

# 定常流血液ポンプの数値流体力学解析

産業技術総合研究所

西田正浩\*

## Computational Fluid Dynamic Analysis of Rotary Blood Pumps

\*Masahiro Nishida, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

\*E-mail for correspondence: masahiro.nishida@aist.go.jp

### 1 はじめに

定常流血液ポンプは、ポンプ内でインペラが回転することにより血液が駆出される血液ポンプのことである。近年、軸流式または遠心式の植込み型補助人工心臓や遠心式の体外循環用血液ポンプが注目されている。

血液ポンプは、流体機械の一種であるため、数値流体力学解析が、その流体設計において重要な役割を演じている。しかしながら、血液ポンプが、一般的な流体機械と大きく異なるところは、作動流体が血液であることである。血液は、高せん断域においては血球破壊すなわち溶血を生じる。一方、血液は、一定以上のせん断によって血液中の血小板が活性化されると、低せん断域において血液凝固すなわち血栓を生じる。そのため、定常流血液ポンプでは、長期使用における血栓の生成を防ぐために、インペラを支える軸受がピボット軸受、動圧軸受または磁気軸受などの軸受における接触部が少ないか、あるいは非接触という特殊な軸受を有するものが多い。そのため、血液ポンプの設計においては、ポンプの流体効率、および溶血や血栓などに関わるポンプ内部のせん断応力分布のみならず、インペラにかかる流体力までもが重要な設計指標になるときがある。

血液ポンプの数値流体力学解析に関しては、いくつかの総説にもまとめられており<sup>1)2)</sup>、溶血特性や抗血栓性については言及されている。それらも含め、本稿では、現状の定常流血液ポンプの数値流体力学解析の手法、および解析結果から得られる血液ポンプの特性量の定量化について紹介する。

### 2 流体としての血液の物性値

血液は、血漿、赤血球、白血球および血小板からなる。血漿のおよそ90%は水であり、残りはアルブミン、

グロブリンおよびフィブリノゲンなどのタンパクである。血液における血漿の体積分率は55%であり、残りの45%が赤血球、多くとも1%が血小板と白血球である。赤血球は、直径が6~8  $\mu\text{m}$ 、厚みが2.2  $\mu\text{m}$ であり、酸素を運搬するためのヘモグロビンを含む。白血球は、殺菌作用をもち、免疫機能にも作用する。血小板は、粘着・凝集反応を通して創傷に対する治癒を始める。

血液を、血漿と赤血球の混相流としてとらえる研究はヘモレオロジーの分野で発展しており、単純な形状の流路内におけるゆっくりとした流れについては、流れと赤血球の運動との関係が明らかにされつつある。しかしながら、血液ポンプのように複雑な形状の流路内における高せん断の流れにおいて、そのような解析を適用することは、現状の計算機の環境では不可能に近い。血液の流れは単相流に近似される。また、血液は、低せん断流れにおいては、赤血球が連鎖と呼ばれる凝集体をつくり、見かけの粘度が増える。そして、それは高せん断流れにおいては分散し、見かけの粘度が減る。これが血液

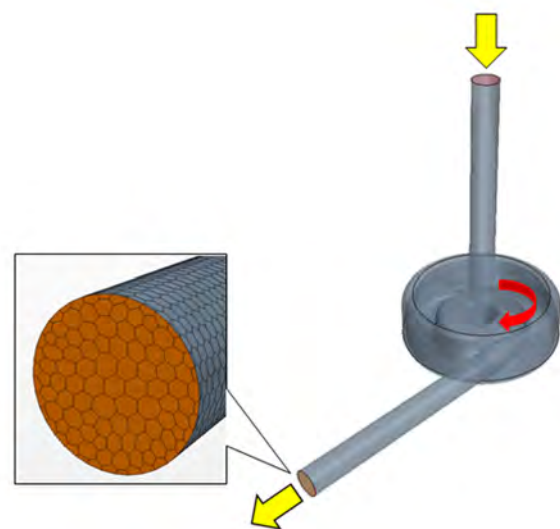


図1 定常流血液ポンプの計算格子例

の非ニュートン性を構成しており、ヘモレオロジーの分野では Casson 流体としてみなされている。しかしながら、血液ポンプ内では、上述の通り、大半が高せん断流れであるため、ニュートン流体としてみなされる。したがって、定常流血液ポンプの数値流体力学解析において、ヒトの血液は、密度が  $1.056 \text{ kg/m}^3$ 、粘度が  $3.5 \text{ cP (mPa} \cdot \text{s)}$ 、液温  $37^\circ\text{C}$  においての物性値をもつ単相のニュートン流体として、また液体であるため非圧縮性流体として扱われる場合が多い<sup>3)</sup>。

### 3 数値流体力学解析の手法

流れを支配する方程式は、質量の保存を示す連続の式と、運動量の保存を示す運動方程式である。数値流体力学解析は、これらの方程式を離散化して、流れ場を代数的に解き、流れ場と圧力場が算出される。

具体的な手順例としては、ポンプの内部形状を三次元 CAD により作成し、格子生成ソフトウェアに取り込み、離散化して計算格子を生成し、物性値と境界条件を与え、数値流体力学解析ソフトウェアで代数的に解く。その後、得られた流速分布と圧力分布から、血液ポンプの評価に必要な物理量を算出し、併行して行われる実験の結果とともに、血液ポンプの性能として評価される。

