



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
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k12991
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70271
Type	doctoral thesis
File Information	Nobuyasu_Kato.pdf



学位論文

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)

2018 年 3 月

北 海 道 大 学

加藤 伸康

目次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
緒言	2 頁
略語表	7 頁
方法	8 頁
結果	19 頁
考察	28 頁
総括および結論	34 頁
謝辞	36 頁
引用文献	37 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文で発表した。

○Nobuyasu Kato, Masaaki Yamagishi, Keiichi Itatani, Takako Miyazaki, Yoshinobu Maeda, Satoshi Asada, Yoshiro Matsui, Hitoshi Yaku

Effects of blood flow dynamics on autologous pericardial degeneration in reconstructed pulmonary arteries.

Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery (2017 Oct 12)

doi: 10.1093/icvts/ivx293. [Epub ahead of print])

本研究の一部は以下の学会で発表した。

○加藤伸康、板谷慶一、山岸正明、宮崎隆子、前田吉宣、浅田聡、本宮久之、夜久均

PA/VSD/MAPCA における自己心膜による中心肺動脈再建後の血流動態シミュレーション～中心肺動脈の形態変化・内膜変性のリスク因子を探る～

第 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会 (2016.7.7 東京)

○加藤伸康、山岸正明、板谷慶一、宮崎隆子、前田吉宣、浅田聡、本宮久之、夜久均

心膜で再建された肺動脈の変性から見た PA/VSD/MAPCAs に対する段階的治療戦略の妥当性

第 47 回日本心臓血管外科学会学術総会 (2017.2.27 東京)

○Nobuyasu Kato, Masaaki Yamagishi, Keiichi Itatani, Hitoshi Yaku

Prediction of Degeneration of the Unifocalized Major Aorto-Pulmonary Collateral Arteries with Autologous Pericardium in Pulmonary Atresia and Ventricular Septal Defect Based on Blood Flow Dynamics.

53rd annual meeting of Society of Thoracic Surgery (2017.1.23 Houston, TX)

緒言

①論文の背景

先天性心疾患の形態は極めて多様であり、それに伴う血行動態の異常と心機能の変化もまた極めて多様である。先天性心疾患の“形態と機能”の関係を精微に整理し、手術により変化する心機能の特徴を的確に理解することは最良の手術を実施するために必須である。近年、診断技術や術式・周術期管理の進歩、新たな薬剤の開発、体外循環技術や人工心肺回路の機能・性能の向上により、我が国における先天性心疾患の救命率は非常に高いものとなってきている。救命率や長期生存率の改善に伴い、遠隔期における様々な問題点も指摘されるようになってきた。

「中心静脈圧（Central Venous Pressure : CVP）は人生の QOL（Quality of Life）を決定する」という言葉があり、先天性心疾患を持つ患児の人生を通しての QOL は CVP により決まると言っても過言ではない¹。このため、我々小児心臓血管外科医や小児循環器医の先天性心疾患治療における最終目標とは、「できるだけ低い CVP を維持できるような心形態・循環動態を手術や治療により提供すること」である。冠動脈疾患・大動脈疾患・僧帽弁疾患・大動脈弁疾患など主に左心系の循環器疾患を治療対象とする後天性心疾患とは異なり、先天性心疾患では右室流出路や肺動脈など右心系の血行再建を必要とする割合が高い。これらの右心系の血行再建は、その形態と機能が CVP に直結するものであり、予後や遠隔期の QOL における重要な要素の一つである。

右心系の血行再建を必要とするチアノーゼ性心疾患の代表例として、ファロー四徴症という疾患がある。比較的大きな心室中隔欠損症（Ventricular Septal Defect : VSD）、大動脈騎乗、右室流出路狭窄、右室肥大という四つの特徴を持つ心疾患であり、その頻度は 3600 出生に 1 人・先天性心疾患の約 3.5%とされている²。ファロー四徴症の 15-18%に肺動脈閉鎖症を合併し、「極型ファロー」や「肺動脈閉鎖症兼心室中隔欠損症（Pulmonary Atresia and Ventricular Septal Defect : PA/VSD）」と呼ばれている³。中でも中心肺動脈が高度低形成もしくは中心肺動脈欠損を伴う場合、大動脈から肺へと直接つながる主要体肺側副動脈（Major Aorto-Pulmonary Collateral Arteries : MAPCAs）と呼ばれている複数の側

副血行路が存在・発達し、肺野末梢へと血流を供給している。この疾患群は「主要体肺側副動脈を伴う肺動脈閉鎖症兼心室中隔欠損症（PA/VSD/MAPCAs）」と定義される。心内の形態的特徴としては極型ファロー・PA/VSDと同様であるが、肺野末梢への血流支配が中心肺動脈を介さずにそれぞれのMAPCAから供給されている形となっている。各MAPCAの形態や太さによりそれぞれの肺野末梢へ供給される血液量に差があり、肺血管床の成長具合がMAPCAsの支配領域ごとに異なる。適正な血流が維持されていれば問題は無いが、血流の少ない区域は血管床が低形成となり、逆に血流が過多となっている区域では過剰な負荷により肺血管の閉塞性病変の進行が危惧される。基本的にはほとんどの症例において、単心室型の修復であるFontan循環ではなく、正常の血流動態である二心室修復を根治手術として目指す事になるが、根治手術に到達し、かつ予後をより良いものにするためには、より良い肺血管床による低い肺動脈圧・右室圧・CVPを得る必要がある。そのためにも、複数のMAPCAsに対する介入方法や介入時期などの治療指針や、手術による根治術後の肺動脈の形態といった要素が非常に重要である。

PA/VSD/MAPCAsの治療方針に関してははまだ議論の残るところである。古典的な方法としては、左右胸腔内でそれぞれの肺動脈やMAPCAsの統合術（Unifocalization : UF）を行い、最終的に胸骨正中切開での右室流出路・肺動脈再建およびVSDパッチ閉鎖を行い根治へと到達する、という段階的な方法・治療方針が一般的であった^{3,4}。統合すべきMAPCAsの血管径の問題から、ある程度体格が大きくなってからの統合術が以前は好まれており、主に幼児期に肺動脈の統合術を左右別々に行なって、5～10歳で根治手術が行われていた。しかしながら、新生児期及び乳児期の肺血流次第では、一部の肺区域は低肺血流のために肺血管床が低形成となるリスクがあり、また逆に一部の肺区域は高肺血流の影響で肺血管床の閉塞性病変が進行してしまうリスクを伴う。異常な肺血管床が混在することで最終的な肺血管床の成長・発育が不十分となり、肺血管抵抗の異常高値のために根治に到達することが不可能な状況に陥る場合もあり、そのような状況になってしまうと長期的な予後は見込めない。そのため近年では、中心肺動脈の存在する症例ではその成長を促すことで中心肺動脈から末梢肺動脈への血流分布の正常化を図ることや、より早期（主に乳児期）に肺血流を適正化するための外科介入を行うことで、より多くの症例での根治術に到達

可能となり遠隔期の予後改善が期待できると考えられ、そのような報告が増えている^{5,9}。特に中心肺動脈の極低形成あるいは無形成の症例においては、乳児期に一次的に胸骨正中切開下で体外循環を用いて左右肺動脈や全ての MAPCAs を統合することで、肺動脈血管床が不可逆的な変化をきたす前に適切な肺血流量へと調整でき、かつ左右肺動脈や肺野末梢に対して一元的でかつ比較的均一な血流供給が可能となり、根治後の低い肺血管抵抗・肺動脈圧・右室圧が得られ予後の改善に寄与すると考えられている。場合によっては一次的な肺動脈統合術に加えて、同時に根治術を行う報告もある^{8,9}。ただ乳児早期に一次的に根治術が可能であったとしても、その後の肺動脈の変性や成長に伴う右室流出路導管の相対的な狭窄により複数回のカテーテルや外科手術などの介入を要する事も多い疾患であり、また肺血管の状態によっては必ずしも全例で一次的根治が可能とは限らない。

京都府立医科大学小児心臓血管外科では PA/VSD/MAPCAs に対して段階的治療戦略を用いている^{10,11}。初回姑息手術として自己心膜（心膜ロール、もしくは心膜パッチ）を用いて中心肺動脈を大きく再建し、再建した中心肺動脈に対して末梢肺動脈・MAPCAs の統合を行い、心室中隔欠損を未閉鎖のままとして適切な肺血流量を調整するために正常肺動脈弁輪径の約 70% のゴアテックス製の弁付き人工血管^{12,13}を用いた姑息的右室流出路再建を胸骨正中切開で行っている。一次的に胸骨正中切開からの統合術を右室-肺動脈への小口径導管を用いて行う事で、全肺野に対して狭窄の無い均一な、かつ体肺血流バランスが適切な肺血流供給が可能となり、待機期間において適切な血流下での肺血管床の成長・発育を促している。その後カテーテル検査などで肺血管床や心機能などの条件などを確認し、初回手術から約一年後に根治術としてゴアテックスパッチ（W. L. Gore & Associates, Inc., Flagstaff, AZ, USA）を用いた VSD パッチ閉鎖と、成長を見込んで正常の 130% 程度のゴアテックス製弁付き人工血管を用いて右室流出路再建術を施行する。初回手術の際に心膜を用いて肺動脈再建を行うので、心膜変性に伴う肺動脈の形態変化をきたすリスクはあるが、心膜で再建した肺動脈の変性に対しては根治手術の際に積極的に肺動脈形成を追加する事で、根治後平均観察期間 3.5 年の中では心膜で再建した肺動脈や統合した MAPCAs に対してカテーテルや外科的介入を追加で必要とした症例はいない。また非常に良好な肺動脈形態を維持しており、根治後の平均収縮期肺動脈圧も約 30mmHg

と低い肺動脈圧という結果が得られ、ほぼ全例で根治への到達が可能となっているなど、非常に有用な治療戦略である¹¹。

②現在わかっていないこと

上述の段階的治療戦略により非常に良好な結果を得られているものの、肺動脈再建に用いた心膜の変性を度々経験し、根治手術の際に必要な応じて肺動脈形成を追加している。先天性心疾患の領域において右室流出路ならびに肺動脈再建では種々の素材が用いられているが、海外と異なり Homograft の入手が困難な本邦においては自己心膜が使用される事が多い。自己心膜は自己組織由来であるため抗原性も無く成長が期待でき容易に使用できる素材である。また肺動脈再建に用いた心膜に関しては、中遠隔期の組織像で、元々の肺動脈と同じような血管様構造に置き換わることも報告されおり¹⁴、有用な素材であると考えている。しかしながら、柔らかい素材をそのまま使用する事で中遠隔期の肥厚・退縮・狭窄・癒痕化などを来す可能性も排除できない。肺動脈は低圧系であり、移植後の心膜が血管様構造を呈するといった報告もあることから、長期の耐久性に関しては許容できるものと考えているが、移植後の心膜に異常変性を来すリスク因子に関しては詳細には知られていないのが現状である。

③本研究で明らかにしようとしていること

近年、CT(Computed Tomography)や MRI(Magnetic Resonance Image)などの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¹⁵⁻¹⁷。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、との仮説を立てた。そこで今回、初回姑息術時に心膜を用いて再建された肺動脈に対して、症例ごとに肺動脈再建直後の造影 CT をもとに三次元肺動脈形状を抽出し、心臓超音波検査から右室流出路波形を、カテーテル検査での肺動脈圧波形から末梢肺動脈での反射波を再現し、患者特異モデルをもとに有限体積法を用いて流体解析を行い、血管慣性力を加味した拍動流を解析した。また、心膜での中心肺動脈再建・肺動脈統合術直後の CT と中遠隔期の CT を用いてその形態変化を比較することで、心膜の

変性と上述の血流解析の結果（心膜内側に生じる力学的ストレス）との関連について検討した。

④本研究で明らかになったこと

肺動脈位における血流解析により、肺動脈に用いた心膜の内側にかかる力学的ストレスを明らかにすることが可能となった。各症例や肺動脈の形態ごとに差異があり、その中で心膜内側に生じた異常な力学的ストレスにより肺動脈に移植した心膜の異常変性が生じている可能性が示唆された。

