

学位論文の要旨

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)

Hiroaki Kitajima

北島 大朗

Oral and Maxillofacial Surgery

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻

顎顔面口腔機能制御学

( Doctoral Supervisor : Iwai Tohnai, Professor )

( 指導教員 : 藤内 祝 教授 )

## 学位論文の要旨

# 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)

### 1. 緒言

口腔癌に対する超選択的動注化学療法は腫瘍栄養動脈へカテーテルを留置することで、高濃度の抗癌剤の投与が可能となる。しかし、必ずしも超選択的にカテーテルが留置できるわけではないため、その場合には外頸動脈本幹に直線状のカテーテルを留置する従来法での動注化学療法となり、腫瘍栄養動脈へ抗癌剤がどの程度流入するかは明らかではない。本研究では患者固有データを用いた数値流体力学の手法に着目し、動注化学療法における外頸動脈内の抗癌剤の流量分布についてシミュレーションを行った。

### 2. 対象と方法

舌癌患者 2 例 (患者 A, B) の医用画像から解析対象領域である総頸動脈, 内頸動脈, および外頸動脈とその分枝を抽出し, そこにコンピュータ上でデザインしたカテーテルの形状データを組み合わせることで, 外頸動脈内にカテーテルが留置された状態を解析モデルで再現した。患者 A, B それぞれの外頸動脈内において直線状のカテーテルの先端を頸動脈の分岐部と舌動脈の分岐部の中間の高さに位置付けした model A1-C, B1-C, 舌動脈の分岐部の高さに位置付けした model A2-C, B2-C, 舌動脈の分岐部と顔面動脈の分岐部の中間の高さに位置付けした model A3-C, B3-C を作製した。さらにそれぞれの解析モデルのカテーテル先端を舌動脈の分岐部を基準として前後左右に傾斜させた。また, 超選択的動注法を模擬して, カテーテル先端を舌動脈内に位置付けした解析モデルも作製し, model A4, B4 とした。合計 32 個の解析モデルに対する抗癌剤の分布について数値流体力学を応用したシミュレーションを行った。シミュレーションの入口境界条件として総頸動脈の入口にエコーにより測定した患者の血流の流速を与え, カテーテル先端には実際の動注化学療法時のシリンジポンプの設定流速を与えた。出口境界条件には動脈分岐のフラクタル特性に基づいて開発された末梢血管網のゼロ次元抵抗モデル (Ohhara et al. (2016)) を適用することで外頸動脈内の生理的な血流を再現した。また, 各解析モデルにおいて血管壁に生じる壁面せん断応力 (WSS) を算出した。

### 3. 結果

シミュレーションにより患者 A の解析モデルは平均約 40 時間、患者 B の解析モデルは平均約 43 時間で収束解が得られた。シミュレーションの結果、患者 A は model A1-C のカテーテル先端を舌動脈分岐部方向に傾斜させた解析モデルにおいて舌動脈への抗癌剤の流入が見られた。患者 B は model B1-C と model B1-C のカテーテル先端を舌動脈分岐部方向に傾斜させた解析モデルと舌動脈分岐部の左方に傾斜させた解析モデルにおいて舌動脈への抗癌剤の流入が見られた。超選択的動注法を模擬した解析モデル (model A4, B4) はカテーテル先端から投与された抗癌剤の全量が舌動脈に流入した。

舌動脈への抗癌剤の流入が見られた解析モデルにおいて、総頸動脈の入口から舌動脈へと向かう血液の流線を描記すると、流線とカテーテル先端との接触がみられた。一方、総頸動脈の入口から抗癌剤の流入が見られなかった外頸動脈の分枝へと向かう血液の流線を描記すると流線とカテーテル先端は接触していなかった。

シミュレーションにより得られた各解析モデルの WSS は患者 A の従来法を模擬した解析モデルでは舌動脈の WSS は 21.0~24.4Pa の範囲であり、超選択的動注法を模擬した model A4 で舌動脈の WSS は 154.0Pa であった。患者 B の従来法を模擬した解析モデルでは舌動脈の WSS は 11.7~13.9Pa の範囲であり、超選択的動注法を模擬した model B4 では 22.7Pa であった。

### 4. 考察

シミュレーションの結果から、従来法の動注では総頸動脈から目標とする腫瘍栄養動脈へと向かう血流にカテーテル先端が接触することにより抗癌剤が目標とする腫瘍栄養動脈へ流入することが示された。超選択的動注法はカテーテル先端が腫瘍栄養動脈内に留置されているため、頸動脈内の血液の流れ場の影響を受けずに確実に腫瘍栄養動脈に抗癌剤が供給できることが示された。

患者 B では超選択的動注法を模擬した model B4 において降伏応力以下の WSS であったのに対し、患者 A では超選択的動注法を模擬した model A4 において舌動脈の WSS が血管壁の降伏応力を超える値を示した。これは患者 A の舌動脈の直径が患者 B のそれと比べて細く、カテーテルと同程度の直径であったため、舌動脈の壁面に大きな速度勾配が生じたためと思われた。

### 5. 結論

従来法の動注化学療法において、カテーテル先端を目標とする腫瘍栄養動脈の分岐部よりも下方かつ腫瘍栄養動脈の分岐部の方向へ傾斜させることで、腫瘍栄養動脈に抗癌剤を供給できる可能性が示された。一方、超選択的動注法は確実に腫瘍栄養動脈に抗癌剤を供給できるが、患者の血管形状によっては腫瘍栄養動脈に降伏応力を超える WSS が生じるため、血管壁に不可逆的な変化をもたらす可能性が示された。

## 引用文献

Ohhara, Y., Oshima, M, Iwai, T., Kitajima, M., Yajima, Y., Mitsudo, K., Krdy, A., Tohnai, I. (2016). Investigation of blood flow in the external carotid artery and its branches with a new 0D peripheral model. *BioMed Eng OnLine*, 15(1), 1-17.

## 論文目録

### I 主論文 (本人を筆頭とする原著論文)

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

**Kitajima H.**, Oshima M., Iwai T., Ohhara Y., Yajima Y., Mitsudo K., Tohnai I. : *BioMedical Engineering OnLine*, in press

### II 副論文 (原著論文の内容と関係のある論文)

なし.

### III 参考論文 (原著論文の内容以外の論文)

1. Yajima Y., Oshima M., Iwai T., **Kitajima H.**, Omura S., Tohnai I., Computational fluid dynamic study of the pharyngeal airway space before and after mandibular setback surgery in patients with mandibular prognathism. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, in press.
2. Ohhara Y., Oshima M., Iwai T., **Kitajima H.**, Yajima Y., Mitsudo K., Krdy A., Tohnai, I., Investigation of blood flow in the external carotid artery and its branches with a new 0D peripheral model. *BioMedical Engineering OnLine*, Vol.15, No.1, Page. 1-17, 2016
3. Mitsunaga S., Iwai T., **Kitajima**, H., Yajima, Y., Ohya, T., Hirota, M., Mitsudo, K., Aoki, N., Yamashita, Y., Omura, S., Tohnai, I., Cervicofacial subcutaneous emphysema associated with dental laser treatment. *Australian Dental Journal*, Vol.58, No 4, Page 424-427, 2013.
4. 岩井俊憲, 柴崎麻衣子, **北島大朗**, 矢島康治, 中島英行, 小栗千里, 廣田 誠, 光藤健司, 藤内 祝. 口腔癌患者の上部消化管領域における同時性重複癌のスクリーニングー上部消化管内視鏡検査と 18F-FDG-PET/CT の比較ー. 日本口腔腫瘍学会雑誌 第24巻, 第2号, 31頁~36頁, 2014年.