

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 23 日現在

機関番号：53701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25420136

研究課題名(和文) 流体-構造インタラクションを考慮したOSAS成因メカニズムの解明

研究課題名(英文) Fluid-Structure Interaction Analysis for OSAS Mechanism

研究代表者

山本 高久 (YAMAMOTO, Takahisa)

岐阜工業高等専門学校・その他部局等・准教授

研究者番号：10345960

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：口蓋垂口蓋咽頭形成術(UPPP)は閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)の根治術であるが、OSAS改善率は約50%に留まっている。本研究は工学的見地からOSAS成因メカニズム解明を試みた。その結果、(1)UPPPは鼻咽頭全体の形態を変化させる、(2)OSASの改善度とUPPPによる狭窄部開大とは低相関である、が明らかになった。本結果は狭窄部開大に注力しているUPPPのOSAS改善率が50%に留まっている一因と考えられる。また、実症例の壁面剪断応力の評価より0.4Pa付近にOSAS発症の閾値が確認された。数値解析により壁面剪断応力を評価すれば、手術前にUPPPの効果を予測できるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Uvulopalatopharyngoplasty (UPPP) is one of radical treatment for Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS). However, the effectiveness of the treatment is just 50%. This study had analyzed UPPP and OSAS from engineering point of view. From the results, this study had made clear following characteristics of UPPP and OSAS; (1) UPPP makes morphological change in nasal-pharynx region drastically, and (2) correlation coefficient between treatment effectiveness of UPPP and dilatation of restricted area in pharynx is relatively low. These results indicate the reason why the effectiveness of UPPP is just 50%. From the results of numerical analysis threshold of wall shear stress is found in OSAS mechanism. Prediction of the wall shear stress is able to make clear the effectiveness of UPPP before the treatment.

研究分野：熱流体工学

キーワード：数値流体力学 閉塞型睡眠時無呼吸症候群

1. 研究開始当初の背景

閉塞型睡眠時無呼吸症候群(Obstructive Sleep Apnea Syndrome: OSAS)とは、咽頭扁桃(アデノイド)や口蓋扁桃の肥大により睡眠呼吸が妨げられ、AHI(睡眠1時間に10秒以上無呼吸の発現頻度のこと。アメリカ睡眠医学会が提唱するOSASの指標)が高くなる病気のことである。OSASを患う患者数は肥満率が高いアメリカで1200万人、我が国では200万人に達すると報告されている。OSASは動脈酸素飽和度の著しい低下を引き起こし、最悪の場合、虚血性心疾患、脳血管障害、糖尿病など重篤な病気を誘発する事が知られている。OSASはAHIなどの指標により軽度、中度、重度のグレードに分類され、治療方法が決定される。軽-中度のOSASに対しては口腔内装置や鼻マスク式持続陽圧呼吸(nCPAPとも言う、睡眠時に鼻マスクをつけ睡眠呼吸に合わせて強制的に空気を鼻・気道に供給する)が適用される。他方、重度のOSASに対しては上記の保存的治療法では対応が困難となり、口蓋垂口蓋咽頭形成術(Uvulopalatopharyngoplasty: UPPP)が施行される。UPPPはOSASの根治が期待できる数少ない治療法であり、外科手術によりアデノイドや口蓋扁桃を切除し、咽頭-喉頭の気道形状を矯正するものである。

重度のOSAS患者にとって有効な治療法とされるUPPPも既往の診断手法ではOSAS成因の責任部位を特定することが困難であり、術後のOSAS改善率は約50%と必ずしも高くない。OSASに対しUPPPを施行するに当たっては手術によりどの部位をどの程度切除すればOSASが改善するのか、また、その効果を定量的に、かつ手術前に評価できる、精度の高い新たな診断手法の確立が強く望まれている。

2. 研究の目的

UPPPによりOSASの根治が期待できるものの、OSAS改善率は約50%と必ずしも高くない。現在、CT/MRIや内視鏡等の診断によりOSAS成因の責任部位を特定しUPPPを行っているが、このような視覚的な診断が低い改善率を招いているのではとの指摘もある。本研究では、実症例の咽頭-喉頭領域の流体構造連成解析および、咽頭-喉頭模型の製作、睡眠呼吸の生体外実験を実施し、理論、実験の両観点からOSAS成因メカニズムの解明を行う。本研究はこれら一連の解析、実験によりUPPPによるOSAS改善率の向上に資する診断ツール及びデータベースの構築を目指すものである。

