

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 25 年 6 月 14 日現在

機関番号：53701

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010 ～ 2012

課題番号：22760138

研究課題名（和文）

肝移植による肝臓内血流バランス崩壊の数値流体力学解析に関する研究

研究課題名（英文）

CFD Analysis for Disruption of Hepatic Blood Flow Balance Caused by Hepatic Transplantation

研究代表者

山本 高久（YAMAMOTO TAKAHISA）

岐阜工業高等専門学校・機械工学科・准教授

研究者番号：10345960

研究成果の概要（和文）：

現在、肝疾患に対し肝移植や門脈塞栓術が行われている。これら治療では肝臓内の血流バランスが術前後で大きく変化する。本研究では術後の血流バランスを予測する技術の確立を目的とし、肝臓の主要血管である門脈の3次元形状データをCTデータより構築、流動解析を行った。特筆すべきは、本研究ではCTで抽出困難な末梢血管網を、1次元の仮想血管網によりモデル化している点である。実症例のドップラー血流速測定結果との比較を行ったところ、末梢血管網モデルを門脈の流出境界に与えることにより、実際に近い血流バランスを解析上、再現する事ができた。

研究成果の概要（英文）：

Controlling postoperative course is a serious problem in liver transplant and percutaneous trans-hepatic portal embolization (PTPE). The both surgeries change blood flow balance in the operated liver, subsequently brings on local and overall swellings of the liver. In some cases the liver failure is occurred by the operations. In order to prevent the failure prediction method is required before the surgeries quantitatively and numerically. This study developed numerical model for blood flow in hepatic vein; geometric model was made from patient's CT image data and performed Computational Fluid Dynamics (CFD) analysis. As a result, this study made clear the peripheral blood vessel model constructed in this study was able to simulate actual blood flow balance in portal vein.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：流体力学，生体力学，シミュレーション工学

1. 研究開始当初の背景

これまでに国内で行われた肝移植はおよそ6000件(脳死および心停止下の移植)である。この数字は移植待機患者数に対し十分ではなく、年間2000人近くもの患者が移植を受ける機会を得ることなく亡くなっている。このため海外に移植手術の機会を求めるケースも少なくはない¹⁾。しかし、2009年WHO定例会議において『臓器移植は自国で行うべきである』との指針が採択され、今後、日本国内で肝移植を賄う必要がでてきた。現在、国を挙げてドナー登録促進など移植環境の整備に努めており、今後、肝移植手術数が増加すると予想されている。

他方、肝移植においては移植手術そのものもさることながら、手術後のレシピエントのケアが極めて重要であるといわれている。図1は我が国における肝移植の5年生着率(術後、5年間で移植した肝臓が機能している割合)である。このように移植肝臓の5年生着率は時間経過とともに減少していき、4分の1もの症例で移植臓器が機能なくなっているのが実状である。現在は医師の経験とスキルによりこのようなリスクへの対応が為されている。何かしらの手法により、移植臓器が機能なくなるメカニズムを明らかにし、また、手術前に臓器の廃絶などのリスクを定量的に見積もることができる、新たな医療技術の確立が強く望まれている。

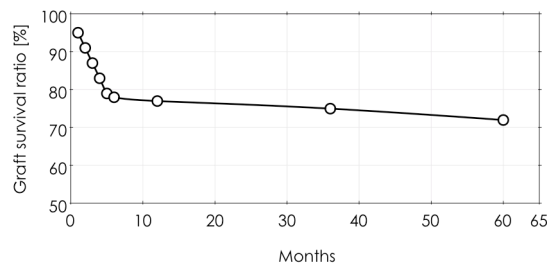


図1: 肝移植における生着率

[1] 社団法人日本臓器ネットワーク, News Letter, Vol.12, 2008.

