

血小板刺激を考慮した CFD による血栓予測について

Prediction of Thrombus Formation by CFD with Platelet Stimulation

○ 玉川雅章 (九工大) Yi Yingming (九工大院)

Masaaki TAMAGAWA, Kyushu Institute of Technology

Yingming YI, Kyushu Institute of Technology

**Abstract:** This paper describes prediction of thrombus formation in shear flows by CFD with considering platelet activation. The aim of this study is to establish the prediction of thrombus formation by comparing with our previous results related to visualizations of thrombus formation on blood flows. By comparing them, the thrombus formation model with shear induced platelet activation will be improved. In this investigation, the orifice flows were used for these comparisons and the platelet activation model were also applied. The key point is to modify the reaction rate of chemical reaction using shear induced activation model. The results show that the tendency of the prediction agrees well with experimental results of thrombus formation. It is concluded that the simple activation model can be applied for the thrombus induced by high shear rate. The method can be applied easily to the high shear flow such as rotary blood pump.

**Key Words:** Thrombus Formation, Platelet Activation, Transport Model

1. 緒言

近年、遠心血液ポンプなどの人工心臓やステントなどや血管内治療デバイスの開発が盛んに行われているが、これらの機器内部やデバイスでの血栓が大きな問題となっている。血栓のうち、特に、血小板によって生成される白色血栓については、せん断応力によって血小板の活性化がおきるため、高せん断流れにおける血栓生成においては、設計の際にこれらの生成を避けることが開発の大きな鍵となるため、それらの機構解明が待たれている。これまで、著者らはこれらの高せん断流れ場における血栓形成を可視化実験により、せん断速度と血栓生成率の関係を調べてきており、それらの関係を示している<sup>(1)</sup>。一方、近年 CFD による流れ場のみならず、化学種を含めた研究<sup>(2)-(4)</sup>が手法論も含めてなされているが、主に赤色血栓の予測には用いることができるものの人工臓器などの高せん断応力下の白色血栓については、そのモデル化が必要となっている。

そこで、本研究では、これまでに過去の研究<sup>(1)</sup>で血栓の可視化の対象としていた乱流せん断流れの一つであるオリフィス管内流れを取り上げ、活性・非活性の血小板を含む7つの化学種の輸送方程式を取扱い、それらの濃度の計算と化学反応定数のせん断速度を考慮したモデル化、活性化血小板の壁面での固着モデル化を行い、時間変化率を血栓形成として CFD による予測を行った。

2. 計算対象ならびに計算モデル

2.1 反応モデルと血小板血栓活性化 後述するように血小板の刺激となる高せん断速度場のオリフィス管内流れは乱流場であるため、乱流場の流れの方程式に加えて、化学

種を含む濃度輸送方程式を考慮して計算を行うこととする。特に、濃度輸送方程式については、これまでの研究<sup>(5)</sup>と同様に以下のものを用いた。

ここで、 $u$  は速度、 $[C_i]$  は濃度を示し、ここでの計算においては、7つの化学種を考慮する。それらは、非活性の血小板、活性化された血小板、血小板解離アゴニスト、血小板生成アゴニスト、ATIII、プロトロンビン、トロンビンで

$$\frac{\partial [C_i]}{\partial t} + \text{div}(u \cdot [C_i]) = \text{div}(D_i \cdot \text{grad}[C_i]) + S_i$$

ある。また、輸送方程式の中で、特に血小板活性化に関する反応定数を、赤色血栓の反応モデルを改良して以下で定義する。

$$k_{pa} = \frac{\Omega}{t_{act}} F(D)$$

$$\Omega = \sum_{j=1}^{n_a} w_j \frac{[a_j]}{[a_{j,crit}]}$$

ここで、 $t_{act}$  は特性時間で、今回の計算では一定と仮定し1(s)としている。また、 $n_a$  はアゴニストの数、 $w_j$  は重み係数、 $j$  はアゴニストの種類、 $[a_{j,crit}]$  はアゴニストのしきい値(濃度)である。 $\Omega$  は、濃度輸送で計算されるアゴニストの濃度の重みつけされた和が一定の値をこえると1よりも大きくなる。さらに、本研究で考慮する力学的活性化の評価変数として、せん断速度  $D$  を考え、これを  $F(D)$  として力学的条件を加味した関数であるとする。本稿においてはこの関数を、最も簡単な一つとして、

$$F(D) = \begin{cases} 0 & \text{if } D < D_{th} \\ 1 & \text{if } D \geq D_{th} \end{cases}$$

を用いる。

一方で、これらの活性化された血小板が壁面へ固着する場合、壁の特定の点での質量を活性化された血小板濃度を用いて、以下のように表現する。

$$M_{as}(x, t) = \int_0^t (k_{as} \cdot [AP]) dt$$

$M_{as}$  は時間的に蓄積された質量を示す。すなわち、境界条件としては、Fig.2 で示すように血小板がまだ付着していな

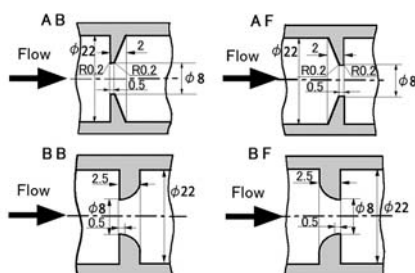


Fig.1 Geometries of orifices for the previous visualizations of thrombus formation

い物理的な壁に活性化された血小板が付着するという初期の状態を再現していることとなる。

**2.2 計算対象** 計算対象は，これまでの研究<sup>(4)</sup>と同様に血栓の可視化実験が行われたオリフィス形状について行われた．計算条件として，詳細は省略するが，オリフィス半径と流速を代表量にとった  $Re=5300$  を用いた．また，乱流拡散についての Schmitt 数については，1 を仮定した．