略語表

CFD; Computational Fluid Dynamics

CT; Computed Tomography

DICOM; Digital Imaging and Communications in Medicine

FSL; Flow Stream Line

MAPCA; Major Aorto-Pulmonary Collateral Artery

MRI; Magnetic Resonance Image

OSI; Oscillatory Shear Index

PA; Pulmonary Atresia

QOL; Quality of Life

Qp/Qs; pulmonary blood flow ratio to systemic blood flow

UF; Unifocarization

VSD; Ventricular Septal Defect

WSS; Waa Shear Stress

方法

・ PA/VSD/MAPCAs に対する治療方針

京都府立医科大学小児心臓血管外科では PA/VSD/MAPCAs に対して段階的治療戦略を用いている。初回手術のシェーマを図 1 に示す。初回手術は胸骨正中切開で体外循環を用いて中心肺動脈再建と一期的肺動脈統合術、及び姑息的右室流出路再建を行う。中心肺動脈が完全に欠損、もしくは高度低形成の場合は自己心膜ロールを用いて中心肺動脈の再建を行い、低形成ながらも使用可能な太さがあれば心膜パッチによる拡大形成術で中心肺動脈を大きく再建する。心膜ロールを用いる場合は、肺動脈 Index (Nakata Index¹⁸) = 300 を指標に左右の肺動脈を再建する。再建された中心肺動脈に左右肺動脈や全ての MAPCAs を統合し、肺血流供給として心停止下にゴアテックス弁付き人工血管を用いて右室-肺動脈間の右室流出路を再建する。右室流出路再建に関しては、VSD が未閉鎖であるので、体肺血流バランスの調整のために正常の約 70% の径の弁付き人工血管を用いている。基本的には上記の手術を乳児後期から一歳前後を目処に行うが、高肺血流による心不全が強い場合は MAPCAs の絞扼による血流制限を、チアノーゼがひどい場合は肺血流増加のための体肺動脈短絡手術を新生児期から乳児早期に必要な応じて先行している。

8～10ヶ月程度の待機期間をおいて、心臓カテーテル検査や心臓超音波検査で肺血管床や心機能の評価を、CTで肺動脈の形態評価を行い、約一年後に根治手術を施行している。根治手術はゴアテックスパッチ (W. L. Gore & Associates, Inc., Flagstaff, AZ) を用いた VSD パッチ閉鎖と成長を見込んだ正常の 130-150% 程度の弁付き人工血管を用いた右室流出路再建となる。根治手術の際には、心膜で再建した肺動脈の形成を積極的に行い、根治後のより良い肺動脈形態と低い肺動脈圧・右室圧を目指している。

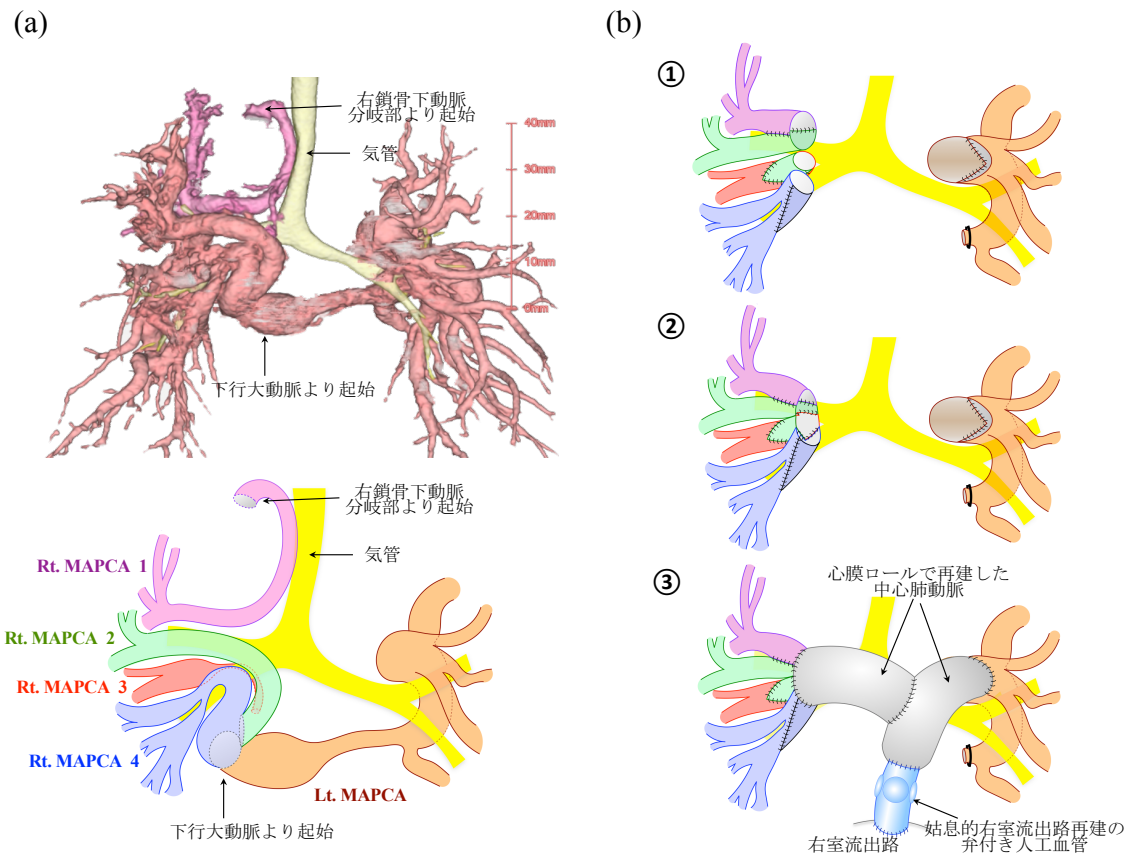


図 1：段階的手術のシェーマ
(中心肺動脈再建、肺動脈/MAPCAs 統合、姑息的右室流出路再建)

(a)術前三次元 CT 画像（上）と CT シェーマ（下）

(b)手術シェーマ：①各 MAPCAs の離断と狭窄部の拡大形成、②右 MAPCAs の統合術、③心膜ロールによる中心肺動脈再建と MAPCAs の吻合、血流制限を兼ねた小口径弁付き人工血管による姑息的右室流出路再建

・対象

京都府立医科大学小児心臓血管外科で2001年1月から2015年12月の期間に、22例のPA/VSD/MAPCAsに対して外科介入を行った。現在根治待機中の2例を除いて、全例が根治手術へと到達可能であった。他院で術前精査が行われている症例も多く含まれており、根治に到達した症例の中で今回の研究に必要な検査結果が残っている6例を対象に、肺動脈の血流解析を行った。

表1に6例の患者背景を示す。4例が男児、2例が女児であった。3例で遺伝子異常である22.q.11欠損を合併していた。肺動脈統合術・中心肺動脈再建・姑息的右室流出路再建を行った年齢は平均19ヶ月（10～55ヶ月）、体重は平均 10.2 ± 3.5 kgであった。他院からの紹介の時期などの問題もあり、やや初回介入時の年齢が高い症例もあった。MAPCAsは、一人あたり平均 3.2 ± 0.8 本で、4例は中心肺動脈欠損のために心膜ロールを用いての中心肺動脈再建を（症例1、2、5、6）、2例は低形成ながら中心肺動脈が存在したので心膜パッチによる中心肺動脈再建を行い、全てのMAPCAsを統合した。

肺動脈統合術後約10ヶ月後に心臓カテーテル検査を実施した。結果は表1に併記しているが、Qp/Qs(pulmonary blood flow ratio to systemic blood flow)は 1.10 ± 0.3 、平均肺動脈圧は 24.7 ± 5.3 mmHg、肺血管抵抗は 3.7 ± 1.8 単位であった。

表1：患者背景と肺動脈統合術後の心臓カテーテル検査データ

UF; unifocalization（肺動脈・MAPCAsの統合術）

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5	症例6
UF時の月齢	55	24	12	42	14	10
UF時の体重 (kg)	16.9	10.0	7.6	10.4	8.6	7.6
性別	male	female	female	male	male	male
MAPCAの本数	2	3	3	4	3	4
22.q.11欠損	なし	なし	あり	あり	なし	あり
元々の中心肺動脈	なし	なし	狭小あり	狭小あり	なし	なし
自己心膜の使用法	rolls	rolls	patch	patch	rolls	rolls
UF後のカテーテルデータ						
Qp/Qs	0.93	1.02	0.85	1.67	1.3	0.83
平均肺動脈圧 (mmHg)	20	20	28	34	22	22
肺血管抵抗 (wood)	4.30	4.60	5.52	1.68	1.23	4.60

肺動脈統合術後、平均 13 ± 4.8 ヶ月で全例根治手術に到達した。1 例で右心膜ロールの退縮のために右肺動脈に対し体肺動脈短絡手術を必要とし、その後に右肺動脈再建と一緒に根治手術を施行したが、他の 5 例については治療方針通り根治手術を行った。根治手術の際には 4 例で肺動脈狭窄に対して拡大形成術を必要とし、1 例で肺動脈の異常拡大に対して縫縮術を必要とした。

診断と治療、及び本研究の流れを図 2 に示す。肺動脈・心膜にかかる力学的ストレスを算出するために、肺動脈統合術直後の CT を用いて後述の CFD

(Computational Fluid Dynamics) による血流解析を行った。術後 9.5 ± 1.6 ヶ月の段階で、形態評価のためのフォロー CT が撮像されており、それら肺動脈統合術直後と中遠隔期の CT で形態変化を比較し、そこに肺動脈統合術直後の CT による CFD・血流解析の結果を加えて、心膜異常変性の危険因子に関して個々の症例ごとに検討した。外科介入前、肺動脈統合術直後、肺動脈統合術後中遠隔期（根治手術前）、根治術後（肺動脈形成追加後）の各段階における三次元 CT 画像を表 2 に示す。

