

血流循環と生体熱輸送現象に関する数値と実験的研究  
--末梢の温度調節および温熱療法による腫瘍血流の変化--  
Numerical and Experimental Study on the Human Blood Circulation and  
Heat Transport Phenomena  
--Thermoregulation in the Periphery and  
Hyperthermia-induced Tumor Blood Flow--

賀纒<sup>1</sup> 白崎実<sup>2</sup> 劉浩<sup>3</sup> 姫野龍太郎<sup>4</sup> 河村哲也<sup>5</sup>

<sup>1</sup>理化学研究所 生体力学特別研究ユニット

埼玉県和光市広沢 1

heyng@riken.jp

<sup>2</sup>理化学研究所 生体力学特別研究ユニット

埼玉県和光市広沢 2-1

shirazak@riken.jp

<sup>3</sup>千葉大学 工学部電子機械工学科

千葉市稲毛区弥生町 1-3-3

liu@meneth.tn.chiba-u.ac.jp

<sup>4</sup>理化学研究所 生体力学特別研究ユニット

埼玉県和光市広沢 2-1

himeno@postman.riken.go.jp

<sup>5</sup>お茶の水大学 人間文化研究科

東京都文京区大塚 2-1-1

kawamura@is.ocha.ac.jp

## はじめに

生体熱輸送現象の研究には、さまざまな応用研究分野がある。例えば、レーザーの医療応用、ガンの温熱治療、やけどによる傷害、臓器の保存（凍結）、低温外科手術、分子レベルの熱輸送現象、人体熱輸送現象のモデリングなどがある。

人体の温度は血液循環システム及びさまざまなコントロールメカニズムに依存する、また、外部の温度刺激も心臓の働きと血管に影響を与える。そのため、血流および生体内熱と物質の輸送現象を統合的に考察するのは非常に重要である。私はこれまで行った研究が大別して二つある：すなわち、血液循環と末梢部分の温熱現象についての数値計算と実験研究及びレーザー照射による正常生体組織、腫瘍組織と血流の熱挙動に関する研究です。以下は二つの研究テーマについて詳しく述べる。

## テーマ 1：血液循環と末梢部分の温熱現象についての数値計算と実験研究

### ステップ 1、指の熱モデル[1]

#### モデル概要

指部は血管網がよく発達している部位であり、血管反応が生体内外の環境の変化

に対してかなり鋭敏に現れる部位であるとされている。指部の組織は、主に骨、腱と結合組織、皮膚三つの組織から成っており、全身の他の部位に比べて筋肉が少ない。従って、組織内の産熱変化を一定値扱いにできる。また、皮膚以外の組織の血流は極めて少ないとされているため、皮膚血流の研究には格好の部位である。このような理由から従来指部に関する研究は少なくない。従来、血流の体温への影響について、実験により多くの研究がなされてきた。例えば、喫煙と精神ストレスにより末梢血液流量が変化し、指の温度が低下する。血流調節の能力により男性と女性の体温調節能力も異なる。

そこで、我々はまず指の温度に及ぼす寒冷刺激について考察を行った。Fig. 1a は指の解剖学概念図である。従来の指の熱モデルには、組織に走る大きな血管も毛細血管と同じように連続均一物質として取り扱われた。本研究はそれらの血管は単独の組織として取り扱い、血液流れと組織間の対流熱伝達を考えた。Fig. 1b は解剖学に基づく中指の形状のモデルであり、形状寸法は文献に基づいたものである。指の断面温度を計算するには、Pennes 方程式[2]を用いる、すなわち

$$\rho_i c_i \frac{\partial T_i}{\partial t} = \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left( r \lambda_r \frac{\partial T_i}{\partial r} \right) + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial \theta} \left( \lambda_\theta \frac{\partial T_i}{\partial \theta} \right) + q_{met} + \omega \rho_b c_b (T_a - T_i) \quad (1)$$

組織の温度を求めるには、組織の血液灌流率と局所動脈温度が必要であり、研究の第一段階には、改めて文献[3] から与える。血流の力学特性は温度調節に及ぼす影響を考察には、この方法はまだ十分ではないが、合理であると思われる。指は空気におけるには、皮膚と空気との熱伝達は三つの部分がある、皮膚と空気との対流熱伝達、皮膚と空気との放射熱伝達、熱蒸発損失。これらによって、皮膚温度を決める。大きい血管内の血液流れは管内層流と仮定し、血管壁温度を決める。

## 計算結果

数値計算は有限差分法(FDM)により行い、計算条件は次のように設定した。

- (1) 環境温度は22°C、風速は0.1m/sである。
- (2) 指は空気中に6分間安静状態の後、10°Cの冷水中に1分間浸入し、また22°Cの環境に戻る。

表1は各組織の物性値と組織血液灌流率を示す

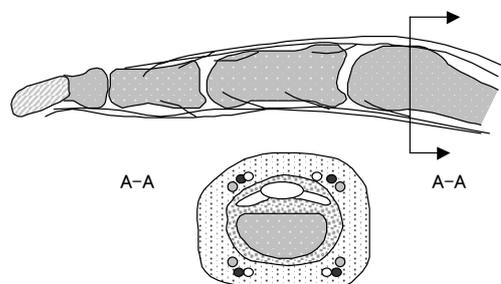


Fig. 1 (a) The anatomical structure of the human finger

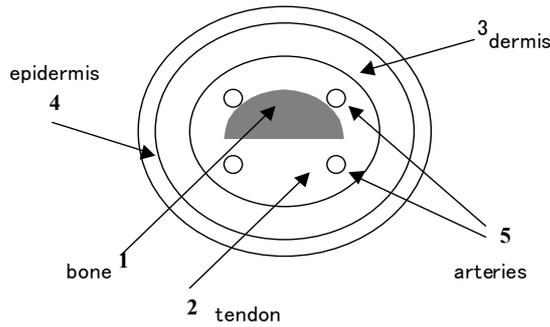


Fig. 1 (b) The schematic of the modeled finger

Table 1. Physical properties and blood perfusion rate of tissues

	bone	tendon	dermis	epidermis	blood
$\rho(\text{kg/m}^3)$	1418	1270	1200	1200	1100
$c(\text{J/kgK})$	2094	3768	3391	3391	3300
$\lambda(\text{W/mK})$	2.21	0.35	0.53	0.21	0.50
$\omega(\text{ml/ml/min})$	2.0/100	3.43/100	24/100	0	

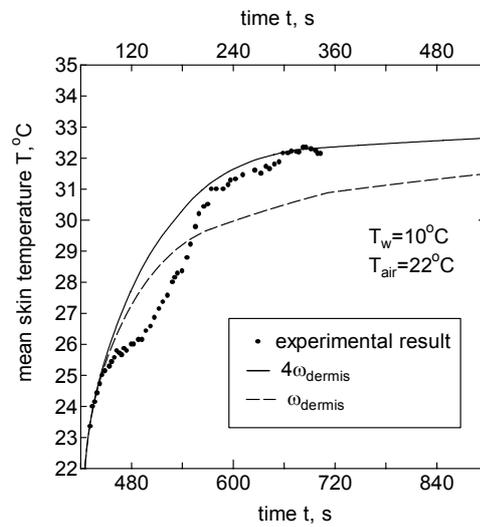


Fig. 2 The simulated and experimental mean skin temperature in the recovery period

図2は回復期の皮膚の平均温度を示す。回復初期の皮膚血液流量が安静時と同じ場合を、破線で示し、安静時の4倍になる場合を実線で示している。図2から分かるように、実線は水中を出た5分後に安静状態の温度に達する。一方、破線はこの時間内ではまだ定常になっていない。実験値も図2にプロットしました。

図3は各時間の指の温度分布を示す。360s から400sまでの間に指は冷水に浸入される。温度分布から分かるように、血流のある部分は周囲組織に対する加熱効果が明らかである（500s, 600s, 1200sの温度分布）。

### まとめ

二次元の指熱モデルを構築し、空気中と水中における指の温度分布を求めた。従来のモデルと比べ、大きな血管と組織熱伝達効果を配慮した。しかし、血流の温度を改めて与えるため、血流の力学特性と温度の相関性をモデリングするのはまだできない。そのため、次の研究がありました。