2. 研究の目的

図2は腹部の主要血管および肝臓内の血流パターンのイメージ図である。肝臓には主に門脈と呼ばれる消化器系からの静脈により血液が供給される。肝臓に達した血液は右葉, 左葉の大きく2方向に分岐する(この分岐箇所を1次分枝と呼ぶ)。例えば肝移植に着目すると、肝移植ではこの1次分枝にて肝臓を切除し、レシピエントからドナーへと臓器を移植する。肝移植後の移植肝臓の廃絶, 再移植が必要となる要因の一つは、レシピエントとトナーの血管サイズの違いが挙げられる。血管サイズの違いは右葉, 左葉への血流バランスを崩し、局所的に血管壁に過度な応力がかかり、血管壁を膨張させ、ひいては肝臓の腫れや肝不全へと発展する恐れもある。現在、このようなリスクには医師の経験とスキルにより対応が為されている。移植手術前にこれらリスクを定量的に評価できたならば、移植臓器の廃絶や再移植に至るケースを低減できるものと考えられる。また、このようなリスクのデータベースを作成できたならば、肝移植の術後ケアに有用な情報を提供できるとともに、新たな手術法や手術器具の開発に貢献するものと考えられる。本研究では肝移植前後の肝臓内血流バランスの崩壊がどのように生ずるのか

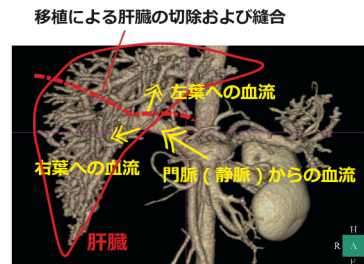


図2: 腹部主要血管網と門脈(右葉, 左葉への血流)の概略図

を数値熱流体解析により明らかにすることとした。

3. 研究の方法

(1) 医療画像からの門脈3次元形状データの抽出： 門脈の血流特性を解析する上で、3次元形状モデルを、CT、MRIからの画像データを基に作成する。通常、CT、MRIで扱われる画像データは、医療用の特殊なデータ形式であるDICOM形式を採用している(図3)。そこで、医療用画像処理ソフトmimics(Materialize Co.)を導入し、また、血管壁面の面データ作成にはマーチングキューブズ法を適用し、形状モデルを作成した。図4は後述する本研究にて解析した一症例のCTデータを基に作成した門脈一次分枝の3次元形状モデルである。

(2) 計算メッシュの生成： 門脈本幹—一次分枝空間の流動解析を行うには、(1)で作成した血管壁面を再構成した3次元幾何形状データに計算メッシュを付与しなければならない。本研究では、複雑形状のメッシングに適しているデラウニー法を用いた。また、作成した計算メッシュの妥当性を評価し、メッシュ作成にフィードバックすることにより、より高品質な計算メッシュを作成した。

(3) 末梢血管網のモデリング： 生体を対象とした数値シミュレーションにおける重要な課題として、生体内の環境をいかに忠実に再現するかが挙げられる。一般的に、各症例に対応した解析を行う際、その解析領域は解析対象とする部位の近傍に限られる。しかし、その限られた領域を対象とした場合においても、本来閉じた系である循環器系全体を考慮する必要がある。そのためには、数値解析において適切なモデル、物性、境界条件などの選択が要求される。このような問題に対し、Windkesselモデル^[2]に代表されるような生体内の状況をモデル化した境界条件の導出や、

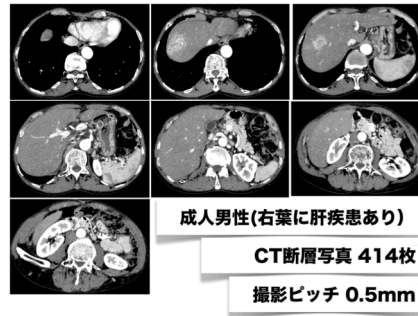


図3: 腹部CT画像(門脈には造影剤を注入)

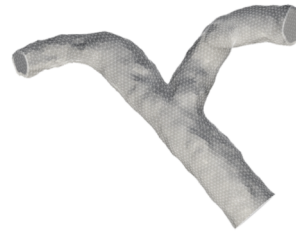


図4: 門脈一次分枝の3次元形状モデル

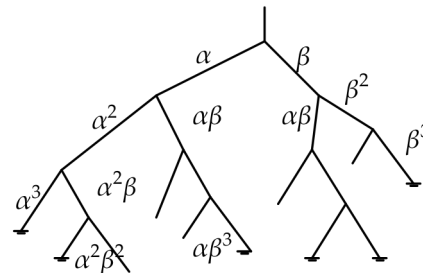


図5: 毛細血管網モデル

Olufsenらによる血液による粘性抵抗と血管の弾性を考慮した境界条件の導出^[3]などの対象とする系に合致した境界条件モデルに関する研究がこれまで行われてきた。そこで本研究では、門脈本幹から一次分枝の領域に適した境界条件モデルの構築を行った。境界条件モデルの構築に際しては末梢血管形状の情報が必要となる。そこで末梢血管網がフラクタル性を有すると仮定し、解剖学的知見^[4]および血液の粘性によるエネルギー損失を最小とする最適原理^[5]に基づき、一定の規則に則って末梢血管網を構築した。本研究で採用した末梢血管の分岐の規則は以下の通りである。

