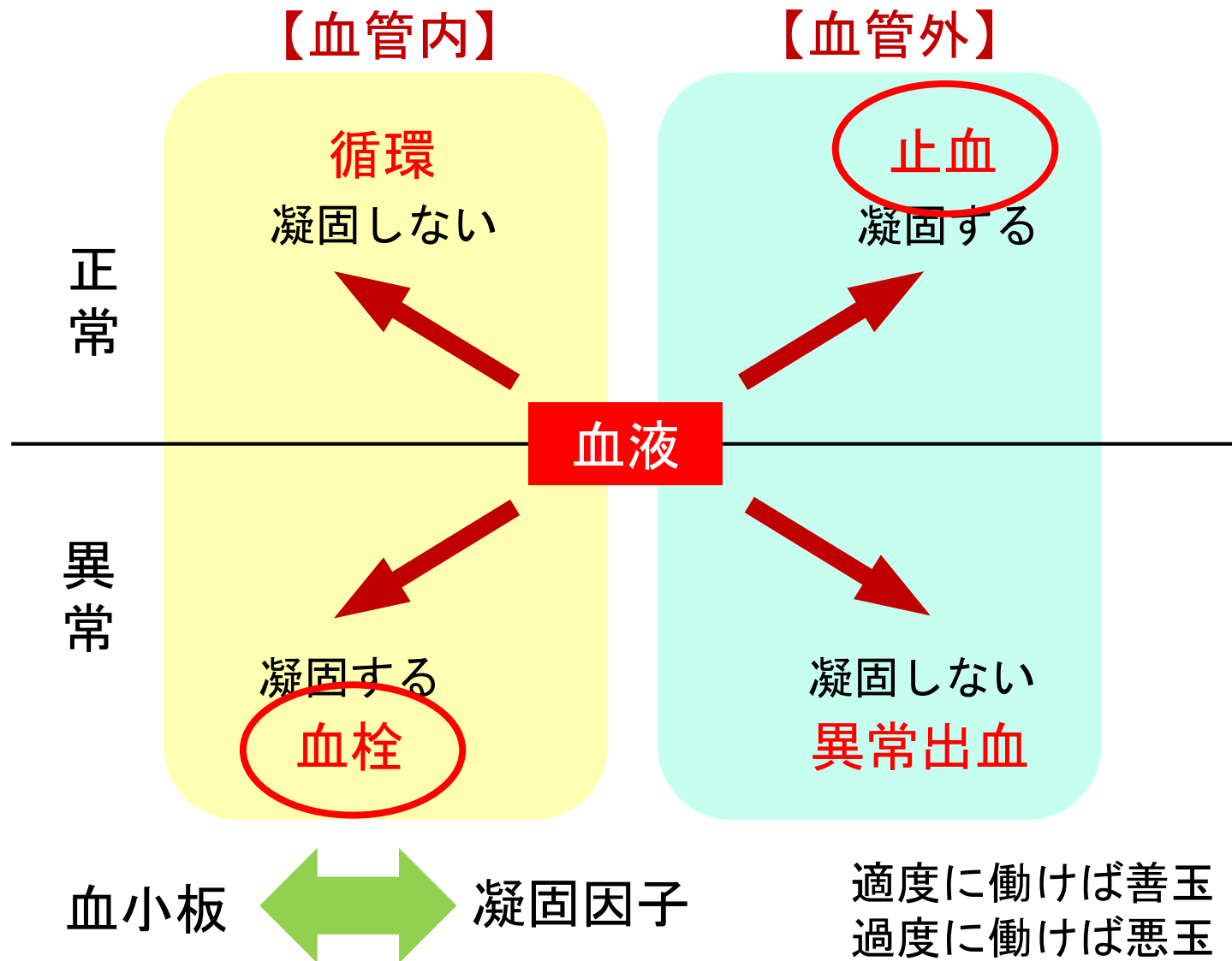


# 血栓形成のメカニズムとモデル化

百武 徹

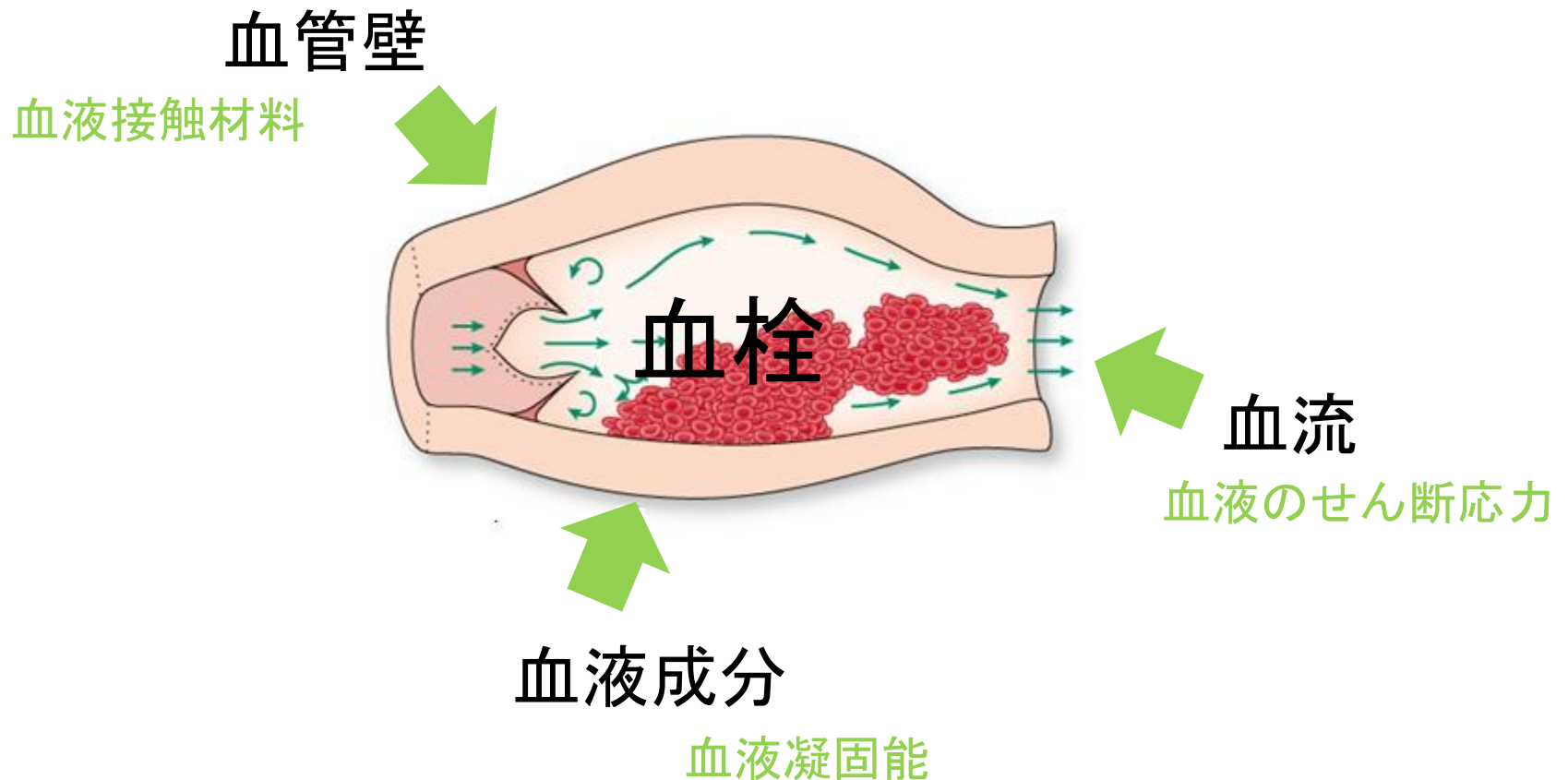
横浜国立大学大学院工学研究院

