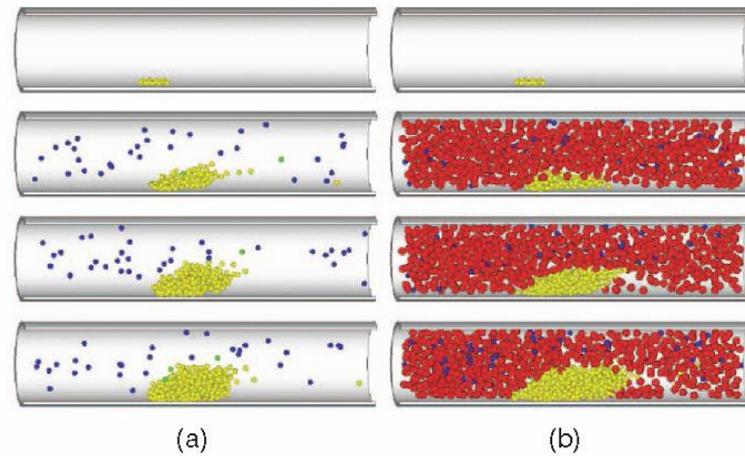
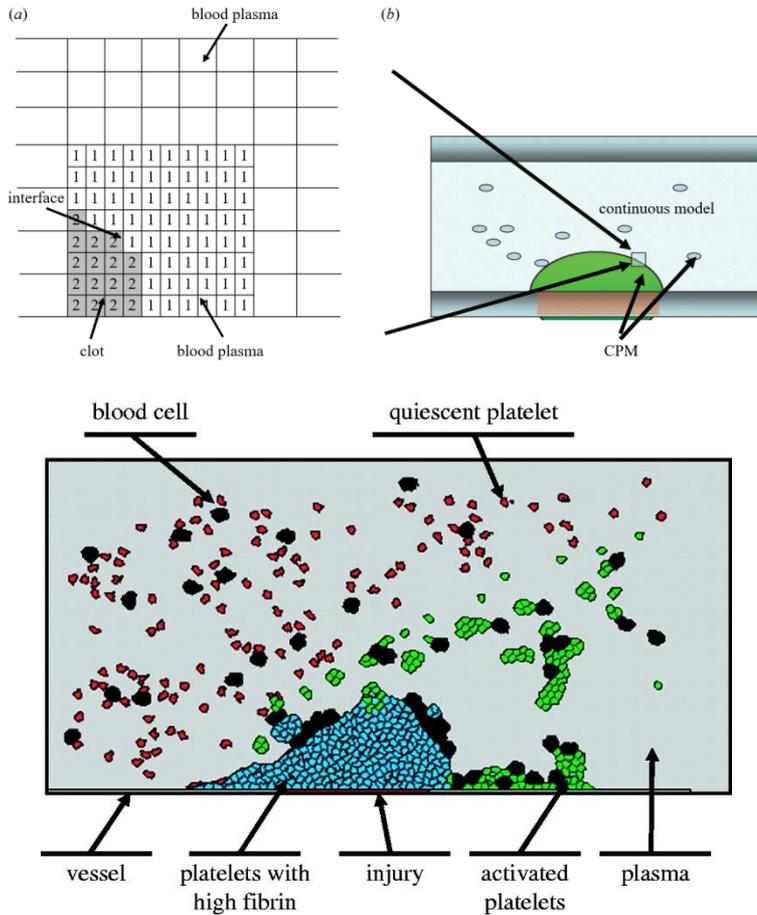
- GpIba分子-VWF分子の分子間力：MD法
- GpIba分子-VWF分子の結合・乖離：モンテカルロ法
- 赤血球・血小板の流体構造連成解析

高木, 医療応用を目指した流体・膜連成手法の解析, ながれ, 2013



Kamada H., Computational analysis on the mechanical interaction between a thrombus and red blood cells, Medical Engineering & Physics, 2012

研究例



Pivkin, I., Effect of red blood cells on platelet aggregation, IEEE Engineering in Medicine and Biology magazine, 2009

Xu, Z. A multiscale model of thrombus development, Journal of the Royal Society Interface, 2008

