

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 北島 大朗

横浜市立大学大学院医学研究科 顎顔面口腔機能制御学

審査員

主査	横浜市立大学大学院医学研究科教授	折館伸彦
副査	横浜市立大学大学院医学研究科教授	幡多政治
副査	横浜市立大学大学院医学研究科准教授	横山詩子

博士の学位論文審査結果の要旨

学位論文名：

Computational fluid dynamics study of intra-arterial chemotherapy for oral cancer

(口腔癌に対する動注化学療法の数値流体力学的研究)

学位論文の審査にあたり、審査冒頭で以下のように学位研究の要旨が説明された。申請者は上記表題について発表を行った。

本研究では口腔癌に対する動注化学療法における抗癌剤の分布について、数値流体力学的手法を用いて検証した。舌癌患者 2 名の医用画像から外頸動脈または舌動脈にカテーテルが留置された状態を再現した解析モデルを作製し、流体解析ソフトウェアを利用して従来法及び超選択的動注化学療法における頸動脈内の抗癌剤の分布についてシミュレーションを行った。なお、シミュレーションの境界条件として末梢血管 0 次元モデルを適用することで、頸動脈内の生理的な血流を再現した。その結果、従来法による動注化学療法を模擬した解析モデルではカテーテル先端が腫瘍栄養動脈の分岐部の中枢側に位置し、かつ腫瘍栄養動脈の方向へ傾斜しているときに抗癌剤が腫瘍栄養動脈へと流入した。超選択的動注化学療法を模擬した解析モデルではカテーテル先端から放出された抗癌剤全量が腫瘍栄養動脈に流入した。

論文要旨の説明に続いて、以下のような質疑応答がなされた。

まず、幡多政治副査より以下の質問がなされた。

- ① 解析モデルの血管形状が平滑になっているが、解析のために血管形状の STL データにスムージングを掛けているのか。
- ② Rhode の研究を参考にした点はあるか。
- ③ 末梢血管 0 次元モデルは正常な血管を想定した境界条件であるのに対して、実現象では腫瘍に分布している末梢血管の分岐パターンは正常な血管と異なるのではないか。
- ④ 解析時間は本研究の臨床応用を目指す上で適していたか。
- ⑤ Model A4 において舌動脈の壁面せん断応力が血管壁の降伏応力を超える結果となっているが、実際の動注化学療法中に動脈壁の破綻などの有害事象が生じた症例はあったか。

以上の質問に対し、以下の回答がなされた。

- ① 解析モデルの血管形状は CT angiography から得られた血管形状の STL データをそのまま用いており、スムージングなどの編集は行っていない。造影 CT のスライス幅が 0.5mm と細かく、さらに本研究ではアーチファクトの影響の少ないデータから解析モデルを作製しているため、血管壁が平滑となっている。
- ② Rhode らの報告は問題点が多く、参考にできる点はなかった。
- ③ 腫瘍では angiogenesis により血管の分岐パターンが正常とは異なっていると思われ、それを考慮した末梢血管 0 次元モデルの構築は今後の検討課題とする。
- ④ 解析時間は患者 A で平均 40 時間、患者 B で 43 時間であり、臨床応用する上で十分に短い時間と思われる。さらに、本研究ではコンピュータのオペレーティングシステムとして Microsoft Windows 7 (Microsoft 社) を利用しているが、「京」などに代表されるスーパーコンピュータによる並列計算を行えばさらに大幅に計算時間の短縮が可能になるとと思われる。
- ⑤ 動注化学療法中に明らかな血管の損傷をきたした症例は認めなかった。

次に、横山詩子副査より以下の質問がなされた。

- ① 血管壁の弾性を考慮した流体構造連成解析を行うと本研究の結果と比較してどのような変化があると予測されるか。
- ② 東京大学大島研究室では末梢血管 0 次元モデルの実験による精度検証は行っているか。
- ③ Ohhara は血管内にカテーテルが留置されていない状態でのシミュレーションを行い、患者の血流の実測値と比較することで末梢血管 0 次元モデルの精度を示した。それに対して本研究ではカテーテルが留置された状態のシミュレーションであり、Ohhara とは条件が異なる。末梢血管 0 次元モデルが正確な出口圧力を提供しているのか。
- ④ 実現象でカテーテルを本研究と同じ位置に再現できるのか。
- ⑤ 本研究は超選択的動注化学療法を推奨することが目的か、従来法の治療効果を高めることが目的か。

以上の質問に対し、以下の回答がなされた。

- ① 頸動脈の収縮に伴う周方向の変形率は直径の 5% 程度とされているため、血管壁の弾性を考慮に入れても血液の流れ場には大きな変化はなく、抗癌剤の分布も著変ないものと思われるが、血管壁の壁面せん断応力の分布は変わるものと予測される。
- ② 大島研究室では脳動脈に関しては末梢血管 0 次元モデルを適用したシミュレーション

結果と実血管形状を用いた実験値や、患者の血流の実測値との比較が行われているが、本研究で対象としている頸動脈に関する実験は行われていない。

- ③ 今後、実現象との比較が必要と思われる。浅側頭動脈から頸動脈にカテーテルが留置された患者の顔面動脈の血流の流速をエコーで計測し、同様の状態を再現した解析モデルのシミュレーションにより得られた顔面動脈の血流の速度を比較することで、カテーテルが留置された状態であっても末梢血管 0 次元モデルにより正確な圧力が提供されているのかを今後、検証する。
- ④ 全く同じ位置に再現することは困難であるが、先端を加工し、屈曲させたカテーテルを作製することでそれに近い状態は再現可能と思われる。
- ⑤ 後者である。本研究は従来法による動注化学療法による治療を行う場合に、より効果的なカテーテルの留置条件を予測するために行っている。

最後に、主査として以下の質問を行った。

- ① シミュレーション結果と実現象との比較検証は必須と思われる。検証方法は何が考えられるか。
- ② 本研究の今後の発展について何が考えられるか。

以上の質問に対し、以下の回答がなされた。

- ① 解析モデルをシリコンにより実血管形状モデルとして再現し、模擬血液と抗癌剤を流入させ、形状モデル内の特定の部位から抗癌剤の濃度を実測することでシミュレーション結果と比較する方法が考えられる。
- ② 多数の患者の頸動脈の形状をパターン分類し、本研究の手法を用いて抗癌剤の分布についてシミュレーションを行うことで、各患者の血管形状のパターン毎に適した動注法やカテーテルの留置位置、抗癌剤の投与速度などが推測できると思われる。

その他いくつかの本研究に関する質問がなされたが、いずれにおいても適切な回答がなされた。

以上の審査の結果、本研究は口腔癌に対する従来法による動注化学療法における腫瘍栄養動脈への抗癌剤の流入を流体力学的に検証したものであり、学術的かつ臨床的に高く評価できる内容であることが示された。また、本研究により得られた知見はさらなる臨床研究につながる可能性がある。従って審査の結果、本学位論文は博士（医学）の学位に値するものと判定された。