3. 研究の方法

本研究では大きく5つの研究課題を抽出した。研究初年度は主にOSAS患者のCT、MRIデータを用い、(1)咽頭-喉頭領域の3次元形状モデルの構築を行った。次いで同モデルについて(2)CFD解析を実施し、同領域の睡眠呼吸の流れ場および壁面せん断応力、圧

損を解析した。これらパラメータとUPPPの術前後の症例データとの比較を行い、現在行われているOSASの診断を定量的に評価した。次年度以降は、(3)咽頭-喉頭模型の製作、(4)OSASの生体外実験、(5)OSASの流体構造連成解析を実施した。

(1)咽頭-喉頭領域の3次元モデルの構築：咽頭-喉頭領域の3次元形状モデル作成にあたっては、睡眠呼吸時における当該領域の変形を勘案した医療画像データの収集および3次元形状モデルの作成を行う必要がある。本研究では研究代表者が所有する医療用画像処理ソフト(mimics, Materialise Co.)を使用し、3次元形状モデルを構築した。なお、3次元モデルの高精度化に際しては、研究代表者が鼻腔内熱物質輸送に関する研究でこれまでに作成した3次元平滑化処理法を適用した。

(2)OSAS咽頭-喉頭領域のCFD解析：構築したOSASの咽頭-喉頭3次元形状モデルに対し、乱流モデルにレイノルズ応力モデルを用いたCFD解析を行った。ここでは咽頭-喉頭の変形を考慮しないリジッドな壁面にて当該領域の睡眠呼吸における流れ場および圧損、壁面せん断応力を評価した。特にUPPP前後においてこれら物理パラメータがどの程度の変化するのかを明らかにする。また、OSAS改善率の実症例データとCFD解析結果との相関を検証し、物理パラメータとOSAS改善との相関を考察した。

以上のOSAS改善率と物理パラメータとの相関を多くの症例に対して明らかにすることにより、臨床現場で行われているCT/MRIや内視鏡による視覚的な診断に対し、定量的な評価方法を提供することができると考えられる。

(3)生体外実験用のOSAS咽頭-喉頭模型の製作：研究代表者は、これまでに生体を対象としたシリコン樹脂製の実模型を光造形法およびロストモデル法により製作してきた。本研究ではこれまでに培った生体模型の製造ノウハウを流用し、OSAS患者の咽頭-喉頭領域の模型を製作した。

(4)OSASの流体構造連成解析：CFD解析および生体外実験より得られたOSASの睡眠呼吸特性を元に流体構造連成解析を行った。本研究では、主に商用解析コードANSYSの2-way FSIモデルによる解析を試みた。同モデルは流体-構造を弱連成させつつ、双方向の情報交換を行うものである。また、同モデルはALE(Arbitrary Lagrangian Eulerian)法を用いていることから厳密に流体-構造の境界面を捉えることができる。しかし、変形が大きくなったときに流体領域を離散化した計算格子が破綻し、解析が行えないケースも考えられる。生体外実験にて得られたデータとの比較、検証を行い、解析モデルの妥当性および解析精度の向上を試みた。