**3. 各種せん断流れによる血小板固着数の変化**

本稿においては，Fig.1 で示された4つの形状に対して壁面に付着した活性化された血小板数についてを主に論じる．Fig.3 には，それぞれの形状における壁面全体での活性化された血小板数（無次元）の時間変化を示す．この結果から，初期の状態以降も血小板付着が指数関数的に増加していることがわかる．次に，付着血栓の定量的指標として，過去の実験でも用いている初期の時間変化率を，ここでは血栓生成率と定義する．すなわち，Fig.3 のグラフから

$$R_{DEP} = \left( \frac{dDEP_{AP}}{dt} \right)_{t=t_1}$$

とする．この結果とともに，過去の可視化実験を，管内流れの圧力損失から有次元の等価せん断速度を算出して，血栓生成率を整理したものが Fig.4 である．これから，形状が異なる形状の等価せん断速度の増加による血栓生成率の上昇がわかる．Fig.5 に，本稿での活性化血小板の時間変化率このせん断速度（無次元）との関係を示す．これらから定性的には，せん断速度の上昇とともに  $R_{DEP}$  が上昇することがわかる．したがって，簡単な活性化モデルを用いても，血栓生成率の予測が可能であることが示唆される．

**4. まとめ**

本研究では，これまで血栓の可視化実験で行われたせん断流れ場に対して，流れの式，活性化するための血小板刺激を考慮した濃度の輸送方程式を用いて，血栓形成の予測を壁面に付着した活性化した血小板濃度やトロンビン濃度の解析を行った．その結果，実験との比較から，今回提案のような単純な刺激活性モデルであっても，活性化された血小板濃度の時間変化と，過去の実験の血栓の成長率に定性的に傾向が近いことがわかった．今後は，血小板の単層壁面固着のみならず凝集の影響を加味した手法と合わせて，このせん断応力活性化モデルを拡張する予定である．

**参考文献**

(1) M. Tamagawa, Effects of High Shear Rate on Thrombus Formation Rate on Pipe Orifice Flows Using Laser Sheet Method and the Prediction of Thrombus Formation Rate by CFD, IMECE2012-86806, pp. 695-697; 2012.  
 (2) E. N. Sorensen, G. W. Burgreen, W. R. Wagner, and J. F. Antaki, Computational simulation of platelet deposition and activation: I. Model development and properties., Ann. Biomed Eng., Vol.27, pp.436-448, 1999.  
 (3) M. Nobili, J. Sheriff, U. Morbiducci, A. Redaelli, and D. Bluetein, Platelet activation due to hemodynamic shear stress: Damage accumulation model and comparison to in vitro measurements., Ann. Biomed. Eng., Vol.41, pp.1279-1296, 2013.  
 (4) J. Sheriff, D. Bluetein, G. Girdhar, and J. Jesty, High-shear stress sensitizes platelets to subsequent low-shear conditions., Ann. Biomed Eng., Vol.38, pp.1442-1450, 2010.

(5) Y. Yi, M. Tamagawa, High-shear stress sensitizes platelets to subsequent low-shear conditions., J. Medical Imaging and Health Informatics, 2016 (To be published).

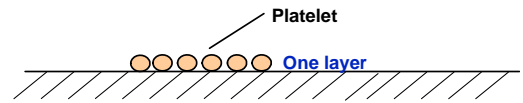


Fig.2 Simple deposition model for prediction of thrombus

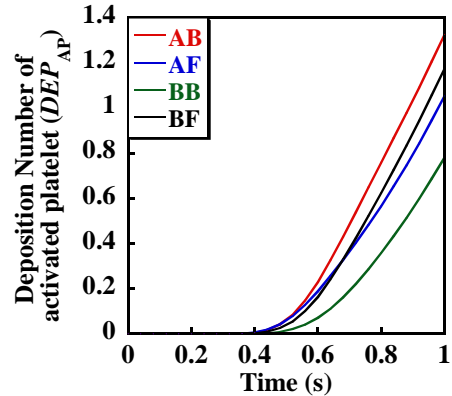


Fig.3 Time history of deposition number of activated platelet on the wall

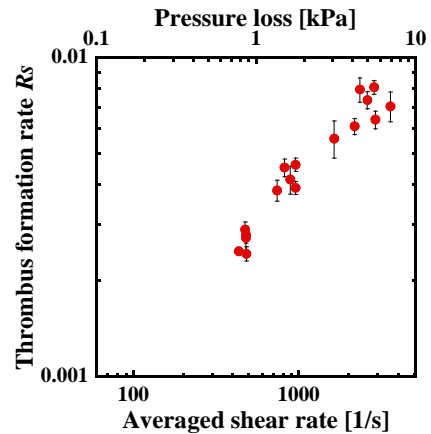


Fig.4 Effects of shear rate on white thrombus formation rate by laser sheet<sup>(5)</sup>

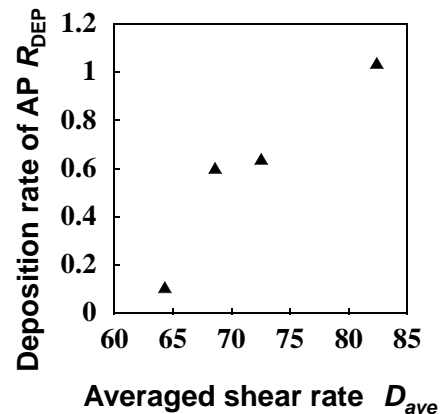


Fig.5 Deposition rate of AP with averaged shear rate per volume