

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 9 月 6 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462435

研究課題名(和文)尿流可視化による尿道機能の解明とフォーカル治療の基盤研究

研究課題名(英文) Analysis of urethral function through hydrodynamic computation of urine flow focused on focal therapy for voiding dysfunction.

研究代表者

五十嵐 辰男 (Igarashi, Tatsuo)

千葉大学・フロンティア医工学センター・教授

研究者番号：70302544

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：男性尿道に近い素材で前立腺部尿道の正常と閉塞を有する模型を作成し、エコーを用いて排尿時全体の前立腺部尿道の動きを計測して尿流動態計算を行った。前立腺と尿道の弾性を踏まえた尿流シミュレーションの計算結果は、これまでの尿道を剛体とした計算結果と比べ、圧力と流速分布がより正確に反映されていると考えられ、排尿障害責任病変を検出する際に本研究で用いたモデルの弾性値を従来のアルゴリズムに付加することが可能ではないかと思われた。尿道内腔の正確な立体形状再現のため、内視鏡位置情報を付加したアルゴリズムを作成し、精度の高い画像を得ることができた。以上より新規排尿障害診断・治療法の基盤技術の構築を行い得た。

研究成果の概要(英文)：We continued to develop diagnostic system to identify urethral lesions of the prostatic urethra responsible for voiding dysfunction. The purpose of the research is to offer endoscopic "focal therapy" for male patients with voiding dysfunction. After computing flow dynamics of intraluminal urine flow using solid model, we prepared phantom models of the prostatic urethra with or without bladder outlet obstruction surrounded by a material mimicking prostatic elasticity. Cross sectional plane of the phantom was monitored by ultrasonography. The data of the urethral motion was captured in a virtual urethral model, and coupled analysis was performed. When compared pressure distribution between normal and obstructed model at peak urine flow stage, prominent difference was observed at the bladder, bladder outlet and the sphincter level. The data corresponded with clinical findings, and would validate to detect the lesion responsible for voiding dysfunction.

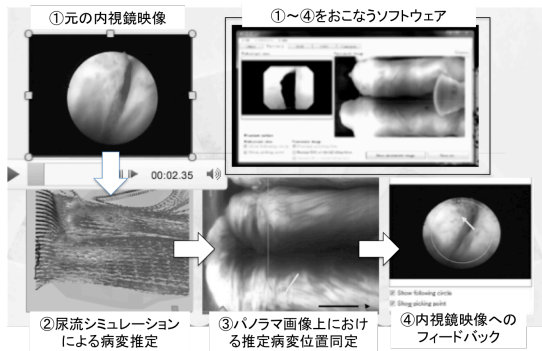
研究分野：医工学、排尿機能、低侵襲手術

キーワード：排尿障害 流体計算 尿道ファントム 仮想内視鏡 立体画像再構築 管腔臓器 下部尿路

1. 研究開始当初の背景

排尿障害は膀胱利尿筋により膀胱内から尿道に駆出された尿の流体エネルギーが、尿道内を通過する過程で過度な損失を受ける現象である。これまでわれわれは、内視鏡を用いて前立腺部尿道の立体形状を仮想空間上に再構築する手法を開発し、尿道内腔を流れる尿流のエネルギー損失と、従来の排尿障害の指標との間の相関を示してきた。内視鏡を用いたのは、本研究成果を臨床試験に応用する際、内視鏡手術が治療手段になるからである。

流体シミュレーションによる尿流の可視化により、排尿障害の責任病変の部位の特定が可能になると思われる。特定された責任病変に対し、内視鏡的に治療を施すことを前提に、責任病変の位置の推定と、その部位を内視鏡映像上に指示するソフトウェアは既に作成した(下図)。



この手法を実際に臨床試験まで昇華させるためには、内視鏡映像から再構築された尿道内腔の妥当性を検証する必要性と、責任部位を治療した際に、その効果として尿流エネルギーの損失の低減を検証する必要がある。さらに、これまでの手法では、内視鏡の動きを計測していないため、尿道内腔の正確な再構築ができていない。

