

綜 説

動脈硬化の成因

— 血行力学の立場より —

福 嶋 孝 義

信州大学医学部第一生理学教室

ATHEROGENESIS

— FROM THE VIEW POINT OF HEMODYNAMICS —

Takayoshi FUKUSHIMA

Department of Physiology, Faculty of Medicine,
Shinshu University

Key words : 動脈硬化 (atherosclerosis)
流体力学 (fluid dynamics)
壁ずり応力 (wall shear stress)
内膜の透過性 (intimal permeability)
乱流 (turbulence)

I. はじめに

従来、動脈硬化症は代謝疾患として、主に生化学的・形態学的な面から研究が進められてきた。ところが動脈硬化性病変には好発部位があり、限局性に血管の分岐部、分枝部、彎曲部など一般に血管の幾何学的形状が急激に変化する部分に発現するといわれている。これらの部位では、その内腔の形状から流れの剝離、渦や乱流の発生、二次流の形成など血流の攪乱が起こりやすい。このことは、動脈の血流や血圧などの血行力学の因子が硬化症の成立に深く関与していることを示唆する。

血流の力学的ストレスが動脈硬化症の重要な要因の一つになるであろうことは、19世紀のなかばからすでに想定されていた。しかし、動脈硬化の発症を動脈血管内の局所的な流れと結びつける仮説ないし理論が提起されてきたのは最近のことである。

粥状硬化斑の形成は内膜内への脂質の沈着で始まる。血流は血管壁に酸素や脂質など各種の物質を輸送すると共に内皮に対して法線方向の力(圧力)と接線方向の力(壁ずり応力)を及ぼす。このような血流の

力学的ストレスに依存した脂質や酸素の輸送状態は直接血管壁内の脂質沈着と結びつくであろうし、異常な圧力や壁ずり応力によって内皮が局所的に傷害されれば、内皮の透過性の上昇と血栓の形成が引き起こされるかもしれない。

動脈硬化形成の血行力学的研究は、硬化斑形成機序における一要因としての血流の意義とその役割を明らかにしようとするもので、それは、三つの stage に分けられる。すなわち、① 動脈各部における血流動態はどうであるか、② 血流の力学的ストレスが血管壁に対してどのような作用を及ぼしているか、その作用としては、内皮に直接損傷を与えるとか、内膜透過性の亢進などが挙げられよう。そして、③ 透過性の亢進、内皮損傷がどういうプロセスを介して粥状硬化に発展しているのかを解明することである。③は、その多くを生化学的・形態学的方法に委ねなければならないであろう。従ってこの stage を血行力学的研究の範疇に含めるのは適切でないかも知れない。

本稿では、まず関連する流体力学の基礎事項を簡単に説明し、動脈硬化の形成に関する血行力学的研究を紹介する。

II. 流体力学的基礎事項

A. レイノルズ数 Reynolds number : Re

図1は流体の運動様式を模式的に示したものである。図で与えられるような形状の血管があったとき、この血管内の流体の運動を特徴づけるもっとも重要なパラメータは流量とか、流速ではなくて、レイノルズ数と呼ばれるものである。レイノルズ数は流れの慣性力と粘性力の比を表わす無次元量で、円管内の定常流に対して次の様に定義される。

$$Re = \rho \bar{U} d / \eta = \bar{U} d / \nu \quad (1)$$

ここに、 \bar{U} は管断面の平均速度で、 d は管の直径、 ρ と η は流体の密度と粘性率であり、 $\nu = \eta / \rho$ は動粘性と呼ばれるものである。Re が大きいということは慣性力の支配的な流れであり、また Re が小さいことは粘性力の支配的であることを意味している。

B. 境界層 boundary layer

円管内に断面平均速度 \bar{U} で導かれた流体の速度分布は入口部分では平坦であるが、入口から十分下流では放物形になる。これは境界層—壁の近くの流体が粘性のために減速される層が下流へゆくほど厚くなり、ついには管の中心軸にまで達するからである(図1)。境界層の厚さ δ_v は

$$\delta_v^2 = 5x d / Re \quad (2)$$

で与えられる。 x は入口からの距離である。管の入口から粘性の影響が管の断面全体に及び、放物形(ポアズイユの流れ Poiseuille flow)が得られるまでの区間を入口領域 entry region と呼ぶ。その区間の長さ L は

$$L = Re \cdot d / 20 \quad (3)$$

で与えられる。

(2)式から、Re が大きい程、その流れが慣性的であることの意味が理解される。すなわち、Re が大きいほど、入口区間内のある位置における δ_v の大きさは小さくなっており、粘性の効く範囲が狭くなっていることがわかる。

C. 流れの剥離 flow separation

管の断面形状が分岐、狭窄、彎曲等で急に变化しているとき、流体は壁に沿って流れることが出来ず壁から離れる(剥離)。剥離した点の下流には、通常、逆流によって渦が形成され、ここでは圧力勾配が主流と逆になっている。剥離点では速度勾配 $(\partial u / \partial y)_{wall} = 0$ である(図1)。

D. 乱流 turbulence

流れには、壁上の小さな凹凸や管路形状によって絶えず小さな乱れが生じている。しかし、Re が小さいときには、このような乱れはすぐ減衰して規則的で安定な流れ(層流 laminar flow)が保たれる。Re を

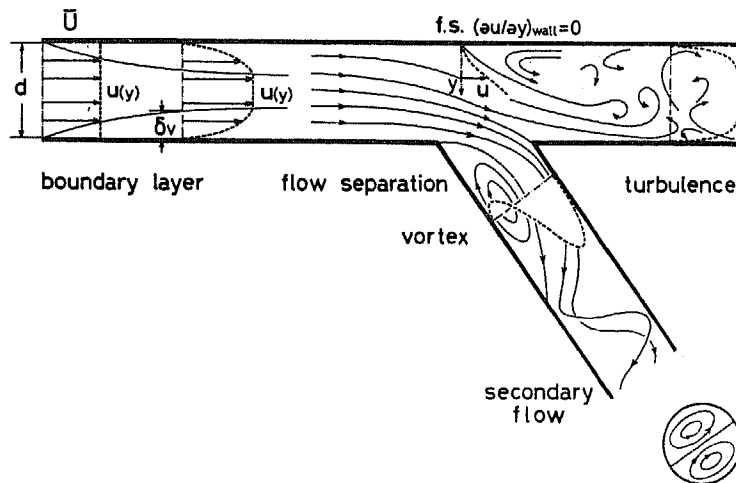


図1 管内流れの運動様式

境界層 boundary layer, 流れの剥離 flow separation, 剥離渦 vortex, 乱流 turbulence, 二次流 secondary flow の各模式図, 右下の円内は分岐管内の二次流が渦対 vortex pair となっていることを示す。点線は各断面での速度分布を示す。

増加させてゆくと、あるところから流体粒子は規則的に整然と運動することをやめ、不規則な運動が生じてくる。このような流れを乱流と呼ぶ。乱流になると壁の速度勾配は大きくなる。流れが層流から乱流になる境界の Re を臨界レイノルズ数 (Re_c) と呼ぶ。

図1の剝離渦は、 Re の増加とともに下流に伸びて大きくなるが、ある Re 以上では渦域と主流の境が不安定になって、繰り返し渦の形成・吐き出し・崩壊を生じ乱流を発生する。

E. 壁ずり応力 wall shear stress

動脈硬化の血行力学的理論でもっとも重視されている壁ずり応力とは、流体が壁に及ぼす粘性力 τ で、

$$\tau = \eta (\partial u / \partial y)_{\text{wall}} \quad (4)$$

で与えられる。壁ずり応力は管の入口部分や乱流の生じているところと比較的高く、剝離点ではゼロ、剝離点下流の渦域では小さい。分岐、分枝、狭窄等がある場合、壁ずり応力値は管路に沿って複雑な分布をとる。 τ は \bar{U} と δ_v を用いて

$$\tau = \eta \bar{U} / \delta_v \quad (5)$$

で近似される。

F. 拍動性と流れの相似則 pulsation and the law of similarity

もっぱら工学的な流れについて発展をとげて来たこれまでの流体力学は、そのまま血流に適用しがたい面を数多く残している。それは、M. J. Lighthill¹³⁾も指摘しているように、動脈血流が平均レイノルズ数 $\bar{Re} = 10^2 \sim 10^3$ の複雑な管路系内の拍動性をもった非ニュートン流体の流れであることによってしている。したがって、主幹動脈系内の血流動態に関する基本的知識はまだ十分に発達していない。このことは動脈硬化の形成に関する各血行力学的理論の優劣を論ずるに当たって著しい障壁となっている。

