

論文内容の要旨

論文題目: Fluid Dynamical Considerations on the Single Ventricle
Physiology: Energetic Optimization of the Fontan and Norwood
Procedures.

和訳: 単心室循環に関する流体力学的考察: エネルギー安定
性から見た Fontan 手術と Norwood 手術の最適化について

指導教員 小野 稔 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 19 年 4 月入学

医学博士課程

外科学専攻

板谷 慶一

要旨

本学位論文は解剖学的にも生理学的にも複雑で今日でも遠隔期予後が問題視
されている単心室症の手術において、術後どのような血流が得られどのように
単心室に心負荷を与えうるかという極めて実践的な問題を、循環生理学と非圧

縮流体の流体力学に基づき理論的に解明するという新たな試みである。本研究では Norwood 手術と Fontan 手術に関する流体力学モデルを作成したが、手法の正確さや厳密さを吟味することは当然として、単に物理学の問題を計算するのみにとどまらず、生理学的な現象をどのように流体力学で表現するかという方法論に関する十分な考察を行い、得られた計算結果から外科治療戦略をどのように考えるかという臨床上の議論を十分に尽くすことに主眼を置いた。

本学位論文は全部で 7 章からなり、1 章は背景、2 章から 4 章までが Fontan 手術に関する議論で、2 章で Fontan 循環に関する駆動力について考察した上で、3 章、4 章で各々心外導管型 Fontan 手術で用いる人工血管径、狭小肺動脈症例での Fontan 手術の適応の限界について議論した。5 章は Norwood 手術に関する議論で、患者ごとのモデルを用いた検証を行った。6 章では 1 章から 5 章まで議論の中心となってきたにも関わらず、これまで数値モデルでのみ計算されてきたエネルギー損失について、臨床検査でも計測できる可能性がありうるかという議論を行った。7 章は結論で研究の限界と今後の研究の展望について言及した。

各章の要約は以下の通りである。第 1 章は臨床的背景と理論的背景であり、流体力学の単心室症手術への応用について説明した。単心室症では新生児期姑息手術、Glenn 手術、Fontan 手術と段階的手術がなされ、Fontan 術後の遠隔期予後は現在でも大きな問題である。中でも左心低形成症候群の第一段階手術

の Norwood 手術は最も難易度の高く予後不良とされる。これらの手術後は血流動態が大きく変化するため、血流を詳細に解析することで術式の是非を評価できる可能性がある。また、1.2 節では Total Pressure (全圧)による流れのエネルギー損失の定義を述べた。我々はこれが血管内の拍動流では血液の粘性摩擦によって生じるエネルギー損失とほぼ同値であることを流体力学の基礎運動方程式である Navier-Stokes 方程式を積分し証明することに成功した。また 1.3 節ではエネルギー損失の心負荷に与える影響を明確にするために、単心室の心拍出の仕事量を簡易的に計測する方法を示し、全体の生成されたエネルギーを評価し、エネルギー損失の大きさの目安とした。

第 2 章は Fontan 術後肺循環(Fontan 循環)のメカニズムの解明を目指した。Fontan 術後肺血流は右室による駆出はないが、必ずしも定常流とは限らず、実際肺動脈圧波形は大きな呼吸性変動と微細な心拍変動とを複合した波形を呈する。我々は Fourier 変換の手法によりこの波形を呼吸変動と心拍変動の成分に分離することに成功した。12 例の術後のカテーテル検査での肺動脈圧波形を用い、各々の変動幅と患児の呼吸機能、心機能(主に拡張能)との関係を調べた。呼吸変動の変動幅は横隔神経麻痺症例では著明に低下し呼吸が引き込み駆動力であると考えられた。一方で心拍変動の変動幅は心室拡張能の指標である等容性拡張期の $\max -dp/dt$, 時定数 τ , 拡張末期圧との相関から、拡張能が悪いほど変動幅が大きくなることが示された。電気回路に模した数理モデル(lumped

parameter model)の結果から、心拍変動は心拡張による能動的引き込みではなく、心室からの受動的な反射波を見ていることが分かった。呼吸が駆動力になっていることをより精密に証明するために、5例の患者で圧・流速同時計測カテーターワイヤーを用いた計測を行い、波動の駆動力を検出するための指標である wave intensity (WI)を計測した。WIは通常動脈系では左心室の圧縮駆動力を反映して収縮期の早期と末期に二峰性の peak を持つが、Fontan 循環では吸気時に大きな陰性 peak を取ることが示され、WI 呼吸変動成分は吸気時の早期と末期に二峰性の陰性 peak を持ち、これは引き込み駆動力を反映していることが示された。さらにこの WI 呼吸成分の波形は横隔神経麻痺症例では麻痺側のみで波形が乱れることが分かった。Fontan 循環では呼吸が能動的な駆動力として働いていることが示された。

