

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390459

研究課題名(和文)患者固有データを用いた流体シミュレーションによるオーダーメイド動注化学療法の開発

研究課題名(英文) Development of tailor-made intra-arterial chemotherapy using patient specific computational fluid dynamics

研究代表者

藤内 祝 (TOHNAI, Iwai)

横浜市立大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：50172127

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は流体解析を用いて口腔癌に対する逆行性動注化学療法における抗癌剤分配シミュレーションを行うことである。CTアンギオグラフィーのデータより頸動脈のモデリングを行い、モデル化したカテーテルを留置したうえで、流体シミュレーションを行い、頸動脈エコーと末梢血管モデルも用いてシミュレーションの精度を向上させた。舌動脈の下方にカテーテルを留置しても、舌動脈への血流の流入は限定されることが示された。

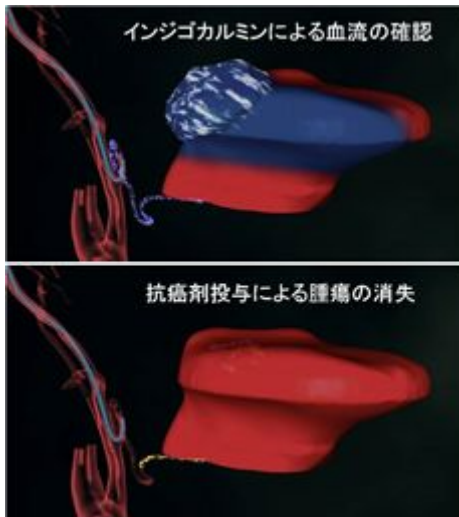
研究成果の概要(英文)：Object of this study is to clarify anticancer drug distribution in retrograde intra-arterial chemotherapy for oral cancer using computational fluid dynamics. Carotid artery models were made using CT angiography, and catheter also was modeled. Blood flow simulation of carotid artery was performed using ultrasound data of carotid artery and peripheral vessels model. This study showed that blood flow into the lingual artery was limited even if catheter tip was located inferior branch of the lingual artery.

研究分野：口腔外科学

キーワード：口腔癌 動注化学療法 流体解析 シミュレーション

1. 研究開始当初の背景

これまで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。本法はわが国で開発された画期的な方法であり、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なり、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超選択的動注化学療法を行う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る。これらの問題を克服するためには、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。

患者個別化動注化学療法を実現するには、「抗癌剤至適投与量」と「分岐する動脈での抗癌剤の分配比」を解明する必要がある。これらが解明できれば従来法による動注化学療法と血流改変術 (不必要な動脈を塞栓する方法) の併用や意図的な超選択的動注法と従来法の併用などの動注化学療法が可能となる。これまでに申請者らは動注化学療法のための外頸動脈の血流シミュレーションの研究に着手し、血流速度の実測値との誤差が少ない高精度な血流シミュレーション手法を開発してきた。そのシミュレーションを基盤として、口腔癌患者個々に最適なカテーテル

留置法や抗癌剤投与量を治療前に決定するために、患者固有の画像データを用いた流体解析シミュレーションによるオーダーメイド動注化学療法の開発が求められる。

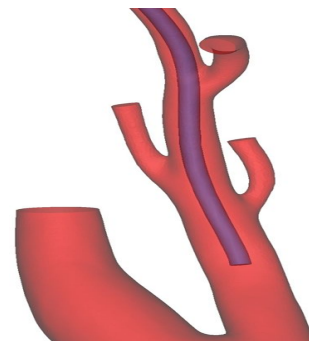


2. 研究の目的

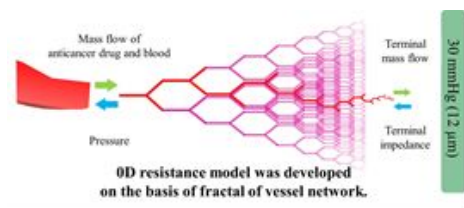
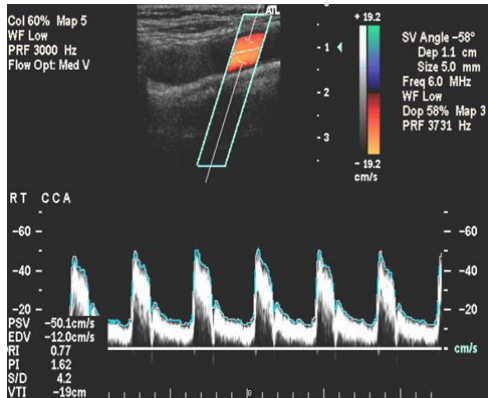
本研究の目的は口腔癌患者個々に最適なカテーテル留置法や抗癌剤投与量を治療前に決定するために、患者固有の画像データを用いた流体解析シミュレーションによるオーダーメイド動注化学療法を開発することである。