# 止血と血栓

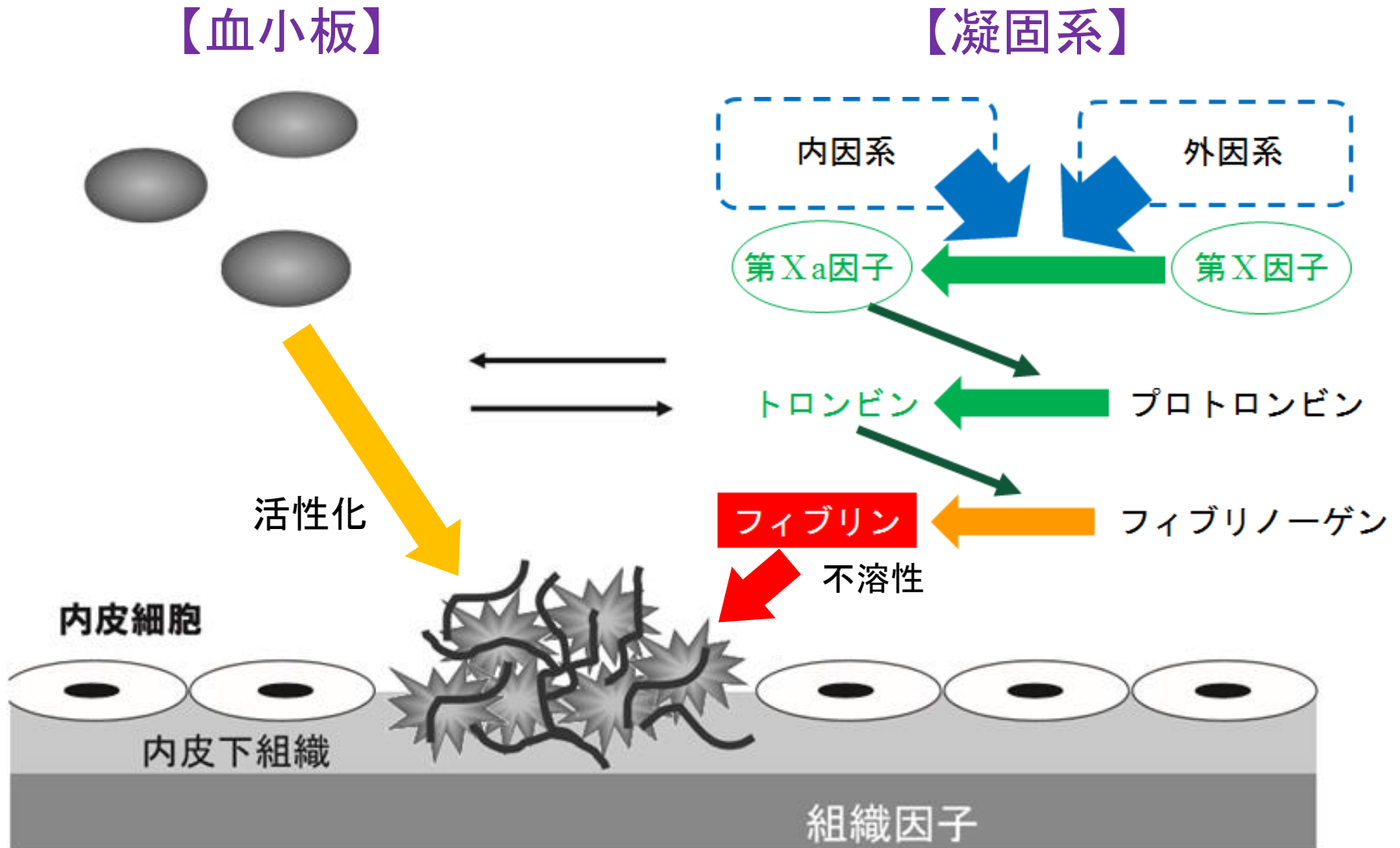


# 血栓形成に関わる因子

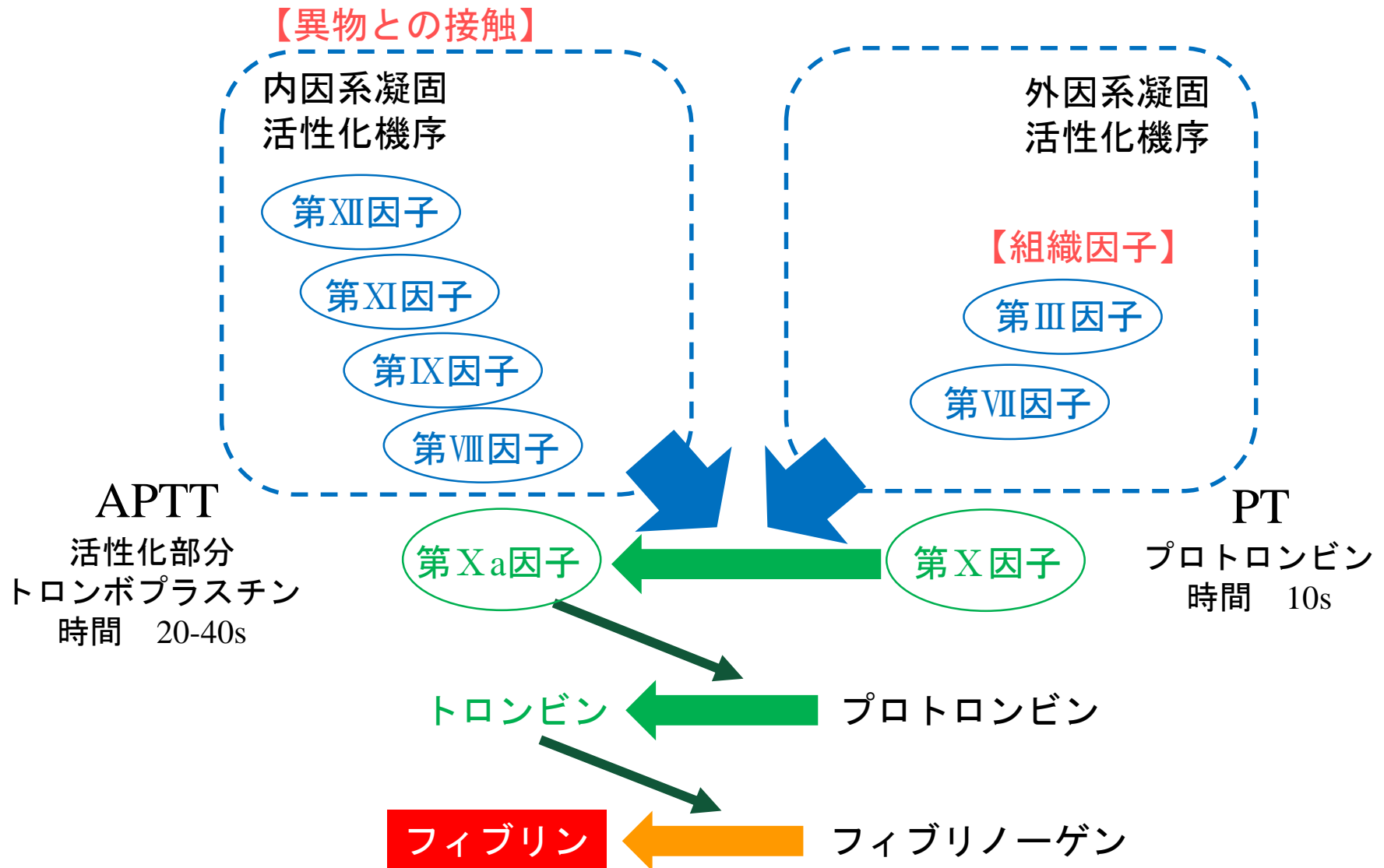
ウィルヒヨウの三要素 (Virchow's Triad)