動脈血流動態の解析は、in vivo では手技上に数多くの難点を有しているので、モデル解析にゆだねなければならない面が相当にある。以下に述べる流れの力学的相似則は、血流のモデルによる解析が可能であることを示すものである。

定常流に対しては、「境界の形が幾何学的に相似な2つの流れは、もしも Re が等しければ相似である」というレイノルズの相似則がある。血流のような拍動流の場合、 \bar{Re} に加えて Womersley の α^2 と、振幅係数 β が相似を与えるパラメータとなる。 α と β はそれぞれ次の式で与えられる。

$$\alpha = (d/2) (\omega/\nu)^{1/2}$$

$$\beta = \bar{\omega} / \bar{U}$$

ここに、 ω は角振動数、 ν は動粘性係数、 \bar{U} は管断面平均速度の拍動成分の振幅であり、 \bar{U} は定常成分である。拍動流の平均レイノルズ数は代表速度として \bar{U} を用いてある¹⁴⁾。

III. 流れのパターンにもとづく成因論

Texon (1963, 1965) の内皮吸引説、Wesolowski (1965) あるいは Mitchell と Schwartz (1965) の乱流説、さらに Fox と Hugh (1966)、Keller (1969) の流れの剝離説などがあるが、これらに対する批判的総説が Gessner (1973)¹⁵⁾ によって示されている。

最近、Stehbens (1975)¹⁶⁾ はヒツジの動脈と静脈を吻合して1~2年後にヒトの動脈硬化とまったく同一の病変が静脈壁に形成されるのを見出し、これは吻合部に生じた乱流による静脈壁の振動が一種の材料疲労をひきおこすことによると推断し、ヒトの動脈硬化もまったく同一の機序によるとしている。

IV. 内膜の透過性と壁ずり応力にもとづく成因論

A. Caro の理論

Caro ら (1971)¹⁷⁾ は、血液・血管壁間のずり速度依存性の物質移動に注目し、動脈壁のコレステロールレベルが変化するメカニズムを考え、粥状硬化は低ずり応力の部位で生ずるとしている。Caro の理論は、前述のプロセス③を取り扱ったもので、粥状硬化の発症が一過性(急性)の透過性亢進にもとづくものではなく、それは慢性的に維持される物質移動の平衡状態に起因しているとしている。この理論は、現時点ではまだ十分に実験的検証を与えられていないし、また理論としても完成されているとは言い難い。しかし本理論が指摘する意味は、動脈硬化形成の血行力学的理論の一つの側面として紹介するに十分な内容をもっていると思われる。

Caro らは、血液・血管壁間での物質移動を次の三つの層に分けて解析した(図2)。すなわち、(1) 血管壁近傍の厚さ δ の拡散境界層を通しての物質輸送。拡散境界層 δ と前述の速度境界層 δ_v の関係は

$$\delta / \delta_v = (\nu/D)^{-1/3} \quad (8)$$

で与えられる D は物質の拡散係数である。(2) 血管内皮を通じての物質移動。(3) 血管壁内での物質輸送。Caro らによれば、(1)および(2)での物質輸送はそれぞれ次式で与えられる。

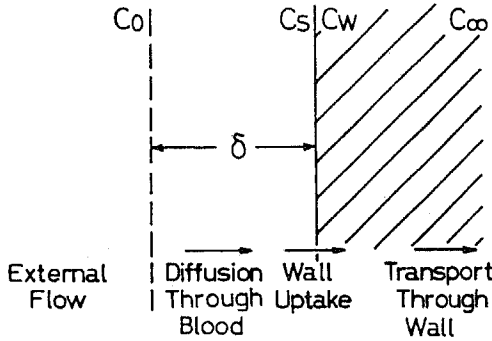


図2 血液・血管壁間の物質拡散輸送の径路
 コレステロール濃度は血中レベル (\$C_0\$) から拡散境界層 (\$\delta\$) を通じて拡散し、内膜面では \$C_s\$ になる。さらに内膜での輸送過程を経て壁内では \$C_w\$ のレベルとなる。
 \$C_{\infty}\$ は内膜面から十分離れたところのコレステロールレベルを示し、\$C_w \approx C_{\infty}\$ と考えてある。

[Caro と Nerem (1973)⁷⁾ より]

$$\text{flux (1)} = D (C_s - C_0) / \delta \quad (9)$$

$$\text{flux (2)} = k (C_w - C_s) \quad (10)$$

ここに、\$k\$ は (2) の層における物質の透過性を与えている。定常状態では \$\text{flux (1)} = \text{flux (2)}\$ であるから、(9)、(10) 式より

$$\text{flux} = K (C_w - C_0) \quad (11)$$

$$K = D / (\delta + D/k) \quad (12)$$

となる \$K\$ は (1)、(2) を通じての透過性を与える係数で、

$$dK/d\delta < 0 \quad (13)$$

である。(12) 式は血液・血管壁間の物質透過性 \$K\$ が \$\delta\$ に依存する、したがって、\$\delta \sim \delta_v\$ であるからずり応力に依存することを示している。ずり応力が大きい ((5) 式より \$\delta_v\$ が小さい) ほど \$K\$ は大きくなる。

壁に注目すると、物質たとえばコレステロールの収支は次式で与えられる。

$$Q (dC_w/dt) = K (C_0 - C_w) + P - k_1 C_w \quad (14)$$

ここに、\$Q\$ は壁のコレステロールに対する容量である。右辺第二、第三項はそれぞれ壁内におけるコレステロールの生成項と分解項を示す。

平衡状態を考えると、(14) 式で左辺は 0 となるから、この場合の壁のコレステロールの濃度は

$$C_w = (KC_0 + P) / (K + k_1) \quad (15)$$

である。従って壁と血中の濃度差は

$$\begin{aligned} \Delta C &= C_w - C_0 \\ &= (P - k_1 C_0) / (K + k_1) \end{aligned} \quad (16)$$

となる。(16) 式により、次のことが理解される。
 \$P - k_1 C_0 > 0\$ ならば \$C_w > C_0\$ で、平衡状態では壁の方が血中よりもコレステロールレベルは高く、もし、
 \$P - k_1 C_0 < 0\$ ならばその逆である。

次に、壁と血中のコレステロールの濃度差 ((11) 式) が、壁ずり応力にどのように依存しているかを調べてみるために、(16) 式を \$\delta\$ で微分すると、

$$\partial \Delta C / \partial \delta = (\partial \Delta C / \partial K) (\partial K / \partial \delta) \quad (17)$$

を考慮して、

$$\partial \Delta C / \partial K = -(P - k_1 C_0) / (K + k_1)^2 \quad (18)$$

従って、(18) と (13) 式とから、\$P - k_1 C_0 > 0\$ のとき、

$$\partial \Delta C / \partial \delta > 0 \quad (19)$$

となる。すなわち、\$\delta\$ が大きい一従って \$\delta_v\$ が大きく壁ずり応力が小さい一ほど、壁のレベルは血中よりも高く、しかもその差が大きいことがわかる。もし、
 \$P - k_1 C_0 < 0\$ ならば、その逆である。

Caro らは以上の基礎的考察をベースに、血中コレステロール値の過渡的な変化に伴う、壁内コレステロール濃度の経時的变化を調べている。その結果、一過性には高ずり応力部の方が、また平衡状態においては低ずり応力部の方がより高いコレステロール値をもつことを明らかにした。そして、これが初期硬化斑の原因であろうと考えた。

Caro らの理論では物質の拡散速度制御因子として、血液層における拡散境界層の厚さ \$\delta\$ をとっている。\$\delta\$ は管路形状の変化しない部分では、速度境界層 \$\delta_v\$ が厚くなるのと同様に、下流方向へ次第に厚くなるので、壁への物質の拡散流入は下流方向で次第に減少するはずである。

