

学術交流・研究推進プロジェクト 成果報告書

研究代表者 所属 製剤設計学研究室
職・氏名 准教授・門田和紀

研究テーマ：呼吸器疾患の CT 画像を用いた肺内部における気流シミュレーションを利用した臨床症状の理解に関する研究

研究期間：

2018 年 4 月 1 日 ～ 2020 年 3 月 31 日

研究担当者：

<本学>

研究代表者 (大阪薬科大学・薬学部・門田和紀)

<共同研究機関>

研究代表者 (日本生命病院・副院長・立花 功)

研究分担者 (日本生命病院・医師・飛田 哲志)

研究分担者 (日本生命病院・部長・前田 宗宏)

研究分担者 (日本生命病院・副部長・牧 大介)

研究目的：

これまでも肺内部での空気の流れについての解析について数値シミュレーションを用いて行った研究は実施されている。しかし、多くの研究は、肺を幾何学的にモデル化したものであり、実際の Computed Tomography (CT)画像を用いて肺内部での空気の流れについて計算したものではない。また、最近では、Longest らのグループが CT 画像から得られた肺を使って、その肺内部の空気流れや粒子の流れについて数値計算による検討を行っている。しかし、これら既報の研究はいずれも健常者等の CT 画像を使ったものであり、実際の患者毎における肺構造の違いについて検討を実施したものでない。各疾患の違いだけでなく、患者別の肺構造の違いによる肺内部での空気の流れを数値シミュレーションにより把握できれば、個々の患者における気管支喘息の発作原因も明らかとなり、より患者に合わせた治療を行うことが期待できる。さらに、異なる粒子物性の挙動についても解析を行うことにより、吸入粉末製剤の設計にも展開することが期待できる。本研究では、Fig. 1 に示す順序により、患者ごとの気管支を作成し、その患者毎による気流流れの解析を行った。さらに、その一例を用いて実際に異なる粒子径による肺内部での粒子沈着についても解析した。

研究内容および研究成果：

実際の COPD 患者における胸部 CT 画像のデータから、気管・気管支の形状を再構築して気管支モデルを作成した。それらのモデルを用い、数値流体力学によって吸入速度に応じた気管支内での気流速度、圧力損失を計算・予測し、実際の CT 画像や肺機能データと比較した。Fig.2 に 3 患者

