

修士論文

マイクロ CT による中型動脈サイズ  
狭窄管の造影剤動態解明

令和 3 年 2 月提出

37-196201 金子 凌太郎

指導教員 波田野 明日可 講師

# マイクロ CT による中型動脈サイズ狭窄管の造影剤動態解明

37-196201 金子 凌太郎 指導教員：波田野 明日可 講師

キーワード：Stenosis, Small artery, Contrast agent, Red blood cell, micro CT

## 1. 序論

虚血性心疾患を適切に治療するためには、冠動脈狭窄の機能的重症度を正確に評価する必要がある。TAG (Transluminal Attenuation Gradient) は CT 画像に写った造影剤の流れ始めにおける輝度勾配から診断する手法であり、侵襲性が低く計算コストが小さいという利点があるが、精度の観点で課題がある。精度向上のためには、狭窄部での造影剤動態を明らかにする必要がある。

ニュートン流体における面積狭窄率 90 % の狭窄を通過した狭窄後での流れ場は、管軸付近が噴流となり、その周囲が再循環領域となる。しかし、血液はニュートン流体ではなく、赤血球が含まれている。

直管の場合、赤血球は軸集中によって管軸方向へ移動するため、血漿層ができる[1]。また、 $100\mu\text{m}$  から  $200\mu\text{m}$  への急拡大後の再循環領域には赤血球が入りにくい[2]。このように赤血球の密度には偏りがある。造影剤は血漿のみに溶けることから、赤血球の影響を考慮しなければならない。

そこで、軸集中などを原因とする赤血球の不均一な分布が、狭窄後の造影剤動態に与える影響を明らかにするため、マイクロ CT による造影剤動態の撮影実験を行った。

## 2. 実験手法

### 2.1 概要

本研究での実験は、冠動脈狭窄部を模擬した狭窄管に流体および造影剤を流し、マイクロ CT (リガク, CosmoScan GX II) を用いて撮影した。撮影は、非定常透過撮影と定常断面撮影の二種類を実施した。

非定常透過撮影は、一方向から透過した動画(28 fps)を撮影することができ、非定常な造影剤動態を明らかにするために実施した。赤血球の影響を観察するため、流体には血液および血液と動粘度の近いグリセリン水溶液を用いた。

定常断面撮影は、任意の断面の静止画を取得することができ、定常状態における造影剤分布を明らかにするために撮影した。撮影所要時間は 18 秒である。ヘマトクリット値(Ht)の違いによる再循環領域での赤血球分布を観察するため、流体には血液、グリセリン水溶液に加え、先行研究[2]で用いられている Ht=20 % に近いヘマトクリット値の血液を用いた。

### 2.2 共通する実験装置

マイクロ CT の撮影部に狭窄管を配置し、シリコンチューブを用いて撮影部外にある流体容器と接続した。流路の途中には流量計(キーエンス, FD-X)を配置した。狭窄管は 3D プリンター(キーエンス, AGLISTA-3200)で作成し、材質は樹脂(AR-M2)を用いた。狭窄管の管壁の凹凸がどの程度か確認するため、形状解析レーザ顕微鏡(キーエンス, VK-X1100)

で管内面を撮影した。

### 2.3 非定常透過撮影手法

非定常透過撮影では、面積狭窄率 93.3 %, 76.5 % の 2 種類の管を用いた。狭窄形状は軸対称な cos カーブで、狭窄長さは 6 mm である。流体は、血液および血液と動粘度の近い 42 % グリセリン水溶液を用いることで、赤血球の有無による造影剤動態を比較した。流量は、冠動脈狭窄部を想定して、狭窄率 93.3 % のとき 87.0 mL/min, 76.5 % のとき 141 mL/min に設定した。造影剤(オイパミロン 370 注)は 1 mL を 1 秒間で流路の途中から注入した。

### 2.4 定常断面撮影手法

定常断面撮影では、先行研究[2]の現象が現れるか明らかにするために、面積狭窄率 89 % で狭窄形状が急縮小・急拡大で狭窄長さが 2 mm の管を用いた。流体は血液、グリセリン水溶液のほか先行研究に近い値として、ヘマトクリット値(Ht)=51.9 % 血液と生理食塩水を混合した Ht=26 % の血液を用いた。流量は、冠動脈狭窄部を想定して 83.9 mL/min に設定した。造影剤は体積分率が 10 % になるように予め流体に混合した。

## 3. 実験結果と考察

### 3.1 管表面の撮影結果

管表面の撮影結果および高さ方向に色を付けた図を Fig. 1 に、Fig. 1 における溝に垂直な断面のプロファイル図を Fig. 2 に示す。

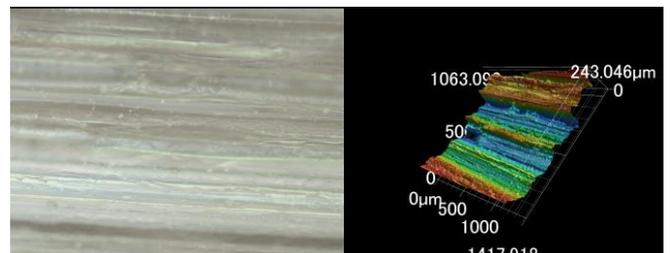


Fig. 1 Photograph of the tube surface (left) and the contour diagram (right)

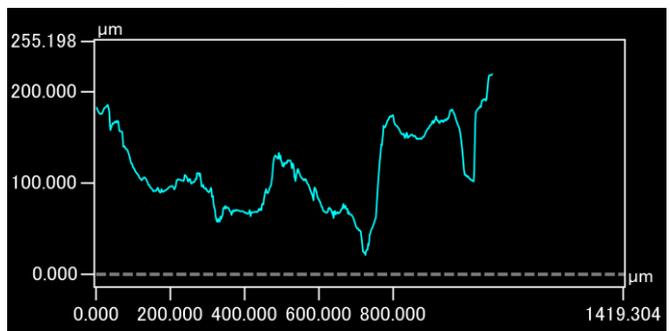


Fig. 2 Profile graph of cross section perpendicular to the groove

Fig. 2 より、管表面には最大  $150\mu\text{m}$  程度の凹凸があったことが分かった。尾根は管軸と同じ方向だったため、この凹凸によって流れが剥離する可能性は低い

が、血漿層が凹凸に入り込み、管壁全体で一定厚ではなくなる可能性が示唆された。

### 3.2 非定常透過撮影の結果

「断面の輝度値の和からノイズの影響を除いたもの」と「流量」の積は、狭窄部を造影剤が通過した量の指標とすることができる。この指標を全時刻にわたって積分したもので除すことにより正規化したものについて、狭窄後 1 cm における時刻に対する変化を血液とグリセリン水溶液で比較したグラフを Fig. 3 に示す。

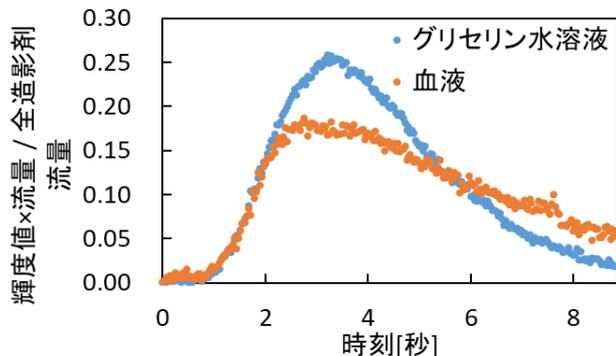


Fig. 3 Index of contrast agent flow

血液ではグリセリン水溶液と比較して、以下の特徴が読み取れた。

- 立ち上がり（～2秒）の傾きは一致
- ピーク値は小さい
- ピーク後の下降勾配は小さい

まず、造影剤流入から2秒の前後で異なる点を確認するため、造影剤流入から2秒後と4.5秒後の狭窄前の結果を比較した。(Fig. 4)

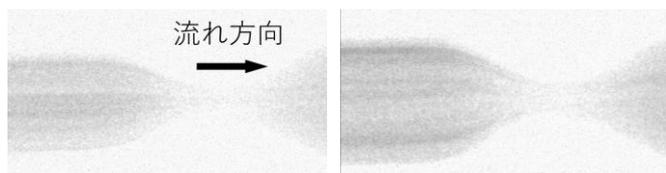


Fig. 4 Contrast agent distribution in blood at 2 s(left) 4.5 s(right)

4.5秒後では造影剤が狭窄前の全幅に存在するが、2秒後では管壁付近には到達していなかった。よって、血液の条件で、2秒後で造影剤が存在しない範囲に流れてきた造影剤が、狭窄後に流れにくかったということが考えられる。

そこで、造影剤流入から6秒後の結果を、血液とグリセリン水溶液で比較した。(Fig. 5)

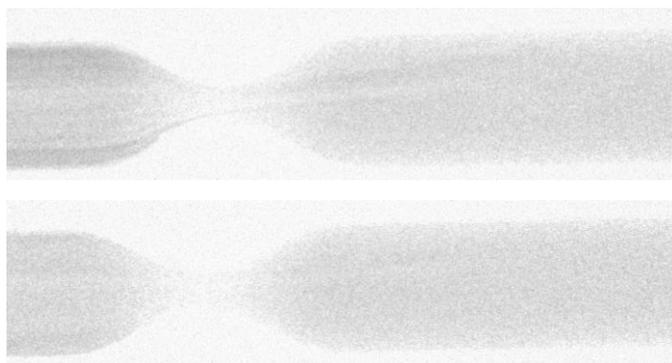


Fig. 5 Contrast agent distribution at 6 s in blood (upper) in glycerine(lower)

狭窄後の噴流の中央部が薄いことから、管壁付近の造影剤は流れ切っており、管壁付近のみが残っていることが分かる。血液の結果をグリセリン水溶液と比較

すると、狭窄前で造影剤が管壁付近に濃く残っていることが確認された。

管壁付近の造影剤が血液の方が流れにくい原因としては、軸集中の影響が考えられる。管壁付近の流体は直進すると狭窄部に衝突するため、管壁と近い場所を流れることになり、せん断力が大きくなる。そのため、赤血球が管軸方向へ移動する力が大きくなり、造影剤が流速の遅い管壁方向へ移動するからである。

### 3.3 定常断面撮影の結果

狭窄率 89% の管で、管軸を含む管軸に平行な断面の画像を Fig. 6 に示す。黒い領域が管壁、白い領域が造影剤を含む流体で、白いほど造影剤の濃い領域である。流れ方向→

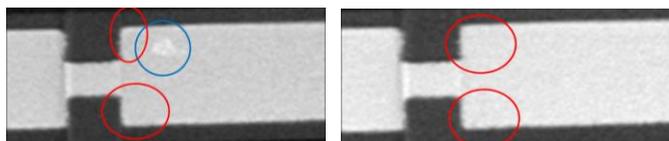


Fig. 6 Cross section parallel to the tube axis of Ht=51.9 % blood (left) Ht=26 % blood (right)

狭窄後の再循環領域（赤丸）では、造影剤が濃くならず、Zhao の論文[2]で見られたような血漿層は見られなかった。赤血球サイズに対して再循環領域が十分大きかったためと考えられる。なお、Ht=52 血液の結果で、狭窄後に白い領域（青丸）が見られるが、管壁から離れている場所で赤血球が排除される原因が考えられないことから、異物が流れた可能性がある。

次に、急拡大から 1 mm 下流の管軸に垂直な断面の画像を Fig. 7 に示す。

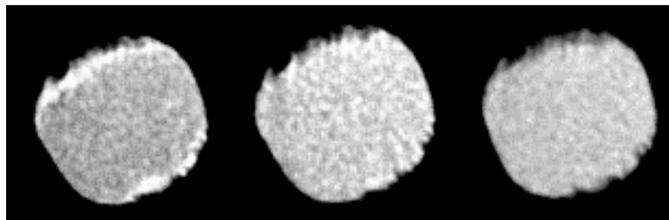


Fig. 7 Cross section after stenosis of Ht=51.9 % blood (left) Ht=26 % blood (center) Glycerine (right)

管壁付近のうち一部で造影剤が濃くなった。グリセリン水溶液での結果が管内腔を示していると考えられるが、濃い領域は管壁に凹凸の多い部分に存在するため、管壁の凹凸に血漿層が入り込んだと考えられる。

## 4. 結論

マイクロ CT による非定常透過撮影の結果から、軸集中によって造影剤が管壁方向へ移動し、狭窄部を通過しにくくなることが分かった。

定常断面撮影の管軸に平行な断面の結果から、mm オーダーでは狭窄後の再循環領域は血球欠乏層とならず、造影剤分布に影響しないことが分かった。

定常断面撮影の管軸に垂直な断面の結果から、管壁の凹凸の影響も考えられるが血漿層が見られ、造影剤の濃い領域になることが分かった。

## 参考文献

- [1] 鈴木洋司, ほか 4 名, 日本バイオレオロジー学会誌 (B&R), Vol.9, No.4, (1995), pp.200-206
- [2] Zhao, R. *et al.*, Annals of Biomedical Engineering, vol. 36, no. 7, pp. 1130-1141, 2008

## 目次

第 1 章	序論	10
1.1	研究背景	10
1.2	狭窄部での流れ場	11
1.3	管内での赤血球動態	12
1.3.1	赤血球が造影剤動態に与える影響	12
1.3.2	先行研究における課題	13
1.4	目的と手法	14
1.5	論文の構成	14
第 2 章	実験手法	15
2.1	実験装置	15
2.2	狭窄管の作製	17
2.3	マイクロ CT	18
2.4	管表面の撮影手法	19
2.5	非定常透過撮影手法	21
2.5.1	狭窄管形状	21
2.5.2	流体	22
2.5.3	流量条件	23
2.5.4	造影剤の注入方法	23
2.5.5	撮影モード	24
2.6	定常断面撮影手法	24
2.6.1	狭窄管形状	24
2.6.2	流体	26
2.6.3	流量条件	26
2.6.4	造影剤の注入方法	26
2.6.5	撮影モード	26
第 3 章	管表面の撮影結果	27
第 4 章	非定常透過撮影結果	35
4.1	狭窄率の確認	35
4.2	ヘマトクリット値	37
4.3	流量と圧力	37
4.4	撮影結果	39
4.4.1	狭窄率 93.3% の管の場合	39

4.4.2	狭窄率 76.5%の管の場合 .....	49
4.5	まとめ .....	54
第 5 章	定常断面撮影結果.....	55
5.1	ヘマトクリット値.....	55
5.2	流量と圧力.....	55
5.3	アーチファクト.....	56
5.3.1	アーチファクトの種類.....	56
5.3.2	アーチファクトだと仮定した場合にあり得るもの .....	57
5.3.3	造影剤によるアーチファクトの可能性.....	57
5.4	撮影結果.....	58
5.4.1	狭窄部内径 1 mm の管 .....	58
5.4.2	狭窄部内径 150 $\mu$ m の管 .....	67
5.5	まとめ .....	69
第 6 章	結論 .....	70
6.1	研究の結論.....	70
6.2	今後の展望.....	70
参考文献	.....	71
謝辞	.....	73

## 図目次

図 1-1	管軸方向流速（単位は m/s）	11
図 2-1	実験装置全体	15
図 2-2	実験装置概略図（造影剤を一定時間注入する場合）	16
図 2-3	実験装置概略図（造影剤を予め流体に混ぜておく場合）	16
図 2-4	撮影に用いた VK-X1100	19
図 2-5	狭窄率 95 %の管	21
図 2-6	狭窄率 95 %の管の内腔形状	21
図 2-7	狭窄率 80 %の管	21
図 2-8	狭窄率 80 %の管の内腔形状	21
図 2-9	狭窄部内径 1 mm の管（狭窄部は急縮小・急拡大）	25
図 2-10	狭窄部内径 1 mm の管の内腔形状	25
図 2-11	狭窄部内径 150 $\mu$ m の管（狭窄部は cos カーブ）	25
図 2-12	狭窄部内径 150 $\mu$ m の管の内腔形状	25
図 3-1	管断面における撮影した面の位置	27
図 3-2	面 1 の撮影結果	28
図 3-3	面 1 の 3D データ	29
図 3-4	面 1 の尾根に平行な断面のプロファイルグラフ	29
図 3-5	面 1 の尾根に垂直な断面のプロファイルグラフ	30
図 3-6	面 2 の撮影結果	30
図 3-7	面 2 の 3D データ	31
図 3-8	面 2 の尾根に平行な断面のプロファイルグラフ	31
図 3-9	面 2 の尾根に垂直な断面のプロファイルグラフ	32
図 3-10	サポート材残存部の撮影結果	32
図 3-11	サポート材残存部の 3D データ	33
図 3-12	サポート材残存部の管軸に平行な断面のプロファイルグラフ	33
図 3-13	サポート材残存部の上記断面に垂直な断面のプロファイルグラフ	34
図 4-1	非狭窄部における二値化前画像（左）および二値化後画像（右）	35
図 4-2	狭窄率 95 %設計管における非狭窄部（左）と狭窄部（右）における楕円近似	36
図 4-3	狭窄率 80 %設計管における非狭窄部（左）と狭窄部（右）における楕円近似	36
図 4-4	狭窄率 93.3 %の管で造影剤を予め流体に混ぜておく場合の流量	37

図 4-5	狭窄率 93.3 %の管で造影剤を予め流体に混ぜておく場合の狭窄上流側圧力	38
図 4-6	狭窄率 93.3 %・造影剤を一定時間注入した血液 (左) グリセリン水溶液 (右)	40
図 4-7	狭窄率 93.3 %・造影剤を一定時間注入した血液 (左) グリセリン水溶液 (右)	41
図 4-8	狭窄率 93.3 %・造影剤を一定時間注入した血液 (左) グリセリン水溶液 (右)	42
図 4-9	狭窄率 93.3 %・造影剤を一定時間注入した血液 (左) グリセリン水溶液 (右)	43
図 4-10	狭窄率 93.3 %・造影剤を一定時間注入した血液 (左) グリセリン水溶液 (右)	44
図 4-11	狭窄前における造影剤が流れ始めてから 6 秒後の輝度値変化 (左: 血液、 右: グリセリン水溶液)	45
図 4-12	円管を仮定したグラフと輝度値分布の比較 (血液、狭窄率 93.3 %、造影剤流 入から 3.25 秒後)	46
図 4-13	輝度値を取得した狭窄後 1 cm の位置	47
図 4-14	狭窄後 1 cm の位置での造影剤通過量の指標となる値の変化 (狭窄率 93.3 %)	47
図 4-15	狭窄前での流れ場	49
図 4-16	狭窄率 76.5 %・造影剤を一定時間注入した血液 (左) グリセリン水溶液 (右)	50
図 4-17	狭窄率 76.5 %・造影剤を一定時間注入した血液 (左) グリセリン水溶液 (右)	51
図 4-18	狭窄率 76.5 %・造影剤を一定時間注入した血液 (左) グリセリン水溶液 (右)	52
図 4-19	狭窄率 76.5 %・造影剤を一定時間注入した血液 (左) グリセリン水溶液 (右)	53
図 5-1	$t = 51.9\%$ 血液の狭窄前断面における処理前画像 (左) および処理後画像 (右)	58
図 5-2	狭窄前の断面 (左: $Ht = 51.9\%$ 血液、中央: $Ht = 26\%$ 血液、右: グリセリン 水溶液)	58
図 5-3	$Ht = 51.9\%$ 血液の 3D グラフ (狭窄前の断面)	59
図 5-4	$Ht = 26\%$ 血液の 3D グラフ (狭窄前の断面)	60
図 5-5	グリセリン水溶液の 3D グラフ (狭窄前の断面)	60
図 5-6	狭窄後の断面 (左: $Ht = 51.9\%$ 血液、中央: $Ht = 26\%$ 血液、右: グリセリン 水溶液)	62

図 5-7	Ht = 51.9 %血液のコンター図 (狭窄前の断面)	62
図 5-8	Ht = 26 %血液のコンター図 (狭窄前の断面)	63
図 5-9	グリセリン水溶液のコンター図 (狭窄前の断面)	63
図 5-10	水平な断面 (左: Ht = 51.9 %血液、中央: Ht = 26 %血液、右: グリセリン水溶液)	64
図 5-11	Ht = 51.9 %血液のコンター図 (水平な断面)	65
図 5-12	Ht = 26 %血液のコンター図 (水平な断面)	65
図 5-13	グリセリン水溶液のコンター図 (水平な断面)	66
図 5-14	狭窄部の断面 (左: Ht = 55.4 %血液、右: Ht = 8.7 %血液)	67
図 5-15	狭窄前 2 mm の断面 (左: Ht = 55.4 %血液、右: Ht = 8.7 %血液)	68
図 5-16	狭窄後 2 mm の断面 (左: Ht = 55.4 %血液、右: Ht = 8.7 %血液)	68

## 表目次

表 2-1	AGILISTA-3200 の性能.....	17
表 2-2	AR-M2 の物性値.....	17
表 2-3	非定常透過撮影（2次元動画）の性能 .....	18
表 2-4	定常断面撮影（3次元静止画）の性能 .....	18
表 2-5	VK-X1100 の性能 .....	20
表 2-6	流体の動粘度 .....	22
表 4-1	狭窄率 93.3 %の管を用いた実験の流量と圧力 .....	38
表 4-2	狭窄率 76.5 %の管を用いた実験の流量と圧力 .....	38
表 5-1	血液のヘマトクリット値 .....	55
表 5-2	流量と圧力 .....	55
表 5-3	物質と CT 値.....	57

# 第1章 序論

## 1.1 研究背景

心筋梗塞など虚血性心疾患が原因の死亡例が令和元年には約 11 万例報告されており [1]、主要な死因の一つとなっている。虚血性心疾患を適切に治療するためには、心臓に酸素を送る血管である冠動脈の狭窄の機能的重症度を正確に評価する必要がある。

冠動脈狭窄の治療をするかどうかを判断する診断方法として、従来は心臓カテーテル検査 (Coronary Angiography: CGA) が行われてきた。これは、カテーテルで狭窄前後の圧力を測定し、狭窄前後の圧力の比である心筋血流予備量比 (Fractional Flow Reserve: FFR) を用いて診断する手法である。しかし、血管にカテーテルを挿入しなければならないため侵襲性を伴うことが問題である。そこで、非侵襲的な診断手法として、近年画像診断による冠動脈診断手法が開発されており、カテーテルでの FFR 測定による診断に対する精度が向上している [2]。非侵襲的な手法としては、冠動脈 CTA (CT Angiography)、MRI、負荷心エコー法、心筋血流 SPECT、PET (Positron Emission Tomography)、FFR-CT、TAG

(Transluminal Attenuation Gradient) などが挙げられる。冠動脈 CTA や MRI は、冠動脈の画像から狭窄を診断する手法であるが、あくまでも形態評価であり、心筋虚血を適切に評価しているとは言えない。負荷心エコー法についても、心臓の形態評価であり、虚血の程度を適切には評価できない。一方、心筋血流 SPECT は血流量を計測するものであるが、画質が低いため血流量を 5 段階でしか評価できない。そこで、より画質の高い手法として登場したのが PET であるが、アンモニアを使用するために小型サイクロトロンを用いた施設内合成が必要となるため、ごく一部の施設でしか行うことはできない。

FFR-CT は、冠動脈 CTA で撮影された画像から冠動脈の三次元モデルを抽出し、数値流体力学を用いて血流量および血圧を算出し、この血圧から FFR を算出するものである。非侵襲的な診断手法の精度は侵襲的な FFR と比較されることが多いが、Yoon らによると FFR に対する FFR-CT の精度は感度 81 %、特異度 94 %となっている [3]。しかし、FFR-CT には計算コストが大きいという課題がある。一方、TAG は、冠動脈 CTA に写っている造影剤のコントラスト勾配から狭窄の機能的重症度を予測するものであり、FFR-CT の計算コストが大きいという課題を解決できる。しかし、64 列 CT を用いた場合の FFR に対する精度は感度 47.5 %、特異度 91.2 % [4]、あるいは 320 列 CT を用いた場合の FFR に対する精度は感度 77 %、特異度 74 % となっており [5]、実用性の観点からは診断精度の向上が求められている。TAG は造影剤のコントラスト勾配であるから、診断精度の向上のためには、狭窄部での造影剤動態を明らかにする必要がある。