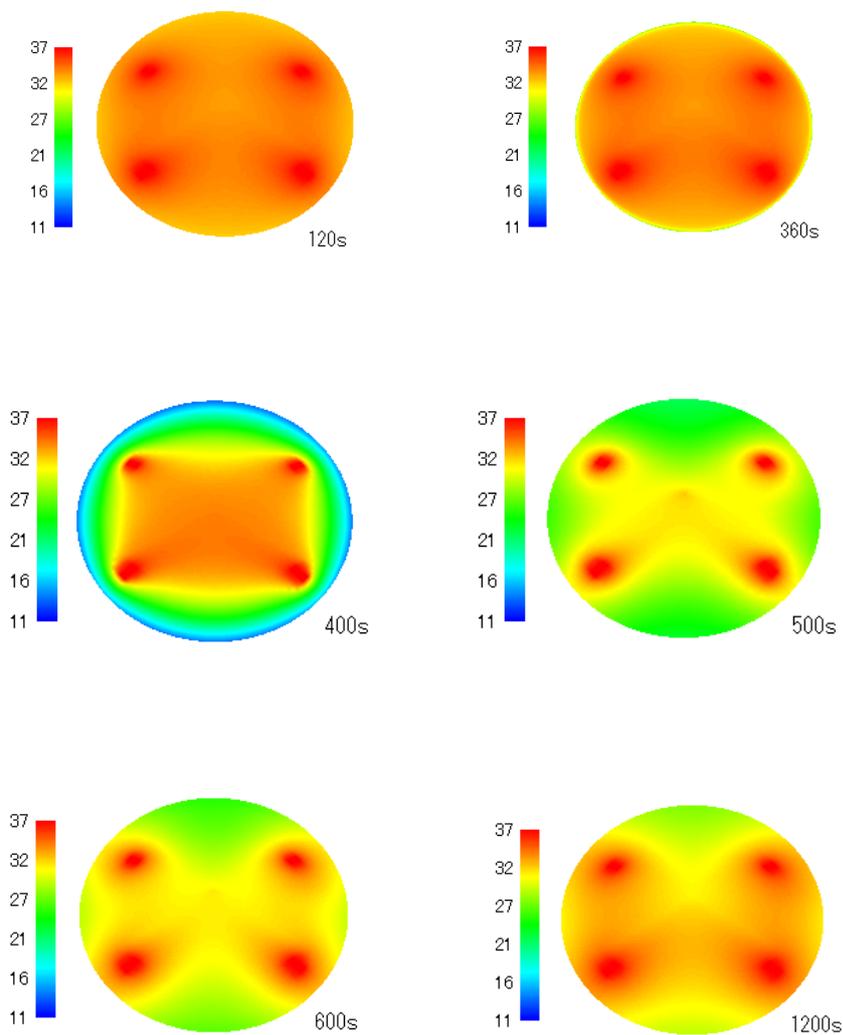


Fig. 3 Isotherm contours of the finger in different time

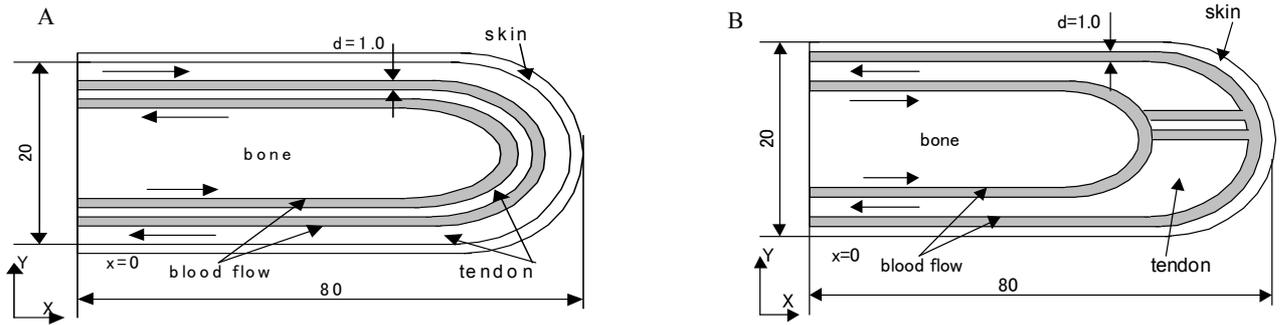


Fig. 4 Schematic diagrams of the finger section in longitudinal direction

ステップ 2、

指の局所血流特性と指の温度——FEM 熱流体モデルによる解析[4,5]

モデル概要

指には動脈、静脈と毛細血管があるため、指における血流循環をモデリングするのは容易ではない。Fig. 4は指の形状モデルを示す。モデルには、大きい血管内の血流だけ取り入れ、毛細血管は組織と同じように連続物質として考えられる。モデルAには、動脈血液は両側から入り、指先に曲がり、反対側から出る。そのように血液流れの逆方向の熱交換が考えられる。モデルBも血液流れの逆方向の熱交換を取り入れたが、モデルAより解剖学の構造にもっと近い構造になった。代表寸法は大きい血管の直径である。血管は硬い管と仮定する。

FEM二次元熱流体解析コード[6]を用い、血流の特性及び指の温度分布を考察する。FEM二次元熱流体コードはもともと原子力UTube内の流れと管壁の熱挙動を考察するため開発されたものである。血液流れと指の温度分布を計算できるように解析コードを修正した。

連続方程式と運動方程式は次のようになる。支配方程式は血流と組織に適応する。組織においては、血流の速度はゼロとして取り扱う。

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

$$\frac{\partial u}{\partial t} + u \frac{\partial u}{\partial x} + v \frac{\partial u}{\partial y} = -\frac{\partial P}{\partial x} + \frac{1}{\text{Re}} \left( \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} \right) \quad (3)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} + u \frac{\partial v}{\partial x} + v \frac{\partial v}{\partial y} = -\frac{\partial P}{\partial y} + \frac{1}{\text{Re}} \left( \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 v}{\partial y^2} \right) \quad (4)$$

血流と組織のエネルギー方程式次のようになる

$$\frac{\partial T}{\partial t} + u \frac{\partial T}{\partial x} + v \frac{\partial T}{\partial y} = \frac{1}{\text{Pe}_t} \left( \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 T}{\partial y^2} \right) + \frac{\psi}{\text{Pe}_b} W(1-T) + \frac{\psi}{\text{Pe}_b} q_{met} \quad (5)$$

各無次元パラメーターは次のように定義される、

$$T = \frac{T^* - T_\infty^*}{T_a^* - T_\infty^*}, \quad \text{Pe}_t = \frac{U_\infty D}{\alpha_t}, \quad \psi = \frac{\rho_b c_b}{\rho c}, \quad W = \frac{(\omega_b \rho_b c_b) D^2}{\lambda_b}, \quad q_{met} = \frac{q_{met}^* D^2}{(T_a^* - T_\infty^*) \lambda_b} \quad (6)$$

血流の速度0になるとき、方程式 (4) は組織のエネルギー方程式なる。また、血流の温度分布を計算するとき、方程式(4)の右辺の第 2,3 項は 0 になる。

計算方法としては、まず、血流の中間速度を求める。次に、共役勾配法(CG)により圧力ポアソン方程式を解き、新しい時間ステップの圧力を求める。さらに、圧力により、新しい時間ステップの温度を求める。

### 計算結果

図 5 には、異なる血流の速度の時、モデルAの指の温度分布を示す。平均流速が速いとき、血液の温度も高いとはっきり見えるが、そのとき、組織の温度の変化少ない。一方、図 6 は、モデルBの温度分布及びc-c断面の温度変化を示す。断面温度プロフィールから分かるように、血管壁付近には、温度勾配は大きい。異なる流速に対し、静脈の温度差がよく見られ、その原因で、皮膚の温度差も見られる。平均速度は 10cm/s と 20cm/s のとき、皮膚温度はそれぞれ 33.2°C と 32.8°C であり、大きい血管内の流れの影響ははっきり見られる。

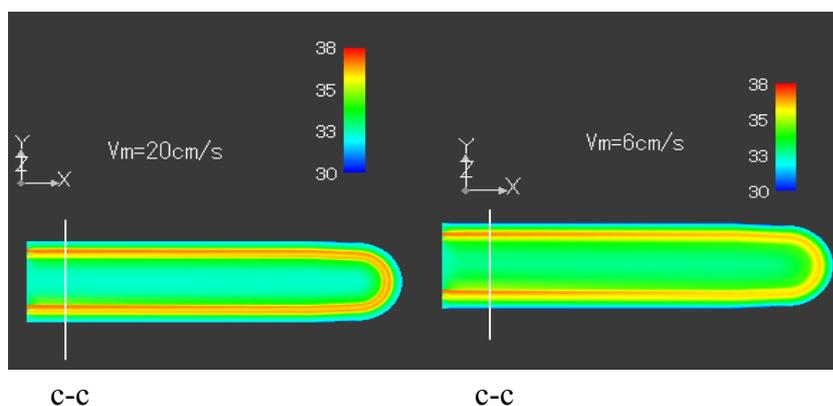


Fig. 5 Isotherm contours of model-A finger in longitudinal direction for different blood velocity

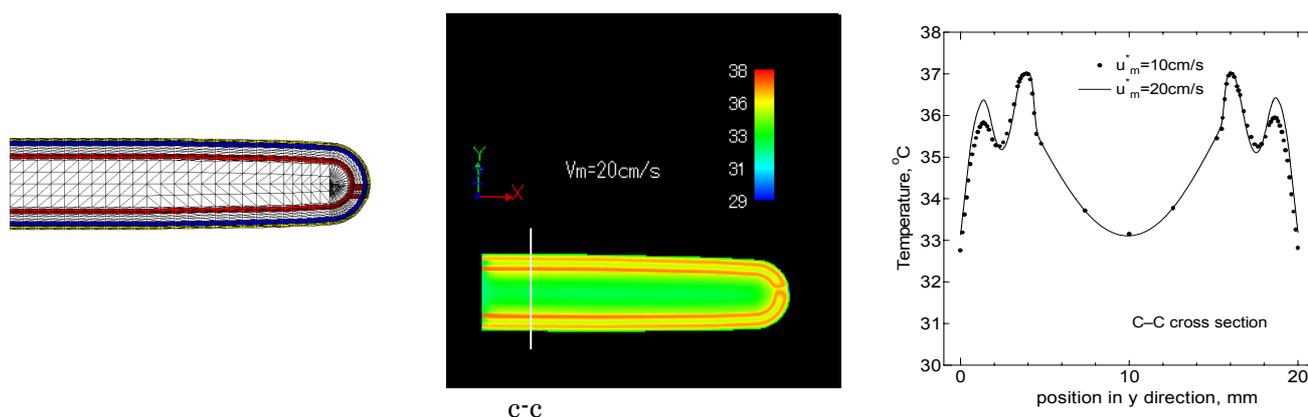


Fig. 6 Isotherm contour of model-B finger in longitudinal direction and temperature profile in C-C cross-section