#### 3.1 形状生成

内部形状の作成は、通常、三次元 CAD を用いて行う。血液ポンプの溶血特性や抗血栓性は、ほんのちょっとした角の丸みで劇的に変わる。それは、せん断応力に反映されるためであり、特に高せん断域においては如実である。そのため、解析の目的により、どこまで再現するかを示す忠実度 (fidelity) を予め見立てておく必要がある。

#### 3.2 格子生成

作成した内部形状は、汎用の格子生成ソフトウェアに取り込まれて計算用のメッシュに分割される。メッシュの形状は、従来、六面体 (ヘキサ)、四面体 (テトラ)、三角柱 (プリズム) および四角錐 (ピラミッド) などで構成され、速度変化が大きい壁近傍の境界層領域では、厚みが小さい六面体や三角柱のメッシュが敷き詰められていたが、近年、図 1 に示すように、すべてを平均 10~15 面の多面体 (ポリヘドラル) メッシュで構成し、境界層領域では、厚みが小さいメッシュを敷き詰められるようになっている。前者のメッシュは精度において優れ、後者のメッシュは計算速度の速さと安定性において優れるといわれる。

メッシュの個数は、ポンプの全領域を解くために数十万~数百万と千差万別であるが、メッシュの個数よりもむしろ速度変化が大きい境界層領域において、いかに多くメッシュ分割、すなわち厚みが小さいメッシュを敷き詰められるかが計算の精度を保つ上で重要である。そのため、まず揚程など対象となる物理量に対するメッシュの個数の影響について調べ、メッシュの個数の妥当性を検証した後に、本計算を実行すべきである。

#### 3.3 計算

生成された格子に対し、汎用の解析ソフトウェアで、物性値や境界条件を与え、代数的に流れの基礎方程式を解く。計算手法には種々があるが、汎用ソフトウェアとしては有限体積法が多くを占められると思われる。計算の精度を確保するためには、乱流モデルおよび回転問題の解き方の選択に注意する。乱流モデルについては、層流解析や  $k-\epsilon$  法が主であるが、実際のところ、どの乱流モ

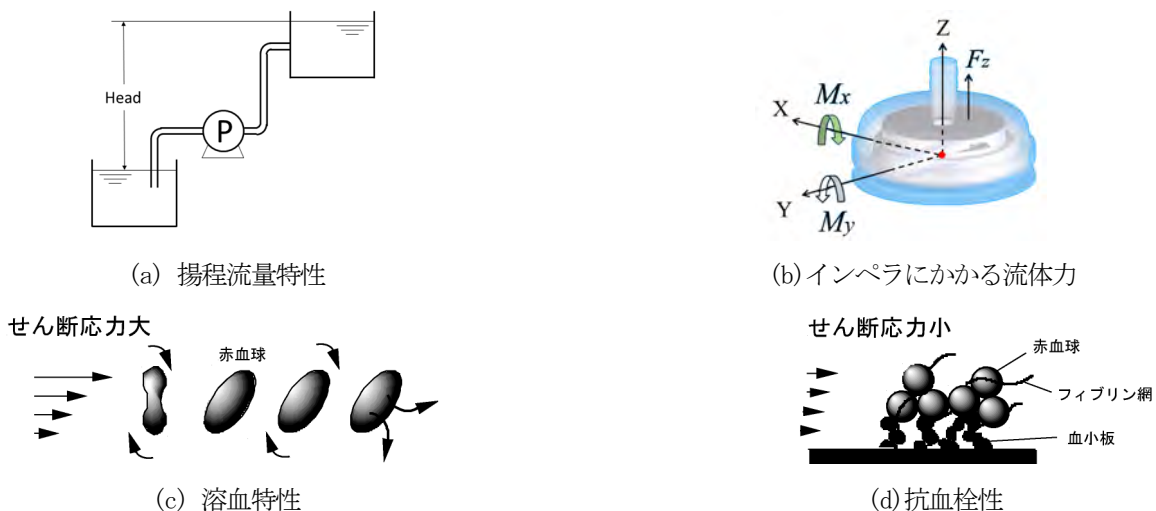


図2 流れ解析から求められるさまざまな血液ポンプの特性

デルが最も妥当であるかは明確ではない。また、回転問題の解き方については、回転物を同じ回転数の回転座標系の中に入れるフローズノロータ法と、回転物を時々刻々に回転させるスライディングメッシュ法の2通りの方法がある。前者は定常解析法であり、後者は非定常解析法である。

数値流体力学解析における生成形状、生成格子および乱流モデルや回転問題の解き方についての妥当性は、ポスト処理でポンプの揚程を求め、数値流体力学解析から得られた揚程流量特性が、実物の揚程流量特性とどれだけ一致するかを確認することで簡単に検証できる。また本来は、数値流体力学解析から得られた圧力分布、速度分布および乱流成分などが、実物における計測値とどれだけ一致するかを確認して検証することも必要であると思われる。

### 3.4 ポスト処理

ポスト処理としては、図2に示すように、揚程流量特性、インペラにかかる流体力、溶血推定値および抗血栓性推定値がこれまで求められている。そして、それらの値は各々が対応する実験結果と関係しており、それより血液ポンプの形状の良し悪しが評価できる。