- ・親管は2本の娘管に分岐する

$$\phi_n \rightarrow \phi_{n+1}^1, \phi_{n+1}^2$$

- ・親管の流量は娘管に等しく分配(分配比

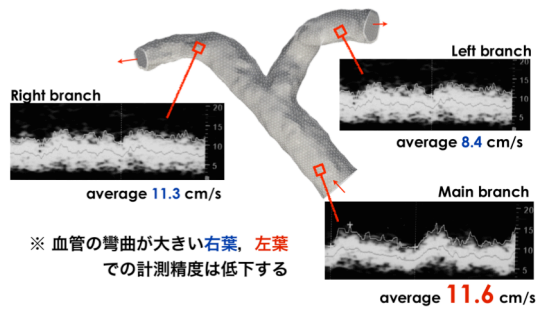


図 6：ドップラー計測器による門脈 1 次分枝（門脈本幹，右葉，左葉）における血流速度プロファイル

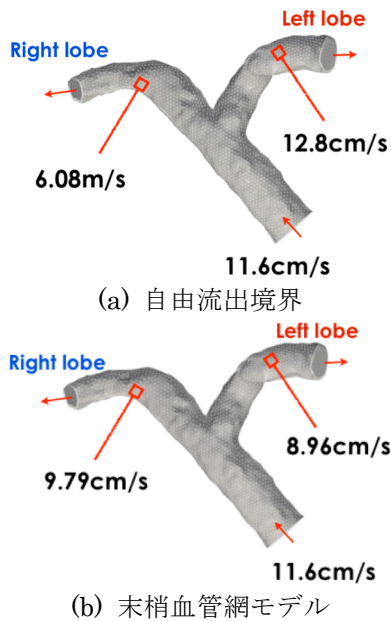


図 7：門脈一次分枝の 3 次元形状モデル

$r_q = 0.5$)される。

- ・親管径 d_n と娘管径 d_{n+1} の比は流量分配比の関数で表される。
- ・各管の長さは、直径の定数倍である。
- ・分岐は管径が一定値以下となったところで終了する。

$$q_{n+1}^1 = r_q q_n, q_{n+1}^2 = (1 - r_q) q_n$$

$$d_{n+1}^1 = r_q^{1/3} d_n, d_{n+1}^2 = (1 - r_q)^{1/3} d_n$$

これら規則に則り、CT, MRI画像からでは抽出困難な二次分枝以降の末梢血管網を再現した。本研究で解析した症例では右葉側で11~13分岐，左葉側で13-15分岐と，左葉側の毛細血管網が発達していることが確認された。解剖学

的に左葉の方が大きいことが知られており，本境界条件モデルは実際の門脈の形状的特性と合致するものと考えられる。図5は末梢血管網の概略図を示す。末梢血管一本一本に対し，Darcy-Weisbachの式

$$h = f \cdot \frac{L}{D} \cdot \frac{V^2}{2g}$$

を適用し損失ヘッドを算出した。これら末梢血管の損失ヘッドを積算し，右葉・左葉の流出境界面に与えた。

[2] Otto, F., Die grundform des arteriellen pulse, Zeitung fur Biologie, Vol37, 483-586, 1899.

[3] Olufsen, M.S., et al., Numerical simulation and experimental validation of blood flow in arteries with structured-tree outflow condition, Annals of Biomedical Eng., Vol28, 1281-1299, 2000.

[4] 高木隆司ら，応用数理, Vol.12(1), 2-3, 2002.

[5] Murray C.D., Proc. Nat. Acad. Sci., Vol.12, 207-214, 1926.

