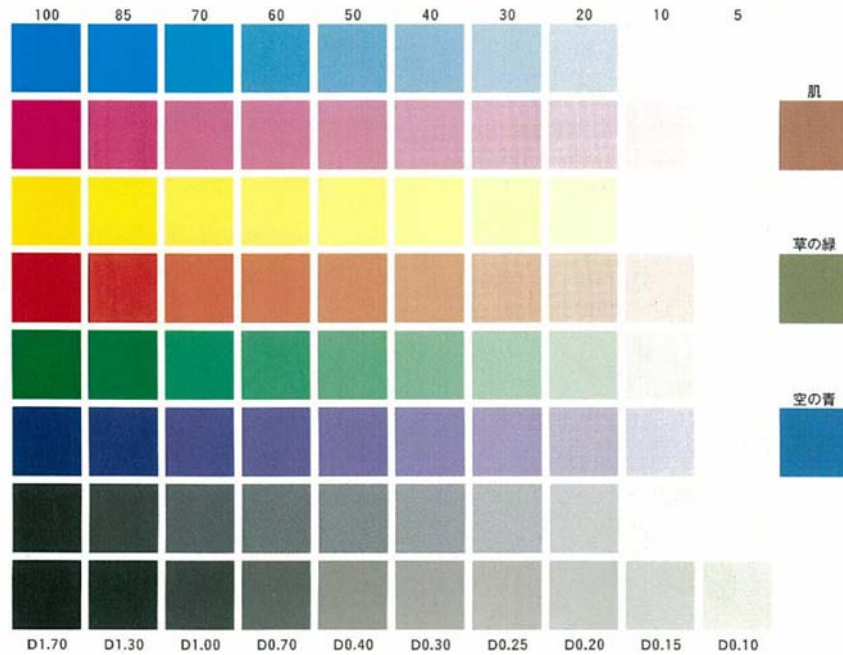


We conduct many of these
We conduct many of these
We conduct many of these



We conduct many of these
We conduct many of these
We conduct many of these

赤血球の動的変形過程に関する 数値シミュレーション



平成 24 年 3 月

関西大学大学院 理工学研究科 総合理工学専攻

加瀬 篤志

赤血球の動的変形過程に関する 数値シミュレーション

関西大学大学院 理工学研究科・総合理工学専攻
流体工学・バイオメカニクス

09D6001 加瀬 篤志

目次

第1章 序論	1
参考文献	2
第2章 血液と赤血球	3
2-1 緒言	3
2-2 血液の構成	3
2-3 血液のレオロジー特性	4
2-4 赤血球の構造	5
2-5 赤血球の役割	7
2-6 赤血球の変形能の評価指標	7
参考文献	8
第3章 赤血球の変形を考慮した血流の二次元数値シミュレーション	10
3-1 緒言	10
3-2 Immersed Boundary 法	10
3-3 赤血球モデル	12
3-4 基礎式	13
3-5 赤血球内外の識別方法	14
参考文献	17
第4章 マイクロチャンネルを通過する赤血球の変形過程に関する 二次元数値シミュレーション	18
4-1 緒言	18
4-2 マイクロチャンネル法による赤血球の変形過程に関する実験	18
4-3 マイクロチャンネルを通過する赤血球の変形過程に関する 数値シミュレーション	25
4-3-1 計算条件と計算方法	25
4-3-2 計算結果	26
4-3-2-1 赤血球の形状変化	26
4-3-2-2 赤血球の形状回復過程	30
4-3-2-3 MC 通過時間	32
4-4 まとめ	34
参考文献	35

第5章 単軸引っ張りの印加・解放時の赤血球の変形過程に関する 二次元数値シミュレーション	36
5-1 緒言	36
5-2 単軸引っ張りから解放された赤血球の変形過程の観察	36
5-3 単軸引っ張りの印加・解放時の赤血球の変形過程に関する 数値シミュレーション	39
5-3-1 計算条件と計算方法	39
5-3-2 計算結果	40
5-4 まとめ	46
参考文献	47
第6章 結論	48
付録1 有限要素法による流れの解析	50
A1-1 緒言	50
A1-2 基礎式と形状関数	50
A1-3 空間的離散化	51
A1-4 時間的離散化	61
付録2 三要素粘弾性モデル	64
A2-1 緒言	64
A2-2 モデルI	64
A2-3 モデルII	65
A2-4 モデルIII	67
A2-5 モデルIV	68
A2-6 外力から解放された際の応答	70
付録3 赤血球のマイクロチャンネル通過時に形成される血漿層内の流れ	73
A3-1 緒言	73
A3-2 血漿層内の流れ	73
付録4 単軸引っ張り力の印加方向による時定数の差に関する考察	75
A4-1 緒言	75
A4-2 考察	75
関連発表文献	78
謝辞	80

記号表

x	: 流体要素の座標	[m]
u	: 流体要素の流速	[m/s]
f	: 流体要素の体積力	[N/m ³]
t	: 時間	[s]
p	: 流体要素の圧力	[Pa]
ρ	: 流体要素の密度	[kg/m ³]
μ	: 流体の粘度	[Pa·s]
μ_{out}	: 赤血球の周囲流体（血漿）の粘度	[Pa·s]
μ_m	: 赤血球膜内部粘度	[Pa·s]
μ_s	: 赤血球サンプル懸濁液の粘度	[Pa·s]
C_{Gd}	: グルタルアルデヒド濃度	[ppm]
λ	: 赤血球の内外の溶液の粘度の比	[-]
Re	: レイノルズ数	[-]
h	: 一様格子の間隔	[m]
X	: 赤血球膜上の点の座標	[m]
U	: 赤血球膜上の点の流速	[m/s]
F	: 赤血球膜上の点における張力	[N/m]
n_n	: 流路上の節点の総数	[-]
n_s	: 赤血球膜上の節点の総数	[-]
n_c	: 赤血球膜上の要素数	[-]
l	: 赤血球膜上の節点間の距離	[m]
K	: 赤血球膜モデルの比例定数	[N/m]
E	: 赤血球膜のヤング率	[Pa]
h_m	: 赤血球膜の膜厚	[m]
DI	: 赤血球の変形指数	[-]
d_x	: 赤血球の x 方向の直径	[m]
d_y	: 赤血球の y 方向の直径	[m]
ε_x	: 赤血球の x 方向のひずみ	[-]
ε_y	: 赤血球の y 方向のひずみ	[-]

ε_{lm}	: 測定系の測定限界	[-]
w	: マイクロチャンネル(MC)の流路幅	[m]
h_i	: 血漿層の厚さ	[m]
U_{RBC}	: 赤血球の MC 内の移動速度	[m/s]
x_c	: 赤血球の中心座標	[m]
α	: 指数関数の切片	[-]
τ_σ	: 形状回復時定数	[s]
t_{ex}	: 赤血球が MC から流出した瞬間からの経過時間	[s]
t_{past}	: MC 経過時間	[s]
t_R	: 赤血球が外力から開放される時刻	[s]
F_i	: 赤血球に加える外力	[N]
τ	: ずり応力	[Pa]
$\dot{\gamma}$: ずり速度	[s ⁻¹]
f_c	: カッソン降伏値	[Pa]
η_c	: カッソン粘度	[Pa·s]
Ω	: 流路全域	
Ω_m	: 赤血球膜内部の全領域	
Ω_i	: 赤血球膜内部の領域の一部	
Ω_{out}	: 赤血球膜外部の領域	

第1章 序論

我々の体内には無数の血管が存在し、その内部を血液が流れることで生命活動を支えている。そのため、血液に関する研究は非常に重要である。

血液は、赤血球を始めとする多くの有形成分が、液体成分である血漿中に浮遊した懸濁液であり、全体として非 Newton 流体のレオロジー特性を示す⁽¹⁾。また、有形成分のほとんどが赤血球であるため、赤血球は血液のレオロジー特性に大きく影響していると考えられる。

また、健常な赤血球は一般に高い変形能を有し^{(1),(2)}、血流により容易に変形することが知られている。特に赤血球の直径と同程度、またはそれ以下の内径を持つ毛細血管内を通過する際、赤血球は大きく変形することで流動抵抗を減らし、スムーズに流れることが知られている。病气や老化等、何らかの要因で赤血球の変形能が低下すると、その赤血球は毛細血管内を通過出来ずに血管を詰まらせたり、血管壁を傷つけたりする可能性が考えられる。そのため、赤血球の変形能の低下が血流障害等の様々な疾患の一因となっていると考えられ、赤血球の変形能に関する研究が数多く報告されている。しかし、赤血球の変形能という用語には、物理量として明確な定義がされておらず⁽²⁾、赤血球の物性値の変化が変形能に及ぼす影響について定量的な評価が十分になされているとは言い難い。そこで本研究では、血流中の赤血球の変形を純粋な力学現象として扱い、赤血球の変形能を定量的に評価する指標を開発し、赤血球の物性値の変化がその指標に与える影響を明確にすることを目的とする。

近年、半導体微細加工技術を応用して作製した微小流路等を用いた生体外実験が盛んに行われ、観測機器の進歩も伴い、有用な研究結果も数多く報告されている。本研究室においても、シリコン基盤上等に作製したマイクロチャンネル内に赤血球を流し、その変形挙動を観察する実験⁽³⁾⁻⁽⁵⁾を行っている。また、顕微鏡下でマイクロピペットとマイクロマニピュレータを用いて赤血球に単軸引っ張りを与え、引っ張りから解放された赤血球の形状回復過程を観察する実験⁽⁶⁾も行っている。しかし、いずれの実験においても血液試料の取り扱いが難しく、また個体差や保存状態に伴う結果のばらつきや再現性の悪さ等、未だ多くの課題を抱えている。

一方で、計算機の飛躍的な性能向上により、大規模な計算が可能となってきたため、血流のシミュレーションも数多くなされている。一般に、大動脈などの太い血管内の血流のシミュレーションにおいては、赤血球が混在しても単相流として扱うことが多い。しかし、毛細血管等の赤血球の直径と同程度の内径を持つ微小流路内を通過する血流のシミュレーションにおいては、赤血球の流路幅に対する割合が大きいため赤血球の存在は無視出来ず、また赤血球の変形により生じる流れも考慮する必要がある。すなわち、赤血球の移動・変形と周囲の血漿及び赤血球内部の溶液の流れの連成現象として取り扱う必要がある。このような流体・弾性体連成現象の解析は、流体力学と材料力学の両方の専門知識を必要とするため、学術的にも非常に興味深い対象であり、数多くの関連研

究が報告されているが、その複雑さから現象の完全な解明には至っていないのが実情である。

本研究では、マイクロチャンネルを通過する赤血球及び単軸引っ張りを受ける赤血球の変形挙動を、二次元数値シミュレーションにより再現する。その際、赤血球の移動・変形と血漿・赤血球内部溶液流れとの連成解析手法としては、Immersed boundary 法⁽⁷⁾を用いる。また赤血球の物性値の変化が赤血球の変形動態に及ぼす影響を調べるため、赤血球内部溶液の粘度や赤血球膜のヤング率を変化させた場合についても数値シミュレーションを行い、健全な赤血球を想定した結果と比較する。

本論文の構成は以下のようになっている。まず血液と赤血球に関する一般的な知見について第2章で述べ、続く第3章では、数値シミュレーションにより赤血球の変形挙動を再現するにあたり、用いる計算手法及びモデル化について述べる。第4章では、マイクロチャンネルを使った赤血球変形能に関する実験の概要と、その実験を模擬した数値シミュレーションについて述べる。第5章では、マイクロピペットを使って赤血球に単軸引っ張りを与える実験の概要と、その実験を模擬した数値シミュレーションについて述べる。最後に、第6章で各章の要約と結論を述べる。

参考文献

- (1) 菅原基晃、前田信治、血液のレオロジーと血流、コロナ社、2003
- (2) 上坂伸宏、塩栄夫、赤血球の変形能—方法論の変遷をめぐって、日本バイオレオロジー学会誌(B&R)、18(1)、pp. 12-22、2004
- (3) 田地川勉、大場謙吉、樋口勝啓、榎原千礼、マイクロチャンネルアレイを用いた毛細血管中の赤血球の挙動と変形能に関する生体外実験、可視化情報学会論文集、Vol. 25、No. 12、pp. 84-91、2005
- (4) 田地川勉、大場謙吉、大野貴也、今村祐也、マイクロチャンネルを用いた赤血球形状回復能の計測と評価、日本機械学会 2008 年度年次大会講演論文集(6)、pp. 29-30、2008
- (5) 村西史哉、久保田麻紀、田地川勉、大場謙吉、マイクロチャンネルを用いたヒト赤血球の形状回復に関する時定数の測定—脂質二重膜の硬さと内部液体の粘度が及ぼす影響—、第34回日本バイオレオロジー学会年会プログラム・抄録集、p. 77、2011
- (6) 新池谷崇、郡慎平、田地川勉、大場謙吉、単軸引っ張りから解放されたヒト赤血球の形状回復に関する時定数の測定—変形様式が時定数に及ぼす影響—、第34回日本バイオレオロジー学会年会プログラム・抄録集、p. 78、2011
- (7) C. S. Peskin, The immersed boundary method, Acta Numerica, pp. 1-39, 2002

第2章 血液と赤血球

2-1 緒言

血液や赤血球の研究において、その力学的特性だけでなく、血液中に混在する物質の化学的、薬学的反応や、体内の組織と血液との間の生理学的やり取り等、多くの分野の専門知識を必要とする。本研究では、血液や赤血球について力学的観点から調べることを目的とする。本章では、血液と赤血球の一般的な知見について力学的特性に重点を置いて述べる。また、赤血球の変形能に関する先行研究について簡単に触れる。

2-2 血液の構成⁽¹⁾⁻⁽⁵⁾

図2-1に血液の成分構成の概略図を示す。なお体内においてはこれらの成分は不規則に入り混じっているが、それぞれの密度の違いから、遠心分離することによって図2-1に示すような層状に分離する。

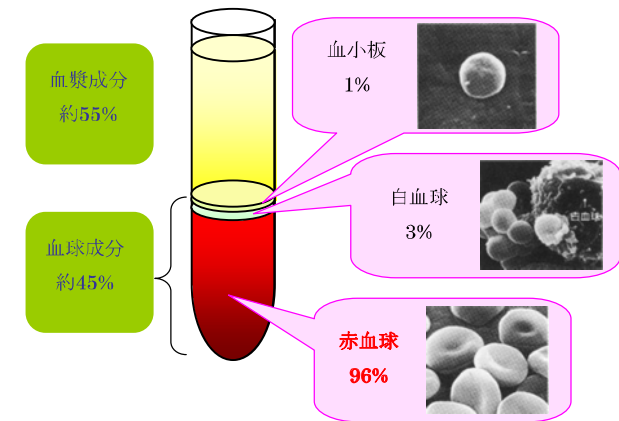


図 2-1 血液の成分

成人の血液量は約 5 L であり、血液は有形成分（血球成分）と液体成分（血漿成分）で構成された懸濁液である。体積分率（ヘマトクリット、Hct ; Hematocrit）で見ると、約 45% が血球成分、約 55% が血漿成分である。

血球成分の内訳は、赤血球（erythrocyte）が約 96%、白血球（leukocyte）が約 3%、残りの約 1% が血小板（platelet）となっている。すなわち血球成分のほとんどは赤血球であり、血液 1 μL 中に約 500 万個存在する。それに対して、白血球は血液 1 μL 中に 5000 ~ 10000 個、血小板は 25 万個存在する。

一方、血液中の液体成分である血漿（plasma）は、密度が 1030 kg/m^3 、粘度が 1.2 cP (=

1.2 mPa·s)の Newton 流体である。また各種電解質と有機物を含み、電解質の主な成分は塩化ナトリウムで、有機物にはタンパク質としてアルブミン、免疫グロブリン、フィブリノーゲンが存在する。

血液の主な役割は、肺から受け取った酸素 (O₂) を各組織に供給し、またかく組織で生成された二酸化炭素 (CO₂) を肺まで運ぶことである。その他、血液は胃腸で消化した栄養物を組織に運び、気体状でない代謝老廃物を腎臓から排泄する働きなどもする。

2-3 血液のレオロジー特性^{(1),(4)}

血液は、粘度がずり速度に依存する非 Newton 流体である。液体成分である血漿自体は Newton 流体であるが、赤血球等の有形成分の存在により、血液全体としては非 Newton 性を示すため、見かけの粘度を粘性の指標として用いる。図 2-2 に示すように、高ずり速度領域では血液の粘度は低下する。これは赤血球が楕円板状に変形し、流線に平行に配位することによって流動抵抗を減らすためである。一方、低ずり速度領域では、血液の粘度は増加する。これは赤血球と高分子の血漿タンパク質とが相互作用して赤血球の集合体 (連銭) を形成し、流線を乱して流動抵抗を大きくするためである。したがって、高分子タンパク質を除いて赤血球集合の起こらない条件を設定すれば、粘度は低下する。

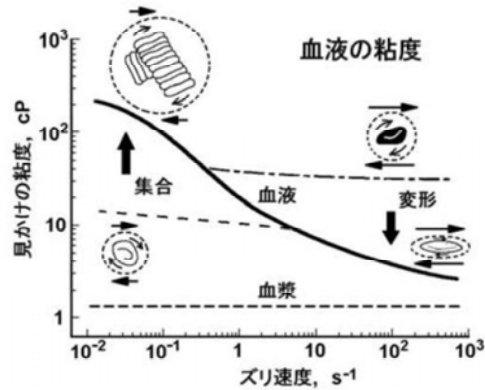


図 2-2 血液粘度のずり速度依存性⁽¹⁾

静止状態において健全な血液は、単一の赤血球と小さな赤血球集合体から構成されたある一定の構造を維持している。この構造は外力を加えることによって破壊される。このような血液の構造を破壊するのに要する外力を降伏値といい、血液が粘弾性のある液体であることを示している。ずり速度とずり応力の関係から降伏値を解析するのに適している理論式として、次式で表される Casson の式がある。

$$\sqrt{\tau} = k_0 + k_1 \sqrt{\dot{\gamma}} \quad (2-1)$$

ここに k_0 、 k_1 は正の定数である。上式を書き直すと、

$$\sqrt{\dot{\gamma}} = \frac{\sqrt{\tau} - k_0}{k_1} \quad (2-2)$$

となり、さらに

$$f_c = k_0^2, \quad \eta_c = k_1^2 \quad (2-3)$$

で定義される正の定数 f_c 、 η_c を導入すると、式(2-1)は、

$$\sqrt{\dot{\gamma}} = \frac{\sqrt{\tau} - \sqrt{f_c}}{\sqrt{\eta_c}} \quad (2-4)$$

となる。ここで f_c は Casson 降伏値と呼ばれ、応力の次元を持つ。また η_c は Casson 粘度と呼ばれ、粘度の次元を持つ。

2-4 赤血球の構造⁽¹⁾⁻⁽⁷⁾

赤血球は、血液中に最も多く含まれる血球成分であり、全血 1 mm³ 中に成人男子で約 5×10^6 個、女子で約 4.5×10^6 個存在する。またその比重は 1.089~1.097 である。なおヒト赤血球には細胞核がないため、分裂することなく、骨髄中に存在する造血幹細胞が分化して造られる。ヒトの赤血球は約 120 日の寿命を持ち、老化した赤血球は脾臓に取り込まれ、そこでマクロファージという食細胞によって壊される。

赤血球は、図 2-3 に示すように、等張液中では中央部が凹んだ両凹円板形状を示す。その大きさは同一被験者でも分布するが、一般的に直径が約 8 μm、厚さは中央部で約 1 μm、辺縁部で約 2 μm であり、表面積は約 160 μm²、容積は約 90 μm³ である。

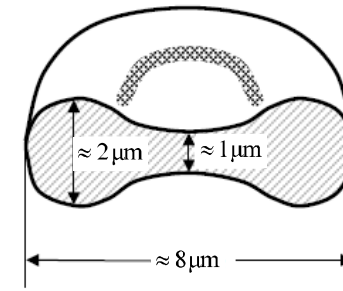


図 2-3 赤血球の形状⁽⁶⁾

赤血球は、非常に薄い膜 (赤血球膜、erythrocyte membrane) でヘモグロビン (Hb ; Hemoglobin) 溶液を内包した構造を持つ。赤血球膜の微細構造は、図 2-4 に示すように、脂質二重膜と細胞骨格タンパク質等からなる複雑な構造であるが、赤血球膜としては脂

質二重膜を指すことが多い。この赤血球膜は、陽イオンはほとんど通過しないが陰イオンはよく通過するという性質を有する。また、赤血球膜の質量は、赤血球全体の質量の約3%に過ぎない。一方、赤血球膜の厚さは、脂質二重膜がおよそ分子2個分であり、数nm～数十nm程度であるとされるが、直接測定が困難であるため、明確な値は示されていない。

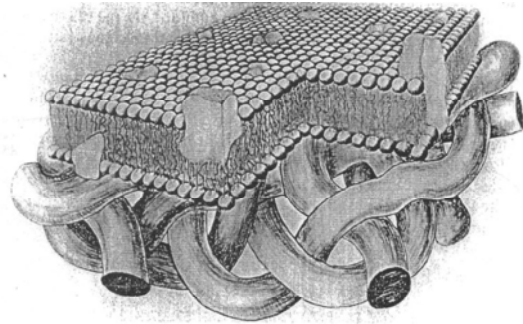


図 2-4 赤血球の表面の構造⁽⁵⁾

赤血球の形状は、浸透平衡状態にある等張液中では両凹円板形状であるが、浸透圧の変化によって変化する。低張液に晒されると、図 2-5 のように膨潤して球形となる。さらに浸透圧を下げると膜が破れて、内部の Hb 溶液が流出する。これを溶血⁽¹⁾という。また、溶血した赤血球を再び等張液に晒すと、元の両凹円盤形状に戻る。この状態を赤血球ゴースト（ゴースト赤血球、あるいは単にゴースト）と呼ぶ。この赤血球ゴーストは、膜の性質は元の赤血球と同じであるが、内部の溶液が異なる。体内で生成される赤血球ゴーストの内部は、主に血漿で満たされている。

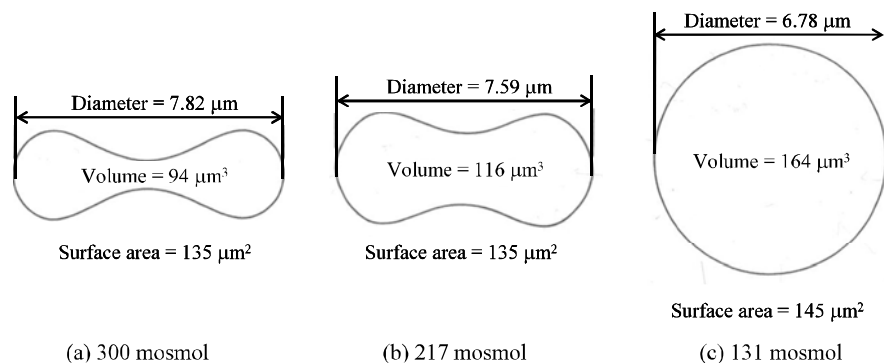


図 2-5 低張液中の赤血球形状⁽⁵⁾

2-5 赤血球の役割^{(1),(3),(4)}

赤血球の主な機能は、酸素ならびに二酸化炭素の輸送である。酸素の輸送に関わるヘモグロビンは、赤血球周囲の酸素分圧に依存して、酸素と可逆的に反応する。酸素分圧が高い肺では、ヘモグロビンは酸素と結合する。1分子のヘモグロビンに対して4分子の酸素が結合するので、血液100 mLは約20 mLの酸素を含んでいることになる。この血液が酸素分圧の低い末梢組織を流れると、ヘモグロビンから酸素が解離して組織に供給される。組織に供給される酸素量は、組織の酸素分圧に依存するが、全身平均すると安静時で血液100 mLあたり5 mLの酸素を供給している。一方、二酸化炭素の輸送にも赤血球が大きな役割を果たしている。組織では二酸化炭素分圧が高いので、組織から血漿、そして赤血球内に拡散し、その約70%は赤血球内に依存する炭酸脱水酵素の働きで重炭酸イオンに転換され、赤血球膜に依存する輸送タンパク質によって、血漿中にも分配、輸送され、約20%はヘモグロビンのアミノ基と結合して、カルバミノヘモグロビンを形成して輸送される。二酸化炭素は血液に対する溶解度が高いので、残りの約10%は物理的に溶解した状態で輸送される。

2-6 赤血球の変形能の評価指標

赤血球の変形能を定義する物理量は一般的に定義されておらず⁽²⁾、各研究においてそれぞれ独立に赤血球の変形能の良し悪しを評価する指標を用いている。中でも比較的よく使われている変形能の評価指標を列挙する。

- ・ 表面積と体積との比（比表面積）⁽¹⁾

同一体積の物体では表面積の大きい方が変形しやすい。すなわち同一体積において、表面積が最小となる球形では変形しにくく、表面積が大きくなる両凹円盤形状の方が変形しやすいことを示す。ただしこの指標では、赤血球が体積と表面積を一定に保ったまま変形する場合については評価出来ない。

- ・ 変形指数

DI (Deformation Index) とも呼ばれる。主にレオスコープ法等^{(8),(9)}で用いられている。せん断応力等によって図 2-6 のように楕円板状に変形した赤血球の長軸と単軸の長さ d_x 、 d_y から、変形指数 DI は次式で求められる。

$$DI = \frac{d_x - d_y}{d_x + d_y} \quad (2-5)$$

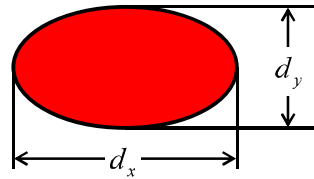


図 2-6 楕円板状に変形した赤血球の模式図

この指標の問題点としては、 DI の値自体に物理的な意味があまりない点が挙げられる。また DI の定義についても、次式のようにアスペクト比で定義している場合もあり⁽¹⁰⁾、赤血球変形能の明確な指標としては使い難い。

$$DI = \frac{d_x}{d_y} \quad (2-6)$$

・ 形状回復時定数

赤血球が変形状態から初期の形状に回復するのに要する時間で形状回復能を定量的に評価する。主にマイクロチャンネル法⁽¹¹⁾⁻⁽¹³⁾やマイクロピペット法^{(14),(15)}等で用いられる。粘弾性体の理論モデル^{(5),(12),(13)}から赤血球の物性値の変化を反映することが裏付けられており、赤血球の動的な変形における評価法としては非常に有用であると考えられる。問題点としては、ある瞬間の形状だけでなく、連続的に一つの赤血球を観察し続ける必要があり、測定に労力と時間がかかる点が挙げられる。

参考文献

- (1) 菅原基晃、前田信治、血液のレオロジーと血流、コロナ社、2003
- (2) 上坂伸宏、塩栄夫、赤血球の変形能—方法論の変遷をめぐって、日本バイオレオロジー学会誌(B&R)、**18**(1)、pp.12-22、2004
- (3) 水上茂樹、赤血球の生化学、東京大学出版会、1977
- (4) 岡小天、バイオレオロジー、裳華房、1974
- (5) Y. C. Fung, Biomechanics Mechanical Properties of Living Tissues, Springer-Verlag, 1993
- (6) 杉野慎、赤血球の変形に関するモデリング、高知工科大学卒業論文、2001
- (7) E. A. Evans, R. Skalak, MECHANICS AND THERMODYNAMICS OF BIOMEMBRANES, CRC, 1980
- (8) 橋本成広、疋田伸治、笹田直、せん断流中の赤血球の変形（平行円板型レオスコープによる変形指数評価）、日本機械学会論文集 A 編、59 巻、567 号、pp. 2795-2799、1993
- (9) T. M. Fischer, ON THE ENERGY DISSIPATION IN A TANK-TREADING HUMAN RED BLOOD CELL, Biophysical Journal, **32**, pp. 863-868, 1980
- (10) Kousuke Tsukada, Eiichi Sekizuka, Chikara Oshio, Haruyuki Minamitani; Direct

Measurement of Erythrocyte Deformability in Diabetes Mellitus with a Transparent Microchannel Capillary Model and High-Speed Video Camera System, Microvascular Research, **61**(3), pp. 231-239, 2001