# 血栓形成メカニズム

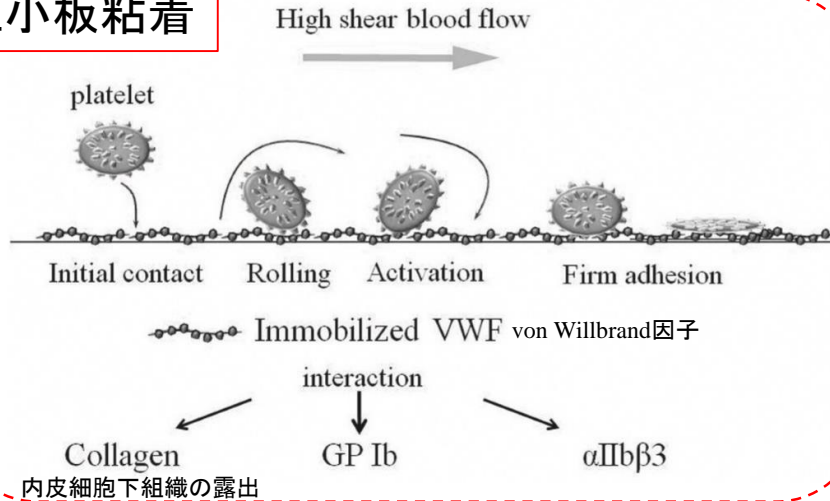


# 血栓凝固カスケード



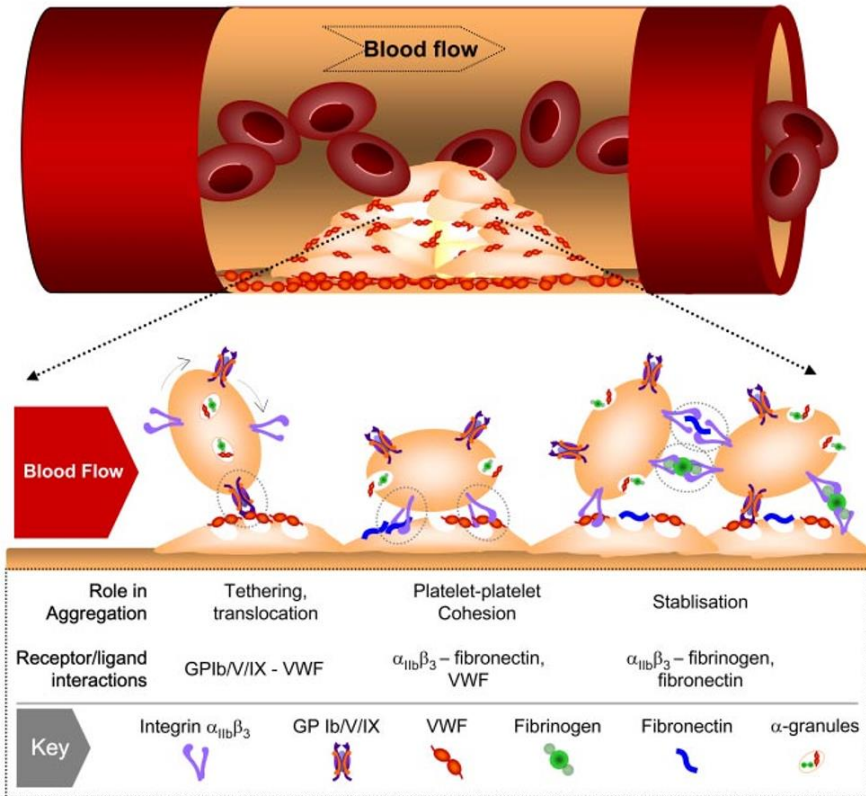
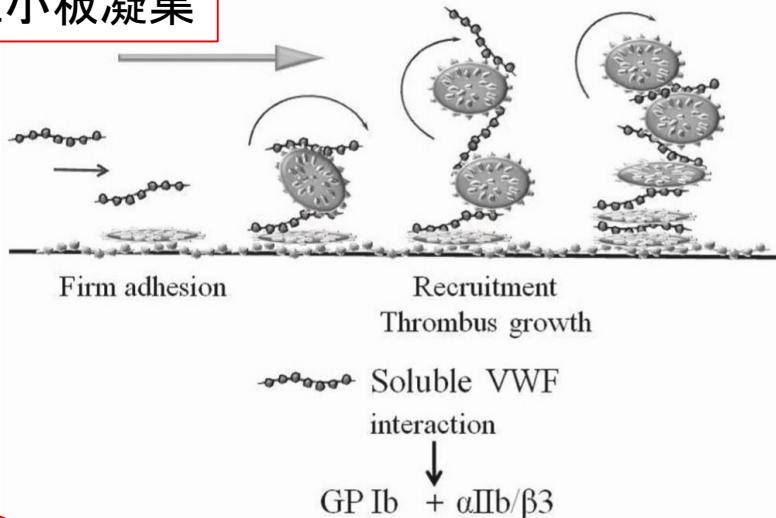
# 血小板粘着および凝集

## 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

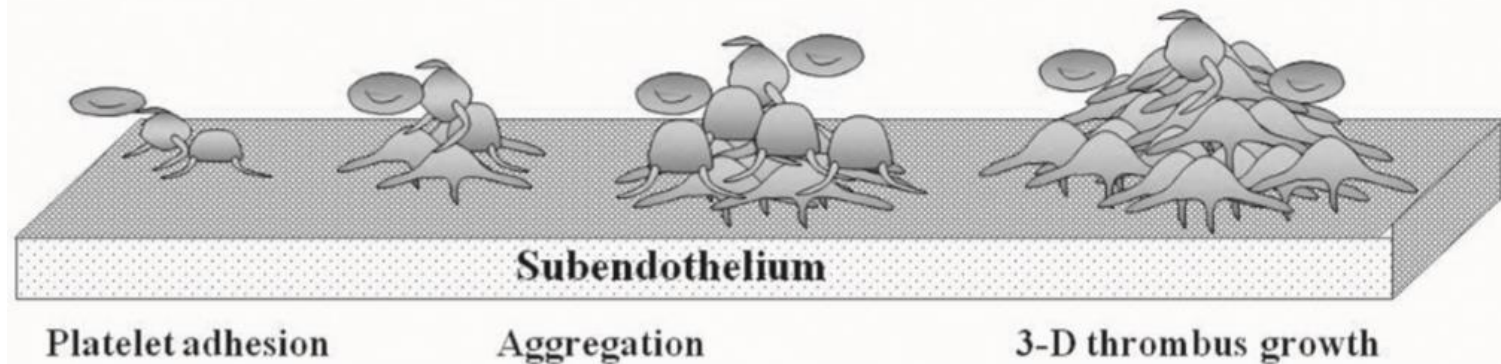
血管内皮細胞の損傷により、コラーゲンなどの内皮細胞下組織が露出するとその血小板が粘着する。この際にvon Willbrand因子が作用する。次に血小板が凝集し、放出反応なども起こる。

