

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10440

研究課題名(和文)CFDを用いた血管内塞栓物質の血管内動態シミュレーションと新規デザイン開発

研究課題名(英文)Simulation of intravascular embolic agent by Computational fluid dynamics (CFD) and invention of new design

研究代表者

馬場 康貴 (Baba, Yasutaka)

広島大学・医系科学研究科(医)・准教授

研究者番号：00315409

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：コンピュータ上で原発性肝細胞癌の血行動態のモデル(仮想肝細胞癌モデル)を作成し、ビーズによる血管塞栓術のコンピュータシミュレーションを行い、ビーズがどのように肝細胞癌に分布するかについて検討しました。結果においてビーズは血液より密度が低く、肝動脈の3次元解剖においては仰臥位の状態ではより腹側にビーズが分布することを確認しました。通常は腫瘍血管に近い場所からビーズを注入するので腫瘍内分布しますが、腫瘍血管が背側にある場合で中枢側からビーズを注入した場合にはビーズが非腫瘍血管に分布する可能性が示唆され注意が必要と思われました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦における肝細胞癌に対する治療方法として肝動脈塞栓療法は最も行われている。臨床において注目されている塞栓物質である球状高吸収性ポリマー(ビーズ)があるが、血管内の挙動に関しては視覚的確認が困難である。よって、非癌部へのビーズの流入を十分確認できなく治療を行わざるを得ないのが実状である。今回の研究を通してビーズの挙動をCFDにて確認することができ、なおかつ重力方向に配慮が必要であることが浮き彫りになった。腫瘍血管内までカテーテルを進めれば事前の予想通りにビーズは腫瘍内に分布することが期待できるが、腫瘍が背側に位置する場合等にはビーズを注入するポイントが重要であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：In view of featuring embolic agent, spherical absorbable polymer (Beads) is available now, however, it is difficult to recognize visually the intravascular movement. We have investigated and invented the CFD (Computational Fluid Dynamics) model, which could be modified to this research field. Therefore, we aimed to investigate how the intravascular beads distributing to the HCC by simulating the situation of injecting beads to feeding vessels same as actual treatment way. We found out the density of beads was lower than that of blood. Therefore, the beads tend to move into vertical direction in the supine position. However, direct injecting beads into the feeding vessels to HCC, the beads seem to distribute tumor itself. Otherwise, the beads tend to distribute non-HCC area if the HCC locate the dorsal position. Therefore, we must pay attention to the gravity direction when we treat HCC with beads.

研究分野：Interventional Radiology

キーワード：肝細胞癌 血管塞栓術 CFD ビーズ

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

血管塞栓術は、マイクロカテーテルという細径チューブを病変部の直近部の血管まで進め、同部より血管を閉塞する材料(塞栓物質)を注入し血流を遮断する治療である。本治療は、血流が豊富な腫瘍(肝癌、腎臓など) 異常な血管が過剰に増生する血管形成異常などの治療において外科手術と同等以上の治療効果が証明されており、現在の医療の中で重要な位置を占めている。塞栓物質としては、現在、ゼラチンスポンジ細片・シアノアクリレート系薬剤(アロンفالファ)などが多用されているが、最近、球状の高吸収性ポリマーが塞栓物質として注目されており、これはその形状からBead(ビーズ)と呼称されている。ビーズは、血管内で一定サイズの球となることから一定の径の血管を選択的に塞栓できる、合成樹脂であることから阻血効果が半永久的に持続する、抗癌剤を含浸できる等の優れた特徴有している。このため、ビーズは、一昨年の健康保険の適応が認可された直後より、臨床の場に急速に普及しつつある。ビーズの物理化学的特性はほぼ判明しているが、その一方で生体内でのビーズの挙動は十分解明されていない。例えば、現時点でのビーズの問題点として、( )血管内でビーズが凝集し意図しない血管に迷入することがある、( ) 血圧・脈波・血液粘度等の生体内のパラメータがビーズの血管内分布にどのような影響を与えるか不明、( ) 抗癌剤をビーズに含浸させた場合、生体内ではどの程度の時間で抗癌剤が徐放されるか不明、等の問題点が指摘されている。

### 2. 研究の目的

申請者が開発してきたCFDモデルの手法を応用して、コンピュータ上で原発性肝細胞癌の血行動態のモデル(仮想肝細胞癌モデル)を作成する。その上で、現在、臨床において注目されている塞栓物質である球状高吸収性ポリマー(ビーズ)による血管塞栓術のコンピュータシミュレーションを行い、ビーズがどのように肝細胞癌に分布し、さらに抗がん剤がどのようにビーズから徐放されるかについて検討する。さらに、個々の患者において、本手法によって血管塞栓術の治療効果や治療後の予後が予測できないか検討を行う。