そこで Caro と Nerem (1973)⁷⁾ は、トレーサーとして \$^{14}C\$-4-コレステロールを用いて、in vitro でイヌ頸動脈壁へのトレーサー物質吸収量を調べた。その結果は、下流方向に吸収量が減るとする理論的予測と異なって、壁吸収量は管に沿って一様であった。このことは、血液・血管壁間の物質輸送の制御は拡散境界層においてではなく、内皮を通じての物質移動過程か、壁内での輸送過程において行なわれることを示唆している。事実、血液と血管壁間での物質輸送の制御機構が内皮細胞を通じての物質移動過程にあることが、多くの実験によって明らかにされてきている。

B. 壁ずり応力と内膜透過性

Fry (1973)⁸⁾はアルブミンに対する血管壁の透過性を実験的に検討してアテロームの好発部位は高ずり応力の箇所であるとしている。Fry は Evans blue 色素を血漿アルブミンに結合させて、この複合体の血管壁単位面積当り吸収量 ($M \text{ mol/cm}^2$) を、正常血管と内皮細胞に損傷を受けた血管とについて測定した。その結果、 M の値は前者に較べて後者が著しく高く、血管壁の透過性に対する障壁は主として内皮細胞にあることが示された。また、Fry は血管壁の transmural pressure が 0 および $280 \text{ cmH}_2\text{O}$ の 2 つの場合について、同様の実験をおこない、アルブミンの血管壁透過は圧力差が原因でおこるのではなく、拡散現象によるものであると結論している。

Carew (1971)⁹⁾ は、in vitro でアルブミンの内膜透過性に対する壁ずり応力の影響を調べ、アルブミン吸収量がずり応力の 2 乗に比例して高まることを示した。高ずり応力で透過性の高まることは Fry (1969)⁹⁾ によっても明らかにされている。Siflinger ら (1975)¹⁰⁾ も血清アルブミンに ^{125}I を結合させて、in vitro でイヌ頸動脈壁のアルブミン吸収量を測定し、壁ずり応力とともに吸収量の増大することを示した。また、Nerem ら (1976)¹¹⁾ はアルブミンに対する血管壁の透過性が拍動流および振動によっても高まることを報告している。

一方、高い壁ずり応力は内膜面の透過性を高めるばかりでなく、内皮細胞の損傷をひき起こすことが Fry (1968)¹²⁾ により指摘されている。Fry によれば、内皮傷害を与える壁ずり応力の臨界値は、約 400 dynes/cm^2 であるという。また、同様の傷害が乱流によっても生ずるとしている。

C. 内膜透過性に関する理論

血液・血管壁間の物質輸送の障壁が内膜面（内皮細胞）にあることが示され、それは力学的ストレスに対して非常に敏感であることが明らかになってきた。Caro (1977)¹³⁾ はアルブミン分子の大きさからみて内皮細胞の間隙を通して輸送されるのはむづかしく、主として細胞の飲作用 (pinocytosis) によると考えている。一方、Oka (1976, 1977)¹⁴⁾¹⁵⁾ は内皮細胞膜においても濃度差を減らす方向に拡散現象は起こりうるとして、膜透過性に対する力学的ストレスの効果、溶液中における溶質の拡散に関する Stokes-Einstein の式と Eyring らの速度過程理論に基づいて、理論的に説明した。Oka の理論は Carew および Fry の実験結果をよく説明し得るようである。

D. 粥状硬化の形成に関する考察

以上から明らかのように、血液・血管壁間の物質輸送を制御するのは内膜面のずり依存性の透過性である。したがって、制御因子が拡散境界層にあるとした Caro ら (1971)⁹⁾ の理論は修正されなければならないが、Caro らの結果の全てが誤まっているわけではない。Caro らは、その理論展開にあたって内膜面の透過性 ((10) 式の k) は一定であるとしていたが、 k がずり依存性をもつ、すなわち $k \sim 1/\delta \sim 1/\delta_v$ においても (13) 式は成立しているからである。このことから、Caro は急性実験で一過性に高壁ずり応力部への脂質沈着が亢進しても、それが初期硬化斑 (early plaque) や脂肪線条 (fatty streak) に発展するものではなくて、低ずり応力部において平衡状態で維持される高度の脂質レベルこそがそれら病変の真の原因であると主張している¹⁶⁾。

一方、Fry⁹⁾ は単純に高ずり応力によって粥状硬化が生ずるとしないで、次のように考えている。すなわち、粥状硬化が発生するためには、力学的ストレスの程度と、時間的に組織傷害反応のあらわれる応答時間 (T. C.) が関係しているとした。そして、① 不安定なずり応力を受ける内膜の部位では平滑筋と結合組織を多く含み、やがて、特に一定の配列を示さない膠原線維と脂質沈着の著じるしい内膜肥厚を顕著に示す (T. C. ~ 不明)。② $\tau > 400 \text{ dynes/cm}^2$ のずり応力は内皮細胞の侵蝕をひき起こす (T. C. ~ 時)。内皮細胞の侵蝕にひきつづいて、内膜における異常な平滑筋と結合組織の増殖をともなう激しい修復応答がおこると考えた。

このように、粥状硬化の形成に対する血行力学的因子の役割については、Caro と Fry の考え方のちがいがいからもわかるように、一定の結論を見出し得ない。両者のうち、どちらの考え方がより妥当であるかは、さらに、(1) 粥状硬化の好発部位の形態を含めた詳細な検索、(2) 局所的な動脈血流の経時的な変化の詳細な解析にもとづいて検討しなければならないことは明らかであろう。また、Caro の理論は、influx と efflux の両プロセスを考慮しているが、定式化の正当性をコレステロール等の物質の壁内代謝の詳細な知見にもとづいて再検討される必要があると思われる。その際、Oka の透過性の理論は役立つかも知れない。

V. 主幹動脈系内の血流動態

動脈硬化症は現代社会においては大きな死因のひとつに数えられているので、Caro と Fry はそれぞれ異なる見解を示すことによって、循環系におけるずり速度分布およびその血流動態を詳しく知ることがいかに重要なものであるかを示唆していると言えよう。

A. 動脈血流の解析 —歴史的展望—

動脈血流内部流の詳しい解析は Womersley (1955)²⁾ によってその第一歩が始まったと言えよう。Womersley は、動脈における圧-流量の関係を調べるために、直円管内振動流の解をもとめている。同年に、Uchida によって全く同じ問題が論じられた。また、ヒトの大動脈中に乱流が生ずるかどうかが関心もたれていた (McDonald, 1960²⁰⁾)。Yellin (1966)¹⁷⁾ と Sarpkaya (1966)¹⁸⁾ は独立に、直円管内拍動流の乱流の発生に関する実験を行い、拍動流の方が乱流へ遷移するレイノルズ数は定常流よりも高くなることを示した。そして高名な英国の流体力学者 Lighthill (1972)¹¹⁾ は、ふつう血液循環系では、狭窄などによるジェット流が形成される場合を除いて、乱流はおこらないであろうと予測した。

1960年代の半ばに、Mitchell と Schwartz (1965) の動脈硬化の乱流説が提起されると、時を同じくして Fox と Hugh (1966)、Wesolowski (1965) らは、動脈モデルを用いた実験により、それぞれ流れの剝離説と乱流説の血行力学的仮説を提起した⁴⁾。一方、これらに先立って Stehbens (1960)¹⁹⁾ は、S, T, Y タイプの管を用いて乱流の発生を調べ、乱流が血管壁の病理解学的変化に関係しているであろうと予測していた。動脈硬化の形成に関する血行力学的仮説が、60年代の半ばに集中して提起されているのが興味深い。そして、これを機に動脈血流の流体力学的解析が活発におこなわれるようになったと言えるであろう。粥状硬化は血管の分岐、分枝部に好発し、該部は狭窄性の内腔変化を示し、時には、高度の狭窄の結果、内腔の閉塞をおこす。また、他部では動脈瘤の形成を示す。従って、動脈血流の解析としては、分枝、分岐管内の流れ、狭窄管内の流れなどが主として注目されている。