## 1.2 狭窄部での流れ場

狭窄管内流れについての実験としては、Ahmed と Giddens が発表した、剛体管実験が挙げられる。1983 年の論文[6] では、面積狭窄率 25、50、75%のガラス管へレイノルズ数 500 から 2000 までの定常流を流したときの速度分布や壁面せん断応力について報告している。この実験は、その後の数値解析の妥当性確認に用いられている。

住吉谷[7]は、狭窄柔軟管内の流れ場を解析するプログラムを作成し、Ahmed らの実験結果と流れ場が一致することを確認した。そこで、狭窄部での流れ場を可視化するため、住吉谷のプログラムを譲り受けて解析を実施した。直径 3 mm の管で狭窄部形状は長さ 6 mm の cos カーブ、面積狭窄率は 90%とし管は剛体、狭窄部中心より 20 mm 手前での圧力を 21.1 kPa、流体は血液の動粘度を想定したニュートン流体での解析では、管軸方向流速について図 1-1 に示す結果を得た。

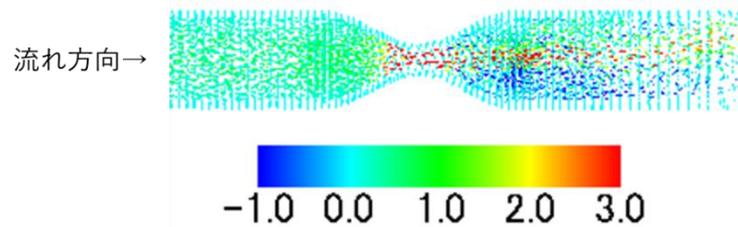


図 1-1 管軸方向流速 (単位は m/s)

図の赤い領域が噴流となり、管壁から剥離し管中心部に存在している。その周囲の青い領域が再循環領域となっている。

また、狭窄部では管壁と管中心部の流速の差が大きくなっている。このことから、せん断力は狭窄部で大きくなっていることが分かる。

## 1.3 管内での赤血球動態

### 1.3.1 赤血球が造影剤動態に与える影響

赤血球の分布は造影剤濃度分布に影響を与える。造影剤は赤血球の内部には侵入せず血漿に溶けるためである。すなわち、赤血球の分布が一様でないときに造影剤の分布も一様でなくなり、例えば赤血球の密度の高い領域では造影剤濃度は低くなる。

赤血球の分布が一様でなくなる要因としては、せん断力の存在が挙げられる。赤血球は流体のせん断力によって回転し、せん断力の低い方向に移動することが知られており（この現象は「軸集中」と呼ばれる）、そのため赤血球の分布は流体の中で一様ではなくなる。例えば、狭窄の無い直管の場合、せん断力の低い管軸方向に赤血球が移動するため、管壁付近の赤血球の無い層が発生する（この層は「血漿層」と呼ばれる）。

血液中における赤血球の体積分率のことをヘマトクリット値と呼ぶが、ヘマトクリット値には2種類の値が存在する。一つ目は Tube Hematocrit であり、これはある時点で血管の一部分を切り出したときに、その血管内に含まれる血液の体積に対する赤血球の体積分率のことである。二つ目は Discharge Hematocrit であり、これは血管を切ったときにその血管断面から流れ出る血液の体積に対する流れ出る赤血球の体積分率である。この二つのヘマトクリット値は、赤血球が一様に分布している場合は同じ値となる。しかし、軸集中によって管軸付近の赤血球濃度が高く管壁付近が低い場合、Discharge Hematocrit の方が大きな値となる。なぜなら、血管内における流れ場はポアズイユ流れのように管軸付近が速い流れとなっており、赤血球が多く流れ出るからである。なお、本論文では単に「ヘマトクリット値」と書いた場合は Tube Hematocrit を指すこととする。

直管における管径と血漿層厚さの関係については、数多くの研究が存在する。鈴木らは、管径  $5\sim 40\mu\text{m}$  のウサギの血管にヘマトクリット値 20% の血液を流し顕微鏡で撮影し画像処理を行うことで、管径と血漿層厚さの関係を実験的に求め、式 1-1 に示す近似式を求めた[8]。

$$Y = 9.7 \log_{10}(X) - 6.3 \quad (1-1)$$

ここで、 $X$  は血管内径 ( $\mu\text{m}$ )、 $Y$  は血漿層厚さ ( $\mu\text{m}$ ) である。また、Fedosov らは、ヘマトクリット値が大きくなると血漿層厚さが薄くなることをシミュレーションによって求めた[9]。

血漿層厚さに関する研究は管径が数十  $\mu\text{m}$  オーダーのものが多く、比較的直径の大きい管の血漿層厚さに関する研究として Bagchi らの論文が挙げられる[10]。Bagchi らは、2次元シミュレーションによって血管径と血漿層の関係を計算し、Discharge Hematocrit = 10% のとき直径  $150\mu\text{m}$  の管では血漿層厚さが  $12\mu\text{m}$  という結果を得た。ここで、狭窄

部の直径が  $150\mu\text{m}$  のとき血漿層厚さが  $12\mu\text{m}$  になると考えられるが、この血漿層が狭窄後の造影剤流れに影響を与える可能性がある。

直管の場合は、血漿層厚さは最大  $10\mu\text{m}$  程度だったが、管の形状によってはより厚い血漿層が見られることもある。Zhao らと Wu らは、 $100\mu\text{m}$  から  $200\mu\text{m}$  への急拡大部において、ヘマトクリット値が 20% のとき急拡大の角で赤血球濃度が低下するということを実験およびシミュレーションで明らかにした[11][12]。これは、急拡大部における噴流の再付着点までの間が再循環領域となっており、赤血球が入りにくいためである。このとき、血漿層厚さは再循環領域の厚さであり、最大  $50\mu\text{m}$  程度となる。この再循環領域に赤血球が入りにくい現象が mm オーダーの管でも起こる場合、狭窄後の造影剤分布に影響すると考えられる。

### 1.3.2 先行研究における課題

前記の通り、狭窄部においては非常にせん断力が大きくなっている。軸集中はせん断力によって起こる現象なので、狭窄部において軸集中が促進され赤血球の分布および造影剤濃度分布が変化する可能性や、一方で狭窄後の流れの乱れにより血漿層が薄くなることが考えられるが、狭窄と赤血球分布の関係は明らかになっていない。

また、狭窄後には再循環領域が現れると考えられるが、中型動脈サイズ管における再循環領域でも Zhao らの実験[11]と同様に赤血球密度が下がるのかも明らかになっていない。

このように、狭窄部における赤血球分布が明らかになっていないため、狭窄部における造影剤濃度分布も明らかになっておらず、TAG 形成への影響が不明である。

## 1.4 目的と手法

本研究の目的は、冠動脈のような中型動脈において狭窄部における赤血球の不均一な分布が、狭窄後の造影剤動態に与える影響を明らかにすることである。

手法としては、中型動脈サイズ狭窄管内の造影剤動態を、マイクロ CT 装置の二種類の機能を用いて撮影した。

一つ目は、非定常透過撮影である。これは、X線を発する管球と撮影対象物透過後のX線を検出するX線検出器を動かさずに撮影することで、撮影対象物を一方向から透過した画像を動画で取得することができる機能を用いた。この撮影は、非定常な造影剤動態を明らかにするために撮影を実施した。流体にはブタ血液と、血液と動粘度を一致させたグリセリン水溶液を用いることで、赤血球の影響が無ければレイノルズ数が一致するため流れ場が一致する条件で、赤血球の有無による造影剤動態の違いを観察した。

二つ目は、定常断面撮影である。これは、管球とX線検出器を撮影対象物周りに回転させながらあらゆる方向から撮影し、その撮影結果画像を再構成することで、撮影対象物の任意の断面を画像で取得することができる機能を用いた。この撮影は、定常状態における造影剤分布を明らかにするために撮影を実施した。流体にはブタ血液とグリセリン水溶液に加え、Zhaoらの実験[11]と合わせてヘマトクリット値が20%程度の血液も用いることで、ヘマトクリット値による造影剤分布の違いを観察した。

## 1.5 論文の構成

本論文の構成を以下に示す。

第1章「序論」では、本研究の背景と関連する研究、そこから導かれる課題と本研究の目的を述べる。

第2章「実験手法」では、本研究にて実施した非定常透過撮影実験および定常断面撮影実験で使用したマイクロ CT 装置、対象とした狭窄管の形状と材料物性値、実験手法、および実施した実験の内容を述べる。

第3章「管表面の撮影結果」では、実験で使用した狭窄管の、レーザ顕微鏡による管内の表面の撮影結果について述べる。

第4章「非定常透過撮影結果」では、実験のうち非定常透過撮影の結果をまとめる。

第5章「定常断面撮影結果」では、実験のうち定常断面撮影の結果をまとめる。

第6章「結論」では、本研究の総括および今後の課題について述べる。

## 第2章 実験手法

本章では、実験手法について述べる。まず2.1から2.3で非定常透過撮影と定常断面撮影に共通する実験装置やその性能等について述べ、次に2.4から2.6で管表面の撮影、非定常透過撮影、定常断面撮影それぞれの実験内容について述べる。

### 2.1 実験装置

TAGは造影剤の流れはじめにおける濃度勾配なので、非定常な造影剤動態を撮影するものである。それを再現するために、流れている血液などの流体に途中から造影剤（オイパミロン370注）を一定時間注入し狭窄管部を撮影する装置を組んだ。

また、血球の濃度分布を撮影するために、流体に予め造影剤を混ぜておき、造影剤の濃度分布を撮影することで血球の濃度を明らかにする撮影装置を組んだ。

実験装置全体の写真を図2-1に、造影剤を一定時間注入する装置の概略図を図2-2に、造影剤を予め流体に混ぜて置く装置の概略図を図2-3にそれぞれ示す。

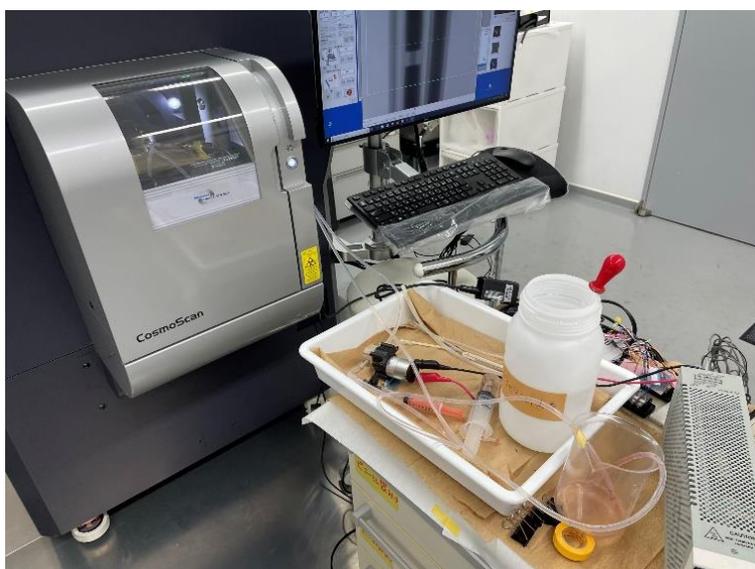


図 2-1 実験装置全体

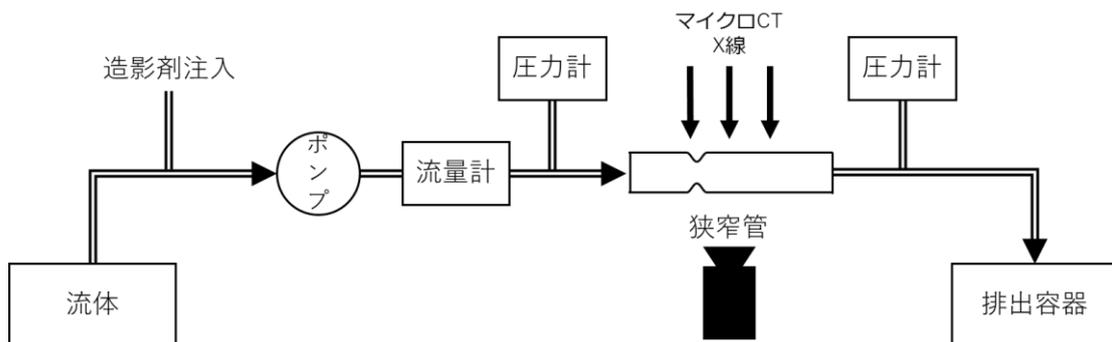


図 2-2 実験装置概略図（造影剤を一定時間注入する場合）

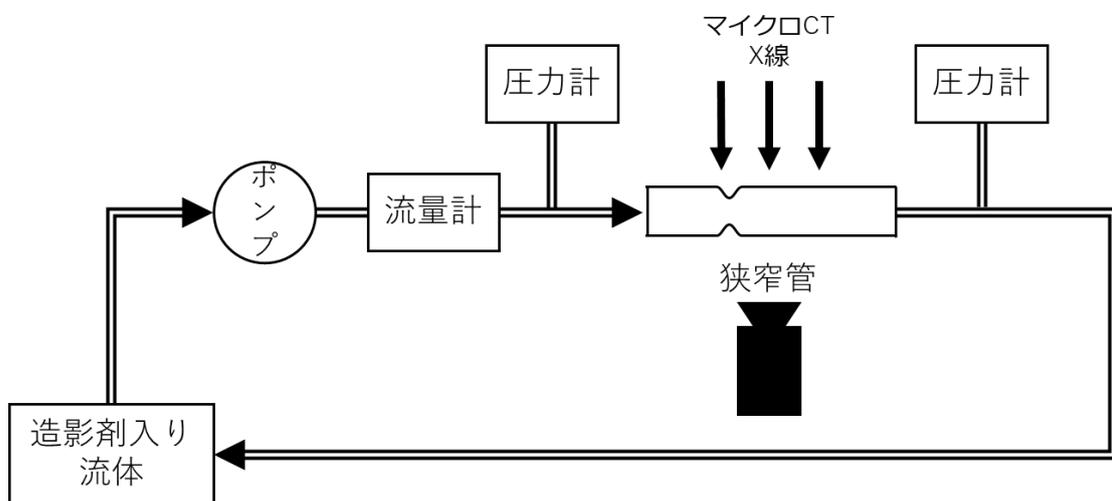


図 2-3 実験装置概略図（造影剤を予め流体に混ぜておく場合）

いずれの場合においても、流路にはシリコンチューブを用いた。

ポンプにはギアポンプを用いた。

流量や狭窄管前後の圧力を取得するために、流量計および圧力計を配置した。使用した流量計および圧力計は、以下のものである。

● 流量計

クランプオン式流量センサ キーエンス、FD-XS8（センサヘッド）、FD-XC8R1（クランプセット）、FD-XA1（コントローラー）

定格流量 : 0 ~ 3000 mL/min

ゼロカット流量 : 40 mL/min

繰り返し精度 : 3 mL/min

サンプリング周期 : 50 ms

- 圧力計

耐環境型デジタル圧力センサ キーエンス、AP-12S（センサヘッド）、AP-V80（アンプ）

定格圧力範囲 : 0 ~ 100 kPa

圧力の種類 : ゲージ圧

繰り返し精度 : 0.5 kPa

サンプリング周期 : 5 ms

流量計は、流路であるシリコンチューブを囲むように設置するタイプで、流れ場に対する影響は軽微であると考えられる。

圧力計は、圧力を求めたい位置で流路を分岐させて設置した。流路の分岐には T 字型のコネクタを用い、流体の流れへの影響が少なくなるよう T 字の直線側を流路に利用した。

流量計、圧力計ともに、その計測値に対応して 4 ~ 20 mA の電流がアナログ出力される。その電流を 100Ω の抵抗に流すことで 0.4 ~ 2.0 V の電圧に変化させ、モバイル型絶縁高電圧入力レコーダ（キーエンス、NR-2000）で記録した。

## 2.2 狭窄管の作製

狭窄管の作製には、小さな管を精度よく作製するため、3D プリンター（キーエンス、AGILISTA-3200）を用い、材質は樹脂（AR-M2）を用いた。AGILISTA-3200 の性能を表 2-1 に、AR-M2 の物性値を表 2-2 にそれぞれ示す。

表 2-1 AGILISTA-3200 の性能

造形サイズ	297×210×200 mm
解像度	635×400 dpi
Z 解像度	15 μm（モデル材が AR-M2 の場合）

表 2-2 AR-M2 の物性値

ヤング率	1800 - 2100 MPa
ポアソン比	0.37
吸水率	0.35 %

サポート材は水溶性樹脂（AR-S1）であり、浸水させることで取り除くことができる。

## 2.3 マイクロ CT

撮影には、マイクロ CT 装置（リガク、CosmoScan GX II）を使用した。マイクロ CT 装置は、X 線の透過率を検出器で検出することで撮影する仕組みであり、X 線を発する管球と X 線検出器を動かすかどうかによって 2 次元の単純投影動画撮影（非定常透過撮影）または 3 次元の定常断面撮影ができる。それぞれの性能を表 2-3、表 2-4 に記載する。

表 2-3 非定常透過撮影（2 次元動画）の性能

撮影モード	High Resolution	Standard	High Speed
フレームレート	7.5 fps	28 fps	60 fps、117 fps
最大撮影時間	68.3 秒	18.3 秒	8.5 秒、4.4 秒
画素数	2944×2352	1472×1176	736×588
FOV18 のときの解像度	約 6.5 $\mu\text{m}$	約 13 $\mu\text{m}$	約 26 $\mu\text{m}$

表 2-4 定常断面撮影（3 次元静止画）の性能

撮影モード	High Resolution	Standard	High Speed
撮影所要時間	4 分、14 分、57 分	18 秒、2 分	3.9 秒、8 秒
FOV18（撮影可能範囲が $\phi 18\text{ mm} \times 9.5\text{ mm}$ ）のときの解像度	約 10 $\mu\text{m}$	約 30 $\mu\text{m}$	約 30 $\mu\text{m}$

定常断面撮影において撮影所要時間を延長した場合でも解像度が変わらない場合があるが、撮影所要時間が長い方が SN 比が良くなる。

## 2.4 管表面の撮影手法

CT装置での撮影では、軸に垂直な断面の画像を軸方向に連続的に取得することができるが、空間解像度が最も高く約 $10\mu\text{m}$ と低く、流れ場に影響するような管壁の凹凸があった場合にそれを撮影できない。一方で、管壁の積層痕が造影剤流れに影響していることが考えられる。

そこで、より高精度に撮影するため、図2-4に示す形状解析レーザー顕微鏡（キーエンス、VK-X1100）で管壁を撮影した。VK-X1100の性能を表2-5に記載する。



図 2-4 撮影に用いた VK-X1100

表 2-5 VK-X1100 の性能

レンズの種類		5x	10x	20x	50x
総合倍率		120 倍	240 倍	480 倍	1200 倍
視野	横	2700 $\mu$ m	1350 $\mu$ m	675 $\mu$ m	270 $\mu$ m
	縦	2025 $\mu$ m	1012 $\mu$ m	506 $\mu$ m	202 $\mu$ m
高さ測定	範囲	7 mm			
	分解能	0.5 nm			
幅測定・表示分解能		0.001 $\mu$ m			
測定用レーザー光源	波長	バイオレットレーザー 404 nm			
	出力	1.0 mW			
最大試料サイズ	最大高さ	70 mm			
	最大大きさ	直径 318 mm			

## 2.5 非定常透過撮影手法

### 2.5.1 狭窄管形状

狭窄形状は先行研究[6][13]でも使用されている形状を用いることとし、長さ 6 mm の cos カーブを管軸を中心に回転させた形状とした。狭窄の無い部分の管内径は 3 mm で、面積狭窄率 95 % (図 2-5、図 2-6)、80 % (図 2-7、図 2-8) の 2 種類の管を設計した。



図 2-5 狭窄率 95 %の管



図 2-6 狭窄率 95 %の管の内腔形状



図 2-7 狭窄率 80 %の管



図 2-8 狭窄率 80 %の管の内腔形状

## 2.5.2 流体

赤血球の影響を明らかにするため、ブタ血液を用いたほか、赤血球の無い条件として血液と動粘度の近い42%グリセリン水溶液を用いた。用いた血液とグリセリン水溶液の動粘度を表2-6に記載する。

表 2-6 流体の動粘度

流体	ブタ血液	42%グリセリン水溶液
動粘度[mm <sup>2</sup> /s]	3.64	3.43

### ■ 血液の凝固阻止剤

血液は生体外では凝固してしまうため、血液を流す実験にあたっては凝固阻止剤を用いる必要がある。凝固阻止剤にはクエン酸塩、シュウ酸塩、ヘパリン、エチレンジアミン四酢酸、クエン酸デキストロースなどが挙げられる。この中でクエン酸塩とシュウ酸塩は赤血球の収縮を起こし、また、粘度を増加する影響があり、血球の影響を考慮した流れを明らかにするためには不適切である。[14]

よって、クエン酸塩とシュウ酸塩以外のものを使用する必要があり、本実験では、ヘパリンナトリウムを凝固阻止剤として用いた。

### ■ 血液のヘマトクリット値の測定

ヘマトクリット値とは、血液中の赤血球の体積分率である。赤血球の体積分率が大きいほど血液のみかけの粘度は大きくなるため、ヘマトクリット値と流れには相関がある。

ヘマトクリット値の測定には、遠心分離機（日立工機、CF7D2形）を用いた。赤血球が溶血するのを防ぐため、2700 rpm で60分間遠心分離することで血球と血漿を分離し、全体の体積に対する血球の割合を求めることで、その値をヘマトクリット値とした。

### 2.5.3 流量条件

実験条件は、流量によって決定した。

正常な冠動脈において左室心筋 100 g に対する冠血流量は 75~80 mL/100 g/min であり [15]、左室心筋の質量は成人で 67~224 g である [16]。これらから、正常な冠動脈における冠血流量は 50~179 mL/min と推定される。しかし、狭窄の存在する場合、冠血流量は減少すると予想される。そこで、本実験における狭窄管の抵抗を実験的に求めることで、減少後の冠血流量を求めた。

具体的には、以下の手順で求めた。

1. 正常な冠血流量を 115 mL/min、血圧を 100 mmHg (= 13.3 kPa) と設定し、冠動脈～毛細血管～冠静脈の抵抗 $R_{tot}$ を計算した。

$$R_{tot} = 13.3 \text{ kPa} / 115 \text{ mL/min} = 0.116 \text{ kPa/(mL/min)} \quad (2-1)$$

2. 作成方法は狭窄管と同じで狭窄の無い管を繋いだときの流量 $Q$ と圧力降下 $\Delta P$ を測定し、この実験系の抵抗を計算した。

$$R_1 = \Delta P / Q = 1.9 \text{ kPa} / 144.9 \text{ mL/min} = 0.013 \text{ kPa/(mL/min)} \quad (2-2)$$

3. 1 から 2 を引いた値 $R_2$ は、毛細血管～冠静脈による抵抗と考えられ、これは一定とした。

$$R_2 = R_{tot} - R_1 = 0.103 \text{ kPa/(mL/min)} \quad (2-3)$$

4. 各狭窄管での流量 $Q$ と圧力降下 $\Delta P$ を実験的に計測し、3 を足すことで全体の抵抗を計算した。

$$R = \Delta P / Q, R_{tot} = R_1 + R_2 \quad (2-4)$$

5. 狭窄率 95 % の管では血圧 140 mmHg (= 18.7 kPa)、狭窄率 80 % の管では 130 mmHg (= 17.3 kPa) と想定し、以下の式より流量を求めた。

$$Q = 18.7 \text{ kPa} / 0.215 \text{ kPa/(mL/min)} = 87.0 \text{ mL/min} \quad (2-5)$$

(狭窄率 95 % のとき)

$$Q = 17.3 \text{ kPa} / 0.123 \text{ kPa/(mL/min)} = 141 \text{ mL/min} \quad (2-6)$$

(狭窄率 80 % のとき)