# 血栓形成過程

## 一次血栓

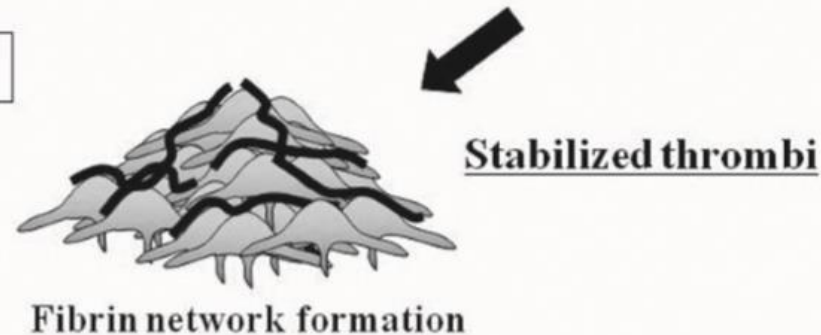
Primary hemostasis

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

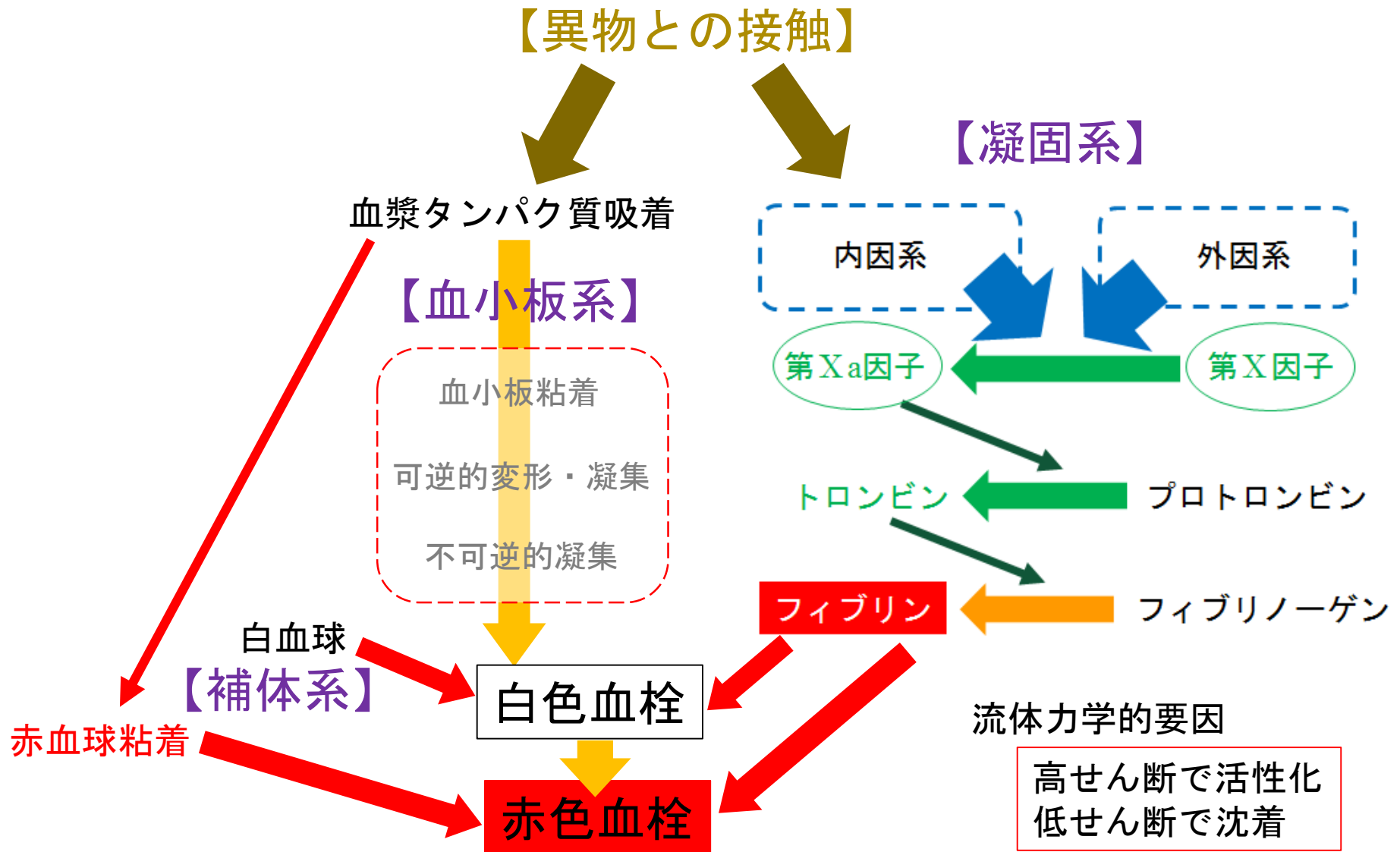
深部静脈血栓症  
（エコノミー症候群）  
肺塞栓  
...

## 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

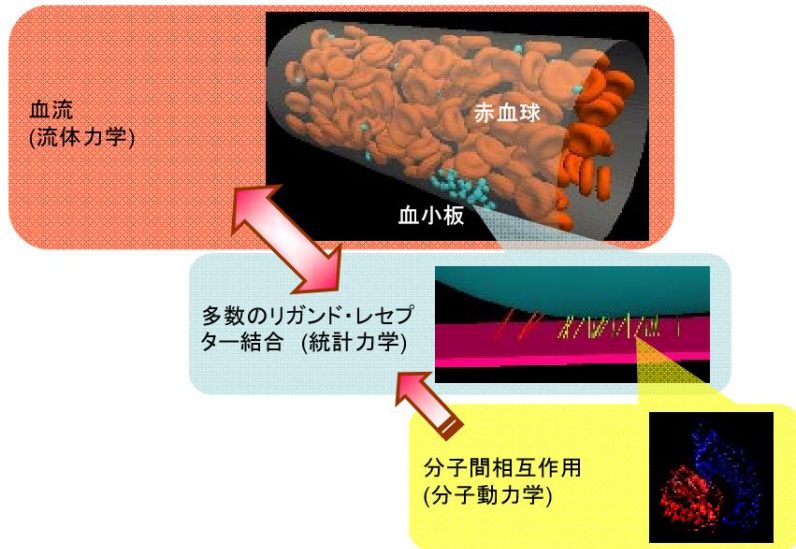


# 血栓形成メカニズム(人工臓器)



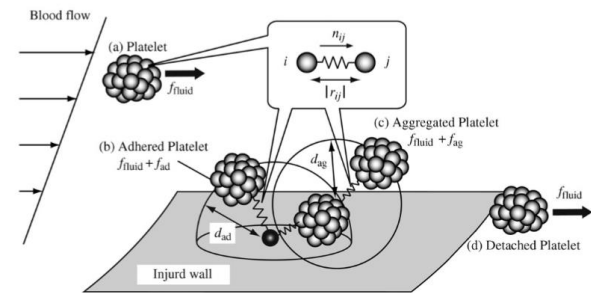
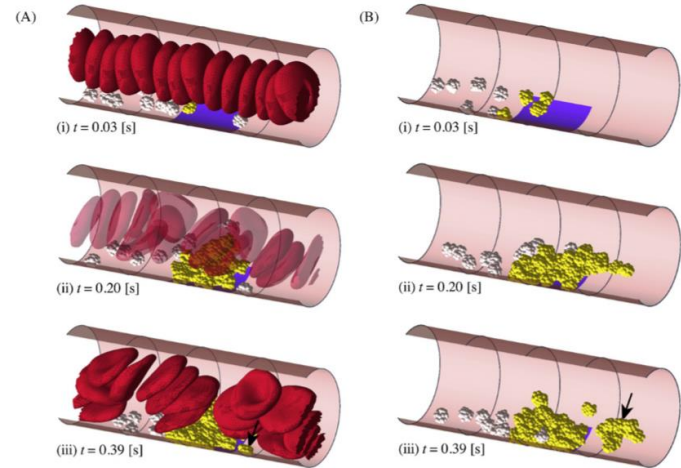
# 研究例

## 一次血栓（止血）の例



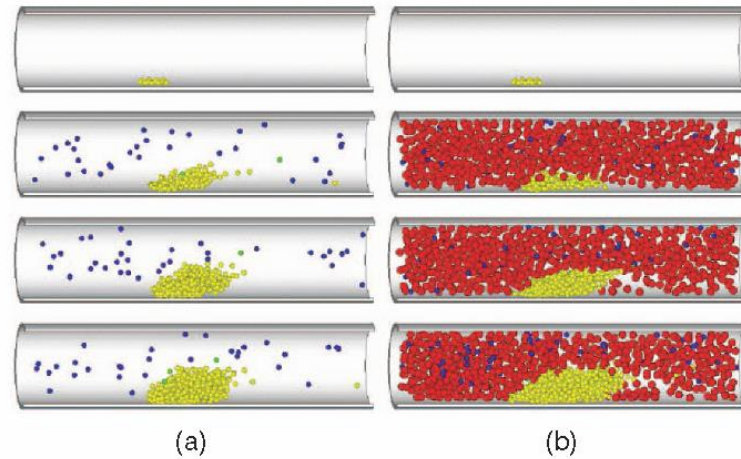
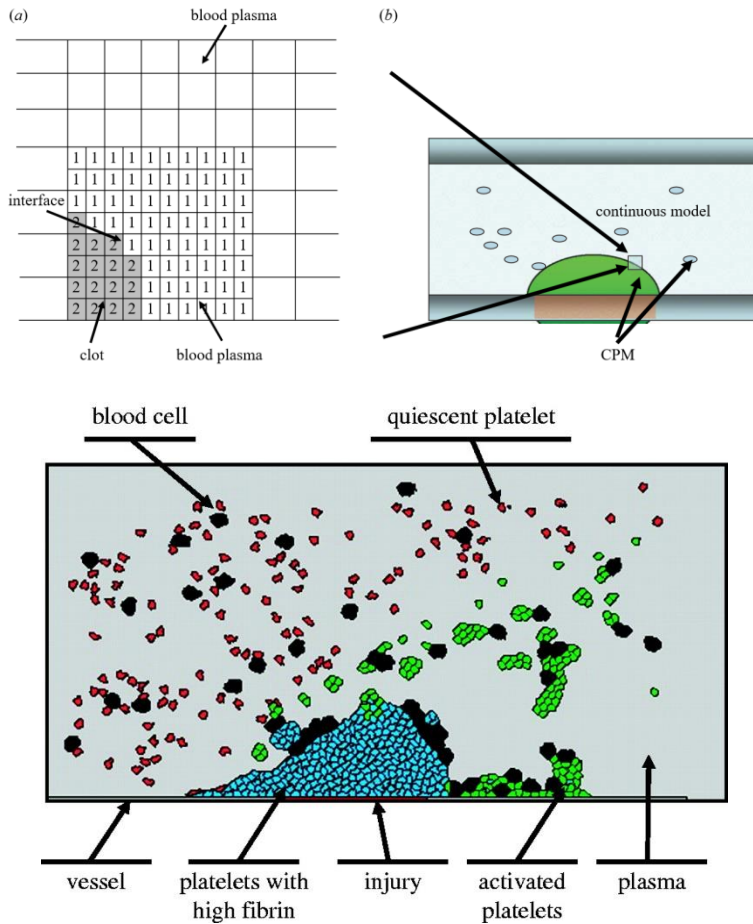
- GpIba分子-VWF分子の分子間力：MD法
- GpIba分子-VWF分子の結合・乖離：モンテカルロ法
- 赤血球・血小板の流体構造連成解析