(4) 門脈一次分枝における数値流体力学解析：(2)で作成した門脈本幹，一次分枝の計算メッシュに対し，CFX ver.14 (ANSYS Co.)により数値流体力学解析を実施した。血液は非ニュートン流体であることが知られているが，大きな血管における血流はニュートン流体と近似する事ができる。今回の解析対象である門脈は十分大きいことから，動粘度 $4.44 \times 10^{-3} \text{m}^2/\text{s}$ のニュートン流体として扱った。また，当該領域の血流速は最大でも 0.5m/s 以下であり層流条件となる。門脈一次分枝の後流には本来なら末梢血管網がある。本研究では上述した末梢血管網モデルを適用するとともに，一般的な数値流体力学解析で適用される自由流出条件（出口境界面の相対圧を 0Pa に設定）を採用した解析も併せて行った。

4. 研究成果

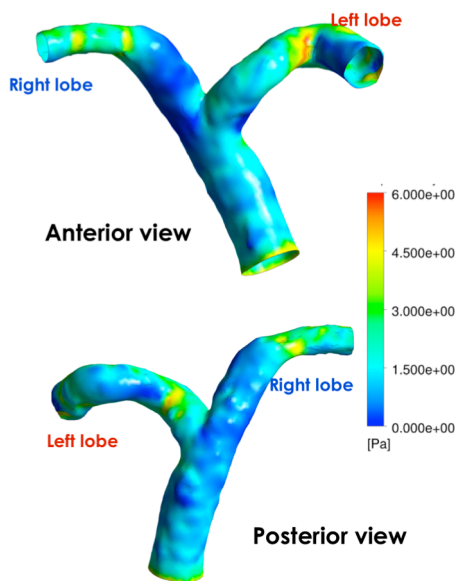


図 8: 門脈一次分枝における壁面せん断応力分布 (自由流出条件)

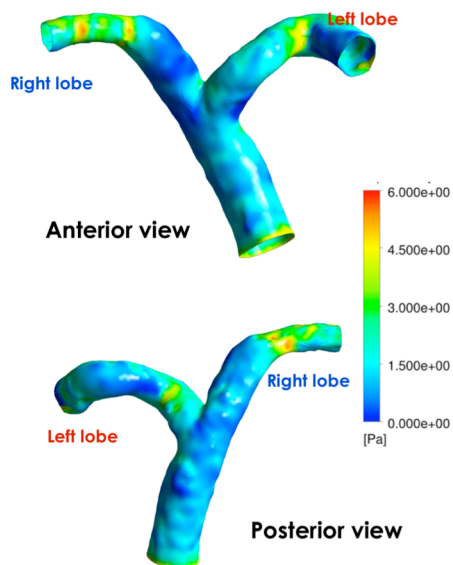


図 9: 門脈一次分枝における壁面せん断応力分布 (末梢血管網モデル)

図 6 は門脈本幹、右葉および左葉一次分枝においてドップラー計測器により計測した血流速度プロファイルである。計測により血流の拍動をリアルタイムで記録することができるものの、一次分枝の血管は大きく彎曲しているため計測精度は決して高くない。CT画像から求めた右葉、左葉の血管断面積を基に血流量バランスを算出したところ、10%程度のドップラー計測に起因する誤差が生ず

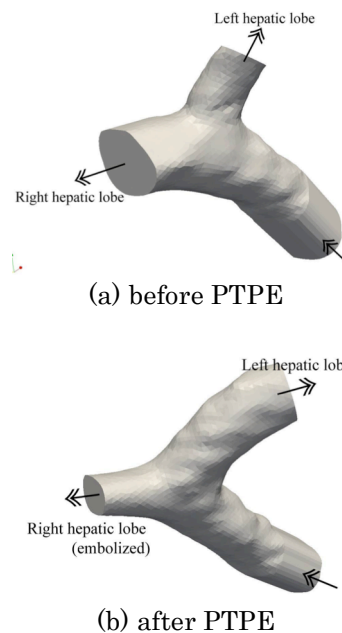


図 10: 経皮経肝的門脈塞栓術前後の門脈一次分枝モデル

ることを確認した。そこで本研究では 10 秒間の時間平均により同部位の流速を算出した。本計測により右葉一次分枝の流速は左葉と比べ速く 11.3cm/s であることが確認できる。流量比を算出したところ、約 6:4 の流量分配比になっていることが明らかになった。

図 7(a)は門脈一次分枝に対し、自由流出境界条件を与えて数値流体力学解析を行ったものである。このとき右葉、左葉の血流バランスは一次分枝の血管形状(血管の彎曲や断面積)にのみ依存する。そのため、血管断面が大きい左葉側に血流が集中していることが確認できる。他方、図 7(b)は末梢血管網モデルを流出境界面に付与した解析結果である。末梢血管網を考慮する事により左葉側の流出量が抑制され、より実際の計測データに近い流動場を再現していることが明らかになった。