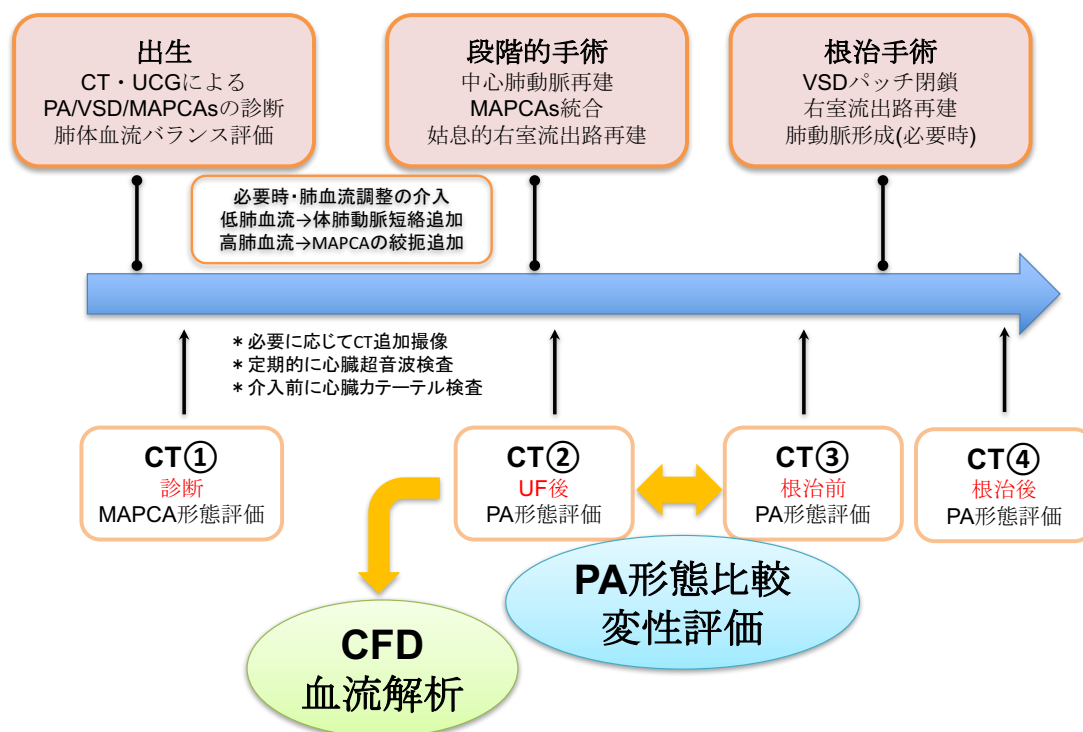
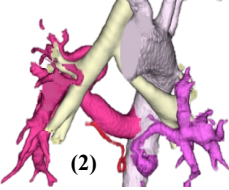
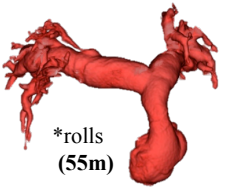
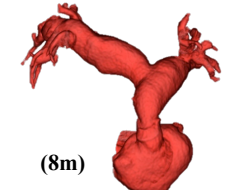
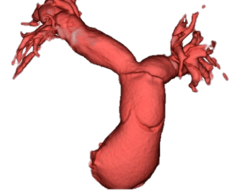
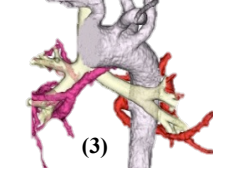
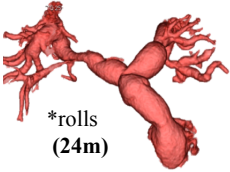
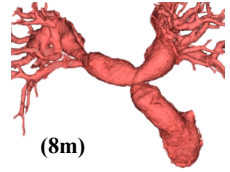
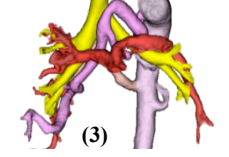
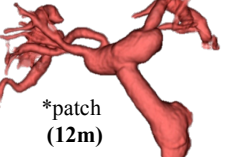
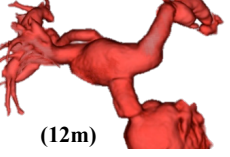
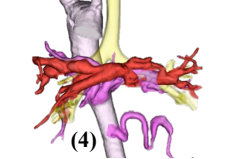
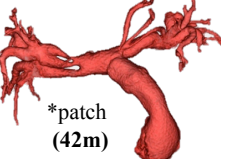
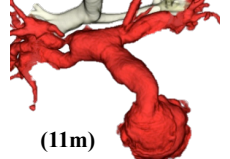
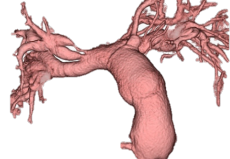
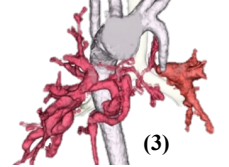
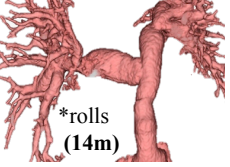
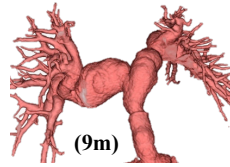
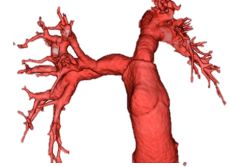
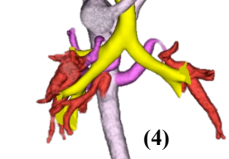
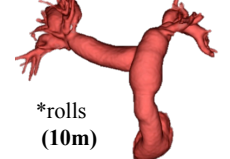
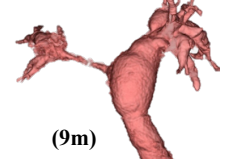
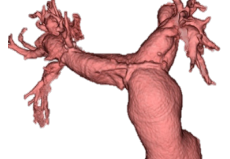


図 2：診断と治療、及び本研究の流れ

表 2：各段階における症例ごとの特異的肺動脈三次元 CT 画像

	介入前 (UF前) (MAPCAsの本数)	UF・中心肺動脈再建直後 *心膜の使用方法 (段階的手術の月齢)		根治術前 (根治までの待機期間; 月)	根治術後
症例 1	 (2)	 *rolls (55m)	CFDによる血流解析	 (8m)	
症例 2	 (3)	 *rolls (24m)		 (8m)	
症例 3	 (3)	 *patch (12m)		 (12m)	
症例 4	 (4)	 *patch (42m)		 (11m)	
症例 5	 (3)	 *rolls (14m)		 (9m)	
症例 6	 (4)	 *rolls (10m)		 (9m)	

・ コンピューターシミュレーション及び血流解析の方法

Geometries and Meshes

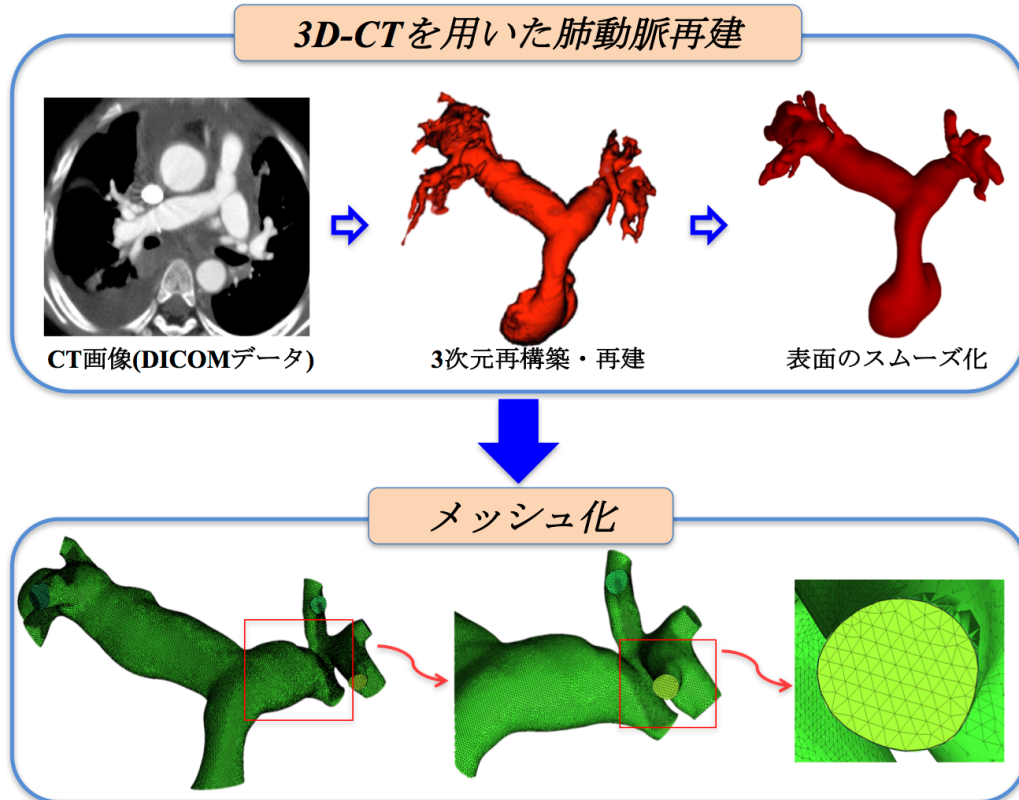


図 3：血流解析のための画像処理（三次元再構築とメッシュ化）

CFD 解析の手順を記す^{15, 17, 19}。まずは解析する画像の処理を図 3 に示す。

初回手術である心膜を用いた中心肺動脈再建・MAPCAs 統合術・姑息的右室流出路再建を行った直後の 1 mm スライスの造影 CT 画像を、医療用オープンソフトウェアである Osirix (Osirix Foundation, Bernex, Switzerland) を用いて、DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) フォーマットから個々の患者ごとの形状を抽出し、患者固有モデルを作成する。CT の断層写真を含む医療用画像には DICOM という規格が用いられている。このファイルには Bit map image 形式の行列画像データの他に、スライス厚・スライス間距離・1 ピクセルの大きさといった画像データのメタ情報が収められており、3 次元に復元する際に用いられる。得られた DICOM 形式のファイルを Osirix を用いて下記の通りセグメンテーションを行った。まず、しきい値を設定し、一定のコントラスト値以上の部分を抽出した。しきい値は 2 値化を行うため肺動脈のピクセルの周囲のコントラスト値を調べ、その最低値より一定値以上高値のピクセルを肺動

脈内腔と判断した。しきい値による2値化はピクセルの信号値の高低から2値化を行うため、解剖学的な形状の特徴は考慮されず、血管周辺の組織や血流解析の対象ではない周辺の血管や心内腔などの構造物も抽出される。これらを除くため領域拡張 (3D Region growing) 法を用いて肺動脈 CT から大動脈を消去した。領域拡張とは対象領域内部から連結領域を取り込みながら領域拡張を行い、領域全体を抽出する方法である²⁰。その後、手作業で今回の中心肺動脈の解析に必要な末梢の肺動脈や心内腔などの構造物の消去を行い、3D coat (Pilgway. Co, Ukraine) という3次元コンピューターグラフィックスソフトウェアを用いて血管径を過大評価や過小評価しないようにホボクセルスムージングに基づき血管表面をスムーズ化した。

作成された全ての3次元形状はStandard Triangulated language (STL) という規格で出力する。これはモデルの表面形状を小さな三角形メッシュを敷き詰めたものとして表現したファイルで曲面は近似的にしか表現することができないが、データ構造が簡単であることからラピッドプロトタイピングの分野では標準的なフォーマットとなっており、3次元形状を扱う様々な汎用ソフトウェアで扱うことができる。STLに出力された際の壁の細かな不整を取り除くために、オープンソースの3次元コンピューターグラフィックスソフトウェアである Blender (Blender Foundation, Amsterdam, Netherlands) を用いてポリゴンスムージングの方法に基づき表面の凹凸を取り除き滑らかな形にした。

CFDでは、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いくことによって、連続体である液体や気体の運動を表現する。流れ場はその点を囲む小領域であるメッシュによって分割される。本研究では ANSYS-ICEM CFD 16.0 (ANSYS® 10 12811 Japan, Tokyo, Japan) というソフトウェアを用いて、再構築された三次元画像に対し図3に示したようなエレメント数1,000,000以上のメッシュを生成した。メッシュは血管表面にはられるサーフェスメッシュと内腔を敷き詰めるボリュームメッシュが存在するが、ボリュームメッシュに関してはテトラメッシュ及びプリズムメッシュの2種類のメッシュ形態を採用した。サーフェスメッシュは解析領域の表面に二次元形状の計算メッシュに分割されたメッシュであり、主に四角形と三角形で構成される。ボリュームメッシュは本研究で用いたものは非構造メッシュと呼ばれるメッシュであり、メッシュそのものに座標構造を持たないが、不整な表面を有する形状にもフィットすると知られる。本研究で用いたボリュームメッシュはテトラメ

ッシュとしてまず四面体のメッシュに分割し、血管表面のサーフェスマッシュを保ったまま角柱の薄い3層のプリズムメッシュを生成した。これは、粘性流体においては粘性の影響により壁近傍では境界層流が発生し主流と異なる性質の流れが観察されるが、壁近傍では壁面せん断応力 (Wall Shear Stress: WSS) を把握するためにはこの境界層における流れ場を精度高く解析する必要があり、3層のプリズムメッシュを生成した。メッシュ生成の各パラメータを以下の通りである。

- ・メッシュ構造：非構造
- ・ソフトウェア：ANSYS-ICEM CFD 16.0 (ANSYS® 10 12811 Japan, Tokyo, Japan)
- ・エレメント数：1,000,000以上
- ・プリズム層数：3層
- ・プリズムの厚さ：0.3
- ・プリズム比：1.3