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

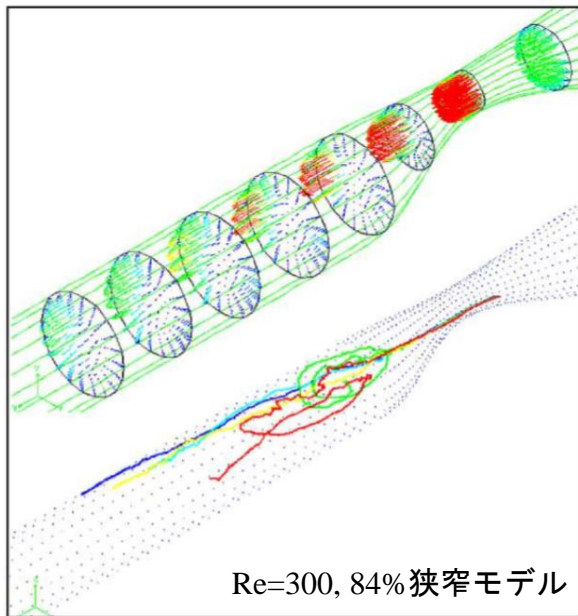
$$\sum K \bar{\tau}^a \times t^b, \text{ where } \bar{\tau} = \bar{\tau}_{ij} = \mu \left( \frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right) - \rho \overline{u_i' u_j'}$$

$\tau^a$ :せん断応力,  $t^b$ : 暴露時間

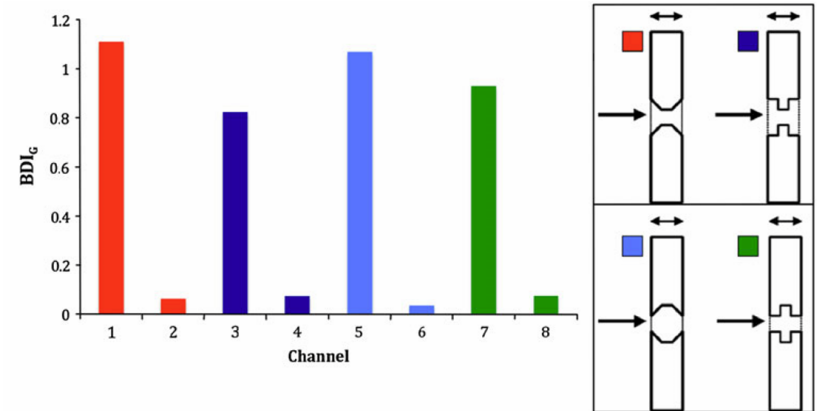
解析方法：LBM-EBF法

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

$\tau$ :せん断応力,  $\Delta t$ : 暴露時間



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



狭窄直径0.4-0.8mm, 50%狭窄モデル

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

# 研究例

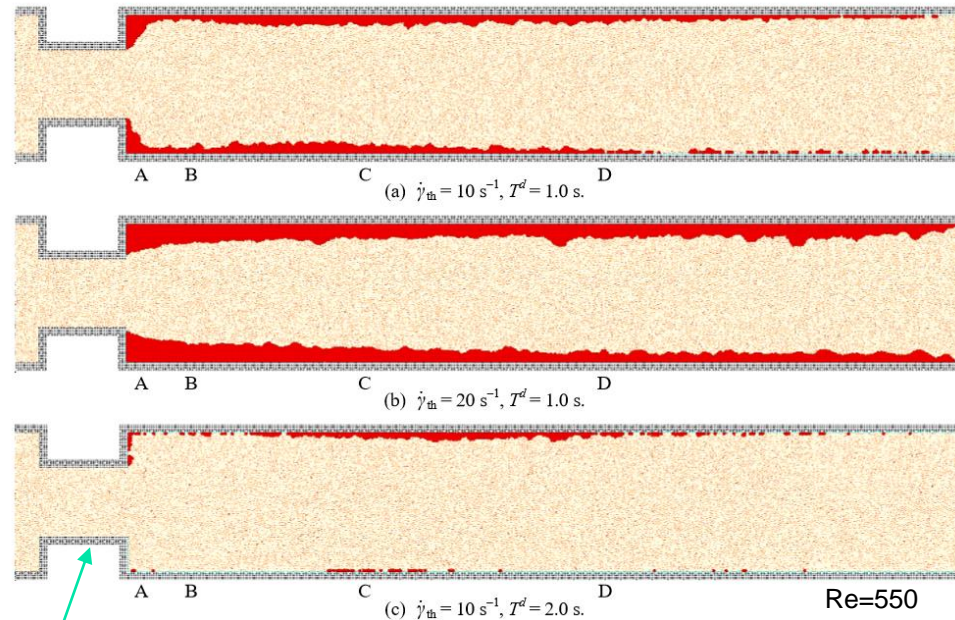
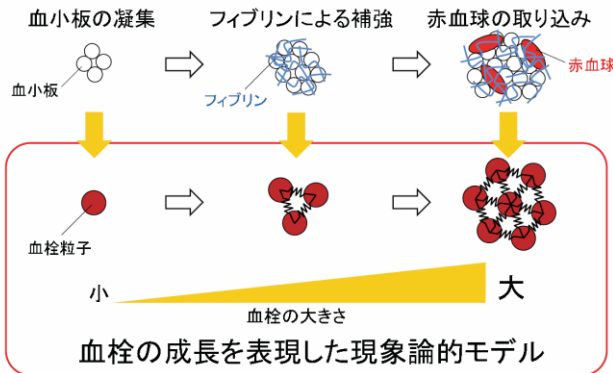
## 静脈血栓（赤色血栓）の例

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 $\dot{\gamma}_{th}$ とその持続時間 $T^d$ に応じた  
血栓形成則