2. 研究の目的

本研究では下部尿路の立体形状に質的情報と異種画像情報を付加することで補正し、より正確な下部尿路内尿流動態のシミュレーションを行い、推定された排尿障害責任病変部位の治療介入により、流体エネルギー損失をどの程度低減させるのかを検証して、前立腺部尿道に対する focal therapy を目指す内視鏡治療支援するシステムの補強を図る。

3. 研究の方法

研究成果を臨床応用に耐える正確さを担保するために、前立腺及び前立腺部尿道を模したファントームに、排尿を模した圧力で注水を行い、排尿開始期から終末期にわたり、尿道壁の形状変化を計測し、連成解析を行って尿道内尿流の標準モデルとした。膀胱頸部硬化症モデルを作成し、病的状態での尿道内尿流及び圧力変化とその局在を計測した。

さらにCAD上で治療修飾の加わった尿道モデルを作成し、尿道の拡大で排尿状態を改善

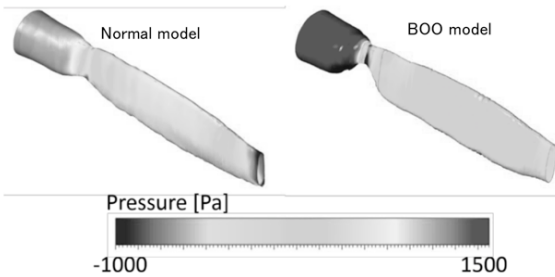
しうる部位の絞り込みを行ない、患者の内視鏡ビデオ映像から作成した前立腺部尿道の立体形状の拡大部位との比較を行った。また内視鏡ビデオ映像から前立腺部尿道の立体形状再構築をより正確にするため、内視鏡先端に磁器センサーを装着し、内視鏡の位置座標でデータを補正するアルゴリズムを作成し、従来の手法による画像と比較・検討を行った。

4. 研究成果

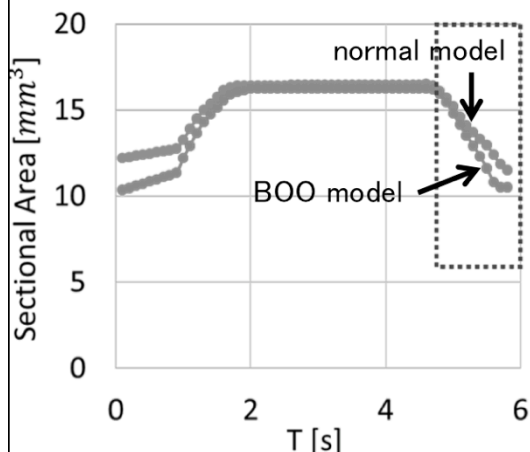
a. ファントームを用いた尿道機能・尿流計測



既知の弾性データを用いて尿道ファントームを作成し、上図のような尿道ファントーム装置、尿道観察用エコープローブ、ファントーム内注水用モーターから構成される装置を作成し、排尿時の尿道の動きを計測し、そのデータを用いてCADで作成した尿道で流体シミュレーションを行った(下図)。

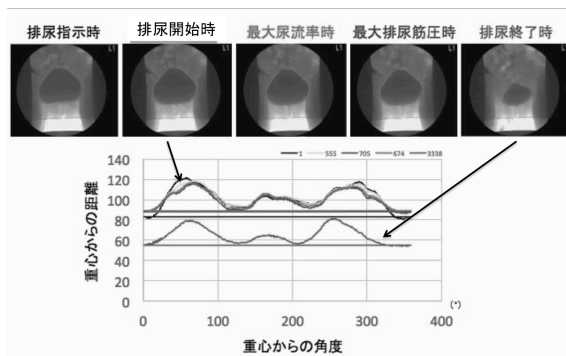


その結果、これまで行ってきた弾性を考慮しないモデルとの整合性を確認できた。興味深いことに正常の尿道に比べて排尿障害を有するモデルでは、膀胱・膀胱頸部・括約筋部尿道付近に圧力の異常が発生することが判明した。これを尿道側より見た場合、排尿障害を有するモデルでは、排尿終末時に急速に断面積の縮小が特徴的であった(下図右)。