### 2.5.4 造影剤の注入方法

流体を流している途中で 1 mL/s の速度で 1 秒間注入した。

### 2.5.5 撮影モード

この実験では、造影剤の動態を撮影するため、非定常透過撮影を実施した。先行研究[8]での血漿層厚さである約  $10\mu\text{m}$  程度の解像度と、非定常な造影剤動態を追跡するために必要なフレームレートである約 30 fps を両立させるため、Standard モードを選択した。

また、狭窄管の狭窄形状の確認のため、管のみを定常断面撮影の Standard モード・18 秒で撮影した。

## 2.6 定常断面撮影手法

軸集中が起こり管壁付近に血漿層が発生する場合、血漿層の造影剤濃度は高くなる。管壁付近が濃いかどうかを明らかにするためには、3次元での撮影をしなければならない。そこで、3次元のデータを取得し断面を表示することができる定常断面撮影による撮影実験をおこなった。

### 2.6.1 狭窄管形状

先行研究の章で述べたように、Zhao らは急拡大の角で赤血球濃度が低下することを明らかにした[11]が、mm オーダーでもこの現象が起こるかどうかを明らかにするため、狭窄部の内径を 1 mm として、再循環領域の大きさを大きくとるために、狭窄形状は狭窄前が急縮小、狭窄後が急拡大の形状になるようにしたもの（図 2-9、図 2-10）を用いた。

また、Bagchi らのシミュレーションにおいて直径  $150\mu\text{m}$  の管では血漿層厚さが  $12\mu\text{m}$  になると明らかにされているため、狭窄部の管径を  $150\mu\text{m}$  のもの（図 2-11、図 2-12）を使用した。なお、この管では狭窄部の径が細く急拡大形状にするとその角に流体を行きわたらせることが難しかったこと、および径が細い部分が長くなると抵抗が非常に大きくなり流量が微小になってしまいポンプでの吐出が難しかったため、cos カーブ形状の狭窄として再循環領域にも流体を行きわたらせ抵抗も少なくした一方、cos カーブの長さをできるだけ短くすることでできるだけ大きな再循環領域になるようにした。



図 2-9 狭窄部内径 1 mm の管（狭窄部は急縮小・急拡大）

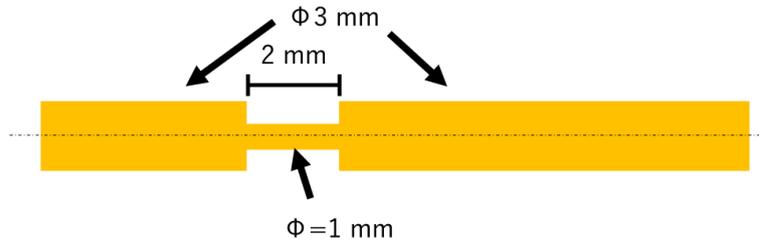


図 2-10 狭窄部内径 1 mm の管の内腔形状



図 2-11 狭窄部内径  $150 \mu\text{m}$  の管（狭窄部は cos カーブ）

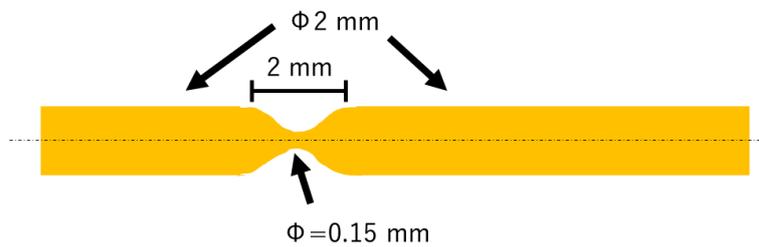


図 2-12 狭窄部内径  $150 \mu\text{m}$  の管の内腔形状

なお、狭窄部内径 1 mm のとき面積狭窄率は 89%、狭窄部内径  $150 \mu\text{m}$  のとき面積狭窄率は 99.4%となっている。狭窄管の作製には、3D プリンター（キーエンス、AGILISTA-3200）を用い、材質は樹脂（AR-M2）を用いた。

## 2.6.2 流体

ブタ血液、グリセリン水溶液のほか、Zhao の論文[11]に対応して狭窄部内径 1 mm の管ではヘマトクリット値が 20 %程度の血液、また Bagchi の論文[10]に対応して狭窄部内径 150  $\mu\text{m}$  の管では Discharge Hematocrit が 10 %になる、すなわち Tube Hematocrit が 8.7%の血液を用いた。ヘマトクリット値が 20 %程度、8.7%の血液は、生理食塩水 (0.9 %塩化ナトリウム水溶液) を血液に混ぜることで作成した。

## 2.6.3 流量条件

非定常透過撮影時と同様の計算を行った。

狭窄径 1 mm では血圧 140 mmHg (=18.7 kPa) を仮定した結果、流量は 83.9 mL/min となった。また、狭窄径 150  $\mu\text{m}$  では血圧 200 mmHg (=26.7 kPa) を仮定した結果、流量は 20.0 mL/min となった。

## 2.6.4 造影剤の注入方法

定常断面撮影では、造影剤の定常状態における分布を撮影するため、予め体積分率が 10 %になるように造影剤を混ぜておいた。

## 2.6.5 撮影モード

定常断面撮影の場合、限られた時間で様々な条件での撮影を実施することと、必要な解像度を達成すること、ノイズを可能な限り低減することの観点から撮影モードを決定した。

狭窄部の内径が 1 mm のときは、先行研究の式に外挿すると血漿層厚さが約 20  $\mu\text{m}$  となるため、解像度が約 30  $\mu\text{m}$  であっても写ると考え Standard モードの 18 秒を選択した。また、内径 150  $\mu\text{m}$  のとき血漿層厚さが 12  $\mu\text{m}$  と予想されているので、解像度を約 10  $\mu\text{m}$  確保するため High Resolution モードの 14 分を選択した。

## 第3章 管表面の撮影結果

3Dプリンターで造形したものの表面形状は、積層方向に依存すると考えられる。そこで、積層に平行な方向（面1）と垂直な方向（面2）の2種類の断面について撮影した。「面1」と「面2」は、図3-1に示す断面図に示した場所である。

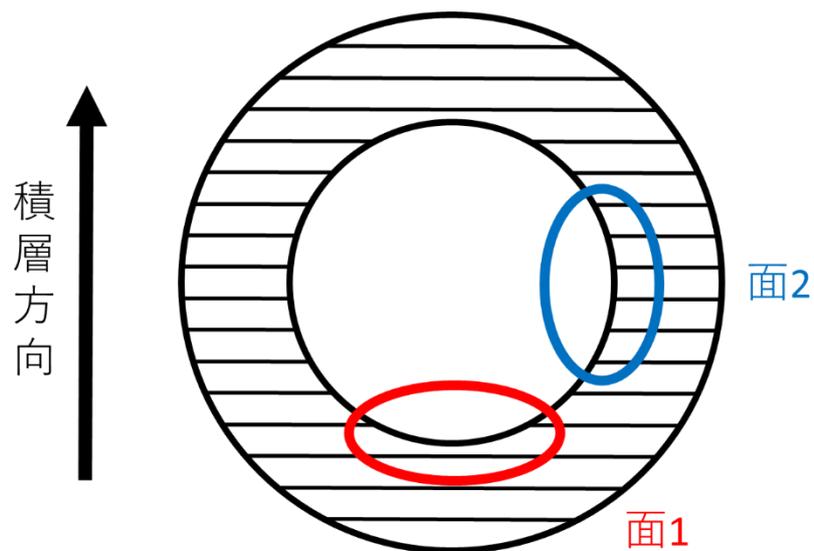


図 3-1 管断面における撮影した面の位置

まず面1の撮影結果を図3-2に示す。

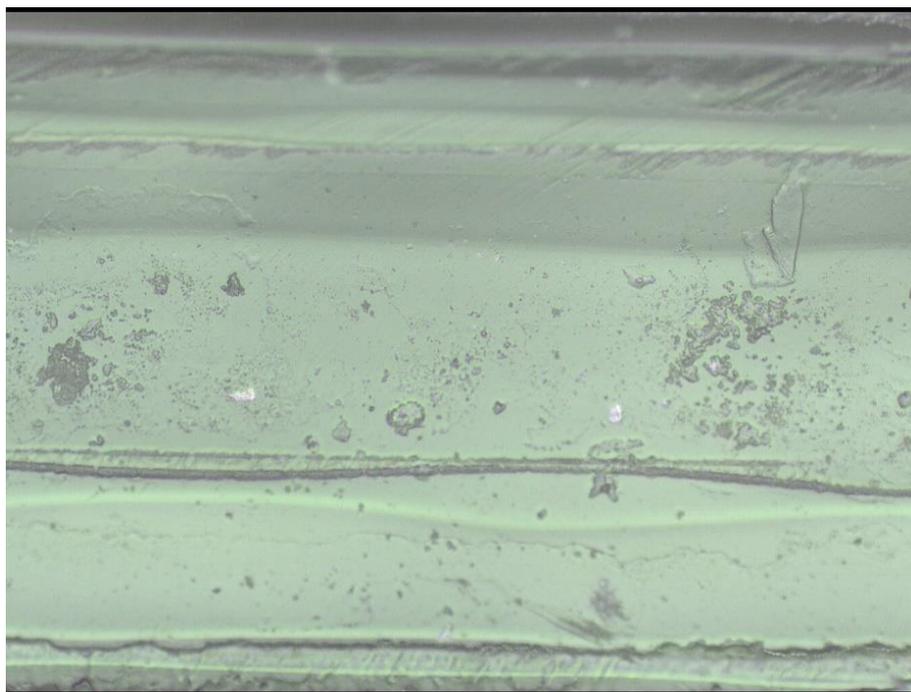


図 3-2 面 1 の撮影結果

この撮影結果に対し解析を行った。解析では、撮影結果から 3D データを作成した（図 3-3）。また、図 3-2 における線は尾根のように盛り上がりが連なっているが、その尾根に平行な方向および垂直な方向の断面のプロファイルとして横軸に位置、縦軸に高さをとったグラフ（図 3-4、図 3-5）を作成することで、管壁の凹凸を明らかにした。

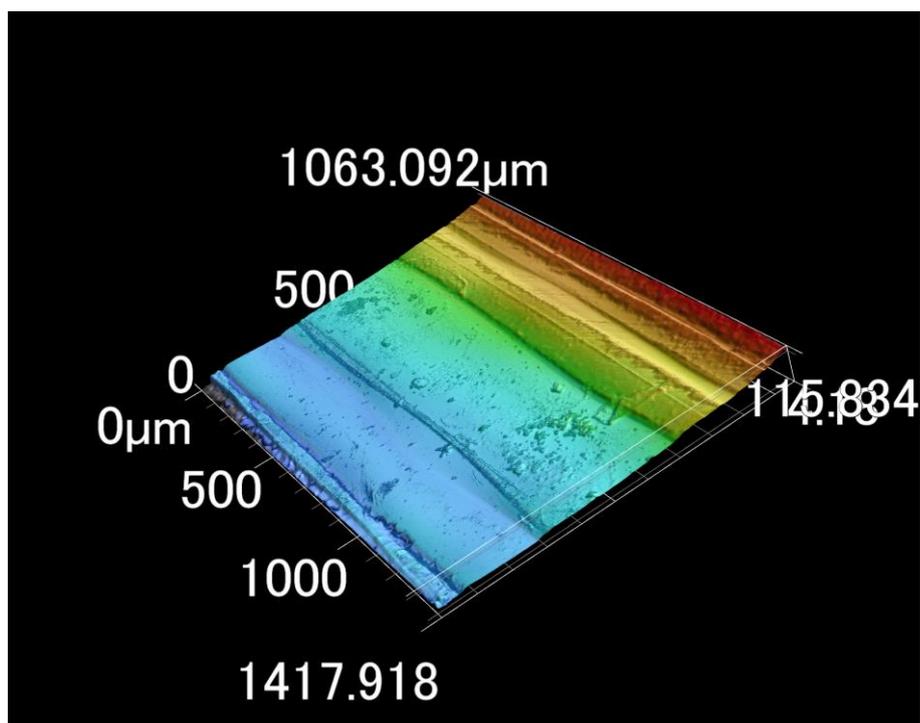


図 3-3 面 1 の 3D データ

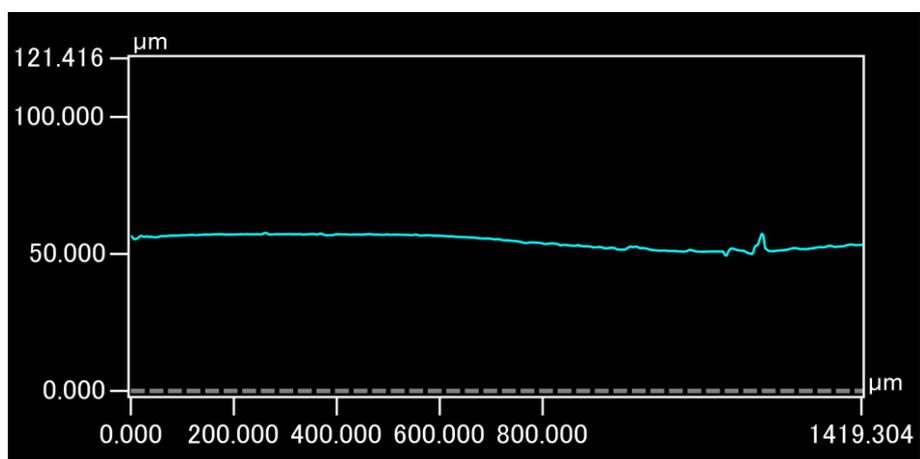


図 3-4 面 1 の尾根に平行な断面のプロファイルグラフ

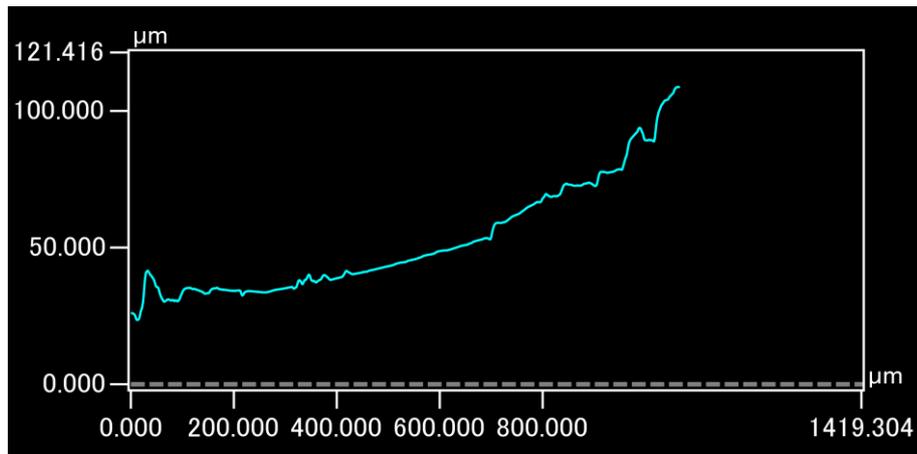


図 3-5 面 1 の尾根に垂直な断面のプロファイルグラフ

図 3-5 の尾根に垂直な断面では円管の一部を切った影響で円弧上に湾曲しているが、その円弧からの凹凸は最大  $20\mu\text{m}$  程度であった。

次に面 2 の撮影結果を図 3-6 に示す。

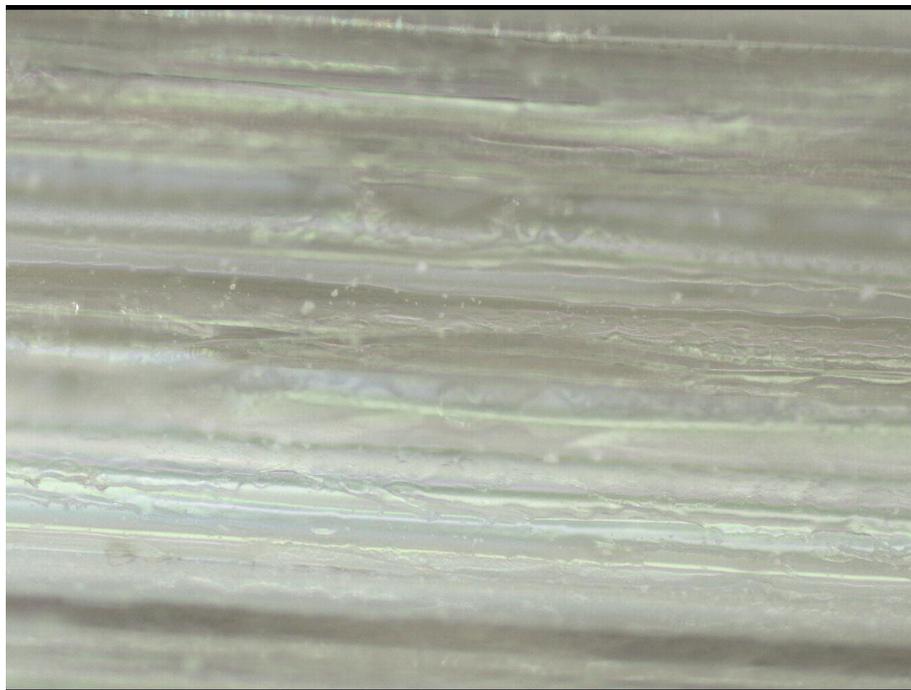


図 3-6 面 2 の撮影結果

この撮影結果に対しても、面 1 と同様の解析を行った。(図 3-7、図 3-8、図 3-9)

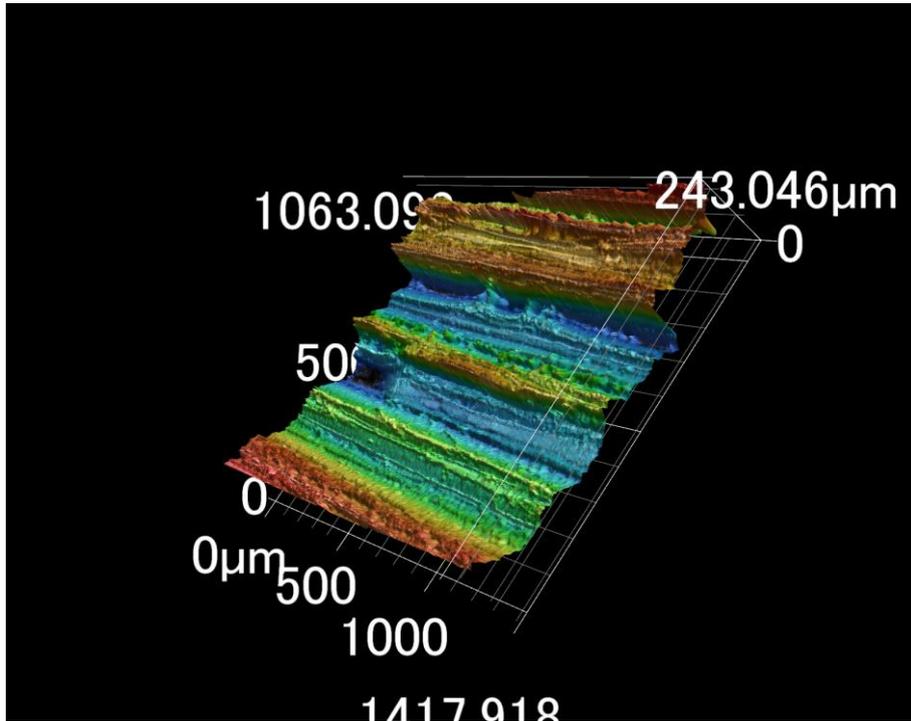


図 3-7 面 2 の 3D データ

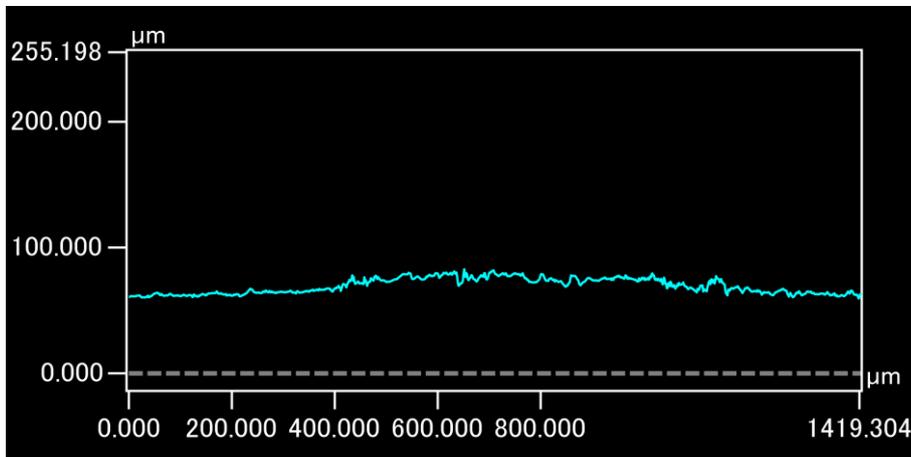


図 3-8 面 2 の尾根に平行な断面のプロファイルグラフ

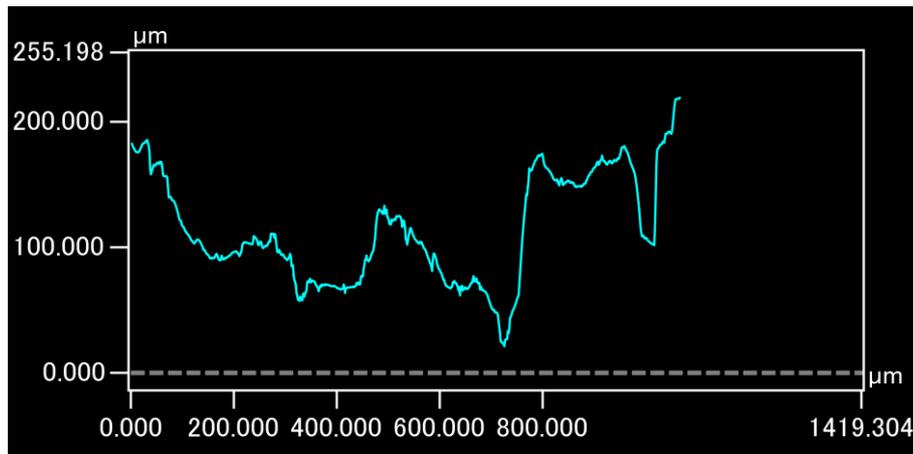


図 3-9 面 2 の尾根に垂直な断面のプロファイルグラフ

図 3-9 の尾根に平行な断面では、凹凸の大きさは  $20\mu\text{m}$  程度と小さかったが、垂直な断面では、最大  $150\mu\text{m}$  程度の段差があるなど多くの凹凸があった。

面 1、面 2 における尾根の方向が管内流れ方向にあたるため、管内流れ方向の凹凸は少ないという撮影結果だった。このことから、管壁の凹凸が剥離起点となり流れが大きく乱れることはないと考えられる。一方で、面 2 の位置では約  $150\mu\text{m}$  の凹凸があったが、血漿層厚さは最大でも  $10\mu\text{m}$  程度と予想されるため、狭窄管に至るまでに発達した血漿層は溝の部分に入り込み、尾根に相当する部分では血漿層が発達しない可能性が示唆された。