研究例

動脈血栓（白色血栓）の例

■ 狭窄血管内流れ

解析方法：URANS

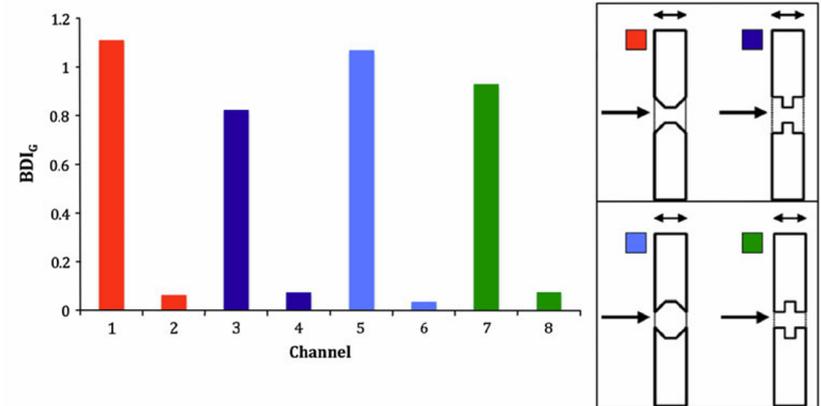
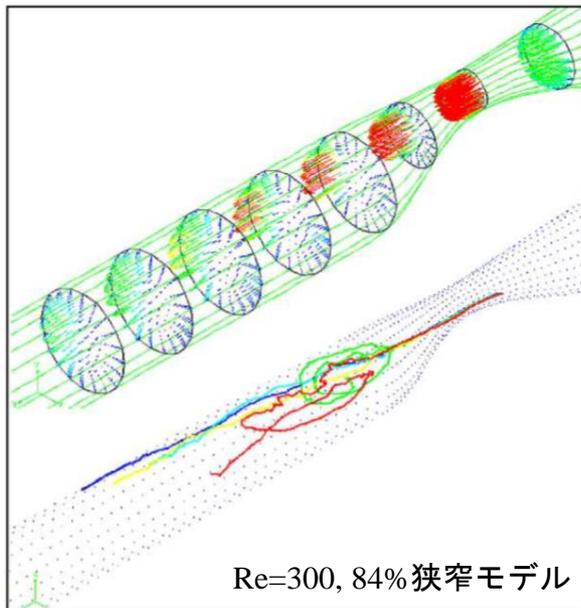
$$\sum K \bar{\tau}^a \times t^b, \text{ where } \bar{\tau} = \bar{\tau}_{ij} = \mu \left(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right) - \rho \overline{u_i' u_j'}$$

τ^a :せん断応力, t^b : 暴露時間

解析方法：LBM-EBF法

$$BDI_G = \frac{1}{n} \sum_{i=0}^n \tau_i^{3.075} \cdot \Delta t_i^{0.77}$$

τ :せん断応力, Δt : 暴露時間



狭窄直径0.4-0.8mm, 50%狭窄モデル

Einav, S., Dynamics of blood flow and platelet transport in pathological vessels, Ann. N.Y. Acad. Sci., 2004

Wu, J., Numerical investigation of the effects of channel geometry on platelet activation and blood damage, Ann. Biomed. Eng., 2011

研究例

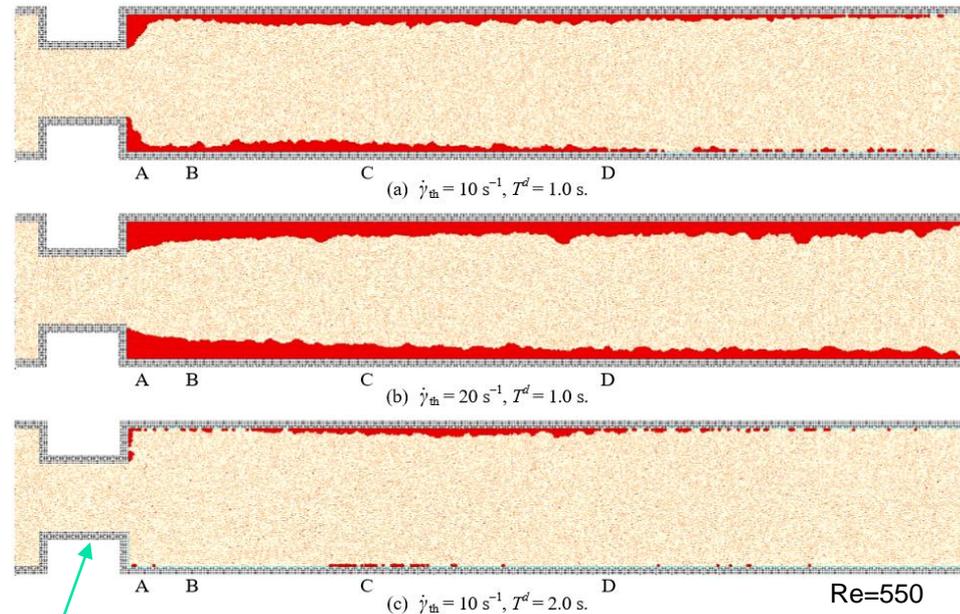
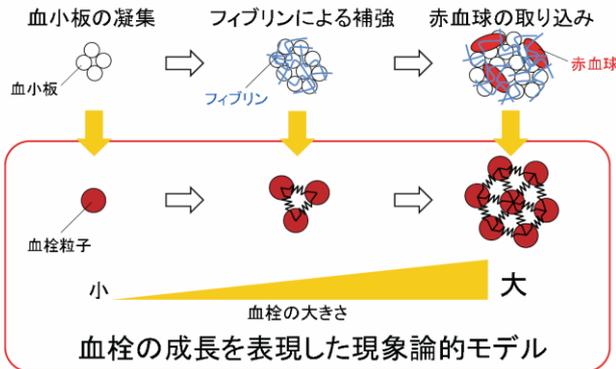
静脈血栓（赤色血栓）の例

