

令和 6 年 6 月 15 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08024

研究課題名（和文）CFDと人工知能を用いた門脈圧亢進症の門脈血流評価と異常探知法の開発

研究課題名（英文）Development of Portal Blood Flow Evaluation and Anomaly Detection Methods for Portal Hypertension Using CFD and Artificial Intelligence

研究代表者

馬場 康貴（Baba, Yasutaka）

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：00315409

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：コンピュータ上で門脈系および門脈圧亢進症の血行動態モデル（門亢症モデル）を作成し、生理的状況および仮想治療状況のシミュレーションを行い、門脈系血流の影響について検討した。結果は次の通りである。門脈血栓術を行うと非血栓葉の門脈でWSSとOSIの上昇を認め、代償性肥大と関連が示唆された。悪性門脈本幹狭窄例で狭窄前後の圧格差が生じ、末梢への血流到達が低下した。門脈血栓例で血栓部位のWSSが高い傾向があった。硬化剤はバルーン閉塞状況で血管内を充足させる押し込み効果を確認した。後方視的観察が中心となったが、門脈系の病態理解に一助となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

門脈圧亢進症は肝硬変症等を原因とし様々な臨床的症候を併発する。門脈圧亢進症が右心系への還流の際に側副血行路を形成し食道静脈瘤等を形成し破裂出血を発症したり、その他に腹水、肝性脳症、門脈血栓を併発したりする。過去の報告の中でCFDを用いた非侵襲的門脈圧測定と治療効果あるいは経過予測についての検討報告はない。代表者はCFDが門脈圧亢進症の病態のみならず治療効果予測まで行えたら臨床的に肝硬変患者における貢献が多大であると考えた。

研究成果の概要（英文）：A hemodynamic model of the portal venous system and portal hypertension (portal hypertension model) was created on a computer, and simulations were performed under physiological and virtual treatment conditions to investigate the impact on portal venous blood flow. The results are as follows:

When portal vein embolization was performed, an increase in WSS and OSI was observed in the portal vein of the non-embolized lobe, suggesting a correlation with compensatory hypertrophy. In cases of malignant main portal vein stenosis, a pressure gradient occurred before and after the stenosis, resulting in decreased blood flow reaching the periphery. In cases of portal vein thrombosis, there was a tendency for higher WSS at the site of thrombosis. The sclerosing agent demonstrated a pushing effect, filling the inside of the blood vessel. It is believed to have contributed to a better understanding of the pathophysiology of the portal venous system.

研究分野：Interventional Radiology

キーワード：肝硬変症 静脈瘤 CFD 硬化剤

1. 研究開始当初の背景

CFDは、流体の動態・熱や物質の移動・化学反応などを数値計算により解き、現象を予測する手法であり、古くから工学系の領域では用いられてきたが、医学領域に関する報告は少ない。2012年よりComputational Fluid Dynamics (CFD) modelを用いてカテーテル等を用いた低侵襲性治療 (interventional radiology : IVR)に関連する種々の病態やデバイスが生態に及ぼすメカニズムを解明してきた。2017年からは基盤研究C(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)において、原発性肝細胞癌の血行動態のモデル化 (仮想肝細胞癌モデル) を行い、血管塞栓用ビーズによる動脈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し、個々の患者において、本手法によりビーズの塞栓効果や治療後の予後が予測できないかの検討を行ってきた。

国内外の研究動向として、過去の報告は動物実験による門脈圧亢進症モデルに関する報告 (Van Steenkiste C et al. Laboratory Investigation, 90, 1558-1572, 2010) や肝硬変のメカニズムに関する報告 (Li X et al. Bio-Medical Materials and Engineering 26, S233-S243, 2015) があるが、門脈圧亢進症における合併症に焦点を当てて、病態解析から仮想治療を行いCFD解析した報告はない。門脈系のCFD研究報告が少ないのは、CFDモデルを確立することの困難さが原因と予想される。

2. 研究の目的

門脈圧亢進症門脈モデルを確立する。すなわち、複数の患者のCT, 血管造影、MRIのデータから血管走行を解析し、その複数の患者の平均的なデータからCFDによる門脈圧亢進症モデルを確立する。

個々の患者において、上記のモデルを用いて、門脈血流を構成する上腸間膜静脈、脾静脈から肝内門脈血流分布を検証する。門脈血栓の発症予測、静脈瘤の仮想治療前後変化、仮想脾摘の治療効果予測などのシミュレーションを行う。これを実際の、門脈圧亢進症の患者の臨床的、画像的所見と対比させモデルの妥当性について検証を行う。

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

肝硬変症あるいは悪性門脈狭窄症の患者の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、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CFDmodelとのデータベース統合化を行う。

