

# 医療応用を目指した 血流シミュレーション法

杉山 和靖<sup>1,2</sup>, 野田 茂穂<sup>2</sup>

(1:阪大・基礎工, 2:理研・情報基盤センター)

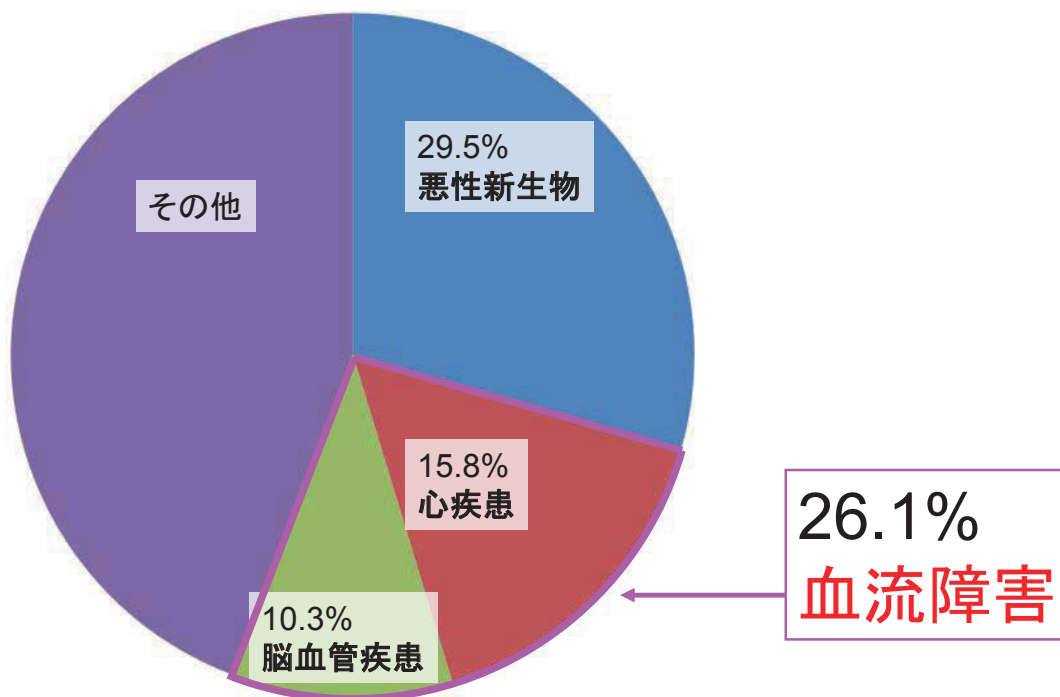
- Research and Development of the Next-Generation Integrated Simulation of Living Matter
- Utilization of RICC & HOKUSAI at Advanced Center for Computing and Communication, RIKEN
- Utilization of the K computer at RIKEN Advanced Institute for Computational Science (hp120306)

## 医療分野でのEFD-CFD融合について

- 医療現場: **エビデンスベース**  
⇒ 診断 >> 予測 ⇒ 数値計算が普及しない.
- 診断は正確?:
  - 計測値が保存則を満足しなくても, 不正確さが, あまり吟味されない.
  - 克服には, **融合**が重要 (**「ポスト京」**)
- 原理原則が単純 & 複雑 が混在する系
  - ボトムアップな予測は限界あり. 演繹 + **帰納**
  - 解明, 評価が目的. 予測は手段.
  - 予測修正の方法論を, 複雑部分のモデル化に活用(?)

# 血流について

## 日本人の死因 (2010年)

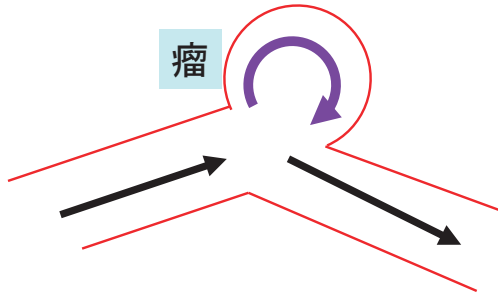


from <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai10/kekka03.html>

## 血管の形状の異常 ⇒ 流れが変わる ⇒ 循環器疾患

### 出血性

瘤に流体力が作用し破裂  
(例:くも膜下出血)