- (11) 田地川勉、大場謙吉、樋口勝啓、榊原千礼、マイクロチャンネルアレイを用いた毛細血管中の赤血球の挙動と変形能に関する生体外実験、可視化情報学会論文集、Vol. 25、No. 12、pp. 84-91、2005
- (12) 田地川勉、大場謙吉、大野貴也、今村祐也、マイクロチャンネルを用いた赤血球形状回復能の計測と評価、日本機械学会 2008 年度年次大会講演論文集(6)、pp. 29-30、2008
- (13) 村西史哉、久保田麻紀、田地川勉、大場謙吉、マイクロチャンネルを用いたヒト赤血球の形状回復に関する時定数の測定 —脂質二重膜の硬さと内部液体の粘度が及ぼす影響—、第 34 回日本バイオレオロジー学会年会プログラム・抄録集、p. 77、2011
- (14) R. M. Hochmuth, P. R. Worthy, E. A. Evans, RED CELL EXTENSIONAL RECOVERY AND THE DETERMINATION OF MEMBRANE VISCOSITY, Biophysical Journal, **26**, pp. 104-114, 1979
- (15) 新池谷崇、郡慎平、田地川勉、大場謙吉、単軸引張から解放されたヒト赤血球の形状回復に関する時定数の測定 —変形様式が時定数に及ぼす影響—、第 34 回日本バイオレオロジー学会年会プログラム・抄録集、p. 78、2011

第3章 赤血球の変形を考慮した血流の二次元数値シミュレーション

3-1 緒言

毛細血管内の血流やマイクロチャンネル内を通過する血流のように、微小流路を通過する血流において赤血球の存在は無視出来ない。赤血球は一般に優れた変形能を有しており、血流中の赤血球はその位置や姿勢・形状が時々刻々と変化するため、数値シミュレーションの際には赤血球の変形により生じる流れを考慮する必要がある。すなわち、赤血球の移動・変形と赤血球膜内外の流れ場との連成問題を取り扱い必要がある。本章では、この連成問題を解くために用いた手法について述べる。

3-2 Immersed Boundary 法⁽¹⁾

血漿流と赤血球の変形の流体 - 弾性体連成現象を取り扱う手法として、本研究では Peskin によって開発された Immersed boundary 法（埋め込み境界法、IB 法）を用いる。この IB 法では、流体中に存在する弾性体の境界を流体に作用する外力として表現する。すなわち、流体から受ける力によって弾性体は変形し、その反作用が流体に作用する外力として扱うことで流体解析と弾性体の変形を連成させる。IB 法においては弾性体の形状と流体の計算領域の計算メッシュは独立しており、弾性体の変形に合わせて計算領域の再分割（リメッシュ）をする必要がなく、計算コストが比較的低いことが利点として挙げられる。

IB 法では一般に、弾性体の境界上の節点が流体の計算点と一致しない。ここで、弾性体の境界上の節点に粘着条件を適用すると、弾性体の境界上のある一点と同一点上の流体の流速が、その弾性体の境界上の点の流速となる。従って、周囲の流体の速度場から内挿して、流体の計算点上にない任意の点での流速を求めることが出来る。弾性体の境界上の点の流速の内挿は、デルタ関数 $\delta(x)$ を用いて次式で表せる。

$$U(X) = \int u(x) \delta(x - X) dx \quad (3-1)$$

ここに x 、 u は流体の計算点での座標及び流速であり、 X 、 U は弾性体の境界上の点の座標及び流速である。また、弾性体の境界 s 上の点で発生する変形に対する反作用力 F は、次式を使って単位体積の流体に作用する外力 f に分配する。

$$f(x) = \int \frac{dF(X)}{ds} \delta(x - X) ds(X) \quad (3-2)$$

上式(3-1)、(3-2)を離散化すると、それぞれ以下ようになる。

$$U(X_i) = \sum_j u(x_j) \delta_i(x_j - X_i) h^2 \quad (3-3)$$

$$f(x_j) = \sum_i F(X_i) \delta_i(x_j - X_i) \quad (3-4)$$

ここに h は一様な計算格子の間隔であり、式中の添え字 i は弾性体境界上の節点番号 (i

$= 1, 2, 3, \dots, n_s$) であり、添え字 j は流体の節点番号 ($j = 1, 2, 3, \dots, n_n$) である。ただし n_s は弾性体境界の分割数、 n_n は計算流路の全節点数である。また $\delta_i(x)$ は、次式で表される近似デルタ関数である。

$$\delta_i(x) = d(x)d(y) \quad (3-5)$$

$$d(r) = \begin{cases} \frac{1}{4h} \left(1 + \cos \frac{\pi r}{2h}\right) & (|r| \leq 2h) \\ 0 & (|r| > 2h) \end{cases} \quad (3-6)$$

ここで r は、弾性体上のある節点と流体のある計算点との x または y 方向の距離を表している。式(3-6)をグラフ化すると図 3-1 のような曲線が得られる。図 3-1 に示す通り、弾性体上のある節点から格子間隔 h の二倍以上離れた節点の値は無視され、距離に近い節点ほど重みを増すように設定されている。また近似デルタ関数は、あくまでデルタ関数を数値計算のために均したものであり、デルタ関数と同様に r で積分すると 1 になる。すなわち、 $d(r)$ の曲線と r 軸で囲まれた面積が 1 になる。この近似デルタ関数を重み関数として流速の内挿計算及び力の分配計算に用いると、弾性体上のある一点と影響を及ぼし合う流体の計算点は、図 3-2 に示すような $4h \times 4h$ の範囲にある。

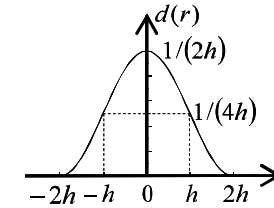


図 3-1 近似デルタ関数

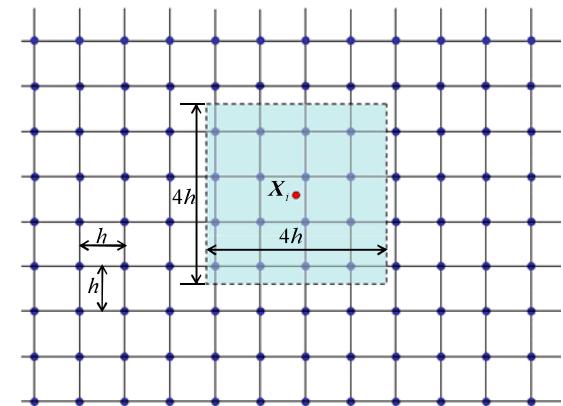


図 3-2 一様格子状の計算点と弾性体上の節点

一方、二次元計算のために成分表記すると、

$$\mathbf{u} = (u, v), \mathbf{U} = (U, V), \mathbf{f} = (f_x, f_y), \mathbf{F} = (F_x, F_y) \quad (3-7)$$

より、式(3-3)、(3-4)はそれぞれ以下ようになる。

$$U_i = \sum_{j=1}^{n_m} u_j d(x_j - X_i) d(y_j - Y_i) h^2 \quad (3-8)$$

$$V_i = \sum_{j=1}^{n_m} v_j d(x_j - X_i) d(y_j - Y_i) h^2 \quad (3-9)$$

$$f_x|_i = \sum_{j=1}^{n_m} F_x|_j d(x_j - X_i) d(y_j - Y_i) \quad (3-10)$$

$$f_y|_i = \sum_{j=1}^{n_m} F_y|_j d(x_j - X_i) d(y_j - Y_i) \quad (3-11)$$

3-3 赤血球モデル

実際の赤血球は両凹円盤形状をしているが、今回は二次元計算を行うので、その形状を実験時に観測される投影形状である円形で表現する。また実際の赤血球膜は複雑な構造を持つが、今回は簡略化のため、赤血球膜の弾性特性のみを考慮することにする。なお、実際の赤血球膜で測定されている曲げ剛性や粘性は非常に小さいため、弾性のみに着目することは妥当であると考えられる。

図 3-3 に本研究で用いた赤血球の二次元力学モデルの模式図を示す。

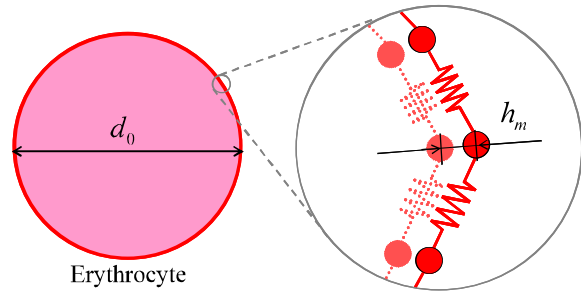


図 3-3 赤血球の二次元力学モデル

初期形状を直径 $d_0 = 8 \mu\text{m}$ の円形に配置した節点群 ($n_s = 200$) で表現し、各節点間を次式で表される力を発生するように線形バネで接続した。

$$\mathbf{F} = K \frac{l - l_0}{l_0} \mathbf{e} \quad (3-12)$$

ここに、 l は赤血球膜上の節点間の距離であり、 l_0 はその初期値を表す。また \mathbf{e} は赤血球膜に沿った方向の単位ベクトルを表し、線形バネの比例定数 K を次式で与えた。

$$K = E h_m \quad (3-13)$$

ただし E は赤血球膜のヤング率であり、 h_m は膜厚を示す。また図 3-3 に示すように、同じ線形バネで接続した節点群を膜厚 h_m 分内側にも配することで赤血球膜の二重膜構造を模擬した。これに伴い、次式で与えられる曲げ剛性 K_b ⁽²⁾ が赤血球に付加されることになると思われる。

$$K_b = \frac{K h_m^2}{2} \quad (3-14)$$

本研究では、南谷らの AFM による赤血球膜のヤング率の測定結果⁽³⁾ から $E = 0.1 \text{ MPa}$ を健常な値とした。また $h_m = 5 \text{ nm}$ としたが、膜を二重化しているので式(3-13)の K は半値ずつ内側と外側のバネの両方に与えた。 K_b については、式(3-14)より $10^{-20} \sim 10^{-21} \text{ N}\cdot\text{m}$ のオーダーであり、赤血球の実測値のオーダーの $10^{-19} \text{ N}\cdot\text{m}$ ^{(2),(4)} と比べて 1~2 桁小さい値となっている。よって、式(3-14)より得られた値はあくまで参考値である。

3-4 基礎式

赤血球とその周囲の血漿の流れ場の解析における基礎式は以下の通りである。血漿及び赤血球内部の Hb 溶液は非圧縮の Newton 流体であるとし、質量保存則より次式で示される連続の式が導かれる。

$$\nabla \cdot \mathbf{u} = 0 \quad (3-15)$$

また毛細血管や MC 内での流れは一般に Reynolds 数が低く、粘性が支配的である。そこで、一般的な Navier-Stokes 方程式から、非線形項である慣性項（移流項、対流項）を無視して、次式で表される Stokes 方程式を用いた。

$$\rho \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} = -\nabla p + \nabla \cdot [\mu (\nabla \mathbf{u} + (\nabla \mathbf{u})^T)] + \mathbf{f} \quad (3-16)$$

式(3-16)中の外力項 \mathbf{f} に、赤血球膜の変形により生じる外力を与えることで、IB 法に基づく赤血球膜の移動・変形と血流の連成解析を行った。また粘度 μ については、後述する手法で赤血球内部の流体要素に対してのみ局所的に赤血球膜の外側の流体要素と異なる値を与えるため、 μ は空間的に一定ではない。そのため、式(3-16)において μ の空間微分項を考慮している。

本論文では二次元計算を行うので、式(3-15)及び(3-16)は成分毎に表記すると以下のように表される。

$$\frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\partial v}{\partial y} = 0 \quad (3-17)$$

$$\rho \frac{\partial u}{\partial t} = -\frac{\partial p}{\partial x} + \frac{\partial}{\partial x} \left(2\mu \frac{\partial u}{\partial x} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left[\mu \left(\frac{\partial u}{\partial y} + \frac{\partial v}{\partial x} \right) \right] + f_x \quad (3-18)$$

$$\rho \frac{\partial v}{\partial t} = -\frac{\partial p}{\partial y} + \frac{\partial}{\partial x} \left[\mu \left(\frac{\partial v}{\partial x} + \frac{\partial u}{\partial y} \right) \right] + \frac{\partial}{\partial y} \left(2\mu \frac{\partial v}{\partial y} \right) + f_y \quad (3-19)$$

一方、赤血球に対しては、粘着条件を次式で与えた。

$$\frac{d\mathbf{X}}{dt} = \mathbf{U} \quad (3-20)$$

すなわち、赤血球膜上の節点 \mathbf{X}_i の単位時間ステップ Δt における変位量 $\Delta \mathbf{X}_i$ は、

$$\Delta \mathbf{X}_i = \mathbf{U}_i \Delta t \quad (3-21)$$

で与えられる。ただし、 \mathbf{U}_i は赤血球膜の周囲の流体の速度場から、式(3-3)のように近似デルタ関数を用いて内挿した赤血球膜上の節点 \mathbf{X}_i での流速である。また、

$$\mathbf{F} = \mathbf{F}(\mathbf{X}) \quad (3-22)$$

として、赤血球膜上で作用する力を定義した。なお、赤血球膜上で粘着条件を課しているため、赤血球内部の溶液の出入りはない。これにより、非圧縮の条件である赤血球の体積一定（二次元では面積一定）の条件が自動的に満足される。

3-5 赤血球内外の識別方法

実際の赤血球の内部はヘモグロビン（Hb）溶液で満たされており、その物性をシミュレーションにおいて考慮するには、赤血球の内部にある節点と外部にある節点を識別する必要がある。ただし、節点自体は計算領域上に固定され不変であるのに対し、赤血球は時々刻々とその位置や姿勢・形状を変化するため、計算領域中で赤血球の内部となる節点は一般に時々刻々と変化する。そのため、赤血球の移動・変形に追従して赤血球の内外を随時識別する必要がある。ここでは以下のような手法を用いて赤血球の内外を判定した。

図 3-4 に赤血球の内外判定プロセスの模式図を示す。

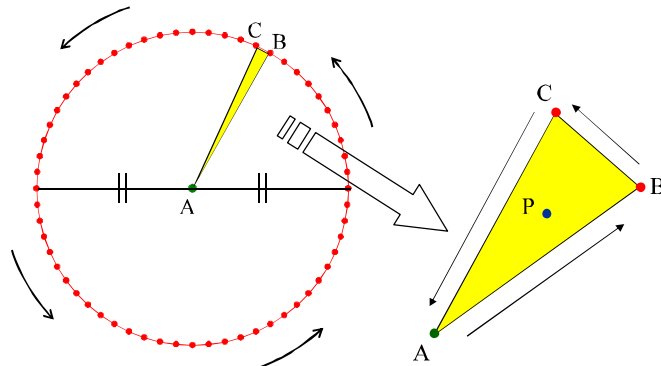


図 3-4 赤血球膜内部の判定

まず赤血球膜上の点に加えて、確実に膜内部にある点 A を、流体要素とは無関係に考える。ここでは、向かい合う二点の中点を取る。次に、赤血球膜上の点 B と、その隣の点 C をとり、 $\triangle ABC$ を形成する。このとき、慣例に倣って、点 B, C の順番は常に反時計回

りになるようにとると、 $A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow A$ は常に反時計回りであり、 $\triangle ABC$ の各辺のベクトル $\overline{AB}, \overline{BC}, \overline{CA}$ を定義すると、

$$\overline{AB} \times \overline{BC} \geq 0 \quad \cap \quad \overline{BC} \times \overline{CA} \geq 0 \quad \cap \quad \overline{CA} \times \overline{AB} \geq 0 \quad (3-23)$$

が成り立つ。この $\triangle ABC$ は明らかに赤血球膜内部の領域の一部である。従って、 $\triangle ABC$ の内部は赤血球膜の内部であるので、流体要素中の任意の点 P が、この $\triangle ABC$ の内部かどうかをまず判断する。点 P が $\triangle ABC$ の内部にあるとき、 $P \rightarrow A \rightarrow B \rightarrow P$ 、 $P \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow P$ 、 $P \rightarrow C \rightarrow A \rightarrow P$ が全て反時計回りである。すなわち、点 P から $\triangle ABC$ の各頂点に向かうベクトル $\overline{PA}, \overline{PB}, \overline{PC}$ を定義すると、

$$\overline{PA} \times \overline{AB} \geq 0 \quad \cap \quad \overline{PB} \times \overline{BC} \geq 0 \quad \cap \quad \overline{PC} \times \overline{CA} \geq 0 \quad (3-24)$$

を満足するとき、点 P は $\triangle ABC$ の内部である。このことを模式的に示すと、図 3-5 のようになる。ここで等号を認めているのは、点 P が $\triangle ABC$ の辺上にある場合も想定しているからである。（ $\triangle ABC$ の辺上も、赤血球膜内部である。）点 B, C を順番に隣にずらしていき、赤血球膜上を一周するまで同様の内外判定を行えば、赤血球膜内部の全領域を網羅することが出来る。つまり、点 P がいずれかの $\triangle ABC$ の内部であれば、赤血球膜内部の点として扱う。

この判定を流路全域の流体要素に対して行う（点 P を変化させる）ことにより、赤血球膜内部の点を全て割り出す。すなわち、流路上の全領域を Ω 、赤血球膜の内部の領域を Ω_m 、赤血球膜の外部（血漿）の領域を Ω_{out} 、ある $\triangle ABC$ の内部を Ω_i とすると、

$$\Omega \supset \Omega_m \supset \Omega_i, \quad \Omega \supset \Omega_{out}, \quad \Omega = \Omega_m + \Omega_{out} \quad (3-25)$$

$$\Omega_m = \sum_{i=1}^{n_s} \Omega_i \quad (3-26)$$

ただし、 n_s は赤血球膜上の節点の総数である。点 A, B, C は毎ステップ更新されるので、赤血球膜の移動・変形に追従して、赤血球膜の内外の判定が可能である。

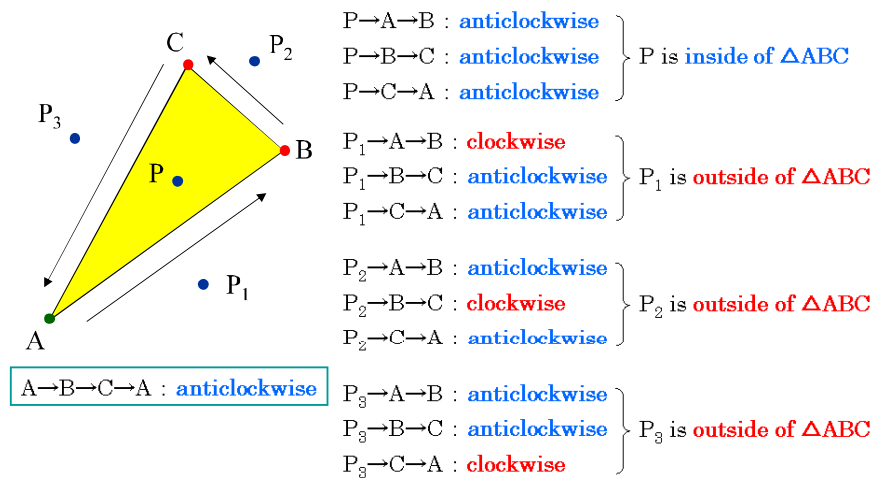


図 3-5 点 P が $\triangle ABC$ の内部かどうかの判別

以上の手順を整理すると、説明の都合上、厳密には一部実際のプログラムと順序が異なるが、大まかには次の通りである。

- ① 赤血球膜の形状を反時計回りに並べた点群で与える。
- ② 確実に赤血球膜内部にある点 A を定める。
- ③ 点 A と赤血球膜上の点 B 及びその次の点 C で $\triangle ABC$ を構成する。
- ④ 流体要素中の点 P を考える。
- ⑤ $\triangle PAB$ 、 $\triangle PBC$ 、 $\triangle PCA$ の頂点が全て反時計回りなら、 $\triangle ABC$ の内部とする。
- ⑥ 点 A を共有し、点 B, C を反時計回りに進めて同様の判定を行う。
- ⑦ 点 P がいずれかの $\triangle ABC$ の内部であれば、点 P は赤血球膜内部とする。
- ⑧ 点 P を順次変更し、全ての流体要素で同様の判定を行う。(⑤～⑧を繰り返す。)

結局、この内外判定アルゴリズムでは、赤血球膜の内部の簡易的な要素の再分割を毎ステップ行っていることになり、IB法の利点を多少相殺している。しかし、赤血球膜内部の点は点 A の一点のみなので、然程手間のかかるものではない。また、流路全域のリメッシュと違い、この判定時に構築した赤血球膜内部の要素を記憶しておく必要はなく、IB法の長所は健在である。今回使用した赤血球膜の場合、膜を表す節点の総数は $n_s = 200$ であり、一時的に形成される $\triangle ABC$ も 200 個しかないので、流路全域の要素を再分割することに比べて遥かに計算量が少なく済む。また仮に $\triangle ABC$ が歪になったとしても、流体の解析には影響を及ぼさないので、解の発散を誘発することは無い。ただし、赤血球膜の内部の要素の分割が多少粗いため、扱える形状に多少の制限があり、赤血球膜が異

常な変形をした場合、上手く識別できない可能性がある。すなわち、いずれかの $A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow A$ が時計回りになってしまうような形状は取り扱えない。しかし、このような形状は、発生すること自体が不自然な状態であるので、実用上の問題は無い。もしこのような形状でも赤血球膜内外の判定をしたい場合は、膜内部領域を点 A と関係なく三角形要素に分割し、各要素について同様の判定を行えば取り扱えるが、その分、計算量の飛躍的な増大を招くことになる。

参考文献

- (1) C. S. Peskin, The immersed boundary method, Acta Numerica, pp. 1-39, 2002
- (2) 菅原基晃、前田信治、血液のレオロジーと血流、コロナ社、2003
- (3) 南谷晴之、川村友美、塚田孝祐、飯島敦彦、関塚永一、大塩力、原子間力顕微鏡による赤血球弾性の計測、電気学会論文誌 C、122-C、No.9 (2002)、pp. 1663-1671
- (4) R.E.Waugh, R.M.Hochmuth; Mechanics and Deformability of Hematocytes, Biomedical Engineering Fundamentals, CRC, 60_1-60_13, 2006

第4章 マイクロチャンネルを通過する赤血球の変形過程に関する 二次元数値シミュレーション

4-1 緒言

本研究室では、図4-1に示すようなマイクロチャンネル（MC）アレイを作製し、毛細血管内を通過する赤血球の生体外模擬実験を行ってきた。MCアレイは、半導体微細加工技術を用いてシリコン基板またはPDMS（ポリジメチルシロキサン）上に作製された複数のMCで構成されている。MCは、一辺が $5\mu\text{m}$ の正方形断面をもつ長さ $100\mu\text{m}$ の微小流路であり、入り口部及び出口部には血液サンプルの流入出をスムーズにするためにテーパが設けられている。赤血球の平均直径は $8\mu\text{m}$ なので、赤血球はMCを通過する際に流路幅に合わせて変形する。

本章では、このMCに流入した赤血球およびMCから流出した赤血球の変形挙動の観察実験とその実験を模擬した数値シミュレーションについて述べる。

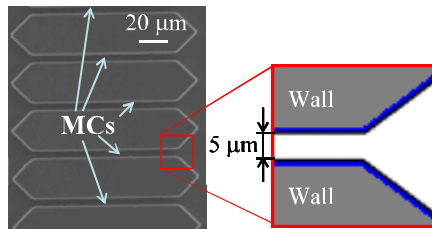


図4-1 マイクロチャンネルアレイ

4-2 マイクロチャンネル法による赤血球の変形過程に関する実験と観察結果⁽¹⁾⁻⁽⁴⁾

実験装置の概略図を図4-2に示す。流路部は、主に鏡面加工されたアルミ平板を貼り付けたMCチップとスライドガラス、コネクタ部品で構成されている。MCチップは図4-3に示すような二つの貫通穴とタンク部、テラス部、MCアレイで構成されており、スライドガラスと接着され、一方の貫通穴から流入した血液サンプルはMCアレイを通過してもう一方の貫通穴から流出するようになっている。また赤血球の様子は、高圧水銀ランプを光源として、反射型倒立顕微鏡（株式会社ニコン製、TME300）に接続した高解像度ハイスピードビデオカメラ（株式会社フォトロン製、FASTCAM-MAX 120KC）で撮影した。なお実験時期によって細部が多少異なるが、大まかな構成は同じである。

血液サンプルは、20代の健康成人から採取したヒト血液を遠心分離し、自家血漿やPBS（リン酸緩衝生理食塩水）等で希釈してヘマトクリット（赤血球体積分率、Hct）を下げ、個々の赤血球の挙動が観測できるようにした。

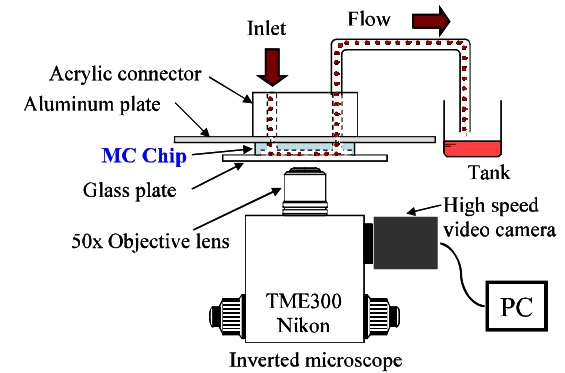


図4-2 実験装置概略図

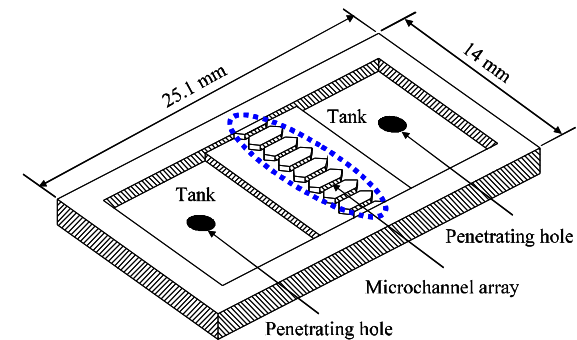


図4-3 マイクロチャンネルチップ

観察結果の一例として、図4-4に10 ms毎の赤血球の様子を示す。図4-4の破線で囲んだ赤血球の挙動に注目すると、MCを通過する赤血球の一連の変形挙動は以下のようにになっている。まず、初期状態（図4-4(a)）ではほぼ円形に見える側面を観察平面に晒した赤血球は、MCの幅に合わせて主流と直角な方向に圧縮されることでMC内に入る（図4-4(a)-(b)）。MC内に入った赤血球の変形は砲弾型に近い形状に収束し、ほぼ一定の輪郭形状と主流方向移動速度を維持して通過する（図4-4(b)-(j)）。やがてMCの端に達すると赤血球はMCから自由空間へ流出し、その形状を回復し始める（図4-4(j)-(k)）。このように、MCにおいて赤血球は観察平面内での変形はしているが、投影面積にほとんど変化がなく、折れ曲がりのような三次元的な大変形は見受けられない。このことから、MCを通過する際の赤血球の変形挙動は二次元でも表現できると考えられる。

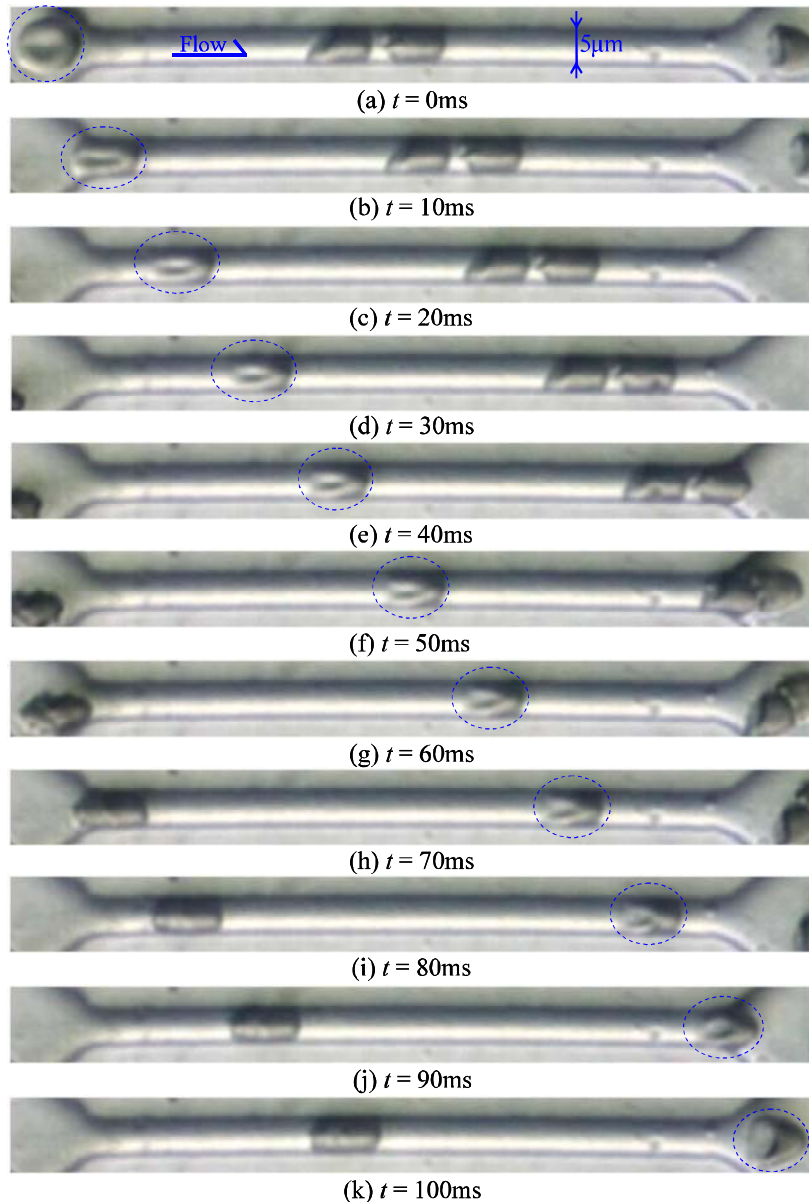


図 4-4 マイクロチャンネルを通過する赤血球の形状変化

また赤血球の中心点を図 4-5 のように内接する長方形の中心点として定義し、その時間変化を調べた。図 4-6 はその結果である。なお図中では初期状態 ($t = 0$ s) での赤血球の中心位置を原点 ($x_c = 0$ μm) としている。図 4-6 から、MC の入り口付近または出口付近に赤血球が位置するタイミング ($t = 0$ s 付近または 100 ms 付近) を除き、グラフの傾きはほぼ一定であり、赤血球は MC 内を主流方向に平均約 1.2 mm/s の一定速度で移動することが分かる。すなわち赤血球は MC 内で等速直線運動していると言える。