・ 肝硬変症あるいは悪性門脈狭窄症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門脈圧亢進症モデルを基に、門脈・上腸間膜静脈・脾静脈系における門脈血流や血管壁のwall shear stress(WSS)やoscillatory shear index

(OSI)をシミュレーションする。門脈系の形状・形態、門脈狭窄の有無、硬化剤などの違いによることで仮想血管モデルでのstreamline/WSS/OSIの違いにて臨床像や血栓あるいは血流分布不均衡などが生じることが予想され、本研究の結果にて適切な治療部位、適切な硬化剤選択に関する知見が得られると予想している。さらに、複数の硬化剤の門脈内での基本的形状・挙動を再検討し、それを元に理想的な静脈瘤治療の方法論を探索する。

4. 研究成果

研究者が開発してきたCFD(Computational Fluid Dynamics)モデルの手法を応用して、コンピュータ上で門脈系の血行動態のモデル(仮想門脈モデル)を作成し、門脈圧亢進症の有無によって造影剤あるいは硬化剤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、WSS、OSI、streamlineがどのように門脈系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 作成が困難であった。理由としては造影CTでの肝動脈と門脈が同じ造影血管として描出されることから差別化することができず分離されないためである。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ある程度可能となった。非常に熟練を要する作業であり、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、硬化剤はほぼ液体と判断し、単相・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単相と硬化剤の粘稠度であった。単相は血液の流れに硬化剤が緩徐に注入され、血管内腔を血液から硬化剤に置き換わるイメージである。血液と硬化剤を液体と液体の一つの相と見立てて解析を行う訳であるが、溶血(赤血球の崩壊)や赤血球同士の衝突と反発はCFD解析を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^3 が一般的に採用されているが、硬化剤の密度は添付書のデータを参考として計算測定を行った。(A)門脈系モデルの生理的状態の把握、(B)門脈圧亢進症における治療として 門脈塞栓術の前後における門脈血流動態の変化 門脈狭窄症における血行動態や合併症としての血栓症、硬化剤(オルダミン)のファントム研究について考察を行った。(A)門脈系モデルの生理的状態の把握: まずは門脈系モデルにおける生理的状態であるが、上腸間膜静脈と脾静脈の血流と二つの血流のmixingがあり合流した後に左右門脈に分岐するイメージである。過去にはstream line theoryのように上腸間膜静脈の血流はより右門脈へ、脾静脈血流はより左門脈へと分布することが知られており、我々のstreamline解析でも同様な傾向にあった。症例によっては上腸間膜静脈からの血流分布の左右差のないものもあり、あくまでも上腸間膜静脈と脾静脈の血流速度および、上腸間膜静脈と脾静脈合流(入口)角度及び左右門脈の分岐角が影響を与えていると予想された。3次元のSTL画像を用いたCFD解析ではあるが2次元画像であれば合流角や分岐角は容易に測定できるが、3次元では客観的な角度を求めることが困難であり今後の検討を要すると思わ

れた。

(B)門脈圧亢進症における治療： 門脈塞栓術の前後における門脈血流動態の変化：門脈に関する治療として門脈塞栓を行うことで非塞栓葉が代償性腫大を起し、肝切除（あるいは拡大肝切除）の術後に肝不全予防のためにおこなわれる。代償性腫大のメカニズムは十分にわかっているとは言い難いが、門脈塞栓後に非塞栓葉領域に急激な圧上昇や血流増加が起きることから門脈壁にWSSやOSIが上昇することを予想することは容易である。門脈塞栓術前後において代償性肝腫大と非塞栓門脈壁のWSSとOSI上昇を観察しえた。問題点としては同じ門脈採取域での門脈塞栓前後でのCFDによるsimulation解析であるが、門脈領域としてtraceされる範囲の設定をどのように客観的に設けるかで測定値が変わってくることも予想される。この点の改善を今後の検討としたい。門脈狭窄症における血行動態や合併症としての血栓症：門脈本幹や左右門脈本幹が肝癌や悪性腫瘍によって狭窄した場合は門脈塞栓術を行う際に塞栓物質が門脈末梢まで到達せずに逆流し非塞栓葉に流入することを経験することが過去に遭遇した。機序に関して当時は理解できなかったが、今回門脈本幹狭窄例において仮想の右門脈塞栓術前後においてCFD解析を行ったところ、以下のような現象を観察することができた。一つは門脈塞栓術を行う前から狭窄前後にベンチュリ効果が生じているということである。門脈本幹の狭窄後の部分に既に陰圧が生じており、右門脈血流はサイフォン現象にて本幹側に逆流し左門脈に血流が盗血されているということである。しかしながら左門脈血流も本幹に逆流を起し十分な左門脈血流が得られていないということである。右門脈枝に塞栓を意図しようとするとき塞栓物質が逆流し左門脈に分布するリスクがあり危険である上に、十分な左門脈血流が得られていない状況に変化はなく、結果として非塞栓葉として肝左葉が十分腫大することができないことが予想された。門脈本幹狭窄は門脈塞栓術の非適応というよりは手術非適応となることが多いが、門脈塞栓術の適応においても適応は限られることが考えられた。次に門脈血栓症におけるCFD解析である。門脈圧亢進症においても門脈血栓症は比較的良好に認められる所見ではあるが、門脈塞栓術後に門脈血栓症が起きることは稀とされており、生じた場合は手術不能に至る可能性が高く、事前に予測することができれば門脈塞栓部位の適切な塞栓範囲とピンポイントな塞栓部位の提案、そして抗凝固剤の使用の是非についても検証することが可能となる。右門脈塞栓術後に右門脈から本幹にかけて血栓を生じた例においてCFD解析をおこなった。結果は門脈塞栓術を行う前には観察しえないようなWSSの上昇域を仮想門脈塞栓術のCFDでは血栓領域に認めた。定量的な評価は十分とは言い難いが、CFDで門脈塞栓術後の門脈血栓の可能性を予測することが可能かと思われた。門脈血栓は肝硬変症による門脈圧亢進症にでも生じることがあることからCFDを用いた門脈血栓予測は有用であると思われた。