Boundaries and Conditions

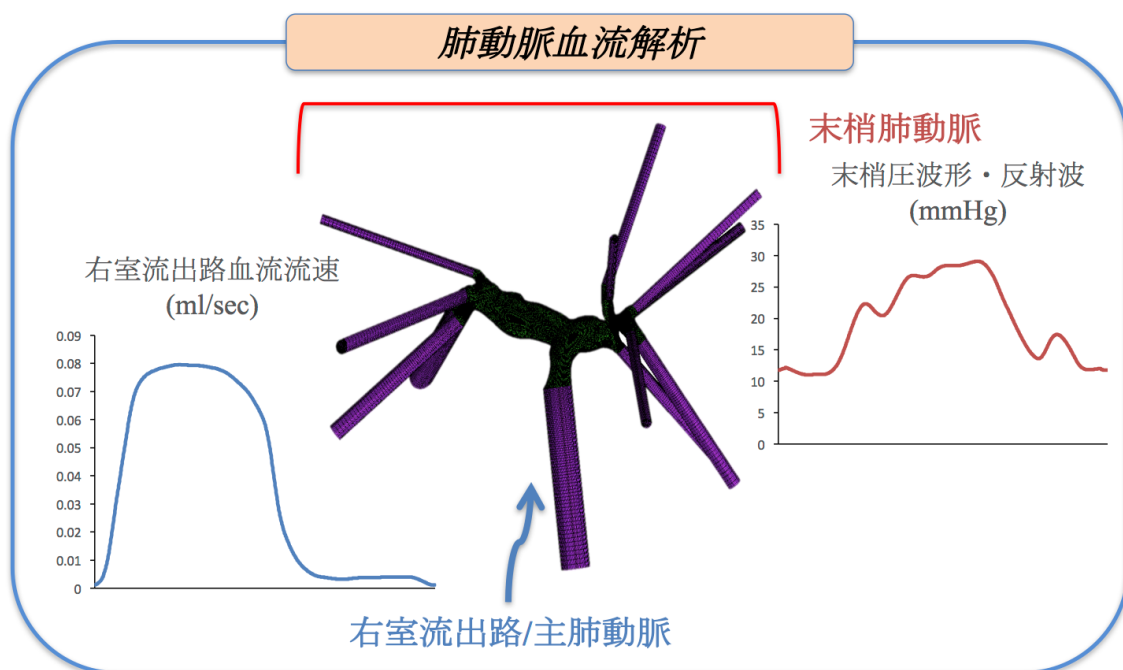


図 4：境界条件の設定

入口（右室流出路）と出口（肺動脈末梢）境界条件の設定を図 4 に示す。

入口の境界条件として、右室流出路の流速プロファイルを設定するため、右室流出路を直径の 5 倍の長さに延長し、そこに体表面積で補正された患者ごとの血流条件を代入した。代入した数値・条件は、心臓カテーテル検査で得られた心拍出量と肺体血流比から得られる肺血流と右室流出路や肺動脈の圧波形、及びエコー検査で得られた右室流出路の流速波形である。

出口の境界条件として、末梢肺動脈および MAPCAs 断面を直径の 20 倍の長さに延長し、そこに末梢の肺動脈圧や肺動脈圧波形から得られる反射波を再現したものを代入した。また、肺動脈に関しては剛力体と仮定し、計算を行った。

Turbulent pulsatile flow simulation

数値解析方法として、商品化されているCFDソフトウェア“ANSYS-FLUENT 16.0” (ANSYS®, Inc) を使用し、血管壁を剛力体と仮定して離散化の方法には有限体積法を用いた。血流モデルについては、血液をニュートン流体と仮定し、平均的な血液を模し密度 1060 kg/m^3 、粘度が 0.004 kg/m/s とした。ニュートン流体とは流れの剪断応力が流れの速度勾配に比例した粘性の特性を持つ流体のことである²¹。一般的に血液の中の35-50%を占める赤血球は非ニュートン流体といわれているが、血流シミュレーションにおいて、毛細血管などの微小血管ではなく十分に血管径が大きい場合は赤血球を含めた血流をニュートン流体と見做すことは可能であるといわれている²²。本研究では赤血球成分と比較して十分に大きな血管でのシミュレーションであり、また血流全体の流れを把握することが目的であるためニュートン流体と仮定した。

次に非定常解析の際には時間空間での離散化が必要になり、離散された各時間幅をタイムステップという。このタイムステップは計算上での時間分解能に相当するが、これが細かければ細かいほど時系列で細かい事象が再現できるために計算結果は正確になる反面、計算コストが大きくなってしまうため最適なタイムステップを決定する必要がある。また、数値計算において1タイムステップ当たりの情報伝播距離は、1タイムステップを超えてはならないとされる。以下に示すクーラン数が1より少ないタイムステップを組むことが望ましいとされており、本研究ではタイムステップを 10^{-5} と設定して計算を行った。

$$Cr = u \frac{\Delta t}{\Delta I}$$

(Cr; クーラン数, u; 流体の速度, Δt ; タイムステップ, ΔI ; メッシュの一边)

Wall shear stress and oscillatory shear index

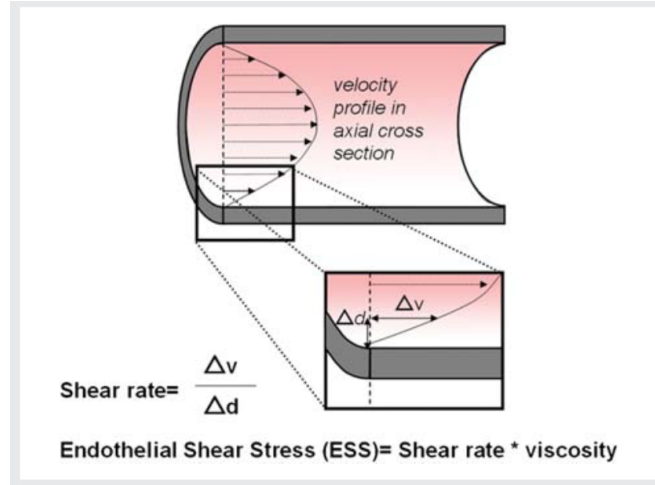


図 5 : WSS(=ESS)の定義 (文献 22 より引用)

シミュレーションの計算結果から、血流の流線(Flow Streamline: FSL)が描かれ、各点での血管壁に対する壁面せん断応力である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。WSSとは粘性の流体が血管壁に対して生じる摩擦力のことである。血液は血管壁付近で速度が遅く、血管中央部では最も早い速度で流れるため血管内で速度勾配が生じる。WSSはこの速度勾配により、細胞や蛋白を歪ませる力であり、血流速度が速く、血液粘度が高いほど、また血管径が小さい程大きなWSSがかかる。WSSは以下の式で定義される。

$$\overline{WSS} = \mu \frac{\partial \vec{v}}{\partial y}$$

(μ : ずり粘性係数、 y : 血管壁からの距離、 $\vec{v}$: 血管壁に平行な血流速度成分)

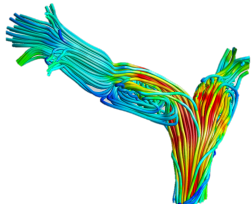
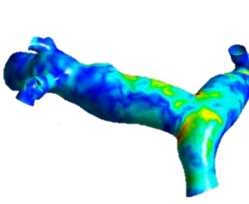
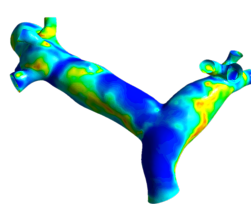
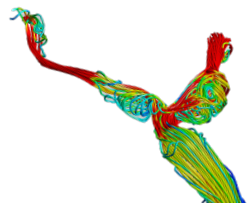
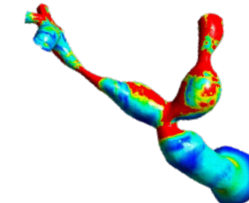
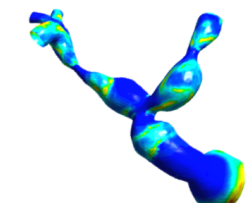
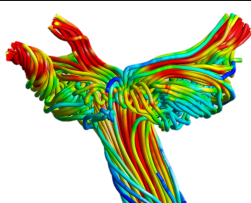
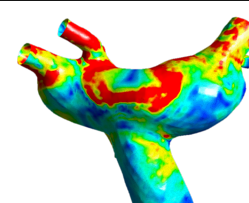
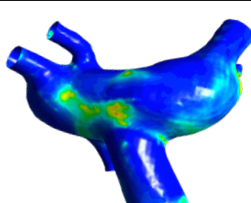
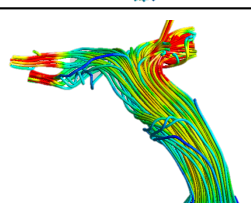
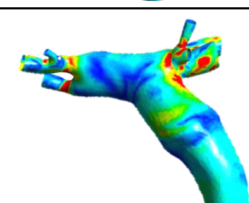
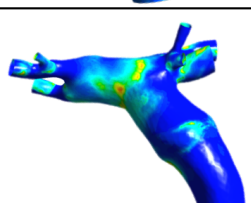
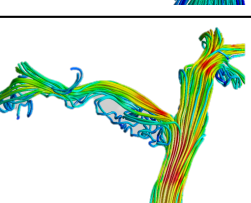
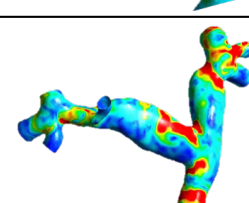
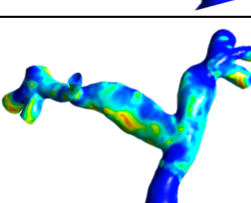
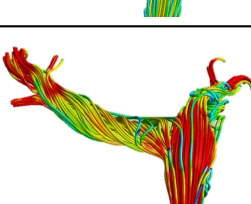
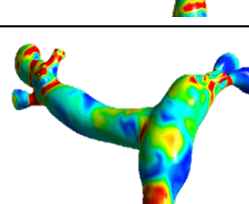
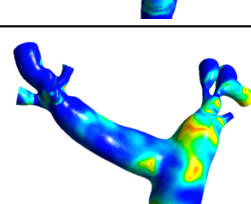
一方、OSI とはある一定の時間内における WSS の方向の変動や揺らぎを示す指標である。本研究における OSI は一心拍における WSS の揺らぎの程度であり、以下の式で定義される。0~0.5 の範囲で示され、血流の方向が一定の場合は 0 となり、乱流形成の部位では高い数値となる。

$$OSI = \frac{1}{2} \left(1 - \frac{\left| \int_{one\ cardiac\ cycle} \overline{WSS} dt \right|}{\int_{one\ cardiac\ cycle} |\overline{WSS}| dt} \right)$$

結果

全症例の解析結果、及び症例ごとの解析結果および臨床経過/結果を順に示す。

表 3：肺動脈統合術直後の CT を用いた血流解析の結果

	中心肺動脈の 再建方法 (心膜の使用方法)	CFDを用いた血流解析シミュレーションの結果		
		<i>FSL in peak systole</i> 0 m/s  1.5 m/s	<i>WSS in peak systole</i> 0 Pa  50 Pa	<i>OSI</i> 0  0.5
症例 1	心膜rolls			
症例 2	心膜rolls			
症例 3	心膜patch			
症例 4	心膜patch			
症例 5	心膜rolls			
症例 6	心膜rolls			

・症例 1

肺動脈再建として、中心肺動脈欠損のため心膜ロールによる中心肺動脈再建と、2本のMAPCAsの統合術を施行した。8ヶ月後のフォローCTでは、軽度ではあるものの、心膜ロールの拡大傾向を認めた。CFD解析のFSLでは再建した中心肺動脈の心膜ロールの腹側で軽度の「血流の剥離」を認め、同部位ではWSS低値・OSI軽度高値を示す結果となった。「血流の剥離」・WSS低値・OSI軽度高値の部位と拡大傾向を示した部位は一致していた。しかしながら拡大は軽度で形態異常や周囲臓器の圧迫をきたす程度ではなく、根治手術の際には心膜ロールの縫縮などの追加手技は必要としなかった。

