

論文の内容の要旨

論文題目 **Model Combining Fluid Hemodynamics and Fractal Theory for Analysis of *in vivo* Peripheral Pulmonary and Systemic Vascular Resistance of Shunt Cardiac Defects**

(血流力学とフラクタル理論を用いた短絡型心疾患の *in vivo* 末梢体肺動脈血管抵抗のモデル解析と理論的考察)

氏名 中村 嘉宏

【序文】心房中隔欠損 (atrial septal defect; ASD), 心室中隔欠損 (ventricular septal defect; VSD), 動脈管開存 (patent ductus arteriosus; PDA)のような先天性心疾患では左-右短絡 (left-to-right shunt; L-R shunt)による肺血流増加が、二次性の肺高血圧 (pulmonary hypertension; PH) や肺血管病変 (pulmonary vascular disease; PVD) を来す。PVD の初期像は、病態生理・組織学的に末梢肺動脈の可逆的中膜肥厚、平滑筋増殖、及び血管収縮を認め、末期では末梢肺動脈の非可逆的内膜肥厚、網状病変、動脈炎を観察する。血流増多は分岐部の血管内皮上に乱流を発生し、medial hypertrophy 及び内皮機能障害を惹起し、更に TGF- β vs. BMP のバランスが失われ内皮細胞の内腔増殖や炎症へと進行すると考えられている。肺血流増多は血管床リモデリングを介し、臨床上重要なパラメータである肺血管抵抗 (pulmonary vascular resistance; PVR)の上昇を来す。

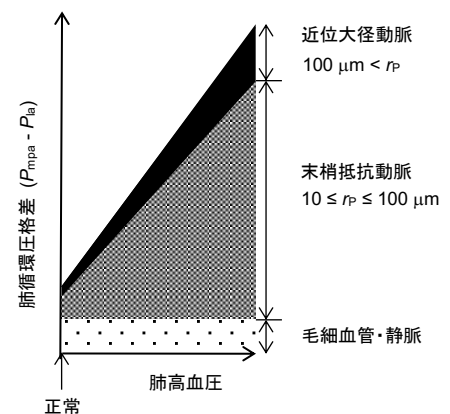
我々は今回、血管抵抗値以外の要素で血管床リモデリングを反映する因子として、1) 血管樹の幾何学的特徴であるフラクタル次数に着目した。2) そして半径 10–100 μm における末梢抵抗動脈領域のフラクタル次数を血行動態パラメータから推定する数学モデルを考案、新しい試みとして、3) 同モデルを用いヒト臨床データから正常~PH における肺・体抵抗動脈のフラクタル次数変化を予測した。

これまでフラクタル次数の多様性に対し様々な最適条件から説明が試みられて来たが、本稿の考察では、最大血流条件及び、次数変化を一元的に説明する「最小エネルギーモデル」を提案し検証する。

今後の、PVD を含む血管病態生理の理解や、最適モデルの1つとして人工血管樹のデザインに、貢献出来れば幸いである。

【方法】我々は肺体両血管樹 (以降、肺、体循環パラメータをそれぞれ p, s で表す) をそれぞれ長軸方向に、近位大動脈、末梢抵抗動脈、そして毛細血管・静脈の3セグメントに分類した。体循環では上行大動脈平均圧 (P_{ao}) の10%が半径 (r) $>100 \mu\text{m}$ の近位大動脈、60%が $r \leq 100 \mu\text{m}$ の末梢抵抗動脈、残り30%が毛細血管・静脈で失われる。故に近位大動脈 ($r_s >100 \mu\text{m}$) 及び末梢抵抗動脈 ($r_s \leq 100 \mu\text{m}$) の平均圧格差の分布を ΔP_{prox-s} : $\Delta P_{peri-s} = 1:6$ とした。生理的肺循環ではヒト肺循環の全圧格差の50%が毛細血管・静脈相 (ΔP_{cv-p}) に分布し、イヌの実験では慢性 L-R shunt

図1 肺循環血圧分布モデル



r_p , 半径; P_{mpa} , 主肺動脈内平均圧; P_a , 左房内平均圧

による PH ではその程度に依らず ΔP_{cv-p} が正常水準に維持されること、肺循環でも近位大径動脈 ($r_p > 100 \mu\text{m}$) と末梢抵抗動脈 ($r_p \leq 100 \mu\text{m}$) の圧格差の比率が $\Delta P_{prox-p} : \Delta P_{peri-p}$ を 1:6 で計測されていること等の知見を採用した (図 1)。ラット、イヌなど哺乳動物やヒトの肺体動脈における最終細動脈半径は $7\text{--}10 \mu\text{m}$ と報告されており、肺体最終細動脈の半径を $10 \mu\text{m}$ とした。