## まとめ

FEM 二次元熱流体解析コードに基づき、指における血液流れと温度分布の解析を行った。ステップ1と比べ、局所の血流の力学特性を考慮し、血流流量の影響を考察した。平均流速は半分減少するとき、皮膚温度は $0.5^{\circ}$ ぐらい下がると言う計算結果が出た。本研究は初めて血流流れと指の熱輸送現象について連成解析を行った。しかし、計算時間が非常に長いため、さまざまな状態の解析に応用するのは難しいと考えられる。また、硬い血管と仮定したため、血管の収縮、拡張による血流、温度の調節メカニズムはまだシミュレートできない。そのため、上肢血流循環の一次元血流熱流体モデルが発展された。

## ステップ3、 上肢血流循環の一次元血流熱流体モデル[7,8,9,10] モデル概要

一次元血流モデルはよく心臓から末梢血管床までの血圧と血流拍動の伝播を考察するために用いられた[11,12,13,14,15]。しかし、このモデルは人体の熱輸送モデルにまだ応用されていない。血管の動き、流量の変化、血圧などは温度調節に深い関係がある。そのため、一次元血流モデルを熱輸送モデルに応用するのを試みた。

本研究では、Olufsenらの力学モデルに基づき、血流と組織の熱輸送を考え、流量と血管の変化を含むエネルギー方程式を発展した。まず、一つ動脈管に対して解析を行った。二段階Lax-Wendroff法により血流流量と血管断面積を求め、それらをエネルギー方程式に代入し、温度解析を行う。このモデルにより、流量と血圧による温度の変化は求められる。さらに、人体上肢における各動脈、毛細血管及び静脈のネットワークを構築し、流量と血流温度の関係について解析を行った。各血管の瞬間血圧、流量、温度および平均値が求められた。

本研究は血流循環と末梢温度分布を総合的に考えられ、温度調節メカニズムの解明に役に立つと思われる。

## 血流の形態モデル

図7に上肢における血管ネットワークを示す。上肢血流循環モデルは上行大動脈から始まる。血管の分岐は解剖学の構造に基づいてモデル化した。1から5までの血管は上行大動脈、腕頭動脈、鎖骨下動脈、尺骨動脈（総骨間動脈を分岐される前）、尺骨動脈である。手掌動脈の形成は多くの形がみられるが、ここには、尺骨動脈でのみ作られているとした(7~23)。

血管24~29は微小循環部分であり、末端動脈網、細動脈網、毛細血管網、細静脈網、末端皮静脈網、手掌皮静脈網を示す。この部分には、一つの血管は一つの血管グループを示す。グループの中には、直径と長さの同じの血管がいくつ含まれる。

30から34までは心臓に戻る静脈を表す。各血管は尺側皮静脈、腋窩静脈、鎖骨下静脈、腕頭静脈、上行大静脈である。

血管の直径と長さは過去の文献[11,13]と解剖学アトラス[16]より取った。動脈血管は血流方向にしだいにやや細くなる。動脈血管の半径は以下のように変化すると仮定される。

$$r_0(x) = r_i \exp\left(\log\left(\frac{r_b}{r_i}\right)\frac{x}{L}\right) \quad (7)$$

モデルに使用されたデータは Table 3a,b にリストされている。

### 血流循環の数学モデル

モデルは四つの方程式から成り立つ。まず、質量保存式、運動量保存式は次のように表す、

$$\frac{\partial A}{\partial t} + \frac{\partial q}{\partial x} = 0 \quad (8)$$

$$\frac{\partial q}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x}\left(\frac{q^2}{A}\right) + \frac{A}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} = -\frac{2\pi\nu r}{\delta} \frac{q}{A} \quad (9)$$

状態方程式は弾性力の保存を表し、動脈に対しては以下の式より求める

$$P(x,t) - P_0 = \frac{4}{3} \frac{Eh}{r_0} \left(1 - \sqrt{\frac{A_0}{A}}\right) \quad (10)$$

ヤング率と血管半径と血管壁の関係は以下の経験式から求める

$$\frac{Eh}{r_0} = k_1 \exp(k_2 r_0) + k_3 \quad (11)$$

ここで、

$$k_1 = 2.00 \times 10^7 \text{ g/(s}^2\text{cm)}, \quad k_2 = -22.53 \text{ cm}^{-1}, \quad k_3 = 8.65 \times 10^5 \text{ g/(s}^2\text{cm)}.$$

微小循環部分及び静脈の管法則は次のように表現できる

$$p - p_0 = k_p \left[1 - \left(\frac{A}{A_0}\right)^{-3/2}\right] \quad (12)$$

ただし、 $k_p$  は壁面の硬さと関連するパラメーターである。ここでは、 $k_p$  は毛細血管と静脈の直径と壁面の厚さによって変化しないと仮定する。

Keller と Seiler の分析方法[17]に基づき、弾性管のエネルギー保存式を導いた。動脈における血流のエネルギー方程式は

$$\frac{\partial(\rho_b A c_b T_b)}{\partial t} = -\frac{\partial(\rho_b A u c_b T_b)}{\partial x} - \omega \rho_b c_b A T_b - h_{ves} A_s (T_b - T_t) \quad (13)$$

と表現できる。すなわち、単位時間のエネルギー変化は単位空間のエネルギー変化および動脈と毛細血管と周囲組織の熱交換と等しいである。ただし、 $\omega$ は単位組織当たりの血流流量、 $h_{art}$ は血管と組織間の熱伝達率、 $A_s$ は血管単位長さの表面面積を表す。注意すべきなのは、式(7)の血管の断面積Aと流量qは時間と空間により変化する。

### 計算結果

詳しい計算方法は文献[8]に譲る。Fig. 8 は計算の流れを示す。Fig. 9 は計算結果を示す。最大の圧力差は末梢血管と毛細血管の間に生じ、大動脈と末梢血管の圧力差は少ないことが分かった。この結果は血流循環の生理データとよく一致している。Fig. 9(2)は大動脈、末梢動脈、毛細血管、静脈の血流計算速度を示す。双方向超音波血流計 DVM-4300 による末梢血管速度の測定値も示す。計算値は測定値より大きい、血

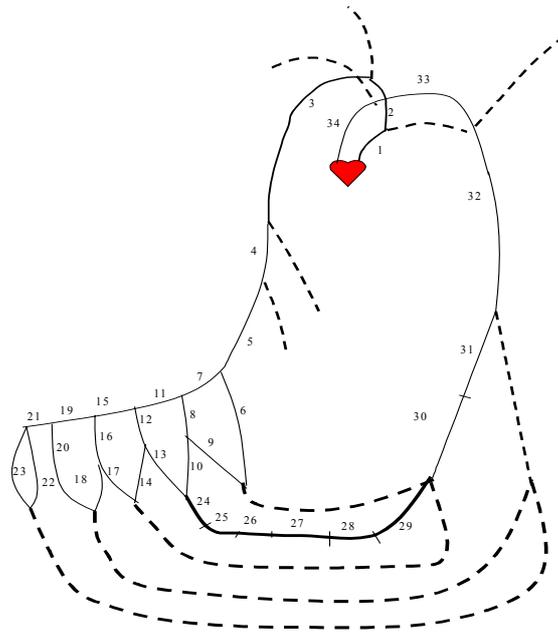


Fig. 7 A schematic diagram of the arterial and venous systems of the human upper limb

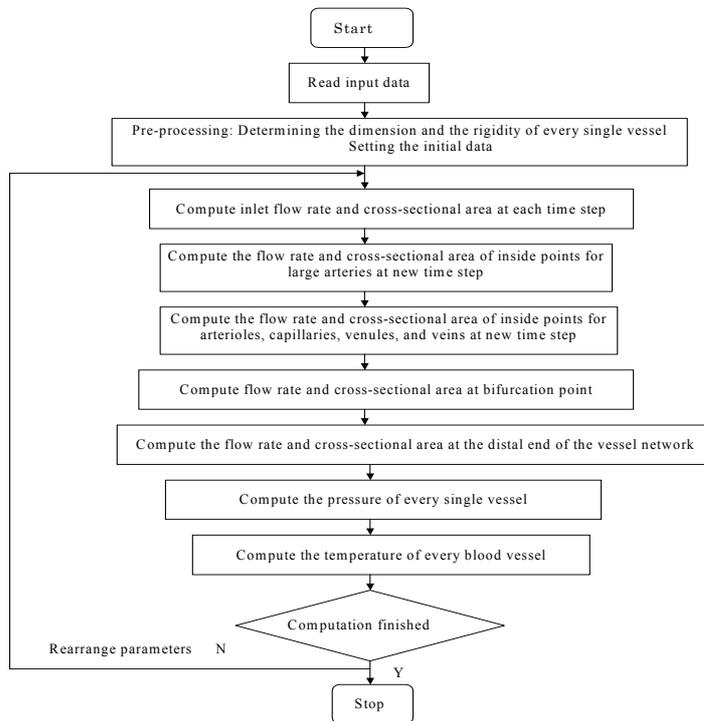


Fig. 8 Flow Chart of the Computed Method for the Blood Circulation

流循環の主な分岐しか考えていないからだと思われる。毛細血管と静脈内の血流速度は0.17~13 cm/s、文献に示されたデータに近い結果が得られた。注目すべきデータは血流の温度である。動脈血流の温度は血流の拍動により周期的に変動し、直径の減少により温度の変動幅が小さくなる。毛細血管に周期的な変動はほとんどなくなり、静脈の温度は周期的な変動が完全になくなる。Fig. 9 (4)は各血管内の血流平均温度と流量を示す。温度と流量の変化傾向が一致していることが分かる。

### まとめ

一次元血流力学モデルを用い、大動脈から静脈までの血流温度を解析した。各血管の血流血圧、流量、温度が得られ、文献のデータと大体一致している。この血流循環モデルと指の熱モデルを連成し、各血管内に血流の血圧、流量、温度と血管の特性など同時に考察することができると考えられる。