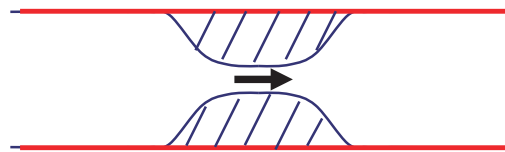
### 閉塞性

狭窄により流れにくくなる  
(例:心筋梗塞, 脳梗塞)

#### 狭窄なし



#### 狭窄あり



## 医療画像と相性の良いシミュレーションを実現したい

生体:機械部品とは異なり, 元々, 設計図が存在せず

医療画像 (CT/MRI)

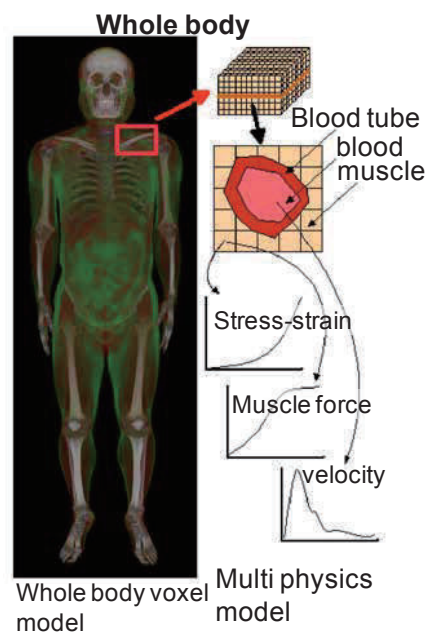


形状データ (voxel)



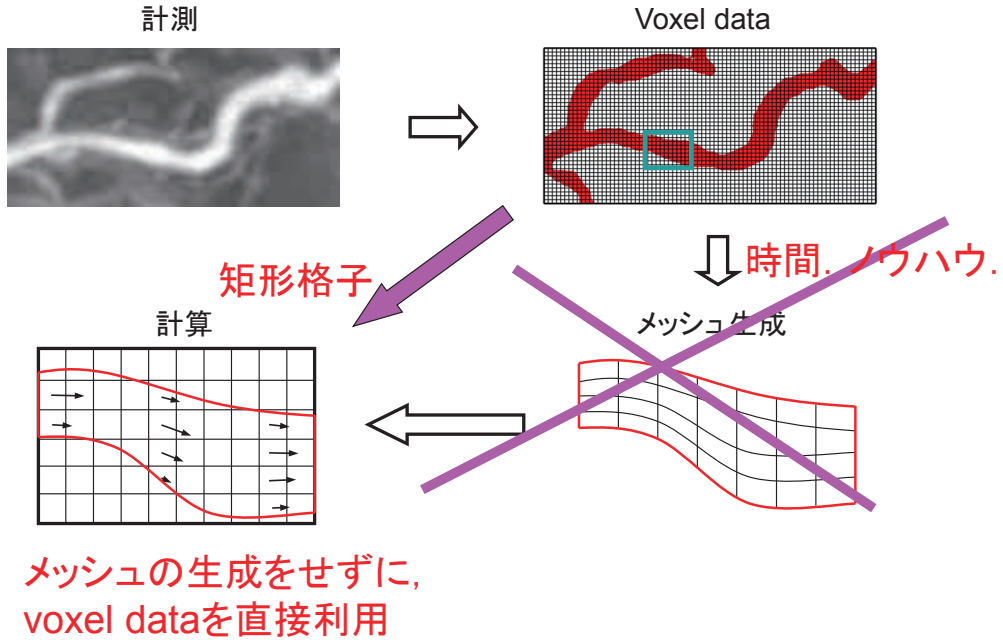
方法論を確立したい

固定格子を使うシミュレーション  
(voxelと相性良い)