末梢抵抗動脈樹は、平均半径 (r) $100 \mu\text{m}$ で始まる単位抵抗動脈樹 (図 2 A) により構成され、非対称分岐を繰り返すフラクタル構造と仮定した (図 2B)。抵抗血管動脈は剛性円管で、第 1 世代 ($r_1 = 100 \mu\text{m}$) から最終第 n 世代まで 1 本の母動脈から平均 N 本の娘動脈の分岐を繰り返し最終細動脈 ($r_n = 10 \mu\text{m}$) に至るとした (図 2B)。動脈システム内の単位抵抗動脈樹の総数を N_1 , k 世代目 (k は $1\text{--}n$ の自然数) の血管数、平均動脈半径、平均血管長をそれぞれ N_k, r_k, l_k で表す時、フラクタル構造は実数 β, γ ($0 < \beta, \gamma < 1$) を用い次で記述された。

$$N = N_{k+1}/N_k, \beta = r_{k+1}/r_k, \gamma = l_{k+1}/l_k \quad (1)$$

k 世代目の血管を流れる平均血流量 q_k は実数 ε, x を用い r_k との関係式 $q_k = \varepsilon r_k^x$ (2) で示され、血流量保存則は $q_k = N \cdot q_{k+1}$ であり式(1), (2)から $r_k^x = N \cdot r_{k+1}^x$ (3) が成立する。 x は radial exponent あるいはフラクタル次数と呼ばれる。血流非 Newton 効果を

Haynes (1960) の式で近似し $r_1 = 4.29 \mu\text{m}$ 、

血流粘性係数 μ の時、式(1), (2), body scale 係数 M , Poiseuille の式を用いた結果、動脈システム全体の還流血流量 Q ($= N_n \cdot \varepsilon r_n^x$) と末梢動脈血管抵抗 R_{peri} との関係性は以下となった。

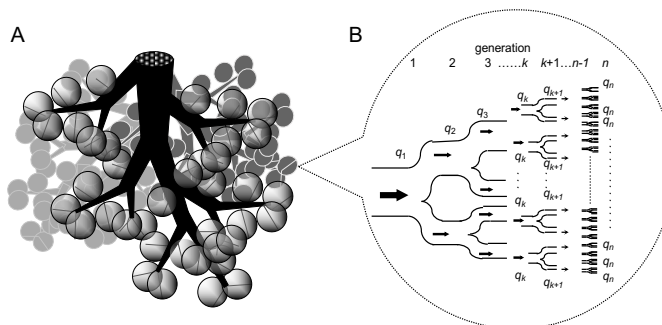
$$\ln Q = A \cdot \ln \left(\frac{R_{peri}}{M} \right) + B \quad (4) \quad \text{及び} \quad A = -\frac{x}{4}, B = \ln \left\{ \varepsilon N_n \left(\frac{8\lambda\mu_\infty d_n G(n)}{\pi N_1} \right)^{x/4} \right\} \quad (5)$$

$$\text{この時} \lambda = \frac{1 \times 10^{15}}{133 \times 60} [\text{mmHg} \cdot \text{min} \cdot \mu\text{m}^4 / (\text{L} \cdot \text{C} \cdot \text{P} \cdot \text{mm})], \mu_\infty = 4.0 [\text{cP}], d_n = l_n / M, G(n) = \sum_{k=1}^n \frac{\gamma^{-(n-k)}}{N^{k-1} \beta^{-4(n-k)} (1 + \delta \beta^{n-k})^2},$$

