

平成21年 5月25日現在

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2007～2008

課題番号：19700394

研究課題名(和文) 呼吸の動きを再現した気管支・肺胞内物質輸送シミュレーション

研究課題名(英文) Numerical simulation in small airways and alveolar models during rhythmical airway motion

研究代表者

世良 俊博 (SERA TOSHIHIRO)

独立行政法人理化学研究所・生体力学シミュレーションチーム・協力研究員

研究者番号：40373526

研究成果の概要：

従来、気道末梢部位での気流速度が小さいため、末梢部位での物質輸送は主に分子拡散によるものと考えられてきた。しかし、末梢気道の幾何形状は中枢気道とは大きく異なり、複雑に分岐を繰り返して、さらに呼吸に伴って大変形する。本研究では、高分解能CTを用いて末梢気道の動態解析を行い、さらに数値計算の手法によって生体内での末梢気道系の物質輸送について検討した。その結果、気道壁の変形によって、末梢気道内のガス・粒子輸送が促進されていることが分かった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,000,000	0	2,000,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,900,000	270,000	3,170,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学

キーワード：CT・細気管支・肺胞・気流シミュレーション・数値計算

1. 研究開始当初の背景

肺は呼吸によって大変形するため、気管支内の気流は変形による影響を大きく受けることが予測される。従来の気管支内の物質輸送に関する研究は、呼吸に伴う気管支の形状変化を無視した研究が大部分であり、気管支の末端に存在する肺胞部位では流れがほとんど存在せず、物質輸送のメカニズムは分子拡散と考えられてきた。しかし、ヒトの場合、機能的残気量が約2400mlに対し、一回換気量が約500ml、最大肺容量が約4800mlと肺

体積の変動が大きい。このことより明らかに気管支形状は呼吸に伴って大変形し、その結果末梢部位でもかくはんメカニズムが存在することが予測できる。近年、主に海外ではこのような気管支の壁変形するモデル内の物質輸送に注目した研究が盛んであり、それによると形状変形による複雑なミキシング効果があると報告されている。

一方、肺末梢部位の3次元形状およびその動態を取得することは非常に困難である。従来は末梢細気管支のような微細構造を観察

するためにはホルマリンなどの固定処理が不可欠だったため、同一気管支が変形する様子を計測することはできなかった。そのような状況に対し、我々のグループでは、我々は SPring-8 放射光を用いて生体軟組織用高分解能 3D-CT や動物が生きたまま撮影可能な in vivo-CT の開発を行っている。型放射光施設 SPring-8 の放射光は一般の X 線と比べてフラックスが高く、コントラスト分解能が高い。そのため、従来の可視化装置では観察できなかった気道末梢部位の可視化が可能となった。

2. 研究の目的

本研究では、大型放射光施設を利用した小動物用高分解能 in vivo-CT を利用して末梢細気管支の動態解析を行うと同時に、変形（膨張・収縮）を繰り返す末梢気道実形状モデル内の気流シミュレーションを行った。

3. 研究の方法

① 動態観察

実験試料には、健常マウスを用いた。マウスは、ネブタールで麻酔後、回転ステージ上に固定した。実験中は、1-2 % のイソフルランで麻酔状態を維持した。

実験は、SPring-8 医学イメージングビームライン BL20B2 で行った。図 1 に実験装置概略図を示す。偏向電磁石によって発生した放射光は分光器で単波長を選び出し、検出器には可視光変換型 CCD 検出器（蛍光体 P43, 厚さ 20・m, 1 ピクセル=5.8・m）を用いた。in vivo-CT の場合、スキャン中に生理的運動（心拍と呼吸）によるモーションアーチファクトをできるだけ軽減する必要がある。今回実験で用いた小動物の場合、1 分間に心拍が約 300 回以上、呼吸が約 90 回とヒトに比べてはるかに速い。動物の場合息を止めるなどの拘束条件には限界があるため、本研究では露光タイミングを生理的運動と同期させた。

撮影シーケンスを図 2 に示す。本実験での撮影は、呼吸圧と ECG 波形をモニターし、設定したタイミングで X 線シャッター、CCD の電子シャッターを開いて露光を行った。このようなシステムは、LabVIEW FPGA モジュール（日本ナショナルインスツルメンツ株式会社製）を用いて行った。撮影シーケンスを Fig. 2 に示す。基本的な撮影シーケンスは、連続的にサンプルステージは回転し、その間に心拍拡張期 & ターゲット呼吸圧になった時に露光が行われる。特に、呼吸圧 0 cmH₂O 以外の露光時には、ベンチレータを一時的に止めて短時間（約 200 ms）の息止めを行い、呼吸圧が一定時に撮影を行った。今回の実験では、最大呼吸圧を 15 cmH₂O と設定して、0 - 15 cmH₂O 間を 5 cmH₂O 間隔でデータを取得した。スキャン時間はすべて 15 分であり、