しかしながら一方で、求められた溶血推定値や抗血栓性推定値は、実験結果と必ずしも一致するわけではない。実験における個体差、あるいは数値流体力学解析においては、非ニュートン性や混相流体としての性質などの血液レオロジーを忠実に反映していない単純なモデルリングであることなどが原因として挙げられる。

以下の章では、各々のポスト処理から求められる計算結果と実験結果との関係について述べる。

## 4 揚程流量特性の計算

ポンプの揚程流量特性は、一定のインペラ回転数  $n$  と吐出量  $Q$  における、ポンプ入口圧力  $P_1$  と出口圧力  $P_2$  との圧力差、すなわち揚程  $P$

$$P = P_2 - P_1 \quad (1)$$

で表される。これは、ポンプ性能試験からも計測することでき、その方法は JIS 8301 にも定められている<sup>4)</sup>。3.3 項に述べた通り、試験から得られた結果は、数値流体力学解析手法の妥当性の検証にも用いられる。

## 5 インペラにかかる流体力の計算

インペラにかかる流体力には、軸スラストと半径方向スラストがある。半径スラストは、基準点が存在すると

きは、基準点周りのモーメントからも評価できる。軸スラスト  $F_z$  は

$$F_z = \int_A p_z dA \quad (2)$$

で表される。ここで、 $p_z$  は軸方向の圧力、 $A$  は面積である。また、基準点周りのモーメント  $\vec{M}$  は、

$$x_c = \frac{\int_A x p_z dA}{F_z}, y_c = \frac{\int_A y p_z dA}{F_z},$$

$$r_c = \sqrt{x_c^2 + y_c^2}, \theta = \tan^{-1} \frac{y_c}{x_c},$$

$$\vec{M} = \vec{r}_c \times \vec{F}_z \quad (3)$$

で表される。ここで、 $x, y$  は基準点からの距離、 $(x_c, y_c)$  は圧力中心、 $r_c$  は基準点から圧力中心までの距離である。

軸スラストや半径スラストまたは基準点周りのモーメントは、インペラの浮上（または離昇）や傾きなどの特性に影響する<sup>5)</sup>。

## 6 溶血推定値の計算

血液の流れの中で、赤血球は、せん断応力が 0.1 Pa 以下では両凹の形を保持しながら転がっている。0.2 Pa になると転がりはゆっくりとなり、流れの中で整列する。1 Pa を超えると、赤血球は、長軸が流れに平行になり、扁長の楕円体へと次第に変形し、細胞の方位と周囲の細胞膜の回転運動を伴うようになる。それは車輪周りのタンク・トレッドによる回転と似ているため、「タンク・トレッド運動」と呼ばれる。もし、赤血球が、臨界値を超えないせん断応力と曝露時間の中で変形しているならば、せん断応力がとり除かれると、自然の形に回復する。

ヒトの血管において、血液にかかるせん断応力は、静脈で 0.1~1 Pa、動脈で 1~20 Pa である。これに比べ、血液ポンプにおいては、ポンプ内での滞在時間が 500 ミリ秒のオーダーではあるものの、せん断応力は 1~1000 Pa に達し、過度の高せん断領域が存在している。したがって、赤血球の膜に高いせん断応力が繰り返し負荷されたことによって疲労破壊が生じ、これが高せん断による赤血球の破壊すなわち「溶血」となる。ここで注意すべきは、150 Pa を超える高いせん断応力による溶血の主要因は、破裂を伴う破壊的な損傷ではなく、赤血球からのヘモグロビンの漏れによる垂致死的な損傷であるということである。健康なヒトの赤血球の寿命は通常 120 日であるが、その寿命は早まったヘモグロビンの漏れにより短くなる。この垂致死的な損傷は、せん断応力下ではすぐには起こらず、赤血球が変形するための時間を要する。すなわち、たとえ 1000 Pa のピークせん断応力を受けたとしても、曝露時間が 2~3 ミリ秒を超えないならば、溶血量はわずかである。膜は、200 ミリ秒の間、推定 6% の面引張に



対して破裂しないように支えることができ、膜の粘性と弾性に依存した平均緩和時間を持っている。しかしながら、せん断応力が150 Paを超えると、赤血球の膜は、面積引張の限界に到達し、膜の微細な孔が開き、ヘモグロビンが血漿中に漏れる。通常、赤血球の膜を通して、水、酸素、二酸化炭素および他の小分子は遊離するが、ヘモグロビンが遊離することはない。そのため、溶血量を示す指標として、血漿中への遊離ヘモグロビン量 $\Delta Hb$ が選ばれている。

溶血成績は、さらにモック試験回路を用いて定量的に評価するために、溶血指数であるNIH (Normalized Index of Hemolysis)

$$NIH(g/100L) = 100 \times \frac{\Delta Hb}{Hb} \times \left(1 - \frac{Hct}{100}\right) \times \kappa \quad (3)$$

が臨床指標として導入された。ここで、 $Hb$ は総ヘモグロビン量、 $Hct$ はヘマトクリット(%), すなわち、赤血球が占める血液中の体積の割合(健康なヒト血では45%, 通常のウシ血では37%)を表し、 $\kappa$ は血液のヘモグロビン含有量(健康なヒト血では150 g/L)である。式(3)は、溶血試験においては次のように表せられている<sup>9)</sup>。

$$NIH(g/100L) = 100 \times \frac{\Delta Hb}{Q\Delta t/V} \times \left(1 - \frac{Hct}{100}\right) \quad (4)$$

