

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 5 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390542

研究課題名（和文）

医工連携に基づく流体解析を用いた超選択的動注法における抗癌剤至適投与量の検討

研究課題名（英文）

Analysis of optimal dose of anticancer drug in superselective intra-arterial infusion using computational fluid dynamics based on biomedical engineering

研究代表者

藤内 祝（TOHNAI IWAI）

横浜市立大学・医学研究科・教授

研究者番号：50172127

研究成果の概要（和文）：

口腔癌に対する動注化学療法における腫瘍栄養動脈や転移リンパ節への抗癌剤の分配量を解明するために、われわれは流体解析を用いて外頸動脈とその分枝における血流シミュレーションを開発した。精度の高いシミュレーションにするために、末梢血管を考慮した OD モデルを適用し、シミュレーションの精度評価は浅側頭動脈における血流速度を用いて行った。本シミュレーションの誤差は 5% 程度であり、外頸動脈とその分枝の患者特異的な血流シミュレーションの基盤を構築することができた。

研究成果の概要（英文）：

To clarify distribution of anticancer drug to tumor feeding artery or metastatic lymph node in intra-arterial infusion for oral cancer, we developed blood flow simulation of the external carotid artery and its branch using computational fluid dynamics. For accurate simulation, we applied OD model with peripheral network and assessment of the simulation was performed using blood flow of the superficial temporal artery. The error of this simulation was about 5 %, and the base of patient-specific blood flow simulation of the external carotid artery and its branch was established.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	5,900,000	1,770,000	7,670,000
2010年度	5,800,000	1,740,000	7,540,000
2011年度	2,100,000	630,000	2,730,000
年度			
年度			
総計	13,800,000	4,140,000	17,940,000

研究分野：口腔顎顔面外科学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：口腔癌，動注化学療法，流体解析，流体シミュレーション，

1. 研究開始当初の背景

申請者らは口腔癌に対する逆行性超選択的動注化学放射線療法を行い、原発巣の手術回避を実現し頸部リンパ節転移への高い治療効果も報告してきた。逆行性超選択的動注法はカテーテルを長期間留置できるため放射線治療との連日同時併用が可能とし、より高い相乗効果が得られるため治療後の患者QOLの向上（手術回避・機能温存）に寄与してきた。しかし、腫瘍栄養動脈へカテーテルを留置できない症例場合には、従来法による動注化学療法を行うが、十分な治療効果が得られないことが多かった。片側2本の腫瘍栄養動脈がある場合には浅側頭動脈（STA）と後頭動脈から2本のカテーテルを留置するか、浅側頭動脈からカテーテルを留置しそれを治療期間中に入れ替えて超選択的動注化学療法を行ってきたが、片側で3本の腫瘍栄養動脈が存在する場合にはカテーテルの複数回の入れ替えが必要となるため、各腫瘍栄養動脈への抗癌剤投与期間が不十分となり腫瘍が残存することもあった。また、副作用としての口内炎や骨髄抑制により入院期間は長期化し、治療期間中のQOLの低下が生じることも問題であった。これらの問題を克服するために、より低侵襲で十分な治療効果のある新しい患者個別化動注化学療法が求められる。そのためには、実際の患者で抗癌剤がどのように流れるのかを解明するために、外頸動脈の血流シミュレーションを行う必要がある。

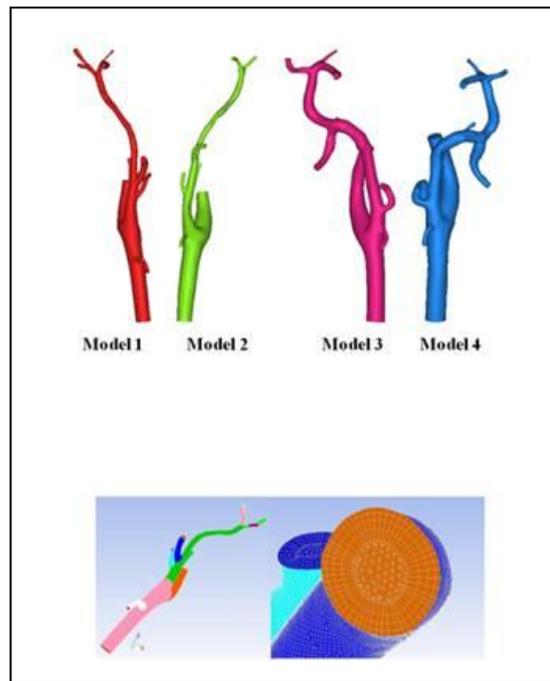
2. 研究の目的

本研究の目的は口腔癌に対する（超選択的）動注化学療法における腫瘍栄養動脈や転移リンパ節への抗癌剤の分配量を解明するために、流体解析を用いて外頸動脈とその分枝における血流シミュレーションを開発することである。