投影数は 1500 枚程度であった。

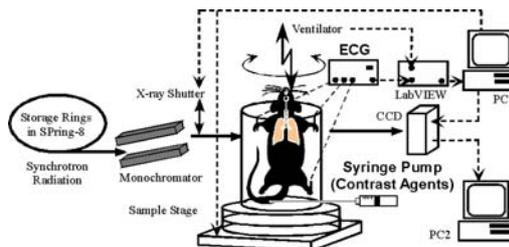


図 1 4D in vivo-CT 装置

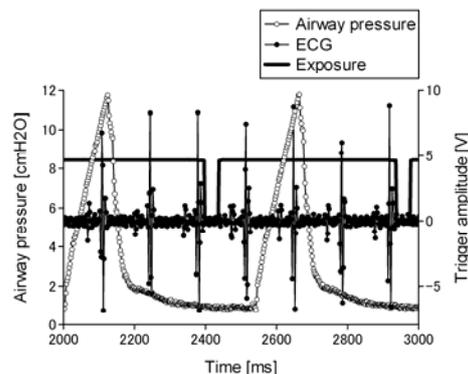


図 2 撮影シーケンス

② 肺胞観察

動物が生きた状態での肺胞の観察はモーションアーチファクトが大きく、現段階では成功しなかった。そのため、本研究では、肺胞の 3 次元観察を行った。特に、肺は胸郭内に保持されており、胸郭から摘出すると大気圧によって虚脱する。そのため、本研究では、摘出肺を用いない in situ の状態での撮影を試みた。

実験試料には、健常マウスを頸椎脱臼によって安楽死したサンプルを用いた。実験は、SPring-8 医学イメージングビームライン BL20B2 で行った。空間分解能は 1 ピクセル=5.8・m とした

③ 気流シミュレーション

本研究では、末梢細気管支モデルと肺胞モデルの 2 つを用いた。ヒト末梢気道の撮影を行うことは、放射線ダメージなどの問題があり困難であるため、本研究では、上記の小動物（ラット、マウス）の末梢気道の形状を用いた。また、モデルの変形は、気道壁が一様に変形を繰り返すと仮定し、移動境界問題として取り扱った。

得られた連続 CT 画像から閾値処理によってターゲットとしている気管支内部を抽出した。末梢細気管支ネットワークの形状は、モデル上部（口側）の気管支（直径 1.2 mm）から約 13 回分岐を繰り返す。その結果、モデル上部の流出入口が 1 箇所に対し、モデル

末端の流出入口は 42 箇所存在する。モデル末端（肺胞）の気管支直径は、最大で 528 \cdot m である。また、肺胞の形状は、流出入口が 1 つだけ存在し、その直径は 130 \cdot m である。

計算格子生成には、ICEM CFD を用い、壁近傍をプリズムメッシュ、内部をヘキサメッシュで計算格子を作成した。

作動流体は空気（密度 = 1.225 kg/m³、動粘性係数 = 1.461 $\times 10^{-5}$ m²/s）とし、非定常、非圧縮とした。基礎方程式は、連続の式と運動量保存式、および移流拡散方程式であり、数値解析には ANSYS CFX11.0 を用いた。末梢細気管支モデル内の気流シミュレーションでは、流体のパラメータはヒトの安静呼吸を想定し、モデル上部断面で最大レイノルズ数 $Re = 1.0 - 3.0$ 、周波数 0.25 Hz となるようにモデル末端部から各断面積比に応じた正弦波動的な流速を与え、モデル上部断面は圧力一定とした。また、ガス拡散は、空気で満たされているモデル内にモデル上部から酸素が流出入する場合を考え、初期条件は、モデル内の酸素のフラクシオンを 0、空気のフラクシオンを 1 とした。境界条件は、モデル上部断面の酸素のフラクシオンを 1、モデル末端の酸素フラクシオンを 0 とした。気管支壁の変形は移動境界問題として考慮し、モデルの体積の最大変化率 ($\cdot V$) が 0（壁が移動しない剛体モデル）と 0.5 となるように、モデル上部の流出入口の重心点を原点として気道壁を正弦波による一様な変形を与えた。肺胞モデル内の気流シミュレーションでは、肺胞壁が動くことによって流速が発生する場合を想定し、モデル流出入口の圧力を一定、気道壁にはモデルの体積の最大変化率 $\cdot V = 0.5$ となるように、流出入口の重心点を原点として気道壁を正弦波による一様な変形を与えた。