1968年、Ling ら²⁰⁾ は熱フィルム流速計をイスおよびブタの大動脈血流の速度とずり応力の測定に適用し、大動脈弓での乱流発生を示した。続いて Schultz ら (1969)²¹⁾ は、大動脈弁不全の患者の血流攪乱を熱フィルム流速計で調べた。Seed と Wood (1970)²²⁾、

Falsetti ら (1972)²³⁾ はイヌ大動脈の速度分布を計測し、Nerem ら (1972)²⁴⁾ は速度分布と乱流発生を調べた。1974年、それまで計測は胸部大動脈までの大きい血管に限られていたが、Nerem ら (1976)²⁵⁾ はウマを用いて、主幹動脈各部の血流速度分布の測定を試みた。

分岐、分枝、狭窄管モデルを用いた理論的・実験的研究が70年代には活発におこなわれるようになり現在に至っている。Ferguson と Roach (1972)²⁶⁾ は分岐 (Y, T) 管を用いて、定常流、拍動流の乱流発生を調べた。Brech と Bellhouse (1973)²⁷⁾ は分岐管内の速度分布を詳しく熱フィルム流速計を用いて、定常流と拍動流 ($\alpha=22$) について研究し、分岐部での壁ずり応力を評価した。Friedman ら (1975)²⁸⁾ は血管分岐部のずり応力分布を二次元の分岐溝を用いて数値的に求め、壁への物質輸送に対するずり応力分布の効果を酸素を指標にして解析した。その結果、酸素の濃度分布はずり依存性の透過性壁の場合に著しい影響を受けていることを示した。Kandarpa と Davids (1976)²⁹⁾ は二次元分岐溝と矩形ダクト内の流れを有限要素法により調べた。理論的研究は定常流が主であったが、最近、Fernandez ら (1976)³¹⁾ は二次元分岐溝内の拍動流について数値解析をおこなった。また、O'Brien ら (1976)³²⁾ は二次元分岐管を用いて、拍動流の場合のずり応力分布を詳しく調べた。一方、Pinchak と Ostrach (1976)³³⁾ は肋間動脈のモデルとして分岐管内の流れパターンを流れ可視化法によって詳細に解析をおこなった。そして大動脈弓部のモデルを用いた可視化実験が Rodkiewicz (1975)³⁴⁾ によりなされている。

動脈硬化性病変によって生じた狭窄血管内血流に関する研究も数多い。研究テーマとしては主として、乱流、ずり応力分布、流れパターンの解析などが取り挙げられている。狭窄による血流攪乱の問題は、一方では弁口狭窄に関連して、圧力損失や乱流、あるいは血管雑音等が議論されている。その際、狭窄管としては面積減少率75%以上のものが主として用いられている。このように強い狭窄によって発生する血流の乱れは、弁口狭窄においてのみ問題となるであろう。なぜなら、血管樹の一部に80%以上もの強い狭窄があると、collateral circulation によって、その系路では流量の減少が著しいからである (Roth, Young, Cholvin, 1976³⁵⁾)。従って、ここでは中程度の狭窄に関する研究だけを取り挙げる。

Lee と Fung (1970)³⁶⁾ は狭窄部を軸対称のベル形とし、流速分布、ずり応力分布を $Re=25$ の場合についてコンピュータを用いて数値的に求めた。Forrester と Young (1970)³⁷⁾ は狭窄がゆるやかであるとして、境界層理論で使われる Kármán-Pohlhonsen 法を解析に適用し、さらに剝離と再付着点を実験的に調べた。Young と Tsai (1973)³⁸⁾ は軸対称・非軸対称の狭窄管を用いて、剝離・再付着、圧力損失について実験を行なった。Cheng ら (1974)³⁹⁾、Coder と Buckley (1974)⁴⁰⁾ は二次元のオリフイスを過ぎる拍動流の解析を数値的に試みた。同様の解析が川口と浜野 (1976)⁴¹⁾ によって、そしてゆるやかな狭窄について Daly (1976)⁴²⁾ によってなされた。一方、動脈瘤や狭窄後部拡張 (poststenotic dilation, 略 PSD) の問題に関して、Stehbens (1974)⁴³⁾ の流れの乱れ、Matsunobu と Arakawa (1974)⁴⁴⁾ の再付着点での洗掘現象を調べた研究がある。さらに、Azuma と Fukushima (1976)⁹⁾ は軸対称、非軸対称狭窄管内の血流パターンを定常、非定常流について水流可視化実験により調べた。また、Giddens ら (1976)⁴⁵⁾ は *in vivo* で胸部大動脈に狭窄を作製し、発生する乱流の解析をおこなっている。

B. 分岐管内の流れ

Ferguson と Roach²⁶⁾ は Y・T 字管を用いて、管内の流れパターンと乱流の発生を可視化法により調べている。それによれば、分岐外側で流れの剝離および分岐した管内での旋回流の発生があるとしている (図 1)。そして、分岐角が大きい程、乱流の発生する臨界レイノルズ数が小さくなり、T 字管では約 1000 であるという。同じく、分岐管内に曲管における二次流と同様の旋回流の発生していることは Brech と Bellhouse²⁷⁾ により確認された。彼らは、分岐管内の流線を $Re = 750, 1500$ の定常流について詳しく調べた (図 3)。その結果、主管中心部分の流体 (1) は二次流発生の影響をあまり受けずに分岐管へ流入し、また主管側壁の流体 (3) は分岐の角で剝離をおこして分岐管の中心部分へ入り込んでいることを示した。さらに主管の上面、下面の流体 (2) が二次流の発生を顕著に示し、分岐点の末梢側に巻き込み旋回をおこしていることを明らかにした。この観測結果は、従来、分岐の末梢側には流れの剝離によって淀み域が形成されていると考えられていた事を否定している。彼らは、拍動流 ($\alpha = 22$) について流れのパターンは定性的に同じであることを示し、血管系では普通、淀み域はな

いであろうとしている。

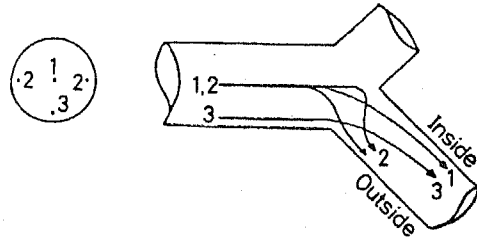


図 3 分岐管内の流線
[Brech と Bellhouse (1973)²⁷⁾より]

Brech と Bellhouse²⁷⁾ はまた速度分布についても熱フィルム流速計を用いて詳しく調べ、さらに壁ずり応力を求めた。図 4 はその結果を示す。図で縦軸は壁ずり応力を、分岐管の十分下流で発達した流れ (Poiseuille flow) での壁ずり応力 $\tau_0 = 0.042 \bar{U}$ dynes/cm² に対する割合で与えている。この結果は、同じ平均流をもつ拍動流の時間平均した壁ずり応力分布と近似的に等しいという。この結果より、血流の場合、分岐頂部でのずり応力値は 310 dynes/cm² 程度であることが予測された。従って、この部では Fry の指摘する内皮細胞の侵蝕がひきおこされるかもしれない。一方、分岐管外壁の低ずり応力部は Caro⁶⁾ 16) の指摘する条件に合致するものである。

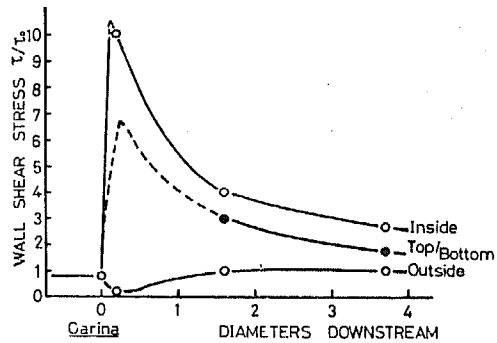


図 4 分岐管内の壁ずり応力分布
[Brech と Bellhouse (1973)²⁷⁾より]

Brech と Bellhouse²⁷⁾ の示した壁ずり応力分布の測定結果は、コンピュータによる数値解析の結果と定性的には同じである。しかし、数値解析は二次元分岐モデルについてのみ行なわれているので、そこでは二次流の発生は示されない。それに代って、分岐部には逆