$Q$ は流量(L/min),  $\Delta t$ は時間(min),  $V$ は血液量(L)である。

### 6.1 溶血量の経験式

溶血のモデリングに対しては、今のところ、せん断応力のような流体力学的情報と溶血指数のような臨床特性を関連づける適切なモデルに対する合意は実にはなされていない。短時間の定常せん断流れにおける溶血という実験可能な条件下において、溶血との相関関係が示されている。溶血量 $\Delta Hb/Hb$ が単に血液にかかるせん断応力 $\tau$ とせん断応力 $\tau$ への曝露時間 $\Delta t$ にのみ相関するとすれば、実験結果に基づく溶血量の経験式は、冪法則関数

$$\frac{\Delta Hb}{Hb} (\%) = C \Delta t^\alpha \tau^\beta \quad (5)$$

として表されている。ここで、係数 $C$ ,  $\alpha$ および $\beta$ は、回転二重円筒による一様なせん断応力が負荷される装置を用いた実験の結果から、Blackshearにより $\alpha=1$ ,  $\beta=2$  (イヌ血), Heuserらにより $C=1.9 \times 10^{-6}$ ,  $\alpha=0.765$ ,  $\beta=1.991$  (0.0034< $t$ <0.6 s, 40< $\tau$ <700 Paの範囲, ブタ血), Giersiepenらにより $C=3.62 \times 10^{-5}$ ,  $\alpha=0.785$ ,  $\beta=2.416$  (0.007< $t$ <0.7 s, 57< $\tau$ <255 Paの範囲, ヒト血, Wurzinglerらの実験による)という値が示されている<sup>7-11)</sup>。ただし、ここに示した値は、溶血量を過大評価していると考えられている。Paulは、相当するせん断応力と曝露時間の条件下では、溶血量は

非常に低いという実験結果を得た。先の装置では、実験誤差が生じることを指摘し、ブタ血による実験の結果からは、溶血は $t \geq 0.62$  sおよび $\tau \geq 425$  Paのときのみが生じると訂正した<sup>12)</sup>。

### 6.2 溶血推定値の計算手法

定常流血液ポンプの数値流体力学解析において、溶血特性を定量化するには、式(5)に基づいてせん断応力分布を求めればよい。すでに形状の候補が決まっているとすれば、せん断応力分布を見比べるだけで、ポンプの溶血特性の良し悪しが定性的にある程度予測できる。

しかしながら、ポンプ形状の最適設計のプロセスにおいては、血液ポンプの溶血特性の代表値を求め、自動的に判断する方が迅速である。ここで、その代表値を求める方法には、各赤血球の溶血量を総和するLagrangeの方法と、各空間の溶血量を総和するEulerの方法の2通りの方法がある。

一方、溶血特性を定量化する別の観点からの方法として、赤血球にかかるせん断応力を追跡するのではなく、単純なモデルによって赤血球のひずみ具合を追跡する方法が考案されている。前者を応力ベースの方法といい、後者をひずみベースの方法という。

以下に、せん断応力の求め方、および溶血特性を定量化するためのLagrangeの方法とEulerの方法、同じく溶血特性を定量化するための応力ベースの方法とひずみベースの方法について述べる。

#### 6.2.1 壁せん断応力とスカラーせん断応力

汎用の解析ソフトウェアには、描画などの都合と思われるが、便宜上2種類のせん断応力が存在する。一つは壁せん断応力、もう一つはスカラーせん断応力である。

壁せん断応力は、壁から最近傍のメッシュの中心までの距離とそのメッシュ内の流体の平均速度の壁と平行な成分から求まる。高せん断領域では、通常、壁せん断応力がせん断応力の最大値をとるため、血液ポンプの溶血特性の良し悪しを予測するためには、壁せん断応力分布のみを見比べるだけでよいかもしれない。

一方、ポンプ内部のせん断応力 $T=\tau_{ij}$ はテンソル量であるため、スカラー量に変換する必要がある。スカラーせん断応力 $\tau$ は、せん断応力テンソルの第2の不変量

$$\tau = \sqrt{\frac{1}{2} T : T} \quad (6)$$

あるいは

$$\tau = \sqrt{\frac{1}{6} \sum (\tau_{ii} - \tau_{jj})^2 + \sum \tau_{ij}^2 \quad (i \neq j)} \quad (7)$$

の式から求まる。これは、von Mises の降伏条件に従う相当応力、すなわち Mises 応力とも呼ばれる。

Bludszweit は、遠心血液ポンプを通過する赤血球にかかるせん断応力を式 (7)より求め、赤血球の損傷を反映する荷重関数の部分的な影響を総和して、おおまかな損傷を計算した<sup>13)</sup>。

ここで、 $\tau_j$  は粘性応力のみを考え、乱流成分であるレイノルズ応力は含まない。なぜなら、乱流成分によって、応力値が大きく変化しすぎてしまうからである<sup>14)</sup>。

### 6.2.2 簡易的な Euler の方法による溶血推定値の算出

Bludszweit の解析以降、さまざまな研究者が、血液ポンプの局所的なせん断応力を計算し、せん断応力の値と溶血量の測定結果を関連づけて、低溶血量のポンプ形状を探索した。その後、溶血推定値に相当する損傷指数が、数値的な空間のすべてのメッシュ上で積分するという簡易的な Euler の方法で計算されるようになった。Garon<sup>15)</sup> は、損傷指数を計算するために、式(5)を変形した式

$$d = \left[ \frac{1}{Q} \int_V C^{1/\alpha} \tau^\beta \right]^\alpha \quad (8)$$