$\delta = r_1/r_n = 0.429 (= 4.29/10)$ であり単純化の為、本研究では $N = 2$ とした。

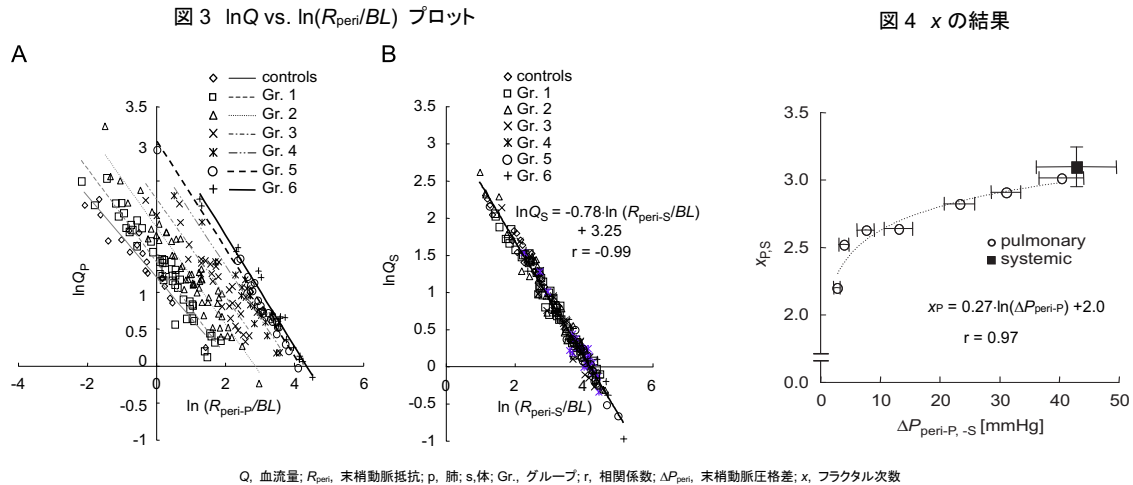
我々は当科の「小児疾患の疫学・病態・診断・治療に関する包括的な後ろ向き研究」に基づき、東大病院小児科で 1996~2007 年の間に施行された ASD, VSD, PDA の症例で、肺体血流比 $Q_p/Q_s \geq 1$ の 212 例の術前心臓カテーテル検査のデータを解析に用いた。小欠損で L-R shunt が無視出来る症例群をコントロールとし、それ以外の症例は PH の重症度 ($P_{mpa} - P_{paw}$; P_{mpa} , 主肺動脈平均圧; P_{paw} , 肺動脈楔入平均圧) に応じグループ (Gr.) 1~6 に分類した。 R_{peri-p} は $\Delta P_{peri-p}/Q_p$, $\Delta P_{peri-p} = (6/7) \times (P_{mpa} - P_{paw} - \Delta P_{cv-p})$ で算定、 ΔP_{cv-p} はコントロール群の $0.5 \times (P_{mpa} - P_{paw})$ で $3.3 \pm 0.6 \text{ mmHg}$ と算出し Gr. 1~6 を通じ一定とした。 ΔP_{peri-s} は $0.6 \times P_{ao}/Q_s$ で算出した。各群で $\ln Q$ vs. $\ln(R_{peri}/M)$ プロットを行い最小二乗法による線形回帰から A, B, x を求め、 x を用い n, β, γ, N_1 , および N_w (肺胞部肺動脈 acinar arteries の総数に相当: $\sum_{k=1}^n N_k$) を計算した。

図2 末梢抵抗動脈のフラクタルモデル化



q_k , 第 k 世代動脈の平均血流量; k, n , 整数 $1 \leq k \leq n$; generation, 世代

【結果】 各群の体循環データを式(4)に用い、 M として体重 (BW), 体表面積 (BSA), 身長 (BL) の3者を代入、関係性を分析した結果、 BL が最も相関が良く ($r = -0.987$)、全症例 $\ln Q_s$ vs. $\ln(R_s/BL)$ プロットから $A = -0.776$ を得(図3B)、式(5)から $x_s = 3.1$ となり(図4)これは Murrayの法則や constant shear stress theoryを良く説明した。肺循環ではPHが重症であるほど傾きが急となり(図3A)、 x_p は2.2から3.0に増加した(図4)。 N_i, N_w を BSA で基準化し図5に示したが、PHの進行に伴い減少を示した。

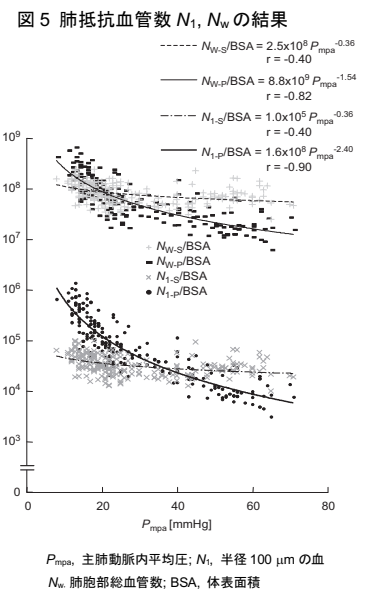


【考察】今回我々は血管樹の非対称分岐フラクタル化により、単一血管の $q-r$ 関係を血管システム全体の $Q-R$ 関係に置換し、臨床データから抵抗血管領域のフラクタル次数 x の算出を試みた。コントロール群の x は、これまで文献上報告されて来た正常肺体末梢動脈のフラクタル次数と一致し、同群の $n, N_i, N_w, \beta, \gamma$ も文献上の報告データと概ね一致した。

