

審査の結果の要旨

氏名 中村 嘉宏

本研究は左右短絡による二次性肺高血圧 (PH) を伴う先天性心疾患の治療指針に重要な要因となる末梢肺動脈の血管床変化の理論的解析を目的としている。フラクタル理論および fluid hemodynamics に基づく血管樹数学モデルを用い、正常および様々な重症度の PH 症例の心臓カテーター検査データから肺体血管樹フラクタル次数 x 、同フラクタル parameters, 血管抵抗構成要素 (血管長 l [mm], 血管半径 r [μm], 血管数 N) の算出を試み、下記の結果を得ている。

1. 生体の単位抵抗動脈血管樹の幾何学様式を n 世代の非対称分岐を繰り返すフラクタル構造と仮定し、血流量 Q [L/min], 末梢血管抵抗 R [mmHg/L/min], 抵抗動脈圧格差 P [mmHg] および body scale M を用いて導出された数式モデルに基づき、 Q vs. R/M の臨床データによる両対数プロットで、最小二乗法による回帰直線の傾きから血管樹のフラクタル次数 x が算出可能であることを示した。
2. 本数式モデルを用いた体循環データの分析で、複数ある body scale の候補の中から身長 BL [m] が最適であることを発見し、コントロール群および全症例で末梢体動脈フラクタル次数 x_s が 2.9~3.1 となることを示した。これは、血流量-血管半径関係における最適条件として有名な Murray (1926) の法則や uniform shear-stress 論の根拠である cubic rule, $x=3$ を良く説明した。
3. 正常肺循環とみなされる control 群では肺動脈抵抗血管樹のフラクタル次数 x_p は 2.2 と算出され、morphometry により報告されたヒトを始めとする哺乳動物の正常肺動脈血管樹の文献データと一致した。また x および縦軸切片からフラクタル parameters を求め文献上報告された正常肺体動脈樹データと良く一致した。
4. PH が進行するに伴い、 x_p は 2.2 から 3.0 に漸増することを予測した。フラクタル parameters の変化は、重症 PH 群の肺動脈抵抗血管樹では 3 世代中枢から抵抗血管領域が開始し、control 群で半径 100 μm と仮定した血管の半径は重症 PH 群では 22% の減少、また重症 PH 群では肺胞内動脈の総数が平均でコントロール群の 1/9 となることを意味し、PH による vasoconstriction や肺胞内動脈成長抑制を良く説明した。これらの結果は文献上の autopsy あるいは術中 biopsy による組織学的報告と定量的に比較され compatible であった。
5. 正常から重症 PH で x_p が 2.2 \rightarrow 3.0 へ変化することの考察として、1) 高肺血流という側面から Murray の cost function で血流を血管半径の関数とみなし血流最大条件から $x=3$ を説明した。また 2) 最小エネルギーの原理により、弾性動脈では中枢末梢とも結果的に $x=2.3$ が導出され、剛性動脈では x が Reynolds 数の連続関数として記述されることを示した。その結果、剛性動脈では

運動エネルギーが十分大きい上行大動脈の条件では $x \rightarrow 2.3$ 、運動エネルギーが十分小さい末梢循環では $x \rightarrow 3.0$ になることが予測され、本来弾性である末梢肺動脈が PH 下で剛性となり x が 3.0 に推移することを理論的に初めて説明した。

以上、本論文は、フラクタル理論と fluid hemodynamics に基づく数式モデルを考案し、従来の臨床的に測定可能な血管抵抗のデータから血管抵抗を構成する各要素のシミュレーションを可能とした。また同数式モデルを臨床データの解析に応用し、高肺血流性二次性肺高血圧が惹起する末梢肺動脈病変の幾何学的変化を予測、その結果が従来の組織学的知見を定量的に良く説明することを示した。臨床データから正常血管床のみならず病的血管床の幾何学的様式とその変化を推測する方法論は未報告である。またフラクタル次数の変化を統計力学的な説明から可能とした理論的考察も今までに類を見ない。本研究は今後の生体血管床変化の病態生理や過程の究明、また人工血管樹や人工回路設計への応用が期待され重要な貢献を為すと考えられる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。