

学 位 論 文 要 旨

氏 名 本田 崇



論 文 題 目

「Hemodynamic Evaluation of Congenital Heart Diseases

Based on Mathematical Analysis

(数理解析に基づく先天性心疾患の血行動態解析)」

指 導 教 授 承 認 印

石井正浩



はじめに

小児科領域の循環器疾患は、その多くが先天性心疾患を占めるが、その特徴は形態に基づく血行力学的異常が存在することにある。先天性心疾患の中でも、左心低形成症候群に代表される単心室症(心室が1つしかない疾患群)の循環動態は極めて特殊である。単心室症患者に対しては、Norwood 型手術、Glenn 手術の後、最終段階で Fontan 手術を行い、静脈系が(右心室を介さずに)直接肺動脈へ流れ込むようになり、この循環を Fontan 循環という。Fontan 循環では、心不全のみならず肝硬変、肝がん、血栓症、蛋白漏出性胃腸症、不整脈などの多くの遠隔期合併症が必発であり、この循環動態を解明することは小児循環器医療における重要な命題の1つとなっている。

研究1、2ではFontan循環に関する研究である。圧のみならず流速も同時に測定することもできる圧・流速同時計測カテーテルを用い、数理解析を行うという新たなアプローチで、Fontan循環に関する新たな知見を明らかにした。まず、研究1ではWave Intensityという流れの駆動力を示す物理量を用いて、Fontan循環の静脈系の流れがいかなる駆動力で生じているかを解明した。呼吸が大きな駆動力となっているという、極めて重要な知見が導き出された。研究2では、Energy Loss(EL)という、いままでコンピュータシミュレーションの領域でしか議論されなかった物理量を実測し、静脈系の循環効率が主心室の心機能へ影響を及ぼしている可能性が明らかにした。

さらに、2013年に数理解析に基づいて血流を解析することができる、Vector Flow Mapping (VFM)エコーという新技術が確立された。VFMを用いることで、ELを自由に設定した2次元平面で計測することが可能となり、また、血流の流れをflow vectorや流線によって可視化することが可能になった。研究3では、容量負荷疾患の代表である心室中隔欠損症(VSD)において、容量負荷が心室内のELにどのような影響を与えているかを明らかにした。本研究では、心室内のELは容量負荷に大きく依存していることが示され、今後、ELが容量負荷の新しいマーカーになる可能性が示された。研究4では、複雑心奇形に対するVFMエコーの臨床応用に関して検討した。いままで明らかにされてこなかった狭窄後拡張部での血行動態や、VSD短絡での血流を可視化し、VFMエコーの臨床上での有用性が示された。

研究1 Wave Intensityを用いたFontan循環駆動力の解明

背景 Fontan循環には定常血流に加え、能動的駆動力としてrespiratory pumpや心拡張に伴うsacking等が存在すると考えられているが、各々の存在は証明されていない。本研究では、エネルギー伝搬の指標であるWave Intensity (WI)を用いて、Fontan循環の駆動力を解明する。

方法 Fontan術後1年の患者10名に対し、左右肺動脈の圧・流速の同時計測を20心拍分行った。これらを周波数解析により呼吸・心拍成分に分離し、それぞれに関するWI(呼吸WI, 心

拍 WI)を算出した。

結果 呼吸 WI は吸気時に負の 2 峰性ピークを形成した。1 峰目(W1)は膨張波、2 峰目(W2)は圧縮波であり、血流が吸気時に引き込まれることが示された。心拍 WI は 1 心周期に 2 峰性または 4 峰性のピークを認めた。それらの波は、肺静脈の c 波と v 波の前後に形成され、心房圧の上昇に伴う圧縮波が生じている可能性が示された。肺血管抵抗が高いほど、心拍 WI はピークが低く、ピーク間の間隔が広い傾向にあった。横隔神経麻痺、肺動脈狭窄例、体肺シャント症例では WI パターンの乱れを認めた。

結論 Fontan 循環の駆動力として、respiratory pump の存在が証明された。心拡張に伴う sucking は検証できず、むしろ心房圧の上昇に伴う圧縮波の存在が示唆され、また肺血管抵抗の上昇に伴い心拍 WI は減弱することが示された。横隔神経麻痺、肺動脈狭窄例、体肺シャント等では静脈還流を非効率的にする可能性がある。