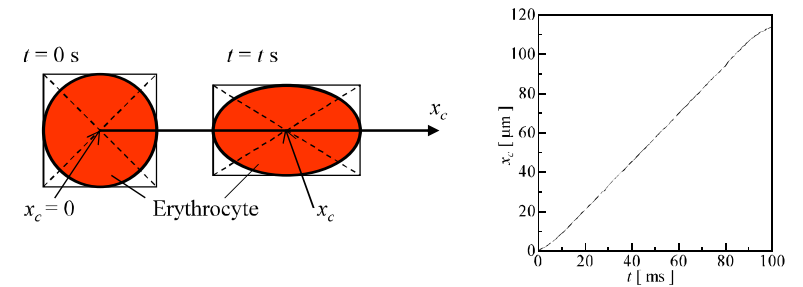


図 4-5 赤血球の中心点 x_c の定義

図 4-6 赤血球の中心点 x_c の時間変化

一方、図 4-4 でも見られたように、赤血球は MC から流出すると元の形状に回復しようとする性質がある。この形状を回復していく期間を赤血球の形状回復過程と呼び、形状回復のし易さを形状回復能と呼ぶことにする。形状回復能は赤血球の変形能の一形態であり、この形状回復能を定量的に評価することで赤血球の変形能を評価することを試みた。

図 4-7 は形状回復過程に着目した赤血球の形状変化の観察結果の一例である。実験装置や方法は先程と同様で、観察領域を MC の出口付近に絞って計測した結果である。図 4-7 から分かるように MC から流出した赤血球は徐々に元の直径を回復していく。このことから、形状回復能は形状回復に要する時間を用いて評価できると考えた。そこでこの形状回復過程を標準的な粘弾性体モデルである Kelvin モデルを使ってモデル化し、その時定数で赤血球の形状回復能の定量的な評価を試みた。

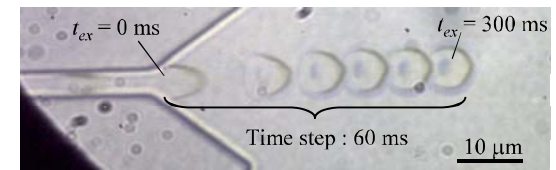


図 4-7 形状回復過程における赤血球の形状変化

Kelvin モデルとして図 4-8 のようなモデルを考える。すなわち、二つのバネ要素 (バ

ネ定数 k_1, k_2) と一つのダンパー要素 (減衰係数 η) からなる三要素モデルに外力 F が作用する状態を考える。

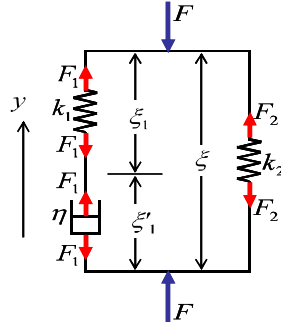


図 4-8 Kelvin モデル

このとき平衡状態からの y 方向の変位を ξ とすると、各要素での力の釣り合いから以下の関係式が得られる。

$$F = F_1 + F_2 \quad (4-1)$$

$$F_1 = k_1 \xi_1 = \eta \dot{\xi}_1 \quad (4-2)$$

$$F_2 = k_2 \xi \quad (4-3)$$

$$\xi = \xi_1 + \xi_1' \quad (4-4)$$

上式を整理すると次の構成方程式が得られる。

$$F + \tau_c \dot{F} = E_R (\xi + \tau_\sigma \dot{\xi}) \quad (4-5)$$

ここに上付きドット(.)は時間による微分を示し、

$$\tau_c = \frac{\eta}{k_1} \quad (4-6)$$

$$E_R = k_2 \quad (4-7)$$

$$\tau_\sigma = \eta \left(\frac{1}{k_1} + \frac{1}{k_2} \right) \quad (4-8)$$

である。

ここで、赤血球が MC 壁から受ける圧縮力を外力 F とする。図 4-9 のように赤血球は MC から流出した瞬間 ($t_{ex} = 0$ s) に圧縮から解放されるので、外力 F は図 4-10 に示すようなステップ関数状に変化すると考えられる。

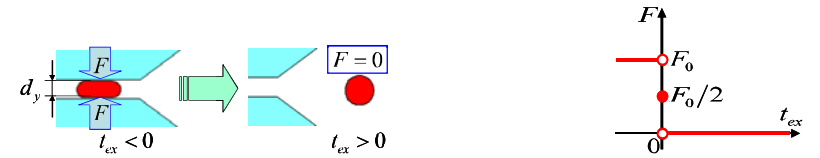


図 4-9 赤血球に作用する外力の変化

図 4-10 外力のステップ関数状の変化

このとき、 $t_{ex} = \infty$ において $F = 0$ 、 $\dot{F} = 0$ であるから、式(4-5)より

$$0 = E_R (\xi + \tau_\sigma \dot{\xi}) \quad (4-9)$$

上式を ξ について解くと、未定定数 C を用いて次式が得られる。

$$\xi = C \exp\left(-\frac{t_{ex}}{\tau_\sigma}\right) \quad (4-10)$$

上式を赤血球の初期直径 d_0 で割ってひずみに直すと、赤血球の y 方向のひずみ ε_y は次式で表される。

$$\varepsilon_y = \alpha \exp\left(-\frac{t_{ex}}{\tau_\sigma}\right) \quad (4-11)$$

ここに、 α は初期条件により決まる定数であり、 τ_σ は一次遅れ系の緩和時間 (時定数) である。式(4-11)より、形状回復過程における ε_y の時間変化は指数減衰曲線を描くことが Kelvin モデルから予測される。また式(4-8)より、Kelvin モデルにおける時定数 τ_σ はダンパーの減衰係数に比例し、バネ定数に反比例する。すなわち τ_σ の値は粘性の増加に伴って大きくなり、剛性の増加に伴って小さくなる傾向があることが言える。

赤血球の形状回復能を定量的に評価するため、図 4-7 のような形状回復過程の観察結果から形状回復時定数を測定する。撮影された各瞬間の画像から赤血球の y 方向の長さ d_y を測定すると、図 4-11 のような結果が得られる。図 4-11 から d_y は次第にある値に収束することが分かる。この収束値が赤血球の変形前の直径であるとみなし、 d_{y0} と定義する。この d_{y0} を使って赤血球の y 方向のひずみ ε_y を次式で定義すると図 4-12 のような結果が得られる。ただし図 4-12 は縦軸を対数表示している。

$$\varepsilon_y \equiv \frac{d_{y0} - d_y}{d_{y0}} \quad (4-12)$$

図 4-12 から、片対数グラフにおいてほぼ直線的にプロットされていることがわかる。このことから、 ε_y の時間変化は指数関数で近似できると考えられる。そこで最小二乗法により指数関数で近似した。その際、測定精度が低く信頼性に乏しい測定機器の測定限界 ε_{lim} 以下の値は無視した。得られた近似式の傾きの逆数がこの一次遅れ系の時定数であり、これを赤血球の形状回復時定数 τ_σ と定義した。

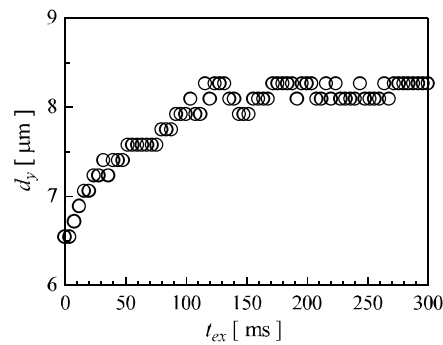


図 4-11 赤血球の y 方向長さの時間変化

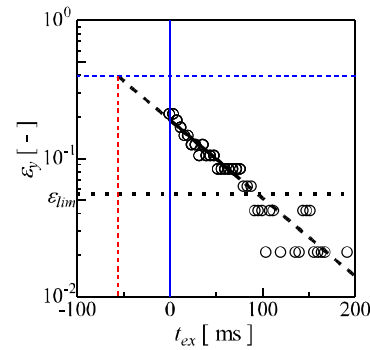


図 4-12 赤血球の y 方向のひずみの時間変化

形状回復時定数 τ_σ の測定結果の一例を示すと、基準赤血球では 61.8 ± 24.0 ms であった。一方、赤血球内部の溶液を MAP (mannitol adenine phosphate) 液で置換または希釈して、赤血球内部の溶液の粘度を下げた赤血球でも τ_σ を測定した。図 4-13(a) に健全赤血球と赤血球の内部の溶液の粘度を低下させたものとを比較した結果を示す。ただし、赤血球内部の溶液の粘度を直接測定することが困難であったため、図の横軸には赤血球サンプルを PBS に懸濁させた懸濁液 (赤血球 : 20%、PBS : 80%) の粘度 μ_s を用いた。内部溶液を MAP 液で希釈した場合 (Pink ghost)、 τ_σ は 56.6 ± 17.9 ms であり、内部溶液の大部分を MAP 液で置換した場合 (White ghost) は 35.3 ± 22.1 ms であった。いずれも基準赤血球の値よりも小さく、内部溶液の粘度低下に伴って τ_σ もほぼ線形に減少する傾向を示した。またグルタルアルデヒド (GA) で赤血球膜を硬化させた赤血球で τ_σ を測定した。図 4-13(b) に GA 濃度 C_{GA} と形状回復時定数 τ_σ の関係を示す。 $C_{GA} = 0.8$ ppm のとき $\tau_\sigma = 52.3 \pm 21.5$ ms、 $C_{GA} = 1.6$ ppm のとき $\tau_\sigma = 45.7 \pm 21.5$ ms であった。 C_{GA} の増加とともに赤血球膜の硬化が増すとすると、赤血球膜が硬化するほど τ_σ は小さくなる傾向を示した。ただし $C_{GA} > 2.5$ ppm の結果については、その傾向からはずれているように見えるが、これはひずみの測定限界 ε_{lim} に達するのが速く、指数関数で近似する際のデータプロット数が極端に少なくなるため、測定精度が悪いと考えられる。

以上のことから、赤血球内部の粘度及び膜の剛性に対する形状回復時定数 τ_σ の変化は、前述の Kelvin モデルの時定数 τ_σ の減衰係数またはバネ定数の変化に対する傾向と一致することが分かった。すなわち、赤血球の形状回復過程の Kelvin モデルによるモデル化は妥当であったと考えられる。

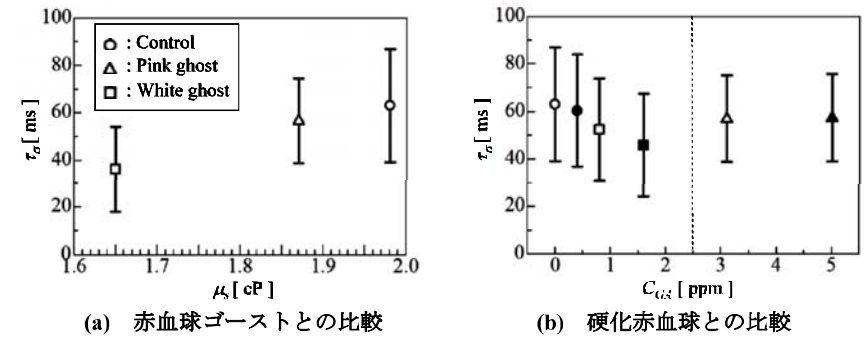


図 4-13 赤血球の物性値と形状回復時定数の関係

4-3 マイクロチャンネルを通過する赤血球の変形過程に関する数値シミュレーション

4-3-1 計算条件と計算方法

第 3 章で述べた手法で二次元数値シミュレーションを行うことにより、上述の MC を通過する赤血球の変形挙動の再現を試みた。図 4-14 に計算条件を示す。まず MC 及び MC 壁を含む矩形の計算領域 ($130 \mu\text{m} \times 35 \mu\text{m}$) を作成する。この矩形領域を均様な格子間隔 $h = 0.125 \mu\text{m}$ で分割し、 1040×280 個の正方形要素を形成した。また MC 壁に相当する要素に対し、常に流速ゼロ ($u = v = 0$ mm/s) の条件を課すことで擬似的な MC 壁を形成した。ここで、図 4-14 のように座標原点を矩形領域の左下にとり、主流方向を x 方向、それと直交する方向を y 方向とする。MC については、実際の MC にあわせて MC の幅 w は $5 \mu\text{m}$ とし、MC 入り口部及び出口部にテーパを設けた。ただし、MC の x 方向の長さ L_x については計算量削減のため実際の半分の $50 \mu\text{m}$ とした。また矩形領域の上下の境界線上 ($y = 0 \mu\text{m}$ 及び $y = 35 \mu\text{m}$) の節点には図 4-1 のような MC アレイの状態を模擬するため対称条件を課し、左右の境界線上 ($x = 0 \mu\text{m}$ 及び $x = 130 \mu\text{m}$) の節点には均様な流入・流出流速 ($u = 0.16$ mm/s, $v = 0$ mm/s) を与えた。

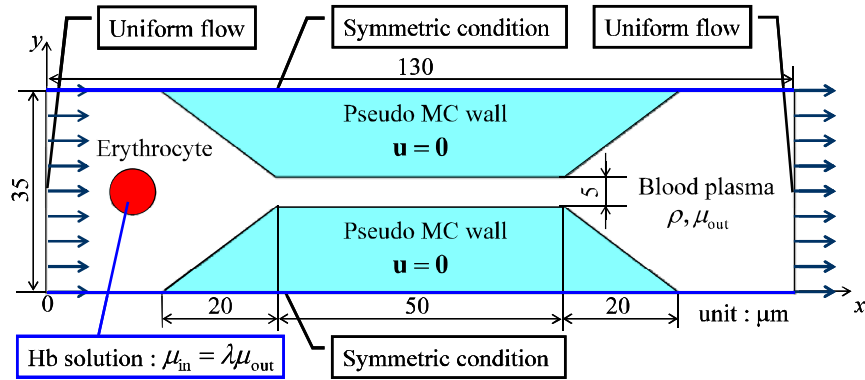


図 4-14 計算条件

物性値については、計算領域全体に血漿を想定した Newton 流体の値として、密度 $\rho = 1030 \text{ kg/m}^3$ 、粘度 $\mu_{out} = 1.2 \text{ cP} (= 1.2 \text{ mPa}\cdot\text{s})$ ⁽⁵⁾を与えた。ただし赤血球内部の要素については、ヘモグロビン (Hb) 溶液を想定して粘度 μ_{in} を次式で与えた。

$$\mu_{in} = \lambda \mu_{out} \quad (4-13)$$

ここに λ は赤血球内外の粘度比であり、今回は健康赤血球を想定した $\lambda = 5$ ($\mu_{in} = 6 \text{ cP}$) から $\lambda = 20$ ($\mu_{in} = 24 \text{ cP}$) まで λ を5刻みで変化させて計算した。さらに赤血球内部の溶液が周囲の血漿で置換された赤血球ゴーストの状態を想定した $\lambda = 1$ ($\mu_{in} = 1.2 \text{ cP}$) の条件でも計算した。

赤血球モデルについては前章で述べた通りである。赤血球膜のヤング率 E については、南谷らの AFM (原子間力顕微鏡) による実測結果⁽⁶⁾から $E = 0.1 \text{ MPa}$ を健康な値とし、 $\lambda = 5$ の条件において $E = 0.3 \text{ MPa}$ まで 0.05 MPa 刻みで増加させて計算した。

計算領域の作成には、市販の計算メッシュ作成用ソフトウェア GAMBIT ver. 2.4.6 (ANSYS Inc.製) を使用し、血流の計算には同じく市販の有限要素解析ソルバーである汎用熱流体解析用ソフトウェア FIDAP ver. 8.7.4 (ANSYS Inc.製) を使用した。ただし、IB 法に基づく赤血球の移動・変形を考慮するため、FIDAP のユーザーサブルーチン機能を利用して FORTRAN 言語で記述したプログラムを血流の計算に組み込むことで血流と赤血球の移動・変形の連成解析を行った。

4-3-2 計算結果

4-3-2-1 赤血球の形状変化

赤血球の移動・変形を考慮した MC を通過する血流の二次元計算を行った結果、赤血球の物性値を変化させたいずれの条件においても、赤血球の変形挙動は定性的にはほぼ同様であった。ここでは計算結果の一例として、健康赤血球を想定した $\lambda = 5$ 、 $E = 0.1 \text{ MPa}$ の条件での結果について述べる。図 4-15 に、MC を通過する赤血球の変形挙動を示す。

ただし、図 4-15 は 6.25 ms 毎の赤血球の形状を、塗りつぶして表示したものと輪郭のみを表示したものを交互に並べて表示している。また図 4-16 に、次式で定義した赤血球の x 方向、 y 方向のひずみ ε_x 、 ε_y の時間変化を示す。

$$\varepsilon_x \equiv \frac{d_x - d_{x0}}{d_{x0}}, \quad \varepsilon_y \equiv \frac{d_y - d_{y0}}{d_{y0}} \quad (4-14)$$

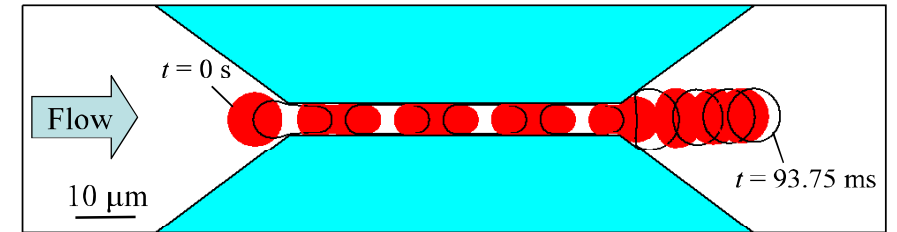
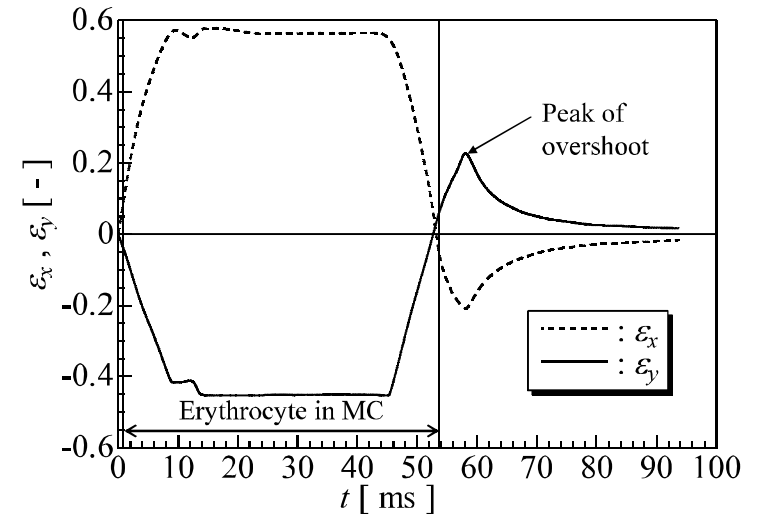
図 4-15 MC を通過する赤血球の変形挙動 ($\lambda = 5$ 、 $E = 0.1 \text{ MPa}$)図 4-16 MC を通過する赤血球のひずみの時間変化 ($\lambda = 5$ 、 $E = 0.1 \text{ MPa}$)

図 4-15、4-16 から、以下のような赤血球の変形挙動が読み取れる。まず MC の入り口に達した赤血球は、 y 方向に圧縮され、 x 方向に引き伸ばされた形で MC 内へと進入する。MC 内では MC 入り口から少ししたところで変形はほぼ収束し、以降ほぼ一定の形状を保って移動する。その際、赤血球は MC 壁内へはみ出すことなく MC 内を通過する。

MC 出口に達した赤血球は、MC から出た先端から膨らみ始め、一旦 x 方向が短く y 方向に長い“D”に近い楕円のような形状になる。このとき、 y 方向のひずみ ε_y はオーバーシュートしている。このオーバーシュートがピークに達した後、ひずみが一次遅れ系のように指数関数状の減衰曲線を描きながら、赤血球は元の形状に徐々に戻っていく。

ここで赤血球の MC 内での挙動にもう少し注目する。図 4-17 は図 3-5 で定義した赤血球の中心点 x_c の時間変化を示している。ただし、座標原点は図 4-14 に示すように計算領域の左下の点としている。図 4-17 から MC の入り口付近及び出口付近を除き、MC 内での x_c の時間 t に対する傾きはほぼ一定であることが分かる。すなわち、赤血球の MC 内での移動速度はほぼ一定であることが言える。このことから、MC 内において赤血球に働く力は釣り合い、等速直線運動になっていると考えられる。これは実験の結果とよく一致している。

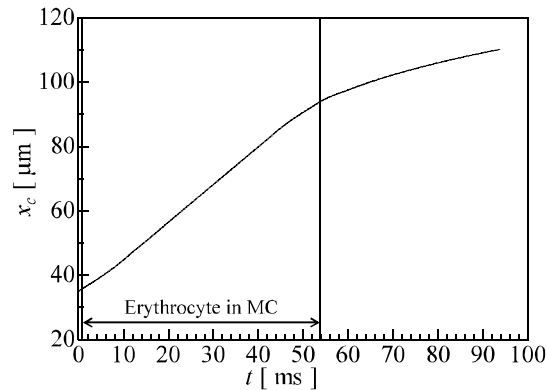


図 4-17 赤血球中心の時間変化 ($\lambda = 5$, $E = 0.1$ MPa)

前述の実験における観測結果と比較すると、MC を通過する赤血球の一連の変形挙動の計算結果は、赤血球の物性値がいずれの条件においても定性的に同様であった。ただし赤血球が MC から流出した後、計算結果では一旦 ε_y がオーバーシュートした後に元の形状に回復したが、実験結果ではこのオーバーシュートは発生せず、MC により圧縮された状態から徐々に形状回復する。この違いの発生原因は今のところ明確には分かっていないが、可能性としては二次元計算特有の制約条件が影響していることが考えられる。すなわち、二次元計算においては計算平面と直行する方向 (z 方向とする) には赤血球は変形できず、赤血球内外の流体も z 方向には運動できないため、実際の MC 内で三次元的な赤血球変形が顕著である場合、二次元計算では現象を模擬できないことになる。しかし、実際の MC における観測では、観測平面と直行する面内の流動を観測することは不可能に近いが、観測された赤血球の変形挙動は二次元的であり、 z 方向の流動が支配的な現象であるとは考えにくい。また二次元計算では、実際の赤血球が持つ特徴的な

両凹円盤形状を模擬できていないため、その特有の形状に由来する粘弾性特性が ε_y のオーバーシュートの発生を抑制している可能性も考えられる。いずれにしても、シミュレーション結果における ε_y のオーバーシュートの発生の詳細なメカニズムについては、今後の検討課題である。

ところで、赤血球が MC の幅 w まで圧縮されているとすると、 $d_y = w$ なので、式(4-14)に代入すると、

$$\varepsilon_y \equiv \frac{w - d_{y0}}{d_{y0}} \quad (4-15)$$

となり、 $w = 5 \mu\text{m}$ 、 $d_0 = 8 \mu\text{m}$ なので、 ε_y は -0.375 となる。一方、図 4-16 から y 方向のひずみ ε_y が -0.375 を下回っていることが確認できる。これは、赤血球が MC に進入することで y 方向に圧縮された際、MC の幅 w よりも小さい値にまで圧縮されており、図 4-15 でははっきりしないが、MC 壁面と赤血球の間に僅かながら隙間が形成されていることを示している。図 4-18 は MC 内での赤血球付近を拡大したものであるが、これを見ると、赤血球の上下に隙間が形成されていることがわかる。この赤血球上下の隙間には血漿のみしか存在しないため、いわゆる血漿層となっている。この血漿層が MC 壁面と赤血球の間に形成されることで、赤血球は流体潤滑状態になっていると考えられる。この血漿層の厚さ h_l を上下の平均値として次式で定義する。

$$h_l \equiv \frac{w - d_y}{2} \quad (4-16)$$

この h_l は赤血球が完全に MC 内にある状態で約 $0.31 \mu\text{m}$ であった。ここで計算メッシュ間隔 $h = 0.125 \mu\text{m}$ であるから、この血漿層には最低でも 2 個の計算要素が存在する。この血漿層内の流れが Poiseuille 流れのような放物線上の速度分布を示す場合、3 点以上の計算点が必要となるが、血漿層内とその境界 (MC 壁面及び赤血球表面) の 2 点と合わせれば 4 点の計算点が確保されており、血漿層内の速度場の計算精度としては最低限の精度は有していると考えられる。またこの血漿層内の流れについては付録 3 で述べる。

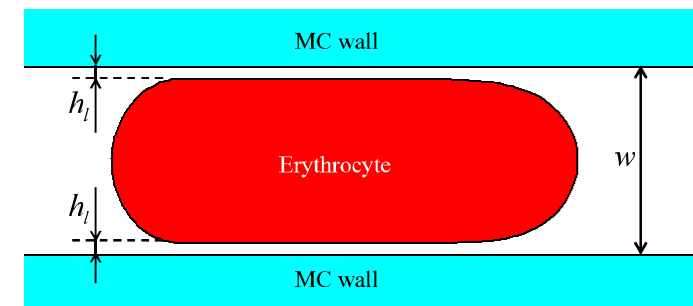


図 4-18 MC 内での赤血球 ($\lambda = 5$, $E = 0.1$ MPa, $t = 31.25$ ms)

シミュレーションにおいてMC内の赤血球とMC壁面との間に形成されたこの血漿層は、実験においては確認されていない。観測に使用した光学系の空間分解能が $0.55 \mu\text{m}$ であるため、血漿層が計算結果の通り $0.31 \mu\text{m}$ 程度であれば、現行の観測方法では血漿層の存在を確認出来ないことになる。ここで、シミュレーション結果におけるMC内での赤血球の等速直線運動は実験でも確認されており、また赤血球の変形形状も実験結果と同様であることから、実際のMCにおいても血漿層が存在している可能性はあると考えられる。ただし、実際のMC内では赤血球は z 方向の厚さが $2 \mu\text{m}$ 程度であるので、 z 方向にMC壁面との隙間が出来ていると予想されるため、 y 方向に隙間が形成されているかどうかは本計算から断定することは出来ない。すなわち、血漿層の存在を詳細に議論するには、三次元計算をする必要があるが、これは今後の課題である。

4-3-2-2 赤血球の形状回復過程

前述の実験と同様に、赤血球がMCから流出した後の形状回復過程に着目する。図4-19(a)は、図4-16に示す赤血球の y 方向のひずみ ϵ_y の時間変化から、赤血球がMCから完全に流出する直前の $t = 50 \text{ ms}$ 以降の部分抜き出して拡大したものである。また図4-19(b)は、図4-19(a)の縦軸を対数表示に直したものである。実験結果と異なり、赤血球のMC流出後に ϵ_y のオーバーシュートが見られるため、ここでは ϵ_y のオーバーシュートのピーク値以降を形状回復過程として考える。