第3章と第4章では以上のメカニズムを踏まえた上で Fontan 手術の流体力学モデルを作成した。第3章では Fontan 手術での至適人工血管径を解明した。術後1年後のカテーター検査の平均値をもとに、14, 16, 18, 20, 22 mm 人工血管のモデルを作成し、コンピューターで流体シミュレーションを行った。呼吸性の変動を加味し、安静時と運動負荷2段階での条件を設定した。14mm 人工血管では運動負荷時に特にエネルギー損失が大きく増加した。20mm 以上の人工血管のモデルでは呼気時に上大静脈血流が人工血管内に流入し、また人工血管外側で逆流を生じ、血流がよどむことが分かった。過大な人工血管では大

きなよどみを生じた。結果から 16 mm, 18 mm の人工血管が最適であること結論付けられた。

第 4 章では狭小肺動脈での Fontan 手術の適応限界について解明した。肺動脈の発育は Fontan 術後の良好な肺循環に必須であり、かつては PAI (pulmonary artery index) として (左右肺動脈断面積)/(体表面積) が 250 以上あることが Fontan 手術の適応とされたが、近年では 250 以下でも術後経過に問題がないとする臨床報告が多い。三章と同様の手法を用い肺動脈径を変えたモデルを作成し、Fontan 循環が成立する PAI の下限値を調べた。狭小な肺動脈はそれ自体が抵抗となり中心静脈圧が上がりすぎ、循環が破綻することが示された。PAI 100 以下では急激にエネルギー損失が増加し、下大静脈圧が上昇することが分かった。下大静脈圧の上限を 17 mmHg とすると PAI の下限値は安静時で 80、運動負荷時で 110 であると結論付けられた。

第 5 章では Norwood 手術での大動脈再建方法の最適化について議論した。単心室のエネルギー損失は低圧低流速の Fontan 循環よりも高圧高流速での大動脈で大きくなる可能性がある。左心低形成症候群の Norwood 手術では再建後の大動脈内で乱流を生じ大きなエネルギーを損失している可能性がある。一方で Norwood 手術では複数の施設から様々な大動脈再建方法が報告されている。術式の異なる 9 例の Norwood 術後 CT データから 3 次元形状を構築し、流体シミュレーションを行い、術式違いがどのようにエネルギー損失に影響するかを検

討した。大動脈弁狭窄例では主肺動脈、上下行大動脈、大動脈弓を統合する形で再建すると吻合のスペースが広く、大動脈弓もなだらかで shear stress が小さくエネルギーを温存することが分かった。大動脈弁閉鎖例は特に大動脈弓の角度が急峻になりやすく、急峻な大動脈弓は shear stress、エネルギー損失を増大させた。大動脈弓小弯側から下行大動脈へ縦切開を置くことでなだらかな大動脈弓が再建されることが示唆された。

第 6 章ではエネルギー損失の臨床検査での計測可能性について議論した。エネルギー損失は複雑な血流動態を評価する上で有用な指標であるが、従来の全圧によるエネルギー損失は圧と流速の両方の分布が分からなければ計算できないため、流体シミュレーションでのみ算出可能で、臨床検査での実計測はされることがない。第 6 章前半では 2 章で紹介した圧・流速同時計測カテーテルワイヤーを用いて Fontan 循環でエネルギー損失が実測できることを示し、また誤差の程度を評価した。第 6 章後半はその他の臨床検査でのエネルギー損失の計測の可能性を議論した。近年の MRI、超音波での血流可視化技術を用いれば第 1 章で示した粘性摩擦のエネルギー損失であれば算出可能である。我々は速度分布データから粘性摩擦のエネルギー損失を計測するシステムを作成した。この粘性摩擦のエネルギー損失と従来の全圧によるエネルギー損失との比較を行った。単純な血管狭窄モデルや血管吻合モデルの流体シミュレーション結果では従来の全圧によるエネルギー損失と粘性摩擦からとまるエネルギー損失はか

なりの精度で一致することが分かった。のみならず粘性摩擦のエネルギー損失は局所の情報を与え、流れの効率を詳細に評価する上で非常に有力な指標となることが分かった。

第7章は結論を述べた。Fontan手術やNorwood手術で生じる流れのエネルギー損失は単心室の心拍出の仕事量のうち数%から10%前後になり、エネルギー損失を低く抑えることが遠隔期の心機能の予後を良好に保つ上で重要であると考えられる。一方で本研究は数理モデルの限界である「成長」や「変性」などの生命現象らしい因子を組み込むことは出来ておらず、またほとんどのモデルは弾性を加味しないモデルであった点、末梢循環でのエネルギー損失は評価されていない点、などが本研究の限界であり今後の課題と考える。物理学的な位置づけを明確にすると、エネルギー損失は本来、エネルギーの「生成」→「輸送・伝播」→「損失」といった一連の流れの中で議論されるべき事柄であり「生成」が単心室の心機能とするならば「輸送・伝播」は血管の弾性や変性と深く関わる事柄だと考える。このような系統的な研究を今後の課題とする。

本学位論文は扱う主題と技法が比較的まれなものであるため、大半が先行研究の非常に少ない独自性の強いものとなったが、各章で十分な文献的考察を行い、独りよがりなものにならないよう十分配慮した。また先行研究は少ないものの解剖学的にも生理学的にも複雑な単心室循環で血流動態を明らかにしたいという動機は古くから根強く存在しており、本学位論文がこのような根強い動

機に答え、今後の研究の礎を築くものとなることを目指した。