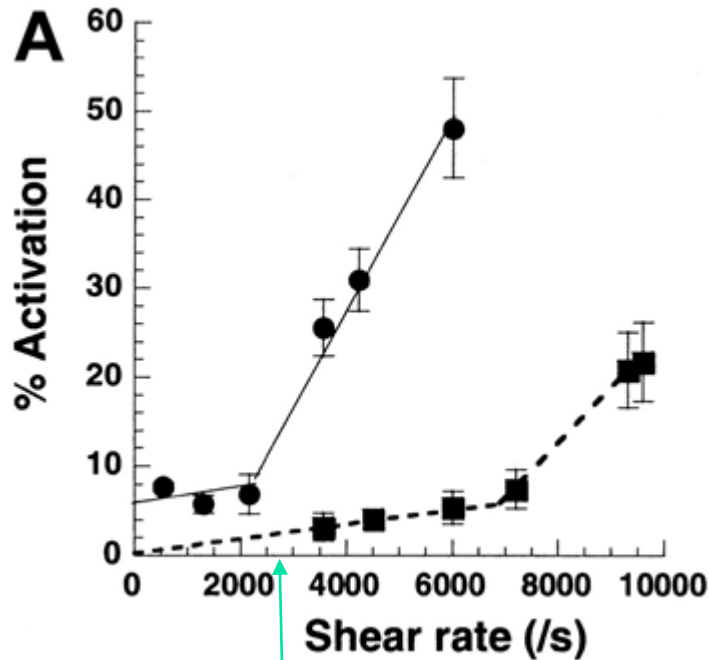
### 血栓形成モデルの考え方



$\dot{\gamma}_w=618$       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

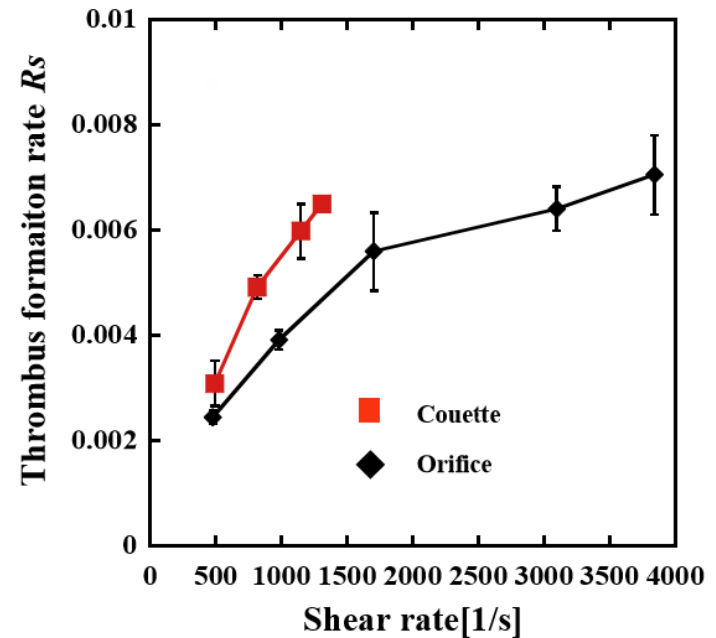
# 研究例

## 動脈血栓の実験例



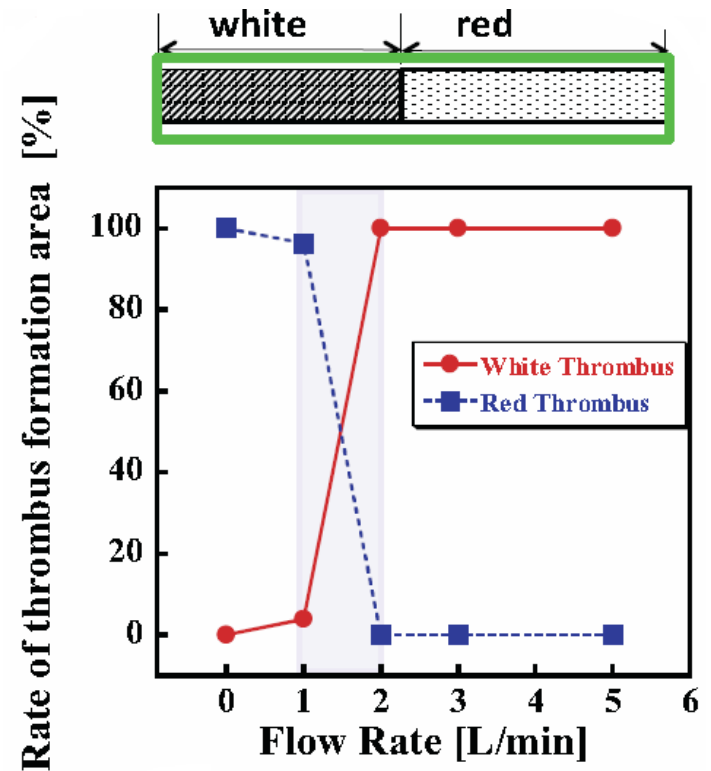
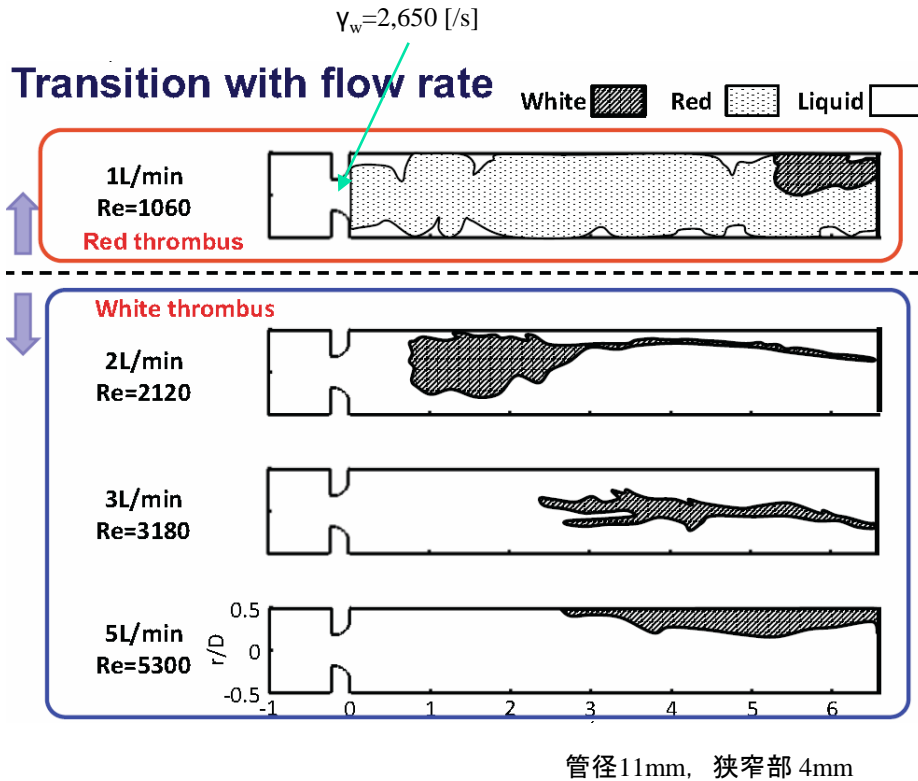
Shankaran, H., Aspects of hydrodynamics shear regulating shear-platelet activation and self-association of von Willebrand factor in suspension, Blood, 2003

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

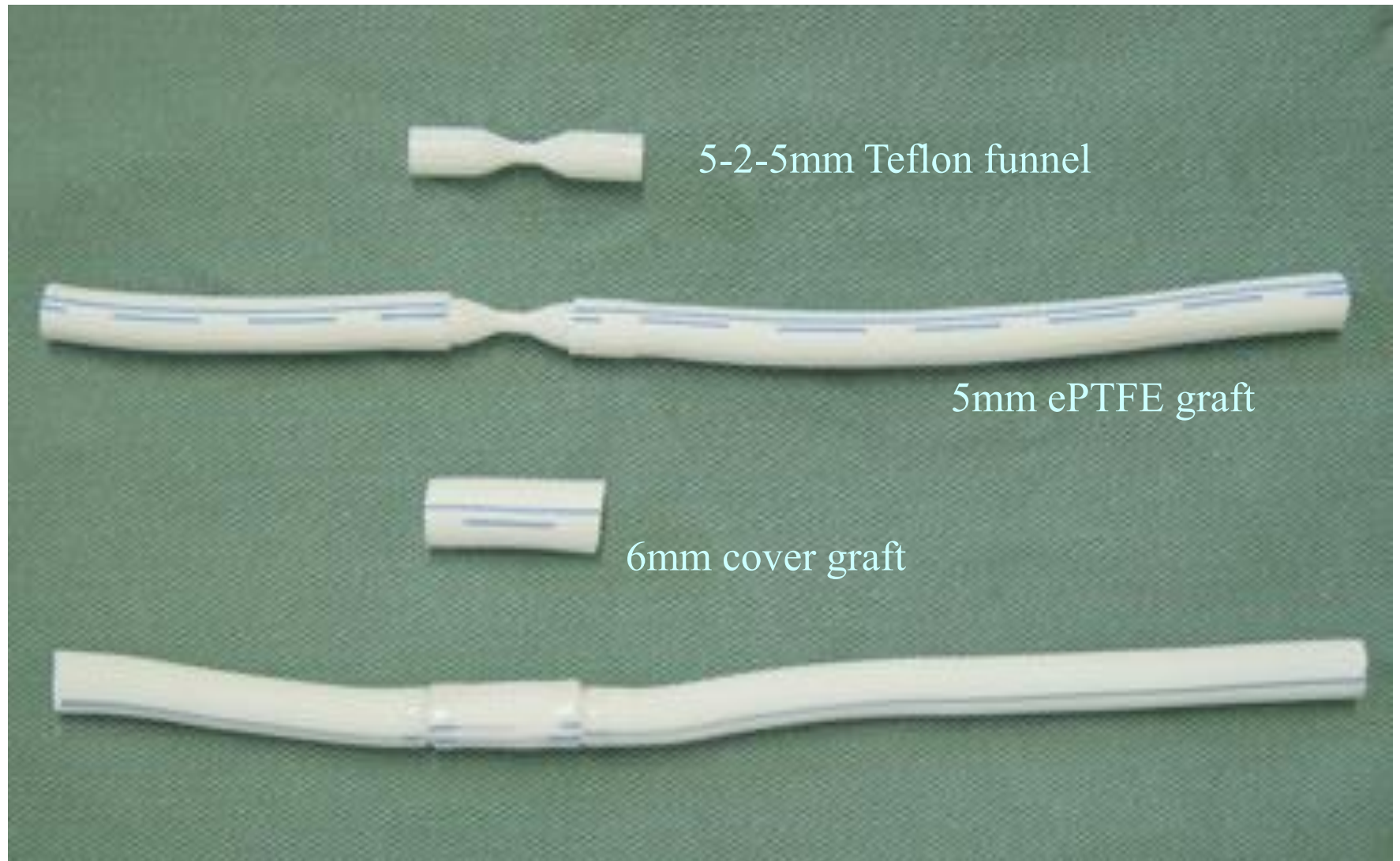
表1. ヒトの体循環における血流状態

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.