3. 研究の方法

舌癌患者の CT angiography の DICOM データと STL でデザインしたカテーテルを組み合わせて解析モデルを作製した。従来法を模擬し、カテーテル先端を頸動脈分岐部と舌動脈分岐点との中間点 (Model 1)、舌動脈分岐点 (Model 6)、舌動脈分岐点と顔面動脈分岐点との中間点 (Model 11) にそれぞれ位置させた解析モデルを作製した。さらに Model 1, 6, 11 のカテーテル先端をそれぞれ前後左右に傾斜させて Model 2~5, 7~10, 12~15 とし、流体解析ソフト (ANSYS Fluent) を用いて解析した。



血流速度は頸動脈エコーで測定した速度の平均値を用い、モデリングした頸動脈とその分枝の先には末梢血管モデル(0D 抵抗モデル)を組み合わせて、血流のシミュレーションを行った。



4. 研究成果

Model 1~15 における外頸動脈の各分枝へ流入する血流の割合を下記表に示す。

	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Model 5	Mean±SD
Tip of catheter	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0±0.0
ICA	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0±0.0
Superior thyroid artery	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0±0.0
Lingual artery	0.0	0.0	0.0	78.9	0.0	15.8±35.3
Facial artery	76.6	99.2	3.9	21.1	79.7	56.1±41.2
Occipital artery	0.0	0.0	33.6	0.0	0.0	6.7±15.0
Maxillary artery	23.4	0.8	62.5	0.0	20.3	21.4±25.4

	Model 6	Model 7	Model 8	Model 9	Model 10	Mean±SD
Tip of catheter	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0±0.0
ICA	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0±0.0
Superior thyroid artery	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0±0.0
Lingual artery	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0±0.0
Facial artery	99.2	96.9	4.7	99.2	93.0	78.6±41.4
Occipital artery	0.0	0.0	78.9	0.0	3.9	16.6±34.9
Maxillary artery	0.8	3.1	16.4	0.8	3.1	4.8±6.6

	Model 11	Model 12	Model 13	Model 14	Model 15	Mean±SD
Tip of catheter	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0±0.0
ICA	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0±0.0
Superior thyroid artery	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0±0.0
Lingual artery	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0±0.0
Facial artery	82.0	100.0	0.0	99.2	68.0	69.8±41.2
Occipital artery	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0±0.0
Maxillary artery	18.0	0.0	100.0	0.8	32.0	30.2±41.2

Model 1~15 において、舌癌患者の腫瘍栄養動脈である舌動脈への抗癌剤の流入が見られたのは Model 4 (カテーテル先端を頸動脈分枝部と舌動脈分枝点との中間点に置き、舌動脈側に傾斜させたモデル)のみであった。他のモデルの多くは約 70~100%の血流が顔面動脈に流入していた。

従来法での動注化学療法では通常腫瘍栄養動脈より外頸動脈の中枢側にカテーテル先端を留置することで、腫瘍栄養動脈への抗癌剤の流入を期待しているが、本シミュレーションにより舌動脈が腫瘍栄養動脈である舌癌患者に対しては、従来法で動注化学療法を行ったとしても抗癌剤が十分に腫瘍に到達しないことが示唆された。症例数やモデル数を増やしてシミュレーションが必要ではあるが、舌動脈を腫瘍栄養動脈とする舌癌患者に対しては従来法ではなく、超選択的にカテーテルを留置する必要があると思われた。

逆に、顔面動脈を腫瘍栄養動脈とする頬粘膜癌や頸動脈を腫瘍栄養動脈とする歯肉癌であれば、カテーテルを超選択的に留置しなくても、外頸動脈の本幹で腫瘍栄養動脈より下方に留置することで抗癌剤は腫瘍栄養動脈にある程度流入すると考えられた。

症例数や留置パターンを増やすことで、シミュレーションによる血流の分配を解析することで、患者固有の画像データを用いた流体解析シミュレーションによるオーダーメイド動注化学療法を開発できる可能性が示唆された。

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 2 件)

北島大朗, 岩井俊憲, 大原良仁, 矢島康治, 小泉敏之, 光藤健司, 大島まり, 藤内 祝. 口腔癌に対する逆行性動注化学療法における流体解析を用いた抗癌剤分配シミュレーション. 第 39 回日本頭頸部癌学会・第 4 回アジア頭頸部癌学会. 2015 年 6 月 4~6 日. 神戸国際会議場(兵庫県神戸市中央区).

北島大朗, 岩井俊憲, 大原良仁, 矢島康治, 光藤健司, 藤内 祝. 流体解析を用いた動注化学療法の抗癌剤分配シミュレーション. 第 38 回日本頭頸部癌学会総会・学術講演会. 2014 年 6 月 12~13 日. 東京ファッションタウンビル(東京都江東区).

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

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

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

大島 まり (OSHIMA, Mari)
東京大学・大学院情報学環・教授
研究者番号：40242127