# 具体的にどういふことか? シミュレーションまでの手順

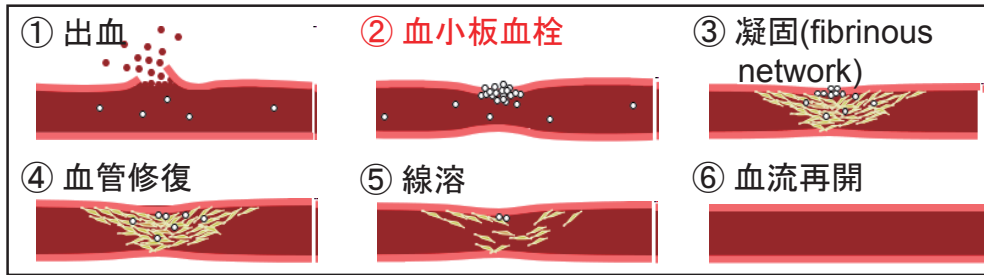
## 本開発手法



血管の詰まる仕組み  
を明らかにしたい

- ・文部科学省「次世代計算科学研究開発プログラム」
- ・「京」戦略分野1 課題番号 hp120306
- ・「京」一般利用 課題番号 hp120238

## 血栓とは 血管の中にできる血の塊



→ 止血に対して重要な役割

<http://www.hit-1.net/mimizu2/kesen.htm>

しかし、機能の異常 / 低下により血栓が拡大すると

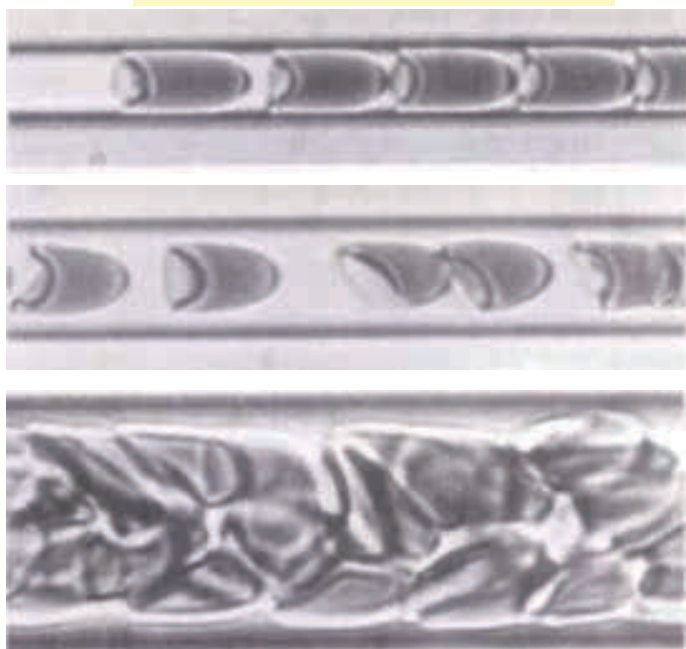
→ 血管の閉塞(心筋梗塞, 脳梗塞, 肺塞栓症...)

まず第一歩として、**血小板血栓**に至る過程を  
数値予測できるようにしたい

- ・ 血小板の数は少ないのに、なぜ、血栓形成に至るのか？

## 赤血球の変形能と流れ方

### 円管を流れる赤血球



円管径により、  
変形の程度、  
分布が異なる。

幾何学的非線形

円管径大

Gaetgens *et al.* (1980) *Blood Cells*, 6, 799.

## 血流解析の実現性 (寸法と自由度)

- ・細動脈: 径  $\sim 100\mu\text{m}$
  - ・赤血球: 径  $8\mu\text{m}$ , 厚さ  $2\mu\text{m}$
  - ・血小板: 径  $2\mu\text{m}$
  - ・空間解像度:  $O(0.1\mu\text{m})$
- $\times O(10^3)$

→ 3次元で  $O(10^9) \sim O(10^{10})$  自由度  
並列台数  $O(10^3) \sim O(10^4)$

## 課題

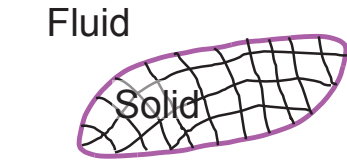
流体・構造/膜連成法の設計 (高自由度 & 柔軟な分散体)

固定格子上的の流体構造連成法  
～簡単に問題を解きたい～

## アプローチ (Lagrange法 vs. Euler法)

### Lagrange法

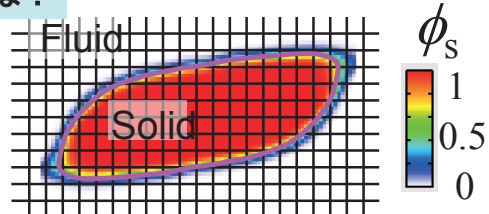
(物質点によって方程式を記述)