解析方法：粒子法（MPS法）

低せん断速度域で血液凝固が始まる。
凝固に要する時間は、せん断速度の
低下ととももの短くなる。

→せん断速度 γ_{th} とその持続時間 T^d に応じた
血栓形成則

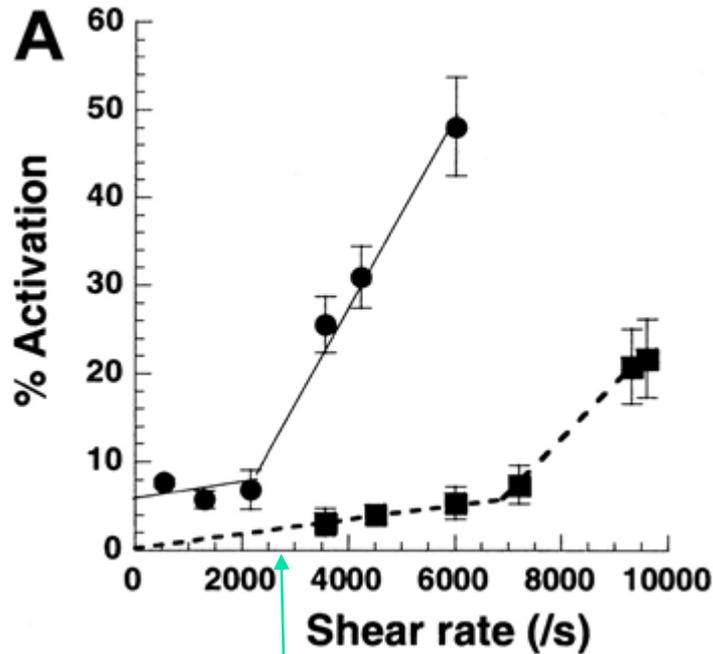
血栓形成モデルの考え方



$\gamma_w=618$ 坪田, せん断速度に応じた血栓形成の粒子法シミュレーション, 日本機械学会2014年次大会

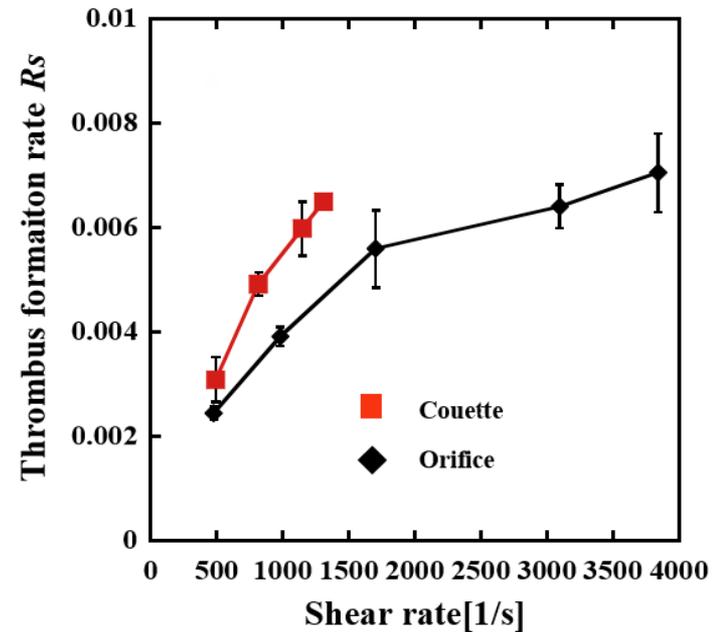
研究例

動脈血栓の実験例



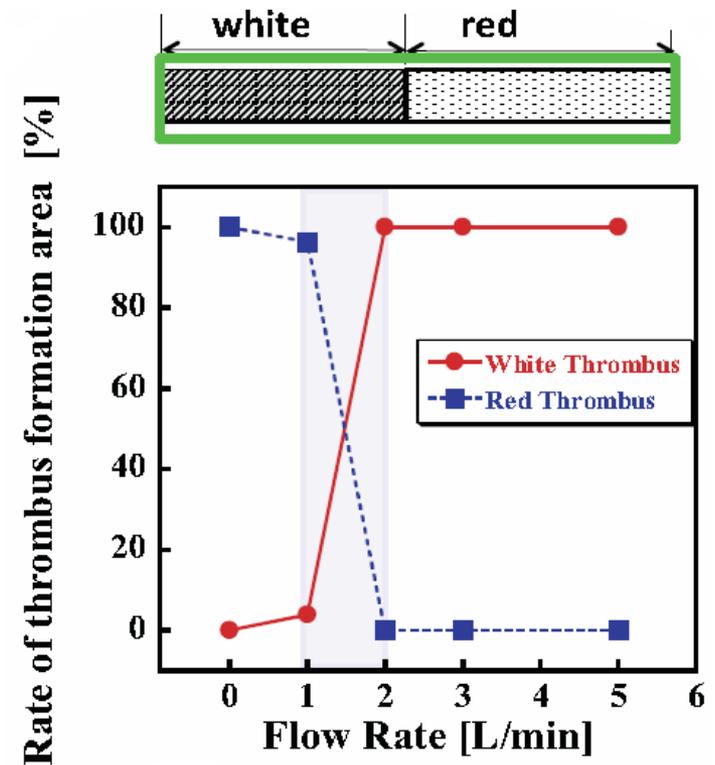
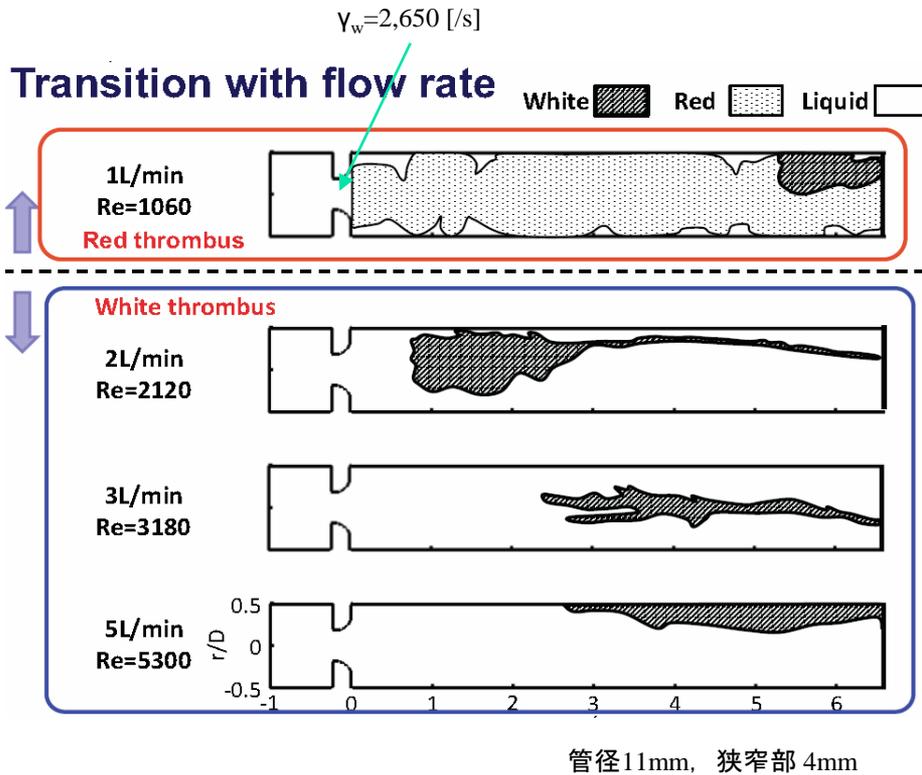
Shankaran, H., Aspects of hydrodynamics shear regulating shear-platelet activation and self-association of von Willebrand factor in suspension, Blood, 2003

閾値 $\gamma_{th}=2,600$ [1/s]