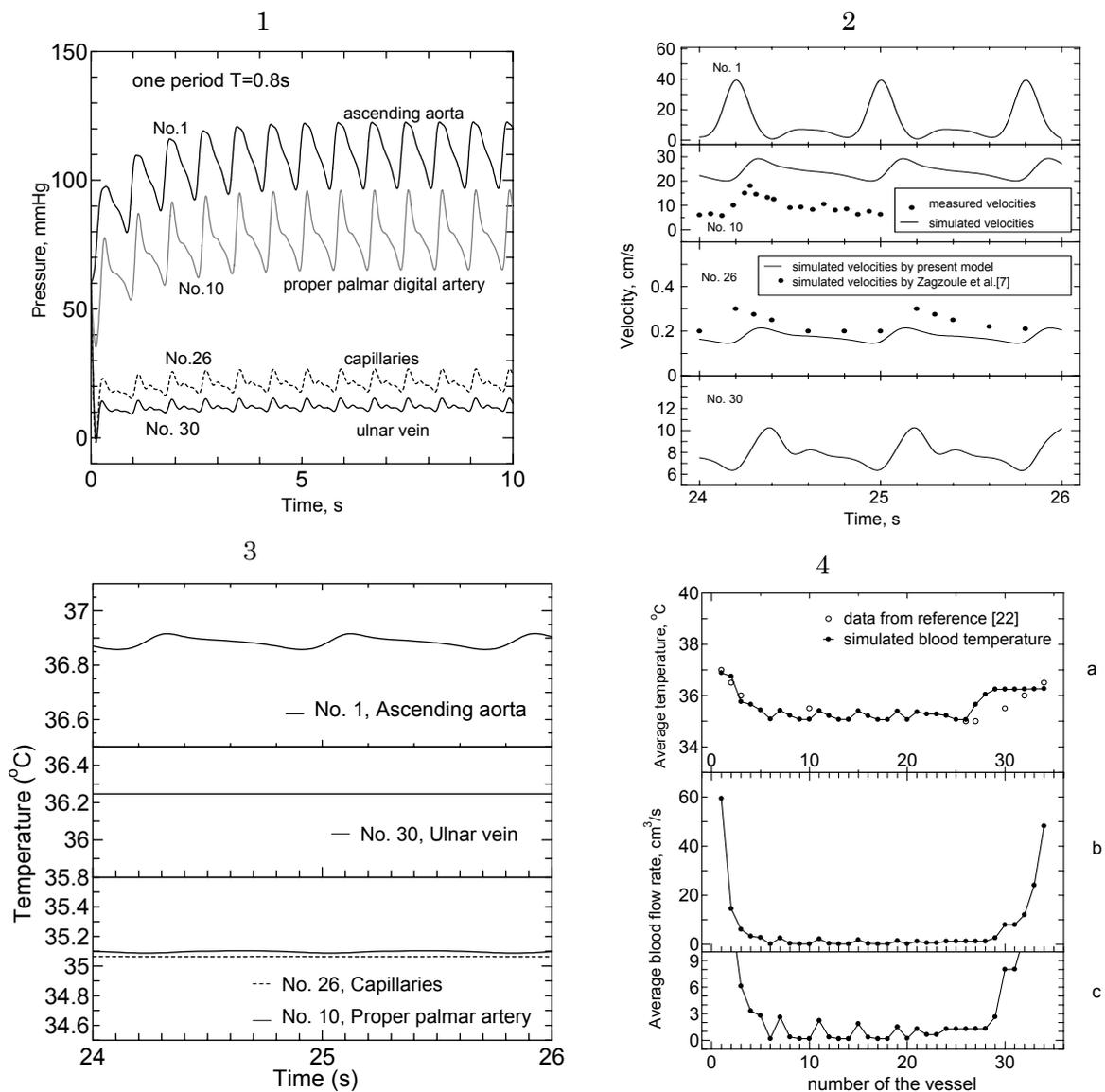


Fig. 9 Computed Temporal Pressure (1), Blood Velocity (2), Temperature (3), and Average flow rate and Temperature (4)

#### ステップ4

#### 一次元血流モデルと指の熱モデルの連結[9,10]

##### 概要

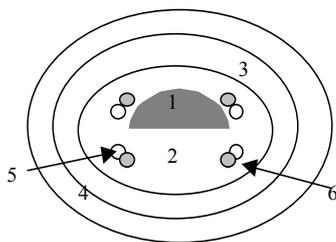
ステップ1にすでに指の二次元熱モデルを構築した。先にも述べたように、次の問題はまだ解決していない：

1. 大きい動脈内の血流温度および組織に流れ込んだ血流の温度は一定であり、 $37^{\circ}\text{C}$ とする。
2. 大きい静脈内の血流温度は組織の温度と等しい。
3. 実験値より組織血流灌流率 $\omega$ が得られる。

血流モデルと組織熱モデルの連結により、以上の問題は次のように解決できる：

1. 大きい動脈と静脈内の温度は一次元モデルにより得られる。
2. 組織に流れ込んだ血流の温度は毛細血管内の血流温度として血流モデルにより得られる。
3. 血流モデルから毛細血管内の瞬間流量が得られ、組織体積と一緒に組織血流灌流率 $\omega$ が決められる。

図10は指の形状モデルを示す。ステップ1のモデルと違い、静脈の温度も考慮した。図11には1次元血流モデルと熱モデルの連結方法を示す。シーケンシャル連成法が用いられた。血流モデルと熱モデルの計算は独立して行い、データファイルを利用してお互いにデータの受け渡しを行う。はじめに、一次元血流モデルによる計算し、指部分における動脈と静脈と毛細血管の時系列温度および毛細血管の血流流量を2次元熱モデルに渡す。熱モデルの計算を行う間、血流モデルの計算は一時停止する。熱モデルの計算により組織の平均温度を血流モデルに渡し、血流モデルの計算を再開する。血流温度と組織の温度は定常になるまで以上のステップを繰り返す。



1. Bone 2. Tendon 3. Dermis 4. Epidermis 5. Artery 6. Vein

Fig 10. The schematic of the modeled finger

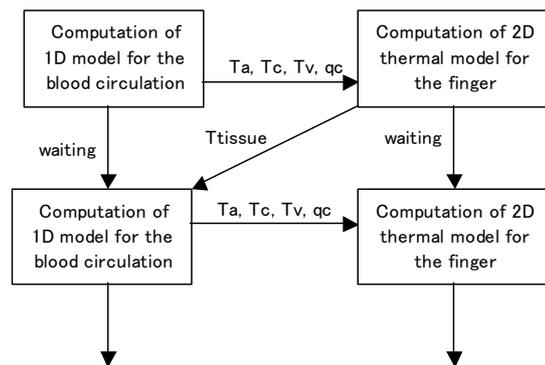


Fig 11 The Coupling Method for the Blood Circulation Model and the Thermal Model

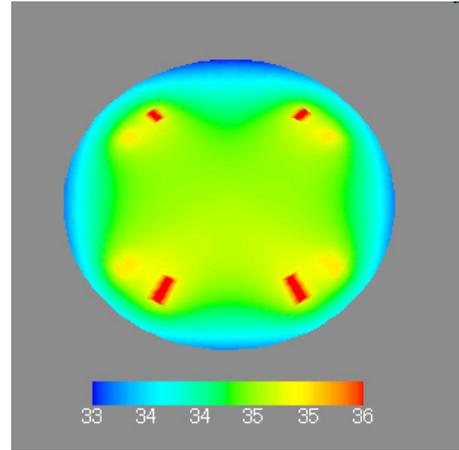
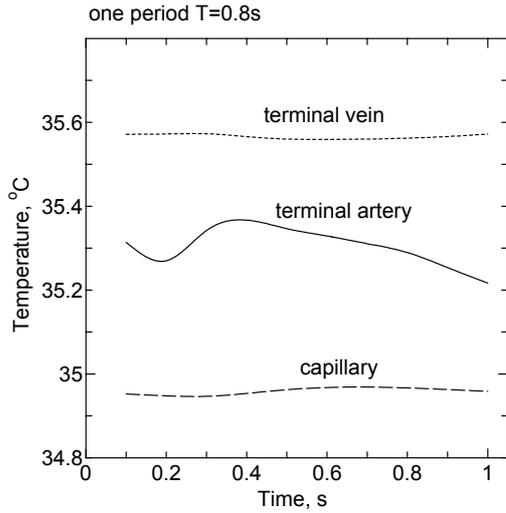


Fig. 12 (a) Blood Temperatures in Artery, Vein, Capillary  
 (b) Blood Temperature in Solid Tissues of Modeled Finger