境界適合メッシュ

### Euler法

(空間的に固定した点で方程式を記述)

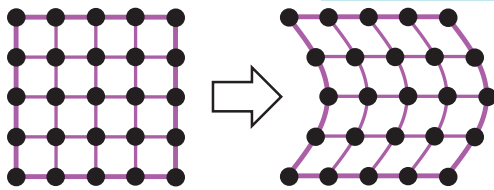


固体体積率

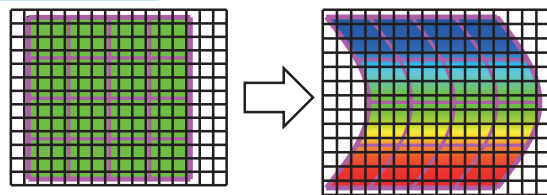
c.f. 混相流のVOF法

### 二相の区別は？

### 固体の変形の記述は？



物質点の相対位置の変化

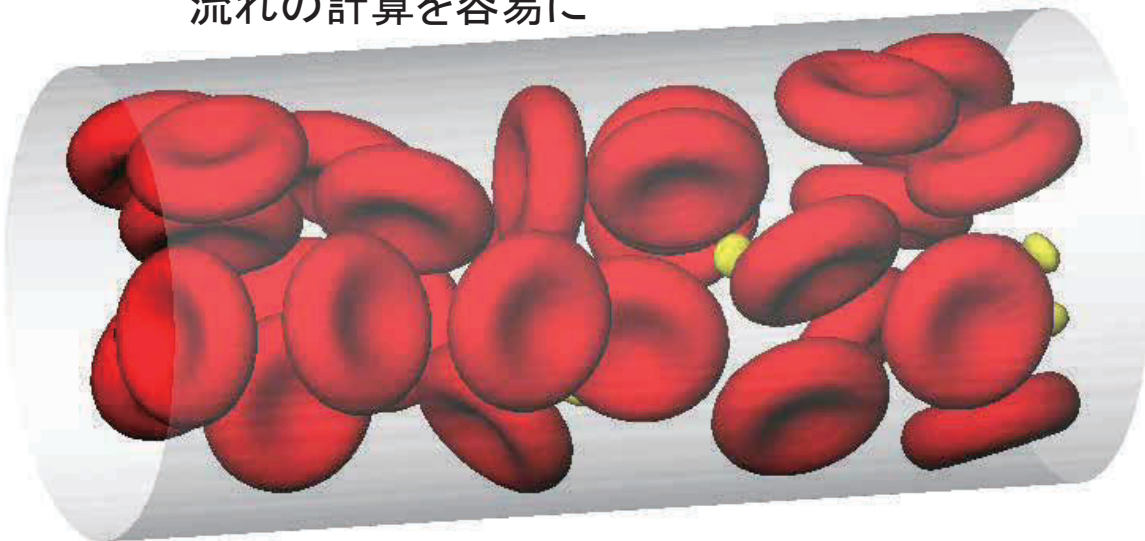


左Cauchy-Green変形テンソル

- Sugiyama, Ii *et al.* (2011) *J. Comput. Phys.*, **230**, 596.
- Ii, Sugiyama *et al.* (2011) *Int. J. Numer. Meth. Fluids*, **65**, 150.

## 新たな計算方法

複雑な形状を持つ/多数の分散体を含む  
流れの計算を容易に



- Ii, Gong *et al.* (2012) *Comm. Comput. Phys.*, **12**, 544.
- Ii, Sugiyama *et al.* (2012) *J. Comput. Phys.*, **231**, 2328.
- Ii, Sugiyama *et al.* (2012) *J. Biomech. Sci. Eng.*, **7**, 72.

