



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	先天性心疾患における血流動態と自己心膜で再建された肺動脈変性の関連 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	加藤, 伸康
Description	配架番号 : 2370
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12991号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70269
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Nobuyasu_Kato_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 加藤 伸康

学 位 論 文 題 名

先天性心疾患における血流動態と自己心膜で再建された肺動脈変性の関連

(Studies on the relationship between blood flow dynamics and structural change of pulmonary artery reconstructed with autologous pericardium in congenital heart disease)

【背景と目的】

自己心膜は先天性心疾患において肺動脈再建・拡大形成が必要な際に用いられる素材の一つで、自己組織であるがゆえに抗原性がなく中遠隔期の石灰化が少ないなどの利点を有している。その一方で、一部の症例において中遠隔期に拡大や肥厚・退縮といった異常変性も経験するが、その異常変性の危険因子に関して詳細は知られていない。近年 CT・MRI など既存の画像検査を用いて血液の流れを可視化する事で、流体力学的な観点から血流が心内膜や血管内皮に生じる力学的ストレスを捉え、血流の変化や力学的ストレスの異常によって生じる心臓の仕事量や血管の動脈硬化への影響といった報告が散見される。肺動脈位における自己心膜においても、再建された肺動脈の形態次第で異なる力学的ストレスが心膜の内側に生じ、それが中遠隔期の心膜の形態変化に関与している可能性があるのではないかと考えられた。本研究の目的は、心膜で再建された肺動脈を血流解析の手法を用いて評価することで、心膜内側に生じる力学的ストレスと心膜の変性の関連、及び異常変性の危険因子を明らかにすることである。

【対象と方法】京都府立医科大学病院では主要体肺側副動脈を伴った肺動脈閉鎖症兼心室中隔欠損症に対して、段階的治療を行い、非常に良好な結果を報告している。初回手術として心膜を用いて中心肺動脈の再建・主要体肺側副動脈の統合術・小口径の人工血管による姑息的右室流出路再建を行い、肺血管の成長を得て、約一年後に根治手術(心室中隔欠損パッチ閉鎖、大口径の人工血管による右室流出路再建)を行なっている。初回手術の際には、疾患の性質上中心肺動脈が非常に低形成もしくは無形成であることが多いため、自己心膜を用いて大きく中心肺動脈を再建(心膜ロール、もしくは心膜パッチ)している。そこで、初回手術後の CT を用いて心膜で再建された肺動脈に対して血流解析による評価を行い、肺動脈内に生じた力学的ストレスを明らかにし、根治手術前に撮像した CT で心膜の変性を評価した。対象患者はすでに根治手術に到達した症例の中で、今回の解析に必要なデータの揃っていた 6 例とした。血流解析の方法であるが、肺動脈統合術直後に撮像した CT を用いて症例ごとに再建された肺動脈の三次元画像を抽出した。抽出した三次元画像の表面を平滑化し、その後に ANSYS-ICEM CFD 16.0 (ANSYS® 10 12811 Japan, Tokyo, Japan) というソフトウェアを用いて、三次元画像をメッシュ化する。メッシュ化により、各メッシュ内に離散的に配置された多数の点において速度、圧力、密度といった諸量を決めて、連続体である液体や気体の運動を表現することが可能となる。完成したメッシュの右室流出路を入口として、また末梢の肺動脈を出口として、それぞれに境界条件を設定する。境界条件は心臓超音波検査や心臓カテーテル検査から右室流出路流量波形、肺動脈圧波形や末梢の反射波を再現し、代入していく。その後、ANSYS-FLUENT 16.0 (ANSYS®, Inc) というソフトウェアを使用し、有限

体積法を用いた流体解析を行い、血管慣性を加味した拍動流が再現されシミュレーションが可能となる。シミュレーションの結果から FSL (Flow Stream Line) が描かれ、そこから各点での血管壁に対する壁面せん断応力である Wall shear stress (WSS) と、一心拍における WSS の空間的な変動の指標である Oscillatory Shear Index (OSI) が計算される。力学的ストレスの指標として算出された WSS・OSI と肺動脈統合術後中遠隔期までに生じた形態変化との関連について検討した。

【結果】

各症例において生理的範囲の WSS・OSI の部位は異常な形態変性を認めなかった。一方で WSS 異常高値であった部位は、心膜と肺動脈や人工血管との吻合部では狭窄の進行を認めた。根治手術時の術中所見では、狭窄部位で心膜の内膜肥厚が著明であり、根治手術時に必要に応じてパッチ拡大を要した。他にも異常高値の WSS を認めた箇所はあったが、吻合部以外の部位では狭窄進行は認めなかった。また WSS が正常範囲の吻合部については、明らかな狭窄進行は認めなかった。心膜ロールもしくはパッチ内に FSL での「血流の剥離」を認めた部位では WSS 低値・OSI 高値となっており、中遠隔期に心膜の拡張傾向を認めた。著明な拡張傾向を示した一例で根治手術時に心膜の縫縮を要したが、同部位の心膜の菲薄化が認められた。他の症例に関しては拡張傾向ではあったが他臓器への圧迫などの初見は認めず、縫縮などの形成は不要であった。一例で右心膜ロールの退縮を認めたが、血流解析では WSS・OSI 共に正常範囲であり、血流解析上は明らかな異常所見は認めなかった。

【考察】

流体力学を用いた血流解析・血流シミュレーションは、近年循環器領域の臨床医学において導入・応用され始めている。動脈系の血管領域においては、血流により生じる WSS が血管内皮細胞の機能において非常に重要な役割を担っていることが知られており、生理的な WSS が血管内皮細胞を刺激することで、細胞内部に刺激が伝達され様々な応答反応を生じ、その結果として血管内皮細胞が正常に働き、血管の恒常性が保たれている。この細胞応答には血管内皮細胞の形態・内皮再生能や増殖能・アポトーシス・抗血栓活性や線溶活性・成長因子や血管拡張もしくは血管収縮物質の分泌・抗酸化作用・活性酸素・平滑筋遊走や増殖・炎症性メディエーターの産生・細胞接着分子の関与などが含まれる。高すぎる WSS や「血流の剥離」により生じる低い WSS & 高い OSI のような異常な力学的ストレスは、動脈硬化病変の進行や、その他の異常変性（瘤化や血管内膜の潰瘍性病変など）を引き起こすと言われている。しかしながら、過去の論文において肺動脈に用いた心膜の変性と血流の力学的ストレスの関連を報告したものはない。

本研究では異常な力学的ストレスと心膜の異常変性の関連が示唆された。正常な力学的ストレスの部位では中遠隔期の異常変性は認めず、その一方で吻合部における WSS 異常高値は内膜肥厚を、血流の剥離により生じた WSS 低値・OSI 高値は心膜の拡張を認めた。心膜に関しては肺動脈移植後に血管用構造に変性することが過去に報告されており、移植後の心膜内腔に生じた内皮細胞においても動脈での細胞応答と同様の事象が生じている可能性があると考えられた。

【結語】

流体力学を用いた血流解析により、肺動脈に移植された心膜の変性と血流により生じる力学的ストレスの関連が示唆された。さらなる症例の積み重ねや変性後の心膜の病理・組織像の検証により、異常変性の少ない肺動脈の再建方法やより良い肺動脈再建の形態が明らかになる可能性があり、それらは肺動脈再建を要する先天性心疾患患者の予後を改善しうる重要な情報になる。