研究 2 Fontan 循環の静脈系における Energy Loss が心機能に与える影響の検討

背景 Fontan 循環の静脈系における Energy Loss(EL)は、循環効率を反映し、心機能に影響を及ぼすと考えられ、これまでいくつかのコンピュータシミュレーションを用いた研究で議論されてきた。しかしながら、Fontan 循環の EL を実測した研究はなされたことがない。これは、EL が実際のカテーテル検査で測定される圧情報のみでは算出できず、流速の情報も算出に必要であるためである。そこでわれわれは、ComboWire という圧・流速を同時に計測できるカテーテルワイヤーを用いることで EL を実測し、Fontan 循環の術後の形状との関係性を調べ、また、EL が心機能に与える影響を調べることにした。

方法 Fontan 手術後 1 年の 9 症例(平均年齢 2.3 ± 0.3 歳)を対象として、両側肺動脈および上下大静脈で圧・流速を同時計測し、Fontan 循環の静脈系での EL を算出した。

結果 EL は 9.66 ± 8.50 mW であり、左肺動脈狭窄を有した症例で最も高い EL を記録した(17.78 mW)。両側上大静脈と左横隔神経麻痺を合併した症例で 2 番目に高い EL を記録した(14.62 mW)。EL は時定数 tau と有意な相関を示し、等容拡張期の max $-dp/dt$ と弱い相関を認めた($r = 0.795, -0.574$)。EL はまた、等容収縮期の max dp/dt と有意な相関を示したが($r = 0.842$)、EF や体血流量とは相関を認めなかった($r = 0.384, -0.034$)。

結語 Fontan 静脈系の形態異常や横隔神経麻痺は、EL の増大に結びつく可能性が示された。本研究の結果から、EL が高い症例では主心室の拡張機能、特に弛緩能が低下する可能性が示されたが、そのように結論付けるにはより多くの症例でデータを集積しなければならないと考えられた。

研究3 心室中隔欠損症における心室内 Energy Loss と容量負荷の関係

背景 心室中隔欠損症 (VSD) において、左右短絡は心負荷になるとされるが、短絡量と心負荷との関係が定量的に評価されたことはない。本研究では超音波 Vector Flow Mapping (VFM) を用いて心室内血流のエネルギー損失(EL)を計測し、VSD において短絡量が心室内血流のエネルギー効率に与える影響を検討した。

方法 VSD14 例を対象とした。心尖部 3 腔断面像にて VFM を用いて左心室内の EL を計測した。心臓カテーテル検査からシャント率(Qp/Qs)、肺血管抵抗(Rp)、肺動脈圧(PAP)を、血液検査から BNP 計測し、EL と比較検討した。

結果 EL は Qp/Qs, LVEDV%, PAP と有意相関($r = 0.706, 0.622, 0.684$)を示した。また EL は BNP と強い相関を示し($r = 0.848$)、 0.6 mW/m を変曲点に急峻な BNP の上昇を示した。

結語 VSD において心室内血流の EL は BNP より鋭敏で、容量負荷依存性に増大し、新たな心負荷マーカーとして有用である可能性が示唆された。

研究4 Vector Flow Mapping エコーによる複雑心奇形の血行動態評価

背景 VFM エコーは血流のベクトル表示を可能にし、また EL の測定も可能にした。本研究では、複雑心奇形の血行動態評価において VFM エコーの有用性を検討した。

方法 われわれは複雑心奇形を有する 2 症例に対し VFM エコーによる血行動態評価を行い、臨床での有用性を検討した。

結果 症例 1 は両大血管右室起始症(DORV)の術後で、残存する肺動脈狭窄に伴い狭窄後拡張を伴った 8 か月の男児。VFM エコーにて狭窄後拡張部で大きな渦流を形成し、高い EL が認められた。弁形成術を施行後、渦流は消失し、EL も軽減した。症例 2 は DORV、大血管転位、大動脈縮窄症、心室中隔欠損症の新生児女児。大動脈再建術、Blalodk-Taussig (BT) shunt の後に、チアノーゼ増強と心不全を認めた。VFM エコーにて、VSD を介した血液の mixing が悪いことがベクトル表示で明確に可視化され、これがチアノーゼの原因と考えられた。また、左室流出路で大きな EL が認められ、心室への圧負荷となっている可能性が示された。以上の結果から Damus-Kaye-Stansel (DKS) 吻合と RV-PA conduit 手術を選択し、術後はチアノーゼ、心不全とも改善した。

結語 VFM エコーは、ベクトル表示による可視化、EL の算出の両面において複雑心奇形の血行動態を把握し、治療戦略を立てる上で有用な新技術であると考えられた。

おわりに

以上のように、上記研究では、数理解析にもとづき新たな視点から先天性心疾患の血行動態を解析する試みを行った。いままで、コンピュータシミュレーションの世界で広く用いられてきた数理解析を、より臨床に近い現場において応用し、新たな知見を生み出すことができたことに、本研究の意義があると考えられる。