

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 654 号	学位申請者	梅原 正
審査委員	主査	吉浦 敬	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	大石 充	副査 井上 博雅
	副査	曾我 欣治	副査 橋口 照人
<p>主査および副査の5名は、令和 3年 12月 21日、学位申請者 梅原 正 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p>質問 1)術前の血行動態で、右からの血流はきれいに流れるが、左からの血流は乱流が多いのはなぜか。 (回答)左下肺静脈からの血流が直接左室へ向かうのではなく、やや頭側に向かって流れることでそれが右の血流とぶつかりやや不規則な流れを発生し、多方向のベクトルをもつ流れが生まれると考えている。</p> <p>質問 2)EL と SD の血栓がしやすい特定の区域というのは、血行動態的にどのようなことを想定しているのか。 (回答)術式別の検討では SD と EL が小さい領域には血栓がしやすい左上葉切除は存在せず、その他の術式の症例が集まっていた。EL と SD が大きいと乱流が大きくなるが、SD や EL が大きすぎると流速が速く断端近傍の血液を洗い流すような血流も生まれ血栓ができにくい環境になっているのではないかと考えられる。したがって、EL と SD が大きすぎず、小さすぎない今回得られた領域が血栓形成を起こしやすいハイリスクの血行動態と考えられた。</p> <p>質問 3)血栓形成しやすい領域というのは、SD は真ん中くらいだが、EL は低めに集まっているのはなぜか。 (回答) EL が高いということはもともと血流のエネルギーが大きいということなので断端を洗い流す血行動態が存在する可能性がある。SD については小さくても flow はきれいに流れていることもある。</p> <p>質問 4)この 4D flow MRI の研究で、PAF の人が Af でない時と PAF にならない人で何か差があるという論文はあるか。 (回答)そのような報告は確認できなかった。</p> <p>質問 5) EL は速度の変化をみているのか。乱流や層流を考慮せずに速度の変化で EL をみているので、断端からの速度ベクトルというのはどのように考えていくのか。 (回答)ベクトルについてはしっかり確認しなければならない部分であるが、今回の研究では血流のベクトルまで考慮して検討することは困難だったため、流速のばらつきを評価することとした。</p> <p>質問 6)動脈などの比較的硬いものではなく、PV という柔らかいものに対して用いており、比較的柔らかいものに対するベクトルの変化と EL の関係をどのように考えているか。 (回答)壁側の硬さによって EL は変化する可能性はあるので、今後は周囲構造の要因も検討内容に加える必要がある。</p> <p>質問 7)血栓形成群では SD が中央値に近づいてくる理由は何か。 (回答)今回の研究では SD の中央値付近において血栓ができやすかったという結果が得られたが、この中央値自体が何を意味するかということについては、解明できなかった。</p> <p>質問 8) SD の計測について HR の補正は必要ないか。HR が大きい、小さいで SD がぶれることはないか。 (回答)1 心拍における流速の変化を計測しているものになるが、HR による違いも検討すべきと考える。</p> <p>質問 9)気腫化の分布やもともとの肺静脈形成の違い方などの影響は考えなくてもいいか。 (回答)その影響はありえる。解剖学的に肺静脈の角度や血管の硬さによって血行動態が変わってくることも考えられる。しかし、今回の検討でそのような因子をすべて検討に入れることはできず、そこまで到達できなかった。</p> <p>質問 10)周術期に Af になった方は含まれないか。 (回答)術後に Af になった方は MRI が撮れないため除外している。</p> <p>質問 11)血小板数が高い方が血栓ができやすかったとのことであるが、背景が異なる可能性があったのではないか。 (回答)指摘の通り、術前の背景が異なっている可能性はあった。</p> <p>質問 13)乱流を証明する方法として他の方法はあるか。</p>			

最終試験の結果の要旨

(回答) いろいろな検査で血流を評価する方がいいと考え、心エコーの評価を行うことも考慮したが、術後にすべての症例で心エコーをお願いするのは現実的ではなかった。また、循環器内科医師と相談した際には経食道心エコーでの評価の方が望ましいという指摘をうけた。術後の血栓評価のために全例経食道心エコーを行うのは難しいと考え、この MRI のみでの評価を行うこととした。