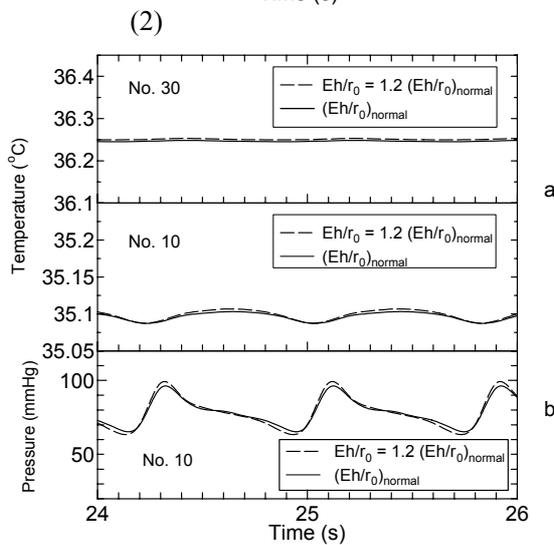
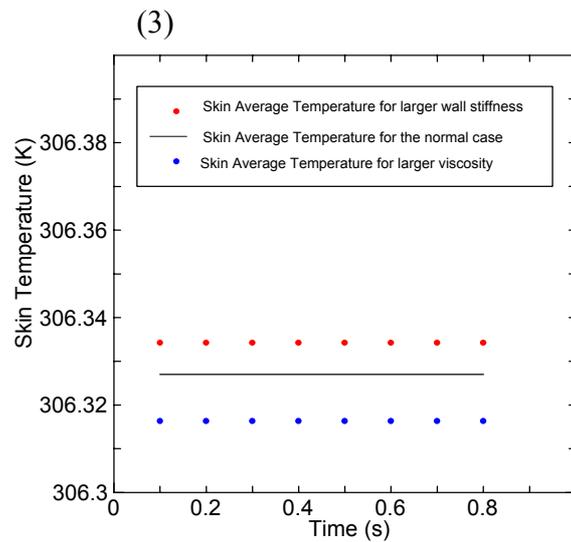
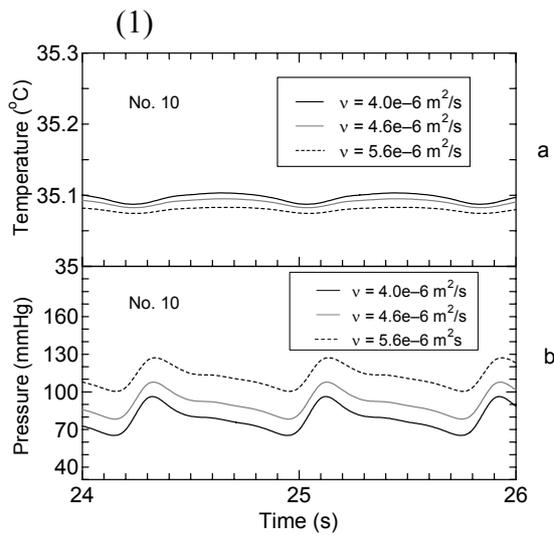


Fig. 13 The variations of blood pressure, temperature, and average skin temperature for different viscosities and wall stiffness

と毛細血管の温度を示す。指の動脈の温度は血流の拍動による変動ははっきり見られる。静脈の温度は動脈の温度よりやや高い結果が得られたが、さらなる検証が必要である。Fig. 12(b) は指の断面温度分布を示す。動静脈の間に熱交換があるとよく分かった。Fig. 13(1) は血流の粘性が変化するとき、指における血流の温度と血圧のプロファイルを示す。粘性が増加するに連れ、最大血圧と最小血圧はともに増加し、血流温度は次第に下がっていく。Fig. 13(2) は異なる血管の硬さのとき、血流温度と血圧の変化をします。動脈管は硬くなるとき、最大血圧が増加し、最低血圧が下がっていく。それに伴い、指の血流温度の上がる傾向が見られる。Fig. 13(3) は皮膚平均温度の変化を示す。血流の粘性が増加するに連れ、皮膚温度が下がっていく。動脈血管が硬くなるにつれ、皮膚温度が上がっていくと分かった。平均皮膚温度の周期的な変化は見られなかった。

## まとめ

末梢温度を調節するメカニズムを考察するため、指の熱モデルと一次元血流モデルと連成解析を行った。血流流量、血圧、血管特性など温度調節に関する要因を取り入れた。連成解析に必要なデータファイルが多くなりましたが、ステップ2に FE 指の熱流体モデルの計算時間より大幅短縮でき、非定常状態の計算も可能になる。

## ステップ5： 末梢温度調節に関する実験研究

数値計算を行う同時に、実験条件に合わせ、できる限りの実験研究も行われた。

### 実験一：指の大きい血管内の血流流量と指皮膚温度の測定

指の血流測定は双方向超音波血流計（DVM-4300 bi-directional Doppler）によって測定できた。装置の測定範囲は 0.025-2m/s である。一人の指血流速度を測定しました。指の血流速度は Fig. 9(2)に示す。計算結果は測定値よりやや高いと分かった。

Fig. 14 はサーモグラフィによる皮膚温度の測定値を示す。グラフに示した実線は画像の直線Aの温度を示す。指先に向かい、皮膚温度が下がっていく傾向があった。

### 実験二：皮膚温度変化の周期性

実験の目的としては、自律神経による血管の収縮、拡張機能の考察である。また、実験の結果とシミュレーションの結果を比較し、モデリングの妥当性も検討したいと考える。

実験方法は被験者に対し、運動前後で前腕、手掌と手背の熱画像を撮影し、同時に血圧の測定も行った。

熱画像の撮影には、日本アビオニクス社の赤外線カメラ TVS-600 を用いた。被験者と赤外線カメラの距離は 1.0m とし、右腕を撮影した。運動前後に各点の温度変化を比較するため、指から前腕まで小さいアルミホイルを貼り、画像に写ったアルミの温度は低い。そのため、測定したい点が示される。

実験システムについては図 15 に示す。TVS-600 で撮った熱画像を IEEE-1394 バスによって PC へリアルタイム転送する。熱画像解析ソフトウェア（PE Professional）

によって記録した画像から解析したい点の温度時系列データを抽出する。また、最高血圧、最低血圧、脈拍数も測定する。測定には家庭用上腕式の HEM-770A ファイジィ (オムロン製) を用いた。撮影するの環境温度は 22°C と設定する。まず、安静状態の血圧と脈拍数を測定する。同時に、1/30 秒の転送速度を設定し、46 秒間の熱画像を撮り、ノートパソコンに送り込む。次に、同じ環境で、20 分ジョギングする。その後、安静状態と同様に、血圧を測り、一定時間内の熱画像を撮る。解析ソフトにより運動前後の同じ場所の温度を抽出し、FFT により温度変化のスペクトルを分析する (SPCANA Version 4.5)。

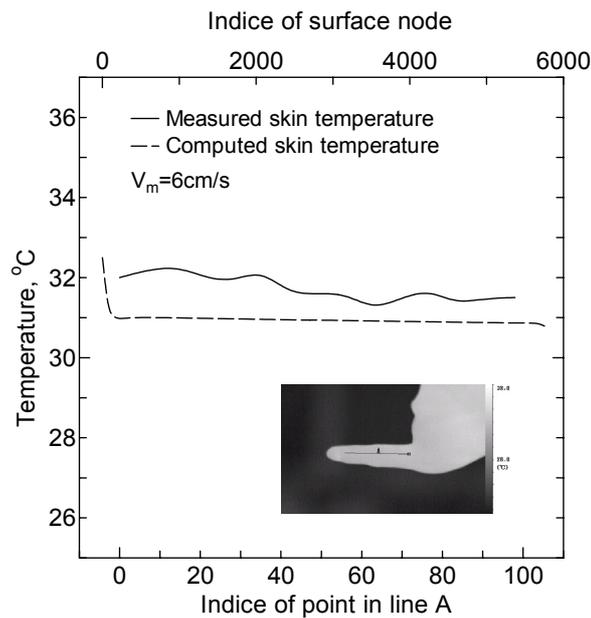


Fig. 14 Comparison of Computed skin temperatures and measured values ( $T_{amb}=19^{\circ}\text{C}$ )

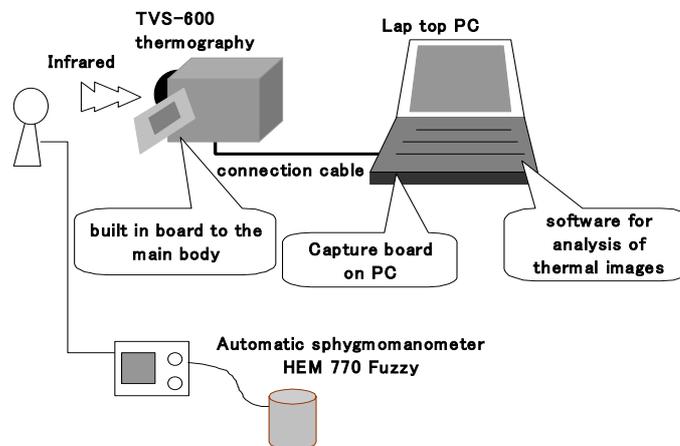


Fig. 15 Experimental System

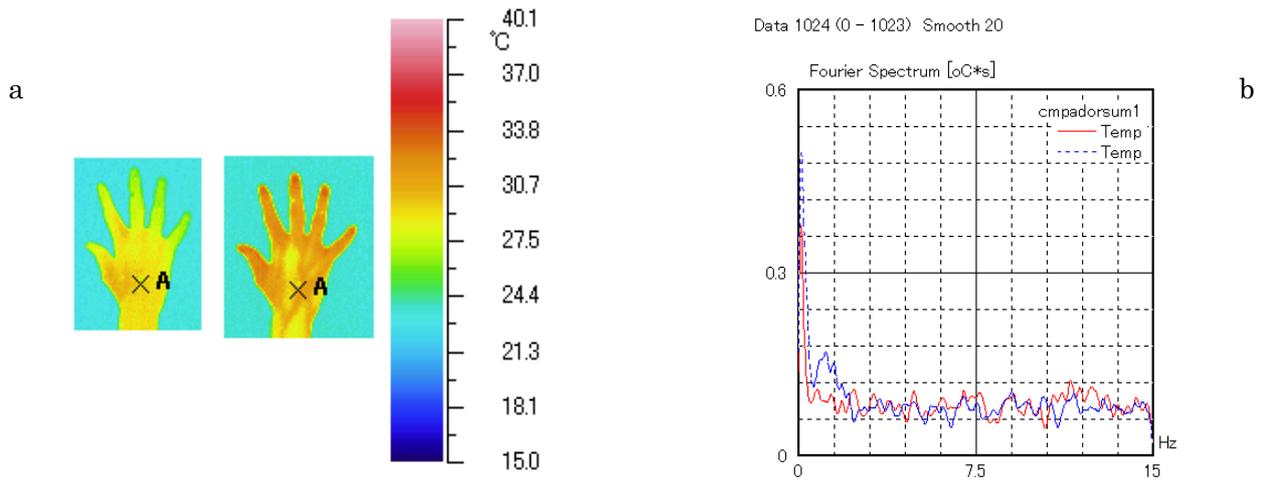


Fig. 16 (a) Thermal Images of the Dorsum (b) Spectrum Analysis of the Temperature in the Dorsum before and after Exercising