これまで、尿道の進展刺激の継続が排尿反射の維持に必要ということが報告されており、本研究結果から、尿道進展をモニターする部位は括約筋近傍に分布することが強く示唆された。すなわち排尿終末時に括約筋部付近の尿流圧力が急速に低下し、伸展刺激が閾値以下になり、排尿反射が途絶することで残尿が発生する機序が示唆された。

排尿時膀胱に圧力が発生する機構の検討を行った結果、排尿時膀胱透視診断映像から膀胱壁の収縮状況を部位別にグラフ化する手法を考案し、特許出願した(下図)。これは膀胱の輪郭を抽出し、得られた輪郭線から算出した重心と任意の起点を結んだ線を基線(0度)とし、輪郭線上の点の基線からの角度をX軸に、その角度での輪郭線と重心との距離をY軸にプロットすることで、排尿開始時から終了時までの疑似前額断面上の膀胱の動きを数量化したものである。



b. 尿道拡大部位の排尿状態変化の関連性の検討

前立腺部尿道に限局的な治療を行う場合、有効性の高い部位を特定する必要がある。標準的な前立腺肥大症モデルの任意の部位を拡張させた場合の尿流エネルギー損失の改善度を計算した。その結果、前立腺部尿道の近位部の拡張が最も有効であることが分かった。逆にみると、排尿障害の責任部位は前立腺部尿道の近位部に局在することが示唆された。

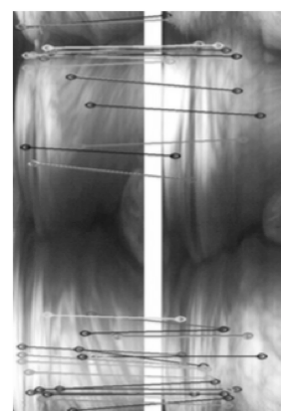


図 3.1 マッチング結果 症例①

この結果の、実際の症例での検証を行った。排尿障害治療薬である $\alpha 1$ 受容体遮断薬投与前後の膀胱尿道鏡映像から尿道内腔パノラマ画像を作成し、Affine-SIFTによりマッチする断面を抽出し(左図)、相対断面積の治療前後の比較を行った(右上図)。その結果、断面積計算値には再現性があることが示唆されたが、症例に

は再現性があることが示唆されたが、症例に

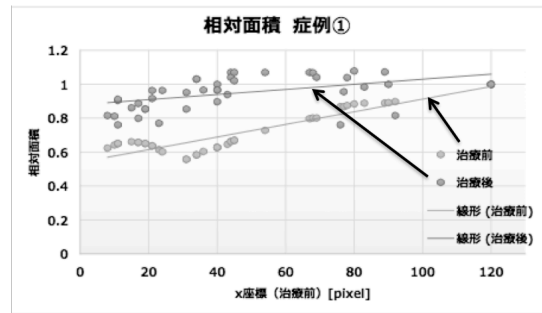


図 3.10 相対面積 症例①

より相対断面積の変化は一定でないことが判明し、内視鏡の輝度情報による相対断面積および画像のみからの位置合わせの信頼性の検証が必要と思われた。

c. 内視鏡位置情報を付加した尿道立体形状再構築法の開発

内視鏡先端の座標をモニターすることで、再現される画像の位置情報の精度を上げるために、内視鏡先端にセンサーを搭載し、パノラマ・立体画像作成手法に位置情報を付加するアルゴリズムを作成した。その結果、管腔臓器の複雑な立体構造の再現精度の向上を確認し得た(data not shown)。

以上より研究期間内に、前立腺肥大症のような排尿障害を有する男性患者に、内視鏡下の Focal therapy を考える際の責任病変検出手段の画像処理法と、流体計算の妥当性を検証した。この成果は平成29年度以降の国際学会でも採択が続いており、今後発展が期待される。また正確な尿道内腔立体画像再構築手段の作成を行ったので、排尿障害の尿道側因子の正確な評価と治療結果予測の手段として臨床試験に向けた準備を行う予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者は下線)