玉川, 各種せん断流れを用いた壁面での血栓生成率の評価, 日本機械学会2014年次大会

研究例



玉川, せん断血液流れにおける溶血と血栓,
OMF2013講演資料集

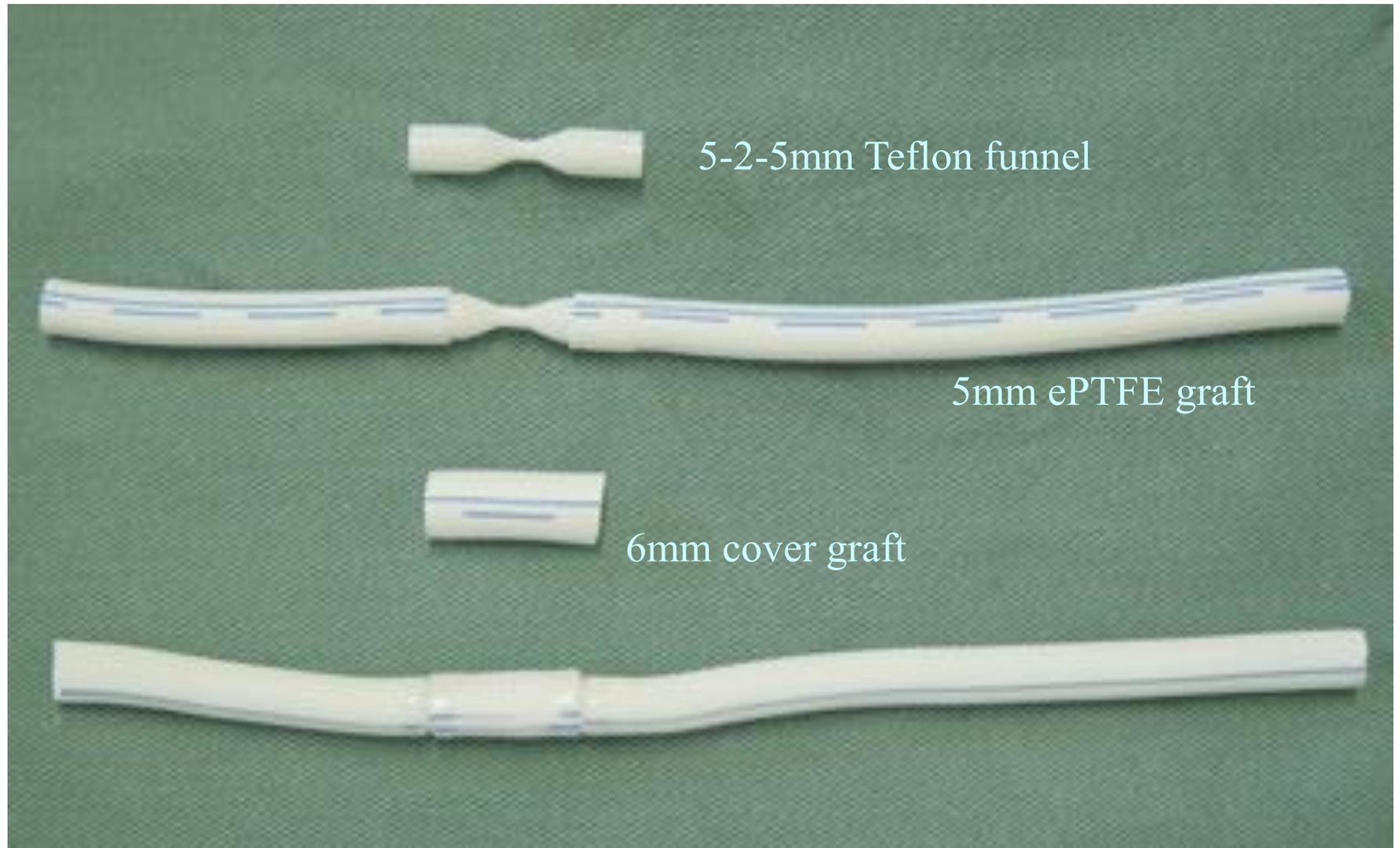
体循環の血液状態

表1. ヒトの体循環における血流状態

血管	直径 (mm)	平均流速 (mm/s)	壁ズリ速度 (/s)	平均ズリ速度 (/s)	レイノルズ数
上行大動脈	20-32	630	190	130	3,600-5,800
下行大動脈	16-20	270	120	80	1,200-1,500
太い動脈	2-6	200-500	700	470	110-850
毛細血管	0.005-0.01	0.5-1	800	530	0.0007-0.003
太い静脈	5-10	150-200	200	130	210-570
大静脈	20	110-160	60	40	630-900

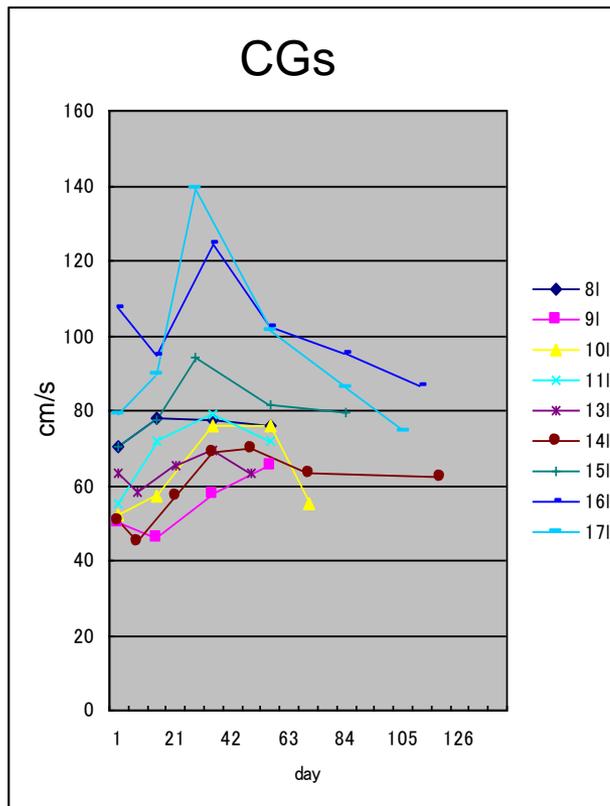
Whitmore RL: Rheology of the Circulation. Pergamon Press, Oxford, 1968. より改変して引用.

血流制御グラフト



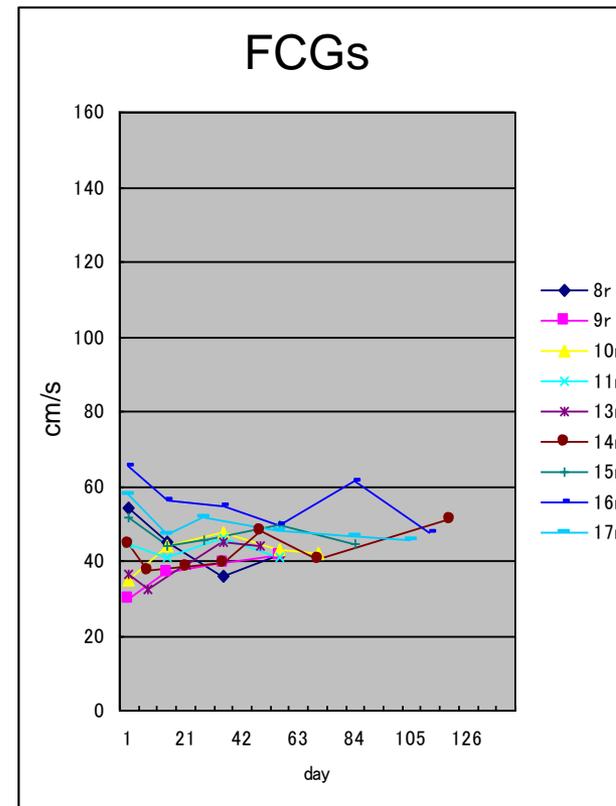
FCGとCGの比較(実験)