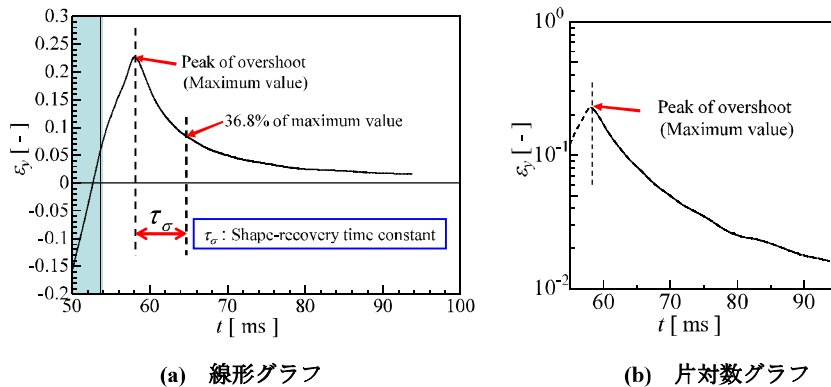
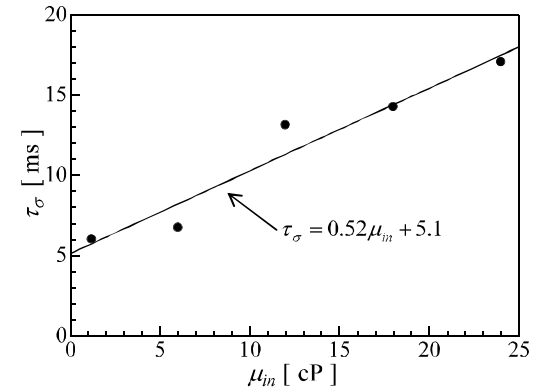


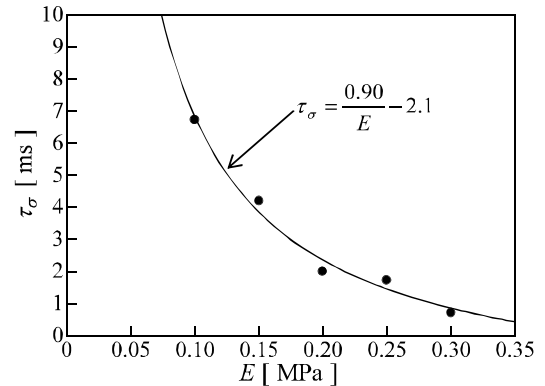
図 4-19 MC 流出後の赤血球の y 方向ひずみ ϵ_y ($\lambda = 5$, $E = 0.1 \text{ MPa}$)

図4-19(b)から、 ϵ_y のオーバーシュートのピーク値以降は、比較的高ひずみな領域でほぼ直線状になっていることがわかる。すなわち、計算精度の都合上信頼性の低いと考えられる低ひずみ領域を除くと、形状回復過程において ϵ_y はほぼ指数関数状に減衰することがわかる。このことから、赤血球の形状回復過程を指数関数で近似し、その時定数を用いて赤血球の変形能を考える。ただし、信頼性の乏しい低ひずみ領域の定義があいまい

であるため、近似の際にどの値までを考慮するかによって時定数の値が変動し得ると考えられる。そのため、ここでは時定数の定義に基づき、図4-19(a)に示すように、 ϵ_y のオーバーシュートのピーク値に達した瞬間から、ピーク値の36.8%以下にまで減少するのに要する時間を形状回復時定数 τ_σ とした。各計算条件で得られた結果に対し、同様に τ_σ を求めた。図4-20に本シミュレーション結果から得られた、赤血球の物性値に対する赤血球の形状回復時定数 τ_σ の変化を示す。また図中の実線は、得られたプロットに対して最小二乗法により近似した近似曲線であり、それぞれ図中に示した式で表される。



(a) 赤血球内部溶液の粘度 μ_{in} を変化させた場合



(b) 赤血球膜のヤング率 E を変化させた場合

図 4-20 形状回復時定数の赤血球の物性値に対する変化

図4-20(a)より、 τ_σ は赤血球内部の Hb 溶液の粘度 μ_{in} の増加に伴ってほぼ線形に増加することが確認できる。また図4-20(b)より、赤血球膜のヤング率 E の増加に伴って τ_σ は減

少することが分かる。すなわち、赤血球の形状回復時定数 τ_σ は、粘度の増加にほぼ比例し、剛性の増加に反比例する傾向があることがわかる。これは前述の Kelvin モデルから予測される粘性や剛性の増加に対する時定数の変化傾向と一致する。また実際の赤血球において確認された傾向とも定性的に一致する。

しかし τ_σ の値を見ると、健常赤血球 ($\mu_m = 6 \text{ cP}$, $E = 0.1 \text{ MPa}$) を想定したシミュレーション結果では約 6.7 ms であり、計算した範囲で最も大きな値を示した条件においても約 17 ms しかなく、実験結果と比べてかなり小さい。これは先にも述べたが、 z 方向への流動や変形が出来ないという二次元計算特有の拘束条件の影響が考えられる。すなわち、二次元計算において赤血球は z 方向に対し無限大のヤング率を持っていることになり、赤血球全体の剛性が実際の赤血球より高い状態になっていると考えられる。図 4-20(b)や Kelvin モデルで示されるとおり、剛性が高いほど τ_σ は小さくなるので、二次元計算では実際よりも τ_σ は小さくなる考えられる。加えて、本シミュレーションでは ϵ_p のオーバーシュートが発生する関係上、シミュレーション結果はオーバーシュートのピーク値以降について考えているが、実験においては赤血球が MC を完全に出了瞬間から考えている。そのため、赤血球が MC を出してからオーバーシュートのピーク値に達するまでの時間がシミュレーション結果には含まれていないため、必然的にシミュレーション結果の方が形状回復までの時間が短いことになり、結果として τ_σ が小さな値になると考えられる。さらに、実験において流速が速いほど時定数 τ_σ が短くなる傾向が確認されている。この原因については今のところ定かではないが、今回のシミュレーションにおける流速は、実験条件としては比較的速い条件であり、シミュレーション結果における τ_σ が小さな値になるのはその影響も考えられる。

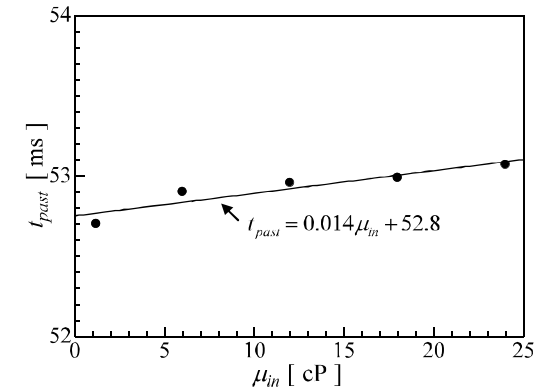
一方、前述の Kelvin モデルにおいて、粘度 η に対する時定数 τ_σ は原点を通る比例関係であるが、図 4-20(a)の近似線は原点を通らない。実際には赤血球内部の Hb 溶液の粘度がゼロになることはないので実用上の問題はないが、現象を説明するモデルとしてはこの Kelvin モデルは不十分であると言わざるを得ず、理論モデルの改良が必要と考えられる。これは今後の課題である。

4-3-2-3 MC 通過時間

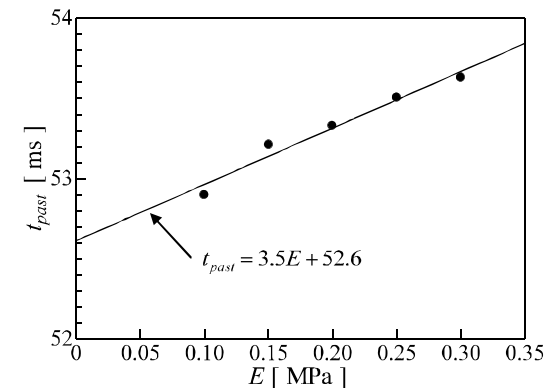
上述の通り、赤血球の形状回復時定数 τ_σ は、赤血球内部の粘度 μ_m や赤血球膜のヤング率 E の変化に応じて値が増減する。そこで τ_σ の値から逆に μ_m や E の変化を推定することを考える。例えば、ある赤血球に対して τ_σ の測定を行い、健常な値より小さい値が得られた場合を考える。このときの赤血球の状態として、 μ_m が健常状態より減少している、もしくは E が健常状態より増加（硬化）しているという二つの可能性が考えられる。すなわち、 τ_σ の測定だけでは μ_m と E のどちらが変化したかを識別することは難しい。そこで、赤血球が MC を通過することで測定できる τ_σ とは別の赤血球の特性の評価と組み合わせることで、 μ_m と E のどちらが変化しているかを識別することを考えた。ここではその τ_σ とは別の特性として、赤血球が MC を通過する能力（MC 通過能）に着目する。

MC 通過能を定量的に評価するため、赤血球が MC を通過するのに要する時間を MC

通過時間 t_{past} とし、その測定を行った。図 4-21 に本シミュレーション結果から得られた、赤血球の物性値の変化に対する赤血球の MC 通過時間 t_{past} の変化を示す。ただし、ここでは赤血球の先端が MC の入口に達した瞬間から赤血球が MC を完全に出了瞬間までを MC 通過時間 t_{past} と定義した。また図中の実線は、得られたプロットの最小二乗法による近似曲線であり、図中の式で表される。



(a) 赤血球内部溶液の粘度 μ_m を変化させた場合



(b) 赤血球膜のヤング率 E を変化させた場合

図 4-21 MC 通過時間の赤血球の物性値に対する変化

図 4-21(a)から赤血球の MC 通過時間 t_{past} は、赤血球内部の Hb 溶液の粘度 μ_m の増加に伴って僅かではあるが線形に増加する傾向が確認できる。これは流体の粘度が高いほど運動しにくいという定性的な傾向と対応している。一方、図 4-21(b)から赤血球の MC 通過時間 t_{past} は、赤血球膜のヤング率 E の増加に伴って線形に増加することが分かる。細

胞硬さに比例して MC 通過に要する時間が增大することが金子らの研究⁽⁷⁾で示されているが、これはその傾向と一致する。

図 4-21(a), (b)より、赤血球の MC 通過時間 t_{past} は、赤血球膜の内部の Hb 溶液の粘度 μ_m と赤血球膜のヤング率 E のいずれの増加に対しても大きな値を示すことが分かる。すなわち、赤血球膜のヤング率 E の増加に対する変化傾向が、赤血球の形状回復時定数 τ_σ の場合と異なることが分かる。本節の冒頭に話を戻すと、 τ_σ が健常よりも小さい値のとき、 μ_m が減少したか E が増加したと考えられる。前者の場合、 t_{past} は健常よりも小さい値を示すが、後者の場合、 t_{past} は健常よりも増加する。つまり、 τ_σ と t_{past} の変化を同時に調べることで、 μ_m と E のどちらが変化したのかを判断することが出来ると考えられる。別の例として、 t_{past} が健常状態よりも大きい値を示したとき、 μ_m と E のどちらの増加も想定されるが、 τ_σ が健常よりも大きくなっていけば μ_m の増加、小さくなっていけば E の増加であると判断できる。以上のことから、 τ_σ と t_{past} の同時測定は、赤血球の病変の診断手法としての臨床応用が期待できる。すなわち、赤血球の病変が赤血球内部の Hb 溶液で起きているのか、赤血球膜で起きているのかを判別できれば、場合によっては病変の原因が特定でき、治療方針の決定に役立つと考えられる。

ただし、臨床応用に際して幾つか問題点もある。まず一つ目の問題として、測定方法をどうするか、という点が挙げられる。前述の MC を使った実験においては、形状回復時定数 τ_σ を測定するために、観察領域を MC 出口付近に限定する必要があった。その状態では MC 全体を観察する必要のある MC 通過時間 t_{past} を同時に測定することは難しく、何らかの工夫が必要であると考えられる。仮にこの問題が解決したとしても、現状のままでは赤血球の健常状態からの変化を調べることで病変を見出す仕組みであるため、前提として赤血球の健常状態における τ_σ 及び t_{past} が明確になっている必要がある。実際の赤血球は個体差が大きく、再現性に乏しいため、健常赤血球の τ_σ 及び t_{past} の値を定めるには膨大な量の赤血球に対して測定し、統計的に決定する必要がある。また μ_m と E の両方が変化した場合についての検討も必要である。加えて、これは本手法の根本的な問題点でもあるが、個々の赤血球について τ_σ や t_{past} を一つ一つ測定することになるが、仮に何らかの病変を発症した患者から採血した血液サンプルであったとしても、健常な赤血球に対して測定を行ってしまう可能性が危惧される。すなわち、血液中の赤血球の数を考えると全ての赤血球が病変しているとは考えにくく、上手く病変している赤血球に対して測定を行える確率は低いと考えられる。そのため、被験者毎に相当な数の赤血球に対して τ_σ 及び t_{past} を測定し、異常値を示している赤血球の割合等から診断する必要があると考えられる。

4.4 まとめ

IB 法に基づいて赤血球の移動・変形を考慮した血流の二次元数値シミュレーションにより MC を通過する赤血球の変形挙動の再現を試みた。その結果、赤血球の MC 内での変形挙動は、実際の MC における実験で観測した結果とほぼ同様であった。すなわち MC 内での赤血球の変形は MC 入口からある程度進んだ所で収束し、ほぼ一定の形状を

保ったまま等速直線運動する様子が本シミュレーションにより再現された。このことから、本シミュレーションは二次元計算ではあるが、ある程度妥当な結果が得られたと考えられる。また実験においては未確認であるが、シミュレーション結果から MC 内の赤血球と MC 壁面の間に僅かな隙間（血漿層）が見られ、実際の MC においても赤血球と MC 壁面との間にこの血漿層が形成されている可能性が示唆された。一方、赤血球が MC から出た後の形状回復において、赤血球のひずみの時間変化を描いた際に、実験では見られなかったオーバーシュートが発生するという違いが生じたが、オーバーシュートのピーク値以降は一次遅れ系のような指数減衰曲線を描いた。このピーク値以降のひずみの時間変化から形状回復時定数 τ_σ を測定したところ、赤血球の物性値の変化に対する τ_σ の変化傾向は Kelvin モデルから予測される傾向、及び実験で確認された傾向に一致した。すなわち、 τ_σ は赤血球の内部の Hb 溶液の粘度 μ_m の増加に対しほぼ線形に増加し、赤血球膜のヤング率 E の増加に反比例して減少する傾向が確認された。ただし、実験結果よりも全体的に小さな値を取った。また赤血球の MC 通過時間 t_{past} を測定したところ、 μ_m の増加に対しては τ_σ と同様線形に増加したが、 E の増加に対しては τ_σ とは異なり線形に増加した。このことから、 τ_σ と t_{past} の測定を組み合わせることで赤血球の病変の診断に応用できる可能性が示された。ただし、臨床応用に結び付けるにはまだまだ改善の必要があり、今後の検討課題である。

参考文献

- (1) 田地川勉、大場謙吉、樋口勝啓、榊原千礼、マイクロチャンネルアレイを用いた毛細血管中の赤血球の挙動と変形能に関する生体外実験、可視化情報学会論文集、Vol.25、No.12、pp. 84-91、2005
- (2) 田地川勉、大場謙吉、大野貴也、今村祐也、マイクロチャンネルを用いた赤血球形状回復能の計測と評価、日本機械学会 2008 年度年次大会講演論文集(6)、pp. 29-30、2008
- (3) 村西史哉、久保田麻紀、田地川勉、大場謙吉、マイクロチャンネルを用いたヒト赤血球の形状回復に関する時定数の測定 —脂質二重膜の硬さと内部液体の粘度が及ぼす影響—、第 34 回日本バイオロジック学会年会プログラム・抄録集、p. 77、2011
- (4) Y. C. Fung, Biomechanics: Mechanical Properties of Living Tissues, Springer, 1993
- (5) 菅原基晃、前田信治、血液のレオロジーと血流、コロナ社、2003
- (6) 南谷晴之、川村友美、塚田孝祐、飯島敦彦、関塚永一、大塩力、原子間力顕微鏡による赤血球弾性の計測、電気学会論文誌 C、122-C、No.9 (2002)、pp. 1664-1671
- (7) 廣瀬優起、飯塚龍、山西陽子、新井史人、新井健生、東森充、多田隈建二郎、金子真、細胞の高速硬さ計測に向けて、第 10 回計測自動制御学会システムインテグレーション部門講演会 (SI2009) 論文集、3G3-1、pp. 1655-1658、2009

第5章 単軸引っ張りの印加・解放時の赤血球の変形過程に関する 二次元数値シミュレーション

5-1 緒言

第4章では、赤血球をその直径よりも狭いMC内に通過させることで赤血球に圧縮外力を与え、MCから流出して圧縮から解放された赤血球の形状回復挙動を観察することで形状回復能の定量的な評価を行った。しかし、赤血球及び赤血球の周囲の流体が流れているため、赤血球の形状回復能そのものを評価できていない可能性が懸念される。すなわち、赤血球周囲の流体の流れが赤血球の形状回復を促進または阻害している可能性が考えられる。そこで、静止流体中で赤血球に外力を与え、その外力から解放された赤血球の形状回復挙動を調べることを試みた。本章では、静止流体中の赤血球にマイクロピペットを用いて単軸引っ張り力を与える実験⁽¹⁾とその実験を模擬した数値シミュレーションについて述べる。

5-2 単軸引っ張りから解放された赤血球の変形過程の観察

図5-1に実験装置の概略図を示す。主な構成は、赤血球を保持するマイクロピペットとそれを駆動・操作するマイクロマニピュレータ、そして倒立顕微鏡等の観察用機器からなる。マイクロピペットは先端の内径が約 $1.6\ \mu\text{m}$ のガラス管であり、図5-2に示すようにシリンジと接続され、マイクロインジェクションシステムを構成している。このマイクロインジェクションシステムは、シリンジの操作により陰圧をかけることで赤血球をマイクロピペット先端に保持する仕組みになっている。マイクロマニピュレータは、コントロールロッド（ジョイスティック）により操作でき、マイクロピペットを保持した部分を三次元方向に移動させることが出来るようになっている。

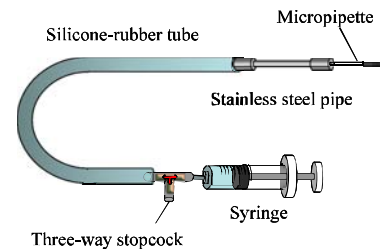
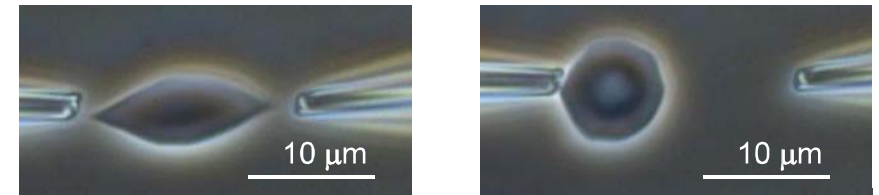


図 5-1 実験装置構成の概略図

図 5-2 マイクロインジェクションシステム

実験の手順としては、まずマイクロインジェクションシステム内部をPBS（リン酸緩衝生理食塩水）で満たし、マイクロマニピュレータでマイクロピペット先端を所望の位置にまで移動させる。PBSで満たされたシャーレ上に浮遊する一つの赤血球を、一直線上に配置した左右のピペットで保持し、片側のピペットを一定速度で動かすことで赤血球に強制変位を与え、単軸引っ張りの状態にする。引っ張りからの解放は、伸展しきれなくなった赤血球がその復元力により勝手に駆動側のピペット先端から離れることにより行う。ここでは、駆動側のピペット先端から離れた赤血球がもう一方のピペットに保持されたまま元の形状に回復していく期間を形状回復過程とする。

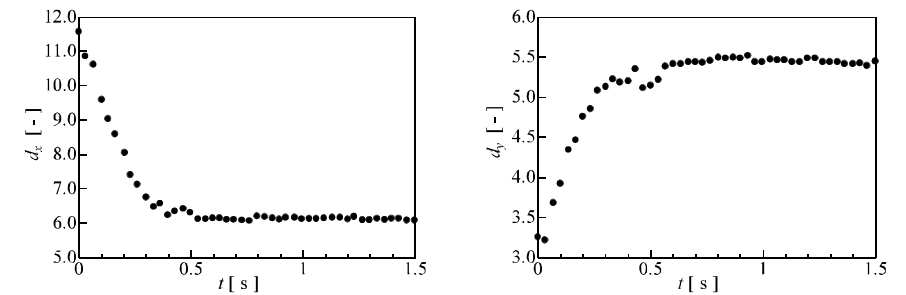
図5-3に観察結果の一例を示す。また引っ張り軸方向を x 、それと垂直な方向を y とし、形状回復過程におけるそれぞれの方向の赤血球直径 d_x 、 d_y の時間変化を図5-4に示す。片側のマイクロピペットを x 軸方向に駆動させて赤血球を引っ張ることで、マイクロピペット先端に保持された赤血球は、図5-3(a)に示すような x 軸方向を長軸とする両端の尖った楕円板のような形状に変形する。また単軸引っ張りから解放された赤血球は、図5-3(b)及び図5-4に示すようにある程度の時間遅れを伴って次第に元の形状に回復する様子が確認できる。



(a) 単軸引っ張りを受けている状態

(b) 単軸引っ張りから解放された状態

図 5-3 単軸引っ張りを受けた赤血球の変形挙動



(a) x 方向

(b) y 方向

図 5-4 単軸引っ張りから解放された赤血球の直径の時間変化

MCの場合と同様に、形状回復過程の各方向のひずみ量の時間変化から形状回復時定

数を測定する。図 5-4 のような赤血球の各方向の直径の時間変化から図 5-5 に示すような各方向のひずみの時間変化のグラフが得られる。Kelvin モデルに基づき最小二乗近似して得られる指数減衰曲線の片対数グラフにおける傾きの逆数より形状回復時定数を決定する。近似の際には、測定精度が低く信頼性に乏しい測定機器の測定限界 ε_{lim} よりも高ひずみの領域のみを考慮する。なおここでは赤血球の各方向のひずみを

$$\varepsilon_x \equiv \frac{d_x - d_{x0}}{d_{x0}}, \quad \varepsilon_y \equiv \frac{d_{y0} - d_y}{d_{y0}} \quad (5-1)$$

で定義している。ここに d_{x0} 、 d_{y0} はそれぞれの方向の赤血球の長さの収束値である。

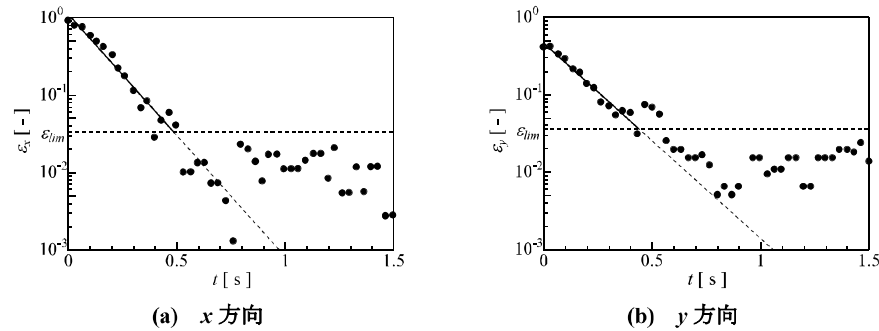


図 5-5 単軸引張りから解放された赤血球のひずみの時間変化

20 代の健常な成人男性から採取した 33 のサンプルにおける形状回復時定数 τ_σ の測定結果は、x 方向で 185 ± 129 ms、y 方向で 170 ± 114 ms であった。方向による差はそれほど大きくないものの、x 方向の値が少し大きくなった。また MC における τ_σ と比較すると、いずれの方向も MC の場合よりも大きな値を示した。このことから、赤血球周囲の流体の流れが赤血球の形状回復に影響している可能性が示唆される。しかし現時点では、赤血球周囲の流動場の観測には至っておらず、それ以上のことははっきりしない。

5-3 単軸引張りの印加・解放時の赤血球の変形過程に関する数値シミュレーション

5-3-1 計算条件と計算方法

上述の単軸引張りを受ける赤血球の変形挙動を MC の場合と同様に第 3 章で述べた数値シミュレーションにより再現することを試みた。基礎式及び赤血球モデルは前章と同じである。ただし Stokes 方程式の外力項には、赤血球の変形の反作用だけでなく、赤血球に作用する引張り力を加味するようにしている。また計算ソフトウェアも前章と同じく FIDAP を使用したが、赤血球に引張り力を与えるため、ユーザーサブルーチンのソースコードを一部変更した。

図 5-6 に計算条件の概略図を示す。壁面の影響を低減するため、少し大きめの計算領域として一辺が $30 \mu\text{m}$ の正方形を作成し、 150×150 の正方形一次要素（一様格子幅 $h = 0.125 \mu\text{m}$ ）に分割した。計算領域の境界には全て対称条件を課した。さらに赤血球に単軸引張りを課すため、赤血球の中心を通る x 軸に平行な直線と交わる赤血球膜上の 2 つの節点にそれぞれ相反する方向(x 軸正の方向と負の方向)に引張り力 F_t を与えた。ただし、赤血球が単軸引張りから解放される状態を模擬するため、図 5-7 に示すように $t = 0$ s から $t < t_R$ の間は一定の引張り力 F_t を与え、 $t = t_R$ の瞬間に F_t がゼロになるようにした。実験における引張り力は測定できておらず、具体的な値は不明であるため、ここではありうる値の範囲内と考えられる $F_t = 10$ pN と $F_t = 100$ pN の 2 種類の条件を計算した。また $F_t = 0$ pN にする時刻 t_R は 60 ms とした。

物性値については、前章と同様に計算領域全体に血漿を想定した密度 $\rho = 1030 \text{ kg/m}^3$ 、粘度 $\mu_{out} = 1.2$ cP を与え、赤血球内部の要素のみ Hb 溶液を想定した粘度 $\mu_{in} = \lambda \mu_{out}$ を与えた。 μ_{in} としては MC の場合と同様 6 cP ($\lambda = 5$)を健常な値とし、赤血球ゴーストに相当する 1.2 cP ($\lambda = 1$)から 24 cP ($\lambda = 20$)までの範囲で計算した。赤血球膜のヤング率 E については、 0.1 MPa を健常な値として、 $0.05 \sim 0.3$ MPa の範囲で計算した。

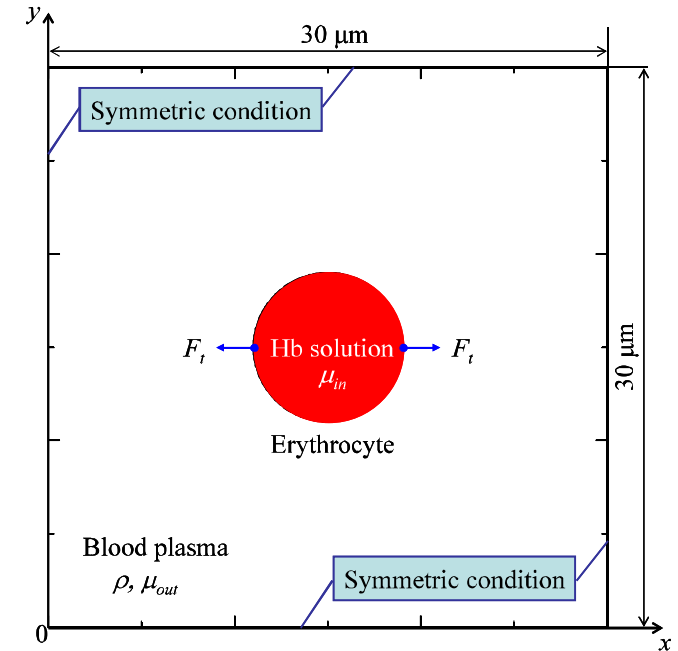


図 5-6 計算条件

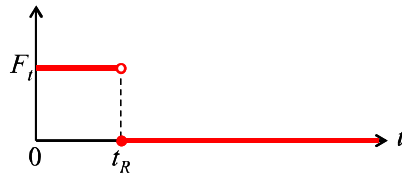
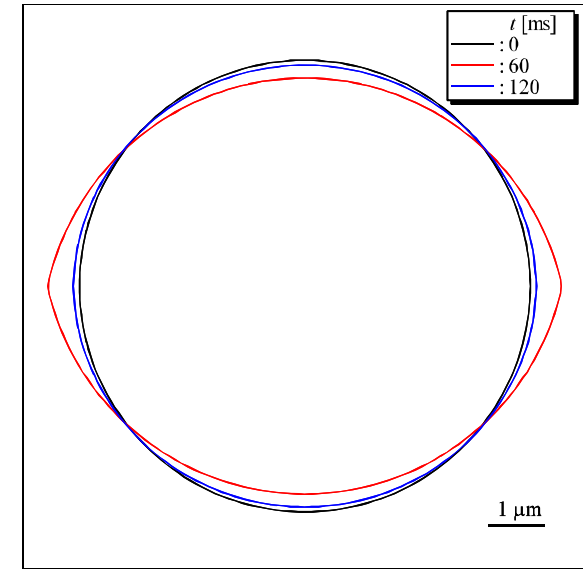