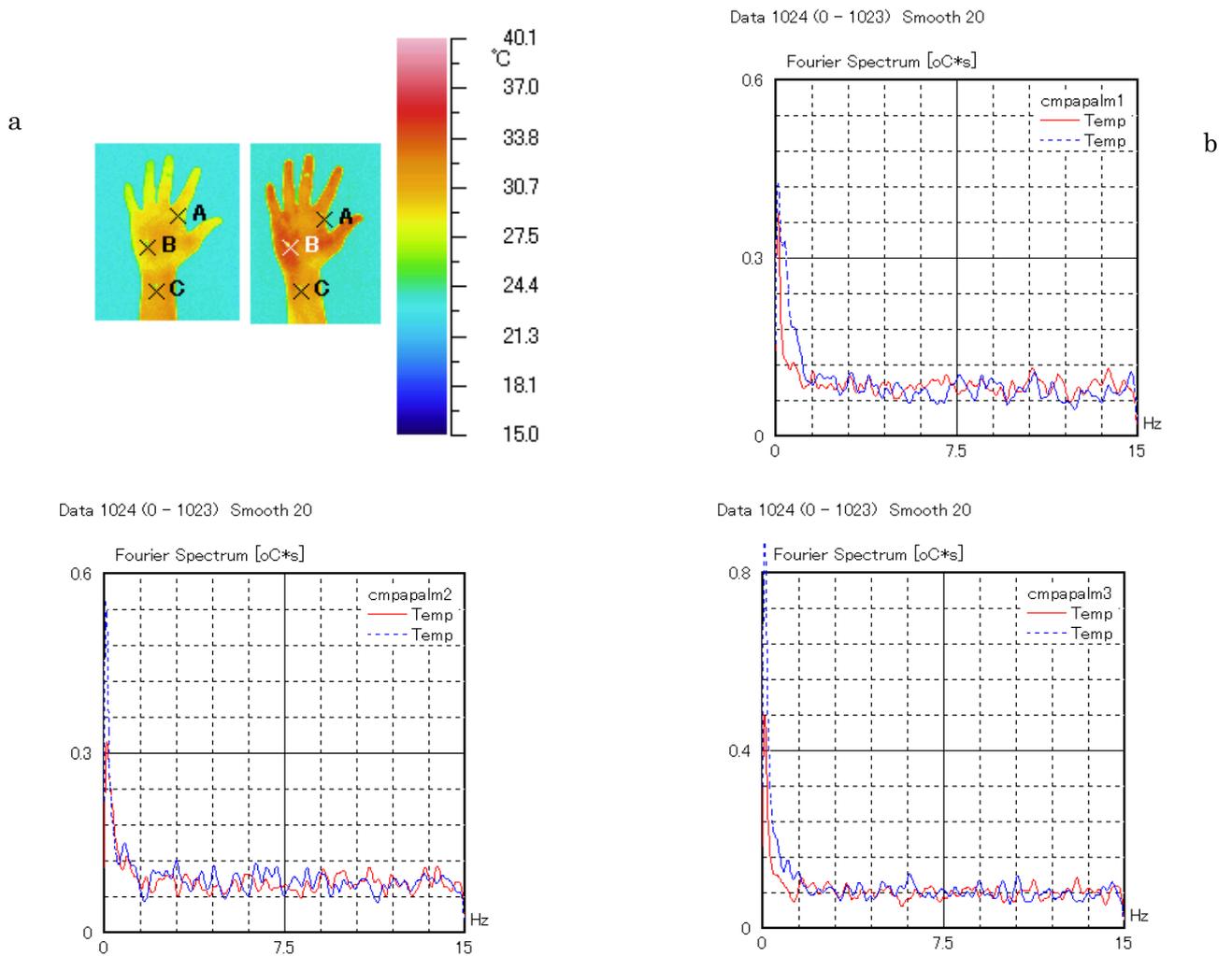


Fig. 17 (a) Thermal Images of the Palm (b) Spectrum Analyses of the Temperature in the Palm before and after Exercising

## 測定結果

図 16 と図 17 は上肢の熱画像および各点の温度変化のスペクトル解析結果を示す。熱画像に示したようにアルミホイルの貼ってある場所の温度は明らかに低い。これらの点の近傍における皮膚温度を観察する。図 16(b)は手背の熱画像に示した点 A (Fig. 16a, 皮下静脈近傍) の温度スペクトル解析結果である。赤と青の曲線はそれぞれ運動前後の温度スペクトルである。運動後、周波数は 1.2Hz と 1.5Hz のところに振幅が大きくなったと分かった。また、図 17(b)は手掌の熱画像に示した点 A,B,C (Fig. 17a) の温度スペクトル解析結果である。ポイント A と C には、運動後、0-1.5Hz の間に、振幅の変化がよく見られ、ポイント B には振幅の変化はよく見られていない。実際に点 B には血管が少なく、点 A と C は肉眼で血管がよく見られるところである。これらの結果により、運動後、皮膚温度は血管に近ければ近いほど、周期性は明らかであると考えられる。一方、安静状態のとき、皮膚の温度変化の周期性は強く現れていない。一方、シミュレーションの結果 Fig. 13 から分かるように、安静の時、血流温度は周期的に変化するが、皮膚温度は周期的な変化は見られていない。運動後血流のデータが足りないため、モデルによる計算をしていないが、今後さらなる検討したいと考えられる。

## テーマ 2 : レーザー照射による正常生体組織、腫瘍組織と血流の熱挙動に関する研究 [18]

### 概要

レーザー技術の発展は医学治療にあらゆるレーザーを提供してきた。レーザーの医療応用の一つ目的は熱エネルギーとして使われる。レーザー光が照射されると、組織表面で一部反射し、残りのレーザー光は内部に浸透、散乱あるいは吸収されながら組織を透過する。吸収されるエネルギーは組織の温度を上昇させる。幕内ら[19,20,21]のグループは組織表面制御下多チャンネルレーザー焦点照射治療法の開発に関する数値解析と実験を行った。この治療法は内臓組織のがんや、乳がんあるいは下肢静脈瘤の治療などへ応用し、高い温度でがん細胞を殺すと目的される。彼らの研究は新たな治療法の開発に極めて重要である。がん細胞を完全に焼灼し変性させるためには 45 度まで温度を上げる必要がある、しかし、腫瘍組織の温度を上げるのは容易な仕事ではなく、特に、血流のよく灌流される腫瘍組織に効率が低い。最近、マイルドの温度で腫瘍組織の温度を上げることは腫瘍の放射線と化学療法に対する反応はよくなると提案された。また、がん治療の新薬創成には、血管新生の抑制を目指しているものは多いとされている[22]。

著者らは血流の力学の変化と生体熱輸送の相関性を研究してきた。指の二次元熱モデル、F E 熱流体モデル、上肢血流熱流体モデル、血流モデルと指の熱モデルの連結解析がある。特に、F E 熱流体モデルと一次元弾性血管熱流体モデルはあらゆる応用可能性があると思われる、これらの研究を生かし、腫瘍血流と腫瘍組織の温度分布に応用できるかと考えられた。

本研究はレーザーに照射される組織に対し、組織内の温度変化及び微小血管内の血流変化について考察を行った。具体的に、まず、FE 解析により、レーザー照射される組織の温度分布を計算する。次に、組織における血流の一次元モデルを発展し、腫

瘍組織の灌流流量が得られる。実験[23]から、温度による腫瘍血管の変化を仮定し、異なる温度による腫瘍血流流量の変化を計算できた。これらのモデルにより、加熱される組織における腫瘍血管内の血流変化、そして酸素輸送などの変化を検討することを目的とした。

### レーザー照射モデル

図1はレーザー照射の軸対称体のモデルを示す。照射される組織は皮膚、乳腺層と腫瘍組織である。レーザーは皮膚から一定の距離H離れる。皮膚表面は冷水で冷却される。レーザー照射される組織の熱挙動は軸対称体の Pennes 方程式による表現できる、すなわち

$$\rho_t c_t \frac{\partial T_t}{\partial t} = \lambda_t \left( \frac{\partial^2 T}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial T}{\partial r} + \frac{\partial^2 T}{\partial z^2} \right) + Q + \omega \rho_b c_b (T_b - T_t) \quad (14)$$