流のある淀み域があらわれている。壁ずり応力分布の解析結果で、O'Brien ら³²⁾は、分岐基部(主管側)で壁ずり応力が著しく高くなるという、やや異なる結果を出している。

C. 分枝管もつ管内の流れ

Pinchak と Ostrach (1976)³³⁾は、硬化斑や血栓の形成に影響する血行力学的因子を明らかにするために、分枝を一本もつ管内の流れ模様を詳細に調べている。分枝管への流量分配は主管内の流れ模様に対しては流体力学的吸い込み sink として効果をもつ。また、分枝管内へ流入した流体は渦対 vortex pair となって旋回しながら流れる。そのため主管内の流れは壁にある分枝口からの吸い込みと、そこでの渦の発生によって複雑なパターンを形成するという。

分枝口へ吸い込まれる流体は主として上流の広い範囲から得ているが、一部は下流側の流体を取り込んでいる。このため主管内には分枝口下流に局部的に高い圧力の場所が生じ、主管内の分枝口下流の流れは、曲管におけると同様の二次的流れが発生するという。そして、分枝管内の流れは旋回渦となっているが、この分枝口に吸い込みをもつ渦の発生によって主管壁近傍の流れは、一様な流れの中で円柱が回転しているときに生ずる流れ場と似たものになっている。その結果、分枝口下流の側壁に壁ずり応力の小さい領域が形成されていることを示した。

以上の知見に基づいて、Pinchak と Ostrach³³⁾は分枝口側壁の淀み点付近が初期アテロームの生成箇所であり、また、こうした部位は血小板の凝集、血栓の形成を促進する場所となるであろうと考えている。

一方、最近著者ら (1977)⁴⁰⁾は腹部大動脈モデルを用いた生理的範囲のレイノルズ数における流れを可視

化実験により解析した。その結果、腹部大動脈内の流れは Pinchak と Ostrach³³⁾によって示された各分枝口での vortex-sink flow の形成で複雑なパターンとなっていることを明らかにした。

図5は大動脈モデル内に形成される基本的な渦のパターンを示している。管断面内の a, b, c, d の各位置から注入された色素は、それぞれの渦を形成して各分枝管へ吸い込まれる。腹腔動脈と上腸間膜動脈からの吸い込みによって、腹部大動脈後壁には流れの剝離が生じ、左・右の腎動脈口を連ねる渦管との間に淀んだ領域が形成される。また、分枝の角には流れの剝離は認められなかった。この事実は Brech と Bellhouse (1973)²⁷⁾の分枝管の成績と対応している。若干の実験を拍動流で行なったが、基本的なパターンに変化は認められなかった。しかし、各分枝外側に狭窄管で発生する渦(後述)と似たものが拍動毎に発現することが認められた。

図6は腹部大動脈モデルを正中線に沿って切断・切開したときの内腔面上の流れをあらわしている。T₁の領域は壁近くを流れてきた流体が全て腹腔動脈へ流入していることを示す。T₂は剝離領域であるが、この内部においても腹腔、上腸間膜動脈へ吸い込まれるゆるい流れがある。腹腔、上腸間膜動脈末梢側では図5で、a, bの色素流が示した渦へ、主流からの巻き込みがあり、図のような流れが形成されている。同様の流れは腎動脈分枝口を結ぶ領域でも生じている。渦によって誘起されるこのような流れは比較的高い壁ずり応力を生じているものと思われる。特に腹部大動脈における分枝部では、中枢側で脂質沈着の頻度が高いと報告されているが⁴⁷⁾、その部は流線の集中するところとなっていた。また、この部には拍動流のとき、限

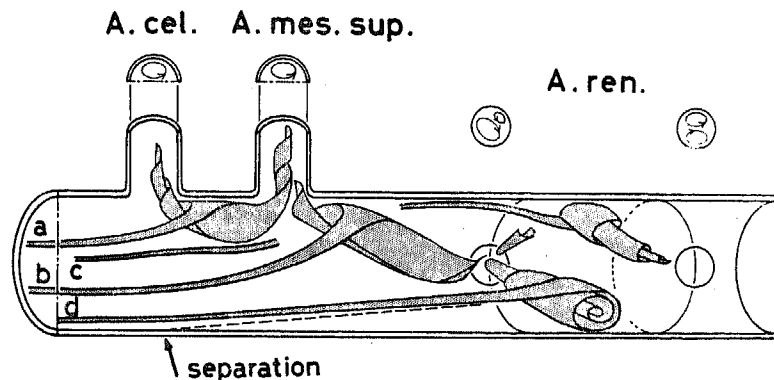


図 5 腹部大動脈内渦流の基本的パターン

A. cel. A. mes. sup. A. ren.

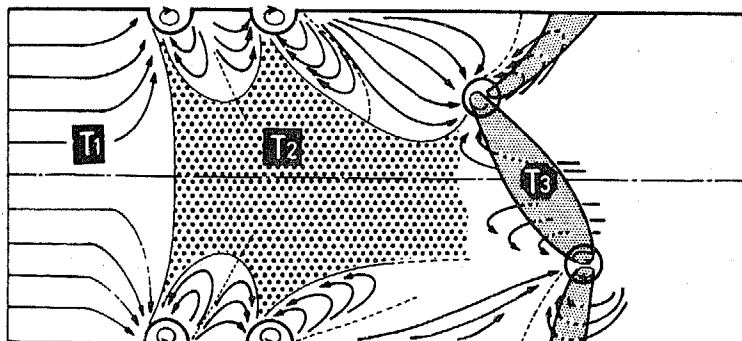


図 6 腹部大動脈内腔面上の流れ

局性の渦の形成・崩壊がみとめられた。

アテローム性硬化症は腎動脈起始部から総腸骨動脈分岐部にかけてもっとも高度であり、しかも大動脈瘤もこの部に好発するといわれる⁴⁸⁾。実験の結果によれば、この部は、左・右腎動脈に連なる渦管が腹部大動脈内の流れに対して内腔狭窄をもつと同じ効果を与えると同時に、特に前壁の渦自体の吐き出しと崩壊によって乱流状態となっていることが明らかにされた。このような高い周波数成分をもつ流れの攪乱は動脈壁の構造破壊をもたらすと考えられている⁴⁹⁾。

D. 狭窄管内の流れ

図7は軸対称狭窄管内の定常流のパターンを示す⁵⁰⁾。比較的大きいレイノルズ数のとき、流れは最大縮部やや下流で剝離をおこし、静的な剝離域を形成するが、剝離域内および主流ともに層流である(図7上半)。剝離域は狭窄度が強い程下流に長く、 Re を高

くしていくと Rec までは下流に伸びてゆく。Young と Tsai (1973)³⁸⁾はこの剝離域の大きさを詳しく実験的に調べている。 Rec を越えると剝離域は不安定になり、剝離域内において渦度の集中による渦の発生がおこり、繰り返し下流に吐き出されるようになる。吐き出された渦は直ちに崩壊し、狭窄下流の流れは乱れたものとなる。狭窄下流の流れがこうした乱流に遷移する Rec は狭窄度が強い程低い(図7下半)。Lee と Fung (1970)³⁶⁾は壁ずり応力分布を $Re=25$ の場合について数値計算により求め、最大壁ずり応力は狭窄の最大縮部よりやや上流側でおこることを示した。また、渦吐き出しの周波数 (f) の測定が著者らによって行なわれた。その結果、mild stenosis の場合、ストローハル数 $St=fd/\bar{U}_{orf}$ は 0.50 であることが明らかにされた。ここに、 d は最大縮部の直径、 \bar{U}_{orf} は最大縮部での断面平均速度である。ストローハル数は