図 8,9 は同症例における壁面せん断応力分布(自由流出条件/末梢血管網モデル)を示す。なお、壁面せん断応力(WSS)は血管壁の伸縮に影響を及ぼすほか、動脈瘤等の破裂に及ぼす因子とされている。両解析結果とも一次分

枝が彎曲した部分で高い壁面せん断応力が働いている事が確認できる。また、自由流出条件では右葉の壁面せん断応力を過大評価、左葉を過小評価していることが確認できる。

このように末梢血管網モデルを適用する事により、CT, MRI では抽出困難な二次分枝以降の血管網が、一次分枝での血流バランスに及ぼす影響を考慮する事ができる。本研究における最大の成果と考えられる。

本研究では、作成した末梢血管網モデルを用い、経皮経肝的門脈塞栓術(PTPE)の症例の門脈一次分枝の血流バランスを数値流体力学解析した。ここで PTPE とは、癌等が発生した肝葉に対し、門脈を塞栓することにより病巣の縮小化を図る治療法である。肝移植と同様に術前後で血管形状が大きく変わり、ひいては肝臓内血流バランスも影響を受けることになる。図 10 は PTPE 前後の門脈一次分枝の 3 次元形状モデルである。本症例では右葉を塞栓しており、そのために術後の右葉一次分枝が縮小し、また、左葉一次分枝が血流の集中に起因すると考えられる肥大が生じていることが分かる。解析に際しては術前データより末梢血管網のモデル化(末梢血管網の分岐世代数を推定)を行い、そのモデルを術後の解析に適用した。

図 11, 12 は PTPE 前後における門脈一次分枝壁面せん断応力分布を示す。本結果より術前には応力が大きく働いていない左葉一次分枝の分岐部において、比較的大きな応力が働く明らかになった。このような手術による応力分布の変化が PTPE の術後経過に影響を及ぼすものと推察される。なお、この応力分布と術後経過については、今後、解析症例数を増やし、その相関を明確にする必要があると考えられる。

5. 主な発表論文等

[学会発表] (計 5 件)

1) T. Tanaka, T. Yamamoto et.al., CFD Analysis inside Human Body: Nasal Cavity and Hepatic Portal Vein, Int. Symp. on Technology for Sustainability, Swissotel Le Concorde (Bangkok, Thailand), 2012.11.21-24.

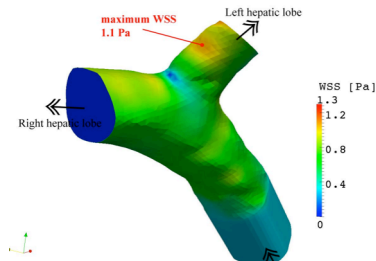


図 9: 門脈一次分枝における壁面せん断応力分布 (PTPE 前)

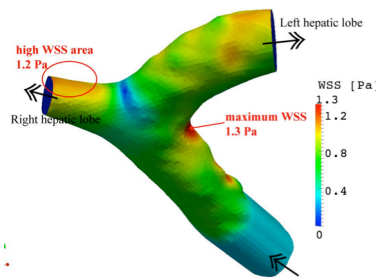


図 12: 門脈一次分枝における壁面せん断応力分布 (PTPE 後)

2) 山本高久ら, 門脈血行動態に関する数値流体力学解析, 化学工学会 77 回年会, 工学院大学(東京), 2012.3.15-17.

3) 渡辺耕太郎, 山本高久ら, 門脈一次分枝の血流バランスに関する CFD 解析, 熱工学コンファレンス 2010, 長岡技術科学大学(長岡), 2010.10.30-31.

4) T.Yamamoto et.al., A Study on Blood Flow Characteristics of Hepatic Vein, 6th World Congress in Biomechanics, Suntec Convention Centre (Singapore), 2010.08.1-6.

5) 渡辺耕太郎, 山本高久ら, 門脈血管の基礎的流動特性, 化学工学会学生発表会, 九州大学(福岡), 2010.3.6.

6. 研究組織

(1)研究代表者

山本 高久 (Yamamoto Takahisa)

岐阜工業高等専門学校・機械工学科・准教授

研究者番号 : 10345960