### 3. 研究の方法

#### ・CFDによる肝細胞癌の血行動態モデルの確立

当院における倫理委員会(後ろ向き研究)にて認可を得た後、過去に当院にて行われた原発性肝細胞癌あるいは多血性肝腫瘍の患者のCT, MRI, 血管造影の検査データをもとにデータベース化を行う。併せて、患者情報として、Performance status; PS, 年齢、性、背景肝(ウイルス、アルコール、脂肪肝炎)、肝機能、Tumor staging (Child-Pugh score: CPS, Barcelona Clinical Liver Score: BCLS), 腎機能、凝固系、腫瘍マーカー等)をデータベースに盛り込み、上記のCFD model とのデータベース統合化を行う。

#### ・肝細胞癌の血行動態モデルにおけるビーズの挙動についてのシミュレーションによる検討

上記にて作成された仮想肝細胞癌モデルを基に、仮想血管内における正常肝動脈あるいは腫瘍血管の中でのビーズの挙動をシミュレーションする。ビーズの大きさ、形態、抗がん剤の含浸などの違いによることで仮想血管モデルでの凝集・再分布の違いが生じることが予想され、本研究の結果にて適切なビーズ選択、適切な注入部位、適切な注入スピードに関する知見が得られると予想している。さらに、ビーズの形状、膨張させることの可否等の基本的形状・挙動を再検討し、それを元に理想的なビーズの形状を探索する。

#### ・個々の肝癌患者に対して上記モデルを適応し、塞栓術実施後の初期治療効果が予測の検証

個々の原発性肝細胞癌の症例において、事前に得られた画像データを基に仮想肝細胞癌モデルを作成し、ビーズを用いた治療を仮想肝細胞癌モデル上で行う。仮想肝細胞癌モデル上のシミュレーションと比較対比を行い治療転帰の予測を行えるかを検証する。

### 4. 研究成果

肝細胞癌に対する治療法の一つとして腫瘍の栄養血管に塞栓物質をカテーテルから行う動脈塞栓術がある。臨床において注目されている塞栓物質である球状高吸収性ポリマー(ビーズ)があるが、血管内の挙動に関しては視覚的確認が困難である。なぜならば、ビーズは放射線透過性が高く透視でビーズを注入する際にはカテーテル先端から肝細胞癌に至る栄養血管を介したビーズの挙動が目視で確認することができないからである。申請者が開発してきたCFD(Computational Fluid Dynamics)モデルの手法を応用して、コンピュータ上で原発性肝細胞癌の血行動態のモデル(仮想肝細胞癌モデル)を作成し、ビーズによる血管塞栓術のコンピュータシミュレーションを行い、ビーズがどのように肝細胞癌に分布するかについて検討した。モデル作成としてthin slice CT(computed tomography)からwork stationを介してSTL画像を取得し次のMesh作成がやや困難であった。理由としては腫瘍血管と通常の肝動脈が同じ造影血管として描出されることから分離されないため、先行研究が殆どないために手探り状態であった