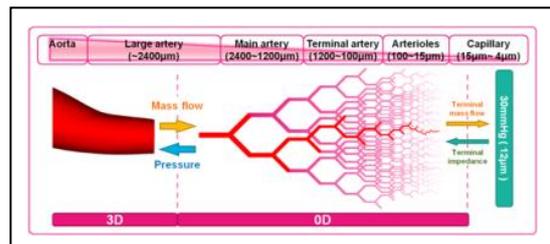
3. 研究の方法

口腔癌患者のCT angiographyのDigital Imaging and COmmunication in Medicine (DICOM) データを基に3次元画像処理・編集ソフトウェア (Mimics) にて、総頸動脈から続く内頸動脈と外頸動脈およびその分枝を抽出し、それをSTLファイルとして作製した。さらにSTLの修正を行い、各血管の枝の長さを血管径の5倍の長さとしてsurface meshを作製した。次に流体解析プリプロセッサにてsurface meshからvolume meshとしてtetra prism meshを作製した (Figure 1)。そして、patient-specificシミュレーションのために、総頸動脈および浅側頭動脈のエコ

データを用いて、口腔癌の栄養動脈である舌動脈、顔面動脈、頸動脈などを含む多分枝血管モデルにおいて「自由流出境界条件」、「従来から用いられている末梢血管抵抗モデル境界条件」と「われわれの開発した末梢血管抵抗モデル境界 (Figure 2) 条件」の3つの出口境界条件を適用し、2人の口腔癌患者における4つのモデル (左右×2人) に対して内頸動脈と外頸動脈の分岐を含む頸動脈の血流解析シミュレーションを行った。その際、解析条件—基礎方程式は非圧縮の連続の式とNavier-Stokes方程式とし、空間離散化には有限体積法を用いた。計算条件として、流入境界条件は一様流入で患者総頸動脈エコーデータ画像から4拍動分のデータを平均化したものを最大流速とした。流出境界条件は自由流出で、壁面境界条件はnon-slipの剛体壁とした。血液の物性は密度： 1050kg/m^3 、粘性係数： $\mu=4.6\times 10^{-3}\text{Pa}\cdot\text{s}$ とした。



(Figure 1) 4本の頸動脈モデルと tetra prism mesh



(Figure 2) われわれの開発した末梢血管抵抗モデル

4. 研究成果

4つのモデルで3つの出口境界条件を用いて血流シミュレーションを行い (Figure 3-5), 計算時間はそれぞれ約4日を要した。その結果を Table 1 に示した。