最後に、サポート材を完全に溶かしきれなかったと思われる部分の撮影結果を図 3-10 に示す。

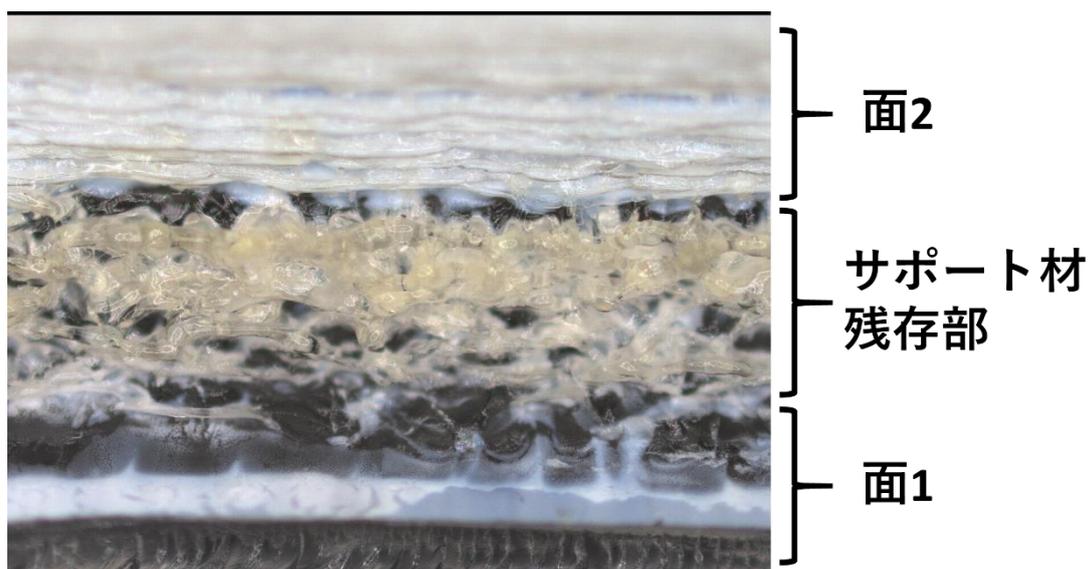


図 3-10 サポート材残存部の撮影結果

図 3-10 において、黄色いのでっぱりがいくつも存在する部分がサポート材となる樹脂 (AR-S1) である。

この撮影結果のうちサポート材残存部を抽出して、面 1、面 2 と同様の解析を行った。(図 3-11、図 3-12、図 3-13)

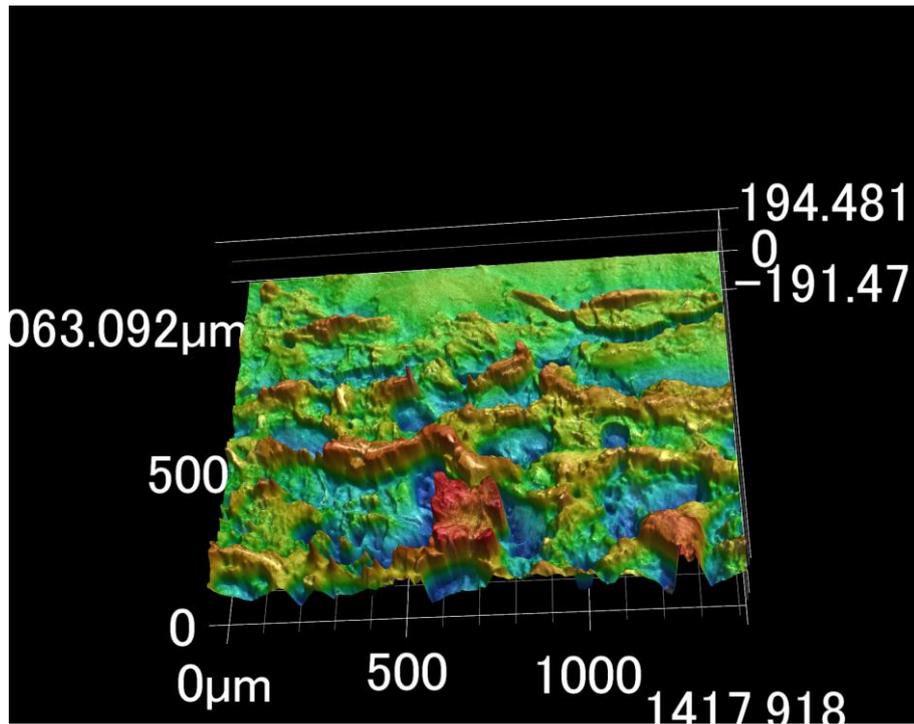


図 3-11 サポート材残存部の 3D データ

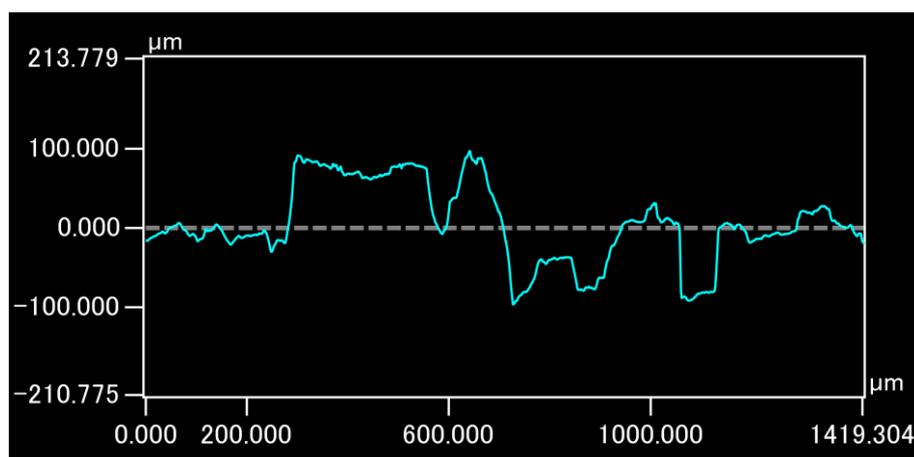


図 3-12 サポート材残存部の管軸に平行な断面のプロファイルグラフ

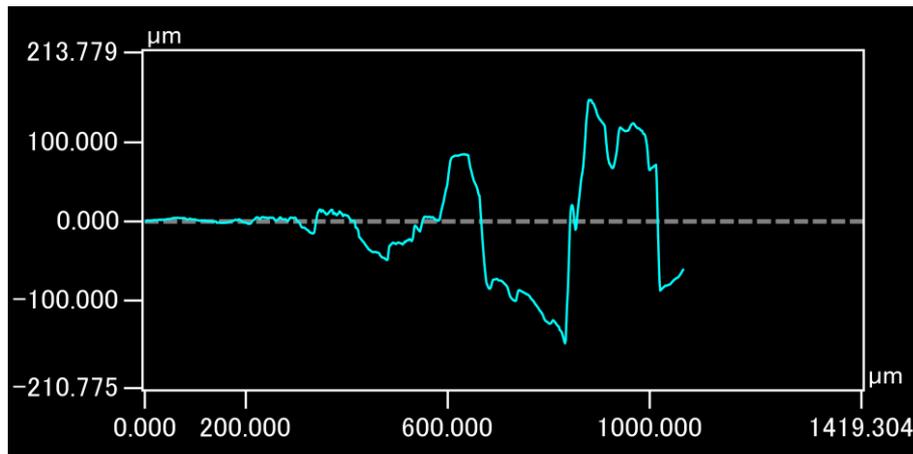


図 3-13 サポート材残存部の上記断面に垂直な断面のプロファイルグラフ

サポート材残存部では、どの方向に対しても最大  $200\mu\text{m}$  程度の段差が存在していた。面 1 や面 2 と比較すると、管軸方向の流れに対しても抵抗になるという点が異なる。また、赤血球の流れという観点では、拡大幅が  $50\mu\text{m}$  程度の急拡大に赤血球が入りにくい [11] ことを考えるとサポート材の溝に赤血球が入りにくいということが考えられる。また、血漿層をもつ血管から直径  $30\mu\text{m}$  程度の血管への流れでは赤血球が入りにくいことが知られており [17]、サポート材の細かい凹凸にも同様に赤血球が入りにくいということが考えられる。

このように、3D プリンター製の管は場所によって最大  $150\mu\text{m}$  程度の段差が存在した。また、サポート材が残っている場合はさらに段差が大きくなり最大  $200\mu\text{m}$  程度になるほか、管軸方向にも段差が生じた。血漿層厚さが数十  $\mu\text{m}$  程度であることを考えると、血漿層が段差の溝に入り込む可能性が示唆された。

## 第4章 非定常透過撮影結果

### 4.1 狭窄率の確認

狭窄管のみを撮影した定常断面撮影結果から狭窄率を求めた。

まず、狭窄率95%で設計した管について、最も狭窄している断面と狭窄していない断面について、管壁部とそれ以外で分けられるよう二値化の画像処理を行い、その後内部の面積を楕円近似によって求めた。

二値化の画像処理前後の画像を図4-1に、楕円近似の結果を図4-2に示す。

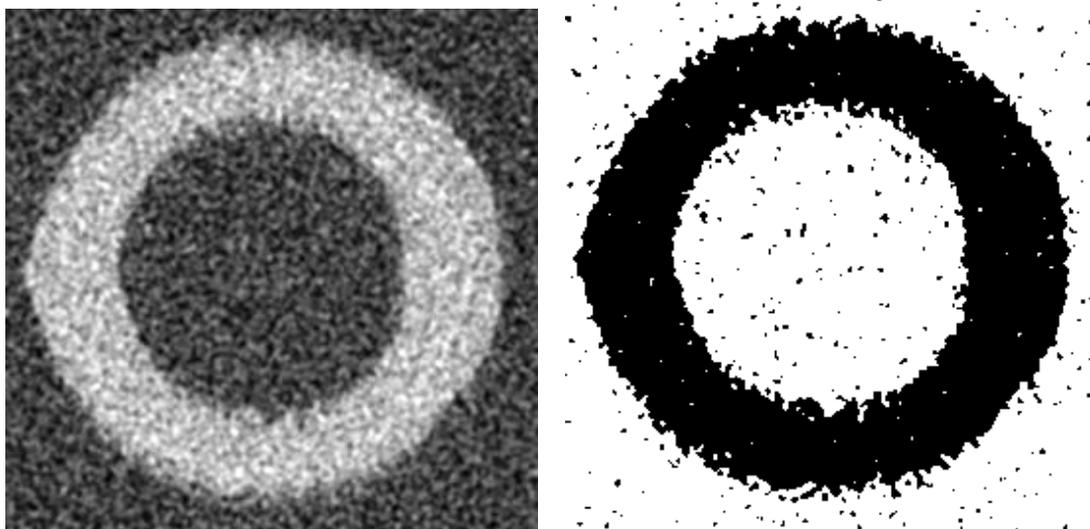


図 4-1 非狭窄部における二値化前画像（左）および二値化後画像（右）

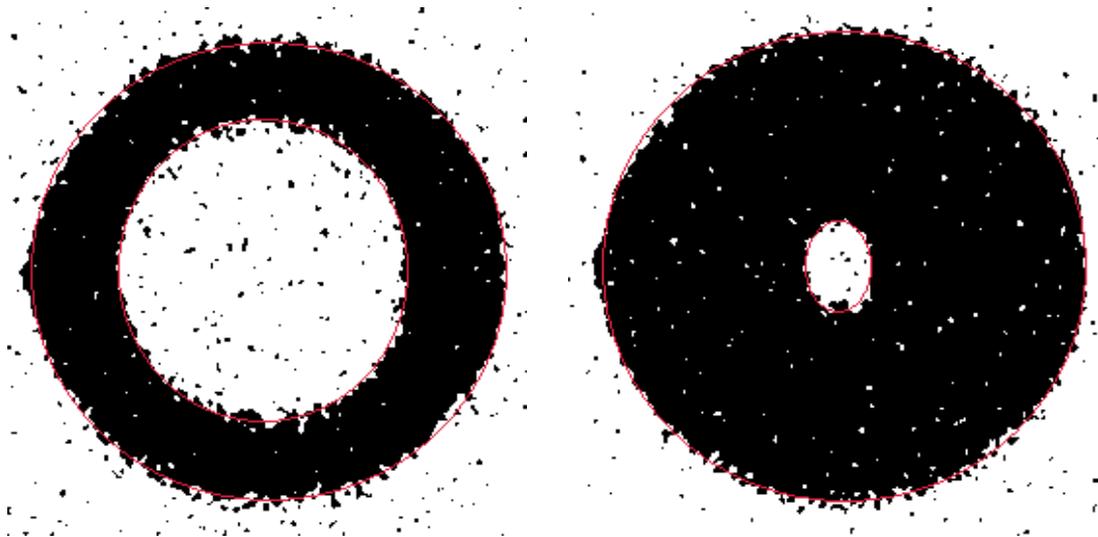


図 4-2 狭窄率 95 %設計管における非狭窄部（左）と狭窄部（右）における楕円近似

楕円の面積比は  $1 : 0.067$  であり、面積狭窄率は 93.3 %だった。

次に、狭窄率 80 %で設計した管について同様に楕円近似を行った結果を図 4-3 に示す。

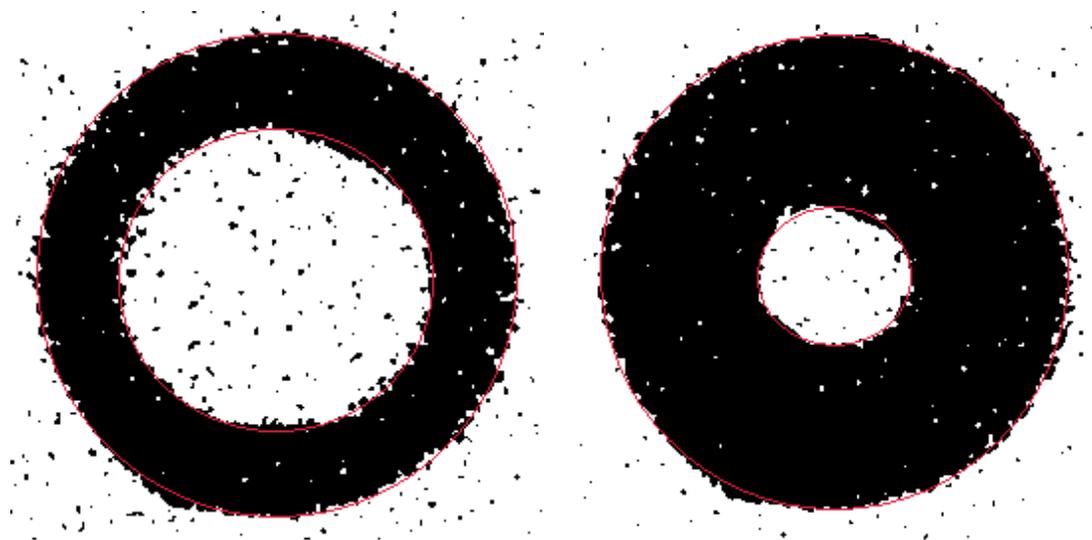


図 4-3 狭窄率 80 %設計管における非狭窄部（左）と狭窄部（右）における楕円近似

楕円の面積比は  $1 : 0.235$  であり、面積狭窄率は 76.5 %だった。

## 4.2 ヘマトクリット値

遠心分離後の血液サンプル全体の体積は 12.5 mL、血球の体積は 7.0 mL だった。よって、ヘマトクリット値  $7.0/12.5 = 0.56 = 56\%$  であった。

## 4.3 流量と圧力

狭窄率 93.3% の管で、造影剤を予め流体に混ぜておく場合の、流量計の結果を図 4-4 に示す。

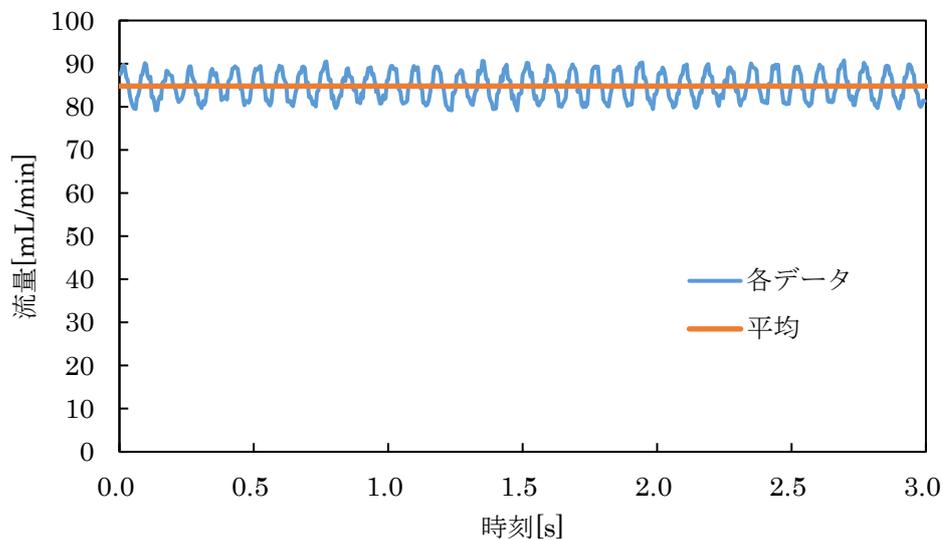


図 4-4 狭窄率 93.3% の管で造影剤を予め流体に混ぜておく場合の流量

このように、ポンプに印加する電圧を一定にしたとしても各時間のデータでは拍動する結果となった。しかし、上下動の幅は平均 $\pm 10\%$ 程度に収まっていたため、本実験では平均値を流量として扱った。

次に、狭窄率 93.3% の管で、造影剤を予め流体に混ぜておく場合の狭窄上流側圧力計の結果を図 4-5 に示す。

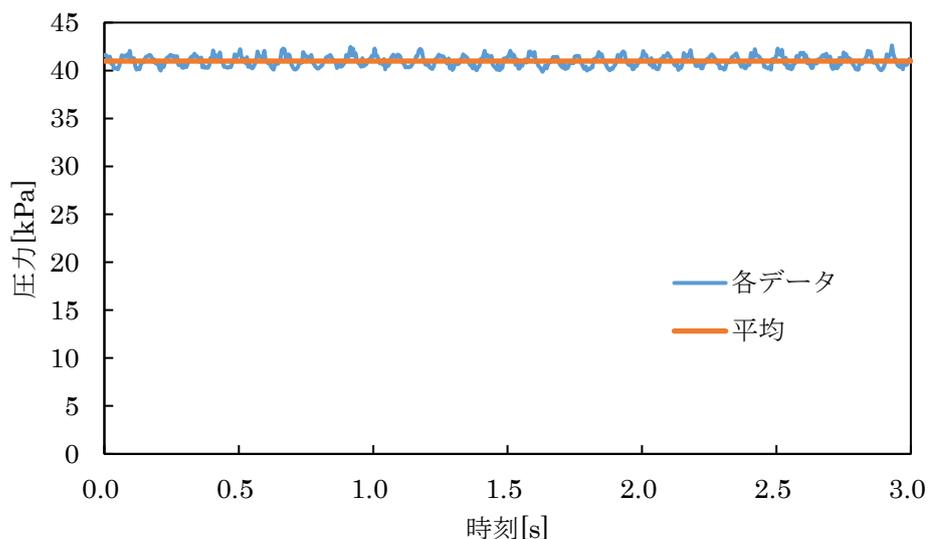


図 4-5 狭窄率 93.3 %の管で造影剤を予め流体に混ぜておく場合の狭窄上流側圧力

流量と同様、各時間のデータでは拍動する結果となったが、上下動の幅は平均±10%程度に収まっていたため、本実験では平均値を圧力として扱った。

狭窄率 93.3 %の管および狭窄率 76.5 %の管を用いた実験における流量と圧力を表 4-1、表 4-2 にそれぞれ記載する。

表 4-1 狭窄率 93.3 %の管を用いた実験の流量と圧力

流体	流量[mL/min]	上流側圧力[kPa]	下流側圧力[kPa]
血液	84.4	42.7	0.51
グリセリン水溶液	81.6	39.0	0.17

表 4-2 狭窄率 76.5 %の管を用いた実験の流量と圧力

流体	流量[mL/min]	上流側圧力[kPa]	下流側圧力[kPa]
血液	138.8	24.6	1.28
グリセリン水溶液	137.5	19.9	0.80

撮影時の上流圧力が生体内と比較して大きくなっているが、これはマイクロ CT 内の撮影可能領域に狭窄部を設置する一方撮影領域外に圧力計を設置しなければならない都合上、流路が冠動脈より長いこと、U 字形状の折り返しが含まれること、狭窄ではない部分において流路の一部が潰れてしまったことが影響していると考えられる。

## 4.4 撮影結果

### 4.4.1 狭窄率 93.3 %の管の場合

狭窄率 93.3 %の管で、血液とグリセリン水溶液における結果を図 4-6～図 4-10 に示す。

上から、造影剤が流れ始めてから 9 秒後まで、0.25 秒間隔である。なお、管や治具による輝度値変化の影響を除くため、造影剤の流入前の画像スライスの輝度値を平均したものと造影剤流入後の画像の輝度値を引き算するという画像処理をおこなった。そのため、画像で黒く写っているのは造影剤の影響のみである。流れ始めや流れ終わり時に狭窄管の位置が見えないため、各ページ一番上に狭窄管の位置を示す画像を載せた。流体は左から右に流れている。