また n, β, γ を用いてPH群の血管樹変化を分析した結果、3世代近位から抵抗血管化し、抵抗血管の開始が1.3倍中枢寄りになると示され中枢領域の抵抗血管化や血管収縮を説明すると考えられた。

PHに伴う N_{i-p}, N_{w-p} の減少は肺動脈 acinar arteriesの減少(血管発達抑制)と符号した。Severe PH群では intra-acinar artery 総数が平均でコントロール群の1/9と計算され、コントロールの第1世代開始地点で、severe PH群の直径が22%の減少と計算された。Rabinovitchらは小児術中 biopsyの組織標本で、コントロールに対しVSD, dTGAのsevere PH例で、肺動脈領域動脈数が1/5~1/10に減少し、直径の2/3~1/2への減少を報告した。

Gholishi (2007)らは胎生期外科的にL-R shuntを造設した lambsの生後2ヶ月PH肺における肺動脈血管樹を resin-cast morphometryで解析し $x_p = 1.7$ と報告した。その結果は我々の対象とする抵抗血管領域 ($r_p \leq 100 \mu m$)より上流の血管群データが反映されており resin-cast morphometryの限界も影響し



た。一方、彼らの Fig. 2B で肺細小動脈領域 x_p の 2→3 への軌跡が認められ、我々の結果と符合する。

我々は肺血流増加もしくは PH による x_p の 2→3 の変化を、1) 血管における最大血流の条件、及び 2) 弾性および剛性血管における最小エネルギーの原則、の 2 者による説明を試みた。前者では Murray の式で q を r で偏微分し $x=3$ で血流最大条件となった。後者では血管長-半径関係として $l=L \cdot r^\alpha$ を導入 (L, α とも実数。 α は文献上概ね 1.0) し、弾性動脈で $x=2+\alpha/3=2.3$ 、剛性動脈では $x \cong 2+\frac{\zeta}{3}$, $\zeta = \frac{Re+16(4-\alpha)L}{Re+16(4-\alpha)L/3}$ (6) と、 L, α, Re (Reynolds number) の関数で示された。式(6)は剛性動脈で、運動エネルギーが十分小さい ($Re \rightarrow 0$) 末梢循環では $x \rightarrow 3.0$ となり、逆に運動エネルギーが大きい上行大動脈の条件 ($Re > 2000$) では $x=2.3$ になることを意味し、血管が剛性を獲得した PH 肺末梢動脈で $x \rightarrow 3.0$ の推移が説明可能であった。

尚、本研究の限界であるが、当モデルは simplicity の目的で r_n を $10 \mu\text{m}$ に固定しているが、それ故の限界を免れることが出来ず、血管樹変化を全て表現するものではない。他方、モデル設計で r_n を固定せず更なる狭小化を認めると、血栓や閉塞といった非可逆的变化が想定され本研究の対象から逸脱する可能性が存在した。また、 $r_p < 10 \mu\text{m}$ の循環領域で報告されている PVD に関しては、本モデルは検討していない。本研究で予測された、血行動態変化によるフラクタル変化は、今後更なる形態計測、立体解析、形態 vs. 機能理解による検証が必要である。本研究で用いた臨床データは自発呼吸下とはいえ心臓カテーテル検査という特殊条件の下であり限界の一つである。また、Fick 法に伴う 10%前後の測定誤差を含有し、また算出に必要な酸素消費量は評価値に基づく。PH 症例での ΔP_{cv-p} はコントロール群のデータによる想定であり実測ではない。また、severe PH 群では術後遠隔期に PH は消失しており、術後心臓カテーテル検査を施行していない為、group 5,6 の症例群で術後心カテデータにより x_p が 2.2 付近に回帰したことを確認していない。

今回我々のモデル解析から導かれる L-R shunt 下末梢肺動脈のフラクタル次数変化は、最大血流あるいは最小エネルギーの条件による説明が可能であった。その結果、ガス交換に重要な肺泡領域を鬱血や浮腫から保護し、肺還流量の抑制や左心前負荷の減少、といった生体による合目的な適応とも解釈された。また、血管樹の最適条件の一つとして最小エネルギー条件も有力な候補となると考えられ、今後、人工臓器や人工血管、人工回路のデザインングに応用が期待される。

従来、血管抵抗は、血管長、血管半径、粘性抵抗、血管数で規定されるパラメータであるが、今回フラクタル次数を導入することにより、半径-血流様式のみならず、血管樹分岐様式、半径変化の勾配といった幾何学的要因の推定が可能となった。