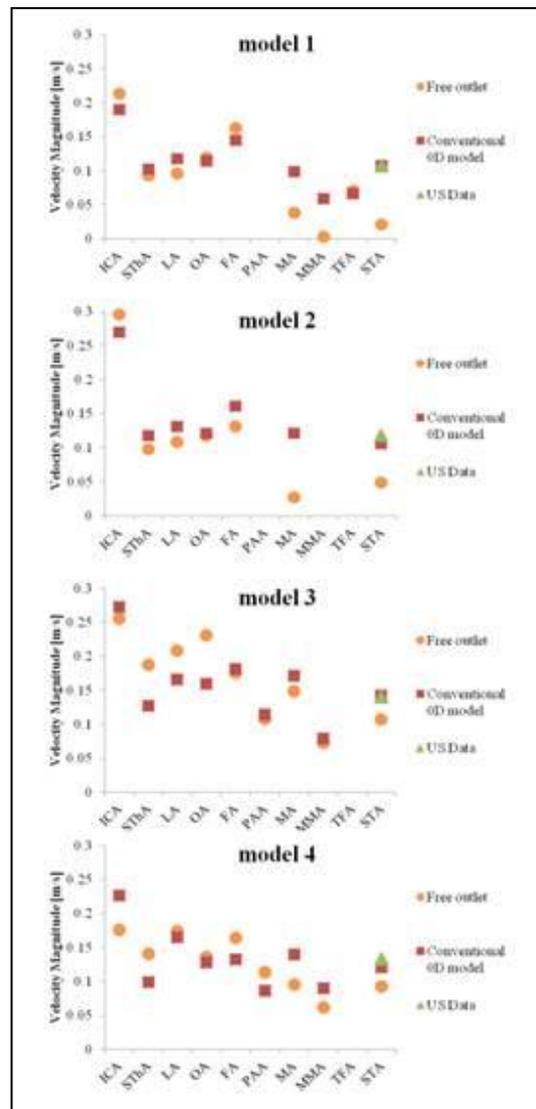
自由流出境界条件では, モデル 1~4 の STA の平均流速はそれぞれ 10.760cm/s, 4.917cm/s, 2.167cm/s, 9.260cm/s であり, 従来から用いられている末梢血管抵抗モデル境界条件では, それぞれ 10.834cm/s, 10.643cm/s, 14.196cm/s, 12.049cm/s であった。これらに対して, われわれの開発した末梢血管抵抗モデル境界条件では, STA の平均流速はそれぞれ 11.368cm/s, 12.538cm/s, 14.565cm/s, 12.525cm/s であった。「自由流出境界条件」, 「従来から用いられている末梢血管抵抗モデル境界条件」, 「われわれの開発した末梢血管抵抗モデル境界条件」における STA の平均速度の2乗平均平方根誤差 (RMSE) は, STA における平均血流速度のエコーによる実測値と比較したところ, それぞれ 48.018%, 5.322%, 5.21% であった。自由流出境界条件に比べ, 末梢血管抵抗モデル境界条件では末梢血管ネットワークを用いたことにより約5%程度の誤差となり, シミュレーション精度の向上が確認できた。2つの末梢血管抵抗モデル境界条件での誤差の標準偏差を比較すると, 従来モデル条件で0.045%, 開発したモデル条件では0.008%であり, われわれの開発した末梢血管抵抗モデル境界条件のほうが誤差のばらつきが少なく, 優れたシミュレーションであることが示唆された。

本研究により, 末梢血管ネットワークを適用することで頸動脈の血流シミュレーションはエコーデータの実測値に近づき, シミュレーション結果を改善することが明らかとなった。本手法を適用することで数値計算結果と測定データの間には STA での速度の誤差は5%程度であることが確認され, 外頸動脈とその分枝の patient-specific な血流シミュレーションの基盤を構築することができた。今回開発した血流シミュレーションも基に, 今後実際に投与されている抗癌剤の量から至適投与量の解明が可能になると考えられた。