質問 14) 外科手術的に中枢側の結紮以外に断端を短くする方法はあるか。

(回答) 施設によっては心嚢内処理を行っているところもある。左上肺静脈においては心嚢内の長さが他よりも長くなっているため心嚢内処理は効果的と考えられるが、リスクも伴うため、当科では心嚢外で可及的中枢側を結紮する方法をとっている。しかし、それでも血栓形成はあるため、さらに血栓形成しにくい方法を検討していく必要がある。

質問 15) 生体内のホスト側の要因として、smoking は関係なかったか。

(回答) 今回の検討で喫煙と非喫煙では違いはなかった。

質問 16) 血栓形成例に対して抗凝固療法を行って消失したとのことだが、どのような抗凝固薬を使ってどのくらいの間に血栓が消失したか。

(回答) 我々は血栓形成を確認した後、DOAC を開始し、1週間後に血栓評価のための造影 CT を撮るようにしており、その際にはだいたい 5~7 割程度の大きさになっていることが多かった。その後およそ 3 か月程度で消失している。

質問 17) 静脈血栓の時には好中球の関与があるが、今回は白血球分画の検討は行ったか。

(回答) 今回の研究では分画までは比較検討していなかった。

質問 18) 血栓形成例においては血小板が少し多かったとのことだが、血小板は必ずり応力センサーを持っている。まっすぐした血管では、メカニカルな刺激がケミカルな刺激に変換される。そのようなことを踏まえた考察は行ったか。

(回答) そこまでの検討には至らなかった。しかし、今回の 4D flow MRI でもさまざまな領域の wall shear stress (壁面せん断応力) を計測できるため、その評価も検討したが、実際計測してみると断端の領域が小さいため結果に再現性がなく、計測場所がわずかにずれただけで数値が大きく異なってしまったため、検討から外した経緯がある。今後その点も改良してもう少し踏み込んだ研究も必要と考える。

質問 19) 10 年ほど前から左上葉切除後に血栓ができやすいといわれるとのことだがなぜか。また日本と海外の違いはどうか。

(回答) 肺静脈断端血栓は 10 年くらい前から指摘されるようになったがそれ以前に血栓がなかったということではなくあまり認知されていなかったのではないかと考える。以前から脳梗塞の発症頻度が増えたというわけではなく、10 年ほど前の報告を機に肺静脈断端血栓が認識されるようになり、厳密に調べることで、さらにより発見される頻度が増えたものだと考えられる。この肺静脈断端血栓の報告はアジア、特に日本からの報告が多く、それについても日本は造影 CT でのフォローをよく行っているためと考えられる。

質問 20) MRI 撮影条件で 1.5 テスラと 3 テスラがあるが、その違いが結果に影響していないか。

(回答) 初期のころに条件が統一されずに撮影されていることがあったため、その違いが影響している可能性はある。

質問 21) MRI 撮影したときには血栓があったわけだが、血栓自体が血行動態に影響したか。

(回答) 血栓自体が血行動態に影響した可能性はありえる。したがって、血栓が消えた後の 4D flow MRI での評価も行った方がよかったと考える。可能なら、血栓ができる前、できた後、血栓が消失した後で比較検討できたらより原因の解明ができたと思われるため、今後の検討課題である。

質問 21) SD が関連しているとのことだが、SD は必ずしも大きいから to and flo になるわけではない。流速が 0 をまたがなければ to and flo にならない。重要なのは SD そのものか、流速 0 をまたいだ変化か。

(回答) 流速が 0 をまたいだ変化の方が乱流の評価としては重要と考える。しかし、その評価を行うのは難しく、今回は SD を to and flo の評価と位置付けて検討した。

質問 22) 血栓ができる前に予測できればいいが、今後どのようなことに手がかりがありそうか。

(回答) 術前から解剖学的な肺静脈の角度や形、硬さなどを評価してみると血行動態に影響するものがさらに解明されるかもしれないと考えている。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。