4. 研究成果

UPPPを受けたOSAS症例を複数取り上げ

UPPPによるAHIの改善度合いと術前後での鼻咽頭の形態変化、鼻咽頭領域の呼吸流れ特性の変化をCFD解析により評価した。

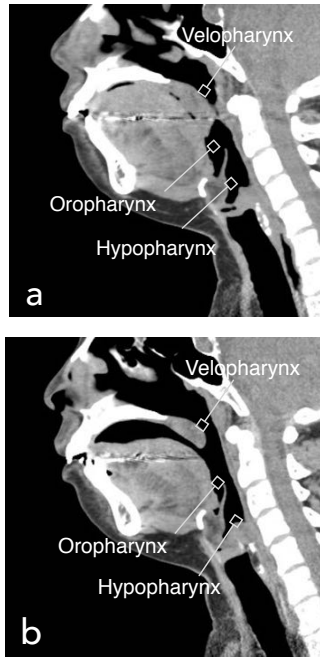
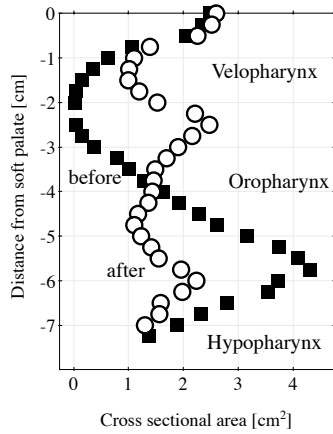
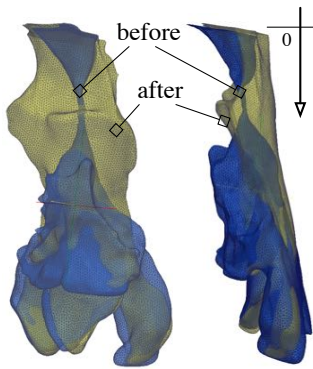


Fig.1 UPPP 前後の OSAS 患者 Sagittal CT:
(a)術前 (b)術後



(a) 断面積データ



(b)三次元モデル

Fig.2 UPPP 前後の鼻咽頭領域断面積データ及び三次元モデルの比較

図1は解析症例のUPPP前後のSagittal CTを示す。口蓋垂にて閉塞していた気道がUPPPにより開大していることが確認できる。このようにいずれの症例においても閉塞部位が開大していることが確認されているが、前述のように必ずしもOSASが改善しない。そこで本研究ではまず術前後の鼻咽頭領域3次元モデルを制作し、鼻咽頭の形態変化を検証した。その結果を図2に示す。断面積データよりUPPPは確かに閉塞部位を開大しているものの、中咽頭、下咽頭ではむしろ断面積が術後減少していることが確認できる。術前後3次元モデルの比較より、鼻咽頭全体で形態変化を引き起していることが確認できる。これまでUPPPは最狭窄部位を開大すると考えられてきたが、その実、鼻咽頭全体の形態変化を促していることが明らかになった。

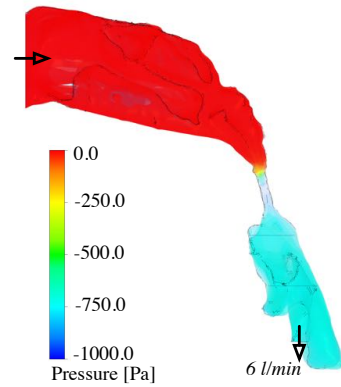


Fig.3 Pressure contour before UPPP

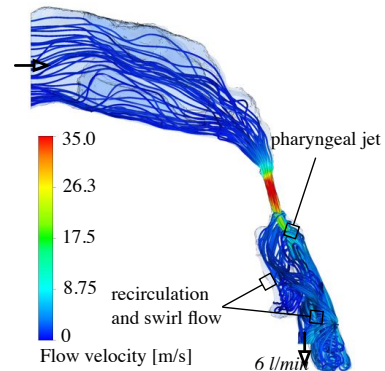


Fig.4 Flow stream line before UPPP

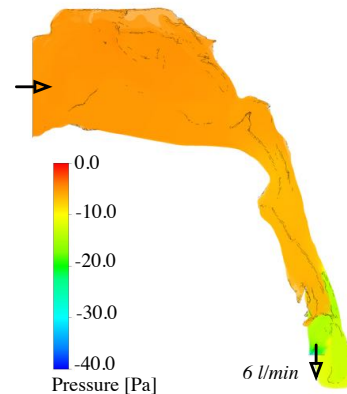


Fig.5 Pressure contour after UPPP

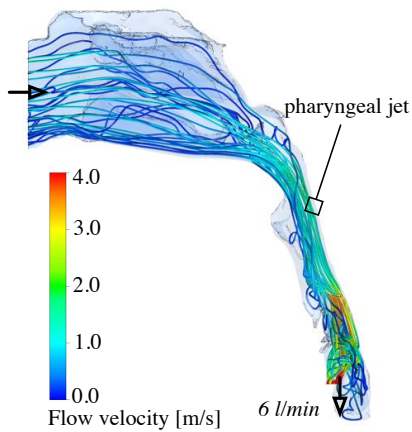


Fig.6 Flow stream line after UPPP

図 3,4 は術前吸入時の鼻咽頭内圧力分布, 流線を, 図 5,6 は術後を示す。術前は当然ながら閉塞部位での圧力勾配が大きく, また, 閉塞部位下流において Pharyngeal jet が形成されていることが確認できる。特に Pharyngeal jet に誘起された swirl flow が中咽頭から下咽頭にかけて顕著に現れており, このような流動特性が OSAS のいびきに寄与しているものと考えられる。