図 5-7 赤血球に作用させる引っ張り力の時間変化

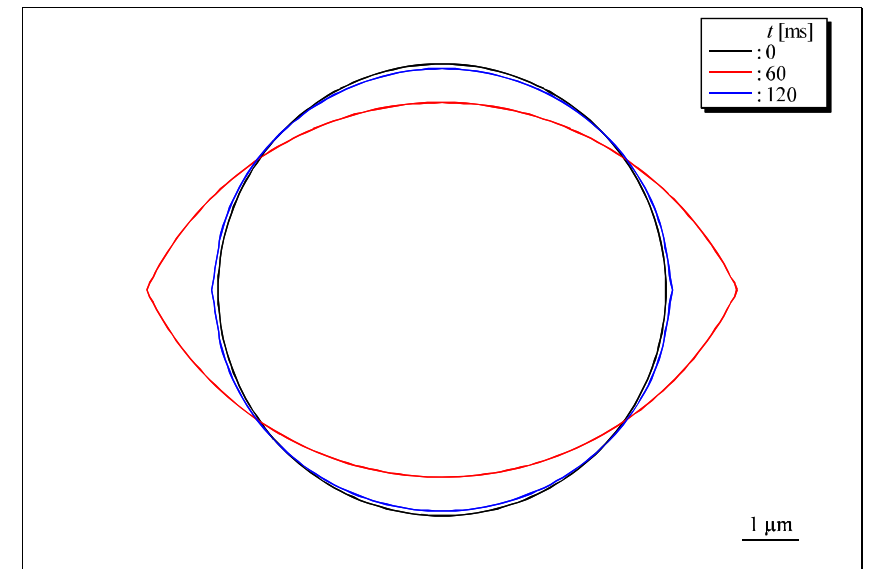
5-3-2 計算結果

図 5-8～5-10 に本シミュレーションの結果得られた赤血球の変形挙動を示す。図 5-8 は結果の一例として、健全な赤血球を想定した $\mu_m = 6 \text{ cP}$ 、 $E = 0.1 \text{ MPa}$ の場合の計算開始時 ($t = 0 \text{ s}$)、引っ張りから解放された瞬間 ($t = t_R = 60 \text{ ms}$)、形状回復過程 ($t = 120 \text{ ms}$) の各瞬間における赤血球の形状を重ねて表示している。また図 5-9 及び図 5-10 には、各条件における x 方向、 y 方向の赤血球のひずみ ε_x 、 ε_y の時間変化を示しており、破線が x 方向、実線が y 方向を表している。ただしここでは ε_x 、 ε_y は d_0 を初期直径 ($= 8 \mu\text{m}$) として次式で定義している。

$$\varepsilon_x \equiv \frac{d_x - d_0}{d_0}, \quad \varepsilon_y \equiv \frac{d_y - d_0}{d_0} \quad (5-2)$$



(a) $F_t = 10 \text{ pN}$



(b) $F_t = 100 \text{ pN}$

図 5-8 単軸引っ張りを受ける赤血球の変形挙動 ($\mu_m = 6 \text{ cP}$ 、 $E = 0.1 \text{ MPa}$)

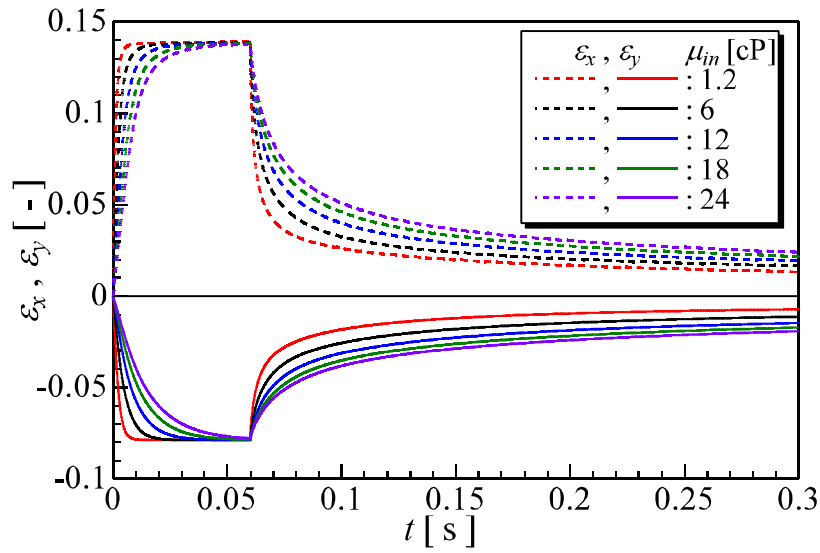
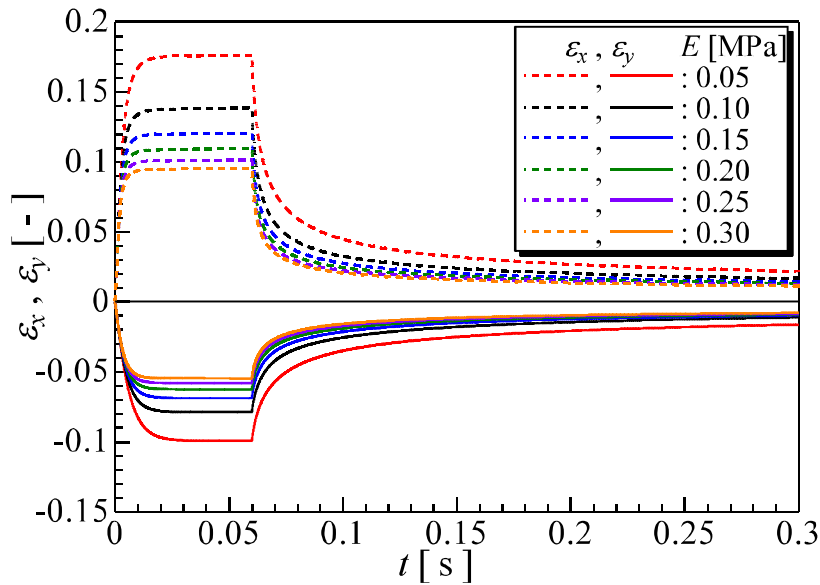
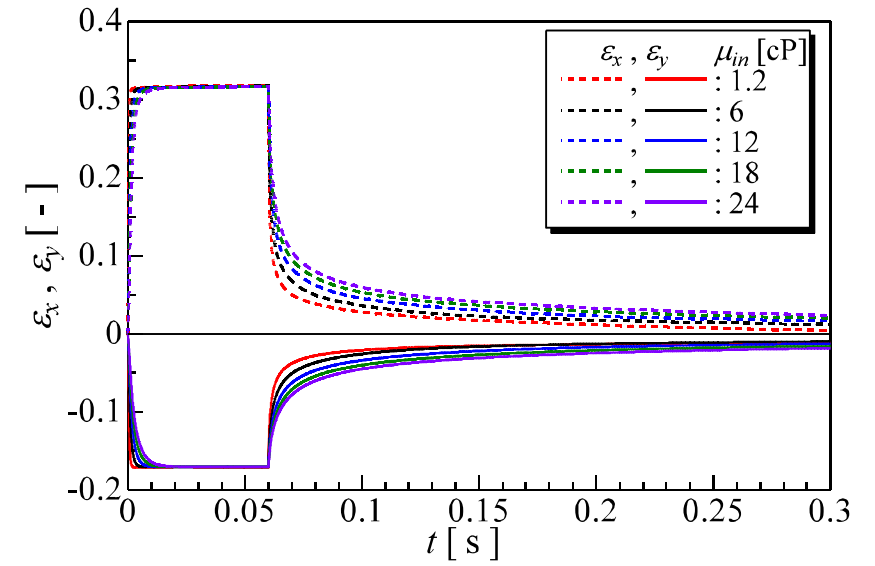
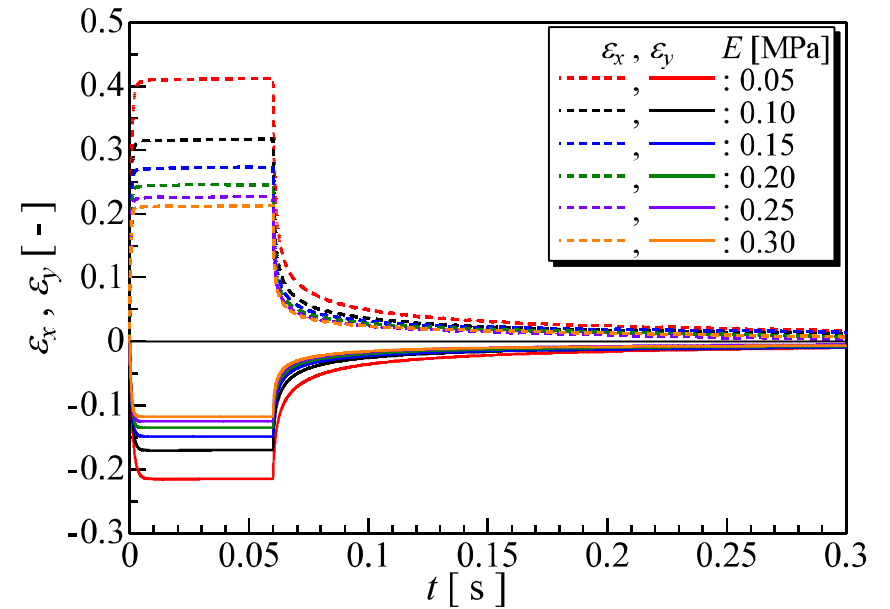
(a) μ_{in} を変化させた場合(b) E を変化させた場合図 5-9 x 方向及び y 方向のひずみの時間変化 ($F_t = 10$ pN)(a) μ_{in} を変化させた場合(b) E を変化させた場合図 5-10 x 方向及び y 方向のひずみの時間変化 ($F_t = 100$ pN)

図 5-8 から、赤血球が単軸引っ張り力を受けて先端の尖った楕円のような形状に変形し、引っ張りから解放されると元の形状に戻る様子が確認できる。これは実験における観測結果と定性的に一致している。また図 5-8(a), (b)を比較すると、明らかに引っ張り力 F_t の大きい(b)の方が大きく引き伸ばされていることが分かる。これは Hooke の法則に従っている。これらのことから、本計算結果が妥当であることが言える。

一方、図 5-9、5-10 を見ると、いずれの条件においても引っ張り力 F_t を印加している区間 ($0 \leq t < t_R$) で計算開始から暫くしてある値に収束することが分かる。これは赤血球の内部の溶液及び周囲の流体の粘性の影響により時間遅れが生じているが、最終的に赤血球に印加された引っ張り力と赤血球の復元力が釣り合うことを示している。また形状回復過程 ($t \geq t_R$) に着目すると、実験結果と同様に一次遅れ系のような応答であることが確認できる。また図 5-9、5-10 のいずれにおいても、赤血球の内部溶液の粘度 μ_m が高いほど収束値に達するまでの時間が長くなっていることが確認できる。さらに、赤血球膜のヤング率 E が大きいほど引っ張り力の印加による変形量が大きいことが確認できる。

これらのことから、赤血球の引っ張り力を印加した際の時定数及び形状回復時定数を求めると図 5-11、5-12 が得られる。また各条件において赤血球の変形量が最大となる瞬間、すなわち引っ張り力を解放する時点 ($t = t_R$) での x 方向、 y 方向のひずみ量をそれぞれ $\varepsilon_{x|t_R}$ 、 $\varepsilon_{y|t_R}$ で定義すると、図 5-13 が得られる。ただし、印加時の時定数は計算開始時点から収束値 ($t = t_R$ の時点での値； $\varepsilon_{x|t_R}$ 、 $\varepsilon_{y|t_R}$) の 63.2% に達するまでの時間として定義した。また形状回復時定数については $t = t_R$ の時点からその時点の値 ($\varepsilon_{x|t_R}$ 、 $\varepsilon_{y|t_R}$) の 36.8% 以下に下がるまでの時間として定義した。なお y 方向の値についてはひずみが負の値であるため、ひずみの絶対値を用いて時定数を算出した。

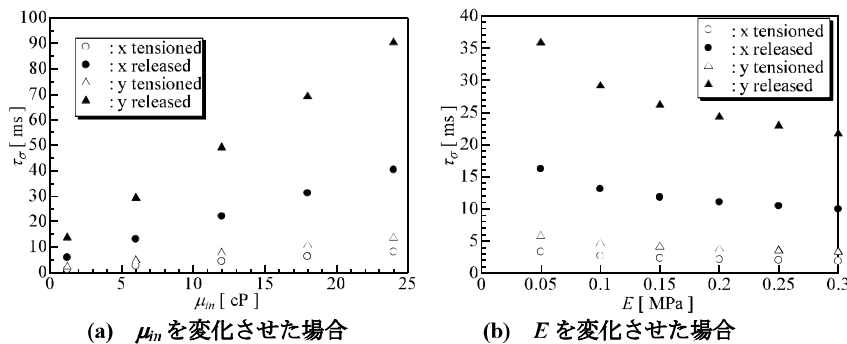


図 5-11 x 方向及び y 方向の時定数 ($F_t = 10$ pN)

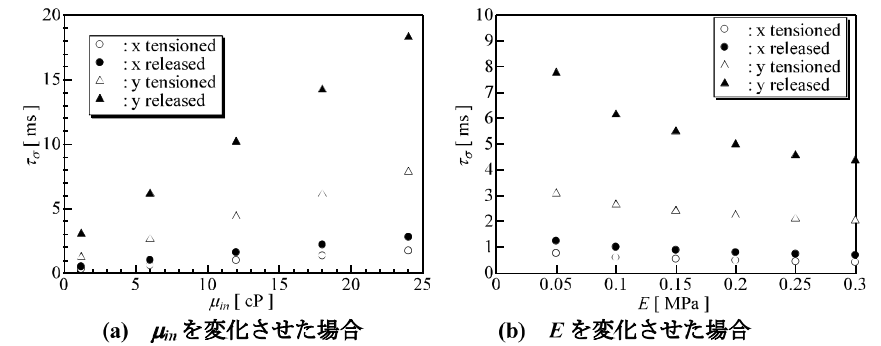
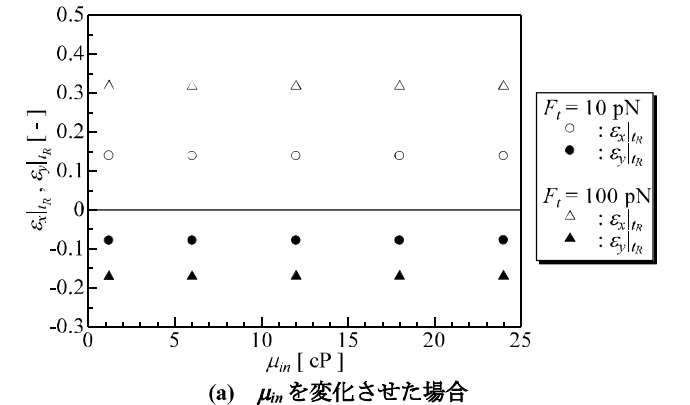
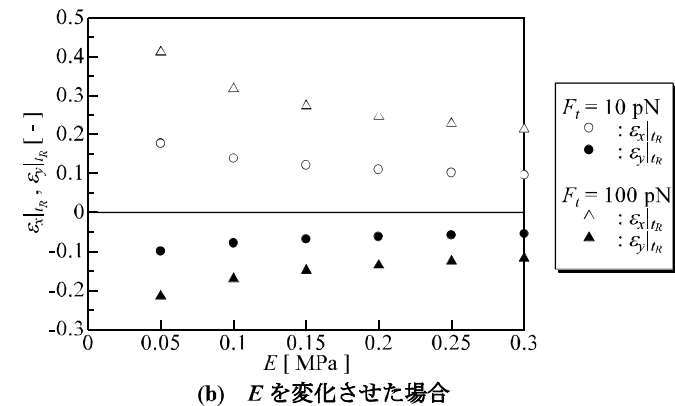


図 5-12 x 方向及び y 方向の時定数 ($F_t = 100$ pN)



(a) μ_m を変化させた場合



(b) E を変化させた場合

図 5-13 $t = t_R$ における x 方向及び y 方向のひずみ

図 5-11、5-12 より、いずれの時定数も、赤血球の内部溶液の粘度 μ_m の増加に比例し、赤血球膜のヤング率 E の増加に反比例する傾向が確認できる。これは第 4 章で示した Kelvin モデルから予測される結果と一致する。また x 方向の値と y 方向の値を比較すると、いずれの条件においても x 方向の方が小さい値を示している。これについては付録 4 で詳細に考察する。

また形状回復時定数の値を実験結果の値と比較すると、MC の場合と同様全体的に計算結果の方が小さな値となった。これはやはり二次元計算であるため、紙面奥行き方向の変形・流動が出来ないことにより、実際の赤血球よりも硬い状態を計算している可能性が考えられる。

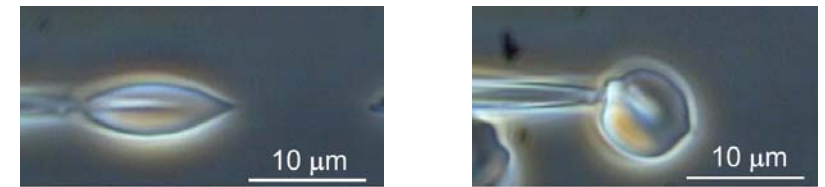
一方、図 5-13 より ϵ_{1x} 、 ϵ_{1y} は赤血球の内部溶液の粘度 μ_m が変化しても一定であるが、赤血球膜のヤング率 E の増加に伴って絶対値が減少することが確認できる。これは、Hooke の法則より説明できる。すなわち、変形の収束した時点におけるひずみに対して粘性の影響は関係なく、同じ力に対するひずみの大きさはヤング率に反比例すると考えられる。

以上のことより、図 5-11、5-12 に示されるような赤血球の形状回復時定数 τ_σ と、図 5-13 に示されるような引っ張りから解放される瞬間のひずみを同時に測定することで、赤血球の内部溶液の粘度や赤血球膜のヤング率の変化を推定することが出来る可能性が考えられる。例えば、健常状態よりも形状回復時定数が大きい時、赤血球内部溶液の粘度の増加と赤血球膜のヤング率の低下の二つの要因が考えられる。このとき引っ張りから解放される瞬間の赤血球のひずみの絶対値を見ると、内部溶液の粘度増加の場合は健常状態の値と同じであるが、膜のヤング率の低下の場合は健常状態よりも大きくなる。ただし実用化のためには、MC の場合と同様に、健常状態の値を明確にしておく必要がある。また赤血球内部溶液の粘度と赤血球膜のヤング率が同時に変化している場合についても検討する必要がある。これらは今後の課題である。

5-4 まとめ

静止流体中の赤血球に単軸引っ張りを与えた後、引っ張り力から解放すると赤血球が一次遅れ系のような形状回復挙動を示すことが実験により確かめられた。MC の場合と同様の二次元数値シミュレーションによりこの現象の再現を試みた結果、定性的には実験と同様の赤血球の変形挙動を再現することが出来た。また形状回復時定数の赤血球内部の溶液の粘度及び赤血球膜のヤング率の変化に対する変化は、MC の場合と同様に Kelvin モデルから予測される時定数の変化傾向と一致した。すなわち赤血球の形状回復時定数の値は、内部溶液の粘度の増加に比例し、膜のヤング率の増加に反比例する傾向が確認された。また赤血球の引っ張りによる最大ひずみは Hooke の法則に対応しており、本シミュレーション結果が妥当であるといえる。さらに、これらの指標を組み合わせることで、赤血球の状態を診断できる可能性が示された。ただし臨床応用のためには、赤血球の健常状態における形状回復時定数の値の明確化や赤血球内部溶液の粘度と膜のヤング率の同時変化した場合の検証が必要であると考えられる。

また 5-2 節では触れなかったが、マイクロピペットによる赤血球に単軸引っ張りを与える実験の際に、図 5-14(a)に示すような部分変形型⁽¹⁾と呼ばれる変形様式も確認された。この部分変形型の変形様式は、5-2 節で述べた赤血球全体が引き伸ばされる全体変形型の変形様式とは異なり、駆動側のマイクロピペットに接触していた赤血球の一部が糸状に伸びる。しかし、赤血球の一部が糸状に伸びるものの、それ以外の箇所は全体変形型と同様な変形挙動を示し、単軸引っ張りから解放されると図 5-14(b)に示すように元の形状に戻ることが確認されている。本シミュレーションで赤血球に単軸引っ張りを印加した際にはこの部分変形型の変形様式は見られず、全ての条件において全体変形型を呈した。なぜ実験においてこの部分変形型が発生するのか等、詳細はまだ分かっておらず、今後の検討課題である。



(a) 単軸引っ張りを受けている状態 (b) 単軸引っ張りから解放された状態
図 5-14 単軸引っ張りを受けた赤血球の変形挙動 (部分変形型)

その他、実験との相違点として、実験においては引っ張りからの解放時に片側のマイクロインジェクションシステムは赤血球を吸引保持したままであるのに対し、本シミュレーションにおいては両側とも引っ張り力がゼロになるとしていることが挙げられる。すなわち、引っ張り力から解放される時の赤血球に対する拘束条件が異なっていると考えられる。この違いが赤血球の変形挙動にどのように影響するかは未解明であり、今後の検討課題である。

参考文献

- (1) 新池谷崇、郡慎平、田地川勉、大場謙吉、単軸引張から解放されたヒト赤血球の形状回復に関する時定数の測定 —変形様式が時定数に及ぼす影響—、第 34 回日本バイオレオロジー学会年会プログラム・抄録集、p. 78、2011

第6章 結論

本研究では、赤血球の変形能を定量的に評価する指標を開発し、その指標が赤血球の物性値の変化とどのように対応するのかを明確にすることを目的として、関連する生体外実験に基づいた条件下における二次元数値シミュレーションを行った。以下に各章の要約と結論を述べる。

第1章では、血液及び赤血球に関する研究の重要性について触れ、本論文の趣旨と構成について述べた。

第2章では、血液と赤血球についての一般論を述べ、赤血球の変形能について研究することの重要性を示した。

第3章では、赤血球の変形挙動をシミュレーションするために、赤血球の移動・変形と血流の連成問題を解く具体的な手法及び赤血球のモデル化について述べた。

第4章では、マイクロチャンネル（MC）を使った赤血球の変形能に関する実験の概要と、その実験を模擬した条件下での二次元数値シミュレーションについて述べた。

実験結果については、以下のことを確認した。MC を通過する際、赤血球の変形は二次元的であり、赤血球はほぼ一定の輪郭形状を保ったまま等速直線運動することを示した。また赤血球が MC から出た後の形状回復過程に着目した結果、赤血球のひずみが時間経過と共に指数関数状に減少しながら元の形状に回復することを確認した。この形状回復過程を2つのバネと1つのダンパーで構成された Kelvin モデルでモデル化し、外力のステップ関数状の変化に対する応答を調べた結果、時定数にはダンパーの減衰係数の増加に比例し、バネのバネ定数の増加に反比例する性質があることが示された。実験結果から測定された形状回復時定数にもほぼ同様な傾向が確認された。このことから、赤血球の形状回復過程のモデル化として Kelvin モデルは妥当であり、また赤血球の形状回復時定数には、赤血球内部溶液の増加に比例し、膜の剛性に反比例する傾向があることが示された。

一方、この MC を使った実験の条件下での数値シミュレーションの結果から、以下のことが分かった。赤血球の MC 内での変形挙動は、定性的に実験結果とほぼ一致した。また MC 内の赤血球と MC 壁面との間に血漿層が形成されており、実際の MC においても形成されている可能性を示唆した。一方、赤血球が MC から出た後の形状回復過程においては、実験では見られなかった赤血球のひずみのオーバーシュートが発生したが、オーバーシュートのピーク値以降は時間経過と共にひずみがほぼ指数関数状に減衰して元の形状に回復した。赤血球の内部の溶液の粘度や赤血球膜のヤング率をそれぞれ変化させて計算した結果、形状回復時定数は実験結果及び Kelvin モデルと同様に、粘度

増加に比例し、剛性の増加に反比例する傾向を確認した。さらに MC 通過時間を調べると、粘度増加と剛性の増加のいずれに対しても線形に増加する傾向があることが分かった。このことから、形状回復時定数と MC 通過時間を同時に測定することで、両指標の粘度・剛性の変化に対する応答の違いを利用して、赤血球の病変を診断できる可能性が示された。

第5章では、マイクロマニピュレータとマイクロピペットを用いて、静止流体中の赤血球に単軸引っ張り力を印加して変形させた後、引っ張りから解放された赤血球の形状回復挙動を観察する実験の概要と、その実験を模した条件下での二次元数値シミュレーションについて述べた。

実験の結果、赤血球が引っ張りから解放されると MC における形状回復挙動と同様に、ひずみが指数関数状に減衰してもとの形状に回復することが分かった。また MC の場合よりも形状回復時定数は大きな値となった。このことから、MC において赤血球の周囲の流体が赤血球の形状回復を促進させている可能性が示唆された。

一方、単軸引っ張り力の印加・解放を模擬した数値シミュレーションの結果から、以下のことが分かった。実験と同様に引っ張りから解放された赤血球が一次遅れ系のような挙動を示しながら元の形状に回復した。また、赤血球の物性値を変えてシミュレーションした結果、形状回復時定数は MC の場合と同様、赤血球内部の粘度の増加に伴って線形に増加し、膜のヤング率の増加に伴って減少する傾向を確認した。一方、赤血球の最大ひずみは Hooke の法則にしたがい、引っ張り力の増加に比例して増加し、剛性の増加に伴って減少した。赤血球内部の粘度の増加に対しては、赤血球の最大ひずみは変化しないことが示された。このことから、単軸引っ張りを受ける赤血球については、形状回復時定数と最大変形量を調べることで赤血球の病変を診断できる可能性が示された。

以上のことから、赤血球の形状回復過程において、一次遅れ系のようにひずみが指数関数状に減衰することが分かった。一方、赤血球の形状回復時定数、MC 通過時間及び最大変形量は、赤血球の物性値の変化に応じて変化する。すなわち形状回復時定数は、赤血球内部の溶液の粘度増加に比例して増加するが、膜の剛性増加に反比例して減少することが分かった。それに対し、MC 通過時間は赤血球内部の増粘と赤血球膜の硬化のいずれにおいても増加することが分かった。さらに、赤血球の外力による最大変形量は、赤血球内部の粘度の変化の影響は受けないが、赤血球膜の剛性の増加に伴って減少することが分かった。これらの形状回復時定数と MC 通過時間または最大変形量の赤血球の物性値の変化に対する応答の違いから、赤血球の物性値の変化を推定できることを示した。このことから、赤血球の変形能の定量評価指標としての有用性が示された。加えて、赤血球の変形挙動を観察することで赤血球の病変を診断できる可能性が示唆された。

付録1 有限要素法による流れの解析

A1-1 緒言

本章では、有限要素法による流れの二次元数値シミュレーションを行うための式の導出について述べる。

A1-2 基礎式と形状関数

今回計算した条件ではいずれもレイノルズ数が非常に小さいため、流れの基礎式として、Stokes 方程式(A1-2-1)(A1-2-2)と、非圧縮流体に対する連続の式(A1-2-3)を用いる。

$$\rho \frac{\partial u}{\partial t} + \frac{\partial p}{\partial x} - \frac{\partial}{\partial x} \left(2\mu \frac{\partial u}{\partial x} \right) - \frac{\partial}{\partial y} \left[\mu \left(\frac{\partial u}{\partial y} + \frac{\partial v}{\partial x} \right) \right] - f_x = 0 \quad (\text{A1-2-1})$$

$$\rho \frac{\partial v}{\partial t} + \frac{\partial p}{\partial y} - \frac{\partial}{\partial x} \left[\mu \left(\frac{\partial v}{\partial x} + \frac{\partial u}{\partial y} \right) \right] - \frac{\partial}{\partial y} \left(2\mu \frac{\partial v}{\partial y} \right) - f_y = 0 \quad (\text{A1-2-2})$$

$$\frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\partial v}{\partial y} = 0 \quad (\text{A1-2-3})$$