## ✓ 流体・構造/膜連成 接着の扱い

何を事前に与える必要があるか

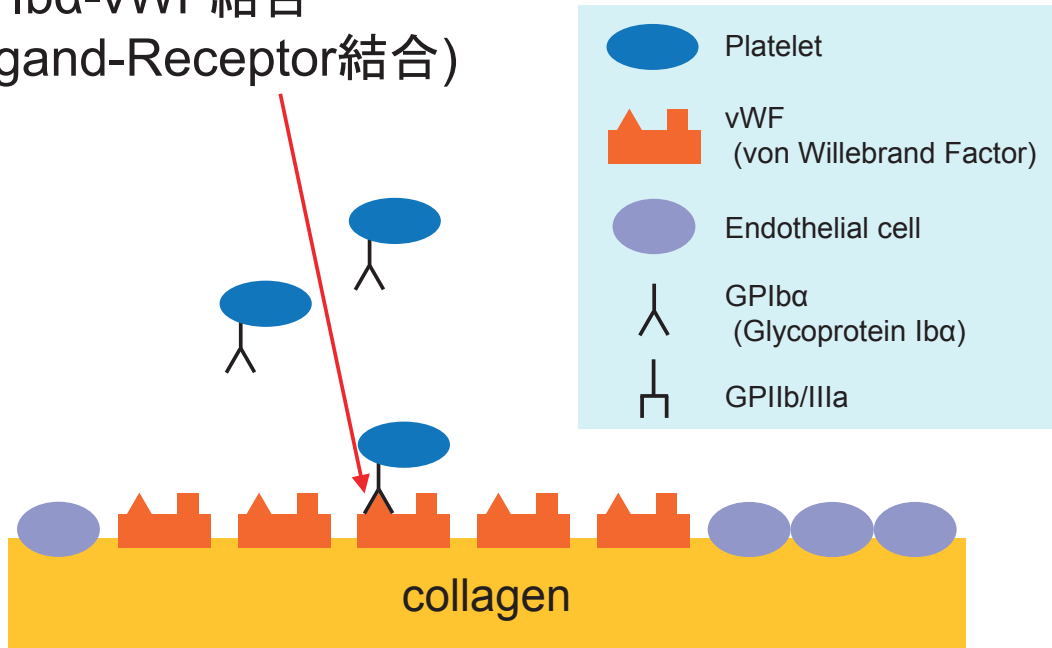
- 幾何  
(形, 数密度...)
- 流動パラメータ  
(流量, せん断速度...)
- 物性値

⇒ どんなメカニズムを扱うかに依る



# 血管損傷壁への血小板の付着 血栓形成の第一段階

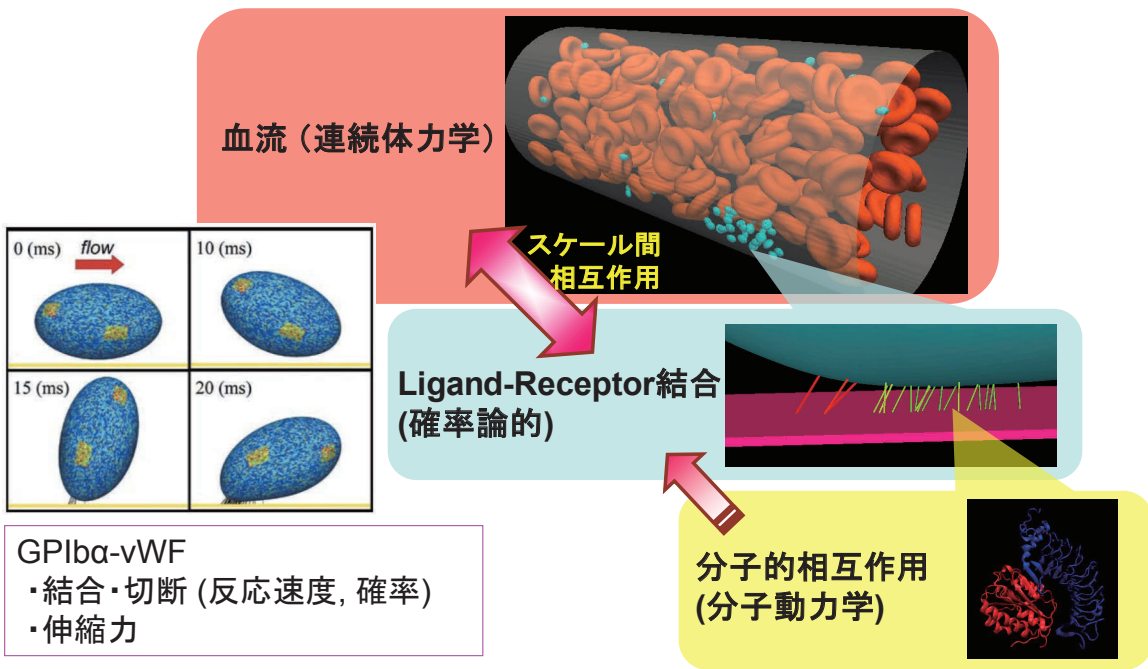
## GPIb $\alpha$ -vWF結合 (Ligand-Receptor結合)