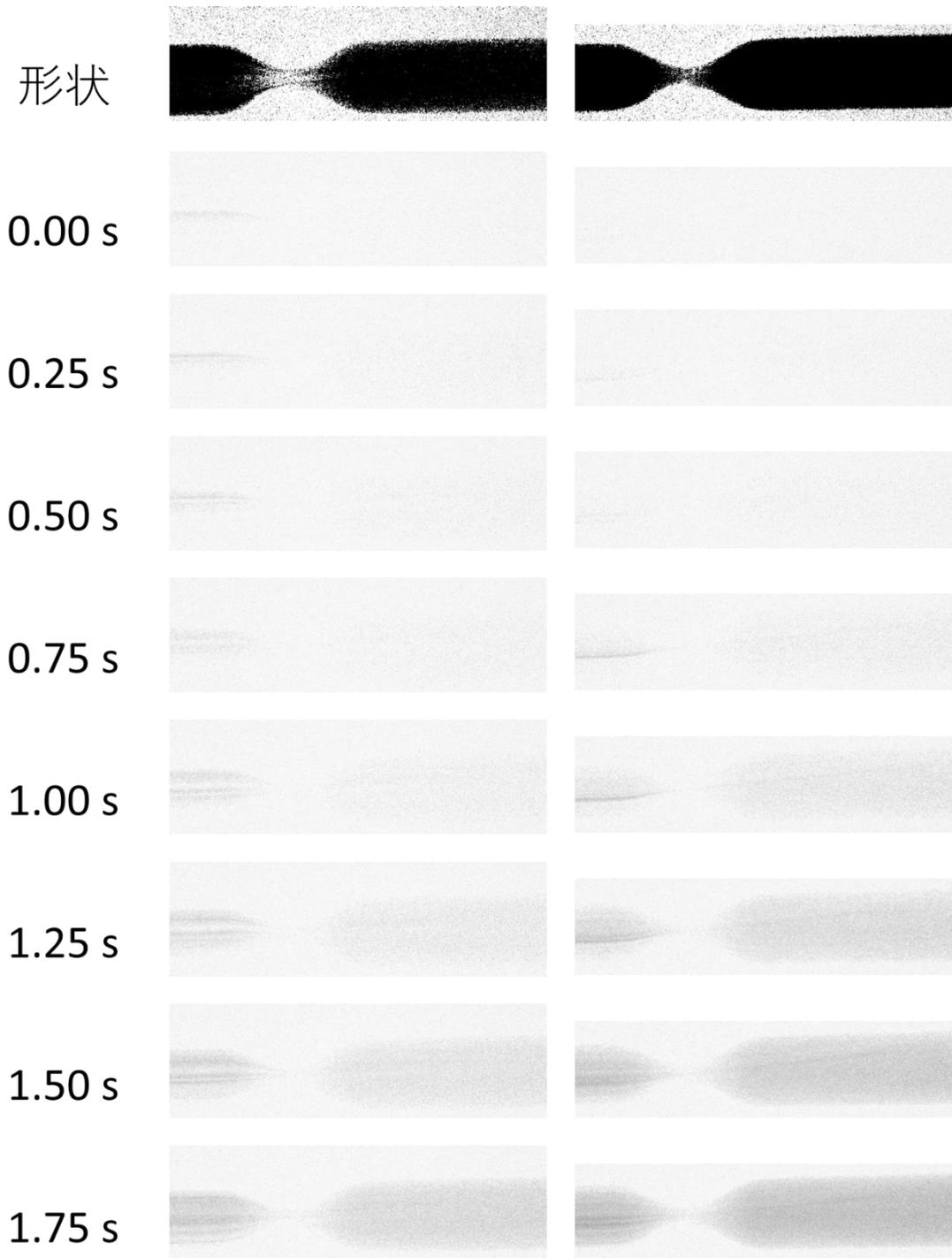


図 4-6 狭窄率 93.3%・造影剤を一定時間注入した血液（左）グリセリン水溶液（右）

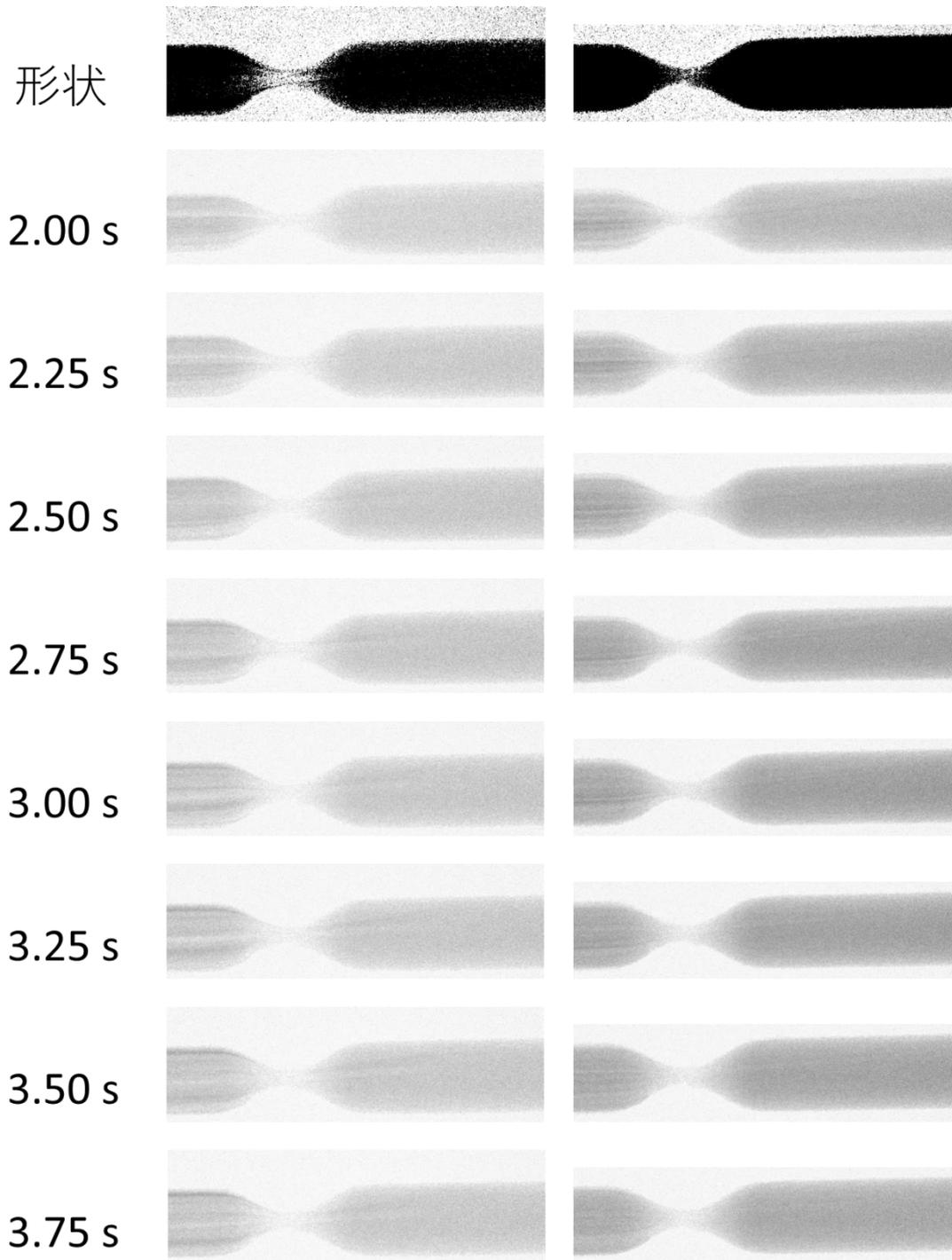


図 4-7 狭窄率 93.3%・造影剤を一定時間注入した血液（左）グリセリン水溶液（右）  
（前ページからの続き）

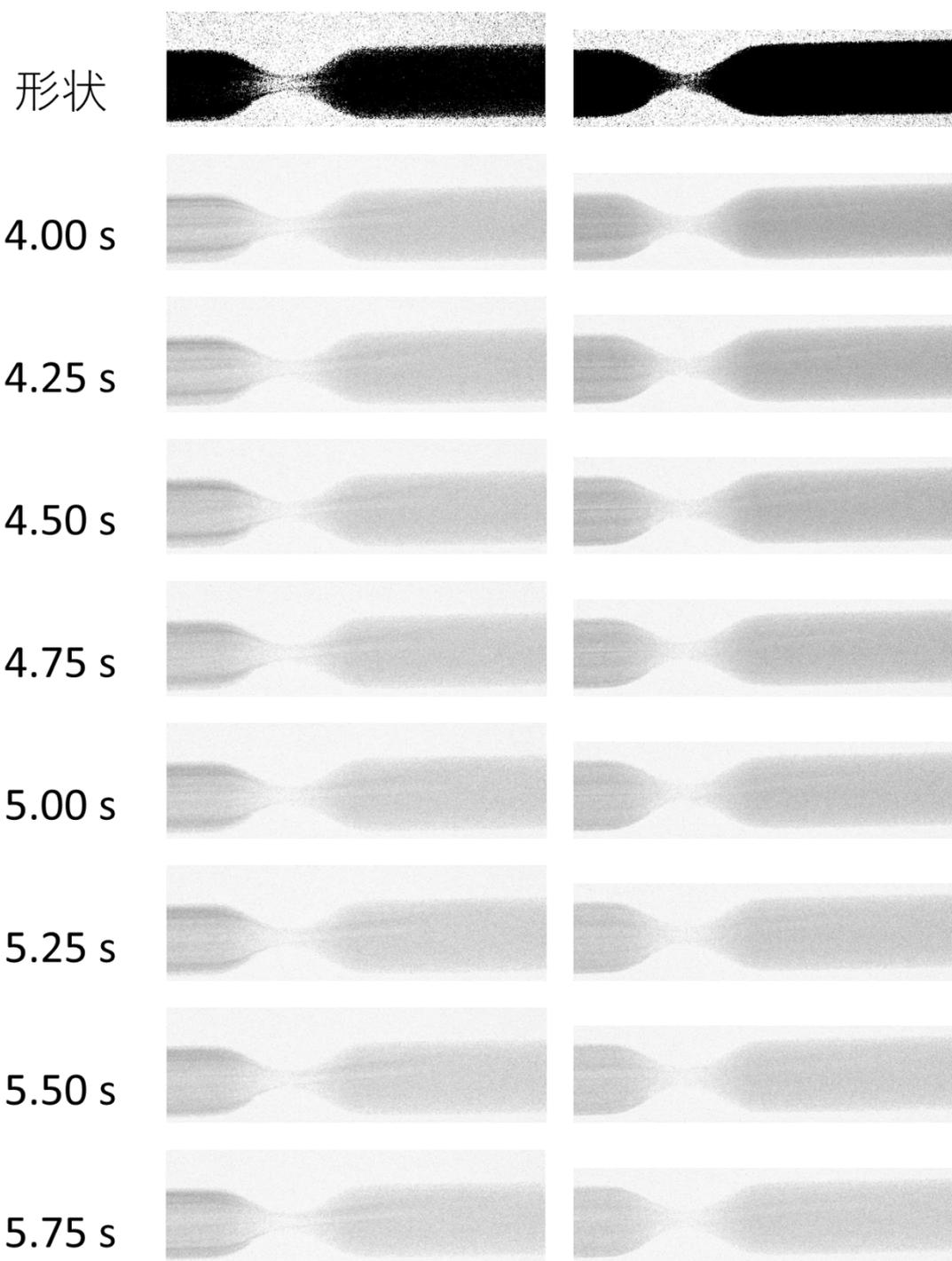


図 4-8 狭窄率 93.3 %・造影剤を一定時間注入した血液 (左) グリセリン水溶液 (右)  
(前ページからの続き)

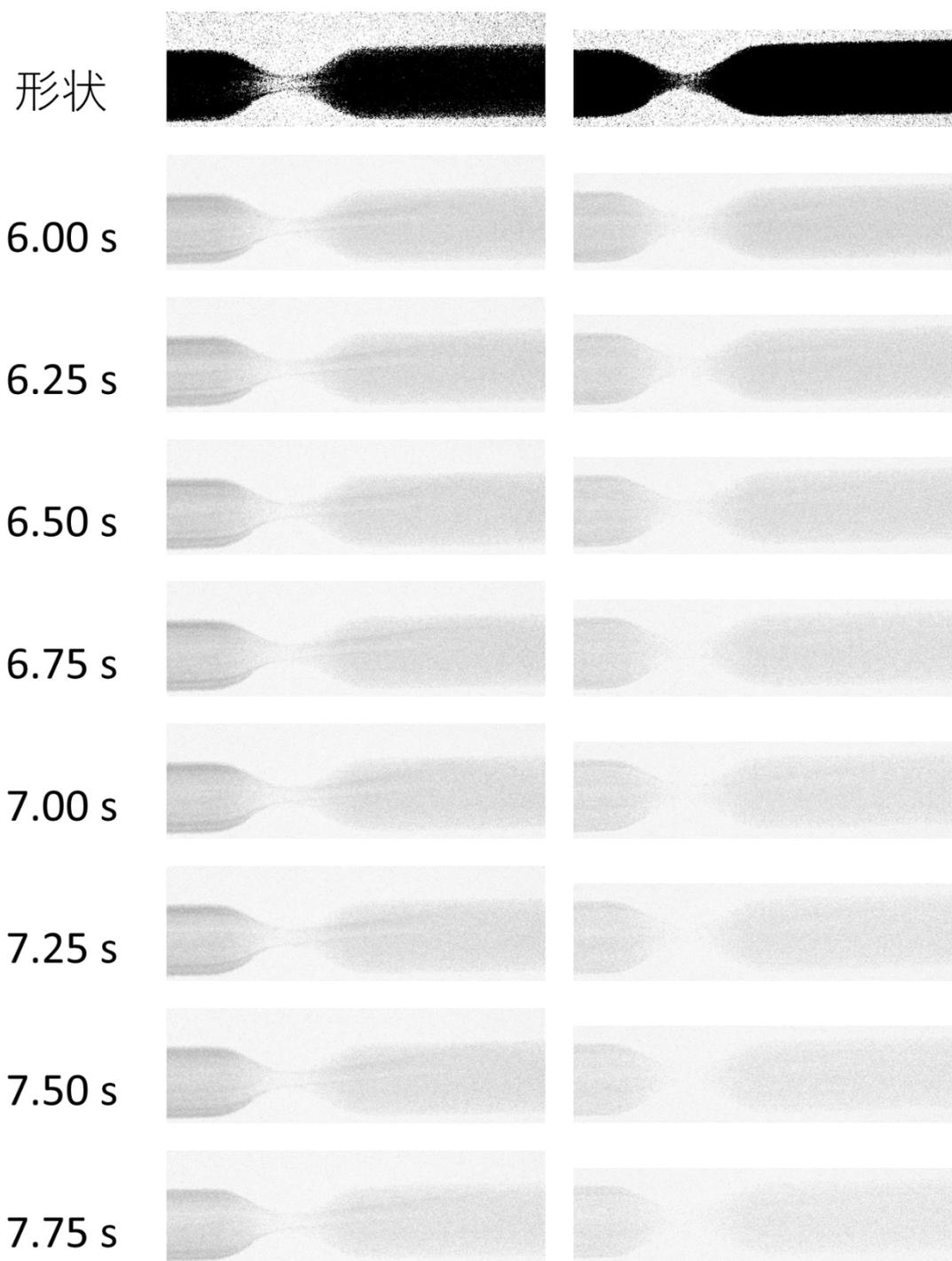


図 4-9 狭窄率 93.3 %・造影剤を一定時間注入した血液 (左) グリセリン水溶液 (右)  
(前ページからの続き)

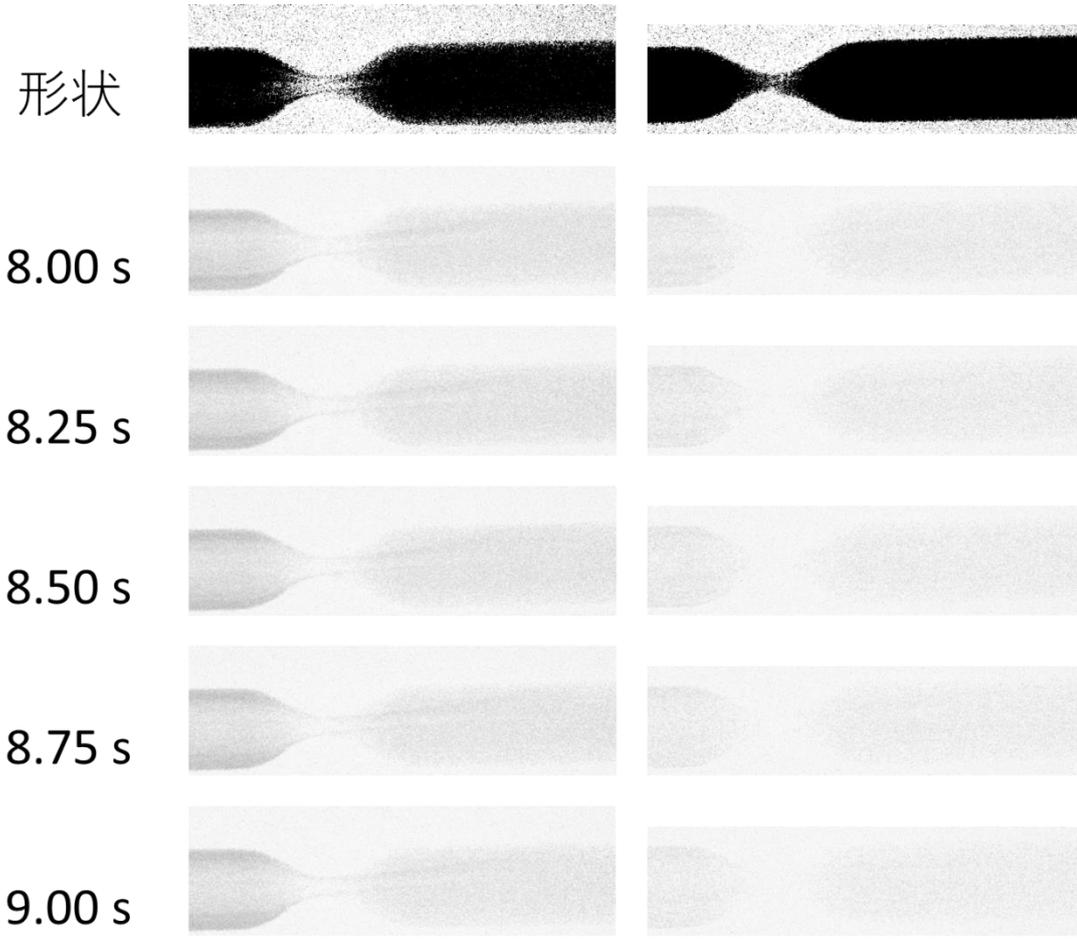


図 4-10 狭窄率 93.3 %・造影剤を一定時間注入した血液 (左) グリセリン水溶液 (右)  
(前ページからの続き)

図 4-6～図 4-10 から、以下のような特徴が読み取れた。

- 狭窄前では、造影剤の濃淡が縞模様に見え、縞の方向は管軸方向だった。
- 3 秒～4 秒付近の狭窄後の造影剤の最大濃さは、グリセリン水溶液の方が血液より濃く見えた。
- 一方、それ以降グリセリン水溶液の造影剤濃度は急激に下がり、7 秒以降はむしろ血液の方が濃く見えた。
- 狭窄前に注目すると、血液とグリセリン水溶液のどちらも造影剤の流れ始めには管軸付近の方が濃く見えた。
- 狭窄前に注目すると、血液とグリセリン水溶液のどちらも約 4 秒以降に管壁付近の方が濃く見え、その濃さは血液の方が濃く見えた。
- 狭窄後には、血液とグリセリン水溶液のどちらも約 4 秒後以降に管軸付近が薄く見えた。
- 上記の薄く見えた線が狭窄後の噴流と考えられるが、その周囲に存在する再循環領域にも造影剤が流れ込んだ。

狭窄前に造影剤の分布が見えたが、狭窄前 0.8 mm における、造影剤が流れ始めてから 6 秒後の輝度値変化の、管軸方向の分布を図 4-11 に示す。

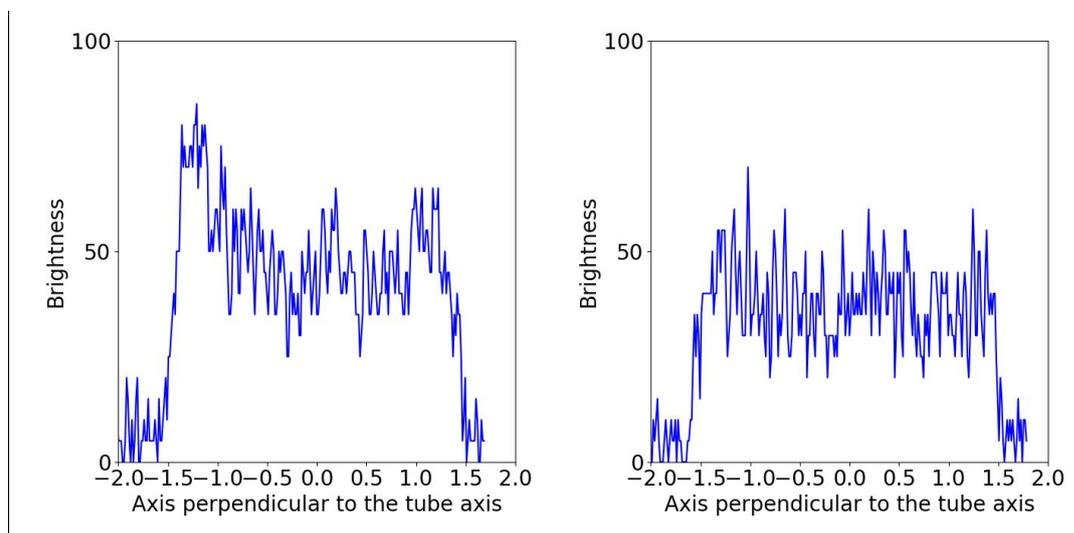


図 4-11 狭窄前における造影剤が流れ始めてから 6 秒後の輝度値変化  
(左：血液、右：グリセリン水溶液)

血液の条件では、管壁付近の方が流体厚さが小さいにもかかわらず輝度値が大きくなった。

狭窄部の造影剤通過量を知るための指標として、「狭窄後 1 cm の断面での輝度値の和からノイズの影響を引いたものと流量の積」を用いた。ノイズは、造影剤の流れていない時刻での輝度値の和の平均を求め、求める時刻での輝度値の和から引くことで、影響を取り除いた。

この指標が造影剤通過量の指標となる理由について、以下に示す。

まず、断面 A を通過する造影剤量は以下の計算で求められる。

$$\int_A \text{造影剤量} \times \text{流速} \, dA = \text{造影剤通過量} \quad (4-1)$$

ここで、断面 A に狭窄後 1 cm の面をとった場合、図 4-12 のように円管を仮定したグラフがノイズの範囲内に収まっており、造影剤の分布はほとんど一様だと言える。

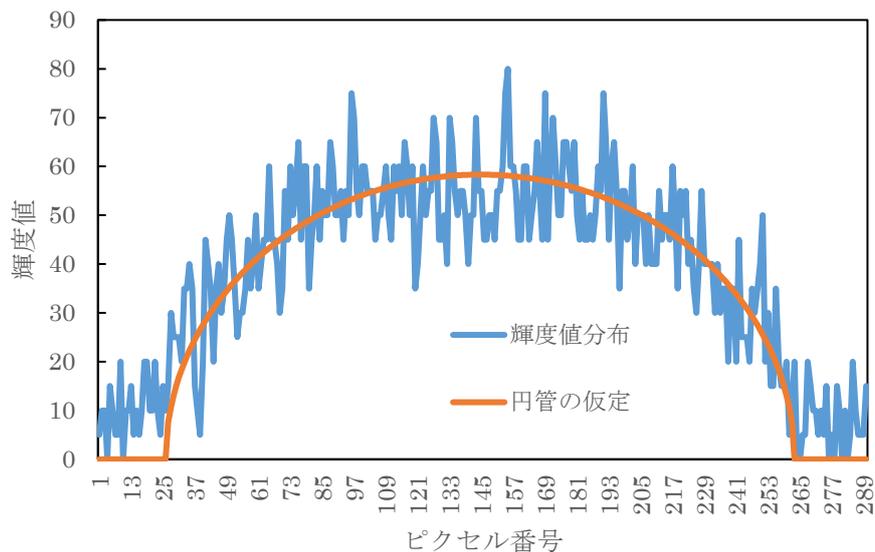


図 4-12 円管を仮定したグラフと輝度値分布の比較（血液、狭窄率 93.3 %、造影剤流入から 3.25 秒後）

よって、式 4-2 が成り立つ。

$$\int_A \text{造影剤量} \times \text{流速} \, dA = \text{造影剤量} \times \int_A \text{流速} \, dA \quad (4-2)$$

ここで、断面 A の流速の積分値は流量であるため、式 4-3 が成り立つ。

$$\int_A \text{造影剤量} \times \text{流速} \, dA = \text{造影剤量} \times \text{流量} = \text{造影剤通過量} \quad (4-3)$$

一方で、造影剤量と輝度値は比例するので、断面の造影剤量の和は断面の輝度値の和に比例する。

$$\text{造影剤量} \propto \text{断面の輝度値の和} \quad (4-4)$$

以上より、式 4-5 が成り立つ。

$$\text{断面の輝度値の和} \times \text{流量} \propto \text{造影剤通過量} \quad (4-5)$$

グリセリン水溶液と血液で造影剤通過量を一致させるため、それぞれの流体における造影剤の全通過量で除して正規化した。なお、撮影終了時刻である造影剤の流れはじめから 9 秒の時点では造影剤が流れ切っていなかったが、8 秒以降線形に減少しているように見えたため、8 秒から 9 秒の傾きを用いて 9 秒以降の造影剤流量を推定し、全造影剤通過量を計算した。

輝度値を取得した断面の位置および正規化後の造影剤通過量の時刻歴をそれぞれ図 4-13、図 4-14 に示す。



図 4-13 輝度値を取得した狭窄後 1 cm の位置

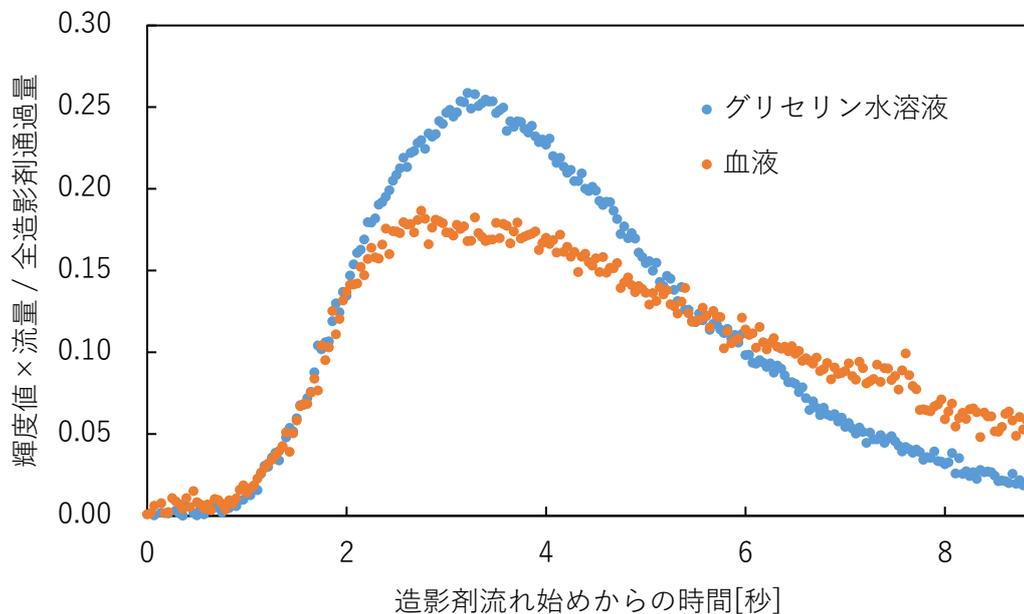


図 4-14 狭窄後 1 cm の位置での造影剤通過量の指標となる値の変化 (狭窄率 93.3 %)