が、トリミングを行うことで画像修正から両者の分離を行い血管モデル作成することが可能となった。今後は STL 取得から mesh 作成に至るまでのプロセスを pipeline にて作成することが出来ないかを検討する予定である。mesh 作成の後にはアルゴリズムの検討であったが、様々な検討を行った結果として混相(ラグランジュ相)・非定常・分離型流れ・層流・陰解法非定常解析・重力・3次元を用いて解析することとなった。この中で問題となったのが混相とビーズの重力であった。混相は血液の流れにビーズが浮かんでいるイメージ(川を下るボートに乗った人から見た視点のイメージ)である。血液とビーズを液体と固形の二つの異なる相と見立てて解析を行う訳であるが、固形であるビーズ同士の衝突と反発はラグランジュ解析で行うことが出来ないことが判明し、今後の検討が必要と思われる。重力に関しては基本的には密度測定が重要となる。血液は 1056kg/m<sup>3</sup> が一般的に採用されているが、ビーズの密度は測定された過去のデータがなく理論値として計算測定を行った。ビーズはバイアルに充填されており緩衝液と一緒に封入されている。ビーズ径は 50~300 μm と幅広く、各径のバイアルに応じて封入されるビーズの個数も数千から数十万と幅が広いのが解析を行う際に難点であった。結果は、実臨床で比較的多用される 50~100 μ 径と 100~300 μ 径の 2 種類で計算を行うと 50~100 μ 径では 837kg/m<sup>3</sup>、100~300 μ 径では 359kg/m<sup>3</sup> であった。このように密度で幅があることが予想外であったが、血液の 1056kg/m<sup>3</sup> と比較すると低い密度であり基本的には血管内ではビーズは浮遊する傾向が予測された。あくまでも理論値ではあるが、従来血管モデルを使ったファントム実験で報告されてきたビーズは比重が高くより沈む傾向にあるという定説とは真逆の結果が得られた。あくまでも理論値の結果であるが validation を得るために血管モデルあるいは動物実験モデルとの比較対比が必要と思われた。ビーズの注入速度は非常に重要な因子である。我々の施設では通常 1V を平均 10 分程度にて注入が行われていたことから質量速度を決定した。ビーズの希釈濃度も非常に重要な臨床的問題である。ビーズは出来るだけ薄めて用いることで、ビーズの凝集集積とその後の再分布問題を解決できるとある。すなわちビーズが少ない個数で緩徐に腫瘍血管に流入することで上記の凝集集積を防ぐことが出来るのではという仮説である。通常使用方法より薄めた 40 倍、100 倍希釈にて仮想実験を行ってみた。結果は通常の希釈濃度と比較してカテーテルからビーズが注入される振る舞いには大きな違いは認めなかった。理由としては CFD の概念として質量速度が重要である。すなわち、速度あたりのビーズの個数×密度が質量速度となることから密度は一定で有ることからビーズの個数が希釈で少なくなることが予測されたが、結果は視覚的評価において大きな違いは認められなかった。理由としては質量速度以外の要素が考えられる。一つの可能性として粘稠度の要素が考えられる。すなわち血液とビーズの粘稠度の関連性や加えて使用する造影剤の粘稠度がカテーテル内の通過性にも関連すると思われる。カテーテル内腔は非常に細く手動で押しながら注入する訳であるが、ある程度の変形をしながらカテーテル内を通過していることが予想される。その場合にはヤング率などビーズの弾性を考慮した解析が今後必要になると思われる。造影剤使用を行うことに関するビーズの振る舞いの影響も併せて仮想実験を行った。前記の血管モデルを使ったファントム実験で報告されてきた“ビーズは比重が高くより沈む傾向にある”という従来の定説の原因の一つとして造影剤使用によるビーズへの関与、すなわち造影剤の密度が血液やビーズよりも比較的高いことから、ビーズを重力方向に落とし込む効果の可能性が考えられてきた。我々は通常使用される造影剤の密度と粘稠度をパラメータとして追加し、仮想実験として仮想血管造影と time density curve を測定した。結果は通常の手押しレベルの造影剤注入の速度レベルでは、カテーテルから出た瞬間に血液によって造影剤は速やかに希釈され、血管造影での濃度上昇効果は認められなかった。よって、造影剤を含有することによるビーズへの重力効果は理論上殆どないものと予想される。これらの結果から、従来の“ビーズは比重が高くより沈む傾向にある”という定説は、ビーズの密度の低さ、併用する造影剤の粘稠度、密度の関与の低さ、質量速度の 3 点からビーズがカテーテルから放出されてもより重力効果を受けてより背側に分布する可能性は比較的低い可能性を知見として得ることが出来た。最後に実臨床において実際に肝細胞癌に経カテーテル的動脈塞栓術が行われた症例における CFD 解析が行われて症例評価に移る。ビーズは血液より密度が低く、肝動脈の 3 次元的解剖においては仰臥位の状態ではより腹側にビーズが分布することを確認した。通常は腫瘍血管に近い場所からビーズを注入するので腫瘍内に分布する、腫瘍血管が背側にある場合で中枢側からビーズを注入した場合にはビーズが非腫瘍血管に分布する可能性が示唆され注意が必要と思われた。上記と同様にビーズの希釈割合や注入速度を変化させて simulation を行ったがビーズの分布等に変化は認められなかった。腫瘍血管内までカテーテルを進めることが出来れば事前の予想通りにビーズは腫瘍内に分布することが期待できるが、腫瘍が背側に位置する場合等にはビーズを注入するポイントが重要であることが示唆された。研究開始当初の予定としては CFD による肝細胞癌の血行動態モデルの確立として当院における倫理委員会(後ろ向き研究)にて認可を得た後、過去に当院にて行われた原発性肝細胞癌あるいは多血性肝腫瘍の患者の CT, MRI, 血管造影の検査データをもとにデータベース化を行う。肝細胞癌の血行動態モデルにおけるビーズの挙動についてのシミュレーションによる検討の 2 点は本研究以内に達成することが出来たが、ビーズの形状、膨張させることの可否等の基本的形状・挙動を再検討

し、それを元に理想的なビーズの形状を探索する 個々の肝癌患者に対して上記モデルを適応し、塞栓術実施後の初期治療効果が予測の検証の2点に関しては十分行うことが出来なかった。ビーズを膨張させることをsimulationさせることは現行のソフト解析では困難であり検証が困難であった。また、前向きに事前のCFDによる治療法探索を行い得られた結果から指摘治療部位からの治療を実際に行得予定であったが研究期間内に時間的制約にて行うことが出来なかった。今後の技術的開発や症例蓄積を元に改善・実行していく予定である。本研究のLimitationとしては現行のCFD解析では化学反応の評価が困難であったため、抗がん剤のビーズからの徐放性や抗腫瘍効果とビーズの分布に関する評価は施行できなかった。よって、今後はCFD解析と動物実験モデルとの比較対比による検証も併せて必要であると思われた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	粟井 和夫  (Awai Kazuo)  (30294573)	広島大学・医系科学研究科(医)・教授    (15401)	