今回の二次元計算において、流路上の全ての流体要素は図 A1-1 に示すような正方形の四節点一次要素を用いている。図 A1-1 のように、正方形の中心（重心）を原点とする r 軸、 s 軸を定義し、要素内の任意の点 P の座標を (r,s) とする。また、点 P を通る r 軸、 s 軸のそれぞれと平行な直線を引くと、要素は図のように 4 分割され、各領域の面積をそれぞれ A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 とする。ここで、要素全体の面積を A とすると、

$$A = A_1 + A_2 + A_3 + A_4 \quad (\text{A1-2-4})$$

となる。一方、要素の節点①、②、③、④の座標はそれぞれ、 $(-1,-1)$ 、 $(1,-1)$ 、 $(1,1)$ 、 $(-1,1)$ で表せるので、各面積を求めると、

$$A = \{1 - (-1)\} \{1 - (-1)\} = 2 \cdot 2 = 4 \quad (\text{A1-2-5})$$

$$A_1 = (1-r)(1-s) \quad (\text{A1-2-6})$$

$$A_2 = \{r - (-1)\} (1-s) = (1+r)(1-s) \quad (\text{A1-2-7})$$

$$A_3 = \{r - (-1)\} \{s - (-1)\} = (1+r)(1+s) \quad (\text{A1-2-8})$$

$$A_4 = (1-r)\{s - (-1)\} = (1-r)(1+s) \quad (\text{A1-2-9})$$

従って、点 P の面積座標は、次式(A1-2-10)~(A1-2-13)で表せる。

$$M_1 = \frac{A_1}{A} = \frac{1}{4}(1-r)(1-s) \quad (\text{A1-2-10})$$

$$M_2 = \frac{A_2}{A} = \frac{1}{4}(1+r)(1-s) \quad (\text{A1-2-11})$$

$$M_3 = \frac{A_3}{A} = \frac{1}{4}(1+r)(1+s) \quad (\text{A1-2-12})$$

$$M_4 = \frac{A_4}{A} = \frac{1}{4}(1-r)(1+s) \quad (\text{A1-2-13})$$

なお要素の節点①、②、③、④をこの面積座標(M_1, M_2, M_3, M_4)を使って表すと、それぞれ $(1,0,0,0)$ 、 $(0,1,0,0)$ 、 $(0,0,1,0)$ 、 $(0,0,0,1)$ となる。以下の離散化で用いるガラーキン法では、要素の形状関数（内挿関数）としてこの面積座標を用いる。

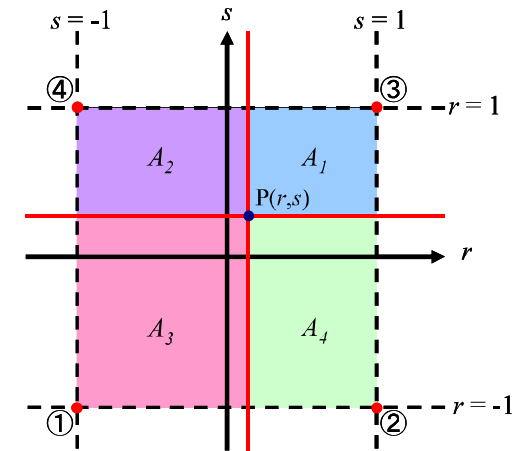


図 A1-1 四節点正方形一次要素

A1-3 空間的離散化

ガラーキン法を用いて、式(A1-2-1)~(A1-2-3)の空間的な離散化を行う。そこで、式(A1-2-1)~(A1-2-3)に重み関数 M_α として式(A1-2-10)~(A1-2-13)の形状関数を乗じて要素 e 内で積分すると、次式(A1-3-1)~(A1-3-3)が得られる。

$$\int_e M_\alpha \left\{ \rho \frac{\partial u}{\partial t} + \frac{\partial p}{\partial x} - \frac{\partial}{\partial x} \left(2\mu \frac{\partial u}{\partial x} \right) - \frac{\partial}{\partial y} \left[\mu \left(\frac{\partial u}{\partial y} + \frac{\partial v}{\partial x} \right) \right] - f_x \right\} dx dy = 0, \quad (\alpha = 1, 2, 3, 4) \quad (\text{A1-3-1})$$

$$n_x = \frac{\partial x}{\partial n}, n_y = \frac{\partial y}{\partial n} \quad (\text{A1-3-10})$$

であるから、

$$n_x \frac{\partial u}{\partial x} + n_y \frac{\partial u}{\partial y} = \frac{\partial x}{\partial n} \frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\partial y}{\partial n} \frac{\partial u}{\partial y} = \frac{\partial u}{\partial n} \quad (\text{A1-3-11})$$

$$n_x \frac{\partial v}{\partial x} + n_y \frac{\partial v}{\partial y} = \frac{\partial x}{\partial n} \frac{\partial v}{\partial x} + \frac{\partial y}{\partial n} \frac{\partial v}{\partial y} = \frac{\partial v}{\partial n} \quad (\text{A1-3-12})$$

従って、式(A1-3-6)、(A1-3-7)はそれぞれ、

$$\begin{aligned} & \int_{\epsilon} \rho M_{\alpha} \frac{\partial u}{\partial t} dx dy + \int_{\epsilon} M_{\alpha} \frac{\partial p}{\partial x} dx dy - \int_{\epsilon} M_{\alpha} \left(\frac{\partial \mu}{\partial x} \frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\partial \mu}{\partial y} \frac{\partial u}{\partial y} \right) dx dy \\ & - \int_{\epsilon} \mu \left\{ \frac{\partial}{\partial x} \left(M_{\alpha} \frac{\partial u}{\partial x} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left(M_{\alpha} \frac{\partial u}{\partial y} \right) \right\} dx dy + \int_{\epsilon} \mu \left(\frac{\partial M_{\alpha}}{\partial x} \frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\partial M_{\alpha}}{\partial y} \frac{\partial u}{\partial y} \right) dx dy - \int_{\epsilon} M_{\alpha} f_x dx dy \\ & = \int_{\epsilon} \rho M_{\alpha} \frac{\partial u}{\partial t} dx dy + \int_{\epsilon} M_{\alpha} \frac{\partial p}{\partial x} dx dy - \int_{\epsilon} M_{\alpha} \left(\frac{\partial \mu}{\partial x} \frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\partial \mu}{\partial y} \frac{\partial u}{\partial y} \right) dx dy - \int_{\epsilon} \mu M_{\alpha} \frac{\partial u}{\partial n} ds \\ & + \int_{\epsilon} \mu \left(\frac{\partial M_{\alpha}}{\partial x} \frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\partial M_{\alpha}}{\partial y} \frac{\partial u}{\partial y} \right) dx dy - \int_{\epsilon} M_{\alpha} f_x dx dy \\ & = 0 \end{aligned} \quad (\text{A1-3-13})$$

$$\begin{aligned} & \int_{\epsilon} \rho M_{\alpha} \frac{\partial v}{\partial t} dx dy + \int_{\epsilon} M_{\alpha} \frac{\partial p}{\partial y} dx dy - \int_{\epsilon} M_{\alpha} \left(\frac{\partial \mu}{\partial y} \frac{\partial v}{\partial y} + \frac{\partial \mu}{\partial x} \frac{\partial v}{\partial x} \right) dx dy \\ & - \int_{\epsilon} \mu \left\{ \frac{\partial}{\partial x} \left(M_{\alpha} \frac{\partial v}{\partial x} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left(M_{\alpha} \frac{\partial v}{\partial y} \right) \right\} dx dy + \int_{\epsilon} \mu \left(\frac{\partial M_{\alpha}}{\partial x} \frac{\partial v}{\partial x} + \frac{\partial M_{\alpha}}{\partial y} \frac{\partial v}{\partial y} \right) dx dy - \int_{\epsilon} M_{\alpha} f_y dx dy \\ & = \int_{\epsilon} \rho M_{\alpha} \frac{\partial v}{\partial t} dx dy + \int_{\epsilon} M_{\alpha} \frac{\partial p}{\partial y} dx dy - \int_{\epsilon} M_{\alpha} \left(\frac{\partial \mu}{\partial y} \frac{\partial v}{\partial y} + \frac{\partial \mu}{\partial x} \frac{\partial v}{\partial x} \right) dx dy - \int_{\epsilon} \mu M_{\alpha} \frac{\partial v}{\partial n} ds \\ & + \int_{\epsilon} \mu \left(\frac{\partial M_{\alpha}}{\partial x} \frac{\partial v}{\partial x} + \frac{\partial M_{\alpha}}{\partial y} \frac{\partial v}{\partial y} \right) dx dy - \int_{\epsilon} M_{\alpha} f_y dx dy \\ & = 0 \end{aligned} \quad (\text{A1-3-14})$$

一方、式(A1-3-3)を変形すると、

$$\begin{aligned} & \int_{\epsilon} M_{\alpha} \left(\frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\partial v}{\partial y} \right) dx dy \\ & = \int_{\epsilon} \left\{ \frac{\partial}{\partial x} (M_{\alpha} u) + \frac{\partial}{\partial y} (M_{\alpha} v) - \left(u \frac{\partial M_{\alpha}}{\partial x} + v \frac{\partial M_{\alpha}}{\partial y} \right) \right\} dx dy \\ & = \int_{\epsilon} \left\{ \frac{\partial}{\partial x} (M_{\alpha} u) + \frac{\partial}{\partial y} (M_{\alpha} v) \right\} dx dy - \int_{\epsilon} \left(u \frac{\partial M_{\alpha}}{\partial x} + v \frac{\partial M_{\alpha}}{\partial y} \right) dx dy \\ & = 0 \end{aligned} \quad (\text{A1-3-15})$$

ここで、Green-Gauss の定理より以下の式が成り立つ。

$$\begin{aligned} & \int_{\epsilon} \left\{ \frac{\partial}{\partial x} (M_{\alpha} u) + \frac{\partial}{\partial y} (M_{\alpha} v) \right\} dx dy = \int_{\epsilon} \left\{ n_x (M_{\alpha} u) + n_y (M_{\alpha} v) \right\} ds \\ & = \int_{\epsilon} M_{\alpha} (n_x u + n_y v) ds = \int_{\epsilon} M_{\alpha} \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} ds \end{aligned} \quad (\text{A1-3-16})$$

ただし、

$$\mathbf{v} = (u, v), \quad \mathbf{n} = (n_x, n_y) \quad (\text{A1-3-17})$$

よって式(A1-3-15)は、

$$\begin{aligned} & \int_{\epsilon} \left\{ \frac{\partial}{\partial x} (M_{\alpha} u) + \frac{\partial}{\partial y} (M_{\alpha} v) \right\} dx dy - \int_{\epsilon} \left(u \frac{\partial M_{\alpha}}{\partial x} + v \frac{\partial M_{\alpha}}{\partial y} \right) dx dy \\ & = \int_{\epsilon} M_{\alpha} \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} ds - \int_{\epsilon} \left(u \frac{\partial M_{\alpha}}{\partial x} + v \frac{\partial M_{\alpha}}{\partial y} \right) dx dy = 0 \end{aligned} \quad (\text{A1-3-18})$$

式(A1-3-13)、(A1-3-14)、(A1-3-18)より、

$$\begin{aligned} & \int_{\epsilon} \rho M_{\alpha} \frac{\partial u}{\partial t} dx dy + \int_{\epsilon} M_{\alpha} \frac{\partial p}{\partial x} dx dy - \int_{\epsilon} M_{\alpha} \left(\frac{\partial \mu}{\partial x} \frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\partial \mu}{\partial y} \frac{\partial u}{\partial y} \right) dx dy \\ & + \int_{\epsilon} \mu \left(\frac{\partial M_{\alpha}}{\partial x} \frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\partial M_{\alpha}}{\partial y} \frac{\partial u}{\partial y} \right) dx dy = \int_{\epsilon} \mu M_{\alpha} \frac{\partial u}{\partial n} ds + \int_{\epsilon} M_{\alpha} f_x dx dy \end{aligned} \quad (\text{A1-3-19})$$

$$\begin{aligned} & \int_{\epsilon} \rho M_{\alpha} \frac{\partial v}{\partial t} dx dy + \int_{\epsilon} M_{\alpha} \frac{\partial p}{\partial y} dx dy - \int_{\epsilon} M_{\alpha} \left(\frac{\partial \mu}{\partial y} \frac{\partial v}{\partial y} + \frac{\partial \mu}{\partial x} \frac{\partial v}{\partial x} \right) dx dy \\ & + \int_{\epsilon} \mu \left(\frac{\partial M_{\alpha}}{\partial x} \frac{\partial v}{\partial x} + \frac{\partial M_{\alpha}}{\partial y} \frac{\partial v}{\partial y} \right) dx dy = \int_{\epsilon} \mu M_{\alpha} \frac{\partial v}{\partial n} ds + \int_{\epsilon} M_{\alpha} f_y dx dy \end{aligned} \quad (\text{A1-3-20})$$

$$\int_{\epsilon} \left(u \frac{\partial M_{\alpha}}{\partial x} + v \frac{\partial M_{\alpha}}{\partial y} \right) dx dy = \int_{\epsilon} M_{\alpha} \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} ds \quad (\text{A1-3-21})$$

ここで、十分発達した流れを仮定すると、

$$\frac{\partial u}{\partial n} = \frac{\partial v}{\partial n} = 0 \quad (\text{A1-3-22})$$

が流路出口で指定され、

$$\mathbf{v} \cdot \mathbf{n} = un_x + vn_y = u \frac{\partial x}{\partial n} + v \frac{\partial y}{\partial n} = u \frac{\partial x}{\partial u} \frac{\partial u}{\partial n} + v \frac{\partial y}{\partial v} \frac{\partial v}{\partial n} = 0 \quad (\text{A1-3-23})$$

となる。よって、式(A1-3-19)~(A1-3-21)は、以下ようになる。

$$\begin{aligned} & \int_{\epsilon} \rho M_{\alpha} \frac{\partial u}{\partial t} dx dy + \int_{\epsilon} M_{\alpha} \frac{\partial p}{\partial x} dx dy - \int_{\epsilon} M_{\alpha} \left(\frac{\partial \mu}{\partial x} \frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\partial \mu}{\partial y} \frac{\partial u}{\partial y} \right) dx dy \\ & + \int_{\epsilon} \mu \left(\frac{\partial M_{\alpha}}{\partial x} \frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\partial M_{\alpha}}{\partial y} \frac{\partial u}{\partial y} \right) dx dy = \int_{\epsilon} M_{\alpha} f_x dx dy \end{aligned} \quad (\text{A1-3-24})$$

$$\begin{aligned} & \int_{\epsilon} \rho M_{\alpha} \frac{\partial v}{\partial t} dx dy + \int_{\epsilon} M_{\alpha} \frac{\partial p}{\partial y} dx dy - \int_{\epsilon} M_{\alpha} \left(\frac{\partial \mu}{\partial y} \frac{\partial v}{\partial y} + \frac{\partial \mu}{\partial x} \frac{\partial v}{\partial x} \right) dx dy \\ & + \int_{\epsilon} \mu \left(\frac{\partial M_{\alpha}}{\partial x} \frac{\partial v}{\partial x} + \frac{\partial M_{\alpha}}{\partial y} \frac{\partial v}{\partial y} \right) dx dy = \int_{\epsilon} M_{\alpha} f_y dx dy \end{aligned} \quad (\text{A1-3-25})$$

$$\int_{\epsilon} \left(u \frac{\partial M_{\alpha}}{\partial x} + v \frac{\partial M_{\alpha}}{\partial y} \right) dx dy = 0 \quad (\text{A1-3-26})$$

ここで、四角形要素内の流速及び圧力は次式のように表される。

$$u(x, y, t) = \sum_{\alpha=1}^4 M_{\alpha}(x, y) U_{\alpha}^{\epsilon}(t), \quad v(x, y, t) = \sum_{\alpha=1}^4 M_{\alpha}(x, y) V_{\alpha}^{\epsilon}(t), \quad p(x, y, t) = \sum_{\alpha=1}^4 M_{\alpha}(x, y) P_{\alpha}^{\epsilon}(t) \quad (\text{A1-3-27})$$

従って、偏微分するとそれぞれ以下ようになる。

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \sum_{\alpha=1}^4 M_{\alpha}(x, y) \dot{U}_{\alpha}^{\epsilon}(t), \quad \frac{\partial u}{\partial x} = \sum_{\alpha=1}^4 \frac{\partial M_{\alpha}(x, y)}{\partial x} U_{\alpha}^{\epsilon}(t), \quad \frac{\partial u}{\partial y} = \sum_{\alpha=1}^4 \frac{\partial M_{\alpha}(x, y)}{\partial y} U_{\alpha}^{\epsilon}(t) \quad (\text{A1-3-28})$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = \sum_{\alpha=1}^4 M_{\alpha}(x, y) \dot{V}_{\alpha}^{\epsilon}(t), \quad \frac{\partial v}{\partial x} = \sum_{\alpha=1}^4 \frac{\partial M_{\alpha}(x, y)}{\partial x} V_{\alpha}^{\epsilon}(t), \quad \frac{\partial v}{\partial y} = \sum_{\alpha=1}^4 \frac{\partial M_{\alpha}(x, y)}{\partial y} V_{\alpha}^{\epsilon}(t) \quad (\text{A1-3-29})$$

$$\frac{\partial p}{\partial x} = \sum_{\alpha=1}^4 \frac{\partial M_{\alpha}(x, y)}{\partial x} P_{\alpha}^{\epsilon}(t), \quad \frac{\partial p}{\partial y} = \sum_{\alpha=1}^4 \frac{\partial M_{\alpha}(x, y)}{\partial y} P_{\alpha}^{\epsilon}(t) \quad (\text{A1-3-30})$$

$\alpha \rightarrow \beta$ として式(A1-3-27)~(A1-3-30)を式(A1-3-24)~(A1-3-26)に代入する。まず、式(A1-3-24)は、

$$\begin{aligned} & \int_{\epsilon} \rho M_{\alpha} \sum_{\beta=1}^4 M_{\beta}(x, y) \dot{U}_{\beta}^{\epsilon}(t) dx dy + \int_{\epsilon} M_{\alpha} \sum_{\beta=1}^4 \frac{\partial M_{\beta}(x, y)}{\partial x} P_{\beta}^{\epsilon}(t) dx dy \\ & + \int_{\epsilon} \mu \left(\frac{\partial M_{\alpha}}{\partial x} \sum_{\beta=1}^4 \frac{\partial M_{\beta}(x, y)}{\partial x} U_{\beta}^{\epsilon}(t) + \frac{\partial M_{\alpha}}{\partial y} \sum_{\beta=1}^4 \frac{\partial M_{\beta}(x, y)}{\partial y} U_{\beta}^{\epsilon}(t) \right) dx dy \\ & - \int_{\epsilon} M_{\alpha} \left(\frac{\partial \mu}{\partial x} \sum_{\beta=1}^4 \frac{\partial M_{\beta}(x, y)}{\partial x} U_{\beta}^{\epsilon}(t) + \frac{\partial \mu}{\partial y} \sum_{\beta=1}^4 \frac{\partial M_{\beta}(x, y)}{\partial y} U_{\beta}^{\epsilon}(t) \right) dx dy \\ & = \int_{\epsilon} M_{\alpha}(x, y) f_x dx dy \end{aligned} \quad (\text{A1-3-31})$$

$$\begin{aligned} & \sum_{\beta=1}^4 \left(\dot{U}_{\beta}^{\epsilon}(t) \int_{\epsilon} \rho M_{\alpha} M_{\beta}(x, y) dx dy \right) + \sum_{\beta=1}^4 \left(P_{\beta}^{\epsilon}(t) \int_{\epsilon} M_{\alpha} \frac{\partial M_{\beta}(x, y)}{\partial x} dx dy \right) \\ & + \sum_{\beta=1}^4 \left(U_{\beta}^{\epsilon}(t) \int_{\epsilon} \left[\mu \left(\frac{\partial M_{\alpha}}{\partial x} \frac{\partial M_{\beta}(x, y)}{\partial x} + \frac{\partial M_{\alpha}}{\partial y} \frac{\partial M_{\beta}(x, y)}{\partial y} \right) - M_{\alpha} \left(\frac{\partial \mu}{\partial x} \frac{\partial M_{\beta}(x, y)}{\partial x} + \frac{\partial \mu}{\partial y} \frac{\partial M_{\beta}(x, y)}{\partial y} \right) \right] dx dy \right) \\ & = \int_{\epsilon} M_{\alpha}(x, y) f_x dx dy \end{aligned} \quad (\text{A1-3-32})$$

となる。また、式(A1-3-25)は、

$$\begin{aligned} & \int_{\epsilon} \rho M_{\alpha} \sum_{\beta=1}^4 M_{\beta}(x, y) \dot{V}_{\beta}^{\epsilon}(t) dx dy + \int_{\epsilon} M_{\alpha} \sum_{\beta=1}^4 \frac{\partial M_{\beta}(x, y)}{\partial y} P_{\beta}^{\epsilon}(t) dx dy \\ & + \int_{\epsilon} \mu \left(\frac{\partial M_{\alpha}}{\partial x} \sum_{\beta=1}^4 \frac{\partial M_{\beta}(x, y)}{\partial x} V_{\beta}^{\epsilon}(t) + \frac{\partial M_{\alpha}}{\partial y} \sum_{\beta=1}^4 \frac{\partial M_{\beta}(x, y)}{\partial y} V_{\beta}^{\epsilon}(t) \right) dx dy \\ & - \int_{\epsilon} M_{\alpha} \left(\frac{\partial \mu}{\partial y} \sum_{\beta=1}^4 \frac{\partial M_{\beta}(x, y)}{\partial y} V_{\beta}^{\epsilon}(t) + \frac{\partial \mu}{\partial x} \sum_{\beta=1}^4 \frac{\partial M_{\beta}(x, y)}{\partial x} V_{\beta}^{\epsilon}(t) \right) dx dy \\ & = \int_{\epsilon} M_{\alpha}(x, y) f_y dx dy \end{aligned} \quad (\text{A1-3-33})$$

$$\begin{aligned}
& \sum_{\beta=1}^4 \left(\dot{V}_{\beta}^e(t) \int_{\epsilon} \rho M_{\alpha} M_{\beta}(x, y) dx dy \right) + \sum_{\beta=1}^4 \left(P_{\beta}^e(t) \int_{\epsilon} M_{\alpha} \frac{\partial M_{\beta}(x, y)}{\partial y} dx dy \right) \\
& + \sum_{\beta=1}^4 \left(V_{\beta}^e(t) \int_{\epsilon} \left[\mu \left(\frac{\partial M_{\alpha}}{\partial x} \frac{\partial M_{\beta}(x, y)}{\partial x} + \frac{\partial M_{\alpha}}{\partial y} \frac{\partial M_{\beta}(x, y)}{\partial y} \right) - M_{\alpha} \left(\frac{\partial \mu}{\partial x} \frac{\partial M_{\beta}(x, y)}{\partial x} + \frac{\partial \mu}{\partial y} \frac{\partial M_{\beta}(x, y)}{\partial y} \right) \right] dx dy \right) \\
& = \int_{\epsilon} M_{\alpha}(x, y) f_{\beta} dx dy
\end{aligned} \tag{A1-3-34}$$

となる。一方、式(A1-3-26)は、

$$\int_{\epsilon} \left(\sum_{\beta=1}^4 M_{\beta}(x, y) U_{\beta}^e(t) \frac{\partial M_{\alpha}(x, y)}{\partial x} + \sum_{\beta=1}^4 M_{\beta}(x, y) V_{\beta}^e(t) \frac{\partial M_{\alpha}(x, y)}{\partial y} \right) dx dy = 0 \tag{A1-3-35}$$

$$\sum_{\beta=1}^4 \left(U_{\beta}^e(t) \int_{\epsilon} M_{\beta}(x, y) \frac{\partial M_{\alpha}(x, y)}{\partial x} dx dy + V_{\beta}^e(t) \int_{\epsilon} M_{\beta}(x, y) \frac{\partial M_{\alpha}(x, y)}{\partial y} dx dy \right) = 0 \tag{A1-3-36}$$

となる。ただし、 $\alpha = 1, 2, 3, 4$ である。ここで、

$$\begin{aligned}
C_{\alpha\beta} &= \int_{\epsilon} \rho M_{\alpha} M_{\beta} dx dy, \quad H_{\alpha\beta}^x = \int_{\epsilon} M_{\alpha} \frac{\partial M_{\beta}}{\partial x} dx dy, \quad H_{\alpha\beta}^y = \int_{\epsilon} M_{\alpha} \frac{\partial M_{\beta}}{\partial y} dx dy, \\
K_{\alpha\beta} &= \int_{\epsilon} \left[\mu \left(\frac{\partial M_{\alpha}}{\partial x} \frac{\partial M_{\beta}}{\partial x} + \frac{\partial M_{\alpha}}{\partial y} \frac{\partial M_{\beta}}{\partial y} \right) - M_{\alpha} \left(\frac{\partial \mu}{\partial x} \frac{\partial M_{\beta}(x, y)}{\partial x} + \frac{\partial \mu}{\partial y} \frac{\partial M_{\beta}(x, y)}{\partial y} \right) \right] dx dy \\
F_{\alpha}^x &= \int_{\epsilon} M_{\alpha} f_x dx dy, \quad F_{\alpha}^y = \int_{\epsilon} M_{\alpha} f_y dx dy
\end{aligned} \tag{A1-3-37}$$

とすると次式(A1-3-38)～(A1-3-40)が得られる。

$$\sum_{\beta=1}^4 C_{\alpha\beta} \dot{U}_{\beta}^e(t) + \sum_{\beta=1}^4 H_{\alpha\beta}^x P_{\beta}^e(t) + \sum_{\beta=1}^4 K_{\alpha\beta} U_{\beta}^e(t) = F_{\alpha}^x, \quad (\alpha = 1, 2, 3, 4) \tag{A1-3-38}$$

$$\sum_{\beta=1}^4 C_{\alpha\beta} \dot{V}_{\beta}^e(t) + \sum_{\beta=1}^4 H_{\alpha\beta}^y P_{\beta}^e(t) + \sum_{\beta=1}^4 K_{\alpha\beta} V_{\beta}^e(t) = F_{\alpha}^y, \quad (\alpha = 1, 2, 3, 4) \tag{A1-3-39}$$

$$\sum_{\beta=1}^4 (H_{\beta\alpha}^x U_{\beta}^e(t) + H_{\beta\alpha}^y V_{\beta}^e(t)) = 0, \quad (\alpha = 1, 2, 3, 4) \tag{A1-3-40}$$

式(A1-3-38)～(A1-3-40)をまとめて書くと次式で表せる。

$$\Psi_{\alpha\beta} \dot{\theta}_{\beta} + \Phi_{\alpha\beta} \theta_{\beta} = \pi_{\alpha} \tag{A1-3-41}$$

ここに、

$$\theta_{\beta} = [U_1^e \ U_2^e \ U_3^e \ U_4^e \ V_1^e \ V_2^e \ V_3^e \ V_4^e \ P_1^e \ P_2^e \ P_3^e \ P_4^e]^T \tag{A1-3-42}$$