### 分子スケールのタンパク質間の相互作用

後藤 (2000, 日経メディカル)を元に作図

## マルチスケール・マルチフィジックス



Shiozaki, Ishikawa & Takagi (2012)  
*J. Biomech. Sci. Eng.*,7, 275.

# Ligand-Receptor結合のモデル

stochastic model with energetic elasticity

forward reaction rate 結合

$$k_f(l) = k_{f0} \exp\left(-\sigma_{ts} \frac{(l-l_0)^2}{2k_bT}\right)$$

$$P_f = 1 - \exp(-k_f \Delta t) \geq R_f \rightarrow \text{formation}$$

$$P_r = 1 - \exp(-k_r \Delta t) \geq R_r \rightarrow \text{breakage}$$

( $R_f, R_r \in [0,1]$  : Random numbers)

reverse reaction rate 切断

$$k_r(l) = k_{r0} \exp\left((\sigma_p - \sigma_{ts}) \frac{(l-l_0)^2}{2k_bT}\right)$$

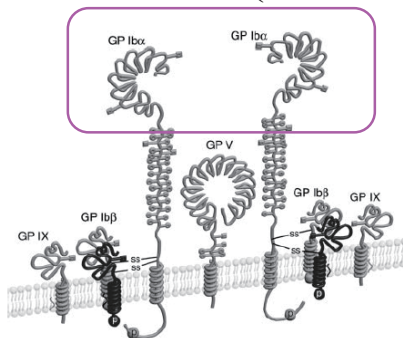
$$f = \sigma_p (l - l_0)$$

Eyring (1935) *J. Chem. Phys.*, **3**, 107.

Bell (1978) *Science*, **200**, 618.

Dembo (1988) *Proc. R. Soc. Lond. B*, **234**, 55.

Hammer & Apte (1992) *Biophys. J.*, **63**, 35.



Luo et al. (2007) *Blood*, **109**, 603.

モデル記述に必要な定数が既知

$$\sigma_p = 10^{-4} \text{ [N/m]}, \quad \sigma_{ts} = 0.9\sigma_p \text{ [N/m]}$$

$$l_0 = 60 \text{ [nm]}, \quad k_{r0} = 3 \text{ [s}^{-1}\text{]}$$

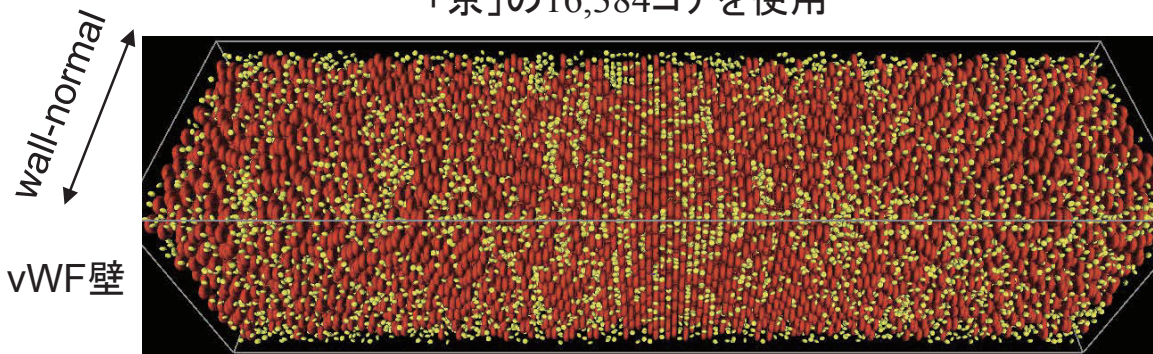
Fox et al. (1988) *J. Biol. Chem.*, **263**, 4882.