4. 研究成果

① 動態解析

本研究では、モーションアーチファクトを軽減するために、露光を心拍と呼吸位相と同期を行っている。全く同期を行わない場合は、モーションアーチファクトがひどく、胸部の内部構造は全くわからない。それに対し、心拍&呼吸同期を行った場合は、気道末梢部位を明瞭に可視化することができた。また、図 3 に動態観察結果を示す。直径 125 ミクロンの末梢気道の変形まで確認することができた。

次に、動態観察結果から気管支形状（直径）の変形について定量的な解析を行った。解析方法は、図 3 のような画像から気管支内腔領域を 3 次元領域拡張法によって抽出後、3 次元細線化処理を行い、気管支中点に最も近い細線ボクセルのユークリッド距離値を気管支の直径と定義した。気道圧が 0 cmH₂O 時に比べて、5 & 15 cmH₂O 時の直径の変化率 ($\cdot D_5$,

$\cdot D_{15}$) を算出したところ、直径 200 ミクロン程度の気管支の直径は約 1.5 - 2.0 倍増加し、また直径の小さい末梢部位の気管支ほど変化率が大きかった（図 5）。この結果は、気管末梢部位の変形が場所によって不均一であることを示唆しており、また更なる解析結果から呼吸に伴って非線形に変形していることが分かった。

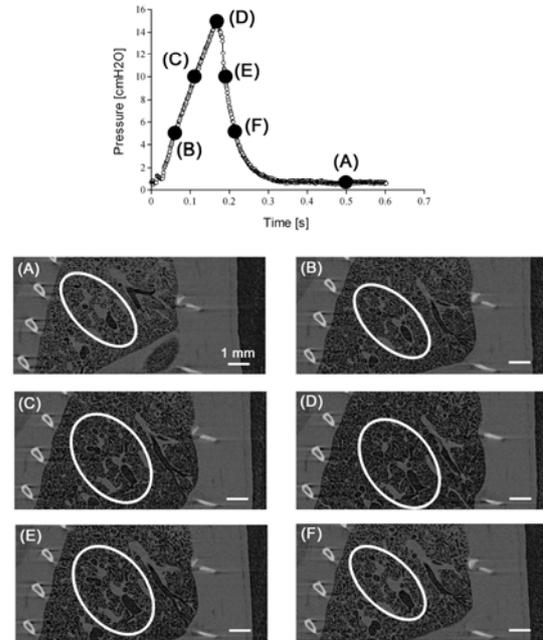


図 4 気管支の動態解析

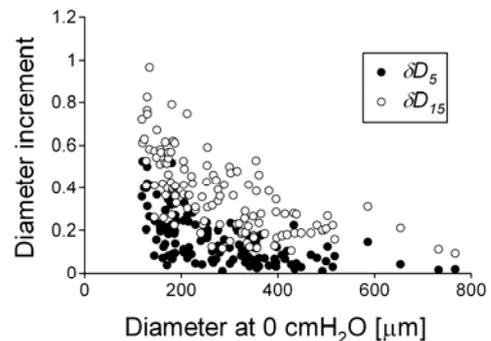


図 5 気管支の変形

② 肺胞の観察

図 6 に肺胞の 2 次元画像、図 7 に 3 次元立体構築画像を示す。肺胞壁だけでなく 2 次隔壁まで可視化できることが分かった。

③ 気流シミュレーション

図 8 に $Re = 1.0$ における $t/T = 0$ ($t = 0s$) - 1 ($t = 4s$) の間のモデル内平均酸素フラクシオンを示す。 $t/T = 0.5$ では変形モデルのボリュームが大きいため、末端部位まで酸素が末端まで輸送されず平均酸素濃度は低い。