を用いた。ここで、 $Q$ は流量、 $V$ は体積であり、カニューレや補助人工心臓における実験結果と良く一致することがわかった。また、Arvandは、損傷指数から推定される溶血量が実験結果と等しくなるように回帰解析から冪関数の係数を決定した<sup>14)</sup>。

しかしながら、これらの簡易的な Euler の方法は、実行は容易ではあるものの、赤血球のせん断応力の履歴を説明することができず、溶血生産の分布を示すことができず、また、流れ場の異なる領域での異なる滞留時間を説明することができない。

なお、滞留時間 $\Delta t$ を、1メッシュ体積 $dV$ 、速度 $v$ より

$$\Delta t = \frac{\sqrt[3]{dV}}{v} \quad (9)$$

と近似し、ある回転位相における血液ポンプの溶血量を Euler 的に定量化した例もある<sup>16)</sup>。

### 6.2.3 Lagrange の方法による溶血推定値の算出

Lagrange の方法では、ある一つの赤血球の、血液ポンプの入口から出口までの流脈または後処理された流跡に沿ったせん断応力の履歴を積分することによって赤血球が受ける損傷を求める。すなわち、流れの支配方程式を解いた後、入口から始まる前方 Euler 積分により流跡が計算され、範囲ごとに分けられ、その範囲の個々の損傷の総和により、損傷指数が計算される。複数の赤血球の損傷を求めて平均をとることにより、損傷指数の精度が上がる。

Mitoh は、Bludszweit の線形的な損傷の蓄積の考え方を反映し、式(5)より、時間間隔 $\Delta t_k (= t_k - t_{k-1})$ の間に赤血球が受ける損傷を $d_{n,k}$ とすると

$$d_{n,k} = C \tau(t_{k-1})^\beta \Delta t_k^\alpha \quad (10)$$

であり、時刻 $t_{k-1}$ から $t_k$ までの損傷 $D_{n,k}$ を

$$D_{n,k} = D_{n,k-1} + (1 - D_{n,k-1}) d_{n,k} \quad (11)$$

として計算した<sup>17)</sup>。なお、ここで注意すべきことは、時刻 $t_k$ は実時刻とは無関係であることである。すなわち、損傷 $D_{n,k}$ は、血液ポンプのインペラのある特定の回転位相における溶血量に相当する。また、他の研究者は、式(5)の単なる冪法則の無限小の損傷

$$dD = C \tau^\beta dt^\alpha \quad (12)$$

を定義し、流線に沿って積分した<sup>11,18)</sup>。

式(10)、(11) または(12)を用いた計算結果は、低溶血のポンプ設計に対する多くの示唆を与えたが、溶血量の測定結果と比べると過大評価となっていることがわかった。例を挙げると、De Wachter によるカニューレについての溶血量の計算結果は測定結果の 2~8 倍であり、Goubergrits による人工弁についての計算については 25 倍の過大評価であり、Yano による軸流式血液ポンプについては 30 倍であった<sup>18-20)</sup>。

一方、Grigioni は、式(12)に示す時間に関する導関数に注目し、無限小の血液の損傷を

$$dD = C \alpha \tau^\beta t^{\alpha-1} dt \quad (13)$$

という形で表現し、均一なせん断応力下で、冪法則と同じ総損傷を予測した。しかし、この無限小の損傷の形は、冪法則の総損傷の結果を再現せず、時間導関数が冪法則の総損傷を再生する一方、時間導関数の形の中の無限小の損傷は、損傷の履歴に因らず、Giersiepen によって提案された冪法則に基づく溶血の評価には生来の限界があることを示した。そこで彼らは、新しい無限小の損傷を

$$dD = C \alpha \left( \int_{t_0}^t \tau(\varepsilon)^{\beta/\alpha} d\varepsilon + D(t_0) \right)^{\alpha-1} \tau(t)^{\beta/\alpha} dt \quad (14)$$

と定式化し、現在のせん断応力や曝露時間だけでなく、せん断応力-曝露時間の履歴にも依存するようにした<sup>21)</sup>。

### 6.2.4 輸送方程式を用いた Euler の方法による溶血推定値の算出

前述の Lagrange の流跡を用いる方法は、血液ポンプの溶血量の予測をいくつか成功させた。しかしながら、

流跡を得ることは、流速0付近の領域や再循環の領域で計算に対する問題があり、必ずしもポンプ内全ての流れ場を考慮しているわけではない。また、すべての式が損傷の履歴を考慮しているわけでもない。そこで、すべての Euler 領域を、スカラー輸送方程式の解によって説明し、また、生成項を適切に選択することによって赤血球の損傷の履歴をも含む方法が Taskin により提案された<sup>22)</sup>。その方法は、スカラー輸送方程式

$$\frac{d(\Delta Hb')}{dt} + \nu \rho \cdot \nabla(\Delta Hb') = S \quad (15)$$

をポンプ内の全領域で解くことである。ここで、 $S$  は生成項であり、 $S = \rho(Hb \cdot C \cdot \tau^\beta)^{1/\alpha}$  と定義される。Taskin らは、この方法を、開発中の血液ポンプの溶血予測をするだけでなく、他の Lagrange の方法や実験との対比を、溶血量のさまざまな冪法則関数について、また遠心ポンプと軸流ポンプについて計算して比較した<sup>23)</sup>。