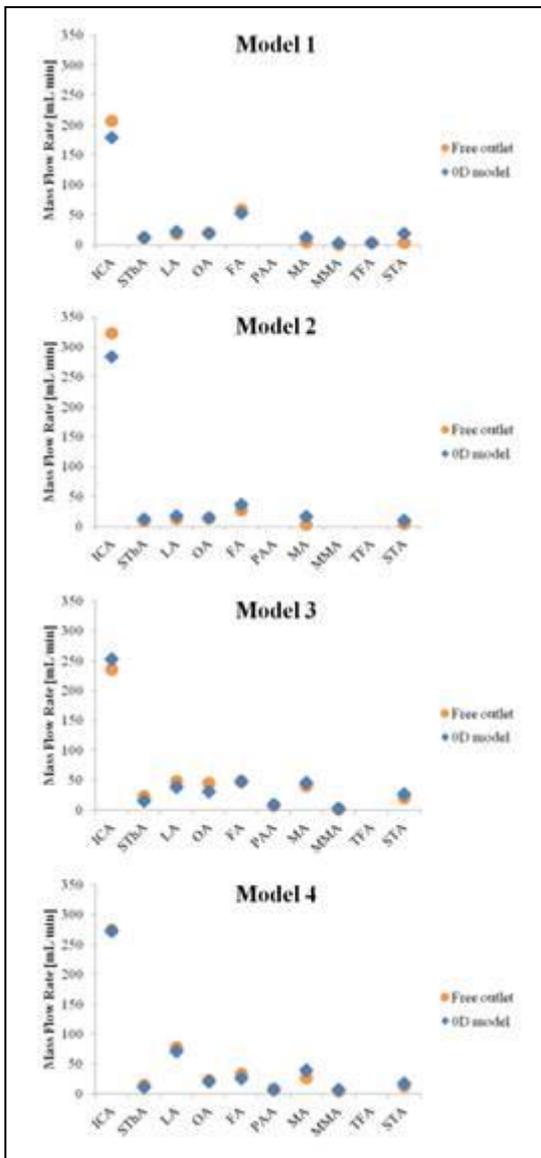
(Table 1) 血流シミュレーションの結果

Model	1	2	3	4
Free outlet	2.167	4.917	10.76	9.26
Conventional OD model	10.83	10.64	14.20	12.05
Developed OD model	11.37	12.54	14.57	12.53
US-Data	10.80	11.85	14.02	13.30

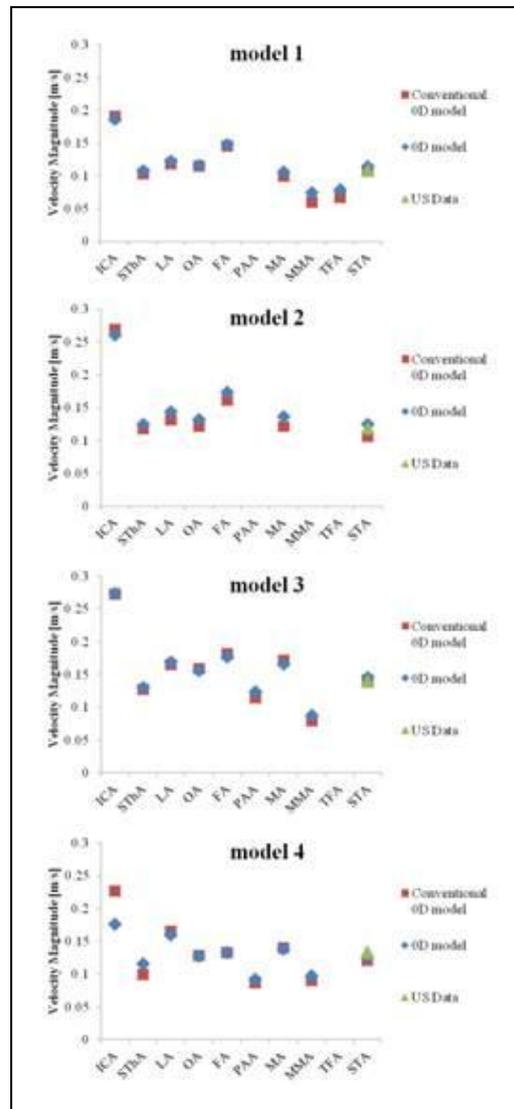
単位: cm/s



(Figure 3) 「自由流出境界条件」と「従来から用いられている末梢血管抵抗モデル境界条件」における各動脈での平均速度



(Figure 4) 「自由流境界条件」と「開発した用いられている末梢血管抵抗モデル境界条件」における各動脈での平均速度



(Figure 5) 「開発した用いられている末梢血管抵抗モデル境界条件」と「開発した用いられている末梢血管抵抗モデル境界条件」における各動脈での平均速度

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)

[学会発表] (計 1 件)

- ① 大原良仁, 岩井俊憲, 矢島康治, 大屋貴志, 光藤健司, 藤内 祝, 外頸動脈における血流動態の基礎的研究—流体解析を用いた血流シミュレーション—. 第 56

回日本口腔外科学会総会，2011年10月
22日，大阪国際会議場。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤内 祝 (TOHNAI IWAI)
横浜市立大学・医学研究科・教授
研究者番号：50172127

(2) 研究分担者

光藤健司 (MITSUDO KENJI)
横浜市立大学・医学部・准教授
研究者番号：70303641

岩井俊憲 (IWAI TOSHINORI)
横浜市立大学・附属病院・助教
研究者番号：00468191

(3) 連携研究者

大島まり (OSHIMA MARIE)
東京大学・情報学環・教授
研究者番号：40242127