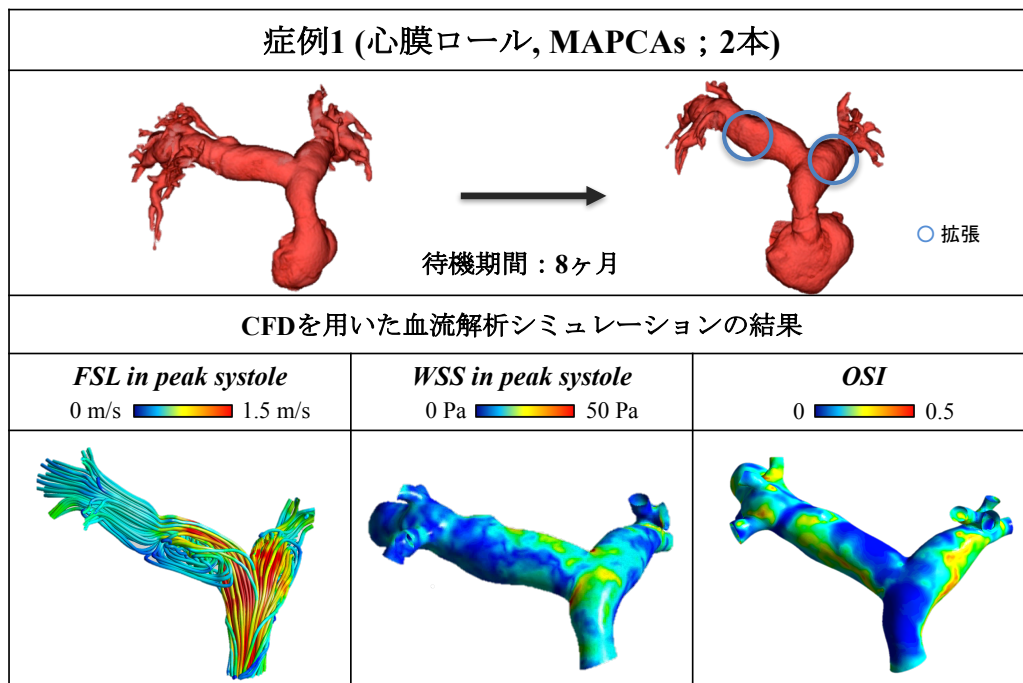


図 6-1：肺動脈統合術直後の CT を用いた血流解析と心膜変性（症例 1）

・症例 2

中心肺動脈は欠損していたため、心膜ロールによる中心肺動脈再建と3本のMAPCAs 統合により肺動脈を再建した。8ヶ月後のCTでは心膜ロールと右室流出路再建の人工血管との吻合部、および心膜ロールと末梢のMAPCAs との間で狭窄進行を認めた。また心膜ロールの部分的な軽度拡大を左右それぞれで認めた。CFD解析では、狭窄進行を認めた心膜ロールとの各吻合部ではFSLでの流速増加・WSS 異常高値という結果であった。また拡大傾向を示した心膜ロールの部位と一致して、FSLでのわずかな「血流の剥離」・WSS 低値・OSI 軽度高値を示した。根治手術の際には、狭窄進行部に対しては肺動脈の拡大形成術を追加した。心膜ロールの拡張に関しては軽度であり、縫縮術は不要であった。

WSS が異常高値であった部位を図 6-2(b)左に、同部位の中遠隔期の術中所見(右室流出路の人工血管と心膜ロールとの吻合部の術中所見)を図 6-2(b)右に示す。心膜ロールの肉眼所見としては他の WSS が正常範囲の部位と比較して WSS 異常高値の部位で内膜肥厚を呈しており、それが狭窄進行の原因と考えられた。

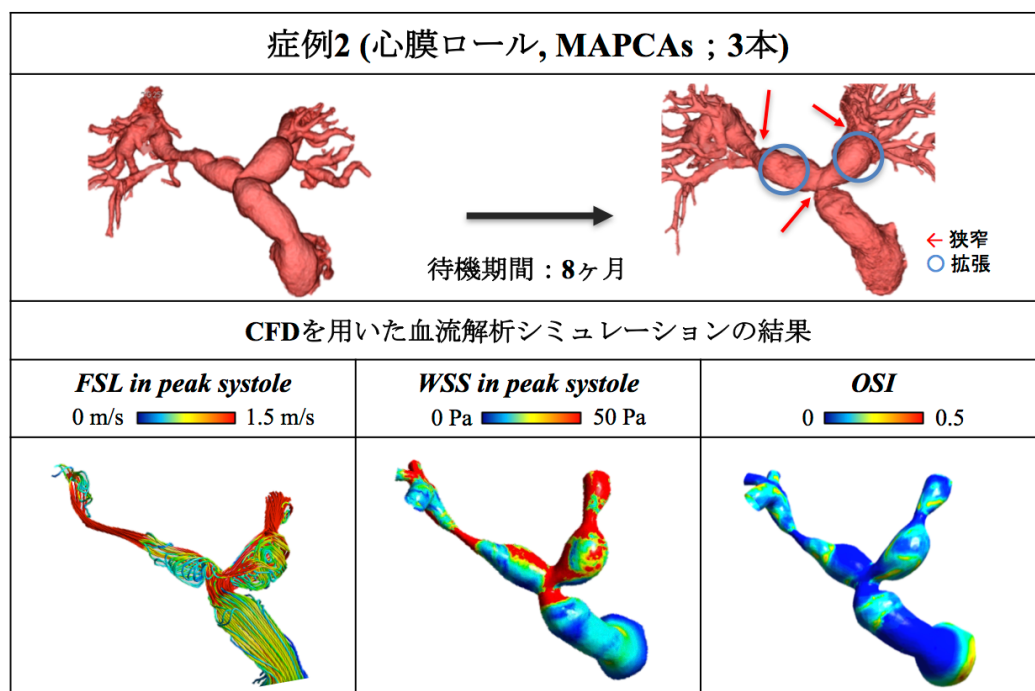


図 6-2(a)：肺動脈統合術直後の CT を用いた血流解析と心膜変性（症例 2）

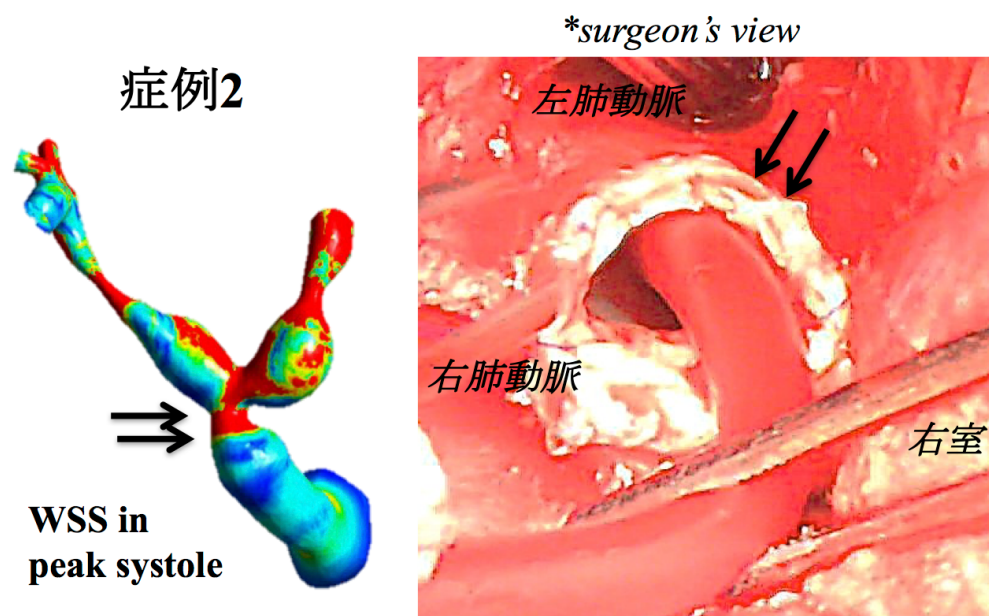


図 6-2(b)：根治手術の際の術中所見（症例 2）
WSS 高値の部位に心膜の内膜肥厚による狭窄を認めた。

・症例 3

低形成ながらも中心肺動脈が存在していたので、心膜パッチによる中心肺動脈再建と 4 本の MAPCAs の統合術を行い、肺動脈を再建した。術後 12 ヶ月後の CT で心膜パッチの右側（右肺動脈）に軽度の拡大と、中心肺動脈に吻合した MAPCA の軽度狭窄進行と、左 MAPCA 末梢側での狭窄進行を認めた。CFD 解析では中心肺動脈に吻合した MAPCA の吻合部では FSL の流速増加・WSS 異常高値を、右肺動脈となる心膜パッチの部位では FSL での「血流の剥離」・WSS 低値・OSI 軽度高値を認めた。左 MAPCA 末梢の狭窄進行部に関しては CFD 解析の対象外の部位であった。また中心肺動脈の心膜パッチ中央部に WSS 異常高値の部位を認めたが、この部位では特に狭窄進行などは認めなかった。根治術の際には、狭窄部に対して肺動脈の拡大形成術を施行した。

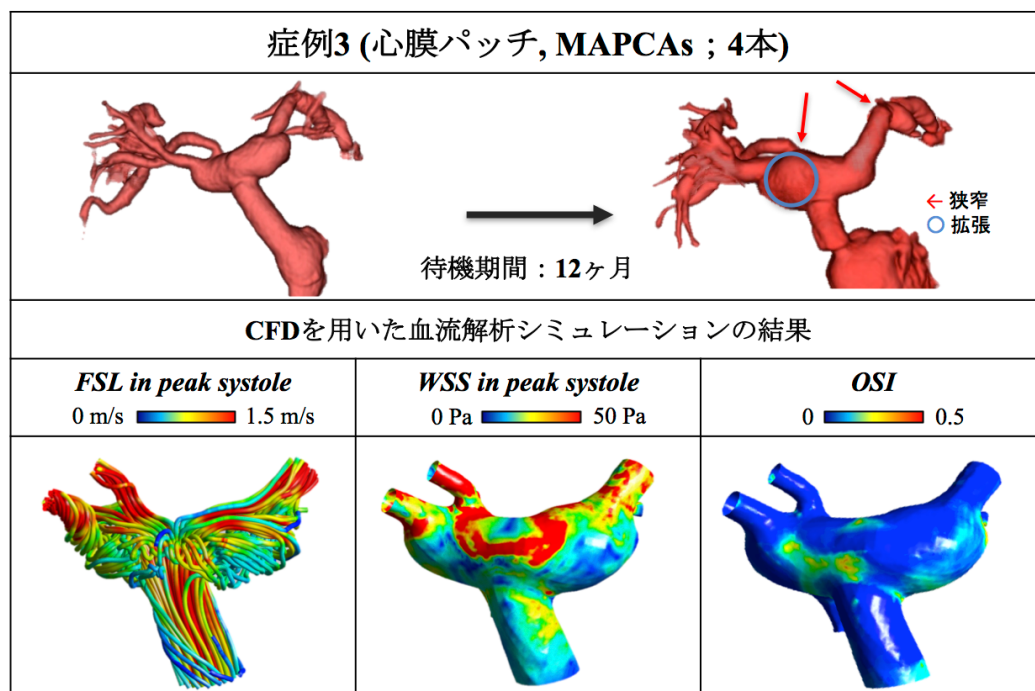


図 7-3：肺動脈統合術直後の CT を用いた血流解析と心膜変性（症例 3）

・症例 4

低形成の中心肺動脈を心膜パッチで拡大することで中心肺動脈再建を行い、3本の MAPCAs を統合した。11 ヶ月後のフォローCT では右 MAPCA の吻合部の一箇所狭窄進行を、心膜と人工血管および左 MAPCA の一箇所に軽度の狭窄進行を、心膜パッチの右側（右肺動脈に相当の部位）に軽度ではあるが心膜の拡大を認めた。CFD 解析では、狭窄進行を認めた心膜と MAPCAs および人工血管との吻合部周囲には FSL での流速増加・WSS 異常高値を示した。また心膜パッチの軽度拡大部では FSL での軽度の「血流の剥離」・WSS 低値・OSI 軽度高値を示した。根治術の際には狭窄に対して肺動脈の拡大形成術を施行した。