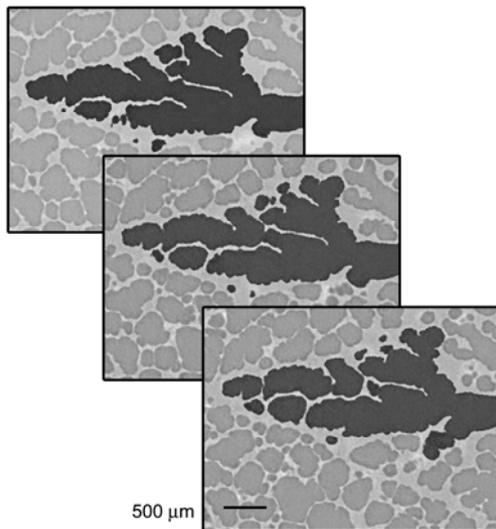


図6 肺胞部位の連続CT画像

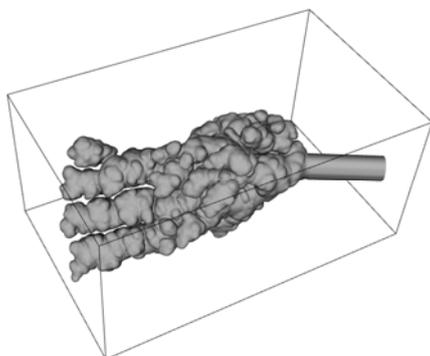


図7 肺胞部位の3次元モデル

しかし、1周期後の同じ体積になった時には、移動境界モデルの方が平均酸素フラクションは高い。この傾向は、 $Re = 3.0$ でも見られた。このように、気道内のガス拡散は、気道自体の体積変化による効果が非常に大きい。実際、粒子が流体によって分散の様子を調べると、移動境界モデルのほうが1周期後の分散の程度が大きいことが分かっている。図9に肺胞モデル内の粒子が分散の様子を示す。従来から肺胞部位での物質輸送は拡散が支配的であることが知られていたが、気道壁を膨張・収縮することによって発生する気流によって肺胞内に粒子が輸送されていることが分かった。また、 Re 数が非常に小さい（最大でも約0.01）にもかかわらず $t/T = 0$ で入り口部分に配置した粒子は、1周期後には非常に広い範囲に分散している。この理由として、モデル形状が複雑であるだけでなく、膨張時（吸気時）と収縮時（呼気時）の流れが異なることが考えられる。このことによって、粒子は1周期後に元の位置に戻らず、広範囲に分散すると考えられる。このシミュレーション結果は、気道末梢部位における粒子などの物質輸送に対して、気流の効果も非常に重要であることを示唆している。

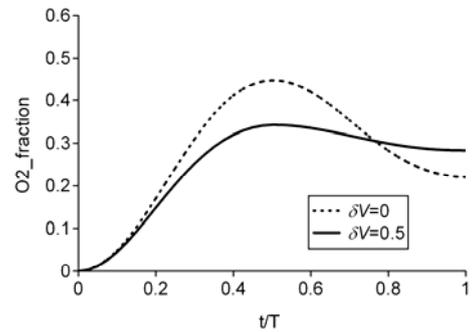


図8 気管支内の平均酸素フラクション

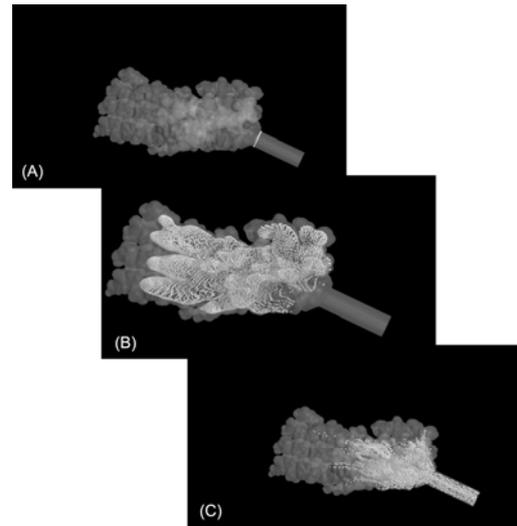


図9 肺胞内に粒子が分散する様子

呼吸器のイメージングでは、特に生きているサンプルを撮影する場合、循環器のように造影剤を用いることが非常に難しいので、ただ単に検出器の空間分解能をあげるだけでは末梢部位の可視化は難しい。我々は、高輝度放射光に注目して *in vivo*-CT イメージングを行っており、市販のマイクロCTよりも高コントラストな画像取得に成功している。今までに気道末梢部位の呼吸に伴う3次元変形に関する報告は全くなく、高分解能4D-CTによって得られる動態解析結果は、呼吸生理学の分野にも貢献できる。

本研究によって、末梢気道内の物質輸送には、気管支の自体の変形が重要であることがわかった。しかし、末梢気道内気流シミュレーションについては、まだまだ改良点が多い。特に、本文中にも述べたように、気管支の変形は、不均一・非線形であり、数式で表現することが難しい。現在、このような変形を数式で表現することなく画像から直接気流シミュレーションが行えるように、4Dデータを用いたモデリングおよびボクセルグリッドを用いた計算スキームを開発しており、生体内での末梢気道内の気流を再現する予定で

ある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計7件)