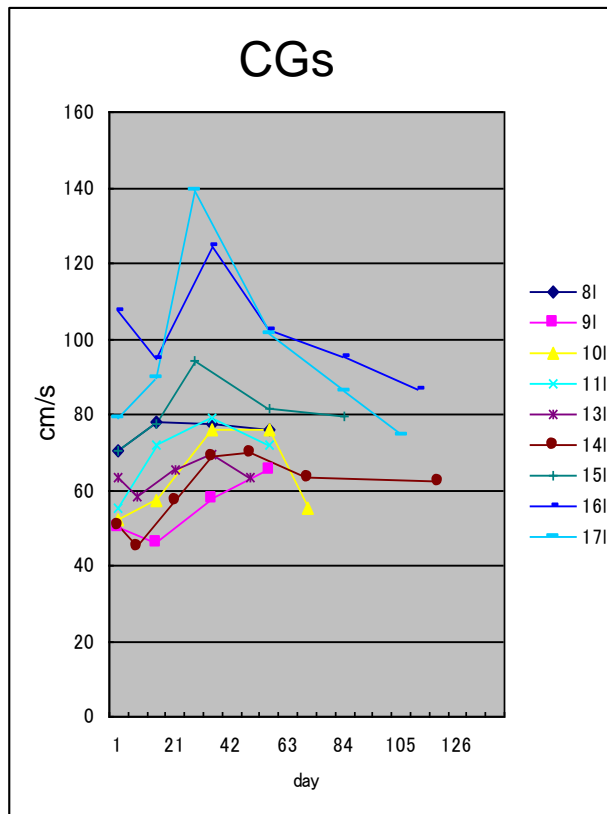


# 血流制御グラフト



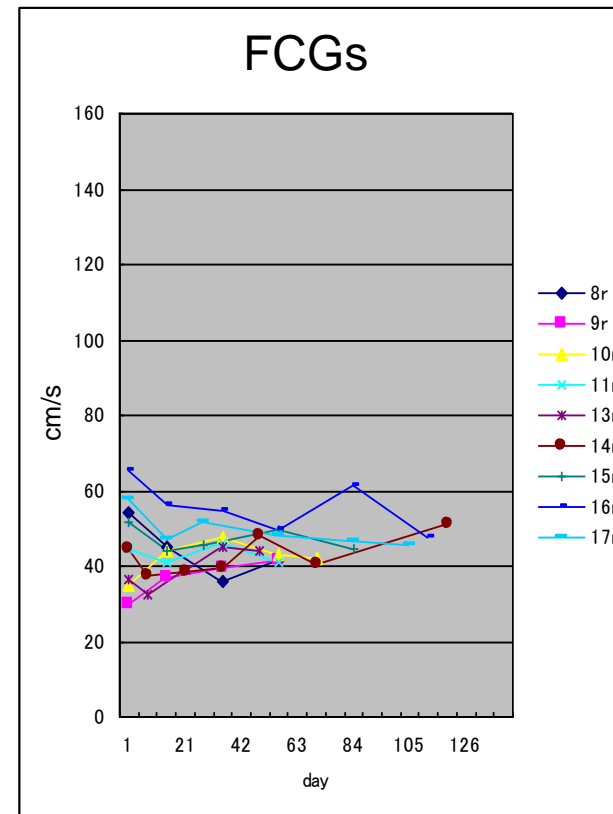
# FCGとCGの比較(実験)

CG: Conventional Graft



約80cm/s

FCG: Flow Control Graft



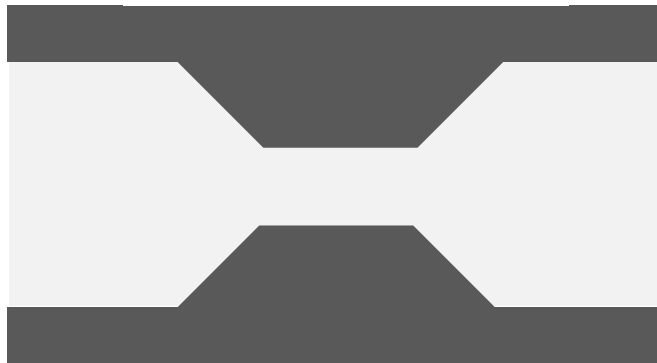
約50cm/s

# FCGとCGの比較(せん断応力:理論値)



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

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

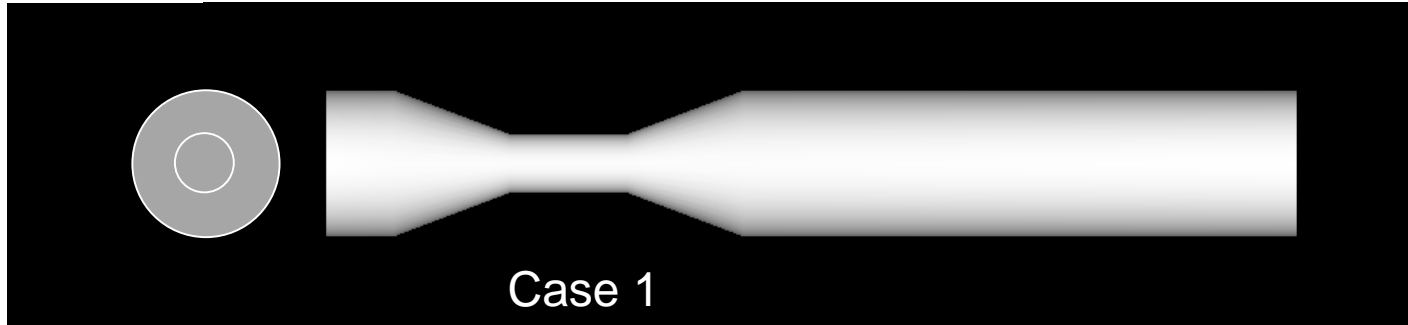


$$u_m = 50 \text{ cm/s}$$
$$Q = 588 \text{ ml/min}$$

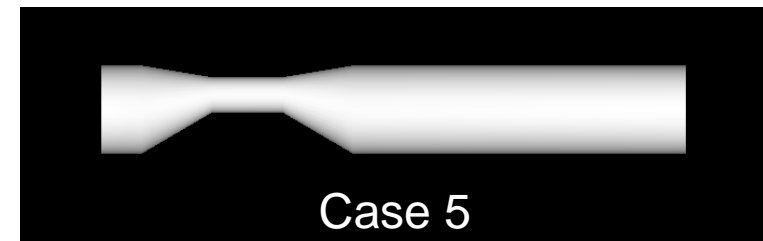
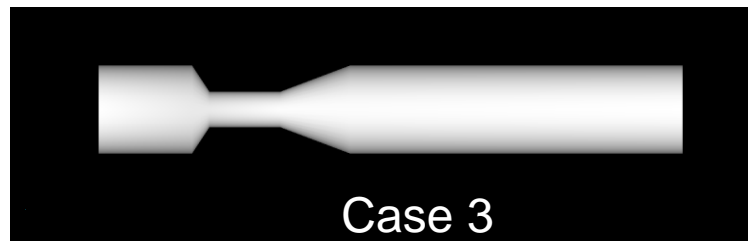
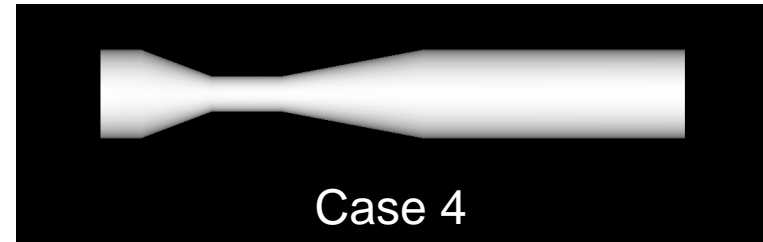
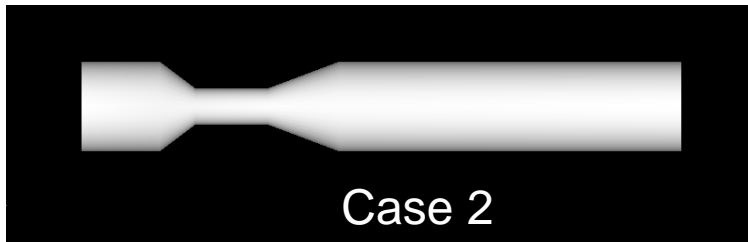
$$\text{壁面せん断応力 } \tau_w = 800 \text{ s}^{-1}$$