図 4-14 から、以下のような特徴が読み取れた。

- 造影剤の流れはじめから約 2 秒までの立ち上がりにおいては、グリセリン水溶液と血液で傾きが一致した。
- 血液ピークの値はグリセリン水溶液より少なかった。
- ピーク後の下降勾配は、血液の方がグリセリン水溶液より小さかった。

まず、撮影結果から読みとれた血液とグリセリン水溶液に共通する特徴について考察する。

造影剤の流れ始め時に管軸付近が濃くなり、4 秒ほど後からは管軸付近が薄くなったことは、狭窄に至るまでにポアズイユ流れが形成されたことが原因であると考えられる。ポンプから狭窄に至るまでの管は内径 4 mm のシリコンチューブで、長さが約 1 m であるが、血液の条件の場合レイノルズ数  $Re = 123$  となり層流になると考えられる。そのため、ポンプで管軸に垂直な面方向に造影剤が一様に広がったとしても、管軸付近の流速が速いため造影剤が速く流れ、造影剤の流れ始め時に管軸付近が濃く見えたと考えられる。また、流れ始めと同様に流れ終わりも早くなるため、一定時間経過後はむしろ管軸付近が薄くなり、管壁付近の造影剤が流れてきたため管壁付近の方が濃くなったと考えられる。

また、再循環領域に造影剤が流れ込んだことは、噴流から再循環領域へ造影剤が拡散したことや、狭窄後の流れが乱れ流体の交換が起こりやすくなったことが原因と考えられる。

狭窄前において管軸方向の縞模様は、3D プリンターで作成した管における管壁の積層痕と方向が一致しており、積層痕が影響したと考えられる。

次に、撮影結果から読みとれた血液とグリセリン水溶液で異なる特徴について考察する。

最初はグリセリン水溶液の方が濃かったが次第に血液の方が濃くなったことは、造影剤の注入量はどちらも同じなので、血液の方が造影剤が遅く流れたということになる。しかし、流量はほとんど同じであることから流速分布もほとんど同じである。よって、造影剤の分布が異なり、血液の条件において流速の遅い領域に造影剤が濃くなっていたと考えられる。

そこで、グラフから読みとれた特徴を考え合わせると、造影剤の流れはじめから 2 秒までに造影剤が流れてきた領域ではグリセリン水溶液と血液に造影剤の流れやすさに差がなく、それよりも管壁側の領域では造影剤が流れにくかったと考えられる。

図 4-15 において、緑色の矢印は管軸付近の流体の流跡線、赤色の矢印は管壁付近の流体の流跡線を示す。管軸付近、管壁付近の流体のどちらも、狭窄前では管軸に平行な向きに直線的に流れている。しかし、管軸付近の緑色の矢印は狭窄後まで直線的に至ることがで

きるが、管壁付近の赤色の矢印は直線的に進むと管壁と衝突し、以降管壁に沿って管壁に近い位置を流れる。すなわち、管壁付近の流体では管壁と近くなるので、せん断力が大きくなる。せん断力が大きくなると赤血球の管軸方向へ移動する力が大きくなるため、造影剤が管壁に近い領域、すなわち流速の遅い領域へ移動するため、狭窄部を造影剤が通過しにくくなったと考えられる。この残った造影剤が、特に造影剤流入から6秒後以降の結果で管壁付近に濃く見えているものと考えられる。

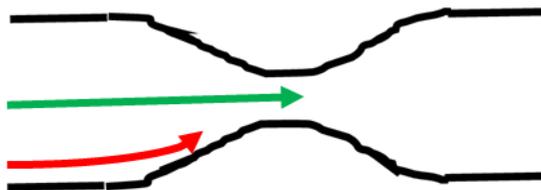


図 4-15 狭窄前での流れ場

管軸付近（緑色の矢印）と管壁付近（赤色の矢印）の間のどこかで狭窄によるせん断力が大きくなるかどうかの境界があると考えられるが、それは造影剤流入から2秒後に造影剤が存在する範囲が「管軸付近」側であり、その領域とその外側の領域の境界がせん断力が大きくなるかどうかの境界となっていると考えられる。

#### 4.4.2 狭窄率 76.5 %の管の場合

狭窄率 76.5 %の管で、血液とグリセリン水溶液における結果を図 4-16～図 4-19 に示す。

上から、造影剤が流れ始めてから 7.75 秒後まで、0.25 秒間隔である。なお、管や治具による輝度値変化の影響は除く画像処理をおこなった。流れ始めや流れ終わり時に狭窄管の位置が見えないため、各ページ一番上に狭窄管の形状を示す画像を載せた。

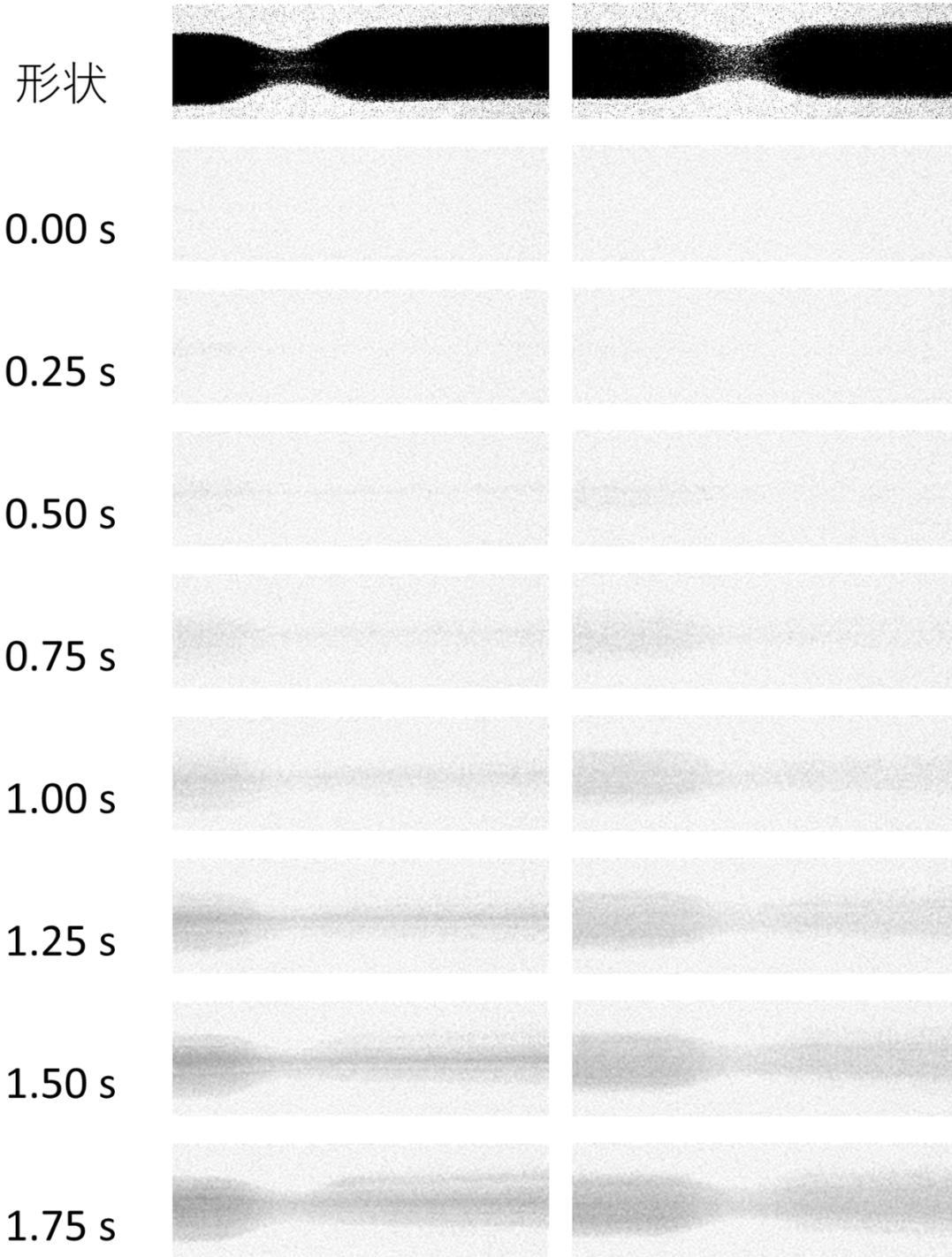


図 4-16 狭窄率 76.5 %・造影剤を一定時間注入した血液（左）グリセリン水溶液（右）

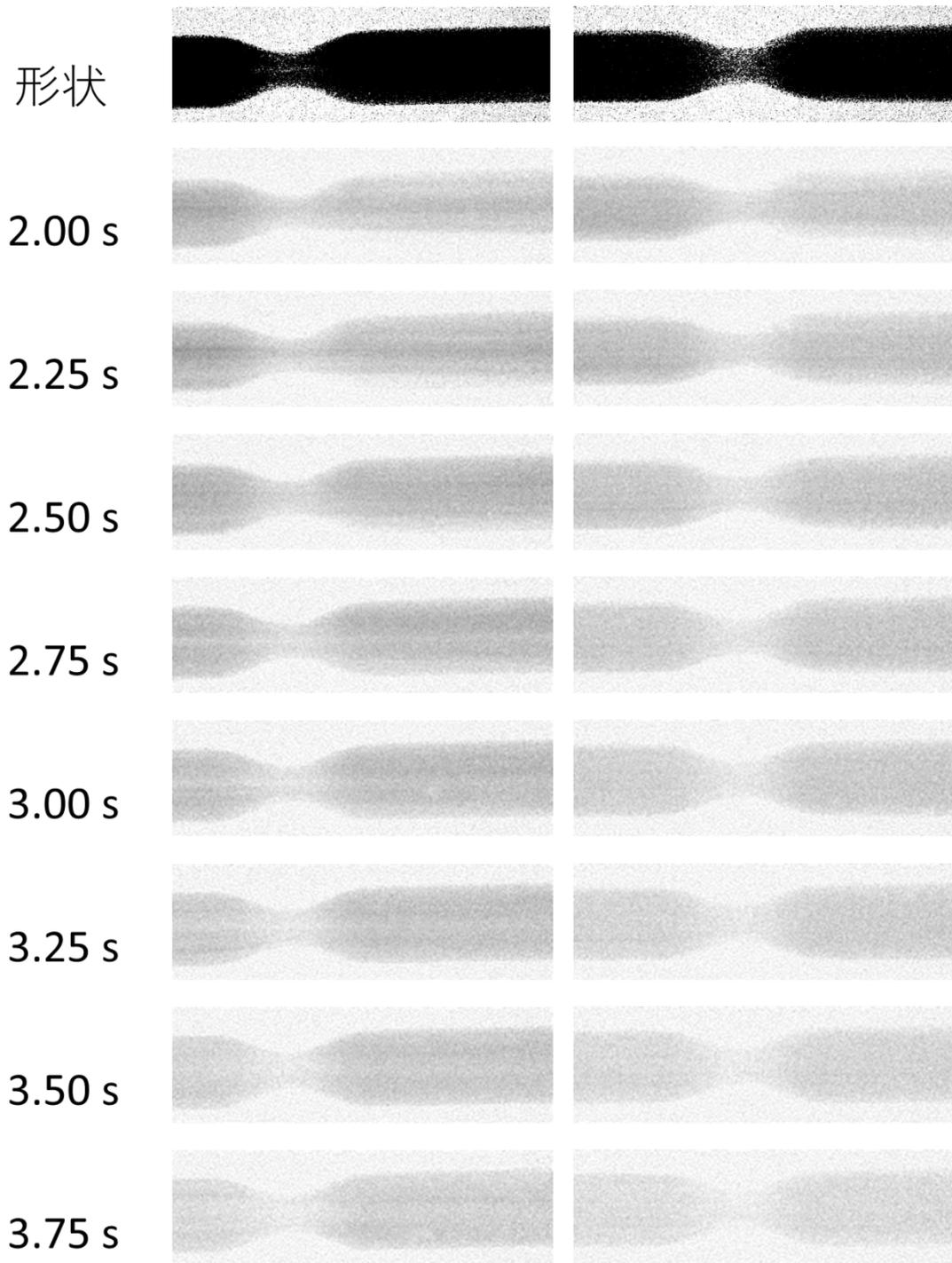


図 4-17 狭窄率 76.5 %・造影剤を一定時間注入した血液（左）グリセリン水溶液（右）  
（前ページからの続き）

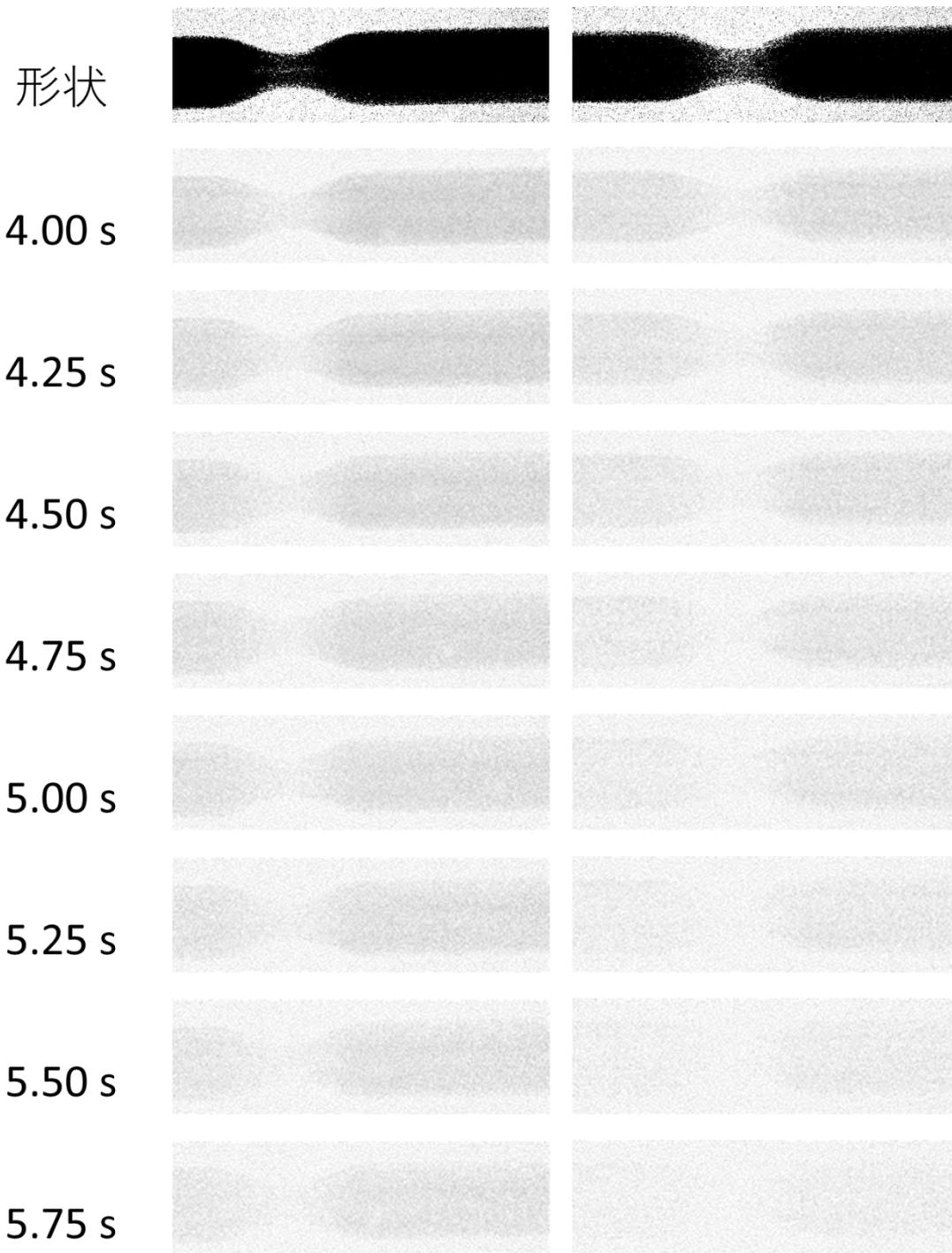


図 4-18 狭窄率 76.5 %・造影剤を一定時間注入した血液（左）グリセリン水溶液（右）  
（前ページからの続き）

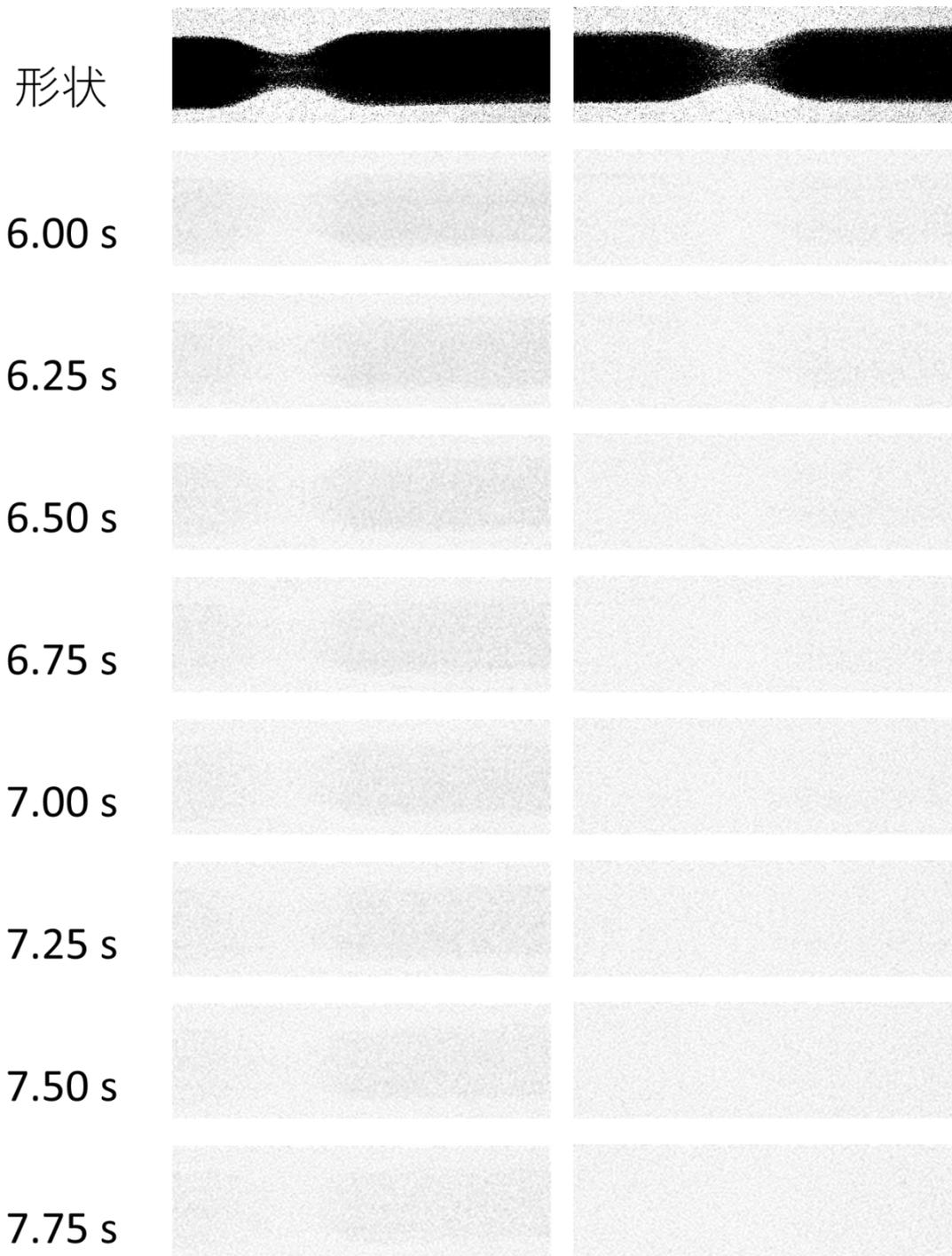


図 4-19 狭窄率 76.5 %・造影剤を一定時間注入した血液（左）グリセリン水溶液（右）  
（前ページからの続き）

図 4-16～図 4-19 の画像から、以下のような特徴が読み取れた。

- 狭窄前に注目すると、血液とグリセリン水溶液のどちらも造影剤の流れ始めには管軸付近の方が濃く見えた。
- 狭窄前から狭窄後にかけて、血液では約 3 秒後以降管軸付近が薄く見えた。
- 狭窄前では、造影剤の濃淡が縞模様に見え、縞の方向は管軸方向だった。
- 狭窄後には、血液とグリセリン水溶液のどちらも約 1～3 秒後では噴流の周囲に存在する再循環領域で造影剤が流れ込んでいない領域が存在した。

狭窄後撮影範囲から出るまで噴流が続いている様子が見えたため、流量を輝度値の積は造影剤流量の指標とならなかった。

狭窄率 93.3 %の管と同じく、管軸付近が先に濃くなり、先に薄くなった。これは、狭窄に至るまでのポアズイユ流れが影響していると考えられる。

再循環領域に造影剤が流れ込みにくかったのは、狭窄率 93.3 %の場合と比較して流速が速く、拡散よりも移流の影響が大きくなったため、また狭窄率 93.3 %よりは狭窄後の流れの乱れが小さかったためと考えられる。

狭窄率 93.3 %の管のときに管壁付近が濃く見えたが、狭窄率 76.5 %の管では管壁付近が濃くなる現象は見られなかった。狭窄率 93.3 %の管では狭窄前の管壁付近に造影剤が溜まりやすかったため、狭窄後 1 cm の位置での造影剤流量がグリセリン水溶液と比較して大きく減少していたが、狭窄率 76.5 %の管では造影剤が溜まりにくく、狭窄後にも造影剤が流れた。これは、狭窄率 76.5 %の場合管壁と流体が十分近くならず、せん断力が大きくならなかったためと考えられる。

## 4.5 まとめ

非定常透過撮影の結果および狭窄部の造影剤通過量の変化から、狭窄率 93.3 %のとき血液の条件における狭窄部を通過した造影剤量の最大値はグリセリン水溶液のそれより減少したが、最大値より後の造影剤減少速度は血液の方が遅かった。このことは、狭窄前に軸集中を起こした赤血球の方が狭窄部を通りやすかったことが原因だと示唆された。一方、狭窄率 76.5 %のときは、狭窄率 93.3 %のときほどの狭窄前における軸集中の様子が見えず、赤血球の影響があると判断することはできなかった。

## 第5章 定常断面撮影結果

### 5.1 ヘマトクリット値

遠心分離後の血液サンプル全体および血球の体積を表 5-1 に記載する。

表中において、ヘマトクリット値を Ht と略記している。

表 5-1 血液のヘマトクリット値

狭窄部内径	血液の種類	全体	血球	ヘマトクリット値
1 mm	全血	24.1 mL	12.5 mL	51.9 %
	Ht = 約 20 %血液	24.1 mL	6.2 mL	26 %
150 $\mu$ m	全血	24.2 mL	13.4 mL	55.4 %

狭窄部内径 150  $\mu$  m の管で使用したヘマトクリット値=8.7%の血液については、全血のヘマトクリット値 55.4%を計測後に全血：生理食塩水 = 15.7：84.3 の割合で混合することで調製したため、遠心分離によるヘマトクリット値の測定はしていない。