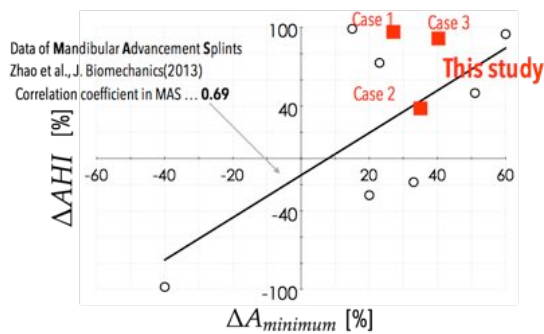


Fig. 7 Correlation between AHIs and cross sectional areas before and after UPPP

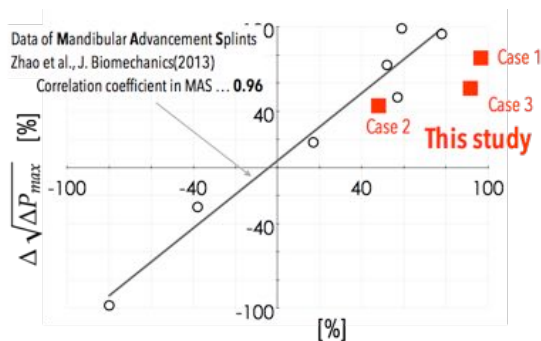


Fig.8 Correlation between pressure drops and AHIs before and after UPPP

図 7 は解析を行った症例における UPPP 前後での AHI の改善度と断面積の開大度との相

関をまとめたものである。両者の相関係数は 0.7 程度と高くはないことが明らかになった。他方, 図 8 は術前後での圧力損失の変化と AHI の改善度との相関を表したものである。両者の相関係数は 0.9 以上と高いことが明らかになった。このように AHI の改善度合いと最狭窄部位の開大との相関は低く, むしろ術後の鼻咽頭全体の形態が大きく寄与していることが明らかになった。言い換えるならば, 狭窄部が大きく開いたとしても, 必ずしも OSAS が解消されないことを意味しており, UPPP の治療効果発現が約 50%にとどまっている理由の一つであると考えられる。また, 既往の臨床研究では UPPP の治療効果発現は最狭窄部位の開大にあると考えられており, 本研究結果は新たな知見である。なお, これら解析は生体模型を用いた流れの可視化実験により定性的な妥当性を確認している (図 9, 10)。

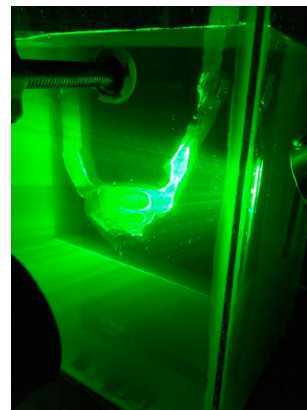


Fig.9 生体模型を用いた PIV 計測例

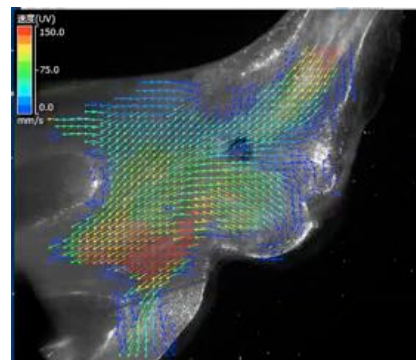


Fig.10 呼気時の PIV 計測結果例

また, OSAS 症例を模擬した鼻咽頭狭窄モデルを作成し FSI 解析を実施した。その結果, 呼吸流れ (往復流) により鼻咽頭の壁面に応力が集中する領域が生じ, この領域が往復流に伴い上下に移動していることを定量的に明らかにした。また本解析より, 最大 (局所) 壁面剪断応力 0.4Pa 付近に OSAS 発症の閾値があると推察されることが明らかになった。すなわちこの値を下回っていれば OSAS は発