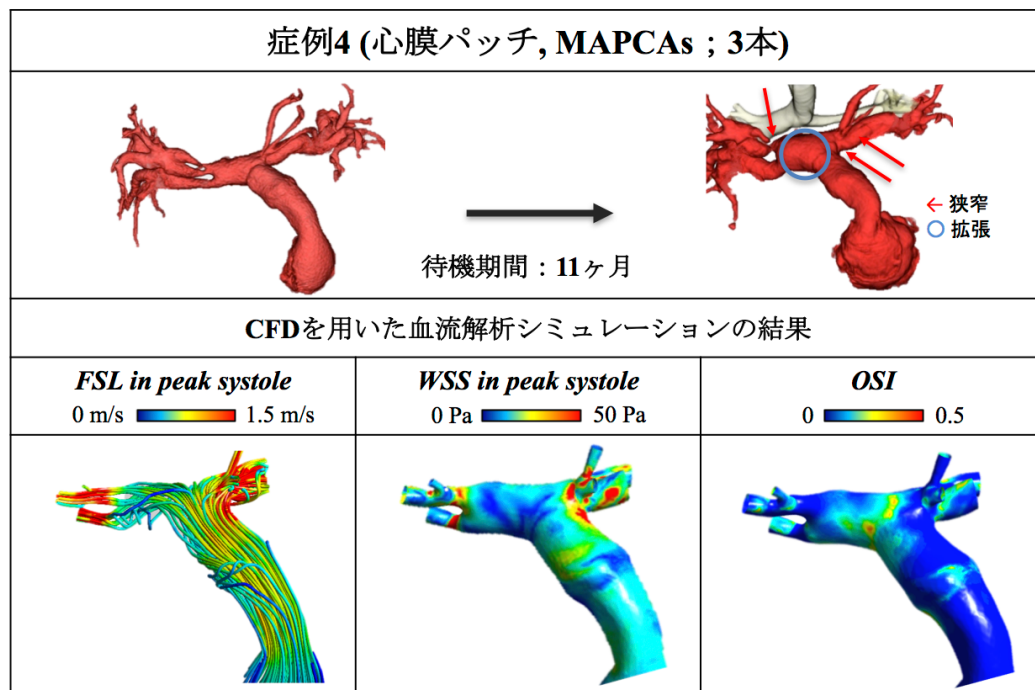


図 6-4：肺動脈統合術直後の CT を用いた血流解析と心膜変性（症例 4）

・症例 5

中心肺動脈欠損に対して心膜ロールでの中心肺動脈再建と、3本のMAPCAsの統合術を行い、肺動脈を再建した。9ヶ月後のCTでは右心膜ロール（右肺動脈）の大きな異常拡大、左右心膜ロールの吻合部および左心膜ロールと左MAPCAの吻合部での狭窄進行を認めた。CFD解析では異常拡大を示した右心膜ロール内においてFSLの過度の「血流の剥離」を示し、また同部位でのWSS低値・OSI異常高値を示した。吻合部狭窄の進行を認めた部位では、WSSの異常高値を呈していた。根治手術の際には、異常拡大をきたした右肺動脈の縫縮と肺動脈拡大形成による狭窄の解除を施行した。

また、異常拡大を呈した心膜ロールの術中所見を図6-5(b)右に示す。他のWSS・OSIが正常範囲の部位と比較し心膜ロールが菲薄化しており、拡張・拡大の原因と推察された。

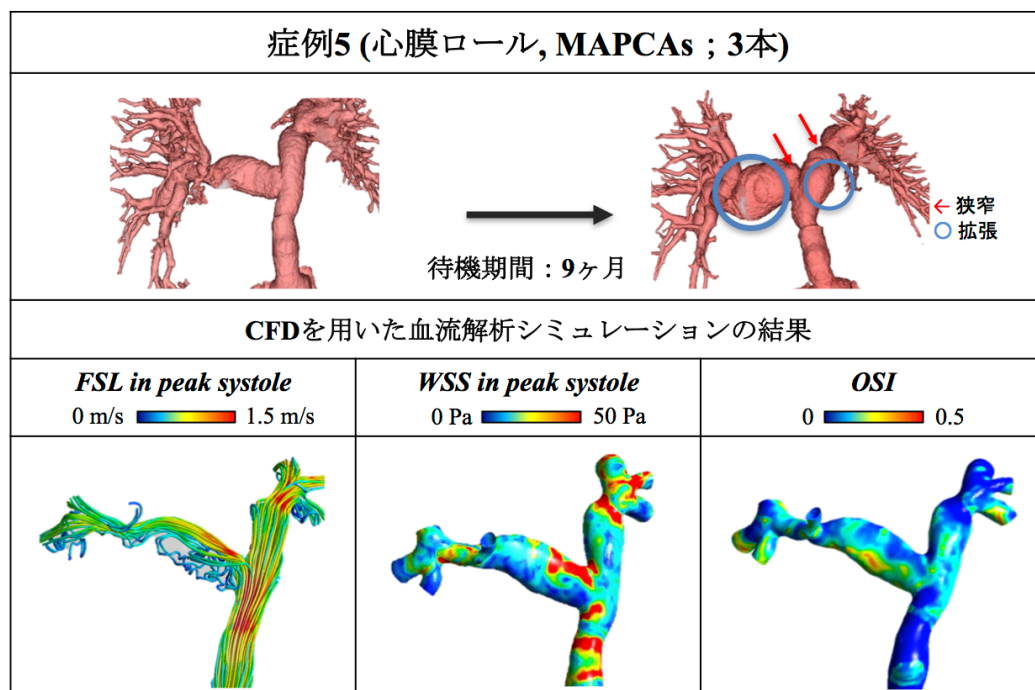


図 6-5(a)：肺動脈統合術直後の CT を用いた血流解析と心膜変性（症例 5）

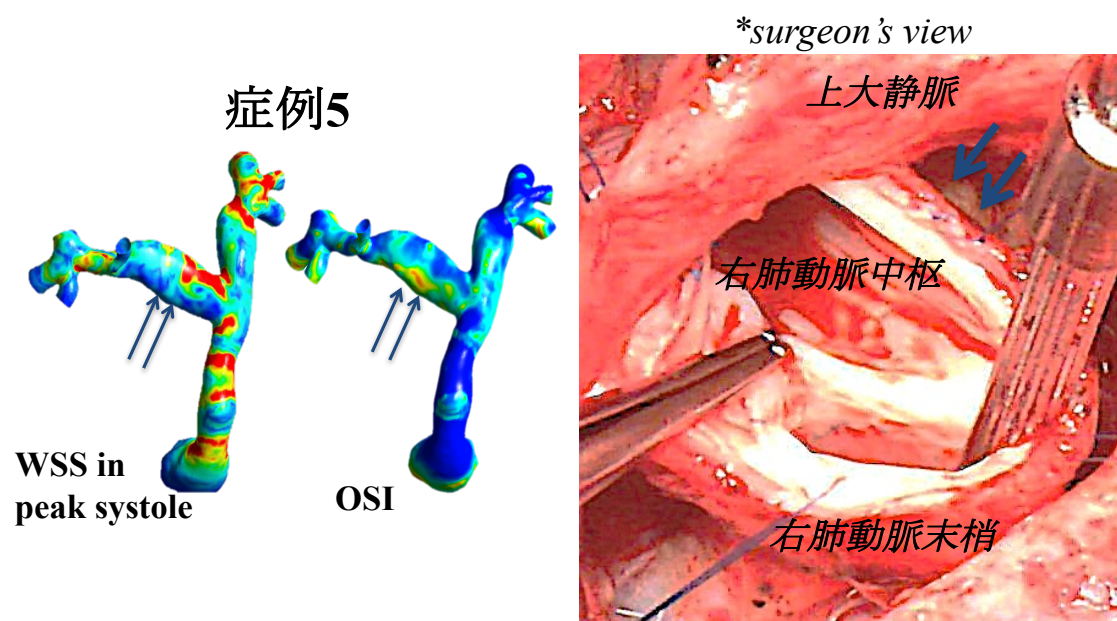


図 6-5(b) : 根治手術の際の術中所見 (症例 5)
OSI 高値の部位に心膜の菲薄化を認めた。

・症例 6

中心肺動脈欠損に対して心膜ロールを用いた中心肺動脈再建と、4本のMAPCAsの統合により肺動脈を再建した。9ヶ月後のCTでは右心膜ロールが大きく退縮し高度狭窄となっていた。左心膜ロールは軽度の拡張と末梢の左MAPCAとの吻合部で軽度の狭窄進行を認めた。CFD解析では右心膜ロール内においてはFSLでは明らかな渦流や乱流は認めず、WSS・OSIのいずれも著大な異常値を示す部位は認めなかった。左心膜ロール内では軽度のOSI高値を示し、左MAPCA吻合部ではWSS異常高値の部位をわずかに認めた。本症例では、退縮した右心膜ロールの末梢（MAPCAsの統合部）に右開胸で体肺動脈短絡術を追加し、数ヶ月間の待機期間において肺動脈末梢の血管床の成長を待ち根治へ到達した。

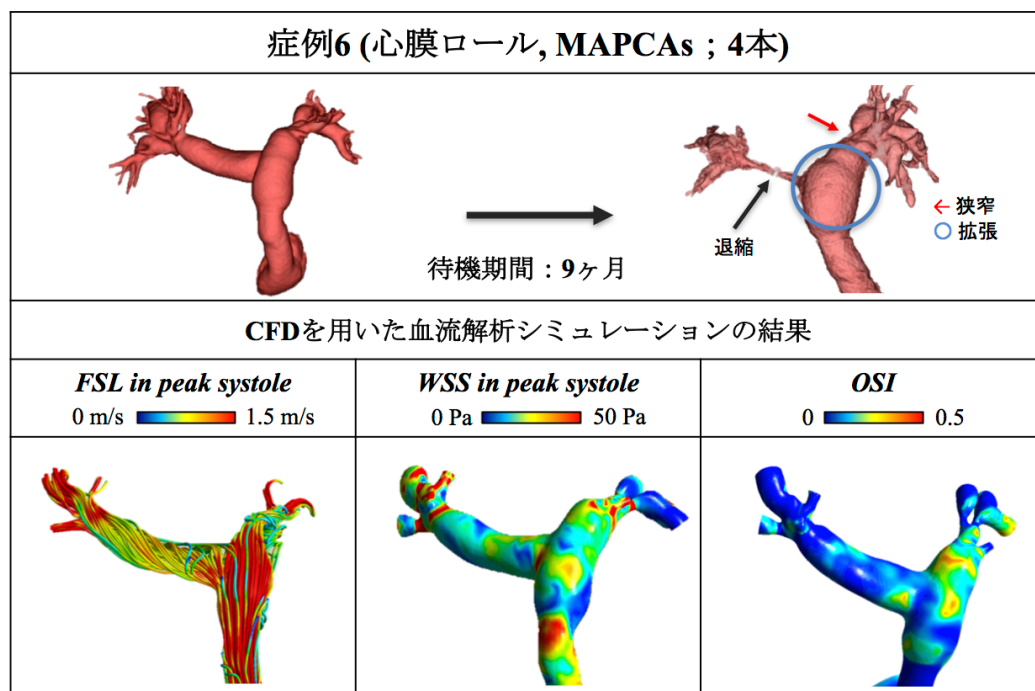


図 6-6：肺動脈統合術直後のCTを用いた血流解析と心膜変性（症例 6）

考察

①本研究で得られた新知見および根拠

中遠隔期の心膜の形態異常として、狭窄の進行と拡大傾向を示す部位を認めた。狭窄進行を認めた部位については主に心膜と MAPCAs の吻合部や、心膜と人工血管の吻合部であった。肺動脈統合術直後の CT を用いた CFD による血流解析では、中遠隔期に狭窄進行を認めた部位に一致して FSL の流速増加・WSS の異常高値を認めていた。血流の方向自体はある程度一定であり、OSI は低値であった。吻合部の中でも、特に口径差の大きい吻合部に高い WSS を認める傾向があった。症例 2 における根治手術の際の心膜狭窄の肉眼的所見を示したが（図 6-2(b)）、狭窄進行を呈した心膜は内膜肥厚が疑われた。吻合部以外の心膜にも WSS の異常高値を認めた部位があったが、狭窄進行や退縮などの形態変化・形態異常は認めなかった。中遠隔期に心膜の拡大傾向・異常拡大を呈した症例・部位については、肺動脈統合術直後の CT での CFD 血流解析では FSL で「血流の剥離（渦流や乱流）」を生じており、そういった血流の異常により WSS 低値・OSI 高値を認めていた。特に異常な「血流の剥離」・OSI 異常高値を認めた症例 5 では、根治手術の際に心膜ロールの縫縮が必要なほどの異常拡張を呈していた。根治の際の肺動脈は、周囲に比較して菲薄化していた（図 6-5(b)）。症例 6 で心膜ロールの退縮を認めたが、CFD による血流解析では心膜ロール内には大きな異常は認めず、他の要因（周囲組織との解剖学的位置関係など）が考慮された。