における流速 28.3L/min での呼気および吸気時の気管支内での気流流速分布を示す。

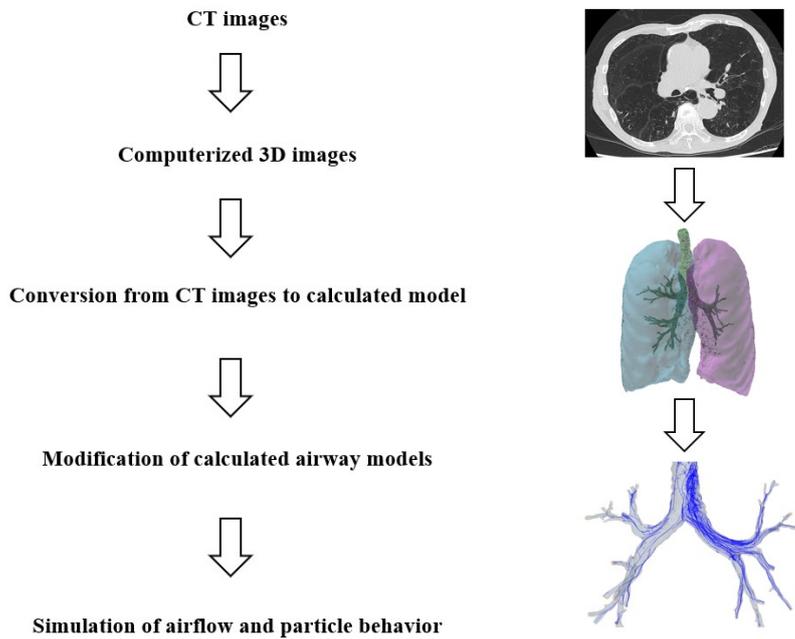


Fig. 1 Flow chart of procedure for calculation of airflow and particle behavior

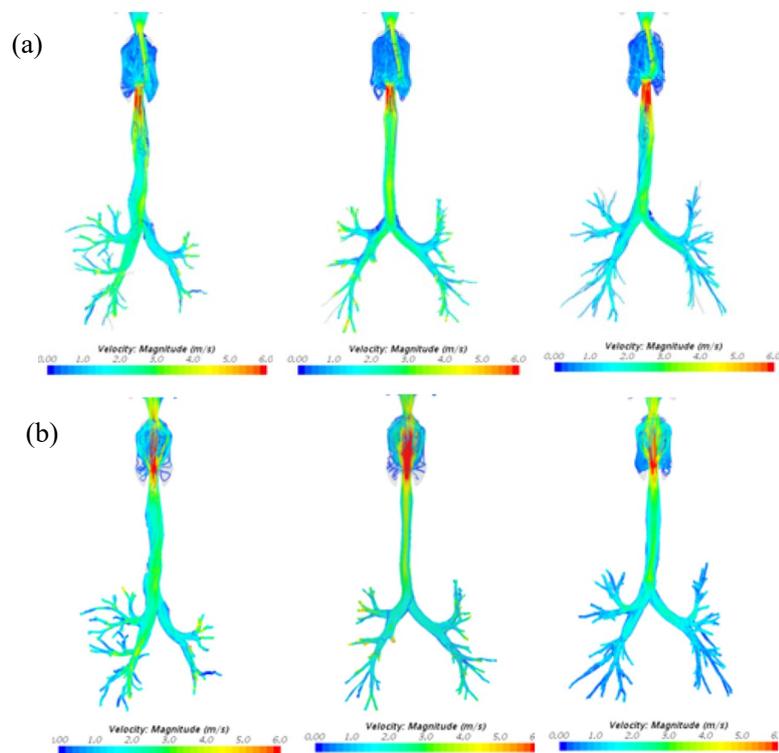


Fig. 2 Change in airflow velocity (a) during inspiration and (b) during inhalation.

その結果、一定量の気流を流した際の圧力損失（気道抵抗）は、吸気流と呼気流いずれにおいても、

上気道（入口）～気管分岐部である間においての圧力損失の差は小さい。それに対して、境界部分から気管支の末梢部分の間の圧力損失に差が認められ、同じ COPD 患者でもその圧力損失に差が生じることが確認された。

COPD 患者のうち最も肺活量、1 秒率が低かった例では、COPD としては 3 例の中で最も重症化していると考えられる。実際、その COPD 患者の CT 画像から構築した気管支モデルは最も不整な気管・気管支形態を示し、気流シミュレーションで算出された圧力損失も最大値を示した。気管・気管支形態の不整な部分において流速が低下していると予想され、気管・気管支の不整が肺機能低下に影響している可能性がある。

さらに、吸入粉末製剤を吸入する際に、粒子挙動および粒子沈着は気管支内部における気流の影響を受けることが知られているが、吸入パターンは患者ごとにそれぞれ異なる。したがって、吸入粉末製剤の気管支内での粒子沈着挙動および沈着場所についても予測することが難しい。数値流体力学を用いたシミュレーション解析により、吸入パターンの変化による気管支内での粒子挙動および沈着場所への影響を評価した。数値シミュレーションでは患者の肺は CT から作成された 3D 気管支モデルを使用し、吸入速度として 28.3, 40.0, 60.0 L/min を設定した上で、それぞれにおいて一定の速度、および経時変化する非定常速度のパターンで比較を行った。また、吸入する粒子直径として、5.0 μm および 10.0 μm を用いて、それぞれの挙動と沈着位置を調べた。

その結果、各吸入速度において、一定速度と比較して非定常速度の吸入パターンでは気管支において渦の発生が認められ、粒子沈着の増加が確認できた。また、非定常速度ではピーク時と減速域で粒子挙動が異なり、減速域においては気管支内において、気流の渦が形成され、粒子沈着の増加に繋がっている可能性が示された。以上より、非定常速度の吸入パターンは気管支内の粒子沈着向上に大きく影響することが示唆された。

成果発表：

<原著論文>

・ Kazunori Kadota, Tomasz R. Sosnowski, Satoshi Tobita, Isao Tachibana, Jun Yee Tse, Hiromasa Uchiyama, Yuichi Tozuka, A particle technology approach toward designing dry-powder inhaler formulations for personalized medicine in respiratory diseases, *Advanced Powder Technology*, 31, 219-226 (2020)

・ Kazunori Kadota, Nana Inoue, Yoshihiro Matsunaga, Tetsushi Takemiya, Kenji Kubo, Hideki Imano, Hiromasa Uchiyama, Yuichi Tozuka, Numerical simulations of particle behaviour in a realistic human airway model with varying inhalation patterns, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 72, 17-28 (2020)

<学会発表>

・ 飛田 哲志, 二宮 隆介, 甲原 雄平, 河面 聡, 立花 功, 前田 宗宏, 牧 大介, 門田 和紀, 戸塚 裕一, 内山 博雅, 閉塞性肺疾患の CT 画像を用いた気流シミュレーション, 呼吸器学会総会, 2019 年

・ 松永 佳宏, 内山 博雅, 門田 和紀, 戸塚 裕一, 吸入速度および吸入パターン変化が与える気管支内での粒子挙動への影響, 薬剤学会, 2020 年