CG: Conventional Graft



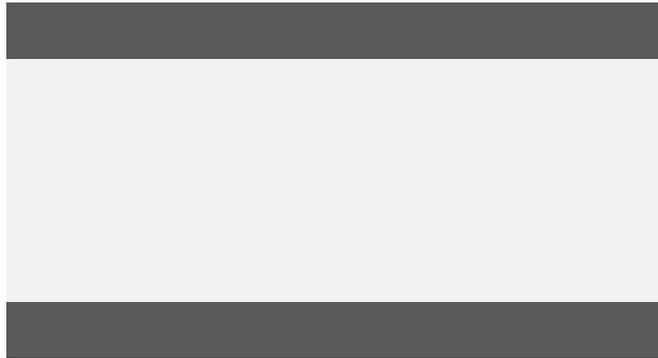
約80cm/s

FCG: Flow Control Graft



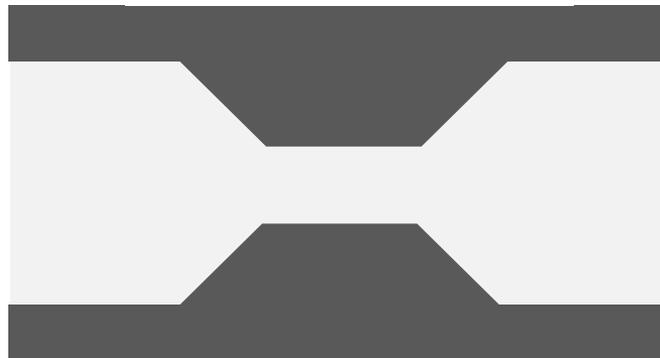
約50cm/s

FCGとCGの比較(せん断応力:理論値)