### 6.2.5 ひずみベースの方法による溶血推定値の算出

前項までに述べた溶血特性を定量化する方法は、赤血球にかかるせん断応力のみを考慮しているため、「応力ベースの方法」と呼ばれ、負荷に対する赤血球の反応そのものであり、式(14)による履歴の考慮を除けば、負荷の履歴とは独立である。

これとは対照的に、Aroraは、溶血が赤血球のひずみに関係するという知識をもとに、赤血球の変形の時間依存履歴を考慮するという「ひずみベースの方法」で溶血量を推定した<sup>24)</sup>。それは、周囲の流体中の瞬時のせん断応力とは必ずしも一致はしない。

赤血球のせん断速度による形状の変化を説明する形態学的テンソルが定義され、それには、粘弾性変形、膜のタンク・トレッド運動、および領域のひずみ制限が含まれる。そして、流跡に沿ってひずみを計算し、これが溶血の計算となる。

この方法は、赤血球の形状に対する数学的な表現を要する。赤血球の変形のモデルは、赤血球がカプセルとしてモデル化されるミクروسケールの血液流れに着目した研究の中に見られる。カプセルは、流体を囲む弾性膜を伴った粒子である。文献<sup>25)</sup>には、カプセルのモデリングとシミュレーションに関する説明がある。この方法の赤血球への応用には、単純なせん断流れ、毛管流れおよび連銭の凝集のシミュレーションが含まれる。赤血球は、せん断流れの中では液滴としてふるまうことが観察された。カプセルとは対照的に、液滴の界面力は表面張力から生じている。マイクロカプセルや赤血球のような生物細胞は、弾性固体粒子と液滴の中間的な立場を示し、低せん断では固体のようにふるまい、高せん断では膜の

タンク・トレッド運動により不変の配向をみせる。したがって、高せん断の血液ポンプでは、赤血球を単純に浮遊する液滴としてモデル化する。この方法は、細管内の赤血球の流れのふるまいをシミュレーションするための液滴への類推にも用いられている。

Aroraのモデルでは、赤血球の形は、せん断とタンク・トレッド運動がないときの形状の回復を含む赤血球の特徴を取り入れた進化式によって述べられる。赤血球の形は、単に、対称形で正の方向に定義された形態テンソルによって述べられ、それは周囲の液体からはたらく力に左右される。これらの力は、界面張力と争い、楕円体のひずみを減らす傾向があり、高いせん断では、球面形状への回復力としてモデル化される。Maffettoneによってフレーム不変の液滴の変形方程式が提案され、非アフィンの液滴の変形が説明され<sup>26)</sup>、Aroraによってタンク・トレッド運動を表すために拡張された。

$$\begin{aligned} \frac{dB}{dt} - [\Omega \cdot B - B \cdot \Omega] = & -f_1[B - g(B)I] \\ & + f_2[\tilde{E} \cdot B + B \cdot \tilde{E}] + f_3[\tilde{W} \cdot B - B \cdot \tilde{W}] \end{aligned} \quad (16)$$

ここで、 $B$ は形態テンソル、 $W$ は渦度テンソル、 $g(B) = 3III/II$  ( $B$ の3次および2次の不変量)、赤血球の緩和時間を基にして $f_1 = 5.0 \text{ s}^{-1}$ 、そして、 $f_1 = f_2 = 1.25 \times 10^{-3}$ は、定常せん断流れの中では赤血球ふるまいにより一意的に決まる。直交行列 $\Omega$ は、 $B$ の固有ベクトルに付けられる参照フレームの回転率を定義し、 $\tilde{E} = E$ と $\tilde{W} = W - \Omega$ を導く。どんな瞬間でも、流れ場はシミュレーションされ、形態テンソルの展開は、ポンプを通過する流跡に沿って追跡される。このようにして、流れ場の各点における赤血球の変形(またはひずみ)に関して式(16)は情報を与える。変化するせん断応力を経験する赤血球は、それらの形状を変えるために時間が必要であるため、定常せん断実験により予測された方法のように、血液細胞に作用する計算されたひずみは、瞬間的な変形にはつながらない。したがって、計算された赤血球の変形は、定常条件下でそのような変形につながるであろう仮想的なせん断に相関する。これらのせん断値に基づき、式(5)から与えられる実験的相関を用いて、溶血率が計算される。次に、溶血率は個々の赤血球について血液の損傷を計算するために各々の流跡に沿って積分され、十分に多い数の流跡の平均をとることによって、血液ポンプにおけるヘモグロビンの放出を計算することができる。これが、「ひずみベースの方法」である。

## 7 抗血栓性推定値の計算



血栓は、高せん断域で活性化された血小板が凝集を引き起こし、その血液が低せん断域すなわち流れの淀みに滞留することによって形成される。

### 7.1 血小板の活性化

装置によって生じる血小板の活性化は、凝血を誘導し、出血につながる抗凝固薬の患者への投与を要求する。機械的な血小板の活性化を最小限にすることは、凝血の危険性を減らし、抗凝固薬の低用量化につながる。そのため、せん断応力、曝露時間と血小板の活性化との関係性を理解することは重要である。血小板の活性化は、溶血タイプの冪法則の式、すなわち、Grigioniの溶血モデルに基づいた無限小の損傷を仮定し、超越方程式

$$\dot{D}(t) = \left(\frac{\tau}{\tau_0}\right)^r \frac{1}{(1-D(t))^k} \quad (17)$$