Arya et al. (2005) *Biophys. J.*, **88**, 4391.

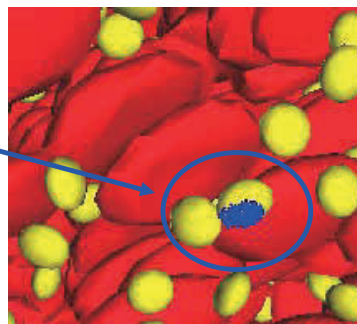
Kim et al. (2010) *Nature*, **466**, 992.

## 整備された実験と比較, 検証したい

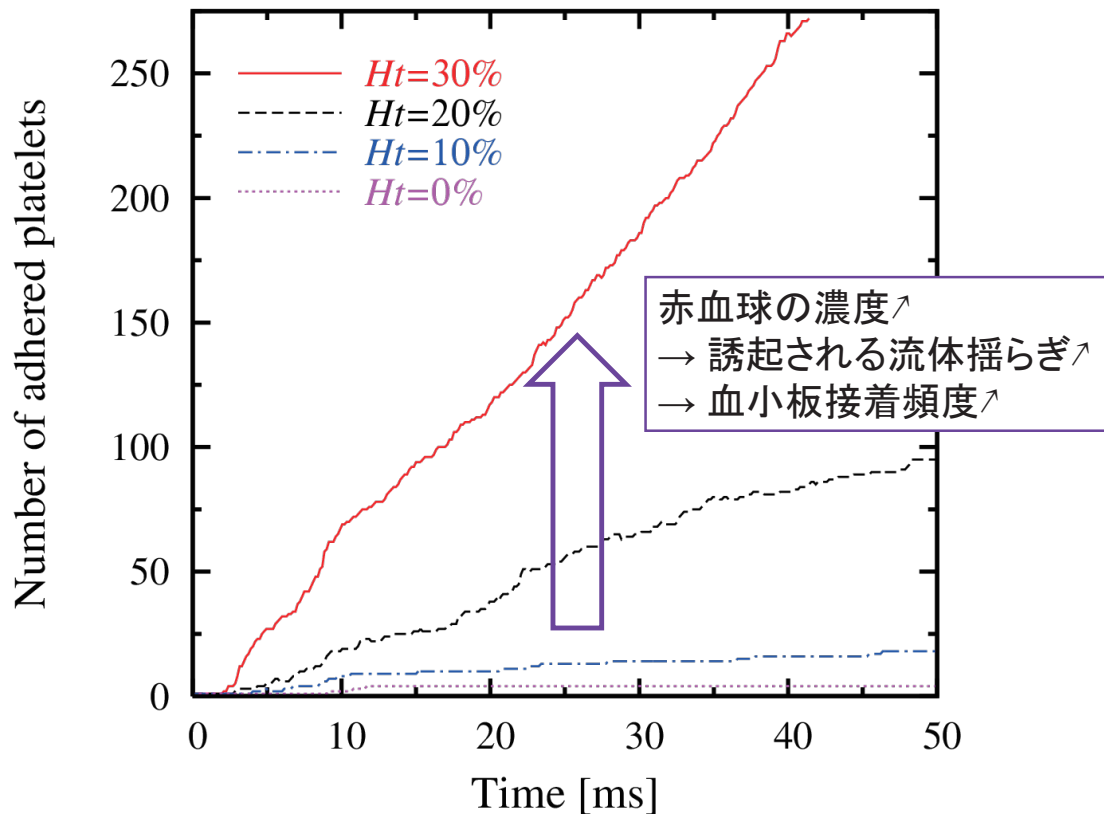
「京」の16,384コアを使用



血小板接着



## 血小板接着数の時間変化



## まとめ 医療応用を目指した血流シミュレーション

### 動脈狭窄:

治療支援を目指した計算例. 有用性.

### 血栓形成:

新しい計算法(多数の分散体 & 分子影響のモデル)  
 血栓形成の第一段階で,  
 赤血球が誘起する流体揺らぎの重要性.

## 問題・期待

行き詰まり(医療現場への普及, 複雑すぎる現象の扱い)  
 ⇒ EFD/CFD融合で改善(?)