$$u_m = 80 \text{ cm/s} \quad \text{Re} = 1300$$
$$Q = 942 \text{ ml/min}$$

$$\text{壁面せん断応力 } \tau_w = 1,280 \text{ s}^{-1}$$

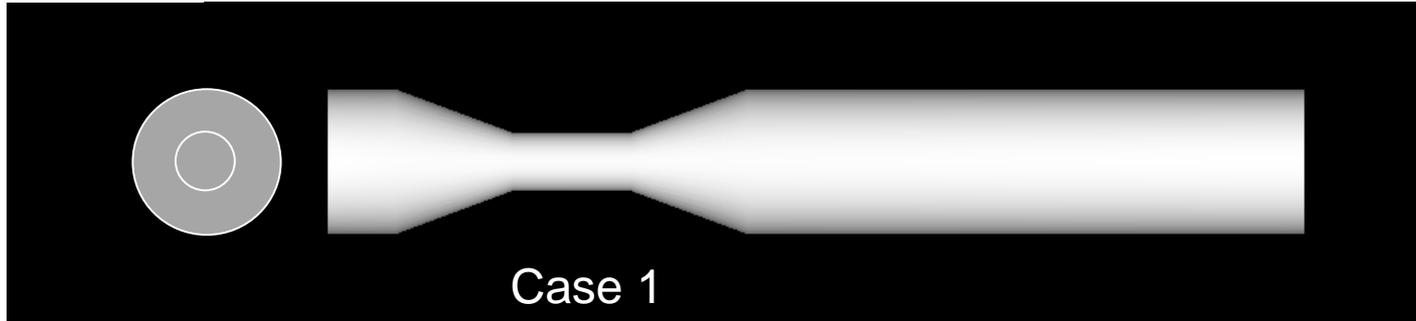


$$u_m = 50 \text{ cm/s}$$
$$Q = 588 \text{ ml/min}$$

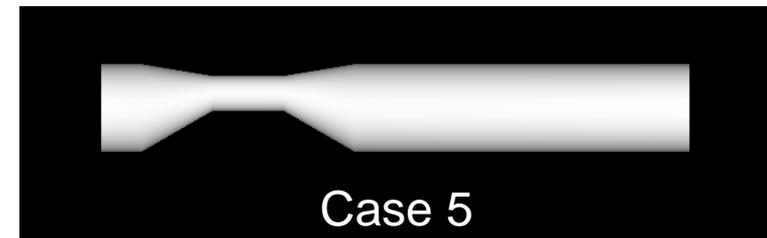
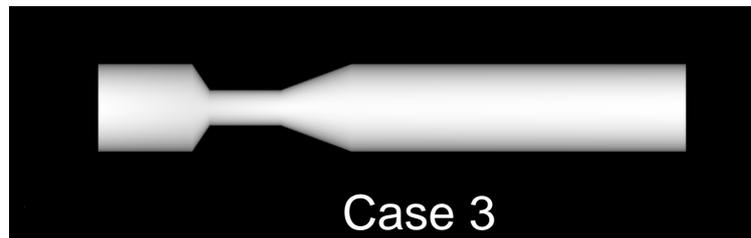
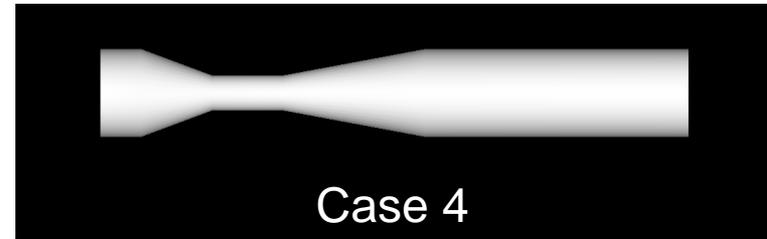
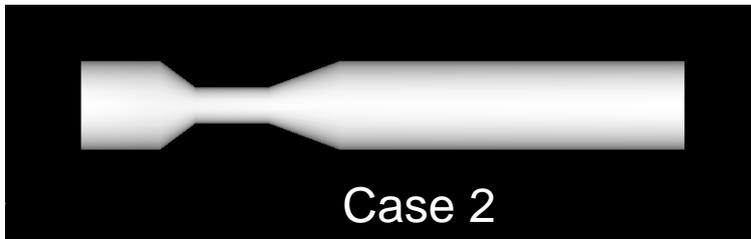
$$\text{壁面せん断応力 } \tau_w = 800 \text{ s}^{-1}$$