また、マトリックス表示すると次式(A1-3-43)のようになる。

$$\begin{bmatrix} C_{11} & C_{12} & C_{13} & C_{14} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ C_{21} & C_{22} & C_{23} & C_{24} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ C_{31} & C_{32} & C_{33} & C_{34} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ C_{41} & C_{42} & C_{43} & C_{44} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & C_{11} & C_{12} & C_{13} & C_{14} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & C_{21} & C_{22} & C_{23} & C_{24} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & C_{31} & C_{32} & C_{33} & C_{34} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & C_{41} & C_{42} & C_{43} & C_{44} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \dot{U}_1^e \\ \dot{U}_2^e \\ \dot{U}_3^e \\ \dot{U}_4^e \\ \dot{V}_1^e \\ \dot{V}_2^e \\ \dot{V}_3^e \\ \dot{V}_4^e \\ \dot{P}_1^e \\ \dot{P}_2^e \\ \dot{P}_3^e \\ \dot{P}_4^e \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} K_{11} & K_{12} & K_{13} & K_{14} & 0 & 0 & 0 & 0 & H_{11}^x & H_{12}^x & H_{13}^x & H_{14}^x \\ K_{21} & K_{22} & K_{23} & K_{24} & 0 & 0 & 0 & 0 & H_{21}^x & H_{22}^x & H_{23}^x & H_{24}^x \\ K_{31} & K_{32} & K_{33} & K_{34} & 0 & 0 & 0 & 0 & H_{31}^x & H_{32}^x & H_{33}^x & H_{34}^x \\ K_{41} & K_{42} & K_{43} & K_{44} & 0 & 0 & 0 & 0 & H_{41}^x & H_{42}^x & H_{43}^x & H_{44}^x \\ 0 & 0 & 0 & 0 & K_{11} & K_{12} & K_{13} & K_{14} & H_{11}^y & H_{12}^y & H_{13}^y & H_{14}^y \\ 0 & 0 & 0 & 0 & K_{21} & K_{22} & K_{23} & K_{24} & H_{21}^y & H_{22}^y & H_{23}^y & H_{24}^y \\ 0 & 0 & 0 & 0 & K_{31} & K_{32} & K_{33} & K_{34} & H_{31}^y & H_{32}^y & H_{33}^y & H_{34}^y \\ 0 & 0 & 0 & 0 & K_{41} & K_{42} & K_{43} & K_{44} & H_{41}^y & H_{42}^y & H_{43}^y & H_{44}^y \\ H_{11}^x & H_{21}^x & H_{31}^x & H_{41}^x & H_{11}^y & H_{21}^y & H_{31}^y & H_{41}^y & 0 & 0 & 0 & 0 \\ H_{12}^x & H_{22}^x & H_{32}^x & H_{42}^x & H_{12}^y & H_{22}^y & H_{32}^y & H_{42}^y & 0 & 0 & 0 & 0 \\ H_{13}^x & H_{23}^x & H_{33}^x & H_{43}^x & H_{13}^y & H_{23}^y & H_{33}^y & H_{43}^y & 0 & 0 & 0 & 0 \\ H_{14}^x & H_{24}^x & H_{34}^x & H_{44}^x & H_{14}^y & H_{24}^y & H_{34}^y & H_{44}^y & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} U_1^e \\ U_2^e \\ U_3^e \\ U_4^e \\ V_1^e \\ V_2^e \\ V_3^e \\ V_4^e \\ P_1^e \\ P_2^e \\ P_3^e \\ P_4^e \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} F_1^x \\ F_2^x \\ F_3^x \\ F_4^x \\ F_1^y \\ F_2^y \\ F_3^y \\ F_4^y \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \tag{A1-3-43}$$

式(A1-3-38)～(A1-3-40)を全要素に対して重ね合わせると、

$$\sum_{\beta=1}^4 \hat{C}_{\alpha\beta} \dot{U}_{\beta}^e(t) + \sum_{\beta=1}^4 \hat{H}_{\alpha\beta}^x P_{\beta}^e(t) + \sum_{\beta=1}^4 \hat{K}_{\alpha\beta} U_{\beta}^e(t) = \hat{F}_{\alpha}^x, \quad (\alpha = 1 \sim n_n) \tag{A1-3-44}$$

$$\sum_{\beta=1}^4 \hat{C}_{\alpha\beta} \dot{V}_{\beta}^e(t) + \sum_{\beta=1}^4 \hat{H}_{\alpha\beta}^y P_{\beta}^e(t) + \sum_{\beta=1}^4 \hat{K}_{\alpha\beta} V_{\beta}^e(t) = \hat{F}_{\alpha}^y, \quad (\alpha = 1 \sim n_n) \tag{A1-3-45}$$

$$\sum_{\beta=1}^4 (\hat{H}_{\beta\alpha}^x U_{\beta}^e(t) + \hat{H}_{\beta\alpha}^y V_{\beta}^e(t)) = 0, \quad (\alpha = 1 \sim n_n) \tag{A1-3-46}$$

ここに n_n は全節点数である。また、式(A1-3-44)～(A1-3-46)をまとめて書くと、次式(A1-3-47)のようになる。

$$\hat{\Psi}_{\alpha\beta} \hat{\theta}_{\beta} + \hat{\Phi}_{\alpha\beta} \hat{\theta}_{\beta} = \hat{\pi}_{\alpha} \quad (\text{A1-3-47})$$

ここに、

$$\hat{\Psi}_{\alpha\beta} = \begin{bmatrix} \hat{C}_{\alpha\beta} & 0 & 0 \\ 0 & \hat{C}_{\alpha\beta} & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (\text{A1-3-48})$$

$$\hat{\Phi}_{\alpha\beta} = \begin{bmatrix} \hat{K}_{\alpha\beta} & 0 & \hat{H}_{\alpha\beta}^x \\ 0 & \hat{K}_{\alpha\beta} & \hat{H}_{\alpha\beta}^y \\ \hat{H}_{\beta\alpha}^x & \hat{H}_{\beta\alpha}^y & 0 \end{bmatrix} \quad (\text{A1-3-49})$$

$$\hat{\pi}_{\beta} = \begin{bmatrix} \hat{F}_{\alpha}^x \\ \hat{F}_{\alpha}^y \\ 0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \underbrace{\hat{F}_1^x \hat{F}_2^x \cdots \hat{F}_{n_n}^x}_{n_n} \underbrace{\hat{F}_1^y \hat{F}_2^y \cdots \hat{F}_{n_n}^y}_{n_n} \underbrace{0 \cdots 0}_{n_n} \end{bmatrix}^T \quad (\text{A1-3-50})$$

$$\hat{\theta}_{\beta} = \begin{bmatrix} U_{\beta} \\ V_{\beta} \\ P_{\beta} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \underbrace{U_1 U_2 \cdots U_{n_n}}_{n_n} \underbrace{V_1 V_2 \cdots V_{n_n}}_{n_n} \underbrace{P_1 P_2 \cdots P_{n_n}}_{n_n} \end{bmatrix}^T \quad (\text{A1-3-51})$$

A1-4 時間的離散化

式(A1-3-47)を再記すると、

$$\hat{\Psi}_{\alpha\beta} \hat{\theta}_{\beta} + \hat{\Phi}_{\alpha\beta} \hat{\theta}_{\beta} = \hat{\pi}_{\alpha} \quad (\text{A1-4-1})$$

この式(A1-4-1)に対して、重み付き残差法を適用して時間積分を行う。まず、近接した時刻 t_0 、 t_1 を考える。ただし、

$$t_1 = t_0 + \Delta t \quad (\text{A1-4-2})$$

とする。 t_0 と t_1 の間の $\hat{\theta}_{\beta}$ を次式(A1-4-3)のように線形内挿する。

$$\hat{\theta}_{\beta} = L^0(t) \hat{\theta}_{\beta}^0 + L^1(t) \hat{\theta}_{\beta}^1 \quad (\text{A1-4-3})$$

ここに $L^0(t)$ 、 $L^1(t)$ は次式(A1-4-4)で与えられる。

$$L^0(t) = 1 - \frac{t-t_0}{\Delta t}, \quad L^1(t) = \frac{t-t_0}{\Delta t} \quad (\text{A1-4-4})$$

式(A1-4-3)を式(A1-4-1)に代入し、重み関数 $\omega(t)$ を乗じて、時刻 t_0 から t_1 まで積分すると、次式(A1-4-5)のようになる。

$$\int_{t_0}^{t_1} \omega(t) \hat{\Psi}_{\alpha\beta} (\dot{L}^0(t) \hat{\theta}_{\beta}^0 + \dot{L}^1(t) \hat{\theta}_{\beta}^1) dt + \int_{t_0}^{t_1} \omega(t) \hat{\Phi}_{\alpha\beta} (L^0(t) \hat{\theta}_{\beta}^0 + L^1(t) \hat{\theta}_{\beta}^1) dt = \int_{t_0}^{t_1} \omega(t) \hat{\pi}_{\alpha} dt \quad (\text{A1-4-5})$$

一方、式(A1-4-4)を時間微分すると、

$$\dot{L}^0(t) = -\frac{1}{\Delta t}, \quad \dot{L}^1(t) = \frac{1}{\Delta t} \quad (\text{A1-4-6})$$

なので、式(A1-4-5)は、

$$\frac{1}{\Delta t} \int_{t_0}^{t_1} \omega(t) \hat{\Psi}_{\alpha\beta} (-\hat{\theta}_{\beta}^0 + \hat{\theta}_{\beta}^1) dt + \int_{t_0}^{t_1} \omega(t) \hat{\Phi}_{\alpha\beta} (L^0(t) \hat{\theta}_{\beta}^0 + L^1(t) \hat{\theta}_{\beta}^1) dt = \int_{t_0}^{t_1} \omega(t) \hat{\pi}_{\alpha} dt \quad (\text{A1-4-7})$$

となる。ここで、 $\hat{\Psi}_{\alpha\beta}$ 、 $\hat{\Phi}_{\alpha\beta}$ 、 $\hat{\theta}_{\beta}^0$ 、 $\hat{\theta}_{\beta}^1$ はいずれも時間の関数ではないので、

$$\frac{1}{\Delta t} \hat{\Psi}_{\alpha\beta} (-\hat{\theta}_{\beta}^0 + \hat{\theta}_{\beta}^1) \int_{t_0}^{t_1} \omega(t) dt + \hat{\Phi}_{\alpha\beta} \hat{\theta}_{\beta}^0 \int_{t_0}^{t_1} \omega(t) L^0(t) dt + \hat{\Phi}_{\alpha\beta} \hat{\theta}_{\beta}^1 \int_{t_0}^{t_1} \omega(t) L^1(t) dt = \int_{t_0}^{t_1} \omega(t) \hat{\pi}_{\alpha} dt \quad (\text{A1-4-8})$$

また、ガラーキン法を用いて、

$$\omega(t) = L^1(t) \quad (\text{A1-4-9})$$

とすると、式(A1-4-2)、(A1-4-4)より、

$$\begin{aligned} \int_{t_0}^{t_1} \omega(t) dt &= \int_{t_0}^{t_1} L^1(t) dt = \int_{t_0}^{t_1} \frac{t-t_0}{\Delta t} dt = \frac{1}{\Delta t} \left[\frac{t^2}{2} - t_0 t \right]_{t=t_0}^{t=t_1} = \frac{1}{\Delta t} \left[\left(\frac{t_1^2}{2} - t_0 t_1 \right) - \left(\frac{t_0^2}{2} - t_0^2 \right) \right] \\ &= \frac{1}{\Delta t} \left(\frac{t_1^2}{2} - t_0 t_1 + \frac{t_0^2}{2} \right) = \frac{1}{2\Delta t} (t_1^2 - 2t_0 t_1 + t_0^2) = \frac{1}{2\Delta t} (t_1 - t_0)^2 = \frac{1}{2\Delta t} \Delta t^2 = \frac{\Delta t}{2} \end{aligned} \quad (\text{A1-4-10})$$

$$\begin{aligned}
\int_{t_0}^{t_1} \omega(t) L^0(t) dt &= \int_{t_0}^{t_1} L^1(t) L^0(t) dt = \int_{t_0}^{t_1} \frac{t-t_0}{\Delta t} \left(1 - \frac{t-t_0}{\Delta t}\right) dt = \frac{1}{\Delta t^2} \int_{t_0}^{t_1} (t-t_0)(\Delta t - t + t_0) dt \\
&= \frac{1}{\Delta t^2} \int_{t_0}^{t_1} (t\Delta t - t^2 + t_0 t - t_0 \Delta t + t_0 t - t_0^2) dt = \frac{1}{\Delta t^2} \int_{t_0}^{t_1} (-t^2 + t\Delta t + 2t_0 t - t_0 \Delta t - t_0^2) dt \\
&= \frac{1}{\Delta t^2} \left[-\frac{t^3}{3} + \frac{t^2 \Delta t}{2} + t_0 t^2 - t_0 \Delta t t - t_0^2 t \right]_{t=t_0}^{t=t_1} \\
&= \frac{1}{\Delta t^2} \left\{ \left(-\frac{t_1^3}{3} + \frac{t_1^2 \Delta t}{2} + t_0 t_1^2 - t_0 \Delta t t_1 - t_0^2 t_1 \right) - \left(-\frac{t_0^3}{3} + \frac{t_0^2 \Delta t}{2} + t_0^3 - t_0^2 \Delta t - t_0^3 \right) \right\} \\
&= \frac{1}{\Delta t^2} \left(-\frac{t_1^3}{3} + \frac{t_1^2 \Delta t}{2} + t_0 t_1^2 - t_0 \Delta t t_1 - t_0^2 t_1 + \frac{t_0^3}{3} - \frac{t_0^2 \Delta t}{2} + t_0^3 \Delta t \right) \\
&= \frac{1}{\Delta t^2} \left(-\frac{t_1^3 - t_0^3}{3} + \frac{(t_1^2 - t_0^2) \Delta t}{2} + t_0 t_1 (t_1 - t_0) - t_0 \Delta t (t_1 - t_0) \right) \\
&= \frac{1}{\Delta t^2} \left(-\frac{1}{3} (t_1 - t_0)^3 + 3t_0 t_1^2 - 3t_0^2 t_1 \right) + \frac{\Delta t}{2} (t_1 - t_0)(t_1 + t_0) + t_0 (t_1 - \Delta t)(t_1 - t_0) \\
&= \frac{1}{\Delta t^2} \left(-\frac{1}{3} (t_1 - t_0)^3 + 3t_0 t_1 (t_1 - t_0) \right) + \frac{\Delta t^2}{2} (t_1 + t_0) + t_0^2 \Delta t \\
&= \frac{1}{\Delta t^2} \left\{ -\frac{1}{3} (\Delta t^3 + 3t_0 t_1 \Delta t) + \frac{\Delta t^2}{2} (t_1 + t_0) + t_0^2 \Delta t \right\} = \frac{1}{\Delta t} \left(-\frac{\Delta t^2}{3} - t_0 t_1 + \frac{\Delta t}{2} (t_1 + t_0) + t_0^2 \right) \\
&= \frac{1}{6\Delta t} \{-2\Delta t^2 - 6t_0 t_1 + 3\Delta t(t_1 + t_0) + 6t_0^2\} = \frac{1}{6\Delta t} \{-2\Delta t^2 - 6t_0(t_1 - t_0) + 3\Delta t(2t_0 + \Delta t)\} \\
&= \frac{1}{6\Delta t} \{-2\Delta t^2 - 6t_0 \Delta t + 3\Delta t(2t_0 + \Delta t)\} = \frac{1}{6} (-2\Delta t - 6t_0 + 6t_0 + 3\Delta t) = \frac{\Delta t}{6}
\end{aligned} \tag{A1-4-11}$$

$$\begin{aligned}
\int_{t_0}^{t_1} \omega(t) L^1(t) dt &= \int_{t_0}^{t_1} \left\{ L^1(t) \right\}^2 dt = \int_{t_0}^{t_1} \left(\frac{t-t_0}{\Delta t} \right)^2 dt = \frac{1}{\Delta t^2} \int_{t_0}^{t_1} (t^2 - 2t_0 t + t_0^2) dt = \frac{1}{\Delta t^2} \left[\frac{t^3}{3} - t_0 t^2 + t_0^2 t \right]_{t=t_0}^{t=t_1} \\
&= \frac{1}{\Delta t^2} \left\{ \left(\frac{t_1^3}{3} - t_0 t_1^2 + t_0^2 t_1 \right) - \left(\frac{t_0^3}{3} - t_0^3 + t_0^3 \right) \right\} = \frac{1}{\Delta t^2} \left(\frac{t_1^3}{3} - t_0 t_1^2 + t_0^2 t_1 - \frac{t_0^3}{3} \right) \\
&= \frac{1}{\Delta t^2} \left\{ \frac{1}{3} (t_1^3 - t_0^3) - t_0 t_1 (t_1 - t_0) \right\} = \frac{1}{\Delta t^2} \left(\frac{1}{3} (t_1 - t_0)^3 + 3t_0 t_1^2 - 3t_0^2 t_1 \right) - t_0 t_1 \Delta t \\
&= \frac{1}{\Delta t^2} \left(\frac{1}{3} (t_1 - t_0)^3 + 3t_0 t_1 (t_1 - t_0) \right) - t_0 t_1 \Delta t = \frac{1}{\Delta t^2} \left(\frac{\Delta t^3}{3} + t_0 t_1 \Delta t - t_0 t_1 \Delta t \right) = \frac{\Delta t}{3}
\end{aligned}$$

(A1-4-12)

すなわち、

$$\int_{t_0}^{t_1} \omega(t) dt = \frac{\Delta t}{2}, \quad \int_{t_0}^{t_1} \omega(t) L^0(t) dt = \frac{\Delta t}{6}, \quad \int_{t_0}^{t_1} \omega(t) L^1(t) dt = \frac{\Delta t}{3} \tag{A1-4-13}$$

よって、式(A1-4-8)は、式(A1-4-13)を代入して以下ようになる。

$$\frac{1}{\Delta t} \hat{\Psi}_{\alpha\beta} (-\hat{\theta}_\beta^0 + \hat{\theta}_\beta^1) \frac{\Delta t}{2} + \hat{\Phi}_{\alpha\beta} \hat{\theta}_\beta^0 \frac{\Delta t}{6} + \hat{\Phi}_{\alpha\beta} \hat{\theta}_\beta^1 \frac{\Delta t}{3} = \int_{t_0}^{t_1} L^1(t) \hat{\pi}_\alpha dt \tag{A1-4-14}$$

$$-\frac{\hat{\Psi}_{\alpha\beta}}{2} \hat{\theta}_\beta^0 + \frac{\hat{\Psi}_{\alpha\beta}}{2} \hat{\theta}_\beta^1 + \hat{\Phi}_{\alpha\beta} \hat{\theta}_\beta^0 \frac{\Delta t}{6} + \hat{\Phi}_{\alpha\beta} \hat{\theta}_\beta^1 \frac{\Delta t}{3} = \int_{t_0}^{t_1} L^1(t) \hat{\pi}_\alpha dt \tag{A1-4-15}$$

$$\left(\frac{\hat{\Psi}_{\alpha\beta}}{2} + \frac{\Delta t}{3} \hat{\Phi}_{\alpha\beta} \right) \hat{\theta}_\beta^1 = \left(\frac{\hat{\Psi}_{\alpha\beta}}{2} - \frac{\Delta t}{6} \hat{\Phi}_{\alpha\beta} \right) \hat{\theta}_\beta^0 + \int_{t_0}^{t_1} L^1(t) \hat{\pi}_\alpha dt \tag{A1-4-16}$$

ここで、 $\hat{\theta}_\beta^1 = \hat{\theta}_\beta^0$ 、 $\hat{\theta}_\beta^{1*} = \hat{\theta}_\beta^1$ と置くと、上式(A1-4-16)は次式(A1-4-17)となる。

$$\left(\frac{\hat{\Psi}_{\alpha\beta}}{2} + \frac{\Delta t}{3} \hat{\Phi}_{\alpha\beta} \right) \hat{\theta}_\beta^{1*} = \left(\frac{\hat{\Psi}_{\alpha\beta}}{2} - \frac{\Delta t}{6} \hat{\Phi}_{\alpha\beta} \right) \hat{\theta}_\beta^0 + \int_{t_0}^{t_1} L^1(t) \hat{\pi}_\alpha dt \tag{A1-4-17}$$

上式(A1-4-17)に境界条件を組み込み、時刻 t における流れを右辺に代入して解くことで、時刻 $t + \Delta t$ における流れが求まる。従って、この計算を反復することにより、初期の流れから指定時刻までの流れを Δt 刻みで順番に求めることが出来る。

付録 2 三要素粘弾性モデル

A2-1 緒言

本文中では一般粘弾性モデルとして Kelvin モデルを用いたが、三要素の粘弾性モデルは他にも考えられる。本章では、種々の粘弾性モデルの構成方程式の導出と、それぞれのモデルの印加外力から開放された際の応答について述べる。

A2-2 モデル I

二つのバネ（バネ定数 k_1 、 k_2 ）と一つのダンパー（減衰係数 η ）で構成された図 A2-1 に示すようなモデルを考え、モデル I とする。なお本文中で示している Kelvin モデルはこのモデルである。

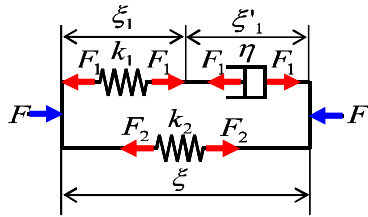


図 A2-1 三要素粘弾性モデル I

ここで、モデル全体に外力 F を負荷した時、平衡状態からのモデル全体の変位を ξ とすると、以下の関係式が得られる。

$$F = F_1 + F_2 \quad (\text{A2-2-1})$$

$$F_1 = k_1 \xi_1 = \eta \dot{\xi}_1 \quad (\text{A2-2-2})$$

$$F_2 = k_2 \xi \quad (\text{A2-2-3})$$

$$\xi = \xi_1 + \xi_1' \quad (\text{A2-2-4})$$

式(A2-2-1)、(A2-2-2)、(A2-2-3)より、

$$F = k_1 \xi_1 + k_2 \xi \quad (\text{A2-2-5})$$

時間で微分すると、

$$\dot{F} = k_1 \dot{\xi}_1 + k_2 \dot{\xi} \quad (\text{A2-2-6})$$

一方、式(A2-2-4)より、

$$\dot{\xi}_1 = \dot{\xi} - \dot{\xi}_1', \quad \dot{\xi}_1' = \dot{\xi} - \dot{\xi}_1 \quad (\text{A2-2-7})$$

また式(A2-2-2)より、

$$\dot{\xi}_1' = \frac{k_1}{\eta} \xi_1 \quad (\text{A2-2-8})$$

式(A2-2-6)に式(A2-2-7)、(A2-2-8)を代入すると、

$$\begin{aligned} \dot{F} &= k_1 \dot{\xi}_1 + k_2 \dot{\xi} = k_1 (\dot{\xi} - \dot{\xi}_1') + k_2 \dot{\xi} \\ &= (k_1 + k_2) \dot{\xi} - k_1 \dot{\xi}_1' = (k_1 + k_2) \dot{\xi} - k_1 \frac{k_1}{\eta} \xi_1 \end{aligned} \quad (\text{A2-2-9})$$

式(A2-2-5) $\times k_1/\eta$ + 式(A2-2-9)より ξ_1 を消去すると、

$$\frac{k_1}{\eta} F + \dot{F} = \frac{k_1 k_2}{\eta} \xi + (k_1 + k_2) \dot{\xi} \quad (\text{A2-2-10})$$

$$F + \frac{\eta}{k_1} \dot{F} = k_2 \left(\xi + \frac{\eta(k_1 + k_2)}{k_1 k_2} \dot{\xi} \right) = k_2 \left(\xi + \eta \left(\frac{1}{k_1} + \frac{1}{k_2} \right) \dot{\xi} \right) \quad (\text{A2-2-11})$$

ここで、

$$\tau_\sigma = \frac{\eta}{k_1} \quad (\text{A2-2-12})$$

$$E_R = k_2 \quad (\text{A2-2-13})$$

$$\tau_\sigma = \eta \left(\frac{1}{k_1} + \frac{1}{k_2} \right) \quad (\text{A2-2-14})$$

と置くと、式(A2-2-11)は次式のようにになる。

$$F + \tau_\sigma \dot{F} = E_R (\xi + \tau_\sigma \dot{\xi}) \quad (\text{A2-2-15})$$

A2-3 モデル II

二つのバネ（バネ定数 k_1 、 k_2 ）と一つのダンパー（減衰係数 η ）で構成された図 A2-2 に示すようなモデルを考え、モデル II とする。なお、このモデルを Kelvin モデルと呼んでいることもある。

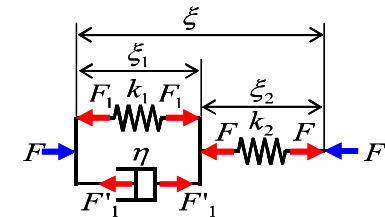


図 A2-2 三要素粘弾性モデル II

ここで、モデル全体に外力 F を負荷した時、平衡状態からのモデル全体の変位を ξ とす

ると、以下の関係式が得られる。

$$F = F_1 + F'_1 \quad (\text{A2-3-1})$$

$$F = k_2 \xi_2 \quad (\text{A2-3-2})$$

$$F_1 = k_1 \xi_1 \quad (\text{A2-3-3})$$

$$F'_1 = \eta_1 \dot{\xi}_1 \quad (\text{A2-3-4})$$

$$\xi = \xi_1 + \xi_2 \quad (\text{A2-3-5})$$

式(A2-3-1)～(A2-3-4)より、

$$k_2 \xi_2 = k_1 \xi_1 + \eta_1 \dot{\xi}_1 \quad (\text{A2-3-6})$$

一方、式(A2-3-5)より、

$$\xi_1 = \xi - \xi_2, \quad \dot{\xi}_1 = \dot{\xi} - \dot{\xi}_2 \quad (\text{A2-3-7})$$

式(A2-3-6)に式(A2-3-7)を代入すると、

$$k_2 \xi_2 = k_1 (\xi - \xi_2) + \eta_1 (\dot{\xi} - \dot{\xi}_2) \quad (\text{A2-3-8})$$

$$k_2 \xi_2 + k_1 \xi_2 + \eta_1 \dot{\xi}_2 = k_1 \xi + \eta_1 \dot{\xi} \quad (\text{A2-3-9})$$

$$(k_1 + k_2) \xi_2 + \eta_1 \dot{\xi}_2 = k_1 \xi + \eta_1 \dot{\xi} \quad (\text{A2-3-10})$$

ここで、式(A2-3-2)より、

$$\xi_2 = \frac{F}{k_2}, \quad \dot{\xi}_2 = \frac{\dot{F}}{k_2} \quad (\text{A2-3-11})$$

式(A2-3-10)に式(A2-3-11)を代入すると、

$$\frac{k_1 + k_2}{k_2} F + \frac{\eta_1}{k_2} \dot{F} = k_1 \xi + \eta_1 \dot{\xi} \quad (\text{A2-3-12})$$

$$F + \frac{\eta_1 k_2}{k_2 (k_1 + k_2)} \dot{F} = \frac{k_1 k_2}{k_1 + k_2} \xi + \frac{\eta_1 k_2}{k_1 + k_2} \dot{\xi} \quad (\text{A2-3-13})$$

$$F + \frac{\eta_1}{k_1 + k_2} \dot{F} = \frac{k_1 k_2}{k_1 + k_2} \left(\xi + \frac{\eta_1}{k_1} \dot{\xi} \right) \quad (\text{A2-3-14})$$

ここで、

$$\tau_e = \frac{\eta_1}{k_1 + k_2} \quad (\text{A2-3-15})$$

$$E_R = \frac{k_1 k_2}{k_1 + k_2} \quad (\text{A2-3-16})$$

$$\tau_\sigma = \frac{\eta_1}{k_1} \quad (\text{A2-3-17})$$

と置くと、式(A2-3-14)は次のようになる。

$$F + \tau_e \dot{F} = E_R \left(\xi + \tau_\sigma \dot{\xi} \right) \quad (\text{A2-3-18})$$

式(A2-2-15)と式(A2-3-18)を比較すると、最終的な構成方程式はモデルIと同じ形をとることが分かる。ただし τ_e 、 E_R 、 τ_σ が異なっている。

A2-4 モデルIII

一つのバネ（バネ定数 k ）と二つのダンパー（減衰係数 η_1 、 η_2 ）で構成された図A2-3に示すようなモデルを考え、モデルIIIとする。

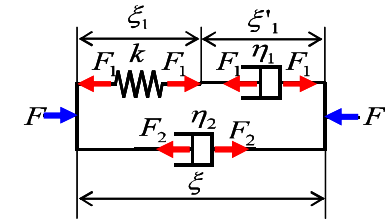


図 A2-3 三要素粘弾性モデルIII

ここで、モデル全体に外力 F を負荷した時、平衡状態からのモデル全体の変位を ξ とすると、以下の関係式が得られる。

$$F = F_1 + F_2 \quad (\text{A2-4-1})$$

$$F_1 = k \xi_1 = \eta_1 \dot{\xi}_1 \quad (\text{A2-4-2})$$

$$F_2 = \eta_2 \dot{\xi} \quad (\text{A2-4-3})$$

$$\xi = \xi_1 + \xi'_1 \quad (\text{A2-4-4})$$

式(A2-4-1)、(A2-4-2)、(A2-4-3)より、

$$F = k \xi_1 + \eta_2 \dot{\xi} \quad (\text{A2-4-5})$$

時間で微分すると、

$$\dot{F} = k \dot{\xi}_1 + \eta_2 \ddot{\xi} \quad (\text{A2-4-6})$$

一方、式(A2-4-4)より、

$$\xi_1 = \xi - \xi'_1, \quad \dot{\xi}_1 = \dot{\xi} - \dot{\xi}'_1 \quad (\text{A2-4-7})$$