を用いてモデル化されてきた<sup>27)</sup>。ここで、 $k$ は正の導関数を与えるため負であり、そのため損傷は常に収束する。

### 7.2 血栓症と塞栓形成

装置からの凝血の塞栓が、他の問題の中で最も神経学的な出来事や脳卒中を起こしうる一方で、装置内の凝血は、装置の効率を悪くし、故障につながりうる。化学的な活性化を含む血小板凝集の連続体モデルは、Fogelson, SorensenおよびGoodmanによって定式化され、これらのモデルは基本的には類似している<sup>28-30)</sup>。対流-拡散-反応方程式が、関与する各々の種、すなわち、休止、活性化された血小板、および血小板放出の作用薬（例えば、ADP）、血小板凝集の作用薬（例えばトロンビンやトロンボキサン $A_2$ ）、およびトロンビンと相互作用するプロトロンビンとアンチトロンビンIIIについて解かれる。付着した血小板の数が増加すると、自由に利用できる表面の面積が減少するため、表面への付着の可能性が少なくなるというように、血小板-血小板間および血小板-表面間の付着が、定められた表面流束の境界条件を通してモデル化される。表面の活性化は含まれる。あるいは、付着した細胞のせん断による活性化がモデル化されるかもしれない。赤血球によって活性化された血小板および大きな分子の拡散は、壁せん断速度に比例する拡散定数を指定するか、あるいは拡散定数が局所せん断応力とともに変化することを認めることにより取り入れられる。血小板の付着率や血小板の拡散係数のような未知のパラメータは、文献からの実験データへの回帰か、あるいは直管における実験の実施によりわかる。

個々の細胞を特徴化するモデルが、血小板凝集に関する複雑な相互作用を捕えるかもしれない。Fogelson

のミクロスケールのアプローチは、個々の血小板の集合、および周囲の流体、および血管壁との相互作用をモデル化する。それらは、流れ領域のEulerグリッドを通過するLagrange血小板モデルの通過をシミュレーションするために埋め込み境界法を用い、各々の血小板は、血小板の変形に影響する特性をもった膜をもつ。Blythは、付着接着力学をもつ境界要素法を用いて、表面に付着する一つの血小板をモデル化した<sup>31)</sup>。Xuは、血小板と赤血球を含む血栓の別々の細胞モデルにより、血漿の生化学についての対流-拡散-反応方程式を用いる血栓をモデル化した<sup>32)</sup>。現在、これらの細胞モデルは、計算に対する要求があまりに多いため、現実的な装置における血小板の活性化や付着の研究には適さない。医療機器に適用される血小板の活性化モデルが2, 3例あるが、どれも特に血液ポンプには適用されていない。血液ポンプの中で完全な3次元流れを解くことを結合した求められるモデリングの複雑さは、まだ解決されていない難問である。

## 8 まとめ

数値流体力学解析が、血液ポンプの形状を最適化するとき、ポンプ性能、インペラにかかる流体力、溶血特性および抗血栓性の試験結果を確認するための重要な開発ツールであることを示した。本稿が、血液ポンプあるいは血液に関する医療機器を設計・開発される方にとって参考になれば幸いである。

### 引用文献

- 1) Behbahani, M., Behr, M., Hormes, M., Steinseifer, U., Arora, D., Coronado, O., Pasquali, M.: A review of computational fluid dynamics analysis of blood pumps, *Eur. J. Appl. Math.*, 20 (2009) 363-397.
- 2) Fraser, K. H., Taskin, M. E., Griffith, B. P., Wu, Z. J.: The use of computational fluid dynamics in the development of ventricular assist devices, *Med. Eng. Phys.*, 33 (2011) 263-280.
- 3) Cooney, D.O. (権藤晋一郎訳): 医工学, (アイピーシー, 1984) 30.
- 4) JIS B8301:2000: 遠心ポンプ, 斜流ポンプ及び軸流ポンプ試験方法.
- 5) Nishida, M., Nakayama, K., Sakota, D., Kosaka, R., Maruyama, O., Kawaguchi, Y., Kuwana, K., Yamane, T.: Effect of impeller geometry on lift-off characteristics and rotational attitude in a monopivot centrifugal blood pump, *Artif. Organs*, 40 (2016) E89-E101.
- 6) ASTM. Designation: F 1841-97. Standard practice for