$$\text{壁面せん断応力 (狭窄部分)}$$
$$\tau_w = 12,500 \text{ s}^{-1}$$

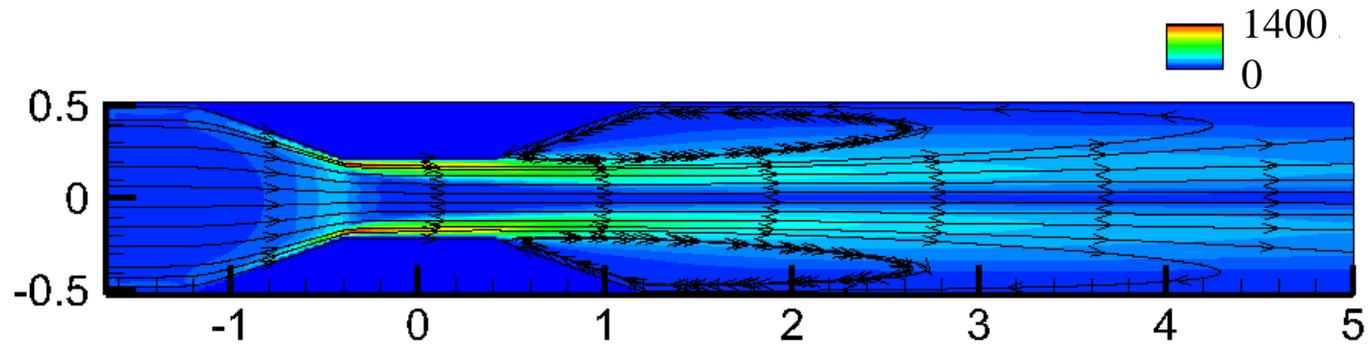
解析条件



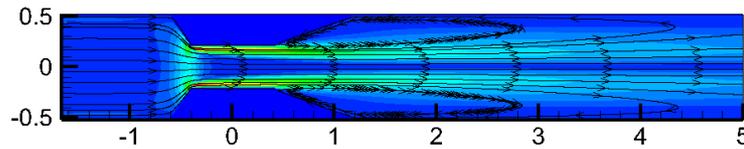
Re = 100



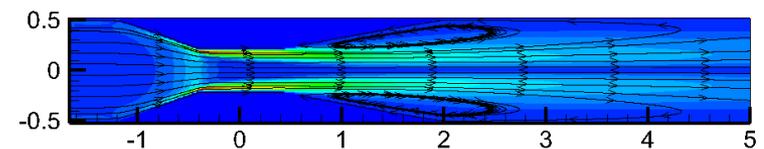
解析結果



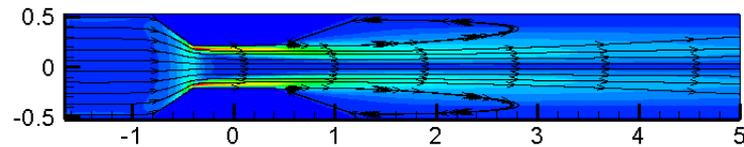
Case 1



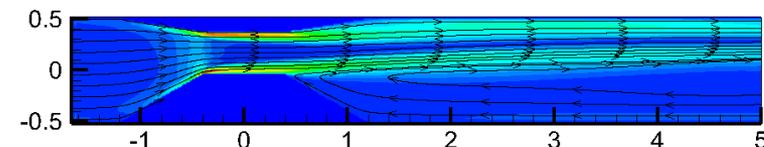