本研究にて心膜の異常変性と血流の関連が示唆された。心膜と MAPCA や人工血管との吻合部における WSS 異常高値は吻合部狭窄進行との関連が、血流の剥離による OSI 高値・WSS 低値は心膜の拡大傾向との関連性があることが示された。

②先天性心疾患における血流解析の意義

CDF による血流解析・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。血管内の血流を可視化しその流れの詳細を解析することで、実際に心臓や血管壁そのものに生じる力学的ストレスやその影響が明らかとなってきた²³。特に、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²⁴⁻²⁶。動脈系血管内における高すぎる 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^{27,28}。検査モダリティとしては CT だけではなく MRI (Magnetic Resonance Image) を用いた血流解析も報告もある。MRI で心臓・血管の構造に加えて内部を流れる血流速度を検査時に同時に計測することができ、「4D flow MRI」といった報告もある²⁹⁻³¹。

このように近年では CFD を用いた血流解析による血管変性に関する臨床研究が進み、動脈系の病変（特に動脈硬化進行）については血流による力学的ストレスと病変・病態との関連性が解明されつつあるが、小児・先天性心疾患の領域においてはそのような報告はまだ少なく、PA/VSD/MAPCAs の肺動脈形態に関する血流解析の報告は認めない。循環器疾患に占める先天性心疾患の割合が少ないことが一因であろう。しかしながら、先天性心疾患の分野においてこそ、このような CFD による血流解析による評価が重要であると考えている。先天性心疾患の分野では、近年救命率が改善されているが、長期的な予後の改善のためにはいかにより良い治療方針でより良い形態に修復していくか、ということが重要である。Itatani らの報告では、左心低形成症候群の Norwood 手術後の大動脈形態に対して同様の血流解析を行い、再建された大動脈弓における WSS や血管内で生じるエネルギー損失を算出し、より少ないエネルギー損失をもたらす大血管形態により遠隔期の心機能保持が期待できるとしている¹⁵。先天性心疾患のようにその形態と機能が複雑に絡み合う心臓大血管構造において、CFD による血流解析は修復・再建後の形態が与える心臓や血管への影響を評価できる有用な方法であり、遠隔期成績の改善に寄与する可能性があると考えられる。中でも大動脈や肺動脈などの大血管の再建を要する疾患においては、血流解析による評価によって得られる恩恵は非常に大きいものとなるだろう。

日本においては Homograft の使用が限られていることもあり、中遠隔期の石灰化の少ない自己心膜を用いた肺動脈や動脈の再建が比較的多い。特に肺動脈に

関しては低圧系であることもあり耐久性が期待できることから自己心膜が好んで使用される傾向にはあるが、その変性の危険因子についての詳細は知られていない。緒言でも述べたように、先天性心疾患術後遠隔期のより良い QOL を維持するためには、低い CVP を維持できるような肺動脈の再建が必要であり、かつ非常に重要な要素である。特に本研究の対象となった PA/VSD/MAPCAs は、複雑な肺動脈の再建に対する治療方針や術式・再建方法が救命率や長期予後に直結する疾患であり、本研究のように再建された肺動脈の形態を評価することは非常に重要で、その臨床的意義は大きいと考えている。

③血流による力学的ストレスと心膜変性

本研究によって再建された肺動脈の形態により生じる異常な血流の力学的ストレスが、心膜変性の一因となっている可能性が示唆された。我々の研究結果ではある程度生理的な WSS のかかる中心肺動脈の心膜については再建直後の形態が中遠隔期にわたり保たれていた。それに対し、心膜と MAPCA や人工血管との吻合部における WSS 異常高値は吻合部狭窄の進行との関連が、血流の剥離による OSI 高値・WSS 低値となっていた心膜については同部位の心膜の拡大傾向との関連性があることが示された。上述のごとく、動脈硬化の進展予防や血管機能の保持という点で、血管内皮細胞に生理的 WSS が与える信号が重要な役割を果たしていることが動脈血管領域で知られている²²⁻²⁴。肺動脈に用いられた心膜については埋め込み後に血管様構造に心膜組織が変性することが報告されており¹⁴、その変性過程で心膜内側にも内皮細胞が生じることで血流による力学的ストレスや刺激を感知して、それに対する応答反応が動脈の血管と同様に心膜でも生じているのではないかと考えている。よって心膜で再建された肺動脈の形態保持においても、生理的な WSS が重要な役割を果たしているものと考えられる。

過去の報告では血流の剥離により生じる OSI 高値・WSS 低値は血管内皮細胞の機能不全を引き起こし、動脈硬化や動脈硬化性病変の進行につながると指摘されている。Cecchi らは血管機能が保持されていた部位は生理的な WSS であったのに対し、動脈硬化の進行・増悪を認めた部位では OSI 高値・WSS 低値であったことを報告している²⁶。また Koskinas らは低い WSS が種々の細胞伝達経路を刺激することで、血管内プラークの不安定化を助長し、冠動脈イベントに関連していることを報告している²⁷。こういった報告から、肺動脈に埋め込んだ

心膜の内皮細胞に対しても、血管の内皮細胞と同様に低い WSS を伴う高い OSI によって内皮細胞の機能不全が生じてしまい、その結果心膜の病的な拡大へとつながっているのではないかと考えている。

高い WSS に関しては、ある程度生理的な範囲内であれば心膜の形態は保持されていたが、血管吻合部における異常高値の WSS は心膜の狭窄進行との関連が示唆された。根治手術の際にはこれら WSS 異常高値の部位では心膜の異常肥厚を認めており、必要に応じてパッチ拡大を追加している。Amann-Vesti らは MRI や超音波を用いた血流解析の研究を行い、その中で大腿動脈領域におけるバルーン血管拡大形成術後に生じた WSS 異常高値は、再狭窄進行の危険因子・予測因子であることを報告している²⁸。また、Mitsumata らは高い WSS に暴露された血管内皮には血小板由来成長因子の発現が増える、といったことを報告している³²。Amann-Vesti らのバルーン拡大形成術部においても我々の血管吻合部においても、手術操作により内膜損傷が引き起こされている部位である。通常の状態であっても内膜損傷に対しては何らかの修復起点が働くはずであるが、そこに異常高値の WSS が加わることで血小板由来成長因子の発現異常などにより内皮細胞の過剰増殖を生じ、結果的に内膜肥厚・狭窄進行となっている可能性があるのではないかと推察している。

④PA/VSD/MAPCAs における本研究の臨床的意義

今回の研究において心膜異常変性の一因として内部の血流による異常な力学的ストレスである可能性が示唆されたが、異常な力学的ストレスを生じた原因に関しては、吻合する血管や心膜ロールとの口径差・左右肺動脈の分岐角度などの解剖学的要因であると考えられる。肺動脈の再建に際してはできる限り異常な力学的ストレスを生じない、血流のスムーズな形態を持つ肺動脈再建を行う、というのが理想である。しかしながら、実際問題として体重 7-10kg の患者に対する手術であるため、再建に使用できる心嚢内のスペースは限られており、中心肺動脈の左右の分岐角度については右室流出路と両側肺門部との位置関係や中心肺動脈の有無により規定されてしまう。MAPCAs も血管径や走行が非常に多岐にわたるため、心膜で再建した中心肺動脈への統合を行う際には口径差が生じてしまう。解剖学的条件や MAPCAs という疾患の性質上、肺動脈再建の際には心膜異常変性のリスクはある程度許容しなければならないのが現状である。

表2で示したように、我々の症例においては最終的な根治術後の肺動脈形態は非常に良好に保たれており、根治後の低い肺動脈圧をもたらしている一つの要因であると考えられる。初回手術後の肺動脈の心膜異常変性に対して、根治手術の際に積極的に肺動脈形成術を追加することで得られた結果である。段階的治療戦略・段階的な外科介入の利点として、適切な肺体血流比による待機期間が肺血管床の成長を促し、多くの症例で根治手術へ到達することが可能となるなどの肺血管床や血行動態的な利点は報告されているが¹¹、心膜での肺動脈再建を行う以上ある程度の心膜変性のリスクが生じてしまうため、段階的な介入とすることで心膜の変性に対しても適切に介入可能となり、肺動脈の形態という点でも大きな利点となっており、その結果良好な血行動態がもたらされている可能性もある。PA/VSD/MAPCAsの治療戦略に関してはまだまだ議論の残るところではある。京都府立医大での段階的治療戦略を用いた中期成績は非常に良好な結果が報告されているが、現時点での本研究結果はその段階的治療戦略を支持する結果であると考えている。今後はより多くの症例での検討を積み重ねることで、心膜の異常変性の予防などより良い肺動脈再建への形態学的なアプローチが可能となることが期待でき、その詳細を突き詰めることがPA/VSD/MAPCAs全体の治療成績・予後の改善につながると考えられる。また、他の先天性心疾患における肺動脈再建にも有用な情報となるだろう。

⑤本研究の問題点

本研究の問題点として、まずは検討・解析した総数が少ないことである。一般的な臨床研究報告と比較してその数は圧倒的に少ない。しかしながら、先天性心疾患自体の総数が少なく、その中でもPA/VSD/MAPCAsというかなり稀な疾患を対象としており、その数には限りがある。先天性心疾患全体に関して言えることであるが、たとえ数が少なくても一つ一つの症例や研究の積み重ねが今後の予後の改善に繋がる可能性があり、重要となってくる。京都府立医科大学はその手術成績から日本国内では比較的多くの症例が集まる施設であり、今後も症例を積み重ねていく必要があると考えている。

今回用いたCTによるCFD血流解析では、末梢肺血管・肺野への血流分布は統合したMAPCAの血管径により規定され、シミュレーションが行われている。しかしながら実際の血流分布は、血管径に加えて末梢の肺血管床にも規定される。特にPA/VSD/MAPCAsという疾患群においては、MAPCAsの支配領域ごと

に肺血管床の条件や肺野の成長が異なるため、末梢肺血管抵抗の条件は一律ではなく、血管径と肺血管床・血流が必ずしも一致するとは限らない。実際の肺血流分布とより一致させるためには、肺血流シンチなどと組み合わせて今回の CFD 解析を行うことが解決になるかもしれない。もしくは CT ではなく 4D-MRI などを用いる事で形態と血流分布を同時に加味した CFD が可能となるが、CT よりも検査時間がかかることから、乳幼児期の患児に行うには安静と鎮静の問題もある。また小口径の血管の形態評価になるので、MRI では CT の解像度には劣ってしまう。血流分布以外の問題点として、本研究では血管の末梢反射波などは考慮されているが、石灰化や吻合後の動脈の癒着・血管弾性力の変化、心膜自体の弾性力などの血管性状に関する生物学的変化や手術による変化が加味されてはいない。手術に伴い周囲組織との癒着も生じるため、そのことも血管内部を通過する血流に影響を与える可能性がある。また、小児という点では成長も加味する必要もあるかもしれない。現状ではこれらに関する知識が乏しく、CFD シミュレーションに加えることが困難であり、今後の研究課題であると考えている。

また、術中の肉眼所見から心膜の肥厚や異常拡大・菲薄化などが示唆されたものの、実際に心膜の内腔面や心膜そのものにどのような組織学的な変化が起きているのかといった病理学的な検証も必要である。過去に、肺動脈内に移植された心膜が、数ヶ月から数年後には組織学的に血管構造を呈する、といった組織変性が生じることが報告されているが¹⁴、今後は正常な力学的ストレス（生理的 WSS）での組織変性と、異常な力学的ストレス（OSI 高値/WSS 低値、または WSS 異常高値）での組織変性の詳細を比較する必要があるだろう。それにより心膜で起きている変性の差異を明らかにし、動脈領域で報告されているような力学的ストレス異常による血管内皮機能の破綻と動脈硬化の関連のような細胞応答があるのか、といったことも検討すべきである。