ここで、 $Q$  は組織がレーザー光を吸収したことによる発熱量である。レーザー光の強さは Lambert-Beer 法則で表す、すなわち、

$$I(x, z) = I_0(x) e^{-(a+s)(H+z)} \quad (15)$$

ここで、 $a$  と  $s$  は吸収と拡散係数であり、モデルの中に拡散による発熱は無視できる。したがって、吸収による局エネルギーは次のようになる、

$$Q = -\frac{dI}{dz} = aI_0(x) e^{-a(H+z)} \quad (16)$$

解析するとき微小毛細血管のある組織は連続均質として取り扱われるが、組織における灌流流量 $\omega$ は血流モデルから求められる。

### 血流モデル

乳腺に行く血管は次のようになる：内、外胸動脈、内外側乳腺枝、細動脈、毛細血

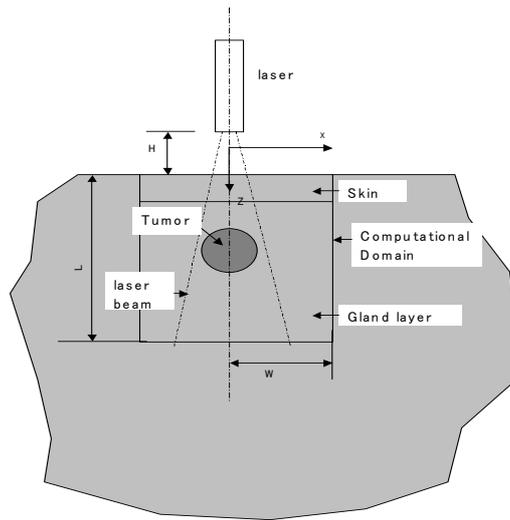


Fig. 18 The Schematic of the Laser Irradiated Tissues and the Solution Domain

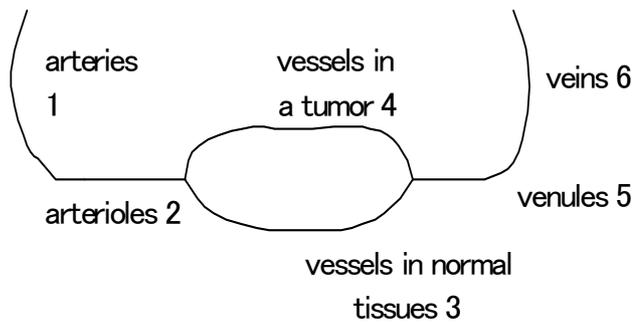


Fig.19 The Blood Circulation in A Malignant Breast

管、細静脈、内胸静脈、外側胸静脈である。したがって、腫瘍のある乳腺には、血流モデルの血管ネットワークは次から成り立つ：動脈、細動脈、正常組織内の毛細血管、腫瘍組織の毛細血管、細静脈、静脈(図2)。腫瘍組織の血管は正常血管と異なり、太くてもろいといった構造をもつ同時に、高い透過性がある。Lessらの研究[24]により腫瘍毛細血管の平均直径と平均長さは $10\mu\text{m}$ と $67\mu\text{m}$ である。しかし、正常組織の毛細血管の平均直径と平均長さは $5\mu\text{m}$ と $500\mu\text{m}$ である。ほかの血管の直径と長さは文献[13,25]から得られる。血流の流れは上肢血流モデルと同じように一次元モデルで表現できる。

### 計算方法

組織の温度は FE 解析により求める。レーザーを照射される前に、各組織の温度は $36^\circ\text{C}$ であると仮定する。境界条件は次のようになる：

$$z=0 \quad \frac{\partial T}{\partial n} = -h_a (T_t - T_f) \quad (17)$$

$$z=L \quad \text{or} \quad x=0 \quad \text{or} \quad x=W \quad \frac{\partial T}{\partial n} = 0 \quad (18)$$

ガラキング法により方程式(1)を離散化し、CG法により離散方程式を解き、組織の温度を求める。同時に、腫瘍内の平均温度も計算し、血流モデルに渡す。腫瘍内と正常組織の血流流量及び各血管内の血流温度は血流モデルにより計算する。計算方法上肢血流モデルと同じ方法を用いる。流入する血流流量は $3\text{cm}^3/\text{s}$ である。

周囲組織の温度による腫瘍血管の変化はまだ完全に明らかされていないが、実験結果[23]により、組織温度は $42^\circ\text{C}$ 以上になる場合は、血管が収縮し、 $39\sim 42^\circ\text{C}$ になる場合に、血管が拡張する。したがって、温度による血管の変化は次のように仮定する、

$$A = A_0 e^{b(T-T_0)} \quad (19)$$

ここで、 $A_0$ と $T_0$ ：加熱される前の血管面積と血流温度、 $A$ と $T$ ：加熱後の血管面積と組織温度、 $b$ ：変化係数 ( $T=39\sim 42^\circ\text{C}$ ,  $b=0.1\text{ }1/^\circ\text{C}$ 、 $T>42^\circ\text{C}$ ,  $b=-0.1\text{ }1/^\circ\text{C}$ )、とした。

### 計算結果

図20は異なるレーザーパワーにより、組織を2分間照射し、 $10^\circ\text{C}$ の冷水による冷却される時の温度分布を示す。 $3.8\text{W}$ の入力パワーのとき、腫瘍組織の平均温度は $316.8\text{K}$ 、 $3\text{W}$ のとき、腫瘍組織の平均温度は $311.9\text{K}$ である。図21は照射される2分間後、異なる深さの組織温度を示す。最高温度 $6\text{mm}$ まで到達できる。図22はレーザーパワーにより腫瘍血管内の血流変化を示す。異なるパワーにより腫瘍組織灌流率の変化が得られた。

表2は異なるパワーで照射するとき、各血管内の血流の温度を示す。腫瘍内血流温度が上がるにつれ、各静脈内の血流温度の上がる傾向が見えた。

### まとめ

FE解析と血流モデルを連結し、レーザー照射による腫瘍血流の変化を考察し、初期段階の結果を報告した。腫瘍内の血流流量と温度の変化は酸素、物質拡散に影響を与え、正確に予測するのは極めて重要である。本研究では、温度による腫瘍血管の変化を仮定したが、実験によるさらなる検証が必要である。今後は、物質輸送モデルを

さらに考え、腫瘍組織と血流におけるエネルギーと物質輸送現象より詳しい解析を試みる。

### 謝辞

今回の研究を進めるにあたり、理研ベンチャーASTOM R&D の孫智剛博士のご協力に対し、感謝の意を表します。

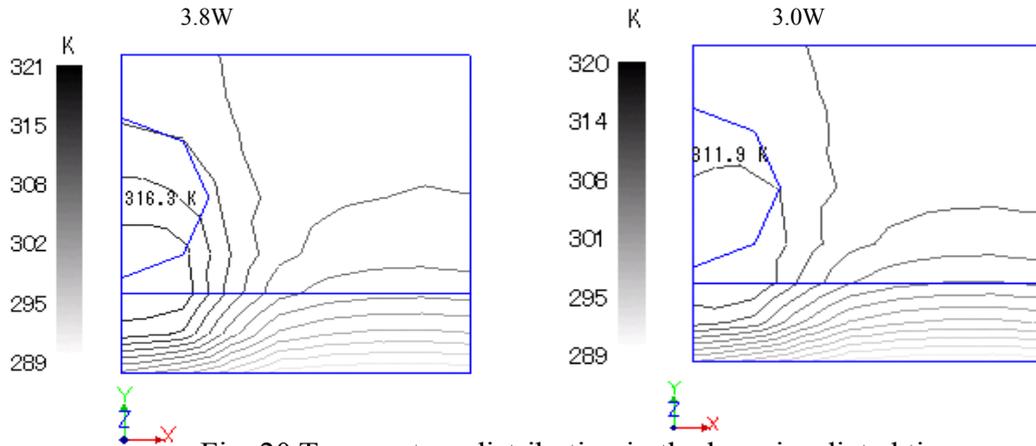


Fig. 20 Temperature distribution in the laser irradiated tissue

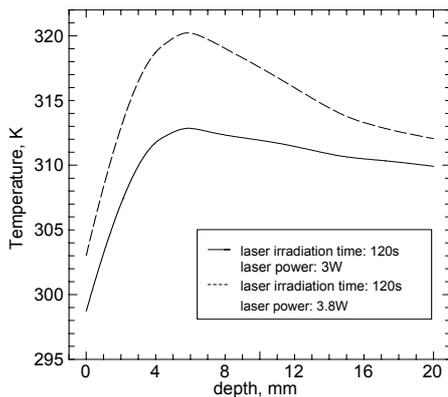


Fig. 21 Temperature distribution in z direction at x=0

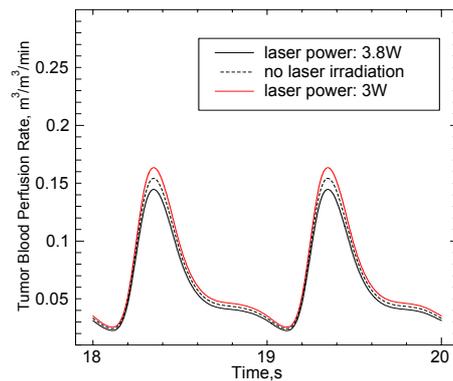


Fig.22 blood perfusion rate in tumor blood vessels

**Table 1** Average blood Temperature in different vessels under laser irradiation

Vessel Number	Blood Temperature °C	
	Laser Power 3W	Laser Power 3.8W
1	36.568	36.568
2	35.061	35.061
3	35.0	35.0
4	38.89	43.27
5	35.422	35.423
6	35.879	35.880

## 結言

血流循環と末梢部分の温度調節メカニズムについて詳しく考察を行ってきた。各研究ステップはつながりがあり、独立な研究でもある。注目されたい成果は一次元弾性血管の熱流体モデルの開発および指の熱モデルとの連成解析である。これらの解析により、各血管内の血流圧力、流量と温度および組織の温度が求められた。従来の血流と熱移動現象についてのモデルと比べ、本研究は次の特徴がある：

1. 内部血流の力学の変化による末梢温度の変化はシミュレートできる。血流の力学変化とは、圧力、流量、血管壁、粘性などである。これらのパラメータは人体の様々な生理現象とつながるため、もし、末梢温度の測定により人体の生理変化が予測できたら、大きな意味があると思われる。
2. 血流モデルから血液温度が得られるだけでなく、毛細血管を含む各血流量も得られるため、Pennes 方程式の灌流流量 $\omega$ は求めやすくなる。具体的に、各組織の体積と血管密度さえ分かれば、 $\omega$ のリアルタイムの変化が求められる。従来、レーザードップラーの測定により灌流流量が得られるのは多いが、実験により各状態における $\omega$ の変化を求めるのは困難であるため、シミュレーションにより求めるのは今後の研究に非常に有益である。
3. 計算時間が短く、今後に応用しやすいと思われる。現段階の連成解析について、Pentium 4 の 2GHz の PC で計算するのは、約 1 時間がかかる。