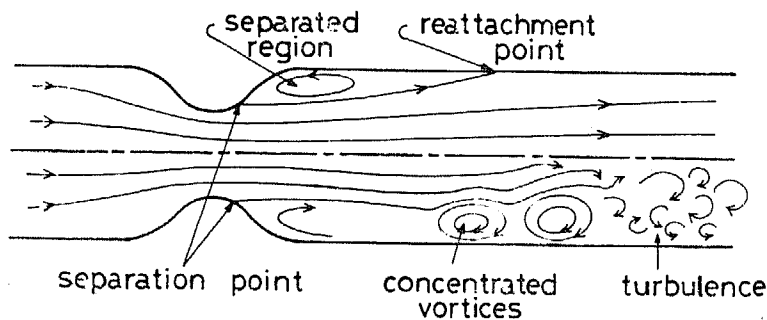


図 7 軸対称狭窄管内の流れパターン
 上半：低いレイノルズ数のとき
 下半：高いレイノルズ数のとき

狭窄下流に繰り返し形成・吐き出される渦の大きさ、すなわち波長を評価するのに利用されるものである。今、渦が吐き出されていく速度を \bar{U}_{orf} とすれば渦の大きさは $\lambda = \bar{U}_{orf}/f = d/St$ となる。従って mild stenosis では渦の大きさは最大縮部の直径の二倍となっている。またストローハル数は狭窄下流に生ずる攪乱の周波数を見積るのにも利用される。

血管内腔の狭窄性の変化は、必ずしも軸対称性であるとは限らない。図8に非軸対称狭窄管内の代表的な流れを示す⁵⁰⁾。ある Re 以上では狭窄下流の流れは乱れるが、 Rec 以下のときの流れパターンは図に示されるように軸対称狭窄管に比較してずっと複雑である。壁に接して流れてきた流体は突起前方で二手に分かれ、突起側方を管壁に沿って流れ突起背後に巻き込む。壁からやや離れたところの流体は突起直前で反転し渦巻きながら突起側方を下流に流れる。これは馬蹄形渦と呼ばれるもので、突起直前の管壁に強い洗堀効果をもっている。中心軸付近と壁近傍の境界の流体は突起に突きあたり、突起面上を流れ、突起面やや下流で剥離をおこす。そして、突起背後には淀んだ剥離域が形成される。 Rec 以上では剥離域は周期的な動揺を示し、狭窄下流の流れは乱れたものとなっている。この剥離域の大きさは Young と Tsai³⁸⁾ および著者³⁾ らによって調べられた。

狭窄管内の定常流に共通なことは狭窄下流に淀んだ剥離域が形成され、 Rec 以上では剥離域からの渦の吐

き出しによって狭窄下流に乱流域が形成されることである。一方、血流の特徴として第一にその拍動性があげられるが、狭窄管内流に対して拍動性は剥離域を強い渦度をもった渦輪に変え、拍動毎に渦輪は下流に吐き出されていることが著者らによって示された³⁾。ここでは流れのパラメータが $Re=500$, $\alpha=23$, $\beta=1$ の場合の流れパターンを示す。

図9は開口比0.52の軸対称狭窄管を通過する拍動流の一周期の流れパターンの変化を示している⁵¹⁾。図下の正弦波は断面平均速度を示している。断面平均速度がピークに達するときには、まだ顕著な剥離は認められない(写真4)が、減速期(写真5, 6, 1)に流れの剥離に伴う剥離渦の肥大成長が著しく最小速度のときに渦はもっとも大きくなっている。このモデルでは狭窄下流に強い乱流の発生はまだ認められない。しかし、さらに狭窄度を強くするか、 Re を高くしてやると狭窄下流に局所的な強い乱流の発生することが明らかにされている。

図10は開口比0.50の非軸対称性の狭窄管を過ぎる拍動流一周期の流れパターンを示している⁵¹⁾。非軸対称狭窄管においても、狭窄背後の剥離域は定常流のようにもはや淀んだ領域ではなく、拍動毎に突起背後への主流の巻き込みが激しく強い渦流となっている。また減速期(写真1, 2, 6)に突起に対向する上壁面においても、剥離現象のおこっていることが示されている。同様の結果を、川口と浜野(1976)⁴¹⁾は、堰を過