[雑誌論文] (計2件)

1. Ishii T, Nakamura K, Naya Y, Igarashi T. Therapeutic designing for urethral obstruction by virtual urethra and flow dynamic simulation. Minim Inv Ther Allied Technol (MITAT), 24: 141-147, 2015.
2. Ishii T, Kambara Y, Naya Y, Yamanishi T, Igarashi T. Urine Flow Dynamics through Prostatic Urethra with Tubular Organ Modeling using Endoscopic Imagery. IEEE J Transl Eng Health Med. 2: 1800709, 2014.

[学会発表] (計10件)

1. 柴田千晴, 石井琢郎, 五十嵐辰男, 山西友典, 他. 膀胱収縮特性の検討—女性の局所膀胱収縮運動の可視化. 第23回日本排尿機能学会, 2016年12月7日, 東京都.
2. 五十嵐辰男. 新規体腔内灌流下治療の開発について—Endourology から WaFLES

- へー. 2nd Hokkaido Urological Disease Semin. 2016年3月11日, 札幌市. (招待講演).
- 石井琢郎, 納谷幸男, 五十嵐辰男. 尿道内流れの可視化を目的とした画像処理と流体シミュレーションの取り組み. 第6回UDSフォーラム. 2016年2月27日, 宇都宮市.
 - 石井琢郎, 仲村和芳, 納谷幸男, 山西友典, 五十嵐辰男. 尿流動態のシミュレーション. 第29回日本泌尿器内視鏡学会総会, 2015年11月20日, 東京都. (シンポジウム).
 - Kusu K, Ishii T, Igarashi T. Urine flow dynamics simulation of male urethra using deformable model. 2015 International Symposium on Info Comm and Media Technology in Bio-Medical and Healthcare Application. 2015年11月16日, Chiba City, Japan.
 - Fukai Y, Ishii T, Igarashi T. Intra-urethral flow patterns in different morphological changes by therapies for Benign Prostatic Hyperplasia. 2015 International Symposium on Info Comm and Media Technology in Bio-Medical and Healthcare Application. 2015年11月16日, Chiba City, Japan.
 - Fukai Y, Ishii T, Igarashi T. Calculation of therapeutic effects after transurethral incision in BOO models. World Congress of Endourology & SWL. 2015年10月2日, London, UK.
 - 深井雄太, 石井琢郎, 五十嵐辰男. 膀胱頸部硬化症修飾時の尿道内尿流動態解析. 第54回日本生体医工学会大会, 2015年5月7日, 名古屋市.
 - Ishii T, Nakamura K, Naya Y, Igarashi T. Development of Computer-Aided Diagnosis System to Detect Lesions for Voiding Dysfunction Using Cystourethroscopy. Annual Meeting of Societe Internationale d'Urologie. Glasgow, UK, 2014年10月14日.
 - 五十嵐辰男. Focal therapy のための流体力学と液体の特性を利用した手術ナビゲーション. 第102回日本泌尿器科学会総会, 2014年4月25日, 神戸市. (シンポジウム).

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 膀胱機能評価プログラム及び膀胱機能評価方法.

発明者: 五十嵐辰男, 清水健司, 石井琢郎.

権利者: 国立大学法人千葉大学

種類: 特許

番号: 特願 2016-236282

出願年月日: 2016年12月5日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 1 件)

名称: パノラマ画像作成プログラム

発明者: 五十嵐辰男, 前佛聡樹.

権利者: 国立大学法人千葉大学

種類: 特許

登録番号: 第 5835797号

登録年月日: 2015年11月13日

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

<http://www.cfme.chiba-u.jp/~igarashi/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

五十嵐辰男 (Tatsuo Igarashi)

千葉大学・フロンティア医工学センター・教授

研究者番号: 70302544

(2) 研究分担者

坪田健一 (Ken-ichi Tsubota)

千葉大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号: 10344045