### 5.2 流量と圧力

各条件における流量と圧力を表 5-2 に記載する。

表中において、ヘマトクリット値を Ht と略記している。

表 5-2 流量と圧力

狭窄部内径	流体	流量[mL/min]	上流側圧力[kPa]	下流側圧力[kPa]
1 mm	Ht = 51.9 %血液	84.9	23.9	5.1
	Ht = 26 %血液	80.2	23.3	5.0
	グリセリン水溶液	95.7	19.1	2.2
150 $\mu$ m	Ht = 55.4 %血液	29.1	29.3	1.3
	Ht = 8.7 %血液	21.7	14.3	1.0

## 5.3 アーチファクト

CT画像を解析する際には、まずアーチファクトの影響があることを念頭に置かなければならない。

アーチファクトとは、本来存在しないにもかかわらず、装置の制限や画像処理上の都合などから生成されてしまう偽の画像である。アーチファクトは現実には存在するもの以外の画像が写ることになるため、画像を解析する際に十分注意する必要がある。

撮影結果の前に、まずは本項目にてアーチファクトの説明をする。

### 5.3.1 アーチファクトの種類

アーチファクトには、以下の種類が挙げられる[18]。

- モーションアーチファクト

被検体が動いた場合に発生。

- パーシャルボリュームアーチファクト

形状はストリーク状。

骨構造が複雑な部位で発生。

- ビームハードニング

形状の種類としては、白っぽい領域が広がるカップリングアーチファクト、骨と骨の間に黒い帯状の領域を発生するブリッジアーチファクトがある。

X線のエネルギーによって吸収率が異なることが原因であり、頭部など骨に囲まれた領域で大きな影響が出る。

- メタルアーチファクト

形状は、白く広がる形。

金属など骨より大きいCT値を示すものが写りこんでいる場合に、その付近に発生する。

- CT値の故障や整備不良によるアーチファクト

形状はリング状かシャワー状が多い。リング状の場合は、ほとんど全スライスにわたって発生する。

検出器の感度ドリフトや故障によって発生する。

### 5.3.2 アーチファクトだと仮定した場合にあり得るもの

モーションアーチファクトに関しては、撮影中に造影剤の濃い領域が移動すると発生する。また、管自体が流体力によって動いた場合も発生する。

パーシャルボリュームアーチファクトは、急縮小および急拡大の面において発生することが予想される。

ビームハードニングは、造影剤の濃い領域に囲まれた造影剤の薄い領域で発生する。

メタルアーチファクトは、造影剤が濃くなりすぎた場合に発生する。

上記のどれでもないが画像に不自然なリング状またはシャワー状の図形が写った場合、故障や整備不良が考えられる。

### 5.3.3 造影剤によるアーチファクトの可能性

通常の医療現場では造影剤が十分薄くなるように血液に注入されるため、造影剤がアーチファクトを起こす可能性は低い。しかし、本実験では画像にはっきり造影剤を写すために造影剤量を増加させていることから、メタルアーチファクトが起こる可能性がある。

まず、様々な物質におけるCT値を表5-3に記載する。[19], [20]

表 5-3 物質と CT 値

物質	CT 値(HU)
空気	-1000
水	0
軟部組織	30~60
骨	250~1000
30 mgI/mL	1200

骨はメタルアーチファクトが起こることもあるため、CT 値が 1000 前後以上の物質でメタルアーチファクトが起こる可能性がある。

本実験で用いた造影剤（オイパロミン 370 注）は 370 mgI/mL であるが、ヘマトクリット値 52% の血液に体積分率 10% で混合した場合、血漿に対するヨウ素の量は 70 mgI/mL になる。そのため、上記の 30 mgI/mL の場合の CT 値と比較しても、メタルアーチファクトが起こる可能性が十分にあると言える。

## 5.4 撮影結果

### 5.4.1 狭窄部内径 1 mm の管

狭窄部内径 1 mm の管には、 $H_t = 51.9$  %血液、 $H_t = 26$  %血液、グリセリン水溶液を流した。

まず、急縮小の上流側 2 mm 手前の断面の画像を図 5-2 に示す。画像処理前の画像において、白い領域が造影剤を含む流体領域であり、より明度の高いほど造影剤量が多い領域となる。また、グレーの領域が管壁を示し、黒い領域は空気である。なお、CT 画像の結果では管壁や治具も写っていたが、造影剤の影響による輝度値変化をより明らかにするため、256 段階の輝度値のうち 192~255 を 0~255 に拡大し、0~192 はすべて 0 とした。そのため、管壁や治具は見えなくなり造影剤の濃淡のみが見えるようになっている。画像処理前後の画像を図 5-1 に示した。

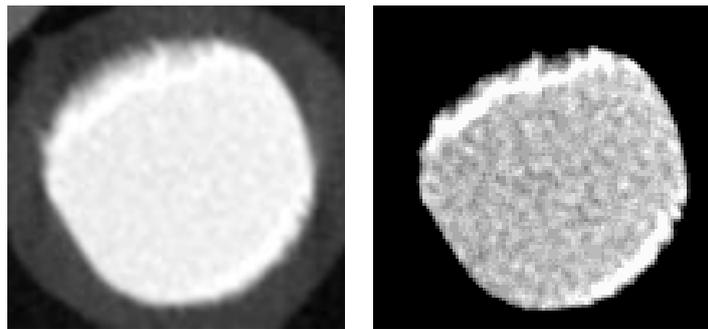


図 5-1  $t = 51.9$  %血液の狭窄前断面における処理前画像（左）および処理後画像（右）

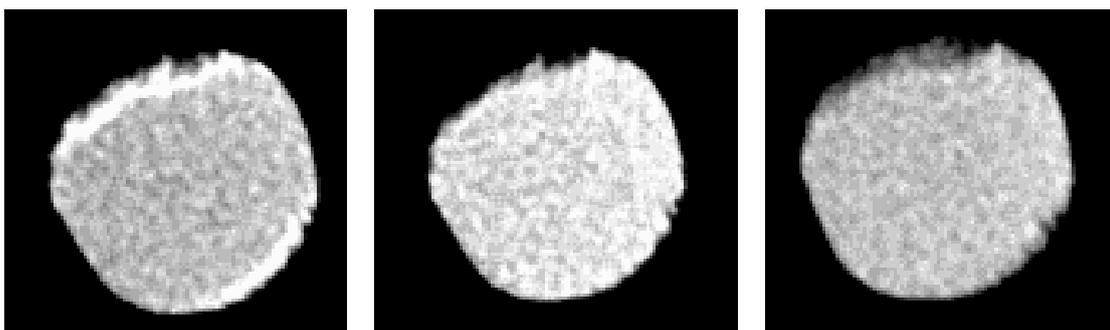


図 5-2 狭窄前の断面（左： $H_t = 51.9$  %血液、中央： $H_t = 26$  %血液、右：グリセリン水溶液）

管は円形で設計したが、実際には平たい部分があったり、くぼんだ部分があったりした。

この断面について、z 軸に輝度値をとることで3次元グラフにしたものが、図 5-3、図 5-4、図 5-5 である。

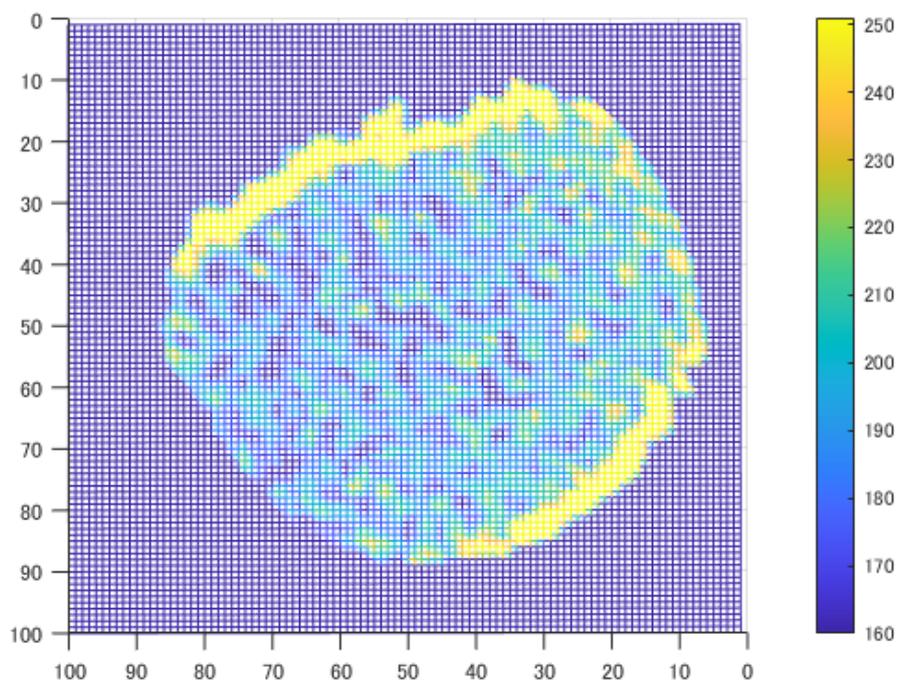


図 5-3 Ht = 51.9%血液の 3D グラフ (狭窄前の断面)

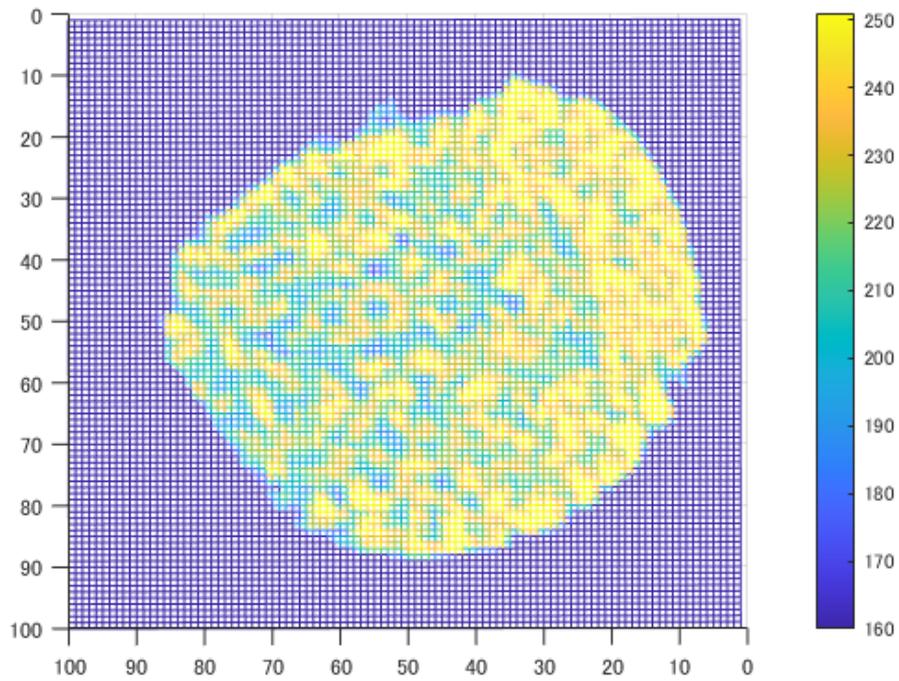


図 5-4 Ht = 26%血液の 3D グラフ (狭窄前の断面)

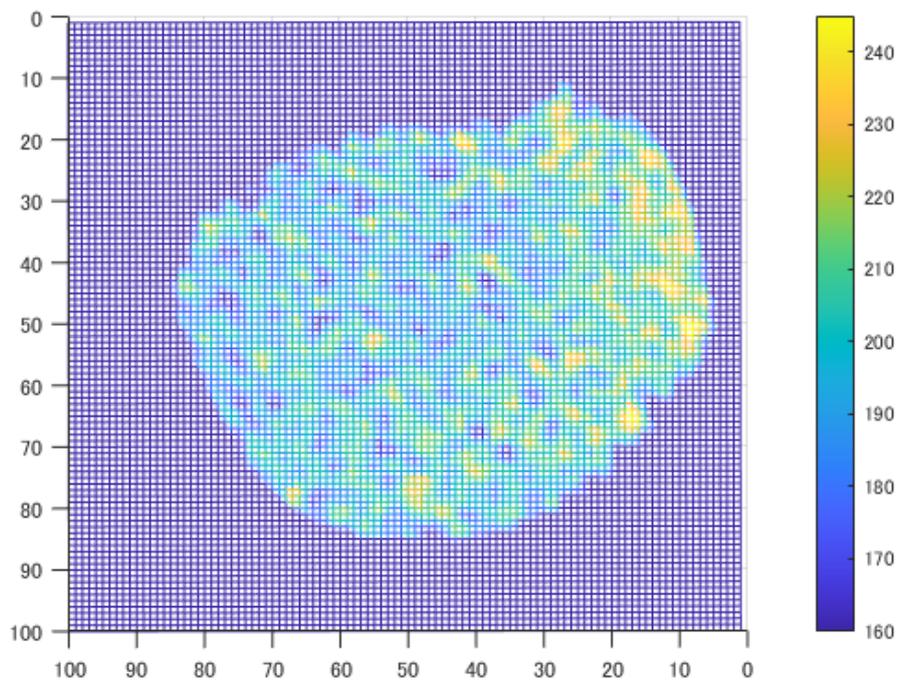


図 5-5 グリセリン水溶液の 3D グラフ (狭窄前の断面)

Ht = 51.9 %血液では、管壁付近の一部に造影剤の濃い領域が存在したことが見て取れる。この濃い領域の幅は最大 300  $\mu\text{m}$  程度だった。Ht = 26 %血液とグリセリン水溶液はどちらも管全体がほとんど同じ濃さだが、管壁付近に注目すると、Ht = 26 %血液では管壁まで同じ濃さが続いているが、グリセリン水溶液では管壁付近が薄くなっている。

1 ピクセル内に管壁と流体の両方が存在する場合、その比率に応じた輝度値となり、これはパーシャルボリューム効果と呼ばれる。パーシャルボリューム効果がある場合、管内で一様に造影剤が広がっているならば管壁付近のピクセルでは輝度値が小さくなるため、グリセリン水溶液は管壁まで造影剤濃度が一様であり、一方で Ht = 26 %血液では管壁付近が濃くなっていると考えられる。

管壁付近に造影剤が濃くなる現象は軸集中と整合性があるが、管径に対する血漿層厚さの割合は管径 100  $\mu\text{m}$  のとき 10 %程度で最大となり、管径が mm オーダーのときは考慮しなくて良いほどの割合となるとされている。そのため、Ht = 51.9 %血液において 300  $\mu\text{m}$  幅すべてが血漿層である可能性は低い。

白い領域が広がるアーチファクトだと仮定した場合、ビームハードニングまたはメタルアーチファクトがあり得る。すなわち、ビームハードニングとメタルアーチファクトに共通する原因である X 線吸収率の高い物質が影響したかどうかを検討すべきである。

今回の実験において、管の材料は樹脂だったため、X 線吸収率はそれほど高くない。よって、流体の中に X 線吸収率の高い物質が存在したかどうかであるが、造影剤を注入したため、造影剤が X 線吸収率の高い物質となる。

造影剤があまりにも濃すぎ、その周辺の画像が正確に計算できず、アーチファクトとなった可能性がある。

造影剤が集中する要因としては、3D プリンターでの造形の際に使用するサポート材が管に付着していた場合、その凹凸に赤血球が入りにくいため、凹凸に造影剤が溜まったということが考えられる。Ht = 51.9 %血液の条件で白くなっている場所はグリセリン水溶液の場合でも凹凸が激しい傾向のある場所であり、サポート材が付着していた可能性が高い。

Ht = 26 %血液の場合、造影剤は血漿と生理食塩水のどちらにも溶けるため濃度が下がり、アーチファクトが起こるほどの濃度にならなかったと考えられる。

次に、急拡大の下流側 1 mm 後ろの断面の画像を図 5-6 に示す。なお、狭窄前の画像と同様、CT 画像の結果から輝度の範囲を調整することで、管壁は見えなくなり造影剤の濃淡のみが見えるようになっている。

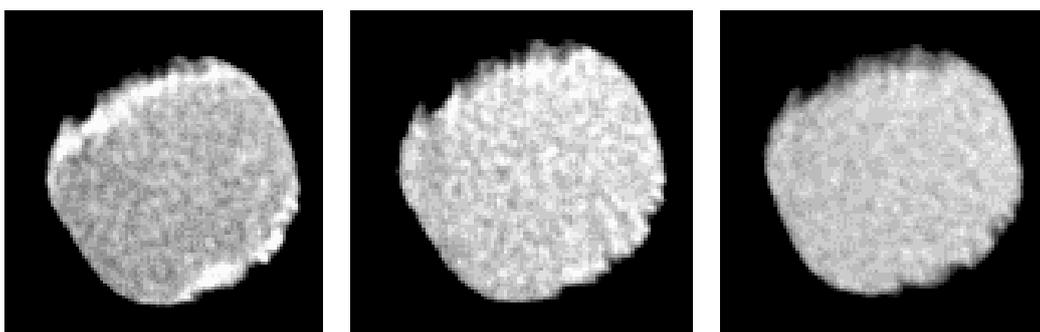


図 5-6 狭窄後の断面（左：Ht = 51.9 %血液、中央：Ht = 26 %血液、右：グリセリン水溶液）

この断面についても、z 軸に輝度値をとることで 3 次元グラフにした。（図 5-7、図 5-8、図 5-9）

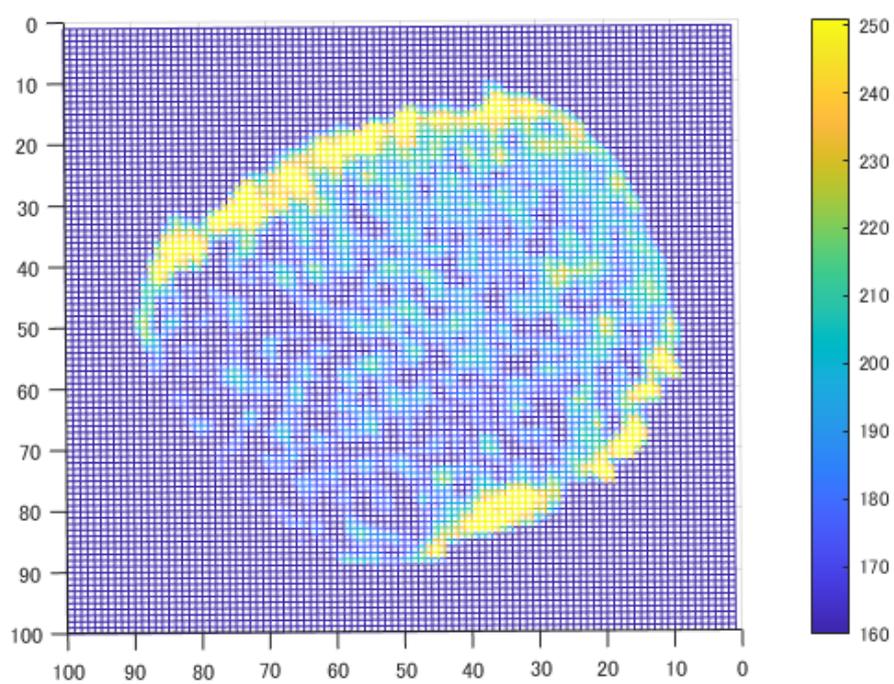


図 5-7 Ht = 51.9 %血液のコンター図（狭窄前の断面）

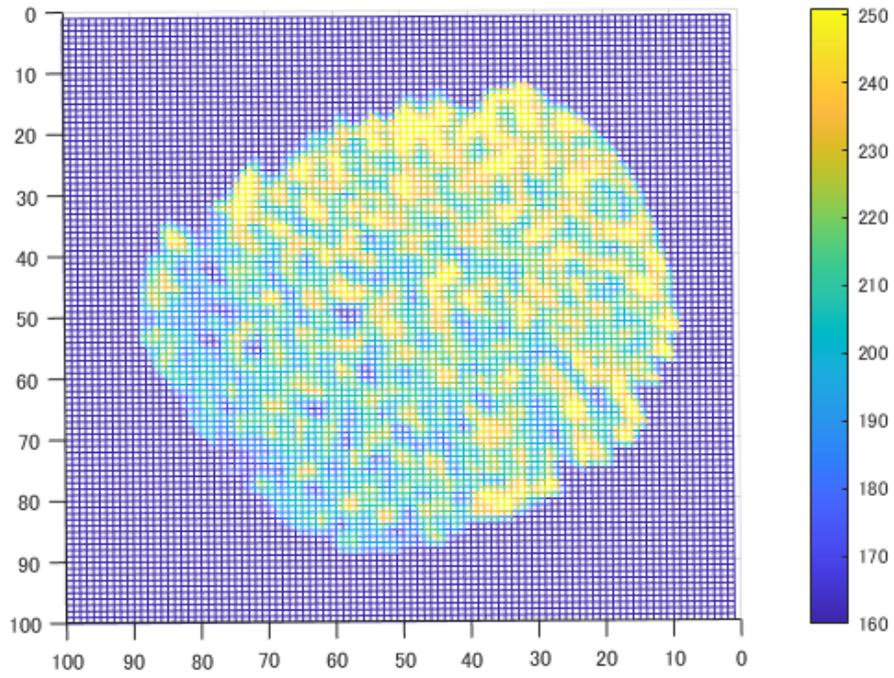


図 5-8 Ht = 26 %血液のコンター図 (狭窄前の断面)

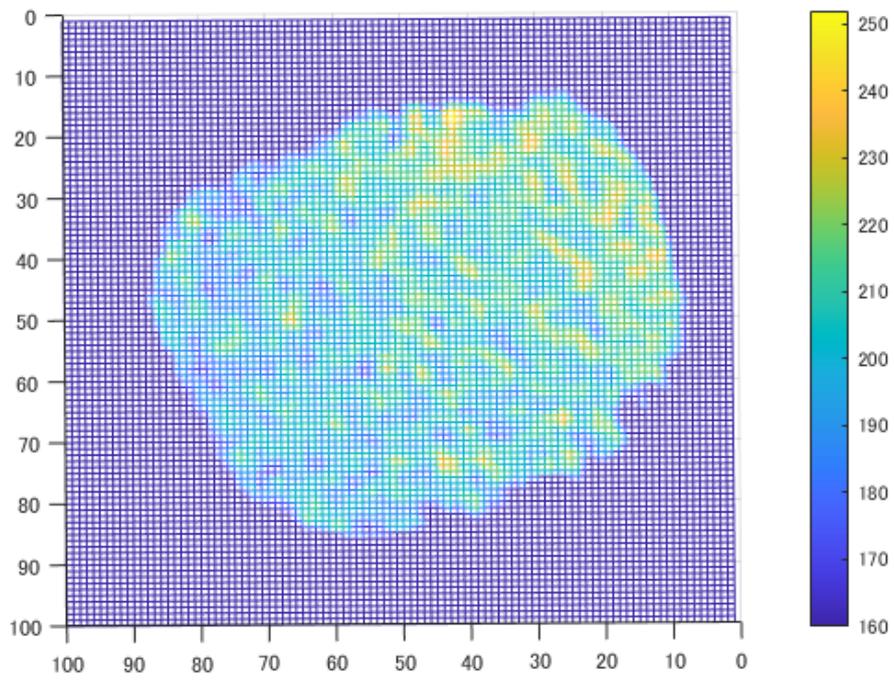


図 5-9 グリセリン水溶液のコンター図 (狭窄前の断面)

Ht = 51.9 %血液では管壁付近の一部に造影剤の濃い領域が存在した。Ht = 26 %血液とグリセリン水溶液はどちらも管全体がほとんど同じ濃さだが、管壁付近に注目すると、Ht = 26 %血液では管壁まで同じ濃さが続いているが、グリセリン水溶液では管壁付近が薄くなっていた。

これらの特徴は狭窄前の断面と同様だった。一方で、先行研究のような再循環領域における赤血球の欠乏は見られなかった。図 5-10 に管軸を含み地面に水平な断面の画像を示す。