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

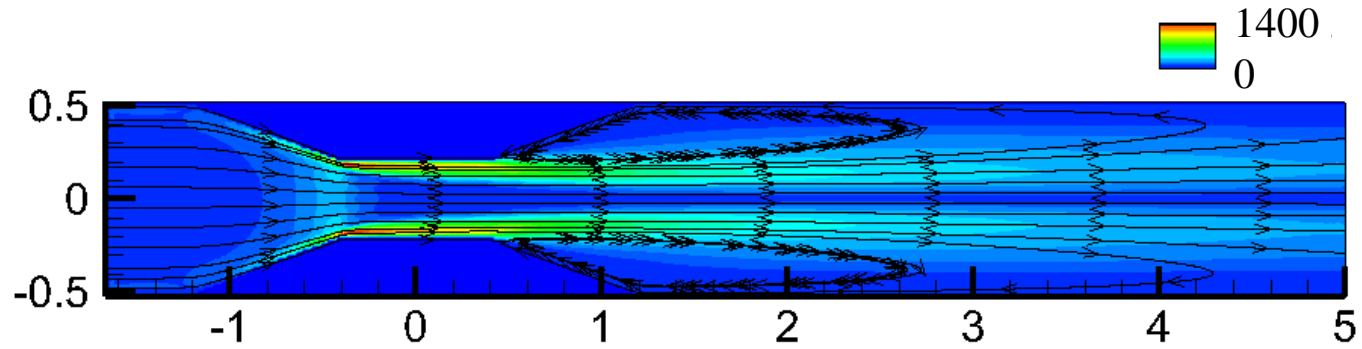
# 解析条件



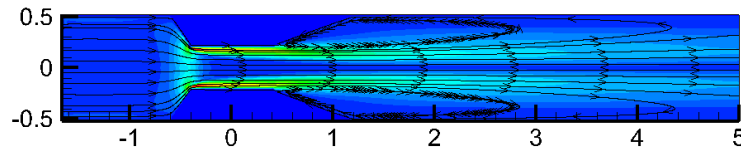
Re = 100



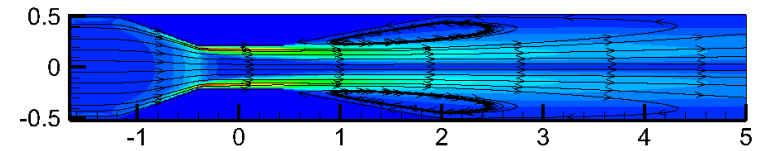
# 解析結果



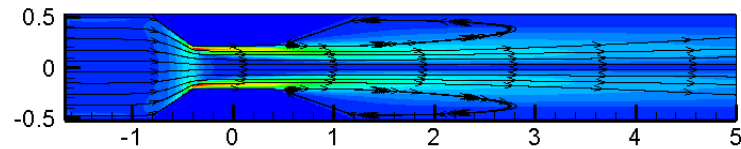
Case 1



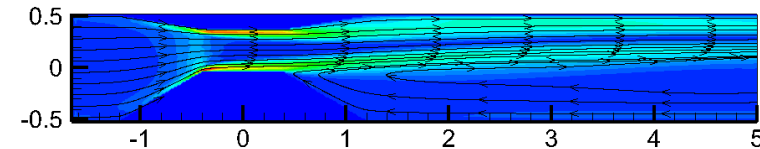
Case 2



Case 4



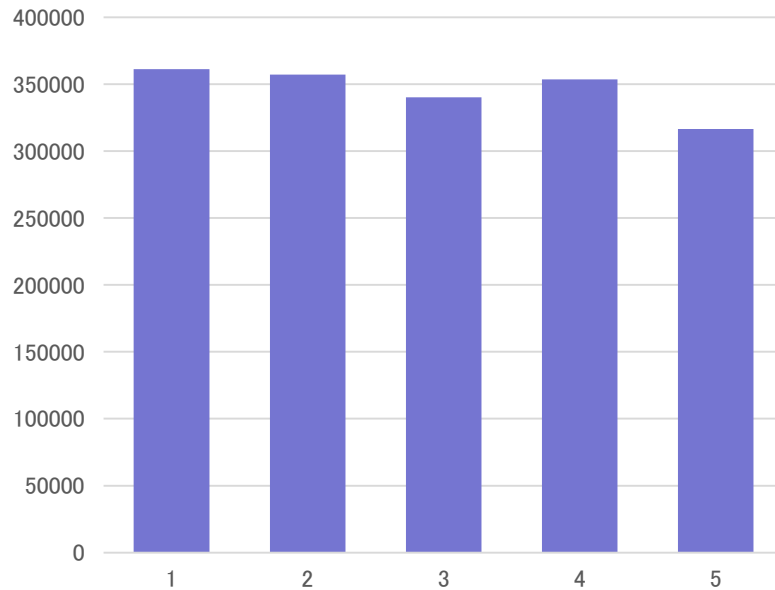
Case 3



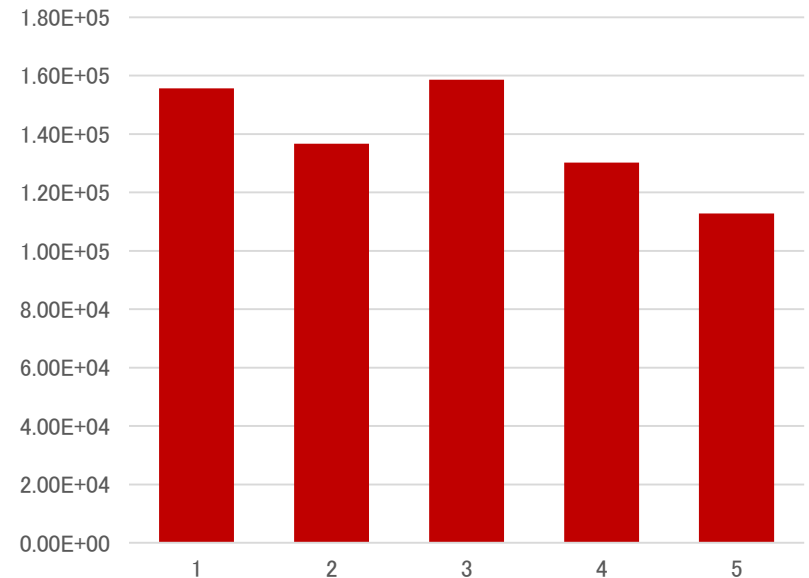
Case 5

# 解析結果

## 動脈血栓



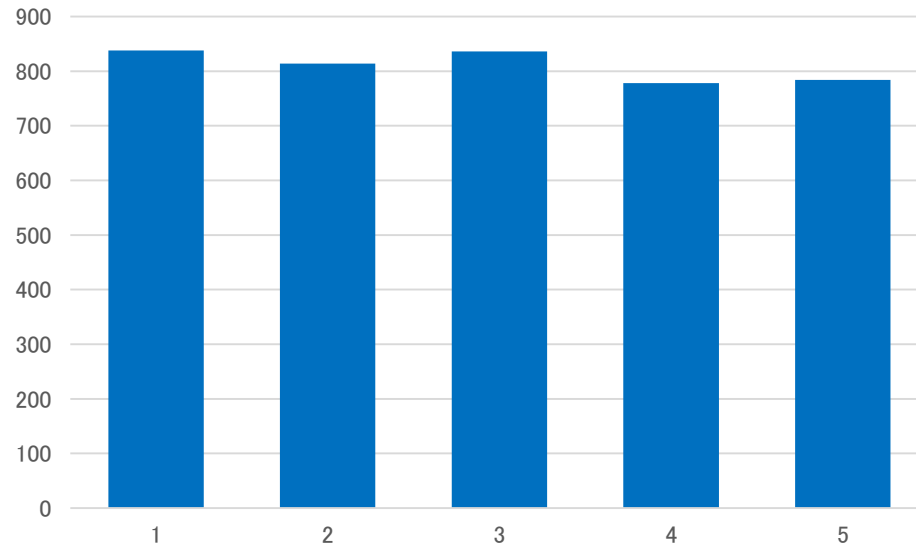
$\tau > 100$  [ $s^{-1}$ ] の領域の比較



$\sum \tau \times t$  ( $\tau > 100$ ) の比較

# 解析結果

## 静脈血栓



$\sum \tau \times t (\tau < 30)$ の比較