(B)門脈圧亢進症における治療： 硬化剤（オルダミン）のファントム研究：門脈圧亢進症に対する合併症の一つとして胃食道静脈瘤がある。門脈圧亢進に伴い側副血行路として発達し静脈瘤として拡張怒張する。静脈瘤は消化管内腔に存在する場合は物理的的刺激あるいは別の要因にて破裂から消化管出血を起こすことがある。一旦破裂を起こすと致死的な状況になる可能性があるため、侵襲性の低さと確実性から内視鏡的硬化療法や血管内治療（Balloon occluded transvenous obliteration：以下BTO）が選

択される。食道胃静脈瘤のなかでも胃静脈瘤は部位的に内視鏡的硬化療法が困難であり、BRT0を選択されることが多い。BRT0は硬化剤であるオルダミンを静脈瘤の出口側からバルーンにて閉塞した状態にて注入し停滞時間を設けることによって静脈瘤を血栓化させる方法であるが、血管内での硬化剤の動態が予測できないことや停滞時間を数時間から翌朝まで保つことが必要とされるが、未だ一定の至適条件が定まっていないのが現状である。十分な血栓化の確認は静脈造影にて確認すべきであるが、CFDにて硬化剤の分布がどのようなふるまいをするかを確認できないかを検討した。臨床的に広く用いられているモノエタノールアミノレイン酸塩モノエタノールアミノレイン酸（以下オルダミン）は分子量343.54 kg/kmol、密度：1270 kg/m³、粘性係数；0.03429 Pa・sとされている。模擬の血管をCADで作成しこれらの情報を入力しオルダミンの血管内分布を視覚的に観察した。通常の静脈血流を模擬的にある状態に加えてバルーンで閉塞した、いわゆる血流停滞状態を模擬した。通常の血液にオルダミンが模擬血管内を占めていく状態をsimulationした。本解析は血液と硬化剤による2種類の液性成分である多成分解析となる。模擬血管の側方に模擬カテーテルとしての注入口を作成し、ここからバルーンにてうっ滞した血管内にオルダミンを注入するイメージを作成した。緩徐に硬化剤が血管内腔を占めていくイメージを捉えることができ途中で硬化剤がうっ滞しながらto and flowを示しながら血液から徐々に硬化剤に置き換わるイメージであった。他にも無水エタノールなど複数の硬化剤を模擬的に血管に投与するCFDイメージを作成することができた。硬化剤は一般的に血液より密度が高く、門脈の3次元解剖においては仰臥位の状態ではより背側に硬化剤が分布することを確認した。通常は門脈本幹に近い場所から硬化剤を注入するので胃静脈瘤など背側にある場合では中枢側から硬化剤を注入した場合には硬化剤が静脈瘤によく分布すると予想され現行法は至適法と思われた。造影剤とオルダミンの希釈割合や注入速度を変化させてsimulationを行ったがピーズの分布等に変化は認められなかった。静脈瘤に近い血管内までカテーテルを進めることができ、且つ血流うっ滞が出来れば事前の予想通りに硬化剤は静脈瘤内に分布することが期待できるが、静脈瘤が腹側に位置する場合等には硬化剤を注入するポイントが重要であることが示唆された。硬化剤を複数本の流入・流出させることを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う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解析では硬化剤と血液との化学反応や血管壁への癒着等の評価が困難であった。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)	
研究分担者	平原 大助 (Hirahara Daisuke) (70837880)	聖マリアンナ医科大学・医学研究科・研究技術員 (32713)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関