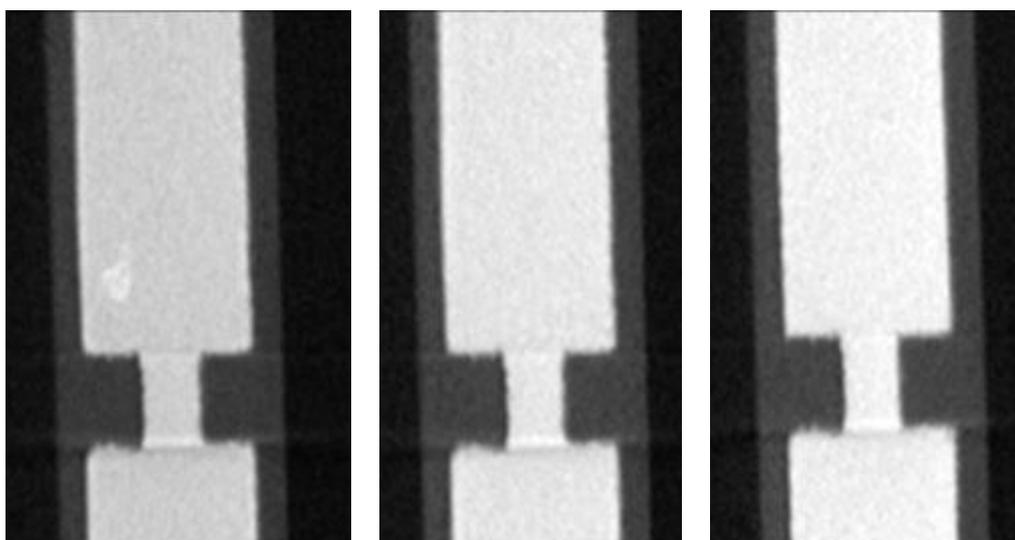


図 5-10 水平な断面（左：Ht = 51.9 %血液、中央：Ht = 26 %血液、右：グリセリン水溶液）

図 5-10 では、下から上に流体が流れていた。急縮小および急拡大の面の延長線上で管内外にわたって色が変わっているが、これはパーシャルボリュームアーチファクトと考えられる。

この画像でも、急拡大後の再循環領域での赤血球欠乏層は見られなかった。

この断面についても、z 軸に輝度値をとることで 3 次元グラフにした。（図 5-11、図 5-12、図 5-13）

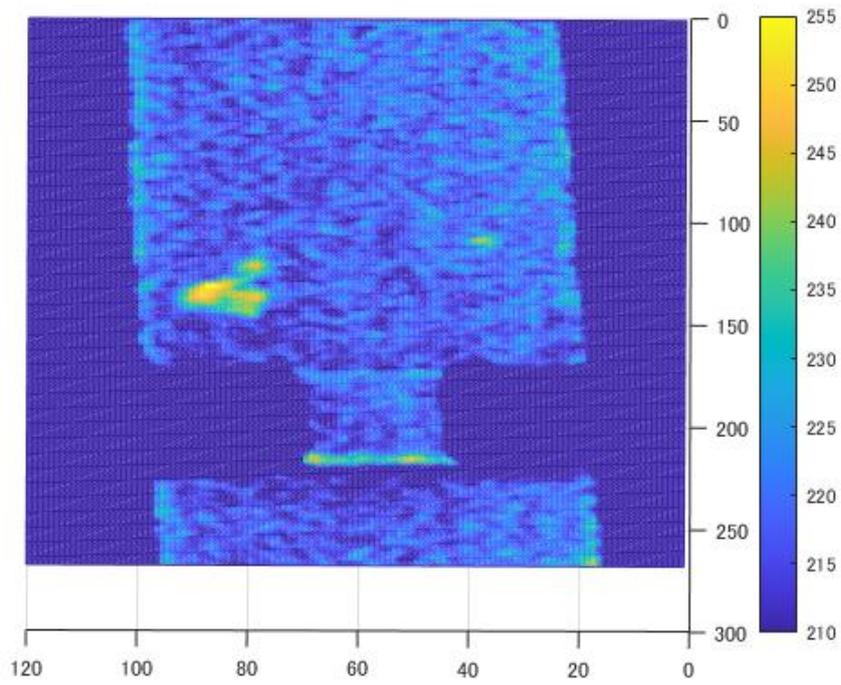


図 5-11 Ht = 51.9%血液のコンター図 (水平な断面)

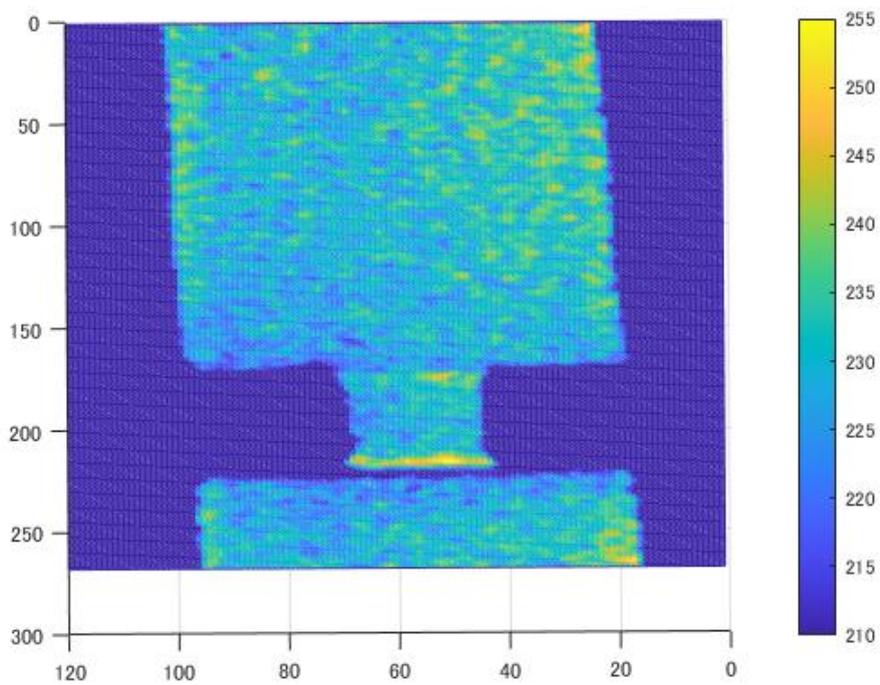


図 5-12 Ht = 26%血液のコンター図 (水平な断面)

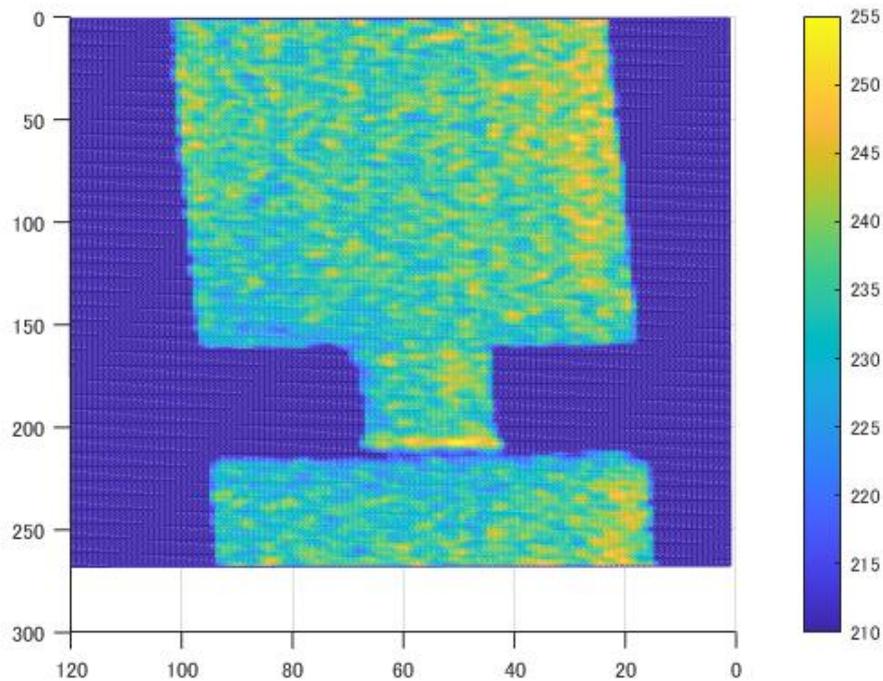


図 5-13 グリセリン水溶液のコンター図（水平な断面）

アーチファクトの影響でどの流体においても急縮小および急拡大の面において輝度値が大きくなっている。

Ht = 51.9%血液の画像において、狭窄後の流体中に白い領域があるが、流体中に造影剤が集合する現象が起こるとは考えにくいいため、撮影時間中に異物が流れてしまった影響によると考えられる。

水平な断面のコンター図における管壁付近に注目すると、Ht = 51.9%血液および Ht = 26%血液では管中央部が薄くなり管壁付近の2ピクセル程度の輝度値が大きくなっている一方、グリセリン水溶液ではその傾向が見られなかった。この結果は、管軸に垂直な断面で見られた結果と一致している。

#### 5.4.2 狭窄部内径 $150\mu\text{m}$ の管

狭窄部内径  $150\mu\text{m}$  の管には  $\text{Ht} = 55.4\%$  および血液、 $\text{Ht} = 8.7\%$  血液を流した。  
 $12\mu\text{m}$  程度の血漿層が存在すると予想していた狭窄部の断面を図 5-14 に示す。

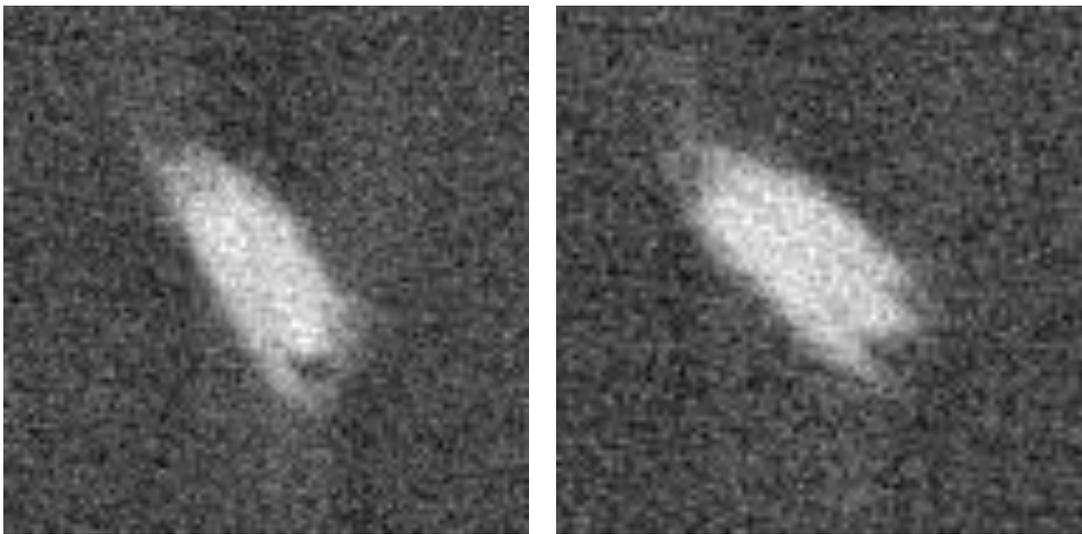


図 5-14 狭窄部の断面（左：  $\text{Ht} = 55.4\%$  血液、右：  $\text{Ht} = 8.7\%$  血液）

いずれの場合も、血漿層の存在は確認できなかった。

狭窄断面の形状は直径  $150\mu\text{m}$  の円として設計したが、その設計とは異なる結果となった。狭窄形状で長辺が約  $439\mu\text{m}$ 、短辺が約  $205\mu\text{m}$  の長方形に近い形状になっていた。

次に、狭窄前および狭窄後の断面をそれぞれ図 5-15、図 5-16 に示す。

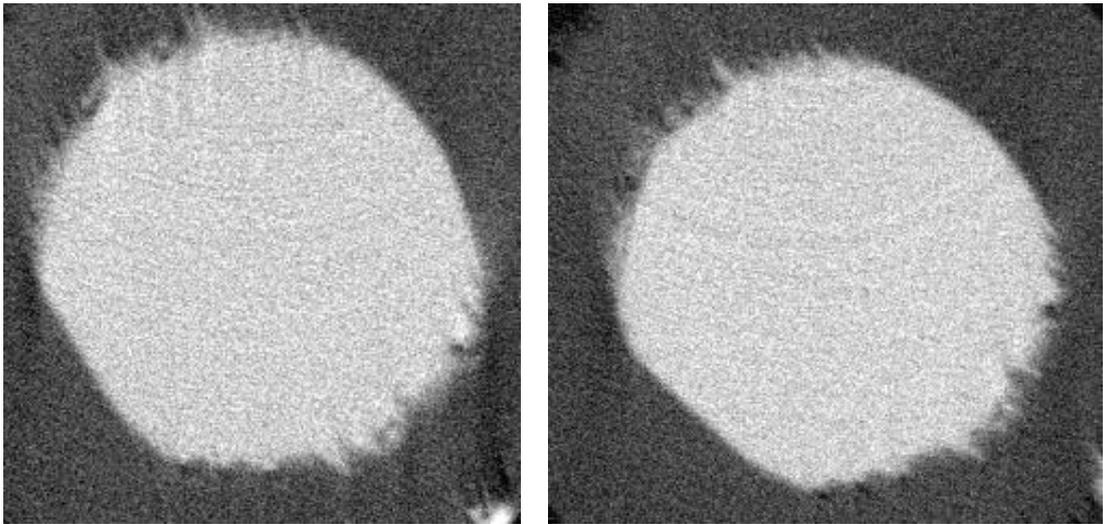


図 5-15 狭窄前 2 mm の断面 (左: Ht = 55.4 %血液、右: Ht = 8.7 %血液)

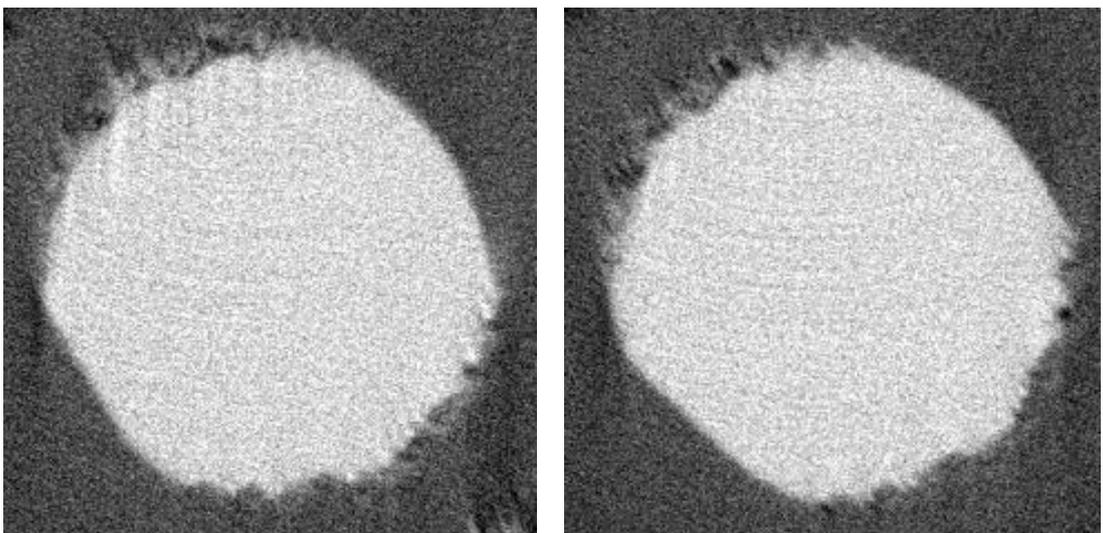


図 5-16 狭窄後 2 mm の断面 (左: Ht = 55.4 %血液、右: Ht = 8.7 %血液)

いずれの画像でも画像上部を中心とした円弧が見えているが、これは全画像にわたっているためアーチファクトであると考えられる。

狭窄部内径 1 mm の管と異なり、管壁付近の造影剤の濃い領域も見られなかった。流速が遅いためせん断力が大きくなり、軸集中があまり起こらなかったためと考えられる。

## 5.5 まとめ

定常断面撮影の結果から、狭窄部内径 1 mm の管では管壁付近の造影剤が濃くなっていることが定性的に読み取れた。管軸に垂直な断面では、サポート材付近に多くの造影剤が溜まっていた。サポート材の凹凸や管壁の溝が血漿層になったと考えられる。しかしながら、先行研究[11]のような再循環領域における血漿層は見られなかった。

一方、狭窄部内径 150  $\mu\text{m}$  で設計した管は設計通りにはならず、約 439  $\mu\text{m}$   $\times$  約 205  $\mu\text{m}$  の形状になった。狭窄部での血漿層は見え、また狭窄部以外でも血漿層は見えなかった。狭窄部以外で見えなかったのは、流速が遅かったためと考えられた。

## 第6章 結論

### 6.1 研究の結論

本研究では、マイクロCT装置での撮影によって、狭窄管内における造影剤動態を明らかにした。

非定常透過撮影の結果からは、赤血球の存在によって造影剤が狭窄後に流れにくくなることが明らかとなった。これは、狭窄前において管壁付近の流体が狭窄部の管壁に衝突した際に軸集中が促進されることが原因と考えられた。

定常断面撮影では、管壁の凹凸に血漿層が入り込んだ可能性が示唆された。一方で、再循環領域に血漿層は現れず、造影剤分布に影響しないことが分かった。

### 6.2 今後の展望

本研究では狭窄管を3Dプリンターで作成したが、管壁の凹凸が管壁付近の造影剤分布に影響していた。そのため、凹凸の無い管での実験をすることで、凹凸の影響を明らかにするとともに、血漿層厚さを定量的に測定する必要がある。

また、本研究では面積狭窄率93.3%および76.5%の軸対称なcosカーブ形の狭窄を持つ管での実験を実施したが、冠動脈狭窄の症例は偏心の狭窄や狭窄部の長い狭窄、2つ以上の狭窄が存在する場合など、様々な冠動脈形状が考えられる。TAGの精度向上のためには、様々な形状で造影剤動態がどのようになるか明らかにすることが望まれる。

# 参考文献

- [1] 厚生労働省, “第7表 死因简单分類別にみた性別死亡数・死亡率（人口10万対）,” pp. 16–18, 2019.
- [2] 日本循環器学会, *慢性冠動脈疾患診断ガイドライン（2018年改訂版）*. 2019.
- [3] Y. E. Yoon *et al.*, “Noninvasive diagnosis of ischemia-causing coronary stenosis using CT angiography: Diagnostic value of transluminal attenuation gradient and fractional flow reserve computed from coronary CT angiography compared to invasively measured fractional flow reserve,” *JACC Cardiovasc. Imaging*, vol. 5, no. 11, pp. 1088–1096, 2012.
- [4] J. Choi *et al.*, “Diagnostic performance of intracoronary gradient-based methods by coronary computed tomography angiography for the evaluation of physiologically significant coronary artery stenoses : a validation study with fractional flow reserve,” pp. 1001–1007, 2012.
- [5] D. T. L. Wong *et al.*, “Transluminal attenuation gradient in coronary computed tomography angiography is a novel noninvasive approach to the identification of functionally significant coronary artery stenosis: A comparison with fractional flow reserve,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 61, no. 12, pp. 1271–1279, 2013.
- [6] A. A. Saad and P. G. Don, “Velocity Measurements in Steady Flow through Axisymmetric Stenoses at Moderate Reynolds Numbers,” *J. Biomech.*, vol. 16, no. 7, pp. 505–516, 1983.
- [7] 住吉谷淳, “狭窄を伴う柔軟管内拍動流の流体構造連成解析,” 東京大学修士論文, 2017.
- [8] 鈴木洋司、立石憲彦、惣谷昌夫、谷口拓也、前田信治, “血管とガラス管内における赤血球の流れの比較,” *日本バイオレオロジー学会誌 (B&R)*, vol. 9, no. 4, pp. 200–206, 1995.
- [9] D. A. Fedosov, B. Caswell, A. S. Popel, and G. E. M. Karniadakis, “Blood Flow and Cell-Free Layer in Microvessels,” *Microcirculation*, vol. 17, no. 8, pp. 615–628, 2010.
- [10] P. Bagchi, “Mesoscale simulation of blood flow in small vessels,” *Biophys. J.*, vol. 92, no. 6, pp. 1858–1877, 2007.

- [11] R. Zhao, J. N. Marhefka, F. Shu, S. J. Hund, M. V. Kameneva, and J. F. Antaki, “Micro-Flow Visualization of Red Blood Cell-Enhanced Platelet Concentration at Sudden Expansion,” *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 36, no. 7, pp. 1130–1141, 2008.
- [12] W. T. Wu, N. Aubry, J. F. Antaki, and M. Massoudi, “Simulation of blood flow in a sudden expansion channel and a coronary artery,” *J. Comput. Appl. Math.*, vol. 376, p. 112856, 2020.
- [13] A. HATANO *et al.*, “分岐狭窄柔軟ファントム実験とALE流体構造連成解析による造影剤動態解明,” *Trans. JSME (in Japanese)*, vol. 84, no. 863, pp. 18-00015-18-00015, 2018.
- [14] 岡小天, バイオレオロジー. 裳華房, 1974.
- [15] 平野勝也, “心機能と冠循環：心筋虚血の生理学,” 2013.
- [16] Medtronic, “心臓のしくみと働き | 心不全.com,” 2019. [Online]. Available: <https://www.shinfuzen.com/patient/heart/#:~:text=心臓は全身に血液,くらの大きさです。> [Accessed: 07-Feb-2021].
- [17] 前田信治, “教育講座：血液のレオロジーと生理機能 第3回：血液の微小循環と酸素の輸送,” *日生誌*, vol. 66, no. 10, pp. 327–336, 2004.
- [18] 飯沼武、館野之男, *X線イメージング*. 日本エム・イー学会, 2001.
- [19] L. Bayer Yakuhi, “造影剤と画像診断情報サイト Bayer-Radiology.” [Online]. Available: <https://radiology.bayer.jp/products/isovist/01/>. [Accessed: 12-Feb-2021].
- [20] 笹森大輔、野中雅、高橋明、茅野伸吾、山下智文、入井亮介、谷越哲也、赤川真人, “脳動脈瘤コイル塞栓術後 CT Angiography における単色 X 線等価画像を用いたエネルギーサブトラクション処理の基礎的検討,” *日本放射線技術学会雑誌*, vol. 69, no. 11, pp. 1225–1231, 2013.

# 謝辞

本研究を進めるにあたり、様々な方々よりご指導、ご協力を賜りました。

まず、指導教員として波田野講師には学部時代から3年間大変お世話になりました。研究の方針などに非常に多くのご助言をいただき、ありがとうございました。泉教授、榎間助教にも、研究会や研究室での研究中などにアドバイスをいただき、大変お世話になりました。深くお礼申し上げます。

本研究室の平能さんと岡澤くんには、本研究での実験を手伝っていただきました。お忙しいところお時間をいただき、ありがとうございました。ヘマトクリット値の測定の際には、牛田・古川研究室の横田様にご指導いただき、大変お世話になりました。また、外部の方になりますが、実験の際にマイクロCT装置の手配や撮影方法の助言をしてくださった住商ファーマインターナショナル株式会社の平田様と堀内様、レーザー顕微鏡をお貸しくださり使い方を指導して下さった労働安全衛生総合研究所の山際様と緒方様には大変お世話になりました。心から感謝申し上げます。

本研究室の秘書の徳山様、荒井様には、実験道具の購入でお世話になりました。感謝申し上げます。

他にも研究室の皆さまには多くの面でお世話になりました。また、研究室生活を楽しませていただいたのも、皆さまのおかげです。

最後に、私事ではあり恐縮ですが、生活面で支えてくれた家族に感謝の意を表し、以上を謝辞とさせていただきます。

2021年2月

金子 凌太郎

以上