- ① Toshihiro SERA, Hideo YOKOTA, Kazuhiro FUJISAKI, Kazuaki FUKASAKU, Kentaro UESUGI, Naoto YAGI, Ryutarō HIMENO, In vivo-CT system with respiratory and cardiac gating using synchrotron radiation Conf SPIE Medical Imaging 6512, 0301-0309, 2007 (査読あり)
- ② Toshihiro SERA, Kentaro UESUGI, Ryutarō HIMENO, Naoto YAGI, Small airway changes in healthy and ovalbumin-treated mice during quasi-static lung inflation. Respiratory Physiology & Neurobiology. 156(3), 304-11, 2007 (査読あり)
- ③ Toshihiro SERA, Hideo YOKOTA, Kazuhiro FUJISAKI, Hiroyuki TACHIBANA, Kentaro UESUGI, Naoto YAGI, Ryutarō HIMENO, Development of high resolution 4D in vivo-CT for visualization of cardiac and respiratory deformations of small animals. Physics in Medicine and Biology 53(16), 4285-4301, 2008 (査読あり)
- ④ T SERA, K. UESUGI, N. YAGI, K. UMETANI, M. KOBATAKE, and S. IMAI, High-Resolution Visualization of Tumours in Rabbit Lung using Refraction Contrast X-ray Imaging. European Journal of Radiology. 68(3 Suppl):54-57, 2008 (査読あり)
- ⑤ T Sera, High-resolution 4D in vivo-CT for visualization of cardiovascular and respiratory motion of small animals. SPring-8 Research Frontiers 2008, [in press] (査読なし)
- ⑥ 世良俊博、小動物用高分解能in vivo-CTシステムの開発-生きた小動物の心臓や肺の動きを捉える-、光アライアンス、20(5), 27-31, 2009 (査読なし)
- ⑦ 世良俊博、横田秀夫、上杉健太郎、八木直人、気道末梢部位のイメージングと気流解析、可視化情報学会誌、「印刷中」(査読なし)

[学会発表] (計13件)

- ① 世良俊博 (計7名)、シンクロトロン放射光を用いたin vivo-CTの開発、第19回日本機械学会バイオエンジニアリング講演会、2007、仙台

- ② 世良俊博 (計7名)、放射光を用いた小動物用in vivo-CTの開発、日本生体医工学会、2007、仙台
- ③ 世良俊博 (計7名)、肺の3D・4Dイメージング、理研シンポジウム、2008、埼玉
- ④ 世良俊博 (計6名)、放射光CTを用いた気管支動態解析、日本生体医工学会、2008、兵庫
- ⑤ 世良俊博、肺の3D・4Dイメージング、SPring8 ワークショップ-高度X線イメージング材料科学の展開-、2008、兵庫
- ⑥ 世良俊博、気道末梢部位での呼吸シミュレーション、ANSYS conference、2008、東京
- ⑦ 世良俊博 (計4名)、実形状末梢気道内の気流シミュレーション、第21回日本機械学会バイオエンジニアリング講演会、2009、北海道
- ⑧ 世良俊博 (計6名)、末梢気道系の動態解析と気流シミュレーション、理研シンポジウム、2009、埼玉
- ⑨ T sera et al., SPIE Medical Imaging, "In vivo CT system with respiratory and cardiac gating using synchrotron radiation", 2007, USA
- ⑩ T sera et al., ASME Bioengineering Conference, "Development of 4-D high-resolution CT for measurement of airway deformation", 2007, USA
- ⑪ T sera et al., Medical Applications of Synchrotron Radiation, "High-resolution visualization of tumors in rabbit lung using refraction contrast X-ray imaging", 2007, Canada
- ⑫ T sera et al., 2008 BMES Annual Fall Meeting "Reconstruction of realistic deformation model to simulate airflow in small airways", 2008, USA
- ⑬ T sera et al., 1st Workshop on Micro- and Nano-tomography, "In vivo microtomography for cardiovascular and respiratory system", 2008, Japan

[その他] (計6件)

プレスリリース等

- ① 高輝度放射光を光源にした小動物用高分解能 in vivo-CT システムを開発
- ② RIKEN RESEARCH 12月号
- ③ 化学工業日報 2008年8月12日
- ④ 日経産業新聞 2008年8月13日
- ⑤ フジサンケイアイ 2008年8月21日
- ⑥ Laser Focus World Japan 9月号

6. 研究組織

(1) 研究代表者

世良 俊博 (SERA TOSHIHIRO)
独立行政法人理化学研究所・生体力学シミュレーションチーム・協力研究員
研究者番号：40373526