また式(A2-4-2)より、

$$\dot{\xi}_1 = \frac{k}{\eta_1} \xi_1 \quad (\text{A2-4-8})$$

式(A2-4-6)に式(A2-4-7)、(A2-4-8)を代入すると、

$$\begin{aligned} \dot{F} &= k\dot{\xi}_1 + \eta_2\ddot{\xi} = k(\dot{\xi} - \dot{\xi}_1) + \eta_2\ddot{\xi} \\ &= k\dot{\xi} - k\dot{\xi}_1 + \eta_2\ddot{\xi} = k\dot{\xi} - k\frac{k}{\eta_1}\xi_1 + \eta_2\ddot{\xi} \end{aligned} \quad (\text{A2-4-9})$$

式(A2-4-5)× k/η_1 + 式(A2-4-9)より ξ_1 を消去すると、

$$\frac{k}{\eta_1}F + \dot{F} = \frac{\eta_2 k}{\eta_1}\dot{\xi} + k\dot{\xi} + \eta_2\ddot{\xi} \quad (\text{A2-4-10})$$

$$\begin{aligned} F + \frac{\eta_1}{k}\dot{F} &= \eta_2\dot{\xi} + \eta_1\dot{\xi} + \frac{\eta_1\eta_2}{k}\ddot{\xi} = (\eta_1 + \eta_2)\dot{\xi} + \frac{\eta_1\eta_2}{k}\ddot{\xi} \\ &= (\eta_1 + \eta_2)\left(\dot{\xi} + \frac{\eta_1\eta_2}{k(\eta_1 + \eta_2)}\ddot{\xi}\right) \end{aligned} \quad (\text{A2-4-11})$$

ここで、

$$\tau_v = \frac{\eta_1}{k} \quad (\text{A2-4-12})$$

$$E_R = \eta_1 + \eta_2 \quad (\text{A2-4-13})$$

$$\tau_\sigma = \frac{\eta_1\eta_2}{k(\eta_1 + \eta_2)} \quad (\text{A2-4-14})$$

と置くと、式(A2-4-11)は次式のようになる。

$$F + \tau_v\dot{F} = E_R\left(\dot{\xi} + \tau_\sigma\ddot{\xi}\right) \quad (\text{A2-4-15})$$

A2-5 モデルIV

一つのバネ（バネ定数 k ）と二つのダンパー（減衰係数 η_1 、 η_2 ）で構成された図 A2-4 に示すようなモデルを考え、モデルIVとする。

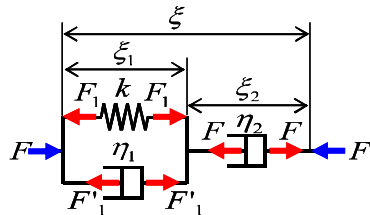


図 A2-4 三要素粘弾性モデルIV

ここで、モデル全体に外力 F を負荷した時、平衡状態からのモデル全体の変位を ξ とすると、以下の関係式が得られる。

$$F = F_1 + F'_1 \quad (\text{A2-5-1})$$

$$F = \eta_2\dot{\xi}_2 \quad (\text{A2-5-2})$$

$$F_1 = k\xi_1 \quad (\text{A2-5-3})$$

$$F'_1 = \eta_1\dot{\xi}_1 \quad (\text{A2-5-4})$$

$$\xi = \xi_1 + \xi_2 \quad (\text{A2-5-5})$$

式(A2-5-1)～(A2-5-4)より、

$$\eta_2\dot{\xi}_2 = k\xi_1 + \eta_1\dot{\xi}_1 \quad (\text{A2-5-6})$$

一方、式(A2-5-5)より、

$$\xi_1 = \xi - \xi_2, \quad \dot{\xi}_1 = \dot{\xi} - \dot{\xi}_2 \quad (\text{A2-5-7})$$

式(A2-5-6)に式(A2-5-7)を代入すると、

$$\eta_2\dot{\xi}_2 = k(\xi - \xi_2) + \eta_1(\dot{\xi} - \dot{\xi}_2) \quad (\text{A2-5-8})$$

$$\eta_2\dot{\xi}_2 + k\xi_2 + \eta_1\dot{\xi}_2 = k\xi + \eta_1\dot{\xi} \quad (\text{A2-5-9})$$

$$k\xi_2 + (\eta_1 + \eta_2)\dot{\xi}_2 = k\xi + \eta_1\dot{\xi} \quad (\text{A2-5-10})$$

式(A2-5-10)を時間で微分して、

$$k\dot{\xi}_2 + (\eta_1 + \eta_2)\ddot{\xi}_2 = k\dot{\xi} + \eta_1\ddot{\xi} \quad (\text{A2-5-11})$$

ここで、式(A2-5-2)より、

$$\dot{\xi}_2 = \frac{F}{\eta_2}, \quad \ddot{\xi}_2 = \frac{\dot{F}}{\eta_2} \quad (\text{A2-5-12})$$

式(A2-5-11)に式(A2-5-12)を代入すると、

$$\frac{k}{\eta_2}F + \frac{\eta_1 + \eta_2}{\eta_2}\dot{F} = k\dot{\xi} + \eta_1\ddot{\xi} \quad (\text{A2-5-13})$$

$$F + \frac{\eta_1 + \eta_2}{k}\dot{F} = \eta_2\dot{\xi} + \frac{\eta_1\eta_2}{k}\ddot{\xi} \quad (\text{A2-5-14})$$

$$F + \frac{\eta_1 + \eta_2}{k}\dot{F} = \eta_2\left(\dot{\xi} + \frac{\eta_1}{k}\ddot{\xi}\right) \quad (\text{A2-5-15})$$

ここで、

$$\tau_v = \frac{\eta_1 + \eta_2}{k} \quad (\text{A2-5-16})$$

$$E_R = \eta_2 \quad (\text{A2-5-17})$$

$$\tau_\sigma = \frac{\eta}{k} \quad (\text{A2-5-18})$$

と置くと、式(A2-5-15)は次式のようになる。

$$F + \tau_\sigma \dot{F} = E_R \left(\dot{\xi} + \tau_\sigma \ddot{\xi} \right) \quad (\text{A2-5-19})$$

式(A2-4-15)と式(A2-5-19)を比較すると、最終的な構成方程式はモデルⅢと同じ形をとることが分かる。ただし τ_σ 、 E_R 、 τ_σ が異なっている。

A2-6 外力から開放された際の応答

ここでは本文中と同様に、外力を受けて変形していたモデルがある瞬間に外力から開放されたときの変位 ξ の応答について考える。すなわち、モデルが外力から開放される瞬間を $t=0$ とすると、外力 F の時間変化は図 A2-5 のように表される。



図 A2-5 外力 F の時間変化

まず、二つのバネと一つのダンパーで構成された三要素粘弾性モデルⅠ及びⅡについて考える。すなわち式(A2-2-15)、(A2-3-18)より、

$$F + \tau_\sigma \dot{F} = E_R \left(\xi + \tau_\sigma \dot{\xi} \right) \quad (\text{A2-6-1})$$

を ξ について解くことを考える。モデルが外力から解放されると、その瞬間に $F=0$ となるので、式(A2-6-1)に代入して整理すると、以下のようになる。

$$0 = E_R \left(\xi + \tau_\sigma \dot{\xi} \right) \quad (\text{A2-6-2})$$

$$\xi + \tau_\sigma \dot{\xi} = 0 \quad (\text{A2-6-3})$$

$$\dot{\xi} = -\frac{\xi}{\tau_\sigma} \quad (\text{A2-6-4})$$

$$\frac{d\xi}{dt} = -\frac{1}{\tau_\sigma} \xi \quad (\text{A2-6-5})$$

$$\frac{d\xi}{\xi} = -\frac{1}{\tau_\sigma} dt \quad (\text{A2-6-6})$$

式(A2-6-6)の両辺を積分すると、任意定数 C_1 、 C_2 を用いて、

$$\ln \xi = -\frac{1}{\tau_\sigma} t + C_1 \quad (\text{A2-6-7})$$

$$\xi = \exp \left(-\frac{1}{\tau_\sigma} t + C_1 \right) = \exp C_1 \exp \left(-\frac{1}{\tau_\sigma} t \right) = C_2 \exp \left(-\frac{1}{\tau_\sigma} t \right) \quad (\text{A2-6-8})$$

で表される。ここで、式(A2-6-8)を元の長さで割ることでひずみに直すと、

$$\varepsilon = \alpha \exp \left(-\frac{t}{\tau_\sigma} \right) \quad (\text{A2-6-9})$$

となる。ここに α は初期条件から定まる定数であり、 $t=0$ における ε の値である。また τ_σ は緩和時間 (時定数) を表している。

一方、一つのバネと二つのダンパーで構成された三要素粘弾性モデルⅢ及びⅣについて考える。すなわち式(A2-4-15)、(A2-5-19)より、

$$F + \tau_\sigma \dot{F} = E_R \left(\dot{\xi} + \tau_\sigma \ddot{\xi} \right) \quad (\text{A2-6-10})$$

を ξ について解くことを考える。モデルが外力から解放されると、その瞬間に $F=0$ となるので、式(A2-6-10)に代入して整理すると、以下のようになる。

$$0 = E_R \left(\dot{\xi} + \tau_\sigma \ddot{\xi} \right) \quad (\text{A2-6-11})$$

$$\dot{\xi} + \tau_\sigma \ddot{\xi} = 0 \quad (\text{A2-6-12})$$

ここで、

$$\dot{\xi} \equiv \Xi \quad (\text{A2-6-13})$$

と置くと、式(A2-6-12)より、

$$\Xi + \tau_\sigma \dot{\Xi} = 0 \quad (\text{A2-6-14})$$

$$\dot{\Xi} = \frac{d\Xi}{dt} = -\frac{\Xi}{\tau_\sigma} \quad (\text{A2-6-15})$$

$$\frac{d\Xi}{\Xi} = -\frac{1}{\tau_\sigma} dt \quad (\text{A2-6-16})$$

式(A2-6-16)の両辺を積分すると、任意定数 C_1 、 C_2 を用いて、

$$\ln \Xi = -\frac{1}{\tau_\sigma} t + C_1 \quad (\text{A2-6-17})$$

$$\Xi = \exp \left(-\frac{1}{\tau_\sigma} t + C_1 \right) = \exp C_1 \exp \left(-\frac{1}{\tau_\sigma} t \right) = C_2 \exp \left(-\frac{1}{\tau_\sigma} t \right) \quad (\text{A2-6-18})$$

ここで、式(A2-6-13)より式(A2-6-18)は次式のようになる。

$$\Xi = \frac{d\xi}{dt} = C_2 \exp\left(-\frac{t}{\tau_\sigma}\right) \quad (\text{A2-6-19})$$

式(A2-6-19)の両辺を t で積分すると、任意定数 C_3 、 C_4 を用いて、

$$\xi = -\tau_\sigma C_2 \exp\left(-\frac{t}{\tau_\sigma}\right) + C_3 = C_4 \exp\left(-\frac{t}{\tau_\sigma}\right) + C_3 \quad (\text{A2-6-20})$$

で表される。ここで、式(A2-6-20)を元の長さで割ることでひずみに直すと、

$$\varepsilon = \alpha \exp\left(-\frac{t}{\tau_\sigma}\right) + \beta \quad (\text{A2-6-21})$$

となる。ここに α 、 β は定数であり、 τ_σ は緩和時間（時定数）を表している。また $t = \infty$ の状態を考えると、式(A2-6-21)の第一項はゼロになるが、第二項の β が残ることが分かる。これは、外力から解放されてもモデル全体に β で表される永久ひずみが残ることを示している。

付録3 赤血球のマイクロチャンネル通過時に形成される血漿層内の流れ

A3-1 緒言

第4章で、本数値シミュレーションにおいて、赤血球がマイクロチャンネル（MC）を通過する際に赤血球とMC壁面との間に血漿層が形成され、MC内の赤血球は一種の流体潤滑状態になっていることが示された。本章では、このMC内での血漿層の流れについて述べる。

A3-2 血漿層内の流れ

MC内での赤血球の形状は上下対称であるとし、ここではその下半分について考える。赤血球がMC内を通過する際、図A3-1に示すようにMC壁面から y 方向に h_l 離れて一定速度 U_{RBC} で移動すると考える。

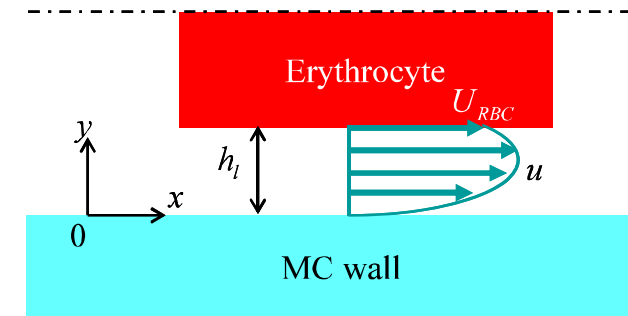


図 A3-1 MC内での血漿層のモデル

このとき、境界条件は $y=0$ のとき $u=0$ 、 $y=h_l$ のとき $u=U_{RBC}$ である。また十分発達した流れを仮定すると $du/dx=0$ 、 $v=0$ であり、赤血球がMC通過中血漿層内の流れは一定であると仮定すると $du/dt=0$ である。よって Navier-Stokes 方程式に代入すると、次式が得られる。

$$0 = -\frac{dp}{dx} + \mu \frac{d^2u}{dy^2} \quad (\text{A3-1})$$

式(A3-1)を変形して積分すると以下のようなになる。

$$\frac{d^2u}{dy^2} = \frac{1}{\mu} \frac{dp}{dx} \quad (\text{A3-2})$$

$$\frac{du}{dy} = \frac{1}{\mu} \frac{dp}{dx} y + C_1 \quad (\text{A3-3})$$

$$u = \frac{1}{2\mu} \frac{dp}{dx} y^2 + C_1 y + C_2 \quad (\text{A3-4})$$

式(A3-4)に境界条件を適用すると、

$$C_2 = 0 \quad (\text{A3-5})$$

$$U_{RBC} = \frac{1}{2\mu} \frac{dp}{dx} h_i^2 + C_1 h_i \quad (\text{A3-6})$$

整理すると、

$$C_1 = -\frac{h_i}{2\mu} \frac{dp}{dx} + \frac{U_{RBC}}{h_i} \quad (\text{A3-7})$$

よって血漿層内の流れは次式で表される。

$$u = \frac{1}{2\mu} \frac{dp}{dx} y^2 + \left(-\frac{h_i}{2\mu} \frac{dp}{dx} + \frac{U_{RBC}}{h_i} \right) y \quad (\text{A3-8})$$

$$u = -\frac{1}{2\mu} \frac{dp}{dx} (h_i - y)y + \frac{U_{RBC}}{h_i} y \quad (\text{A3-9})$$

ここで、式(A3-9)の第一項は Poiseuille 流れを表し、第二項は Couette 流れを表している。すなわち、赤血球と MC 壁面との間に形成される血漿層の流れは Poiseuille 流れと Couette 流れを合成した Poiseuille-Couette 流れとなっていることが分かる。また血漿層の流量 Q_p は、式(A3-9)を y 方向に積分して以下のように表される。

$$\begin{aligned} Q_p &= \int_0^{h_i} u dy = \int_0^{h_i} \left(-\frac{1}{2\mu} \frac{dp}{dx} (h_i - y)y + \frac{U_{RBC}}{h_i} y \right) dy \\ &= -\frac{1}{2\mu} \frac{dp}{dx} \int_0^{h_i} (h_i - y)y dy + \frac{U_{RBC}}{h_i} \int_0^{h_i} y dy = -\frac{1}{12\mu} \frac{dp}{dx} h_i^3 + \frac{U_{RBC} h_i}{2} \end{aligned} \quad (\text{A3-10})$$

一方、MC 内の赤血球の x 方向長さを L_x 、赤血球の上流側の圧力を p_u 、下流側の圧力を p_d とすると、血漿層内の圧力勾配 dp/dx は、

$$\frac{dp}{dx} = \frac{p_d - p_u}{L_x} \quad (\text{A3-11})$$

で表される。従って、血漿層内の流速、流量はそれぞれ式(A3-9)、(A3-10)より

$$u = -\frac{1}{2\mu} \frac{p_d - p_u}{L_x} (h_i - y)y + \frac{U_{RBC}}{h_i} y \quad (\text{A3-12})$$

$$Q_p = -\frac{1}{12\mu} \frac{p_d - p_u}{L_x} h_i^3 + \frac{U_{RBC} h_i}{2} \quad (\text{A3-13})$$

となる。

付録4 単軸引っ張り力の印加方向による時定数の差に関する考察

A4-1 緒言

第5章において、赤血球の単軸引っ張りにおける引っ張り軸方向(x 方向)とそれに垂直な方向(y 方向)の時定数の値に差が生じていた。本章ではこのことに関して考察する。

A4-2 考察

初期形状が直径 d_0 の円形の赤血球が下図のような楕円形に変形したとする。このとき、赤血球の内部は非圧縮性流体で満たされているので、赤血球の変形前後の面積は一定であると仮定する。

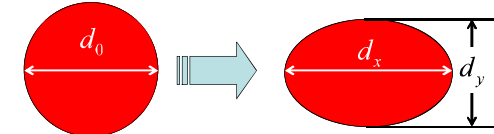


図 A-4-1 赤血球の変形形状のモデル化

ここで、赤血球の面積を S とすると、

$$S = \frac{\pi}{4} d_0^2 = \frac{\pi}{4} d_x d_y \quad (\text{A-4-1})$$

となる。上式を変形して整理すると、

$$d_y = \frac{d_0^2}{d_x} \quad (\text{A-4-2})$$

$$\varepsilon_y = \frac{d_y - d_0}{d_0} = \frac{d_0}{d_x} - 1 \quad (\text{A-4-3})$$

となる。一方、Kelvin モデルより、赤血球の x 方向(引っ張り軸方向)のひずみ ε_x は、

$$\varepsilon_x = \frac{d_x - d_0}{d_0} = \alpha \exp\left(-\frac{t}{\tau_\alpha}\right) \quad (\text{A-4-4})$$

であり、変形すると、

$$d_x = \varepsilon_x d_0 + d_0 \quad (\text{A-4-5})$$

よって、式(A-4-5)を式(A-4-3)に代入すると、

$$\varepsilon_y = \frac{d_0}{\varepsilon_x d_0 + d_0} - 1 = \frac{1}{\varepsilon_x + 1} - 1 = \frac{1 - (\varepsilon_x + 1)}{\varepsilon_x + 1} = -\frac{\varepsilon_x}{\varepsilon_x + 1} \quad (\text{A-4-6})$$

従って次式が成り立つ。

$$\varepsilon_y = -\frac{\varepsilon_x}{\varepsilon_x + 1} = -\frac{\alpha \exp(-t/\tau_\alpha)}{\alpha \exp(-t/\tau_\alpha) + 1} \quad (\text{A-4-7})$$

一方、結果より赤血球の y 軸方向(引っ張り軸と垂直方向)のひずみ ε_y も一次遅れ系のような挙動を示している。そこで、 $t=0$ の切片を β 、時定数を $\tau_{\sigma y}$ の指数減衰曲線と仮定すると、次式ようになる。

$$\varepsilon_y = \beta \exp\left(-\frac{t}{\tau_{\sigma y}}\right) \quad (\text{A-4-8})$$

一方、式(A-4-7)より、 $t=0$ のとき

$$\varepsilon_y \Big|_{t=0} = -\frac{\alpha \exp(-0/\tau_{\sigma x})}{\alpha \exp(-0/\tau_{\sigma x})+1} = -\frac{\alpha}{\alpha+1} \quad (\text{A-4-9})$$

よって、

$$\beta = -\frac{\alpha}{\alpha+1} \quad (\text{A-4-10})$$

$$\varepsilon_y = -\frac{\alpha}{\alpha+1} \exp\left(-\frac{t}{\tau_{\sigma y}}\right) \quad (\text{A-4-11})$$

ここで式(A-4-7)、式(A-4-11)より、

$$\varepsilon_y = -\frac{\alpha \exp(-t/\tau_{\sigma x})}{\alpha \exp(-t/\tau_{\sigma x})+1} = -\frac{\alpha}{\alpha+1} \exp\left(-\frac{t}{\tau_{\sigma y}}\right) \quad (\text{A-4-12})$$

$t = \tau_{\sigma x}$ のとき、

$$-\frac{\alpha \exp(-\tau_{\sigma x}/\tau_{\sigma x})}{\alpha \exp(-\tau_{\sigma x}/\tau_{\sigma x})+1} = -\frac{\alpha}{\alpha+1} \exp\left(-\frac{\tau_{\sigma x}}{\tau_{\sigma y}}\right) \quad (\text{A-4-13})$$

$$-\frac{\alpha/e}{\alpha/e+1} = -\frac{\alpha}{\alpha+1} \exp\left(-\frac{\tau_{\sigma x}}{\tau_{\sigma y}}\right) \quad (\text{A-4-14})$$

$$-\frac{\alpha}{\alpha+e} = -\frac{\alpha}{\alpha+1} \exp\left(-\frac{\tau_{\sigma x}}{\tau_{\sigma y}}\right) \quad (\text{A-4-15})$$

$$\frac{\alpha+1}{\alpha+e} = \exp\left(-\frac{\tau_{\sigma x}}{\tau_{\sigma y}}\right) \quad (\text{A-4-16})$$

両辺の対数をとると、

$$\ln\left(\frac{\alpha+1}{\alpha+e}\right) = -\frac{\tau_{\sigma x}}{\tau_{\sigma y}} \quad (\text{A-4-17})$$

$$\tau_{\sigma y} = -\frac{\tau_{\sigma x}}{\ln\left(\frac{\alpha+1}{\alpha+e}\right)} = \frac{-1}{\ln(\alpha+1)-\ln(\alpha+e)} \tau_{\sigma x} \quad (\text{A-4-18})$$

ここで、 α は正の値であるから式(A-4-18)において $\tau_{\sigma x}$ の係数の絶対値は 1 より大きい。すなわち、 y 方向の時定数 $\tau_{\sigma y}$ は x 方向の時定数 $\tau_{\sigma x}$ よりも大きい値を示すことが言える。

関連発表論文

・ 学術論文 (査読あり)

- (1) 加瀬篤志, 郡慎平, 田地川勉, 板東潔, 大場謙吉, マイクロチャンネルを通過する赤血球の変形挙動と内部流動の二次元数値シミュレーションによる観察, 日本機械学会論文集, B編, 76巻, 772号, pp. 2111-2117, 2010
- (2) Atsushi Kase, Kiyoshi Bando, Kenkichi Ohba, Effects of inner solution viscosity and membrane stiffness on erythrocyte deformability on passing through a microchannel: prediction by two-dimensional simulation, Journal of biorheology, Online first, 2011

・ 国際会議発表論文 (査読なし)

- (1) Atsushi Kase, Kiyoshi Bando, Kenkichi Ohba, Two-dimensional Numerical simulation of the Behavior and Deformation of Erythrocyte Passing through a Microchannel, Eighth International Conference on Flow Dynamics, in press, 2011

・ 国内学会発表

口頭発表

- (1) 加瀬篤志, 板東潔, 大場謙吉; 毛細血管中の赤血球の変形挙動に関する数値シミュレーション, 日本機械学会第 18 回バイオフロンティア講演会論文集, No.07-35, pp.103-104, (2007.10)
- (2) 加瀬篤志, 板東潔, 大場謙吉; Immersed Boundary 法を用いた微小流路内での赤血球の変形挙動に関する数値シミュレーション, 第 47 回日本生体医工学会大会, Vol.46 Suppl.1, p.199 (CD-ROM pp.487-488), (2008.5)
- (3) 加瀬篤志, 板東潔, 大場謙吉; 毛細血管中の赤血球の変形挙動に関する数値シミュレーション, 関西支部第 9 回秋季技術交流フォーラム, 口頭発表のみ (2008.10)
- (4) 加瀬篤志, 板東潔, 大場謙吉; 毛細血管中の赤血球の変形挙動に関する数値シミュレーション, 第 13 回関西大学先端科学技術シンポジウム講演集, pp.249-252, (2009.1)
- (5) 加瀬篤志, 板東潔, 大場謙吉; マイクロチャンネルを通過する赤血球の変形挙動に関する数値シミュレーション, 第 48 回日本生体医工学会大会, Vol.47 Suppl.1, pp.128 (CD-ROM p.99), (2009.4)
- (6) 加瀬篤志, 板東潔, 大場謙吉; 微小流路を通過する赤血球の変形挙動に関する数値シミュレーション, 第 22 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集, No.09-55, p.16, (2010.1)
- (7) 加瀬篤志, 板東潔, 大場謙吉; マイクロチャンネルを通過する赤血球の挙動と変形

に関する数値シミュレーション, 第 14 回関西大学先端科学技術シンポジウム講演集, pp.280-281, (2010.1)

- (8) 加瀬篤志, 板東潔, 大場謙吉; 赤血球内部の Hb 溶液の増粘及び膜硬化が形状回復時定数に及ぼす影響 (二次元 CFD による予測), 第 49 回日本生体医工学会大会, Vol.48 Suppl.1, p.209 (CD-ROM), (2010.6)
- (9) 加瀬篤志, 板東潔, 大場謙吉; 赤血球の変形動態に関する数値シミュレーション — 赤血球内部溶液の増粘および赤血球膜の硬化の影響 —, 第 16 回関西大学先端科学技術シンポジウム講演集, pp.50-55 (2012.1)

ポスター発表

- (1) 加瀬篤志, 板東潔, 大場謙吉; マイクロチャンネルを通過する赤血球の Immersed Boundary 法を用いた数値シミュレーション, 生体医工学シンポジウム 2008 講演予稿集, (CD-ROM pp.278-283), (2008.9)
- (2) 加瀬篤志, 板東潔, 大場謙吉; 赤血球内部のヘモグロビン溶液の増粘及び膜硬化が形状回復時定数に及ぼす影響 (二次元数値シミュレーションによる予測), 生体医工学シンポジウム 2010 講演予稿集 (CD-ROM), (2010.9)
- (3) 加瀬篤志, 白井健司, 板東潔, 大場謙吉; 赤血球内部のヘモグロビン溶液の増粘及び膜硬化が形状回復時定数に及ぼす影響 (二次元数値シミュレーションによる予測), 第 15 回関西大学先端科学技術シンポジウム ポスター発表資料集, パネル No.45, (2011.1)

・ 学部生時代の研究、学術論文 (査読あり)

- (1) 有田隆一, 加瀬篤志, 大場謙吉, 蚊の羽ばたき飛行のメカニズム解明のための実形状拡大翼フラッピング実験 (運動量保存則による発生流体力の定量的評価と翼迎え角が空力特性に与える影響), 日本機械学会論文集, B編, 77巻, 775号, pp. 823-831, 2011

謝辞

本研究を進めるにあたり、学業面のみならず多岐に渡って的確なご指導・助言を賜り、また多くの発表機会や本学以外の方々とやり取りする機会を与えてくださった、大場謙吉 システム理工学部教授に心から感謝します。

ご多忙の中、幾度も小生の相談にのっていただき、本研究の直接的なご指導を賜った、板東潔 システム理工学部教授に深く感謝します。

研究室の垣根を越えて様々な機会でお世話になり、また本論文の査読をしていただき、的確なご意見、ご指摘を賜った、関眞佐子 システム理工学部教授に感謝します。

ご多忙の折、本論文の査読をして下さった、植村知正 システム理工学部教授に感謝します。

本研究の主戦力である計算機の運用に関して度々ご協力頂き、研究のこののみならず、様々な機会でご尽力を賜った、田地川勉 システム理工学部専任講師に感謝します。

研究だけでなく多岐に渡ってご指導を賜り、また藍野大学での非常勤講師をさせていただく機会を与えてくださった桜井篤 藍野大学教授に感謝します。

本論文の執筆において多くのご支援を賜り、日々の研究室の生活においても色々と面倒を見てくださった郡慎平 藍野大学講師に感謝します。

学部生時代の直接ご指導を賜り、研究の楽しさを教えてくださり、小生の進学のきっかけを与えてくださった有田隆一先輩を始め、研究室での生活において公私共に色々のご支援・ご指導を賜った研究室の諸先輩方に感謝します。

広域大学連携事業や学会活動等において、多岐に渡るご支援とご尽力を賜った、本学並びに他大学の関係各位に感謝します。

日々の研究室内外の活動において、度々様々なご支援を賜り、また小生の至らぬ指示にご協力下さった本研究室の修了生、卒業生、在籍学生の皆様に感謝します。

最後に、小生のわがままをお許しいただき、今日まで支えてくださった家族に感謝します。