これらのモデルにより様々な予測が行われ、過去のデータとの比較も行われた。定常状態の血圧、流量と温度は過去のデータとよく一致している。血流と血管特性は変化するとき、定性的によい結果が得られた。そのほか、シミュレーションにより、動脈温度の周期的な変化が現れたが、平均皮膚温度の周期性は見られなかった。

腫瘍血流に関しては、今までの成果は腫瘍血流と温熱治療に応用するのも試みた。血管ネットワークに腫瘍血管と正常血管を同時に考え、腫瘍組織がレーザーに加熱されたとき、腫瘍組織温度が予測でき、腫瘍組織の灌流率の変化も求められた。まだ初期的な結果しか示していないが、今後実験と共に検討するつもりである。

血流循環と末梢部分における温度調節のメカニズムの研究は生理現象の考察だけではなく、スポーツトレーニング、福祉機器の開発、健康管理などにも重要であるため、今後、さらなる展開が望んでおられる。たとえば、異なる条件における上肢の大きい血管内の血流流量と組織灌流率および皮膚温度の計測、酸素分布の計測、血流モデルと指 3 次元熱モデルの連成解析などの課題は考察すべきだと思われる。その他、がん治療の研究に、加熱による腫瘍血流の観察、腫瘍血流と腫瘍組織の温度の相関性なども行うべき研究だと考えられる。この意味で、今までの研究は現実性と将来性は示してくれたと思われる。

## 参考文献

1. He, Y., Kawamura, T., and Himeno, R., "A two-dimensional thermal model for determining cold-stressed effects on a human finger", The 38th National Heat Transfer Symposium of Japan, pp.209-210, 2001.
2. Pennes, H. H., 1948, "Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm". J. applied physiology, Vol. 1, No.2, pp.93-122 .
3. Yokoyama, S. and Ogino, H., 1985, "Developing computer model for analysis of human cold tolerance". The annals of physiological anthropology, Vol. 4, No. 2, pp.183-187.

4. He, Y., Shirazaki, M., and Himeno, R., "Two dimensional FEM model to investigate the effect of distal blood flow on the human finger", *Thermal Science and Engineering*, Vol. 10(2002), No. 3, pp.19-24.
5. He, Y., Shirazaki, M., and Himeno, R., "A finite element model for determining the effects of blood flow on the finger temperature distribution", *The 6th ASME-JSME Thermal Engineering Joint Conference*, March 16-20, 2003, AJTE03-166.
6. Shirazaki, M., and Himeno, R., Unified analysis of thermal flows and heat transfer using PC cluster (Japanese). *High Performance Computing Symposium, HPCS2002*, Tsukuba, Japan, pp. 119-124 (2002).
7. He, Y., Liu, H., and Himeno, R., "A study on the relationship between flow rate and temperature in a peripheral artery by a one-dimensional elastic tube model", *The 6th ASME-JSME Thermal Engineering Joint Conference*, March 16-20, 2003 AJTE03-647.
8. He, Y., Liu, H., and Himeno, R., "A One-dimensional Thermo-fluid Model of Blood Circulation in Upper Limb of Man", *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 2004, in press.
9. He, Y., Liu, H., and Himeno, R., Shirazaki, M., "Numerical and Experimental Study of the Effect of Blood Circulation on Peripheral Temperature", *RIKEN Symposium*, pp.44-56, 2003.
10. He, Y., Liu, H., Himeno, R., and Shirazaki, M., Numerical and Experimental Study on the Relationship between Blood Circulation and Peripheral Temperature, *Conference Proceedings: 13th International Conference on Mechanics in Medicine and Biology*, pp.94-95, 12-15 Nov. 2003, Tainan.
11. Olufsen, M.S., Peskin, C.S., Kim, W.Y., Pedersen, E. R., Nadim, A. and Larsen, J., Numerical simulation and experimental validation of blood flow in arteries with structured-tree outflow conditions, *Annals of Biomedical Engineering* 28 (2000) 1281-1299.
12. Zagzoule, M., Marc-Vergnes, J., A global mathematical model of the cerebral circulation in man, *J. Biomechanics* 19 (12) (1986) 1015-1022.
13. Sheng, C., Sarwal, S.N., Watts, K.C., Marble, A.E., Computational simulation of blood flow in human systemic circulation incorporating an external force field, *Medical & Biological Engineering & Computing* 33 (1995) 8-17.
14. Kitawaki, T., Shimizu, M., Himeno, R., and Liu, H., One-dimensional numerical simulation of blood flow in a visco-elastic tube (with consideration of unsteady viscous resistance and visco-elasticity of the tube blood flow in multi branched arteries, *Trans JSME Journal Series A* 69 (677) (2003) 1-8.
15. Liu, H., Multi-scale computation in hemodynamics – Towards to noninvasive simulation of cardiovascular blood flow-, *RIKEN Symposium*, pp. 147-154, 2002.
16. W. Kahle, H. Leonhardt, and W. Platzer, *Taschenatlas der Anatomie* (in Japanese, translated by J. Ochi), 2000 (Chapter 3 )
17. K. H. Keller, L. Seiler, An analysis of peripheral heat transfer in man. *Journal of Applied Physiology* 30 (1971) 779-786.
18. He, Y., Shirazaki, M., Liu, H., and Himeno, R., "Numerical Study of the Blood Flow and Living Tissue under Laser Irradiation", *The 16th Bioengineering Conference by JSME*, pp.191-192, Jan. 22-23, 2004, Kitakyushu, Japan.
19. 幕内雅敏、庄司正弘、橋本大定、”組織表面温制御下多チャンネルレーザ焦点照射治療法の開発に関する基礎的研究 7 年度提案公募型最先端重点分野研究開発、成果報告会予稿集、pp.402-403, 1997.

20. 北村礼、“レーザー照射と表面冷却法による熱浸透領域の解析的研究”、東京大学機械工学科卒業論文、1994.
21. 田嶋顕一郎、“レーザー照射法治療法の伝熱解析”、東京大学機械工学科卒業論文、1995.
22. Jain, R. K. and Carmliet, P. F, “医療を変える血管新生の科学”、日経サイエンス、pp.22-29, 2002.
23. Endrich, B., Hammersen, F., and Messmer K., Hyperthermia –Induced Changes in Tumor Microcirculation in Application of Hyperthermia in the Treatment of Cancer, pp. 44-59.
24. Less, J. R., Skalak, T.C., Sevick, E.M., Jain. R. K., “Microvascular Architechture in Mammary Cacinorma: Brnching Patterns and Vessel Dimensions”, Cancer Research, Vo. 51, pp265-273, 1991.
25. 平松京一、松山正也、新、画像診断のための解剖図譜 pp. 80-81

**Table 3a: Physiological data of the arteries for the thermo-fluid model**

Segment number	Vessels	Length (m)	Proximal radius (m)	Distal radius (m)	Number of vessels
1	Ascending aorta	0.07	1.25e-2	1.14e-2	1
2	Anonyma artery	0.035	0.7e-2	0.7e-2	1
3	Subclavian artery	0.43	0.44e-2	0.28e-2	1
4	Ulnar artery	0.067	0.215e-2	0.215e-2	1
5	Ulnar artery	0.171	0.203e-2	0.184e-2	1
6	Proper palmar digital artery	0.14	0.055e-2	0.045e-2	1
7	Superficial palmar arch	0.01	0.18e-2	0.18e-2	1
8	Common palmar digital artery	0.08	0.68e-2	0.68e-2	1
9	Proper palmar digital artery	0.08	0.05e-2	0.05e-2	1
10	Proper palmar digital artery	0.08	0.05e-2	0.05e-2	1
11	Superficial palmar arch	0.006	0.16e-2	0.16e-2	1
12	Common palmar digital artery	0.08	0.068e-2	0.068e-2	1
13	Proper palmar digital artery	0.08	0.05e-2	0.05e-2	1
14	Proper palmar digital artery	0.08	0.05e-2	0.05e-2	1
15	Superficial palmar arch	0.006	0.144e-2	0.144e-2	1
16	Common palmar digital artery	0.08	0.068e-2	0.068e-2	1
17	Proper palmar digital artery	0.08	0.05e-2	0.05e-2	1
18	Proper palmar digital artery	0.08	0.05e-2	0.05e-2	1
19	Common palmar digital artery	0.006	0.13e-2	0.13e-2	1
20	Proper palmar digital artery	0.15	0.06e-2	0.05e-2	1
21	Principal artery of thumb	0.02	0.1e-2	0.1e-2	1
22	Proper palmar digital artery	0.06	0.066e-2	0.066e-2	1
23	Proper palmar digital artery	0.06	0.066e-2	0.066e-2	1

**Table 3b: Physiological data of the capillaries and veins for the thermo-fluid model**

Segment number	Vessels	Length (m)	Area (m <sup>2</sup> )	Number of vessels
24	Terminal arteries	0.08	0.063e-4	32
25	Arterioles	0.018	0.75e-4	2.4e+5
26	Capillaries	0.002	7.5e-4	1.0e+6
27	Venules	0.02	2.55e-4	0.36e+6
28	Terminal veins	0.08	0.42e-4	36
29	Dorsal venous network of hand	0.08	0.43e-4	2
30	Ulnar veins	0.3	1e-4	2
31	Brachial vein	0.15	0.85e-4	1
32	Subclavian vein	0.2	0.9e-4	1
33	Anonyma vein	0.065	2.5e-4	1
34	Superior vena cava	0.045	4.5e-4	1