Case 2



Case 4



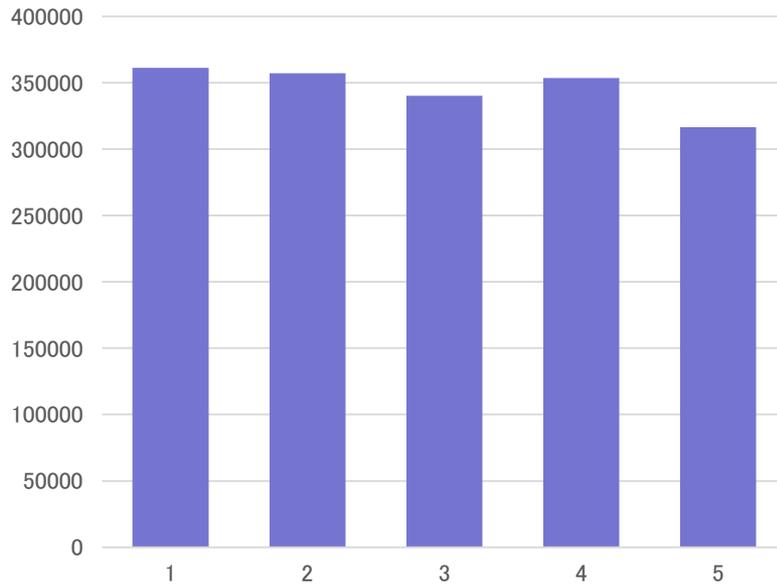
Case 3



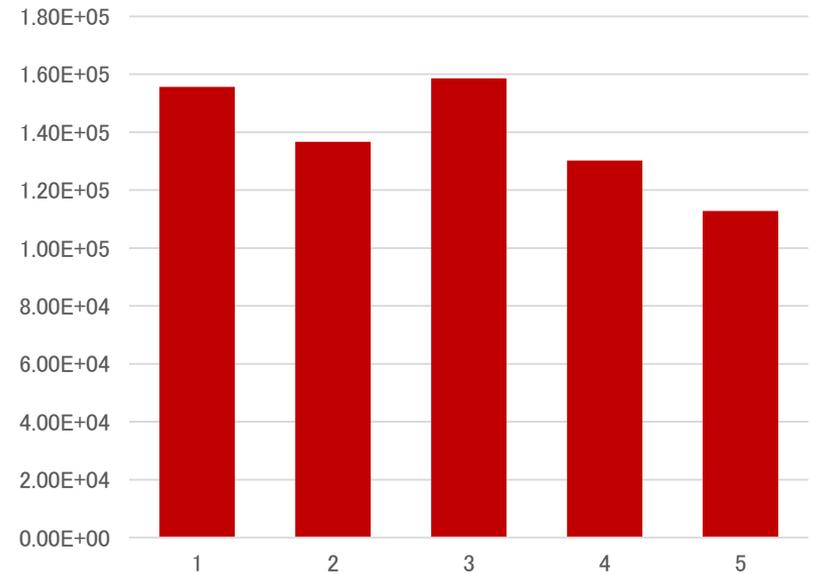
Case 5

解析結果

動脈血栓



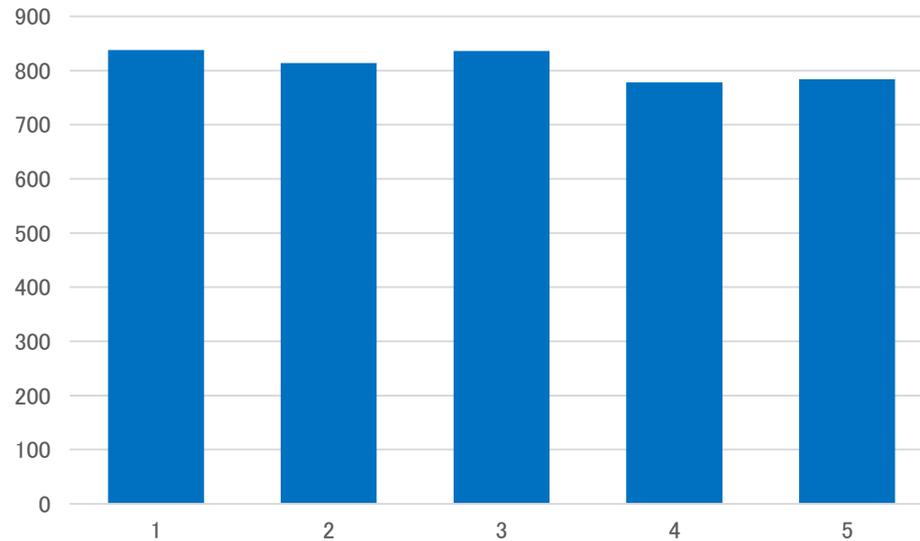
$\tau > 100 [s^{-1}]$ の領域の比較



$\sum \tau \times t (\tau > 100)$ の比較

解析結果

静脈血栓



$\sum \tau \times t (\tau < 30)$ の比較