- assessment of hemolysis in continuous flow blood pumps, *Annual Book ASTM Standards*, Vol.13.01 (1997) 1288-1292.
- 7) Helmus, J. D., Brown, C. H.: Blood cell damage by mechanical forces, *Cardiovascular Flow Dynamics and Measurement*, chap. 20 (University Park Press, 1977) 799-823.
- 8) Blackshear, P. L., Dorman, F. D., Steinbach, J. H.: Some mechanical effects that influence hemolysis, *T. Am. Soc. Art. Int. Org.*, 11 (1965) 112-120.
- 9) Heuser, G.: A Couette viscometer for short time shearing of blood, *Biorheology*, 17 (1980) 17-24.
- 10) Giersiepen, M., Wurzing, L. J., Opitz, R., Reul, H.: Estimation of shear stress-related blood damage in heart valve prostheses: in vitro comparison of 25 aortic valves, *Int. J. Artif. Organs*, 13 (1990) 300-306.
- 11) Song, X., Throckmorton, A. L., Antaki, J. F., Olsen, D. B.: Quantitative evaluation of the blood damage in a centrifugal blood pump by computational fluid dynamics, *J. Fluid. Eng.-T. ASME*, 126 (2004) 410-418.
- 12) Paul, R., Apel, J., Klaus, S., Schügner, F., Schwindke, P., Reul, H.: Shear stress related blood damage in laminar Couette flow, *Artif. Organs*, 27 (2003) 517-529.
- 13) Bludszweit, C.: Three-dimensional numerical prediction of stress loading of blood particles in a centrifugal pump, *Artif. Organs*, 19 (1995) 590-596.
- 14) Arvand, A., Hormes, M., Reul, H.: A validated computational fluid dynamics model to estimate hemolysis in a rotary blood pump, *Artif. Organs*, 29 (2005) 531-540.
- 15) Garon, A., Farinas, M. I.: Fast three-dimensional numerical hemolysis approximation, *Artif. Organs*, 28 (2004) 1016-1025.
- 16) Thamsen, B., Blümel, B., Schaller, J., Paschereit, C. O., Affeld, K., Goubergrits, L., Kertzsch, U.: Numerical analysis of blood damage potential of the HeartMate II and HeartWare HVAD rotary blood pumps, *Artif. Organs*, 39 (2015) 651-659.
- 17) Mitoh, A., Yano, T., Sekine, K., Mitamura, Y., Okamoto, E., Kim, D. W., Yozu, R., Kawada, S.: Computational fluid dynamics analysis of an intra-cardiac axial flow pump, *Artif. Organs*, 27 (2003) 34-40.
- 18) De Wachter, D., Verdonck, P.: Numerical calculation of hemolysis levels in peripheral hemodialysis cannulas, *Artif. Organs*, 26 (2002) 576-582.
- 19) Goubergrits, L., Affeld, K.: Numerical estimation of blood damage in artificial organs, *Artif. Organs*, 28 (2004) 499-507.
- 20) Yano, T., Sekine, K., Mutoh, A., Mitamura, Y., Okamoto, E., Kim, D. W., Nishimura, I., Murabayashi, S., Yozu, R.: An estimation method of hemolysis within an axial flow blood pump by computational fluid dynamics analysis, *Artif. Organs*, 27 (2003) 920-925.
- 21) Grigioni, M., Morbiducci, U., D'Avenio, G., Di Benedetto, G., Del Gaudio, C. A.: Novel formulation for blood trauma prediction by a modified power-law mathematical model, *Biomech. Model. Mechan.*, 4 (2005) 249-260.
- 22) Taskin, M. E., Fraser, K. H., Zhang, T., Gellman, B., Fleischli, A., Dasse, K. A., Griffith, B. P., Zhongjun, J. W.: Computational characterization of flow and hemolytic performance of the UltraMag blood pump for circulatory support, *Artif. Organs*, 34 (2010) 1099-1113.
- 23) Taskin, M. E., Fraser, K. H., Zhang, T., Wu, C., Griffith, B. P., Zhongjun, J. W.: Evaluation of Eulerian and Lagrangian models for hemolysis estimation, *ASAIO J.*, 58 (2012) 363-372.
- 24) Arora, D., Behr, M., Pasquali, M.: A tensor-based measure for estimating blood damage, *Artif. Organs*, 28 (2004) 1002-1015.
- 25) Pozrikidis, C.: Numerical simulation of cell motion in tube flow, *Ann. Biomed. Eng.*, 33 (2004) 165-178.
- 26) Maffettone, P. L., Minale, M.: Equation of change for ellipsoidal drops in viscous flow, *J. Non-Newton. Fluid*, 78 (1998) 227-241.
- 27) Alemu, Y., Bluestein, D.: Flow induced platelet activation and damage accumulation in a mechanical heart valve: numerical studies, *Artif. Organs*, 31 (2007) 677-688.
- 28) Fogelson, A., Guy, R. D.: Immersed-boundary-type models of intravascular platelet aggregation, *Comput. Method. Appl. M.*, 197 (2008) 2087-2104.
- 29) Sorensen, E. N., Burgreen, G. W., Wagner, W. R., Antaki, J. F.: Computational simulation of platelet deposition and activation: I. model development and properties, *Ann. Biomed. Eng.*, 27 (1999) 436-448.
- 30) Goodman, P. D., Barlow, E. T., Crapo, P. M., Mohammed, S. F., Solen, K. A.: Computational model of device-induced thrombosis and thromboembolism, *Ann. Biomed. Eng.*, 33 (2005) 780-797.
- 31) Blyth, M. G., Pozrikidis, C.: Adhesion of a blood platelet to injured tissue, *Eng. Anal. Bound. Elem.*, 33 (2009) 695-703.
- 32) Xu, Z., Chen, N., Kamocka, M. M., Rosen, E. D., Alber, M.: A multiscale model of thrombus development, *J. R. Soc. Interface*, 5 (2008) 705-722.