総括および結論

①本研究から得られた新知見

肺動脈に移植された自己心膜は血流の影響を受けて変性する。

- 1) 生理的な WSS は、血管機能が保持され心膜にも異常な形態変性を来さない。
- 2) 吻合部における WSS 異常高値は、内膜肥厚による心膜の狭窄を引き起こす。
- 3) 高い OSI・低い WSS は心膜の菲薄化や異常拡大を引き起こす。

②新知見の意義

本研究によって、肺動脈再建に用いた心膜変性の危険因子として、血流によって生じる異常な力学的ストレスがその一つである可能性が示唆された。生理的な WSS は血管機能の保持から異常な形態異常をきたさなかったのに対し、渦流によって生じる高い OSI・低い WSS は心膜の異常拡大を、血管の口径差などによって生じる異常高値の WSS は吻合部での心膜肥厚による狭窄進行を引き起こしている、と考えられる。先天性心疾患の外科治療において日本では特に肺動脈再建に自己心膜が用いられているものの、心膜変性の危険因子についてはまだ報告はなく、長期予後の改善を目指す上で有用な情報となりうる。

PA/VSD/MAPCAs に対する治療方針のみならず、他の先天性心疾患においても同様に有用な情報となるだろう。

③新知見から展開しうる今後の研究

- 1) 本研究で示唆された血流による異常な力学的ストレスと心膜変性に関して、中遠隔期の根治手術の際の心膜を採取し病理学的な評価を加えることで、血流によって生じた異常な力学的ストレスが心膜に及ぼす影響を組織学的な側面から検討していく必要がある。
- 2) 今回は CT による血流シミュレーションにより血流解析を行ったが、MRI などの他のモダリティを用いた評価や、肺血流シンチグラフィを用いて末梢の血流分布を加味した血流解析も重要である。
- 3) 自己心膜にはその使用できる量に限界があり、医療科学技術の発達に伴い様々なデバイスや素材が開発されている。小児に使用するデバイスとなると成長や石灰化などの問題もあるが、今後の新しいデバイスを評価する際にも本研究のような血流解析という視点は、大いに有用となると考えられる。

④今後の課題

力学的ストレスと心膜の変性の関連が示唆されたが、そのさらなる検証のためにも病理診断・組織学的変性を見る必要がある。細胞レベルでの応答や組織学的変性の詳細について調べることで、組織学的変性と心膜の形態変化との関連を検証することが可能となる。また、動脈の血管内皮細胞における力学的ストレスの影響や反応が諸説報告されているが、血管内に移植した心膜も血管様構造に置き換わることが報告されており、同様の細胞応答が生じているのかを検証すべきであると考えている。

謝辞

本研究にあたり、研究計画の立案、臨床データの解析、国内・海外での学会発表、論文作成を通して懇切なるご指導とご鞭撻を賜り、また国内留学という貴重な機会を頂きました、京都府立医科大学外科学教室心臓血管外科・小児心臓血管外科部門 山岸正明准教授に深く感謝いたします。

本研究全体の遂行にあたり、研究計画の・研究手技、学会発表、国内・海外での学会発表、論文作成を通して多大なるご意見とご指導・ご協力を賜りました京都府立医科大学外科学教室心臓血管外科・小児心臓血管外科部門 心臓血流解析学講座 板谷慶一講師に深く感謝いたします。

本研究にあたり、研究期間中に臨床面の仕事で多大なるサポートをいただきました宮崎助教、前田助教をはじめとした京都府立医科大学外科学教室心臓血管外科・小児心臓血管外科部門スタッフの皆様に、この場をお借りして感謝の意を評します。

本研究の論文作成にあたり、多大なるご指導・ご協力を賜りました北海道大学大学院医学研究院循環器・呼吸器外科 新宮康栄講師に、深く感謝いたします。また、論文作成の期間に臨床面での仕事で多大なるサポートをいただきました北海道大学病院循環器呼吸器外科のスタッフの皆様に、この場をお借りして感謝の意を評します。

最後に、国内留学という大変貴重な機会を与えて下さった北海道大学大学院医学研究院循環器・呼吸器外科 松居喜郎教授、北海道大学病院循環器・呼吸器外科 橘剛准教授、京都府立医科大学外科学教室心臓血管外科・小児心臓血管外科部門 夜久均教授に、深く感謝申し上げます。

引用文献

- 1) 黒澤博身. 総論, “先天性心疾患の心機能”. In 心臓外科の刺激伝導系. 34-45. 医学書院 (2013).
- 2) 城尾邦隆. “Fallot四徴症” & “心室中隔欠損, 肺動脈閉鎖, 主要体肺側副動脈”. In 新 目でみる循環器シリーズ 13 先天性心疾患. 207-226. メジカルビュー社 (2005)
- 3) 門間和夫. “肺動脈閉鎖兼心室中隔欠損”. In 臨床発達心臓病学 改訂3版. 497-502. 中外医学社 (2001).
- 4) Ishibashi, N., Shin’oka, T., Ishiyama, M., Sakamoto, T. & Kurosawa, H. Clinical results of staged repair with complete unifocalization for pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collateral arteries. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 32, 202-208 (2007).
- 5) Liava’a, M., Brizard, C.P., Konstantinov, I.E., Robertson, T., Cheung, M.M., Weintraub, R. & d’Udekem, Y. Pulmonary Atresia, Ventricular Septal Defect, and Major Aortopulmonary Collaterals: Neonatal Pulmonary Artery Rehabilitation Without Unifocalization. *Ann. Thorac. Surg.* 93, 185–92 (2012).
- 6) Reddy, V.M., Liddicoat, J.R. & Hanley, F.L. Midline one-stage complete unifocalization and repair of pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collaterals. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 109, 832–45 (1995).
- 7) Davies, B., Mussa, S., Davies, P., Stickley, J., Jones, T.J., Barron, D.J. & Brawn, W.J. Unifocalization of major aortopulmonary collateral arteries in pulmonary atresia with ventricular septal defect is essential to achieve excellent outcomes irrespective of native pulmonary artery morphology. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 138, 1269–75 (2009).

- 8) Malhotra, S.P. & Hanley, F.L. Surgical Management of Pulmonary Atresia With Ventricular Septal Defect and Major Aortopulmonary Collaterals: A Protocol-Based Approach. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. Pediatr. Cadi. Surg. Ann.* 12, 145-151 (2009).
- 9) Watanabe, N., Mainwaring, R.D., Reddy, V.M., Palmon, M. & Hanley, F.L. Early Complete Repair of Pulmonary Atresia With Ventricular Septal Defect and Major Aortopulmonary Collaterals. *Ann. Thorac. Surg.* 97, 909-15 (2014).
- 10) Shinkawa, T., Yamagishi, M., Shuntoh, K., Takahashi, A., Hayashida, K. & Kitamura, N. One-stage unifocalization and palliative right ventricular outflow tract reconstruction. *Ann. Thorac. Surg.* 79, 1044-1047 (2005).
- 11) 宮崎隆子, 山岸正明, 八島正文, 前田吉宣, 山本裕介, 小出昌秋, 野村耕司, 夜久均. 主要体肺動脈側副血行路を合併した心奇形に対する外科治療戦略. 日本小児循環器学会雑誌 26, 392-399 (2010)
- 12) Miyazaki, T., Yamagishi, M., Maeda, Y., Yamamoto, Y., Tanigushi, S., Sasaki, Y. & Yaku, H. Expanded polytetrafluoroethylene conduits and patches with bulging sinuses and fan-shaped valves in right ventricular outflow tract reconstruction: multicenter study in Japan. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 142, 1122-1129 (2011).
- 13) Yamashita, E., Yamagishi, M., Miyazaki, T., Maeda, Y., Yamamoto, Y., Kato, N., Asada, S., Hongu, H. & Yaku, H. Smaller-Sized Expanded Polytetrafluoroethylene Conduits With a Fan-Shaped Valve and Bulging Sinuses for Right Ventricular Outflow Tract Reconstruction. *Ann. Thorac. Surg.* 102, 1336-1344 (2016).
- 14) Hibino, N., Shin'oka, T. & Kurosawa, H. Long-Term Histologic Findings in Pulmonary Arteries Reconstructed with Autologous Pericardium. *N. Eng. J. Med.* 348, 865-867 (2003).
- 15) Itatani, K., Miyaji, K., Qian, Y., Liu, J.L., Miyakoshi, T., Murakami, A., Ono, M. & Umezu M. Influence of surgical arch reconstruction methods on single ventricle

- workload in the Norwood procedure. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 144, 130-138 (2011).
- 16) Koyama, S., Itatani, K., Yamamoto, T., Miyazaki, S., Kitamura, T., Taketani, T., Ono, M. & Miyaji, K. Optimal bypass graft design for left anterior descending and diagonal territory in multivessel coronary disease. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 19, 406-13 (2014).
 - 17) Numata, S., Itatani, K., Kanda, K., Doi, K., Yamazaki, S., Morimoto, K., Manabe, K., Ikemoto, K. & Yaku, H. Blood flow analysis of the aortic arch using computational fluid dynamics. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 49, 1578-1585 (2016).
 - 18) Nakata, S., Imai, Y., Takanashi, Y., Kurosawa, H., Tezuka, K., Nakazawa, M., Ando, M. & Takao, A. A new method for the quantitative standardization of cross-sectional areas of the pulmonary arteries in congenital heart diseases with decreased pulmonary blood flow. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 88, 610-619 (1984).
 - 19) Qian, Y., Liu, J.L., Itatani, K., Miyaji, K. & Umezu, M. Computational hemodynamic analysis in congenital heart disease: simulation of the Norwood procedure. *Ann. Biomed. Eng.* 37, 2302-2313 (2010).
 - 20) 神部 勉. 流体力学 (第二版). 裳華房 (1995).
 - 21) 高木 周, 松本洋一郎. バイオ・医療分野における混相流. 混相流. 26, 386-391 (2012).
 - 22) 田村秀行. 『コンピュータ画像処理』. オーム社 (2002).
 - 23) Itatani, K. *Advance in Hemodynamic Research*. Nova Science Publishers, Inc., New York (2015).

- 24) Wentzel, J.J., Chatzizisis, Y.S., Gijssen, F.J., Giannoglou, G.D., Feldman, C.L. & Stone, P.H. Endothelial shear stress in the evolution of coronary atherosclerotic plaque and vascular remodeling: current understanding and remaining questions. *Cardiovasc. Res.* 96, 234-243 (2012).
- 25) Malek, A.M., Alper, S.L. & Izumo, S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA.* 282, 2035-2042 (1999).
- 26) Cecchi, E., Giglioli, C., Valente, S., Lazzeri, C., Gensini, G.F., Abbate, R. & Mannini, L. Role of hemodynamic shear stress in cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 214, 249-256 (2011).
- 27) Koskinas, K.C., Chatzizisis, Y.S., Baker, A.B., Edelman, E.R., Stone, P.H. & Feldman, C.L. The role of low endothelial shear stress in the conversion of atherosclerotic lesions from stable to unstable plaque. *Curr. Opin. Cardiol.* 24, 580-590 (2009).
- 28) Amann-Vesti, B.R., Kozerke, S., Krieger, E., Boesiger, P. & Koppensteiner, R. High wall shear stress measured by magnetic resonance is a predictor of restenosis in the femoral artery after balloon angioplasty. *Int. Angiol.* 23, 270-275 (2004).
- 29) Markl, M., Frydrychowicz, A., Kozerke, S., Hope, M. & Wieben, O. 4D flow MRI. *J. Magn. Reson. Imaging.* 36, 1015-1036 (2012).
- 30) Stankovic, Z., Allen, B.D., Garcia, J., Jarvis, K.B. & Markl, M. 4D flow imaging with MRI. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 4, 173-192 (2014).
- 31) Vasanawala, S.S., Hanneman, K., Alley, M.T. & Hsiao, A. Congenital heart disease assessment with 4D flow MRI. *J. Magn. Reson. Imaging.* 42, 870-886 (2015).

- 32) Mitumata, M., Fishel, R.S., Nerem, R.M., Alexander, R.W. & Berk, B.C. Fluid shear stress stimulates platelet-derived growth factor expression in endothelial cells. *Am. J. Physiol.* 150, 552-558 (1993).