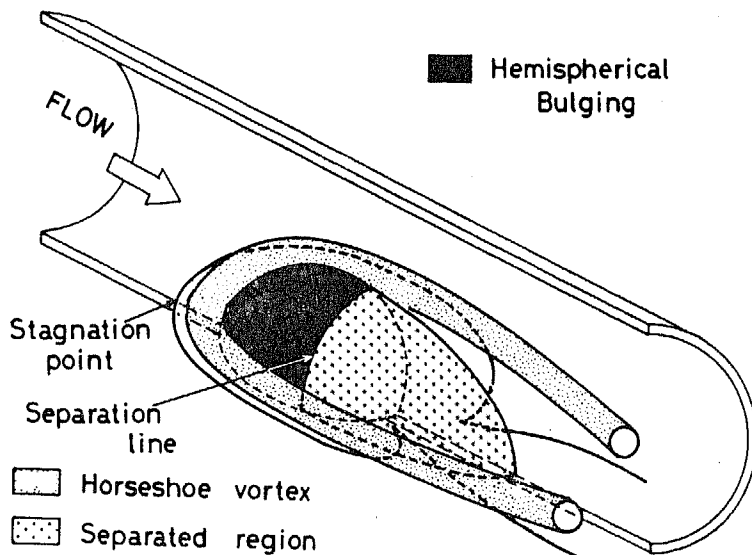


図 8 非軸対称狭窄管内の流れパターン

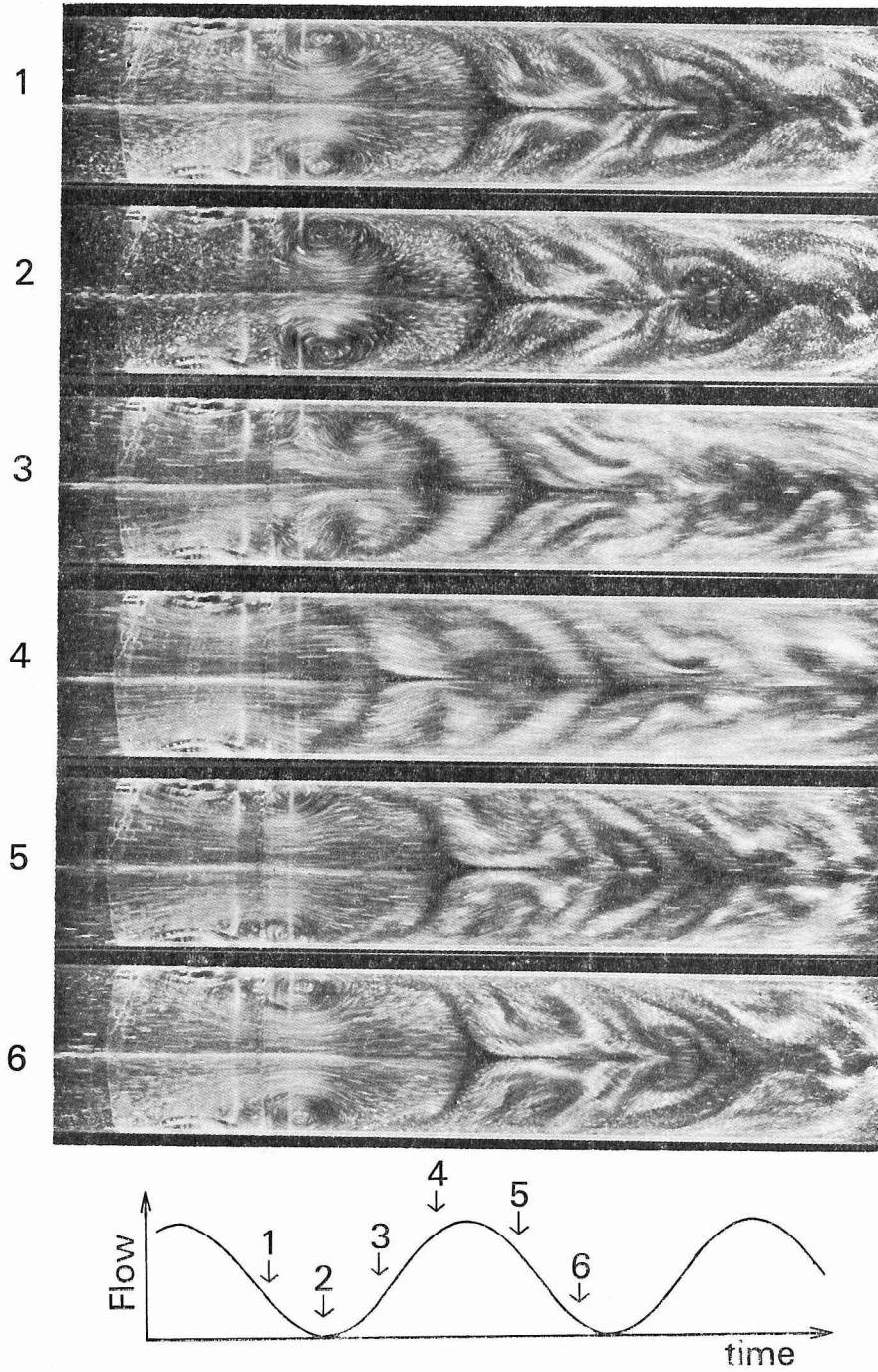


図 9 軸対称狭窄管 (開口比 0.52) 内の拍動流
 $\bar{Re}=500, \beta=1.0, \alpha=23$

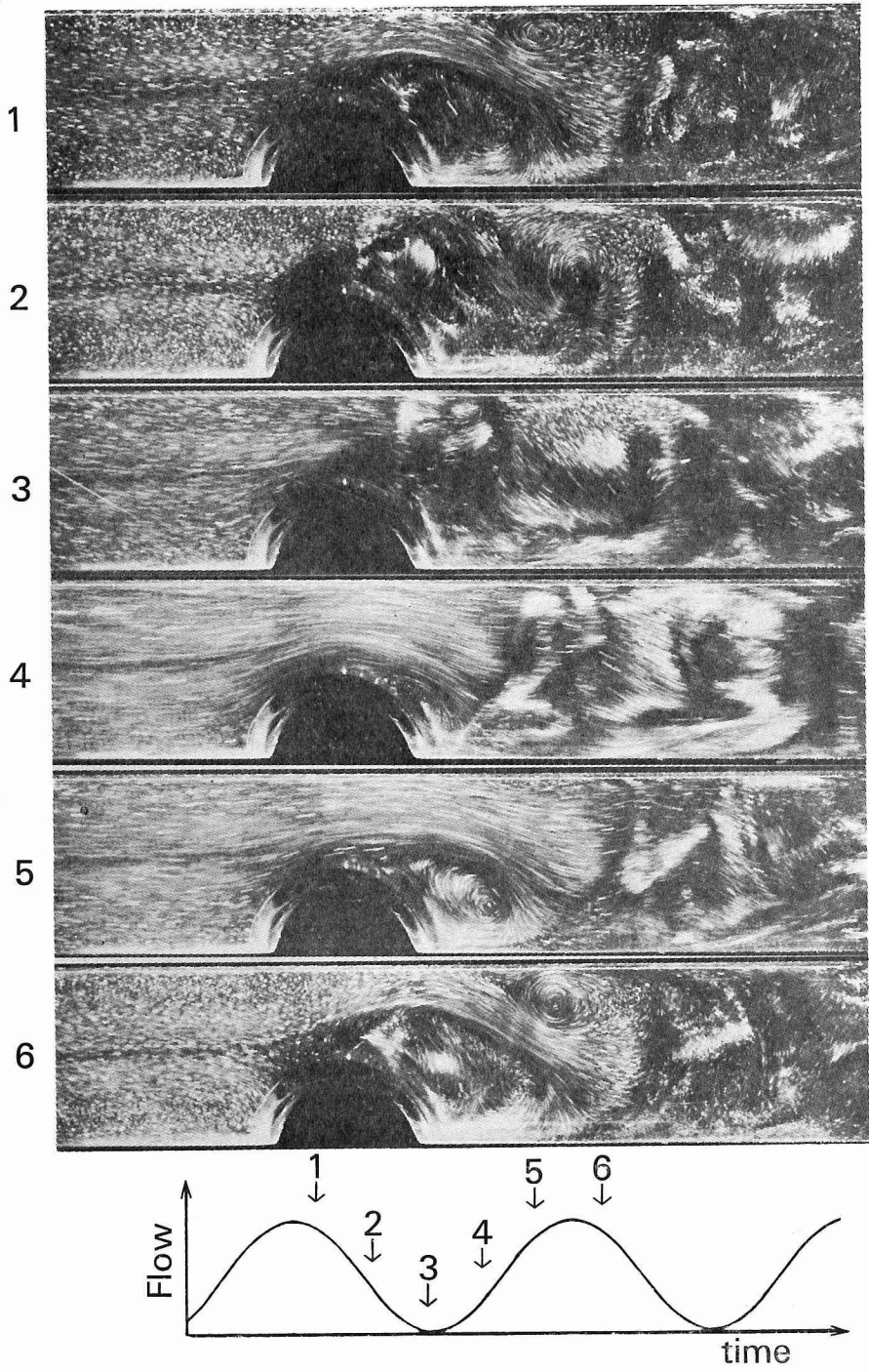


図10 非軸対称狭窄管（開口比0.50）内の拍動流
 $\bar{Re}=500, \beta=1.0, \alpha=23$

きる二次元拍動流の数値解析により与えている。また、壁ずり応力分布をも調べ、再付着点で壁ずり応力値の変動がもっとも高くなることを示した。

Ⅵ. おわりに

以上、動脈硬化に関する血行力学的研究を述べた。各stageの研究の深まりが一層要求されることはもちろんのこととして、stage 相互の結びつきとその意味が明確にされることが今後の課題となっているように思われる。血流動態の解析だけを取り挙げて、そこには非常に多くの困難さがつきまとって、より高度の流体力学的解析手法が要求されてきている。最近、Lutzら (Circulat. Res., 41:391-399, 1977) は腹部大動脈の鋳型を用いて、電気化学的方法により壁ずり応力の測定を試みているが、これなどはその一例として評価されよう。

動脈硬化の問題は、血管内血流の詳細な解析を要求することによって、医学における物理および工学的研究の必要性を鮮明なものにしているように思われる。こうした学際的研究が今後益々発展することを願って稿を終る。

最後に、内容がやや羅列的になってしまったことをお許し願いたい。

文 献

- 1) Lighthill, M. J.: Physiological fluid dynamics. A survey. *J. Fluid Mech.*, 52: 457-497, 1972
- 2) McDonald: *Blood Flow in Arteries*. Edward Arnold Publishers Ltd. 1st. ed. 1960. 2nd ed. 1974
- 3) Azuma, T. and Fukushima, T.: Flow patterns in stenotic blood vessel models. *Biorheology*, 13: 337-355, 1976
- 4) Gessner, F. B.: Hemodynamic theories of atherogenesis. *Circulat. Res.*, 33: 259-266, 1973
- 5) Stehbens, W. E.: The Role of hemodynamics in the pathogenesis of atherosclerosis. *Prog. in Cardiovasc. Disease*, 18: 89-103, 1975
- 6) Caro, C. G., Fitz-Gerald, J. M. and Schroter, R. C.: Arteroma and arterial wall shear: Observation, correlation and proposal for a shear dependent mass transfer mechanism for atherogenesis. *Proc. Roy. Soc. Lond. [Biol]*, 117: 109-159, 1971
- 7) Caro, C. G. and Nerem, R. M.: Transport of ¹⁴C-4-cholesterol between serum and wall in the perfused dog common carotid artery. *Circulat. Res.*, 32: 187-205, 1973
- 8) Fry, D. L.: Responses of the arterial wall to certain physical factors. In *Atherogenesis: Initiating Factors*, Ciba Foundation Symposium, Vol. 12, pp. 93-125. Associated Scientific Publishers, Amsterdam, 1973
- 9) Fry, D. L.: Certain histological and chemical responses of vascular interface to acutely induced mechanical stress in the aorta of the dog. *Circulat. Res.*, 24: 93-108, 1969
- 10) Siflinger, A., Parker, K. and Caro, C. G.: Uptake of ¹²⁵I-albumin by the endothelial surface of the isolated dog common carotid artery: effect of certain physical factors and metabolic inhibitors. *Cardiovasc. Res.*, 9: 478-489, 1975
- 11) Nerem, R. M., Mosberg, A. T. and Schwerin, W. D.: Transendothelial transport of ¹³¹I-albumin. *Biorheology*, 13: 71-77, 1976
- 12) Fry, D. L.: Acute vascular endothelial changes associated with increased blood velocity gradients. *Circulat. Res.*, 22: 165-197, 1968
- 13) Caro, C. G.: Mechanical factors in atherogenesis. In *Cardiovascular Flow Dynamics and Measurements*, edited by N. H. C. Hwang and N. A. Norman, University Park Press Baltimore, 1977
- 14) Oka, S.: Hemorheologic aspects of atherogenesis and microcirculation. *Proc. X. Intern. Cong. Angiol. (Tokyo)*, pp. 24-27, 1976
- 15) 岡 小天: アテロームの生成に及ぼす壁ずり応力の影響. *脈管学*, 17: 441-444, 1977
- 16) Caro, C. G.: Transport of material between blood and wall in arteries. In *Atherogenesis: Initiating Factors*, Ciba Foundation Symposium, Vol. 12, pp. 127-164. Associated Scientific Publishers, Amsterdam, 1973
- 17) Yellin, E. L.: Laminar-turbulent transition process in pulsatile flow. *Circulat. Res.*, 19:

- 791-804, 1966
- 18) Sarkaya, T. : Experimental determination of the critical Reynolds number for pulsating Poiseuille flow. *J. Basic Eng.*, 88 : 589-597, 1966
 - 19) Stehbens, W. E. : Turbulence of blood flow in the vascular system of man. In *Flow Properties of Blood and Other Biological System.* edited by A. L. Copley and G. Stainsby, pp.137-144, 1960
 - 20) Ling, S. C., Atabek, H. B., Fry, D. L., Patel, D. J. and Janicki, J. S. : Application of heat-film velocity and shear probes to hemodynamic studies. *Circulat. Res.*, 23 : 789-801, 1968
 - 21) Schultz, D. L., Tunstall-Pedoe, D. S., Lee, G. de J., Gunning, A. J. and Bellhouse, B. J. : Velocity distribution and transition in the arterial system. In *CIBA Foundation Symposium on Circulatory and Respiratory Mass Transport*, London, pp.172-199, edited by G. E. Wolstenholme and J. Knight. 1969
 - 22) Seed, W. A. and Wood, N. B. : Development and evaluation of a hot-film velocity probe for cardiovascular studies. *Cardiovasc. Res.*, 4 : 253-263, 1970
 - 23) Falsetti, M. L., Kiser, K. M., Francis, G. P. and Belmore, E. R. : Sequential velocity developments in the ascending and descending aorta of the dog. *Circulat. Res.*, 31 : 328-338, 1972
 - 24) Nerem, R. M., Seed, W. A. and Wood, N. B. : An experimental study of the velocity distribution and transition to turbulence in the aorta. *J. Fluid Mech.*, 52 : 137-160, 1972
 - 25) Nerem, R. M., Rumberger, J. A. Jr., Gross, D. R., Hamlin, R. M. and Geiger, G. L. : Hot-film anemometer velocity measurements of arterial blood flow in horses. *Circulat. Res.*, 34 : 193-203, 1974
 - 26) Ferguson, G. G. and Roach, M. R. : Flow condition at bifurcations as determined in glass models, with reference to the focal distribution of vascular lesions. In *Cardiovascular Fluid Dynamics*, Vol. 2., edited by D. H. Bergel. Academic Press London and New York, pp.141-156, 1972
 - 27) Brech, R. and Bellhouse, B. J. : Flow in a branching vessels. *Cardiovasc. Res.*, 7 : 593-600, 1973
 - 28) Friedman, M. H., O'Brien, V. and Ehrlich, L. W. : Calculations of pulsatile flow through a branch ; implications for the hemodynamics of atherosclerosis. *Circulat. Res.*, 36 : 277-285, 1975
 - 29) Friedman, M. H. and Ehrlich, L. W. : Effect of spatial variations in shear on diffusion at the wall of an arterial branch. *Circulat. Res.*, 37 : 446-454, 1975
 - 30) Kandarpa, K. and Davids, N. : Analysis of the fluid dynamic effects on atherosclerosis at branching sites. *J. Biomechanics*, 9 : 735-741, 1976
 - 31) Fernandez, R. C., De Witt, K. J. and Botwin, M. R. : Pulsatile flow through a bifurcation with applications to arterial disease. *J. Biomechanics*, 9 : 575-580, 1976
 - 32) O'Brien, V., Ehrlich, L. W. and Friedman, M. H. : Unsteady flow in a branch. *J. Fluid. Mech.*, 75 : 315-336, 1976
 - 33) Pinchak, A. C. and Ostrach, S. : Blood flow in branching vessels. *J. Appl. Physiol.*, 41 : 646-658, 1976
 - 34) Rodkiewicz, C. W. : Localization of early atherosclerotic lesions in the aortic arch in the light of fluid flow. *J. Biomechanics*, 8 : 149-156, 1976
 - 35) Roth, A. C., Young, D. F. and Cholvin, N. R. : Effect of collateral and peripheral resistance on blood flow through arterial stenoses. *J. Biomechanics*, 9 : 367-375, 1976
 - 36) Lee, J. S. and Fung, Y. C. : Flow in locally constricted tubes at low Reynolds numbers. *J. Appl. Mech.*, 37 : 9-16, 1970
 - 37) Forrester, J. H. and Young, D. F. : Flow through a converging-diverging tube and its implications in occlusive vascular dis-

動脈硬化の成因

- ease. *J. Biomechanics*, 3 : 297-316, 1970
- 38) Young, D. F. and Tasi, F. Y. : Flow characteristics in models of arterial stenoses-I, II. *J. Biomechanics*, 6 : 395-410, 547-559, 1973
- 39) Cheng, L. C., Robertson, J. M. and Clark, M. E. : Calculation of plane pulsatile flow past wall obstacles. *Computer and Fluids*, 2 : 363-380, 1974
- 40) Coder, D. W. and Buckley, F. T. Jr. : Implicit solutions of the unsteady Navier-Stokes equation for laminar flow through an orifice within a pipe. *Computer and Fluids*, 2 : 295-315, 1974
- 41) 川口光年, 浜野明子 : 堰を過ぎる二次元拍動流. 宇宙航行の力学シンポジウム (東大・宇宙研), pp. 94-98, 1976
- 42) Daly, B. J. : A numerical study of pulsatile flow through stenosed canine femoral arteries. *J. Biomechanics*, 9 : 465-475, 1976
- 43) Stehbens W. E. : Flow disturbances in glass models of aneurysms at low Reynolds numbers. *Quart. J. Exp. Physiol.*, 59 : 167-174, 1974
- 44) Matsunobu, Y. and Arakawa, M. : Model experiment on the post-stenotic dilation in blood vessel models. *Biorheology*, 11 : 457-464, 1974
- 45) Giddens, D. P., Mabon, R. F. and Cassanova, R. A. : Measurements of disordered flows distal to subtotal vascular stenoses in the thoracic aortas of dogs. *Circulat. Res.*, 39 : 113-119, 1976
- 46) 福嶋孝義 : 血流の攪乱と動脈硬化. シンポジウム II. 動脈硬化のバイオメカニクス. *脈管学*, 17 : 784-785, 1977
- 47) 土器国光 : 小児ならびに若年者の大動脈における脂質沈着に関する病理学的研究. *福岡医誌*, 61 : 414-430, 1970
- 48) 小沢利男 : 大動脈瘤の臨床と病理. 「動脈硬化のすべて」. 村上元孝, 亀山正邦編. pp. 178-185. 南江堂, 1975
- 49) Roach, M. R. : Post-stenotic dilation in arteries. In *Cardiovascular Fluid Dynamics*, Vol. 2, pp. 111-139, edited by D. H. Bergel. Academic Press, 1972
- 50) Azuma, T. and Fukushima, T. : Disturbance of blood flow as a factor of thrombus formation. *Thromb. Res.*, 8 (Suppl. II) : 375-380, 1976
- 51) 福嶋孝義 : 局在性血管傷害の病態生理 - 流体力学的モデルによる考察 -. *心臓*, 10 : 108-119, 1978

(53. 6. 6 受稿)