症しないものと考えられる。他方、流れ場に注目すると、狭窄が強くなると狭窄部後流に形成される振動流のストローハル数はある値まで増加するものの、その後収束することが明らかになった。この時振動流の振動数はおおよそ 1Hz 程度であった。いびきの振動数は 100Hz 以下と言われており、両者の乖離は大きい。この点については渦の解像度が高い LES を用いるなど、更なる検証が必要であると言える。

以上、本研究により UPPP の治療効果を向上させる上では、狭窄部の開大のみに注目していた既往の治療診断によらず、術後鼻咽頭形状の推定と応力評価を行うことが重要であることが明らかになった。

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)

[雑誌論文] (計 2 件)

- ① Yoichi Nishimura, Naoko Fujii, Takahisa Yamamoto, Seiichi Nakata, Volumes of Velopharyngeal and Glossopharyngeal Airway Were Not Changed after Uvulopalatopharyngoplasty: Report of Three Case, Case Reports in Otolaryngology, 査読有, 2016, Article ID 9378428
<http://www.hindawi.com/journals/criot/2016/9378428/>
- ② 山本高久, 小林良樹, 朝子幹二, 友田幸一, 好酸球性副鼻腔炎の術後再発に対する経鼻呼出療法: CFD 解析を用いた鼻咽頭内エアロゾル輸送特性の検討, 日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会論文集, 査読有, 2017(掲載決定)

[学会発表] (計 8 件)

- ① Takahisa Yamamoto, Shunpei Shikano, Kohki Kuroda, Naoko Fujii, Yoichi Nishimura, Seiichi Nakata, Assessment and Relationship Between Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Morphological Changes Caused by Uvulopalatopharyngoplasty, TSME Int. Conf. on Mech. Eng., 2015.12.17-2015.12.19, Hua Hin (Thailand).
- ② 黒田貢規, 山本高久, 廣瀬貴哉, 山本剛, エアロゾル療法における上鼻道へのドラッグデリバリーに関する CFD 解析, 第 27 回バイオエンジニアリング講演会, 2015.1.9-2015.1.10 (新潟県新潟市).
- ③ 廣瀬貴哉, 黒田貢規, 山本高久, 中田誠一, 藤井直子, 西村洋一, 鈴木賢二, 山本剛, CFD による口蓋垂軟口蓋咽頭形成術前後の上気道気流動態解析, 第 27 回バイオエンジニアリング講演会, 2015.1.9-2015.1.10, (新潟県新潟市).
- ④ Takahisa Yamamoto, Kohki Kuroda, Takaya Hirose, Naoko Fujii, Yoichi Nishimura,

Seiichi Nakata, Kenji Suzuki, Tsuyoshi Yamamoto, Computational Fluid Dynamics Simulation for Assessment of Upper Airway Responding to UPPP Surgery in OSAS, 25th Int. Symp. Transport Phenomena, 2014.11.5-2014.11.7, Krabi (Thailand).

- ⑤ Takahisa Yamamoto, Computational Fluid Dynamics in Biomedical Engineering, Workshop of Computational Fluid Dynamics in Biomedical Engineering, IJN-UTM Cardiovascular Engineering Center, 2014.11.3, Skudai(Malaysia).
- ⑥ Takahisa Yamamoto, Takaya Hirose, Tsuyoshi Yamamoto, Study on Transport Phenomena at Inhalation and Exhalation Periods, 6th World Congress in Biomechanics, 2014.7.6-2014.7.11, Boston(USA).
- ⑦ 廣瀬貴哉, 黒田貢規, 山本高久, 藤井直子, 中田誠一, 西村洋一, 鈴木賢二, 山本剛, 鼻咽頭領域におけるエアロゾル輸送特性の CFD 解析, 2014.3.18-2014.3.20, 岐阜大学 (岐阜県岐阜市) .
- ⑧ 廣瀬貴哉, 山本高久, 中田誠一, 藤井直子, 鈴木賢二, 山本剛, OSAS における鼻咽頭領域の呼吸解析, 第 26 回バイオエンジニアリング講演会, 2014.1.8-2014.1.9, 東北大学 (宮城県仙台市) .

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

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: 1 0 3 4 5 9 6 0